



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0127378
(43) 공개일자 2022년09월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/22 (2017.01) A61K 47/26 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/39591 (2013.01)
A61K 47/183 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7031079(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년08월18일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2020-7029325
원출원일자(국제) 2016년08월18일
심사청구일자 2020년10월13일
(85) 번역문제출일자 2022년09월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/047506
(87) 국제공개번호 WO 2017/031288
국제공개일자 2017년02월23일
(30) 우선권주장
62/207,164 2015년08월19일 미국(US)

(71) 출원인
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠터탈제
(72) 발명자
데파즈, 로버토
미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디문
웨이 메디문 엘엘씨 내
데지저스, 나탈리
미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디문
웨이 메디문 엘엘씨 내
비, 재레드
미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디문
웨이 메디문 엘엘씨 내
(74) 대리인
장덕순, 류현경

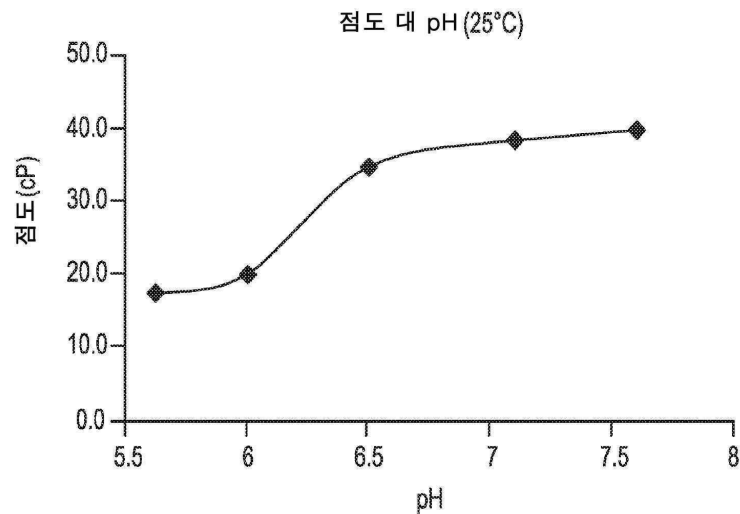
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 안정한 항-IFNAR1 제형

(57) 요약

본 발명은 안정한 저점도 항체 제형에 관한 것이며, 여기서, 제형은 고농도의 항-IFNAR1 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 일반적으로, 인간 인터페론 알파 1(IFNAR1)에 특이적으로 결합하는 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 항체 또는 그의 단편; 약 20 mM 내지 약 80 mM의 라이신 또는 그의 염; 약 0.02% 내지 약 0.06%의 계면활성제; 비하전 부형제; 및 제형 완충제를 포함하는 안정한 항체 제형에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 용기, 투여형 및/또는 키트에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 안정한 항체 제형의 제조 및 이용 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/22 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

C07K 16/2866 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

인간을 치료하기 위한 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2016년 8월 18일에 생성되고, 2,490의 크기를 갖는 텍스트 파일 명칭 "IFNAR-350W01_SL.txt"로서 EFS-Web을 통해 본원과 함께 제출된 서열 목록을 참고로 포함한다.

[0002] **발명의 배경**

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 발명은 안정한 저점도 항체 제형에 관한 것이며, 여기서, 제형은 인터페론 알파 수용체 1(IFNAR1)에 특이적으로 결합하는, 고농도의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함한다. 구현예들에서, 항체 제형은 아니프롤루맙(anifrolumab) 또는 그의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0005] 일부 구현예에서, 본 발명은 IFNAR1에 특이적으로 결합하는 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 항체 또는 그의 단편, 약 25 mM 내지 약 130 mM의 라이신 또는 라이신 염; 비하전 부형제; 계면활성제; 및 제형 완충제를 포함하는 안정한 항체 제형에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 용기, 투여형 및 키트에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 안정한 항체 제형의 제조 및 이용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0006] 항체는 그들의 표적 인식 특이성에 의해 전신 투여 후에 고도로 선택적인 결과를 생성하기 때문에, 다양한 질병 및 질환의 치료에 사용되어 왔다. 항체가 계속 효율적이기 위해, 항체는 그들의 제조, 정제, 수송 및 보관 동안 그들의 생물학적 활성을 유지해야 한다. 다량의 고도로 정제된 모노클로날 항체가 생성되도록 하기 위해 신규한 제조 및 정제 기술이 개발되어 왔다. 그러나, 수송 및 보관을 위해 이들 항체를 안정화시켜야 한다는 과제가 여전히 존재하고, 투여에 적합한 투여형으로 항체를 제공하기 위해 훨씬 더 많은 과제가 존재한다.

[0007] 변성, 응집, 오염 및 입자 형성은 항체의 제형 및 보관에 있어서 상당한 장애물일 수 있다. 항체의 고도의 다양성으로 인해 모든 항체의 보관에 적합한 보편적인 제형 또는 조건은 존재하지 않는다. 한 항체의 최적의 제형은 종종 그 항체에 특이적이다. 또한, 항체 제형은 항체의 농도 및/또는 항체 제형의 요망되는 물리적 특성, 예를 들어, 점도에 따라 특정 항체에 추가로 맞춤화될 필요가 있을 수 있다. 항체 보관 제형은 종종 상업용 항체를 위한 연구 및 개발 공정의 유의미한 부분이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 항체 안정성과 관련된 과제를 극복하기 위한 다양한 방법이 제안되었다. 예를 들어, 일부 예에서, 항체를 종종 동결건조시킨 다음, 투여 직전에 재구성한다. 그러나, 재구성은 투여 과정에 추가의 단계를 더하며, 제형에 오염물질을 도입시킬 수 있다. 또한, 재구성된 항체는 응집 및 입자 형성을 겪을 수 있다. 따라서, 수송 및 보관과 관련된 과제를 극복할 수 있는 안정한 항체 제형을 제공할 필요가 있다.

과제의 해결 수단

[0009] **발명의 요약**

[0010] 본 발명은 안정한 저점도 항체 제형에 관한 것이며, 여기서, 제형은 고농도의 항-인터페론 알파 수용체 1 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 일반적으로 IFNAR1에 특이적으로 결합하는

약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 항체 또는 그의 단편, 약 25 mM 내지 약 130 mM의 라이신 또는 라이신 염; 비하전 부형제, 계면활성제; 및 제형 완충제를 포함하는 안정한 항체 제형에 관한 것이다.

- [0011] 구현예들에서, 본 발명은 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 아니프롤루맙 또는 그의 항원 결합 단편; 약 40 mM 내지 약 60 mM의 라이신 HCl; 약 100 mM 내지 약 160 mM의 트레할로스 이수화물; 약 0.02% 내지 약 0.1%의 폴리소르베이트 80; 약 15 mM 내지 약 35 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 포함하는 항체 제형에 관한 것이며, 여기서, 제형은 약 5.5 내지 6.5의 pH로 존재한다.
- [0012] 추가의 구현예에서, 본 발명은 약 145 mg/ml 내지 약 155 mg/ml의 아니프롤루맙 또는 그의 항원 결합 단편; 약 45 mM 내지 약 55 mM의 라이신 HCl; 약 120 mM 내지 약 140 mM의 트레할로스 이수화물; 약 0.04% 내지 약 0.08%의 폴리소르베이트 80; 약 20 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 포함하는 항체 제형에 관한 것이며, 여기서, 제형은 약 5.8 내지 약 6.1의 pH로 존재한다.
- [0013] 일부 구현예에서, 본 발명은 약 150 mg/ml의 아니프롤루맙 또는 그의 항원 결합 단편; 약 50 mM의 라이신 HCl; 약 130 mM의 트레할로스 이수화물; 약 0.05%의 폴리소르베이트 80; 및 약 25 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 포함하는 항체 제형에 관한 것이며, 여기서, 제형은 약 5.9의 pH로 존재한다.
- [0014] 일부 구현예에서, 본 발명은 150 mg/ml의 아니프롤루맙 또는 그의 항원 결합 단편; 50 mM의 라이신 HCl; 130 mM의 트레할로스 이수화물; 0.05%의 폴리소르베이트 80; 25 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 포함하는 항체 제형에 관한 것이며, 여기서, 제형은 약 5.9의 pH로 존재한다.
- [0015] 추가의 구현예에서, 본 발명은 150 mg/ml의 아니프롤루맙; 50 mM의 라이신 HCl; 130 mM의 트레할로스 이수화물; 0.05%의 폴리소르베이트 80; 25 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 포함하는 항체 제형에 관한 것이며, 여기서, 제형은 5.9의 pH로 존재한다.
- [0016] 일부 구현예에서, 본 발명은 적합한 용기 내의 본원에 기재된 항체 제형 중 임의의 것을 포함하는 인간으로의 비경구 투여에 적합한 약제학적 단위 투여형에 관한 것이다.
- [0017] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 항체 제형, 본원에 기재된 바와 같은 용기, 본원에 기재된 바와 같은 단위 투여형 또는 본원에 기재된 바와 같은 사전-충전된 주사기를 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0018] 일부 구현예에서, 본 발명은 안정한 항체 제형의 제조 방법에 관한 것이며, 당해 방법은 항체를 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 항-IFNAR 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로 정제하는 단계, 단리된 항체를 안정화 제형에 배치하여, 안정한 항체 제형을 형성하는 단계로서, 생성되는 안정한 항체 제형이 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 항체; 약 25 mM 내지 약 130 mM의 라이신 또는 라이신 염; 약 100 mM 내지 약 150 mM의 비하전 부형제; 약 0.02% 내지 약 0.1%의 계면활성제; 및 제형 완충제를 포함하는 단계를 포함한다.
- [0019] 일부 구현예에서, 본 발명은 I형 IFN-매개의 질병 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 I형 IFN-매개의 질병 또는 장애의 치료 방법에 관한 것이며, 당해 방법은 본원에 기재된 항체 제형 중 임의의 것의 치료적 유효량의 항체 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0020] 본 발명을 예시하기 위한 목적으로, 본 발명의 특정 구현예가 도면에 도시되어 있다. 그러나, 본 발명은 도면에 도시된 구현예의 정확한 배치 및 수단으로 한정되지 않는다.

도 1은 고처리율 스크리닝 비드-기반의 방법에서 pH의 함수로서 점도를 보여준다.

도 2는 고처리율 스크리닝 비드-기반의 방법을 사용하여 라이신 HCl 농도의 함수로서 점도를 보여준다.

도 3은 pH 6.0의 25 mM의 히스티딘/히스티딘-HCl, 25 mM의 라이신, 130 mM의 트레할로스(원); 및 pH 6.0의 25 mM의 히스티딘/히스티딘-HCl, 50 mM의 라이신, 130 mM의 트레할로스(마름모꼴)를 함유하는 제형에 대하여 항체(아니프롤루맙) 농도의 함수로서 점도를 보여준다.

도 4는 0 mM의 라이신(마름모꼴); 5 mM의 라이신(사각형); 12.5 mM의 라이신(삼각형); 25 mM의 라이신(x 표); 및 50 mM의 라이신(별표)을 함유하는 용액에 대하여 항체(아니프롤루맙) 농도의 함수로서 점도를 보여준다.

도 5는 135 mg/ml의 아니프롤루맙(마름모꼴); 150 mg/ml의 아니프롤루맙(사각형); 및 180 mg/ml의 아니프롤루맙(삼각형)을 함유하는 용액에 대하여 라이신 HCl 농도의 함수로서 점도를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 상세한 설명
- [0022] 정의
- [0023] 본 발명을 상세히 기재하기 전에, 본 발명이 그 자체로 변경될 수 있는 특정 조성물 또는 방법 단계로 한정되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 문맥이 달리 명시하지 않은 한, 단수형 "하나", "1개" 및 "상기"는 복수형 지시대상을 포함한다는 것을 인식해야 한다. 용어 "하나"(또는 1개)뿐만 아니라 용어 "하나 이상" 및 "적어도 하나"도 본원에서 상호교환 가능하게 사용될 수 있다.
- [0024] 또한, 본원에서 사용되는 "및/또는"은 2개의 특정된 특징 또는 성분 각각이 나머지 하나와 함께 또는 나머지 하나 없이 구체적으로 개시된 것으로서 해석되어야 한다. 따라서, 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에서 사용되는 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A"(단독) 및 "B"(단독)를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B 및/또는 C"와 같은 어구에서 사용된 용어 "및/또는"은 하기 구현에 각각을 포괄하는 것으로 의도된다: 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).
- [0025] 본 명세서에서, 백분율, 비 등의 모든 표현은 달리 나타내지 않는 한, "중량 기준"이다. 본원에 사용되는 "중량 기준"은 용어 "질량 기준"과 같은 의미이며, 본원에 정의된 비 또는 백분율이 부피, 두께 또는 일부 기타 척도 보다는 중량에 따르는 것을 나타낸다.
- [0026] 용어 "약"은 대략, 근처의, 개략적으로 또는 대충을 의미하는 것으로 본원에 사용된다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용되는 경우, 이는 개시된 수치 상하로 경계를 확장함으로써 범위를 수식한다. 일반적으로, 용어 "약"은, 본원에서 언급된 값의 상하 10%의 분산만큼의 수치를 수식하기 위해 이용된다.
- [0027] 달리 정의되어 있지 않은 한, 본원에서 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명과 관련된 분야에서 숙련자에 의해 통상적으로 이해되는 의미와 동일한 의미를 갖는다. 예를 들면, 문헌[the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press]; 문헌[The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press]; 및 문헌[the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press]은 본 발명에 사용된 많은 용어의 일반적인 사전을 당업자에게 제공한다.
- [0028] 단위, 접두사 및 부호는 국제단위계(SI)에 의해 허용된 형태로 표기된다. 수치 범위는 범위를 한정하는 숫자를 포함한다. 달리 표시되어 있지 않은 한, 아미노산 서열은 아미노에서 카르복시 배향으로 좌측에서 우측으로 기재되어 있다. 본원에서 제공된 표제는 본 명세서를 전체적으로 참고함으로써 가질 수 있는 본 발명의 다양한 양태 또는 구현예의 한정이지 아니다. 따라서, 바로 아래에 정의된 용어는 본 명세서를 전체적으로 참고함으로써 더 완전히 정의된다.
- [0029] 구현예가 본원에서 용어 "포함하는"으로 기재되어 있는 경우에는 언제나 "로 이루어진" 및/또는 "로 본질적으로 이루어진"의 관점에서 기재된 다른 유사한 구현예도 제공된다는 것이 이해된다.
- [0030] 아미노산은 본원에서 그들의 통상적으로 공지된 3-문자 부호, 또는 IUPAC-IUB 생화학 명명위원회에 의해 권장된 1-문자 부호에 의해 지칭된다. 마찬가지로, 뉴클레오티드는 그들의 통상적으로 허용된 1-문자 코드에 의해 지칭된다.
- [0031] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "주입력"은 항체 제형이 주사바늘을 통과하는 데 필요한 압력의 양(뉴턴)이다.
- [0032] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "자가면역 질병"은 항원-항체 복합체를 형성하도록 환자 자신의 세포와 반응성인 자가항체의 형성과 관련된 장애, 병태 또는 질환을 지칭한다. 용어 "자가면역 질병"은 질환, 예를 들어, 전신 홍반성 루푸스, 및 특정 외부 물질에 의해 촉발되는 장애, 예를 들어, 급성 류마티스 열을 포함한다. 자가면역 장애의 예는 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 간염, 버거씨병, 만성 피로 증후군, 크론병, 피부근염, 섬유근육통, 그레이브스병, 하시모토 갑상선염, 특발성 혈소판감소증 자반증, 편평 태선, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 건선, 류마티스 열, 류마티스 관절염, 경피증, 쇼그렌 증후군, 전신 홍반성 루푸스, 1형 당뇨병, 췌양성 대장염 및 백반증을 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 특정 양태에서, 자가면역 질병은 전신 홍반성 루푸스(SLE), 경피증(SSe), 근염 또는 루푸스 신염이다.

