



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0037863  
(43) 공개일자 2020년04월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 16/40* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)  
*A61K 39/395* (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)

(52) CPC특허분류  
*C07K 16/40* (2013.01)  
*A61K 39/39591* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7008257

(22) 출원일자(국제) 2018년08월21일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2020년03월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/047255

(87) 국제공개번호 WO 2019/040453  
국제공개일자 2019년02월28일

(30) 우선권주장  
62/550,328 2017년08월25일 미국(US)

(71) 출원인  
오메로스 코포레이션  
미국, 워싱턴 98119, 시애틀, 201 엘리엇 에버뉴  
웨스트

(72) 발명자  
데모플로스 그레고리 에이.  
미국 워싱턴 98040 머서 아일랜드 포리스트 아베  
뉴 에스터 4845  
퍼거슨 케네쓰 엠.  
미국 워싱턴 98121 시애틀 퍼스트 아베뉴 #2902  
2125  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인  
특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 15 항

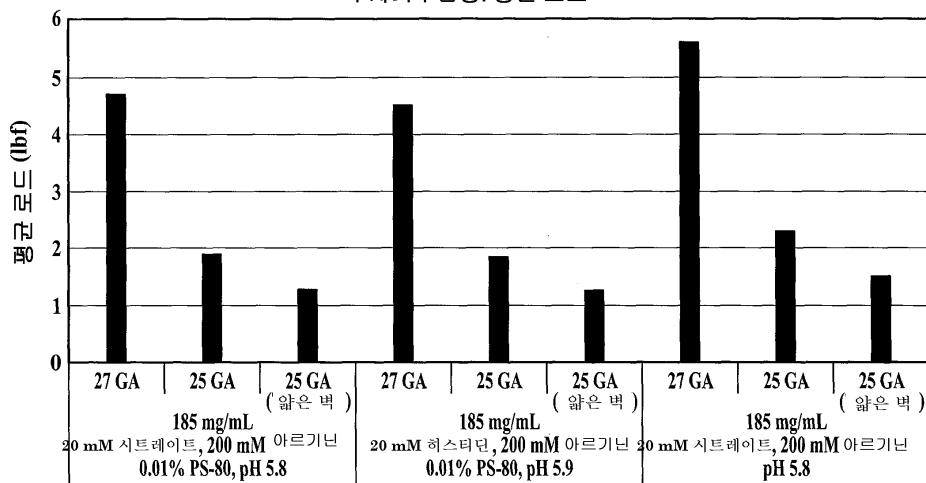
(54) 발명의 명칭 고도로 농축된 저점도 MASP-2 억제 항체 제제, 키트, 및 비정형 용혈성 증후군을 앓고 있는 대상체의 치료 방법

### (57) 요약

본 발명은 비정형 용혈성 요독 증후군 (aHUS)을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 MASP-2 억제 항체의 안정적인 고농도 저점도 제제를 사용하는 치료 방법, 제제를 포함하는 키트에 관한 것이다.

### 대 표 도

주사기주입성: 평균 로드



도 7A

(52) CPC특허분류

**A61K 9/0019** (2013.01)

**A61K 9/08** (2013.01)

**A61P 37/06** (2018.01)

**A61K 2039/505** (2013.01)

**A61K 2039/54** (2013.01)

**A61K 2039/545** (2013.01)

**A61K 2039/55** (2013.01)

**C07K 2317/76** (2013.01)

(72) 발명자

**램버트 월리암 조셉**

미국 네바다 89450-3032 인클라인 빌리지 피오 박  
스 3032

---

**휘태커 존 스티븐**

미국 워싱턴 98122 시애틀 40 아베뉴 1510

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

aHUS를 앓고 있는, 또는 발병의 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서,

SEQ ID NO:2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) SEQ ID NO:3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-MASP-2 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고; 여기서 방법은 유도 단계 및 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서

(a) 유도 단계는 항-MASP-2 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편이 제1일 및 4일에 약 370 mg의 용량으로 투여되는, 1주의 기간을 포함하고; 그리고

(b) 유지 단계는 항-MASP-2 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편이 약 150 mg의 일일 용량으로 투여되는, 유도 기간의 제1일에 시작하여 적어도 26주의 기간을 포함하는, 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 항-MASP-2 항체는 유도 기간 중에 정맥내 전달에 적합한 용액으로 정맥내로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 항-MASP-2 항체는 유지 기간 중에 피하로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 단계는 26주를 포함하거나 26주로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 기간은 26주 이상 (6개월), 예컨대 적어도 39주 (9개월), 또는 적어도 52주 (12개월), 또는 적어도 78주 (18개월), 또는 적어도 104주 (24개월) 지속되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 기간은 적어도 6개월에서 2년까지 지속되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 7

제2항에 있어서, 항-MASP-2 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편은 제1일 및 4일에 약 370 mg의 용량으로 유도 기간 중에 대상체에게 정맥내로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 혈장 요법 반응성 aHUS를 앓고 있는 대상체를 치료하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 혈장 요법 내성 aHUS를 앓고 있는 대상체를 치료하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 10

제3항에 있어서, 방법은 aHUS를 앓고 있는 대상체에게 (a) 5.0 내지 7.0의 pH를 가지는 완충제 시스템을 포함하는 수성 용액; 및 (b) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 농도에서 인간 MASP-2에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체 또는 그것의 단편을 포함하는, 포유류 대상체에게 비경구 투여하기에 적합한 안정적인 제약학적 제제를 적어도 26주의 기간 동안 약 150 mg의 일일 투여량을 피하로 투여하는 단계를 포함하고; 여기서 제제는 2 내지 50 센티푸아즈 (cP)의 점도를 가지며, 제제는 적어도 6개월 동안 2°C 내지 8°C에서 보관될 때 안정적인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 11

제3항에 있어서, 방법은 aHUS를 앓고 있는 대상체에게 185 mg/mL의 단클론성 항체, pH 5.8, 시트레이트 (20 mM), 아르기닌 (200 mM) 및 폴리소르베이트 80 (0.01%)을 포함하는 안정적인 제약학적 제제를 적어도 26주의 기간 동안 약 150 mg의 일일 투여량을 피하로 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 12

제3항에 있어서, SC 투여가 주사를 통하는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 13

제12항에 있어서, 주사는 27 G 얇은 벽 바늘을 가진 주사기로 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 14

제2항에 있어서, 항-MASP-2 항체를 포함하는 정맥내 용액은 185 mg/mL의 단클론성 항체, pH 5.8, 시트레이트 (20 mM), 아르기닌 (200 mM) 및 폴리소르베이트 80 (0.01%)을 포함하는 안정적인 제약학적 제제의 적절한 양을 투여 전에 제약학적으로 허용되는 희석제와 조합함으로써 생성되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 15

제10항에 있어서, 제제는

- (a) 약 0.01 내지 약 0.08% w/v 농도의 폴리소르베이트 80;
- (b) 약 150 mM 내지 약 200 mM 농도의 L-아르기닌 HCl;
- (c) 약 10 mM 내지 약 50 mM 농도의 시트르산 나트륨; 및
- (d) 약 150 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 항체

를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 MASP-2 억제 항체의 안정적인, 고농도 저점도 제제, 제제를 포함하는 키트 및 MASP-2 의존성 보체 활성화의 유해 효과를 억제하기 위해 제제 및 키트를 사용하는 치료 방법에 관한 것이다.

[0002] 서열 목록에 관한 진술

[0003] 본 출원과 관련된 서열 목록은 서류 사본 대신 텍스트 포맷으로 제공되며 따라서 명세서에 참조로 포함된다. 서열 목록을 함유한 테스트 파일의 명칭은 MP\_1\_0262\_PCT\_SequenceListing\_20180814\_ST25.txt이다. 텍스트 파일은 17 KB이며; 2018년 8월 14일에 생성되었고; 명세서의 출원과 함께 EFS-Web을 통해 제출된다.

## 배경 기술

[0004] 항체-기반 치료법은 보통 규칙적인 기준으로 투여되고 주사에 의한 여러 번의 mg/kg 투여를 필요로 한다. 만성 상태를 치료하기 위한 전달의 바람직한 형태는 피하 (SC) 주사를 통한 고용량 단클론성 항체의 외래환자 투여 (kg당 수 mg)이다 (Stockwin and Holmes, *Expert Opin Biol Ther* 3:1133-1152 (2003); Shire et al., *J Pharm Sci* 93:1390-1402 (2004)). 치료 항체의 고도로 농축된 제약학적 제제가 그것이 결과적으로 환자에 대한 더 적은 불편함을 의미하는 더 적은 부피 투여 및/또는 더 적은 횟수의 투여를 허용하기 때문에 바람직하다. 추가적

으로, 그러한 더 적은 부피는 치료 용량의 단클론성 항체의 개별 단일 용량으로의 포장, 자가 투여용 사전 충전된 주사기를 허용한다. 사전 충전된 주사기 또는 자동 주사기 기술을 통한 SC 전달은 재택 투여 및 약물 투여의 개선된 환자 순응을 허용한다.

[0005] 그러나, 고단백질 농도를 가진 제제의 개발은 단백질의 물리적 및 화학적 안정성, 뿐만 아니라 단백질 제제의 제조, 보관 및 전달의 어려움과 관련된 도전을 제기한다 (예컨대, Wang et al., *J of Pharm Sci* vol 96(1):1-26, (2007) 참조). 고단백질 농도 제제의 개발에서 도전은 농도-의존성 용액 점도이다. 주어진 단백질 농도에서, 점도는 제제의 기능으로서 극적으로 달라진다. 특히, 단클론성 항체는 증가하는 단클론성 항체 농도에 따라 용액 점도의 급격한 지수적 증가를 나타내는 독특하고 다양한 점도-농도 프로파일을 나타내는 것으로 알려져 있다 (예컨대, Connolly B.D. et al., *Biophysical Journal* vol 103:69-78, (2012) 참조). 높은 단클론성 항체 농도에서의 액체 제제가 갖는 다른 도전은 단백질 물리적 안정성이다 (Alford et al., *J. Pharm Sci* 97:3005-3021 (2008); Salinas et al., *J Pharm Sci* 99:82-93 (2010); Sukumar et al., *Pharm Res* 21:1087-1093 (2004)). 그러므로, 고농도의 단클론성 항체 제약학적 제제의 고점도는 안정성 감소의 잠재력과 함께 피하 및/또는 정맥내 전달에 적합한 제품으로서의 그것의 개발을 방해할 수 있다.

[0006] 보체 시스템은 염증 반응에서 역할을 하고 조직 손상 또는 미생물 감염의 결과로서 활성화될 수 있다. 보체 활성화는 침습하는 미생물의 선택적 표적화를 보장하고 자체 자해 피해 손상을 피하기 위해 엄격하게 조절되어야 한다 (Ricklin et al., *Nat. Immunol.* 11:785-797, 2010). 현재, 보체 시스템은 3가지 구별되는 경로: 고전적 경로, 렉틴 경로, 및 대체 경로를 통해 활성화될 수 있는 것으로 광범위하게 받아들여진다. 고전적 경로는 보통 외래 입자 (즉, 항원)에 결합된 숙주 항체로 구성된 복합체에 의해 촉발되고 일반적으로 특이적 항체 반응의 생성을 위해 항원에 대한 선행 노출을 필요로 한다. 고전적 경로의 활성화는 숙주에 의한 선행 적응 면역 반응에 좌우되고, 고전적 경로는 획득된 면역 체계의 일부이다. 대조적으로, 렉틴 및 대체 경로는 적응 면역과는 무관 하며 선천성 면역 체계의 일부이다.

[0007] 만난-결합 렉틴-관련 세린 프로테아제-2 (MASP-2)는 주요 보체 활성화 경로 중 하나인 렉틴 경로의 기능에 필요한 것으로 밝혀졌다 (Vorup-Jensen et al., *J. Immunol* 165:2093-2100, 2000; Ambrus et al., *J Immunol*. 170:1374-1382, 2003; Schwaebel et al., *PNAS* 108:7523-7528, 2011). 중요하게도, MASP-2의 억제는 감염에 대한 획득된 면역 반응의 중요한 구성요소인 항체-의존성 고전적 보체 활성화 경로를 간섭하는 것으로 나타나지 않는다. 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제 9,011,860호 (Omeros corporation에 소속됨)에서 기술된 것과 같이, 인간 MASP-2를 표적화하는 전체 인간 단클론성 항체인 OMS646이 생성되었고 이것은 인간 MASP-2에 고친화도로 결합하여 렉틴 경로 보체 활성을 차단하고 따라서 다양한 렉틴 보체 경로-관련 질환 및 장애를 치료하기 위해 유용하다.

[0008] 미국 특허 제 7,919,094호, 미국 특허 제 8,840,893호, 미국 특허 제 8,652,477호, 미국 특허 제 8,951,522호, 미국 특허 제 9,011,860호; 미국 특허 제 9,644,035호, 미국 특허 출원 공개 번호 US2013/0344073, US2013/0266560, US 2015/0166675; US2017/0189525; 및 공동계류중인 미국 특허 출원 일련 번호 15/476,154, 15/347,434, 15/470,647, 62/315,857, 62/275,025 및 62/527,926 (각각 본 출원의 양수인인 Omeros Corporation에 소속되어 있고, 각각 본원에 참조로 포함됨)에서 추가로 기술된 것과 같이, MASP-2-의존성 보체 활성화는 수많은 급성 및 만성 질환 상태의 발병에 기여하는 것으로서 연루되어 왔다. 그러므로, MASP-2 보체 경로-관련 질환 및 장애를 앓고 있는 대상체의 치료를 위해 비경구 (예컨대, 피하) 투여에 적합한 MASP-2 단클론성 항체의 안정한, 고농도, 저점도 제제에 대한 필요성이 존재한다.

### 발명의 내용

[0009] 한 측면으로, 본 개시는 (a) 5.0 내지 7.0의 pH를 갖는 완충제 시스템을 포함하는 수성 용액; 및 (b) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 농도에서 인간 MASP-2에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체 또는 그것의 단편을 포함하는, 포유류 대상체에게 비경구 투여하기에 적합한 안정적인 제약학적 제제를 제공하며, 여기서 상기 항체 또는 그것의 단편은 (i) SEQ ID NO:2의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) SEQ ID NO:3의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 또는 SEQ ID NO:2에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:3에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 그것의 변이체를 포함하고; 제제는 2 내지 50 센티푸아즈 (cP)의 점도를 가지며, 제제는 2°C 내지 8°C에서 적어도 1개월 동안 보관될 때 안정적이다. 일부 구체예에서, 제제 중의 항체의 농도는 약 150 mg/mL 내지 약 200 mg/mL이다. 일부 구체예에서, 제제의 점도는 25 cP 미만이다. 일부 구체예에서, 완충 시스템은 히스트딘을 포함한다. 일부 구체예에서, 완충 시스템은 시트레이트를 포함한다. 일부 구체예에서, 제제는 추가로 부형제, 예컨대 등장성 조절

제를 제제가 고장성이 되기에 충분한 양으로 포함한다. 일부 구체예에서, 제제는 추가로 계면활성제를 포함한다. 일부 구체예에서, 제제는 추가로 히알루로니다제 효소를 피하 투여 후에 항체의 분산 및/또는 흡수를 증가시키기에 효과적인 양으로 포함한다.

[0010] 다른 측면으로, 제제는 피하 투여 장치, 예컨대 사전 충전된 주사기 내에 함유된다.

[0011] 또 다른 측면으로, 본 개시는 제제를 함유한 사전 충전된 용기를 포함하는 키트를 제공한다.

[0012] 또 다른 측면으로, 본 개시는 MASP-2-의존성 질환 또는 상태를 앓고 있거나, 또는 발병의 위험이 있는 환자에서 사용하기 위한 제약학적 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 350 mg 내지 약 400 mg (즉, 350 mg, 360 mg, 370 mg, 380 mg, 390 mg, 또는 400 mg)의 MASP-2 억제 항체를 포함하는 멸균된, 단일 사용 투여 형태이고, 조성물은 약 1.8 mL 내지 약 2.2 mL (즉, 1.8 mL, 1.9mL, 2.0 mL, 2.1 mL 또는 2.2 mL)의 185 mg/mL의 항체 제제, 예컨대 본원에 개시된 항체를 포함하며, 상기 항체 또는 그것의 단편은 (i) SEQ ID NO:2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) SEQ ID NO:3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 제제는 2°C 내지 8°C에서 적어도 6개월 동안 보관될 때 안정적이다. 일부 구체예에서, MASP-2 의존성 질환 또는 상태는 ahHUS, HSCT-TMA, IgAN 및 루푸스 신염 (LN)으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0013] 또 다른 측면으로, 본 개시는 본원에 개시된 MASP-2 항체를 포함하는 제제를 투여하는 단계를 포함하는, MASP-2 억제 항체로 치료하기 쉬운 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0014] 또 다른 측면으로, 본 개시는 (i) SEQ ID NO:2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) SEQ ID NO:3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-MASP-2 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, ahHUS를 앓고 있는, 또는 발병의 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며; 여기서 방법은 유도 단계 및 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하고,

[0015] (a) 유도 단계는 1주의 기간을 포함하며, 항-MASP-2 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편은 제1일 및 제4일에 약 370 mg의 용량으로 투여되고; 및

[0016] (b) 유지 단계는 유도 기간의 제1일에 시작하여 적어도 26주의 기간을 포함하며, 항-MASP-2 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편은 약 150 mg의 일일 용량으로 투여된다.

### 도면의 간단한 설명

[0017] 본 발명의 전술한 측면들 및 많은 수반되는 장점은 그것들이 다음의 상세한 설명을 참조로 첨부되는 도면과 함께 취합될 때 더 잘 이해됨에 따라 보다 쉽게 인정될 것이다.

도 1A는 실시예 1에서 기술된 것과 같이, OMS646이 대략 1 nM의 IC<sub>50</sub> 값으로 렉틴-매개된 MAC 침착을 억제하는 것을 입증하는, 상이한 양의 인간 MASP-2 단클론성 항체 (OMS646)의 존재 하에 렉틴 경로-의존성 막 공격 복합체 (MAC) 침착의 양을 그래프로 도시한다;

도 1B는 실시예 1에서 기술된 것과 같이, OMS646이 고전적 경로-매개된 MAC 침착을 억제하지 않는 것을 입증하는, 상이한 양의 인간 MASP-2 단클론성 항체 (OMS646)의 존재 하에 고전적 경로-의존성 MAC 침착의 양을 그래프로 도시한다;

도 1C는 실시예 1에서 기술된 것과 같이, OMS646이 대체 경로-매개된 MAC 침착을 억제하지 않는 것을 입증하는, 인간 MASP-2 단클론성 항체 (OMS646)의 존재 하에 대체 경로-의존성 MAC 침착의 양을 그래프로 도시한다;

도 2A는 실시예 2에서 기술된 것과 같이, 다양한 후보 부형제를 함유한 제제에 대해 관찰된 전체 입자 죽명을 보여주는, OMS646 제제 부형제 스크리닝에 대한 다이나믹 광 산란 (DLS) 분석에 대한 결과를 그래프로 도시한다;

도 2B는 실시예 2에서 기술된 것과 같이, 다양한 후보 부형제를 함유한 제제에 대해 관찰된 전체 다중분산도를 보여주는, OMS646 제제 부형제 스크리닝에 대한 DLS 분석에 대한 결과를 그래프로 도시한다;

도 3은 실시예 2에서 기술된 것과 같이, pH 5.0 및 pH 6.0에서 측정되는 바 다양한 제제 종의 OMS646 농도의 범위의 점도 분석의 결과를 그래프로 도시한다;

도 4는 실시예 2에서 기술된 것과 같이, 다양한 후보 제제를 사용한 OMS646 용해도/점도 연구를 위한 완충제-교환 후 단백질 회수율 퍼센트를 그래프로 도시한다;

도 5는 실시예 2에서 기술된 것과 같이, 다양한 후보 제제를 사용한 OMS646 용해도/점도 연구를 위한 단백질 농도 대비 점도 (점도 데이터의 지수 꾸에 의해 측정됨)를 그래프로 도시한다;

도 6은 실시예 2에서 기술된 것과 같이, 다양한 후보 OMS646 제제를 사용한 점도 연구에 대한 단백질 농도-표준화된 점도 데이터를 그래프로 도시한다;

도 7A는 실시예 3에서 기술된 것과 같이, 27 GA (1.25"), 25GA (1") 및 25GA 얇은 벽 (1") 바늘을 사용하는 주사기주입성(syringeability) 연구에서 3개의 후보 OMS646 제제의 평균 로드 (1bf)를 그래프로 도시한다; 및

도 7B는 실시예 3에서 기술된 것과 같이, 27 GA (1.25"), 25GA (1") 및 25GA 얇은 벽 (1") 바늘을 사용하는 주사기주입성 연구에서 개의 후보 OMS646 제제의 최대 로드 (1bf)를 그래프로 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 서열 목록의 설명
- [0019] SEQ ID NO:1 인간 MASP-2 단백질 (성숙)
- [0020] SEQ ID NO:2: OMS646 중쇄 가변 영역 (VH) 폴리펩타이드
- [0021] SEQ ID NO:3: OMS646 경쇄 가변 영역 (VL) 폴리펩타이드
- [0022] SEQ ID NO:4: OMS646 중쇄 IgG4 돌연변이된 중쇄 전장(full length) 폴리펩타이드
- [0023] SEQ ID NO:5: OMS646 경쇄 전장 폴리펩타이드
- [0024] SEQ ID NO:6: OMS646 전장 중쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 DNA
- [0025] SEQ ID NO:7: OMS646 전장 경쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 DNA
- [0026] 상세한 설명
- [0027] I. 정의
- [0028] 본원에서 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 용어는 본 발명의 기술분야에서 통상적인 지식을 가진 사람들에 의해 이해되는 것과 같은 의미를 가진다. 용어가 본 발명을 기술하기 위해 명세서 및 청구범위에서 사용됨에 따라 용어와 관련된 명료성을 제공하기 위하여 다음의 정의가 제공된다.
- [0029] 표준 기법이 재조합 DNA, 올리고뉴클레오타이드 합성, 및 조직 배양 및 형질전환 (예컨대, 전기천공, 리포택션)을 위해 사용될 수 있다. 효소 반응 및 정제 기법은 제조자의 명세를 따라 또는 기술분야에서 통상적으로 이루어지는 것과 같이 또는 본원에서 기술되는 것과 같이 수행될 수 있다. 이를 및 관련된 기법 및 과정은 일반적으로, 기술분야에 잘 알려져 있고 본 명세서 전체에서 인용되고 논의된 다양한 일반적이고 보다 구체적인 참고문헌들에 기술된 것과 같이 종래 방법에 따라 수행될 수 있다. 예컨대, Sambrook *et al.*, 2001, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 3d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; Current Protocols in Molecular Biology (Greene Publ. Assoc. Inc. & John Wiley & Sons, Inc., NY, NY); Current Protocols in Immunology (Edited by: John E. Coligan, Ada M. Kruisbeek, David H. Margulies, Ethan M. Shevach, Warren Strober 2001 John Wiley & Sons, NY, NY); 또는 다른 관련된 현재 프로토콜 및 기타 유사한 참고문헌을 참조한다. 특정 정의가 제공되지 않는 한, 본원에 기술된 분자 생물학, 분석 화학, 합성 유기 화학, 및 의학 및 제약학 화학과 관련하여 사용된 명명법, 및 그런 분야의 실험실 과정 및 기법은 잘 알려지고 기술분야에서 통상적으로 사용되는 것들이다. 표준 기법이 재조합 기술, 분자 생물학, 미생물학적, 화학적 합성, 화학적 분석, 제약학적 제조, 제제, 및 전달, 및 환자의 치료에 사용될 수 있다.
- [0030] 용어 "제약학적 제제"는 활성 작용제 (예컨대, MASP-2 억제 항체)의 생물학적 활성이 치료를 위해 효과적인 되도록 허용하기 위한 형태로 있으며, 제제가 투여될 대상체에 대해 허용될 수 없게 독성인 추가적인 구성요소를 함유하지 않는 제제를 나타낸다. 이러한 제제는 멸균성이다. 한 구체예에서, 제약학적 제제는 비경구 투여, 예컨대 피하 투여에 적합하다.
- [0031] 용어 "MASP-2"는 만난-결합 렉틴-관련 세린 프로테아제-2를 나타낸다. 인간 MASP-2 단백질 (성숙)은 SEQ ID NO:1로서 제시된다.
- [0032] 용어 "MASP-2-의존성 보체 활성화"는 생리적 조건하에서 (즉,  $Ca^{++}$ 의 존재 하에서) 발생하여 렉틴 경로 C3 전환

효소 C4b2a의 형성 및 C3 절단 생성물 C3b의 축적시에 계속해서 C5 전환효소 C4b2a(C3b)<sub>n</sub>의 형성으로 이어지는 렉틴 경로의 MASP-2-의존성 활성화를 포함한다.

[0033] 용어 "렉틴 경로"는 만난-결합 렉틴 (MBL), CL-11 및 피콜린 (H-피콜린, M-피콜린, 또는 L-피콜린)을 포함한 혈청 및 비혈청 탄수화물-결합 단백질의 특이적 결합을 통해 발생하는 보체 활성화를 나타낸다.

[0034] 용어 "고전적 경로"는 외래 입자에 결합된 항체에 의해 촉발되고 인식 분자 C1q의 결합을 필요로 하는 보체 활성화를 나타낸다.

[0035] 용어 "MASP-2 억제 항체"는 MASP-2에 결합하여 MASP-2-의존성 보체 활성화를 효과적으로 억제하는 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편 (예컨대, OMS646)을 나타낸다. 발명의 방법에 유용한 MASP-2 억제 항체는 MASP-2-의존성 보체 활성화를 20% 이상, 예컨대 30% 이상, 또는 40% 이상, 또는 50% 이상, 또는 60% 이상, 또는 70% 이상, 또는 80% 이상, 또는 90% 이상, 또는 95% 이상 감소시킬 수 있다.

[0036] 용어 "OMS646 단클론성 항체"는 SEQ ID NO:2에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고 SEQ ID NO:3에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 단클론성 항체를 나타낸다. 이 특정 항체는 MASP-2에 특이적으로 결합하여 MASP-2 의존성 보체 활성화를 억제하는 MASP-2 억제 항체의 실례이다.

[0037] "단클론성 항체"는 균일한 항체 집단으로 단클론성 항체는 에피토프의 선택적 결합에 관여하는 (자연적으로 발생하는 및 자연적으로 발생하지 않는) 아미노산들로 구성된다. 단클론성 항체는 표적 항원에 대해 매우 특이적이다. 용어 "단클론성 항체"는 온전한 단클론성 항체 및 전장 단클론성 항체뿐만 아니라, 그것의 단편 (예컨대 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv), 단일 사슬 (scFv), 그것의 변이체, 항원 결합 부분을 포함하는 융합 단백질, 인간화된 단클론성 항체, 키메리 단클론성 항체, 및 필요한 특이성 및 에피토프에 결합하는 능력의 항원 결합 단편 (에피토프 인식 부위)을 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 형태를 포함한다. 항체의 공급원 또는 (예컨대 하이브리도마, 파지 선택, 재조합 발현, 유전자도입 동물 등에 의해) 그것이 만들어지는 방식과 관련하여 제한하려는 의도는 없다. 용어는 "항체"의 정의하에 상기에서 기술된 단편 등을 포함하여 전체 면역글로불린을 포함한다.

[0038] 용어 "항체 단편"은 일반적으로 항원 결합 또는 그것의 가변 영역을 포함하여, 전장 항체, 예컨대 MASP-2 억제 항체로부터 유래된 또는 그것과 관련된 부분을 나타낸다. 항체 단편의 예시적인 실례로는 Fab, Fab', F(ab)<sub>2</sub>, F(ab')<sub>2</sub> 및 Fv 단편, scFv 단편, 디아바디, 선형 항체, 단일 사슬 항체 분자 및 항체 단편으로부터 형성된 다중 특이적 항체 형태를 들 수 있다.

[0039] 본원에서 사용되는 바, "단일 사슬 Fv" 또는 "scFv" 항체 단편은 항체의 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 도메인을 포함하며, 이들 도메인은 단일 폴리펩타이드 사슬에 존재한다. 일반적으로, Fv 폴리펩타이드는 추가로 scFv가 항원 결합을 위해 원하는 구조를 형성하는 것을 가능하게 하는, V<sub>H</sub>와 V<sub>L</sub> 도메인 사이의 폴리펩타이드 링커를 포함한다.

[0040] 용어 "CDR 영역" 또는 "CDR"은 Kabat et al., 1991 (Kabat, E. A. et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5판 및 이후판에서 정의된 면역글로불린의 중쇄 및 경쇄의 초가변 영역을 나타내기 위해 의도된다. 항체는 전형적으로 3개의 중쇄 CDR 및 3개의 경쇄 CDR를 함유한다. 용어 CDR 또는 CDR들은 본원에서, 경우에 따라, 이를 영역 중 하나, 또는 그것이 인식하는 에피토프의 항원에 대한 항체의 친화성에 의한 결합에 기여하는 아미노산 잔기의 대부분을 함유하는 이들 영역의 여러개, 또는 심지어 전체를 나타내기 위해 사용된다.

[0041] 용어 "특이적 결합"은 상이한 분석물의 균일한 혼합물에 존재하는 특정 분석물에 우선적으로 결합하는 항체의 능력을 나타낸다. 특정 구체예에서, 특이적 결합 상호작용은 샘플 중의 바람직한 분석물과 바람직하지 않은 분석물을, 일부 구체예에서 약 10배 내지 100배 이상 (예컨대, 약 1000배 또는 10,000배 이상) 구별할 것이다. 특정 구체예에서, 포획제와 분석물 사이의 친화도는 그것들이 포획제/분석물 복합체에서 특이적으로 결합될 때 약 100 nM 이하, 또는 약 50 nM 미만, 또는 약 25 nM 미만, 또는 약 10 nM 미만, 또는 약 5 nM 미만, 또는 약 1 nM 미만의 K<sub>D</sub> (해리 상수)를 특징으로 한다.

[0042] 용어 "분리된 항체"는 그것의 자연적인 환경 또는 세포 배양 발현 시스템의 구성요소로부터 확인되고 분리된 및 / 또는 회수된 및/또는 정제된 항체를 나타낸다. 바람직한 구체예에서, 항체는 (1) 단백질 농도를 측정하기 위한 적합한 방법, 예를 들어 Lowry 방법, 또는 OD280에서의 흡광도에 의해 측정되는 바 항체의 95 중량% 이상으로

및 가장 바람직하게는 99 중량% 이상으로, (2) 회전 캡 서열분석기의 사용에 의해 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개 잔기를 얻기에 충분한 정도로; 또는 (3) 쿠마시 블루를 사용하는 환원 또는 비환원 조건 하에, 또는 바람직하게는 은 염색을 사용하여 SDS-PAGE에 의해 균일하게 정제될 것이다. 전형적으로 본원에 개시된 제제에 사용하기 위한 분리된 항체는 적어도 한 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0043] 본원에서 사용되는 바, 아미노산 잔기는 다음과 같이 약칭된다: 알라닌 (Ala;A), 아스파라긴 (Asn;N), 아스파르트산 (Asp;D), 아르기닌 (Arg;R), 시스테인 (Cys;C), 글루탐산 (Glu;E), 글루타민 (Gln;Q), 글리신 (Gly;G), 히스티딘 (Hush), 이소류신 (I1ia), 류신 (Lull), 리신 (Lys;K), 메티오닌 (Met;M), 페닐알라닌 (Phe;F), 프롤린 (Pro;P), 세린 (Ser;S), 트레오닌 (Thr;T), 트립토판 (Trp;W), 티로신 (Tyr;Y), 및 발린 (Val;V).

[0044] 가장 넓은 의미로, 자연적으로 발생하는 아미노산은 각각의 아미노산의 측쇄의 화학적 특징을 기반으로 그룹으로 나누어질 수 있다. "소수성" 아미노산은 Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Tyr, Val, Ala, Cys 또는 Pro 중 어느 하나를 의미한다. "친수성" 아미노산은 Gly, Asn, Gln, Ser, Thr, Asp, Glu, Lys, Arg 또는 His 중 어느 하나를 의미한다. 아미노산의 이런 그룹화는 추가로 다음과 같이 하위분류될 수 있다. "비대전 친수성" 아미노산은 Ser, Thr, Asn 또는 Gln 중 어느 하나를 의미한다. "산성" 아미노산은 Glu 또는 Asp 중 어느 하나를 의미한다. "염기성" 아미노산은 Lys, Arg 또는 His 중 어느 하나를 의미한다.

[0045] 본원에서 사용되는 바, 용어 "보존성 아미노산 치환"은 다음 그룹 중 각 그룹 내의 아미노산 중에서의 치환에 의해 예시된다: (1) 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 및 이소류신, (2) 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판, (3) 세린 및 트레오닌, (4) 아스파테이트 및 글루타메이트, (5) 글루타민 및 아스파라긴, 및 (6) 리신, 아르기닌 및 히스티딘.

[0046] 본원에서 사용되는 바, "대상체"는, 제한 없이, 인간, 비인간 영장류, 개, 고양이, 말, 양, 염소, 소, 토끼, 돼지 및 설치류를 포함한 모든 동물을 포함한다.

[0047] 제약학적 제제 중의 부형제와 관련하여 용어 "제약학적으로 허용되는"은 부형제가 인간 대상체에 대한 투여에 적합한 것을 의미한다.

[0048] 용어 "피하 투여"는 대상체의 피부의 모든 층 아래로의 제제의 투여를 나타낸다.

[0049] 용어 "완충제"는 그것의 산-염기 콘쥬케이트 구성요소의 작용에 의한 pH의 변화에 저항하는 완충된 용액을 나타낸다. 본 발명의 완충제는 약 4 내지 약 8; 바람직하게는 약 5 내지 약 7 범위의 pH를 가지며; 가장 바람직하게는 약 5.5 내지 약 6.5 범위의 pH를 가진다. 이 범위에서 pH를 제어할 완충제의 실례로는 아세테이트 (예컨대, 아세트산 나트륨), 석시네이트 (예컨대 석신산 나트륨), 글루코네이트, 히스티딘, 시트레이트, 및 다른 유기산 완충제를 들 수 있다. "완충제"는 완충 용액을 생성하기 위해 사용되는 화합물이다.

