



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0062359
(43) 공개일자 2022년05월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61K 47/26* (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/08* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/39591 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7011838
- (22) 출원일자(국제) 2020년09월09일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년04월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2020/058347
- (87) 국제공개번호 WO 2021/048743
 국제공개일자 2021년03월18일
- (30) 우선권주장
 62/897,930 2019년09월09일 미국(US)

- (71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
- (72) 발명자
가리델 파트리크
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하 코르포라테
파텐츠
슐츠-파템레흐트 토르슈텐
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하 코르포라테
파텐츠
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 **항-IL-23p19 항체 제형**

(57) 요약

본 개시 내용은

a) 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 150 mg/ml의 항-IL-23p19 항체;

b) 폴리올; 및

c) 계면 활성제

를 포함하는 액체 약제학적 제형을 제공한다.

개시된 고농도 제형은 유리하게는 보관 안정성이 있으며 피하 투여에 적합하다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)
A61P 1/00 (2018.01)
A61P 17/06 (2018.01)
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 29/00 (2018.01)
C07K 16/244 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 액체 약제학적 제형:

- a) 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 150 mg/ml의 항-IL-23p19 항체;
- b) 폴리올; 및
- c) 계면 활성제.

청구항 2

제1항에 있어서, d) 완충제를 포함하는, 액체 약제학적 제형.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항체가 리산키주맙인, 액체 약제학적 제형.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리올이 당, 당 알코올 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 액체 약제학적 제형.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 폴리올이 트레할로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨 및 이들의 조합으로부터 선택되고, 임의로, 상기 폴리올이 트레할로오스인, 액체 약제학적 제형.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형 중 폴리올의 농도가 적어도 95 mM, 임의로, 125 mM 내지 250 mM, 또는 145 mM 내지 225 mM의 범위 내인, 액체 약제학적 제형.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면 활성제가 비이온성 계면 활성제, 임의로, 폴리소르베이트인, 액체 약제학적 제형.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형 중 계면 활성제의 농도가 0.05 mg/ml 내지 0.5 mg/ml의 범위, 임의로, 0.075 mg/ml 내지 0.4 mg/ml, 또는 0.1 mg/ml 내지 0.3 mg/ml의 범위 내인, 액체 약제학적 제형.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 약제학적 제형의 pH가 pH 5.0 내지 7.5, pH 5.0 내지 7.0, 또는 pH 5.2 내지 6.5의 범위인, 액체 약제학적 제형.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 약제학적 제형의 pH가 5.2 내지 6.2, 5.5 내지 6.2, 5.5 내지 5.9, 또는 5.6 내지 5.8의 범위이고, 임의로, 상기 pH가 5.7인, 액체 약제학적 제형.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 완충제가 25°C에서 상기 액체 약제학적 제형의 최종 pH의 1.5

또는 1 pH 단위 이내의 pKa를 가지고, 임의로, 상기 완충제가 25°C에서 pH 4.2~7.2, 4.5~7, 또는 4.6~5.8 범위 내의 pKa를 갖는, 액체 약제학적 제형.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 완충제가 아세테이트 완충제, 석시네이트 완충제 또는 히스티딘 완충제로부터 선택되고, 임의로, 상기 완충제가 아세테이트 완충제인, 액체 약제학적 제형.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 완충제 농도가 3 mM 내지 50 mM, 또는 5 mM 내지 25 mM의 범위이거나 10 mM인, 액체 약제학적 제형.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 수성 제형인, 액체 약제학적 제형.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 특성들 중 1개 이상, 임의로, 2개 이상 또는 모두를 갖는, 액체 약제학적 제형:

- (i) 상기 제형이 폴리올로서 트레할로오스를 포함함;
- (ii) 상기 제형이 폴리올로서 185 mM 트레할로오스를 포함함;
- (iii) 상기 제형이 계면 활성제로서 0.2 mg/ml 폴리소르베이트 20을 포함함;
- (iv) 상기 제형이 아세테이트 완충제를 포함함;
- (v) 상기 제형이 5 mM 내지 25 mM 완충제를 포함하고, 임의로, 상기 완충제 농도가 10 mM임;
- (vi) 상기 제형이 단일 완충제, 임의로, 아세테이트 완충제를 포함함;
- (vii) 상기 액체 약제학적 제형의 pH가 5.2 내지 6.2, 5.5 내지 5.9, 또는 5.6 내지 5.8 범위임; 및/또는
- (viii) 상기 액체 제형의 pH가 5.7 또는 6.2임.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 150 mg/ml의 상기 항체;
- b) 농도가 임의로 145 mM 내지 225 mM의 범위인 당;
- c) 농도가 임의로 0.05 mg/ml 내지 0.5 mg/ml, 또는 0.075 mg/ml 내지 0.3 mg/ml의 범위인 비이온성 계면 활성제; 및
- d) 완충제를 포함하고;

임의로, 상기 제형의 pH가 pH 5.2 내지 6.5, pH 5.2 내지 6.2, 또는 pH 5.5 내지 6.2의 범위인, 액체 약제학적 제형.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 150 mg/ml의 상기 항체;
- b) 농도가 임의로 145 mM 내지 225 mM의 범위인 트레할로오스;
- c) 농도가 임의로 0.05 mg/ml 내지 0.5 mg/ml, 또는 0.075 mg/ml 내지 0.3 mg/ml의 범위인 폴리소르베이트; 및

d) 완충제

를 포함하고;

임의로, 상기 제형의 pH가 pH 5.2 내지 6.5, pH 5.2 내지 6.2, 또는 pH 5.5 내지 6.2의 범위인, 액체 약제학적 제형.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 150 mg/ml의 상기 항체;

b) 170 mM 내지 약 200 mM 트레할로오스;

c) 0.1 mg/ml 내지 0.3 mg/ml, 또는 0.2 mg/ml 폴리소르베이트, 임의로, 폴리소르베이트 20; 및

d) 완충제, 임의로, 아세테이트 완충제

를 포함하고;

임의로, 상기 제형의 pH가 pH 5.2 내지 6.5, pH 5.2 내지 6.2, 또는 pH 5.5 내지 6.2의 범위인, 액체 약제학적 제형.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 150 mg/ml의 상기 항체;

b) 폴리올, 임의로, 당 또는 당 알코올; 및

c) 비이온성 계면 활성제, 임의로, 폴리소르베이트

를 포함하고;

완충제를 포함하지 않고;

상기 제형의 pH가 pH 5.2 내지 6.5 범위이고, 임의로, 상기 pH가 pH 5.2 내지 6.2, 또는 pH 5.5 내지 6.2의 범위인, 액체 약제학적 제형.

청구항 20

제2항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 150 mg/ml의 상기 항체;

b) 185 mM 트레할로오스;

c) 0.2 mg/ml 폴리소르베이트 20; 및

d) 10 mM 아세테이트 완충제

를 포함하고;

상기 pH가 5.7인, 액체 약제학적 제형.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 안정적인, 액체 약제학적 제형.

청구항 22

a) 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 150 mg/ml의 항-IL-23p19 항체;

b) 양성 변형제; 및

c) 계면 활성제

를 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형으로서,

상기 제형이 5.5~5.9의 pH를 가지며, 상기 제형이 등장성인, 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 제형이 5.7의 pH를 갖는, 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 제형이 290~320 mOsm/Kg의 삼투질 농도를 갖는, 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, d) 완충제를 포함하고, 임의로, 상기 완충제가 제11항 또는 제12항에서 정의된 바와 같고/같거나, 상기 완충제 농도가 제13항에서 정의된 바와 같은, 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 26

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 완충제를 함유하지 않는, 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 27

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양성 변형제가 폴리올인, 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 폴리올이 제4항 또는 제5항에서 정의된 바와 같고, 임의로, 상기 제형이 폴리올을 제6항에서 정의된 바와 같은 농도로 포함하는, 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 29

제22항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 특성들 중 1개 이상을 갖는, 안정한 액체 약제학적 제형:

- (i) 상기 계면 활성제가 비이온성 계면 활성제임;
- (ii) 상기 계면 활성제가 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80으로부터 임의로 선택된 폴리소르베이트임; 및/또는
- (iii) 상기 제형 중 계면 활성제의 농도가 0.05 mg/ml 내지 0.5 mg/ml의 범위, 임의로, 0.075 mg/ml 내지 0.4 mg/ml, 또는 0.1 mg/ml 내지 0.3 mg/ml의 범위 내임.

청구항 30

제22항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 리산키주맙인, 안정한 액체 약제학적 제형.

청구항 31

제21항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 안정성 특성들 중 1개 이상을 충족하는, 액체 약제학적 제형:

- (i) 5°C에서 24 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 94%, 적어도 95% 또는 적어도 96%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 3% 초과, 2% 초과, 1.5% 초과 또는 1% 초과까지 감소하지 않음;
- (ii) 5°C에서 9 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 96% 또는 적어도 96.5%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 1.5% 초과 또는 1% 초과까지 감소하지 않음;

(iii) 5℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 96% 또는 적어도 97%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 1% 초과 또는 0.7% 초과 또는 0.5% 초과까지 감소하지 않음;

(iv) 25℃에서 12 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 90% 또는 적어도 92%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 7% 초과 또는 6% 초과 또는 5% 초과까지 감소하지 않음;

(v) 25℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 95%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 3% 초과 또는 2% 초과까지 감소하지 않음;

(vi) 25℃에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 96%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 2% 초과 또는 1% 초과까지 감소하지 않음;

(vii) 40℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 87% 또는 적어도 88%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 10% 초과 또는 9% 초과 또는 8% 초과까지 감소하지 않음; 및/또는

(viii) 40℃에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 93% 또는 적어도 94%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 5% 초과 또는 4% 초과까지 감소하지 않음.

청구항 32

제21항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 안정성 특성들 중 1개 이상을 충족하는, 액체 약제학적 제형:

(i) 5℃에서 적어도 3, 6, 9, 12, 18 또는 24 개월 동안 보관 후, 상기 제형이 12 포르마진 비탁법 단위 (Formazin Nephelometry Unit: FNU) 이하 또는 10 FNU 이하의 유백광을 갖고/하거나, 상기 유백광이 5 FNU 초과 또는 3 FNU 초과까지 증가하지 않음;

(ii) 25℃에서 적어도 1, 3, 6, 9 또는 12 개월 동안 보관 후, 상기 제형이 12 FNU 이하 또는 10 FNU 이하의 유백광을 갖고/하거나, 상기 유백광이 7 FNU 초과 또는 5 FNU 초과까지 증가하지 않음;

(iii) 40℃에서 적어도 1 또는 3개월 동안 보관 후, 상기 제형이 12 FNU 이하 또는 10 FNU 이하의 유백광을 갖고/하거나, 상기 유백광이 5 FNU 초과 또는 3 FNU 초과까지 증가하지 않음; 및/또는

(iv) 25℃에서 21일 동안 진탕 후, 상기 제형이 12 FNU 이하 또는 10 FNU 이하의 유백광을 갖고/하거나, 상기 제형의 유백광이 3 FNU 초과 또는 2 FNU 초과까지 증가하지 않음.

청구항 33

제21항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 안정성 특성들 중 하나 또는 둘 다를 충족하는, 액체 약제학적 제형:

(i) 25℃에서 21일 동안 진탕 후, 상기 항체 중 적어도 95% 또는 적어도 96%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 2% 초과 또는 1% 초과까지 감소하지 않음; 및/또는

(ii) 25℃에서 21일 동안 진탕 후, 상기 항체 중 3% 미만 또는 2% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 고분자량 (high molecular weight: HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMW 함량이 2% 초과 또는 1.5% 초과 또는 1% 초과까지 증가하지 않음.

청구항 34

제21항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 안정성 특성들 중 1개 이상을 충족하는, 액체 약제학적 제형:

(i) 5℃에서 24 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 고분자량 (HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMW 함량이 2% 초과 또는 1.5% 초과 또는 1% 초과까지 증가하지 않음;

(ii) 5℃에서 9 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3% 미만 또는 2.5% 미만이 UP-SEC에 의해 측정

될 때 고분자량 (HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMW 함량이 1% 초과 또는 0.8% 초과 또는 0.6% 초과까지 증가하지 않음;

(iii) 5°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3% 미만 또는 2.5% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 고분자량 (HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMW 함량이 1% 초과 또는 0.8% 초과 또는 0.6% 초과까지 증가하지 않음;

(iv) 25°C에서 12 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 5% 미만 또는 4% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 고분자량 (HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMW 함량이 3% 초과 또는 2.5% 초과 또는 2% 초과까지 증가하지 않음;

(v) 25°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3.5% 미만 또는 3.2% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 고분자량 (HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMW 함량이 2% 초과 또는 1.5% 초과까지 증가하지 않음;

(vi) 25°C에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3.5% 미만 또는 3% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 고분자량 (HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMW 함량이 1.5% 초과 또는 1% 초과까지 증가하지 않음;

(vii) 40°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 6.5% 미만 또는 6% 미만 또는 5.5% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 고분자량 (HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMW 함량이 5% 초과 또는 4% 초과까지 증가하지 않음; 및/또는

(viii) 40°C에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 5% 미만 또는 4.5% 미만 또는 4% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 고분자량 (HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMW 함량이 2.5% 초과 또는 2% 초과까지 증가하지 않음.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 주사, 임의로, 피하 주사에 적합한, 액체 약제학적 제형.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 특성들 중 1개 이상을 갖는, 액체 약제학적 제형:

- (i) 상기 제형이 사용 전에 재구성 단계에 적용되지 않거나 적용되지 않았음;
- (ii) 상기 액체 약제학적 제형이 소르비톨을 포함하지 않음;
- (iii) 상기 제형이 아르기닌을 포함하지 않음;
- (iv) 상기 제형이 양으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산을 포함하지 않음;
- (v) 상기 제형이 하전된 측쇄를 갖는 아미노산을 포함하지 않음;
- (vi) 상기 제형이 메티오닌을 포함하지 않음; 및/또는
- (vii) 상기 제형이 첨가제로서 아미노산을 포함하지 않음.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 약제학적 제형을 포함하는 밀봉 용기, 임의로, 바이알 또는 사전 충전 주사기.

