



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0110396
(43) 공개일자 2021년09월07일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 9/00</i> (2006.01) <i>A61K 39/395</i> (2006.01)
 <i>A61K 47/06</i> (2017.01) <i>A61K 47/20</i> (2017.01)
 <i>A61K 47/26</i> (2017.01) <i>A61K 9/19</i> (2006.01)
 <i>C07K 16/22</i> (2006.01) <i>C07K 16/24</i> (2006.01)
 <i>C07K 16/28</i> (2006.01) <i>C07K 16/32</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 9/0019</i> (2013.01)
 <i>A61K 39/3955</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7026965(분할)
 (22) 출원일자(국제) 2014년09월11일
 심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2016-7009556
 원출원일자(국제) 2014년09월11일
 심사청구일자 2019년08월22일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년08월24일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2014/055254
 (87) 국제공개번호 WO 2015/038818
 국제공개일자 2015년03월19일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/876,621 2013년09월11일 미국(US)
 (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
 이글 바이오로지스 인코퍼레이티드
 미국 매사추세츠 02139 캠프리지 스위트 301 빌딩
 1400 켄달 스퀘어 1</p> <p>(72) 발명자
 라르손 알리사 엠.
 미국 캘리포니아 92629 다나 포인트 퍼치 드라이브
 브 25086
 러브 케빈
 미국 매사추세츠 02215 보스턴 커먼웰스 애비뉴
 #5알 403
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인와이에스장</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **점도저하제를 함유하는 액체 단백질 제형**

(57) 요약

단백질의 농축된, 저-점도, 저-부피 액체 제약 제형이 개발되었다. 이러한 제형은 오래 걸리는 정맥 주입보다 피하 또는 근육내 주사에 의해서 신속하고 편리하게 투여될 수 있다. 이들 제형은 mAb와 같은 저 분자량 및/또는 고 분자량 단백질, 및 대부분의 GRAS(미국 식품의약국의 일반적으로 안전하다고 인정되는 화합물의 리스트)와 비활성 주사가능한 성분과 FDA-승인된 치료제들과 같은 전형적으로 벌크한 극성 유기 화합물인 점도저하제를 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/06 (2013.01)
A61K 47/20 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/0021 (2013.01)
A61K 9/19 (2013.01)
C07K 16/22 (2013.01)
C07K 16/241 (2013.01)
C07K 16/28 (2013.01)
C07K 16/32 (2013.01)

(72) 발명자

웨이트 알리샤 케이.

미국 워싱턴 98012 밀 크릭 사우스이스트 25티에이
 치 드라이브 15522

크레인 알란

미국 매사츄세츠 02468 워번 퀴드닉 로드 25

랑거 로버트 에스.

미국 매사츄세츠 02459 뉴턴 몬트베일 로드 98

클리바노프, 알렉산더 엠.

미국 매사츄세츠 02110 보스턴 아파트먼트 23에이
 이스트 인디아 로우 85

(30) 우선권주장

61/940,227	2014년02월14일	미국(US)
61/943,197	2014년02월21일	미국(US)
61/946,436	2014년02월28일	미국(US)
61/988,005	2014년05월02일	미국(US)
62/008,050	2014년06월05일	미국(US)
62/026,497	2014년07월18일	미국(US)
62/030,521	2014년07월29일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

(i) 하나 이상의 단백질;

(ii) 소수성 화합물뿐만 아니라 주사에 대해 승인된 활성 및 비활성 제약학적 성분으로 구성되는 군으로부터 선택된 별크한 극성 유기 화합물인 하나 이상의 점도저하제;

(iii) 제약학적으로 허용되는 용매

를 포함하는 주사를 위한 제약 제형으로서,

상기 단백질이 주사에 적합한 부피로 용매 및 점도저하제와 조합되었을 때 상기 제형은 원뿔 평판 점도계를 사용하여 측정된 25°C에서 약 1 cP 내지 약 50 cP의 절대 점도를 갖고; 제형의 절대 점도는 점도저하제 대신에 등량의 나트륨 포스페이트를 포함하는 다른 동일한 제형의 절대 점도보다 적으며; 각 경우 절대 점도는 외삽된 제로-전단 점도인 제형.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 단백질(들)은 약 70 kDa 내지 100 kDa, 약 100 kDa 내지 약 250 kDa, 또는 약 250 kDa 내지 약 500 kDa의 분자량을 갖는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 단백질은 약 120 kDa 내지 약 250 kDa의 분자량을 갖는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 단백질 중 적어도 하나는 효소, 항체 또는 항체 단편, 융합 단백질 또는 PEG화된 단백질인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 단백질(들)은 1mL 당 약 100mg 내지 약 2,000mg(mg/mL)의 조합된 양으로 존재하며, 선택적으로 약 150mg/mL를 초과하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 적어도 두 상이한 단백질을 포함하며, 바람직하게 단백질은 모두 적어도 약 50 kDa의 분자량을 갖는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 점도저하제를 첨가하기 전에 동일한 단백질 농도에서 초기 절대 점도는 약 50 cP를 초과하거나, 약 80 cP를 초과하거나, 또는 약 100 cP를 초과하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 액체 제형은 약 5.0 내지 약 8.0의 pH를 갖는 수성인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.01 M 내지 약 1.0 M의 농도로 존재하는 점도저하제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.3 M 미만 또는 약 0.15 M 미만의 양으로 존재하는 점도저하제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 당 또는 당 알코올, 완충제, 보존제, 담체, 항산화제, 킬레이트화제, 천연 또는 합성 중합체, 동결보호제, 동결건조보호제, 계면활성제, 벌크화제, 및 안정화제로 구성되는 군으로부터 선택된 피하 또는 근육내 주사를 위한 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 하나 이상의 부형제는 폴리소르베이트; 폴록사머 188; 나트륨 라우릴 설페이트; 및 당 알코올(예컨대 만니톨 및 소르비톨), 폴리(에틸렌 글리콜), 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 폴리(비닐 알코올)로 구성되는 군으로부터 선택된 폴리올;로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 13

제 11 항에 있어서, 계면활성제는 약 10mg/mL 미만의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 14

제 12 항에 있어서, 약 2mg/mL 내지 약 900mg/mL의 양으로 존재하는 폴리올을 포함하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, 절대 점도는 25°C에서 약 5 cP 내지 약 50 cP인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, 절대 점도는 점도저하제를 대략 동일한 농도의 적절한 버퍼로 대체한 것을 제외하고 동일한 조건에서 측정되었을 때 점도저하제가 없는 제형의 절대 점도보다 적어도 약 30% 적은 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 절대 점도는 점도저하제를 대략 동일한 농도의 적절한 버퍼로 대체한 것을 제외하고 동일한 조건에서 측정되었을 때 점도저하제가 없는 제형의 절대 점도보다 적어도 약 2배 또는 4배 적은 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 단위-용량 바이알, 용기, 또는 사전-충전 주사기에 담긴 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 단백질, 점도저하제 및/또는 부형제는 건조 형태, 바람직하게 동결건조된 형태인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 20

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 점도저하제, 단백질 및 용매가 조합되었을 때 제형의 부피는 SC 주사의 경우 약 1.5mL 미만이고, IM 주사의 경우 약 3mL 미만인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 21

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 사람의 혈액 혈청과 등장성인 것을 특징으로 하는

제형.

청구항 22

제 1 항 내지 제 21 항에 있어서, 필요한 사람에게 투여될 때의 조건에서 유동학적으로 본질적으로 뉴턴 액체로서 거동하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 23

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 정맥내 주입에 의해서 투여되는 단백질의 동일한 용량과 비교하여 치료적으로 유효한 투약량을 달성하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 24

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서, 점도저하제는 피하 또는 근육내 주사를 통해서 투여되었을 때 독성 또는 주사 부위 자극의 임상적으로 유의한 징후를 야기하지 않는 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 25

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서, 제형의 절대 점도는 원뿔 평판 점도계를 사용하여 측정되었을 때 적어도 약 0.5 s^{-1} 의 전단 속도에서 측정되는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 26

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서, 제형의 절대 점도는 미소유동 점도계를 사용하여 측정되었을 때 적어도 약 1.0 s^{-1} 의 전단 속도에서 측정되는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 27

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항의 제형의 피하 또는 근육내 주사를 포함하는 단백질의 치료적 유효량을 투여하는 방법.

청구항 28

제 27 항에 있어서, 피하 또는 근육내 주사는 가열된 주사기, 자기-혼합 주사기, 오토인젝터, 사전-충전 주사기, 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된 주사기로 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

제 28 항에 있어서, 주사기는 가열된 주사기이며, 제형은 25°C 내지 40°C 의 온도에서 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제 27 항에 있어서, 제형은 드레이즈 점수 시스템을 사용하여 평가되었을 때 3 미만의 1차 자극 지수를 야기하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, 주사 힘은 동일한 방식으로 투여된 점도저하제가 없는 다른 동일한 제형의 주사 힘보다 적어도 10% 또는 20% 적은 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제 27 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 주사는 직경이 27 내지 31 게이지인 바늘로 투여되고, 주사 힘은 27 게이지 바늘에서 30 N 미만인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

액체 제형을 형성하기 위하여 단백질, 용매 및 제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항의 점도저하제를 조합하는

단계를 포함하는 제약 제형의 제조 방법.

청구항 34

제 33 항에 있어서, 투약량 단위 제형은 사전-충전 주사기 또는 카트리지에 담기는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35

단백질 용액의 절대 점도를 감소시키기 위하여 제 1 항 또는 제 7 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항의 점도저하제의 유효량을 단백질 용액에 첨가하는 단계를 포함하는 단백질의 정제를 용이하게 하는 방법.

청구항 36

제 35 항에 있어서, 단백질-점도저하제 용액은 한외여과/투석여과, 접선류 여과, 원심분리 농축, 및 투석으로 구성되는 군으로부터 선택된 방법을 사용하여 정제되거나 농축되는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술분야

[0001] 관련 출원의 상호참조

[0002] 본 출원은 2014년 7월 29일자로 제출된 발명의 명칭이 "소수성 염을 함유하는 저-점도 단백질 제형"인 미국 임시출원 No. 62/030,521; 2014년 7월 18일자로 제출된 발명의 명칭이 "GRAS 점도감소제를 함유하는 저-점도 단백질 제형"인 미국 임시출원 No. 62/026,497; 2014년 6월 5일자로 제출된 발명의 명칭이 "이온성 액체를 함유하는 저-점도 단백질 제형"인 미국 임시출원 No. 62/008,050; 2014년 5월 2일자로 제출된 발명의 명칭이 "유기 포스페이트를 함유하는 저-점도 단백질 제형"인 미국 임시출원 No. 61/988,005; 2014년 2월 28일자로 제출된 발명의 명칭이 "농축된 저-점도 인플릭시맙 제형"인 미국 임시출원 No. 61/946,436; 2014년 2월 21일자로 제출된 발명의 명칭이 "농축된 저-점도 고분자량 단백질 제형"인 미국 임시출원 No. 61/943,197; 2014년 2월 14일자로 제출된 발명의 명칭이 "농축된 저-점도 고분자량 단백질 제형"인 미국 임시출원 No. 61/940,227; 및 2013년 9월 11일자로 제출된 발명의 명칭이 "농축된, 저-점도 고분자량 단백질 제형"인 미국 임시출원 No. 61,876,621에 대한 우선권과 이들의 이익을 주장하며, 이들의 개시는 여기 참고로 분명히 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 고도로 농축된 단백질의 주사가 가능한 저-점도 제약 제형, 및 그것의 제조 및 사용 방법의 분야이다.

배경 기술

[0005] 단클론성 항체(mAb)는 암, 감염성 질환, 염증 및 자가면역 질환과 같은 다양한 사람의 질환들을 치료하기 위한 중요한 단백질-기반 치료제이다. 20개 이상의 mAb 제품이 미국식품의약국(FDA)에 의해 승인되었고, 임상시험에서 현재 평가중인 모든 생물약품의 대략 20%가 mAb들이다(Daugherty et al, Adv. DrugDeliv. Rev, 58:686-706, 2006; Buss et al, Curr. Opinion in Pharmacol. 12:615-622, 2012).

[0006] mAb-기반 요법은 일반적으로 연장된 시간 기간에 걸쳐서 반복적으로 투여되며, 수 mg/kg의 투약(dosing)을 필요로 한다. 항체 용액이나 현탁액이 정맥내(IV) 주입, 및 피하(SC) 또는 근육내(IM) 주사와 같은 비경구 경로를 통해서 투여될 수 있다. SC 또는 IM 경로는 치료 비용을 감소시키고, 환자 순응성을 증가시키며, IV 경로에 비해서 투여 동안 환자와 의료인들의 편의를 개선한다. 효과적이며 제약학적으로 허용되려면 비경구 제형은 바람직하게 멸균, 안정, 주사가 가능해야 하고(예를 들어, 주사기를 통해서), FDA 가이드라인에 따라서 주사 부위에 자극이 없어야 한다. 피하(일반적으로 약 2mL 이하) 및 근육내(일반적으로 약 5mL 이하)에 요구되는 소 부피 때문에 고-용량(dose) 단백질 요법의 경우 이들 투여 경로는 농축된 단백질 용액을 필요로 한다. 이런 높은 농도는 주로 매우 점성 제형을 가져오는데, 이것은 주사에 의해서 투여하는 것이 어렵고, 주사 부위에 통증을 야기하며, 주로 부정확하고, 및/또는 감소된 화학적 및/또는 물리적 안정성을 가질 수 있다.

[0007] 이런 속성은 특히 mAb와 같은 고 농도의 고분자량 단백질을 가진 제형의 경우 이루기 곤란할 수 있는 제조, 저장 및 사용 요건을 가져온다. 모든 단백질 치료제는 어느 정도 응집, 변성, 가교, 탈아미드화, 이성질화, 산화 및 절취와 같은 물리적 및 화학적 불안정성을 겪는다(Wang et al, J. Pharm. Sci 96:1-26, 2007). 따라서, 상

업적으로 실행할 수 있는 단백질 제약의 개발에 있어 최적 제형 개발이 가장 중요하다.

- [0008] 높은 단백질 농도는 단백질의 물리적 및 화학적 안정성과 관련한 도전뿐 아니라 단백질 제형의 제조, 저장 및 송달에 따른 어려움을 부여한다. 한 가지 문제는 가공 및/또는 저장 동안 단백질이 응집해서 미립자를 형성하는 경향인데, 이것은 추가의 가공 및/또는 송달 동안의 취급을 어렵게 한다. 농도-의존성 열화 및/또는 응집은 더 고 농도의 단백질 제형을 개발하는데 있어 주된 난제이다. 비-자생 단백질 응집 및 미립자 형성에 대한 가능성에 더하여, 수성 용액 중에서 가역적인 자기-회합이 일어날 수 있는데, 이것은 무엇보다도 증가된 점도에 기여하여 주사에 의한 송달을 복잡하게 한다(예를 들어, Steven J. Shire et al, J. Pharm. Sci. 93:1390-1402, 2004. 참조). 증가된 점도는 농축 단백질 조성물에서 부딪히는 중요한 난제 중 하나로 생산 과정 및 이러한 조성물을 종래 수단에 의해 쉽게 송달할 수 있는 능력에 모두 영향을 미친다(예를 들어, J. Jezek et al, Advanced Drug Delivery Reviews 63:1107-1117, 2011)
- [0009] 고도로 점성인 액체 제형은 제조하고 주사기에 담고 피하 또는 근육내 주사하는 것이 어렵다. 점성 제형을 취급하는데 있어 힘의 사용은 과도한 기포형성을 초래할 수 있고, 이것은 더 나아가 치료 활성 단백질을 변성시키고 비활성화할 수 있다. 고 점도 용액은 또한 주사를 위해 직경이 더 큰 바늘을 필요로 하고, 주사 부위에 더 많은 통증을 야기한다.
- [0010] SC 또는 IM 주사에 의해 투여되는 현재 이용가능한 상업용 mAb 제품들은 일반적으로 포스페이트나 L-히스티딘 버퍼와 같은 수성 버퍼 중에서 응집을 방지하고 안정성을 개선하기 위해 만니톨, 수크로오스, 락토오스, 트레할로오스, POLOXAMER®(폴리옥시에틸렌(폴리에틸렌 옥시드)의 두 친수성 사슬이 측면에 있는 폴리옥시프로필렌(폴리(프로필렌 옥시드))의 중앙 소수성 사슬로 이루어진 비이온성 트리블럭 공중합체) 또는 POLYSORBATE® 80(PEG(80)소르비탄 모노라우레이트)과 같은 부형제 또는 계면활성제와 함께 조제된다.
- [0011] 상기 설명된 대로 조제된 보고된 항체 농도는 전형적으로 최대 약 100mg/mL이다(Wang et al, J. Pharm, Sci. 96:1-26, 2007).
- [0012] 미국특허 No. 7,758,860은 염화갈슘 또는 염화마그네슘과 같은 점도-감소 무기염과 버퍼를 사용하여 저분자량 단백질의 제형에서 점도를 감소시키는 것을 설명한다. 그러나, 이들 같은 염은 고분자량 항체(IMA-638) 제형의 점도에는 거의 효과를 나타내지 않았다. 미국특허 No. 7,666,413에 설명된 대로 고분자량 단백질의 수성 제형의 점도는 약 100mM 초과 농도로 아르기닌 염산염, 나트륨 티오시아네이트, 암모늄 티오시아네이트, 암모늄 설페이트, 염화암모늄, 염화갈슘, 염화아연, 또는 나트륨 아세테이트와 같은 염의 첨가에 의해서, 또는 미국특허 No. 7,740,842에 설명된 대로 유기 산이나 무기 산의 첨가에 의해서 감소되었다. 그러나, 이들 염은 점도를 원하는 수준까지 감소시키지 못하며, 일부 경우에는 제형을 너무 산성으로 만들어 주사 부위에 통증을 야기할 수 있다.
- [0013] 미국특허 No. 7,666,413은 특정 염과 복원된 항-IgE mAb를 함유하는 감소된-점도 제형을 설명하는데, 이것은 최대 항체 농도가 단지 최대 약 140mg/mL일 뿐이다. 미국특허 No. 7,740,842는 최대 257mg/mL의 항체 농도에서 아세테이트/아세트산 버퍼를 함유하는 E25 항-IgE mAb 제형을 설명한다. NaCl, CaCl₂, 또는 MgCl₂과 같은 염의 첨가는 고-전단 조건에서 동적 점도를 감소시키는 것으로 증명되었지만, 저-전단에서 이들 염은 동적 점도의 바람직하지 않은 극적인 증가를 야기했다. 추가로, NaCl과 같은 무기염이 용액 점도를 저하시키고 및/또는 응집을 감소시킬 수 있다(EP 1981824).
- [0014] 비-수성 항체 또는 단백질 제형이 또한 설명되었다. WO2006/071693은 점도증강제(폴리비닐피롤리돈, PVP)와 용매(벤질 벤조에이트 또는 PEG 400)를 가진 제형의 최대 100mg/mL mAb의 비-수성 현탁액을 설명한다. WO2004/089335는 PVP, 글리코푸롤, 벤질 벤조에이트, 벤질알코올, 또는 PEG 400을 함유하는 100mg/mL 비-수성 리소자임 현탁액 제형을 설명한다. US2008/0226689A1은 100mg/mL 사람 성장 호르몬(hGH) 단일상, 3 비히클 성분(폴리머, 계면활성제 및 용매), 비-수성, 점성 제형을 설명한다. 미국특허 No. 6,730,328은 단백질 제형을 위한 퍼플루오로데칼린과 같은 반응성이 낮은 비-수성, 소수성, 비-극성 비히클을 설명한다. 이들 제형은 비-최적의 높은 점도를 가져서 가공, 제조 및 주사를 어렵게 하고, 제형에 다수의 비히클 성분의 존재를 초래하며, FDA에서 아직 승인되지 않은 폴리머를 사용하는 것과 관련된 잠재적인 규제상의 도전을 제시한다.
- [0015] 벤질 벤조에이트(Miller et al, Langmuir 26:1067-1074, 2010), 벤질 아세테이트, 에탄올, 또는 메틸에틸케톤(Srinivasan et al, Pharm. Res. 30:1749-1757, 2013)을 사용한 대안의 비-수성 단백질 또는 항체 제형이 설명되었다. 두 경우 모두 적어도 약 200mg/mL의 단백질 농도로 제조시 50 센티포이즈(cP) 미만의 점도가 달성되었다. 미국특허 No. 6,252,055는 100mg/mL에서부터 최대 257mg/mL까지 범위의 농도를 가진 mAb 제형을

설명한다. 약 189mg/mL를 초과하는 농도를 가진 제형은 극적으로 증가된 점도, 낮은 회수율 및 가공상의 어려움을 나타냈다. 미국 특허출원 공개 No. 2012/0230982는 100mg/mL 내지 200mg/mL의 농도를 가진 항체 제형을 설명한다. 이들 제형 중 어느 것도 주사가 용이할 만큼 충분히 낮은 점도를 갖지 않는다.

- [0016] Du and Klibanov(Biotechnology and Bioengineering 108:632-636, 2011)는 최대 농도 최대 400mg/mL의 소 혈청 알부민과 최대 농도 최대 300mg/mL의 소 감마 글로불린의 농축 수성 용액의 감소된 점도를 설명했다. Guo et al(Pharmaceutical Research 29:3102-3109, 2012)은 소수성 염을 사용하여 달성된 4 모델 mAb의 저-점도 수성 용액을 설명했다. Guo가 이용한 mAb 제형은 염을 첨가하기 전 초기 농도가 73 cP 이하였다. 한편, 많은 제약학적으로 중요한 mAb의 점도는 치료 관련 농도에서 1,000 cP를 초과할 수 있다.
- [0017] 고-농도 mAb 용액에서 응집 및 점도를 제어하는 것은 사소한 일은 아니다(EP 2538973). 이것은 고-농도 제형으로 현재 시판중인 몇몇 mAb 제품에 의해서 입증된다(> 100mg/mL)(EP 2538973).
- [0018] 상기 인용된 참고자료들은 많은 그룹이 mAb 및 다른 치료적으로 중요한 단백질의 저-점도 제형의 제조를 시도했음에도 많은 단백질에 대해 진실로 유용한 제형이 아직 달성되지 않았음을 증명한다. 주목할 것은 상기 보고서 대부분이 안전성과 독성 프로파일의 아직 완전히 확립되지 않은 제제를 이용한다는 점이다. 따라서, 이들 제형은 안전하다고 알려진 화합물을 함유한 제형보다 승인 전에 더 높은 규제상의 부담에 직면한다. 실제로 화합물이 실질적으로 점도를 감소시키는 것으로 나타났다 하더라도 이 화합물은 궁극적으로 사람에게 주사하고자 하는 제형에서 사용하기에 부적합할 수 있다.
- [0019] 대형 단백질 농축 용액의 높은 점도와 다른 특성들에 따른 문제로 인하여 단백질의 치료적 유효량을 송달하기 위해 mAb와 같은 많은 제약학적으로 중요한 고분자량 단백질은 현재 IV 주입을 통해서 투여된다. 예를 들어, 약 2mL 미만의 부피으로 mAb와 같은 많은 고분자량 단백질의 치료적 유효량을 제공하려면 150mg/mL를 초과하는 단백질 농도가 주로 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0020] 따라서, 본 발명의 목적은 제약학적으로 중요한 단백질, 특히 mAb와 같은 고분자량 단백질의 농축된 저-점도 액체 제형을 제공하는 것이다.
- [0021] 본 발명의 추가 목적은 SC 및 IM 주사에 유용한 부피으로 이들 단백질의 치료적 유효량을 송달할 수 있는 단백질, 특히 mAb와 같은 고분자량 단백질의 농축된 저-점도 액체 제형을 제공하는 것이다.
- [0022] 본 발명의 추가 목적은 주사능 및/또는 환자 순응성, 편의 및 편안함을 개선할 수 있는 저-점도의 단백질, 특히 mAb와 같은 고분자량 단백질의 농축된 액체 제형을 제공하는 것이다.
- [0023] 또한, 본 발명의 목적은 단백질, 특히 mAb와 같은 고분자량 단백질의 농축된 저-점도 제형의 제조 및 저장 방법을 제공하는 것이다.
- [0024] 본 발명의 추가의 목적은 단백질, 특히 mAb와 같은 고분자량 단백질의 저-점도 농축 액체 제형의 투여 방법을 제공하는 것이다.
- [0025] 본 발명의 추가의 목적은 당업자에게 알려진 농축 및 여과 기술로 감소된-점도, 고-농도 생물질들(biologics)을 가공하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0026] 단백질의 농축된 저-점도 저-부피 액체 제약 제형이 개발되었다. 이러한 제형은 오랜 정맥내 주입보다 피하(SC) 또는 근육내(IM) 주사에 의해서 빠르고 편리하게 투여될 수 있다. 이들 제형은 mAb들과 같은 저분자량 및/또는 고분자량 단백질과 대부분의 GRAS(미국 식품의약국의 일반적으로 안전하다고 인정되는 화합물의 리스트), 비활성 주사가능한 성분 및 FDA-승인된 치료제들과 같은 전형적으로 벌크한 극성 유기 화합물인 점도저하제를 포함한다.
- [0027] 단백질 농도는 약 10mg/mL 내지 약 5,000mg/mL, 더 바람직하게 약 100mg/mL 내지 약 2,000mg/mL이다. 일부 구제에서, 단백질의 농도는 약 100mg/mL 내지 약 500mg/mL, 더 바람직하게 약 300mg/mL 내지 약 500mg/mL이다. 단백질과 점도저하제를 함유하는 제형은 적어도 1개월, 바람직하게 적어도 2개월, 및 가장 바람직하게 적어도 3

개월의 기간 동안 4°C의 온도에 저장되었을 때 안정하다. 제형의 점도는 약 25°C에서 약 75 cP 미만, 바람직하게 50 cP 이하, 및 가장 바람직하게 20 cP 이하이다.

[0028] 일부 구체예에서, 점도는 약 25°C에서 약 15 cp 미만 또는 심지어 10 cp 미만 또는 약 10 cp이다. 특정 구체예에서, 제형의 점도는 약 10 cP이다. 단백질과 점도저하제를 함유하는 제형은 전형적으로 원뿔 평판 점도계를 사용하여 측정되었을 때 약 0.6 s^{-1} 내지 약 450 s^{-1} , 및 바람직하게 약 2 s^{-1} 내지 약 400 s^{-1} 의 전단 속도에서 측정된다. 단백질과 점도저하제를 함유하는 제형은 전형적으로 미소유체 점도계를 사용하여 측정되었을 때 약 3 s^{-1} 내지 약 $55,000 \text{ s}^{-1}$, 및 바람직하게 약 20 s^{-1} 내지 약 $2,000 \text{ s}^{-1}$ 의 전단 속도에서 측정된다.

[0029] 단백질 제형의 점도는 하나 이상의 점도저하제(들)의 존재에 의해서 감소된다. 구체적으로 다르게 언급되지 않는다면 용어 "점도저하제"는 단일 화합물과 둘 이상의 화합물의 혼합물을 모두 포함한다. 점도저하제(들)는 약 1.0 M 미만, 바람직하게 약 0.50 M 미만, 더 바람직하게 약 0.30 M 미만, 및 가장 바람직하게 약 0.15 M 미만의 농도로 제형에 존재하는 것이 바람직하다. 일부 구체예에서, 점도저하제는 0.01M 정도의 낮은 농도로 제형에 존재한다. 제형은 동일한 농도의 적절한 버퍼나 염으로 점도저하제를 대신한 것을 제외하고는 동일한 조건의 상응하는 제형의 점도보다 적어도 약 30%, 바람직하게 적어도 약 50%, 가장 바람직하게 적어도 약 75% 더 적은 점도를 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 저-점도 제형은 점도저하제가 없는 상응하는 제형의 점도가 약 200 cP 초과, 약 500 cP 초과, 또는 심지어 약 1,000 cP 이상인 경우 제공된다. 바람직한 구체예에서, 제형의 전단 속도는 원뿔 평판 점도계를 사용하여 측정되었을 때 적어도 약 0.5 s^{-1} , 또는 미소유체 점도계를 사용하여 측정되었을 때 적어도 약 1.0 s^{-1} 이다.

[0030] 단백질이 "고분자량 단백질"인 구체예의 경우, "고분자량 단백질"은 약 100 kDa 내지 약 1,000 kDa, 바람직하게 약 120 kDa 내지 약 500 kDa, 및 가장 바람직하게 약 120 kDa 내지 약 250 kDa의 분자량을 가질 수 있다. 고분자량 단백질은 mAb와 같은 항체, 또는 그것의 PEG화 형태나 다른 유도체화된 형태일 수 있다. 바람직한 mAb들은 나탈리주맵(TYSABRI®), 세톡시맵(ERBITUX®), 베바시주맵(AVASTIN®), 트라스투주맵(HERCEPTIN®), 인플릭시맵(REMICADE®), 리톡시맵(RITUXAN®), 파니투무맵(VECTIBIX®), 오파투무맵(AZD5363®), 및 이들의 바이오시밀러들을 포함한다. 선택적으로 PEG화된 고분자량 단백질은 효소일 수 있다. 다른 단백질 및 단백질의 혼합물이 또한 이들의 점도를 감소시키기 위해 조절될 수 있다.

[0031] 일부 구체예에서, 농축된 저-점도 액체 제형을 제공하기 위해 단백질 및 점도저하제는 멸균 수성의 제약학적으로 허용되는 비히클로의 복원에 적합한 크기의 동결건조된 투약량(dosage) 단위로 제공된다. 점도저하제(들)의 존재는 점도저하제를 함유하지 않는 동결건조된 투약량 단위와 비교하여 동결건조된 투약량 단위의 복원을 촉진 및/또는 가속한다.

[0032] 본원에서는 mAb와 같은 고분자량 단백질의 농축된 저-점도 액체 제형을 제조하는 방법, 및 저-점도 고-농도 단백질 제형을 저장하는 방법, 그리고 그것을 환자에게 투여하는 방법이 제공된다. 다른 구체예에서, 점도저하제는 단백질 용액의 점도를 감소시킴으로써 가공(예를 들어, 펌핑, 농축 및/또는 여과)을 촉진하기 위해 첨가된다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 25°C 및 pH 7.0에서 0.25M 포스페이트 버퍼(PB: 다이아몬드) 중의 바이오시밀러 세톡시맵(ERBITUX®)의 용액 및 0.25M 캄포설포산 L-리신(CSAL: 정사각형)을 함유하는 용액에 대해 단백질 농도(mg/mL)의 함수로서 점도를 cp 단위로 도시한다. 데이터 포인트는 표준 편차를 포함하지만 이것은 대체로 기호보다 작다.

도 2는 25°C 및 7.0의 최종 pH에서 0.25M 포스페이트 버퍼(PB: 다이아몬드) 중의 바이오시밀러 베바시주맵(AVASTIN®)의 용액 및 0.25M CSAL(정사각형)을 함유하는 용액에 대해 단백질 농도(mg/mL)의 함수로서 점도를 cp 단위로 도시한다. 데이터 포인트는 표준 편차를 포함하지만 이것은 대체로 기호보다 작다.

도 3은 0.25M의 농도로 포스페이트-시트레이트 버퍼 또는 캄포설포산 아르기닌(CSAA)을 함유하는 x-축을 따른 pH의 함수로서 $200 \pm 9 \text{ mg/mL}$ 바이오시밀러 베바시주맵(AVASTIN®)의 수성 용액의 점도(cP)의 그래프이다.

도 4는 바이오시밀러 베바시주맵(AVASTIN®; 대략 200 mg/mL 또는 226 mg/mL) 과 0.25M 캄포설포산 아르기닌(CSAA)을 함유하는 수성 용액에 대해 pH의 함수로서 점도의 감소 배수를 비교한 막대 그래프이다. 감소 배수는 0.25M CSAA 용액에서의 점도(cP)에 대한 포스페이트-시트레이트 버퍼에서의 점도(cP)의 비율로 산출된다.

도 5는 25°C에서 x-축을 따른 pH의 함수로서 0.25M CSAA를 함유하는 바이오시밀러 세톡시맵(ERBITUX®; 202±5mg/mL, 229±5mg/mL, 또는 253±4mg/mL)의 수성 용액의 점도(cP)의 그래프이다.

도 6은 신선하게 복원된 상업적 약물 제품과 비교된, 최대 100일 동안 4°C에서 저장된 REMICADE®의 220mg/mL 수성 용액에 대한 용출 시간(분 단위)의 함수로서 흡광도 강도(280nm에서)를 도시한 크기-배제 크로마토그래피 흔적이다.

도 7은 0.25M 포스페이트 버퍼, 0.10M 또는 0.25M APMI*2HCl((1-(3-아미노프로필)-2-메틸-1H-이미다졸 비스-HCl)에서 바이오시밀러 베바시주맵(AVASTIN®)의 수성 용액의 단백질 농도(mg/mL)의 함수로서 점도(cP)를 도시한다.

도 8은 0.25M 포스페이트 버퍼, 0.10M 티아민 피로포스페이트(TPP) 또는 0.10M TPP-(3-아미노프로필)-2-메틸-1H-이미다졸(APMI)에서 바이오시밀러 베바시주맵(AVASTIN®)의 수성 용액의 단백질 농도(mg/mL)의 함수로서 점도(cP)를 도시한다.

도 9는 0.15M 포스페이트 버퍼 또는 0.15M 티아민 HCl에서 단백질 농도(mg/mL)의 함수로서 콜리무맵(SIMPONIA®)의 수성 용액의 점도(cP)를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] I. 정의

[0035] 여기 일반적으로 사용된 용어 "단백질"은 펩티드 결합에 의해서 서로 연결되어 적어도 검출가능한 3차 구조를 생성하기에 충분한 사슬 길이의 폴리펩티드를 형성한 아미노산들의 중합체를 말한다. 약 100 kDa를 초과하는 분자량(kDa로 표시되며, 여기서 "Da"는 "달톤"을 나타내고, 1 kDa = 1,000 Da)을 가진 단백질은 "고분자량 단백질"로 칭해질 수 있고, 약 100 kDa 미만의 분자량을 가진 단백질은 "저분자량 단백질"로 칭해질 수 있다. 용어 "저분자량 단백질"은 단백질로 고려되는데 필요한 적어도 3차 구조의 요건을 결여한 작은 펩티드는 배제한다. 단백질 분자량은 제한은 아니지만 질량 분광법(예를 들어, ESI, MALDI)을 포함한 당업자에게 알려진 표준 방법을 사용하여, 또는 기지의 아미노산 사슬 및 글리코실화로부터의 계산을 통해서 결정될 수 있다. 단백질은 자연 발생 또는 비-자연 발생, 합성, 또는 반-합성일 수 있다.

[0036] "본질적으로 순수한 단백질(들)" 및 "실질적으로 순수한 단백질(들)"은 여기서 상호교환하여 사용되며, 적어도 약 90 중량% 순수한 단백질, 바람직하게 적어도 약 95 중량% 순수한 단백질을 포함하는 조성물을 말한다. "본질적으로 균질한" 및 "실질적으로 균질한"은 여기서 상호교환하여 사용되며, 존재하는 단백질의 적어도 약 90 중량%가 모노머와 가역적인 다이머와 올리고머 회합체(비가역적 응집체는 아니다)의 조합인 조성물을 말하며, 바람직하게 적어도 약 95%이다.

[0037] 여기 일반적으로 사용된 용어 "항체"는 mAb(면역글로불린 Fc 영역을 가진 전장 항체를 포함해서), 폴리에피토프 특이성을 가진 항체 조성물, 이중특이적 항체, 디아바디, 및 단쇄 항체 분자는 물론 항체 단편(예를 들어, Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv), 단일 도메인 항체, 다가 단일 도메인 항체, Fab 융합 단백질, 및 이들의 융합체를 광범하게 아우른다.

[0038] 여기 일반적으로 사용된 용어 "단클론성 항체" 또는 "mAb"는 실질적으로 균질한 항체들의 집단, 즉 집단을 구성하는 개별 항체가 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고 동일한 집단으로부터 얻어진 항체를 말한다. 단클론성 항체는 고도로 특이적이며, 단일 에피토프에 대해 지정된다. 이들은 전형적으로 Kohler et al(Nature 256:495, 1975)에서 설명된 대로 하이브리도마 세포를 배양함으로써 합성되거나, 또는 재조합 DNA 방법에 의해 제조되거나(예를 들어, 미국특허 No. 4,816,567 참조), 또는 예를 들어 Clackson et al(Nature 352:624-628, 1991) 및 Marks et al(J. Mol. Biol. 222:581-597, 1991)에 설명된 기술을 사용하여 과지 항체 라이브러리로부터 분리될 수 있다. 여기 사용된 "mAb"는 구체적으로 유도체화된 항체, 항체-약물 콘쥬게이트, 및 중쇄 및/또는 경쇄의 일부는 특정 종으로부터 유래되거나 특정 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이지만 사슬(들)의 나머지는 다른 종으로부터 유래되거나 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 상동적인 "키메라" 항체, 뿐만 아니라 이러한 항체들의 단편을 포함하며, 이들은 원하는 생물학적 활성을 나타내야 한다(미국특허 No. 4,816,567; Morrison et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855, 1984).

