(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0105408
(43) 공개일자 2024년07월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 39/395* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
*A61K 47/18* (2017.01) *A61K 47/22* (2017.01)
*A61K 47/26* (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
*A61P 31/14* (2006.01) *C07K 16/10* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*A61K 39/39591* (2013.01)
*A61K 47/183* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7018258
(22) 출원일자(국제) 2022년11월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년05월30일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/080837
(87) 국제공개번호 WO 2023/079086
국제공개일자 2023년05월11일
(30) 우선권주장
63/276,410 2021년11월05일 미국(US)

(71) 출원인
**아스트라제네카 유케이 리미티드**
영국 씨비2 0에이에이 캠브릿지 캠브릿지 바이오메디칼 캠퍼스 프랜시스 크릭 애비뉴 1
(72) 발명자
**슈멜처, 알베르트**
미국 20878 메릴랜드 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내
**파텔, 사잘**
미국 20878 메릴랜드 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**장덕순, 류현경**

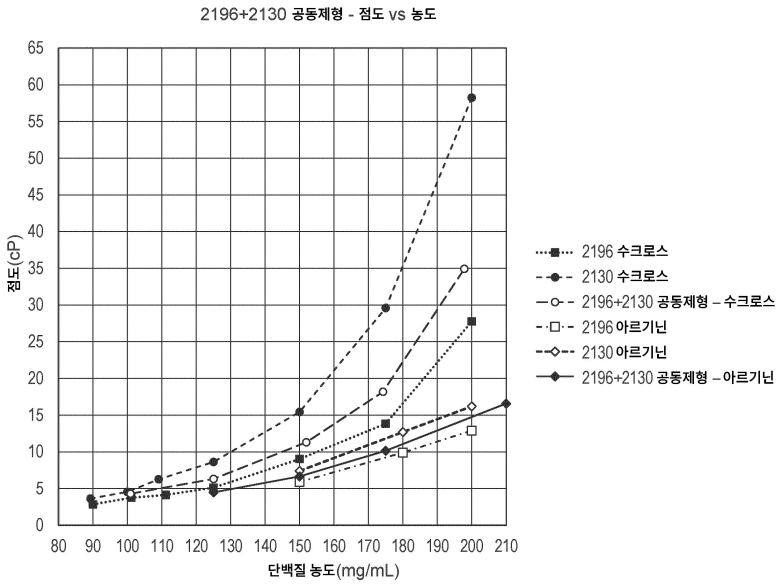
전체 청구항 수 : 총 57 항

(54) 발명의 명칭 **COVID-19의 치료 및 예방을 위한 조성물**

## (57) 요 약

본 개시내용은 대상체에서 코로나바이러스 질환 2019(COVID-19)의 예방 및 치료를 위한, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

## 대 표 도



(52) CPC특허분류
***A61K 47/22*** (2013.01)
***A61K 47/26*** (2013.01)
***A61K 9/0019*** (2013.01)
***A61P 31/14*** (2018.01)
***C07K 16/1003*** (2023.08)
*A61K 2039/54* (2013.01)
*C07K 2317/565* (2013.01)
(72) 발명자
**메디나, 아네트**
미국 20878 메릴랜드 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내
**갈레고스, 오스틴**
미국 20878 메릴랜드 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

약제학적 제형으로서,

(a) SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 선택적으로 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편,

(b) 히스티딘 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염,

(c) 아르기닌 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 수크로스 및

(d) 폴리소르베이트를 포함하며,

제형은 약 5.5 내지 6.5의 pH를 갖는, 약제학적 제형.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 제형은 약 15 mM 내지 약 25 mM의 (b)를 포함하며, 선택적으로 제형은 약 20 mM의 (b)를 포함하는, 약제학적 제형.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, (b)는 히스티딘/히스티딘-HCl인, 약제학적 제형.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 약 200 mM 내지 약 250 mM의 (c)를 포함하는, 약제학적 제형.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, (c)는 아르기닌 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 약제학적 제형.

### 청구항 6

제5항에 있어서, (c)는 아르기닌/아르기닌-HCl인, 약제학적 제형.

### 청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 제형은 약 220 mM의 (c)를 포함하는 약제학적 제형.

### 청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, (c)는 수크로스인, 약제학적 제형.

### 청구항 9

제8항에 있어서, 제형은 약 240 mM의 (c)를 포함하는, 약제학적 제형.

### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.05%(w/v)의 (d)를 포함하는, 약제학적 제형.

### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, (d)는 폴리소르베이트 80인, 약제학적 제형.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 약 6.0의 pH를 갖는, 약제학적 제형.

**청구항 13**

약제학적 제형으로서,

(a) SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편,

(b) 약 20 mM 히스티딘 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염,

(c) 약 220 mM 아르기닌 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및

(d) 약 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하며,

제형은 약 6.0의 pH를 갖는, 약제학적 제형.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 약 135 mg/mL 내지 약 165 mg/mL의 (a)를 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 약 150 mg/mL의 (a)를 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 약 1:1 비(ratio)의 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 약 2 mL인, 약제학적 제형.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 약 300 mg의 (a)를 포함하는 약제학적 제형.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, SEQ ID NO:2의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO:3의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, SEQ ID NO:4의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, SEQ ID NO:5의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 SEQ ID NO:6의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하고/하거나;

제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, SEQ ID NO:10의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO:11의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, SEQ ID NO:12의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, SEQ ID NO:13의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 SEQ ID NO:14의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:7의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO:8의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함하고/하거나; 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO:16의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 21**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG이고/이거나 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG인, 약제학적 제형.

**청구항 22**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG1이고/이거나 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG1인, 약제학적 제형.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 YTE 돌연변이를 포함하고/하거나 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 YTE 돌연변이를 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 24**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 TM 돌연변이를 포함하고/하거나 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 TM 돌연변이를 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 25**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:17의 아미노산 1 내지 460을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고/하거나 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:19의 아미노산 1 내지 460을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 26**

약제학적 제형으로서,

(a) SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편,

(b) 약 20 mM 히스티딘/히스티딘-HCl,

(c) 약 240 mM 수크로스 및

(d) 약 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하며,

제형은 6.0의 pH를 갖는 약제학적 제형.

**청구항 27**

제1항 내지 제12항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 약 100 mg/mL의 (a)를 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 28**

제1항 내지 제12항, 제26항 또는 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 약 1.5 mL인, 약제학적 제형.

**청구항 29**

제1항 내지 제12항 및 제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 약 150 mg/mL의 (a)를 포함하는 약제학적 제형.

**청구항 30**

제1항 내지 제12항 및 제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, SEQ ID NO:2의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO:3의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, SEQ ID NO:4의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, SEQ ID NO:5의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 SEQ ID NO:6의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하거나;

항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID NO:10의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO:11의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, SEQ ID NO:12의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, SEQ ID NO:13의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 SEQ ID NO:14의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 31**

제1항 내지 제12항 및 제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:7의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO:8의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함하거나;

항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO:16의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 32**

제1항 내지 제12항 및 제26항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG인, 약제학적 제형.

**청구항 33**

제1항 내지 제12항 및 제26항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG1인, 약제학적 제형.

**청구항 34**

제1항 내지 제12항 및 제26항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 YTE 돌연변이를 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 35**

제1항 내지 제12항 및 제26항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 TM 돌연변이를 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 36**

제1항 내지 제12항 및 제26항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:17의 아미노산 1 내지 460을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하거나;

항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:19의 아미노산 1 내지 460을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 37**

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 근육내 주사용으로 제형화되는, 약제학적 제형.

**청구항 38**

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 외측 대퇴(lateral thigh), 후부 둔근(gluteal dorsal) 또는 전부 둔근(gluteal ventral) 내로의 직접 주사용으로 제형화되는, 약제학적 제형.

**청구항 39**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 2℃ 내지 8℃에서 적어도 12개월 동안 안정한, 약제학적 제형.

**청구항 40**

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 실온에서 적어도 1주 동안 또는 적어도 2주 동안 안정한,

약제학적 제형.

**청구항 41**

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 약제학적 제형을 포함하는, 바이알.

**청구항 42**

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 약제학적 제형을 포함하는 주사기.

**청구항 43**

제1항 내지 제12항 및 제26항 내지 제40항 중 어느 한 항의 제1 약제학적 제형 및 제1항 내지 제12항 및 제26항 내지 제40항 중 어느 한 항의 제2 약제학적 제형을 포함하는 키트로서,

제1 제형은 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, SEQ ID NO:2의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO:3의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, SEQ ID NO:4의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, SEQ ID NO:5의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 SEQ ID NO:6의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고;

제2 제형은 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID NO:10의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO:11의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, SEQ ID NO:12의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, SEQ ID NO:13의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 SEQ ID NO:14의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 키트.

**청구항 44**

제43항에 있어서,

제1 제형은 SEQ ID NO:7의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO:8의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나;

제2 제형은 SEQ ID NO:15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO:16의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 키트.

**청구항 45**

제43항 또는 제44항에 있어서,

제1 제형은 SEQ ID NO:17의 아미노산 1 내지 460을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나;

제2 제형은 SEQ ID NO:19의 아미노산 1 내지 460을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 키트.

**청구항 46**

대상체에서 코로나바이러스 질환 2019(COVID-19)를 치료하거나 예방하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 약제학적 제형, 바이알, 주사기 또는 키트.

**청구항 47**

대상체에서 코로나바이러스 질환 2019(COVID-19)를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 약제학적 제형, 바이알, 주사기 또는 키트를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 48**

제46항 또는 제47항에 있어서, 방법은 COVID-19의 하나 이상의 증상의 중증도를 예방하거나 감소시키는, 약제학적 제형, 바이알, 주사기, 키트 또는 방법.

**청구항 49**

제45항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 SARS-CoV-2에 노출된 적이 있는, 약제학적 제형, 바이알, 주사기, 키트 또는 방법.

**청구항 50**

제45항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 SARS-CoV-2에 대한 알려진 노출을 갖지 않는, 약제학적 제형, 바이알, 주사기, 키트 또는 방법.

**청구항 51**

제45항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 70 kg 미만인, 약제학적 제형, 바이알, 주사기, 키트 또는 방법.

**청구항 52**

제45항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 적어도 70 kg 및 80 kg 미만인, 약제학적 제형, 바이알, 주사기, 키트 또는 방법.

**청구항 53**

제45항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 적어도 80 kg인, 약제학적 제형, 바이알, 주사기, 키트 또는 방법.

**청구항 54**

제45항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 항-SARS-CoV-2 백신접종을 제공받은, 약제학적 제형, 바이알, 주사기, 키트 또는 방법.

**청구항 55**

제45항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 적어도 2개의 항-SARS-CoV-2 백신접종을 제공받은, 약제학적 제형, 바이알, 주사기, 키트 또는 방법.

**청구항 56**

제45항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 항-SARS-CoV-2 백신접종을 제공받지 않은, 약제학적 제형, 바이알, 주사기, 키트 또는 방법.

**청구항 57**

제45항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 18 내지 30 kg/m2의 BMI를 갖는, 약제학적 제형, 바이알, 주사기, 키트 또는 방법.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] **1. 관련 출원의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 11월 5일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/276,410호에 대한 우선권 이익을 주장하며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **2. 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 참조**

[0004] 출원과 함께 제출된 전자적으로 제출된 서열 목록의 내용(명칭: 2943_206PC01_Seqlisting_ST26; 크기: 25,608 바이트; 및 생성일: 2022년 10월 7일)은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0005] **3. 분야**

[0006] 본 개시내용은 일반적으로 대상체에서 코로나바이러스 질환 2019(COVID-19)의 예방 및 치료를 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 제형에 관한 것이다.

## 발명의 내용

[0007] **4. 요약**

[0008] SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 제형이 본원에 제공된다. 일부 양태에서, (a) SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 선택적으로 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, (b) 히스티딘 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, (c) 아르기닌 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 수크로스, 및 (d) 폴리소르베이트를 포함하는 약제학적 제형이 본원에 제공되며, 제형은 약 5.5 내지 6.5의 pH를 갖는다.

[0009] 일부 양태에서, 본원에 기재된 제형은 약 15 mM 내지 약 25 mM의 (b)를 포함하며, 선택적으로 제형은 약 20 mM의 (b)를 포함한다. 일부 양태에서, (b)는 히스티딘/히스티딘-HCl이다.

[0010] 일부 양태에서, 본원에 기재된 제형은 약 200 내지 약 250 mM의 (c)를 포함한다. 일부 양태에서, (c)는 아르기닌 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 양태에서, (c)는 아르기닌/아르기닌-HCl이다. 일부 양태에서, 제형은 약 220 mM의 (c)를 포함한다. 일부 양태에서, (c)는 수크로스이다. 일부 양태에서, 제형은 약 240 mM의 (c)를 포함한다.

