



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0078572  
 (43) 공개일자 2019년07월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 39/395* (2006.01) *A61K 47/12* (2006.01)  
*A61K 47/18* (2017.01) *A61K 47/22* (2017.01)  
*A61K 47/26* (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 39/39591* (2013.01)  
*A61K 47/12* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7011677
- (22) 출원일자(국제) 2017년10월30일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년04월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2017/077793
- (87) 국제공개번호 WO 2018/078162  
 국제공개일자 2018년05월03일
- (30) 우선권주장  
 16196625.4 2016년10월31일  
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인  
 프레제니우스 카비 도이치란트 게엠베하  
 독일 61352 바트 흄부르크 파우. 데. 하. 엘제 크로  
 너 스트라쎄 1
- (72) 발명자  
 제체, 잔  
 영국, 새프론 왈든 씨비11 3엔제이, 제닝스 로드  
 4  
 바다이얼리, 루카  
 영국, 캠브릿지 씨비24 6지큐, 밀튼, 더 엘름스  
 11  
 게링, 데이비드  
 영국, 캠브릿지 씨비23 1엘유, 하슬링필드, 칸텔  
 로프 로드 19
- (74) 대리인  
 쇠덕규

전체 청구항 수 : 총 11 항

**(54) 발명의 명칭 액상의 약학 조성물**

**(57) 요약**

본 발명은 신규의 단백질 제제에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 토실리주맙(tocilizumab)의 액상의 약학 조성물, 그 조성물의 제조 방법, 그 조성물을 포함하는 키트, 그 조성물을 포함하는 패키지 및 그 조성물 및/또는 패키지를 사용하는 치료 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 47/183* (2013.01)

*A61K 47/22* (2013.01)

*A61K 47/26* (2013.01)

*A61K 9/0019* (2013.01)

*A61K 9/08* (2013.01)

*A61P 19/02* (2018.01)

*A61P 29/00* (2018.01)

*A61P 37/00* (2018.01)

*C07K 16/2866* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

- (a) 토실리주맙(tocilizumab) 항체;
- (b) 히스티딘(histidine) 완충액;
- (c) 젖산 또는 그의 염으로부터 선택된 안정화제;
- (d) 유리 아미노산(a free amino acid);
- (e) 계면활성제;
- (f) 주사용 증류수(water for injection); 및
- (g) 선택적으로 염

을 포함하는 액상의 약학 조성물로서,

상기 조성물은 5.5 내지 7.0의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 액상의 약학 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물은 5.8 내지 6.2의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 액상의 약학 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 안정화제는 젖산 또는 젖산 나트륨인 것을 특징으로 하는 액상의 약학 조성물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유리 아미노산은 아르지닌인 것을 특징으로 하는 액상의 약학 조성물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제는 폴리소르베이트(polysorbate)인 것을 특징으로 하는 액상의 약학 조성물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 폴리소르베이트(polysorbate)는 폴리소르베이트 80인 것을 특징으로 하는 액상의 약학 조성물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 선택적인 염은 염화나트륨인 것을 특징으로 하는 액상의 약학 조성물.

**청구항 8**

제1항 또는 제7항에 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은:

- 15 내지 200 mg/ml의 토실리주맙 항체;
- 10 및 25 mM 히스티딘;
- 5 내지 15 mM 젖산 나트륨 또는 젖산;
- 50 내지 150 mM 아르지닌;
- 0.1 내지 0.2 mM 폴리소르베이트 80;
- 주사용 증류수; 및
- 선택적으로 5 내지 50 mM 염화나트륨;

을 포함하는 것을 특징으로 하는 액상의 약학 조성물.

**청구항 9**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은:

- 15 내지 200 mg/ml의 토실리주맙 항체;
- 10 및 25 mM 히스티딘;
- 5 내지 15 mM 젖산 나트륨 또는 젖산;
- 50 내지 150 mM 아르지닌;
- 0.1 내지 0.2 mM 폴리소르베이트 80;
- 주사용 증류수; 및
- 5 내지 50 mM 염화나트륨;

을 포함하는 것을 특징으로 하는 액상의 약학 조성물.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 액상의 약학 조성물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 전달 장치.

**청구항 11**

류마티스성 관절염, 소아 특발성 관절염, 거대세포성동맥염 또는 전신 경화증의 치료에 사용하기 위한 것을 특징으로 하는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 액상의 약학 조성물.

**발명의 설명****기술 분야**

· 서설

[0001] 본 발명은 신규의 단백질 제제에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 토실리주맙(tocilizumab)의 액상의 약학 조성물, 그 조성물의 제조 방법, 그 조성물을 포함하는 키트, 그 조성물을 포함하는 패키지 및 그 조성물 및/또

는 패키지를 사용하는 치료 방법에 관한 것이다.

## 배경기술

### [0003] · 배경기술

[0004] 류마티스성 관절염, 소아 관절염 및 기타 자가면역 질환과 같은, 자가면역 질환 치료를 위해 90년대부터 여러 생물학의 가치가 입증되었다. 그 중에서도, 종양괴사인자-α(에타네르셉트(Etanercept)(Enbrel®으로 판매), 아달리무맙(Adalimumab)(Humira®로 판매), 또는 인플릭시맙(Infliximab)(Remicade®로 판매) 뿐만 아니라 인터루킨(Interleukin)-6 수용체(IL-6R)(토실리주맙(tocilizumab)(ROACTEMRA® 또는 Actemra®로 판매)과 같은)를 목표로 하는 약물들이 있다. 이 질환들의 치료를 위한 IL-6R을 목표로 하는 다른 약물들은 개발중이거나 이미 사펠리주맙(sapilizumab), 보바릴리주맙(vobarilizumab) 또는 사릴루맙(sarilumab)과 같이, 보건 당국 이전에 사전등록 된 것들이 있다.

[0005] 예를 들어, 토실리주맙(Tocilizumab)은 일반적으로 정맥 주사 또는 피하 주사를 통해 환자에게 전달되며, 액상의 형태로, 일반적으로 바이알(vials), 사전충전된 주사기, 또는 사전충전된 펜 장치와 같은 패키지로 제공된다. 토실리주맙의 상업용 제제(ACTEMRA®)는 하기 성분을 포함한다:

정맥 제제의 성분	피하 제제의 성분
토실리주맙(Tocilizumab)(20 mg/mL)	토실리주맙(Tocilizumab)(180 mg/mL)
다이소듐 포스페이트 12수화물(disodium phosphate dodecahydrate)	폴리소르베이트(polysorbate) 80
소듐 다이하이드로젠 포스페이트 수화물(sodium dihydrogen phosphate hydrate)	L-히스티딘 및 L-히스티딘 일염산염(L-histidine and L-histidine monohydrochloride)
폴리소르베이트(polysorbate) 80	L-아르기닌 및 L-아르기닌 염산염(L-arginine and L-arginine hydrochloride)
수크로오스(sucrose)	L-메티오닌(L-methionine)
주사용 증류수(water for injection)	주사용 증류수(water for injection)
약 pH 6.5	약 pH 6.0

[0006]

[0007] 이를 제제는 각각 PCT 출원 W003/068260 및 W02009/084659에 기술되어 있다. 항-IL-6R 항체에 유도된 다른 제제들은 W002/13860, W02011/085158 또는 W02013/063510와 같은 것들에 기재되어 있다.

[0008] 항체와 같은, 생리활성 단백질을 포함하는 약학 조성물을 제조할 때, 상기 조성물은 단백질의 활성이 적절한 시간 동안 유지되는 방식으로 제제화되어야 한다. 단백질의 활성/안정성의 손실은 단백질의 화학적 또는 물리적 불안정성으로 인해 특히 변성, 응집 또는 산화로 인해 발생할 수 있다. 따라서, 생성물이 특히 장시간 동안 저장된 후에는, 약학적으로 허용가능하지 않을 수 있다. 부형제(들)의 용도는 주어진 단백질의 안정성을 증가시키는 것으로 알려져 있지만, 이를 부형제의 안정화 효과는 부형제 및 생리활성 단백질 자체의 성질에 크게 의존한다.

[0009] 토실리주맙의 경우를 보면, 일반적으로 항체는 다른 농도(예를 들어 20 mg/mL 대 180 mg/mL) 또는 다른 방식(예를 들어 정맥 대 피하)으로 시장에 출시될 때 각각 다른 부형제와 함께 제제화된다.

[0010] 활성 성분으로서, 토실리주맙을 함유하는 추가의 제제가 필요하고, 상기 제제들은 적절한 시간 동안 안정하고 주사, 바람직하게는 임의의 주사 유형에 사용하기에 적합하다. 상기 제제는 류마티스성 관절염 및 소아 특발성 관절염과 같은, 자가면역 질환의 치료에서의 투여에 유용할 수 있다. 상업용 제제의 전반적인 성능을 능가할 수는 없지만, 상업용 제제에 대해 매우 바람직한 대체물을 제시하는 것은 무엇이든 간에 항체의 농도 또는 그 방식이 상대적인 성능을 갖지만 유용하다. 바람직하게는, 종래 기술의 문제점(들)은 제제(들)의 복잡성을 감소시키면서 해결될 수 있다.

### [0011] · 발명의 요약

[0012] 본 발명의 첫번째 양태에 따르면, 토실리주맙(항-IL-6R 항체), 히스티딘 완충액 및 젖산 또는 그의 염들로부터 선택된 안정화제를 포함하는 액상의 약학 조성물이 제공된다. 상기 조성물은 유리 아미노산, 계면활성제 및 선택적으로 염을 추가로 포함한다. 상기 조성물은 (실질적으로 또는 전체적으로) 메티오닌(적합하게는 L-메티오닌)을 함유하지 않는다.

[0013] 본 발명의 두번째 양태에 따르면, 액상의 약학 조성물 제조 방법이 제공되고, 상기 방법은 토실리주맙, 히스티딘 완충액 및 젖산 또는 그의 염들로부터 선택된 안정화제, 유리 아미노산, 계면활성제 및 선택적으로 염을 함

께 혼합하는 것을 포함한다. 또한, 본 명세서에서 정의된 액상의 약학 조성물의 제조 방법에 의해 수득할 수 있거나, 수득되거나, 또는 직접 수득되는 액상의 약학 조성물이 제공된다.

[0014] 본 발명의 세번째 양태에 따르면, 본 명세서에서 정의된 액상의 약학 조성물을 포함하는 약물 전달 장치(예를 들어 사전충전된 주사기 또는 펜, 또는 수액 백(intravenous bag))가 제공된다.

