



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0124960
(43) 공개일자 2024년08월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61K 47/20 (2017.01)
A61K 47/26 (2017.01) A61K 51/04 (2006.01)
A61K 51/10 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/39591 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7023387
(22) 출원일자(국제) 2022년12월14일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년07월12일
(86) 국제출원번호 PCT/DK2022/050279
(87) 국제공개번호 WO 2023/110044
국제공개일자 2023년06월22일
- (30) 우선권주장
PA 2021 70621 2021년12월15일 덴마크(DK)
- (71) 출원인
와이-맵스 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10169 뉴욕 스위트 3350 파크 애비뉴 230
- (72) 발명자
룬드-한센, 토르벤
덴마크, 로스킬데 4000, 입스고르텐 28
리벤버그, 니코
덴마크, 프레텐스보르 3480, 로디르바에 11
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인(유한) 다래

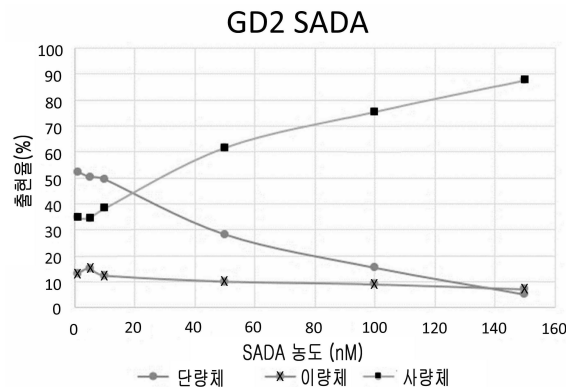
전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 SADA 복합체를 포함하는 제제

(57) 요약

SADA-복합체를 포함하는 제제를 개시한다. 제제는 SADA-복합체의 과도한 분해 또는 다량체화없이 만족할만한 저장 수명을 제공한다. 또한 암을 치료하기 위한 제제의 용도를 개시한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 47/20 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 51/0482 (2013.01)

A61K 51/0495 (2013.01)

A61K 51/1045 (2020.05)

A61K 51/1093 (2020.05)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/08 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

모텐슨, 마티아스 멍크

덴마크, 로스킬데 4000, 하브네바에 27

리스비, 스티

덴마크, 회르스홀름 2970, 바이브방 2

평, 리

덴마크, 배뢰세 3500, 브룬쇠바에 1

명세서

청구범위

청구항 1

- a. 5-50 g/L의 양의, SADA 도메인, 제1 결합 부위, 제2 결합 부위를 포함하는 SADA-복합체;
 - b. 완충제-시스템;
 - c. 하나 이상의 안정화제(들); 및
 - d. 하나 이상의 계면활성제(들)
- 를 포함하는 수성 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, pH는 5-6의 범위인 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 이온 강도는 5-150 mM의 범위인 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 이온 강도는 5-150 mM, 15-135 mM, 20-120 mM 및 25-100 mM 중에서 선택되는 범위인 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 5-50 g/L, 6.25-45 g/L, 7.5-40 g/L, 9.75-35 g/L, 10-30 g/L, 11.25-25 g/L, 12.5-20 g/L, 13.75-17.5 g/L, 및 바람직하게 15 g/L 중에서 선택되는 양으로 SADA-복합체를 포함하는 것인 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 결합 부위는 종양 항원에 결합할 수 있는 것인 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 제1 결합 부위는 GD2, B7-H3, CD20, GPA33 또는 CD38에 결합할 수 있는 것인 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 제1 결합 부위는 GD2에 결합할 수 있고, SEQ ID NO: 1-6으로 표시되는 CDR 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 7에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 바람직하게 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 것인 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 제1 결합 부위는 GD2에 결합할 수 있고,

- a. SEQ ID NO: 8에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 바람직하게 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리펩티드, 및
 - b. SEQ ID NO: 9에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 바람직하게 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리펩티드
- 를 포함하는 것인 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서, 제1 결합 부위는 CD38에 결합할 수 있고, SEQ ID NO: 29-34로 표시되는 CDR 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 35에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 바람직하게 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 것인 조성물.

청구항 11

제7항에 있어서, 제1 결합 부위는 CD38에 결합할 수 있고,

a. SEQ ID NO: 36에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 바람직하게 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리펩티드, 및

b. SEQ ID NO: 37에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 바람직하게 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리펩티드

를 포함하는 것인 조성물.

청구항 12

제6항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제2 결합 부위는 킬레이터, 또는 금속 이온 착화된 킬레이터에 결합할 수 있는 것인 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 제2 결합 부위는 DOTA, 벤질-DOTA, DOTA 고리계를 포함하는 화합물에 결합할 수 있거나, 또는 금속 이온, 예를 들어, 루테튬 착화된 DOTA에 결합할 수 있는 것인 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 제2 결합 부위는 SEQ ID NO: 23-28의 CDR 서열을 포함하는 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 것인 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 제2 결합 부위는

a. SEQ ID NO: 10에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97% 98% 또는 바람직하게 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리펩티드, 및

b. SEQ ID NO: 11에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97% 98% 또는 바람직하게 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리펩티드

를 포함하는 것인 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, SADA-도메인은 SEQ ID NO: 12-19에 따른 서열, 또는 SEQ ID NO: 12-19 중 하나와 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 치환에 의해 상이한 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 것인 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, SADA-도메인은 SEQ ID NO: 12의 아미노산 6-36의 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 것인 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, SADA 복합체는 하나 이상의 링커를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, SADA 복합체는 1-6 사이의 정수가 곱해진 SEQ ID NO: 20 및 SEQ ID NO: 21 중에서 선택되는 서열을 갖는 하나 이상의 링커를 포함하는 것인 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 하나의 항에 있어서, SADA 복합체는 SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40 또는 SEQ ID NO: 41에 따른 서열을 포함하는 것인 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 하나의 항에 있어서, 완충제 시스템은 유기산 또는 이의 알칼리 금속 염을 포함하는 것인 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 유기산은 아세트이트, 시트레이트, 히스티딘, 시트레이트-히스티딘, 아세트이트-히스티딘 및 숙시네이트 중에서 선택되는 것인 조성물.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 완충제는 나트륨 아세트이트를 포함하는 것인 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 하나의 항에 있어서, 5-100 mM, 15-50 mM, 및 바람직하게 20 mM 중에서 선택되는 양으로 완충제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하나 이상의 안정화제(들)는 폴리올, 당 알콜 및 비환원 당 중에서 선택되는 것인 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 안정화제는 수크로스인 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 있어서, 200-350 mM, 250-300 mM, 및 바람직하게 275 mM 중에서 선택되는 양으로 안정화제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하나 이상의 계면활성제(들)는 비이온성 계면활성제 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 솔비탄 모노라우레이트, 폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜) 또는 폴리에틸렌 글리콜 솔비탄 모노올레이트 중에서 선택되는 것인 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 계면활성제는 폴리에틸렌 글리콜 솔비탄 모노라우레이트인 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 하나의 항에 있어서, 0.1-0.3 g/L, 0.15-0.25 g/L, 및 바람직하게 0.20 g/L 중에서 선택되는 양으로 계면활성제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 5-6, 5.2-5.8, 5.4-5.6 및 바람직하게 5.5 중에서 선택되는 것인 조성물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 하나의 항에 있어서, 항산화제를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 항산화제는 메티오닌인 조성물.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 5-15 mM, 8-12 mM 및 바람직하게 10 mM 중에서 선택되는 양으로 항산화제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 NaCl을 포함하지 않거나 또는 NaCl을 저농도로 포함하는 것인 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, NaCl의 농도는 50 mM 미만인 조성물.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 하나의 항에 있어서,

- a. 약 15 g/L의 양의, SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어지는 SADA-복합체;
- b. 약 20 mM의 양의 나트륨 아세테이트;
- c. 약 275 mM의 양의 수크로스;
- d. 약 0.2 g/L의 양의 폴리솔베이트 20; 및
- e. 10 mM 메티오닌

을 포함하고, pH는 5.5인 조성물.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 약학 조성물인 조성물.

청구항 39

암을 치료하거나 또는 진단하기 위한 제1항 내지 제38항 중 어느 하나의 항에 따른 조성물의 용도.

청구항 40

제40항에 있어서, GD2, B7-H3, CD20, GPA33 또는 CD38을 발현하는 암을 치료하거나 또는 진단하기 위한 것인 용도.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 상기 암은 신경아세포종, 흑색종, 육종, 뇌종양 또는 암종 중에서 선택되는 것인 용도.

청구항 42

제39항 내지 제41항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 암은 골육종, 지방육종, 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 평활근육종, 방추 세포 육종, 뇌종양, 소세포 폐암, 망막아세포종, HTLV-1 감염 T 세포 백혈병 및 다른 GD2 또는 CD38 양성 종양 중에서 선택되는 것인 용도.

청구항 43

제39항 내지 제42항 중 어느 하나의 항에 있어서,

- a. 치료 또는 진단을 필요로 하는 환자에게, 제1항 내지 제38항 중 어느 하나의 항에 따른 조성물을 투여하는 단계; 및
- b. 일정 기간 후에, 방사성핵종을 포함하는 DOTA-화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법에서의 용도.

청구항 44

제43항에 있어서, 방법은 단계 a 이후, 및 단계 b 이전에 청징화제를 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 용도.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 방사성핵종은 알파, 베타, 및 양전자 방출 방사성핵종 중에서 선택되는 것인 용도.

청구항 46

제45항에 있어서, 방사성핵종은 ^{177}Lu , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{64}Cu , ^{90}Y 및 ^{89}Zr 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 47

제1항 내지 제38항의 조성물, 및 DOTA 화합물을 포함하는 키트.

청구항 48

제47항에 있어서, 방사성핵종을 더 포함하는 것인 키트.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 명세서는 출원과 함께 제출된 컴퓨터 판독가능 형식의 서열 목록을 포함한다. 서열 목록은 본 개시의 일부를 형성하고, 그 전문이 본 명세서에 편입된다.
- [0002] 본 발명은 SADA 복합체를 포함하는 조성물에 관한 것으로서, 상기 SADA 복합체는 사량체-형태로 안정화되어 유지된다. 바람직하게 조성물은 약학 조성물이다.
- [0003] 본 발명은 또한 본 발명의 조성물을 사용하는 암의 치료에 관한 것이다.

배경 기술

- [0004] 단백질 약물은 전형적으로 만족할만한 저장 수명을 보장하기 위해서 단백질을 안정화시키는 성분을 포함하는 수성 제제로서 제제화된다.
- [0005] SADA (self-assembling and disassembling) 기술은 WO 2018204873A1에 최초로 개시되었고, 농도에 따라서 조립 및 분해의 성질을 갖는 SADA 도메인을 이용한다. SADA 도메인을 포함하는 복합체는 전형적으로 고농도에서 사량체 형태 및 저농도에서 단량체 형태의 적어도 2개의 별개 형태로 존재한다.
- [0006] SADA-복합체는 사량체 형태가 신장 청소 한계를 충분히 초과하는 분자량을 갖고, 단량체 형태는 신장 청소 한계 미만의 분자량을 갖도록 디자인될 수 있는데, 이것은 사량체 형태는 높은 혈장 반감기를 갖게되고, 단량체는 낮은 혈장 반감기를 갖는다는 것을 의미한다.
- [0007] SADA-복합체가 주로 사량체 형태로 투여되므로, 이의 제제에 어려움을 주는데, 제제가 단백질의 만족할만한 안정성을 제공해야 할 뿐만 아니라, 단량체로의 과도한 분해 또는 다량체로의 응집없이 SADA-복합체가 사량체 형태로 유지되는 것을 보장해야 하기 때문이다.

