



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0082407
(43) 공개일자 2024년06월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/10 (2017.01) A61K 38/28 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 38/28 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7015596
(22) 출원일자(국제) 2022년11월14일
심사청구일자 2024년05월10일
(85) 번역문제출일자 2024년05월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/079791
(87) 국제공개번호 WO 2023/086980
국제공개일자 2023년05월19일
(30) 우선권주장
63/279,390 2021년11월15일 미국(US)

(71) 출원인
일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포
레이트 센터
(72) 발명자
알렌, 데이비드 폴
미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
빌스, 존 마이클
미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 김영

전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **보존된 제제**

(57) 요약

인슐린-Fc 융합체의 보존된 제제가 본원에 기재된다. 제제는 당뇨병의 치료에서 매주 1회 투여에 충분한 연장된 약동학적 및 약역학적 프로파일을 갖는 인슐린-Fc 융합체를 포함하고, 화학적 또는 물리적 안정성의 허용되지 않는 손실 없이 저장 및 사용을 허용하기에 충분히 안정하다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

(72) 발명자

코르바리, 빈센트 존

미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내

도노반, 패트릭 다니엘

미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내

치안, 켈 캉위

미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내

왕, 웨이

미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내

명세서

청구범위

청구항 1

- a) 인슐린-Fc 융합체;
- b) 페놀;
- c) 페녹시에탄올 및 벤질 알콜로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가의 보존제;
- d) 장성 작용제;
- e) 계면활성제; 및
- f) 완충제

를 포함하고,

6 내지 7.5의 pH를 갖는 수성 멸균 제약 조성물로서,

여기서 페놀 및 1종 이상의 추가의 보존제는 안정성의 허용되지 않는 손실 없이 적어도 12주의 사용-중 기간을 허용하는 농도로 존재하는 것인 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 페놀의 농도가 1.5 내지 4 mg/mL인 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 페놀의 농도가 약 1.8 mg/mL인 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 보존제가 페녹시에탄올인 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 페녹시에탄올의 농도가 4 내지 14 mg/mL인 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서, 페녹시에탄올의 농도가 약 4 mg/mL인 조성물.

청구항 7

제4항에 있어서, 페녹시에탄올의 농도가 약 8 mg/mL인 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 보존제가 벤질 알콜인 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 벤질 알콜의 농도가 5 내지 10 mg/mL인 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 벤질 알콜의 농도가 약 9 mg/mL인 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 인슐린-Fc 융합체가 기저 인슐린-Fc (BIF)인 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, BIF의 농도가 5 내지 30 mg/mL인 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, BIF의 농도가 약 7.15, 14.3 및 28.6 mg/mL로 이루어진 균으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 pH가 6.3 내지 6.8인 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 pH가 약 6.5인 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 양성 작용제가 염화나트륨, 만니톨 및 글리세린으로 이루어진 균으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 양성 작용제가 글리세린인 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 글리세린의 농도가 15 내지 35 mg/mL인 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 글리세린의 농도가 약 17 mg/mL인 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 계면활성제가 폴록사머 188, 폴리소르베이트 20, 및 폴리소르베이트 80으로 이루어진 균으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 계면활성제가 폴록사머 188인 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 폴록사머 188의 농도가 0.01 내지 0.5 mg/mL인 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 폴록사머 188의 농도가 약 0.4 mg/mL인 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제가 포스페이트, 시트레이트 및 트리스로 이루어진 균으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 완충제가 포스페이트인 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 포스페이트의 농도가 5 내지 10 mM인 조성물.

청구항 27

- a) 5 내지 30 mg/mL 농도의 BIF;
- b) 1.5 내지 4 mg/mL 농도의 페놀;
- c) 4 내지 14 mg/mL 농도의 벤질 알콜;
- d) 15 내지 35 mg/mL 농도의 글리세린;
- e) 0.01 내지 0.5 mg/mL 농도의 폴록사머 188; 및
- f) 5 내지 10 mM 농도의 포스페이트

를 포함하고,

6.3 내지 6.8의 pH를 갖는 수성 멸균 제약 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서,

- a) BIF가 약 7.15, 약 14.3 및 약 28.6 mg/mL로 이루어진 군으로부터 선택된 농도이고;
- b) 페놀이 약 1.8 mg/mL의 농도이고;
- c) 벤질 알콜이 약 9 mg/mL의 농도이고;
- d) 글리세린이 약 17 mg/mL의 농도이고;
- e) 폴록사머 188이 약 0.4 mg/mL의 농도이고;
- f) 포스페이트가 약 5 및 약 10 mM로 이루어진 군으로부터 선택된 농도이고;

약 6.5의 pH를 갖는 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, BIF의 농도가 약 14.3 mg/mL이고, 포스페이트의 농도가 약 5 mM인 조성물.

청구항 30

제28항에 있어서, BIF의 농도가 약 28.6 mg/mL이고, 포스페이트의 농도가 약 10 mM인 조성물.

청구항 31

제28항에 있어서, BIF의 농도가 약 7.15 mg/mL인 조성물.

청구항 32

당뇨병의 치료를 필요로 하는 인간에게 유효 용량의 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병을 치료하는 방법.

청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 포함하는 제조 물품.

청구항 34

제33항에 있어서, 다중-사용 바이알인 제조 물품.

청구항 35

제33항에 있어서, 다중-사용 펜 주사기인 제조 물품.

청구항 36

제33항에 있어서, 연속 피하 인슐린 주입 요법을 위한 펌프 장치인 제조 물품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인슐린-Fc 융합체의 보존된 제제에 관한 것이다. 제제는 당뇨병의 치료에서 매주 1회 투여에 충분한 연장된 약동학적 및 약역학적 프로파일을 갖는 인슐린-Fc 융합체를 포함하고, 화학적 또는 물리적 안정성의 허용되지 않는 손실 없이 저장 및 사용을 허용하기에 충분히 안정하다.

배경 기술

[0002] 당뇨병은 인슐린 분비, 인슐린 작용 또는 둘 다에서의 결함으로 인한 고혈당증을 특징으로 하는 만성 장애이다. 제1형 당뇨병 (T1D)은 인슐린 분비 능력이 거의 또는 전혀 없는 것을 특징으로 하고, T1D를 갖는 환자는 생존을 위해 인슐린 요법을 필요로 한다. 제2형 당뇨병 (T2D)은 손상된 인슐린 분비, 인슐린 저항성, 과도한 간 글루코스 생산량, 및/또는 상기 모두로부터의 기여로 인한 상승된 혈액 글루코스 수준을 특징으로 한다. T2D를 갖는 많은 환자에서, 질환은 인슐린 요법에 대한 요구로 진행된다.

[0003] T1D 환자는 인슐린을 거의 또는 전혀 생산하지 않기 때문에, 효과적인 인슐린 요법은 일반적으로 2가지 유형의 외인성으로 투여되는 인슐린: 볼루스 주사에 의해 제공되는 신속-작용 식사시간 인슐린, 및 식사 사이의 혈액 글루코스 수준을 제어하기 위해 1일 1회 또는 2회 투여되는 장기-작용 기저 인슐린의 사용을 수반한다. T2D를 갖는 환자의 치료는 전형적으로 처방된 체중 감소, 운동 및 당뇨병 식이로 시작되지만, 이들 조치가 상승된 혈당을 제어하는데 실패하면, 경구 의약 및 인크레틴-기반 요법이 필요할 수 있다. 이들 의약이 여전히 불충분한 경우에, 인슐린을 사용한 치료가 고려된다. 인슐린 요법이 요구되는 시점까지 질환이 진행된 T2D 환자는 일반적으로 장기-작용 기저 인슐린의 단일 매일 주사로 시작된다.

[0004] 현재 이용가능한 기저 인슐린은 상표명 란투스(LANTUS)[®]로 시판되는 인슐린 글라진, 상표명 레베미르(LEVEMIR)[®]로 시판되는 인슐린 데테미르, 및 상표명 트레시바(TRESIBA)[®]로 시판되는 인슐린 데글루텍을 포함한다. 이들 인슐린은 각각 1일 1회 투여를 위해 지시되고, 다중 용량이 단일 용기 또는 장치로부터 투여되도록 하기에 충분한 항미생물 유효성을 갖는 보존된 제제로 이용가능하다.

[0005] 기존 인슐린 요법의 매일 주사를 수반하는 치료 요법은 투여하기에 복잡하고 고통스러울 수 있으며, 바람직하지 않은 부작용, 예컨대 저혈당증 및 체중 증가를 유발할 수 있다. 보다 긴 작용 지속기간을 가지며, 따라서, 매주-1회만큼 드물게 주사하는 것을 포함하여, 현재 이용가능한 인슐린 제품보다 더 적은 주사를 필요로 하는 인슐린 제품을 개발하기 위해 연구가 수행되고 있다.

[0006] 이러한 인슐린 제품의 한 카테고리는 본원에서 인슐린-Fc 융합체로 지칭되는, 항체의 Fc 영역에 부착된 인슐린 수용체를 활성화시키는 모이어티를 포함한다. 이러한 제품의 예는, 상기 기재된 1일 1회 기저 인슐린을 비롯한 인슐린 제품에 통상적으로 사용되는 페놀계 보존제 m-크레졸을 포함하는 제제를 비롯한, 화합물 및 그의 제제를 기재하는 미국 특허 번호 9,855,318에 기재되어 있다.

[0007] 그러나, 미국 특허 번호 9,855,318에 기재된 보존제의 농도를 갖는 및/또는 현재 이용가능한 인슐린 제품 중의 인슐린-Fc 융합체의 제제는 허용되지 않는 안정성 문제를 초래할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 충분한 항미생물 유효성을 제공하지만 허용되지 않는 안정성 문제를 초래하지 않는 보존제를 갖는 신규 제제에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 이러한 요구를 충족시키고자 한다.

[0009] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은

[0010] a) 인슐린-Fc 융합체;

[0011] b) 페놀;

[0012] c) 페녹시에탄올 및 벤질 알콜로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가의 보존제;