[0039] "항체 단편"은 무손상 항체의 항원 결합 및/또는 가변 영역을 포함해서, 무손상 항체의 일부를 포함한다. 항체 단편의 예들은 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체(미국특허 No. 5,641,870; Zapata et al,

Protein Eng, 8:1057-1062, 1995 참조); 단쇄 항체 분자; 다가 단일 도메인 항체; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

- [0040] 비-사람(예를 들어, 무린) 항체의 "사람화된" 형태는 대부분 사람 서열의 키메라 면역글로불린, 면역글로불린-사슬, 또는 이들의 단편(예컨대 Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, 또는 항체의 다른 항원-결합 하위서열)이며, 이들은 비-사람 면역글로불린으로부터 유래된 최소한의 서열을 함유한다(예를 들어, Jones et al, Nature 321 :522-525, 1986; Reichmann et al, Nature 332:323-329, 1988; and Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596, 1992. 참조)
- [0041] "유동학"은 물질의 변형 및 유동의 연구를 말한다.
- [0042] "점도"는 유동에 대한 물질(전형적으로 액체)의 저항을 말한다. 점도는 전단력의 개념과 관련되며, 서로에 대해 이동할 때, 서로에 대해, 또는 다른 표면에 대해 전단력을 발휘하는 유체의 상이한 층들의 효과로서 이해될 수 있다. 점도의 몇 가지 척도가 있다. 점도의 단위는 파스칼-초(Pa-s)로 알려진 Ns/m^2 이다. 점도는 "운동학적" 또는 "절대" 점도일 수 있다. 운동학적 점도는 유체를 통해서 모멘텀이 전달되는 속도의 측정이다. 이것은 스토크(St)로 측정된다. 운동학적 점도는 중력의 영향하에 유체의 저항 유동의 측정이다. 부피가 동일하고 점도가 상이한 두 유체가 동일한 모세관 점도계에 넣어져 중력에 의해 유동하도록 되었을 때 더 점성인 유체는 덜 점성인 유체보다 모세관을 통해서 유동하는데 더 오래 걸린다. 만일 예를 들어 한 유체는 그것의 유동을 완료하는데 200초(s)가 걸리고 다른 유체는 400s가 걸린다면 운동학적 점도 기준에서 두 번째 유체가 첫 번째보다 점성이 2배라고 한다. 운동학적 점도의 차원은 길이²/시간이다. 흔히 운동학적 점도는 센티스토크(cSt)로 표시된다. 운동학적 점도의 SI 단위는 mm^2/s 이며, 이것은 1 cSt와 같다. "절대 점도"는 때로 "동적 점도" 또는 "단순 점도"라고 하며, 운동학적 점도와 유체 밀도의 곱이다. 절대 점도는 센티포이즈(cP) 단위로 표시된다. 절대 점도의 SI 단위는 밀리파스칼-초(mPa-s)이고, 여기서 1 cP = 1 mPa-s이다. 점도는, 예를 들어 주어진 전단 속도 또는 다중 전단 속도에서 점도계를 사용하여 측정될 수 있다. "외삽된 제로-전단" 점도는 절대 점도 대 전단 속도의 플롯 상에서 4개의 최고-전단 포인트의 베스트 피트 라인을 만들고, 제로-전단으로 점도를 다시 선형 외삽함으로써 결정될 수 있다. 또는 달리, 뉴턴 유체의 경우 점도는 다중 전단 속도에서 점도 값들을 평균함으로써 결정될 수 있다. 점도는 또한 단일 또는 다중 전단 속도(유속이라고도 한다)에서 미소유체 점도계를 사용하여 측정될 수 있으며, 여기서 절대 점도는 액체가 채널을 통해서 유동할 때 압력의 변화로부터 유도된다. 점도는 전단 속도에 따른 전단 응력과 같다. 일부 구체에 있어서, 미소유체 점도계로 측정된 점도는 외삽된 제로-전단 점도, 예를 들어 원뿔 평판 점도계를 사용하여 다중 전단 속도에서 측정된 점도로부터 외삽된 것들과 직접 비교될 수 있다.
- [0043] "전단 속도"는 유체의 한 층이 인접 층을 지나가는 속도의 변화율을 말한다. 속도 구배는 평판으로부터의 거리에 따른 속도의 변화율이다. 이것은 간단한 경우 (cm/sec)/(cm) = 1/sec의 단위의 전단 속도 $(v_1-v_2)/h$ 에서 균일한 속도 구배를 나타낸다. 여기서 전단 속도 단위는 역 초, 또는 일반적으로 역 시간이다. 미소유체 점도계의 경우, 압력 및 유속의 변화가 전단 속도와 관련된다. "전단 속도"는 물질이 변형되는 속도이다. 단백질과 점도저하제를 함유하는 제형은 전형적으로 원뿔 평판 점도계와 당업자에 의해서 적절히 선택된 스펀들을 사용하여 측정되었을 때 약 $0.5 s^{-1}$ 내지 약 $200 s^{-1}$ 의 범위의 전단 속도에서 측정되며, 이로써 관심의 샘플의 점도 범위 내에서 점도를 정확히 측정할 수 있다(즉, 20 cP의 샘플은 DV2T 점도계(Brookfield)에 고정된 CPE40 스펀들 상에서 가장 정확히 측정된다); 미소유체 점도계를 사용하여 측정되었을 때는 약 $20 s^{-1}$ 내지 약 $3,000 s^{-1}$ 초과.
- [0044] 여기 일반적으로 사용된 고전적인 "뉴턴" 유체의 경우 점도는 본질적으로 전단 속도에 독립적이다. 그러나, "비-뉴턴 유체"의 경우에는 전단 속도가 증가함에 따라 점도가 감소하거나 증가하는데, 예를 들어 유체가 각각 "전단 유동화"(shear thinning)되거나 "점조화"(shear thickening)된다. 농축된(즉, 고 농도) 단백질의 경우에는 이것이 위-가소성 전단 유동화 거동, 즉 전단 속도에 따른 점도의 감소로서 나타날 수 있다.
- [0045] 여기 일반적으로 사용된 용어 "화학적 안정성"은 산화, 탈아미드화 또는 가수분해와 같은 화학적 경로를 통한 열화에 저항할 수 있는 제형 중 단백질 성분들의 능력을 말한다. 단백질 제형은 전형적으로 성분들의 약 5% 미만이 4°C에서 24개월 후 변성된다면 화학적으로 안정하다고 간주된다.
- [0046] 여기 일반적으로 사용된 용어 "물리적 안정성"은 응집과 같은 물리적 열화에 저항할 수 있는 단백질 제형의 능력을 말한다. 물리적으로 안정한 제형은 생물활성 단백질 제제의 비가역적 응집체(예를 들어, 다이머, 트라이

머 또는 다른 응집체들)를 단지 허용가능한 퍼센트만 형성한다. 응집체의 퍼센트는 동적 광 산란에 의해서 제형 중 단백질의 평균 입자 크기를 측정하는 것을 포함하여 다수의 방식으로 평가될 수 있다. 제형은 약 5% 미만의 비가역적 응집체가 4°C에서 24개월 후 형성된다면 물리적으로 안정하다고 간주된다.

[0047] 응집된 오염물질의 허용되는 수준은 이상적으로 약 2% 미만이다. 약 0.2%만큼 낮은 수준이 달성될 수 있지만 대략 1%가 더 전형적이다.

[0048] 여기 일반적으로 사용된 용어 "안정한 제형"은 제형이 화학적으로 안정하고 물리적으로도 안정한 것을 의미한다. 안정한 제형이란 생물활성 단백질 분자의 약 95% 이상이 4°C에서 24개월 저장 후, 또는 40°C에서 1개월 저장과 같은 상승된 온도에서의 동등한 용액 조건에서 제형의 생물활성을 보유한 것일 수 있다. 단백질 안정성을 측정하기 위한 다양한 분석 기술이 본 분야에서 이용가능하며, 예를 들어 Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y. (1991) 및 Jones, A., Adv. Drug Delivery Revs. 10:29-90, 1993에서 검토된다. 안정성은 특정 시간 기간 동안 선택된 온도에서 측정될 수 있다. 급속 스크리닝의 경우, 예를 들어 제형은 2주 내지 1개월 동안 40°C에서 유지될 수 있고, 이때 잔류 생물학적 활성이 측정되고 초기 상태와 비교되어 안정성을 평가한다. 제형이 2°C-8°C에서 저장되어야 하는 경우, 일반적으로 제형은 적어도 1개월 동안 30°C 또는 40°C에서 안정하고 및/또는 적어도 2년 동안 2°C-8°C에서 안정해야 한다. 제형이 실온, 약 25°C에서 저장되어야 하는 경우, 일반적으로 제형은 약 25°C에서 적어도 2년 동안 안정하고 및/또는 적어도 약 6개월 동안 40°C에서 안정해야 한다. 동결건조 및 저장 후 응집의 정도가 단백질 안정성의 표시자로서 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 안정성은 제형 중 단백질의 입자 크기를 측정함으로써 평가된다. 일부 구체예에서, 안정성은 당업자의 능력 범위인 표준 생물학적 활성 또는 결합 어레이를 사용하여 제형의 활성을 측정함으로써 평가될 수 있다.

[0049] 여기 일반적으로 사용된 용어 단백질 "입자 크기"는 제형 중 생물활성 분자 미립자의 우세한 집단의 평균 직경, 또는 그것의 입자 크기 분포를 의미하며, 이것은 잘 알려진 입자 분립 기기, 예를 들어 동적 광 산란, SEC(크기 배제 크로마토그래피), 또는 당업자에게 알려진 다른 방법을 사용하여 결정된다.

[0050] 여기 일반적으로 사용된 용어 "농축된" 또는 "고 농도"는 약 10mg/mL 초과, 바람직하게 약 50mg/mL 초과, 더 바람직하게 약 100mg/mL 초과, 더욱더 바람직하게 약 200mg/mL 초과, 또는 가장 바람직하게 약 250mg/mL 초과 단백질의 최종 농도를 가진 액체 제형을 설명한다.

[0051] 여기 일반적으로 사용된 용어 "복원된 제형"은 단백질이 투여를 위한 수성 용액에 용해되거나 분산되도록 건조 분말, 동결건조, 분무건조 또는 용매-침전된 단백질을 희석제에 용해함으로써 제조된 제형을 말한다.

[0052] "동결건조보호제"는 단백질과 조합되었을 때 동결건조 및/또는 후속 저장시 단백질의 화학적 및/또는 물리적 불안정성을 유의하게 감소시키는 물질이다. 전형적인 동결건조보호제는 당 및 그것의 상응하는 당 알코올, 예컨대 수크로오스, 락토오스, 트레할로오스, 텍스트란, 에리트리톨, 아라비톨, 자일리톨, 소르비톨, 및 만니톨; 아미노산, 예컨대 아르기닌 또는 히스티딘; 이액염, 예컨대 마그네슘 설페이트; 폴리올, 예컨대 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 폴리(에틸렌 글리콜), 또는 폴리(프로필렌 글리콜); 및 이들의 조합을 포함한다. 추가의 전형적인 동결건조보호제는 젤라틴, 텍스트린, 변성 녹말, 및 카복시메틸 셀룰로오스를 포함한다. 바람직한 당 알코올은 락토오스, 트레할로오스, 말토오스, 락툴로오스 및 말톨로오스와 같은 단당 및 이당의 환원에 의해서 얻어진 화합물들이다. 당 알코올의 추가의 예들은 글루시톨, 말티톨, 락티톨 및 이소말톨로오스이다. 동결건조보호제는 일반적으로 "동결건조보호 양"으로 전-동결건조 제형에 첨가된다. 이것은 동결건조보호제의 동결건조보호 양의 존재하에 단백질의 동결건조 후 단백질이 본질적으로 그것의 물리적 및 화학적 안정성과 완전성을 보유함을 의미한다.

[0053] 여기 일반적으로 사용된 용어 "희석제" 또는 "담체"는 동결건조 후에 복원된 수성 제형과 같은, 액체 제형의 제조를 위한 제약학적으로 허용되며(즉, 사람이나 다른 포유류에 투여하기에 안전하며 비-독성이다) 유용한 성분이다. 전형적인 희석제는 멸균수, 주사용 계균수(BWFI), pH 완충 용액(예를 들어, 포스페이트-완충 식염수), 멸균 식염수 용액, 링거 용액 또는 텍스트로오스 용액, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0054] "보존제"는 박테리아, 진균 또는 다른 감염원에 의한 오염 및/또는 그 작용을 감소시키기 위해서 여기 제형에 첨가될 수 있는 화합물이다. 보존제의 첨가는, 예를 들어 다중-사용(다수-용량) 제형의 생산을 촉진할 수 있다. 가능한 보존제의 예들은 옥타데실디메틸벤질암모늄 클로라이드, 헥사메토늄클로라이드, 벤잘코늄 클로라이드(알킬기가 장쇄인 알킬벤질디메틸암모늄 클로라이드들의 혼합물) 및 벤제토늄 클로라이드를 포함한다. 다른 종류의 보존제들은 방향족 알코올, 예컨대 페놀, 부틸 및 벤질알코올, 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로

필 파라벤, 카테콜, 레졸시놀, 시클로헥산을, 3-펜탄올, 및 m-크레졸을 포함한다.

- [0055] 여기 일반적으로 사용된 "벌크화제"는 동결건조된 혼합물에 질량을 부가하고 동결건조된 케이크의 물리적 구조에 기여하는 화합물이다(예를 들어, 개방 기공 구조를 유지하는 본질적으로 균일한 동결건조된 케이크의 생성을 촉진한다). 전형적인 벌크화제는 만니톨, 글리신, 락토오스, 변성 녹말, 폴리(에틸렌 글리콜) 및 소르비톨을 포함한다.
- [0056] "치료적 유효량"은 삶의 기대에 대한 측정가능한 증진을 행하거나, 또는 환자의 삶의 질을 일반적으로 개선하기 위한, 어떤 증상이나 특정 상태 또는 장애의 측정가능한 개선이나 예방을 행하는데 필요한 최소 농도이다. 치료적 유효량은 특정한 생물학적 활성 분자 및 치료될 특정한 상태나 장애에 의존한다. 여기 설명된 mAb와 같은 많은 단백질의 치료적 유효량은 본 분야에 잘 알려져 있다. 아직 확립되지 않은, 또는 추가의 장애를 치료하기 위해 임상 적용되어야 하는, mAb와 같은, 공지된 단백질로 특정한 장애를 치료하기 위한, 단백질의 치료적 유효량은 의사와 같은 당업자의 기술 범위인 표준 기술에 의해서 결정될 수 있다.
- [0057] "주사능"(injectability) 또는 "주사기능"(syringeability)은, 여기 일반적으로 사용된 바, 선택적으로 얇은 벽의, 18-32 게이지 바늘이 장착된 주사기를 통한 제약 제형의 주사 성능을 말한다. 주사능은 주사하기 위해서 필요한 압력이나 힘, 유동 균일성, 흡인 질, 및 응고로부터의 자유와 같은 요인들에 의존한다. 액체 제약 제형의 주사능은 감소된-점도 제형의 주사 힘을 점도저하제가 첨가되지 않은 표준 제형과 비교함으로써 평가될 수 있다. 점도저하제를 함유하는 제형의 주사 힘의 감소는 그 제형의 개선된 주사능을 반영한다. 감소된 점도 제형은 점도저하제를 대략 동일한 농도의 적절한 버퍼로 대체한 것을 제외하고는 동일한 조건하에 동일한 단백질 농도를 가진 표준 제형과 비교했을 때 주사 힘이 적어도 10%, 바람직하게 적어도 30%, 더 바람직하게 적어도 50%, 및 가장 바람직하게 적어도 75%까지 감소되었을 때 개선된 주사능을 가진다. 또는 달리, 액체 제약 제형의 주사능은 주사기를 동일한 힘으로 눌렀을 때 상이한 액체 단백질 제형의 0.5mL 또는 더 바람직하게 약 1mL와 같은 동일한 부피를 주사하는데 필요한 시간을 비교함으로써 평가될 수 있다.
- [0058] 여기 일반적으로 사용된 용어 "주사 힘"은 주어진 주사 속도에서 주어진 바늘 게이지가 장착된 주어진 주사기를 통해서 주어진 액체 제형을 밀어내는데 필요한 힘을 말한다. 주사 힘은 전형적으로 뉴턴으로 기록된다. 예를 들어, 주사 힘은 250mm/min 주사 속도에서 0.50 인치 27 게이지 바늘이 장착된 내부 직경이 0.25 인치인 1mL 플라스틱 주사기를 통해서 액체 제형을 밀어내는데 필요한 힘으로서 측정될 수 있다. 주사 힘을 측정하기 위한 시험 장비가 사용될 수 있다. 동일한 조건하에 측정되었을 때 점도가 더 낮은 제형은 일반적으로 전체적으로 더 낮은 주사 힘을 필요로 할 것이다.
- [0059] 여기 사용된 "점도 구배"는 단백질 농도가 증가함에 따른 단백질 용액의 점도의 변화 속도를 말한다. 점도 구배는 단백질 농도만 상이하고 다른 것은 동일한 일련의 제형에 대해 단백질 농도의 함수로서 점도의 플롯으로부터 근사될 수 있다. 점도는 단백질 농도의 증가에 따라 대략 지수적으로 증가한다. 특정한 단백질 농도에서 점도 구배는 단백질 농도의 함수로서 점도의 플롯에 접선인 선의 기울기로부터 근사될 수 있다. 점도 구배는 어떤 단백질 농도의 함수로서 또는 좁은 창(창)의 단백질 농도에 걸쳐서 점도의 플롯에 대한 선형 근사로부터 근사될 수 있다. 일부 구체예에서, 단백질 농도의 함수로서 점도가 지수 함수로서 근사될 때 지수 함수의 지수가 점도저하제가 없는 동일한 제형에서 얻어진 지수보다 작다면 제형은 감소된 점도 구배를 가진다고 한다. 유사한 방식으로, 제2 제형과 비교했을 때 제형의 지수가 제2 제형의 지수보다 낮다면/높다면 이 제형은 더 낮은/더 높은 점도 구배를 가진다고 말할 수 있다. 점도 구배는 숙련된 제형 연구자에게 알려진 다른 방법에 의해서 단백질 농도의 함수로서 점도의 플롯으로부터 수치적으로 근사될 수 있다.
- [0060] 여기 일반적으로 사용된 용어 "감소된-점도 제형"은 점도-저하 첨가제(들)을 함유하지 않는 상응하는 제형과 비교하여 점도를 저하시키기 위해 하나 이상의 첨가제의 존재에 의해서 변형된 고 분자량 단백질, 예컨대 mAb, 또는 저 분자량 단백질을 고 농도로 갖는 액체 제형을 말한다.
- [0061] 여기 일반적으로 사용된 용어 "오스몰 농도"는 리터 당 용해된 성분들의 총 수를 말한다. 오스몰 농도는 몰 농도와 유사하지만 용액 중 용해된 종들의 몰의 총 수를 포함한다. 1 Osm/L의 오스몰 농도는 용액 L 당 용해된 성분이 1 몰이 있음을 의미한다. 용액에서 해리하는 이온성 용질과 같은 일부 용질은 용액에서 용질의 몰 당 용해된 성분들이 1 몰보다 더 많이 기여할 것이다. 예를 들어, NaCl은 용액에서 Na⁺와 Cl⁻로 해리함으로써 용액에서 용해된 NaCl 1 몰 당 2 몰의 용해된 성분을 제공한다. 생리학적 오스몰 농도는 전형적으로 약 280 mOsm/L 내지 약 310 mOsm/L의 범위이다.
- [0062] 여기 일반적으로 사용된 용어 "장성"(tonicity)은 반투과성 막에 의해 두 용액의 분리가 생기는 삼투압 구배를

말한다. 특히, 장성은 세포가 외부 용액에 노출되었을 때 세포막을 가로질러 생기는 삼투압을 설명하기 위해 사용된다. 세포막을 가로질러 수 있는 용질은 최종 삼투압 구배에 기여하지 않는다. 세포막을 가로지르지 않는 용해된 종들만 삼투압 차이와 그에 따른 장성에 기여할 것이다.

- [0063] 여기 일반적으로 사용된 용어 "고 장성"(hypertonic)은 세포의 내부에 존재하는 것보다 높은 용질 농도를 가진 용액을 말한다. 세포가 고 장성 용액에 침지되었을 때는 용질의 농도와 균형을 맞추기 위하여 물이 세포 밖으로 흐르려는 경향이 있다.
- [0064] 여기 일반적으로 사용된 용어 "저 장성"(hypotonic)은 세포의 내부에 존재하는 것보다 낮은 용질 농도를 가진 용액의 말한다. 세포가 저 장성 용액에 침지되었을 때는 용질의 농도와 균형을 맞추기 위하여 물이 세포 내부로 흐른다.
- [0065] 여기 일반적으로 사용된 용어 "등장성"(isotonic)은 세포막을 가로지른 삼투압 구배가 본질적으로 균형을 이루는 용액을 말한다. 등장성 제형은 사람의 혈액과 본질적으로 동일한 삼투압을 가진 것이다. 등장성 제형은 일반적으로 약 250 mOsm/kg 내지 350 mOsm/kg의 삼투압을 가질 것이다.
- [0066] 여기 사용된 용어 "액체 제형"은 허용되는 제약학적 희석제에 공급된 단백질 또는 환자에게 투여하기 전에 허용되는 제약학적 희석제에서 복원된 단백질이다.
- [0067] 단백질 또는 생물질을 언급하면서 사용되었을 때 용어 "브랜드" 및 "참고번호"는 미국 공중보건 서비스령(42 U.S.C. § 262) 제351(a)장 하에 허가된 단일 생물학적 제품을 의미하기 위해 상호교환하여 여기 사용된다.
- [0068] 여기 사용된 용어 "바이오시밀러"는 일반적으로 "제네릭 등가물" 또는 "팔로-온"과 상호교환하여 사용된다. 예를 들어, "바이오시밀러 mAb"는 전형적으로 다른 회사에서 제조된 이노베이터의 mAb의 후속 버전을 말한다. 브랜드 단백질 또는 브랜드 생물질을 언급하면서 사용되었을 때 "바이오시밀러"는 그 브랜드 단백질 또는 브랜드 생물질에 대해 평가되고 미국 공중보건 서비스령(42 U.S.C. § 262) 제351(a)장 하에 허가된 생물학적 제품을 말할 수 있다. 바이오시밀러 mAb는 유럽의약품 기구의 인체 사용을 위한 의약 제품 위원회(CHMP)에 의해서 2012년 5월 30일 자로 채택되고 "단클론성 항체를 함유하는 유사한 생물학적 의약 제품에 대한 가이드라인 - 비-임상 및 임상 문제"(문서 참조번호 EMA/CHMP/BWP/403543/2010)로서 유럽연합에 의해서 공개된 하나 이상의 가이드라인을 만족하는 것일 수 있다.
- [0069] 바이오시밀러는 미생물 세포(원핵, 진핵), 사람이나 동물 기원의 셀라인(예를 들어, 포유류, 조류, 곤충), 또는 동물이나 식물로부터 유래된 조직에 의해 생산될 수 있다. 제안된 바이오시밀러 제품에 대한 발현 구성물은 일반적으로 그것의 기준 제품과 동일한 주 아미노산 서열을 암호화할 것이다. 안전성, 순도 또는 효능에 영향이 없는 N- 또는 C-말단 트렁케이션(truncation)과 같은 사소한 변형이 존재할 수 있다.
- [0070] 바이오시밀러 mAb는 안전성 및 효능의 면에서 모두 물리화학적으로 또는 생물학적으로 기준 mAb와 유사하다. 바이오시밀러 mAb는 표적 항원(들)과의 결합; Fc 감마 수용체의 동형(Fc γ RI, Fc γ RII, 및 Fc γ RIII), FcRn 및 보체(C1q)와의 결합; Fab-관련 기능(예를 들어, 가용성 리간드의 중화, 수용체 활성화 또는 봉쇄); 또는 Fc-관련 기능(예를 들어, 항체-의존성 세포-매개 세포독성, 보체-의존성 세포독성, 보체 활성화)를 상세히 하는 어췌 이를 포함하여 하나 이상의 시험관내 연구를 사용해서 기준 mAb에 대해 평가될 수 있다. 시험관내 비교는 약동학, 약력학, 및/또는 안전성의 유사성을 증명하는 생체내 데이터와 조합될 수 있다. 기준 mAb에 대한 바이오시밀러 mAb의 임상 평가는 약동학적 특성(예를 들어, AUC_{0-inf}, AUC_{0-t}, C_{max}, t_{max}, C_{trough}); 약력학적 중점; 또는 임상 효과의 유사성(예를 들어, 무작위 병행그룹 비교 임상시험을 사용한다)의 비교를 포함할 수 있다. 바이오시밀러 mAb와 기준 mAb 간 품질 비교는 "활성 물질로서 생물기술-유래 단백질을 함유하는 유사한 생물활성 의약 제품 가이드라인: 품질 문제"(EMA/CHMP/BWP/49348/2005), 및 "단클론성 항체 및 관련된 물질에 대한 개발, 생산, 특성화 및 규격화 가이드라인"(EMA/CHMP/BWP/157653/2007)에 설명된 것들을 포함하여 확립된 과정을 사용해서 평가될 수 있다.
- [0071] 바이오시밀러 mAb와 기준 mAb의 차이는, 예를 들어 포스페이트, 다양한 지질 및 탄수화물과 같은 다른 생화학적 기를 mAb에 부착함에 의한; 번역 후 단백질분해 절단에 의한; 아미노산의 화학적 성질을 변화시킴에 의한(예를 들어, 포밀화); 또는 많은 다른 메커니즘에 의한 후-번역 변형을 포함할 수 있다. 다른 후-번역 변형은 제조 과정 작업의 결과일 수 있는데, 예를 들어 환원 당에 제품의 노출시 당화반응이 일어날 수 있다. 다른 경우, 저장 조건이 산화, 탈아미드화, 또는 응집과 같은 특정 열화 경로를 허용할 수 있다. 이들 제품-관련 변이체는 모두 바이오시밀러 mAb에 포함될 수 있다.

- [0072] 여기 사용된 용어 "점도저하제"는 점도저하제가 부재하는 용액의 점도에 비해서 용액의 점도를 감소시키는 작용을 하는 화합물을 말한다. 점도저하제는 단일 화합물일 수 있거나, 또는 하나 이상의 화합물의 혼합물일 수 있다. 점도저하제는 둘 이상의 화합물의 혼합물일 때 달리 명시되지 않는다면 기재된 농도는 각 개별 제제를 말한다. 예로서 점도저하제로서 약 0.25 M 캄포실폰산 아르기닌을 함유하는 제형은 0.25 M 농도의 캄포실폰산과 0.25M 농도의 아르기닌을 가진 용액이다.
- [0073] 특정 점도저하제는 산성 또는 염기성 작용기를 함유한다. 이들 작용기가 완전히 또는 부분적으로 이온화되는지의 아닌지의 여부는 이들이 존재하는 제형의 pH에 의존한다. 달리 명시되지 않는다면 이온화가능한 작용기를 가진 점도저하제를 함유하는 제형에 대한 언급은 모 화합물과 어떤 가능한 이온화된 상태를 모두 포함한다.
- [0074] 여기 사용된 용어 "수소 결합 도너"는 수소 원자에 부분적 양전하를 생성하는, 상대적으로 전기음성인 원자에 연결된 수소 원자를 말한다.
- [0075] 여기 사용된 용어 "수소 결합 어셉터"는 부분 양전하를 지닌 수소 원자와 상호작용할 수 있는 상대적으로 전기음성인 원자 또는 작용기를 말한다.
- [0076] 여기 사용된 용어 "자유롭게 회전하는 결합"은 비-수소 원자의 어떤 단독으로 결합된 쌍을 말한다.
- [0077] 여기 사용된 용어 "분자의 극성 표면적"은 대상 분자의 표면에서 총 노출된 극성 면적을 말한다.
- [0078] 여기 사용된 용어 "몰 부피"는 대상 분자의 1 몰이 그것의 천연 상태(즉, 고체, 액체)에서 점유하는 총 부피를 말한다.
- [0079] 여기 사용된 용어 "편극성"은 대상 분자가 단위 강도의 자기장에 위치되었을 때 유도된 쌍극자 모멘트를 말한다.
- [0080] 여기 사용된 용어 "제약학적으로 허용되는 염"은 무기 산 및 염기와 유기 산 및 염기를 포함하여 제약학적으로 허용되는 비-독성 산 및 염기로부터 제조된 염을 말한다. 적합한 비-독성 산은 무기 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포실폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 질산, 팜오산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 적합한 양으로 하전된 카운터이온은 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘 및 마그네슘을 포함한다.
- [0081] 여기 사용된 용어 "이온성 액체"는 대부분의 종래의 염들이 고체인 온도 또는 그 온도 근처에서: 200°C 미만, 바람직하게 100°C 미만 또는 더 바람직하게 80°C 미만에서 액체인 결정질 또는 비정질 염, 쯔위터이온, 또는 이들의 혼합물을 말한다. 일부 이온성 액체는 실온 근처, 예를 들어 10°C 내지 40°C, 또는 15°C 내지 35°C의 용융 온도를 가진다. 용어 "쯔위터이온"은 분자 내의 상이한 화학 기들에 공식적인 양 전하와 음 전하를 지니는 전체적으로 중성으로 하전된 분자를 설명하기 위해 여기 사용된다. 이온성 액체의 예들은 Riduan et al, Chem. Soc. Rev., 42:9055-9070, 2013; Rantwijk et al, Chem. Rev., 107:2757-2785, 2007; Earle et al, Pure Appl Chem., 72(7):1391-1398, 2000; 및 Sheldon et al, Green Chem., 4:147-151, 2002에 설명된다.
- [0082] 여기 사용된 용어 "유기포스페이트"는 하나 이상의 포스포릴 기를 함유하며, 이들 중 적어도 하나가 포스포에스테르 결합을 통해서 유기 기에 공유 결합된 화합물을 말한다.
- [0083] 여기 사용된 "수용성 유기 염료"는 25°C 및 pH7에서 적어도 0.001 M의 물 용해도를 가지며, 바람직하게 전자기스펙트럼의 가시선 내지 적외선 부분에서 빛의 특정 파장을 흡수하면서 다른 파장의 빛은 아마 투과시키거나 반사시키는 유기 분자이다.
- [0084] 여기 사용된 용어 "칼코겐"은 어떤 산화 상태의, 산소, 황 및 셀레늄을 포함하는 16족 원소들을 말한다. 예를 들어, 달리 명시되지 않는다면 용어 "칼코겐"은 또한 SO₂를 포함한다.
- [0085] 여기 사용된 용어 "알킬 기"는 직쇄, 분지쇄 및 환형 탄화수소 기를 말한다. 달리 명시되지 않는다면 용어 알킬 기는 하나 이상의 이중결합 또는 삼중결합을 함유하는 탄화수소 기를 포괄한다. 적어도 하나의 고리 시스템을 함유하는 알킬 기는 "시클로알킬" 기이다. 적어도 하나의 이중결합을 함유하는 알킬 기는 "알켄일 기"이고, 적어도 하나의 삼중결합을 함유하는 알킬 기는 "알킨일 기"이다.
- [0086] 여기 사용된 용어 "아릴"은 융합 고리 시스템을 포함하는 방향족 탄소 고리 시스템을 말한다. "아릴" 기에서 고리를 형성하는 각 원자는 탄소 원자이다.

- [0087] 여기 사용된 용어 "헤테로아릴"은 고리를 형성하는 원자들 중 적어도 하나가 헤테로원자인 융합 고리 시스템을 포함하는 방향족 고리 시스템을 말한다.
- [0088] 여기 사용된 용어 "헤테로시클"은 고리를 형성하는 원자들 중 적어도 하나가 헤테로원자인, 방향족이 아닌 융합 고리 시스템을 포함하는 고리 시스템을 말한다.
- [0089] 여기 사용된 "헤테로원자"는 어떤 비-탄소 또는 비-수소 원자이다. 바람직한 헤테로원자는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 예시적인 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 고리는 벤지미다졸일, 벤조푸란일, 벤조티오푸란일, 벤조티오펜일, 벤족사졸일, 벤족사졸린일, 벤즈티아졸일, 벤즈트리아졸일, 벤즈테트라졸일, 벤지소옥사졸일, 벤지소티아졸일, 벤지미다졸린일, 카바졸일, 4aH 카바졸일, 카볼린일, 크로만일, 크로벤일, 신놀린일, 데카하이드로퀴놀린일, 2H,6H-1,5,2-디티아진일, 디하이드로푸로[2,3b]테트라하이드로푸란, 푸란일, 푸라잔일, 이미다졸리딘일, 이미다졸린일, 이미다졸일, 1H-인다졸일, 인돌렌일, 인돌린일, 인돌리진일, 인돌일, 3H-인돌일, 이사티오일, 이소벤조푸란일, 이소크로만일, 이소인다졸일, 이소인돌린일, 이소인돌일, 이소퀴놀린일, 이소티아졸일, 이속사졸일, 메틸렌디옥시페닐, 몰폴린일, 나프티리딘일, 옥타하이드로이소퀴놀린일, 옥사디아졸일, 1,2,3-옥사디아졸일, 1,2,4-옥사디아졸일, 1,2,5-옥사디아졸일, 1,3,4-옥사디아졸일, 옥사졸리딘일, 옥사졸일, 옥신돌일, 피리미딘일, 페난트리딘일, 페난트롤린일, 페나진일, 페노티아진일, 페녹사틴일, 페녹사진일, 프탈라진일, 피페라진일, 피페리딘일, 피페리돈일, 4-피페리돈일, 피페론일, 프테리딘일, 퓨린일, 피란일, 피라진일, 피라졸리딘일, 피라졸린일, 피라졸일, 피리다진일, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리딘일, 피리딜, 피리미딘일, 피롤리딘일, 피롤린일, 2H-피롤일, 피롤일, 퀴놀린일, 퀴놀린일, 4H-퀴놀리진일, 퀴놀살린일, 퀴누클리딘일, 테트라하이드로푸란일, 테트라하이드로이소퀴놀린일, 테트라하이드로퀴놀린일, 테트라졸일, 6H-1,2,5-티아디아진일, 1,2,3-티아디아졸일, 1,2,4-티아디아졸일, 1,2,5-티아디아졸일, 1,3,4-티아디아졸일, 티안트렌일, 티아졸일, 티엔일, 티엔오티아졸일, 티엔옥사졸일, 티엔오이미다졸일, 티오펜일, 및 잔텐일을 포함한다.
- [0090] II. 제형
- [0091] mAb들의 것들과 같은 생체적합성인 저-점도 단백질 용액은 피하(SC) 및 근육내(IM) 주사에 유용한 부피로 단백질의 치료적 유효량을 송달하기 위해 사용될 수 있으며, 전형적으로 SC에 대해 2mL 미만 또는 약 2mL 및 IM에 대해 5mL 미만 또는 약 5mL, 더 바람직하게 SC에 대해 1mL 미만 또는 약 1mL 및 IM에 대해 3mL 미만 또는 약 3mL이다. 단백질은 일반적으로 어떤 분자량도 가질 수 있지만, 일부 구체예에서 고 분자량 단백질이 바람직하다. 다른 구체예에서, 단백질은 저 분자량 단백질이다.
- [0092] 제형은 약 10mg/mL 내지 약 5,000mg/mL의 단백질 농도를 가질 수 있다. mAb 제형을 포함하는 제형은 100mg/mL 초과, 바람직하게 150mg/mL 초과, 더 바람직하게 약 175mg/mL 초과, 더욱더 바람직하게 약 200mg/mL 초과, 더욱더 바람직하게 약 225mg/mL 초과, 더욱더 바람직하게 약 250mg/mL 초과 및 가장 바람직하게 300mg/mL 초과 또는 약 300mg/mL의 단백질 농도를 가질 수 있다. 점도저하제의 부재시 단백질 제형의 점도는 농도가 증가됨에 따라 지수적으로 증가한다. 이러한 단백질 제형은 점도저하제의 부재시 25°C에서 측정되었을 때 100 cP 초과, 150 cP 초과, 200 cP 초과, 300 cP 초과, 500 cP 초과, 또는 심지어 1,000 cP 초과의 점도를 가질 수 있다. 이러한 제형은 주로 SC 또는 IM 주사에는 부적합하다. 하나 이상의 점도저하제의 사용은 25°C에서 측정되었을 때 100 cP 미만 또는 약 100 cP, 바람직하게 75 cP 미만 또는 약 75 cP, 더 바람직하게 50 cP 미만 또는 약 50 cP, 더욱더 바람직하게 30 cP 미만 또는 약 30 cP, 더욱더 바람직하게 20 cP 미만 또는 약 20 cP, 또는 가장 바람직하게 10 cP 미만 또는 약 10 cP의 점도를 갖는 제형의 제조를 허락한다.
- [0093] 점도저하제는 농축된 단백질 제형의 점도를 저하시키기 위해 사용될 수 있지만 이들은 또한 덜 농축된 제형에도 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 제형은 약 10mg/mL 내지 약 100mg/mL의 단백질 농도를 가질 수 있다. 제형은 약 20mg/mL 초과, 약 40mg/mL 초과, 또는 약 80mg/mL 초과의 단백질 농도를 가질 수 있다.
- [0094] 특정 단백질의 경우, 점도저하제를 갖지 않는 제형은 약 20 cP 초과, 약 50 cP 초과, 또는 약 80 cP 초과의 점도를 가질 수 있다. 하나 이상의 점도저하제의 사용은 25°C에서 측정되었을 때 80 cP 미만 또는 약 80 cP, 바람직하게 50 cP 미만 또는 약 50 cP, 더욱더 바람직하게 약 20 cP 미만, 또는 가장 바람직하게 10 cP 미만 또는 약 10 cP의 점도를 가진 제형의 제조를 허락한다.
- [0095] 일부 구체예에서, 수성 단백질 제형은 동일한 조건에서 측정되었을 때 점도저하제(들)가 없는 유사 제형보다 적어도 약 30% 적은 점도를 가진다. 다른 구체예에서, 제형은 점도저하제(들)이 없는 유사 제형보다 40% 적은, 50% 적은, 60% 적은, 70% 적은, 80% 적은, 90% 적은, 또는 심지어 90%를 초과하여 적은 점도를 가진다. 바람직

한 구체예에서, 제형은 약 2mL 미만, 바람직하게 약 1mL 미만, 또는 더 바람직하게 약 0.75mL 미만의 부피로, mAb와 같은 하나 이상의 고 분자량 단백질의 치료적 유효량을 함유한다.

- [0096] 감소된-점도 제형은 동일한 조건에서 점도저하제(예를 들어, 포스페이트 버퍼 중의)가 없는 유사 제형과 비교하여 개선된 주사능을 가지며, 더 적은 주사 힘을 필요로 한다. 일부 구체예에서, 주사의 힘은 동일한 주사 조건에서 점도저하제(들)이 없는 표준 제형과 비교하여 약 20% 초과, 약 30% 초과, 약 40% 초과, 약 50% 초과 또는 약 2배 초과까지 감소된다. 일부 구체예에서, 제형은 "뉴턴 유동 속징"을 지니며, 이것은 전단 속도에 실질적으로 독립적인 점도를 가진 것으로서 정의된다. 단백질 제형은 약 18-32 게이지 바늘을 통해서 쉽게 주사될 수 있다. 저-점도 제형의 송달을 위한 바람직한 바늘 게이지는 27, 29, 및 31 게이지를 포함하며, 선택적으로 얇은 벽을 가진다.
- [0097] 제형은 하나 이상의 추가의 부형제, 예컨대 버퍼, 계면활성제, 당 및 당 알코올, 다른 폴리올, 보존제, 항산화제 및 킬레이트화제를 함유할 수 있다. 제형은 유의한 부작용을 야기하지 않으면서 투여에 적합한 pH 및 오스몰 농도를 가진다. 일부 구체예에서, 농축된 저-점도 제형은 5 내지 8, 5.5 내지 7.6, 6.0 내지 7.6, 6.8 내지 7.6, 또는 5.5 내지 6.5의 pH를 가진다.
- [0098] 저-점도 단백질 제형은 제형 개발에서 더 큰 유연성을 허용할 수 있다. 저-점도 제형은 점도저하제가 없고 다른 것은 동일한 제형과 비교했을 때 단백질 농도에 덜 의존적인 점도의 변화를 나타낼 수 있다. 저-점도 단백질 제형은 단백질의 증가된 농도 및 감소된 투약량 빈도를 허용할 수 있다. 일부 구체예에서, 저-점도 단백질 제형은 2 이상, 3 이상, 또는 4 이상의 상이한 단백질을 함유한다. 예를 들어, 2 이상의 mAb들의 조합이 단일 저-점도 단백질 제형에 제공될 수 있다.
- [0099] 단백질(mAb와 같은) 제형은 점도저하제를 함유하지 않는 다른 유사 단백질 제형보다 높은 단백질 농도로 환자에게 투여될 수 있기 때문에 단백질의 투약 빈도가 감소될 수 있다. 예를 들어, 단백질이 점도저하제와 함께 조제되었을 때는 앞서 하루 1회 투여를 요하는 단백질이 2일마다 한 번, 3일마다 한 번, 또는 심지어 더 적은 빈도로 투여될 수 있다. 현재 같은 날 여러 번 투여를 요하는 단백질은(동시에 또는 하루 중 상이한 시간에) 하루에 더 적은 주사로 투여될 수 있다. 일부 경우, 하루 한 번 1회 주사까지 빈도가 감소될 수 있다. 주사 당 투여되는 투약량을 배수 배로 증가시킴으로써 투약 빈도가, 예를 들어 2주마다 한 번에서 6주마다 한 번으로 감소될 수 있다.
- [0100] 일부 구체예에서, 액체 제형은 예를 들어 약 280 mOsm/L 내지 약 310 mOsm/L의 생리학적 오스몰 농도를 가진다. 일부 구체예에서, 액체 제형은 약 250 mOsm/L 초과, 약 300 mOsm/L 초과, 약 350 mOsm/L 초과, 약 400 mOsm/L 초과, 또는 약 500 mOsm/L 초과인 오스몰 농도를 가진다. 일부 구체예에서, 제형은 약 200 mOsm/L 내지 약 2,000 mOsm/L 또는 약 300 mOsm/L 내지 약 1,000 mOsm/L의 오스몰 농도를 가진다. 일부 구체예에서, 액체 제형은 본질적으로 사람의 혈액과 등장성이다. 액체 제형은 일부 경우 고 장성일 수 있다.
- [0101] 점도저하제(들)를 포함하는 첨가제가 액체 제형의 소망하는 점도 수준을 달성하기 위하여 어떤 양으로 포함될 수 있으며, 단 그 양은 독성이 아니거나 해롭지 않아야 하고, 제형의 화학적 및/또는 물리적 안정성을 실질적으로 방해하지 않아야 한다. 일부 구체예에서, 점도저하제(들)는 독립적으로 약 1.0 M 미만, 바람직하게 약 0.50 M 미만, 약 0.30 M 이하 또는 0.15 M 이하의 농도로 존재할 수 있다. 특히 바람직한 농도는 약 0.15 M과 약 0.30 M을 포함한다. 2 이상의 점도저하제를 갖는 일부 구체예의 경우, 제제는 반드시 아니지만 바람직하게 동일한 농도로 존재한다.
- [0102] 점도저하제(들)는 동결건조된 투약량 단위의 더 빠른 복원을 허락한다. 투약량 단위는 단백질, 점도저하제(들) 및 다른 부형제의 동결건조된 케이크이며, 여기에 물, 식염수 또는 다른 제약학적으로 허용되는 유체가 첨가된다. 점도저하제의 부재시 높은 단백질 농도로 동결건조된 케이크를 완전히 용해시키는데 10분 이상의 기간이 주로 요구된다. 동결건조된 케이크가 하나 이상의 점도저하제를 함유할 때 케이크를 완전히 용해시키는데 필요한 기간은 주로 2, 5 또는 심지어 10배까지 감소된다. 특정 구체예에서, 150, 200 또는 심지어 300mg/mL 초과 또는 약 150, 200 또는 심지어 300mg/mL의 단백질을 함유하는 동결건조된 케이크를 완전히 용해시키는데 1분 미만이 요구된다.
- [0103] 저-점도 단백질 제형은 제형 개발에서 더 큰 유연성을 허용할 수 있다. 저-점도 제형은 점도저하제(들)가 없고 다른 것은 동일한 제형과 비교했을 때 단백질 농도의 증가에 따라 적게 변화하는 점도를 나타낸다. 저-점도 단백질 제형은 점도저하제(들)가 없고 다른 것은 동일한 제형과 비교했을 때 감소된 점도 구배를 나타낸다.
- [0104] 단백질 제형의 점도 구배는 점도저하제(들)가 없고 다른 것은 동일한 단백질 제형의 점도 구배보다 2배 적은, 3

배 적은, 또는 심지어 3배를 초과하여 적을 수 있다. 단백질 제형의 점도 구배는 10mg/mL 내지 2,000mg/mL의 단백질 농도를 가진 단백질 제형에 대해 2.0 cP mL/mg 미만, 1.5 cP mL/mg 미만, 1.0 cP mL/mg 미만, 0.8 cP mL/mg 미만, 0.6 cP mL/mg 미만, 또는 0.2 cP mL/mg 미만일 수 있다. 제형의 점도 구배를 감소시킴으로써 단백질 농도가 점도의 지수 증가가 관찰되기 전에 더 많은 정도까지 증가될 수 있다.

