



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월03일  
(11) 등록번호 10-2749243  
(24) 등록일자 2024년12월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 39/395 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61K 47/20 (2017.01) A61K 47/26 (2017.01)  
A61K 9/08 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)  
A61P 37/02 (2006.01) C07K 16/24 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 39/39591 (2013.01)  
A61K 47/20 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2023-7043038(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2015년12월21일  
심사청구일자 2024년01월12일  
(85) 번역문제출일자 2023년12월13일  
(65) 공개번호 10-2023-0173742  
(43) 공개일자 2023년12월27일  
(62) 원출원 특허 10-2023-7007135  
원출원일자(국제) 2015년12월21일  
심사청구일자 2023년03월30일  
(86) 국제출원번호 PCT/IB2015/059836  
(87) 국제공개번호 WO 2016/103153  
국제공개일자 2016년06월30일  
(30) 우선권주장  
62/095,210 2014년12월22일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO2012059598 A1  
WO2013134052 A1

(73) 특허권자  
노파르티스 아게  
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35  
(72) 발명자  
외르크, 수잔  
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아  
게 내  
세르노-쉐르슈, 카트린  
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아  
게 내  
(74) 대리인  
양영준, 이상영, 여호섭

전체 청구항 수 : 총 14 항

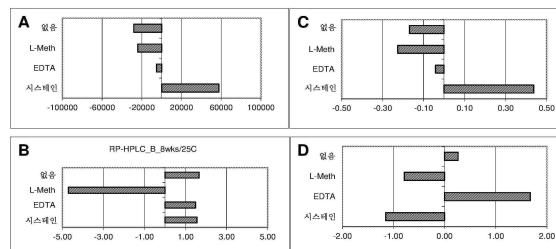
심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 IL-17 항체의 제약 제품 및 안정한 액체 조성물

(57) 요약

개시내용은 IL-17 항체 및 그의 항원-결합 단편, 예를 들어, AIN457 (세쿠키누맵)의 제약 제품 및 안정한 액체 조성물, 및 이들 제약 제품 및 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 개시내용은 또한 다양한 IL-17-매개 장애 (예를 들어, 자가면역 장애, 예컨대 건선, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 및 류마티스 관절염)의 치료를 위한 이들 제약 제품 및 액체 조성물의 (예를 들어, 사용 지침서를 갖는 키트의 일부로서의) 용도에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

**A61K 47/26** (2013.01)

**A61K 9/08** (2013.01)

**A61P 29/00** (2023.02)

**A61P 37/02** (2018.01)

**C07K 16/244** (2013.01)

**A61K 2039/505** (2013.01)

**C07K 2317/21** (2013.01)

**C07K 2317/94** (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

- a. 헤드스페이스를 가지며, 여기서 헤드스페이스 내의 산소 함량은 12% 미만인 용기, 및
- b.        i. 20 mg/ml 내지 175 mg/ml 세쿠키누맙; 및
- ii. 2.5 내지 20 mM L-메티오닌

을 포함하는, 상기 용기 내에 배치된 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는 액체 제약 조성물이며, 여기서 상기 조성물은 동결건조물로부터 재구성된 것이 아닌 액체 제약 조성물

을 포함하는 제약 제품.

#### 청구항 2

적어도 약 25 mg/ml 세쿠키누맙, 완충제, 적어도 1종의 안정화제, 및 계면활성제를 포함하는 안정한 액체 제약 조성물이며, 여기서 상기 조성물의 pH는 약 5.2 내지 약 6.2이고, 적어도 1종의 안정화제는 메티오닌을 포함하고, "약"은 명시된 수치의 +/-10%를 의미하는 것인 안정한 액체 제약 조성물.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 약 25 mg/ml 내지 약 150 mg/ml 세쿠키누맙을 포함하고, 여기서 "약"은 명시된 수치의 +/-10%를 의미하는 것인 안정한 액체 제약 조성물.

#### 청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 완충제가 히스티딘 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제 및 숙시네이트 완충제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 안정한 액체 제약 조성물.

#### 청구항 5

제2항 또는 제3항에 있어서, 완충제가 시트레이트 완충제인 안정한 액체 제약 조성물.

#### 청구항 6

제2항 또는 제3항에 있어서, 완충제의 농도가 약 10 mM 내지 약 30 mM이고, 여기서 "약"은 명시된 수치의 +/-10%를 의미하는 것인 안정한 액체 제약 조성물.

#### 청구항 7

제2항 또는 제3항에 있어서, 계면활성제가 폴록사머 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르인 안정한 액체 제약 조성물.

#### 청구항 8

제2항 또는 제3항에 있어서, 계면활성제가 폴리소르베이트 80인 안정한 액체 제약 조성물.

#### 청구항 9

제2항 또는 제3항에 있어서, 계면활성제가 약 0.01% w/v 내지 약 0.1% w/v 농도의 폴리소르베이트 80이고, 여기서 "약"은 명시된 수치의 +/-10%를 의미하는 것인 안정한 액체 제약 조성물.

#### 청구항 10

제2항 또는 제3항에 있어서, 메티오닌의 농도가 적어도 약 2.5 mM이고, 여기서 "약"은 명시된 수치의 +/-10%를 의미하는 것인 안정한 액체 제약 조성물.

**청구항 11**

제2항 또는 제3항에 있어서, 메티오닌의 농도가 적어도 약 20 mM이고, 여기서 "약"은 명시된 수치의 +/-10%를 의미하는 것인 안정한 액체 제약 조성물.

**청구항 12**

제2항 또는 제3항에 있어서, 트레할로스, 라피노스, 말토스, 소르비톨 또는 만니톨로부터 선택되는 비-이온성 안정화제를 추가로 포함하는 안정한 액체 제약 조성물.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 비-이온성 안정화제가 소르비톨인 안정한 액체 제약 조성물.

**청구항 14**

제12항에 있어서, 비-이온성 안정화제의 농도가 약 175 mM 내지 약 350 mM이고, 여기서 "약"은 명시된 수치의 +/-10%를 의미하는 것인 안정한 액체 제약 조성물.

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제



청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 2014년 12월 22일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/095,210에 대한 우선권을 주장하며, 그 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

기술분야

[0004]

개시내용은 IL-17 항체 및 그의 항원-결합 단편, 예를 들어, AIN457 (세쿠키누맙)의 안정한 액체 제약 조성물을 포함하는 제약 제품, 및 이러한 제약 제품 및 액체 제약 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0005]

IL-17A는 여러 자가면역 및 염증 과정에서 중추적인 염증성 T 세포, Th17 세포의 최근에 정의된 하위세트의 중심 림포카인이다. IL-17A 증화는 면역 매개 질환의 기저 병리생리상태를 치료하고, 그 결과로서 증상의 완화를 제공할 것으로 예상된다. 세쿠키누맙 (AIN457)은 다양한 자가면역 질환, 예를 들어, 류마티스 관절염, 강직성

척추염, 건선성 관절염, 당뇨병, 천식, 만성 플라크-유형 건선, 및 다발성 경화증을 갖는 환자를 위한 잠재적 치료로서 대두된, IL-17A 활성을 억제하는 고-친화도 완전 인간 모노클로날 항-인간 항체이다. 여러 II 및 III 상 연구는 세쿠키누맙이 만성 플라크-유형 건선을 치료하는데 있어서 PASI 75의 달성에서 위약보다 우월하다는 것을 제시한 바 있다 (예를 들어, 세쿠키누맙 3x150 mg 및 3x75 mg 둘 다는 연구 CAIN457A2220에서 제12주에 PASI 75의 달성에서 위약보다 우월하였다 (각각 81.5% 및 57.1% vs. 9.1%)). 세쿠키누맙은 현재 만성 플라크-유형 건선의 치료를 위한 전반적 III상 연구에 사용되고 있고, 다시 위약을 넘어서, 새롭게는 또한 에타네르셉트를 넘어서 우월성을 제시한 바 있다.

[0006] 국제 특허 출원 PCT/EP2011/069476은 사용 직전에 1 mL 물로 재구성되는, 세쿠키누맙의 수크로스-기반 동결건조된 조성물을 제공한다. 그러나, PCT/EP2011/069476은 장기간 안정성을 갖는 세쿠키누맙의 즉시-사용가능한 제약 제품 또는 액체 제약 조성물의 어떠한 개시내용도 제공하지 않는다. 사실상, 액체 조성물 중 단백질의 한계 안정성은 종종 실온 또는 냉장 조건에서의 장기간 저장을 막는다. 게다가, 다양한 물리 및 화학 반응이 용액에서 발생하여 (응집 [공유 및 비공유], 탈아미드화, 산화, 클리핑, 이성질화, 변성), 분해 생성물 수준에서의 증가 및/또는 생물활성의 손실을 야기할 수 있다. 상업적으로 즉시-사용가능한 액체 항체 조성물은 분자가 환자에게 투여되는 경우에 투여량 및 제품 안전성 요구사항이 충족되는 것을 보장하기 위해 운송 및 취급 동안 항체의 충분한 물리적 및 화학적 안정성을 제공하여야 한다. 특히, 허용되는 액체 항체 조성물은 심각한 면역원성 반응을 회피하기 위해 안정성을 증진하고 단백질 분해, 특히 단백질 응집을 최소화하여야 한다. 더욱이, 조성물은 또한 피하 적용을 위해 허용되는 오스몰랄농도 및 pH 값을 가져야 하고 제조 (배합, 여과, 충전) 및 시린 지성을 위한 전제조건으로서 저점도를 가져야 한다. 이들 무수한 요건의 균형을 유지하는 것은 어렵고, 상업적으로 실행가능한 수성 생물제약 조성물의 제조를 기술적 도전과제로 만든다.

[0007] 상기에 약술된 기술적 도전과제에도 불구하고, 본 발명자들은 여기서 본원에 개시된 IL-17 항체 및 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙의 신규하고 유익한 즉시-사용가능한 제약 제품 및 액체 제약 조성물을 성공적으로 개발하였다.

### 발명의 내용

[0008] 개시내용은 약 12% 미만의 산소 (예를 들어, 약 10% 미만의 산소, 약 8% 미만의 산소, 약 6% 미만의 산소 등)를 갖는 헤드스페이스를 갖는 용기 (예를 들어, 펜, 시린지, 바이알, 자가주사기), 및 용기 내에 배치된 액체 조성물을 포함하는 제약 제품을 제공한다. 액체 조성물은 동결건조물로부터 재구성된 것이 아니고, 오히려 즉시-사용가능한 액체 조성물이며, 적어도 하나의 개시된 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 세쿠키누맙), 완충제, 계면활성제, 메티오닌, 및 안정화제, 뿐만 아니라 그의 하위조합물을 광범위하게 포함한다. 본 발명자들은 용기의 헤드스페이스 내의 낮은 산소 수준과 특정한 안정화제의 조합 사용이 액체 제약 제품의 장기간 안정성에 유의하게 기여하고, 조성물에 포함된 IL-17 항체 (예를 들어, 세쿠키누맙)의 산화를 방지한다는 것을 결정하였다. 이들 액체 조성물은 탁월한 특성, 예를 들어 하기를 갖는다:

[0009] 25°C에서 13개월 저장 후, SEC에 의해 측정 시 2.5 mM 메티오닌의 경우에  $\leq 3.5\%$ , 5 mM의 경우에  $\leq 3.0\%$ ; 및 20 mM 메티오닌-함유 조성물의 경우에  $\leq 2.2\%$ 의 응집체 형성; 및

[0010] 25°C에서 13개월 저장 후, RP-HPLC (주요 피크 이전의 변이체의 함)에 의한 2.5 mM의 경우에  $\leq 39.4\%$ , 5.0 mM의 경우에  $\leq 37.8\%$ , 및 20 mM 메티오닌-함유 조성물의 경우에  $\leq 34.5\%$ 의 분해 생성물.

[0011] 따라서, 본원은 헤드스페이스를 가지며, 여기서 헤드스페이스 내의 산소 함량은 약 12% 미만인 용기, 및 약 20 mg/mL 내지 약 175 mg/mL 세쿠키누맙; 및 약 2.5 내지 약 20 mM L-메티오닌을 포함하는, 상기 용기 내에 배치된 약 5.2 내지 약 6.2의 pH를 갖는 액체 제약 조성물이며, 여기서 상기 조성물은 동결건조물로부터 재구성된 것이 아닌 액체 제약 조성물을 포함하는 제약 제품을 개시한다.

[0012] 또한, 본원은 헤드스페이스를 가지며, 여기서 헤드스페이스 내의 산소 함량은 약 6% 미만인 용기; 및 약 25 mg/mL 내지 약 150 mg/mL의 본원에 개시된 IL-17 항체 (예를 들어, 세쿠키누맙), 약 10 mM 내지 약 30 mM 히스티딘 pH 5.8, 약 200 mM 내지 약 225 mM 트레할로스, 약 0.02% 폴리소르베이트 80, 및 약 2.5 mM 내지 약 20 mM 메티오닌을 포함하는, 상기 용기 내에 배치된 액체 제약 조성물이며, 여기서 상기 조성물은 동결건조물로부터 재구성된 것이 아닌 액체 제약 조성물을 포함하는 제약 제품을 개시한다.

[0013] 또한, 본원은 약 5.2 내지 약 6.2의 pH를 갖고 약 25 mg/mL 내지 약 150 mg/mL의 본원에 개시된 IL-17 항체 (예를 들어, 세쿠키누맙); 및 약 2.5 mM 내지 약 20 mM 메티오닌을 포함하는 액체 조성물을 제조하는 단계; 헤드스페이스를 갖는 용기 내에 상기 액체 조성물을 배치하는 단계; 및 헤드스페이스 내의 산소 함량을 약 12% 이하

로 조정하는 단계를 포함하는, 세쿠키누맙의 산화를 감소시키는 방법을 개시한다.

- [0014] 또한, 본원은 약 25 mg/mL 내지 약 150 mg/mL의 본원에 개시된 IL-17 항체 (예를 들어, 세쿠키누맙), 약 10 mM 내지 약 30 mM 완충제 (예를 들어, 히스티딘) pH 5.8, 약 200 mM 내지 약 225 mM 안정화제 (예를 들어, 트레할로스), 약 0.02% 계면활성제 (예를 들어, 폴리소르베이트 80), 및 약 2.5 mM 내지 약 20 mM 메티오닌을 포함하는 안정한 액체 제약 조성물을 개시한다.
- [0015] 개시내용은 또한 다양한 IL-17-매개 장애 (예를 들어, 자가면역 장애, 예컨대 건선, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 및 류마티스 관절염)의 치료를 위한 이들 제약 제품 및 안정한 액체 조성물의 용도 및 이들 제약 제품 및 안정한 액체 조성물을 함유하는 키트에 관한 것이다.
- [0016] 추가의 조성물, 제품, 방법, 요법, 용도, 및 키트는 하기 기재내용 및 첨부된 청구범위에 제공된다. 본 개시내용의 추가의 특색, 이점 및 측면은 하기 기재내용 및 첨부된 청구범위로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 분명해 질 것이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0017] 도 1A-D는 시린지 안정성에서 150mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 상이한 항산화 안정화제의 영향: 5°C에서 8주 후 광 차폐에 의해 육안으로 보이지 않는 입자 1 $\mu$ m에 대한 파라미터 추정치 (입자/ml) (A) 25°C에서 8주 후 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 중 (%) (B) 40°C에서 8주 후 DP-SEC (%) (C) 40°C에서 8주 후 AP-SEC (%) (D)를 제시한다.
- 도 2는 25°C 저장 시 25 mg/ml 세쿠키누맙 안정성에 대한 L-메티오닌 농도의 효과: RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 중 (%)을 제시한다. 회색 파선: 10mM L-메티오닌/ 5 % 헤드스페이스 산소 함량 데이터에 대한 선형 피트; 흑색 파선: 0mM L-메티오닌/ 5 % 헤드스페이스 산소 함량 데이터에 대한 선형 피트.
- 도 3은 25°C에서 6개월 동안 저장된 시린지 안정성에서의 150 mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 L-메티오닌, 트레할로스 및 폴리소르베이트 80의 효과: RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 중 (%)을 제시한다.
- 도 4A 및 B는 5 mM 및 0 mM L-메티오닌의 존재 하에 5°C에서 저장된 시린지 안정성에서의 150 mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 L-메티오닌 농도의 효과: AP-SEC (%) (A) 및 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 중 (%) (B)을 제시한다.
- 도 5는 5°C에서 30개월 및 25°C에서 13개월 후에 시린지 안정성에서의 150mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 L-메티오닌 농도의 효과: AP-SEC (%) (A) 및 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 중 (%) (B)을 제시한다.
- 도 6A 및 B는 40°C에서 3개월 저장 후 바이알 (10 % 헤드스페이스 산소 함량) 안정성에서의 25 mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 L-메티오닌 농도의 효과: AP-SEC (%) (A) 및 CE-SDS (비-환원)에 의한 불순물의 함 (%) (B)을 제시한다.
- 도 7은 25°C에서 저장된 시린지에서의 150 mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 헤드스페이스 산소 함량의 효과: AP-SEC (%)를 제시한다.
- 도 8A-D는 25°C (A, B) 및 5°C (C, D)에서 저장 후 시린지에서의 150 mg/ml 세쿠키누맙 액체 중 AP-SEC (%)에 대한 헤드스페이스 산소 함량 및 충전 부피의 효과를 제시한다. A & C의 경우에 충전 부피는 0.5 mL이다. B & D의 경우에 충전 부피는 1.0 mL이다.
- 도 9는 5°C 및 25°C에서 6개월 저장 후 시린지 안정성에서의 150 mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 헤드스페이스 산소 함량 및 충전 부피의 효과: RP-HPLC에 의한 순도를 제시한다.
- 도 10은 25°C (A)에서 6개월 저장 후 시린지 안정성에서의 150 mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 L-메티오닌 농도 및 헤드스페이스 산소 함량의 효과: AP-SEC (%)를 제시한다.
- 도 11은 시린지 안정성에서의 150mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 질소 퍼지 및 L-메티오닌 농도의 효과: RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 중 (%)을 제시한다.
- 도 12A 및 B는 40°C에서 4주 저장 후 시린지 안정성에서의 150 mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 pH의 효과: 안정성에 대한 규모 추정치/2 (0.3 유닛만큼 pH에서의 증가의 효과) RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 중 (%) 변화) (A) 및 AP-SEC (%) 변화) (B)를 제시한다.

도 13A-D는 5℃에서 저장 후 시린지 안정성에서의 150 mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 pH의 효과: 탁도 (NTU) (A), SEC에 의한 순도 (%) (B), CEX에 의한 산성 변이체 (%) (C), AP-SEC (%) (D)를 제시한다.

도 14는 25℃에서 8주 저장 후 시린지 안정성에서의 150 mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 안정화제의 영향: AP-SEC에 대한 파라미터 추정치를 제시한다.

도 15는 진탕 후 시린지 안정성에서의 150 mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 계면활성제의 효과: 광 차폐에 의해 육안으로 보이지 않는 입자  $\geq 1 \mu\text{m}$ 에 대한 파라미터 추정치 (ml당 입자)를 제시한다.

도 16A-D는 시린지 안정성에서의 150 mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 완충제 유형의 효과: 동결-해동 스트레스 후 AP-SEC에 대한 파라미터 추정치 (%) (A), 진탕 스트레스 후 AP-SEC (%) (B), 25℃에서 8주 저장 후 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 중 (%) (C), 진탕 스트레스 후 DP-SEC (%) (D)를 제시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 용어 "포함하는"은 "포함한" 뿐만 아니라 "이루어지는"을 포괄하고, 예를 들어 X를 "포함하는" 조성물은 X로 독점적으로 이루어질 수 있거나 또는 추가의 어떤 것, 예를 들어, X + Y를 포함할 수 있다.
- [0019] 수치 x에 대한 용어 "약"은 문맥상 달리 나타내지 않는 한  $\pm 10\%$ 를 의미한다.
- [0020] "매월"은 약 4주마다 (예를 들어, 4주마다)를 의미하고, 이는 약 28일마다 (예를 들어, 28일마다)이다.
- [0021] 본원에 지칭된 용어 "항체"는 전체 항체 및 그의 임의의 항원-결합 단편 또는 단일쇄를 포함한다. 자연 발생 "항체"는 디설피드 결합에 의해 상호-연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L)를 포함하는 당단백질이다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서  $V_H$ 로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서  $V_L$ 로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인, CL로 구성된다.  $V_H$  및  $V_L$  영역은, 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 보다 보존된 영역에 산재되어 있는, 초가변 영역 또는 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는 초가변성의 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의  $V_H$  및  $V_L$ 는 아미노-말단으로부터 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, 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 전형적 보체계의 제1 성분 (C1q)을 포함한 숙주 조직 또는 인자에 대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 개시된 방법, 요법, 키트, 공정, 용도 및 조성물의 일부 실시양태에서, IL-17 또는 IL-17 수용체에 대한 항체, 바람직하게는 IL-17에 대한 항체, 예를 들어 세쿠키누맙이 사용된다.
- [0022] 본원에 사용된 "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭한다 (예를 들어, IL-17에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 IL-17 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없음). 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체" 또는 "모노클로날 항체 조성물"은 단일 분자 조성의 항체 분자의 제제를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 프레임워크 및 CDR 영역이 둘 다 인간 기원의 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. "인간 항체"는 인간, 인간 조직 또는 인간 세포에 의해 생산될 필요는 없다. 본 개시내용의 인간 항체는 인간 서열에 의해 코딩되지 않은 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해, 항체 유전자의 재조합 동안 생체내 접합부에서의 N-뉴클레오타이드 부가에 의해, 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 개시된 방법, 요법, 키트, 공정, 용도 및 조성물의 일부 실시양태에서, IL-17 항체는 인간 항체, 단리된 항체, 및/또는 모노클로날 항체이다.
- [0023] 본원에 사용된 용어 항체의 "항원-결합 부분"은 항원 (예를 들어, IL-17)에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 단편을 지칭한다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있는 것으로 제시된 바 있다. 용어 항체의 "항원-결합 단편" 내에 포괄되는 결합 단편의 예는  $V_L$ ,  $V_H$ , CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; 힌지 영역에서 디설피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab)2 단편;  $V_H$  및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 항체의 단일 아암의  $V_L$  및  $V_H$  도메인으로 이루어진 Fv 단편;  $V_H$  도메인으로 이루어진 dAb 단편 (Ward et al., 1989 Nature 341:544-546); 및 단리된 CDR을 포함한다. 예시적인 항원 결합 부위는 서열식별번호: 1-6 및 11-13 (표 1)에 제시된 바와 같은 세쿠키누맙의 CDR, 바람직하게는 중쇄 CDR3을 포함한다. 게다가, Fv 단편의 2개의 도메인,  $V_L$  및  $V_H$ 는 개별 유전자에 의해 코딩되지만,

이들은 제조합 방법을 사용하여,  $V_L$  및  $V_H$  영역이 쌍형성되어 1가 분자를 형성하는 단일 단백질 쇠 (단일 쇠 Fv (scFv)로 공지됨; 예를 들어, 문헌 [Bird et al., 1988 Science 242:423-426; 및 Huston et al., 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883] 참조)로서 제조되게 할 수 있는 합성 링커에 의해 연결될 수 있다. 이러한 단일 쇠 항체는 또한 용어 "항체"에 포괄되는 것으로 의도된다. 단일 쇠 항체 및 항원-결합 단편은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술을 사용하여 수득된다. 개시된 방법, 요법, 키트, 공정, 용도 및 조성물의 일부 실시양태에서, IL-17 또는 IL-17 수용체에 대한 단일 쇠 항체 또는 항체의 항원-결합 단편 (예를 들어, 세쿠키누맙)이 사용된다.

[0024] 용어 "제약 제품"은 용기 내에 배치된 제약 조성물을 갖는 상기 용기 (예를 들어, 펜, 시린지, 백, 펌프 등)를 의미한다. "용기"는 액체 제약 조성물을 수용하기 위한 임의의 수단, 예를 들어, 펜, 시린지, 바이알, 자가주사기, 패치 등을 의도한다. 각각의 용기는 "헤드스페이스", 즉, 액체 제약 조성물을 함유하지 않는 용기 내의 영역을 갖는다. 이러한 헤드스페이스는 공기 중에서 정상적으로 발견되는 기체, 예를 들어, 산소 및 다른 기체의 혼합물을 함유한다. 헤드스페이스 내의 산소의 수준은, 예를 들어, 산소 대신 불활성 기체 (예를 들어, 질소, 아르곤 등)을 헤드스페이스 내로 도입함으로써 조절될 수 있다. 이는 능동적으로, 예를 들어, 퍼징에 의해, 또는 수동적으로, 예를 들어, 용기를 시스템 내에 넣고 산소를 제거함으로써 (예를 들어, 진공 등에 의해) 달성될 수 있다. 예를 들어, 불활성 기체, 바람직하게는 질소를 사용한 퍼징은 조성물을 용기 내에 충전하기 전에, 충전 동안, 또는 마개 배치 전 및 그 동안 일어날 수 있다. 본원에 사용된 용어 "헤드스페이스 내의 산소 함량"은 주어진 용기의 헤드스페이스에서 발견되는 퍼센트 산소를 지칭한다.

[0025] "안정한" 조성물은 저장 시 그 안의 단백질이 본질적으로 그의 안정성 (예를 들어, 물리적, 화학적 및/또는 생물학적 활성)을 보유하는 것이다. 단백질 안정성을 측정하기 위한 다양한 분석 기술이 관련 기술분야에서 이용 가능하고, 문헌 [Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991) 및 Jones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10:29-90 (1993)]에 검토되어 있다. 안정성은 선택된 기간 동안 선택된 온도에서 측정될 수 있다. "안정한" 액체 항체 조성물은 냉장 온도 (2-8°C)에서 적어도 6개월, 12개월, 바람직하게는 2년, 보다 바람직하게는 3년 동안; 또는 실온 (23-27°C)에서 적어도 3개월, 바람직하게는 6개월, 보다 바람직하게는 1년 동안; 또는 스트레스 조건 (~40°C)에서 적어도 1개월, 바람직하게는 3개월, 보다 바람직하게는 6개월 동안 유의한 변화가 관찰되지 않는 액체 항체 조성물이다. 다양한 안정성 기준, 예를 들어 10% 이하, 바람직하게는 5%의 항체 단량체가 분해되는 것이 사용될 수 있다 (예를 들어, SEC 순도, RP-HPLC 순도, CEX 순도, CE-SDS 순도 (비-환원) 등에 의해 측정되는 바와 같음). 대안적으로, 안정성은 용액이 시각적 분석에 의해 또는 비탁측정법을 사용하여 투명 내지 약간 유백색으로 남아 있는지 여부로 제시될 수 있다. 대안적으로, 안정성은 조성물의 농도, pH 및 오스몰알농도가 주어진 기간, 예를 들어, 적어도 3개월, 바람직하게는 6개월, 보다 바람직하게는 1년에 걸쳐 +/-10% 이하의 변동을 갖는지 여부로 제시될 수 있다. 대안적으로, 안정성은 효력 (예를 들어, 억제 또는 CEX 검정 등에서 생물학적 활성에 의해 측정되는 바와 같음)이 주어진 기간, 예를 들어, 적어도 3개월, 바람직하게는 6개월, 보다 바람직하게는 1년에 걸쳐 대조군의 70-130% 이내 (예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 95%), 바람직하게는 80-120% 이내인지 여부로 제시될 수 있다. 대안적으로, 안정성은 주어진 기간, 예를 들어, 적어도 3개월, 바람직하게는 6개월, 보다 바람직하게는 1년에 걸쳐 10% 이하, 바람직하게는 5%의 항체의 클리핑이 관찰되는지 (예를 들어, DP-SEC 등에 의해 측정되는 바와 같음) 여부로 제시될 수 있다. 대안적으로, 안정성은 주어진 기간, 예를 들어, 적어도 3개월, 바람직하게는 6개월, 보다 바람직하게는 1년에 걸쳐 10% 미만, 바람직하게는 5% 미만의 응집체가 형성되는지 (예를 들어, AP-SEC 등에 의해 측정되는 바와 같음) 여부로 제시될 수 있다. 대안적으로, 안정성은, 25°C에서 13개월 저장 후, SEC에 의해 측정 시 응집체 형성이  $\leq$  약 3.5 %,  $\leq$  약 3.0 %; 또는  $\leq$  약 2.2 %인지 여부로 제시될 수 있다. 대안적으로, 안정성은, 25°C에서 13개월 저장 후, 분해 생성물 형성 (RP-HPLC에 의해 측정되는 바와 같음 (프리-주요 피크 중))이  $\leq$  약 39.4 %,  $\leq$  약 37.8 %, 또는  $\leq$  약 34.5 %인지 여부로 제시될 수 있다.