[0011] 일부 양태에서, 본원에 기재된 제형은 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.05%(w/v)의 (d)를 포함한다. 일부 양태에서, (d)는 폴리소르베이트 80이다.

[0012] 일부 양태에서, 본원에 기재된 제형은 약 6.0의 pH를 갖는다.

[0013] 일부 양태에서, (a) SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, (b) 약 20 mM 히스티딘 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, (c) 약 220 mM 아르기닌 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 (d) 약 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하는 약제학적 제형이 본원에 제공되며, 제형은 약 6.0의 pH를 갖는다.

[0014] 일부 양태에서, 제형은 약 135 mg/mL 내지 약 165 mg/mL의 (a)를 포함한다. 일부 양태에서, 제형은 약 150 mg/mL의 (a)를 포함한다.

[0015] 본원에 기재된 약제학적 제형의 일부 양태에서, 제형은 약 1:1 비(ratio)의 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0016] 일부 양태에서, 제형은 약 2 mL이다.

[0017] 일부 양태에서, 제형은 약 300 mg의 (a)를 포함한다.

[0018] 본원에 기재된 약제학적 제형의 일부 양태에서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, SEQ ID NO:2의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO:3의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, SEQ ID NO:4의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, SEQ ID NO:5의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 SEQ ID NO:6의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하고/하거나; 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, SEQ ID NO:10의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO:11의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, SEQ ID NO:12의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, SEQ ID NO:13의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 SEQ ID NO:14의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0019] 본원에 기재된 약제학적 제형의 일부 양태에서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:7의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO:8의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함하고/하거나, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO:16의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.

[0020] 일부 양태에서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG이고/이거나 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG이다. 일부 양태에서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG1이고/이거나 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG1이다. 일부 양태에서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 YTE 돌연변이를 포함하고/하거나 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 YTE 돌연변이를 포함한다.

[0021] 본원에 기재된 약제학적 제형의 일부 양태에서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:17의 아미노산

1 내지 460을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고/하거나 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:19의 아미노산 1 내지 460을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0022] 일부 양태에서, (a) SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, (b) 약 20 mM 히스티딘/히스티딘-HCl, (c) 약 240 mM 수크로스 및 (d) 약 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하는 약제학적 제형이 본원에 제공되며, 제형은 6.0의 pH를 갖는다.

[0023] 일부 양태에서, 제형은 약 100 mg/mL의 (a)를 포함한다. 일부 양태에서, 제형은 약 150 mg의 (a)를 포함한다.

[0024] 일부 양태에서, 제형은 약 1.5 mL이다.

[0025] 본원에 기재된 약제학적 제형의 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, SEQ ID NO:2의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO:3의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, SEQ ID NO:4의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, SEQ ID NO:5의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 SEQ ID NO:6의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하거나; 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID NO:10의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO:11의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, SEQ ID NO:12의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, SEQ ID NO:13의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 SEQ ID NO:14의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0026] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:7의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO:8의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함하거나; 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO:16의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.

[0027] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG이다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG1이다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 YTE 돌연변이를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 TM 돌연변이를 포함한다.

[0028] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:17의 아미노산 1 내지 460을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하거나; 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:17의 아미노산 1 내지 460을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0029] 일부 양태에서, 약제학적 제형은 근육내 주사용으로 제형화된다. 일부 양태에서, 약제학적 제형은 외측 대퇴(lateral thigh), 후부 둔근(gluteal dorsal) 또는 전부 둔근(gluteal ventral) 내로의 직접 주사용으로 제형화된다.

[0030] 본원에 기재된 약제학적 제형의 일부 양태에서, 제형은 2℃ 내지 8℃에서 적어도 12개월 동안 안정하다. 일부 양태에서, 제형은 실온에서 적어도 1주 동안 또는 적어도 2주 동안 안정하다.

[0031] 일부 양태에서, 본원에 기재된 약제학적 제형을 포함하는 바이알의 개시내용이 제공된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 약제학적 제형을 포함하는 주사기의 개시내용이 제공된다.

[0032] 일부 양태에서, 본원의 개시내용은 제1 약제학적 제형 및 제2 약제학적 제형을 포함하는 키트이며, 제1 제형은 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, SEQ ID NO:2의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO:3의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, SEQ ID NO:4의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, SEQ ID NO:5의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 SEQ ID NO:6의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고; 제2 제형은 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID NO:10의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO:11의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, SEQ ID NO:12의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, SEQ ID NO:13의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 SEQ ID NO:14의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0033] 본원에 개시된 키트의 일부 양태에서, 제1 제형은 SEQ ID NO:7의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO:8의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나; 제2 제형은 SEQ ID NO:15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO:16의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0034] 본원에 개시된 키트의 일부 양태에서, 제1 제형은 SEQ ID NO:17의 아미노산 1 내지 460을 포함하는 중쇄 및 SEQ

ID NO:18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나; 제2 제형은 SEQ ID NO:17의 아미노산 1 내지 460을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0035] 일부 양태에서, 대상체에서 코로나바이러스 질환 2019(COVID-19)를 치료하거나 예방하는 방법에 사용하기 위한 약제학적 제형, 약제학적 제형을 포함하는 바이알, 주사기 또는 키트가 본원에 제공된다.

[0036] 일부 양태에서, 대상체에서 코로나바이러스 질환 2019(COVID-19)를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 본원에 기재된 약제학적 제형, 바이알, 주사기 또는 키트를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 약제학적 제형, 바이알, 주사기, 키트 또는 방법은 COVID-19의 하나 이상의 증상의 중증도를 예방하거나 감소시킨다. 일부 양태에서, 대상체는 SARS-CoV-2에 노출된 적이 있다. 일부 양태에서, 대상체는 SARS-CoV-2에 대한 알려진 노출을 갖지 않는다.

[0037] 일부 양태에서, 대상체는 70 kg 미만이다. 일부 양태에서, 대상체는 적어도 70 kg 내지 80 kg 미만이다. 일부 양태에서, 대상체는 적어도 80 kg이다.

[0038] 일부 양태에서, 대상체는 항-SARS-CoV-2 백신접종을 제공받았다. 일부 양태에서, 대상체는 항-SARS-CoV-2에 대해 적어도 2개의 항-SARS-CoV-2 백신접종을 제공받았다. 일부 양태에서, 대상체는 항-SARS-CoV-2 백신접종을 제공받지 않았다. 일부 양태에서, 대상체는 18 내지 30 kg/m2의 BMI를 갖는다.

## *도면의 간단한 설명*

[0039] **5. 도면의 간단한 설명**

도 1은 항-SARS-CoV-2 항체 제형의 점도를 도시한다.

도 2는 항-SARS-CoV-2 항체 제형에서 점도를 최소화하는 데 있어서의 아르기닌의 효능을 도시한다.

도 3은 수크로스(완충액 1) 또는 아르기닌(완충액 2)을 포함하는 항-SARS-CoV-2 항체 제형의 NUV CD 프로파일을 도시한다.

도 4는 수크로스(B1) 또는 아르기닌(B2)을 포함하는 항-SARS-CoV-2 항체 제형의 입체형태 안정성(conformational stability)을 도시한다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0040] **6. 상세한 설명**

[0041] 예를 들어, COVID-19의 치료 및 예방을 위해 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하는 항체(예를 들어, 단일클론 항체) 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0042] **6.1 용어**

[0043] 용어 "항체"는 면역글로불린 분자의 가변 영역 내의 적어도 하나의 항원 인식 부위를 통해 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 탄수화물, 폴리뉴클레오티드, 지질 또는 전술한 것의 조합과 같은 표적을 인식하고 이에 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자를 의미한다. 본원에 사용되는 용어 "항체"는 항체가 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 온전한 다중클론 항체, 온전한 단일클론 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 항체를 포함하는 융합 단백질, 및 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포괄한다. 항체는 면역글로불린의 임의의 5가지 주요 클래스를 가질 수 있다: 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마 및 뮤로 지칭되는 중쇄 불변 도메인의 동일성에 기초하여 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM, 또는 이의 하위클래스(이소타입)(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2). 상이한 클래스의 면역글로불린은 잘 알려져 있고 상이한 하위단위 구조 및 3차원 위치배열(configuration)을 갖는다. 항체는 네이키드(naked) 항체이거나 다른 분자, 예컨대 독소, 방사성동위원소 등에 접합될 수 있다.

[0044] 용어 "항체 단편"은 온전한 항체의 일부를 지칭한다. "항원-결합 단편", "항원-결합 도메인", 또는 "항원-결합 영역"은 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부를 지칭한다. 항원-결합 단편은 온전한 항체의 항원 결정 영역(예를 들어, 상보성 결정 영역(CDR))을 포함할 수 있다. 항체의 항원-결합 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')2 및 Fv 단편, 선형 항체, 및 단쇄 항체를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 항체의 항원-결합 단편은 임의의 동물 종, 예컨대 설치류(예를 들어, 마우스, 래트 또는 햄스터) 및 인간으로부터 유래될 수 있거나, 인공적으로 제조될

수 있다.

[0045] 용어 "항-SARS2-CoV-2 항체", "SARS-CoV-2 항체" 및 "SARS-CoV-2에 결합하는 항체"는 SARS-CoV-2에 결합할 수 있는 항체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 관련이 없는 비-SARS-CoV-2 스파이크 단백질로의 SARS-CoV-2 항체의 결합 정도는 예를 들어, ForteBio 또는 Biacore를 사용하여 측정되는 바와 같이 SARS-CoV-2로의 항체 결합의 약 10% 미만일 수 있다. 본원에 제공되는 일부 양태에서, SARS-CoV-2 항체는 또한 SARS-1에 결합할 수 있다. 본원에 제공되는 일부 양태에서, SARS-CoV-2 항체는 SARS-1에 결합하지 않는다.

[0046] 용어 "SARS2-CoV-2 항체의 항-스파이크 단백질", "SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항체" 및 "SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 항체"는 항체가 SARS-CoV-2를 표적화하는 데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합할 수 있는 항체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 관련이 없는 비-SARS-CoV-2 스파이크 단백질로의 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항체의 결합 정도는 예를 들어, ForteBio 또는 Biacore를 사용하여 측정되는 바와 같이 SARS-CoV-2 스파이크 단백질로의 항체 결합의 약 10% 미만일 수 있다. 본원에 제공되는 일부 양태에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항체는 또한 SARS-1의 스파이크 단백질에 결합할 수 있다. 본원에 제공되는 일부 양태에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항체는 SARS-1의 스파이크 단백질에 결합하지 않는다.

[0047] "단일클론" 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 항원 결정기 또는 에피토프의 고도로 특이적인 인식 및 결합에 관여하는 균질 항체 또는 항원-결합 단편 집단을 지칭한다. 이는 전형적으로 상이한 항원 결정기에 대해 지시된 상이한 항체를 포함하는 다중클론 항체와 대조적이다. 용어 "단일클론 항체" 또는 이의 항원-결합 단편은 온전한 단일클론 항체와 전장 단일클론 항체 둘 모두뿐만 아니라 항체 단편(예컨대 Fab, Fab', F(ab')2, Fv), 단쇄(scFv) 돌연변이체, 항체 일부를 포함하는 융합 단백질 및 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 면역 글로불린 분자를 포괄한다. 또한, "단일클론" 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하이브리도마, 파지 선택, 재조합 발현 및 유전자이식 동물을 포함하지만 이로 제한되지 않는 임의의 수의 방식으로 제조된 이러한 항체 및 이의 항원-결합 단편을 지칭한다.

[0048] 본원에 사용되는 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 상호교환적으로 사용되고, 당업계에서 통상적이다. 가변 영역은 전형적으로 항체 간에 서열이 광범위하게 상이하며 특정 항원에 대한 특정 항체의 결합 및 특이성에서 사용되는 항체의 일부, 일반적으로 경쇄 또는 중쇄의 일부, 전형적으로 성숙 중쇄에서의 약 아미노-말단의 110 내지 120개 아미노산 또는 110 내지 125개 아미노산 및 성숙 경쇄에서의 약 90 내지 115개 아미노산을 지칭한다. 서열의 가변성은 상보성 결정 영역(CDR)이라고 칭하는 해당 영역에 집중되지만, 가변 도메인의 더 고도로 보존된 영역은 프레임워크 영역(FR)이라고 칭한다. 임의의 특정 기전 또는 이론으로 얽매이고자 하지 않으면서, 경쇄 및 중쇄의 CDR은 항체와 항원의 상호작용 및 특이성을 주로 담당하는 것으로 여겨진다. 일부 양태에서, 가변 영역은 인간 가변 영역이다. 일부 양태에서, 가변 영역은 설치류 또는 쥣과 CDR 및 인간 프레임워크 영역(FR)을 포함한다. 일부 양태에서, 가변 영역은 영장류(예를 들어, 비인간 영장류) 가변 영역이다. 일부 양태에서, 가변 영역은 설치류 또는 쥣과 CDR 및 영장류(예를 들어, 비인간 영장류) 프레임워크 영역(FR)을 포함한다.