[0105] A. 단백질

[0106] 재조합, 분리된, 또는 합성 단백질, 당단백질, 또는 지방단백질을 포함하여 어떤 단백질도 조제될 수 있다. 이들은 항체(항체 단편 및 재조합 항체를 포함해서), 효소, 성장인자 또는 호르몬, 면역변형제, 항감염제, 항증식제, 백신, 또는 다른 치료, 예방, 또는 진단 단백질일 수 있다. 특정 구체예에서, 단백질은 약 150 kDa 초과, 160 kDa 초과, 170 kDa 초과, 180 kDa 초과, 190 kDa 초과 또는 심지어 200 kDa 초과 분자량을 가진다.

[0107] 특정 구체예에서, 단백질은 PEG화된 단백질일 수 있다. 여기 사용된 용어인 "PEG화된 단백질"은 하나 이상의 폴리(에틸렌 글리콜) 또는 다른 잠복(stealth) 폴리머 기가 선택적으로 하나 이상의 폴리머 기와 상이할 수 있는 화학 링커를 통해서 공유 부착된 단백질을 말한다. PEG화된 단백질은 전형적으로 감소된 신장 여과, 세망내피계에 의한 감소된 흡수, 및 예를 들어 연장된 반감기와 증진된 생체이용률을 가져오는 감퇴된 효소 열화를 특징으로 한다. 잠복 폴리머는 폴리(에틸렌 글리콜); 폴리(프로필렌 글리콜); 폴리(아미노산) 폴리머, 예컨대 폴리(글루탐산), 폴리(하이드록시에틸-L-아스파라긴) 및 폴리(하이드록시에틸-L-글루타민); 폴리(글리세롤); 폴리(2-옥사졸린) 폴리머, 예컨대 폴리(2-메틸-2-옥사졸린) 및 폴리(2-에틸-2-옥사졸린); 폴리(아크릴아미드); 폴리(비닐리돈); 폴리(N-(2-하이드록시프로필)메타크릴아미드); 및 이들의 공중합체 및 혼합물을 포함한다. 바람직한 구체예에서, PEG화된 단백질의 잠복 폴리머는 폴리(에틸렌글리콜) 또는 그것의 공중합체이다. PEG화된 단백질은 무작위로 PEG화될 수 있는데, 즉 하나 이상의 잠복 폴리머가 단백질 상의 비특이적 부위(들)에 공유 부착되거나, 또는 단백질 상의 특이적 부위(들)에 잠복 폴리머를 공유 부착함으로써 부위-특이적 방식으로 PEG화될 수 있다. 부위-특이적 PEG화는, 예를 들어 하나 이상의 반응성 작용기를 가진 활성화된 잠복 폴리머를 사용하여 달성될 수 있다. 이들의 예들은, 예를 들어 Hoffman et al, Progress in Polymer Science, 32:922-932, 2007에 설명된다.

[0108] 바람직한 구체예에서, 단백질은 고 분자량이며 항체이고, 가장 바람직하게는 mAb이며, SC 투여에 대해 1.0 내지 2.0mL를 초과하지 않고 IM 투여에 대해 3.0 내지 5.0mL를 초과하지 않는 부피로 치료적 유효량을 주사하기에 충분히 농축되었을 때 수성 완충 용액에서 높은 점도를 가진다. 고 분자량 단백질은 Scolnik, mAbs 1:179-184, 2009; Beck, mAbs 3:107-110, 2011; Baumann, Curr. DrugMeth. 7:15-21, 2006; 또는 Federici, Biologicals 41:131-147, 2013에 설명된 것들을 포함할 수 있다. 여기 설명된 제형에서 사용하기 위한 단백질은 바람직하게 본질적으로 순수하며 본질적으로 균질하다(즉, 오염 단백질 및/또는 그것의 비가역적 응집체가 실질적으로 없다).

[0109] 여기서 바람직한 mAb들은 나탈리주맙(TYSABRI®), 세록시맙(ERBI-TUX®), 베바시주맙(AVASTIN®), 트라스투주맙(HERCEPTIN®), 인플릭시맙(REMICADE®), 리툭시맙(RITUXAN®), 파니투무맙(VECTIBIX®), 오펜투무맙(ARZERRA®), 및 이들의 바이오시밀러들을 포함한다. 예시적인 고 분자량 단백질은 토실리주맙(ACTEMRA®), 알렘투주맙(몇 가지 상표명으로 시판), 브로달루맙(Amgen Inc.에서 개발("암젠")), 데노수맙(PROLIA® 및 XGEVA®), 및 이들의 바이오시밀러들을 포함할 수 있다.

[0110] 여기 설명된 항체들에 대한 예시적인 분자 표적은 CD 단백질, 예컨대 CD3, CD4, CDS, CD19, CD20 및 CD34; EGF 수용체와 같은 HER 수용체 패밀리 일원, HER2, HER3 또는 HER4 수용체; 세포 유착 분자, 예컨대 LFA-1, Mo1, p150,95, VLA-4, ICAM-1, VCAM, 및 α 또는 β 서브유닛을 포함하는 $\alpha v/\beta 3$ 인테그린(예를 들어, 항-CD11a, 항-CD18, 또는 항-CD11b 항체); 성장인자, 예컨대 VEGF; IgE; 혈액 그룹 항원; flk2/flt3 수용체; 비만(OB) 수용체; 단백질 C; PCSK9; 등을 포함한다.

[0111] 현재 시판중인 항체 치료제들

[0112] 현재 시판중인 많은 단백질 치료제들, 특히 여기 정의된 항체들은 높은 투약 요건으로 인해 IV 주입을 통해서 투여된다. 제형은 현재 시판중인 항체 치료제 중 하나 또는 그것의 바이오시밀러를 포함할 수 있다. 현재 시판중인 일부 단백질 치료제는 고 분자량은 아니지만 그래도 치료 효능을 위해 고 용량이 필요하기 때문에 IV 주입을 통해서 투여된다. 일부 구체예에서, SC 또는 IM 주사를 위한 치료적 유효량을 송달할 수 있는 농도를 가진 여기 정의된 저 분자량 단백질의 액체 제형이 제공된다.

[0113] 현재 시판중인 항체 치료제는 벨리무맙(BENLYSTA®), 골리무맙(SIMPONI ARIA®), 엡식시맙(REOPRO®), BEXXAR

®로 시판되는 토시투모맵과 요오드-131 토시투모맵의 조합, 알렘투주맵(CAMPATH®), 팔리비주맵(SYNAGIS®), 바실릭시맵(SIMULECT®), 아도트라스투주맵 엠탄신(KADCYLA®), 퍼투주맵(PERJETA®), 카프로맵 펜테타이드(PROSTASCINT KIT®), 카클리주맵(ZENAPAX®), 이브리투모맵 티옥세탄(ZEVALI®), 에콜리주맵(SOLIRIS®), 이필리무맵(YERVOY®), 무로모넵-CD3(ORTHOCLONEOKT3®), 락시바쿠맵, 니모투주맵(THERACIM®), 브렌톡시맵 베도틴(ADCETRIS®), 아달리무맵(HUMIRA®), 골리무맵(SIMPONI®), 팔리비주맵(SYNAGIS®), 오말리주맵(XOLAIR®), 및 유스테키누맵(STELARA®)을 포함한다.

[0114] 세포 유착 분자 α4-인테그린에 대한 사람화된 mAb인 나탈리주맵은 다발성 경화증과 크론병의 치료에 사용된다. 상표명 ANTEGREN®로 이미 시판된 나탈리주맵은 현재 Biogen Idec("바이오젠") 및 Elan Corp.("엘란")에 의해서 TYSABPJ®로 동시에 시판된다. TYSABRI®은 무린 골수종 세포에서 생성된다. 각 15mL 용량은 pH 6.1의 IV 주사용 물(USP)에 300mg 나탈리주맵; 123mg 염화나트륨, USP; 17.0mg 인산나트륨 모노베이직 일수화물, USP; 7.24mg 인산나트륨 다이베이직 7수화물, USP; 3.0mg 폴리소르베이트 80, USP/NF를 함유한다. 나탈리주맵은 전형적으로 매달 정맥내(IV) 주입에 의해 투여되고, 다발성 경화증과 크론병의 증상을 치료하는데 효과적임이 입증되었으며, 재발, 시력손실, 인지력 감퇴를 예방하고 환자의 삶의 질을 유의하게 개선한다.

[0115] 여기 사용된 용어 "나탈리주맵"은 국제일반명 "NATALIZUMAB"로 알려진 세포 유착 분자 α4-인테그린에 대한 mAb 또는 그것의 항원 결합 부분을 포함한다. 나탈리주맵은 미국특허 No. 5,840,299, No. 6,033,665, 미국특허 No. 6,602,503, 미국특허 No. 5,168,062, 미국특허 No. 5,385,839, 및 미국특허 No. 5,730,978에 설명된 항체들을 포함한다. 나탈리주맵은 Biogen Idec 및 Elan Corporation에서 상표명 TYSABRI® 하에 시판되는 제품들의 활성제를 포함한다.

[0116] 세톡시맵은 전이성 결직장암과 두경부암의 치료를 위해 사용되는 상피 성장인자 수용체(EGFR) 억제제이다. 세톡시맵은 전형적으로 IV 주입에 의해서 제공되는 키메라(마우스/사람) mAb이다. 세톡시맵은 Bristol-Myers Squibb Company(북아메리카; "브리스톨-마이어스 스쿼브"), Eli Lilly and Company(북아메리카; "일라이 릴리") 및 Merck KGaA에서 상표명 ERBITUX®로 IV 용도로만 시판된다. ERBITUX®은 포유류(무린 골수종) 세포 배양물에서 생성된다. 각 1회 사용분인 ERBITUX®의 50mL 바이알은 2mg/mL 농도로 세톡시맵 100mg을 함유하고, 8.48mg/mL 염화나트륨, 1.88mg/mL 인산나트륨 다이베이직 7수화물, 0.42mg/mL 인산나트륨 모노베이직 일수화물, 및 IV 주사용 물(USP)을 함유하는 보존제-무함유 용액으로 조제된다.

[0117] 세톡시맵은 화학요법과 병용하여 상피 성장인자 수용체(EGFR)-발현, KRAS 야생형 전이성 결직장암(mCRC)를 가진 환자의 치료를 위해서 처방되며, 옥살리플라틴- 및 이리노테칸-기반 요법에 실패한 환자나 이리노테칸을 불관용하는 환자에게 단일 제제로서 처방된다. 세톡시맵은 재발성 및/또는 전이성 질환의 최우선 치료에 대해 백금-기반 화학요법과 병용하여, 및 국소 진행된 질환에 대해 방사선 요법과 병용하여 두경부의 편평세포암종을 가진 환자의 치료를 위해서 처방된다. 전이성 결직장암을 가진 환자의 대략 75%가 EGFR-발현 증양을 가지며, 따라서 FDA 가이드라인에 따라 세톡시맵이나 파니투무맵 치료의 자격이 된다고 간주된다.

[0118] 여기 사용된 용어 "세톡시맵"은 국제일반명 "CETUXIMAB"로 알려진 mAb 또는 그것의 항원 결합 부분을 포함한다. 세톡시맵은 미국특허 No. 6,217,866에 설명된 항체들을 포함한다. 세톡시맵은 상표명 ERBITUX® 하에 시판되는 제품 및 그것의 바이오시밀러의 활성제를 포함한다. ERBITUX®의 바이오시밀러는 암젠, AlphaMab Co., Ltd.("알파맵") 및 Actavis plc("액타비스")에 의해서 현재 개발중인 것들을 포함할 수 있다.

[0119] 혈관내피 성장인자 A(VEGF-A)를 억제하는 사람화된 mAb인 베바시주맵은 항-혈관형성제로서 작용한다. 이것은 Genentech, Inc("제넨테크") 및 F. Hoffmann-La Roche, LTD("로슈")에서 상표명 AVASTIN®로 시판된다. 이것은 결직장암, 폐암, 유방암(미국 외), 교모세포종(미국에서만), 신장암 및 난소암을 포함하여 다양한 암의 치료를 위해 허가되었다. AVASTIN®은 표준 화학요법 치료(최우선 치료로서) 및 전이성 결직장암의 2차 5-플루오로우라실-기반 요법과 함께 사용될 때 전이성 결직장암에서 사용하도록 2004년에 FDA에 의해서 승인되었다. 2006년에 FDA는 카보플라틴/파클리탁셀 화학요법과 병용하여 진행된 비-편평 비-소세포 폐암의 최우선 치료에 사용하도록 AVASTIN®을 승인했다. AVASTIN®은 15mg/kg 또는 7.5mg/kg의 용량으로 3주마다 IV 주입으로 제공된다. 카보플라틴-기반 화학요법에는 일반적으로 더 높은 용량이 주어지고, 시스플라틴-기반 화학요법에는 더 낮은 용량이 주어진다. 2009년에는 FDA가 전이성 신장세포암종(신장암의 형태)에서 사용하도록 AVASTIN®을 승인했다. FDA는 또한 2009년에 재발성 교모세포종 다형성의 치료를 위해 AVASTIN®의 속성 승인을 인정했다. 초기 증양의 치료는 아직 III상 임상시험 단계이다.

[0120] 미국 종합 암네트웍("NCCN")는 어떤 백금-기반 화학요법과 병용한 표준 최우선 치료로서 베바시주맵을 권고하며, 이후 질환 진행시까지 베바시주맵을 유지한다. NCCN은 전이성 유방암 치료에서 베바시주맵(AVASTIN®, 제

네펜테크/로슈)의 사용에 관한 권고를 확정하기 위해 2010년에 유방암에 대한 중앙학 임상 실시 가이드라인(NCC N)을 업데이트했다.

- [0121] 여기 사용된 용어 "베바시주맵"은 국제일반명/보통명 "BEVACIZUMAB"로 알려진 혈관내피 성장인자 A(VEGF-A)를 억제하는 mAb 또는 그것의 항원 결합 부분을 포함한다. 베바시주맵은 미국특허 No. 6,054,297에 설명된다. 베바시주맵은 상표명 AVASTIN® 하에 시판되는 제품 및 그것의 바이오시밀러 제품의 활성제를 포함한다. AVASTIN®의 바이오시밀러는 암젠, 액타비스, 알파맵과 Pfizer Inc("화이자")에 의해서 현재 개발중인 것들을 포함할 수 있다. AVASTIN®의 바이오시밀러는 Biocad에서 생산된 BCD-021로 알려진 바이오시밀러를 포함할 수 있으며, 이것은 현재 미국에서 임상시험 중이다.
- [0122] 트라스투주맵은 HER2/neu 수용체를 방해하는 mAb이다. Genentech, Inc.에 의해서 상표명 HERCEPTIN®로 트라스투주맵은 시판된다. HERCEPTIN®은 포유류 셀라인(중국 햄스터 난소(CHO))에 의해서 생성된다. HERCEPTIN®은 IV 투여를 위한 멸균된 흰색 내지 연황색의 보존제가 없는 동결건조된 분말이다. 각 HERCEPTIN® 바이알은 440mg 트라스투주맵, 9.9mg L-히스티딘 HCl, 6.4mg L-히스티딘, 400mg α,α-트레할로오스 2수화물, 및 1.8mg 폴리소르베이트 20, USP를 포함한다. 20mL의 물로 복원하면 21mg/mL 트라스투주맵을 함유하는 다수-용량 용액이 얻어진다. 현재 HERCEPTIN®은 IV 주입을 통해서 약 2mg/kg에서 약 8mg/kg까지의 투약량 범위로 매주 정도로 자주 투여된다.
- [0123] 트라스투주맵은 특정 유방암의 치료에 주로 사용된다. HER2 유전자는 초기-단계 유방암의 20-30%에서 증폭되며, 이것은 세포막에서 상피 성장인자(EGF)를 과발현시킨다. 트라스투주맵은 일반적으로 HER2-양성 유방암을 가진 환자의 유지 요법으로서, 전형적으로 화학요법 후 1년 동안 투여된다. 트라스투주맵은 현재 IV 주입을 통해서 약 2mg/kg에서 약 8mg/kg까지의 투약량 범위로 매주 정도로 자주 투여된다.
- [0124] 여기 사용된 용어 "트라스투주맵"은 국제일반명/보통명 "TRASTUZUMAB"로 알려진 HER2/neu 수용체를 방해하는 mAb 또는 그것의 항원 결합 부분을 포함한다. 트라스투주맵은 미국특허 No. 5,821,337에 설명되고, 상표명 HERCEPTIN® 하에 시판되는 제품 및 그것의 바이오시밀러의 활성제를 포함한다. 용어 "트라스투주맵"은 Mylan, Inc.("밀란")의 상표명 HERTRAZ® 및 Biocon, Ltd.("바이오콘")의 상표명 CANMAB® 하에 시판되는 바이오시밀러 HERCEPTIN® 제품의 활성제를 포함한다. 트라스투주맵은 암젠 및 PlantForm Corporation(캐나다)에 의해서 개발중인 바이오시밀러 HERCEPTIN® 제품의 활성제를 포함할 수 있다.
- [0125] 인플릭시맵은 자가면역 질환의 치료에 사용되는 중앙 피사인자 알파(TNF-α)에 대한 mAb이다. 이것은 미국에서 Janssen Global Services, LLC("얀센"), 일본에서 Mitsubishi Tanabe Pharma, 중국에서 Xian Janssen과 Merck & Co("머크")에서 어디나 상표명 REMICADE®로 시판된다. 인플릭시맵은 대략 144 kDa의 고 분자량을 가진 키메라 마우스/사람 단클론성 항체이다. 일부 구체예에서, 제형은 REMSIMA™ 나 INFLECTRA™ 같은 REMICADE®의 바이오시밀러를 함유한다. Celltrion, Inc.("셀트리온")에서 개발된 REMSIMA™과 Hospira Inc.(영국)에서 개발된 INFLECTRA™은 모두 유럽에서 당국의 승인이 권고되었다. 셀트리온은 FDA에 REMSIMA™에 대한 기록을 제출했다. 인플릭시맵은 현재 약 3mg/kg에서 약 10mg/kg까지 범위의 용량으로 IV 주입을 통해서 투여된다.
- [0126] 인플릭시맵은 대략 30%의 뮤린 가변 영역 아미노산 서열을 함유하며, 이것은 사람 TNF α에 대한 항원-결합 특이성을 부여한다. 나머지 70%는 사람 IgG1 중쇄 불변 영역과 사람 카파 경쇄 불변 영역에 해당한다. 인플릭시맵은 염증 반응의 매개와 면역계의 조절을 포함하여 다수의 생물학적 작용을 가진 사이토카인인 사람 TNF α에 대해 높은 친화성을 가지며, 이것은
- [0127] 인플릭시맵은 일반적으로 마우스 골수종 세포(SP2/0 세포)로부터 생성 및 분비되는 재조합 항체이다. 이 항체는 현재 연속 관류 세포 배양에 의해 제조된다. 인플릭시맵 단클론성 항체는 뮤린 항-TNF α 하이브리도마 A2로부터 클론된 가변 영역 서열, 및 플라즈미드 발현 벡터에 의해 공급된 사람 항체 불변 영역 서열로 구성되는 키메라 항체 유전자를 사용하여 발현된다. 뮤린 항-TNF α 하이브리도마의 생성은 BALB/c 마우스를 정제된 재조합 사람 TNF α로 면역화함으로써 수행된다. 중쇄 및 경쇄 벡터 구성물이 선형화되어 전기천공에 의해서 Sp2/0 세포에 트랜스펙션된다. 표준 정제 단계는 크로마토그래피 정제, 바이러스 비활성화, 나노여과 및 환외여과/다이아필트레이션을 포함할 수 있다.
- [0128] 여기 사용된 용어 "인플릭시맵"은 국제일반명 "INFLIXIMAB"로 알려진 키메라 마우스/사람 단클론성 항체 또는 그것의 항원 결합 부분을 포함한다. 인플릭시맵은 TNF α의 가용성 막통과 형태와 높은 친화성으로 결합함으로써 TNF α의 생물학적 활성을 중화하여 TNF α와 그것의 수용체의 결합을 억제한다. 인플릭시맵은 미국특허 No. 5,698,195에 설명된다. 용어 "인플릭시맵"은 여러 곳에서 상표명 REMICADE®로; 셀트리온에서 REMSIMA™로 그

리고 Hospira, Inc("호스피라")에서 INFLECTRA™로 시판되거나 시판될 예정인 제품의 활성제를 포함한다. 인플릭시맙은 복원 및 회색을 위한 멸균된 동결건조된 케이크로서 공급된다. 인플릭시맙의 각 바이알은 100mg 인플릭시맙과 모노베이직 인산나트륨 일수화물, 다이베이직 인산나트륨 2수화물, 수크로오스 및 폴리소르베이트 80 과 같은 부형제를 함유한다.

- [0129] 데노수맙(PROLIA® 및 XGEVA®)은 사람 mAb로서 골다공증의 위험이 있는 폐경후 여성과 고상 중양으로부터 뼈 전이가 있는 환자에서 사용하도록 승인된 최초의 RANKL 억제제이다. 데노수맙은 류마티스 관절염의 치료를 위해 II상 시험 중이다.
- [0130] 파니투무맙은 질환이 진행되고 있는 EGFR-발현 전이성 암의 치료를 위해 FDA에 의해서 승인된 완전한 사람 mAb 이다. 파니투무맙은 암젠에서 상표명 VECTIBIX®로 시판된다. VECTIBIX®는 IV 주입용 5mL, 10mL 및 15mL 바이알에 20mg/mL 파니투무맙 농축물로서 포장된다. 포장내 설명서에 따라서 제조되었을 때 최종 파니투무맙 농도는 10mg/mL를 초과하지 않는다. VECTIBIX®은 정맥내 주입으로 14일마다 6mg/kg의 투약량으로 투여된다. 여기 사용된 용어 "파니투무맙"은 국제일반명 "PANITUMUMAB"으로 알려진 항-사람 상피 성장인자 수용체를 포함한다. 용어 "파니투무맙"은 암젠에서 상표명 VECTIBIX® 하에 시판되는 제품 및 그것의 바이오시밀러의 활성제를 포함한다. 용어 "파니투무맙"은 미국특허 No. 6,235,883에 설명된 단클론성 항체들을 포함한다. 용어 "파니투무맙"은 BioXpress, SA("바이오엑스프레스")에 의해서 개발중인 바이오시밀러 VECTIBIX®를 포함하여 VECTIBIX® 바이오시밀러 제품의 활성제를 포함한다.
- [0131] 벨리무맙(BENLYSTA®)은 B-세포 활성화 인자(BAFF)를 억제하는 약 151.8 kDa의 분자량을 가진 사람 mAb이다. 벨리무맙은 미국, 캐나다 및 유럽에서 전신 홍반성 루푸스의 치료를 위해 승인되었다. 벨리무맙은 현재 10mg/kg 투약량으로 IV 주입에 의해서 루푸스 환자에게 투여된다. 고 분자량, 저-점도 단백질 제형은, 바람직하게 약 400mg/mL 내지 약 1,000mg/mL의 농도로 벨리무맙을 포함할 수 있다. 바람직한 범위는 1mL 부피로 40-100kg(약 80-220 lbs)의 체중을 기준으로 계산된다.
- [0132] 앵식시맙(REOPRO®)은 Janssen Biologies BV에 의해서 제조되고 Eli Lilly & Company("일라이 릴리")에 의해서 유통된다. 앵식시맙은 키메라 사람-뮤린 단클론성 항체 7E3의 Fab 단편이다. 앵식시맙은 사람 혈소판의 당단백질(GP) IIb/IIIa 수용체와 결합해서 피브리노겐, 폰 빌레브란트 인자 및 다른 유착 분자들의 결합을 방지함으로써 혈소판 응집을 억제한다. 이것은 또한 혈소판 및 혈관벽 내피세포와 평활근 세포에서 발견되는 비트로넥틴($\alpha v \beta 3$)과 결합한다. 앵식시맙은 관상동맥 시술 도중과 이후에 주로 사용되는 혈소판 응집 억제제이다. 앵식시맙은 처음에는 0.25mg/kg의 볼루스로 이후 12시간 동안 0.125 mcg/kg/min의 연속 IV 주입으로, IV 주입을 통해서 투여된다.
- [0133] 토시투모맙(BEXXAR®)은 여포성 림프종의 치료를 위한 약물이다. 이것은 불멸화된 마우스 세포로부터 유래된 IgG2a 항-CD20 mAb이다. 토시투모맙은 순차 주입으로 투여되는데, 차가운 mAb와 이후 방사선택종 요오드-131에 공유 결합된 동일한 항체인 요오드(131I) 토시투모맙이 투여된다. 임상시험은 재발성 난치성 여포성 림프종 환자에서 토시투모맙/요오드 토시투모맙의 효능을 확정했다. BEXXAR®은 현재 IV 주입을 통해서 450mg의 용량으로 투여된다.
- [0134] 알렘투주맙(CAMPATH®, MABCAMPATH® 또는 CAMPATH-1H®로서 시판되며, 현재 LEMTRADA®로 추가 개발중이다)은 만성 림프성 백혈병(CLL), 피부의 T-세포 림프종(CTCL) 및 T-세포 림프종의 치료에서 사용되는 mAb이다. 이것은 또한 다발성 경화증과 같은 일부 자가면역 질환의 치료를 위해 임상시험 계획 하에 사용된다. 알렘투주맙은 대략 145.5 kDa의 중량을 가진다. 이것은 B-세포 만성 림프성 백혈병을 가진 환자에 대해 30mg이 매일 IV 주입으로 투여된다.
- [0135] 팔리비주맙(SYNAGIS®)은 호흡기 세포융합 바이러스의 F 단백질의 A 항원 부위에 있는 에피토프에 대해 지정된 사람화된 mAb이다. 소아 집단 대상의 두 번의 III상 임상시험에서 팔리비주맙은 호흡기 세포융합 바이러스 감염으로 인한 입원의 위험을 55% 및 45%까지 감소시켰다. 팔리비주맙은 15mg/kg의 IM 주사를 통해서 매달 1회 투약된다.
- [0136] 오파투무맙은 초기-단계 B 림프구 활성화를 억제하는 것으로 드러난 사람 항-CD20 mAb이다. 오파투무맙은 GlaxoSmithKline, plc("글락소스미스클라인")에 의해서 상표명 ARZERRA® 하에 시판된다. ARZERRA®은 IV 주입용으로 100mg/50mL 및 1,000mg/50mL 오파투무맙을 함유하는 일회용 바이알로 유통된다. 오파투무맙은 만성 림프성 백혈병의 치료를 위해 FDA에 의해서 승인되었고, 또한 여포성 비-호지킨 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 류마티스 관절염 및 재발성 복원 다발성 경화증의 치료에도 가능성을 나타냈다. 오파투무맙은 약 149

kDa의 분자량을 가진다. 이것은 현재 300mg의 초기 용량으로 IV 주입에 의해 투여되고, 이후 매주 2,000mg이 주입된다. 본원에서 사용된 용어 "오파투무맵"은 국제일반명 "OFATUMUMAB"으로 알려진 항-CD20 mAb를 포함한다. 용어 "오파투무맵"은 상표명 ARZERRA® 하에 시판되는 제품 및 그것의 바이오시밀러의 활성제를 포함한다. 용어 "오파투무맵"은 바이오엑스프레스에 의해서 개발중인 바이오시밀러 ARZERRA® 제품의 활성제를 포함한다. 고 분자량, 저-점도 액체 제형은 바람직하게 약 300mg/mL 내지 약 2,000mg/mL의 농도로 오파투무맵을 포함할 수 있다.

- [0137] 트라스투주맵 엠탄신(미국에서는 아도-트라스투주맵 엠탄신, KADCYLA®로 시판)은 세포독성제 머탄신(DM1®)에 연결된 mAb 트라스투주맵으로 구성된 항체-약물 콘쥬게이트이다. 상기 설명된 트라스투주맵은 HER2/neu 수용체와 결합함으로써 암세포의 성장을 증진시키고, 머탄신은 세포로 들어가 튜블린과 결합해서 세포를 파괴한다. 미국에서 트라스투주맵 엠탄신은 재발성 HER2-양성 전이성 유방암의 치료에 대해 특별히 승인되었다. 트라스투주맵 엠탄신의 다수의 III상 시험이 2014년에 계획되거나 진행중이다. 트라스투주맵 엠탄신은 현재 3.6mg/kg의 IV 주입에 의해서 투여된다. 고 분자량, 저-점도 액체 제형은 바람직하게 약 144mg/mL 내지 약 360mg/mL의 농도로 트라스투주맵 엠탄신을 포함할 수 있다.
- [0138] 퍼투주맵(PERJETA®)은 HER2 다imer화를 억제하는 mAb이다. 2012년에 퍼투주맵은 HER2-양성 전이성 유방암의 치료를 위해 FDA의 승인을 받았다. 퍼투주맵의 현재 권고 투약량은 IV 주입에 의해서 420mg 내지 840mg이다. 고 분자량, 저-점도 액체 제형은 바람직하게 약 420mg/mL 내지 약 840mg/mL의 농도로 퍼투주맵을 포함할 수 있다.
- [0139] 다클리주맵은 사람화된 항-CD25 mAb로서 장기 이식에서, 특히 신장 이식물에서 거부를 방지하기 위해 사용된다. 이 약물은 또한 다발성 경화증의 치료에 대해 조사중이다. 다클리주맵은 약 143 kDa의 분자량을 가진다. 다클리주맵은 미국에서 Hoffmann-La Roche, Ltd.("로슈")에 의해서 ZENAPAX® 하에 시판되고, 1mg/kg의 IV 주입에 의해서 투여된다. 다클리주맵 High-Yield Process(DAC HYP; BIIB019; Biogen Idec("바이오젠") 및 Abb Vie, Inc.("애브비"))가 재발성 복원 다발성 경화증의 치료를 위해 150mg 월 1회 피하 주사가 III상 임상시험 중이다. 고 분자량, 저-점도 액체 제형은 바람직하게 약 40mg/mL 내지 약 300mg/mL의 농도로 다클리주맵을 포함할 수 있다.
- [0140] 에쿨리주맵(SOLIRIS®)은 발작성 야간혈색소 요증 및 비전형적 용혈성 요독성 증후군과 같은 희귀한 혈액 질환의 치료를 위해 승인된 사람화된 mAb이다. 약 148 kDa의 분자량을 가진 에쿨리주맵은 Alexion Pharmaceuticals, Inc("알렉시온")에 의해서 개발중이다. 이것은 약 600mg 내지 약 1,200mg의 양으로 IV 주입에 의해서 투여된다. 고 분자량, 저-점도 액체 제형은 바람직하게 약 500mg/mL 내지 약 1,200mg/mL의 농도로 에쿨리주맵을 포함할 수 있다.
- [0141] 토실리주맵(ACTEMRA®)은 인터류킨-6 수용체에 대한 사람화된 mAb이다. 이것은 주로 류마티스 관절염(RA) 및 아동의 중증 RA 형태인 전신형 소아 류마티스 관절염의 치료를 위한 면역억제 약물이다. 토실리주맵은 통상 약 6mg/kg 내지 약 8mg/kg의 용량으로 IV 주입에 의해서 투여된다. 고 분자량, 저-점도 액체 제형은 바람직하게 약 240mg/mL 내지 약 800mg/mL의 농도로 토실리주맵을 포함할 수 있다.
- [0142] 리투시맵(RITUXAN®)은 과도한 B 세포의 수, 과활성 B 세포, 또는 기능부전 B 세포를 특징으로 하는 여러 질환을 치료하기 위해 사용되는 키메라 항-CD20 mAb이다. 리투시맵은 호지킨 림프종과 그것의 림프구-우세 아형을 포함하여 백혈병 및 림프종과 같은 백혈구계의 암을 치료하는데 사용된다. 이것은 효과적인 류마티스 관절염 치료인 것으로 나타났다. 리투시맵은 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스 및 자가면역 빈혈의 상이한 증례들을 치료하기 위하여 오프-라벨로 널리 사용된다.
- [0143] 리투시맵은 미국에서는 바이오젠과 체넨테크에 의해서 상표명 RITUXAN®로, 미국 외에서는 로슈에 의해서 상표명 MABTHERA®로 함께 시판된다. RITUXAN®은 100mg/10mL 및 500mg/50mL를 함유하는 일회용 바이알로 유통된다. RITUXAN®은 전형적으로 375mg/m²의 IV 주입에 의해서 투여된다. 여기 사용된 용어 "리투시맵"은 국제일반명/보통명 "RITUXIMAB"로 알려진 항-CD20 mAb를 포함한다. 리투시맵은 미국특허 No. 5,736,137에 설명된 mAb들을 포함한다. 리투시맵은 상표명 RITUXAN®과 MABTHERA® 하에 시판되는 제품 및 그것의 바이오시밀러의 활성제를 포함한다.
- [0144] 고 분자량, 저-점도 액체 제형은 바람직하게 약 475mg/mL 내지 약 875mg/mL의 농도로 리투시맵을 포함할 수 있다(5ft, 40kg에서 6ft, 100kg까지 범위의 사람에 대해 모스텔러 식으로부터 유도된 1.3 내지 2.3 제곱미터 범위의 체표면적을 사용하여 근사된다). 농도는 1mL 제형에 대해 계산된다.

- [0145] 이필리무맙은 Bristol-Myers Suibb Company("브리스톨 마이어스 스퀵")에 의해서 개발된 사람 mAb이다. YERVOY®로 시판되며, 흑색종의 치료에 사용되고, 또한 비-소세포 폐암종(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC) 및 전이성 호르몬-난치성 전립선암의 치료에 대해 임상시험이 진행 중이다. 이필리무맙은 현재 3mg/kg의 IV 주입에 의해서 투여된다. 고 분자량, 저-점도 액체 제형은 바람직하게 약 120mg/mL 내지 약 300mg/mL의 농도로 이필리무맙을 포함할 수 있다.
- [0146] 락시바쿠맙(ABthrax®)은 흡인성 탄저병의 예방 및 치료를 의도한 사람 mAb이다. 이것은 현재 IV 주입에 의해서 투여된다. 50kg 이상의 성인과 아동에서 제안된 투약량은 40mg/kg이다. 고 분자량, 저-점도 액체 제형은 락시바쿠맙을 바람직하게 약 1,000mg/mL 내지 약 4,000mg/mL의 농도로 포함할 수 있다.
- [0147] 니모투주맙(THERACIM®, BIOMAB EGFR®, THERALOC®, CIMAher®)은 두경부의 편평세포암종, 재발성 또는 난치성 고 등급 악성 교종, 역형성 성상세포종, 교모세포종, 및 산재성 내재성 뇌교 신경교종을 치료하기 위해 사용되는 약 151 kDa의 분자량을 가진 사람화된 mAb이다. 니모투주맙은 전형적으로 매주 약 200mg의 IV 주입에 의해서 투여된다. 고 분자량, 저-점도 액체 제형은 바람직하게 약 200mg/mL의 농도로 니모투주맙을 포함할 수 있다.
- [0148] 브렌톡시맙 베도틴(ADCETRIS®)은 고전적인 호지킨 림프종과 전신 역형성 거대 세포 림프종에서 발현되는 단백질 CD30에 대해 지정된 항체-약물 콘주게이트이다. 이것은 약 1.8mg/kg의 IV 주입에 의해서 투여된다. 고 분자량, 저-점도 액체 제형은 바람직하게 약 80mg/mL 내지 약 200mg/mL의 농도로 브렌톡시맙 베도틴을 포함할 수 있다.
- [0149] 이톨리주맙(ALZUMAB®)은 바이오콘에 의해서 개발된 사람화된 IgG1 mAb이다. 이톨리주맙은 중도 내지 중증 건선을 가진 환자에서 성공적인 III상 연구를 완료했다. 이톨리주맙은 인도에서 시판 승인을 받았고, FDA 승인 신청은 제출되지 않았다.
- [0150] 오비누투주맙(GAZYVA®)은 원래 로슈에서 개발되었으며, 바이오젠과 협력하여 추가 개발 중인 만성 림프성 백혈병의 치료를 위해 승인된 사람화된 항-CD20 mAb이다. 이것은 또한 다양한 림프종 환자에 대해 III상 임상시험에서 조사 중이다. 약 1,000mg의 투약량이 IV 주입을 통해서 투여되고 있다.
- [0151] 서톨리주맙 페골(CIMZIA®)은 대략 40 kDa 폴리에틸렌 글리콜(PEG2MAL40K)에 콘주게이트된, 사람 종양 괴사인자 알파(TNF α)에 대해 특이성을 가진 재조합 사람화된 항체 Fab' 단편이다. 서톨리주맙 페골의 분자량은 대략 91 kDa이다.
- [0152] 점도저하제와 조제될 수 있는 다른 항체 치료제는 Celltrion, Inc(셀트리온)의 CT-P6을 포함한다.
- [0153] 최종-단계 시험 및 개발 중인 항체 치료제들
- [0154] 최종-단계 임상 개발 및 당국 검토까지 항체 치료제의 진행은 빠른 페이스로 진행되고 있다. 2014년에 300개를 초과하는 mAb가 임상시험 중이며, 30개의 상업적으로 지원된 항체 치료제가 최종-단계 연구 평가 중이다. 두 mAb(베둘리주맙 및 라무시루맙)에 대한 최초의 시판 신청이 최근 FDA에 제출되었다. 암젠은 추가 시험을 계획하거나 환자를 모집하면서 판상형 건선을 가진 환자에서 브로달루맙의 사용에 대한 다수의 진행 중인 III상 시험을 지원하고 있다. XBiotech, Inc.는 진행된 암이나 2형 당뇨병을 가진 환자에서 MABp1(Xilonix)의 두 건의 I 상 임상시험을 지원했다. MABp1의 추가 시험은 환자를 모집 중이다. 다수의 시험이 MedImmune, LLC("메들문")에 의해서 지원되며, 목세투모맙 과수도독스에 의한 백혈병의 치료에 대해 진행 중이거나 환자를 모집 중이다. 장기 안전성 및 효능 연구가 만성 판상형 건선의 치료에서 틸드라키주맙의 사용에 대해 진행 중이다. 다양한 암의 치료에서 릴로투무맙의 사용에 대한 다수의 II상 시험이 현재 완료되었다.
- [0155] 적어도 28개의 mAb는 염증성 또는 면역학적 장애, 암, 고 콜레스테롤, 골다공증, 알츠하이머병 및 감염성 질환의 치료에 대한 III상 연구가 현재 진행 중이거나 최근 완료된 고 분자량 단백질이다. III상 시험 중이거나 최근 완료된 mAb는 AMG 145, 엘로투주맙, 에프라투주맙, 팔레투주맙(MORAb-003), 간테네루맙(RG1450), 제보키주맙, 이노투주맙 오조가미신, 이톨리주맙, 익세키주맙, 레브리키주맙, 메폴리주맙, 나프투모맙 에스타페나톡스, 네시투무맙, 니볼루맙, 오크렐리주맙, 오나투주맙, 라코투모맙, 라무시루맙, 레슬리주맙, 로모소주맙, 사틸루맙, 세쿠키누맙, 시루쿠맙, 솔라네주맙, 타바루맙, 및 베둘리주맙을 포함한다. mAb 혼합물(악투스맙과 베즐로투스맙)이 또한 III상 시험에서 평가 중이다. 예를 들어, Reichert, MAbs 5:1-4, 2013를 참조한다.
- [0156] 베둘리주맙은 Millennium Pharmaceuticals, Inc("밀레니엄"; Takeda Pharmaceuticals Company, Ltd.("타케다")의 자회사)에 의해서 개발 중인 mAb이다. 베둘리주맙은 안전하며 중도 내지 중증 궤양성 대장염을 가진 환

자에서 임상적 관해를 유도하고 유지하는데 매우 효과적인 것으로 판명되었다. III상 임상시험은 크론병 환자와 궤양성 대장염 환자에서 임상 반응을 유도하고 관해를 유지하는 목표를 충족한 것으로 나타났다. 장기 임상 성과를 평가한 연구는 60%에 가까운 환자가 임상적 관해를 달성한 것을 보여준다. 베톨리주맙의 통상 용량은 IV 주입에 의해서 6mg/kg이다.

