(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0077538
(43) 공개일자 2020년06월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/39 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) *A61K 47/22* (2017.01)
A61K 47/26 (2017.01) *A61K 9/19* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/39 (2013.01)
A61K 47/02 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7014394
(22) 출원일자(국제) 2018년10월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년05월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/056823
(87) 국제공개번호 WO 2019/083865
국제공개일자 2019년05월02일
(30) 우선권주장
62/576,819 2017년10월25일 미국(US)

(71) 출원인
머크 샤프 앤드 돔 코포레이션
미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
(72) 발명자
밤바니, 아킬레쉬
미국 19486 펜실베이니아주 웨스트 포인트 섬니타운 파이크 770
메디, 무니스와라 바부
미국 19486 펜실베이니아주 웨스트 포인트 섬니타운 파이크 770
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 심미성

전체 청구항 수 : 총 36 항

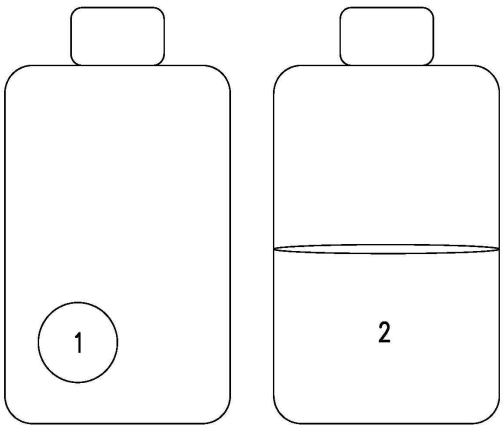
(54) 발명의 명칭 **아주반트 첨가된 백신**

(57) 요 약

동결건조입자 형태일 수 있는, 물리적으로 분리된 동결건조된 항원 및 아주반트 성분을 포함하는 백신 제제, 뿐만 아니라 이러한 제제의 사용 및 제조 방법이 기재되어 있다. 재구성된 제제가 또한 기재되어 있다.

대 표 도 - 도1

부류 A 실시양태. (1) 사전-형성된 건조된 알루미늄 아주반트 및 (2) 액체를 포함하는 바이알.



(52) CPC특허분류
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/19 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2039/55505 (2013.01)
A61K 2039/585 (2013.01)
(72) 발명자
살니코바, 마야
미국 19486 펜실베이니아주 웨스트 포인트 섬니타운 파이크 770
스미스, 윌리엄 제임스
미국 19486 펜실베이니아주 웨스트 포인트 섬니타운 파이크 770
티리오트, 데이빗, 에스.
미국 19486 펜실베이니아주 웨스트 포인트 섬니타운 파이크 770

명 세 서

청구범위

청구항 1

염기성 조건 하의 알루미늄 화합물과 포스페이트 화합물 사이의 반응 생성물을 포함하는 건조된 알루미늄 아주반트.

청구항 2

제1항에 있어서, 아주반트가 리오비드(lyobead)인 건조된 알루미늄 아주반트.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 생성물이 알루미늄 포스페이트, 무정형 알루미늄 히드록시포스페이트, 무정형 알루미늄 히드록시포스페이트 술페이트 또는 알루미늄 히드록시드인 건조된 알루미늄 아주반트.

청구항 4

하기 성분

(1) 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 건조된 알루미늄 아주반트;

(2) 건조된 항원 또는 (3) 물 중에 용해된 항원 및 임의로

(4) 물

을 포함하며, 여기서 성분 (1), 성분 (2) 또는 (3), 및 존재하는 경우 성분 (4)는 각각 서로 물리적으로 분리되고 공동-패키징되는 것인 제조 물품.

청구항 5

제4항에 있어서, 성분 (1), (2) 또는 (3), 및 존재하는 경우 (4) 중 하나 이상이 염, 완충제, 보존제, 계면활성제 및/또는 당을 추가로 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 6

제5항에 있어서, 염이 NaCl이고, 완충제가 히스티딘이고, 계면활성제가 폴리소르베이트이고, 보존제가 m-크레졸 또는 페놀이고, 당이 트레할로스 또는 수크로스인 제조 물품.

청구항 7

제4항에 있어서, 성분 (1) 및/또는 (2)가 리오비드로서 제공되는 것인 제조 물품.

청구항 8

제7항에 있어서, 성분 (1) 및 (2)가 각각 리오비드로서 제공되고, 제조 물품이 성분 (1) 및 성분 (2) 리오비드의 혼합물을 포함하는 제1 용기 및 임의로 존재하는 경우 성분 (4)를 포함하는 제2 용기를 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 9

제4항 내지 제8항 중 어느 한 항의 성분을 조합하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법.

청구항 10

하기 (a) 성분

(1) 건조된 알루미늄 염;

(2) 건조된 포스페이트; 및 임의로

(3) 물 또는 (4) 물 중에 용해된 항원

을 포함하며, 여기서 성분 (1), 성분 (2), 및 존재하는 경우 성분 (3) 또는 (4)는 물리적으로 분리되고 공동-패키징되거나; 또는 하기 (b) 성분

(1) 건조된 알루미늄 염;

(2) 건조된 포스페이트;

(3) 임의로 물; 및

(5) 건조된 항원

을 포함하며, 여기서 성분 (1), 성분 (2), 및 존재하는 경우 성분 (3), 및 성분 (5)는 물리적으로 분리되고 공동-패키징되는 것인 제조 물품.

청구항 11

제10항에 있어서, (a)에서 성분 (3) 또는 (4)가 존재하지 않는 것인 제조 물품.

청구항 12

제10항에 있어서, (a)에서 성분 (1), 성분 (2), 및 존재하는 경우 성분 (3) 또는 (4) 중 하나 이상이 염, 보존제, 완충제, 계면활성제 및/또는 당을 추가로 포함하거나; 또는 (b)에서 성분 (1), 성분 (2), 성분 (5), 및 존재하는 경우 성분 (3) 중 하나 이상이 염, 보존제, 완충제, 계면활성제 및/또는 당을 추가로 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 13

제12항에 있어서, 염이 NaCl이고, 완충제가 히스티딘이고, 계면활성제가 폴리소르베이트이고, 당이 수크로스, 트레할로스 또는 그의 조합인 제조 물품.

청구항 14

제10항에 있어서, 성분 (1), (2) 및 (5)가 리오비드로서 제공되는 것인 제조 물품.

청구항 15

제10항에 있어서, (a)에서 성분 (1) 및 (2)가 각각 리오비드로서 제공되고, 제조 물품이 성분 (1) 및 (2) 리오비드의 혼합물을 포함하는 제1 용기 및 임의로 존재하는 경우 성분 (3) 또는 (4)를 포함하는 제2 용기를 포함하고; (b)에서 성분 (1), (2) 및 (5)가 각각 리오비드로서 제공되고, 제조 물품이 (i) 성분 (1), (2) 및 (5) 리오비드의 혼합물을 포함하는 제1 용기 및 임의로 존재하는 경우 성분 (3)을 포함하는 제2 용기; 또는 (ii) 성분 (1) 및 (2) 리오비드의 혼합물을 포함하는 제1 용기, 임의로 존재하는 경우 성분 (3)을 포함하는 제2 용기, 및 성분 (5) 리오비드를 포함하는 제3 용기를 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 16

제4항 내지 제8항 및 제10항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 항원이

단백질;

독소 또는 톡소이드;

폴리사카라이드;

1종 이상의 폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체;

폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체의 33가-21가 혼합물, 폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체의 21가-15가 혼합물, 폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체의 15가-7가 혼합물, 또는 1가 폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체;

폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체의 33가 혼합물;

폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체의 21가 혼합물;

폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체의 15가 혼합물;

1가 혈청형 3 폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체; 또는

1가 혈청형 19A 폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체인

제조 물품.

청구항 17

제16항에 있어서, 폐렴구균 폴리사카라이드에 접합된 단백질이 CRM197, 디프테리아 독소 단편 B (DTFB), DTFB C8, 디프테리아 톡소이드 (DT), 파상풍 톡소이드 (TT), TT의 단편 C, 백일해 톡소이드, 콜레라 톡소이드, 수막구균 외막 단백질 복합체 (OMPC), 이. 콜라이(*E. coli*) LT, 이. 콜라이 ST, 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)로부터의 외독소 A, 비-피막형 헤모필루스 인플루엔자(Non-Typeable *Haemophilus influenza*)로부터의 단백질 D 및 그의 조합으로부터 선택된 담체 단백질인 제조 물품.

청구항 18

제16항 또는 제17항의 제조 물품 내의 성분을 조합하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법.

청구항 19

하기 성분

(1) 건조된 항원 (i) 또는 용액 중의 항원 (ii);

(2) 건조된 알루미늄-함유 및/또는 칼슘-함유 시약; 및

(3) 건조된 포스페이트 시약 및 임의로 염기

를 포함하며,

여기서 각각의 성분 (1), (2) 및 (3)은 다른 성분으로부터 물리적으로 분리되고 공동-패키징되고;

여기서 상기 알루미늄-함유 및/또는 칼슘-함유 시약 및 상기 포스페이트 시약 및 임의로 염기는 물로 재구성되는 경우에 반응하여 아주반트를 형성하는 것인

제조 물품.

청구항 20

제19항에 있어서, 성분 (1)(i), 성분 (2) 및 성분 (3)이 각각 리오비드로서 제공되는 것인 제조 물품.

청구항 21

제19항에 있어서, 성분 (1)(i), 성분 (2) 및 성분 (3)이 각각 리오비드로서 제공되고, 제조 물품이 성분 (1)(i), 성분 (2) 및 성분 (3) 리오비드의 혼합물을 포함하는 제1 용기 및 임의로 물을 포함하는 제2 용기를 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 22

제19항의 제조 물품의 성분 (1)-(3)을 조합하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법.

청구항 23

(1) 약 5 이하의 pH를 갖고 실질적으로 투명한 알루미늄 염 및 포스페이트를 포함하는 용액; 및

(2) (1)의 용액에 첨가되는 경우에 반응 및 침전을 유발하기에 충분한 염기, 및 항원을 포함하는 용액; 또는 (1)의 용액에 첨가되는 경우에 반응 및 침전을 유발하기에 충분한 염기, 및 항원을 포함하는 건조된 조성물

을 포함하며,

여기서 각각의 (1) 및 (2)는 물리적으로 분리되고 공동-패키징되는 것인

제조 물품.

청구항 24

제23항에 있어서, (1)의 용액이 알루미늄 염, 포스페이트, 물을 포함하고 4 미만의 pH를 갖고; (2)의 용액 또는 건조된 조성물이 항원, 완충제 (pH 6.0 이상), 당 및 염을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 25

제23항 또는 제24항의 제조 물품의 성분 (1) 및 (2)를 조합하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법.

청구항 26

(1) 알루미늄 염을 포함하는 용액; 및

(2) 포스페이트, 항원 및 염기를 포함하는 용액을 포함하며, 여기서 포스페이트 및 염기는 (1)의 용액과 조합되는 경우에 알루미늄 및 포스페이트가 반응하여 침전되도록 하기에 충분한 양으로 존재하고,

여기서 각각의 용액 (1) 및 (2)는 물리적으로 분리되고 공동-패키징되는 것인

제조 물품.

청구항 27

제26항의 제조 물품의 성분 (1) 및 (2)를 조합하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법.

청구항 28

알루미늄 화합물과 포스페이트 화합물을 반응이 일어나지 않도록 하는 조건 하에 함께 저장하는 단계를 포함하는, 염기성 조건 하의 알루미늄 화합물과 포스페이트 화합물 사이의 반응 생성물인 아주반트의 성분을 저장하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 반응이 일어나지 않도록 하는 조건이

(a) 알루미늄 화합물 및 포스페이트 화합물 및 임의로 염기를 물리적으로 분리된 상태로 유지하거나; 또는

(b) 알루미늄 화합물 및 포스페이트 화합물을 약 5 미만의 pH에서 함께 저장하는 것인

방법.

청구항 30

제29항에 있어서, (a)가 건조된 상태의 알루미늄 화합물 및 건조된 상태의 포스페이트 화합물을 단일 용기 또는 장치에 저장하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 31

제4항, 제10항, 제15항, 제19항, 제23항 및 제26항 중 어느 한 항의 제조 물품의 성분을 조합하여 백신 제제를 생성하는 단계 및 백신 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체를 면역화하는 방법.

청구항 32

제31항의 방법에 의해 대상체를 면역화하는 단계를 포함하는, 대상체에서 감염성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 33

제4항, 제10항, 제15항, 제19항, 제23항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 건조된 성분이 동결건조되거나, 마이크로웨이브 진공 건조되거나 또는 분무 건조되는 것인 제조 물품.

청구항 34

제33항에 있어서, 건조된 성분이 리오스피어(lyosphere)인 제조 물품.

청구항 35

대상체에서 감염성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하기 위한 백신 제제를 생성하기 위한 제4항, 제10항, 제15항, 제19항, 제23항 및 제26항 중 어느 한 항의 제조 물품의 성분의 용도.

청구항 36

대상체에서 감염성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하기 위한 백신 제제의 제조를 위한 제4항, 제10항, 제15항, 제19항, 제23항 및 제26항 중 어느 한 항의 제조 물품의 성분.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 대상체의 백신접종에 유용한 백신 제제를 제공한다.

배 경 기 술

[0002] 전형적으로, 액체 제제 중 알루미늄 아주반트 (단독으로 또는 백신 항원과 함께)는 동결에 의해 손상된다. 최근에 알루미늄 아주반트에 대한 동결 손상을 방지하거나 최소화할 수 있는 일부 제제가 기재되었지만, 아주반트 및 백신 동결 손상을 방지하는 방법 및 조성물은 상당한 가치가 있을 것이다. 추가로, 백신 열안정성을 증가시키고 백신의 제조, 포장, 저장 및 사용에 있어서의 유연성을 증진시키는 방법 및 조성물은 상당한 가치가 있을 것이다.

[0003] 추가로, 예를 들어 장기 지속기간 동안의 백신 성분의 조합이 효력 또는 면역원성의 상실을 초래하는 경우가 존재하는 반면 단기간 동안의 조합은 백신을 손상시키지 않고 잠재적으로 유리하다. 모든 이들 영역에서의 진보가 본 발명의 적용에 의해 얻어질 수 있다.

발명의 내용

[0004] 본 발명은 최종 용기 또는 전달 장치에서 알루미늄 아주반트 및/또는 알루미늄 아주반트 첨가된(adjuvanted) 백신을 제조하는 방법을 제공한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 알루미늄 아주반트는 알루미늄 포스페이트, 무정형 알루미늄 히드록시포스페이트 및/또는 알루미늄 히드록시드 (예를 들어, 머크(Merck) 알루미늄 포스페이트 아주반트 (MAPA) 또는 머크 알루미늄 아주반트 (MAA))를 포함한다.

[0005] 한 실시양태에서, 본 발명은 염기성 조건 하의 알루미늄 화합물과 포스페이트 화합물 사이의 반응 생성물을 포함하는 건조된 알루미늄 아주반트를 제공한다. 특정한 실시양태에서, 아주반트는 리오비드(lyobead)이고, 추가 실시양태에서, 생성물은 알루미늄 포스페이트, 무정형 알루미늄 히드록시포스페이트, 무정형 알루미늄 히드록시포스페이트 술페이트 또는 알루미늄 히드록시드이다.

[0006] 본 발명은 하기 성분

[0007] (1) 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 건조된 알루미늄 아주반트;

[0008] (2) 건조된 항원 또는 (3) 물 중에 용해된 항원 및 임의로

[0009] (4) 물

[0010] 을 포함하며, 여기서 성분 (1), 성분 (2) 또는 (3), 및 존재하는 경우 성분 (4)는 각각 서로 물리적으로 분리되고 공동-패키징되는 것인 제조 물품을 제공한다.

[0011] 특정한 실시양태에서, 성분 (1), (2) 또는 (3), 및 존재하는 경우 (4) 중 하나 이상은 염, 완충제, 보존제, 계면활성제 및/또는 당을 추가로 포함한다.

[0012] 특정한 실시양태에서, 염은 NaCl이고, 완충제는 히스티딘이고, 계면활성제는 폴리소르베이트이고, 보존제는 m-크레졸 또는 페놀이고, 당은 트레할로스 또는 수크로스이다.

[0013] 특정한 실시양태에서, 성분 (1) 및/또는 (2)는 리오비드로서 제공된다.

[0014] 특정한 실시양태에서, 성분 (1) 및 (2)는 각각 리오비드로서 제공되고, 제조 물품은 성분 (1) 및 성분 (2) 리오비드의 혼합물을 포함하는 제1 용기 및 임의로 존재하는 경우 성분 (4)를 포함하는 제2 용기를 포함한다.

[0015] 본 발명은 상기 성분을 조합하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법을 추가로 제공한다.

[0016] 본 발명은 하기 (a) 성분

[0017] (1) 건조된 알루미늄 염;

[0018] (2) 건조된 포스페이트; 및 임의로

[0019] (3) 물 또는 (4) 물 중에 용해된 항원

[0020] 을 포함하며, 여기서 성분 (1), 성분 (2), 및 존재하는 경우 성분 (3) 또는 (4)는 물리적으로 분리되고 공동-패키징되거나; 또는 하기 (b) 성분

[0021] (1) 건조된 알루미늄 염;

[0022] (2) 건조된 포스페이트;

[0023] (3) 임의로 물; 및

[0024] (5) 건조된 항원

[0025] 을 포함하며, 여기서 성분 (1), 성분 (2), 및 존재하는 경우 성분 (3), 및 성분 (5)는 물리적으로 분리되고 공동-패키징되는 것인 제조 물품을 추가로 제공한다.

[0026] (a)의 특정한 실시양태에서, 성분 (3) 또는 (4)는 존재하지 않는다.

[0027] (a)의 특정한 실시양태에서, 성분 (1), 성분 (2), 및 존재하는 경우 성분 (3) 또는 (4) 중 하나 이상은 염, 보존제, 완충제, 계면활성제 및/또는 당을 추가로 포함하거나; 또는 (b)의 특정한 실시양태에서, 성분 (1), 성분 (2), 성분 (5), 및 존재하는 경우 성분 (3) 중 하나 이상은 염, 보존제, 완충제, 계면활성제 및/또는 당을 추가로 포함한다.

[0028] 특정한 실시양태에서, 염은 NaCl이고, 완충제는 히스티딘이고, 계면활성제는 폴리소르베이트이고, 당은 수크로스, 트레할로스 또는 그의 조합이다.

[0029] 특정한 실시양태에서, 성분 (1), (2) 및 (5)는 리오비드로서 제공된다.

[0030] (a)의 특정한 실시양태에서, 성분 (1) 및 (2)는 각각 리오비드로서 제공되고, 제조 물품은 성분 (1) 및 (2) 리오비드의 혼합물을 포함하는 제1 용기 및 임의로 존재하는 경우 성분 (3) 또는 (4)를 포함하는 제2 용기를 포함하고; (b)의 특정한 실시양태에서, 성분 (1), (2) 및 (5)는 각각 리오비드로서 제공되고, 제조 물품은 (i) 성분 (1), (2) 및 (5) 리오비드의 혼합물을 포함하는 제1 용기 및 임의로 존재하는 경우 성분 (3)을 포함하는 제2 용기; 또는 (ii) 성분 (1) 및 (2) 리오비드의 혼합물을 포함하는 제1 용기, 임의로 존재하는 경우 성분 (3)을 포함하는 제2 용기, 및 성분 (5) 리오비드를 포함하는 제3 용기를 포함한다.

[0031] 상기 제조 물품의 추가 실시양태에서, 항원은 다음과 같다:

[0032] 단백질;

[0033] 독소 또는 톡소이드;

[0034] 폴리사카라이드;

[0035] 1종 이상의 폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체;

[0036] 폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체의 33가-21가 혼합물, 폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체의 21가-15가 혼합물, 폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체의 15가-7가 혼합물, 또는 1가 폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체;

[0037] 폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체의 33가 혼합물;

[0038] 폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체의 21가 혼합물;

[0039] 폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체의 15가 혼합물;

[0040] 1가 혈청형 3 폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체; 또는

[0041] 1가 혈청형 19A 폐렴구균 폴리사카리드-단백질 접합체.

[0042] 추가 실시양태에서, 폐렴구균 폴리사카라이드에 접합된 단백질은 CRM197, 디프테리아 독소 단편 B (DTFB), DTFB C8, 디프테리아 톡소이드 (DT), 파상풍 톡소이드 (TT), TT의 단편 C, 백일해 톡소이드, 콜레라 톡소이드, 수막구균 외막 단백질 복합체 (OMPC), 이. 콜라이(*E. coli*) LT, 이. 콜라이 ST, 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)로부터의 외독소 A, 비-피막형 헤모필루스 인플루엔자(Non-Typeable *Haemophilus influenza*)로부터의 단백질 D 및 그의 조합으로부터 선택된 담체 단백질이다.

[0043] 본 발명은 상기 개시된 바와 같은 제조 물품 내의 성분을 조합하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법을 추가로 제공한다.

[0044] 본 발명은 하기 성분

[0045] (1) 건조된 항원 (i) 또는 용액 중의 항원 (ii);

[0046] (2) 건조된 알루미늄-함유 및/또는 칼슘-함유 시약; 및

[0047] (3) 건조된 포스페이트 시약 및 임의로 염기

[0048] 를 포함하며,

[0049] 여기서 각각의 성분 (1), (2) 및 (3)은 다른 성분으로부터 물리적으로 분리되고 공동-패키징되고;

[0050] 여기서 상기 알루미늄-함유 및/또는 칼슘-함유 시약 및 상기 포스페이트 시약 및 임의로 염기는 물로 재구성되는 경우에 반응하여 아주반트를 형성하는 것인 제조 물품을 추가로 제공한다.

[0051] 제조 물품의 추가 실시양태에서, 성분 (1)(i), 성분 (2) 및 성분 (3)은 각각 리오비드로서 제공된다.

[0052] 제조 물품의 추가 실시양태에서, 성분 (1)(i), 성분 (2) 및 성분 (3)은 각각 리오비드로서 제공되고, 제조 물품은 성분 (1)(i), 성분 (2) 및 성분 (3) 리오비드의 혼합물을 포함하는 제1 용기 및 임의로 물을 포함하는 제2 용기를 포함한다.

[0053] 본 발명은 상기 제조 물품의 성분 (1)-(3)을 조합하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법을 추가로 제공한다.

[0054] 본 발명은

[0055] (1) 약 5 이하의 pH를 갖고 실질적으로 투명한 알루미늄 염 및 포스페이트를 포함하는 용액; 및

[0056] (2) (1)의 용액에 첨가되는 경우에 반응 및 침전을 유발하기에 충분한 염기, 및 항원을 포함하는 용액; 또는 (1)의 용액에 첨가되는 경우에 반응 및 침전을 유발하기에 충분한 염기, 및 항원을 포함하는 건조된 조성물

[0057] 을 포함하며,

[0058] 여기서 각각의 (1) 및 (2)는 물리적으로 분리되고 공동-패키징되는 것인 제조 물품을 추가로 제공한다.

[0059] 제조 물품의 추가 실시양태에서, (1)의 용액은 알루미늄 염, 포스페이트, 물을 포함하고 4 미만의 pH를 갖고; (2)의 용액 또는 건조된 조성물은 항원, 완충제 (pH 6.0 이상), 당 및 염을 포함한다.

[0060] 본 발명은 상기 제조 물품의 성분 (1) 및 (2)를 조합하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법을 추가로 제공한다.

[0061] 본 발명은

[0062] (1) 알루미늄 염을 포함하는 용액; 및

[0063] (2) 포스페이트, 항원 및 염기를 포함하는 용액을 포함하며, 여기서 포스페이트 및 염기는 (1)의 용액과 조합되는 경우에 알루미늄 및 포스페이트가 반응하여 침전되도록 하기에 충분한 양으로 존재하고,

[0064] 여기서 각각의 용액 (1) 및 (2)는 물리적으로 분리되고 공동-패키징되는 것인 제조 물품을 추가로 제공한다.

[0065] 본 발명은 상기 제조 물품의 성분 (1) 및 (2)를 조합하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법을 추가로

제공한다.

[0066] 본 발명은 알루미늄 화합물과 포스페이트 화합물을 반응이 일어나지 않도록 하는 조건 하에 함께 저장하는 단계를 포함하는, 염기성 조건 하의 알루미늄 화합물과 포스페이트 화합물 사이의 반응 생성물인 아주반트의 성분을 저장하는 방법을 추가로 제공한다.

[0067] 제조 물품의 추가 실시양태에서, 반응이 일어나지 않도록 하는 조건은

[0068] (a) 알루미늄 화합물 및 포스페이트 화합물 및 임의로 염기를 물리적으로 분리된 상태로 유지하거나; 또는

[0069] (b) 알루미늄 화합물 및 포스페이트 화합물을 약 5 미만의 pH에서 함께 저장하는 것이다.

[0070] 제조 물품의 추가 실시양태에서, (a)는 건조된 상태의 알루미늄 화합물 및 건조된 상태의 포스페이트 화합물을 단일 용기 또는 장치에 저장하는 것을 포함한다.

[0071] 본 발명은 제4항, 제10항, 제15항, 제19항, 제23항 및 제26항 중 어느 한 항의 제조 물품의 성분을 조합하여 백신 제제를 생성하는 단계 및 백신 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체를 면역화하는 방법을 추가로 제공한다. 특정한 실시양태에서, 대상체에서 감염성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 사용된다.

[0072] 본 발명은 건조된 성분이 동결건조되거나, 마이크로웨이브 진공 건조되거나 또는 분무 건조되는 것인 본원에 개시된 바와 같은 제조 물품을 제공한다. 추가 실시양태에서, 건조된 성분은 리오스피어(lyosphere)이다.