[0049] 본원에 사용되는 용어 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 서열에서 초가변적이고/이거나 구조적으로 정의된 루프(초가변 루프)를 형성하고/하거나 항원-접촉 잔기를 포함하는 항체 가변 도메인 영역 각각을 지칭한다. 항체는 6개의 CDR, 예를 들어, VH에서 3개 및 VL에서 3개를 포함할 수 있다.

[0050] 용어 "VL" 및 "VL 도메인"은 상호교환적으로 사용되어 항체의 경쇄 가변 영역을 지칭한다.

[0051] 용어 "VH" 및 "VH 도메인"은 상호교환적으로 사용되어 항체의 중쇄 가변 영역을 지칭한다.

[0052] 용어 "Kabat 넘버링" 및 유사한 용어는 당업계에서 인식되고, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 잔기를 넘버링하는 시스템을 지칭한다. 일부 양태에서, CDR은 Kabat 넘버링 시스템에 따라 결정될 수 있다(예를 들어, 문헌[Kabat EA & Wu TT (1971) Ann NY Acad Sci 190: 382-391] 및 문헌[Kabat EA *et al.*, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242] 참조). Kabat 넘버링 시스템을 사용하면, 항체 중쇄 분자 내 CDR은 전형적으로 31 내지 35번 아미노산 위치에 존재하고, 이는 선택적으로 35번(Kabat 넘버링 체계에서 35A 및 35B로서 지칭됨)(CDR1), 50 내지 65번 아미노산 위치(CDR2) 및 95 내지 102번 아미노산 위치(CDR3) 다음에 1 또는 2개의 부가적인 아미노산을 포함할 수 있다. Kabat 넘버링 시스템을 사용하면, 항체 경쇄 분자 내 CDR은 전형적으로 24 내지 34번 아미노산 위치(CDR1), 50 내지 56번 아미노산 위치(CDR2) 및 89 내지 97번 아미노산 위치(CDR3)에 존재한다.

[0053] Chothia는 대신에 구조적 루프의 위치를 지칭한다(문헌[Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)]). Kabat 넘버링 규정을 사용하여 넘버링될 때 Chothia CDR-H1 루프의 말단은 루프의 길이에 따라 H32 내지 H34에서 다르다(이는 Kabat 넘버링 체계가 H35A와 H35B에 삽입물을 위치시키기 때문이며; 35A와 35B 중 어느 것도 존재하지 않는 경우, 이러한 루프는 32에서 종결되고; 35A만 존재하는 경우, 이러한 루프는 33에서 종결되며; 35A와 35B 둘 모두가 존재하는 경우, 이러한 루프는 34에서 종결됨). AbM 초가변 영역은 Kabat CDR과 Chothia 구조적 루프 사이의 절충물을 나타내며, Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된다.

| 루프 | Kabat | AbM | Chothia |
|---|---|---|---|
| L1 | L24-L34 | L24-L34 | L24-L34 |
| L2 | L50-L56 | L50-L56 | L50-L56 |
| L3 | L89-L97 | L89-L97 | L89-L97 |
| H1 | H31-H35B | H26-H35B (Kabat 넘버링) | H26-H32..34 |
| H1 | H31-H35 | H26-H35 (Chothia 넘버링) | H26-H32 |
| H2 | H50-H65 | H50-H58 | H52-H56 |
| H3 | H95-H102 | H95-H102 | H95-H102 |

[0054]

[0055] 본원에 사용되는 용어 "불변 영역" 또는 "불변 도메인"은 상호교환 가능하며, 당업계에서의 이의 통상적인 의미를 갖는다. 불변 영역은 항원에 대한 항체의 결합에 직접적으로 관여하지 않지만 다양한 이펙터 기능, 예컨대 Fc 수용체와의 상호작용을 나타낼 수 있는 항체 부분, 예를 들어, 경쇄 및/또는 중쇄의 카르복실 말단 부분이다. 면역글로불린 분자의 불변 영역은 일반적으로 면역글로불린 가변 도메인에 비해 더욱 보존된 아미노산 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 항체-의존적 세포-매개 세포독성(ADCC)에 충분한 불변 영역 또는 이의 일부를 포함한다.

[0056] 본원에 사용되는 용어 "중쇄"는 항체와 관련하여 사용될 때, 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여 임의의 별개의 유형, 예를 들어, 알파(α), 델타(δ), 엡실론(ε), 감마(γ) 및 뮤(μ)를 지칭할 수 있으며, 이는 항체의 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM 클래스를 IgG의 하위클래스, 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하여 각각 형성한다. 중쇄 아미노산 서열은 당업계에 잘 알려져 있다. 일부 양태에서, 중쇄는 인간 중쇄이다.

[0057] 본원에 사용되는 용어 "경쇄"는 항체와 관련하여 사용될 때, 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여 임의의 별개의 유형, 예를 들어, 카파(κ) 또는 람다(λ)를 지칭할 수 있다. 경쇄 아미노산 서열은 당업계에 잘 알려져 있다. 일부 양태에서, 경쇄는 인간 경쇄이다.

[0058] 용어 "키메라" 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 아미노산 서열이 2개 이상의 종으로부터 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭한다. 전형적으로, 경쇄와 중쇄 둘 모두의 가변 영역은 원하는 특이성, 친화도 및 능력을 가진 하나의 포유류 종(예를 들어, 마우스, 래트, 토끼 등)으로부터 유래되는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 가변 영역에 상응하는 한편, 불변 영역은 해당 종에서 면역 반응을 이끌어내는 것을 피하기 위해 또 다른 종(일반적으로 인간)으로부터 유래되는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 서열에 상동성이다.

[0059] 용어 "인간화" 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 최소의 비(non)-인간(예를 들어, 뮤린) 서열을 함유하는 특정 면역글로불린 쇄, 키메라 면역글로불린 또는 이의 단편인 비인간(예를 들어, 쥣과) 항체 또는 항원-결합 단편의 형태를 지칭한다. 전형적으로, 인간화 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상보성 결정 영역(CDR)으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화도 및 능력을 갖는 비인간 종(예를 들어, 마우스, 래트, 토끼, 햄스터)의 CDR로부터의 잔기로 대체된("CDR 그래프팅된") 인간 면역글로불린이다(문헌[Jones et al., Nature 321:522-525 (1986)]; 문헌[Riechmann et al., Nature 332:323-327 (1988)]; 문헌[Verhoeyen et al., Science 239:1534-1536 (1988)]). 일부 양태에서, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는 원하는 특이성, 친화도 및 능력을 갖는 비인간 종으로부터의 항체 또는 단편 내의 상응하는 잔기로 대체된다. 인간화 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Fv 프레임워크 영역에서 및/또는 대체된 비인간 잔기 내에서 부가적인 잔기의 치환에 의해 추가로 변형되어 항체 또는 이의 항원-결합 단편 특이성, 친화도 및/또는 능력을 개선하고 최적화시킬 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 비인간 면역 글로불린에 상응하는 CDR 영역을 모두 또는 실질적으로 모두 함유하는 적어도 하나의, 그리고 전형적으로 2개 또는 3개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것인 반면, FR 영역의 모두 또는 실질적으로 모두는 인간 면역 글로불린 공통 서열(consensus sequence)의

것이다. 인간화 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 또한 면역 글로불린 불변 영역 또는 도메인(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역 글로불린의 일부를 포함할 수 있다. 인간화 항체를 생성하는 데 사용되는 방법의 예는 미국 특허 제5,225,539호; 문헌[Roguska et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91(3):969-973 (1994)], 및 문헌[Roguska et al., Protein Eng. 9(10):895-904 (1996)]에 기재되어 있다. 일부 양태에서, "인간화 항체"는 재표면화된(resurfaced) 항체이다.

[0060] 용어 "인간" 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 면역글로불린 유전자 좌위로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 의미하며, 이러한 항체 또는 항원-결합 단편은 당업계에 알려진 임의의 기법을 사용하여 제조된다. 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 이러한 정의는 온전한 항체 또는 전장 항체 및 이의 단편을 포함한다.

[0061] "결합 친화도"는 일반적으로 분자의 단일 결합 부위(예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)와 이의 결합 상대(예를 들어, 항원) 사이의 비공유 상호작용의 총 합계의 강도를 지칭한다. 달리 표시되지 않는 한 본원에 사용되는 바와 같이, "결합 친화도"는 결합쌍의 구성원(예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 지칭한다. 분자 X의 그의 상대 Y에 대한 친화도는 일반적으로 해리 상수($K_D$)로 표시될 수 있다. 친화도는 평형 해리 상수($K_D$) 및 평형 회합 상수($K_A$)를 포함하지만 이로 제한되지 않는 당업계에 알려진 다수의 방식으로 측정되고/되거나 표현될 수 있다. $K_D$는 $k_{off}/k_{on}$의 몫으로부터 계산되는 반면, $K_A$는 $k_{on}/k_{off}$의 몫으로부터 계산된다. $k_{on}$은 예를 들어, 항원에 대한 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 회합 속도 상수를 지칭하며, $k_{off}$는 예를 들어, 항원으로부터의 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 해리를 지칭한다. $k_{on}$ 및 $k_{off}$는 BIAcore® 또는 KinExA와 같이 당업자에게 알려진 기법에 의해 결정될 수 있다.

[0062] 본원에 사용되는 용어 "면역특이적으로 결합한다", "면역특이적으로 인식한다", "특이적으로 결합한다" 및 "특이적으로 인식한다"는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 관점에서 유사한 용어이다. 이러한 용어는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이, 그의 항원-결합 도메인을 통해 에피토프에 결합하며, 해당 결합이 항원-결합 도메인과 에피토프 사이의 일부 상보성을 수반함을 나타낸다. 따라서, 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 "특이적으로 결합하는" 항체는 또한 하나 이상의 관련 바이러스(예를 들어, SARS-1)의 스파이크 단백질에 결합할 수 있고/있거나 또한 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질의 변이체에 결합할 수 있으나, 관련이 없는 비-SARS-CoV-2 스파이크 단백질에 대한 결합 정도는 예를 들어, ForteBio 또는 Biacore를 사용하여 측정되는 바와 같이 SARS-CoV-의 스파이크 단백질로의 항체의 결합의 약 10% 미만이다.

[0063] "단리된" 폴리펩티드, 항체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 세포 또는 조성물은 자연에서 발견되지 않는 형태로 존재하는 폴리펩티드, 항체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 세포 또는 조성물이다. 단리된 폴리펩티드, 항체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 세포 또는 조성물은 이들이 자연에서 발견되는 형태로는 더 이상 존재하지 않을 정도까지 정제된 것을 포함한다. 일부 양태에서, 단리된 항체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 세포 또는 조성물은 실질적으로 순수하다. 본원에 사용되는 바와 같이, "실질적으로 순수한"은 적어도 50% 순수(즉, 오염물질이 없음), 적어도 90% 순수, 적어도 95% 순수, 적어도 98% 순수 또는 적어도 99% 순수한 물질을 지칭한다.

[0064] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산의 중합체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있으며, 이는 변형된 아미노산을 포함할 수 있고, 이는 비-아미노산에 의해 개재될 수 있다. 용어는 또한 천연적으로 또는 개입; 예를 들어, 디설피드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화 또는 임의의 다른 조작 또는 변형, 예컨대 표지화 구성요소와의 접합에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포괄한다. 예를 들어, (예를 들어, 비천연 아미노산 등을 포함하는) 아미노산의 하나 이상의 유사체, 뿐만 아니라 당업계에 알려진 다른 변형도 포함하는 폴리펩티드도 이러한 정의 내에 포함된다. 본 발명의 폴리펩티드는 항체에 기초하기 때문에, 일부 양태에서 폴리펩티드는 단쇄 또는 회합된 사슬로서 발생할 수 있는 것으로 이해된다.