- [0157] 라무시루맙은 고상 증양의 치료를 위해 개발중인 사람 mAb이다. 유방암, 전이성 위선암증, 비-소세포 폐암 및 다른 종류의 암들의 치료에 대해 III상 임상시험이 진행중이다. 일부 III상 시험에서 라무시루맙은 IV 주입을 통해서 약 8mg/kg으로 투여된다.
- [0158] 릴로투무맙은 간세포 성장인자/산란 인자의 작용을 억제하는 사람 mAb이다. 암젠에 의해서 개발되었고, 고상 증양을 위한 치료로서 III상 시험 중이다. 진행된 또는 전이성 식도암을 가진 환자에서 릴로투무맙의 개방형 III상 연구는 IV 주입을 통해서 약 15mg/kg으로 릴로투무맙을 투여할 것이다.
- [0159] 역시 암젠에 의해서 개발된 에블로쿠맙(AMG 145)은 PCSK9와 결합하는 mAb이다. 에블로쿠맙은 고콜레스테롤혈증 및 고지혈증에 처방된다.
- [0160] 알리로쿠맙(REGN727)은 고콜레스테롤혈증 및 급성 관상동맥 증후군에 처방되는 Regeneron Pharmaceuticals, Inc.("리제너론") 및 Sanofi-Aventis U.S. LLC("사노피")의 사람 mAb이다.
- [0161] Active Biotech AB("액티브 바이오테크")의 나프투모맙 에스타페나톡스 ABR-217620은 신장세포암종에 처방되는 mAb이다.
- [0162] CIMAB, SA ("CIMAB"); Laboratorio Elea S.A.C.I.F.y A.의 라코투모맙은 비-소세포 폐암에 처방되는 mAb이다.
- [0163] 점도저하제와 함께 조제될 수 있는 다른 항체들은 보코시주맙(PF-04950615) 및 타네주맙; 암젠의 가니투맙, 블리나투모맙, 트레바나닙; Cangene Corporation의 안트락스 면역글로불린; MacroGenics, Inc.의 테플리주맙; Merck & Co("머크")의 MK-3222, MK-6072; Willex AG의 지렌톡시맙; Navidea Biopharmaceuticals("내비디아")의 RIGScan; 화이자의 PF-05280014; Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.("츄가이")의 SA237; Janssen/Johnson and Johnson Services, Inc.("J&J")의 구셀쿠맙; Kyowa의 안티트롬빈 감마(KW-3357); 및 셀트리온의 CT-P10을 포함한다.
- [0164] 초기-단계 임상시험 중인 항체들
- [0165] 많은 mAb들이 최근 임상시험에 들어갔거나 들어가고 있다. 이들은 현재 IV 주입을 통해서 투여되는 단백질들, 바람직하게 약 120 kDa를 초과하는, 전형적으로 약 140 kDa 내지 약 180 kDa의 분자량을 가진 것들을 포함할 수 있다. 이들은 또한 알부민-콘주게이트 약물이나 펩티드와 같은 이러한 고 분자량 단백질을 포함할 수 있으며, 역시 임상시험에 들어가고 있거나 FDA에 의해 승인되었다. 암젠의 많은 mAb들이 현재 임상시험 중이다. 이들은 고 분자량 단백질, 예를 들어 AMG 557일 수 있는데, 이것은 암젠과 AstraZeneca가 함께 개발한 사람 단클론성 항체로서 현재 루푸스의 치료에 대해 I상 시험 중이다. AMG 729는 암젠이 개발한 사람화된 mAb이며, 현재 루푸스와 류마티스 관절염의 치료에 대해 I상 시험 중이다. 또한, AMG 110은 상피세포 유착 분자에 대한 mAb이고, 암젠과 AstraZeneca가 함께 개발한 AMG 157은 현재 천식의 치료에 대해 I상 시험중인 사람 mAb이고, AMG 167은 골감소증의 치료에 대해 다수의 I상 시험에서 평가된 사람화된 mAb이고, I상 투약 연구가 완료되어 현재 편두통과 열감의 치료에 대해 II상 연구중인 AMG 334는 칼시토닌 유전자-관련 펩티드를 억제하는 사람 mAb이고, AMG 780은 내피세포-선택적 Tie2 수용체와 그것의 리간드 Ang1 및 Ang2 간의 상호작용을 억제하는 사람 항-안지오프로틴 mAb로서 현재 암 치료제로서 I상 시험을 완료했고, AMG은 전신 홍반성 루푸스에 대한 치료제로서 조사중인 인터페론 감마를 억제하는 사람 단클론성 항체이고, AMG 820은 c-fms를 억제하며 종양-관련 대식세포(TAM) 기능을 감소시키는 사람 mAb로서 암 치료제로서 조사중이고, 암젠과 AstraZeneca가 함께 개발한 AMG 181은 알파4/베타7의 작용을 억제하는 사람 mAb로서 궤양성 대장염과 크론병의 치료제로서 II상 시험 중이다.
- [0166] 많은 mAb들이 현재 자가면역 장애의 치료에 대해서 임상시험 중이다. 이들 mAb들은 저-점도, 고 분자량 액체 제형에 포함될 수 있다. RG7624는 사이토키인의 사람 인터유킨-17 패밀리에 특이적으로 그리고 선택적으로 결합하도록 설계된 완전 사람 mAb이다. 자가면역 질환에 대해 RG7624를 평가하는 I상 임상시험이 진행중이다. BIIB033은 바이오젠에 의한 항-LINGO-1 mAb로서 현재 다발성 경화증의 치료에 대해 II상 시험 중이다.
- [0167] 고 분자량 단백질은 또한 Argos Therapeutics, Inc.에서 개발된 IFN-알파를 표적화하는 mAb인 AGS-009를 포함할 수 있는데, 이것은 최근 루푸스의 치료에 대한 I상 시험이 완료되었다. IV 주입을 통해서 최대 30mg/kg의 AGS-009가 환자에게 투여된다. 애브비에서 개발된 BT-061은 류마티스 관절염 환자에 대해 II상 시험 중이다.

서툴리주맵 페골(CIMZIA®)은 강직성 척추염과 소아 류마티스 관절염에 대해서 II상 시험중인 mAb이다. 항-IL6 mAb인 클라자키주맵은 브리스톨-메이어 스킵에 의해서 II상 시험 중이다.

- [0168] CNTO-136(시루쿠맵)과 CNTO-1959는 최근 약선에 의해서 II상 및 III상 시험이 완료되었다. 다클리주맵(이미 로슈에서 ZENAPAX®로 시판)은 다발성 경화증의 치료에 대해서 에브비에 의해서 다수의 III상 시험이 현재 진행중이거나 최근 완료되었다. 엠라투주맵은 루푸스의 치료에 대해 III상 시험중인 사람화된 mAb이다. 카나키누맵(ILARIS®)은 인터류킨-1 베타에 표적화된 사람 mAb이다. 이것은 크리오피린-관련 주기적 증후군의 치료를 위해 승인되었다. 카나키누맵은 만성 폐쇄성 폐 질환, 통풍 및 관상동맥 질환에 대한 가능한 치료제로서 I상 시험 중이다. 마브틸리무맵은 류마티스 관절염의 치료를 위해 설계된 사람 mAb이다. 마브틸리무맵은 Cambridge Antibody Technology에서 CAM-3001로서 발견되어 메들문에서 개발중이다.
- [0169] MEDI-546과 MEDI-570은 현재 루푸스의 치료에 대해서 AstraZeneca에 의해 I상 및 II상 시험 중이다. MEDI-546은 II상 연구에서 300-1,000mg의 규칙적인 IV 주입에 의해 투여된다. AstraZeneca에서 개발중인 다른 mAb인 MEDI-551이 또한 많은 처방에 대해 현재 IV 주입에 의해서 투여된다. Novo Nordisk A/S("노보 노르디스크")에서 개발중인 C5aR 수용체를 차단하는 mAb인 NN8209는 류마티스 관절염의 치료에 대해 II상 투약 연구가 완료되었다. NN8210은 노보 노르디스크가 개발중인 다른 항-C5aR mAb로서 현재 I상 시험 중이다. IPH2201(NN8765)은 염증성 상태 및 자가면역 질환을 가진 환자를 치료하기 위해 노보 노르디스크가 개발중인 NKG2A를 표적화하는 사람화된 mAb이다. NN8765는 최근 I상 시험을 완료했다.
- [0170] 올로키주맵은 사이토카인 IL-6을 강력히 표적화하는 사람화된 mAb이다. IL-6은 몇 가지 자가면역 경로와 염증 경로에 연루된다. 올로키주맵은 류마티스 관절염의 치료에 대해서 II상 시험이 완료되었다. TRX4로도 알려진 오텔릭시주맵은 I형 당뇨병, 류마티스 관절염 및 다른 자가면역 질환의 치료를 위해 개발중인 mAb이다. 오조랄리주맵은 II상 시험을 완료한 사람화된 mAb이다.
- [0171] 화이자는 현재 루푸스의 치료에 대해 mAb인 PD-360324와 PF-04236921을 I상 시험하고 있다. 리톡시맵 바이오시밀러인 PF-05280586은 화이자에서 개발되었고, 류마티스 관절염에 대해 I상/II상 시험 중이다.
- [0172] 론탈리주맵은 제넨테크가 개발중인 사람화된 mAb이다. 이것은 최근 루푸스의 치료에 대해 II상 시험을 완료했다. SAR113244(항-CXCR5)는 사노피에서 I상 시험중인 mAb이다. 시팔리무맵(항-IFN-알파 mAb)은 루푸스의 치료에 대해 II상 시험중인 mAb이다.
- [0173] 고 분자량 저-점도 액체 제형은 다양한 혈액 장애의 치료를 위해 초기 단계 임상 개발중인 mAb들 중 하나를 포함할 수 있다. 예를 들어, 벨리무맵(BENLYSTA®)은 최근 혈관염 환자에 대해 I상 시험을 완료했다. 혈액 장애에 대해 초기 단계 임상중인 다른 mAb들은 Boehringer Ingelheim GmbH("베링거 잉겔하임")의 BI-655075, 일라이 릴리의 페로포틴 mAb와 헵시딘 및 Selexys Pharmaceuticals, Corp. ("셀렉시스")의 SelG1을 포함한다.
- [0174] 다양한 암 및 관련된 상태의 치료를 위해 초기 단계 개발중인 하나 이상의 mAb들이 저-점도, 고 분자량 액체 제형에 포함될 수 있다. United Therapeutics, Corporation은 2개의 mAb인 8H9 mAb와 ch14.18 mAb를 I상 시험 중이다. 에브비의 mAb들인 ABT-806, 에나바투주맵 및 볼로식시맵이 초기 단계 개발중이다. Actinium Pharmaceuticals, Inc는 mAb Actimab-A(M195 mAb), 항-CD45 mAb 및 Iomab-B에 대해 초기 단계 시험을 수행했다. Seattle Genetics, Inc.("시애틀 제네틱스")는 항-CD22 ADC(RG7593; 피나투주맵 베도틴), 항-CD79b ADC(RG7596), 항-STEAP1 ADC(RG7450), Agensys, Inc.("어젠시스")의 ASG-5ME 및 ASG-22ME 항체-약물 콘쥬게이트 RG7458, 및 보세투주맵 마포도틴을 포함하여 몇 개의 mAb들을 암 및 관련된 상태에 대해 초기 단계 시험 중이다. ALT-836, 항체-약물 콘쥬게이트 RG7600 및 DEDN6526A, 항-CD22 ADC(RG7593), 항-EGFL7 mAb(RG7414), 항-HER3/EGFR DAF mAb(RG7597), 항-PD-L1 mAb(RG7446), DFRF4539A, 및 MINT1526A를 포함해서 제넨테크의 초기 단계 암 치료제들이 저-점도 제형에 포함될 수 있다. 브리스톨-메이어 스킵은 항-CXCR4, 항-PD-L1, IL-21(BMS-982470), 리털루맵, 및 유렐루맵(항-CD137)로 확인된 것들을 포함해서 암 치료제를 위해 초기 단계 mAb를 개발 중이다. 암 치료제로서 초기 단계 시험중인 다른 mAb들은 Apeiron Biologies AG의 APN301(hu14.18-IL2), AVEO Pharmaceuticals, Inc.("아베오")의 AV-203, AlphaVax의 AVX701 및 AVX901, Baxter International, Inc.("박스터")의 BAX-69, Bayer HealthCare AG의 BAY 79-4620 및 BAY 20-10112, Novartis AG의 BHQ880, AREVA Med의 212-Pb-TCMC 트라스투주맵, AbGenomics International Inc의 AbGn-7, 및 Abiogen Pharma S.p.A.의 ABIO-0501(TALL-104)를 포함한다.
- [0175] 점도저하제와 함께 조제될 수 있는 다른 항체 치료제들은 알주맵, GA101, 다라투무맵, 실톡시맵, ALX-0061, ALX-0962, ALX-0761, 비마구맵(BYM338), CT-011(피딜리주맵), 약톡수맵/베즐로톡수맵(MK-3515A), MK-3475(웹브

롤리주맵), 달로투주맵(MK-0646), 이크루쿠맵(IMC-18F1, LY3012212), AMG 139(MEDI2070), SAR339658, 듀필루맵(REGN668), SAR156597, SAR256212, SAR279356, SAR3419, SAR153192(REGN421, 에노티쿠맵), SAR307746(네스바쿠맵), SAR650984, SAR566658, SAR391786, SAR228810, SAR252067, SGN-CD19A, SGN-CD33A, SGN-LIV1A, ASG 15ME, Anti-LINGO, BIIB037, ALXN1007, 텡로투무맵, 콘시주맵, 안루킨주맵(IMA-638), 포네주맵(PF-04360365), PF-03446962, PF-06252616, 에트롤리주맵(RG7413), 켈리주맵, 라니비주맵, 람팔리주맵, 온클라쿠맵, 켈테네루맵, 크레네주맵(RG7412), IMC-RON8(나르나투맵), 트레멜리무맵, 반틱투맵, 이엠시주맵, 오차네주맵, 마파투무맵, 트랄로키누맵, XmAb5871, XmAb7195, 식수투무맵(LY3012217), LY2541546(블로소주맵), 오랄라투맵(LY3012207), MEDI4893, MEDI573, MEDI10639, MEDI3617, MEDI4736, MEDI6469, MEDI10680, MEDI5872, PF-05236812(AAB-003), PF-05082566, BI 1034020, RG7116, RG7356, RG7155, RG7212, RG7599, RG7636, RG7221, RG7652(MPSK3169A), RG7686, HuMax-HuMaxTFADC, MOR103, BT061, MOR208, OMP59R5(anti-notch 2/3), VAY736, MOR202, BAY94-9343, LJM716, OMP52M51, GSK933776, GSK249320, GSK1070806, NN8828, CEP-37250/KHK2804 AGS-16M8F, AGS-16C3F, LY3016859, LY2495655, LY2875358, 및 LY2812176을 포함한다.

[0176]

점도저하제와 함께 조제될 수 있는 다른 초기 단계 mAb들은 벤칼리주맵, MEDI-8968, 아니프롤루맵, MEDI7183, 시팔리무맵, MEDI-575, 트랄로키누맵(AstraZeneca 및 MedImmune); BAN2401(Biogen Idec/Eisai Co. LTD("에이사이")/BioArctic Neuroscience AB); CDP7657 항-CD40L 1가 PEG화된 Fab 항체 단편, STX-100 항-avB6 mAb, BIIB059, Anti-TWEAK(BIIB023), 및 BIIB022(Biogen); 폴라누맵(Janssen 및 Amgen); BI-204/RG7418(BioInvent International/Genentech); BT-062(인다특시맵 라브탄신)(Biotest Pharmaceuticals Corporation); XmAb(Boehringer Ingelheim/Xencor); 항-IP10(Bristol-Myers Squibb); J 591 Lu-177(BZL Biologies LLC); CDX-011(글렘바투무맵 베도틴), CDX-0401(Celldex Therapeutics); 포라비루맵(Crucell); 티가투주맵(Daiichi Sankyo Company Limited); MORAb-004, MORAb-009(아마특시맵)(Eisai); LY2382770(Eli Lilly); D117E6(EMD Serono Inc); 자놀리무맵(Emergent BioSolutions, Inc.); FG-3019(FibroGen, Inc); 카투막소맵(Fresenius SE & Co. KGaA); 파테클리주맵, 론탈리주맵(Genentech); 프레솔리무맵(Genzyme & Sanofi); GS-6624(십투주맵)(Gilead); CNTO 328, 바피네우주맵(AAB-001), 칼루맵, CNTO-136(Janssen); KB003(KaloBios Pharmaceuticals, Inc.); AS P1240(Kyowa); RN-307(Labrys Biologies Inc.); 에크로백시맵(Life Science Pharmaceuticals); LY2495655, LY2928057, LY3015014, LY2951742(Eli Lilly); MBL-HCV1(MassBiologics); AME-133v(MENTRIK Biotech, LLC); 아비투주맵(Merck KGaA); MM-121(Merrimack Pharmaceuticals, Inc.); MCS110, QAX576, QBX258, QGE031(Novartis AG); HCD122(Novartis AG 및 XOMA Corporation("소마")); NN8555(Novo Nordisk); 바비특시맵, 코타라(Peregrine Pharmaceuticals, Inc.); PSMA-ADC(Progenies Pharmaceuticals, Inc.); 오레코보맵(Quest Pharmatech, Inc.); 파시누맵(REGN475), REGN1033, SAR231893, REGN846(Regeneron); RG7160, CIM331, RG7745(Roche); 이발리주맵(TMB-355)(TaiMed Biologies Inc.); TCN-032(Theraclone Sciences); TRC105(TRACON Pharmaceuticals, Inc.); UB-421(United Biomedical Inc.); VB4-845(Viventia Bio, Inc.); ABT-110(AbbVie); 카플락시주맵, 오조탈리주맵(Ablynx); PRO 140(CytoDyn, Inc.); GS-CD41, MDX-1388(Medarex, Inc.); AMG 827, AMG 888(Amgen); 유블리특시맵(TG Therapeutics Inc.); TOL101(Tolera Therapeutics, Inc.); huN901-DM1(롤보투주맵 메탄신)(ImmunoGen Inc.); 에프라투주맵 Y-90/벨투주맵 조합(IMMU-102)(Immunomedics, Inc.); 항-피브린 mAb/3B6/22 Tc-99m(Agenix, Limited); ALD403(Alder Biopharmaceuticals, Inc.); RN6G/PF-04382923(Pfizer); CG201(CG Therapeutics, Inc.); KB001-A(KaloBios Pharmaceuticals/Sanofi); KRN-23(Kyowa); Y-90 hPAM 4(Immunomedics, Inc.); 타렉스투맵(Morphosys AG & OncoMed Pharmaceutuicals, Inc.); LFG316(Morphosys AG & Novartis AG); CNT03157, CNT06785(Morphosys AG & Janssen); RG6013(Roche & Chugai); MM-111(Merrimack Pharmaceuticals, Inc.)("매리백"); GSK2862277(GlaxoSmithKline); AMG 282, AMG 172, AMG 595, AMG 745, AMG 761(Amgen); BVX-20(Biocon); CT-P19, CT-P24, CT-P25, CT-P26, CT-P27, CT-P4(Celltrion); GSK284933, GSK2398852, GSK2618960, GSK1223249, GSK933776A(GlaxoSmithKline); 아네투맵 라브탄신(Morphosys AG & Bayer AG); BI-836845(Morphosys AG & Boehringer Ingelheim); NOV-7, NOV-8(Morphosys AG & Novartis AG); MM-302, MM-310, MM-141, MM-131, MM-151(Merrimack), RG7882(Roche & Seattle Genetics); RG7841(Roche/Genentech); PF-06410293, PF-06438179, PF-06439535, PF-04605412, PF-05280586(Pfizer); RG7716, RG7936, 켈테네루맵, RG7444(Roche); MEDI-547, MEDI-565, MEDI1814, MEDI4920, MEDI18897, MEDI-4212, MEDI-5117, MEDI-7814(Astrazeneca); 유로콕루맵, PCSK9 아드넥틴(Bristol-Myers Squibb); FPA009, FPA145(FivePrime Therapeutics, Inc.); GS-5745(Gilead); BIW-8962, KHK4083, KHK6640(Kyowa Hakko Kirin); MM-141(Merck KGaA); REGN1154, REGN1193, REGN1400, REGN1500, REGN1 908-1909, REGN2009, REGN2176-3, REGN728(Regeneron); SAR307746(Sanofi); SGN-CD70A(Seattle Genetics); ALX-0141, ALX-0171(Ablynx); 밀라투주맵-DOX, 밀라투주맵, TF2(Immunomedics,

Inc.); MLN0264(Millennium); ABT-981(Abb Vie); AbGn-168H(AbGenomics International Inc.); 피클라투주맵(AVEO); BI-505(BiolInvent International); CDX-1127, CDX-301(Celldex Therapeutics); CLT-008(Cellerant Therapeutics Inc.); VGX-100(Circadian); U3-1565(Daiichi Sankyo Company Limited); DKN-01(Dekkun Corp.); 플란보투맵(TYRP1 단백질), IL-1 β 항체, IMC-CS4(Eli Lilly); VEGFR3 mAb, IMC-TR1(LY3022859)(Eli Lilly 및 ImClone, LLC); Anthim(Elusys Therapeutics Inc.); HuL2G7(Galaxy Biotech LLC); IMGB853, IMG529(ImmunoGen Inc.); CNTO-5, CNTO-5825(Janssen); D-247(Kaketsuken); KB004(aloBios Pharmaceuticals); MGA271, MGAH22(MacroGenics, Inc.); XmA5574(MorphoSys AG/Xencor); 엔시톡시맵(NPC-1C)(Neogenix Oncology, Inc.); LFA102(ovartis AG 및 XOMA); ATI355(Novartis AG); SAN-300(Santarus Inc.); SelG1(Selexys); HuM195/rGel(Targa Therapeutics, Corp.); VX15(Teva Pharmaceuticals, Industries Ltd.("테바") 및 Vaccinex Inc.); TCN-202(Theraclone Sciences); XmA52513, XmA5872(Xencor); XOMA 3AB(XOMA 및 National Institute for Allergy and Infectious Diseases); 신경모세포종 항체 백신(MabVax Therapeutics); Cytolin(CytoDyn, Inc.); Thravixa(Emergent BioSolutions Inc.); 및 FB 301(Cytovance Biologies); 광견병 mAb(Janssen 및 Sanofi); 독감 mAb(Janssen 및 National Institutes of Health에서 일부 지원); MB-003 및 ZMapp(Mapp Biopharmaceutical, Inc.); 및 ZMAb(Defyris Inc)를 포함한다.

[0177] 다른 단백질 치료제들

[0178] 단백질은 효소, 융합 단백질, 잠복 또는 PEG화된 단백질, 백신 또는 생물학적으로 활성인 단백질(또는 단백질 혼합물)일 수 있다. 여기 사용된 용어 "효소"는 표적 분자의 원하는 생성물로의 생화학적 전환을 촉매하는 단백질 또는 그것의 기능적 단편을 말한다.

[0179] 약물로서의 효소는 적어도 두 가지 중요한 특징을 가지는데, 즉 i) 주로 높은 친화성 및 특이성으로 그것의 표적과 결합하여 작용하고, ii) 다수의 표적 분자에 촉매작용하여 이들을 원하는 생성물로 전환시킨다. 특정 구획에서, 단백질은 여기 정의된 대로 PEG화될 수 있다.

[0180] 여기 사용된 용어 "융합 단백질"은 별개의 두 단백질을 암호화하는 두 상이한 유전자로부터 생성된 단백질을 말한다. 융합 단백질은 일반적으로 당업자에게 알려진 재조합 DNA 기술을 통해서 생성된다. 두 단백질(또는 단백질 단편)이 공유적으로 함께 융합되어 양쪽 모 단백질로부터의 특성을 나타낸다.

[0181] 많은 융합 단백질이 시중에 나와 있다.

[0182] ENBREL®(Etanercept)은 TNF를 경쟁적으로 억제하는 암젠에 의해서 시판되는 융합 단백질이다.

[0183] ELOCTATE®, 항혈우병 인자(재조합), Fc 융합 단백질은 출혈 사건의 제어와 예방, 수술전후 관리, 출혈 사건을 방지하거나 빈도를 줄이기 위한 통상적 예방을 위해 A형 혈우병(선천적 인자 VIII 결핍)을 가진 성인 및 아동에게 처방되는 재조합 DNA 유래된 항혈우병 인자이다.

[0184] EYLEA®(아플리버셉트)은 유리체내 투여를 위한 등삼투압 용액으로서 조제된 사람 IgG1의 Fc 부분과 융합된 사람 VEGF 수용체 1 및 2 세포의 도메인의 일부로 구성된 재조합 융합 단백질이다. EYLEA(아플리버셉트)는 유리체내 투여를 위한 등삼투압 용액으로서 조제된 사람 IgG1의 Fc 부분과 융합된 사람 VEGF 수용체 1 및 2 세포의 도메인의 일부로 구성된 재조합 융합 단백질이다. 아플리버셉트는 97 킬로달톤(kDa)의 단백질 분자량을 가진 다이머 당단백질이며, 총 분자 질량에서 추가의 15%를 구성하는 글리코실화를 함유함으로써 총 분자량은 115 kDa가 된다. 아플리버셉트는 재조합 중국 햄스터 난소(CHO) 세포에서 생산되며, 리제너론에 의해서 시판된다.

[0185] ALPROLD™, 응고 인자 IX(재조합), Fc 융합 단백질은 출혈 사건의 제어와 예방, 수술전후 관리, 출혈 사건을 방지하거나 빈도를 줄이기 위한 통상적 예방을 위해 A형 혈우병(선천적 인자 VIII 결핍)을 가진 성인 및 아동에게 처방되는 재조합 DNA 유래된 응고 인자 IX 농축물이다.

[0186] 페글로티카아제(KRYSTEXXA®)는 Savient Pharmaceuticals, Inc.에 의해서 개발된 중증 난치성 만성 통풍의 치료를 위한 약물로서, 이 의약에 대해 승인된 최초의 약물이다. 페글로티카아제는 약 497 kDa의 분자량을 가진 PEG화된 재조합 돼지-유사 유리카아제이다. 페글로티카아제는 현재 약 8mg/kg의 IV 주입에 의해 투여된다. 고분자량 저-점도 액체 제형은 바람직하게 약 300mg/mL 내지 약 800mg/mL의 농도로 페글로티카아제를 포함할 수 있다.

[0187] 알텡라아제(ACTIVASE®)는 재조합 DNA 기술에 의해서 생산된 조직 플라스미노겐 활성인자이다. 이것은 527개 아미노산을 포함하는 정제된 당단백질이며, 사람 흑색종 셀라인으로부터 얻어진 천연 사람 조직-타입 플라스미노겐 활성인자에 대한 상보성 DNA(cDNA)를 사용하여 합성된다. 알텡라아제는 뇌졸중 증상 직후 약 100mg의 IV

주입을 통해서 투여된다. 일부 구체예에서, 알렘라아제를 바람직하게 약 100mg/mL의 농도로 함유하는 저-점도 제형이 제공된다.

- [0188] 글루카피다아제(VORAXAZE®)는 신장 기능이 손상된 암 환자의 치료 동안 상승된 수준의 메토틱세이트(적어도 1 마이크로몰/L로 정의됨) 치료를 위한 FDA-승인된 약물이다. 글루카피다아제는 약 50 IU/kg의 단일 용량으로 IV를 통해서 투여된다. 일부 구체예에서, 글루카피다아제를 함유하는 저-점도 제형이 제공된다.
- [0189] 알글루코시다아제 알파(LUMIZYME®)는 희귀한 리소좀 저장 장애인 폼페병(글리코겐 저장 질환 II형)의 치료를 위한 효소 대체 요법 희귀 약물이다. 이것은 약 106 kDa의 분자량을 가지며, 현재 약 20mg/kg의 IV 주입에 의해서 투여된다. 일부 구체예에서, 바람직하게 약 100mg/mL 내지 약 2,000mg/mL의 농도를 가진 알글루코시다아제 알파의 저-점도 제약 제형이 제공된다.
- [0190] 페그다마아제 보빈(ADAGEN®)은 아테노신 디아미나아제의 결핍과 관련된 중증 복합 면역결핍 질환(SCID)의 치료를 위한 효소 대체 요법에 사용되는 변성 효소이다. 페그다마아제 보빈은 소의 창자로부터 유래된 아테노신 디아미나아제 효소에 공유 부착된 분자량 5,000 Da의 모노메톡시폴리에틸렌 글리콜(PEG)의 여러 가닥의 콘쥬게이트이다.
- [0191] α-갈락토시다아제는 당지질, 글로보트리아오실세라마이드(GL-3)의 갈락토오스와 세라마이드 디헥소사이드로의 가수분해를 촉매하는 리소솜 효소이다. 파브리병은 α-갈락토시다아제의 정상 이하의 효소 활성과 결과의 GL-3 축적을 특징으로 하는 희귀한 유전성 리소솜 저장 질환이다. 아갈시다아제 알파(REPLAGAL®)는 사람 셀라인에 의해서 생성되는 사람 α-갈락토시다아제 A 효소이다. 아갈시다아제 베타(FABRAZYME®)는 CHO 셀라인에서 발현되는 재조합 사람 α-갈락토시다아제이다. 레플라갈은 파브리병의 치료를 위해서 정맥내 주입에 의해 격주로 0.2mg/kg의 용량으로 투여되고, 고체병의 치료를 위해서는 오프-라벨로 사용된다. FABRAZYME®은 IV 주입에 의해서 격주로 1.0mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 다른 리소솜 효소들도 사용될 수 있다. 예를 들어, 단백질은 US 2012/0148556에 설명된 리소솜 효소일 수 있다.
- [0192] 라스부리카아제(ELITEK®)는 중앙 용해와 그로 인한 혈장 요산 상승이 있을 것으로 예상되는 항암 요법을 받고 있는 백혈병, 림프종 및 고상 중앙 악성물을 가진 소아 및 성인 환자에서 혈장 요산 수준의 초기 관리를 위해 처방되는 재조합 요산-옥시다아제이다. ELITEK®은 0.2mg/kg의 투약량으로 IV 주입에 의해서 매일 투여된다.
- [0193] 이미글루세라아제(CEREZYME®)는 사람 β-글루코세레브로시다아제의 재조합 유사체이다. 초기 투약량은 주 3회 2.5 U/kg 체중에서 2주마다 1회 60 U/kg의 범위이다. CEREZYME®은 IV 주입에 의해서 투여된다.
- [0194] 파클리카셀-콘쥬게이트 알부민인 엠락산은 전이성 유방암, 비-소세포 폐암, 및 후기 췌장암에 대해 승인되었다.
- [0195] 탈리글루세라아제 알파(ELEYSO®)는 1형 고체병을 위한 장기 효소 대체 요법을 위해 처방되는 가수분해성 리소솜 글루코세레브로시다아제-특이적 효소이다. 권고 용량은 60 U/kg 체중이 정맥내 주입을 통해서 2주마다 1회 투여된다.
- [0196] 라로니다아제(ALDURAZYME®)는 CHO 셀라인을 통해서 생성되는 사람 효소 α-L-이두로니다아제의 다형성 변이체이다. ALDURAZYME®의 권고 투약량 섭생은 0.58 mg/kg이 정맥내 주입으로서 매주 1회 투여된다.
- [0197] 엘로수과아제 알파(VIMIZIM®)는 BioMarin Pharmaceuticals Inc.("바이오마린")에 의해서 생산되는 사람 N-아세틸갈락토사민-6-설패타아제이다. 이것은 점액성 다당류증 타입 IVA의 치료에 대해서 2014년 2월 14일에 FDA에 의해서 승인되었다. 이것은 2mg/kg의 투약량으로 정맥내 주입을 통해서 매주 투여된다.
- [0198] 점도저하제와 함께 조제될 수 있는 다른 생물질들은 아스파라기나아제 에위니아 크리산테미(ERWINAZE®), 인코보톨리눔톡신 A(XEOMIN®), EPOGEN®(에포에틴 알파), PROCRT®(에포에틴 알파), ARANESP®(다베포에틴 알파), ORENCIA®(아바타셉트), BATASERON®(인터페론 베타-1b), NAGLAZYME®(갈설과아제); ELAPRASE®(Idursulfase); MYOZYME®(LUMIZYME®, 알구코시다아제 알파); VPRIV®(벨라글루세라아제), 아보보톨리눔톡신 A(DYSPORT®); BAX-326, Octocog Alfa(Baxter); Syncria(GlaxoSmithKline); 리프로타마아제(Eli Lilly); Xiaflex(콜라게나아제 클로스트리듐 히스톨리티쿰)(Auxilium 및 BioSpecifics Technologies Corp.); 아나킨라(Swedish Orphan Biovitrum AB); 메트렐렘틴(Bristol-Myers Squibb); Avonex, Plegridy(BIIB017)(Biogen); NN1841, N7008(Novo Nordisk); KRN321(다베포에틴 알파), AMG531(로미플로스티), KRN125(페그필그라스티), KW-0761(모가몰리주맵)(Kyowa); IB1001(Inspiration Biopharmaceuticals); Iprivask(Canyon Pharmaceuticals Group)를 포함한다.