[0073] 본 발명은 대상체에서 감염성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하기 위한 백신 제제를 생성하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 제조 물품의 성분의 용도를 추가로 제공한다.

[0074] 본 발명은 대상체에서 감염성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하기 위한 백신 제제의 제조를 위한 본원에 개시된 바와 같은 제조 물품의 성분을 추가로 제공한다.

[0075] 본 발명은 또한 성분: (1) 건조된 알루미늄 아주반트; 및 (2) 항원 및 임의로 (3) 물을 포함하는 조성물을 포함하며, 여기서 (i) 항원은 물 중에 용해되거나, 또는 (ii) 조성물은 동결건조된 항원을 추가로 포함하고; 여기서 (1) 및 (2) 및 (3)은 물리적으로 분리되고 공동-패키징되는 것인 제조 물품 (예를 들어, 장치 또는 용기)을 제공한다. 성분 (1) 및/또는 (2) 및/또는 (3)은 임의로 염 (예를 들어, NaCl), 완충제, 보존제 (예를 들어, m-크레졸 또는 페놀), 계면활성제 (예를 들어, 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80), 및/또는 당 (예를 들어, 수크로스 또는 트레할로스)을 추가로 포함한다.

[0076] 본 발명은 또한 성분: (1) 동결건조된 알루미늄 염; (2) 동결건조된 포스페이트; 및 (3) 임의로 물 및/또는 항원 (예를 들어, 단백질; 독소 또는 톡소이드; 폴리사카라이드; 폴리사카라이드-단백질 접합체; 단백질 또는 단백질들에 접합된 33가 폐렴구균 폴리사카라이드; 단백질 (예를 들어, 디프테리아 독소)에 접합된 21가 폐렴구균 폴리사카라이드; 단백질에 접합된 15가 폐렴구균 폴리사카라이드; 단백질에 접합된 1가 유형 3 폐렴구균 폴리사카라이드; 또는 단백질에 접합된 1가 유형 19A 폐렴구균 폴리사카라이드)을 포함하는 조성물을 포함하며, 여기서 (1), (2) 및 (3)은 물리적으로 분리되고 공동-패키징되는 것인 제조 물품을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 실시양태에서, 물은 항원을 함유하지 않고/거나, 물품은 (1), (2) 및 (3)으로부터 물리적으로 분리된 (4) 동결건조된 항원을 추가로 포함한다. (1)-(4) 중 어느 하나 이상은 임의로 염, 보존제, 완충제, 계면활성제 및/또는 당을 포함할 수 있다.

[0077] 본 발명은 또한 (1) 동결건조된 항원 또는 용액 중의 항원; (2) 동결건조된 알루미늄- 및/또는 칼슘-함유 시약; 및 (3) 동결건조된 포스페이트 시약 및 임의로 염기를 포함하는 조성물을 포함하며, 여기서 각각의 성분 (1), (2) 및 (3)은 각각 다른 성분으로부터 물리적으로 분리되고 공동-패키징되고, 여기서 상기 알루미늄- 및/또는 칼슘-함유 시약 및 상기 포스페이트 시약 및 임의로 염기는 물로 재구성되는 경우에 반응하여 아주반트를 형성하는 것인 제조 물품을 제공한다.

[0078] 또한, (1) 약 5 이하의 pH를 갖고 실질적으로 투명한 알루미늄 염 및 포스페이트를 포함하는 용액; 및 (2) (i) (1)에 첨가되는 경우에 상기 반응 및 침전을 유발하기에 충분한 염기, 및 항원을 포함하는 용액; 또는 (ii) 재구성되는 경우에, (1)에 첨가되는 경우에 상기 반응 및 침전을 유발하기에 충분한 염기, 및 항원을 포함하는 동결건조된 조성물을 포함하는 조성물을 포함하며, 여기서 각각의 성분 (1) 및 (2)는 물리적으로 분리되고 공동-패키징되는 것인 제조 물품이 본 발명에 의해 제공된다.

[0079] 본 발명은 또한 (1) 알루미늄 염을 포함하는 용액; 및 (2) 포스페이트, 항원 및 염기를 포함하는 용액을 포함하

는 조성물을 포함하며, 여기서 포스페이트 및 염기는 (1)과 조합되는 경우에 알루미늄 및 포스페이트가 반응하여 침전되도록 하기에 충분한 양으로 존재하고, 여기서 각각의 성분 (1) 및 (2)는 물리적으로 분리되고 공동-패키징된 것인 제조 물품을 제공한다.

[0080] 추가로, 본 발명은 또한 알루미늄 화합물과 포스페이트 화합물을 반응이 일어나지 않도록 하는 조건 하에 함께 저장하는 단계를 포함하며, 예를 들어 여기서 반응이 일어나지 않도록 하는 조건은 (i) 알루미늄 화합물 및 포스페이트 화합물 및 임의로 염기를 물리적으로 분리된 상태로 유지하거나; 또는 (ii) 알루미늄 화합물 및 포스페이트 화합물을 약 4 미만의 pH에서 함께 저장하는 것인, 염기성 조건 하의 알루미늄 화합물과 포스페이트 화합물 사이의 반응 생성물인 아주반트의 성분을 저장하는 방법을 제공한다. 본 발명의 실시양태에서, (i)은 동결건조된 상태의 알루미늄 화합물 및 동결건조된 상태의 포스페이트 화합물을 단일 용기 또는 장치에 저장하는 것을 포함한다.

[0081] 본 발명은 또한 본원에서 논의된 임의의 제조 물품의 성분을 조합하는 단계를 포함하는 백신 제제의 제조 방법을 제공한다. 이러한 방법은 생성된 백신 제제를 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 방법의 생성물을 사용하여 대상체를 면역화함으로써 대상체에서 감염성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 또한 방법의 생성물이고, 방법의 생성물 그 자체가 또한 본 발명의 일부이다.

[0082] 본 발명은 대상체에서 감염성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하기 위한 백신 제제를 생성하기 위한 본원에 개시된 제조 물품의 성분의 용도를 추가로 제공한다. 본 발명은 대상체에서 감염성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하기 위한 백신 제제의 제조를 위한 본원에 개시된 바와 같은 제조 물품의 성분을 추가로 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0083] 도 1. 부류 A 실시양태. (1) 사전-형성된 건조된 알루미늄 아주반트 및 (2) 액체를 포함하는 바이알.

도 2. 정적 광 산란 입자 크기 분포 (제제 #1, 동결되지 않음; 제제 #1, 동결 및 해동됨; 제제 #2, 재구성 후의 알루미늄 아주반트 리오비드; 및 제제 #3, 재구성 후의 알루미늄 아주반트 리오비드).

도 3. 정적 광 산란 입자 크기 분포 (제제 #2, 침강, 동결, 해동됨; 제제 #2, 비드로서 동결, 동결건조, 재구성됨).

도 4. 부류 A 실시양태. (1) 사전-형성된 건조된 알루미늄 아주반트; (2) 제제화된 항원(들); 및 (3) 액체를 포함하는 바이알.

도 5. 정적 광 산란 입자 크기 분포 (제제 #1, 동결되지 않음; 제제 #3, 재구성된 알루미늄 아주반트 리오비드; 제제 #6A, 공동-재구성된 알루미늄 아주반트와 항원으로부터의 백신; 제제 #6B, 공동-재구성된 알루미늄 아주반트와 항원으로부터의 백신; 제제 #1, 동결 및 해동됨).

도 6. 부류 B 실시양태. (1) 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 반응물 중 일부를 포함하는 건조된 제제; (2) 다른 반응물을 포함하는 건조된 제제; 및 (3) 액체를 함유하는 바이알.

도 7. 정적 광 산란 입자 크기 분포 (제제 #1, 동결되지 않음; 함께 재구성된 제제 #7 + 8A의 리오비드; 함께 재구성된 제제 #7 + 8B의 리오비드; 제제 #1, 동결 및 해동됨).

도 8. 부류 B 실시양태. (1) 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 반응물 중 일부 (예를 들어, 알루미늄 함유 화합물)를 포함하는 건조된 제제; (2) 다른 반응물을 포함하는 건조된 제제; (3) 액체; 및 (4) 제제화된 항원(들)을 포함하는 바이알.

도 9. 정적 광 산란 입자 크기 분포 (사전-형성된 알루미늄 아주반트의 리오비드와 항원의 리오비드의 공동-재구성으로부터의 다가 백신; 알루미늄 아주반트를 형성한 다음 항원 리오비드를 재구성하는데 사용되는, 알루미늄 시약 리오비드와 포스페이트 시약 리오비드의 공동-재구성으로부터의 다가 백신; 동결 및 해동되고 항원이 부재하는 알루미늄 아주반트 (제제 #1)).

도 10. 부류 B 실시양태 및 또한 부류 C 실시양태. (1) 알루미늄- 및 포스페이트-함유 화합물의 용액을 제제 중 액체 (2) 또는 동결건조된 (3) 항원(들)과 함께 함유하는 바이알.

도 11. 부류 B 실시양태 및 또한 부류 C 실시양태. (1) 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 반응물 중 일부를 포함하는 건조된 제제 및 (2) 다른 반응물을 포함하는 액체를 함유하는 바이알.

도 12. 부류 B 실시양태. (1) 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 반응물 중 일부를 포함하는 건조된 제

제; (2) 다른 반응물을 포함하는 건조된 제제; (3) 항원(들)을 포함하는 건조된 제제; 및 (4) 액체를 함유하는 바이알.

도 13. 정적 광 산란 입자 크기 분포 (제제 #7 및 8A의 리오비드의 재구성시 형성된 알루미늄 아주반트; 제제 #4, 7 및 8A의 리오비드의 재구성시 형성된 백신).

도 14. 부류 C 실시양태. (1) 알루미늄-함유 화합물 및 포스페이트-함유 화합물을 포함하나 알루미늄 아주반트 침전이 완료되도록 하기에 충분한 염기가 결여된 용액 및 (2) 알루미늄 아주반트 침전 반응이 완료되도록 하는데 필요한 나머지 염기를 제공하는 완충제 또는 염 또는 염기를 포함하는 용액을 함유하는 바이알.

도 15. 항원 효력의 ELISA 검정.

도 16. 형광 스펙트럼 분석.

도 17. 부류 C 실시양태. (1) 알루미늄-함유 화합물을 포함하는 용액 및 (2) 알루미늄 아주반트 침전 반응이 완료되도록 하기에 충분한 포스페이트 및/또는 염기를 제공하는 포스페이트-함유 화합물 또는 완충제 또는 염 또는 염기를 포함하는 용액을 함유하는 바이알.

도 18. 부류 C 실시양태. (1) 알루미늄-함유 화합물의 용액 및 (2) 4종의 상이한 항원 (단백질 박테리아 독소 또는 톡소이드) 및 포스페이트 (pH 8)의 용액을 함유하는 바이알.

*도면의 간단한 설명에서 인용된 제제 번호는 특정한 도면에 상응하는 실시예에 기재된 바와 같다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0084] 본 발명의 백신 제제 (예를 들어, 제조 물품에 제공된 바와 같은 것)는 통상적으로 사용되는 백신 제제 및 이러한 제제의 제조 방법에 비해 상당한 이점을 제공한다. 본 발명은 일부 실시양태에서 현탁액을 동결건조시킬 필요 없이 동결건조된 백신 제제의 생성을 용이하게 한다. 현탁액을 동결건조시키거나 또는 항원과 알루미늄 (Al)- 또는 칼슘 (Ca)-함유 아주반트 사이의 사전-형성된 복합체를 동결건조시키는 것은 기술적 난제를 제기하고, 전형적으로 이러한 단계를 피하는 것이 바람직하다. Al- 또는 Ca-함유 아주반트가 수성 현탁액을 형성하기 때문에, 이러한 아주반트가 동결건조에 적용되는 동결건조된 백신 제제의 생성은 어려울 것이다.

[0085] 따라서, 본 발명은 현탁액을 동결건조시킬 필요성을 피하는 동결건조된 제제의 생성 방법을 제공하며, 즉 여기서 아주반트의 Al- 또는 Ca-함유 성분은 용액으로부터 동결건조되고, 또한 용액으로부터 동결건조되는 다른 아주반트 성분 또는 반응물 - 포스페이트-함유 시약 또는 염기로부터 물리적으로 분리된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 아주반트 성분 (또는 반응물)의 용액만이 동결건조된다. 다른 실시양태에서, 사전-형성된 알루미늄 아주반트의 동결-유도된 응집은, 동결건조입자로서 완전히 재현탁된 상태의 현탁액의 작은 액적의 극히 빠른 동결에 의해 방지된다. 상기 실시양태 중 어느 하나의 추가 확장에서, 항원은 아주반트 또는 아주반트 반응물로부터 물리적으로 분리될 수 있어, 항원-아주반트 복합체의 동결건조를 피할 수 있다.

[0086] 본 발명의 백신 제제는 또한 동결 및 해동의 경우에 물리적으로 안정하게 유지될 수 있기 때문에 유익하다. 알루미늄 아주반트의 동결 및 해동은 흔한 우발적 발생이고, 아주반트의 원치않는 응집을 초래할 수 있다. 아주반트 성분 (또는 반응물)이 동결건조되는 경우에, 현탁액의 동결은 일어나지 않고, 동결로 인한 손상이 방지된다. 알루미늄 아주반트 현탁액의 동결건조입자가 제조된 후에, 이들은 후속 동결과 연관된 손상으로부터 보호된다.

[0087] 동결건조된 제제 성분을 물리적으로 분리된 상태로 유지하는 것과 관련하여 본원에 사용된 "물리적으로 분리된"은 성분이 실질적으로 조합 또는 혼합되지 못하게 하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 2 또는 3종의 상이한 종류의 동결건조입자는 단일 용기에서 서로 접촉하면서 유지될 수 있지만, 성분이 실질적으로 조합 또는 혼합되지 않기 때문에 물리적으로 분리되어 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 물리적으로 분리된 성분은 개별 용기 또는 장치 또는 이러한 용기 또는 장치 내의 개별 구획에서 유지될 수 있다. 물리적으로 분리된 성분은 단일 제조 물품 내로 공동-패키징될 수 있고, 예를 들어 상기 개별 용기 또는 장치가 공동-패키징될 수 있다.

[0088] 동결건조입자는, 예를 들어 비드 또는 구체 또는 다른 형상의 형태를 취하는 동결건조된 물질의 별개의 입자이다. 동결건조입자는 또한 리오스피어, 스피어온(sphereon) 또는 리오비드로서 지칭될 수 있다. 일부 실시양태에서, 리오스피어 직경은 약 2 내지 약 12 ㎜, 바람직하게는 2 내지 8 ㎜, 예컨대 2.5 내지 6 ㎜ 또는 2.5 내지 5 ㎜이다. 일부 실시양태에서, 리오스피어의 부피는 약 20 내지 550 μL, 바람직하게는 20 내지 100 μL, 예컨대 20 내지 50 μL이다. 리오스피어가 실질적으로 구형이 아닌 실시양태에서, 리오스피어의 크기는 보다 짧은

치수에 대한 보다 긴 치수의 비인 그의 종횡비에 대해 기재될 수 있다. 리오스피어의 종횡비는 0.5 내지 2.5, 바람직하게는 0.75 내지 2, 예컨대 1 내지 1.5일 수 있다.

[0089] "대상체"는 임의의 포유동물, 예를 들어 인간, 비-인간 영장류, 마우스, 개, 고양이, 토끼, 소 또는 말이다.

[0090] I. 알루미늄 화합물 및 아주반트

[0091] 본 발명의 아주반트는 알루미늄 염 또는 알루미늄 염과 또 다른 화합물, 예컨대 포스페이트 및/또는 염기의 반응 생성물을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Harlow, E. and D. Lane (1988; Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory) and Nicklas, W. (1992; Aluminum salts. Research in Immunology 143:489-493]을 참조한다. 알루미늄 염인 아주반트는, 예를 들어 수화 알루미나, 알루미나 수화물, 알루미나 3수화물(ATH), 알루미늄 수화물, 알루미늄 3수화물, 알히드로겔(Alhydrogel)®, 아주포스(Adjuphos)®, 슈퍼포스, 암포겔(Amphogel)®, 알루미늄 (III) 히드록시드, 알루미늄 히드록시포스페이트 술페이트 (또한 AAHS 및/또는 MAA로 지칭됨), 머크 알루미늄 포스페이트 아주반트 (MAPA, 또한 APA로 지칭됨), 무정형 알루미나, 3수화 알루미나 또는 트리히드록시알루미늄일 수 있다. MAPA는 알루미늄 히드록시포스페이트의 수성 현탁액이다. MAPA는 염화알루미늄 및 인산나트륨을 1:1 부피 비로 블렌딩하여 알루미늄 히드록시포스페이트를 침전시킴으로써 제조된다. 블렌딩 공정 후에, 물질을 고-전단 혼합기로 크기-감소시켜 단분산 입자 크기 분포를 달성한다. 이어서 생성물을 생리 염수에 대해 투석여과시키고, 증기 멸균시킨다.

[0092] 건조된 (예를 들어, 동결건조된) 알루미늄 아주반트는 액체 현탁액으로서 제조된 다음 건조된 알루미늄 아주반트이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 건조된 알루미늄 아주반트는 MAPA (머크 알루미늄 포스페이트 아주반트) 또는 MAA (머크 알루미늄 아주반트)이다. MAPA는 관련 기술분야에 공지되어 있으며; 미국 특허 번호 9573811을 참조한다. MAA는 또한 "무정형 알루미늄 히드록시포스페이트 술페이트"로 불린다. 예를 들어, 문헌 [Caulfield et al. Human Vaccines 3(4):139-145]을 참조한다. 사전-형성된 건조된 알루미늄 아주반트에 사용될 수 있는 또 다른 부류의 알루미늄 아주반트는 알루미늄 히드록시드이다.

[0093] MAPA 아주반트의 제조 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0094] (a) 알루미늄 염 (Al)의 용액과 포스페이트 (P)의 용액을 규정된 P/Al 몰비로 공동-혼합하여 일정한 pH를 유지하는 완충제의 존재 하에 알루미늄 히드록시포스페이트 아주반트를 침전시키는 단계이며, 여기서 상기 공동-혼합은 알루미늄 염의 용액과 포스페이트의 용액의 동시 및 연속 조합을 포함하고, 규정된 P/Al 비는 2.0-3.5의 범위인 단계; 및 (b) 완충제 교환 용액으로 완충제 교환하여 원래 반응물로부터 임의의 과량의 포스페이트, 완충제 또는 다른 잔류 염의 적어도 80%를 제거하는 단계.

[0095] 본 발명의 한 실시양태에서, 알루미늄 아주반트는 알루미늄 히드록시포스페이트 아주반트, 예를 들어 하기 특성 중 하나 이상을 갖는 알루미늄 히드록시포스페이트 아주반트이다:

[0096] 4.2 내지 6.9, 4.7 내지 6.4, 또는 4.7 내지 5.4의 제타 전위 영전하점 (PZC);

[0097] 40 마이크로미터 미만, 및 특정한 실시양태에서 2 내지 10 마이크로미터 또는 3 내지 6 마이크로미터의 응집체 입자 크기 부피 중앙 직경 (예를 들어 정적 광 산란에 의해 측정된 d(v,0.5));

[0098] 3.0 내지 8.0 범위 내의 pH, 또는 특정한 실시양태에서 4.5 내지 7.2 범위 내의 pH, 또는 4.5 내지 5.5 범위 내의 pH; 또는

[0099] 최종 침전된 고체에서 측정된 0.6 내지 1.2의 P/Al 몰비; 특정한 실시양태에서 0.8 내지 1.2 또는 0.9 내지 1.1의 비.

[0100] II. 제조 물품

[0101] 본 발명은 본원에서 논의된 바와 같은 백신 또는 그의 성분을 보유하고/거나 투여하기 위한 제조 물품을 제공한다. 제조 물품의 성분은 전형적으로 물품 내에서 물리적으로 분리된 상태로 유지되는, 제제, 예를 들어 백신 제제의 성분을 포함한다. 성분은 일반적으로 물리적으로 분리된 상태로 유지되지만, 이들은 전형적으로 통상의 물품에 공동-패키징된다. 이러한 물품은 성분을 포함하는 키트일 수 있다. 예를 들어, 성분은 1개 이상의 용기 및/또는 1개 이상의 장치에 있을 수 있다. 제조 물품의 성분을 함유하기 위해 추가의 포장 물질, 예를 들어 박스 또는 충전 물질 및/또는 제품 인쇄물이 사용될 수 있다.

[0102] 제조 물품은 1개 이상의 용기, 예컨대, 예를 들어 바이알, 예를 들어 플라스틱 또는 유리 바이알, 예를 들어 캡을 갖는 것에 성분을 포함할 수 있다. 제조 물품은 그 자체로 제제의 성분을 함유하는 용기 또는 장치일 수 있

다. 본 발명의 한 실시양태에서, 성분은 용기 또는 장치 내의 개별 구획에 있다. 예를 들어, 본 발명의 실시양태에서, 장치는 다중-구획 주사 장치이며, 여기서 성분은 상이한 구획에 위치한다.

[0103] 제조 물품은 1개 이상의 장치, 예컨대, 예를 들어 주사 장치에 성분을 포함할 수 있다. 주사 장치는 물질, 예컨대 백신을 환자의 신체 내로 비경구 경로, 예를 들어 근육내, 피하 또는 정맥내 경로를 통해 도입하는 장치일 수 있다. 예를 들어, 주사 장치는, 예를 들어 주사될 유체를 보유하는 (예를 들어, 항체 또는 단편 또는 그의 제약 조성물을 포함하는) 실린더 또는 배럴, 유체의 주사를 위해 피부 및/또는 혈관을 찌르기 위한 바늘; 및 실린더로부터 바늘 구멍을 통해 유체를 밀어내기 위한 플런저를 포함하는 시린지 (예를 들어, 백신으로 사전-충전된 것, 예컨대 자가-주사기)일 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 백신을 포함하는 주사 장치는 정맥내 (IV) 주사 장치이다. 이러한 장치는 백신을 캐뉼라 또는 투관침/바늘에 포함하며, 이는 캐뉼라 또는 투관침/바늘을 통해 환자의 신체 내로 도입되는 유체를 보유하기 위한 백 또는 저장소에 부착될 수 있는 튜브에 부착되어 있을 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 투관침 및 캐뉼라가 대상체의 정맥 내로 삽입되고 삽입된 캐뉼라로부터 투관침이 제거되면 백신이 장치 내로 도입될 수 있다. IV 장치는, 예를 들어 말초 정맥 (예를 들어, 손 또는 팔에 있는); 상대 정맥 또는 하대 정맥, 또는 심장의 우심방 내 (예를 들어, 중심 IV); 또는 쇄골 하, 내부 경정맥 또는 대퇴 정맥 내로 삽입될 수 있고, 예를 들어 상대 정맥 또는 우심방 (예를 들어, 중앙 정맥 라인)에 도달할 때까지 심장쪽으로 전진될 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 주사 장치는 자가주사기; 제트 주사기 또는 외부 주입 펌프이다. 제트 주사기는 환자의 신체에 백신을 도입하기 위해 표피에 침투하는 액체의 고압의 좁은 제트를 사용한다. 외부 주입 펌프는 백신을 환자의 신체 내로 제어된 양으로 전달하는 의료 장치이다. 외부 주입 펌프는 전기적으로 또는 기계적으로 작동될 수 있다. 상이한 펌프는 상이한 방식으로 작동하며, 예를 들어 시린지 펌프는 시린지의 저장소에 유체를 보유하고, 이동가능한 피스톤은 유체 전달을 제어하고, 탄성 펌프는 신축성 풍선 저장소에 유체를 보유하고, 풍선의 탄성 벽으로부터의 압력은 유체 전달을 구동한다. 연동 펌프에서, 롤러 세트가 가요성 튜빙의 길이를 따라 아래로 핀칭하여 유체를 앞으로 밀어낸다. 다중-채널 펌프에서, 유체는 다중 저장소로부터 다중 속도로 전달될 수 있다.

[0104] 백신은 또한 무바늘 피하 주사 장치; 예컨대 미국 특허 번호 6,620,135; 6,096,002; 5,399,163; 5,383,851; 5,312,335; 5,064,413; 4,941,880; 4,790,824 또는 4,596,556에 개시된 장치를 사용하여 투여될 수 있다.

[0105] 본원에 개시된 백신은 또한 주입에 의해 투여될 수 있다. 백신을 투여하기 위한 널리-공지된 이식물 및 모듈의 예는 의약을 제어된 속도로 분배하기 위한 이식가능한 미세-주입 펌프를 개시하는 미국 특허 번호 4,487,603; 의약을 정확한 주입 속도로 전달하기 위한 의약 주입 펌프를 개시하는 미국 특허 번호 4,447,233; 연속 약물 전달을 위한 가변 유동 이식가능한 주입 장치를 개시하는 미국 특허 번호 4,447,224; 다중-챔버 구획을 갖는 삼투 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 번호 4,439,196에 개시된 것들을 포함한다. 많은 다른 이러한 이식물, 전달 시스템 및 모듈은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 본 발명의 제약 조성물을 포함하는 것들은 본 발명의 범주 내에 있다.

[0106] 제제의 성분을 조합하는 단계 및 생성된 백신을, 예를 들어 본원에서 논의된 바와 같은 주사 장치로 대상체에게 주사하는 단계를 포함하는, 백신을 대상체에게 투여하는 방법은 본 발명의 일부를 형성한다. 성분을 조합하는 단계 및/또는 대상체에게 주사하는 단계는 임상의 또는 대상체 자신에 의해 수행될 수 있다.