발명의 내용

- [0008] 본 개시는 표적-이탈 상호작용의 위험성을 최소화하면서, 관심 표적 부위로 페이로드의 효과적인 전달을 허용하는 SADA-복합체의 일부로서 SADA 도메인을 포함하는 조성물을 제공한다. 페이로드의 최적 전달을 위해서, 사랑체 형태의 SADA-복합체가 조성물/용액 중에서 고도로 안정한 것이 바람직하다. 그러나, 상기 조성물의 안정성 보장은 어렵다. 과제는 조성물이 주로 고차원의 사랑체화 상태로 SADA-복합체를 포함하고, 상기 SADA-복합체가 사랑체 형태로 유지되는 동시에 이의 다량체화, 응집 및 침전을 비롯한 생산물 손실을 피하도록 보장하는 것이다.
- [0009] SADA 복합체는 사랑체 형태로 투여되는 것이 바람직한데, 신장 청소 한계를 충분히 초과하는 크기를 갖는 사랑체 형태는 관심 부위에 대한 결합을 허용할만큼 충분한 시간 동안 혈액 순환 중에 남게 되는 한편, 단량체 형태는 그 크기가 신장 청소 미만이기 때문에 순환계로부터 신속하게 손실될 것이기 때문이다. 전체적으로 이것은 사랑체 형태로 투여 시, 관심 부위에 결합하도록 순환계에 충분히 길게 남아있고, 표적에 결합하지 않은 복합체는 점진적으로 단량체로 분해되어서 신장을 통해 손실되게 되는, SADA-복합체의 특히 바람직한 성질을 제공한다. 본 개시는 SADA-복합체의 필요한 안정성을 보장하는 조성물을 제공한다.
- [0010] 제1 양태에서 본 발명은
- [0011] a. 5-50 g/L의 양의, SADA 도메인 및 적어도 하나의 추가 도메인을 포함하는 SADA-복합체;
- [0012] b. 완충제(buffer)-시스템;
- [0013] c. 하나 이상의 안정화제; 및
- [0014] d. 하나 이상의 계면활성제
- [0015] 를 포함하는 수성 조성물에 관한 것으로서, 이의 pH는 5-6의 범위이고, SADA-복합체는 주로 사랑체 형태이고, 이온 강도는 5-150 mM의 범위이다.
- [0016] 놀랍게도, 제제는 저장 시에 SADA-복합체를 안정화시킬 수 있고, 또한 SADA 복합체를 주로 사랑체 형태로 유지시킬 수 있는 것으로 확인되었다.
- [0017] SADA-복합체는 바람직하게 SADA-도메인 및 2개 결합 부위를 포함하는데, 하나는 종양 항원에 결합할 수 있고, 나머지 결합 부위는 금속 이온 착화된 킬레이터에 결합할 수 있다. 킬레이터는 DOTA 또는 DOTA 고리계를 포함하는 화합물일 수 있다.
- [0018] 제2 양태에서, 본 발명은 암을 치료하거나 또는 진단하기 위한 본 발명에 따른 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0019] 바람직한 구현예에서 본 발명은
- [0020] a. 치료 또는 진단을 필요로 하는 환자에게 본 발명에 따른 조성물을 투여하는 단계; 및
- [0021] b. 일정 기간 후에 방사성핵종에 결합하는 DOTA-화합물을 투여하는 단계
- [0022] 를 포함하는 방법에서, 본 발명에 따른 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0023] 제3 양태에서, 본 발명은 본 발명의 조성물 및 바람직하게, 사용 설명서 및/또는 방사성핵종 결합 DOTA를 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0024] 추가 양태는 청구항에 제공된다.
- 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**
- [0025] 본 발명은 참조로 본 명세서에 편입되는, 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2018204873A1에 기술된 SADA (Self Assembly and Dis-Assembly) 기술에 관한 것이다. 이 기술은 농도에 의존하여 자가 조립 및 분해하는 성질을 갖는 소형 폴리펩티드, SADA-도메인을 기반으로 한다. SADA 폴리펩티드의 예에는 p53, p63, p76, hnRNPC, SNAP-23, Stefin B, KCNQ4, CBFA2T1의 사랑체화 도메인, 및 제한없이, 상기 국제 특허 출원 공개 번호에 제공된 이러한 폴리펩티드의 임의의 다른 예가 있다.
- [0026] 본 명세서에 따라서, SADA-복합체는 SADA 도메인 및 적어도 하나의 추가 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 의미하고자 한다.
- [0027] SADA-복합체는 고농도에서, 자가 조립되어서 다량체, 특히 사랑체를 형성하게 되고, 저농도에서 단량체로 분해된다. 이것은 사랑체 형태의 SADA-복합체가, 환자에게 투여되었을 때, 혈장 중에 희석되어서, 점진적으로 단량

체로 분해되는 결과를 가져온다. 다량체 형태가 신장 청소 한계 초과 크기를 갖고, 단량체는 신장 청소 한계 미만의 크기를 갖도록 SADA 복합체를 디자인하면, 다량체는 긴 혈장 반감기를 가지게 되는 한편, 단량체는 낮은 혈장 반감기를 갖는다.

- [0028] 조직 항원에 결합하는, 결합 부위를 포함하는 SADA-복합체 경우에, SADA-복합체는 항원 표적에 신속하게 결합되어 표적 조직에 국재화되는 반면, 미결합된 SADA 복합체는 신속하게 분해되어서 신장 청소를 통해 혈장으로부터 제거된다.
- [0029] 본 발명의 일부 구현에는 청구항에서 제공된다.
- [0030] 일 구현예에 따라서, 본 발명은
- [0031] a. 5-50 g/L의 양으로, SADA 도메인 및 적어도 하나의 추가 도메인을 포함하는 SADA-복합체;
- [0032] b. 완충제-시스템;
- [0033] c. 하나 이상의 안정화제; 및
- [0034] d. 하나 이상의 계면활성제
- [0035] 를 포함하는 수성 조성물에 관한 것으로서, pH는 5-6의 범위이고, 이온 강도는 5-150 mM의 범위이다.
- [0036] 바람직하게, SADA 복합체는 주로 다량체/사량체 형태이다.
- [0037] 본 발명의 제제는 조성물의 안정성을 보장하는 장점을 갖는다. 본 발명자는 본 발명의 제제가 SADA 복합체의 높은 안정성을 보장하고, 저장 시 SADA-복합체를 사량체 형태로 유지할 수 있고, 또한 단백질 분해로부터 단백질을 보호할 수 있다는 것을 확인하였다. 따라서, 본 발명의 조성물은 저장 이후 및 저장 동안 사량체 형태로 유지되고 단백질 분해가 감소된 사량체 SADA-복합체의 용액을 제공한다. 따라서, 본 발명의 제제는 바람직하게 높은 저장 수명의 SADA-분자를 제공한다.
- [0038] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 본 발명의 조성물에 관한 것으로서, 여기서 이온 강도는 5-150 mM, 10-135 mM, 20-120 mM 또는 25-100 mM의 범위이다.
- [0039] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 5-50 g/L, 6.25-45 g/L, 7.5-40 g/L, 9.75-35 g/L, 10-20 g/L, 및 바람직하게 10-15 g/L 중에서 선택되는 양으로 SADA-복합체를 포함하는, 본 발명의 조성물에 관한 것이다.
- [0040] 일 구현예에 따라서, SADA-복합체는 2개 결합 부위 및 SADA 도메인을 포함하고, 여기서 제1 결합 부위는 표적 항원에 결합할 수 있고, 제2 결합 부위는 페이로드, 예컨대 세포독성제, 방사성핵종 또는 페이로드에 결합할 수 있는 화합물에 결합할 수 있다.
- [0041] 일부 구현예에서 제1 및/또는 제2 결합 부위는 항체 성분, 예컨대 항체의 항원 결합 단편, scFv 또는 나노바디 이거나 또는 그를 포함한다. 바람직하게, 제1 및/또는 제2 결합 부위는 scFv이다.
- [0042] 일부 구현예에서 제1 결합 부위는 세포 표면 표적, 예컨대 종양 항원에 특이적이다.
- [0043] 일 구현예에 따라서 종양 항원에 특이적인 결합 부위는 항-GD2, 항-CD20, 항-CD38, 항-Globo H, 항-GPA33, 항-PSMA, 항-폴리시알산, 항-Lewy, 항-LiCAM, 항-HER2, 항-B7H3, 항-CD33, 항-펩티드/MHC, 항-글리피칸3, 또는 항-GD3 결합 도메인이다.
- [0044] 따라서, 본 발명은 본 발명의 조성물에 관한 것으로서, 여기서 제1 결합 부위는 종양 항원에 결합할 수 있다.
- [0045] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물에 관한 것으로서, 여기서 제1 결합 부위는 GD2, B7-H3, CD20, GPA33 또는 CD38에 결합할 수 있다.
- [0046] GD2는 종양-연관 항원으로 간주될 수 있는, 디시알로강글리오시드이다.
- [0047] B7-H3은 또한 CD276으로도 알려져 있는 면역 체크포인트 분자이고, 공자극성/공역제성 면역조절 단백질로서, 종양-연관 항원으로 간주될 수 있다.
- [0048] CD20은 막-내포된 표면 분자로서, 종양-연관 항원으로 간주될 수 있다.
- [0049] GPA33은 당단백질이고 세포 표면 항원으로서, 종양-연관 항원으로 간주될 수 있다.
- [0050] CD38은 또한 환형 ADP 리보스 히드롤라제으로도 알려져 있는, 당단백질로서, 종양-연관 항원으로 간주될 수 있다.

- [0051] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물에 관한 것으로서, 여기서 제1 결합 부위는
- [0052] a. SEQ ID NO: 1-6의 CDR 서열을 포함하고,
- [0053] b. SEQ ID NO: 7에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97% 98% 또는 바람직하게 적어도 95% 서열 동일성을 갖는
- [0054] 서열을 포함한다.
- [0055] 바람직한 일 구현예에 따라서, 제1 결합 부위는 GD2에 결합할 수 있고, SEQ ID NO: 7의 서열을 포함한다.
- [0056] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물에 관한 것으로서, 여기서 제1 결합 부위는
- [0057] a. SEQ ID NO: 8에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97% 98% 또는 바람직하게 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 서열; 및
- [0058] b. SEQ ID NO: 9에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97% 98% 또는 바람직하게 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0059] CD38은 또한 환형 ADP 리보스 히드롤라제로서 알려져 있는, 당단백질로서, 종양-연관 항원으로 간주될 수 있다.
- [0060] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물에 관한 것으로서, 여기서 제1 결합 부위는
- [0061] a. SEQ ID NO: 29-34의 CDR 서열을 포함하고,
- [0062] b. SEQ ID NO: 35에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97% 98% 또는 바람직하게 적어도 95% 서열 동일성을 갖는
- [0063] 서열을 포함한다.
- [0064] 바람직하게, 이러한 구현예의 제1 결합 부위는 CD38에 결합할 수 있다.
- [0065] 바람직한 구현예에서, 제1 결합 부위는 CD38에 결합할 수 있고, SEQ ID NO: 35의 서열을 포함한다.
- [0066] 다른 구현예에 따라서, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물에 관한 것으로서, 여기서 제1 결합 부위는
- [0067] a. SEQ ID NO: 36에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97% 98% 또는 바람직하게 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 서열, 및
- [0068] b. SEQ ID NO: 37에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97% 98% 또는 바람직하게 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0069] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물에 관한 것으로서, 여기서 제2 결합 부위는 킬레이터에 결합할 수 있다.
- [0070] 원칙적으로, 임의의 킬레이터가 본 발명에 따라서 사용될 수 있는데, 단 제2 결합 부위는 상기 킬레이터에 결합할 수 있는 것을 조건으로 한다.
- [0071] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물에 관한 것으로서, 여기서 제2 결합 부위는 DOTA, 또는 DOTA 고리계를 포함하는 화합물에 결합할 수 있거나, 또는 DOTA 또는 DOTA 고리계를 포함하는 화합물이 금속 이온, 예를 들어, 루테튬 예컨대 $^{175}\text{Lu}^{3+}$ 또는 $^{177}\text{Lu}^{3+}$ 를 킬레이트할 때 결합할 수 있다.
- [0072] DOTA (도데칸 테트라아세트산)는 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7 10-테트라아세트산이라고도 하고, $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 로도 알려진 화학식 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H})_4$ 을 갖는다.
- [0073] DOTA 고리계를 포함하는 화합물은 본 명세서에서 추가 기 또는 모이어티가 부착된 DOTA를 포함하는 화합물을 의미하고자 한다. 이러한 화합물의 예는 참조로 편입되는, WO2019010299A에 개시된 벤질-DOTA 및 이중특이적 킬레이터를 포함한다.
- [0074] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물에 관한 것으로서, 여기서 제2 결합 부위는
- [0075] a. SEQ ID NO: 23-28의 CDR 서열을 포함하고,
- [0076] b. SEQ ID NO: 35에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97% 98% 또는 바람직하게 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0077] 바람직하게, 이러한 구현예의 제2 결합 부위는 DOTA-금속, 즉, 금속 이온, 예컨대 루테튬, 바람직하게 Lu^{3+} 를

킬레이트하는 DOTA에 결합할 수 있다.

- [0078] 이러한 구현예에 따라서, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물에 관한 것으로서, 여기서 제2 결합 부위는 DOTA-금속에 결합할 수 있고,
- [0079] a. SEQ ID NO: 10에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97% 98% 또는 바람직하게 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 서열; 및
- [0080] b. SEQ ID NO: 11에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97% 98% 또는 바람직하게 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0081] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물에 관한 것으로서, 여기서 SADA-도메인은 SEQ ID No. 12 - 19로 개시된 서열, 또는 서열 SEQ ID NO: 12-19 중 하나와 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개 치환에 의해 상이한 서열을 포함한다.
- [0082] SEQ ID NO: 12의 서열, 보다 바람직하게 SEQ ID NO: 12의 아미노산 6-36을 포함하는 p53 사랑체화 도메인이 바람직한 SADA 도메인이다.
- [0083] SADA-복합체는 본 발명에 따를 수 있고, 복합체의 상이한 부분을 분리하는 링커, 결합 부위로부터 떨어진 항체 단편, 예컨대 불변 영역 및 결합되어서 이펙터 또는 면역 반응을 유발할 수 있는 항원 단편을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 추가 성분을 포함한다.
- [0084] 일 구현예에 따라서, SADA 복합체는 링커를 포함한다.
- [0085] 링커는 종종 때때로 스페이서로도 알려져 있는, 2개 도메인이 인접한 도메인으로부터 입체 방해없이 폴딩되어 작동하도록 허용하는, 단일 폴리펩티드의 2개 도메인을 분리하기 위해 생성된 짧은 아미노산 서열이다. 링커는 당분야에 공지되어 있고, 본 발명은 링커의 임의의 특정 서열에 제한되지 않는다. 일반적으로, 링커의 목적은 복합체의 상이한 성분을 연결 및/또는 분리시키는 것이고, 전형적으로 주로 소형 친수성 아미노산 예컨대, 글리신, 세린 및 트레오닌으로 구성된다.
- [0086] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물에 관한 것으로서, 여기서 SADA 복합체는 1-6 사이의 정수가 곱해진 SEQ ID NO: 20 중에서 선택되는 서열을 갖는 링커를 포함한다.
- [0087] 본 발명에 따라서 사용할 수 있는 다른 적합한 링커는 IgG3 스페이서 도메인, 예컨대 SEQ ID NO: 21로 개시된 IgG3 스페이서 도메인이다.
- [0088] 일부 구현예에서 SADA-복합체는 SADA 도메인 및 2개 결합 부위, 예컨대 scFv'로 이루어진다. 일부 구현예에서 SADA-복합체는 링커 및/또는 스페이서에 의해 연결되는 항-GD2 scFv -항-DOTA scFv - p53 사랑체화 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서 SADA-복합체는 하기 구조를 갖는다: 링커 및/또는 스페이서에 의해 연결된 항-GD2 경쇄 Fv - 항-GD2 중쇄 Fv - 항-DOTA 중쇄 Fv -항-DOTA 경쇄 Fv - p53 사랑체화 도메인.
- [0089] 본 발명에 따라서 적합한 SADA 복합체의 예는 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 GD2-SADA 접합체, SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함하는 CD38-SADA 접합체, SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 B7-H3-SADA 접합체, SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CD20-SADA 접합체, 및 SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 GPA33-SADA 접합체를 포함한다.
- [0090] 본 발명에 따라서, 본 발명에 따른 조성물은 완충제 시스템 예컨대 유기산 또는 이의 알칼리 금속 염을 포함한다.
- [0091] 바람직하게, 완충제는 아세트이트, 시트레이트, 히스티딘, 시트레이트-히스티딘, 아세트이트-히스티딘 및 숙시네이트 중에서 선택된다.
- [0092] 바람직한 예는 아세트산 및 나트륨 아세테이트를 포함하는, 아세트이트 완충제를 포함한다.
- [0093] 나트륨 아세테이트는 또한 아세트산 나트륨 염으로도 알려져 있고, 화학식 CH_3COONa 를 갖는다.
- [0094] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 5-30 mM, 10-25 mM 및 바람직하게 20 mM 중에서 선택되는 양으로 완충제를 포함하는, 본 발명에 따른 조성물에 관한 것이다.
- [0095] 일 구현예에 따라서, 안정화제는 폴리올, 특히 당 알콜 및 비환원 당 중에서 선택된다.