[0065] 본원에 사용되는 용어 "숙주 세포"는 임의의 유형의 세포, 예를 들어, 1차 세포, 배양물 내의 세포, 또는 세포주로부터의 세포일 수 있다. 일부 양태에서, 용어 "숙주 세포"는 핵산 분자로 형질주입된 세포 및 이러한 세포의 자손 또는 잠재적 자손을 지칭한다. 이러한 세포의 자손은 예를 들어, 후속 세대에서 일어날 수 있는 돌연변이 또는 환경적 영향 또는 숙주 세포 게놈 내로의 핵산 분자의 통합으로 인해, 핵산 분자로 형질주입된 모(parent) 세포와 동일하지 않을 수 있다.

[0066] 용어 "약제학적 제형"은 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이도록 허용하는 그러한 형태이고, 제형이 투여될

대상체에게 허용 불가능할 정도로 독성인 어떠한 부가적인 구성요소도 함유하지 않는 조제물을 지칭한다. 이 제형은 멸균될 수 있다.

[0067] 본원에 사용되는 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 약물, 예를 들어, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 조합을 원하는 생물학적 작용 부위로 전달할 수 있게 하는 데 사용될 수 있는 방법(예를 들어, 정맥내 투여)을 지칭한다. 본원에 기재된 제제 및 방법과 함께 이용될 수 있는 투여 기법은 예를 들어, 문헌[*The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current edition, Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences*, current edition, Mack Publishing Co., Easton, Pa.]에 기재되어 있다.

[0068] 본원에 사용되는 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용된다. 대상체는 동물일 수 있다. 일부 양태에서, 대상체는 포유류, 예컨대 비인간 동물(예를 들어, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 래트, 마우스, 원숭이 또는 다른 영장류 등)이다. 일부 양태에서, 대상체는 인간이다.

[0069] 용어 "치료적 유효량"은 대상체의 질환 또는 장애를 치료하는 데 효과적인 약물, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 조합의 양을 지칭한다.

[0070] "치료하는", "치료", "치료하기 위해", "완화시키는" 또는 "완화시키기 위해"와 같은 용어는 진단된 병리학적 질병 또는 장애를 치유하고/하거나, 늦추고/늦추거나, 이의 증상을 경감시키고/시키거나 진행을 중단시키는 치료적 수단을 지칭한다. 그러므로, 치료를 필요로 하는 사람은 장애가 있는 것으로 이미 진단되었거나 장애를 갖는 것으로 의심되는 사람을 포함한다. 치료를 필요로 하는 환자 또는 대상체는 코로나바이러스 2019(COVID-19) 진단을 받은 사람 및 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)에 감염된 사람을 포함할 수 있다.

[0071] 본원에 사용되는 용어 "COVID-19"는 SARS-CoV-2를 갖는 감염을 지칭한다. COVID-19에 걸린 대상체는 증상이 있거나 무증상일 수 있다.

[0072] 본원에 사용되는 바와 같이, "항-SARS-CoV-2 백신접종을 제공받은" 대상체는 적어도 하나의 용량 또는 항-SARS-CoV-2 백신을 제공받은 대상체를 지칭한다. 백신은 예를 들어, 메신저 RNA(mRNA) 백신 또는 DNA 백신일 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, "적어도 2개의 항-SARS-CoV-2 백신접종을 제공받은" 대상체는 적어도 2개 용량의 항-SARS-CoV-2 백신을 제공받은 대상체를 지칭한다. 2개의 용량은 동일한 백신일 수 있거나 상이한 백신일 수 있다.

[0073] 대안적으로, 약리학적 및/또는 생리학적 효과는 예방적일 수 있으며, 즉, 효과는 질환 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방한다. 이와 관련하여, 개시된 방법은 "예방적 유효량"의 약물(예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 조합)을 투여하는 단계를 포함한다. "예방적 유효량"은 원하는 예방적 결과(예를 들어, COVID-19 또는 SARS-CoV-2 감염의 예방)를 필요한 기간 동안 및 투여량으로 달성하는 데 효과적인 양을 지칭한다.

[0074] 본원에 사용되는 용어 "조합" 및 "조합하여 투여되는"은 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 또 다른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여를 지칭한다. 조합되는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 조합되는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 동일한 또는 상이한 조성물로 투여될 수 있다.

[0075] 본원에 제공되는 바와 같이, 조합되는 "제1" 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 "제2" 항체 또는 항원-결합 단편에 대한 언급은 투여 순서를 지칭하지 않는다. "제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편"은 "제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편" 전에 또는 후에 투여될 수 있다.

[0076] 본 개시내용 및 청구범위에 사용되는 바와 같이, 단수형은 문맥상 달리 명확하게 나타내지 않는 한, 복수형을 포함한다.

[0077] 본원에서 "포함하는"이라는 통어와 함께 양태가 기재되어 있는 경우에는 언제든지, "~로 구성되는" 및/또는 "~로 본질적으로 구성되는"에 관해 기재된 다른 유사한 양태도 제공되는 것으로 이해된다. 본 개시내용에서, "포함하다(comprise)", "포함하는(comprising)", "함유하는" 및 "갖는" 등은 "포함하다(include)", "포함하는(including)" 등을 의미할 수 있으며; "~로 본질적으로 구성되는" 또는 "~로 본질적으로 구성된다"는 선행 기술 양태를 배제하고 나열된 것보다 더 많은 것의 존재에 의해 나열된 것의 기본적 또는 신규 특징이 변하지 않는 한, 나열된 것보다 더 많은 것의 존재를 허용하는 개방형이다.

[0078] 구체적으로 언급되거나 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 본원에 사용되는 용어 "또는"은 포괄적(inclusive)인

것으로 이해된다. 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에서 사용되는 바와 같은 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A", 및 "B" 모두를 포함하고자 한다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 어구에서 사용되는 바와 같은 용어 "및/또는"은 하기 양태 각각을 포괄하고자 한다: A, B 및 C; A, B 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독).

[0079] 본원에 사용되는 용어 "약" 및 "대략"은 수치적 값 또는 수치적 범위를 수식하는 데 사용되는 경우, 값 또는 범위의 최대 10% 초과까지 그리고 10% 미만까지의 편차가 나열된 값 또는 범위의 의도된 의미 내에서 유지됨을 나타낸다. 양태가 통어 "약" 또는 "대략" 수치 값 또는 범위와 함께 본원에 기재되는 경우에는 언제든지, ("약" 없이) 특정 수치 값 또는 범위를 지칭하는, 달리 유사한 양태가 또한 제공되는 것으로 이해된다.

[0080] 본원에 제공되는 임의의 조성물 또는 방법은 본원에 제공되는 임의의 다른 조성물 또는 방법 중 하나 이상과 조합될 수 있다.

[0081] **6.2 항-SARS-CoV-2 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물**

[0082] 대상체에서 COVID-19(즉, SARS-CoV-2 감염)을 치료하거나 예방하는 방법에서 사용하기 위한 항-SARS-CoV-2 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 양태에서, 방법은 제1 및 제2 항-SARS-CoV-2 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 본원에 기재된 하나 이상의 약제학적 제형으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0083] 본원에 제공되는 바와 같이, 약제학적 제형은 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 약제학적 제형은 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 하나 이하의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 양태에서, 약제학적 제형은 2개의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하며, 각각의 항체 또는 단편은 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합한다.

[0084] 본원에 제공되는 바와 같이, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 제형은 히스티딘 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 추가로 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 HCl이다. 따라서, 약제학적 제형은 히스티딘/히스티딘-HCl을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 15 nM 내지 약 25 mM의 히스티딘 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 약 15 nM 내지 약 25 mM의 히스티딘/히스티딘-HCl)을 포함한다. 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 15 nM 내지 약 20 mM의 히스티딘 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 약 15 nM 내지 약 20 mM의 히스티딘/히스티딘-HCl)을 포함한다. 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 20 nM 내지 약 25 mM의 히스티딘 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 약 20 nM 내지 약 25 mM의 히스티딘/히스티딘-HCl)을 포함한다. 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 18 nM 내지 약 22 mM의 히스티딘 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 약 18 nM 내지 약 22 mM의 히스티딘/히스티딘-HCl)을 포함한다. 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 20 mM의 히스티딘 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 약 20 mM의 히스티딘/히스티딘-HCl)을 포함한다.

[0085] 본원에 제공되는 바와 같이, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 제형은 아르기닌 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 추가로 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 HCl이다. 따라서, 약제학적 제형은 아르기닌/아르기닌-HCl을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 200 nM 내지 약 250 mM의 아르기닌 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 약 200 nM 내지 약 250 mM의 아르기닌/아르기닌-HCl)을 포함한다. 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 210 nM 내지 약 230 mM의 아르기닌 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 약 210 nM 내지 약 230 mM의 아르기닌/아르기닌-HCl)을 포함한다. 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 220 mM의 아르기닌 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 약 220 mM의 아르기닌/아르기닌-HCl)을 포함한다.

[0086] 본원에 제공되는 바와 같이, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 제형은 수크로스를 추가로 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 200 nM 내지 약 250 mM의 수크로스를 포함한다. 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 230 nM 내지 약 250 mM의 수크로스를 포함한다. 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 240 mM의 수크로스를 포함한다.

[0087] 본원에 제공되는 바와 같이, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 제형은 폴리소르베이트를 추가로 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 약제학적 제형은 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.05%(w/v)의 폴리

소르베이트(예를 들어, 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.05%(w/v)의 폴리소르베이트 80)를 포함한다. 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 0.04%(w/v)의 폴리소르베이트(예를 들어, 약 0.04%(w/v)의 폴리소르베이트 80)를 포함한다.

[0088] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 약 5.5 내지 약 6.5의 pH를 가질 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 약 5.8 내지 약 6.2의 pH를 갖는다. 일부 양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 약 5.5 내지 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 약 5.8 내지 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 약 6.0 내지 약 6.5의 pH를 갖는다. 일부 양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 약 6.0 내지 약 6.2의 pH를 갖는다.

[0089] 본원에 제공되는 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 제형은 히스티딘 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 아르기닌 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 폴리소르베이트를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 이러한 약제학적 제형은 약 5.5 내지 약 6.5의 pH를 갖는다. 일부 양태에서, pH는 약 6.0이다.

[0090] 본원에 제공되는 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 제형은 약 15 mM 내지 약 25 mM의 히스티딘 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 히스티딘/히스티딘-HCl), 약 220 mM의 아르기닌 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 아르기닌/아르기닌-HCl) 및 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.05%(w/v)의 폴리소르베이트(예를 들어, 폴리소르베이트 80)를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 이러한 약제학적 제형은 약 5.5 내지 약 6.5의 pH를 갖는다. 일부 양태에서, pH는 약 6.0이다.

[0091] 본원에 제공되는 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 제형은 약 20 mM의 히스티딘 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 히스티딘/히스티딘-HCl), 약 220 mM의 아르기닌 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 아르기닌/아르기닌-HCl) 및 약 0.04%(w/v)의 폴리소르베이트(예를 들어, 폴리소르베이트 80)를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 이러한 약제학적 제형은 약 5.5 내지 약 6.5의 pH를 갖는다. 일부 양태에서, pH는 약 6.0이다.

[0092] 본원에 제공되는 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 제형은 히스티딘 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수크로스 및 폴리소르베이트를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 이러한 약제학적 제형은 약 5.5 내지 약 6.5의 pH를 갖는다. 일부 양태에서, pH는 약 6.0이다.

[0093] 본원에 제공되는 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 135 mg/mL 내지 약 165 mg/mL의, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 본원에 제공되는 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 135 mg/mL 내지 약 165 mg/mL의, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 2개의 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 혼합물을 포함한다. 혼합물은 약 1:1 비의 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함할 수 있다.

[0094] 본원에 제공되는 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 150 mg/mL의, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 본원에 제공되는 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 150 mg/mL의, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 2개의 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 혼합물을 포함한다. 혼합물은 약 1:1 비의 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함할 수 있다.

[0095] 본원에 제공되는 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 1.5 mL이다. 본원에 제공되는 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 2 mL이다.

[0096] 본원에 제공되는 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 150 mg의, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 혼합물을 포함한다. 본원에 제공되는 일부 양태에서, 약제학적 제형은 약 300 mg의, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 2개의 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 혼합물을 포함한다.

[0097] 본원에 제공되는 일부 양태에서, 약제학적 제형은 근육내 주사용으로 제형화된다. 근육내 주사는 외측 대퇴, 후부 둔근 또는 전부 둔근 내로의 것일 수 있다.

[0098] 본원에 제공되는 약제학적 제형을 포함하는 바이알 및 주사기가 또한 본원에 제공된다.