- [0199] 개발중인 단백질 치료제들
- [0200] Versartis, Inc의 VRS-317은 XTEN 반감기 연장 기술을 이용한 재조합 사람 성장 호르몬(hGH) 융합 단백질이다. 이것은 hGH 결핍 환자에게 필요한 hGH 주사의 빈도를 감소시키는 것을 목표로 한다. VRS-317은 II상 연구를 완료했으며, 그것의 효능을 비-유도체화된 hGH의 매일 주사와 비교하여 양성 결과를 얻었다. III상 연구가 계획되었다.
- [0201] 비브리오리신은 그람-음성 해양 미생물인 비브리오 프로테오리틱스에 의해서 분비되는 단백질분해 효소이다. 이 엔도프로테아제는 단백질의 소수성 영역에 특이적인 친화성을 가지며, 소수성 아미노산에 인접한 단백질을 절단할 수 있다. 비브리오리신은 현재 화상의 세척 및/또는 치료를 위해 BioMarin에 의해서 조사중이다. 비브리오리신 제형은 특허 WO 02/092014에 설명된다.
- [0202] PEG-PAL(PEG화된 재조합 페닐알라닌 암모니아 리아제 또는 "PAL")은 효소 페닐알라닌 하이드록실라아제(PHA)의 결핍에 의해서 야기되는 유전적 대사 질환인 페닐케톤뇨증(PKU)의 치료를 위해 조사중인 효소 치환 요법이다. PEG-PAL은 혈중 페닐알라닌(Phe) 수준이 KUVAN®에 의해서 충분히 제어되지 않는 환자를 위한 잠재적 치료제로서 개발중이다. PEG-PAL은 KUVAN®에 충분히 반응하지 않는 환자를 치료하기 위해 현재 2상 임상 개발중이다.
- [0203] 점도저하제와 함께 조제될 수 있는 다른 단백질 치료제들은 알프롤릭스/rFDFCf, 엘록테이트/rFVIIIFc, BMN-190; BMN-250; 라마자임; 갈라자임; ZA-011; 세벨리파아제 알파; SBC-103; 및 HGT-1110을 포함한다. 추가로, 제한은 아니지만 VRS-317 GH-XTEN; 팩터 빌라, 팩터 VIII, 팩터 IX; PF05280602, VRS-859; 엑세나타이드-XTEN; AMX-256; GLP2-2G XTEN; 및 AMX-179 폴레이트-XTEN-DM1을 포함하는 XTEN 반감기 연장 기술을 함유한 융합-단백질이 점도저하제와 함께 조제될 수 있다.
- [0204] 점도저하제와 함께 조제될 수 있는 다른 후기-단계 단백질 치료제들은 CM-AT(CureMark LLC); NN7999, NN7088, 리라글루타이드(NN8022), NN9211, 세마글루타이드(NN9535)(Novo Nordisk); AMG 386, 필그라스티움(Amgen); CSL-654, 팩터 VIII(CSL Behring); LA-EP2006(페그필그라스티움 바이오시밀러)(Novartis AG); 멀티카인(백혈구 인터류킨)(CEL-SCI Corporation); LY2605541, 테리파라타이드(재조합 PTH 1-34)(Eli Lilly); NU-100(Nuron Biotech, Inc.); 칼라스파르가아제 페골(Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.); ADI-PEG-20(Polaris Pharmaceuticals, Inc.); BMN-110, BMN-702(BioMarin); NGR-TNF(Molmed S.p.A.); 재조합 사람 CI 에스테라아제 억제제(Pharming Group/Santarus Inc.); 소마트로핀 바이오시밀러(LG Life Sciences LTD); 나트파라(NPS Pharmaceuticals, Inc.); ART123(Asahi Kasei Corporation); BAX-111(Baxter); OBI-1(Inspiration Biopharmaceuticals); 월레이트(Octapharma AG); 탈락토펜 알파(Agermix AG); 데스모테플라아제(Lundbeck); 신라이제(Shire); RG7421(Roche 및 Exelixis, Inc.); 미도스타우린(PKC412)(Novartis AG); 다목토코그 알파 페골, BAY 86-6150, BAY 94-9027(Bayer AG); 페킨테르페론 람다-1a, Nulojix(Belatacept)(Bristol-Myers Squibb); 피고베리스, 코리폴리트르핀 알파(MK-8962)(Merck KGaA); 재조합 응고 인자 IX Fc 융합 단백질(rFIXFc; BIIB029) 및 재조합 응고 인자 VIII Fc 융합 단백질(rFVIIIFc; BIIB031)(Biogen); 및 미알렙트(AstraZeneca)를 포함한다.
- [0205] 점도저하제와 함께 조제될 수 있는 다른 초기 단계 단백질 생물질들은 알페론 LDO(Hemispherx BioPhanna, Inc.); SL-401(Stemline Therapeutics, Inc.); PRX-102(Protalix Biotherapeutics, Inc.); KTP-001(Kaketsuken/Teijin Pharma Limited); Vericiguat(Bayer AG); BMN-1H(BioMarin); ACC-001(PF-05236806)(Janssen); LY2510924, LY2944876(Eli Lilly); N9924(Novo Nordisk); INGAP 펩티드(Exsulin); ABT-122(Abbvie); AZD9412(AstraZeneca); NEUBLASTIN(BG00010)(Biogen); Luspatercept(ACE-536), Sotatercept(ACE-011)(Celgene Corporation); FRAME 면역치료제(GlaxoSmithKline); Plovamer 아세테이트(PI-2301)(Merck KGaA); PREMIPLEX(607)(Shire); BMN-701(BioMarin); Ontak(Eisai); rHuPH20/인슐린(Halozyme, Inc.); PB-1023(PhaseBio Pharmaceuticals, Inc.); ALV-003(Alvine Pharmaceuticals Inc. 및 Abbvie); NN8717(Novo Nordisk); PRT-201(Proteon Therapeutics Inc.); PEGPH20(Halozyme, Inc.); Amevive® 알레파셉트(Astellas Pharma Inc.); F-627(Regeneron); AGN-214868(센레보타아제)(Allergan, Inc.); BAX-817(Baxter); PRT4445(Portola Pharmaceuticals, Inc.); VEN100(Ventria Bioscience); Onconase/란피마아제(Tamir Biotechnology Inc.); 인터페론 알파-2b 인퓨전(Medtronic, Inc.); 세벨리파아제 알파(Synageva BioPharma); IRX-2(IRX Therapeutics, Inc.); GSK2586881(GlaxoSmithKline); SI-6603(Seikagaku Corporation); ALXN1101, 아스포타아제 알파(Alexion); SHP611, SHP609(엘라프라아제, 이두실파아제)(Shire); PF-04856884, PF-05280602(Pfizer); ACE-031, Dalantercept(Acceleron Pharma); ALT-801(Altor Bioscience Corp.); BA-210(BioAxone Biosciences, Inc.); WT1 면역치료제(GlaxoSmithKline); GZ402666(Sanofi); MSB0010445,

Atacicept(Merck KGaA); Leukine(사그라마스팀)(Bayer AG); KUR-211(Baxter); 섬유아세포 성장 인자-1(Cardio Vascular Bio Therapeutics Inc.); SPI-2012(Hanmi Pharmaceuticals Co., LTD/Spectrum Pharmaceuticals); FGF-18(스프리퍼민)(Merck KGaA); MK-1293(Merck); 인터페론-알파-2b(HanAll Biopharma); CYT107(Cytheris SA); RT001(Revance Therapeutics, Inc.); MEDI6012(AztraZeneca); E2609(Biogen); BMN-190, BMN-270(BioMarin); ACE-661(Acceleron Pharma); AMG 876(Amgen); GSK3052230(GlaxoSmithKline); RG7813(Roche); SAR342434, Lantus(Sanofi); AZO1(Allozyne Inc.); ARX424(Ambrx, Inc.); FP-1040, FP-1039(FivePrime Therapeutics, Inc.); ATX-MS-1467(Merck KGaA); XTEN 융합 단백질(Amunix Operating Inc.); 엔톨리모드 (CBLB502)(Cleveland BioLabs, Inc.); HGT2310(Shire); HM10760A(Hanmi Pharmaceuticals Co., LTD); ALXN1102/ ALXN1103(Alexion); CSL-689, CSL-627(CSL Behring); 신경교 성장 인자 2(Acorda Therapeutics, Inc.); NX001(Nephrex Corporation); NN8640, N1436, NN1953, NN9926, NN9927, NN9928(Novo Nordisk); NHS-IL 12(EMD Serono); 3K3A-APC(ZZ Biotech LLC); PB-1046(PhaseBio Pharmaceuticals, Inc.); RU-101(R-Tech Ueno, Ltd.); 인슐린 리스프로/BC106(Adocia); h1-con1(Iconic Therapeutics, Inc.); PRT-105(Protalix BioTherapeutics, Inc.); PF-04856883, CVX-096(Pfizer); ACP-501(AlphaCore Pharma LLC); BAX-855(Baxter); CDX-1135(Celldex Therapeutics); PRM-151(Promedior, Inc.); TS01(Thrombolytic Science International); TT-173(Thrombotargets Corp.); QBI-139(Quintessence Biosciences, Inc.); 바텔리주맙, GBR500, GBR600, GBR830, 및 GBR900(Glenmark Pharmaceuticals); 및 CYT-6091(Cytimmune Sciences, Inc.)을 포함한다.

[0206] 다른 생물학적 제제들

[0207] 점도저하제와 함께 조제될 수 있는 다른 생물학적 약물은 PF-05285401, PF-05231023, RN317 (PF-05335810), PF-06263507, PF-05230907, Dekavil, PF-06342674, PF06252616, RG7598, RG7842, RG7624d, OMP54F28, GSK1995057, BAY1179470, IMC-3G3, IMC-18F1, IMC-35C, IMC-20D7S, PF-06480605, PF-06647263, PF-06650808, PF-05335810(RN317) PD-0360324, PF-00547659(Pfizer); MK-8237(Merck); BI033(Biogen); GZ402665, SAR438584/REGN2222(Sanofi); IMC-18F1; 및 Icrucumab, IMC-3G3(ImClone LLC); Ryzodeg, Tresiba, Xultophy(Novo Nordisk); Toujeo(U300), LixiLan, Lyxumia(릭시세나타이드)(Sanofi); MAGe-A3 면역치료제 (Glaxo SmithKline); Tecemotide(Merck KGaA); Sereleaxin(RLX030)(Novartis AG); 에리트르포이에틴; 페그필그 라스팀; LY2963016, 둘라글루타이드(LY2182965)(Eli Lilly); 및 인슐린 글라르긴(Boehringer Ingelheim)을 포함한다.

[0208] B. 점도저하제

[0209] 저 분자량 및/또는 고 분자량 단백질을 포함하는 액체 단백질 제형의 점도는 하나 이상의 점도 저하제의 첨가에 의해서 감소된다. 제약 제형은 하나 이상의 점도저하제의 유효량의 첨가에 의해서 비-뉴턴 유체에서 뉴턴 유체로 전환될 수 있다.

[0210] 사람이거나 다른 포유류에 투여하는 것이 의도된 제형에 이용되었을 때 점도저하제는 제형 자체와 같이 제약학적으로 허용되어야 한다. 점도저하제는 전형적으로 적어도 하나의 비-탄소, 비-수소 원자를 함유하는 유기 화합물이다. 바람직하게, 점도저하제는 수소, 탄소, 산소 및 적어도 하나의 다른 종류의 원자를 함유한다. 특정 구체예에서, 점도저하제는 다음 중 적어도 하나를 특징으로 한다:

[0211] 1) 적어도 4개의 탄소와 4개의 수소 원자 및 적어도 하나의 황, 산소, 질소 또는 인 원자를 가진 유기 화합물;

[0212] 2) 약 85 내지 1,000 Da의 분자량;

[0213] 3) 적어도 하나의 하전된, 또는 다른 친수성 부분의 존재;

[0214] 4) 적어도 1개, 바람직하게 2개, 및 더 바람직하게 3개의 자유롭게 회전하는 결합의 존재;

[0215] 5) 적어도 하나의 치환된 고리의 존재;

[0216] 6) 적어도 24 \AA^2 , 바람직하게 적어도 50 \AA^2 , 및 더 바람직하게 적어도 80 \AA^2 의 분자의 극성 표면적;

[0217] 7) 적어도 75 cm^3 , 바람직하게 적어도 85 cm^3 , 더 바람직하게 적어도 100 cm^3 , 및 가장 바람직하게 적어도 120 cm^3 의 몰 부피;

[0218] 8) 적어도 10 cm^3 , 바람직하게 적어도 15 cm^3 , 더 바람직하게 적어도 20 cm^3 , 및 가장 바람직하게 적어도 25 cm^3 의 분극율; 및

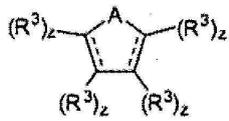
[0219] 9) 적어도 1개, 바람직하게 2개, 및 더 바람직하게 3개의 수소 결합 도너 및/또는 어셉터의 존재.
 [0220] 특정 구체예에서, 점도저하제는 상기 열거된 속성들 중 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9가지 모두를 특징으로 한다. 특정 구체예에서, 점도저하제는 알데하이드 또는 탄소-탄소 삼중결합 작용기를 함유하지 않는 것보다 이상의 특징으로 한다.

[0221] 특정 구체예에서, 점도저하제는 둘 이상의 화합물의 조합으로서, 각 화합물은 상기 열거된 속성들 중 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9가지 모두를 특징으로 한다.

[0222] 일부 구체예에서, 점도저하제는 미식품의약품("FDA")에 의해 2014년 9월 11일자로 GRAS로서 리스트에 포함된다. "GRAS"는 문구 '일반적으로 안전하다고 인정됨'의 두문자어이다. 연방정부의 식품, 의약품, 화장품법(the Act)의 제201(s)장 및 제409장 하에서는 식품에 의도적으로 첨가되는 어떤 물질도 식품 첨가제이며, 해당 물질이 그것의 의도된 사용 조건하에 충분히 안전한 것으로 보여졌다고 특히 자격 있는 전문가에 의해 일반적으로 인정되지 않는다면, 또는 해당 물질의 사용이 식품 첨가제의 정의로부터 달리 배제되지 않는다면 FDA에 의한 시판전 검토와 승인을 거쳐야 한다. 화합물의 다른 출처는 FDA의 비활성 원료 가이드(IIG), 및 2014년 9월 11일자로 국제의약품부형제협의회(IPEC)와 유럽의약품기구(EMA)에 의해서 리스트에 포함된 등가물들이다. 제형에 사용된 물질은 주사하기에 안전해야 한다. 바람직하게, GRAS 리스트에 포함된 점도저하제는 상기 열거된 속성들 중 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9가지 모두를 특징으로 한다.

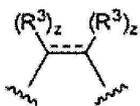
[0223] 다른 구체예에서, 점도저하제는 2014년 9월 11일자로 FDA- 또는 EMA-승인된 약물 제품이다. GRAS 및 IIG 리스트의 화합물과 같이 FDA- 및 EMA-승인된 약물 제품의 독성 및 안전성 프로파일도 잘 확립된다. 단백질 용액의 점도를 저하시키는 것에 더하여 FDA- 또는 EMA-승인된 약물 제품의 사용은 병용 요법의 기회를 제공한다. 바람직하게, FDA- 또는 EMA-승인된 약물 제품 점도저하제는 상기 열거된 속성들 중 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9가지 모두를 특징으로 한다.

[0224] 일부 구체예에서, 점도저하제는 식 (I)의 적어도 하나의 화합물 또는 그것의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다:



식 (1)

[0225] 상기 식에서, $\begin{matrix} | \\ | \\ | \\ | \end{matrix}$ 는 단일결합 또는 이중결합을 나타내고, A는 O, S, SO₂, NR³, C(R³)₂ 또는



[0226]로부터 선택되며,
 [0227] 여기서

[0228] R³은 독립적으로 수소, R², -OH, NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -C(=O)R^{4a}, -C(=NR^{4a})R⁴, -C(=O)OH, -C(=O)OR⁴, -OC(=O)R⁴, -OC(=O)OR⁴, -SO₃H, -SO₂N(R^{4a})₂, -SO₂R⁴, -SO₂NR^{4a}C(=O)R⁴, -PO₃H₂, -R^{4a}C(=NR^{4a})N(R^{4a})₂, -NHC(=NR^{4a})NH-CN, -NR^{4a}C(=O)R⁴, -NR^{4a}SO₂R⁴, -NR^{4a}C(=NR^{4a})NR^{4a}C(=NR^{4a})N(R^{4a})₂, -NR^{4a}C(=O)N(R^{4a})₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(R^{4a})₂, -OR⁴, -SR^{4a}, 및 -N(R^{4a})₂로부터 선택되고;

[0229] R²는 독립적으로 C₁₋₁₂알킬, C₃₋₁₂시클로알킬, C₆₋₁₂아릴, C₁₋₁₂헤테로아릴 및 C₂₋₁₂헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0230] 각 C₁₋₁₂알킬은 C₃₋₁₂시클로알킬, C₆₋₁₂아릴, C₁₋₁₂헤테로아릴, C₂₋₁₂헤테로시클릴, -OH, NH₂, (=O), (=NR^{4a}), -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -C(=O)R^{4a}, -C(=NR^{4a})R⁴, -C(=O)OH, -C(=O)OR⁴, -OC(=O)R⁴, -OC(=O)OR⁴, -SO₃H, -SO₂N(R^{4a})₂,

$-\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{R}^{4a}\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{NHC}(=\text{NR}^{4a})\text{NH-CN}$, $-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NR}^{4a}\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{OR}^4$, $-\text{SR}^{4a}$, 또는 $-\text{N}(\text{R}^{4a})_2$ 로 한 번 이상 치환될 수 있고;

[0233] 각 C_{3-12} 시클로알킬은 C_{1-12} 알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-12} 헤테로아릴, C_{2-12} 헤테로시클릴, $-\text{OH}$, NH_2 , $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4a}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{R}^4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{R}^{4a}\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{NHC}(=\text{NR}^{4a})\text{NH-CN}$, $-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NR}^{4a}\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{OR}^4$, $-\text{SR}^{4a}$, 또는 $-\text{N}(\text{R}^{4a})_2$ 로 한 번 이상 치환될 수 있고;

[0234] 각 C_{6-12} 아릴은 C_{1-12} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, C_{1-12} 헤테로아릴, C_{2-12} 헤테로시클릴, $-\text{OH}$, NH_2 , $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4a}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{R}^4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{R}^{4a}\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{NHC}(=\text{NR}^{4a})\text{NH-CN}$, $-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NR}^{4a}\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{OR}^4$, $-\text{SR}^{4a}$, 또는 $-\text{N}(\text{R}^{4a})_2$ 로 한 번 이상 치환될 수 있고;

[0235] 각 C_{1-12} 헤테로아릴은 C_{1-12} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, C_{6-12} 아릴, C_{2-12} 헤테로시클릴, $-\text{OH}$, NH_2 , $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4a}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{R}^4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{R}^{4a}\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{NHC}(=\text{NR}^{4a})\text{NH-CN}$, $-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NR}^{4a}\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{OR}^4$, $-\text{SR}^{4a}$, 또는 $-\text{N}(\text{R}^{4a})_2$ 로 한 번 이상 치환될 수 있고;

[0236] 각 C_{2-12} 헤테로시클릴은 C_{1-12} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-12} 헤테로아릴, $-\text{OH}$, NH_2 , $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4a}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{R}^4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{R}^{4a}\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{NHC}(=\text{NR}^{4a})\text{NH-CN}$, $-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NR}^{4a}\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$, $-\text{OR}^4$, $-\text{SR}^{4a}$, 또는 $-\text{N}(\text{R}^{4a})_2$ 로 한 번 이상 치환될 수 있고;

[0237] R^4 는 독립적으로 C_{1-12} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-12} 헤테로아릴 및 C_{2-12} 헤테로시클릴로부터 선택되며, 이들 각각은 $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 에 의해 한 번 이상 치환될 수 있고;

[0238] R^{4a} 는 R^4 또는 수소일 수 있고;

[0239] R^2 , R^3 , R^4 및 R^{4a} 기 중 어느 2개 이상은 함께 고리를 형성할 수 있고;

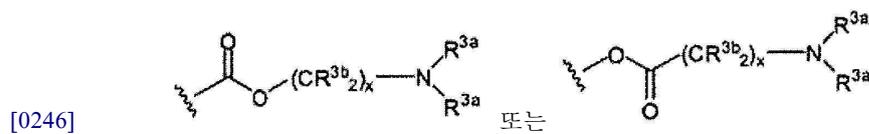
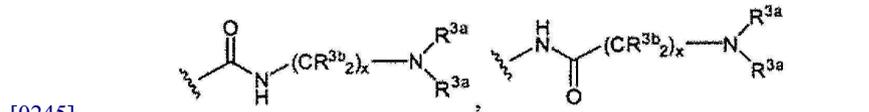
[0240] 2개의 R^3 기가 동일한 탄소 원자에 결합된 때 이 2개의 R^3 기는 함께 $(=\text{O})$, $(=\text{NR}^{4a})$, 또는 $(=\text{C}(\text{R}^{4a})_2)$ 를 형성할 수 있고;

[0241] z 는 각 경우에 독립적으로 1 또는 2로부터 선택되며, 단 $(\text{R}^3)_z$ 치환체가 sp^2 혼성화 탄소와 연결된 때 z 는 1이고, $(\text{R}^3)_z$ 치환체가 sp^3 혼성화 탄소와 연결된 때 z 는 2이다.

[0242] 치환체 $-NR^{4a}C(=NR^{4a})NR^{4a}C(=NR^{4a})N(R^{4a})_2$ 가 존재할 때는 R^{4a} 가 $-NHC(=NH)NHC(=NH)NH_2$ 를 제공하도록 선택되는 것이 바람직하다.

[0243] 특정 구체예에서, 식 (1)의 화합물은 $-C(=O)OH$, $-SO_3H$, $-SO_2NHC(=O)R^4$, 및 $-PO_3H_2$ 로부터 선택된 적어도 하나의 치환체를 함유한다. 일부 구체예에서, 식 (1)의 화합물은 적어도 하나의 $-SO_3H$ 기를 함유한다.

[0244] 특정 구체예에서, R^3 치환체 중 하나 이상은 다음의 것일 수 있다:



[0247] 상기 식에서, R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 수소, C_{1-12} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-12} 헤테로아릴 및 C_{2-12} 헤테로시클릴, $C(=O)R^{4a}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^4$, $-SO_3H$, $-SO_2N(R^{4a})_2$, $-SO_2R^4$, $-SO_2NHC(=O)R^4$, $C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(R^{4a})_2$, $-OR^4$, $-SR^4$, 및 $-N(R^{4a})_2$ 로부터 선택되며, 어느 2개의 R^3 가 동일한 탄소 원자에 결합된 때 이 2개의 R^3 기는 함께 $(=O)$, $(=NR^{4a})$, 또는 $(=C(R^{4a})_2)$ 를 형성할 수 있고;

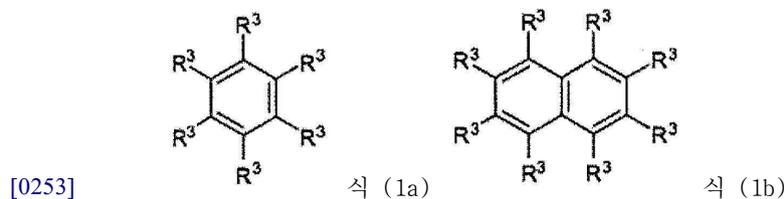
[0248] 각 C_{1-12} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-12} 헤테로아릴 및 C_{2-12} 헤테로시클릴은 $-OH$, NH_2 , $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{4a}$, $-C(=NR^{4a})R^4$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^4$, $-OC(=O)R^4$, $-OC(=O)OR^4$, $-SO_3H$, $-SO_2N(R^{4a})_2$, $-SO_2R^4$, $-SO_2NR^{4a}C(=O)R^4$, $-PO_3H_2$, $-R^{4a}C(=NR^{4a})N(R^{4a})_2$, $-NHC(=NR^{4a})NH-CN$, $-NR^{4a}C(=O)R^4$, $-NR^{4a}SO_2R^4$, $-NR^{4a}C(=NR^{4a})NR^{4a}C(=NR^{4a})N(R^{4a})_2$, $-NR^{4a}C(=O)N(R^{4a})_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(R^{4a})_2$, $-OR^4$, $-SR^4$, 또는 $-N(R^{4a})_2$ 로 한 번 이상 치환될 수 있고;

[0249] R^4 및 R^{4a} 는 상기 정의된 바와 같고;

[0250] x 는 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9 또는 10으로부터 선택되고;

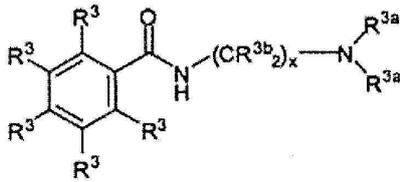
[0251] R^3 , R^{3a} , R^4 및 R^{4a} 기 중 어느 2개 이상의 함께 고리를 형성할 수 있다.

[0252] 특정 구체예에서, 식 (1)의 화합물은 식 (1a) 또는 (1b)의 화합물로 표시될 수 있다:

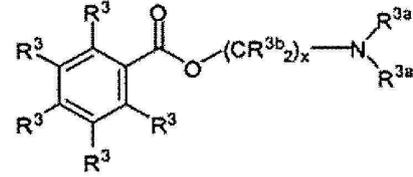


[0254] 상기 식에서, R^3 은 상기 주어진 의미를 가진다.

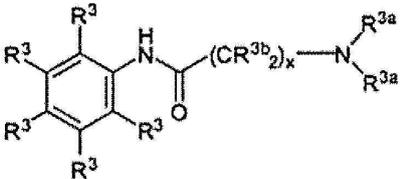
[0255] 특정 구체예에서, 식 (1a)의 화합물은 식 (1a-i-iv)의 화합물로 표시될 수 있다:



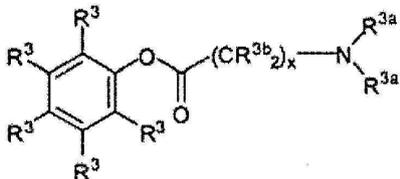
[0256] 식 (1a-i)



[0257] 식 (1a-ii),



[0258] 식 (1a-iii),



[0259] 식 (1a-iv)

[0260] 상기 식에서, R³은 독립적으로 수소, NH₂, CH₃, Cl, OR⁴ 및 NHR⁴로부터 선택되고;

[0261] x는 1 또는 2이고;

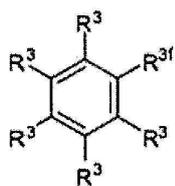
[0262] R³ᵃ 및 R³ᵇ는 독립적으로 수소 및 C₁-₁₂ 알킬로부터 선택되고;

[0263] 상기 C₁-₁₂알킬은 C₃-₁₂시클로알킬, C₆-₁₂아릴, C₁-₁₂헤테로아릴, C₂-₁₂헤테로시클릴, -OH, NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -C(=O)R⁴, -C(=NR⁴)R⁴, -C(=O)OH, -C(=O)OR⁴, -OC(=O)R⁴, -OC(=O)OR⁴, -SO₃H, -SO₂N(R⁴)₂, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴C(=O)R⁴, -PO₃H₂, -R⁴C(=NR⁴)N(R⁴)₂, -NHC(=NR⁴)NH-CN, -NR⁴C(=O)R⁴, -NR⁴SO₂R⁴, -NR⁴C(=NR⁴)NR⁴C(=NR⁴)N(R⁴)₂, -NR⁴C(=O)N(R⁴)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(R⁴)₂, -OR⁴, -SR⁴, 또는 -N(R⁴)₂로 한 번 이상 치환될 수 있고;

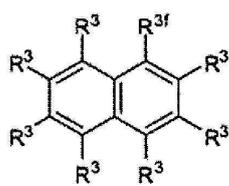
[0264] R⁴ 및 R⁴ᵃ는 상기 정의된 바와 같고;

[0265] R³ᵃ, R³ᵇ, R⁴, R⁴ᵃ 중 어느 2개 이상은 함께 고리를 형성한다.

[0266] 식 (1)의 화합물은 식 (1a-v, vi 또는 vii)의 화합물로 표시될 수 있다:

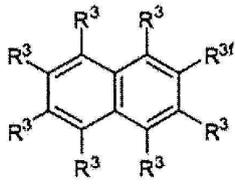


(1a-v),



(1a-vi),

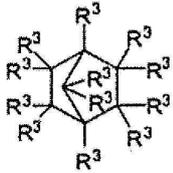
[0267]



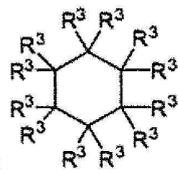
[0268] (vii)

[0269] 상기 식에서, R^{3f}는 -C(=O)OH, -SO₃H, -SO₂NHC(=O)R⁴, 및 -PO₃H₂로부터 선택되고, R³은 상기 정의된 바와 같다. 바람직한 특정 구체예에서, R³은 독립적으로 수소, OH, NH₂, C₁₋₆알킬 및 COOH로부터 선택된다.

[0270] 다른 구체예에서, 식 (1)의 화합물은 식 (1c), (1d), (1e) 또는 (1f)의 화합물 중 어느 것으로 표시될 수 있다:

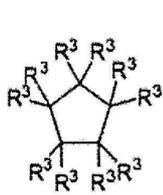


식 (1c)

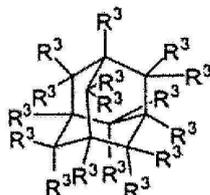


식 (1d)

[0271]



식 (1e)

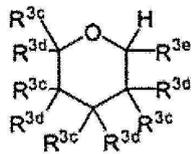


식 (1f)

[0272]

[0273] 상기 식에서, R³은 상기 주어진 의미를 가진다.

[0274] 다른 구체예에서, 식 (1)의 화합물은 식 (1g)의 화합물로 표시될 수 있다:



식 (1g)

[0275]

[0276] 상기 식에서, R^{3c}는 독립적으로 수소 및 R²로부터 선택되며, R²는 상기 주어진 의미를 가지고;

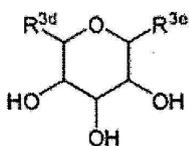
[0277] R^{3d}는 독립적으로 수소, OH, NH₂, NH(C₁₋₆알킬), N(C₁₋₆알킬)₂; NHC(=O)(C₁₋₆알킬), COOH 및 CH₂OH로부터 선택되거나;

[0278] 또는 동일한 탄소에 연결된 어느 두 R^{3c} 및 R^{3d} 기는 함께 옥소(=O), 이미노(=NR^{4a}), 또는 올레핀(=C(R^{4a})₂)을 형성할 수 있으며, 여기서 R^{4a}는 상기 주어진 의미를 가지고;

[0279] R^{3e}는 수소, -OH 또는 OR⁴로부터 선택되고;

[0280] R⁴는 상기 주어진 의미를 가진다.

[0281] 특정 구체예에서, 점도저하제는 식 (1g-i)의 화합물을 포함한다:



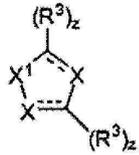
식 (1g-i)

[0282]

[0283] 상기 식에서, R^{3e} 는 OH 및 $-OC_{1-12}$ 알킬로부터 선택되며, 이것은 적어도 하나의 OH 및 적어도 하나의 COOH로 더 치환되고;

[0284] R^{3d} 는 COOH 및 CH_2OH 로부터 선택된다.

[0285] 일부 구체예에서, 점도저하제는 식 (2)의 화합물 또는 그것의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다:

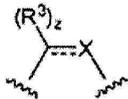


[0286] 식 (2)

[0287] 상기 식에서, || 는 단일결합 또는 이중결합을 나타내고;

[0288] X는 독립적으로 칼코젠, $N(R^3)_z$ 및 $C(R^3)_z$ 로부터 선택되고;

[0289] X^1 은 부재하거나, 또는 칼코젠, $N(R^3)_z$, $C(R^3)_z$ 또는



[0290]

[0291] 이고;

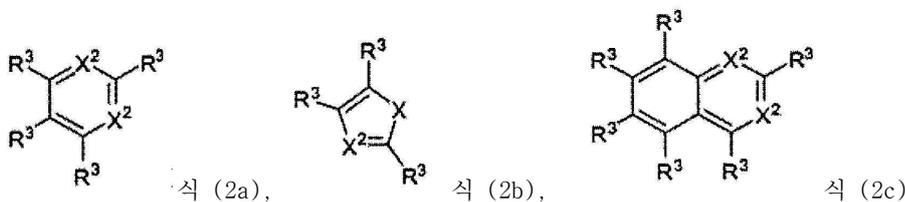
[0292] 여기서 R^3 은 식 (1)의 화합물에 대해 주어진 의미를 가지며;

[0293] 단 $(R^3)_z$ 치환체가 sp^2 혼성화 질소에 연결된 때 z 는 0 또는 1이고, $(R^3)_z$ 치환체가 sp^2 혼성화 탄소 또는 sp^3 혼성화 질소에 연결된 때 z 는 1이며, $(R^3)_z$ 치환체가 sp^3 혼성화 탄소에 연결된 때 z 는 2이고;

[0294] X 또는 X^1 중 적어도 하나는 칼코젠 또는 $N(R^3)_z$ 이다.

[0295] 특정 구체예에서, 화합물은 방향족 고리일 수 있다.

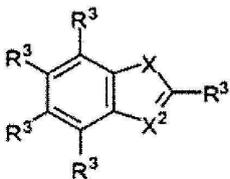
[0296] 예시적인 방향족 고리는 식s (2a-e)의 화합물을 포함한다:



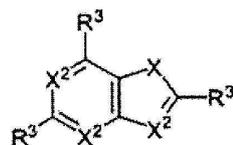
[0297] 식 (2a),

식 (2b),

식 (2c)



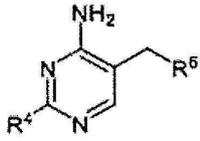
[0298] 식 (2d),



식 (2e)

[0299] 상기 식에서, R^3 및 X는 상기 의미를 가지며, X^2 는 $N(R^3)_z$ 및 $C(R^3)_z$ 로부터 선택된다.

[0300] 특정 구체예에서, 점도저하제는 식 (2a-i)의 화합물이다:

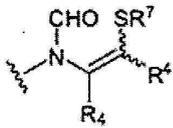


[0301] (식 2a-i)

[0302] 상기 식에서, R⁴는 상기 정의된 바와 같으며, 바람직하게 수소 또는 CH₃이고;

[0303] R⁶은 C₁₋₁₂헤테로아릴이며, 이것은 C₁₋₆알킬로 한 번 이상 치환될 수 있고;

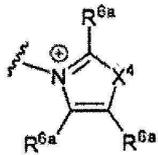
[0304] 상기 C₁₋₆알킬은 OH, -NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -C(=O)R⁴, -C(=NR^{4a})R⁴, -C(=O)OH, -C(=O)OR⁴, -SO₃H, -SO₂NR⁴-, -SO₂R₄, -PO₃H₂, -NHC(=O)R⁴, -NHC(=O)N(R⁴)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(R⁴)₂, -OR^{4b}, -SR^{4b}, -N(R^{4b})₂(여기서 R⁴는 상기 주어진 의미를 가진다)가지거나; 또는



[0305]

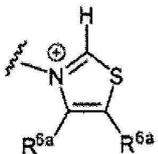
[0306] (여기서 R⁴는 상기 정의된 바와 같고, R⁷은 SR⁴ 및 -C(=O)R⁴로부터 선택된다)로 한 번 이상 치환될 수 있다. 상기 기에서 이중결합은 E 또는 Z 기하구조일 수 있다.

[0307] 바람직한 구체예에서, R⁶은 아래 구조를 가진 헤테로시클이다:



[0308]

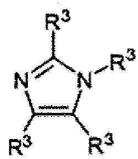
[0309] 상기 식에서, X⁴는 칼코겐이고, R^{6a}는 수소 또는 C₁₋₆알킬이며, C₁₋₆알킬은 -OH, -NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -C(=O)OH로 한 번 이상 치환될 수 있다. 더욱더 바람직한 구체예에서, R⁶은 아래 구조를 가진 헤테로시클이다:



[0310]

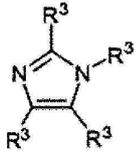
[0311] 상기 식에서, R^{6a}는 미치환 C₁₋₆알킬 및 -OH로 한 번 이상 치환된 C₁₋₆알킬로부터 선택된다.

[0312] 점도저하제는 식 (2b-i)의 이미다졸일 수 있다.



[0313] 식 (2b-i)

[0314] 상기 식에서, R³은 상기 정의된 바와 같다. 특정 구체예에서, R³은 독립적으로 수소, NO₂ 및 R⁴로부터 선택된다. 바람직한 특정 구체예에서, 식 (2b-i)의 화합물은 아래 구조를 가진다:

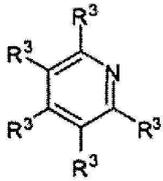


[0315]

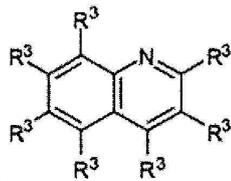
[0316] 상기 식에서, R³은 독립적으로 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되며, 이것은 미치환이거나 또는 OH, NH₂, SR⁴, F, Cl, Br 및 I로부터 선택된 기로 한 번 이상 치환될 수 있고;

[0317] R^{3g}는 수소 또는 NO₂이다.

[0318] 다른 구체예에서, 점도저하제는 식 (2a-ii) 또는 식 (2c-i)의 구조를 가진다:



식 (2a-ii),



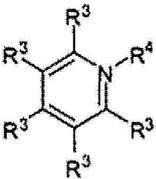
식 (2c-i)

[0319]

[0320] 상기 식에서, R³은 독립적으로 OH, Cl, Br, F, I, N(R^{4a})₂, C(=O)OH, C(=O)NH₂로부터 선택된다.

[0321] 추가의 구체예에서, 적어도 하나의 R³ 치환체는 NHR⁴이며, 여기서 R⁴는 Cl, Br, F, I, OH, C(=O)OH, NH₂, NH(C₁₋₆알킬) 및 N(C₁₋₆알킬)₂로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬이다.

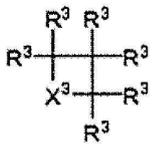
[0322] 다른 구체예에서, 점도저하제는 식 (2a-iii)의 피리디늄 염이다:



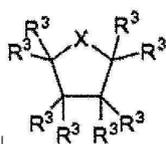
[0323]

[0324] 상기 식에서, R³ 및 R⁴는 상기 정의된 바와 같다.

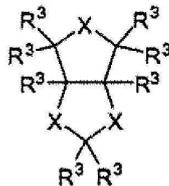
[0325] 다른 구체예에서, 헤테로환 고리는 헤테로아릴 고리가 아니다. 예시적인 비-방향족 고리는 식 (2f-k)의 화합물을 포함한다:



식 (2f)

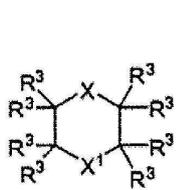


식 (2g),

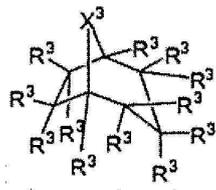


(2h)

[0326]

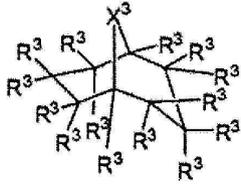


식 (2i),



식 (2j),

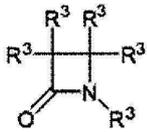
[0327]



[0328] 식 (2k)

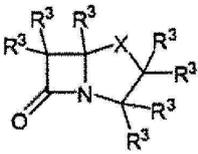
[0329] 상기 식에서, R⁵ 및 X는 상기 의미를 가지고, X³은 칼코젠 또는 N(R³)₂이다.

[0330] 특정 구체예에서, 식 (2f)의 화합물은 식 (2f-i)의 베타-락탐이다:

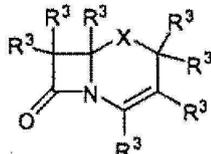


[0331] 식 (2f-i)

[0332] 식 (2f-i)의 베타-락탐은 페니실린-타입 화합물뿐만 아니라 식 (2f-ii) 및 (2f-iii)의 세팔로스포린-타입 및 세파마이신-타입 화합물을 포함한다:



식 (2f-ii)

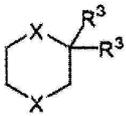


식 (2f-iii)

[0333]

[0334] 상기 식에서, X 및 R³은 상기 정의된 바와 같다. 바람직한 구체예에서, X는 황이다.

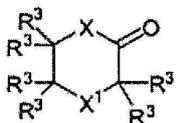
[0335] 특정 구체예에서, 식 (2i)의 화합물은 식 (2i-i)의 화합물이다:



[0336] 식 (2i-i)

[0337] 상기 식에서, X 및 R³은 상기 정의된 바와 같다. 특정 구체예에서, X는 두 경우 모두 NR⁴이고, 여기서 R⁴는 상기 주어진 의미를 가지며, R³은 두 경우 모두 수소이다.

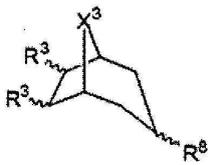
[0338] 다른 구체예에서, 식 (2)의 화합물은 식 (2i-ii)의 화합물로 표시된다:



[0339] 식 (2i-ii)

[0340] 상기 식에서, X, X¹ 및 R³은 상기 정의된 바와 같다.

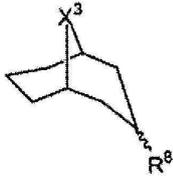
[0341] 식 (2j)의 화합물은 식 (2j-i)의 화합물로 표시될 수 있다:



[0342] 식 (2j-i)

[0343] 상기 식에서, X³ 및 R³은 상기 정의된 바와 같고, R⁸는 NHC(=O)R² 및 OC(=O)R²로부터 선택된다. 바람직한 구체예에서, X³은 N⁺(CH₃)₂이고, R³은 둘 다 수소이거나, 또는 R³은 함께 에폭시드 또는 이중결합을 형성한다.

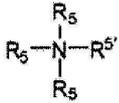
[0344] 식 (2k)의 화합물은 식 (2k-i)의 화합물로 표시될 수 있다:



[0345] 식 (2k-i)

[0346] 상기 식에서, X^3 및 R^8 는 상기 정의된 바와 같다.

[0347] 다른 구체예에서, 점도저하제는 식 (3)의 구조의 화합물 또는 그것의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다:



[0348] 식 (3)

[0349] 상기 식에서, R^5 는 각 경우에 독립적으로 수소, 및 R^2 로부터 선택되고;

[0350] $R^{5'}$ 는 R^5 이거나 부재하며;

[0351] 단 적어도 하나의 R^5 치환체는 수소가 아니며, 여기서 R^2 는 식 (1)의 화합물에 대해 주어진 것과 동일한 의미를 가진다.

[0352] 특정 구체예에서, 점도저하제는 식 (1), 식 (2) 및 식 (3)의 화합물로부터 선택된 둘 이상의 화합물의 혼합물이다.