[0026] 항체는 색상 및/또는 투명도 (탁도)의 육안 검사 시, 또는 UV 광 산란, 크기 배제 크로마토그래피 (SEC) 및 동적 광 산란 (DLS)에 의한 측정 시 응집, 침전 및/또는 변성의 어떠한 유의한 증가도 제시하지 않는 경우에 제약 조성물에서 그의 물리적 안정성을 보유한다. 게다가, 예를 들어, 형광 분광분석법 (단백질 3차 구조를 결정함) 또는 FTIR 분광분석법 (단백질 2차 구조를 결정함)에 의한 평가 시, 단백질 입체형태는 유의하게 변경되지 않아야 한다.

[0027] 항체는 그것이 유의한 화학적 변형을 제시하지 않는 경우에 제약 조성물에서 그의 화학적 안정성을 유지한다. 화학적 안정성은 단백질의 화학적으로 변경된 형태를 검출 및 정량화함으로써 평가될 수 있다. 단백질 화학 구



조를 종종 변경시키는 분해 공정은 가수분해 또는 클리핑 (크기 배제 크로마토그래피 [SEC] 및 SDS-PAGE와 같은 방법에 의해 평가됨), 산화 (질량 분광분석법 또는 MALDI/TOF/MS와 함께 펩티드 맵핑과 같은 방법에 의해 평가됨), 탈아미드화 (양이온-교환 크로마토그래피 (CEX), 모세관 등전 포커싱, 펩티드 맵핑, 이소아스파르트산 측정과 같은 방법에 의해 평가됨), 및 이성질화 (이소아스파르트산 함량 측정, 펩티드 맵핑 등에 의해 평가됨)를 포함한다.

- [0028] 항체는 주어진 시점에 단백질/항체의 생물학적 활성이 제약 조성물이 제조된 시점에 나타난 생물학적 활성의 미리 결정된 범위 내에 있는 경우에 제약 조성물에서 그의 생물학적 활성을 보유한다. 항체의 생물학적 활성은, 예를 들어, 항원 결합 ELISA 검정, 효력 검정 (예를 들어, IL-17에 결합하고 연골세포로부터 IL-6 방출을 억제하는 IL-17 항체 (예를 들어, 세쿠키누맙)의 능력을 평가함), 또는 시스테아민-CEX 유도체화에 의해 결정될 수 있다.
- [0029] 본원에 사용된, "RP-HPLC에 의한 순도"는 RP-HPLC에서의 주요 피크의 백분율을 지칭하고, 세쿠키누맙의 안정성을 평가하는데 사용될 수 있다. RP-HPLC는 세쿠키누맙 및 그의 변이체를 그들의 소수성에 따라 분리하는데 사용된다. RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 종은 주요 피크 전에 용리된 피크의 백분율 합이고, 이는 항체의 단편화, 이성질체화, 산화된 종을 함유할 수 있다.
- [0030] 본원에 사용된, "CEX에 의한 순도"는 CEX에서의 주요 피크의 백분율을 지칭하고, 세쿠키누맙 항체의 안정성을 평가하는데 사용될 수 있다. CEX는 산성 및 염기성 변이체의 백분율을 측정함으로써 세쿠키누맙의 전하 이종성을 평가하는데 사용된다.
- [0031] 본원에 사용된, "SEC에 의한 순도"는 SEC에서의 단량체의 백분율을 지칭하고, 세쿠키누맙의 안정성을 평가하는데 사용될 수 있다. SEC는 단량체 세쿠키누맙을 응집체 및 단편으로부터 비-변성 조건 하에 그의 크기에 따라 분리하는데 사용된다. 주요 피크 전에 용리된 피크의 합은 응집 생성물의 백분율로서 (AP-SEC), 주요 피크 후에 용리된 피크의 합은 분해 생성물의 백분율로서 (DP-SEC) 보고된다.
- [0032] 본원에 사용된, "CE-SDS에 의한 순도"는 CE-SDS에서의 무손상 항체의 백분율을 지칭하고, 세쿠키누맙의 안정성을 평가하는데 사용될 수 있다. CE-SDS는 부산물 및 분해 생성물을 무손상 세쿠키누맙으로부터 비-환원 조건 하에 그의 분자 크기에 따라 분리하는데 사용된다. 주요 피크로부터 분리된 피크의 합은 불순물의 백분율로서 보고된다.
- [0033] 본원에 사용된 어구 "액체 제약 조성물"은 동결건조물로부터 재구성된 것이 아니고 적어도 1종의 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 세쿠키누맙) 및 적어도 1종의 추가의 부형제 (예를 들어, 완충제)를 함유하는 수성 조성물을 지칭한다. 액체 제약 조성물은 추가의 부형제 (안정화제, 계면활성제) 및 추가의 활성 성분을 포함할 수 있다. 이러한 유형의 제제는 또한 "즉시-사용가능한" 제제로서 지칭된다.
- [0034] 본원에 사용된 용어 "동결건조물"은 물이 대부분 제거된 건조된 (예를 들어, 동결 건조된) 제약 조성물을 지칭한다. 항체의 동결건조를 위한 기술은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌 [Rey & May (2004) Freeze-Drying/Lyophilization of Pharmaceutical & Biological Products ISBN 0824748689]을 참조한다. 재구성된 동결건조물은 제한된 보관 수명을 갖는 경향이 있기 때문에 동결건조물은 - 통상적으로 즉시 사용 (예를 들어, 1-10일 내)을 위한 - 수성 조성물을 제공하기 위해 재구성된다.
- [0035] 용어 "고농도"는 50 mg/ml 초과와 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물을 지칭한다. 바람직한 실시양태에서, 고농도 액체 조성물은  $\geq$  약 50 mg/ml,  $\geq$  약 75 mg/ml,  $\geq$  약 100 mg/ml,  $\geq$  약 125 mg/ml,  $\geq$  약 150 mg/ml,  $\geq$  약 175 mg/ml,  $\geq$  약 200 mg/ml, 또는  $\geq$  약 225 mg/ml를 함유한다.
- [0036] 용어 "IL-17"은 이전에 CTLA8로 공지된 IL-17A를 지칭하고, 다양한 종 (예를 들어, 인간, 마우스 및 원숭이)으로부터의 야생형 IL-17A, IL-17A의 다형성 변이체, 및 IL-17A의 기능적 등가물을 포함한다. 본 개시내용에 따른 IL-17A의 기능적 등가물은 바람직하게는 야생형 IL-17A (예를 들어, 인간 IL-17A)와 적어도 약 65%, 75%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 심지어 99%의 전체 서열 동일성을 갖고, 인간 피부 섬유모세포에 의한 IL-6 생산을 유도하는 능력을 실질적으로 보유한다.
- [0037] 용어 " $K_D$ "는 특정한 항체-항원 상호작용의 해리율을 지칭하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 용어 " $K_D$ "는  $K_d$  대  $K_a$  비 (즉  $K_d/K_a$ )로부터 획득되는 해리 상수를 지칭하는 것으로 의도되며, 몰 농도 (M)로 표현된다. 항체에 대한  $K_D$  값은 관련 기술분야에 널리 확립된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 항체의  $K_D$ 를 결정하는 방법은 표면 플라즈몬 공명을 사용하거나 또는 바이오센서 시스템 예컨대 비아코어(Biacore)® 시스템을 사용하는

것이다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 인간 IL-17에 약 100-250 pM의  $K_D$ 로 결합한다 (비아코어®에 의해 측정되는 바와 같음).

[0038] 용어 "친화도"는 단일 항원 부위에서 항체와 항원 사이의 상호작용의 강도를 지칭한다. 각각의 항원 부위 내에서, 항체 "아암"의 가변 영역은 수많은 부위에서 항원과 약한 비-공유결합력을 통해 상호작용하고; 상호작용이 더 많을수록 친화도가 더 강해진다. 예를 들어 ELISA, 웨스턴 블롯 및 RIA를 포함한, 다양한 종의 IL-17에 대한 항체의 결합 친화도를 평가하기 위한 표준 검정이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 항체의 결합 동역학 (예를 들어, 결합 친화도)은 또한 관련 기술분야에 공지된 표준 검정에 의해, 예컨대 비아코어® 분석에 의해 평가될 수 있다.

[0039] 본원에 사용된 용어 "대상체" 및 "환자"는 임의의 인간 또는 비인간 동물을 포함한다. 용어 "비인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어 포유동물 및 비-포유동물, 예컨대 비인간 영장류, 양, 개, 고양이, 말, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다.

[0040] 관련 기술분야에 공지되어 있고 본원에 기재된 방법론에 따라 결정되는 바와 같이, 이들 IL-17의 기능적 특성 (예를 들어, 생화학적, 면역화학학적, 세포적, 생리학적 또는 다른 생물학적 활성 등) 중 1종 이상을 "억제하는" 항체는, 항체의 부재 하에 (또는 관련없는 특이성의 대조군 항체가 존재하는 경우에) 관찰되는 것에 비해 특정한 활성의 통계적으로 유의한 감소를 지칭하는 것으로 이해될 것이다. IL-17 활성을 억제하는 항체는, 예를 들어 측정된 파라미터의 적어도 약 10%, 적어도 50%, 80% 또는 90%의 통계적으로 유의한 감소에 영향을 미치고, 개시된 방법, 용도, 공정, 키트 및 조성물의 특정 실시양태에서, 사용된 IL-17 항체는 IL-17 기능적 활성의 95%, 98% 또는 99% 초과를 억제할 수 있다.

[0041] 본원에 사용된 "IL-6을 억제하다"는 IL-17 항체 (예를 들어, 세쿠키누맙)가 연골세포로부터 IL-6 생산을 감소시키는 능력을 지칭한다. IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙의 생물학적 활성은 불멸화 인간 연골 세포주, 예를 들어, C-20/A4로부터 IL-6의 IL-17-유도 방출을 억제하는 그의 능력에 기초하여 측정될 수 있다. 간략하게, 검정의 제1 일에, C-20/A4 세포를 96-웰 플레이트에 시딩하고, 부착되도록 하고, 이어서 고정된, 최대미만 농도의 IL-17 (예를 들어, 배양 배지 중 약 20-200 ng/mL, 예를 들어, 약 80 ng/mL) 및 다양한 농도의 항체 (예를 들어, 검정 플레이트 중 약 0.01 ug/mL - 약 4 ug/mL, 예를 들어, 약 0.5 ug/mL - 약 2 ug/mL)의 존재 하에 밤새 인큐베이션한다. IL-17-유도 IL-6 생산을 용이하게 하는 TNF알파를 포함시켜 (예를 들어, 배양 배지 중 약 0.01 ng/mL - 약 1 ng/mL, 예를 들어, 약 0.5 ng/mL) 검정의 동적 범위를 증가시킨다. 제2일에, 세포 상청액 중 IL-6의 농도를 ELISA에 의해 정량화한다. 세포 상청액 중 IL-6의 양은 샘플에 존재하는 IL-17 항체의 활성에 반비례한다. 항체 시험 샘플의 생물학적 활성은 IL-6의 IL-17-의존성 방출을 억제하는 그의 능력을 항체 참조 표준물의 것과 비교함으로써 정량화된다. 샘플 및 표준물을 단백질 함량에 기초하여 정규화한다. 상대 효력은 유럽 약전에 따라 평행선 검정을 사용하여 계산한다. 최종 결과는 참조 표준물과 비교 시의 샘플의 상대 효력 (퍼센트 단위)으로서 표현된다.

[0042] 용어 "유도체"는, 달리 나타내지 않는 한, 본 개시내용에 따른 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙의, 예를 들어, 명시된 서열 (예를 들어, 가변 도메인)의 아미노산 서열 변이체, 및 공유 변형 (예를 들어, PEG화, 탈아미드화, 히드록실화, 인산화, 메틸화 등)을 정의하는데 사용된다. "기능적 유도체"는 개시된 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 공통되는 정성적 생물학적 활성을 갖는 분자를 포함한다. 기능적 유도체는 본원에 개시된 바와 같은 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 단편 및 펩티드 유사체를 포함한다. 단편은 본 개시내용에 따른 폴리펩티드의, 예를 들어 명시된 서열의 서열 내의 영역을 포함한다. 본원에 개시된 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 기능적 유도체 (예를 들어, 세쿠키누맙의 기능적 유도체)는 바람직하게는 본원에 개시된 IL-17 항체 분자의  $V_H$  및/또는  $V_L$  서열 (예를 들어, 표 1의  $V_H$  및/또는  $V_L$  서열)과 적어도 약 65%, 75%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 심지어 99%의 전체 서열 동일성을 갖는  $V_H$  및/또는  $V_L$  도메인을 포함하고, 인간 IL-17에 결합하는, 또는, 예를 들어, IL-17 유도된 인간 피부 섬유모세포의 IL-6 생산을 억제하는 능력을 실질적으로 보유한다.

[0043] 어구 "실질적으로 동일한"은 관련 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어,  $V_H$  또는  $V_L$  도메인)이 특정한 참조 서열과 비교하여 동일하거나 또는 비실질적 차이 (예를 들어, 보존된 아미노산 치환을 통해)를 가질 것임을 의미한다. 비실질적 차이는 경미한 아미노산 변화, 예컨대 명시된 영역 (예를 들어,  $V_H$  또는  $V_L$  도메인)의 5개의 아미노산 서열에서의 1 또는 2개의 치환을 포함한다. 항체의 경우에, 제2 항체는 동일한 특이성을 갖고, 그의 친화도의 적어도 50%를 갖는다. 본원에 개시된 서열과 실질적으로 동일한 서열 (예를 들어, 적어도 약

85% 서열 동일성)은 또한 본 출원의 부분이다. 일부 실시양태에서, 유도체 IL-17 항체 (예를 들어, 세쿠키누맙의 유도체, 예를 들어, 세쿠키누맙 바이오시밀러 항체)의 서열 동일성은 개시된 서열에 비해 약 90% 이상, 예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과일 수 있다.

[0044] 천연 폴리펩티드 및 그의 기능적 유도체와 관련하여 "동일성"은, 서열을 정렬하고 필요하다면 갭을 도입하여 최대 퍼센트 동일성을 달성한 후에, 어떠한 보존적 치환도 서열 동일성의 부분으로 간주하지 않으면서, 상응하는 천연 폴리펩티드의 잔기와 동일한 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 백분율로서 본원에 정의된다. N- 또는 C-말단 연장 또는 삽입 중 어느 것도 동일성을 감소시키는 것으로 해석되지 않아야 한다. 정렬을 위한 방법 및 컴퓨터 프로그램은 널리 공지되어 있다. 퍼센트 동일성은 표준 정렬 알고리즘, 예를 들어, 문헌 [Altshul et al. ((1990) J. Mol. Biol., 215: 403 410)]에 기재된 베이직 로컬 얼라인먼트 서치 툴 (BLAST); 문헌 [Needleman et al. ((1970) J. Mol. Biol., 48: 444 453)]의 알고리즘; 또는 문헌 [Meyers et al. ((1988) Comput. Appl. Biosci., 4: 11 17)]의 알고리즘에 의해 결정될 수 있다. 일련의 파라미터는 갭 페널티 12, 갭 연장 페널티 4, 및 프레임시프트 갭 페널티 5의 블로섬(Blosum) 62 점수화 매트릭스일 수 있다. 2개의 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열 사이의 퍼센트 동일성은 또한 PAM120 가중치 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 사용하여 ALIGN 프로그램 (버전 2.0) 내로 혼입된 문헌 [E. Meyers and W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17)]의 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.

[0045] "아미노산(들)"은 모든 자연 발생 L- $\alpha$ -아미노산을 지칭하고, 예를 들어, D-아미노산을 포함한다. 어구 "아미노산 서열 변이체"는 본 개시내용에 따른 서열과 비교 시 그의 아미노산 서열에서 일부 차이를 갖는 분자를 지칭한다. 예를 들어, 명시된 서열의 본 개시내용에 따른 폴리펩티드의 아미노산 서열 변이체는 여전히 인간 IL-17에 결합하거나, 또는 예를 들어, IL-17 유도된 인간 피부 섬유모세포의 IL-6 생산을 억제하는 능력을 갖는다. 아미노산 서열 변이체는 치환 변이체 (본 개시내용에 따른 폴리펩티드에서 적어도 1개의 아미노산 잔기가 제거되고 동일한 위치에서의 그의 자리에 상이한 아미노산이 삽입된 것), 삽입 변이체 (본 개시내용에 따른 폴리펩티드에서 특정한 위치에서의 아미노산에 바로 인접하여 1개 이상의 아미노산이 삽입된 것) 및 결실 변이체 (본 개시내용에 따른 폴리펩티드에서 1개 이상의 아미노산이 제거된 것)를 포함한다.

[0046] 용어 "제약상 허용되는"은 활성 성분(들)의 생물학적 활성의 유효성을 방해하지 않는 비독성 물질을 의미한다.

[0047] 화합물, 예를 들어, IL-17 결합 분자 또는 또 다른 작용제와 관련된 용어 "투여하는"은 임의의 경로에 의한 그러한 화합물의 환자에의 전달을 지칭하는데 사용된다.

[0048] 본원에 사용된, "치료 유효량"은 환자 (예컨대, 인간)에 단일 또는 다중 용량 투여시 장애 또는 재발 장애를 치료하거나, 예방하거나, 그의 발병을 예방하거나, 치유하거나, 지연시키거나, 그의 중증도를 감소시키거나, 그의 적어도 1종의 증상을 호전시키기에, 또는 이러한 치료의 부재 하에 예상되는 것을 넘어 환자의 생존을 연장하기에 유효한 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙의 양을 지칭한다. 단독으로 투여되는 개별 활성 성분 (예를 들어, IL-17 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙)에 적용되는 경우에, 상기 용어는 그러한 성분 단독을 지칭한다. 조합물에 적용되는 경우에, 상기 용어는 조합, 연속 또는 동시에 투여되는 것에 관계 없이, 치료 효과를 발생시키는 활성 성분의 조합된 양을 지칭한다.

[0049] 용어 "치료" 또는 "치료하다"는 질환에 걸릴 위험이 있거나 또는 질환에 걸린 것으로 의심되는 환자 뿐만 아니라 병에 걸렸거나 또는 질환 또는 의학적 상태를 앓고 있는 것으로 진단된 환자의 치료를 포함한, 예방적 또는 방지적 치료 둘 다 뿐만 아니라 치유적 또는 질환 조절 치료를 지칭하며, 임상 재발의 억제를 포함한다. 치료는 장애 또는 재발 장애의 예방, 치유, 그의 발병의 지연, 그의 중증도의 감소, 또는 그의 1종 이상의 증상의 호전을 위해, 또는 이러한 치료의 부재 하에 예상되는 것을 넘어 환자의 생존을 연장하기 위해, 의학적 장애를 갖거나 또는 궁극적으로 장애를 얻을 수 있는 환자에게 투여될 수 있다.

[0050] 어구 "투여하기 위한 수단"은 사전-충전된 시린지, 바이알 및 시린지, 주사 펜, 자가주사기, i.v. 점적 및 백, 펌프, 패치 펌프 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 약물을 환자에게 전신 투여하기 위한 임의의 이용가능한 도구를 나타내기 위해 사용된다. 이러한 물품에 의해, 환자는 약물을 자기-투여 (즉, 그 자신이 약물을 투여) 할 수 있거나 또는 의사가 약물을 투여할 수 있다. 전형적으로, "mg/kg"으로 주어지는 투여량은 i.v. 경로를 통해 투여되고, "mg"으로 주어지는 용량은 i.m. 또는 s.c. 주사를 통해 투여된다. 개시된 방법, 키트, 요법 및 용도의 일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙은 i.v. 경로를 통해 환자에게 전달된다. 개시된 방법, 키트, 요법 및 용도의 일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙은 s.c. 경로를 통해 환자에게 전달된다.



- [0051] IL-17 항체 및 그의 항원 결합 단편
- [0052] 개시된 제약 제품, 조성물, 액체 조성물, 요법, 공정, 용도, 방법 및 키트는 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하거나 또는 이를 이용한다.
- [0053] 한 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙은 추가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 적어도 1개의 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 ( $V_H$ )을 포함하고, 상기 CDR1은 아미노산 서열 서열식별번호: 1을 갖고, 상기 CDR2는 아미노산 서열 서열식별번호: 2를 갖고, 상기 CDR3은 아미노산 서열 서열식별번호: 3을 갖는다. 한 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙은 추가변 영역 CDR1', CDR2' 및 CDR3'를 포함하는 적어도 1개의 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 ( $V_L$ )을 포함하고, 상기 CDR1'는 아미노산 서열 서열식별번호: 4를 갖고, 상기 CDR2'는 아미노산 서열 서열식별번호: 5를 갖고, 상기 CDR3'는 아미노산 서열 서열식별번호: 6을 갖는다. 한 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙은 추가변 영역 CDR1-x, CDR2-x 및 CDR3-x를 포함하는 적어도 1개의 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 ( $V_H$ )을 포함하고, 상기 CDR1-x는 아미노산 서열 서열식별번호: 11을 갖고, 상기 CDR2-x는 아미노산 서열 서열식별번호: 12를 갖고, 상기 CDR3-x는 아미노산 서열 서열식별번호: 13을 갖는다.
- [0054] 한 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙은 적어도 1개의 이뮤노글로불린  $V_H$  도메인 및 적어도 1개의 이뮤노글로불린  $V_L$  도메인을 포함하고, 여기서 a) 이뮤노글로불린  $V_H$  도메인은 (예를 들어, 순서대로) i) 추가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 (상기 CDR1은 아미노산 서열 서열식별번호: 1을 갖고, 상기 CDR2는 아미노산 서열 서열식별번호: 2를 갖고, 상기 CDR3은 아미노산 서열 서열식별번호: 3을 가짐); 또는 ii) 추가변 영역 CDR1-x, CDR2-x 및 CDR3-x (상기 CDR1-x는 아미노산 서열 서열식별번호: 11을 갖고, 상기 CDR2-x는 아미노산 서열 서열식별번호: 12를 갖고, 상기 CDR3-x는 아미노산 서열 서열식별번호: 13을 가짐)를 포함하고; b) 이뮤노글로불린  $V_L$  도메인은 (예를 들어, 순서대로) 추가변 영역 CDR1', CDR2' 및 CDR3' (상기 CDR1'는 아미노산 서열 서열식별번호: 4를 갖고, 상기 CDR2'는 아미노산 서열 서열식별번호: 5를 갖고, 상기 CDR3'는 아미노산 서열 서열식별번호: 6을 가짐)를 포함한다.
- [0055] 한 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙은 a) 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 ( $V_H$ ); b) 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 ( $V_L$ ); c) 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린  $V_H$  도메인 및 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린  $V_L$  도메인; d) 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 2, 및 서열식별번호: 3에 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린  $V_H$  도메인; e) 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6에 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린  $V_L$  도메인; f) 서열식별번호: 11, 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 13에 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린  $V_H$  도메인; g) 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 2, 및 서열식별번호: 3에 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린  $V_H$  도메인 및 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6에 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린  $V_L$  도메인; 또는 h) 서열식별번호: 11, 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 13에 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린  $V_H$  도메인 및 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6에 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린  $V_L$  도메인을 포함한다.
- [0056] 참조의 용이성을 위해, 카바트(Kabat) 정의에 기초하고, X선 분석에 의해 결정된 바와 같은, 코티아(Chothia) 및 동료들의 접근법을 사용한 세쿠키누맙 모노클로날 항체의 추가변 영역의 아미노산 서열이 하기 표 1에 제공된다.

경쇄		
CDR1'	카바트	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (SEQ ID NO:4)
	코티아	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (SEQ ID NO:4)
CDR2'	카바트	G-A-S-S-R-A-T (SEQ ID NO:5)
	코티아	G-A-S-S-R-A-T (SEQ ID NO:5)
CDR2'	카바트	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (SEQ ID NO:6)
	코티아	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (SEQ ID NO:6)
중쇄		
CDR1	카바트	N-Y-W-M-N (SEQ ID NO:1)
CDR1-x	코티아	G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N (SEQ ID NO:11)
CDR2	카바트	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G (SEQ ID NO:2)
CDR2-x	코티아	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y (SEQ ID NO:12)
CDR3	카바트	D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L (SEQ ID NO:3)
CDR3-x	코티아	C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G (SEQ ID NO:13)

표 1: 세쿠키누맵 모노클로날 항체의 추가변 영역의 아미노산 서열.

바람직한 실시양태에서, 불변 영역 도메인은 바람직하게는 또한 예를 들어 문헌 ["Sequences of Proteins of Immunological Interest", Kabat E.A. et al., US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health]에 기재된 바와 같은, 적합한 인간 불변 영역 도메인을 포함한다. 세쿠키누맵의 VL을 코딩하는 DNA는 서열식별번호: 9에 제시된다. 세쿠키누맵의 VH를 코딩하는 DNA는 서열식별번호: 7에 제시된다.

일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맵은 서열식별번호: 10의 3개의 CDR을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 항체는 서열식별번호: 8의 3개의 CDR을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 항체는 서열식별번호: 10의 3개의 CDR 및 서열식별번호: 8의 3개의 CDR을 포함한다. 코티아 및 카바트 정의 둘 다에 따른 서열식별번호: 8 및 서열식별번호: 10의 CDR은 표 1에서 발견할 수 있다.

일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맵은 서열식별번호: 14의 경쇄를 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맵은 서열식별번호: 15의 중쇄를 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맵은 서열식별번호: 14의 경쇄 및 서열식별번호: 15의 중쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맵은 서열식별번호: 14의 3개의 CDR을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맵은 서열식별번호: 15의 3개의 CDR을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맵은 서열식별번호: 14의 3개의 CDR 및 서열식별번호: 15의 3개의 CDR을 포함한다. 코티아 및 카바트 정의 둘 다에 따른 서열식별번호: 15 및 서열식별번호: 17의 CDR은 표 1에서 발견할 수 있다.

