

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0014738

(43) 공개일자 2020년02월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 39/395 (2006.01) *A61K 47/02* (2006.01)*A61K 47/18* (2017.01) *A61K 47/22* (2017.01)*A61K 47/26* (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)*A61K 9/08* (2006.01) *A61K 9/19* (2006.01)*A61P 17/04* (2006.01) *C07K 16/00* (2006.01)*C07K 16/28* (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 39/39591 (2013.01)*A61K 47/02* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7031837

(22) 출원일자(국제) 2018년04월11일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2019년10월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/027166

(87) 국제공개번호 WO 2018/191414

국제공개일자 2018년10월18일

(30) 우선권주장

62/484,260 2017년04월11일 미국(US)

62/524,927 2017년06월26일 미국(US)

(71) 출원인

키닉사 파마슈티컬스, 리미티드

버뮤다, 해밀턴 에이치엠 11, 처치 스트리트 2,
클라렌스 하우스

(72) 발명자

매닝 마크 코넬

미국 80534-6406 콜로라도주 존스타운 소텔 라인
레거시 바이오디자인 엘엘씨 내

사록 자라

미국 02421 메릴랜드주 렉싱턴 헤이든 애비뉴 100
키닉사 파마슈티컬스 코포레이션 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 136 항

(54) 발명의 명칭 **안정한 항-OSMR 항체 제형****(57) 요약**

본 발명은, 무엇보다도, 항-온코스타틴 M 수용체(OSMR) 항체를 포함하며 대략 6.0~7.6의 pH 범위를 갖는 안정한 제형을 제공하되, 상기 항-OSMR 항체의 대략 5% 미만은 상기 제형에서 고분자량(HMW) 종으로 존재한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/183 (2013.01)

A61K 47/22 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/08 (2013.01)

A61K 9/19 (2013.01)

A61P 17/04 (2018.01)

C07K 16/00 (2013.01)

C07K 16/2866 (2013.01)

(72) 발명자

니콜스 데이브

미국 02421 메릴랜드주 렉싱턴 헤이든 애비뉴 100

키닉사 파마슈티컬스 코포레이션 내

레베스크 필립 엠

미국 02421 메릴랜드주 렉싱턴 헤이든 애비뉴 100

키닉사 파마슈티컬스 코포레이션 내

홀콤 리안 에릭

미국 80534-6406 콜로라도주 존스타운 소렐 라인

레거시 바이오디자인 엘엘씨 내

명세서

청구범위

청구항 1

안정한 제형으로서, 상기 제형은 항-온코스타틴 M 수용체(OSMR) 항체를 포함하고, 대략 6.0 내지 7.6 범위의 pH를 가지되, 상기 항-OSMR 항체의 대략 5% 미만은 상기 제형에서 고분자량(HMW) 종으로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체의 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 0.5% 미만은 상기 제형에서 HMW 종으로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제형에서 HMW 종의 상대적인 양은 25℃에서 2주 이상 보관 시 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 0.5% 미만으로 증가하는, 안정한 제형.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 25℃에서 4주 동안 보관 시, 상기 제형에서 HMW 종의 상대적인 양은 대략 0.3% 내지 0.7%, 대략 0.3% 내지 0.6%, 또는 대략 0.3% 내지 0.5% 증가하는, 안정한 제형.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 25℃에서 3개월 동안 보관 시, 상기 제형에서 HMW 종의 상대적인 양은 대략 0.3% 내지 5%, 대략 0.3% 내지 3%, 또는 대략 0.3% 내지 2.5% 증가하는, 안정한 제형.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체의 적어도 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%는 상기 안정한 제형에서 단량체로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 단량체의 상대적인 양은 25℃에서 2주 이상 보관 시 10%, 8%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0.5% 미만으로 감소하는, 안정한 제형.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 단량체의 상대적인 양은 25℃에서 4주 이상 보관 시 10%, 8%, 7%, 6%, 5% 또는 4% 미만으로 감소하는, 안정한 제형.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 단량체의 상대적인 양은 25℃에서 약 3개월 동안 보관 시 10%, 8%, 6%, 5% 또는 4% 미만으로 감소하는, 안정한 제형.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HMW 종 및/또는 상기 단량체는 크기 배제 크로마토그래피(SEC), 분석 초원심분리(AUC), 장 흐름 분획(FFF) 또는 광 산란에 의해 결정되는, 안정한 제형.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, -70℃, 또는 5±3℃, 또는 25℃에서 약 3개월 동안 보관될 때 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 결정된 상기 HMW 종의 백분율은 5% 미만인, 안정한 제형.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형의 pH는 대략 5.0 내지 7.6, 대략 5.5 내지 7.4, 대략 6.0 내지 7.2, 대략 6.0 내지 7.0, 대략 6.0 내지 6.8, 대략 6.0 내지 6.6, 대략 6.0 내지 6.4, 대략 6.4 내지 7.6, 대략 6.6 내지 7.6, 대략 6.8 내지 7.6, 대략 7.0 내지 7.6, 대략 7.2 내지 7.6의 범위인, 안정한 제형.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형의 pH는 대략 6.2, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.2 7.4 또는 7.6인, 안정한 제형.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는 적어도 대략 50 mg/mL의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는 적어도 대략 75 mg/mL, 100 mg/mL, 125 mg/mL, 150 mg/mL, 175 mg/mL, 200 mg/mL, 225 mg/mL, 또는 250 mg/mL의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는 대략 75 mg/mL, 100 mg/mL, 105 mg/mL, 115 mg/mL, 120 mg/mL, 125 mg/mL, 130 mg/mL, 135 mg/mL, 140 mg/mL, 145 mg/mL, 150 mg/mL, 155 mg/mL, 160 mg/mL, 165 mg/mL, 170 mg/mL, 175 mg/mL, 180 mg/mL, 185 mg/mL, 190 mg/mL, 195 mg/mL, 200 mg/mL, 205 mg/mL, 210 mg/mL, 215 mg/mL, 220 mg/mL, 225 mg/mL, 또는 250 mg/mL의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는 6.5~8.5 범위의 pI를 가지는, 안정한 제형.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는 7.0~8.0 범위의 pI를 가지는, 안정한 제형.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는 하나 이상의 하전된 종을 포함하고, 여기서 하전된 종의 pI는 7.2~8.0 범위인, 안정한 제형.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 pI는 등전점 전기영동(IEF) 또는 이온 교환 크로마토그래피(IEC)에 의해 결정되는, 안정한 제형.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 하나 이상의 아미노산을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 하나 이상의 아미노산은 5 mM 내지 35 mM, 10 mM 내지 35 mM, 15 mM 내지 30 mM, 1 mM 내지 250 mM, 10 mM 내지 250 mM, 10 mM 내지 200 mM, 10 mM 내지 150 mM 또는 20 mM 내지 150 mM의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 하나 이상의 아미노산은 아르지닌, 글루탐산, 글라이신, 히스티딘 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 안정한 제형.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 하나 이상의 아미노산은 아르지닌을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 아르지닌은 D-아르지닌 및 L-아르지닌, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 안정한 제형.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 아르지닌은 L-아르지닌인, 안정한 제형.

청구항 27

제21항에 있어서, 상기 하나 이상의 아미노산은 글루탐산을 포함하지 않는, 안정한 제형.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르지닌은 20 mM 내지 30 mM, 15 mM 내지 35 mM, 10 mM 내지 250 mM, 10 mM 내지 200 mM, 10 mM 내지 150 mM, 10 mM 내지 125 mM, 10 mM 내지 100 mM, 10 mM 내지 75 mM, 10 mM 내지 50 mM, 또는 25 mM 내지 150 mM의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 아르지닌은 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 또는 50 mM의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 30

제24항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 아르지닌은 25 mM의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 31

제21항에 있어서, 상기 하나 이상의 아미노산은 글루탐산을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 32

제21항에 있어서, 상기 하나 이상의 아미노산은 아르지닌 및 글루탐산을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 아르지닌 대 글루탐산의 몰비는 적어도 10:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 또는 1:1인, 안정한 제형.

청구항 34

제21항, 제31항, 제32항 또는 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 글루탐산은 10 mM 내지 250 mM, 10 mM 내지 200 mM, 10 mM 내지 150 mM, 10 mM 내지 125 mM, 10 mM 내지 100 mM, 10 mM 내지 75 mM, 10 mM 내지 50 mM, 또는 50 mM 내지 150 mM의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 35

제23항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 아미노산은 히스티딘을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 하나 이상의 아미노산은 L-히스티딘을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 37

제35항에 있어서, 상기 히스티딘은 15 mM 내지 25 mM, 10 mM 내지 30 mM, 10 mM 내지 20 mM, 5 mM 내지 25 mM,

5 mM 내지 50 mM, 5 mM 내지 75 mM, 5 mM 내지 100 mM, 5 mM 내지 125 mM, 또는 5 mM 내지 150 mM의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 38

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 20 mM의 L-히스티딘을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 39

제21항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 아미노산은 글라이신을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 글라이신은 10 mM 내지 250 mM, 10 mM 내지 200 mM, 10 mM 내지 150 mM, 10 mM 내지 125 mM, 10 mM 내지 100 mM, 10 mM 내지 75 mM, 10 mM 내지 50 mM, 또는 150 mM 내지 200 mM의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 완충제를 추가로 포함하는, 안정한 제형.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 완충제는 시트르산염, 인산염, 숙신산염, 히스티딘 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 안정한 제형.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 완충제는 인산염인, 안정한 제형.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 완충제는 1 mM 내지 100 mM, 5 mM 내지 75 mM, 5 mM 내지 50 mM, 5 mM 내지 40 mM, 5 mM 내지 30 mM, 5 mM 내지 25 mM, 또는 10 mM 내지 20 mM의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 염을 추가로 포함하는, 안정한 제형.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 염은 할로겐화물을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 할로겐화물은 알칼리 금속 할로겐화물을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 염은 NaCl인, 안정한 제형.

청구항 49

제48항에 있어서, NaCl은 120 mM 내지 130 mM, 125 mM 내지 135 mM, 25 mM 내지 250 mM, 25 mM 내지 200 mM, 25 mM 내지 175 mM, 50 mM 내지 200 mM, 50 mM 내지 175 mM, 50 mM 내지 150 mM, 또는 75 mM 내지 150 mM의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 50

제48항 또는 제49항 중 어느 한 항에 있어서, NaCl은 125 mM의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 51

제48항에 있어서, 상기 NaCl 대 아르지닌의 몰비는 적어도 1:1, 1.5:1, 3:1, 또는 5:1인, 안정한 제형.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 NaCl 대 아르지닌의 몰비는 대략 5:1인, 안정한 제형.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 등장성인, 안정한 제형.

청구항 54

항-온코스타틴 M 수용체(OSMR) 항체의 안정한 주사용 제형으로서

50~250 mg/mL의 항-OSMR 단클론 항체,

10~150 mM 아르지닌,

10~150 mM 히스티딘,

25~150 mM 염화나트륨 (NaCl),

0.05%~0.5%(w/v) 폴리소르베이트 80(PS80),

6.0~7.6의 pH 범위를 포함하되,

상기 제형은 등장성 용액이고,

상기 항체의 적어도 90%는 약 -70℃ 또는 약 5℃ 온도에서 적어도 1개월 동안 안정하고 온전한 단량체의 IgG로 존재하는, 안정한 주사용 제형.

청구항 55

제54항에 있어서, 대략 6.5~8.5 범위의 pI를 추가로 포함하는, 안정한 주사용 제형.

청구항 56

제54항에 있어서, 대략 7.2~8.0 범위의 pI를 추가로 포함하는, 안정한 주사용 제형.

청구항 57

제54항에 있어서, 상기 제형의 pH는 대략 6.0 내지 7.6, 대략 6.0 내지 7.4, 대략 6.0 내지 7.2, 대략 6.0 내지 7.0, 대략 6.5 내지 7.1, 대략 6.0 내지 6.8, 대략 6.0 내지 6.6, 대략 6.0 내지 6.4, 대략 6.4 내지 7.6, 대략 6.6 내지 7.6, 대략 6.8 내지 7.6, 대략 7.0 내지 7.6, 또는 대략 7.2 내지 7.6의 범위인, 안정한 제형.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형의 pH는 대략 6.6 내지 6.8의 범위인, 안정한 제형.

청구항 59

제54항 또는 제58항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는 적어도 대략 75 mg/mL, 100 mg/mL, 125 mg/mL, 150 mg/mL, 175 mg/mL, 180 mg/mL, 200 mg/mL, 210 mg/mL, 225 mg/mL, 또는 250 mg/mL의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 60

제54항 또는 제55항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는 대략 50 mg/ml 내지 250 mg/ml, 대략 75 mg/ml 내지 250 mg/ml, 대략 100 mg/ml 내지 250 mg/ml, 대략 125 mg/ml 내지 250 mg/ml, 대략 150 mg/ml 내지 250 mg/ml, 대략 175 mg/ml 내지 250 mg/ml, 대략 175 mg/ml 내지 225 mg/ml, 대략 180 mg/ml 내지 210 mg/ml, 대략 50 mg/ml 내지 225 mg/ml, 대략 50 mg/ml 내지 200 mg/ml, 대략 50 mg/ml 내지 175 mg/ml, 대략 50 mg/ml 내지 150 mg/ml, 대략 50 mg/ml 내지 125 mg/ml, 또는 대략 50 mg/ml 내지 100 mg/ml, 또는 대략 150 mg/ml 내지

250 mg/ml의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는 대략 75 mg/mL, 100 mg/mL, 105 mg/mL, 115 mg/mL, 120 mg/mL, 125 mg/mL, 130 mg/mL, 135 mg/mL, 140 mg/mL, 145 mg/mL, 150 mg/mL, 155 mg/mL, 160 mg/mL, 165 mg/mL, 170 mg/mL, 175 mg/mL, 180 mg/mL, 185 mg/mL, 190 mg/mL, 195 mg/mL, 200 mg/mL, 205 mg/mL, 210 mg/mL, 215 mg/mL, 220 mg/mL, 225 mg/mL, 또는 250 mg/mL의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는 대략 200 mg/mL의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는 대략 180 mg/mL의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 64

제54항 내지 제63항에 있어서, NaCl은 120 mM 내지 130 mM, 125 mM 내지 135 mM, 25 mM 내지 250 mM, 25 mM 내지 200 mM, 25 mM 내지 175 mM, 50 mM 내지 200 mM, 50 mM 내지 175 mM, 50 mM 내지 150 mM, 또는 75 mM 내지 150 mM의 농도로 존재하는, 제형.

청구항 65

제54항 내지 제64항에 있어서, NaCl은 125 mM의 농도로 존재하는, 제형.

청구항 66

제54항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 L-아르지닌을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 67

제54항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르지닌은 20 mM 내지 30 mM, 15 mM 내지 35 mM, 10 mM 내지 250 mM, 10 mM 내지 200 mM, 10 mM 내지 150 mM, 10 mM 내지 125 mM, 10 mM 내지 100 mM, 10 mM 내지 75 mM, 10 mM 내지 50 mM, 또는 25 mM 내지 150 mM의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 68

제54항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르지닌은 25 mM의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 69

제54항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NaCl 대 아르지닌의 몰비는 적어도 1:1, 1.5:1, 3:1, 또는 5:1인, 안정한 제형.

청구항 70

제54항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NaCl 대 아르지닌의 몰비는 대략 5:1인, 안정한 제형.

청구항 71

제54항에 있어서, 상기 제형은 글루탐산을 포함하지 않는, 안정한 제형.

청구항 72

제54항에 있어서, 상기 제형은 글루탐산을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 제형은 아르지닌 및 글루탐산을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 아르지닌 대 글루탐산의 몰비는 적어도 10:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 또는 1:1인, 안정한 제형.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 글루탐산은 10 mM 내지 250 mM, 10 mM 내지 200 mM, 10 mM 내지 150 mM, 10 mM 내지 125 mM, 10 mM 내지 100 mM, 10 mM 내지 75 mM, 10 mM 내지 50 mM, 또는 50 mM 내지 150 mM의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 76

제54항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 L-히스티딘을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 77

제54항에 있어서, 상기 히스티딘은 15 mM 내지 25 mM, 10 mM 내지 30 mM, 10 mM 내지 20 mM, 5 mM 내지 25 mM, 5 mM 내지 50 mM, 5 mM 내지 75 mM, 5 mM 내지 100 mM, 5 mM 내지 125 mM, 또는 5 mM 내지 150 mM의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 78

제54항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 히스티딘은 20 mM의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 79

제54항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NaCl 대 히스티딘의 몰비는 대략 6:1인, 안정한 제형.

청구항 80

제54항에 있어서, 글라이신을 추가로 포함하되, 상기 글라이신은 10 mM 내지 250 mM, 10 mM 내지 200 mM, 10 mM 내지 150 mM, 10 mM 내지 125 mM, 10 mM 내지 100 mM, 10 mM 내지 75 mM, 10 mM 내지 50 mM, 또는 150 mM 내지 200 mM의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 81

제54항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 완충제를 추가로 포함하는, 안정한 제형.

청구항 82

제80항에 있어서, 상기 완충제는 시트르산염, 인산염, 숙신산염, 히스티딘 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 안정한 제형.

청구항 83

제81항에 있어서, 상기 완충제는 인산염인, 안정한 제형.

청구항 84

제54항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 완충제는 1 mM 내지 100 mM, 5 mM 내지 75 mM, 5 mM 내지 50 mM, 5 mM 내지 40 mM, 5 mM 내지 30 mM, 5 mM 내지 25 mM, 또는 10 mM 내지 20 mM의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 등장성인, 안정한 제형.

청구항 86

제54항 내지 제85항에 있어서, 상기 제형은 250~350 mOsm 또는 270~330 mOsm 범위의 삼투압농도를 갖는, 안정한 제형.

청구항 87

제86항에 있어서, 상기 제형은 300 mOsm의 삼투압농도를 가지는, 안정한 제형.

청구항 88

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 미세 유체 유동계(microfluidic rheometer)에 의해 측정되는 점도가 50 mPa*s 미만인, 안정한 제형.

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 미세 유체 유동계에 의해 측정되는 점도가 30 mPa*s 미만인, 안정한 제형.

청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 미세 유체 유동계에 의해 측정되는 점도가 20 mPa*s 미만인, 안정한 제형.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 미세 유체 유동계에 의해 측정되는 점도가 15 mPa*s 미만인, 안정한 제형.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 미세 유체 유동계에 의해 측정되는 점도가 대략 1 내지 30 mPa*s, 대략 2 내지 28 mPa*s, 대략 4 내지 30 mPa*s, 대략 6 내지 30 mPa*s, 대략 8 내지 30 mPa*s, 대략 10 내지 30 mPa*s, 대략 12 내지 30 mPa*s, 대략 14 내지 30 mPa*s, 대략 16 내지 30 mPa*s, 대략 18 내지 30 mPa*s, 대략 20 내지 30 mPa*s, 대략 22 내지 30 mPa*s, 대략 24 내지 30 mPa*s, 대략 26 내지 30 mPa*s, 또는 대략 28 내지 30 mPa*s인, 안정한 제형.

청구항 93

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 25℃에서 1000초⁻¹ 미만의 전단 속도를 가지는, 안정한 제형.

청구항 94

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 액체 제형인, 안정한 제형.

청구항 95

제1항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 동결 건조된 분말로 조제된, 안정한 제형.

청구항 96

제1항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는,

서열번호: 8에 의해 정의되는 경쇄 상보성 결정 부위(light chain complementary-determining region) 1(LCDR1)과, 서열번호: 9에 의해 정의되는 경쇄 상보성 결정 부위 2(LCDR2), 그리고 서열번호: 10에 의해 정의되는 경쇄 상보성 결정 부위 3(LCDR3), 및

서열번호: 5에 의해 정의되는 중쇄 상보성 결정 부위(heavy chain complementary-determining region) 1(HCDR1)과, 서열번호: 6에 의해 정의되는 중쇄 상보성 결정 부위 2(HCDR2), 그리고 서열번호: 7에 의해 정의되는 중쇄 상보성 결정 부위 3(HCDR3)을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 97

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는,

서열번호: 4와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 경쇄 가변 도메인(light chain variable domain), 및

서열번호: 3과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 중쇄 가변 도메인(heavy chain variable domain)을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 98

제96항에 있어서,

상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 가지고,

상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 가지는, 안정한 제형.

청구항 99

제1항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는 IgG1 항체에서 유래된 CH3 도메인에 연결된 IgG4 항체에서 유래된 CH1, 경첩 및 CH2 도메인을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 100

제1항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는,

서열번호: 2와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 경쇄, 및

서열번호: 1과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 중쇄를 포함하는, 안정한 제형.

청구항 101

제1항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 경쇄는 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 가지고,

상기 중쇄는 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 가지는, 안정한 제형.

청구항 102

적어도 50 mg/mL 농도의 항체와 아르지닌을 포함하되, 상기 아르지닌은 상기 제형에서 임의의 비-아르지닌 아미노산보다 많은 양으로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 103

제102항에 있어서, 상기 제형은 글루탐산을 포함하지 않는, 안정한 제형.

청구항 104

제102항에 있어서, 상기 제형은 글루탐산을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 105

제102항에 있어서, 상기 아르지닌 대 글루탐산의 몰비는 적어도 10:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 또는 1:1인, 안정한 제형.

청구항 106

제1항 내지 제105항 중 어느 한 항의 안정한 제형을 치료가 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, OSMR과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법.

청구항 107

제106항에 있어서, 상기 제형은 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 108

제106항에 있어서, 상기 제형은 피하에 투여되는, 방법.

청구항 109

제106항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, OSMR과 관련된 질환, 장애 또는 병태는 가려움증, 아토피성 피부염, 염증, 통증, 결절가려움발진, 피부염, 천식, 자가면역질환, 신생물발암 자가면역질환, 연골염, (국한되지 않으나, 폐섬유증 및 피부 섬유증을 포함하는)섬유증, 섬유성 질환, 만성폐쇄성폐질환(COPD), 간질성 폐렴, 비정상적인 콜라겐 침착, 전신성 피부 아밀로이드증, 원발성 피부 아밀로이드증, 베체트병, 비용종증, 간경변증, 연골 기능 저하, 뼈 기능 저하, 관절염, 류마티스 관절염, 연소성 관절염, 소아 류마티스 관절염, 소수성 소아 류마티스 관절염, 다관절 소아 류마티스 관절염, 전신성 발병 소아 류마티스 관절염, 소아 강직성 척추염, 소아 장병성 관절염, 소아 반응성 관절염, 소아 라이터 증후군, SEA 증후군(혈청 반응 음성, 골근부착부질병, 관절병증 증후군), 소아 피부근육염, 소아 건선성 관절염, 소아 피부 경화증, 소아 전신 홍반 루푸스, 소아 혈관염, 소수성 관절 류마티스 관절염, 다관절 류마티스 관절염, 전신성 발병 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 장병성 관절염, 반응성 관절염, 라이터 증후군, SEA 증후군(혈청 반응 음성, 골근부착부질병, 관절병증 증후군), 피부근육염, 건선성 관절염, 피부 경화증, 피부 경화증 관련 간질성 폐질환, 혈관염, 척수염, 회백수염, 피부근육염, 결절성 다발성 동맥염, 베게너 육아종증, 동맥염, 류마티스성 다발근통, 사르코이드증, 피부경화증, 경화증, 원발성 담관 경화증, 경화성 담관염, 쇼그렌 증후군, 건선, 판상형 건선, 적상 건선, 간찰 부 건선, 농포 건선, 홍피성 건선, 피부염, 죽상동맥경화증, 루푸스, 스틸병, 전신 홍반 루푸스(SLE), 중증근무력증, 염증성 장질환(IBD), 크론병, 궤양성 대장염, 셀리악병, 다발성 경화증(MS), 천식, COPD, 비부비동염, 용종 동반 비부비동염, 호산구성 식도염, 호산구성 기관지염, 기관지염, 길랭-바레병, 1형 당뇨병, 갑상선염(예를 들어, 그레이브스병), 애디슨병, 레이노 질환, 자가면역성 간염, 이식편대숙주병(GVHD), 이식거부반응, 신장 손상, 심혈관계 질환, 감염, 폐혈증, 사람면역결핍바이러스(HIV) 감염, 트라우마, 신장 동종이식편 신장병, IgA 신장병증, 당뇨병성 신장 질환, 당뇨병망막증, 황반변성, 담도폐쇄증, 울혈성심부전, 죽상동맥경화증, 재협착증, 섬유증 유발 방사선 요법, 섬유증 유발 화학 요법, 화상, 외과적 트라우마, 및 사구체 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 110

적어도 50 mg/mL 농도의 항-온코스타틴 M 수용체(OSMR) 항체를 포함하는 제형을 치료가 필요한 대상에게 피하 투여하는 단계를 포함하는, 가려움증을 치료하는 방법.

청구항 111

제106항 또는 제110항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는 적어도 대략 75 mg/mL, 100 mg/mL, 125 mg/mL, 150 mg/mL, 175 mg/mL, 200 mg/mL, 225 mg/mL, 또는 250 mg/mL의 농도로 존재하는, 방법.