[0015] 본 발명의 네번째 양태에 따르면, 본 명세서에서 정의된 약물 전달 장치, 액상의 약학 조성물(선택적으로 패키지 또는 용기에 함유됨), 및 선택적으로 액상의 약학 조성물의 투여(예를 들어 정맥 또는 피하)에 관한 사용법과 함께 설명 세트를 포함하는 부품 키트가 제공된다.

[0016] 본 발명의 다섯번째 양태에 따르면, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 액상의 약학 조성물을 포함하는 패키지(예를 들어, 사전충전된 주사기, 펜, 수액 백, 또는 전술한 것 중 임의의 것을 함유하는 패키지/용기)가 기재된다.

[0017] 본 발명의 여섯번째 양태에 따르면, 패키지 또는 약물 전달 장치를 제조하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 패키지 또는 약물 전달 장치 내에서 본 명세서에서 정의된 액상의 약학 조성물을 혼합시키는 단계를 포함한다. 또한, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 패키지 또는 약물 전달 장치를 제조하는 방법에 의해 수득될 수 있거나, 수득되거나, 또는 직접 수득되는 패키지 또는 약물 전달 장치가 제공된다.

[0018] 본 발명의 일곱번째 양태에 따르면, 본 명세서에 정의된 치료에 사용하기 위한 액상의 약학 조성물이 기재된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### · 정의

[0020] 본 발명의 임의의 특정 양태와 관련하여 설명된 선택적이고, 적합하고, 바람직한 특징을 포함하는 임의의 특징은 또한 본 발명의 임의의 다른 양태의 선택적이고, 적합하고, 바람직한 특징을 포함하는 특징일 수 있다.

[0021] 달리 언급되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 사용되는 다음의 용어들은 하기에 기재된 다음의 의미를 갖는다.

[0022] 본 발명의 명세서에서 사용된 용어 "항체" 및 이의 복수형 "항체들"은 특히 폴리클론(polyclonal) 항체, 친화성-정제 폴리클론 항체, 모노클론(monoclonal) 항체, 및 항체-결합 단편, 예컨대 나노바디(nanobodies), F(ab')<sub>2</sub>, Fab 단백질분해 단편, 및 단일 사슬 가변 영역 단편(scFvs)을 포함한다. 이것은 외팔(one-armed)(1가) 또는 양팔(two-armed)(2가) 항체 모두를 가리킨다.

[0023] 본 발명의 명세서의 용어 "재조합 항체"는 재조합 방법을 사용하여 제조, 발현, 생산 또는 유리된 항체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0024] 본 발명의 명세서의 용어 "항-IL-6R 항체"는 인터루킨-6 수용체(즉, IL-6R)에 대한 항체를 의미한다. 이 항체는 바람직하게는, 그것의 표적, 즉 IL-6R에 결합할 뿐만 아니라, 그것을 중화시키는(또는 억제시키거나 길항작용을 하는) 항체이다.

[0025] 본 발명의 명세서의 용어 "토실리주맙"은 WO9219759(특히 그 안의 hPM-1) 및 당업계의 다른 곳에 정의된 바와 같은, (Actemra® 또는 RoActemra®라는 상표명으로 상업적으로 입수할 수 있는) 원조 활성 약학 성분, 및 그의 바이오시밀러(biosimilars)를 포함한다. 토실리주맙은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR) 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR)을 갖는다. 문자량은 약 145 kDa이다.

[0026] 본 발명의 명세서의 용어 "바이오시밀러(biosimilar)"는 주어진 활성 약학 성분(즉, 보건 당국에 의해 승인된)과 완전한 단백질 서열 동일성을 공유하는 의약 물질을 의미한다. 바이오시밀러는 단백질 서열이 상기 명시된 정도로 실질적으로 동일하거나 상이할지라도, (약간) 상이한 글라이코실화 프로파일을 가질 수 있음을 알아야 한다. 그러한 "바이오시밀러"는 상기 "바이오시밀러"가 시판되기 전에 공식적으로 판매를 위한 "바이오시밀러"로 승인되어야 한다.

[0027] 본 발명의 명세서에서, 용어 "완충제"는 약학적 또는 수의학적 용도의 제제에서 안전하다고 알려지고, 제제에 대해 목적하는 pH 범위에서 제제의 pH를 유지 또는 조절하는 효과를 갖는 화합물 용액을 의미한다. 적당히 산성인 pH에서 적당히 염기성인 pH로 pH를 조절하기 위한 수용가능한 완충제는 인산염, 아세테이트, 시트르산, TRIS, 및 히스티딘, 이들의 염 및/또는 산성 형태, 및/또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. "TRIS"는 2-아미노-2-하이드록시메틸-1,3,-프로판디올, 및 이들의 임의의 약학적으로 허용가능한 염을 의

미한다. 본 발명에 따른 바람직한 완충제는 히스티딘 완충제이다.

[0028] 완충제를 만드는 화합물(들)은 또한 "완충화제(buffering agent)(들)"로 불린다. 완충제의 pH는 완충액이 부여하는 완충 효과로 인해 소량의 강산 또는 염기가 첨가될 때 약간만 변할 것이다. 예를 들어 히스티딘 완충제의 주어진 농도는 일반적으로 히스티딘의 접합체 염기 형태(즉, 비양성자화된 이미다졸(imidazole) 형태) 및 히스티딘의 접합체 산 형태(즉, 양성자화된 이미다졸륨(imidazolium) 형태; 또는 히스티딘 염)의 혼합된 농도에 관련된다. 이러한 농도는 일반적으로 히스티딘 또는 이의 염의 투입량을 참조하여 계산하기 쉽다. 조성물의 전체 pH는 일반적으로 각각의 관련 완충제 종류(즉 완충제(들)의 산/염기 결합체의 균형)의 평형 농도의 반영이다.

[0029] 본 발명의 명세서에서, 용어 "완충화제"는 완충제 또는 완충액의 산 또는 염기 성분(보통 약산 또는 약염기)을 의미한다. 완충화제는 주어진 용액의 pH를 미리 결정된 값 또는 그 부근에서 유지하는 것을 돋고, 그 완충화제는 일반적으로 미리 결정된 값을 보완하도록 선택된다. 완충화제는 적절하게는, 특히 상기 완충화제가 그의 상응하는 산/염기 결합체의 적절한 양(원하는 사전결정된 pH에 따라)과 혼합되거나(적절하게는 양성자 교환 가능), 또는 상응하는 산/염기 결합체의 필요한 양이 계내에서 형성되는 경우, 원하는 완충 효과를 일으키는 단일화합물이다 - 이는 원하는 pH에 도달할 때까지 강산 또는 강염기를 첨가하여 달성될 수 있다.

[0030] 본 발명의 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서의 "아미노산" 또는 "아미노산들"은, 특정(예를 들어, 아르지닌, 히스티딘) 또는 일반(예를 들어, 임의의 아미노산)을 불문하고, 그들의 존재 또는 조성물(특히 본 발명의 약학적 액상의 조성물) 내에서의 상응하는 유리 아미노산(들)(농도 양은 유리 아미노산 자체를 참조하여 적절하게 계산되지만, 이의/이들의 양성자화 상태 및/또는 염 형태에 관계없이)에 관한 것이다. 이는 천연 및/또는 인공 아미노산을 적절하게 포함할 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 그러한 참고 문헌은 웹타이드 또는 단백질과 같이, 보다 큰 화합물(다수의 화합물을 포함하는 조성물은 아닌)의 일부로서 공유결합된 아미노산 잔기(들)(여기서, 이러한 아미노산 잔기는 웹타이드 결합을 통해 연결된다)와 관련이 있는 것은 아니다. 예를 들어, 토실리주맙(tocilizumab)은 단백질로서, 아미노산 잔기를 포함하고 있지만, 어떠한 "유리 아미노산(들)"도 포함하지 않는 것으로 간주된다. 예를 들어, "메티오닌을 함유하지 않는" 것으로 정의된 조성물은 어떠한 유리 메티오닌도 함유하지 않지만, 자체적으로 아르지닌 잔기를 포함하는 하나 이상의 단백질(예를 들어, 토실리주맙)을 여전히 포함할 수 있다. 달리 언급하지 않는 한, 특정 또는 일반을 불문하고, 임의의 하나 이상의 "아미노산"에 대한 본 명세서의 언급은, 적절하게는 L-임체이성질체 또는 이의 라세미체, 가장 적절하게는 L-아미노산에 관한 것이다. 그 성질에 따라, 상기 유리 아미노산은 안정화제일 수 있다.

[0031] 조성물의 주어진 성분(예를 들어, "실질적으로 메티오닌이 없는 액상의 약학 조성물")과 관련하여 사용될 때, "실질적으로 없는"이란 용어는 기본적으로 상기 성분이 첨가되지 않은 조성물을 의미한다. 전술한 바와 같이, 이러한 언급은 단백질 구조 내에 아미노산 잔기(들)의 존재와 관련이 없다. 조성물이 주어진 성분을 "실질적으로 포함하지 않는" 경우, 상기 조성물은 적절하게는 상기 성분의 0.001 중량% 이하, 적절하게는 상기 성분의 0.0001 중량% 이하, 적절하게는 0.00001 중량% 이하, 보다 적절하게는 0.000001 중량% 이하를 포함한다.

[0032] 조성물의 주어진 성분(예를 들어, "전체적으로 메티오닌이 없는 액상의 약학 조성물")과 관련하여 사용될 때, "완전히 유리"라는 용어는 상기 성분을 전혀 함유하지 않는 조성물을 의미한다. 전술한 바와 같이, 이러한 언급은 단백질 구조 내에 아미노산 잔기(들)의 존재에 영향을 미치지 않는다.

[0033] 본 발명의 명세서에서 사용된 용어 "안정성"은 본 발명에 따른 제제에서 토실리주맙의 물리적, 화학적, 및 입체적 안정성을 의미한다(생물학적 효능의 유지를 포함). 단백질 제제의 불안정성은 단백질 분자의 화학적 분해 또는 응집에 의해 고차 중합체(higher order polymers), 탈글리코실화, 글리코실화의 변형, 산화 또는 본 발명의 항체의 하나 이상의 생물학적 활성을 감소시키는 임의의 다른 구조적 변형을 유발할 수 있다.