- [0033] 용어 "인터페론 알파 수용체-1," "IFNARI" 및 "IFNAR"은 상호교환 가능하게 사용되며, 인간 IFNAR1의 변이체, 아이소폼, 중 유사체, 및 IFNARI과 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 예를 들어, 문헌 [de Weerd et al., J. Biol. Chem. 282:20053-20057 (2007)]을 참조한다. 따라서, 특정 경우에, 인간 IFNARI에 특이적인 인간 항체는 인간 이외의 중 유래의 IFNARI, 또는 인간 IFNARI과 구조적으로 관련된 다른 단백질 (예를 들어, 인간 IFNARI 상동체)과 교차-반응한다. 다른 경우에, 항체는 인간 IFNARI에 완전히 특이적일 수 있으며, 중 또는 다른 유형의 교차-반응성을 나타내지 않는다. 인간 IFNAR1의 완전한 cDNA 서열은 Genbank 수탁 번호 NM 000629를 갖는다.
- [0034] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "I형 인터페론" 또는 "I형 IFN"은 IFNAR1에 대한 리간드인 분자의 I형 인터페론 과의 구성원(즉, IFNAR1에 결합할 수 있는 분자의 I형 인터페론 과의 구성원)을 지칭한다. I형 인터페론 리간드의 예에는 인터페론 알파 1, 2a, 2b, 4, 5, 6, 7, S, 10, 14, 16, 17, 21, 인터페론 베타 및 인터페론 오메가 있다.
- [0035] 용어 "I형 IFN-매개의 질병 또는 장애"는 I형 IFN 약력학적("PD") 마커 발현 프로파일 또는 유전자 특징(I형 IFN GS)을 나타내는 임의의 I형 IFN 또는 IFN 유도 가능한 질병, 장애 또는 질환을 말한다. PD 마커 발현 프로파일 및 유전자 특징은 동등한 것으로 이해될 것이다. 이들 질병, 장애 또는 질환은 자가면역 성분이 있는 것들, 예를 들어, 전신 홍반성 루푸스(SLE), 경피증, 루푸스 신염, 근염을 포함한다. I형 IFN-매개의 질병 또는 장애는 소분자 또는 생물학적 작용제, 예를 들어, 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여함으로써 치료될 수 있다. 치료제가 생물학적 작용제이면, 그것은 I형 IFN 또는 IFN α 의 임의의 하위유형(들)에 특이적인 항체일 수 있다. 예를 들어, 항체는 IFN α 1, IFN α 2, IFN α 4, IFN α 5, IFN α 6, IFN α 7, IFN α 8, IFN α 10, IFN α 14, IFN α 17, IFN α 21, IFN β 또는 IFN ω 중 임의의 것에 대하여 특이적일 수 있다. 대안적으로, 항체는 임의의 2가지, 임의의 3가지, 임의의 4가지, 임의의 5가지, 임의의 6가지, 임의의 7가지, 임의의 8가지, 임의의 9가지, 임의의 10가지, 임의의 11가지, 임의의 12가지의 I형 IFN 또는 IFN α 하위유형에 대하여 특이적일 수 있다. 항체가 1가지 초과 I형 IFN 하위유형에 대하여 특이적이면, 항체는 IFN α 1, IFN α 2, IFN α 4, IFN α 5, IFN α 8, IFN α 10 및 IFN α 21에 대하여 특이적일 수 있거나; 그것은 IFN α 1, IFN α 2, IFN α 4, IFN α 5, IFN α 8 및 IFN α 10에 대하여 특이적일 수 있거나; 그것은 IFN α 1, IFN α 2, IFN α 4, IFN α 5, IFN α 8 및 IFN α 21에 대하여 특이적일 수 있거나; 그것은 IFN α 1, IFN α 2, IFN α 4, IFN α 5, IFN α 10 및 IFN α 21에 대하여 특이적일 수 있다. IFN α 활성을 조절하는 치료제는 IFN α 활성을 중화시킬 수 있다. I형 IFN-매개의 질병 또는 장애는 또한, I형 IFN 수용체, 예를 들어, IFNAR1에 대하여 특이적인 항체로 치료될 수 있다. 일부 양태에서, 항-IFNAR1 항체는 인간 이외의 중 유래의 IFNARI과 교차-반응할 수 있다. 다른 양태에서, 항-IFNAR1 항체는 오직 IFNAR1에 대해서만 특이적일 수 있으며, 중 또는 다른 유형의 교차-반응성을 나타내지 않는다. 일부 양태에서, 항-IFNAR1 항체는 FC 리간드에 대하여 감소된 결합 친화성을 나타내며, 비변형 항체에 비하여 감소되거나 제거된 이펙터 기능(ADCC 및/또는 CDC), 감소되거나 제거된 Fc 리간드로의 결합, 또는 감소되거나 제거된 독성을 갖는다.
- [0036] 용어 "MEDI-546"은 미국 특허 제7,662,381호에 기재된 Fc-변형된 버전의 항-IFNAR 9D4 항체를 말한다. 용어 "MEDI-546" 및 "아니프롤루맵"은 본원에 상호교환 가능하게 사용된다. MEDI-546의 서열은 미국 2011-0059078호에 기재되어 있다. MEDI-546은 인간 Fc γ RI(CD64), Fc γ RIIA(CD32A), Fc γ RIII(CD16) 및 C1q로의 그들의 결합의 감소를 야기하는 인간 IgG1의 하부 힌지 및 CH2 도메인 내로 도입되는 3가지 돌연변이: L234F, L235E 및 P331S의 조합을 포함하며, 여기서, 넘버링은 카바트(Kabat)에 기재된 바와 같은 EU 인덱스에 따른다. 예를 들어, 이들 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 2011/0059078호 및 문헌[Oganesyan et al. *Acta Crystallographica D* 64:700-704 (2008)]을 참조한다. MEDI-546의 VH 및 VK 서열은 표 1에 나타나 있다.

[0037] [표 1]

MEDI-546 VH (SEQ ID NO:1)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTNYWIAWVRQMPGKG LESMGIHYPGDSDIRYSPSFQGQVTISADKSITTAYLQWSSLKAS DTAMYYCARHDIEGFDYWGRGTLVTSS
MEDI-546 Vk (SEQ ID NO:2)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSFFAWYQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRLSGSGSGTDFLTITRLEPEDFAVYYCQ QYDSSAITFGQGTRLEIK

[0038]

[0039] 용어 "I형 IFN 활성을 조절하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편"은 그의 가장 넓은 의미로, 환자에서 I형 IFN 활성을 조절할 수 있는 항체(하기 참조)를 말한다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "조절하는"은 I형 IFN 활성의 저해 또는 억제, 및 I형 IFN 활성의 유도 또는 향상을 포함한다. 특정 양태에서, I형 IFN 활성은 IFN α 활성이다. 일부 양태에서, IFN GS 유형의 억제는 I형 IFN 활성의 억제이다. 일부 양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 모노클로날이다. 특정 양태에서, I형 IFN 활성을 조절하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 I형 IFN 수용체, 예를 들어, IFNAR1에 특이적으로 결합한다. 일부 특정 양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 IFNAR1의 서브유닛 1에 특이적으로 결합한다.

[0040]

용어 "항체"는 본원에서 그의 가장 넓은 의미로 사용되며, 예를 들어, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 다가 항체, 다중특이적 항체, 키메라 항체 및 인간화 항체를 포함한다. 용어 "항체"는 전체 항체를 포함한다. 용어 "항체"는 또한, 이황화 결합에 의해 상호-연결된 적어도 2개의 면역글로불린 중(H)쇄 및 2개의 면역글로불린 경(L)쇄를 포함하는 단백질 또는 그의 항원 결합 부분을 지칭한다. 각 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 VH로 약칭) 및 중쇄 불변 영역으로 이루어져 있다. 중쇄 불변 영역은 3가지 도메인, CHI, CH2 및 CH3로 이루어져 있다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 VL로 약칭) 및 경쇄 불변 영역으로 이루어져 있다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인, CL로 이루어져 있다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역(FR)으로 지칭되는 더욱 보존된 영역이 산재된 상보성 결정 영역(CDR)으로 지칭되는 추가변성의 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각 VH 및 VL은 아미노-말단에서 카복시-말단으로, 하기의 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어져 있다: FRI, CDRI, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포(예를 들어, 이펙터 세포) 및 고전적인 보체계의 제1 성분(C1q)을 포함하는 숙주 조직 또는 인자로의 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0041]

용어 "항원-결합 단편"은 항원(예를 들어, IFNAR)에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원-결합 기능이 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있는 것이 나타나 있다. 용어 항체의 "항원 결합 단편" 내에 포함되는 결합 단편의 예는 (i) Fab 단편, VL, VH, CL 및 CHI 도메인으로 이루어져 있는 1가 단편; (ii) F(ab')₂ 단편, 힌지 영역에서 이황화 가교에 의해 결합되는 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편; (iii) VH 및 CHI 도메인으로 이루어져 있는 Fd 단편; (iv) 항체의 단일의 아암(arm)의 VL 및 VH 도메인으로 이루어져 있는 Fv 단편, (v) VH 도메인으로 이루어져 있는 dAb 단편(문헌[Ward et al., (1989) Nature 341:544-546]); 및 (vi) 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 추가로, Fv 단편의 2개의 도메인, VL 및 VH이 개별 유전자에 의해 코딩되지만, 그들은 재조합 방법을 사용하여, VL 및 VH 영역이 쌍을 형성하여 1가 분자를 형성하여, 그들이 단일의 단백질 쇄로서 제조될 수 있게 하는 합성 링커에 의해 연결될 수 있다(단쇄 Fv(scFv)로 알려져 있음; 예를 들어, 문헌[Bird et al. (1988) Science 242:423-426]; 및 문헌[Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조). 이러한 단쇄 항체는 또한 용어 항체의 "항원-결합 단편" 내에 포함되는 것으로 의도된다. 이들 항체 단편은 해당 분야의 숙련자에게 알려져 있는 통상의 기법을 사용하여 획득되며, 단편은 무손상 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대하여 스크리닝한다.

[0042]

본원에 사용되는 바와 같이, "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 나타내는 의도이다(예를 들어, IFNAR에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 IFNAR 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없다). 그러나, IFNAR에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 항원, 예를 들어, 다른 종 유래의 IFNAR 분자에 대하여 교차-반응성을 가질 수 있다. 더욱이, 단리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다.

- [0043] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "모노클로날 항체"는 단일 분자 조성의 항체 분자의 제제를 지칭한다. 모노클로날 항체는 특정 에피토프에 대하여 단일의 결합 특이성 및 친화성을 나타낸다.
- [0044] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 프레임워크 및 CDR 영역 둘 모두가 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 영역을 갖는 항체를 포함하는 의도이다. 추가로, 항체가 불변 영역을 함유한다면, 불변 영역은 또한, 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된다. 본 발명의 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 인코딩되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관 내 무작위 또는 위치 특이적 돌연변이 유발 또는 생체 내 체세포 돌연변이에 의해 도입되는 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 다른 포유동물 종, 예를 들어, 마우스의 생식계열로부터 유래되는 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상으로 이식되는 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0045] 용어 "인간 모노클로날 항체"는 프레임워크 및 CDR 영역 둘 모두가 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 영역을 갖는 단일의 결합 특이성을 나타내는 항체를 말한다. 일 구현예에서, 인간 모노클로날 항체는 무한증식 세포에 융합된 인간 중쇄 전이유전자 및 경쇄 전이유전자를 포함하는 계능을 갖는, 전이유전자 비인간 동물, 예를 들어, 전이유전자 마우스로부터 획득되는 B 세포를 포함하는 하이브리도마에 의해 생성된다.
- [0046] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "재조합 인간 항체"는 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 단리되는 모든 인간 항체, 예를 들어, (a) 인간 면역글로불린 유전자에 대하여 전이유전자 또는 전이염색체인 동물(예를 들면, 마우스) 또는 그로부터 제조된 하이브리도마로부터 단리된 항체(추가로 후술되어 있음), (b) 인간 항체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포, 예를 들면, 트랜스펙토마(transfectoma)로부터 단리된 항체, (c) 재조합 조합적 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 및 (d) 다른 DNA 서열로의 인간 면역글로불린 유전자 서열의 스플라이싱을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 단리된 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는 프레임워크 및 CDR 영역이 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는다. 그러나, 특정 구현예에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이유발(또는, 인간 Ig 서열에 대하여 전이유전자인 동물이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이유발)을 겪을 수 있으므로, 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은 인간 생식계열 VH 및 VL 서열로부터 유래되고 이와 관련되지만, 생체내 인간 항체 생식계열 레퍼토리 내에 천연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.
- [0047] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "항체"는 또한, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종으로부터 유래된 또는 특정 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체 내의 상응하는 서열과 동일하거나 이 서열에 대해 상동성이지만, 상기쇄(들)의 나머지가 다른 종으로부터 유래된 또는 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체 내의 상응하는 서열과 동일하거나 이 서열에 대해 상동성인 "키메라" 항체뿐만 아니라, 그들이 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 이러한 항체의 단편을 포함한다(미국 특허 제4,816,567호; 및 문헌[Morrison et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1984)]).
- [0048] 척추동물계에서 기본 항체 구조는 상대적으로 잘 이해되어 있다. 예를 들면, 문헌[Harlow et al. (1988) Antibodies: A Laboratory Manual (2nd ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press)]을 참조한다.
- [0049] 해당 분야에서 사용되고/되거나 허용되는 용어의 2개 이상의 정의가 존재하는 경우, 반대로 명시되어 있지 않은 한, 본원에서 사용되는 바와 같은 용어의 정의는 모든 이러한 의미를 포함하는 의도이다. 구체적인 예는 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 둘 모두의 가변 영역 내에서 발견되는 비인접 항원 조합 부위를 기술하기 위하여 용어 "상보성 결정 영역"("CDR")을 사용하는 것이다. 이러한 특정 영역은 본원에 참고로 포함되는 문헌[Kabat et al. (1983) U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequences of Proteins of Immunological Interest"] 및 문헌[Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)]에 기재되어 있고, 상기 정의는 서로에 대해 비교되는 경우 아미노산 잔기의 중첩 또는 하위세트를 포함한다. 그럼에도 불구하고, 항체 또는 그의 변이체의 CDR을 지칭하기 위한 어느 하나의 정의의 적용은 본원에서 정의되고 사용되는 바와 같은 용어의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 상기 인용된 참고문헌 각각에 의해 정의되는 바와 같은 CDR을 포괄하는 적절한 아미노산 잔기는 비교로서 하기 표 2에 기재되어 있다. 특정 CDR을 포괄하는 정확한 잔기 수는 CDR의 서열 및 크기에 따라 달라질 것이다. 해당 분야의 숙련자는 항체의 가변 영역 아미노산 서열이 주어졌을 때 어떤 잔기가 특정 CDR을 구성하는지 통상적으로 결정할 수 있다.

[0050] [표 2]

CDR 정의¹

	카바트	초티아
VH CDR1	31-35	26-32
VH CDR2	50-65	52-58
VH CDR3	95-102	95-102
VL CDR1	24-34	26-32
VL CDR2	50-56	50-52
VL CDR3	89-97	91-96

¹표 2에서 모든 CDR 정의의 넘버링은 카바트 등에 의해 기재된 넘버링 관례에 따른다(하기 참조).

[0051]

[0052]

카바트 등은 또한, 임의의 항체에 적용될 수 있는 가변 도메인 서열에 대한 넘버링 시스템도 정의하였다. 해당 분야의 숙련자는 서열 자체를 벗어난 임의의 실험 데이터에 의존하지 않으면서 이러한 "카바트 넘버링" 시스템을 임의의 가변 도메인 서열에 명확히 배정할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "카바트 넘버링"은 문헌 [Kabat et al. (1983) U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequence of Proteins of Immunological Interest"]에 기재된 넘버링 시스템을 말한다. 달리 특정되어 있지 않은 한, 본 발명의 항-IFNAR 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체 내의 특정 아미노산 잔기 위치의 넘버링에 대한 언급은 카바트 넘버링 시스템에 따른다.

[0053]

본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료한다" 또는 "치료"는 치료적 처치 및 예방적 또는 방지적 조치 둘 모두를 지칭하고, 목적은 대상체에서 원하지 않는 생리학적 변화 또는 장애, 예컨대, 염증성 질병 또는 질환의 진행을 예방하거나 늦추는(경감시키는) 것이다. 유리한 또는 원하는 임상 결과는 검출가능한 검출불가능한 관계 없이 증상의 완화, 질병 정도의 감소, 질병의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질병 진행의 지연 또는 둔화, 병태의 개선 또는 경감, 및 (부분적이든지 전체적이든지) 관해를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 또한, 용어 "치료"는 치료를 받지 않은 경우 예측된 생존에 비해 생존의 연장을 의미한다. 치료를 필요로 하는 대상체는 질환 또는 장애를 이미 갖는 대상체뿐만 아니라 상기 질환 또는 장애를 갖기 쉬운 대상체, 또는 상기 질환 또는 장애가 예방되어야 할 대상체를 포함한다.

[0054]

"치료하는" 또는 "치료" 또는 "치료하기 위한"과 같은 용어는 (1) 진단받은 병리학적 질환 또는 장애를 치유하고/거나, 둔화시키고/거나, 이의 증상을 경감시키고/거나, 이의 진행을 중단시키는 치료적 조치 및 (2) 표적화된 병리학적 질환 또는 장애의 발생을 예방하고/거나 둔화시키는 예방적 또는 방지적 조치 둘 모두를 말한다. 따라서, 치료를 필요로 하는 대상체는 이미 장애를 가진 대상체; 장애를 갖기 쉬운 대상체; 및 장애가 예방되어야 하는 대상체를 포함한다.

[0055]

용어 "유효량" 또는 "~에 유효한 양" 또는 "치료적 유효량"은 원하는 결과를 생성하기에 충분한 치료제의 용량을 지칭하는 것을 포함한다.