청구항 112

제106항 또는 제110항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는 대략 50 mg/mL 내지 250 mg/mL, 대략 75 mg/mL 내지 250 mg/mL, 대략 100 mg/mL 내지 250 mg/mL, 대략 125 mg/mL 내지 250 mg/mL, 대략 150 mg/mL 내지 250 mg/mL, 대략 175 mg/mL 내지 250 mg/mL, 대략 50 mg/mL 내지 225 mg/mL, 대략 50 mg/mL 내지 200 mg/mL, 대략 50 mg/mL 내지 175 mg/mL, 대략 50 mg/mL 내지 150 mg/mL, 대략 50 mg/mL 내지 125 mg/mL, 또는 대략 50 mg/mL 내지 100 mg/mL, 또는 대략 150 mg/mL 내지 250 mg/mL의 농도로 존재하는, 방법.

청구항 113

제1항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는 75 mg/mL, 100 mg/mL, 105 mg/mL, 115 mg/mL, 120 mg/mL, 125 mg/mL, 130 mg/mL, 135 mg/mL, 140 mg/mL, 145 mg/mL, 150 mg/mL, 155 mg/mL, 160 mg/mL, 165 mg/mL, 170 mg/mL, 175 mg/mL, 180 mg/mL, 185 mg/mL, 190 mg/mL, 195 mg/mL, 200 mg/mL, 205 mg/mL, 210 mg/mL, 215 mg/mL, 220 mg/mL, 225 mg/mL, 또는 250 mg/mL의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 114

제1항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는 대략 200 mg/mL의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 115

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는 대략 180 mg/mL의 농도로 존재하는, 안정한 제형.

청구항 116

제106항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는,

서열번호: 8에 의해 정의되는 경쇄 상보성 결정 부위 1(LCDR1)과, 서열번호: 9에 의해 정의되는 경쇄 상보성 결정 부위 2(LCDR2), 그리고 서열번호: 10에 의해 정의되는 경쇄 상보성 결정 부위 3(LCDR3), 및

서열번호: 5에 의해 정의되는 중쇄 상보성 결정 부위 1(HCDR1)과, 서열번호: 6에 의해 정의되는 중쇄 상보성 결정 부위 2(HCDR2), 그리고 서열번호: 7에 의해 정의되는 중쇄 상보성 결정 부위 3(HCDR3)을 포함하는, 안정한 제형.

청구항 117

제1항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는

서열번호: 4와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 경쇄 가변 도메인, 및

서열번호: 3과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 118

제1항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 가지고,

상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 가지는, 방법.

청구항 119

제1항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는 IgG1 항체에서 유래된 CH3 도메인에 연결된 IgG4 항체에서 유래된 CH1, 경첩 및 CH2 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 120

제1항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체는

서열번호: 2와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 경쇄, 및

서열번호: 1과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 중쇄를 포함하는, 방법.

청구항 121

제1항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경쇄는 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 가지고, 상기 중쇄는 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 가지는, 방법.

청구항 122

제106항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 5 mL, 4 mL, 3 mL, 또는 2 mL 미만의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 123

제106항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 미세 유체 유동계에 의해 측정했을 때 50 mPa*s 미만, 30 mPa*s 미만, 20 mPa*s 미만, 또는 15 mPa*s 미만의 점도를 가지는, 방법.

청구항 124

제106항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 미세 유체 유동계에 의해 측정되는 점도가 대략 1 내지 30 mPa*s, 대략 2 내지 28 mPa*s, 대략 4 내지 30 mPa*s, 대략 6 내지 30 mPa*s, 대략 8 내지 30 mPa*s, 대략 10 내지 30 mPa*s, 대략 12 내지 30 mPa*s, 대략 14 내지 30 mPa*s, 대략 16 내지 30 mPa*s, 대략 18 내지 30 mPa*s, 대략 20 내지 30 mPa*s, 대략 22 내지 30 mPa*s, 대략 24 내지 30 mPa*s, 대략 26 내지 30 mPa*s, 또는 대략 28 내지 30 mPa*s인, 방법.

청구항 125

제106항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 25℃에서 1000초⁻¹ 미만의 전단 속도를 가지는, 방법.

청구항 126

제106항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-OSMR 항체의 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 0.5% 미만은 상기 제형에서 HMW 종으로 존재하는, 방법.

청구항 127

제106항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형에서 HMW 종의 상대적인 양은 25℃에서 2주 이상 보관 시 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0.5% 미만으로 증가하는, 방법.

청구항 128

제 106 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, 25℃에서 4주 동안 보관 시, 상기 제형에서 HMW 종의 양은 대략 0.3% 내지 0.7%, 대략 0.3% 내지 0.6%, 또는 대략 0.3% 내지 0.5%로 증가하는, 방법.

청구항 129

항-온코스타틴 M 수용체(OSMR) 항체의 안정하고 주사 가능한 제형으로서, 상기 제형은

180 mg/mL의 상기 OSMR 단클론 항체,

25 mM 아르지닌 염산염,

20 mM 히스티딘,

125 mM 염화나트륨,

0.05%(w/v) 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하고,

상기 조성물은 대략 pH 6.6이고, 상기 단백질의 적어도 90%는 약 -70℃ 또는 약 5℃ 온도에서 적어도 1개월 동안 안정하고 온전한 단량체의 IgG로 존재하는, 안정한 주사용 제형.

청구항 130

제129항에 있어서, 상기 항-온코스타틴 M 수용체(OSMR) 항체는,

서열번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 가지는 경쇄 가변 도메인, 및

서열번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 가지는 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 제형.

청구항 131

제129항에 있어서, 상기 항-온코스타틴 M 수용체(OSMR) 항체는,

서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 가지는 경쇄 가변 도메인, 및

서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 가지는 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 제형.

청구항 132

제1항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 적어도 3개월 동안 1, 2 또는 3회 냉동/해동 사이클 후에 25℃에서 안정한, 제형.

청구항 133

제1항 내지 제132항 중 어느 한 항에 있어서, -70℃에서 적어도 약 3개월 동안 상기 제형의 보관은 약 5% 미만의 응집체, 및 적어도 90%보다 많은 온전한 항체 IgG 단량체를 포함하는 제형을 초래하는, 제형.

청구항 134

제1항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 5~8℃에서 적어도 약 3개월 동안 상기 제형의 보관은 약 5% 미만의 응집체, 및 약 90%보다 많은 온전한 항체를 포함하는 제형을 초래하는, 제형.

청구항 135

제1항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 25℃에서 상기 제형의 보관은 5% 미만의 응집체와, 90%보다 많은 온전한 항체를 포함하는 제형을 적어도 1개월까지 야기하는, 제형.

청구항 136

제1항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 25℃에서 상기 제형의 보관은 5% 미만의 응집체와, 90%보다 많은 온전한 항체를 포함하는 제형을 적어도 3개월까지 야기하는, 제형.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2017년 4월 11일에 출원된 미국 가출원 제62/484,260호 및 2017년 6월 26일에 출원된 미국 가출원 제62/524,927호의 우선권을 주장하며, 상기 출원들의 개시내용은 본원에 참고로 인용된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 명세서는 서열 목록(2018년 4월 11일에 "KPL-002WO_SL"이라는 명칭의 .txt 파일로 전산으로 제출됨)을 참조한다. 2018년 4월 10일에 .txt 파일을 생성하였고, 그 크기는 18,000바이트이다. 서열 목록의 전체 내용은 본원에 참고로 인용된다.

배경 기술

[0005] 생명 공학에서의 발전은 제약적 응용을 위한 다양한 단클론 항체의 생산을 가능하게 하였다. 항체는 기존의 유기 및 무기 약물보다 더 크고 더 복잡하기 때문에, 이러한 단백질의 제조는 특별한 문제를 야기한다. 문제점 중 하나는 항체 제형의 점도 값 상승, 특히 높은 단백질 농도에서의 점도 값 상승이다. 또 다른 문제점은 항체 제형의 안정성을 유지하는 것이며, 이는 규제 기관의 중요한 관심사이다. 피하 투여의 경우, 용량 제한과 요구 투여량으로 인해 종종 고농도의 단백질 전달이 요구된다. 피하 투여는 선호되는 전달 경로인데, 이는 환자에 대한 침습성이 적고 이들에 대한 불편함과 불안감을 감소시키기 때문이다. 단백질은 거대 분자 성질 및 분자 간 상호작용 가능성으로 인해 고농도에서 점성 용액을 형성하는 경향이 있다. 따라서, 항체의 제조, 조제 및 투여를 용이하게 하는 수준의 점도를 가지는 고농축 항체 제형과 안정한 항체 제형을 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은, 무엇보다도, 항-온코스타틴 M 수용체(OSMR) 항체의 전달을 위한 안정한 제형을 제공한다. 일 양태에서, 본 발명은 안정한 제형을 제공하며, 상기 제형은 항-온코스타틴 M 수용체(OSMR) 항체를 포함하고 대략 5.0~7.6의 pH 범위를 가지되, 항-OSMR 항체의 대략 5% 미만은 제형 중에 고분자량(HMW) 종으로서 존재한다. 일 구현예에서, 본 발명의 제형은 항-온코스타틴 M 수용체(OSMR) 항체의 안정한 주사용 제형으로서, 상기 제형은 OSMR 단클론 항체 75~250 mg/mL, L-히스티딘 10~150 mM, L-아르지닌 염산염 10~150 mM, 염화나트륨 25~150 mM, pH 6.6~6.8인 폴리소르베이트 80(PS80) 0.005%~0.5%(w/v)를 포함하되; 수용액은 등장성이고 250~350 mOsm 범위

의 삼투압농도를 가지며, 단백질의 적어도 90%는 약 -70℃ 또는 약 5℃에서 적어도 1개월 동안 안정하고 온전한 단량체 IgG로서 존재한다.

[0007] 일 구현예에서, 항-OSMR 항체의 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 0.5% 미만은 제형 중에 HMW 종으로서 존재한다. 일 구현예에서, 제형 중의 HMW 종의 양은 25℃에서 2주 이상 보관 시 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0.5% 미만으로 증가한다. 일 구현예에서, 25℃에서 4주 동안 보관시, 제형 중의 HMW 종의 양은 대략 0.3% 내지 0.7%, 대략 0.3% 내지 0.6%, 또는 대략 0.3% 내지 0.5% 증가한다. 일 구현예에서, 항-OSMR 항체의 적어도 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%는 안정한 제형에서 단량체로 존재한다. 일 실시예에서, 단량체의 양은 -70℃에서 약 3개월 동안 보관 시 10%, 8%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0.5% 미만으로 감소하는 반면, 의약품의 90% 초과, 91% 초과, 92% 초과, 93% 초과, 94% 초과, 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 또는 99% 초과는 온전한 IgG 단량체로 존재한다. 일 구현예에서, 항체는 -70℃에서 약 3개월 동안 보관한 후에 항원 결합 활성을 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 나타낸다. 일 구현예에서, -70℃에서 약 3개월 동안 보관 시, HMW 종(% 응집체)은 1%보다 많이, 또는 1.5%보다 많이, 또는 1.6%보다 많이, 또는 1.7%보다 많이, 또는 1.8%보다 많이, 또는 1.9%보다 많이, 또는 2%보다 많이, 또는 3%보다 많이, 또는 4%보다 많이, 또는 5%보다 많이 증가하지 않는다. 일 구현예에서, 단량체의 양은 2~5℃에서 약 3개월 동안 보관 시 10%, 8%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0.5% 미만으로 감소하지만, 의약품의 90% 초과, 91% 초과, 92% 초과, 93% 초과, 94% 초과, 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 또는 99% 초과는 온전한 IgG 단량체로 존재한다. 일 구현예에서, 항체는 2~5℃에서 약 3개월 동안 보관한 후에 항원 결합 활성을 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 나타낸다. 일 구현예에서, 2~5℃에서 약 3개월 동안 보관 시, HMW 종(% 응집체)은 1% 이상, 또는 1.5% 이상, 또는 1.6% 이상, 또는 1.7% 이상, 또는 1.8% 이상, 또는 1.9% 이상, 또는 2% 이상, 또는 3% 이상, 또는 4% 이상, 또는 5% 이상 증가하지 않는다. 일 구현예에서, HMW 종 및/또는 단량체는 크기 배제 크로마토그래피(SEC), 분석초원심분리기(AUC), 작용장 유동분획(FFF) 또는 광 산란에 의해 확인된다.

[0008] 일 구현예에서, 제형의 pH는 대략 5.0 내지 7.6, 대략 5.5 내지 7.4, 대략 5.8 내지 7.2, 대략 6.0 내지 7.0, 대략 6.1 내지 7.1, 대략 6.0 내지 6.8, 대략 6.0 내지 6.6, 대략 6.0 내지 6.4, 대략 6.4 내지 7.6, 대략 6.6 내지 7.6, 대략 6.8 내지 7.6, 대략 7.0 내지 7.6, 대략 6.6 내지 6.8, 대략 6.5 내지 6.9, 대략 6.4 내지 6.9, 또는 대략 7.2 내지 7.6의 범위이다. 일 구현예에서, 제형의 pH는 대략 6.2, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.2 7.4 또는 7.6이다.

[0009] 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 적어도 대략 50 mg/mL의 농도로 존재한다. 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 적어도 대략 50 mg/mL, 75 mg/mL, 80 mg/mL, 85 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 105 mg/mL, 110 mg/mL, 120 mg/mL, 125 mg/mL, 130 mg/mL, 135 mg/mL, 140 mg/mL, 145 mg/mL, 150 mg/mL, 155 mg/mL, 160 mg/mL, 170 mg/mL, 175 mg/mL, 180 mg/mL, 185 mg/mL, 190 mg/mL, 195 mg/mL, 200 mg/mL, 205 mg/mL, 210 mg/mL, 225 mg/mL, 또는 250 mg/mL의 농도로 존재한다.

[0010] 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 6.5~8.5 범위의 pI를 가진다. 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 7.0~8.0 범위의 pI를 가진다. 일 구현예에서, 항-OSMR은 하나 이상의 하전된 종을 포함하되, 하전된 종의 pI는 6.5~8.5 범위이다. 일 구현예에서, pI는 등전점 전기영동(IEF) 또는 이온 교환 크로마토그래피(IEC)에 의해 확인된다.

[0011] 일 구현예에서, 제형은 하나 이상의 아미노산을 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 5 mM 내지 35 mM, 10 mM 내지 35 mM, 15 mM 내지 30 mM, 1 mM 내지 250 mM, 10 mM 내지 250 mM, 10 mM 내지 200 mM, 10 mM 내지 150 mM 또는 20 mM 내지 150 mM의 농도로 존재한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 아르지닌, 글루탐산, 글라이신, 히스티딘 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 아르지닌을 포함한다. 일 구현예에서, 아르지닌은 D-아르지닌 및 L-아르지닌, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 글루탐산을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, 아미노산은 L-아르지닌이다. 일 구현예에서, 아르지닌은 20 mM 내지 30 mM, 15 mM 내지 35 mM, 10 mM 내지 250 mM, 10 mM 내지 200 mM, 10 mM 내지 150 mM, 10 mM 내지 125 mM, 10 mM 내지 100 mM, 10 mM 내지 75 mM, 10 mM 내지 50 mM, 또는 25 mM 내지 150 mM의 농도로 존재한다. 일 구현예에서, 아르지닌은 25 mM의 농도로 존재한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 글루탐산을 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 아르지닌 및 글루탐산을 포함한다. 일 구현예에서, 아르지닌 대 글루탐산의 몰비는 적어도 10:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 또는 1:1이다. 일 구현예에서, 글루탐산은 10 mM 내지 250 mM, 10 mM 내지 200 mM, 10 mM 내지 150 mM, 10 mM 내지 125 mM, 10 mM 내지 100 mM, 10 mM 내지 75 mM, 10 mM 내지 50 mM, 또는 50 mM 내지 150 mM의 농도로 존재한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 히스티딘을 포함한다. 일 구현예에서, 아미노산은 L-히스티딘이다. 일 구현예에서, 히스티딘은 10 mM 내지 20 mM, 15 mM 내지 25 mM, 10 mM 내지 30 mM, 5 mM

내지 25 mM, 5 mM 내지 50 mM, 5 mM 내지 75 mM, 5 mM 내지 100 mM, 5 mM 내지 125 mM, 또는 5 mM 내지 150 mM의 농도로 존재한다. 일 구현예에서, 히스티딘은 20 mM의 농도로 존재한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 글라이신을 포함한다. 일 구현예에서, 글라이신은 10 mM 내지 250 mM, 10 mM 내지 200 mM, 10 mM 내지 150 mM, 10 mM 내지 125 mM, 10 mM 내지 100 mM, 10 mM 내지 75 mM, 10 mM 내지 50 mM, 또는 150 mM 내지 200 mM의 농도로 존재한다.

[0012] 일 구현예에서, 제형은 완충제를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 완충제는 시트르산염, 인산염, 숙신산염, 히스티딘 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 완충제는 인산염이다. 일 구현예에서, 완충제는 1 mM 내지 100 mM, 5 mM 내지 75 mM, 5 mM 내지 50 mM, 5 mM 내지 40 mM, 5 mM 내지 30 mM, 5 mM 내지 25 mM, 또는 10 mM 내지 20 mM의 농도로 존재한다.

[0013] 일 구현예에서, 제형은 염을 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 염은 할로겐화물을 포함한다. 일 구현예에서, 할로겐화물은 알칼리 금속 할로겐화물이다. 일 구현예에서, 염은 NaCl이다. 일 구현예에서, NaCl은 25 mM 내지 250 mM, 25 mM 내지 200 mM, 25 mM 내지 175 mM, 50 mM 내지 200 mM, 50 mM 내지 175 mM, 50 mM 내지 150 mM, 120 mM 내지 130 mM, 125 mM 내지 135 mM 또는 75 mM 내지 150 mM의 농도로 존재한다. 일 구현예에서, NaCl은 125 mM의 농도로 존재한다. 일 구현예에서, NaCl 대 아르지닌의 몰비는 적어도 1:1, 1.5:1, 3:1, 또는 5:1이다. 일 구현예에서, NaCl 대 아르지닌의 몰비는 대략 5:1이다. 일 구현예에서, NaCl 대 히스티딘의 몰비는 대략 6:1이다.

[0014] 또 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 50 mg/mL, 적어도 100 mg/mL, 또는 적어도 150 mg/mL의 농도로 항-온코스 타틴 M 수용체(OSMR) 항체를 포함하고, 각각의 경우에, 대략 6.0~7.6의 pH 범위를 갖는 안정한 제형을 제공하되, 항-OSMR 항체는 대략 6.5~8.5 범위의 pI를 가진다. 일 구현예에서, 제형의 pH는 대략 6.0 내지 7.6, 대략 6.0 내지 7.4, 대략 6.0 내지 7.2, 대략 6.0 내지 7.0, 대략 6.5 내지 7.1, 대략 6.0 내지 6.8, 대략 6.0 내지 6.6, 대략 6.0 내지 6.4, 대략 6.4 내지 7.6, 대략 6.6 내지 7.6, 대략 6.8 내지 7.6, 대략 7.0 내지 7.6, 또는 대략 7.2 내지 7.6의 범위이다. 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 대략 6.6~6.8 범위의 pH 및 대략 7.2~8.0 범위의 pI를 갖는 제형에서 적어도 150 mg/mL의 농도로 존재한다.

[0015] 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 적어도 대략 75 mg/mL, 100 mg/mL, 125 mg/mL, 150 mg/mL, 175 mg/mL, 200 mg/mL, 225 mg/mL, 또는 250 mg/mL의 농도로 존재한다. 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 대략 50 mg/mL 내지 250 mg/mL, 대략 75 mg/mL 내지 250 mg/mL, 대략 100 mg/mL 내지 250 mg/mL, 대략 125 mg/mL 내지 250 mg/mL, 대략 150 mg/mL 내지 250 mg/mL, 대략 175 mg/mL 내지 250 mg/mL, 대략 50 mg/mL 내지 225 mg/mL, 대략 50 mg/mL 내지 200 mg/mL, 대략 50 mg/mL 내지 175 mg/mL, 대략 50 mg/mL 내지 150 mg/mL, 대략 50 mg/mL 내지 125 mg/mL, 대략 50 mg/mL 내지 100 mg/mL, 대략 150 mg/mL 내지 230 mg/mL, 또는 대략 150 mg/mL 내지 250 mg/mL의 농도로 존재한다.

[0016] 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 6.5~8.5, 7.2~8.0 또는 7.0~8.0 범위의 pI를 가진다.

[0017] 일 구현예에서, 제형은 염을 포함한다. 일 구현예에서, 염은 할로겐화물을 포함한다. 일 구현예에서, 할로겐화물은 알칼리 금속 할로겐화물이다. 일 구현예에서, 염은 NaCl이다. 일 구현예에서, NaCl은 25 mM 내지 250 mM, 25 mM 내지 200 mM, 25 mM 내지 175 mM, 50 mM 내지 200 mM, 50 mM 내지 175 mM, 50 mM 내지 150 mM, 120 mM 내지 130 mM, 125 mM 내지 135 mM 또는 75 mM 내지 150 mM의 농도로 존재한다.

[0018] 일 구현예에서, 제형은 하나 이상의 아미노산을 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 5 mM 내지 35 mM, 10 mM 내지 35 mM, 15 mM 내지 30 mM, 1 mM 내지 250 mM, 10 mM 내지 250 mM, 10 mM 내지 200 mM, 10 mM 내지 150 mM 또는 20 mM 내지 150 mM의 농도로 존재한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 아르지닌, 글루탐산, 글라이신, 히스티딘 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 아르지닌을 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 글루탐산을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, 아르지닌은 10 mM 내지 250 mM, 10 mM 내지 200 mM, 10 mM 내지 150 mM, 10 mM 내지 125 mM, 10 mM 내지 100 mM, 10 mM 내지 75 mM, 10 mM 내지 50 mM, 또는 25 mM 내지 150 mM의 농도로 존재한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 글루탐산을 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 아르지닌 및 글루탐산을 포함한다. 일 구현예에서, 아르지닌 대 글루탐산의 몰비는 적어도 10:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 또는 1:1이다. 일 구현예에서, 글루탐산은 10 mM 내지 250 mM, 10 mM 내지 200 mM, 10 mM 내지 150 mM, 10 mM 내지 125 mM, 10 mM 내지 100 mM, 10 mM 내지 75 mM, 10 mM 내지 50 mM, 또는 50 mM 내지 150 mM의 농도로 존재한다. 일 구현예에서, NaCl 대 아르지닌의 몰비는 적어도 1:1, 1.5:1, 3:1, 또는 5:1이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 히스티딘을 포함한다. 일 구현예에서, 히스티딘은 10 mM 내지 20 mM, 5 mM 내지 25 mM,

5 mM 내지 50 mM, 5 mM 내지 75 mM, 5 mM 내지 100 mM, 5 mM 내지 125 mM, 또는 5 mM 내지 150 mM의 농도로 존재한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 글라이신을 포함한다. 일 구현예에서, 글라이신은 10 mM 내지 250 mM, 10 mM 내지 200 mM, 10 mM 내지 150 mM, 10 mM 내지 125 mM, 10 mM 내지 100 mM, 10 mM 내지 75 mM, 10 mM 내지 50 mM, 또는 150 mM 내지 200 mM의 농도로 존재한다.

[0019] 일 구현예에서, 제형은 완충제를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 완충제는 시트르산염, 인산염, 숙신산염, 히스티딘 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 완충제는 인산염이다. 일 구현예에서, 완충제는 1 mM 내지 100 mM, 5 mM 내지 75 mM, 5 mM 내지 50 mM, 5 mM 내지 40 mM, 5 mM 내지 30 mM, 5 mM 내지 25 mM, 또는 10 mM 내지 20 mM의 농도로 존재한다. 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 안정한 주사용 제형으로서, pH 6.6~6.8에서 OSMR 단클론 항체의 50~250 mg/mL, L-히스티딘 10~150 mM, L-아르지닌 염산염 10~150 mM, 염화나트륨 25~150 mM, 폴리소르베이트 80(PS80) 0.005%~0.5%(w/v)를 포함한다. 안정한 주사용 제형은 등장성 용액을 포함한다. 일부 구현예에서, pH 6.6~6.8에서, 제형 완충제는 L-히스티딘 20 mM, L-아르지닌-HCl 25 mM, NaCl 125 mM, PS80 0.05%(w/v)를 포함한다. 일 구현예에서, pH 6.6~6.8에서, 75~250 mg/mL의 OSMR 단클론 항체는 L-히스티딘 20 mM, L-아르지닌-HCl 25 mM, NaCl 125 mM, PS80 0.05%(w/v)를 포함하는 안정한 주사용 제형에 존재한다. 일 구현예에서, 주사 가능한 제형은 250~350 mOsm 범위의 삼투압농도를 가진다. 일 구현예에서, 제형의 삼투압농도는 270~300 mOsm이다. 항-OSMR 항체를 포함하는 안정한 제형은 6.5~8.5 범위의 pI를 가진다. 일 구현예에서, 항-OSMR 항체를 포함하는 안정한 제형은 7.0~8.0 범위의 pI를 가진다. 일 구현예에서, 항-OSMR 항체를 포함하는 안정한 제형은 7.2~8.0 범위의 pI를 가진다. 일 구현예에서, 항-OSMR 항체를 포함하는 안정한 제형은 하나 이상의 하전된 종을 포함하되, 하전된 종의 pI는 6.5~8.5 범위이다.

