



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0141592
(43) 공개일자 2021년11월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 47/12 (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) C07K 16/24 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/39591 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7033469
- (22) 출원일자(국제) 2020년03월20일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년10월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/023795
- (87) 국제공개번호 WO 2020/191270
국제공개일자 2020년09월24일
- (30) 우선권주장
62/821,661 2019년03월21일 미국(US)

- (71) 출원인
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소우 밀 리버 로드 777
- (72) 발명자
후 청위안
미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소우 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스 인크. 내
리우 덩지앙
미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소우 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스 인크. 내
- (74) 대리인
장훈

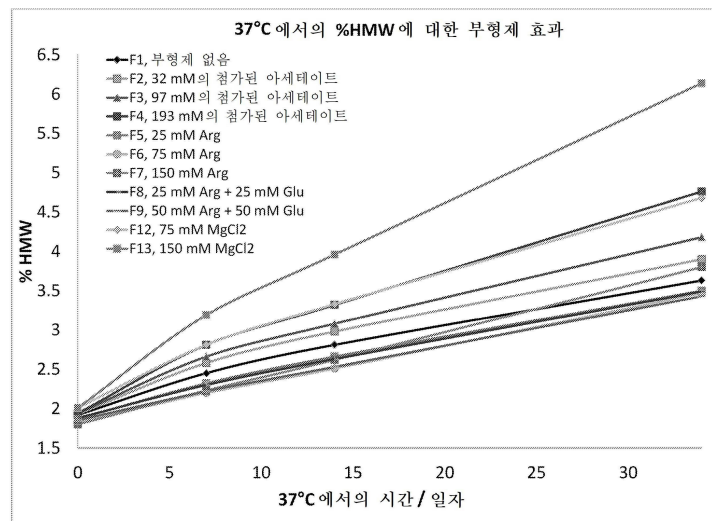
전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 발명의 명칭 **항-IL-33 항체를 함유하는 안정화된 제형**

(57) 요약

보다 구체적으로, 본 발명은 인간 인터류킨-33(hIL-33)에 특이적으로 결합하는 인간 항체를 포함하는 약제학적 제형의 분야에 관한 것이다. 제형은 항-IL-33 항체에 더하여, 완충제, 적어도 하나의 아미노산, 적어도 1개의 당, 또는 적어도 하나의 비-이온성 계면활성제를 함유할 수 있다. 본 발명의 제약 제형은 수개월 동안의 저장 후 및 열 및 다른 물리적 스트레스를 받은 후에 상당한 정도의 항체 안정성을 나타낸다.

대표도



(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)

C07K 16/244 (2013.01)

C07K 2317/94 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(i) 인간 인터류킨-33(hIL-33)에 특이적으로 결합하는 인간 항체; (ii) 완충제; (iii) 아미노산; (iv) 열 안정화제; 및 (v) 유기 공용매를 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 완충액이 1 mM 내지 40 mM의 농도, 또는 1mM 내지 20 mM의 농도의 아세테이트 또는 히스티딘인 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 아미노산이 30 mM 내지 110 mM 농도의 아르기닌 또는 글루탐산인 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 열 안정화제는 1% w/v 내지 20% w/v의 농도, 또는 1% w/v 내지 10% w/v의 농도의 수크로스인 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 유기 공용매가 0.01% w/v 내지 0.15% w/v의 농도의 계면활성제인 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 6

제5항에 있어서, 계면활성제가 폴리소르베이트 80인 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 항체는 1 mg/ml 내지 200 mg/mL의 농도로 존재하는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 8

제7항에 있어서, 항체는 15 mg/ml 내지 150 mg/mL의 농도로 존재하는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR)의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3), 및 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 10

제9항에 있어서, 항체가, 각각, 서열 번호: 4-6-8의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1-HCDR2-HCDR3 영역, 및, 각각, 서열 번호: 12-14-16의 아미노산 서열들을 포함하는 LCDR1-LCDR2-LCDR3 영역을 포함하는 하는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(HCVR) 및 서열번호: 10의 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 12

제11항에 있어서, 항체가 인간 IgG 중쇄 불변 영역을 갖는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 13

제12항에 있어서, 중쇄 불변 영역은 아이소타입 IgG1인 액체 안정한 약제학적 제형.

청구항 14

제12항에 있어서, 중쇄 불변 영역이 아이소타입 IgG4인 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 15

제11항에 있어서, 항체가 서열번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호: 20의 아미노산 서열 포함하는 경쇄를 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 약 15 mg/ml 내지 약 150 mg/mL의, hIL-33에 특이적으로 결합하는 인간 항체; (ii) 약 5 mM 내지 약 15 mM 아세트이트; (iii) 약 60mM 내지 약 80 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 약 3% w/v 내지 약 7% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.06% w(v) 내지 약 0.1% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 약 5 내지 약 5.6의 pH를 갖는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 약 15 mg/ml \pm 1.5 mg/mL의 항체; (ii) 약 10 mM \pm 2 mM 아세트이트; (iii) 약 70 mM \pm 14 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 약 5% w/v \pm 1% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% \pm 0.016% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 약 75 mg/ml \pm 5 mg/mL의 항체; (ii) 약 10 mM \pm 2 mM 아세트이트; (iii) 약 70 mM \pm 14 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 약 5% w/v \pm 1% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% \pm 0.016% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 약 150 mg/ml \pm 15 mg/mL의 항체; (ii) 약 10 mM \pm 2 mM 아세트이트; (iii) 약 70 mM \pm 14 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 약 5% w/v \pm 1% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% \pm 0.016% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 약 5.2 내지 약 5.4의 pH를 갖는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 22

제21항에 있어서, 제형은 약 5.3의 pH를 갖는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 23

다음을 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형:

(i) 인간 인터류킨-33(hIL-33)에 15 \pm 1.5 mg/mL 내지 150 \pm 15 mg/ml의 농도로 특이적으로 결합하는 인간 항체로서, 여기서 항체는 각각 서열 번호: 4, 6, 및 8의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 영

역, 및 각각 서열 번호: 12, 14, 및 16의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, LCDR2, 또는 LCDR3 영역을 포함하는 HCVR을 포함하고;

- (ii) 10 mM \pm 2 mM 아세테이트;
 - (iii) 70 mM \pm 14 mM 아르기닌 하이드로클로라이드;
 - (iv) 5% w/v \pm 1% w/v 수크로스; 및
 - (v) 약 0.08% \pm 0.016% w/v 폴리소르베이트 80,
- 상기 제형은 5.1 내지 5.5의 pH를 갖는다.

청구항 24

제23항에 있어서, 항체는 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호: 10의 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 25

제24항에 있어서, 항체가 인간 IgG 중쇄 불변 영역을 갖는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 26

제25항에 있어서, 중쇄 불변 영역은 아이소타입 IgG1인 액체 안정한 약제학적 제형.

청구항 27

제25항에 있어서, 중쇄 불변 영역이 아이소타입 IgG4인 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 28

다음을 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형:

- (i) 인간 인터류킨-33(hIL-33)에 15 \pm 1.5 mg/mL 내지 150 \pm 15 mg/ml의 농도로 특이적으로 결합하는 인간 항체로서, 여기서 서열번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호: 20의 아미노산 서열 포함하는 경쇄를 포함하고;
 - (ii) 10 mM \pm 2 mM 아세테이트;
 - (iii) 70 mM \pm 14 mM 아르기닌 하이드로클로라이드;
 - (iv) 5% w/v \pm 1% w/v 수크로스; 및
 - (v) 약 0.08% \pm 0.016% w/v 폴리소르베이트 80,
- 상기 제형은 5.1 내지 5.5의 pH를 갖는다.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는, 항체의 천연 형태의 적어도 90%가 5°C에서 2개월 저장 후에 회수되는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 30

제29항에 있어서, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는, 항체의 천연 형태의 적어도 95%가 5°C에서 2개월 저장 후에 회수되는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 31

제30항에 있어서, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는, 항체의 천연 형태의 적어도 99%가 5°C에서 2개월 저장 후에 회수되는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 32

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는, 항체의 천연 형태의 적어도 95%가 -20℃에서 9개월 저장 후에 회수되는 안정적인 액체 약제학적 제형.

청구항 33

제32항에 있어서, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는, 항체의 천연 형태의 적어도 97.5%가 -20℃에서 9개월 저장 후에 회수되는 안정적인 액체 약제학적 제형.

청구항 34

제33항에 있어서, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는, 항체의 천연 형태의 적어도 99%가 -20℃에서 9개월 저장 후에 회수되는 안정적인 액체 약제학적 제형.

청구항 35

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는, 항체의 천연 형태의 적어도 95%가 2-8℃에서 9개월 저장 후에 회수되는 안정적인 액체 약제학적 제형.

청구항 36

제35항에 있어서, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는, 항체의 천연 형태의 적어도 97.5%가 2-8℃에서 9개월 저장 후에 회수되는 안정적인 액체 약제학적 제형.

청구항 37

제36항에 있어서, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는, 항체의 천연 형태의 적어도 99%가 2-8℃에서 9개월 저장 후에 회수되는 안정적인 액체 약제학적 제형.

청구항 38

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는, 5℃에서 2개월 저장 후 2% 이하의 고분자량 (HMW) 종을 포함하는 안정적인 액체 약제학적 제형.

청구항 39

제38항에 있어서, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는, 5℃에서 2개월 저장 후 1% 이하의 고분자량 (HMW) 종을 포함하는 안정적인 액체 약제학적 제형.

청구항 40

제39항에 있어서, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는, 5℃에서 2개월 저장 후 0.6% 이하의 고분자량 (HMW) 종을 포함하는 안정적인 액체 약제학적 제형.

청구항 41

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는, -20℃에서 9개월 저장 후 2% 이하의 고분자량 (HMW) 종을 포함하는 안정적인 액체 약제학적 제형.

청구항 42

제41항에 있어서, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는, -20℃에서 9개월 저장 후 1% 이하의 고분자량 (HMW) 종을 포함하는 안정적인 액체 약제학적 제형.

청구항 43

제42항에 있어서, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는, -20℃에서 9개월 저장 후 0.5% 이하의 고분자량 (HMW) 종을 포함하는 안정적인 액체 약제학적 제형.

청구항 44

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는

는, 2-8℃에서 9개월 저장 후 2% 이하의 고분자량 (HMW) 종을 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 45

제44항에 있어서, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는, 2-8℃에서 9개월 저장 후 1% 이하의 고분자량 (HMW) 종을 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 46

제45항에 있어서, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는, 2-8℃에서 9개월 저장 후 0.7% 이하의 고분자량 (HMW) 종을 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 약 15 cPoise의 미만의 점도를 갖는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 유리 바이알에 함유된 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 49

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 주사기에 함유된 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 50

제49항에 있어서, 주사기가 플루오로탄소-코팅된 플런저를 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 51

제49항에 있어서, 주사기가 저 텅스텐 주사기인 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 52

제49항에 있어서, 사전충진된 주사기인 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 53

제49항에 있어서, 사전충진된 측설 바늘 주사기인 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 54

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 대용량 장치 또는 볼루스(bolus) 주사기에 함유된 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 55

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 안정한 액체 약제학적 제형을 함유하는 펜 또는 자동주입기 전달 장치.

청구항 56

제55항에 있어서, 일회용 펜 전달 장치.

청구항 57

제55항에 있어서, 재사용가능한 펜 전달 장치.

청구항 58

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 안정한 액체 약제학적 제형을 함유하는 용기.

청구항 59

(i) 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 안정한 액체 약제학적 제형을 함유하는 용기, 및 (ii) 약제학적 제형의 사용을 위한 라벨링을 포함하는 키트.

청구항 60

제59항에 에 있어서, 표지가 제약 제형의 피하 투여를 인용하는 것인 키트.

청구항 61

제59항에 에 있어서, 표지가 정맥내 피하 투여를 인용하는 것인 키트.

청구항 62

항-IL-33 항체는 1 mg 내지 500 mg의 양으로 존재하는, 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 안정한 액체 약제학적 제형을 포함하는 단위 투약 형태.

청구항 63

제62항에 에 있어서, 항-IL-33 항체는 약 150 mg의 양으로 존재하는, 단위 투약 형태.

청구항 64

제62항에 에 있어서, 항-IL-33 항체는 약 300 mg의 양으로 존재하는, 단위 투약 형태.

청구항 65

제62항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 주사기에 함유되는 단위 투여 형태.

청구항 66

제65항에 있어서, 주사기는 사전충진된 주사기인 단위 투여 형태.

청구항 67

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 안정한 액체 약학 제형을 함유하는 안전 시스템 전달 장치.

청구항 68

제67항에 있어서, 수동 작동에 의해 연장하도록 구성된 안전 슬리브를 포함하는 안전 시스템 전달 장치.

청구항 69

제67항에 있어서, 안정적인 액체 약학 제형의 주입 후에 자동으로 연장하도록 구성되는 상기 안전 슬리브를 포함하는 안전 시스템 전달 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 서열 목록 참조

[0002] 본 출원은 2020년 2월 20일에 생성되고 13,659 바이트를 포함하는 파일 10516W001-Sequence.txt로서 컴퓨터 판독 가능한 형태로 제출된 서열 목록을 참고로 포함한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 치료적 항체 제형의 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 인간 인터류킨-33에 특이적으로 결합하는 인간 항체를 포함하는 약제학적 제형의 분야에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 인터류킨-33(IL-33)은 보조 단백질, IL-1RAcP와 회합하는 톨-유사/인터류킨-1 수용체 슈퍼-패밀리 구성원인 ST2에 대한 리간드이다(검토를 위해, 예를 들어, Kakkar and Lee, *Nature Reviews - Drug Discovery* 7(10):827-

840 (2008), Schmitz et al., *Immunity* 23:479-490 (2005); Liew et al., *Nature Reviews - Immunology* 10:103-110 (2010); US 2010/0260770; US 2009/0041718 참조). IL-33에 의한 ST2/IL-1RAcP의 활성화 시, 신호 전달 캐스케이드는 MyD88(콜수 분화 인자 88) 및 TRAF6(TNF 수용체 연관 인자 6)과 같은 다운스트림 분자를 통해 촉발되어, 다른 것들 중에서도 NFκB(핵 인자-κB)의 활성화를 초래한다. IL-33 신호전달은 다양한 질환 및 장애에서 인자로서 연루되어 왔다. (Liew et al., *Nature Reviews - Immunology* 10:103-110(2010)).

[0006] 치료 거대분자(예를 들어, 항체)는 분자를 환자에게 투여하기에 적합하게 만들 뿐만 아니라 저장 동안 그의 안정성을 유지하는 방식으로 제형화되어야 한다. 예를 들어, 액체 용액 중 치료 항체는, 용액이 적절하게 제형화되지 않으면, 분해, 응집 및/또는 바람직하지 않은 화학적 변형이 일어나기 쉽다. 액체 제형 중 항체의 안정성은 제형에 사용되는 부형제의 종류뿐만 아니라 서로에 대한 부형제의 양 및 비율에 의존한다. 또한, 액체 항체 제형을 제조할 때 안정성 이외의 다른 고려사항이 고려되어야 한다. 이러한 추가의 고려사항의 예는 용액의 점도 및 주어진 제형에 의해 수용될 수 있는 항체의 농도를 포함한다. 따라서, 치료 항체를 제형화하는 경우, 안정하게 유지되고, 적절한 농도의 항체를 함유하고, 적합한 점도뿐만 아니라 제형이 환자에게 편리하게 투여될 수 있게 하는 다른 특성을 보유하는 제형에 도달하기 위해 큰 주의를 기울여야 한다.

[0007] 인간 인터류킨-33(hIL-33)에 대한 항체는 적절한 제형을 필요로 하는 치료적으로 관련된 거대분자의 한 예이다.

[0008] 항 hIL-33 항체가 알려져 있으나(참조, 예를 들어, WO 2014/164959), 안정하고 환자에게 투여하기에 적합한 항-hIL-33 항체를 포함하는 약제학적 제형에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

발명의 내용

[0009] **발명의 내용**

[0010] 항-IL-33 항체 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형, 뿐만 아니라 이러한 제형을 포함하는 키트 및 이의 용도가 제공된다.

[0011] 일 양태에서, (i) 인간 인터류킨-33(hIL-33)에 특이적으로 결합하는 인간 항체; (ii) 완충제; (iii) 아미노산; (iv) 열 안정화제; 및 (v) 유기 공용매를 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형이 제공된다. 일부 실시양태에서, 완충제는 1 mM 내지 40 mM 농도의 아세트이트 또는 히스티딘이다. 일부 실시양태에서, 완충제는 1 mM 내지 20 mM 농도의 아세트이트 또는 히스티딘이다. 일부 실시양태에서, 아미노산은 30 mM 내지 110 mM 농도의 아르기닌 또는 글루탐산이다. 일부 실시양태에서, 열 안정화제는 1% w/v 내지 20% w/v의 농도의 수크로스이다. 일부 경우에서, 열 안정화제는 1% w/v 내지 10% w/v의 도의 수크로스이다. 일부 경우에서, 유기 공용매는 0.01% w/v 내지 0.15% w/v 농도의 계면활성제이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 80이다. 일부 실시양태에서, 항체는 1 mg/ml 내지 200 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 경우에서, 항체는 15 mg/ml 내지 150 mg/mL의 농도로 존재한다.

[0012] 항체는 항-PD-1 항체 또는 이들의 항원-결합 단편은 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR)의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3), 및 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함한다. 일부 경우에서, 항체가, 각각, 서열 번호: 4-6-8의 아미노산 서열들을 포함하는 HCDR1-HCDR2-HCDR3 영역, 및, 각각, 서열 번호: 12-14-16의 아미노산 서열들을 포함하는 LCDR1-LCDR2-LCDR3 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호: 10의 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간 IgG 중쇄 불변 영역을 갖는다. 일부 실시양태에서, 중쇄 불변 영역은 인간 IgG1이다. 일부 실시양태에서, 중쇄 불변 영역은 인간 IgG4이다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 20의 아미노산 서열의 경쇄를 포함한다.

[0013] 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) hIL-33에 특이적으로 결합하는 인간 항체 약 15 mg/ml 내지 약 150 mg/mL; (ii) 약 5 mM 내지 약 15 mM 아세트이트; (iii) 약 60mM 내지 약 80 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 약 3% w/v 내지 약 7%w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.06% w/v 내지 약 0.1% w/v 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 경우에, 제형은 약 5 내지 약 5.6의 pH를 갖는다.

[0014] 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 15 mg/ml ± 1.5 mg/mL의 항체; (ii) 약 10 mM ± 2 mM 아세트이트; (iii) 약 70 mM ± 14 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 약 5% w/v ± 1% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% ± 0.016% w/v 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 75 mg/ml ± 5 mg/mL의 항체; (ii) 약 10 mM ± 2 mM 아세트이트; (iii) 약 70 mM ± 14 mM 아르기닌 하이드로클

로라이드; (iv) 약 5% w/v \pm 1% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% \pm 0.016% w/v 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 150 mg/ml \pm 15 mg/mL의 항체; (ii) 약 10 mM \pm 2 mM 아세트레이트; (iii) 약 70 mM \pm 14 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 약 5% w/v \pm 1% w/v 수크로스; 및 (vi) 약 0.08% \pm 0.016% wt/v 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 15 mg/ml \pm 1.5 mg/mL의 항체; (ii) 약 10 mM \pm 1 mM 아세트레이트; (iii) 약 70 mM \pm 7 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 약 5% w/v \pm 0.5% w/v 수크로스; 및 (vi) 약 0.08% \pm 0.008% wt/v 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 75 mg/ml \pm 5 mg/mL의 항체; (ii) 약 10 mM \pm 1 mM 아세트레이트; (iii) 약 70 mM \pm 7 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 약 5% w/v \pm 0.5% w/v 수크로스; 및 (vi) 약 0.08% \pm 0.008% wt/v 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 150 mg/ml \pm 15 mg/mL의 항체; (ii) 약 10 mM \pm 1 mM 아세트레이트; (iii) 약 70 mM \pm 7 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 약 5% w/v \pm 0.5% w/v 수크로스; 및 (vi) 약 0.08% \pm 0.008% wt/v 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 경우에, 제형의 pH는 5.2 내지 5.4이다. 일부 실시양태에서, 제형의 pH는 약 5.3이다. 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 15 mg/ml \pm 1.5 mg/mL의 항체; (ii) 약 10 mM \pm 2 mM 아세트레이트; (iii) 약 70 mM \pm 14 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 약 5% w/v \pm 1% w/v 수크로스; 및 (vi) 약 0.08% \pm 0.04% wt/v 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시양태에서, (i) 약 75 mg/ml \pm 8 mg/mL의 항체; (ii) 약 10 mM \pm 2 mM 아세트레이트; (iii) 약 70 mM \pm 14 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 약 5% w/v \pm 1% w/v 수크로스; 및 (vi) 약 0.08% \pm 0.04% wt/v 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시양태에서, (i) 약 150 mg/ml \pm 15 mg/mL의 항체; (ii) 약 10 mM \pm 2 mM 아세트레이트; (iii) 약 70 mM \pm 14 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 약 5% w/v \pm 1% w/v 수크로스; 및 (vi) 약 0.08% \pm 0.04% wt/v 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 경우에, 제형의 pH는 5.2 내지 5.4이다. 일부 경우에, 제형의 pH는 5.3이다.

[0015] 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 인간 인터류킨-33(hIL-33)에 15 \pm 1.5 mg/mL 내지 150 \pm 15 mg/ml의 농도로 특이적으로 결합하는 인간 항체로서, 여기서 항체는 각각 서열 번호: 4, 6, 및 8의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 영역, 및 각각 서열 번호: 12, 14, 및 16의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, LCDR2, 또는 LCDR3 영역을 포함하는 HCVR을 포함하고; (ii) 10 mM \pm 2 mM 아세트레이트; (iii) 70 mM \pm 14 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 5% w/v \pm 1% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% \pm 0.016% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하며, 여기서 제형은 5.1 내지 5.5의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 인간 인터류킨-33(hIL-33)에 15 \pm 1.5 mg/mL 내지 150 \pm 15 mg/ml의 농도로 특이적으로 결합하는 인간 항체로서, 여기서 항체는 각각 서열 번호: 4, 6, 및 8의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 영역, 및 각각 서열 번호: 12, 14, 및 16의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, LCDR2, 또는 LCDR3 영역을 포함하는 HCVR을 포함하고; (ii) 10 mM \pm 1 mM 아세트레이트; (iii) 70 mM \pm 7 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 5% w/v \pm 0.5% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% \pm 0.008% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하며, 여기서 제형은 5.1 내지 5.5의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호: 10의 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간 IgG 중쇄 불변 영역을 갖는다. 일부 실시양태에서, 중쇄 불변 영역은 아이소타입 IgG1의 것이다. 일부 실시양태에서, 중쇄 불변 영역은 아이소타입 IgG4의 것이다.

[0016] 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 인간 인터류킨-33(hIL-33)에 15 \pm 1.5 mg/mL 내지 150 \pm 15 mg/ml의 농도로 특이적으로 결합하는 인간 항체로서, 여기서 항체는 각각 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 각각 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고; (ii) 10 mM \pm 2 mM 아세트레이트; (iii) 70 mM \pm 14 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 5% w/v \pm 1% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% \pm 0.016% w/v 폴리소르베이트 80 포함하며, 여기서 제형은 5.1 내지 5.5의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 인간 인터류킨-33(hIL-33)에 15 \pm 1.5 mg/mL 내지 150 \pm 15 mg/ml의 농도로 특이적으로 결합하는 인간 항체로서, 여기서 항체는 각각 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 각각 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고; (ii) 10 mM \pm 1 mM 아세트레이트; (iii) 70 mM \pm 7 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 5% w/v \pm 0.5% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% \pm 0.008% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하며, 여기서 제형은 5.1 내지 5.5의 pH를 갖는다.

[0017] 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은, 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정되는, 항체의 천연 형태의 적어도 90%가 5°C에서 2개월 저장 후에 회수되는 안정한 형태를 함유한다. 일부 경우에서, 안정한 액체 약제학적 제형은, SE-UPLC에 의해 측정되는, 항체의 천연 형태의 적어도 95%가 5°C에서 2개월 저장 후에 회수되는 안정한 형태를 함유한다. 일부 경우에서, 안정한 액체 약제학적 제형은, SE-UPLC에

서 9개월 저장 후 1% 이하의 고분자량 종을 포함한다. 일부 경우에서, 안정한 액체 약제학적 제형은, SE-UPLC에 의해 측정되는, 2-8℃에서 9개월 저장 후 0.7% 이하의 고분자량 종을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은, SE-UPLC에 의해 측정되는, 2-8℃에서 12개월 저장 후 2% 이하의 고분자량 종을 포함한다. 일부 경우에서, 안정한 액체 약제학적 제형은, SE-UPLC에 의해 측정되는, 2-8℃에서 12개월 저장 후 1% 이하의 고분자량 종을 포함한다. 일부 경우에서, 안정한 액체 약제학적 제형은, SE-UPLC에 의해 측정되는, 2-8℃에서 12개월 저장 후 0.7% 이하의 고분자량 종을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은, SE-UPLC에 의해 측정되는, 2-8℃에서 18개월 저장 후 2% 이하의 고분자량 종을 포함한다. 일부 경우에서, 안정한 액체 약제학적 제형은, SE-UPLC에 의해 측정되는, 2-8℃에서 18개월 저장 후 1% 이하의 고분자량 종을 포함한다. 일부 경우에서, 안정한 액체 약제학적 제형은, SE-UPLC에 의해 측정되는, 2-8℃에서 18개월 저장 후 0.7% 이하의 고분자량 종을 포함한다.

[0023] 일부 실시양태에서, 제약 제형은 20℃에서 측정시 약 15 cP 미만, 약 12 cP 미만 또는 약 10 cP 미만의 점도를 나타낸다.

[0024] 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 유리 바이알, 주사기, 또는 대용량 장치 또는 볼루스 주입기에 함유된다. 일부 실시양태에서, 주사기는 플루오로카본-코팅된 플런저를 포함한다. 일부 실시양태에서, 주사기는 저 텅스텐 주사기이다. 일부 실시양태에서, 주사기는 2500 ppb 이하의 텅스텐을 함유한다. 일부 실시양태에서, 주사기는 약 250 내지 750 ppb의 텅스텐을 함유한다. 일부 실시양태에서, 주사기는 사전충진된 주사기이다. 일부 실시양태에서, 주사기는 사전충진된 측정 바늘 주사기이다.

[0025] 또 다른 실시양태에서, 상기 또는 본원에 논의된 임의의 구현 예에서, 안정한 액체 약제학적 제형을 함유하는 펜 또는 자동주입기 전달 장치가 제공된다. 일부 경우에, 전달 장치는 일회용 펜 전달 장치이다. 일부 경우에, 전달 장치는 재사용 가능한 펜 전달 장치이다.

[0026] 또 다른 실시양태에서, 상기 또는 본원에 논의된 임의의 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형을 함유하는 용기가 제공된다.

[0027] 또 다른 실시양태에서, 상기 또는 본원에 논의된 임의의 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형을 함유하는 안전 시스템 전달 장치가 제공된다. 일부 실시양태에서, 안전 시스템 전달은 수동 작동에 의해 연장하도록 구성된 안전 슬리브를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안전 시스템 전달 장치는 안정한 액체 약제학적 제형의 주입 후 자동으로 연장하도록 구성된 안전 슬리브를 포함한다.