[0353] 바람직한 구체예에서, 점도저하제는 캄포설포산(CSA), 또는 그것의 제약학적으로 허용되는 염, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염이다. 캄포설포산 또는 그것의 염은 식 (1), (2) 또는 (3) 중 하나 이상의 화합물과 혼합되어 CSA-피페라진, CSA-TRIS, CSA-4-아미노 피리딘, CSA-1-(*o*-톨릴)바이구아나이드, CSA-프로카인, CSA-Na-아미노시클로헥산 카복실산, CSA-Na-크레아티닌 및 CSA-Na-오르니다졸과 같은 혼합물을 제공할 수 있다. 다른 바람직한 점도저하제는 티아민, 프로카인, 바이오틴, 크레아티닌, 메토클로프라미드, 스키폴아민, 시메티딘, 클로로퀸 포스페이트, 메피바카인, 그라니세트론, 수크랄로오스, HEPES-트리스, 니코틴아미드, 락토바이온산-TRIS, 글루쿠론산-TRIS, 설파세타미드, CSA-4-아미노피리딘, CSA-피페라진 및 세파졸린을 포함한다. 상기 열거된 점도저하제들 중 어느 둘 이상이 동일한 제형에서 더 조합될 수 있다.

[0354] 다른 구체예에서, 점도저하제는 유기설포산이다. 예시적인 유기설포산은 제한은 아니지만 캄포설포산, 나프탈렌-2-설포산, 벤젠설포산, 톨루엔설포산, 시클로헥실설포산, 자일렌설포산(*p*-자일렌-2-설포산, *m*-자일렌-2-설포산, *m*-자일렌-4-설포산 및 *o*-자일렌-3-설포산을 포함한다), 메탄설포산, 1,2-에탄디설포산, 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진 에탄 설포산, 2-하이드록시에탄-1-설포산, 3-하이드록시프로판-1-설포산, 시멘설포산, 4-하이드록시부탄-1-설포산 및 이들의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 유기설포산은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들어 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 및 칼슘 염의 형태일 수 있다. 유기설포산(또는 그것의 염)은 식 (2) 또는 식 (3)의 하나 이상의 화합물과 조합될 수 있다.

[0355] 특정 구체예에서, 점도저하제는 적어도 하나의 카복실산을 함유한다. 카복실산은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 예컨대 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 및 칼슘 염의 형태일 수 있다. 예시적인 카복실산 화합물은 락토바이온산, 글루쿠론산, 1-아미노시클로헥산 카복실산, 바이오틴, 브로크리나트, 시클로헥탄 프로피온산, 하이드록시나프토산, 페닐프로피온산, 젠티스산, 살리실산, 캄포산, 만델산, 설포살리실산, 하이드록시벤조일 벤조산, 페닐 아세트산, 아세틸 살리실산, 신남산, *t*-부틸 아세트산, 프탈산, 트리메틸아세트산, 안트라릭산 및 이들의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 카복실산(또는 그것의 염)은 식 (2) 또는 식 (3)의 하나 이상의 화합물과 조합될 수 있다.

[0356] 다음의 화합물들이 또한 점도저하제로 사용될 수 있다: 콜리스틴, 아르티카인, 테트라카인, 프록시메타카인, 메토클로프라미드, 프로카인, 리도카인, 시클로메틸카인, 피페로카인, 클로로프로카인, 에티도카인, 벤조카인, 페닐에프린, 부피바카인, 메피바카인, 신코카인, 이들의 혼합물 및 이들의 제약학적으로 허용되는 염.

[0357] 점도저하제로 이용될 수 있는 다른 제제들은 1-아미노시클로헥산 카복실산, 1-(*o*-톨릴)바이구아나이드, 벤제토

늄 클로라이드, 벤조산, 브로크리나트, 칼슘 카라게난, 칼슘 시클라메이트, 칼코부트롤, 칼록세틱산, 캄포선폰산, 크레아티닌, 달팜프리딘, 데하이드로아세트산, 디아졸리딘일 유레아, 디클로로벤질 알코올, 디메틸 이소소르바이드, 에피테트라시클린, 에틸 말톨, 에틸 바닐린, 오르니다졸, 젠티스산 및 에탄올아미드, HEPES(4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진 에탄 설폰산), 젠티스산, 글루쿠론산, 요독삼산, 멘톨, 갈락토오스, 메드론산, m-크레졸, 글루타티온, 락토바이온산, 말티톨, 옥티살레이트, 옥시퀴놀린, 펜테틱산, 피페라진, 프로펜일 구아에톨, 프로필 갈레이트, 프로필렌 카보네이트, 프로필과라벤, 프로타민 설페이트, QUATERNIUM-15, QUATERNIUM-52, 사티알긴 H, 나트륨 1,2-에탄디설폰네이트, 나트륨 코코일 사르코시네이트, 나트륨 라우로일 사르코시네이트, 나트륨 폴리메타포스페이트, 나트륨 피로포스페이트, 피로글루탐산, 나트륨 트리메타포스페이트, 나트륨 트리폴리포스페이트, 소르비탄, 타르타르산, 락트산, 요페타민, 수크랄로오스, 1-(4-피리딜)피리디늄 클로라이드, 아미노벤조산, 설파세타미드 나트륨, 나프탈렌-2-설폰산, tert-부틸하이드로퀴논, 티메로살, 트롤라민, 트로만타딘, 바닐린, 버세타미드, 니옥심, 니아신아미드, 메틸이소티아졸리논, 만노오스 D, 말토오스, 리도페닌, 락토오스, 락티톨, 이소말트, 이미디유레아, 글루코노락톤, 메탄설폰산, 자일렌설폰산, 설포부틸에테르 β-시클로텍스트림 및 이들의 제약학적으로 허용되는 염.

[0358] 특정 구체예에서, 점도저하제는 유기 염기를 포함한다. 예시적인 유기 염기들은 N-메틸글루카민, 몰폴린, 피페리딘, 및 1차, 2차, 3차 및 4차 아민, 치환된 아민, 및 환형 아민을 포함한다. 예를 들어, 이들은 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디에틸아미노에탄올, 트리메타민, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 리도카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 테오브롬, 퓨린, 피페라진, N-에틸피페리딘, N-메틸피페리딘폴리아민을 포함한다. 특히 바람직한 유기 염기들은 아르기닌, 히스티딘, 리신, 에탄올아민, 티아민, 2-아미노-2-하이드록시메틸-프로판-1,3-디올(TRIS), 4-아미노피리딘, 아미노시클로헥산 카복실산, 1-0-톨리바이구아나이드, 오르니다졸, 유레아, 닉토인아미드, 벤제토늄 클로라이드, 5-아미노-1-펜탄올, 2-(2-아미노에톡시)에탄올, 트랜스-시클로헥산-1,4-디아민, 트랜스-시클로헥산-1R,2R-디아민, 에틸렌디아민, 에틸렌디아민, 프로판-1,3-디아민, 부탄-1,4-디아민, 펜탄-1,5-디아민, 헥산-1,6-디아민, 옥탄-1,8-디아민, 5-아미노-1-펜탄올, 2-(2-아미노에톡시)에탄아민, 2-(2-(2-아미노에톡시)-에톡시)에탄아민, 3-(4-(3-아미노프로폭시)-부톡시)프로판-1-아민, 3-(2-(2-(3-아미노프로폭시)-에톡시)-에톡시)프로판-1-아민, N-(2-(2-아미노에틸아미노)에틸)에탄-1,2-디아민, N-(2-아미노에틸)에탄-1,2-디아민, N-1-(2-(2-(2-아미노에틸아미노)에틸아미노)-에틸)에탄-1,2-디아민, N,N-디메틸헥산-1,6-디아민, N,N,N,N-테트라메틸부탄-1,4-디아민, 페닐트레메틸암모늄 염, 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메타민, 콜린, 1-(3-아미노프로필)-2-메틸-1H-이미다졸, 피페라진, 1-(2-아미노에틸)피페라진, 1-[3-(디메틸아미노)프로필]피페라진, 1-(2-아미노에틸)피페리딘, 2-(2-아미노에틸-1-메틸)피롤리딘, 이들의 혼합물, 및 이들의 제약학적으로 허용되는 염이다.

[0359] 예시적인 베타-락탐들은 벤질페니실린(페니실린 G), 페녹시메틸페니실린(페니실린 V), 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 메티실린, 나프실린, 옥사실린, 테모실린, 아목시실린, 암피실린, 메실리남, 카베니실린, 티카실린, 아즐로실린, 메즐로실린, 피페라실린, 세폭시딘, 세파졸린, 세팔렉신, 세팔로스포린 C, 세팔로틴, 세파클로르, 세팜안돌, 세푸록심, 세포테탄, 세픽심, 세포탁심, 세프포독심, 세프타지딤, 세프트리악손, 세페핌, 세프피롬, 세프트비프롤, 비아페넴, 도리페넴, 에르타페넴, , 파로페넴, 이미페넴, 메로페넴, 파니페넴, 라주페넴, 테비페넴, 티엔아마이신, 아즈트레오남, 티게모남, 노카디신 a, 타브톡시딘, 클라부란산, 클라부란산, 타조박탐, 설박탐 및 이들의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0360] 다른 점도저하제는 트로판 N-헤테로시클, 예컨대 아트르핀, 히오스시아민, 스코폴라민, 및 이들의 염뿐만 아니라 티오토르프 및 이프라트로프 염, 티아민, 알리티아민, 프로셀티아민, 푸르셀티아민, 벤포티아민, 설부티아민, 퀴터늄 15; 1-(3-아미노프로필)-2-메틸-1H-이미다졸 디하이드로클로라이드; 크레아티닌; 바이오틴, 시메티딘, 피페로카인, 시클로메틸카인, 그라니세트론, 목시플록사신, 클로로퀸, 메피바카인, 레베티라세탐, 부피바카인, 신코카인, 클린다마이신 및 이들의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 티아민이 특히 바람직한 점도저하제이다.

[0361] 특정 제형에서, 다음의 화합물들, 크레아티닌, 카바메린, 리도카인, 아르기닌 및 리신은 바람직하지 않으며, 진술한 식들 및 유용한 점도저하제의 정의의 범위로부터 배제된다.

[0362] C. 부형제

[0363] 액체 단백질 제형에 유용한 광범위한 제약학적 부형제들이 당업자에게 알려져 있다. 이들은 하나 이상의 첨가제, 예컨대 액체 용매 또는 공-용매; 당 또는 당 알코올, 예컨대 만니톨, 트레할로오스, 수크로오스, 소르비톨,

프럭토오스, 말토오스, 락토오스 또는 텍스트란; 계면활성제, 예컨대 TWEEN® 20, 60, 또는 80(폴리소르베이트 20, 60, 또는 80); 완충제; 보존제, 예컨대 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 3차 암모늄 염, 및 클로로헥시딘디아세테이트; 담체, 예컨대 폴리(에틸렌글리콜)(PEG); 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 나트륨 메타바이설파이트, 및 메티오닌; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA 또는 시트르산; 또는 생분해성 중합체, 예컨대 수용성 폴리에스테르; 동결보호제; 동결건조보호제; 벌크화제; 및 안정화제를 포함한다.

[0364] Remington: "The Science and Practice of Pharmacy" 20th edition, Alfonso R Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2000)에 설명된 것들과 같은 다른 제약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정제들도 또한 여기 설명된 단백질 제형에 포함될 수 있으며, 단 이들은 제형의 바람직한 특성에 부정적인 영향을 미치지 않아야 한다.

[0365] 여기 설명된 점도저하제는 한 가지 이상의 다른 종류의 점도저하제, 예를 들어 Arsia Therapeutics에 의해서 동시 제출된 PCT 출원 발명의 제목 "유기포스페이트를 함유하는 액체 단백질 제형"에 설명된 유기 포스페이트; Arsia Therapeutics에 의해서 동시 제출된 PCT 출원 발명의 제목 "수용성 유기 염료를 함유하는 액체 단백질 제형"에 설명된 수용성 염료; Arsia Therapeutics에 의해서 동시 제출된 PCT 출원 발명의 제목 "이온성 액체를 함유하는 액체 단백질 제형"에 설명된 이온성 액체들과 조합될 수 있다.

[0366] III. 제조 방법

[0367] 조제될 mAb와 같은 단백질은 어떤 공지된 기술에 의해서, 예컨대 본 분야에 잘 알려진 대로 단백질을 암호화하는 하나 이상의 핵산 서열을 함유하는 벡터로 형질전환되거나 트랜스팩션된 세포를 배양함으로써, 또는 합성 기술(재조합 기술 및 펩티드 합성 또는 이들 기술의 조합과 같은)을 통해서 생성될 수 있거나, 또는 단백질의 내인성 출처로부터 분리될 수 있다.

[0368] 조제될 단백질의 정제는 본 분야에 알려진 어떤 적합한 기술에 의해서, 예컨대 예를 들어 에탄올 또는 황산암모늄 침전, 역상 HPLC, 실리카 또는 양이온-교환 수지(예를 들어, DEAE-셀룰로오스) 크로마토그래피, 투석, 크로마토포커싱, 오염물의 제거를 위한 단백질 A SEPHAROSE® 칼럼(예를 들어, SEPHADEX® G-75)를 사용한 겔 여과, 에피토프-택 형태와 결합하기 위한 금속 킬레이트화 칼럼, 및 한외여과/다이하필트레이션(비제한적 예들은 원심분리 여과 및 접선류 여과(TFF))에 의해서 수행될 수 있다.

[0369] 0.010 M 내지 1.0 M, 바람직하게 0.050 M 내지 0.50 M, 가장 바람직하게 0.10 M 내지 0.30 M과 같은 점도-감소 농도로 점도저하제의 포함은 제약학적으로 활성인 mAb의 용액이, 제한은 아니지만 접선류 여과, 원심분리 농축 및 투석을 포함하는 당업자에게 알려진 통상의 방법을 사용하여 더 높은 mAb 농도로 정제 및/또는 농축되는 것을 허용한다.

[0370] 일부 구체예에서, 단백질의 동결건조된 제형이 제공되고 및/또는 저-점도 농축된 단백질 제형의 준비 및 제조에 사용된다. 일부 구체예에서, 분말 형태의 사전-동결건조된 단백질은 수성 용액에서 용해에 의해서 복원된다. 이 구체예에서, 액체 제형은 바이알 또는 사전-충전된 혼합 주사기와 같은 특정한 투약량 단위 용기에 충전되고, 선택적으로 동결건조보호제, 보존제, 항산화제 및 다른 전형적인 제약학적으로 허용되는 부형제와 함께 동결건조되고, 이후 사용 직전까지 멸균 저장 조건하에 저장되며, 사용시에 한정된 부피의 희석제로 원하는 농도와 점도의 액체로 복원된다.

[0371] 여기 설명된 제형은 당업자에게 알려진 어떤 적합한 방법에 의해서 저장될 수 있다. 저장을 위해 단백질 제형을 준비하는 방법의 비제한적 예들은 액체 단백질 제형의 냉동, 동결건조, 및 분무건조를 포함한다. 일부 경우, 동결건조된 제형은 서브제로 온도에서, 예컨대 약 -80°C에서 또는 액체 질소에서 저장을 위해 냉동된다. 일부 경우, 동결건조된 제형 또는 수성 제형은 2-8°C에서 저장된다.

[0372] 주사 전에 동결건조된 제형을 복원하는데 유용한 희석제의 비제한적 예들은 멸균수, 주사용 계균수(BWFI), pH 완충 용액(예를 들어, 포스페이트-완충 식염수), 멸균 식염수 용액, 링거 용액, 텍스트로오스 용액, 또는 수성 염 용액 및/또는 버퍼를 포함한다. 일부 경우, 제형은 분무건조된 후 저장된다.

[0373] IV. 필요한 개체에 투여

[0374] 제한은 아니지만 복원된 제형을 포함하여 단백질 제형은 약 5mL 미만, 약 3mL 미만, 바람직하게 약 2mL 미만, 더 바람직하게 약 1mL 미만의 부피로 18-32 게이지 바늘(선택적으로 썬 윌 니들)을 사용하여 근육내, 복강내(즉, 체강에), 뇌척수내 또는 피하 주사에 의해서 필요한 사람에게 투여된다.

[0375] mAb와 같은 단백질의 적절한 투약량("치료적 유효량")은 치료될 상태, 질환이나 상태의 중증도 및 경과, 단백질

이 예방적 목적으로 투여되는지 치료적 목적으로 투여되는지의 여부, 선행 요법, 환자의 임상 이력 및 단백질에 대한 반응, 사용되는 단백질의 종류, 및 주치의의 재량에 따라 것이다. 단백질은 단일 또는 다수 주사로 한 번에, 또는 일련의 치료에 걸쳐서, 단독 치료로서, 또는 다른 약물이나 요법과 병용하여 적절히 투여된다.

- [0376] 투약량 제형은 주사가 주사 부위에서 유의한 자극 징후를 야기하지 않도록, 예를 들어 드레이즈 점수 시스템을 사용하여 평가했을 때 1차 자극 지수가 3 미만이 되도록 설계된다. 대안의 구체예에서, 주사는 동등한 부피의 식염수 용액 주사와 비교했을 때 육안으로 유사한 자극 수준을 야기한다. 다른 구체예에서, 단백질의 생체이용률은 동일한 방식으로 투여된 점도저하제(들)가 없는 다른 동일한 제형과 비교했을 때 더 높다. 다른 구체예에서, 제형은 적어도 대략적으로 정맥내 주입에 의해서 투여된 동일한 용량의 단백질만큼 제약학적으로 효과적이다.
- [0377] 바람직한 구체예에서, 제형은 치료 단백질의 증가된 수준을 제공하도록 주사된다. 예를 들어, AUC 값이 동일한 방식으로 투여되는 점도저하제(들)가 없는 다른 동일한 제형에 대해 산출된 동일한 값보다 적어도 10%, 바람직하게 적어도 20% 더 클 수 있다.
- [0378] 점도저하제는 또한 생체이용률에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 단백질의 생체이용률 퍼센트는 동일한 방식으로 투여된 점도저하제(들)가 없는 다른 동일한 제형의 생체이용률 퍼센트의 적어도 1.1배, 바람직하게 적어도 1.2배일 수 있다.
- [0379] 점도저하제는 또한 약동학에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, SC 또는 IM 주사 후 C_{MAX} 가 대략적으로 동등한 제약학적으로 효과적인 정맥내 투여된 용량의 C_{MAX} 보다 적어도 10%, 바람직하게 적어도 20% 더 적을 수 있다.
- [0380] 일부 구체예에서, 단백질은 점도저하제(들)이 없는 다른 동일한 제형보다 더 높은 투약량 및 더 낮은 빈도로 투여된다.
- [0381] 더 낮은 점도의 제형은 더 적은 주사 힘을 필요로 한다. 예를 들어, 주사 힘은 동일한 방식으로 투여되는 점도저하제(들)가 없는 다른 동일한 제형에 대한 주사 힘보다 적어도 10%, 바람직하게 적어도 20% 더 적을 수 있다. 한 구체예에서, 주사는 27 게이지 바늘로 투여되고, 주사 힘은 30 N 미만이다. 제형은 대부분의 경우 매우 작은 게이지의 바늘, 예를 들어 27 내지 31 게이지, 전형적으로 27, 29 또는 31 게이지를 사용하여 투여될 수 있다.
- [0382] 점도저하제는 피하 또는 근육내 주사를 위한 액체 제약 제형을 만들기 위해 복원에 적합한 투약량 단위 제형을 준비하는데 사용될 수 있다. 투약량 단위는 하나 이상의 단백질의 건조 분말, 하나 이상의 점도저하제, 및 다른 부형제들을 함유할 수 있다. 단백질은 제약학적으로 허용되는 용매에서 복원 후 결과의 제형이 1mL 당 약 100mg 내지 약 2,000mg의 단백질 농도(mg/mL)를 갖도록 투약량 단위에 존재한다. 이러한 복원된 제형은 25°C에서 약 1cP 내지 약 50 cP의 절대 점도를 가질 수 있다.
- [0383] 저 점도 제형은 용액으로서 제공되거나, 또는 단백질이 점도저하제 및 다른 부형제들과 함께 또는 이들 없이 하나의 바이알에서 동결건조되고, 용매가 점도저하제 및 다른 부형제들과 함께 또는 이들 없이 두 번째 바이알에 제공된 투약량 단위 형태로 제공될 수 있다. 이 구체예에서, 용매는 균일한 혼합과 용해를 보장하기 위해 주사 직전이나 주사할 때에 단백질에 첨가된다.
- [0384] 점도저하제(들)는 피하, 근육내, 또는 다른 종류의 주사를 통해서 투여했을 때 유의한 독성 징후 및/또는 비가역적 독성 징후를 야기하지 않는 농도로 제형에 존재한다. 여기 사용된 "유의한 독성 징후"는 중독, 무기력, 중추신경계의 손상과 함께 발생하는 것들과 같은 행동변화, 불임, 심각한 심장독성 징후, 예컨대 심부정맥, 심근병증, 심근경색, 및 심장성 또는 울혈성 심부전, 신부전, 간부전, 호흡곤란, 및 사망을 포함한다.
- [0385] 바람직한 구체예에서, 제형은 하루 2회, 하루 1회, 주 2회, 주 1회 또는 월 1회 이하로 투여했을 때 유의한 자극을 야기하지 않는다. 단백질 제형은 드레이즈 점수 시스템을 사용하여 평가했을 때 3 미만, 2 미만, 또는 1 미만의 1차 자극 지수에 의해서 측정된바, 주사 부위에서 유의한 자극 징후를 야기하지 않으면서 투여될 수 있다. 여기 사용된 "유의한 자극 징후"는 홍반, 발적, 및/또는 주사 부위에 직경이 10cm 초과, 5cm 초과, 또는 2.5cm 초과인 종창, 주사 부위의 괴사, 주사 부위의 박리성 피부염, 및 일상생활을 방해하고 및/또는 의료적 처치나 입원을 요하는 심한 통증을 포함한다. 일부 구체예에서, 단백질 제형의 주사는 동등한 부피의 식염수 용액의 주사와 비교했을 때 육안으로 유사한 자극 수준을 야기한다.
- [0386] 단백질 제형은 피하 또는 근육내 주사를 통해서 투여했을 때 점도저하제(들)가 없는 다른 동일한 단백질 제형과 비교하여 증가된 생체이용률을 나타낼 수 있다. "생체이용률"은 mAb와 같은 생물활성 중들이 순환계나 작용 부

위에 도달하는 정도 및 비율을 말한다. 전체적인 생체이용률이 점도-감도 점도저하제(들)이 없는 다른 동일한 제형과 비교하여 SC 또는 IM 주사에서 증가될 수 있다. "생체이용률 퍼센트"는 정맥내 투여된 용량에 대해서 결정된, 순환계에 진입한 생물활성 종들의 투여된 용량의 비율을 말한다. 생체이용률을 측정하는 한 가지 방식은 시간에 따른 혈장 농도의 플롯에서 "곡선면적"(AUC)을 비교하는 것이다. AUC는, 예를 들어 선형 사다리꼴 공식을 사용하여 계산될 수 있다. 여기 사용된 "AUC_∞"은 시간 0에서부터 혈장 농도가 베이스라인 수준으로 회복되는 시간까지 혈장 농도 곡선면적을 말한다. 여기 사용된 "AUC_{0-t}"은 시간 0에서부터 이후 시간 t까지, 예를 들어 베이스라인에 도달하는 시간까지 혈장 농도 곡선면적을 말한다. 시간은 전형적으로 일 단위로 측정될 것이지만 내용상 분명하다면 시간도 사용될 수 있다. 예를 들어, AUC는 동일한 방식으로 투여된 점도저하제(들)이 없는 다른 동일한 제형과 비교하여 10%, 20%, 30%, 40% 또는 50% 초과까지 증가될 수 있다.

[0387] 여기 사용된 "t_{max}"은 혈장 농도가 최대에 도달하는 투여 후 시간을 말한다.

[0388] 여기 사용된 "C_{max}"은 용량 투여 후, 및 후속 용량 투여 전 최대 혈장 농도를 말한다.

[0389] 여기 사용된 "C_{min}" 또는 "C_{trough}"은 용량 투여 후, 및 후속 용량 투여 전 최소 혈장 농도를 말한다.

[0390] SC 또는 IM 주사 후 C_{max}는, 예를 들어 정맥내 투여된 용량의 C_{max}보다 적어도 10%, 더 바람직하게 적어도 20% 더 적을 수 있다. 이런 C_{max}의 감소는 또한 감소된 독성을 가져올 수 있다.

[0391] 약동학적 변수 및 약력학적 변수는 당업자에게 알려진 접근법을 사용하여 종들을 가로질러 근사될 수 있다. 항체 치료제의 약동학 및 약력학은 특정한 항체를 기준으로 현저히 상이할 수 있다. 승인된 무린 mAb는 사람에서 약 1일의 반감기를 갖는 것으로 나타났지만, 사람 mAb는 전형적으로 약 25일의 반감기를 가질 것이다(Waldmann et al, Int. Immunol, 2001, 13:1551-1559). 항체 치료제의 약동학 및 약력학은 투여 경로를 기준으로 현저히 상이할 수 있다. IgG의 IM 또는 SC 주사 후 최대 혈장 농도에 도달하는 시간은 전형적으로 2 내지 8일의 범위이지만 더 짧거나 더 긴 시간이 걸릴 수도 있다(Wang et al, Clin. Pharm. Ther., 2008, 84 (5):548-558). 항체 치료제의 약동학 및 약력학은 제형을 기준으로 현저히 상이할 수 있다.

[0392] 저-점도 단백질 제형은 점도저하제(들)이 없는 단백질 제형과 비교하여 투약에 있어 더 큰 유연성과 감소된 투약 빈도를 허용할 수 있다. 예를 들어, 주사 당 투여되는 투약량을 여러 배로 증가시킴으로써, 일부 구체에 있어서 투약 빈도가 2주마다 1회에서 6주마다 1회로 감소될 수 있다. 제한은 아니지만 복원된 제형을 포함하여 단백질 제형은 가열된 및/또는 자기-혼합 주사기 또는 오토인젝터를 사용하여 투여될 수 있다. 단백질 제형은 또한 주사기를 충전하기 전에 별도의 가온 유닛에서 사전-가열될 수 있다.

[0393] i. 가열된 주사기

[0394] 가열된 주사기는 주사기 워머를 사용하여 사전-가열된 표준 주사기일 수 있다. 주사기 워머는 일반적으로 각 개구가 단백질 제형을 함유한 주사기를 수용할 수 있는 하나 이상의 개구와 사용 전에 특정한 온도로(전형적으로 주위 온도 이상) 주사기를 가열하고 유지하는 수단을 가질 것이다. 이것은 여기서 사전-가열된 주사기라고 언급될 것이다. 적합한 가열된 주사기 워머는 Vista Dental Products 및 Inter-Med로부터 입수가능한 것들을 포함한다. 워머는 다양한 크기의 주사기를 수용하고 전형적으로 최대 약 130°C의 어떤 온도까지 1°C 이내로 가열할 수 있다. 일부 구체에 있어서, 주사기는 원하는 온도로 유지되는 수조와 같은 가열조에서 사전-가열된다.

[0395] 가열된 주사기는 자기-가열 주사기, 즉 특정한 온도로 주사기 내부에서 액체 제형을 가열하고 유지할 수 있는 주사기일 수 있다. 자기-가열 주사기는 또한 가열 장치가 부착된 표준 의료용 주사기일 수 있다. 주사기에 부착될 수 있는 적합한 가열 장치는 Watlow Electric Manufacturing Co.(미주리 세인트루이스)로부터 입수가능한 주사기 히터 또는 주사기 히터 테이프, 및 Warner Instruments(코네티컷 햄덴)로부터 입수가능한 주사기 히터 블록, 스테이지 히터, 및 인라인 퍼퓨전 히터, 예컨대 SW-61 모델 주사기 워머를 포함한다. 히터는 중앙 컨트롤러, 예를 들어 Warner Instruments로부터 입수가능한 TC-324B 또는 TC-344B 모델 히터 컨트롤러를 통해서 제어될 수 있다.

[0396] 가열된 주사기는 명시된 온도로 또는 명시된 온도에서 1°C 이내, 2°C 이내, 또는 5°C 이내로 액체 단백질 제형을 유지한다. 가열된 주사기는 실온에서부터 최대 약 80°C, 최대 약 60°C, 최대 약 50°C, 또는 최대 약 45°C까지 어떤 온도로 단백질 제형을 유지할 수 있으며, 단 단백질 제형은 해당 온도에서 충분히 안정해야 한다. 가열된 주사기는 20°C 내지 60°C, 21°C 내지 45°C, 22°C 내지 40°C, 25°C 내지 40°C, 또는 25°C 내지 37°C의 온도로 단백질 제형을 유지할 수 있다. 주사하는 동안 상승된 온도로 단백질 제형을 유지함으로써 액체 제형의 점

도가 감소되거나, 제형 중 단백질의 용해도가 증가되거나, 또는 둘 다 가능하다.

[0397] ii. 자기-혼합 주사기

[0398] 주사기는 자기-혼합 주사기일 수 있거나, 또는 믹서가 부착될 수 있다. 믹서는 정지형 믹서 또는 동적 믹서일 수 있다. 정지형 믹서의 예들은 미국특허 No. 5,819,988, 6,065,645, 6,394,314, 6,564,972, 및 6,698,622에 개시된 것들을 포함한다. 일부 동적 믹서의 예들은 미국특허 No. 6,443,612 및 6,457,609와 미국출원공개 No. US 2002/0190082에 개시된 것들을 포함할 수 있다. 이 주사기는 액체 단백질 제형의 성분들을 혼합하기 위한 다수의 통을 포함할 수 있다. 미국특허 No. 5,819,998은 2-성분 점성 물질을 혼합하기 위한 2개의 통과 믹싱 팁을 가진 주사기를 설명한다.

[0399] iii. 단백질 제형의 오토인젝터 및 사전-충전된 주사기

[0400] 액체 단백질 제형은 사전-충전된 주사기 오토인젝터 또는 니들리스 주사 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 오토인젝터는 핸드헬드형의 주로 펜 모양의 교체가능한 사전-충전된 카트리지를 보유하는 카트리지를 홀더와 사전-충전된 카트리지를 포함한다. 오토인젝터는 전형적으로 자가-투여 또는 미숙련자에 의한 투여를 위하여 설계된다. 오토인젝터는 사전-충전된 카트리지를 단일 투약량 또는 다수 투약량을 디스펜스하기 위해 이용할 수 있다. 오토인젝터는 특히 주사 깊이, 주사 속도 등을 포함하여 상이한 사용자 설정이 가능하다. 다른 주사 시스템은 미국특허 No. 8,500,681에 설명된 것들을 포함할 수 있다.

[0401] 동결건조된 단백질 제형은 사전-충전된 주사기나 단위-용량 주사기에 제공될 수 있다. 미국특허 No. 3,682,174; 4,171,698; 및 5,569,193은 주사 직전에 혼합될 수 있는 건조 제형과 액체로 사전-충전될 수 있는 2개의 챔버를 함유한 멸균 주사기를 설명한다. 미국특허 No. 5,779,668은 제약 조성물의 동결건조, 복원 및 투여를 위한 주사기 시스템을 설명한다. 일부 구체예에서, 단백질 제형은 사전-충전된 주사기나 단위-용량 주사기에 동결건조된 형태로 제공되고, 투여 전에 주사기에서 복원되며, 단일 피하 또는 근육내 주사로서 투여된다. 단위-용량 동결건조된 약물의 송달을 위한 오토인젝터가 WO 2012/010,832에 설명된다. Safe Click Lyo™ (Future Injection Technologies, Ltd.(영국 옥스포드)에서 시판)와 같은 오토인젝터가 단위-용량 단백질 제형을 투여하기 위해 사용될 수 있으며, 여기서 제형은 동결건조된 형태로 저장되고 투여 직전에 복원된다. 일부 구체예에서, 단백질 제형은 동결건조된 약물용의 단위-용량 카트리지에 제공된다(때로 Vetter 카트리지가라고 언급된다). 적합한 카트리지의 예들은 미국특허 No. 5,334,162 및 5,454,786에 설명된 것들을 포함할 수 있다.

[0402] V. 정제 및 농축 방법

[0403] 점도저하제는 또한 단백질 정제 및 농축을 보조하기 위해 사용될 수 있다. 점도저하제(들)와 부형제가 단백질 용액의 점도를 감소시키기 위한 유효량으로 단백질에 첨가된다. 예를 들어, 점도저하제는 약 0.01 M 내지 약 1.0 M, 바람직하게 약 0.01 M 내지 약 0.50 M, 및 가장 바람직하게 약 0.01 M 내지 약 0.25 M의 농도로 첨가된다.

[0404] 다음에, 단백질을 함유하는 점도저하제 용액은 한외여과/투석여과, 접선류 여과, 원심분리 농축 및 투석으로 구성되는 군으로부터 선택된 방법을 사용하여 정제되거나 농축된다.

[0405] 실시예

[0406] 전술한 내용은 다음의 비제한적 실시예에 의해서 더 이해될 것이다.

[0407] 잘 혼합된 수성 mAb 용액의 모든 점도는 mVROC 미소유동 점도계(RheoSense)나 DV2T 원뿔/평판 점도계(Brookfield; "C & P")를 사용하여 25°C(달리 지정되지 않는다면)에서 5분 평형 후 측정되었다. mVROC 점도계는 각각 50 마이크로 채널로 제조된 "A" 또는 "B" 칩이 장착되었다. 전형적으로, 단백질 용액 0.10mL가 기밀 마이크로랩 기기 주사기(Hamilton; 100 µL)에 역-로딩되어 칩에 고정되었고, 각 칩의 최대 압력의 대략 20%, 40% 및 60%인 여러 유속에서 측정되었다. 예를 들어, 대략 50 cP의 샘플은 전형적으로 적어도 30초 후 점도가 안정화될 때까지 10, 20 및 30 µL/min 근처에서 측정될 것이다(대략 각각 180, 350, 및 530 s⁻¹, "A" 칩 상에서). 다음에, 평균 절대 점도와 표준 편차가 적어도 3번의 측정으로부터 계산되었다. C & P 점도계에는 CPE40 또는 CPE52 스피들(각각 원뿔 각도 0.8° 및 3.0°)이 장착되었고, 0.50mL 샘플이 2 내지 400 s⁻¹의 여러 전단 속도에서 측정되었다. 구체적으로, 샘플은 적어도 10% 토크를 제공하는 전단 속도에서 시작하여 기기 토크가 100%에 도달할 때까지 계속해서 22.58, 24.38, 26.25, 28.13, 30, 31.88, 45, 67.5, 90, 112.5, 135,

157.5, 180, 202.5, 247, 270, 292.5, 315, 337.5, 360, 382, 400 s⁻¹에서 각각 30초 동안 측정되었다. 다음에, 외삽된 제로-전단 점도가 DV2T 원뿔/평판 점도계에서 측정된 샘플의 전단 속도에 대한 동적 점도의 플롯으로부터 결정되었다. 외삽된 제로-전단 점도의 기록은 적어도 3번의 측정의 평균 및 표준 편차이다.

[0408] 실시예 1: 바이오시밀러 ERBITUX®의 용액의 점도에 대한 점도저하제 캄포설폰산 리신(CSAL)의 효과

[0409] 재료 및 방법

[0410] 제약학적 부형제(폴리소르베이트 80, 포스페이트 버퍼 및 NaCl)를 함유하는 상업적으로 획득한 바이오시밀러 ERBITUX®(100-400mg)를 정제했다. 먼저, 폴리소르베이트 80을 DETERGENT-OUT® TWEEN® Medi 칼럼(G-Biosciences)을 사용하여 제거했다. 다음에, 결과의 용액을 20mM 나트륨 포스페이트 버퍼(PB; pH 7.0) 또는 20mM CSAL(pH 7.0)로 광범하게 버퍼 교환하고 Jumbosep 원심분리 농축기(Pall Corp.)에서 10mL 미만의 최종 부피로 농축했다. 수집된 단백질 용액을 냉동 건조시켰다. 단백질과 버퍼 염 또는 제제를 함유하는 건조된 단백질 케이크를 0.15-1.3mL의 최종 부피로 복원했다. 이들 샘플은 PB 또는 CSAL의 최종 농도가 0.25M이 되기에 충분한 추가의 PB(pH 7.0) 또는 CSAL(pH 7.0)을 사용하여 복원되었다. 용액 중 mAb의 최종 농도를 280nm에서 광흡광도에 의해서 결정했다. 보고된 단백질 농도는 각 표 또는 도면에 포함된 모든 단백질 샘플의 범위를 나타낸다. 구체적으로, 보고된 값들은 해당 범위의 중간 ± 절반 값이다. 1.4 L/g·cm의 실험적으로 결정된 흡광계수와 보고된 점도를 사용하여 외삽된 제로-전단이 DV2T 원뿔 평판형 점도계에서 측정되었다.

[0411] 결과

[0412] 도 1의 데이터는 바이오시밀러 ERBITUX®의 수성 용액에 대한 CSAL의 점도저하 효과를 증명한다. 포스페이트 버퍼(PB) 중 바이오시밀러 ERBITUX®의 용액의 점도는 mAb 농도가 증가함에 따라 지수적으로 증가한다. CSAL의 존재하에 바이오시밀러 ERBITUX®의 용액의 점도는 mAb 농도가 증가함에 따라 지수적으로 증가하는 것으로 보이지만 PB 중의 제형보다 더 적은 규모로 증가하는데, 즉 점도 구배가 감소된다. 도 1의 데이터는 mAb의 농도가 높을수록 점도저하 효과가 더 크다는 것을 보여준다. PB를 CSAL로 대체함으로써 얻어진 점도저하 효과의 크기는 100±5mg/mL mAb에서 1.1배에서 227±5mg/mL mAb에서 10.3배까지 변했다.

[0413] 실시예 2: 바이오시밀러 AVASTIN®의 농도의 함수로서 점도저하제 캄포설폰산 리신(CSAL)의 점도저하 효과

[0414] 재료 및 방법

[0415] 제약학적 부형제(폴리소르베이트 20, 포스페이트 버퍼, 시트레이트 버퍼, 만니톨 및 NaCl)를 함유하는 상업적으로 획득한 바이오시밀러 AVASTIN®을 상기 실시예 1에 설명된 대로 정제, 버퍼 교환, 농축, 건조, 복원 및 분석했다(280nm에서 1.7 L/g·cm의 흡광 계수를 사용한다). 단백질을 0.25M 포스페이트 버퍼 또는 0.25M CSAL을 함유하도록 조제했다.

[0416] 결과

[0417] 도 2는 CSAL을 가진 것과 수성 완충된 용액에서 mAb 농도의 함수로서 수성 mAb 용액의 점도를 나타낸다. CSAL이 존재하는 것과 수성 포스페이트 버퍼 중 바이오시밀러 AVASTIN®의 점도는 농도가 증가함에 따라 지수적으로 증가하지만, 바이오시밀러 ERBITUX®의 경우와 같이 이 증가는 CSAL-함유 제형에서 훨씬 덜 현저했는데, 즉 점도 구배가 감소된다. 일반적으로, mAb 농도가 높을수록 더 큰 점도저하 효과가 관찰되었다. PB를 CSAL로 대체함으로써 얻어진 점도저하 효과의 크기는 80mg/mL mAb에서 2.1배에서 230±5mg/mL mAb에서 3.7배까지 변했다.

[0418] 실시예 3: 바이오시밀러 ERBITUX®의 수성 용액에 대한 CSAL의 함수로서 점도저하 효과

[0419] 재료 및 방법

[0420] 샘플을 상기 실시예 1에 설명된 대로 정제, 버퍼 교환, 농축, 건조, 복원 및 분석했다. 수성 CSAL 용액으로 복원시 CSAL의 최종 농도는 0.25M 내지 0.50M의 범위였다.

[0421] 결과

[0422] 표 1은 다양한 농도의 CSAL을 가진 것과 0.25M 포스페이트 버퍼(대조군으로서 CSAL 없음) 중에 조제된 바이오시밀러 ERBITUX®의 용액의 점도를 나타낸다. CSAL의 점도저하 효과는 점도저하제 농도가 증가함에 따라 8.4배에서 12.1배까지 상승하는 것으로 나타난다. 표 1의 데이터는 적어도 시험된 제제 농도 범위 내에서 CSAL의 농도가 높을수록 점도저하 효과가 더 큰 것을 보여준다.