[0020] 일 구현예에서, 제형은 미세 유체 유동계에 의해 측정되는 50 mPa*s 미만의 점도를 가진다. 일 구현예에서, 제형은 미세 유체 유동계에 의해 측정되는 30 mPa*s 미만의 점도를 가진다. 일 구현예에서, 제형은 미세 유체 유동계에 의해 측정되는 20 mPa*s 미만의 점도를 가진다. 일 구현예에서, 제형은 미세 유체 유동계에 의해 측정되는 15 mPa*s 미만의 점도를 가진다. 일 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정될 때, 대략 1 내지 30 mPa*s, 대략 2 내지 28 mPa*s, 대략 4 내지 30 mPa*s, 대략 6 내지 30 mPa*s, 대략 8 내지 30 mPa*s, 대략 10 내지 30 mPa*s, 대략 12 내지 30 mPa*s, 대략 14 내지 30 mPa*s, 대략 16 내지 30 mPa*s, 대략 18 내지 30 mPa*s, 대략 20 내지 30 mPa*s, 대략 22 내지 30 mPa*s, 대략 24 내지 30 mPa*s, 대략 26 내지 30 mPa*s, 또는 대략 28 내지 30 mPa*s의 점도를 가진다. 일 구현예에서, 제형은 25°C에서 1000초⁻¹ 미만의 전단 속도를 가진다.

[0021] 일 구현예에서, 제형은 액체 제형이다. 일 구현예에서, 제형은 동결 건조된 분말로 조제된다.

[0022] 일 구현예에서, 제형은 약 25°C에서 0.1 mL/초의 주입 속도로 27G ½" 바늘을 통해 6.5 파운드-힘 이하로 방출될 수 있다. 일 구현예에서, 제형은 용이하게 주사 가능하다.

[0023] 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 서열번호: 8에 의해 정의되는 경쇄 상보성 결정 부위(light chain complementary-determining region) 1(LCDR1)과, 서열번호: 9에 의해 정의되는 경쇄 상보성 결정 부위 2(LCDR2), 그리고 서열번호: 10에 의해 정의되는 경쇄 상보성 결정 부위 3(LCDR3), 및 서열번호: 5에 의해 정의되는 중쇄 상보성 결정 부위(heavy chain complementary-determining region) 1(HCDR1)과, 서열번호: 6에 의해 정의되는 중쇄 상보성 결정 부위 2(HCDR2), 그리고 서열번호: 7에 의해 정의되는 중쇄 상보성 결정 부위 3(HCDR3)을 포함한다. 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 서열번호: 4와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 경쇄 가변 도메인(light chain variable domain), 및 서열번호: 3과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 중쇄 가변 도메인(heavy chain variable domain)을 포함한다. 일 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 서열번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 가지고, 중쇄 가변 도메인은 서열번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 가진다. 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 IgG1 항체에서 유래된 CH3 도메인에 연결된 IgG4 항체에서 유래된 CH1, 경첩 및 CH2 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 서열번호: 2와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 경쇄, 및 서열번호: 1과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 경쇄는 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 가지고, 중쇄는 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 가진다.

[0024] 또 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 50 mg/mL 농도의 항체와 아르지닌을 포함하는 안정한 제형을 제공하되, 아르지닌은 제형에서 임의의 비-아르지닌 아미노산보다 많은 양으로 존재한다. 일 구현예에서, 제형은 글루탐산을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, 제형은 글루탐산을 포함한다. 일 구현예에서, 아르지닌 대 글루탐산의 몰비는 적어도 10:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 또는 1:1이다. 일 구현예에서, 아미노산은 L-아르지닌이다.

[0025] 일 구현예에서, 서열번호: 2와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 경쇄와 서열번호: 1과 적어도 90% 동

일한 아미노산 서열을 가지는 중쇄를 포함하는 항-OSMR 항체의 제형은 pH 6.6~6.8에서 L-히스티딘 20 mM, L-아르지닌-HCl 25 mM, 염화 나트륨 125 mM, PS80 0.05%(w/v)를 포함한다. 일 구현예에서, 서열번호: 4와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 경쇄 가변 도메인과 서열번호: 3과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항-OSMR 항체의 제형은 pH 6.6~6.8에서 L-히스티딘 20 mM, L-아르지닌-HCl 25 mM, 염화 나트륨 125 mM, PS80 0.05%(w/v)를 포함한다. 일 구현예에서, 서열번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 가지는 경쇄 가변 도메인과 서열번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 가지는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항-OSMR 항체의 제형은 pH 6.6~6.8에서 L-히스티딘 20 mM, L-아르지닌-HCl 25 mM, 염화 나트륨 125 mM, PS80 0.05%(w/v)를 포함한다. 일 구현예에서, 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 가지는 경쇄와 서열번호: 1에 제시된 동일한 아미노산 서열을 가지는 중쇄를 포함하는 항-OSMR 항체의 제형은 pH 6.6~6.8에서 L-히스티딘 20 mM, L-아르지닌-HCl 25 mM, 염화 나트륨 125 mM, PS80 0.05%(w/v)를 포함한다.

[0026] 또 다른 양태에서, 본 발명은 전술한 임의의 안정한 제형을 치료가 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 OSMR과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 제형은 정맥 내 투여된다. 일 구현예에서, 제형은 피하 투여된다. 일 구현예에서, OSMR과 관련된 질환, 장애 또는 병태는 가려움증, 아토피성 피부염, 염증, 통증, 결절가려움발진, 피부염, 천식, 자가면역질환, 신생물발달 자가면역질환, 연골염, (국한되지 않으나, 폐섬유증 및 피부 섬유증을 포함하는) 섬유증, 섬유성 질환, 만성폐쇄성폐질환(COPD), 간질성 폐렴, 비정상적인 콜라겐 침착, 전신성 피부 아밀로이드증, 원발성 피부 아밀로이드증, 베체트병, 비용종증, 간경변증, 연골 기능 저하, 뼈 기능 저하, 관절염, 류마티스 관절염, 연소성 관절염, 소아 류마티스 관절염, 소수성 소아 류마티스 관절염, 다관절 소아 류마티스 관절염, 전신성 발병 소아 류마티스 관절염, 소아 강직성 척추염, 소아 장병성 관절염, 소아 반응성 관절염, 소아 라이터 증후군, SEA 증후군(혈청 반응 음성, 골근부착부질환, 관절병증 증후군), 소아 피부근육염, 소아 건선성 관절염, 소아 피부 경화증, 소아 전신 홍반 루푸스, 소아 혈관염, 소수성 관절 류마티스 관절염, 다관절 류마티스 관절염, 전신성 발병 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 장병성 관절염, 반응성 관절염, 라이터 증후군, SEA 증후군(혈청 반응 음성, 골근부착부질환, 관절병증 증후군), 피부근육염, 건선성 관절염, 피부 경화증, 피부 경화증 관련 간질성 폐질환, 혈관염, 척수염, 회백수염, 피부근육염, 결절성 다발성 동맥염, 베게너 육아종증, 동맥염, 류마티스성 다발근통, 사르코이드증, 피부경화증, 경화증, 원발성 담관 경화증, 경화성 담관염, 쇼그렌 증후군, 건선, 판상형 건선, 적상 건선, 간찰부 건선, 농포 건선, 홍피성 건선, 피부염, 죽상동맥경화증, 루푸스, 스틸병, 전신 홍반 루푸스(SLE), 중증근무력증, 염증성 장질환(IBD), 크론병, 궤양성 대장염, 셀리악병, 다발성 경화증(MS), 천식, COPD, 비부비동염, 용종 동반 비부비동염, 호산구성 식도염, 호산구성 기관지염, 기관지염, 길랭-바레병, 1형 당뇨병, 갑상선염(예를 들어, 그레이브스병), 애디슨병, 레이노 질환, 자가면역성 간염, 이식편대숙주병(GVHD), 이식거부반응, 신장 손상, 심혈관계 질환, 감염, 패혈증, 사람면역결핍바이러스(HIV) 감염, 트라우마, 신장 동종이식편 신장병, IgA 신장병증, 당뇨병성 신장 질환, 당뇨병망막증, 황반변성, 담도폐쇄증, 울혈성심부전, 죽상동맥경화증, 재협착증, 섬유증 유발 방사선 요법, 섬유증 유발 화학 요법, 화상, 외과적 트라우마, 및 사구체 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0027] 또 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 50 mg/mL 농도의 항-온코스타틴 M 수용체(OSMR) 항체를 포함하는 제형을 치료가 필요한 대상에게 피하 투여하는 단계를 포함하는 가려움증을 치료하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 적어도 대략 75 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 105 mg/mL, 110 mg/mL, 120 mg/mL, 125 mg/mL, 130 mg/mL, 135 mg/mL, 140 mg/mL, 145 mg/mL, 150 mg/mL, 155 mg/mL, 160 mg/mL, 170 mg/mL, 175 mg/mL, 180 mg/mL, 185 mg/mL, 190 mg/mL, 200 mg/mL, 205 mg/mL, 210 mg/mL, 215 mg/mL, 220 mg/mL, 225 mg/mL, 또는 250 mg/mL의 농도로 존재한다. 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 대략 50 mg/mL 내지 250 mg/mL, 대략 75 mg/mL 내지 250 mg/mL, 대략 100 mg/mL 내지 250 mg/mL, 대략 125 mg/mL 내지 250 mg/mL, 대략 150 mg/mL 내지 250 mg/mL, 대략 175 mg/mL 내지 250 mg/mL, 대략 50 mg/mL 내지 225 mg/mL, 대략 50 mg/mL 내지 200 mg/mL, 대략 50 mg/mL 내지 175 mg/mL, 대략 50 mg/mL 내지 150 mg/mL, 대략 50 mg/mL 내지 125 mg/mL, 또는 대략 50 mg/mL 내지 100 mg/mL, 또는 대략 150 mg/mL 내지 250 mg/mL의 농도로 존재한다.

[0028] 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 서열번호: 8에 의해 정의되는 경쇄 상보성 결정 부위 1(LCDR1)과, 서열번호: 9에 의해 정의되는 경쇄 상보성 결정 부위 2(LCDR2), 그리고 서열번호: 10에 의해 정의되는 경쇄 상보성 결정 부위 3(LCDR3), 및 서열번호: 5에 의해 정의되는 중쇄 상보성 결정 부위 1(HCDR1)과, 서열번호: 6에 의해 정의되는 중쇄 상보성 결정 부위 2(HCDR2), 그리고 서열번호: 7에 의해 정의되는 중쇄 상보성 결정 부위 3(HCDR3)을 포함한다. 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 서열번호: 4와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호: 3과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 서열번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 가지고, 중쇄 가변 도메인은 서열번호: 3에

제시된 아미노산 서열을 가진다. 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 IgG1 항체에서 유래된 CH3 도메인에 연결된 IgG4 항체에서 유래된 CH1, 경첩 및 CH2 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 서열번호: 2와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 경쇄, 및 서열번호: 1과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 경쇄는 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 가지고, 중쇄는 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 가진다.

[0029] 일 구현예에서, 제형은 5mL, 4mL, 3mL, 또는 2mL 미만의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 제형은 미세 유체 유동계에 의해 측정되었을 때 50 mPa*s 미만, 30 mPa*s 미만, 20 mPa*s 미만, 또는 15 mPa*s 미만의 점도를 가진다. 일 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정되었을 때, 대략 1 내지 30 mPa*s, 대략 2 내지 28 mPa*s, 대략 4 내지 30 mPa*s, 대략 6 내지 30 mPa*s, 대략 8 내지 30 mPa, 대략 10 내지 30 mPa*s, 대략 12 내지 30 mPa*s, 대략 14 내지 30 mPa*s, 대략 16 내지 30 mPa*s, 대략 18 내지 30 mPa*s, 대략 20 내지 30 mPa*s, 대략 22 내지 30 mPa*s, 대략 24 내지 30 mPa*s, 대략 26 내지 30 mPa*s, 또는 대략 28 내지 30 mPa*s 의 점도를 가진다. 일 구현예에서, 제형은 25°C에서 1000초⁻¹ 미만의 전단 속도를 가진다.

[0030] 일 구현예에서, 항-OSMR 항체의 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 0.5% 미만은 제형 중에 HMW 종으로서 존재한다. 일 구현예에서, 제형에서 HMW 종의 양은 25°C에서 2주 이상 보관시 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0.5% 미만으로 증가한다. 일 구현예에서, 제형에서 HMW 종의 양은 25°C에서 4주 이상 보관시 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0.5% 미만으로 증가한다. 일 구현예에서, 제형에서 HMW 종의 양은 25°C에서 3개월 이상 보관시 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0.5% 미만으로 증가한다. 일 구현예에서, 25°C에서 4주 동안 보관시, 제형에서 HMW 종의 양은 대략 0.3% 내지 0.7%, 대략 0.3% 내지 0.6%, 또는 대략 0.3% 내지 0.5%로 증가한다. 일 구현예에서, 제형은 약 25°C에서 3개월 동안 보관시 안정하고, 제형에서 HMW 종의 양은 대략 0.3% 내지 5%, 대략 0.3% 내지 3%, 또는 대략 0.3% 내지 2.5%로 증가한다. 일 구현예에서, 제형은 약 25°C에서 3개월 동안 보관시 안정하고, 온전한 IgG 단량체의 백분율은 총 단백질 함량의 90%를 초과한다.

[0031] 일 구현예에서, 제형은 다중 냉동-해동 사이클을 통해 안정하다. 일 구현예에서, 제형은 약 25°C에서 보관시 안정하고, 온전한 IgG의 양은 다중 냉동-해동 사이클 및 적어도 3개월, 또는 적어도 6개월, 또는 적어도 12개월, 또는 적어도 24개월 동안 보관 후 90%를 초과한다. 일 구현예에서, 제형은 2~5°C에서 적어도 3개월 동안, 또는 적어도 6개월 동안, 또는 적어도 1년 동안, 또는 적어도 2년 동안, 또는 적어도 3년 동안, 또는 적어도 4년 동안, 또는 적어도 5년 동안, 또는, 적어도 10년 동안 보관시 안정하다. 일 구현예에서, 제형은 -70°C에서 적어도 3개월 동안, 적어도 6개월 동안, 적어도 1년 동안, 적어도 2년 동안, 적어도 3년 동안, 적어도 4년 동안, 적어도 5년 동안, 또는, 적어도 10년 동안 보관시 안정하다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도면은 단지 예시를 위한 것이며 한정하기 위한 것은 아니다.

도 1은 항-OSMR 항체의 두 가지 다른 제형의 점도에 대한 단백질 농도의 영향을 나타내는 대표적인 그래프를 도시한다.

도 2는 209 mg/mL와 180 mg/mL에서 제형의 온도에 대한 점도 플롯을 도시한다.

도 3은 40°C에서 보관에 의한 응력을 받은 시료에서 HMW 종을 보여주는 대표적인 크로마토그램을 도시한다.

도 4는 예측된 단량체 함량 대 측정된 단량체 함량을 나타내는 대표적인 그래프를 도시한다. 40°C에서 2주 후 시료에서 단량체 함량을 모델링하기 위해 부분 최소 함량에 맞추기 위해 부분적인 최소 자승 회귀 분석법이 수행되었다.

도 5는 메인 피크 백분율에서 예측된 모세관 등전점 전기영동(cIEF) 대 측정된 모세관 등전점 전기영동의 차이를 나타내는 대표적인 그래프를 도시한다. 40°C에서 2주 후 1회차 시료의 메인 피크 백분율 데이터에서 cIEF의 차이를 모델링하기 위해 부분적인 최소 자승 회귀 분석법이 수행되었다.

도 6은 메인 피크 백분율에서 예측된 cIEF 대 측정된 cIEF의 차이를 나타내는 대표적인 그래프를 도시한 것이다. 25°C에서 4주 후 1회차 시료의 메인 피크 백분율 데이터에서 cIEF의 차이를 모델링하기 위해 부분적인 최소 자승 회귀 분석법이 수행되었다.

도 7은 t2(시료들이 40°C에서 2주 동안 보관됨)와 t4(시료들이 25°C에서 4주 동안 보관됨)에서 다양한 1회차 제형 변수에 대한 대표적인 상관관계 계수를 도시한 것이다.

도 8은 -70℃와 5℃에서 3개월의 기간 동안 보관될 때 대표적인 제형 시료의 특성을 도시한다.

도 9는 25±2℃(가속 상태)와 40±2℃(응력 상태)에서 3개월의 기간 동안 보관될 때 대표적인 제형 시료의 특성을 도시한다.

정의

본 발명이 보다 쉽게 이해되도록 하기 위해, 특정 용어가 먼저 아래에 정의된다. 다음 용어들 및 다른 용어들에 대한 추가 정의는 본 명세서 전반에 걸쳐 제시된다. 본 명세서에서 본 발명의 배경을 기술하고 그 실례에 대한 추가적인 세부 사항을 제공하기 위해 참조된 간행물 및 기타 참조 문헌은 참조로 본 명세서에 통합된다.

아미노산: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노산"은, 가장 넓은 의미로, 폴리펩티드 사슬에 연결될 수 있는 임의의 화합물 및/또는 물질을 지칭한다. 일부 구현예에서, 아미노산은 $H_2N-C(H)(R)-COOH$ 의 일반 구조를 가진다. 일부 구현예에서, 아미노산은 자연적으로 발생하는 아미노산이다. 일부 구현예에서, 아미노산은 합성 아미노산이고, 일부 구현예에서, 아미노산은 d-아미노산이고, 일부 구현예에서, 아미노산은 l-아미노산이다. "표준 아미노산"은 자연적으로 발생하는 펩티드에서 일반적으로 발견되는 20개의 표준 l-아미노산 중 어느 것을 지칭한다. "비표준 아미노산"은 합성하여 제조되거나 천연 공급원에서 얻어지는지와 관계없이, 표준 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "합성 아미노산"은, 이에 한정되지 않지만, 염, (아마이드 등과 같은)아미노산 유도체 및/또는 치환체를 포함하는, 화학적으로 변형된 아미노산을 포함한다. 펩티드에 카르복실- 및/또는 아미노-말단 아미노산을 포함하는, 아미노산은 메틸화, 아마이드화, 아세틸화, 보호기, 및/또는 활성에 부정적인 영향을 미치지 않으면서 펩티드의 순환 반감기를 변화시킬 수 있는 다른 화학적 그룹으로 치환에 의해 변형될 수 있다. 아미노산은 이황화 결합에 참여할 수 있다. 아미노산은 하나 이상의 화학 물질(예를 들어, 메틸기, 아세테이트기, 아세틸기, 인산기, 포르밀 모이어티, 이소프레노이드기, 황산기, 폴리에틸렌 글라이콜 모이어티, 지질 모이어티, 탄수화물 모이어티, 비오틴 모이어티 등)과의 결합과 같은 하나 이상의 번역 후 변형을 포함할 수 있다. "아미노산"이라는 용어는 "아미노산 잔기"와 상호교환적으로 사용되며, 유리 아미노산 및/또는 펩티드의 아미노산 잔기를 지칭할 수 있다. 용어가 유리 아미노산 또는 펩티드의 잔기 중 어느 것을 지칭하는 것으로 사용되는지 문맥으로부터 명백할 것이다.

개선(Amelioration): 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "개선"이라는 용어는 상태의 예방, 감소 또는 완화, 또는 대상의 상태 호전을 의미한다. 개선은 질병 상태의 완전한 회복 또는 완전한 예방을 포함하지만, 필수적인 것은 아니다. 일부 구현예에서, 개선은 관련 단백질의 수준 또는 관련 질병 조직에 결핍된 활성을 증가시키는 것을 포함한다.

대략 또는 약: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 하나 이상의 관심 값에 적용되는, "대략" 또는 "약"이라는 용어는 언급된 기준 값과 유사한 값을 지칭한다. 어떤 구현예에서, "대략" 또는 "약"이라는 용어는, 달리 언급되지 않거나 문맥에서 명백하지 않으면, 언급된 기준 값의 어느 한 쪽으로 (높은 쪽이나 낮은 쪽으로) 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 그 이하로 포함되는 값의 범위를 지칭한다(이러한 숫자가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우를 제외함).

생물학적 활성: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "생물학적 활성"이라는 구문은 생물학적 시스템에서, 특히 유기체에서, 활성을 갖는 임의의 제제의 특성을 지칭한다. 예를 들어, 유기체에 투여될 때, 해당 유기체에 생물학적 효과를 갖는 제제는, 생물학적으로 활성인 것으로 간주된다. 단백질 또는 폴리펩티드가 생물학적으로 활성인, 특정 구현예에서, 단백질 또는 폴리펩티드의 적어도 하나의 생물학적 활성을 공유하는 단백질 또는 폴리펩티드의 일부는 통상적으로 "생물학적 활성" 부분으로 지칭된다.

희석제: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "희석제"라는 용어는 조제 제형의 제조에 유용한 약학적으로 허용 가능한(예를 들어, 사람에게 투여하기 안전하고 비-독성인) 희석 물질을 지칭한다. 대표적인 희석제는 멸균수, 주사용 정균수(BWFI), pH 완충제(예를 들어, 인산 완충 식염수), 멸균 식염수 용액, 링거 용액 또는 텍스트로오스 용액을 포함한다.

전달: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "전달"은 국소 및 전신 전달을 모두 포함한다.

반감기: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "반감기"라는 용어는 핵산 또는 단백질 농도 또는 활성과 같은 양이 시작 시점에서 측정된 값의 절반으로 떨어질 때까지 필요한 시간이다.

개선, 증가 또는 감소: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "개선", "증가" 또는 "감소" 또는 문법적으로 동등한 용어는, 본 명세서에 기술된 치료를 시작하기 전에 동일한 개체에서의 측정, 또는 본 명세서에 기술된 치료를

하지 않은 경우에 대조 대상(또는 다중 대조 대상)에서의 측정과 같은, 기준선 측정에 대한 상대적인 값을 나타낸다. "대조 대상"은 치료받는 대상과 동일한 병태에 시달리는 대상으로, 치료받는 대상과 거의 동일한 연령대이다.

안정성: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "안정적인"이라는 용어는 장기간에 걸쳐 치료 효능(예를 들어, 의도된 생물학적 활성 및/또는 물리 화학적 무결성 중 전체 또는 대부분)을 유지하기 위한 치료제(예를 들어, 제조합 효소)의 능력을 지칭한다. 치료제의 안정성, 및 이러한 치료제의 안정성을 유지하기 위한 약제학적 조성물의 능력은 장기간에 걸쳐 (예를 들어, 적어도 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36개월 이상) 평가될 수 있다. 일반적으로, 본 명세서에서 기술된 약제학적 조성물은 이것으로 제형화된 하나 이상의 치료제(예를 들어, 제조합 단백질)를 안정화거나, 대안적으로 분해를 늦추거나 또는 예방할 수 있도록 제형화되었다. 제형에 대한 문맥 중에서, 안정한 제형은 그 안의 치료제가 보관 시 및 (냉동/해동, 기계적 혼합 및 동결 건조와 같은) 공정 중에 그의 물리적 및/또는 화학적 완전성 및 생물학적 활성을 본질적으로 보유하는 것이다. 단백질 안정성에 대해, 고분자량(HMW) 응집체의 형성, 효소 활성의 상실, 펩티드 조각의 생성 및 전하 프로파일의 이동에 의해 측정될 수 있다. 본 출원의 목적을 위해, 생성물의 고분자량 중(HMW) 및 "응집체"라는 용어는 상호 교환적으로 사용된다.

실질적인 동일성: "실질적 동일성"이라는 구문은 아미노산 또는 핵산 서열 사이의 비교를 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 2개의 서열은 상응하는 위치에 동일한 잔기를 포함하는 경우에 일반적으로 "실질적으로 동일한" 것으로 간주된다. 본 기술 분야에서 잘 알려져 있는 바와 같이, 아미노산 또는 핵산 서열은, 뉴클레오타이드 서열에 대한 BLASTN 및 아미노산 서열에 대한 BLASTP, 간극 BLAST, 및 PSI-BLAST와 같은 통상의 컴퓨터 프로그램에서 이용 가능한 것들을 포함하는, 임의의 다양한 알고리즘을 사용하여 비교될 수 있다. 대표적인 이러한 프로그램은, Altschul 외, BLAST(Basic local alignment search tool), J Mol. Biol., 215(3): 403-410, 1990년, Altschul 외, 효소학 방법(Methods in Enzymology), Altschul 외, 핵산 연구(Nucleic Acids Res.) 25:3389-3402, 1997년, Baxevanis 외, 생물 정보학(Bioinformatics): 유전자와 단백질 분석에 대한 실용 지침(A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins), Wiley 출판사, 1998년, 및 Misener 외, (편집자(eds.)), 생물 정보학 방법 및 프로토콜(Bioinformatics Methods and Protocols) (분자 생물학의 방법(Methods in Molecular Biology), Vol. 132), Humana Press 출판사, 1999년에서 기술되어 있다. 동일한 서열을 식별하는 것에 추가하여, 위에서 언급된 프로그램은 일반적으로 동일성의 정도를 표시한다. 일부 구현예에서, 2개의 서열은 상응하는 잔기의 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상이 잔기의 관련 구간에 걸쳐 동일하다면 실질적으로 동일한 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 관련 구간은 완전한 서열이다. 일부 구현예에서, 관련 구간은 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500 또는 그 이상의 잔기이다.