[0050] 용어 "히스티딘"은 다르게 명시되지 않는 한 구체적으로 L-히스티딘을 포함한다.

[0051] 용어 "등장성"은 본질적으로 인간 혈액과 같은 삼투압을 가지는 제제를 나타낸다. 등장성 제제는 일반적으로 약 250 내지 약 350 mOsmol/KgH<sub>2</sub>O의 삼투압을 가질 것이다. 등장성 정도는 예를 들어 증기압 또는 어는점 내림 삼투압 측정기를 사용하여 측정될 수 있다.

[0052] 용어 "고장성"은 인간의 삼투압을 초과하는 (즉, 350 mOsm/KgH<sub>2</sub>O보다 큰) 삼투압을 가진 제제를 나타낸다.

[0053] 용어 "긴장성 변형제"는 등장성, 또는 일부 구체예에서는 고장성 제제를 제공하기에 적합한 제약학적으로 허용되는 작용제를 나타낸다.

[0054] 용어 "멸균된"은 임의의 적합한 수단에 의해 달성될 수 있는 무균인 또는 생존할 수 있는 박테리아, 진균 또는 다른 미생물이 없는 제약학적 제품, 예를 들어 제제의 제조 전에, 또는 후에 무균적으로 가공되고 충전된, 또는 멸균된 여과막을 통해 여과되고 충전된 제제를 나타낸다.

[0055] 용어 "안정적인 제제"는 시간이 경과함에 따라 제제의 순도의 시작하는 수준이 유지되는 것을 나타낸다. 다른 말로 표현하면, 만약 제제가 시간 0에 주어진 항체 종 (예컨대, MASP-2 억제 항체)과 관련하여 적어도 95% 순수하면, 예컨대 적어도 96% 순수, 적어도 97% 순수, 적어도 98% 순수 또는 적어도 99% 순수하면, 안정성은 제제가 이 순도 수준을 얼마나 잘, 그리고 얼마나 오랫동안 실질적으로 유지하는지의 척도이다 (예컨대, 다른 종, 예컨대 단편화된 부분 (LMW) 또는 순수 종의 응집체 (HMW)의 형성 없이). 제제는 만약 대략 2 내지 8°C에서 주어진 시간, 예컨대 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 또는 적어도 24개월 동안 보관될 때 순도 수준이 실질적으로 감소하지 않는다면 안정적이다. "실질적으로 감소하지 않는"은 제제의 순도 수준이 기간당 (예컨대, 6

개월 이상, 9개월 이상 또는 12개월 이상 또는 24개월 이상) 5% 미만, 예컨대 4% 미만, 또는 3% 미만, 또는 2% 미만 또는 1% 미만으로 변화하는 것을 의미한다. 한 구체예에서, 안정적인 제제는 적어도 6개월의 기간 동안 2 내지 8°C의 온도에서 안정적이다. 바람직한 구체예에서, 안정적인 제제는 적어도 1년의 기간 동안, 또는 적어도 2년의 기간 동안 2 내지 8°C의 온도에서 안정적이다. 한 구체예에서, 제제는 만약 MASP-2 억제 항체가 SEC-HPLC에 의해 측정되는 바, 적어도 1개월 동안, 또는 적어도 6개월 동안, 또는 적어도 12개월 동안 2°C 내지 8°C에서 보관하는 중에 95% 단량체를 유지한다면 안정적이다.

[0056] 용어 "보존제"는 박테리아 성장 또는 오염을 본질적으로 감소시키기 위하여 제제에 포함될 수 있는 화합물을 나타낸다. 잠재적 보존제의 비제한적 실례로는 옥타데실다이메틸벤질 암모늄 클로라이드, 헥사메토늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드 (알킬기가 긴 사슬 화합물인 알킬벤질다이메틸암모늄 클로라이드의 혼합물), 및 벤즈에토늄 클로라이드를 들 수 있다. 다른 유형의 보존제로는 방향족 알코올, 예컨대 페닐, 부틸 및 벤질 알코올, 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤, 카테콜, 레소르시놀, 사이클로헥사놀, 3-펜타놀, 및  $\alpha$ -크레졸을 들 수 있다.

[0057] 용어 "부형제"는 증가된 단백질 안정성 및/또는 감소된 점도와 같은 제제의 유익한 물리적 특성을 부여하는 제제 중의 비활성 물질을 나타낸다. 적합한 부형제의 실례로, 한정하는 것은 아니지만, 단백질 (예컨대, 혈청 알부민), 아미노산 (예컨대, 아스파르트산, 글루탐산, 리신 아르기닌, 글리신 및 히스티딘), 당류 (예컨대, 글루코오스, 수크로오스, 말토오스 및 트레할로오스), 폴리올 (예컨대, 만니톨 및 소르비톨), 지방산 및 인지질 (예컨대, 알킬 설포네이트 및 카프릴레이트)을 들 수 있다.

[0058] 용어 "실질적으로 없는"은 물질이 존재하가 않거나 또는 단지 최소한의, 미량의 물질이 존재하여 조성물의 특성에 어떠한 실질적인 영향을 나타내지 않는 것을 의미한다. 만약 물질의 양이 언급되지 않는다면, "검출할 수 없는 양"으로서 이해되어야 한다.

[0059] 용어 "점도"는 전단 응력 또는 인장 응력 중 어느 하나에 의해 변형되는 유체의 저항의 측정치를 나타내며; 점도계 (예컨대, 압연 볼 점도계) 또는 레오미터(rheometer)를 사용하여 평가될 수 있다. 다르게 표시되지 않는 한, 점도 측정 (센티푸아즈, cP)은 약 25°C에서 100,000 내지 250,000 1/초의 범위의 전단 속도로 이루어진다.

[0060] 용어 "비경구 투여"는 장에 의한 것 이외의 투여 경로를 나타내며 주사기 또는 주입 펌프와 같은 다른 의료 장치에 의한 신체로의 투여 형태의 주사를 포함한다. 비경구 경로는 정맥내, 근육내, 피하 및 복강내 투여 경로를 포함할 수 있다. 피하 주사가 바람직한 투여 경로이다.

[0061] 용어 "치료"는 치료적 치료 및/또는 예방적 또는 방지용 조치를 나타낸다. 치료의 필요가 있는 사람들은 이미 질환을 갖고 있거나 질환을 방지하고자 하는 대상체를 포함한다. 그러므로, 본원에서 치료될 환자는 질환을 가진 것으로 진단되었거나 질환에 걸릴 소인이었거나 또는 질환이 의심된다.

[0062] 용어 "유효량"은 원하는 효과를 제공하는 물질의 양을 나타낸다. 제약학적 약물 물질의 경우에 그것은 환자의 질환을 치료하기에 효과적인 활성 성분의 양이다. 제제 성분, 예를 들어, 히알루로나이드 효소의 경우에, 유효량은 MASP-2 억제 항체가 상기에서 개관된 치료적으로 효과적인 방식으로 작용할 수 있도록 하는 방식으로 동시 투여된 MASP-2 억제 항체의 분산 및 흡수를 증가시키기 위해 필요한 양이다.

[0063] 본원에서 사용되는 바, 용어 "약"은 본원에서 사용되는 것과 같이 제공된 특정 값이 특정 정도로 달라질 수 있는 것, 예컨대  $\pm 10\%$ , 바람직하게는  $\pm 5\%$ , most 바람직하게는  $\pm 2\%$  범위의 변화가 주어진 값에 포함되는 것을 명시하는 것을 의미한다. 예를 들어, 문구 "약 200 mg/mL MASP-2 억제 항체를 갖는 제약학적 제제"는 제제가 180 mg/mL 내지 220 mg/mL MASP-2 억제 항체 (예컨대, OMS646)를 가질 수 있음을 의미하는 것으로 이해된다. 범위가 진술되는 경우, 종점은 다르게 진술되지 않는 한 또는 문맥상 명백하지 않는 한 그 범위 내에 포함된다.

[0064] 본원에서 사용되는 바 단수 형태는 문맥상 명백하게 다른 것을 규정하지 않는 한 복수의 측면을 포함한다. 그러므로, 예를 들어, "부형제"에 대한 언급은 복수의 그러한 부형제 및 기술분야의 숙련된 사람들에게 알려져 있는 그것의 동등물을 포함하고, "작용제"에 대한 언급은 한 작용제뿐만 아니라 둘 이상의 작용제를 포함하고; "항체"에 대한 언급은 복수의 그런 항체를 포함하며, "프레임워크 영역"에 대한 언급은 하나 이상의 프레임워크 영역 및 기술분야의 숙련된 사람들에게 알려져 있는 그것의 동등물을 포함하는 식이다.

[0065] 본 명세서에서 각각의 구체예는 분명하게 다르게 진술되지 않는 한 모든 다른 구체예에 필요한 부분만 약간씩 수정하여 적용될 것이다. 본 명세서에서 논의된 어떠한 구체예든지 발명의 임의의 방법, 키트, 시약, 또는 조성물과 관련하여 실행될 수 있고, 그 역도 가능한 것으로 고려된다. 나아가, 발명의 조성물은 발명의 방법을 달성

하기 위해 사용될 수 있다.

## II. 발명의 개관

본 개시는 비경구 투여 (예컨대, 피하 투여)에 적합하고 또는 정맥내 투여 전 희석에 적합한 안정적인, 고농도 저점도 MASP-2 억제 항체 제약학적 제제를 제공한다. 치료 항체의 고도로 농축된 제약학적 제제는 그것이 더 적은 부피의 투여 및/또는 더 적은 횟수의 투여를 허용하고, 이것은 결국 환자에게 더 적은 불편을 의미하기 때문에 바람직하다. 추가적으로, 이러한 더 적은 부피는 자체 투여를 위한 개별적인 단일 용량의, 사전 충전된 주사기 또는 바이알로 MASP-2 억제 항체의 치료 용량의 포장을 가능하게 한다. 본 개시의 고농도, 저점도 제제는 4.0 to 8.0의 pH, 보다 바람직하게는 약 5.0 내지 약 7.0의 pH를 가진 완충제 시스템, 및 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 농도의 MASP-2 억제 단클론성 항체 (예컨대, OMS646) 또는 그것의 항원 결합 단편을 포함하는 수성 용액을 포함한다. 바람직한 구체예에서, MASP-2 억제 항체 (예컨대, OMS646)는 약 100 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 농도에서 피하 투여에 적합한 고농도 제제에 존재한다. 특정 구체예에서, MASP-2 억제 항체 (예컨대, OMS646)는 150 mg/mL 내지 약 200 mg/mL, 예컨대 약 175 mg/mL 내지 약 195 mg/mL, 예컨대 약 185 mg/mL의 농도로 고농도 제제에 존재한다.

다양한 구체예에서, 제약학적 제제는 고농도 MASP-2 억제 항체 및 완충제 시스템 외에, 하나 이상의 부형제, 예컨대 등장성 조절제 (예컨대, 대전된 측쇄를 가진 아미노산), 및 선택적으로 비이온성 계면활성제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시에 따르는 제약학적 제제는 히알루로니다제 효소를 추가로 포함한다.

본 발명의 MASP-2 억제 항체의 고도로 농축된 제약학적 제제의 중요한 장점은 그것의 고단백질 농도에서의 저점도이다. 기술분야에 숙련된 사람들에게 알려진 것과 같이,  $\geq 100 \text{ mg/mL}$ 의 농도에서의 단클론성 항체 제약학적 제제의 고점도는 생성물이 피하 및/또는 정맥내 전달에 적합함에 따라 그것의 개발을 방해할 수 있다. 그러므로, 저점도를 갖는 제약학적 제제가 그것의 제조 용이성, 예컨대 한정되는 것은 아니지만 가공, 여과, 및 충전의 용이성 때문에 매우 바람직하다. 본원의 실시예 2 및 3에서 기술되는 것과 같이, 100 mg/mL 내지 200 mg/mL의 MASP-2 억제 항체 OMS646을 포함하는 본 개시의 제제는 놀랍게도 저점도, 예컨대 약 50 cP 미만, 예컨대 2 cP 내지 50 cP, 예컨대 2 cP 내지 40 cP, 예컨대 2 cP 내지 30 cP, 또는 2 cP 내지 25 cP, 또는 2 cP 내지 20 cP, 또는 2 cP 내지 18 cP의 점도를 가진다.

추가적으로, 본 발명의 저점도, 고도로 농축된 MASP-2 억제 항체 제약학적 제제는 제약학적 제제가 기술분야에 알려져 있는 표준 주사기 및 바늘, 자동 주사기 장치, 및 마이크로주입 장치를 통해 투여되는 것을 허용한다. 실시예 3에서 기술된 것과 같이, 본원에 개시된 MASP-2 억제 항체 제약학적 제제의 고농도 저점도는 피하 투여에 적합한 주사기주입성 및 주사가능성을 가지는 것으로 측정되었다. 주사기주입성 및 주사가능성은 임의 비경구 투여, 예컨대 근육내 또는 피하 투여를 위해 의도된 제약학적 제제의 핵심 제품 성능 파라미터이고 이러한 주사에 대해 전형적으로 사용된 작은 구멍 바늘, 예를 들어, 29GA 정규 또는 얇은 벽, 27GA (1.25") 정규 또는 얇은 벽, 또는 25GA (1") 정규 또는 얇은 벽 바늘을 통한 근육내 또는 피하 주사에 의한 그러한 제제의 투여를 허용한다. 일부 경우에, 본원에 개시된 MASP-2 억제 항체 제약학적 제제의 저점도는 단일 주사 부위에서 단일 주사로 MASP-2 억제 항체 OMS646의 유효량을 전달하면서 허용되는 (예를 들어, 1 내지 3 cc) 주입된 부피의 투여를 허용한다.

본 개시의 제제의 추가의 중요한 장점은 MASP-2 억제 항체의 고농도 저점도 제제 (즉,  $\geq 100 \text{ mg/mL}$  내지 200 mg/mL)가 실시예 2 내지 4의 안정성 연구에서 기술되는 바와 같이, 2°C 내지 8°C에서 적어도 30일 동안, 최대 적어도 9개월 동안, 또는 최대 적어도 12개월 이상 보관될 때 안정적이라는 것이다.

본 개시는 또한 고농도 저점도 MASP-2 억제 항체 제제의 제조 방법, 상기 제제를 포함하는 용기, 제제를 포함하는 치료 키트; 및 MASP-2-의존성 보체 활성화와 관련된 질환 또는 상태를 앓고 있는, 또는 발병의 위험이 있는 대상체의 치료를 위하여 이러한 제제, 용기 및 키트를 사용하는 치료 방법을 제공한다.

### MASP-2 억제 항체

본원에서 상세하게 기술되는 것과 같이, 본 발명은 MASP-2에 특이적으로 결합하여 MASP-2-의존성 보체 활성화 및 그것의 항원-결합 단편을 억제하는 단클론성 항체를 포함하는 제제에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 청구되는 제제에 사용하기 위한 MASP-2 억제 항체 또는 그것의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 폴리펩타이드 및 SEQ ID NO:3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 폴리펩타이드를 포함하는, WO2012/151481 (본원에 참조로 포함됨)에 기술된 "OMS646"으로서 언급되는 MASP-2 억제 항체이다. WO2012/151481에서 기술되고 실시예 1에서 기술되는 것과 같이, OMS646은 인간 MASP-2에 고친화도로 특이적으로

결합하고 렉틴 경로 보체 활성을 차단하는 능력을 가진다. 특정 구체예에서, 청구되는 제제에 사용하기 위한 MASP-2 억제 항체 또는 그것의 항원 결합 단편은 (i) SEQ ID NO:2의 31-35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (ii) SEQ ID NO:2의 50-65의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, (iii) SEQ ID NO:2의 95-107의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 (b) i) SEQ ID NO:3의 24-34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (ii) SEQ ID NO:3의 50-56의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, (iii) SEQ ID NO:3의 89-97의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 MASP-2 억제 항체이다. 일부 구체예에서, 청구되는 제제에 사용하기 위한 MASP-2 억제 항체는 SEQ ID NO:2에 대해 적어도 95% 동일성을 가지는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:3에 대해 적어도 95% 동일성을 가지는 경쇄 가변 영역을 포함하는 OMS646의 변이체를 포함한다. 일부 구체예에서, 청구되는 제제에 사용하기 위한 MASP-2 억제 항체는 SEQ ID NO:2에 대해 적어도 95% 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 잔기 31은 R이고, 잔기 32는 G이며, 잔기 33은 K이고, 잔기 34는 M이며, 잔기 35는 G이고, 잔기 36은 V이며, 잔기 37은 S이고, 잔기 50은 L이며, 잔기 51은 A이고, 잔기 52는 H이며, 잔기 53은 I이고, 잔기 54는 F이며, 잔기 55는 S이고, 잔기 56은 S이며, 잔기 57은 D이고, 잔기 58은 E이며, 잔기 59는 K이고, 잔기 60은 S이며, 잔기 61은 Y이고, 잔기 62는 R이며, 잔기 63은 T이고, 잔기 64는 S이며, 잔기 65는 L이고, 잔기 66은 K이며, 잔기 67은 S이고, 잔기 95는 Y이며, 잔기 96은 Y이고, 잔기 97은 C이며, 잔기 98은 A이고, 잔기 99는 R이며, 잔기 100은 I이고, 잔기 101은 R이며, 잔기 102는 R 또는 A이고, 잔기 103은 G이며, 잔기 104는 G이고, 잔기 105는 I이며, 잔기 106은 D이고 및 잔기 107은 Y이며; 및 b) SEQ ID NO:3에 대해 적어도 95% 동일성을 가지는 아미노산, 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 잔기 23은 S이고, 잔기 24는 G이며, 잔기 25는 E 또는 D이고, 잔기 26은 K이며, 잔기 27은 L이고, 잔기 28은 G이며, 잔기 29는 D이고, 잔기 30은 K이며, 잔기 31은 Y 또는 F이고, 잔기 32는 A이며, 잔기 33은 Y이고, 잔기 49는 Q이며, 잔기 50은 D이고, 잔기 51은 K 또는 N이며, 잔기 52는 Q 또는 K이고, 잔기 53은 R이며, 잔기 54는 P이고, 잔기 55는 S이며, 잔기 56은 G이고, 잔기 88은 Q이며, 잔기 89는 A이고, 잔기 90은 W이며, 잔기 91은 D이고, 잔기 92는 S이며, 잔기 93은 S이고, 잔기 94는 T이며, 잔기 95는 A이고, 잔기 96은 V이며 잔기 97은 F이다.

[0075] 일부 구체예에서, 청구되는 제제에 사용하기 위한 단클론성 MASP-2 억제 항체 (예컨대, OMS646 또는 그것의 변이체)는 전장 단클론성 항체이다. 일부 구체예에서, 단클론성 MASP-2 억제 항체는 인간 IgG4 전장 항체이다. 일부 구체예에서, IgG4는 항체의 안정성을 증강시키기 위하여 헌지 영역에 점 돌연변이를 포함한다.

[0076] 일부 구체예에서, MASP-2 억제 항체 (예컨대, OMS646 또는 그것의 변이체)는 인간 IgG4 중쇄에 융합된 인간 기원의 가변 영역 및 람다 경쇄 불변 영역으로 구성되고, 여기서 중쇄는 항체의 안정성을 증강시키기 위하여 헌지 영역에 점 돌연변이를 포함한다 (예컨대, IgG4 분자는 S228P 돌연변이를 포함한다). 일부 구체예에서, MASP-2 억제 항체는 SEQ ID NO:4에 제시된 아미노산 서열을 가지는 2개의 동일한 중쇄 및 SEQ ID NO:5에 제시된 아미노산 서열을 가지는 2개의 동일한 경쇄로 이루어지는 테트라머이다.

[0077] 일부 구체예에서, 제제 중의 MASP-2 억제 항체의 농도는 약 100 mg/mL 내지 약 250 mg/mL, 예컨대 약 150 mg/mL 내지 약 220 mg/mL, 예컨대 약 175 mg/mL 내지 약 200 mg/mL, 또는 약 175 mg/mL 내지 약 195 mg/mL이다. 특정 구체예에서, MASP-2 억제 항체는 제제에 약 175 mg/mL 내지 약 195 mg/mL, 예컨대 약 180 mg/mL 내지 약 190 mg/mL, 예컨대 약 175 mg/mL, 예컨대 약 180 mg/mL, 약 181 mg/mL, 약 182 mg/mL, 약 183 mg/mL, 약 184 mg/mL, 약 185 mg/mL, 약 186 mg/mL, 약 187 mg/mL, 약 188 mg/mL, 약 189 mg/mL 또는 예컨대 약 190 mg/mL의 농도로 존재한다.

[0078] 일부 구체예에서, MASP-2 억제 항체 또는 그것의 단편의 아미노산 서열의 미미한 변이는 청구되는 제제에 의해 포함되는 것으로서 고려되며, 단 아미노산 서열에서의 변이는 본원에 기술된 MASP-2 억제 항체 또는 그것의 항원-결합 단편에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성 (즉, SEQ ID NO:2에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성 및/또는 SEQ ID NO:3에 대해 적어도 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성)을 유지하고 MASP-2의 준성 보체 활성화를 억제하는 능력을 보유해야 한다.

[0079] 앞으로 인정되는 것과 같이, 본 개시의 맥락에서 제제화되는 MASP-2 억제 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 기술분야에 잘 알려져 있는 기법 (예컨대, 재조합 기술, 파지 디스플레이 기술, 합성 기술, 또는 기술분야에 쉽게 알려져 있는 그러한 기술 또는 다른 기술의 조합)을 사용하여 제조될 수 있다. 항체 및 항원-결합 단편을 제조 및 정제하기 위한 방법은 기술분야에 잘 알려져 있고, 예를 들어, Harlow and Lane (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, Chapters 5-8 및

15에서 찾아볼 수 있다.

[0080] 예를 들어, MASP-2 억제 항체, 예컨대 OMS646은 적합한 포유류 세포주에서 발현될 수 있다. OMS646과 같은 관심의 특정 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 암호화하는 서열 (예컨대, SEQ ID NO:6 및 SEQ ID NO:7)은 적합한 포유류 숙주 세포를 형질전환하기 위해 사용될 수 있다. 이종성 폴리뉴클레오타이드를 포유류 세포에 도입하는 방법은 기술분야에 잘 알려져 있고 텍스트란-매개된 트랜스펙션, 칼슘 포스페이트 침전, 폴리브렌 매개된 트랜스펙션, 원형질 융합, 전기천공, 폴리뉴클레오타이드(들)의 리포솜에의 캡슐화, 및 DNA의 핵으로의 직접적인 마이크로주입을 예로 들 수 있다.

[0081] 발현용 숙주로서 활용할 수 있는 포유류 세포주는 기술분야에 알려져 있고, 한정하는 것은 아니지만 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포, HeLa 세포, 베이비 햄스터 신장 (BNK) 세포, 원숭이 신장 세포 (COS), 인간 간세포 암 종 세포 (예컨대, HepG2), 인간 내피 신장 293 세포 (HEK293) 및 수많은 다른 세포주를 포함하여, 아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (ATCC)로부터 활용 가능한 많은 불멸화된 세포주를 포함한다.

[0082] 세포 배양 과정의 단백질 제조 단계 후에, MASP-2 억제 항체는 기술분야에 숙련된 사람에 의해 인지된 기법을 사용하여 세포 배양 배지로부터 회수된다. 특히, 일부 구체예에서 MASP-2 억제 항체 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드는 배양 배지로부터 분비된 폴리펩타이드로서 회수된다.

[0083] MASP-2 억제 항체는, 예를 들어, 하이드록시아파타이트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석, 및 친화성 크로마토그래피, 및 알려져 있거나 아직 발견되지 않은 정제 기법, 이를테면 한정하는 것은 아니지만 단백질 A 크로마토그래피, 이온 교환 칼럼 상에서의 분획화, 에탄올 침전, 역상 HPLC, 실리카 상에서의 크로마토그래피, 헤파린 SEPHAROSET® 상에서의 크로마토그래피, 음이온 또는 양이온 교환 수지 크로마토그래피 (예컨대 폴리아스파르트산 칼럼), 크로마토포커싱, SDS-PAGE, 및 암모늄 살레이트 침전의 임의의 조합을 사용하여 정제될 수 있다. 정제 방법은 추가로 포유류 세포주의 세포 배양 배지에 잠재적으로 존재하고 있을 바이러스 및/또는 레트로바이러스를 비활성화 및/또는 제거하는 추가적인 단계를 포함할 수 있다. 상당수의 바이러스 제거 단계, 이를테면, 한정하는 것은 아니지만, 요소 또는 구아닌, 계면활성제와 같은 카오트로프제로의 처리, 추가적인 한외여과/투석여과 단계, 종래의 분리, 예컨대 이온 교환 또는 크기 배제 크로마토그래피, pH 익스트림, 열, 프로테아제, 유기 용매 또는 이것들의 임의의 조합으로의 처리가 활용 가능하다.

[0084] 정제된 MASP-2 억제 항체는 전형적으로 보관 또는 추가의 가공 전에 농축 및 완충제 교환을 필요로 한다. 비체 한적인 실례로서, 용출 완충제를 이전의 정제 칼럼으로부터 약물 물질에 바람직한 최종 완충제로 농축 및 교환하기 위해 접선 유동 여과 (TFF) 시스템이 사용될 수 있다.

[0085] 본원에서 제제화되는 단클론성 MASP-2 억제 항체는 바람직하게는 본질적으로 순수하고 바람직하게 본질적으로 균일하다 (즉, 오염시키는 단백질 등이 없다). "본질적으로 순수한" 항체는 조성물의 총 중량을 토대로 적어도 90 중량%, 바람직하게는 적어도 95 중량%의 항체를 포함하는 조성물을 의미한다. "본질적으로 균일한" 항체는 조성물의 총 중량을 토대로 적어도 약 99 중량%의 항체를 포함하는 조성물을 의미한다.

#### 수성 용액

[0086] 본 개시의 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는 4.0 내지 8.0의 pH를 가진 (예컨대, 약 5.0 내지 약 7.0의 pH를 가진, 또는 약 5.5 내지 약 6.5의 pH를 가진) 완충제 시스템 및 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL (예컨대, from 약 100mg/mL 내지 약 250 mg/mL)의 농도의 MASP-2 억제 항체 (예컨대, OMS646 또는 그것의 변이체) 또는 그것의 항원 결합 단편을 포함한다. 본 개시의 제제에 사용하기 위한 수성 용액은 제약학적으로 허용되고 (인간에게 투여하기 위해 안전하고 무독성임) 액체 제제의 제조에 유용한 것이다. 일부 구체예에서, 수성 용액은 물, 예컨대 주사용 멸균수 (WFI)이며, 그것은 중류수의 멸균된, 용질-유리 조제물이다. 대안적으로, 치료용 투여에 적합하고 제제의 안정성에 불리하게 영향을 미치지 않을 다른 수성 용액, 예컨대 탈이온수가 사용될 수도 있다. 다른 적합한 수성 용액은 주사용 정균수 (BWF), 멸균된 식염수 용액, 링거액, 또는 제약학적 용액에 사용된 다른 유사한 수성 용액을 들 수 있다.

#### 완충 시스템

[0087] 본 개시의 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는 4.0 내지 8.0의 pH, 바람직하게는 pH 5.0 내지 7.0으로 조정된다. 원하는 pH는 완충 시스템을 사용함으로써 적합하게 유지된다. 일부 구체예에서, 완충제 시스템은 제제 pH의 2 pH 단위 내의 산 해리 상수를 가진 적어도 하나의 제약학적으로 허용되는 완충제를 포함한다. 본 발명에 따라 제제에 사용된 완충제 시스템은 약 4.0 내지 약 8.0의 범위의 pH를 가진다. 다양한 완충제가 기술분야에 숙련된 사람에게 알려져 있다. 이 범위에서 pH를 제어할 완충제의 실례로는 아세테이트, 석시네이트, 글루코네

이트, 히스티딘, 시트레이트, 및 다른 유기 산 완충제를 들 수 있다. 일부 구체예에서, 완충제는 석시네이트, 히스티딘 및 시트레이트로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 제약학적 제제는 1 내지 50 mM, 예컨대 from 10 내지 40 mM, 또는 예컨대 from 10 내지 30 mM, 또는 from 20 내지 30 mM, 또는 약 20 mM의 농도의 완충제를 가진 완충 시스템을 포함한다.

[0090] 일부 구체예에서, 완충제는 히스티딘 완충제이다. "히스티딘 완충제"는 아미노산 히스티딘을 포함하는 완충제이다. 히스티딘 완충제의 실례로는 히스티딘 또는 임의의 히스티딘 염, 이를테면 히스티딘 염산염, 히스티딘 아세테이트, 히스티딘 포스페이트, 및 히스티딘 세페이트, 및 히스티딘이 있거나 없는 임의의 이들 염의 조합을 들 수 있다. 한 구체예에서, 완충 시스템은 히스티딘 염산염 완충제 (L-히스티딘/HCl)를 포함한다. 이러한 히스티딘 염산염 완충제는 L-히스티딘 (유리 염기, 고체)을 희석된 염산으로 적정함으로써 또는 히스티딘 및 히스티딘 염산염의 적절한 혼합물을 사용함으로써 제조될 수 있다. 일부 구체예에서, L-히스티딘/HCl 완충제의 pH는 약 5.0 내지 약 7.0, 예컨대 약 5.5 내지 약 6.0, 예컨대, 약 5.8 또는 약 5.9이다.

[0091] 일부 구체예에서, 완충제는 시트레이트 완충제이다. 이러한 시트레이트 완충제는 시트르산, 시트르산 1염, 및/ 또는 시트르산 2염을 희석된 수산화 나트륨 용액을 사용하여 적절한 pH로 적정함으로써 또는 이 동일한 pH를 이루기 위하여 시트르산과 염(들)의 적절한 혼합물을 사용함으로써 제조될 수 있다. 다른 구체예에서, 시트레이트 완충제는 3-시트르산 나트륨 용액을 희석된 염산 용액을 사용하여 적절한 pH로 적정함으로써 제조될 수 있다. 이 경우에, 이온 강도는 용액 중의 나트륨 및 염화물의 추가적인 이온의 생성으로 인해 시트르산으로 시작하는 것보다 약간 더 높을 수 있다. 특정 구체예에서, 시트레이트 완충제의 pH는 약 5.0 내지 약 7.0, 예컨대 약 5.5 내지 약 6.0, 예컨대, 약 5.8 또는 약 5.9이다. 일부 구체예에서, 완충제는 석시네이트 완충제이다. 특정 구체예에서, 석시네이트 완충제의 pH는 약 5.5 내지 약 6.0, 예컨대, 약 5.8 또는 약 5.9이다.

[0092] 일부 구체예에서, 완충제는 시트르산 나트륨 완충제이고, 여기서 시트르산 나트륨은 제제에 약 10 mM 내지 약 50 mM, 예컨대 약 10 mM 내지 약 25 mM, 예컨대 약 20 mM의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 완충제는 L-히스티딘 완충제이고, 이때 L-히스티딘은 제제에 약 10 mM 내지 약 50 mM, 예컨대 약 10 mM 내지 약 25 mM, 예컨대 약 20 mM의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 제제는 약 20 mM 시트르산 나트륨을 포함하고 약 5.0 내지 약 7.0의 pH를 가진다. 일부 구체예에서, 제제는 약 20 mM L-히스티딘을 포함하며 약 5.0 내지 약 7.0의 pH를 가진다.

#### 부형제

[0094] 일부 구체예에서, 본 개시의 고농도, 저점도 MASP-2 억제 황체 제제는 추가로 적어도 하나의 부형제를 포함한다. 적합한 부형제의 실례로는, 한정하는 것은 아니지만, 단백질 (예컨대, 혈청 알부민), 아미노산 (예컨대, 아스파르트산, 글루탐산, 리신, 아르기닌, 글리신 및 히스티딘), 당류 (예컨대, 글루코오스, 수크로오스, 말토오스 및 트레할로오스), 폴리올 (예컨대, 만니톨 및 소르비톨), 지방산 및 인지질 (예컨대, 일킬 설포네이트 및 카프릴레이트)을 들 수 있다.

[0095] 일부 구체예에서, 제제는 대전된 측쇄를 가진 아미노산, 당 또는 다른 폴리올 및 염으로 이루어지는 군으로부터 선택된 부형제를 포함한다. 일부 구체예에서, 제제는 당 또는 다른 폴리올, 예컨대, 예를 들어, 수크로오스, 트레할로오스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함한다. 일부 구체예에서, 제제는 염, 예컨대, 예를 들어 NaCl 또는 아미노산의 염을 포함한다.

[0096] 일부 구체예에서, 제제는 등장성 조절제인 부형제를 포함한다. 일부 구체예에서, 등장성 조절제는 제제에 등장성 제제를 제공하기에 적합한 농도로 포함된다. 일부 구체예에서, 등장성 조절제는 제제에 고장성 제제를 제공하기에 적합한 농도로 포함된다. 일부 구체예에서, 제제에 사용하기 위한 등장성 조절제는 대전된 측쇄를 가진 아미노산, 당 또는 다른 폴리올 및 염으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 등장성 조절제는 약 50 mM 내지 약 300 mM의, 대전된 측쇄 (즉, 음으로 대전된 측쇄 또는 양으로 대전된 측쇄)를 가진 아미노산이다. 일부 구체예에서, 등장성 조절제는 음으로 대전된 측쇄를 가진 아미노산, 예컨대 글루타메이트이다. 일부 구체예에서, 제제는 약 50 mM 내지 약 300 mM의 농도로 글루타메이트를 포함한다. 일부 구체예에서, 등장성 조절제는 양으로 대전된 측쇄를 가진 아미노산, 예컨대 아르기닌이다. 일부 구체예에서, 제제는 약 50 mM 내지 약 300 mM, 예컨대 약 150 mM 내지 약 225 mM의 농도로 아르기닌 (예컨대, 아르기닌 HCl)을 포함한다.