- [0096] 바람직한 예는 수크로스, 트레할로스, 솔비톨, 글리세롤 및 이노시톨을 포함한다.
- [0097] 안정화제는 활성 약학 성분이 저장 동안 바람직한 성질을 유지하는, 시간을 유지하거나 또는 연장시킨다.
- [0098] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 200-600 mM, 225-500 mM, 250-300 mM, 및 바람직하게 275 mM 중에서 선택되는 양으로, 안정화제, 바람직하게 수크로스를 포함하는 본 발명에 따른 조성물에 관한 것이다.
- [0099] 본 발명은 또한 조성물에 관한 것으로서, 여기서 계면활성제는 비이온성 계면활성제이다.
- [0100] 비이온성 계면활성제는 친수성 헤드 기 및 소수성 꼬리부로 이루어지는, 해리되지 않는 장쇄 중합체를 포함/이루어질 수 있다.
- [0101] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 조성물에 관한 것으로서, 여기서 계면활성제는 폴리에틸렌 글리콜 솔비탄 모노라우레이트, 폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜) 또는 폴리에틸렌 글리콜 솔비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌솔비탄 모노올레에이트이다.
- [0102] 폴리에틸렌 글리콜 솔비탄 모노라우레이트는 또한 폴리옥시에틸렌솔비탄 모노라우레이트로도 알려져 있고, 당분야에 공지되어 있다. 바람직한 폴리에틸렌 글리콜 솔비탄 모노라우레이트는 폴리솔베이트[®] 20 또는 TWEEN[®] 20로서 상업적으로 입수가능하다.
- [0103] 폴리에틸렌 글리콜 솔비탄 모노올레에이트는 또한 폴리옥시에틸렌솔비탄 모노올레에이트로도 알려져 있고, 역시 당분야에 공지되어 있다. 바람직한 폴리에틸렌 글리콜 솔비탄 모노올레에이트는 폴리솔베이트[®] 80 또는 TWEEN[®] 80로서 상업적으로 입수가능하다.
- [0104] 폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜)도 역시 당분야에 공지되어 있다. 바람직한 폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜)은 Kolliphor[®] P188 또는 Poloxamer[®] 188로서 상업적으로 입수가능하다.
- [0105] 폴리에틸렌 글리콜 솔비탄 모노라우레이트는 본 발명에 따라 사용을 위한 바람직한 계면활성제이다.
- [0106] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 0.1-0.3 g/L, 0.15-0.25 g/L, 0.16-0.24 g/L, 0.17-0.23 g/L, 0.18-0.22 g/L, 0.19-0.21 g/L 및 바람직하게 0.20 g/L 중에서 선택되는 양으로 계면활성제를 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- [0107] 본 발명의 조성물은 5-6, 5.1-5.9, 5.2-5.8, 5.3-5.7, 5.4-5.6 및 바람직하게 5.5 중에서 선택되는 pH를 가질 수 있다.
- [0108] 본 발명에 따른 조성물은 항산화제를 더 포함할 수 있다.
- [0109] 항산화제는 산화적 스트레스로 인해 유발되는 손상으로부터 내용물을 보호하기 위해 조성물에 첨가될 수 있다. 이것은 산화에 민감한 아미노산을 포함하는 단백질 특히 아미노산이 단백질의 표면 상에 노출되는 산화에 민감한 아미노산을 포함하는 단백질에 유리할 수 있다. 산화에 민감한 아미노산의 예는 메티오닌 및 (유리) 시스테인등과 같은 잔기를 포함한다.
- [0110] 본 발명에 따라 사용에 바람직한 항산화제는 메티오닌이다.
- [0111] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 5-15 mM, 6-14 mM, 7-13 mM, 8-12 mM, 9-11 mM 및 바람직하게 10 mM 중에서 선택되는 양으로, 항산화제, 예컨대 메티오닌을 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- [0112] 본 발명은 또한 염을 포함하지 않거나, 또는 오직 저농도로, 예를 들어, 50 mM 미만으로만 염을 포함하는, 본 발명에 따른 조성물에 관한 것이다.
- [0113] 본 발명자는 일반적으로 염이 SADA 복합체를 탈안정화시키므로, 조성물에서, 염 예컨대 NaCl, KCl, 또는 유사한 염의 양을 제한하는 것이 바람직하다는 것을 확인하였다.
- [0114] 본 발명에 따른 바람직한 조성물은
- [0115] a. 15 g/L의 양의 SADA-복합체;
- [0116] b. 20 mM의 양의 나트륨 아세테이트;
- [0117] c. 275 mM의 양의 수크로스;

- [0118] d. 0.2 g/L의 양의 폴리술페이트 20을 포함하고,
- [0119] pH는 5.5이고, SADA 복합체는 주로 사랑체 형태로 존재한다.
- [0120] 임의로, 조성물은 10 mM 메티오닌을 더 포함한다.
- [0121] 용어 '주로 사랑체 형태'는 본 명세서 및 청구항에서, 대부분의 SADA-복합체, 예를 들어, 적어도 50% w/w; 적어도 60% w/w; 적어도 70% w/w; 적어도 80% w/w; 적어도 90% w/w; 또는 적어도 95% w/w가 사랑체 형태인 것을 의미하고자 한다.
- [0122] 일 구현예에 따라서, 본 발명에 따른 조성물은 약학 조성물이다.
- [0123] 본 발명의 SADA-복합체는 당분야에 공지된 방법을 사용해 제조될 수 있다.
- [0124] 바람직한 구현예에서, 복합체의 바람직한 아미노산 서열을 코딩하는 핵산이 제공된다. 선택된 숙주 유기체에서 발현을 유도하는데 필요한 조절 성분, 예컨대 프로모터, 신호 서열 리보솜 인식 부위, 코작 서열, 인핸서, 종결자, 폴리아데닐화 부위 등이 제공된 핵산 서열을 포함하는 구성체가 제조되고, 선택된 숙주 유기체에 삽입되어서, 유기체는 SADA-복합체의 발현을 일으키는 조건 하에서 성장된다. 최종적으로, SADA-복합체는 충분히 공지된 분리 및 회수 기술을 사용하여 성장 액체배지로부터 회수된다.
- [0125] 본 발명의 제제는 당분야에 공지된 방법을 사용하여 멸균수에 SADA-복합체 및 다른 성분을 용해시켜서 제조될 수 있다.
- [0126] 본 발명은 또한 암을 치료하거나 또는 진단하기 위한 본 발명에 따른 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0127] 일 구현예에 따라서, 본 발명에 따른 조성물은 SADA 접합체에 의해 인식되는 종양 항원, 예컨대 GD2, CD38, B7-H3, CD20 또는 GPA33을 발현하는 암을 치료하거나 또는 진단하기 위해 사용될 수 있다.
- [0128] 암은 신경아세포종, 흑색종, 육종, 뇌종양 또는 암종 중에서 선택될 수 있다.
- [0129] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물의 용도에 관한 것으로서, 상기 암은 골육종, 지방육종, 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 평활근육종, 방추 세포 육종, 뇌종양, 소세포 폐암, 망막아세포종, HTLV-1 감염 T 세포 백혈병 및 GD2, CD38, B7-H3, CD20 또는 GPA33에 대해 양성인 다른 종양 중에서 선택된다.
- [0130] 일 구현예에 따라서, 본 발명은
- [0131] a. 치료 또는 진단을 필요로 하는 환자에게 본 발명에 따른 조성물을 투여하는 단계; 및
- [0132] b. 일정 기간 후에 방사성핵종을 포함하는 DOTA-화합물을 투여하는 단계
- [0133] 를 포함하는 방법에서, 임의의 선행 청구항에 따른 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0134] 단계 b의 기간은 전형적으로 48시간과 72시간 사이, 예컨대 50시간 내지 65시간, 또는 55시간 내지 60시간에서 선택된다. 바람직하게, 상기 기간은 대부분의 미결합된 SADA-복합체가 분해되어서 혈류로부터 제거될 수 있도록 선택된다.
- [0135] 본 발명의 방법은 단계 a 이후 및 단계 b 이후에 청징화제를 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0136] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물의 용도에 관한 것으로서, 여기서 방사성핵종은 알파, 베타, 및 양전자 방출 방사성핵종 중에서 선택된다.
- [0137] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도에 관한 것으로서, 여기서 방사성핵종은 ^{211}At , ^{51}Cr , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{67}Cu , ^{152}Eu , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{212}Pb , ^{177}Lu , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{75}Se , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{227}Th , ^{89}Zr , ^{90}Y , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{66}Ga , ^{86}Y , ^{82}Rb , $^{110\text{m}}\text{In}$, ^{209}Bi , ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{210}Po , ^{211}Po , ^{212}Po , ^{214}Po , ^{215}Po , ^{216}Po , ^{218}Po , ^{211}At , ^{215}At , ^{217}At , ^{218}At , ^{221}Fr , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{226}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Ac , ^{227}Th , ^{228}Th , ^{229}Th , ^{230}Th , ^{232}Th , ^{231}Pa , ^{233}U , ^{234}U , ^{235}U , ^{236}U , ^{238}U , ^{237}Np , ^{238}Pu , ^{239}Pu , ^{240}Pu , ^{244}Pu , ^{241}Am , ^{244}Cm , ^{245}Cm , ^{248}Cm , ^{249}Cf , 및 ^{252}Cf 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0138] 본 발명에 따라 사용을 위한 방사성핵종의 바람직한 예는 ^{177}Lu , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{64}Cu , ^{90}Y 및 ^{89}Zr 을 포함한다.