[0056]

"대상체" 또는 "환자"란, 진단, 예후 또는 치료가 요구되는 임의의 대상체, 특히 포유동물 대상체를 의미한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 또는 "환자"는 임의의 인간 또는 비인간 동물을 포함한다. 용어 "비인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들면, 포유동물 및 비-포유동물, 예컨대, 비인간 영장류, 양, 개, 고양이, 말, 소, 곰, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다. 본원에 사용되는 바와 같이, "I형 IFN-매개의 질병 또는 장애를 갖는 환자"와 같은 어구는 예를 들어, 검출, 영상화 또는 다른 진단 절차를 위하여 I형 IFN 활성을 조절하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 투여로 이익을 얻을 및/또는 이러한 항체 또는 그의 항원-결합을 사용한 질병의 치료, 즉, 경감 또는 예방으로 이익을 얻을 대상체, 예컨대, 포유동물 대상체를 포함한다.

[0057]

항체 제형

[0058]

구현예들에서, 본 발명은 항-IFNAR1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 안정한 항체 제형을 제공한다. 구현예들에서, 항-IFNAR1 항체는 아니프롤루맵이다. 구현예들에서, 본 발명의 제형은 아니프롤루맵 및 그의 항원-결합 단편 둘 모두를 포함한다.

[0059]

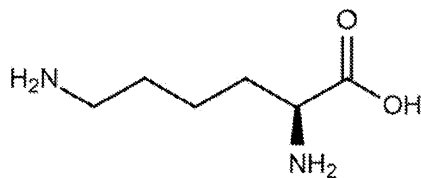
구현예들에서, 본 발명의 항체 제형은 아미노산 서열 SEQ ID NO: 1을 갖는 기준 VH로부터 0 내지 5개의 아미노산 치환을 포함하는 VH 도메인 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함한다.

- [0060] 구현예들에서, 본 발명의 항체 제형은 아미노산 서열 SEQ ID NO: 2를 갖는 기준 V_K 로부터 0 내지 5개의 아미노산 치환을 포함하는 V_K 도메인을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0061] 일부 구현예에서, 항체 제형 중 항체는 항체 제형으로의 첨가 이전에 정제된다. 용어 "단리한다" 및 "정제한다"는 항체가 존재하는 조성물, 예를 들어, 숙주 세포 단백질을 포함하는 조성물 내의 불순물 또는 다른 오염물질로부터 항체를 분리하는 것을 말한다. 일부 구현예에서, 적어도 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99.5% 또는 99.9%(w/w)의 불순물이 항체로부터 정제된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 항체, 예를 들어, 항-IFNAR1 항체의 정제는 조성물에 원래 존재하는 숙주 세포 단백질의 99%(w/w)로부터 항체를 분리하는 것을 포함할 것이다.
- [0062] 일부 구현예에서, 용어 "단리한다" 및 "정제한다"는 조성물 내의 불순물 또는 다른 오염물질로부터 항체, 예를 들어, 항-IFNAR1 항체를 정부 기구, 예를 들어, 세계보건기구 또는 미국 식품의약국의 지침과 일치하는 정도로 분리하는 것을 말한다.
- [0063] 항체의 정제 방법은 해당 분야의 숙련자에게 알려져 있다. 정제를 수행하는 데 적합한 기법은 다양한 유형의 크로마토그래피, 예를 들어, 친화성 크로마토그래피, 소수성 상호작용, 이온 교환(예를 들어, 양이온 교환 크로마토그래피 또는 혼합형 크로마토그래피) 및 여과를 포함한다.
- [0064] 친화성 크로마토그래피는 항체가 그의 특이적 결합 특성에 의해 그 항체에 대한 친화성 리간드에 결합되는 분리 방법을 지칭한다. 기능적 친화성 리간드는 항체를 포함하는 조성물이 리간드 및 고체 지지체 상을 통과할 때 리간드에 대하여 특이적인 결합 친화성을 가진 항체가 리간드에 흡착되고 하나 이상의 다른 불순물이 흡착되지 않고(또는 더 낮은 친화성으로 결합되고) 항체로부터 분리되도록 고체 또는 반고체 지지체 상에 고정화될 수 있다. 전형적으로 결합하지 않는(또는 잘 결합하지 않는) 불순물의 예로는 공정-관련 불순물(예를 들면, 숙주 세포 단백질, DNA, 배지 성분) 및 일부 생성물-관련 불순물(예를 들면, 항체 단편)이 포함된다. 일부 구현예에서, 흡착된 항체가 리간드 및 지지체로부터 제거되기 전에 추가의 불순물을 제거하기 위해 리간드를 포함하는 고체 지지체를 완충제로 1회 이상 세척한다. 하나 이상의 불순물이 제거된 후, 흡착된 항체를 리간드 및 지지체로부터 제거(용리)하여, 원래의 조성물로부터 항체를 단리할 수 있다. 리간드 및 지지체로부터 항체를 제거하는 방법은 리간드에 좌우되고 해당 분야의 숙련자에게 공지되어 있고, 예를 들면, 환경, 예를 들면, pH의 변화, 무질서화제(chaotropic agent) 또는 변성제의 첨가 또는 상업적으로 입수 가능한 용리 완충제의 첨가를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 초과 친화성 정제 과정이 항체 조성물에 대해 이용될 수 있다. 단백질 A 및 단백질 G(및 그들의 조합)를 포함하는 다양한 친화성 리간드가 해당 분야에 공지되어 있다. 고정화된 리간드는 상업적으로 입수 가능하다. 예를 들면, 단백질 A 친화성 시스템은 맵셀렉트(MabSelect), 맵셀렉트 슈어(MabSelect SuRe), 맵셀렉트 엑스트라(MabSelect Xtra), 맵셀렉트 슈어 LX, 세파로스(Sepharose) CL-4B, 프로셉(ProSep) vA, 프로셉 vA 울트라(Ultra) 및 세라믹 하이퍼D(Ceramic HyperD)를 포함한다.
- [0065] 이온 교환 크로마토그래피는 양이온 교환 크로마토그래피 및 혼합형 크로마토그래피를 포함한다. 양이온 교환 크로마토그래피는 양이온 교환 매트릭스를 사용하여 전하 차이에 기반하여 항체 및 일부 불순물 또는 불순물들을 분리할 수 있는 임의의 방법을 지칭한다. 양이온 교환 매트릭스는 일반적으로 공유 결합된 음으로 하전된 기를 포함한다. 약한 또는 강한 양이온 교환 수지가 사용될 수 있다. 통상적으로, 강한 양이온 교환 수지는 pH에 따라 설푼산 또는 설포네이트 기를 포함하는 지지된 유기 기를 포함한다. 약한 양이온 교환 수지는 통상적으로 pH에 따라 카복실산 또는 카복실레이트 기를 포함하는 지지된 유기 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 추가의 결합 메커니즘뿐만 아니라 이온 상호작용, 예를 들면, 수소 결합 상호작용 및 소수성 상호작용 중 하나 이상을 도입하는 다중모드 양이온 교환 수지가 사용될 수 있다. 적합한 양이온 교환 수지의 예는 해당 분야에서 잘 공지되어 있고, 프락토겔(Factogel), 카복시메틸(CM), 설포에틸(SE), 설포프로필(SP), 포스페이트(P) 및 설포네이트(S), PROPAC WCX-10™(다이오넥스(Dionex)), 캡토(Capto) S, S-세파로스 FF, 프락토겔 EMD SO₃M, 토요펠 메가캡(Toyopearl Megacap) II SP 550C, 포로스(Poros) 50 HS, 및 SP-세파로스 매트릭스를 포함할 수 있으나 이들로 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 하나 초과 양이온 교환 크로마토그래피 과정이 조성물에 이용될 수 있다.
- [0066] 혼합형 크로마토그래피는 불순물(예를 들면, 공정 관련 불순물, 예컨대, 숙주 세포 단백질, DNA 및/또는 내인적 또는 외래 바이러스)로부터의 분석물의 분리를 달성하기 위해 정지상과 분석물 사이의 하나 초과 형태의 상호작용을 이용하는 방법을 지칭한다. 적합한 음이온 교환 매트릭스의 예는 해당 분야에서 공지되어 있고, 캡토 어드히어(Capto Adhere), 사르토허바인드(Sartobind) Q, 나트릭스(Natrix) Q, 크로마솅(Chromasorb) Q 및 무스탕(Mustang) Q를 포함할 수 있으나 이들로 한정되지 않는다.

[0067] 일부 구현예에서, 추가의 여과 단계를 이용하여 불순물을 제거할 수 있다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 나노여과 또는 한외여과가 이용된다. 나노여과는 조성물을 공극 크기가 예를 들면, 75 nm 미만, 50 nm 미만, 심지어 15 nm 미만인 매트릭스에 통과시켜 항체로부터 불순물, 예를 들면, 바이러스를 분리하는 것을 포함한다. 이용될 수 있는 상업적으로 입수 가능한 나노필터 및 한외필터는 다양한 판매회사들, 예컨대, 밀리포어 코포레이션 (Millipore Corporation)(미국 매사추세츠주 빌러리카 소재, 예를 들면, 비레솔브 프로(Viresolve Pro) 및 비레솔브 프로+), 팔 코포레이션(Pall Corporation)(미국 뉴욕주 히스트 힐스 소재), 지이 헬쓰케어 사이언스즈 (GE Healthcare Sciences)(미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재) 및 사토리우스 코포레이션(Sartorius Corporation)(독일 괴팅겐 소재)에 의해 제작된다.

[0068] 일부 구현예에서, 본 발명의 제형에 사용되는 항체, 예를 들면, 항-IFNAR 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 카바트-정의된 VH 서열 및 SEQ ID NO: 2의 카바트-정의된 VK를 포함하며, 항체는 제형에 10 mg/ml 내지 300 mg/ml, 30 mg/ml 내지 250 mg/ml, 50 mg/ml 내지 200 mg/ml, 100 mg/ml 내지 200 mg/ml, 125 mg/ml 내지 175 mg/ml, 130 mg/ml 내지 170 mg/ml, 135 mg/ml 내지 165 mg/ml, 140 mg/ml 내지 160 mg/ml, 145 mg/ml 내지 155 mg/ml, 130 mg/ml, 135 mg/ml, 140 mg/ml, 145 mg/ml, 146 mg/ml, 147 mg/ml, 148 mg/ml, 149 mg/ml, 150 mg/ml, 151 mg/ml, 152 mg/ml, 153 mg/ml, 154 mg/ml, 155 mg/ml, 156 mg/ml, 157 mg/ml, 158 mg/ml, 159 mg/ml 또는 160 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 항체는 약 50 mg/ml, 55 mg/ml, 60 mg/ml, 65 mg/ml, 70 mg/ml, 75 mg/ml, 80 mg/ml, 85 mg/ml, 90 mg/ml, 95 mg/ml, 100 mg/ml, 125 mg/ml, 130 mg/ml, 140 mg/ml, 150 mg/ml, 160 mg/ml, 170 mg/ml, 180 mg/ml, 190 mg/ml, 200 mg/ml의 농도로 존재한다.

[0069] 본 발명의 항체 제형은 라이신을 포함한다. 라이신은 하기의 구조를 갖는 필수 아미노산이다:



[0070]

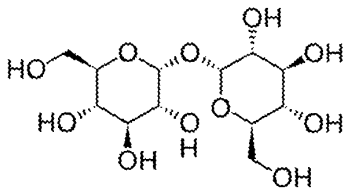
[0071] 본원에 사용되는 바와 같이, 라이신은 유리 염기 형태의 라이신 및 그의 임의의 및 모든 염을 포함할 수 있다. 구현예들에서, 라이신의 염 형태는 라이신 아세테이트, 라이신 모노클로라이드, 라이신 디클로라이드, 라이신 L-아스파르테이트 및 라이신 L-글루타메이트이다. 일부 구현예에서, 라이신은 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 예를 들어, 라이신은 라이신 하이드로클로라이드를 포함할 것이다. 본원에 사용되는 바와 같이, 라이신은 또한, 모든 거울상이성질체(예를 들어, L-라이신 및 S-라이신) 및 거울상이성질체의 임의의 조합(예를 들어, 50%의 L-라이신 및 50%의 S-라이신; 90% 내지 100%의 L-라이신 및 10% 내지 0%의 S-라이신 등)을 포함한다. 일부 구현예에서, 용어 "라이신"은 99% 초과와 L-라이신 및 1% 미만의 S-라이신을 포함한다. 일부 구현예에서, 용어 "라이신"은 거울상이성질체적으로 순수한 L-라이신을 포함한다. 일부 구현예에서, 라이신은 약제학적 등급의 라이신이다.

[0072] 구현예들에서, 본 발명의 항체 제형은 항체 제형, 예를 들어, 100 내지 200 mg/ml의 항체 또는 약 150 mg/ml의 항체를 포함하는 항체 제형 중 약 10 내지 약 100 mM의 라이신, 약 20 내지 약 90 mM의 라이신, 약 30 mM의 라이신 내지 약 80 mM의 라이신, 약 40 내지 약 70 mM의 라이신, 약 45 내지 약 65 mM의 라이신, 약 45 내지 약 60 mM의 라이신, 약 50 내지 약 55 mM의 라이신을 포함한다. 구현예들에서, 본 발명의 제형은 100 내지 200 mg/ml의 항체 또는 약 150 mg/ml의 항체, 비하전 부형제, 계면활성제 및 제형 완충제를 포함하는 항체 제형 중 약 50 mM의 라이신 HCl을 포함한다.

[0073] 본 발명의 항체 제형은 비하전 부형제를 포함할 수 있다. 용어 부형제는 본원에 기재된 바와 같은 항체와 제형화된 약리학적 비활성 물질을 말한다. 일부 구현예에서, 부형제는 변성의 방지에 도움을 주거나, 다르게는 항체의 안정화에 도움을 줄 수 있다. 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 적합한 부형제는 해당 분야에 알려져 있다. 예는 예를 들어, 문헌[handbook: Gennaro, Alfonso R.: "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990]으로부터 취할 수 있다. 일부 구현예에서, 부형제는 "비하전" 부형제이며, 즉, 부형제는 양의 "+" 또는 음의 "-" 전하를 지니지 않는다. 일부 구현예에서, 부형제는 프룩토스, 글루코스, 만노스, 소르보스, 자일로스, 락토스, 말토스, 수크로스, 텍스트란, 폴룰란, 텍스트린, 사이클로텍스트린, 가용성 전분, 트레할로스, 소르비톨, 에리트리톨, 이소말트, 락티톨, 말티톨, 자일리톨, 글리세롤, 락티톨, 하이드록시에틸 전분, 수용성 글루칸으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0074] 일부 구현예에서, 비하전 부형제는 항체 제형 중 약 1 mM 내지 약 1 M, 약 2 mM 내지 약 500 mM, 약 5 mM 내지 약 400 mM, 약 10 mM 내지 약 300 mM 또는 약 20 mM 내지 약 250 mM이다. 일부 구현예에서, 비하전 부형제는 항체 제형, 예를 들어, 100 내지 200 mg/ml의 항체를 포함하는 항체 제형 중 약 30 mM 내지 약 230 mM, 약 40 mM 내지 약 220 mM, 약 50 mM 내지 약 210 mM, 약 60 mM 내지 약 210 mM, 약 70 mM 내지 약 200 mM, 약 80 mM 내지 약 190 mM, 약 90 mM 내지 약 180 mM, 약 100 mM 내지 약 170 mM, 약 110 mM 내지 약 160 mM, 약 120 mM 내지 약 150 mM, 약 125 mM 내지 약 145 mM, 약 125 mM 내지 약 140 mM, 약 120 mM, 약 125 mM, 약 130 mM, 약 135 mM, 약 140 mM, 약 150 mM, 약 160 mM 또는 약 170 mM이다. 일 구현예에서, 비하전 부형제는 항체 제형 중 약 130 mM이다. 일부 구현예에서, 비하전 부형제는 항체 제형, 예를 들어, 100 내지 200 mg/ml의 항체 또는 약 150 mg/ml의 항체를 포함하는 항체 제형 중 약 50 mM 내지 약 500 mM, 약 100 mM 내지 약 450 mM, 약 110 mM 내지 약 350 mM, 약 120 mM, 약 125 mM, 약 130 mM, 약 140 mM 또는 약 145 mM이다. 일 구현예에서, 비하전 부형제는 항체 제형 중 약 130 mM이다.