[0097] 바람직하게, 본원에 개시된 제약학적 제제는 고장성이다 (즉, 인간 혈액보다 높은 삼투압을 가진다). 본원에서 기술된 것과 같이, 감소된 샘플 점도로 이어진 고장성은, 예를 들어, 아르기닌 농도의 적당한 증가로 달성된 것이 예상치 못하게 관찰되었다. 실시예 2에서 기술되는 것과 같이, 저점도(예컨대, 25 cP 미만)가  $\text{CaCl}_2$ 의 부재

하에 200 mM 이상의 아르기닌 농도를 포함하는 시트레이트/아르기닌 및 히스티딘/아르기닌 고농도 MASP-2 억제 항체 제제로 달성된 것이 예상치 못하게 관찰되었다. 따라서, 일부 구체예에서, 제제는 약 200 mM 내지 약 300 mM의 고장성 수준의 아르기닌 (예컨대, 아르기닌 HCL)을 포함한다.

[0098] 실시예 2에서 추가로 기술되는 것과 같이, 또한 2가 양이온 ( $\text{CaCl}_2$  또는  $\text{MgCl}_2$ )을 포함한 제제가  $\text{CaCl}_2$  또는  $\text{MgCl}_2$  첨가제를 포함하지 않은 제제와 비교하여 상승된 고분자량 물질을 가진 것으로 관찰되었다. 따라서, 한 구체예에서, 본 개시의 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는  $\text{CaCl}_2$  첨가제가 실질적으로 없다. 한 구체예에서, 본 개시의 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는  $\text{MgCl}_2$  첨가제가 실질적으로 없다.

[0099] 실시예 2에서 추가로 기술되는 것과 같이, 고농도 MASP-2 항체 제제에 대해 수크로오스의 포함이 테스트된 모든 완충 시스템에서 상승된 다중분산도와 관련된 것으로 측정되었다. 따라서, 한 구체예에서, 본 개시의 고농도 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는 수크로오스가 실질적으로 없다.

[0100] 실시예 2에서 기술되는 것과 같이, 고농도 MASP-2 항체 제제에 대해 소르비톨의 포함이 테스트된 모든 완충 시스템에서 상승된 다중분산도와 관련된 것으로 측정되었다. 따라서, 한 구체예에서, 본 개시의 고농도 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는 소르비톨이 실질적으로 없다.

#### 계면활성제

[0102] 선택적으로, 일부 구체예에서, 본 개시의 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는 추가로 제약학적으로 허용되는 계면활성제를 포함한다. 적합한 제약학적으로 허용되는 계면활성제의 비제한적인 실례로는 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르 (예컨대, Tween), 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌-스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 (예컨대, 폴리옥시에틸렌 모노라우릴 에테르), 알킬페닐폴리옥시에틸렌 에테르 (예컨대, Triton-X), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 (예컨대, 폴록사며 및 폴루로닉), 및 도데실 황산나트륨 (SDS)을 들 수 있다. 특정 구체예에서, 제약학적으로 허용되는 계면활성제는 폴리옥시에틸렌소르비탄-지방산 에스테르 (폴리소르베이트), 예컨대 폴리소르베이트 20 (상표명 Tween 20<sup>TM</sup>으로 판매됨) 및 폴리소르베이트 80 (상표명 Tween 80<sup>TM</sup>으로 판매됨). 일부 구체예에서, 본 개시의 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는 비이온성 계면활성제를 포함한다. 비이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 (예컨대, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 및 폴리에틸렌-폴리프로필렌 공중합체의 군으로부터 선택됨)일 수 있다. 일부 구체예에서, 계면활성제의 농도는 약 0.001 내지 0.1% (w/v), 또는 0.005% 내지 0.1% (w/v), 또는 0.01 내지 0.1% (w/v), 또는 0.01 내지 0.08% (w/v), 또는 0.025 내지 0.075% (w/v), 또는 보다 구체적으로 약 0.01% (w/v), 약 0.02% (w/v), 약 0.04% (w/v), 또는 약 0.06% (w/v), 또는 약 0.08% (w/v), 또는 약 0.10% (w/v)이다. 일부 구체예에서, 제제는 비이온성 계면활성제 (예컨대, 폴리소르베이트 80)를 약 0.001 내지 0.1% (w/v), 또는 0.005% 내지 0.1% (w/v), 또는 0.01 내지 0.1% (w/v), 또는 0.01 내지 0.08% (w/v), 또는 0.025 내지 0.075% (w/v), 또는 보다 구체적으로 약 0.01% (w/v), 약 0.02% (w/v), 약 0.04% (w/v), 또는 약 0.06% (w/v), 또는 약 0.08% (w/v), 또는 약 0.10% (w/v)의 농도로 포함한다. 실시예 2에서 기술되는 것과 같이, 비이온성 계면활성제 폴리소르베이트 80 (PS-80)의 포함이 점도의 추가의 감소로 이어지면서 또한 단백질 회수율을 보존함으로써, 주사 장치, 예컨대 자동 주사기에 사용하기에 적합한 저점도를 유지하면서 OMS646 항체의 고농도가 허용된 것이 예상치 못하게 관찰되었다.

#### 안정화제

[0104] 선택적으로, 일부 구체예에서, 본 개시의 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는 추가로 안정화제를 포함한다. 안정화제 (본원에서 "안정화시키는 작용제"와 동의어로 사용됨)는 제약학적 제제 중의 적합한 첨가제 또는 부형제로서 규제 기관에 의해 승인된 탄수화물 또는 당류 또는 당, 예컨대 트레할로오스 또는 당일 수 있다. 안정화제의 전형적인 농도는 15 내지 250 mM, 또는 150 내지 250 mM, 또는 약 210 mM이다. 제제는 이차 안정화제, 예컨대 메티오닌을, 예컨대 5 내지 25 mM의 농도 또는 5 내지 15 mM의 농도로 함유할 수 있다 (예컨대, 약 5 mM, 약 10 mM 또는 약 15 mM의 농도의 메티오닌).

#### 보존제

[0106] 선택적으로, 일부 구체예에서, 본 개시의 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는 추가로 보존제 (예컨대, 항미생물제)를 포함한다. 항미생물제는 일반적으로 다중 투약의 경우 의도된 비경구 제품에 대해 필요하다. 유사하게, 만약 활성 성분(들)이 살균 또는 정균 특성을 갖지 않거나 성장을 촉진하는 것이라면 보존제는 단일 용량

바이알에 무균적으로 포장된 제약학적 제제에 첨가된다. 일부 전형적으로 사용되는 보존제는 벤질 알코올 (0.9% 내지 1.5%), 메틸파라벤 (0.18% 내지 0.2%), 프로필파라벤 (0.02%), 벤즈알코늄 클로라이드 (0.01% 내지 0.02%), 및 티메로살 (0.001% 내지 0.01%)이다.

#### [0107] 주사기주입성

투여의 피하 투여는 주사 부피 및 용액 점도와 관련하여 제품 제제를 한정하는 주사 장치, 예컨대 주사기, 자동 주사기, 착용 가능한 펌프, 또는 다른 장치를 사용하는 것을 필요로 한다. 더불어, 제품 제제는 주사 전달에 필요한 분사력(injection force) 및 시간과 관련하여 주사 장치에서의 사용에 적합해야 한다. 본원에서 사용되는 바, "주사기주입성"은 주사 가능한 치료제가 주사 전에 바이알로부터의 전달 시 피하 바늘을 통해 쉽게 통과하는 능력을 나타낸다. 본원에서 사용되는 바, "주사가능성"은 주입 도중 제제의 성능을 나타낸다 (예컨대, Cilurzo F, Selmin F, Minghetti P, et al. Injectability Evaluation: An Open Issue. *AAPS PharmSciTech*. 2011;12(2):604-609 참조). 주사기주입성은 철회 용이성, 막힘 및 거품 경향, 및 용량 측정의 정확성과 같은 인자를 포함한다. 주사가능성은 주입에 필요한 압력 또는 힘, 흐름 균일성, 및 막힘으로부터의 자유로움 (즉, 주사기 바늘의 차단 없음)을 포함한다. 주사기주입성 및 주사가능성은, 특히 펜형 및 자동 주사기와 같은 자가 주사 장치 (예컨대, 29-31 GA 바늘이 장착되어 있음), 및 피하 투약을 위한 사전 충전된 주사기 (예컨대, 24-27 GA 바늘이 장착되어 있음)의 바늘 기하학적 구조, 즉, 내부 직경, 길이, 개구의 형상, 뿐만 아니라 주사기의 표면 마감에 의해 영향을 받을 수 있다. 분사력 (또는 활공력)은 용액 점도, 바늘의 크기 (즉, 바늘 게이지), 및 용기/마개의 표면 장력에 의해 영향을 받는 복잡한 인자이다. 더 작은 바늘, 예컨대 ≥ 게이지가 환자에 대한 통증 감각을 줄여줄 것이다. Overcashier 및 동업자들은 Hagen-Poiseuille 식을 토대로 바늘 게이지의 함수로서 점도-활공력 관계를 확립하였다 (Overcashier et al., *Am Pharm Rev* 9(6):77-83 (2006). 예를 들어, 27 게이지의 얇은 벽 바늘을 사용하면, 액체 점도는 25 뉴톤 (N)의 활공력을 초과하지 않기 위하여 20 cP 이하에서 유지되어야 한다.

[0109] 특정 구체예에서, 발명의 제약학적 제제는 실온에서 27GA (1.25") 바늘을 통해 주입될 때 약 25 N 이하의 주입 활공력을 가지는 것을 특징으로 한다.

[0110] 특정 구체예에서, 발명의 제약학적 제제는 실온에서 25GA (1") 바늘을 통해 주입될 때 약 20 N 이하의 주입 활공력을 가지는 것을 특징으로 한다.

[0111] 실시예 3에서 예시되는 것과 같이, 본 개시의 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 (예컨대, OMS646) 제제는 놀라울 정도로 양호한 주사기주입성 및 주사가능성을 가진다. 본원에 개시된 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는 그러한 주사에 전형적으로 사용된 작은 구멍 바늘, 예를 들어, 27G (1.25"), 27G 얇은 벽, 25G 얇은 벽 (1"), 또는 25G (1") 바늘을 통한 근육내 또는 피하 주사에 의한 그러한 제제의 투여를 허용한다. 일부 경우에, 본원에 개시된 MASP-2 억제 항체 제제의 저점도는 단일 주사 부위에서 단일 주사로 유효량의 MASP-2 억제 항체를 전달하면서 견딜 수 있는 (예를 들어, 1-3 cc) 주사된 부피의 투여를 허용한다.

#### [0112] 안정성

[0113] 전술한 설명의 어떠한 것에 대해서든, 제제의 MASP-2 억제 항체 또는 그것의 항원 결합 단편은 MASP-2-의존성 보체 활성화를 억제하는 능력을 보유한다는 것이 주지되어야 한다. 예를 들어, MASP-2 억제 항체는 MASP-2에 결합하여 실시예 1 또는 다른 렉틴 경로 검정에서 기술된 것과 같이, 예를 들어 WO2012/151481에서 기술된 것과 같이 렉틴 경로 활성을 억제하는 능력을 보유한다. 효능 검정 외에, 등전점 포커싱, 폴리아크릴아미드 겔 전기 영동, 크기 배제 크로마토그래피, 및 가시적 및 현미경적 입자 평가를 포함하여, 다양한 물리적-화학적 검정이 안정성을 평가하기 위해 사용될 수 있다.

[0114] 특정 구체예에서, 본 개시의 제제는 실시예 2 및 4에서의 안정성 연구에서 기술된 것과 같이, -20°C 내지 8°C 범위의 온도에서 적어도 30일, 최대 적어도 9개월 이상, 또는 최대 적어도 12개월 이상의 기간 동안 안정성을 나타낸다. 추가적으로 또는 대안적으로, 특정 구체예에서, 제제는 -20°C 내지 8°C, 예컨대 2°C 내지 8°C의 온도에서 적어도 6개월, 적어도 1년, 또는 적어도 2년 이상 동안 안정적이다. 특정 구체예에서, 안정성은, 예를 들어, 시간 경과에 따른 순도 수준의 유지에 의해 평가될 수 있다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 개시의 제제는 단편 (LMW) 및/또는 응집체 종 (HMW)의 존재 또는 부재를 모니터링하는 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)에 의해 측정되는 바, 2°C 내지 8°C에서 보관될 때 개월, 6개월, 9개월, 또는 1년당 순도의 5% 미만 감소, 예컨대 4% 미만 감소, 예컨대 3% 미만 감소, 예컨대 2% 미만 감소, 예컨대 1% 미만 감소를 가진다.

[0115] 특정 구체예에서, 본 개시의 제제는 규정된 기간 동안 보관된 후에 낮은 내지는 검출할 수 없는 수준의 응집 및

/또는 단편화를 촉진하고 효능을 유지한다. 다른 방법을 기술하자면, 본원에 개시된 제제는 용액에 고농도로, 예컨대 150 mg/mL 이상, 또는 175 mg/mL 이상, 또는 적어도 185 mg/mL의 농도로 존재하는 MASP-2 억제 항체 OMS646의 구조적 일체성을 유지할 수 있어서, MASP-2 억제 항체는 대략 2°C 내지 8°C의 온도에서 규정된 기간의 보관 후에 지배적으로 (즉, 적어도 95% 이상) 단량체를 유지할 수 있다. 바람직하게는, 대략 2°C 내지 8°C에서 규정된 기간의 보관 후에 sec에 의해 측정되는 바 5% 이하, 4% 이하, 3% 이하, 2% 이하, 1% 이하, 및 가장 바람직하게는 0.5% 이하의 항체가 단편 (LMW) 또는 응집체 형태 (HMW)를 형성한다.

[0116] 본원에서 기술된 실시예 4에서 예시된 것과 같이, 본 발명자들은 약 2°C 내지 8°C에서 적어도 12개월 동안 지배적으로 단량체 형태로 약 185 mg/mL로 MASP-2 억제 항체, OMS646을 유지하기에 적합한 제제를 제공한다.

#### 조직 투과성 변형제

[0118] 다른 구체예에서, 본 개시의 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는 추가로 비경구 투여 (예컨대, 피하 주사) 후에 MASP-2 억제 항체의 흡수 또는 분산을 증가시키는 조직 투과성 변형제를 포함한다. 일부 구체예에서, 조직 투과성 변형제는 조직 투과성 변형제로서 작용하고 주입된 MASP-2 억제 항체의 분산 및 흡수를 증가시키는 히알루로니다제 효소이다. 특히 유용한 조직 투과성 변형제는 히알루로니다제 (예컨대, 재조합 인간 히알루로니다제)이다. 히알루로니다제는 림프관 및 모세관에 대한 접근을 개방하기 위하여 히알루로난 장벽을 일시적으로 파괴하여 주입된 약물 및 유체가 전신 순환으로 빠르게 흡수되는 것을 허용함으로써 조직 투과성 변형제로서 작용한다. 히알루로난은 자연적으로 제건되며, 장벽은 완전하게, 예컨대, 48시간 이내에 복구된다. 주사 가능한 제약학적 제제에 히알루로니다제의 첨가는 비경구 투여, 특히 피하 투여 후 MASP-2 억제 항체의 생체 이용률을 증가시킨다. 그것은 또한 통증 및 불편함은 더 적으면서 더 큰 주사 부위 부피 (즉, 1 mL 이상)을 허용하며, 주사 부위 반응의 발생을 최소화한다 (예컨대, 주사 부위 용기(bump)를 납작하게 한다).

[0119] 일부 구체예에서, 본 개시의 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 (예컨대, OMS646) 제제는 약 100 U/mL 내지 약 20,000 U/mL의 히알루로니다제 효소를 포함한다. 히알루로니다제 효소의 실제 농도는 본 발명의 MASP-2 억제 항체 제제의 제조에 사용된 히알루로니다제 효소의 유형에 좌우된다. 히알루로니다제의 유효량은 기술분야에 숙련된 사람에 의해 결정될 수 있다. 그것은 동시 투여된 또는 순차적으로 투여된 MASP-2 억제 항체의 분산 및 흡수의 증가가 가능하도록 충분한 양으로 제공되어야 한다. 히알루로니다제 효소의 최소량은 100 U/mL 이상이다. 보다 구체적으로, 히알루로니다제 효소의 유효량은 약 150 U/mL 내지 약 20,000 U/mL임으로써, 상기 양은 100,000 U/mg의 가정된 비활성을 근거로 약 0.01 mg 내지 0.16 mg 단백질에 상응한다. 일부 구체예에서, 제약학적 제제는 히알루로니다제를 약 1,000 내지 약 20,000 U/ml, 예컨대 약 1,000 내지 약 16,000 U/ml의 농도로 포함한다. 대안적으로, 히알루로니다제의 농도는 약 1,500 내지 약 12,000 U/mL, 또는 보다 구체적으로 약 2,000 U/mL 내지 약 12,000 U/mL이다. 본원에 명시된 양은 제약학적 제제에 초기에 첨가된 히알루로니다제의 양에 상응한다. 일부 구체예에서, 히알루로니다제의 MASP-2 억제 항체에 대한 비율 (w/w)은 1:1,000 내지 1:8,000의 범위, 또는 1:4,000 내지 1:6,000의 범위 또는 약 1:4,000 내지 1:5000의 범위에 있다.

[0120] 히알루로니다제는 본 개시의 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제의 구성요소로서 존재하거나, 또는 부품 키트로 별도의 용액으로서 제공될 수 있다. 그러므로, 한 구체예에서, MASP-2 억제 항체는 히알루로니다제와 함께 동시-제제화된다. 다른 구체예에서, MASP-2 억제 항체 및 히알루로니다제는 별도로 제제화되고 피하 투여 직전에 혼합된다. 또 다른 구체예에서, MASP-2 억제 항체 및 히알루로니다제는 각각 제제화되고 별도로 투여된다, 예컨대, 히알루로니다제는 MASP-2 억제 항체를 포함하는 제제의 투여 전에 또는 후에 직접 별도의 주사로서 투여된다. 일부 경우에, 히알루로니다제는 본 개시의 MASP-2 억제 항체를 포함하는 제제의 투여 전 약 5초 내지 약 30분 전에 동일한 주사 부위 구역에 피하로 투여된다. 특정 구체예에서, MASP-2 억제 항체 및 히알루로니다제 용액의 제약학적 제제는 동시에 (예컨대, 이중 배럴 주사기를 사용함) 또는 순차적으로 자동적으로 전달하는 제약학적 장치의 별도의 챔버에 포함된다.

#### 사전 충전된 용기

[0122] 본 개시의 추가의 측면으로, 본원에 개시된 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는 사전 충전된 밀봉 용기에 포유류 대상체에게 투여하기에 충분한 양으로 함유된다. 그러므로 본 개시에 따라 제제화된 약물 조성물의 충분한 양, 즉 포유류 대상체에게 투여되도록 설계된 MASP-2 억제 항체의 양과 동등하거나 약간 더 많은 (즉, 25% 이상 초과하지 않는, 예컨대 10% 이상 초과하지 않는) 양이 비경구 투여 (즉, 주사 또는 주입)를 위해 항체 제제를 조제하는 것을 용이하게 하는 사전 충전된 용기 내에 함유된다. 일부 구체예에서, 사전 충전된 용기는 MASP-2 억제 항체의 적어도 하나의 제약학적 단위 투여 형태를 포함한다.

- [0123] 예를 들어, 원하는 단일 사용량의 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는 사전 충전된 용기, 예를 들어, 스토퍼 또는 그것을 통해 피하의 바늘이 제제를 철회하기 위해 삽입될 수 있는 격벽을 포함하는 다른 클로저가 달린 유리 바이알에 포장될 수 있거나, 또는 주사 (예컨대, 피하 주사) 또는 주입에 적합한 사전 충전된 주사기 또는 다른 사전 충전된 용기에 포장될 수 있다. 이러한 용기의 실례로는, 제한 없이, 바이알, 주사기, 앰풀, 병, 카트리지, 및 파우치를 들 수 있다. 바람직하게는 용기는 각각 단일 사용 사전충전 주사기이고, 그것은 고리형 올레핀 중합체 또는 아크릴로니트릴 부타다이엔 스티렌 (ABS), 폴리카보네이트 (PC), 폴리옥시메틸렌 (POM), 폴리스티렌 (PS), 폴리부틸렌 테레프탈레이트 (PBT), 폴리프로필렌 (PP), 폴리에틸렌 (PE), 폴리아미드 (PA), 열가소성 엘라스토머 (TPE), 및 이것들의 조합과 같은 유리 또는 중합체 물질로 적합하게 형성될 수 있다. 이러한 주사기의 배럴은 배럴을 따라 가압되어 그것에 연결된 바늘을 통해 액체 내용물을 뽑아낼 수 있는 엘라스토머 플런저로 작동된다. 발명의 일부 구체예에서, 각각의 주사기는 그것에 부착된 바늘을 포함한다.
- [0124] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는 주사기 (예컨대, 단일 또는 이중 배럴 주사기), 웬형 주사기, 밀봉 바이알 (예컨대, 이중 챔버 바이알), 자동 주사기, 카세트, 및 펌프 장치 (예컨대, 온바디 패치 펌프, 테더 펌프 또는 삼투 펌프)로 이루어지는 군으로부터 선택된 사전 충전된 용기 내에 함유된다. 피하 전달의 경우, 제제는 피하 전달에 적합한 사전 충전된 장치, 예를 들어, 사전 충전 주사기, 자동 주사기, 주사 장치 (예컨대, INJECT-EASE<sup>TM</sup>, 또는 GENJECT<sup>TM</sup> 장치), 주사기 펜 (예컨대 GENPEN<sup>TM</sup>) 또는 피하 투여에 적합한 다른 장치 내에 함유될 수 있다.
- [0125] 본 개시의 제제는 자체 투여에 특히 적합할 수 있는 사전 충전된 용기에 단위 투여 형태로서 제조될 수 있다. 예를 들어, 바이알, 카트리지 또는 다른 사전 충전된 용기 (예컨대, 사전 충전된 주사기 또는 일회용 펜)당 단위 투여량은 약 100 mg/mL 내지 약 250 mg/mL, 약 150 mg/mL 내지 약 200 mg/mL, 약 175 mg/mL 내지 약 200 mg/mL 범위, 예컨대 약 185 mg/mL의 다양한 농도의 MASP-2 억제 항체 (예컨대, OMS646)를 함유하는 고농도 제제를 약 0.1 mL, 0.2 mL, 0.3 mL, 0.4 mL, 0.5 mL, 0.6 mL, 0.7 mL, 0.8 mL, 0.9 mL, 1 mL, 1.1 mL, 1.2 mL, 1.3 mL, 1.4 mL, 1.5 mL, 1.6 mL, 1.7 mL, 1.8 mL, 1.9 mL, 2.0 mL, 2.1 mL, 2.2 mL, 2.3 mL, 2.4 mL, 2.5 mL, 2.6 mL, 2.7 mL, 2.8 mL, 2.9 mL, 3.0 mL, 3.5 mL, 4.0 mL, 4.5 mL, 5.0 mL, 5.5 mL, 6.0 mL, 6.5 mL, 7.0 mL, 7.5 mL, 8.0 mL, 8.5 mL, 9.0 mL, 9.5 mL, 또는 약 10.0 mL 또는 그 이상의 부피로 함유할 수 있어서, 용기당 약 20 mg 내지 약 1000 mg 또는 그 이상의 범위의 OMS646의 총 단위 투여량을 초래한다.
- [0126] 일부 구체예에서, 본 개시의 제제는 약 350mg 내지 400mg, 예컨대 약 350mg, 약 360mg, 약 370mg, 약 380mg, 약 390mg, 또는 약 400mg의 단위 투여량의, 사전 충전된 용기, 예컨대 바이알 또는 주사기에서의 단위 투여 형태로서 제조된다.
- [0127] 일부 구체예에서, 본 개시의 제제는 약 20 mg 내지 750 mg의 MASP-2 억제 항체 (예컨대, OMS646)를 포함하는 0.1 mL 내지 3.0 mL, 예컨대 약 0.1 mL, 0.2 mL, 0.3 mL, 0.4 mL, 0.5 mL, 0.6 mL, 0.7 mL, 0.8 mL, 0.9 mL, 1 mL, 1.1 mL, 1.2 mL, 1.3 mL, 1.4 mL, 1.5 mL, 1.6 mL, 1.7 mL, 1.8 mL, 1.9 mL, 2.0 mL, 2.1 mL, 2.2 mL, 2.3 mL, 2.4 mL, 2.5 mL, 2.6 mL, 2.7 mL, 2.8 mL, 2.9 mL, 또는 약 3.0 mL 부피를 가진 사전 충전된 주사기에서의 단위 투여 형태로서 제조된다. 본원에서 기술된 것과 같이, 단위 투여로서 제조된 안정적인 제제는 대상체에게 직접 (예컨대, 피하 주사를 통해) 투여되거나, 또는 대안적으로 정맥내 투여 전에 희석에 적합하게 되도록 제조될 수 있다.
- [0128] 본 개시의 제제는 항체 제제에 적합한 다양한 멸균 방법, 예컨대 멸균 여과에 의해 멸균될 수 있다. 특정 구체예에서 항체 제제는, 예를 들어 사전 멸균된 0.2 마이크론 필터로 필터-멸균된다. 본 개시의 멸균된 제제는 MASP-2-의존성 보체 활성화와 관련된 질환 장애를 예방, 치료 또는 개선하기 위해 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0129] 관련된 측면으로, 본 개시는 본 개시의 고농도 MASP-2 억제 항체 제제로 용기를 충전시키는 단계를 포함하는, 제조 물품의 제조 방법을 제공한다.
- [0130] 한 구체예에서, 본 개시는 MASP-2-의존성 질환 또는 상태를 앓고 있는, 또는 발병의 위험이 있는 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 제약학적 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 350 mg 내지 약 400 mg (즉, 350 mg, 360 mg, 370 mg, 380 mg, 390 mg, 또는 400 mg)의 MASP-2 억제 항체를 포함하는 멸균된, 단일 사용 투여 형태이고, 조성물은 본원에 개시된 것과 같은, 약 1.8 mL 내지 약 2.2 mL (즉, 1.8 mL, 1.9 mL, 2.0 mL, 2.1 mL 또는 2.2 mL)의 185 mg/mL 항체 제제를 포함하며, 상기 항체 또는 그것의 단편은 (i) SEQ ID NO:2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) SEQ ID NO:3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 제제는 2°C 내지 8°C에서 적어도 6개월 동안 보관될 때 안정적이다. 일부 구체예에서, MASP-2 의

존성 질환 또는 상태는 aHUS, HSCT-TMA, IgAN 및 루푸스 신염 (LN)으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0131] 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제를 포함하는 키트

[0132] 본 개시는 또한 본원에 개시된 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제를 포함하는 적어도 하나의 용기를 포함하는 치료용 키트를 특징으로 한다.

[0133] 일부 구체예에서, 본 개시는 (i) 본원에 기술된 MASP-2 억제 항체를 포함하는 임의의 제제를 포함하는 용기; 및 (ii) 제제를 그것을 필요로 하는 환자에게 전달하기 위한 적합한 수단을 포함하는 키트를 제공한다. 본원에 기술된 임의의 키트의 일부 구체예에서, 수단은 제제의 환자에의 피하 전달에 적합하다.

[0134] 용기의 다양한 유형은 본 발명의 키트에 포함된 MASP-2 억제 항체의 제약학적 제제의 함유에 적합하다. 본 발명의 키트의 일부 구체예에서, 용기는 사전충전된 주사기 (예컨대, 단일 배럴 또는 이중 배럴 주사기) 또는 사전 충전된 밀봉 바이알이다.

[0135] 일부 구체예에서, MASP-2 억제 항체를 포함하는 제제를 포함하는 용기는 주사기 (예컨대, 단일 또는 이중 배럴 주사기), 펜형 주사기, 밀봉 바이알 (예컨대, 이중 챔버 바이알), 자동 주사기, 카세트, 및 펌프 장치 (예컨대, 온 바디 패치 펌프 또는 테더 펌프 또는 삼투 펌프)로 이루어지는 군으로부터 선택된 사전 충전된 용기이다. 피하 전달의 경우, 제제는 피하 전달에 적합한 사전 충전된 장치, 예를 들자면, 사전 충전된 주사기, 자동 주사기, 주사 장치 (예컨대, INJECT-EASE™, 및 GENJECT™ 장치), 주사기 펜 (예컨대 GENPEN™) 또는 피하 투여에 적합한 다른 장치 내에 함유될 수 있다.

[0136] 제약학적 제제의 단일 용량으로 사전 충전된 용기 외에, 본 발명의 키트는 또한 그러한 사전 충전된 용기가 들어있는 외부 용기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 외부 용기는 사전 충전된 용기를 받아서 그것을 사용 전 수송 및 취급하는 동안 고정시키는 함입부가 그 안에 형성되어 있는 플라스틱 또는 판지 트레이를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 외부 용기는 적합하게 불투명하고 제약학적 제제의 구성요소의 광 유도 분해를 방지하기 위하여 빛으로부터 사전 충전된 용기를 가려주는 작용을 한다. 예를 들어, 사전 충전된 용기를 받는 플라스틱 또는 판지 트레이에는 추가로 차광을 제공하는 판지 상자(carton) 내에 포장될 수 있다. 본 발명의 키트는 또한 외부 용기 상에 인쇄되거나 또는 외부 용기 내에 함유된 종이 시트에 인쇄될 수 있는, 본 발명에 따르는 MASP-2 억제 항체 제제의 투여 및 사용을 위한 설명서 세트를 포함할 수 있다.

[0137] 일부 구체예에서, 키트는 유효량의 히알루로니다제를 포함하는 제2 용기 (예컨대, 사전충전된 주사기)를 포함한다.

[0138] 키트는 추가로 바늘, 주사기, 포장 삽입물 등을 포함하여, 상업적 및 사용자 관점으로부터 바람직한 다른 물질을 포함할 수 있다.

#### 예시적인 제제

[0140] 상기에서 기술된 것과 같이, 본 개시의 안정적인, 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는 4.0 내지 8.0의 pH를 가지는 완충제를 포함하는 수성 용액에 50 mg/mL 내지 250 mg/mL 농도의 MASP-2 억제 항체를 포함한다.

[0141] 완충제 시스템, 예컨대 히스티딘, 시트레이트 또는 석시네이트는 약 10 mM 내지 약 50 mM의 농도, 바람직하게는 약 20 mM의 농도에서 적합하게 포함된다. 일부 바람직한 구체예에서, 제제는 추가로 50 mM 내지 300 mM의 농도의 대전된 측쇄를 가진 아미노산을 포함한다. 일부 구체예에서, 제제는 50 mM 내지 300 mM 농도의 양으로 대전된 측쇄를 가진 아미노산, 예컨대 아르기닌을 포함한다. 일부 바람직한 구체예에서, 제제는 추가로 비이온성 계면 활성제, 예컨대 폴리소르베이트 80을 0.001 % (w/v) 내지 0.1 % (w/v), 예컨대 약 0.05% (w/v) 내지 약 0.1% (w/v)의 양으로 포함한다. 일부 구체예에서, 제제는 추가로 히알루로니다제 효소를 피하 투여 후 MASP-2 억제 항체의 분산 및/또는 흡수를 증가시키기에 효과적인 양으로 포함한다.

[0142] 일부 구체예에서 본 개시의 안정적인 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는 다음 조성물 중 하나를 포함하거나, 그것으로 이루어지거나, 또는 본질적으로 이루어진다:

[0143] a) 100 내지 200 mg/mL의 MASP-2 억제 항체; 약 5.0 내지 약 7.0의 pH의 10 내지 50 mM의 히스티딘 완충제; 100 mM 내지 225 mM 아르기닌; 및 선택적으로 100 내지 20,000 U/mL의 히알루로니다제.

[0144] b) 100 내지 200 mg/mL의 MASP-2 억제 항체; 약 5.0 내지 약 7.0의 pH의 10 내지 50 mM의 히스티딘 완충제; 100 mM 내지 225 mM 아르기닌, 약 0.01% 내지 0.08% (w/v)의 비이온성 계면활성제; 및 선택적으로 100 내지

20,000 U/mL의 히알루로니다제.

[0145] c) 100 내지 200 mg/mL의 MASP-2 억제 항체; 약 5.0 내지 약 7.0의 pH의 10 내지 50 mM의 시트레이트 완충제; 100 mM 내지 225 mM 아르기닌, 및 선택적으로 100 내지 20,000 U/mL의 히알루로니다제.

[0146] d) 100 내지 200 mg/mL의 MASP-2 억제 항체; 약 5.0 내지 약 7.0의 pH의 10 내지 50 mM의 시트레이트 완충제; 100 mM 내지 225 mM 아르기닌, 약 0.01% 내지 0.08% (w/v)의 비이온성 계면활성제; 및 선택적으로 100 내지 20,000 U/mL의 히알루로니다제.

[0147] e) 100 내지 200 mg/mL의 MASP-2 억제 항체; 약 5.0 내지 약 7.0의 pH의 10 내지 50 mM의 석시네이트 완충제; 100 mM 내지 225 mM 아르기닌, 및 선택적으로 100 내지 20,000 U/mL의 히알루로니다제.

[0148] f) 100 내지 200 mg/mL의 MASP-2 억제 항체; 약 5.0 내지 약 7.0의 pH의 10 내지 50 mM의 석시네이트 완충제; 100 mM 내지 225 mM 아르기닌, 약 0.01% 내지 0.08% (w/v)의 비이온성 계면활성제; 및 선택적으로 100 내지 20,000 U/mL의 히알루로니다제.

[0149] 특정 구체예에서, 본 개시의 안정적인 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는 다음 조성물 중 하나를 포함하거나, 그것으로 이루어지거나, 또는 본질적으로 이루어진다:

[0150] g)  $185 \pm 18.5$  mg/mL의 MASP-2 억제 항체; 약 5.8의 pH의  $20 \pm 2$  mM 시트레이트 완충제;  $200 \pm 20$  mM 아르기닌, 및 선택적으로 100 내지 20,000 U/mL의 히알루로니다제.