- [0139] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 본 발명의 조성물, 및 DOTA 화합물을 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0140] 전형적으로, 키트는 사용 설명서, 또는 적어도 이러한 정보를 찾을 수 있는 위치에 관해 사용자에게 제공하는 정보를 더 포함한다.
- [0141] 일 구현예에 따라서, 본 발명은 방사성핵종을 더 포함하는, 본 발명에 따른 키트에 관한 것이다.
- [0142] **정의**
- [0143] **항체 단편:** 항체 단편은 항체의 일부분 예컨대 F(ab')₂, F(ab)₂, Fab', Fab, Fv, sFv 등이다. 구조와 무관하게, 항체 단편은 온전한 항체가 인식하는 동일 항원에 결합한다. 예를 들어, 3F8 단일클론 항체 단편은 3F8이 인식하는 에피토프에 결합한다. 용어 "항체 단편"은 또한 복합체를 형성하도록 특이적 항원에 결합하여서 항체처럼 작용하는 임의의 합성 또는 유전자 조작 단백질을 포함한다. 예를 들어, 항체 단편은 가변 영역으로 이루어진 단리된 단편, 예컨대 중쇄 및 경쇄의 가변 영역으로 이루어진 "Fv" 단편, 펩티드 링커를 통해서 경쇄 및 중쇄 가변 영역이 연결된 재조합 단일 사슬 폴리펩티드 분자 ("scFv 단백질"), 및 초가변 영역을 모방하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소 인식 단위를 포함한다.
- [0144] **DOTA:** DOTA (도데칸 테트라아세트산)는 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산이라고도 하고, 화학식 (CH₂CH₂NCH₂CO₂H)₄ 을 갖고, 또한 C₁₆H₂₈N₄O₈ · xH₂O로도 알려져 있다.
- [0145] **DOTA 금속 킬레이트:** 금속 이온 결합된 복합체를 갖는 DOTA를 의미한다.
- [0146] **DOTA의 유도체:** DOTA 고리계를 포함하고 금속 이온을 킬레이트할 수 있는 화합물을 의도하고자 한다. 이러한 화합물의 예는 벤질-DOTA 및 WO2019010299A에 개시된 이종특이적 킬레이터를 포함한다. 추가적인 DOTA 유도체는 WO2010099536 A1에 개시된다.
- [0147] **방사성 동위원소:** 진단적으로 또는 치료적으로 사용을 위해서 항체에 접합될 수 있는 방사성 동위원소의 예는 ²¹¹At, ¹⁴C, ⁵¹Cr, ⁵⁷Co, ⁵⁸Co, ⁶⁷Cu, ¹⁵²Eu, ⁶⁷Ga, ³H, ¹¹¹In, ⁵⁹Fe, ¹⁷⁷Lu, ³²P, ²²³Ra, ²²⁴Ra, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ⁷⁵Se, ³⁵S, ^{99m}Tc, ²²⁷Th, ⁸⁹Zr, ⁹⁰Y, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ^{94m}Tc, ⁶⁴Cu, ⁶⁸Ga, ⁶⁶Ga, ⁷⁶Br, ⁸⁶Y, ⁸²Rb, ^{110m}In, ¹³N, ¹¹C, ¹⁸F 및 알파-방출 입자를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 알파-방출 입자 비제한적인 예는 ²⁰⁹Bi, ²¹¹Bi, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ²¹²Pb, ²¹⁰Po, ²¹¹Po, ²¹²Po, ²¹⁴Po, ²¹⁵Po, ²¹⁶Po, ²¹⁸Po, ²¹¹At, ²¹⁵At, ²¹⁷At, ²¹⁸At, ²¹⁸Rn, ²¹⁹Rn, ²²⁰Rn, ²²²Rn, ²²⁶Rn, ²²¹Fr, ²²³Ra, ²²⁴Ra, ²²⁶Ra, ²²⁵Ac, ²²⁷Ac, ²²⁷Th, ²²⁸Th, ²²⁹Th, ²³⁰Th, ²³²Th, ²³¹Pa, ²³³U, ²³⁴U, ²³⁵U, ²³⁶U, ²³⁸U, ²³⁷Np, ²³⁸Pu, ²³⁹Pu, ²⁴⁰Pu, ²⁴⁴Pu, ²⁴¹Am, ²⁴⁴Cm, ²⁴⁵Cm, ²⁴⁸Cm, ²⁴⁹Cf, 및 ²⁵²Cf를 포함한다.
- [0148] **치료:** 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료", "치료하다", "치료된", 또는 "치료하는"은 예방법 및/또는 요법을 의미하는데, 특히 목적이 원치않는 생리학적 변화 또는 장애, 예컨대 다발성 경화증의 진행을 예방하거나 또는 둔화 (저하)시키는 것이다. 유리하거나 또는 바람직한 임상적 결과는 검출가능 여부와 무관하게, 증상의 완화, 질환 정도의 감소, 질환의 안정화 (즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선 또는 경감, 및 (부분 또는 완전) 관해를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않은 경우의 예상 생존과 비교하여 연장된 생존을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 이들은 병태 또는 장애를 이미 갖는 이들을 비롯하여 병태 또는 장애를 가질 경향이 있는 이들 또는 병태 또는 장애를 예방해야 하는 이들을 포함한다.
- [0149] **약학 조성물:** 본 명세서에서 사용되는 용어 "약학 조성물"은 이를 필요로 하는 환자에게 약물 또는 약제로서 투여를 위한 조성물을 의미하고자 한다. 약학 조성물은 약학 또는 약제사 분야에 공지된 방법 및 기술을 사용하여, 예를 들어, 유럽 약전 제10판에 기술된 바와 같이, 약학 등급 성분으로부터 제조된다.
- [0150] **서열 동일성:** 용어 서열 동일성은 2개 핵산 또는 아미노산 서열의 관련성의 척도를 의미하고자 한다. 서열 동일성은 2개 서열을 정렬하고, 가장 긴 중복부를 찾아서, 중복부에서 일치수를 세고, 일치수를 중복부의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 잔기의 수로 나누어 서열 동일성을 계산하여 결정된다. 서열 동일성은 전형적으로 백분율 (%)로 표시된다.
- [0151] 당업자는 서열 정렬을 생성시키고 서열 동일성을 계산하기 위한 다양한 컴퓨터 알고리즘을 이용할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 서열 정렬은 쌍별 정렬을 의미한다. 서열 정렬 프로그램 Clustal Omega [doi:10.1038/msb.2011.75]를 포함하여, 몇몇 알고리즘이 이를 수행한다.

- [0152] 본 명세서에서 사용되는 서열 정렬은 다음의 알고리즘을 사용해 수행된다:
- [0153] 알고리즘: Clustal Omega (1.2.4),
- [0154] (<http://www.clustal.org/omega/>).
- [0155] **도면**
- [0156] 도 1은 100 nM 및 5 nM의 농도에서 GD2-SADA 구성체의 2개 질량 광도측정 결과를 도시한다. 추가 상세사항은 실시예 1을 참조한다.
- [0157] 도 2는 농도에 의존하여 GD2-SADA 구성체의 단량체, 이량체 및 사량체의 분포를 도시한다. 추가 상세사항은 실시예 1을 참조한다.
- [0158] 도 3은 GD2-SADA에 대한 제I상 시험, 파트 A의 디자인을 도시한다. 추가 상세사항은 실시예 10을 참조한다.
- [0159] 도 4는 GD2-SADA 접합체의 종양 사멸 효과에 대한 사랑체화의 효과를 도시한다. 추가 상세사항은 실시예 9를 참조한다.
- [0160] 도 5는 GD2-SADA (>90% 사랑체, 10 mg/kg, IV) (상단 패널), GD2-단량체 (2.4 mg/kg, IV) (중간 패널) 및 GD2-단량체 (9.6 mg/kg)(하단 채널)를 제공하고 나서, ¹⁷⁷Lu-DOTA의 투여를 후속한 종양 이식된 IMR-32 무흉선 누드 마우스의 SPECT 이미지를 도시한다. 각 패널에서 첫번째 마우스는 ¹⁷⁷Lu-DOTA의 투여 후 2시간에 스캔되었고, 그 다음 마우스는 각각 ¹⁷⁷Lu-DOTA의 투여 후 24시간, 48시간 및 120시간에 스캔되었다. 추가 상세사항은 실시예 9를 참조한다.
- [0161] **서열**
- [0162] SEQ ID NO: 1-6: GD2-scFv의 CDR 서열과 동일한 GD2 결합 항체 3F8의 CDR 서열;
- [0163] SEQ ID NO: 7: 항-GD2 scFv;
- [0164] SEQ ID NO 8: 항-GD2 VL
- [0165] SEQ ID NO 9: 항-GD2 VH
- [0166] SEQ ID NO: 10: huC825 VL;
- [0167] SEQ ID NO: 11: huC825 VH
- [0168] SEQ ID NO: 12-19: WO 2018204873A1에 개시된 SADA 도메인;
- [0169] SEQ ID NO: 20: 링커 서열;
- [0170] SEQ ID NO: 21: IgG3 스페이서 서열;
- [0171] SEQ ID NO: 22: GD2-SADA 복합체.
- [0172] SEQ ID NO: 23-28 C825의 CDR 서열
- [0173] SEQ ID NO: 29-34: CD38 결합 항체의 CDR 서열
- [0174] SEQ ID NO: 35: 항-CD38 scFV
- [0175] SEQ ID NO: 36: 항-CD38 VL
- [0176] SEQ ID NO: 37: 항-CD38 VH
- [0177] SEQ ID NO: 38: CD38-SADA 복합체
- [0178] SEQ ID NO: 39: B7-H3-SADA 복합체
- [0179] SEQ ID NO: 40: CD20-SADA 복합체
- [0180] SEQ ID NO: 41: GPA33-SADA 복합체.
- [0181] 모든 인용된 참조 문헌은 참조로 편입된다.

- [0182] 첨부된 도면 및 실시예는 본 발명을 제한하기 보다는 설명하기 위해 제공된다. 본 발명의 양태, 구현예, 청구항 및 임의의 항목을 조합할 수 있다는 것은 당업자에게 명백하다.
- [0183] 달리 언급하지 않으면, 모든 백분율은 중량/중량이다. 달리 언급하지 않으면, 모든 측정은 표준 조건 (주위 온도 및 압력) 하에서 수행된다. 달리 언급하지 않으면, 시험 조건은 유럽 약전 10.0에 따른다.
- [0184] **방법 및 재료**
- [0185] GD2-SADA 복합체: 복합체는 항-GD2 scFv 도메인, 인간화 C825 도메인 및 p53 SADA 도메인을 포함한다. 복합체는 WO 2018/204873A1에서 SEQ ID NO:31로서, 본 특허 출원에서는 SEQ ID NO: 22로서 개시된다.
- [0186] CD38-SADA 복합체: 복합체는 항-CD38 scFv 도메인, 인간화 C825 도메인 및 P53 SADA 도메인을 포함한다. 복합체는 (비공개 덴마크 특허 출원) DK PA 2021 70621에 SEQ ID NO: 41로서, 본 특허 출원에서 SEQ ID NO: 38로서 개시된다.
- [0187] B7-H3-SADA 복합체: 복합체는 항-B7-H3 scFv 도메인, 인간화 C825 도메인 및 P53 SADA 도메인을 포함한다. 복합체는 SEQ ID NO: 39에 표시된 아미노산 서열을 갖는다.
- [0188] CD20-SADA 복합체: 복합체는 항-CD20 scFv 도메인, 인간화 C825 도메인 및 P53 SADA 도메인을 포함한다. 복합체는 (미공개 덴마크 특허 출원) DK PA 2021 70621에 SEQ ID NO:42로서, 본 특허 출원에서 SEQ ID NO: 40으로 개시된다.
- [0189] GPA33-SADA 복합체: 복합체는 항-GPA33 scFv 도메인, 인간화 C825 도메인 및 P53 SADA 도메인을 포함한다. 복합체는 (미공개 덴마크 특허 출원) DK PA 2021 70621에 SEQ ID NO: 61로서, 본 특허 출원에서 SEQ ID NO: 41로서 개시된다.
- [0190] 계면활성제
- [0191] · 폴리솔베이트 20: TWEEN 20[®], 폴리에틸렌 글리콜 솔비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌솔비탄 모노라우레이트.
- [0192] · 폴리솔베이트 80: TWEEN 80[®], 폴리에틸렌 글리콜 솔비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌솔비탄 모노올레에이트. 폴록사머 188: 폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜).
- [0193] · Kollifor: 폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜).
- [0194] 실시예
- [0195] **실시예 1. GD2-SADA에 대해 측정된 올리고머 형태의 상대적 개수에 대한 SADA 농도의 영향.**
- [0196] 이 실시예 경우에, Refeyn 질량 광도계 (Refeyn Ltd, Oxford UK)가 하기 설정으로, 제조사 설명서에 따라 사용되었다:
- [0197] · 측정 원리 무표지/간접계 광산란
- [0198] · 질량 범위 4 kDa - 5 MDa
- [0199] · 측정 정밀도 +/- 2%
- [0200] · 단일 측정 질량 오차 +/- 5%
- [0201] · 분해능 (FWHM) 25 kDa@66kDa, 88kDa@660kDa
- [0202] · 농도 범위 100 pM-100 nM (입자 농도)
- [0203] · 감도 < 1 ng의 단백질
- [0204] · 샘플 부피 5-20 µl
- [0205] · 프레임 속도/표준 설정) 1 kHz (원시), 100 Hz (통합)
- [0206] · 시야 3 x 10 µm (@ 1 kHz) 내지 10 x 10 µm (@300 Hz)
- [0207] · 파장 525 nm

[0208] · 픽셀 크기 21 nm

[0209] GD2-SADA 구성체를 PBS에 희석하였고, 크기 분포를 측정하기 전에 60분 동안 37℃에서 인큐베이션하였다. 다음과 같이 희석하였고: 150 nM, 100 nM, 50 nM, 10 nM, 5 nM, 1 nM 및 100 pM, Refeyn 질량 광도계를 사용하여 질량 광도측정을 수행하였다.

[0210] 예시적인 스펙트럼도를 도 1에 도시하였는데, 상단은 100 nM이고, 하단은 5 nM이다. 스펙트럼도에서 단량체, 이량체 및 사량체 GD2-SADA에 해당하는 3개 피크를 확인할 수 있고, 100 nM 농도 경우에 GD2-SADA의 더 높은 다량체에 해당하는 대략 500 kDa에서 추가의 넓은 피크를 확인할 수 있다. 고농도 (100 nM)에서 높은 비율의 GD2-SADA 구성체가 사량체 형태로 존재하는데 반해서, 저농도에서 대부분이 단량체 형태로 존재한다는 것을 추가로 확인할 수 있다.

[0211] 도 2는 농도에 따른 GD2-SADA 구성체의 분포를 도시한다.

[0212] 실시예 2. 완충제 및 pH의 효과

[0213] GD2-SADA를 하기 표에 표시된 pH에서 20 mM 완충제 중에 제조하였다. 구성체의 안정성은 nanoDSF를 통해 결정하였는데, T_m은 단백질의 50%가 폴딩되지 않은 온도를 표시하는 것으로서, 온도가 높을수록 더 높은 안정성을 나타내는 것을 의미한다. 측정은 사중으로 하였다. 하기 결과를 얻었다:

표 1

[0214] GD2-SADA; 완충제 및 pH의 효과

완충제	pH	T _m (° C)	
		평균	SD
아세트레이트	4.5	60.5	0.9
	5.0	60.7	0.2
	5.5	61.7	1.3
시트레이트	4.5	58.4	0.3
	5.0	60.7	1.2
	5.5	60.4	0.2
히스티딘	5.5	60.8	0.9
	6.0	62.3	0.4
	6.5	62.3	0.5
시트레이트-히스티딘	5.5	61.9	0.3
	6.0	61.5	0.2
	6.5	61.7	0.2
아세트레이트-히스티딘	5.5	61.9	0.3
	6.0	61.5	0.2
	6.5	61.7	0.2
숙시네이트	4.5	59.7	0.6
	5.0	60.9	0.3
	5.5	61.2	0.4

[0215] 결과는 아세트레이트 및 히스티딘이 시트레이트 및 숙시네이트 완충제에 비해서 더 높은 안정성을 제공하였다는 것을 보여주었다. >5.5의 pH 값이 최상의 안정성을 제공하는 것으로 확인되었다.