[0028] 또 다른 양태에서, (i) 상기 또는 본원에 논의된 바와 같은 안정한 액체 약제학적 제형을 함유하는 용기, 및 (ii) 약제학적 제형의 사용을 위한 라벨링을 포함하는 키트가 제공된다. 일부 실시양태에서, 표지는 제약 제형의 피하 투여를 기재한다. 일부 실시양태에서, 표지는 제약 제형의 정맥 내 투여를 기재한다.

[0029] 또 다른 양태에서, 본 발명은 항-IL-33 항체가 1 mg 내지 500 mg의 양으로 존재하는, 상기 또는 본원에 논의된 바와 같은 안정한 액체 약제학적 제형을 포함하는 단위 투약 형태를 제공한다. 일부 경우에, 항-IL-33 항체는 약 150 mg의 양으로 존재한다. 일부 경우에, 항-IL-33 항체는 약 300 mg의 양으로 존재한다. 단위 투여 형태의 일부 실시양태에서, 제형은 주사기 내에 함유된다. 일부 경우에, 주사기는 사전충진된 주사기이다.

[0030] 다양한 실시양태들은, 상기에 또는 본원에서 논의된 실시양태의 임의의 특징 또는 구성요소는 조합될 수 있으며, 이러한 조합은 본 발명의 범주 내에 포괄된다. 상기에 또는 본원에서 논의된 임의의 특정한 값은 상기에 또는 본원에서 논의된 또 다른 관련 값과 조합되어, 범위의 상단과 하단을 나타내는 값을 갖는 범위를 인용하고, 이러한 범위는 본 발명의 범주 내에 포괄된다. 상기 또는 본원에서 논의된 각각의 값은 1%, 5%, 10% 또는 20%의 변이로 표현될 수 있다. 예를 들어, 10 mM의 농도는 10 mM ± 0.1 mM(1% 변이), 10mM ± 0.5 mM(5% 변이), 10 mM ± 1 mM(10% 변이) 또는 10 mM ± 2 mM(20% 변이)로 표현될 수 있다.

[0031] 다른 실시양태들은 이어지는 상세한 설명을 검토함으로써 명확해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은 150 mg/mL의 항-IL-33 항체(mAb1)의 pH-의존성 점도를 나타낸다.

도 2는 상이한 농도의 점도 조절제를 갖는 150 mg/mL의 항-IL-33 항체(mAb1)의 점도를 나타낸다.

도 3은 37℃에서 34일 동안 인큐베이션된 항-IL-33 항체(mAb1)의 안정성에 대한 다양한 점도 조절제의 효과를 나타낸다. 명료함을 위해, 도 3의 가장 우측의 점들은 상부로부터 하부로 정렬된다: F13, F4, F12, F3, F2, F7,

F1, F5, F8, F6 및 F9.

도 4A는 항-IL-33 항체(mAb1)의 점도에 대한 제형 파라미터의 영향을 예시한다.

도 4B는 항-IL-33 항체(mAb1)의 고분자량(HMW) 변이체의 형성에 대한 제형 파라미터의 영향을 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 본 발명을 설명하기 전에, 본 발명은 특정 방법 및 기재된 실험 조건으로 제한되지 않으며, 이러한 방법 및 조건은 변할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 또한, 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 것이기 때문에, 본원에 사용된 용어는 단지 특정 구현예를 설명하는 목적을 위한 것이며, 제한하려는 의도는 아님을 이해해야 한다.

[0034] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자가 일반적으로 이해하고 있는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 특정한 나열된 수치에 관하여 사용될 때, 그 값이 나열된 값과 1% 이하만큼 달라질 수 있음을 의미한다. 예를 들어 본원에 사용된 바와 같이, 표현 "약 100"은 99과 101 및 그 사이의 모든 값(예를 들어, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 등)을 포함한다.

[0035] 본원에 기술된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실행 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질은 이제 설명된다. 본 명세서에 언급된 모든 특허, 출원 및 비-특허 공개는 그 전문이 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0036] 약학제적 제형

[0037] 본원에 사용된 표현 "약학제적 제형"은 적어도 하나의 활성 성분(예를 들어, 인간 또는 비-인간 동물에서 생물학적 효과를 발휘할 수 있는 항-IL-33 항체 등), 및 활성 성분 및/또는 하나 이상의 추가의 불활성 성분과 조합될 때 인간 또는 비인간 동물에 대한 치료적 투여에 적합한 적어도 하나의 불활성 성분의 조합물을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "제형"은 달리 구체적으로 나타내지 않는 한 "약학제적 제형"을 의미한다. 본 발명은 적어도 1종의 치료 폴리펩티드를 포함하는 약학제적 제형을 제공한다. 본 발명의 특정 예들에 따라, 치료적 폴리펩타이드는 인간 인터류킨-33 (hIL-33) 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 항체이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 (i) 인간 인터류킨-33(hIL-33)에 특이적으로 결합하는 인간 항체; (ii) 완충제; (iii) 아미노산; (iv) 열 안정화제; 및 (v) 유기 공용매를 포함하는 약학제적 제형을 포함한다. 추가의 성분은 이러한 성분이 제형의 점도 및 안정성을 유의하게 방해하지 않는다면 본 발명의 제형에 포함될 수 있다. 본 발명에 포함되는 구체적인 예시적인 성분 및 제형은 하기에 상세히 기재된다.

[0038] 본 발명의 약학제적 제형은, 특정 실시양태에서, 유체 제형일 수 있다. 본원에 사용된 표현 "유체 제형"은 약 2 °C 내지 약 45 °C에서 주로 유체 상태로 존재하는 2개 이상의 성분의 혼합물을 의미한다. 유체 제형은 특히 액체 제형을 포함한다. 유체 제형은 이들의 특정 성분에 따라 낮은, 중간 또는 높은 점도를 가질 수 있다.

[0039] 인간 IL-33에 특이적 결합을 갖는 항체

[0040] 본 발명의 약제학적 제형은 hIL-33에 특이적으로 결합하는 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "hIL-33"은 인간 IL-33 단백질을 지칭한다.

[0041] 본원에 사용된 용어 "항체"는 일반적으로 디설피드 결합에 의해 상호-연결된 4개의 폴리펩티드 쇠, 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)를 포함하는 이뮤노글로불린 분자, 뿐만 아니라 그의 다량체(예를 들어, IgM)를 지칭하는 것으로 의도되지만; 단지 중쇄로 이루어진(즉, 경쇄가 결여된) 이뮤노글로불린 분자 또한 용어 "항체"의 정의 내에 포함된다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역(본원에서 HCVR 또는 VH로 약칭됨)을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역(본원에서 LCVR 또는 VL로 약칭됨)을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인(CL1)을 포함한다. VH 및 VL 영역은, 프레임워크 영역(FR)이라고 하는 보다 보존된 영역이 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)이라고 하는 초가변 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 아미노-말단부터 카르복시-말단까지 하기 순서: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어진다.

[0042] 본 발명의 특정 구현예에서, 본 발명의 항-IL-33 항체는 인간 항체이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하고자 한다. 본 발명의 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 인코딩되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험

관 내에서 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이발생에 의해 또는 생체 내에서 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이), 예를 들어 CDR, 특히 CDR3를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유류 종, 예컨대 마우스의 생식계열로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 이식된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 다양한 구현예에서, 항-IL-33 항체는 인간 IgG 항체이다. 다양한 구현예에서, 항-IL-33 항체는 아이소타입 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4, 또는 혼합된 아이소타입의 인간 항체이다. 다양한 구현예에서, 항-IL-33 항체는 인간 IgG1 항체이다. 일부 구현예에서, 항-IL-33 항체는 인간 IgG4 항체이다. 상기 또는 본원에서 논의된 임의의 구현예에서, 항-IL-33 항체는 인간 카파 경쇄를 포함할 수 있다. 상기 또는 본원에서 논의된 임의의 구현예에서, 항-IL-33 항체는 인간 람다 경쇄를 포함할 수 있다.

[0043] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는 재조합 인간 항체를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "재조합 인간 항체"는 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 모든 인간 항체, 숙주 세포 내로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 이용하여 발현된 항체, 재조합체로부터 단리된 항체, 조합 인간 항체 라이브러리, 인간 면역글로불린 유전자에 대해 유전자 이식된 동물(예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체항체(참조, Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) 또는 인간 면역글로불린 유전자 서열의 다른 DNA 서열로의 스플라이싱을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 재조합 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역 및 불변 영역을 갖는다. 그러나 소정의 실시양태에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관 내 돌연변이발생(또는 인간 Ig 서열에 대한 유전자이식 동물이 사용되는 경우, 생체 내 체세포 돌연변이발생)을 받고, 그러므로, 재조합 항체의 V_H 영역 및 V_L 영역의 아미노산 서열은, 인간 생식계열 V_H 서열 및 V_L 서열로부터 유래되고 이와 관련이 있는 한편 생체내에서 인간 항체 생식계열 레파토리 내에서 천연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0044] 본원에서, 용어 항체의 "항원-결합 부분" 또는 "항원 결합 단편"(또는 단순히 "항체 부분"은 또는 "항체 단편")이라는 용어는 단순히 hIL-33에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다.

[0045] 본원에 사용된 "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다(예를 들어, hIL-33에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 hIL-33 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없다).

[0046] 용어 "특이적으로 결합한다" 등은, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 생리학적 조건하에서 항원과 복합체를 형성하며 이러한 복합체는 상대적으로 안정함을 의미한다. 특이적인 결합은 적어도 약 1x10⁻⁶ M 이하의 평형 해리 상수를 특징으로 할 수 있다. 2개의 분자가 특이적으로 결합하는지 여부를 측정하는 방법은 당 업계에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 평형 투석, 표면 플라즈몬 공명 등을 포함한다. 그러나, hIL-33에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 항원, 예컨대 다른(오솔로그) 중으로부터의 IL-33 분자에 대해 교차-반응성을 가질 수 있다. 본 발명의 맥락에서, hIL-33뿐만 아니라 하나 이상의 추가의 항원에 결합하는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항체는 hIL-33에 "특이적으로 결합하는" 것으로 간주된다. 또한, 단리된 항체에는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다.

[0047] 본 발명의 약제학적 제형에 포함될 수 있는 예시적인 항-hIL-33 항체는 WO 2014/164959에 기재되어 있고, 이의 개시내용은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0048] 본 발명의 특정 구체예에 따르면, 항-hIL-33 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 4-6-8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1-HCDR2-HCDR3을 각각 포함한다. 본 발명의 특정 구체예에 따르면, 항-hIL-33 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 12-14-16의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1-LCDR2-LCDR3을 각각 포함한다.

[0049] 특정 구현예에서, 항-hIL-33 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-hIL-33 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-hIL-33 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호: 2/10의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-hIL-33 항체는 각각 서열번호: 2/10의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함하고, 인간 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-hIL-33 항체는 각각 서열번호: 2/10의 아미노산 서열을 포함하고, 인간 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-hIL-33 항체는 각각 서열번호: 2/10의 아미노산 서열을 포함하는

HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함하고, 인간 IgG 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-hIL-33 항체는 각각 서열번호: 2/10의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함하고, 인간IgG1 또는 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-IL-33 항체는 서열번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 20의 아미노산 서열의 경쇄를 포함한다. 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열번호: 10의 아미노산 원자를 포함하는 LCVR을 갖는 항-IL-33 항체는 본원에서 mAb1로 지칭된다. 이 항체는 서열번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호: 20의 아미노산 서열의 경쇄를 갖는다.

[0050] 본 발명의 약학적 제형 내에 함유된 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 양은 제형의 원하는 구체적 특성뿐만 아니라 제형이 사용되도록 의도되는 특정한 상황 및 목적에 따라 달라질 수 있다. 특정 실시양태에서, 약학적 제형은 약 1 mg/mL 내지 약 500 mg/mL의 항체; 약 5 mg/mL 내지 약 400 mg/mL 항체; 약 5 mg/mL 또는 약 200 mg/mL 항체; 약 15 mg/mL 내지 약 150 mg/mL; 약 25 mg/mL 내지 약 180 mg/mL 항체; 약 25 mg/mL 또는 약 150 mg/mL의 항체; 약 50 mg/mL 내지 약 100mg/mL; 약 50 mg/mL 내지 약 150 mg/mL; 또는 약 140 mg/mL 내지 약 160 mg/mL의 항체를 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 제형은 1 mg/mL; 약 2 mg/mL; 약 5 mg/mL; 약 10 mg/mL; 약 15 mg/mL; 약 20 mg/mL; 약 25 mg/mL; 약 30 mg/mL; 약 35 mg/mL; 약 40 mg/mL; 약 45 mg/mL; 약 50 mg/mL; 약 55 mg/mL; 약 60 mg/mL; 약 65 mg/mL; 약 70 mg/mL; 약 75 mg/mL; 약 80 mg/mL; 약 85 mg/mL; 약 90 mg/mL; 약 95 mg/mL; 약 100 mg/mL; 약 105 mg/mL; 약 110 mg/mL; 약 115 mg/mL; 약 120 mg/mL; 약 125 mg/mL; 약 130 mg/mL; 약 131 mg/mL; 약 132 mg/mL; 약 133 mg/mL; 약 134 mg/mL; 약 135 mg/mL; 약 140 mg/mL; 약 145 mg/mL; 약 150 mg/mL; 약 155 mg/mL; 약 160 mg/mL; 약 165 mg/mL; 약 170 mg/mL; 약 175 mg/mL; 약 180 mg/mL; 약 185 mg/mL; 약 190 mg/mL; 약 195 mg/mL; 또는 약 200 mg/mL의 hIL-33에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 약학적 제형은 5 ± 0.75 mg/mL 내지 150 ± 22.5 mg/mL 항체; 7.5 ± 1.125 mg/mL 내지 140 ± 21 mg/mL 항체; 10 ± 1.5 mg/mL 내지 130 ± 19.5 mg/mL 항체; 12.5 ± 1.875 mg/mL 내지 120 ± 18 mg/mL 항체; 15 ± 2.25 mg/mL 내지 110 ± 16.5 mg/mL 항체; 17.5 ± 2.625 mg/mL 내지 100 ± 15 mg/mL 항체; 20 ± 3 mg/mL 내지 90 ± 13.5 mg/mL 항체; 22.5 ± 3.375 mg/mL 내지 80 ± 12 mg/mL 항체; 25 ± 3.75 mg/mL 내지 70 ± 10.5 mg/mL 항체; 27.5 ± 4.125 mg/mL 내지 60 ± 9 mg/mL 항체; 30 ± 4.5 mg/mL 내지 50 ± 7.5 mg/mL 항체; 25 ± 3.75 mg/mL 항체; 또는 50 ± 7.5 mg/ml 항체를 함유하는 액체 제형이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 15 ± 0.15 mg/ml 내지 150 ± 1.5 mg/mL의 항-IL-33 항체를 함유한다. 일부 경우에, 약제학적 제형은 75 mg/mL \pm 3.75 mg/ml의 항-IL-33 항체를 함유한다. 일부 경우에, 약제학적 제형은 150 mg/mL \pm 7.5 mg/ml의 항-IL-33 항체를 함유한다.

[0051] **생물학적 등가물**

[0052] 본 발명은 본원에 개시된 hIL-33에 결합하는 능력을 보유하는 아미노산 서열의 변이체를 갖는 항체를 포함한다. 이러한 변이체 분자는 모 서열과 비교할 때 아미노산의 하나 이상의 부가, 결실 또는 치환을 포함할 수 있지만, 본원에 논의된 항체와 본질적으로 동등한 생물학적 활성을 나타낸다.

[0053] 본 발명은 본원에 제시된 임의의 예시적인 항체와 생물학적 동등성인 항원-결합 분자를 포함한다. 2종의 항체는, 예를 들어, 이들이 단일 용량 또는 다중 용량인 유사한 실험 조건하에 동일한 몰 용량으로 투여될 때 그의 흡수 속도 및 정도가 유의한 차이를 나타내지 않는 제약 등가물 또는 제약 대안인 경우에 생물학적 등가물로 간주된다. 일부 항체는 이들이 그의 흡수 정도에서 동등하지만 그의 흡수 속도가 동일하지 않은 경우에 등가물 또는 제약 대안물로 간주될 것이며, 흡수 속도의 이러한 차이가 의도적이고 표지화에 반영되고, 예를 들어 만성 사용에 대한 효과적인 신체 약물 농도의 달성에 필수적이지 않고, 연구된 특정한 약물 제품에 대해 의학적 으로 유의하지 않은 것으로 간주되기 때문에 생물학적 등가물로 간주될 수 있다.

[0054] 일 실시양태에서, 두 개의 항원-결합 단백질은 그들의 안전성, 순도 및 효능에서 임상적으로 의미있는 차이가 없다면 생물학적 등가물이다.

[0055] 일 구현예에서, 다음과 같이 면역원성의 임상적으로 유의한 변화 또는 감소된 유효성을 포함하는 부작용 위험의 예상되는 증가 없이, 이러한 전환 없이 계속된 치료와 비교하여, 환자가 기준 제품과 생물학적 제품 간에 1회 이상 전환할 수 있는 경우, 2개의 항체는 생물학적 등가물이다.

[0056] 생물학적 등가물은 생체 내 및 시험관 내 방법에 의해 입증될 수 있다. 생물학적 등가물의 측정, 예를 들어, (a) 항체 또는 이의 대사산물의 농도가 혈액, 혈장, 혈청, 또는 다른 생물학적 유체에서 시간의 함수로서 측정되는, 인간 또는 다른 포유류에서의 생체 내 시험; (b) 인간 생체 내 생체이용률 데이터와 상관관계가 있고 이를 합리적으로 예측하는 시험관 내 시험; (c) 항체(또는 이의 표적)의 적절한 급성 약리학적 효과가 시간의 함

수로서 측정되는, 인간 또는 다른 포유류에서의 생체 내 시험; 및 (d) 항원-결합 분자의 안전성, 효능, 또는 생체이용률 또는 생체등가를 확립하는 잘 제어된 임상 시험을 포함한다.

[0057] **제형 부형제 및 pH**

[0058] 본 발명의 약제학적 제형은 하나 이상의 부형제를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "부형제"는 원하는 점도, 점도 또는 안정화 효과를 제공하기 위해 제형에 첨가된 임의의 비-치료제를 의미한다.

[0059] 특정 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 제형은 적어도 1개의 아미노산(예를 들어, 아르기닌, 히스티딘 또는 글루탐산)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아미노산은 아르기닌이다. 일부 실시양태에서, 아르기닌은 아르기닌 하이드로클로라이드의 형태로 제공된다. 일부 실시양태에서, 아미노산은 아르기닌 및 글루탐산의 조합이다. 일부 경우에, 아미노산(예를 들어, 아르기닌)은 항-IL-33 항체 제형을 위한 점도 조절제로서 작용한다.

[0060] 본 발명의 약제학적 제형 내에 함유된 아미노산의 양은 제형의 원하는 구체적 특성뿐만 아니라 제형이 사용되도록 의도되는 특정한 상황 및 목적에 따라 달라질 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 약 1 mM 내지 약 200 mM의 아미노산; 약 5 mM 내지 150 mM의 아미노산; 약 25 mM 내지 125 mM의 아미노산; 약 50 mM 내지 100 mM의 아미노산; 약 50 mM 내지 90 mM의 아미노산; 약 60 mM 내지 80 mM의 아미노산; 또는 약 65 mM 내지 75 mM의 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제형은 아미노산(예를 들어, 아르기닌)을 약 1 mM; 약 5 mM; 약 10 mM; 약 15 mM; 약 20 mM; 약 25 mM; 약 30 mM; 약 35 mM; 약 40 mM; 약 45 mM; 약 50 mM; 약 55 mM; 약 60 mM; 약 65 mM; 약 70 mM; 약 75 mM; 약 80 mM; 약 85 mM; 약 90 mM; 약 95 mM; 약 100 mM; 약 105 mM; 약 110 mM; 약 115 mM; 약 120 mM; 또는 약 125 mM 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제형은 약 70 mM의 아미노산(예를 들어, 아르기닌)을 함유한다.

[0061] 본 발명의 약제학적 제형은 하나 이상의 탄수화물, 예를 들어 하나 이상의 당을 포함할 수 있다. 당은 환원 당 또는 비-환원 당일 수 있다. "환원 당"은 예를 들어 케톤 또는 알데히드 기를 갖는 당을 포함하고, 반응성 헤미아세탈 기를 함유하며, 이는 당이 환원제로서 작용하도록 한다. 환원당의 구체 예로는, 프룩토오스, 글루코오스, 글리세르알데히드, 락토오스, 아라비노오스, 만노오스, 자일로오스, 리보오스, 람노오스, 갈락토오스, 및 말토오스 등을 들 수 있다. 비환원 당은 아세탈이고 아미노산 또는 폴리펩티드와 실질적으로 반응하지 않아 마이야르 반응을 개시하는 아노머 탄소를 포함할 수 있다. 비환원 당의 구체적인 예는 수크로스, 트레할로스, 소르보스, 수크랄로스, 멜레지토스 및 라피노스를 포함한다. 당산(Sugar acid)은 예를 들어 당산(saccharic acid), 글루코네이트 및 다른 폴리히드록시 당 및 그의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 당은 수크로스이다. 일부 경우에, 당(예를 들어, 수크로스)은 항-IL-33 항체에 대한 열 안정화제로서 작용한다.

[0062] 본 발명의 약제학적 제형 내에 함유된 당(예를 들어, 수크로스)의 양은 제형이 사용되는 구체적 상황 및 의도된 목적에 따라 달라질 것이다. 특정 실시양태에서, 제형은 약 0.1% 내지 약 20%의 당; 약 0.5% 내지 약 20%의 당; 약 1% 내지 약 20%의 당; 약 2% 내지 약 15%의 당; 약 3% 내지 약 10%; 약 3% 내지 약 7% 당; 또는 약 4% 내지 약 6%당을 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제형은 약 0.5%; 약 1.0%; 약 1.5%; 약 2.0%; 약 2.5%; 약 3.0%; 약 3.5%; 약 4.0%; 약 4.5%; 약 5.0%; 약 5.5%; 약 6.0%; 약 6.5%; 약 7.0%; 약 7.5%; 약 8.0%; 약 8.5%; 약 9.0%; 약 9.5%; 약 10.0%; 약 15%; 또는 약 20% 당(예를 들어, 수크로스)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제형은 약 5% 당(예를 들어, 수크로스)을 함유한다.

[0063] 본 발명의 약제학적 제형은 또한 거친 취급 또는 교반, 예컨대 오비탈 진탕의 조건하에 항-IL-33 항체를 안정화시키는 유형 및 양으로 하나 이상의 유기 공용매(또는 계면 안정화제)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 유기 공용매는 계면활성제이다. 본원에 사용된 용어 "계면활성제"는 그것이 용해되는 유체의 표면 장력을 감소시키고/시키거나 오일과 물 사이의 계면 장력을 감소시키는 물질을 의미한다. 계면활성제는 이온성 또는 비이온성일 수 있다. 본 발명의 제형에 포함될 수 있는 예시적인 비이온성 계면활성제는, 예를 들어 알킬 폴리(에틸렌 옥사이드), 알킬 폴리글루코시드(예를 들어, 옥틸 글루코시드 및 데실 말토시드), 지방 알콜, 예컨대 세틸 알콜 및 올레일 알콜, 코카미드 MEA, 코카미드 DEA, 및 코카아미드 TEA를 포함한다. 본 발명의 제형에 포함될 수 있는 구체적인 비-이온성 계면활성제는, 예를 들어 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 28, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 81, 및 폴리소르베이트 85; 폴록사머, 예컨대 폴록사머 188 (플루로닉 F68로도 공지됨), 폴록사머 407; 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜; 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다. 폴리소르베이트 20은 또한 트윈 20, 소르비탄 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌소르비탄 모노라우레이트로서 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 80이다.

[0064] 본 발명의 약학적 제형 내에 함유된 계면활성제의 양은 제형의 목적하는 구체적 특성뿐만 아니라 제형이 사용되도록 의도되는 특정한 상황 및 목적에 따라 달라질 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 약 0.05% 내지 약 5%의 계면활성제; 약 0.05 내지 약 0.15%의 계면활성제; 약 0.04% 내지 약 0.12%의 계면활성제; 약 0.05% 내지 약 0.11%의 계면활성제; 약 0.06% 또는 약 0.1%의 계면활성제, 또는 약 0.07% 내지 약 0.09%의 계면활성제를 함유할 수도 있다. 예를 들어, 본 발명의 제형은 약 0.05%; 약 0.06%; 약 0.07%; 약 0.08%; 약 0.09%; 약 0.10%; 약 0.11%; 약 0.12%; 약 0.13%; 약 0.14%; 약 0.15%, 약 0.16%; 약 0.17%; 약 0.18%; 약 0.19%; 약 0.20%; 약 0.21%; 약 0.22%; 약 0.23%; 약 0.24%; 약 0.25%; 약 0.26%; 0.27%; 약 0.28%; 약 0.29%; 또는 약 0.30% 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 80)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제형은 약 0.08% 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 80)를 함유한다. 상기 언급된 각각의 백분율은 % 중량/부피(w/v)에 상응한다.

[0065] 본 발명의 약학적 제형은 또한 안정한 pH를 유지하고 항-IL-33 항체의 안정화를 돕는 역할을 하는 완충제 또는 완충제 시스템을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 완충제 또는 완충제 시스템은 pH 4.9 내지 5.7의 범위와 완전히 또는 부분적으로 중첩되는 완충 범위를 갖는 적어도 하나의 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 완충제는 히스티딘 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 완충제는 아세트이트 완충제이다 특정 실시양태에서, 완충제(예를 들어, 아세트이트)는 약 1 mM 내지 약 40 mM; 약 1mM 내지 약 30 mM; 대략 1 mM 또는 대략 20 mM; 대략 3 mM 내지 대략 18 mM; 약 5 mM 내지 15 mM; 또는 대략 8 mM 내지 12 mM의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 완충제 (예를 들어, 아세트이트)는 5.3 mM ± 0.3 mM, 5.3 mM ± 0.2 mM, 또는 5.3 mM ± 0.1 mM의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 완충제는 약 4.6 mM; 약 4.7 mM; 내지 약 4.8 mM; 약 4.9 mM; 약 5.0 mM; 또는 약 5.1 mM; 약 5.2 mM; 약 5.3 mM; 약 5.4 mM; 약 5.5 mM; 약 5.6 mM; 약 5.7 mM; 약 5.8 mM; 약 5.9 mM; 또는 약 6.0 mM의 농도로 존재한다.

[0066] **약학적 제형**

[0067] 본 발명의 한 측면에 따르면, 약학적 제형은 (i) hIL-33에 특이적으로 결합하는 인간 항체(예를 들어, mAb1); (ii) 완충제(예를 들어, 아세트이트); (iii) 아미노산(예를 들어, 아르기닌); (iv) 열 안정화제(예를 들어, 수크로스); 및 (v) 유기 공용매(예를 들어, 폴리소르베이트 80)를 포함한다.

[0068] 일부 경우에, 안정한 액체 약학적 제형은 (i) 약 1 mg/mL 내지 약 200 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하는 인간 항체(예를 들어, mAb1); (ii) 약 1 mM 내지 약 20 mM의 농도로 완충제(예를 들면, 아세트이트); (iii) 약 30 mM 내지 약 110 mM의 농도의 아미노산(예를 들면, 아르기닌); (iv) 약 1% w/v 내지 약 10% w/v의 농도의 열 안정화제(예를 들면, 수크로스); 및 (v) 약 0.01% w/v 내지 약 0.15% w/v의 농도의 유기 공용매(예를 들어, 폴리소르베이트 80)를 포함한다.