- [0013] d) 양성 작용제;
- [0014] e) 계면활성제;
- [0015] f) 완충제
- [0016] 를 포함하고,
- [0017] 6 내지 7.5의 pH를 갖는 수성 멸균 제약 조성물로서,
- [0018] 여기서 페놀 및 1종 이상의 추가의 보존제는 안정성의 허용되지 않는 손실 없이 적어도 12주의 사용-중 기간을 허용하는 농도로 존재하는 것인
- [0019] 조성물을 제공한다.
- [0020] 또 다른 측면에서, 본 발명은
- [0021] a) 5-30 mg/mL 농도의 기저 BIF;
- [0022] b) 1.5 내지 4 mg/mL 농도의 페놀;
- [0023] c) 4 내지 14 mg/mL 농도의 벤질 알콜;
- [0024] d) 15 내지 35 mg/mL 농도의 글리세린;
- [0025] e) 0.01 내지 0.5 mg/mL 농도의 폴록사머 188; 및
- [0026] f) 5-10 mM 농도의 포스페이트
- [0027] 를 포함하고,
- [0028] 6 내지 7.5의 pH를 갖는 수성 멸균 제약 조성물을 제공한다.
- [0029] 또 다른 측면에서, 본 발명은 혈당 조절의 개선을 필요로 하는 인간에게 유효 용량의 본 발명의 수성 멸균 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 혈당 조절을 개선하는 방법을 제공한다.
- [0030] 또한, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본 발명의 수성 멸균 제약 조성물을 제공한다. 보다 특히, 본 발명은 혈당 조절을 개선하는 데 사용하기 위한 제약 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 혈당 조절을 개선하기 위한 의약의 제조에서의 제약 조성물의 용도를 제공한다.
- [0031] 또한, 본 발명은 본 발명의 수성 멸균 제약 조성물을 포함하는 제조 물품을 제공한다. 보다 특히, 특정 측면에서 제조 물품은 다중-사용 바이알, 카트리지, 재사용가능한 펜 주사기, 일회용 펜 장치, 연속 피하 인슐린 주입 요법을 위한 펌프 장치 또는 연속 피하 인슐린 주입 요법을 위한 펌프 장치에 사용하기 위한 용기 폐쇄 시스템이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0032] 본 발명은 연장된 작용 지속 기간을 갖는 인슐린-Fc 융합체의 보존된 제제에 관한 것이다. 인슐린-Fc 융합체는, 예를 들어 미국 특허 번호 9,855,318; CN103509118; W02011/122921; US2015/0196643; W02018/185131; W02020/006529; W02020/074544; W02021126584; US20210300983; US2021/0324033; 및 US2021340212에 기재되어 있다.
- [0033] 특정 바람직한 실시양태에서, 인슐린-Fc 융합체는 미국 특허 번호 9,855,318에 기재된 화합물인 기저 인슐린 Fc (BIF) 또는 인슐린 에프시토라 알파 (CAS 등록 번호 2131038-11-2)로 공지된 화합물이다. BIF는 인간 IgG Fc 영역에 융합된 인슐린 수용체 효능제의 이량체를 포함하며, 여기서 인슐린 수용체 효능제는 제1 펩티드 링커의 사용을 통해 인슐린 A-쇄 유사체에 융합된 인슐린 B-쇄 유사체를 포함하고, 인슐린 A-쇄 유사체의 C-말단 잔기는 제2 펩티드 링커의 N-말단 잔기에 직접 융합되고, 제2 펩티드 링커의 C-말단 잔기는 인간 IgG Fc 영역의 N-말단 잔기에 직접 융합된다. BIF의 각각의 단량체는 서열식별번호 (SEQ ID NO:1)에 기재된 아미노산 서열을 갖는다:
- [0034] FVNQHLCGSHLVEALELVCGERGFHYGGGGGGGGGIVEQCCTSTCSL
- [0035] DQLENYCGGGGQGGGGQGGGGGEGCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKP

- [0036] KDTLMSRTPVETCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN
- [0037] STFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQ
- [0038] VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPM
- [0039] LDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMSVHEALHNHYTQKSLSLSPG
- [0040] (서열식별번호 1). 각각의 단량체는 위치 7 및 44, 19 및 57, 43 및 48, 114 및 174, 및 220 및 278의 시스템 인 잔기 사이에 쇠내 디설피드 결합을 포함한다. 2개의 단량체는 위치 80 및 83의 시스템인 잔기 사이의 디설피드 결합에 의해 부착되어 이량체를 형성한다. BIF의 구조, 기능 및 생산은 미국 특허 번호 9,855,318에 보다 상세하게 기재되어 있다.
- [0041] 본원에 사용될 때, 용어 "BIF"는 서열식별번호 1의 아미노산 서열을 갖는 2개의 단량체로 구성된 임의의 인슐린 수용체 효능제를 지칭하며, 이는 인슐린 수용체 효능제 제품의 승인을 추구하는 당사자가 인슐린 수용체 효능제를 BIF로서 실제로 확인하거나 또는 일부 다른 용어를 사용하는지 여부에 상관없이, BIF에 관한 일라이 릴리 앤드 캄파니(Eli Lilly and Company)에 의해 규제 기관에 제출된 데이터에 전체적으로 또는 부분적으로 의존하는 상기 제품의 승인을 추구하는 규제 제출의 대상인 임의의 단백질을 포함한다.
- [0042] 본 발명의 조성물 중 인슐린-Fc 융합체의 농도는 광범위한 인슐린 요구를 갖는 T2DM 및 T1DM을 앓는 환자가 필요로 하는 인슐린 용량 범위를 투여하도록 하는데 충분해야 한다. 1일 1회 투여에 적합한 현재 이용가능한 저지 인슐린 제품, 예컨대 란투스(LANTUS) (인슐린 글라진), 투제오(TOUJEO) (인슐린 글라진), 트레시바(TRESIBA) (인슐린 데글루텍) 및 레베미르(LEVEMIR) (인슐린 데테미르)는 100 인슐린 유닛 (IU) / mL 내지 300 IU/mL 범위의 농도로 이용가능하다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 인슐린-Fc 융합체는 약 100 내지 약 2000 인슐린 유닛 (IU)/mL 범위의 농도로 존재한다. 특정 실시양태에서, 인슐린-Fc 융합체는 약 250 IU/mL, 500 IU/mL 또는 1000 IU/mL의 농도로 존재한다. 인슐린-Fc 융합체의 농도는 또한 부피당 질량으로 표현될 수 있다. 예를 들어, 인슐린-Fc 융합체가 BIF인 특정 실시양태에서, BIF의 농도는 약 5-30 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, BIF의 농도는 7.15, 14.3 및 28.6 mg/mL로 이루어진 균으로부터 선택된다.
- [0043] 본 발명의 제제는 처음 제조될 때 멸균되지만, 조성물이 다중-사용 바이알 또는 카트리지에 제공될 때, 인슐린-Fc 융합체 및 제제의 임의의 다른 성분과 상용성인 항미생물 보존제가 다중-사용 제품에 대한 규제 및 약전 항미생물 보존제 요건을 충족시키기 위해 충분한 강도로 첨가된다. 이들 요건은 제품 내로 부주의하게 도입될 수 있는 미생물을 억제하거나 사멸시키는 보존제의 능력을 시험감염하도록 설계된 시험을 포함한다. 이들 시험을 수행하기 위한 지침은 미국 약전 (USP) <51> "항미생물 유효성 시험" 및 유럽 약전 (Ph. Eur. 또는 EP) 5.1.3 "항미생물 보존의 효능"에 제공되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Meyer, B.D., et al., Antimicrobial preservative use in parenteral products: Past and present. Journal of Pharmaceutical Sciences 2007, 96, (12), 3155-3167; Moser, C.L., Meyer, B.K., Comparison of compendial antimicrobial effectiveness tests: A review. AAPS Pharm. Sci. Tech 2011, 12, (1), 222-226]을 참조한다.
- [0044] 상기 언급된 허용 기준은 다양한 정의된 시점에서의 미생물 카운트의 log₁₀ 감소를 평가하고, 이들 카운트를 초기 시간 0 접종물 수준과 비교한다. 예를 들어, USP 기준은 7일에 초기 박테리아 카운트로부터 1.0-log 이상의 감소, 14일에 초기 카운트로부터 3.0-log 이상의 감소, 및 28일에 14-일 카운트로부터 증가하지 않는 것을 필요로 한다. EP B 기준은 EU 규제 기관에 의해 의무적인 것으로 간주되고, 24시간에 초기 박테리아 카운트의 적어도 1 log 감소 및 7일에 3-log 감소를 필요로 한다. 이는 USP 기준보다 더 엄격하기 때문에, EP B 기준을 충족시키는 임의의 제제는 또한 USP <51> 기준을 충족시킬 것이다. EP A 기준이 가장 엄격하여, 6시간에 2-log 감소 및 24시간에 3-log 감소를 필요로 한다. EP A 기준은 많은 보존제 시스템에서 달성하기가 어렵고, 종종 EP A를 달성하기 위해 첨가되는 보존제는 제품에 유해한 영향을 미치고/거나 환자에게 독성 수준이 더 달성가능한 것으로 간주된다.
- [0045] 피하 투여에 현재 이용가능한 치료 인슐린 제품은 다중-사용 제품이고, 따라서 USP 및 EP B 기준을 비롯한 항미생물 유효성에 대한 규제 요건을 충족시켜야 한다. 이들 요건을 충족시키기 위해 통상적으로 사용되는 보존제는 하기 표 1에 열거된 제품들과 같이 페놀 (CAS 번호 108-95-2, 분자식 C₆H₅OH, 분자량 94.11), 및 m-크레졸 (CAS 번호 108-39-4, 분자식 C₇H₈O, 분자량 108.14)을 포함한다.

[0046] 표 1. 상업적으로 입수가능한 인슐린 제품에 사용된 보존제의 예.

생성물(들)	보존제(들)	농도(들)
아피드라(APIDRA) [®] (인슐린 글루리신) 휴마로그(HUMALOG) [®] (인슐린 리스프로) 리움제브(LYUMJEV) [™] (인슐린 리스프로-aabc)	m-크레졸	3.15 mg/mL
휴물린(HUMULIN) [®] R (인간 인슐린)	m-크레졸	2.5 mg/mL
란투스(LANTUS) [®] (인슐린 글라진) 바사글라(BASAGLAR) [®] (인슐린 글라진)	m-크레졸	2.7 mg/mL
피아스프(FIASP) [®] (인슐린 아스파르트) 노볼로그(NOVOLOG) [®] (인슐린 아스파르트) 트레시바(TRESIBA) [®] (인슐린 테글루텍)	m-크레졸 페놀	1.72 mg/mL 1.50 mg/mL
레베미르(LEVEMIR) [®] (인슐린 테테미르)	m-크레졸 페놀	2.06 mg 1.80 mg

[0047]

[0048]

그러나, BIF와 같은 인슐린-Fc 융합체의 제제에서, 이러한 농도의 m-크레졸 및 페놀은 단백질의 침전을 초래하고, 따라서 USP 및 EP 요건을 충족시키기에 충분한 항미생물 효능을 제공하는데 사용될 수 없다. 따라서, 본 발명의 제제는 여러 보존제의 사용에 의존한다: 페녹시에탄올 (CAS No. 122-99-6, 분자식 C₈H₁₀O₂, 분자량 138.16 g/mol) 및/또는 벤질 알콜 (CAS No. 100-51-6, 분자식 C₇H₈O, 분자량 108.14 g/mol). 구체적으로, 벤질 알콜 및/또는 페녹시에탄올과 조합된 특정 농도의 페놀의 사용을 통해, 물리적 안정성의 허용되지 않는 손실을 유발하지 않으면서, BIF의 목적하는 pH 범위 내의 제제에서 항미생물 유효성 기준이 충족될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0049]

본 발명의 제제 중 페놀 및 벤질 알콜 및/또는 페녹시에탄올의 농도는 제제가 USP 및 EP B 안내 문헌에 제시된 비경구 제품에 대한 최소 멸균성 요건을 충족시키는 것을 보장하기에 충분해야 한다. 본원에서 사용될 때, 용어 "멸균"은 그러한 최소 멸균성 요건을 충족시키는 제제를 지칭한다.

[0050]

그러나, 이들 보존제의 농도는 인슐린-Fc 융합 단백질에서 허용되지 않는 물리적 또는 화학적 안정성 문제를 야기할 정도로 높지 않아야 한다. 본 발명의 조성물은 안정성의 허용되지 않는 손실 없이 저장 및 수주의 사용(본원에서 "사용-중" 기간으로 지칭됨)을 가능하게 하기 위해 충분히 안정하다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 12주의 사용-중 기간을 허용하기에 충분히 안정하다. 특정 실시양태에서, 조성물은 2주 30°C로 냉장 하에 12주의 사용-중 기간을 허용하기에 충분히 안정하다. 특정 실시양태에서, 조성물은 25°C에서 8주의 사용-중 기간을 허용하기에 충분히 안정하다. 특정 실시양태에서, 조성물은 25°C에서 12주의 사용-중 기간을 허용하기에 충분히 안정하다. 특정 실시양태에서, 조성물은 30°C에서 8주의 사용-중 기간을 허용하기에 충분히 안정하다. 특정 실시양태에서, 조성물은 30°C에서 12주의 사용-중 기간을 허용하기에 충분히 안정하다.