표 1

[0423] 25℃에서 상이한 농도의 CSAL의 존재하에 바이오시밀러 ERBITUX®(155±5mg/mL, pH 7.0)의 수성 용액의 점도

[CSAL], M	점도, cP	점도 감소 배수 (CSAL이 부재할 때와 비교)
0	154 ± 0	1
0.25	18.3 ± 0.0	8.4
0.38	14.9 ± 0.1	10.3
0.50	12.7 ± 0.1	12.1

[0424] 실시예 4: 점도저하제의 존재하에 온도의 함수로서 바이오시밀러 ERBITUX®의 용액의 점도재료 및 방법

[0425] 다양한 점도저하제를 함유하는 바이오시밀러 ERBITUX®의 수성 용액을 실시예 1에 설명된 대로 제조했다. 구체적으로, 대상 점도저하제 20mM 용액을 버퍼 교환에 사용했고, 동결건조된 케이크를 각 점도저하제 0.25M까지 복원했다. CSA-APMI를 함유하는 샘플에 대해 바이오시밀러 ERBITUX®를 2mM PB(pH 7.0)으로 광범하게 버퍼 교환하고 Jumbosep 원심분리 농축기(Pa11 Corp.)에서 10mL 미만의 최종 부피로 농축했다. 먼저, 샘플을 알리퀴트로 나누었다. 다음에, 물로 복원시 최종 부형제 농도가 0.25M이 되도록 적절한 양의 CSAAPMI 용액(pH 7.0)을 각 알리퀴트에 첨가했다. 다음에, 단백질 용액을 냉동 건조시켰다. 단백질과 점도저하제(및 무시할만한 양의 버퍼 염)를 함유하는 건조된 단백질을 케이크를 대략 0.10mL의 최종 부피와 앞서 설명된 점도저하제 농도로 복원했다.

[0426] 결과

[0427] 표 2는 6가지 점도저하제, 즉 캄포설포산 리신(CSAL), 캄포설포산 아르기닌(CSAA), 벤젠설포산 리신(BSAL), 벤젠설포산 아르기닌(BSAA), 나프탈렌설포산 아르기닌(NSAA), 및 캄포설포산 1-(3-아미노프로필)-2-메틸-1H-이미다졸(CSAAPMI)의 존재하에 바이오시밀러 ERBITUX®에 대한 점도 데이터를 나타낸다. 표 2의 데이터는 다른 것은 동일한 조건하에 포스페이트 버퍼 중의 바이오시밀러 ERBITUX®의 용액과 비교하여 6가지 점도저하제 모두에 대해 적어도 약 9배의 점도 감소를 보여준다. 가장 효과적인 점도저하제인 CSAAPMI는 >40배까지 점도를 저하시켰다.

[0428] 추가로, 표 3의 데이터는 20℃에서 30℃까지 범위의 여러 온도에서 0.25M CSAA와 함께 제조된 바이오시밀러 ERBITUX®의 225mg/mL 용액이 5가지 점도저하제 중 가장 낮은 점도를 가졌음을 보여준다. 따라서, 25℃에서의 점도에서 관찰된 경향은 적어도 20℃ 및 30℃의 온도에서의 것들의 전조인 것 같다.

표 2

[0429] 25℃에서 0.25M 나트륨 포스페이트 버퍼(PB)에서의 것과 비교하여 다양한 0.25M 점도저하제와 함께 조제된 바이오시밀러 ERBITUX®(226±6mg/mL, pH 7.0)의 수성 용액의 점도의 감소

제제	점도, cP	감소 배수
PB	1130 ± 7	1
CSAL	109 ± 1	10.4
CSAA	58.0 ± 0.3	19.5
BSAL	126 ± 1	9.0
BSAA	61.3 ± 0.9	18.4
NSAA	69.4 ± 0.6	16.3
CSAAPMI	25.7 ± 1.5	44.0

표 3

[0430] 다양한 0.25M 점도저하제와 함께 조제된 바이오시밀러 ERBITUX®(225±5mg/mL, pH 7.0)의 수성 용액의 점도

온도	점도, cP					
	제제					
	PB	CSAL	CSAA	BSAL	BSAA	NSAA

20℃	1810 ± 10	166 ± 2	79.6 ± 0.9	193 ± 0	85.2 ± 0.6	103 ± 0
25℃	1130 ± 7	109 ± 1	58.0 ± 0.3	126 ± 1	61.3 ± 0.9	69.4 ± 0.6
30℃	723 ± 0	78.4 ± 1.5	46.9 ± 0.6	89.8 ± 0.8	50.5 ± 1.9	60.9 ± 4.3

[0431] 실시예 5: 다양한 점도저하제와 함께 조제된 바이오시밀러 AVASTIN®의 수성 용액의 점도에 대한 온도의 효과제
료 및 방법

[0432] 상이한 점도저하제를 함유하는 바이오시밀러 AVASTIN®의 용액을 상기 실시예 1에 설명된 대로 제조했다. 특히, 대상 점도저하제 20mM 용액을 버퍼 교환에 사용했고, 동결건조된 케이크를 0.15 또는 0.25M 점도저하제로 복원했다.

[0433] 결과

[0434] 표 4에 나타난 대로, 0.25M CSAL은 20에서 30℃ 사이의 모든 세 온도에서 바이오시밀러 AVASTIN®의 230±5mg/mL 용액의 점도를 저하시켰다. 또한, 0.15M CSAL도 20 및 25℃에서 0.25M CSAL과 대략 동일한 절대 값까 지 점도를 감소시키며, 30℃에서는 똑같이 효과적이다.

[0435] 표 5의 데이터는 0.15M의 농도에서 CSAL과 BSAL의 효과를 비교한다. CSAL이 모든 세 온도에서 BSAL과 비교하여 뛰어난 점도저하제이다.

표 4

[0436] 상이한 온도에서 0.25 및 0.15M CSAL과 함께 조제된 바이오시밀러 AVASTIN®(230±5mg/mL, pH 7.0)의 수성 용액의 점도

온도	점도, cP		
	0.25 M PB	0.25 M CSAL	0.15 M CSAL
20℃	563 ± 2	152 ± 0	157 ± 0
25℃	397 ± 2	107 ± 4	113 ± 0
30℃	311 ± 4	95.5 ± 5.4	91.7 ± 3.3

표 5

[0437] 상이한 온도에서 0.15 CSAL 및 BSAL과 함께 조제된 바이오시밀러 AVASTIN®(230±5mg/mL, pH 7.0)의 수성 용액의 점도

온도	점도, cP		
	0.25 M PB	0.15 M CSAL	0.15 M BSAL
20℃	563 ± 2	157 ± 0	395 ± 3
25℃	397 ± 2	113 ± 0	227 ± 5
30℃	311 ± 4	91.7 ± 3.3	175 ± 7

[0438] 실시예 6: CSAL의 제거는 mAb 용액에서 점도저하 효과를 역전시킨다. 재료 및 방법

[0439] 바이오시밀러 ERBITUX®와 바이오시밀러 AVASTIN®의 각 세 샘플을 제조했다. 먼저, 폴리소르베이트를 상업적으로 획득한 mAb 용액으로부터 제거했다. 나머지 제약학적 부형제를 가진 결과의 용액을 (i) 대조군 샘플(원래 부형제)로서 100 kDa 분자량 컷오프(MWCO)를 가진 원심분리 장치(Pall Corp.)에서 농축하거나, (ii) 실시예 1에 설명된 대로 0.25M CSAL로 버퍼 교환하거나, 또는 (iii) 실시예 1에 설명된 대로 0.25M CSAL로 버퍼 교환하고, 복원한 다음 0.25M PB로 더 교환했다. 이 세 번째 예에서, 0.25M 포스페이트 버퍼로의 교환은 먼저 20mM PB에 대해 하룻밤 투석하여 진행되었다(50-kDa MWCO, Spectrum Labs). 다음에, 부분적으로 투석된 샘플을 0.25M PB 중에서 60mL로 희석했고, 원심분리 농축했다(30-kDa MWCO Jumbosep(Pall Corp.))한 후, 100-kDa MWCO Macrosep 장치(Pall Corp.)). 이들 3개 수성 용액의 점도를 상기 실시예 1에 설명된 대로 결정했다.

[0440] 결과

[0441] 두 바이오시밀러 ERBITUX®과 바이오시밀러 AVASTIN®의 수성 용액의 점도는 모두 CSAL의 존재하에 각각 2.7배 및 1.5배 감소했지만, 이후 CSAL이 제거되었을 때는 증가했다(표 6 및 7 참조). 또한, CSAL의 제거시 mAb 용액 점도는 원래 용액과 대략 동일한 수준까지 회복했는데, 이는 CSAL이 단백질을 손상시키지 않음을 시사하며, 관찰된 점도 감소에 필수적임을 나타낸다.

표 6

[0442] 25°C에서 바이오시밀러 ERBITUX®(80±5mg/mL, pH 7.0)의 수성 용액의 점도

제형	점도, cP
원래 부형제	8.30 ± 0.04
0.25 M CSAL	3.08 ± 0.18
0.25 M PB로 교환된 0.25 M CSAL	9.43 ± 0.04

표 7

[0443] 25°C에서 바이오시밀러 AVASTIN®(101±5mg/mL, pH 7.0)의 수성 용액의 점도

제형	점도, cP
원래 부형제	6.08 ± 0.19
0.25 M CSAL	4.03 ± 0.24
0.25 M PB로 교환된 0.25 M CSAL	6.61 ± 0.08

[0444] 실시예 7: 캄포실폰산-함유 점도저하제는 AVASTIN®과 바이오시밀러 AVASTIN®의 수성 용액에서 큰 점도 감소를 제공한다. 재료 및 방법

[0445] 상업적으로 획득한 제약학적 부형제(AVASTIN®: 트레할로오스, 나트륨 포스페이트 버퍼 및 폴리소르베이트 20; 바이오시밀러 AVASTIN®: 폴리소르베이트 20, 포스페이트 버퍼, 시트레이트 버퍼, 만니톨 및 NaCl)를 함유하는 AVASTIN®과 바이오시밀러 AVASTIN®을 상기 설명된 대로 정제, 버퍼 교환, 농축, 냉동 건조 및 복원했다. 표 8의 샘플들은 상기 실시예 1에 설명된 대로 제조되었고(280nm에서 1.7 L/g·cm의 단백질 흡광 계수를 사용한다), C & P 점도계에서 측정되었다. 표 9의 점도 감소된 샘플은 상기 실시예 4에 설명된 대로 제조되었지만, mAb가 2mM PB로 광범하게 버퍼 교환되었다. 이어서, 적절한 양의 점도저하제를 복원시 0.15-0.35M의 최종 점도저하제 농도가 되도록 첨가했다. 점도를 "A" 또는 "B" 칩이 장착된 RheoSense mVROC 미소유동 점도계를 사용하여 측정했다.

[0446] 표 8 및 9의 데이터는 바이오시밀러 AVASTIN®의 수성 용액에 대한 상이한 점도저하제의 점도저하 효과를 증명한다. 최대 2.5배까지 점도 감소가(PB 중의 mAb 용액과 비교하여) CSA를 함유하는 점도저하제의 존재하에 바이오시밀러 AVASTIN®의 수성 용액에서 관찰된다.

표 8

[0447] 다양한 점도저하제에 따른 25°C에서 바이오시밀러 AVASTIN®(200±5mg/mL, pH 7.0)의 수성 용액의 점도

제제	[염] (음이온의 M)	점도 (cP)
PB	0.25	96.8 ± 0.9
NaCl	0.25	121 ± 8
아르기닌·HCl	0.25	83.2 ± 2.8
아르기닌·HCl	0.3	71.8 ± 2.2
리신·HCl	0.25	137 ± 2
BSA 나트륨 염	0.25	133 ± 3
CSA 나트륨 염	0.25	55.7 ± 0.2
BSAA	0.25	75.3 ± 0.4
벤조산 아르기닌	0.15	52.2 ± 0.5
벤조산 아르기닌	0.25	51.4 ± 0.5
CSAA	0.25	48.5 ± 1.9
CSA 베타인*	0.25	66.0 ± 0.7
디CSA 카다베린	0.25	85.5 ± 5.2

디CSA 카다베린	0.35	65.6 ± 1.6
CSA 카나바닌	0.15	60.5 ± 0.6
CSA 카나바닌	0.25	75.6 ± 3.0
CSA 카르니틴*	0.25	72.4 ± 1.7
CSA 디메틸피페라진	0.25	47.4 ± 1.3
CSA 디메틸피페라진	0.35	51.7 ± 0.9
CSAL	0.25	54.9 ± 0.9
클로로테오필린 아르기닌	0.25	104.5 ± 6.5
에탄디설포네이트 디아르기닌*	0.15	77.1 ± 0.3
에탄디설포네이트 디아르기닌*	0.25	105 ± 4
MSA 아르기닌	0.25	93.1 ± 0.9
톨루엔설포산 아르기닌	0.25	159 ± 5
톨루엔설포산 리신	0.25	118 ± 1

* 등몰 NaCl을 함유한다; CSA = 캄포설포산, BSA = 벤젠설포산, MSA = 메탄설포산, PB = 포스페이트 버퍼

표 9

[0448] 0.15M 점도저하제(달리 언급되지 않는다면)를 사용한 25°C에서 바이오시밀러 AVASTIN®(pH 7.0)의 수성 용액의 점도

제제	[바이오시밀러 AVASTIN] (mg/mL)	점도 (cP)
0.25 M PB	220	213 ± 10
0.25 M PB	200	96.8 ± 0.9
CSA-피페라진	212	64.5 ± 13.1
락토바이온산-트리스	219	109 ± 5
CSA-4-아미노피리딘	229	86.4 ± 1.1
글루쿠론산-트리스	221	151 ± 5

[0449] CSAA를 사용한 바이오시밀러 AVASTIN®의 200±9mg/mL 수성 용액의 점도를 도 3에 나타낸 대로 pH의 함수로서 측정했다. pH가 증가함에 따라 바이오시밀러 AVASTIN®의 수성 용액 중 CSAA의 존재로 인한 점도감소 효과의 크기 또한 증가하며, pH 7 근처에서 최소 점도와 최대 점도감소 효과에 도달한다. CSAA에 의한 점도 감소를 바이오시밀러 AVASTIN®의 두 상이한 농도에 대해 pH의 함수로서 비교했다. 도 4는 0.25M CSAA가 (i) 바이오시밀러 AVASTIN®의 농도 및 (ii) pH가 증가함에 따라 점도의 더 큰 감소를 가져온다는 것을 나타낸다. 표 10은 CSAL의 존재 및 부재하에 바이오시밀러 AVASTIN®과 브랜드 AVASTIN®의 점도 감소를 비교한다. 브랜드 AVASTIN® 용액은 제제의 부재시 바이오시밀러 mAb의 용액보다 훨씬 더 높은 점도를 가진다. 그러나, 0.25M CSAL의 존재는 바이오시밀러와 브랜드 AVASTIN®의 점도에 각각 1.8배 및 3.3배 감소를 가져온다. 바이오시밀러와 브랜드 AVASTIN®의 점도는 0.25M CSAL의 존재하에 유사한 것으로 보인다.

표 10

[0450] 25°C 및 pH 7.0에서 측정된 0.25M CSAL의 존재 또는 부재시 바이오시밀러 AVASTIN® 또는 브랜드 AVASTIN®의 205±5mg/mL를 함유하는 수성 용액의 점도

염	바이오시밀러 AVASTIN® (cP)	브랜드 AVASTIN® (cP)
포스페이트 버퍼	96.8 ± 0.9	154 ± 4
0.25 M CSAL	54.9 ± 0.9	46.7 ± 0.9

CSAL = 캄포설포산 리신

[0451] 표 11에서 증명된 대로, HCl을 가진 CSA 1-(3-아미노프로필)-2-메에틸-1H-이미다졸(CSAAPMI)은 CSAL보다 뛰어난 점도 감소를 제공하며, 210mg/mL 바이오시밀러 AVASTIN®의 용액에 대해 PB 대조군과 비교하여 5배를 초과하여 점도를 감소시킨다.

표 11

[0452] 25℃ 및 pH 7.0에서 다양한 점도저하제에 따른 바이오시밀러 AVASTIN®의 수성 용액의 점도

제제	[제제], M	[단백질], mg/mL	점도, cP
PB	0.25	220	213 ± 10
CSAL	0.25	210	63.0 ± 1.8
CSAAPMI-2HCl	0.25	210	40.9 ± 0.5

APMI = 1-(3-아미노프로필)-2-메틸-1H-이미다졸

[0453] 약 230 mg/mL 바이오시밀러 AVASTIN®를 함유하는 용액에 대해, 표 12는 설포살리실산-함유 점도저하제뿐만 아니라 CSAAPMI 및 CSA 티아민에 대해서도 대략 5배의 점도 감소를 증명한다.

표 12

[0454] 25℃ 및 pH 7.0에서 점도저하제에 따른 228±5mg/mL 바이오시밀러 AVASTIN®을 함유하는 수성 용액의 점도

제제	제제 농도 [M]	점도 (cP)
PB	0.25	397 ± 2
CSAA	0.25	116 ± 2
CSAL	0.25	113 ± 0
설포살리실산 디아르기닌	0.15	81.6 ± 1.7
설포살리실산 디리신	0.25	73.4 ± 0.4
CSAAPMI-2HCl	0.25	71.8 ± 3.2
CSA티아민- 2NaCl	0.15	83.7 ± 2.2

APMI = 1-(3-아미노프로필)-2-메틸-1H-이미다졸; CSA = 캄포설폰산

[0455] 실시예 8: ERBITUX®과 바이오시밀러 ERBITUX®의 수성 용액에 대한 점도저하제의 효과재료 및 방법

[0456] 다양한 점도저하제를 함유하는 바이오시밀러 및 브랜드 ERBITUX®의 수성 용액을 실시예 1에 설명된 대로 제조했다. 구체적으로, 대상 염의 20mM 을 버퍼 교환에 사용했고, 동결건조된 케이크를 각 제제를 0.25M 함유하도록 복원했다. "A" 또는 "B" 칩이 장착된 RheoSense mVROC 미소유동 점도계 또는 DV2T 원뿔 평판 점도계를 사용하여 점도를 측정했다.

[0457] **결과**

[0458] 표 13은 5가지 점도저하제 CSAA, CSAL, BSAA, BSAL, 및 NSAA의 존재하에 바이오시밀러 ERBITUX®(225±5mg/mL)에 대한 데이터를 나타낸다. 표 14는 CSAA 및 CSAL을 사용한 바이오시밀러 ERBITUX® 용액의 점도 감소를 아르기닌 또는 리신만을 사용한 것과 비교한다.

표 13

[0459] 25℃에서 0.25M 점도저하제를 가진 바이오시밀러 ERBITUX®(225±5mg/mL, pH 7.0)의 수성 용액의 점도

제제	점도 (cP)	감소 배수
포스페이트 버퍼	1130 ± 7	1.0
CSA 아르기닌	52.5 ± 1.0	21.5
CSA 리신	109 ± 1	10.4
BSA 아르기닌	53.4 ± 5.5	21.2
BSA 리신	126 ± 1	9.0
NSA 아르기닌	69.4 ± 0.6	16.3

표 14

[0460] 25℃에서 0.25M 점도저하제를 가진 바이오시밀러 ERBITUX®(225±5mg/mL, pH 7.0)의 수성 용액의 점도

제제	점도 (cP)	감소 배수
포스페이트 버퍼	1130 ± 7	1.0
CSAA	52.5 ± 1.0	21.5
CSA 나트륨	393 ± 14	2.9

아르기닌 HCl	45.3 ± 0.5	24.9
CSAL	109 ± 1	10.4
리신 HCl	128 ± 2	8.8

[0461] 표 13의 데이터는 다른 것은 동일한 조건에서 포스페이트 버퍼 중의 바이오시밀러 ERBITUX®의 수성 용액과 비교하여 모든 5가지 점도저하제에 대해 적어도 9.0배의 점도 감소를 보여준다. 가장 효과적인 점도저하제인 CSAA 및 BSAA는 용액 점도를 21배 정도 저하시켰다. 0.25M CSAA를 함유하는 바이오시밀러 ERBITUX®의 수성 용액의 점도를 다양한 단백질 농도에서 pH의 함수로서 비교했다. 도 5는 최소 점도가 모든 단백질 농도에서 pH 7.0 근처에서 관찰됨을 증명한다. 점도에 대한 pH의 효과는 단백질 농도가 높을수록 가장 뚜렷했다(이 실시예에서 253mg/mL). 표 15에 나타낸 대로, 바이오시밀러 및 브랜드 ERBITUX®의 수성 용액은 0.25M 에서 아르기닌 염 BSAA의 존재하에 유사한 점도를 가진다.

표 15

[0462] 25°C 및 pH 7.0에서 0.25M BSAA의 존재 또는 부재시 바이오시밀러 ERBITUX® 또는 브랜드 ERBITUX®의 224 ± 4mg/mL 수성 용액의 점도

제제	바이오시밀러 ERBITUX® 점도 (cP)	브랜드 ERBITUX® 점도 (cP)
포스페이트 버퍼	1130 ± 7	556 ± 20
0.25 M BSAA	53.4 ± 5.5	44.1 ± 0.5

[0463] 비가역적 단백질 응집체의 형성에 대한 점도저하제의 영향이 바이오시밀러 ERBITUX®에 대해 시험되었다. 수성 액체 제형을 (i) 바이오시밀러 ERBITUX®와 (ii) 0.25M CSAL을 함유하는 바이오시밀러로 제조했다. 이들 용액을 4°C 및 pH 5.4와 7.0에서 각각 90일 동안 저장했다. 저장된 샘플을 크기 배제 크로마토그래피(칼럼: Tosoh TSKgel UltraSW 응집체; 이동상: 0.1M 칼륨 포스페이트/0.1M 나트륨 설페이트, pH 6.8, 0.8mL/min; 주입: 20 µL 5mg/mL mAb 용액)를 사용하여 시험했다. 표 16의 데이터는 상업적 약물 제품이나 고 농도 점도 저하된 제형에서 유의한 응집체 형성이 없음을 드러낸다.

표 16

[0464] 0.25M CSAL의 존재 또는 부재시 바이오시밀러 ERBITUX®를 함유하는 수성 용액에 대해 크기 배제 크로마토그래피에 의해서 측정된 4°C에서 90일 저장 후 단백질 응집체 형성의 퍼센트

샘플	% 모노머	% 다이머	% 응집체
바이오시밀러 ERBITUX® 5 mg/mL	99.0	1.0	0.0
0.25 M CSAL를 가진 바이오시밀러 ERBITUX® 210 mg/mL	98.4	0.9	0.7

[0465] 실시예 9: REMICADE®의 수성 용액에 대한 점도저하제의 효과재료 및 방법

[0466] 제약학적 부형제(수크로오스, 폴리소르베이트 80, 나트륨 포스페이트 버퍼)를 함유하는 상업적으로 획득한 REMICADE®를 처방전의 지시에 따라 제조했다. 이어서, 이 수성 약물 제품을 상기 실시예 1에 설명된 대로 정제, 버퍼 교환, 농축, 건조, 복원 및 분석했다(280nm에서 1.4 L/g·cm의 흡광 계수를 사용한다). "A" 또는 "B" 칩이 장착된 RheoSense mVROC 미소유동 점도계를 사용하여 점도를 측정했다.

[0467] **결과**

[0468] 표 17에서 수성 REMICADE® 용액에 대한 데이터는 (i) 벌크한 환형 기를 함유하는 점도저하제가 15배를 초과하는 점도 감소를 제공하며, (ii) CSAA, CSAAPMI 및 설포살리실산 디아르기닌(SSA DiArg)은 약 29배의 가장 큰 점도 감소를 제공한다는 것을 증명한다. ArgHCl만 존재시 용액 점도는 벌크한 환형 기를 가진 것들보다 유의하게 더 높다.

표 17

[0469]

REMICADE® (mg/mL)	점도 (cP)						
	PB	ArgHCl	CSAA	CSA APMI	BSAA	CSAL	SSA DiArg
222±6	1557±22	486±34	53.7±9.3	56.3±2.7	92.3±1.4	95.3±1.1	55.9±1.8
166±4	513±15	110±1	19.1±0.2	31.7±0.3	26.7±1.2	27.4±0.2	27.1±0.3

PB = 포스페이트 버퍼; ArgHCl = 아르기닌 HCl; CSAA = 캄포설폰산 아르기닌; CSA APMI = 캄포설폰산 1-(3-아미노프로필)-2-메틸-1H-이미다졸; BSAA = 벤젠설폰산 아르기닌; CSAL = 캄포설폰산 리신; SSA DiArg = 설포살리실산 디아르기닌

[0470]

제제 농도에 대한 점도 감소의 의존성을 CSAA의 존재하에 REMICADE®의 수성 용액에 대해 시험했다. 표 18에 제시된 결과는 점도 감소가 제제 농도가 증가함에 따라 증가한 것을 증명한다. 점도 감소는, 예를 들어 0.20M 제제와 비교하여 0.35M 제제에서 2배를 초과하여 더 크다(점도가 절반 미만이다).

표 18

[0471]

25℃ 및 pH 7.0에서 측정된 다양한 농도의 CSAA의 존재하에 REMICADE®(215±5mg/mL)의 수성 용액의 점도

[CSAA], (M)	점도 (cP)
0	1557 ± 22
0.20	81.3 ± 1.0
0.25	53.7 ± 9.3
0.35	38.2 ± 0.9

[0472]

0.25M CSAA와 함께 조제된 REMICADE®의 용액의 생물물리학적 특성을 90일에 걸쳐서 평가했다. 0.25M CSAA와 함께 조제된 REMICADE®의 샘플을 상기 실시예 1에 설명된 대로 제조했다. 표 19와 도 6에 나타낸 대로, 크기 배제 크로마토그래피(Tosoh TSKgel UltraSW 응집체 칼럼; 0.1M 칼륨 포스페이트/0.1M 나트륨 설페이트 버퍼 pH 6.8, 0.8mL/min; 20 µL 주입, 약 4.5mg/mL 용액)에 의해 결정된 0.25M CSAA에서 REMICADE®의 농축된 용액의 모노머 함량은 모든 시간 지점에서 약물 제품과 유사하며, 4℃에서 100일 동안 저장 후 검출가능한 응집이 관찰되지 않는다. 미소유동 점도계를 사용하여 측정된 점도는 4℃에서 30일 동안 저장 후 안정한 상태를 유지하는 것이 증명되었다(표 20). 추가로, 이 처리된 REMICADE® 단백질의 항원 결합을 REMICADE®-특이적 ELISA 어쎬이로 측정했는데, 제0일에서 100일 사이에 결합 감소는 보이지 않았다(표 20). 유사하게, 0.25M CSAA에서 REMICADE®의 농축된 용액의 모노머 함량(표 21) 및 항원 결합(약물 제품의 것에 대해 정규화된, 표 22)은 실온에서 1주 저장 후의 약물 제품과 비슷하다. 마지막으로, 표 23은 75일 동안 4℃에서 CSAA를 함유하는 동결건조된 케이크의 저장은 샘플이 복원되었을 때 용액 점도나 단백질 응집 정도에 부정적인 효과를 갖지 않는다. 표 19-23 및 도 6의 결과는 4℃에서 적어도 100일 동안 저장하기 전후에 CSAA와 함께 조제된 REMICADE®의 생물물리학적 안정성을 증명한다.

표 19

[0473]

0.25M CSAA와 함께 조제된 후 4℃에서 저장 후 REMICADE®(227mg/mL, pH 7)의 수성 용액에서 증가된 응집이 관찰되지 않는다(약물 제품과 비교하여)

날짜	% 모노머
약물 제품	99.9 ± 0.03
0	99.7 ± 0.07
30	99.7 ± 0.04
100	99.9 ± 0.1

표 20

[0474]

0.25M CSAA와 함께 조제된 후 4℃에서 저장 후 REMICADE®(227mg/mL, pH 7)의 수성 용액에서 감소된 점도와 항원 결합은 시간 경과에 따라 유지된다

날짜	점도 (cP)	% 결합 (ELISA)
0	65.2 ± 0.7	105 ± 14
30	62.2 ± 1.4	98 ± 12
100	n.d.	101 ± 5

표 21

[0475] 0.25M CSAA와 함께 조제된 후 실온에서 저장 후 REMICADE®(219mg/mL, pH 7)의 수성 용액에서 증가된 응집이 관찰되지 않는다(약물 제품과 비교하여)

날짜	% 모노머	
	약물 제품	0.25 M CSAA
0	99.7 ± 0.1	99.9 ± 0.1
4	99.9 ± 0.1	97.9 ± 0
7	100 ± 0	100 ± 0

표 22

[0476] 0.25M CSAA와 함께 조제된 후 실온에서 저장 후 REMICADE®(219mg/mL, pH 7)의 수성 용액에서 항원 결합은 지속된다

날짜	% 결합 (약물 제품에 정규화됨)	
	약물 제품	0.25 M CSAA
0	100 ± 12	88.6 ± 5.2
7	100 ± 28	114 ± 2.4

표 23

[0477] 동결건조된 분말로서 저장된 REMICADE®은 75일 동안 4°C에서 저장 후 복원시 낮은 점도와 모노머 함량을 유지한다

저장 시간(날짜)	점도, cP	% 모노머 (SEC)
0	65.2±0.7	99.7±0.1
75	59.3±1.0	98.9±0.1

[0478] 실시예 10: HERCEPTIN®의 수성 용액에 대한 점도저하제의 효과재료 및 방법

[0479] 제약학적 부형제(히스티딘 버퍼, 트레할로오스, 폴리소르베이트 20)를 함유하는 상업적으로 획득한 HERCEPTIN®을 처방전의 지시에 따라 제조했다. 이어서, 이 수성 약물 제품을 상기 실시예 1에 설명된 대로 정제, 버퍼 교환, 농축, 건조, 복원 및 분석했다(280nm에서 1.5 L/g·cm의 흡광 계수를 사용한다). "A" 또는 "B" 칩이 장착된 RheoSense mVROC 미소유동 점도계를 사용하여 점도를 측정했다.

[0480] 결과

[0481] 표 24에 제시된 데이터는 PB를 함유하는 것들과 비교하여 점도저하제를 함유하는 HERCEPTIN®의 수성 용액의 점도가 CSAA의 존재시 가장 낮음을 보여준다. 높은 단백질 농도에서(즉, >250mg/mL)는 아르기닌 HCl만도 유의하게 점도를 감소시키며, CSA는 그 효과를 더 증진시킨다.

표 24

[0482] 25°C 및 pH 7.0에서 0.25M 염을 함유하는 HERCEPTIN®의 수성 용액의 점도

[HERCEPTIN®] (mg/mL)	점도 (cP)			
	PB	ArgHCl	CSAA	BSAA
270 ± 6	400 ± 4	179 ± 17	96.7 ± 4.7	115 ± 6
254 ± 3	172 ± 5	116 ± 24	78.0 ± 8.7	75.4 ± 5.0
216 ± 0	n.d.	44.8 ± 1.1	55.7 ± 2.3	n.d.

PB = 포스페이트 버퍼; ArgHCl = 아르기닌 HCl; n.d. = 측정 불가

[0483] 실시예 10: TYSABRI®의 수성 용액에 대한 점도저하제의 효과재료 및 방법

[0484] 제약학적 부형제(나트륨 포스페이트 버퍼, 염화나트륨, 폴리소르베이트 80)를 함유하는 상업적으로 획득한 TYSABRI®을 상기 실시예 1에 설명된 대로 정제, 버퍼 교환, 농축, 건조, 복원 및 분석했다(280nm에서 1.5 L/g · cm의 흡광 계수를 사용한다). "A" 또는 "B" 칩이 장착된 RheoSense mVROC 미소유동 점도계를 사용하여 점도를 측정했다.

[0485] 결과

[0486] 표 25에 제시된 데이터는 점도저하제를 함유하는 TYSABRI®의 수성 용액의 점도 감소가 276mg/mL 단백질 근처에서 대략 2.5배임을 보여준다(PB를 함유하는 용액과 비교하여).

표 25

[0487] 25°C 및 pH 7.0에서 0.25M 점도저하제를 함유하는 TYSABRI®의 수성 용액의 점도

[TYSABRI®] (mg/mL)	점도 (cP)			
	PB	ArgHCl	CSAA	BSAA
276 ± 8	255 ± 5	97.2 ± 5.7	92.9 ± 2.6	n.d.
237 ± 4	182 ± 6	52.3 ± 4.5	47.1 ± 2.1	n.d.
230 ± 2	n.d.	37.0 ± 0.1	n.d.	34.9 ± 1.3

PB = 포스페이트 버퍼; ArgHCl = 아르기닌 HCl; n.d. = 측정 불가

[0488] 실시예 12: 바이오시밀러 RITUXAN®의 수성 용액에 대한 점도저하제의 효과재료 및 방법

[0489] 제약학적 부형제(시트레이트 버퍼, 염화나트륨, TWEEN® 80)를 함유하는 상업적으로 획득한 RITUXAN®을 상기 실시예 1에 설명된 대로 정제, 버퍼 교환, 농축, 건조, 복원 및 분석했다(280nm에서 1.7 L/g · cm의 흡광 계수를 사용한다). "A" 또는 "B" 칩이 장착된 RheoSense mVROC 미소유동 점도계를 사용하여 점도를 측정했다.

[0490] 결과

[0491] 표 26에 제시된 데이터는 점도저하제를 함유하는 바이오시밀러 RITUXAN®의 수성 용액에 대한 점도 감소가 PB에 조제된 mAb와 비교하여 대략 213mg/mL 단백질에서는 13배 이상이고 대략 202mg/mL 단백질에서는 5배 이상임을 보여준다.

표 26

[0492] 25°C 및 pH 7.0에서 점도저하제를 가진 바이오시밀러 RITUXAN®의 수성 용액의 점도

[RITUXAN®] (mg/mL)	PB	Arg HCl	Arg HCl	SSA diArg	SSA diAPMI	CSA Na	CSAA	CSA APMI	CSA DMP
	0.25 M	0.25 M	0.45 M	0.25 M	0.25 M	0.25 M	0.25 M	0.25 M	0.25 M
213 ± 4	636 ± 32	99.9 ± 5.0	86.8 ± 1.8*	68.3 ± 0.8*	46.6 ± 1.9	211 ± 2	103 ± 0	78.6 ± 2.0	161 ± 4
202 ± 2	251 ± 1	n.d.	46.9 ± 0.8	44.1 ± 0.1	n.d.	76.1 ± 1.3	78.4 ± 0.3	38.7 ± 0.7	n.d.

* [RITUXAN®]은 220 mg/mL이다
DMP = 디메틸피페라진

[0493] 실시예 13: VECTIBIX®의 수성 용액에 대한 점도저하제의 효과재료 및 방법

[0494] 제약학적 부형제를 함유하는 상업적으로 획득한 VECTIBIX®을 상기 실시예 1에 설명된 대로 정제, 버퍼 교환, 농축, 건조, 복원 및 분석했다(280nm에서 1.25 L/g · cm의 흡광 계수를 사용한다). "A" 또는 "B" 칩이 장착된 RheoSense mVROC 미소유동 점도계를 사용하여 점도를 측정했다.

[0495] 결과

[0496] 표 27에 제시된 데이터는 점도저하제를 함유하는 VECTIBIX®의 수성 용액의 점도 감소가 점도저하제가 아닌 PB를 가진 용액과 비교하여 291mg/mL에서 대략 2배이고 252mg/mL에서 3배임을 보여준다.

표 27

[0497] 25°C 및 pH 7.0에서 0.25M 점도저하제를 함유하는 VECTIBIX®의 수성 용액의 점도

[VECTIBIX®] (mg/mL)	점도 (cP)		
	PB	ArgHCl	CSAA
291 ± 3	328 ± 12	n.d.	162 ± 1
264	n.d.	n.d.	44.3 ± 2.3
252 ± 3	80.3 ± 3.3	36.2 ± 1.0	27.4 ± 1.2
233 ± 4	38.7 ± 1.8	24.7 ± 1.3	26.2 ± 6.5

[0498] 실시예 14: ARZERRA®의 수성 용액에 대한 점도저하제의 효과재료 및 방법

[0499] 제약학적 부형제를 함유하는 상업적으로 획득한 ARZERRA®을 상기 실시예 1에 설명된 대로 정제, 버퍼 교환, 농축, 건조, 복원 및 분석했다(280nm에서 1.5 L/g·cm의 흡광 계수를 사용한다). "A" 또는 "B" 칩이 장착된 RheoSense mVROC 미소유동 점도계를 사용하여 점도를 측정했다.

[0500] 결과

[0501] 표 28에 제시된 데이터는 점도저하제를 함유하는 ARZERRA®의 수성 용액의 점도 감소가 점도저하제가 아닌 PB를 가진 용액과 비교하여 274mg/mL에서 대략 3이고 245mg/mL에서 2배임을 보여준다.

표 28

[0502] 25°C 및 pH 7.0에서 0.25M 점도저하제를 함유하는 ARZERRA®의 수성 용액의 점도

[ARZERRA®] (mg/mL)	점도 (cP)		
	PB	CSAA	CSAAPMI
274 ± 10	349 ± 2	125 ± 7	98.9 ± 0.7
245 ± 4	120 ± 4	n.d.	53.6 ± 0.6

[0503] 실시예 15: 점도를 측정하는 상이한 방법들의 비교재료 및 방법

[0504] 220mg/mL REMICADE®과 0.25M CSAA를 함유하는 수성 용액을 상기 실시예 1에 설명된 대로 제조했다. 원뿔 평판 점도계 측정값으로부터 외삽된 제로-전단 점도 및 미소유동 점도계로 측정된 절대 점도로서 25°C 및 pH 7.0에서의 점도가 표 29에 보고된다. 원뿔 평판 측정은 CPE40 또는 CPE52 스펴들이 장착된 DV2T 원뿔 평판 점도계를 사용했고, 2에서 400 s⁻¹ 사이의 다수의 전단 속도에서 측정했다. 외삽된 제로-전단 점도는 절대 점도 대 전단 속도의 플롯으로부터 결정되었다. 미소유동 점도계 측정은 다수의 유속에서 "A" 또는 "B" 칩이 장착된 RheoSense mVROC 미소유동 점도계를 사용하여 수행되었다(각 칩에 대해 최대 압력의 대략 20%, 40% 및 60%).

[0505] 결과

[0506] 표 29의 데이터는 미소유동 점도계로부터의 절대 점도가 원뿔 평판 점도계로부터 결정된 외삽된 제로-전단 점도와 직접 비교될 수 있음을 증명한다.

표 29

[0507] 두 상이한 점도계에서 측정된 25°C 및 pH 7.0에서 0.25M CSAA를 가진 REMICADE®(220mg/mL)의 수성 용액의 점도

기기	점도 (cP)
원뿔 평판 점도계(C&P)	62.3 ± 0.1
칩 미소유동 점도계(mVROC)	53.7 ± 9.3

[0508] 광범위한 범위의 점도와 단백질 농도를 비교하기 위하여 모델 항체인 소 감마 글로불린의 수성 용액을 0.25M CSAL을 사용한 것과 사용하지 않은 것으로 제조했다. 110mg/mL 내지 310mg/mL 범위의 단백질 농도에서 상기 설명된 대로 점도를 측정했다. 표 30에 제시된 데이터는 미소유동 점도계로부터의 절대 점도가 저 및 고 점도 단백질 용액에 대해 모두 외삽된 제로-전단 점도와 직접 비교될 수 있음을 증명한다.