추가변 영역은 임의의 종류의 프레임워크 영역과 회합될 수 있지만, 바람직하게는 인간 기원의 것이다. 적합한 프레임워크 영역은 상기 동일 문헌 [Kabat E.A. et al.]에 기재되어 있다. 바람직한 중쇄 프레임워크는 인간 중쇄 프레임워크, 예를 들어 세쿠키누맵 항체의 것이다. 이는 순서대로, 예를 들어 FR1 (서열식별번호: 8의 아미노산 1 내지 30), FR2 (서열식별번호: 8의 아미노산 36 내지 49), FR3 (서열식별번호: 8의 아미노산 67 내지 98) 및 FR4 (서열식별번호: 8의 아미노산 117 내지 127) 영역으로 이루어진다. X선 분석에 의해 결정된 세쿠키누맵의 추가변 영역을 고려하여, 또 다른 바람직한 중쇄 프레임워크는 순서대로 FR1-x (서열식별번호: 8의 아미노산 1 내지 25), FR2-x (서열식별번호: 8의 아미노산 36 내지 49), FR3-x (서열식별번호: 8의 아미노산 61 내지 95) 및 FR4 (서열식별번호: 8의 아미노산 119 내지 127) 영역으로 이루어진다. 유사한 방식으로, 경쇄 프레임워크는, 순서대로, FR1' (서열식별번호: 10의 아미노산 1 내지 23), FR2' (서열식별번호: 10의 아미노산 36 내지 50), FR3' (서열식별번호: 10의 아미노산 58 내지 89) 및 FR4' (서열식별번호: 10의 아미노산 99 내지

109) 영역으로 이루어진다.

[0063] 한 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맵은 적어도 a) 순서대로 인간 중쇄의 추가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 가변 도메인 및 불변 부분 또는 그의 단편을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 또는 그의 단편 (상기 CDR1은 아미노산 서열 서열식별번호: 1을 갖고, 상기 CDR2는 아미노산 서열 서열식별번호: 2를 갖고, 상기 CDR3은 아미노산 서열 서열식별번호: 3을 가짐); 및 b) 순서대로 인간 경쇄의 추가변 영역 CDR1', CDR2', 및 CDR3'를 포함하는 가변 도메인 및 불변 부분 또는 그의 단편을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 또는 그의 단편 (상기 CDR1'는 아미노산 서열 서열식별번호: 4를 갖고, 상기 CDR2'는 아미노산 서열 서열식별번호: 5를 갖고, 상기 CDR3'는 아미노산 서열 서열식별번호: 6를 가짐)을 포함하는 인간 항 IL-17 항체로부터 선택된다.

[0064] 한 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맵은 a) 순서대로 추가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 제1 도메인 (상기 CDR1은 아미노산 서열 서열식별번호: 1을 갖고, 상기 CDR2는 아미노산 서열 서열식별번호: 2를 갖고, 상기 CDR3은 아미노산 서열 서열식별번호: 3을 가짐); 및 b) 순서대로 추가변 영역 CDR1', CDR2' 및 CDR3'를 포함하는 제2 도메인 (상기 CDR1'는 아미노산 서열 서열식별번호: 4를 갖고, 상기 CDR2'는 아미노산 서열 서열식별번호: 5를 갖고, 상기 CDR3'는 아미노산 서열 서열식별번호: 6를 가짐); 및 c) 제1 도메인의 N-말단 단부 및 제2 도메인의 C-말단 단부 또는 제1 도메인의 C-말단 단부 및 제2 도메인의 N-말단 단부에 결합된 펩티드 링커를 포함하는 항원 결합 부위를 포함하는 단일쇄 결합 분자로부터 선택된다.

[0065] 대안적으로, 개시된 방법에 사용하기 위한 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맵은 서열에 의해 본원에 제시된 분자의 유도체 (예를 들어, 세쿠키누맵의 PEG화 버전)를 포함할 수 있다. 대안적으로, 개시된 방법에 사용하기 위한 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맵의  $V_H$  또는  $V_L$  도메인은 본원에 제시된  $V_H$  또는  $V_L$  도메인 (예를 들어, 서열식별번호: 8 및 10에 제시된 것)과 실질적으로 동일한  $V_H$  또는  $V_L$  도메인을 가질 수 있다. 본원에 개시된 인간 IL-17 항체는 서열식별번호: 15에 제시된 것과 실질적으로 동일한 중쇄 및/또는 서열식별번호: 14에 제시된 것과 실질적으로 동일한 경쇄를 포함할 수 있다. 본원에 개시된 인간 IL-17 항체는 서열식별번호: 15를 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 14를 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 본원에 개시된 인간 IL-17 항체는 a) 서열식별번호: 8에 제시된 것과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖는 가변 도메인 및 인간 중쇄의 불변 부분을 포함하는 1개의 중쇄; 및 b) 서열식별번호: 10에 제시된 것과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖는 가변 도메인 및 인간 경쇄의 불변 부분을 포함하는 1개의 경쇄를 포함할 수 있다. 대안적으로, 개시된 방법에 사용하기 위한 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맵은 본원에 제시된 참조 분자의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 유도체 및 변이체의 모든 이러한 경우에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맵은 상기 분자의 약 50 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 5 nM 이하, 약 2 nM 이하, 보다 바람직하게는 약 1 nM 이하의 농도에서 약 1 nM (= 30 ng/ml) 인간 IL-17의 활성을 50%만큼 억제할 수 있으며, 상기 억제 활성은 인간 피부 섬유모세포에서 hu-IL-17에 의해 유도되는 IL-6 생산에 대해 측정된다.

[0066] IL-17의 그의 수용체에 대한 결합의 억제는 WO 2006/013107에 기재된 바와 같은 검정을 포함한 다양한 검정에서 편리하게 시험될 수 있다. 용어 "동일한 정도로"는 참조 및 유도체 분자가 본원에 언급되는 검정 (WO 2006/013107의 실시예 1 참조) 중 하나에서 통계적 기준으로 본질적으로 동일한 IL-17 억제 활성을 나타낸다는 것을 의미한다. 예를 들어, 본원에 개시된 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 전형적으로 WO 2006/013107의 실시예 1에 기재된 바와 같이 검정되는 경우에, 인간 피부 섬유모세포에서 인간 IL-17에 의해 유도되는 IL-6 생산에 대한 인간 IL-17의 억제에 대해 상응하는 참조 분자의  $IC_{50}$ 의 약 10 nM 미만, 보다 바람직하게는 약 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 약 1 nM 미만, 바람직하게는 이와 실질적으로 동일한  $IC_{50}$ 을 갖는다. 대안적으로, 사용된 검정은 가용성 IL-17 수용체 (예를 들어 WO 2006/013107의 실시예 1의 인간 IL-17 R/Fc 구축물) 및 본 개시내용의 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편에 의한 IL-17 결합의 경쟁적 억제의 검정일 수 있다.

[0067] 본 개시내용은 또한  $V_H$  또는  $V_L$  도메인의 아미노산 잔기 중 1개 이상, 전형적으로 단지 몇개 (예를 들어, 1-10개)가 예를 들어 돌연변이, 예를 들어 상응하는 DNA 서열의 부위 지정 돌연변이유발에 의해 서열식별번호: 8 및 서열식별번호: 10에 제시된  $V_H$  또는  $V_L$  도메인에 비해 변화된 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맵을 포함한다. 본 개시내용은 이러한 변화된 IL-17 항체를 코딩하는 DNA 서열을 포함한다.

- [0068] 본 개시내용은 또한 인간 IL-17에 대한 결합 특이성을 갖는 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙, 특히 IL-17이 그의 수용체에 결합하는 것을 억제할 수 있는 IL-17 항체 및 약 50 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 5 nM 이하, 약 2 nM 이하, 또는 보다 바람직하게는 약 1 nM 이하의 상기 분자의 농도에서 1 nM (= 30 ng/ml) 인간 IL-17의 활성을 50%만큼 억제할 수 있는 IL-17 항체를 포함한다 (상기 억제 활성은 인간 피부 섬유모세포에서 hu-IL-17에 의해 유도되는 IL-6 생산에 대해 측정됨).
- [0069] 일부 실시양태에서, IL-17 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙은 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129를 포함하는 성숙 인간 IL-17의 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙은 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하는 성숙 인간 IL-17의 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙은 2개의 성숙 인간 IL-17쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프로서 하나의 쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 및 다른 쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하는 상기 에피토프에 결합한다. 이들 에피토프를 정의하기 위해 사용된 잔기 넘버링 스킴은 성숙 단백질 (즉, 23개 아미노산 N-말단 신호 펩티드가 절여지고 글리신으로 시작하는 IL-17A)의 첫 번째 아미노산인 잔기 1을 기준으로 한다. 미성숙 IL-17A에 대한 서열은 스위스-프룻 엔트리 Q16552에 제시되어 있다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체는, 예를 들어, 비아코어®에 의한 측정 시, 약 100-200 pM의  $K_D$ 를 갖는다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체는 약 0.67 nM 인간 IL-17A의 생물학적 활성의 시험관내 중화에 대해 약 0.4 nM의  $IC_{50}$ 을 갖는다. 일부 실시양태에서, 피하 (s.c.) 투여된 IL-17 항체의 절대 생체이용률은 약 60 - 약 80% 범위, 예를 들어, 약 76%를 갖는다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙은 약 4주 (예를 들어, 약 23일 내지 약 35일, 약 23일 내지 약 30일, 예를 들어 약 30일)의 제거 반감기를 갖는다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙은 약 7-8일의  $T_{max}$ 를 갖는다.
- [0070] 개시된 방법, 용도, 키트 등에 사용하기 위한 특히 바람직한 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙은 인간 항체, 특히 WO 2006/013107 (US 7,807,155, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)의 실시예 1 및 2에 기재된 바와 같은 세쿠키누맙이다. 세쿠키누맙은 면역-매개 염증성 상태의 치료에 대해 현재 임상 시험 중인 IgG1/카파 이소형의 재조합 고-친화도 완전 인간 모노클로날 항-인간 인터류킨-17A (IL-17A, IL-17) 항체이다. 세쿠키누맙 (예를 들어, WO2006/013107 및 WO2007/117749 참조)은 IL-17에 대해 매우 높은 친화도, 즉 약 100-200 pM의  $K_D$  (예를 들어, 비아코어®에 의해 측정된 바와 같음) 및 약 0.67 nM 인간 IL-17A의 생물학적 활성의 시험관내 중화에 대한 약 0.4 nM의  $IC_{50}$ 을 갖는다. 따라서, 세쿠키누맙은 항원을 약 1:1의 몰비로 억제한다. 이러한 높은 결합 친화도는 세쿠키누맙 항체가 치료 용도에 특히 적합하게 한다. 게다가, 세쿠키누맙은 매우 긴, 즉 약 4주의 반감기를 갖는 것으로 결정된 바 있고, 이는 투여 사이의 연장된 기간을 허용하며, 이는 만성 평생 장애, 예컨대 건선을 치료할 경우의 예외적인 특성이다.
- [0071] IL-17 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 제약 제품
- [0072] 개시내용은 헤드스페이스에서 약 12% 미만의 산소를 갖는 헤드스페이스를 갖는 용기, 및 용기 내에 배치된 액체 조성물을 포함하는 제약 제품을 광범위하게 제공하며, 여기서 상기 액체 조성물은 상기 언급된 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙을 포함한다.
- [0073] 용기
- [0074] 개시내용의 제약 제품은 개시된 액체 조성물을 저장하고, 운반하고, 유지하기 위해 1차 포장, 즉, 용기를 사용한다. 개시된 제약 제품의 부분으로서 사용하기 위한 제약상 허용되는 용기는 시린지 (예를 들어, 벡톤 디킨슨 (Beckton Dickinson), 누오바 옴피(Nuova Ompi) 등으로부터 입수가능), 마개달린 바이알, 카트리지, 자가주사기, 패치 펌프 및 주사기 펜을 포함한다.
- [0075] 헤드스페이스 산소
- [0076] 본 발명자들은 개시된 액체 조성물 중 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 세쿠키누맙)의 안정성이 특정한 안정화제 (예를 들어, 메티오닌)를 포함시키는 한편 공동으로 제약 제품의 용기 헤드스페이스 내 산소를 불활성 기체 (예를 들어, 아르곤, 헬륨, 질소), 바람직하게는  $N_2$ 로 대체하는 것에 의해 증진될 수 있다는 것을 결정하였다. 특히, 본 발명자들은 산소가 퍼징된, 즉, 헤드스페이스에서 약 12% 미만의 산소를 갖는 용기를 갖는 제약 제품이, 예를 들어, SEC 및 RP-HPLC에 의한 측정 시 비퍼징된 제품에 비해 개선된 안정성을 갖는



다는 것을 결정하였다.

- [0077] 퍼지 (예를 들어, 질소 퍼지)를 사용하여 헤드스페이스 내의 산소 함량을 변형시키는 것은 충전 스테이지 동안 또는 마개를 닫는 스테이지 동안 (또는 둘 다) 이루어질 수 있다. 퍼지 (예를 들어, 질소 퍼지)는 능동적으로 불활성 기체를 도입함으로써 (예를 들어, 바늘을 사용) 또는 마개를 닫는 동안 이루어질 수 있다.
- [0078] 일부 실시양태에서, 헤드스페이스 내의 산소 함량은 약 12% 미만 (예를 들어, 약 10% 미만, 약 8% 미만, 약 6% 미만 등)이다. 일부 실시양태에서, 헤드스페이스 내의 산소 함량은 약 6% 미만이다. 헤드스페이스 내의 산소 함량은 레이저 광 흡수 분광분석법 또는 형광 켄칭 또는 기체 크로마토그래피에 의해 모니터링될 수 있다. 주어진 용기의 헤드스페이스 내의 산소 함량은 시간의 경과에 따라, 예를 들어, 누출로 인해 증가할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 따라서, 본원에 사용된 어구 "헤드스페이스 내의 산소 함량"은 제품의 밀폐 (예를 들어, 마개를 닫음) 직후의 용기의 헤드스페이스 내의 산소의 초기 수준을 지칭한다.
- [0079] 액체 조성물
- [0080] 개시내용의 액체 조성물은 상기 문헌에 기재된 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 세쿠키누맙) 중 적어도 1종, 및 적어도 1종의 추가의 부형제, 예를 들어, 완충제, 계면활성제, 및 안정화제(들) 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 액체 조성물은 적어도 2종의 추가의 부형제, 예를 들어, 완충제 및 안정화제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 액체 조성물은 완충제, 적어도 1종의 안정화제, 및 계면활성제를 포함한다.
- [0081] 일반적으로, 제약 조성물은 의도된 투여 경로와 상용성인 부형제와 함께 제제화될 것이다 (예를 들어, 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함함). 투여 경로의 예는 비경구 (예를 들어, 정맥내), 피내, 피하, 경구 (예를 들어, 구강 또는 흡입에 의한), 경피 (국소), 경점막, 및 직장을 포함한다. 본 개시내용의 액체 항체 조성물은 비경구 투여 예컨대 정맥내, 근육내, 복강내, 또는 피하 주사에 적합하고; 피하 주사에 특히 적합하다.
- [0082] 일부 실시양태에서, 개시내용의 액체 조성물은 2-8℃에서 6개월 동안 저장 시 RP-HPLC에 의한 적어도 약 86% 순도, 25℃/60% RH에서 6개월 동안의 저장 시 RP-HPLC에 의한 적어도 약 76% 순도 (바람직하게는 적어도 약 76%), 및/또는 30℃/75% RH에서 6개월 동안의 저장 시 RP-HPLC에 의한 적어도 약 60% 순도를 유지한다. 일부 실시양태에서, 개시내용의 액체 조성물은 2-8℃에서 24개월 동안 저장 시 RP-HPLC에 의한 적어도 약 84% 순도를 유지한다.
- [0083] 일부 실시양태에서, 개시내용의 액체 조성물은 2-8℃에서 6개월 동안 저장 시 CEX에 의한 적어도 약 77% 순도, 25℃/60% RH에서 6개월 동안의 저장 시 CEX에 의한 적어도 약 62% 순도, 및/또는 30℃/75% RH에서 6개월 동안의 저장 시 CEX에 의한 적어도 약 50% 순도를 유지한다. 일부 실시양태에서, 개시내용의 액체 조성물은 2-8℃에서 24개월 동안 저장 시 CEX에 의한 적어도 약 73% 순도를 유지한다.
- [0084] 일부 실시양태에서, 개시내용의 액체 조성물은 2-8℃에서 6개월 동안 저장 시 SEC에 의한 적어도 약 98% 순도, 25℃/60% RH에서 6개월 동안의 저장 시 SEC에 의한 적어도 약 96% 순도, 및/또는 30℃/75% RH에서 6개월 동안의 저장 시 SEC에 의한 적어도 약 94% 순도를 유지한다. 일부 실시양태에서, 개시내용의 액체 조성물은 2-8℃에서 24개월 동안 저장 시 SEC에 의한 적어도 약 97% 순도를 유지한다.
- [0085] 일부 실시양태에서, 개시내용의 액체 조성물은 2-8℃에서 6개월 동안 저장 시 CE-SDS (비-환원 조건)에 의한 적어도 약 97% 순도, 25℃/60% RH에서 6개월 동안 저장 시 CE-SDS (비-환원 조건)에 의한 적어도 약 95% 순도, 및/또는 30℃/75% RH에서 6개월 동안 저장 시 CE-SDS (비-환원 조건)에 의한 적어도 약 94% (바람직하게는 적어도 약 92%) 순도를 유지한다. 일부 실시양태에서, 개시내용의 액체 조성물은 2-8℃에서 24개월 동안 저장 시 CE-SDS (비-환원 조건)에 의한 적어도 약 97% 순도를 유지한다.
- [0086] 일부 실시양태에서, 개시내용의 액체 조성물은 2-8℃에서 6개월 동안 저장 시 CE-SDS (환원 조건)에 의한 약 0.57% 미만의 불순물, 25℃/60% RH에서 6개월 동안 저장 시 CE-SDS (환원 조건)에 의한 약 1.1% 미만의 불순물, 및/또는 30℃/75% RH에서 6개월 동안 저장 시 CE-SDS (환원 조건)에 의한 약 1.9% 미만의 불순물을 유지한다. 일부 실시양태에서, 개시내용의 액체 조성물은 2-8℃에서 24개월 동안 저장 시 CE-SDS (비-환원 조건)에 의한 약 0.91% 미만의 불순물을 유지한다.
- [0087] 일부 실시양태에서, 개시내용의 액체 조성물은 2-8℃에서 24개월 동안 저장 시 C-20/A4 연골세포로부터 IL-6 방출의 억제에 의한 적어도 약 88% 상대 생물학적 활성, 25℃/60% RH에서 6개월 동안 저장 시 연골세포로부터 IL-6 방출의 억제에 의한 적어도 약 94% 상대 생물학적 활성, 및/또는 30℃/75% RH에서 6개월 동안 저장 시 연골세포

포로부터 IL-6 방출의 억제에 의한 적어도 약 85% 상대 생물학적 활성을 유지한다.

[0088] 항체 농도

[0089] 개시된 액체 조성물에 사용된 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 세쿠키누맙)이 상기 문헌에 기재되어 있다. 바람직한 조성물은 세쿠키누맙을 포함한다. 본 발명자들은, 적어도 약 25 mg/ml 내지 약 150 mg/ml의 범위 내의, 항체의 농도는 조성물 안정성에 대해 유의한 효과를 갖지 않는다는 것을 결정하였다. 따라서, 일부 실시양태에서, 액체 조성물 중 항체는 적어도 25 mg/ml (예를 들어, 약 25 mg/ml 내지 약 150 mg/ml)의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 액체 조성물 중 항체의 농도는 적어도 약 25 mg/mL, 적어도 약 50 mg/ml, 적어도 약 75 mg/ml, 적어도 약 100 mg/mL, 또는 적어도 약 150 mg/ml의 고농도이다. 일부 실시양태에서, 액체 조성물 중 항체의 농도는 약 25 mg/mL - 약 150 mg/mL의 고농도이다. 한 실시양태에서, 액체 조성물 중 세쿠키누맙의 농도는 약 25 mg/ml이다. 한 실시양태에서, 액체 조성물 중 세쿠키누맙의 농도는 약 150 mg/ml이다.

[0090] 완충제 및 pH

[0091] 개시된 액체 조성물과 함께 사용하는데 적합한 완충제는 글루코네이트 완충제, 히스티딘 완충제, 시트레이트 완충제, 포스페이트 [예를 들어, 나트륨 또는 칼륨] 완충제, 숙시네이트 [예를 들어, 나트륨] 완충제, 아세테이트 완충제, 트리스 완충제, 글리신, 아르기닌 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명자들은 세쿠키누맙의 액체 조성물의 안정성에 대해 숙시네이트 또는 아세테이트 완충제의 어떠한 유의한 영향도 없다는 것을 결정하였다. 시트레이트 완충제는 SEC에 의한 분해 생성물, CEX-산성 및 RP HPLC에 의한 응집 생성물과 관련하여 조성물에서 유의한 것으로 평가되었다. 전체적으로, 히스티딘 완충제는 SEC, CEX 산성 및 RP-B에 의해 응집 및 분해 생성물에서 이점을 제시하였다. 따라서, 히스티딘 완충제는 세쿠키누맙의 개시된 안정한 액체 조성물을 위한 바람직한 완충제이다.

[0092] 히스티딘 완충제는 (예를 들어, 약 5 mM 내지 약 50 mM, 예를 들어, 약 20 mM 내지 약 50 mM, 약 5 mM, 약 10 mM, 약 15 mM, 약 20 mM, 약 25 mM, 약 30 mM, 약 35 mM, 약 40 mM, 약 45 mM, 약 50 mM의 농도에서) 특히 유용하다. 한 실시양태에서, 안정한 액체 조성물은 약 20 mM 내지 약 50 mM 히스티딘 완충제를 포함한다. 액체 조성물의 pH는 범위 4.0-8.0 내일 수 있고, 범위 약 5.5 - 약 7.4 내의 pH, 예를 들어, 약 5.2 내지 약 6.2, 약 5.2 내지 약 5.8, 예를 들어, 약 5.2, 약 5.3, 약 5.4, 약 5.5, 약 5.6, 약 5.7, 약 5.8, 약 5.9, 약 6, 약 6.2, 약 6.4, 약 6.6, 약 6.7, 약 6.8, 약 6.9, 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4가 전형적이다. 본 발명자들은 pH를 5.2에서 5.8로 증가시키는 것에 의해, 안정성에서 긍정적 경향이 관찰된다는 것을 결정하였다 (SEC-AP, DLS, SEC-DP, ALP-DP, CEX 염기성, RP-HPLC). 전체 시험은 개시된 액체 조성물의 이상적인 조성물 pH가 5.8이라는 것을 나타내었다. 따라서, 한 실시양태에서, 안정한 액체 항체 조성물의 pH는 약 5.8이다.

[0093] 계면활성제

[0094] 개시된 액체 조성물과 함께 사용하는데 적합한 계면활성제는 비-이온성 계면활성제, 이온성 계면활성제, 썬비터 이온성 계면활성제 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명과 함께 사용하는데 전형적인 계면활성제는 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 소르비탄 모노카프릴레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트), 소르비탄 트리올레에이트, 글리세린 지방산 에스테르 (예를 들어, 글리세린 모노카프릴레이트, 글리세린 모노미리스테이트, 글리세린 모노스테아레이트), 폴리글리세린 지방산 에스테르 (예를 들어, 데카글리세틸 모노스테아레이트, 데카글리세틸 디스테아레이트, 데카글리세틸 모노리놀레에이트), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리스테아레이트), 폴리옥시에틸렌 소르비톨 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 테트라스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 테트라올레에이트), 폴리옥시에틸렌 글리세린 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 글리세틸 모노스테아레이트), 폴리옥시에틸렌 글리콜 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 글리콜 디스테아레이트), 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르), 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 알킬 에테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 프로필 에테르, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 세틸 에테르), 폴리옥시에틸렌 알킬페닐 에테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 노닐페닐 에테르), 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자 오일 (예를 들어 폴리옥시에틸렌 피마자 오일, 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자 오일), 폴리옥시에틸렌 밀랍 유도체 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 밀랍), 폴리옥시에틸렌 라놀린 유도체 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라놀린), 및 폴리옥시에틸렌 지방산 아마이드 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌

스테아르산 아미드); C10-C18 알킬 술페이트 (예를 들어, 소듐 세틸 술페이트, 소듐 라우릴 술페이트, 소듐 올레일 술페이트), 평균 2 내지 4 몰의 에틸렌 옥시드 단위가 부가된 폴리옥시에틸렌 C10-C18 알킬 에테르 술페이트 (예를 들어, 소듐 폴리옥시에틸렌 라우릴 술페이트), 및 C1-C18 알킬 술포숙시네이트 에스테르 염 (예를 들어, 소듐 라우릴 술포숙시네이트 에스테르); 및 천연 계면활성제 예컨대 레시틴, 글리세로인지질, 스펡고인지질 (예를 들어, 스펡고미엘린), 및 C12-C18 지방산의 수크로스 에스테르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 조성물은 이들 계면활성제 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 바람직한 계면활성제는 폴록사머 (예를 들어, 폴록사머 188) 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들어 폴리소르베이트 20, 40, 60 또는 80이다. 폴리소르베이트 80 (트윈(Tween) 80)이 (예를 들어, 약 0.01% - 약 0.1% (w/v), 예를 들어, 약 0.01% 내지 약 0.04% (w/v), 예를 들어, 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.04%, 약 0.06%, 약 0.08%, 약 0.1%의 농도에서) 특히 유용하다. 한 실시양태에서, 안정한 액체 조성물은 약 0.02% (w/v) 폴리소르베이트 80을 포함한다. 한 실시양태에서, 안정한 액체 조성물은 약 0.02% (w/v) 폴리소르베이트 20을 포함한다.

[0095] 본 발명자들은 계면활성제가 결여된 액체 조성물에서 탁도의 유의한 증가, 뿐만 아니라 육안으로 보이는 입자의 양의 증가가 존재한다는 것을 결정하였다. 그러나, ALP-DP 및 RP의 증가를 제외하고 폴리소르베이트 20 및 80과 비교 시 폴록사머 188의 어떠한 이점도 검출되지 않았다. 폴리소르베이트 20 및 80은 탁도, 육안으로 보이지 않는 입자 및 육안으로 보이는 입자의 증가를 방지하는데 있어서 대등한 효율을 제시하였다. 따라서, 폴리소르베이트 20 및 80은 개시된 안정한 액체 조성물에 사용하기 위해 바람직한 계면활성제이다.

[0096] 안정화제

[0097] 안정화제는 제약 조성물, 특히 수용액으로 있는 동안 단백질의 산화 및/또는 응집 경향으로 인해 보다 짧은 보관 수명을 갖는 액체 제약 조성물에서 단백질의 산화 및 응집을 방지하는데 도움이 된다. 주어진 조성물의 안정성을 평가하기 위해 다양한 분석 방법이 사용될 수 있고, 예를 들어 RP-HPLC는 본원에 개시된 액체 조성물 중 산화 생성물 (프리-주요 피크)의 수준을 검정하기 위해 사용될 수 있는 한편, SEC는 본원에 개시된 액체 조성물 중 응집의 수준을 검정하기 위해 사용될 수 있다.

[0098] 개시된 액체 조성물에서 사용하는데 적합한 안정화제는 이온성 및 비-이온성 안정화제 (및 그의 조합), 예를 들어, 당, 글리신, 염화나트륨, 아르기닌, EDTA, 아스코르브산나트륨, 시스테인, 중황산나트륨, 시트르산나트륨, 메티오닌, 및 벤질 알콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, 액체 제약 조성물은 그룹 1 (예를 들어, 당 [예를 들어, 트레할로스, 만니톨], 아미노산 [예를 들어, 글리신, 아르기닌], 및 염화나트륨)로부터의 적어도 1종의 안정화제를 함유할 것이다. 일부 실시양태에서, 액체 제약 조성물은 그룹 2 (EDTA, 아스코르브산나트륨, 시스테인, 중황산나트륨, 시트르산나트륨, 메티오닌, 및 벤질 알콜)로부터의 적어도 1종의 안정화제를 함유할 것이다. 그룹 2 안정화제는 항산화제 특성을 갖는 경향이 있고, 이는 IL-17 항체에서 잔기의 산화를 감소시킬 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 액체 제약 조성물은 2종의 안정화제 - 그룹 1로부터의 1종 및 그룹 2로부터의 1종을 함유할 것이다.