피하 전달에 적합: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 본 발명의 약제학적 조성물과 관련되므로, "피하 전달에 적합한" 또는 "피하 전달을 위한 제형"이라는 구절은 일반적으로 그 안에 있는 항체의 유효량을 목표 전달 부위에 전달하기 위한 이러한 조성물의 능력뿐만 아니라, 이러한 조성물의 안정성, 점도, 및 용해도 성질을 지칭한다.

환자: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "환자" 또는 "대상"이라는 용어는 제공된 조성물이 투여될 수 있는 임의의 유기체를 지칭한다(예를 들어, 실험, 진단, 예방, 미용 및/또는 치료 목적을 위해). 통상의 환자들은 동물을(예를 들어, 마우스, 쥐, 토끼, 인간 이외의 영장류 및/또는 인간과 같은 포유류) 포함한다. 일부 구현예에서, 환자는 인간이다. 인간은 출생 전 및 출산 후 형태를 포함한다.

약학적으로 허용 가능한: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한"이라는 용어는, 건전한 의학 적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제나 합병증이 없이, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 물질을 지칭한다.

대상: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "대상"이라는 용어는 인간 또는 임의의 인간이 아닌 동물(예를 들어, 마우스, 쥐, 토끼, 개, 고양이, 소, 돼지, 양, 말 또는 영장류)을 지칭한다. 인간은 출생 전 및 출산 후 형태를 포함한다. 많은 구현예에서, 대상은 인간이다. 대상은 환자일 수 있되, 질병의 진단 또는 치료를 위해 의료 제 공자에게 소개하는 인간을 지칭한다. "대상"이라는 용어는 본 명세서에서 "개인" 또는 "환자"와 상호 교환 가능하게 사용된다. 대상은 질환이나 장애로 인해 시달리거나 민감할 수 있지만 질환 또는 장애 증상을 나타내거나 나타내지 않을 수 있다.

실질적으로: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "실질적으로"라는 용어는 관심 있는 특성 또는 성질의 전체 또는

거의 전체 범위 또는 정도를 나타내는 질적인 조건을 지칭한다. 생물학적 기술 분야의 당업자는 설사 생물학적 및 화학적 현상이 거의 완전하지 않더라도, 완료 및/또는 완료로 진행 또는 완전한 결과를 달성하거나 막을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, "실질적으로"라는 용어는 많은 생물학적 및 화학적 현상에 내재하는 완전성의 잠재적인 결여를 포착하기 위해 본 명세서에서 사용된다.

전신 분포 또는 전달: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "전신 분포", "전신 전달" 또는 문법적으로 동일한 용어는, 전체 신체 또는 전체 유기체에 영향을 미치는 전달 또는 분포 메커니즘 또는 접근을 지칭한다. 전형적으로, 전신 분포 또는 전달은 "국소 분포 또는 전달"의 정의와 비교했을 때, 혈류와 같은 신체의 순환계를 통해 이루어진다.

표적 조직: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "표적 조직"이라는 용어는 치료될 질환 또는 장애에 의해 영향을 받는 임의의 조직을 지칭한다. 일부 구현예에서, 표적 조직은 질환 관련 병리, 증상 또는 특징을 나타내는 조직을 포함한다.

치료적 유효량: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 치료제의 "치료적 유효량"이라는 용어는 질병, 장애 및/또는 병태의 증상의 발생을 치료, 진단, 예방 및/또는 지연시키기 위해 질환, 장애 및/또는 병태를 앓고 있거나 이에 민감한 대상에게 투여될 때, 충분한 양을 의미한다. 치료적 유효량은 통상적으로 적어도 하나의 단위 투여량을 포함하는 투여 요법을 통해 투여된다는 것은 당업자에 의해 식별될 것이다.

치료: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "치료(treat)", "치료(treatment)" 또는 "치료하는(treating)"이라는 용어는 특정 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특징의 부분적 또는 완전히 경감, 개선, 완화, 억제, 예방, 발생 지연, 괴로움 감소 및/또는 발병률을 감소시키는 데 사용되는 임의의 방법을 지칭한다. 치료는 질환과 관련된 병리 발생 위험을 감소시키기 위한 목적으로 질환의 징후를 나타내지 않고/않거나 질환의 초기 징후만을 나타내는 대상에게 투여될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 본 발명은, 무엇보다도, 항-온코스타틴 M 수용체(OSMR) 항체를 포함하며 대략 6.0~7.6의 pH 범위를 갖는 안정한 제형을 제공하되, 항-OSMR 항체의 5% 미만은 제형에서 고분자량(HMW) 종으로 존재한다. 또한 대략 6.0~7.6 범위의 pH를 가지는 항-OSMR 항체를 포함하는 안정한 제형을 제공하되, 항-OSMR 항체는 약 6.5~8.5 범위의 pI를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은 아르지닌 및, 선택적으로, NaCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 피하 전달에 적합하다. 일부 구현예에서, 본 발명의 안정한 제형은 가려움증 또는 OSMR과 관련된 다른 질환 및 장애를 치료하기에 적합하다.

[0034] 본 발명의 다양한 양태는 다음 섹션에서 자세히 기술된다. 섹션의 사용은 본 발명을 한정하는 것을 의미하지 않는다. 각 섹션은 본 발명의 임의의 양태에 적용될 수 있다. 본 출원에서, "또는"의 사용은 달리 언급하지 않는 한 "및/또는"을 의미한다.

[0035] **항-온코스타틴 M 수용체 (OSMR) 항체**

[0036] 일부 구현예에서, 독창적인 조성물 및 방법은 본 발명에 의해 제공되고 필요로 하는 대상에 항-OSMR 항체를 전달하기 위해 사용된다. 본 발명의 어떤 구현예에서, 항-OSMR 항체는, 두 수용체에 공통 소단위인 OSMR과의 결합을 통해, IL-31 수용체와 제2형 OSM 수용체의 IL-31 및 온코스타틴 M(OSM) 유도 활성을 특이적으로 억제하는 완전 인간형 단클론 항체이다. 항체는 2개의 경쇄와 2개의 중쇄로 구성된다. 일부 구현예에서, 경쇄는 람다 불변 영역(lambda constant region)을 포함한다. 중쇄의 불변 영역은 인간 IgG1 항체의 CH3 도메인에 연결된 인간 면역글로불린 IgG4 항체의 CH1, 경첩 및 CH2 도메인을 포함한다. 다른 구현예에서, 항-OSMR 항체의 중쇄는 안정성을 향상시키기 위한 S228P 변형과 N-결합 당화 부위를 제거하기 위한 N297Q 변형을 포함한다.

[0037] **항-OSMR 중쇄 아미노산 서열**

[0038] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYEINWVRQATGQGLEWMGMNPNSGYTGQAQKFQGRVTMTSDTSISTAYMEMSSLRSEDVAVYYCARDIVA
ANTDYYFFYGMVDVWGQGTITVTSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT
KTYTCNVNHDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
SFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSPG (서열번호: 1)

[0039] **항-OSMR 경쇄 아미노산 서열**

- [0040] QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSNSNIGSNTVNWYHQLPGTAPKLLIYNINKRPSGVPDRFSGSKSGSSASLAISGLQSEDEADYYCSTWDDSLDGVVFG
GGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열번호: 2)
- [0041] 항-OSMR 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열
- [0042] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYEINWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGYTGYAQKFQGRVTMTSDTSISTAYMEMSSLRSEDATVYYCARDIVA
ANTDYYFYYGMDVWGQGTITVTVSS (서열번호: 3)
- [0043] 항-OSMR 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열
- [0044] QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSNSNIGSNTVNWYHQLPGTAPKLLIYNINKRPSGVPDRFSGSKSGSSASLAISGLQSEDEADYYCSTWDDSLDGVVFG
GGTKLTVLG (서열번호: 4)
- [0045] 항-OSMR 중쇄 가변 도메인 CDR 1(HCDR1) 아미노산 서열
- [0046] SYEIN (서열번호: 5)
- [0047] 항-OSMR 중쇄 가변 도메인 CDR 2(HCDR2) 아미노산 서열
- [0048] WMGWMNPNSGYTGYAQKFQGR (서열번호: 6)
- [0049] 항-OSMR 중쇄 가변 도메인 CDR 3(HCDR3) 아미노산 서열
- [0050] DIVAANTDYYFYYGMDV (서열번호: 7)
- [0051] 항-OSMR 경쇄 가변 도메인 CDR 1(LCDR1) 아미노산 서열
- [0052] SGSNSNIGSNTVN (서열번호: 8)
- [0053] 항-OSMR 경쇄 가변 도메인 CDR 2(LCDR2) 아미노산 서열
- [0054] NINKRPS (서열번호: 9)
- [0055] 항-OSMR 경쇄 가변 도메인 CDR 3(LCDR3) 아미노산 서열
- [0056] STWDDSLDGVV (서열번호: 10)
- [0057] 항-OSMR 중쇄 신호 펩티드 아미노산 서열
- [0058] MDFGLSLVFLVLILKGVQC (서열번호: 11)
- [0059] 항-OSMR 경쇄 신호 펩티드 아미노산 서열
- [0060] MATGSRTSLLLAFGLLCLSWLQEGSA (서열번호: 12)
- [0061] 항-OSMR 중쇄 아미노산 서열 - IgG4 CH1, 경첩 및 CH2 도메인
- [0062] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKGLPSSIEKTISKAK (서열번호: 13)
- [0063] 항-OSMR 중쇄 아미노산 서열 - IgG1 CH3 도메인
- [0064] GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG (서열번호: 14)
- [0065] 항-OSMR 중쇄 아미노산 서열 - 불변 도메인
- [0066] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호: 15)
- [0067] 항-OSMR 경쇄 아미노산 서열 - IgG 램다 불변 도메인
- [0068] QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPT

ECS (서열번호: 16)

- [0069] 본 발명의 일부 구현예에서, 항-OSMR 항체는 서열번호: 8에 의해 정의되는 경쇄 상보성 결정 부위 1(LCDR1)과, 서열번호: 9에 의해 정의되는 경쇄 상보성 결정 부위 2(LCDR2), 그리고 서열번호: 10에 의해 정의되는 경쇄 상보성 결정 부위 3(LCDR3), 및 서열번호: 5에 의해 정의되는 중쇄 상보성 결정 부위 1(HCDR1)과, 서열번호: 6에 의해 정의되는 중쇄 상보성 결정 부위 2(HCDR2), 및 서열번호: 7에 의해 정의되는 중쇄 상보성 결정 부위 3(HCDR3)을 포함한다.
- [0070] 본 발명의 일부 구현예에서, 항-OSMR 항체는 서열번호: 8, 서열번호: 9, 서열번호: 10, 서열번호: 5, 서열번호: 6, 및 서열번호: 7 중 하나 이상과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 갖는 CDR 아미노산 서열을 포함한다.
- [0071] 본 발명의 일부 구현예에서, 항-OSMR 항체는 서열번호: 4와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 경쇄 가변 도메인(light chain variable domain) 및 서열번호: 3과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 중쇄 가변 도메인(heavy chain variable domain)을 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 항-OSMR 항체는 서열번호: 4와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 가지고, 서열번호: 3과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 가진다. 본 발명의 일부 구현예에서, 항-OSMR 항체는 서열번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 가지는 경쇄 가변 도메인과 서열번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 가지는 중쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0072] 본 발명의 일부 구현예에서, 항-OSMR 항체는 서열번호: 2와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 경쇄 및 서열번호: 1과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 중쇄를 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 항-OSMR 항체는 서열번호: 2와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 경쇄 아미노산 서열을 가지고, 서열번호: 1과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 중쇄 아미노산 서열을 가진다. 본 발명의 일부 구현예에서, 항-OSMR 항체는 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 가지는 경쇄와 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 가지는 중쇄를 포함한다.
- [0073] 본 발명의 일부 구현예에서, 항-OSMR 항체의 중쇄 불변 영역은 IgG1 항체에서 유래된 CH3 도메인에 연결된 IgG4 항체에서 유래된 CH1, 경첩 및 CH2 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, IgG4 항체에서 유래된 CH1, 경첩 및 CH2 도메인은 서열번호: 13을 포함한다. 일부 구현예에서, IgG1 항체에서 유래된 CH3 도메인은 서열번호: 14를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항-OSMR 항체의 중쇄 불변 영역은 서열번호: 13과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항-OSMR 항체의 중쇄 불변 영역은 서열번호: 14와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항-OSMR 항체는 IgG 항체에서 유래된 램다 불변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, IgG에서 유래된 램다 불변 도메인은 서열번호: 16을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항-OSMR 항체는 서열번호: 16과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0074] **제형**
- [0075] 본 발명의 대표적인 제형이 본 명세서에 기술되어 있다. 본 발명의 제형은 전술한 바와 같은 항-OSMR 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 피하 전달을 위한 안정한 제형이다. 무엇보다도, 본 명세서에 기술된 제형은 고농도의 항-OSMR 항체를 가용화할 수 있고, 피하, 피부 내, 근육 내 및/또는 관절 내 전달에 적합하다.
- [0076] 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 50 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 60 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 70 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 80 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대

약 90 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 100 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 110 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 120 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 130 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 140 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 150 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 160 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 170 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 180 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 190 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 200 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 210 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 220 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 230 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 240 mg/mL의 농도로 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 250 mg/mL의 농도로 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체 약 180 mg/mL를 포함한다.

[0077] 일부 구현예에서, 포장 또는 충전 전의 제형은 최종 생물물 제형에 의도된 농도(목표 농도) 보다 약 5% 많은 의약 물질을 포함한다. 의약품의 포장 또는 충전 시, 약 5% 많은 의약 물질을 포함하는 제형은 위약(즉, 동일한 제형의 완충제이지만, 의약 물질은 결여됨)과 함께 목표 농도로 희석된다(예를 들어, 20 mM L-히스티딘, 25 mM L-아르지닌-HCl, 125 mM NaCl, 0.05%(w/v) PS80, pH 6.6~6.8).

[0078] 아미노산

[0079] 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 하나 이상의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 10 mM 내지 250 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 10 mM 내지 225 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 10 mM 내지 200 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 10 mM 내지 175 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 10 mM 내지 150 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 10 mM 내지 125 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 10 mM 내지 100 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 10 mM 내지 75 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 10 mM 내지 50 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 10 mM 내지 25 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 20 mM 내지 250 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 25 mM 내지 250 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 50 mM 내지 250 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 75 mM 내지 250 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 100 mM 내지 250 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 125 mM 내지 250 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 150 mM 내지 250 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 175 mM 내지 250 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 200 mM 내지 250 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 5 mM 내지 35 mM, 10 mM 내지 35 mM, 또는 15 mM 내지 30 mM의 농도로 존재한다.

[0080] 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 아르지닌, 글루탐산, 글라이신, 히스티딘 및 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 아르지닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 글루탐산을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 아르지닌 및 글루탐산을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 글라이신을 포함한다.

[0081] 일부 구현예에서, 아르지닌을 포함하는 제형은 L-아르지닌 또는 D-아르지닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 아르지닌을 포함하는 제형은 L-아르지닌 염산염 또는 D-아르지닌 염산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 L-아르지닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 L-아르지닌 염산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 10 mM 내지 250 mM 범위의 농도로 아르지닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 10 mM 내지 225 mM 범위의 농도로 아르지닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 10 mM 내지 200 mM 범위의 농도로 아르지닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 10 mM 내지 175 mM 범위의 농도로 아르지닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 10 mM 내지 150 mM 범위의 농도로 아르지닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 10 mM 내지 125 mM 범위의 농도로 아르지닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 10 mM 내지 100 mM 범위의 농도로 아르지닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 10 mM 내지 75 mM 범위의 농도로 아르지닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 10 mM 내지

[0086] 완충제

[0087] 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 pH를 제어하기 위한 완충제를 포함한다. 적합한 완충제는, 예를 들어, 아세트산염, 시트르산염, 히스티딘, 인산염, 숙신산염, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄("트리스(Tris)") 및 다른 유기산을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 시트르산염, 히스티딘, 인산염 및 숙신산염으로부터 선택된 완충제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 100 mM 범위의 농도로 완충제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 75 mM 범위의 농도로 완충제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 50 mM 범위의 농도로 완충제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 40 mM 범위의 농도로 완충제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 30 mM 범위의 농도로 완충제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 20 mM 범위의 농도로 완충제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 10 mM 범위의 농도로 완충제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 10 mM 내지 100 mM 범위의 농도로 완충제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 20 mM 내지 100 mM 범위의 농도로 완충제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 30 mM 내지 100 mM 범위의 농도로 완충제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 40 mM 내지 100 mM 범위의 농도로 완충제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 50 mM 내지 100 mM 범위의 농도로 완충제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 75 mM 내지 100 mM 범위의 농도로 완충제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 10 mM의 농도로 완충제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 20 mM의 농도로 완충제를 포함한다.

[0088] 일부 구현예에서, 제형은 인산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 50 mM 범위의 농도로 인산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 40 mM 범위의 농도로 인산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 30 mM 범위의 농도로 인산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 20 mM 범위의 농도로 인산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 10 mM 범위의 농도로 인산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 10 mM 내지 50 mM 범위의 농도로 인산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 20 mM 내지 50 mM 범위의 농도로 인산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 30 mM 내지 50 mM 범위의 농도로 인산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 40 mM 내지 50 mM 범위의 농도로 인산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 10 mM의 농도로 인산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 20 mM의 농도로 인산염을 포함한다.

[0089] 일부 구현예에서, 제형은 시트르산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 50 mM 범위의 농도로 시트르산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 40 mM 범위의 농도로 시트르산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 30 mM 범위의 농도로 시트르산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 20 mM 범위의 농도로 시트르산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 10 mM 범위의 농도로 시트르산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 10 mM 내지 50 mM 범위의 농도로 시트르산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 20 mM 내지 50 mM 범위의 농도로 시트르산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 30 mM 내지 50 mM 범위의 농도로 시트르산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 40 mM 내지 50 mM 범위의 농도로 시트르산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 20 mM의 농도로 시트르산염을 포함한다.

[0090] 일부 구현예에서, 제형은 숙신산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 50 mM 범위의 농도로 숙신산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 40 mM 범위의 농도로 숙신산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 30 mM 범위의 농도로 숙신산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 20 mM 범위의 농도로 숙신산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 5 mM 내지 10 mM 범위의 농도로 숙신산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 10 mM 내지 50 mM 범위의 농도로 숙신산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 20 mM 내지 50 mM 범위의 농도로 숙신산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 30 mM 내지 50 mM 범위의 농도로 숙신산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 40 mM 내지 50 mM 범위의 농도로 숙신산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 20 mM의 농도로 숙신산염을 포함한다.

[0091] 염

[0092] 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 염을 추가로 포함한다. 적합한 염은, 예를 들어, 염화나트륨, 염화칼륨, 황산나트륨 및 염화마그네슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 할로겐화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 할로겐화물은 알칼리 금속 할로겐화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 염은 염화나트륨(NaCl)이다. 일부 구현예에서, 제형은 50 mM 내지 175 mM 범위의 농도로 NaCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 50 mM 내지 150 mM 범위의 농도로 NaCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 50 mM 내지 125 mM 범위의 농도로 NaCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 50 mM 내지 100 mM 범위의 농도로 NaCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 50 mM 내지 75 mM 범위의 농도로 NaCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 75 mM 내지 175 mM 범위의 농도로 NaCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 100 mM 내지 175 mM 범위의 농도로 NaCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 제

형은 125 mM 내지 175 mM 범위의 농도로 NaCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 150 mM 내지 175 mM 범위의 농도로 NaCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 120 mM 내지 130 mM, 또는 125 mM 내지 135 mM 범위의 농도로 NaCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 75 mM의 농도로 NaCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 125 mM의 농도로 NaCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 150 mM의 농도로 NaCl을 포함한다. 일 구현예에서, NaCl 대 아르지닌의 몰비는 대략 5:1이다. 다른 구현예에서, NaCl 대 히스티딘의 몰비는 대략 6:1이다.

[0093] 계면활성제

[0094] 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 계면활성제를 추가로 포함한다. 대표적인 계면활성제는 폴리소르베이트(예를 들어, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 또는 폴리소르베이트 80), 폴록사머(예를 들어, 폴록사머 188), 트리톤, 나트륨 도데실 설페이트(SDS), 로틸 황산 나트륨(sodium laurel sulfate), 나트륨 옥틸 배당체(sodium Cetyl glycoside), 로틸(lauryl)-, 미리스틸(myristyl)-, 리놀레일(linoleyl)-, 또는 스테아릴-설포베타인(stearyl-sulfobetaine), 로틸(lauryl)-, 미리스틸(myristyl)-, 리놀레일(linoleyl)-, 또는 스테아릴-사르코신(stearyl-sarcosine), 리놀레일(linoleyl)-, 미리스틸(myristyl)-, 또는 세틸-베타인(cetyl-betaine), 라우라미도프로필(lauroamidopropyl)-, 코카미도프로필(cCamidopropyl)-, 리놀레아미도프로필(linoleamidopropyl)-, 미리스타미도프로필(myristamidopropyl)-, 팔미도프로필(palimidopropyl)-, 또는 아이소스테아라미도프로필-베타인(isostearamidopropyl-betaine)(예를 들어, 라우라미도프로필, 미리스타미도프로필(myristamidopropyl)-, 팔미도프로필(palimidopropyl)-, 또는 아이소스테아라미도프로필-디메틸아민(isostearamidopropyl-dimethylamine), 나트륨 메틸 코코일(sodium methyl cCoyl)-, 또는 다이소듐 메틸 오페일-타우레이트(disodium methyl ofeyl-taurate), 및 MONAQUAT제 시리즈(뉴저지주 패터슨 소재 Mona Industries 사), 폴리에틸렌 글라이콜(PEG), 폴리프로필렌 글라이콜, 및 에틸렌과 프로필렌 글라이콜의 공중합체(예를 들어, 플루오닉스(Pluronic), PF68 등)과 같은 비이온성 계면활성제를 포함한다. 전형적으로, 첨가된 계면활성제의 양은 항체의 응집을 감소시키고 미립자의 형성을 최소화하도록 한다. 예를 들어, 계면활성제는 약 0.001-0.5%(예를 들어, 약 0.075%)의 농도로 제형에 존재할 수 있다. 구체적으로, 계면활성제는 대략 0.005%, 0.01%, 0.02%, 0.05%, 0.1% 등의 농도로 제형에 존재할 수 있다. 일부 실시예에서, 계면활성제는 대략 0.03%의 농도로 제형에 존재할 수 있다. 일부 실시예에서, 계면활성제는 대략 0.07%의 농도로 제형에 존재할 수 있다. 일부 실시예에서, 계면활성제는 대략 0.1%의 농도로 제형에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 제형은 대략 0.03%의 농도로 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 대략 0.07%의 농도로 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 대략 0.05%의 농도로 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 대략 0.1%의 농도로 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함한다. 대안적, 또는 추가적으로, 계면활성제는 동결 건조된 제형, 전-동결 건조된 제형 및/또는 제조된 제형에 첨가될 수 있다.

[0095] Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980년)에 기술된 것과 같은 다른 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제는 제형의 원하는 특성에 부정적인 영향을 미치지 않는 경우 제형(및/또는 동결 건조 제형 및/또는 제조된 제형)에 포함될 수 있다. 허용 가능한 담체, 부형제 또는 안정제는 사용되는 투여량과 농도에서 수용자에게 비-독성이고, 이에 국한되지 않으나, 추가 완충제, 보존제, 공용매, 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제, EDTA와 같은 킬레이트제, 금속 착체(예를 들어, Zn-단백질 복합체), 폴리에스테르와 같은 생분해성 중합체, 및/또는 나트륨과 같은 염-형성 반대 전하를 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 부형제를 포함하되, 부형제는 폴리올이다. 적합한 폴리올 부형제는, 예를 들어, 만니톨과 소르비톨을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 50 mM 내지 200 mM 범위의 농도로 만니톨을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 60 mM 내지 170 mM 범위의 농도로 만니톨을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 2~8 중량% 범위의 농도로 소르비톨을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 2.5~5 중량% 범위의 농도로 소르비톨을 포함한다.