[0069] 일부 경우에, 안정한 액체 약학적 제형은 (i) 약 15 mg/mL 내지 약 150 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하는 인간 항체(예를 들어, mAb1); (ii) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 농도로 완충제(예를 들어, 아세트이트); (iii) 약 50 mM 내지 약 90 mM의 농도의 아미노산(예를 들면, 아르기닌); (iv) 약 3% w/v 내지 약 7% w/v의 농도의 열 안정화제(예를 들어, 수크로스); 및 (v) 약 0.05% w/v 내지 약 0.11% w/v의 농도의 유기 공용매(예를 들어, 폴리소르베이트 80)를 포함한다.

[0070] 일부 경우에, 안정한 액체 약학적 제형은 (i) 약 15 mg/mL 내지 약 150 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 농도로 포함하는 LCVR을 포함하는 인간 항체; (ii) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 농도의 완충제(예를 들어, 아세트이트); (iii) 약 50 mM 내지 약 90 mM의 농도에서의 아미노산(예를 들어, 아르기닌); (iv) 약 3% w/v 내지 약 7%w/v의 농도의 열 안정화제(예를 들어, 수크로스); 및 (v) 약 0.05 중량% 내지 약 0.11 중량%의 농도의 유기 공용매(예를 들면, 폴리소르베이트 80)를 포함한다.

[0071] 일부 경우에, 안정한 액체 약학적 제형은 (i) 약 15 mg/ml 내지 약 150 mg/mL의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노산을 포함하는 LCVR을 포함하는 인간 항체, 여기서 항체는 아이소타입타입 IgG1의 중쇄 불변 영역을 갖는 것인 인간항체; (ii) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 농도의 완충제(예를 들어, 아세트이트); (iii) 약 50mM 내지 약 90mM의 농도의 아미노산(예를 들어, 아르기닌); (iv) 약 3% w/v 내지 약 7% w/v의 농도의 열 안정화제(예를 들어, 수크로스); 및 (v) 약 0.05% w/v 내지 약 0.11%w/v 의 농도의 유기 공용매 (예를 들어, 폴리소르베이트 80)를 포함한다

[0072] 일부 경우에, 안정한 액체 약학적 제형은 (i) 약 15 mg/ml 내지 약 150 mg/mL의 농도로 포함하는 인간항체이며, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노

산을 포함하는 LCVR을 포함하는 인간 항체이며, 여기서 항체는 아이소타입 IgG4의 중쇄 불변 영역을 갖는 것인 인간 항체; (ii) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 농도의 완충제(예를 들어, 아세트이트); (iii) 약 50mM 내지 약 90mM의 농도의 아미노산(예를 들어, 아르기닌); (iv) 약 3% w/v 내지 약 7% w/v의 농도의 열 안정화제(예를 들어, 수크로스); 및 (v) 약 0.05% w/v 내지 약 0.11% w/v의 농도의 유기 공용매 (예를 들어, 폴리소르베이트 80)를 포함한다

[0073] 일부 경우에, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 15 mg/ml 내지 약 150 mg/mL의 농도로 포함하는, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 인간 항체; (ii) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 농도의 완충제(예를 들어, 아세트이트); (iii) 약 50 mM 내지 약 90 mM의 농도로 아미노산(예를 들어, 아르기닌); (iv) 약 3% w/v 내지 약 7% w/v의 농도로 열 안정화제(예를 들면, 수크로스); 및 (v) 약 0.05% w/v 내지 약 0.11% w/v의 농도의 유기 공용매(예를 들어, 폴리소르베이트 80)를 포함한다.

[0074] 일부 경우에, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 15 mg/mL 내지 약 150 mg/ml의 농도로 포함하는, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함하는 인간 항체; (ii) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 아세트이트; (iii) 약 50 mM 내지 약 90 mM의 농도에서의 아미노산(예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드); (iv) 약 3% w/v 내지 약 7% w/v의 농도의 수크로스; 및 (v) 약 0.05 중량% 내지 약 0.11 중량%의 농도의 폴리소르베이트 80을 포함한다.

[0075] 일부 경우에, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 15 mg/ml 내지 약 150 mg/mL의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노산 배열을 포함하는 LCVR을 포함하는 인간 항체로서, 여기서 항체는 아이소타입 IgG1의 중쇄 불변 영역을 갖는 것인 인간 항체; (ii) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 농도의 아세트이트; (iii) 약 50mM 내지 약 90 mM의 농도의 아르기닌(예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드); (iv) 약 3% w/v 내지 약 7% w/v의 농도의 수크로스; 및 (v) 약 0.05% w/v 내지 약 0.11% w/v의 농도의 폴리소르베이트 80을 포함한다.

[0076] 일부 경우에, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 15 mg/ml 내지 약 150 mg/mL의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노산 배열을 포함하는 LCVR을 포함하는 인간 항체로서, 여기서 항체는 아이소타입 IgG4의 중쇄 불변 영역을 갖는 것인 인간 항체; (ii) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 농도의 아세트이트; (iii) 약 50 mM 내지 약 90 mM의 농도의 아르기닌(예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드); (iv) 약 3% w/v 내지 약 7% w/v의 농도의 수크로스; 및 (v) 약 0.05% w/v 내지 약 0.11% w/v의 농도의 폴리소르베이트 80을 포함한다.

[0077] 일부 경우에, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 15 mg/mL 내지 약 150 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고, 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 인간 항체; (ii) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 농도로 아세트이트; (iii) 약 50 mM 내지 90 mM의 농도의 아르기닌(예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드); (iv) 약 3% w/v 내지 약 7% w/v의 농도로 수크로스; 및 (v) 약 0.05% w/v 내지 약 0.11% w/v의 농도로 폴리소르베이트 80을 포함한다.

[0078] 일부 경우에, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 15 mg/mL 내지 약 150 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노산 서열이 포함되는 LCVR을 포함하는 인간 항체; (ii) 약 8 mM 내지 약 12 mM의 농도의 아세트이트; (iii) 약 65 mM 내지 약 75 mM의 농도에서의 아르기닌 (예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드); (iv) 약 4% w/v 내지 약 6% w/v의 농도로의 수크로스; 및 (v) 약 0.07% w/v 내지 약 0.09% w/v의 농도의 폴리소르베이트 80을 포함한다.

[0079] 일부 경우에, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 15 mg/ml 내지 약 150 mg/mL의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노산 배열을 포함하는 LCVR을 포함하는 인간 항체로서, 여기서 항체는 아이소타입 IgG1의 중쇄 불변 영역을 갖는 것인 인간 항체; (ii) 약 8 mM 내지 약 12 mM의 농도의 아세트이트; (iii) 약 65mM 내지 약 75mM의 농도의 아르기닌(예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드); (iv) 약 4% w/v 내지 6% w/v의 농도의 수크로스; 및 (v) 약 0.07% w/v 내지 약 0.09% w/v의 농도의 폴리소르베이트 80을 포함한다.

[0080] 일부 경우에, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 15 mg/ml 내지 약 150 mg/mL의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노산 배열을 포함하는 LCVR을 포함하는 인간 항체로서, 여기서 항체는 아이소타입 IgG4의 중쇄 불변 영역을 갖는 것인 인간 항체; (ii) 약 8

mM 내지 약 12 mM의 농도의 아세테이트; (iii) 약 65 mM 내지 약 75 mM의 농도의 아르기닌(예를 들어, 하이드로클로라이드); (iv) 약 4% w/v 내지 약 6% w/v의 농도의 수크로스; 및 (v) 약 0.07% w/v 내지 약 0.09% w/v의 농도의 폴리소르베이트 80을 포함한다.

- [0081] 일부 경우에, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 15 mg/mL 내지 약 150 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고, 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 인간 항체; (ii) 약 8 mM 내지 약 12 mM의 농도로 아세테이트; (iii) 약 65 mM 내지 75 mM의 농도의 아르기닌(예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드); (iv) 약 4% w/v 내지 약 6% w/v 농도의 수크로스; 및 (v) 약 0.07% w/v 내지 약 0.09% w/v의 농도의 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0082] 일부 경우에, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 15 mg/mL 내지 약 150 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노산 서열이 포함되는 LCVR을 포함하는 인간 항체; (ii) 약 10 mM의 농도의 아세테이트; (iii) 약 70 mM의 아르기닌 (예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드); (iv) 약 5% w/v의 수크로스; 및 (v) 약 0.08% w/v 농도의 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0083] 일부 경우에, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 15 mg/mL 내지 약 150 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노산 서열이 포함되는 LCVR을 포함하는 인간 항체로서, 여기서 항체는 아이소타입 IgG1의 중쇄 불변 영역을 갖는 것인 인간 항체; (ii) 약 10 mM의 농도의 아세테이트; (iii) 약 70 mM의 아르기닌 (예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드); (iv) 약 5% w/v의 수크로스; 및 (v) 약 0.08% w/v 농도의 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0084] 일부 경우에, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 15 mg/mL 내지 약 150 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노산 서열이 포함되는 LCVR을 포함하는 인간 항체로서, 여기서 항체는 아이소타입 IgG4의 중쇄 불변 영역을 갖는 것인 인간 항체; (ii) 약 10 mM의 농도의 아세테이트; (iii) 약 70 mM의 아르기닌 (예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드); (iv) 약 5% w/v의 수크로스; 및 (v) 약 0.08% w/v 농도의 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0085] 일부 경우에, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 약 15 g/mL 내지 약 150 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열식별번호: 20의 아미노산 서열이 포함되는 LCVR을 포함하는 인간 항체; (ii) 약 10 mM의 농도의 아세테이트; (iii) 약 70 mM의 아르기닌 (예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드); (iv) 약 5% w/v의 수크로스; 및 (v) 약 0.08% w/v 농도의 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0086] 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 15 mg/mL 내지 150 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노산 서열이 포함되는 LCVR을 포함하는 인간 항체; (ii) 10 mM \pm 1 mM 아세테이트; (iii) 70 mM \pm 7 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 5% w/v \pm 0.5% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% \pm 0.008% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하며, 여기서 제형은 5.3 \pm 0.1의 pH를 갖는다.
- [0087] 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 15 mg/ml \pm 1.5 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노산 서열이 포함되는 LCVR을 포함하는 인간 항체; (ii) 10 mM \pm 1 mM 아세테이트; (iii) 70 mM \pm 7 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 5% w/v \pm 0.5% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% \pm 0.008% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하며, 여기서 제형은 5.3 \pm 0.1의 pH를 갖는다.
- [0088] 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 75 mg/ml \pm 5 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노산 서열이 포함되는 LCVR을 포함하는 인간 항체; (ii) 10 mM \pm 1 mM 아세테이트; (iii) 70 mM \pm 7 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 5% w/v \pm 0.5% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% \pm 0.008% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하며, 여기서 제형은 5.3 \pm 0.1의 pH를 갖는다.
- [0089] 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 150 mg/ml \pm 15 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노산 서열이 포함되는 LCVR을 포함하는 인간 항체; (ii) 10 mM \pm 1 mM 아세테이트; (iii) 70 mM \pm 7 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 5% w/v \pm 0.5% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% \pm 0.008% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하며, 여기서 제형은 5.3 \pm 0.1의 pH를 갖는다.

- [0090] 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 15 g/mL 내지 150 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노산 서열이 포함되는 LCVR을 포함하고, 아이소타입 IgG4의 중쇄 불변 영역을 갖는 인간 항체; (ii) 10 mM ± 1 mM 아세트레이트; (iii) 70 mM ± 7 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 5% w/v ± 0.5% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% ± 0.008% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하며, 여기서 제형은 5.3 ± 0.1의 pH를 갖는다.
- [0091] 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 15 ± 1.5 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노산 서열이 포함되는 LCVR을 포함하고, 아이소타입 IgG4의 중쇄 불변 영역을 갖는 인간 항체; (ii) 10 mM ± 1 mM 아세트레이트; (iii) 70 mM ± 7 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 5% w/v ± 0.5% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% ± 0.008% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하며, 여기서 제형은 5.3 ± 0.1의 pH를 갖는다.
- [0092] 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 75 g/mL ± 5 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노산 서열이 포함되는 LCVR을 포함하고, 아이소타입 IgG4의 중쇄 불변 영역을 갖는 인간 항체; (ii) 10 mM ± 1 mM 아세트레이트; (iii) 70 mM ± 7 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 5% w/v ± 0.5% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% ± 0.008% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하며, 여기서 제형은 5.3 ± 0.1의 pH를 갖는다.
- [0093] 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 150 mg/mL ± 15 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 10의 아미노산 서열이 포함되는 LCVR을 포함하고, 아이소타입 IgG4의 중쇄 불변 영역을 갖는 인간 항체; (ii) 10 mM ± 1 mM 아세트레이트; (iii) 70 mM ± 7 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 5% w/v ± 0.5% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% ± 0.008% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하며, 여기서 제형은 5.3 ± 0.1의 pH를 갖는다.
- [0094] 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 15 mg/mL 내지 150 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 20의 아미노산 서열이 포함되는 LCVR을 포함하는 인간 항체; (ii) 10 mM ± 1 mM 아세트레이트; (iii) 70 mM ± 7 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 5% w/v ± 0.5% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% ± 0.008% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하며, 여기서 제형은 5.3 ± 0.1의 pH를 갖는다.
- [0095] 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 15 mg/mL ± 1.5 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 20의 아미노산 서열이 포함되는 LCVR을 포함하는 인간 항체; (ii) 10 mM ± 1 mM 아세트레이트; (iii) 70 mM ± 7 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 5% w/v ± 0.5% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% ± 0.008% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하며, 여기서 제형은 5.3 ± 0.1의 pH를 갖는다.
- [0096] 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 75 mg/mL ± 5 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 20의 아미노산 서열이 포함되는 LCVR을 포함하는 인간 항체; (ii) 10 mM ± 1 mM 아세트레이트; (iii) 70 mM ± 7 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 5% w/v ± 0.5% w/v 수크로스; 및 (v) 약 0.08% ± 0.008% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하며, 여기서 제형은 5.3 ± 0.1의 pH를 갖는다.
- [0097] 일부 실시양태에서, 안정한 액체 약제학적 제형은 (i) 150 mg/mL ± 15 mg/ml의 농도로, hIL-33에 특이적으로 결합하고 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열 번호: 20의 아미노산 서열이 포함되는 LCVR을 포함하는 인간 항체; (ii) 10 mM ± 1 mM 아세트레이트; (iii) 70 mM ± 7 mM 아르기닌 하이드로클로라이드; (iv) 5% w/v ± 0.5% w/v 수크로스 및 (v) 약 0.08% ± 0.008% w/v 폴리소르베이트 80을 포함하며, 여기서 제형은 5.3 ± 0.1의 pH를 갖는다.
- [0098] 본 발명에 포함되는 약학적 제형의 추가의 비-제한적 예는 하기 제시된 작업 실시예를 포함하여 본원의 다른 곳에 제시된다.
- [0099] **약학적 제형의 안정화 및 점도**
- [0100] 본 발명의 약학적 제형은 높은 수준의 안정성을 나타낸다. 약학적 제형과 관련하여 본원에 사용된 용어 "안정한"은 약학적 제형 내의 항체가 한정된 양의 시간 동안 저장 후에 허용되는 정도의 구조 및/또는 기능 및/또는 생물학적 활성을 보유하는 것을 의미한다. 제형은 그 안에 함유된 항체가 한정된 양의 시간 동안 저장 후

그의 구조 및/또는 기능 및/또는 생물학적 활성의 100%를 유지하지 않더라도 안정할 수 있다. 특정 환경하에서, 한정된 양의 시간 동안 저장 후 항체의 구조 및/또는 기능 및/또는 생물학적 활성의 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99%의 유지는 "안정한" 것으로 간주될 수 있다.

[0101] 안정성은 특히 주어진 온도에서 한정된 양의 시간 동안 저장한 후에 제형 중에 남아있는 천연 항체의 백분율을 결정함으로써 측정될 수 있다. 천연 항체의 백분율은 특히 크기 배제 크로마토그래피(예를 들어, 크기 배제 고성능 액체 크로마토그래피[SE-HPLC])에 의해 결정될 수 있었다. 본원에 사용된 어구 "허용가능한 정도의 안정성"은 항체의 천연 형태의 적어도 90%가, 한정된 온도에서 양의 시간 동안 저장 후에 제형에서 검출될 수 있음을 의미한다. 특정 실시양태에서, 항체의 천연 형태의 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%는 주어진 온도에서 한정된 양의 시간 동안 저장한 후에 제형에서 검출될 수 있다. 안정성이 측정되는 이후 한정된 시간의 양은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 최소 3개월, 최소한 4개월, 최대 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 18개월, 24개월, 30개월, 36개월, 또는 그 이상 일 수 있다. 안정성을 평가할 때 약학적 제형이 저장될 수 있는 온도는 약 -80°C 내지 약 45°C의 임의의 온도, 예를 들어, 약 -80°C, 약 -30°C, 약 -20°C, 약 0°C, 약 4°C-8°C, 약 5°C, 약 25°C, 약 35°C, 약 37°C 또는 약 45°C에서의 저장이다. 예를 들어, 약학적 제형은 5°C에서 3개월 저장 후, 약 90%, 95%, 96% 또는 97% 초과인 천연 항체가 SE-HPLC에 의해 검출되는 경우에 안정한 것으로 간주될 수 있다. 예를 들어, 약학적 제형은 5°C에서 6개월 저장 후, 약 90%, 95%, 96% 또는 97% 초과인 천연 항체가 SE-HPLC에 의해 검출되는 경우에 안정한 것으로 간주될 수 있다. 예를 들어, 약학적 제형은 5°C에서 9개월 저장 후, 약 90%, 95%, 96%, 96.5%, 97%, 97.5%, 98%, 98.5%, 99% 또는 99.5% 초과인 천연 항체가 SE-HPLC에 의해 검출되는 경우에 안정한 것으로 간주될 수 있다. 예를 들어, 약학적 제형은 5°C에서 9개월 저장 후, 약 90%, 95%, 96%, 96.5%, 97%, 97.5%, 98%, 98.5%, 99% 또는 99.5% 초과인 천연 항체가 SE-HPLC에 의해 검출되는 경우에 안정한 것으로 간주될 수 있다. 예를 들어, 약학적 제형은 25°C에서 3개월 저장 후, 약 90%, 95%, 96%, 96.5%, 97%, 97.5%, 98%, 98.5%, 99% 또는 99.5% 초과인 천연 항체가 SE-HPLC에 의해 검출되는 경우에 안정한 것으로 간주될 수 있다. 예를 들어, 약학적 제형은 25°C에서 6개월 저장 후, 약 90%, 95%, 96%, 96.5%, 97%, 97.5%, 98%, 98.5%, 99% 또는 99.5% 초과인 천연 항체가 SE-HPLC에 의해 검출되는 경우에 안정한 것으로 간주될 수 있다. 예를 들어, 약학적 제형은 25°C에서 9개월 저장 후, 약 90%, 95%, 96%, 96.5%, 97%, 97.5%, 98%, 98.5%, 99% 또는 99.5% 초과인 천연 항체가 SE-HPLC에 의해 검출되는 경우에 안정한 것으로 간주될 수 있다.

[0102] 다른 방법은 본 발명의 제형의 안정성을 평가하기 위해, 예를 들어 열 안정성을 결정하기 위한 시차 주사 열량 측정법(DSC), 기계적 안정성을 측정하기 위한 제어된 교반, 및 용액 탁도를 결정하기 위한 약 350 nm 또는 약 405 nm에서의 흡광도와 같은 방법을 사용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 제형은, 약 5°C 내지 약 25°C에서 6개월 이상의 저장 후, 제형의 OD₄₀₅의 변화가 t = 0에서 제형의 OD₄₀₅로부터 약 0.05 미만(예를 들어, 0.04, 0.03, 0.02, 0.01, 또는 그 미만)인 경우에 안정한 것으로 간주될 수 있다.

[0103] 그의 표적에 대한 항체의 결합 친화도를 측정하는 것이 또한 안정성을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 제형은, 예를 들어 -80°C, -30°C, -20°C, 5°C, 25°C, 37°C 및 45°C등에서 한정된 양의 시간(예를 들어, 14일 내지 9개월) 동안 저장 후, 제형 내에 함유된 항-IL-33 항체가 상기 저장 전 항체의 결합 친화도의 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 그 초과인 친화도로 hIL-34에 결합하는 경우에 안정한 것으로 간주될 수 있다. 결합 친화도는 임의의 방법, 예컨대 ELISA 또는 플라즈몬 공명에 의해 결정될 수 있다. 생물학적 활성은 IL-33 활성 검정에 의해, 예컨대 IL-33를 발현하는 세포를 항-IL-33 항체를 포함하는 제형과 접촉시킴으로써 결정될 수 있다. 이러한 세포에 대한 항체의 결합은 예컨대 FACS 분석을 통해 직접 측정될 수 있다. 대안적으로, IL-33 시스템의 하류 활성은 항체의 존재하에 측정될 수 있고, 항체의 부재 하에 IL-33 시스템의 활성과 비교될 수 있다.

[0104] 안정성은, 특히 한정된 온도에서 한정된 양의 시간 동안 저장한 후에 제형 내에서 응집체를 형성하는 항체의 백분율을 결정함으로써 측정될 수 있고, 여기서 안정성은 형성된 응집체 백분율에 반비례한다. 천연 항체의 백분율은 특히 크기 배제 크로마토그래피(예를 들어, 크기 배제 고성능 액체 크로마토그래피[SE-HPLC] 또는 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피[SE-UPLC])에 의해 결정될 수 있다. 본원에 사용된 "허용가능한 정도의 안정성"은 항체의 최대 약 6%가 주어진 온도에서 한정된 양의 시간 동안 저장 후 제형에서 검출된 응집된 형태로 존재함을 의미한다. 본원에 사용된 "허용가능한 정도의 안정성"은 항체의 최대 약 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.1%가 주어진 온도에서 한정된 양의 시간 동안 저장 후 제형에서 검출된 응집된 형태로 존재함을 의미한다. 안정성이 측정된 후의 한정된 시간의 양은 적어도 2주, 적어도 28일, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월, 적어도 36개월, 또는 그 초과일 수 있다. 안정성을 평가할 때 약학적 제형이 저장될 수 있는 온도는 약 -80°C 내지 약 45°C의 임의

의 온도, 예를 들어, 약 -80℃, 약 -30℃, 약 -20℃, 약 0℃ 약 4℃-8℃, 약 5℃, 약 25℃, 약 35℃, 약 37℃ 또는 약 45℃에서의 저장이다. 예를 들어, 약학적 제형은 5℃에서의 9개월 저장 후, 약 2%, 1.75%, 1.5%, 1.25%, 1%, 0.75%, 0.5%, 0.25%, 또는 0.1% 미만의 항체가 응집된 형태로 검출되는 경우에 안정한 것으로 간주될 수 있다. 약학적 제형은 또한 25℃에서 6개월 저장 후, 약 2%, 1.75%, 1.5%, 1.25%, 1%, 0.75%, 0.5%, 0.25%, 또는 0.1% 미만의 항체가 응집된 형태로 검출되는 경우에 안정한 것으로 간주될 수 있다. 약학적 제형은 또한 45℃에서 28일 동안 저장한 후, 약 4%, 3.5%, 3%, 2.5%, 2%, 1.5%, 1%, 0.5% 또는 0.1% 미만의 항체가 응집된 형태로 검출되는 경우에 안정한 것으로 간주될 수 있다. 약학적 제형은 -20℃, -30℃ 또는 -80℃에서의 3개월 저장 후에, 약 2%, 1.9%, 1.8%, 1.7%, 1.6%, 1.5%, 1%, 0.5% 또는 0.1% 미만의 항체가 응집된 형태로 검출되는 경우에 안정한 것으로 간주될 수 있다.

[0105] 특히 항체의 주요 분획("주 전하 형태")에서 이온 교환 동안 보다 산성인 분획("산성 형태")으로 이동하는 항체의 백분율을 결정함으로써 측정될 수 있고, 여기서 안정성은 산성 형태의 항체의 분획에 반비례한다. 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 항체의 탈아미드화는 항체가 비-탈아미드화 항체에 비해 보다 음으로 하전되고 따라서 보다 산성이 되도록 할 수 있다(예를 들어, 참조 Robinson, N., Protein Deamidation, PNAS, April 16, 2002, 99(8):5283-5288). 산성화된 항체의 백분율은 이온 교환 크로마토그래피 (예를 들어, 양이온 교환 고성능 액체 크로마토그래피[CEX-HPLC] 또는 양이온 교환 초고성능 액체 크로마토그래피(CEX-UPLC))에 의해 결정될 수 있다. 본원에 사용된 어구 "허용가능한 정도의 안정성"은 항체의 최대 52%가 한정된 온도에서 한정된 양의 시간 동안 저장 후에 제형에서 검출된 보다 산성 형태인 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 허용가능한 정도의 안정성은 항체의 최대 약 52%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.1%가 주어진 온도에서 한정된 양의 시간 동안 저장한 후에 제형에서 산성 형태로 검출될 수 있음을 의미한다. 안정성이 측정된 후의 한정된 시간의 양은 적어도 2주, 적어도 28일, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월, 적어도 36개월, 또는 그 초과일 수 있다. 안정성을 평가할 때 약학적 제형이 저장될 수 있는 온도는 약 -80℃ 내지 약 45℃의 임의의 온도, 예를 들어, 약 -80℃, 약 -30℃, 약 -20℃, 약 0℃, 약 4℃-8℃, 약 5℃, 약 25℃ 또는 약 45℃에서의 저장이다. 예를 들어, 약학적 제형은, 미만의 -80℃, -30℃, 또는 -20℃에서의 3개월의 저장 후에 항체의 약 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1%의 항체가 더 산성 형태인 경우에 안정한 것으로 간주될 수 있다. 예를 들어, 약학적 제형은, 5℃에서의 9개월의 저장 후에 항체의 약 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1%의 항체가 더 산성 형태인 경우에 안정한 것으로 간주될 수 있다. 약학적 제형은 또한 25℃에서 28일 저장 후, 항체의 약 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1% 미만이 보다 산성 형태인 경우에 안정한 것으로 간주될 수 있다. 약학적 제형은 또한 37℃에서의 28일 저장 후, 항체의 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 약 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1% 미만이 보다 산성 형태인 경우에 안정한 것으로 간주될 수 있다. 약학적 제형은 또한 45℃에서의 28일 저장 후, 항체의 52%, 51%, 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 약 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1% 미만이 보다 산성 형태인 경우에 안정한 것으로 간주될 수 있다.