[0099] 그룹 1 안정화제의 경우에, 비-이온성 안정화제가 바람직하다. 적합한 비-이온성 안정화제는 모노사카라이드, 디사카라이드 및 트리사카라이드, 예를 들어, 트레할로스, 라피노스, 말토스, 소르비톨 또는 만니톨을 포함한다. 당은 당 알콜 또는 아미노 당일 수 있다. 그룹 1 안정화제의 농도는 약 175 mM 내지 약 350 mM, 예를 들어, 약 200 mM 내지 약 300 mM, 예를 들어, 약 250 mM 내지 약 270 mM, 예를 들어, 약 180 내지 약 300 mM, 약 200 mM 내지 약 225 mM, 약 175 mM, 약 180 mM, 약 185 mM, 약 190 mM, 약 195 mM, 약 200 mM, 약 225 mM, 약 250 mM, 약 270 mM, 275 mM, 약 300 mM일 수 있다. 약 200 mM 내지 약 300 mM (예를 들어, 약 250 mM 내지 약 270 mM)의 농도의 만니톨, 약 180 mM 내지 약 300 mM, 예를 들어, 약 200 mM 내지 약 225 mM의 농도의 트레할로스, 약 130 mM 내지 약 150 mM의 농도의 염화나트륨, 약 160 mM의 농도의 아르기닌, 약 270 mM의 농도의 글리신이 특히 유용하다.

[0100] 본 발명자들은 안정화제 (그룹 1)로서 글리신이 SEC-AP 및 DLS와 관련하여 약간 유리하였지만, 거의 모든 분해 생성물의 증가가 관찰된다는 것을 결정하였다. 안정화제 (그룹 1)로서 NaCl은 SEC 및 CEX 염기성 변이체에 의해 분해 및 응집 생성물에서의 증가를 야기하였다. 트레할로스 및 만니톨은 거의 모든 분석에 의해 확인된 대등한 유익한 안정화제로서 작용하였지만, 만니톨은 트레할로스와 비교 시 약간 열등한 효과 (SEC-AP, DLS), 플러스 더 낮은 수용해도를 제시하였다. 따라서, 트레할로스가 분해 생성물에 대한 긍정적 효과로 인해 바람직한 안정화제 그룹 1이다. 한 실시양태에서, 액체 조성물은 약 200 mM 내지 약 225 mM 트레할로스를 포함한다. 한 실시양태에서, 액체 조성물은 약 200 mM 트레할로스를 포함한다. 한 실시양태에서, 액체 조성물은 약 225 mM 트레할로스를 포함한다.

- [0101] 본 발명자들은 세쿠키누맙의 액체 조성물의 안정성에 대해 그룹 2의 유의한 영향이 존재한다는 것을 결정하였다. 본 발명자들의 실험은 그룹 2 안정화제 부재 하의 사용이 그룹 2 안정화제를 함유하는 조성물과 비교 시 열등하지 않다는 것을 제시하였다 (SEC-AP, DLS, 탁도, RP-B). 테트라소듐 EDTA 및 시스테인은 각각의 분석 방법에서 응집 및 분해 생성물의 증가를 제시하였다. 그룹 2 안정화제로서 시스테인의 첨가는 동결-해동 스트레스 후에 혼탁한 조성물을 발생시켰고, 40℃ 저장 시 4주 이내에 침전을 발생시켰다. 그러나, 본 발명자들은 메티오닌이 분석과 관련하여 모든 조성물에서 유리하다는 것을 결정하였다. 따라서, 그룹 2 안정화제의 경우에, 또한 항산화제 특성을 갖는 메티오닌이 바람직하다. 그룹 2 안정화제 (예를 들어, 메티오닌)의 농도는 적어도 약 2.5 mM, 예를 들어, 약 2.5 내지 약 20 mM, 예를 들어, 적어도 약 2.5 mM, 적어도 약 5 mM, 적어도 약 10 mM 또는 적어도 약 20 mM (예를 들어, 약 2.5 mM, 약 5 mM, 약 10 mM 또는 약 20 mM)일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 액체 제약 조성물은 그룹 1로부터의 적어도 1종의 안정화제 및 메티오닌을 함유할 것이다. 일부 실시양태에서, 개시된 액체 조성물은 약 5 mM 메티오닌을 포함한다.
- [0102] 다른 부형제
- [0103] 개시내용의 액체 항체 조성물은 추가의 부형제, 예를 들어, 추가의 완충제, 염 (예를 들어, 염화나트륨, 속신산 나트륨, 황산나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘, 황산마그네슘, 및 염화칼슘), 추가의 안정화제, 장성 개질제 (예를 들어, 염 및 아미노산 [예를 들어, 프롤린, 알라닌, L-아르기닌, 아스파라긴, L-아스파르트산, 글리신, 세린, 리신, 및 히스티딘]), 글리세롤, 알부민, 알콜, 보존제, 추가의 계면활성제, 항산화제 등을 포함할 수 있다. 이러한 추가의 제약 성분의 철저한 논의는 문헌 [Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, ISBN: 0683306472]에서 입수가능하다.
- [0104] 추가의 활성제
- [0105] 개시내용의 제약 제품 및 안정한 액체 조성물은 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙에 더하여, 1종 이상의 다른 활성제 (예를 들어, 건선 작용제, 건선성 관절염 작용제, 강직성 척추염 작용제, 류마티스 관절염 작용제)를 함유할 수 있다. 이러한 추가의 인자 및/또는 작용제는 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 상승작용적 효과를 생성하거나 또는 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙에 의해 유발되는 부작용을 최소화하기 위해 제약 조성물에 포함될 수 있다.
- [0106] 개시된 IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙과 공동-제제화될 수 있는 건선 작용제의 예는 시클로스포린, 메토크렉세이트, 미코페놀레이트 모페틸, 미코페놀산, 술폰살라진, 6-티오구아닌, 푸마레이트 (예를 들어, 디메틸푸마레이트 및 푸마르산 에스테르), 아자티오프린, 코르티코스테로이드, 레플루노미드, 타크롤리무스, T-세포 차단제 (예컨대 아메비베(Amevive)® (알레파셉트) 및 랍티마(Raptiva)® (에팔리주맙), 종양 괴사 인자-알파 (TNF-알파) 차단제 (예컨대 엔브렐(Enbrel)® (에타네르셉트), 휴미라(Humira)® (아달리주맙), 레미케이드(Remicade)® (인플릭시맙) 및 심포니(Simponi)® (골리루맙)) 및 인터류킨 12/23 차단제 (예컨대 스텔라라(Stelara)® (우스테키누맙), 타소시티닙, 및 브리아키누맙을 포함한다.
- [0107] 건선의 치료를 위해 개시된 IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙과 공동-제제화될 수 있는 추가의 건선 작용제는 아프레밀라스트, 모메타손, 보클로스포린, 케토코나졸, 뉴로스킨 포르테, 제조함 인간 인터류킨-10, 보클로스포린, MK-3222, 토파시티닙, VX-765, MED-1545, 플루페나진 데카노에이트, 아세트아미노펜, 비모시아모스 크림, 독시시클린, 반코마이신, AbGn168, 비타민 D3, R05310074, 플루다라빈 칼시포트리올 및 히드로코르티손 (LEO 80190), 포세트리아 (1가 MF59-보조 백신, tgAAC94 유전자 요법 벡터, 캡사이신, 프시렐락스, ABT-874 (항 IL-12), IDEC-114, MEDI-522, LE29102, BMS 587101, CD 2027, CRx-191, 8-메톡시프소랄렌 또는 5- 메톡시프소랄렌, 비실린 L-A, LY2525623, INCB018424, LY2439821, CEP-701, CC-10004, 세르톨리주맙 (CZP), GW786034 (파조파닙), 독시시클린 쿠르쿠미노이드 C3 복합체, NYC 0462, RG3421, hOKT3감마1(Ala-Ala), BT061, 테플리주맙, 콘드로이틴 술페이트, CNTO 1275, IL-12p40 및 IL-23 p40 서브유닛에 대한 모노클로날 항체, BMS-582949, MK0873, MEDI-507, M518101, ABT-874, AMG 827, AN2728, AMG 714, AMG 139, PTH (1-34), U0267 폼, CNTO 1275, QRX-101, CNTO 1959, LEO 22811, 이미퀴모드, CTLA4Ig, 조류 두날리엘라 바르다윌(Dunaliella Bardawil), 피오글리타존, 피메크롤리무스, 라니비주맙, 지도부딘 CDP870 (세르톨리주맙 페골), 오네르셉트 (r-hTBP-1), ACT-128800, 4,4-디메틸-벤즈이소-2H-셀레나진, CRx-191, CRx-197, 독세르칼시페롤, LAS 41004, WBI-1001, 타크롤리무스, RAD001, 라파마이신, 로시글리타존, 피오글리타존, ABT-874, 아미노프테린, AN2728, CD2027, ACT-128800, 모메타손 푸로에이트, CT 327, 클로베타솔 + LCD, BTT1023, E6201, 국소 비타민 B12, IP10.C8, BFH772, LEO 22811, 플루페나진, MM-093, 클로벡스, SCH 527123, CF101, SRT2104, BIRT2584, CC10004, 테트라티오폐리브레이트, CP-690,550, U0267, ASP015K, VB-201, 아시트레틴 (U0279로도 불림), RWJ-



445380, 클로베타솔 프로피오네이트, 보툴리눔 독소 유형 A, 알레파셉트, 에블로티닙, BCT194, 로플루밀라스트, CNTO 1275, 할로베타솔, ILV-094, CTA018 크립, COL-121, MEDI-507, AEB071을 포함한다.

[0108] 개시된 IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙과 공동-제제화될 수 있는 추가의 건선 작용제는 IL-6 길항제, CD20 길항제, CTLA4 길항제, IL-17 길항제, IL-8 길항제, IL-21 길항제, IL-22 길항제, VEGF 길항제, CXCL 길항제, MMP 길항제, 테펜신 길항제, IL-1베타 길항제, 및 IL-23 길항제 (예를 들어, 수용체 디코이, 길항 항체 등)을 포함한다. 세쿠키누맙과 공동-제제화될 수 있는 바람직한 건선 작용제는 DMARD (예를 들어, MTX 및 시클로스포린), IL-12/-23 길항제 (예를 들어, 우스테키누맙), CTLA-4 길항제 (예를 들어, CTLA4-Ig), 및 TNF-알파 길항제이다.

[0109] 대체로, 개시된 IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙과 공동-제제화될 수 있는 류마티스 관절염 작용제, 건선성 관절염 작용제, 및 강직성 척추염 작용제는, 특히, 면역억제제, DMARD, 통증-제어 약물, 스테로이드, 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 시토카인 길항제, 골 동화작용제, 골 재흡수억제제, 및 그의 조합일 수 있다. 대표적인 작용제는 시클로스포린, 레티노이드, 코르티코스테로이드, 프로피온산 유도체, 아세트산 유도체, 에놀산 유도체, 페남산 유도체, Cox-2 억제제, 루미라콕시브, 이부프로펜, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 페노프로펜, 살살레이트, 디푸니살, 톨메틴, 케토프로펜, 플루르비프로펜, 옥사프로진, 인도메타신, 숄린락, 에토돌락, 케토롤락, 나부메톤, 나프록센, 발데콕시브, 에토리콕시브, MK0966; 로페콕시브, 아세트미노펜, 셀레콕시브, 디클로페낙, 트라마돌, 피록시캄, 멜록시캄, 테녹시캄, 드록시캄, 로르녹시캄, 이속시캄, 메파남산, 메클로페남산, 플루페남산, 톨페남산, 발데콕시브, 파레콕시브, 에토돌락, 인도메타신, 아스피린, 이부프로펜, 피로콕시브, 메토티렉세이트 (MTX), 항말라리아 약물 (예를 들어, 히드록시클로로퀸 및 클로로퀸), 숄파살라진, 레플루노미드, 아자티오프린, 시클로스포린, 금 염, 미노시클린, 시클로포스파미드, D-페니실라민, 미노시클린, 아우라노핀, 타크롤리무스, 미오크리신, 클로람부실, TNF 알파 길항제 (예를 들어, TNF 알파 길항제 또는 TNF 알파 수용체 길항제), 예를 들어, 아달리무맙 (휴미라(Humira)®), 에타네르셉트 (엔브렐(Enbrel)®), 인플릭시맙 (레미케이드(Remicade)®; TA-650), 세르톨리주맙 페골 (심지아(Cimzia)®; CDP870), 골리무맙 (심포니(Simponi)®; CNT0148), 아나킨라 (키네레트(Kineret)®), 리툽시맙 (리툽산(Rituxan)®; 맵테라(MabThera)®), 아바타셉트 (오렌시아(Orencia)®), 토실리주맙 (로악템라 /악템라(Actemra)®), 인테그린 길항제 (티사브리(TYSABRI)® (나탈리주맙)), IL-1 길항제 (ACZ885 (일라리스)), 아나킨라 (키네레트®)), CD4 길항제, IL-23 길항제, IL-20 길항제, IL-6 길항제, BLYS 길항제 (예를 들어, 아타시셉트, 벤리스트(Benlysta)®/ 림포스타트-B(LymphoStat-B)® (벨리무맙)), p38 억제제, CD20 길항제 (오크렐리주맙, 오파투무맙 (아르제라(Arzerra)®)), 인터페론 감마 길항제 (폰톨리주맙), 프레드니솔론, 프레드니손, 텍사메타손, 코르티솔, 코르티손, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 플루드로코티손, 데옥시코르티코스테론, 알도스테론, SB-681323, Rob 803, AZD5672, AD 452, SMP 114, HZT-501, CP-195,543, 독시시클린, 반코마이신, CRx-102, AMG108, 피오글리타존, SBI-087, SCIO-469, 큐라-100, 온코신 + 비우시드, TwHF, PF-04171327, AZD5672, 메톡살렌, ARRY-438162, 비타민 D - 에르고칼시페롤, 밀나시프란, 파클리탁셀, GW406381, 로시글리타존, SC12267 (4SC-101); LY2439821, BTT-1023, ERB-041, ERB-041, KB003, CF101, ADL5859, MP-435, ILV-094, GSK706769, GW856553, ASK8007, MOR103, HE3286, CP-690,550 (타소시티닙), REGN88 (SAR153191), TRU-015, BMS-582949, SBI-087, LY2127399, E-551S-551, H-551, GSK3152314A, RWJ-445380, 타크롤리무스 (프로그램(Prograf)®), RAD001, 라파분, 라파마이신, 포스타마티닙, 펜타닐, 조마 052, CNTO 136, JNJ 38518168, 이마티닙, ATN-103, ISIS 104838, 폴산, 폴레이트, TNFa 키노이드, MM-093, 제II형 콜라겐, VX-509, AMG 827 70, 마시티닙 (AB1010), LY2127399, 시클로스포린, SB-681323, MK0663, NNC 0151-0000-0000, ATN-103, CCX 354-C, CAM3001, LX3305, 세트로렐릭스, MDX-1342, TMI-005, MK0873, CDP870, 트라닐라스트, CF101, 미코페놀산 (및 그의 에스테르), VX-702, GLPG0259, SB-681323, BG9924, ART621, LX3305, T-614, 포스타마티닙 이나트륨 (R935788), CCI-779, ARRY-371797, CDP6038, AMG719, BMS-582949, GW856553, 로시글리타존, CH-4051, CE-224,535, GSK1827771, GW274150, BG9924, PLX3397, TAK-783, INCB028050, LY2127399, LY3009104, R788, 쿠르쿠민 (롱비다(Longvida)™), 로수바스타틴, PRO283698, AMG 714, MTRX1011A, 마라비록, MEDI-522, MK0663, STA 5326 메실레이트, CE-224,535, AMG108, BG00012 (BG-12; 비오젠(Biogen)), 라미프릴, VX-702, CRx-102, LY2189102, SBI-087, SB-681323, CDP870, 밀나시프란, PD 0360324, PH-797804, AK106-001616, PG-760564, PLA-695, MK0812, ALD518, 코비프로스톤, 소마트로핀, tgAAC94 유전자 요법 벡터, MK0359, GW856553, 에소메프라졸, 에베롤리무스, 트라스투주맙, 골 동화작용제 및 골 재흡수억제제 (예를 들어, PTH, 비스포스포네이트 (예를 들어, 졸레드론산), JAK1 및 JAK2 억제제, 범 JAK 억제제, 예를 들어, 테트라시클릭 피리돈 6 (P6), 325, PF-956980, 스크레로스틴 길항제 (예를 들어, WO09047356, WO2000/32773, WO2006102070, US20080227138, US20100028335, US 20030229041, WO2005003158, WO2009039175 WO2009079471, WO03106657, WO2006119062, WO08115732,

WO2005/014650, WO2005/003158, WO2006/119107, WO2008/061013, WO2008/133722, WO2008/115732, US7592429, US7879322, US7744874에 개시됨, 이들의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨 [개시된 방법, 제약 조성물, 키트 및 용도에 사용하기 위한 바람직한 항-스클레로스틴 항체 및 그의 항원-결합 부분은 WO09047356 (US7879322와 동등), WO06119107 (US7872106 및 US 7592429와 동등) 및 WO08115732 (US7744874와 동등)에서 확인됨]), 테노수맙, IL-6 길항제, CD20 길항제, CTLA4 길항제, IL-8 길항제, IL-21 길항제, IL-22 길항제, 인테그린 길항제 (티사브리® (나탈리주맙)), VEGF 길항제, CXCL 길항제, MMP 길항제, 데펜신 길항제, IL-1 길항제 (IL-1 베타 길항제 포함), 및 IL-23 길항제 (예를 들어, 수용체 디코이, 길항 항체 등)를 포함한다. 개시된 IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙과 공동-제제화될 수 있는 바람직한 류마티스 관절염 작용제는 DMARD, 예컨대 메토티렉세이트, 및 TNF 알파 길항제이다. 개시된 IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙과 공동-제제화될 수 있는 바람직한 강직성 척추염 작용제는 NSAID, DMARDS, 예컨대 술파살라진, 및 TNF 알파 길항제이다. 개시된 IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙과 공동-제제화될 수 있는 바람직한 건선성 관절염 작용제는 DMARDS, 예컨대 시클로스포린, CTLA-4 차단제 (예를 들어, CLTA4-Ig), 알레파셉트, 및 TNF 알파 길항제이다.

[0110] 통상의 기술자는 개시된 IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙과의 공동-조성물을 위한 상기 작용제의 적절한 투여량을 알 수 있을 것이다.

[0111] 본원은 본원에 개시된 바와 같은 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 세쿠키누맙)의 약 20 mg/mL 내지 약 175 mg/mL (예를 들어, 약 25 mg/mL 내지 약 150 mg/mL), 약 10 mM 내지 약 30 mM 완충제 (예를 들어, 히스티딘) pH 5.2 - 약 6.0, 약 200 mM 내지 약 225 mM 안정화제 (예를 들어, 트레할로스), 약 0.02% 계면활성제 (예를 들어, 폴리소르베이트 80), 및 약 2.5 mM 내지 약 20 mM 메티오닌을 포함하는 안정한 액체 제약 조성물을 개시한다.

[0112] 일부 실시양태에서, 개시된 제약의 액체 제약 조성물 중 메티오닌의 농도는 약 2.5 mM, 약 5 mM, 약 10 mM 또는 약 20 mM, 바람직하게는 약 5 mM이다. 일부 실시양태에서, 액체 제약 조성물의 pH는 약 5.8이다. 일부 실시양태에서, 개시된 조성물의 세쿠키누맙의 농도는 약 25 mg/mL 또는 약 150 mg/mL이다. 일부 실시양태에서, 액체 제약 조성물은 히스티딘 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 및 숙시네이트 완충제로 이루어진 군으로부터 선택된 완충제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 액체 제약 조성물은 히스티딘 완충제를 약 20mM의 농도로 사용한다. 일부 실시양태에서, 액체 제약 조성물은 폴리소르베이트 및 폴록사머로부터 선택된 계면활성제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 액체 제약 조성물은 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20, 및 폴록사머 188로부터 선택된 계면활성제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 액체 제약 조성물은 폴리소르베이트 80을 약 0.01% (w/v) 내지 약 0.04% (w/v), 바람직하게는 약 0.02% (w/v)의 농도로 포함한다. 일부 실시양태에서, 액체 제약 조성물은 폴리소르베이트 20을 약 0.02% (w/v)의 농도로 포함한다. 일부 실시양태에서, 액체 제약 조성물은 만니톨, 염화나트륨, 트레할로스, 아르기닌 HCL, 및 글리신으로 이루어진 군으로부터 선택된 안정화제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 액체 제약 조성물은 트레할로스를 약 180 mM 내지 약 300 mM, 바람직하게는 약 200 mM 또는 약 225 mM의 농도로 포함한다.

[0113] 본원은 헤드스페이스를 가지며, 여기서 헤드스페이스 내의 산소 함량은 약 12% 미만인 용기, 및 약 20 mg/mL 내지 약 175 mg/mL (예를 들어, 약 25 mg/mL 내지 약 150 mg/mL) 본원에 개시된 바와 같은 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 세쿠키누맙); 및 약 2.5 내지 약 20 mM L-메티오닌을 포함하는, 상기 용기 내에 배치된 약 5.2 내지 약 6.2의 pH를 갖는 액체 제약 조성물이며, 여기서 상기 조성물은 동결건조물로부터 재구성된 것이 아닌 액체 제약 조성물을 포함하는 제약 제품을 개시한다.

[0114] 일부 실시양태에서, 개시된 제약의 액체 제약 조성물 중 메티오닌의 농도는 약 2.5 mM, 약 5 mM, 약 10 mM 또는 약 20 mM, 바람직하게는 약 5 mM이다. 일부 실시양태에서, 개시된 제약 제품의 헤드스페이스 내의 산소 함량은 약 10% 미만, 예를 들어, 약 8% 미만, 바람직하게는 약 6% 미만이다. 일부 실시양태에서, 개시된 제약 제품의 액체 제약 조성물은 약 5.8의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개시된 제약 제품의 세쿠키누맙의 농도는 약 25 mg/mL 또는 약 150 mg/mL이다. 일부 실시양태에서, 개시된 제약 제품의 액체 제약 조성물은 히스티딘 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 및 숙시네이트 완충제로 이루어진 군으로부터 선택된 완충제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 개시된 제약 제품의 액체 제약 조성물은 완충제를 약 10 mM 내지 약 30 mM의 농도로 사용한다. 일부 실시양태에서, 개시된 제약 제품의 액체 제약 조성물은 히스티딘 완충제를 약 20mM의 농도로 사용한다. 일부 실시양태에서, 개시된 제약 제품의 액체 제약 조성물은 폴리소르베이트 및 폴록사머로부터 선택된 계면활성제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 개시된 제약 제품의 액체 제약 조성물은 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20, 및 폴록사머 188로부터 선택된 계면활성제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 개시된 제약 제품의 액체 제약 조성물은 폴리소르베이트 80을 약 0.01% (w/v) 내지 약 0.04%

(w/v), 바람직하게는 약 0.02% (w/v)의 농도로 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 개시된 제약 제품의 액체 제약 조성물은 폴리소르베이트 20을 약 0.02% (w/v)의 농도로 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 개시된 제약 제품의 액체 제약 조성물은 만니톨, 염화나트륨, 트레할로스, 아르기닌 HCL, 및 글리신으로 이루어진 군으로부터 선택된 안정화제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 개시된 제약 제품의 액체 제약 조성물은 트레할로스를 약 180 mM 내지 약 300 mM, 바람직하게는 약 200 mM 또는 약 225 mM의 농도로 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 개시된 제약 제품의 용기는 카트리지, 시린지, 펜 또는 바이알이다.

[0115] 본원은 헤드스페이스를 가지며, 여기서 헤드스페이스 내의 산소 함량은 약 6% 미만인 용기, 및 약 20 mg/ml 내지 약 175 mg/ml (예를 들어, 약 25 mg/ml 내지 약 150 mg/ml) 본원에 개시된 바와 같은 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 세쿠키누맙), 약 10 mM 내지 약 30 mM 히스티딘 pH 5.8, 약 200 mM 내지 약 225 mM 트레할로스, 약 0.02% 폴리소르베이트 80, 및 약 2.5 mM 내지 약 20 mM 메티오닌을 포함하는, 상기 용기 내에 배치된 액체 제약 조성물이며, 여기서 상기 조성물은 동결건조물로부터 재구성된 것이 아닌 액체 제약 조성물을 포함하는 제약 제품을 개시한다.

[0116] 일부 실시양태에서, 제약 제품은 약 25 mg/ml 세쿠키누맙 및 약 225 mM 트레할로스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 제품은 약 150 mg/ml 세쿠키누맙 및 약 200 mM 트레할로스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개시된 제약 제품의 용기는 카트리지, 시린지, 펜 또는 바이알이다.

[0117] 일부 실시양태에서, 제약 제품은 단위 투여당 적어도 약 75 mg - 약 300 mg IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙)의 전달이 가능하도록 하는 충분한 양의 IL-17 길항제를 갖는다. 일부 실시양태에서, 제약 제품은 단위 투여당 적어도 약 10 mg/kg의 전달이 가능하도록 하는 충분한 양의 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 제약 제품은 단위 투여당 약 10 mg/kg IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙)의 정맥내 전달이 가능하도록 하는 투여량으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 제약 제품은 단위 투여당 약 75 mg - 약 300 mg IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙)의 피하 전달이 가능하도록 하는 투여량으로 제제화된다.

[0118] 액체 조성물 및 제약 제품을 제조하는 방법

[0119] 본원은 또한 개시내용의 제약 제품 및 액체 조성물을 제조하는 방법을 개시한다. 이들 방법은 개시된 IL-17 항체의 산화를 감소시키는 것을 돕는다. 간략하게, 액체 조성물은 목적하는 부형제 (예를 들어, 그룹 1 안정화제 (예를 들어, 트레할로스), 그룹 2 안정화제 (메티오닌), 계면활성제 (예를 들어, PS80), 완충제 (예를 들어, 히스티딘))을 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 세쿠키누맙)과 목적하는 농도 (예를 들어, 약 25 내지 약 150 mg/ml 세쿠키누맙, 약 20 mM 히스티딘 pH 5.8, 약 200 mM 내지 약 225 mM 트레할로스, 약 0.02% 폴리소르베이트 80, 및 약 2.5 mM 내지 약 20 mM 메티오닌) 및 pH (예를 들어, 약 pH 5.8)로 조합함으로써 제조된다. 이러한 액체 조성물은 이어서, 선택된 용기 (예를 들어, 바이알, 시린지, 카트리지 [예를 들어, 자가주사기에 의한 사용을 위함]) 내에 배치된다. 헤드스페이스 내의 산소 함량은 목적하는 수준 (예를 들어, 약 12% 미만, 10% 미만, 약 8% 미만, 약 6% 미만 등)으로 조정되고, 이는 용기를 액체 조성물로 충전하기 전, 용기를 액체 조성물로 충전하는 동안, 또는 용기의 마개를 닫는/밀봉하는 동안 일어날 수 있다.

[0120] 본원은 약 5.2 내지 약 6.2의 pH를 갖고 약 20 mg/ml 내지 약 175 mg/ml (예를 들어, 약 25 mg/ml 내지 약 150 mg/ml) 본원에 개시된 바와 같은 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 세쿠키누맙); 및 약 2.5 mM 내지 약 20 mM 메티오닌을 포함하는 액체 조성물을 제조하는 단계; 헤드스페이스를 갖는 용기 내에 상기 액체 조성물을 배치하는 단계; 및 헤드스페이스 내의 산소 함량을 약 12% 이하로 조정하는 단계를 포함하는, 세쿠키누맙의 산화를 감소시키는 방법을 개시한다.