청구항 38

사람 대상체의 치료학적 치료에 사용하기 위한, 임의로, 건선, 염증성 장 질환, 건선성 관절염 및 크론병으로부터 선택된 질환의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 액체 약제학적 제형 또는 제37항에 따른 제품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2019년 9월 9일자로 출원된 미국 가출원 US 62/897,930의 우선권을 주장하며, 이의 전체 내용은 본 출원에 참조로 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 발명은 일반적으로 사람 IL-23의 p19 서브유닛에 결합하는, 리산키주맵과 같은 항-IL-23p19 항체를 포함하는 제형에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 고농도의 항-IL-23p19 리산키주맵 항체를 포함하는 약제학적 제형 뿐만 아니라 다양한 질환 및 장애의 치료를 위한 관련 제품 및 용도도 개시된다. 150 mg/ml의 리산키주맵 항체를 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형이 본 출원에서 개시된다.

배경 기술

[0005] 사람 IL-23은 IL-12를 갖는 공통 서브유닛 (p40) 및 특유의 p19 서브유닛으로 구성된다. 이러한 공유된 p40 서브유닛에도 불구하고, IL-23과 IL-12의 역할은 상당히 상이하다. IL-12는 Th1 세포 분화, 증식 및 활성화의 촉진을 통해 Th1 반응에 중요하다. 대조적으로, IL-23은 IL-17 및 관련 사이토카인을 생산하는 능력으로 인해 Th17 세포라고 하는 CD4⁺ T 헬퍼 세포 세트의 발달 및 유지를 지원한다. IL-23은 만성 자가 면역 염증에 관여하며, IL-23 활성화의 조절은 자가 면역 질환에 대한 효과적인 요법을 제공한다.

[0006] IL-23이 중심적인 역할을 하는 자가 면역 질환들 중 하나는 전염증성 매개체를 과발현하는 각질 형성 세포 및 피부 침윤성 T 림프구의 과증식을 특징으로 하는 만성 면역 매개성 염증 질환인 건선이다. 상기 질환은 만성 통증성 면역 매개성 염증 피부 질환이며, 민감한 개체에서 악화를 촉발하는 다양한 요인과 함께 평생 완화 및 재발 과정을 가지므로 치료를 어렵게 한다. 건선의 비조절성 염증은 심혈관 (cardiovascular: CV) 질환 (고혈압과 심근 경색, 뇌졸중 및 CV 사망의 위험 증가 포함), 비만, 제2형 당뇨병, 관절염 및 만성 신장 질환을 비롯하여 일반적으로 관련된 동반 이환에 기여할 수 있다. 건선은 또한 약물 남용 뿐만 아니라 우울증, 불안증, 자살 경향성을 비롯하여 심각한 정신과적 동반 이환과 관련이 있다.

[0007] IL-23의 매우 효율적이고 특이적인 억제제는 리산키주맵 항체이다. 리산키주맵은 IL-23의 p19 서브유닛에 대해 지시된 사람화 면역글로불린 G1 (IgG1) 단클론 항체이다. IL-23 p19에 대한 리산키주맵의 결합은 조직 염증, 파괴 및 이상 조직 수복을 담당하는 T 헬퍼 (Th) 17 유형 세포, 선천성 림프계 세포, γ δ T 세포 및 자연 살해 (natural killer: NK) 세포를 유도 및 유지하기 위한 IL-23의 작용을 억제한다. 리산키주맵은 자가 면역 및 염증성 질환, 특히, 건선의 치료에 특히 효과적이다. 임상 연구는 판상 건선의 치료에서 리산키주맵의 우수한 안전성과 효능을 나타냈다. 건선의 치료를 위해 승인된 권장 용량은 0, 4 주차 및 이후 매주 12 주차에 75 mg의 2회 주사로서 피하 투여되는 150 mg이다.

[0008] 보다 많은 양의 약제 주입을 위한 요구 사항은 특히 급성 질환 환자 보다 현저히 낮은 약물 순응도와 지속성을 갖는 만성 질환 환자에서 특히 문제를 나타낸다. 피하 경로에 의한 투여는 가정 (자가) 약물 치료가 바람직한 치료학적 적응증, 예를 들어, 건선과 같은 만성 질환에 바람직하다. 그러나, 피하 투여 경로는 조직 배압 및 주사 통증에 기인하는 주사량에 의해 제한된다. 이것은 또한 주사 제형에 따라 상이하다. 리산키주맵과 같은 피하 주사에 의해 투여되는 대부분의 약물은 일반적으로 1 ml 이하의 양의 단위 투약량으로 사용된다. 따라서, 2 ml 초과와 같은 보다 많은 양의 경우, 복수의 주사가 일반적으로 사용되지만, 이러한 접근법은 소모율을 증가시키거나 환자 순응도를 감소시킬 수 있다.

발명의 내용

[0009] 따라서, 단일 주사로 고용량의 항체, 예를 들어, 리산키주맵을 투여할 수 있도록 하기 위해서, 증가된 항체 농도를 갖는 약제학적 제형이 필요하다. 그러나, 항체 제형 중 항체 농도의 증가는 안정성 문제, 예를 들어, 응집으로 인한 고분자량 종 (high molecular weight species: HMWS) 형성 및 점도 증가를 일으킬 수 있다. 따라서, 피하 주사와 같은 비경구 투여에 적합한 안정한 고농도 액체 항체 제형을 제공하는 것은 큰 도전이다.

[0010] **개요**

- [0011] 본 개시 내용은 150 mg/ml의 본 출원에서 정의된 바와 같은 항체를 포함하는 액체 항체 제형을 제공한다. 상기 항체는 리산키주맙, 또는 리산키주맙과 동일한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는 항체이다. 이러한 높은 항체 농도를 갖는 상기 항체의 제형은 당해 분야에서 기재되거나 이용 가능하지 않으며, 이러한 고농도 항체 제형을 제공함으로써, 본 개시 내용은 당해 분야에 중요한 기여를 한다. 높은 항체 농도에도 불구하고, 본 개시 내용에 따른 제형은 안정하며 치료학적 용도에 적합하다. 실시예에서 입증되는 바와 같이, 150 mg/ml의 리산키주맙 항체를 포함하는 본 개시 내용에 따른 제형은 유리한 안정성 특성을 제공하며 피하 투여에 매우 적합하다. 이들은 장기간 안정성을 제공할 수 있다. 유리하게, 150 mg 용량의 상기 항체가 단일 1 ml 주사로 투여될 수 있다.
- [0012] 본 개시 내용의 제1 양태에 따르면, 150 mg/ml의 항-IL-23p19 항체를 포함하는 액체 약제학적 제형이 제공되며, 여기서, 상기 항체는 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함한다.
- [0013] 이러한 제1 양태의 제1 하위 양태에 따르면, 상기 액체 약제학적 제형은
- [0014] a) 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 150 mg/ml의 항-IL-23p19 항체;
- [0015] b) 폴리올; 및
- [0016] c) 계면 활성제
- [0017] 를 포함한다.
- [0018] 이러한 제형은 d) 완충제를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 본 개시 내용은 150 mg/ml의 상기 항체를 포함하는 완충제 무함유 제형을 제공한다. 본 출원에서 개시된 바와 같이, 제1 하위 양태에 따른 액체 약제학적 제형은 안정하다.
- [0019] 이러한 제1 양태의 제2 하위 양태에 따르면,
- [0020] a) 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 150 mg/ml의 항-IL-23p19 항체;
- [0021] b) 양성 변형제; 및
- [0022] c) 계면 활성제
- [0023] 를 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형이 제공되며,
- [0024] 여기서, 상기 제형은 5.5~5.9의 pH를 가지며, 상기 제형은 등장성이다.
- [0025] 이러한 제형은 d) 완충제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0026] 제1 양태에 따른 150 mg/ml의 항체 제형의 제1 및 제2 하위 양태에 따른 제형은 또한 동결 건조 형태로 제공될 수 있다.
- [0027] 관련 양태에서, 본 개시 내용에 따른 제형을 함유하는 밀봉 용기가 제공된다.
- [0028] 관련 양태에서, 본 개시 내용은 사람 대상체의 치료학적 치료를 위한 본 개시 내용에 따른 제형 또는 본 개시 내용에 따른 제형을 함유하는 용기에 관한 것이다. 치료될 질환은 건선 및 염증성 장 질환으로부터 선택될 수 있다. 추가의 실시 형태에서, 치료될 질환은 건선성 관절염 및 크론병으로부터 선택될 수 있다.
- [0029] 본 출원의 다른 목적, 특징, 이점 및 양태는 하기 상세한 설명 및 첨부된 청구범위로부터 당해 분야의 통상의 기술자들에게 명백해질 것이다. 그러나, 이하의 상세한 설명, 첨부된 청구범위 및 특정 실시예는 본 출원의 바람직하나의 실시 형태를 나타내면서 단지 예시로서 제공된다는 것을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

- [0030] 도 1은 항체의 경쇄의 아미노산 서열 (서열 번호 1)을 도시한 것이다.
 도 2는 항체의 중쇄의 아미노산 서열 (서열 번호 2)을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] **150 mg/ml의 항체 제형 및 관련 양태**
- [0032] 제1 양태에 따르면, 150 mg/ml의 항-IL-23p19 항체를 포함하는 액체 약제학적 제형이 제공되며, 여기서, 상기 항체는 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함한다.
- [0033] 이러한 제1 양태의 제1 하위 양태에 따르면,
- [0034] a) 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 150 mg/ml의 항-IL-23p19 항체;
- [0035] b) 폴리올; 및
- [0036] c) 계면 활성제
- [0037] 를 포함하는 액체 약제학적 제형이 제공된다.
- [0038] 이러한 제1 하위 양태에 따른 제형은 d) 완충제를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 본 개시 내용은 150 mg/ml의 상기 항체를 포함하는 완충제 무함유 제형을 제공한다. 본 출원에서 개시된 바와 같이, 제1 하위 양태에 따른 액체 약제학적 제형은 안정하다.
- [0039] 이러한 제1 양태의 제2 하위 양태에 따르면,
- [0040] a) 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 150 mg/ml의 항-IL-23p19 항체;
- [0041] b) 양성 변형제; 및
- [0042] c) 계면 활성제
- [0043] 를 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형이 제공되며,
- [0044] 여기서, 상기 제형은 5.5~5.9의 pH를 가지며, 상기 제형은 등장성이다.
- [0045] 이러한 제2 하위 양태에 따른 안정한 제형은 d) 완충제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0046] 본 개시 내용에 따른 제형은 150 mg/ml의 높은 항체 농도를 포함한다. 이러한 높은 항체 농도에도 불구하고, 본 개시 내용의 액체 약제학적 제형은 안정하며 유리하게는 장기간 안정성을 제공할 수 있다. 또한, 본 개시 내용에 따른 제형은 특히 적절한 점도 및 우수한 주사기 주입성을 제공함으로써 주사에 적합한 고농도 항체 제형에 대한 핵심 투여 문제를 해결하여, 본 개시 내용에 따른 제형은 피하 주사와 같은 주사에 특히 적합하다. 이러한 제형의 유리한 특성은 실시예에서 입증된다. 제1 양태에 따른 제형은 150 mg/ml의 상기 항체를 포함하는 안정하고 강력한 제형을 제공함으로써 주사를 위한 제형에 직면한 문제를 해결하여, 단지 1 ml의 표적 부피를 사용하여 150 mg 용량의 항체의 피하 투여를 가능하게 한다.
- [0047] 본 출원에서 개시된 바와 같이, 제1 양태에 따른 제형은 완충제 무함유 또는 완충제 함유 제형으로서 제공될 수 있다. 하나의 핵심 실시 형태에 따르면, 제1 양태에 따른 액체 약제학적 제형은 d) 완충제를 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, 상기 액체 약제학적 제형은 첨가제로서 완충제를 함유하지 않는다.
- [0048] 후속적으로, 제1 양태에 따른 150 mg/ml의 항체 제형의 성분은 보다 상세히 설명된다. 특히, 제1 하위 양태 및 제2 하위 양태에 따른 제형에 포함되는 성분 a), b), c) 및 임의로 d)의 적합한 실시 형태 및 특성이 개시된다.
- [0049] **a) 항체**
- [0050] 상기 제형에 포함된 항체는 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 서열 번호 1 및 2는 도 1 및 도 2에 나타나 있다. 리산키주맙 항체의 경쇄 및 중쇄는 서열 번호 1 및 2에 나타난 바와 같은 경쇄 및 중쇄 서열에 상응한다. 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 항체는 리산키주맙 항체와 동일한 경쇄 및 중쇄를 가지며 (문헌 [INN risankizumab, WHO Drug Information, Vol. 29, No. 2, 2015] 참조), 이러한 항체는 본 출원에서 리산키주맙으로서 지칭된다. 유리하게, 본 개시 내용은 건선의 치료를 위해 승인된 리산키주맙 항체에 대한 안정한 고농도 액체 약제학적 제형을 제공한다. 본 출원에서 제공되는 전체 개시 내용은 구체적으로 상기에서 개시된 제형에 포함되는 리산키주맙 항체에 관한 것이며, 이에 적용된다. 리산키주맙은 다양한 숙주 세포에서 재조합적으로 생산될 수 있으며, 재조합 항체 생산에 적합한 세포는 당해 분야에 공지되어 있다.