[0107] III. 제제

[0108] 본 발명은, 예를 들어 용기 또는 장치 내로 공동-패키징된 성분을 포함하는 조성물을 포함하는 제조 물품을 제공한다. 성분은 공동-패키징되지만 물리적으로 분리된 상태로 유지될 수 있다.

[0109] 논의된 바와 같이, 본 발명은 본 발명의 백신 제제의 성분을 조합하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법을 포함한다. 건조된 성분 및 액체가 조합되어 백신을 형성하는 경우에, 이들은 재구성된다. 건조된 성분의 재구성은 관련 기술분야에 통상적으로 보유되는 기술이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 재구성은 조합된 성분을 소정 기간 동안, 예를 들어 실온에서 (예를 들어 약 20-25℃) 또는 냉장 하에 (예를 들어 약 4℃) 저장하거나 인큐베이션하는 단계를 포함할 수 있다. 인큐베이션 또는 저장은, 예를 들어 1분, 30분, 1시간, 8시간 또는 24시간 동안일 수 있다.

[0110] 본 발명의 한 실시양태에서, 재조합 후에 이러한 인큐베이션 또는 저장은 수행되지 않고, 백신은 대상체에게 투여되거나 또는 그 직후에 달리 사용될 수 있다.

[0111] 본 발명의 한 실시양태에서, 재구성은 조합된 성분을 회전시키거나 교반하는 (예를 들어 서서히) 단계를 포함한다.

[0112] 본 발명의 한 실시양태에서, 재구성은 액체 성분에 의한 모든 고체의 실질적으로 완전한 용해 또는 현탁을, 예를 들어 육안 검사에 의해 확인하는 단계를 포함한다.

[0113] 상기 논의된 바와 같은 재구성을 위해 제제의 성분을 조합하는 단계 및 생성된 백신을, 예를 들어 본원에서 논의된 바와 같은 주사 장치로 대상체에게 주사하는 단계를 포함하는, 백신을 대상체에게 투여하는 방법은 본 발명의 일부를 형성한다. 성분을 재구성하고/거나 재구성된 제제를 주사하는 단계는 임상의 또는 대상체 자신에 의해 수행될 수 있다.

[0114] 본 발명의 한 실시양태에서, 하기에서 논의되는 바와 같이, 성분은 알루미늄 화합물의 반응을 유발하여 침전될 수 있는 알루미늄 아주반트를 형성하기에 불충분한 염기가 존재하도록 하는 조건 하에 (예를 들어, 산성 pH 조건, 예컨대 약 4 이하 하에) 유지된다. 아주반트를 형성하기에 충분한 염기 및 반응은 성분의 조합시에 일어난다. 이러한 침전물의 결여는 용액이 실질적으로 투명하게 남아있는 경우에 분명하다. "실질적으로 투명한" 용액은, 예를 들어 자외선 파장과 가시광선 파장 사이 (예를 들어, 260 nM, 280 nm 또는 600 nM)에서 약 0의 광학 밀도를 가질 것이고/거나 육안 검사시에 미립자 물질이 실질적으로 없을 것이다.

[0115] 일반적으로, 본 발명은 아주반트 첨가된 백신의 3가지 분류를 포함한다:

[0116] (A) 사전-형성된 알루미늄 아주반트로부터 제조된 리오비드를 포함하는 것;

[0117] (B) 재구성시 반응하여 알루미늄 아주반트를 형성하는 화합물의 건조된 형태 (예를 들어, 리오비드)를 포함하는 것; 및

[0118] (C) 다른 필요한 반응물이 제공되는 경우에 반응하여 알루미늄 아주반트를 형성하는 화합물의 액체 제제를 포함하는 것.

[0119] 일부 예는 1가지 초과의 부류의 구성원일 수 있다. 각각의 실시양태 분류 (A, B 및 C)가 본원에서 추가로 논의된다.

[0120] 본 발명의 (A) 실시양태의 예는 사전-제조된 알루미늄 아주반트로부터 제조된 알루미늄 아주반트 리오비드에 관한 것이다. 예를 들어, 도 1을 참조한다. 본 발명은 이러한 알루미늄 아주반트 및 임의로 액체를 포함하는 제조 물품을 포함한다. 이러한 제조 물품은 아주반트를 재구성하기 위해 사용될 수 있는 임의적인 액체로부터 물리적으로 분리된 상태로 유지되지만 그와 함께 공동-패키징되는 알루미늄 아주반트 (예를 들어, 건조된 알루미늄 아주반트, 예를 들어 1종 이상의 리오비드)를 포함한다. 액체는 임의로 제조 물품의 일부일 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 이러한 액체는 물; 및 임의로 염(들), 완충제(들), 계면활성제(들) 및/또는 부형제; 임의로 항원(들) (예를 들어, 폴리사카라이드-단백질 접합된 항원); 임의로 추가의 아주반트(들); 및/또는 임의로 보존제(들)를 포함할 수 있다.

[0121] 본 발명의 한 실시양태에서, 액체는 물 및 항원 및 임의로 1종 이상의 다른 성분을 포함한다.

[0122] 본 발명은 제조 물품의 성분을 조합하는 단계를 포함하는 백신의 형성 방법 뿐만 아니라 이러한 방법의 생성물을 포함한다. 성분을 조합하는 단계 및 백신을 (예를 들어, 본원에서 논의된 바와 같은 주사 장치로) 대상체 (예를 들어, 인간) 내로 주사하는 단계를 포함하는, 백신을 대상체에게 투여하는 방법은 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

[0123] 예를 들어, 이러한 실시양태는, 예를 들어 하기 제시된 바와 같은 사전-동결건조된 조성 (건조, 예를 들어 동결건조 전 농도)를 갖는 건조된 (예를 들어, 1종 이상의 리오비드) MAPA를 포함한다:

[0124] 알루미늄 아주반트; 및 염 또는 알루미늄 아주반트, 당, 염 및 염기 (예를 들어, 아미노산, 예컨대 히스티딘 또는 히스티딘 염기); 또는 1250 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트; 150 mM 염화나트륨, 또는 625-1250 mcg Al/mL의 MAPA; 16-23% (w/v) 트레할로스; 35-70 mM NaCl; 0.5-0.8 mM 히스티딘 염기; 또는 예를 들어 1250 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트; 16% (w/v) 트레할로스; 70 mM 염화나트륨; 및 0.5 mM 히스티딘 염기; 또는 625 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트; 23% (w/v) 트레할로스; 35 mM 염화나트륨; 및 0.8 mM 히스티딘 염기.

[0125] 본 발명의 부류 A 실시양태의 또 다른 예는 유의한 동결 또는 해동 유도된 응집 없이, 건조된 알루미늄 아주반트, 예를 들어 리오비드 (사전-제조된 알루미늄 아주반트로부터 제조된 것)와 건조된 항원, 예를 들어 1종 이상의 리오비드를 공동-재구성함으로써 백신을 제조하는 것에 관한 것이다. 예를 들어, 도 4를 참조한다.

[0126] 본 발명의 이러한 실시양태에서, 하기 3종의 성분은 물리적으로 분리된 상태로 유지된다: 사전-형성된 건조된 알루미늄 아주반트 (예: 리오비드); 및 제제화된 항원(들) 및 다음을 포함할 수 있는 액체: 물; 임의로 염(들),

완충제(들), 계면활성제(들) 및/또는 부형제 (예를 들어, 포스페이트 완충제, 히스티딘 완충제, 덱스트로스 또는 NaCl, 장성 개질제로서); 임의로 항원(들); 임의로 추가의 아주반트(들) (예를 들어, 예를 들어 본원에 제시된 바와 같은 1종 이상의 면역 자극 분자); 및 임의로 1종 이상의 보존제.

[0127] 본원에 정의된 바와 같이, "아주반트"는 본 발명의 면역원성 조성물의 면역원성을 증진시키는 역할을 하는 물질이다. 면역 아주반트는 단독으로 투여시 약하게 면역원성인, 예를 들어 항체 역가 또는 세포-매개 면역 반응을 유도하지 않거나 약하게 유도하는 항원에 대한 면역 반응을 증진시킬 수 있고/거나, 항원에 대한 항체 역가를 증가시킬 수 있고/거나, 개체에서 면역 반응을 달성하는데 효과적인 항원의 용량을 낮출 수 있다. 따라서, 아주반트는 종종 면역 반응을 부스팅하기 위해 제공되고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 조성물의 유효성을 증진시키기 위한 적합한 아주반트는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:

[0128] (1) 알루미늄 염 (명반), 예컨대 알루미늄 히드록시드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 술페이트 등;

[0129] (2) 수중유 에멀젼 제제 (다른 특이적 면역자극제, 예컨대 무라밀 펩티드 (하기 정의됨) 또는 박테리아 세포벽 성분이 있거나 없음), 예컨대, 예를 들어, (a) 미세유동화기, 예컨대 모델 110Y 미세유동화기 (마이크로플루이딕스(Microfluidics), 매사추세츠주 뉴턴)를 사용하여 서브마이크로미터 입자로 제제화된, 5% 스쿠알렌, 0.5% 트윈 80 및 0.5% 스팬 85를 함유 (임의로 다양한 양의 MTP-PE 함유)하는 MF59 (국제 특허 출원 공개 번호 WO 90/14837), (b) 서브마이크로미터 에멀젼으로 미세유동화되거나 보다 큰 입자 크기 에멀젼을 생성하기 위해 볼텍싱된, 10% 스쿠알렌, 0.4% 트윈 80, 5% 플루로닉-차단된 중합체 L121 및 thr-MDP를 함유하는 SAF, (c) 2% 스쿠알렌, 0.2% 트윈 80, 및 미국 특허 번호 4,912,094에 기재된 3-O-데아실화 모노포스포리피드 A (MPL™), 트레할로스 디미콜레이트 (TDM) 및 세포벽 골격 (CWS)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 박테리아 세포벽 성분, 바람직하게는 MPL+CWS (디톡스(Detox)™)를 함유하는 리비(Ribi)™ 아주반트 시스템 (RAS) (코릭사(Corixa), 몬타나주 해밀턴); 및 (d) 몬타니드 ISA;

[0130] (3) 사포닌 아주반트, 예컨대 퀼(Quil) A 또는 스티뮬론(STIMULON)™ QS-21 (안티제닉스(Antigenics), 매사추세츠주 프레이밍햄) (예를 들어, 미국 특허 번호 5,057,540 참조), 또는 그로부터 생성된 입자, 예컨대 ISCOM (콜레스테롤, 사포닌, 인지질 및 양친매성 단백질의 조합에 의해 형성된 면역자극 복합체) 및 이스코매트릭스(Iscomatrix)® (ISCOM과 본질적으로 동일한 구조를 갖지만 단백질이 없는 것)가 사용될 수 있음;

[0131] (4) 박테리아 리포폴리사카라이드, 합성 지질 A 유사체, 예컨대 아미노알킬 글루코사민 포스페이트 화합물 (AGP), 또는 그의 유도체 또는 유사체, 이는 코릭사로부터 입수가능하고 미국 특허 번호 6,113,918에 기재됨; 하나의 이러한 AGP는 2-[(R)-3-테트라데카노일옥시테트라데카노일아미노]에틸 2-데옥시-4-O-포스포노-3-O-[(R)-3-테트라데카노일옥시테트라데카노일]-2-[(R)-3-테트라데카노일옥시테트라데카노일아미노]-b-D-글루코피라노시드이며, 이는 또한 529로 공지되어 있고 (이전에 RC529로서 공지됨), 수성 형태 또는 안정한 에멀젼으로서 제제화됨;

[0132] (5) 합성 폴리뉴클레오티드, 예컨대 CpG 모티프(들)를 함유하는 올리고뉴클레오티드 (미국 특허 번호 6,207,646);

[0133] (6) 시토카인, 예컨대 인터류킨 (예를 들어, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18 등), 인터페론 (예를 들어, 감마 인터페론), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF), 대식세포 콜로니 자극 인자 (M-CSF), 종양 괴사 인자 (TNF), 공동자극 분자 B7-1 및 B7-2 등; 및/또는

[0134] (7) 보체, 예컨대 보체 성분의 삼량체 C3d.

[0135] 또 다른 실시양태에서, 아주반트는 상기 아주반트 중 2, 3종 또는 그 초과의 혼합물, 예를 들어 SBAS2 (3-탈아실화 모노포스포릴 지질 A 및 QS21을 또한 함유하는 수중유 에멀젼)이다.

[0136] 무라밀 펩티드는 N-아세틸-무라밀-L-트레오닐-D-이소글루타민 (thr-MDP), N-아세틸-노르무라밀-L-알라닌-2-(1'-2' 디팔미토일-sn-글리세로-3-히드록시포스포릴옥시)-에틸아민 (MTP-PE) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0137] 특정 실시양태에서, 상기 논의된 바와 같이, 아주반트는 알루미늄 염이다. 알루미늄 염 아주반트는 명반-침전된 백신 또는 명반-흡착된 백신일 수 있다. 한 실시양태에서, 백신은 알루미늄 아주반트 상에 사전-흡수된다. 알루미늄-염 아주반트는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌 [Harlow, E. and D. Lane (1988; Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory) and Nicklas, W. (1992; Aluminum salts. Research in Immunology 143:489-493)]에 기재되어 있다. 알루미늄 염은 수화 알루미나, 알루미나 수

화물, 알루미나 3수화물 (ATH), 알루미늄 수화물, 알루미늄 3수화물, 아주포스®, 알히드로겔®, 슈퍼포스, 암포겔®, 알루미늄 (III) 히드록시드, 알루미늄 히드록시포스페이트 술페이트 (때때로 AAHS 또는 MAA로도 지칭됨), 머크 알루미늄 포스페이트 아주반트 (MAPA), 무정형 알루미나, 3수화 알루미나 또는 트리히드록시알루미늄을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0138] 상기 논의된 바와 같은 아주반트, 항원 및 액체를 포함하는 제조 물품은 본 발명의 일부를 형성한다. 본 발명은 아주반트, 항원 및 액체를 조합하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법, 뿐만 아니라 이러한 방법의 생성물을 포함한다. 성분을 조합하는 단계 및 백신을 (예를 들어, 본원에서 논의된 바와 같은 주사 장치로) 대상체 (예를 들어, 인간) 내로 주사하는 단계를 포함하는, 백신을 대상체에게 투여하는 방법은 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

[0139] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 이러한 알루미늄 아주반트는, 예를 들어 동결건조-전 (i) 1250 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트; 16% (w/v) 트레할로스; 70 mM 염화나트륨; 및 0.5 mM 히스티딘 염기; 또는 (ii) 625 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트; 23% (w/v) 트레할로스; 35 mM 염화나트륨; 및 0.8 mM 히스티딘 염기를 포함하는, 건조된 (예를 들어, 1종 이상의 리오비드) MAPA를 포함한다.

[0140] 본 발명의 한 실시양태에서, 이러한 항원은 PCV 항원, 예를 들어 21가, 33가, 15가, 1가 유형 3 및/또는 1가 유형 19A 폐렴구균 폴리사카라이드 단백질 접합체 항원을 포함하는 제제를 포함하며, 예를 들어 여기서 항원 성분은 건조 전에, 제제: 320 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) CRM-PnPs 접합체 항원(들); 100 mM 히스티딘; 20% (w/v) 트레할로스; 50 mM 염화나트륨; 및 0.1% 폴리소르베이트 20 (pH 6 - 7.5)을 포함한다.

[0141] 본 발명의 한 실시양태에서, 백신은 1종의 항원 ("1가") 또는 1종 초과의 항원 ("다가" 또는 "조합")을 포함하며, 이는 건조된 (예를 들어, 1종 이상의 리오비드) 알루미늄 아주반트를 건조된 (예를 들어, 1종 이상의 리오비드) 제제화된 항원 또는 항원들과 공동-패키징함으로써 제조될 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 알루미늄 아주반트 성분은 건조, 예를 들어 동결건조 전에, (i) 1250 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트; 150 mM 염화나트륨; 및 23% (w/v) 트레할로스, 수크로스 및/또는 그의 조합; 또는 (ii) 625 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트; 23% (w/v) 트레할로스; 35 mM 염화나트륨; 및 0.8 mM 히스티딘 염기를 포함한다.

[0142] 본 발명의 한 실시양태에서, 항원은 건조, 예를 들어 동결건조 전에, 20% (w/v) 트레할로스; 50 mM 히스티딘 (염기); 50 mM 히스티딘 히드로클로라이드; 320 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) 접합체 항원, 유형 19A; 50 mM 염화나트륨; 및 0.1% 폴리소르베이트 20 (pH 6)을 포함한다.

[0143] 본 발명의 한 실시양태에서, 항원은 건조, 예를 들어 동결건조 전에, 20% (w/v) 트레할로스; 100 mM 히스티딘 (염기); 320 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) 접합체 항원, 상이한 유형의 폴리사카라이드를 갖는 15종의 접합체의 블렌드; 50 mM 염화나트륨; 및 0.1% 폴리소르베이트 20 (pH 7.5)을 포함하는 다중-항원 조성물이다.

[0144] 본 발명의 한 실시양태에서, 건조된 알루미늄 아주반트 (예를 들어, 1종 이상의 리오비드) 및 건조된 항원 (예를 들어, 1종 이상의 리오비드)을 액체로 재구성한 후의 제제는 13.2% (w/v) 트레할로스; 250 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트; 64 mcg PnPs/mL CRM-PnPs 접합체 항원, 모든 유형 19A (A) 또는 15종의 PnPs 유형을 포함하는 블렌드 (B); 24 mM 염화나트륨; 20.3 mM 히스티딘 (염기); 및 0.02% 폴리소르베이트 20을 포함한다.

[0145] 본 발명의 부류 B 실시양태의 한 예는 물리적으로 분리되어 있는 (및 임의로 단일 용기 내로 공동-패키징된) 알루미늄 함유 용액 및 포스페이트/염기의 개별 리오비드 및 예를 들어 제2 개별 용기 내에서 리오비드로부터 또한 물리적으로 분리되어 있는 액체에 관한 것이다. 알루미늄 및 포스페이트/염기는 바이알에서 또는 재구성 챔버에서 액체와 조합되는 경우에 반응하여 알루미늄 아주반트를 형성할 수 있다.

[0146] 본 발명의 이러한 실시양태에서, 반응물 중 일부 (예를 들어, 하기 3종의 반응물)는 다른 반응물로부터 물리적으로 분리된 상태로 유지되고, 반응물 중 일부 또는 모두는 건조된다. 예를 들어, 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 반응물 중 일부 (예를 들어, 알루미늄 함유 화합물)를 포함하는 건조된 제제 (예를 들어, 1종 이상의 리오비드); 및 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 다른 반응물 (예를 들어, 포스페이트 함유 화합물 및/또는 염기)을 포함하는 건조된 제제 (예를 들어, 1종 이상의 리오비드) 및 예를 들어 물; 임의로 염(들), 완충제(들), 계면활성제(들) 및/또는 부형제; 임의로 항원(들); 임의로 추가의 아주반트(들); 및/또는 임의로 보존제(들)를 포함하는 액체.

[0147] 상기 논의된 바와 같은 물리적으로 분리된 알루미늄 함유 성분, 포스페이트/염기 함유 성분 및 액체를 포함하는 제조 물품은 본 발명의 일부를 형성한다. 알루미늄, 포스페이트/염기 및 액체를 조합하는 단계를 포함하는 백

신의 제조 방법은 이러한 방법의 생성물과 함께 본 발명의 일부를 형성한다. 성분을 조합하는 단계 및 백신을 (예를 들어, 본원에서 논의된 바와 같은 주사 장치로) 대상체 (예를 들어, 인간) 내로 주사하는 단계를 포함하는, 백신을 대상체에게 투여하는 방법은 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

[0148] 본 발명의 한 실시양태에서, 알루미늄 함유 성분은 건조, 예를 들어 동결건조 전에, 92.66 mM 염화알루미늄 및 25% (w/v) 트레할로스를 포함한다.

[0149] 본 발명의 한 실시양태에서, 포스페이트/염기 함유 성분은 건조, 예를 들어 동결건조 전에, 92.66 mM 삼염기성 인산나트륨 및 25% (w/v) 트레할로스; 또는 92.47 mM 삼염기성 인산나트륨 및 24.95% (w/v) 트레할로스; 또는 92.29 mM 삼염기성 인산나트륨 및 24.9% (w/v) 트레할로스를 포함한다.

[0150] 재구성시, 알루미늄 아주반트는 알루미늄 화합물과 포스페이트 화합물 또는 염기의 반응에 의해 형성될 수 있으며, 충분한 염기가 침전 반응을 위해 제공되는 경우에, 알루미늄 아주반트의 형성이 일어난다.

[0151] 본 발명의 한 실시양태에서, 포스페이트/염기로 재구성시 형성된 알루미늄 아주반트는 (i) 1250 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트; 150 mM 염화나트륨; 및 16% (w/v) 트레할로스, 수크로스 및/또는 그의 조합; 또는 (ii) 1250 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트; 16% (w/v) 트레할로스; 70 mM 염화나트륨; 및 0.5 mM 히스티딘 염기를 포함한다.

[0152] 본 발명의 한 실시양태에서, 알루미늄 함유 성분은 건조, 예를 들어 동결건조 전에, 92.66 mM 염화알루미늄; 및 25% (w/v) 트레할로스를 포함한다.

[0153] 본 발명의 한 실시양태에서, 포스페이트/염기 함유 성분은 건조, 예를 들어 동결건조 전에, 92.66 mM 삼염기성 인산나트륨; 및 25% (w/v) 트레할로스를 포함한다.

[0154] 본 발명의 한 실시양태에서, 포스페이트/염기 함유 성분은 건조, 예를 들어 동결건조 전에, 92.47 mM 삼염기성 인산나트륨; 24.95% (w/v) 트레할로스; 및 10 mM 수산화나트륨을 포함한다.

[0155] 본 발명의 한 실시양태에서, 포스페이트/염기 함유 성분은 건조, 예를 들어 동결건조 전에, 92.29 mM 삼염기성 인산나트륨; 24.9% (w/v) 트레할로스; 및 20 mM 수산화나트륨을 포함한다.

[0156] 본 발명의 부류 B 실시양태의 또 다른 예는 바이알에서 (또는 재구성 챔버에서) 액체와 조합되는 경우에 반응하여 알루미늄 아주반트를 형성하는, 알루미늄 함유 용액 및 포스페이트/염기 함유 용액의 물리적으로 분리된 리오비드 (예를 들어, 이들은 공동-패키징됨)의 재구성에 의한 백신 (알루미늄 아주반트 및 항원)의 제조에 관한 것이다. 이러한 새로 형성된 알루미늄 아주반트 현탁액을 사용하여 항원 리오비드를 재구성함으로써 완전한 백신을 형성할 수 있다.

[0157] 본 발명의 이러한 실시양태에서, 하기 4종의 성분은 물리적으로 분리된 상태로 유지된다: 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 반응물 중 일부 (예를 들어, 알루미늄 함유 화합물)를 포함하는 건조된 제제 (예를 들어, 1종 이상의 리오비드); 및 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 다른 반응물 (예를 들어, 포스페이트 함유 화합물 및/또는 염기)을 포함하는 건조된 제제 (예를 들어, 1종 이상의 리오비드) (이들은 공동-패키징될 수 있음); 및 (i) 물; 임의로 염(들), 완충제(들), 계면활성제(들) 및/또는 부형제; 임의로 항원(들); 임의로 추가의 아주반트(들); 및/또는 임의로 보존제(들); 및 (ii) 동결건조된 (예를 들어, 리오비드) 항원을 포함하는 액체.

[0158] 본 발명의 제조 물품의 추가 실시양태에서, 반응물을 포함하는 건조된 성분은 공통 용기에 있고; 건조된 항원은 제2 용기에 있고; 액체는 제3 용기에 있다. 예를 들어, 도 8을 참조한다.

[0159] 본 발명은 물리적으로 분리되어 있지만 공동-패키징될 수 있는 2종의 건조된 성분 및 액체 (다른 성분으로부터 물리적으로 분리됨) 및 항원 (다른 성분으로부터 물리적으로 분리됨)을 포함하는 제조 물품을 포함한다. 상기 성분을 조합하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법 뿐만 아니라 이러한 방법의 생성물은 또한 본 발명의 일부를 형성한다. 성분을 조합하는 단계 및 백신을 (예를 들어, 본원에서 논의된 바와 같은 주사 장치로) 대상체 (예를 들어, 인간) 내로 주사하는 단계를 포함하는, 백신을 대상체에게 투여하는 방법은 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

[0160] 본 발명의 한 실시양태에서, 알루미늄 함유 성분은 건조 전에, 예를 들어 동결건조 전에, 92.66 mM 염화알루미늄 및 25% 트레할로스 (w/v)를 포함한다.

[0161] 본 발명의 한 실시양태에서, 포스페이트/염기 함유 성분은 건조, 예를 들어 동결건조 전에, 92.66 mM 삼염기성 인산나트륨 및 25% (w/v) 트레할로스를 포함한다.

[0162] 본 발명의 한 실시양태에서, 항원 함유 성분은, 건조 전에, 예를 들어 동결건조 전에, 320 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) 접합체 항원; 50 mM 히스티딘 염기; 50 mM 히스티딘 히드로클로라이드; 20% (w/v) 트레할로스; 50 mM 염화나트륨; 및 0.1% 폴리소르베이트 20 (pH 6)을 포함하는 15가 항원 제제를 포함한다.