[0051]

페놀과 관련하여, 일부 다중-용량 비경구 약물 제품은 보존제로서 5 mg/mL 페놀을 사용하지만, 그 농도는 BIF 제제에서 단백질 침전을 유발하는 것으로 밝혀졌고, 따라서 농도는 5 mg/mL 미만이어야 한다. 본 발명의 특정 실시양태에서 페놀의 농도는 1.5 내지 4 mg/mL의 범위이다. 본 발명의 특정 실시양태에서 페놀의 농도는 약 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9 또는 4.0 mg/mL이다. 특정 바람직한 실시양태에서, 페놀의 농도는 1.8 내지 3.5 mg/mL의 범위이다. 특정 바람직한 실시양태에서 페놀의 농도는 약 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 또는 3.5 mg/mL이다. 특정 바람직한 실시양태에서, 페놀의 농도는 약 1.8, 2, 2.5, 3 또는 3.5 mg/mL이다. 특히 바람직한 실시양태에서, 페놀의 농도는 약 1.8 mg/mL이다. 그의 물리적 특성으로 인해, 페놀은 전형적으로 물 중 90% 용액의 형태로 수성 조성물, 예컨대 본원에 기재된 것에 첨가된다는 것을 주목해야 한다. 예를 들어, 하기 기재된 많은 연구에서, 페놀은 10% 물을 함유하는 90% 페놀인 "액화, 증류된 페놀"로서 첨가되었다. 이들 연구에서, 열거된 페놀 농도는 조성물에 첨가된 90% 용액의 농도를 지칭한다. 따라서, 90% 페놀 용액 2 mg/mL로 제조된 조성물 중 절대 페놀 함량은 1.8 mg/mL일 것이다. 달리 언급되지 않는 한, 예를 들어 90% 페놀 용액을 사용하는 것으로 하기 기재된 연구에서와 같이, 본 발명의

조성물에 포함된 페놀의 농도는 절대 페놀 함량을 지칭한다.

- [0052] 본 발명의 제제 중 페녹시에탄올 또는 벤질 알콜의 농도는 페놀의 농도에 따라 달라지지만, 제제가 목적하는 pH에서 멸균성하기에 충분한 농도로 존재해야 한다. 예를 들어, pH 6.5에서의 특정 실시양태에서, 9 mg/mL 페녹시에탄올은 페놀의 부재 하에 EP B 기준을 통과하기에 충분하지 않지만, 1.8 mg/mL만큼 낮은 페놀 농도와 조합되는 경우에 4 mg/mL만큼 낮은 농도가 EP B 기준을 통과하는데 사용될 수 있다. 유사하게, 특정 실시양태에서, 9 mg/mL 벤질 알콜은 심지어 USP 기준을 통과하기에 충분하지 않지만, 1.8 mg/mL 페놀과 조합되어 사용되는 경우에 5 mg/mL만큼 낮은 농도가 USP 기준을 통과한다.
- [0053] 특정 실시양태에서, 페녹시에탄올의 농도는 4 mg/mL 내지 14 mg/mL의 범위이다. 특정 실시양태에서, 페녹시에탄올의 농도는 약 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14 mg/mL이다. 특정 바람직한 실시양태에서, 페녹시에탄올의 농도는 약 4 또는 약 8 mg/mL이다.
- [0054] 특정 실시양태에서, 벤질 알콜의 농도는 5 내지 10 mg/mL의 범위이다. 특정 실시양태에서, 벤질 알콜의 농도는 약 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mg/mL이다. 특정 바람직한 실시양태에서, 벤질 알콜의 농도는 약 9 mg/mL이다.
- [0055] 본 발명의 제제의 pH는 5.5 내지 7.5의 범위이다. 특정 실시양태에서, pH는 약 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4 또는 7.5이다. 특정 실시양태에서, pH는 6 내지 7의 범위이다. 특정 실시양태에서, pH는 약 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9 또는 7.0이다. 바람직하게는, 본 발명의 제제의 pH는 적어도 인슐린-Fc 융합체의 PI이다. BIF를 포함하는 제제의 경우, pH는 바람직하게는 약 적어도 6.1 이다. BIF를 포함하는 특정 실시양태에서, pH는 6.2 내지 7.4의 범위이다. BIF를 포함하는 특정 실시양태에서, pH는 6.2 내지 6.9의 범위이다. BIF를 포함하는 특정 실시양태에서, pH는 6.3 내지 6.8의 범위이다. BIF를 포함하는 특히 바람직한 실시양태에서, pH는 약 6.5이다.
- [0056] 원하는 경우에 완충제가 포함될 수 있다. 이러한 완충제의 예는 포스페이트, 예컨대 이염기성 인산나트륨, 시트레이트, 아세트산나트륨 및 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 또는 트리스이다. 완충 화합물이 필요한 경우, 시트레이트 또는 포스페이트 완충제가 바람직하다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 5 내지 10 mM 범위의 농도의 시트레이트 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 포스페이트를 5 내지 10 mM 범위의 농도로 포함한다. 특정 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 포스페이트를 약 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mM의 농도로 포함한다. 특정 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 포스페이트를 약 5 또는 약 10 mM의 농도로 포함한다.
- [0057] 조성물을 투여할 때 주사 부위에서의 체액의 장성 (즉, 오스몰랄농도)을 가능한 한 가깝게 거의 매칭시키는 것이 바람직하는데, 이는 체액과 거의 등장성이 아닌 용액이 투여될 때 통증성 따끔거리는 느낌을 생성할 수 있기 때문이다. 따라서, 조성물은 주사 부위에서 체액과 거의 등장성인 것이 바람직하다. 장성 작용제의 부재 하의 조성물의 오스몰랄농도가 조직의 오스몰랄농도 (혈액에 대해, 약 300 mOsmol/kg; 오스몰랄농도에 대한 유럽 약전 요건은 > 240 mOsmol/kg임)보다 충분히 낮은 경우에, 장성 작용제는 일반적으로 조성물의 등장성을 약 300 mOsmol/kg으로 상승시키기 위해 첨가되어야 한다. 조성물의 오스몰랄농도는 안정화제(들)를 비롯한 조성물 중 다른 부형제의 정제 및 농도에 의해 결정된다. 따라서, 장성 작용제가 첨가되어야 하는지 여부를 결정하기 위해 조성물 중 모든 다양한 부형제의 농도가 평가되어야 하고, 이같은 평가 및 결정은 표준 기술을 사용하여 용이하게 이루어진다. 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, David B. Troy and Paul Beringer, eds., Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp. 257-259; Remington: Essentials of Pharmaceutics, Linda Ed Felton, Pharmaceutical Press, 2013, pp. 277-300]을 참조한다. 전형적인 장성 작용제는 글리세롤 (글리세린), 만니톨 및 염화나트륨을 포함한다. 장성 작용제의 첨가가 필요한 경우, 글리세린이 바람직하다. 특정 실시양태에서, 글리세롤의 농도는 약 10 내지 약 50 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 글리세롤의 농도는 약 15 내지 약 35 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 글리세롤의 농도는 약 15, 17, 20, 21 및 35 mg/mL로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 바람직한 실시양태에서, 글리세린의 농도는 약 17 mg/mL이다.
- [0058] 본 발명의 조성물은 또한 안정화제, 예컨대 계면활성제를 비롯한 다른 부형제를 포함할 수 있다. 비경구 제약 조성물에 사용하기 위해 개시된 계면활성제의 예는 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20 (트윈(TWEEN)[®] 20) 및 폴리소르베이트 80 (트윈 80), 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG 400, PEG 3000, 트리톤(TRITON)[™] X-100, 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 폴리옥시에틸렌 (23) 라우릴 에테르 (CAS 번호: 9002-92-0, 상표명 브리즈(BRIJ)[®] 하에 시판됨), 알콜실화 지방산, 예컨대 미르즈(MYRJ)[™], 폴리프로필렌 글리콜, 블록 공중합체, 예컨대

폴록사머 188 (CAS 번호 9003-11-6, 상표명 플루로닉(PLURONIC)[®] F-68 하에 시판됨) 및 폴록사머 407 (플루로닉[®] F127), 소르비탄 알킬 에스테르 (예를 들어, 스펠(SPAN)[®]), 폴리에톡실화 피마자 오일 (예를 들어, 콜리포르(KOLLIPHOR)[®]), 크레모포르(CREMOPHOR)[®]) 및 트레할로스 및 그의 유도체, 예컨대 트레할로스 라우레이트 에스테르를 포함한다.

[0059] 특정 실시양태에서, 조성물은 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80 및 폴록사머 188로 이루어진 균으로부터 선택된 계면활성제를 포함한다. 폴록사머 188이 가장 바람직하다. 특정 실시양태에서, 계면활성제의 농도는 0.01 내지 10 mg/mL 또는 0.1 내지 0.5 mg/mL 범위이다. 계면활성제가 폴록사머 188인 바람직한 실시양태에서, 폴록사머 188의 농도는 약 0.4 mg/mL이다.

[0060] 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 다중-사용 바이알, 카트리지, 재사용가능한 펜 주사기, 일회용 펜 장치, 연속 피하 인슐린 주입 요법을 위한 펌프 장치 또는 연속 피하 인슐린 주입 요법을 위한 펌프 장치에 사용하기 위한 또 다른 용기 폐쇄 시스템과 같은 제조 물품에 제공된다. 특정 실시양태에서, 조성물은 특정한 증분으로 조정될 수 있는 인슐린의 가변 용량을 제공하는데 사용될 수 있는 재사용가능한 펜 주사기에 제공된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 이러한 펜 주사기는 1500 유닛의 인슐린을 포함하고, 단일 주입으로 최대 400 유닛의 용량을 전달하도록 5-유닛 증분으로 조정될 수 있다. 다른 실시양태에서, 이러한 펜 주사기는 3000 유닛의 인슐린을 포함하고, 단일 주입으로 최대 800 유닛의 용량을 전달하도록 10-유닛 증분으로 조정될 수 있다.

[0061] 본원에 사용된 용어 "약"은 측정의 성질 또는 정밀도가 주어지면 나타낸 양(amount or quantity)에 대한 허용되는 오차 정도를 지칭하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 오차 정도는 관련 기술분야에서 이해되는 바와 같이, 측정치에 대해 제공된 유효 숫자의 수에 의해 나타내어질 수 있고, 양에 대해 보고된 가장 정확한 유효 숫자에서 +/-1의 변동을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 전형적인 예시적인 오차 정도는 주어진 값 또는 값의 범위의 20퍼센트(%) 이내, 바람직하게는 10% 이내, 보다 바람직하게는 5% 이내이다. 본원에 주어진 수치 양은 달리 언급되지 않는 한 근사치이며, 이는 용어 "약"이 명백하게 언급되지 않은 경우에 추론될 수 있음을 의미한다.

[0062] **실시예**

[0063] 보존제의 존재 하에서의 입체형태적 안정성

[0064] 다양한 페놀계 보존제와 함께 제제화되는 경우 BIF의 입체형태적 안정성에 대한 연구를 수행한다. 조성은 하기 표 2에 제시되어 있다.

[0065] 표 2. 대조군 및 샘플 조성.

샘플	용매	BIF (mg/mL)	<i>m</i> -크레졸 (mg/mL)	페놀 (mg/mL)	벤질 알콜 (mg/mL)	용액 pH
1	물	2	-	-	-	-
2	물	2	3.15	-	-	~6.5
3	물	-	3.15	-	-	-
4	물	2	-	5	-	~6.5
5	물	-	-	5	-	-
6	물	2	-	-	9	~6.5
7	물	-	-	-	9	-

[0066]

[0067] 외인성 형광 측정을 수행하여 BIF의 입체형태적 안정성을 평가한다. 외인성 형광 염료, 예컨대 1-아닐리노나프탈렌-8-술포네이트 (ANS)는 수성 환경에서 최소로 형광성이지만, 극성 유기 용매에서는 고도로 형광성이 된다. 이들 형광 염료는 단백질 표면(들) 상의 소수성 패치(들)의 노출을 검출하고 단백질 폴딩 및 언폴딩 과정에 대한 정보를 제공하는데 사용되었다. 예를 들어, 문헌 [Hawe, A., et al., Extrinsic fluorescent dyes as tools for protein characterization. Pharmaceutical Research 2008, 25 (7), 1487-1499]을 참조한다. 외인성 형광 방법은 비스-ANS 형광 프로브를 사용하여 용액 중 단백질의 표면 소수성을 측정하는 플레이트-기반 방법이다. 형광 스펙트럼을 스펙트라맥스(SpectraMax) i3x 다중-모드 마이크로플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices), 미국 산호세)를 사용하여 측정한다. 샘플을 흑색 폴리프로필렌 96-웰 코닝 절반 면적 편평 플레이트에 위치시킨다. 5 μM 염료를 함유하는 샘플 조성물 대략 100 μL를 각각의 웰로 옮기고, 25 °C에서 측정한다. 여기 파장 (λ_{EX})은 390 nm이고, 방출 스펙트럼을 2-nm 스텝으로 420 nm에서 600 nm까지 스

캐닝한다.