[0106] 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은, -80℃, -30℃ 또는 -20℃에서 24개월 저장 후 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정 시, 2% 이하, 1.9% 이하, 1.8% 이하, 1.7% 이하, 1.6% 이하 또는 1.5% 이하의 HMW 종을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은 -80℃, -30℃ 또는 -20℃에서 9개월의 저장 후에 SE-UPLC에 의해 측정 시, 1% 이하, 0.9% 이하, 0.8% 이하, 0.7% 이하, 0.6% 이하 또는 0.5% 이하의 HMW 종을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은 5℃에서 2개월의 저장 후에 SE-UPLC에 의해 측정 시, 1% 이하, 0.9% 이하, 0.8% 이하, 0.7% 이하, 또는 0.6% 이하의 HMW 종을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은 25℃ 및 60% 상대 습도에서 2개월의 저장 후에 SE-UPLC에 의해 측정 시 2% 이하, 1.8% 이하, 1.6% 이하, 1.4% 이하, 1.2% 이하, 1.0% 이하의 HMW 종을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은 40℃ 및 75% 상대 습도에서의 2개월 저장 후에 SE-UPLC에 의해 측정 시, 6% 이하, 5.5% 이하, 5.4% 이하, 5.3% 이하, 5.2% 이하, 5.1% 이하의

HMW 종을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은 2-8°C에서의 9개월 저장 후 SE-UPLC에 의해 측정 시, 1% 이하, 0.9% 이하, 0.8% 이하 또는 0.7% 이하의 HMW 종을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은 2-8°C에서의 24개월 저장 후 SE-UPLC에 의해 측정 시, 3% 이하, 2.8% 이하, 2.6% 이하, 2.4% 이하, 2.2% 이하 또는 2.0% 이하의 HMW 종을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은 25°C 및 60% 상대 습도에서 6개월의 저장 후에 SE-UPLC에 의해 측정 시, 2% 이하, 1.8% 이하, 1.6% 이하, 1.5% 이하, 1.4% 이하 또는 1.3% 이하의 HMW 종을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은 2-8°C에서의 6개월 저장 후 SE-UPLC에 의해 측정 시, 1% 이하, 0.9% 이하, 0.8% 이하 또는 0.7% 이하의 HMW 종을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은 2-8°C에서의 3개월 저장 후 SE-UPLC에 의해 측정 시, 1% 이하, 0.9% 이하, 0.8% 이하, 0.7% 이하, 0.6% 이하 또는 0.5% 이하의 HMW 종을 포함한다.

[0107] 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은, -80°C, -30°C 또는 -20°C에서 24개월 저장 후 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정 시, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 97.5%, 또는 적어도 97.9% 천연 형태의 항체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은, -80°C, -30°C 또는 -20°C에서 9개월 저장 후 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정 시, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 천연 형태의 항체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은, 5°C에서 2개월 저장 후 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정 시, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 천연 형태의 항체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은, 25°C 및 60% 상대 습도에서의 2개월 저장 후 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정 시, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 98.5%, 또는 적어도 98.8% 천연 형태의 항체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은 40°C 및 75% 상대 습도에서의 2개월 저장 후 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정 시 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 또는 적어도 94.1% 천연 형태의 항체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은 2-8°C에서의 9개월 저장 후 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정 시, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 천연 형태의 항체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은 2-8°C에서의 24개월 저장 후 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정 시, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 97.5%, 또는 적어도 97.6% 천연 형태의 항체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은 25°C에서의 및 60% 상대 습도에서 6개월 저장 후 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정 시, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 98.4% 천연 형태의 항체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 "안정한" 약학적 조성물 또는 약학적 제형은 2-8°C에서 3개월 또는 6개월 저장 후에 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC)에 의해 측정 시 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 천연 형태의 항체를 포함한다.

[0108] 특정 기간 "후"의 약학적 제형의 안정성에 대한 참조는 안정성 파라미터(예를 들어, % 천연 형태, % HMW 종, 또는 % 산성 형태)의 측정이 특정 기간의 종료 시 또는 종료 전후에 취해지는 것을 의미하는 것으로 의도되며, 약학적 제형이 그 후 측정된 파라미터에 대해 반드시 동일한 정도의 안정성을 유지하는 것을 의미하지는 않는다. 예를 들어, 9개월 후 특정 안정성에 대한 언급은 안정성의 측정이 연구 시작 후 또는 약 9개월에 취해졌음을 의미한다. 제형 중 항체의 안정성을 평가하기 위한 추가의 방법은 하기 제시된 실시 예에서 입증된다.

[0109] 본 발명의 약학적 제형은, 특정 실시양태에서, 낮은 내지 중간 수준의 점도를 나타낼 수 있다. 본원에서 사용된 "점도"는 "동점도" 또는 "절대점도"일 수 있다. "동점도"는 중력의 영향 하에서 유체의 저항성 흐름의 척도이다. 동일한 부피의 2개의 유체를 동일한 모세관 점도계에 넣고 중력에 의해 유동시킬 때, 점성 유체는 모세관을 통해 유동하는 덜 점성인 유체보다 더 오래 걸린다. 예를 들어, 하나의 유체가 유동을 완료하기 위해 200초가 걸리고 다른 유체가 400초가 걸린 경우, 제2 유체는 동적 점도 스케일에서 제1 유체의 2배의 점성을 갖는다. 때때로 동점도 또는 단순점도로 불리는 "절대점도"는 동점도 및 유체 밀도의 곱이다(절대점도 = 동적 점도 x 밀도). 동점도의 치수는 L^2/T 이고, 여기서, L은 길이이고, T는 시간이다. 통상적으로, 동점도는 센티스토크(cSt)로 표현된다. 동점도의 SI 단위는 $1 \text{ cSt} \text{ in } \text{mm}^2/\text{s}$ 이다. 절대 점도는 센티포이즈(cP)의 단위로 표현된다. 절대 점도의 SI 단위는 밀리파스칼-초(mPa-s)이고, 여기서 $1 \text{ cP} = 1 \text{ mPa-s}$ 이다.

- [0110] 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 유체 제형과 관련하여 낮은 수준의 점도는 20℃에서 약 20센티포이즈(cP) 미만의 절대 점도를 나타낼 것이다. 예를 들어, 본 발명의 유체 제형은, 표준 점도 측정 기술을 사용하여 측정될 때, 제형이 약 19 cP, 약 18 cP, 약 17 cP, 약 16 cp, 약 15 cp, 약 14 cp, 약 13 cP, 약 12 cP, 약 11 cP, 약 10 cP, 약 9 cP, 약 8 cP, 약 7 cP, 약 6 cp, 약 5 cp, 약 4 cp, 그 이하의 절대 점도를 나타낸다면, "저점도"를 갖는 것으로 간주될 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 유체 제형과 관련하여 중간 수준의 점도는 약 30 cP 내지 약 20 cP의 절대 점도를 나타낼 것이다. 예를 들어, 본 발명의 유체 제형은, 표준 점도 측정 기술을 사용하여 측정될 때, 제형이 약 30 cP, 약 29 cP, 약 28 cP, 약 27 cp, 약 26 cp, 약 25 cp, 약 24 cP, 약 23 cP, 약 22 cP, 약 21 cP 또는 약 20 cP의 절대 점도를 나타낸다면, "중간점도"를 갖는 것으로 간주될 것이다. 이들 값 각각은 20℃에서 취한 측정치를 지칭한다.
- [0111] 하기 실시 예에 예시된 바와 같이, 본 발명은 부분적으로, 청구된 부형제와 항-IL-33 항체의 조합이 안정하고 바람직한 점도를 갖는 제형을 생성한다는 발견에 기초한다.
- [0112] **투여 용기 및 방법**
- [0113] 본 발명의 약학적 제형은 의약 및 다른 치료 조성물의 저장에 적합한 임의의 용기 내에 함유될 수 있다. 예를 들어, 약학적 제형은 바이알, 앰플, 주사기, 카트리지, 병 또는 IV 백과 같은 한정된 부피를 갖는 밀봉되고 멸균된 플라스틱 또는 유리 용기 내에 함유될 수 있다. 예를 들어 투명한 및 불투명한(예를 들어, 호박색) 유리 또는 플라스틱 바이알을 포함하여 상이한 유형의 바이알이 본 발명의 제형을 함유하는 데 사용될 수 있다. 마찬가지로, 임의의 유형의 주사기가 본 개시내용의 약제학적 제형을 함유하거나 투여하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 주사기는 사전충전된 주사기이다. 일부 실시양태에서, 주사기는 사전충전된 측설 주사기이다.
- [0114] 본 개시내용의 약제학적 제형은 또는 "저 텅스텐" 주사기 내에 함유될 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 유리 주사기의 제조 방법은 일반적으로 유리를 관통하도록 기능하여 액체가 주사기로부터 인출되고 배출될 수 있는 구멍을 생성하는 고온 텅스텐 막대의 사용을 포함한다. 이러한 과정은 주사기의 내부 표면 상에서 미량의 텅스텐의 침착을 초래한다. 후속적인 세척 및 다른 가공 단계가 사용되어, 주사기 내의 텅스텐의 양을 감소시킬 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "정상 텅스텐"은, 주사기가 500 십억분율(ppb) 초과인 텅스텐을 함유함을 의미한다. 용어 "저 텅스텐"은 주사기가 500 ppb 미만의 텅스텐을 함유함을 의미한다. 예를 들어, 본 개시내용에 따른 저 텅스텐 주사기는 약 490, 480, 470, 460, 450, 440, 430, 420, 410, 390, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 ppb 미만 또는 그보다 적은 양의 텅스텐을 함유할 수 있다.
- [0115] 주사기에 사용되는 고무 플런저, 및 바이알의 개구부를 닫는 데 사용되는 고무 마개는 상기 주사기 또는 바이알의 의학적 내용물의 오염을 예방하거나 이들 내용물의 안정성을 보존하기 위해 코팅될 수 있다. 따라서, 소정의 실시형태에 따르면, 본 개시내용의 약제학적 제형은 코팅된 플런저를 포함하는 주사기 내에, 또는 코팅된 고무 마개로 밀봉된 바이알 내에 함유될 수 있다. 예를 들어, 플런저 또는 마개는 플루오로카본 필름으로 코팅될 수 있다. 본 개시내용의 약제학적 제형을 함유하는 바이알 및 주사기와 함께 사용하기에 적합한 코팅된 마개 또는 플런저의 예는 예를 들어 미국 특허 4,997,423; 5,908,686; 6,286,699; 6,645,635; 및 7,226,554에 언급되어 있고, 이들의 내용은 그 전문이 인용에 의해 본 명세서에 포함된다. 본 개시내용의 맥락에서 사용될 수 있는 특정한 예시적인 코팅된 고무 마개 및 플런저는 상표명 "FluroTec®"하에 West Pharmaceutical Services, Inc. (미국 펜실베이니아주 리온빌 소재)로부터 입수 가능하다. 본 개시내용의 소정의 실시형태에 따르면, 약제학적 제형은 플루오로카본-코팅된 플런저를 포함하는 저 텅스텐 주사기 내에 함유될 수 있다. 일부 실시양태에서, 용기는 주사기, 예컨대 Ompi EZ-Fill™ 주사기 또는 BD Neopak™ 주사기이다. 일부 경우에, 주사기는 1 mL iWest 피스톤, 27G 얇은 벽 니들 및 FM30 니들 쉘드 또는 BD260 니들 쉘드를 갖는 1 mL 길이의 유리 주사기이다. 일부 경우에, 주사기는 West NovaPure™ 1-3 mL 피스톤, 27G 얇은 벽 니들 및 FM30 니들 쉘드 또는 BD260 니들 쉘드를 갖는 2.25 mL 유리 주사기이다. 다양한 실시양태에서, 주사기는 0.5 mL, 0.6 mL, 0.7 mL, 0.8 mL, 0.9 mL, 1.0 mL, 1.1 mL, 1.2 mL, 1.3 mL, 1.4 mL, 1.5 mL, 1.6 mL, 1.7 mL, 1.8 mL, 1.9 mL, 2.0 mL, 2.1 mL, 2.2 mL, 2.3 mL, 2.4 mL, 2.5 mL, 2.6 mL, 2.7 mL, 2.8 mL, 2.9 mL, 3.0 mL, 3.5 mL, 4.0 mL, 4.5 mL, 5.0 mL, 5.5 mL, 6.0 mL, 6.5 mL, 7.0 mL, 7.5 mL, 8.0 mL, 8.5 mL, 9.0 mL, 9.5 mL, 또는 10 mL 주사기(예를 들어, 유리 주사기)이다.
- [0116] 약제학적 제형은 대상체에게 비경구 경로, 예컨대 주사(예를 들어, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내 등) 또는 경피, 점막, 비내, 폐 및/또는 경구 투여에 의해 투여될 수 있다. 수많은 재사용 가능한 펜 및/또는 자동주입기

전달 장치가 본 발명의 약학적 제형을 제제를 피하 전달하는 데 사용될 수 있다. 예는 몇 가지만 언급하자면, AUTOPEN™(Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), DISETRONIC™ 펜(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland), HUMALOG MIX 75/25™ 펜, HUMALOG™ pen, HUMALIN 70/30™ 펜(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II 및 III(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIOR™(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), BD™ 펜(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™, 및 OPTICLIK™(sanofi-aventis, Frankfurt, Germany)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 약제학적 조성물의 피하 전달에 적용되는 일회용 펜 및/또는 자동주입기 전달 장치전달 장치의 예는 일부만 언급하자면, SOLOSTAR™ 펜(Sanofi-aventis), FLEXPEN™(Novo Nordisk) 및 KWIKPEN™(Eli Lilly), SURECLICK™ 자동주사기(Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET™(Haselmeier, Haselmeier, Stuttgart, Germany), EPIPEN(Dey, L.P.) 및 HUMIRA™ 펜(Abbott Labs, Abbott Park, IL)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 일부 경우에, 약제학적 제형은 자동주입기와 함께 사용하도록 구체적으로 적합화된 주사기 내에 함유된다. 피하 주사는 20-30 게이지 바늘 또는 25-30 게이지 침을 사용하여 투여될 수 있다. 일부 경우에, 피하 주사는 25 게이지 바늘을 사용하여 투여될 수 있다. 일부 경우에, 피하 주사는 27 게이지 바늘을 사용하여 투여될 수 있다. 일부 경우에, 피하 주사는 29 게이지 바늘을 사용하여 투여될 수 있다.

[0117] 다른 유형의 전달 장치는 안전 시스템을 포함할 수 있다. 이러한 장치는 비교적 저렴할 수 있고, 일단 주입이 완료되면 니들 위로 안전 슬리브를 수동으로 또는 자동으로 연장하도록 작동될 수 있다. 안전 시스템의 예는 West Pharmaceutical에 의한 ERIS 장치, 또는 Becton Dickinson에 의한 UltraSafe 장치를 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 약제학적 제형을 전달하기 위한 대용량 장치("LVD") 또는 볼루스 주사기의 사용이 또한 본원에서 고려된다. 일부 경우에, LVD 또는 볼루스 주사기는 환자에게 의약을 주사하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, LVD 또는 볼루스 주사기는 "큰" 부피의 의약(전형적으로 약 2 ml 내지 약 10 ml)을 전달하도록 구성될 수 있다.

[0118] 본 발명의 약제학적 제형들은 또한 단위 투약 형태로 함유될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "단위 투여 형태"는 치료될 환자에 대한 단위 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 요구되는 제약 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유한다. 다양한 실시양태에서, 단위 투여 형태는 본원에 논의된 바와 같은 용기 내에 함유된다. 본 발명의 제형 중 활성 성분(예를 들어, 항-IL-33 항체)의 실제 투여량 수준은 환자에 대한 역효과 없이 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하기에 효과적인 활성 성분의 양을 얻도록 변화될 수 있다. 선택된 투여량 수준은 사용되는, 본 발명의 특정한 조성물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정한 화합물의 배출 속도, 치료 기간, 사용되는 특정 조성물과 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 다른 인자를 포함한 다양한 약동학적 인자에 따라 달라질 것이다. 본원에 사용된 용어 "희석제"는 본원에 기재된 바와 같은 예시적 또는 적절한 농도 또는 농도를 변경 또는 달성하기에 적합한 용액을 지칭한다.

[0119] 다양한 실시양태에서, 단위 투여 형태는 단일 사용을 위해 의도된 양의 활성 성분(예를 들어, 항-IL-33 항체)을 함유한다. 다양한 실시양태에서, 단위 투여 형태 중 활성 성분의 양은 약 0.1 mg 내지 약 5000 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 및 약 100mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 약 100mg 내지 약 200mg, 약 250mg 내지 약 350mg, 약 125mg 내지 약 175mg, 또는 약 275mg 내지 약 325mg, 또는 이들의 범위 또는 간격이다. 언급된 값에 대해 중간 범위, 예를 들어 약 135 mg 내지 약 165 mg 또는 285 mg 내지 315 mg도 또한 본 발명의 일부로 의도된다. 예를 들어, 상한 및/또는 하한으로서 임의의 상기 언급된 값(또는 상기 언급된 범위 내에 함유된 값)의 조합을 사용하는 값의 범위가 포함되도록 의도된다. 특정 실시양태에서, 제형은 종종 단위 투여 형태로 액체로서 공급된다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 150 mg을 함유한다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 300 mg을 함유한다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 단위 투여 형태는 환자에게 피하 투여하기에 적합하다.

[0120] 본 발명은 또한 단위 투여 형태를 제조하는 방법을 포함한다. 예시적 실시양태에서, 제약 단위 투여 형태를 제조하는 방법은 임의의 상기 실시양태의 제형을 적합한 용기(예를 들어, 본원에 논의된 용기)에서 조합하는 것을 포함한다.

[0121] **약제학적 제형의 치료 용도**

[0122] 본 발명의 약제학적 제형들은 특히 IL-33 활성화와 연관된 임의의 질환 또는 장애의 치료, 예방 및/또는 개선에 유용하다. 특히, 본 발명의 약제학적 제형은 특히 IL-33 발현, 신호전달, 또는 활성화와 관련되거나 이에 의해 매개되는 임의의 질환 또는 장애의 치료, 예방 및/또는 개선에 유용하거나, 또는 IL-33과 IL-33 리간드(예를 들어, ST2) 사이의 상호작용을 차단하거나 또는 다른 방식으로 IL-33 활성화 및/ 또는 신호전달을 억제함으로써 치료가능하다.

[0123] 본 발명의 치료 방법은 본원에 개시된 항-hIL-33 항체를 포함하는 임의의 제형을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 약제학적 제형이 투여되는 대상체는, 예를 들어, 이러한 치료, 예방 및/또는 개선을 필요로 하거나, 또는 달리 IL-33 또는 IL-33-매개 활성의 억제 또는 약화로부터 이익을 얻을 임의의 인간 또는 비-인간 동물일 수 있다. 예를 들어, 대상체는 상기 언급된 질환 또는 장애 중 임의의 것으로 진단되거나, 또는 상기 질환 또는 장애를 앓을 위험이 있는 것으로 간주되는 개체일 수 있다. 본 발명은 상기 언급된 예시적인 질환, 장애 및 병태 중 임의의 것을 포함하는, IL-33 활성화와 연관된 임의의 질환 또는 장애의 치료, 예방 및/또는 개선을 위한 약제의 제조에서 본원에 개시된 임의의 약제학적 제형의 용도를 추가로 포함한다.

[0124] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 논의된 바와 같은 약학적 제형(예를 들어, 제형 또는 단위 투여 형태를 갖는 용기), 및 상기 논의된 바와 같이 질환 또는 장애의 치료를 위해 약학적 제형을 사용하기 위한 지침서를 갖는 포장 또는 표지(예컨대, 포장 삽입물)를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 경우에, 지침서는 질환 또는 장애의 치료를 위한 본원에 논의된 바와 같은 단위 투여 형태의 용도를 제공한다. 본원에서 논의되고 첨부된 서열 목록에 제시된 서열은 mAb1, IgG4 중쇄 불변 영역을 갖는 완전 인간 항체에 상응하고, 이는 하기 실시예 전반에 걸쳐 사용된다. 서열의 동일성은 이하에 나타낸다.

[0125] **서열 표(서열 번호)**

HCVR		HCDR1		HCDR2		HCDR3		중쇄	
DNA	단백질	DNA	단백질	DNA	단백질	DNA	단백질	DNA	단백질
1	2	3	4	5	6	7	8	17	18
LCVR		LCDR1		LCDR2		LCDR3		경쇄	
DNA	단백질	DNA	단백질	DNA	단백질	DNA	단백질	DNA	단백질
9	10	11	12	13	14	15	16	19	20

[0126] **실시 예**

[0127] 하기 실시 예는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 본 발명의 방법 및 조성물을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시내용 및 설명을 제공하도록 제시되며, 본 발명자들이 그의 발명으로서 간주하는 것의 범주를 제한하도록 의도되지 않는다. 사용된 숫자 (예를 들어, 양, 온도 등)에 대한 정확도를 보장하기 위해 노력하였으나, 일부 실험 오차 및 편차가 고려되어야 한다. 달리 나타내지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 평균 분자량이고, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압 또는 그 부근이다.

[0128] **실시예 1: 항-IL-33 항체의 안정성에 대한 완충제 및 pH의 효과**

[0129] mAb1의 열 안정성에 대한 완충제 및 pH의 효과를 다양한 pH 범위에서 일련의 완충제 시스템에서 45°C에서 28일 동안 5 mg/mL mAb1을 인큐베이션함으로써 액체 제형에서 조사하였다. 하기 pH 및 완충 시스템을 연구하였다: 아세테이트(pH 4.5 내지 5.5), L-히스티딘(pH 5.5 내지 6.5), 및 포스페이트(pH 6.0 내지 7.0). SE-UPLC 분석으로부터의 결과에 기초하여, 최대 단백질 안정성은 mAb1이 L-히스티딘 완충제 중에서 pH 6.0 내지 pH 6.5로 제형화되었을 때 관찰되었다. CEX-UPLC 분석으로부터의 결과에 기초하여, 최대 단백질 안정성은 mAb1이 L-히스티딘 또는 아세테이트 완충제 중에서 pH 5.0 내지 pH 6.0으로 제형화되었을 때 관찰되었다. 이들 분석은 또한 HMW 중 및 전하 변이체의 형성이 주요 분해 경로였음을 나타내었다. 결과를 표 1에 나타낸다.

[0131] 표 1: 45°C에서 28일 동안 배양한 5 mg/mL mAb1의 안정성에 대한 완충제 및 pH의 효과

제형		5 mg/mL mAb1, 20 mM 완충제						
충전 부피		0.2 mL						
용기/마개		C4 커버를 갖는 96-웰 CZ 플레이트						
pH/완충제	탁도(405 nm에서 OD 증가)	% SE-UPLC에 의해 회수된 총 단백질 ^a	SE-UPLC에 의한 순도 변화 ^b			CEX-UPLC에 의한 하전된 변이체의 변화 ^b		
			% HMW	% 천연	% LMW	% 산성	% 주요	% 염기성
pH 4.5, 아세테이트	0.00	104	1.2	-2.2	1.0	16.3	-20.9	4.6
pH 5.0, 아세테이트	0.00	103	2.3	-2.7	0.4	17.7	-19.9	2.2
pH 5.5, 아세테이트	0.00	103	1.7	-1.9	0.2	20.2	-21.1	0.8
pH 5.5, L-히스티딘	0.00	103	2.0	-2.6	0.6	18.7	-20.3	2.8
pH 6.0, L-히스티딘	0.00	104	1.2	-1.4	0.2	21.1	-22.3	1.3
pH 6.5, L-히스티딘	0.00	103	1.2	-1.3	0.1	26.8	-22.1	-4.7
pH 6.0, 포스페이트	0.00	104	3.3	-3.5	0.2	25.1	-20.9	-4.3
pH 6.5, 포스페이트	0.01	101	3.6	-3.8	0.2	32.6	-32.2	-0.4
pH 7.0, 포스페이트	0.11	101	2.6	-3.0	0.5	45.2	-42.2	-3.0

^a 총 단백질 회수율(%)은, 28 일째에 SE-UPLC로부터 결정된 총 피크 면적/0 일째에서 SE-UPLC에 의해 결정된 총 피크 면적 * 100%로 정의되었다.

^b 출발 물질에 대한 순도의 변화로서 보고되었다. 출발 물질(인큐베이션 없음)은 모든 제형에서 SE-UPLC에 의해 ≥ 97.2% 천연 피크 및 CEX-UPLC에 의한 ≥ 56.5% 주요 피크를 함유한다.

[0132]

[0133]

mAb1의 열 안정성에 대한 pH 및 완충제의 효과를 열 안정화제로서 5% 수크로스의 존재하에 pH 4.5, 5.0 및 6.0의 범위인 일련의 L-히스티딘 및 아세테이트 완충제 중에서 37°C에서 28일 동안 150 mg/mL mAb1을 인큐베이션함으로써 액체 제형에서 조사하였다. 분자량 중에 대한 SE-UPLC 분석 및 전하 변이체에 대한 CEX-UPLC 분석의 결과에 기초하여, 응집(즉, HMW 중의 형성) 및 전하 변이체의 형성이 주요 분해 경로였다. 표 2에 나타낸 바와 같이, L-히스티딘 완충제 중 pH 5.0 및 6.0에서의 mAb1 안정성, 및 아세테이트 완충제 중 pH 5.0은 비슷하다.

[0134] 표 2: 37°C에서 28일 동안 배양한 150 mg/mL mAb1의 안정성에 대한 완충제 및 pH의 효과

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM L-히스티딘 또는 10 mM 아세테이트, 5% 수크로스						
충진 부피	0.3 mL						
용기/마개	FluorTec [®] -코팅된 4432/50 부틸 고무 마개를 갖춘, 2 mL 타입 1 보로실리케이트 유리 바이알						
pH/완충제	% SE-UPLC에 의해 회수된 총 단백질 ^a	SE-UPLC에 의한 순도 변화 ^b			CEX-UPLC에 의한 하전된 변이체의 변화 ^b		
		% HMW	% 천연	% LMW	% 산성	% 주요	% 염기성
pH 6.0 L-히스티딘	100	1.4	-1.8	0.4	7.8	-8.2	0.4
pH 5.0 L-히스티딘	97	1.5	-2.0	0.5	5.3	-8.0	2.7
pH 5.0 아세테이트	100	1.6	-2.1	0.5	6.0	-8.7	2.7
pH 4.5 아세테이트	95	4.3	-5.8	1.5	8.4	-12.5	4.0

^a 총 단백질 회수율(%)은, 28 일째에 SE-UPLC로부터 결정된 총 피크 면적/0 일째에서 SE-UPLC에 의해 결정된 총 피크 면적 * 100%로 정의되었다.

^b 출발 물질에 대한 순도의 변화로서 보고되었다. 출발 물질(인큐베이션 없음)은 모든 제형에서 SE-UPLC에 의해 ≥ 89.1% 천연 피크 및 CEX-UPLC에 의한 ≥ 64.8% 주요 피크를 함유한다.

[0135]

[0136] 실시예 2: 항-IL-33 항체의 안정성에 대한 계면활성제 및 열 안정화제의 효과

[0137]

5 mg/mL mAb1의 열 안정성에 대한 2종의 계면활성제, 0.1% 폴리소르베이트 20 및 0.1% 폴리소르베이트 80의 효과를 연구 로트의 물질을 사용하여 액체 제형에서 먼저 조사하였다. 열 안정성 연구의 결과는 표 3에 요약되어 있다. 45°C에서 인큐베이션하는 경우, 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80의 첨가는 임의의 계면활성제가 없는 대조군 제형에 비해 mAb1의 열 안정성에 악영향을 미쳤다. 고분자량 중 및 전하 변이체의 증가가 관찰되었다. 0.1% 폴리소르베이트 80의 첨가는 0.1% 폴리소르베이트 20의 첨가와 비교하여 HMW 종의 상대적 증가 및 전하 변이체 형태의 형성을 덜 야기하였다.