[0034] 본 발명의 명세서에서 사용된 용어 "안정한" 용액 또는 제제는 단백질의 분해, 변형, 응집, 생물학적 활성의 손실 등이 수용가능한 정도로 조절되고, 시간에 따라 수용할 수 없게 증가하지는 않는 하나의 용액 또는 제제이다. 따라서, 이는 일반적으로 보존/저장 동안, 성분, 전형적으로 그의 활성 또는 조성물의 물리적 안정성 및/또는 화학적 안정성 및/또는 생물학적 안정성을 의미한다. 바람직하게는, 제제는 예를 들어, 2 내지 8 °C에서 적어도 12 개월의 기간에 걸쳐 항체 활성의 80% 이상을 유지한다. 본 발명의 안정화된 항체 제제는 바람직하게는 예를 들어, 2 내지 8 °C에서 저장될 때, 적어도 약 12 개월, 18 개월, 보다 바람직하게는 적어도 20 개월, 더욱 더 바람직하게는 약 24 개월의 저장수명을 갖는다. 본 발명의 항체 제제의 안정성을 모니터링하는 방법은 당업계에서 이용 가능하고, 본 명세서에 개시된 실시예에 기재된 방법을 포함한다.

[0035] 본 발명의 명세서에서 사용된 용어 "안정제" 또는 "안정화제"는 활성 성분(토실리주맙과 같은)의 용해도를 향상

시키고 응집체 형성에 대해 상기 활성 성분을 안정화시키는 화합물이다. 그것은 또한 제제에서 다른 화합물(들)과 활성 성분의 반응 속도를 억제하거나 감소시킬 수 있다. 제제용 안정화제의 예로는 아미노산 또는 단백질(예를 들어, 글리신, 아르지닌, 알부민), 유기산(예를 들어, 젖산 또는 젖산 염) 또는 당류(예를 들어, 텍스트로오스, 만니톨, 수크로오스 또는 락토오스)가 있다. 본 발명에 따라, 바람직한 안정화제는 락테이트, 락트산 및/또는 아르지닌이다.

[0036] 본 발명의 명세서에서 사용된 용어 "등장성 제제(isotonicity agent)" 또는 "등장제(tonicifier)"는 생리학적으로 용인되고 제제에 적당한 탄력성을 부여하는 화합물이다. 이는 특히 제제와 접촉하는 세포막을 가로지르는 물의 순 흐름을 방지한다. 글리세린과 같은 화합물은 일반적으로 이러한 목적으로 사용된다. 본 발명에 따르면, 바람직한 등장성 제제는 염이고, 보다 더 바람직하게는 염화나트륨(NaCl)이다.

[0037] 본 발명의 명세서에서 사용되는 용어 "계면활성제"는 소수성, 유성 물질의 수용해도를 현저히 증가시키거나 상이한 소수성을 갖는 두 물질의 혼화성을 증가시키는 데 사용될 수 있는 가용성 화합물을 의미한다. 이러한 이유로, 이 중합체들은 일반적으로 산업 용도, 화장품, 및 의약품에 사용된다. 이들은 또한 약물 전달 용도의 모델 시스템으로 사용되고, 특히 약물의 흡수 또는 표적 조직으로의 전달을 변경하기 위해 사용된다. 잘 알려진 계면활성제는 폴리소르베이트(폴리옥시에틸렌 유도체; Tweens®로도 알려진)뿐만 아니라 폴록사머(즉, 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드를 주성분으로 하는 공중합체, Pluronics®로도 알려짐)를 포함한다. 본 발명에 따라, 바람직한 계면활성제는 폴리소르베이트 계면활성제이고, 보다 더 바람직한 계면활성제는 폴리소르베이트 80이다.

[0038] 본 발명의 명세서에서, 조성물의 주어진 성분, 특히 완충제의 특정 양에 대한 언급은, 관련 성분이 조성물을 형성할 때 비-무수(non-anhydrous) 형태로 사용될 수 있더라도, 관련 성분(또는 순수한 무수 형태의 상기 양을 사용하여 형성된 조성물)의 순수한 무수 형태의 양과 적절하게 관련이 있다. 임의의 상응하는 비-무수 형태(예를 들어, 일수화물, 이수화물 등)의 양은 적절한 배수를 단순히 사용함으로써 용이하게 계산될 수 있다. 예를 들어, 달리 언급되지 않는 한(실시예에 따라, 양은 히스티딘과 관련이 있다), 히스티딘과 관련하여 규정된 양은 약 155 g/mol의 분자량을 갖는 무수 형태의 히스티딘을 나타낸다. 당업자는 사용된 성분의 형태에 따라 희석제/물의 양을 신중하게 조절하여, 목표 농도를 도출하는 방법을 쉽게 이해할 수 있다.

[0039] 본 발명의 명세서의 "치료하는" 또는 "치료"에 대한 언급은 예방 뿐만 아니라 질환의 확립된 증상의 경감을 포함한다는 것이 이해되어야 한다. 상태, 질병 또는 질환을 "치료하는" 또는 "치료"에는 다음이 포함된다: (1) 상태, 질병 또는 질환에 걸리거나 걸리기 쉽지만 상태, 질병 또는 질환의 임상적 또는 잠재적 증상을 경험하거나 나타내지 않는 사람에서 발생하는 상태, 질병 또는 질환의 임상 증상의 출현을 예방 또는 지연시키는 것, (2) 상태, 질병 또는 질환을 억제하는 것, 즉, 질병의 진행 또는 재발 또는 적어도 하나의 임상 증상 또는 준 임상 증상을 정지, 감소 또는 지연시키는 것, 또는 (3) 질병을 완화 또는 약화시키는 것, 즉, 상태, 질병 또는 질환 또는 임상 증상 또는 준 임상 증상 중 적어도 하나의 퇴행을 야기하는 것.

[0040] 조성물이 복수의 성분(선택적으로 특정 양의 농도 또는 특정 범위의 농도에서)을 포함한다고 기술되는 경우, 상기 조성물은 선택적으로 언급된 것 이외의 추가의 성분을 선택적으로 포함할 수 있다.

#### · 발명의 상세한 설명

[0042] 본 발명의 주요 목적은 토실리주맙 항체를 포함하는 액상의 약학 조성물이고, 상기 항체는 IL-6R 활성을 중화(또는 억제하거나 길항작용)할 수 있다. 바람직하게는, 상기 토실리주맙 약학 조성물은 완충제로서 히스티딘을 포함하고, pH를 5.5 내지 7.5의 범위로 유지하며, 또한 젖산 또는 그의 염으로부터 선택된 안정제를 포함한다. 상기 조성물은 바람직하게(실질적으로 또는 전반적으로) 메티오닌이 없다. 또한, 조성물은 선택적으로 임의의 양, 농도, 또는 형태로 본 명세서에서 규정된 액상의 약학 조성물(예를 들어, 탄력성, 계면활성제 등을 포함함)과 관련하여 본 명세서에서 정의된 임의의 하나 이상의 추가 성분을 포함할 수 있고; 상기 조성물은 선택적으로 액상의 약학적 조성물(예: pH, 삼투압)과 관련하여 주어진 임의의 하나 이상의 파라미터 또는 특성을 나타낸다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 액상의 약학 조성물은 토실리주맙, pH 5.5 내지 7.0을 유지하는 완충화제로서의 히스티딘, 젖산 또는 그의 염으로부터 선택된 안정화제, 폴리소르베이트 계면활성제, 유리 아미노산 및 등장제로서 선택적으로 염을 포함한다. 유리 아미노산은 또한 추가의 안정제로서 사용될 수 있다.

[0043] 전체적으로 본 발명에 따르면, 액상의 약학 조성물은 메티오닌(예를 들어, L-메티오닌과 같은)을 (실질적으로 또는 전체적으로) 함유하지 않는다.

[0044] 본 발명에 따른 액상의 약학 조성물은 전체적으로 약 10 내지 약 250 mg/ml, 바람직하게는 약 15 내지 약 200

mg/mL의 농도로 토실리주맙을 포함한다. 예를 들어, 토실리주맙은 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180 또는 200 mg/mL의 농도 또는 약 이러한 농도로 제제에 존재할 수 있다.

[0045] 바람직하게는, 본 발명의 제제는 제제화 및/또는 포장시 적어도 12개월 동안(첫번째 사용 전) 적어도 80%의 항-IL-6R 생물학적 활성을 유지한다. 항-IL-6R 활성은 임의의 공지된 방법에 의해 측정될 수 있다.

[0046] 본 발명에 따른 액상의 약학 조성물은 전체적으로 약 5.5 내지 약 7.0의 pH를 갖는다. 바람직하게는, 액상의 약학 조성물은 약 5.5 내지 약 6.5 pH를 갖는다. 적절하게는, 액상의 약학 조성물은 약 6.0과 같이 약 5.8 내지 6.2의 pH를 갖는다.

[0047] 본 발명에 따른 완충제은 히스티딘이고 약 10 내지 약 25 mM의 농도이다. 일 구체예에서, 히스티딘은 약 15 내지 약 25 mM의 농도로, 바람직하게는 20 내지 25 mM의 농도로, 보다 바람직하게는 약 21 mM의 농도로 존재한다.

[0048] 또는, 액상의 약학 조성물은 약 0.1 내지 약 10 mg/mL의 농도로 완충제(적절하게는 히스티딘 완충 화학종 - 예를 들어, 히스티딘 자체)를 포함한다. 일 구체예에서, 완충제는 약 0.5 내지 약 5 mg/mL, 보다 바람직하게는 2 내지 4 mg/mL의 농도로 존재한다. 예를 들어, 완충제는 약 2.0 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25, 3.5, 3.75 또는 4.0 mg/mL의 농도로 제제 내에 존재할 수 있다. 일 구체예에서, 완충제는 히스티딘(L-히스티딘과 같은)이고 약 3.25 mg/mL의 농도로 존재한다.

[0049] 또는, 액상의 약학 조성물은 약 5:1 내지 약 200:1의 완충제 대 토실리주맙의 몰비(molar ratio)로 완충제를 포함하고, 주로 제제 내의 토실리주맙 농도에 의존할 것이다. 예를 들어, 토실리주맙이 20 mg/mL인 경우, 몰비는 가장 적합하게는 약 145:1이고, 토실리주맙이 180 mg/mL인 경우, 몰비는 가장 적합하게는 약 17:1이다.

[0050] 본 발명에 따른 액상의 약학 조성물은 전체적으로 안정화제, 가장 바람직하게는 젖산 나트륨 또는 젖산을 포함한다. 젖산 나트륨 및 젖산은 실제로 둘 다 액상의 토실리주맙 제제에서 히스티딘과 함께 사용하기 위한 특히 유리한 안정화제로서 본 발명자들에 의해 확인되었다.

[0051] 본 발명의 액상의 약학 조성물은 약 1 내지 약 20 mM, 바람직하게는 약 5 내지 약 15 mM, 보다 바람직하게는 약 8 내지 약 12 mM의 농도의 안정화제(젖산 나트륨 또는 젖산과 같은)를 포함한다. 일 특정 구체예에서, 안정화제는 젖산 나트륨 또는 젖산이고 액상의 약학 조성물 중에 약 10 mM의 농도로 존재한다.