- [0051] 하나의 실시 형태에서, 상기 항체는 포유 동물 세포에서 재조합적으로 생산된다. 적합한 포유 동물 세포는 당해 분야에 공지되어 있으며, 설치류 및 사람 세포주를 포함한다. 하나의 실시 형태에서, 상기 항체는 햄스터 세포에서 재조합적으로 생산되었다. 하나의 실시 형태에서, 상기 항체는 CHO 세포에서 재조합적으로 생산되었다.
- [0052] **성분 b)**
- [0053] 제1 양태에 따른 150 mg/ml의 제형의 제1 하위 양태에 따른 제형은 성분 b)로서 폴리올을 포함한다. 약제학적 제형에서 부형제로서 사용될 수 있는 적합한 폴리올은 당해 분야에 공지되어 있으며 본 출원에 기재되어 있다.
- [0054] 제1 양태에 따른 150 mg/ml의 제형의 제2 하위 양태에 따른 제형은 성분 b)로서 장성 변형제를 포함한다. 장성 변형제는 상기 제형의 긴장성 (tonicity)을 조정하는데 적합한 제형이다. 약제학적 제형의 긴장성을 조절하는데 유용한 장성 변형제는 당해 분야에 공지되어 있으며, 염과 같은 화합물 및 또한 당 및 당 알코올과 같은 폴리올을 포함한다. 따라서, 제2 하위 양태에 따른 안정한 150 mg/ml의 제형에서 성분 b)로서 사용된 장성 변형제는 제1 하위 양태에 따른 150 mg/ml의 제형에서 성분 b)로서 사용되는 폴리올일 수 있다. 따라서, 하나의 실시 형태에 따르면, 제2 하위 양태에 따른 안정한 액체 제형에 포함되는 장성 변형제는 폴리올, 임의로, 당 및/또는 당 알코올이다.
- [0055] 본 출원에서 사용되는 "폴리올"이라는 용어는 복수의 하이드록실기를 갖는 물질을 지칭하며, 당 (환원당 및 비환원당) 및 당 알코올을 포함한다. 상기 폴리올은 적어도 3개, 적어도 4개 또는 적어도 5개의 하이드록실기를 포함할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 폴리올은 ≤ 600 Da (예를 들어, 120 내지 400 Da의 범위)인 분자량을 갖는다. "환원당"은 유리 알데하이드기 또는 케톤기를 함유하고 금속 이온을 환원시키거나 단백질에서 라이신 및 기타 아미노기와 공유적으로 반응할 수 있는 것이다. "비환원당"은 유리 알데하이드기 또는 케톤기가 없고 펠링 (Fehling) 용액 또는 베네딕트 (Benedict) 용액과 같은 약한 산화제에 의해 산화되지 않는 것이다. 약제학적 제형에 사용하기에 적합한 환원당 및 비환원당의 예는 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 비환원당으로는, 예를 들어, 수크로오스 및 트레할로오스가 포함된다. 트레할로오스의 사용은 본 출원에서 개시된 바와 같이 특히 유용하다. 약제학적 제형에 사용하기에 적합한 당 알코올의 예는 통상의 기술자에게 공지되어 있으며, 예를 들어, 만니톨 및 소르비톨을 포함한다. 상기 폴리올은 상기 제형에서 장성제 (tonicity agent)로서 사용될 수 있다.
- [0056] 폴리올은 장성 변형제로서 역할을 할 수 있으며, 긴장성을 조정하기 위해 사용될 수 있다. 특정 폴리올, 예를 들어, 당은 또한 안정화제로서 역할을 하여 제공된 제형의 안정성을 지원할 수 있다.
- [0057] 본 출원에서 개시된 바와 같이, 상기 폴리올은 당 및 당 알코올로부터 선택될 수 있다. 또한, 2개 이상의 상이한 폴리올의 조합이 실시예에서도 또한 입증된 바와 같이 성분 b)로서 사용될 수 있다. 실시예에서 나타난 바와 같이, 당 및 당 알코올 뿐만 아니라 이들의 조합은 본 개시 내용에 따른 150 mg/ml의 제형에서 유리하게 사용될 수 있다. 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 폴리올은 트레할로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 제형은 성분 b)로서 당 및/또는 당 알코올로부터 선택되는 폴리올만을 포함한다. 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 제형은 성분 b)로서 단일 폴리올만을 포함한다.
- [0058] 구체적인 실시 형태에서, 상기 폴리올은 당이다. 상기 폴리올은 트레할로오스 및 수크로오스로부터 선택될 수 있다. 실시예에 나타난 바와 같이, 상기 제형은 폴리올로서 트레할로오스를 포함할 수 있으며, 트레할로오스의 사용이 유리하다. 트레할로오스는 단독으로 또는 추가의 폴리올, 예를 들어, 추가의 당 또는 당 알코올과 조합하여 사용할 수 있다. 구체적인 실시 형태에 따르면, 상기 제형은 단일 폴리올로서 트레할로오스와 같은 단일 당만을 포함한다. 부형제로서 단일 폴리올을 사용하여, 예를 들어, 긴장성을 조정하는 것이 유리할 수 있다.
- [0059] 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 폴리올은 당 알코올이다. 상기 당 알코올은 소르비톨 및 만니톨로부터 선택될 수 있다. 실시 형태에서, 상기 제형은 폴리올로서 만니톨을 포함한다. 추가의 실시 형태에서, 상기 제형은 소르비톨을 포함한다. 본 출원에서 개시된 바와 같이, 만니톨 및 소르비톨은 단일 폴리올로서 사용될 수 있거나, 서로 조합하여 또는 당 또는 기타 당 알코올과 같은 상이한 폴리올과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0060] 소르비톨은 본 개시 내용에 따른 안정한 제형을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 소르비톨 무함유 제형이 제공된다. 소르비톨 무함유 제형은 유전성 프럭토오스 불내증 환자에게 유리하다. 따라서, 구체적인 실시 형태에서, 상기 액체 약제학적 제형은 소르비톨을 포함하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 상기 제형은 당 알코올을 포함하지 않는다.

- [0061] 실시예에서 입증되는 바와 같이, 만니톨 및/또는 트레할로오스는 목적하는 삼투질 농도를 조정하기 위해 본 개시 내용의 제형에서 폴리올로서 사용될 수 있다. 그러나, 150 mg/ml 제형 내 만니톨의 양은 만니톨 용해도 및 스톱 용액의 양에 의해 제한되는데, 이는 제형화 단계 동안 첨가될 수 있다. 따라서, 실시 형태에서, 만니톨은 높은 가용성 트레할로오스와 같은 당과 조합하여 사용된다. 본 출원에서 개시된 항체 제형의 경우, 트레할로오스는 하나의 부형제로 등장성 제형을 달성하기에 충분히 가용성이기 때문에 유리한 것으로 밝혀졌다. 따라서, 특정 실시 형태에서, 트레할로오스가 폴리올로서 사용되며, 트레할로오스가 등장성을 조정하는데 사용되는 제형에서 유일한 폴리올일 수 있다.
- [0062] 상기 폴리올은 삼투질 농도를 조정하는데 사용될 수 있다. 실시 형태에서, 상기 제형은 200 mOsm/kg 내지 400 mOsm/kg 범위, 예를 들어, 225 mOsm/kg 내지 375 mOsm/kg 범위의 삼투질 농도를 갖는다. 실시 형태에서, 상기 삼투질 농도는 250 mOsm/kg 내지 350 mOsm/kg, 예를 들어, 275 mOsm/kg 내지 330 mOsm/kg, 또는 290 mOsm/kg 내지 320 mOsm/kg의 범위 내이다. 상기 제형은 등장성일 수 있으며, 여기서, "등장성"은 관심 대상 제형이 본질적으로 사람 혈액과 동일한 삼투압을 갖는다는 것을 의미한다. 삼투질 농도는, 예를 들어, 증기압 또는 빙냉식 삼투압계를 사용하여 측정될 수 있다.
- [0063] 상기 제형 중 폴리올의 농도는 적어도 80 mM 또는 적어도 95 mM일 수 있다. 실시 형태에서, 상기 제형 중 폴리올의 농도는 적어도 115 mM, 적어도 125 mM, 적어도 135 mM, 적어도 140 mM, 적어도 150 mM 또는 적어도 160 mM이다. 실시 형태에서, 상기 제형 중 폴리올의 농도는 ≤ 500 mM, ≤ 450 mM 또는 ≤ 400 mM이다. 본 출원에서 개시된 바와 같이, 또한 2개 이상의 폴리올이 부형제 b)로서 사용될 수 있다. 본 출원에서 개시된 바와 같이, 하나의 핵심 실시 형태에서, 상기 폴리올은 이러한 농도로 사용되는 당이다. 하나의 실시 형태에서, 상기 당은 트레할로오스이다. 동일한 것이 제2 하위 양태에 따른 제형에서 성분 b)로서 사용되는 장성 변형제에 대해서 적용된다. 본 출원에서 개시된 바와 같이, 상기 장성 변형제는 폴리올일 수 있다.
- [0064] 제1 양태, 특히, 이의 제1 및 제2 하위 양태에 따른 제형 중 폴리올의 농도는 95 mM 내지 400 mM, 예를 들어, 95 mM 내지 300 mM, 또는 95 mM 내지 250 mM의 범위일 수 있다. 상기 제형에서 폴리올에 대한 예시적인 농도 범위는 125 mM 내지 250 mM, 및 125 mM 내지 225 mM을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 하나의 실시 형태에서, 상기 제형 중 폴리올의 농도는 125 mM 내지 225 mM의 범위이다. 하나의 실시 형태에서, 상기 폴리올의 농도는 145 mM 내지 225 mM의 범위이다. 본 출원에서 개시된 바와 같이, 하나의 핵심 실시 형태에서, 상기 폴리올은 본 출원에서 개시된 바와 같은 농도로 사용되는 당이다. 하나의 실시 형태에서, 상기 당은 트레할로오스이다.
- [0065] 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 폴리올은 당이며, 여기서, 상기 당의 농도는 125 mM 내지 250 mM, 150 mM 내지 250 mM, 150 mM 내지 200 mM, 또는 160 mM 내지 200 mM의 범위이다. 추가의 실시 형태에서, 상기 당의 농도는 170 mM 내지 200 mM의 범위이다. 상기 농도는 185 mM일 수 있다. 하나의 실시 형태에서, 상기 당은 트레할로오스이다. 따라서, 폴리올로서 150 mg/ml 항체 및 185 mM 트레할로오스를 포함하는 액체 약제학적 제형이 또한 본 출원에서 개시된다. 트레할로오스가, 예를 들어, 트레할로오스 이수화물의 형태로 첨가될 수 있다.
- [0066] **c) 계면 활성제**
- [0067] 제1 양태에 따른 액체 제형은 계면 활성제를 추가로 포함한다. 실시예에 의해 입증되는 바와 같이, 150 mg/ml의 제형에 계면 활성제를 도입하는 것이 유리하다. 계면 활성제는 제1 양태에 따른 150 mg/ml의 제형의 제1 및 제2 하위 양태에 따른 제형에서 성분 c)로서 포함된다.
- [0068] 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 계면 활성제는 비이온성 계면 활성제이다. 약제학적 제형에 적합한 비이온성 계면 활성제는 당해 분야에 공지되어 있으며, 또한 본 출원에서 기재된다. 상기 적어도 하나의 계면 활성제는 폴리소르베이트 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 또는 폴록사머 (예를 들어, 폴록사머 188)일 수 있다. 계면 활성제의 조합이 또한 사용될 수 있다. 하나의 핵심 실시 형태에서, 상기 계면 활성제는 폴리소르베이트이다. 상기 비이온성 계면 활성제는 폴리소르베이트 20 및/또는 폴리소르베이트 80으로부터 선택될 수 있다. 조합이 또한 사용될 수 있다. 하나의 실시 형태에서, 상기 계면 활성제는 폴리소르베이트 20이다. 하나의 실시 형태에서, 본 개시 내용에 따른 제형은 단일 계면 활성제, 예를 들어, 단일 비이온성 계면활성제, 예를 들어, 단일 폴리소르베이트를 포함한다.
- [0069] 하나의 실시 형태에서, 상기 제형 중 계면 활성제의 농도는 적어도 0.05 mg/ml이다. 상기 농도는 적어도 0.075 mg/ml일 수 있다. 실시예에서 입증되는 바와 같이, 심지어 적은 양의 계면 활성제도 이점을 제공한다. 실시 형태에서, 상기 제형 중 계면 활성제 농도는 적어도 0.1 mg/ml, 적어도 0.125 mg/ml, 적어도 0.15 mg/ml, 적어

도 0.175 mg/ml 또는 적어도 0.185 mg/ml이다. 실시 형태에서, 상기 제형 중 계면 활성제의 농도는 ≤ 1 mg/ml, 임의로, ≤ 0.75 mg/ml 또는 ≤ 0.5 mg/ml이다. 실시 형태에서, 상기 제형 중 계면 활성제 농도는 ≤ 0.4 mg/ml, ≤ 0.3 mg/ml 또는 ≤ 0.25 mg/ml이다. 본 출원에서 개시된 바와 같이, 상기 계면 활성제는 비이온성 계면 활성제일 수 있다. 본 출원에서 개시된 바와 같이, 핵심 실시 형태에서, 상기 계면 활성제는 폴리소르베이트 20 및/또는 폴리소르베이트 80으로부터 임의로 선택된 폴리소르베이트이다. 실시 형태에서, 상기 계면 활성제는 폴리소르베이트 20이다. 폴리소르베이트 20은 유리하게는 실시예에 의해 입증되는 바와 같이 본 출원에서 기재된 바와 같은 농도로 사용될 수 있다.