[0121] 개시된 방법의 일부 실시양태에서, 조정하는 단계 c)는 불활성 기체를 사용하여 헤드스페이스를 퍼징함으로써 수행한다. 개시된 방법의 일부 실시양태에서, 불활성 기체는 질소 또는 아르곤이다. 개시된 방법의 일부 실시양태에서, 액체 조성물 중 메티오닌의 농도는 약 2.5 mM, 약 5 mM, 약 10 mM 또는 약 20 mM, 바람직하게는 약 5 mM이다. 개시된 방법의 일부 실시양태에서, 헤드스페이스 내의 산소 함량을 약 10% 미만, 예를 들어, 약 8% 미만, 바람직하게는 약 6% 미만으로 조정한다. 개시된 방법의 일부 실시양태에서, 액체 조성물은 약 5.8의 pH를 갖는다. 개시된 방법의 일부 실시양태에서, 액체 조성물 중 세쿠키누맙의 농도는 약 25 mg/ml 또는 약 150 mg/ml이다. 개시된 방법의 일부 실시양태에서, 용기는 카트리지, 시린지, 펜 또는 바이알이다.

[0122] 제약 제품 및 액체 조성물을 사용하는 방법

[0123] 개시된 제약 제품 및 액체 조성물은, 예를 들어, 자가면역 질환 (예를 들어, 건선, 류마티스 관절염, 강직성 척

추염, 건선성 관절염 등)을 갖는 환자의 치료에 사용될 것이다. 적절한 투여량은, 물론, 예를 들어 사용될 특정한 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙, 숙주, 투여 방식 및 치료될 상태의 속성 및 중증도, 및 환자가 겪은 선행 치료의 속성에 따라 달라질 것이다. 궁극적으로, 담당 건강 관리 제공자는 각각의 개별 환자를 치료하기 위한 IL-17 항체의 양을 결정할 것이다. 일부 실시양태에서, 담당 건강 관리 제공자는 낮은 용량의 IL-17 항체를 투여하고 환자의 반응을 관찰할 수 있다. 다른 실시양태에서, 환자에게 투여되는 IL-17 항체의 초기 용량(들)은 높고, 이어서 재발 징후가 발생할 때까지 하향 조정된다. 보다 많은 용량의 IL-17 항체는 환자에 대해 최적의 치료 효과가 수득될 때까지 투여될 수 있고, 투여량은 일반적으로 추가로 증가되지 않는다.

[0124] 투여 시기는 일반적으로 활성 화합물 (예를 들어, 세쿠키누맙)의 최초 투여 일로부터 측정되고, 이는 또한 "기준선"으로 공지된다. 그러나, 다른 건강 관리 제공자는 하기 표 2에 제시된 바와 같은 상이한 명명 규정을 사용한다.

주	0/1	1/2	2/3	3/4	4/5	5/6	6/7	7/8	8/9	등
제 1 일	0/1	7/8	14/15	21/22	28/29	35/36	42/43	49/50	56/57	등

[0125]

[0126] 표 2 - 투여 요법에 대한 통상의 명명 규정. 볼드체는 본원에 사용된 명명 규정을 지칭한다.

[0127] 주목할 만한 것으로, 일부 건강 관리 제공자는 제0주를 제1주로 지칭할 수 있으며, 일부 건강 관리 제공자는 제0일을 제1일로 지칭할 수 있다. 따라서, 동일한 투여 스케줄을 지칭하면서, 다른 의사들은, 예를 들어 용량을 제3주 동안/제21일에, 제3주 동안/제22일에, 제4주 동안/제21일에, 제4주 동안/제22일에 제공하는 것으로 지정하는 것이 가능하다. 일관성을 위해, 최초 투여 주는 본원에서 제0주로 지칭될 것이며, 최초 투여 일은 제1일로 지칭될 것이다. 그러나, 통상의 기술자는 이러한 명명 규정이 단순히 일관성을 위해 사용되고, 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하며, 즉 매주 투여는 의사가 특정한 주를 "제1주" 또는 "제2주"로 지칭하는지 여부와 관계없이 매주 용량의 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙을 제공하는 것이라는 것을 이해할 것이다. 본원에 지정된 규정을 사용한 명명의 예로서, 매주 투여되는 세쿠키누맙의 5회 용량은 제0주 동안 (예를 들어, 약 제1일에), 제1주 동안 (예를 들어, 약 제8일에), 제2주 동안 (예를 들어, 약 제15일에), 제3주 동안 (예를 들어, 약 제22일에), 및 제4주 동안 (예를 들어, 약 제29일에) 제공될 수 있다. 용량은 정확한 시점에 제공될 필요는 없고, 예를 들어, 대략 제29일에 예정된 용량은, 그것이 적절한 주 내에 제공되는 한, 예를 들어, 제24일 내지 제34일, 예를 들어, 제30일에 제공될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0128] 일부 실시양태에서, 개시된 방법 및 용도는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16주 지속되는 초기 (때때로 "유도"로 불림) 요법을 사용한다. 일부 실시양태에서, 초기 요법은 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주 동안의 투여를 사용한다. 다른 실시양태에서, 초기 요법은 제0주, 제1주, 제2주, 제3주, 제4주, 제8주 및 제12주 동안의 투여를 사용한다. 일부 실시양태에서, 초기 요법은 여러 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 바람직하게는 4 또는 5)회 용량의 약 150 mg - 300 mg, 예를 들어, 약 4 또는 5회 용량의 150 mg 또는 300 mg (바람직하게는 5회 용량의 약 150 mg - 약 300 mg)의 IL-7 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙을 투여하는 것을 포함한다. 추가 실시양태에서, 초기 용량은 매주, 1주 2회, 격주, 또는 매월 [4주마다], 바람직하게는 매주 전달된다. 일부 실시양태에서, 150 mg 또는 300 mg의 IL-17 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙이 피하 주사에 의해, 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 초기 투여로 투여된다.

[0129] 유지 요법을 위해, 용량은 1개월마다 ("매월" 투여로도 불림) (즉, 4주마다, 즉, 약 28일마다), 2개월마다 (즉, 8주마다, 즉, 약 56일마다), 또는 3개월마다 (즉, 12주마다, 즉, 약 84일마다) 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유지 요법은 제12주 후에 시작한다. 일부 실시양태에서, 유지 요법은 제3주 후에 시작한다. 유지 요법의 제1 용량은 통상적으로 유도 요법의 최종 용량으로부터 측정된 날에 투여될 것이다. 따라서, 예로서, 유도 요법의 최종 용량이 제12주 동안 제공된 경우에, 매월 [4주마다] 유지 요법의 일부로서 제1 용량은 제16주 동안 전달될 것이고, 2개월마다 유지 요법의 일부로서 제1 용량은 제20주 동안 전달될 것이고, 3개월마다 유지 요법의 일부로서 제1 용량은 제24주 동안 전달될 것 등이다. 일부 실시양태에서, 유지 요법은 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙의 용량을, 매주, 2주마다, 매월 [4주마다], 격월, 분기마다, 1년에 2회, 또는 매년 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유지 요법은 매월 투여 (4주마다)를 사용한다. 일부 실시양태에서, 유지 요법의 제1 용량은 제4주 동안 또는 제16주 동안 전달된다. 일부 실시양태에서, 유지 요법은 약 150 mg - 300 mg, 예를 들어, 약 150 mg 또는 약 300 mg의 용량의 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙을 투여하는 것을 포함한다.



- [0130] 로딩 요법, 유도 요법 및/또는 유지 요법 동안 IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙의 전달은 피하 경로를 통한 예를 들어, 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg)의 투여량의 전달, 정맥내 경로를 통한, 예를 들어, 약 1 mg/kg, - 약 50 mg/kg (예를 들어, 약 1 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 50 mg/kg 등)의 투여량의 전달 또는 임의의 다른 투여 경로 (예를 들어, 근육내, i.m.)일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, IL-17 항체의 용량은 s.c. 전달된다.
- [0131] 바람직한 실시양태에서, 환자에게 약 150 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 150 mg 또는 약 300 mg)의 용량의 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙이, 피하 주사에 의해, 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 초기 투여로 투여되고, 이어서 매월 유지 투여가 제4주에 시작된다. 이러한 요법에서, 투여는 각각 제0주, 제1주, 제2주, 제3주, 제4주, 제8주, 제12주, 제16주, 제20주 등 동안 일어난다. 300 mg 용량은 150 mg 의 2회 피하 주사로서 주어질 수 있다.
- [0132] 본원은 자가면역 질환 (예를 들어, 건선, 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 건선성 관절염)의 치료를 필요로 하는 환자에게 약 150 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 150 mg 또는 약 300 mg)의 용량의 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙을, 피하 주사에 의해, 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 초기 투여로 투여하고, 이어서 매월 유지 투여를 제4주에 시작하는 것을 포함하는, 자가면역 질환 (예를 들어, 건선, 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 건선성 관절염)을 치료하는 방법을 개시하며, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙은 약 20 mg/ml 내지 약 175 mg/ml (예를 들어, 약 25 mg/ml 내지 약 150 mg/ml) 본원에 개시된 바와 같은 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 세쿠키누맙); 약 5.2 내지 약 6.2 의 pH를 갖는 완충제; 및 약 2.5 내지 20 mM 메티오닌을 포함하는 제약 조성물의 일부로서 제공되고, 여기서 액체 제약 조성물은 동결건조물로부터 재구성된 것이 아니다.
- [0133] 본원은 환자에서 자가면역 질환 (예를 들어, 건선, 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 건선성 관절염)의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 IL-17 항체 (예를 들어, 세쿠키누맙)의 용도를 개시하며, 여기서 의약은 제제화되어 용기를 구성하고, 각각의 용기는 약 12% 미만 (예를 들어, 약 10% 미만, 약 8% 미만, 약 7% 미만, 약 6% 미만 등)의 산소 함량을 갖는 헤드스페이스, 및 약 20 mg/ml 내지 약 175 mg/ml (예를 들어, 약 25 mg/ml 내지 약 150 mg/ml) 본원에 개시된 바와 같은 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 세쿠키누맙); 약 5.2 내지 약 6.2의 pH를 갖는 완충제; 및 약 2.5 내지 20 mM 메티오닌을 포함하는, 상기 용기 내에 배치된 액체 제약 조성물을 갖고, 여기서 액체 제약 조성물은 동결건조물로부터 재구성된 것이 아니다.
- [0134] 제약 제품 및 액체 조성물을 포함하는 키트
- [0135] 개시내용은 또한 다양한 자가면역 질환 (예를 들어, 건선)을 치료하기 위한 키트를 포괄한다. 이러한 키트는 개시된 제약 제품 또는 액체 조성물 중 적어도 1종 및 사용 지침서를 넓게 포함한다. 지침서는 안정한 액체 조성물을 환자에게 투여 요법의 일부로서 제공하기 위한 적절한 기술을 개시할 것이다. 이들 키트는 또한 동봉된 액체 조성물과 조합하여 (즉, 동시에 또는 순차적으로 [전 또는 후에]) 전달하기 위한, 자가면역 질환, 예를 들어, 건선을 치료하기 위한 추가의 작용제 (상기 문헌에 기재됨)를 함유할 수 있다.
- [0136] 본원은 a) 헤드스페이스를 가지며, 여기서 헤드스페이스 내의 산소 함량은 약 12% 미만 (예를 들어, 약 10% 미만, 약 8% 미만, 약 7% 미만, 약 6% 미만 등)인 용기, b) i) 약 20 mg/ml 내지 약 175 mg/ml (예를 들어, 약 25 mg/ml 내지 약 150 mg/ml) 본원에 개시된 바와 같은 IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 세쿠키누맙); ii) 약 5.2 내지 약 6.2의 pH를 갖는 완충제; 및 iii) 약 2.5 내지 20 mM 메티오닌을 포함하는, 상기 용기 내에 배치된 액체 제약 조성물이며, 여기서 상기 조성물은 동결건조물로부터 재구성된 것이 아닌 액체 제약 조성물; 및 c) 환자에게 액체 제약 조성물을 투여하는 것에 대한 지침서를 포함하는, 자가면역 질환 (예를 들어, 건선)을 갖는 환자의 치료를 위한 키트를 개시한다. 일부 실시양태에서, 용기는 펜, 사전-충전된 시린지, 자가주사기 또는 바이알이다.
- [0137] 일반사항
- [0138] 개시내용의 일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: a) Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129를 포함하는 IL-17의 에피토프에 결합하는 IL-17 항체; b) Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하는 IL-17의 에피토프에 결합하는 IL-17 항체; c) 2개의 성숙한 IL-17 단백질 쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프로서 하나의 쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129를 포함하고 다른

쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하는 상기 에피토프에 결합하는 IL-17 항체; d) 2개의 성숙한 IL-17 단백질 쇄를 갖는 IL-17 동중이량체의 에피토프로서 하나의 쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129를 포함하고 다른 쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하는 상기 에피토프에 결합하는 IL-17 항체이며, 여기서 IL-17 결합 분자는 약 100- 약 200 pM의  $K_D$ 를 갖고 (예를 들어, 비아코어®에 의해 측정된 바와 같은), 여기서 IL-17 결합 분자는 약 23 - 약 30일의 생체내 반감기를 갖는 것; 및 e) i) 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 ( $V_H$ ); ii) 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 ( $V_L$ ); iii) 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린  $V_H$  도메인 및 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린  $V_L$  도메인; iv) 순서대로, 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 2, 및 서열식별번호: 3에 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린  $V_H$  도메인; v) 순서대로, 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6에 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린  $V_L$  도메인; vi) 순서대로, 서열식별번호: 11, 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 13에 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린  $V_H$  도메인; vii) 순서대로, 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 2, 및 서열식별번호: 3에 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린  $V_H$  도메인 및 순서대로, 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6에 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린  $V_L$  도메인; 및 viii) 순서대로, 서열식별번호: 11, 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 13에 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린  $V_H$  도메인 및 순서대로, 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6에 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린  $V_L$  도메인; ix) 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 (C-말단 리신은 존재하거나 존재하지 않음); x) 서열식별번호: 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄; xi) 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 (C-말단 리신은 존재하거나 존재하지 않음) 및 서열식별번호: 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄로 이루어진 군으로부터 선택된 항체를 포함하는 IL-17 항체. 개시내용의 일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 인간 항체, 바람직하게는 세쿠키누맙이다.

[0139] 개시내용의 하나 이상의 실시양태의 세부사항은 상기 첨부된 설명에 제시되어 있다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질은 이제 기재된다. 본 개시내용의 다른 특색, 목적, 및 이점은 설명 및 청구범위로부터 분명할 것이다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 공보는 참조로 포함된다. 하기 실시예는 본 개시내용의 바람직한 실시양태를 보다 충분히 예시하기 위해 제시된다. 이들 실시예는 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 바와 같은, 개시된 특허 내용의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0140] 실시예:

[0141] 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시적 목적을 위한 것이고, 그의 관점에서 다양한 변형 및 변화가 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 제안될 것이고, 본 출원의 취지 및 범위, 및 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함되어야 하는 것으로 이해된다.

[0142] 이들 실시예는 세쿠키누맙의 안정한 액체 조성물의 개발을 기재한다. 데이터는 조성물 pH 및 그룹 2 안정화제의 선택이 액체 조성물의 안정성에 대해 큰 효과를 가졌다는 것을 제시한다. 데이터는 또한 액체 조성물의 안정성에 영향을 미치는 것으로서 헤드스페이스 산소 함량의 영향을 제시한다. 항체 농도, 계면활성제의 선택, 그룹 1 안정화제의 선택 및 완충제 시스템의 선택은 안정성에 대해 보다 작은 영향을 가졌다. 따라서, 안정성에 대해 보다 큰 영향을 갖는 변수를 고려하여, 개시된 제약 제품은 헤드스페이스를 가지며, 여기서 헤드스페이스 내의 산소 함량은 약 12% 미만인 용기 (예를 들어, PFS 또는 바이알), 및 약 5.2 내지 약 6.2의 pH를 갖고 세쿠키누맙을 약 20 mg/mL 내지 175 mg/mL의 농도로 및 약 2.5 내지 약 20 mM L-메티오닌을 포함하는, 상기 용기 내에 배치된 액체 제약 조성물을 포함한다. 안정성에 대해 크고 작은 영향 둘 다를 갖는 변수를 고려하여, 개시된 제약 제품은 헤드스페이스를 가지며, 여기서 헤드스페이스 내의 산소 함량은 약 12% 미만인 용기 (예를 들어, PFS 또는 바이알), 및 약 5.2 내지 약 6.2의 pH를 갖고 세쿠키누맙; 완충제; 계면활성제, 안정화제, 및

약 2.5 내지 약 20 mM L-메티오닌을 포함하는, 상기 용기 내에 배치된 액체 제약 조성물을 포함한다.

[0143] 하기 개시된 데이터에 기초하여, 바람직한 액체 조성물은 약 25 mg/mL - 약 165 mg/mL 세쿠키누맙, 약 185 mM - 약 225 mM 트레할로스, 약 0.01 % - 약 0.03 % 폴리소르베이트 80, 약 2.5 mM - 약 20 mM L-메티오닌 및 약 10-30 mM 히스티딘 완충제 (예를 들어, 약 20 mM 히스티딘 완충제), pH 약 5.8을 포함한다.

[0144] 바람직한 액체 조성물 I은 약 150 mg/mL 세쿠키누맙, 약 200 mM 트레할로스, 약 0.02 % 폴리소르베이트 80, 약 5 mM L-메티오닌, 및 약 20 mM 히스티딘 완충제, pH 약 5.8을 포함한다. 바람직한 제약 제품 I은 사전-충전된 시린지 (PFS) 내에 배치된 상기 언급된 액체 조성물 1을 포함한다.

[0145] 또 다른 바람직한 액체 조성물 II는 약 25 mg/mL 세쿠키누맙, 약 225 mM 트레할로스, 약 0.02 % 폴리소르베이트 80, 약 5 mM L-메티오닌, 및 약 20 mM 히스티딘 완충제, pH 약 5.8을 포함한다. 바람직한 제약 제품 II는 바이알 내에 배치된 상기 언급된 액체 조성물 II를 포함한다.

약어	정의
CE-SDS	모세관 전기영동 (소듐 도데실 술페이트)
CEX	양이온 교환 크로마토그래피
Cys-CEX	시스타민 양이온 교환 크로마토그래피
DLS	동적 광 산란
DoE	실험 설계
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
LLS	레이저 광 산란
RH	상대 습도
RP-HPLC	역상-고성능 액체 크로마토그래피
SDS-PAGE	소듐 도데실 술페이트-폴리아크릴아미드 겔 전기영동
SEC	크기 배제 크로마토그래피
AP-SEC	SEC 에 의한 응집 생성물
DP-SEC	SEC 에 의한 분해 생성물

[0146]

[0147] 표 3: 실시예에서 사용된 약어

분석 검정
UV: UV 흡수에 의한 단백질의 검정
SEC: SEC, AP-SEC, DP-SEC 에 의한 순도
SDS-PAGE: SDS-PAGE (비-환원)에 의한 순도, SDS-PAGE (환원)에 의한 순도, SDS-PAGE (환원)에 의한 불순물
CE-SDS: CE-SDS (비-환원)에 의한 순도, CE-SDS (비-환원)에 의한 불순물
LLS: LLS 에 의한 평균 분자량
DLS: DLS 에 의한 다분산도, DLS 에 의한 유체역학 반경
탁도
광 차폐에 의한 육안으로 보이지 않는 입자
육안으로 보이는 입자
RP-HPLC: RP-HPLC 에 의한 순도, 및 RP-HPLC 에 의한 프리-주요 피크 중
CEX: CEX 에 의한 순도, CEX 에 의한 산성 변이체, CEX 에 의한 염기성 변이체
색상
Cys-CEX 에 의한 활성
유리 SH-기 (엘만 시험)
생물학적 활성

[0148]

[0149] 표 4: 실시예에서 사용된 분석

[0150] 1.1 파트 I - 세쿠키누맙 액체 상태 안정성에 대해 더 큰 영향을 갖는 변수의 상세한 분석 (헤드스페이스 산소, pH 및 L-메티오닌)

[0151] 1.1.1 실시예 1: L-메티오닌

[0152] 세쿠키누맙 안정성에 대한 여러 항산화 안정화제의 효과를 광범위한 세트의 분석 기술을 사용하여 특징화하였다.

[0153] 초기 연구에서, 테트라 소듐 EDTA 아스코르브산나트륨, 시스테인, 중아황산나트륨 및 시트르산나트륨을 포함한 항산화 안정화제의 범위를 평가하였다. 이들 중 어떠한 것도 분자를 충분히 안정화하지 못했지만, 어떠한 항산화 안정화제도 함유하지 않는 조성물과 비교 시 SEC에 의해 응집 생성물에 대한 테트라 소듐 EDTA 및 시트르산나트륨의 작은 안정화 효과가 관찰되었다 (데이터는 제시되지 않음).

[0154] 추가의 연구에서, 안정화제 시스테인, 테트라 소듐 EDTA 및 L-메티오닌을 10 mM의 농도에서 평가하고, DoE 접근법에 의해 세쿠키누맙 농도 150 mg/mL를 사용하여 어떠한 안정화제도 없는 것과 비교하였다. 조성물을 PFS에 충전하고, 장기간 (5°C), 가속 (25°C) 및 스트레스 (40°C) 조건에서 2개월 안정성 연구에 두고, 물리적 안정성 (AP-SEC, DLS, 탁도, 육안으로 보이는 입자 및 광 차폐에 의해 육안으로 보이지 않는 입자), 화학적 안정성 (CEX에 의한 순도, RP-HPLC에 의한 순도, 색상) 및 생물학적 활성의 지표 (Cys-CEX에 의한 활성, 유리 SH-기)에 대해 평가하였다. 게다가, 동결-해동 (-20°C에서 실온으로의 5주기) 및 진탕 스트레스 (1주 동안 150 rpm)를 2 mL 바이알에 충전된 조성물에 가하였다.

[0155] L-메티오닌은 세쿠키누맙을 위한 최고의 그룹 2 안정화제인 것으로 발견되었다. 이는 CEX에 의한 순도 및 RP-HPLC에 의한 순도에 의해 측정된 바와 같은 보다 높은 순도 수준 및 보다 낮은 탁도 수준 및 육안으로 보이는 입자 카운트에 의해 증명되었다. 유의하게 보다 우수한 안정성은 안정화제 부재 하의 조성물과 비교 시 L-메티



오닌의 존재 하에 제시되었다. L-메티오닌의 존재 하의 조성물은 25℃ 및 40℃의 가속 조건에서의 안정성의 8 주 후에 보다 낮은 수준의 AP-SEC, 보다 일관된 DLS 데이터, 보다 낮은 탁도 및 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 종의 보다 낮은 양을 가졌다. EDTA는 AP-SEC, DLS, CEX에 의한 염기성 변이체 및 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 종에서의 증가로 인해 불리하였다. 시스테인은 다양한 분석 방법에 의해 제시되는 바와 같이 거의 모든 응집 및 분해 생성물에서의 증가를 야기하였다.

[0156] 도 1은 상이한 조건 하에서의 저장 후의 선택된 품질 특성을 열거한다. 오직 L-메티오닌만이 세쿠키누맙에 대해 일관된 안정화 효과를 갖는 것으로 관찰되었다. 안정화 효과는 특히 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 종 (도 1 B) 및 AP-SEC (도 1 D)에 대해 관찰되었다. 추가의 효과는 또한 탁도 및 DLS에 의한 유체역학 반경에서 관찰되었다. 세쿠키누맙 품질 특성에 대한 상이한 L-메티오닌 농도의 효과를 후속 연구에서 평가하였다.

[0157] 도 2는 L-메티오닌의 존재 및 부재 하의 히스티딘 완충제 pH 5.8 중 세쿠키누맙 농도 25 mg/mL 및 트레할로스 농도 225 mM 및 폴리소르베이트 80 농도 0.02 %에서의 25℃에서 저장하는 동안 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 종에서의 변화를 나타낸다. 조성물을 2 mL 바이알에 충전하고 스트레스 조건 하에 최대 3개월 동안 저장하였다. 흑색 파선은 0 mM L-메티오닌을 함유하는 조성물에 대해 수득된 값에 대한 선형 피트를 나타내고, 회색 파선은 10 mM L-메티오닌을 함유하는 조성물에 대해 수득된 값에 대한 선형 피트를 나타낸다. 명백하게, 감소된 분해 동역학이 L-메티오닌의 존재 하에 관찰되었다.

[0158] 농도 의존성 효과가 또한 150 mg/mL 세쿠키누맙을 함유하는 조성물에 대해 관찰되었다. 200 mM 내지 300 mM의 농도의 트레할로스, 폴리소르베이트 80 0.01 % 내지 0.04 % 뿐만 아니라 L-메티오닌 0 mM 내지 10 mM를 함유하는 조성물을 사용하여 연구를 수행하였다. 조성물을 1mL PFS에 충전하고, 장기간, 가속 및 스트레스 조건에서 최대 3개월 동안 저장하였다. 세쿠키누맙 물리적 (AP-SEC, DLS, 광 차폐에 의해 육안으로 보이지 않는 입자 및 육안으로 보이는 입자, 탁도) 및 화학적 (CEX에 의한 순도, RP-HPLC에 의한 순도, 색상) 안정성 뿐만 아니라 생물학적 활성을 모니터링하였다.

[0159] 도 3은 25℃에서 6개월 저장 후의 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 종을 나타낸다. 분해에 대한 트레할로스 및 폴리소르베이트 80의 효과는 무시할 만한 것인 반면에, L-메티오닌의 존재 하에 명백하게 감소된 분해 수준이 관찰되었다. 이러한 효과는 세쿠키누맙 안정성을 L-메티오닌의 존재 하 및 부재 하와 비교 시 보다 현저하였을 뿐만 아니라, 2.5 - 10 mM L-메티오닌의 범위 내에서 농도 의존성이 관찰되었다.

[0160] L-메티오닌의 동일한 안정화 효과는 1 mL PFS에 충전된 히스티딘 완충제 pH 5.8 중 150 mg/mL 세쿠키누맙, 200 mM 트레할로스, 0.02 % 폴리소르베이트 80을 함유하는 조성물에서 장기간 저장 (최대 30개월) 후에 관찰되었다. 도 4는 5℃에서 최대 30개월 저장 동안의 AP-SEC (A) 및 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 종 (B)을 나타낸다. 흑색 파선은 5 mM L-메티오닌을 함유하는 조성물에 대해 수득된 값에 대한 선형 피트를 나타내고, 회색 파선은 0 mM L-메티오닌을 함유하는 조성물에 대해 수득된 값에 대한 선형 피트를 나타낸다. 명백하게, 감소된 분해 동역학이 L-메티오닌의 존재 하에 관찰되었다.

[0161] 농도 의존성은 추가로 세쿠키누맙 안정성 (150 mg/mL, 트레할로스 200 mM, 폴리소르베이트 80 0.02 %, 히스티딘 완충제 pH 5.8)에 대한 L-메티오닌 농도 (0 - 20 mM)의 영향을 평가한 연구에서 확인하였다. 상이한 조성물을 PFS에 충전하고 장기간 및 가속 조건에서 13개월 및 30개월 (5℃에서만) 동안 저장하였다. 세쿠키누맙 안정성은 안정성을 나타내는 이전 스크린에서 관찰한 일련의 선택된 분석 기술에 의해 평가하였다 (RP-HPLC에 의한 순도, SEC에 의한 순도, 탁도). 탁도 측정으로부터 어떠한 명백한 경향도 결론지을 수 없었다. 그러나, AP-SEC 및 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 종은 L-메티오닌 농도에 대한 명백한 의존성을 제시하였다. 이러한 효과는 실시간 저장 조건에서는 작았지만, 뚜렷한 차이가 25℃에서 관찰되었다 (도 5).