[0052] 또는, 액상의 약학 조성물은 약 0.5 mg/mL 내지 약 5 mg/mL, 보다 바람직하게는 약 1 mg/mL 내지 약 2 mg/mL, 보다 더 바람직하게는 약 1.15 mg/mL의 농도에서 안정화제(젖산 나트륨 또는 젖산과 같은)를 포함한다. 특정 구체예에서, 안정화제는 젖산 나트륨 또는 젖산이고 액상의 약학 조성물 중에 약 1.12 mg/mL의 농도로 존재한다.

[0053] 또는, 액상의 약학 조성물은 약 5:1 내지 약 100:1의 토실리주맙에 대한 안정화제의 몰비에서 안정화제(젖산 나트륨 또는 젖산과 같은)를 포함하고, 주로 제제 내의 토실리주맙 농도에 의존할 것이다. 예를 들어, 20 mg/mL의 토실리주맙을 포함하는 조성물에서는, 몰비가 가장 적절하게는 약 72:1이고, 180 mg/mL의 토실리주맙을 포함하는 조성물에서는, 몰비가 가장 적절하게는 약 8:1이다.

[0054] 본 발명에 따른 액상의 약학 조성물은 전체적으로 히스티딘 및 메티오닌 이외의 적어도 하나의 유리 아미노산을 포함한다. 바람직하게는, 상기 유리 아미노산은 아르지닌이다. 상기 성분은 또한 좋은 안정제인 것으로 나타났다.

[0055] 본 발명의 액상의 약학 조성물은 약 50 내지 150 mM, 바람직하게는 약 75 내지 약 125 mM, 보다 바람직하게는 약 90 내지 약 110 mM의 농도로 적어도 하나의 유리 아미노산(아르지닌과 같은)을 포함한다. 예를 들어, 유리 아미노산은 약 90, 95, 100, 105, 또는 110 mM의 농도로 존재한다. 특정 구체예에서, 적어도 하나의 유리 아미노산은 아르지닌(L-아르지닌과 같은)이고 약 100 mM의 농도로 액상의 약학 조성물 중에 존재한다.

[0056] 또는, 액상의 약학 조성물은 약 10 mg/mL 내지 약 25 mg/mL, 바람직하게는 약 15 mg/mL 내지 약 20 mg/mL, 보다 바람직하게는 약 16 mg/mL 내지 약 18 mg/mL의 농도에서 적어도 하나의 유리 아미노산(아르지닌과 같은)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 적어도 하나의 유리 아미노산(들)은 약 16.0, 16.5, 17.0, 17.5, 또는 18.0 mg/mL의 농도로 존재한다. 특정 구체예에서, 적어도 하나의 유리 아미노산은 아르지닌(L-아르지닌과 같은)이고 액상의 약학 조성물 중에 약 17.4 mg/mL의 농도로 존재한다.

[0057] 또는, 액상의 약학 조성물은 약 50:1 내지 약 800:1의 토실리주맙에 대한 유리 아미노산의 몰비로 적어도 하나의 유리 아미노산(아르지닌과 같은)을 포함하고, 주로 제제 중 항체 농도에 의존할 것이다. 예를 들어, 20 mg/mL의 토실리주맙을 포함하는 조성물에서는, 몰비가 적절하게는 약 725:1이고, 180 mg/mL의 토실리주맙을 포

함하는 조성물에서는, 몰비가 가장 적절하게는 약 80:1이다.

[0058] 본 발명에 따른 액상의 약학 조성물은 전체적으로 계면활성제를 함유한다. 바람직한 계면활성제는 폴리소르베이트 20(대체명: 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트), 폴리소르베이트 40(대체명: 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노팔미테이트), 폴리소르베이트 60(대체명: 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노스테아레이트) 또는 폴리소르베이트 80(대체명: 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레이트, 또는 Tween 80®)와 같은, 폴리소르베이트이다. 바람직하게는 계면활성제는 폴리소르베이트 80이다.

[0059] 본 발명의 액상의 약학 조성물은 폴리소르베이트 80과 같은 계면활성제를 약 0.05 내지 약 0.5 mM, 바람직하게는 약 0.075 내지 약 0.3 mM, 보다 바람직하게는 약 0.1 내지 약 0.2 mM의 농도로 포함한다. 예를 들어, 계면활성제는 약 0.10, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19 또는 0.2 mM의 농도로 존재한다. 특정 구체예에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 80이고 약 0.152 mM의 농도로 액상의 약학 조성물 중에 존재한다.

[0060] 또는, 액상의 약학 조성물은 폴리소르베이트 80과 같은 계면활성제를, 약 0.05 내지 약 1 mg/mL, 바람직하게는 약 0.1 내지 1 mg/mL, 보다 바람직하게는 약 0.15 내지 0.3 mg/mL의 농도로 포함한다. 예를 들어, 계면활성제는 약 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.20, 0.21, 0.22, 0.23, 0.24, 0.25 또는 0.3 mg/mL의 농도로 존재한다. 특정 구체예에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 80이고 약 0.2 mg/mL의 농도로 액상의 약학 조성물 중에 존재한다.

[0061] 또는, 액상의 약학 조성물은 약 1:15 내지 약 15:10의 토실리주맙에 대한 계면활성제의 몰비로 계면활성제(폴리소르베이트 80과 같은)를 포함하고, 주로 제제에서 항체의 농도에 의존할 것이다. 예를 들어, 20 mg/mL의 토실리주맙을 포함하는 조성물에서는, 몰비가 적절하게는 약 11:10이고, 180 mg/mL의 토실리주맙을 포함하는 조성물에서는, 몰비가 가장 적절하게는 약 1:8이다.

[0062] 본 발명의 액상의 약학 조성물은 임의의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 희석제, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 그러나, 가장 적절하게는 액상의 약학 조성물은 수성 약학 조성물이다. 가장 적절하게는 희석제는 물이고, 적절하게는 물 만이다(water alone). 물은 적절하게는 주사용 증류수(WFI: water for injection)이다. 희석제는 예를 들어 중량 백분율이 총 100%가 되도록, 임의의 액상의 약학 조성물에서 성분의 균형을 이룰 수 있다. 액상의 약학 조성물의 임의의 성분과 관련하여 본 명세서에 주어진 임의의 농도는 임의의 다른 성분과 혼합된 희석제 중(그리고 적절하게 용해된) 상기 성분의 농도를 나타낸다.

[0063] 본 발명의 액상의 약학 조성물은 적절하게는 용액이고, 적절하게 미립자 또는 침전물이 (실질적으로 또는 전체적으로) 없다.

[0064] 본 발명에 따른 액상의 약학 조성물은 전체적으로 염(등장성 제제로 작용하는)과 같은 하나 이상의 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 등장성 제제는 염화나트륨(NaCl)이거나 염화나트륨을 포함한다. 특정 구체예에서, 등장성 제제는 염화나트륨이다. 염화나트륨은 특히 액상의 토실리주맙 제제에서 히스티딘 완충액과 함께 사용하기에 유리한 등장성 제제이다.

[0065] 적합하게는, 액상의 약학 조성물은 약 5 내지 약 50 mM, 바람직하게는 약 10 내지 약 30 mM, 예를 들어 약 10, 12.5, 15, 17.5, 20, 22.5, 25, 27.5, 또는 30 25 mM 농도의 염(염화나트륨과 같은)을 포함한다. 일 구체예에서, 염은 약 10 mM의 농도로 존재한다. 특정 구체예에서, 염은 염화나트륨이고 약 10 mM의 농도로 존재한다.

[0066] 또는, 액상의 약학 조성물은 약 0.1 mg/mL 내지 약 5 mg/mL, 바람직하게는 약 0.25 mg/mL 내지 약 2.5 mg/mL, 보다 바람직하게는 약 0.4 mg/mL 내지 약 2 mg/mL의 농도에서 염(NaCl과 같은)을 포함한다. 일 구체예에서, 염은 0.5 mg/mL 내지 1.2 mg/mL, 가장 적합하게는 약 0.58 mg/mL의 농도로 존재한다. 특정 구체예에서, 염은 염화나트륨이고 약 0.58 mg/mL의 농도로 존재한다.

[0067] 또는, 액상의 약학 조성물은 약 2:1 내지 약 100:1의 토실리주맙 대 염의 몰비에서 염(NaCl과 같은)을 포함하고, 주로 제제 내의 토실리주맙의 농도에 의존할 것이다. 예를 들어, 20 mg/mL의 토실리주맙을 포함하는 조성물에서는, 몰비가 적절하게는 약 72:1이고, 180 mg/mL의 토실리주맙을 포함하는 조성물에서는, 몰비가 가장 적절하게는 약 8:1이다.

[0068] 본 발명의 추가의 양태에서, 본 발명은 또한 토실리주맙을 본 명세서에서 정의된 바와 같은 액상의 약학 조성물을 형성하는 데 필요한 임의의 관련 성분과 혼합하는 것을 포함하는, 액상의 토실리주맙을 안정화시키는 방법을 제공한다. 따라서, 본 발명은 액상의 약학 조성물의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 토실리주맙, 히스티딘 완충액 및 젖당 또는 그의 염, 폴리소르베이트 계면활성제, 유리 아미노산 및 선택적으로 염(등장성 제제

로서, NaCl과 같은)을 함께 혼합하는 단계를 포함한다. 이들 화합물(즉, 토실리주맙, 히스티딘 완충액, 젖산 또는 그의 염, 계면활성제, 적어도 하나의 유리 아미노산, 및/또는 염)은 각각 본 명세서에 기재된 농도, pH, 및/또는 비율에 따라 사용될 수 있다. 필요하다면, 당업자는 액상의 약학 조성물을(특히 주사기를 통한 주입용)을 생성하기 위해 당업계에 공지된 기술 또는 하기의 실시예 색션을 참조할 수 있다.