[0070] 상기 제형 중 계면 활성제의 농도는 0.05 mg/ml 내지 0.75 mg/ml의 범위일 수 있다. 상기 제형에서 계면 활성제에 대한 예시적인 농도 범위는 0.05 mg/ml 내지 0.5 mg/ml, 0.075 mg/ml 내지 0.4 mg/ml, 또는 0.075 mg/ml 내지 0.3 mg/ml를 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 실시 형태에서, 상기 제형 중 계면 활성제의 농도는 0.05 mg/ml 내지 0.5 mg/ml의 범위, 0.075 mg/ml 내지 0.3 mg/ml, 또는 0.1 mg/ml 내지 0.3 mg/ml의 범위이다. 상기 제형 중 계면 활성제의 농도는 0.2 mg/ml일 수 있다. 본 출원에서 개시된 바와 같이, 상기 계면 활성제는 비이온성 계면 활성제일 수 있다. 핵심 실시 형태에서, 상기 계면 활성제는 폴리소르베이트 20 및/또는 폴리소르베이트 80으로부터 임의로 선택된 폴리소르베이트이다. 실시 형태에서, 상기 계면 활성제는 실시예에 의해 입증되는 바와 같은 농도 범위에서 유리하게 사용될 수 있는 폴리소르베이트 20이다.

[0071] 구체적인 실시 형태에서, 본 개시 내용의 제형은 계면 활성제로서 0.2 mg/ml 폴리소르베이트 20을 포함한다. 이러한 제형은 성분 b)로서 당을 포함할 수 있으며, 여기서, 상기 당의 농도는 95 mM 내지 250 mM, 125 mM 내지 250 mM, 또는 145 mM 내지 225 mM의 범위이다. 포함된 당은 트레할로오스일 수 있다.

[0072] pH

[0073] 핵심 실시 형태에서 수성 제형인 액체 약제학적 제형의 pH는 pH 5.0 내지 7.5, 예를 들어, pH 5.0 내지 7.0의 범위일 수 있다.

[0074] 상기 액체 약제학적 제형의 pH는 ≤ 6.8 , 예를 들어, ≤ 6.7 , ≤ 6.6 , ≤ 6.5 , ≤ 6.4 , ≤ 6.3 또는 ≤ 6.2 일 수 있다. 실시 형태에서, 상기 액체 약제학적 제형의 pH는 ≤ 6.1 , 예를 들어, ≤ 6.0 또는 ≤ 5.9 이다. 실시 형태에서, 상기 액체 약제학적 제형의 pH는 ≥ 5.2 , 예를 들어, ≥ 5.3 , ≥ 5.4 또는 ≥ 5.5 이다. pH ≥ 5.2 을 갖는 액체 약제학적 제형의 pH에 대한 예시적인 범위는 5.2 내지 6.8, 예를 들어, 5.2 내지 6.7, 5.2 내지 6.6, 5.2 내지 6.5, 5.2 내지 6.4, 5.2 내지 6.3, 및 5.2 내지 6.2를 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. pH ≥ 5.3 을 갖는 액체 약제학적 제형의 pH에 대한 예시적인 범위는 5.3 내지 6.8, 예를 들어, 5.3 내지 6.7, 5.3 내지 6.6, 5.3 내지 6.5, 5.3 내지 6.4, 5.3 내지 6.3, 및 5.3 내지 6.2를 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. pH ≥ 5.4 를 갖는 액체 약제학적 제형의 pH에 대한 예시적인 범위는 5.4 내지 6.8, 예를 들어, 5.4 내지 6.7, 5.4 내지 6.6, 5.4 내지 6.5, 5.4 내지 6.4, 5.4 내지 6.3, 및 5.4 내지 6.2를 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. pH ≥ 5.5 을 갖는 액체 약제학적 제형의 pH에 대한 예시적인 범위는 5.5 내지 6.8, 예를 들어, 5.5 내지 6.7, 5.5 내지 6.6, 5.5 내지 6.5, 5.5 내지 6.4, 5.5 내지 6.3, 및 5.5 내지 6.2를 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. pH ≥ 5.6 을 갖는 액체 약제학적 제형의 pH에 대한 예시적인 범위는 5.6 내지 6.8, 예를 들어, 5.6 내지 6.7, 5.6 내지 6.6, 5.6 내지 6.5, 5.6 내지 6.4, 5.6 내지 6.3, 및 5.6 내지 6.2를 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 추가의 실시 형태에서, 상기 제형의 pH는 5.6 내지 6.0, 또는 5.6 내지 5.9의 범위이다.

[0075] 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 액체 약제학적 제형의 pH는 5.2 내지 6.5의 범위이다. 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 액체 약제학적 제형의 pH는 5.2 내지 6.2의 범위이다. 낮은 pH 값은 실시예로부터 알 수 있는 바와 같이 안정성 및 물리적 스트레스 연구 동안 적은 응집을 나타냈다.

[0076] 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 액체 약제학적 제형의 pH는 5.5 내지 6.5의 범위이다. 하나의 실시 형태에서, 상기 액체 약제학적 제형의 pH는 5.5 내지 6.2의 범위이다.

[0077] 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 pH는 5.5 내지 5.9이다. 하나의 실시 형태에서, 상기 pH는 5.6 내지 5.8이다. 이러한 pH를 갖는 150 mg/ml 리산키주맵 제형은 실시예에서 테스트되었으며, 유리한 특성을 나타냈다.

[0078] 추가의 실시 형태에서, 상기 액체 약제학적 제형의 pH는 5.7이다.

[0079] 추가의 실시 형태에서, 상기 액체 약제학적 제형의 pH는 6.2이다.

- [0080] 본 출원에서 개시된 바와 같이, 제2 하위 양태에 따른 안정한 액체 약제학적 제형의 pH는 5.5 내지 5.9이다. 상기 pH는 5.5 내지 5.8의 범위일 수 있다. 실시 형태에서, 제2 하위 양태에 따른 안정한 150 mg/ml 제형의 pH는 5.7이다.
- [0081] **d) 완충제**
- [0082] 제1 양태에 따른 150 mg/ml 항체 제형은 완충제 무함유 또는 완충제 함유 제형으로서 제공될 수 있다. 본 출원에서 개시된 하나의 핵심 실시 형태에 따르면, 상기 약제학적 제형은 d) 완충제를 포함한다. 완충제를 포함하는 제형은 완충제 무함유 제형과 비교하여 활주력 (glide force) (최대 및 평균)의 보다 적은 증가를 실험에서 나타냈다. 따라서, 완충제는 제1 양태에 따른 150 mg/ml 리산키주맙 제형의 제1 및 제2 하위 양태에 따른 제형에서 성분 d)로서 사용될 수 있다.
- [0083] 완충제는 액체 약제학적 제형의 용액 pH를 유지하기 위해 사용될 수 있다. 약제학적 제형에 적합한 완충제는 당해 분야에 공지되어 있으며, 본 출원에서 기재된다. 상기 완충제는 유기 완충제일 수 있다. 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 완충제는 25°C에서 액체 약제학적 제형의 최종 pH의 1.5 또는 1 pH 단위 이내의 pKa를 갖는다. 특정 실시 형태에서, 상기 완충제는 25°C에서 pH 4.2 내지 7.2, 또는 pH 4.5 내지 7의 범위의 pKa를 갖는다. 상기 완충제는 완충제의 조합을 포함할 수 있다. 하나의 실시 형태에서, 단일 완충제가 성분 d)로서 상기 제형에 사용된다.
- [0084] 상기 제형은 완충제 d)로서 카복실산 완충제를 포함할 수 있다.
- [0085] 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 완충제는 아세테이트 완충제 및 석시네이트 완충제로부터 선택된다. 실시예에 의해 입증되는 바와 같이, 이러한 완충제를 포함하는 제형은 본 출원에서 제공된 항체의 고농도 제형에 대해 유리한 안정성 특성을 제공한다. 추가의 실시 형태에서, 상기 완충제는 히스티딘 완충제이다.
- [0086] 하나의 실시 형태에서, 상기 완충제는 아세테이트 완충제이다. 아세테이트 완충제는 아세트산 나트륨 및 아세트산을 포함할 수 있다. 다른 아세테이트 염도 또한 아세테이트 완충제에 사용될 수 있다.
- [0087] 사용될 수 있는 추가의 완충제는 시트레이트, 글루타메이트, 글리신, 락테이트, 말리에이트, 포스페이트 또는 타르트레이트 완충제를 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0088] 완충염의 존재는 본 개시 내용의 리산키주맙에 따라 포함된 항체의 안정성을 뒷받침할 수 있다.
- [0089] 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 제형에 포함된 완충제 d)는 석시네이트 완충제가 아니다. 특정 실시 형태에서, 상기 제형은 석시네이트 완충제를 함유하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 아세테이트 염 (예를 들어, 아세트산 나트륨) 및 아세트산에 의해 제공되는 아세테이트 완충제인 단일 완충제가 사용된다.
- [0090] 사용될 때, 상기 완충제는 제품 유효 기간 동안 보관 조건에서 상기 제형의 선택된 pH를 유지하기에 충분한 양으로 포함될 것이다.
- [0091] 본 출원에서 개시된 액체 약제학적 제형은 적어도 1 mM, 적어도 2 mM 완충제, 적어도 3 mM 완충제를 포함할 수 있다. 상기 완충제 농도는 적어도 4 mM, 적어도 4.5 mM 또는 적어도 5 mM일 수 있다. 실시 형태에서, 상기 완충제 농도는 100 mM 이하, 예를 들어, 75 mM 이하 또는 50 mM 이하이다. 실시 형태에서, 상기 제형 중 완충제 농도는 80 mM 이하, 예를 들어, 75 mM 이하, 70 mM 이하, 60 mM 이하 또는 50 mM 이하이다. 추가의 실시 형태에서, 상기 완충제 농도는 45 mM 이하, 예를 들어, 40 mM 이하, 35 mM 이하, 30 mM 이하 또는 25 mM 이하이다. 추가의 실시 형태에서, 상기 완충제 농도는 20 mM 이하 또는 15 mM 이하이다. 포함된 완충제에 대한 예시적인 농도 범위는 3 mM 내지 100 mM, 예를 들어, 4 mM 내지 75 mM, 4 mM 내지 60 mM, 및 4 mM 내지 50 mM을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 추가의 예시적인 완충제 농도 범위는 4 mM 내지 45 mM, 예를 들어, 5 mM 내지 40 mM, 5 mM 내지 35 mM, 및 5 mM 내지 30 mM을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 더 추가의 예시적인 완충제 농도 범위는 5 mM 내지 25 mM, 예를 들어, 5 mM 내지 20 mM, 및 5 mM 내지 15 mM을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 하나의 구체적인 실시 형태에서, 상기 완충제 농도는 7 mM 내지 12 mM의 범위이다. 적합한 완충제가 본 출원에서 개시된다. 하나의 실시 형태에서, 상기 제형은 본 출원에서 기재된 바와 같은 농도의 아세테이트 완충제를 포함한다.
- [0092] 실시 형태에서, 상기 완충제 농도는 20 mM 이하 또는 15 mM 이하이다. 추가의 실시 형태에서, 상기 완충제 농도는 4 mM 내지 50 mM의 범위이다. 상기 제형의 완충제 농도는 5 mM 내지 25 mM, 또는 5 mM 내지 20 mM의 범위일 수 있다. 상기 완충제 농도는 또한 5 mM 내지 15 mM, 또는 7 mM 내지 12 mM의 범위일 수 있다. 실시 형

태에서, 상기 완충제 농도는 10 mM이다.

- [0093] 특정 실시 형태에서, 상기 제형은 단일 완충제를 포함한다. 구체적인 실시 형태에서, 상기 단일 완충제는 아세트레이트 완충제이다.
- [0094] **150 mg/ml 항체를 포함하는 완충제 함유 제형에 대한 구체적인 실시 형태**
- [0095] 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 액체 약제학적 제형은
- [0096] a) 150 mg/ml의 상기 항체;
- [0097] b) 당;
- [0098] c) 비이온성 계면 활성제; 및
- [0099] d) 완충제
- [0100] 를 포함하고;
- [0101] 임의로, 상기 제형의 pH는 pH 5.2 내지 6.5 범위, 예를 들어, pH 5.2 내지 6.2, 또는 pH 5.5 내지 6.2의 범위이다.
- [0102] 부형제 b) 내지 d)에 대한 적합한 농도 및 실시 형태는 상기에서 기재되어 있다. 하나의 실시 형태에서, 상기 당의 농도는 145 mM 내지 225 mM의 범위이고/이거나, 상기 비이온성 계면 활성제의 농도는 0.05 mg/ml 내지 0.5 mg/ml, 또는 0.075 mg/ml 내지 0.3 mg/ml의 범위이다. 상기 당은 트레할로오스일 수 있으며, 상기 비이온성 계면 활성제는 폴리소르베이트 20과 같은 폴리소르베이트일 수 있다. 상기 pH는 5.7일 수 있다. 추가의 실시 형태에서, 상기 pH는 6.2이다.
- [0103] 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 액체 약제학적 제형은
- [0104] a) 150 mg/ml의 상기 항체;
- [0105] b) 트레할로오스;
- [0106] c) 폴리소르베이트; 및
- [0107] d) 완충제
- [0108] 를 포함하고;
- [0109] 임의로, 상기 제형의 pH는 pH 5.2 내지 6.5 범위, 예를 들어, pH 5.2 내지 6.2, 또는 pH 5.5 내지 6.2의 범위이다.
- [0110] 부형제 b) 내지 d)에 대한 적합한 농도 및 실시 형태는 상기에서 기재되어 있다. 하나의 실시 형태에서, 트레할로오스의 농도는 145 mM 내지 225 mM의 범위이고/이거나, 상기 폴리소르베이트의 농도는 0.05 mg/ml 내지 0.5 mg/ml, 또는 0.075 mg/ml 내지 0.3 mg/ml의 범위이다. 상기 pH는 5.7일 수 있다. 추가의 실시 형태에서, 상기 pH는 6.2이다.
- [0111] 이러한 액체 약제학적 제형에 포함된 완충제는 아세트레이트 또는 석시네이트일 수 있으며, 임의로, 상기 완충제 농도는 5 mM 내지 25 mM의 범위이다. 상기 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20일 수 있다.
- [0112] 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 액체 약제학적 제형은
- [0113] a) 150 mg/ml의 상기 항체;
- [0114] b) 170 mM 내지 200 mM 트레할로오스;
- [0115] c) 0.1 mg/ml 내지 0.3 mg/ml 폴리소르베이트, 임의로, 폴리소르베이트 20; 및
- [0116] d) 완충제, 임의로, 아세트레이트 완충제
- [0117] 를 포함한다.
- [0118] 이러한 제형의 pH는 pH 5.2 내지 6.5의 범위, 예를 들어, pH 5.2 내지 6.2, 또는 pH 5.5 내지 6.2의 범위일 수 있다.