[0075] 일부 구현예에서, 비하전 부형제는 하기의 화학식에 의해 나타낸 바와 같은 트레할로스이다:



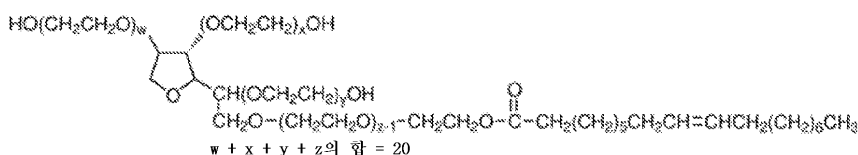
[0076]

[0077] 일부 구현예에서, 트레할로스는 항체 제형 중 약 1 mM 내지 약 1 M, 약 2 mM 내지 약 500 mM, 약 5 mM 내지 약 400 mM, 약 10 mM 내지 약 300 mM 또는 약 20 mM 내지 약 250 mM이다. 일부 구현예에서, 트레할로스는 항체 제형, 예를 들어, 100 내지 200 mg/ml의 항체를 포함하는 항체 제형 중 약 30 mM 내지 약 230 mM, 약 40 mM 내지 약 220 mM, 약 50 mM 내지 약 210 mM, 약 60 mM 내지 약 210 mM, 약 70 mM 내지 약 200 mM, 약 80 mM 내지 약 190 mM, 약 90 mM 내지 약 180 mM, 약 100 mM 내지 약 170 mM, 약 110 mM 내지 약 160 mM, 약 120 mM 내지 약 150 mM, 약 125 mM 내지 약 145 mM, 약 125 mM 내지 약 140 mM, 약 120 mM, 약 125 mM, 약 130 mM, 약 135 mM, 약 140 mM, 약 150 mM, 약 160 mM 또는 약 170 mM이다. 일 구현예에서, 트레할로스는 항체 제형 중 약 130 mM이다. 일부 구현예에서, 트레할로스는 항체 제형, 예를 들어, 100 내지 200 mg/ml의 항체 또는 약 150 mg/ml의 항체를 포함하는 항체 제형 중 약 50 mM 내지 약 500 mM, 약 100 mM 내지 약 450 mM, 약 110 mM 내지 약 350 mM, 약 120 mM, 약 125 mM, 약 130 mM, 약 140 mM 또는 약 145 mM이다. 일 구현예에서, 트레할로스는 항체 제형 중 약 130 mM이다.

[0078] 다양한 다른 성분이 항체 제형에 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 제형은 완충제(예를 들어, 히스티딘, 아세트이트, 포스페이트 또는 시트레이트 완충제) 및/또는 안정화제(예를 들어, 인간 알부민) 등을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 제형은 예를 들어, 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들어, 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예를 들어, 인산염, 수크로스, 글리신, 소르브산, 소르브산 칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들어, 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 카복시메틸셀룰로스나트륨, 폴리아크릴레이트, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 폴리머 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다.

[0079] 일부 구현예에서, 항체 제형은 계면활성제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 트리톤(Triton) X-100, 트윈(Tween) 80, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 노녹시놀-9, 폴리옥사머, 스테아릴 알코올, 황산도데실나트륨 및 소르비탄 모노스테아레이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0080] 일부 구현예에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 80, 즉, 하기 화학식으로 나타낸 바와 같은 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레이트이다:



[0081]

- [0082] 폴리소르베이트 80(PS-80)은 몇몇의 상업적 판매처, 예를 들어, 알케스트(Alkest)® TW 80(유니바(Univar)®) 및 트윈® 80(시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)®)으로부터 상업적으로 입수 가능하다. 본 발명자들은 일부 예에서, 항체 제형 중 PS-80의 농도의 조절이 연장된 기간 동안 보관되는 동안 안정성을 부가하며, 입자 형성의 양을 감소시키는 것을 발견하였다.
- [0083] 일부 구현예에서, PS-80은 항체 제형, 예를 들어, 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 항체 또는 약 150 mg/ml의 항체를 포함하는 항체 제형의 약 0.01% 내지 약 0.1%, 약 0.02% 내지 약 0.09%, 약 0.02% 내지 약 0.08%, 약 0.03% 내지 약 0.08%, 약 0.04% 내지 약 0.07%, 약 0.05% 내지 약 0.06%, 약 0.02%, 약 0.03%, 약 0.04%, 약 0.05%, 약 0.06%, 약 0.07%이다. 일부 구현예에서, PS-80은 항체 제형 중 약 0.05%이다.
- [0084] 일부 구현예에서, 항체 제형은 히스티딘/히스티딘 HCl 완충제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 제형은 본 발명의 항체 제형, 예를 들어, 100 내지 200 mg/ml의 항체 또는 약 150 mg/ml의 항체를 포함하는 항체 제형 중 약 1 mM 내지 약 100 mM, 약 5 mM 내지 약 80 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl 완충제, 약 10 mM 내지 약 60 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl 완충제, 약 15 mM 내지 약 50 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl 완충제, 약 15 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl 완충제 또는 약 25 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl 완충제를 포함한다. 일 구현예에서, 히스티딘/히스티딘 HCl 완충제는 항체 제형 중 약 25 mM이다.
- [0085] 일부 구현예에서, 본 발명은 150 mg/ml의 아니프롤루마프 또는 그의 항원 결합 단편; 50 mM의 라이신 HCl; 130 mM의 비하전 부형제; 0.05%의 계면활성제; 25 mM의 제형 완충제를 포함하는 항체 제형에 관한 것이며, 제형은 약 5.9의 pH로 존재한다.
- [0086] 일부 구현예에서, 본 발명은 150 mg/ml의 아니프롤루마프; 50 mM의 라이신 HCl; 130 mM의 비하전 부형제; 0.05%의 계면활성제; 25 mM의 제형 완충제를 포함하는 항체 제형에 관한 것이며, 제형은 약 5.9의 pH로 존재한다.
- [0087] 추가의 구현예에서, 본 발명은 150 mg/ml의 아니프롤루마프; 50 mM의 라이신 HCl; 130 mM의 트레할로스 이수화물; 0.05%의 폴리소르베이트 80; 25 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 포함하는 항체 제형에 관한 것이며, 제형은 5.9의 pH로 존재한다.
- [0088] 일부 구현예에서, 본 발명은 (a) 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 항체 또는 그의 항원 결합 단편으로서, 항체가 아니프롤루마프인 항체 또는 그의 항원 결합 단편, (b) 약 0.02% 내지 약 0.1%의 폴리소르베이트-80, (c) 약 100 mM 내지 약 160 mM의 트레할로스, (d) 약 40 mM 내지 약 60 mM의 L-라이신 HCl, 및 (e) 15 내지 35 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 포함하는 안정한 항체 제형에 관한 것이다. 구현예들에서, 제형 pH는 약 5.5 내지 약 6.5이다.
- [0089] 추가의 구현예에서, 본 발명은 (a) 약 145 mg/ml 내지 약 155 mg/ml의 항체 또는 그의 항원 결합 단편으로서, 항체가 아니프롤루마프인 항체 또는 그의 항원 결합 단편, (b) 약 0.04% 내지 약 0.08%의 폴리소르베이트-80, (c) 약 120 내지 140 mM의 트레할로스 이수화물, (d) 약 45 내지 55 mM의 L-라이신 HCl, 및 (e) 약 20 내지 30 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 포함하는 안정한 항체 제형에 관한 것이다. 구현예들에서, 제형 pH는 약 5.8 내지 약 6.1이다.
- [0090] 추가의 구현예에서, 본 발명은 (a) 약 150 mg/ml의 항체 또는 그의 항원 결합 단편으로서, 항체가 아니프롤루마프인 항체 또는 그의 항원 결합 단편, (b) 약 0.05%의 폴리소르베이트-80, (c) 약 130 mM의 트레할로스 이수화물, (d) 약 50 mM의 L-라이신 HCl, 및 (e) 약 25 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 포함하는 안정한 항체 제형에 관한 것이다. 구현예들에서, 제형 pH는 약 5.9이다.
- [0091] 일부 구현예에서, 본 발명은 150 mg/ml의 아니프롤루마프 또는 그의 항원 결합 단편; 50 mM의 라이신 HCl; 130 mM의 트레할로스 이수화물; 0.05%의 폴리소르베이트 80; 25 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 포함하는 항체 제형에 관한 것이며, 제형은 약 5.9의 pH로 존재한다.
- [0092] 추가의 구현예에서, 본 발명은 150 mg/ml의 아니프롤루마프; 50 mM의 라이신 HCl; 130 mM의 트레할로스 이수화물; 0.05%의 폴리소르베이트 80; 25 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 포함하는 항체 제형에 관한 것이며, 제형은 5.9의 pH로 존재한다.
- [0093] 일부 구현예에서, 다양한 성분은 항체 제형으로부터 생략될 수 있거나, 상기 성분이 "실질적으로 없을" 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "실질적으로 없는"은 항체 제형을 지칭하며, 상기 제형은 0.01% 미만, 0.001% 미만, 0.0005% 미만, 0.0003% 미만 또는 0.0001% 미만의 표기된 성분을 함유한다.
- [0094] 항체 제형은 상이한 오스몰 농도를 가질 수 있다. 항체 제형의 오스몰 농도의 측정 방법은 해당 분야의 숙련자

에게 알려져 있으며, 예를 들어, 삼투압계(예를 들어, 어드밴스드 인스트루먼트 인코포레이티드(Advanced Instrument Inc) 2020 동결점 강하 삼투압계)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제형은 200 내지 600 mosm/kg, 260 내지 500 mosm/kg 또는 300 내지 450 mosm/kg의 오스몰 농도를 갖는다.

[0095] 본 발명의 항체 제형은 다양한 pH 수준을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 제형의 pH는 4 내지 7, 4.5 내지 6.5, 또는 5 내지 6이다. 일부 구현예에서, 항체 제형의 pH는 5.0이다. 일부 구현예에서, 항체 제형의 pH는 6.0이다. 일부 구현예에서, 항체 제형의 pH는 7.0 이하이다. 요망되는 pH 수준을 달성하는 데 적절한 완충제의 첨가를 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 수단이 이용될 수 있다.

[0096] 본원에 기재된 항체 제형은 다양한 점도를 갖는다. 항체 제형의 점도의 측정 방법은 해당 분야의 숙련자에게 알려져 있으며, 예를 들어, 유동계(예를 들어, 50 mm, 40 mm 또는 20 mm 플레이트 부속품 중 어느 하나를 사용하는 안톤 파르(Anton Paar) MCR301 유동계)를 포함할 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에서, 점도를 초당 1000의 고전단 제한의 전단 속도에서 기록하였다. 일부 구현예에서, 항체 제형은 20 센티포아즈(cP) 미만, 18 cP 미만, 15 cP 미만, 13 cP 미만 또는 11 cP 미만의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 항체 제형은 13 cP 미만의 점도를 가진다. 해당 분야의 숙련자는 점도가 온도에 좌우되는 것을 인식할 것이므로, 달리 특정되어 있지 않은 한, 본원에서 제공된 점도는 달리 특정되어 있지 않은 한, 25°C에서 측정된다.

[0097] 주입력은 항체 제형을 대상체에게 투여하는 경우 항체 제형에 의해 제공되는 저항의 양과 상호관련된다. 주입력은 투여용 주사바늘의 게이지 및 온도에 좌우될 것이다. 일부 구현예에서, 항체 제형은 27 Ga 척추 박벽(STW) 바늘을 통과할 때 15 N, 12 N, 10 N 또는 8 N 미만의 주입력을 가진다. 일부 구현예에서, 항체 제형은 29 Ga STW 바늘을 통과할 때 15 N, 12 N, 10 N 또는 8 N 미만의 주입력을 가진다.

[0098] 추가의 구현예에서, 본 발명의 항체 제형은 수용액이다. 일부 구현예에서, 항체 제형은 동결 온도로 처리되지 않고/거나 동결되지 않으며, 다시 말하면, 그들은 액체 상태로 유지된다. 일부 구현예에서, 항체 제형 중 항체는 동결건조로 처리되지 않는다.

[0099] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 안정성은 일반적으로 생물학적 활성 물질, 예컨대, 단백질, 펩티드 또는 다른 생물활성 거대분자의 무결성을 유지하거나 이의 분해, 변성, 응집 또는 언폴딩(unfolding)을 최소화하는 것과 관련되어 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "개선된 안정성"은 일반적으로 분해, 변성, 응집 또는 언폴딩을 초래하는 것으로 공지된 조건 하에서 단백질(예를 들면, 항체, 예컨대, 아니프롤루맵), 펩티드 또는 다른 관심 있는 생물활성 거대분자가 대조군 단백질, 펩티드 또는 다른 생물활성 거대분자에 비해 더 높은 안정성을 유지하는 것을 의미한다.

[0100] 일부 구현예에서, 안정성은 낮은 내지 검출불가능한 수준의 입자 형성을 갖는 항체 제형을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "낮은 내지 검출불가능한 수준의 입자 형성"은 HIAC 분석 또는 시각적 분석에 의해 결정시 1000개 미만의 입자/ml, 700개 미만의 입자/ml, 650개 미만의 입자/ml, 500개 미만의 입자/ml, 400개 미만의 입자/ml, 200개 미만의 입자/ml, 100개 미만의 입자/ml 또는 1개 미만의 입자/ml를 함유하는 시료를 지칭하며, 검출되는 입자는 약 40°C에서 약 18시간 동안의 보관 후에 크기가 10 미크론 초과이다. 일부 구현예에서, 항체 제형 중의 입자는 HIAC 분석 또는 시각적 분석에 의해 검출되지 않는다.

[0101] 일부 구현예에서, 안정성은 항체의 감소된 단편화를 지칭한다. 구현예들에서, 본 발명의 제형 중 항체, 예를 들어, 아니프롤루맵의 단편화율은 TSK-Gel G3000 컬럼이 있는 아질런트(Agilent) HPLC 시스템에서 수행되는 HP-SEC 분석에 의해 결정시 12개월 동안 개월마다 약 2.0 내지 4.0%이다. 구현예들에서, 본 발명의 제형 중 항체, 예를 들어, 아니프롤루맵의 단편화율은 TSK-Gel G3000 컬럼이 있는 아질런트 HPLC 시스템에서 수행되는 HP-SEC 분석에 의해 결정시 6개월 동안 개월마다 약 2.0 내지 4.0%이다. 구현예들에서, 본 발명의 제형 중 항체, 예를 들어, 아니프롤루맵의 단편화율은 TSK-Gel G3000 컬럼이 있는 아질런트 HPLC 시스템에서 수행되는 HP-SEC 분석에 의해 결정시 2개월 동안 개월마다 약 2.0 내지 4.0%이다. 구현예들에서, 본 발명의 제형 중 항체, 예를 들어, 아니프롤루맵의 단편화율은 TSK-Gel G3000 컬럼이 있는 아질런트 HPLC 시스템에서 수행되는 HP-SEC 분석에 의해 결정시 2개월 동안 개월마다 약 3.0 내지 4.0%이다.

[0102] 추가의 구현예에서, 안정성은 항체의 감소된 응집을 지칭한다. 구현예들에서, 예를 들어, 아니프롤루맵을 함유하는 본 발명의 항체 제형의 응집률은 TSK-Gel G3000 컬럼이 있는 아질런트 HPLC 시스템에서 수행되는 HP-SEC 분석에 의해 결정시 12개월 동안 개월마다 약 0.5 내지 2.5%이다. 구현예들에서, 예를 들어, 아니프롤루맵을 함유하는 본 발명의 항체 제형의 응집률은 TSK-Gel G3000 컬럼이 있는 아질런트 HPLC 시스템에서 수행되는 HP-SEC 분석에 의해 결정시 6개월 동안 개월마다 약 0.5 내지 2.5%이다. 구현예들에서, 예를 들어, 아니프롤루맵을 함

유하는 본 발명의 항체 제형의 응집률은 TSK-Gel G3000 컬럼이 있는 아질런트 HPLC 시스템에서 수행되는 HP-SEC 분석에 의해 결정시 2개월 동안 개월마다 약 0.5 내지 2.5%이다. 추가의 구현예에서, 예를 들어, 아니프롤루마프를 함유하는 본 발명의 항체 제형의 응집률은 TSK-Gel G3000 컬럼이 있는 아질런트 HPLC 시스템에서 수행되는 HP-SEC 분석에 의해 결정시 2개월 동안 개월마다 약 1 내지 2%이다.

[0103] 추가의 구현예에서, 안정성은 감소된 순도 손실을 지칭한다. 구현예들에서, 예를 들어, 아니프롤루마프를 함유하는 본 발명의 항체 제형의 순도 소실률은 TSK-Gel G3000 컬럼이 있는 아질런트 HPLC 시스템에서 수행되는 HP-SEC 분석에 의해 결정시 12개월 동안 개월마다 약 3 내지 5%이다. 구현예들에서, 예를 들어, 아니프롤루마프를 함유하는 본 발명의 항체 제형의 순도 소실률은 TSK-Gel G3000 컬럼이 있는 아질런트 HPLC 시스템에서 수행되는 HP-SEC 분석에 의해 결정시 6개월 동안 개월마다 약 3 내지 5%이다. 추가의 구현예에서, 예를 들어, 아니프롤루마프를 함유하는 본 발명의 항체 제형의 순도 소실률은 TSK-Gel G3000 컬럼이 있는 아질런트 HPLC 시스템에서 수행되는 HP-SEC 분석에 의해 결정시 2개월 동안 개월마다 약 3.5 내지 4.5%이다.