[0163] 본 발명의 한 실시양태에서, 알루미늄-함유 성분은 건조 전에, 예를 들어 동결건조 전에, 92.66 mM 염화알루미늄; 및 25% (w/v) 트레할로스를 포함한다.

[0164] 본 발명의 한 실시양태에서, 알루미늄 및 포스페이트/염기 함유 성분의 조합에 의해 형성된 알루미늄 아주반트 성분은 재구성시, 625 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트; 23% (w/v) 트레할로스; 35 mM 염화나트륨; 및 0.8 mM 히스티딘 염기를 포함한다.

[0165] 본 발명의 한 실시양태에서, 포스페이트/염기 함유 성분은 건조 전에, 예를 들어 동결건조 전에, 92.66 mM 삼염기성 인산나트륨; 및 25% (w/v) 트레할로스를 포함한다.

[0166] 본 발명의 한 실시양태에서, 항원 함유 성분은 건조 전에, 예를 들어 동결건조 전에, 20% (w/v) 트레할로스; 50 mM 히스티딘 (염기); 50 mM 히스티딘 히드로클로라이드; 320 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) CRM-PnPs 접합체 항원; 50 mM 염화나트륨; 및 0.1% 폴리소르베이트 20 (pH 6)을 포함한다.

[0167] 본 발명의 또 다른 실시양태는 알루미늄- 및 포스페이트-함유 화합물의 액체 용액 (아직 반응하지 않아 알루미늄 아주반트 현탁액을 형성함)을 액체 상태 (부류 C 실시양태) 또는 동결건조된 상태 (부류 B 및 부류 C 실시양태 둘 다)의 제제화된 항원과 조합하여 1종 이상의 항원의 존재 하에 반응을 일으킴으로써 알루미늄 아주반트를 형성하는 1가 및 다가 HPV 백신의 제조에 관한 것이다.

[0168] 본 발명의 이러한 실시양태에서, 하기 성분은 물리적으로 분리된 상태로 유지된다:

[0169] (1) 반응을 완료하기에 충분한 염기가 결여되어 알루미늄 아주반트 현탁액을 형성하는 알루미늄- 및 포스페이트-함유 화합물의 용액 (예를 들어, pH 약 5 이하, 예를 들어 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5) 및

[0170] (2) 항원을 포함할 수 있는 염기의 공급원으로서의 역할을 할 수 있는 액체 또는

[0171] (3) 건조된, 예를 들어 동결건조된 항원(들) (여기서 제제화된 항원은 항원(들)의 존재 하에 알루미늄 아주반트 침전 반응이 완료되도록 하는 완충제, 염 및/또는 염기를 포함함).

[0172] 본 발명은 (i) 상기 제시된 바와 같은 물리적으로 분리된 (1) 및 (2); 또는 (ii) 상기 제시된 바와 같은 물리적으로 분리된 (1) 및 (3)을 포함하는 제조 물품을 포함한다.

[0173] (1)과 (2); 또는 (1)과 (3)을 조합하는 단계를 포함하는 백신의 형성 방법 뿐만 아니라 이러한 방법의 생성물은 본 발명의 일부이다. 성분을 조합하는 단계 및 백신을 (예를 들어, 본원에서 논의된 바와 같은 주사 장치로) 대상체 (예를 들어, 인간) 내로 주사하는 단계를 포함하는, 백신을 대상체에게 투여하는 방법은 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

[0174] 본 발명의 또 다른 실시양태는

[0175] (1) 동일 부피의 물 중 37.08 mM 염화알루미늄을 물 중 33.38 mM 인산나트륨 (pH 7.0)과 혼합하여 18.54 mM 염화알루미늄, 16.69 mM 인산나트륨 (산성 pH (예를 들어, 약 4 이하))을 생성함으로써 수득된 용액을 포함하고/거나;

[0176] (2) 물 중 (50, 80 또는 75) mM 이염기성 인산나트륨, (50, 20 또는 25) mM 일염기성 인산나트륨, 160 mcg/mL의 HPV VLP 유형 16, 5 mM 히스티딘, 125 mM 염화나트륨, 0.005% 폴리소르베이트 80을 포함하고/거나;

[0177] (3) 동결건조된 (20 또는 42.5) mM 히스티딘 염기, 4.5% 수크로스, HPV VLP 유형 6 (40 mcg/mL), 11 (80 mcg/mL), 16 (80 mcg/mL) 및 18 (40 mcg/mL), 125 mM 염화나트륨, 0.005% 폴리소르베이트 80을 포함한다.

[0178] 알루미늄- 및 포스페이트-함유 화합물의 용액 (반응을 완료하기에 충분한 염기가 결여되어 (예를 들어, pH 약 5 이하, 예를 들어 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5) 알루미늄 아주반트 현탁액을 형성함)은 단일 VLP 유형 또는 다중 VLP 유형의 제제화된 HPV 바이러스-유사 입자와 혼합될 수 있다. 제제화된 항원과 함께 존재하는 완충제는 항원의 존재 하에 반응을 일으켜 알루미늄 아주반트를 형성하도록 하기에 부족한 염기를 제공할 수 있다. 이들 반응은 백신 바이알 또는 전달 장치에서와 같이 적은 부피 (예를 들어 1 mL에 첨가된 1 mL)로 수행될 수 있다.

[0179] 본 발명의 한 실시양태에서, 알루미늄 아주반트를 형성하기에 충분한 염기가 결여된 (예를 들어, pH 약 5 이하, 예를 들어 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5) 알루미늄 및 포스페이트 함유 성분 (1)은 다음을 포함한다: (i) 산성 pH에서 물 중 18.54 mM 염화알루미늄 6수화물; 16.69 mM 인산나트륨; 또는 (ii) 산성 pH에서 물 중 9.27 mM 염화알루미늄 6수화물; 8.34 mM 인산나트륨.

[0180] 본 발명의 한 실시양태에서, 항원 (3)은 건조 전에, 예를 들어 동결건조 전에, 하기를 포함한다:

[0181] (A) (i) 물 중 50 mM 이염기성 인산나트륨; 50 mM 일염기성 인산나트륨; 160 mcg/mL의 HPV VLP 유형 16; 5 mM 히스티딘; 125 mM 염화나트륨; 및 0.005% 폴리소르베이트 80; 또는 (ii) 물 중 80 mM 이염기성 인산나트륨; 20 mM 일염기성 인산나트륨; 160 mcg/mL의 HPV VLP 유형 16; 5 mM 히스티딘; 125 mM 염화나트륨; 및 0.005% 폴리소르베이트 80; 또는

[0182] (B) (i) 물 중 75 mM 이염기성 인산나트륨; 25 mM 일염기성 인산나트륨; 160 mcg/mL의 HPV VLP 유형 16; 5 mM 히스티딘; 125 mM 염화나트륨; 및 0.005% 폴리소르베이트 80; 또는 (ii) 물 중 20 mM 히스티딘 염기; 4.5% 수크로스; 40 mcg/mL의 HPV VLP 유형 6; 80 mcg/mL의 HPV VLP 유형 11; 80 mcg/mL의 HPV VLP 유형 16; 40 mcg/mL의 HPV VLP 유형 18; 125 mM 염화나트륨; 0.005% 폴리소르베이트 80; 또는

[0183] (C) (i) 물 중 42.5 mM 히스티딘 염기; 4.5% 수크로스; 40 mcg/mL의 HPV VLP 유형 6; 80 mcg/mL의 HPV VLP 유형 11; 80 mcg/mL의 HPV VLP 유형 16; 40 mcg/mL의 HPV VLP 유형 18; 125 mM 염화나트륨; 및 0.005% 폴리소르베이트 80.

[0184] 부류 B 및 부류 C 둘 다에 적합한 또 다른 실시양태는 알루미늄-함유 화합물 및 포스페이트-함유 화합물을 포함하는 액체 용액 (상기 용액은 그 자체로 반응하지 않아 침전된 고체를 갖는 알루미늄 아주반트 현탁액을 형성함)을, 알루미늄 아주반트 형성 반응을 완료하는데 필요한 염기를 제공하는 건조된 (예를 들어, 동결건조 또는 분무-건조된) 제제와 조합함으로써 알루미늄 아주반트를 제조하는 것에 관한 것이다.

[0185] 본 발명의 이러한 실시양태에서, 하기 2종의 성분은 물리적으로 분리된 상태로 유지된다: 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 반응물 중 일부 (예를 들어, 포스페이트 및/또는 완충제 및/또는 염기, 임의로 완충제 및/또는 부형제, 임의로 추가의 보조제, 임의로 보존제(들)와 함께 제제화된 항원)를 포함하는 건조된 (예를 들어, 동결건조 또는 분무-건조된) 제제, 및 물; 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 다른 반응물 (예를 들어, 알루미늄 아주반트 침전 반응의 완료를 위해 충분한 염기가 결여된 (예를 들어, pH 약 5 이하, 예를 들어 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5) 알루미늄-함유 화합물 및 포스페이트-함유 화합물); 임의로 완충제(들), 염(들), 계면활성제(들) 및/또는 부형제(들); 임의로 추가의 아주반트(들); 및/또는 임의로 보존제(들)를 포함하는 액체.

[0186] 본 발명은 물리적으로 분리된 건조된 (예를 들어, 동결건조 또는 분무-건조된) 제제 및 액체를 포함하는 제조물품, 뿐만 아니라 상기 성분을 조합하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법, 뿐만 아니라 이러한 방법의 생성물을 제공한다. 성분을 조합하는 단계 및 백신을 (예를 들어, 본원에서 논의된 바와 같은 주사 장치로) 대상체 (예를 들어, 인간) 내로 주사하는 단계를 포함하는, 백신을 대상체에게 투여하는 방법은 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

[0187] 예를 들어, 본 발명의 실시양태에서, 건조된 (예를 들어, 분무-건조 또는 동결건조된) 제제는 건조 전에, 1% 수크로스, 9% 만니톨, 50 mM 포스페이트 (pH 7.4 또는 pH 7.8)를 포함하거나; 또는 건조 (예를 들어, 분무-건조 또는 동결건조) 전에, 6% 수크로스, 100 mM 히스티딘 (pH 6.0 또는 7.0 또는 7.4)을 포함한다.

[0188] 본 발명의 한 실시양태에서, 액체 성분은 산성 pH에서 물 중 10.49 mM 염화알루미늄, 9.44 mM 인산나트륨을 포함한다.

[0189] 본 발명의 한 실시양태에서, 액체는 산성 pH에서 물 중 10.49 mM 염화알루미늄; 9.44 mM 인산나트륨을 포함한다.

[0190] 본 발명의 한 실시양태에서, 건조된 성분은 건조 (예를 들어, 동결건조 또는 분무 건조) 전에, (i) 6% 수크로스; 100 mM 히스티딘 (pH 7.6, 동결건조); 또는 (ii) 6% 수크로스; 100 mM 히스티딘 (pH 7.0, 동결건조); 또는 (iii) 6% 수크로스; 100 mM 히스티딘 (pH 6.0, 동결건조); 또는 (iv) 1% 수크로스; 9% 만니톨; 50 mM 포스페이트 (pH 7.4, 분무 건조); 또는 (v) 1% 수크로스; 9% 만니톨; 50 mM 포스페이트 (pH 7.8, 분무 건조)를 포함한다.

[0191] 또 다른 부류 B 실시양태는 알루미늄-함유 용액, 포스페이트/염기-함유 용액 및 제제화된 항원의 리오비드 및

액체를 공동-패키징하여 항원의 존재 하에 반응 및 알루미늄 아주반트의 형성이 일어나도록 하는 백신의 제조에 관한 것이다.

[0192] 본 발명의 이러한 실시양태에서, 하기 성분은 물리적으로 분리된 상태로 유지된다: 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 반응물 중 일부 (예를 들어, 알루미늄 함유 화합물)를 포함하는 건조된 (예를 들어, 동결건조된) 제제; 및 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 다른 반응물 (예를 들어, 포스페이트 함유 화합물 및/또는 염기)을 포함하는 건조된 (예를 들어, 동결건조된) 제제; 및 항원(들)을 포함하는 건조된 (예를 들어, 동결건조된) 제제 (여기서 이들 중 임의의 것은 임의로 보존제를 포함함); 및 물; 임의로 완충제(들), 염(들), 계면활성제(들) 및/또는 부형제; 임의로 항원(들); 임의로 추가의 보조제(들); 및 임의로 보존제(들)를 포함하는 액체.

[0193] 본 발명의 제조 물품의 바람직한 실시양태에서, 모든 건조된 성분은 공통 용기에 패키징되는 반면 액체 성분은 개별 용기에 있다. 예를 들어, 도 12를 참조한다.

[0194] 본 발명은 모두 서로 물리적으로 분리된 상태로 유지되는, 상기 건조된 (예를 들어, 동결건조된) 제제 및 액체를 포함하는 제조 물품, 뿐만 아니라 상기 성분을 조합하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법, 및 또한 이러한 방법의 생성물을 제공한다. 성분을 조합하는 단계 및 백신을 (예를 들어, 본원에서 논의된 바와 같은 주사 장치로) 대상체 (예를 들어, 인간) 내로 주사하는 단계를 포함하는, 백신을 대상체에게 투여하는 방법은 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

[0195] 본 발명의 한 실시양태에서, 알루미늄-함유 성분은 건조, 예를 들어 동결건조 전에, 92.66 mM 염화알루미늄 및 25% (w/v) 트레할로스를 포함한다.

[0196] 본 발명의 한 실시양태에서, 포스페이트-함유 성분은 건조, 예를 들어 동결건조 전에, 92.66 mM 삼염기성 인산나트륨 및 25% (w/v) 트레할로스를 포함한다.

[0197] 본 발명의 한 실시양태에서, 항원-함유 성분은 건조, 예를 들어 동결건조 전에, 320 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) 접합체 항원 (폴리사카라이드 유형 19A); 100 mM 히스티딘; 20% (w/v) 트레할로스; 50 mM 염화나트륨; 및 0.1% 폴리소르베이트 20 (pH 7.5)을 포함한다.

[0198] 본 발명의 한 실시양태에서, 항원-함유 성분은 건조, 예를 들어 동결건조 전에, 20% (w/v) 트레할로스; 100 mM 히스티딘 (염기); 320 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) 접합체 항원 (폴리사카라이드 유형 19A); 50 mM 염화나트륨; 및 0.1% 폴리소르베이트 20을 포함한다.

[0199] 본 발명의 한 실시양태에서, 알루미늄-함유 성분은 건조, 예를 들어 동결건조 전에, 92.66 mM 염화알루미늄 및 25% (w/v) 트레할로스를 포함한다.

[0200] 본 발명의 한 실시양태에서, 포스페이트-함유 성분은 건조, 예를 들어 동결건조 전에, 92.66 mM 삼염기성 인산나트륨 및 25% (w/v) 트레할로스를 포함한다.

[0201] 본 발명의 부류 C 실시양태는 다른 필요한 반응물 (액체 또는 건조물)과 조합되는 경우에 반응하여 알루미늄 아주반트를 형성하는 화합물의 액체 제제를 포함한다. 예를 들어, 2종의 액체 용액을 용기에 첨가하여 (임의로 항원(들), 염(들), 완충제(들), 부형제(들), 세제(들), 계면활성제(들), 보존제(들), 안정화제(들), 염료(들), 지시약(들)의 존재 하에) 알루미늄 아주반트의 형성을 일으킬 수 있다.

[0202] 예를 들어, 본 발명의 한 실시양태에서, 하기 2종의 성분은 물리적으로 분리된 상태로 유지된다: 알루미늄-함유 화합물 및 포스페이트-함유 화합물을 포함하지만 알루미늄 아주반트 침전 반응이 완료되도록 하기에 충분한 염기가 결여된 (예를 들어, pH 약 5 이하, 예를 들어 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5) 용액을 포함하는 알루미늄/포스페이트-함유 성분; 및 알루미늄 아주반트 침전 반응이 완료되도록 하는데 필요한 나머지 염기를 제공하는 완충제 또는 염 또는 염기를 포함하는 (예를 들어, 동일 부피의) 용액을 포함하고 임의로 항원(들) 및/또는 다른 성분을 포함하는 성분.

[0203] 본 발명은 물리적으로 분리된 상태로 유지되는 알루미늄/포스페이트-함유 성분 및 완충제/염/염기-제공 성분을 포함하는 제조 물품을 제공한다. 상기 성분을 조합하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법은 또한 이러한 방법의 생성물과 함께 본 발명의 일부를 형성한다. 성분을 조합하는 단계 및 백신을 (예를 들어, 본원에서 논의된 바와 같은 주사 장치로) 대상체 (예를 들어, 인간) 내로 주사하는 단계를 포함하는, 백신을 대상체에게 투여하는 방법은 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

[0204] 본 발명의 한 실시양태에서, 알루미늄/포스페이트-함유 성분은 산성 pH에서 물 중 18.54 mM 염화알루미늄 (염화알루미늄 6수화물로부터) 및 16.69 mM 인산나트륨을 포함한다 (예를 들어, 동일 부피의 37.08 mM 염화알루미늄 및 33.38 mM 인산나트륨 (pH 7)의 혼합물로부터 제조됨).

[0205] 본 발명의 한 실시양태에서, 완충제/염/염기-제공 성분은 128 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) 접합체 항원(들), 예를 들어 15종의 상이한 폴리사카라이드 유형을 갖는 접합체의 블렌드; 80 mM 히스티딘 (pH 7.0); 6% 수크로스; 150 mM 염화나트륨; 물을 포함한다.

[0206] 본 발명의 한 실시양태에서, 알루미늄/포스페이트 함유 성분은 산성 pH에서 물 중 18.54 mM 염화알루미늄 6수화물; 16.69 mM 인산나트륨을 포함한다.

[0207] 본 발명의 한 실시양태에서, 알루미늄/포스페이트 함유 성분과 염기-제공 성분의 조합 후의 생성물은 pH 5.9에서 물 중 64 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) 접합체 항원 (예를 들어, 15종의 상이한 폴리사카라이드 유형을 갖는 접합체의 블렌드); 40 mM 히스티딘; 3% 수크로스; 100 mM 염화나트륨; 250 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트를 포함한다.

[0208] 본 발명의 또 다른 부류 C 실시양태는, 예를 들어 자동화 바이알 충전 라인 상에 알루미늄-함유 용액 및 포스페이트/염기-함유 용액의 신속하고 순차적인 첨가에 의해 알루미늄 아주반트를 제조하는 것에 관한 것이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 2종의 액체 용액을, 예를 들어 충전 라인을 사용하여 바이알 내로 충전하여, (임의로 항원(들), 염(들), 완충제(들), 부형제(들), 세제(들), 계면활성제(들), 보존제(들), 안정화제(들), 염료(들), 지시약(들)의 존재 하에) 알루미늄 아주반트의 형성을 일으키고, 이어서 즉시 바이알을 마개로 막는다.

[0209] 본 발명의 이러한 실시양태에서, 하기 성분은 물리적으로 분리된 상태로 유지된다: 알루미늄-함유 화합물을 포함하는 용액을 포함하는 알루미늄-함유 성분; 및 알루미늄 아주반트 침전 반응이 완료되도록 하기에 충분한 포스페이트 및/또는 염기를 제공하는 포스페이트-함유 화합물 또는 완충제 또는 염 또는 염기를 포함하는, 예를 들어 동일 부피의 용액을 포함하고 임의로 항원(들) 및/또는 다른 성분을 포함하는 포스페이트/염기-함유 성분. 용액은 역 순서로 첨가될 수 있고, 첨가 부피는 원하는 경우에 의도적으로 동일하지 않도록 설계될 수 있다.

[0210] 본 발명은 물리적으로 분리된 상태로 유지되는 알루미늄-함유 성분 및 포스페이트/염기-함유 성분을 포함하는 제조 물품을 제공한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 제조 물품은, 예를 들어 각각 물리적으로 분리된 성분을 함유하는 1개 이상의 저장소를 포함하는 실험실 또는 공장 환경에서 바이알을 충전하기 위한 장치이다. 본 발명은 또한 상기 성분을 조합하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법 뿐만 아니라 이러한 방법의 생성물을 제공한다. 성분을 조합하는 단계 및 백신을 (예를 들어, 본원에서 논의된 바와 같은 주사 장치로) 대상체 (예를 들어, 인간) 내로 주사하는 단계를 포함하는, 백신을 대상체에게 투여하는 방법은 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

[0211] 본 발명의 한 실시양태에서, 알루미늄-함유 성분은 물 중 18.53 mM 염화알루미늄을 포함한다.

[0212] 본 발명의 한 실시양태에서, 포스페이트/염기-함유 성분은 물 중 100 mM 인산나트륨 (pH 8.1); 또는 대안적으로, 물 중 100 mM 인산나트륨, 9% (w/v) 수크로스 (pH 8.1); 또는 물 중 100 mM 트리스 (즉, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄), 18.53 mM 인산나트륨 (pH 8.1)을 포함한다.

[0213] 본 발명의 한 실시양태에서, 알루미늄-함유 성분은 물 중 18.53 mM 염화알루미늄을 포함한다.

[0214] 본 발명의 한 실시양태에서, 포스페이트/염기-함유 성분은 하기를 포함한다:

[0215] (i) 물 중 100 mM 인산나트륨 (pH 8.1), 또는 (ii) 물 중 100 mM 인산나트륨; 9% (w/v) 수크로스 (pH 8.1), 또는 (iii) 물 중 100 mM 트리스 (또한 트리스(히드록시메틸)아미노메탄으로 공지됨); 18.53 mM 인산나트륨 (pH 8.1).

[0216] 본 발명의 추가 부류 C 실시양태는, 예를 들어 알루미늄-함유 화합물의 용액과 포스페이트/염기 및 항원을 포함하는 제2 용액의 혼합물에 의해, 항원의 존재 하에 반응 및 알루미늄 아주반트의 형성을 일으키는, 백신의 다중-용량 용기의 부피에 상응할 수 있는 약 12 mL의 최종 부피로 제조된 다중-항원 알루미늄 아주반트 첨가된 백신의 제조에 관한 것이다.

[0217] 본 발명의 한 실시양태에서, 하기 2종의 성분은 물리적으로 분리된 상태로 유지된다: 알루미늄-함유 화합물의 용액을 포함하는 알루미늄-함유 성분; 및 4종의 상이한 항원 (단백질 박테리아 독소 또는 톡소이드) 및 항원의 존재 하에 알루미늄 아주반트 침전 반응이 완료되도록 하는 염기 공급원 및 완충제로서의 포스페이트 (pH 8)의

용액을 포함하는 항원-함유 성분. 예를 들어, 본 발명의 실시양태에서, 동일 부피, 예컨대 6 mL가 각각의 성분에 대해 사용된다.

[0218] 본 발명은 물리적으로 분리된 상태로 유지되는 알루미늄-함유 성분 및 항원-함유 성분을 포함하는 제조 물품을 제공한다.

[0219] 본 발명은 또한 상기 성분을 조합하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법 뿐만 아니라 이러한 방법의 생성물을 제공한다. 성분을 조합하는 단계 및 백신을 (예를 들어, 본원에서 논의된 바와 같은 주사 장치로) 대상체 (예를 들어, 인간) 내로 주사하는 단계를 포함하는, 백신을 대상체에게 투여하는 방법은 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

[0220] 본 발명의 한 실시양태에서, 알루미늄-함유 성분은 물 중 18.54 또는 18.53 mM 염화알루미늄을 포함한다.

[0221] 본 발명의 한 실시양태에서, 항원-함유 성분은 물 중 100 mM 인산나트륨 (pH 8), 9% 수크로스를 4가지 유형의 항원, 예컨대 항원 1 (20 mcg/mL vpi_5mTcdA, 씨. 디피실레(C. Difficile)로부터의 재조합 돌연변이체 독소); 항원 2 (20 mcg/mL nap_5mTcdB, 포름알데히드 처리됨, 씨. 디피실레로부터의 재조합 톡소이드); 항원 3 (5.6 mcg/mL 3mCdtA, 씨. 디피실레로부터의 재조합 돌연변이체 독소 서브유닛); 및 항원 4 (44.4 mcg/mL CdtB, 씨. 디피실레로부터의 독소 서브유닛)와 함께 포함한다.

[0222] 본 발명의 한 실시양태에서, 항원-함유 성분은 100 mM 인산나트륨 (pH 8) 및 9% 수크로스를 포함하는 용액 중 20 mcg/mL 5mTcdA; 20 mcg/mL 5mTcdB; 5.6 mcg/mL 3mCdtA; 및 44.4 mcg/mL CdtB로 이루어진 군으로부터 선택된 씨. 디피실레와 관련된 1종 이상의 항원을 포함한다.

[0223] 본 발명의 백신 조성물은 계면활성제를 포함할 수 있다. 본 발명의 제제에 유용한 계면활성제는 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 (폴리소르베이트, 상표명 트윈(Tween)® (유니퀘마 아메리카즈 엘엘씨(Uniquema Americas LLC), 델라웨어주 윌밍톤)으로 판매됨), 예를 들어 폴리소르베이트-20 (폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트), 폴리소르베이트-40 (폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트), 폴리소르베이트-60 (폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트) 및 폴리소르베이트-80 (폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트); 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 예컨대 브리즈(Brij)® 58 (유니퀘마 아메리카즈 엘엘씨, 델라웨어주 윌밍톤) 및 브리즈® 35; 폴록사머 (예를 들어, 폴록사머 188); 트리톤(Triton)® X-100 (유니온 카바이드 코포레이션(Union Carbide Corp.), 텍사스주 휴스톤) 및 트리톤® X-1 14; NP40; 스팬(Span) 20, 스팬 40, 스팬 60, 스팬 65, 스팬 80 및 스팬 85; 에틸렌과 프로필렌 글리콜의 공중합체 (예를 들어, 플루로닉(pluronic)® 시리즈의 비이온성 계면활성제, 예컨대 플루로닉® F68, 플루로닉® 10R5, 플루로닉® F108, 플루로닉® F127, 플루로닉® F38, 플루로닉® L44, 플루로닉® L62 (바스프 코포레이션(BASF Corp.), 독일 루드빅샤펜); 및 소듐 도데실 술페이트 (SDS)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0224] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 포스페이트 화합물; 예를 들어 포스페이트 염, 예컨대 인산나트륨 또는 인산칼륨을 포함한다.