[0068] BIF-함유 조성물에 대한 피크 형광 신호는 하기 표 3에 제공된다.

[0069] 표 3. 피크 ANS 형광 강도 측정.

샘플	피크 형광 강도 (a.u.)
1	24066400
2	33857500
4	33108600
6	27998820

[0070]

[0071] 표 3에 제시된 바와 같이, 임의의 보존제의 부재 하에, 일부 형광이 검출되고, 이는 심지어 그의 천연, 폴딩된 상태에서도 BIF의 표면 상의 소수성 패치(들)를 나타낸다. 보존제가 첨가되면, 형광 강도가 증가한다. BIF의 부재 하에, 비스-ANS 및 보존제는 어떠한 형광 신호도 생성하지 않는다. 따라서, 관찰된 강도는 BIF와 보존제 분자 사이의 상호작용 및 생성된 단백질의 부분적 언폴딩으로 인한 것이며, 이는 보다 소수성인 패치(들)의 노출로 이어진다.

[0072] 또한, 형광 신호의 강도는 보존제의 소수성과 상관관계가 있으며, *m*-크레졸이 가장 소수성이고 가장 강한 신호를 생성하고, 페놀 및 벤질 알콜의 순서로 이어진다. 3종의 보존제 중에서 최소 소수성인 벤질 알콜은 BIF 입체형태에 대한 최소 교란을 유도하였다.

[0073] 현재 이용가능한 인슐린 제품에서 사용되는 보존제의 존재 하에서의 물리적 안정성

[0074] 28.6 mg/mL BIF, 및 다중용량 제공물로 시판되는 인슐린 제품에 사용된 농도의 *m*-크레졸 및/또는 페놀을 함유하는 제제를 pH 6.5로 제조한다. 제제를 유리 바이알에 충전하고, 실온에서 저장하고, 육안 검사에 의해 시험한다. 결과는 하기 표 4에 제공된다:

[0075] 표 4. 보존제(들)의 함수로서의 물리적 외관 관찰.

제제 #	보존제(들)	외관
1	3.15 mg/mL <i>m</i> -크레졸	침전
2	5 mg/mL 페놀	침전
3	9 mg/mL 벤질 알콜 및 3.5 mg/mL 페놀	투명
4	14 mg/mL 페녹시에탄올 및 3.5 mg/mL 페놀	투명

[0076]

[0077] 제제 1-2는 각각 BIF 약물 물질의 침전을 초래하며, 이는 물리적 불안정성을 나타낸다. 제제 3 및 4는 투명하게 유지되었고, 이는 BIF 약물 물질이 물리적으로 안정하게 유지됨을 나타낸다.

[0078] pH의 함수로서의 안정성

[0079] 생물물리학적 개발가능성/고처리량 프로파일링 연구를 상이한 완충제 매트릭스 및 pH 조건에서 BIF의 2 mg/mL 제제에 대해 수행한다. 용융 온도 T_m 의 개시 ($T_{m, 개시}$)는 시차 주사 열량측정법 (DSC)을 사용하여 측정하였다. $T_{m, 개시}$ 는 폴딩된 단백질이 그의 천연 입체형태를 상실하기 시작하는 온도이고, 즉 $T_{m, 개시}$ 가 높을수록, 변성에 대한 단백질의 감수성이 적다. 결과는 하기 표 5에 제공된다.

[0080] 표 5. 완충제, 이온 강도 및 pH의 함수로서의 DSC T_m, 개시온도.

BIF (mg/mL)	완충제	NaCl (mM)	pH	T _m , 개시 (°C)
2	시트레이트, 10 mM	25	5.5	60.29
			6.0	63.58
			6.5	65.61
			7.0	66.32
		150	5.5	59.59
			6.0	62.78
			6.5	64.76
			7.0	65.41
	포스페이트, 10 mM	25	6.0	62.86
			6.5	64.06
			7.0	66.39
			7.5	66.90
		150	6.0	63.36
			6.5	64.42
			7.0	65.79
			7.5	66.11

[0081]

[0082] 용액 pH가 5.5에서 7.5로 증가함에 따라, 완충제 유형 또는 이온 강도와 관계없이 T_m, 개시에서의 상응하는 증가가 있다.

[0083]

보존제의 존재 및 부재 하에 ≈6.1의 그의 pI 미만 및 초과인 pH 조건에서 BIF의 콜로이드 안정성에 대한 연구를 또한 수행한다. 1.5 N 시트르산 또는 1 N NaOH를 사용하여 시트레이트 완충제 중에서 제조된 BIF 약물 물질을 pH 적정에 사용한다.

[0084]

잠재적 액체-액체 상 분리에 대한 전조로 간주되는 유백광에 대해 조성물을 육안으로 검사하였다. 문헌 [Raut, A. S.; Kalonia, D. S., Pharmaceutical perspective on opalescence and liquid-liquid phase separation in protein solutions. Molecular Pharmaceutics 2016, 13 (5), 1431-1444]을 참조한다. 보존제의 존재 및 부재 하의 조성물 둘 다는 pH가 약물 물질 pI에 접근함에 따라 유백색으로 보였고, pI 초과인 pH에서 투명해졌다.

[0085]

이들 연구는 BIF가 입체형태적 및 콜로이드성 안정성과 관련하여 그의 pI보다 더 높은 pH를 선호한다는 것을 보여준다.

[0086]

보존제 농도 및 항미생물 효능

[0087]

항미생물 효능에 대해, 페놀의 존재 또는 부재 하에, 다양한 농도의 페녹시에탄올 및 벤질 알콜을 포함하는 BIF 약물 제품의 제제를 연구하기 위한 연구를 설계한다. 조성물을 제조하는데 사용된 물질은 하기 표 7에서 확인된다.

[0088]

표 7. "액화, 증류된 페놀"의 성분 정보는 10% 물을 함유하는 90% 페놀임.

물질	CAS #	공급자
BIF 약물 물질	n/a	일라이 릴리(Eli Lilly)
글리세린, 합성	56-81-5	일라이 릴리(Eli Lilly)
폴록사머 188	9003-11-6	바스프(BASF)
페녹시에탄올	122-99-6	A & C 아메리칸 케미칼즈 (A & C American Chemicals)
벤질 알콜	100-51-6	아반토르(Avantor)
액화, 증류된 페놀	108-95-2	일라이 릴리(Eli Lilly)

[0089]

[0090]

BIF 및 페놀과 페녹시에탄올 또는 벤질 알콜의 혼합물을 함유하는 조성물을 하기 표 8 및 9에 기재된 바와 같이 제조한다.

[0091] 표 8. 페녹시에탄올 및 액화 페놀을 함유하는 BIF 약물 제품.

#	조성 (mg/mL, 또는 달리 언급된다)						pH
	BIF	용매	글리세린	폴록사머 188	보존제		
					페녹시에탄올	페놀	
1	45	5 mM 시트레이트	35	0.4	14	-	6.5
2	45	5 mM 시트레이트	35	0.4	13	-	6.5
3	45	5 mM 시트레이트	35	0.4	12	-	6.5
4	45	5 mM 시트레이트	35	0.4	11	-	6.5
5	45	5 mM 시트레이트	35	0.4	10	-	6.5
6	45	5 mM 시트레이트	35	0.4	9	-	6.5
7	45	5 mM 시트레이트	35	0.4	4	3.5	6.5
8	45	5 mM 시트레이트	35	0.4	4	2.5	6.5
9	45	5 mM 시트레이트	35	0.4	4	2	6.5
10	45	5 mM 시트레이트	35	0.4	4	1.5	6.5
11	45	5 mM 시트레이트	35	0.4	4	1	6.5
12	30	물	20	0.4	4	3	7.5
13	30	물	20	0.4	4	3	7

[0092]

[0093] 표 9. 벤질 알콜 및 액화 페놀을 함유하는 BIF 약물 제품

#	조성 (mg/mL, 또는 달리 언급된다)						pH
	BIF	용매	글리세린	폴록사머 188	보존제		
					벤질 알콜	페놀	
14	30	물	20	0.4	9	-	7.5
15	30	물	20	0.4	9	-	7
16	30	물	20	0.4	9	-	6.5
17	30	물	20	0.4	9	3.5	7.5
18	30	물	20	0.4	9	3	7.5
19	30	물	20	0.4	9	2.5	7.5
20	30	물	20	0.4	9	2	7.5
21	30	물	20	0.4	7	2	7.5
22	30	물	20	0.4	5	2	7.5
23	30	물	14	0.4	8	2	7
24	30	물	14	0.4	8	2	6.5

[0094]

[0095] 대략 150 mL의 용액을 0.22-µm PVDF 필터를 통해 여과하고, 즉시 멸균 유리 용기로 옮긴다. 샘플을 항미생물 효능 시험이 수행될 때까지 5°C에서 저장한다.

[0096] AET는 시험 용액에 다양한 미생물의 순수한 배양물을 접종하여 통상의 잠재적 미생물 오염물을 나타냄으로써 수행된다. 구체적으로, 용액에 USP <51> 및 EP 5.1.3에 열거된 하기 미생물을 접종한다: 아스페르길루스 브라질리엔시스 (*Aspergillus brasiliensis*) 포자, 칸디다 알비칸스 (*Candida albicans*), 에스케리키아 콜라이

(*Escherichia coli*), 슈도모나스 아에루기노사 (*Pseudomonas aeruginosa*) 및 스타필로코쿠스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*). 접종된 용액을 냉장 인큐베이터에서 제어된 실온 (20℃ 내지 25℃)에서 저장한다. 접종된 바이알 내의 생존 세포 농도를 접종 후 초기, 6시간, 24시간, 7일, 14일 및 28일에 플레이트 카운트에 의해 결정한다. 결과를 EP 5.1.3 및 USP <51>에 기재된 허용 기준과 비교하고, 제제는 각각의 시험 기준을 통과하거나 실패한 것으로 결정한다. EP "A" 기준이 가장 엄격한 것으로 간주되고, 이어서 EP "B" 기준, 및 이어서 USP 기준으로 이어진다. 본 연구의 목적은 EP B 및 USP 기준을 충족시키는 BIF 약물 제품의 제제를 확인하는 것이다.

[0097] 페녹시에탄올 함유 조성물에 대한 결과는 하기 표 10에 제공된다:

[0098] 표 10. 페녹시에탄올 및 액화 페놀을 함유하는 BIF 약물 제품의 AET 결과.