[0096] pH 및 등전점(pI)

[0097] 본 발명의 일부 구현예에서, 점도와 안정성과 같은 제형 특성(예를 들어, 단량체 순도, 고분자량(HMW) 종의 증가, 주요 전하 변이체 및 전하 분포의 상실)에 대한 pH의 효과를 확인하기 위해 상이한 pH 수준으로 제형을 만들었다. 전형적으로, 제형을 만들 때, 용해도가 pI값 또는 그 근처에서 최소화되기 때문에, 등전점(pI)(단백질 표면의 유효 전하가 0인 pH)에 근접한 pH 값은 회피된다. 사실상 모든 단백질은 pI값에서 최저점을 갖는 V-자 또는 U-자 모양의 용해도 대 pH 곡선을 나타낸다. 이러한 거동은 pI에 있을 때 정전기적 반발이 최소화되기 때문이고, 이에 따라 단백질의 콜로이드 안정성을 감소시켜서, 용해도 감소, 점도 증가, 그리고 응집 가능성을 증가를 초래한다. 일반적으로, 제형의 pH가 증가하거나 감소함에 따라, 단백질 표면의 전체 전하가 증가하여, 증가된 정전기적 반발과 향상된 콜로이드 안정성을 초래한다. 이상하게도, 항-OSMR 항체를 포함하는 상이한 제형이

테스트될 때, 200 mg/mL의 항체 농도가 계속해서 달성되는 동안, pI에 근접할 뿐만 아니라 실제로 이와 중복되는 (예를 들어, 6.0~7.5의 pH와 7.0~8.0의 pI) pH값이 확인되었고, 안정성을 유지하는데 효과적이었다. 또한, 이들 pH 조건 하에서의 제형은 단클론 항체의 고농도 제형에 대해 놀랍게도 낮은 점도를 나타냈다. 당업자는 이러한 조건 하에서는 더 낮은 용해도 및/또는 더 높은 점도를 예측해 왔기 때문에, 이것은 예상되지 않았다.

[0098] 일부 구현예에서, 6.0~7.6 범위의 pH 값을 항체 농도가, 예를 들어, 대략 150 mg/mL 및 대략 250 mg/mL의 범위 일 때 피하 투여를 허용하는 수준으로 제형의 점도를 유지한다(예를 들어, 30 mPa*s 미만). 일부 구현예에서, 항-OSMR 항체의 HMW 종의 증가는 pH 6.0 이하인 제형에서 발생한다. 일부 구현예에서, 제형 중 항-OSMR 항체의 주요 전하 변이 피크의 손실은 제형의 pH와 연관된다. 일부 구현예에서, 더 높은 pH 제형은 몇 주 저장 후 더 큰 주요 전하 변이 피크의 손실을 가지며, 주로 산성 종의 형성때문에 손실이 동반된다. 어떤 구현예에서, 항-OSMR 항체의 HMW 종의 증가 또는 전하 변이 피크의 손실은 대략 5°C, 25°C 또는 40°C에서 보관시 2, 4, 6 또는 8주에 확인된다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 제형은 대략 6.0~7.6 범위의 pH를 가진다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 제형은 대략 6.6~7.2 범위의 pH를 가진다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 제형은 6.6, 6.8, 7.0, 7.2 및 7.6에서 선택된 pH를 가진다.

[0099] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 제형은 대략 6.5~8.5 범위의 pI를 갖는 항-OSMR 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 제형은 대략 7.2~8.0 범위의 pI를 갖는 항-OSMR 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 제형은 대략 6.5~8.5 범위의 pI를 가지며 항-OSMR 항체의 pI와 중첩되는 pH를 갖는 항-OSMR 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 제형은 적어도 150 mg/mL(예를 들어, 약 150 mg/mL 내지 약 175 mg/mL, 약 175 mg/mL 내지 200 mg/mL, 약 200 mg/mL 내지 225 mg/mL, 내지 약 225 mg/mL 내지 250 mg/mL)의 항-OSMR 항체 농도, 6.0~7.6 범위의 pH, 7~8 범위의 pI를 가진다. 일 구현예에서, 항-OSMR 항체는 대략 6.6~6.8 범위의 pH와 대략 7.2~8.0 범위의 pI를 갖는, 약 150 mg/mL 내지 210 mg/mL의 농도로 존재한다.

[0100] 일부 구현예에서, 제형은 등장성 용액이다. 일부 구현예에서, 등장성 제형은 250~350 mOsm 범위의 삼투압농도를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형의 삼투압농도는 260~330 mOsm의 범위이다. 일부 구현예에서, 제형의 삼투압농도는 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340 또는 350 mOsm 사이의 임의의 범위이다. 일부 구현예에서, 제형의 삼투압농도는 270~300 mOsm의 범위이다.

[0101] 점도

[0102] 본 발명의 일부 구현예에서, 제형은 액체이다. 본 발명의 일부 구현예에서, 항체를 고농도로 유지하는 동안, 제형은 점도를 감소시키기 위해서 최적화되었다. mL/분의 일정한 속도를 사용하여, 물질을 주사기 안으로 흡인(주사 가능성)하거나 주사기에서 방출(주사 가능성)하는 것 둘 중 하나에 필요한 힘을 기록할 수 있다. 일부 구현예에서, 더 낮은 점도는 제형의 주사 가능성을 증가시키거나 제조하는 동안 효과적인 시료 전달 및 제조를 가능하게 한다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 1 mPa*s 내지 30 mPa*s 범위의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 25 mPa*s 미만의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 20 mPa*s 미만의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 15 mPa*s 미만의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 대략 1 mPa*s 내지 30 mPa*s의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 대략 2 mPa*s 내지 30 mPa*s의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 대략 4 mPa*s 내지 30 mPa*s의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 대략 6 mPa*s 내지 30 mPa*s의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 대략 8 mPa*s 내지 30 mPa*s의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 대략 10 mPa*s 내지 30 mPa*s의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 대략 12 mPa*s 내지 30 mPa*s의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 대략 14 mPa*s 내지 30 mPa*s의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 대략 16 mPa*s 내지 30 mPa*s의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 대략 18 mPa*s 내지 30 mPa*s의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 대략 20 mPa*s 내지 30 mPa*s의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 대략 22 mPa*s 내지 30 mPa*s의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 대략 24 mPa*s 내지 30 mPa*s의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 대략 26 mPa*s 내지 30 mPa*s의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은, 미세 유체 유동계에 의해 측정된 대로, 대략 28 mPa*s

내지 30 mPa*s의 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형은 25°C에서 1000초⁻¹ 미만의 전단 속도를 가진다.

[0103] 일부 구현예에서, 제형은 보통의 주사기 및 바늘의 조합을 통해 주사 가능하도록 점도를 가지되, 바늘은 약 0.1 mm 내지 약 0.6 mm의 아주 적은 내경을 가진다. 일부 구현예에서, 제형은 약 0.1, 또는 약 0.2 또는 약 0.3, 또는 약 0.4 또는 약 0.5 또는 약 0.6 mm의 내경을 갖는 바늘에 의해 주사 가능하다. 일부 구현예에서, 제형은 보통의 주사기 및 바늘의 조합을 통해 주사 가능하도록 점도를 가지되, 바늘은 약 0.18 mm 내지 약 0.3 mm의 아주 적은 내경을 가진다. 일부 구현예에서, 제형은 보통의 주사기 및 바늘의 조합을 통해 주사 가능하도록 점도를 가지되, 바늘은 약 0.184 mm 내지 약 0.260 mm의 아주 적은 내경을 가진다. 일부 구현예에서, 제형은 보통의 주사기 및 바늘의 조합을 통해 주사 가능하도록 점도를 가지되, 바늘은 약 0.184 mm 내지 0.210 mm의 아주 적은 내경을 가진다. 일부 구현예에서, 제형은 27G ½" 게이지 바늘과 2ml 주사기를 사용하여 주사 가능하도록 점도를 가진다. 일부 구현예에서, 제형을 0.1 mL/초의 일정한 속도로 주입하는데 필요한 파운드 힘은 약 8.0 파운드 힘 미만이다. 일부 구현예에서, 제형을 0.1 mL/초의 일정한 속도로 주입하는데 필요한 파운드 힘은 약 8 파운드 힘 미만, 약 7.5 파운드 힘 미만, 또는 약 6.9 파운드 힘 미만, 약 6.8 파운드 힘 미만, 약 6.7 파운드 힘 미만, 약 6.6 파운드 힘 미만 또는 약 6.5 파운드 힘 미만이다.

[0104] 안정성

[0105] 본 발명의 일부 실시예에서, 제형은 안정성을 증가시키기 위해 최적화되었다. 항체 제형의 안정성은 여러 가지 방식으로 정량화될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 제형의 안정성은 항-OSMR 항체의 HMW 종의 양 또는 항-OSMR 항체의 HMW 종의 증가 속도를 특징으로 한다. 어떤 구현예에서, HMW 종의 증가 속도는 대략 5°C, 25°C 또는 40°C에서 보관시 2, 4, 6 또는 8주에 확인된다. 일부 구현예에서, 항체 제형의 안정성은 전하 분포, 예를 들어, 항체의 전하 변이 피크의 양에서 변화를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 항체 제형의 안정성은 동적 광 산란, 분석초원심분리기(AUC), 작용장 유동분획(FFF), 등전점 전기영동 및 이온 교환 크로마토그래피(IEC)를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 항체 제형의 안정성은 나트륨-도데실 황산염 모세관 전기 영동(CE-SDS) 및/또는 나트륨-도데실 황산염 폴리아크릴 아마이드 겔 전기 영동(SDS-PAGE)에 의해 측정되는 부분적인 해리를 특징으로 한다.

[0106] 항-OSMR 항체의 안정성, 및 항-OSMR 항체의 안정성을 유지하기 위한 제형의 능력은, 장시간(예를 들어, 수 주 또는 수 개월)에 걸쳐 평가될 수 있다. 제형에 대한 문맥 중에서, 안정한 제형은 그 안의 항체가 보관 시 및 냉동/해동, 기계적 혼합 및 동결 건조와 같은 공정 중에 그의 물리적 및/또는 화학적 완전성 및 생물학적 활성을 본질적으로 보유하는 것이다. 항체 안정성은 고분자량(HMW) 응집체, 전하 프로파일 이동, 및 입자 크기의 변화에 의해 측정될 수 있다.

[0107] 항체의 안정성은 장기간에 걸쳐 항체의 생물학적 활성 또는 물리 화학적 완전성에 비례하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 주어진 시점에서의 안정성은, 미제형화된 항체에 대해, 또는 상이하게 제형화된 항체에 대해 더 이른 시점(예를 들어, 제형 당일(day 0))의 안정성과 비교될 수 있고, 비교 결과는 백분율로 표현된다. 바람직하게는, 본 발명의 항체 제형은 장기간에 걸쳐(예를 들어, 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 또는 36 개월에 걸쳐, 실온에서 또는 가속 보관 조건 하에서 측정될 때) 항체의 생물학적 활성, 물리 화학적 완전성, 및/또는 입자 크기를 적어도 100%, 적어도 99%, 적어도 98%, 적어도 97% 적어도 95%, 적어도 90%, 적어도 85%, 적어도 80%, 적어도 75%, 적어도 70%, 적어도 65%, 적어도 60%, 적어도 55% 또는 적어도 50% 유지한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 또는 전반에 걸쳐 개시된 바와 같은 단백질 수준을 나타내는 백분율은 제형에서 총 단백질에 비례하여 표현된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에, 또는 전반에 걸쳐서, 단량체 IgG 형태 또는 중, 또는 고분자량(HMW) 형태, 또는 응집된 형태와 같은, 생성물의 임의의 특정 종의 상대적인 값은 총 생성물의 각각의 값에 대하여 표현된다. 일부 구현예에서, 항체의 임의의 특정 종의 백분율 값은 제형에서 모든 항체 관련 종의 총량에 비례하여 표현된다. 일부 구현예에서, 항-OSMR 항체의 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 0.5% 미만은 제형에서 HMW 종으로 존재한다. 일부 구현예에서, 제형에서 HMW 종의 양은 25°C에서 2주 이상 보관 시 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0.5% 미만으로 증가한다. 일부 구현예에서, 25°C에서 4주 동안 보관시, 제형에서 HMW 종의 양은 약 0.3% 내지 0.7%, 약 0.3% 내지 0.6%, 또는 약 0.3% 내지 0.5%로 증가한다. 일부 구현예에서, 항-OSMR 항체의 적어도 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%는 안정한 제형에서 단량체로 존재한다. 일부 구현예에서, 단량체의 양은 25°C에서 2주 이상, 예를 들어, 4주 동안 보관시 10%, 8%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0.5% 미만으로 감소한다.

[0108] 전달

[0109] 본 발명의 일부 실시예에서, 제형은 피하, 피부 내, 근육 내 및/또는 관절 내 전달에 적합한 고농도 항-OSMR 항

체를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 50 mg/mL의 농도로 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 75 mg/mL의 농도로 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 100 mg/mL의 농도로 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 125 mg/mL의 농도로 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 150 mg/mL의 농도로 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 175 mg/mL의 농도로 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 200 mg/mL의 농도로 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 225 mg/mL의 농도로 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 항-OSMR 항체를 적어도 대략 250 mg/mL의 농도로 포함한다.

[0110] 일부 구현예에서, 피하, 피부 내, 근육 내 및/또는 관절 내 주사에 의해 전달되는 항-OSMR 항체 제형의 용량은 10 mL 이하이다. 일부 구현예에서, 피하, 피부 내, 근육 내 및/또는 관절 내 주사에 의해 전달되는 항-OSMR 항체 제형의 용량은 5 mL 이하이다. 일부 구현예에서, 피하, 피부 내, 근육 내 및/또는 관절 내 주사에 의해 전달되는 항-OSMR 항체 제형의 용량은 4 mL 이하이다. 일부 구현예에서, 피하, 피부 내, 근육 내 및/또는 관절 내 주사에 의해 전달되는 항-OSMR 항체 제형의 용량은 3 mL 이하이다. 일부 구현예에서, 피하, 피부 내, 근육 내 및/또는 관절 내 주사에 의해 전달되는 항-OSMR 항체 제형의 용량은 2 mL 이하이다. 일부 구현예에서, 피하, 피부 내, 근육 내 및/또는 관절 내 주사에 의해 전달되는 항-OSMR 항체 제형의 용량은 1 mL 이하이다. 일부 구현예에서, 피하, 피부 내, 근육 내 및/또는 관절 내 주사에 의해 전달되는 항-OSMR 항체 제형의 용량은 0.5 mL 이하이다.

[0111] 일부 구현예에서, 피하 주사에 의해 전달되는 항-OSMR 항체 제형의 용량은 10 mL 이하이다. 일부 구현예에서, 피하 주사에 의해 전달되는 항-OSMR 항체 제형의 용량은 5 mL 이하이다. 일부 구현예에서, 피하 주사에 의해 전달되는 항-OSMR 항체 제형의 용량은 4 mL 이하이다. 일부 구현예에서, 피하 주사에 의해 전달되는 항-OSMR 항체 제형의 용량은 3 mL 이하이다. 일부 구현예에서, 피하 주사에 의해 전달되는 항-OSMR 항체 제형의 용량은 2 mL 이하이다. 일부 구현예에서, 피하 주사에 의해 전달되는 항-OSMR 항체 제형의 용량은 1 mL 이하이다. 일부 구현예에서, 피하 주사에 의해 전달되는 항-OSMR 항체 제형의 용량은 0.5 mL 이하이다. 일부 구현예에서, 피하 주사에 의해 전달되는 항-OSMR 항체 제형의 용량은 3 mL이다. 일부 구현예에서, 피하 주사에 의해 전달되는 항-OSMR 항체 제형의 용량은 2 mL이다. 일부 구현예에서, 피하 주사에 의해 전달되는 항-OSMR 항체 제형의 용량은 1 mL이다. 일부 구현예에서, 피하 주사에 의해 전달되는 항-OSMR 항체 제형의 용량은 0.5 mL이다.

[0112] 일부 구현예에서, 항-OSMR 항체 제형의 피하 주사는 상완, 허벅지 앞면, 하복부, 등 상부 또는 엉덩이 상부 부분에 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 주사 부위는 회전된다.

[0113] 일부 실시예에서, 본 발명의 제형은 피하, 피부 내, 관절내, 경구, 직장 및 질내를 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는, 임의의 적절한 경로와 그리고 정맥 내 및 동맥 내 주사 및 근육내 주입을 포함하는 비경구 경로에 의해 전달되도록 설계될 수 있다.

[0114] **키트**

[0115] 본 발명은 또한 본 발명의 제형을 함유하는 키트 또는 다른 제품을 추가로 제공하며, (동결 건조된 경우) 제조 및/또는 사용에 대한 지침을 제공한다. 키트 또는 다른 제품은 용기, 바늘, 및 피하 투여에 유용한 임의의 다른 물품, 장치 또는 장비를 포함할 수 있다. 적합한 용기는, 예를 들어, 병, 바이알, 주사기(예를 들어, 사전 충전된 주사기), 피하 펌프, 앰플, 카트리지, 저장소, 또는 Lyo-Ject를 포함한다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질로 형성될 수 있다. 일부 구현예에서, 용기는 사전 충전된 주사기이다. 적절한 사전 충전된 주사기는, 베이킹된 실리콘이 코팅된 보로실리케이트 글라스 주사기, 실리콘이 분무된 보로실리케이트 글라스 주사기, 또는 실리콘이 없는 플라스틱 수지 주사기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0116] 통상적으로, 용기는 제형과 용기 상에 또는 용기와 관련된 라벨을 보유할 수 있고, 용기는 조제 및/또는 사용에 대한 지침을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 라벨은 전술한 바와 같이 항체 농도로 조제된 제형임을 나타낼 수 있다. 라벨은, 예를 들어, 피하 투여를 위해 유용한 또는 의도된 제형임을 추가로 나타낼 수 있다. 일부 구현예에서, 용기는 치료용 항체(예를 들어, 항-OSMR 항체)를 함유하는 안정한 제형의 단일 투여량을 함유할 수 있다. 다양한 구현예에서, 안정한 제형의 단일 투여량은 약 10 mL, 5.0 mL, 4.0 mL, 3.5 mL, 3.0 mL, 2.5 mL, 2.0 mL, 1.5 mL, 1.0 mL, 또는 0.5 mL 미만의 용량으로 존재한다.

[0117] 대안적으로, 제형을 보유하는 용기는 다중 사용 바이알일 수 있으며, 제형의 반복 투여(예를 들어, 2~6회 투여)를 허용한다. 키트 또는 다른 제품은 적절한 희석제(예를 들어, BWFI, 식염수, 완충 식염수)를 포함하는 제2

용기를 추가로 포함할 수 있다. 희석제와 제형의 혼합 시, 조제된 제형에서 최종 항체 농도는 일반적으로 적어도 150 mg/mL 일 것이다(예를 들어, 적어도 160 mg/mL, 적어도 170 mg/mL, 적어도 180 mg/mL, 적어도 190 mg/mL, 적어도 200 mg/mL). 키트 또는 다른 제품은 다른 완충제, 희석제, 보존제, 필터, 바늘, 주사기, 및 사용 지침이 있는 포장 안내문을 포함하는 통상적이고 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0118] **OSMR 관련 질환 및 장애의 치료**

[0119] 본 발명의 항-OSMR 항체 제형 및 조성물은 자가면역 장애, 염증성 장애, 또는 세포의 기질 침착 또는 리모델링과 관련된 장애를 치료하기 위해 사용된다. 이러한 장애의 치료에서, 항-OSMR 항체는 파괴를 위해 면역 시스템의 OSMR-발현 세포를 표적으로 할 수 있고/있거나 OSM 및/또는 IL-31과 OSMR의 상호작용을 차단할 수 있다. OSMR 매개 신호 전달에 연관된 질환 또는 장애는 특히 본 발명의 항-OSMR 항체로 치료할 수 있다. 이러한 장애 중 하나는 가려움증이다. OSMR 매개 신호 전달에 연관된 다른 질환 및 장애는 특히 본 발명의 항-OSMR 항체로 치료할 수 있고, 염증, 통증, 결절가려움발진, 피부염, 아토피성 피부염, 천식, 자가면역질환, 신생물발암 자가면역질환, 연골염, (국한되지 않으나, 폐섬유증 및 피부 섬유증을 포함하는)섬유증, 섬유성 질환, 만성폐쇄성폐질환(COPD), 간질성 폐렴, 비정상적인 콜라겐 침착, 전신성 피부 아밀로이드증, 원발성 피부 아밀로이드증, 베체트병, 비염증성, 간경변증, 연골 기능 저하, 뼈 기능 저하, 관절염, 류마티스 관절염, 연소성 관절염, 소아 류마티스 관절염, 소수성 소아 류마티스 관절염, 다관절 소아 류마티스 관절염, 전신성 발병 소아 류마티스 관절염, 소아 강직성 척추염, 소아 장병성 관절염, 소아 반응성 관절염, 소아 라이트 증후군, SEA 증후군(혈청 반응 음성, 골근부착부질환, 관절병증 증후군), 소아 피부근육염, 소아 건선성 관절염, 소아 피부 경화증, 소아 전신 홍반 루푸스, 소아 혈관염, 소수성 관절 류마티스 관절염, 다관절 류마티스 관절염, 전신성 발병 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 장병성 관절염, 반응성 관절염, 라이트 증후군, SEA 증후군(혈청 반응 음성, 골근부착부질환, 관절병증 증후군), 피부근육염, 건선성 관절염, 피부 경화증, 피부 경화증 관련 간질성 폐질환, 혈관염, 척수염, 다발성 근육염(? 회백수염?), 피부근육염, 결절성 다발성 동맥염, 베게너 육아종증, 동맥염, 류마티스성 다발근통, 사르코이드증, 피부경화증, 경화증, 원발성 담관 경화증, 경화성 담관염, 쇼그렌 증후군, 건선, 판상형 건선, 적상 건선, 간찰부 건선, 농포 건선, 홍피성 건선, 피부염, 죽상동맥경화증, 루푸스, 스틸 병, 전신 홍반 루푸스(SLE), 중증근무력증, 염증성 장질환(IBD), 크론병, 췌양성 대장염, 쉐리악병, 다발성 경화증(MS), 천식, COPD, 비부비동염, 용종 동반 비부비동염, 호산구성 식도염, 호산구성 기관지염, 기관지염, 길랭-바레병, 1형 당뇨병, 갑상선염(예를 들어, 그레이브스병), 애디슨병, 레이노 질환, 자가면역성 간염, 이식편 대숙주병(GVHD), 이식거부반응, 신장 손상, 심혈관계 질환, 감염, 패혈증, 사람면역결핍바이러스(HIV) 감염, 트라우마, 신장 동종이식편 신장병, IgA 신장병증, 당뇨병성 신장 질환, 당뇨망막병증, 황반변성, 담도폐쇄증, 울혈성심부전, 죽상동맥경화증, 재협착증, 섬유증 유발 방사선 요법, 섬유증 유발 화학 요법, 화상, 외과적 트라우마, 사구체 경화증 등을 포함하나, 이에 국한되지 않는다.

[0120] 본 발명의 제형, 조성물 및 방법들은 가려움증을 앓고 있거나 이에 민감한 사람을 효과적으로 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료(treat)" 또는 "치료(treatment)"는 가려움증과 관련된 하나 이상의 증상의 개선, 하나 이상의 가려움증 증상의 예방 또는 지연, 및/또는 하나 이상의 가려움증 증상의 괴로움 또는 빈도 감소를 지칭한다.

[0121] **실시예**

[0122] 본 발명의 특정 제형, 조성물 및 방법들은 특정 구현예에 따라 특이성을 갖는 것으로 기술되었으나, 하기 실시예는 본 발명의 화합물을 예시하기 위한 것만을 제공하며, 이를 한정하려는 것은 아니다.

[0123] **실시예 1: 항-OSMR 항체의 특성**

[0124] 본 명세서에 기술된 대표적인 항-OSMR 항체는, 두 수용체에 공통 소단위인 OSMR β 와의 결합을 통해, IL-31 수용체와 제2형 OSM 수용체의 IL-31 및 온코스타틴 M(OSM) 유도 활성을 특이적으로 억제하는 완전 인간형 단클론 항체이다. 항체는 2개의 경쇄와 2개의 중쇄로 구성된다. 경쇄는 람다 불변 영역을 포함한다. 중쇄의 불변 영역은 인간 IgG1 항체의 CH3 도메인에 연결된 인간 면역글로불린 IgG4 항체의 CH1, 경첩 및 CH2 도메인을 포함한다. 또한, 항-OSMR 항체의 중쇄는 안정성을 향상시키기 위한 S228P 변형과 N-결합 당화 부위를 제거하기 위한 N297Q 변형을 포함한다.

[0125] 대표적인 항-OSMR 항체는 **서열번호:1**의 중쇄 아미노산 서열과 **서열번호:2**의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 대표적인 항-OSMR 항체는 또한 **서열번호:3**의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열과 **서열번호:4**의 경쇄 가변 도메인

아미노산 서열을 포함한다. 대표적인 항-OSMR 항체는 또한 **서열번호:5**의 중쇄 가변 도메인 CDR 1(HCDR1), **서열번호:6**의 중쇄 가변 도메인 CDR 2(HCDR2), **서열번호:7**의 중쇄 가변 도메인 CDR 3(HCDR3), **서열번호:8**의 경쇄 가변 도메인 CDR 1(LCDR1), **서열번호:9**의 경쇄 가변 도메인 CDR 2(LCDR2), **서열번호:10**의 경쇄 가변 도메인 CDR 3(LCDR3)을 포함한다. 대표적인 항-OSMR 항체는 또한 **서열번호:11**의 중쇄 신호 펩티드 아미노산 서열, **서열번호:12**의 IgG4 CH1, 경첩, 및 CH2 도메인을 포함하는 중쇄 아미노산 서열, **서열번호:13**의 중쇄 IgG1 CH3 도메인 아미노산 서열, **서열번호:14**의 경쇄 IgG 램다 불변 도메인 아미노산 서열을 포함한다.