[0151] h)  $185 \pm 18.5$  mg/mL의 MASP-2 억제 항체; 약 5.8의 pH의  $20 \pm 2$  mM 시트레이트 완충제;  $200 \pm 20$  mM 아르기닌, 약 0.01% (w/v) 폴리소르베이트 80, 및 선택적으로 100 내지 20,000 U/mL의 히알루로니다제.

[0152] i)  $185 \pm 18.5$  mg/mL의 MASP-2 억제 항체; 약 5.9의 pH의  $20 \pm 2$  mM 히스티딘 완충제,  $200 \pm 20$  mM 아르기닌, 및 선택적으로 100 내지 20,000 U/mL의 히알루로니다제.

[0153] j)  $185 \pm 18.5$  mg/mL의 MASP-2 억제 항체; 약 5.9의 pH의  $20 \pm 2$  mM 히스티딘 완충제,  $200 \pm 20$  mM 아르기닌, 약 0.01% 폴리소르베이트 80, 및 선택적으로 100 내지 20,000 U/mL의 히알루로니다제.

[0154] 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제의 제조 방법

[0155] 또 다른 측면으로, 본 개시는 100 mg/mL 이상의 MASP-2 억제 항체를 포함하는 제제의 제조 방법을 제공하며, 방법은 (a) 제1 제제를 가지며 50 mg/mL 이하의 OMS646 단백질을 포함하는, 정제된 OMS646을 포함하는 제1 제약학적 제제를 제공하는 단계; (b) 제1 제약학적 제제에 여과를 수행함으로써 제2 제약학적 제제를 제조하는 단계, 여기서 제2 제약학적 제제는 여과의 결과로서 제2 제제를 가지는 단계; 및 (c) 제2 제약학적 제제를 농축하여 100 mg/mL 이상의 OMS646을 포함하는 농축된 항체 용액을 제조하는 단계를 포함한다. 제제화된 벌크 용액은 원하는 충전 부피가 일정하게 유지될 수 있도록 고정된 단백질 농도에서 전형적으로 세팅된다. 액체 약물 제품 제조 과정은 전형적으로 MASP-2 억제 항체를 완충 시스템, 부형제 및 선택적으로 계면활성제와 혼합한 후, 무균 여과하고 바이알 (또는 다른 용기, 예컨대 주사기)에 충전하고 밀봉 (예컨대, 스토퍼 달기, 캡핑, 등)하는 것을 포함한다.

## 표 1

예시 제제 1

주사용 물에 첨가된 구성요소 (USP)	농도
OMS646 항체	185 mg/mL
시트르산 나트륨	20 mM
L-아르기닌 HCL	200 mM
폴리소르베이트 80	0.01%

## 표 2

예시 제제 2

주사용 물에 첨가된 구성요소 (USP)	농도
OMS646 항체	185 mg/mL
L-히스티딘	20 mM

L-아르기닌 HCL	200 mM
폴리소르베이트 80	0.01%

[0158] 치료 방법

[0159] 또 다른 측면으로, 본 개시는 본원에 개시된 MASP-2 억제 항체 (예컨대, OMS646)를 포함하는 고농도 저점도 제제를 투여하는 단계를 포함하는, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애를 앓는, 또는 발병의 위험이 있는 환자를 치료하는 방법을 제공한다.

[0160] 미국 특허 제 7,919,094호; 미국 특허 제 8,840,893호; 미국 특허 제 8,652,477호; 미국 특허 제 8,951,522호, 미국 특허 제 9,011,860호, 미국 특허 제 9,644,035호, 미국 특허 출원 공개 번호 US2013/0344073호, US2013/0266560호, US 2015/0166675호, US2017/0137537호, US2017/0189525호 및 공동 계류중인 미국 특허 출원 일련 번호 15/476,154호, 15/347,434호, 15/470,647호, 62/315,857호, 62/275,025호 및 62/527,926호 (이것들 의 각각은 본 출원의 양수인인 Omeros Corporation에 양도되었고, 이들은 각각 본원에 참조로 포함됨)에서 기술된 것과 같이, MASP-2-의존성 보체 활성화는 수많은 급성 및 만성 질환 상태의 발병에 기여하는 것으로 암시되었다. 예를 들어, 미국 특허 제 8,951,522호에서 기술된 것과 같이, 선천적 면역 체계의 일부인 보체 시스템의 주요 기능은 감염 작용제에 대해 숙주를 보호하는 것이지만, 보체 시스템의 부적절한 또는 과잉 활성화는 심각한 질환, 예컨대 혈전성 미세혈관병증 (aHUS, TTP 및 HUS를 포함한 TMA)으로 이어질 수 있고, 여기서 미세혈관 구조의 섬유소 및 혈소판-풍부 혈전뿐만 아니라 내피 손상이 장기 손상으로 이어질 수 있다. 렉틴 경로는 내피 세포 스트레스 또는 손상의 환경에서 보체를 활성화하는 데 지배적인 역할을 하고, MASP-2 및 렉틴 경로의 활성화를 방지하는 것은 막 공격 복합체의 형성, 혈소판 활성화 및 백혈구 모집으로 이어지는 효소 반응의 순서를 정지시킨다. 미국 특허 제 8,652,477호에서 기술된 것과 같이, 렉틴 경로의 개시 외에, MASP-2는 또한 응고 시스템을 활성화할 수 있고 프로트롬бин을 트롬бин으로 절단할 수 있다.

[0161] 실시예 1 및 미국 특허 제 9,011,860호에서 기술된 것과 같이, OMS646은 렉틴-의존성 보체 활성화의 강력한 억제자이다. 이 항체는 다른 보체 경로 세린 프로테아제 C1r, C1s, MASP-1 및 MASP-3에 대해 유의한 결합을 나타내지 않으며 (적어도 5000배 더 낮은 친화도), 고전적 경로 의존성 보체 활성화를 억제하지 않는다.

[0162] 따라서, 일부 구체예에서, 방법은 MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애를 앓고 있는 또는 발병의 위험이 있는 환자에게 본원에서 개시된 임의의 고농도, 저점도 MASP-2 억제 항체 제제의 양을 상기 포유류 대상체에서 MASP-2 의존성 보체 활성화를 억제하기에 충분한 양으로 투여함으로써 질환 또는 장애를 치료하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 방법은 본원에 기술된 키트 또는 사전 충전된 용기 (예컨대, 사전 충전된 주사기 또는 바이알) 중 임의의 것을 사용하여 수행될 수 있다. 일부 구체예에서, 방법은 제제를 환자에게 투여하기 전에, 환자가 렉틴 보체-관련 질환 또는 장애로 영향을 받았는지를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 방법은 비경구 투여 후에 MASP-2 억제 항체의 흡수 또는 분산을 증가시키는 조직 투과성 변형제 (예컨대, 히알루로니다제)를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 조직 투과성 변형제는 MASP-2 억제 항체 제제와 동시에 투여되거나 순차적으로 투여될 수 있다 (예컨대, 동일한 주사 부위에서 또는 근처에서 MASP-2 억제 항체 제제의 투여 후 5분 이내에).

[0163] 일부 구체예에서, 방법은 MASP-2-의존성 보체 활성화를 억제하기 위하여 MASP-2 억제 항체 (예컨대, OMS646)를 포함하는 고농도 저점도 제제를 함유하는 제1 사전충전 주사기로부터 그것을 필요로 하는 대상체에게 주사하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 방법은 조직 투과성 변형제를 함유하는 제2 사전충전 주사기로부터 대상체에게 주사하는 단계를 추가로 포함하며, 이때 주사는 MASP-2 억제 항체로의 주사 부위에서 또는 근처에서 이루어진다.

[0164] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는 혈전성 혈소판감소성 자반증 (TTP), 난치성 TTP, 업쇼-슬만 증후군 (USS), 용혈성 요독 증후군 (HUS), 비정형 용혈성 증후군 (aHUS), 비인자 H-의존성 비정형 용혈성 증후군, 감염에 부수적인 aHUS, 혈장 요법-내성 aHUS, 암에 부수적인 TMA, 화학요법에 부수적인 TMA, 이식에 부수적인 TMA, 또는 조혈 줄기 세포 이식과 관련된 TMA를 포함한 혈전성 미세혈관병증 (TMA)이다.

[0165] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는, 한정하는 것은 아니지만, 메산지움 증식성 사구체신염, 막성 사구체신염, 막증식성 사구체신염 (메산지움모세관 사구체신염), 급성 감염후 사구체신염 (염쇄상 구균감염후 사구체신염), C3 사구체병증, 한랭글로불린혈증 사구체신염, 포우시 면역(pauci-immune) 초승달 괴사성 사구체신염, 루푸스 신염, 헤노호 셀라인 자반 신염 및 IgA 신병증을 포함한 신장 상태이다.

- [0166] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는 만성 신장 질환, 만성 신부전, 사구체 질환 (예컨대, 국소 분절 사구체경화증), 면역 복합체 장애 (예컨대, IgA 신병증, 막성 신병증), 루푸스 신염, 신증후군, 당뇨성 신병증, 세뇨관간질 손상 및 사구체신염 (예컨대, C3 사구체병증)을 앓고 있는 또는 발병의 위험이 있는 대상체에서의 신장 섬유증 (예컨대, 세뇨관간질 섬유증) 및/또는 단백뇨, 또는 단백뇨와 관련된 질환 또는 상태, 이를테면 한정하는 것은 아니지만, 신증후군, 전-자간증, 자간증, 신장의 독성 병변, 아밀로이드증, 콜라겐 혈관 질환 (예컨대, 전신성 홍반성 루푸스), 탈수, 사구체 질환 (예컨대, 막성 사구체신염, 국소 분적 사구체신염, C3 사구체병증, 미세변화병, 지질 신증), 격렬한 운동, 스트레스, 양성 기립성 (체위성) 단백뇨, 국소 분절 사구체경화증, IgA 신병증 (즉, 베거병), 사르코이드증, 알포트 증후군 (Alport's syndrome), 당뇨병 (당뇨성 신병증), 약물-유도 독성 (예컨대, NSAIDS, 니코틴, 페니실라민, 탄산 리튬, 금 및 다른 중금속, ACE 억제자, 항생물질 (예컨대, 아드리아마이신) 또는 아편류 (예컨대, 헤로인) 또는 다른 신독소); 파브리병 (Fabry's disease), 감염 (예컨대, HIV, 매독, A, B 또는 C형 간염, 후연쇄구균 감염, 요로 주혈흡증증); 아미노산뇨, 판코니 증후군 (Fanconi syndrome), 고혈압성 신경화증, 간질성 신염, 겸상 세포 질환, 혜모글로빈뇨증, 다발성 골수종, 미오글로빈뇨증, 장기 거부 (예컨대, 신장 이식 거부), 에볼라 출혈열, 손톱슬개골 증후군, 가족성 지중해열, HELLP 증후군, 전신성 홍반성 루푸스, 베게너 육아종증, 류마티스성 관절염, 글리코겐 저장 질환 유형 1, 굿파스처 증후군 (Goodpasture's syndrome), 헤노흐 쉘라인 자반증, 신장으로 확산되는 요로 감염, 쇠그렌 증후군 및 감염후 사구체신염이다.
- [0167] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는, 한정하는 것은 아니지만, 전체 장기 (예컨대, 신장, 심장, 간, 췌장, 폐, 각막, 등) 또는 조직 이식편 (예컨대, 판막, 힘줄, 골수, 등)의 동종이식 또는 이종이식을 포함한 조직 또는 고형 장기 이식으로부터 유발되는 염증 반응이다.
- [0168] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 장애는 혀혈성 재관류 손상 (I/R), 이를테면 한정하는 것은 아니지만, 심근 I/R, 위장 I/R, 신장 I/R, 및 대동맥 동맥류 수복 후의 I/R, 심폐 우회와 관련된 I/R, 뇌 I/R, 뇌출중, 장기 이식 또는 절단되지 않았거나 외상을 입은 사지 또는 손(발)가락의 재접합; 이식편 및/또는 재접합에 대한 혈관재생, 및 쇼크 및/또는 수술 과정 후의 열역학적 소생술이다.
- [0169] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는 비-비만성 당뇨병 (제1형 당뇨병 또는 인슐린 의존성 진성 당뇨병과 관련된 합병증 및/또는 제1형 또는 제2형 (성인기 개시) 당뇨병과 관련된 합병증, 이를테면 한정하는 것은 아니지만, 당뇨병성 혈관병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막병증 또는 당뇨병성 황반 부종이다.
- [0170] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는 심혈관 질환 또는 장애, 이를테면 한정하는 것은 아니지만, 헤노흐 쉘라인 자반성 신염, 전신성 홍반성 루푸스-관련 혈관염, 류마티스성 관절염과 관련된 혈관염 (악성 류마티스 관절염으로도 불림), 면역 복합체 혈관염, 및 다카야스병; 확장 심근병증; 당뇨성 혈관병증; 가와사키병 (동맥염); 정맥 공기 색전증 (VGE); 및 스텐트 배치, 회전식 절제술 및/또는 경피 경축 관상 동맥 혈관성형술 (PTCA) 후 재협착증의 억제이다.
- [0171] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는 염증성 위장 장애, 이를테면 한정하는 것은 아니지만, 췌장염, 계실염 및 크론병, 궤양성 대장염, 과민성 장증후군 및 염증성 장 질환 (IBD)을 포함한 장장애이다.
- [0172] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는 폐 장애, 이를테면 한정하는 것은 아니지만, 급성 호흡곤란 증후군, 수혈-관련 급성 폐 손상, 혀혈성/재관류 급성 폐 손상, 만성 폐쇄 폐 질환, 천식, 베게너 육아종증, 항사구체 기저막 질환 (굿파스처병), 태변 흡인 증후군, 흡인 폐렴, 폐쇄성 세기관지염 증후군, 특발성 폐섬유증, 화상에 부수적인 급성 폐 손상, 비심장성 폐 부종, 수혈-관련 호흡 억제 및 폐기증이다.
- [0173] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는 체외 노출-촉발된 염증 반응이고 방법은, 한정하는 것은 아니지만, 혈액투석, 혈장분리술, 백혈구증, 체외 막 산소화 (ECMO), 혈파린-유도 체외 막 산소화 LDL 침전 (HELP) 및 심폐 우회술 (CPB)을 포함한 체외 순환 시술을 진행하고 있는 대상체를 치료하는 것을 포함한다.
- [0174] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는 염증성 또는 비염증성 관절염 및 다른 근골격장애, 이를테면 한정하는 것은 아니지만, 골관절염, 류마티스성 관절염, 청소년 류마티스성 관절염, 통풍, 신경병성 관절증, 건선성 관절염, 강직성 척추염 또는 다른 척추관절염 및 결정성 관절병, 근이영양증 및 전신성 홍반성 루푸스 (SLE)이다.

- [0175] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는 피부 장애, 이를테면 한정하는 것은 아니지만, 건성, 자가면역 수포성 피부병, 호산구성 해면상, 수포성 유사천포창, 후천성 수포성 표피박리증, 아토피성 피부염, 임신포진 및 기타 피부 장애, 그로 인한 모세 혈관 누출을 포함한 열적 및 화학적 화상 치료이다.
- [0176] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는, 한정하는 것은 아니지만, 다발성 경화증 (MS), 중증 근무력증 (MG), 헨팅턴병 (HD), 근위축성 축삭 경화증 (ALS), 길랭-바레 증후군 (Guillain Barre syndrome), 뇌졸중 후의 재관류, 퇴행성 디스크, 뇌 외상, 파킨슨병 (PD), 알츠하이머병 (AD), 밀러-피셔 증후군 (Miller-Fisher syndrome), 뇌 외상 및/또는 출혈, 외상성 뇌 손상, 탈수초화 및 수막염을 포함한 말초신경계 (PNS) 및/또는 중추신경계 (CNS) 장애 또는 손상이다.
- [0177] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는 제한 없이 중증의 패혈증, 패혈성 쇼크, 패혈증으로부터 유발되는 급성 호흡 곤란 증후군, 용혈성 빈혈, 전신성 염증 반응 증후군, 또는 출혈성 쇼크를 포함하는 패혈증 또는 패혈증으로부터 유발되는 상태이다.
- [0178] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는, 한정하는 것은 아니지만, 통증 방광 질환, 민감성 방광 질환, 만성 비세균성 방광염 및 간질성 방광염, 남성 및 여성 불임, 태반 기능장애 및 유산 및 전-자간증을 포함하는 비뇨생식기 장애이다.
- [0179] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는 제한 없이 암성 상태의 치료에 대한 것을 포함한, 화학요법 및/또는 방사선 요법으로 치료되고 있는 대상체에서의 염증 반응이다.
- [0180] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는, 한정하는 것은 아니지만, 고령 종양(들), 혈액기원 종양(들), 고위험 암종 종양 및 종양 전이를 포함한 혈관신생-의존성 암이다.
- [0181] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는, 한정하는 것은 아니지만, 혈관종, 음향 신경종, 신경 섬유종, 트라코마, 암종 종양 및 화농성 육아종을 포함한 혈관신생-의존성 양성 종양이다.
- [0182] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는, 한정하는 것은 아니지만, 하시모토 갑상선염, 스트레스, 불안 및 프롤락틴, 성장 또는 인슐린-유사 성장 인자 및 뇌하수체로부터의 아드레노코르티코트로핀의 조절된 방출을 포함하는 다른 잠재적 호르몬성 장애를 포함한 내분비 장애이다.
- [0183] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는, 한정하는 것은 아니지만, 연령-관련 황반 변성, 녹내장 및 내안구염을 포함하는 안과 질환 또는 장애이다.
- [0184] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는, 한정하는 것은 아니지만, 연령-관련 황반 변성, 포도막염, 눈의 흑색종, 각막 신생혈관증식, 원발성 균날개 (primary pterygium), HSV 기질 각막염, HSV-1-유도된 각막 림프관생성, 증식성 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 미숙아 망막병증, 망막 정맥 폐쇄, 각막 이식 거부반응, 신생혈관 녹내장, 증식성 당뇨병성 망막병증에 부수적인 유리체 출혈, 시신경 척수염 및 피부홍조를 포함한 안과 혈관신생 질환 또는 상태이다.
- [0185] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는 파종성 혈관내 응고 (DIC) 또는 다른 보체 매개된 응고 장애, 이를테면 패혈증, 신경학적 외상 (예컨대, 급성 두부 손상, 중증 외상, Kumura *et al.*, *Acta Neurochirurgica* 85:23-28 (1987) 참조), 감염 (박테리아, 바이러스, 진균, 기생충 감염), 암, 산과 합병증, 간 질환, 중증 독성 반응 (예컨대, 뱀에 물림, 곤충에 쏘이, 수혈 반응), 쇼크, 열 발작, 이식 거부반응, 혈관동맥류, 간부전, 화학요법 또는 방사선 요법에 의한 암 치료, 화상, 또는 우발적 방사선 노출에 부수적인 DIC이다.
- [0186] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는 급성 방사선 증후군, 고밀도 침착병, 디고스병, 파국성 항인지질 증후군 (CAPS), 베쳇병, 한랭글로불린혈증; 발작성 야간 해모글로빈뇨증 ('PNH') 및 한랭 응집 소병으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0187] 일부 구체예에서, MASP-2-의존성 보체-관련 질환 또는 장애는 aHUS, HSCT-TMA, IgAN, 및 루푸스 신염 (LN)으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0188] 비정형 용혈성 요독 증후군 (aHUS)
- [0189] 비정형 용혈성 요독 증후군 (aHUS)은 "혈전성 미세혈관병증"으로 명명되는 상태의 그룹의 일부이다. HUS의 비정형 형태 (aHUS)에서, 질환은 결핍성 보체 조절과 관련되어 산발적이거나 가족적일 수 있다. aHUS의 가족적 사례는 보체 인자 H-관련 단백질 1 (CFHR1) 및 보체 인자 H-관련 단백질 3 (CFHR3)뿐만 아니라 보체 인자 H, 인자

I, 인자 B, 막 보조인자 CD46을 포함하는, 보체 활성화 또는 보체 조절 단백질을 암호화하는 유전자에서의 돌연변이와 관련이 있다 (Zipfel, P.F., et al., *PLoS Genetics* 3(3):e41 (2007)). aHUS와 관련된 유전자 돌연변이의 이 다양한 어레이의 통합 특징은 세포 또는 조직 표면 상에서 증강된 보체 활성화 경향이다. 대상체는 aHUS를 나타내는 적어도 하나 이상의 증상 (예컨대, 빈혈, 혈소판 감소증 및/또는 신장 부전의 존재) 및/또는 대상체로부터 얻어진 생검에서 혈전성 미세혈관병증의 존재를 나타내는 적어도 하나 이상의 증상이 시작될 때 aHUS가 발병할 위험이 있다. 대상체가 aHUS가 발병할 위험이 있는지를 결정하는 것은 대상체가 aHUS가 발병할 유전자 경향을 가지고 있는지를 측정하는 것을 포함하며, 이것은 게놈 서열분석 또는 유전자-특이적 분석 (예컨대, PCR 분석)을 통해 aHUS와 관련된 유전자 마커의 존재 또는 부재를 측정하기 위하여 유전자 정보 (예컨대 대상체의 유전자형을 함유한 데이터베이스로부터)를 평가함으로써, 또는 대상체에 대한 적어도 하나의 유전자 스크리닝 테스트를 수행함 (즉, 보체 인자 H (CFH), 인자 I (CFI), 인자 B (CFB), 막 보조인자 CD46, C3, 보체 인자 H-관련 단백질 1 (CFHR1), 또는 THBD (항응고 단백질 트롬보듈린을 암호화함) 또는 보체 인자 H-관련 단백질 3 (CFHR3), 또는 보체 인자 H-관련 단백질 4 (CFHR4)를 암호화하는 유전자에서 aHUS와 관련된 유전자 돌연변이의 존재 또는 부재를 측정함)으로써 수행될 수 있고, 및/또는 대상체가 aHUS의 가족력을 가지는지를 측정하는 것을 또한 포함한다. aHUS와 관련된 유전자 돌연변이의 존재 또는 부재에 대한 유전자 스크리닝 방법은 잘 확립되어 있고, 예를 들어, Noris M et al. "Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome," 2007 Nov 16 [Updated 2011 Mar 10]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. GeneReviews<sup>TM</sup>, Seattle (WA): University of Washington, Seattle을 참조한다.

- [0190] US2015/0166675에서 기술된 것과 같이, 혈전성 미세혈관병증 (TMA)의 인간 생체외 실험 모델에서, OMS646은 급성기 및 차도 둘 다의 aHUS 환자로부터의 혈청 샘플에 노출된 미세혈관 내피 세포에서 보체 활성화 및 혈전 형성을 억제하였다. 추가로 US2017/0137537에서 기술된 것과 같이, 공개 라벨 2단계 임상 시험 (연속 4주 동안 주 1회 2 내지 4 mg/kg의 MASP-2 억제 항체 OMS646의 i.v. 투여)에서 얻어진 데이터에서, OMS646으로의 치료는 aHUS 환자에서 효능을 나타냈다. 중간- 및 고용량 집단에서 모두 3명의 aHUS 환자 (중간 용량 집단에서 2명 및 1명의 고용량 집단에서 1명)에서 혈소판 수는 정상으로 회복되었고, 이때 통계학적으로 유의한 평균은 대략 68,000개 혈소판/mL의 기준선으로부터 증가를 보였다 (p=0.0055)
- [0191] 조혈 줄기 세포 이식-관련 TMA (HSCT-TMA)
- [0192] 조혈 줄기 세포 이식-관련 TMA (HSCT-TMA)는 내피 손상에 의해 촉발되는 생명을 위협하는 합병증이다. 신장이 가장 흔하게 영향을 받는 장기지만, HSCT-TMA는 폐, 장, 심장 및 뇌를 또한 포함하는 다중체계 질환일 수 있다. 경미하더라도 TMA의 발생은 장기간 신장 손상과 관련된다. 동종이계 HSCT-관련 TMA의 발생은 달라지는 진단 기준 및 조건화 및 이식편대숙주병 예방 처방을 토대로 빈도가 달라지며, 이때 칼시뉴린 억제제가 관련된 가장 흔한 약물이다 (Ho VT et al., *Biol Blood Marrow Transplant*, 11(8):571-5, 2005).
- [0193] US2017/0137537에서 기술된 것과 같이, 2단계 임상 시험 (연속 4 내지 8주 동안 주 1회 4 mg/kg의 MASP-2 억제 항체 OMS646의 i.v. 투여)에서, OMS646으로의 치료는 LDH 및 합토클로빈 수준의 통계학적으로 유의한 개선을 포함하여, HSCT-TMA를 앓고 있는 환자에서 TMA 마터를 개선시켰다. OMS646으로 치료된 HSCT-TMA 환자는 치료하기가 가장 어려운 일부를 대표하며, 따라서 HSCT-TMA 환자에서의 OMS646의 치료 효과의 임상적 증거를 입증한다.
- [0194] 면역글로불린 A 신병증 (IgAN)
- [0195] 면역글로불린 A 신병증 (IgAN)은 신장내 염증 및 신장 손상을 초래하는 자가면역 신장 질환이다. IgAN은 전세계 저궁로 가장 흔한 원발성 사구체 질환이다. 년간 발생률이 100,000명당 대략 2.5이므로, 미국에서 1400명 중 1명이 IgAN에 걸릴 것으로 추정된다. IgAN에 걸린 환자 중 40% 정도로 많은 수가 말기 신장 질환 (ESRD)을 발병 할 것이다. 환자는 전형적으로 경증 내지 중간의 단백뇨 및 가변 수준의 신장 부전이 있는 현미경적 혈뇨를 나타낸다 (Wyatt R.J., et al., *N Engl J Med* 368(25):2402-14, 2013). 손상된 신장 기능, 지속적인 고혈압, 및 심한 단백뇨 (1일에 1 g 이상)와 같은 임상적 마커는 불량한 예후와 관련된다 (Goto M et al., *Nephrol Dial Transplant* 24(10):3068-74, 2009; Berthoux F. et al., *J Am Soc Nephrol* 22(4):752-61, 2011). 단백뇨는 다수의 대규모 관찰 연구 및 예비 시험에서 다른 위험 인자와 관계없이 가장 강력한 예측 인자이다 (Coppo R. et al., *J Nephrol* 18(5):503-12, 2005; Reich H. N., et al., *J Am Soc Nephrol* 18(12):3177-83, 2007). 환자의 15 내지 20%가 치료되지 않은 채로 방치된다면 질환 개시 후 10년 이내에 ESRD에 도달할 것으로 추정된다 (D'Amico G., *Am J Kidney Dis* 36(2):227-37, 2000). IgAN의 진단적 특징은 사구체 메산지움에서 단독으로 또는 IgG, IgM과 함께 또는 둘 다와 함께 우세한 IgA 침착이다.
- [0196] US2017/0189525에서 기술된 것과 같이, 2단계 공개-라벨 신장 시험 (연속 12주 동안 주 1회 4 mg/kg의 MASP-2

억제 항체 OMS646의 i.v. 투여)에서, OMS646으로 치료된 IgA 신증 환자는 시험 내내 소변 알부민-대-크레아티닌 비율 (uACR)에서 임상적으로 의미있고 통계학적으로 유의한 감소 및 기준선으로부터 치료의 종료시까지 24시간 소변 단백질 수준의 감소를 입증하였다.

[0197] 루푸스 신염 (LN)

전신성 홍반성 루푸스 (SLE)의 주요 합병증은 루푸스 신염으로도 알려져 있는 신염이고, 이것은 사구체 신염의 2차 형태로 분류된다. SLE를 가진 성인의 60%까지 질환 과정의 후기에 신장이 포함되는 일부 형태를 가지며 (Koda-Kimble et al., Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics: the clinical use of drugs, 10<sup>th</sup> Ed, Lippincott Williams & Wilkins: pages 792-9, 2012) 미국에서 100,000명당 20 내지 70명의 유병률을 보인다. 루푸스 신염은 종종, 피로, 열, 별진, 관절염, 혈청염, 또는 중추신경계 질환을 포함한, 활성 SLE의 다른 증상을 가진 환자에서 존재한다 (Pisetsky D.S. et al., *Med Clin North Am* 81(1):113-28, 1997). 일부 환자는 무증상 루푸스 신염을 가진다; 그러나, 정규 후속 중에, 상승된 혈청 크레아티닌 수준, 낮은 알부민 수준, 또는 소변 단백질 또는 침전물과 같은 실험실 비정상은 활성 루푸스 신염을 시사한다.

[0199] 미국 특히 출원 번호 15/470,647호에서 기술된 것과 같이, 2단계 공개-라벨 신장 시험 (연속 12주 동안 주 1회 4 mg/kg의 MASP-2 억제 항체 OMS646의 i.v. 투여)에서, 항-MASP-2 항체로 치료된 5명의 루푸스 신염 (LN) 환자 중 4명이 기준선으로부터 치료 종료시까지 24시간 소변 단백질 수준에서 임상적으로 의미있는 감소를 입증하였다.

[0200] 투여

[0201] 본원에 기술된 고농도 저점도 MASP-2 억제 항체 제제는 기술분야에 알려져 있는 방법을 사용하여, 예컨대 단일 또는 다중 주사 또는 주입에 의해 일정 기간에 걸쳐 적합한 방식, 예컨대 피하, 정맥내, 복강내, 근육내 주사 또는 주입으로 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 본원에서 기술된 것과 같이, 비경구용 제제는 투여의 용이성 및 투여량의 균일화를 위해 투여 단위 형태로 제조될 수 있다. 본원에서 사용되는 바 용어 "단위 투여 형태"는 치료될 대상체에 대한 단일 투여량으로서 맞춰진 물리적으로 별개의 단위를 나타내며; 각 단위는 선택된 제약학적 수성 용액과 결부되어 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 예정된 양을 함유한다.

[0202] 질환의 예방 또는 치료를 위해, MASP-2 억제 항체의 적절한 투여량은 치료될 질환의 유형, 질환의 중증도 및 과정에 따라 좌우될 것이다. 항체는 환자에게 한번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 적합하게 투여된다. 질환의 유형 및 중증도에 따라, MASP-2 억제 항체는 고정량으로, 또는 킬로그램당 밀리그램 (mg/kg) 용량으로 투여될 수 있다. 본원에 기술된 제제에 함유된 MASP-2 억제 항체의 예시적인 투여량은, 예컨대, 약 0.05 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대 약 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg 또는 20 mg/kg을 포함하며, 이것은 매일, 주 2회, 주 1회, 격주로, 또는 매월 투여될 수 있다.

[0203] 본원에 기술된 MASP-2 억제 항체, 예컨대 제제의 예시적인 고정 투여량은, 예컨대, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대 약 50 mg 내지 약 750 mg, 예컨대 약 100 mg 내지 약 500 mg, 예컨대 약 200 mg 내지 약 400 mg, 예컨대 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 또는 약 400 mg을 포함하며, 이것은 매일, 주 2회, 주 1회, 격주로, 또는 매월 투여될 수 있다.

[0204] 제제의 전달 부피와 관련하여, 치료 적용에 사용된 제제 중의 항체의 농도는 환자에 의해 견디어지고, 환자에 대한 치료적 가치가 있는 투여량 및 부피로 항체를 제공하는 것을 토대로 결정된다. 주사에 의해 투여될 치료 항체 제제의 경우, 항체 농도는 주사 부피에 좌우될 것이다 (보통 0.5 mL 내지 3 mL). 항체 기방 치료법은 1일 당, 1주당, 1개월당, 또는 수 개월당 수 mg/kg의 투약을 필요로 할 수 있다. 따라서, 만약 MASP-2 억제 항체가 1 mg/kg 내지 5 mg/kg (예컨대, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg 또는 5 mg/kg)의 환자 체중으로 제공될 것이고, 평균 환자 체중이 75kg 이라면, 75 mg 내지 375 mg의 항체가 0.5 mL 내지 3.0 mL 주사 부피로 전달될 필요가 있을 것이다. 대안적으로, 제제는 치료당 하나 이상의 주사 부위에서의 전달에 적합한 농도로 제공된다.

[0205] 제제 중의 OMS646 항체의 농도가 약 185 mg/mL인 바람직한 구체예에서, 환자의 체중 (75 kg으로 가정함) kg 당 1 mg/kg 내지 5 mg/kg의 투여량의 경우, 제제는 약 0.40 mL 내지 약 2.0 mL 주사 부피로 피하로 전달될 수 있을 것이다.

[0206] 본원에서 기술된 것과 같이, 본 개시의 제제는 정맥내 (i.v.) 투여 및 피하 (s.c.) 투여 둘 다에 적합하다.