- [0069] 본 발명의 구체예에서, 상기 방법은 모든 성분이 희석제에 (실질적으로 또는 전체적으로) 용해되도록, 희석제(예를 들어, 물) 중의 관련 성분들을 함께 혼합하는 단계를 포함한다.
- [0070] 또한, 본 명세서에서 정의된 액상의 약학 조성물의 제조 방법에 의해 수득될 수 있거나, 수득되거나, 또는 직접 수득되는 액상의 약학 조성물이 제공된다.
- [0071] 적합하게는, 본 발명의 액상의 약학 조성물은 6 개월 이상, 적합하게는 12 개월 이상, 적합하게는 18 개월 이상, 보다 적합하게는 24 개월 이상의 저장수명을 갖는다. 적합하게는, 본 발명의 액상의 약학 조성물은 2~8°C의 온도에서 6 개월 이상, 적합하게는 12 개월 이상, 적합하게는 18 개월 이상, 보다 적합하게는 24 개월 이상의 저장수명을 갖는다.
- [0072] 최종 액상의 약학 조성물은 적절하게 입자상 물질(particulate matter)을 제거하기 위해 여과될 수 있다. 적절하게는 여과는 1  $\mu\text{m}$  이하, 적절하게는 0.22  $\mu\text{m}$  크기의 필터를 통해 이루어진다. 예를 들어, 여과는 0.22  $\mu\text{m}$ 에서 PES 필터 또는 PVDF 필터를 통한 모드이다.
- [0073] 본 발명의 추가의 양태에서, 본 발명은 본 명세서에서 정의된 액상의 약학 조성물을 포함하는 약물 전달 장치를 제공한다. 바람직하게는, 약물 전달 장치는 약학 조성물이 존재하는 챔버(chamber)를 포함한다. 보다 바람직하게는, 약물 전달 장치는 무균이다.
- [0074] 약물 전달 장치는 바이알, 앰플, 주사기, 주사 펜(injection pen)(예를 들어, 주사기를 필수적으로 포함함), 또는 수액 백일 수 있다. 약물 전달 장치가 주사기인 경우, 바람직하게는 주사 펜이다. 적합하게는 주사기는 유리 주사기(glass syringe)이다.
- [0075] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본 발명은 약물 전달 장치(액상의 약학 조성물이 포함되지 않은), 본 명세서에서 정의된 액상의 약학 조성물(선택적으로 별도의 패키지 또는 용기에 함유됨), 및 선택적으로 액상의 약학 조성물의 투여(예를 들어, 피하 또는 정맥)에 관한 설명서 세트를 포함한다. 사용자는 투여 전에 액상의 약학 조성물(바이알 또는 앰풀 등으로 제공될 수 있다)로 약물 전달 장치를 채울 수 있다.
- [0076] 또한, 본 명세서에 정의된 액상의 약학 조성물을 포함하는 패키지가 기재된다. 적합하게는, 패키지는 본 명세서에서 정의된 약물 전달 장치, 적합하게는 복수의 약물 전달 장치를 포함한다. 패키지는 하나 이상의 약물 전달 장치를 포함하기 위한 임의의 적절한 용기를 포함할 수 있다.
- [0077] 본 발명은 본 명세서에 정의된 바와 같이 적합하게, 약물 전달 장치를 제조하는 방법을 추가로 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에서 정의된 액상의 약학 조성물을 약물 전달 장치 내에 혼입시키는 것을 포함한다. 이러한 제조는 일반적으로 본 명세서에서 정의된 바와 같이 액상의 약학 조성물을 주사기에 적절하게 바늘을 통해 부착시키는 것을 포함한다. 그 후 바늘을 제거하거나, 교체하거나, 계속 있게 할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 정의된 제조 방법에 의해 수득될 수 있거나, 수득되거나, 또는 직접 수득되는 약물 전달 장치가 개시된다.
- [0078] 또한, 본 명세서에는 패키지를 제조하는 방법이 기술되고, 상기 방법은 본 명세서에서 정의된 액상의 약학 조성물을 패키지 내에 혼입시키는 것을 포함한다. 적합하게는, 이는 상기 액상의 약학 조성물을 하나 이상의 약물 전달 장치 내에 혼입시킨 다음, 상기 하나 이상의 사전충전된 약물 전달 장치를 상기 패키지 내에 존재하는 용기에 포함시킴으로써 달성된다. 본 발명은 또한, 본 명세서에서 정의된 제조 방법에 의해 수득될 수 있거나, 수득되거나, 또는 직접 수득되는 패키지를 제공한다.
- [0079] 본 발명의 명세서에서 정의된 액상의 약학 조성물은 임의의 하나 이상의 전술한 질병 또는 의학적 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 액상의 약학 조성물은 류마티스성 관절염 및/또는 소아 특발성 관절염을 치료하는 데 사용된다. 또는, 액상의 약학 조성물은 거대세포성동맥염 또는 전신 경화증(systemic sclerosis)과 같은 기타 질병을 치료하는 데 사용된다.
- [0080] 액상의 약학 조성물은 적합하게는 정맥 주사 또는 피하 주사를 통해 비경구 투여된다.
- [0081] 특정 구체예
- [0082] 본 발명의 일 구체예에서, 액상의 약학 조성물은:

- [0083] - 토실리주맙;
- [0084] - pH를 약 5.5 내지 7.0으로 유지하는 히스티딘 완충액;
- [0085] - 젖산 또는 그의 염으로부터 선택된 안정화제;
- [0086] - 유리 아미노산(예를 들어, 아르지닌);
- [0087] - 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 80);
- [0088] - 주사용 증류수; 및
- [0089] - 선택적으로 염(예를 들어, NaCl)
- [0090] 을 포함한다.
- [0091] 본 발명의 일 구체예에서, 액상의 약학 조성물은:
- [0092] - 10 내지 250 mg/mL의 농도인 토실리주맙;
- [0093] - pH를 약 5.5 내지 7.0으로 유지하는 히스티딘 완충액;
- [0094] - 젖산 또는 그의 염으로부터 선택된 안정화제;
- [0095] - 유리 아미노산(예를 들어, 아르지닌);
- [0096] - 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 80);
- [0097] - 주사용 증류수; 및
- [0098] - 선택적으로 염(예를 들어, NaCl)
- [0099] 을 포함한다
- [0100] 본 발명의 일 구체예에서, 액상의 약학 조성물은:
- [0101] - 토실리주맙;
- [0102] - 완충액은 10 내지 25 mM의 농도, 또는 다르게는 0.5 내지 5 mg/mL의 농도 또는 다르게는 5:1 내지 200:1의 항체에 대한 완충액의 몰비인, pH를 약 5.5 내지 7.0으로 유지하는 히스티딘 완충액;
- [0103] - 젖산 또는 그의 염으로부터 선택된 안정화제;
- [0104] - 유리 아미노산(예를 들어, 아르지닌);
- [0105] - 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 80);
- [0106] - 주사용 증류수; 및
- [0107] - 선택적으로 염(예를 들어, NaCl)
- [0108] 을 포함한다.
- [0109] 본 발명의 일 구체예에서, 액상의 약학 조성물은:
- [0110] - 토실리주맙;
- [0111] - pH를 약 5.5 내지 7.0으로 유지하는 히스티딘 완충액;
- [0112] - 안정화제가 5 내지 15 mM의 농도, 또는 다르게는 0.5 내지 5 mg/mL의 농도 또는 다르게는 5:1 내지 100:1의 항체에 대한 안정화제의 몰비인, 젖산 또는 그의 염으로부터 선택된 안정화제;
- [0113] - 유리 아미노산(예를 들어, 아르지닌);
- [0114] - 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 80);
- [0115] - 주사용 증류수; 및
- [0116] - 선택적으로 염(예를 들어, NaCl)

- [0117] 을 포함한다.
- [0118] 본 발명의 일 구체예에서, 액상의 약학 조성물은:
- 토실리주맙;
  - pH를 약 5.5 내지 7.0으로 유지하는 히스티딘 완충액;
  - 젖산 또는 그의 염으로부터 선택된 안정화제;
  - 유기 아미노산이 50 내지 150 mM의 농도, 또는 다르게는 10 내지 25 mg/mL의 농도 또는 다르게는 50:1 내지 800:1의 항체에 대한 유기 아미노산의 몰비인, 유리 아미노산(예를 들어, 아르지닌);
  - 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 80);
  - 주사용 중류수; 및
  - 선택적으로 염(예를 들어, NaCl)
- [0126] 을 포함한다.
- [0127] 본 발명의 일 구체예에서, 액상의 약학 조성물은:
- 토실리주맙;
  - pH를 약 5.5 내지 7.0으로 유지하는 히스티딘 완충액;
  - 젖산 또는 그의 염으로부터 선택된 안정화제;
  - 유리 아미노산(예를 들어, 아르지닌);
  - 계면활성제가 0.05 내지 0.55 mM의 농도, 또는 다르게는 0.05 내지 1 mg/mL의 농도 또는 다르게는 1:15 내지 15:10의 항체에 대한 계면활성제의 몰비인, 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 80);
  - 주사용 중류수; 및
  - 선택적으로 염(예를 들어, NaCl)
- [0135] 을 포함한다.
- [0136] 본 발명의 일 구체예에서, 액상의 약학 조성물은:
- 토실리주맙;
  - pH를 약 5.5 내지 7.0으로 유지하는 히스티딘 완충액;
  - 젖산 또는 그의 염으로부터 선택된 안정화제;
  - 유리 아미노산(예를 들어, 아르지닌);
  - 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 80);
  - 주사용 중류수; 및
  - 염이 5 내지 50 mM의 농도, 또는 다르게는 0.1 내지 5 mg/mL의 농도 또는 다르게는 2:1 내지 100:1의 항체에 대한 염의 몰비인, 선택적으로 염(예를 들어, NaCl)
- [0144] 을 포함한다.
- [0145] 본 발명의 일 구체예에서, 액상의 약학 조성물은:
- 10 내지 250 mg/mL 농도의 토실리주맙;
  - pH를 약 5.5 내지 7.0으로 유지하는 히스티딘 완충액(상기 완충액은 10 내지 25 mM의 농도, 또는 다르게는 0.5 내지 5 mg/mL의 농도 또는 다르게는 5:1 내지 200:1의 항체에 대한 완충액의 몰비임);
  - 젖산 또는 그의 염으로부터 선택된 안정화제(상기 안정화제는 5 내지 15 mM의 농도, 또는 다르게는 0.5 내지 5 mg/mL의 농도 또는 다르게는 5:1 내지 100:1의 항체에 대한 안정화제의 몰비임);

- [0149] - 유리 아미노산(예를 들어, 아르지닌)(상기 유기 아미노산은 50 내지 150 mM의 농도, 또는 다르게는 10 내지 25 mg/mL의 농도 또는 다르게는 50:1 내지 800:1의 항체에 대한 유기 아미노산의 몰비임);
- [0150] - 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 80)(상기 계면활성제는 0.05 내지 0.55 mM의 농도, 또는 다르게는 0.05 내지 1 mg/mL의 농도 또는 다르게는 1:15 내지 15:10의 항체에 대한 계면활성제의 몰비임);
- [0151] - 주사용 증류수; 및
- [0152] - 선택적으로 염(예를 들어, NaCl)(상기 염은 5 내지 50 mM의 농도, 또는 다르게는 0.1 내지 5 mg/mL의 농도 또는 다르게는 2:1 내지 100:1의 항체에 대한 염의 몰비임)
- [0153] 을 포함한다.
- [0154] · 실시예
- [0155] 재료 및 장비
- [0156] 하기 물질을 실시예에 기재된 제제의 제조에 사용하였다:

화학물질(Chemical)	공급사(Supplier)
L-히스티дин(histidine)	피셔(Fisher)
L-아르지닌(Arginine)	시그마(Sigma)
L-메티오닌(methionine)	시그마(Sigma)
나트륨(Sodium)-L-젖산염(lactate)	시그마(Sigma)
L-젖산(lactic acid)	시그마(Sigma)
염화나트륨(Sodium chloride)	시그마(Sigma)
중아황산염나트륨(Sodium bisulphite)	시그마(Sigma)
나트륨(Sodium)-L-아스코르베이트(ascorbate)	시그마(Sigma)
L-트립토판(Tryptophan)	시그마(Sigma)
폴리소르베이트(Polysorbate) 80	시그마(Sigma)
주사용 증류수(Water for injection)	하이클론(HyClone)

[0157]

분석 기법 및 프로토콜

[0159]

다음의 표에 명시된 근거로, 하기 프로토콜의 분석 방법을 하기 실시예 및 스크리닝 실험에 사용하였다:

분석 방법(Analytical Method)	테스트의 범위(Scope of the test)
SEC	가용성 응집체의 정량화(Quantification of soluble aggregates)
IEX-HPLC	산 및 염기 화학종의 정량화(Quantification of acidic and basic species)
시각적 검사(Visual inspection)	외관, 입자 평정 평가(Appearance, assessment of particle formation)

[0160]

[0161]

상기 분석 방법 각각에 대한 개별 프로토콜을 아래에서 차례로 설명하고, 실시예 및 스크리닝 실험에서 이러한 분석 방법에 대한 참조로 이를 프로토콜을 사용하였다.

[0162]

## 크기 배제 크로마토그래피(SEC: Size Exclusion Chromatography)

[0163]

토실리주맙 제제의 고성능 크기 배제 크로마토그래피는 300 mm x 7.8 mm 컬럼에서 5 μm 상 다이올 실리카 250 Å 기공 패킹(pore packing) 물질과 Dionex Ultimate 3000 UHPLC® 접속 시스템을 사용하여 수행되었다. 컬럼은 200mM 인산 나트륨 완충액, 250mM NaCl, pH 7.0 이동상에서 평형시켰다. 유속은 0.5 mL/min이고 UV 검출(280 nm)을 사용하였다. 주입량은 20 μL였다. 모든 분석은 상온에서 수행되었다.

[0164]

## 이온-교환 크로마토그래피(IEX-HPLC: Ion-exchange chromatography)

[0165]

토실리주맙 제제의 고성능 크기 배제 크로마토그래피는 100 mm x 4.6 mm 컬럼에서 Agilent 기술 1200 시리즈 HPLC® 시스템을 사용하여 수행되었다. 컬럼은 20mM 인산 나트륨 완충액 pH 7, 250mM NaCl, pH 7.0 이동상에서 평형시키고 20mM 인산 나트륨 완충액, 1M NaCl pH 7.0에 의한 구배법(gradient method)으로 용출시켰다. 유속은 0.3 mL/min이고 UV 검출(214 nm 및 280 nm)을 사용하였다. 주입량은 10 μL였다. 모든 분석은 40°C에서 수행되었다.

[0166]

## 외관 검사(Visual inspection)

[0167]

가시 입자(Visible particles)는 2.9.20을 사용하여 적절하게 검출되었다. European Pharmacopoeia Monograph

(미립자 오염: 가시 입자). 상기 장치는

- [0168] · 수직 위치에 고정된 적절한 크기의 매트 블랙 패널
- [0169] · 검정색 패널 옆에 수직 위치로 고정된 적절한 크기의 무반사(non-glare) 흰색 패널
- [0170] · 적절한, 차광이 있는, 백색광 광원과 적절한 광 확산기(각각 길이 525 mm의, 두 개의 13 W 형광 튜브를 포함하는 뷔잉 일루미네이터(viewing illuminator))가 장착된 조절가능한 램프홀더(lampholder). 시점에서의 조명 강도는 2000 lux와 3750 lux 사이에서 유지된다.

[0171] 임의의 부착된 라벨을 용기에서 꺼내고 외부를 씻어서 건조시켰다. 용기를 부드럽게 돌리거나 뒤집어, 공기 방울이 유입되지 않도록 하고, 흰색 패널 앞쪽에서 약 5 초 동안 관찰한다. 절차는 검정 패널 앞에서 반복되었다. 임의의 입자의 존재는 기록되었다.

#### 실시예 1 - 토실리주맙의 응집에 대한 대안적인 항산화제의 효과 테스트

[0173] 토실리주맙의 상업적인 피하(sc) 제제(ACTEMRA®)는 다음 성분들을 포함한다:

sc 제제의 성분(Ingredients of the sc formulation)
토실리주맙(Tocilizumab)(180 mg/mL)
폴리소르베이트(polysorbate) 80,
L-히스티딘(histidine) and L-히스티딘 1연산염(histidine monohydrochloride)
L-아르지닌(arginine) and L-아르지닌 염산염(arginine hydrochloride)
L-메티오닌(methionine)
주사용 증류수(water for injection)(WFI)
약 6.0의 pH(pH of about 6.0)

[0174]

메티오닌은 겔 침투 크로마토그래피(크기 배제 크로마토그래피, SEC라고도 함)에 의해 측정된 바와 같이, 저장하는 동안 토실리주맙의 고분자 화학종(HMWS)의 형성을 상당히 억제하는 것으로 나타났다. 아르지닌만을 함유하는 조성물과 비교하여 아르지닌 및 메티오닌을 함유하는 조성물에서 HMWS(이량체 형태)의 형성 속도는 상당히 낮았다; 예를 들어, EP 2238985의 실시예 1을 참조한다. 그러나, 메티오닌은 승인된 의약품에서의 승인된 비활성 성분이긴 하지만, 특히 냉장 온도 이상에서, 빠르게 산화하는 성질로 인해 이를 사용하는 데는 명확한 단점이 있고, 이는 산화된 메티오닌 화학종에 의한 악취의 발생뿐만 아니라 가공 및 저장 중 안정성에 대한 우려를 야기한다. 따라서, 가능한 한 이 화합물을 사용하지 않는 것이 좋다. 공지된 항산화제 활성을 가진 메티오닌이, 45°C에서 그 대안적인 항산화제의 효과가 저장하는 동안 토실리주맙(180 mg/ml)의 고분자량 화학종(HMWS) 형성에 대해 시험되었다. 효과는 다음을 포함하는 원인 제제(background formulation)에서 시험하였다:

- [0176] · L-히스티딘(21 mM)
- [0177] · L-아르지닌(100 mM)
- [0178] · 폴리소르베이트 80(0.2 mg/ml)
- [0179] · 주사용 증류수
- [0180] · pH 6.0

[0181] 토실리주맙의 응집은 2 주 동안 45°C에서 저장 전과 저장 후 SEC 및 시각적 평가로 평가하였다.

[0182] 결과를 표 1에 나타내었다. 시험한 두 가지 항산화제, 소듐 바이설파이트 및 아황산 나트륨 및 아스코르브 산 나트륨은 HMWS를 매우 빠르게 형성시켰다. 또한, 아스코르브 나트륨의 사용은 45°C에서 2 주 후에 육안으로 침전을 관찰할 수 있었다. 젖산 나트륨과 트립토판을 동시에 사용하면 HMWS 생성 속도가 현저하게 낮았지만, 메티오닌의 존재 하에서 달성된 것과 비교할 만한(비록 약간은 더 높음) HMWS 생성을 유도한 것은 젖산 나트륨 만이었다. 중요하게는, 메티오닌과 같은 다른 항산화제와 달리, 젖산 나트륨도 저장 중에 매우 안정한 것으로 알려져 있다. 결과적으로, 젖산 나트륨은 다음의 실시예에서 설명된 추가의 최적화로 고려된 주요 안정화 종(species)으로 선택되었다.

#### 표 1

[0183] %HMWS의 증가 및 2 주 동안 45°C에서 저장한 후 토실리주맙 조성물의 시각적 평가에 대한 선택된 항산화제의

효과. 모든 제제는 L-히스티딘(21 mM), L-아르지닌(100 mM), 폴리소르베이트 80(0.2 mg/ml) 및 WFI를 함유하고 pH 6.0으로 조절되었다. Pass = 가시 입자가 없는 깨끗한 용액; Fail = 입자 및/또는 유백광 생성.

첨가제(Additive)	% 증가율(increase) in HMWS (2 weeks at 45° C)	시각적 평가 (Visual assessment) (2 weeks at 45° C)
메티오닌(Methionine)(30 mM)	0.35	Pass
젖산(Lactate)(50 mM)	0.42	Pass
중아황산염 나트륨(Sodium bisulphite)(30 mM)	20.56	Pass
아스코르브산 나트륨(Sodium ascorbate)(10 mM)	9.06	Fail
트립토판(Tryptophane)(7 mM)	0.56	Pass

#### [0184] 실시예 2 - 토실리주맙의 응집에 대한 젖산 농도의 영향 조사

[0185] 40°C 및 25°C에서 저장 동안 토실리주맙(180 mg/ml)의 HMWS 생성에 대한 젖산 나트륨 농도의 영향을 평가하였다. 그 영향은 메티오닌(30 mM)의 영향 및 항산화제를 전혀 함유하지 않은 조성물과도 비교되었다. 그 영향은 다음을 포함하는 원인 제제에서 시험하였다:

[0186] · L- 히스티딘(21 mM)

[0187] · L- 아르지닌(100 mM)

[0188] · 폴리소르베이트 80(0.2 mg/ml)

[0189] · 주사용 중류수(WFI)

[0190] · pH 6.0

[0191] 토실리주맙의 응집은 4 주 동안 40° C 및 8 주 동안 25° C에서 저장 전후에 SEC 및 시각적 평가로 평가하였다.