샘플 #	페녹시에탄올 (mg/mL)	페놀 (mg/mL)	pH	EP B	USP
1	14	-	6.5	통과	통과
2	13	-	6.5	통과	통과
3	12	-	6.5	통과	통과
4	11	-	6.5	통과	통과
5	10	-	6.5	통과	통과
6	9	-	6.5	실패	통과
7	4	3.5	6.5	통과	통과
8	4	2.5	6.5	통과	통과
9	4	2	6.5	통과	통과
10	4	1.5	6.5	실패	통과
11	4	1	6.5	실패	실패
12	4	3	7.5	통과	통과
13	4	3	7.0	통과	통과

[0099]

[0100] 표 10에 제시된 바와 같이, 페녹시에탄올 자체가 효과적인 보존제일 수 있다. 10 mg/mL 이상의 농도에서, EP B 및 USP 기준이 충족된다. 또한, 4 mg/mL의 페녹시에탄올과 2 mg/mL 이상의 액화 페놀의 조합이 또한 EP B 및 USP 기준을 충족시킬 수 있다. 최종적으로, EP B 및 USP 기준은 pH 범위에 걸쳐 충족된다.

[0101] 벤질 알콜 함유 조성물에 대한 결과는 하기 표 11에 제공된다.

[0102] 표 11. 벤질 알콜 및 액화 페놀을 함유하는 BIF 약물 제품의 AET 결과.

제제 #	벤질 알콜 (mg/mL)	페놀 (mg/mL)	pH	EP A	EP B	USP
14	9	-	7.5	실패	실패	실패
15	9	-	7.0	실패	실패	실패
16	9	-	6.5	실패	실패	실패
17	9	3.5	7.5	통과	통과	통과
18	9	3	7.5	통과	통과	통과
19	9	2.5	7.5	통과	통과	통과
20	9	2	7.5	통과	통과	통과
21	7	2	7.5	실패	통과	통과
22	5	2	7.5	실패	실패	통과
23	8	2	7.0	실패	통과	통과
24	8	2	6.5	실패	통과	통과

[0103]

[0104] 표 11에 제시된 바와 같이, 9 mg/mL의 벤질 알콜을 함유하고 페놀을 함유하지 않는 용액은 EP B 및 USP 기준을 충족시키지 못했는데, 이는 pH 범위가 벤질 알콜에 대해 최적인 것으로 간주되는 것보다 높다는 사실에 기인할 것이다. 문헌 [Meyer, B.D., et al., *Antimicrobial preservative use in parenteral products: Past and present*. Journal of Pharmaceutical Sciences 2007, 96, (12), 3155-3167]를 참조한다. 그러나, 페놀과 조합되는 경우에, BIF 약물 제품에 대한 pH 범위에 걸친 용액은 USP 기준을 충족시키고, - 벤질 알콜 및 페놀의 시험된 최저 농도를 함유하는 제제를 제외하고는 - EP B 기준을 충족시킨다. 또한, 놀랍게도 9 mg/mL 벤질 알콜 및 다양한 농도의 액화 페놀을 함유하는 제제는 보다 엄격한 EP A 기준을 충족시킨다.

[0105] 보존제 비교 - 화학적 및 물리적 안정성

[0106] 페놀 및 페녹시에탄올 또는 벤질 알콜의 조합을 함유하는 2종의 BIF 제제의 물리적 및 화학적 안정성을 시험하기 위한 연구를 설계한다. 사용된 약물 물질 및 부형제를 하기 표 12에 열거한다.

[0107] 표 12. 성분 정보 ^a: "액화, 증류된 페놀 (QA205HV1E)"은 10% 물을 함유하는 90% 페놀임.

물질	CAS #	공급자
BIF 약물 물질 (120 mg/mL)	n/a	일라이 릴리(Eli Lilly)
일염기성 인산나트륨 일수화물	10049-21-5	일라이 릴리(Eli Lilly)
이염기성 인산나트륨 7수화물	7782-85-6	일라이 릴리(Eli Lilly)
글리세린, 합성	56-81-5	일라이 릴리(Eli Lilly)
폴록사머 188	9003-11-6	바스프(BASF)
페녹시에탄올	122-99-6	A & C 아메리칸 케미칼즈 (A & C American Chemicals)
벤질 알콜	100-51-6	아반토르(Avantor)
페놀, 액화, 증류 ^a	n/a	일라이 릴리(Eli Lilly)
NaOH, 1 N	n/a	피셔 사이언티픽(Fisher Scientific)
정제수	n/a	지이/호스피라(GE/Hospira)

[0108]

[0109] 50 mg/mL BIF, 및 5 mM 포스페이트 및 하기 표 13에 나타낸 바와 같은 다른 성분의 완충제 강도를 제공하는 일염기성 인산나트륨 1수화물 및 이염기성 인산나트륨 7수화물의 조합을 포함하는 완충제를 포함하는 용액을 제조한다.

[0110] 표 13. 페놀 및 페녹시에탄올 또는 벤질 알콜을 함유하는 BIF 약물 제품의 조성: 정제수를 용매로서 사용함; ^a: 연구에 열거된 "페놀"은 10% 물을 함유하는 90% 페놀인 "액화, 증류된 페놀"임. ^c: 배합 동안 1 N NaOH를 사용하여 pH를 표적 pH로 조정함.

	글리세린	폴록사머 188	페녹시에탄올	벤질 알콜	페놀 ^a	pH
1	20	0.4	4	-	3	6.4
2	20	0.4	4	-	3	6.7
3	20	0.4	4	-	3	7.0
4	15	0.4	-	8	2	6.4
5	15	0.4	-	8	2	6.7
6	15	0.4	-	8	2	7.0

[0111]

[0112] 용액을 0.22- μ m PVDF 필터를 통해 여과하고, 즉시 멸균 유리 용기로 옮긴 다음, 5 mL 유리 바이알에 충전한다. 바이알을 마개를 막고, 5°C, 25°C 및 30°C에서 최대 6개월 동안 저장한다. 샘플을 다양한 시점에서 다양한 안정성 지표 검정으로 시험하기 위해 제출하였다.

[0113] 결과는 하기 표 14-19에 제공된다.

[0114] 표 14. BIF 약물 제품 제제의 pH.

온도 (°C)	시간 (개월)	1	2	3	4	5	6
5	0	6.4	6.6	6.9	6.4	6.6	6.9
	1	6.4	6.6	6.9	6.4	6.6	6.9
	2	6.4	6.6	6.9	6.4	6.6	6.9
	3	6.4	6.7	7.0	6.4	6.7	7.0
	6	6.4	6.6	6.9	6.4	6.6	6.9
25	0	6.4	6.6	6.9	6.4	6.6	6.9
	1	6.4	6.6	6.9	6.4	6.6	6.9
	2	6.4	6.6	6.9	6.4	6.6	6.9
	3	6.4	6.7	6.9	6.4	6.6	7.0
	6	6.4	6.6	6.9	6.4	6.6	6.9
30	0	6.4	6.6	6.9	6.4	6.6	6.9
	1	6.4	6.6	6.9	6.4	6.6	7.0
	2	6.4	6.6	6.9	6.4	6.6	6.9
	3	6.4	6.7	6.9	6.3	6.6	6.9

[0115]

[0116] 표 15. SEC에 의한 BIF 단량체 및 총 응집체.

온도 (°C)	시간 (개월)	단량체 (%)						총 응집체 (%)					
		-1	-2	-3	-4	-5	-6	-1	-2	-3	-4	-5	-6
5	0	98.5	98.2	98.0	98.5	98.2	97.8	1.5	1.7	2.0	1.5	1.7	2.2
	1	98.5	98.2	98.0	98.5	98.2	97.8	1.5	1.8	2.0	1.5	1.8	2.2
	2	98.2	98.2	97.9	98.3	98.2	97.8	1.8	1.8	2.1	1.7	1.8	2.2
	3	98.3	98.2	97.9	98.3	98.1	97.8	1.7	1.8	2.0	1.7	1.9	2.2
	6	98.2	98.0	97.9	98.2	98.0	97.6	1.8	2.0	2.1	1.8	2.0	2.4
25	0	98.5	98.2	98.0	98.5	98.2	97.8	1.5	1.7	2.0	1.5	1.7	2.2
	1	98.1	98.0	97.9	98.1	98.0	97.7	1.9	2.0	2.1	1.9	2.0	2.2
	2	98.7	97.7	97.6	97.7	97.7	97.5	2.2	2.3	2.3	2.2	2.3	2.5
	3	98.6	97.6	97.4	97.6	97.5	97.3	2.3	2.4	2.4	2.4	2.4	2.5
30	0	98.5	98.2	98.0	98.5	98.2	97.8	1.5	1.7	2.0	1.5	1.7	2.2
	1	98.8	97.8	97.6	97.9	97.7	97.5	2.2	2.2	2.3	2.1	2.2	2.4
	2	98.3	97.1	97.2	97.3	97.1	97.0	2.6	2.7	2.7	2.6	2.8	2.9
	3	98.8	96.9	97.0	96.7	96.9	96.8	3.0	2.9	2.8	3.2	3.0	3.0

[0117]

[0118] 표 16. HIAC에 의한 BIF 약물 제품 제제의 육안으로 보이지 않는 미립자 물질.

로트 #	1 개월 (파트/mL)											
	5 °C				25 °C				30 °C			
	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm
1	111	30	9	3	115	29	8	1	297	81	24	1
2	160	37	9	0	167	37	11	1	135	38	7	0
3	195	66	20	1	239	83	25	3	154	36	9	0
4	172	49	21	1	306	86	26	3	171	53	19	2
5	193	63	14	1	141	46	7	1	163	40	9	1
6	162	55	13	2	111	35	9	1	91	30	7	1
로트 #	2 개월 (파트/mL)											
	5 °C				25 °C				30 °C			
	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm
1	747	273	87	8	282	62	12	1	389	112	31	3
2	144	46	9	1	190	53	14	1	248	69	18	1
3	297	103	50	19	171	52	13	0	305	101	35	9
4	418	112	44	7	91	34	15	1	292	67	16	0
5	227	65	25	5	104	30	9	3	356	97	28	4
6	158	64	29	9	141	45	13	2	139	48	11	0
로트 #	3 개월 (파트/mL)											
	5 °C				25 °C				30 °C			
	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm
1	158	47	14	3	281	67	26	6	605	145	35	5
2	156	47	22	6	241	101	48	21	285	87	39	12
3	147	31	4	1	215	60	19	4	195	61	19	5
4	469	144	54	6	369	113	57	15	499	180	87	42
5	210	87	51	23	151	40	11	0	375	114	48	11
6	138	77	56	23	185	62	24	6	246	94	49	16

[0119]

[0120] 표 17. MFI에 의한 육안으로 보이지 않는 미립자 물질. CF = 원형 분율.

로트 #	1 개월 (파트/mL)											
	5 °C				25 °C				30 °C			
	> 2 μm	≥ 5 μm	≥ 5 μm & > 0.85 AR	CF	> 2 μm	> 5 μm	≥ 5 μm & > 0.85 AR	CF	> 2 μm	> 5 μm	≥ 5 μm & > 0.85 AR	CF
1	550	108	23	0.22	648	42	35	0.84	1246	113	37	0.32
2	233	52	13	0.26	242	63	18	0.29	232	52	23	0.45
3	400	118	37	0.31	340	67	48	0.73	223	47	33	0.71
4	583	225	18	0.08	440	150	52	0.34	307	93	33	0.36
5	477	147	37	0.25	178	67	35	0.53	343	60	33	0.56
6	825	152	23	0.15	88	33	8	0.25	128	40	20	0.5
로트 #	2 개월 (파트/mL)											
	5 °C				25 °C				30 °C			
	> 2 μm	≥ 5 μm	≥ 5 μm & > 0.85 AR	CF	> 2 μm	> 5 μm	≥ 5 μm & > 0.85 AR	CF	> 2 μm	> 5 μm	≥ 5 μm & > 0.85 AR	CF
1	475	82	20	0.24	731	158	83	0.53	1308	183	90	0.49
2	495	137	35	0.26	305	75	28	0.38	427	113	72	0.63
3	716	252	85	0.34	758	95	52	0.54	318	82	23	0.29
4	536	200	25	0.12	963	227	88	0.39	1415	213	77	0.36
5	490	193	32	0.16	297	45	32	0.7	367	127	37	0.29
6	48	13	5	0.38	175	52	17	0.32	190	67	10	0.15
로트 #	3 개월 (파트/mL)											
	5 °C				25 °C				30 °C			
	> 2 μm	≥ 5 μm	≥ 5 μm & > 0.85 AR	CF	> 2 μm	> 5 μm	≥ 5 μm & > 0.85 AR	CF	> 2 μm	> 5 μm	≥ 5 μm & > 0.85 AR	CF
1	710	168	20	0.12	1328	63	35	0.55	1460	170	120	0.71
2	278	88	15	0.17	906	62	35	0.57	318	42	33	0.8
3	523	160	25	0.16	373	52	42	0.81	355	52	45	0.87
4	1511	615	48	0.08	708	97	37	0.38	750	100	45	0.45
5	402	130	10	0.08	378	65	40	0.62	357	38	25	0.65
6	117	37	5	0.14	310	48	22	0.45	330	58	40	0.69

[0121]

[0122] 표 18. RP-HPLC에 의한 BIF 주요 피크 순도 및 총 불순물.