[0216] 실시예 3. 염 및 수크로스의 효과

[0217] GD2-SADA는 pH 5.5의 20 mM 완충제 중에 제조하였고, 염 (나트륨 클로라이드) 또는 수크로스를 표시된 대로 첨가하였다. 구성체의 안정성은 nanoDSF를 통해 결정하였고, T_m은 단백질의 50%가 폴딩되지 않은 온도를 표시하는 것으로서, 온도가 높을수록 더 높은 안정성을 나타내는 것을 의미한다. 측정은 사중으로 하였다. 하기 결과를 얻었다:

표 2

[0218]

GD2-SADA: nanoDSF 결과: 염 및 수크로스의 효과

완충제 (20 mM, pH 5.5)	NaCl (mM)	수크로스 (mM)	T _m (° C)	
			평균	SD
아세트레이트	150	0	60.9	0.2
시트레이트	150	0	60.4	0.5
히스티딘	150	0	60.7	0.7
시트레이트-히스티딘	150	0	60.7	0.6
아세트레이트-히스티딘	150	0	60.6	0.7
숙시네이트	150	0	60.8	0.2
아세트레이트	0	275	62.7	0.5
시트레이트	0	275	61.4	0.3
히스티딘	0	275	62.7	0.3
시트레이트-히스티딘	0	275	61.1	0.0
아세트레이트-히스티딘	0	275	63.8	0.3
숙시네이트	0	275	62.5	0.4

[0219]

결과는 수크로스는 구성체를 안정화시키지만 염 (나트륨 클로라이드)은 탈안정화시킨다는 것을 보여주었다.

[0220]

실시예 4. 가속 노화 연구에서 계면활성제의 효과

[0221]

각각이 20 mM 아세트레이트 완충제 및 275 mM 수크로스를 포함하고, 다음을 더 포함하는, 예시적인 제제를 제조하였다:

표 3

[0222]

GD2-SADA: 가속 노화 연구용 제제

#	pH	계면활성제	GD2-SADA 농도 (mg/ml)
1	5.5	0.2 g/l 폴리솔베이트 20	15
2	5.5	3.0 g/l 폴리솔베이트 20	15
3	5.5	0.2 g/l 폴리솔베이트 80	15
4	5.5	3.0 g/l 폴리솔베이트 80	15
5	5.0	0.2 g/l 폴록사머 188	15
6	5.5	0.2 g/l 폴록사머 188	15
7	6.0	0.2 g/l 폴록사머 188	15
8	5.5	3.0 g/l 폴록사머 188	15
9	5.5	0.2 g/l 폴록사머 188	10
10	5.5	3.0 g/l 폴록사머 188	10
11	5.5	0	15
12	5.5	0	10

[0223]

용액을 1주 또는 2주 동안 40°C에서 저장하였고, 이후에 크기 배제 HPLC를 통해 순도를 분석하였고, 인큐베이션 이전 회수율을 기반으로 주요 회수율 및 주요 피크에 대한 순도 저하를 계산하였다. 결과는 하기 표 4 및 5에 표시된다.

표 4

[0224]

GD2-SADA: 40° C에서 1주 후 SE-HPLC로 측정된 가속 저장 데이터

#	농도 (mg/ml)	pH	폴리솔베이트 20 (g/l)	폴리솔베이트 80 (g/l)	폴록사머 188 (g/l)	순도 저하	평균 회수율 (%)
1	15	5.5	0.2	0	0	3.4	96.5
2	15	5.5	3.0	0	0	3.4	92.5
3	15	5.5	0	0.2	0	3.5	96.0
4	15	5.5	0	3.0	0	3.5	97.3
5	15	5.0	0	0	0.2	4.3	85.3
6	15	5.5	0	0	0.2	3.5	81.7
7	15	6.0	0	0	0.2	3.1	82.5

8	15	5.5	0	0	3.0	3.3	90.9
9	10	5.5	0	0	0.2	1.8	86.2
10	10	5.5	0	0	3.0	2.0	95.6
11	15	5.5	0	0	0	3.8	77.7
12	10	5.5	0	0	0	2.4	82.2

표 5

[0225]

GD2-SADA: 40° C에서 2주 후 SE-HPLC로 측정된 가속 저장 데이터

#	농도 (mg/ml)	pH	폴리솔베이트 20 (g/l)	폴리솔베이트 80 (g/l)	폴록사머 188 (g/l)	순도 저하	평균 회수율 (%)
1	15	5.5	0.2	0	0	4.9	98.6
2	15	5.5	3.0	0	0	4.9	92.2
3	15	5.5	0	0.2	0	5.3	97.3
4	15	5.5	0	3.0	0	5.2	97.5
5	15	5.0	0	0	0.2	7.6	83.4
6	15	5.5	0	0	0.2	5.4	86.1
7	15	6.0	0	0	0.2	5.6	79.2
8	15	5.5	0	0	3.0	5.4	87.2
9	10	5.5	0	0	0.2	2.4	81.1
10	10	5.5	0	0	3.0	2.6	96.5
11	15	5.5	0	0	0	5.2	73.8
12	10	5.5	0	0	0	3.0	77.4

[0226]

결과는 계면활성제가 평균 회수율을 개선시켰다는 것을 보여주었다. 이 실시예에서, 폴리솔베이트 20/80 또는 고농도의 폴록사머 188을 사용하여 더 양호한 회수율을 얻었다.

[0227]

실시예 5: GD2-SADA 제제

[0228]

실시예 1-4의 결론을 이용하여서 GD2-SADA의 예시적인 제제를 만들었다. 산화로부터 M199 및 폴리솔베이트를 보호하기 위해서 항산화제로서 추가 메티오닌을 첨가하였다.

표 6

[0229]

GD2-SADA 제제

성분	양	기능
GD2-SADA	15g/l	API
나트륨 아세테이트	20 mM	완충제
수크로스	275 mM	안정화제
폴리솔베이트 20	0.2 g/l	계면활성제
메티오닌	10 mM	항산화제
pH	5.5	

[0230]

실시예 6: GD2-SADA 제제의 상용성

[0231]

임상 투여 동안 제제의 상용성을 입증하기 위해서, 투여 시간을 포함하여 실온에서 4시간 동안 실시예 6에 따른 GD2-SADA 제제에 대한 적합한 생산물 회수율 및 안정성을 입증하기 위한 사용중 안정성 연구를 수행하였다.

[0232]

연구는 0.05 mg/mL 내지 10 mg/mL 범위의 농도를 포괄한다. GD2-SADA의 희석은 생리 식염수 (NaCl 0.9%)에서 수행하였다. GD2-SADA 희석물을 함유하는 50 mL IV-백을 주입 세트 및 주입 필터에 연결하였다. GD2-SADA 희석물이 50 mL IV-백에서 주입 세트 및 필터를 통해서 통과하도록 허용하여 샘플을 채취하였다.

[0233]

순도, 역가, 물리화학적, 및 입자 결과는 모두 예상 범위 내에 있었고, T = 0시간과 T = 4시간 간에 비슷하였다.

표 7

GD2-SADA 제제의 안정성 연구 결과:

분석 방법	0.05 mg/mL		10 mg/mL	
	T = 0 시간	T = 4 시간	T = 0 시간	T = 4 시간
가시성 입자	가시성 입자 및 기포가 본질적으로 없음	가시성 입자 및 기포가 본질적으로 없음	가시성 입자 및 기포가 본질적으로 없음	가시성 입자 및 기포가 본질적으로 없음
현미경가시성 입자 $\geq 25 \mu\text{m}$	5 입자/mL	3 입자/mL	4 입자/mL	4 입자/mL
현미경가시성 입자 $\geq 10 \mu\text{m}$	29 입자/mL	29 입자/mL	52 입자/mL	22 입자/mL
상대 역가 (GD2 SPR에 의함)	50 내지 150% 사이의 (상대) 역가로 기준 참조와 비슷 ^b	50 내지 150% 사이의 (상대) 역가로 기준 참조와 비슷	50 내지 150% 사이의 (상대) 역가로 기준 참조와 비슷	50 내지 150% 사이의 (상대) 역가로 기준 참조와 비슷
A280 (단백질 함량)	0.06 mg/mL	0.056 mg/mL	9.89 mg/mL	9.89 mg/mL
	113 % 회수율	106% 회수율	99% 회수율	99% 회수율
비-환원 SDS cGE 이량체	20.3%	20.3%	20.7%	20.7%
비-환원 SDS cGE 단량체	72.5%	72.5%	71.9%	71.9%
비-환원 SDS cGE 단량체 + 이량체	92.8%	92.7%	92.6%	92.6%
상대 역가 (GD2 SPR에 의함)	106% ^b	87%	101%	101%
상대 역가 (DOTA SPR에 의함)	95%	102%	104%	106%
비-환원 SDS-cGE HMWS	6.4%	6.5%	6.7	6.7%
비-환원 SDS-cGE LMWS	0.8%	0.8%	0.7	0.7%
환원 SDS-cGE HMWS	1.5%	1.4%	1.4%	1.5%
환원 SDS-cGE LMWS	3.3%	3.2%	3.4%	3.4%
환원 SDS-cGE 순도	95.2%	95.4%	95.1%	95.1%
SE-HPLC HMWS	4.4%	4.9%	4.9%	5.3%
SE-HPLC LMWS 1	0.7%	0.6%	0.7%	0.7%
SE-HPLC 사량체	94.5%	94.0%	93.9%	93.5%
SE-HPLC 기타 LMWS	0.5%	0.6%	0.5%	0.5%
오스몰농도	288 mOsm/kg	288 mOsm/kg	337 mOsm/kg	338 mOsm/kg
pH	5.5	5.8	5.5	5.5

[0235] 단백질 회수율은 시험된 농도에서 99% 및 106%였다. 회수율은 관찰된 농도와 예상 이론적 농도 간 백분율 차이로서 계산되었다.

[0236] 최악 경우의 조건에서 주입 물질에 대한 표면 부착의 잠재적 효과를 평가하기 위해서, 전체 부피가 주입된 클리닉에서 투여되는 용량에 일반적으로 영향을 미치지 않는, 제조 절차로부터의 변동을 최소화하기 위해 정밀 피펫을 사용해 최저 용량 농도 (0.05 mg/mL)를 제조하였다. 이 실험은 106%의 단백질 회수율을 확인하였고, 투여 물질에 대한 GD2-SADA 표면 부착이 무시할만하였음을 의미한다.

[0237] 결론적으로, 사용된 제제는 0.05 mg/mL 내지 10 mg/mL의 시험된 농도 범위 내에서, 뿐만 아니라 최대 4시간 동안 실온에서 GD2-SADA의 저장 및 취급 동안 안정한 것으로 평가되었다.

[0238] 실시예 7: 저장 수명을 지원하기 위한 안정성

[0239] 지원하는 저장 수명 연구의 안정성 결과는 장기간 안정성 연구($5 \pm 3^\circ\text{C}$)의 경우 표 8 및 가속 조건($25 \pm 2^\circ\text{C}$)의 경우 표 9에 요약된다.

[0240] 장기간 안정성 연구는 GD2-SADA가 20 mM 나트륨 아세테이트 완충제, 275 mM 수크로스 및 0.2 g/L 폴리솔베이트 20을 함유하는 pH 5.5의 제제 중에서 적어도 9개월 동안 2-8°C에서 사량체 형태 (>94%)로 안정하다는 것을 보여준다. 또한, 가속 안정성 데이터는 GD2-SADA가 적어도 3개월 동안 25°C에서 사량체 형태 (>94%)로 안정하다는

것을 보여준다.

[0241] 또한, 안정성 데이터는 GD2-SADA가 역가, 순도 및 불순물과 관련하여 현재 제제에서 안정하다는 것을 보여준다.