[0162] 25℃ 저장에서 13개월 저장 후, L-메티오닌의 부재 하의 조성물 중 SEC에 의한 응집체의 수준은 t0에 < 1 %의 출발 수준에서 4.5 %만큼 증가하였다. 조성물 중 L-메티오닌의 첨가에 의해, 응집체 형성에서의 이러한 증가는 2.5 mM의 경우에 3.5 %, 5 mM의 경우에 3.0 % 및 20 mM L-메티오닌의 경우에 2.2 %로 감소하였다. 5℃에서, L-메티오닌의 부재 하의 조성물과 20 mM L-메티오닌의 존재 하의 조성물 사이의 차이는 단지 0.3 %였다. RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 종은 0 mM L-메티오닌을 함유하는 샘플에서 25℃에서의 13개월 저장 동안 9.1 %에서 42.7 %로 증가하였다. RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 종에서의 이러한 증가는 2.5 mM의 경우에 39.4 %, 5.0 mM의 경우에 37.8 % 및 20 mM L-메티오닌 함유 샘플의 경우에 34.5 %로 감소하였다. 요약하면, AP-SEC 및 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 종의 감소된 수준은 PFS에서 5℃ 및 25℃에서 저장하는 동안 L-메티오닌의 존재 하에 관찰되었다. 차이는 25℃에서의 저장 후에 보다 뚜렷하게 관찰되었지만, 5℃ 저장 후에도 또한 검출가능하였다.

- [0163] 이미 2.5 mM L-메티오닌의 수준에서, 분해 속도는 L-메티오닌의 부재 하의 조성물과 비교 시 뚜렷하게 감소하였다. 이는 또한 0, 2.5 및 5.0 mM L-메티오닌의 존재 하에 세쿠키누맙 안정성을 비교한 추가의 연구에서 확인되었다. 의도된 저장 조건에서 24개월 저장 후 RP-HPLC에 의한 순도, SEC에 의한 순도 뿐만 아니라 탁도에서 2.5 mM 및 5.0 mM L-메티오닌을 함유하는 조성물 사이에 어떠한 차이도 관찰되지 않았다.
- [0164] 바이알 내의 액체 항체 조성물에서의 L-메티오닌의 첨가는 또한 AP-SEC 및 CE-SDS (비-환원)에 의한 불순물을 감소시켰다 (도 6). 흥미롭게도, 감소된 L-메티오닌 농도 의존성은 25 mg/mL 세쿠키누맙을 갖는 바이알 내의 액체 항체 조성물에 대해 관찰되었고 (도 6), 이는 보다 낮은 농도의 L-메티오닌이 보다 낮은 항체 농도를 갖는 조성물에서 항체의 완전성 및 안정성을 유지하는데 충분하다는 것을 시사한다.
- [0165] 상기 실험으로부터 조합된 데이터에 기초하여, 적어도 2.5 mM (바람직하게는 약 5 mM)의 메티오닌 농도가 세쿠키누맙의 액체 조성물에 이상적이고, 다른 그룹 2 안정화제보다 우월하다.
- [0166] 1.1.2 실시예 2: 헤드스페이스 산소 함량
- [0167] 1.1.2.1 1차 포장 - PFS:
- [0168] 세쿠키누맙 안정성에 대한 헤드스페이스 산소 함량의 효과를 150 mg/mL 세쿠키누맙의 농도에서 및 히스티딘 완충제 pH 5.8 중 200 mM 트레할로스, 5 mM L-메티오닌, 0.02 % 폴리소르베이트 80을 갖는 조성물 중에서 평가하였다. 조성물을 다양한 PFS 공급업체로부터의 1 mL PFS에 충전하였다. 헤드스페이스 산소 함량은 각각 13 % 내지 15 % (0.5 mL 충전 부피) 또는 3-4 % (0.5 mL 충전 부피)/ 7-8 % (1.0 mL 충전 부피)인 것으로 측정되었다. 샘플을 장기간, 가속 및 스트레스 조건에서 최대 6개월 동안 저장하였다. 선택된 조성물을 장기간 조건 하에 최대 24개월 동안 저장하였다. 세쿠키누맙 안정성을 SEC에 의한 순도, RP-HPLC에 의한 순도, CEX에 의한 순도, CE-SDS (비-환원)에 의한 순도, 탁도, 색상, 유리 SH-기, 생물학적 활성, 광 차폐에 의해 육안으로 보이지 않는 입자 및 육안으로 보이는 입자에 의해 모니터링하였다.
- [0169] 헤드스페이스 산소 함량의 영향은 장기간, 가속 및 스트레스 조건에서 RP-HPLC에 의한 프리- 주요 피크 중 및 AP-SEC에 대해 관찰되었다. 도 7은 25°C에서 최대 9개월 저장 동안의 AP-SEC를 나타낸다. 명백하게, 헤드스페이스 산소 함량 13-15 %를 갖는 PFS는 25°C에서 증가된 응집을 제시하였다. 그러나, 2-8°C 저장 조건에서의 헤드스페이스 산소 함량과 관련하여 응집체 수준에서 절대차는 거의 존재하지 않았다 (6개월 데이터) (데이터는 제시되지 않음).
- [0170] 세쿠키누맙 품질 특성 (탁도, SEC에 의한 순도, RP-HPLC에 의한 순도, CE-SDS (비-환원)에 의한 순도, 유리 SH-기, 생물학적 활성, 광 차폐에 의해 육안으로 보이지 않는 입자, 육안으로 보이는 입자, 색상)에 대한 6% 내지 21% (즉 피징하지 않음) 범위의 상이한 헤드스페이스 산소 함량 수준의 영향을 12개월 동안 5°C에서의 저장 동안 뿐만 아니라 6개월 동안 가속 조건 (25°C) 하에 및 3개월 동안 스트레스 조건 (40°C) 하에 추가로 평가하였다. 연구를 150 mg/mL 세쿠키누맙에서 및 히스티딘 완충제 pH 5.8 중 200 mM 트레할로스, 5 mM L-메티오닌, 0.02 % 폴리소르베이트 80을 갖는 조성물 중에서 수행하였다. 샘플을 PFS에 충전하고 공인된 산소 혼합물로 피징하여 표적화된 헤드스페이스 산소 함량을 산출하였다.
- [0171] 저장 시간의 경과에 따라 탁도에서 어떠한 변화도 관찰되지 않았고; 광 차폐에 의해 육안으로 보이지 않는 입자, 색상 및 유리 SH-기에 대한 헤드스페이스 산소 함량의 어떠한 뚜렷한 효과도 관찰되지 않았고, 상이한 헤드스페이스 산소 함량 샘플 사이의 차이는 방법의 산점범위 이내였다. 메티오닌 농도는 5°C 또는 25°C에서의 저장 동안 관련되어 변화되지 않았고, 헤드스페이스 산소 함량과 관계 없이 5°C에서 12개월 후 4.9 mM (초기 값 4.9 - 5.0 mM)인 것으로 관찰되었다.
- [0172] SEC에 의한 응집 생성물에 대한 헤드스페이스 산소 함량의 비교적 큰 영향을 제시한 본 발명자들의 초기 발견과 대조적으로, 본 실험에서는 의도된 저장 조건 (5°C)에서의 최대 12개월 저장 동안, 심지어 비-피징된 참조 샘플에서도 단지 작은 변화만이 관찰되었다. 시험된 상이한 안정성 지점에 대해 (2-8°C에서 최대 12개월 저장 및 25°C에서 최대 6개월 저장) 헤드스페이스 내에 상이한 산소 수준을 갖는 샘플 사이에서 SEC에 의한 순도 및 응집체에서의 어떠한 관련 차이도 관찰되지 않았다 (도 8). 대조적으로, 본 발명자들은 헤드스페이스 산소 함량 증가에 따른 RP-HPLC에 의한 주요 순도에서의 증가를 주목하였다. 이는 5°C (12개월 저장 후) (데이터는 제시되지 않음) 및 25°C (6개월 저장 후) (도 9)에서 관찰되었다. 어떠한 새로운 피크도 출현하지 않았다.
- [0173] 1.1.2.2 1차 포장 - 바이알:
- [0174] 조성물을 2 mL 바이알에 충전하고, 냉장 조건에서 12개월 및 가속 및 스트레스 조건 하에 최대 3개월 동안 저장

하였다. 표 5-7은 5mM L-메티오닌의 존재 및 부재 하의 히스티딘 완충제 pH 5.8 중 세쿠키누맙 농도 25 mg/mL 및 트레할로스 농도 225 mM 및 폴리소르베이트 80 농도 0.02 %에서, 5℃, 25℃ 및 40℃에서의 저장 동안 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 중 및 SEC-AP에서의 변화를 요약한다.

헤드스페이스 산소 함량	RP-HPLC 에 의한 프리-주요 피크 중 (%)			AP- SEC (%)		
	T0	6 M	12 M	T0	6 M	12 M
5 %	-	-	4.5	-	-	0.81
10 %	8.2	3.4	6.1	0.84	0.78	0.86
20 %	-	4.2	7.1	-	0.79	0.91

표 5: 5℃에서의 6 및 12-개월 저장 후 바이알 내 25 mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 RP-HPLC 및 SEC 결과. 조성물 25 mg/ml 세쿠키누맙, 225mM 트레할로스, 5mM L-메티오닌, 0.02% PS80.

헤드스페이스 산소 함량	RP-HPLC 에 의한 프리-주요 피크 중 (%)			AP-SEC (%)		
	25°C			40°C		
	T0	3 M	3 M	T0	3 M	3 M
5 %	-	17.9	40.6	-	1.10	1.80
10 %	8.0	18.4	43.1	0.84	1.00	2.00
20 %	-	20.6	46.2	-	0.93	2.50

표 6: 25℃ 및 40℃에서의 3개월 저장 후 바이알 내 25 mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 RP-HPLC 및 SEC 결과. 조성물 25 mg/ml 세쿠키누맙, 225mM 트레할로스, 5mM L-메티오닌, 0.02% PS80.

헤드스페이스 산소 함량	RP-HPLC 에 의한 프리-주요 피크 중 (%)			AP-SEC (%)		
	T0	6 M	12 M	T0	6 M	12 M
5 %	8.3	3.8	6.1	0.84	0.82	0.91

표 7: 5℃에서의 6 및 12-개월 저장 후 바이알 내 25 mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 RP-HPLC 및 SEC 결과. 조성물 25 mg/ml 세쿠키누맙, 225mM 트레할로스, 0mM L-메티오닌, 0.02% PS80.

헤드스페이스 산소 함량	RP-HPLC 에 의한 프리-주요 피크 중 (%)			AP-SEC (%)		
	25°C			40°C		
	T0	3 M	3 M	T0	3 M	3 M
5 %	-	20.9	44.6	-	1.10	2.60
10 %	8.3	21.4	46.7	0.84	1.10	2.90
20 %	-	25.5	50.9	-	1.30	3.50

표 8: 25℃ 및 40℃에서의 3개월 저장 후 바이알 내 25mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 RP-HPLC 및 SEC 결과. 조성물 25 mg/ml 세쿠키누맙, 225mM 트레할로스, 0mM L-메티오닌, 0.02% PS80.

바이알 안정성에서 25 mg/ml 세쿠키누맙 액체에 대한 헤드스페이스 산소 함량의 영향을 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 중에 의해 5℃에서 12개월 후 (5% 헤드스페이스 산소 함량에서 4.5% vs. 20% 헤드스페이스 산소 함량에서 7.1%, 표 5 참조), 25℃에서 3개월 후 (5% 헤드스페이스 산소 함량에서 17.9% vs. 20% 산소에서 20.6 %, 표 6 참조) 및 40℃에서 3개월 후 (5% 헤드스페이스 산소 함량에서 40.6% vs. 20 % 헤드스페이스 산소 함량에서 46.2%, 표 6 참조)에 관찰하였다. 동일한 경향이 AP-SEC에 대해 40℃에서 3개월 후 (5% 헤드스페이스 산소 함량에서 1.8% vs. 20% 헤드스페이스 산소 함량에서 2.5%, 표 6 참조)에 추정가능하였다. 더욱이, L-메티오닌 농도는 보다 낮은 헤드스페이스 산소 함량과 조합되는 경우에 추가의 영향을 갖는다. 예를 들어, 5℃에서 12개월 저장 후에 5% 산소 헤드스페이스 함량 데이터를 함유하는 조성물에서 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 중을 비교하는 경우에, 5mM L-메티오닌을 함유하는 조성물의 경우에 4.5% (표 5)와 비교 시 어떠한 L-메티오닌도 함유하지 않는 조성물의 경우에 6.1% (표 7)가 확인되었다. 동일한 차이가 25℃에서 3개월 후 (5% -20% 산소: L-메티오닌의 부재 하에 20.9-25.5% (표 8) vs. 5mM L-메티오닌의 존재 하에 17.9-25.5% (표 6)), 및 40℃에서 3개월 후 (5% -20% 산소: L-메티오닌의 부재 하에 44.6-50.9% (표 8) vs. 5mM L-메티오닌의 존재 하에 40.6-46.2%

(표 6))에 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 중에 대해 관찰되었다.

- [0184] 상기 실험에 기초하여, 헤드스페이스 산소 함량을 약 12% 미만으로 감소시키기 위한 질소 퍼지는 PFS 및 바이알 둘 다에서 액체 조성물의 안정성을 증진시키는데 있어서 유익한 것으로 보인다 (RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 중에 의해 평가되는 바와 같음).
- [0185] 1.1.3 실시예 3: L-메티오닌 농도 및 헤드스페이스 산소 함량의 상호작용
- [0186] 추가의 연구는 L-메티오닌 농도와 헤드스페이스 산소 함량 사이의 상호작용을 평가하였다. 2.5 - 7.5 mM의 범위의 L-메티오닌 및 헤드스페이스 산소 함량 3 내지 9 %를 함유하는 조성물을 제조하였다. 조성물을 PFS에 충전하고, 6개월 동안 장기간 및 가속 조건 하에 저장하였다. 관련 세쿠키누맵 품질 특성 (SEC에 의한 순도, RP-HPLC에 의한 순도; CEX에 의한 순도, 유리 SH-기, 생물학적 활성, 광 차폐에 의해 육안으로 보이지 않는 입자 및 육안으로 보이는 입자, 용액의 탁도 및 색상)을 3 및 6개월 저장 후에 모니터링하였다. 도 10은 25°C에서 6개월 저장 후의 AP-SEC에 의한 순도를 L-메티오닌 및 헤드스페이스 산소 함량의 함수로서 나타낸다. AP-SEC에 의한 순도를 사용하여 분석한 경우에 시험된 범위에서 어떠한 상호작용도 관찰되지 않았다.
- [0187] 또 다른 연구에서, 감소된 헤드스페이스 산소 함량 및 L-메티오닌 농도의 효과를 150 mg/mL의 세쿠키누맵 농도에서 평가하였다. 조성물은 270 mM 만니톨, 0.04 % 폴리소르베이트 80 및 0.15 %에서 2 % 범위의 상이한 L-메티오닌 농도를 포함하였다. 조성물을 2 mL 유리 바이알에 충전하고, 질소로 퍼징하거나 또는 퍼징하지 않고, 최대 6개월 동안 장기간, 가속 및 스트레스 조건에서 저장하였다.
- [0188] 도 11은 0.15 % (10 mM), 1 % (67 mM) 또는 2 % (134 mM) L-메티오닌 및 질소 또는 공기 헤드스페이스를 함유하는 조성물에서의 최대 36개월 저장 후의 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 중을 도시한다. 이전에 관찰된 바와 같이, RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 중은 보다 높은 양의 L-메티오닌을 함유하는 조성물에서 보다 낮은 수준이었다. 동일한 조성물은 헤드스페이스가 질소에 의해 퍼징된 경우에 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 중의 보다 낮은 수준을 제시하였다.
- [0189] 1차 포장으로서 바이알 및 PFS 둘 다를 사용한 다양한 실험으로부터 조합된 데이터에 기초하면, 적어도 약 2.5 mM의 L-메티오닌 농도와 조합된 약 12% 미만의 헤드스페이스 산소 함량이 세쿠키누맵의 액체 조성물에 대해 이상적이다.
- [0190] 1.1.4 실시예 4: pH
- [0191] 세쿠키누맵 안정성에 대한 pH의 효과는 처음에 pH 범위 4.0 내지 7.5의 90 mM 염화나트륨을 함유하는 100 mM 시트르산 / 인산나트륨 완충제 중 10 mg/mL의 농도에서 평가하였다. 샘플을 5°C 및 40°C에서 3주 동안 저장하였다. 병행하여, ≤ -60°C에서 실온으로의 5회 동결 해동 주기 후에 세쿠키누맵 안정성을 모니터링하였다.
- [0192] 세쿠키누맵에 대한 최적 pH는 분석된 분해 경로에 따라 달랐다. SEC에 의한 순도, SDS-PAGE (환원)에 의해 순도 및 LLS에 의한 평균 분자량에 의해 결정된 응집 및 단백질분해는 pH 5.7 내지 6.2에서 최소인 반면에, CEX에 의한 순도의 경우에 최적 pH는 pH 5.3이었다. 활성 세쿠키누맵은 각각의 경쇄에 1개의 유리 시스테인 잔기를 함유하고, 따라서, 2 Mol 티올 기 / Mol 세쿠키누맵이 예상된다. 유리 SH-기의 감소된 수준은 세쿠키누맵에서의 생물학적 활성의 손실과 상관되기 때문에, 엘만 시약에 기초한 방법을 사용하여 유리 SH-기를 정량화하였다. 단지 pH 4.3에서만, 1.94 Mol/Mol의 약간 더 낮은 값이 관찰되었다. SEC에 의한 순도 및 LLS에 의한 평균 분자량에 의해 모니터링된 세쿠키누맵 동결 해동 저항성은 pH 5.3 내지 5.7에서 최대였다. pH 5.8을 세쿠키누맵을 추가로 제제화하는데 선택하였다.
- [0193] 세쿠키누맵 안정성에 대한 pH의 효과의 추가의 연구를 DoE 접근법을 사용하여 PFS에서 수행하였다. 5.2 - 5.8의 범위의 pH의 효과를 150 mg/mL의 세쿠키누맵 농도에서 평가하였다. 조성물을 장기간 (5°C), 가속 (25°C) 및 스트레스 (40°C) 조건에서 2개월 안정성 연구에 두고, 물리적 안정성 (AP-SEC, DLS, 탁도, 육안으로 보이는 입자 및 광 차폐에 의해 육안으로 보이지 않는 입자), 화학적 안정성 (CEX에 의한 순도, RP-HPLC에 의한 순도, 색상) 및 생물학적 활성의 지표 (Cys-CEX에 의한 활성, 유리 SH-기)에 대해 평가하였다. 게다가, 동결-해동 (-20°C에서 실온으로의 5주기) 및 진탕 스트레스 (1주 동안 150 rpm)를 2 mL 바이알에 충전된 조성물에 가하였다. 조사된 범위의 pH-값은 세쿠키누맵 안정성 (AP-SEC, DP-SEC, DLS, CEX에 의한 염기성 변이체, RP-HPLC에 의한 순도)에 유의하게 영향을 미치는 것으로 발견되었다. 보다 초기의 연구로부터의 결과는 pH 5.8에 대해 이상적인 것으로서 (AP-SEC, DP-SEC 및 RP-HPLC에 의한 프리-주요 피크 중) 확인하였다 (도 12).
- [0194] pH의 효과를 추가로 150 mg/mL의 농도의 세쿠키누맵, 트레할로스 200 mM, 2.5 - 7.5 mM의 범위의 L-메티오닌 및



3 내지 9 %의 헤드스페이스 산소 함량을 함유하는 조성물에서 평가하였다. 히스티딘 완충제의 pH는 5.4 및 6.2 사이에서 달랐다. 조성물을 PFS에 충전하고, 6개월 동안 장기간 및 가속 조건 하에 저장하였다. 관련 세쿠키누맙 품질 특성 (SEC에 의한 순도, RP-HPLC에 의한 순도; CEX에 의한 순도, 유리 SH-기, 생물학적 활성, 광 차폐에 의해 육안으로 보이지 않는 입자, 육안으로 보이는 입자, 용액의 탁도 및 색상)을 3 및 6개월 저장 후에 모니터링하였다. 도 13은 5℃에서 저장 후에 세쿠키누맙 품질 특성에 대한 pH의 효과를 도시한다. 증가된 탁도, AP- SEC 및 CEX에 의한 산성 변이체 뿐만 아니라 감소된 SEC에 의한 순도가 보다 높은 pH 값에서 관찰되었고, 이는 초기 스크린으로부터의 관찰을 추가로 확인시켜주었다.

[0195] 다양한 실험으로부터 조합된 데이터에 기초하면, 약 5.2 내지 약 6.2의 pH 범위가 세쿠키누맙의 액체 조성물에 대해 이상적이다.

[0196] 1.2 파트 2 - 세쿠키누맙 액체 상태 안정성에 대해 보다 작은 영향을 갖는 부형제의 상세한 분석 (안정화제, 계면활성제 및 완충제)

[0197] 1.2.1 실시예 5: 안정화제의 선택은 안정성에 거의 영향을 미치지 않는다

[0198] 액체 투여 형태를 위한 초기 조성물 개발은 장기간 저장 조건 뿐만 아니라 가속 및 스트레스 조건에서의 저장 동안 세쿠키누맙 가용성 및 불용성 응집체 형성 (AP-SEC, SDS-PAGE에 의한 순도, 광 산란 기술), 화학적 안정성 (RP-HPLC에 의한 순도, CEX에 의한 순도, 색상) 및 생물학적 활성 (Cys-CEX에 의한 활성, 유리 SH-기, 생물학적 활성)에 관한 상이한 안정화제의 평가에 초점이 맞추어졌다.

[0199] 안정화제는 3종의 상이한 부류로 나뉘어졌다: 그룹 I은 비-이온성 (만니톨, 트레할로스 2수화물) 및 이온성 (염화나트륨 및 아르기닌 히드로클로라이드) 안정화제를 포함하였다. 모든 그룹 1 안정화제는 안정화제 부재보다 이익을 제공하였다. 그러나, 비-이온성 안정화제 (트레할로스 및 만니톨)는 Cys-CEX에 의해 보다 낮은 응집체 수준 및 보다 높은 활성에 의해 관찰되는 바와 같이 분자를 보다 우수하게 안정화하는 것으로 관찰되었다.

[0200] 초기 조성물 개발 연구로부터의 결론에 기초하여, 추가의 연구를 DoE 접근법을 사용하여 PFS에서 수행하였다. 안정화제 그룹 I (글리신, 만니톨, 트레할로스 2수화물, 염화나트륨)의 효과를 평가하였다. 조성물을 사전-충전된 시린지에 충전하고, 장기간, 가속 및 스트레스 조건에서 2개월 안정성 연구에 두고, 물리적 안정성 (AP-SEC, DLS, 탁도, 육안으로 보이는 입자 및 광 차폐에 의해 육안으로 보이지 않는 입자), 화학적 안정성 (CEX에 의한 순도, RP-HPLC에 의한 순도, 색상) 및 생물학적 활성의 지표 (Cys-CEX에 의한 활성, 유리 SH-기)에 대해 평가하였다. 게다가, 동결-해동 (-20℃에서 실온으로의 5주기) 및 진탕 스트레스 (1주 동안 150 rpm)를 2 mL 바이알에 충전된 조성물에 가하였다. 안정화제 부류 I과 관련하여, 보다 초기의 스크린으로부터의 관찰이 확인되었다: 1) 모든 그룹 1 안정화제는 안정화제 부재보다 이익을 제공하고; 2) 비-이온성 안정화제가 세쿠키누맙 단백질을 위한 보다 우수한 안정화제인 것으로 발견되었다 (도 14). 이는 SEC에 의한 순도, RP-HPLC에 의한 순도 및 DLS에 의한 다분산도에서 특히 현저하였다. 상이한 비-이온성 안정화제를 비교할 경우에, 어떠한 관련 효과도 관찰되지 않았다.

[0201] 다음으로, 본 발명자들은 안정화제 부류 I (트레할로스 2수화물, 200-300 mM)의 이상적인 농도를 확인하였다. 샘플을 PFS에 충전하고, 장기간, 가속 및 스트레스 조건에서 최대 3개월 동안 저장하였다. 세쿠키누맙 물리적 (AP-SEC, DLS, 광 차폐에 의해 육안으로 보이지 않는 입자, 육안으로 보이는 입자, 탁도) 및 화학적 (CEX에 의한 순도, RP-HPLC에 의한 순도, 색상) 안정성 뿐만 아니라 생물학적 활성을 모니터링하였다. 다양한 트레할로스 농도에 의해 세쿠키누맙 품질 특성에서 어떠한 관련 차이도 관찰되지 않았다 (도 3).

[0202] 1.2.2 실시예 6: 계면활성제의 선택은 안정성에 거의 영향을 미치지 않는다

[0203] 150 mg/ml 액체 조성물을 위한 초기 조성물 개발은 장기간 저장 조건 뿐만 아니라 가속 및 스트레스 조건에서의 저장 동안 세쿠키누맙 가용성 및 불용성 응집체 형성 (AP-SEC, SDS-PAGE에 의한 순도, 광 산란 기술), 화학적 안정성 (RP-HPLC에 의한 순도, CEX에 의한 순도, 색상) 및 생물학적 활성 (Cys-CEX에 의한 활성, 유리 SH-기, 생물학적 활성)에 관한 상이한 부형제 (예를 들어, 안정화제 및 계면활성제)의 평가에 초점이 맞추어졌다. 부형제는 3종의 상이한 부류로 나뉘어졌다: 그룹 III은 계면활성제 폴리소르베이트 20 및 80을 포함하였다. 정지 저장 동안 계면활성제 부재와 비교 시 0.04 %의 농도의 폴리소르베이트 20과 80 사이에서 어떠한 차이도 관찰되지 않았다.

[0204] 초기 조성물 개발 연구로부터의 결론에 기초하여, 추가의 연구를 DoE 접근법을 사용하여 PFS에서 수행하였다. 계면활성제 (폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 폴록사머 188, 부재)의 효과를 평가하였다. 조성물을 PFS에 충전하고, 장기간, 가속 및 스트레스 조건에서 2개월 안정성 연구에 두고, 물리적 안정성 (AP-SEC, DLS, 탁

도, 육안으로 보이는 입자 및 광 차폐에 의해 육안으로 보이지 않는 입자), 화학적 안정성 (CEX에 의한 순도, RP-HPLC에 의한 순도, 색상) 및 생물학적 활성의 지표 (Cys-CEX에 의한 활성, 유리 SH-기)에 대해 평가하였다. 게다가, 동결-해동 (-20℃에서 실온으로의 5주기) 및 진탕 스트레스 (1주 동안 150 rpm)를 2 mL 바이알에 충전된 조성물에 가하였다. 계면활성제의 존재는 보다 낮은 탁도 수준 및 육안으로 보이는 입자 및 광 차폐에 의해 육안으로 보이지 않는 입자 카운트에 의해 관찰되는 바와 같이 유익하였다. 그러나, 계면활성제 유형의 단지 약한 영향만이 존재하였다 (도 15).