[0225] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 염기, 예를 들어 히스티딘, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, HEPES, NaOH, KOH 또는 이미다졸을 포함한다.

[0226] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 보존제, 예를 들어 항-미생물 보존제, 예를 들어 m-크레졸, 페놀 또는 벤질 알콜을 포함한다.

[0227] IV. 항원

[0228] 본 발명의 항원은 물질이 투여되는 대상체 (예를 들어, 인간)에서 물질에 대한 면역 반응을 유발하기에 충분히 면역원성인 임의의 물질일 수 있다. 본 발명의 백신 내의 항원은 동결건조되거나 또는 액체 상태로 유지될 수 있지만 아주반트 또는 아주반트 성분으로부터 물리적으로 분리된 상태로 유지될 수 있다.

[0229] 항원의 예는 폴리펩티드, 핵산, 폴리사카라이드 또는 폴리사카라이드와 단백질의 접합체, 톡소이드, 서브유닛 (예를 들어, 바이러스의 서브유닛), 바이러스 유사 입자, 생 바이러스, 분할 바이러스, 약독화 바이러스, 불활성화 바이러스, 외피보유 바이러스 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0230] 본 발명의 한 실시양태에서, 항원은 폴리사카라이드-폴리펩티드 항원, 예컨대 폐렴구균 (예를 들어, 에스. 뉴모니아(*S. pneumonia*)) 폴리사카라이드 (예를 들어, 세포 피막 당)-단백질 (예를 들어, 디프테리아 단백질) 접합체이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 접합체는 단백질 (예를 들어, 디프테리아 단백질)에 접합된 에스. 뉴모니

아의 세포 피막 당을 포함하며, 예를 들어 여기서 세포 피막 당은 디프테리아 단백질과 접합된 박테리아 에스. 뉴모니아에의 7가지 혈청형 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F 및 23F)을 갖는다. 본 발명의 한 실시양태에서, 접합체는 단백질, 예컨대 비-피막형 헤모필루스 인플루엔자로부터 유래된 단백질 D, 파상풍 톡소이드 담체 단백질 및/또는 디프테리아 톡소이드 담체 단백질에 접합된 폐렴구균 폴리사카라이드 혈청형 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F 및 23F를 포함한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 접합체는 디프테리아 단백질에 접합된 스트렙토코쿠스 뉴모니아 피막 폴리사카라이드, 예를 들어 단백질, 예컨대 디프테리아 crm197 단백질에 접합된 스트렙토코쿠스 뉴모니아에 유형 1, 3, 4, 5, 6a, 6b, 7f, 9v, 14, 18c, 23f, 19a 및 19f 피막 폴리사카라이드를 포함한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 폴리사카라이드-단백질 접합체 중 1종 이상은 1종 이상의 담체 단백질에 접합된 스트렙토코쿠스 뉴모니아에의 혈청형 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6G, 6H, 7F, 7A, 7B, 7C, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10F, 10A, 10B, 10C, 11F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 12F, 12A, 12B, 13, 14, 15F, 15A, 15B, 15C, 16F, 16A, 17F, 17A,18F, 18A, 18B, 18C, 19F, 19A, 19B, 19C, 20A, 20B, 21, 22F, 22A, 23F, 23A, 23B, 24F, 24A, 24B, 25F, 25A, 27, 28F, 28A, 29, 31, 32F, 32A, 33F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E,34, 35F, 35A, 35B, 35C, 36, 37, 38, 39, 40, 41F, 41A, 42, 43, 44, 45, 46, 47F, 47A, 48, CWPS1, CWPS2, CWPS3 중 적어도 1종으로부터의 피막 폴리사카라이드를 포함한다.

[0231] 항원으로서 사용될 수 있는 바이러스의 예는 아데노바이러스, 조류 인플루엔자, 콕사키바이러스, 시토메갈로바이러스, 뎅기열 바이러스, 에볼라 바이러스, 엡스타인-바르 바이러스, 말 뇌염 바이러스, 플라비바이러스, 헤파드나바이러스, A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, D형 간염 바이러스, E형 간염 바이러스, 단순 포진 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 인간 유두종바이러스, 인플루엔자 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, JC 바이러스, 홍역 모르빌리바이러스, 마르부르크 바이러스, 볼거리 루불라바이러스, 오르토믹소바이러스, 유두종바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 파르보바이러스, 피코르나바이러스, 폴리오바이러스, 폭스 바이러스, 광견병 바이러스, 레오바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 레트로바이러스, 랍도바이러스, 리노바이러스, 리프트 밸리 열 바이러스, 로타바이러스, 풍진 바이러스, 홍역 바이러스, 천연두 바이러스, 토가바이러스, 돼지 인플루엔자 바이러스, 바리셀라-조스터 바이러스, 대두창, 소두창 및/또는 황열 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이러한 바이러스는 전체 바이러스 (예를 들어, 생, 약독화 또는 불활성화) 또는 이러한 바이러스의 서브유닛일 수 있다.

[0232] 항원으로서 사용될 수 있는 바이러스의 예는 또한 홍역 바이러스, 볼거리 바이러스 (볼거리 루불라바이러스), 풍진 바이러스, 수두 대상포진 바이러스 또는 이들 중 모든 4종 또는 3종의 조합 (예를 들어, 홍역, 볼거리 및 풍진)을 포함한다.

[0233] 한 실시양태에서, 항원은 보렐리아(*Borrelia*) 종, 바실루스 안트라시스(*Bacillus anthracis*), 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 보르데텔라 페르투시스(*Bordetella pertussis*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 클라미디아(*Chlamydia*) 종, 클라미디아 프시타시(*Chlamydia psittaci*), 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 클로스트리디움(*Clostridium*) 종, 클로스트리디움 테타니(*Clostridium tetani*), 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*), 클로스트리디움 페르프린겐스(*Clostridium perfringens*), 코리네박테리움 디프테리아에(*Corynebacterium diphtheriae*), 콕시엘라(*Coxiella*) 종, 엔테로코쿠스(*Enterococcus*) 종, 에를리키아(*Erlichia*) 종, 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 헤모필루스(*Haemophilus*) 종, 헤모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*), 헤모필루스 파라인플루엔자에(*Haemophilus parainfluenzae*), 락토바실루스(*Lactobacillus*) 종, 레지오넬라(*Legionella*) 종, 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 렙토스피라 인테로간스(*Leptospira interrogans*), 리스테리아(*Listeria*) 종, 리스테리아 모노시토게네스(*Listeria monocytogenes*), 미코박테리움(*Mycobacterium*) 종, 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 미코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*), 미코플라스마(*Mycoplasma*) 종, 미코플라스마 뉴모니아에(*Mycoplasma pneumoniae*), 네이세리아(*Neisseria*) 종, 네이세리아 메닌기티디스(*Neisseria meningitidis*), 네이세리아 고노레아에(*Neisseria gonorrhoeae*), 폐렴구균(*Pneumococcus*) 종, 슈도모나스(*Pseudomonas*) 종, 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 살모넬라(*Salmonella*) 종, 살모넬라 티피(*Salmonella typhi*), 살모넬라 엔테리카(*Salmonella enterica*), 스트렙토코쿠스(*Streptococcus*) 종, 리케치아(*Rickettsia*) 종, 리케치아 리케치이(*Rickettsia rickettsii*), 리케치아 티피(*Rickettsia typhi*), 시겔라(*Shigella*) 종, 스타필로코쿠스(*Staphylococcus*) 종, 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코쿠스(*Streptococcus*) 종, 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코쿠스 피로게네스(*Streptococcus pyrogenes*), 스트렙토코쿠스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*), 트레포네마(*Treponema*) 종, 트레포네마 팔리둠(*Treponema pallidum*), 비브리오(*Vibrio*) 종, 비브리오 콜레라에(*Vibrio cholerae*) 및 예르시니아 페스티스

(*Yersinia pestis*)로부터 선택된 1종 이상의 박테리아에서 취해진다. 이러한 박테리아는 전세포 (예를 들어, 생, 약독화 또는 불활성화) 또는 이러한 박테리아의 폴리펩티드 또는 폴리사카라이드일 수 있다.

[0234] 한 실시양태에서, 항원은 아스페르길루스(*Aspergillus*) 종, 칸디다(*Candida*) 종, 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 트로피칼리스(*Candida tropicalis*), 크립토코쿠스(*Cryptococcus*) 종, 크립토코쿠스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 엔트아메바 히스톨리티카(*Entamoeba histolytica*), 히스토플라스마 캅술라툼(*Histoplasma capsulatum*), 리슈마니아(*Leishmania*) 종, 노카르디아 아스테로이데스(*Nocardia asteroides*), 플라스모디움 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*), 톡소플라스마 곤디이(*Toxoplasma gondii*), 트리코모나스 바기날리스(*Trichomonas vaginalis*), 톡소플라스마(*Toxoplasma*) 종, 트리파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*), 쉬스토소마 만소니(*Schistosoma mansoni*), 푸사리움(*Fusarium*) 종 및/또는 트리코피톤(*Trichophyton*) 종으로부터 선택된 1종 이상의 진균으로부터 취해진다. 이러한 진균은 전세포 (예를 들어, 생, 약독화 또는 불활성화) 또는 이러한 진균의 폴리펩티드 또는 폴리사카라이드일 수 있다.

[0235] 한 실시양태에서, 항원은 플라스모디움(*Plasmodium*) 종, 톡소플라스마(*Toxoplasma*) 종, 엔트아메바(*Entamoeba*) 종, 바베시아(*Babesia*) 종, 트리파노소마(*Trypanosoma*) 종, 리슈마니아(*Leishmania*) 종, 페포자충(*Pneumocystis*) 종, 트리코모나스(*Trichomonas*) 종, 지아르디아(*Giardia*) 종 및/또는 쉬스소토마(*Schistosoma*) 종으로부터 선택된 1종 이상의 기생충으로부터 취해진다. 이러한 기생충은 전세포 (예를 들어, 생, 약독화 또는 불활성화) 또는 이러한 기생충의 폴리펩티드 또는 폴리사카라이드일 수 있다.

[0236] 본 발명의 한 실시양태에서, 활성 성분은 핵산이다. 예를 들어, 본 발명의 한 실시양태에서, 핵산은 DNA, RNA, siRNA, mRNA 등으로부터 선택된다.

[0237] 본 발명의 한 실시양태에서, 활성 성분은 톡소이드이다. 예를 들어, 본 발명의 한 실시양태에서, 톡소이드는 디프테리아 톡소이드 또는 씨. 디피실레로부터의 파상풍 톡소이드 또는 톡소이드들이다.

[0238] 본 발명의 한 실시양태에서, 활성 성분은 바이러스의 서브유닛이다. 예를 들어, 본 발명의 한 실시양태에서, 바이러스 서브유닛은 인플루엔자 독감 바이러스, 단순 포진 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스 F 단백질, HIV, VSV로부터의 당단백질 등으로부터 선택된다.

[0239] 본 발명의 한 실시양태에서, 활성 성분은 바이러스 유사 입자 (VLP)이다. 예를 들어, 본 발명의 한 실시양태에서, VLP는 인간 유두종바이러스 또는 시토메갈로바이러스의 바이러스-유사 입자이다.

[0240] 본 발명의 한 실시양태에서, 활성 성분은 분할 바이러스이다. 예를 들어, 본 발명의 한 실시양태에서, 분할 바이러스는 인플루엔자 바이러스이다.

[0241] 본 발명의 한 실시양태에서, 항원은 항암 백신에서 사용될 수 있는 항암 항원이다. 예를 들어, 항원은 종양-연관 항원 (TAA), 예컨대 gp100, 테세모티드, 폴레이트-결합 단백질 (FBP), AE37, GP2, E75 (넬리페피무트-S), HER2/neu 또는 린도페피무트일 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 항암 항원은 바이러스에 접합된다.

[0242] V. 건조

[0243] 본 발명은 1종 이상의 성분이 재구성 전에 건조, 예를 들어 동결건조된 백신을 포함한다. 조성물은 수분이 제거되는 경우 건조되어, 물과 같은 액체가 실질적으로 결여된 고체를 생성한다. 건조된 조성물은, 예를 들어 동결건조, 마이크로웨이브 진공 건조 (예를 들어, 리오스피어), 분무-건조, 펄스 연소 건조 또는 드럼 건조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Encyclopedia of Agriculture, Food, and Biological Engineering. Marcel Dekker, Inc or Xu & Sunada, Chem Pharm Bull (Tokyo) 55(11):1545-50 (2007)]을 참조한다. 동결건조된 제제 성분은 동결건조된 물질의 입자 형태, 예를 들어 펠릿, 비드 또는 구체일 수 있다. 예를 들어, 문헌 [A. S. Mujumdar (2007). Handbook of Industrial Drying. CRC Press]을 참조한다.

[0244] 본 발명의 한 실시양태에서, 동결건조 또는 건조는 액체 질소와 백신 성분, 예컨대 사전-형성된 알루미늄 아주반트를 함유하는 액적과의 직접 접촉을 배제하는 방법에 의해 수행된다.

[0245] 본 발명의 한 실시양태에서, 제제 성분은 이를 동결시키고 동결된 조성물을 저압에 적용하여 성분 내의 물이 승화되도록 함으로써 동결건조된다. 예를 들어, 본 발명의 한 실시양태에서, 성분은 다음 3 단계 동결건조 공정에 적용된다: 하기와 같은 사전-동결, 1차 건조 및 2차 건조.

[0246] 먼저 성분을 그의 공융 온도 미만 (예를 들어, -50℃ 내지 -105℃ 또는 그 미만)으로 냉각시키는 사전-동결.

[0247] 이어서 동결된 성분을 저압 (예를 들어, 진공 또는 부분 진공, 예를 들어 약 1, 2 또는 3 밀리바의 압력)에 적

용하여 샘플 내의 물이 승화되도록 하는 1차 건조. 저온 및 저압에 적용되는 경우에, 공정은 성분이 건조된 매트릭스로서 나타날 때까지 계속된다.

[0248] 1차 건조가 완료되고 모든 얼음이 승화된 후, 결합된 수분이 생성물 내에 여전히 존재할 수 있는 2차 건조. 잔류수는 보다 높은 온도에서 제거된다. 이 공정은 결합된 물이 생성물로부터 탈착됨에 따라 등온 탈착으로 불린다.

[0249] 리오스피어는, 예를 들어 액적 형태의 액체의 분취물 (예를 들어, 약 20, 50, 100 또는 250 마이크로리터)을 고체 편평 표면 상에 액적이 무손상 상태로 유지되도록 하는 방식으로 로딩함으로써 제조될 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 표면은, 예를 들어 약 -180℃ 내지 약 -196℃ 또는 약 -180℃ 내지 약 -273℃의 온도에서의 플레이트, 예를 들어 금속 플레이트이다. 예를 들어, 본 발명의 한 실시양태에서, 액체는 분배 팁에 의해 표면 상에 로딩된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 액체는 약 3 ml/분 내지 약 75 ml/분, 약 5 ml/분 내지 약 75 ml/분; 약 3ml/분 내지 약 60 ml/분, 약 20 ml/분 내지 약 75 ml/분; 및 약 20 ml/분 내지 약 60 ml/분의 분배 속도로 분배된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 분배되는 분취물은 250 마이크로리터이고, 분배 속도는 약 5 ml/분 내지 약 75 ml/분이거나, 또는 분취물은 100 마이크로리터이고, 분배 속도는 약 3 ml/분 내지 약 60 ml/분이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 분배 팁과 액체가 분배되는 표면 사이의 간극은 약 0.1 cm 이상 (예를 들어, 약 0.5 cm 또는 0.1 cm 내지 1 cm 또는 0.1 cm 내지 0.75 cm)이다. 표면 상에 있을 때, 액적은 동결된 다음 건조에 적용된다. 리오스피어의 제조 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, US5656597; WO2013066769; WO2014093206; WO2015057540; WO2015057541 또는 WO2015057548을 참조한다.

[0250] 본 발명의 한 실시양태에서, 제제 성분은 마이크로웨이브 진공-건조에 의해 동결건조된다. 마이크로웨이브 진공-건조는 물의 비점 및 대기의 산소 함량이 보다 낮은 감압 하에 수행되는 건조 방법이다. 예를 들어, 본 발명의 한 실시양태에서, 제제 성분은 액체의 분취물을 단일 액적으로서 고체 표면 (여기서 표면의 온도는 약 -90℃ 이하임) 상에, 액적이 표면 상에 접촉하여 동결 펠릿으로서 동결될 때 액적을 단일 액적으로서 유지하는 방식으로 분배하고; 대기압 미만의 압력 하에서 동결 펠릿에 마이크로웨이브 방사선을 적용하여 건조된 펠릿, 예컨대 구체를 생성함으로써 제조된다. 예를 들어 미국 특허 번호 4,389,794; 4,664,924; 4,809,596; 4,882,851을 참조한다.

[0251] 본 발명의 한 실시양태에서, 제제의 성분은 분무-건조된다. 분무 건조는 액체 혼합물 또는 용액을 분말로 전환시키는 공정이다. 이는 액체로부터 수분 성분을 제거함으로써 수행된다. 액체는, 예를 들어 노즐을 통해, 동시에 뜨거운 공기가 안으로 취입되는 챔버 내로 분무된다. 용액의 액적이 노즐을 통해 방출되고 뜨거운 공기와 접촉하게 되면, 각각의 액적의 수분 함량이 제거되어, 액체에서 분말 형태로 전환된다.

[0252] VI. 치료 방법

[0253] 본 발명은 본 발명의 백신 제제를 재구성하는 단계 및 백신을 필요로 하는 대상체에게 제제를 도입하는 (예를 들어, 제제를 주사하는) 단계를 포함하는, 백신을 필요로 하는 대상체에게 백신을 투여하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 재구성된 백신 제제를 투여함으로써 감염성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하거나 또는 항원에 대해 대상체를 면역화/백신접종하는 방법을 포함한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 감염성 질환은 박테리아, 바이러스, 진균 및/또는 기생충 감염이다.

[0254] 본 발명의 백신 제제와 관련하여 용어 "투여하다"는 대상체의 신체 내에 본 발명의 제제를 도입하는 것, 예를 들어 근육내 주사, 피하 주사, 정맥내 주사, 피내 주사, 경구 도입, 비강내 도입을 지칭한다.

[0255] 본 발명의 한 실시양태에서, 방법은 임상의로부터 대상체가 백신 제제를 자기-투여하는 것에 대한 지침을 받는 단계, 및 임상의의 지침에 반응하여, 제제를 재구성하는 단계 및 제제를 대상체 자신의 신체에 자기-투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 방법은 백신 제제의 재구성 및 대상체의 신체 내로의 투여, 예를 들어 임상의에 의한 대상체에게의 투여를 포함한다.

[0256] 본 발명의 한 실시양태에서, 바이러스 감염은 아데노바이러스, 조류 인플루엔자, 콕사키바이러스, 시토메갈로바이러스, 뎅기열 바이러스, 에볼라 바이러스, 엡스타인-바르 바이러스, 말 뇌염 바이러스, 플라비바이러스, 헤파드나바이러스, A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, D형 간염 바이러스, E형 간염 바이러스, 단순 포진 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 인간 유두종바이러스, 인플루엔자 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, JC 바이러스, 홍역 모르빌리바이러스, 마르부르크 바이러스, 볼거리 루불라바이러스, 오르토믹소바이러스, 유두종바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 파르보바이러스, 피코르나바이러스, 폴리오바이러스, 폭스 바이러스, 광견병 바이러스, 레오바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 레트로바이러스, 랍도바이러스, 리노바이러

스, 리프트 밸리 열 바이러스, 로타바이러스, 풍진 바이러스, 홍역 바이러스, 천연두 바이러스, 토가바이러스, 돼지 인플루엔자 바이러스, 바리셀라-조스터 바이러스, 대두창, 소두창 및 황열 바이러스로부터 선택된 바이러스에 의한 감염이다.

[0257] 예를 들어, 본 발명의 한 실시양태에서, 박테리아 감염은 보렐리아 종, 바실루스 안트라시스, 보렐리아 부르그도르페리, 보르데텔라 페르투시스, 캄필로박터 제주니, 클라미디아 종, 클라미디아 프시타시, 클라미디아 트라코마티스, 클로스트리디움 종, 클로스트리디움 테타니, 클로스트리디움 보툴리눔, 클로스트리디움 페르프린겐스, 코리네박테리움 디프테리아에, 콕시엘라 종, 엔테로코쿠스 종, 에를리키아 종, 에스케리키아 콜라이, 프란시셀라 툴라렌시스, 헤모필루스 종, 헤모필루스 인플루엔자에, 헤모필루스 파라인플루엔자에, 락토바실루스 종, 레지오넬라 종, 레지오넬라 뉴모필라, 렙토스피라증 인테로간스, 리스테리아 종, 리스테리아 모노시토게네스, 미코박테리움 종, 미코박테리움 투베르쿨로시스, 미코박테리움 레프라에, 미코플라스마 종, 미코플라스마 뉴모니아에, 네이세리아 종, 네이세리아 메닌기티디스, 네이세리아 고노레아에, 폐렴구균 종, 슈도모나스 종, 슈도모나스 아에루기노사, 살모넬라 종, 살모넬라 티피, 살모넬라 엔테리카, 스트렙토코쿠스 종, 리케치아 종, 리케치아 리케치이, 리케치아 티피, 시겔라 종, 스타필로코쿠스 종, 스타필로코쿠스 아우레우스, 스트렙토코쿠스 종, 스트렙토코쿠스 뉴모니아에, 스트렙토코쿠스 피로게네스, 스트렙토코쿠스 뮤탄스, 트레포네마 종, 트레포네마 팔리둠, 비브리오 종, 비브리오 콜레라에 및 예르시니아 페스티스로부터 선택된 박테리아에 의한 감염이다.

[0258] 예를 들어, 본 발명의 한 실시양태에서, 진균 감염은 아스페르길루스 종, 칸디다 종, 칸디다 알비칸스, 칸디다 트로피칼리스, 크립토코쿠스 종, 크립토코쿠스 네오포르만스, 엔트아메바 히스톨리티카, 히스토플라스마 캅술라툼, 리슈마니아 종, 노카르디아 아스테로이데스, 플라스모디움 팔시파룸, 톡소플라스마 곤디이, 트리코모나스 바기날리스, 톡소플라스마 종, 트리파노소마 브루세이, 쉬스토소마 만소니, 푸사리움 종 및 트리코피톤 종으로부터 선택된 진균에 의한 감염이다.

[0259] 예를 들어, 본 발명의 한 실시양태에서, 기생충 감염은 플라스모디움 종, 톡소플라스마 종, 엔트아메바 종, 바베시아 종, 트리파노소마 종, 리슈마니아 종, 페포자충 종, 트리코모나스 종, 지아르디아 종 및 쉬스소토마 종으로부터 선택된 기생충에 의한 감염이다.

[0260] 본 발명의 한 실시양태에서, 암은 흑색종, 폐암, 결장직장암, 난소암, 간암, 전립선암 또는 유방암이다.

[0261] 본 발명의 한 실시양태에서, 백신은 면역 자극제, 예컨대 시토카인, GM-CSF (과립구-대식세포 콜로니-자극 인자), IL2, IL5 또는 IL10과 연관된다.

[0262] 용어 "와 연관된"은 성분인 백신 조성물이 또 다른 작용제, 예컨대 면역 자극제와 함께, 예를 들어 동시 전달을 위해 단일 조성물로 제제화될 수 있거나, 또는 2종 이상의 조성물 (예를 들어, 키트)로 개별적으로 제제화될 수 있다는 것을 나타낸다. 각각의 성분은 다른 성분이 투여되는 시간과 상이한 시간에 대상체에게 투여될 수 있고; 예를 들어, 각각의 투여는 주어진 기간에 걸쳐 간격을 두고 비-동시에 (예를 들어, 개별적으로 또는 순차적으로) 제공될 수 있다. 더욱이, 개별 성분은 동일한 경로 또는 상이한 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 다른 성분이 백신 조성물의 일부로서 제제화되는 경우에, 본 발명의 한 실시양태에서, 이는 재구성시까지 다른 조성물 성분으로부터 물리적으로 분리된 상태로 유지된다.

[0263] 하기 실시예는 본 발명의 추가 이해를 촉진하도록 의도된다.

[0264] 실시예 1

[0265] 본 실시예는 사전-제조된 알루미늄 아주반트로부터 알루미늄 아주반트 리오비드를 제조하는 것, 및 유의한 동결 또는 해동 유도된 응집 없이 재구성하는 것을 보여준다.

[0266] 하기 성분을 사용하여 본 실시예에서 논의된 백신을 형성하였다:

[0267] (1) 사전-형성된 건조된 알루미늄 아주반트 (예: 리오비드), 이는 하기로 재구성됨:

[0268] (2) 하기를 포함하는 액체 (도 1 참조):

[0269] ● 물

[0270] ● 임의로 염(들), 완충제(들), 계면활성제(들) 및/또는 부형제

[0271] ● 임의로 항원(들)

[0272] ● 임의로 추가의 아주반트(들)

[0273] ● 임의로 보존제(들)

[0274] 본 발명의 실시예에서의 실시양태:

[0275] (1) 제제 3 또는 제제 2의 동결건조-전 조성을 갖는 MAPA (알루미늄 포스페이트 아주반트)의 리오비드.