[0126] 전하 이질성은 이미지화된 모세관 등전점 전기 영동(icIEF)에 의해 평가하였다. 단백질 이소형을 pI에 기초하여 분리하였고 용출 프로파일을 280 nm에서 UV 흡광도에 의해 모니터링하였다.

[0127] **실시예 2: 제형 설계 및 제조**

[0128] 점도 및 안정성과 같은 변수에 대해 단백질 농도, 완충제 종류, pH 및 부형제 포함의 효과를 테스트하기 위해 4회의 제형을 만들었다. 아래의 표 1, 표 2, 표 3 및 표 4는 4회의 제형의 제형 설계를 상세하게 기술한다.

표 1

1회차 제형 설계

시료	표적 단백질 (mg/ml)	목표 pH	시트르산염 (mM)	히스티딘 (mM)	인산염 (mM)	숙신산염 (mM)	아르지닌 (mM)	NaCl (mM)	소르비톨 (중량%)	PS 80 (%)
F01	100	6.6	20	0	0	0	150	0	0	0.075
F02	125	6.6	20	0	0	0	150	0	0	0.075
F03	150	6.6	20	0	0	0	150	0	0	0.075
F04	150	6	0	0	0	20	0	75	2.5	0.075
F05	50	6.6	0	20	0	0	0	150	0	0.075
F06	100	7.6	0	20	0	0	0	0	5	0.075
F07	100	7.2	0	0	20	0	0	0	5	0.075
F08	150	7.2	0	20	0	0	0	0	5	0.075
F09	175	7.6	0	20	0	0	75	75	0	0.075
F10	125	7.2	0	20	0	0	25	0	5	0.075
F11	50	6.6	0	0	20	0	0	150	0	0.075
F12	100	6	0	0	20	0	0	0	5	0.075
F13	50	7.6	0	0	20	0	0	150	0	0.075
F14	150	6.6	0	0	0	20	25	0	5	0.075
F15	125	5.4	20	0	0	0	0	0	5	0.075
F16	100	5.4	0	0	0	20	0	75	2.5	0.075

표 2

2회차 제형 설계

시료	표적 단백질 (mg/ml)	pH	시트르산염 (mM)	히스티딘 (mM)	인산염 (mM)	숙신산염 (mM)	아르지닌 (mM)	글루탐산 (mM)	글라이신 (mM)	NaCl (mM)	만니톨 (mM)	PS 80 (%)
F01	200	6.57	20	0	0	0	150	0	0	0	0	0.1
F02	200	6.75	0	0	0	0	150	0	0	0	0	0.1
F03	200	6.58	0	0	10	0	50	0	0	75	0	0.1
F04	200	6.74	0	0	0	0	25	0	200	0	0	0.1
F05	200	6.66	0	20	0	0	0	150	0	0	0	0.1
F06	200	6.56	0	0	0	20	150	0	0	0	0	0.1
F07	200	6.98	0	20	0	0	50	0	150	0	0	0.1
F08	200	7.12	0	0	20	0	50	0	0	0	170	0.1
F09	200	6.84	0	0	0	20	25	0	0	125	0	0.1
F10	200	6.59	0	0	0	0	25	0	0	125	0	0.1
F11	200	6.68	0	10	0	0	50	50	0	0	60	0.1
F12	200	6.95	0	10	0	0	50	50	0	0	60	0.1

F13	200	7.08	0	10	0	0	50	50	0	0	60	0.1
F14	200	6.97	0	0	10	0	100	100	0	0	0	0.1
F15	200	6.66	0	10	0	0	100	100	0	0	0	0.1
F16	200	6.60	0	10	0	0	0	0	0	75	120	0.1
F17	200	6.57	0	10	0	0	0	0	0	150	0	0.1
F18	200	6.58	0	10	0	0	150	0	0	0	0	0.1

표 3

3회차 제형 설계

시료	목표 pH	시트르산염 (mM)	히스티딘 (mM)	인산염 (mM)	숙신산염 (mM)	아르지닌 (mM)	글루탐산 (mM)	글라이신 (mM)	NaCl (mM)	만니톨 (mM)	PS 80 (%)
F01	6.6	0	20	0	0	25	0	0	125	0	0.075
F02	6.6	0	20	0	0	150	0	0	0	0	0.075
F03	6.6	0	20	0	0	75	0	0	75	0	0.075

표 4

4회차 제형 설계

시료	표적 단백질 (mg/ml)	목표 pH	시트르산염 (mM)	히스티딘 (mM)	인산염 (mM)	숙신산염 (mM)	아르지닌 (mM)	글루탐산 (mM)	글라이신 (mM)	NaCl (mM)	만니톨 (mM)	PS 80 (%)
F01	200	6.6	0	20	0	0	25	0	0	125	0	변동
F02	200	6.6	0	20	0	0	150	0	0	0	0	변동

1, 2 및 3회차 제형을 *Slide-A-Lyzer Mini* 투석 기기(20kD MWCO, 2mL 용량)로 제형화 위약(완충제 및 긴장성 개량제)에 대해 벌크 의약 물질(BDS)을 투석하여 제조하였다. 다음의 투석 절차를 이용하였다: Milli-Q 물에 대해 4시간, 300rpm(3mm-궤도 반경 진탕기)에서 궤도의 진탕과 함께 위약에 대해 실온에서 2시간, 뒤이어 위약에 대해 추가 2회 교환 및 실온에서 또 다른 4시간(교환 당 2시간, 300rpm 궤도의 진탕), 그리고 마지막으로 2~8℃에서 추가 17~24 시간 동안 또다른 완충제 교환 및 투석(궤도의 진탕, 300 rpm). 필요한 경우, 폴리소르베이트 80 (PS80)을 Milli-Q 물로 제조된 10%(w/v) 원액에서 주어진 제형 안으로 첨가하였다. 4회차를 위한 제형을 투석 중에 PS80 단백질이 없어서 생긴 진단을 감소시키기 위해 *Slide-A-Lyzer* 투석 카세트로 실시한 투석만 제외하고, 유사한 방식으로 제조하였다. 모든 시료를 원심성 회전 농축기를 사용하여 목표 농도로 농축시켰다.

20 mM L-히스티딘, 25 mM L-아르지닌 염산염, 125 mM 염화나트륨, 0.05%(w/v) 폴리소르베이트 80, pH 6.6~6.8을 포함하는 제형화 완충제 중의 209 mg/mL의 API 농도를 포함하는 의약 물질을 응력, 안정성, 냉동 해동 및 약품 생산 응력 연구를 거치게 하였다. 사용시 적합성 연구를 위해, 의약 물질을 제형화 완충제(formulation buffer)로 180 mg/mL로 희석하였다. 위약 대조군은 20 mM L-히스티딘, 25 mM L-아르지닌-HCl, 125 mM NaCl, 0.05%(w/v) PS80, pH 6.6이다.

주위보다 낮은 시차 주사 열량측정법(DSC) 분석은 208.8 mg/mL와 180 mg/mL 둘 모두에서 제형의 유리 전이 온도(Tg')를 약 -34.3℃로 확인하였다. 위약뿐만 아니라 180 mg/mL에서 제형에 대한 25℃에서 밀도계로 얻은 밀도 측정값은 각각 1.0588 g/cm³와 1.0050 g/cm³이었다. 모든 시료는 보이는 미립자가 없었다. 24시간 동안, 시간 0에 비해 외관의 변화가 검출되지 않았다.

개별 안정성 시료의 제조를 위해, 각각의 제형(덩어리 물질)을 Millipore Millex-GV 주사기 필터(0.22 μm)를 사용하여 멸균 여과하였다. 여과 후, 0.5 mL를 1 mL 유리 바이알에 분취하고, 마개하고(13 mm 고무 마개), 주름 잡은 알루미늄 캡으로 밀봉하였다. 멸균 여과 및 분취는 이전에 멸균된 물질(예를 들어, 바이알, 마개 등)을 사용하여 생체 안전성 용기에서 실시하였다.

Instron Mechanical Tester에 의해 주사 가능성을 평가하였고, 18℃ 및 25℃의 상이한 시료 온도뿐만 아니라,

상이한 바늘 게이지 및 길이를 사용하여, 의약품을 0.1 mL/분의 일정한 속도로 방출하는데 필요한 파운드-힘을 조사하였다. 결과는 25℃에서, 180 mg/mL의 약물 생성물이 27G ½" 바늘을 통해 방출하려면 6.5파운드 힘을 필요로 한다는 것을 보여준다.

[0138] 실시예 3: 점도

[0139] 1회차 및 2회차에서 시료의 점도를 비-응력 물질(공칭 t0)에 대해 측정하였다. 점도는 1000초⁻¹ 및 25℃의 온도에서 Rheosense사의 m-VR[®] 유동계를 사용하여 측정하였다. 주어진 제형의 100 µL(공칭)로 충전된 해밀턴사의 100 µL 기밀(gas-tight) 주사기를 사용하여 측정하였다. 일반적으로, 제형당 4번의 측정값을 수집하였고, 마지막 2번의 측정값의 평균을 제형의 점도로 기록하였다. 1회차 점도 결과값은 하기의 표 5에 나타내었고, 2회차 점도 결과값은 하기의 표 6에 나타내었고, 3회차 점도 결과값은 하기의 표 7에 나타내었다. 2개의 3회차 제형에서 점도에 대한 단백질 농도의 영향을 도시한 그래프를 도 1에 나타냈다.

[0140] 항-OSMR 항체의 농도는 UV-흡광 분광법을 사용하여 확인하였다. 간략하게, 희석된 항-OSMR 항체의 흡광도를 280 nm에서 1 cm 경로 길이를 갖는 UV 투과 큐벳을 이용하여 확인하였고, 320nm에서 시료의 흡광도를 빼서 산란을 보정하였다. 흡광도를 단백질이 없는 블랭크와 비교하여 확인하였고, Beer의 법칙($\epsilon_{280, 1cm} = 1.62 \text{ ml/mg*cm}$)을 이용하여 단백질 함량으로 전환하였다. 측정을 하기 위해 시료를 희석하였기 때문에, 희석 인자(중량 측정치)를 구한 농도에 곱하여 실제 농도를 얻어야 하였다.

표 5

1회차 점도

시료	실제 pH	실제 농도(mg/mL)	점도(mPa*s)
F01	6.60	96.0	2.3
F02	6.59	126.0	3.2
F03	6.57	144.6	5.3
F04	6.01	145.0	6.3
F05	6.57	49.4	1.3
F06	6.89	98.8	3.3
F07	7.17	100.7	3.1
F08	6.60	147.4	8.2
F09	7.50	166.7	8.3
F10	7.19	126.5	4.5
F11	6.54	51.2	1.4
F12	6.09	95.9	3.1
F13	7.47	49.6	1.4
F14	6.56	149.9	7.0
F15	5.48	119.6	5.1
F16	5.39	100.6	2.8

표 6

2회차 점도

시료	실제 pH	실제 농도(mg/mL)	점도(mPa*s)
F01	6.57	206.0	15.4
F02	6.75	205.7	15.9
F03	6.58	200.7	16.2
F04	6.74	197.6	22.3
F05	6.66	201.2	22.3
F06	6.56	204.0	15.4
F07	6.98	201.0	20.0
F08	7.12	201.4	20.9
F09	6.84	201.3	16.7
F10	6.59	195.2	14.6
F11	6.68	190.5	16.3

F12	6.95	195.0	19.9
F13	7.08	191.0	18.5
F14	6.97	193.8	17.2
F15	6.66	195.5	16.9
F16	6.60	196.0	18.9
F17	6.57	199.8	17.1
F18	6.58	198.5	15.1

표 7

3회차 점도

시료	실제 농도(mg/mL)	온도(℃)	전단 속도(1/초)	점도(mPa*s)
F01	175.97	25	1000	10.81
F01	206.91	25	1000	19.40
F01	229.02	25	700	38.11
F01	253.07	25	500	75.27
F02	179.0	25	1000	9.63
F02	201.7	25	1000	16.65
F02	230.6	25	700	32.29
F02	252.2	25	500	59.47

[0144] 1회차에서 모든 제형에 대한 점도는 낮았고, 심지어 150 mg/mL 초과 단백질에 대해서도 낮았다 (예를 들어, F09의 점도는 166 mg/ml에서 단지 8.3 mPa*s였음). 부형제의 점도 조절 효과와 관련하여, Arg*HCl이 동일한 단백질 농도에서 점도 감소에 가장 큰 영향을 미치는 것으로 나타났다. Arg*HCl만큼 효과적이지는 않으나, NaCl도 점도를 감소시키는 것으로 나타났다. 장성 개질제로 소르비톨을 함유하는 제형은 일반적으로 더 높은 점도를 나타냈다. 점도에 대한 pH 및 완충제의 효과는 좀처럼 명백하지 않았다. 일반적으로, 점도는 단백질 농도 의존적 방식으로 증가하였으며, 이는 외관상으로는 pH와 거의 독립적이다.

[0145] 2회차에서, 단백질 농도가 대략 200 mg/mL였을 때 낮은 pH 값(6.6~7.2 범위)이 점도를 감소시켰음을 발견하였다. 또한, Arg와 NaCl이 점도를 낮추는데 특히 효과적이었음을 발견하였다. 모든 2회차 제형은 200 mg/mL에서 단클론 항체에 우수한 것으로 여겨지는 23 cP 미만의 점도값을 나타내었다. 도 1은 이들 두 제형의 점도가 특정 농도에서 30 cP보다 높을 수 있음을 도시한다.

[0146] 20 mM L-히스티딘, 25 mM L-아르지닌 염산염, 125 mM 염화나트륨, 0.05%(w/v) 폴리소르베이트 80, pH 6.6에서 의약 물질의 점도를 다양한 제어 온도(4℃, 15℃, 18℃, 25℃, 및 35℃)에서 측정하였다. 각 온도에 대해 3개의 데이터 세트를 측정하였다. 208 mg/mL 및 180 mg/mL에서 분석된 시료에 대해 표로 나타난 결과를 표 8과 9에, 각각 요약하였다. 도 2는 표시된 온도 범위에 걸쳐 2개 제형 시료의 점도 변화를 도시한다. 도 2에 도시된 바와 같이, 180 mg/mL 및 209 mg/mL 둘 다에서, 다양한 제어 온도(4℃, 15℃, 18℃, 25℃, 및 35℃)에서 유동계에 의해 시험된 점도 결과는 증가하는 온도 및/또는 더 낮은 활성 약효 성분(API) 농도에 따라 점도의 현저한 감소를 나타냈다.

표 8

다양한 온도에서 목표 단백질 농도 208.8 mg/mL의 점도

208.8 mg/mL에서 유동계에 의한 점도						
온도(℃)	테스트 #	속도(RPM)	전단 응력(dyne/cm ²)	전단 속도(1/초)	토크(%)	점도(cP)
5℃	1	2.5	14.81	18.8	62.9	79.1
	2	3.0	18.07	22.5	78.5	80.0
	3	3.5	21.27	26.3	92.5	81.0
15℃	1	6.5	19.01	48.8	82.4	39.4
	2	7.0	20.88	52.5	90.7	39.8
	3	7.5	22.28	56.3	96.8	39.7
18℃	1	7.5	18.55	56.3	80.6	33.0

25℃	2	8.2	20.23	61.5	87.8	32.9
	3	8.6	21.50	64.5	93.5	33.3
	1	12.0	21.15	90.0	91.9	23.5
	2	12.2	21.70	91.5	94.3	23.8
	3	12.4	22.23	93.0	96.7	23.9
35℃	1	15.0	21.01	112.5	91.3	18.9
	2	15.5	21.84	116.3	94.8	18.9
	3	16.0	23.02	120.0	99.2	19.1

표 9

다양한 온도에서 목표 단백질 농도 180 mg/mL의 점도

180 mg/mL에서 유동계에 의한 점도						
온도(℃)	테스트 #	속도(RPM)	전단 응력(dyne/cm ²)	전단 속도(1/ 초)	토크(%)	점도(cP)
5℃	1	7.3	20.51	54.8	88.9	37.5
	2	7.5	21.15	56.3	91.8	37.6
	3	7.7	21.82	57.8	94.9	37.8
15℃	1	13.0	20.03	97.5	87.1	20.6
	2	13.5	20.97	101.3	91.2	20.7
	3	14.0	21.82	105	94.9	20.8
18℃	1	15.0	19.93	112.5	86.7	17.6
	2	15.5	20.58	116.3	89.7	17.7
	3	16.0	21.22	120	92.3	17.7
25℃	1	20.0	19.50	150	84.3	13.0
	2	20.7	19.91	155.3	86.9	12.8
	3	21.4	20.67	160.5	90.0	12.9
35℃	1	30.0	20.72	225	90.1	9.2
	2	31.0	21.45	232.5	93.2	9.2
	3	32.0	22.46	240	97.5	9.4

실시예 4: 4주 과정에 걸쳐 상이한 제형의 안정성

1회차 시료를 항-OSMR 항체의 보관 안정성에 대해 단백질 농도, 완충제 종류, pH, 및 다른 부형제(Arg, NaCl, 소르비톨) 포함의 효과를 확인하기 위해 테스트하였다. 시료를 40℃(t2)에서 2주 동안 보관 후 또는 25℃(t4)에서 4주 동안 보관 후 분석하였다. 1회차 시료의 초기 삼투압농도를 하기의 표 10에 나타냈고 2회차 시료의 초기 삼투압농도를 하기의 표 11에 나타내었다. 1회차 및 2회차 시료의 실제 pH값과 단백질 농도를 각각, 표 5와 표 6에 포함하였다. 40℃에서 2주 동안 보관한 1회차 F15 및 F16 시료에서 단백질 침전을 볼 수 있었다.

표 10

1회차 삼투압농도

시료	삼투압농도(mOsm/kg)
F01	336
F02	340
F03	341
F04	363
F05	319
F06	345
F07	357
F08	359
F09	315
F10	388
F11	334
F12	351

F13	341
F14	423
F15	372
F16	349

표 11

2회차 삼투압농도

시료	삼투압농도(mOsm/kg)
F01	341
F02	288
F03	283
F04	N/A
F05	N/A
F06	347
F07	N/A
F08	N/A
F09	369
F10	317
F11	203
F12	N/A
F13	N/A
F14	237
F15	229
F16	322
F17	323
F18	311

[0153] 단량체 순도

[0154] 크기-배제 크로마토그래피를 또한 t0, 2주 후(t2) 및 4주 후(t4)에서 단량체 순도를 확인하기 위해 1회차 및 2회차 시료에 대해 수행하였고, 동시에 4회차 시료를 냉동-해동 및 응집 후에 단량체 순도에 대해 테스트하였다. 크기 배제 크로마토그래피(SEC)는 겔을 통해 여과되는 크기에 기초하여 분자를 분리한다. 겔은 특정 크기 분포의 구멍을 가지는 구형 비드로 구성된다. 분리는 상이한 크기의 분자가 매트릭스 내의 구멍에 포함되거나 배제될 때 발생한다. 작은 분자는 구멍 내로 확산되고 컬럼을 통한 흐름은 크기에 따라 지연되는 반면, 큰 분자는 구멍에 들어가지 않고 컬럼의 빈 공간을 통해 용출된다. 결과적으로, 분자는 컬럼을 통과할 때 크기에 따라 분리되어 분자량(MW)이 감소하는 순서로 용출된다. 작동 조건 및 겔 선택은 적용 분야 및 원하는 해상도에 따라 달라진다. SEC가 수행하는 두 가지 일반적인 유형의 분리는 분별 및 탈염(또는 완충액 교환)이다.

[0155] 1회차 40℃에서 t0와 t2, 25℃에서 t0와 t4, 및 5℃에서 t0와 t4를 비교 하는 대표적인 단량체 순도 데이터를 표 12에 제공하였다. 2회차 40℃에서 t0와 t4, 25℃에서 t0와 t4, 및 5℃에서 t0와 t4를 비교하는 대표적인 단량체 순도 데이터를 표 13에 제공하였다. 교반 및 냉동/해동(F/T)된 시료를 대조군과 비교하는 대표적인 단량체 순도 데이터를 표 14에 제공하였다. 1회차 및 2회차 시료에서 저분자량(LMW) 종과 고분자량(HMW) 종의 백분율도 SEC로 확인하였다. 1회차에서 t0와 t2를 비교하는 대표적인 LMW 데이터를 표 15에 제공하였다. 25℃에서 2회차 t0와 t2를 비교하는 대표적인 LMW 데이터를 표 16에 제공하였다. 5℃에서 2회차 t0와 t4를 비교하는 대표적인 LMW 데이터를 표 17에 제공하였다. 1회차에서 t0와 t2를 비교하는 대표적인 HMW 데이터를 표 18에 제공하였다. 25℃에서 1회차 t0와 t4를 비교하는 대표적인 HMW 데이터를 표 19에 제공하였다. 5℃에서 1회차 t0와 t4를 비교하는 대표적인 HMW 데이터를 표 20에 제공하였다. 40℃에서 2회차 t0와 t4를 비교하는 대표적인 HMW 데이터를 표 21에 제공하였다. 25℃에서 2회차 t0와 t4를 비교하는 대표적인 HMW 데이터를 표 22에 제공하였다. 5℃에서 2회차 t0와 t4를 비교하는 대표적인 HMW 데이터를 표 23에 제공하였다. 교반 및 냉동/해동(F/T)된 시료를 대조군과 비교하는 대표적인 HMW 데이터를 표 24와 표 25에 제공하였다. 응력을 받은 시료(40℃에서 F02) 중에서 HMW 종을 보여주는 대표적인 크로마토그램을 도 3에 나타내었다.

[0156] 1회차 t2에서의 SEC 데이터는 항-OSMR 항체가 스트레스 조건 하에서는 고분자량으로 형성하는 경향이 있었으며,

저분자량 종의 형성이 대부분의 시료에서 최소였음을 나타낸다. 1회차 t2에서의 SEC 데이터는 숙신산염이 pH 6.0에서 사용되었을 때, 가장 높은 단량체 손실을 시료 F04에서 관찰하였음을 나타낸다. 1회차에서, 최소 단량체 손실을 단백질 농도가 각각 50, 100 및 125 mg/mL인 히스티딘 완충제를 함유하는 시료 F05, F06 및 F10에서 관찰하였다. 150 mg/mL의 단백질 농도에서, 아르지닌을 함유한 시료(F03)에서보다 소르비톨을 함유한 시료(F08 및 F14)에서 단량체 손실이 더 적었다.

[0157] 1회차에 대한 25℃, t4에서의 SEC 데이터는 pH 6.0 이하 제형에서 더 높은 단량체 손실을 보았다는 점에서 t2 데이터와 유사한 경향을 나타낸다. 또한, pH 7.2 및 7.6 인산염 제형에서 (각각, F07 및 F13) 더 높은 단량체의 손실을 보였다. 히스티딘 및 시르산염 제형을 단량체 손실 측면에서 유사하게 비교하였다. 단량체 손실은 거의 전적으로 HMW 형성(주로 HMW 2) 때문이었다. 무시할만한 단량체 손실을 2~8℃에서 보관된 거의 모든 제형에서 관찰하였다.

[0158] 교반 및 F/T된 시료(4회차)에서의 SEC 데이터는 PS80을 함유하지 않은 교반 시료를 제외한 모든 시료에서 순도와 실질적으로 변하지 않았음(t0 대비)을 나타낸다. 이러한 시료들에 있어서, HMW 1(응집체)과 HMW 2(추출 상이량체) 둘 다 증가하였다. 이러한 변화는 F01보다 F02에서 훨씬 더 컸다.