온도	시간 (개월)	BIF 주요 피크 순도 (%)						총 불순물 (%)					
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
5°C	0	78.9	78.4	78.4	78.5	78.6	77.5	21.1	21.6	21.6	21.5	21.4	22.5
	1	79.5	79.8	79.4	79.8	79.8	79.3	20.5	20.2	20.6	20.2	20.2	20.7
	2	77.9	77.2	77.7	76.9	76.8	77.0	22.1	22.8	22.3	23.1	23.2	23.0
	3	78.8	78.7	79.5	80.1	78.7	78.6	21.2	21.3	20.5	19.9	21.3	21.4
	6	79.9	79.0	78.3	78.7	80.0	78.9	20.1	21.0	21.7	21.3	20.0	21.1
25°C	0	78.9	78.4	78.4	78.5	78.6	77.5	21.1	21.6	21.6	21.5	21.4	22.5
	1	80.2	79.7	79.1	79.9	79.6	79.4	19.8	20.3	20.9	20.1	20.4	20.6
	2	75.6	75.4	72.4	74.4	72.4	72.4	24.4	24.6	27.6	25.6	27.6	27.6
	3	76.8	75.9	71.7	76.4	74.5	72.8	23.2	24.1	28.3	23.6	25.5	27.2
	6	74.7	70.7	67.2	73.4	71.2	67.0	25.3	29.3	32.8	26.6	28.8	33.0
30°C	0	78.9	78.4	78.4	78.5	78.6	77.5	21.1	21.6	21.6	21.5	21.4	22.5
	1	79.3	78.3	76.0	79.4	78.5	75.9	20.7	21.7	24.0	20.6	21.5	24.1
	2	75.7	72.2	69.1	75.1	72.5	68.6	24.3	27.8	30.9	24.9	27.5	31.4
	3	73.9	70.2	66.8	73.0	69.5	65.5	26.1	29.8	33.2	27.0	30.5	34.5

[0123]

[0124] 표 19. AEX에 의한 BIF 주요 피크, 총 산성 변이체 및 총 염기성 변이체

온도 (°C)	시간 (개월)	BIF 주요 피크 순도 (%)						총 산성 변이체 (TAV) (%)						총 염기성 변이체 (TAV) (%)						
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	
5	0	65.1	65.1	65.0	65.1	65.2	65.1	32.3	32.3	32.4	32.3	32.2	32.3	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
	1	64.2	63.9	63.0	64.1	63.8	63.3	32.7	33.0	33.9	32.7	33.1	33.7	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.0	
	2	62.2	61.1	60.8	62.1	61.7	61.0	34.7	35.1	36.1	34.8	35.2	35.9	3.2	3.1	3.1	3.1	3.2	3.1	
	3	62.1	61.7	59.8	61.6	61.6	60.9	34.7	35.1	36.4	34.8	34.9	35.7	4.1	3.8	3.8	3.7	3.4	3.4	
	4	60.7	59.6	57.2	59.7	59.7	58.1	34.7	35.8	38.1	35.0	36.2	37.7	4.4	4.4	4.5	3.9	3.9	4.0	
	6	65.1	65.1	65.0	65.1	65.2	65.1	32.3	32.3	32.4	32.3	32.2	32.3	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	
25	1	61.1	59.1	53.8	61.0	59.2	55.7	35.7	37.8	41.4	35.8	37.8	41.6	3.2	3	2.8	3.2	3.0	2.8	
	2	55.5	52.2	46.8	55.6	52.1	46.6	41.3	44.9	50.6	41.3	45.0	50.8	3.2	2.9	2.6	3.1	2.9	2.6	
	3	52.4	47.8	40.6	53.0	47.9	40.9	43.5	48.4	55.7	43.5	48.5	58.1	4.1	3.9	3.6	3.5	3.6	3.0	
	4	42.7	36.0	26.4	43.5	36.2	26.4	52.2	59.2	68.4	52.2	59.8	65.9	4.9	4.6	3.9	4.2	3.8	3.4	
	6	65.1	65.1	65.0	65.1	65.2	65.1	32.3	32.3	32.4	32.3	32.2	32.3	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	
	30	1	56.5	52.8	47.4	56.5	53.1	46.8	40.3	44.4	50.1	40.3	44.1	50.6	3.1	2.8	2.5	3.1	2.8	2.5
2	46.9	40.7	33.0	47.0	40.9	32.2	50.2	56.7	64.9	50.1	56.6	63.7	3.0	2.5	2.1	2.9	2.5	2.1		
3	42.2	35.8	26.5	43.2	35.7	26.2	53.7	60.5	70.2	53.3	61.2	71.0	4.1	3.7	3.2	3.5	3.1	2.8		

[0125]

[0126] 표 14에 제시된 바와 같이, 용액 pH는 연구 지속기간 전반에 걸쳐 일정하게 유지되었다. SEC 및 육안으로 보이지 않는 입자로부터의 결과는 또한 총 응집체 (표 15) 및 HIAC 또는 MFI에 의한 미립자 물질 (표 16 및 17)에서 제시된 바와 같이 샘플이 각각의 pH에서 물리적으로 안정함을 확인시켜 준다. RP-HPLC 및 AEX를 사용하여 제제의 화학적 안정성을 평가하였다. 총 불순물 (표 18) 및 총 산성 변이체 (표 19)에 반영된 바와 같이, 제제는 대등한 화학적 안정성을 나타내었고, 본 연구에서 pH 6.4에서 가장 안정하였다.

[0127] 안정성

[0128] 3-mL 카트리지에서 다중-사용 BIF 약물 제품의 안정성 및 기능성을 평가하기 위한 연구를 설계한다. 모든 조성물은 5 mM 포스페이트, 21 mg/mL 글리세린 및 0.4 mg/mL 폴록사머로 제조한다. 조성물의 다른 특징은 하기 표 20에 제공된다.

[0129] 표 20. 시험된 제제의 용액 특징. ^a: 연구에 열거된 "폐놀"은 10% 물을 함유하는 90% 폐놀인 "액화, 증류된 폐놀"이다.

조성물 ID	BIF (mg/mL)	벤질 알콜 (mg/mL)	폐놀 (mg/mL) ^a	PH	밀도 (g/cc)	점도 (cPs)
A	15	-	-	6.6	1.0081	1.203
B	-	9	2	6.6	1.0045	1.123
1	15	9	2	6.6	1.0089	1.244
2	15	9	2	6.3	1.0089	1.248
3	15	8.1	1.8	6.4	1.0088	1.243
4	15	9.9	2.2	6.4	1.0089	1.242
5	15	8.1	1.8	6.8	1.0089	1.238
6	15	9.9	2.2	6.8	1.0090	1.242

[0130]

[0131]

조성물을 3-mL 유리 카트리지에 충전하고, 실리코화 클로로부틸 플러저 및 DNR-무함유 디스크 밀봉재로 폐쇄한다. 카트리지를 5°C, 25°C, 30°C 또는 35°C에서 최대 6개월 동안 저장한다. 샘플을 하기 표 21에 나타난 바와 같이 시험을 위해 채취한다.

[0132]

표 21. 분석 시험.

시험 방법	특성	단위	온도	시점				
				0	1	2	3	6
SEC	단량체 총 응집체 총 단편	%	5°C	X	X	X	X	X
			25°C		X	X	X	X
			30°C		X	X	X	-
			35°C		X	X	X	-
RP-HPLC	주요 피크 순도 총 불순물	%	5°C	X	X	X	X	X
			25°C		X	X	X	X
			30°C		X	X	X	-
			35°C		X	X	X	-
AEX	주요 피크 순도 전체 산성 변이체 총 염기성 변이체	%	5°C	X	X	X	X	X
			25°C		X	X	X	X
			30°C		X	X	X	-
			35°C		X	X	X	-
HIAC 에 의한 미립자 물질	≥ 2 μm ≥ 5 μm ≥ 10 μm ≥ 25 μm	파트/mL	5°C	X	X	X	X	X
			25°C		X	X	X	X
			30°C		X	X	X	-
			35°C		X	X	X	-
MFI 에 의한 미립자 물질	≥ 2 μm ≥ 5 μm ≥ 5 μm, ≥ 0.85 의 중형비 원형 비율	파트/mL	5°C	X	X	X	X	X
			25°C		X	X	X	X
			30°C		X	X	X	-
			35°C		X	X	X	-

[0133]

[0134]

pH, 저장 조건 또는 제제 조성과 관련하여 HIAC 또는 MFI 데이터에 대해 명백한 경향은 관찰되지 않았다. HIAC 에 의한 입자 카운트는 모두 ≥10 μm 및 ≥25 μm 측정에 대한 사양 내에 있다.

[0135]

SEC, RP-HPLC 및 AEX에 대한 결과가 하기 표 22-24에 제공된다.

표 22. SEC에 의한 단량체 및 총 응집체

온도 (°C)	Month	단량체(%)						총 응집체(%)							
		-4	-1	-2	-3	-4	-5	-4	-1	-2	-3	-4	-5	-6	
5	0	958	957	963	957	956	957	956	42	43	37	43	44	43	44
	1	959	958	961	958	957	958	958	41	42	39	42	43	42	42
	2	960	958	963	958	958	958	958	40	42	37	42	42	42	42
	3	959	958	959	958	958	953	959	41	42	41	42	42	42	41
	6	960	960	959	959	959	960	960	40	40	41	41	41	40	40
	6	958	957	963	957	956	957	956	42	43	37	43	44	43	44
25	0	963	962	961	961	961	963	963	37	38	39	39	39	37	37
	2	963	962	961	961	961	964	964	36	38	39	39	39	36	36
	3	963	962	960	961	960	964	964	36	38	40	39	39	36	36
	6	963	962	958	960	959	965	965	36	37	41	39	40	34	34
	6	958	957	963	957	956	957	956	42	43	37	43	44	43	44
	6	964	963	961	962	961	964	964	36	37	38	38	38	36	35
30	0	963	962	959	960	959	965	964	36	38	41	39	40	35	35
	2	962	961	958	959	959	965	964	37	38	41	40	40	34	34
	3	962	961	958	959	959	965	964	37	38	41	40	40	34	34
	6	958	957	963	957	956	957	956	42	43	37	43	44	43	44
	6	964	963	961	962	961	964	964	36	37	38	38	38	36	35
	6	963	962	959	960	959	965	964	36	38	41	39	40	35	35
35	0	958	957	963	957	956	957	956	42	43	37	43	44	43	44
	1	965	961	960	959	959	966	964	34	38	39	40	40	33	35
	2	965	961	960	959	959	966	964	34	38	39	40	40	33	35
	3	963	948	943	934	950	962	956	35	50	35	44	48	36	42

[0136]

[0137]