[0192] 결과를 표 2에 나타내었다. HMWS의 증가율은 메티오닌이 없는 경우 메티오닌(30mM)을 함유하는 동일한 조성물과 비교하여 더 큰 것으로 나타났고, 이는 다른 특허(EP2238985)에 의해 이전에 보고된 메티오닌의 안정화 효과를 확인시켰다. 또한 젖산 나트륨은 HMWS의 생성을 억제한다는 것을 보여주었다. 젖산 나트륨의 안정화 효과는 고농도(25 mM 및 50 mM)와 비교하여 10 mM 농도에서 다소 두드러진 것으로 나타났다. 10 mM 젖산 나트륨을 사용한 HMWS 생성의 억제는 메티오닌(30 mM)을 사용하여 관찰된 것과 비슷하였다.

#### 표 2

[0193] %HMWS의 증가 및 4 주 동안 40° C 및 8 주 동안 25° C에서 저장한 후 토실리주맙 조성물의 시각적 평가에 대한 메티오닌 및 젖산 나트륨의 영향. 모든 제제는 L-히스티딘(21 mM), L-아르지닌(100 mM), 폴리소르베이트 80(0.2 mg/ml) 및 WFI를 함유하고 pH 6.0으로 조절되었다. Pass = 가시 입자가 없는 깨끗한 용액; Fail = 입자 및/또는 유백광 생성.

첨가제(Additive)	% 증가율(increase) in HMWS (4 weeks at 40° C)	시각적 평가(Visual assessment) (4 weeks at 40° C)	% 증가율(increase) in HMWS (8 weeks at 25° C)	시각적 평가(Visual assessment) (8 weeks at 25° C)
메티오닌(Methionine)(30 mM)	0.23	Pass	0.07	Pass
첨가제 없음(No additive)	0.42	Pass	0.19	Pass
젖산 나트륨(Sodium lactate)(50 mM)	0.32	Pass	0.10	Pass
젖산 나트륨(Sodium lactate)(25 mM)	0.33	Pass	0.10	Pass
젖산 나트륨(Sodium lactate)(10 mM)	0.28	Pass	0.08	Pass

[0194] 실시예 3 - 젖산계 제제의 추가 안정성 시험

[0195] 토실리주맙의 안정성은 ACTEMRA®(20 mg/ml)의 피하 유사(180 mg/ml) 및 정맥 유사 제제 모두에서 선택된 젖산계 제제와 함께 시험되었다.

[0196] ACTEMRA®의 피하(sc) 유사 제제는 토실리주맙(180 mg/ml), L- 히스티딘(20 mM), L-아르지닌(100 mM), L-메티오닌(30 mM), 폴리소르베이트 80(0.2 mg/ml) 및 주사용 중류수(WFI)를 함유하였고 pH 6.0으로 조절하였다.

[0197] ACTEMRA®의 정맥(iv) 유사 제제는 토실리주맙(20 mg/ml), 인산 이나트륨 12수화물 및 인산 이수소 나트륨 탈수물(15 mM 인산염 완충액으로서), 폴리소르베이트 80(0.5 mg/ml), 수크로오스(50 mg/ml) 및 WFI를 함유하였고 pH 6.5로 조절하였다.

[0198] 동일한 젖산계 조성물을 180 mg/ml 및 20 mg/ml 토실리주맙 샘플 모두에 사용하였다. 조성물은 L-히스티딘(21 mM), L-아르지닌(100 mM), 나트륨 L-젖산(10 mM) 폴리소르베이트 80(0.2 mg/ml) 및 WFI를 함유하였고 pH 6.0으로 조절되었다.

[0199] HMWS 생성 속도는 크기 배제 크로마토그래피로 평가되었다. 산성 및 염기성 종의 생성 속도를 평가하기 위해 이온-교환 크로마토그래피를 사용하였다.

[0200] 180 mg/ml 토실리주맙 조성물에 관한 결과를 표 3 및 표 4에 나타내었다. 두 샘플 모두 40°C에서 4 주간 배양한 후 시각적 평가 시험을 통과하였다(표 3). HMWS 생성 속도는 ACTEMRA®의 제제와 젖산계 제제 사이에서 유사하였다(표 3). 비슷하게, 산성 종 및 염기성 종의 생성 속도는 ACTEMRA® 제제와 젖산계 제제 사이에서 유사하였다(표 4).

**표 3**

[0201] T=0 및 40°C에서 4 주간 저장 후 sc-유사 및 젖산계 제제의 시각적 평가 및 %HMWS. 토실리주맙의 농도 = 180 mg/ml. Pass = 가시 입자가 없는 깨끗한 용액; Fail = 입자 및/또는 유백광 생성.

제제(Formulation)	시각적 평가(Visual assessment) (T=0)	시각적 평가(Visual assessment) (4 주)	% HMWS (T=0)	% HMWS (4 주)
ACTEMRA®의 제제(Formulation of ACTEMRA®)	Pass	Pass	0.70	0.84
젖산계 제제(Lactate-based formulation)	Pass	Pass	0.72	0.89

**표 4**

[0202] T=0 및 40°C에서 4 주간 저장 후 sc-유사 및 젖산계 제제의 산성 및 염기성 종의 평가. 토실리주맙의 농도 = 180 mg/ml.

제제(Formulation)	산성 종(Acidic species) (T=0)	산성 종(Acidic species) (4 주)	염기성 종(Basic species) (T=0)	염기성 종(Basic species) (4 주)
ACTEMRA®의 제제(Formulation of ACTEMRA®)	11.14	20.51	9.54	11.14
젖산계 제제(Lactate-based formulation)	11.18	20.68	9.04	11.91

[0203] 20 mg/ml 토실리주맙 조성물에 관한 결과를 표 5 및 표 6에 나타내었다. 두 샘플 모두 40°C에서 4 주간 배양 후 시각적 평가 시험을 통과하였다(표 5). 40°C에서 4 주간 배양 후 HMWS가 약간 감소한 것으로 나타났고, 감소는 젖산계 제제에서 더 두드러졌다(표 5). 감소 원인은 전체적으로 명확하지 않고, HMWS 해리의 정도가 발생했는지 아니면 그 변화가 분석 오차 내에 있는지의 여부도 확실하지 않다. 어떤 경우라도, 40°C에서의 배양은 시험된 두 가지 제제 중 하나에서 HMWS의 증가로는 이어지지 않았다. 젖산계 제제는 정맥 유사 제제와 비교하여 산성 종 생성 속도가 현저히 낮게 나타났다(표 6). 이는 젖산계 제제(pH 6.0) 및 정맥 유사 제제(pH 6.5)의 pH가 상

이하기 때문에 가능하다. pH의 차이는 또한 정맥 유사 제제와 비교하여 젖산계 제제의 염기성 종 생성 속도가 약간 더 높다는 것을 설명할 수 있다. 전반적으로, 총 충전 불순물(즉, 산성 종 및 염기성 종의 합)의 증가는 40°C에서의 배양 후 정맥 유사 제제와 비교하여 젖산계 제제에서 상당히 낮았다(표 6).

표 5

[0204] T=0 및 40°C에서 4 주간 저장한 후의 iv-유사 및 젖산계 제제에서의 시각적 평가 및 %HMWS. 토실리주맙의 농도 = 20 mg/ml. Pass = 가시 입자가 없는 깨끗한 용액; Fail = 입자 및/또는 유백광 생성.

제제(Formulation)	시각적 평가(visual assessment) (T=0)	시각적 평가(Visual assessment) (4 주)	% HMWS (T=0)	% HMWS (4 주)
ACTEMRA®의 제제(Formulation of ACTEMRA®)	Pass	Pass	0.68	0.60
젖산계 제제(Lactate-based formulation)	Pass	Pass	0.65	0.41

표 6

[0205] T=0 및 40°C에서 4 주간 저장 후 iv-유사 및 젖산계 제제에서의 산성 및 염기성 종의 평가. 토실리주맙의 농도 = 20 mg/ml.

제제(Formulation)	산성 종(Acidic species) (T=0)	산성 종(Acidic species) (4 주)	염기성 종(Basic species) (T=0)	염기성 종(Basic species) (4 주)
ACTEMRA®의 제제(Formulation of ACTEMRA®)	9.80	31.70	7.75	9.30
젖산계 제제(Lactate-based formulation)	10.11	24.47	8.39	12.25

#### 실시예 4 - 젖산계 제제의 추가 안정성 시험

[0207] 토실리주맙의 안정성은 ACTEMRA®의 피하 유사(180 mg/ml) 제제에서 선택된 젖산계 제제와 함께 시험되었다.

[0208] ACTEMRA®의 sc 유사 iv 유사 제제는 실시예 3의 것과 동일하였다. HMWS, 산성 및 염기성 종의 평가는 실시예 3에서와 같이 수행되었다.

[0209] 동일한 젖산계 조성물을 180 mg/ml 및 20 mg/ml 토실리주맙 샘플 모두에 사용하였다. 조성물은 L-히스티딘(21 mM), L-아르지닌(100 mM), L-젖산(10 mM), 염화나트륨(10 mM), 폴리소르베이트 80(0.2 mg/ml), WFI를 함유하였고 pH 6.0으로 조절하였다.

[0210] 토실리주맙 180 mg/mL를 포함하는 제제의 결과를 표 7 내지 12에 나타내었다. 샘플은 40°C에서 최대 8 주간 배양 후(표 7 및 표 10), 25°C에서 26 주간 배양하고(표 8 및 표 11) 5°C에서 26 주간 배양(표 9 및 표 12)한 후 평가되었다. 모든 제제는 배양 길이/온도에 관계없이 시각적 평가 시험을 통과하였다. HMWS 생성 속도는 25°C(표 8) 및 5°C(표 9)에서의 ACTEMRA®의 제제 및 젖산계 제제 사이에서 유사하였고, 젖산계 제제의 경우 40°C에서 8 주 후에 약간 더 높았다(표 7). 산성 종의 생성 속도는 기본 종의 전반적인 수준뿐만 아니라 모든 온도에서 ACTEMRA®의 제제와 젖산계 제제 사이에서 유사하였다(표 10 내지 표 12).

표 7

[0211] T=0 및 40°C에서 4 내지 8 주간 저장 후 sc-유사 및 젖산계 제제에서의 시각적 평가 및 %HMWS. 토실리주맙의 농도 = 180 mg/ml. Pass = 가시 입자가 없는 깨끗한 용액; Fail = 입자 및/또는 유백광 생성.

제제(Formulation)	시각적 평가(Visual assessment) (T=0)	시각적 평가(Visual assessment) (8 주)	% HMWS (T=0)	% HMWS (4 주)	% HMWS (8 주)
-----------------	---------------------------------	---------------------------------	--------------	--------------	--------------

ACTEMRA®의 제제 (Formulation of ACTEMRA®)	Pass	Pass	0.52	0.71	0.90
젖산계 제제(Lactate-based formulation)	Pass	Pass	0.54	0.83	1.15

표 8

[0212] T=0 및 25°C에서 26 주까지 저장 후 sc-유사 및 젖산계 제제에서의 시각적 평가 및 %HMWS. 토실리주맙의 농도 = 180 mg/ml. Pass = 가시 입자가 없는 깨끗한 용액; Fail = 입자 및/또는 유백광 생성.