- [0119] 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 액체 약제학적 제형은
- [0120] a) 150 mg/ml의 상기 향체;
- [0121] b) 185 mM 트레할로오스;
- [0122] c) 0.2 mg/ml 폴리소르베이트 20; 및
- [0123] d) 10 mM 아세테이트 완충제
- [0124] 를 포함하고;
- [0125] 여기서, 상기 pH는 5.7이다.
- [0126] 이러한 액체 제형은 수성 제형일 수 있으며, 하나의 실시 형태에서, 임의의 추가의 첨가제를 포함하지 않는다.
- [0127] **150 mg/ml 향체를 포함하는 완충제 무함유 제형에 대한 구체적인 실시 형태**
- [0128] 본 출원에서 개시된 바와 같이, 또한 완충제 무함유 액체 약제학적 제형, 특히, 수성 제형이 제공된다. 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 액체 약제학적 제형은
- [0129] a) 150 mg/ml의 상기 향체;
- [0130] b) 폴리올, 임의로, 당 또는 당 알코올; 및
- [0131] c) 비이온성 계면 활성제, 임의로, 폴리소르베이트
- [0132] 를 포함하고;
- [0133] d) 완충제를 함유하지 않는다.
- [0134] 상기에서 언급한 바와 같이, 본 개시 내용은 또한 완충제 무함유 제형을 제공하며, 완충제는 부형제로서 첨가되지 않는다. 150 mg/ml에서, 서열 번호 1 및 2에서 나타난 바와 같은 경쇄 및 중쇄 서열을 갖는 향체는 높은 완충능을 갖는다. 보관에 안정한 완충제 무함유 제형은 또한 실시예에 나타내는 바와 같이 본 출원에서 제공된 개시 내용에 기초하여 제공될 수 있다.
- [0135] 실시 형태에서, 상기 완충제 무함유 제형의 pH는 pH 5.2 내지 pH 6.5의 범위이다. 상기 pH는 5.2 내지 6.2, 또는 5.5 내지 6.2의 범위일 수 있다. 하나의 실시 형태에서, 상기 pH는 5.7이다. 추가의 실시 형태에서, 상기 pH는 6.2이다.
- [0136] 실시 형태에서, 상기 완충제 무함유 제형은 80 mM 내지 250 mM 폴리올을 포함한다. 당 및 당 알코올과 같은 적합한 폴리올은 상기에서 상세하게 개시되어 있으며, 이는 본 개시 내용에 언급된다. 하나의 실시 형태에서, 상기 당은 트레할로오스이다.
- [0137] 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 완충제 무함유 제형 중 비이온성 계면 활성제의 농도는 0.05 mg/ml 내지 0.5 mg/ml의 범위, 0.075 mg/ml 내지 0.4 mg/ml, 또는 0.1 mg/ml 내지 0.3 mg/ml의 범위이다. 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 비이온성 계면 활성제는 폴리소르베이트이다. 이것은 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80으로부터 선택될 수 있으며, 폴리소르베이트 20의 하나의 실시 형태이다.
- [0138] **추가적 임의의 성분**
- [0139] 하나의 실시 형태에서, 본 개시 내용에 따른 액체 약제학적 제형은 추가의 첨가제로서 아미노산을 포함한다. 약제학적 제형에 부형제로서 첨가될 수 있는 아미노산에 대한 적합한 실시 형태는 당해 분야에 공지되어 있으며, 또한 실시예에서 개시된다.
- [0140] 하나의 실시 형태에서, 상기 제형은 하전된 측쇄, 임의로, 양으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산을 포함한다. 이러한 아미노산의 예는 L-아르기닌이다.
- [0141] 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 제형은 아미노산을 포함하며, 여기서, 상기 아미노산은 염, 임의로, 하이드로클로라이드 (HCl) 염으로서 상기 제형에 존재한다.
- [0142] 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 제형은 메티오닌을 포함한다. 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 제형은 L-프롤린 아미노산을 포함한다.
- [0143] 하나의 실시 형태에 따르면, 본 개시 내용에 따른 150 mg/ml 제형은 아르기닌을 포함하지 않는다. 아르기닌 함

유 제형은 시간 경과에 따라 탁도가 증가하지 않았음에도 불구하고 동결/해동 스트레스 연구 동안 약간 상승된 입자 수 뿐만 아니라 보다 높은 탁도 값을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 점도는 보다 높은 것으로 밝혀졌다. 응집체의 양은 150 mg/ml 항체를 포함하지만 아르기닌을 포함하지 않는 다른 제형과 비교하여 약간 더 낮았다.

[0144] 하나의 실시 형태에 따르면, 본 개시 내용에 따른 제형은 부형제로서 양으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산을 포함하지 않는다. 하나의 실시 형태에 따르면, 본 개시 내용에 따른 제형은 부형제로서 하전된 측쇄를 갖는 아미노산을 포함하지 않는다. 하나의 실시 형태에 따르면, 본 개시 내용에 따른 제형은 부형제로서 메티오닌을 포함하지 않는다. 하나의 실시 형태에 따르면, 본 개시 내용에 따른 제형은 첨가제로서 아미노산을 포함하지 않는다.

[0145] 안정성에 부정적인 영향을 미치지 않는 한, 당해 분야에 공지된 다른 부형제가 상기 제형에 사용될 수 있다.

[0146] 그러나, 특정 실시 형태에서, 추가의 부형제가 본 개시 내용의 제형에 포함되지 않는다. 리산키주맵 항체의 보관 안정성 제형이 a) 항체 (150 mg/ml); 성분 b); c) 계면 활성제 및 임의로 d) 완충액으로 필수적으로 이루어지거나 이들로 이루어진 제형으로 제공될 수 있다는 것은 특별한 이점이다. 본 출원에서 개시된 바와 같이, 상기 제형은 단일 폴리올, 단일 계면 활성제 및 존재하는 경우 단일 완충제만을 포함할 수 있는 것이 유리하다. 이에 따라, 리산키주맵 항체의 150 mg/ml 제형을 위한 복잡하지 않지만 그럼에도 불구하고 보관에 안정한 제형이 제공된다.

[0147] **안정성 특성**

[0148] 본 출원에서 개시된 바와 같이, 유리하게는 150 mg/ml의 상기 항체를 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형이 제공된다. 이러한 안정한 고농도 리산키주맵 항체 제형을 제공하는 것은 치료학적 용도에 특히 유리하다.

[0149] 실시 형태에서, 안정한 항체 제형은 상기 항체가 보관시 이의 물리적 안정성 및/또는 생물학적 활성을 본질적으로 유지하는 제형이다. 단백질 안정성을 측정하기 위한 다양한 분석 기술이 당해 분야에서 이용 가능하며, 본 출원에서 개시된다. 안정성은 선택된 시간 동안 선택된 온도에서 측정될 수 있다.

[0150] 150 mg/ml의 본 개시 내용에 따른 항체를 포함하는 다양한 액체 약제학적 제형의 안정성 특성이 실시예에서 테스트되었으며, 유리한 안정성 특성을 나타냈다.

[0151] 실시 형태에서, 본 개시 내용의 안정한 액체 약제학적 제형은 냉장 온도 (2~8°C)에서 적어도 3 개월, 예를 들어, 6 개월 또는 1년 또는 심지어 최대 2년 또는 그 이상 동안 유의한 변화를 나타내지 않는다. 안정한 액체 제형은 1 개월, 3 개월, 6 개월, 12 개월 및/또는 24 개월을 포함하는 기간 동안 25°C 및 40°C를 포함하는 온도에서 목적하는 특성을 나타내는 제형을 포함한다.

[0152] 상기 항체가 색상 및/또는 투명도의 육안 검사시 또는 UV 광 산란법, 크기 배제 크로마토그래피 (size exclusion chromatography: SEC) 및/또는 동적 광산란으로 측정될 때 응집, 침전 및/또는 변성의 유의한 증가를 나타내지 않는 경우, 상기 항체는 특히 상기 약제학적 제형에서 이의 물리적 안정성을 유지한다. 단백질 입체 형태의 변화는 단백질 3차 구조를 결정하는 형광 분광법과 단백질 2차 구조를 결정하는 FTIR 분광법에 의해 평가될 수 있다.

[0153] 주어진 시간의 상기 항체의 생물학적 활성이 상기 약제학적 제형의 제조시에 나타난 생물학적 활성의 예정된 범위 내에 있는 경우, 상기 항체는 특히 상기 약제학적 제형에서 이의 생물학적 활성을 유지한다. 상기 항체의 생물학적 활성은, 예를 들어, 항원 결합 검정에 의해 결정될 수 있다.

[0154] 응집체는 출처, 크기 및 유형이 상이할 수 있다. 생물학적 제품의 효능이나 안전성에 영향을 미칠 수 있는 응집체, 예를 들어, 면역 반응을 증진시키고 불리한 임상 효과를 일으킬 수 있는 응집체가 특히 중요하다. 고분자량 중 (HMWS)이라고도 또한 호칭되는 고분자량 응집체가 특히 중요할 수 있다. 응집체는 또한 잠재적으로 치료학적 단백질의 피하 생체 이용률 및 약동학에 영향을 미칠 수 있다. 본 개시 내용은 또한 고분자량 중의 양이 연장된 보관 시간에 걸쳐 적은 제형을 제공하는 것이 유리하다. 본 개시 내용은 특히 보관 후 응집체의 감소된 양 및/또는 감소된 응집체 형성 속도에 의해 입증되는 안정화된 (또는 안정한) 수성 약제학적 제형을 제공한다. 본 출원에서 기재된 바와 같이, 이러한 제형의 안정성은 다양한 기간 동안 및 다양한 온도에서의 보관 후 HMWS의 감소된 양 및/또는 감소된 HMWS 형성 속도에 의해 나타난다. 일반적으로, 보다 높은 안정성 제형은 보다 낮은 온도에 비해 보다 높은 보관 온도에서 HMWS의 보다 낮은 양, 보다 낮은 HMWS 형성 속도 및/또는 보다 높은 항체 주요 피크와 관련이 있다. 본 출원에서 사용되는 "고분자량 중" 또는 "HMWS"라는 용어는 상기 제형의 항체의 고차 (higher order) 응집체 뿐만 아니라 상기 제형의 항체의 저차 (lower order) 응집체를

지칭한다. 저차 응집체는, 예를 들어, 이량체 종을 포함한다. 응집체 양 및 형성 속도는 실시예에 개시된 기술을 비롯한 다양한 기술에 의해 측정 또는 모니터링될 수 있다.

[0155] 본 출원에서 사용되는 "저분자량 종" 또는 "LMWS"라는 용어는 특히 유리 경쇄, 유리 중쇄, 하나의 경쇄 및 하나의 중쇄를 포함하는 분자, 하나 또는 둘 모두의 경쇄가 누락된 항체 분자, 및 단백질 가수분해 단편 또는 기타 효소적으로 또는 화학적으로 분해된 항체 분자와 같은 폴리펩타이드 쇠(들)의 절단에 의해 수득된 항체 단편을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 단량체 보다 더 작은 항체의 단편을 지칭한다.

[0156] 특정 실시 형태에서, 본 출원에서 개시된 제형 중의 항체는 보관 동안 본질적으로 단량체 형태로 유지된다. 특별한 실시 형태에서, 상기 제형은 하기 안정성 특성들 중 하나 이상을 충족할 수 있다:

[0157] 특정 실시 형태에서, 5°C에서 36 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 94%는 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량은 3% 초과 또는 2.5% 초과까지 감소하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 36 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 95% 또는 적어도 96%는 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량은 2% 초과 또는 1.5% 초과까지 감소하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 24 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 94%는 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량은 3% 초과 또는 2.5% 초과까지 감소하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 24 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 95% 또는 적어도 96%는 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량은 2% 초과 또는 1.5% 초과 또는 1% 초과까지 감소하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 9 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 96% 또는 적어도 96.5%는 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량은 1.5% 초과 또는 1% 초과까지 감소하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 96% 또는 적어도 97%는 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량은 1% 초과 또는 0.7% 초과 또는 0.5% 초과까지 감소하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 12 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 90% 또는 적어도 92%는 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량은 7% 초과 또는 6% 초과 또는 5% 초과까지 감소하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 95%는 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량은 3% 초과 또는 2% 초과까지 감소하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 96%는 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량은 2% 초과 또는 1% 초과까지 감소하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 40°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 87% 또는 적어도 88%는 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량은 10% 초과 또는 9% 초과 또는 8% 초과까지 감소하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 40°C에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 93% 또는 적어도 94%는 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량은 5% 초과 또는 4% 초과까지 감소하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 21일 동안 진탕 후, 상기 항체 중 적어도 95% 또는 적어도 96%는 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량은 2% 초과 또는 1% 초과까지 감소하지 않는다. 상대적 단량체 함량의 감소는 표시된 보관 시간 및 온도에 대해 계산되며, 특히 표시된 보관의 시작과 종료에서 상대적 단량체 함량을 비교하여 결정된다. 특별한 실시 형태에서, 상기 측정은 실시예에 기재된 바와 같이 수행된다.