[0138]

50 mg/mL의 mAb1 농도에서 대표적인 연구 로트의 물질을 사용하여 폴리소르베이트 80 농도를 조사하기 위해 추가의 연구를 수행하였다. 연구에 포함된 폴리소르베이트 80 농도는 0%, 0.01%, 0.02%, 0.04%, 0.06%, 0.08%, 및 0.1%였다. 결과는 표 4 및 5에 요약되어 있다. 60분 동안 교반하는 경우, 폴리소르베이트 80을 함유하지 않는 샘플에 대해 HMW의 상대 백분율의 0.8% 증가가 관찰되었다(표 4). SE-UPLC 크로마토그램의 검사는 이러한 증가가 출발 물질에 존재하지 않는 고차 응집체 피크의 형성으로 인한 것임을 보여주었다. ≥ 0.02% 폴리소르베이트 80의 첨가는 60분 동안 교반 후 이러한 응집물 종의 형성을 방지하였다. 45°C에서 28일 동안 인큐베이션한 경우에, mAb1의 열 안정성은 연구된 폴리소르베이트 농도에 의해 영향을 받지 않았다(표 5).

[0139]

액체 제형 중 5 mg/mL mAb1은 표 3에 제시된 바와 같이 5% 수크로스와 함께 제형화되고 가속화된 조건하에 인큐베이션되는 경우에 개선된 안정성을 나타내었다. 45°C에서 28일 동안 인큐베이션한 후, HMW 종의 상대량은 수크로스가 없는 대조군 제형에서의 1.2% 증가에 비해 5% 수크로스를 함유하는 제형에서 0.7% 증가하였다.

[0140] 표 3: 45°C에서 28일 동안 배양한 5 mg/mL mAb1의 안정성에 대한 계면활성제의 효과

제형		5 mg/mL mAb1, 20 mM L-히스티딘, pH 6.0							
충전 부피		0.2 mL							
용기/마개		C4 커버를 갖는 96-웰 CZ 플레이트							
공용매/계면활성제	탁도(405 nm에서 OD 증가)	pH	% SE-UPLC에 의해 회수된 총 단백질	SE-UPLC에 의한 순도 변화 ^a			CEX-UPLC에 의한 하전된 변이체의 변화 ^b		
				% HMW	% 천연	% LMW	% 산성	% 주요	% 염기성
공용매/계면활성제 없음	0.00	6.0	104	1.2	-1.4	0.2	2.6	-3.9	1.4
5% (w/v) 수크로스, 공용매/계면활성제 없음	0.00	6.0	110	0.7	-0.9	0.1	3.8	-5.4	1.6
5% (w/v) 수크로스, 0.1% (w/v) 폴리소르베이트 20	0.01	5.9	107	16.6	-16.7	0.2	1.9	-25.0	23.0
5% (w/v) 수크로스, 0.1% (w/v) 폴리소르베이트 80	0.01	5.9	109	11.5	-11.9	0.4	5.6	-11.8	6.2

^a 출발 물질에 대한 순도의 변화로서 보고되었다. 출발 물질(인큐베이션 없음)은 모든 4 제형에서 SE-UPLC에 의해 $\geq 97.2\%$ 천연 피크 및 CEX-UPLC에 의한 $\geq 57.6\%$ 주요 피크를 함유한다.

^b 데이터는, 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80을 함유하는 제형에 대한 CEX 크로마토그램이 각각의 샘플의 심각한 분해로 인해 28일 시점에 통합될 수 없었기 때문에, 본 연구에서 14일 시점에 분석되었다.

[0141]

[0142] 표 4: 교반(120분의 와류) 후 50 mg/mL mAb1의 안정성에 대한 폴리소르베이트 80 농도의 효과

제형		50 mg/mL mAb1, 10 mM L-히스티딘, pH 6.0, 5% (w/v) 수크로스								
충전 부피		0.4 mL								
용기/마개		FluorTec®-코팅된 4432/50 부틸 고무 마개를 갖춘, 2 mL 타입 1 보로실리케이트 유리 바이알								
폴리소르베이트 80	색상 및 외관	탁도(405 nm에서 OD 증가)	pH	% RP-UPLC에 의해 회수된 총 단백질	SE-UPLC에 의한 순도 변화 ^a			CEX-UPLC에 의한 하전된 변이체의 변화 ^a		
					% HMW	% 천연	% LMW	% 산성	% 주요	% 염기성
폴리소르베이트 80 없음	통과	0.01	6.0	96	0.8	-0.8	0.0	-0.2	0.7	-0.5
0.02% (w/v)	통과	0.00	6.1	97	0.0	0.0	0.0	-0.8	0.8	0.0
0.04% (w/v)	통과	0.01	6.0	102	0.0	0.0	0.0	0.7	-0.5	-0.1
0.06% (w/v)	통과	0.01	6.1	99	0.0	0.0	0.0	-0.2	0.2	0.1
0.08% (w/v)	통과	0.00	6.0	95	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1% (w/v)	통과	0.00	6.0	99	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	-0.1

^a 출발 물질에 대한 순도의 변화로서 보고되었다. 출발 물질(인큐베이션 없음)은 모든 6 제형에서 SE-UPLC에 의해 $\geq 97.9\%$ 천연 피크 및 CEX-UPLC에 의한 $\geq 68.7\%$ 주요 피크를 함유한다.

[0143]

[0144] 표 5: 45°C에서 28일 동안 배양한 50 mg/mL mAb1의 안정성에 대한 폴리소르베이트 80 농도의 효과

제형		50 mg/mL mAb1, 10 mM L-히스티딘, pH 6.0, 5% (w/v) 수크로스								
충전 부피		0.4 mL								
용기/마개		FluorTec®-코팅된 4432/50 부틸 고무 마개를 갖춘, 2 mL 타입 1 보로실리케이트 유리 바이알								
폴리소르베이트 80	색상 및 외관	탁도(405 nm에서 OD 증가)	pH	% RP-UPLC에 의해 회수된 총 단백질	SE-UPLC에 의한 순도 변화 ^a			CEX-UPLC에 의한 하전된 변이체의 변화 ^a		
					% HMW	% 천연	% LMW	% 산성	% 주요	% 염기성
PS-80 없음	통과	0.01	6.1	96	3.4	-4.9	1.5	31.7	-32.3	0.6
0.02% (w/v)	통과	0.01	6.1	96	3.5	-5.0	1.5	31.1	-31.6	0.5
0.04% (w/v)	통과	0.01	6.1	101	3.5	-5.0	1.5	32.4	-32.9	0.5
0.06% (w/v)	통과	0.01	6.1	99	3.4	-5.1	1.6	31.6	-32.3	0.8
0.08% (w/v)	통과	0.01	6.1	96	3.4	-5.0	1.7	30.1	-31.2	1.0
0.1% (w/v)	통과	0.01	6.1	98	3.6	-5.2	1.6	30.4	-31.0	0.6

^a 출발 물질에 대한 순도의 변화로서 보고되었다. 출발 물질(인큐베이션 없음)은 모든 6 제형에서 SE-UPLC에 의해 $\geq 97.9\%$ 천연 피크 및 CEX-UPLC에 의한 $\geq 68.7\%$ 주요 피크를 함유한다.

[0145]

[0146] 실시예 3: 항-IL-33 항체의 안정성에 대한 점도 조절제의 효과

- [0147] mAb1은 사전충전된 주사기(PFS)에 함유될 수 있고, 전달 장치, 예컨대 자동주입기를 통해 전달될 수 있다. 점도는 예비충전된 주사기(PFS)를 통한 주사의 용이성과 상관관계가 있다. 상당히 낮은 점도를 유지하는 것은 자동주입기와 같은 전달 장치의 개발에 유리하다.
- [0148] 10 mM L-히스티딘 완충제 중 150 mg/mL mAb1의 점도에 대한 pH의 효과를 조사하였다. 도 1에 나타난 바와 같이, mAb1 점도는 4.8 내지 6.7의 pH 범위에서 pH에 매우 의존적이다. pH가 낮을수록, mAb1 점도는 낮아진다. 제형 점도에 대한 부형제의 효과를 또한 200 mM 이하의 다음 주요 점도 개질제, 아세트산나트륨, L-아르기닌 하이드로클로라이드, 소듐 L-글루타메이트 및 염화마그네슘을 사용하여 mAb1 액체 제형에서 조사하였다. 베이스 제형은 pH 5.3에서 150 mg/mL mAb1, 27 mM 아세테이트 및 5% 수크로스를 함유하였다. 결과는 도 2에 도시되어 있다. 25 내지 150 mM의 이들 부형제 모두는 150 mg/mL mAb1의 점도를 pH 5.3에서 2 내지 5 cP만큼 감소시켰다.
- [0149] 150 mg/mL mAb1의 안정성에 대한 점도 조절제의 효과를 또한 37°C에서 34일 동안 제형을 인큐베이션함으로써 조사하였다. HMW 종의 형성은 주요 분해 경로였고, 결과는 도 3에 예시되어 있다. 점도 개질제를 함유하지 않는 대조군 제형과 비교하여, 염화마그네슘 또는 아세트산나트륨의 첨가는 37°C 인큐베이션 후 HMW의 형성을 촉진하였다. 한편, L-아르기닌 하이드로클로라이드 및 소듐 L-글루타메이트는 mAb1 안정성에 불리한 영향을 미치지 않았다. 대신에, 75 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드는 HMW 형성에 대해 mAb1 안정성을 개선시켰다.
- [0150] 점도 감소 효과 및 열 안정성에 대한 영향에 기초하여, L-아르기닌 하이드로클로라이드를 mAb1 제형을 위한 점도 개질제로서 선택하였다.
- [0151] **실시예 4: 점도 및 안정성에 대한 제형 파라미터의 영향**
- [0152] mAb1의 안정성 및 점도에 대한, 각 제형 성분뿐만 아니라 pH, 및 파라미터의 상호작용을 이해하기 위해 맞춤 실험 디자인을 적용하였다. 본 연구에서 제형 파라미터는 단백질 농도(135-165 mg/mL), 수크로스 농도(5-9%), L-아르기닌 하이드로클로라이드 농도(0-75 mM), 및 pH를 포함한다. 계면활성제는 본 연구에서 모든 제형에 대해 0.1%로 일정하게 유지된다.
- [0153] 제형의 점도는 40°C/75%RH에서 28일 인큐베이션 전 및 후에 변하지 않고 유지되었다
- [0154] 주요 제형 파라미터에 대한 점도는 표준 최소 자승 특성 및 효과 레버리지 강조와 함께 JMP 12를 사용하는 피트 모델에 의해 분석되었다. 제형 점도에 영향을 미치는 주요 인자는 도 4A에 예시된 바와 같이 mAb1 농도, pH 및 L-아르기닌 하이드로클로라이드 농도이다.
- [0155] 제형의 점도는 40°C/75%RH에서 28일 인큐베이션 전 및 후에 변하지 않고 유지되었다. 색 및 외관, 탁도, pH의 변화, 단백질 회수 또는 전하 변이체의 변화에서 28일 동안 40°C/75%RH 인큐베이션 후 14개의 제형에 대해 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다. 주요 안정성 표시 속성은 HMW 종의 형성이었다.
- [0156] 주요 제형에 대한 HMW 종의 형성 비율은 표준 최소 자승 특성 및 효과 레버리지 강조와 함께 JMP 12를 사용하는 피트 모델에 의해 분석되었다. HMW 형성에 영향을 미치는 주요 인자는 도 4B에 예시된 바와 같이 pH, L-아르기닌 하이드로클로라이드 농도 및 수크로스 농도였다.
- [0157] 제형 조성물의 검출은 JMP12 기대 함수를 사용하여 제형 점도 및 HMW 형성 속도를 최소화하는 것에 기반하였다. 다중파라미터 분석을 사용하여 150 mg/ml의 항체 (mAb1) 농도를 갖는 pH 5.3에서 5% 수크로스, 및 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드를 함유하는 조성물을 생성하였다. 이러한 제형은 제형 점도뿐만 아니라 HMW 형성을 최소화하였다. 한편, 이는 부형제 조성물 변화에 대한 점도 및 안정성 변화의 민감성을 감소시켰다.
- [0158] **실시예 5: 항-IL-33 항체의 안정성에 대한 계면활성제의 농도의 효과**
- [0159] 폴리소르베이트 80은 상기 실시 예 2에서 논의된 연구에서 안정화 계면활성제로서 확인되었다. 본 연구를 위한 베이스 제형은 150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세테이트 완충제, 5% (w/v) 수크로스, 및 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드였다. 초기 평가에서의 폴리소르베이트 80 농도는 0.01%, 0.02%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.08% 및 0.1%였다. 결과는 표 6에 요약되어 있다. 250 rpm에서 48시간의 오비탈 진탕 후, 더 낮은 수준의 폴리소르베이트 80을 함유하는 샘플에 대해 HMW의 상대 백분율의 증가가 관찰되었다. ≥ 0.055% 폴리소르베이트 80의 첨가는 오비탈 진탕 48시간 후에 이러한 응집물 종의 형성을 방지하였다.

[0160] 표 6: 48시간의 오비탈 진탕 후 150 mg/mL mAb1의 안정성에 대한 폴리소르베이트 80 농도의 효과

제형		150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트이트 완충액, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드			
충전 부피		2.5 mL			
용기/마개		FluorTec®-코팅된 4432/50 부틸 고무 마개를 갖춘, 5 mL 타입 1 보로실리케이트 유리 바이알			
색상 및 외관	% SEC-UPLC에 의해 회수된 총 단백질	% CAD에 의해 측정된 폴리소르베이트 80	SE-UPLC에 의한 순도 변화 ^a		
			% HMW	% 천연	% LMW
통과	100	0.021	23.5	-23.5	0.0
통과	100	0.033	4.1	-4.1	0.0
통과	99	0.055	0.1	-0.1	0.0
통과	100	0.063	0.0	0.0	0.0
통과	99	0.070	0.0	0.0	0.0
통과	99	0.087	0.0	0.0	0.0
통과	99	0.102	0.0	0.0	0.0

^a 출발 물질에 대한 순도의 변화로서 보고되었다. 출발 물질(인큐베이션 없음)은 SE-UPLC에 의해 98.6% 천연 피크를 함유한다.

[0161]

[0162]

150 mg/mL mAb1 제형 중 폴리소르베이트 80의 허용되는 범위를 진탕 안정성뿐만 아니라 열 안정성을 연구함으로써 추가로 조사하였다. 동일한 베이스 제형으로, 이 범위의 연구에서 폴리소르베이트 80 농도는 0.02%, 0.05%, 0.08%, 및 0.12%였다. 제형을 1개월 동안 250 rpm에서 48시간의 오비탈 진탕 및 40°C/75% RH에서 열 응력에 적용하였다. 오비탈 진탕의 결과는 ≥ 0.05% 폴리소르베이트 80이 오비탈 진탕 48시간 후에 이러한 응집물 종의 형성을 방지하였음을 확인하였다(표 7 참조). mAb1의 열 안정성은 연구된 폴리소르베이트 농도에 의해 영향을 받지 않았다(표 7 참조). 이들 결과는 0.05 내지 0.12%의 폴리소르베이트 80이 제형 안정성에 불리한 영향을 미치지 않으면서 교반 응력 하에서 응집물의 형성을 방지하기에 충분한 안정화를 제공하였다는 것을 나타내었다. 이들 결과에 기초하여 150 mg/mL mAb1 제형에 대해 0.08%의 폴리소르베이트 80의 표적 농도를 선택하였다.

[0163] 표 7:48시간의 오비탈 진탕 후 150 mg/mL mAb1의 안정성에 대한 폴리소르베이트 80 농도의 효과

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트이트 완충액, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드						
충진 부피	2.5 mL						
용기/마개	FluorTec®-코팅된 4432/50 부틸 고무 마개를 갖춘, 5 mL 타입 1 보로실리케이트 유리 바이알						
폴리소르베이트 80	색상 및 외관	탁도(405 nm에서 OD 증가)	pH	% SEC-UPLC에 의해 회수된 총 단백질	SE-UPLC에 의한 순도 변화 ^a		
					% HMW	% 천연	% LMW
스트레스: 250 rpm에서 48시간의 오비탈 진탕							
0.02% (w/v)	통과	0.01	5.4	100	6.4	-6.4	0.0
0.05% (w/v)	통과	0.00	5.4	100	0.1	-0.1	0.0
0.08% (w/v)	통과	0.00	5.4	100	0.0	-0.1	0.1
0.12% (w/v)	통과	0.00	5.4	99	0.0	0.0	0.1
스트레스: 1개월 동안 40°C/75% RH							
0.02% (w/v)	통과	0.01	5.4	99	2.9	-3.5	0.6
0.05% (w/v)	통과	0.00	5.4	98	3.0	-3.7	0.7
0.08% (w/v)	통과	0.01	5.4	98	2.9	-3.6	0.7
0.12% (w/v)	통과	0.01	5.4	99	3.0	-3.6	0.7

^a 출발 물질에 대한 순도의 변화로서 보고되었다. 출발 물질(인큐베이션 없음)은 SE-UPLC에 의해 97.7% 천연 피크를 함유한다.

[0164]

실시예 6: 액체 제형화된 항-IL-33 항체 약물 물질의 안정성

[0165]

[0166]

mAb1의 제형에 대해 -80°C, -30°C, 및 -20°C에서 36개월의 저장을 통해 안정성을 평가하기 위해 진행 중인 장기간 저장 안정성 연구가 수행되었다. 표 9 내지 10에 제시된 바와 같이, 150 mg/ml의 mAb1을 함유하는 조성물은 -80°C, -30°C 및 -20°C에서 24개월 동안 저장될 때 물리적 및 화학적으로 안정하였다. 임의의 모니터링된 속성에서 물리적 또는 화학적 안정성의 상당한 변화가 검출되지 않았다. 표 11 내지 10에 제시된 바와 같이, 150 mg/ml의 mAb1을 함유하는 조성물은 -80°C, -30°C 및 -20°C에서 9개월 동안 저장될 때 안정하였다. 표 16 내지 18에 제시된 바와 같이, 15 mg/ml의 mAb1을 함유하는 조성물은 -80°C, -30°C 및 -20°C에서 9개월 동안 저장될 때 안정하였다. 지금까지 수집된 모든 결과는 하기 표 8 내지 20에 나타내었다.

[0167] 표 8: -80℃에서 저장된 150 mg/mL mAb1 제형화된 약물 물질의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 27 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.1% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3									
충전 부피	0.6 mL									
용기/마개	실리콘 라이닝된 폴리프로필렌 스크류 캡을 갖는 5 mL 폴리카르보네이트 바이알									
	-80℃에서의 저장 길이(개월)									
분석	0	1	3	6	9	12	18	24	36	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	
탁도(405 nm에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
pH	5.2	5.2	5.2	5.2	5.3	5.3	5.2	5.2	5.3	
% SEC-UPLC에 의해 회수된 단백질	100	102	103	102	104	105	105	103	101	
SE-UPLC에 의한 순도	% HMW	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	
	% 천연	98.0	98.1	98.0	98.0	97.9	98.1	98.0	98.1	
	% LMW	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.4	0.5	0.4	
CEX-UPLC에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	29.4	29.7	29.4	29.4	29.8	29.7	29.5	30.0	
	% 주요	66.1	65.6	65.8	65.8	65.6	65.7	64.6	65.1	
	% 염기성	4.5	4.7	4.8	4.8	4.7	4.6	5.9	4.9	

[0168]

[0169] 표 9: -30℃에서 저장된 150 mg/mL mAb1 제형화된 약물 물질의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 27 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.1% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3									
충전 부피	0.6 mL									
용기/마개	실리콘 라이닝된 폴리프로필렌 스크류 캡을 갖는 5 mL 폴리카르보네이트 바이알									
	-30℃에서의 저장 길이(개월)									
분석	0	1	3	6	9	12	18	24	36	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	
탁도(405 nm에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
pH	5.2	5.2	5.2	5.2	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3	
% SEC-UPLC에 의해 회수된 단백질	100	103	104	104	103	106	107	104	104	
SE-UPLC에 의한 순도	% HMW	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.6	
	% 천연	98.0	98.1	98.0	98.0	97.9	98.1	98.0	98.0	
	% LMW	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.5	0.4	
CEX-UPLC에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	29.4	29.6	29.5	29.4	29.7	29.8	29.5	29.6	
	% 주요	66.1	65.8	65.8	65.8	65.6	65.6	64.7	65.6	
	% 염기성	4.5	4.7	4.7	4.8	4.7	4.6	5.9	4.9	

[0170]

[0171] 표 10: -20℃에서 저장된 150 mg/mL mAb1 제형화된 약물 물질의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 27 mM 아세트이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.1% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3									
충전 부피	0.6 mL									
용기/마개	실리콘 라이닝된 폴리프로필렌 스크류 캡을 갖는 5 mL 폴리카르보네이트 바이알									
	-20℃에서의 저장 길이(개월)									
분석	0	1	3	6	9	12	18	24	36	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	
탁도(405 nm 에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	
pH	5.2	5.2	5.3	5.2	5.3	5.3	5.2	5.2	5.3	
% SEC-UPLC 에 의해 회수된 단백질	100	103	104	105	107	108	110	108	107	
SE-UPLC 에 의한 순도	% HMW	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.6
	% 천연	98.0	98.1	98.0	98.0	97.9	98.1	98.0	98.0	98.0
	% LMW	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.4	0.5	0.5	0.4
CEX-UPLC 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	29.4	29.5	29.5	29.7	29.8	29.4	29.3	29.8	29.7
	% 주요	66.1	65.8	65.7	65.6	65.5	65.9	64.7	65.3	65.6
	% 염기성	4.5	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	6.0	4.9	4.8

[0172]

[0173] 표 11: -80℃에서 저장된 150 mg/mL mAb1 제형화된 약물 물질의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세테이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3								
충전 부피	2.0 mL								
용기/마개	실리콘 라이닝된 폴리프로필렌 스크류 캡을 갖는 5 mL 폴리카르보네이트 바이알								
	-80℃에서의 저장 길이(개월)								
분석	0	1	3	6	9	12	18	24	36
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과		
탁도(405 nm에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00		
pH	5.3	5.2	5.2	5.2	5.3	5.2	5.3		
% SEC-UPLC에 의해 회수된 단백질	100	108	105	100	98	105	100		
비-감소된 MCE에 의한 순도	% 주요 피크 순도	97.4	NR	96.1	96.0	NR	97.2	NR	
	% HMW 종	2.5	NR	3.8	3.9	NR	2.7	NR	
	% HMW 종	0.1	NR	0.1	0.1	NR	0.1	NR	
감소된 MCE에 의한 순도	% 순도	94.2	NR	94.8	94.8	NR	94.2	NR	
	% HMW 종	2.2	NR	1.7	2.1	NR	2.4	NR	
	% NGHC	1.7	NR	1.8	1.6	NR	1.7	NR	
SE-UPLC에 의한 순도	% HMW	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	
	% 천연	99.2	99.2	99.3	99.3	99.3	99.3	99.3	
	% LMW	0.4	0.4	0.3	0.2	0.2	0.3	0.2	
CEX-UPLC에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	19.1	19.0	21.4	20.0	19.6	19.7	17.6	
	% 주요	66.8	66.6	66.0	67.8	67.8	67.1	70.1	
	% 염기성	14.1	14.4	12.6	12.2	12.6	13.2	12.3	
iCIEF에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.3	NR	31.2	32.2	NR	30.4	NR	
	% 주요	56.3	NR	56.0	55.8	NR	57.1	NR	
	% 염기성	12.4	NR	12.9	12.1	NR	12.6	NR	
% 상대 효능(생물분석)	116	NR	NR	NR	NR	101	NR		

[0174] CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-나트륨 도데실 황페이트; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0175]

[0176] 표 12: -30℃에서 저장된 150 mg/mL mAb1 제형화된 약물 물질의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3								
충전 부피	2.0 mL								
용기/마개	실리콘 라이닝된 폴리프로필렌 스크류 캡을 갖는 5 mL 폴리카르보네이트 바이알								
	-30℃에서의 저장 길이(개월)								
분석	0	1	3	6	9	12	18	24	36
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과		
탁도(405 nm 에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00		
pH	5.3	5.2	5.2	5.2	5.3	5.2	5.3		
% SEC-UPLC 에 의해 회수된 단백질	100	108	107	101	99	106	99		
비-감소된 MCE 에 의한 순도	% 주요 피크 순도	97.4	NR	96.0	95.9	NR	97.2	NR	
	% LMW 종	2.5	NR	4.0	4.0	NR	2.7	NR	
	% HMW 종	0.1	NR	0.1	0.1	NR	0.1	NR	
감소된 MCE 에 의한 순도	% 순도	94.2	NR	94.3	94.6	NR	94.1	NR	
	% LMW 종	2.2	NR	2.1	1.9	NR	2.6	NR	
	% NGHC	1.7	NR	1.7	1.7	NR	1.7	NR	
SE-UPLC 에 의한 순도	% HMW	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	
	% 천연	99.2	99.1	99.3	99.3	99.3	99.3	99.3	
	% LMW	0.4	0.4	0.3	0.2	0.2	0.3	0.2	
CEX-UPLC 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	19.1	19.2	21.2	20.9	19.4	19.7	17.6	
	% 주요	66.8	66.3	66.2	66.9	68.0	67.1	69.9	
	% 염기성	14.1	14.5	12.6	12.3	12.6	13.2	12.5	
iCIEF 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.3	NR	30.5	30.8	NR	30.9	NR	
	% 주요	56.3	NR	57.1	57.0	NR	57.0	NR	
	% 염기성	12.4	NR	12.4	12.3	NR	12.1	NR	
% 상대 효능(생물분석)	116	NR	NR	NR	NR	149	NR		

[0177] CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-나트륨 도데실 술페이트; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0178]

[0179] 표 13: -20℃에서 저장된 150 mg/mL mAb1 제형화된 약물 물질의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3									
충전 부피	2.0 mL									
용기/마개	실리콘 라이닝된 폴리프로필렌 스크류 캡을 갖는 5 mL 폴리카르보네이트 바이알									
	-20℃에서의 저장 길이(개월)									
분석	0	1	3	6	9	12	18	24	36	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과			
탁도(405 nm 에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00			
pH	5.3	5.2	5.2	5.3	5.3	5.2	5.3			
% SEC-UPLC 에 의해 회수된 단백질	100	108	108	100	99	106	100			
비-감소된 MCE 에 의한 순도	% 주요 피크 순도	97.4	NR	96.0	96.1	NR	97.2	NR		
	% LMW 종	2.5	NR	3.9	3.8	NR	2.7	NR		
	% HMW 종	0.1	NR	0.0	0.1	NR	0.2	NR		
감소된 MCE	% 순도	94.2	NR	94.3	95.1	NR	95.1	NR		
	% LMW 종	2.2	NR	2.3	1.9	NR	2.0	NR		
	% NGHC	1.7	NR	1.8	1.7	NR	1.7	NR		
SE-UPLC 에 의한 순도	% HMW	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5		
	% 천연	99.2	99.2	99.2	99.3	99.3	99.3	99.3		
	% LMW	0.4	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2		
CEX-UPLC 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	19.1	19.2	21.0	20.0	19.4	19.6	17.6		
	% 주요	66.8	66.4	66.3	67.8	68.0	67.5	69.9		
	% 염기성	14.1	14.4	12.7	12.2	12.6	13.0	12.5		
iCIEF 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.3	NR	31.7	31.8	NR	30.8	NR		
	% 주요	56.3	NR	56.1	56.1	NR	56.5	NR		
	% 염기성	12.4	NR	12.1	12.2	NR	12.8	NR		
% 상대 효능(생물분석)	116	NR	NR	NR	NR	125	NR			

[0180] CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-나트륨 도데실 술페이트; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0181]