표 8

[0242] GD2-SADA 제제의 장기간 안정성 데이터 ($5 \pm 3^\circ \text{C}$ 에 저장)

시험 방법	단위	0 개월 (M)	3M	6M	9M
유백광도, 투명도	N/A	약간 유백색	약간 유백색	약간 유백색	약간 유백색
투명도	NTU	5	6	6	6
	N/A	< 기준 현탁액 II	= 기준 현탁액 II	= 기준 현탁액 II	= 기준 현탁액 II
액체 착색도	BY-척도	<BY6	<BY6	<BY6	<BY6
가시성 입자	N/A	본질적으로 가시성 입자 없음	미시험	본질적으로 가시성 입자 없음	미시험
A280 (단백질 함량)	mg/mL	14.5	14.7	14.7	14.7
비-환원 SDS-cGE	% 단량체	71.4	72.6	71.9	71.4
	% 이량체	20.8	20.2	20.7	20.9
	% 단량체 + % 이량체	92.3	92.8	92.6	92.4
상대 역가 SPR (DOTA)	%	99	106	106	111
상대 역가 SPR (GD2)	%	112	108	99	99
환원 SDS-cGE	% 순도	94.9	95.8	95.0	94.7
	% LMW 중	3.9	3.1	3.7	4.3
	% HMW 중	1.2	1.1	1.2	1.1
비-환원 SDS-cGE	% HMW 중	6.9	6.5	6.7	6.8
	% LMW 중	0.9	0.7	0.7	0.8
SE-HPLC	% 사량체	94.7	94.4	95.4	94.5
	% HMW 중	4.1	4.4	3.2	4.2
	% LMW 중 1	0.6	0.7	0.8	0.7
	% 기타 LMW	0.6	0.5	0.6	0.6
미생물오염도	cfu/ 10 mL	0	미시험	미시험	미시험
오스몰농도	mOsmol/kg	362	미시험	367	미시험
pH	N/A	5.5	5.5	5.5	5.5

표 9

[0243] GD2-SADA 제제의 가속 안정성 데이터 ($25 \pm 2^\circ \text{C}$ 에 저장)

시험 방법	단위	0개월 (M)	1M	2M	3M
유백광도, 투명도	N/A	기준 현탁액 II	기준 현탁액 II	기준 현탁액 II	기준 현탁액 II
투명도	NTU	6	6	6	6
	N/A	약간 유백색	약간 유백색	약간 유백색	약간 유백색
액체 착색도	BY-척도	< BY6	< BY5	< BY6	< BY6
용기 및 마개	N/A	염료 침투 없음	미시험	미시험	미시험
가시성 입자	N/A	본질적으로 가시성 입자 없음	미시험	본질적으로 가시성 입자 없음	본질적으로 가시성 입자 없음
현미경가시성 입자 (SvP)	N/A	$\geq 2 \mu\text{m}$: 3494 $\geq 5 \mu\text{m}$: 413 $\geq 10 \mu\text{m}$: 통과 $\geq 25 \mu\text{m}$: 통과	미시험	미시험	$\geq 2 \mu\text{m}$: 3737 $\geq 5 \mu\text{m}$: 393 $\geq 10 \mu\text{m}$: 통과 $\geq 25 \mu\text{m}$: 통과
A280 (단백질 함량)	mg/mL	14.8	14.8	14.8	14.8

비-환원 SDS-cGE	% 단량체	72.9	72.2	71.6	71.4
	% 이량체	20.2	20.6	20.3	20.2
	% 단량체 + % 이량체	93.1	92.8	91.9	91.6
상대 역가 SPR (DOTA)	%	102	105	103	112
상대 역가 SPR (GD2)	%	100	97	96	94
환원 SDS-cGE	% 순도	96.5	95.0	91.2	90.0
	% LMW 중	2.5	3.9	6.3	8.1
	% HMW 중	1.0	1.1	2.5	1.9
비-환원 SDS-cGE	% HMW 중	6.2	6.5	6.1	6.0
	% LMW 중	0.7	0.7	0.8	0.9
SE-HPLC	% 사량체	95.1	95.6	94.7	94.4
	% HMW 중	4.1	3.0	3.6	3.8
	% LMW 중 1	0.5	0.9	1.2	1.3
	% 기타 LMW	0.3	0.5	0.5	0.5
오스몰농도	mOsmol/kg	368	미시험	미시험	미시험
pH	N/A	5.5	5.5	5.5	5.5

[0244] 실시예 8. 추가 SADA-접합체의 열안정성

[0245] 샘플 용액은 1시간 동안 20,000 X g에서, 4℃의 테이블탑 원심분리기에서 원심분리하였다. 상청액은 스톱 완충제 (150 mM NaCl과 함께 및 없이 히스티딘 및 아세테이트)로 완충제 교환하였고, 샘플은 10 μM 까지 더 희석하였다. 수크로스는 목표 수크로스 농도로 모든 조건에서 혼합되었다. 각 샘플은 nanoDSF (단백질 언폴딩 T_m에 대한 350/330 nm 비)를 통해서 이중으로 측정되었다. 이 연구에서 5개 분자가 포함된다. 이들 분자는 동일한 DOTA 결합 및 P53 서열을 갖지만, 상이한 항원 결합 부위, 예컨대 GD2, CD38, B7H3, CD20 및 GPA33을 갖는다.

[0246] 표 10 및 11에 표시된 바와 같이, 150 mM NaCl은 완충제 그룹 (pH5.5 아세테이트 및 pH6.0 히스티딘)과 비교하여, 감소된 T_m 값으로 표시되는 바와 같이, 모든 조사된 SADA 분자의 열 안정성에 부정적인 영향을 갖는다. 또한, 275 mM 수크로스는 완충제 그룹 (pH5.5 아세테이트 및 pH6.0 히스티딘)과 비교하여, 증가된 T_m 값으로 표시되는 바와 같이, 모든 조사된 SADA 분자의 열 안정성에 긍정적인 영향을 갖는다. 이러한 염 탈안정화 및 당 안정화 효과는 항원 결합 부위가 상이하더라도, 모든 조사된 SADA 분자에서 보편적이다. 그러므로, 우리는 염 탈안정화 및 당 안정화 효과가 주로 DOTA 결합 및 P53 파트에 의해 좌우된다고 결론내렸다.

표 10

[0247] 염 및 당 부재의 pH 5.5 아세테이트 완충제에서 시험된 SADA 분자의 열안정성 (T_m) 개요

	아세테이트 완충제 (pH 5.5)	아세테이트 + 150 mM NaCl (pH 5.5)	아세테이트 + 275 mM 수크로스 (pH 5.5)
CD38-SADA(T _m , ° C)	60.41	59.92	61.27
B7H3-SADA(T _m , ° C)	53.78	52.86	55.05
CD20-SADA (T _{m1} , ° C)	55.85	54.67	57.2
CD20-SADA (T _{m2} , ° C)	71.2	68.55	72.37
GD2-SADA(T _m , ° C)	60.74	60.42	61.91
GPA33-SADA (T _{m1} , ° C)	59.87	60.62	61.02
GPA33-SADA (T _{m2} , ° C)	70.10	65.43	71.35

표 11

[0248] 염 및 당 부재의 pH 6.0 히스티딘 완충제에서 시험된 SADA 분자의 열 안정성 (T_m) 개요

	히스티딘 완충제 (pH 6.0)	히스티딘 + 150 mM NaCl (pH 6.0)	히스티딘 + 275 mM 수크로스 (pH 6.0)
CD38-SADA(T _m , ° C)	60.68	60.09	61.10
B7H3-SADA(T _m , ° C)	53.93	53.69	55.07

CD20-SADA (T_{m1} , °C)	56.05	54.9	57.3
CD20-SADA (T_{m2} , °C)	71.7	68.56	72.35
GD2-SADA(T_m , °C)	60.8	60.5	62.04
GPA33-SADA (T_{m1} , °C)	59.93	60.19	61.21
GPA33-SADA (T_{m2} , °C)	70.26	65.71	71.53

실시예 9. GD2-SADA 사량체는 더 양호한 PK 프로파일 및 따라서 더 양호한 종양 업데이트를 비롯한 종양 사멸 효과를 갖는다.

사량체 역할을 더욱 잘 평가하기 위해서, 우리는 GD2-SADA 약물 후보를 전체 SADA 도메인이 제거되어서, 최종 단백질 크기가 대략 54 kDa이 된, (P53-/-)GD2-SADA로 명명된 절대 단량체 형태와 비교하였다.

GD2-SADA 및 (P53-/-)GD2-SADA는 혈장 약동학 및 항-종양 효능에 대해 비교되었다. 요약하면, 결과는 단량체 형태의 (P53-/-)GD2-SADA, GD2-SADA와 비교하여, GD2-SADA 사량체가 혈장 노출 프로파일 (표 12)을 변경시키고, GD2-SADA의 치료적 효능 (도 4)을 개선시킨다는 것을 입증한다. 이것은 또한 SPECT/CT 이미징 (도 5)에 의해 뒷받침되는데, (P53-/-)GD2-SADA 단량체와 비교하여 GD2-SADA의 실질적으로 더 높은 종양 결합 및 지속성이 입증되었다. 그러므로, 현재 청구된 조성물에 의해서 GD2-SADA를 사량체 형태로 유지시키는 것이 중요하다.

표 12

(P53^{-/-})GD2-SADA 약동학 데이터 요약 (n=6)

연구 그룹	용량 수준 (마우스 당)	반감기 (시간)	Tmax	Cmax (%ID/g)	AUC 0.5-72 (h X %ID/g)
(P53 ^{-/-})GD2-SADA (고용량)	9.6 mg/kg (240 μ g)	7.8	0.5 시간	17.2 $\pm$ 3.4	125.5 $\pm$ 3.7
(P53 ^{-/-})GD2-SADA (저용량)	2.4 mg/kg (60 μ g)	6.9	0.5 시간	18.5 $\pm$ 1.4	138.8 $\pm$ 2.6
GD2-SADA (기준 용량)	10 mg/kg (250 μ g)	8.8	0.5 시간	45.6 $\pm$ 19.0	330.3 $\pm$ 21.5
GD2-SADA (저용량)	2.5 mg/kg (62.5 μ g)	5.8	0.5 시간	41.4 $\pm$ 0.6	362.6 $\pm$ 6.4

실시예 10. 소세포 폐암, 육종 및 악성 흑색종을 포함한, GD2를 발현하는 것으로 알려진 재발성 또는 난치성 전이성 고형 종양을 갖는 환자에서 GD2-SADA:¹⁷⁷Lu-DOTA 약물 복합체의 제I상 시험

시험은 3개의 별개 파트로 분류된다:

A. 안전한 종양-표적화 단백질 성분 (GD2-SADA) 용량 및 GD2-SADA와 ¹⁷⁷Lu-DOTA 투여 사이의 투약 간격을 최적화하기 위한 GD2-SADA 용량 상승.

B. 요법을 위한 최적의 안전한 페이로드 투여를 확립하기 위한 ¹⁷⁷Lu-DOTA 용량 상승.

C. 누적 독성 신호의 평가를 위한 반복 투약 및 반복 투약 후 안전성 프로파일 및 권장 제2상 용량의 결정.

환자 집단은 소세포 폐암 (SCLC), 육종 및 악성 흑색종을 포함한, GD2를 발현하는 것으로 알려진 재발성 또는 난치성 전이성 고형 종양을 갖는 성인 및 청소년 환자로 이루어진다.

시험의 목적은 안전한 투약 일정을 확립하는 것이다.

파트 A의 시험 디자인은 도 3 및 하기 표 13에서 확인할 수 있다.

표 13

[0261]

파트 A 치료 일정:

	이미징 파트			요법 파트		
	GD2-SADA 용량	간격 (시간)	¹⁷⁷ Lu-DOTA 용량	GD2-SADA 용량	간격 (시간)	¹⁷⁷ Lu-DOTA 용량
코호트 1	0.3 mg/kg	120	1.1 GBq/ 30 mCi	0.3 mg/kg	120	7.4 GBq/ 30 mCi
코호트 2	0.3 mg/kg	48	1.1 GBq/ 30 mCi	0.3 mg/kg	48	7.4 GBq/ 30 mCi
코호트 3	1 mg/kg	48 또는 120	1.1 GBq/ 30 mCi	1 mg/kg	48 또는 120	7.4 GBq/ 30 mCi
코호트 4	3 mg/kg	48 또는 120	1.1 GBq/ 30 mCi	3 mg/kg	48 또는 120	7.4 GBq/ 30 mCi
코호트 5	10 mg/kg	48 또는 120	1.1 GBq/ 30 mCi	10 mg/kg	48 또는 120	7.4 GBq/ 30 mCi

[0262]

코호트 1: 환자는 1일차에 GD2-SADA의 정맥내 주입에 이어서 6일차에 ¹⁷⁷Lu-DOTA 이미징 용량의 정맥내 주입이 투여된다. 15일차에 GD2-SADA의 반복 용량에 이어서 20일차에 ¹⁷⁷Lu-DOTA의 요법 용량이 투여된다.

[0263]

코호트 2: 환자는 1일차에 GD2-SADA의 정맥내 주입에 이어서 3일차에 ¹⁷⁷Lu-DOTA 이미징 용량의 정맥내 주입이 투여된다. 15일차에 GD2-SADA의 반복 용량에 이어서 17일차에 ¹⁷⁷Lu-DOTA의 요법 용량이 투여된다.

[0264]

코호트 3-5: 환자는 처음 2개 코호트로부터의 데이터 분석 이후에 선택된 GD2-SADA 및 ¹⁷⁷Lu-DOTA 간 투약 간격에 따라서, 코호트 1 또는 코호트 2와 같은 날에 투약된다.

[0265]

파트 A에서 종양 흡수 용량 및 전신, 선택 장기 흡수 용량 및 혈액 약량측정을 포함한 약량측정이 평가된다.

[0266]

파트 A는 6-주 DLT 관찰 기간 및 최초 치료 후 최대 24주까지 지속되는 추적관찰 기간으로 이루어진다.

[0267]

GD2-SADA 및 ¹⁷⁷Lu-DOTA 사이의 48시간 간격을 파트 A에서 선택했다고 가정하면, 환자는 1일차에 GD2-SADA의 정맥내 주입에 이어서 3일차에 ¹⁷⁷Lu-DOTA의 정맥내 주입이 투여된다. 15일차에, GD2-SADA의 반복 용량에 이어서 17일차에 ¹⁷⁷Lu-DOTA의 요법 용량이 투여된다.

[0268]

43일차 (GD2-SADA) 및 45일차 (¹⁷⁷Lu-DOTA)에, 2차 치료 사이클이 투여된다.

[0269]

파트 B의 시험 디자인은 하기 표 14에서 확인할 수 있다.

표 14

[0270]

파트 B 치료 일정

	이미징 파트			요법 파트		
	GD2-SADA 용량 (1일차)	간격 (시간)	¹⁷⁷ Lu-DOTA 용량 (3일차)	GD2-SADA 용량 (15일차 및 43일차)	간격 (시간)	¹⁷⁷ Lu-DOTA 용량 (17일차 및 45일차)
코호트 1	파트 A에서 선택된 용량	48	1.1 GBq/ 30 mCi	파트 A에서 선택된 용량	48	14.8 GBq/ 400 mCi
코호트 2	파트 A에서 선택된 용량	48	1.1 GBq/ 30 mCi	파트 A에서 선택된 용량	48	22.2 GBq/ 600 mCi
코호트 3	파트 A에서 선택된 용량	48	1.1 GBq/ 30 mCi	파트 A에서 선택된 용량	48	27.8 GBq/ 750 mCi

[0271]

파트 B는 6-주 DLT 관찰 기간 및 처음 치료 후 최대 24주까지 지속되는 추적 관찰 기간으로 이루어진다.