[0158] 특정 실시 형태에서, 본 출원에서 개시된 제형 중의 항체는 보관 동안 유의한 양의 HMWS를 형성하지 않는다. 특히, 상기 제형은 하기 안정성 특성들 중 하나 이상을 충족한다:

[0159] 특정 실시 형태에서, 5°C에서 36 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 HMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 HMWS 함량은 2% 초과 또는 1.5% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 24 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 HMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 HMWS 함량은 2% 초과 또는 1.5% 초과 또는 1% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 9 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3% 미만 또는 2.5% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 HMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 HMWS 함량은 1% 초과 또는 0.8% 초과 또는 0.6% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3% 미만 또는 2.5% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 HMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 HMWS 함량은 1% 초과 또는 0.8% 초과 또는 0.6% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 12 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 5% 미만 또는 4% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 HMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 HMWS 함량은 3% 초과 또는 2.5% 초과 또는 2% 초과까지 증가하지

않는다. 특정 실시 형태에서, 25℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3.5% 미만 또는 3.2% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 HMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 HMWS 함량은 2% 초과 또는 1.5% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25℃에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3.5% 미만 또는 3% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 HMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 HMWS 함량은 1.5% 초과 또는 1% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 40℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 6.5% 미만 또는 6% 미만 또는 5.5% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 HMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 HMWS 함량은 5% 초과 또는 4% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 40℃에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 5% 미만 또는 4.5% 미만 또는 4% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 HMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 HMWS 함량은 2.5% 초과 또는 2% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25℃에서 21일 동안 진탕 후, 상기 항체 중 3% 미만 또는 2% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 HMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 HMWS 함량은 2% 초과 또는 1.5% 초과 또는 1% 초과까지 증가하지 않는다. 상대적 HMWS 함량의 증가는 표시된 보관 시간 및 온도에 대해 계산되며, 특히 표시된 보관의 시작과 종료에서 상대적 HMWS 함량을 비교하여 결정된다. 특별한 실시 형태에서, 상기 측정은 실시예에 기재된 바와 같이 수행된다.

[0160] 추가의 실시 형태에서, 본 출원에서 개시된 제형 중의 항체는 보관 동안 유의한 양의 LMWS를 형성하지 않는다. 특별한 실시 형태에서, 상기 제형은 하기 안정성 특성들 중 하나 이상을 충족할 수 있다:

[0161] 특정 실시 형태에서, 5℃에서 36 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 2% 미만 또는 1.5% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 LMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 LMWS 함량은 1.5% 초과 또는 1.5% 초과 또는 0.5% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5℃에서 24 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 2% 미만 또는 1.5% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 LMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 LMWS 함량은 1.5% 초과 또는 1.5% 초과 또는 0.5% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5℃에서 9 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 2% 미만 또는 1.5% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 LMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 LMWS 함량은 1.5% 초과 또는 1.5% 초과 또는 0.5% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 2% 미만 또는 1.5% 미만 또는 1% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 LMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 LMWS 함량은 1% 초과 또는 0.5% 초과 또는 0.25% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25℃에서 12 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 6% 미만 또는 5% 미만 또는 4.5% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 LMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 LMWS 함량은 5% 초과 또는 4% 초과 또는 3% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 3% 미만 또는 2% 미만 또는 1.8% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 LMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 LMWS 함량은 2% 초과 또는 1.5% 초과 또는 1% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25℃에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 2% 미만 또는 1.5% 미만 또는 1.2% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 LMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 LMWS 함량은 1% 초과 또는 0.6% 초과 또는 0.4% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 40℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 8% 미만 또는 7% 미만 또는 6% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 LMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 LMWS 함량은 8% 초과 또는 7% 초과 또는 6% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 40℃에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3.5% 미만 또는 3% 미만은 UP-SEC에 의해 측정될 때 LMWS로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 LMWS 함량은 3% 초과 또는 2.5% 초과 또는 2.2% 초과까지 증가하지 않는다. 상대적 LMWS 함량의 증가는 표시된 보관 시간 및 온도에 대해 계산되며, 특히 표시된 보관의 시작과 종료에서 상대적 LMWS 함량을 비교하여 결정된다. 특별한 실시 형태에서, 상기 측정은 실시예에 기재된 바와 같이 수행된다.

[0162] 특정 실시 형태에서, 단량체 형태, HMWS 및/또는 LMWS인 항체의 상대량은 특히 실시예에 기재된 바와 같이 UP-SEC를 사용하여 결정된다. 예를 들어, 크기 배제 크로마토그래피 (SEC) 컬럼을 포함하는 Waters (Milford, MA, USA)의 Acquity UPLC 시스템과 같은 초고성능 액체 크로마토그래피 (ultra-performance liquid chromatography: UPLC) 시스템이 사용된다. SEC 컬럼으로부터 용출되는 단백질은 280 nm에서 UV 흡수에 의해 검출될 수 있으며, 상대량의 결정은 각 용출 피크에 대한 곡선 아래 면적 (area under the curve: AUC)을 계산하여 수행될 수 있다. 피크는 중의 분자 크기에 상응하는 용출 시간에 의해 다양한 중에 할당될 수 있다. 상기 제형 중 항체, 특히, 단량체성 항체의 상대적 단량체 함량, 상대적 HMWS 함량 및/또는 상대적 LMWS 함량을 측정하기 위해, HMWS 및 LMWS이 상기 제형에 존재하는 경우 서로 분리된다. 특히, 상대적 함량 또는 상대량은 백분율 값으로 표시되며, 단량체성 항체, HMWS와 LMWS의 합계는 100%이다.

[0163] 특정 실시 형태에서, 본 출원에서 개시된 제형의 탁도 또는 유백광은 보관 동안 유의하게 증가하지 않는다. 특

별한 실시 형태에서, 상기 제형은 하기 안정성 특성들 중 하나 이상을 충족할 수 있다:

- [0164] 특정 실시 형태에서, 5°C에서 적어도 36 개월 동안 보관 후, 상기 제형은 12 포르마진 비탁법 단위 (Formazin Nephelometry Unit: FNU) 이하 또는 10 FNU 이하의 유백광을 갖고/하거나, 상기 유백광은 5 FNU 초과 또는 3 FNU 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 적어도 3, 6, 9, 12, 18 또는 24 개월 동안 보관 후, 상기 제형은 12 FNU 이하 또는 10 FNU 이하의 유백광을 갖고/하거나, 상기 유백광은 5 FNU 초과 또는 3 FNU 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 적어도 1, 3, 6, 9 또는 12 개월 동안 보관 후, 상기 제형은 12 FNU 이하 또는 10 FNU 이하의 유백광을 갖고/하거나, 상기 유백광은 7 FNU 초과 또는 5 FNU 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 40°C에서 적어도 1 또는 3 개월 동안 보관 후, 상기 제형은 12 FNU 이하 또는 10 FNU 이하의 유백광을 갖고/하거나, 상기 유백광은 5 FNU 초과 또는 3 FNU 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 21일 동안 진탕 후, 상기 제형은 12 FNU 이하 또는 10 FNU 이하의 유백광을 갖고/하거나, 상기 제형의 유백광은 3 FNU 초과 또는 2 FNU 초과까지 증가하지 않는다. 유백광의 증가는 표시된 보관 시간 및 온도에 대해 계산되며, 특히 표시된 보관의 시작과 종료에서 유백광을 비교하여 결정된다. 특별한 실시 형태에서, 상기 측정은 실시예에 기재된 바와 같이 수행된다.
- [0165] 특정 실시 형태에서, 상기 유백광 또는 탁도는 약전에 따라 또는 산업 표준 ISO 7027에 따라 측정된다. 특정 실시 형태에서, 상기 제형의 유백광 또는 탁도는 특히 실시예에서 기재된 바와 같이 Hach-Lange GmbH (Germany)의 HACH Lange 유백광 측정기와 같은 비탁계를 사용하여 결정된다. 유백광은 400~600 nm를 비롯하여 다양한 파장에서 측정될 수 있다. 실시 형태에서, 상기에서 표시된 FNA 값은 400~600 nm에서 측정된다. 보다 높은 FNU 값은 보다 높은 유백광 및 탁도를 나타낸다.
- [0166] 특정 실시 형태에서, 본 출원에서 개시된 제형 중의 항체는 보관 동안 유의한 추가량의 산성 또는 염기성 변이체를 형성하지 않는다. 특별한 실시 형태에서, 상기 제형은 하기 안정성 특성들 중 하나 이상을 충족할 수 있다:
- [0167] 특정 실시 형태에서, 5°C에서 36 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 55%, 적어도 60% 또는 적어도 65%는 주요 피크 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 주요 피크 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (ion exchange chromatography: IEC)에 의해 결정될 때 8% 초과 또는 7% 초과 또는 5% 초과까지 감소하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 24 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 55%, 적어도 60% 또는 적어도 65%는 주요 피크 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 주요 피크 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (ion exchange chromatography: IEC)에 의해 결정될 때 8% 초과 또는 7% 초과 또는 5% 초과까지 감소하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 6 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 60% 또는 적어도 65%는 주요 피크 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 주요 피크 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 5% 초과 또는 4% 초과까지 감소하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 60% 또는 적어도 65%는 주요 피크 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 주요 피크 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 4% 초과 또는 3% 초과 또는 2% 초과까지 감소하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 12 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 35% 또는 적어도 40% 또는 적어도 45%는 주요 피크 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 주요 피크 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 35% 초과 또는 30% 초과 또는 25% 초과까지 감소하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 55% 또는 적어도 60%는 주요 피크 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 주요 피크 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 15% 초과 또는 10% 초과까지 감소하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 60% 또는 적어도 65%는 주요 피크 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 주요 피크 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 10% 초과 또는 5% 초과까지 감소하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 36 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 30% 미만 또는 28% 미만은 산성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 산성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 4% 초과 또는 3% 초과 또는 2% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 24 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 30% 미만 또는 28% 미만은 산성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 산성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 4% 초과 또는 3% 초과 또는 2% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 6 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 30% 미만 또는 28% 미만은 산성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 산성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 4% 초과 또는 3% 초과 또는 2% 초과까지 증가하지 않는다. 특정

실시 형태에서, 5°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 30% 미만 또는 28% 미만은 산성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 산성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 3% 초과 또는 2% 초과 또는 1% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 12 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 50% 미만, 45% 미만 또는 40% 미만은 산성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 산성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 30% 초과 또는 25% 초과 또는 20% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 40% 미만 또는 35% 미만 또는 30% 미만은 산성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 산성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 10% 초과 또는 8% 초과 또는 6% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 35% 미만 또는 30% 미만 또는 28% 미만은 산성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 산성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 4% 초과 또는 3% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 36 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 20% 미만, 17% 미만, 15% 미만 또는 13% 미만은 염기성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 염기성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 10% 초과 또는 8% 초과 또는 6% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 24 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 20% 미만, 17% 미만, 15% 미만 또는 13% 미만은 염기성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 염기성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 10% 초과 또는 8% 초과 또는 6% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 6 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 15% 미만 또는 10% 미만은 염기성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 염기성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 4% 초과 또는 3% 초과 또는 2% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 15% 미만 또는 10% 미만은 염기성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 염기성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 3% 초과 또는 2% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 12 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 30% 미만 또는 25% 미만 또는 22% 미만은 염기성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 염기성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 25% 초과 또는 20% 초과 또는 15% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 20% 미만 또는 15% 미만 또는 12% 미만은 염기성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 염기성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 9% 초과 또는 7% 초과 또는 5% 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 15% 미만 또는 10% 미만 또는 9% 미만은 염기성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 염기성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량은 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 3% 초과 또는 2% 초과까지 증가하지 않는다. 주요 피크 변이체의 상대적 함량의 감소 및 산성 및 염기성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량의 증가는 표시된 보관 시간 및 온도에 대해 계산되며, 특히 표시된 보관의 시작과 종료에서 각각의 피크 변이체의 상대적 함량을 비교하여 결정된다. 특별한 실시 형태에서, 상기 측정은 실시예에 기재된 바와 같이 수행된다.

[0168] 특정 실시 형태에서, 주요 피크 변이체, 산성 피크 변이체 및/또는 염기성 피크 변이체인 항체의 상대량은 특히 실시예에서 기재된 바와 같이 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)를 사용하여 결정된다. 특히, 약한 양이온 교환 크로마토그래피 (weak cation exchange chromatography: WCX)가 사용된다. 예를 들어, WCX 컬럼을 포함하는 Waters (Milford, MA, USA)의 Alliance HPLC 시스템과 같은 고성능 액체 크로마토그래피 (high-performance liquid chromatography: HPLC) 시스템이 사용된다. WCX 컬럼으로부터 용출되는 단백질은 280 nm에서 UV 흡수에 의해 검출될 수 있으며, 상대량의 결정은 각 용출 피크 또는 용출 피크의 각 그룹에 대한 곡선 아래 면적 (AUC)을 계산하여 수행될 수 있다. 피크는 항체 종의 표면 전하에 반응하는 용출 조건에 의해 다양한 종에 할당될 수 있다. 상기 주요 피크는 비분해 항체의 IEC 크로마토그램에서 가장 큰 피크이다. 안정성 분석의 경우, 상기 측정은 제형 조제 (T0) 이후 및 이어서 표시된 보관 조건하에 표시된 보관 시간 이후에 수행될 수 있다. 산성 피크 그룹 (acidic peak group: APG)은 주요 피크 이전의 모든 피크를 포함한다. 이러한 피크는 주요 피크의 본래의 항체 변이체 보다 더 산성이고/거나 크로마토그래피 조건하에 표면 상에 보다 많은 음 전하를 갖는 항체 변이체를 포함한다. 기본 피크 그룹은 주요 피크 이후의 모든 피크를 포함한다. 이러한 피크는 주요 피크의 본래의 항체 변이체 보다 더 산성이고/거나 크로마토그래피 조건하에 표면 상에 보다 많은 양 전하를 갖는 항체 변이체를 포함한다. 상기 제형 중 항체의 주요 피크 변이체, 산성 피크 그룹 변이체 및/또는 염기성 피크 그룹 변이체의 상대량을 측정하기 위해, 특히 주요 피크는 존재하는 경우 산성 피크 그룹 및 염기성

피크 그룹과 분리된다. 특히, 상대적 함량 또는 상대량은 백분율 값으로 표시되며, 주요 피크 변이체, 산성 피크 그룹 변이체 및 염기성 피크 그룹 변이체의 합계는 100%이다.