표 30

[0509] 두 상이한 점도계에서 측정된 25°C 및 pH 7.0에서 0.25M CSAL을 사용한 것과 사용하지 않은 것의 수성 감마 글로불린 용액의 점도

[감마 글로불린] (mg/mL)	점도 (cP)			
	CSAL 부재		CSAL 존재	
	C & P	미소유동	C & P	미소유동
110	3.81 ± 0.19	2.66 ± 0.01	n.d.	n.d.
170	12.0 ± 0.6	11.0 ± 0.1	10.3 ± 1.0	10.6 ± 0.1
260	167 ± 1	161 ± 1	93.5 ± 1.2	85.3 ± 0.3
310	399 ± 1	377 ± 2	223 ± 1	203 ± 2

[0510] 실시예 16: 점도저하제는 피하 주사되었을 때 독성 징후를 나타내지 않는다. 재료 및 방법

[0511] 30마리의 11주령 Sprague-Dawley 래트를 래트 각 5마리씩 6개 그룹으로 나누었다(3 그룹은 식염수 대조군이고 3 그룹은 CASS 그룹이다). 래트에 내독소-무함유 포스페이트-완충된 식염수 0.5mL 또는 내독소 무함유 0.25M CSAA를 다음의 일정에 따라서 피하 주사했다: 각 조건에서 하나의 그룹은 제1일에 한 번 주사한 다음 1시간 후에 죽었다; 각 조건에서 하나의 그룹은 제1일에 한 번 주사하고 제2일에 한 번 주사한 다음 두 번째 주사 후 24시간 뒤에 죽었다; 각 조건에서 하나의 그룹은 제1일에 한 번, 제2일에 한 번, 제3일에 한 번 주사한 다음 세 번째 주사 후 24시간 뒤에 죽었다.

[0512] 용량 전, 용량 직후, 용량 후 1시간 및 4시간째(±15분) 및 이후 매일 어떤 약물-독성학적 징후에 대해 임상 관찰을 기록했다. 주사 부위에 자극이 만약 있다면 용량 전, 용량 직후, 용량 후 1시간째(±15분) 및 죽이기 전에 드레이즈 평가 점수를 사용하여 점수를 기록했다.

[0513] 결과

[0514] 전체적으로 식염수와 CSAA 주사의 관찰된 결과는 연구 과정 내내 육안으로 보기에 유사했다. 두 경우에 모두 자극이 없거나 내지는 약한 자극이 유도되었고, 다양한 시간 지점에서 부종 점수는 0-2였다. 주사 부위의 현미경 검사는 CSAA에서 아주 사소한 임상적으로 무의미한 자극 효과를 제시하는데, 이것은 제4일까지는 더 이상 눈에 띄지 않았다.

[0515] 실시예 17: 점도저하제와 함께 조제된 REMICADE®의 농축된 수성 용액은 다양한 게이지의 바늘을 통해서 배출되었을 때 낮은 주사기 압출 힘과 높은 모노머 함량을 나타낸다

[0516] 재료 및 방법

[0517] 제약학적 부형제(수크로오스, 폴리소르베이트 80, 나트륨 포스페이트 버퍼)를 함유하는 상업적으로 획득한 REMICADE®을 처방전의 지시에 따라 제조했다. 이어서, 이 수성 약물 제품을 상기 실시예 1에 설명된 대로 정제, 버퍼 교환, 농축, 건조, 복원 및 분석했다(280nm에서 1.4 L/g·cm의 흡광 계수를 사용한다). 포스페이트 버퍼, CSAAPMI 또는 CSAA의 20mM 용액을 버퍼 교환에 사용했고, 동결건조된 케이크를 각 점도저하제 0.25M로 복원했다. 복원 후 각 용액의 점도를 이전 실시예에 설명된 대로 미소유동 점도계를 사용하여 측정했다. 다음에, 용액을 27, 29 또는 31 게이지 고정 바늘을 가진 1mL BD 인슐린 주사기에 다시 로딩했다. 다음에, 농축된 REMICADE® 용액을 압출하는데 필요한 힘을 3mL/min의 유체 유속과 동등한 변위 속도에서 Instron을 사용하여 측정했다. 배출된 용액을 주사기로부터 수집하고 크기-배제 크로마토그래피에 의해서 분석했다.

[0518] 결과

[0519] 점도저하제를 함유하는 모든 REMICADE® 용액은 상대적으로 낮은 압출 힘으로 주사기를 통해서 배출될 수 있었다(표 31). 포스페이트 버퍼를 함유하는 용액은 높은 점도로 인해서 배출될 수 없었다. 점도저하제를 함유하는 두 용액은 모두 표 31에 나타낸 대로 바늘 게이지와 무관하게 압출 후 높은 모노머 함량을 유지했다.

표 31

[0520] 다양한 게이지 바늘을 통해서 압출된 REMICADE®의 농축된 수성 용액의 주사능

제제	[REMICADE®] (mg/mL) (점도, cP)	바늘 게이지	% 모노머	주사기 힘 (N)
0.25 M 포스페이트 버퍼	220 (1,500)	주사기 전	98.8 ± 0.0	na
		27	밀어낼 수 없었음	na
		29		
		31		
0.25 M CSAAPMI	230 (90.8 ± 8.4)	주사기 전	99.2 ± 0.32	na
		27	99.1 ± 0.0	21.9
		29	99.0 ± 0.0	30.4
		31	99.0 ± 0.0	38.4
0.25 M CSAA	224 (60.9 ± 1.1)	주사기 전	99.7 ± 0.3	na
		27	99.5 ± 0.1	18.4
		29	99.4 ± 0.2	24.9
		31	99.5 ± 0.2	33.0

[0521] 실시예 18: 점도저하제는 바이오시밀러 AVASTIN®의 농축된 수성 용액의 점도를 감소시킨다. 재료 및 방법

[0522] 제약학적 부형제(폴리소르베이트 20, 포스페이트 및 시트레이트 버퍼, 만니톨 및 NaCl)를 함유하는 상업적으로 획득한 바이오시밀러 AVASTIN®을 정제했다. 먼저, 폴리소르베이트 20을 DETERGENT-OUT® TWEEN Medi 칼럼(G-Biosciences)을 사용하여 정제했다. 다음에, 결과의 용액을 PB 샘플에 대해서 20mM 나트륨 포스페이트 버퍼 (PB)로, 그리고 점도저하제 샘플에 대해서 2mM PB로 광범하게 버퍼 교환하고, Jumbosep 원심분리 농축기(Pall Corp.)에서 10mL 미만의 최종 부피로 농축했다. 다음에, 점도저하제를 상기 실시예 4에 설명된 대로 2mM PB 샘플에 첨가했다. 점도저하제(들)는 아래 명시된 대로 복원시 농도를 제공하기에 충분한 양으로 첨가되었다. 제제들이 조합된 경우, 각 성분의 농도는 0.15M이다. 다음에, 단백질 용액을 냉동 건조시켰다. 건조된 단백질 케이크를 대략 0.10mL의 최종 부피로 포스페이트 버퍼(PB 샘플) 또는 물(점도저하제를 함유하는 샘플)에서 복원했다. 용액 중 mAb의 최종 농도를 미지의 농도의 샘플을 바이오시밀러 AVASTIN®의 표준 곡선과 비교함으로써 코마씨 단백질 정량 어셈블리에 의해서, 또는 가능한 경우 1.7 L/g·cm의 흡광 계수를 사용하여 A280에 의해서 결정했다. 보고된 점도는 RheoSense mVROC 미소유동 점도계에서 측정되었다. 결과는 표 32에 보고된다.

[0523] 결과

[0524] 많은 GRAS, IIG, 및 API 화합물은 포스페이트-완충된 샘플에 비해서 농축된 바이오시밀러 AVASTIN® 용액의 점도를 감소시킬 수 있다. 표 32에 포함된 이들 화합물 중 프로카인 및 리도카인과 같은 국소 마취제뿐만 아니라 바이오틴과 같은 GRAS 제제들도 가장 효과적인 점도 감소 부형제이다.

표 32

[0525] 바이오시밀러 AVASTIN®의 용액에 대한 점도저하제의 효과

제제	[바이오시밀러 AVASTIN®], mg/ml	점도, cP		
			±	
0.25 M 포스페이트 버퍼	235	397	±	2
	220	213	±	10
	200	96.8	±	0.9
CSA-1-o-톨일바이구아나이드	228	121	±	1
HEPES-Tris	214	90.5	±	1.8
CSA-Na-크레아티닌	202	38.4	±	0.9
CSA-Na-아미노시클로헥산 카복실산	182	51.4	±	0.1
	225	69.2	±	3.7
에탄 디설포네이트-디트리스-2Na	219		>150	
CSA-피페라진†	212 ± 0	64.5	±	13.1
셀파세타미드-Na	214	113	±	1
트리메타포스페이트-3Na	211	121	±	6

CSA-트리스	206	64.4	±	1.4
	197	50	±	1
크레아티닌 (0.6 M)	243	50.8	±	0.5
크레아티닌 (0.3 M)	192	24.5	±	0.7
크레아티닌	232	72.7	±	0.8
	218	53.4	±	1.0
	194	36.1	±	0.2
락토바이온산-트리스	219	109	±	5
CSA-4-아미노 피리딘	229	86.4	±	1.1
수크랄로오스	230	147	±	4
퀴티늄 15	232	172	±	4
글루쿠론산-트리스	221	151	±	5.0
바이오틴-Na	189	45.1	±	0.9
	213	60.7	±	0.6
프로카인 HCl	188	40.8	±	0.9
	222	65.8	±	0.8
리도카인 HCl	237	97.3	±	1.8
N-(4-피리디닐)피리디늄 Cl HCl	221	68.5	±	1.1
크레아티닌 티아민 HCl	228	59.6	±	0.5
피리독신	227	107	±	0
리보플라빈-5-포스페이트	225	131	±	4
CSA 트리에탄올아민	238	144	±	1
리도카인 HCl	218	147	±	15
클로로퀸 포스페이트 (0.10 M)	200	27.9	±	0.6
	219	58.6	±	1.6
	228	71.8	±	0.9
스코폴아민 HBr	210	35.3	±	1.1
	223	64.0	±	0.8
	238	87.8	±	1.5
레베티라세탐	195	31.8	±	0.3
	192	37.1	±	1.3
	215	85.5	±	3.7
시메티딘 HCl	203	53.8	±	2.4
메토클로프라미드 HCl	230	64.4	±	1.6
수마트립탄 석시네이트 (0.25 M)	212	93.2	±	2.7
페닐에프린 HCl	201	108	±	1
시도포비르 수화물 (0.02 M)	210	121	±	2
메피바카인 HCl	223	129	±	3
클린다마이신 포스페이트	200	164	±	17
피페라실린 나트륨 염	206	197	±	5
폴리스틴 설페이트 염	240	261	±	58
세프트리악손 나트륨 염	198	301	±	5
세파졸린	229	60.6	±	1
그라니세트론 HCl	168	37.9	±	0.6
	237	308	±	34
† 두 생물학적 복제물의 평균 CSA = 캄포설폰산				

[0526] 실시예 19: 점도 감소는 제제-농도-의존성 효과이다재료 및 방법

[0527] 상업적으로 획득한 바이오시밀러 AVASTIN®의 수성 용액을 실시예 4에 설명된 대로 제조했다. 건조된 단백질 케이크를 약 0.10mL의 최종 부피 및 0.10 또는 0.25M의 최종 1-(3-아미노프로필)-2-메틸-1H-이미다졸 디하이드로클로라이드(APMI*2HCl) 농도로 포스페이트 버퍼 또는 물에서 복원했다. 용액 중 mAb의 최종 농도를 미지의 농도의 샘플을 바이오시밀러 AVASTIN®의 표준 곡선과 비교함으로써 코마씨 단백질 정량 어썬이에 의해서 결정했다. 보고된 점도는 RheoSense mVROC 미소유동 점도계에서 측정되었다.

[0528] 결과

[0529] 도 7에 도시된 대로, 점도 저하 효과는 APMI*2HCl의 농도가 증가됨에 따라 증가했다.

[0530] 실시예 20: 단일 점도저하제는 많은 치료적으로 관련된 단클론성 항체의 점도를 저하시킨다

[0531] 재료 및 방법

[0532] 상업적으로 획득한 바이오시밀러 AVASTIN®의 수성 용액을 실시예 4에 설명된 대로 제조했다. 건조된 단백질 케이크를 약 0.10mL의 최종 부피 및 0.10 또는 0.25M의 최종 티아민 HCl 농도로 포스페이트 버퍼 또는 물에서 복원했다. 용액 중 mAb의 최종 농도를 미지의 농도의 샘플을 바이오시밀러 AVASTIN®의 표준 곡선과 비교함으로써 코마씨 단백질 정량 어셈블리에 의해서 결정했다.

[0533] 제약학적 부형제(나트륨 포스페이트 버퍼, NaCl, 폴리소르베이트 80)를 함유하는 상업적으로 획득한 TYSABRI®을 동일한 방식으로 정제, 버퍼 교환, 농축, 건조, 복원 및 분석했다. 제약학적 부형제(나트륨 포스페이트 버퍼, NaCl, 폴리소르베이트 80)를 함유하는 상업적으로 획득한 HERCEPTIN®을 동일한 방식으로 정제, 버퍼 교환, 농축, 건조, 복원 및 분석했다. 제약학적 부형제(폴리소르베이트 80, 포스페이트 버퍼, 및 NaCl)를 함유하는 상업적으로 획득한 바이오시밀러 ERBITUX®을 동일한 방식으로 정제, 버퍼 교환, 농축, 건조, 복원 및 분석했다. 제약학적 부형제(수크로오스, 폴리소르베이트 80, 나트륨 포스페이트 버퍼)를 함유하는 상업적으로 획득한 REMICADE®을 처방전의 지시에 따라 제조했다. 이어서, 이 수성 약물 제품을 동일한 방식으로 정제, 버퍼 교환, 농축, 건조, 복원 및 분석했다. 보고된 점도는 RheoSense mVROC 미소유동 점도계에서 측정되었다.

[0534] 결과

[0535] 표 33의 데이터는 티아민 HCl이 많은 치료적으로 관련된 mAb의 농축된 수성 용액의 점도를 저하시킬 수 있다는 것을 증명한다. 티아민 HCl은 각 mAb에 대해 4배를 초과하는 점도 감소를 야기할 수 있다.

표 33

[0536] 용액 점도에 대한 티아민 HCl의 효과

mAb	제제	[부형제], M	[단백질], mg/mL	점도, cP
바이오시밀러 AVASTIN®	PB	0.25	220	213 ± 10
			195	96.8 ± 0.9
	티아민 HCl	0.25	225	53.3 ± 6.8
0.1			190	31.5 ± 1.7
TYSABRI®	PB	0.25	237	182 ± 6
	티아민 HCl	0.1	244	43.4 ± 0.7
HERCEPTIN®	PB	0.25	253	172 ± 4
	티아민 HCl	0.1	218	41.6 ± 0.5
바이오시밀러 ERBITUX®	PB	0.25	235	1370 ± 3
	티아민 HCl	0.15	245	29.5 ± 0.9
REMICADE®	PB	0.25	176	432 ± 30
	티아민 HCl	0.15	178	40.7 ± 0.3

[0537] 실시예 21-24: 점도저하제는 많은 치료적으로 관련된 단클론성 항체의 수성 용액의 점도를 감소시킨다. 재료 및 방법

[0538] 상업적으로 획득한 바이오시밀러 RITUXAN®, TYSABRI®, HERCEPTIN®, 바이오시밀러 ERBITUX®, 및 REMICADE®의 수성 용액을 실시예 18 및 19에 설명된 대로 제조했다. 표 34-38은 점도저하제가 많은 상이한 단클론성 항체에 유익하게 이용될 수 있음을 증명한다.

[0539] 결과

표 34

[0540] 0.15M 점도저하제의 존재하에 바이오시밀러 RITUXAN®의 수성 용액의 점도

제제	[바이오시밀러 RITUXAN®], mg/ml		점도, cP	
	240	1270	±	153
0.25 M 포스페이트 버퍼				

	215	636	±	32
	199	251	±	1
CSA-1-o-토일바이구아나이드	190	40.4	±	1.9
HEPES- 트리스	191	50.0	±	3.8
CSA-Na-크레아티닌 (0.3 M)	190	33.3	±	1.1
CSA-Na-아미노시클로헥산 카복실산	191	61.3	±	2.5
에탄 디설포네이트- 디트리스-2Na	191	80.3	±	16.0
CSA-피페라진	191	57.5	±	0.4
설펜세타미드-Na	181	64.1	±	1.6
트리메타포스페이트-3Na	199	126	±	3.3
CSA-트리스	191	59.1	±	0.7
크레아티닌 (0.6 M)	197	28.4	±	0.2
크레아티닌	203	71.8	±	0.8
락토바이온산-트리스	211	130	±	1
CSA-4-아미노 피리딘	233	66.5	±	0.8
	195	47.0	±	1.4
수크랄로오스	234	111	±	8
퀴터늄 15	221	135	±	5
글루쿠론산-트리스	207	149	±	13
CSA-Na-오르니다졸	242	63.0	±	3.5
	188	40.7	±	0.5
바이오틴-Na†	191 ± 3	96.8	±	12.2
프로카인 HCl	222	46.2	±	1.1
	195	33.4	±	1.2
메토클로프라미드 HCl	194	39.3	±	0.4
스코폴아민 HBr	197	42.3	±	1.0
메피바카인 HCl	185	46.8	±	0.6
시메티딘 HCl	215	49.5	±	1.2
그라니세트론 HCl	204	51.2	±	0.8
페닐에프린 HCl	193	57.1	±	2.8
클로로퀸 포스페이트 (0.10 M)	210	67.1	±	1.1
페니실린 G 나트륨 염	207	114	±	7
피페라실린 나트륨 염	194	127	±	2
레벤티라세탐	205	130	±	2
목시플록사신 HCl	193	152	±	8
세프트리악손 나트륨 염	222	198	±	17
클린다마이신 포스페이트	203	199	±	8
콜리스틴 설펜이트 염	230	228	±	19
세과졸린	206	65.1	±	1.8
† 두 생물학적 복제물의 평균				

표 35

0.15M 점도저하제(달리 나타내지 않는다면)의 존재시 TYSABRI®의 수성 용액의 점도

[0541]

제제	[TYSABRI®], mg/mL	점도, cP		
			±	
PB	310	715	±	106
	278	255	±	5
	237	182	±	6
크레아티닌 (0.30 M)	219	40.8	±	1.8
프로카인 HCl	228	45.1	±	1.5
바이오틴 Na	233	75.8	±	0.4
티아민 HCl (0.10 M)	244	43.4	±	0.7

표 36

[0542]

0.15M 점도저하제(달리 나타내지 않는다면)의 존재시 HERCEPTIN®의 수성 용액의 점도

제제	[HERCEPTIN®], mg/mL	점도, cP		
PB	272	400	±	4
	253	172	±	5
	239	122	±	17
	218	71.6	±	3.9
크레아티닌 (0.3 M)	222	45.7	±	0.3
프로카인 HCl	222	41.8	±	0.6
CSA 피페라진	236	50.3	±	0.6
CSA-Na 오르니다졸	232	60.1	±	0.6
바이오틴-Na	230	69.9	±	2.3
티아민 HCl (0.10 M)	245	41.5	±	0.5

표 37

[0543]

0.15M 점도저하제(달리 나타내지 않는다면)의 존재시 ERBITUX®의 수성 용액의 점도

제제	[ERBITUX®], mg/mL	점도, cP		
PB	235	1370	±	3
	228	1130	±	7
크레아티닌 (0.30 M)	240	131	±	4
프로카인 HCl	230	35.9	±	0.3
리도카인 HCl	223	33.8	±	0.4
니코틴아미드	232	292	±	10
리보플라빈-5-포스페이트 (0.10 M)	237	492	±	9
시메티딘 HCl	183	19.7	±	0.2
메토클로프라미드 HCl	172	23.0	±	0.2
그라니세트론 HCl	180	23.0	±	0.2
스코폴아민 HBr	173	23.4	±	0.6
메피바카인 HCl	182	27.8	±	0.2
클린다마이신 포스페이트	209	36.5	±	0.0
클로로퀸 포스페이트 (0.10 M)	179	37.4	±	0.9
	199	54.8	±	0.2
페닐에프린 HCl	183	54.1	±	2.9
목시플록사신 HCl	186	66.7	±	1.0
피페라실린 나트륨 염	182	75.3	±	1.6
페니실린 G 나트륨 염	178	82.1	±	3.6
레벤티라세탐	176	103	±	3
	199	178	±	2
포스페니토인 디나트륨 염	188	119	±	2
세프트리악손 나트륨 염	190	120	±	2
폴리스틴 설페이트 염	203	138	±	4
세폭시틴 나트륨 염	194	166	±	8
아스트레오남 (0.02 M)	179	256	±	4
시도포비르 수화물 (0.02 M)	189	284	±	5

표 38

[0544]

0.15M 점도저하제(달리 나타내지 않는다면)의 존재시 REMICADE®의 수성 용액의 점도

제제	[REMICADE®], mg/mL	점도, cP		
PB	176	432	±	30
크레아티닌	144	37.1	±	0.5
프로카인 HCl	174	23.4	±	0.2
티아민 HCl	178	40.7	±	0.3

[0545] 실시예 25: 바이오시밀러 AVASTIN®의 농도의 함수로서 TPP 및 TPPAPMI의 점도 저하 효과상업적으로 획득한 바이오시밀러 AVASTIN®의 수성 용액을 상기 실시예 1에 설명된 대로 제조했다. 이 단백질을 0.25M 포스페이트 버퍼, 0.10M 티아민 피로포스페이트(TPP), 또는 0.10M TPP-1-(3-아미노프로필)-2-메틸-1H-이미다졸(TPPAPMI)을 함유하도록 조제했다.

[0546] 도 8은 포스페이트 버퍼, TPP 또는 TPPAPMI에서 mAb 농도의 함수로서 수성 바이오시밀러 AVASTIN®의 점도를 도시한다. 포스페이트 버퍼에서 바이오시밀러 AVASTIN®의 점도는 시험된 단백질 농도 범위 내에서 지속적으로 증가한다. TPP-함유 부형제의 존재시 점도 증가는 약화되는데, 즉 점도 구배가 감소된다.

[0547] 실시예 26: 바이오시밀러 SIMPONI ARIA®의 농도의 함수로서 점도저하제 티아민 HCl의 점도 감소 효과

[0548] 재료 및 방법

[0549] 상업적으로 획득한 제약학적 부형제(히스티딘, 소르비톨, 폴리소르베이트 80)를 함유하는 SIMPONI ARIA®을 상기 실시예 1에 설명된 대로 정제, 버퍼 교환, 농축, 건조, 복원 및 분석했다(280nm에서 1.4 L/g·cm의 흡광 계수를 사용한다). 이 단백질을 0.15M 포스페이트 버퍼 또는 0.15M 티아민 HCl을 함유하도록 조제했다.

[0550] 결과

[0551] 도 9는 포스페이트 버퍼 또는 티아민 HCl에서 mAb 농도의 함수로서 수성 SIMPONI ARIA® 용액의 점도를 도시한다. 포스페이트 버퍼에서 SIMPONI ARIA®의 점도는 시험된 단백질 농도 범위 내에서 지속적으로 증가한다. 티아민 HCl의 존재시 점도 증가는 약화되는데, 즉 점도 구배가 감소된다.

[0552] 실시예 27: ENBREL®의 농도의 함수로서 티아민 HCl의 점도 저하 효과

[0553] 재료 및 방법

[0554] 상업적으로 획득한 제약학적 부형제(만니톨, 수크로오스, 트로메타민)를 함유하는 ENBREL®을 상기 실시예 1에 설명된 대로 정제, 버퍼 교환, 농축, 건조, 복원 및 분석했다(280nm에서 0.96 L/g·cm의 흡광 계수를 사용한 다). 이 단백질을 0.15M 포스페이트 버퍼 또는 0.15M 티아민 HCl을 함유하도록 조제했다.

[0555] 결과

[0556] 표 39는 포스페이트 버퍼 또는 티아민 HCl에서 수성 ENBREL® 용액의 점도를 나타낸다. 티아민 HCl의 첨가는 최대 약 2배까지 ENBREL®의 점도를 감소시킨다.

표 39

[0557] 0.15M PB 또는 티아민 HCl의 존재시 ENBREL®의 수성 용액의 점도

[ENBREL], mg/mL	0.15 M PB	0.15 M 티아민 HCl
271 ± 0	1120 ± 26	626 ± 32
250 ± 3	439 ± 11	305 ± 7
212 ± 7	316 ± 11	141 ± 3

[0558] 실시예 28: 점도 저하 부형제의 등장 용액은 REMICADE®의 농축된 용액의 점도를 감소시킨다. 재료 및 방법

[0559] 제약학적 부형제(수크로오스, 폴리소르베이트 80, 나트륨 포스페이트 버퍼)를 함유하는 상업적으로 획득한 REMICADE®을 처방전의 지시에 따라 제조했다. 이어서, 이 수성 약물 제품을 하전된 소수성 화합물의 등장성 양을 첨가한 것을 제외하고 실시예 1에 설명된 대로 정제, 버퍼 교환, 농축, 건조, 복원 및 분석했다.

[0560] 결과

[0561] 표 40에서 증명된 대로, CSAA와 CSAAPMI의 등장성 양은 모두 REMICADE®의 농축된 용액의 점도를 일부 경우 최대 약 10배까지 실질적으로 감소시킬 수 있다.

표 40

[0562]

등장성(0.3 몰) 점도 저하 부형제의 존재시 REMICADE®의 용액의 점도

염	[REMICADE®] (mg/mL)	점도 (cP)
PB	171	432 ± 30
CSAAPMI	167	41.4 ± 0.7
PB	131	175 ± 15
CSAAPMI	124	16.4 ± 1.2
CSAA	128	25.8 ± 0.8

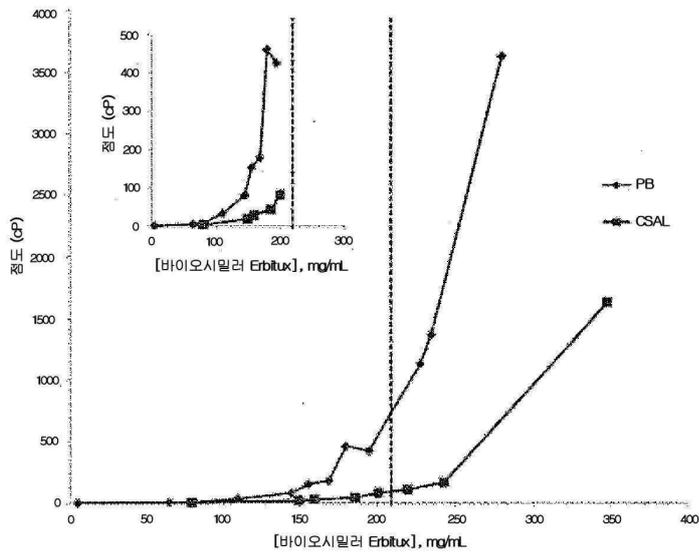
[0563]

상기 분명히 달리 정의되지 않는다면 여기 사용된 모든 기술과학 용어들은 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다. 당업자는 통상적인 실험을 사용하여 여기 설명된 발명의 특정한 구체예들에 대한 많은 등가물을 인정하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 이후 청구항에 의해서 포함되는 것이 의도된다.

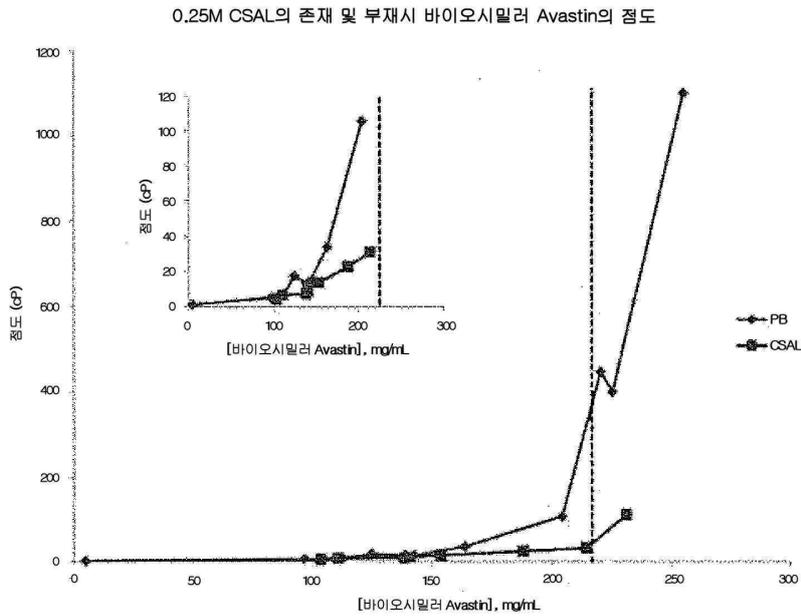
도면

도면1

0.25M CSAL의 존재 및 부재시 바이오시밀러 Eribitux의 점도

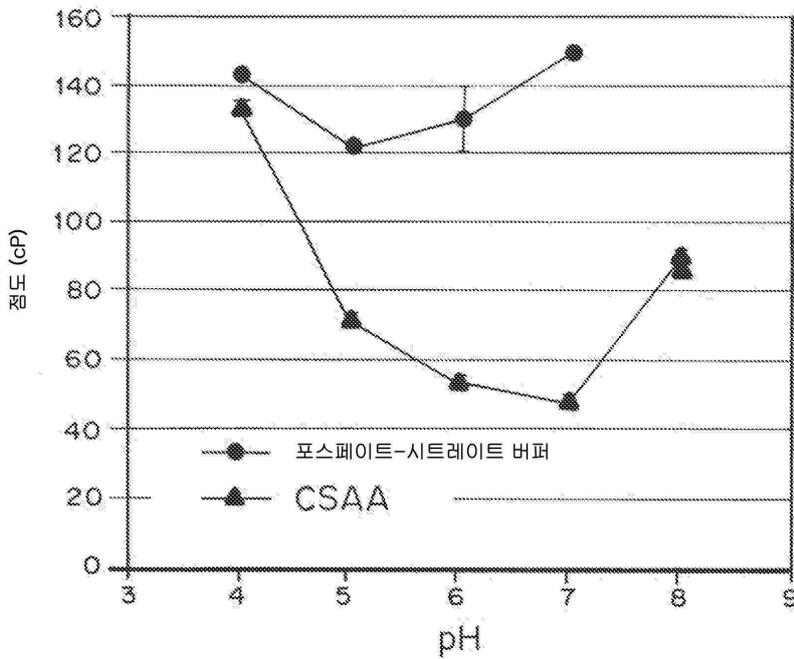


도면2



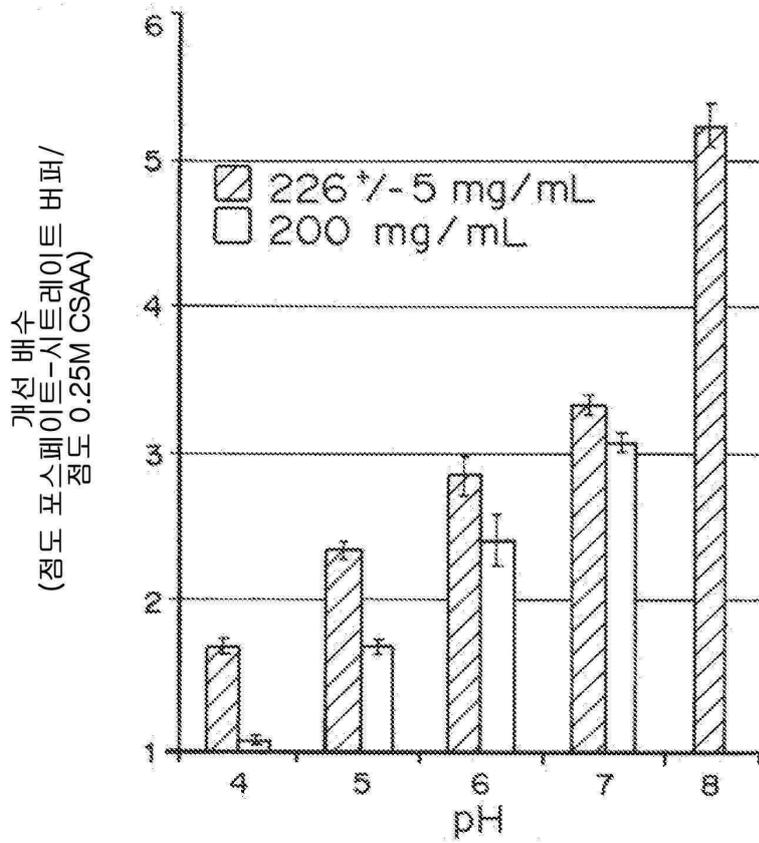
도면3

200+/-9mg/mL 및 0.25M 염에서 pH에 대한 바이오시밀러 Avastin의 용액의 점도 의존성



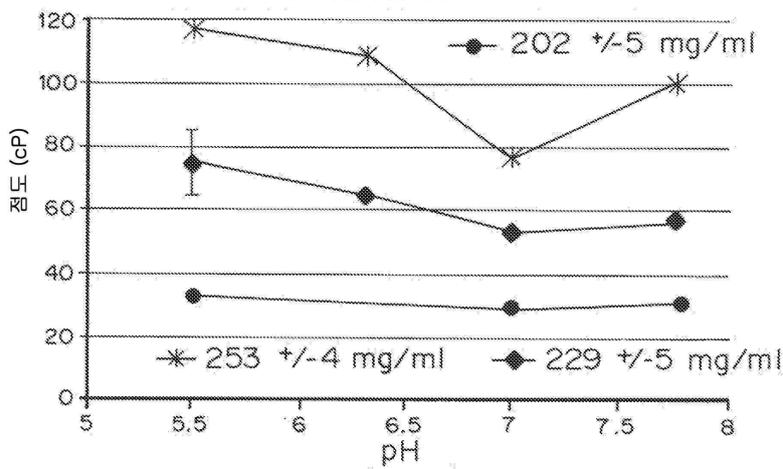
도면4

pH의 함수로서 바이오시밀러 Avastin 용액의 점도에서 개선 배수

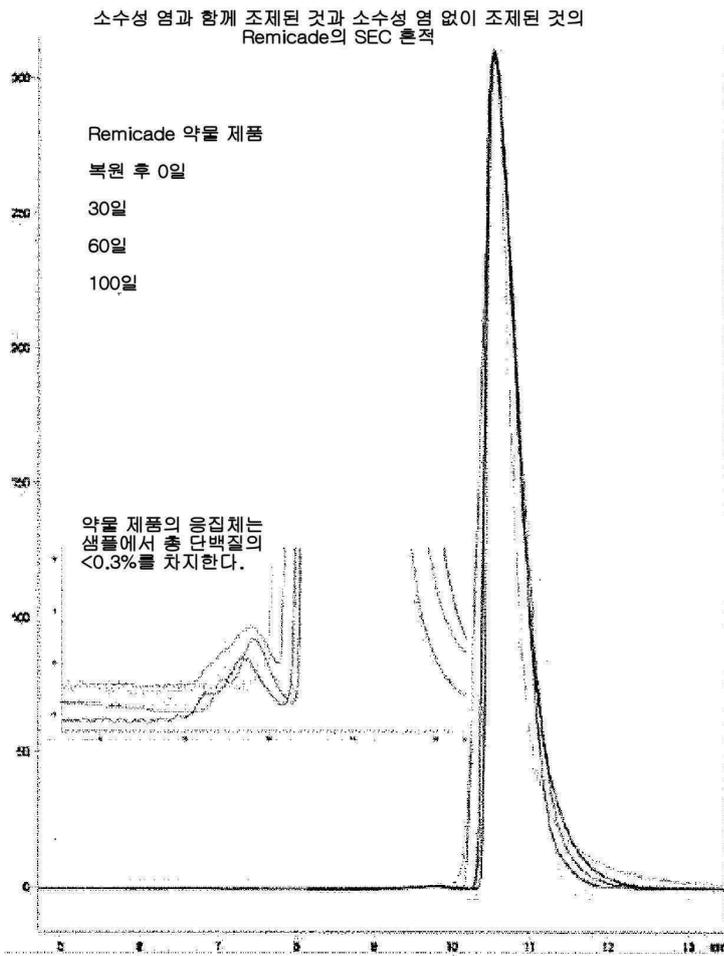


도면5

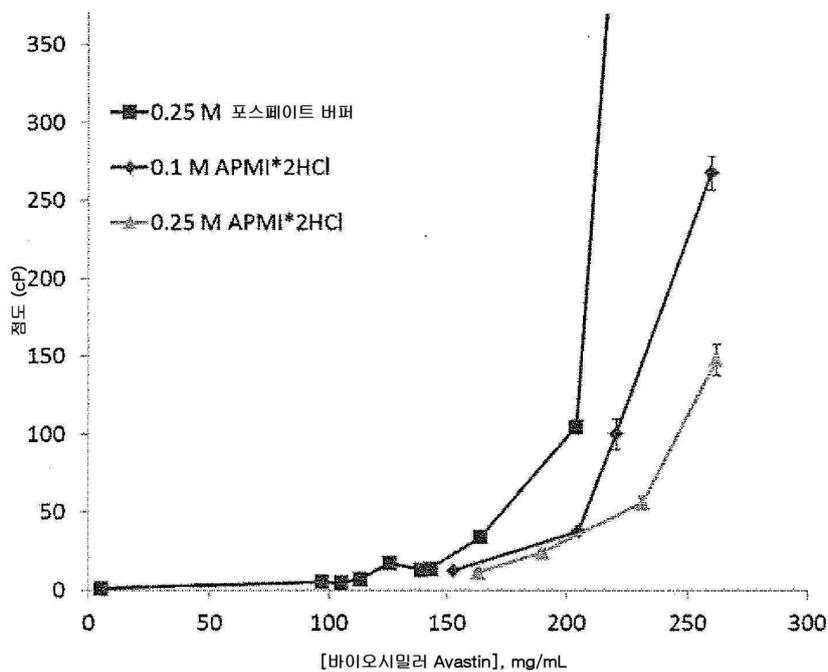
0.25M CSAA에서 pH 및 단백질 농도의 함수로서 바이오시밀러 Erbitux의 점도



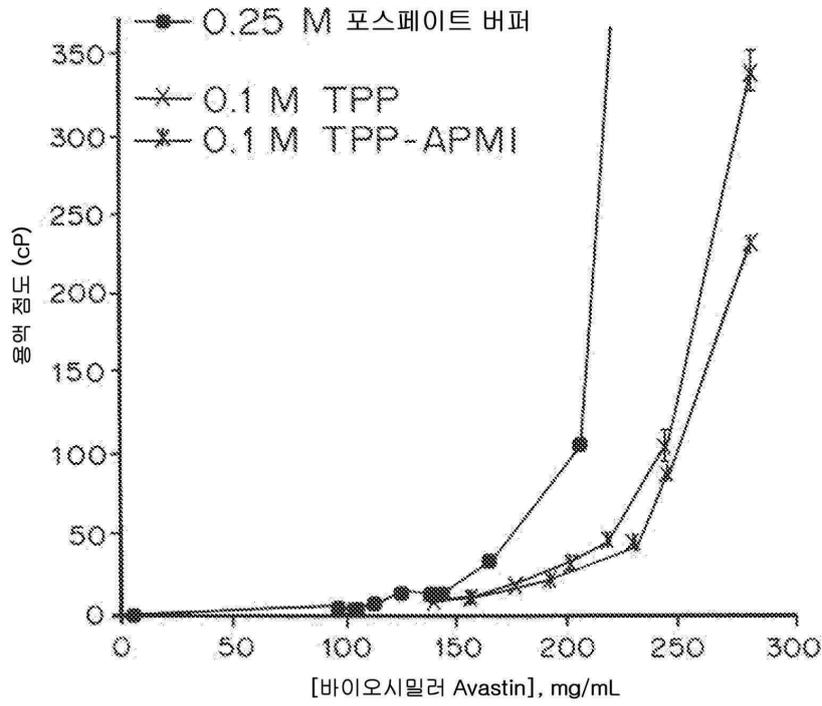
도면6



도면7



도면8



도면9