[0276] 표 1. 동결건조 전 농도.

[0277]

성분	제제 3	제제 2
MAPA	625 mcg Al/mL	1250 mcg Al/mL
트레할로스	23% (w/v)	16% (w/v)
염화나트륨	35 mM	70 mM
히스티딘 (염기)	0.8 mM	0.5 mM

[0278] 알루미늄 아주반트의 3종의 상이한 제제를 제조하였다.

[0279] 제제 1

[0280] ● 1250 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트

[0281] ● 150 mM 염화나트륨

[0282] 제제 2

[0283] ● 1250 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트

[0284] ● 16% (w/v) 트레할로스

[0285] ● 70 mM 염화나트륨

[0286] ● 0.5 mM 히스티딘 염기

[0287] 제제 3

[0288] ● 625 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트

[0289] ● 23% (w/v) 트레할로스

[0290] ● 35 mM 염화나트륨

[0291] ● 0.8 mM 히스티딘 염기

[0292] 제제 #2 및 #3을 리오스피어로서 제조하였다. 간략하게, 현탁액을 혼합하고, 딥-웰 다중채널 피펫 플레이트 내로 충전하고, 각각의 현탁액의 50 μL 분취물을 초저온 금속 표면 상에 적하하여 ("크리오멕(CRYOMEK)" 사용), 50 μL 액적의 매우 빠른 동결을 일으켰다. (또한 수동으로 피펫을 사용하고 100 μL 분취물을 액체 질소 냉각된 금속 플레이트 상에 적하하여 유사한 공정을 수행하였다.) 이들 비드를 동결건조될 때까지 동결된 채로 (표적 -70℃ 이하로) 유지시켰다. 리오스타(LYOSTAR) II 유닛에서 적합한 동결건조 사이클로 동결건조를 수행하였다.

[0293] 동결 및/또는 해동 유도된 응집은 일반적으로 백신 또는 알루미늄 아주반트에 대한 손상의 증거로서 해석된다. 도 2에 제시된 바와 같이, 동결되지 않은 제제 #1 내의 기계적으로 크기-감소된 아주반트는 정적 광 산란에 의해 측정시 예상되는 크기 분포를 가졌다. 고체를 침강시키고, 동결시키고, 해동되도록 하는 제제 #1 내의 아주반트는 상당한 응집을 겪었다. 제제 #2 및 #3은 비드로서 동결되고, 동결건조되고, 물로 재구성된 후에, 동결되지 않은 제제 #1 내의 아주반트와 일치하는 크기 분포를 가졌다. 재구성된 리오비드는 동결 및 해동된 제제 #1과 비교하여 매우 상이한 크기 분포를 가졌다. 재구성된 리오비드는 동결된 액체로서 및 동결된 건조된 비드로서 동결 및 저장을 겪었으면서도, 응집의 증거를 나타내지 않았다. 건조된 비드는 실온 이상에서 수시간, 수일, 수주 이상 동안 물리적으로 안정하게 유지되었다. 놀랍게도, 제제 #2 및 #3으로부터의 재구성된 리오비드 사이의 입자 크기 차이를 주목하였다. 제제 #3 입자 크기가 약간 더 작은 것으로 보였다. 이론에 의해 제약되

는 것을 원하지는 않지만, 이는 보다 낮은 농도의 알루미늄 아주반트, 보다 높은 농도의 트레할로스, 보다 낮은 농도의 염화나트륨, 보다 높은 농도의 히스티딘 염기 및/또는 pH의 차이 때문일 수 있다.

[0294] 제제 2의 경우, 고 트레할로스 중 알루미늄 아주반트 현탁액이 침강하고, 동결되고, 이어서 해동되도록 하는 것과, 리오비드로서 동결시키고 (초저온 플레이트 상에 재현탁된 현탁액의 액적을 분배함), 동결건조시키고, 재구성하는 것과의 비교를 수행하였다. 정적 광 산란 측정 (도 3)에 기초하여, 일부 동결-해동 보호가 고 트레할로스 농도에 기인할 가능성이 있는 것으로 보였지만, 동일한 제제에 대한 리오비드 공정은 더 작은 입자 크기를 나타냈고, 응집으로부터 훨씬 더 잘 보호되었다.

[0295] 실시예 2

[0296] 본 실시예는 유의한 동결 또는 해동 유도된 응집 없이 알루미늄 아주반트 리오비드 (사전-제조된 알루미늄 아주반트로부터 제조됨) 및 항원 리오비드의 공동-재구성에 의한 백신의 제조를 보여준다.

[0297] 하기 성분을 사용하여 본 실시예에서 논의된 백신을 형성하였다:

[0298] (1) 사전-형성된 건조된 알루미늄 아주반트 (예: 리오비드)

[0299] (2) 제제화된 항원(들);

[0300] 이는 하기로 재구성됨:

[0301] (3) 하기를 포함하는 액체:

[0302] ● 물

[0303] ● 임의로 염(들), 완충제(들), 계면활성제(들) 및/또는 부형제

[0304] ● 임의로 항원(들)

[0305] ● 임의로 추가의 아주반트(들)

[0306] ● 임의로 보존제(들)

[0307] 도 4를 참조한다.

[0308] 본 발명의 실시예에서의 실시양태:

[0309] (1) 제제 3 또는 제제 2의 동결건조-전 조성을 갖는 MAPA의 리오비드

[0310] (2) 하기 건조 전 제제를 포함하는 15가 (도 5에서의 데이터), 1가 유형 3 (데이터는 제시되지 않음), 1가 유형 19A (도 5에서의 데이터) 폐렴구균 폴리사카라이드 단백질 접합체 항원을 포함하는 PCV 항원 제제:

[0311] ● 320 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) CRM-PnPs 접합체 항원(들)

[0312] ● 100 mM 히스티딘

[0313] ● 20% (w/v) 트레할로스

[0314] ● 50 mM 염화나트륨

[0315] ● 0.1% 폴리소르베이트 20

[0316] ● pH 6 - 7.5

[0317] 1종의 항원 ("1가") 또는 1종 초과의 항원 ("다가" 또는 "조합")을 갖는 백신은 알루미늄 아주반트의 건조된 리오비드 (제제 #3)를 제제화된 항원 또는 항원들의 리오비드와 공동-패키징하여 제조하였다. 물을 건조된 비드에 첨가하여 알루미늄-아주반트 첨가된 백신을 재구성하였다.

[0318] 제제 1

[0319] ● 1250 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트

[0320] ● 150 mM 염화나트륨

[0321] 제제 3 (알루미늄 아주반트의 리오비드)

[0322] ● 625 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트

[0323] ● 23% (w/v) 트레할로스

[0324] ● 35 mM 염화나트륨

[0325] ● 0.8 mM 히스티딘 염기

[0326] 제제 4 (항원을 포함하는 리오비드의 경우)

[0327] ● 20% (w/v) 트레할로스

[0328] ● 50 mM 히스티딘 (염기)

[0329] ● 50 mM 히스티딘 히드로클로라이드

[0330] ● 320 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) 접합체 항원, 유형 19A

[0331] ● 50 mM 염화나트륨

[0332] ● 0.1% 폴리소르베이트 20

[0333] ● pH 6

[0334] 제제 5 (다수의 상이한 항원을 포함하는 리오비드의 경우)

[0335] ● 20% (w/v) 트레할로스

[0336] ● 100 mM 히스티딘 (염기)

[0337] ● 320 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) 접합체 항원, 상이한 유형의 폴리사카라이드를 갖는 15종의 접합체의 블렌드

[0338] ● 50 mM 염화나트륨

[0339] ● 0.1% 폴리소르베이트 20

[0340] ● pH 7.5

[0341] 제제 6A 또는 6B (제제 3 + 제제 4 또는 제제 3 + 제제 5의 리오비드의 재구성 후의 제제)

[0342] ● 13.2% (w/v) 트레할로스

[0343] ● 250 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트

[0344] ● 64 mcg PnPs/mL CRM-PnPs 접합체 항원, 모든 유형 19A (A) 또는 15종의 PnPs 유형을 포함하는 블렌드 (B)

[0345] ● 24 mM 염화나트륨

[0346] ● 20.3 mM 히스티딘 (염기)

[0347] ● 0.02% 폴리소르베이트 20

[0348] 동결되지 않은 및 동결/해동된 알루미늄 아주반트, 및 재구성 후의 알루미늄 아주반트의 리오비드의 입자 크기 분포를, 알루미늄 아주반트 리오비드와 항원 리오비드를 공동-패키징하고 함께 재구성하여 제조된 백신 (알루미늄 아주반트 + 1종 이상의 항원)과 비교하기 위해 정적 광 산란 (SLS) 측정을 수행하였다 (도 5). 이러한 방식으로 제조된 백신은 동결되지 않은 알루미늄 아주반트와 유사한 입자 크기 분포를 나타냈고, 동결 또는 해동 유도된 응집의 증거를 나타내지 않았다.

[0349] 실시예 3

[0350] 본 실시예는 바이알 내 (또는 재구성 챔버 내)에서 반응하여 알루미늄 아주반트를 형성하는 알루미늄 함유 용액 및 포스페이트/염기 함유 용액의 공동-패키징되지만 개별적인 리오비드의 재구성에 의한 알루미늄 아주반트의 제조를 보여준다.

[0351] 하기 성분을 사용하여 본 실시예에서 논의된 백신을 형성하였다:

[0352] (1) 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 반응물 중 일부 (예를 들어, 알루미늄 함유 화합물)를 포함하는 건

조된 제제

[0353] (2) 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 다른 반응물 (예를 들어, 포스페이트 함유 화합물 및/또는 염기)을 포함하는 건조된 제제

[0354] 이는 하기로 재구성됨:

[0355] (3) 하기를 포함하는 액체:

[0356] ● 물

[0357] ● 임의로 염(들), 완충제(들), 계면활성제(들) 및/또는 부형제

[0358] ● 임의로 항원(들)

[0359] ● 임의로 추가의 아주반트(들)

[0360] ● 임의로 보존제(들)

[0361] 도 6을 참조한다.

[0362] 본 발명의 실시예에서의 실시양태:

[0363] (동결건조 전 농도)

[0364] (1) 92.66 mM 염화알루미늄, 25% (w/v) 트레할로스;

[0365] (2) 92.66 mM 삼염기성 인산나트륨, 25% (w/v) 트레할로스;

[0366] (2) 92.47 mM 삼염기성 인산나트륨, 24.95% (w/v) 트레할로스; 또는

[0367] (2) 92.29 mM 삼염기성 인산나트륨, 24.9% (w/v) 트레할로스

[0368] 알루미늄 아주반트는, 충분한 염기가 침전 반응이 일어나도록 제공되는 경우에, 알루미늄 화합물 함유 용액과 포스페이트 함유 용액 및/또는 염기-제공 용액과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 알루미늄 및 포스페이트 함유 용액은 미립자 현탁액이 아니고, 알루미늄 아주반트를 손상시킬 수 있는 동결-해동 유도된 응집을 겪지 않는다. 알루미늄 아주반트의 형성을 바이알 또는 전달 장치에서 생성될 때까지 및 일부 경우에는 주사 직전까지 지연시킴으로써, 동결-해동 유도된 아주반트 응집을 피하는 것을 비롯한 제조 및 수송 편의를 달성할 수 있다.

[0369] 알루미늄-함유 화합물의 1종의 용액 및 포스페이트/염기-함유 화합물의 3종의 용액을 제조하였다.

[0370] 제제 1

[0371] ● 1250 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트

[0372] ● 150 mM 염화나트륨

[0373] 제제 2

[0374] ● 1250 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트

[0375] ● 16% (w/v) 트레할로스

[0376] ● 70 mM 염화나트륨

[0377] ● 0.5 mM 히스티딘 염기

[0378] 제제 7 (알루미늄 함유 화합물)

[0379] ● 92.66 mM 염화알루미늄

[0380] ● 25% (w/v) 트레할로스

[0381] 제제 8A (포스페이트/염기 함유 화합물)

[0382] ● 92.66 mM 삼염기성 인산나트륨

[0383] ● 25% (w/v) 트레할로스

[0384] 제제 8B (포스페이트/염기 함유 화합물)

[0385] ● 92.47 mM 삼염기성 인산나트륨

[0386] ● 24.95% (w/v) 트레할로스

[0387] ● 10 mM 수산화나트륨

[0388] 제제 8C (포스페이트/염기 함유 화합물)

[0389] ● 92.29 mM 삼염기성 인산나트륨

[0390] ● 24.9% (w/v) 트레할로스

[0391] ● 20 mM 수산화나트륨

[0392] 제제 7의 동결 및 동결건조된 비드를 제제 8 (A, B 또는 C)의 동결 및 동결건조된 비드와 공동-패키징하였다. 리오비드를 재구성하기 위한 물의 첨가는 알루미늄 아주반트 침전 반응을 개시하였으며, 이는 신속하게 일어났다. 생성된 알루미늄 아주반트 현탁액의 입자 크기 분포를 정적 광 산란에 의해 측정하고, 동결되지 않은 및 동결/해동된, 기계적으로 크기-감소된 알루미늄 아주반트 (제제 1)와 비교하였다. 입자 크기는 염수 중에서 동결되지 않은 기계적으로 크기-감소된 알루미늄 아주반트보다는 더 큰 것으로 보였지만, 동결-해동에 의해 응집된 동일한 알루미늄 아주반트보다는 훨씬 더 작은 것으로 보였다 (도 7). 염수 중에서 기계적으로 크기-감소된 알루미늄 아주반트 대비 크기 증가에도 불구하고, 반응을 일으켜 알루미늄 아주반트를 형성하도록 하는 바이알-내 또는 장치-내 재구성은 동결-해동 응집된 알루미늄 아주반트에 비해 제조 및 수송 유연성 및 품질의 상당한 개선을 나타낼 수 있고, 추가의 시험에 의해 백신에서 허용되고 효과적인 것으로 입증될 수 있다.

[0393] 실시예 4

[0394] 본 실시예는 바이알 내 (또는 재구성 챔버 내)에서 반응하여 알루미늄 아주반트를 형성하는 알루미늄 함유 용액 및 포스페이트/염기 함유 용액의 공동-패키징되지만 개별적인 리오비드의 재구성, 및 새로 형성된 알루미늄 아주반트 현탁액을 사용하여 항원 리오비드를 재구성함으로써 완전한 백신을 형성하는 것에 의한 백신 (알루미늄 아주반트 + 항원 또는 항원들)의 제조를 보여준다.

[0395] 하기 성분을 사용하여 본 실시예에서 논의된 백신을 형성하였다:

[0396] (1) 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 반응물 중 일부 (예를 들어, 알루미늄 함유 화합물)를 포함하는 건조된 제제

[0397] (2) 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 다른 반응물 (예를 들어, 포스페이트 함유 화합물 및/또는 염기)을 포함하는 건조된 제제

[0398] 이는 하기로 재구성됨:

[0399] (3) 하기를 포함하는 액체:

[0400] ● 물

[0401] ● 임의로 염(들), 완충제(들), 계면활성제(들) 및/또는 부형제

[0402] ● 임의로 항원(들)

[0403] ● 임의로 추가의 아주반트(들)

[0404] ● 임의로 보존제(들)

[0405] 재구성된, 새로 형성된 알루미늄 아주반트를 사용하여 하기를 추가로 재구성함

[0406] (4) 제제화된 항원(들)

[0407] 도 8을 참조한다.

[0408] 본 발명의 실시예에서의 실시양태:

[0409] (1) 92.66 mM 염화알루미늄, 25% (w/v) (건조 전)

[0410] (2) 92.66 mM 삼염기성 인산나트륨, 25% (w/v) 트레할로스 (건조 전)

[0411] (4) 건조 전 하기를 갖는 15가 항원 제제:

[0412] ● 320 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) 접합체 항원

[0413] ● 50 mM 히스티딘 염기

[0414] ● 50 mM 히스티딘 히드로클로라이드

[0415] ● 20% (w/v) 트레할로스

[0416] ● 50 mM 염화나트륨

[0417] ● 0.1% 폴리소르베이트 20

[0418] ● pH 6

[0419] 1가 (1종의 항원 유형) 및 다가 (1종 초과의 항원 유형의 조합)를 다수의 방법에 의해 제조하였다.

[0420] 방법 1

[0421] ● 사전-형성된 알루미늄 아주반트의 리오비드 (기계적으로 크기-감소됨)를 제조하는 단계

[0422] ● 제제화된 항원 또는 항원 조합물의 리오비드를 제조하는 단계

[0423] ● 알루미늄 아주반트 및 항원의 리오비드를 공동-패키징하는 단계

[0424] ● 함께 재구성하는 단계

[0425] 방법 2

[0426] ● 알루미늄-함유 화합물의 리오비드를 제조하는 단계

[0427] ● 포스페이트/염기-함유 화합물의 리오비드를 제조하는 단계

[0428] ● 제제화된 항원 또는 항원 조합물의 리오비드를 제조하는 단계

[0429] ● 알루미늄 및 포스페이트/염기 함유 화합물의 리오비드를 공동-패키징하는 단계

[0430] ● 재구성하여 반응이 일어나도록 함으로써 알루미늄 아주반트를 형성하는 단계

[0431] ● 알루미늄 아주반트를 사용하여 항원 리오비드를 재구성하는 단계

[0432] 정적 광 산란 측정에 의해 입자 크기 분포의 비교를 수행하였다. 본 실시예에서의 비교를 위한 관련 제제는 하기를 포함하였다:

[0433] 제제 1

[0434] ● 1250 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트

[0435] ● 150 mM 염화나트륨

[0436] 제제 3

[0437] ● 625 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트

[0438] ● 23% (w/v) 트레할로스

[0439] ● 35 mM 염화나트륨

[0440] ● 0.8 mM 히스티딘 염기

[0441] 제제 7 (알루미늄 함유 화합물)

[0442] ● 92.66 mM 염화알루미늄

[0443] ● 25% (w/v) 트레할로스

[0444] 제제 8A (포스페이트/염기 함유 화합물)

[0445] ● 92.66 mM 삼염기성 인산나트륨

[0446] ● 25% (w/v) 트레할로스

[0447] 제제 9 (다수의 상이한 항원을 포함하는 리오비드의 경우)

[0448] ● 20% (w/v) 트레할로스

[0449] ● 50 mM 히스티딘 (염기)

[0450] ● 50 mM 히스티딘 히드로클로라이드

[0451] ● 320 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) CRM-PnPs 접합체 항원

[0452] ● 50 mM 염화나트륨

[0453] ● 0.1% 폴리소르베이트 20

[0454] ● pH 6

[0455] 염수 중 동결된 알루미늄 아주반트 (제제 1, 동결 및 해동)는 일반적으로 동결-해동 응집에 의해 손상되도록 허용된다. 방법 1 (사전-제조된 기계적으로 크기 감소된 알루미늄 아주반트의 리오비드)에 의해 제조된 다가 백신은 가장 작은 입자 크기 아주반트를 생성하였다 (도 9). 방법 2 (공동-재구성시 반응하여 알루미늄 아주반트를 형성하는 알루미늄 및 포스페이트/염기 함유 화합물의 리오비드)에 의해 제조된 다가 백신은 보다 큰 입자 크기를 가졌지만, 항원 없이 동결-해동 응집된 알루미늄 아주반트보다 훨씬 더 작았다. 방법 2로부터 생성된 더 큰 입자 크기 백신의 정확한 성질은 아직 완전히 이해되지 않지만, 동결-해동 응집의 결과는 아니다. 기계적으로 크기-감소된 알루미늄 아주반트의 재구성된 리오비드를 사용하여 제조된 백신 대비 크기 증가에도 불구하고, 반응하여 알루미늄 아주반트를 형성하도록 하는 알루미늄 및 포스페이트/염기 용액을 바이알-내 또는 장치-내 재구성하는 것, 이어서 동결건조된 항원을 새로 형성된 아주반트로 재구성하는 것은, 많은 현재 백신에 존재하는 동결-해동 손상의 위험을 피할 수 있고, 제조 및 수송 유연성의 상당한 개선을 나타낼 수 있다. 추가의 시험에 의해, 이는 백신에서 허용되고 효과적인 것으로 입증될 수 있다.

[0456] 실시예 5

[0457] 본 실시예는 알루미늄- 및 포스페이트-함유 화합물의 액체 용액 (아직 반응하지 않아 알루미늄 아주반트 현탁액을 형성함)을 액체 또는 동결건조된 상태의 제제화된 항원과 조합하여 1종 이상의 항원의 존재 하에 반응을 일으킴으로써 알루미늄 아주반트를 형성하는 1가 및 다가 HPV 백신의 제조를 보여준다.

[0458] (1) 알루미늄- 및 포스페이트-함유 화합물의 용액 (반응을 완료하기에 충분한 염기가 결여되어 알루미늄 아주반트 현탁액을 형성함)을 제제 중 액체 (2) 또는 동결건조된 (3) 항원(들)과 조합하면, 완충제, 염 및/또는 염기를 포함하는 제제화된 항원(들)은 항원(들)의 존재 하에 알루미늄 아주반트 침전 반응이 완료되도록 한다. 도 10을 참조한다.

[0459] 본 발명의 실시예에서의 실시양태:

[0460] (1) 동일 부피의 물 중 37.08 mM 염화알루미늄을 물 중 33.38 mM 인산나트륨 (pH 7.0)과 혼합하여 산성 pH에서 18.54 mM 염화알루미늄, 16.69 mM 인산나트륨을 생성함으로써 용액을 수득하였다. 실시예 5에서 일부 비교를 위해, 이를 추가로 물로 1:1 희석하였다.

[0461] (2) 물 중 (50, 80 또는 75) mM 이염기성 인산나트륨, (50, 20 또는 25) mM 일염기성 인산나트륨, 160 mcg/mL의 HPV VLP 유형 16, 5 mM 히스티딘, 125 mM 염화나트륨, 0.005% 폴리소르베이트 80.

[0462] (3) 동결건조된 (20 또는 42.5) mM 히스티딘 염기, 4.5% 수크로스, HPV VLP 유형 6 (40 mcg/mL), 11 (80 mcg/mL), 16 (80 mcg/mL) 및 18 (40 mcg/mL), 125 mM 염화나트륨, 0.005% 폴리소르베이트 80.

[0463] 알루미늄- 및 포스페이트-함유 화합물의 용액 (반응을 완료하기에 충분한 염기가 결여되어 알루미늄 아주반트 현탁액을 형성함)을 단일 VLP 유형 (액체 제제) 또는 다중 VLP 유형 (동결건조된 제제)의 제제화된 HPV 바이러스-유사 입자와 혼합하였다. 제제화된 항원과 함께 존재하는 완충제는 항원의 존재 하에 반응을 일으켜 알루미늄 아주반트를 형성하기에 부족한 염기를 제공하였다. 이들 반응을 백신 바이알 또는 전달 장치에서와 같이 적은 부피 (예를 들어 1 mL에 첨가된 1 mL)로 수행하였다. 알루미늄 아주반트 형성 반응 전 및 후에 항원 및 백신을 특징화하기 위해 검정을 수행하였다. 이들은 pH, 동적 광 산란에 의한 바이러스-유사 입자 평균 크기 (알

루미늄 아주반트 용해 후), 및 비아코어에 의한 바이러스-유사 입자 상대 효력 (알루미늄 아주반트 용해 후)을 포함하였다. 추가의 시험에 의해, 바이알 또는 전달 장치에서 항원의 존재 하에 알루미늄 아주반트를 형성함으로써 제조된 HPV 백신은 허용되고 효과적인 것으로 입증될 수 있다.