표 12

[0159] t0, t2(40℃), t4(25℃), 및 t4(5℃)에서, 1회차 단량체 순도(%)

시료	t0	40℃, t2주	40℃, Δ t2	25℃, t4주	25℃, Δ t4	5℃, t4주	5℃, Δ t4
F01	98.73	96.63	2.10	98.56	0.18	98.70	0.03
F02	98.66	95.95	2.71	98.45	0.21	98.63	0.02
F03	98.61	94.86	3.74	98.31	0.30	98.56	0.04
F04	98.36	72.78	25.58	97.80	0.56	98.30	0.06
F05	98.86	97.73	1.13	98.76	0.09	98.83	0.03
F06	98.59	97.45	1.14	98.29	0.30	98.56	0.03
F07	97.92	95.88	2.04	97.10	0.82	97.80	0.12
F08	98.58	96.51	2.07	98.24	0.34	98.53	0.05
F09	98.47	96.37	2.10	98.10	0.38	98.39	0.08
F10	98.57	97.55	1.02	98.30	0.27	98.54	0.03
F11	98.54	97.24	1.30	98.22	0.31	98.49	0.05
F12	98.45	93.89	4.55	98.02	0.42	98.41	0.04
F13	98.22	96.35	1.87	97.60	0.62	98.12	0.10
F14	98.36	96.37	1.99	97.94	0.43	98.32	0.04
F15	98.56	침전됨	침전됨	97.25	1.31	98.51	0.05
F16	98.61	침전됨	침전됨	97.01	1.60	98.56	0.05

표 13

[0160] t0, t2(40℃), t4(25℃), 및 t4(5℃)에서, 2회차 단량체 순도(%)

시료	t0	40℃, t2주	40℃, Δ t2	25℃, t4주	25℃, Δ t4	5℃, t4주	5℃, Δ t4
F01	98.48	91.41	7.07	98.08	0.40	98.42	0.05
F02	98.43	93.74	4.69	98.05	0.37	98.31	0.12
F03	98.35	93.31	5.05	97.81	0.54	98.22	0.14
F06	98.48	91.56	6.92	98.06	0.42	98.45	0.03
F09	98.10	94.71	3.39	97.47	0.63	97.98	0.12
F10	98.27	92.55	5.72	97.72	0.55	98.12	0.15
F11	98.58	95.06	3.52	98.11	0.47	98.48	0.10
F14	98.44	95.60	2.84	97.94	0.49	98.30	0.14
F15	98.62	94.98	3.64	98.24	0.38	98.54	0.08
F16	98.40	94.66	3.75	97.79	0.61	98.34	0.06
F17	98.45	91.90	6.55	97.78	0.67	98.30	0.15
F18	98.66	91.47	7.19	98.31	0.36	98.56	0.10

표 14

[0161]

대조군, 교반 및 F/T 시료에 대한 4회차 단량체 순도(%)

시료	대조군	교반 시료	Δ 교반 시료	5x F/T	Δ 5x F/T
F01 PS80-없음	99.10	98.89	0.21	99.05	0.05
F01 0.03% PS80	98.53	98.59	-0.06	98.58	-0.05
F01 0.07% PS80	98.55	98.60	-0.06	98.47	0.07
F01 0.1% PS80	98.54	98.61	-0.07	98.59	-0.05
F02 PS80-없음	99.14	98.07	1.07	99.15	-0.01
F02 0.03% PS80	98.71	98.62	0.09	98.68	0.03
F02 0.07% PS80	98.63	98.61	0.03	98.59	0.04
F02 0.1% PS80	98.63	98.67	-0.04	98.69	-0.06

표 15

[0162]

t0 및 t2(40℃)에서 1회차 %LMW

%LMW t0	%LMW t2주	Δ LMW
0.06	0.13	0.08
0.06	0.13	0.08
0.05	0.14	0.09
0.06	0.17	0.11
0.05	0.12	0.07
0.05	0.09	0.04
0.05	0.10	0.04
0.05	0.12	0.07
0.06	0.16	0.10
0.06	0.10	0.04
0.05	0.10	0.05
0.05	0.15	0.10
0.05	0.16	0.10
0.06	0.11	0.05
0.06	침전됨	침전됨
0.06	침전됨	침전됨

표 16

[0163]

t0 및 t4(25℃)에서 2회차 %LMW

시료	%LMW t0	%LMW t4주	Δ LMW
F01	0.05	0.04	-0.01
F02	0.03	0.03	0.00
F03	0.03	0.04	0.00
F06	0.04	0.06	0.02
F09	0.04	0.05	0.01
F10	0.03	0.03	0.00
F11	0.03	0.05	0.02
F14	0.03	0.04	0.01
F15	0.03	0.04	0.01
F16	0.03	0.05	0.01
F17	0.02	0.05	0.03
F18	0.03	0.04	0.00

표 17

t0 및 t4(5℃)에서 2회차 %LMW

시료	%LMW t0	% LMW t4주	Δ LMW
F01	0.05	0.03	-0.02
F02	0.03	0.04	0.01
F03	0.03	0.04	0.01
F06	0.04	0.03	-0.01
F09	0.04	0.04	0.00
F10	0.03	0.04	0.01
F11	0.03	0.04	0.01
F14	0.03	0.04	0.00
F15	0.03	0.04	0.00
F16	0.03	0.02	-0.01
F17	0.02	0.04	0.02
F18	0.03	0.04	0.01

표 18

t0 및 t2(40℃)에서 1회차 %HMW

시료	HMW 1 t0	HMW 1 t2주	Δ HMW 1	HMW 2 t0	HMW 2 t2주	Δ HMW 2
F01	0	1.25	1.25	1.21	1.99	0.78
F02	0	1.76	1.76	1.28	2.16	0.88
F03	0	2.63	2.63	1.34	2.37	1.03
F04	0	23.75	23.75	1.58	3.31	1.72
F05	0	0.50	0.50	1.09	1.65	0.56
F06	0	0.29	0.29	1.35	2.17	0.82
F07	0	0.36	0.36	2.02	3.67	1.64
F08	0	0.74	0.74	1.37	2.63	1.26
F09	0	0.91	0.91	1.47	2.57	1.10
F10	0	0.27	0.27	1.37	2.07	0.70
F11	0	0.38	0.38	1.41	2.28	0.87
F12	0	2.69	2.69	1.50	3.27	1.77
F13	0	0.40	0.40	1.73	3.09	1.36
F14	0	0.69	0.69	1.58	2.83	1.25
F15	0	침전됨	침전됨	1.38	침전됨	침전됨
F16	0	침전됨	침전됨	1.33	침전됨	침전됨

표 19

t0 및 t4(25℃)에서 1회차 %HMW

시료	HMW 1 t0	HMW 1 t4주	Δ HMW 1 t4	HMW 2 t0	HMW 2 t4주	Δ HMW 2 t4
F01	0	0.005	0.005	1.21	1.38	0.17
F02	0	0.004	0.004	1.28	1.49	0.20
F03	0	0.006	0.006	1.34	1.62	0.28
F04	0	0	0.00	1.58	2.12	0.54
F05	0	0	0.00	1.09	1.17	0.08
F06	0	0	0.00	1.35	1.65	0.30
F07	0	0	0.00	2.02	2.83	0.81
F08	0	0	0.00	1.37	1.70	0.33
F09	0	0.020	0.020	1.47	1.82	0.35
F10	0	0.005	0.005	1.37	1.63	0.26
F11	0	0.002	0.002	1.41	1.72	0.31
F12	0	0	0.00	1.50	1.91	0.41

F13	0	0.006	0.006	1.73	2.33	0.60
F14	0	0	0.00	1.58	2.00	0.43
F15	0	0.59	0.59	1.38	2.04	0.67
F16	0	0.85	0.85	1.33	2.02	0.69

표 20

[0167]

t0 및 t4(5℃)에서 1회차 %HMW

시료	HMW 1 t0	HMW 1 t4주	Δ HMW 1 t4	HMW 2 t0	HMW 2 t4주	Δ HMW 2 t4
F01	0	0	0	1.21	1.25	0.04
F02	0	0	0	1.28	1.32	0.04
F03	0	0	0	1.34	1.39	0.05
F04	0	0	0	1.58	1.65	0.07
F05	0	0	0	1.09	1.12	0.03
F06	0	0	0	1.35	1.39	0.04
F07	0	0	0	2.02	2.15	0.13
F08	0	0	0	1.37	1.42	0.05
F09	0	0	0	1.47	1.56	0.09
F10	0	0	0	1.37	1.41	0.04
F11	0	0	0	1.41	1.46	0.04
F12	0	0	0	1.50	1.55	0.05
F13	0	0	0	1.73	1.82	0.10
F14	0	0	0	1.58	1.63	0.05
F15	0	0	0	1.38	1.43	0.05
F16	0	0	0	1.33	1.37	0.04

표 21

[0168]

t0 및 t2(40℃)에서 2회차 %HMW

시료	HMW 1 t0	HMW 1 t2주	Δ HMW 1 t2	HMW 2 t0	HMW 2 t2주	Δ HMW 2 t2
F01	0	5.90	5.90	1.48	2.58	1.11
F02	0	3.65	3.65	1.54	2.53	0.99
F03	0	3.59	3.59	1.61	3.00	1.39
F06	0	5.78	5.78	1.48	2.56	1.08
F09	0	2.02	2.02	1.87	3.19	1.32
F10	0	4.17	4.17	1.70	3.17	1.47
F11	0	2.18	2.18	1.39	2.66	1.27
F14	0	1.52	1.52	1.53	2.80	1.26
F15	0	2.43	2.43	1.35	2.49	1.14
F16	0	2.04	2.04	1.56	3.18	1.62
F17	0	4.74	4.74	1.52	3.23	1.71
F18	0	6.10	6.10	1.30	2.33	1.02

표 22

[0169]

t0 및 t4(25℃)에서 2회차 %HMW

시료	HMW 1 t0	HMW 1 t4주	Δ HMW 1 t4	%HMW 2 t0	%HMW 2 t4주	Δ HMW 2 t4
F01	0	0	0	1.48	1.88	0.41
F02	0	0	0	1.54	1.92	0.37
F03	0	0	0	1.61	2.15	0.54
F06	0	0	0	1.48	1.88	0.40
F09	0	0	0	1.87	2.49	0.62
F10	0	0	0	1.70	2.25	0.55

F11	0	0	0	1.39	1.84	0.45
F14	0	0	0	1.53	2.02	0.49
F15	0	0	0	1.35	1.72	0.38
F16	0	0	0	1.56	2.16	0.60
F17	0	0	0	1.52	2.17	0.64
F18	0	0	0	1.30	1.66	0.35

표 23

[0170]

t0 및 t4(5℃)에서 2회차 %HMW

시료	HMW 1 t0	HMW 1 t4주	Δ HMW 1 t4	%HMW t0	%HMW t4주	Δ HMW
F01	0	0	0	1.48	1.55	0.07
F02	0	0	0	1.54	1.65	0.11
F03	0	0	0	1.61	1.74	0.13
F06	0	0	0	1.48	1.53	0.04
F09	0	0	0	1.87	1.98	0.11
F10	0	0	0	1.70	1.84	0.14
F11	0	0	0	1.39	1.49	0.10
F14	0	0	0	1.53	1.67	0.13
F15	0	0	0	1.35	1.42	0.08
F16	0	0	0	1.56	1.63	0.07
F17	0	0	0	1.52	1.66	0.14
F18	0	0	0	1.30	1.40	0.09

표 24

[0171]

대조군, 교반 및 F/T 시료에 대한 4회차 %HMW 1

시료	HMW 1 대조군	HMW 1 교반 시료	HMW 1 Δ 교반 시료	HMW 1 5x F/T	HMW 1 Δ 5x F/T
F01 PS80-없음	0.11	0.19	0.07	0.12	0.01
F01 0.03% PS80	0	0	0	0	0
F01 0.07% PS80	0	0	0	0	0
F01 0.1% PS80	0	0	0	0	0
F02 PS80-없음	0.14	0.65	0.51	0.12	-0.02
F02 0.03% PS80	0	0	0	0	0
F02 0.07% PS80	0	0	0	0	0
F02 0.1% PS80	0	0	0	0	0

표 25

[0172]

대조군, 교반 및 F/T 시료에 대한 4회차 %HMW 2

시료	HMW 2 대조군	HMW 2 교반 시료	HMW 2 Δ 교반 시료	HMW 2 5x F/T	HMW 2 Δ 5x F/T
F01 PS80-없음	0.75	0.89	0.15	0.80	0.05
F01 0.03% PS80	1.45	1.40	-0.05	1.41	-0.04
F01 0.07% PS80	1.44	1.39	-0.05	1.51	0.07
F01 0.1% PS80	1.44	1.38	-0.06	1.14	-0.04
F02 PS80-없음	0.69	1.24	0.55	0.70	0.01
F02 0.03% PS80	1.28	1.36	0.08	1.31	0.03
F02 0.07% PS80	1.35	1.37	0.02	1.39	0.05
F02 0.1% PS80	1.35	1.32	-0.03	1.31	-0.05

[0173] 부분 최소 제곱 회귀를 수행하여 t2에서 단백질 함량을 설계하였다(40℃에서 2주 후 시료). 도 4는 예측된 vs. 측정된 단백질 함량을 나타내는 대표적인 그래프를 도시한다.

[0174] 1회차 실험에서, 데이터는 제형 4가 대표적이지 않을 수 있음을 나타내었다. 데이터는 히스티딘이 이 모델에서 안정화시키고 있는 것으로 보이지만, 시트르산염 및 인산염은 단백질 함량을 유지하는 능력이 거의 없었음을 나타낸다. 또한, 아르지닌은 더 높은 보관 온도(40℃)에서는 단백질을 불안정화시키는 것으로 보이지만, 더 낮은 보관 온도(25℃ 이하)에서는 보호하거나 안정화되었다. 소르비톨은 항체의 안정성에 거의 영향을 미치지 않는 것을 관찰하였다. NaCl이 테스트된 것 중 가장 좋은 안정화제인 것으로 나타났다. 보관 안정성은 대략 100 mg/mL의 단백질 농도까지 일정하게 나타났지만, 그 농도를 넘어서면 감소하였다. 실제로, 1회차와 유사하게, 2회차에서의 SEC 데이터는 1회차에서 비교할 수 있는, 더 낮은 단백질 농도 제형을 측정한 것보다 2회차 제형(200 mg/mL)을 형성하는 HMW 성분의 양이 클수록, 응집하는 항체의 경향이 더 높은 농도의 항체에 따라 증가한다는 것을 나타낸다.

[0175] 전하 분포

[0176] 1회차 및 2회차 시료의 주요 전하 변이체(주요 피크)의 순도는 모세관 등전점 전기영동(cIEF)에 의해 확인되었다. cIEF는 PA 800 Plus 장비에 대한 Beckman Coulter 키트를 사용하여 실시하였다. t0, 40℃에서 2주 후(t2) 및 25℃에서 4주 후(t4) 주요 피크 백분율의 1회차 cIEF 데이터를 하기의 표 26에 나타냈다. t0, 40℃에서 2주 후(t2) 및 25℃에서 4주 후(t4) 주요 피크 백분율의 2회차 cIEF 데이터를 표 27에 나타냈다.

[0177] 일반적으로, 주요 이소형의 손실은 제형의 pH와 상관 관계가 있다. 더 높은 pH를 갖는 제형은 t2/40℃ 및 t4/25℃ 둘 다에서 주요 이소형의 더 많은 손실을 가졌으며, 손실은 주로 산성을 띄는 전하형의 증가로 나타난다. 1회차의 예외는 t2에서 F04(pH 6.0)이며, 이는 주요 피크의 산성 및 염기성 쪽 둘 다에 대한 주요 피크의 손실을 나타내었다.

표 26

[0178] t0, t2 및 t4에서 1회차 % 주요 피크

시료	완충제	pH	% 주요 피크			% 주요 피크		
			t0	40℃, t2 주	Δ t2	t0	25℃, t4 주	Δ t4
F01	citrate	6.60	51.2	43.5	7.7	51.2	51.0	0.2
F02	citrate	6.59	50.9	43.5	7.4	50.9	50.7	0.2
F03	citrate	6.57	50.6	42.7	7.9	50.6	49.9	0.7
F04	succinate	6.01	49.0	36.8	12.2	49.0	48.8	0.2
F05	His	6.57	48.5	41.6	6.9	48.5	49.4	-0.9
F06	His	6.89	49.6	40.7	8.9	49.6	48.3	1.3
F07	phos	7.17	50.5	33.1	17.4	50.5	46.2	4.3
F08	His	6.60	50.5	41.8	8.7	50.5	51.0	-0.5
F09	His	7.50	50.1	34.5	15.6	50.1	46.1	4.0
F10	His	7.19	50.3	40.3	10.0	50.3	49.5	0.8
F11	phos	6.54	51.2	42.2	9.0	51.2	51.5	-0.3
F12	phos	6.09	51.4	41.4	10.0	51.4	51.5	-0.1
F13	phos	7.47	49.9	28.0	21.9	49.9	45.5	4.4
F14	succinate	6.56	51.0	43.4	7.6	51.0	51.8	-0.8
F15	citrate	5.48	50.5	침전됨	침전됨	50.5	49.0	1.5
F16	succinate	5.39	52.0	침전됨	침전됨	51.7	48.0	3.7

표 27

[0179] t0, t2 및 t4에서 2회차 % 주요 피크

시료	pH	% 주요 피크			% 주요 피크		
		t0	40℃, t2 주	Δ t2	t0	25℃, t4 주	Δ t4
F01	6.57	51.1	42.4	8.7	51.1	50.6	0.5
F02	6.75	50.8	44.4	6.4	50.8	48.8	2.0

F03	6.58	50.9	42.6	8.3	50.9	49.6	1.3
F06	6.56	50.7	44.2	6.5	50.7	50.1	0.6
F09	6.84	50.5	45.2	5.3	50.5	49.4	1.1
F10	6.59	51.1	45.0	6.1	51.1	49.2	1.9
F11	6.68	50.3	44.4	5.9	50.3	49.2	1.1
F14	6.97	49.8	39.1	10.7	49.8	47.0	2.8
F15	6.66	50.3	43.9	6.4	50.3	49.0	1.3
F16	6.60	49.6	43.7	5.9	49.6	48.7	0.9
F17	6.57	49.4	42.1	7.3	49.4	48.7	0.7
F18	6.58	50.4	44.3	6.1	50.4	48.8	1.6

[0180] t2(40℃에서 2주 후 시료)와 t4(25℃에서 4주 후 시료) 둘 다에서 1회차에서의 메인 피크 백분율 데이터에서 cIEF의 차이를 모델링하기 위해 부분적인 최소 자승 회귀 분석법이 수행되었다. t2에 대한 모델은 제형 1~13의 데이터만을 사용하였다. t2/40° C 데이터로부터 생성된 부분 최소 자승(PLS) 모델은 만니톨과 같은 부형제와 비교되는 NaCl에 의해 제공되는 안정화를 입증하였다. 도 5는 t2에서 주요 피크 백분율에서 예측된 vs. 측정된 cIEF의 차이를 나타내는 대표적인 그래프를 보여준다. 도 6는 t4에서 주요 피크 백분율에서 예측된 vs. 측정된 cIEF의 차이를 나타내는 대표적인 그래프를 보여준다. t2 및 t4에서 다양한 제형 변수에 대한 상관 계수는 도 7에 나와있다.

[0181] **계면 손상 감수성**

[0182] 4회차 시료들을 시험하여 냉동-해동(F/T) 및 교반 응력에 노출될 때 항-OSMR 항체(PS80의 다양한 수준으로 제형 화됨)의 계면 손상에 대한 민감성을 확인하였다. F/T 연구는 -17시간 이상 -80℃에서 시료를 냉동한 다음 대략 4시간 동안 실온에서 해동함으로써 수행하였다. 시료들을 냉동 해동 사이클 사이에서 (소용돌이로) 혼합하였다. 총 5개의 F/T 사이클을 수행하였다. 25℃에서 24시간 동안 (3mm 궤도를 가지는 궤도 진탕기 상에서) 590rpm으로 진탕하여 교반을 수행하였다. F/T 및 교반 연구 모두에 대해, 용기/봉합은 Fluorotec 마개가 있는 1mL 제1형 유리 바이알로 구성하였다. 충전 용량은 400 µL이었고, 바이알 방향은 F/T 및 교반 연구를 위해, 각각 수직 및 수평이었다.

[0183] (점성 및 안정성 프로파일에 기초하여) 이 연구를 수행하기 위해 두 가지 제형을 선택하였으며, 그 조성물을 표 4에 열거하였다. 각 시료에 대해 측정된 PS80 함량은 하기의 표 28에 있다. 이들 분석의 결과를 아래에 요약하였다. 각 제형에 대한 PS80 함량은 PS80 함량을 간접적으로 확인하기 위해 RP-HPLC를 사용한 유리 올레산 확인으로 구성된 PS80 분석을 사용하여 확인하였다. 주어진 제형 내에 함유된 PS80을 가수분해함으로써 유리 올레산을 얻었다. 이어서, 이러한 유리 올레산은 역상 고성능 액체 크로마토그래피(Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography, RP-HPLC)를 통해 분석하였으며, 주어진 제형을 제조하기 위해 사용된 동일한 PS80(여기서는 JT Baker)에서 제조된 PS80 표준(가수분해되어 유리 올레산이 얻어짐)으로 생성된 표준 곡선과 비교하여 농도를 확인하였다. 표준 곡선은 0.0005-0.005%(w/v) PS80 범위의 5개 PS80 농도로 구성되었다.

표 28

4회차 측정된 PS80 함량

[0184]

시료	측정된 PS80 함량(% w/v)
F01 PS80-없음	N/A
F01 0.03% PS80	0.027
F01 0.07% PS80	0.068
F01 0.1% PS80	0.095
F02 PS80-없음	N/A
F02 0.03% PS80	0.027
F02 0.07% PS80	0.065
F02 0.1% PS80	0.091

[0185] 교반 및 F/T 시료에 대해 280nm(A280)에서 UV 흡광으로 얻어진 단백질 함량을 하기의 표 29에 나타내었다. 모든 시료의 단백질 함량은 출발 물질(pre-PS80 물질)과 비교하여 (측정 오차 내에서) 변하지 않았으며, 이는 이들 시료에 대해 단백질 농도를 변화시킬 수 있는 상당한 양의 침전이 발생하지 않았음을 나타낸다.

표 29

4회차 단백질 함량(mg/mL)

시료	출발 물질(mg/mL)	교반 시료(mg/mL)	5x F/T
F01 PS80-없음	191.42	191.60	190.01
F01 0.03% PS80	188.23	194.10	193.26
F01 0.07% PS80	188.23	194.71	192.81
F01 0.1% PS80	188.23	194.01	191.14
F02 PS80-없음	186.73	188.29	186.76
F02 0.03% PS80	195.24	201.25	195.72
F02 0.07% PS80	195.24	204.66	198.88
F02 0.1% PS80	195.24	198.01	194.62

[0187] 추가적인 하위 가시적 입자(sub-visible particle, SVP) 및 동적 광 산란(DLS) 분석(데이터는 미도시)을 포함하는 4회차 연구는 항-OSMR 항체가, 특정 조건 하에서, PS80이 없을 때 입자 형성하기 쉬운 경향이 있었음을 나타냈다. 구체적으로, 분자는 교반 공정 동안 입자 형성하기 가장 쉬운 것으로 보인다. PS80이 없는 시료에서, SEC 결과는 NaCl을 함유하는 F01이, NaCl이 없는 F02보다 더 큰 정도로 불순물의 형성을 억제할 수 있었음을 보여준다. 단지 0.03%(w/v)에서 PS80를 포함하면 응집물의 형성을 막기에 충분한 것으로 나타났다. PS80이 0.03%, 0.07% 및 0.1%(w/v)인 F01과 F02 제형은 유사한 정도로 응집체 형성을 방지하는 것을 SEC 및 SVP에 의해 제시되었다. 또한, 교반시, F01 제형은 F02 제형과 비교하여 SVP(총 입자 수)를 형성하는 경향이 더 적은 것으로 보였다.

[0188] 실시예 5: 다른 배양 온도에서 장기간에 걸친 의약 물질 안정성

[0189] 본 실시예는 제형 완충액(20 mM L-히스티딘, 25 mM L-아르지닌 염산염, 125 mM 염화나트륨, 0.05%(w/v) 폴리소르베이트 80, pH 6.6)에서의 항-OSMR β 항체가 -70°C 또는 5°C의 온도에서 적어도 3개월 동안 안정함을 보여준다. 시료를 상이한 온도에서 보관하며 채취하였고 다양한 특징들을 검사하였다. 도 8은 기준 시점(시간=0)에 대해 -70°C 및 5°C의 보관 온도에서 지정된 시간 주기에서 시험을 위해 채취된 2개의 대표적인 시료의 관찰 특성을 도시한다. 도 9는 기준 시점에 대해 25°C(가속 조건) 및 40°C(스트레스 조건)의 보관 온도에서 지정된 시간 주기에서 채취된 2개의 대표적인 시료의 관찰 특성을 도시한다. 25°C(도 9)에서 보관에 의한 가속 조건 및 상이한 보관 온도인, -70°C 및 5°C(도 8)에서 3개월의 기간에 걸친 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 결과는 응집체의 상대적 양이 3 개월 동안 5 % 미만으로 반복적으로 나타났음을 나타낸다. 또한, 제형 시료를 제형의 안정성의 척도로서 온전한 IgG 단량체 및 IgG 조각을 검출하기 위해 표시된 시간에서 3개월의 기간에 걸쳐 비환원 모세관 겔 전기영동(CE-SDS(NR))에 의해 분석하였다. 도(figure)에서 비-환원성 SDS 데이터는 -70°C 및 5°C(도 8)의 보관 온도에서뿐만 아니라 3개월의 기간 동안 25°C에서 보관에 의한 가속 조건에서 온전한 단량체로서 존재하는 항체(의약 물질)의 90% 초과를 나타낸다. 그러나, 40°C에서 보관하면(도 9), 시료들은 더 높은 응집체 백분율 및 더 낮은 온전한 IgG 단량체 백분율이 나타났다.

[0190] 실시예 6: 의약 물질 생성 스트레스 - 견고성 분석

[0191] 이러한 대표적인 연구에서, Sartorius Celsius Flexible Freeze 및 Thaw(FFT) 용기 내에서 위약(20 mM L-히스티딘, 25 mM L-아르지닌-HCl, 125 mM NaCl, 0.05% PS80, pH 6.6)을 사용하여 냉동/해동 프로파일을 생성하였다. 냉동/해동 프로파일에 기초하여, 제형 완충액(20 mM L-히스티딘, 25 mM L-아르지닌 염산염, 125 mM 염화나트륨, 0.05%(w/v) 폴리소르베이트 80, pH 6.6~6.8)에서 의약 물질에 반복적인 냉동/해동 사이클을 실시하였고, 의약 물질 생성에 관련된 응력 조건 이후 제형의 견고성을 평가하기 위해 25°C에 두었다.