[0099] **6.3 항체 및 이의 항원-결합 단편**

[0100] 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 항체(예를 들어, 단일클론 항체, 예컨대 인간 항체) 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 제형이 본원에 제공된다. SARS-CoV-2의 스파이크 단백질의 아미노산 서열은 SEQ ID NO:22로 제공된다:

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQD
LFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKT
QSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVS
QPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGI
NITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCA
LDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW
NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPG
QTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEI
YQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST
NLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCS
FGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGC
LIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNN
SIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAV
EQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGF
IKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAA
LQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVV
NQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLI
RAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQ
EKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIG
IVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAK
NLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCG
SCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT (SEQ ID NO:22)

[0101]

[0102] SEQ ID NO:22의 아미노산 1 내지 12는 스파이크 단백질의 신호 펩티드다. 따라서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질의 성숙 버전은 SEQ ID NO:22의 아미노산 13 내지 1273을 포함한다. SEQ ID NO:22의 아미노산 13 내지 1213은 세포외 도메인에 상응하며; 아미노산 1214 내지 1234는 막관통 도메인에 상응하고; 아미노산 1235 내지 1273은 세포질 도메인에 상응한다.

[0103] 일부 양태에서, 본원에 기재된 약제학적 제형에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 즉, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및/또는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하며, SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 수용체 결합 도메인(RBD)에 특이적으로 결합한다.

[0104] 일부 양태에서, 본원에 기재된 약제학적 제형에 사용하기 위한 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 본원에 기재된 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 각각 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질의 RBD 상의 별개의 비중첩 에피토프에 결합한다.

[0105] 일부 양태에서, 본원에 기재된 약제학적 제형에 사용하기 위한 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항체 클론 2196이다. 일부 양태에서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항체 클론 2130이다.

[0106] 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하는 본원에 기재된 약제학적 제형에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SARS-CoV와 교차-반응한다. 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하는 본원에 기재된 약제학적 제형에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SARS-CoV와 교차-반응하지 않는다.

[0107] 일부 양태에서, 본원에 기재된 약제학적 제형에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하고, 표 1에 나열된 항체의 6개의 CDR(즉, 항체의 3개의 VH CDR 및 동일한 항체의 3개

의 VL CDR)을 포함한다.

[0108] [표 1]

[0109] **항체 서열**

[0110]

| 클론 | SEQ ID NO | 서열 (설명) | CDR1 (SEQ ID NO) | CDR2 (SEQ ID NO) | CDR3 (SEQ ID NO) |
|---|---|---|---|---|---|
| 2196 | 7 | QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGFTFMSSAVQW<br>VRQARGQRLEWIGWIVIGSGNTNYAQKFQERVTITRD<br>MSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAAPYCSSISCNDGF<br>DIWGQGTMVTVSS(중쇄 가변 영역) | GFTFMSSA<br>(SEQ ID NO: 1) | IVIGSGNT<br>(SEQ ID NO: 2) | AAPYCSSISC<br>NDGFDI<br>(SEQ ID NO: 3) |
| 2196 | 8 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ<br>QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS<br>RLEPEDFAVYYCQHYGSSRGWTFGQGTKVEIK(경쇄<br>가변 영역) | QSVSSSY<br>(SEQ ID NO: 4) | GAS<br>(SEQ ID NO: 5) | QHYGSSRG<br>WT<br>(SEQ ID NO: 6) |
| 2196 | 17 | QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGFTFMSSAVQW<br>VRQARGQRLEWIGWIVIGSGNTNYAQKFQERVTITRD<br>MSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAAPYCSSISCNDGF<br>DIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA<br>LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG<br>LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE<br>PKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLYITR<br>EPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP<br>REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK<br>ALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS<br>LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD<br>GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT<br>QKSLSLSPGK (전장 중쇄*; YTE 밀줄 표시됨; TM 볼드체 및 밑줄 표시됨) | | | |
| 2196 | 18 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ<br>QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS<br>RLEPEDFAVYYCQHYGSSRGWTFGQGTKVEIKRTVA<br>APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW<br>KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD<br>YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (전장 경쇄) | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 2130 | 15 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRDVWMSW VRQAPGKGLEWVGRIKSKIDGGTTDYAAPVKGRFTIS RDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTAGSYYYDTV GPGLPEGKFDYWGQGTLVTVSS(중쇄 가변 영역) | GFTFRDVW (SEQ ID NO:9) | IKSKIDGGTT (SEQ ID NO:10) | TTAGSYYYD TVGPGLPEG KFDY (SEQ ID NO:11) |
| 2130 | 16 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNY LAWYQQKPGQPPKLLMYWASTRESGVPDRFSGSGSG AEFTLTISSLQAEDVAIYYCQQYYSTLTFGGGTKVEIK (경쇄 가변 영역) | QSVLYSSN NKNY (SEQ ID NO:12) | WAS (SEQ ID NO:13) | QQYYSTLT (SEQ ID NO:14) |
| 2130 | 19 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRDVWMSW VRQAPGKGLEWVGRIKSKIDGGTTDYAAPVKGRFTIS RDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTAGSYYYDTV GPGLPEGKFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPP KPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (전장 중쇄*; YTE 밑줄 표시됨; TM 볼드체 및 밑줄 표시됨) | | | |
| 2130 | 20 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNY LAWYQQKPGQPPKLLMYWASTRESGVPDRFSGSGSG AEFTLTISSLQAEDVAIYYCQQYYSTLTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (전장 경쇄) | | | |

* 표 1에 제공된 전장 중쇄 서열은 번역후 클리핑될 수 있는 말단 라이신을 포함하고, 그에 따라 중쇄의 우세한 형태는 SEQ ID NO:19의 아미노산 1 내지 460 및 SEQ ID NO:17의 아미노산 1 내지 460일 수 있다.

[0111]

[0112] 일부 양태에서, 본원에 기재된 약제학적 제형에 사용하기 위한 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 본원에 기재된 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 각각 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하고, 표 1에 나열된 항체의 2개의 VH 및 2개의 VL을 포함한다.

[0113] 일부 양태에서, 본원에 기재된 약제학적 제형에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 그의 3개의 VL CDR 및/또는 그의 3개의 VH CDR에 의해 기재될 수 있다.

[0114] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 CDR은 면역글로불린 구조적 루프의 위치를 지칭하는 Chothia 넘버링 체계에 따라 결정될 수 있다(예를 들어, 문헌[Chothia C & Lesk AM, (1987), J Mol Biol 196: 901-917]; 문헌[Al-Lazikani B *et al.*, (1997) J Mol Biol 273: 927-948]; 문헌[Chothia C *et al.*, (1992) J Mol Biol 227: 799-817]; 문헌[Tramontano A *et al.*, (1990) J Mol Biol 215(1): 175-82]; 및 미국 특허 제7,709,226호 참조). 전형적으로, Kabat 넘버링 규정을 사용하는 경우, Chothia CDR-H1 루프는 중쇄 아미노산 26 내지 32, 33 또는 34에 존재하며, Chothia CDR-H2 루프는 중쇄 아미노산 52 내지 56에 존재하고, Chothia CDR-H3 루프는 중쇄 아미노산 95 내지 102에 존재하는 한편, Chothia CDR-L1 루프는 경쇄 아미노산 24 내지 34에 존재하고, Chothia CDR-L2 루프는 경쇄 아미노산 50 내지 56에 존재하고, Chothia CDR-L3 루프는 경쇄 아미노산 89 내지 97에 존재한다. Kabat 넘버링 규정을 사용하여 넘버링될 때 Chothia CDR-H1 루프의 말단은 루프의

길이에 따라 H32 내지 H34에서 다르다(이는 Kabat 넘버링 체계가 H35A와 H35B에 삽입물을 위치시키기 때문이며; 35A와 35B 중 어느 것도 존재하지 않는 경우, 이러한 루프는 32에서 종결되고; 35A만 존재하는 경우, 이러한 루프는 33에서 종결되며; 35A와 35B 둘 모두가 존재하는 경우, 이러한 루프는 34에서 종결됨).

[0115] 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하고 표 1에 나열된 항체의 Chothia VH 및 VL CDR을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 제형이 본원에 제공된다. 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하나 이상의 CDR을 포함하며, Chothia와 Kabat CDR은 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하고 Kabat CDR과 Chothia CDR의 조합을 포함하는 항체 및 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다.

[0116] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 CDR은 문헌[Lefranc M-P, (1999) The Immunologist 7: 132-136] 및 문헌[Lefranc M-P *et al.*, (1999) Nucleic Acids Res 27: 209-212]에 기재된 바와 같은 IMGT 넘버링 시스템에 따라 결정될 수 있다. IMGT 넘버링 체계에 따르면, VH-CDR1은 26 내지 35 위치에 존재하며, VH-CDR2는 51 내지 57 위치에 존재하고, VH-CDR3은 위치 93 내지 102에 존재하며, VL-CDR1은 위치 27 내지 32에 존재하고, VL-CDR2는 위치 50 내지 52에 존재하며, VL-CDR3은 위치 89 내지 97에 존재한다. 일부 양태에서, 예를 들어, 문헌[Lefranc M-P (1999) 상기 문헌 참조] 및 문헌[Lefranc M-P *et al.*, (1999) 상기 문헌 참조)]에 기재된 바와 같이, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하고 표 1에 나열된 항체의 IMGT VH 및 VL CDR을 포함하는 항체 및 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다.

[0117] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 CDR은 문헌[MacCallum RM *et al.*, (1996) J Mol Biol 262: 732-745]에 따라 결정될 수 있다. 또한, 예를 들어, 문헌[Martin A. "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains," in *Antibody Engineering*, Kontermann and Dübel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001)]을 참조한다. 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하고 MacCallum RM 등의 방법에 의해 결정된 바와 같이 표 1에 나열된 항체의 VH 및 VL CDR을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다.

[0118] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 CDR은 Kabat CDR과 Chothia 구조적 루프 사이의 절충물을 나타내며 Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어(Oxford Molecular Group, Inc.)에 의해 사용되는 AbM 초가변 영역을 지칭하는 AbM 넘버링 체계에 따라 결정될 수 있다. 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하고 AbM 넘버링 체계에 의해 결정된 바와 같이 표 1에 나열된 항체의 VH 및 VL CDR을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다.

[0119] 일부 양태에서, 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 인간 불변 영역 서열의 비제한적 예는 당업계에 기재되어 있고, 예를 들어, 미국 특허 제5,693,780호 및 문헌[Kabat EA *et al.*, (1991) 상기 문헌 참조]을 참조한다.

[0120] 중쇄에 대해, 일부 양태에서, 본원에 기재된 항체의 중쇄는 알파(α), 델타(δ), 엡실론(ε), 감마(γ) 또는 뮤(μ) 중쇄일 수 있다. 일부 양태에서, 기재된 항체의 중쇄는 인간 알파 (α), 델타(δ), 엡실론(ε), 감마(γ) 또는 뮤(μ) 중쇄를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 면역특이적으로 결합하는 본원에 기재된 항체는 중쇄를 포함하며, VH 도메인의 아미노산 서열은 표 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄의 불변 영역은 인간 감마 (γ) 중쇄 불변 영역(예를 들어, 인간 IgG1 중쇄 불변 영역)의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하는 본원에 기재된 항체는 중쇄를 포함하며, VH 도메인의 아미노산 서열은 표 1에 제시된 서열을 포함하고, 중쇄의 불변 영역은 본원에 기재되거나 당업계에 알려진 인간 중쇄의 아미노산을 포함한다.

[0121] 일부 양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄이다. 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 면역특이적으로 결합하는 본원에 기재된 항체는 경쇄를 포함하며, VL 도메인의 아미노산 서열은 표 1에 제시된 서열을 포함하고, 경쇄의 불변 영역은 인간 카파 또는 람다 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다.

[0122] 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 면역특이적으로 결합하는 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 경쇄를 포함하며, VL 도메인의 아미노산 서열은 표 1에 제시된 서열을 포함하고, 경쇄의 불변 영역은 인간 카파 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다.

[0123] 일부 양태에서, 본원에 기재된 항체의 경쇄는 람다 경쇄이다. 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에

면역특이적으로 결합하는 본원에 기재된 항체는 경쇄를 포함하며, VL 도메인의 아미노산 서열은 표 1에 제시된 서열을 포함하고, 경쇄의 불변 영역은 인간 람다 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다.