[0205] 본 발명자들은 다음으로 계면활성제 그룹 III의 이상적인 농도를 확인하였다 (폴리소르베이트 80 0.01-0.04 (w/v) %). 샘플을 PFS에 충전하고, 장기간, 가속 및 스트레스 조건에서 최대 3개월 동안 저장하였다. 세쿠키누맙 물리적 (AP- SEC, DLS, 광 차폐에 의해 육안으로 보이지 않는 입자, 육안으로 보이는 입자, 탁도) 및 화학적 (CEX에 의한 순도, RP-HPLC에 의한 순도, 색상) 안정성 뿐만 아니라 생물학적 활성을 모니터링하였다. 정지 저장 동안 (도 3) 뿐만 아니라 150 rpm에서의 진탕 1주 후에 세쿠키누맙 품질 특성에 대한 폴리소르베이트 80 농도의 어떠한 뚜렷한 효과도 관찰되지 않았다. DLS에 의한 다분산도 및 광 차폐에 의해 육안으로 보이지 않는 입자는 보다 높은 계면활성제 농도에서 약간 증가하였고; 따라서 폴리소르베이트 80의 농도는 가장 낮은 평균 농도에 대한 안전역을 유지하기 위해 0.02 %로 규정하였다.

[0206] 1.2.3 실시예 5: 완충제의 선택은 안정성에 거의 영향을 미치지 않는다

[0207] 완충제 중 (시트레이트, 히스티딘, 숙시네이트, 아세테이트)의 효과를 DOE-접근법을 사용하여 PFS에서 평가하였다. 조성물을 PFS에 충전하고, 장기간, 가속 및 스트레스 조건에서 2개월 안정성 연구에 두고, 물리적 안정성 (AP-SEC, DLS, 탁도, 육안으로 보이는 입자 및 광 차폐에 의해 육안으로 보이지 않는 입자), 화학적 안정성 (CEX에 의한 순도, RP-HPLC에 의한 순도, 색상) 및 생물학적 활성의 지표 (CysCEX에 의한 활성, 유리 SH-기)에 대해 평가하였다. 게다가, 동결-해동 (-20℃에서 실온으로의 5주기) 및 진탕 스트레스 (1주 동안 150 rpm)를 2 mL 바이알에 충전된 조성물에 가하였다. 완충제 유형의 어떠한 관련 영향도 관찰되지 않았다. 도 16은 선택된 품질 특성을 제시한다.

[0208] 1.2.4 실시예 6: 시험된 범위의 항체-농도는 안정성에 거의 영향을 미치지 않는다

[0209] 액체 조성물 품질 특성에 대한 세쿠키누맙 농도의 효과를 124.5 - 175.5 mg/mL의 범위에서 평가하였다. 조성물은 또한 히스티딘 완충제 pH 5.8 중 200 mM 트레할로스, 5 mM L-메티오닌 및 0.02 % 폴리소르베이트 80을 함유하였다. 조성물을 PFS에 충전하고, 장기간 및 가속 조건 하에 6개월 동안 저장하였다. 관련 세쿠키누맙 품질 특성 (SEC에 의한 순도, RP-HPLC에 의한 순도; CEX에 의한 순도, 유리 SH-기, 생물학적 활성, 광 차폐에 의해 육안으로 보이지 않는 입자, 육안으로 보이는 입자, 용액의 탁도 및 색상)을 3 및 6개월 저장 후에 모니터링하였다. 25 mg/ml 내지 150 mg/ml의 범위 내에서 액체 조성물 품질 특성에 대한 세쿠키누맙 농도의 어떠한 관련 영향도 관찰되지 않았다 (데이터는 제시되지 않음).

[0210] 1.3 파트 3 - 바람직한 최종 시판 조성물의 특성

[0211] 세쿠키누맙의 바람직한 제약 제품은 PFS 내에 제공된, 20 mM 히스티딘 완충제, pH 5.8, 200 mM 트레할로스, 0.02% 폴리소르베이트 80 및 5 mM L-메티오닌 중 150 mg/ml 세쿠키누맙의 액체 조성물을 포함한다. 초기 충전 및 마감 시, PFS 내의 헤드스페이스는 12% 미만의 산소 함량을 갖는다. 이들 제약 제품은 탁월한 보관 수명 및 전체적 안정성을 갖는다.

[0212] PFS 내의 세쿠키누맙 약물 제품 (150 mg/ml 세쿠키누맙, 200 mM 트레할로스 2수화물, 20 mM L-히스티딘/L-히스티딘 히드록로라이드 1수화물, 5 mM L-메티오닌, 0.02% 폴리소르베이트 80 (% w/v), pH 5.8)의 다양한 배치의 안정성 시험을 수행하였다. 장기간 저장 조건 (2-8℃) 하에서의 최대 24개월 저장, 가속 저장 조건 (25℃) 하에서의 최대 6개월 저장, 및 온도 스트레스 조건 (30℃) 하에서의 최대 6개월 저장 개월의 시험 결과를 하기 표 9-11에 제시한다. 제시된 안정성 데이터, 사전-충전된 시린지 (PFS) 내의 세쿠키누맙 150 mg / 1 ml 액체에 대한 최대 24개월 실시간 데이터 및 개발 동안 생성된 최대 36개월 안정성 데이터 (벌크-시린지)에 기초하면, 빛으로부터 보호되고 동결이 방지된 5℃ ± 3℃의 장기간 조건에서 저장된 경우에 PFS 상업용 제품 내의 세쿠키누맙 150 mg / 1 ml 액체에 대해 24개월의 보관 수명이 제안된다.

[0213] 표 9 SEC, CEX 및 RP-HPLC에 의한 순도. \*이러한 보다 높은 값은 주요 피크 바로 이전의 작은 피크의 출현과 관련된다. 이러한 새로운 피크는 주요 피크와 별개로 통합되기 때문에, 주요 피크 이전의 변이체의 함은 보다 높게 된다.

		SEC에 의한 순도			CEX에 의한 순도			RP-HPLC에 의한 순도	
		순도/ 단량체 [%]	AP- SEC [%]	DP- SEC [%]	주요 변이체 [%]	염기성 변이체 의 합 [%]	산성 변이체 의 합 [%]	주요 변이체 [%]	프리-주요 피크 중의 합 [%]
저장 조건									
초기 분석		99.1	0.90	<0.10	78.2	11.3	10.5	88.7	2.2
- 20°C	1.5 개월	99.0	0.92	<0.10	77.5	11.8	10.6	89.4	1.8
5°C ± 3°C	1.5 개월	99.0	0.96	<0.10	77.2	12.0	10.7	89.4	1.9
	3 개월	98.7	1.0	0.20	77.5	12.1	10.3	88.7	1.9
	6 개월	98.8	1.1	<0.10	77.5	11.5	10.9	86.5	4.1*
	9 개월	98.7	1.2	0.10	76.7	12.4	10.8	88.2	2.1
	12 개월	98.5	1.3	0.16	76.4	12.6	10.9	88.6	3.0
	18 개월	98.2	1.3	0.43	73.8	14.7	11.5	84.8	6.8*
	24 개월	97.9	1.4	0.56	76.5	11.5	11.9	87.3	4.3
25°C / 60%RH	1.5 개월	98.6	1.2	0.14	72.3	14.6	12.7	87.9	3.8
	3 개월	97.5	1.6	0.83	68.6	15.9	15.4	81.1	9.9
	6 개월	96.2	2.0	1.7	62.8	16.2	21.0	76.1	15.3
30°C / 75%RH	1.5 개월	97.6	1.5	0.90	67.9	16.4	15.5	86.7	5.1
	3 개월	96.5	2.0	1.4	60.9	17.2	21.8	77.1	14.0
	6 개월	94.1	3.0	2.8	50.6	17.4	31.9	60.3	22.0

[0214]

[0215]

표 10 CE-SDS (비-환원)에 의한 순도 및 SDS-PAGE (환원)에 의한 불순물.

저장 조건		CE-SDS (비-환원)에 의한 순도	SDS-PAGE (환원)에 의한 순도
		순도/단량체 [%]	불순물의 합 [%]
초기 분석		97.5	0.60
- 20°C	1.5 개월	97.3	0.92
5°C ± 3°C	1.5 개월	97.2	0.91
	3 개월	97.4	0.63
	6 개월	97.4	0.57
	9 개월	97.5	0.66
	12 개월	97.4	0.58
	18 개월	97.1	0.63
	24 개월	97.2	0.61
25°C / 60%RH	1.5 개월	97.1	1.3
	3 개월	96.7	0.86
	6 개월	95.3	1.1
30°C / 75%RH	1.5 개월	96.8	1.1
	3 개월	95.6	1.3
	6 개월	94.0	1.9

[0216]

[0217]

표 11 효력 및 양. \*샘플을 유효 날짜 후 > 30일에 시험하였고, 이러한 편차는 효력 검정 결과에 대해 어떠한 영향도 미치지 않는다.

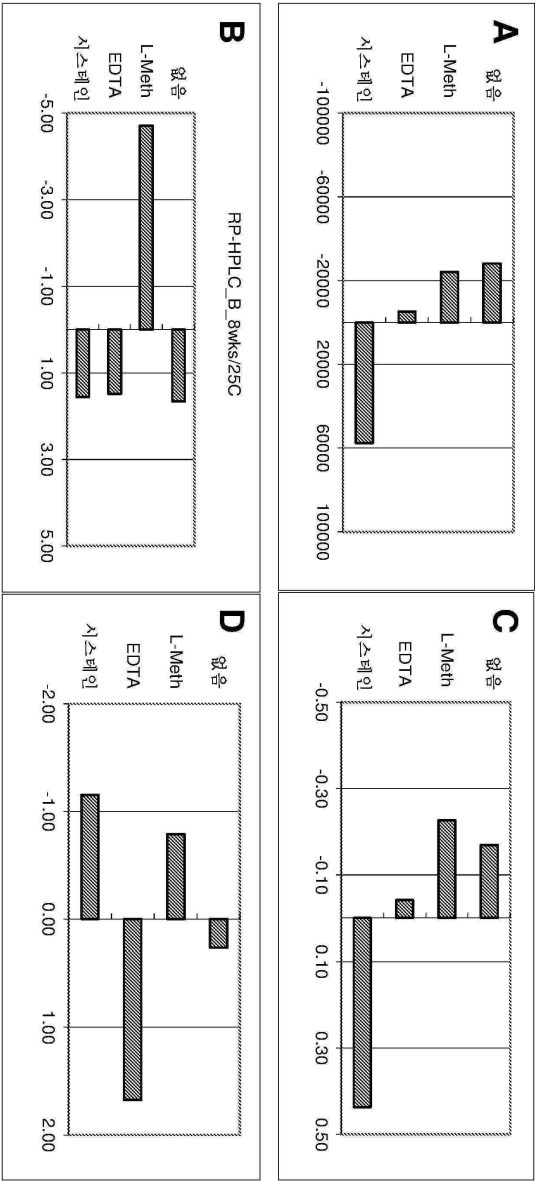
저장 조건		C-20/A4 연골세포로부터 IL- 16 의 억제 [%]	UV 흡수에 의한 단백질의 검정
		효력 [%]	양 [mg / mL]
초기 분석		107	147.9
- 20°C	1.5 개월	107	149.6
5°C ± 3°C	1.5 개월	92	149.4
	3 개월	92*	149.5
	6 개월	102*	149.6
	9 개월	103	149.5
	12 개월	90*	149.0
	18 개월	88	147.9
	24 개월	98	149.4
25°C / 60%RH	1.5 개월	100	149.4
	3 개월	107*	149.7
	6 개월	94*	149.6
30°C / 75%RH	1.5 개월	90	149.1
	3 개월	119*	149.3
	6 개월	85*	149.4

[0218]