[0104] 해당 분야의 숙련자는 단백질의 안정성이 제형의 조성에 더하여 다른 특징에 좌우된다는 것을 인식할 것이다. 예를 들면, 안정성은 온도, 압력, 습도, pH 및 방사선의 외부 형태에 의해 영향을 받을 수 있다. 따라서, 달리 특정되어 있지 않은 한, 본원에서 언급된 안정성은 40℃, 1 대기압, 50% 상대 습도, 6.0의 pH 및 정상 배경 수준의 방사선에서 측정되는 것으로 고려된다. 항체 제형 중 항체의 안정성은 다양한 수단에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 안정성은 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 결정된다. SEC는 분석물(예를 들면, 거대분자, 예컨대, 단백질 및 항체)을 그들의 유체역학적 크기, 확산 계수 및 표면 특성의 조합에 기초하여 분리한다. 따라서, 예를 들면, SEC는 다양한 변성 상태의 항체 및/또는 분해된 항체로부터 그들의 천연 3차원적 입체구조의 항체를 분리할 수 있다. SEC에서, 정지상은 일반적으로 유리 또는 강철 컬럼 내의 조밀한 3차원 매트릭스 내로 팩킹된 불활성 입자로 구성된다. 이동상은 순수한 물, 수성 완충제, 유기 용매, 이들의 혼합물 또는 다른 용매일 수 있다. 정지상 입자는 특정 크기 미만의 종만이 유입되게 할 작은 공극 및/또는 채널을 갖는다. 따라서, 큰 입자는 이들 공극 및 채널로부터 배제되지만, 더 작은 입자는 유동하는 이동상으로부터 제거된다. 입자가 정지상 공극 내에서 고정되어 보내는 시간은 부분적으로 그들이 공극 내로 얼마나 멀리 침투할 수 있는지에 좌우된다. 이동상 유동으로부터의 그들의 제거는 그들이 컬럼으로부터 용리되는 데 더 오랜 시간이 걸리게 하고, 입자의 크기의 차이에 기초하여 입자 간의 분리를 초래한다.

[0105] 일부 구현예에서, SEC는 단백질 또는 그의 단편을 식별하거나 특성화하기 위하여 식별 기법과 조합된다. 단백질 식별 및 특성화는 크로마토그래피 기법, 예를 들면, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 면역검정, 전기영동, 자외선/가시광선/적외선 분광법, 라만 분광법, 표면 증강 라만 분광법, 질량 분광법, 기체 크로마토그래피, 정지 광 산란(SLS), 푸리에 변환 적외선 분광법(FTIR), 원편광 이색성(CD), 우레아 유도된 단백질 언폴딩 기법, 고유 트립토판 형광, 시차 주사 열량계 및/또는 ANS 단백질 결합을 포함하나 이들로 한정되지 않는 다양한 기법에 의해 달성될 수 있다.

[0106] 일부 구현예에서, 단백질 식별은 고압 액체 크로마토그래피에 의해 달성된다. HPLC를 수행하기 위한 다양한 기기 및 장치가 해당 분야의 숙련자에게 공지되어 있다. 일반적으로, HPLC는 관심있는 단백질을 함유하는 액체 용매를, 분리가 일어나는 분리 컬럼 상에 로딩하는 단계를 포함한다. HPLC 분리 컬럼을 고체 입자(예를 들면, 실리카, 폴리머 또는 흡착제)로 충전하고, 시료 혼합물이 컬럼 입자와 상호작용할 때 시료 혼합물은 화합물 내로 분리된다. HPLC 분리는 액체 용매의 조건(예를 들면, 압력, 온도), 시료 혼합물과 액체 용매 사이의 화학적 상호작용(예를 들면, 소수성, 양성자화 등), 및 시료 혼합물과 분리 컬럼의 내부에 팩킹된 고체 입자 사이의 화학적 상호작용(예를 들면, 리간드 친화성, 이온 교환 등)에 의해 영향을 받는다.

[0107] 일부 구현예에서, SEC 및 단백질 식별은 동일한 장치 내에서 또는 동시에 일어나는 일어난다. 예를 들면, SEC 및 HPLC는 조합될 수 있으며, 종종 HP-SEC로 지칭된다.

[0108] 일부 구현예에서, 항체 제형은 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하며, 항체는 아니프롤루마프이며, 상기 제형은 약 40℃에서 1 내지 24개월 동안 보관 시에 안정하다. 일부 구현예에서, 제형은 약 25℃에서 1 내지 18개월 동안 보관 시에 안정하다. 일부 구현예에서, 제형은 약 5℃에서 1 내지 6개월 동안 보관 시에 안정하다. 일부 구현예에서, 제형은 약 5℃에서 1 내지 3개월 동안 보관 시에 안정하다. 일부 구현예에서, 제형은 약 5℃에서 1 내지 12개월 동안 보관 시에 안정하다. 일부 구현예에서, 제형은 약 5℃에서 적어도 18개월 동안 보관 시에 안정하다. 일부 구현예에서, 제형은 약 5℃에서 적어도 24개월 또는 36개월 동안 보관 시에 안정하다.

[0109] 용어 "안정한"은 상대적일 수 있고 절대적이지 않을 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 항체가 2℃ 내지 8℃에

서 6개월 동안 보관되는 경우 HP-SEC에 의해 결정시 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만 또는 2% 미만의 항체가 분해되거나, 변성되거나, 응집되거나, 언폴딩된다면, 항체는 안정하다. 일부 구현예에서, 항체가 2℃ 내지 8℃에서 12개월 동안 보관되는 경우 SEC HPLC에 의해 결정시 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만 또는 2% 미만의 항체가 분해되거나, 변성되거나, 응집되거나, 언폴딩된다면, 항체는 안정하다. 일부 구현예에서, 항체가 2℃ 내지 8℃에서 18개월 동안 보관되는 경우 HP-SEC에 의해 결정시 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만 또는 2% 미만의 항체가 분해되거나, 변성되거나, 응집되거나, 언폴딩된다면, 항체 제형 중 항체는 안정하다. 일부 구현예에서, 항체가 2℃ 내지 8℃에서 24개월 동안 보관되는 경우 SEC HPLC에 의해 결정시 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만 또는 2% 미만의 항체가 분해되거나, 변성되거나, 응집되거나, 언폴딩된다면, 항체 제형 중 항체는 안정하다.

[0110] 일부 구현예에서, 항체가 23℃ 내지 27℃에서 3개월 동안 보관되는 경우 HP-SEC에 의해 결정시 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만 또는 2% 미만의 항체가 분해되거나, 변성되거나, 응집되거나, 언폴딩된다면, 항체는 안정하다. 일부 구현예에서, 항체가 23℃ 내지 27℃에서 6개월 동안 보관되는 경우 HP-SEC에 의해 결정시 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만 또는 2% 미만의 항체가 분해되거나, 변성되거나, 응집되거나, 언폴딩된다면, 항체는 안정하다. 일부 구현예에서, 항체가 23℃ 내지 27℃에서 12개월 동안 보관되는 경우 HP-SEC에 의해 결정시 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만 또는 2% 미만의 항체가 분해되거나, 변성되거나, 응집되거나, 언폴딩된다면, 항체는 안정하다. 일부 구현예에서, 항체가 23℃ 내지 27℃에서 24개월 동안 보관되는 경우 HP-SEC에 의해 결정시 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만 또는 2% 미만의 항체가 분해되거나, 변성되거나, 응집되거나, 언폴딩된다면, 항체는 안정하다.

[0111] 일부 구현예에서, 항체가 40℃에서 보관되는 경우 HP-SEC에 의해 결정시 개월마다 6% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만 또는 1% 미만의 항체가 분해되거나, 변성되거나, 응집되거나, 언폴딩된다면, 항체는 안정하다. 일부 구현예에서, 항체가 5℃에서 보관되는 경우 HP-SEC에 의해 결정시 개월마다 6% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만 또는 1% 미만의 항체가 분해되거나, 변성되거나, 응집되거나, 언폴딩된다면, 항체는 안정하다.

[0112] 구현예들에서, 항체가 5℃에서 보관되는 경우 HP-SEC에 의해 결정시 1 내지 3개월, 1 내지 6개월, 1 내지 12개월, 1 내지 18개월 또는 1 내지 24개월 동안 개월마다 1%, 2%, 3%, 4%, 5% 또는 6%(또는 약 1% 내지 6%)의 항체가 분해되거나, 변성되거나, 응집되거나, 언폴딩된다면, 항체는 안정하다.

[0113] 일부 구현예에서, 항체가 8주, 4개월, 6개월, 9개월, 12개월 또는 24개월의 기간에 걸쳐 해당 분야의 숙련자에게 공지된 항체 결합 검정, 예컨대, ELISA 등에 의해 측정시 기준 항체와 비교하여 제형의 항체(그의 항체 단편을 포함함)의 결합 활성의 매우 적은 내지 전혀 없는 손실을 나타낸다면, 본 발명의 항체 제형은 안정한 것으로 간주될 수 있다. 일부 구현예에서, 약 40℃에서 적어도 1개월 동안 보관된 항체는, 보관되지 않은 기준 항체와 비교하여 INFAR1 수용체 폴리펩티드에 대한 결합 능력의 적어도 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%를 보유한다. 일부 구현예에서, 약 5℃에서 적어도 6개월 동안 보관된 항체는, 보관되지 않은 기준 항체와 비교하여 INFAR1 수용체 폴리펩티드에 대한 결합 능력의 적어도 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%를 보유한다. 일부 구현예에서, 약 40℃에서 적어도 1개월 동안 보관된 항체는, 보관되지 않은 기준 항체와 비교하여 INFAR1 수용체 폴리펩티드에 대한 결합 능력의 적어도 95%를 보유한다. 일부 구현예에서, 약 5℃에서 적어도 6개월 동안 보관된 항체는, 보관되지 않은 기준 항체와 비교하여 INFAR1 수용체 폴리펩티드에 대한 결합 능력의 적어도 95%를 보유한다.

[0114] 본 발명자들은 시각적 검사, 미세유동 영상화(MFI) 또는 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 결정시 본원에 제공된 항체 제형이 입자 형성을 크게 감소시키는 것을 발견하였다.

[0115] 일부 구현예에서, 제형은 시각적 검사에 의해 결정시, 약 40℃에서 적어도 1개월 동안 보관 시에 입자가 실질적으로 없다. 일부 구현예에서, 제형은 시각적 검사에 의해 결정시, 약 5℃에서 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 적어도 15개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월 또는 적어도 36개월 동안 보관 시에 입자가 실질적으로 없다.

[0116] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체 제형은 약제학적 목적을 위해 사용될 수 있다. 약제학적 응용에서 사용되는 항체는 일반적으로 특히, 세포 단백질 오염물질, 세포 DNA 오염물질, 바이러스 및 다른 전염 가능한 물질을 포함하는, 세포 배양물로부터의 오염물질에 관하여 고도의 순도를 가져야 한다. 문헌["WHO Requirements for the use of animal cells as in vitro substrates for the production of biologicals: Requirements for Biological Substances No. 50." No. 878. Annex 1, 1998]을 참조한다. 세계보건기구(WHO)는 오염물질에 대한 우려에 대응하여 다양한 오염물질의 수준에 대한 한계를 확립하였다. 예를 들면, WHO는 단백질 제품에 있어서

용량당 10 ng 미만의 DNA 한계를 권고하였다. 마찬가지로, 미국 식품의약국(FDA)은 0.5 pg/mg(단백질)의 DNA 한계를 설정하였다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 정부 기구, 예를 들면, 미국 식품의약국 및/또는 세계보건기구에 의해 정의된 오염물질 한계를 충족시키거나 이를 초과하는 항체 제형에 관한 것이다.

[0117] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체 제형은 약제학적으로 허용 가능하다. "약제학적으로 허용 가능한"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 합리적인 이익/위험 비에 비례하는 과도한 독성 또는 다른 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉되기에 적합한 항체 제형을 지칭한다.

[0118] 항체 제형의 순도는 달라질 수 있다. 일부 구현예에서, 관심있는 치료 항체, 예를 들면, 항-IFNAR1 항체는 항체 제형에 존재하는 총 폴리펩티드의 90%(wt/wt) 초과이다. 일부 구현예에서, 관심있는 치료 항체, 예를 들면, 항-IFNAR1은 항체 제형에 존재하는 총 폴리펩티드의 95%(wt/wt), 98%(wt/wt), 99%(wt/wt), 99.5%(wt/wt) 또는 99.9%(wt/wt) 초과이다.

[0119] 본 발명은 치료적 유효량의 본원에 기재된 항체 제형을 투여함에 의한, I형 IFN-매개의 질병 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 I형 IFN-매개의 질병 또는 장애의 치료 방법을 추가로 제공한다. 구현예들에서, 질병 또는 장애는 진신 홍반성 루푸스(SLE), 인슐린 의존성 당뇨병, 염증성 장 질병, 다발성 경화증, 건선, 자가면역 갑상선염, 류마티스 관절염, 사구체신염, 경피증, 근염 및 루푸스 신염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가의 구현예에서, 질병 또는 장애는 염증성 장 질병, 예를 들어, 크론병, 궤양성 대장염 및 셀리악병이다. 추가의 구현예에서, 질병 또는 장애는 폐 질병 또는 장애, 예를 들어, 진신 홍반성 루푸스이다.

[0120] 본 발명의 항체 제형은 다양한 수단을 통해 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 제형은 예를 들어, 흡입(예를 들어, 분말 또는 에어로졸 분무), 경점막, 정맥내, 피하 또는 근육내 투여를 통한 비경구 투여에 적합하다. 일부 구현예에서, 제형은 주사 가능한 제형이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 항체 제형 중 임의의 것을 포함하는 밀봉된 용기에 관한 것이다.

[0121] 일부 양태에서, 본 발명은 다양한 약제학적 투여형에 관한 것이다. 다양한 투여형은 본원에서 제공된 제형에 적용될 수 있다. 예를 들면, 문헌[Pharmaceutical Dosage Form: Parenteral Medications, Volume 1, 2nd Edition]을 참조한다. 일 구현예에서, 본 발명의 약제학적 단위 투여형은 적합한 용기, 예를 들면, 바이알 또는 주사기 내에 항체 제형을 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의 약제학적 단위 투여형은 정맥내로, 피하로 또는 근육내로 전달되는 항체 제형을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 약제학적 단위 투여형은 에어로졸로 전달되는 항체 제형을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 약제학적 단위 투여형은 피하로 전달되는 항체 제형을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 약제학적 단위 투여형은 에어로졸로 전달되는 항체 제형을 포함한다. 추가의 구현예에서, 본 발명의 약제학적 단위 투여형은 비강내로 투여되는 항체 제형을 포함한다.

[0122] 본 발명의 항체 제형은 1회 사용을 위해 수성 항체 제형의 분취물을 함유하는 바이알을 제조함으로써 단위 투여형으로서 제조될 수 있다. 예를 들면, 바이알당 단위 용량은 IFNAR1 수용체에 특이적으로 결합하는 약 0.1 mg/ml 내지 약 300 mg/ml의 범위의 상이한 농도의 항체 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, 9 ml, 10 ml, 15 ml 또는 20 ml를 함유할 수 있다. 필요하다면, 이들 제제는 멸균 희석제를 각 바이알에 첨가함으로써 원하는 농도로 조절될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 수성 항체 제형은 약 2 mg/ml 내지 약 20 mg/ml의 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 함유하는 멸균 액체로서 단위 용량 바이알 내로 제형화되며, 여기서, 항체는 아니프롤루맙이다. 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 수성 항체 제형은 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 항체 또는 그의 항원 결합 단편으로서, 항체가 아니프롤루맙인 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 약 45 내지 55 mM의 라이신 HCl, 약 0.04% 내지 약 0.08%의 폴리소르베이트-80, 약 120 mM 내지 약 140 mM의 트레할로스 및 약 20 내지 30 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 함유하는 멸균 액체로서 단위 용량 바이알 내로 제형화된다. 구현예들에서, 제형의 pH는 약 6이다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 3 cc USP I형 보로실리케이트 앰버 바이알(웨스트 파마슈티칼 서비스즈(West Pharmaceutical Services) - 제품 번호 6800-0675) 내에 140 내지 160 mg/ml로 공급된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 항체는 3 cc USP I형 보로실리케이트 앰버 바이알 내에 150 mg/ml로 공급된다.

[0123] 본 발명의 항체 제형은 단위 사용을 위한 수성 항체 제형의 분취물을 함유하는 사전-충진된 주사기를 제조함으로써 단위 투여형으로 제조될 수 있다. 예를 들면, 사전-충진된 주사기당 단위 용량은 IFNAR1 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 약 140 mg/ml 내지 약 160 mg/ml의 범위의 상이한 농도의 항체 또는 그의 항원 결합 단편 0.1 ml, 0.2 ml, 0.3 ml, 0.4 ml, 0.5 ml, 0.6 ml, 0.7 ml, 0.8 ml, 0.9 ml, 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, 9 ml, 10 ml, 15 ml 또는 20 ml를 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 수성 항체 제형은 약 145 mg/ml 내지 약 155 mg/ml의 항체 또는 그의 항원 결합 단편으로서, 항체가 아니프롤루맙인 항체 또

는 그의 항원 결합 단편, 약 45 내지 55 mM의 라이신 HCl, 약 0.04% 내지 약 0.08%의 폴리소르베이트-80, 약 120 mM 내지 약 140 mM의 트레할로스 및 약 20 내지 30 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 함유하는 멸균 액체로서 단회 용량 사전-충전된 주사기 내로 제형화된다. 구현예들에서, 제형의 pH는 약 6이다. 특정 구현예에서, 본 발명의 수성 항체 제형은 약 145 mg/ml 내지 약 155 mg/ml의 항체 또는 그의 항원 결합 단편으로서, 항체가 아니프롤루마핀 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 약 45 내지 55 mM의 라이신 HCl, 약 0.04% 내지 약 0.08%의 폴리소르베이트-80, 약 120 mM 내지 약 140 mM의 트레할로스 및 약 20 내지 30 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 함유하는 멸균 액체로서 단회 용량 사전-충전된 주사기 내로 제형화된다. 구현예들에서, 제형의 pH는 약 6이다.