[0464] 제제 11

[0465] ● 18.54 mM 염화알루미늄 6수화물

[0466] ● 16.69 mM 인산나트륨

[0467] ● 산성 pH에서 물 중

[0468] 제제 17

[0469] ● 50 mM 이염기성 인산나트륨

[0470] ● 50 mM 일염기성 인산나트륨

[0471] ● 160 mcg/mL의 HPV VLP 유형 16

[0472] ● 5 mM 히스티딘

[0473] ● 125 mM 염화나트륨

[0474] ● 0.005% 폴리소르베이트 80

[0475] ● 물 중

[0476] 제제 18

[0477] ● 80 mM 이염기성 인산나트륨

[0478] ● 20 mM 일염기성 인산나트륨

[0479] ● 160 mcg/mL의 HPV VLP 유형 16

[0480] ● 5 mM 히스티딘

[0481] ● 125 mM 염화나트륨

[0482] ● 0.005% 폴리소르베이트 80

[0483] ● 물 중

[0484] 제제 19

[0485] ● 75 mM 이염기성 인산나트륨

[0486] ● 25 mM 일염기성 인산나트륨

[0487] ● 160 mcg/mL의 HPV VLP 유형 16

[0488] ● 5 mM 히스티딘

[0489] ● 125 mM 염화나트륨

[0490] ● 0.005% 폴리소르베이트 80

[0491] ● 물 중

[0492] 제제 20

[0493] ● 20 mM 히스티딘 염기

[0494] ● 4.5% 수크로스

[0495] ● 40 mcg/mL의 HPV VLP 유형 6

[0496] ● 80 mcg/mL의 HPV VLP 유형 11

[0497] ● 80 mcg/mL의 HPV VLP 유형 16

[0498] ● 40 mcg/mL의 HPV VLP 유형 18

[0499] ● 125 mM 염화나트륨

[0500] ● 0.005% 폴리소르베이트 80

[0501] ● 동결건조됨

[0502] 제제 21

[0503] ● 42.5 mM 히스티딘 염기

[0504] ● 4.5% 수크로스

[0505] ● 40 mcg/mL의 HPV VLP 유형 6

[0506] ● 80 mcg/mL의 HPV VLP 유형 11

[0507] ● 80 mcg/mL의 HPV VLP 유형 16

[0508] ● 40 mcg/mL의 HPV VLP 유형 18

[0509] ● 125 mM 염화나트륨

[0510] ● 0.005% 폴리소르베이트 80

[0511] ● 동결건조됨

[0512] 제제 22

[0513] ● 9.27 mM 염화알루미늄 6수화물

[0514] ● 8.34 mM 인산나트륨

[0515] ● 산성 pH에서 물 중

[0516] 표 2. 다양한 제제의 상대 항원성

평가된 항원 용액 또는 백신	알루미늄 아주반트 농도 (mcg Al/mL)	pH	DLS Z-평균 (nm) 입자 크기	상대 항원성 (비아코어 검정에서 대조군 대비 % 반응)
제제 17 단독	0	6.61	64	97
제제 17 + 제제 11 (1:1 부피)	250	5.82	65	90
제제 18 단독	0	7.15	64	99
제제 18 + 제제 11 (1:1 부피)	250	6.47	64	93
제제 19 단독	0	7.01	64	102
제제 19 + 제제 11 (1:1 부피)	250	6.37	66	93
물로 재구성된 제제 20	0	6.87	112	112
제제 22로 재구성된 제제 20	240	5.02	92	89
물로 재구성된 제제 21	0	7.19	106	110
제제 22로 재구성된 제제 21	240	6.06	91	89
물로 재구성된 제제 21	0	7.19	106	110
제제 11로 재구성된 제제 21	478	5.37	94	84

[0517]

[0518] 실시예 6

[0519] 본 실시예는 알루미늄-함유 화합물 및 포스페이트-함유 화합물을 포함하는 액체 용액 (상기 용액은 그 자체로 반응하지 않아 침전된 고체를 갖는 알루미늄 아주반트 현탁액을 형성함)을, 알루미늄 아주반트 형성 반응을 완료하는데 필요한 염기를 제공하는 동결건조 또는 분무 건조된 제제와 조합함으로써 알루미늄 아주반트를 제조하는 것을 보여준다.

[0520] 하기 성분을 사용하여 본 실시예에서 논의된 백신을 형성하였다:

[0521] (1) 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 반응물 중 일부 (예를 들어, 포스페이트 및/또는 완충제 및/또는 염기, 임의로 완충제 및/또는 부형제, 임의로 추가의 보조제, 임의로 보존제(들)를 갖는 제제화된 항원)를 포함하는 건조된 제제

[0522] 이는 하기로 재구성됨:

[0523] (2) 하기를 포함하는 액체:

[0524] ● 물

[0525] ● 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 다른 반응물 (예를 들어, 알루미늄-함유 화합물 및 포스페이트-함유 화합물, 알루미늄 아주반트 침전 반응의 완료를 위해 충분한 염기가 결여됨)

[0526] ● 임의로 완충제(들), 염(들), 계면활성제(들) 및/또는 부형제(들)

[0527] ● 임의로 추가의 아주반트(들)

[0528] ● 임의로 보존제(들)

[0529] 본 발명의 실시예에서의 실시양태:

[0530] (1) (분무 건조 전) 1% 수크로스, 9% 만니톨, 50 mM 포스페이트 (pH 7.4 또는 pH 7.8)를 포함하는 분무 건조된 제제; 또는 (대안 1) (동결건조 전) 6% 수크로스, 100 mM 히스티딘 (pH 6.0 또는 7.0 또는 7.4)을 포함하는 바이알-내 동결건조된 제제.

[0531] (2) 산성 pH에서 물 중 10.49 mM 염화알루미늄, 9.44 mM 인산나트륨

[0532] 동결건조 및 분무 건조된 제제를 제조하였다. 동결건조 또는 분무 건조된 제제에 알루미늄- 및 포스페이트-함유 화합물의 용액 (알루미늄 아주반트 현탁액과 동일하지는 않음)을 첨가하여 알루미늄 아주반트의 형성을 일으켰다. 알루미늄 아주반트 형성 반응이 일어나는데 필요한 소정량의 염기는 동결건조 또는 분무 건조된 제제에 의해 제공되었다. 최종 백신 pH 및 백신 중 일부의 정적 광 산란 측정으로부터의 중앙 입자 크기 d(0.5)를 측정하였다. 반응 완료로, 동결건조된 샘플에 대해 형성된 알루미늄 아주반트의 농도는 266 mcg Al/mL일 것이다.

[0533] 제제 23

[0534] ● 10.49 mM 염화알루미늄

[0535] ● 9.44 mM 인산나트륨

[0536] ● 산성 pH에서 물 중

[0537] 제제 24

[0538] ● 6% 수크로스

[0539] ● 100 mM 히스티딘

[0540] ● pH 7.6, 동결건조됨

[0541] 제제 25

[0542] ● 6% 수크로스

[0543] ● 100 mM 히스티딘

[0544] ● pH 7.0, 동결건조됨

[0545] 제제 26

[0546] ● 6% 수크로스

[0547] ● 100 mM 히스티딘

[0548] ● pH 6.0, 동결건조됨

[0549] 제제 27

[0550] ● 1% 수크로스

[0551] ● 9% 만니톨

[0552] ● 50 mM 포스페이트

[0553] ● pH 7.4, 분무 건조됨

[0554] 제제 28

[0555] ● 1% 수크로스

[0556] ● 9% 만니톨

[0557] ● 50 mM 포스페이트

[0558] ● pH 7.8, 분무 건조됨

[0559] 표 3. 다양한 제제의 중앙 입자 크기

염기 또는 완충제를 포함하는, 재구성될 건조된 제제	알루미늄- 및 포스페이트-함유 재구성 용액 (알루미늄 아주반트 현탁액은 아님)	형성된 알루미늄 아주반트 현탁액의 pH	정적 광 산란에 의해 측정된 중앙 입자 크기 d(0.5)
제제 24 (1 mL의 동결건조-전 부피)	제제 23 (0.94 mL)	6.67	9.2 마이크로미터
제제 25 (1 mL의 동결건조-전 부피)	제제 23 (0.94 mL)	6.45	8.3 마이크로미터
제제 26 (1 mL의 동결건조-전 부피)	제제 23 (0.94 mL)	6.13	8.9 마이크로미터
제제 27 (100 mg의 분무 건조된 분말)	제제 23	6.36	
제제 28 (100 mg의 분무 건조된 분말)	제제 23	6.53	

[0560]

[0561] 실시예 7

[0562] 본 실시예는 알루미늄-함유 용액, 포스페이트/염기-함유 용액 및 제제화된 항원의 리오비드를 공동-패키징하고 액체로 재구성하여 항원의 존재 하에 반응 및 알루미늄 아주반트의 형성을 일으키는 백신의 제조를 보여준다.

[0563] 하기 성분을 사용하여 본 실시예에서 논의된 백신을 형성하였다:

[0564] (1) 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 반응물 중 일부 (예를 들어, 알루미늄-함유 화합물)를 포함하는 건조된 제제

[0565] (2) 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 다른 반응물 (예를 들어, 포스페이트-함유 화합물 및/또는 염기)을 포함하는 건조된 제제

[0566] (3) 항원(들)을 포함하는 건조된 제제,

[0567] 상기 1-3 중 임의의 것은 보존제(들)를 임의로 포함하며, 하기로 재구성됨:

[0568] (4) 하기를 포함하는 액체:

[0569] ● 물

[0570] ● 임의로 완충제(들), 염(들), 계면활성제(들) 및/또는 부형제

[0571] ● 임의로 항원(들)

[0572] ● 임의로 추가의 아주반트(들)

[0573] ● 임의로 보존제(들)

[0574] 도 12를 참조한다.

[0575] 본 발명의 실시예에서의 실시양태:

[0576] (1) 동결건조 전, 92.66 mM 염화알루미늄, 25% (w/v) 트레할로스

[0577] (2) 동결건조 전, 92.66 mM 삼염기성 인산나트륨, 25% (w/v) 트레할로스

[0578] (3) 동결건조 전, 하기를 포함하는 제제화된 항원:

[0579] ● 320 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) 접합체 항원 (폴리사카라이드 유형 19A)

[0580] ● 100 mM 히스티딘

[0581] ● 20% (w/v) 트레할로스

[0582] ● 50 mM 염화나트륨

[0583] ● 0.1% 폴리소르베이트 20

[0584] ● pH 7.5

[0585] 알루미늄-함유 화합물, 포스페이트/염기-함유 화합물 및 항원 제제의 리오비드를 제조하였다. 3종의 리오비드 유형을 공동-패키징하고 물로 재구성하여 백신을 제조하였다. 재구성은 항원의 존재 하에 반응을 일으켜 알루미늄 아주반트가 형성되도록 하였다.

[0586] 제제 4 (1가 접합체 백신 (하기 제시된 유형 19A)을 포함하는 리오비드의 경우) 항원

[0587] ● 20% (w/v) 트레할로스

[0588] ● 100 mM 히스티딘 (염기)

[0589] ● 320 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) 접합체 항원 (폴리사카라이드 유형 19A)

[0590] ● 50 mM 염화나트륨

[0591] ● 0.1% 폴리소르베이트 20

[0592] 제제 7 (알루미늄 함유 화합물)

[0593] ● 92.66 mM 염화알루미늄

[0594] ● 25% (w/v) 트레할로스

[0595] 제제 8A (포스페이트/염기 함유 화합물)

[0596] ● 92.66 mM 삼염기성 인산나트륨

[0597] ● 25% (w/v) 트레할로스

[0598] 도 13에서의 입자 크기 분석을 참조한다. 재구성시 항원의 존재 하에 알루미늄 아주반트가 형성되도록 하는, 알루미늄-함유 화합물, 포스페이트/염기-함유 화합물 및 항원을 포함하는 리오비드를 (바이알 또는 전달 장치에서) 공동-패키징하여 제조된 백신은 허용되고 효과적일 수 있다.

[0599] 실시예 8

[0600] 본 실시예는 항원의 존재 하에 알루미늄 및 포스페이트/염기 함유 화합물이 반응하여 알루미늄 아주반트를 형성하는 것에 의한 다가 백신의 제조를 보여준다.

[0601] 본 실시예는 (임의로 항원(들), 염(들), 완충제(들), 부형제(들), 세제(들), 계면활성제(들), 보존제(들), 안정화제(들), 염료(들), 지시약(들)의 존재 하에) 알루미늄 아주반트가 형성되도록 하는 2종의 액체 용액을 바이알 또는 소형 용기 내로 충전하여 제조된 제제에 관한 것이다.

[0602] 한 실시양태에서 (도 14 참조),

[0603] (1) 알루미늄-함유 화합물 및 포스페이트-함유 화합물을 포함하지만, 알루미늄 아주반트 침전 반응이 완료되도록 하기에 충분한 염기가 결여된 용액을 바이알에 첨가하고, 이어서 동일 부피의 하기:

[0604] (2) 알루미늄 아주반트 침전 반응이 완료되도록 하는데 필요한 나머지 염기를 제공하는 완충제 또는 염 또는 염기를 포함하고, 임의로 항원(들) 및/또는 다른 성분을 포함하는 용액을 첨가한다.

[0605] 본 실시예에서의 실시양태:

[0606] (1) 산성 pH에서 물 중 18.54 mM 염화알루미늄 (염화알루미늄 6수화물로부터), 16.69 mM 인산나트륨. (동일 부피의 37.08 mM 염화알루미늄 및 33.38 mM 인산나트륨 (pH 7)의 혼합물로부터 제조됨.)

[0607] (2) 하기를 포함하는 15가 PCV 항원 제제:

[0608] ● 128 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) 접합체 항원(들)

[0609] ● 80 mM 히스티딘 (pH 7.0)

[0610] ● 6% 수크로스

[0611] ● 150 mM 염화나트륨

[0612] 다가 백신의 ELISA-기반 상대 효력 및 형광 스펙트럼을 측정하여, 항원의 존재 하에 염화알루미늄과 인산나트륨 및 충분한 염기를 반응시키는 공정이 아주반트 형성/침전 반응을 겪지 않은 항원과 비교하여 측정된 효력 또는 형광 스펙트럼에 부정적인 영향을 미치지 않았다는 것을 입증하였다.

[0613] 본원에서, 알루미늄-함유 화합물 및 포스페이트-함유 화합물은 충분한 염기가 존재하지 않는 한 반응하여 안정한 침전된 알루미늄 아주반트를 생성하지 않는 것으로 추가로 입증되었다. 제제 11은 아주반트 형성 반응에 필요한 전량의 염기가 결여되었고, 침전된 아주반트 고체의 탁한 현탁액을 형성하기보다는 투명하게 남아있으며; 80 mM 히스티딘 완충제로부터의 제제 10과 혼합되는 경우에 결여된 염기가 제공된다. 따라서, 반응에 요구되는 염기의 일부분만을 다른 성분 (본 실시예에서, 알루미늄-함유 화합물 및 포스페이트-함유 화합물)으로부터 분리된 상태로 유지하는 것은 반응 완료 및 알루미늄 아주반트 현탁액의 형성을 피하기에 충분할 수 있고, 따라서 현탁액이 형성되기 전에 아주반트 현탁액의 동결-해동 응집의 가능성을 피할 수 있다.

[0614] 제제 10

[0615] ● 128 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) 접합체 항원 (15종의 상이한 폴리사카라이드 유형을 갖는 접합체의 블렌드)

[0616] ● 80 mM 히스티딘 (pH 7.0)

[0617] ● 6% 수크로스

[0618] ● 150 mM 염화나트륨

[0619] ● 물 중

[0620] 제제 11

[0621] ● 18.54 mM 염화알루미늄 6수화물

[0622] ● 16.69 mM 인산나트륨

[0623] ● 산성 pH에서 물 중

[0624] 제제 12

[0625] ● 64 mcg PnPs/mL CRM-PnPs (폐렴구균 폴리사카라이드) 접합체 항원 (15종의 상이한 폴리사카라이드 유형을 갖는 접합체의 블렌드)

[0626] ● 40 mM 히스티딘

[0627] ● 3% 수크로스

[0628] ● 100 mM 염화나트륨

[0629] ● 250 mcg Al/mL 알루미늄 아주반트

[0630] ● 물 중

[0631] ● pH 5.9

[0632] 동일 부피의 제제 10 및 제제 11을 혼합하여 제제 12를 생성하였다. 비교자로서, 동일 부피의 제제 10 및 물을 혼합하였으며, 이는 알루미늄 아주반트의 형성을 일으키지 않았다. 두 샘플에 대한 항원 효력을 ELISA 검정 (도 15)을 사용하여 측정하고, 두 샘플의 형광 스펙트럼을 측정하였다 (도 16). 이들 검정에 의해, 항원의 존재 하에 아주반트 침전에 의해 제조된 백신의 구조 및 항원성은 알루미늄 아주반트 부재 비교자 (또는 "모의") 샘플과 유사한 것으로 보였다.

[0633] 실시예 9

[0634] 본 실시예는 자동화 바이알 충전 라인 상에 알루미늄-함유 용액 및 포스페이트/염기-함유 용액의 신속하고 순차

적인 첨가에 의해 알루미늄 아주반트를 제조하는 것을 보여준다.

[0635] 본 실시예는 (임의로 항원(들), 염(들), 완충제(들), 부형제(들), 세제(들), 계면활성제(들), 보존제(들), 안정화제(들), 염료(들), 지시약(들)의 존재 하에) 알루미늄 아주반트의 형성을 일으키는 2종의 액체 용액을 충전 라인을 사용하여 바이알 내로 충전하고, 이어서 즉시 마개로 막아 형성된 제제에 관한 것이다.

[0636] 예를 들어 (도 17 참조),

[0637] (1) 알루미늄-함유 화합물을 포함하는 용액을 첨가하고, 이어서 동일 부피의 하기:

[0638] (2) 알루미늄 아주반트 침전 반응이 완료되도록 하기에 충분한 포스페이트 및/또는 염기를 제공하는 포스페이트-함유 화합물 또는 완충제 또는 염 또는 염기를 포함하고, 임의로 항원(들) 및/또는 다른 성분을 포함하는 용액을 첨가한다. 용액은 역 순서로 첨가될 수 있고, 첨가 부피는 원하는 경우에 의도적으로 동일하지 않도록 설계될 수 있다.

[0639] 본 실시예에서의 실시양태:

[0640] (1) 물 중 18.53 mM 염화알루미늄

[0641] (2) 물 중 100 mM 인산나트륨 (pH 8.1)

[0642] (대안 2) 물 중 100 mM 인산나트륨, 9% (w/v) 수크로스 (pH 8.1)

[0643] (또 다른 대안 2) 물 중 100 mM 트리스*, 18.53 mM 인산나트륨 (pH 8.1)

[0644] (*트리스는 또한 트리스(히드록시메틸)아미노메탄으로 공지되고, 다른 명칭으로도 공지됨.)

[0645] 바이알 또는 백신 1차 용기에 다중 용액을 첨가하여 바이알 내에서 반응 및 알루미늄 아주반트의 형성을 일으키는 것을 포함하는, 알루미늄 아주반트의 제조 방법이 입증되었다. 전형적인 알루미늄 아주반트 제조 접근법과 비교하여, 이러한 접근법은 여러 이점을 갖는다. 이는 다른 알루미늄 아주반트 제조 장비 및 공정에 대한 필요성을 제거하고, 알루미늄 아주반트 제조 공정을 기존의 바이알 (또는 1차 용기) 충전의 유닛 작동에 혼입시킨다. 무균 충전 및 알루미늄 아주반트 형성 전에 용액을 멸균 여과할 수 있다. 이는 또한 사전-형성된 알루미늄 아주반트 현탁액의 가공 및 충전과 연관된 일부 제조 난제를 제거한다. 침강하고 비-균질해질 수 있는 현탁액보다 용액이 제조시 작업하기에 용이하다.

[0646] 알루미늄-함유 화합물의 용액 및 각각의 포스페이트/염기-함유 화합물의 3종의 용액 (입증 실행당 1종, 하기 열거됨)을 충전 라인 상에 2개의 충전 바늘을 사용하여 3-mL 백신 바이알에 순차적으로 첨가함으로써, 바이알-내 알루미늄 아주반트의 형성을 일으켰다. 분배된 각각의 용액의 부피는 바이알당 1 mL의 최종 부피에 대해 바이알당 0.5 mL였다. 바이알을 충전 라인 상에서 마개로 막았다. 충전 라인의 속도를 분당 대략 53개의 바이알로 설정하였다.

[0647] 제제 13 (알루미늄-함유 용액)

[0648] ● 18.53 mM 염화알루미늄

[0649] ● 물 중

[0650] 제제 14 (포스페이트/염기-함유 용액)

[0651] ● 100 mM 인산나트륨

[0652] ● pH 8.1, 물 중

[0653] 제제 15 (포스페이트/염기-함유 용액)

[0654] ● 100 mM 인산나트륨

[0655] ● 9% (w/v) 수크로스

[0656] ● pH 8.1, 물 중

[0657] 제제 16 (포스페이트/염기 함유 용액)

[0658] ● 100 mM 트리스 (또한 트리스(히드록시메틸)아미노메탄으로 공지됨)

[0659] ● 18.53 mM 인산나트륨

[0660] ● pH 8.1, 물 중

[0661] 두 성분의 첨가 및 침전 반응 완료 후, 바이알 내 알루미늄 아주반트의 최종 농도는 250 mcg Al/mL일 것이다. 최종 알루미늄 아주반트 현탁액의 pH를 측정하고, 이를 하기 표에 열거하였다.

[0662] 표 4. 다양한 제제의 pH 측정

[0663]

(하기의 1:1 부피 혼합물)	pH 측정 1	pH 측정 2	평균 pH
제제 13 + 제제 14	6.98	6.96	6.97
제제 13 + 제제 15	6.93	6.91	6.92
제제 13 + 제제 16	6.94	6.84	6.89

[0664] 알루미늄 아주반트는 예상된 시각적 외관을 가졌고, 수동으로 완만한 반전 또는 교반에 의해 재현탁시키기에 매우 용이하였고, 적어도 5.5년 동안 2-8℃에서 마개로 막은 바이알에 저장하였다.

[0665] 실시예 10

[0666] 본 실시예는 항원의 존재 하에 반응 및 알루미늄 아주반트의 형성을 일으키는 알루미늄-함유 화합물의 용액과 포스페이트/염기 및 항원을 포함하는 제2 용액의 혼합물에 의한 다중-항원 알루미늄 아주반트 첨가된 백신의 제조, 및 이러한 백신의 대상체에 대한 투여를 보여준다.

[0667] 본 발명은 하기를 갖는 2종의 액체 용액을 바이알 또는 소형 용기* 내로 충전하여 형성된 제제에 관한 것이다 (도 18 참조):

[0668] (1) 알루미늄-함유 화합물의 용액을 포함함, 및

[0669] (2) 4종의 상이한 항원 (단백질 박테리아 독소 또는 톡소이드) 및 항원의 존재 하에 알루미늄 아주반트 침전 반응이 완료되도록 하는 염기 공급원 및 완충제로서의 포스페이트 (pH 8)의 용액을 포함함.

[0670] (*예를 들어, 동일 부피, 예컨대 각각 6 mL를 사용함).

[0671] 본 실시예에서의 실시양태:

[0672] (1) 물 중 18.54 mM 염화알루미늄.

[0673] (2) 하기 4가지 유형의 항원을 갖는, 물 중 100 mM 인산나트륨 (pH 8), 9% 수크로스:

[0674] ● 항원 1 (20 mcg/mL vpi_5mTcdA, 씨. 디피실레로부터의 재조합 돌연변이체 독소)

[0675] ● 항원 2 (20 mcg/mL nap_5mTcdB, 포름알데히드 처리됨, 씨. 디피실레로부터의 재조합 톡소이드)

[0676] ● 항원 3 (5.6 mcg/mL 3mCdtA, 씨. 디피실레로부터의 재조합 돌연변이체 독소 서브유닛)

[0677] ● 항원 4 (44.4 mcg/mL CdtB, 씨. 디피실레로부터의 독소 서브유닛)

[0678] 물 중 염화알루미늄 용액을 수성 인산나트륨 및 수크로스 중에서 제제화된 다중 유형의 항원과 조합하여 항원의 존재 하에 알루미늄 아주반트 형성을 일으킴으로써 다중-항원 백신을 제조하였다. 이 방법에 의해 제조된 백신의 부피는 인간 또는 동물 대상체에 대한 다중-용량 백신 이미지와 유사하였다. 백신을 수개월에 걸쳐 4회의 용량을 투여받는 대상체 (햄스터)에게 투여하였다. 백신접종을 받은 후, 항원/알루미늄-아주반트 공동-침전 백신과 3종의 상이한 형태의 사전-형성된 알루미늄 아주반트를 갖는 항원을 포함하는 3개의 다른 연구 군 사이에 존재하는 항원 중 2종에 대한 군 평균 역가를 비교하였다.

[0679] 제제 13 (알루미늄-함유 용액)

[0680] ● 18.53 mM 염화알루미늄

[0681] ● 물 중

[0682] 제제 29

[0683] ● 씨. 디피실레와 관련된 항원

[0684] ○ 20 mcg/mL 5mTcdA

[0685] ○ 20 mcg/mL 5mTcdB

[0686] ○ 5.6 mcg/mL 3mCdtA

[0687] ○ 44.4 mcg/mL CdtB

[0688] ● 100 mM 인산나트륨 (pH 8)

[0689] ● 9% 수크로스

[0690] ● 물 중

[0691] 동일 부피 (각각 6 mL)의 제제 13 및 제제 29를 혼합하여, 항원의 존재 하에 알루미늄 아주반트 형성을 일으켰다. 햄스터 백신접종 연구에서 시험된 다른 백신은 3종의 상이한 사전-형성된 알루미늄 아주반트와 조합된 항원을 포함하는 3종의 추가의 백신을 포함하였다. 존재하는 항원 중 2종에 대한 백신에 대한 면역원성 (군의 평균 또는 기하평균 백신접종 역가, 군당 8마리의 햄스터)을 표 5에 보고하였다.

[0692] 표 5. 햄스터 연구에서의 백신 면역원성.

[0693]

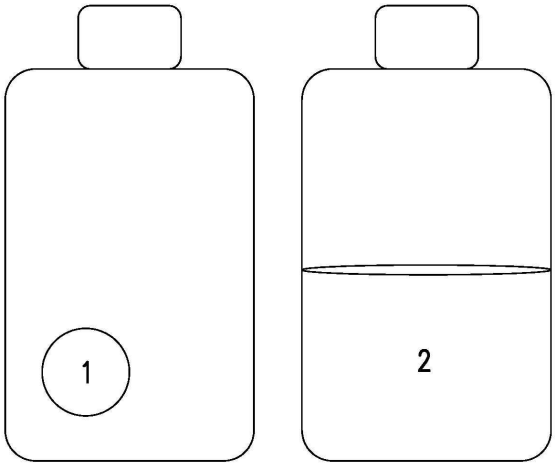
백신	항원 #1에 대한 군 역가	항원 #2에 대한 군 역가
제제 13 + 제제 29 (1:1 부피로 혼합)	19,311	10,741
사전-형성된 알루미늄 아주반트 #1을 갖는 비교자 백신	16,958	4,867
사전-형성된 알루미늄 아주반트 #2를 갖는 비교자 백신	27,352	10,672
사전-형성된 알루미늄 아주반트 #3을 갖는 비교자 백신	31,677	11,705

[0694] 본 발명이 예시된 실시양태를 참조로 본원에 기재되지만, 본 발명이 이에 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 본원의 교시를 접한 관련 기술분야의 통상의 기술자는 그의 범주 내에 있는 추가의 변형 및 실시양태를 인지할 것이다. 따라서, 본 발명은 본원에 첨부된 청구범위에 의해서만 제한된다.