[0138] 표 23. RP-HPLC에 의한 주요 피크 순도 및 총 불순물

온도 (°C)	시간 (개월)	주요 피크 순도(%)												총 불순물(%)																	
		-A		-B		-1		-2		-3		-4		-A		-B		-1		-2		-3		-4		-5		-6			
		순도	불순물	순도	불순물	순도	불순물	순도	불순물	순도	불순물	순도	불순물	순도	불순물	순도	불순물	순도	불순물	순도	불순물	순도	불순물	순도	불순물	순도	불순물	순도	불순물		
5	0	78.6	n/a	78.3	n/a	78.0	n/a	78.1	n/a	78.0	n/a	77.9	n/a	78.0	n/a	21.4	n/a	21.7	n/a	22.0	n/a	21.9	n/a	22.0	n/a	22.0	n/a	22.1	n/a	22.0	n/a
	1	78.3	n/a	78.0	n/a	78.1	n/a	78.0	n/a	78.2	n/a	77.9	n/a	78.3	n/a	21.7	n/a	22.0	n/a	21.9	n/a	22.0	n/a	21.8	n/a	22.1	n/a	21.7	n/a	22.0	n/a
	2	75.6	n/a	76.4	n/a	76.4	n/a	76.8	n/a	75.8	n/a	76.7	n/a	76.1	n/a	24.4	n/a	23.6	n/a	23.6	n/a	23.2	n/a	24.2	n/a	23.3	n/a	23.9	n/a	23.9	n/a
	3	77.9	n/a	78.0	n/a	78.4	n/a	77.7	n/a	78.4	n/a	77.9	n/a	77.9	n/a	22.1	n/a	22.0	n/a	21.6	n/a	22.3	n/a	21.6	n/a	22.1	n/a	22.1	n/a	22.1	n/a
	6	74.0	n/a	74.5	n/a	74.0	n/a	74.1	n/a	74.7	n/a	72.4	n/a	73.5	n/a	26.0	n/a	25.5	n/a	26.0	n/a	25.9	n/a	25.3	n/a	27.6	n/a	26.5	n/a	26.5	n/a
	0	78.6	n/a	78.3	n/a	78.0	n/a	78.1	n/a	78.0	n/a	77.9	n/a	78.0	n/a	21.4	n/a	21.7	n/a	22.0	n/a	21.9	n/a	22.0	n/a	22.1	n/a	22.0	n/a	22.0	n/a
25	1	77.7	n/a	77.0	n/a	77.6	n/a	77.2	n/a	76.9	n/a	75.9	n/a	77.1	n/a	22.3	n/a	23.0	n/a	22.4	n/a	22.8	n/a	23.1	n/a	24.1	n/a	22.9	n/a	22.9	n/a
	2	72.1	n/a	74.7	n/a	75.1	n/a	74.4	n/a	74.8	n/a	73.4	n/a	72.7	n/a	27.9	n/a	25.3	n/a	24.9	n/a	25.6	n/a	25.2	n/a	28.6	n/a	27.3	n/a	27.3	n/a
	3	75.5	n/a	74.4	n/a	75.9	n/a	76.2	n/a	76.2	n/a	72.0	n/a	71.4	n/a	24.5	n/a	25.6	n/a	24.1	n/a	23.8	n/a	23.8	n/a	28.0	n/a	28.6	n/a	28.6	n/a
	6	70.0	n/a	66.6	n/a	68.9	n/a	68.6	n/a	68.8	n/a	64.2	n/a	64.6	n/a	30.0	n/a	33.4	n/a	31.1	n/a	31.4	n/a	31.2	n/a	35.8	n/a	35.4	n/a	35.4	n/a
	0	78.6	n/a	78.3	n/a	78.0	n/a	78.1	n/a	78.0	n/a	77.9	n/a	78.0	n/a	21.4	n/a	21.7	n/a	22.0	n/a	21.9	n/a	22.0	n/a	22.1	n/a	22.0	n/a	22.0	n/a
	1	76.5	n/a	76.3	n/a	77.0	n/a	76.6	n/a	76.6	n/a	74.6	n/a	74.8	n/a	23.5	n/a	23.7	n/a	23.0	n/a	23.4	n/a	23.4	n/a	25.4	n/a	25.2	n/a	25.2	n/a
30	2	70.4	n/a	71.9	n/a	72.9	n/a	73.2	n/a	72.5	n/a	69.6	n/a	69.8	n/a	29.6	n/a	28.1	n/a	27.1	n/a	26.8	n/a	27.5	n/a	30.4	n/a	30.2	n/a	30.2	n/a
	3	71.3	n/a	68.9	n/a	71.4	n/a	71.0	n/a	71.3	n/a	67.0	n/a	66.3	n/a	28.7	n/a	31.1	n/a	28.6	n/a	29.0	n/a	28.7	n/a	33.0	n/a	33.7	n/a	33.7	n/a
	0	78.6	n/a	78.3	n/a	78.0	n/a	78.1	n/a	78.0	n/a	77.9	n/a	78.0	n/a	21.4	n/a	21.7	n/a	22.0	n/a	21.9	n/a	22.0	n/a	22.1	n/a	22.0	n/a	22.0	n/a
	1	73.9	n/a	73.1	n/a	74.8	n/a	74.6	n/a	74.5	n/a	71.8	n/a	71.5	n/a	26.1	n/a	26.9	n/a	25.2	n/a	25.4	n/a	25.5	n/a	28.2	n/a	28.5	n/a	28.5	n/a
	2	68.7	n/a	67.5	n/a	70.2	n/a	69.5	n/a	69.4	n/a	64.8	n/a	64.4	n/a	31.3	n/a	32.5	n/a	29.8	n/a	30.5	n/a	30.6	n/a	35.2	n/a	35.6	n/a	35.6	n/a
	3	66.0	n/a	62.3	n/a	68.2	n/a	66.1	n/a	65.9	n/a	58.5	n/a	58.4	n/a	34.0	n/a	37.7	n/a	31.8	n/a	33.9	n/a	34.1	n/a	41.5	n/a	41.6	n/a	41.6	n/a

[0139]

[0140]

표 24. AEX에 의한 주요 피크, 총 산성 변이체, 및 총 염기성 변이체

온도 (°C)	시간	주요 피크(%)						총 산성 변이체 (TAV) (%)								
		-A	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-A	-1	-2	-3	-4	-5	-6	
5	0	61.3	60.4	60.3	60.7	60.6	60.6	60.3	35.3	33.1	32.7	33.1	32.5	33.2	32.9	
	1	61.7	60.5	60.6	60.8	60.4	60.4	60.2	35.1	32.8	32.4	32.8	32.3	33.2	32.6	
	2	60.6	59.9	60.1	60.7	59.6	59.6	59.1	36.9	35.2	34.8	34.6	35.2	35.8	35.8	
	3	61.2	61.6	62.4	61.6	61.8	61.1	61.7	35.7	35.8	35	35.8	35.6	36.3	35.8	
	6	64.4	61.7	63	62.6	62.7	61.5	61.4	33.2	32.5	31	31.9	31.1	33	32.5	
	0	61.3	60.4	60.3	60.7	60.6	60.6	60.3	35.3	33.1	32.7	33.1	32.5	33.2	32.9	
25	1	58	56.8	58.3	57.6	57.5	55.3	55	38.8	36.5	34.8	35.8	35.2	38.3	37.9	
	2	54.3	51.7	53.3	54.7	53.9	49.6	49.7	43.2	43.3	39.4	40.4	40.7	45.8	45.1	
	3	51.5	50.4	53.5	52.5	52.9	46.4	46.3	45.3	47.2	43.9	45	44.7	51.5	51.7	
	6	45.8	40.4	47.1	45.4	44.7	34.9	34.5	51.8	54.1	46.9	49.2	49.1	60.1	59.8	
	0	61.3	60.4	60.3	60.7	60.6	60.6	60.3	35.3	33.1	32.7	33.1	32.5	33.2	32.9	
	30	1	53.9	52.3	54.7	54.1	53.7	49.3	49	42.7	41	38.2	39.3	39	44.4	44
2		46.4	43.9	49.2	48.4	48	39.8	39.3	51.1	51.1	45.4	46.7	46.5	55.7	55.6	
3		39.7	38.5	45.1	43.2	43.1	33.5	33.1	57.1	59.6	52.5	54.6	54.8	65	65.5	
0		61.3	60.4	60.3	60.7	60.6	60.6	60.3	35.3	33.1	32.7	33.1	32.5	33.2	32.9	
35		1	47.3	44.8	49	47.9	47.4	41.1	39.8	49.5	48.5	43.8	45.7	45.3	52.8	53.2
		2	35.2	32.6	39.2	38.9	36.3	27	26.5	55.9	62.6	55.4	58.4	58.3	68.7	68.7
	3	26.3	24.1	32.4	29.5	29.1	18.4	17.8	70.6	74.7	65.9	68.9	69.5	80.7	81.4	
		총 염기성 변이체 (TBV) (%)														

[0141]

온도 (°C)	-A	-1	-2	-3	-4	-5	-6
5	3.1	6.3	6.7	6.1	6.9	6.1	6.8
	3	6.6	6.9	6.3	7.1	6.3	7.1
	2.5	4.9	5.2	4.7	5.2	4.6	5.1
	3.1	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.5
25	2.5	5.8	6	5.6	6.1	5.4	6.2
	3.1	6.3	6.7	6.1	6.9	6.1	6.8
	3	6.6	6.8	6.4	7.2	6.3	7
	2.5	5	5.3	4.9	5.4	4.6	5.3
30	3.3	2.3	2.6	2.5	2.4	2.1	2
	2.5	3.3	6	5.4	6.2	5	5.8
	3.1	6.3	6.7	6.1	6.9	6.1	6.8
	3.2	6.5	7	6.5	7.2	6.2	6.9
35	2.5	5	5.4	4.9	5.6	4.5	5.2
	3.2	1.9	2.4	2.2	2.1	1.6	1.5
	3.1	6.3	6.7	6.1	6.9	6.1	6.8
	3	6.5	7.1	6.3	7.2	6	6.9
35	2.4	4.8	5.4	4.8	5.4	4.2	4.8
	3	1.1	1.7	1.5	1.4	0.9	0.9

[0142]

[0143]

표 22에 나타난 바와 같이, 모든 제제는 5°C, 25°C, 및 30°C에서 잘 거동하였고, 대조군과 시험 샘플 사이에 주목할 만한 차이는 없었으며, 이는 연구된 농도에서의 벤질 알콜 및 페놀이 유의한 단백질 변성을 유도하지 않았음을 시사한다. 35°C에서 관찰된 총 성장은 주로 열 스트레스에 의해 주도되는데, 이는 샘플들 사이에 명확한 경향이 없기 때문이다.

[0144]

표 23에 나타난 바와 같이, 5°C에서, 대조군 샘플과 시험 샘플 사이에 차이가 없었다. 25°C, 30°C 및 35°C에서 차이를 볼 수 있다. 이들 온도에서, 총 불순물의 성장은 pH가 증가함에 따라 증가한다.

[0145]

유사하게, 표 24에 나타난 바와 같이, 5°C에서 TAV의 성장은 무시할만하다. TAV 성장은 승온 (25°C, 30°C, 및 35°C)에서 유의하고, pH의 증가와 상관관계가 있다.

[0146]

요약하면, 시험된 보존제는 제제 안정성에 대해 최소의 영향을 나타낸 반면, 안정성에 영향을 미치는 주요 인자는 pH 및 온도였다. 5°C에서, 제제는 응집의 성장 및 화학적 분해가 거의 없이 안정하게 유지되었지만, 저장 온도가 증가함에 따라 (25°C, 30°C 및 35°C), 분해가 상응하게 가속되었다. 육안으로 보이지 않는 미립자 물질은 모든 연구 부문에 대한 사양 내에 있었다. 전반적으로, 이 연구로부터의 결과는 시험된 제제에 걸쳐 강건성을 나타낸다.