- [0207] 질환의 유형 및 중증도에 따라, MASP-2 억제 항체는 고정량으로, 또는 킬로그램당 밀리그램 (mg/kg) 용량으로 정맥내로 투여될 수 있다. 본원에 기술된 제제에 함유된 MASP-2 억제 항체의 예시적인 투여량은 MASP-2 억제 항체가 인간 대상체에 예컨대, 약 0.05 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대 약 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg 또는 20 mg/kg의, 매일, 주 2회, 주 1회, 격주로, 또는 매월 투여될 수 있는 투여량으로 투여되도록 본원에 기술된 고농도 제제의 적절한 양을 투여 전에 제약학적으로 허용되는 희석제로 희석함으로써 정맥내로 전달될 수 있다.
- [0208] MASP-2 억제 항체는 또한 MASP-2 억제 항체가 인간 대상체에 매일, 주 2회, 주 1회, 격주로, 또는 매월 투여될 수 있는 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대 약 50 mg 내지 약 750 mg, 예컨대 약 100 mg 내지 약 500 mg, 예컨대 약 200 mg 내지 약 400 mg, 예컨대 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 예컨대 약 300 mg 내지 약 400 mg, 예컨대 약 310 mg, 약 320 mg, 약 325 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 375 mg, 약 380 mg, 약 390 mg 또는 약 400 mg의 투여량으로 투여되도록 본원에 기술된 고농도 제제의 적절한 양을 투여 전에 제약학적으로 허용되는 희석제로 희석함으로써 고정된 투여량으로 정맥내로 전달될 수 있다.
- [0209] 일부 구체예에서, MASP-2 억제 항체를 포함하는 제제는 전신적 (예컨대, 정맥내) 전달 전에 제약학적으로 허용되는 희석제로 희석된다. 사용될 수 있는 예시적인 희석제로는 주사용 물, 5% 엑스트로오스, 0.9% 식염수, 링거액 및 정맥내 전달에 적합한 다른 제약학적으로 허용되는 희석제를 들 수 있다. 제한하려는 의도는 없으나, MASP-2의존성 보체 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체를 치료하기 위하여 정맥내로 투여될 MASP-2 억제 항체의 예시적인 투여량은, 예컨대, 약 0.05 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대 약 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg 또는 20 mg/kg을 포함하며, 이것은 매일, 주 2회, 주 1회, 격주로, 또는 매월 투여될 수 있다. MASP-2의존성 보체 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체를 치료하기 위하여 정맥내로 전달된 MASP-2 억제 항체의 예시적인 고정된 투여량은, 예컨대, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대 약 50 mg 내지 약 750 mg, 예컨대 약 100 mg 내지 약 500 mg, 예컨대 약 200 mg 내지 약 400 mg, 예컨대 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 예컨대 약 300 mg 내지 약 400 mg, 예컨대 약 310 mg, 약 320 mg, 약 325 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 375 mg, 약 380 mg, 약 390 mg 또는 약 400 mg을 포함하며, 이것은 매일, 주 2회, 주 1회, 격주로, 또는 매월 투여될 수 있다.
- [0210] 일부 구체예에서, 제제는 제약학적으로 허용되는 희석제에 희석되어 그것을 필요로 하는 대상체에게 초기 i.v. 로딩 용량 (예컨대, 약 300 mg 내지 약 750 mg, 예컨대 약 400 mg 내지 약 750 mg, 예컨대 약 300 mg 내지 약 500 mg, 예컨대 약 300 mg 내지 약 400 mg, 예컨대 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 또는 약 400 mg)으로 투여되고, 이어서 1 mg/kg 내지 5 mg/kg 체중의 투여량, 또는 약 100 mg 내지 약 400 mg, 예컨대 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 또는 약 400 mg의 고정된 투여량으로 제제의 1회 이상의 피하 주사가 이어진다. 예를 들어, 초기 i.v. 로딩 용량은, 특히, 예컨대 환자가 병원에 있거나 클리닉에 있고 초기 로딩 용량과 이어서 제제의 피하 주사로의 유지 용량을 필요로 하는 급성 상태 (예컨대, aHUS)를 앓고 있을 때 바람직한 투여 경로일 수 있다.
- [0211] **실시예**
- [0212] 발명은 추가로 제한하는 것으로서 해석되지 않아야 할 다음의 실시예로 한층 더 예시된다. 본원의 모든 문헌 인용은 분명하게 참조로 포함된다.
- [0213] **실시예 1**
- [0214] 이 실시예는 인간 MASP-2를 표적화하는 단클론성 항체인 OMS646이 인간 MASP-2에 고친화도로 결합하여 렉틴 경로 보체 활성을 차단하는 것을 입증한다.
- [0215] **배경**
- [0216] 인간 MASP-2 (SEQ ID NO:1로서 제시됨)를 표적화하는, "OMS646"으로 언급되는 전체 인간 단클론성 항체를, 본원에 참조로 포함된 WO2012/151481에서 기술된 것과 같이 생성하였다. OMS646 단클론성 항체는 SEQ ID NO:2로서 제시된 중쇄 가변 영역 (VH) 및 SEQ ID NO:3으로서 제시된 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함한다. OMS646은 인간 IgG4 중쇄 및 람다 경쇄 불변 영역에 융합된 인간 기원의 가변 영역으로 구성되며 2개의 동일한 중쇄 (4로서 제시된 아미노산 서열을 가짐) 및 2개의 동일한 경쇄 (SEQ ID NO:5로서 제시된 아미노산 서열을 가짐)로 이루어지

는 이황화-결합된 글리코실화된 테트라머로서 분비된다. 중쇄 (SEQ ID NO:4)의 위치 295에서 아스파라긴 잔기 (N)는 글리코실화되고 굽게 그리고 밑줄이 그어진 텍스트로 표시된다.

[0217] 중쇄 가변 영역

하기에 OMS646에 대한 중쇄 가변 영역 (VH) 서열이 제시된다. Kabat CDR (31-35 (H1), 50-65 (H2) 및 95-107 (H3))은 굽게 표시되고; Chothia CDR (26-32 (H1), 52-56 (H2) 및 95-101 (H3))은 밑줄로 표시된다.

[0219] OMS646 중쇄 가변 영역 (VH) (SEQ ID NO:2)

QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLSRGKMGVSWIRQPPGKALELAHIFSSDEKSYRTSLKSRLT

[0221] ISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARIRRGGIDYWGQGTLTVVSS

[0222] 경쇄 가변 영역

하기에 OMS646에 대한 경쇄 가변 영역 (VL) 서열이 제시된다. Kabat CDR (24-34 (L1); 50-56 (L2) 및 89-97 (L3)은 밑줄이 그어져 있다. 이들 영역은 Kabat 또는 Chothia 시스템에 의해 넘버링되는 것에 관계없이 동일하다.

[0224] OMS646 경쇄 가변 영역 (VL) (SEQ ID NO:3)

QPVLQPPSLSVSPGQTASITCSGEKLGDKYAYWYQQKPGQSPVLVMYQDKQRPSGIPERFSGNSGNTA

[0226] TLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAVFGGGTLKLTVL

[0227] OMS646 중쇄 IgG4 돌연변이된 중쇄 전장 폴리펩타이드 (445 aa) (SEQ ID NO:4)

QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLSRGKMGVSWIRQPPGKALELAHIFSSDEKSYRTSLKSRLTI

[0229] SKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARIRRGGIDYWGQGTLTVVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAA

LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSSLGTKTYTCNVVDHKPSNTKVD

KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN

AKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSQEE

MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM

HEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0235] OMS646 경쇄 전장 폴리펩타이드 (212 aa) (SEQ ID NO:5)

QPVLQPPSLSVSPGQTASITCSGEKLGDKYAYWYQQKPGQSPVLVMYQDKQRPSGIPERFSGNSGNTAT

LTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAVFGGGTLKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPG

AVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

WO2012/151481에서 기술된 것과 같이, OMS646은 MASP-2에 결합하여 렉틴 경로를 선택적으로 억제하고 고전적 경로를 실질적으로 억제하지 않으며 (즉, 렉틴 경로를 억제하는 한편 고전적 보체 경로를 온전하게 남겨둠) 또한 다음 특성 중 적어도 하나 이상을 나타낸다: 상기 항체는 인간 MASP-2에 10 nM 이하의  $K_D$ 로 결합하고, 상기 항체는 MASP-2의 CCP1 도메인의 애피토프에 결합하며, 상기 항체는 시험판내 검정에서 1% 인간 혈청에서 10 nM 이하의 IC<sub>50</sub>으로 C3b 침착을 억제하고, 상기 항체는 90% 인간 혈청에서 30 nM 이하의 IC<sub>50</sub>으로 C3b 침착을 억제하며, 여기서 항체는 Fv, Fab, Fab', F(ab)<sub>2</sub> 및 F(ab')<sub>2</sub>로 이루어지는 군으로부터 선택된 항체 단편이고, 항체는 단일 사슬 분자이며, 상기 항체는 IgG2 분자이고, 상기 항체는 IgG1 분자이며, 상기 항체는 IgG4 분자이고, IgG4 분자는 S228P 돌연변이를 포함한다.

WO2012/151481에서 기술된 것과 같이, OMS646은 C1s, C1r, MASP-1 또는 MASP-3과 비교할 때 5000배를 넘는 선택성으로 인간 MASP-2 (SEQ ID NO:1)에 강력하게 결합하는 것으로 측정되었다. 이 실시예에서 나타나는 것과 같이, OMS646은 인간 MASP-2에 고도의 친화도로 특이적으로 결합하고 렉틴 경로 보체 활성을 차단하는 능력을 가진다.

[0241] 상기에서 나타낸 것과 같이, OMS646은 (a) (i) SEQ ID NO:2의 31-35로부터의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR-H1; 및 ii) SEQ ID NO:2의 50-65로부터의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR-H2; 및 iii) SEQ ID NO:2의 95-107로부터의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) i) SEQ ID NO:3의 24-34로부터의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR-L1; 및 ii) SEQ ID NO:3의 50-56으로부터의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR-L2; 및 iii) SEQ ID NO:3의 89-97로부터의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0242] WO2012/151481에서 추가로 기술된 것과 같이, SEQ ID NO:2에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:3에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 가지는, OMS646의 변이체는 OMS646과 유사한 기능적 활성을 가진 것으로 입증되었다. WO2012/151481에 기술된 OMS646 변이체는 a) SEQ ID NO:2, 또는 EQ ID NO:2에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 그것의 변이체를 포함하며, 여기서 잔기 31은 R이고, 잔기 32는 G이며, 잔기 33은 K이고, 잔기 34는 M이며, 잔기 35는 G이고, 잔기 36은 V이며, 잔기 37은 S이고, 잔기 50은 L이며, 잔기 51은 A이고, 잔기 52는 H이며, 잔기 53은 I이고, 잔기 54는 F이며, 잔기 55는 S이고, 잔기 56은 S이며, 잔기 57은 D이고, 잔기 58은 E이며, 잔기 59는 K이고, 잔기 60은 S이며, 잔기 61은 Y이고, 잔기 62는 R이며, 잔기 63은 T이고, 잔기 64는 S이며, 잔기 65는 L이고, 잔기 66은 K이며, 잔기 67은 S이고, 잔기 95는 Y이며, 잔기 96은 Y이고, 잔기 97은 C이며, 잔기 98은 A이고, 잔기 99는 R이며, 잔기 100은 I이고, 잔기 101은 R이며, 잔기 102는 R 또는 A이고, 잔기 103은 G이며, 잔기 104는 G이고, 잔기 105는 I이며, 잔기 106은 D이고 잔기 107은 Y인 중쇄 가변 영역; b) SEQ ID NO:3 또는 SEQ ID NO:3에 대해 적어도 95% 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 그것의 변이체를 포함하며, 여기서 잔기 23은 S이고, 잔기 24는 G이며, 잔기 25는 E 또는 D이고, 잔기 26은 K이며, 잔기 27은 L이고, 잔기 28은 G이며, 잔기 29는 D이고, 잔기 30은 K이며, 잔기 31은 Y 또는 F이고, 잔기 32는 A이며, 잔기 33은 Y이고, 잔기 49는 Q이며, 잔기 50은 D이고, 잔기 51은 K 또는 N이며, 잔기 52는 Q 또는 K이고, 잔기 53은 R이고, 잔기 54는 P이고, 잔기 55는 S이며, 잔기 56은 G이고, 잔기 88은 Q이며, 잔기 89은 A이고, 잔기 90은 W이며, 잔기 91은 D이고, 잔기 92는 S이며, 잔기 93은 S이고, 잔기 94는 T이며, 잔기 95는 A이고, 잔기 96은 V이며 잔기 97은 F인 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0243] 1. OMS646은 말단 보체 구성요소의 렉틴-의존성 활성화를 특이적으로 차단한다

[0244] 방법:

[0245] 막 공격 복합체 (MAC) 침착에 미치는 OMS646의 영향을 렉틴 경로, 고전적 경로 및 대체 경로에 대한 경로-특이적 조건을 사용하여 분석하였다. 이 목적을 위해, Wieslab Comp300 보체 스크리닝 키트 (Wieslab, Lund, Sweden)를 제조사의 설명서를 따라 사용하였다.

[0246] 결과:

[0247] 도 1A는 상이한 양의 인간 MASP-2 억제 항체 (OMS646)의 존재 하에 렉틴 경로-의존성 MAC 침착의 양을 그래프로 도시한다. 도 1B는 인간 MASP-2 억제 항체 (OMS646)의 존재 하에 고전적 경로-의존성 MAC 침착의 양을 그래프로 도시한다. 도 1C는 상이한 양의 인간 MASP-2 억제 항체 (OMS646)의 존재 하에 대체 경로-의존성 MAC 침착의 양을 그래프로 도시한다. 도 1A에서 나타난 것과 같이, OMS646은 대략 1 nM의 IC<sub>50</sub> 값으로 MAC 침착의 렉틴 경로-매개된 활성화를 차단한다. 그러나, OMS646은 고전적 경로-매개된 활성화로부터 (도 1B) 또는 대체 경로-매개된 활성화로부터 (도 1C) 생성된 MAC 침착에는 아무런 영향을 미치지 않았다.

[0248] 실시예 2

[0249] OMS646 사전-제제 연구

[0250] 배경/근거:

[0251] 감소된 점도 단백질 제제의 조성은, 한정하는 것은 아니지만, 다음을 포함한 여러 인자를 고려하여 결정된다: 단백질의 성질, 단백질의 농도, 원하는 pH 범위, 단백질 제제가 보관될 온도, 단백질 제제가 보관될 기간, 및 제제가 환자에게 투여될 방법. 주사에 의해 투여될 감소된 점도 제제의 경우, 단백질 농도는 주사 부피 (보통 1.0 mL 내지 2.25 mL)에 좌우된다. 만약 단백질이 환자의 체중 kg당 2 내지 4 mg으로 제공되어야 하고, 평균 환자 체중이 75 kg이라면, 150 mg 내지 300 mg의 단백질이 1.0 mL 내지 1.62 mL 주사 부피로 전달될 필요가 있을 것이다. 점도는 현실적으로 주사가능한 피하 치료 생성물을 확실하게 하기 위하여 이상적으로 약 25 cP 아래로 유지된다. 일부 구체예에서, 점도는 주사 장치를 이용한 치료제의 전달을 허용하기 위해, 또한 다양한 유형의 바이오프로세싱, 예컨대 접선 유동 여과를 허용하기 위해 약 20 cP 아래로 유지된다.

- [0252] 이들 연구의 주 목적은 인간 대상체에 피하 주사하기에 적합한 고농도의 OMS646 (100 mg/mL 이상)으로, 25 cP 미만, 예컨대 20 cP 미만의 점도를 가지는 안정적인 제제를 초래하는 액체 제제에서 OMS646 항체의 광학화학적, 물리적, 및 구조적 안정성을 초래하는 제제 구성요소를 확인하는 것이었다.
- [0253] 분석 방법:
- [0254] 다양한 완충제 및 부형제 조합을 테스트하기 위하여, OMS646 항체의 정제된 제제 (20 mM 아세트산 나트륨, 50 mg/mL 소르비톨, pH 5.0 중의 102 mg/mL)를 선택된 제제 용액에 약 1 mg/mL로 희석하고 4 mL 부피를 적절한 완충제로 사전 설정된 농축기에 놓았다. 각 유닛을 3200 x g에서 대략 1 mL로 회전시켰다. 이 과정을 완충제 교환의 총 3회기 동안 반복하였다.
- [0255] 제제 외관을 흑백 배경을 사용하는 물에 대한 Eisai Machinery 관찰 램프, Model MIH-DX를 사용하여 평가하였다. 각 제제 샘플을 색, 선명도 (유백광), 및 입자상 물질의 존재에 대해 테스트하였다.
- [0256] OMS646 제제의 단백질 함량을 1.49 mL/mg\*cm의 흡광 계수를 사용하여 측정하였다. 320 nm에서의 흡광도에 대한 보정을 포함한 280 nm에서의 흡광도의 측정을 일회용 UVette 및 0.2 cm의 통로 길이를 사용하여 수행하였다. 샘플을 1x 둘베코 인산염 완충 식염수 (DPBS)로 약 2 mg/mL의 최종 농도로 희석함으로써 2개 한 별로 제조하였다. 고농도 샘플의 경우, 니트(neat) 용액을 먼저 제제 완충액에 1:1로 희석한 후, 1x DPBS로 약 2 mg/mL로 희석하였다. 각 샘플에 대한 중복 측정을 평균을 구하고, 퍼센트 상대 표준 편차 (RSD)를 계산하였다. > 5% RSD를 나타내는 임의의 2개 한별 샘플의 경우, 추가적인 희석 세트를 준비하여 측정하였다.
- [0257] 단백질 농도를 다음과 같이 계산하였다:
- [0258] 보정된  $A_{280} = A_{280} - A_{320}$
- [0259] 단백질 농도 (mg/mL) = (보정된  $A_{280} * \text{희석 인자} / 1.49 \text{ mL/mg*cm}$ )
- [0260] 샘플 혼탁도/광 산란을 평가하기 위하여, 100  $\mu\text{L}$ 의 희석되지 않은 샘플을 320 nm에서 일회용 UVette 및 1 cm 통로 길이를 사용하여 수행하였다. 각 샘플에 대해, 분광계를 단백질이 존재하지 않는 적절한 완충액-교환 용액으로 블랭크로 하였다. 측정 후, 샘플을 회수하여 pH 분석에 사용하였다. 샘플 농도에 대한 혼탁도 측정을 표준화하기 위하여,  $A_{320}$ 을 또한 mg/mL의 농도로 나누고 그 결과로 얻어진  $\text{mAU*mL/mg}$ 의 값을 기록하였다.
- [0261] 모든 제제 및 용액의 pH 측정을 자동 온도 보상 전극을 포함한 보정된 SevenMulti Meter (Mettler Toledo)를 사용하여 실온에서 수행하였다.
- [0262] OMS646 제제의 열 안정성을 시차 주사 열량측정 (DSC)에 의하여 모니터링하였다. mAb에 대한 용융 온도 ( $T_m$ ) 데이터를 MicroCal Capillary DSC를 사용하여 수집하였다. 단백질 샘플을 적절한 완충제 교환 용액으로 약 2 mg/mL의 최종 농도로 희석하였다. DSC에 의한 샘플의 평가를 20°C로부터 110°C로 1°C/분 또는 2°C/분으로 스캐닝함으로써 수행하였다. 스캔 전 자동온도조절을 10분으로 설정하고, 스캔 후 자동온도조절을 0분으로 설정하고, 사이클 후 자동온도조절을 25°C로 설정하였다.  $T_m$  데이터 분석을 위해, 완충제-완충제 스캔을 완충제-샘플 스캔으로부터 빼고 그런 후 써모그램을 150 kDa의 분자량 추정치를 사용하여 단백질 농도 (몰농도)로 표준화하였다. 점진적인 기준선을 생성하였고  $T_m$  측정을 용이하게 하기 위하여 데이터로부터 뺐다. 용융 온도를 관련된 Origin® 과학 소프트웨어의 핵 피크 함수를 사용하여 측정하였다.
- [0263] 동적 광산란 (DLS)은 샘플 중의 입자로부터의 산란된 빛의 세기의 시간-의존성 변동을 측정하며, 여기서 용액 중의 입자(들)의 유체역학적 반경을 계산하기 위해 Stokes Einstein 식을 사용한다. OMS646 제제에 대한 DLS 실험을 2개 한 별의 희석되지 않은 샘플 (30 - 40  $\mu\text{L}$ )로 DynaPro™ 플레이트 판독기 II 기기 (Wyatt)를 사용하여 수행하였다. 총 10개의 개별 스캔을 25°C에서 수행하였고, 이때 획득 시간은 5초였다. 점도를 인산염 완충된 식염수의 점도, 1.019 cP로 설정하였다. 결과적으로 얻어진 세기 분포 플롯을 세기 (총 직경), 전체 크기 분포 폭 파라미터 (전체 퍼센트 다중분산도, 또는 % Pd), OMS646 모노머의 평균 피크 직경 (피크 2 직경), 및 그 피크의 폭 파라미터 (피크 2% Pd)에 의해 평균 입자 크기에 미치는 다양한 제제 구성요소의 영향을 평가하기 위하여 비교하였다. 퍼센트 다중분산도 (전체 또는 피크 2)는 세기 분포 플롯에서 검출된 이질성을 반영하는 폭 파라미터로, % Pd < 20%는 거의 단분산 용액 및/또는 종 형태를 나타낸다.
- [0264] 화학적 변성에 대한 안정성을, 일정한 부피의 제제화된 단백질을 제제 완충제 및 제제 완충제 함유 요소와 혼합함으로써 변성제 구배를 생성함으로써 자동 방식으로 주변 조건 하에서 화학적 안정성을 테스트하는 AVIA 등은 화학적 변성 시스템 (Model 2304)을 사용하여 평가하였다. 간단히 설명하면, 제제화된 단백질을 제제 완충제로

0.33 mg/mL로 희석하였다. 주어진 제제에 대해, 제2 제제 완충제 함유 10 M 요소를 또한 제조하였다. 용해도 문제로 인해, 9 M 요소 용액을 수크로오스- 및 소르비톨-함유 제제를 위해 제조하였다. 균일한 인큐베이션 시간(약 30분) 후에, 고유한 단백질 형광(즉, 트립토판 형광)을 각 데이터 지점에 대해 측정하며, 여기서 단백질의 화학적 편침은 물려있던 트립토판의 용매에의 노출을 초래하여 관련된 적색 시프트가 형광 신호에서 일어난다. 각 제제에 대해, 데이터를 총 24개의 요소 농도(10 M 요소 스톡에 대해 0 내지 9.0 M 및 9 M 요소 스톡에 대해 0 내지 8.1 M)에 대해 얻었고, Abs350/Abs330 비율을 배경 형광 변화의 기준선 빼기에 사용하였으며, 편침 이행 데이터에 대한 비선형 최소 제곱 피트를 2-상태 또는 3-상태 모델 중 어느 하나를 사용하여 사용하였다.

[0265] 제제의 점도를 롤링 볼 점도계 또는 레오미터 중 어느 하나를 사용하여 측정하였다. 모든 점도 측정을 25°C에서  $0.5 \text{ s}^{-1}$  내지  $1000 \text{ s}^{-1}$ 의 범위의 전단 속도로 수행하였다. 롤링 볼 측정을 Anton Paar AMVn 점도계를 사용하여 수행하였다. 롤링 볼 점도 측정을 위해, 미리 규정된 각(80도)로 모세관을 기울인 후 샘플로 채워진 모세관의 거리를 금공이 통과하는 데 걸리는 시간을 측정한다. 모세관을 총 3회 기울였고 그 결과를 평균을 구하여 샘플 밀도에 의존하지 않는 값인 최종 동적 점도를 측정하였다. 롤링 볼 측정을 위해, 모세관을 먼저 탈이온수 및 메탄올로 세정하였다. 기기/모세관의 보정을 10 cP, 50cP 및/또는 100 cP Brookfield 점도 표준의 측정에 의해 확인하였다. 모세관을 모든 샘플 측정 전과 사이 사이에 다시 탈이온수 및 메탄올로 세정하였다.

[0266] 레오미터-기반 점도 측정을 Brookfield 점도 표준 유체 #10 및 #50으로 보정된 DV-III Ultra 프로그램 작동 가능한 레오미터를 사용하여 수행하였다. 0.5 mL의 각 샘플을 다양한 회전 속도(전단 속도)에서 측정하였다. 모든 전단 속도에 대해 <10% RSD로 판독되는 점도(cP)를 나타내는 샘플을 이 범위에 걸쳐 뉴턴식인 것으로 간주하였고, 한편 전단 속도-의존성 점도인 샘플을 비뉴턴식인 것으로 간주하였다.

[0267] 밀도 측정을 Anton Paar DMA 4500M 밀도계를 사용하여 수행하였다. 간단히 설명하면, 기기를 탈이온수로 여러 번 풀러싱한 후 메탄올로 풀러싱하였다. 샘플로서 물의 밀도를 측정하기 전에 기기를 공기 및 물에 대해 보정하였다. 기기를 다시 물 및 메탄올로 세척하고 단일 샘플 측정을 여러 제제로부터 모아진 물질 mL당 약 175 mg에 대해 수행하였다. 기록된 값을 중량 함량 측정에 사용될 고농도 OMS646 제제에 대한 합리적인 밀도 근사치로서 사용하였다.

[0268] 오스몰 농도 측정을 용질 농도가 증가함에 따라 용액의 냉동점의 감소를 측정하는 냉동점 하락 샘투압계(Multi-Osmette Osmometer, Precision Systems model 2430)를 사용하여 수행하였다.

[0269] 액체 입자-계수 시스템(Hach Model 9703, Sensor Model: HRLD-150)을 OMS646 제제 샘플에서의 입자 크기 및 풍부함을 측정하기 위해 사용하였다. 샘플 데이터를 단일 500  $\mu\text{L}$  드로우 샘플(200  $\mu\text{L}$  용기 부피)을 사용하여 얻었다. 간단히 설명하면, 기기를 약 30분 동안 가온되도록 하고 주사기(1 mL) 및 시스템을 사용 전에 탈이온수로 적어도 10회 풀러싱하였다. 환경 적합성을, 25 mL의 탈이온수가 크기가 10  $\mu\text{m}$  이상인 입자를 25개 이하로 함유하였음을 보임으로써 테스트하였다. 시스템 적합성을, 적절한 채널 크기를 사용하여 2, 5, 10 및 15  $\mu\text{M}$  표준의 단일 500  $\mu\text{L}$  드로우를 분석함으로써 확인하였다. 만약 누적 수/검출된 mL이 표준에 대해 제공된 명세 내에 포함된다면, 시스템을 샘플 테스트하기에 적합한 것으로 간주하였다. 제1 샘플 측정 전에, 시스템을 1x 인산염 완충 식염수(PBS)로 1회 풀러싱하여 샘플이 탈이온수와 접촉시 침전하지 않은 것을 확실하게 하였다. 샘플을 단일 500  $\mu\text{L}$  드로우를 사용하여 분석하였고, 2  $\mu\text{m}$ , 5  $\mu\text{m}$ , 10  $\mu\text{m}$  및 25  $\mu\text{m}$  채널에 대한 누적 수/mL을 가장 가까운 정수에 대해 측정하였다.

[0270] 크기 배제 크로마토그래피(SEC)를 사용하여 OMS646 제제에 존재하는 응집체 및 분해 산물의 양을 평가하였다. 간단히 설명하면, Agilent 1100 HPLC 시스템을 G3000SWx1 SEC 칼럼(Tosoh, 7.8 x 300 mm, 5  $\mu\text{m}$  입자 크기)으로 페팅하였다. OMS646 제제 샘플을 SEC 이동상(140 mM 인산 칼륨, 75 mM 염화 칼륨, pH 7.0)에 2.5 mg/mL로 희석하였고 20  $\mu\text{L}$ 의 샘플을 HPLC 칼럼에 주입하였다. 시스템을 0.4 mL/분의 유량을 사용하여 작동시켰고, 용출된 단백질을 280 nm에서의 흡수에 의해 검출하였으며(밴드 폭 4 nm) 기준 보정은 없었다. 시스템 적합성을 평가하기 위하여, 모든 샘플을 이동상 블랭크 및 젤 여과 표준 주입에 의해 팔호화하고, 기준 물질을 순서를 시작할 때 이중으로 주입하였다. 퍼센트 모노머 및 총 통합 피크 면적 외에, 개별 및 총 고분자량(HMW) 종 및 저분자량(LMW) 종에 대한 퍼센트 풍부함을 측정하였다.

[0271] 환원 SDS 모세관 젤 (SDS-GEL) 전기영동에 의한 분석을 Beckman Coulter PA 800 플러스 모세관 전기영동 시스템 및 PDA 검출 모듈로, SDS-MW 분석 키트를 사용하여 수행하였다. 샘플 및 기준을 먼저 SDS-MW 샘플 완충액에 1.0 mg/mL로 희석하였다. 95  $\mu\text{L}$ 의 이 작업 용액에 5  $\mu\text{L}$ 의  $\beta$ -메르캅토에탄올 및 2  $\mu\text{L}$ 의 내부 표준(10 kDa)을 첨가하였다. 모든 샘플을 300 x g에서 1분 동안 원심분리하고, 70 ± 2°C에서 약 10분 동안 가열하고, PCR 바이알에 옮기고 분석할 때까지 25°C에서 유지하였다. 모세관을 가로질러 30분 동안 15 kV(역극성)를 적용하

고 입구 및 출구에서 모두 20.0 psi를 적용함으로써 분리를 수행하였다. 데이터를 220 nm에서 얻었고 수집 속도는 4 Hz였다. 기준 (처리되지 않은 OMS646)을 각 순서를 시작할 때 두 번 주입하였다. 퍼센트 LC, HC 및 IgG를 기록하였다.

[0272] 비활원 SDS 모세관 겔 전기영동 분석을 활원 CE-SDS에 대해 기술한 것과 같이 수행하였고, 단 새롭게 제조한 250 mM 요오드아세트아미드를 활원제 대신 사용하였고, 분리를 35분 동안 수행하였다. 총 심전도 면적 및 % IgG를 기록하였다.

[0273] OMS646 항체의 정제된 제제 (102 mg/mL)를 WO2012/151481 (본원에 참조로 포함됨)에서 기술된 것과 같이 재조합 방법을 사용하여 생성하였다. 간단히 설명하면, OMS646 항체를 OMS646의 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 발현 구성물을 함유한 CHO 세포에서 생성하였고 표준 기법을 사용하여 정제하였다.

#### 1. 후보 완충 시스템의 조성:

##### 방법:

[0274] 사전-제제 연구에서, MASP-2 억제 항체 OMS646의 안정성을 높은 pH 범위 (pH 4.0 내지 pH 8.0)를 커버하기 위하여 처음에 치료 항체 제제에서 통상적으로 사용된 것들 (시트레이트, 히스티딘, 포스페이트) 뿐만 아니라 보다 독특한 완충제 (아세테이트, 석시네이트)를 포함한 후보 완충제 패널에 대하여 평가하였다. 이 연구를 위하여, 단백질을 20 mM 석시네이트 (pH 4.0, 5.0 및 5.5), 아세테이트 (pH 4.0, 5.0 및 5.5), 시트레이트 (pH 5.0, 6.0 및 7.0), 히스티딘 (pH 6.0 및 7.0) 및 포스페이트 (pH 6.0, 7.0 및 8.0) 완충액으로 Amicon Ultra-4 (10 kDa MWCO) 농축기를 사용하여 교환하였다. OMS646 항체의 정제된 조제물 (20 mM 아세트산 나트륨, 50 mg/mL 소르비톨, pH 5.0 중의 102 mg/mL)을 14개의 제제 용액의 각각에 약 1 mg/mL로 희석하고, 4.0 mL 부피를 적절한 완충액으로 사전 세정된 농축기에 넣었다. 각 유닛을 3200 x g에서 약 1 mL로 회전시켰다. 이 과정을 완충액-교환의 총 3회기 동안 반복하였다. 최종 농축 회기 중에, 단백질은 < 1 mL로 과잉 농축되었다. 각 용액의 대략적인 부피 및 원심분리 시간을 각 사이클 후에 기록하였다.

[0275] 결과: 전체적으로, 5개의 완충액 유형에 대해 생성된 데이터는 완충제-교환 속도, 단백질 함량 회수율, 시차 주사 열량측정 (DSC), 동적 광산란 (DLS) 및 화학적 안정성 (데이터 미도시)과 관련하여 비슷하였다. 아세테이트, 시트레이트 및 히스티딘을 pH 범위 5.5 내지 6.0에서 외관 총 광학 열적 및 형태적 OMS646 특성을 토대로 추후 평가를 위해 선택하였다. pH 5.5에서 주로 우월한 열적 안정성으로 인해 석시네이트보다 아세테이트를 선택하였고, 한편 pH 6.0에서 DLS 데이터를 토대로 포스페이트보다 히스티딘 및 시트레이트를 선택하였다.

#### 2. 부형제 스크리닝

[0276] OMS646의 안정성을, 기록된 항체 안정화 특성을 가진 다양한 부형제의 존재 하에 기준선 완충제 스크리닝 중에 확인된 완충 시스템 (20 mM 아세테이트, pH 5.5; 시트레이트, pH 6.0, 및 히스티딘, pH 6.0)을 사용하여 평가하였다. 이 연구를 위하여, OMS646을 Amicon Ultra-4 (10 kDa MWCO) 농축기를 사용하여 150 mM NaCl, 250 mM 소르비톨, 250 mM 수크로오스, 150 mM L-아르기닌, 150 mM L-글루타메이트 또는 250 mM L-프롤린 중 어느 하나를 함유한 각각의 후보 완충제에 완충제-교환하였다. 샘플 제조를 표적 단백질 농도가 2.0 mg/mL인 완충제 시스템 비교에서 기술된 것과 같이 수행하였다.

##### 결과:

[0277] 단백질 회수율과 관련하여, 추정된 단백질 회수율 범위는 약 72 내지 106%이며, 이것은 부형제의 부재하의 회수율을 넘는 적당한 개선을 나타냈다. 히스티딘 완충제가 대다수의 부형제에 대해 바람직한 것으로 나타났고, 아세테이트 및 시트레이트는 혼합 결과를 보였다.

[0278] DSC와 관련하여, 시트레이트 완충제는 테스트한 모든 부형제에 대해 OMS646 열적 안정화를 초래한 것으로 관찰되었다. 도 2A는 OMS646 제제 부형제 스크리닝에 대한 동적 광산란 (DLS) 분석에 대한 결과를 그래프로 도시하며, 다양한 후보 부형제를 함유한 제제에 대해 관찰된 전체적인 입자 직경을 보여준다. 도 2B는 OMS646 제제 부형제 스크리닝에 대한 DLS 분석에 대한 결과를 그래프로 도시하며, 다양한 후보 부형제를 함유한 제제에 대해 관찰된 전체적인 다중분산도를 보여준다. 도 2A 및 2B에서 나타난 것과 같이, DLS와 관련하여, 대부분의 제제는 비슷한 결과를 보여주었다. 그러나, 모든 완충 시스템에 대해, 수크로오스는 상승된 다중분산도 및 가장 큰 전체 및 모노머 직경과 관련되었다. 수크로오스 다음으로, 소르비톨이 DLS에 의하면 가장 덜 바람직하였고, 더 큰 평균 크기 및 증가된 다중분산도를 보여주었다. 나머지 제제는 일반적으로 DLS에 의하면 비슷하였고 이때 모노머 직경은 10 내지 12 nm였으며 (도 2A 참조) 20% 미만의 다중분산도는 단일분산 집단을 나타낸다 (도 2B 참

조). 화학적 변성에 대한 안정성과 관련하여, AVIA 등온 화학적 변성 시스템을 사용하여 평가된 바, 완충제/pH 경향은 아세테이트 pH 5.5 제제가 테스트된 모든 부형제에 대해 시트레이트 및 히스티딘 pH 6.0 제제보다 약 0.5 M 낮은 요소 농도에서 변성된 경우에 분명하게 관찰되었다. 시트레이트 및 히스티딘은 모든 부형제에 대해 비슷하였다.