[0182] 표 14: 150 mg/mL mAb10 제형화된 약물 물질의 연구 안정성 - 가속화된 조건의 효과

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3							
충전 부피	2.0 mL							
용기/마개	실리콘 라이닝된 폴리프로필렌 스크류 캡을 갖는 5 mL 폴리카르보네이트 바이알							
		5°C 저장(개월)		25°C/60% RH 저장(개월)		40°C/75% RH 저장(개월)		
분석	T = 0	1	2	1	2	1	2	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	
탁도(405 nm 에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
pH	5.3	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	
% RP-UPLC 에 의해 회수된 총 단백질	100	109	103	110	107	108	106	
비-감소된 MCE 에 의한 순도	% 주요 피크 순도	97.4	96.3	96.4	96.1	95.7	93.8	92.7
	% LMW 종	2.5	3.7	3.5	3.6	3.8	5.2	5.7
	% HMW 종	0.1	0.1	0.1	0.4	0.5	1.0	1.6
감소된 MCE	% 순도	94.2	94.2	94.8	94.5	94.5	94.1	92.1
	% LMW 종	2.2	2.3	2.0	2.1	2.2	2.4	3.8
	% NGHC	1.7	1.7	1.7	1.8	1.6	1.7	1.8
SE-UPLC 에 의한 순도	% HMW	0.5	0.5	0.6	0.8	1.0	2.4	5.1
	% 천연	99.2	99.1	99.2	98.8	98.8	96.6	94.1
	% LMW	0.4	0.4	0.3	0.4	0.3	0.9	0.8
CEX-UPLC 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	19.1	19.0	19.6	18.9	21.9	28.7	50.0
	% 주요	66.8	66.6	67.9	66.3	64.9	55.7	36.5
	% 염기성	14.1	14.3	12.6	14.8	13.2	15.5	13.5
iCIEF 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.3	31.7	31.6	32.2	33.0	37.7	46.2
	% 주요	56.3	55.5	56.3	54.6	53.5	46.3	35.6
	% 염기성	12.4	12.8	12.1	13.3	13.5	16.0	18.2

[0183] CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-나트륨 도데실 술페이트; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RH = 상대 습도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0184]

[0185] 표 15: 150 mg/mL mAb10 제형화된 약물 물질의 연구 안정성 - 스트레스 조건의 효과

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3					
충전 부피	2.0 mL					
용기/마개	실리콘 라이닝된 폴리프로필렌 스크류 캡을 갖는 5 mL 폴리카르보네이트 바이알					
	스트레스 없음	오비탈 진탕(시간)		냉동/해동(사이클)		
분석	T = 0	24	48	4	8	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	
탁도(405 nm 에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
pH	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	
% RP-UPLC 에 의해 회수된 단백질	100	101	102	99	114	
비-감소된 MCE 에 의한 순도	% 주요 피크 순도	97.4	NR	96.0	NR	97.4
	% LMW 종	2.5	NR	3.9	NR	2.5
	% HMW 종	0.1	NR	0.1	NR	0.1
감소된 MCE	% 순도	94.2	NR	94.5	NR	94.9
	% LMW 종	2.2	NR	2.1	NR	2.2
	% NGHC	1.7	NR	1.7	NR	1.5
SE-UPLC 에 의한 순도	% HMW	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	% 천연	99.2	99.2	99.1	99.3	99.2
	% LMW	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3
CEX-UPLC 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	19.1	19.4	19.2	19.7	19.6
	% 주요	66.8	66.5	66.5	66.6	66.7
	% 염기성	14.1	14.1	14.3	13.7	13.8
iCIEF 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.3	NR	31.2	NR	31.8
	% 주요	56.3	NR	56.3	NR	56.0
	% 염기성	12.4	NR	12.6	NR	12.2

[0186] CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-나트륨 도데실 황산염; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0187]

[0188] 표 16: -80℃에서 저장된 15 mg/mL mAb1 제형화된 약물 물질의 연구 안정성

제형	15 mg/mL mAb1, 10 mM 아세테이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3								
충전 부피	2.0 mL								
용기/마개	실리콘 라이닝된 폴리프로필렌 스크류 캡을 갖는 5 mL 폴리카르보네이트 바이알								
	-80℃에서의 저장 길이(개월)								
분석	0	1	3	6	9	12	18	24	36
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과		
탁도(405 nm 에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3		
% SEC-UPLC 에 의해 회수된 단백질	100	106	100	99	100	101	97		
비-감소된 MCE 에 의한 순도	% 주요 피크 순도	96.6	NR	96.8	96.5	NR	97.7	NR	
	% LMW 종	3.4	NR	3.1	3.4	NR	2.2	NR	
	% HMW 종	0.0	NR	0.1	0.1	NR	0.1	NR	
감소된 MCE	% 순도	94.5	NR	94.9	94.9	NR	95.0	NR	
	% LMW 종	2.0	NR	2.0	2.2	NR	2.0	NR	
	% NGHC	1.7	NR	1.7	1.6	NR	1.6	NR	
SE-UPLC 에 의한 순도	% HMW	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	
	% 천연	99.3	99.3	99.4	99.4	99.3	99.4	99.4	
	% LMW	0.4	0.4	0.3	0.2	0.3	0.2	0.2	
CEX-UPLC 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	19.3	19.2	20.7	20.6	19.0	19.8	17.6	
	% 주요	66.8	66.6	66.8	67.2	68.7	67.1	70.1	
	% 염기성	13.9	14.1	12.5	12.2	12.3	13.1	12.3	
iCIEF 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.0	NR	30.7	30.6	NR	31.1	NR	
	% 주요	56.9	NR	57.4	57.0	NR	56.2	NR	
	% 염기성	12.1	NR	12.0	12.4	NR	12.7	NR	
% 상대 효능(생물분석)	82	NR	NR	NR	NR	NA	NR		

[0189] CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-나트륨 도데실 황산염; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0190]

[0191] 표 17: -30℃에서 저장된 15 mg/mL mAb1 제형화된 약물 물질의 연구 안정성

제형	15 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3								
충전 부피	2.0 mL								
용기/마개	실리콘 라이닝된 폴리프로필렌 스크류 캡을 갖는 5 mL 폴리카르보네이트 바이알								
	-30℃에서의 저장 길이(개월)								
분석	0	1	3	6	9	12	18	24	36
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과		
탁도(405 nm 에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3		
% SEC-UPLC 에 의해 회수된 단백질	100	106	100	100	99	102	97		
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	96.6	NR	96.8	96.7	NR	97.5	NR	
	% LMW 종	3.4	NR	3.1	3.3	NR	2.4	NR	
	% HMW 종	0.0	NR	0.1	0.1	NR	0.1	NR	
감소된 MCE	% 순도	94.5	NR	95.3	95.1	NR	94.5	NR	
	% LMW 종	2.0	NR	1.8	1.9	NR	2.1	NR	
	% NGHC	1.7	NR	1.6	1.6	NR	1.7	NR	
SE-UPLC 에 의한 순도	% HMW	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	
	% 천연	99.3	99.3	99.4	99.4	99.4	99.4	99.4	
	% LMW	0.4	0.4	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2	
CEX-UPLC 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	19.3	19.5	20.5	20.1	19.7	19.8	17.8	
	% 주요	66.8	66.3	67.0	67.9	67.8	67.1	70.0	
	% 염기성	13.9	14.2	12.5	12.0	12.5	13.1	12.3	
iCIEF 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.0	NR	30.3	30.5	NR	31.2	NR	
	% 주요	56.9	NR	57.6	56.9	NR	55.9	NR	
	% 염기성	12.1	NR	12.1	12.6	NR	12.9	NR	
% 상대 효능(생물분석)	82	NR	NR	NR	NR	NA	NR		

[0192] CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-나트륨 도데실 황산염; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0193]

[0194] 표 18: -20℃에서 저장된 15 mg/mL mAb1 제형화된 약물 물질의 연구 안정성

제형	15 mg/mL mAb1, 10 mM 아세테이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3								
충전 부피	2.0 mL								
용기/마개	실리콘 라이닝된 폴리프로필렌 스크류 캡을 갖는 5 mL 폴리카르보네이트 바이알								
	-20℃에서의 저장 길이(개월)								
분석	0	1	3	6	9	12	18	24	36
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과		
탁도(405 nm 에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH	5.3	5.3	5.3	5.3	5.4	5.3	5.4		
% SEC-UPLC 에 의해 회수된 단백질	100	107	100	100	99	102	98		
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	96.6	NR	96.5	96.5	NR	97.8	NR	
	% LMW 종	3.4	NR	3.3	3.5	NR	2.2	NR	
	% HMW 종	0.0	NR	0.2	0.1	NR	0.1	NR	
감소된 MCE	% 순도	94.5	NR	94.9	94.8	NR	94.7	NR	
	% LMW 종	2.0	NR	1.8	1.9	NR	2.0	NR	
	% NGHC	1.7	NR	1.7	1.8	NR	1.7	NR	
SE-UPLC 에 의한 순도	% HMW	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4	0.3	0.4	
	% 천연	99.3	99.3	99.4	99.4	99.4	99.4	99.4	
	% LMW	0.4	0.4	0.3	0.2	0.3	0.2	0.2	
CEX-UPLC 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	19.3	19.3	20.3	19.7	19.2	19.6	17.6	
	% 주요	66.8	66.5	67.2	68.1	68.1	67.2	69.9	
	% 염기성	13.9	14.1	12.6	12.2	12.7	13.2	12.5	
iCIEF 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.0	NR	30.3	30.9	NR	30.9	NR	
	% 주요	56.9	NR	56.9	57.1	NR	56.2	NR	
	% 염기성	12.1	NR	12.8	12.0	NR	13.0	NR	
% 상대 효능(생물분석)	82	NR	NR	NR	NR	NA	NR		

[0195] CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-나트륨 도데실 술페이트; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0196]

[0197] 표 19: 15 mg/mL mAb1 제형화된 약물 물질의 연구 안정성 - 가속화된 조건의 효과

제형	15 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3							
충전 부피	2.0 mL							
용기/마개	실리콘 라이닝된 폴리프로필렌 스크류 캡을 갖는 5 mL 폴리카르보네이트 바이알							
		5°C 저장(개월)		25°C/60% RH 저장(개월)		40°C/75% RH 저장(개월)		
분석	T = 0	1	2	1	2	1	2	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	
탁도(405 nm에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
pH	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	
% RP-UPLC에 의해 회수된 단백질	100	107	102	109	104	110	103	
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	96.6	96.8	96.8	96.6	96.6	95.4	94.6
	% LMW 중	3.4	3.1	3.1	3.3	3.2	4.4	5.0
	% HMW 중	0.0	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.4
감소된 MCE	% 순도	94.5	94.4	94.6	95.3	94.7	93.4	93.5
	% LMW 중	2.0	2.0	1.9	2.0	2.1	2.6	2.7
	% NGHC	1.7	1.8	1.7	1.7	1.6	1.8	1.7
SE-UPLC에 의한 순도	% HMW	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4	0.9	2.0
	% 천연	99.3	99.3	99.4	99.3	99.3	98.6	97.2
	% LMW	0.4	0.4	0.3	0.4	0.3	0.5	0.9
CEX-UPLC에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	19.3	19.3	19.4	20.2	21.6	27.3	46.8
	% 주요	66.8	66.6	68.1	65.2	65.2	57.1	39.3
	% 염기성	13.9	14.2	12.5	14.7	13.2	15.6	14.0
iCIEF에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.0	29.6	31.0	30.5	32.2	37.2	46.6
	% 주요	56.9	58.2	56.6	56.3	53.7	48.2	39.1
	% 염기성	12.1	12.2	12.4	13.3	14.1	14.6	14.3

[0198] CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-나트륨 도데실 술페이트; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0200] 표 20: 15 mg/mL mAb1 제형화된 약물 물질의 연구 안정성 - 가속화된 조건의 효과

제형	15 mg/mL mAb1, 10 mM 아세테이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3					
충전 부피	2.0 mL					
용기/마개	실리콘 라이닝된 폴리프로필렌 스크류 캡을 갖는 5 mL 폴리카르보네이트 바이알					
	스트레스 없음	오비탈 진탕(시간)		냉동/해동(사이클)		
분석	T = 0	24	48	4	8	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	
탁도(405 nm 에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
pH	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	
% RP-UPLC 에 의해 회수된 단백질	100	99	99	98	115	
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	96.6	NR	96.7	NR	97.7
	% LMW 종	3.4	NR	3.3	NR	2.2
	% HMW 종	0.0	NR	0.0	NR	0.1
감소된 MCE	% 순도	94.5	NR	95.1	NR	94.5
	% LMW 종	2.0	NR	1.8	NR	2.1
	% NGHC	1.7	NR	1.7	NR	1.7
SE-UPLC 에 의한 순도	% HMW	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4
	% 천연	99.3	99.3	99.2	99.4	99.3
	% LMW	0.4	0.4	0.5	0.2	0.3
CEX-UPLC 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	19.3	19.2	19.4	20.0	20.1
	% 주요	66.8	66.9	66.5	66.8	66.6
	% 염기성	13.9	14.0	14.1	13.2	13.3
iCIEF 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.0	NR	30.8	NR	31.0
	% 주요	56.9	NR	56.7	NR	56.8
	% 염기성	12.1	NR	12.5	NR	12.3

[0201] CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-나트륨 도데실 술페이트; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0202] 실시예 7: 액체 제형화된 항-IL-33 항체 약물 제품의 안정성

[0204] 유리 바이알에서 mAb1의 15 mg/mL 및 150 mg/ml 약물 제품 제형에 대해 현재까지 9개월의 연구 안정성 데이터가 이용가능하다. 두 항체 농도는 모두 2-8°C에서 9개월 동안 저장될 때 물리적 및 화학적으로 안정하였다(표 21 및 22 참조). 150 mg/ml mAb1 약물 생성물의 추가의 안정성 연구는 2-8°C에서 24개월 동안 저장될 때 물리적 및 화학적으로 안정한 것으로 관찰되었다(표 23 참조). 임의의 모니터링된 속성에서 물리적 또는 화학적 안정성의 상당한 변화가 검출되지 않았다.

[0205] 가속 및 스트레스 조건하에 인큐베이션 후, 15 mg/mL 및 150 mg/ml의 mAb1 약물 생성물 제형의 분석으로부터의 결과는 각각 표 24 및 25에 제공된다. mAb1 약물 생성물 제형은 48시간 동안 교반(주위 온도에서 250 rpm에서 오비탈 진탕)할 때 물리적 및 화학적으로 안정하였다. 임의의 모니터링된 속성에서 물리적 또는 화학적 안정성의 상당한 변화가 검출되지 않았다. 15 mg/mL 및 150 mg/ml 약물 제품 제형 둘 다에 대해, 25°C에서 1개월 동안 인큐베이션되는 경우, HMW 및 LMW 종에서 인지가 가능한 변화가 관찰되지 않았고, 이는 mAb1 약물 제품 제형이 실온에서 단기간에 노출될 수 있음을 나타낸다. 40°C/75%RH에서 2개월 동안 인큐베이션한 후, HMW 종 및 전하 변

이체의 상당한 형성(산성 종의 증가된 상대 백분율)이 검출되었다. 이 가속된 조건으로부터의 결과는 HMW 종의 증가 및 전하 변이체의 형성이 약물 제품 제형의 주요 분해 경로임을 입증하였다.

[0206] 현재까지, 사전-충전된 주사기(PFS)에서 150 mg/mL 약물 제품 제형에 대해 6개월의 연구 안정성 데이터가 이용 가능하다. 안정성을 5개의 PFS에서 시험하였다. 안정성 데이터는 표 26 내지 34에 제공된다. 유리 바이알에서 75 mg/mL 약물 제품 제형에 대해 3개월의 연구 안정성 데이터가 이용 가능하다(표 36 참조).

[0207] 표 21: 2-8°C에서 저장된 유리 바이알 중 15 mg/mL mAb1 약물 생성물의 연구 안정성

제형	15 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3									
충전 부피	2.5 mL									
용기/마개	20mm FluroTec® 코팅된 West S2-451 4432/50 GRY B2-40 마개를 갖춘, 5 mL 타입 1 보로실리케이트 유리 바이알									
	2-8°C에서의 저장 길이(개월)									
분석	0	1	3	6	9	12	18	24	36	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과			
탁도(405 nm에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00			
pH	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3			
% SEC-UPLC에 의해 회수된 단백질	100	103	100	99	100	103	98			
HIAC에 의해, 육안으로 보이지 않는 미립자 분석(#/mL)	≥ 10 µm	2	4	11	12	NR	13	NR		
	≥ 25 µm	0	0	0	0	NR	0	NR		
MFI에 의해 미립자 분석(입자/mL)	2 내지 10 µm	285	2093	1215	787	NR	1062	NR		
	≥ 10 µm	23	25	7	13	NR	7	NR		
	≥ 25 µm	7	2	0	3	NR	2	NR		
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	96.3	96.4	96.5	96.4	NR	97.2	NR		
	% LMW 종	3.6	3.6	3.5	3.6	NR	2.6	NR		
	% HMW 종	0.1	0.0	0.1	0.0	NR	0.2	NR		
감소된 MCE	% 순도	94.5	94.2	94.9	94.1	NR	94.8	NR		
	% LMW 종	2.1	2.2	2.1	2.2	NR	1.9	NR		
	% NGHC	1.7	1.7	1.7	1.9	NR	1.8	NR		

[0208]

SE-UPLC에 의한 순도	% HMW	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4		
	% 천연	99.3	99.3	99.4	99.4	99.3	99.4	99.4		
	% LMW	0.4	0.4	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2		
CEX-UPLC에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	19.6	19.2	20.0	19.9	19.5	20.0	18.0		
	% 주요	66.5	66.7	67.4	67.7	67.8	66.6	69.4		
	% 염기성	13.9	14.1	12.6	12.4	12.7	13.4	12.6		
iCIEF에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	30.2	30.2	30.1	30.4	NR	31.0	NR		
	% 주요	57.3	57.0	57.3	57.0	NR	55.8	NR		
	% 염기성	12.5	12.9	12.6	12.5	NR	13.1	NR		
CAD에 의해 측정된 % 폴리소르베이트 80	0.075	0.077	0.077	0.082	NR	0.088	NR			
% 상대 효능(생물분석)	108	NR	NR	NR	NR	NR	NR			

CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; FDG = 제형 개발군; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-소듐 도데실 술페이트; MFI = 마이크로플로우 영상화; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0209]

[0210] 표 22: 2-8°C에서 저장된 유리 바이알에서 150 mg/mL mAb1 약물 생성물의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3								
충전 부피	2.5 mL								
용기/마개	20mm FluroTec® 코팅된 West S2-451 4432/50 GRY B2-40 마개를 갖춘, 5 mL 타입 1 보로실리케이트 유리 바이알								
	2-8°C에서의 저장 길이(개월)								
분석	0	1	3	6	9	12	18	24	36
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과		
탁도(405 nm에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00		
pH	5.3	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.3		
% SEC-UPLC에 의해 회수된 단백질	100	103	101	99	98	100	100		
HIAC에 의해, 육안으로 보이지 않는 미립자 분석(#/mL)	≥ 10 μm	17	16	11	28	NR	14	NR	
	≥ 25 μm	1	0	0	1	NR	2	NR	
MFI에 의해 미립자 분석(입자/mL)	2 내지 10 μm	231	348	652	1216	NR	1157	NR	
	≥ 10 μm	31	11	28	20	NR	16	NR	
	≥ 25 μm	8	2	3	2	NR	0	NR	
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	95.6	95.6	95.6	96.0	NR	96.8	NR	
	% LMW 종	4.3	4.4	4.1	3.7	NR	2.8	NR	
	% HMW 종	0.2	0.1	0.3	0.3	NR	0.4	NR	
감소된 MCE	% 순도	94.2	93.9	94.4	94.4	NR	94.8	NR	
	% LMW 종	2.4	2.4	2.1	2.0	NR	1.9	NR	
	% NGHC	1.8	1.9	1.7	1.8	NR	1.8	NR	

[0211]

SE-UPLC에 의한 순도	% HMW	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8		
	% 천연	99.2	99.1	99.2	99.1	99.0	99.0	98.9		
	% LMW	0.4	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2		
CEX-UPLC에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	19.3	19.3	20.2	20.0	19.0	19.7	17.7		
	% 주요	66.6	66.7	67.0	67.4	68.2	66.7	69.5		
	% 염기성	14.1	14.0	12.8	12.6	12.9	13.5	12.9		
iCIEF에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.4	30.9	30.8	30.8	NA	30.7	NR		
	% 주요	56.4	56.4	56.4	56.5	NA	56.1	NR		
	% 염기성	12.2	12.8	12.8	12.7	NA	13.2	NR		
% CAD에 의해 측정된 폴리소르베이트 80		0.084	0.087	0.084	0.092	NR	0.090	NR		
% 상대 효능(생물분석)		108	NR	NR	72	NR	115	NR		

CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-소듐 도데실 황페이트; MFI = 마이크로플로우 영상화; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0212]

[0213] 표 23: 2-8℃에서 저장된 유리 바이알 중 150 mg/mL mAb1 약물 생성물의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.10% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3									
충전 부피	0.5 mL									
용기/마개	20mm FluroTec® 코팅된 West S2-451 4432/50 GRY B2-40 마개를 갖춘, 2 mL 타입 1 보로실리케이트 유리 바이알									
	2-8℃에서의 저장 길이(개월)									
분석	0	1	3	6	9	12	18	24	36	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	
탁도(405 nm 에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
pH	5.2	5.2	5.2	5.2	5.3	5.3	5.2	5.2	5.3	
% RP-UPLC 에 의해 회수된 단백질	100	102	103	103	101	106	107	102	100	
SE-UPLC 에 의한 순도	% HMW	1.5	1.5	1.6	1.7	1.8	1.8	1.9	2.0	2.1
	% 천연	98.0	98.0	97.9	97.8	97.7	97.8	97.6	97.6	97.4
	% LMW	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.4	0.5	0.5	0.5
CEX-UPLC 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	29.4	28.4	28.2	28.2	28.3	28.8	29.1	29.0	30.1
	% 주요	66.1	67.0	67.2	67.0	66.9	66.1	64.1	65.7	64.2
	% 염기성	4.5	4.5	4.6	4.7	4.9	5.1	6.8	5.3	5.7

CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-소듐 도데실 황산염; MFI = 마이크로플로우 영상화; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0214]

[0215] 표 24: 가속 및 스트레스 조건, 및 교반에서 저장된 유리 바이알 내의 15 mg/mL mAb1 약물 생성물의 연구 안정성

제형	15 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3									
충전 부피	2.5 mL									
용기/마개	13mm FluroTec® 코팅된 West S2-451 4432/50 GRY B2-40 마개를 갖춘, 5 mL 타입 1 보르실리케이트 유리 바이알									
		25°C/60% RH 저장(개월)				40°C/75% RH 저장(개월)			오비탈 진탕(시간)	
분석	0	1	3	6	0.5	1	2	24	48	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	
탁도(405 nm 에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
pH	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	
% RP-UPLC 에 의해 회수된 단백질	100	103	100	99	98	103	100	98	98	
HIAC 에 의해, 육안으로 보이지 않는 미립자 분석(#/mL)	≥ 10 µm	2	10	8	29	NR	13	13	NR	7
	≥ 25 µm	0	0	0	0	NR	0	1	NR	0
MFI 에 의해 미립자 분석(입자/mL)	2 내지 10 µm	285	387	906	1174	NR	2222	3474	NR	378
	≥ 10 µm	23	13	10	11	NR	18	43	NR	10
	≥ 25 µm	7	5	0	3	NR	2	3	NR	0
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	96.3	96.1	95.8	95.5	NR	95.2	94.5	NR	96.4
	% LMW 종	3.6	3.8	4.1	4.4	NR	4.6	5.5	NR	3.5
	% HMW 종	0.1	0.1	0.1	0.1	NR	0.2	0.1	NR	0.1

[0216]

감소된 MCE	% 순도	96.3	96.1	95.8	95.5	NR	95.2	94.5	NR	96.4
	% LMW 종	3.6	3.8	4.1	4.4	NR	4.6	5.5	NR	3.5
	% NGHC	0.1	0.1	0.1	0.1	NR	0.2	0.1	NR	0.1
SE-UPLC 에 의한 순도	% HMW	0.4	0.3	0.4	0.5	0.5	0.7	1.3	0.3	0.3
	% 천연	99.3	99.3	99.3	99.2	99.2	98.9	97.8	99.3	99.4
	% LMW	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	0.9	0.4	0.4
CEX-UPLC 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	19.6	19.6	22.9	27.5	22.1	27.6	46.9	19.5	19.3
	% 주요	66.5	66.0	63.7	59.2	62.9	57.2	39.5	66.5	66.6
	% 염기성	13.9	14.4	13.4	13.3	15.0	15.2	13.6	14.0	14.0
iCIEF 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	30.2	30.2	32.7	36.8	NR	38.0	45.9	NR	30.2
	% 주요	57.3	55.8	53.5	49.2	NR	47.8	40.4	NR	57.4
	% 염기성	12.5	14.0	13.9	14.0	NR	14.2	13.8	NR	12.5
% CAD 에 의해 측정된 폴리소르베이트 80		0.075	0.078	0.077	0.082	NR	0.078	0.075	NR	0.076

[0217]

[0218]

CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; FDG = 제형 개발군; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-소듐 도데실 술페이트; MFI = 마이크로플로우 영상화; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RH = 상대 습도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

표 25: 가속 및 스트레스 조건, 및 교반에서 저장된 유리 바이알 내의 150 mg/mL mAb1 약물 생성물의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3									
충전 부피	2.5 mL									
용기/마개	13mm FluroTec® 코팅된 West S2-451 4432/50 GRY B2-40 마개를 갖춘, 5 mL 타입 1 보르실리케이트 유리 바이알									
		25°C/60% RH 저장(개월)				40°C/75% RH 저장(개월)			오비탈 진탕(시간)	
분석	0	1	3	6	0.5	1	2	24	48	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	
탁도(405 nm에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	
pH	5.3	5.2	5.2	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3	5.3	
% RP-UPLC에 의해 회수된 단백질	100	104	101	100	97	102	98	101	101	
HIAC에 의해, 육안으로 보이지 않는 미립자 분석(#/mL)	≥ 10 µm	17	16	16	56	NR	30	46	NR	13
	≥ 25 µm	1	0	0	2	NR	1	1	NR	0
MFI에 의한 미립자 분석(입자/mL)	2 내지 10 µm	231	903	2053	2700	NR	2919	1781	NR	514
	≥ 10 µm	31	25	13	61	NR	48	38	NR	16
	≥ 25 µm	8	3	1	8	NR	2	2	NR	2
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	95.6	95.5	94.2	94.1	NR	94.1	92.1	NR	95.6
	% LMW 종	4.3	4.1	5.4	5.3	NR	5.3	6.5	NR	4.3
	% HMW 종	0.2	0.4	0.5	0.6	NR	0.7	1.4	NR	0.1
감소된 MCE	% 순도	94.2	94.5	94.0	93.4	NR	93.6	92.2	NR	94.7
	% LMW 종	2.4	2.0	2.4	3.0	NR	2.7	3.5	NR	1.9
	% NGHC	1.8	1.7	1.8	1.7	NR	1.8	1.7	NR	1.7

[0219]