[0124] 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 면역특이적으로 결합하는 본원에 기재된 약제학적 제형에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 기재된 임의의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하며, 불변 영역은 IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 또는 IgY 면역글로불린 분자 또는 인간 IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 또는 IgY 면역글로불린 분자의 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 면역특이적으로 결합하는 본원에 기재된 약제학적 제형에 사용하기 위한 항체는 본원에 기재된 임의의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하며, 불변 영역은 IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 또는 IgY 면역글로불린 분자, 임의의 클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 임의의 하위클래스(예를 들어, IgG2a 및 IgG2b)의 면역글로불린 분자의 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 불변 영역은 인간 IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 또는 IgY 면역글로불린 분자, 임의의 클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 임의의 하위클래스(예를 들어, IgG2a 및 IgG2b)의 면역글로불린 분자의 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다.

[0125] Fc 영역 조작은 예를 들어, 치료적 항체 및 이의 항원-결합 단편의 반감기를 연장시키고, 생체내 분해로부터 보호하기 위해 당업계에서 사용된다. 일부 양태에서, IgG 항체 또는 항원-결합 단편의 Fc 영역은, IgG 이화작용을 매개하고 IgG 분자를 분해로부터 보호하는 Fc 수용체-신생아(FcRn)에 대한 IgG 분자의 친화도를 증가시키기 위해 변형될 수 있다. 적합한 Fc 영역 아미노산 치환 또는 변형은 당업계에 알려져 있으며, 예를 들어, 삼중 치환 M252Y/S254T/T256E("YTE"로 지칭됨)를 포함한다(예를 들어, 미국 특허 7,658,921; 미국 특허 출원 공개 2014/0302058; 및 문헌[Yu et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, *61*(1): e01020-16 (2017)] 참조). 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 항체 또는 항원-결합 결합 단편(예를 들어, 단일클론 항체 또는 단편)은 YTE 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함한다.

[0126] 중쇄 불변 영역에서의 삼중 돌연변이(TM) L234F/L235E/P331S(유럽 연합 넘버링 규정에 따름; 문헌[Sazinsky et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105:20167-20172 (2008)])는 IgG 이펙터 기능을 유의하게 감소시킬 수 있다. 일부 양태에서, 삼중 돌연변이를 포함하는 IgG1 서열은 SEQ ID NO:21을 포함한다.

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**FE**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPA**S**IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL

[0127] SPGK (SEQ ID NO:21)

[0128] 일부 양태에서, 1, 2개 또는 그 초과의 돌연변이(예를 들어, 아미노산 치환)는 본원에 기재된 약제학적 제형에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 Fc 영역(예를 들어, Kabat 넘버링 시스템(예를 들어, Kabat의 EU 인덱스)에 따른 넘버링을 사용하여 CH2 도메인(인간 IgG1의 잔기 231 내지 340) 및/또는 CH3 도메인(인간 IgG1의 잔기 341 내지 447) 및/또는 힌지 영역)에 도입되어 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 하나 이상의 기능적 특성, 예컨대 혈청 반감기, 보체 고정, Fc 수용체 결합 및/또는 항체-의존적 세포성 세포독성을 변경시킨다.

[0129] 일부 양태에서, 힌지 영역 내 시스테인 잔기의 수가 예를 들어, 미국 특허 제5,677,425호에 기재된 바와 같이 변경(예를 들어, 증가 또는 감소)되도록, 1, 2개 또는 그 초과의 돌연변이(예를 들어, 아미노산 치환)가 Fc 영역의 힌지 영역(CH1 도메인)에 도입된다. CH1 도메인의 힌지 영역 내 시스테인 잔기의 수는 예를 들어, 경쇄 및 중쇄의 조립을 용이하게 하기 위해, 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 안정성을 변경(예를 들어, 증가 또는 감소)시키기 위해 변경될 수 있다.

[0130] 일부 양태에서, 1, 2개 또는 그 초과의 돌연변이(예를 들어, 아미노산 치환)는 본원에 기재된 약제학적 제형에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 Fc 영역(예를 들어, Kabat 넘버링 시스템(예를 들어, Kabat의 EU 인덱스)에 따른 넘버링을 사용하여 CH2 도메인(인간 IgG1의 잔기 231 내지 340) 및/또는 CH3 도메인(인간 IgG1의 잔기 341 내지 447) 및/또는 힌지 영역)에 도입되어 이펙터 세포 표면 상의 Fc 수용체(예를 들어, 활성화된 Fc 수용체)에 대한 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도를 증가시키거나 감소시킨다. Fc 수용체에 대한 친화도를 감소시키거나 증가시키는 Fc 영역의 돌연변이 및 이러한 돌연변이를 Fc 수용체 또는 이의 단편에 도입하기 위한 기법은 당업자에게 알려져 있다. Fc 수용체에 대한 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도를 변경시키도록 제조될 수 있는 Fc 수용체에서의 돌연변이의 예는 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 문헌[Smith

P *et al.*, (2012) PNAS 109: 6181-6186], 미국 특허 제6,737,056호 및 국제 특허 출원 공개 제WO 02/060919호; 제WO 98/23289호; 및 제WO 97/34631호에 기재되어 있다.

[0131] 일부 양태에서, 1, 2개 또는 그 초과의 아미노산 돌연변이(즉, 치환, 삽입 또는 결실)는 생체내 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 반감기를 변경(예를 들어, 감소 또는 증가)시키기 위해 IgG 불변 도메인, 또는 이의 FcRn-결합 단편(바람직하게는 Fc 또는 힌지-Fc 도메인 단편)에 도입된다. 생체내 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 반감기를 변경(예를 들어, 감소 또는 증가)시킬 돌연변이의 예에 대해서는 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO 02/060919호; WO 98/23289 호; 및 WO 97/34631 호; 및 미국 특허 제5,869,046호, 제6,121,022호, 제6,277,375호 및 제6,165,745호를 참조한다. 일부 양태에서, 1, 2개 또는 그 초과의 아미노산 돌연변이(즉, 치환, 삽입 또는 결실)는 생체내 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 반감기를 감소시키기 위해 IgG 불변 도메인, 또는 이의 FcRn-결합 단편(바람직하게는 Fc 또는 힌지-Fc 도메인 단편)에 도입된다. 일부 양태에서, 1, 2개 또는 그 초과의 아미노산 돌연변이(즉, 치환, 삽입 또는 결실)는 생체내 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 반감기를 증가시키기 위해 IgG 불변 도메인, 또는 이의 FcRn-결합 단편(바람직하게는 Fc 또는 힌지-Fc 도메인 단편)에 도입된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 제2 불변(CH2) 도메인(인간 IgG1의 잔기 231 내지 340) 및/또는 제3 불변(CH3) 도메인(인간 IgG1의 잔기 341 내지 447)에 하나 이상의 아미노산 돌연변이(예를 들어, 치환)를 가질 수 있으며, 넘버링은 Kabat의 EU 인덱스에 따른다(문헌[Kabat EA *et al.*, (1991)] 상기 문헌 참조). 일부 양태에서, IgG1의 불변 영역은 Kabat에서와 같은 EU 인덱스에 따라 넘버링된 위치 252에서 메티오닌(M)으로부터 티로신(Y)으로의 치환, 위치 254에서 세린(S)으로부터 트레오닌(T)으로의 치환 및 위치 256에서 트레오닌(T)으로부터 글루탐산(E)으로의 치환을 포함한다. 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제7,658,921호를 참조한다. "YTE 돌연변이체"로 지칭되는 이러한 유형의 돌연변이체 IgG는 동일한 항체의 야생형 버전과 비교하여 4배 증가된 반감기를 디스플레이하는 것으로 나타났다(문헌[Dall'Acqua WF *et al.*, (2006) J Biol Chem 281: 23514-24] 참조). 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Kabat에서와 같은 EU 인덱스에 따라 넘버링된 위치 251 내지 257, 285 내지 290, 308 내지 314, 385 내지 389 및 428 내지 436에서 아미노산 잔기의 1, 2, 3개 또는 그 초과의 아미노산 치환을 포함하는 IgG 불변 도메인을 포함한다.

[0132] 일부 양태에서, 1, 2개 또는 그 초과의 아미노산 치환은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 이펙터 기능(들)을 변경시키기 위해 IgG 불변 도메인 Fc 영역에 도입된다. 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 이펙터 리간드에 대해 변경된 친화도를 갖지만 모 항체의 항원-결합 능력을 유지하도록, Kabat에서와 같은 EU 인덱스에 따라 넘버링된 아미노산 잔기 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 및 322로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산은 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 친화도가 변경된 이펙터 리간드는 예를 들어, Fc 수용체 또는 보체의 C1 구성요소일 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허 제5,624,821호 및 제5,648,260호에 더 상세하게 기재되어 있다. 일부 양태에서, 불변 영역 도메인의 (점 돌연변이 또는 다른 수단을 통한) 결실 또는 불활성화는 순환형 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 Fc 수용체 결합을 감소시키고, 이에 의해 종양 국재화를 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 불변 도메인을 결실 또는 불활성화시키고 이에 의해 종양 국재화를 증가시키는 돌연변이의 설명에 대해서는 미국 특허 제5,585,097호 및 제8,591,886호를 참조한다. 일부 양태에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Fc 영역 상의 잠재적 글리코실화 부위를 제거하기 위해 Fc 영역에 도입될 수 있으며, 이는 Fc 수용체 결합을 감소시킬 수 있다(예를 들어, 문헌[Shields RL *et al.*, (2001) J Biol Chem 276: 6591-604] 참조).

[0133] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 변경된 C1q 결합을 갖고/갖거나 저하되거나 무효화된 보체 의존적 세포독성(CDC)을 갖도록, Kabat에서와 같은 EU 인덱스에 따라 넘버링된 불변 영역 내 아미노산 잔기 322, 329 및 331로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산은 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허 제6,194,551호(Idusogie 등)에 더 상세하게 기재되어 있다. 일부 양태에서, CH2 도메인의 N-말단 영역 내 231 내지 238번 아미노산 위치 내의 하나 이상의 아미노산 잔기는 변경되어, 이에 의해 항체가 보체에 고정되는 능력을 변경시킨다. 이러한 접근법은 국제 특허 출원 공개 제WO 94/29351호에 추가로 기재되어 있다. 일부 양태에서, Fc 영역은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 항체 의존적 세포성 세포독성(ADCC)을 매개하고/하거나 Kabat에서와 같이 EU 인덱스에 따라 넘버링된 하기 위치에서 하나 이상의 아미노산을 돌연변이화시킴으로써 (예를 들어, 아미노산 치환을 도입함으로써) Fcɣ 수용체에 대한 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도를 증가시키는 능력을 증가시키도록 변형된다: 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 또는 439. 이러한 접근법은 국제 특허 출원 공개 제WO 00/42072호에서 추가로 기재되어 있다.

[0134] 일부 양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Kabat에서와 같이 EU 인덱스에 따라 넘버링된 267, 328 위치 또는 이의 조합에서 돌연변이(예를 들어, 치환)를 갖는 IgG1의 불변 도메인을 포함한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 약제학적 제형에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 S267E, L328F 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 돌연변이(예를 들어, 치환)를 갖는 IgG1의 불변 도메인을 포함한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 약제학적 제형에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 S267E/L328F 돌연변이(예를 들어, 치환)를 갖는 IgG1의 불변 도메인을 포함한다. 일부 양태에서, S267E/L328F 돌연변이(예를 들어, 치환)를 갖는 IgG1의 불변 도메인을 포함하는 본원에 기재된 약제학적 제형에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 FcγRIIA, FcγRIIB 또는 FcγRIIA와 FcγRIIB에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는다.

[0135] 조작된 당형태는 이펙터 기능을 향상시키거나 저하시키는 것을 포함하지만 이로 제한되지 않는 다양한 목적에 유용할 수 있다. 본원에 기재된 약제학적 제형에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서 조작된 당형태를 생성하기 위한 방법은 예를 들어, 문헌[Umaña P *et al.*, (1999) Nat Biotechnol 17: 176-180]; 문헌[Davies J *et al.*, (2001) Biotechnol Bioeng 74: 288-294]; 문헌[Shields RL *et al.*, (2002) J Biol Chem 277: 26733-26740]; 문헌[Shinkawa T *et al.*, (2003) J Biol Chem 278: 3466-3473]; 문헌[Niwa R *et al.*, (2004) Clin Cancer Res 1: 6248-6255]; 문헌[Presta LG *et al.*, (2002) Biochem Soc Trans 30: 487-490]; 문헌[Kanda Y *et al.*, (2007) Glycobiology 17: 104-118]; 미국 특허 제6,602,684호; 제6,946,292호; 및 제7,214,775호; 미국 특허 공개 제2007/0248600호; 제2007/0178551호; 제2008/0060092호; 및 제2006/0253928호; 국제 특허 출원 공개 WO 00/61739호; WO 01/292246 호; WO 02/311140호; 및 WO 02/30954 호; Potillegent™ 기술(Biowa, Inc. 뉴저지주 프린스턴 소재); 및 GlycoMAb® 글리코실화 조작 기술(Glycart biotechnology AG, 스위스 취리히 소재)에 개시된 것을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, 문헌[Ferrara C *et al.*, (2006) Biotechnol Bioeng 93: 851-861]; 국제 특허 출원 공개 제WO 07/039818호; 제WO 12/130831호; 제WO 99/054342호; 제WO 03/011878호; 및 제WO 04/065540호를 또한 참조한다.