[0272]

파트 C의 치료 일정은 GD2-SADA 및 ¹⁷⁷Lu-DOTA 사이의 48시간 간격이 파트 A에서 선택된 것으로 가정한다. 환자

는 1일차에 GD2-SADA의 정맥내 주입에 이어서 3일차에 ^{177}Lu -DOTA 이미징 용량의 정맥내 주입이 투여된다.

[0273] 15일차에, GD2-SADA의 반복 용량에 이어서 17일차에 ^{177}Lu -DOTA의 요법 용량이 투여된다.

[0274] 제1 치료 사이클 (이미징 파트에 이어서 요법 파트)은 6주의 지속기간을 갖도록 계획되고, 후속 사이클 (사이클 2-5)은 각 사이클의 1일차에 GD2-SADA 투약 및 각 사이클의 3일차에 ^{177}Lu -DOTA 투약으로 4주로 계획된다 (또는 방사선 독성으로부터 회복이 일어난 경우 - 이 프로토콜 내에서 최대 8주 지연이 허용됨).

[0275] 치료 일정은 하기 표 15를 참조한다.

표 15

[0276] 파트 C 치료 일정:

	이미징 파트			치료 사이클 1-5		
	GD2-SADA 용량 (1일차)	간격 (시간)	^{177}Lu -DOTA 용량 (3일차)	GD2-SADA 용량 (사이클 1의 15일차 및 사이클 2-5의 1일차)	간격 (시간)	^{177}Lu -DOTA 용량 (사이클 1의 17일차 및 사이클 2-5의 3일차)
모든 환자	파트 A에서 선택된 용량	48	1.1 GBq/ 30 mCi	파트 A에서 선택된 용량	48	파트 B에서 선택된 용량

[0277] 파트 C는 6-주 치료 사이클 (사이클 1)에 이어서 각각의 지속기간을 4주로 하는 최대 4 치료 사이클 (사이클 2-5) 및 처음 치료 이후 최대 52주까지 지속되는 추적 관찰 기간으로 이루어진다.

[0278] 진통제를 포함하는 사전-약제 투약이 필수적이고, 항-GD2 IgG-기반 단일클론 항체로부터의 경험을 기반으로 도입된다. 투여 일정은 하기 표 16에서 확인할 수 있다.

표 16

[0279] GD2-SADA 사전- 및 사후-약제 투약

일	약제 투약
-1	진통제: 가바펜틴 300 mg x1
0	진통제: 가바펜틴 300 mg x2
1 (SADA 주입 전 0,5-1 시간)	진통제: GD2 SADA 주입 개시 30분 전 모르핀 수페이트 (50 mcg/kg) IV 항염증제: 텍사메타손 10 mg IV (또는 등가물) 진토제: 온단세트론 (조프란), 8 mg PO 또는 등가물. 해열제: 아세트아미노펜 (파라세타몰) 1 g PO (또는 등가물).
2	진통제: 가바펜틴 300 mg x3 항염증제: 텍사메타손 10 mg PO (또는 등가물)
3	진통제: 가바펜틴 300 mg x3

[0280] 서열:

[0281] SEQ ID NO. 1: KASQSVSNDVT

[0282] SEQ ID NO. 2: SASNRYs

[0283] SEQ ID NO. 3: QQDYSS

[0284] SEQ ID NO. 4: NYGVH

[0285] SEQ ID NO. 5: VIWAGGITNYNSAFMS

[0286] SEQ ID NO. 6: RGGHYGYALDY

[0287] SEQ ID NO. 7:

EIVMTQTPATLSVSAGERVTITCKASQSVSNDVTWYQQKPGQAPRLLIYSASNRYSGVPARFSGSGYGTEFTFTISSVQSEDFAVYFCQQDYSSFGCGTKLE
IKRGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVESGPGVVQPGRSLRISCAVSGFSVTNYGVHWVRQPPGKCLEWLGVIWAGGITNYNSAFMSRLTI
SKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAMYYCASRGGHYGYALDYWGQGLTVTVSS

[0288] SEQ ID NO. 8: EIVMTQTPATLSVSAGERVTITCKASQSVSNDVTWYQQKPGQAPRLLIYSASNRYSGVPARFSGSGYGTEFTFTISSVQSEDFAVYFCQQDYSSFGCGTKLE
IKR

[0289] SEQ ID NO. 9: QVQLVESGPGVVQPGRSLRISCAVSGFSVTNYGVHWVRQPPGKCLEWLGVIWAGGITNYNSAFMSRLTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAMYYCASRGGHY
GYALDYWGQGLTVTVSS

[0290] SEQ ID NO. 10: QAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTASNANWVQKPGQCPRLIGGHNNRPPGVPARFSGSLLGGKAALTLLGAQPEDEAEYYCALWYSDHWVIGG
GTKLTVLG

[0291] SEQ ID NO. 11: HVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFSLTIDYGVHWVRQAPGKGLEWLGVIWSSGGGTAYNTALISRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGSSYP
YNYFDAWGCGLTVTVSS

[0292] SEQ ID NO. 12: KPLDGEYFTLQIRGRERFEMFRELNEALELKDAQAGKEP

[0293] SEQ ID NO. 13: RSPDELLYLPRGRETYEMLLKIKESLELMQYLPQHTIETYRQQQQQHLLQK

[0294] SEQ ID NO. 14: RHGDEDTYYLQVRGRENFEILMKLKESELELMELVPQPLVDSYRQQQLLRP

[0295] SEQ ID NO. 15: QAIKKELTQIKQKVDLSLENLEKIEKE

[0296] SEQ ID NO. 16: STRRILGLAIESQDAGIKTITMLDEQKEQLNRIEGLDQINKDMRETEKLTTEL

[0297] SEQ ID NO. 17: MCGAPSATQPATAETQHIADQVRSQLEEKENKKFPVKAVSFKSQVVGATNYFIKVHVGDEDFVHLRVFQSLPHENKPLTSLNYQTNKAKHDELTYP

[0298] SEQ ID NO. 18: DEISMGRVVKVEKQVQSIEHKLDLLGFY

[0299] SEQ ID NO. 19: TVAEAKRQAAEDALAVINQQEDSSESCWNCGRKASETCSGCNTARYCGSFCQHKDWEKHH

[0300] SEQ ID NO. 20: GGGGS

[0301] SEQ ID NO. 21: TPLGDTTHT

[0302] SEQ ID NO. 22: EIVMTQTPATLSVSAGERVTITCKASQSVSNDVTWYQQKPGQAPRLLIYSASNRYSGVPARFSGSGYGTEFTFTISSVQSEDFAVYFCQQDYSSFGCGTKLE
IKRGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVESGPGVVQPGRSLRISCAVSGFSVTNYGVHWVRQPPGKCLEWLGVIWAGGITNYNSAFMSRLTI
SKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAMYYCASRGGHYGYALDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFSLTIDY
GVHWVRQAPGKGLEWLGVIWSSGGGTAYNTALISRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGSSYPYNYFDAWGCGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGS
GGGSGGGGSGGGGSAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTASNANWVQKPGQCPRLIGGHNNRPPGVPARFSGSLLGGKAALTLLGAQPEDEAE
YYCALWYSDHWVIGGGTKLTVLGPLGDTTHTSGKPLDGEYFTLQIRGRERFEMFRELNEALELKDAQAGKEPGGSGGA

[0303] SEQ ID NO. 23: TGAVTASNY

[0304] SEQ ID NO. 24: GHN

[0305] SEQ ID NO. 25: ALWYSDHWV

[0306] SEQ ID NO. 26: GFSLTDYG

[0307] SEQ ID NO. 27: IWSGGGT

[0308] SEQ ID NO. 28: ARRGSSYPYNYFDA

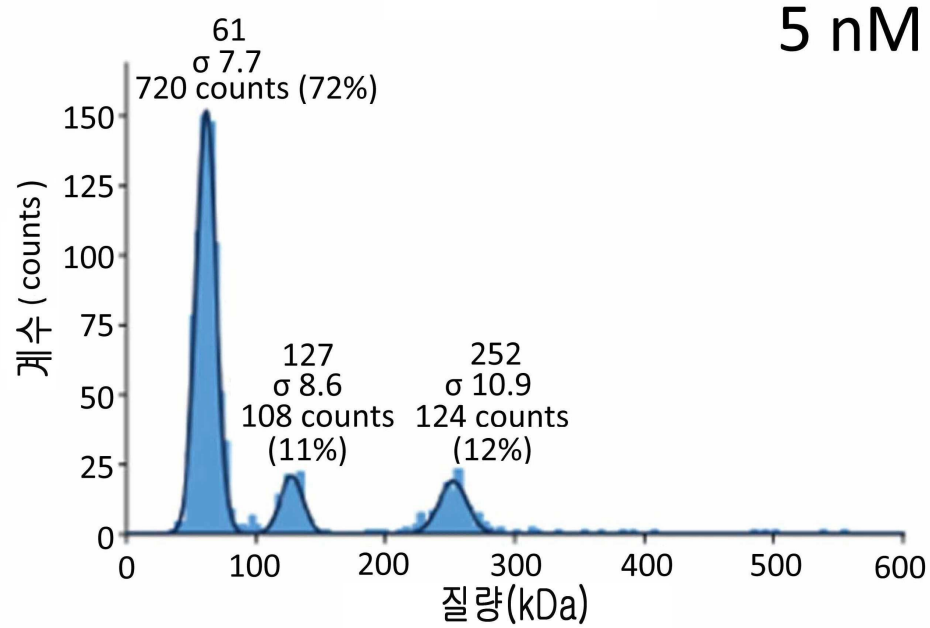
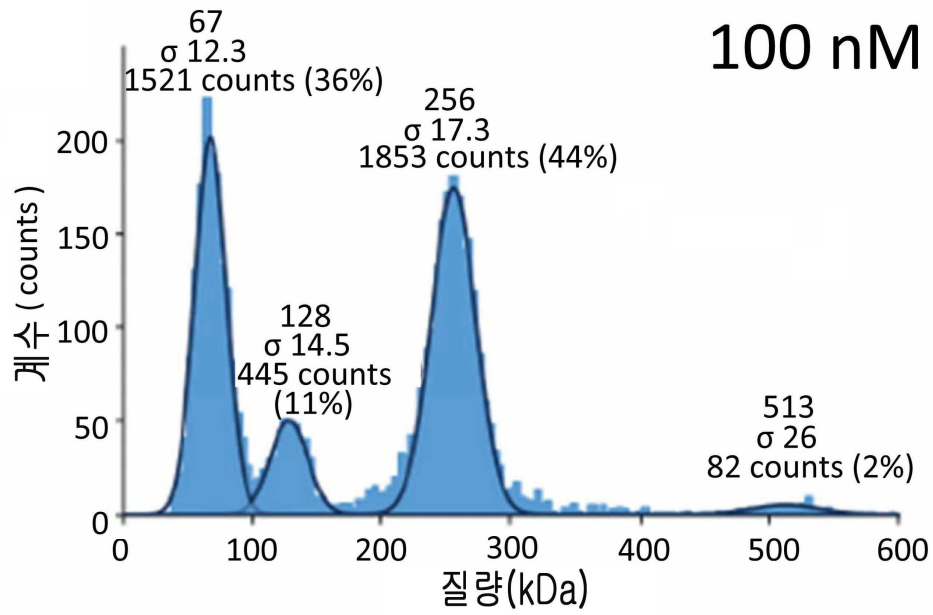
[0309] SEQ ID NO. 29: EDIYNR