[0192] 이러한 의약 물질 생성 스트레스를 연구하는 동안, 3회 연속 냉동/해동 사이클을 거친 후 25°C에서 3개월 인큐베이션(incubation)하여 의약 물질에 스트레스를 가하였다. 제형의 추가 시료(대조군)는 2~8°C에서 비스트레스 조건에 적합하도록 유지하였다.

[0193] 냉동 및 해동이 조절되는 3번의 사이클에 의해 스트레스를 받은 후에, 현재 제형에서 API는 가시적 외관, pH, API 농도, SE-UPLC, IE-HPLC, 또는 MFI에서 스트레스를 받지 않은 대조군과 현저한 차이를 보이지 않았다.

[0194] 25°C에서 3개월 보관한 후, 스트레스를 받은 시료와 대조군 시료 사이에 가시적 외관, pH, API 농도에 차이가 없음을 기록하였다. SE-UPLC에 의해 약간의 물리적 분해를 관찰하였고, 이것은 CE-SDS에 의해 직교적으로 지지

되었다. 스트레스를 받은 시료는 대조군과 비교하여 하위 가시 입자 수의 증가를 MFI에 의해 나타냈다. 약간의 화학적 변형을 IE-HPLC로 관찰하였다. 이러한 열화는 열 응력 때문일 수 있으며, 냉동-해동 사이클의 결과는 아니다. 주요 분해물을 SE-UPLC에 의해 응집종으로, IE-HPLC에 의해 산성 종으로 확인하였다.

[0195] 실시예 7: 약물 생성물의 사용 중 호환성

[0196] 이러한 대표적 연구에서, 1 mL의 약물 생성물을 21G 1 ½" 바늘을 통해 일회용 3-cc 및 1-cc 멸균 주사기에 주입하였다. 이어서, 충전된 주사기를 25±2℃ 및 5±3℃ 안정성 챔버에서 부착된 바늘로 인큐베이션하고, 6회 분석하였다. 0, 1, 4, 8, 16 및 24시간. 각 시점에서, 약물은 주사기에서 27G ½" 바늘을 통해 멸균 2cc 바이알로 방출되었다. 방출된 시료를 시각적 외관, 농도, SEC 및 MFI에 대해 즉시 분석하였다. 모든 시료는 가시적인 입자가 없었다. 시각적 관찰은 온도 보관 조건 또는 보관 기간에 의해 변경되지 않았다. 주사기 크기 또는 인큐베이션 온도와 상관없이, 모든 시료에 대한 API 농도를 목표 농도에서 또는 그 근처로 유지하였다($\Delta \leq 2.3\%$).

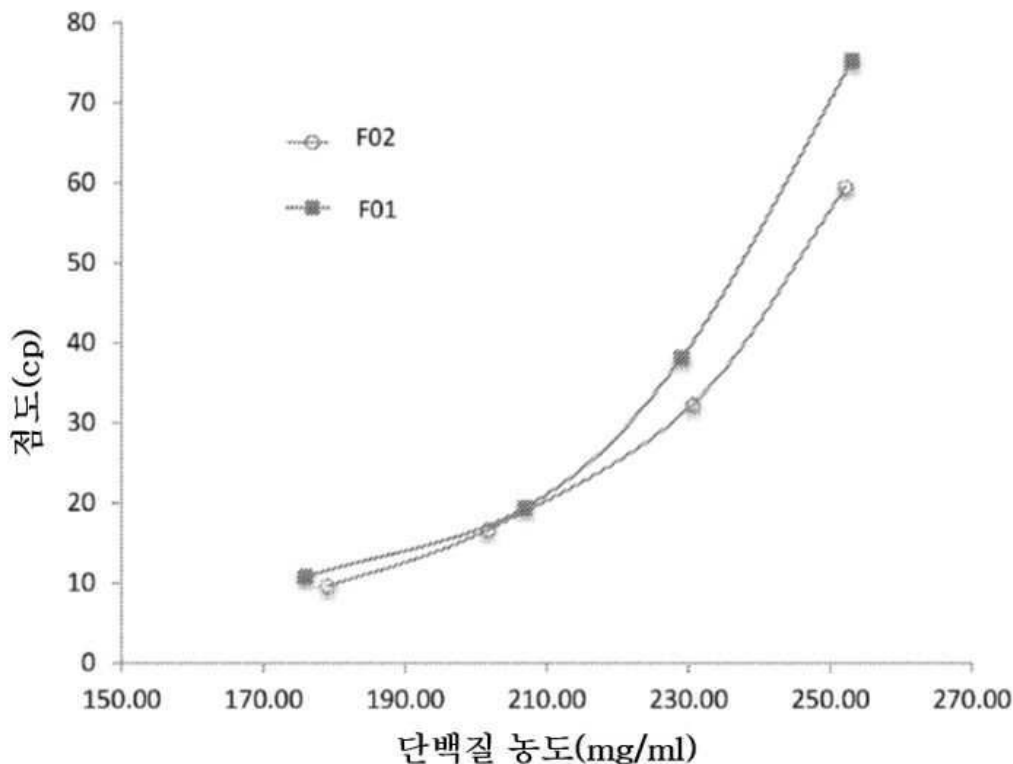
[0197] 또한, 주사기 크기와 상관없이, 0시간 값과 비교하여, 5℃ 또는 25℃ 둘 중 하나에서 24시간 인큐베이션한 후 크로마토그래피 프로파일 또는 피크 백분율에서 유의한 변화가 검출되지 않았다. 결과는 스트레스 받지 않은 대조군 시료뿐만 아니라 0시간의 값과 비교 가능하였다.

[0198] 등가물

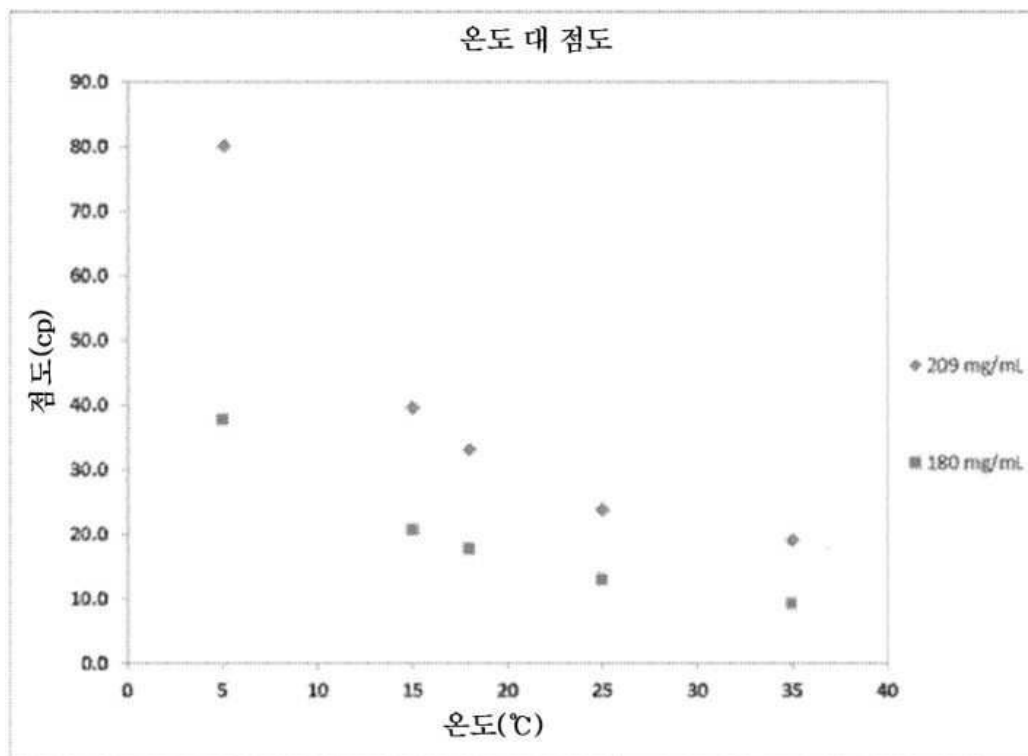
[0199] 당업자는 본원에 기술된 본 발명의 특정 구현예에 대한 많은 등가물을, 일상적인 실험 이하로 이용하여 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본 발명의 범위는 위의 설명에 한정되도록 의도되지 않고, 오히려 다음의 청구범위에 기재된 바와 같다.

도면

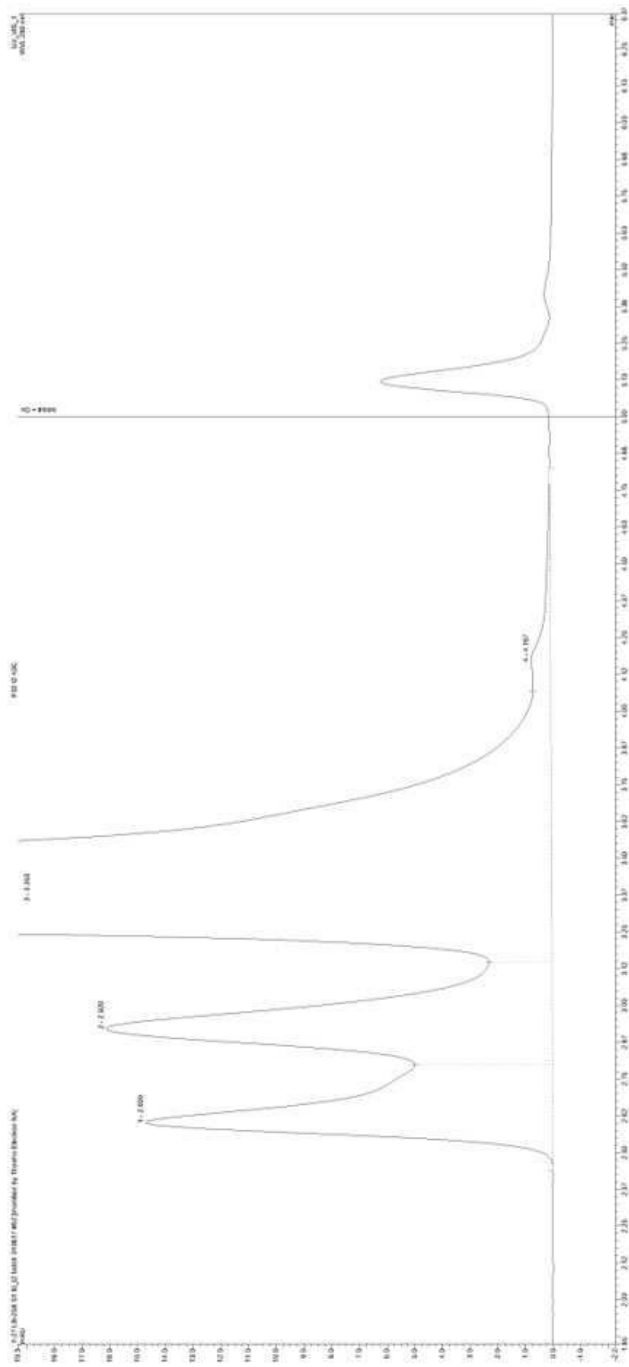
도면1



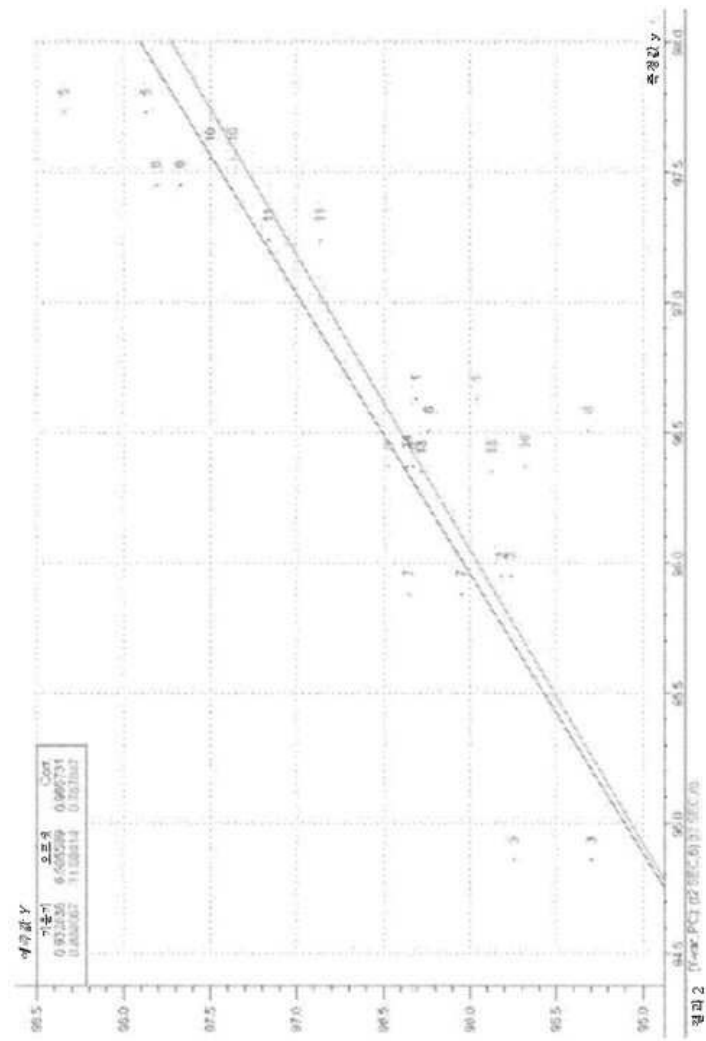
도면2



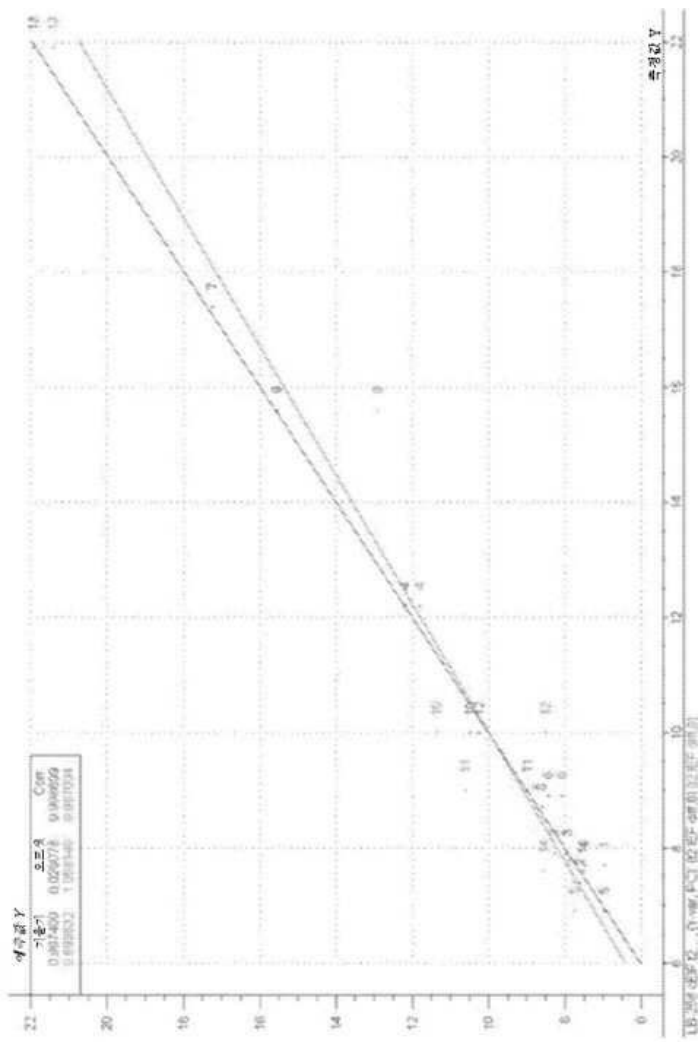
도면3



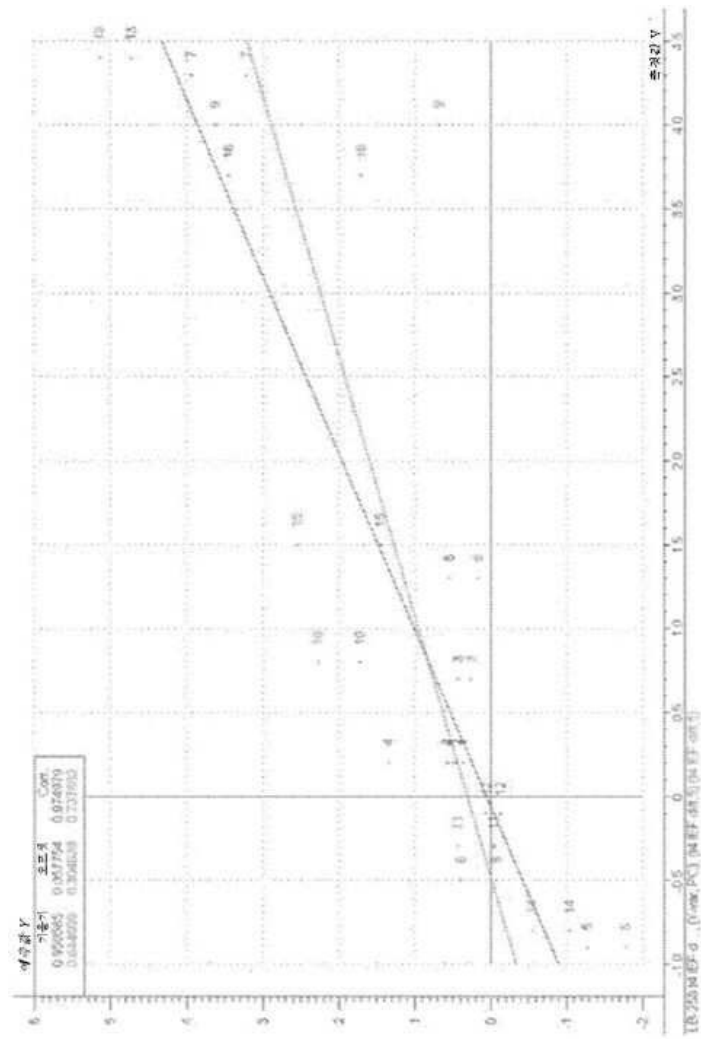
도면4



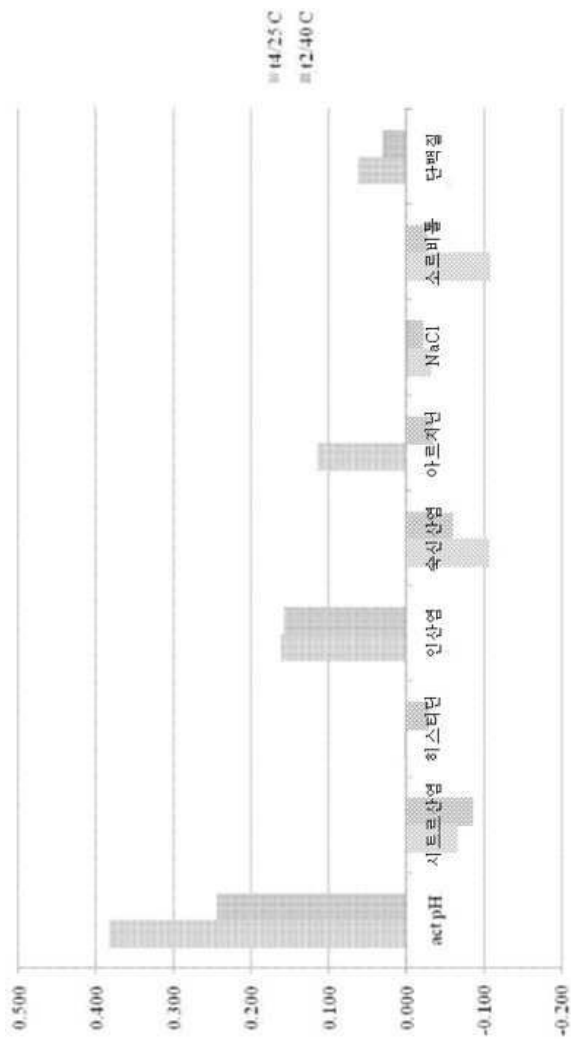
도면5



도면6



도면7



도면8

시료 1

테스트	기준선	1개월	3개월	1개월	3개월
보관 온도	-70°C	-70°C	-70°C	5°C	5°C
pH	6.7	6.7	6.6	6.6	6.6
단백질 농도 (mg/ml)	201	211	182	209	186
SBC (% 응집체)	<5%	<5%	<5%	<5%	<5%
CE-SDS(NR) (% 단량체)	>90%	>90%	>90%	>90%	>90%

시료 2

테스트	기준선	0.5개월	1개월	3개월	0.5개월	1개월	3개월
보관 온도	-70°C	-70°C	-70°C	-70°C	5°C	5°C	5°C
pH	6.7	6.8	6.7	6.6	6.8	6.7	6.6
단백질 농도 (mg/ml)	178	178	185	177	179	183	171
SBC (% 응집체)	<5%	<5%	<5%	<5%	<5%	<5%	<5%
CE-SDS(NR) (% 단량체)	>90%	>90%	>90%	>90%	>90%	>90%	>90%

도면9

시료 3

테스트	기준선	0.5개월	1개월	3개월	0.5개월	1개월	3개월
보관 온도	25°C	25°C	25°C	25°C	40°C	40°C	40°C
pH	6.8	6.6	6.6	6.6	6.7	6.6	6.6
단백질 농도 (mg/ml)	187	200	184	181	195	171	180
SEC (% 응집체)	<5%	<5%	<5%	<5%	<10%	<15%	<40%
CE-SDS(NR) (% 단량체)	>90%	>90%	>90%	>90%	>90%	>90%	>80%

시료 4

테스트	기준선	0.5개월	1개월	3개월	0.5개월	1개월	3개월
보관 온도	25°C	25°C	25°C	25°C	40°C	40°C	40°C
pH	6.7	6.8	6.7	6.6	6.8	6.7	6.68
단백질 농도 (mg/ml)	178	180	179	173	177	185	170
SEC (% 응집체)	<5%	<5%	<5%	<5%	<10%	<20%	<45%
CE-SDS(NR) (% 단량체)	>90%	>90%	>90%	>90%	>90%	>90%	>80%

서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Kiniksa Pharmaceuticals, Ltd.
- <120> STABLE ANTI-OSMR ANTIBODY FORMULATION
- <130> KPL-002US
- <140> PCT/US18/27166
- <141> 2018-04-11
- <150> 62/484,260
- <151> 2017-04-11
- <150> 62/524,927
- <151> 2017-06-26
- <160> 16
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 452
- <212> PRT
- <213> Unknown
- <220><223> Anti-OSMR Heavy Chain Amino Acid Sequence
- <400> 1

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

1 5 10 15

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

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

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

 Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
 210 215 220
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Gln Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 2

<211> 216

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Anti-OSMR Light Chain Amino Acid Sequence

<400> 2

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr His Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Ile Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asp Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 3

<211> 126

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Anti-OSMR Heavy Chain Variable Domain Amino Acid Sequence

<400> 3

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Glu Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ile Val Ala Ala Asn Thr Asp Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 4

<211> 111

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Anti-OSMR Light Chain Variable Domain Amino Acid Sequence

<400> 4

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr His Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Ile Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65					70					75					80	
Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Thr	Trp	Asp	Asp	Ser	Leu	
					85						90					
Asp	Gly	Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly		
					100						105					
					110											

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> HCDR1 amino acid sequence

<400> 5

Ser Tyr Glu Ile Asn

1 5

<210> 6

<211> 21

<212> PRT

<213

> Unknown

<220><223> HCDR2 amino acid sequence

<400> 6

Trp Met Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Gln

1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly Arg

20

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> HCDR3 amino acid sequence

<400> 7

Asp Ile Val Ala Ala Asn Thr Asp Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> LCDR1 amino acid sequence

<400> 8

Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> LCDR2 amino acid sequence

<400> 9

Asn Ile Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> LCDR3 amino acid sequence

<400> 10

Ser Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asp Gly Val Val

1 5 10

<210> 11

<211> 19

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Anti-OSMR Heavy Chain Signal Peptide Amino Acid Sequence

<400> 11

Met Asp Phe Gly Leu Ser Leu Val Phe Leu Val Leu Ile Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 12

<211> 26

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Anti-OSMR Light Chain Signal Peptide Amino Acid Sequence

<400> 12

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu

1 5 10 15

Cys Leu Ser Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala

20 25

<210> 13

<211> 220

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Anti-OSMR Heavy Chain Amino Acid Sequence - IgG4 CH1, Hinge, and
CH2 Domains

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 210 215 220

<210> 14

<211

> 106

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Anti-OSMR Heavy Chain Amino Acid Sequence - IgG1 CH3 Domain

<400> 14

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105
<210> 15
<211> 326
<212>
> PRT
<213> Unknown
<220><223> Anti-OSMR Heavy Chain Amino Acid Sequence - Constant Domain
<400> 15
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 16

<211> 105

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Anti-OSMR Light Chain Amino Acid Sequence - IgG Lambda Constant

Domain

<400> 16

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
 35 40 45
 Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 50 55 60
 Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 65 70 75 80
 His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 85 90 95

 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105