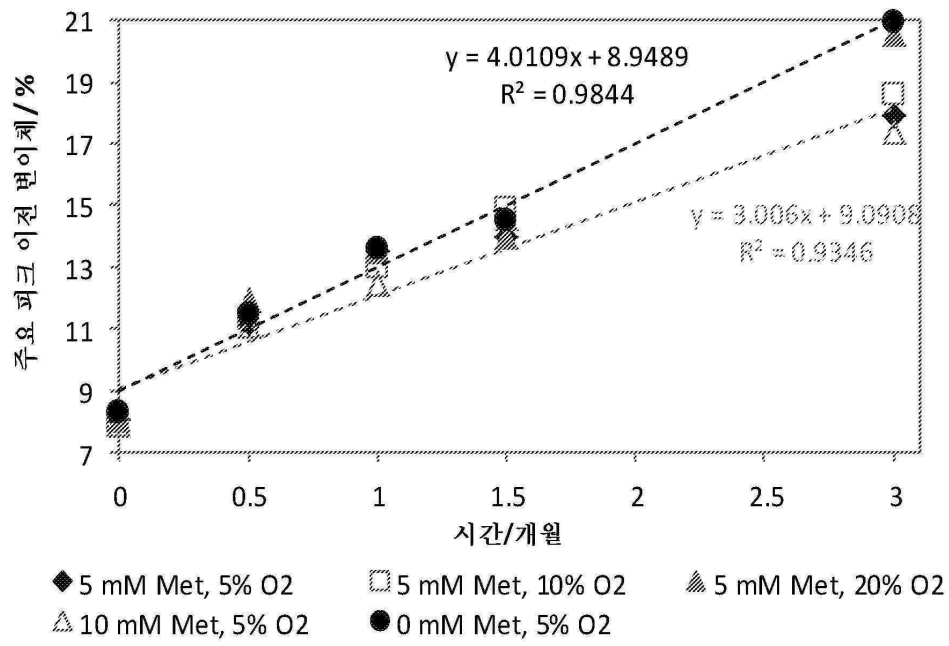


도면

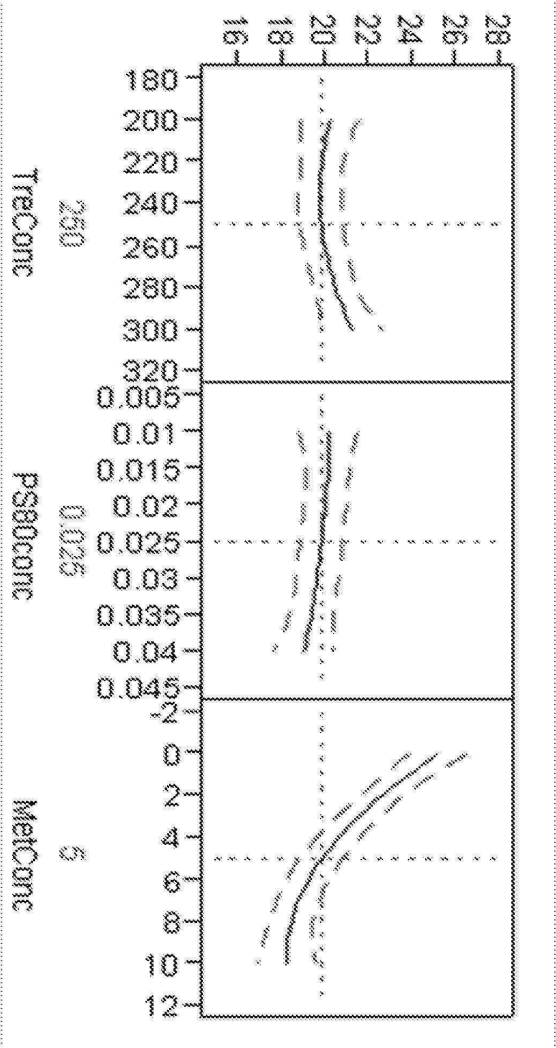
도면1



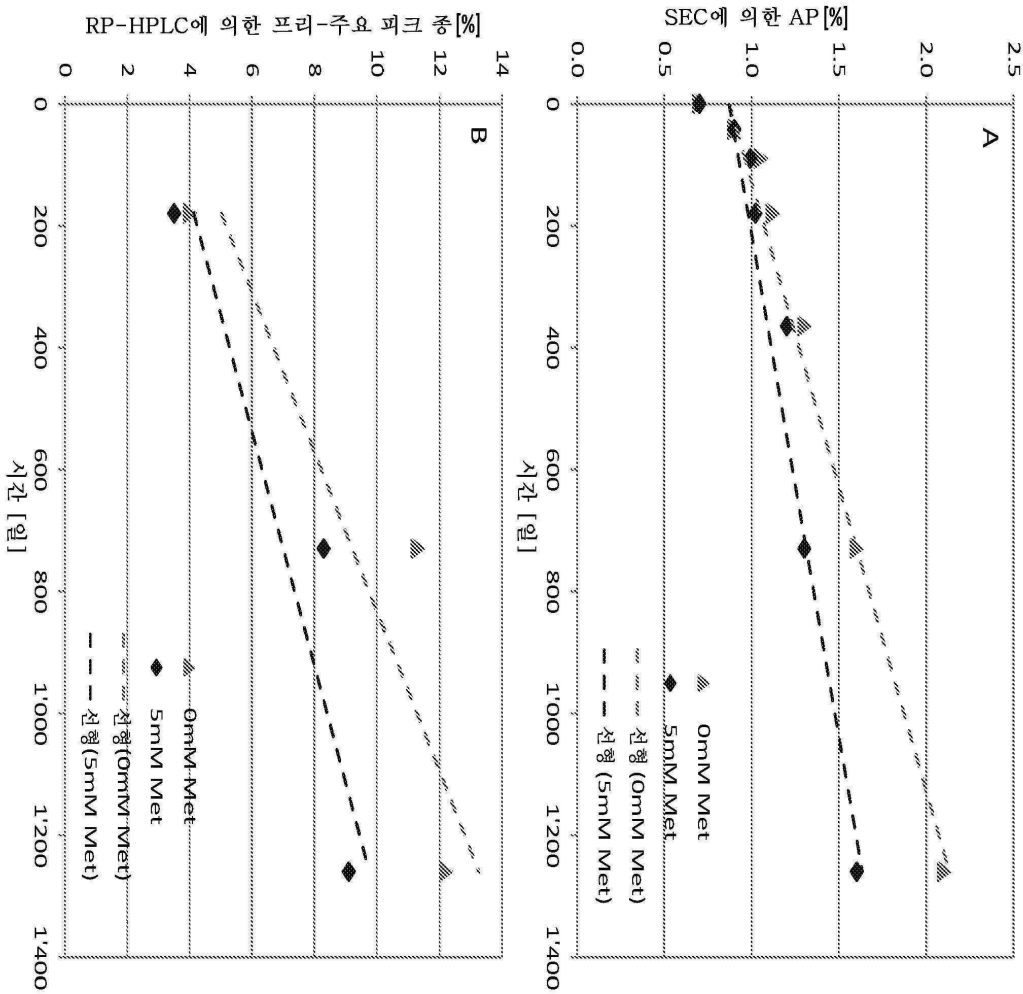
도면2



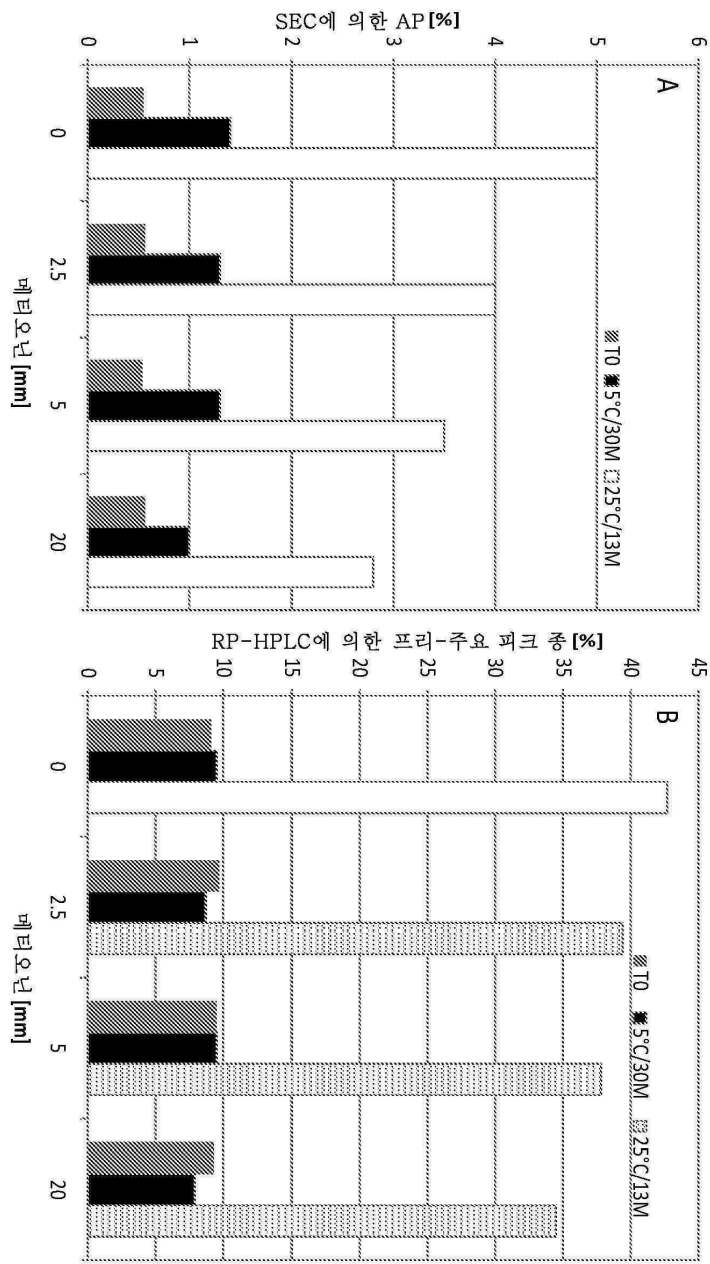
도면3



도면4

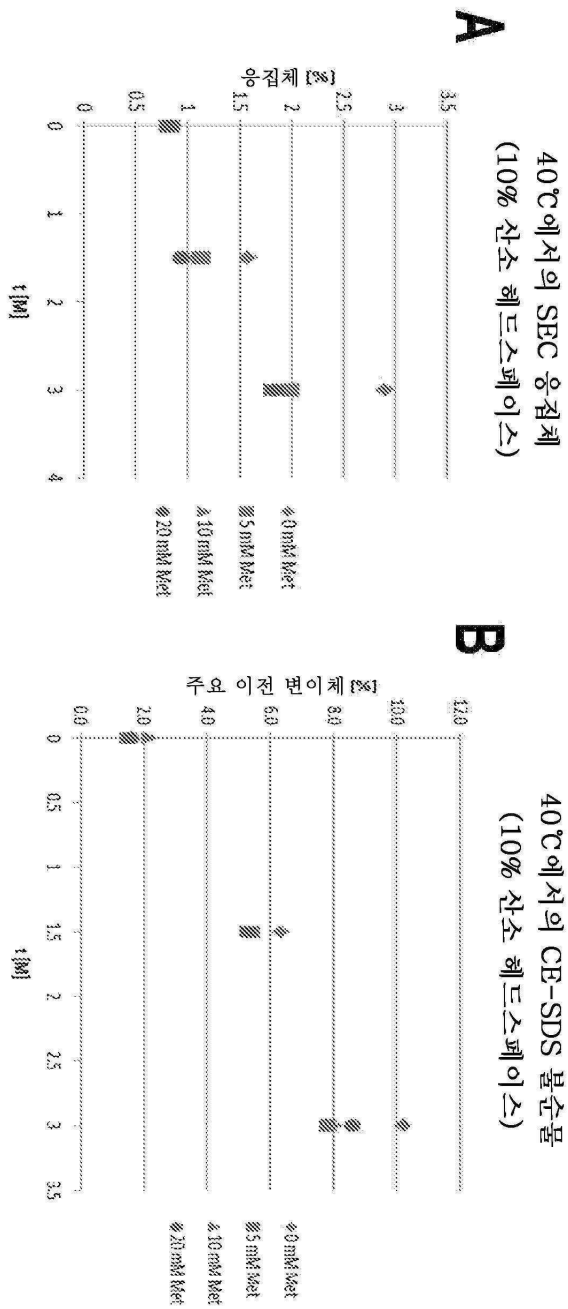


도면5

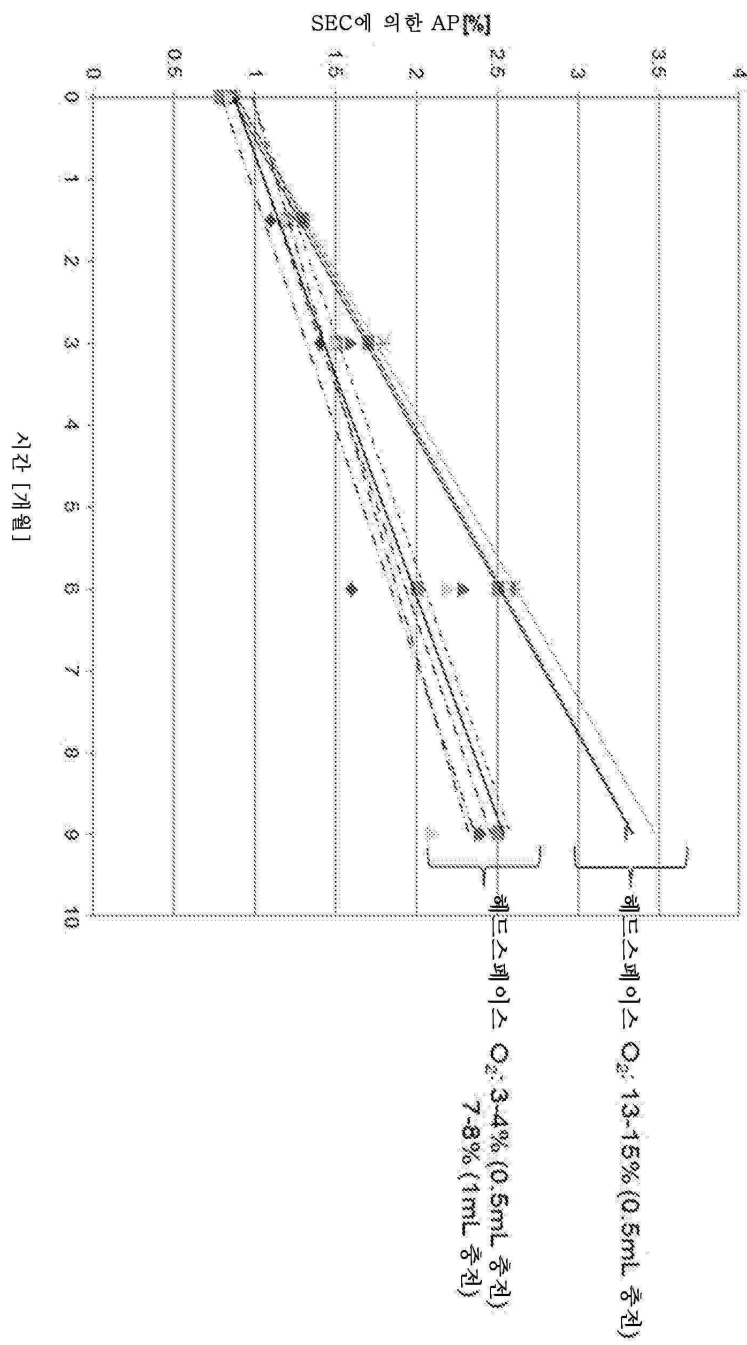




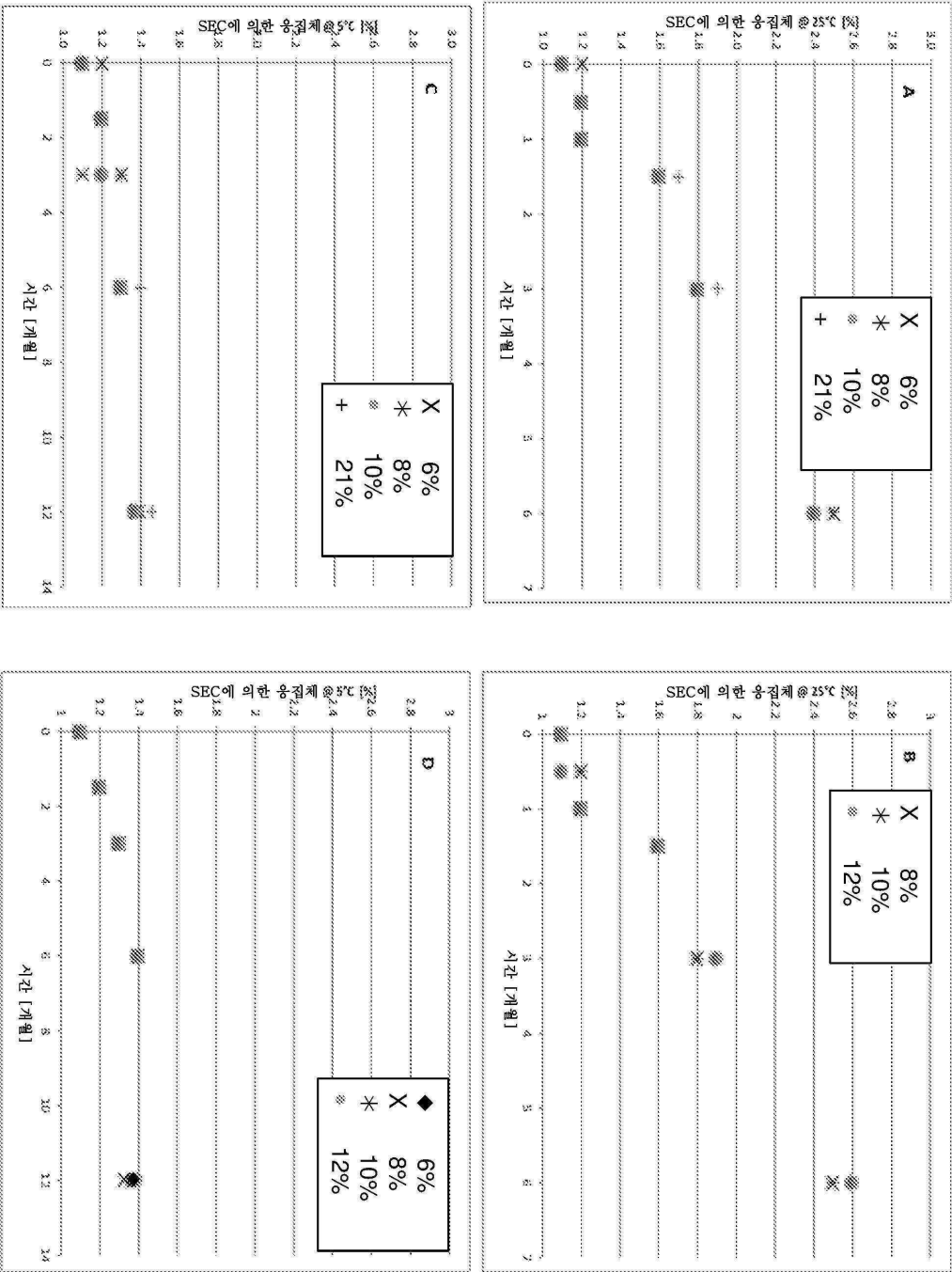
도면6



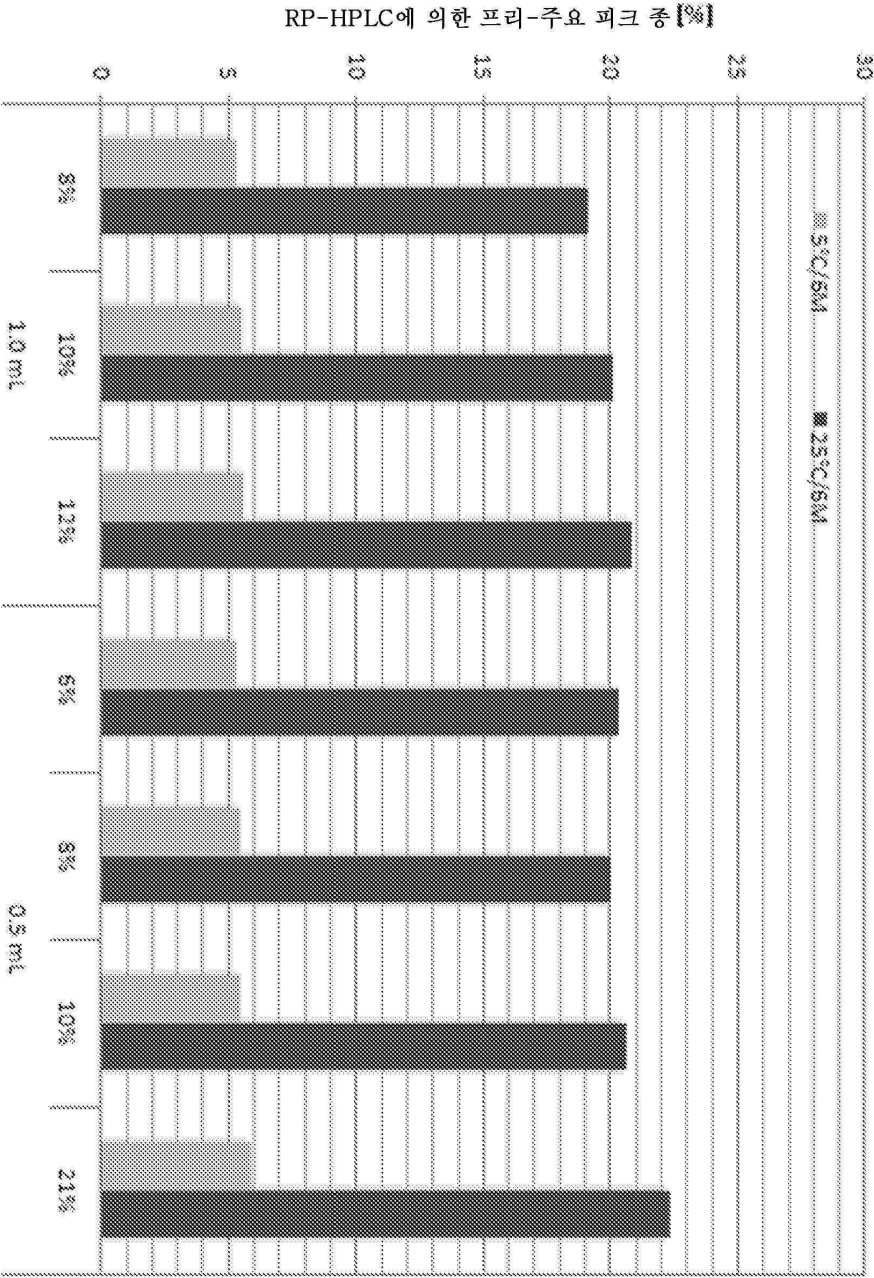
도면7



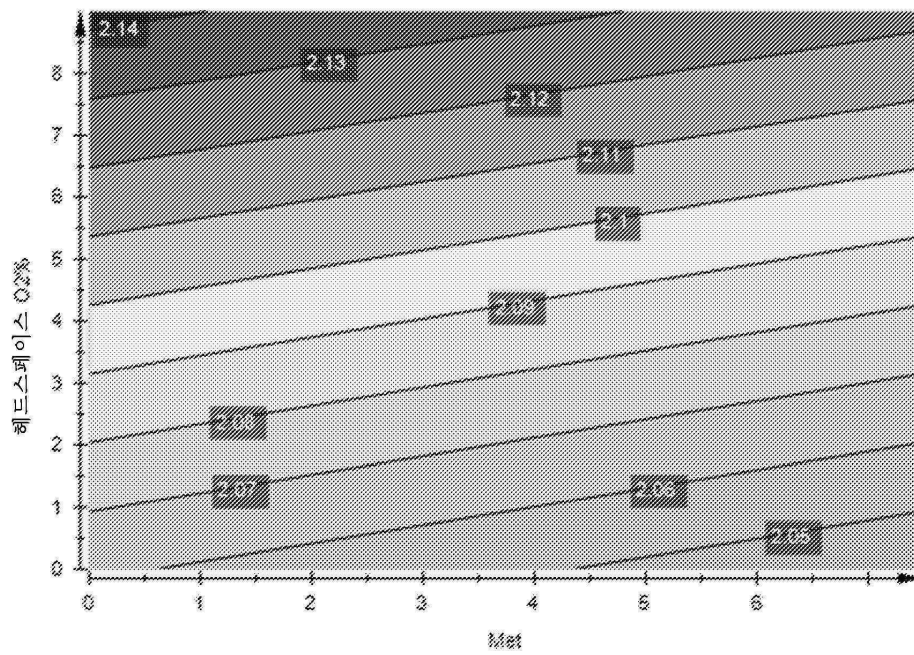
도면8



도면9

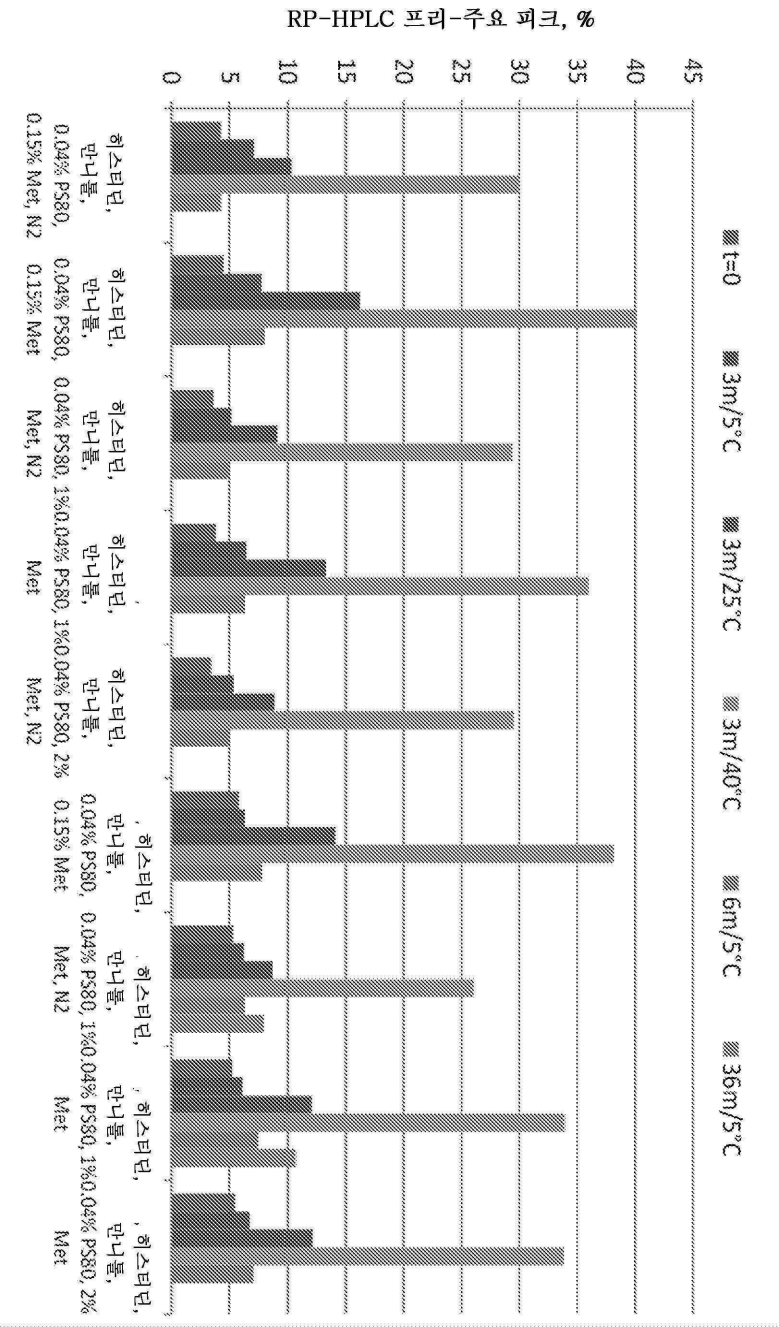


도면10

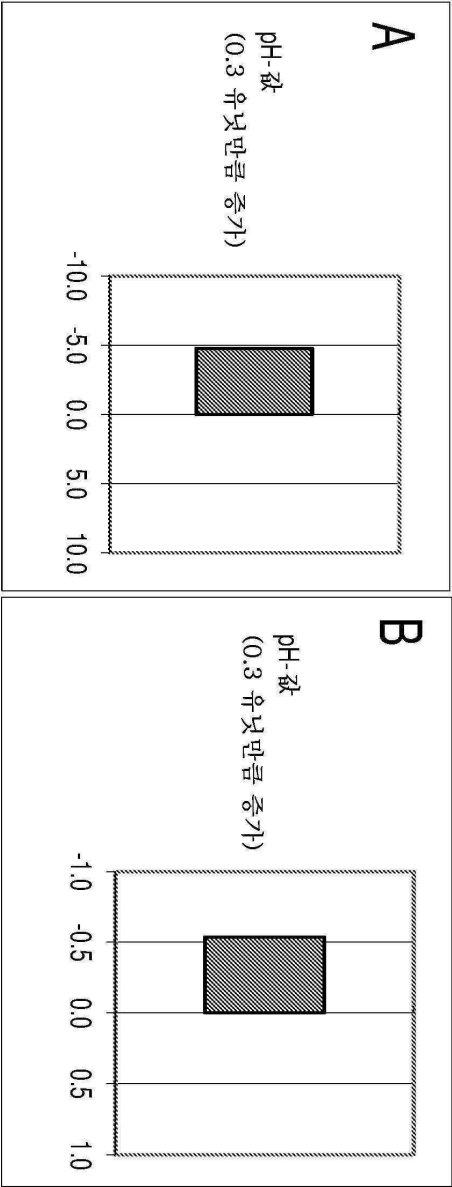




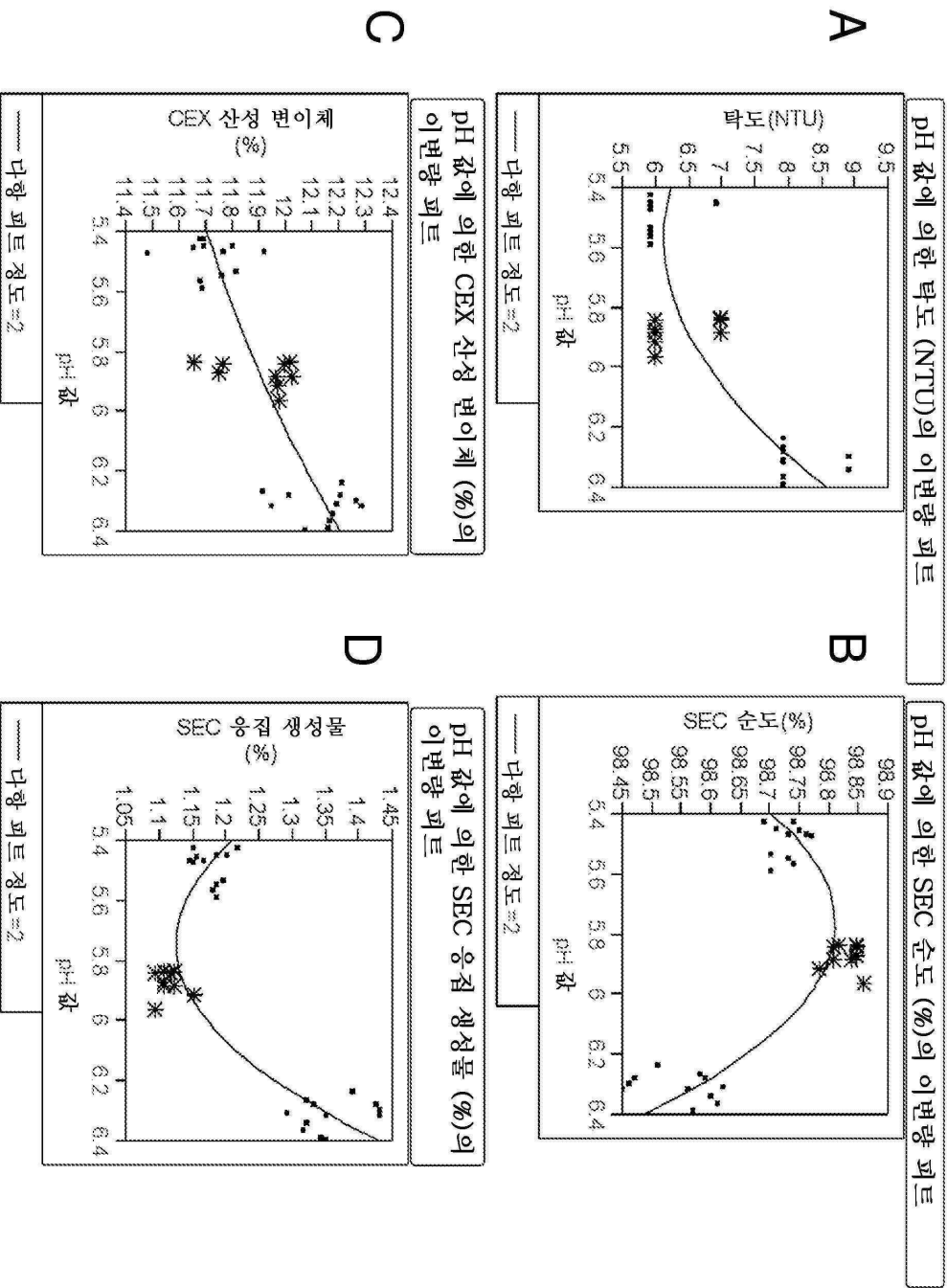
도면11



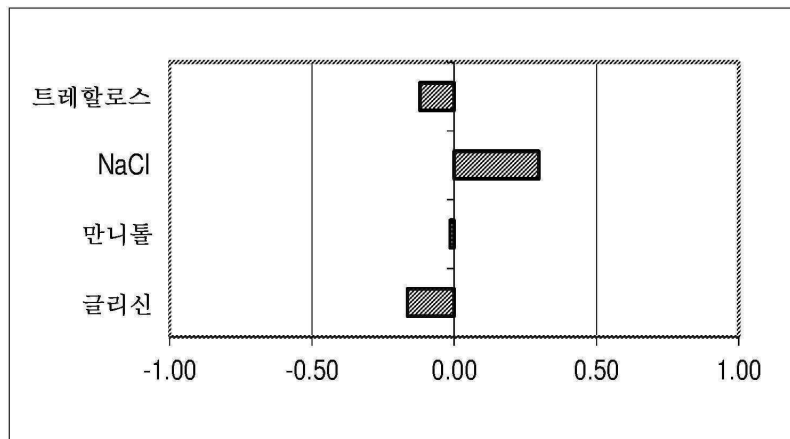
도면12



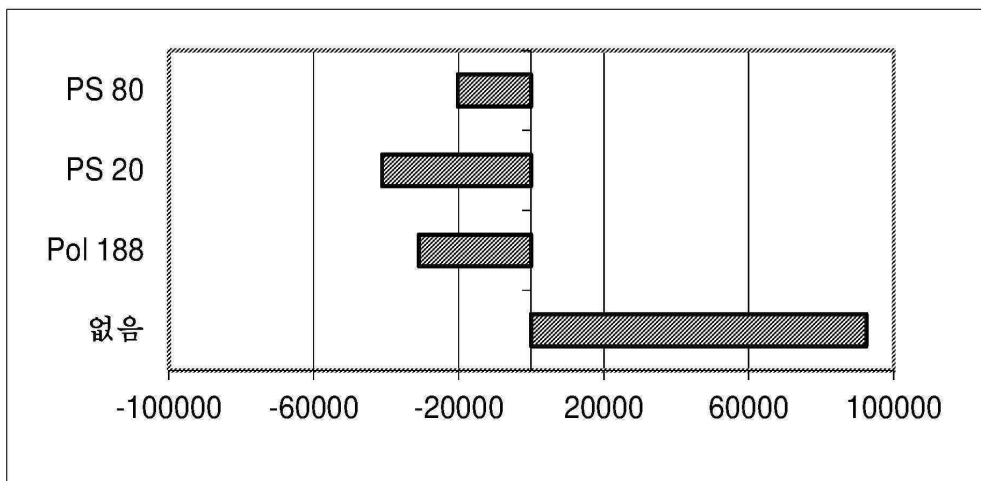
도면13



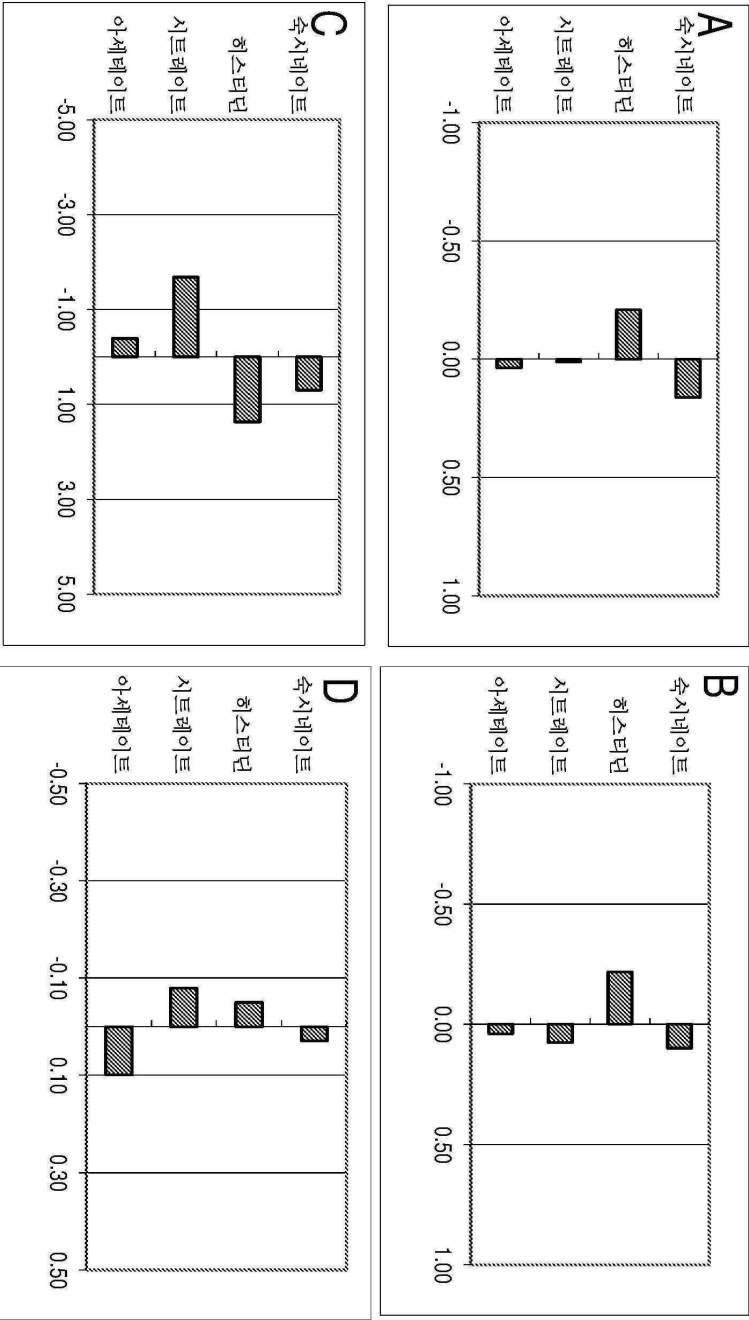
도면14



도면15



도면16



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG

Serno-Schersch, Kathrin

Joerg, Susanne

<120> PHARMACEUTICAL PRODUCTS AND STABLE LIQUID COMPOSITIONS OF IL-17  
ANTIBODIES



<130> 56417 FF  
 <140> Herewith  
 <141> Herewith  
 <150> 62/095,210  
 <151> 2014-12-22  
 <160> 15  
 <170> PatentIn version 3.5  
 <210> 1  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 <220><223> CDR1 = hypervariable region 1 of heavy chain of AIN457  
 <400> 1  
 Asn Tyr Trp Met Asn  
 1 5  
  
 <210> 2  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> ARTIFICIAL  
 <220><223> CDR2 = hypervariable region 2 of heavy chain of AIN457  
 <400> 2  
 Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
  
 <210> 3  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> ARTIFICIAL  
 <220><223> CDR3 = hypervariable region 3 of heavy chain of AIN457  
 <400> 3  
 Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp Tyr Phe  
 1 5 10 15

Asp Leu

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220><223> CDR1' = hypervariable region 1 of light chain of AIN457

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220><223> CDR2' = hypervariable region 2 of light chain AIN457

<400> 5

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> CDR3' = hypervariable region 3 of light chain AIN457

<400> 6

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr

1 5

<210> 7

<211> 381

<212> DNA

<213> HOMO SAPIENS

<220><221> CDS

<222> (1)..(381)

<400> 7

gag gtg cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gtc cag cct ggg ggg

48

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
 tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt agt aac tat                      96

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
                     20                      25                      30  
 tgg atg aac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aaa ggg ctg gag tgg gtg                      144  
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                     35                      40                      45  
 gcc gcc ata aac caa gat gga agt gag aaa tac tat gtg ggc tct gtg                      192  
 Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val

                    50                      55                      60  
 aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag aac tca ctg tat                      240  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 ctg caa atg aac agc ctg aga gtc gag gac acg gct gtg tat tac tgt                      288  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                      90                      95

gtg agg gac tat tac gat att ttg acc gat tat tac atc cac tat tgg                      336  
 Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp  
                     100                      105                      110  
 tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc acc ctg gtc act gtc tcc tca                      381  
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                     115                      120                      125

<210> 8  
 <211> 127  
 <212> PRT  
 <213> HOMO SAPIENS

<400> 8  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

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

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

<210> 9

<211> 327

<212> DNA

<213> HOMO SAPIENS

<220><221> CDS

<222> (1)..(327)

<400> 9

gaa att gtg ttg acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg 48

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

1 5 10 15

gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc agc 96

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc 144

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc cca gac agg ttc agt 192

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag 240

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

65 70 75 80

cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag tat ggt agc tca ccg 288

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

tgc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa cga 327

Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 10

<211> 109

<212> PRT

<213> HOMO SAPIENS

<400> 10

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

Tyr Leu 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 Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210>

11

<211> 10

<212> PRT



<213> artificial

<220><223> CDR1-x = hypervariable domain x of heavy chain of AIN457

<400> 11

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn

1 5 10

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CDR2-x = hypervariable domain of heavy chain x of AIN457

<400> 12

Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr

1 5 10

<210> 13

<211> 23

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

><223> CDR3-x = hypervariable domain x of heavy chain AIN457

<400> 13

Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr

1 5 10 15

Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly

20

<210> 14

<211> 215

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 14

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

Tyr Leu 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 Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65 70 75 80  
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95  
 Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala  
 100 105 110  
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser  
 115 120 125  
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu  
 130 135 140  
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160  
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu  
 165 170 175  
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val  
 180 185 190  
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys  
 195 200 205  
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 15

<211> 457

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 15

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp  
 100 105 110  
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala  
 115 120 125  
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser  
 130 135 140  
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe  
 145 150 155 160  
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly  
 165 170 175  
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu  
 180 185 190  
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr  
 195 200 205  
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg  
 210 215 220  
 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
 225 230 235 240  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 245 250 255  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 260 265 270  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

275                      280                      285  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 290                      295                      300  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
  
 305                      310                      315                      320  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 325                      330                      335  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 340                      345                      350  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 355                      360                      365  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
  
 370                      375                      380  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 385                      390                      395                      400  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 405                      410                      415  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 420                      425                      430  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
  
 435                      440                      445  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 450                      455