[0283] 요약하면, 데이터는 광학 완충제/pH 조합과 같이 대략 6.0의 pH에서 시트레이트를 지지하였고, 이것은 용해도 스크리닝 연구로 진행되었다. 모든 완충제 유형으로 관찰된 불량한 DLS 데이터를 고려하면, 수크로오스를 추가의 고려에서 배제하였다.

### [0284] 3. 용해도/점도 스크리닝

#### [0285] 제1 점도 연구:

##### [0286] 방법:

[0287] 최대 OMS646 용해도에 대한 조건을 확립하기 위하여, 20 mM 시트레이트 (pH 5.0 및 6.0) 및 20 mM 석시네이트 (pH 4.0)를 NaCl, 소르비톨, 아르기닌, 글루타메이트 및 프롤린의 여러 등장성 조합의 존재 하에 사용하였다. OMS646을 Amicon 15 농축기 장치를 사용하여 여러 사이클로 완충제-교환하였고, 최종 사이클에서 각 용액의 부피를 약 1 mL로 감소시켰다. 모든 제제에 대한 완충제 교환 속도 및 교환 사이클을 기록하고 분석하였다. 완충제 교환 후에, 단백질 함량을 측정하고, 퍼센트 회수율을 계산하고 샘플을 밤새 5°C에서 보관하였다. 보관 중에, 석시네이트/글루타메이트 제제는 침전하는 것이 관찰되었고, 더 이상 평가하지 않았다. 나머지 제제를 Amicon 4 농축기 장치에 추가하고 약 200 mg/mL의 표적 농도가 달성될 때까지, 또는 원심분리가 더 이상 부피 감소를 초래하지 않거나 및/또는 샘플 점도 (샘플 조작을 통한)가 관리할 수 없는 것으로 여겨질 때까지 농축하였다.

##### [0288] 결과:

[0289] 완충제-교환 속도와 관련하여, 최고 교환 속도는 pH 4.0 샘플에서 분명하게 관찰되었고, 석시네이트/소르비톨이 전체적으로 가장 바른 교환 속도를 보였다. pH 5.0 및 6.0에서의 교환 속도는 비슷하였고, 대전된 아미노산 부형제만을 함유한 제제가 다른 제제보다 더 높은 속도를 보였다. 가장 느린 교환 속도는 pH 6.0에서 시트레이트/소르비톨 제제에 대해 관찰되었다. 이 제제는 5.0 이상의 pH 및 대전되지 않은 부형제 구성요소를 가진 단독 샘플이었다. 교환 속도가 OMS646 자체 결합에 대한 대리 표시자라는 가정 하에, 대전된 종은 보다 중성의 pH에서 이런 행동을 완화시키는 데 중요한 것으로 여겨진다. DLS와 관련하여, 모든 고농도 제제는 약 12 nm의 비슷한 전체 직경을 나타냈고, 단 석시네이트/아르기닌 pH 4.0은 >18 nM에서 상승된 전체 크기 분포를 나타냈다.

[0290] 완충제-교환 샘플을 용액이 고점도로 인해 물리적으로 작용할 수 없을 때까지 농축하였다. 225 mg/mL을 초과하는 최대 농도가 두 pH 4.0 제제에 대해 달성되었다. 더 높은 pH 값의 제제의 경우, 최대 OMS646 단백질 농도는 160.5 내지 207.6 mg/mL의 범위였다. 대다수의 제제에 대한 점도를 롤링 볼 점도계를 사용하여 상기에서 기술된 것과 같이 0.5 s<sup>-1</sup> 내지 1000 s<sup>-1</sup>의 전단 속도로 평가하였다. 도 3은 pH 5.0 및 pH 6.0에서 측정된 바 다양한 제제 중의 단백질 농도 범위에 걸친 OMS646 용해도 스크리닝에 대한 점도 분석의 결과를 그래프로 도시한다. 도 3에서 나타난 것과 같이, 단백질 농도에 대해 플로팅될 때, 점도의 지수적 증가가 제제에 대해 관찰되었고, 이때 최고 점도는 시트레이트/아르기닌/글루타메이트 pH 5.0에 대해 기록되었다 (196.6 mg/mL 용액에 대해 161.1 cP). pH 6.0 및 비슷한 OMS646 단백질 농도에서, 시트레이트/소르비톨 제제는 소르비톨/글루타메이트 또는 프롤린/글루타메이트 제제 중 어느 하나보다 상당히 더 높은 점도를 보였다. 시트레이트/아르기닌/글루타메이트 pH 6.0 제제 (95.3 mg/mL)는 더 높은 단백질 함량에서 시트레이트/NaCl pH 6.0 샘플 (87.5 mg/mL)의 점도의 대략 절반을 나타냈고 (5.8 대 9.3 cP) 이온성 부형제보다 대전된 아미노산의 중요성을 시사한다.

[0291] 주어진 농도 (즉, 125 mg/mL)에서, 점도는 제제의 기능으로서 극적으로 달라지는 것을 주지하는 것이 중요하다. 점도는 현실적으로 주사 가능한 피하 치료제를 보장하기 위하여 이상적으로 약 25 cP 아래에서 유지된다. OMS646 제제의 일부 구체예에서, 점도는 주사 장치로 치료제의 전달을 허용하기 위하여, 또한 바이오프로세싱의 다양한 유형, 예컨대 접선 유동 여과를 허용하기 위하여 약 20 cP 아래로 유지된다.

#### [0292] 제2 점도 연구

[0293] 주어진 제제에서 OMS646 점도를 감소시키고, 따라서 OMS646 농도를 최대화하기 위한 노력으로, 추가적인 연구를 수행하였다. 초기 결과를 토대로, 고농도에서 감소된 점도 제제를 생성할 가능성이 가장 큰 제제, 즉 pH 6.0에서 석시네이트/소르비톨 pH 4.0 및 글루타메이트- 및 아르기닌-함유 시트레이트 제제를 선택하였다. 이전의 연

구를 토대로, 대전된 아미노산이 증가된 완충제-교환 속도, 증가된 샘플 프로세싱 회수율, 및 감소된 점도를 포함하여, 중성 pH에서 여러 유익한 특성과 관련이 있었다. 양으로 대전된 측쇄를 가진 아미노산 (예컨대, 아르기닌) 또는 음으로 대전된 측쇄를 가진 아미노산 (예컨대, 글루타메이트)의 영향을 R다양한 농도 (50 mM 내지 150 mM)에 걸쳐서 평가하여 점도에 미치는 부형제 전하 및 농도 두 가지를 평가하였다. 마지막으로, 미국 특허 제 7,390,786호에서 기술된 것과 같이 잠재적인 점도 감소 특성으로 인해  $\text{CaCl}_2$ 를 두 등장성 및 고장성 시트레이트/글루타메이트 용액에 첨가제로서 사용하였다.

[0294] 샘플을 상기에서 기술한 것과 같이 완충제-교환하였고 농축하였다. 완충제-교환 후, 모든 제제의 단백질 함량을 계산하였다. 예외는 50 mM 글루타메이트 및 50 mM  $\text{CaCl}_2$ 를 함유한 제제였는데, 이것은 완충제-교환 후 침전하였고 추가로 평가하지 않았다. 이것은 부분적으로는 시트레이트 및  $\text{Ca}^{2+}$ 와 같은 이가 양이온의 제한된 용해도로 인한 것일 가능성이 있다.

[0295] 결과:

[0296] 도 4는 다양한 후보 제제를 사용한 OMS646 용해도/점도 연구에 대한 완충제-교환 후의 퍼센트 단백질 회수율을 그래프로 도시한다. 도 4에서 나타난 것과 같이, 증가하는 아르기닌 농도로 회수율이 증가하는 경향이 관찰되었고, 여기서 150 mM 아르기닌 제제가 85%의 최고 단백질 회수율을 보여주었다. 나머지 제제에 대한 회수율은 비슷하였고 64 내지 75% 범위였다. 그런 후 샘플을 상기 기술한 것과 같이 수동으로 작업할 수 없을 때까지 농축하였다. 모든 제제를 상기에서 기술한 것과 같이 점도에 대해 평가하였고 그 결과를 하기 표 3에 나타낸다.

**표 3**

사전-제제 연구로부터의 점도 데이터의 요약

샘플	완충제	부형제	첨가제	pH	농도(mg/mL)	점도 (cP)
		100 cP 표준 (97.2 cP Claim)		-	97.1	
		50 cP 표준 (49.2 Claim)		-	49.1	
S1	20 mM 석시네이트	250 mM 소르비톨	-	4.0	209.3	109.6
S2	20 mM 시트레이트	150 mM 아르기닌	-	6.0	181.2	70.5
S3	20 mM 시트레이트	100 mM 아르기닌	-	6.0	170.8	102.8
S4	20 mM 시트레이트	50 mM 아르기닌	-	6.0	158.3	140.1
S5	20 mM 시트레이트	150 mM 글루타메이트	-	6.0	180.3	71.2
S6	20 mM 시트레이트	100 mM 글루타메이트	-	6.0	170.7	74.6
S7	20 mM 시트레이트	50 mM 글루타메이트	-	6.0	152.7	137.0
S8	20 mM 시트레이트	150 mM 글루타메이트	50 mM $\text{CaCl}_2$	6.0	202.8	73.4

[0298] 상기 표 3에서 나타난 것과 같이, 모든 제제에 대한 점도는 >70 cP였고, 최종 농도의 광범위에도 불구하고, 분명한 경향이 관찰되었다. 이 예비 데이터로부터, 증가된 아르기닌 또는 글루타메이트 농도가 감소된 점도로 이어진 것이 분명하였다. 석시네이트/소르비톨 제제의 점도는 150 mM 아미노산 제제와 비슷하게 나타났다.  $\text{CaCl}_2$ 의 포함은 점도의 감소를 나타냈고, 이때 이 제제에 대한 점도는 10% 더 낮은 단백질 함량의 샘플과 비슷하였다.

[0299] 4개의 제제 (표 3에 제시된 S1, S2, S5 및 S8)를 보다 상세한 점도 분석을 위해 선택하였고, 25 mg/mL의 제제 완충제에 충분적으로 희석된 니트 샘플을 회수하였다. 도 5는 다양한 후보 제제를 사용한 OMS646 용해도/점도 연구에 대한 점도 (점도 데이터의 지수적 피트에 의해 측정됨) 대비 단백질 농도를 그래프로 도시한다. 점도 데이터의 지수적 피트는 Connolly B. et al., *Biophysical Journal* vol 103:69-78, 2012에서 기술된 방법에 따라 측정하였다. 도 5에서 나타난 것과 같이, 150 mM 글루타메이트 및 아르기닌 제제는 거의 동일한 곡선을 보여주었는데, 단위 농도당 최고 농도 - 약 150 mg/mL OMS646에 동일시되는 25 cP의 점도를 나타냈다. 석시네이트 소르비톨 제제는 다소 더 낮게 수행되었는데, 약 160 mg/mL의 추정된 OMS646 함량에 상응하는 25 cP를 나타냈다. 가장 낮은 전체 점도를 25 cP에서의 추정된 함량이 약 175 mg/mL인  $\text{CaCl}_2$ -함유 제제에서 관찰하였다. 이 분석의 가장 흥미로운 결과는 150 mM 글루타메이트 및 50 mM  $\text{CaCl}_2$ 를 포함하는 고장성 제제가 샘플 점도를 극적으로 감소시켰다는 것이었다. 가능한 최고 농도 액체 제제에 대한 요구가 주어짐에 따라, 점도 감소를 위한 2가 양이온

및 고장성의 적용이 추가적인 점도 연구로 진행되었다.

[0300] 제3 점도 연구

[0301] 상기에서 기술된 초기 점도 연구로부터의 결과를 토대로,  $\text{CaCl}_2$ 의 외관 점도 감소 특성이 2가  $\text{Ca}^{2+}$  또는 고장성에 관련이 있는지를 측정하기 위하여 추가 연구를 수행하였다. 아르기닌-함유 형성에 대해 관찰된 개선된 완충제-교환 속도로 인해 글루타메이트로부터 아르기닌으로의 지배적인 부형제의 교체를 수행하였다. 히스티딘의 포함을 수행하였다. 침전으로 이어질 수 있는 시트레이트에 의한  $\text{Ca}^{2+}$ 의 칼레이트화에 대한 잠재성 때문에 히스티딘을 포함시켰다. 하위세트의 샘플에 대해 또한 샘플 점도에 미치는 pH 및 계면활성제의 영향뿐 아니라, 석시네이트/소르비톨 pH 4.0 제제에 미치는  $\text{CaCl}_2$  및 고장성의 영향을 평가하였다. 샘플을 이전의 점도 연구에 대해 기술한 것과 같이 완충제-교환하고 농축하였다. 모든 제제에 대한 점도를 상기 기술된 것과 같이 롤링 볼 기기를 사용하여 측정하였다. 점도 테이터를 170 mg/mL의 샘플 단백질 농도에 대해 표준화하였다. 이것을 시트레이트/아르기닌 pH 6.0 제제로부터의 이전에 계산된 점도/용해도 점도 데이터 ( $y=0.0917^{e0.0361x}$ )에 대한 지수 회귀를 사용하여 측정된 단백질 함량으로부터 이론상의 점도를 먼저 계산함으로써 수행하였다. 표준화된 점도를 170 mg/mL에서의 시트레이트/아르기닌 pH 6.0에 대한 이론상 점도 (42.4 cP)를 측정된 점도/이론상 점도에 곱함으로써 계산하였다 (표 4, 각주 b 참조). 결과적으로 표준화된 점도는 농도-관련 가변성을 원활하게 함으로써 훨씬 더 분명한 경향을 나타낸다 (표 4 및 도 6 참조).

**표 4**

OMS646 (170 mg/mL) 제제에 대한 점도 데이터의 요약

제제 #	완충제/pH	부형제	첨가제	PS-80	점도 (cP)	평균 표준 농도 (mg/mL)	이론상 점도 (cP) <sup>a</sup>	170 mg/mL에서 대략적인 표준 점도 (cP) <sup>b</sup>
100 cP 표준 (97.2 cP Claim)					96.9	-		
1A	20 mM 시트레이트 pH 6.0	112.5 mM 아르기닌	25 mM $\text{CaCl}_2$	-	38.8	165.5	36.0	45.7
1B		112.5 mM 아르기닌	25 mM $\text{CaCl}_2$	0.05%	41.7	168.5	40.2	44.0
2		150 mM 아르기닌	-	-	20.8	155.7	25.3	34.9
3		150 mM 아르기닌	25 mM $\text{CaCl}_2$	-	20.1	157.0	26.5	32.2
4		200 mM 아르기닌	-	-	22.3	169.1	41.0	23.1
5		225 mM 아르기닌	-	-	20.2	169.0	40.9	20.9
6A	20 mM 시트레이트 pH 5.0	112.5 mM 아르기닌	25 mM $\text{CaCl}_2$	-	34.1	165.4	35.9	40.4
6B		112.5 mM 아르기닌	25 mM $\text{CaCl}_2$	0.05%	31.0	170.0	42.4	31.1
7		150 mM 아르기닌	-	-	22.1	158.9	28.4	33.0
8		150 mM 아르기닌	25 mM $\text{CaCl}_2$	-	17.4	153.9	23.7	31.1
9	20 mM 히스티딘 pH 6.0	75 mM 아르기닌	50 mM $\text{CaCl}_2$	-	19.9	174.5	49.9	16.9
10A		112.5 mM 아르기닌	25 mM $\text{CaCl}_2$	-	27.9	169.6	41.8	28.4
10B		112.5 mM 아르기닌	25 mM $\text{CaCl}_2$	0.05%	28.1	184.6	71.8	16.6
11		135 mM 아르기닌	10 mM $\text{CaCl}_2$	-	34.1	167.1	38.2	37.9
12		150 mM 아르기닌	-	-	35.5	156.6	26.1	57.7
13		200 mM 아르기닌	-	-	20.2	167.2	38.3	22.3
14		225 mM 아르기닌	-	-	16.4	161.9	31.6	22.0
15		150 mM 아르기닌	50 mM $\text{CaCl}_2$	-	15.9	164.9	35.2	19.1

16A	20 mM 석시네이트 pH 4.0	125 mM 소르비톨	50 mM CaCl <sub>2</sub>	-	19.5	172.7	46.7	17.7
16B		125 mM 소르비톨	50 mM CaCl <sub>2</sub>	0.05%	18.1	168.7	40.4	19.0
17		250 mM 소르비톨	50 mM CaCl <sub>2</sub>	-	15.5	157.2	26.8	24.6
18		250 mM 소르비톨		-	16.8	161.3	31.0	23.0

[0303] <sup>a</sup> 이론상 점도를 측정된 함량 시트레이트/아르기닌 pH 6.0 점도 곡선 ( $y=0.0917^{e0.0361x}$ )에 대한 회귀를 사용하여 계산하였다

[0304] <sup>b</sup> 170 mg/mL 시트레이트/아르기닌 pH 6.0 (42.4 cP)\*(측정된 점도/이론상 점도)의 이론상 점도

[0305] 도 6은 표 4로부터의 데이터를 토대로 다양한 후보 OMS646 제제를 사용한 점도 연구에 대한 농도-표준화된 점도 데이터를 그래프로 도시한다. 도 6 및 표 4에서 나타난 것과 같이, 시트레이트 및 히스티딘 제제의 경우, 표준화된 데이터 세트의 조사는 분명하게 고장성이 감소된 샘플 점도로 이어지며, 이때 대부분의 영향은 아르기닌 농도의 단지 적당한 증가로 관찰되는 것을 보여준다. 예를 들어, 제제 12 (150 mM 아르기닌을 가진 20 mM 히스티딘)의 표준화된 점도는 57.7 cP이고, 이것은 각각 200 및 225 mM 아르기닌을 함유한 히스티딘 제제에 대한 22.3 및 22.0 cP의 점도와 비교된다. 유사한 경향이 시트레이트/아르기닌 제제에 대해 관찰되었다. CaCl<sub>2</sub> 포함에 대한 분명한 유익은 없었다. 오히려, 놀랍게도 CaCl<sub>2</sub>의 부재 하에, 200 mM 이상의 아르기닌 농도를 가진 시트레이트/아르기닌 및 히스티딘/아르기닌 제제로 저점도 (예컨대, 25 cP 미만)가 달성된 것이 발견되었다. 0.05% PS-80의 포함은 pH ≥5.0에서 평가된 3개의 제제 중 2개에서 실질적인 점도 감소를 초래하였다. 마지막으로, pH 5.0에서의 점도는 pH 6.0에서의 비슷한 제제에 대한 것보다 다소 낮게 나타났다.

[0306] 점도 연구로부터 얻어진 결과의 측면에서, 고장성 아르기닌, 2가 양이온 및 석시네이트/소르비톨 pH 4.0 제제의 존재 또는 부재는 OMS646 물리적, 형태, 및 화학적 안정성에 미치는 영향을 추가로 평가하기 위해 계면활성제 스크리닝 연구로 진행되었다.

#### 4. 계면활성제 스크리닝

[0308] OMS646 안정성에 대한 계면활성제의 영향을 본원에서 기술된 선행 연구에서 확인된 후보 제제를 사용하여 평가하였다. 계면활성제 스크리닝 연구를 위해, 6개의 제제를 다음과 같이 분석하였다:

[0309] pH 5.0에서 20 mM 시트레이트, 200 mM 아르기닌;

[0310] pH 6.0에서 20 mM 시트레이트, 200 mM 아르기닌;

[0311] pH 4.0에서 20 mM 석시네이트, 250 mM 아르기닌;

[0312] pH 6.0에서 20 mM 히스티딘, 200 mM 아르기닌;

[0313] pH 6.0에서 20 mM 히스티딘, 75 mM 아르기닌/50 mM CaCl<sub>2</sub>;

[0314] pH 6.0에서 20 mM 히스티딘, 75 mM 아르기닌/50 mM MgCl<sub>2</sub>.

[0315] 상기 제시된 6개 제제의 각각을 계면활성제 없이 또는 0.01% PS-80의 존재 하에, 총 12개의 독특한 제제 조건에 대해 평가하였다. 각 제제에 대해, OMS646을 완충제-교환 용액 (PS-80 없음)에 교환하였고, 농축하고, 함량을 측정하고 샘플을 175 mg/mL 단백질에 대해 표준화하였다. 그런 후 각 제제를 나누고 PS-80을 적절한 샘플에 0.01% (w/v)의 최종 농도로 첨가하였다.

[0316] 제제화된 샘플에 각각 교반, 및 냉동/해동 순환에 의한 기계적 스트레스를 수행하였다. 두 유형의 스트레스를 위해, 0.5 mL의 샘플을 4개의 탑입 1 봉규산 유리 바이알 (2.0 mL)에 옮기고 FluroTec® 스포터를 사용하여 밀봉하였다. 교반 스트레스를 위해, 샘플을 600 rpm에서 약 60시간 동안 실온에서 미세플레이트 진동기에 넣었다. 교반 대조군 샘플을 교반 스트레스 기간 동안 진동기 옆에 놓아두었다. 냉동/해동 순환을 위해, 총 5회의 냉동-해동 사이클 동안 샘플을 -80°C에서 60분 이상 냉동시킨 후 실온에서 해동되게 하였다. 스트레스를 준 후, 샘플을 분석할 때까지 2 내지 8°C에서 보관하였다. 나머지 샘플을 2 내지 8°C에서 비스트레스 대조군으로서 유지하였다. 외관, A280 측정, DLS 및 SEC를 수행하여 OMS646 교반 및 안정성에 미치는 계면활성제의 영향을 평가하였다.

[0317]

결과:

[0318]

6개의 OMS646 제제의 스트레스 후에, 샘플은 생성물-관련 입자 물질의 증거를 보이지 않았다. 단백질 함량은 주어진 제제의 모든 샘플에 대해 본질적으로 일정하였다. 냉동/해동 및 교반 샘플에 대한 DLS 데이터의 분석은 제제와 스트레스-유형 사이의 미묘한 차이만을 드러냈고, PS-80 포함과 관련하여 분명한 전체적인 경향은 관찰되지 않았다. 한 가지 예외는 PS-80의 포함이 냉동/해동 및 5°C 대조군 샘플에 대한 높은 전체 다중분산도 (즉, 다중모드)로 이어진 석시네이트/소르비톨 pH 4.0 제제였다. 이런 산성 제제는 또한 교반시 PS-80의 부재 하에 DLS에 의한 교반/자체 회합의 증거를 보였다.

[0319]

SEC 데이터의 분석을 샘플 스트레스 중에 발생하는 임의의 응집 및/또는 분해 산물을 평가하기 위해 수행하였다. 그 결과를 표 5A 내지 5D에서 요약한다.

## 【표 5A】

OMS646 제제 계면활성제 스크리닝 (2-8°C)에 대한 SEC 데이터의 요약

제제	완충제	부형제	첨가제	pH	PS-80 (%)	평균 총 HMW (%)	평균 단량체 (%)	평균 총 LMW (%)
평균 미가공 참조 샘플						3.7	96.3	-
1	20 mM 시트레이트	200 mM 아르기닌	-	5.0	-	3.0	96.3	-
2					0.01	3.1	96.9	-
3	20 mM 시트레이트	200 mM 아르기닌	-	6.0	-	3.2	96.8	-
4					0.01	3.3	96.7	-
5	20 mM 히스티딘	200 mM 아르기닌	-	6.0	-	3.3	96.7	-
6					0.01	3.4	96.6	-
7	20 mM 석시네이트	250 mM 소르비톨	-	4.0	-	3.2	96.6	0.2
8					0.01	3.2	96.5	0.2
9	20 mM 히스티딘	75 mM 아르기닌	50 mM CaCl <sub>2</sub>	6.0	-	3.3	96.7	-
10					0.01	3.4	96.6	-
11	20 mM 히스티딘	75 mM 아르기닌	50 mM MgCl <sub>2</sub>	6.0	-	3.4	96.6	-
12					0.01	3.5	96.5	-

## 【표 5B】

OMS646 제제 계면활성제 스크리닝 (냉동/해동)에 대한 SEC 데이터의 요약

제제	완충제	부형제	첨가제	pH	PS-80 (%)	평균 총 HMW (%)	평균 단량체 (%)	평균 총 LMW (%)
평균 미가공 참조 샘플						3.7	96.3	-
1	20 mM 시트레이트	200 mM 아르기닌	-	5.0	-	3.1	96.9	-
2					0.01	3.2	96.8	-
3	20 mM 시트레이트	200 mM 아르기닌	-	6.0	-	3.3	96.7	-
4					0.01	3.3	96.7	-
5	20 mM 히스티딘	200 mM 아르기닌	-	6.0	-	3.3	96.7	-
6					0.01	3.4	96.6	-
7	20 mM 석시네이트	250 mM 소르비톨	-	4.0	-	3.2	96.6	0.2
8					0.01	3.2	96.6	0.2
9	20 mM 히스티딘	75 mM 아르기닌	50 mM CaCl <sub>2</sub>	6.0	-	3.4	96.6	-
10					0.01	3.4	96.6	-
11	20 mM 히스티딘	75 mM 아르기닌	50 mM MgCl <sub>2</sub>	6.0	-	3.5	96.6	-
12					0.01	3.5	96.6	-

[0321]

## 【표 5C】

OMS646 제제 계면활성제 스크리닝 (25°C)에 대한 SEC 데이터의 요약

제제	완충제	부형제	첨가제	pH	PS-80 (%)	평균 총 HMW (%)	평균 단량체 (%)	평균 총 LMW (%)
평균 미가공 참조 샘플						3.7	96.3	-
1	20 mM 시트레이트	200 mM 아르기닌	-	5.0	-	3.1	96.9	-
2					0.01	3.2	96.8	-
3	20 mM 시트레이트	200 mM 아르기닌	-	6.0	-	3.3	96.7	-
4					0.01	3.4	96.6	-
5	20 mM 히스티딘	200 mM 아르기닌	-	6.0	-	3.3	96.7	-
6					0.01	3.4	96.6	-
7	20 mM 석시네이트	250 mM 소르비톨	-	4.0	-	3.3	96.5	0.2
8					0.01	3.3	96.5	0.2
9	20 mM 히스티딘	75 mM 아르기닌	50 mM CaCl <sub>2</sub>	6.0	-	3.4	96.6	-
10					0.01	3.5	96.5	-
11	20 mM 히스티딘	75 mM 아르기닌	50 mM MgCl <sub>2</sub>	6.0	-	3.5	96.5	-
12					0.01	3.5	96.5	-

[0322]

## 【표 5D】

OMS646 제제 계면활성제 스크리닝 (교반)에 대한 SEC 데이터의 요약

제제	완충제	부형제	첨가제	pH	PS-80 (%)	평균 총 HMW (%)	평균 단량체 (%)	평균 총 LMW (%)
평균 미가공 참조 샘플						3.7	96.3	-
1	20 mM 시트레이트	200 mM 아르기닌	-	5.0	-	3.0	97.0	-
2					0.01	3.2	96.8	-
3	20 mM 시트레이트	200 mM 아르기닌	-	6.0	-	3.3	96.7	-
4					0.01	3.4	96.6	-
5	20 mM 히스티딘	200 mM 아르기닌	-	6.0	-	3.3	96.7	-
6					0.01	3.4	96.6	-
7	20 mM 석시네이트	250 mM 소르비톨	-	4.0	-	2.8	97.0	0.2
8					0.01	3.3	96.5	0.2
9	20 mM 히스티딘	75 mM 아르기닌	50 mM CaCl <sub>2</sub>	6.0	-	3.4	96.3	0.3
10					0.01	3.5	96.5	-
11	20 mM 히스티딘	75 mM 아르기닌	50 mM MgCl <sub>2</sub>	6.0	-	3.4	96.6	-
12					0.01	3.6	96.5	-

[0323]

상기 표 5A 내지 5D에서 나타난 것과 같이, SEC 데이터는 OMS646 분자가 계면활성제에도 불구하고, PS-80의 포함 및 냉동/해동 (표 5B) 및 교반 스트레스 (표 5D) 둘 다에 대해 일반적으로 둔감한 것을 나타낸다. 최악으로 수행한 OMS646 제제는 2가 양이온 첨가제를 함유한 것으로, 이들 샘플에 대한 고분자량 (HMW) 물질은 다른 샘플에 비해 분명하게 상승된 것으로 관찰되었고 모노머의 최저 수준이 관찰되었다.

## [0324] 2. 28일 동안 스트레스 및 비스트레스 조건 하에서 안정성 분석

[0325]

상기 기술된 사전-제제 연구를 통해 잠재적인 완충제, 부형제, 및 계면활성제 조합을 좁힌 후, 시트레이트 및 히스티딘 완충제를 5.5 내지 6.5 범위의 pH에 걸쳐 200 mM 아르기닌을 사용하여 175 mg/mL 및 200 mg/mL OMS646의 고농도에서 제제화하여 스트레스 (40°C) 및 비스트레스 (5°C) 두 조건 하에서 가장 적합한 제제를 확인하였다. 이런 상승된 농도에서 점도-감소 특성으로 인해 아르기닌을 고장성 수준 (200 mM)으로 포함시켰다. 사전-제제 데이터의 통계학적 수치 최적화를 토대로, 가장 적합한 OMS646 제제는 20 mM 시트레이트 및 200 mM 아르기닌인 것으로 결정되었다. 샘플의 패널을 또한 시트레이트 및 히스티딘 제제에 대한 0.01% PS-80의 영향을 평가하기 위하여 제조하였다.

[0326]

완충제-교환을 상기 기술된 것과 같이 수행하였고, 샘플을 농축하고 175 또는 200 mg/mL OMS646의 표적 농도를 이룰 때까지 희석하였다. 이 최종 표준화 중에, PS-80을 적절한 제제에 대해 0.01%로 첨가하였다. 제제를

Millipore Ultrafree-CL GV 0.22  $\mu$ M 멸균 농축기를 사용하여 멸균 여과하였다. 각 제제의 한 바이알을 5°C에, 한 바이알을 40°C에 28일 인큐베이션 기간 동안 놓아두었다. 샘플을 농도, 외관, 혼탁도, 오스몰 농도, pH, DLS, DSC, 및 점도와 관련하여 T0 및 28일에 분석하였다. 28일 인큐베이션 후에, 40°C에서 보관한 175 및 200 mg/mL OMS646 석시네이트/소르비톨 제제가 둘 다 겔-유사 일관성을 나타냈고, 따라서 분석하지 않았다.

[0328] 결과:

[0329] 안정성 분석과 관련하여, pH 값은 제제 및 보관 조건에도 불구하고, 연구 기간 내내 안정적으로 유지되었다. 28 일 후에, SEC 및 SDS-CE 분석은 둘 다 산성 pH 5.0 및 pH 4.0 제제에 대해 LMW 함량의 실질적인 증가를 나타냈고, 이들 제제를 추가의 고려에서 제외시켰다. 0.01% PS-80으로 제제화된 pH 6.0 시트레이트/아르기닌 및 히스티딘/아르기닌의 경우, 대부분의 반응은 거의 관련된 계면활성제-유리 샘플과 구별할 수 없었다. 그러나, SEC는 계면활성제-유리 대응 제제에 비해 0.2% 내지 0.6%의 HMW 함량의 감소를 보였다. 계면활성제의 외관 점도-감소 특성과 결부시켜서, 폴리소르베이트-80 (PS-80)을 추가의 제제 연구에 포함시킬 것으로 선택하였다.

[0330] 총 10개의 제제의 농도 및 점도를 28일 후에 5°C에서 테스트하였다. 대표적인 결과를 표 6에 나타낸다.

### 표 6

5°C에서 28일 후의 제제의 점도.

샘플	제제	5°C에서 28일 후의 농도 (mg/mL)	점도 (cP)
1	20 mM 시트레이트, 200 mM 아르기닌, pH 6.0, 175 mg/mL OMS646	153.4	10.6
2	20 mM 히스티딘, 200 mM 아르기닌, pH 6.0, 175 mg/mL OMS646	151.3	12.7
3	20 mM 시트레이트, 200 mM 아르기닌, pH 6.0, 200 mg/mL OMS646	170.5	27.4
4	20 mM 히스티딘, 200 mM 아르기닌, pH 6.0, 200 mg/mL OMS646	184.2	18.1
5	20 mM 시트레이트, 200 mM 아르기닌, 0.01% PS-80, pH 6.0, 175 mg/mL OMS646	159.2	9.0
6	20 mM 히스티딘, 200 mM 아르기닌, 0.01% PS-80, pH 6.0, 175 mg/mL OMS646	156.0	7.8
7	20 mM 시트레이트, 200 mM 아르기닌, pH 5.0, 175 mg/mL OMS646	143.2	9.8
8	20 mM 히스티딘, 200 mM 아르기닌, pH 5.0, 200 mg/mL OMS646	182.4	15.9
9	20 mM 석시네이트, 250 mM 소르비톨, pH 4.0, 175 mg/mL OMS646	150.6	14.5
10	20 mM 석시네이트, 250 mM 소르비톨, pH 4.0, 200 mg/mL	184.3	18.0

[0332] 표 6에서 나타난 것과 같이, 고농도 제제는 고점도를 나타냈다. 상당한 관심 중에 PS-80의 포함이 시트레이트 (10.6 대비 9.0 cP) 및 히스티딘 (12.7 대비 7.8 cP) 제제 둘 다에 대한 점도의 감소로 이어진 한편, 또한 단백질 회수율은 보존된 것으로 관찰되었다. PS-80의 포함시 점도의 이러한 감소는 유익하고, 임상 환경에서 주사기 주입 가능한 것으로 간주되며 또한 자동주사기 및 기타 주사 장치에서 사용하기에 적합한 저점도를 유지하면서 OMS646의 고농도를 허용한다.