[0124] 다양한 용량의 양이 단회 사용에서 투여될 수 있다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.0 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 12 mg, 14 mg, 16 mg, 18 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg 또는 100 mg의 항체가 단회 용량에서 투여될 수 있다.

[0125] 다양한 유형의 주사기가 사용될 수 있다. 주사기는 대상체에게 투여되기 직전에, 예를 들면, 대상체에게 투여되기 1주, 1일, 6시간, 3시간, 2시간, 1시간, 30분, 20분 또는 10분 미만의 시간 전에 항체 제형으로 충전될 수 있다. 일부 구현예에서, 주사기는 소매 판매점에서 항체 제형으로 충전되거나, 대상체의 치료가 일어나는 시설에 의해 항체 제형으로 충전된다. 일부 구현예에서, 주사기는 사전-충전되며, 예를 들어, 주사기는 대상체에게 투여되기 1일, 2일, 4일, 1주, 2주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월, 3년 또는 4년 초과 의 시간 전에 항체 제형으로 충전된다. 일부 구현예에서, 사전-충전된 주사기는 주삿바늘, 예를 들면, 27G 표준 벽(regular wall) 주삿바늘, 27G 박벽 주삿바늘, 29G 표준벽 주삿바늘 또는 29G 박벽 주삿바늘을 포함한다. 일부 구현예에서, 사전-충전된 주사기는 27G 척추 박벽 주삿바늘을 포함한다.

[0126] 일부 구현예에서, 원하는 대상체로의 투여에 적합한 임의의 주사기가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 주사기는 플라스틱 주사기 또는 유리 주사기이다. 일부 구현예에서, 주사기는 텅스텐이 실질적으로 없는 물질로 제조된다. 일부 구현예에서, 주사기는 실리콘으로 코팅된다. 일부 구현예에서, 사전-충전된 주사기는 플루오로폴리머 수지 디스크를 갖는 플런저(plunger)를 포함한다. 주사기의 예로는 27 G STW 주삿바늘이 있는 BD 하이팩(Hypak)TM SCF 1 MLL 27G1/2-5B BD260L WL, 0.4 mg 실리콘 오일 MDN; 벡톤 딕킨슨(Becton Dickinson) 하이팩 1 ml 긴 플런저 마개 4023 플루로텍 다이코(Flurotec Daikyo) Si1000(카탈로그 #47271919)을 가진 바이오텍(Biotech) 1 ml 길이용 하이팩TM(벡톤 딕킨슨); C3Pin; 바이오텍 0.8 mg 실리콘 오일용 하이팩TM(벡톤 딕킨슨); 및 CZ 주사기(웨스트(West), 카탈로그 #19550807)가 포함될 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.

[0127] 본 발명의 수성 항체 제형은 멸균 여과, 방사선 등을 포함하는 다양한 멸균 방법에 의해 멸균될 수 있다. 특정 구현예에서, 정용여과된 항체 제형은 사전 멸균된 0.2 미크론 필터로 여과 멸균된다. 본 발명의 멸균된 수성 항체 제형은 면역 반응, 예를 들면, 염증 반응을 예방하고/하거나, 치료하고/하거나, 관리하기 위해 대상체에게 투여될 수 있다.

[0128] 본 발명은 표제의 발명의 항체 제형을 포함하는 사전-충전된 주사기를 추가로 제공한다. 일부 구현예에서, 사전-충전된 주사기는 (a) 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 항-IFNAR1 항체, 약 25 mM 내지 130 mM의 라이신 또는 라이신 염, 비하전 부형제, 계면활성제 및 제형 완충제를 포함한다.

[0129] 본 발명은 표제의 발명의 항체 제형을 포함하는 사전-충전된 주사기를 추가로 제공한다. 일부 구현예에서, 사전-충전된 주사기는 (a) 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 아니프롤루마핀 또는 그의 항원 결합 단편, 약 40 내지 60 mM의 라이신 HCl, 약 100 mM 내지 약 160 mM의 트레할로스 이수화물, 0.02% 내지 약 0.1%의 폴리소르베이트 80 및 약 15 mM 내지 약 35 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 포함한다. 구현예들에서, 제형의 pH는 약 5.5 내지 약 6.5이다.

[0130] 본 발명은 표제의 발명의 항체 제형을 포함하는 사전-충전된 주사기를 추가로 제공한다. 일부 구현예에서, 사전-충전된 주사기는 (a) 약 145 mg/ml 내지 약 155 mg/ml의 아니프롤루마핀 또는 그의 항원 결합 단편, 약 45 내지 55 mM의 라이신 HCl, 120 mM 내지 약 140 mM의 트레할로스 이수화물, 0.04% 내지 약 0.08%의 폴리소르베이트 80 및 20 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 포함한다. 구현예들에서, 제형의 pH는 약 5.8 내지 6.1이다.

[0131] 본 발명은 표제의 발명의 항체 제형을 포함하는 사전-충전된 주사기를 추가로 제공한다. 일부 구현예에서, 사전-충전된 주사기는 (a) 약 150 mg/ml의 항체 또는 그의 항원 결합 단편으로서, 항체가 아니프롤루마핀 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 약 50 mM의 라이신 HCl, 약 0.05%의 폴리소르베이트-80, 약 130 mM의 트레할로스 이수화

물 및 약 25 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 포함한다. 구현예들에서, 제형의 pH는 약 5.9이다.

- [0132] 본 발명은 표제의 발명의 항체 제형을 포함하는 사전-충전된 주사기를 추가로 제공한다. 일부 구현예에서, 사전-충전된 주사기는 (a) 약 150 mg/ml의 아니프롤루맙, 약 50 mM의 라이신 HCl, 약 0.05%의 폴리소르베이트-80, 약 130 mM의 트레할로스 이수화물 및 약 25 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 포함한다. 구현예들에서, 제형의 pH는 약 5.9이다.
- [0133] 특정 구현예에서, 본 발명의 항체 제형은 약 145 mg/ml 내지 약 155 mg/ml의 항체 또는 그의 항원 결합 단편으로서, 항체가 아니프롤루맙인 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 약 45 내지 55 mM의 라이신 HCl, 약 0.04% 내지 약 0.08%의 폴리소르베이트-80, 약 120 mM 내지 약 140 mM의 트레할로스 및 약 20 내지 30 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 함유하는 멸균 액체로서 단위 용량 사전-충전된 주사기 내로 제형화된다. 구현예들에서, 제형의 pH는 약 6이다.
- [0134] 구현예들에서, 본 발명은 본 발명의 항체 제형을 포함하는 사전충전된 주사기에 관한 것이며, 사전-충전된 주사기는 27 게이지 척추 박벽(STW) 주삿바늘이 장착되는 경우, 1 내지 20 N의 평균 활주력(glide force)을 갖는다. 구현예들에서, 본 발명은 본 발명의 항체 제형을 포함하는 사전충전된 주사기에 관한 것이며, 사전-충전된 주사기는 27 게이지 척추 박벽(STW) 주삿바늘이 장착되는 경우, 5 내지 15 N의 평균 활주력을 갖는다. 구현예들에서, 본 발명은 본 발명의 항체 제형을 포함하는 사전충전된 주사기에 관한 것이며, 사전-충전된 주사기는 27 게이지 척추 박벽(STW) 주삿바늘이 장착되는 경우, 약 8 N의 평균 활주력을 갖는다.
- [0135] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 항체 제형, 본원에 기재된 용기, 본원에 기재된 단위 투여형 또는 본원에 기재된 사전-충전된 주사기 중 임의의 것을 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0136] 일부 구현예에서, 본 발명은 또한 항체를 포함하는 안정한 항체 제형의 제조 방법에 관한 것일 수 있으며, 당해 방법은 (a) 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml로 정제하는 단계로서, 상기 항체가 아니프롤루맙인 단계; 및 (b) 분리된 항체를 안정화 제형에 배치하여, 안정한 항체 제형을 형성하는 단계로서, 생성되는 안정한 항체 제형이 (i) 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 항체 또는 그의 항원 결합 단편으로서, 항체가 아니프롤루맙인 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 및 (ii) 약 25 mM 내지 약 130 mM의 라이신 또는 라이신 염; (iii) 약 100 mM 내지 약 150 mM의 트레할로스 (iv) 약 0.02% 내지 약 0.1%의 폴리소르베이트-80을 포함하는 단계를 포함한다.
- [0137] 일부 구현예에서, 본 발명은 또한, 항체를 포함하는 안정한 항체 제형의 제조 방법에 관한 것일 수 있으며, 당해 방법은 (a) 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml로 정제하는 단계로서, 항체가 아니프롤루맙인 단계; 및 (b) 분리된 항체를 안정화 제형에 배치하여, 안정한 항체 제형을 형성하는 단계로서, 생성되는 안정한 항체 제형이 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 항체; 약 45 mM 내지 약 55 mM의 라이신 HCl의 라이신 또는 라이신 염; 약 100 mM 내지 약 150 mM의 비하전 부형제; 약 0.02% 내지 약 0.1%의 계면활성제; 및 제형 완충제를 포함하는 단계를 포함한다.
- [0138] 일부 구현예에서, 본 발명은 또한 항체를 포함하는 안정한 항체 제형의 제조 방법에 관한 것일 수 있으며, 당해 방법은 (a) 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 약 145 mg/ml 내지 약 155 mg/ml로 정제하는 단계로서, 항체가 아니프롤루맙인 단계; 및 (b) 분리된 항체를 안정화 제형에 배치하여, 안정한 항체 제형을 형성하는 단계로서, 생성되는 안정한 항체 제형이 약 145 mg/ml 내지 약 155 mg/ml의 항체, 약 25 mM 내지 약 130 mM의 라이신 또는 라이신 염; 약 120 mM 내지 약 140 mM의 트레할로스 이수화물; 약 0.04% 내지 약 0.08%의 폴리소르베이트 80; 약 20 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 포함하는 단계를 포함하며, 제형은 약 5.8 내지 6.1의 pH로 존재한다.
- [0139] 일부 구현예에서, 본 발명은 안정한 항체 제형의 제조 방법에 관한 것이며, 당해 방법은 (a) 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 약 150 mg/ml로 정제하는 단계로서, 항체가 아니프롤루맙인 단계; 및 (b) 분리된 항체를 안정화 제형에 배치하여 안정한 항체 제형을 형성하는 단계로서, 생성되는 안정한 항체 제형이 (i) 약 150 mg/ml의 항체 또는 그의 항원 결합 단편으로서, 항체가 아니프롤루맙인 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 및 (ii) 약 50 mM의 라이신 HCl; (iii) 약 130 mM의 트레할로스, (iv) 약 0.05%의 폴리소르베이트-80을 포함하는 단계를 포함한다.
- [0140] 본 발명의 많은 양태가 수성 제형에 관한 것이지만, 등가물의 목적을 위하여, 본 발명의 항체 또는 항체 제형이 필요하다면 동결건조될 수 있는 것을 주의해야 한다. 따라서, 본 발명은 이후에 수성 형태로 재구성되는 동결건조 형태의 본 발명의 제형 또는 동결건조된 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 아니프롤루맙을 포함

하는 재구성된 항체 또는 그의 항원-결합 단편 제형의 제조 방법에 관한 것이며, 당해 방법은 (a) 세포 배양물로부터 항체를 정제하는 단계; (b) 단리된 항체를 동결건조시키는 단계; (c) 동결건조된 항체를 수용액에 첨가하여, 재구성된 항체 제형을 형성하는 단계로서, 재구성된 항체 제형이 (i) 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 항체 또는 그의 항원 결합 단편으로서, 항체가 아니프롤루마핀 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 및 (ii) 약 45 내지 약 55 mM의 라이신 HCl을 포함하는 단계를 포함한다.

[0141] 일부 구현예에서, 본 발명은 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 항체 제형에 관한 것이며, 항체는 아니프롤루마핀이며, 항체 제형은 본질적으로 입자가 없다. 일부 구현예에서, 용어 "본질적으로 입자가 없는"은 라이트 박스 하에 관찰되는 경우, 가시적인 입자의 부재를 지칭한다. 일부 구현예에서, 용어 "본질적으로 입자가 없는"은 이전에 기재된 바와 같은 어구 "낮은 내지 검출불가능한 수준의 입자 형성"과 동의어이다. 일부 구현예에서, 본질적으로 입자가 없음은 30개 미만의 입자/ml, 20개 미만의 입자/ml, 20개 미만의 입자/ml, 15개 미만의 입자/ml, 10개 미만의 입자/ml, 5개 미만의 입자/ml, 2개 미만의 입자/ml 또는 1개 미만의 입자/ml을 함유하는 시료를 지칭하며, 입자는 25 μm 초과이며, 입자 계수는 HIAC 분석 또는 시각적 분석에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 본질적으로 입자가 없음은 입자가 25 μm 초과인 1 내지 50개의 입자/ml, 2 내지 40개의 입자/ml, 3 내지 30개의 입자/ml, 4 내지 25개의 입자/ml 또는 5 내지 20개의 입자/ml을 함유하는 시료를 지칭하며, 입자 계수는 HIAC 분석 또는 시각적 분석에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 용어 "가시적인 입자"는 25 μm 초과 입자를 지칭한다.

[0142] 일부 구현예에서, 본질적으로 입자가 없음은 입자가 5 μm 초과인 1 내지 200개의 입자/ml, 10 내지 150개의 입자/ml, 약 30개의 입자/ml 내지 약 100개의 입자/ml 또는 40 내지 80개의 입자/ml을 함유하는 시료를 지칭하며, 입자 계수는 HIAC 분석 또는 시각적 분석에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 용어 "가시적인 입자"는 5 μm 초과 입자를 지칭한다. 일부 구현예에서, 항체 제형 중 입자는 HIAC 분석 또는 시각적 분석에 의해 검출되지 않는다.

[0143] 일부 구현예에서, 본 발명은 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 항체 제형에 관한 것이며, 여기서, 항체는 아니프롤루마핀이며, 항체 제형은 38°C 내지 42°C에서 보관되는 경우, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월, 적어도 12개월 또는 적어도 18개월 동안 본질적으로 입자가 없다. 일부 구현예에서, 본 발명은 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 항체 제형에 관한 것이며, 여기서, 항체는 아니프롤루마핀이며, 항체 제형은 2 내지 6°C에서 보관되는 경우, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월, 적어도 36개월 또는 적어도 48개월 동안 본질적으로 입자가 없다.

[0144] 일부 구현예에서, 본 발명은 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 정제 방법에 관한 것이며, 여기서, 항체는 아니프롤루마핀이며, 상기 방법은 (i) 항체를 포함하는 세포 배양물을 수득하는 단계, (ii) 항체에서 친화성 크로마토그래피를 수행하는 단계, (iv) 항체에서 양이온 교환을 수행하는 단계, (v) 항체에서 혼합형 크로마토그래피를 수행하는 단계를 포함한다.

[0145] 일부 구현예에서, 본 발명은 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 정제 방법에 관한 것이며, 여기서, 항체는 아니프롤루마핀이며, 상기 방법은 (i) 항체를 포함하는 세포 배양물을 수득하는 단계, (ii) 항체를 단백질 A 컬럼에 결합시키는 단계, (iii) 단백질 A 컬럼으로부터 항체를 용리시키는 단계, (iv) 항체에서 양이온 교환을 수행하는 단계, (v) 항체에서 혼합형 크로마토그래피를 수행하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체의 정제 방법은 바이러스 불활성화 과정을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 바이러스 불활성화 단계는 pH를 4.0 미만으로 낮춤으로써 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 정용여과 과정을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 여과 과정을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 여과 과정은 활성 바이러스 입자를 제거하기에 충분하다.