[0310] SEQ ID NO. 30: GAT

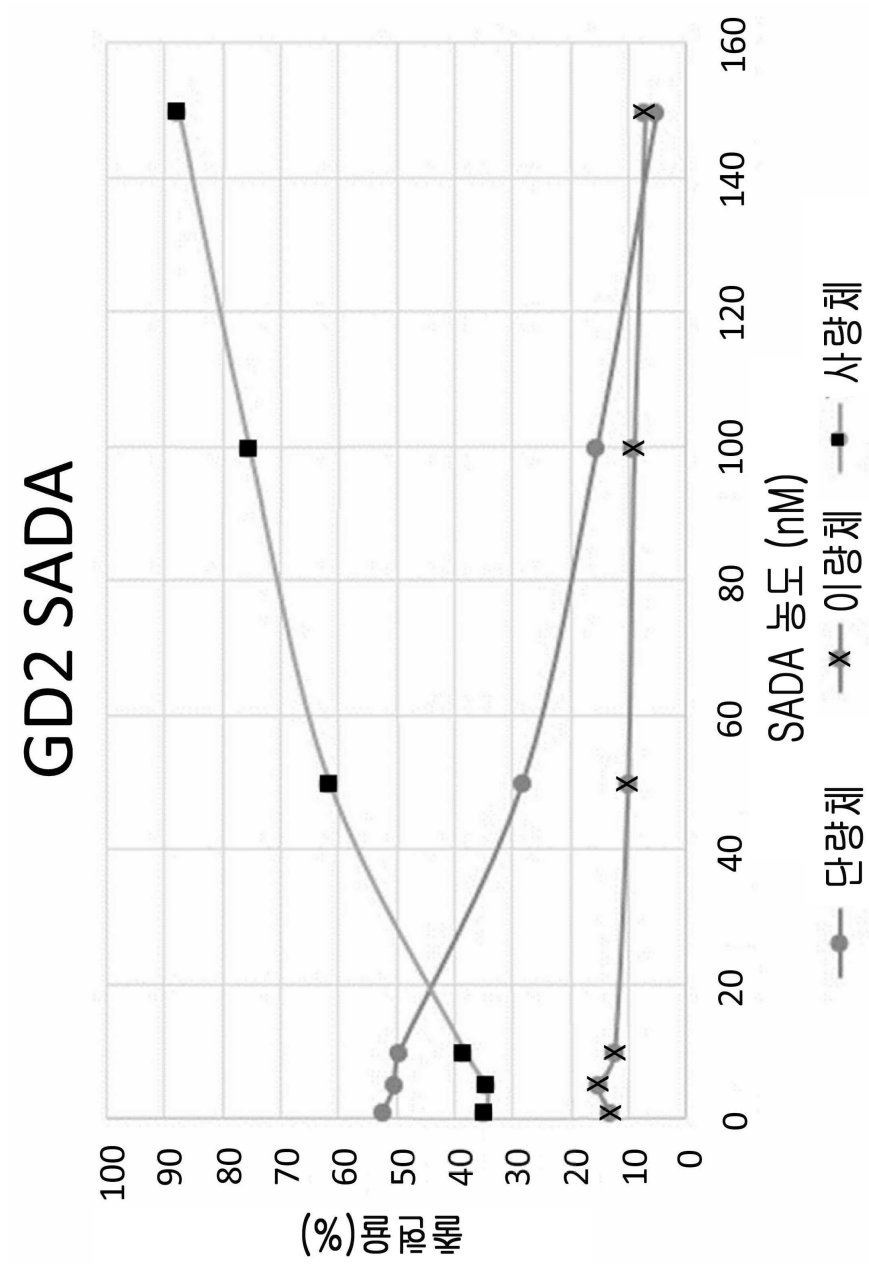
- [0311] SEQ ID NO. 31: QQYWSNPYT
- [0312] SEQ ID NO. 32: GFSLTSYG
- [0313] SEQ ID NO. 33: MWRGGST
- [0314] SEQ ID NO. 34: AKSMITTFVMDS
- [0315] SEQ ID NO. 35:
 QQVLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGVHVVRRQPPGKGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVYYCAKSMITT
 GFVMDSWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLE
 TGVPSRFSGSGSGKDYFTFTISSLPEDFATYYCQQYWSNPYTFGQGTKLEIK
- [0316] SEQ ID NO. 36:
 DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYFTFTISSLPEDFATYYCQQYWSNPYTFGQGT
 KLEIK
- [0317] SEQ ID NO. 37:
 QQVLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGVHVVRRQPPGKGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVYYCAKSMITT
 GFVMDSWGQGTLLTVSS
- [0318] SEQ ID NO. 38:
 QQVLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGVHVVRRQPPGKGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVYYCAKSMITT
 GFVMDSWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLE
 TGVPSRFSGSGSGKDYFTFTISSLPEDFATYYCQQYWSNPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSHVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFSLT
 DYGVHVVRRQAPGKGLEWLVISGGGTAYNTALISRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGSPYNYFDAWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGG
 GSGGGSGGGSGGGSGQAVVTQEPSTLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTASNANWVQKPGQAPRGLIGGHNNRPPGVPARFSGSLLGGKAALTLLGAQPEDE
 AEYYCALWYSDHWVIGGGTKLTVLGTPLGDTTHTSGKPLDGEYFTLQIRGRERFEMFRELNEALELKDAQAGKEPGGSGGAP
- [0319] SEQ ID NO: 39:
 QQVLQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTNYDINWVRQATGQGLEWMGWIFPGDGSTQYNEKFQGRVTMTNTSISTAYMELSSLRSEDVAVYYCARQTTA
 TWFAIWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVMTQSPATLSVTPKEKVTITCRASQISDYLHWYQQKPDQSPKLLIKYASQIS
 GVPSPRFSGSGSGDFTLTINSLEAEDAATYYCQNGHSFPLTFGQGTKLEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSHVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFSLT
 YGVHVVRRQAPGKGLEWLVISGGGTAYNTALISRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGSPYNYFDAWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGG
 GSGGGSGGGSGGGSGQAVVTQEPSTLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTASNANWVQKPGQAPRGLIGGHNNRPPGVPARFSGSLLGGKAALTLLGAQPEDE
 EYYCALWYSDHWVIGGGTKLTVLGTPLGDTTHTSGKPLDGEYFTLQIRGRERFEMFRELNEALELKDAQAGKEPGGSGGAP
- [0320] SEQ ID NO: 40:
 QIVLSQSPAILSASPGKEVTMTCRASSVSIIHWFQKPGSSPKPWIIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQWTSNPPTFGGGTK
 LEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQVQLQPGAEELVKPGASVKMSCKASGYFTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKA
 TLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNWVAGGTTVTSAGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSHVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFSLT
 TDYGVHVVRRQAPGKGLEWLVISGGGTAYNTALISRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGSPYNYFDAWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGG
 GSGGGSGGGSGGGSGQAVVTQEPSTLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTASNANWVQKPGQAPRGLIGGHNNRPPGVPARFSGSLLGGKAALTLLGAQPED
 EAEYYCALWYSDHWVIGGGTKLTVLGTPLGDTTHTSGKPLDGEYFTLQIRGRERFEMFRELNEALELKDAQAGKEPGGSGGA
- [0321] SEQ ID NO: 41:
 EVQLVESGGGLVKPGSLRLSCAASGFAFSTYDMSWVRQAPGKCLEWVSTISSGGSYTYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAPTTVV
 PFAYWGQGTLLTVSAGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVRTVVAWYQQKPGKAPKTLIYLASNRHTG
 VPSRFSGSGSGTEFTLTINSLPEDFATYYCLQHWSYPLTFGCGTKLEVKRGGSGGGSGGGSGGGSGGGSHVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFSLT
 YGVHVVRRQAPGKGLEWLVISGGGTAYNTALISRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGSPYNYFDAWGCGTLLTVSSGGGGSGGGSGGG
 SGGGGSGGGSGGGSGQAVVTQEPSTLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTASNANWVQKPGQCPRGLIGGHNNRPPGVPARFSGSLLGGKAALTLLGAQPEDE
 EYYCALWYSDHWVIGGGTKLTVLGTPLGDTTHTSGKPLDGEYFTLQIRGRERFEMFRELNEALELKDAQAGKEPGGSGGAP

도면

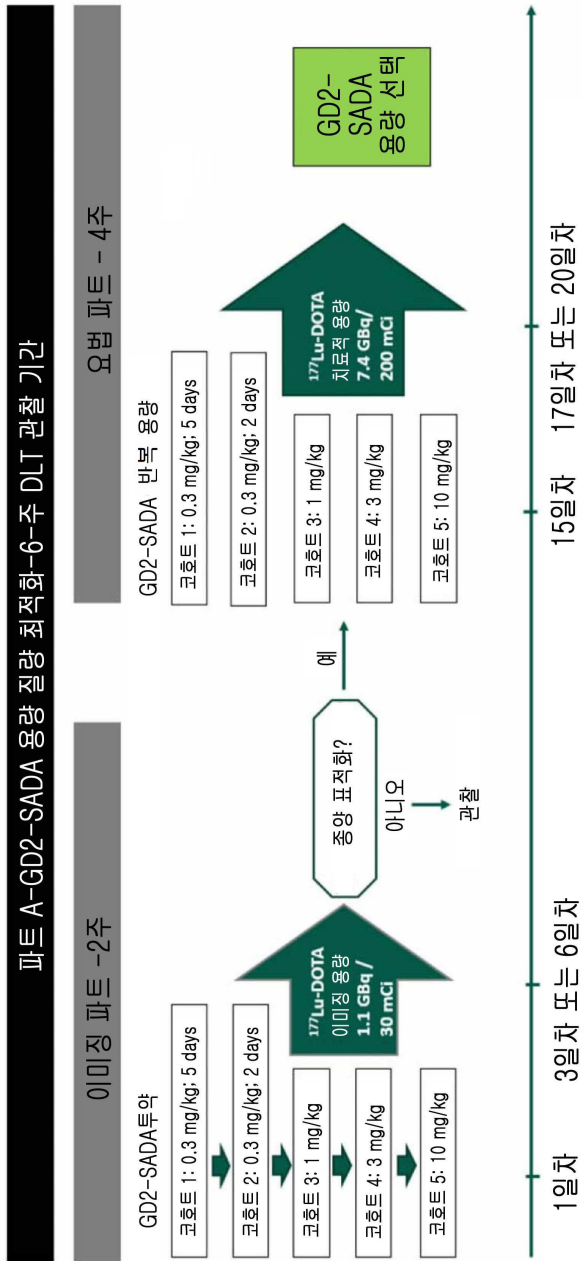
도면1



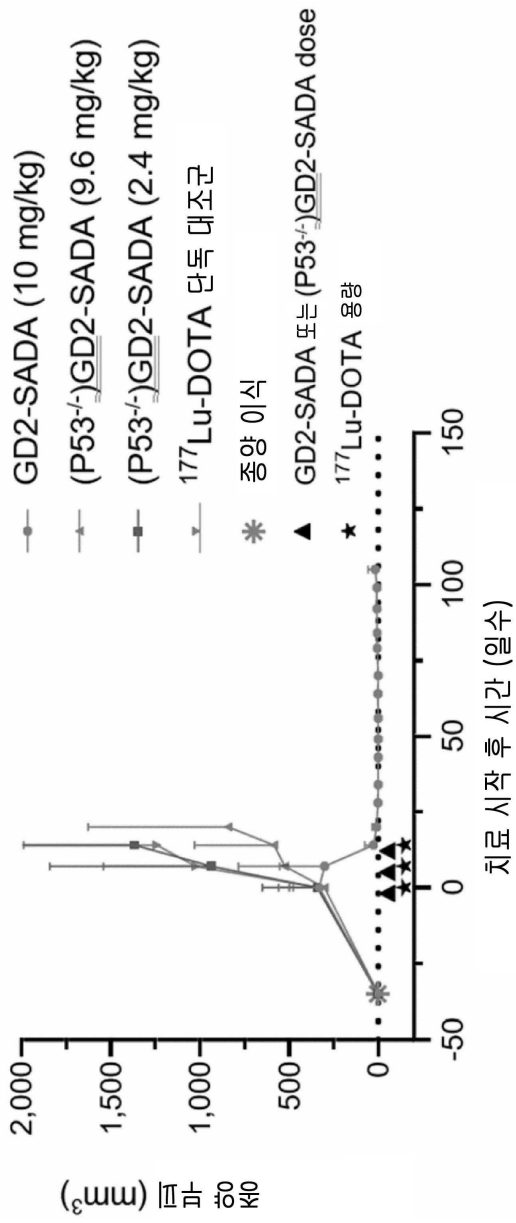
도면2



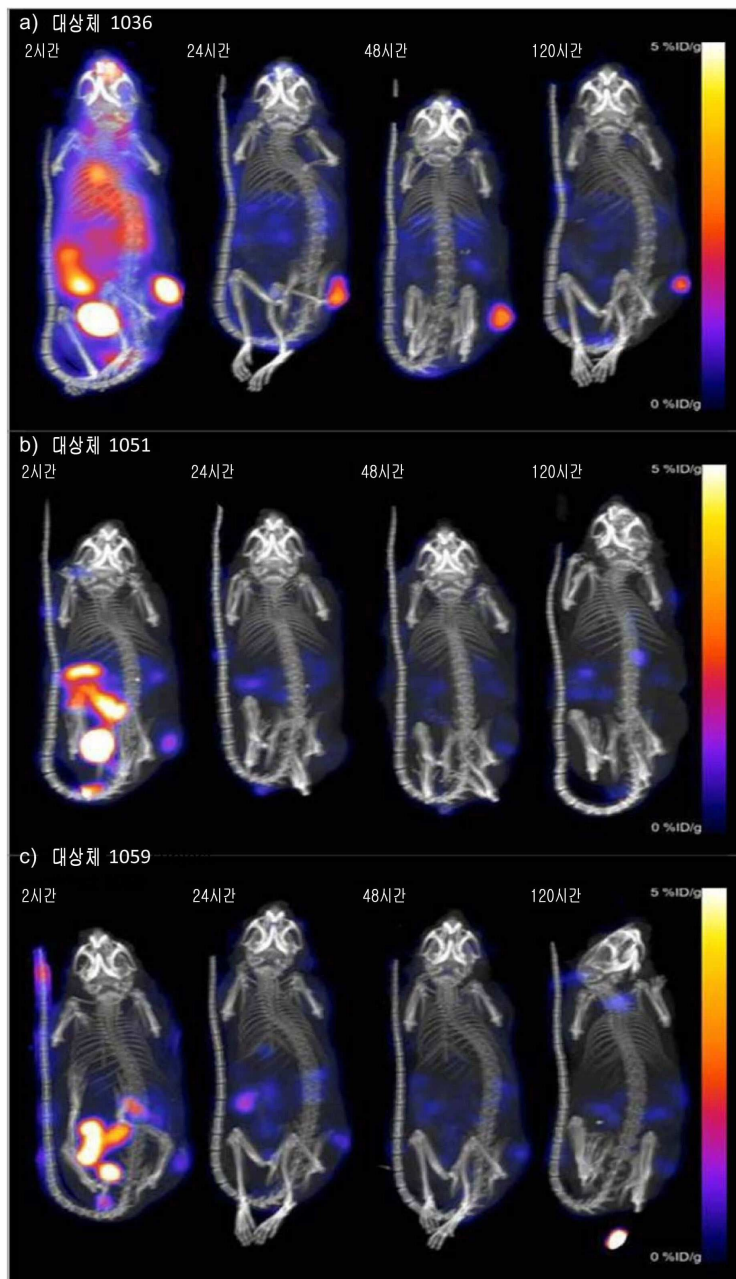
도면3



도면4



도면5



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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