[0169] 특정 실시 형태에서, 본 출원에서 개시된 제형 중의 항체는 보관 동안 사람 IL-23에 대한 이의 특이적 결합 활성을 본질적으로 유지한다. 특별한 실시 형태에서, 상기 제형은 하기 안정성 특성들 중 하나 이상을 충족한다:

[0170] 특정 실시 형태에서, 5°C에서 36 개월 동안 보관 후, IL-23에 대한 특이적 결합 활성의 적어도 95% 또는 적어도 97%는 참조 항체와 비교하여 측정되며, 여기서, 상기 참조 항체는 보관되지 않았다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 4, 6, 9, 12, 18 또는 24 개월 동안 보관 후, IL-23에 대한 특이적 결합 활성의 적어도 95% 또는 적어도 97%는 참조 항체와 비교하여 측정되며, 여기서, 상기 참조 항체는 보관되지 않았다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 2, 3, 4, 6, 9, 12 또는 18 개월 동안 보관 후, IL-23에 대한 특이적 결합 활성의 적어도 93% 또는 적어도 96%는 참조 항체와 비교하여 측정되며, 여기서, 상기 참조 항체는 보관되지 않았다. 특정 실시 형태에서, 40°C에서 3, 4 또는 6 개월 동안 보관 후, IL-23에 대한 특이적 결합 활성의 적어도 90% 또는 적어도 95%는 참조 항체와 비교하여 측정되며, 여기서, 상기 참조 항체는 보관되지 않았다. 특별한 실시 형태에서, 상기 측정은 실시예에 기재된 바와 같이 수행된다.

[0171] 특정 실시 형태에서, 상기 제형 중 항체의 사람 IL-23에 대한 특이적 결합 활성은 특히 실시예에서 기재된 바와 같이 표면 플라즈몬 공명 측정을 사용하여, 예를 들어, GE Healthcare Life Science (United Kingdom)의 Biacore T200과 같은 Biacore 기기를 사용하여 결정된다.

[0172] **제1 양태에 따른 액체 약제학적 제형의 추가의 특성**

[0173] 유리한 실시 형태에서, 본 개시 내용의 액체 약제학적 제형은 수성 제형이다. 하나의 실시 형태에서, 본 출원에서 개시된 모든 액체 제형은 수성 제형이다. 하기 설명은 제1 양태에 따른 150 mg/ml 제형에 적용되므로, 특정 문맥이 달리 명시하지 않는다면, 본 출원에서 개시된 바와 같은 제1 및 제2 하위 양태에 따른 제형에도 또한 적용된다.

[0174] 실시 형태에서, 20°C에서 측정된 제1 양태에 따른 액체 약제학적 제형의 동적 점도는 ≤ 30 mPas (mPa · s), 예를 들어, ≤ 25 mPas 또는 ≤ 20 mPas이다. 실시 형태에서, 20°C에서 측정된 제형의 동적 점도는 ≤ 18 mPas, 예를 들어, ≤ 16 mPas, ≤ 15 mPas, ≤ 14 mPas, ≤ 13 mPas 또는 ≤ 12 mPas이다. 구체적인 실시 형태에서, 상기 동적 점도는 상기 제형이 실시예에서 또한 나타난 바와 같이 피하 투여에 적합하도록 한다. 상기 동적 점도는 실시예에서 기재된 바와 같이 결정될 수 있다.

[0175] 하나의 실시 형태에 따르면, 본 개시 내용의 제형은 0.8 내지 5 mS/cm 범위의 전도도를 갖는다. 실시 형태에서, 상기 전도도 범위는 1 내지 2 mS/cm, 또는 1.2 내지 1.8 mS/cm이다. 실시 형태에서, 상기 제형은 25°C에서 적어도 12 개월의 보관 시간 동안의 전도도 변화가 ≤ 1 mS/cm, 예를 들어, ≤ 0.75 mS/cm, ≤ 0.5 mS/cm 또는 ≤ 0.3 mS/cm인 것을 특징으로 한다.

[0176] 본 발명에 따른 액체 제형은 약제학적 제형이다. 약제학적 제형은 특히 활성 성분 (여기서, 서열 번호 1에 나타난 바와 같은 경쇄 및 서열 번호 2에 나타난 바와 같은 중쇄를 포함하는 항체)이 효과적이도록 하는 형태이며 상기 제형이 투여되는 대상체에게 독성이 있는 추가의 성분을 포함하지 않는 조성물을 지칭한다.

[0177] 본 출원에서 개시된 제1 양태에 따른 제형은 유리하게는 비경구 전달에 적합하다. 비경구 투여는, 예를 들어, 피하, 근육내, 진피내, 골수내 주사 뿐만 아니라 척수강내, 직접 뇌실내, 정맥내, 복강내 및 유리체내 주사를 포함한다. 약물은 복강내, 비경구, 동맥내 또는 정맥내 주사와 같은 다양한 통상적인 방식으로 투여될 수 있다. 하나의 실시 형태에서, 상기에서 개시된 제형은 주사 가능한 제형이다. 실시 형태에서, 본 출원에서 개시된 제형은 피하, 정맥내 또는 근육내 투여에 적합하다. 유리하게, 상기에서 개시된 제형은 피하 주사에 적합하다. 본 출원에서 개시된 150 mg/ml 제형이 특히 유리한데, 이는 상기 제형을 피하 투여에 특히 적합하도록 만드는 전반적인 특성이 달성되기 때문이다. 높은 농도는 여전히 높은 항체 용량 (여기서, 예를 들어, 150 mg 용량에 대해 1 ml)을 달성하면서 소량의 제형을 투여하도록 한다. 또한, 본 개시 내용에 따른 제형은 우수한 주사기 주입성을 나타낸다. 또한, 이들은 유리한 점도 및 삼투질 농도 특성을 가지며, 실시예에 개시되는 바와 같이 보관시에도 또한 우수한 활주력 (최대 및 평균)을 달성한다. 실시 형태에서, 본 개시 내용에 따른 액체 약제학적 제형은 의도된 투여 부위와 등장성이다. 예를 들어, 상기 제형이 비경구 투여용인 경우, 이는 혈액과 등장성일 수 있다 (약 300 mOsm/kg 삼투질 농도임). 적합한 삼투질 농도 범위는 다른 곳에 기재되어 있다.

[0178] 상기 액체 항체 제형은 액체 형태 (예를 들어, 수성 약제학적 제형)인 원료 의약품 (drug substance)을 취하고 완충제 교환하고 정제 과정의 마지막 단계로서 목적하는 완충제로 제조함으로써 제조될 수 있다. 최종 완충제

중의 원료 의약품이 목적하는 농도로 농축될 수 있거나, 보다 농축된 형태의 항체가 150 mg/ml 농도를 달성하도록 희석된다. 상기 제형의 농축은 임의의 적합한 방법에 의해 수행될 수 있다. 하나의 양태에서, 농축 과정은 한의 여과를 포함할 수 있다.

[0179] 하나의 핵심 실시 형태에서, 제1 양태에 따른 액체 약제학적 제형은 동결 건조 제형을 재구성함으로써 제조된 제형이 아니다. 이러한 핵심 실시 형태에서, 상기 액체 약제학적 제형의 제조 동안 동결 건조 단계가 없다. 성분 b) 및 계면 활성제 c)와 같은 부형제는 적절한 완충제를 150 mg/ml의 최종 단백질 농도로 사용하여 희석될 수 있는 원료 의약품에 첨가될 수 있다. 생체내 투여에 사용될 약제학적 제형은 전형적으로는 멸균된다. 특정 실시 형태에서, 이는 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 달성될 수 있다. 따라서, 최종 제형화된 원료 의약품은 여과될 수 있으며 (예를 들어, 0.22 μm 필터 사용), 최종 용기 (예를 들어, 유리 바이알 또는 주사기) 내에 충전될 수 있다. 이러한 실시 형태에서, 상기에서 제조된 액체 제형은 동결 건조 또는 재구성 단계가 없도록 환자에게 직접 투여하기 위한 것이다. 이러한 액체 약제학적 제형은 본 출원에서 개시되어 있으며, 또한 실시예에서 제조 및 분석되었다.

[0180] **동결 건조 및 재구성 약제학적 제형**

[0181] 하나의 실시 형태에 따르면, 제1 양태에 따른 액체 약제학적 제형은 재구성에 의해 동결 건조 약제학적 제형으로부터 제조된다. 따라서, 실시 형태에서, 본 출원에서 기재된 액체 약제학적 조성물은 재구성된 제형이다. 이것은 제1 양태에 따른 150 mg/ml 항체 제형의 제1 및 제2 하위 양태에 따른 액체 제형에 적용된다.

[0182] "동결 건조" 또는 "동결 건조된"이라는 용어는 특히 건조될 재료가 먼저 동결된 다음 얼음 또는 동결 용매가 진공 환경에서 승화에 의해 제거되는 과정을 지칭한다. 이러한 기술은 당해 분야에 널리 공지되어 있으므로, 본 출원에서 상세히 기재되지 않는다. 부형제는 보관시 동결 건조된 제품의 안정성을 증진시키기 위해 사전 동결 건조된 제형에 포함될 수 있다. 상기 동결 건조된 제형은 동결 유발 스트레스에 대해 단백질에 안정성을 제공하는 작용제를 일반적으로 포함하는 동결 보호제를 포함할 수 있다. 이들은 또한 1차 및 2차 건조 및 장기간 제품 보관 동안 보호를 제공할 수 있다. 그 예로는 수크로오스 및 트레할로오스와 같은 당 및 폴리소르베이트와 같은 계면 활성제가 포함된다. 상기 동결 건조된 제형은 또한 건조 또는 탈수 과정 (1차 및 2차 건조 주기) 동안 단백질에 안정성을 제공하는 작용제를 포함하는 동결 건조 보호제를 포함할 수 있다. 이는 단백질 입체 형태를 유지하고 동결 건조 주기 동안 단백질 분해를 최소화하고 장기간 제품 안정성을 개선하는 것을 보조한다. 그 예로는 당, 예를 들어, 수크로오스 및 트레할로오스와 같은 폴리올이 포함된다. 제1 양태에 따라 개시된 액체 약제학적 제형은 동결 보호제 및/또는 동결 건조 보호제로서 자격을 갖춘 부형제를 포함한다. 따라서, 동결 건조된 제형은 이러한 제형으로부터 제조될 수 있다. 하나의 실시 형태에서, 상기 리산키주맙 항체는 정맥내 투여를 위한 재구성 및 이용을 위한 동결 건조 분말로서 제형화된다.

[0183] "재구성된" 제형은 상기 항체가 재구성된 제형 중에 분산되도록 동결 건조된 약제학적 항체 제형을 희석제에 용해시켜 제조된 것이다. 상기 재구성된 제형은 투여에 적합하며, 임의로, 피하 투여에 적합할 수 있다.

[0184] 동결 건조된 약제학적 제형은 목적하는 농도 (여기서, 150 mg/ml의 상기 항체)의 재구성을 예상하여 제조된다.

[0185] 하나의 실시 형태에 따르면, 항-IL-23p19 항체의 동결 건조 제형이 제공되며, 여기서, 상기 항체는 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 실시 형태에 따르면, 리산키주맙 항체의 동결 건조 제형은 동결 건조 제형을 제조하는데 사용된 용액, 예를 들어, 사전 동결 건조 용액의 관점에서 정의된다. 이러한 동결 건조 제형은 제1 양태에 따른 액체 150 mg/ml 항체 제형, 예를 들어, 하기 실시 형태 1 내지 86 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 바와 같은 제1 양태에 따른 액체 약제학적 제형을 동결 건조함으로써 제조된다. 본 출원에서 개시된 바와 같이, 하나의 실시 형태에서, 상기 액체 제형은 수성 제형이다. 이러한 수성 제형은 동결 건조된 약제학적 제형을 제조하는데 사용될 수 있다.

[0186] 또 다른 실시 형태에서, 리산키주맙 항체의 동결 건조 제형은 상기 동결 건조 제형으로부터 생성된 재구성 용액의 관점에서 정의된다. 따라서, 하나의 실시 형태에 따르면, 항-IL-23p19 항체의 동결 건조 제형이 제공되며, 여기서, 상기 항체는 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함하고, 상기 동결 건조 제형은 재구성시 제1 양태, 특히, 이의 제1 및 제2 하위 양태에 따른 액체 150 mg/ml 항체 제형을 제공한다. 실시 형태에 따르면, 상기 동결 건조 제형은 재구성시 하기 실시 형태 1 내지 86 또는 104 내지 119 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 바와 같은 액체 약제학적 제형을 제공한다. 이러한 리산키주맙 제형은 수성 제형일 수 있다.