[0333] 결과의 요약

[0334] 이들 연구의 주된 목적은 액체 제제에서 고농도 OMS646의 광학 화학적, 물리적, 및 구조적 안정성을 초래할 제제 구성요소를 확인하는 것이었다. 이에 더불어, 여러 점도-특이적 연구를 피하 투여에 의해 쉽게 전달될 수 있을 최대 OMS646 항체를 가지는 최종 제제를 얻을 목표로 수행하였다.

[0335] 여러 완충제 유형, pH 조건, 부형제, 및 계면활성제 농도를 완충제 시스템, 부형제, 용해도, 점도, 및 계면활성제 스크리닝 연구의 평가를 겨냥한 연구 과정에 걸쳐서 반복적인 방식으로 평가하였다. 초기 기준선 완충제 평가 연구로 pH 범위 4.0 내지 8.0에 걸쳐 5가지의 상이한 완충제 유형을 테스트하였다 (아세테이트, 시트레이트, 석시네이트, 히스티딘, 및 포스페이트). DSC, DLS, 및 AVIA 화학적 변성 시스템에 의한 분석은 보다 산성 및 염기성인 조건이 OMS646 항체 안정성에 가장 덜 적합하였음을 나타냈다. 결과를 토대로, 아세테이트, 시트레이트,

및 히스티딘 완충제 시스템을 추후 평가를 위해 선택하였다.

[0336] 부형제 스크리닝으로 3개의 선택된 완충제 시스템에서 OMS646 항체 안정성에 미치는 NaCl, L-아르기닌, L-글루타메이트, L-프롤린, 수크로오스, 및 소르비톨의 영향을 평가하였다. 시트레이트 (pH 6.0)를 추가적인 부형제 평가에 대한 설계 공간을 최대화하기 위한 추후 연구에 단독으로 진행시켰다. 수크로오스만을 불량한 광산란 데이터로 인해 잠재적인 부형제로서 제외시켰다. 용해도 스크리닝으로 OMS646 항체의 고용액 농도를 지지하는 NaCl, 소르비톨, 아르기닌, 글루타메이트, 및 프롤린의 등장성 조합을 함유하는 시트레이트 (pH 5.0 및 pH 6.0) 제제의 능력을 평가하였다. 모든 제제를 과잉 150 mg/mL OMS646에서 농축하였고 응집의 증거는 없었다. 그러나, 석시네이트/아르기닌 및 석시네이트/글루타메이트 제제는 단기간 보관 후 침전/응집의 증거를 보였고 더 이상 평가하지 않았다. 시트레이트 제제의 생물물리학적 분석은 pH 6.0에서의 부형제와 대응하는 pH 5.0 제제의 HMW 함량의 단지 적당한 감소 사이에 아주 적은 차이만이 있음을 보여주었다.

[0337] 흥미로운 데이터는 이 하위세트의 샘플의 점도 측정으로부터 나왔는데, 이것은 시트레이트/글루타메이트 및 석시네이트/소르비톨이 최저 점도를 부여했음을 시사하였다. 부형제와 최대 OMS646 함량을 가진 제제를 얻는 중요성 사이에서 관찰된 유사한 생물물리학적 안정성을 고려하여, 추가의 점도 연구를 수행하였다. 이들 점도 연구는 보다 중성의 pH에서 OMS646 항체 제제 점도를 감소시키는 데 중요한 인자로서 2가 양이온 및/또는 적당한 고장성을 확인하였다. 시트레이트 (pH 5.0 및 6.0) 및 히스티딘 (pH 6.0) 둘 다를 200 mM 아르기닌의 존재 하에 평가하였다. 히스티딘 pH 6.0을 또한 75 mM 아르기닌 및 50 mM CaCl<sub>2</sub> 또는 50 mM MgCl<sub>2</sub> 중 어느 하나의 존재 하에 평가하였다. 마지막으로, 석시네이트/소르비톨 pH 4.0을 테스트하였다. 모든 완충제/부형제 조합을 0.01% PS-80의 부재 또는 존재 하에 테스트하여 계면활성제가 교반 및 냉동/해동 스트레스 조건 하에서 OMS646 항체 안정성을 촉진하였는지를 측정하였다. 모든 제제는 계면활성제에도 불구하고, 적용된 환경적 스트레스에 대해 안정적인 것으로 나타났다. 한 가지 놀라운 관찰은 2가 양이온을 함유한 제제에 대한 SEC에 의해 관찰된 OMS646 HMW 함량의 증가였다. 그러므로, CaCl<sub>2</sub> 및 MgCl<sub>2</sub>를 부형제로서의 추후 고려 대상에서 제외시켰다. 석시네이트/소르비톨은 또한 감소된 OMS646 항체 순도를 나타냈는데, 이것은 주로 LMW 불순물의 외관상 증가에 기여하였다. 0.01% PS-80을 함유한 제제와 없는 제제 사이의 차이는 미미하였고, 한편 계면활성제를 함유한 샘플은 그것의 계면활성제-유리 대응물에 비해 적당히 증가된 HMW 함량 (약 0.1%)을 보이는 것으로 나타나지 않았다.

### 실시예 3

[0339] 이 실시예는 실시예 2에서 기술된 사전-제제 연구를 토대로 확인된 3개의 후보 고농도, 저점도 OMS646 제제가 주사기주입성과 관련하여 비교된 연구를 기술한다.

#### 배경/근거:

[0341] 수동 주사에 필요한 시간 및 힘 (또는 자동 주사기를 사용한 주사에 필요한 시간)은 중요하며 최종 사용자에 의한 제품의 사용 용이성 및 그로 인해 순응에 영향을 줄 수 있다. 미리 정해진 게이지 및 길이의 바늘을 통해 주어진 주사 속도에서 용액을 주사하기에 필요한 힘을 '주사기주입성'으로서 언급한다 (예컨대, *Burckbuchler, V.; et al., Eur. J. Pharm. Biopharm.* 76 (3), 351-356, 2010 참조). 인간 대상체에의 투여를 위한 주사기주입성과 관련하여, 당업자는 일반적으로 25 N 힘을 초과하는 것을 바라지 않는다 (이것보다 더 점성인 판매중인 제제도 있긴 하다). 27 GA 바늘 또는 27 GA 얇은 벽 바늘이 단클론성 항체의 피하 주사를 위해 일반적으로 고려된 표준 바늘이다. 27 GA 얇은 벽 바늘은 25 GA 바늘과 대략 동일한 ID를 가진다 (G 번호가 작을수록 직경은 더 큼).

[0342] 3개의 후보 고농도 저점도 OMS646 제제의 주사기주입성을 측정하기 위하여 다음의 연구를 수행하였다.

#### 방법:

[0344] 실시예 2에서 기술된 사전-제제 연구를 토대로, 다음의 3개의 후보 고농도 OMS646 제제를 선택하고, 표 7에서 나타낸 것과 같이 추가로 연구하였다. 이 실시예에서, 제제를 아르기닌 염산염, 표시된다면, 폴리소르베이트 80, 및 3시트르산 나트륨 또는 히스티딘 중 어느 하나를 사용하여 제조하였고, pH를 염산을 사용하여 약 5.8 내지 6.0으로 조정하였다.

[0345]

## 후보 고농도 OMS646 제제

제제	원충제/부형제/계면활성제/pHH	OMS646의 농도	단백질 농도
1	20 mM 시트레이트, 200 mM 아르기닌, 0.01% PS-80, pH 5.8	185 mg/mL	187.1
2	20 mM 히스티딘, 200 mM 아르기닌, 0.01% PS-80, pH 5.9	185 mg/mL	188.2
3	20 mM 시트레이트, 200 mM 아르기닌, pH 5.8	185 mg/mL	193.3

[0346]

## 1. OMS646 후보 제제의 오스몰 농도 및 점도

[0347]

표 7에서 나타낸 것과 같이 생성된 3개의 후보 제제의 오스몰 농도 및 점도를 실시예 2에서 기술된 방법을 사용하여 측정하였다. 제제의 유체 행동을, 테스트된 전단 속도에서 %RSD >10이면 비뉴턴식인 것으로 간주하였다. 그 결과를 표 8에 나타낸다.

## 표 8

## 오스몰 농도 및 점도

제제	원충제/부형제/계면활성제/pHH	농도	오스몰 농도 (mOsm/kg)	점도 (cP)	유체 행동
1	20 mM 시트레이트, 200 mM 아르기닌, 0.01% PS-80, pH 5.8	185 mg/mL	473	16.1	뉴턴식
2	20 mM 히스티딘, 200 mM 아르기닌, 0.01% PS-80, pH 5.9	185 mg/mL	440	15.9	뉴턴식
3	20 mM 시트레이트, 200 mM 아르기닌, pH 5.8	185 mg/mL	468	21.3	뉴턴식

[0349]

## 2. OMS646 후보 제제의 주사기주입성

[0350]

## 방법:

[0351]

3개의 OMS646 제제의 주사기주입성 분석을 27 GA (1.25"), 25GA (1") 및 25GA 얇은 벽 (1") 바늘을 사용하여 평균 로드 및 최대 로드와 관련하여 수행하였다. 각 제제의 3개 한별 복제물을 각각 1회 주사하였다. 주사기주입성 샘플에 대한 결과는 3개 한별 복제물의 평균이다.

[0352]

## 결과:

[0353]

표 7에 나타낸 3개의 제제 (185 mg/mL의 OMS646을 함유함)를 27 GA (1.25"), 25 GA 얇은 벽 (1"), 및 25 GA (1") 바늘을 사용하여 그것의 주사기주입성에 대해 평가하였다. 기록된 결과는 3개 한별 복제물의 평균이다. 그 결과를 표 9에 나타내고 도 7A 및 7B에 그래프로 도시한다. 도 7A는 27 GA, 25 GA 및 25 GA 얇은 벽 바늘을 사용한 3개의 후보 OMS646 제제의 평균 로드 (1bf)를 그래프로 도시한다. 도 7B는 27 GA, 25 GA 및 25 GA 얇은 벽 바늘을 사용한 3개의 후보 OMS646 제제의 최대 로드 (1bf)를 그래프로 도시한다.

## 표 9

## 후보 고농도 OMS646 제제의 주사기주입성

제제	조건	평균 로드 (1bf)	최대 로드 (1bf)	평균 로드 (N)	최대 로드 (N)
1	27 GA	4.72	5.07	20.99	22.55
	25 GA	1.88	2.03	8.36	9.03
	25 GA (얇은 벽)	1.27	1.36	5.65	6.05
2	27 GA	4.51	4.85	20.06	21.57
	25 GA	1.84	1.99	8.18	8.85
	25 GA (얇은 벽)	1.26	1.32	5.60	5.80
3	27 GA	5.58	5.83	24.82	25.93
	25 GA	2.29	2.51	10.18	11.16
	25 GA (얇은 벽)	1.50	1.60	6.67	7.11

[0355] 상기에서 기술된 것과 같이, 인간 대상체에의 투여를 위한 주사기주입성과 관련하여, 당업자는 일반적으로 25 N 힘을 초과하는 것을 바라지 않는다. 표 9에서 나타난 것과 같이, 모든 3개의 후보 고농도 OMS646 제제는 25 GA 또는 25 GA 얇은 벽 주사기를 통해 주사될 때 허용되는 주사기주입성 (즉, 25 N을 초과하지 않는 힘)을 가진다. 제제 #2는 또한 27 G 바늘을 통해 주사될 때 허용되는 주사기주입성을 가진다. PS-80 0.01%의 첨가는 주사기주입성의 예상외의 개선을 유발하였다.

### 3. OMS646 후보 제제 주사 후 SEC 분석

[0357] 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)를 사용하여 3개의 OMS646 후보 제제 주사 후에 존재하는 응집체 및 분해 산물의 양을 평가하였다. 간단히 설명하면, Agilent 1100 HPLC 시스템을 G3000SWx1 SEC 칼럼 (Tosoh, 7.8 x 300 mm, 5  $\mu$ m 입자 크기)과 맞추었다. OMS646 샘플을 SEC 이동상 (140 mM 인산 칼륨, 75 mM 염화 칼륨, pH 7.0)으로 2.5 mg/mL로 희석하였고 20  $\mu$ L의 샘플을 HPLC 칼럼에 주입하였다. 시스템을 0.4 mL/분의 유량을 사용하여 작동시켰고, 용출된 단백질을 참조 보정 없이 280 nm에서의 흡광도 (밴드폭 4 nm)에 의해 검출하였다. 시스템 적합성을 평가하기 위하여, 모든 샘플을 이동상 블랭크 및 겔 여과 표준 주입에 의해 팔호화하고, 참조 물질을 순서를 시작할 때 이중으로 주입하였다. 퍼센트 모노머 및 총 통합 피크 면적 외에, 개별 및 총 고분자량 (HMW) 종 및 저분자량 (LMW) 종에 대한 퍼센트 풍부함을 기록하였다.

#### 결과:

[0359] 고농도 OMS646 후보 제제 주사 후의 SEC 분석의 결과를 표 10에 나타낸다.

**표 10**

주사 후 고농도 OMS646 제제의 SEC 분석

제제	조건	% 순도	% HMW	% LMW
1	대조군	96.5	3.3	0.1
	27 GA	96.4	3.5	0.2
	25 GA	96.4	3.4	0.2
	25 GA (얇은 벽)	96.4	3.4	0.2
2	대조군	96.6	3.4	검출되지 않음
	27 GA	96.5	3.5	검출되지 않음
	25 GA	96.5	3.5	검출되지 않음
	25 GA (얇은 벽)	96.5	3.5	검출되지 않음
3	대조군	96.5	3.4	0.2
	27 GA	96.3	3.5	0.2
	25 GA	96.4	3.5	0.2
	25 GA (얇은 벽)	96.3	3.5	0.2

[0361] 이들 결과는 SEC에 의해 바늘을 통한 방출 후 순도의 변화가 거의 없거나 없음을 보여준다.

[0362] 결과의 요약: 주사기주입성 분석의 결과는 전부 3개의 후보 고농도 OMS646 제제가 피하 투여에 적합한 바늘을 사용하여 테스트될 때 허용되는 주사기주입성을 가지며 바늘을 통한 방출 후 순도의 변화가 거의 없거나 없음을 입증한다. PS-80 0.01%의 첨가는 시트레이트 아르기닌-함유 제제의 주사기주입성에 예상외의 개선을 제공하였다.

#### **실시예 4**

[0364] 이 실시예는 장기간 보관 중에 후보 한 연구를 기술한다.

#### 방법:

[0366] 이 연구를 장기간 보관 후피하 주사에 대한 고농도 OMS646 항체 제제의 안정성을 평가하기 위하여 수행하였다.

[0367] 2개의 후보 제제를 다음과 같이 평가하였다:

[0368] A) 20 mM 시트레이트, 200 mM 아르기닌, 0.01% PS-80, pH 5.8 (185 mg/mL OMS646)

[0369] B) 20 mM 히스티딘, 200 mM 아르기닌, 0.01% PS-80, pH 5.9 (185 mg/mL OMS646)

[0370] 샘플을 13 mm, 2 mL 크기 USP 타입 I Schott 유리튜빙 바이알 (West Pharmaceuticals)에 1.0 mL의 샘플이 채워지도록 충전하고, 13 mm Fluorotec 스토퍼 (West Pharmaceuticals)로 밀봉하고, 버튼이 달린 13F0 알루미늄캡 (West Pharmaceuticals 또는 동등물)으로 캡핑하였다. 샘플 바이알을 제어된 온도 도달 안정성 챔버에서 -75 ± 10°C, -20 ± 5°C, 5 ± 3°C, 25 ± 2°C/60 ± 5% RH, 및 40 ± 2°C/75 ± 5% RH에서 보관하였다. 본 연구를 위해 제제당 적어도 40개의 샘플 바이알의 표적을 보관하였다. 액체로서 보관된 샘플을 뒤집은 방향으로 보관하는 한편, 냉동된 샘플을 똑바로 보관하였다. 필요한 수의 바이알을 결부된 시점 및 조건에서 잡아당겼고, 샘플을 다음의 방법에 의해 특성화하였다: 육안 검사에 의한 외관, A280에 의한 단백질 함량, 오스몰 농도, SEC-HPLC, pH, 및 MASP-2 ELISA. 예시적인 SEC-HPLC 데이터를 표 11에 요약하며 OMS646 항체가 5°C에서 6, 9 및 12개월 동안 보관한 후에 그것의 통합성을 유지하였음을 보여준다. ELISA 데이터는 항체가 5°C에서 6, 9 및 12개월 동안 보관한 후에 그것의 기능성을 보존하였음을 확인시켜 주었다.

[0371] 결과: 이 연구의 결과를 하기 표 11에 요약한다.

### 표 11

#### SEC에 의해 분석된 제제의 안정성

제제	시점	조건	총 HMW (올리고머)(%)	주요 피크 (단량체)(%)	총 LMW (%)
185 mg/mL OMS646 20 mM 시트레이트 200mM 아르기닌 0.01% 폴리소르베이트 80 pH 5.8	T0	NA	3.9	96.1	-
	1 개월	-20°C	2.5	97.5	-
		5°C	2.6	97.4	-
		25°C/60% RH	2.7	97.3	-
	2 개월	-20°C	2.9	97.1	-
		5°C	3.1	96.9	-
		25°C/60% RH	3.4	96.6	-
	3 개월	-20°C	2.8	97.2	-
		5°C	2.9	97.1	-
		25°C/60% RH	3.3	96.0	0.7
	6 개월	-20°C	1.7	98.3	-
		5°C	1.9	98.1	-
		25°C/60% RH	2.0	98.0	-
	9 개월	5°C	3.4	96.6	-
		25°C/60% RH	4.0	95.7	0.2
	12 개월	5°C	3.4	96.6	-
185 mg/mL OMS646 20 mM 히스티딘 200mM 아르기닌 0.01% 폴리소르베이트 80 pH 5.9	T0	NA	3.8	96.2	-
	1 개월	-20°C	2.7	97.3	-
		5°C	2.7	97.3	-
		25°C/60% RH	2.9	97.1	-
	2 개월	-20°C	2.9	97.1	-
		5°C	3.3	96.7	-
		25°C/60% RH	3.3	96.7	-
	3 개월	-20°C	2.8	97.1	0.1
		5°C	3.0	96.9	0.1
		25°C/60% RH	3.1	96.1	0.8
	6 개월	-20°C	1.8	98.2	-
		5°C	1.9	98.1	-
		25°C/60% RH	2.0	98.0	-

[0372]

[0373] 표 11에서 나타난 것과 같이, 의도된 보관 온도인 -20°C에서 9개월까지 또는 5°C에서 12개월까지 보관된 샘플에서 순도의 변화는 거의 또는 전혀 관찰되지 않았다. 25°C에서 보관된 샘플의 순도는 또한 2개월 이상 유지되었지만, 25°C에서 9개월 이상 보관했을 때 순도의 약간의 변화가 관찰되었다.

[0374] 실시예 5

[0375] pH 5.8의 MASP-2 억제 항체 OMS646을 함유한 예시 제제를 OMS646 (185 mg/mL)을 시트레이트 (20 mM), 아르기닌 (200 mM) 및 폴리소르베이트 80 (0.01%)와 조합함으로써 제조하였다. 시트르산 나트륨 2수화물 (4.89 mg/mL) 및 시트르산 1수화물 (0.71 mg/mL)을 사용하여 시트레이트 완충제를 제조하였고, 이때 염산 및/또는 수산화 나트륨

을 사용하여 필요한 pH를 조정하였다.

[0376] 이 제제의 점도를 모세관 점도계로 측정하였고, 그 과를 표 12에 나타낸다. 더 높은 전단 속도에서 점도가 약간 감소하며, 모든 값은 13 cP 아래에 있다.

### 표 12

상이한 전단 속도에서 측정된 예시의 OMS646 제제의 점도

제제	온도 (°C)	전단 속도 (1/s)	점도 (cP)
185 mg/mL OMS646 20 mM 시트레이트 200 mM 아르기닌 0.01% 폴리소르베이트 80 pH 5.8	25.0	103000	12.2
	25.0	156000	11.5
	25.0	211000	11.0

[0378] 인간 대상체에 이 실시예에서 기술된 예시의 185 mg/mL OMS646 제제를 투여하는 (회식 후 피하 주사 및 정맥내 투여에 의함) 것은 지속적이고 고도의 렉틴 경로 억제를 초래하였다.

### 실시예 6

[0380] 이 실시예는 aHUS를 앓고 있는 대상체에서 OMS646의 효능을 평가하기 위한 임상 연구를 기술한다.

#### 배경/근거

[0382] 비정형 용혈성 요독 증후군 (aHUS)은, 치료하지 않는 채로 방치되면, 진단 후 1년 이내에 50%의 환자에서 말기 신장 질환을 초래하는 희귀하고, 생명을 위협하는 질환이다 (Loirat C. et al., *Orphanet J Rare Dis* 6:60, 2011). 보체 시스템의 조절장애는 aHUS 발병의 핵심에 있고, 보체 유전자에서 유전자 비정상은 모든 aHUS 환자의 대략 50%에서 확인된 바 있다. 보체 인자 H, 인자 I, 인자 B 및 C3을 암호화하는 유전자의 특정 돌연변이 변이체가 주요 위험 인자로서 확인되었다; 이를 대량유전자는 증가된 보체 활성화로 이어진다. 특정 침강 인자, 예컨대 감염, 악성물질, 내피-손상 약물의 사용, 이식 및 임신이 aHUS를 촉발시키기 위해 필요한 것으로 여겨진다.

[0383] 본원에서 기술된 것과 같이, OMS646은 인간 렉틴 경로를 억제하지만 고전적 또는 대체 보체 경로에는 유의한 영향을 나타내지 않는다. US2015/0166675에서 기술된 것과 같이, 혈전성 미세혈관병증 (TMA)의 인간 생체외 실험 모델에서, OMS646은 급성기 및 차도시의 aHUS 환자로부터의 혈청 샘플에 노출된 미세혈관 내피 세포에서 보체 활성화 및 혈전 형성을 억제하였다. US2017/0137537에서 추가로 기술된 것과 같이, 공개 라벨 2단계 임상 시험 (연속 4주 동안 주 1회 2 내지 4 mg/kg의 MASP-2 억제 항체 OMS646의 i.v. 투여)에서, OMS646으로의 치료는 aHUS 환자에서 효능을 나타냈다. 중간- 및 고용량 집단의 전부 3명의 aHUS 환자 (2명은 중간 용량이고 한 명은 고용량 집단임)에서 혈소판 수는 정상으로 복귀되었고, 이때 통계학적으로 유의한 것은 대략 68,000개 혈소판/mL의 기준선으로부터의 증가를 의미한다 ( $p=0.0055$ ).

[0384] 이 실시예에서 기술한 연구를 aHUS 환자에서 OMS646의 효능을 평가하기 위해 수행한다.

#### 결과 측정:

##### 1차 결과 측정:

[0387] · 기준선으로부터의 혈소판 수 변화에 의해 측정된 aHUS 환자에서의 OMS646의 효과 (기간: 26주).

##### 2차 결과 측정:

[0389] · TMA 반응 (기간: 26주), 여기서 완전한 TMA 반응을, 초기 26주 기간에, 적어도 연속 4주에 걸쳐 적어도 2회의 연속적인 측정에 의해 혈소판 수의 정상화, 혈청 LDH의 정상화, 및 혈청 크레아티닌의  $> 25\%$  감소로서 규정한다.

[0390] · 초기 26주 기간 내에, 적어도 연속 12주에 걸쳐 기준선으로부터 25%를 넘는 혈소판 수의 감소 없음, 혈장 교환 또는 혈장 주입 없음, 및 새로운 투석의 개시 없음으로서 규정된 TMA 사건-유리 상태 (기간: 26주).

[0391] · MDRD 식<sup>1</sup>에 의해 계산된 eGFR에서 15 mL/분/1.73 m<sup>2</sup>보다 큰 증가로서 규정된, 추정된 사구체 침윤 속도

(eGFR)의 증가 (기간: 26주).

[0392] · 초기 26주 기간 내에, 적어도 연속 4주에 걸쳐 2회의 연속적인 측정에 의해 혈소판 수의 정상화 및 혈청 LDH의 정상화로서 규정된 혈액학적 정상화 (기간: 26주).

[0393] · 초기 26주 기간 내에, 적어도 연속 2주에 걸쳐 150,000/μL 이상의 혈소판 수로서 규정된 TMA 차도 (기간: 26주).

[0394] · 혈청 크레아티닌의 기준선으로부터 변화 (기간: 26주).

[0395] · 혈청 LDH의 기준선으로부터의 변화 (기간: 26주).

[0396] · 합토글로빈의 기준선으로부터의 변화 (기간: 26주).

[0397] <sup>1</sup>MDRD 식: eGFR (mL/분/1.73m<sup>2</sup>) = 175 x (SCr)<sup>-1.154</sup> x (Age)<sup>-0.203</sup> x (0.742, 여성의 경우) x (1.212, 아프리카계 미국인의 경우). 주: SCr=혈청 크레아티닌 측정은 mg/dL이어야 함.

### 자격

[0399] 혈장 요법-내성 aHUS 및 혈장 요법-반응성 aHUS를 가진 대상체가 자격이 있을 것이다. 대상체는 그들이 이전에 혈소판감소증의 관해 없이 7일 내에 적어도 4회의 혈장 요법 치료 (혈장 교환의 혈장 주입)를 받았음에도 스크리닝시 혈소판감소증을 가진다면 혈장 요법-내성인 것으로 간주한다. 대상체를 그들이 혈장 요법의 빈도가 감소되었을 때 (혈장 요법 중단을 포함하여) 혈소판 수의 감소 및 LDH의 증가를 포함한, aHUS 악화를 방지하기 위한 혈장 요법을 필요로 하는 문서화된 이력을 가지고 있다면 혈장 요법-반응성인 것으로 간주한다.

[0400] 처음 OMS646 치료의 스크리닝 후 3개월 내에 에클리주맙을 받은 임의의 대상체는 에클리주맙을 중단하고 처음 OMS646 치료를 받는 사이에 적어도 1회의 혈장 교환을 진행할 것을 필요로 한다.

### 포함 기준:

[0402] · 고지에 입각한 동의서를 제출하거나, 미성년자의 경우, 대상체로부터 서면 동의를 받은 고지에 입각한 동의서를 제공할 적어도 한 명의 부모 또는 법적 보호자가 있어야 한다.

[0403] · 스크리닝 (방문 1)시 적어도 12세여야 한다.

[0404] · 1차 비정형 용혈성 요독 증후군 (aHUS)의 임상적 진단이 있으며, 혈장의 ADAMTS13 활성은 5% 이상이다.

[0405] · 혈장 요법-내성 aHUS 환자는 150,000/uL 미만의 스크리닝 혈소판 수, 미세혈관병성 용혈의 증거, 및 정상의 상한선보다 큰 혈청 크레아티닌을 가져야 한다.

[0406] · 혈장 요법-반응성 aHUS 환자는 aHUS 악화를 방지하기 위하여 혈장 요법을 필요로 하는 문서화된 이력을 가져야 하고 OMS646의 첫 번째 용량 전에 적어도 8주 동안 변하지 않는 빈도로 2주마다 적어도 1회 혈장 요법을 받아야 한다.

### 배제 기준:

[0408] · STEC-HUS, 직접 양성 쿰즈 검사, 조혈 줄기 세포 이식의 이력, 및/또는 확인된 약물로부터의 HUS를 가진다.

[0409] · 비타민 B12 결핍-관련 HUS, 전신성 홍반성 루푸스, 및/또는 항인지질 증후군의 이력.

[0410] · 활성 암 또는 스크리닝 후 5년 내에 암 (비흑색종 피부암 제외)의 이력.

[0411] · 12주 이상 동안 혈액투석 또는 복막 투석을 실시하였다.

[0412] · 전신성 항미생물 요법을 필요로 하는 활성 전신성 박테리아 또는 진균 감염을 가진다 (표준 치료로서 투여된 예방 차원의 항미생물 요법이 허용됨).

[0413] · 분당 45회 미만 또는 분당 115회보다 큰 기준선 안정시 심박수.

[0414] · 470 밀리초보다 큰 기준선 QTcF.

[0415] · 악성 고혈압을 가진다 (안저 검사시 양측 출혈 또는 "면화(cotton-wool)" 삼출물이 있고, 120 mm Hg보다 큰 이완기 혈압).

[0416] · 연구자 소견에 3개월 미만의 기대수명의 좋지 못한 예후를 가진다.

[0417] · 임신 또는 수유 중이다.

[0418] · 스크리닝 전 4주 이내에 임상시험용 약물 또는 장치로의 치료를 받았다.

[0419] · ALT 또는 AST가 ULN의 5배 이상인 것으로 규정된 비정상 간 기능 검사를 받았다.

[0420] · HIV로 감염되었다.

[0421] · 간 경변의 이력이 있다.

#### 연구 설계:

[0423] 이것은 aHUS를 가진 성인 및 청소년에서 OMS646의 3단계, 다기관 연구이다. 제어되지 않은, 공개 라벨 연구로 혈장 요법-내성 aHUS 및 혈장 요법-반응성 aHUS를 가진 대상체에서 OMS646의 효과를 평가할 것이다. 이 연구는 4가지 기간을 포함한다: 스크리닝, 치료 유도, 치료 유지, 및 후속. 대략적인 등록은 80명의 대상체이다. 중간 분석을 40명의 대상체가 26주의 치료를 끝낸 후에 수행할 것이다.

[0424] 스크리닝: 스크리닝 방문이 방문 1이다. 스크리닝시, 실험실 측정은 혈소판 수, LDH, 크레아티닌, 합토글로빈, ALT, AST 및 분열세포 수를 포함한다.

#### 치료 유도:

[0426] 첫 번째 치료 방문은 방문 2이다. 혈장 요법-내성 및 혈장 요법-반응성 대상체는 치료 유도 기간 중에 상이한 과정을 진행할 것이다. 혈장 요법-반응성 대상체는 정상 상태 OMS646 혈장 농도를 얻기 위하여 치료 유도 기간을 통해 혈장 요법과 동시에 투여된 보충적 OMS646 용량으로 혈장 요법을 계속해서 받을 것이다. 방문 1 및 방문 2를 혈장 요법 내성 대상체에 대해 병합할 수 있다.

[0427] 치료 유도 기간 중에, 대상체는 제1일 및 4일에 OMS646 370 mg을 IV로 받을 것이다. 제1 용량을 받은 날 (제1일)에 시작하여 대상체는 또한 매일 1회 OMS646 150 mg SC로의 치료를 시작할 것이다.

[0428] 185 mg/mL 제제를 사용하는 IV 투여를 위해, 2 mL의 OMS646 약물 제품, (2 mL 용액의 공칭 부피를 함유한 일회 용 유리 2-mL 바이알로 공급된 185 mg/mL OMS646, pH 5.8, 시트레이트 (20 mM), 아르기닌 (200 mM) 및 폴리소르베이트 80 (0.01%))을 용량 제조를 위해 1개의 바이알로부터 폴리프로필렌 주사기를 사용하여 빼냈다. OMS646 용량을 50 mL의 주사용 5% 텍스트로오스 또는 정상 식염수 용액 염화 폴리비닐 또는 폴리올레핀 주입 주머니에 첨가하고 부드럽게 위아래를 바꾸어서 혼합하였다. 주입 주머니를 실온에서 투여 준비가 될 때까지 보관하고 제조 후 4시간 이내에 투여하여야 한다. 희석된 연구 약물은 30분에 걸쳐 주입되어야 한다.

[0429] SC 투여를 위해, 185 mg/mL 제제 (185 mg/mL OMS646, pH 5.8, 시트레이트 (20 mM), 아르기닌 (200 mM) 및 폴리소르베이트 80 (0.01%))를 사용한다. SC 용량은 1-mL 폴리프로필렌 주사기로 OMS646의 1 바이알로부터 0.8 mL을 빼냄으로써 제조할 것이다. 바늘을 SC 주사를 위해 27 G 얇은 벽 바늘로 교환할 것이다. SC 주사는 용량을 주사기로 빼낸 후 30분 내에 수행되어야 한다.

#### 치료 유지 기간

[0431] 치료 유도 기간 중에 IV 투여를 완료한 후, 대상체는 치료 유지 기간으로 들어갈 것이다. 이 기간 중에, 대상체는 계속해서 매일 1회 OMS646 150 mg을 SC로 받을 것이다. 이 투여 처방을 치료 기간 내내 계속할 것이다.

[0432] 혈장 요법-반응성 대상체의 경우, 치료 유도 기간의 마지막 IV 용량 시점에, 혈장 요법의 빈도는 혈장 요법이 중단될 때까지 주당 1회의 혈장 요법 치료로 감소될 것이다 (주 1회 이하의 빈도로 혈장 요법을 받는 대상체의 경우 중단된다).

[0433] 연구자의 재량에 따라, 3일마다 1회 투여된 OMS646 370 mg IV 및/또는 혈장 요법은 TMA 재발을 겪는 임의의 혈장 요법-반응성 대상체s 또는 혈장 요법-내성 대상체에 대해 다시 시작될 수 있다. OMS646 SC 주사는 이 기간을 통해 계속되어야 한다.

[0434] 치료 유도 및 치료 유지 기간의 총 시간은 2년이다.

#### 후속 기간:

[0436] 치료 유지 기간이 완료된 후 또는 조기 중단된 후, 대상체는 2회의 후속 방문이 진행될 것이다. 치료 유지 기간을 완료한 대상체는 계속해서 향후 프로토콜 수정 하에 또는 확장된 승인 (동정적 사용) 하에 치료를 계속할 자

격이 있을 수 있다.