[0136] 일부 양태에서, 본원에 기재된 임의의 불변 영역 돌연변이 또는 변형은 2개의 중쇄 불변 영역을 갖는 본원에 기재된 약제학적 제형에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 중쇄 불변 영역 중 하나 또는 둘 모두에 도입될 수 있다.

[0137] 일부 양태에서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 각각 안지오텐신 전환 효소 2(ACE2)에 대한 SARS-CoV-2의 결합을 저해한다.

[0138] 일부 양태에서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 각각 SARS-CoV-2를 중화시킨다.

[0139] 일부 양태에서, 본원에 개시된 제1 및 제2 항원-결합 단편은 Fab, Fab', F(ab')2, 단쇄 Fv(scFv), 디설피드 연결된 Fv, V-NAR 도메인, IgNar, IgGΔCH2, 미니바디, F(ab')3, 테트라바디, 트리아바디, 디아바디, 단일-도메인 항체, (scFv)2 또는 scFv-Fc를 포함한다.

[0140] 일부 양태에서, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하는 본원에 기재된 항원-결합 단편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$ 및 scFv로 이루어진 군으로부터 선택되며, Fab, Fab', $F(ab')_2$ 또는 scFv는 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 또는 SARS-CoV-2에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역 서열 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다. Fab, Fab', $F(ab')_2$ 또는 scFv는 당업자에게 알려진 임의의 기법에 의해 생산될 수 있다. 일부 양태에서, Fab, Fab', $F(ab')_2$ 또는 scFv는 생체내에서 항체의 반감기를 연장시키는 모이어티를 추가로 포함한다. 모이어티는 또한 "반감기 연장 모이어티"라고 칭한다. 생체내에서 Fab, Fab', $F(ab')_2$ 또는 scFv의 반감기를 연장시키기 위해 당업자에게 알려진 임의의 모이어티가 사용될 수 있다. 예를 들어, 반감기 연장 모이어티는 Fc 영역, 중합체, 알부민 또는 알부민 결합 단백질 또는 화합물을 포함할 수 있다. 중합체는 천연 또는 합성, 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 폴리알킬렌, 폴리알케닐렌, 폴리옥실알킬렌, 다당류, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐 알코올, 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 락토스, 아밀로스, 덱스트란, 글리코겐 또는 이의 유도체를 포함할 수 있다. 치환기는 하나 이상의 하이드록시, 메틸 또는 메톡시기를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, Fab, Fab', $F(ab')_2$ 또는 scFv는 반감기 연장 모이어티의 부착을 위해 하나 이상의 C-말단 아미노산의 첨가에 의해 변형될 수 있다. 일부 양태에서, 반감기 연장 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 또는 인간 혈청 알부민이다. 일부 양태에서, Fab, Fab', $F(ab')_2$ 또는 scFv는 Fc 영역에 융합된다.

[0141] SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 검출 가능한 표지 또는 재료에 융

합 또는 접합(예를 들어, 공유적으로 또는 비공유적으로 연결)될 수 있다. 검출 가능한 표지 또는 재료의 예는 효소 표지, 예컨대 글루코스 옥시다제; 방사성동위원소, 예컨대 요오드($^{125}$I, $^{121}$I), 탄소($^{14}$C), 황($^{35}$S), 삼중수소($^{3}$H), 인듐($^{121}$In) 및 테크네튬($^{99}$Tc); 발광 표지, 예컨대 루미놀; 및 형광 표지, 예컨대 플루오레세인 및 로다민, 그리고 바이오틴을 포함한다. 이러한 표지된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질 또는 SARS-CoV-2를 검출하는 데 사용될 수 있다.

[0142] 하기 실시예는 예시로서 제공되며, 제한하는 것이 아니다.

[0143] **7. 실시예**

[0144] 실시예 섹션(및 상응하는 도면) 전반에 걸쳐 사용되는 2196 항체는 SEQ ID NO:17의 아미노산 1 내지 460을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 실시예 섹션(및 상응하는 도면) 전반에 걸쳐 사용되는 2130 항체는 SEQ ID NO:19의 아미노산 1 내지 460을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0145] **실시예 1: 항-SARS-CoV-2 항체의 제형**

[0146] 조합 치료법에서 사용하기 위해 2196+2130 항체를 선택하였다(본원에서 "2196+2130"으로 지칭됨). 2196 및 2130 항체는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 수용체 결합 도메인 상의 별개의 비중첩 부위에 결합한다. 이들 부위 중 하나에 결합하는 것은 바이러스가 이의 인간 세포 수용체인 ACE2에 결합하는 능력을 차단한다. 2196+2130은 인간 세포로의 바이러스의 진입을 차단함으로써 SARS-CoV-2 감염에 의한 병인 COVID-19를 예방하거나 치료할 수 있다.

[0147] 2196 및 2130 항체를 2개의 별도의 약제학적 제형에서 그리고 단일 제형에서 함께 투여하기 위한 제형을 개발하였다.

[0148] 시험된 제형의 점도를 도 1에 나타낸다. 이들 데이터는 공동제형이 2130의 점도를 경감시킴을 보여준다. 도 2의 데이터는 점도가 아르기닌에 의해 추가로 경감되고, 180 mM 초과의 아르기닌 농도가 2196+2130 공동제형 점도에 미미한 효과를 가짐을 실증한다. 부가적으로, pH의 어떠한 영향도 공동제형 점도에서 관찰되지 않았다. 이에 더하여, 근자외선(near UV) 원편광 이색성(CD: circular dichroism)(도 3) 분석은 국소 구조에 대한 어떠한 변화도 공동제형으로부터 비롯되지 않았음을 나타내었고, DSC 데이터(도 4)는 공동제형으로 인한 입체형태 안정성에 어떠한 변화도 없었음을 나타내었다. 낮은 CH2 도메인 용융 온도는 YTE 및 TM 돌연변이에 의해 구동되었다. 용융 온도에서의 추가의 천이(shift)는 아르기닌(수크로스와 비교하여) 및 더 낮은 pH에 의해 유발되었다. 각각의 항체는 DLS에 의해 측정된 바와 같이 유리한 자가-회합 특징을 나타내었다(kD >/약 20+ mL/gm).

[0149] 검정에 기초하여, 하기 제형을 단일 제형에서 함께(치료 A) 또는 2개의 별도의 제형에서(치료 B) 항체를 투여하기 위해 제조하였다:

[0150]

| 치료군 | 치료 A | 치료 B |
|---|---|---|
| 제형 | 동일한 바이알 내 2196 및 2130 의 2196+2130 공동제형<br><br>20 mM 히스티딘/히스티딘-HCl, 220 mM 아르기닌-HCl, 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80, pH 6.0 | 별도의 바이알 내 2196 및 2130<br><br>20 mM 히스티딘/히스티딘-HCl, 240 mM 수크로스, 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80, pH 6.0 |
| 강도/<br>농도 | 75 mg/mL 2196 + 75 mg/mL 2130;<br>즉, 단일 바이알 내 150 mg/mL 총 단백질 | 별도의 바이알 내 100 mg/mL 2196 및 100 mg/mL 2130 |
| 용량(300 mg/) | 300 mg 2196+2130 주사<br>(1 X 2 mL IM 주사) | 2 개의 IM 주사로서 150 mg 2196 및 150 mg 2130<br>(각각 1 X 1.5 mL IM 주사, 총 2 개 주사) |

[0151] **실시예 2: 항-SARS-CoV-2 항체를 포함하는 약제학적 제형의 투여**

[0152] 건강한 성인 참가자에서 개별 단일클론 항체의 근육내 투여 대 2개의 별도의 바이알로부터의 2196 및 2130의 투여 후, 2196+2130 공동제형 (i) 약동학적 노출 및 (ii) 혈청 내 항-중증 급성 호흡기 증후군 코로나 바이러스 2(SARS-CoV-2) 중화 항체 수준을 비교하기 위해 연구를 수행한다.

[0153] 공동제형 및 별도의 바이알의 투여를 체중이 50 kg 이상 내지 110 kg 이하이고 체질량 지수가 18 이상 내지 30 $kg/m^2$ 이하인 18세 이상의 남성 또는 여성의 건강한 지원자에게 투여한다. 참가자에게 항-COVID-19 백신접종 상태에 대해 질문한다. 참가자는 SARS-CoV-2 감염에 대해 백신접종되지 않거나, 투여 전 적어도 60 역일에 마지막 백신 용량을 제공받아서 완전히 백신접종된다. 참가자는 하기 기준을 충족시킨다:

[0154] ● 18세 이상이고, SARS-CoV-2에 대해 완전히 백신접종 되거나 백신접종되지 않았고, 캐뉼러 삽입 또는 반복된 정맥 천자에 적합한 정맥을 가진 남성 및 여성 참가자. 백신접종된 참가자는 IM 투여(제1일) 전 적어도 60 역일에 마지막 용량의 백신을 제공받았다;

[0155] ● 참가자는 SARS-CoV-2 RT-PCR 시험에 대해 음성 결과를 받았고, 백신접종되지 않은 참가자는 무작위 배정 전 2주 내에 혈청학 시험에 대해 음성 결과를 받았다. 참가자는 SARS-CoV-2 감염에 대해 백신접종되지 않았거나 IMP 용량 투여(제1일) 전 적어도 60 역일에 마지막 백신 용량을 제공받아서 완전히 백신접종되었다; 및

[0156] ● 스크리닝 시 50 kg 이상 내지 110 kg 이하의 체중 및 스크리닝 방문 시 18.0 이상 내지 30 $kg/m^2$ 이하의 BMI

[0157] 환자는 외측 대퇴(외측광근), 후부 둔근 또는 전부 둔근의 주사 부위에서 주사를 제공받는다. 치료 A를 제공받는 참가자에게 단일 약물 생성물 바이알로부터 단일 IM 주사를 통해 용량이 투여된다. 치료 B를 제공받는 참가자에게 2개의 별도의 IM 주사를 통해 용량이 투여되고, 각각은 2196 또는 2130을 함유하는 별도의 약물 생성물 바이알로부터 유래된다. 2196이 먼저 투여되고, 뒤이어 2130이 투여된다.

[0158] 2196 항체 및 2130 항체의 발생률 및 역가를 평가하여 2개의 항체의 공동제형의 투여 또는 별도의 약제학적 제형에서의 2개의 항체의 투여가 COVID-19를 예방하고 치료하는 데 효과적임을 보여준다.