[0146] 일부 구현예에서, 본 발명은 환자의 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 본원에 기재된 항체 제형, 본원에 기재된 용기, 본원에 기재된 단위 투여형 또는 본원에 기재된 사전-충전된 주사기를 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0147] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 항체 제형의 투여에 의해 폐 질병 또는 장애의 치료에 적합하다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 항체 제형의 투여에 의해 호산구성 질병 또는 장애를 갖는 환자의 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체에서의 폐 질병 또는 장애의 치료 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 본원에 기재된 항체 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체에

서의 호산구성 질병 또는 장애의 치료 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 본원에 기재된 항체 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체에서의 폐 질병 또는 장애, 예를 들어, 천식, COPD, 호산구성 천식, 복합형 호산구성 및 호중구성 천식, 아스피린 감수성 천식, 알러지성 기관지 폐 아스페르길루스증, 급성 및 만성 호산구성 기관지염, 급성 및 만성 호산구성 폐렴, 처그-스트라우스 증후군, 호산구증가 증후군, 약물, 자극물 및 방사선-유도 폐 호산구증가증, 감염-유도 폐 호산구증가증(진균, 결핵, 기생충), 자가면역-관련 폐 호산구증가증, 호산구성 식도염 또는 크론병 또는 그들의 조합의 치료에 관한 것이며, 상기 방법은 본원에 기재된 항체 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체에서의 천식의 치료에 관한 것이며, 상기 방법은 본원에 기재된 항체 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체에서의 COPD의 치료에 관한 것이며, 상기 방법은 본원에 기재된 항체 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

[0148] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 본원에 기재된 항체 제형은 질환을 치료하기 위해 투여된다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 질병 또는 장애(예를 들면, IFNAR1 폴리펩티드의 비정상적인 발현 및/또는 활성을 특징으로 하는 질병 또는 장애, IFNAR1 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 비정상적인 발현 및/또는 활성을 특징으로 하는 질병 또는 장애, 자가면역 질병, 염증성 질병, 증식성 질병 또는 감염 또는 그의 하나 이상의 증상)의 중증도를 감소시키거나, 질환의 기간을 감소시키거나, 이러한 질병 또는 장애의 하나 이상의 증상을 개선시키거나, 이러한 질병 또는 장애의 진행을 예방하거나, 이러한 질병 또는 장애의 퇴행을 야기하거나, 다른 요법의 치료 효과(들)를 향상시키거나 개선하기에 충분한 요법제(예를 들어, IFNAR1 수용체 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체)의 양을 지칭한다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 사전에 특정될 수 없고, 다양한 수단, 예를 들면, 용량 적정을 이용하여 간병인, 예를 들어, 의사 또는 다른 건강관리 제공자에 의해 결정될 수 있다. 적절한 치료적 유효량은 또한, 예를 들면, 동물 모델을 사용하는 관용적인 실험에 의해 결정될 수도 있다.

[0149] 용어 "치료법들" 및 "치료법"은 질병 또는 장애(예를 들면, IFNAR1 폴리펩티드의 비정상적인 발현 및/또는 활성을 특징으로 하는 질병 또는 장애, IFNAR1 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 비정상적인 발현 및/또는 활성을 특징으로 하는 질병 또는 장애, 자가면역 질병, 염증성 질병, 증식성 질병, 또는 감염(바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 그의 하나 이상의 증상)의 예방, 치료, 관리 또는 개선에 사용될 수 있는 임의의 프로토콜(들), 방법(들) 및/또는 작용제(들)를 지칭할 수 있다. 특정 구현예에서, 용어 "치료법들" 및 "치료법"은 이러한 질병 또는 장애, 또는 숙련된 의사에게 공지된 하나 이상의 증상의 치료, 관리, 예방 또는 개선에 유용한 생물학적 치료법, 지지 요법 및/또는 다른 요법을 지칭한다.

[0150] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료 프로토콜"은 치료 효과를 갖는 하나 이상의 치료법(예를 들면, 치료제)의 투여 용량 및 시간 조정을 위한 섭생을 지칭한다.

[0151] 본 발명의 항체 제형의 투여 경로는 예를 들면, 경구, 비경구, 흡입 또는 국소 투여 방식일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 비경구는 예를 들면, 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 피하, 직장 또는 질 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 항-IFNAR1 항체이고, 투여 경로는 근육내 주사이다. 모든 이들 형태의 투여가 본 발명의 범위 내에 있는 것으로서 명확히 고려되지만, 일부 구현예에서, 항체 제형은 주사, 특히 정맥내 또는 동맥내 주사 또는 점적을 통한 투여에 적합하다.

[0152] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 제조자가 비용 감소, 방법 단계 감소, 오류에 대한 기회 감소, 불안정한 또는 부적절한 첨가제의 도입에 대한 기회 감소, 폐기물 감소, 보관 시간 증가 등에 의해 보다 효율적인 방식으로 인간에게 투여되기에 적합한 항체 제형을 제조할 수 있게 한다.

[0153] 실시예

[0154] 이제 본 발명을 하기 실시예와 관련하여 기재한다. 이들 실시예는 단지 예시적이고 본 발명은 이들 실시예로 한정되는 것으로서 해석되어서는 결코 안되며 오히려 본원에서 제공된 교시의 결과로서 자명해질 임의의 및 모든 변형을 포괄하는 것으로서 해석되어야 한다.

[0155] 실시예 1

[0156] 재료 및 방법

[0157] 재료

[0158] 사용되는 모든 재료는 USP 또는 다중공정서 등급(Multicompendial grade)의 것이었다. 모든 용액 및 완충제는 USP 또는 HPLC 물을 사용하여 제조하였고, 추가의 이용 전에 여과하였다. 안정성 연구를 위하여 시료를 생물안

전성 캐비넷 후드(BSC: Biosafety Cabinet Hood)에서 무균 조건하에 제조하였다. 벌크 물질을 2 내지 8℃에 보관하였다. 안정성 연구를 표 3에 열거된 공급물을 사용하여 수행하였다.

[표 3]

성분	정제 과정
MEDI-546	cNS0 19B4 클론 세포주로부터
바이알	3 cc 피올락스(Fiolax) 바이알(쇼트(Schott), p/n: 1230392)
스토퍼	웨스트 13 mm HBR Teflon2 442/50 회색 리버 스톱퍼 (용품 번호: 10124671)
오버실(Overseal)	13 mm 알루미늄 TruEdge® Flip-Off®

단백질 농도 결정

SOP DV-6233으로부터 조정된 절차를 사용하여 아질런트 UV-Vis 분광광도계를 사용해 280 nm에서 흡광도를 측정함으로써 단백질 농도를 결정하였다. 1.39(mg/ml)~ cm ~의 측정된 흡광 계수를 사용하였다. 시료에 있어서, 당 또는 비-당 함유 제형에 대하여 TD-0025에 따라 밀도 보정 계수를 적용하였다.

원추(cone) 및 플레이트(plate) 점도 측정

원추 및 플레이트 부속품이 있는 안톤 파르 MCR301 점도계를 사용하여 점도를 측정하였다. 필요한 부피를 최소화하기 위하여, 스크리닝 목적을 위해 단일의 반복실험 측정과 함께 20 mm 원추를 사용하였다. 결과를 초당 1000의 고전단 제한의 전단 속도에서 기록하였다.

크기 배제 크로마토그래피(HPSEC)에 의한 순도 결정

현행의 포몰레이션 과학 지침에 따라 TSK-Gel G3000과 함께 아질런트 HPLC 시스템에서 SEC 분석을 수행하였다.

시각적 외양

표준 운영 절차: 단백질 약물 물질 및 약품의 시각적 외양 평가(Visual Appearance Evaluation of Protein Drug Substance and Drug Product)로부터 조정된 입자 표준 및 지침을 사용하여 입자, 색상 및 투명도에 대하여 그들의 각각의 용기에서 시료를 시험함으로써 시료의 시각적 검사를 수행하였다.

안정성 및 점도에 대한 부형제 수준의 영향을 평가하기 위한 연구

안정성 및 점도(반응)에 대한 농도, 트레할로스 수준 및 라이신 HCl 수준(인자)의 영향을 연구하기 위하여, 실험 방법의 설계를 사용하였다. JMP9.1 소프트웨어(사스, 인코포레이티드(SAS, Inc.), 미국 노스캐롤라이나주 캐리 소재)를 사용하여 박스 벤켄(Box Behnken) 설계를 준비하였다. 설계에는 하기의 인자가 포함된다: 농도(100 내지 200 mg/ml); 트레할로스 수준(0 내지 211 mM); 및 라이신 HCl 수준(25 내지 130 mM). pH를 사이클 1 제형에 대한 이전의 제형 안정성 데이터에 기초하여 6.0으로 설정하였다. 폴리소르베이트 수준을 0.02%로 설정하였다. 낮은 라이신 수준은 높은 농도에서 0 내지 25 mM 범위의 라이신 HCl에 걸친 점도의 큰 하강이 관찰된 예비 고-처리율 점도 스크리닝 연구에 기초하여 25 mM로 정의되었다(실시예 2 참조). 가속된 안정성 연구를 판독물로서 HP-SEC(단량체 소실, 응집, 단편화)에 의한 시각적 외양 및 순도의 평가와 함께 40℃에서 수행함으로써 안정성을 평가하였다. 5℃에서 1.8개월 후에 육안으로 보이지 않는(subvisible) 입자 계수도 또한 측정하였지만, 시료 간에 의미있는 차이가 관찰되지 않았기 때문에, 추가로 분석하지 않았다.

점도 프로파일에 대한 라이신 HCl 수준의 강건성 및 영향

25 mM 히스티딘/히스티딘 HCl, 25 mM 라이신 HCl(주의: 이것은 낮은 라이신 HCl 범주임), 130 mM 트레할로스 이수화물, pH 6.0 중 약 200 mg/ml의 MEDI-546의 원액을 제조하고, 이를 사용하여, 0.02% 폴리소르베이트 80으로 제형화된 단계 희석물을 제조하였다. 농도 및 점도를 측정하고 플롯팅하였다. 또한, 명목상 제형 조건(50 mM 라이신 HCl)을 제조하고 측정하였다. MEDI-546 원액을 명목상 50 mM 라이신 수준으로 섞는데 사용되는 바와 같이 0.5 M 라이신 HCl 원액을 제조하였다. 동일한 희석 및 제형을 수행하고, 점도 및 농도를 측정하였다.

[0173] 27Ga STW 사전충전된 주사기에서의 선도 제형의 기능성의 평가

[0174] 사전충전된 주사기("PFS")(BD 하이팩 SCF 1MLL 27G1/2-SB); 27Ga STW 박벽 주삿바늘과 함께 0.4 mg 실리콘 오일 MDN)에, MEDI-546을 25 mM 히스티딘/히스티딘 HCl, 50 mM 라이신 HCl, 130 mM 트레할로스 이수화물, 0.05% 폴리소르베이트 80, pH 5.9 중 150 mg/mL로 충전하였다. 이러한 룩트의 점도는 9.4 mPa로 측정되었으며, 농도는 150.7 mg/mL로 측정되었다. BD 하이팩 SCF 1MLL 4023 FLUR 다이코(Daikyo) SI1000 스톱퍼에 진공 스톱퍼링을 적용하였다. 인스트론(Instron) 5542(노르우드(Norwood), MA 02062)를 사용하여, 260 mm/분에서 활주 특성을 측정하였다. 또한, 3명의 분석가는 관절염 시뮬레이션 장갑을 착용하거나 착용하지 않고 주입하기 위한 시간을 평가하였다(조지아 테크 리서치 인스티튜트(Georgia Tech Research Institute)로부터의 관절염 장갑 및 영국 소재의 림스엔싱즈(Limbsnthings)로부터의 주사용 트레이너(injection trainer)).

[0175] 실시예 2

[0176] 고처리율 점도 스크리닝 결과 요약

[0177] 고처리율 점도 스크리닝을 나노입자로 수행하였다. 약술하면, 크기가 알려진 나노입자를 물(공지된 점도) 및 시료(공지되지 않은 점도) 중에서 측정하였으며, 비를 사용하여 시료의 공지되지 않은 점도를 결정하였다. 이들 데이터를 절대 점도 결정을 위해서가 아닌 스크리닝 및 경향 결정 목적을 위해 수집하였다.

[0178] 점도 대 pH에 대한 HTS 스크리닝 결과는 도 1에 나타나 있다. 결과에 의해, 점도가 pH에 따라 증가하는 것이 뒷받침된다. TFF 동안 점도 및 가능한 도만(Dorman)-형 효과에 대한 pH의 이러한 잠재적인 영향에 기초하여, 본 발명자들은 제형 pH가 5.9로 선택되어야 하는 것으로 판단하였다. PFS 개발을 위하여, pH의 영향에 대한 추가의 강건성을 수행할 필요가 있을 것이다. 점도 대 라이신 HCl에 대한 HTS 스크리닝 결과(도 2)는 0에서 25 mM까지의 라이신 HCl에서 점도의 큰 강하를 보여주었다. 시료 제제의 실습 실험 관찰은 또한, 라이신 없이, 시료가 더 점성이며, 더 높은 농도에서 다루기 더 어려웠음을 나타내었다. 이러한 이유로, 실험은 낮은 수준으로서 25 mM 라이신 HCl을 사용하여 시작하였다.

[0179] 실시예 3

[0180] 제형에 대한 안정성 및 점도 결과의 전반적 평가

[0181] 표 4는 항체 제형에 대한 점도 및 가속화 안정성 결과의 요약을 제공한다. 표 5는 5°C에서 1.8개월 후의 제형에 대한 육안으로 보이지 않는 입자 결과의 요약(HIAC에 의함)을 제공한다. 결과의 전반적인 평가는 40°C에서의 순도 소실률이 모두 허용 가능하였으며, 개월마다 3.8 내지 4.8% 범위였음을 보여준다. 단편화율은 개월마다 2.8 내지 3.4%의 범위였으며, 응집률은 개월마다 0.7 내지 2.0%의 범위였다. 40°C에서 1개월 후의 시각적 검사에 의해, 모든 제형에 대하여 유사한 성능이 나타났다(모두는 입자에 있어서 표준 1이었고, 투명도에 있어서 III 또는 II 미만이었으며, 색상에 있어서 Y6이었음). 육안으로 볼 수 없는 입자(HIAC) 데이터는 모든 시료가 10 미크론 초과 크기의 670개 미만의 입자/mL를 가졌음을 보여주었다. 점도는 모든 제형에 대하여 2.8 내지 39.7 mPa의 범위였다. 150 mg/mL의 제형의 몇몇은 허용 가능한 점도 값을 가졌다.

[0182] 하기의 실시예에서 데이터의 추가의 분석은 허용 가능한 점도를 제공하면서 안정성을 최대화시키는 적절하고 강력한 제형을 선택하기 위하여 데이터를 사용하고 해석하는 방법을 보여준다.

DOE 식별번호	라이신 HCl (mM)	트레알로스 (mM)	표적 농도 (mg/ml)	점도 (mPa.s)	40℃에서의 응집률(€/개월)	40℃에서의 단위 화음(€/개월)	40℃에서의 순도 소실률(€/개월)	40℃에서 1개월 후의 시각적 외양(입자, 색상, 투명도)
1	130	211	150	13.8	1.1	2.8	3.8	1, Y6, <III
2	77.5	105.5	150	11.5	1.4	2.9	4.4	1, Y6, <III
5	130	105.5	200	23.9	1.3	2.9	4.4	1, Y6, <III
6	77.5	0	100	2.8	1.3	3.1	4.5	1, Y6, <III
7	25	105.5	200	29.6	1.9	2.8	4.7	1, Y6, <III
8	130	0	150	9.8	1.5	3.0	4.5	1, Y6, <III
9	77.5	105.5	150	12.6	1.4	2.9	4.3	1, Y6, <III
10	77.5	105.5	150	12.8	1.5	2.9	4.4	1, Y6, <III
11	130	105.5	100	4.0	1.1	3.0	4.1	1, Y6, <III
12	77.5	0	200	39.7	2.0	2.8	4.8	1, Y6, <III
13	25	0	150	12.1	1.7	2.8	4.6	1, Y6, <III
14	25	211	150	16.7	1.3	2.9	4.2	1, Y6, <III
15	77.5	211	200	33.9	1.3	2.9	4.2	1, Y6, <III
16	25	105.5	100	4.1	0.9	3.4	4.3	1, Y6, <III
17	77.5	211	100	6.1	0.7	3.3	4.0	1, Y6, <III

[표 4] 제형에 대한 점도 및 가속화 안정성 결과의 요약

DOE 식 변번호	라이신 HCl (mM)	트레알로스스 (mM)	포자 농도 (ng/ml)	ml당 2 μ m 이상의 SVP(HIAC)	ml당 10 μ m 이상의 SVP(HIAC)	ml당 25 μ m 이상의 SVP(HIAC)
1	139	211	150	880	20	0
2	77.5	105.5	150	2640	80	20
3	139	105.5	200	3493	0	0
6	77.5	0	100	4120	80	0
7	25	105.5	200	3627	33	0
8	139	0	150	4540	90	20
9	77.5	105.5	150	3940	220	40
10	77.5	105.5	150	3640	20	0
11	139	105.5	100	1387	67	0
12	77.5	0	200	1680	53	0
13	25	0	150	1691	40	0
14	25	211	150	3980	20	0
15	77.5	211	200	4483	667	53
16	25	105.5	100	5800	93	13
17	77.5	211	100	5440	120	13

[표 5] 5℃에서 1.8개월 후의 제형에 대한 육안으로 보이지 않는 입자 결과의 요약

실시예 4

결과의 분석

표 6은 데이터로부터 도출된 해석 및 결론을 요약한 것이다:

[0190] [표 6]

측정된 반응에 대한 인자의 유의성에 대한 출력

	농도	라이신 HCl 수준	트레할로스 수준
점도 결과	유의미한 영향: 점도는 농도에 따라 증가함	유의미하지 않음(25 mM 초과 의 시험된 범위에 있음)	유의미하지 않음. 더 높은 트레할로스에서 점도의 증가 경향이 적음
점도 결론	데이터는 150 mg/ml이 실현가능하지만(20 mPas 미만) 200 mg/ml이 너무 높은 점도(30 mPas 초과)를 가질 것임을 시사한다. 라이신은 이전의 연구에서 점도를 감소시키는 것으로 나타났다. 하한으로서 25 mM 및 명목 수준으로서 50 mM이 있는 범위는 적절한 강건성을 제공할 것이다.		
응집률	유의미함: 응집은 농도에 따라 증가함	유의미하지 않음	유의미함: 트레할로스는 소량으로 응집을 감소시킨다.
응집률 결론	등장성 제한(훨씬 더 높은 트레할로스의 적은 증분 이익은 고정성을 정당화시키는 것으로 관찰되었음)과 함께 트레할로스를 최대화시키기 위한 전략은 응집을 감소시킬 것이다.		
단편화율	유의미함: 단편화는 농도에 따라 약간 감소함. 단 편화율은 40°C에서 개월마다 2.8 내지 3.4%의 범위였 음.	유의미하지 않음	유의미하지 않음
단편화율 결론	단편화는 5°C에서 전체 지식 공간에 걸쳐 문제가 아닐 것이다. 단편화율의 차이는 매우 극소하며, 안정성에 대한 SEC Schulter(shoulder) "팝(pop)"으로 인한 방법 가변성의 인위 결과일 수 있다.		
전반적 결론	전반적으로, 점도를 최소화시키기 위하여 50 mM 라이신 HCl, 및 응집을 최소화시키기 위하여 130 mM 트레할로스를 사용한 150 mg/ml의 선도 제형은 25 mM 히스티딘 완충제가 존재하는 경우 등장성 조건을 달성할 것이다. 폴리소르베이트 수준은 추가의 최적화를 필요로 할 것이다.		