- [0437] 전술한 설명에 따르면, 한 측면으로, 발명은 aHUS를 앓고 있는, 또는 발병의 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 그 방법은 SEQ ID NO:2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) SEQ ID NO:3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-MASP-2 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고; 방법은 유도 단계 및 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서
- [0438] (a) 유도 단계는 항-MASP-2 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편이 제1일 및 4일에 약 370 mg의 용량으로 투여되는, 1주의 기간을 포함하고; 그리고
- [0439] (b) 유지 단계는 항-MASP-2 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편이 약 150 mg의 일일 용량으로 투여되는, 유도 기간의 제1일에 시작하여 적어도 26주의 기간을 포함한다.
- [0440] 한 구체예에서, 항-MASP-2 항체는 유도 기간 중에 정맥내로 투여된다. 한 구체예에서, 항-MASP-2 항체는 유지 기간 중에 피하로 투여된다. 한 구체예에서, 유지 단계는 26주를 포함하거나 26주로 이루어진다. 한 구체예에서 유지 기간은 26주 이상 (6개월), 예컨대 적어도 39주 (9개월), 또는 적어도 52주 (12개월), 또는 적어도 78주 (18개월), 또는 적어도 104주 (24개월) 지속된다. 한 구체예에서, 유지 기간은 적어도 6개월에서 2년까지 지속된다.
- [0441] 한 구체예에서, 항-MASP-2 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편은 유도 기간 중에 제1일 및 4일에 약 370 mg의 용량으로 대상체에게 정맥내로 투여되고; 여기서 항-MASP-2 항체를 포함하는 정맥내 조성물은 본원에서 개시된 고농도 제제의 적절한 양을 조합함으로써 생성된다. 한 구체예에서, 항-MASP-2 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편은 항-MASP-2 항체를 포함하는 고농도 제제의 약 150 mg의 일일 투여량으로 유지 기간 중에 대상체에게 피하로 투여된다.
- [0442] 한 구체예에서, 방법은 aHUS를 앓고 있는 대상체에게 (a) 5.0 내지 7.0의 pH를 가지는 완충제 시스템을 포함하는 수성 용액; 및 (b) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 농도에서 인간 MASP-2에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체 또는 그것의 단편을 포함하는, 포유류 대상체에게 비경구 투여하기에 적합한 안정적인 제약학적 제제를 적어도 26주의 기간 동안 약 150 mg의 일일 투여량을 피하로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 항체 또는 그것의 단편은 (i) SEQ ID NO:2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) SEQ ID NO:3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 여기서 제제는 2 내지 50 센티푸아즈 (cP)의 점도를 가지며, 제제는 적어도 6개월 동안 2°C 내지 8°C에서 보관될 때 안정적이다.
- [0443] 한 구체예에서, 방법은 aHUS를 앓고 있는 대상체에게 185 mg/mL OMS646, pH 5.8, 시트레이트 (20 mM), 아르기닌 (200 mM) 및 폴리소르베이트 80 (0.01%)을 포함하는 안정적인 제약학적 제제를 적어도 26주의 기간 동안 약 150 mg의 일일 투여량을 피하로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, SC 용량은 1-mL 폴리프로필렌 주사기로 OMS646의 1 바이알로부터 0.8 mL를 빼냄으로써 제조한다. 일부 구체예에서, 바늘은 SC 주사를 위해 27 G 얇은 벽 바늘로 교체된다.
- [0444] 한 구체예에서, 방법은 혈장 요법 반응성 aHUS를 앓고 있는 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 방법은 혈장 요법 내성 aHUS를 앓고 있는 대상체를 치료하는 것을 포함한다.
- [0445] 한 구체예에서, 방법은 SEQ ID NO:2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) SEQ ID NO:3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-MASP-2 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, aHUS를 앓고 있는, 또는 발병의 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 포함하며; 방법은 유지 단계를 포함하고, 유지 단계는 적어도 26주의 기간을 포함하며, 항-MASP-2 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편은 약 150 mg의 일일 용량으로 피하로 투여된다.
- [0446] 발명의 바람직한 구체예가 예시되고 기술된 한편, 개시된 제제 및 방법에 대한 다양한 변화가 발명의 사상 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 그 안에서 만들어질 수 있는 것이 인정될 것이다. 그러므로 여기에 부여된 특허의 범주는 첨부된 청구범위의 정의에 의해서만 제한되는 것으로 의도된다.
- [0447] 전술한 설명에 따라, 발명은 다음의 구체예를 특징으로 한다.
- [0448] 1. SEQ ID NO:2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) SEQ ID NO:3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-MASP-2 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, aHUS를 앓고 있는, 또는 발병의 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법; 여기서 방법

은 유도 단계 및 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서

[0449] (a) 유도 단계는 항-MASP-2 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편이 제1일 및 4일에 약 370 mg의 용량으로 투여되는, 1주의 기간을 포함하고; 그리고

[0450] (b) 유지 단계는 항-MASP-2 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편이 약 150 mg의 일일 용량으로 투여되는, 유도 기간의 제1일에 시작하여 적어도 26주의 기간을 포함한다.

[0451] 2. 항-MASP-2 항체가 유도 기간 중에 정맥내 전달에 적합한 용액으로 정맥내로 투여되는 것인, 단락 1의 방법.

[0452] 3. 항-MASP-2 항체가 유지 기간 중에 피하로 투여되는, 단락 1의 방법.

[0453] 4. 유지 단계가 26주를 포함하거나 26주로 이루어지는 것인, 단락 1 내지 3 중 어느 하나의 방법.

[0454] 5. 유지 기간이 26주 이상 (6개월), 예컨대 적어도 39주 (9개월), 또는 적어도 52주 (12개월), 또는 적어도 78주 (18개월), 또는 적어도 104주 (24개월) 지속되는 것인, 단락 1 내지 3 중 어느 하나의 방법.

[0455] 6. 유지 기간이 적어도 6개월에서 2년까지 지속되는 것인, 단락 1 내지 3 중 어느 하나의 방법.

[0456] 7. 항-MASP-2 항체, 또는 그것의 항원 결합 단편이 제1일 및 4일에 약 370 mg의 용량으로 유도 기간 중에 대상체에게 정맥내로 투여되는 것인, 단락 2의 방법.

[0457] 8. 방법이 혈장 요법 반응성 aHUS를 앓고 있는 대상체를 치료하는 것을 포함하는 것인, 단락 1 내지 7 중 어느 하나의 방법.

[0458] 9. 방법이 혈장 요법 내성 aHUS를 앓고 있는 대상체를 치료하는 것을 포함하는 것인, 단락 1 내지 7 중 어느 하나의 방법.

[0459] 10. 방법이 aHUS를 앓고 있는 대상체에게 (a) 5.0 내지 7.0의 pH를 가지는 완충제 시스템을 포함하는 수성 용액; 및 (b) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 농도에서 인간 MASP-2에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체 또는 그것의 단편을 포함하는, 포유류 대상체에게 비경구 투여하기에 적합한 안정적인 제약학적 제제를 적어도 26주의 기간 동안 약 150 mg의 일일 투여량을 피하로 투여하는 단계를 포함하고; 여기서 제제는 2 내지 50 센티푸아즈 (cP)의 점도를 가지며, 제제는 적어도 6개월 동안 2°C 내지 8°C에서 보관될 때 안정적인 것인, 단락 3의 방법.

[0460] 11. 방법이 aHUS를 앓고 있는 대상체에게 185 mg/mL의 단클론성 항체, pH 5.8, 시트레이트 (20 mM), 아르기닌 (200 mM) 및 폴리소르베이트 80 (0.01%)을 포함하는 안정적인 제약학적 제제를 적어도 26주의 기간 동안 약 150 mg의 일일 투여량을 피하로 투여하는 단계를 포함하는 것인, 단락 3의 방법.

[0461] 12. SC 투여가 주사를 통하는 것인, 단락 3의 방법.

[0462] 13. 주사가 27 G 얇은 벽 바늘을 가진 주사기로 수행되는 것인, 단락 12의 방법.

[0463] 14. 항-MASP-2 항체를 포함하는 정맥내 용액이 185 mg/mL의 단클론성 항체, pH 5.8, 시트레이트 (20 mM), 아르기닌 (200 mM) 및 폴리소르베이트 80 (0.01%)을 포함하는 안정적인 제약학적 제제의 적절한 양을 투여 전에 제약학적으로 허용되는 희석제와 조합함으로써 생성되는 것인, 단락 2의 방법.

[0464] 15. 제제가

[0465] (a) 약 0.01 내지 약 0.08% w/v 농도의 폴리소르베이트 80;

[0466] (b) 약 150 mM 내지 약 200 mM 농도의 L-아르기닌 HCl;

[0467] (c) 약 10 mM 내지 약 50 mM 농도의 시트르산 나트륨; 및

[0468] (d) 약 150 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 항체

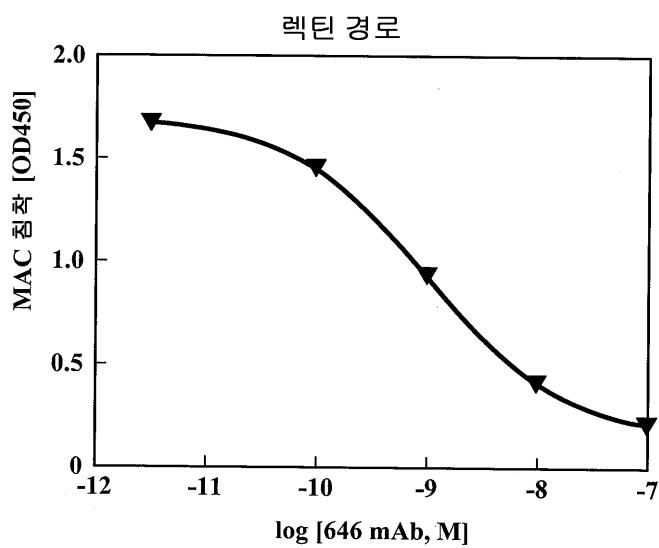
[0469] 를 포함하는 것인, 단락 10의 방법.

[0470] 발명의 바람직한 구체예가 예시되고 기술되었지만, 다양한 변화가 발명의 사상 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 그 안에서 만들어질 수 있다는 것이 인정될 것이다.

[0471] 독점권 또는 특권이 청구되는 발명의 구체예가 다음과 같이 정의된다.

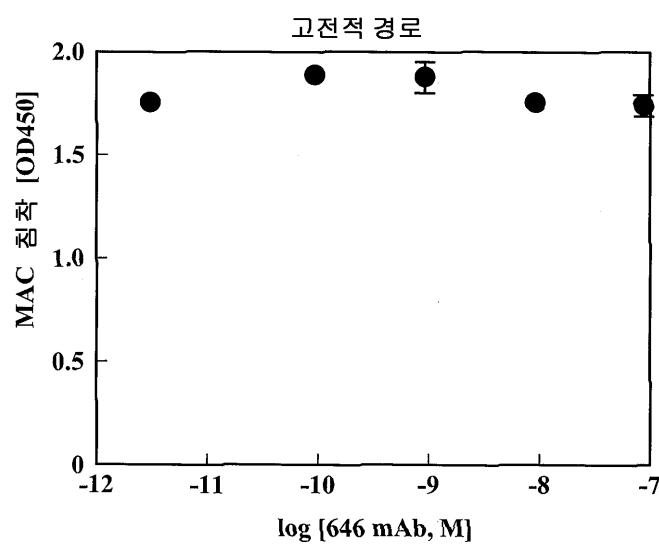
도면

도면 1a



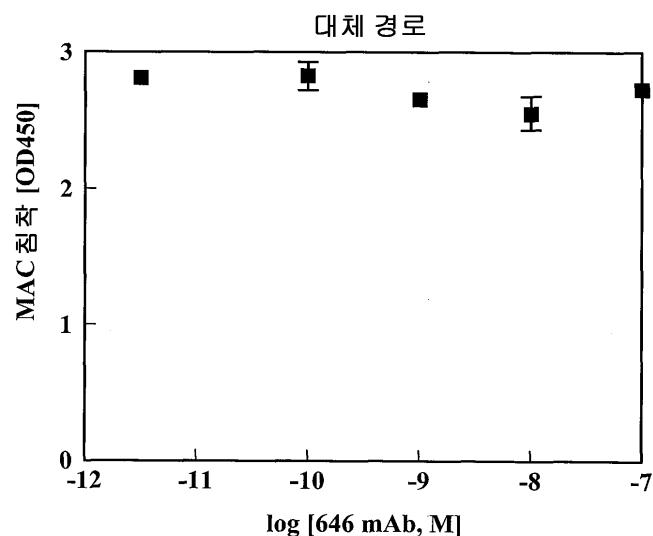
도 1A

도면 1b



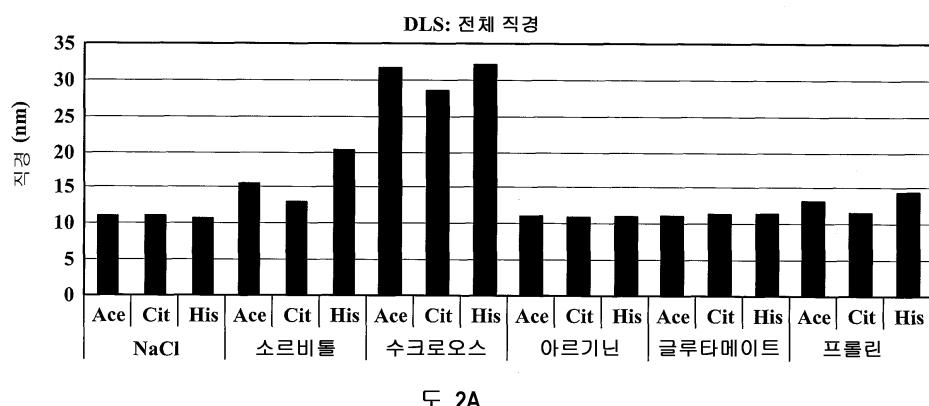
도 1B

## 도면1c



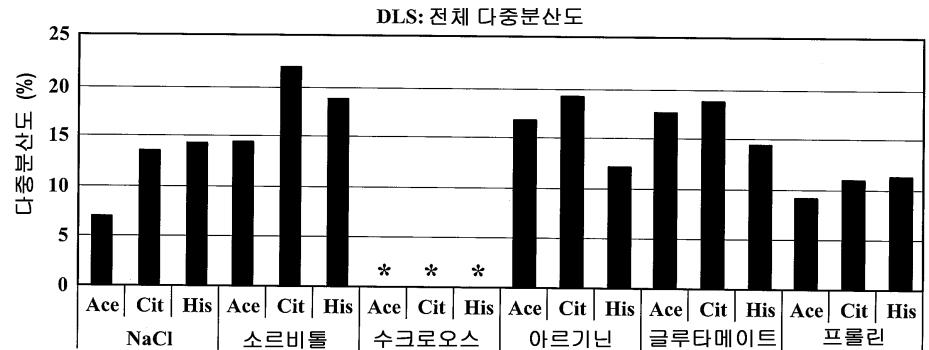
도 1C

## 도면2a



도 2A

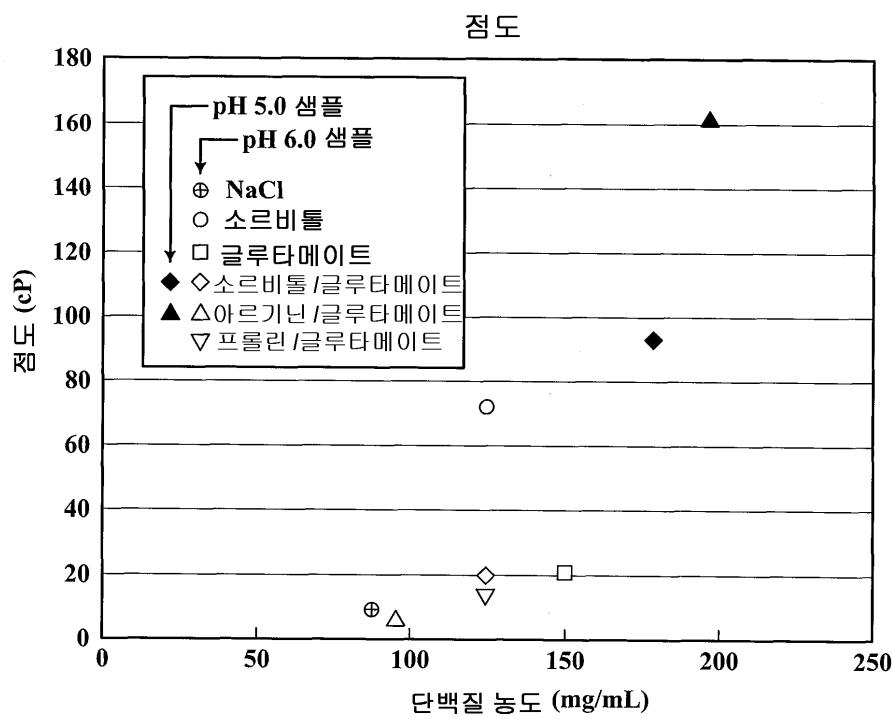
## 도면2b



\* 다중모드

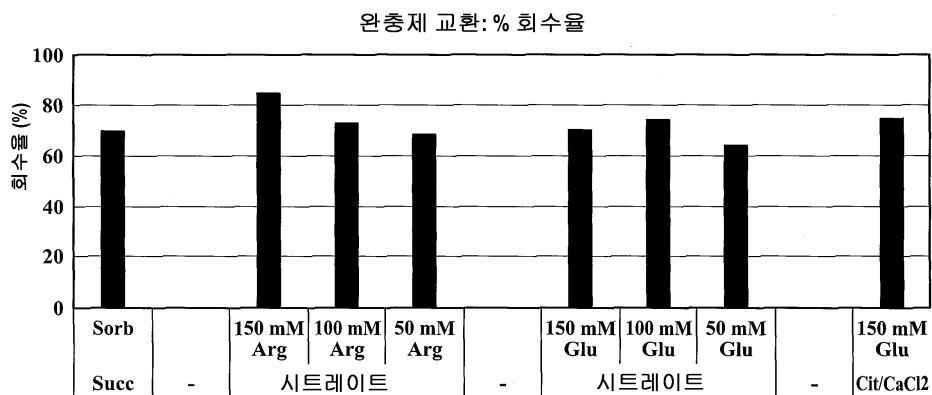
도 2B

## 도면3



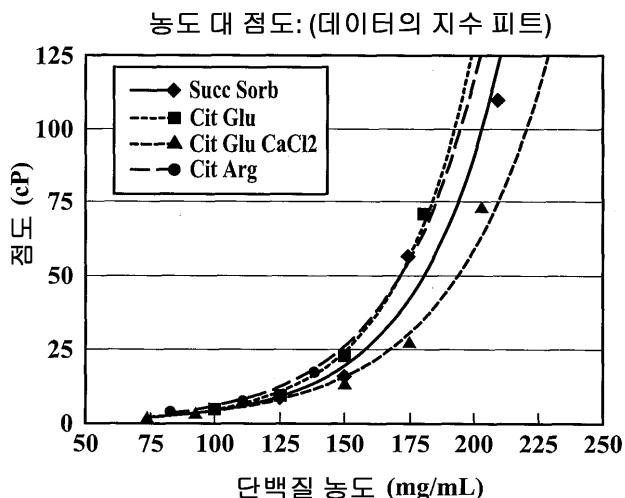
도 3

## 도면4



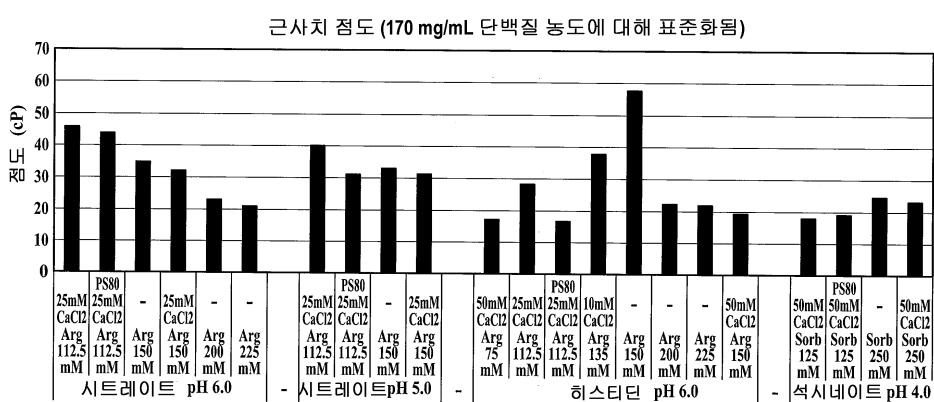
도 4

## 도면5



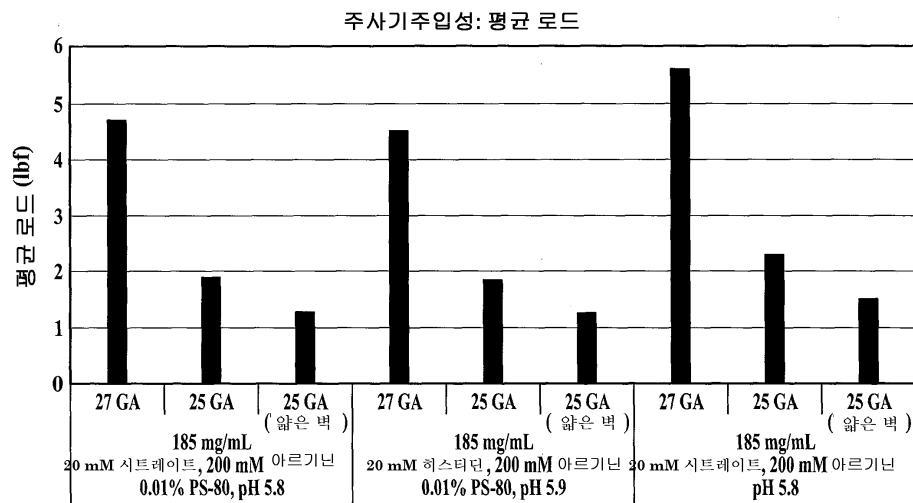
5

도면6



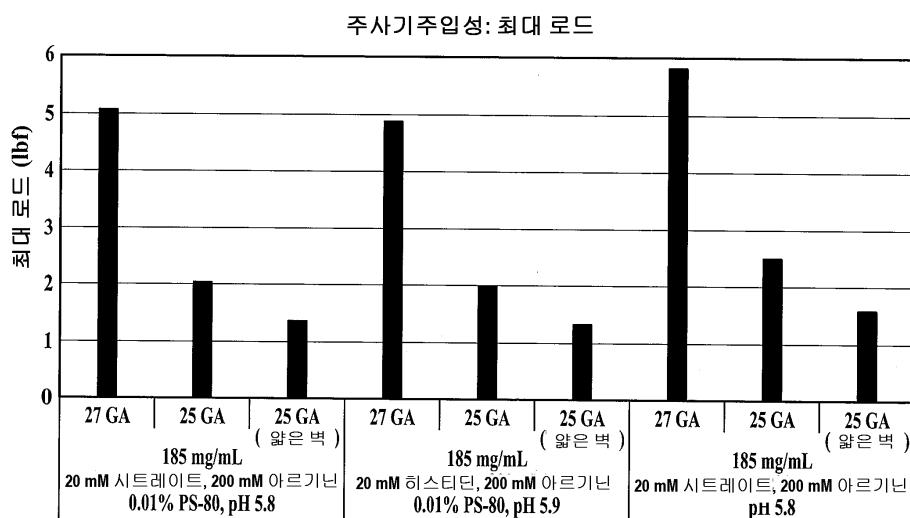
도 6

### 도면7a



도 7A

## 도면7b



도 7B

## 서 열 목록

## SEQUENCE LISTING

<110> Omeros Corporation

Gregory A. Demopoulos

Kenneth M. Ferguson

William Joseph Lambert

John Steven Whitaker

<120> Highly Concentrated Low Viscosity MASP-2 Inhibitory Antibody

Formulations, Kits, and Methods of Treating Subjects

Suffering from Atypical Hemolytic Syndrome

<130> MP.1.0262.PCT

<150> 62/550,328

<151> 2017-08-25

<160> 7

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 671

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Thr Pro Leu Gly Pro Lys Trp Pro Glu Pro Val Phe Gly Arg Leu Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Pro Gly Phe Pro Gly Glu Tyr Ala Asn Asp Gln Glu Arg Arg Trp  
 20 25 30  
 Thr Leu Thr Ala Pro Pro Gly Tyr Arg Leu Arg Leu Tyr Phe Thr His  
 35 40 45  
 Phe Asp Leu Glu Leu Ser His Leu Cys Glu Tyr Asp Phe Val Lys Leu  
 50 55 60

Ser Ser Gly Ala Lys Val Leu Ala Thr Leu Cys Gly Gln Glu Ser Thr  
 65 70 75 80  
 Asp Thr Glu Arg Ala Pro Gly Lys Asp Thr Phe Tyr Ser Leu Gly Ser  
 85 90 95  
 Ser Leu Asp Ile Thr Phe Arg Ser Asp Tyr Ser Asn Glu Lys Pro Phe  
 100 105 110  
 Thr Gly Phe Glu Ala Phe Tyr Ala Ala Glu Asp Ile Asp Glu Cys Gln  
 115 120 125

Val Ala Pro Gly Glu Ala Pro Thr Cys Asp His His Cys His Asn His  
 130 135 140  
 Leu Gly Gly Phe Tyr Cys Ser Cys Arg Ala Gly Tyr Val Leu His Arg  
 145 150 155 160  
 Asn Lys Arg Thr Cys Ser Ala Leu Cys Ser Gly Gln Val Phe Thr Gln  
 165 170 175  
 Arg Ser Gly Glu Leu Ser Ser Pro Glu Tyr Pro Arg Pro Tyr Pro Lys  
 180 185 190

Leu Ser Ser Cys Thr Tyr Ser Ile Ser Leu Glu Glu Gly Phe Ser Val  
 195 200 205  
 Ile Leu Asp Phe Val Glu Ser Phe Asp Val Glu Thr His Pro Glu Thr  
 210 215 220  
 Leu Cys Pro Tyr Asp Phe Leu Lys Ile Gln Thr Asp Arg Glu Glu His  
 225 230 235 240  
 Gly Pro Phe Cys Gly Lys Thr Leu Pro His Arg Ile Glu Thr Lys Ser

245 250 255

Asn Thr Val Thr Ile Thr Phe Val Thr Asp Glu Ser Gly Asp His Thr

260 265 270

Gly Trp Lys Ile His Tyr Thr Ser Thr Ala Gln Pro Cys Pro Tyr Pro

275 280 285

Met Ala Pro Pro Asn Gly His Val Ser Pro Val Gln Ala Lys Tyr Ile

290 295 300

Leu Lys Asp Ser Phe Ser Ile Phe Cys Glu Thr Gly Tyr Glu Leu Leu

305 310 315 320

Gln Gly His Leu Pro Leu Lys Ser Phe Thr Ala Val Cys Gln Lys Asp

325 330 335

Gly Ser Trp Asp Arg Pro Met Pro Ala Cys Ser Ile Val Asp Cys Gly

340 345 350

Pro Pro Asp Asp Leu Pro Ser Gly Arg Val Glu Tyr Ile Thr Gly Pro

355 360 365

Gly Val Thr Thr Tyr Lys Ala Val Ile Gln Tyr Ser Cys Glu Glu Thr

370 375 380

Phe Tyr Thr Met Lys Val Asn Asp Gly Lys Tyr Val Cys Glu Ala Asp

385 390 395 400

Gly Phe Trp Thr Ser Ser Lys Gly Glu Lys Ser Leu Pro Val Cys Glu

405 410 415

Pro Val Cys Gly Leu Ser Ala Arg Thr Thr Gly Gly Arg Ile Tyr Gly

420 425 430

Gly Gln Lys Ala Lys Pro Gly Asp Phe Pro Trp Gln Val Leu Ile Leu

435 440 445

Gly Gly Thr Thr Ala Ala Gly Ala Leu Leu Tyr Asp Asn Trp Val Leu

450 455 460

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

465 470 475 480

Asp Ile Arg Met Gly Thr Leu Lys Arg Leu Ser Pro His Tyr Thr Gln

485 490 495

Ala Trp Ser Glu Ala Val Phe Ile His Glu Gly Tyr Thr His Asp Ala

500 505 510

Gly Phe Asp Asn Asp Ile Ala Leu Ile Lys Leu Asn Asn Lys Val Val

515 520 525

Ile Asn Ser Asn Ile Thr Pro Ile Cys Leu Pro Arg Lys Glu Ala Glu

530 535 540

Ser Phe Met Arg Thr Asp Asp Ile Gly Thr Ala Ser Gly Trp Gly Leu

545 550 555 560

Thr Gln Arg Gly Phe Leu Ala Arg Asn Leu Met Tyr Val Asp Ile Pro

565 570 575

Ile Val Asp His Gln Lys Cys Thr Ala Ala Tyr Glu Lys Pro Pro Tyr

580 585 590

Pro Arg Gly Ser Val Thr Ala Asn Met Leu Cys Ala Gly Leu Glu Ser

595 600 605

Gly Gly Lys Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser Gly Gly Ala Leu Val Phe

610 615 620

Leu Asp Ser Glu Thr Glu Arg Trp Phe Val Gly Gly Ile Val Ser Trp

625 630 635 640

Gly Ser Met Asn Cys Gly Glu Ala Gly Gln Tyr Gly Val Tyr Thr Lys

645 650 655

Val Ile Asn Tyr Ile Pro Trp Ile Glu Asn Ile Ile Ser Asp Phe

660 665 670

<210> 2

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 2

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Arg Gly

20	25	30
Lys Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu		
35	40	45
Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Ser Asp Glu Lys Ser Tyr Arg Thr Ser		
50	55	60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val		
65	70	75
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr		

85	90	95
Cys Ala Arg Ile Arg Arg Gly Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
100	105	110
Leu Val Thr Val Ser Ser		

115

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 103

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic

&lt;400&gt; 3

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Leu Ser Val Ser Pro Gly Gln		
1	5	10
Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Glu Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala		

20	25	30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Met Tyr		
35	40	45
Gln Asp Lys Gln Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser		
50	55	60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met		
65	70	75
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val		

85	90	95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu		

100

<210> 4

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 4

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Arg Gly

20 25 30

Lys Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Ser Asp Glu Lys Ser Tyr Arg Thr Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Arg Arg Gly Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser

195	200	205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys		
210	215	220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu		
225	230	235
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
245	250	255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln		
260	265	270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
275	280	285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
305	310	315
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
325	330	335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
340	345	350
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
405	410	415
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
435	440	445

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 212

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic

&lt;400&gt; 5

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Leu Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Glu Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Met Tyr

35 40 45

Gln Asp Lys Gln Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn

115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val

130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu

145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser

165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser

180 185 190

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

195 200 205

Thr Glu Cys Ser

210

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 1395

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt;

Synthetic

&lt;400&gt; 6

atgatgtcct tttctctct gtcctgggtt ggcatctat tccatgccac ccaggcccag	60
gtcaccttga aggagtctgg tcctgtgctg gtgaaaccca cagagaccct cacgctgacc	120
tgcacccgtct ctgggttctc actcagcagg ggtaaaatgg gtgtgagctg gatccgtcag	180
cccccaggga aggccctgga gtggcttgca cacattttt cgagtgacga aaaatcctac	240
aggacatcgc tgaagagcag gtcaccatc tccaaggaca cctccaaaaa ccaggtggtc	300
cttacaatga ccaacatgga ccctgtggac acagccacgt attactgtgc acggatacga	360
cgtggaggaa ttgactactg gggccaggaa accctggta ctgtctctc agcctccacc	420

aagggccat ccgtttccc cctggcgccc tgctccagga gcaccccgaa gagcacagcc	480
gccctggct gcctggtaa ggactacttc cccgaacccgg tgacgggtgc gtggaaactca	540
ggcccccgtca ccagcggcgt gcacacccccc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac	600
tccctcagca gctgtgtgac cgtccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacaccgtgc	660
aacgttagatc acaagccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatgg	720
ccccatgcc caccatgccc agcacctgag ttccctgggg gaccatcgt cttccgttcc	780
cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccgaccc ctgaggtcac gtgcgtgg	840

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggta cagttcaact ggtacgtgga tggcggtggag	900
gtgcataatg ccaagacaaa gcccgggag gaggacttca acagcacgtac ccgtgtgg	960
agcgtccatca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaagg	1020
tccaaacaag gcctccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc	1080
cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaaa gaaccagg	1140
agcctgaccc gcctggtaa aggcttctac cccagcgaca tcggcggtga gtggagagc	1200
aatggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc	1260

ttcttcctt acagcaggct aaccgtggac aagaggagg ggcaggaggaa gaatgtttc	1320
tcatgctccg tcatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctccctg	1380

tctctcgga aatga	1395
<210> 7	
<211> 696	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic	
<220><221> misc_feature	
<222> (303)..(303)	
<223> n is a, c, g, or t	
<400> 7	
atgatgtcct ttgtctctt gtcctggtt ggcatctat tccatgccac ccaggcccag	60
ccagtgtga ctcaaaaaa ctcactgtcc gtgtccccag gacagacagc cagcatcacc	120
tgctctggag agaaattggg ggataaaat gcttactggt atcagcagaa gccaggccag	180
tccctgtgt tggcatgtt tcaagataaa cagcggccct cagggatccc tgagcgattc	240
tctggctcca actctggaa cacagccact ctgaccatca gccccccca ggctatggat	300
gangctgact attactgtca ggcgtggac agcagcactg cggatttcgg cggagggacc	360
aagctgaccg tcctaggcca gcctaaggcg gcccctcg tcaccctgtt ccccccctcc	420
tctgaggagc ttcaagccaa caaggccaca ctgggtgtc tcataagtga cttctaccg	480
ggagccgtga cagtggctg gaaggcagat agcagcccg tcaaggcggg agtggagacc	540
accacaccct ccaaacaag caacaacaag tacggccca gcagctatct gagcctgacg	600
cctgagcagt ggaagtccca cagaagctac agctggcagg tcacgcattt agggagcacc	660
gtggagaaga cagtggccccc tacagaatgt tcatag	696