[0147]

pH의 함수로서의 화학적 안정성

[0148]

pI 초과와 pH 조건에서 보존제의 존재 및 부재 하에 BIF 제제의 화학적 안정성을 연구하기 위한 연구를 설계한다.

[0149]

제조된 보존제-함유 조성물은 하기 표 25에 제시된다.

[0150]

표 25. BIF 약물 제품의 조성. ^a: 정제수를 용매로서 사용함; ^b: "페놀"은 10% 물을 함유하는 90% 페놀인 "액화, 증류된 페놀"임; ^c: 샘플 제조 동안 1 N NaOH를 사용하여 pH를 표적 pH로 조정함.

[0151]

보존제가 없는 조성들은 표 26에 제시된 바와 같이 제조한다.

로트 #	조성물 (mg/mL) ^a						pH ^c
	BIF	포스페이트 완충제 (mM)	글리세린	폴록사머 188	벤질 알콜	페놀 ^b	
1	15	5	21	0.4	9	2	6.2
2	15	5	21	0.4	9	2	6.3
3	15	5	21	0.4	9	2	6.4
4	15	5	21	0.4	9	2	6.5
5	15	5	21	0.4	9	2	6.6
6	15	5	21	0.4	9	2	6.7
7	15	5	21	0.4	9	2	6.8
8	15	5	21	0.4	9	2	6.9

[0152]

[0153]

표 26. BIF 약물 제품의 조성. ^a: 정제수를 용매로서 사용함; ^b: 샘플 제조 동안 1 N NaOH를 사용하여 pH를 표적 pH로 조정함.

로트 #	조성물 (mg/mL) ^a		pH ^b
	BIF	포스페이트 완충제 (mM)	
9	2	5	6.1
10	2	5	6.3
11	2	5	6.4
12	2	5	6.5
13	2	5	6.6
14	2	5	6.7
15	2	5	6.8
16	2	5	7.0

[0154]

[0155] 모든 용액을 0.22- μ m PVDF 필터를 통해 여과하고, 즉시 멸균 유리 용기로 옮겼다. 층류 후드에서, 용액을 유리 바이알에 충전하였다. 바이알을 마개를 막고, 5°C 및 30°C에서 최대 3개월 동안 저장하였다. 적절한 시간에, 샘플을 회수하고, 시험에 제출하였다.

[0156] 화학적 안정성은 음이온 교환 크로마토그래피 (AEX)에 의해 평가된다. 결과는 하기 표 27에 제공된다.

[0157] 표 27. AEX에 의해 결정된 바와 같은 보존제-함유 제제에서의 TAV.

온도 (°C)	시간(개월)	총 산성 변이체 (TAV) (%)							
		1	2	3	4	5	6	7	8
5	0	37.3	37.1	37.1	37.4	37.2	36.2	36.7	36
	1	37.6	37.6	37.7	37.8	37.8	37.9	38.1	38.2
	2	37.4	37.6	37.7	37.5	37.7	37.6	38	38.4
	3	37.6	37.6	37.4	37.6	38	38.2	38	38.4
30	0	37.3	37.1	37.1	37.4	37.2	36.2	36	36
	1	40.7	41.2	41.9	42.3	43.3	44.2	45.1	45.9
	2	44.1	45.1	46.4	47.6	49	51.1	53.8	54.9
	3	48.2	49.5	51.1	53.4	55.6	58.1	60.7	63.3

[0158]

[0159] 표 28. AEX에 의해 결정된 바와 같은 비-보존된 제제에서의 TAV.

온도 (°C)	시간 (개월)	총 산성 변이체 (TAV) (%)								
		9	10	11	12	13	14	15	16	
5	0	34.8	35.3	34.9	35.2	35.3	35.2	35.1	35.4	
	1	34.3	34.3	35	34.4	34.6	34.8	35.2	35.1	
	2	35.4	35.5	35.3	35.9	35.7	35.7	36.2	36.2	
	3	34.6	34.8	34.8	34.5	35.1	35.4	35.7	36	
30	0	34.8	35.3	34.9	35.2	35.3	35.2	35.1	35.4	
	1	37.4	38.4	38.8	37.6	41	42.6	43.5	46.1	
	2	73.4	43.9	45.8	46.9	48.7	51.1	52.6	55.9	
	3	45.5	49.1	51.4	51.7	53.8	58.1	60.4	64.3	

[0160]

[0161] 표 27-28에 나타난 바와 같이, 5°C에서는 총 산성 변이체 (TAV)의 성장이 무시할만한 정도인 반면, 30°C에서는 pH-감수성 방식으로 성장이 일어난다. 이들 조성물 중 보존제의 존재는 안정성에 실질적으로 영향을 미치지 않았다.

[0162] 보관 수명 및 사용-중

[0163] TAV는 BIF에 대한 가장 적절한 화학적 안정성-지표 검정으로 간주되므로, 상기 표 27-28에 기재된 결과는 보관 수명 및 사용-중 추정에 사용된다. 하기 방정식을 사용하여 시점 (t)에서의 저장 온도 (T)의 가속화 효과를 인수하여 시간 척도를 단일 임의적 참조 온도 (T_{Ref})로 붕괴시켰다.

$$e^{-\frac{E_a}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{Ref}} \right)} \cdot t = t_{Ref}$$

[0164]

[0165] 21.5 kcal/mol의 겔보기 활성화 에너지 (E_a) 값을 사용하였고, 참조 온도는 5°C였다. 문헌 [Raut, A. S.; Kalonia, D. S., Pharmaceutical perspective on opalescence and liquid-liquid phase separation in

protein solutions. *Molecular Pharmaceutics* 2016, 13 (5), 1431-1444]를 참조한다. E_a 가 대략 21.5 kcal/mol이라는 가정의 타당성은 시간에 대한 분석 관찰을 그래프화함으로써 실험적으로 평가되거나, 또는 $E_a = 21.5$ kcal/mol로 5°C로 스케일링된다. 진정한 E_a 가 가정된 값과 상이한 경우, 온도 중 하나에서의 일관된 경향, 즉, 가정된 E_a 가 온도 영향을 적절히 설명하지 않고 진정한 E_a 가 현재 추정치와 상이하다는 증거가 발생할 것이다. 현재 안정성 결과는 21.5 kcal/mol인 E_a 의 가정이 무효하다는 것을 나타내지 않는다. 따라서, 상기 표 27-28의 데이터는 냉장 조건 하에 장기간 안정성을 결정하기 위한 도구로서의 역할을 한다. 사용-중 조건 하에 각각의 제품 보관 수명에 대한 5°C에서의 등가의 개월수가 표 29에 제시된다.

[0166] 표 29. 보관-수명 및 사용-중 조건 및 5°C에서의 시간 사이의 관계

제품 보관 수명 및 사용중 조건	5°C에서의 등가 개월수
5°C에서 24 개월	24 개월
5°C에서 24 개월 플러스 30°C에서 2 주	35.4 개월
5°C에서 24 개월 플러스 30°C에서 4 주	46.8 개월

[0167]

[0168] 표 27-28의 데이터는 이러한 실시양태에서 바람직한 약물 제품 pH가 대략 6.5 이하임을 나타낸다.

[0169] 임상 연구

[0170] 건강한 참가자에서의 임상 연구는 보존제 및 장성 작용제를 함유하는 매트릭스와 연관된 급성 주사-부위 통증 강도를 비교하도록 설계된다. 각각의 참가자는 기간 1 내지 5에서 제1일에 1회 0.6-mL SC 주사를 받았다. 활성 약물은 투여되지 않았다. 5종의 용액 제제는 하기와 같았다:

[0171] 표 30. 주사-부위 통증에 대해 시험된 제제.

제제	조성물		
	완충제	등장화제	보존제
1	비완충 (물)	글리세롤	페녹시에탄올 (0.4% w/v) + 페놀 (0.3% w/v)
2	5 mM 시트레이트	글리세롤	페녹시에탄올 (0.4% w/v) + 페놀 (0.3% w/v)
3	비완충 (물)	글리세롤	벤질 알콜 (0.8% w/v) + 페놀 (0.2% w/v)
4	5 mM 시트레이트	글리세롤	벤질 알콜 (0.8% w/v) + 페놀 (0.2% w/v)
5	비완충 (물)	글리세롤	없다

[0172]

[0173] 주사-부위 통증은 100-mm 시각 상사 척도 (VAS)를 사용하여 평가 및 정량화하였으며, 여기서 0은 "통증 없음"을 나타내고, 100은 "상상할 수 있는 최악의 통증"을 나타낸다. 데이터는 처리 및 시점에 의해 열거되고 요약되었다.

[0174] 혼합 효과 모델을 사용하여 각각의 제제에 대해 주사 후 각각의 시점에서 VAS 통증 점수로부터 연속 주사-부위 통증을 분석하였다. 모델은 주사 후 측정 시점에 의한 것이었고, 치료 (용액 제제), 코호트 내의 주사 순서 (기간의 제1, 제2, 제3, 제4 또는 제5 주사), 코호트 (주사 순서 군 참가자를 무작위화함)를 고정 인자로서 및 참가자를 무작위 효과로서 포함하였다. 켄워드-로저 방법을 사용하여 분모 자유도를 추정하였다. 최소 제곱 (LS) 평균에 대한 유형 III 검정을 통계적 비교에 사용하였고; 차이에 대한 95% 신뢰 구간 (CI)을 또한 보고하였다. LS 평균의 차이는 95% CI가 0을 제외한 경우에 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다.

[0175] 모든 유해 사례 (AE)가 열거되었다. 치료-발현성 AE를 요약하였다. 임의의 심각한 유해 사례 (SAE)가 열거되었다.

[0176] 주사-부위 반응 (ISR) 설문지를 미리 특정된 시점에 및 자발적으로 보고된 ISR에 대해 수집하였다. ISR 데이터를 빈도 표에서 처리에 의해 열거하고 요약하였다.

[0177] 참조 제제를 비롯한 모든 용액 제제는 잘 허용되었고, 대부분의 참가자는 낮은 중증도 (10 mm 미만)의 주사-부위 통증을 보고하였다. 모든 제제에 대한 모든 시점 (주사 후 0 내지 60분)에 걸쳐, 참가자의 76% 내지 100%가

10 mm 미만의 VAS 통증 점수를 보고하였고, 평균 VAS 통증 점수는 0.2 내지 7.1 mm 범위였다.

[0178] SC 주사에 의해 투여된 참조 제제를 포함한 모든 용액 제제는 참가자에 의해 잘 허용되었다. 사망 또는 SAE는 없었다. 한 참가자는 연구자에 의해 판단된 바와 같이 연구 개입과 관련되지 않은 AE로 인해 중단되었다. AE의 빈도는 전체적으로 낮았다. 모든 치료-발현성 유해 사례 (TEAE)은 중증도에 있어서 경도 또는 중등도였고, 조사자에 의해 판단된 바와 같이 어떠한 TEAE도 연구 개입과 관련되지 않았다. 참조 제제와 비교하여 시험 제제의 주사 후, 10 내지 60분의 사전특정된 시점에서 ISR을 보고한 참가자가 더 적었고, 자발적으로 보고된 ISR도 더 적었다. 경도 통증은 미리 명시된 시점에서 및 자발적으로 보고된 사례에 대해 보고된 가장 흔한 ISR 파라미터였다.

[0179] 서열

[0180] 서열식별번호 1

SEQ ID NO:1

```

10          20          30          40          50          60
FVNQHLCGSHLVEALELVCGERGEFHYGGGGGGSGGGGIVEQCCTSTCSLDQLENYCGGG
70          80          90          100         110         120
GGQGGGGQGGGGQGGGGGECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
130         140         150         160         170         180
HEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKG
190         200         210         220         230         240
LPAPIEKTIKTKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
250         260         270         280         290
ENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
    
```

[0181]

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.