[0191]

[0192] 분석 결과에 기초하여, 25 mM 히스티딘/히스티딘 HCl, 50 mM 라이신 HCl, 130 mM 트레할로스 탈수물, 0.05% 폴리소르베이트 80 및 5.9의 pH 중 150 mg/ml의 MEDI-546을 갖는 제형을 추가로 평가하였다.

[0193]

실시예 6

[0194]

항체 제형에 대한 점도 및 주사기 기능성의 확인

[0195]

이상적으로, 사전충전된 주사기에 대한 활주력은 기능성을 보장하기 위하여 가능한 한 낮아야 한다. 이러한 연구에서, 본 발명자들은 20 mPas 미만의 점도 및 15 N 미만의 활주력을 표적으로 한다. 이전의 경험은 27 게이지 박벽 주사바늘이 장착되는 경우 허용 가능한 활주 성능을 갖도록 15 mPas 미만의 명목 점도를 갖는 제형에 대한 것이었다. 27 Ga STW PFS에서 최대 20 mPas이 타당할 수 있다. 제형 및 PFS는 주사기 및 제형의 가변성을 설명하기 위하여 강건성을 포함해야 한다.

[0196]

이러한 섹션에서, 본 발명자들은 더 낮은 범위(25 mM)의 라이신 HCl 제형과 비교하는 경우 제형 점도 대 농도 곡선의 강건성을 입증하는 추가의 데이터를 기록한다. 27 Ga STW PFS 내의 명목상 제형을 사용한 활주 성능 및 주사 시간 타당성 결과도 또한 이러한 섹션에서 평가한다.

[0197]

점도 프로파일에 대한 라이신 HCl 수준의 강건성 및 영향

[0198]

100 내지 200 mg/ml에 걸친 MEDI-546의 일련의 희석물을 2개의 제형으로 제조하였다. 그들은 25 mM 또는 50 mM 라이신 HCl 중 어느 하나와 함께 pH 6.0의 0.02% 폴리소르베이트 80이 있는 25 mM 히스티딘/히스티딘-HCl, 130 mM 트레할로스 탈수물 중에 MEDI-546을 함유하였다. 점도 곡선은 도 3에 나타나 있다. 결과는 낮은(25 mM) 및 명목(50 mM) 라이신 수준 둘 모두를 갖는 제형의 점도가 150 mg/ml(15 mPas 미만)에서 허용 가능하며, 그들이 둘 모두 165 mg/ml에서 약 20 mPas 미만인 것을 보여준다. 따라서, 50 mM의 명목 수준의 라이신 HCl이 점도 성능의 면에서 적절하게 더 낮은 25 mM 수준 범위라는 결과를 확인하였다. TFF 동안 점도 및 가능한 도만-형 효과에 대한 pH의 영향에 기초하여, 항체 제형 pH를 5.9이도록 선택하였다.

[0199]

사전충전된 주사기 내의 항체 제형의 기능성의 평가

[0200]

표 7은 25 mM 히스티딘/히스티딘 HCl, 50 mM 라이신 HCl, 130 mM 트레할로스 탈수물, 0.05% 폴리소르베이트 80 및 5.9의 pH 중 150 mg/ml의 MEDI-546을 갖는 제형의 기능성 평가의 결과를 제공한다.

[0201]

MEDI-546 약품을 주입하는 데 필요한 힘은 허용 가능한 범위 이내였다. 표 8은 사용자 주입 평가(실험실 분석가)의 결과를 제공한다. 사용자는 '주입력이 용이하였음'; '관절염 장갑은 APFS의 취급을 어렵게 함'; 'SSI 장치를 작동하였음'을 보고하였다. 주입 속도의 약간의 가변성을 주사용 트레이너 및 장갑을 처음 사용하는 사

용자에 기초하여 기록하였다(주의: 주입력은 문제로 간주하지 않았다). 이들 결과는 이러한 제형이 27 Ga STW 주삿바늘이 있는 PFS에 사용하기에 적합한 것을 나타낸다. 이들 연구에 의해, 항체 제형의 점도와 관련된 임의의 문제가 확인되지 않았다.

[표 7]

항체 제형의 기능성 평가

반복실험	해제력(N)	평균 활주력(N)	최대 활주력(N)	절대 최대값(N)
1	8.0	7.3	8.0	8.5
2	7.0	8.7	9.1	9.1
3	7.8	7.7	8.2	8.5

[표 8]

사용자 주사 시간 평가

분석가	주사 시간(초)-관절염 장갑 및 APFS(플랜지(flange), SSI 장치) 사용	주사 시간(초)- 가장 기본적인 PFS
1	9.8	15.6
2	17	10.4
3	8.3	5.9

실시예 7

점도에 대한 라이신 및 단백질 영향

상이한 농도의 라이신의 용액의 점도를 표 9 및 도 4에 나타낸 바와 같이, 단백질(아니프롤루맵) 농도의 함수로서 측정하였다.

[0209] [표 9]

0 mM 라이신	
농도 (mg/mL)	점도 (cP)
130.5	8.3
145.8	12.3
180.5	38.4
5 mM 라이신	
농도 (mg/mL)	점도 (cP)
133.5	8.6
147.8	13.5
174.4	33.0
12.5 mM 라이신	
농도 (mg/mL)	점도 (cP)
134.6	6.6
147.5	11.9
176.4	20.1
25 mM 라이신	
농도 (mg/mL)	점도 (cP)
135.9	6.1
148.2	8.6
181.6	17.5
50 mM 라이신	
농도 (mg/mL)	점도 (cP)
135.8	5.6
148.3	6.8
178.8	11.1

[0210]

[0211] 상이한 농도의 항체(아니프롤루맵)의 용액의 점도를 표 10 및 도 5에 나타낸 바와 같이, 단백질 농도의 함수로서 측정하였다.

[0212] [표 10]

표적 135 mg/mL	
mM 라이신	점도 (cP)
0	8.3
5	8.6
12.5	6.6
25	6.1
50	5.6
표적 150 mg/mL	
mM 라이신	점도 (cP)
0	12.3
5	13.5
12.5	11.9
25	8.6
50	6.8
표적 180 mg/mL	
mM 라이신	점도 (cP)
0	38.4
5	33.0
12.5	20.1
25	17.5
50	11.1

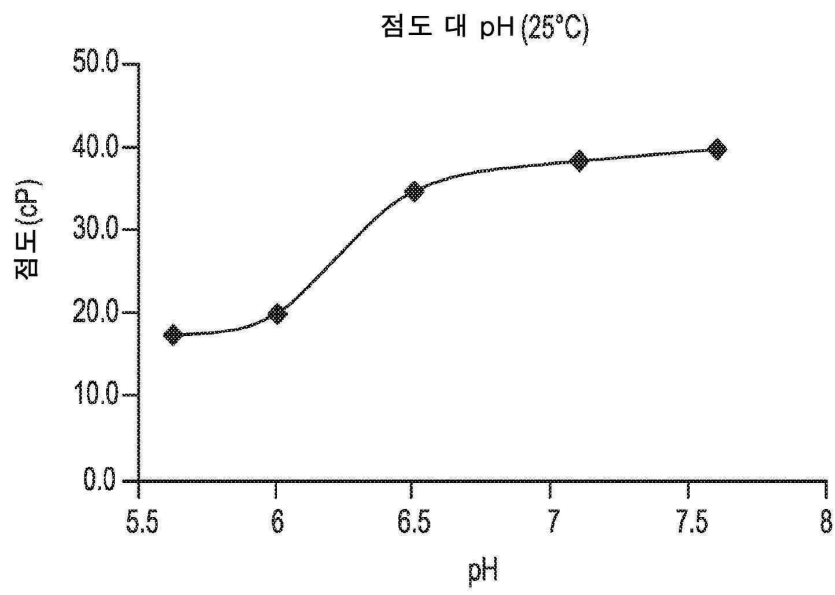
[0213]

[0214] 상기 나타난 실시예는 본 발명 및 본 발명의 방법의 실시의 다양한 양태를 예시한 것이다. 이들 실시예는 본 발명의 많은 상이한 구현예의 배타적인 설명을 제공하는 것으로 의도되지 않는다. 따라서, 본 발명이 명확한 이해를 목적으로 예증 및 예시에 의해 다소 상세히 기재되어 있다 하더라도, 해당 분야의 숙련자는 첨부된 청구범위의 목적 또는 범주를 벗어나지 않으면서 많은 변화 및 변경을 만들 수 있다는 것을 용이하게 인식할 것이다.

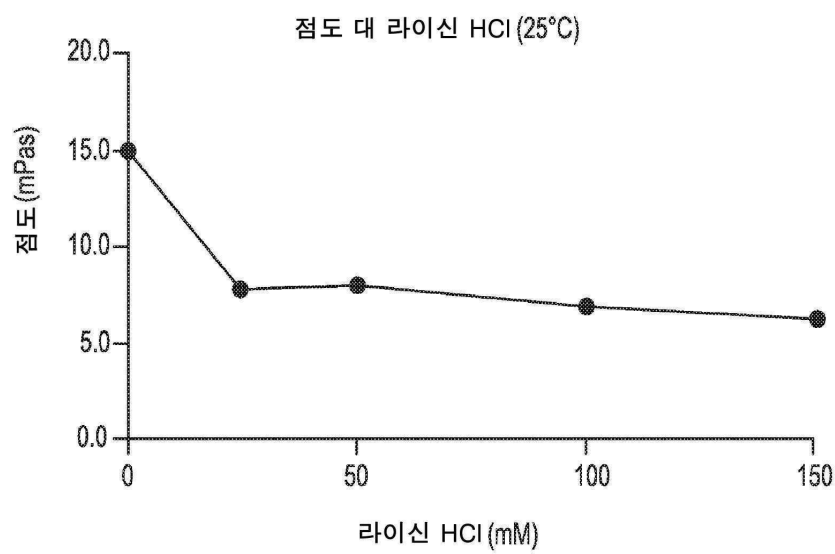
[0215] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 본원에 참고로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 표시되어 있는 것과 동일한 정도로 본원에서 명세서 내로 참고로 포함된다.

도면

도면1

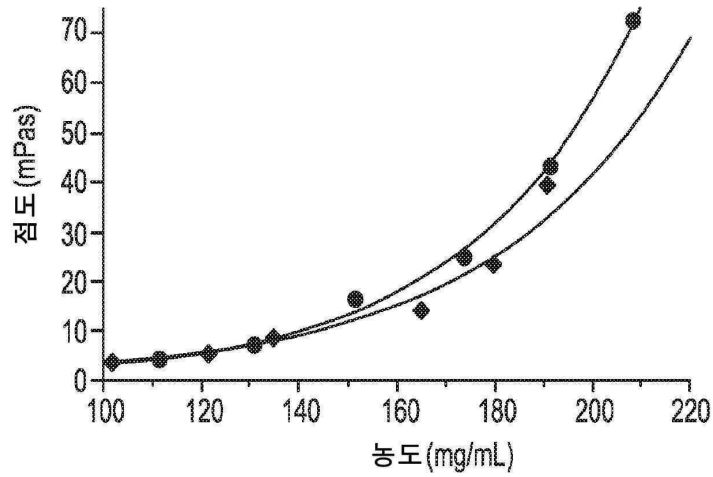


도면2



도면3

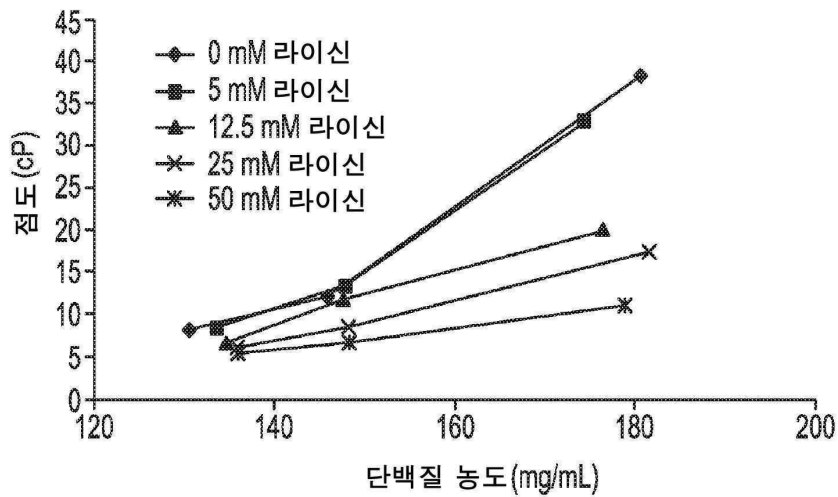
MEDI-546 점도 스크리닝



- 25 mM 히스티딘, 25 mM 라이신, 130 mM 트레할로스, pH 6.0
- ◆ 25 mM 히스티딘, 50 mM 라이신, 130 mM 트레할로스, pH 6.0

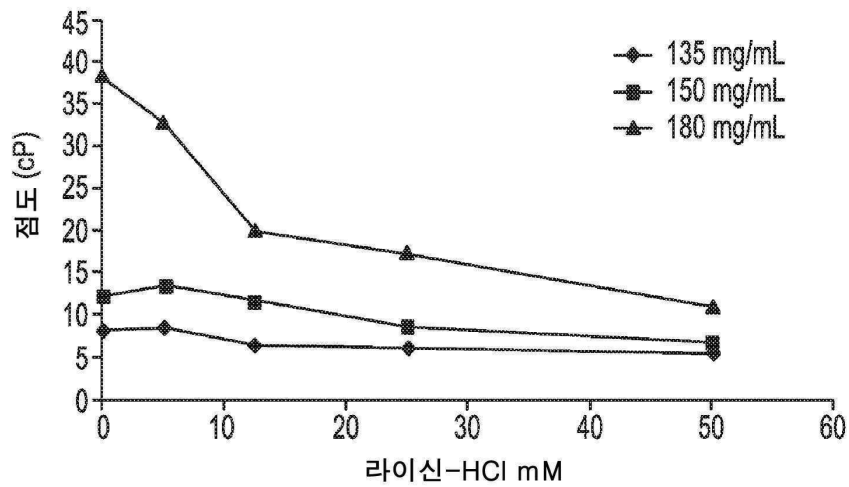
도면4

점도 대 단백질 농도



도면5

점도 대 라이신 농도



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> DEPAZ, ROBERTO

DEJESUS, NATALIE

BEE, JARED

<120> STABLE ANTI-IFNAR1 FORMULATION

<130> IFNAR-350W01

<140> 62/207,164

<141> 08/19/2015

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 1

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

1

5

10

15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Ser Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg His Asp Ile Glu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 2

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 2

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

1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Phe Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Leu Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Ala

	85		90		95						
Ile	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys
	100						105				