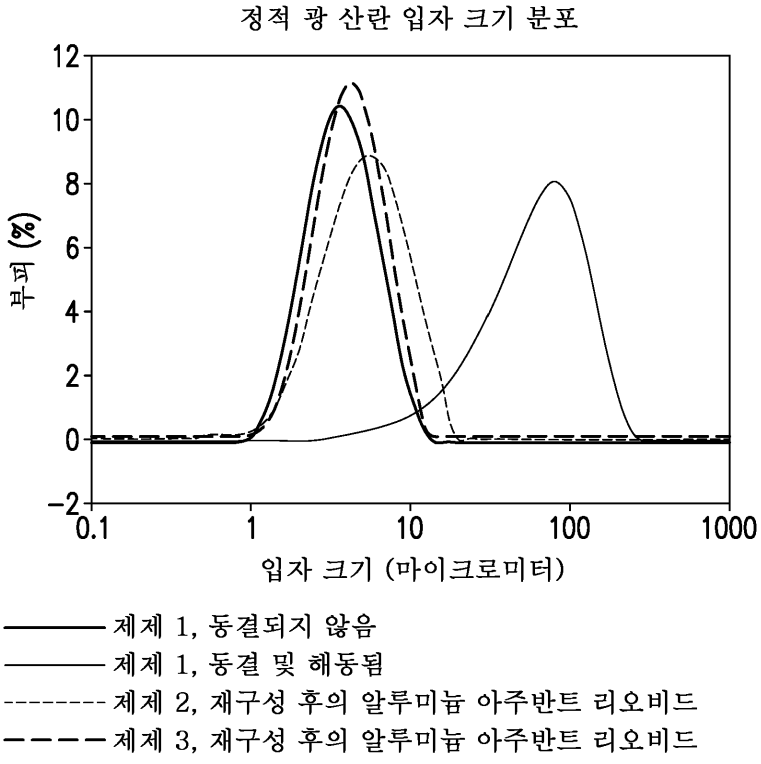
도면

도면1

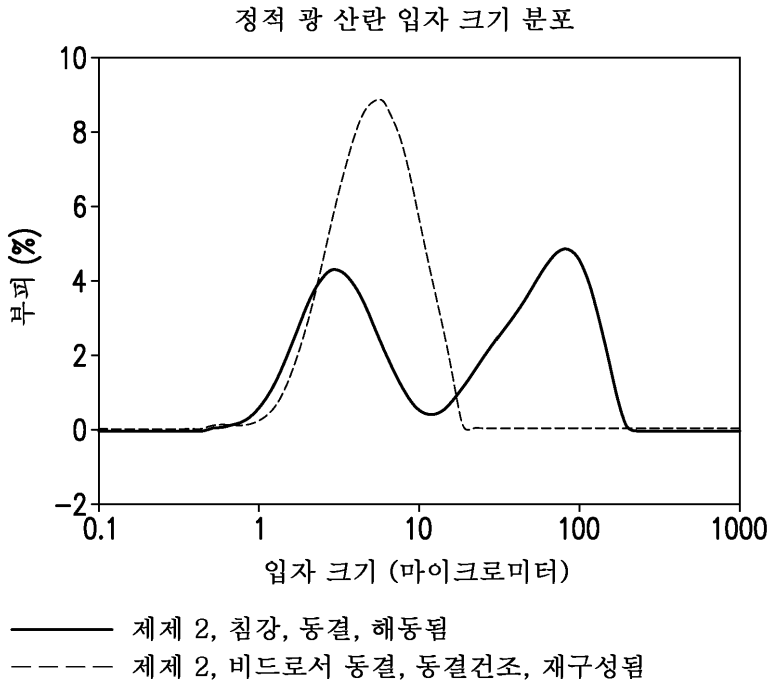
부류 A 실시양태. (1) 사전-형성된 건조된 알루미늄 아주반트 및 (2) 액체를 포함하는 바이알.



도면2

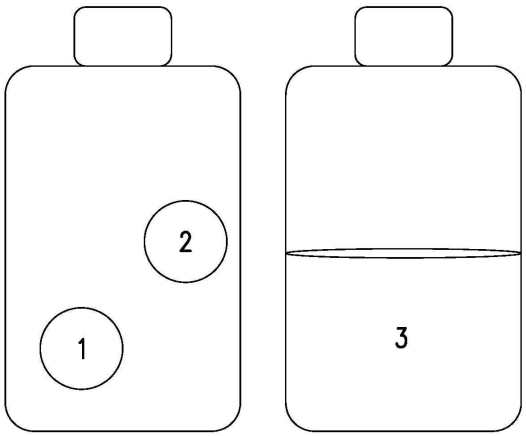


도면3

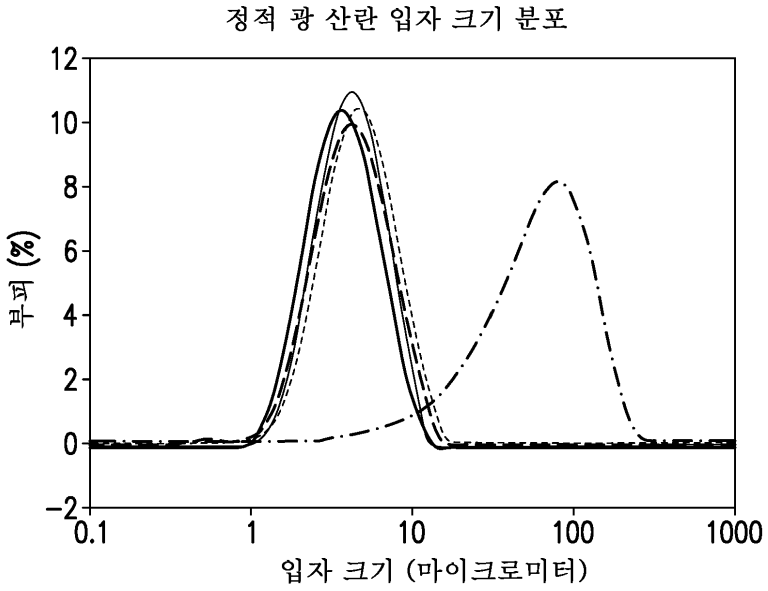


도면4

부류 A 실시양태. (1) 사전-형성된 건조된 알루미늄 아주반트; (2) 제제화된 항원(들); 및 (3) 액체를 포함하는 바이알.



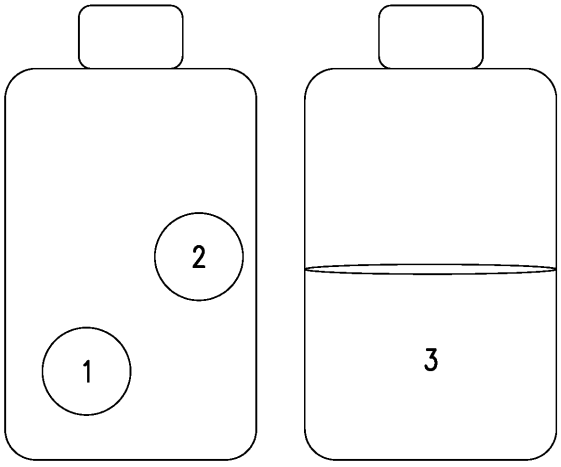
도면5



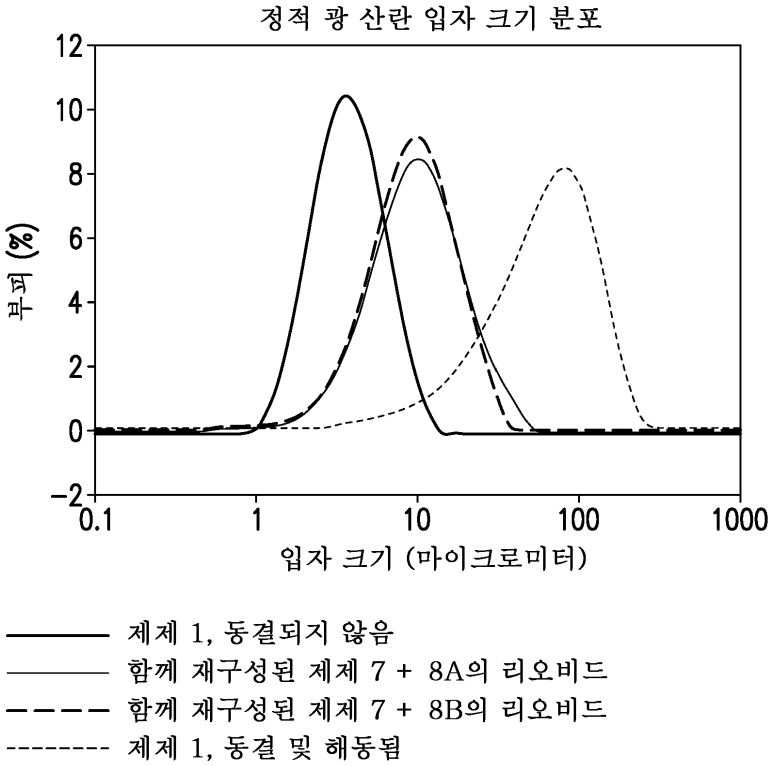
——— 제제 1, 동결되지 않음
——— 제제 3, 재구성된 알루미늄 아주반트 리오비드
-------- 제제 6A, 공동-재구성된 알루미늄 아주반트와 항원으로부터의 백신
— — — — 제제 6B, 공동-재구성된 알루미늄 아주반트와 항원으로부터의 백신
—·—·— 제제 1, 동결 및 해동됨

도면6

부류 B 실시양태. (1) 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 반응물 중 일부를 포함하는 건조된 제제; (2) 다른 반응물을 포함하는 건조된 제제; 및 (3) 액체를 함유하는 바이알.

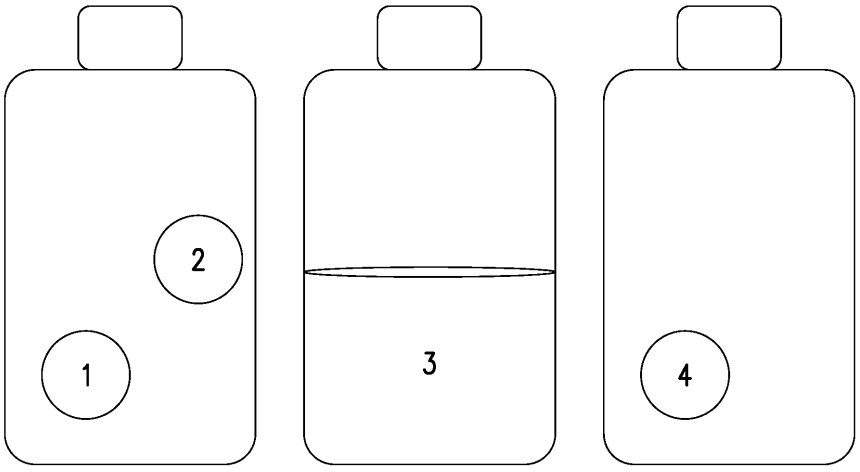


도면7

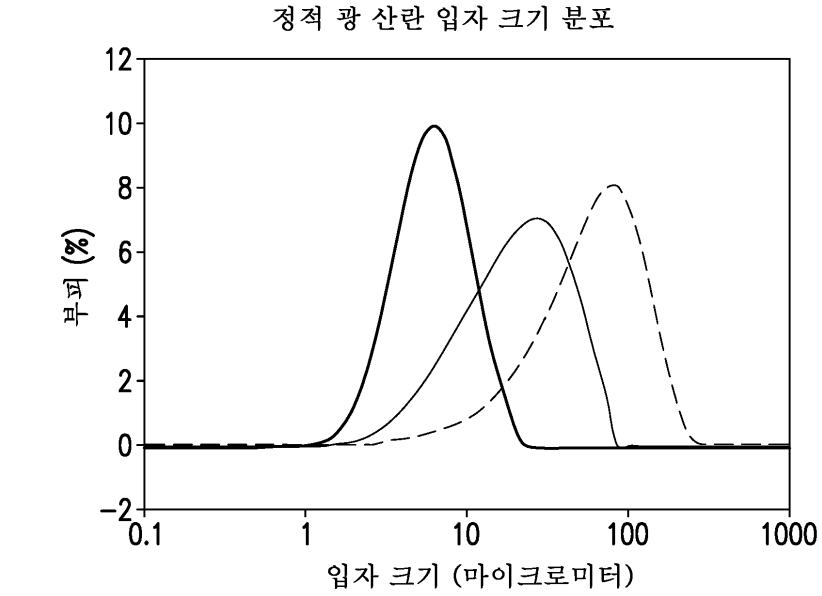


도면8

부류 B 실시양태. (1) 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 반응물 중 일부 (예를 들어, 알루미늄 함유 화합물)를 포함하는 건조된 제제; (2) 다른 반응물을 포함하는 건조된 제제; (3) 액체; 및 (4) 제제화된 항원(들)을 포함하는 바이알.



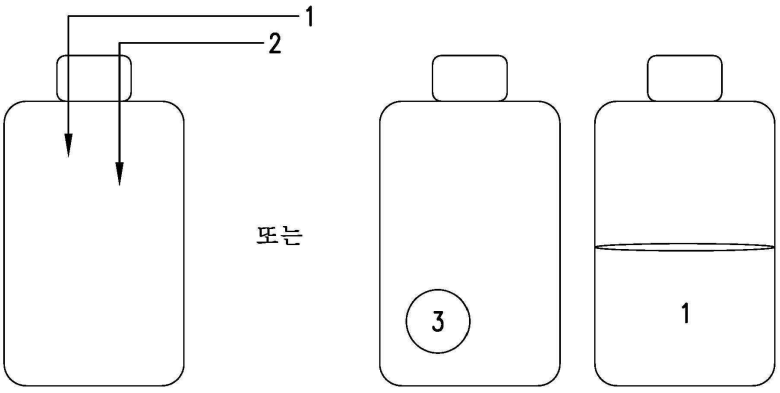
도면9



——— 방법 1의 다가 백신
(사전-제조된 알루미늄 아주반트의 리오비드를 사용)
——— 방법 2의 다가 백신 (바이알-내에서
알루미늄 아주반트를 형성한 다음 항원을 재구성함)
– – – – 제제 1, (동결 및 해동됨) (항원 부재)

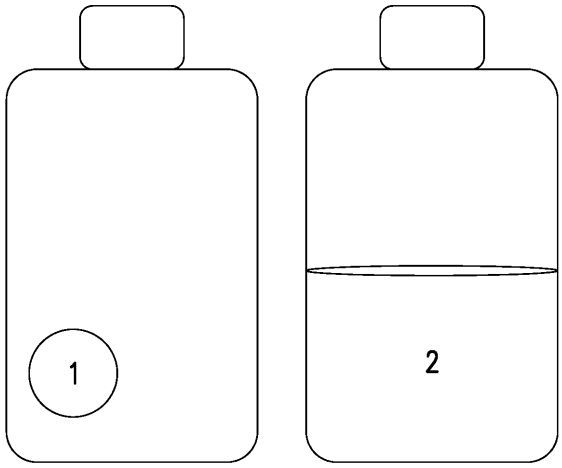
도면10

부류 B 실시양태 및 또한 부류 C 실시양태. (1) 알루미늄- 및 포스페이트-함유 화합물의 용액을 제제 중 액체 (2) 또는 동결건조된 (3) 항원(들)과 함께 함유하는 바이알.



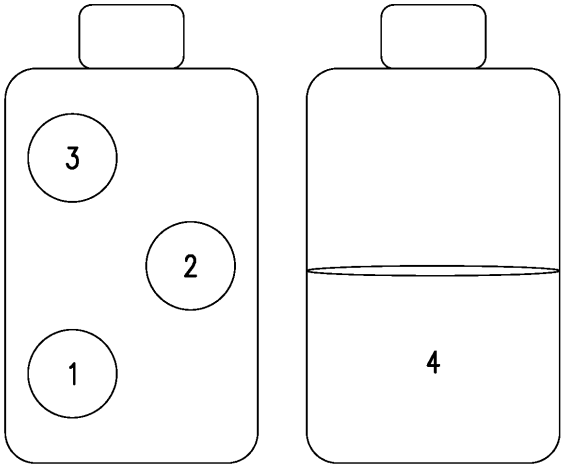
도면11

부류 B 실시양태 및 또한 부류 C 실시양태. (1) 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 반응물 중 일부를 포함하는 건조된 제제 및 (2) 다른 반응물을 포함하는 액체를 함유하는 바이알.

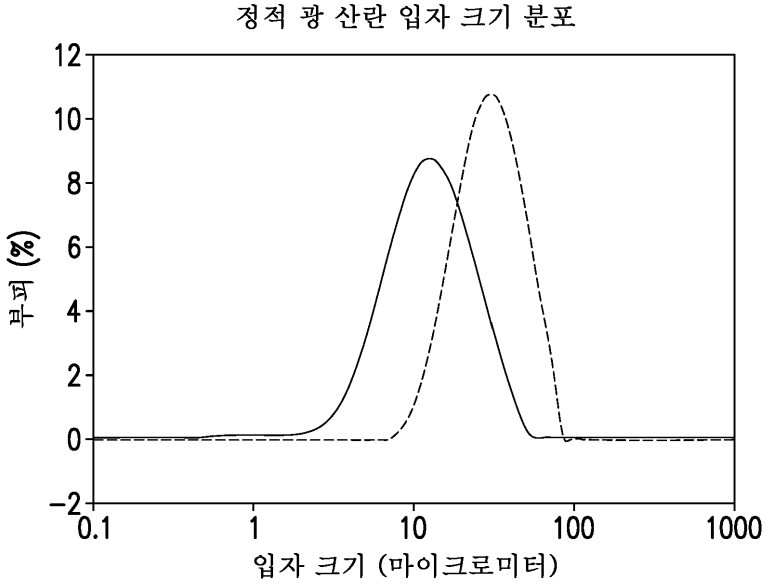


도면12

부류 B 실시양태. (1) 알루미늄 아주반트를 형성하는데 필요한 반응물 중 일부를 포함하는 건조된 제제; (2) 다른 반응물을 포함하는 건조된 제제; (3) 항원(들)을 포함하는 건조된 제제; 및 (4) 액체를 함유하는 바이알.



도면13

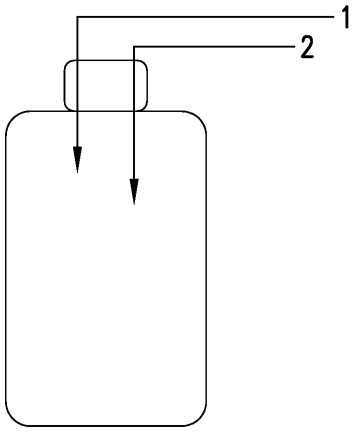


——— 제제 7 + 제제 8A의 공동-패키징된 리오비드의 재구성시 형성된 알루미늄 아주반트

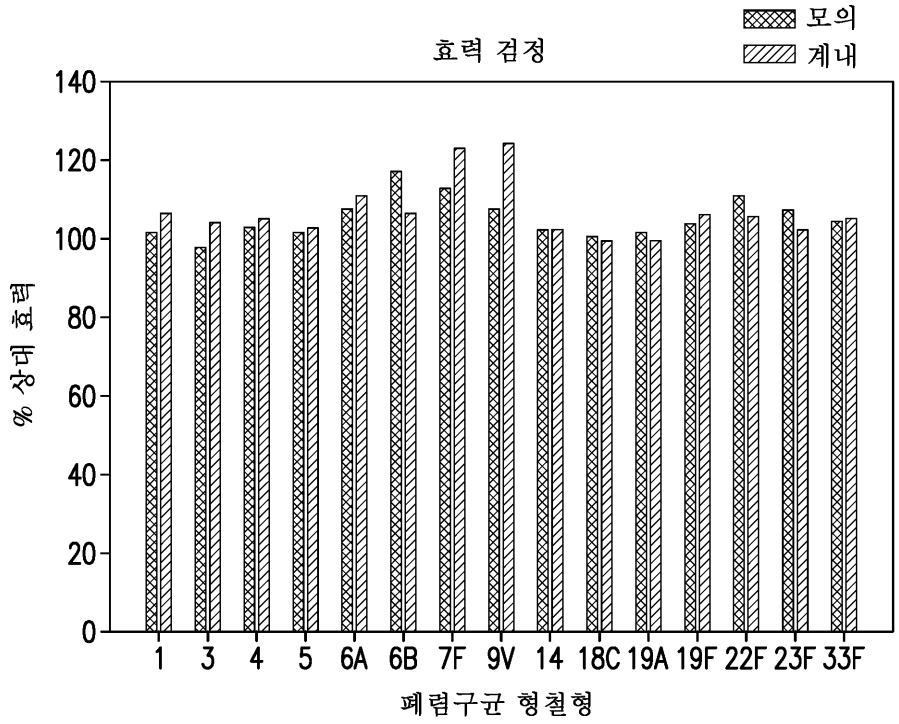
-------- 제제 4 + 제제 7 + 제제 8A의 공동-패키징된 리오비드의 재구성시 형성된 백신

도면14

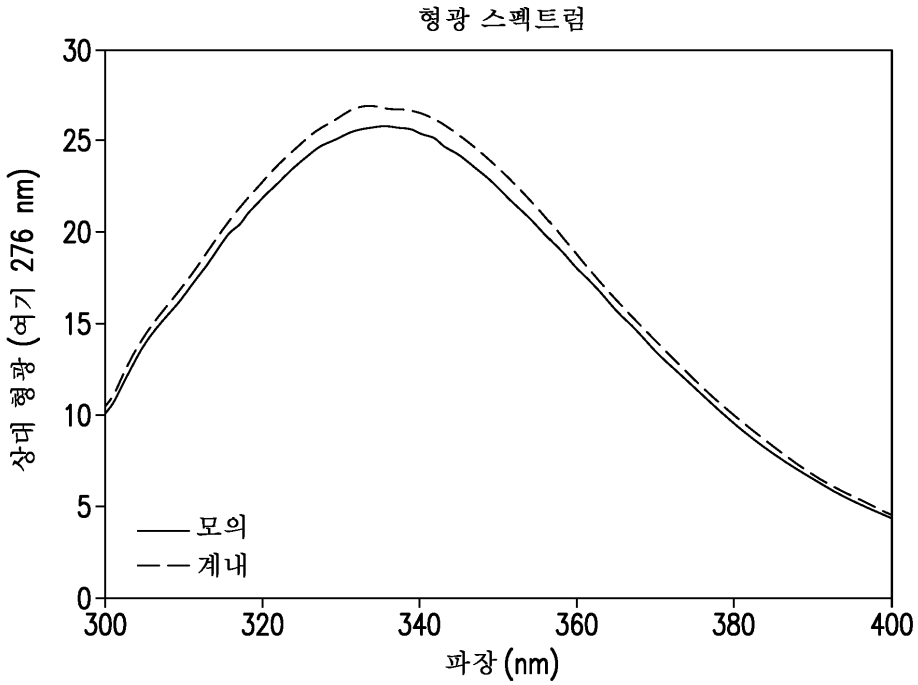
부류 C 실시양태. (1) 알루미늄-함유 화합물 및 포스페이트-함유 화합물을 포함하나 알루미늄 아주반트 침전이 완료되도록 하기에 충분한 염기가 결여된 용액 및 (2) 알루미늄 아주반트 침전 반응이 완료되도록 하는데 필요한 나머지 염기를 제공하는 완충제 또는 염 또는 염기를 포함하는 용액을 함유하는 바이알.



도면15

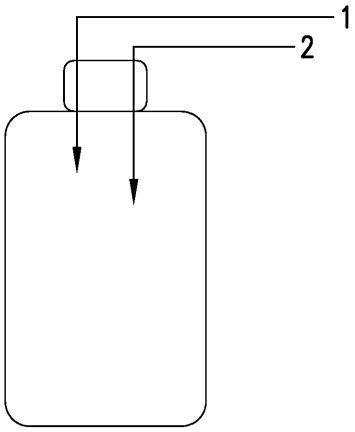

효력 검정
모의
계내
% 상대 효력
140
120
100
80
60
40
20
0
1
3
4
5
6A
6B
7F
9V
14
18C
19A
19F
22F
23F
33F
폐렴구균 혈청형

도면16


형광 스펙트럼
상대 형광 (여기 276 nm)
30
25
20
15
10
5
0
모의
계내
300
320
340
360
380
400
파장 (nm)

도면17

부류 C 실시양태. (1) 알루미늄-함유 화합물을 포함하는 용액 및 (2) 알루미늄 아주반트 침전 반응이 완료되도록 하기에 충분한 포스페이트 및/또는 염기를 제공하는 포스페이트-함유 화합물 또는 완충제 또는 염 또는 염기를 포함하는 용액을 함유하는 바이알.



도면18

부류 C 실시양태. (1) 알루미늄-함유 화합물의 용액 및 (2) 4종의 상이한 항원 (단백질 박테리아 독소 또는 톡소이드) 및 포스페이트 pH 8의 용액을 함유하는 바이알.