제제(Formulation)	시각적 평가(Visual assessment) (T=0)	시각적 평가(Visual assessment) (26 주)	% HMWS (T=0)	% HMWS (4 주)	% HMWS (8 주)	% HMWS (26 주)
ACTEMRA®의 제제 (Formulation of ACTEMRA®)	Pass	Pass	0.52	0.54	0.63	0.70
젖산계 제제 (Lactate-based formulation)	Pass	Pass	0.54	0.58	0.67	0.79

표 9

[0213] T=0 및 5°C에서 26 주까지 저장 후 sc-유사 및 젖산계 제제의 시각적 평가 및 %HMWS. 토실리주맙의 농도 = 180 mg/ml. Pass = 가시 입자가 없는 깨끗한 용액; Fail = 입자 및/또는 유백광 형성.

제제(Formulation)	시각적 평가(Visual assessment) (T=0)	시각적 평가(Visual assessment) (26 주)	% HMWS (T=0)	% HMWS (4 주)	% HMWS (8 주)	% HMWS (26 주)
ACTEMRA®의 제제 (Formulation of ACTEMRA®)	Pass	Pass	0.52	0.54	0.57	0.59
젖산계 제제 (Lactate-based formulation)	Pass	Pass	0.54	0.56	0.60	0.63

표 10

[0214] T=0 및 40°C에서 4 내지 8 주간 저장 후 sc-유사 및 젖산계 제제에서 산성 및 염기성 종의 평가. 토실리주맙의 농도 = 180 mg/ml.

제제(Formulation)	산성 종 (Acidic species) (T=0)	산성 종(Acidic species) (4 주)	산성 종(Acidic species) (8 주)	염기성 종(Basic species) (T=0)	염기성 종(Basic species) (4 주)	염기성 종(Basic species) (8 주)
ACTEMRA®의 제제 (Formulation of ACTEMRA®)	13.43	30.39	40.57	9.98	9.71	12.35
젖산계 제제(Lactate-based formulation)	13.13	30.22	41.09	9.04	12.51	12.26

표 11

[0215] T=0 및 25°C에서 26 주까지 저장 후 sc-유사 및 젖산계 제제의 산성 및 염기성 종의 평가. 토실리주맙의 농도 = 180 mg/ml.

제제(Formulation)	산성 종(Acidic species (T=0))	산성 종(Acidic species) (4 주)	산성 종(Acidic species) (8 주)	산성 종(Acidic species) (26 주)
ACTEMRA®의 제제 (Formulation of ACTEMRA®)	13.43	20.22	20.79	25.59
젖산계 제제(Lactate-based formulation)	13.13	14.10	21.30	25.34
제제(Formulation)	염기성 종(Basic species) (T=0)	염기성 종(Basic species) (4 주)	염기성 종(Basic species) (8 주)	염기성 종(Basic species) (26 주)
ACTEMRA®의 제제 (Formulation of ACTEMRA®)	9.98	8.81	10.15	10.45
젖산계 제제(Lactate-based formulation)	9.04	9.85	10.23	11.07

표 12

[0216] T=0 및 5°C에서 26 주까지 저장 후 sc-유사 및 젖산계 제제의 산성 및 염기성 종의 평가. 토실리주맙의 농도 = 180 mg/ml.

제제	산성 종(T=0)	산성 종(4 주)	산성 종(8 주)	산성 종(26 주)
ACTEMRA®의 제제	13.43	14.14	14.02	13.65
젖산계 제제	13.13	14.69	14.00	14.45
제제	염기성 종 (T=0)	염기성 종 (4 주)	염기성 종 (8 주)	염기성 종 (26 주)
ACTEMRA®의 제제	9.98	9.28	8.86	9.52
젖산계 제제	9.04	8.27	8.48	8.48

[0217] 토실리주맙 20 mg/mL를 포함하는 제제의 결과를 표 13 내지 18에 나타내었다. 샘플을 180 mg/mL의 토실리주맙을 포함하는 제제와 동일한 조건으로 평가하였다.

[0218] 모든 제제는 배양 길이/온도에 관계없이 시각적 평가 시험을 통과하였다. HMWS 생성 속도는 ACTEMRA®의 제제와 5°C에서의 젖산계 제제 사이에서 유사하였고(표 15), 젖산 제제의 경우 40°C에서 8 주 후 약간 높았다(표 13). 반대로, 4 주부터 26 주까지 안정한 수준에 도달하기 전에, 25°C(표 14)에서 HMW의 수준은 ACTEMRA® 제제에 비해 4 주 후 젖산계 제제에서 보다 현저히 감소하였다. 감소 원인은 전체적으로 명확하지 않고, HMWS 해리의 정도가 발생했는지 또는 그 차이가 분석 오류 내에 있는지의 여부는 확실하지 않다. 젖산계 제제는 40°C 및 25°C에서 ACTEMRA® 제제와 비교하여 산성 종 생성 속도가 현저히 느린 것으로 나타났다(표 16 내지 17). 이는 주로 젖산계 제제(pH 6.0) 및 ACTEMRA®(pH 6.5) 제제의 pH가 다르기 때문이다. pH의 차이는 또한 정맥 유사 제제와 비교하여 젖산계 제제의 염기성 종 생성 속도가 약간 더 높다는 것을 설명할 수 있다. 반대로, 5°C에서 산성 및 염기성 종의 수준은 두 제제 모두 시간에 따라 전반적으로 안정하다.

표 13

[0219] T=0 및 40°C에서 8 주간 저장 후 정맥-유사 및 젖산계 제제의 시각적 평가 및 %HMWS. 토실리주맙의 농도는 20 mg/ml이었다. Pass = 가시 입자가 없는 깨끗한 용액; Fail = 입자 및/또는 유백광 생성.

제제(Formulation)	시각적 평가(Visual assessment) (T=0)	시각적 평가(Visual assessment) (8 weeks at 40 °C)	% HMWS (T=0)	% HMWS (8 weeks at 40 °C)
ACTEMRA®의 제제 (Formulation of ACTEMRA®)	Pass	Pass	0.50	1.03

젖산계 제제(Lactic acid-based formulation)	Pass	Pass	0.49	1.11
---------------------------------------	------	------	------	------

표 14

[0220] T=0 및 25°C에서 26 주까지 저장 후 정맥-유사 및 젖산계 제제의 시각적 평가 및 %HMWS. 토실리주맙의 농도 = 20 mg/ml. Pass = 가시 입자가 없는 깨끗한 용액; Fail = 입자 및/또는 유백광 생성.

제제	시각적 평가 (T=0)	시각적 평가 (26 주)	% HMWS (T=0)	% HMWS (4 주)	% HMWS (8 주)	% HMWS (26 주)
ACTEMRA®의 제제	Pass	Pass	0.50	0.44	0.48	0.56
젖산계 제제	Pass	Pass	0.49	0.37	0.38	0.37

표 15

[0221] T=0 및 5°C에서 26 주까지 저장 후 정맥-유사 및 젖산계 제제의 시각적 평가 및 %HMWS. 토실리주맙의 농도 = 20 mg/ml. Pass = 가시 입자가 없는 깨끗한 용액; Fail = 입자 및/또는 유백광 생성.

제제	시각적 평가 (T=0)	시각적 평가 (26 주)	% HMWS (T=0)	% HMWS (4 주)	% HMWS (8 주)	% HMWS (26 주)
ACTEMRA®의 제제	Pass	Pass	0.50	0.47	0.47	0.45
젖산계 제제	Pass	Pass	0.49	0.44	0.44	0.41

표 16

[0222] T=0 및 40°C에서 4 및 8 주간 저장 후 정맥-유사 및 젖산계 제제의 산성 및 염기성 종의 평가. 토실리주맙의 농도 = 20 mg/ml.

제제	산성 종 (T=0)	산성 종 (4 주)	산성 종 (8 주)	염기성 종 (T=0)	염기성 종 (4 주)	염기성 종 (8 주)
ACTEMRA®의 제제	13.36	40.12	55.66	9.09	7.64	8.93
젖산계 제제	13.10	29.34	41.59	9.21	9.90	13.47

표 17

[0223] T=0 및 25°C에서 26 주까지 저장 후 정맥-유사 및 젖산계 제제의 산성 및 염기성 종의 평가. 토실리주맙의 농도 = 20 mg/ml.

제제	산성 종(T=0)	산성 종 (4 주)	산성 종 (8 주)	산성 종 (26 주)
ACTEMRA®의 제제	13.36	22.19	23.60	32.96
젖산계 제제	13.10	19.33	20.32	24.23
제제	염기성 종 (T=0)	염기성 종 (4 주)	염기성 종 (8 주)	염기성 종 (26 주)
ACTEMRA®의 제제	9.09	9.19	9.37	7.77
젖산계 제제	9.21	8.89	10.41	9.79

[0224]

표 18

[0225] T=0 및 5°C에서 26 주까지 저장 후 정맥-유사 및 젖산계 제제의 산성 및 염기성 종의 평가. 토실리주맙의 농도 = 20 mg/ml.

제제	산성 종(T=0)	산성 종 (4 주)	산성 종 (8 주)	산성 종 (26 주)
ACTEMRA®의 제제	13.36	14.54	14.71	14.65
젖산계 제제	13.10	14.44	13.86	13.25
제제	염기성 종 (T=0)	염기성 종 (4 주)	염기성 종 (8 주)	염기성 종 (26 주)
ACTEMRA®의 제제	9.09	8.03	8.27	8.04
젖산계 제제	9.21	8.29	8.79	9.58

[0226] · 참조문헌

[0227] 1) WO03/068260

[0228] 2) WO2009/084659

[0229] 3) WO02/13860

[0230] 4) WO2011/085158

[0231] 5) WO2013/063510

[0232] 6) EP2238985

## 서 열 목록

### SEQUENCE LISTING

<110> ARES TRADING S.A.

<120> LIQUID PHARMACEUTICAL COMPOSITION

<130> P 16/148

<150> EP16196625.4

<151> 31.10.2016

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Light chain tocilizumab

<400> 1

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35                    40                    45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                    70                    75                    80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100                    105

<210> 2

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Heavy chain tocilizumab

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 2

Xaa Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1                    5                    10                    15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20                    25                    30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35                    40                    45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50                    55                    60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100                    105                    110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

115