SE-UPLC에 의한 순도	% HMW	0.5	0.8	1.0	1.3	1.4	2.2	3.9	0.5	0.5
	% 천연	99.2	98.9	98.7	98.4	98.0	96.9	95.4	99.2	99.1
	% LMW	0.4	0.4	0.3	0.3	0.6	0.9	0.8	0.4	0.4
CEX-UPLC에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	19.3	19.9	21.2	28.9	23.4	28.8	48.5	19.1	19.2
	% 주요	66.6	14.6	13.3	57.7	61.4	56.1	38.0	66.7	66.7
	% 염기성	14.1	19.9	21.2	13.4	15.1	15.2	13.5	14.2	14.1
iCIEF에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.4	30.9	33.5	38.0	NR	38.7	46.2	NR	30.4
	% 주요	56.4	55.4	51.8	46.6	NR	45.1	38.4	NR	57.1
	% 염기성	12.2	13.7	14.7	15.4	NR	16.1	15.4	NR	12.5
% CAD에 의해 측정된 폴리소르베이트 80		0.084	0.086	0.083	0.090	NR	0.084	0.081	NR	0.084

CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-소듐 도데실 술페이트; MFI = 마이크로플로우 영상화; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RH = 상대 습도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0220]

[0221] 표 26: 2-8°C에서 저장된 1 mL gOmpi 주사기 중 150 mg/mL mAb1 약물 생성물의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3								
충전 부피	1.05 mL								
용기/마개	27G 얇은 벽 바늘 및 FM30 바늘 실드를 갖는 Nuova Ompi EZ-Fill 1 mL 길이의 유리 주사기								
	2-8°C에서의 저장 길이(개월)								
분석	0	1	3	6	9	12	18	24	36
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과		
탁도(405 nm 에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH	5.4	5.3	5.3	5.2	5.2	5.3	5.3		
% SEC-UPLC 에 의해 회수된 단백질	100	101	100	99	102	102	102		
HIAC 에 의해, 육안으로 보이지 않는 미립자 분석(#/mL)	≥ 10 µm	283	357	582	1128	NR	1225	NR	
	≥ 25 µm	1	0	1	3	NR	6	NR	
MFI 에 의한 미립자 분석(입자/mL)	2 내지 10 µm	12982	10541	7137	7018	NR	5375	NR	
	≥ 10 µm	29	228	57	69	NR	67	NR	
	≥ 25 µm	0	3	5	0	NR	2	NR	
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	97.0	96.8	96.7	96.7	NR	97.4	NR	
	% LMW 종	2.9	2.9	3.2	3.2	NR	2.2	NR	
	% HMW 종	0.1	0.3	0.1	0.1	NR	0.4	NR	
감소된 MCE	% 순도	94.8	94.9	94.4	94.9	NR	94.4	NR	
	% LMW 종	2.3	1.8	2.2	2.1	NR	2.2	NR	
	% NGHC	1.2	1.5	1.8	1.2	NR	1.6	NR	

[0222]

SE-UPLC 에 의한 순도	% HMW	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	
	% 천연	99.3	99.3	99.2	99.1	99.0	99.0	98.9	
	% LMW	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	
CEX-UPLC 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	20.3	19.4	20.0	20.0	19.8	18.3	19.0	
	% 주요	67.9	68.4	68.8	68.6	68.5	70.9	69.8	
	% 염기성	11.8	12.2	11.3	11.4	11.7	10.8	11.1	
iCIEF 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.2	31.0	31.3	30.2	NR	31.9	NR	
	% 주요	57.3	57.2	56.7	58.6	NR	56.1	NR	
	% 염기성	11.6	11.9	12.0	11.2	NR	12.0	NR	
% CAD 에 의해 측정된 폴리소르베이트 80		0.079	0.080	0.081	0.091	NR	0.091	NR	

CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; FDG = 제형 개발군; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-소듐 도데실 술페이트; MFI = 마이크로플로우 영상화; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0223]

[0224] 표 27: 가속 및 스트레스 조건, 및 교반에서 저장된 1 mL gOmpi 주사기 중 150 mg/mL mAb1 약물 생성물의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3									
충전 부피	1.05 mL									
용기/마개	27G 얇은 벽 바늘 및 FM30 바늘 쉘트를 갖는 Nuova Ompi EZ-Fill 1 mL 길이의 유리 주사기									
		25°C/60% RH 저장(개월)			40°C/75% RH 저장(개월)			오비탈 진탕(시간)		
분석	0	1	3	6	0.5	1	2	24	48	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	
탁도(405 nm 에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.02	0.00	0.00	
pH	5.4	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	
% RP-UPLC 에 의해 회수된 단백질	100	100	101	99	99	100	101	101	99	
HIAC 에 의해, 육안으로 보이지 않는 미립자 분석(#/mL)	≥ 10 μm	283	613	814	975	NR	1467	1584	NR	911
	≥ 25 μm	1	1	1	5	NR	23	5	NR	2
MFI 에 의한 미립자 분석(입자/ mL)	2 내지 10 μm	1298 2	13554	12156	9523	NR	15308	10205	NR	15559
	≥ 10 μm	29	253	74	69	NR	376	79	NR	357
	≥ 25 μm	0	1	0	8	NR	7	7	NR	0
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	97.0	96.5	96.1	95.1	NR	94.5	92.3	NR	96.7
	% LMW 중	2.9	3.2	3.5	4.1	NR	4.5	6.6	NR	3.0
	% HMW 중	0.1	0.4	0.4	0.8	NR	1.0	1.1	NR	0.3
감소된 MCE	% 순도	94.8	94.2	94.7	94.4	NR	93.7	91.0	NR	95.0
	% LMW 중	2.3	2.7	2.3	2.6	NR	3.3	5.1	NR	1.9
	% NGHC	1.2	1.4	1.1	1.6	NR	1.4	2.3	NR	1.2

[0225]

SE-UPLC 에 의한 순도	% HMW	0.5	0.8	1.0	1.3	1.2	1.9	3.6	0.5	0.5
	% 천연	99.3	99.0	98.8	98.4	98.2	97.4	95.8	99.2	99.2
	% LMW	0.3	0.2	0.2	0.3	0.6	0.7	0.6	0.3	0.3
CEX- UPLC 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	20.3	20.3	23.9	28.6	26.1	32.0	54.5	20.2	19.9
	% 주요	67.9	67.0	63.9	59.1	60.5	54.0	33.6	67.7	67.9
	% 염기성	11.8	12.7	12.2	12.3	13.4	13.9	11.9	12.1	12.2
iCIEF 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.2	31.4	33.1	41.2	NR	39.8	57.6	NR	30.3
	% 주요	57.3	56.1	53.6	45.9	NR	43.7	26.6	NR	58.4
	% 염기성	11.6	12.5	13.4	13.0	NR	16.5	15.7	NR	11.4
% CAD 에 의해 측정된 폴리소르베이트 80	0.079	0.081	0.081	0.089	NR	0.080	0.080	NR	0.080	

CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; FDG = 제형 개발군; HMW = 고분자량; iCIEF =
염상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관
전기영동-소듐 도데실 황산염; MFI = 마이크로플로우 영상화; NR = 필요하지
않음; OD = 광학 밀도; RH = 상대 습도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC =
초고성능 액체 크로마토그래피

[0226]

[0227] 표 28: 2-8°C에서 저장된 1 mL BD Neopak 주사기 중 150 mg/mL mAb1 약물 생성물의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3								
충전 부피	1.05 mL								
용기/마개	27G 얇은 벽 바늘 및 BD260 바늘 쉴드를 갖는 BD Neopak SCF 1 mL 길이의 유리 주사기								
	2-8°C에서의 저장 길이(개월)								
분석	0	1	3	6	9	12	18	24	36
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과		
탁도(405 nm에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH	5.4	5.3	5.3	5.2	5.2	5.3	5.3		
% SEC-UPLC에 의해 회수된 단백질	100	100	100	99	101	102	102		
HIAC에 의해, 육안으로 보이지 않는 미립자 분석(#/mL)	≥ 10 µm	34	271	108	41	NR	184	NR	
	≥ 25 µm	0	2	2	0	NR	2	NR	
MFI에 의한 미립자 분석(입자/mL)	2 내지 10 µm	790	2673	3306	1096	NR	2602	NR	
	≥ 10 µm	2	49	5	3	NR	15	NR	
	≥ 25 µm	0	3	0	0	NR	2	NR	
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	96.9	97.0	96.7	96.5	NR	97.4	NR	
	% LMW 종	3.0	3.0	3.2	3.3	NR	2.3	NR	
	% HMW 종	0.2	0.1	0.2	0.2	NR	0.4	NR	
감소된 MCE	% 순도	95.4	95.2	95.2	95.0	NR	94.2	NR	
	% LMW 종	1.7	1.9	1.7	1.9	NR	2.2	NR	
	% NGHC	1.2	1.1	1.5	1.6	NR	1.9	NR	
SE-UPLC에 의한 순도	% HMW	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8	
	% 천연	99.3	99.3	99.2	99.1	99.0	99.0	98.9	
	% LMW	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	

[0228]

제형		150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세테이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3								
충전 부피		1.05 mL								
용기/마개		27G 얇은 벽 바늘 및 BD260 바늘 쉴드를 갖는 BD Neopak SCF 1 mL 길이의 유리 주사기								
2-8°C에서의 저장 길이(개월)										
CEX-UPLC에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	20.1	19.6	19.9	19.9	19.7	18.1	19.3		
	% 주요	68.1	68.1	68.6	68.6	68.5	71.1	69.6		
	% 염기성	11.8	12.3	11.5	11.5	11.8	10.9	11.1		
iCIEF에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	30.8	30.8	30.7	30.6	NR	32.2	NR		
	% 주요	57.5	57.9	58.2	57.7	NR	55.6	NR		
	% 염기성	11.7	11.4	11.2	11.6	NR	12.2	NR		
% CAD에 의해 측정된 폴리소르베이트 80		0.082	0.081	0.082	0.091	NR	0.091	NR		
% 상대 효능(생물분석)		107	NR	NR	134	NR	NA	NR		

CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; FDG = 제형 개발군; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-소듐 도데실 황산염; MFI = 마이크로플로우 영상화; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0229]

[0230]

표 29: 가속 및 스트레스 조건, 및 교반에서 저장된 1 mL BD Neopak 주사기 중 150 mg/mL mAb1 약물 생성물의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3									
충전 부피	1.05 mL									
용기/마개	27G 얇은 벽 바늘 및 BD260 바늘 쉴드를 갖는 BD Neopak SCF 1 mL 길이의 유리 주사기									
		25°C/60% RH 저장(개월)			40°C/75% RH 저장(개월)			오비탈 진탕(시간)		
분석	0	1	3	6	0.5	1	2	24	48	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	
탁도(405 nm 에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.02	0.00	0.00	
pH	5.4	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3	5.3	5.3	
% RP-UPLC 에 의해 회수된 단백질	100	100	100	98	99	100	100	100	99	
HIAC 에 의해, 육안으로 보이지 않는 미립자 분석(#/mL)	≥ 10 µm	34	132	140	179	NR	359	458	NR	404
	≥ 25 µm	0	2	1	3	NR	4	2	NR	0
MFI 에 의한 미립자 분석(입자 /mL)	2 내지 10 µm	790	3455	2674	2872	NR	5749	6190	NR	4523
	≥ 10 µm	2	53	13	23	NR	69	33	NR	116
	≥ 25 µm	0	5	2	3	NR	0	0	NR	0
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	96.9	96.4	96.0	95.3	NR	94.6	92.5	NR	97.0
	% LMW 중	3.0	3.3	3.6	4.3	NR	4.4	6.2	NR	3.0
	% HMW 중	0.2	0.3	0.4	0.5	NR	1.0	1.3	NR	0.1
감소된 MCE	% 순도	95.4	95.2	94.3	93.9	NR	93.4	91.7	NR	95.2
	% LMW 중	1.7	2.0	2.5	2.8	NR	3.1	4.4	NR	1.8
	% NGHC	1.2	1.2	1.6	1.4	NR	1.7	2.0	NR	1.1

[0231]

SE-UPLC 에 의한 순도	% HMW	0.5	0.8	1.0	1.3	1.2	1.9	3.7	0.5	0.5
	% 천연	99.3	99.0	98.8	98.4	98.2	97.4	95.7	99.3	99.3
	% LMW	0.3	0.2	0.2	0.3	0.6	0.7	0.6	0.3	0.3
CEX- UPLC 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	20.1	20.3	24.3	28.8	25.7	32.0	55.1	19.9	19.9
	% 주요	68.1	67.0	63.5	58.9	60.7	54.1	33.3	68.0	67.7
	% 염기성	11.8	12.6	12.2	12.3	13.6	13.9	11.6	12.1	12.4
iCIEF 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	30.8	31.7	32.9	37.3	NR	40.1	56.7	NR	30.6
	% 주요	57.5	55.4	53.3	48.7	NR	43.1	25.8	NR	57.5
	% 염기성	11.7	12.9	13.8	14.1	NR	16.8	17.5	NR	11.9
% CAD 에 의해 측정된 폴리소르베이트 80		0.082	0.080	0.082	0.089	NR	0.080	0.081	NR	0.081

CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; FDG = 제형 개발군; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-소듐 도데실 술페이트; MFI = 마이크로플로우 영상화; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RH = 상대 습도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0232]

[0233] 표 30: 2-8°C에서 저장된 2.25 mL gOmpi 주사기 중 150 mg/mL mAb1 약물 생성물의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3								
충전 부피	2.14 mL								
용기/마개	27G 얇은 벽 바늘 및 FM30 바늘 실드를 갖는 Nuova Ompi EZ-Fill 2.25 mL 길이의 유리 주사기								
	2-8°C에서의 저장 길이(개월)								
분석	0	1	3	6	9	12	18	24	36
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과		
탁도(405 nm 에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00		
pH	5.4	5.3	5.3	5.2	5.2	5.3	5.3		
% SEC-UPLC 에 의해 회수된 단백질	100	100	100	98	100	103	102		
HIAC 에 의해, 육안으로 보이지 않는 미립자 분석(#/mL)	≥ 10 µm	3104	790	2428	3381	NR	2406	NR	
	≥ 25 µm	2	1	11	35	NR	15	NR	
MFI 에 의해 미립자 분석(입자/mL)	2 내지 10 µm	18565	22777	16440	24709	NR	12492	NR	
	≥ 10 µm	146	325	107	156	NR	107	NR	
	≥ 25 µm	0	1	0	3	NR	3	NR	
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	97.1	97.0	97.3	97.3	NR	97.6	NR	
	% LMW 종	2.9	2.9	2.6	2.6	NR	2.1	NR	
	% HMW 종	0.1	0.1	0.1	0.1	NR	0.3	NR	
감소된 MCE	% 순도	94.5	95.3	95.4	94.7	NR	94.6	NR	
	% LMW 종	2.1	2.1	1.5	1.9	NR	1.9	NR	
	% NGHC	1.5	1.0	1.2	1.6	NR	1.8	NR	
SE-UPLC 에 의한 순도	% HMW	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8	
	% 천연	99.3	99.3	99.2	99.1	99.0	99.0	99.0	
	% LMW	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	

[0234]

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3									
충전 부피	2.14 mL									
용기/마개	27G 얇은 벽 바늘 및 FM30 바늘 쉘드를 갖는 Nuova Ompi EZ-Fill 2.25 mL 길이의 유리 주사기									
2-8°C에서의 저장 길이(개월)										
CEX-UPLC에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	20.2	19.4	19.8	19.7	19.3	18.5	19.1		
	% 주요	68.0	68.4	68.8	68.9	69.0	70.7	69.8		
	% 염기성	11.9	12.2	11.4	11.4	11.7	10.9	11.1		
iCIEF에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.1	NR	30.6	30.8	NR	31.2	NR		
	% 주요	57.3	NR	58.3	57.4	NR	56.8	NR		
	% 염기성	11.6	NR	11.1	11.8	NR	12.0	NR		
% CAD에 의해 측정된 폴리소르베이트 80	0.080	0.081	0.082	0.091	NR	0.091	NR			

CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; FDG = 제형 개발군; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-소듐 도데실 술페이트; MFI = 마이크로플로우 영상화; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0235]

[0236]

표 31: 가속 및 스트레스 조건, 및 교반에 대해 저장된 2.25 mL gOmpi 주사기 내의 150 mg/mL mAb1 약물 생성물의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드록클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3									
충전 부피	2.14 mL									
용기/마개	27G 얇은 벽 바늘 및 FM30 바늘 쉘드를 갖는 Nuova Ompi EZ-Fill 2.25 mL 길이의 유리 주사기									
		25°C/60% RH 저장(개월)				40°C/75% RH 저장(개월)			오비탈 진탕(시간)	
분석	0	1	3	6	0.5	1	2	24	48	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	
탁도(405 nm 에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.02	0.00	0.00	
pH	5.4	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3	5.3	5.2	
% RP-UPLC 에 의해 회수된 단백질	100	100	100	99	99	100	100	99	99	
HIAC 에 의해, 육안으로 보이지 않는 미립자 분석(#/mL)	≥ 10 µm	3104	1045	1956	2270	NR	2339	1362	NR	3139
	≥ 25 µm	2	1	2	11	NR	0	1	NR	11
MFI 에 의해 미립자 분석(입자/ mL)	2 내지 10 µm	18565	21342	12788	13835	NR	13671	9727	NR	28368
	≥ 10 µm	146	394	120	79	NR	1112	80	NR	674
	≥ 25 µm	0	0	7	3	NR	8	2	NR	0
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	97.1	96.6	96.6	95.6	NR	94.7	92.8	NR	97.2
	% LMW 종	2.9	3.2	3.1	3.8	NR	4.4	6.0	NR	2.7
	% HMW 종	0.1	0.2	0.4	0.6	NR	0.9	1.2	NR	0.1
감소된 MCE	% 순도	94.5	95.1	94.8	94.8	NR	93.4	91.8	NR	94.8
	% LMW 종	2.1	1.9	1.8	2.3	NR	3.3	4.9	NR	2.1
	% NGHC	1.5	1.1	1.8	1.3	NR	1.6	1.4	NR	1.4

SE-UPLC 에 의한 순도	% HMW	0.5	0.8	1.0	1.3	1.2	1.9	3.7	0.5	0.5
	% 천연	99.3	99.0	98.8	98.4	98.2	97.4	95.7	99.3	99.3
	% LMW	0.3	0.2	0.2	0.3	0.6	0.7	0.6	0.3	0.3
CEX- UPLC 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	20.2	20.8	23.9	28.7	25.8	32.1	54.7	20.2	19.8
	% 주요	68.0	66.4	64.0	59.0	60.6	54.3	33.6	67.8	67.9
	% 염기성	11.9	12.8	12.1	12.3	13.6	13.6	11.7	12.0	12.4
iCIEF 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.1	31.1	37.0	37.6	NR	40.3	57.4	NR	30.5
	% 주요	57.3	56.0	50.9	48.1	NR	44.5	26.8	NR	57.5
	% 염기성	11.6	12.9	12.1	14.2	NR	15.3	15.8	NR	12.0
% CAD 에 의해 측정된 폴리소르베이트 80	0.080	0.081	0.082	0.090	NR	0.080	0.081	NR	0.080	

CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; FDG = 제형 개발군; HMW = 고분자량; iCIEF =
영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관
전기영동-소듐 도데실 술페이트; MFI = 마이크로플로우 영상화; NR = 필요하지
않음; OD = 광학 밀도; RH = 상대 습도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC =
초고성능 액체 크로마토그래피

[0237]

[0238]

[0239] 표 32: 2-8℃에서 저장된 2.25 mL BD Neopak 주사기 중 150 mg/mL mAb1 약물 생성물의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3								
충전 부피	2.14 mL								
용기/마개	27G 얇은 벽 바늘 및 BD260 바늘 셸드를 갖는 BD Neopak SCF 2.25 mL 길이의 유리 주사기								
	2-8℃에서의 저장 길이(개월)								
분석	0	1	3	6	9	12	18	24	36
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과		
탁도(405 nm 에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00		
pH	5.4	5.3	5.3	5.2	5.2	5.2	5.3		
% SEC-UPLC 에 의해 회수된 단백질	100	101	100	99	100	102	103		
HIAC 에 의해, 육안으로 보이지 않는 미립자 분석(#/mL)	≥ 10 μm	296	363	513	560	NR	573	NR	
	≥ 25 μm	0	1	1	6	NR	5	NR	
MFI 에 의해 미립자 분석(입자/mL)	2 내지 10 μm	3562	14700	6832	12464	NR	6453	NR	
	≥ 10 μm	25	176	18	20	NR	41	NR	
	≥ 25 μm	2	1	2	2	NR	5	NR	
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	97.8	97.0	97.5	97.2	NR	97.3	NR	
	% LMW 종	2.2	2.9	2.3	2.5	NR	2.3	NR	
	% HMW 종	0.1	0.1	0.2	0.3	NR	0.4	NR	
감소된 MCE	% 순도	94.9	95.0	94.1	94.4	NR	94.8	NR	
	% LMW 종	1.7	2.0	2.2	2.0	NR	2.0	NR	
	% NGHC	1.6	1.4	2.0	1.7	NR	1.6	NR	
SE-UPLC 에 의한 순도	% HMW	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.8	0.8	
	% 천연	99.3	99.3	99.2	99.1	99.1	99.0	98.9	
	% LMW	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	

[0240]

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3									
충전 부피	2.14 mL									
용기/마개	27G 얇은 벽 바늘 및 BD260 바늘 설트를 갖는 BD Neopak SCF 2.25 mL 길이의 유리 주사기									
2-8°C에서의 저장 길이(개월)										
CEX- UPLC 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	20.2	19.9	19.9	19.8	19.2	18.2	19.3		
	% 주요	67.9	67.9	68.8	68.8	69.1	70.9	69.9		
	% 염기성	12.0	12.2	11.3	11.4	11.7	10.9	10.9		
iCIEF 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.2	30.7	30.4	30.6	NR	32.5	NR		
	% 주요	57.1	57.7	58.3	58.1	NR	55.1	NR		
	% 염기성	11.7	11.6	11.3	11.3	NR	12.4	NR		
% CAD 에 의해 측정된 폴리소르베이트 80		0.80	0.081	0.082	0.091	NR	0.091	NR		
% 상대 효능(생물분석)		99	NR	NR	128	NR	NA	NR		

CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; FDG = 제형 개발군; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-소듐 도데실 술페이트; MFI = 마이크로플로우 영상화; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0241]

[0242]

표 33: 가속 및 스트레스 조건, 및 교반에서 저장된 2.25 mL BD Neopak 주사기 중 150 mg/mL mAb1 약물 생성물의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3									
충전 부피	2.14 mL									
용기/마개	27G 얇은 벽 바늘 및 BD260 바늘 쉘드를 갖는 BD Neopak SCF 2.25 mL 길이의 유리 주사기									
		25°C/60% RH 저장(개월)				40°C/75% RH 저장(개월)			오비탈 진탕(시간)	
분석	0	1	3	6	0.5	1	2	24	48	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	
탁도(405 nm에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.02	0.00	0.00	
pH	5.4	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3	5.3	5.3	
% RP-UPLC에 의해 회수된 단백질	100	100	100	100	99	100	101	100	99	
HIAC에 의해, 육안으로 보이지 않는 미립자 분석(#/mL)	≥ 10 µm	296	479	698	357	NR	468	609	NR	642
	≥ 25 µm	0	0	1	2	NR	1	1	NR	1
MFI에 의해 미립자 분석(입자/mL)	2 내지 10 µm	3562	11550	7486	6464	NR	12808	9128	NR	13532
	≥ 10 µm	25	154	38	36	NR	179	48	NR	243
	≥ 25 µm	2	1	2	5	NR	5	0	NR	3
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	97.8	96.9	96.5	95.9	NR	95.4	93.2	NR	97.2
	% LMW 종	2.2	3.0	3.2	3.6	NR	4.1	5.5	NR	2.7
	% HMW 종	0.1	0.2	0.3	0.5	NR	0.5	1.3	NR	0.1
감소된 MCE	% 순도	94.9	94.7	94.2	93.9	NR	93.7	92.0	NR	94.9
	% LMW 종	1.7	2.0	2.2	2.5	NR	2.8	4.3	NR	1.8
	% NGHC	1.6	1.5	1.8	2.0	NR	1.8	2.1	NR	1.7

[0243]

SE-UPLC에 의한 순도	% HMW	0.5	0.8	1.0	1.3	1.2	1.9	3.6	0.5	0.5
	% 천연	99.3	99.0	98.8	98.4	98.2	97.5	95.8	99.3	99.3
	% LMW	0.3	0.2	0.2	0.3	0.6	0.7	0.6	0.3	0.2
CEX-UPLC에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	20.2	19.8	23.9	28.6	26.0	31.8	54.9	19.9	19.9
	% 주요	67.9	67.7	64.0	59.1	60.3	54.5	33.9	68.2	67.8
	% 염기성	12.0	12.5	12.2	12.3	13.7	13.8	11.3	12.0	12.2
iCIEF에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.2	31.7	33.6	38.0	NR	40.1	56.4	NR	30.7
	% 주요	57.1	55.3	52.7	47.9	NR	43.1	26.4	NR	57.9
	% 염기성	11.7	13.0	13.7	14.1	NR	16.9	17.2	NR	11.5
% CAD에 의해 측정된 폴리소르베이트 80		0.80	0.081	0.082	0.090	NR	0.080	0.081	NR	0.081

CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; FDG = 제형 개발군; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-소듐 도데실 술페이트; MFI = 마이크로플로우 영상화; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RH = 상대 습도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0244]

[0245]

표 34: 2-8°C에서 저장된 1 mL SiOPlasma 주사기 중 150 mg/mL mAb1 약물 생성물의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3									
충전 부피	1.05 mL									
용기/마개	27-게이지의 얇은 벽 바늘을 갖는 1 mL SiOPlasma 주사기									
2-8°C에서의 저장 길이(개월)										
분석	0	1	3	6	9	12	18	24	36	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과			
탁도(405 nm에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00			
pH	5.4	5.3	5.3	5.3	5.2	5.2	5.2			
% SEC-UPLC에 의해 회수된 단백질	100	100	102	99	101	103	102			
HIAC에 의해, 육안으로 보이지 않는 미립자 분석(#/mL)	≥ 10 μm	16	14	25	18	NR	24	NR		
	≥ 25 μm	0	1	1	2	NR	2	NR		
MFI에 의해 미립자 분석(입자/mL)	2 내지 10 μm	241	333	295	334	NR	338	NR		
	≥ 10 μm	7	23	23	23	NR	23	NR		
	≥ 25 μm	2	5	0	2	NR	5	NR		
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	97.4	97.6	97.4	97.3	NR	97.7	NR		
	% LMW 중	2.5	2.3	2.5	2.6	NR	2.0	NR		
	% HMW 중	0.1	0.1	0.1	0.1	NR	0.3	NR		
감소된 MCE	% 순도	95.7	95.1	94.7	94.5	NR	94.1	NR		
	% LMW 중	1.5	1.9	2.1	2.1	NR	2.3	NR		
	% NGHC	1.0	1.3	1.4	1.7	NR	1.8	NR		

[0246]

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3									
충전 부피	1.05 mL									
용기/마개	27-게이지의 얇은 벽 바늘을 갖는 1 mL SiOPlasma 주사기									
2-8°C에서의 저장 길이(개월)										
SE-UPLC에 의한 순도	% HMW	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8		
	% 천연	99.3	99.3	99.2	99.1	99.1	99.0	98.9		
	% LMW	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3		
CEX-UPLC에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	19.9	19.7	19.7	19.8	19.3	18.2	19.3		
	% 주요	68.1	68.1	68.8	68.7	69.0	70.9	69.6		
	% 염기성	11.9	12.2	11.5	11.5	11.7	10.9	11.1		
iCIEF에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.2	30.7	30.4	30.6	NR	31.5	NR		
	% 주요	57.1	57.7	58.3	58.1	NR	56.7	NR		
	% 염기성	11.7	11.6	11.3	11.3	NR	11.9	NR		
% CAD에 의해 측정된 폴리소르베이트 80	0.081	0.081	0.081	0.091	NR	0.092	NR			

CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; FDG = 제형 개발군; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-소듐 도데실 황페이트; MFI = 마이크로플로우 영상화; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0247]

[0248]

표 35: 가속 및 스트레스 조건, 및 교반에서 저장된 1 mL SiOPlasma 주사기 중 150 mg/mL mAb1 약물 생성물의 연구 안정성

제형	150 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트레이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3									
충전 부피	1.05 mL									
용기/마개	27-게이지의 얇은 벽 바늘을 갖는 1 mL SiOPlasma 주사기									
		25°C/60% RH 저장(개월)				40°C/75% RH 저장(개월)			오비탈 진탕(시간)	
분석	0	1	3	6	0.5	1	2	24	48	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과	
탁도(405 nm 에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.02	0.00	0.00	
pH	5.4	5.2	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3	5.3	5.3	
% RP-UPLC 에 의해 회수된 단백질	100	100	101	99	101	101	101	100	99	
HIAC 에 의해, 육안으로 보이지 않는 미립자 분석(#/mL)	≥ 10 µm	16	8	11	19	NR	14	32	NR	21
	≥ 25 µm	0	0	0	1	NR	0	1	NR	0
MFI 에 의해 미립자 분석(입자/mL)	2 내지 10 µm	241	437	774	11	NR	509	495	NR	518
	≥ 10 µm	7	31	457	23	NR	62	26	NR	8
	≥ 25 µm	2	3	774	11	NR	7	2	NR	0
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	97.4	97.0	96.6	95.6	NR	94.7	93.1	NR	97.2
	% LMW 종	2.5	2.7	3.0	3.7	NR	4.2	5.4	NR	2.7
	% HMW 종	0.1	0.3	0.5	0.7	NR	1.1	1.5	NR	0.1
감소된 MCE	% 순도	95.7	94.5	94.9	94.1	NR	93.6	92.7	NR	95.6
	% LMW 종	1.5	2.0	2.0	2.2	NR	3.0	4.2	NR	1.7
	% NGHC	1.0	1.7	1.5	1.7	NR	1.6	1.5	NR	1.0
SE-UPLC 에 의한 순도	% HMW	0.5	0.8	1.0	1.3	1.2	1.9	3.8	0.5	0.5
	% 천연	99.3	99.0	98.8	98.4	98.2	97.4	95.6	99.2	99.3
	% LMW	0.3	0.2	0.2	0.3	0.6	0.7	0.6	0.3	0.3

[0249]

CEX-UPLC 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	19.9	21.0	24.1	63.6	26.0	32.0	54.7	20.0	19.8
	% 주요	68.1	66.2	28.7	59.1	60.7	54.0	33.5	67.9	67.8
	% 염기성	11.9	12.7	24.1	63.6	13.3	14.0	11.8	12.0	12.4
iCIEF 에 의한 전하 변이체 분석	% 산성	31.2	31.7	33.6	38.0	NR	40.1	56.4	NR	30.7
	% 주요	57.1	55.3	52.7	47.9	NR	43.1	26.4	NR	57.9
	% 염기성	11.7	13.0	13.7	14.1	NR	16.9	17.2	NR	11.5
% CAD 에 의해 측정된 폴리소르베이트 80	0.081	0.081	0.082	0.091	NR	0.081	0.082	NR	0.081	

CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; FDG = 제형 개발군; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MCE-SDS = 마이크로칩 모세관 전기영동-소듐 도데실 황페이트; MFI = 마이크로플로우 영상화; NR = 필요하지 않음; OD = 광학 밀도; RH = 상대 습도; RP = 역상; SE = 크기 배제; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0250]

[0251] 표 36: 2-8°C에서 저장된 유리 바이알 중 75 mg/mL mAb1 약물 생성물의 연구 안정성

제형	75 mg/mL mAb1, 10 mM 아세트이트, 5% (w/v) 수크로스, 70 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.08% (w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.3										
충전 부피	2.5 mL										
용기/마개	20mm FluroTec® 코팅된 West WPS-1343 4023/50 B2-40 마개를 갖춘, 5 mL 타입 1 보르실리케이트 유리 바이알										
분석	2-8°C에서의 저장 길이(개월)										
	0	1	2	3	6	9	12	18	24	36	
색상 및 외관	통과	통과	통과	통과	통과	통과	통과				
탁도(405 nm에서 OD 증가)	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01				
pH	5.3	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3				
HIAC에 의해, 육안으로 보이지 않는 미립자 분석(N/mL)	≥ 10 µm	4	7	6	7	3	NR	3			
	≥ 25 µm	0	1	1	2	1	NR	0			
MFI에 의해 미립자 분석(입자/mL)	2 내지 10 µm	238	373	398	578	677	NR	776			
	≥ 10 µm	7	13	10	7	21	NR	21			
	≥ 25 µm	2	0	2	2	3	NR	3			
% SEC-UPLC에 의해 회수된 단백질	100	102	102	100	101	100	100				
비-감소된 MCE	% 주요 피크 순도	97.5	97.3	97.2	97.2	97.3	NR	97.4			
	% LMW 종	2.5	2.7	2.6	2.6	2.6	NR	2.3			
	% HMW 종	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	NR	0.3			
감소된 MCE	% 순도	94.4	93.7	94.3	94.6	94.3	NR	94.1			
	% LMW 종	1.8	2.0	2.0	1.9	2.1	NR	2.4			
	% NGHC	2.0	1.9	1.9	1.9	1.9	NR	1.9			

[0252]

SE-UPLC에 의한 순도	% HMW 종	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6		
	% 주요 피크 순도	99.3	99.3	99.3	99.3	99.2	99.1	99.2		
	% LMW 종	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3		
CEX-UPLC에 의한 전하 변이체 분석	% 영역 1	20.	20.	21.	20.	20.	19.	19.		
	% 영역 2	69.6	69.6	69.2	69.5	69.1	71.5	70.8		
	% 영역 3	9.5	9.6	9.7	9.7	10.	8.9	9.6		
iCIEF에 의한 전하 변이체 분석	% 영역 1	35.6	35.4	34.6	34.9	33.7	NR	33.2		
	% 영역 2	55.3	55.5	56.3	56.4	56.4	NR	56.6		
	% 영역 3	9.2	9.2	9.1	8.8	9.9	NR	10.3		
% 상대 효능(생물분석)		58	NR	NR	NR	63	NR	NA		

CEX = 양이온 교환; DS = 약물 물질; FDG = 제형 개발군; HMW = 고분자량; iCIEF = 영상화 모세관 등전점 전기영동; LMW = 저분자량; MFI, 마이크로플로우 영상화; 단량체, 무손상 항체; NA, 이용할 수 없음; NR = 필요하지 않음; OD, 광학 밀도; RP, 역상; SE, 크기 배제; UPLC, 초고성능 액체 크로마토그래피

[0253]

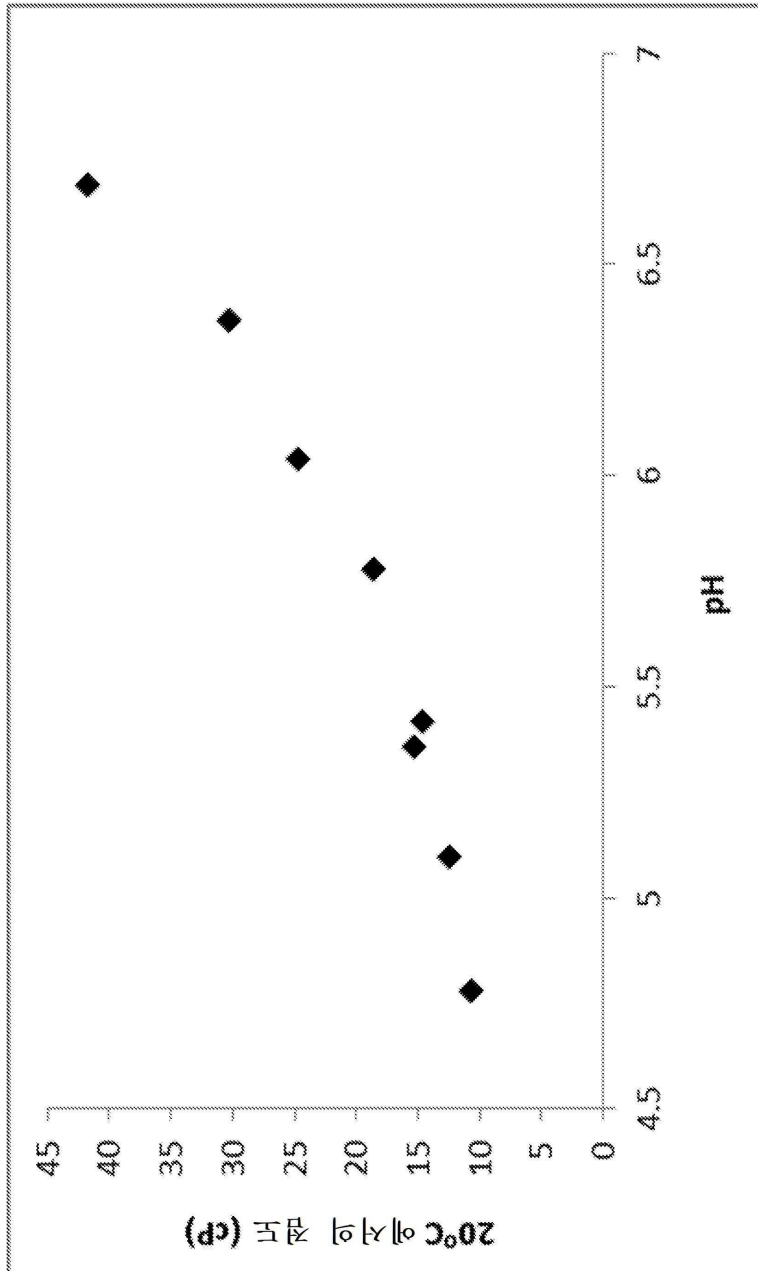
[0254] 장기간 저장, 가속 및 스트레스 안정성 연구로부터의 결과는 mAb1 제형이 제조(제형, 충전/마무리 및 표지

작업) 동안 안정하였고, 물리적 또는 화학적 안정성을 손상시키지 않으면서 실온에 대한 짧은 노출을 견딜 수 있음을 나타낸다.

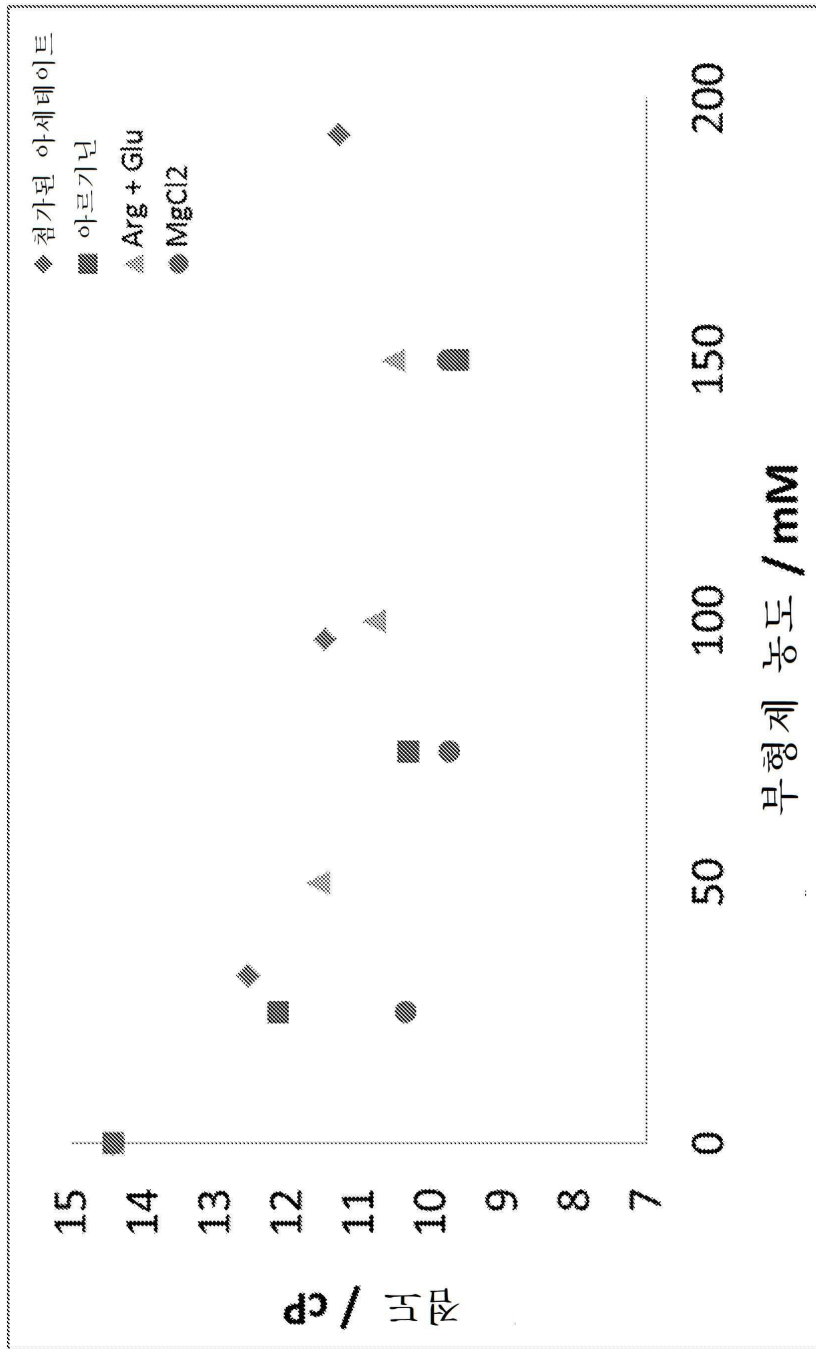
[0255] 본 발명은 그 범위가 본원에 기술된 특정한 실시양태에 의해 제한되지 않는다. 사실상, 본원에 기재된 것 이외의 본 발명의 다양한 변형은 상기 상세한 설명으로부터 당업자에게 명확해질 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구항의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.

도면

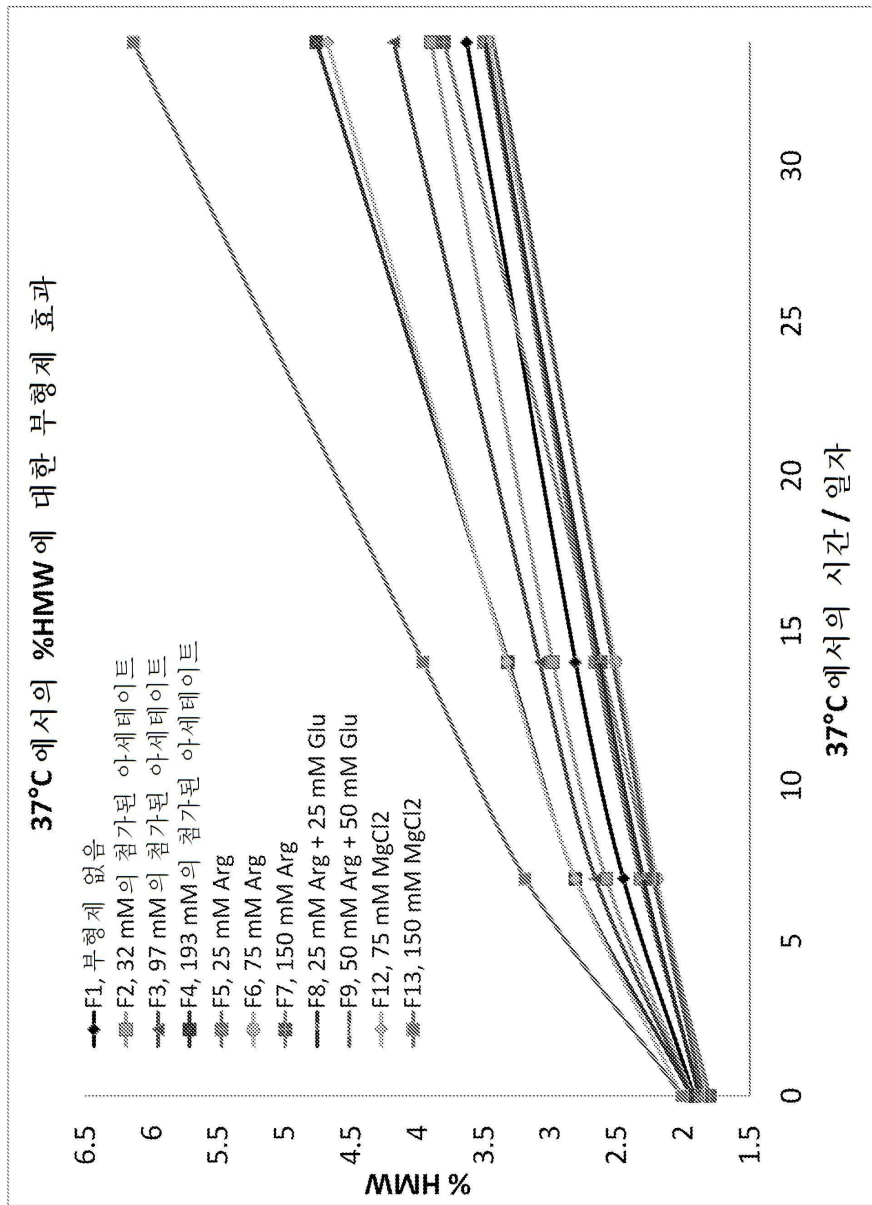
도면1



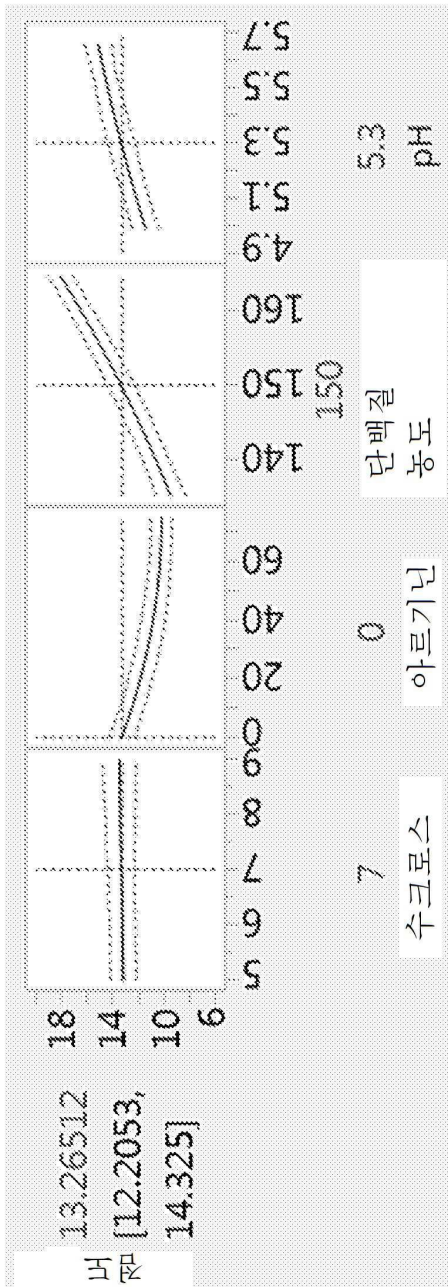
도면2



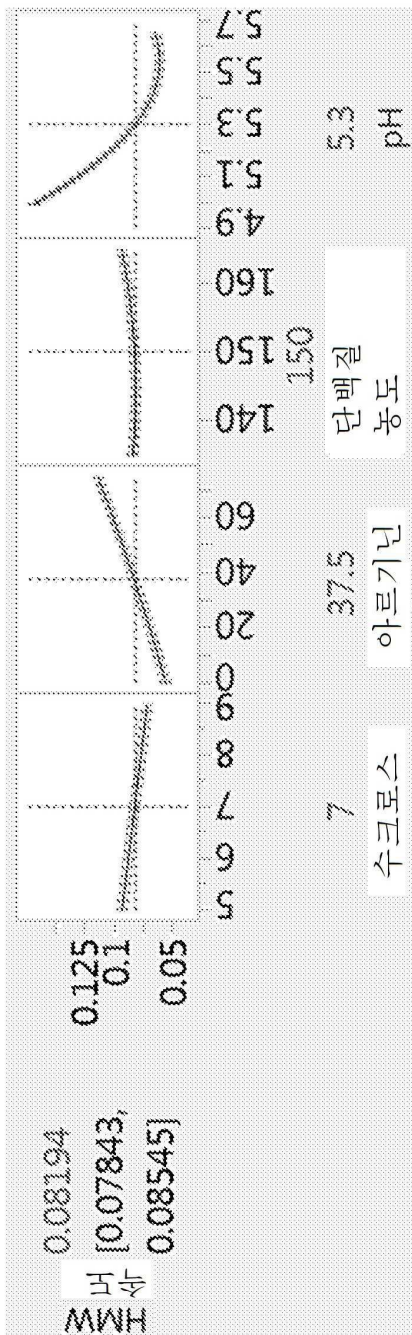
도면3



도면4a



도면4b



서열 목록

- <110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
- <120> Stabilized Formulations Containing Anti-IL33 Antibodies
- <130> 10516W001
- <150> 62/821,661
- <151> 2019-03-21
- <160> 20
- <170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 1

aggtgcagct ggtggagtct gggggaaact tggaacagcc tgggggtcc cttagactct 60
 cctgtacagc ctctggattc accttagca gatctgcat gaactgggtc cgccgggtc 120
 caggaagg gctggagtgg gtctcaggaa ttagtgtag tgggtgctga acatactacg 180

 cagactccgt gaaggccgg ttcaccatct ccagagacaa ttccaagaat acgctatata 240
 tgcaaatgaa cagcctgagc gccgaggaca cggccgcata ttactgtgcg aaagattcgt 300
 atactaccag ttgttacgga ggtatggacg tctggggcca cgggaccacg gtcaccgtct 360
 cctca 365

<210> 2

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 2

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asn Leu Glu Gln Pro Gly Gly Ser
 1 5 10 15

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

 Gln Met Asn Ser Leu Ser Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
 Lys Asp Ser Tyr Thr Thr Ser Trp Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110

His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 3

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 3

gattcacctt tagcagatct gcc

23

<

210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 4

Phe Thr Phe Ser Arg Ser Ala

1

5

<210> 5

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 5

ttagtggtag tgggtggtcga aca

23

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 6

Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr

1 5

<210> 7

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 7

cgaaagattc gtatactacc agttggtacg gaggtatgga cgtc 44

<210> 8

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 8

Lys Asp Ser Tyr Thr Thr Ser Trp Tyr Gly Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 9

<211> 323

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 9

acatccagat gaccagctct ccactttccg tgtctgcac tgtaggagac agagtcacca 60

tcacttgctg ggcgagtcag ggtatittca gctggttagc ctggtatcag cagaaaccag 120

gaaaagcccc taagctcctg atctatgctg ctccagttt acaaagtggg gtcccatcaa 180

gattcagcgg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcagc ctgcagcctg 240

aggattttgc aatttactat tgtcaacagg ctaacagtgt cccgatcacc ttcggccaag 300
 ggacacgact ggagattaaa cga 323

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 10

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp

1	5	10	15
Arg Val Thr	Ile Thr Cys Arg Ala Ser	Gln Gly Ile Phe Ser	Trp Leu
	20	25	30
Ala Trp Tyr	Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro	Lys Leu Leu Ile Tyr	
	35	40	45
Ala Ala Ser	Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser	Arg Phe Ser Gly Ser	
	50	55	60
Gly Ser Gly	Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	Ser Leu Gln Pro Glu	
65	70	75	80
Asp Phe Ala	Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser	Val Pro Ile Thr	
	85	90	95
Phe Gly Gln	Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg		
	100	105	

<210> 11

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 11

agggtatddd cagctgg 17

<210> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 12

Gly Ile Phe Ser Trp

1 5

<210> 13

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 13

ctgcttcc

8

<210> 14

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 14

Ala Ser

1

<210> 15

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 15

aacaggctaa cagtgtcccg atcacc

26

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 16

Gln Ala Asn Ser Val Pro Ile Thr

1 5

<210> 17

<211> 1349

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 17

aggatgcagct ggtggagtct gggggaaact tggaacagcc tgggggtcc cttagactct 60
 cctgtacagc ctctggattc accttagca gatctgcat gaactgggtc cgccgggtc 120
 caggaaggg gctggagtgg gtctcaggaa ttagtgtag tgggtgcga acatactacg 180
 cagactccgt gaaggccgg ttcaccatct ccagagaca ttccaagaat acgtatatac 240

tgcaaatgaa cagcctgagc gccgaggaca cgccgcata ttactgtgcg aaagattcgt 300
 atactaccag ttggtacgga ggtatggacg tctggggcca cgggaccacg gtcaccgtct 360
 cctcagctc caccaagggc ccatcgtct tccccctggc gccctgctcc aggagcact 420
 ccgagagcac agccgcctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg 480
 tgtcgtgaa ctcaggcgc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtctacagt 540
 cctcaggact ctactcctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcacga 600
 agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg 660
 agtcaaata tggccccca tgcccacct gccagcacc tgagttcctg gggggacat 720

cagtcttct gttccccca aaaccaagg acacttcat gatctccgg acccctgagg 780
 tcacgtcgt ggtggtggac gtgagccagg aagacccga ggtccagttc aactggtacg 840
 tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag ttcaacagca 900
 cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggtgaac ggcaaggagt 960
 acaagtgcaa ggtctcaac aaagcctcc cgtctccat cgagaaaacc atctcaaag 1020
 ccaaaggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag gaggatga 1080

ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc gacatcgccg 1140
 tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccagcct cccgtgctgg 1200

actccgacgg ctctttcttc ctctacagca ggetcaccgt ggacaagagc aggtggcagg 1260
 aggggaatgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacacaga 1320
 agtcctctc cctgtctctg ggtaaatga 1349

<210> 18

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 18

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asn Leu Glu Gln Pro Gly Gly Ser

1 5 10 15

Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Ser Ala

20 25 30

Met Asn Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

35 40 45

Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Ser Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Lys Asp Ser Tyr Thr Thr Ser Trp Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

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

 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

 340 345 350
 Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 19

<211> 644

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 19

acatccagat gaccagctct ccattctccg tctctgcata ttagtagagac agagtcacca 60
tcacttgctg ggcgagtcag ggtattttca gctggttagc ctggtatcag cagaaaccag 120

gaaaagcccc taagtcctg atctatgctg cttccagttt acaaagtggg gtcccatcaa 180
gattcagcgg cagtggatct gggacagatt tcaactctcac catcagcagc ctgcagcctg 240
aggattttgc aatttactat tgtcaacagg ctaacagtgt cccgatcacc ttcggccaag 300
ggacacgact ggagattaaa cgaactgtgg ctgcaccata tctcttctac ttcccgccat 360
ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgtttgtgtg cctgctgaat aacttctatc 420
ccagagaggc caaagtacag tggaaaggtgg ataacgcct ccaatcgggt aactcccagg 480
agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc acctgacgc 540
tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc 600

tgagctcgcc cgtcacaag agcttcaaca ggggagagtg ttag 644

<210> 20

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 20

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp

1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Phe Ser Trp Leu
 20 25 30
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 35 40 45

 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Val Pro Ile Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110

 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175

 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Gly Glu Cys
 210