[0159] * * *

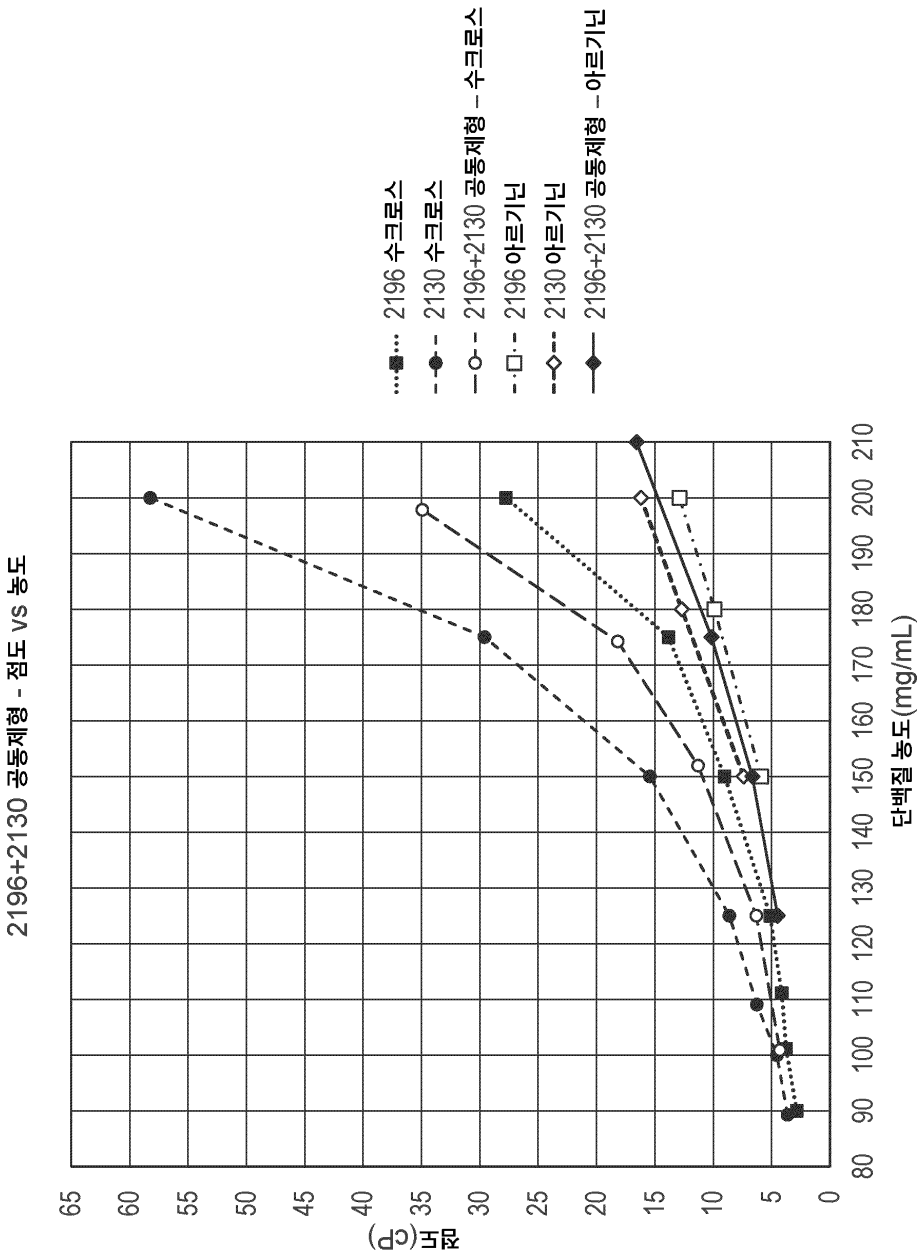
[0160] 본 발명은 본원에 기재된 특정 구현예에 의해 범위가 제한되지 않는다. 실제로, 기재된 것에 더하여 본 발명의 다양한 변형이 전술한 설명 및 첨부 도면으로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 이러한 변형은 첨부되는 청구범위의 범위 내에 속하도록 의도된다.

[0161] 본원에 인용된 모든 참조문헌(예를 들어, 간행물, 특허 또는 특허 출원)은 각각의 개별적인 참조문헌(예를 들어, 간행물, 특허 또는 특허 출원)이 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시되는 것과 동일한 정도로 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

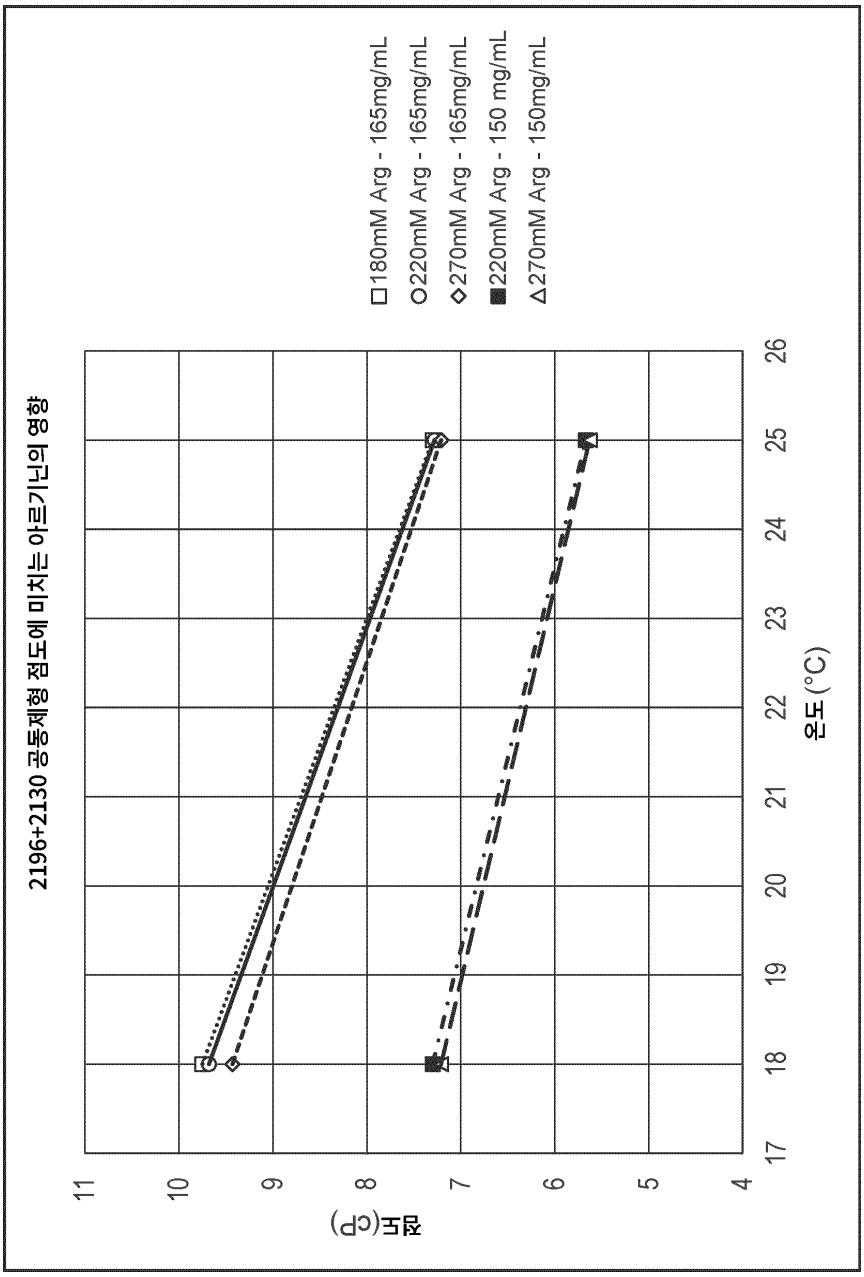
[0162] 다른 구현예는 하기 청구범위 내에 있다.

도면

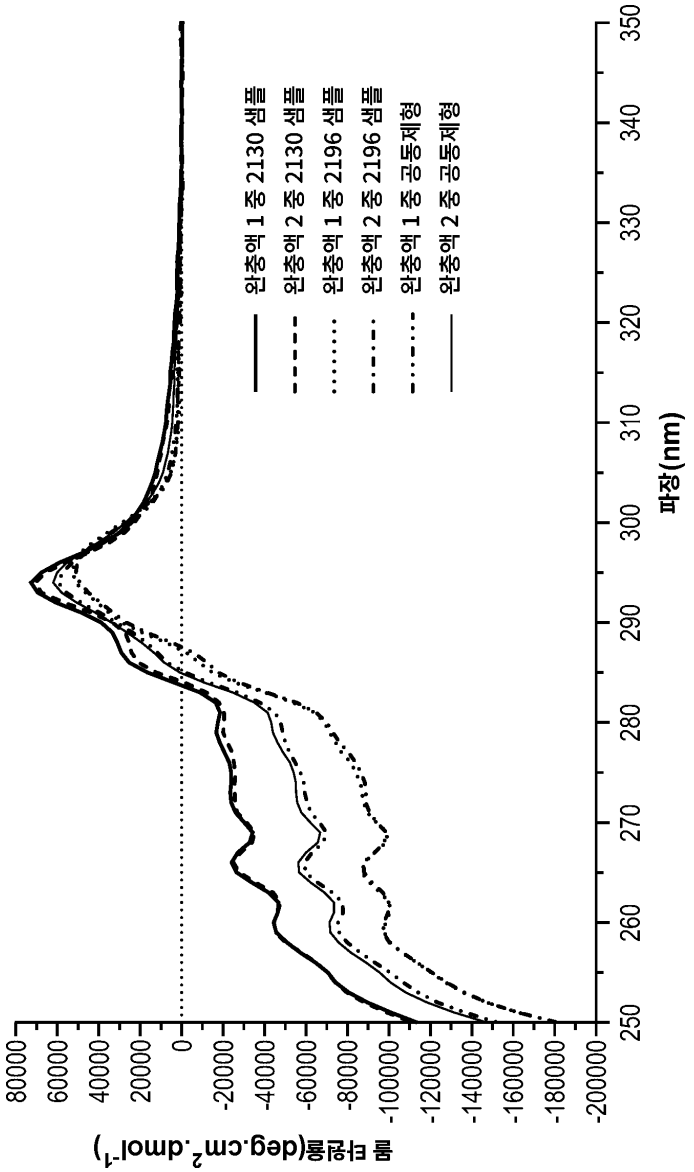
도면1


2196+2130 공동제형 - 점도 vs 농도
점도(cP)
단백질 농도(mg/mL)
2196 수크로스
2130 수크로스
2196+2130 공동제형 – 수크로스
2196 아르기닌
2130 아르기닌
2196+2130 공동제형 – 아르기닌

도면2

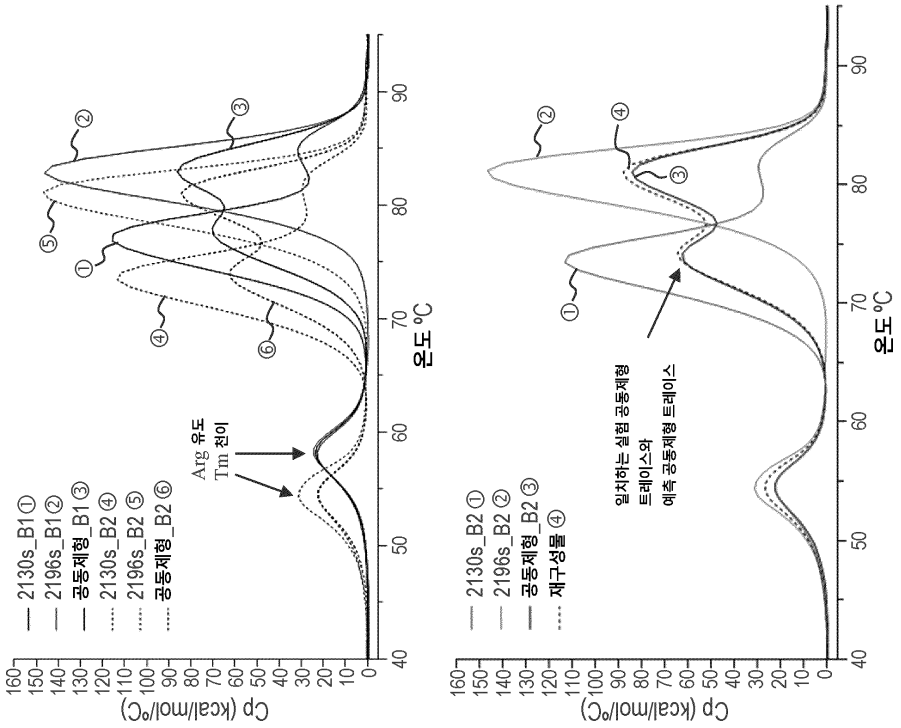

2196+2130 공통제형 점도에 미치는 아르기닌의 영향
□180mM Arg - 165mg/mL
○220mM Arg - 165mg/mL
◇270mM Arg - 165mg/mL
■220mM Arg - 150 mg/mL
△270mM Arg - 150mg/mL
점도(cP)
온도 (°C)
11
10
9
8
7
6
5
4
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

도면3


완충액 1 중 2130 샘플
완충액 2 중 2130 샘플
완충액 1 중 2196 샘플
완충액 2 중 2196 샘플
완충액 1 중 공동체형
완충액 2 중 공동체형
몰 타원율(deg.cm$^2$.dmol$^{-1}$)
파장(nm)
80000
60000
40000
20000
0
-20000
-40000
-60000
-80000
-100000
-120000
-140000
-160000
-180000
-200000
250
260
270
280
290
300
310
320
330
340
350

도면4

| 제형 | 2130 - 개시 Tm (°C) | 2196 - 개시 Tm (°C) |
|---|---|---|
| 아르기닌 pH 5.5 | 45.7 | 45.2 |
| 아르기닌 pH 6 | 49.2 | 48.6 |
| 아르기닌 pH 6.5 | 50.5 | 50.4 |
| 아르기닌 pH 7 | 51.1 | 50.9 |
| | | |
| 수크로스 pH 5.5 | | |
| 수크로스 pH 6 | 52.4 | 52.4 |
| 수크로스 pH 6.5 | | |
| 수크로스 pH 7 | | |



*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.