[0187] 하기를 포함하는 동결 건조 제형이 또한 제공된다:

- [0188] a) 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함하는, 재구성시 150 mg/ml의 항체 농도를 제공하는 양의 항-IL-23p19 항체;
- [0189] b) 폴리올;
- [0190] c) 계면 활성제; 및
- [0191] d) 임의로, 완충제.
- [0192] 하나의 실시 형태에서, 상기 동결 건조 약제학적 제형은 150 mg의 상기 항체를 포함한다. 상기 항체는 리산키 주맙이다.
- [0193] 하기를 포함하는 동결 건조 제형이 또한 제공된다:
- [0194] a) 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함하는, 재구성시 150 mg/ml의 항체 농도를 제공하는 양의 항-IL-23p19 항체;
- [0195] b) 양성 변형제;
- [0196] c) 계면 활성제; 및
- [0197] d) 임의로, 완충제.
- [0198] 하나의 실시 형태에서, 상기 동결 건조 약제학적 제형은 150 mg의 상기 항체를 포함한다. 상기 항체는 리산키 주맙이다.
- [0199] 약제학적 제형에 적합한 폴리올과 같은 포함된 성분은 액상 약제학적 제형과 관련하여 이미 상기에서 개시되었으며, 이는 또한 본 출원에서도 또한 적용되는 상기 개시 내용을 참조한다. 적합한 폴리올은 당 및 당 알코올을 포함하며, 이들은 또한 조합하여 사용될 수 있다. 상기 폴리올은 제1 양태에 따른 액체 약제학적 제형의 하기 실시 형태 6 내지 13 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 바와 같은 특성 중 하나 이상을 가질 수 있다. 하나의 실시 형태에서, 상기 폴리올은 트레할로오스 및 수크로오스로부터 임의로 선택된 당이다. 하나의 실시 형태에서, 상기 당은 트레할로오스이다.
- [0200] 적합한 계면 활성제는 액상 약제학적 제형과 관련하여 이미 상기에서 개시되었으며, 이는 또한 본 출원에서도 또한 적용되는 상기 개시 내용을 참조한다. 상기 계면 활성제는 제1 양태에 따른 액체 약제학적 제형의 하기 실시 형태 22 내지 25 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 바와 같은 특성 중 하나 이상을 가질 수 있다. 하나의 실시 형태에서, 상기 계면 활성제는 폴리소르베이트 20 및 80으로부터 임의로 선택된 폴리소르베이트이다. 하나의 실시 형태에서, 상기 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20이다.
- [0201] 하나의 실시 형태에서, 상기 동결 건조 제형은 완충제를 포함한다. 동결 건조 제형을 제조하기에 적합한 완충제는 당해 분야에 공지되어 있으며, 적합한 완충제는 또한 제1 양태에 따른 액체 약제학적 제형과 관련하여 상기에서 개시되었고 이는 상기 개시 내용을 참조한다.
- [0202] 하나의 실시 형태에 따르면, 상기 동결 건조 제형은 상기 제형이 재구성시 제1 양태에 따른 액체 약제학적 제형에 대해 본 출원에서 개시된 바와 같은 pH를 갖는 것을 특징으로 한다. 적합한 pH 값은 상기에서 개시되었으며, 이는 본 출원에서도 또한 적용되는 각각의 개시 내용을 참조한다. 재구성시, 상기 pH는 액체 150 mg/ml 약제학적 제형의 하기 실시 형태 31 내지 36 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 바와 같을 수 있다. 또한, 재구성시, 상기 pH는 제2 하위 양태에 따른 제형에 대해 정의된 바와 같을 수 있다. 재구성시의 pH는 5.5 내지 5.9, 예를 들어, 5.6 내지 5.8일 수 있다.
- [0203] 본 개시 내용의 동결 건조된 리산키주맙 제형은 투여 전에 재구성된다. 일부 경우에서, 전달 단계를 회피하기 위해 항체의 재구성이 수행될 용기에서 리산키주맙 제형을 동결 건조시키는 것이 바람직할 수 있다.
- [0204] **용기 및 용도**
- [0205] 본 개시 내용의 추가의 양태에 따르면, 본 개시 내용의 제1 양태에 따른 액체 약제학적 제형 또는 동결 건조된 약제학적 제형을 함유하는 밀봉 용기가 제공된다. 상기 용기는 바이알 또는 사전 충전 주사기일 수 있다. 실시 형태에서, 상기 용기는 2 ml 이하, 임의로, 1.5 ml 이하 또는 1 ml 이하의 액체 약제학적 제형을 함유한다. 이러한 용기는 제1 양태에 따른 150 mg/ml 항체 제형의 제1 및 제2 하위 양태에 따른 유리한 안정한 액체 약제학적 제형을 포함할 수 있다.

- [0206] 핵심 실시 형태에서, 주사기와 같은 용기는 1회 용량의 150 mg 항체를 포함한다. 본 출원에서 개시된 바와 같이, 상기 항체는 리산키주맙이다.
- [0207] 하나의 실시 형태에서, 본 개시 내용의 제1 양태에 따른 액체 약제학적 제형은 바늘이 장착된 주사기에 포함된다. 특정 실시 형태에서, 상기 바늘은 피하 투여에 적합하다. 상기 바늘은 27 게이지 스프ай날 박막 바늘(spinal thin-wall needle) 또는 피하 사용에 적합한 기타 바늘일 수 있다.
- [0208] 하나의 실시 형태에 따르면, 바늘이 장착된 사전 충전 주사기는 20 N 이하의 평균 활주력을 갖는다. 실시 형태에서, 상기 평균 활주력은 5 내지 20 N, 또는 5 내지 15 N의 범위이다. 실시 형태에서, 상기 사전 충전 주사기는 3 내지 12 N, 바람직하게는 3 내지 9 N의 해제력(break loose force)을 갖는다.
- [0209] 특정 실시 형태에서, 바늘이 장착되고 제1 양태에 따른 액체 약제학적 제형을 포함하는 주사기는 보관 동안 주사기로부터 상기 제형을 배출하는데 필요한 최대 및/또는 평균 활주력을 본질적으로 유지한다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 36 개월 동안 보관 후, 상기 액체 제형에 의한 사전 충전 주사기의 최대 활주력은 14 N 이하, 12 N 이하 또는 10 N 이하이고/이거나, 상기 최대 활주력은 5 N 초과 또는 4 N 초과 또는 3 N 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 24 개월 동안 보관 후, 상기 액체 제형에 의한 사전 충전 주사기의 최대 활주력은 14 N 이하, 12 N 이하, 10 N 이하 또는 8 N 이하이고/이거나, 상기 최대 활주력은 3 N 초과 또는 2 N 초과 또는 1.5 N 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 9 개월 동안 보관 후, 상기 최대 활주력은 9 N 이하 또는 8 N 이하이고/이거나, 상기 최대 활주력은 2 N 초과 또는 1.5 N 초과 또는 1 N 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 최대 활주력은 8 N 이하 또는 7.5 N 이하이고/이거나, 상기 최대 활주력은 1.5 N 초과 또는 1 N 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 최대 활주력은 10 N 이하 또는 8 N 이하이고/이거나, 상기 최대 활주력은 3 N 초과 또는 2 N 초과 또는 1.5 N 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 1 개월 동안 보관 후, 바늘이 장착된 사전 충전 주사기의 최대 활주력은 8 N 이하 또는 7.5 N 이하이고/이거나, 상기 최대 활주력은 1.5 N 초과 또는 1 N 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 40°C에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 최대 활주력은 16 N 이하 또는 13 N 이하이고/이거나, 상기 최대 활주력은 10 N 초과 또는 8 N 초과 또는 6 N 초과까지 증가하지 않는다.
- [0210] 특정 실시 형태에서, 5°C에서 36 개월 동안 보관 후, 바늘이 장착된 제1 양태에 따른 액체 제형에 의한 사전 충전 주사기의 평균 활주력은 14 N 이하, 12 N 이하, 10 N 이하 또는 9 N 이하이고/이거나, 상기 평균 활주력은 5 N 초과 또는 4 N 초과 또는 3 N 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 24 개월 동안 보관 후, 바늘이 장착된 제1 양태에 따른 액체 제형에 의한 사전 충전 주사기의 평균 활주력은 14 N 이하, 12 N 이하, 10 N 이하 또는 8 N 이하이고/이거나, 상기 평균 활주력은 3 N 초과 또는 2 N 초과 또는 1.5 N 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 9 개월 동안 보관 후, 바늘이 장착된 사전 충전 주사기의 평균 활주력은 9 N 이하 또는 7.5 N 이하이고/이거나, 상기 평균 활주력은 2 N 초과 또는 1.5 N 초과 또는 1 N 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 5°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 평균 활주력은 8 N 이하 또는 7 N 이하이고/이거나, 상기 평균 활주력은 1.5 N 초과 또는 1 N 초과 또는 0.5 N 이하까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 12 개월 동안 보관 후, 상기 평균 활주력은 15 N 이하 또는 13 N 이하이고/이거나, 상기 평균 활주력은 9 N 초과 또는 8 N 초과 또는 7 N 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 평균 활주력은 9 N 이하 또는 8 N 이하이고/이거나, 상기 평균 활주력은 3 N 초과 또는 2 N 초과 또는 1.5 N 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 25°C에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 평균 활주력은 8 N 이하 또는 7 N 이하이고/이거나, 상기 평균 활주력은 1.5 N 초과 또는 1 N 초과 또는 0.5 N 이하까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 40°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 평균 활주력은 18 N 이하 또는 15 N 이하이고/이거나, 상기 평균 활주력은 12 N 초과 또는 10 N 초과 또는 9 N 초과까지 증가하지 않는다. 특정 실시 형태에서, 40°C에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 평균 활주력은 13 N 이하 또는 10 N 이하이고/이거나, 상기 평균 활주력은 7 N 초과 또는 5 N 초과 또는 3 N 초과까지 증가하지 않는다.
- [0211] 최대 또는 상대적 활주력의 증가는 표시된 보관 시간 및 온도에 대해 계산되며, 특히 표시된 보관의 시작과 종료에서 최대 또는 상대적 활주력을 비교하여 결정된다. 특별한 실시 형태에서, 상기 측정은 실시예에 기재된 바와 같이 수행된다.
- [0212] 상기 제형의 최대 활주력은 주사기로부터 상기 제형을 배출하는데 필요한 최대 기계적 힘을 나타낸다. 상기 제형의 평균 활주력은 주사기로부터 상기 제형을 배출하는데 필요한 평균 기계적 힘을 나타낸다. 일부 실시예에서, 상기 활주력은 ISO 7886, ISO 11040 및 ISO 11499와 같은 산업 표준에 따라 결정된다. 특정 실시

형태에서, 상기 제형의 최대 및 평균 활주력은 특히 실시예에서 기재되는 바와 같이 Zwick (Germany)의 Zwick 2.5TS/N과 같은 인장 및 압축 테스트 기계를 사용하여 결정된다. 상기 측정은 Becton Dickinson (USA)의 Neopak 1 ml 주사기와 같은 27 게이지 x 1/2 인치 바늘의 1 ml 주사기, 특히, 실시예에서 사용되는 바와 같은 바늘이 장착된 주사기를 사용하여 수행될 수 있다. 상기 측정은, 예를 들어, 5초 동안 약 380 mm/분, 특히, 379.2 mm/분과 같은 약 300 내지 500 mm/분의 속도를 사용하여 수행될 수 있다.

- [0213] 본 개시 내용에 따른 추가의 양태는 사람 대상체의 치료학적 치료를 위한 제1 양태에 따른 액체 약제학적 제형 또는 동결 건조된 약제학적 제형 또는 본 출원에서 개시된 추가의 양태에 따른 용기에 관한 것이다. 치료될 질환은 항-IL-23p19 항체로 치료될 수 있는 질환이며, 이러한 질환은 당해 분야에 공지되어 있다. 상기 질환은 염증성 질환, 자가 면역 질환, 호흡기 질환, 대사 장애 및 암으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 실시 형태에서, 상기 질환은 만성 질환이다. 치료될 질환은 건선 및 염증성 장 질환으로부터 선택될 수 있다. 추가의 실시 형태에서, 치료될 질환은 건선성 관절염 및 크론병으로부터 선택될 수 있다. 치료를 위해 환자에게 본 개시 내용에 따른 고농도 150 mg/ml 액체 약제학적 제형을 투여하는 것은 본 출원에서 논의된 이유로 유리하다.
- [0214] **150 mg/ml 제형의 추가의 실시 형태**
- [0215] 하기에서, 제1 양태에 따른 150 mg/ml 항체 제형의 추가로 구체적으로 고려되는 실시 형태가 개시된다:
- [0216] 실시 형태 1. 하기를 포함하는 액체 약제학적 제형:
- [0217] a) 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 150 mg/ml의 항-IL-23p19 항체;
- [0218] b) 폴리올; 및
- [0219] c) 계면 활성제.
- [0220] 실시 형태 2. 실시 형태 1에 있어서, d) 완충제를 포함하는, 액체 약제학적 제형.
- [0221] 실시 형태 3. 실시 형태 1 또는 2에 있어서, 상기 항체가 리산키주맙인, 액체 약제학적 제형.
- [0222] 실시 형태 4. 실시 형태 1 내지 3 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 항체가 포유 동물 세포에서 재조합적으로 생산된, 액체 약제학적 제형.
- [0223] 실시 형태 5. 실시 형태 4에 있어서, 상기 항체가 CHO 세포에서 재조합적으로 생산된, 액체 약제학적 제형.
- [0224] 실시 형태 6. 실시 형태 1 내지 5 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 폴리올이 당, 당 알코올 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 액체 약제학적 제형.
- [0225] 실시 형태 7. 실시 형태 6에 있어서, 상기 폴리올이 트레할로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 액체 약제학적 제형.
- [0226] 실시 형태 8. 실시 형태 6에 있어서, 상기 폴리올이 트레할로오스 및 수크로오스로부터 임의로 선택된 당인, 액체 약제학적 제형.
- [0227] 실시 형태 9. 실시 형태 6에 있어서, 폴리올로서 트레할로오스를 포함하는, 액체 약제학적 제형.
- [0228] 실시 형태 10. 실시 형태 6에 있어서, 상기 폴리올이 소르비톨 및 만니톨로부터 선택되는, 액체 약제학적 제형.
- [0229] 실시 형태 11. 실시 형태 6에 있어서, 폴리올로서 만니톨을 포함하는, 액체 약제학적 제형.
- [0230] 실시 형태 12. 실시 형태 1 내지 11 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 액체 약제학적 제형이 소르비톨을 포함하지 않는, 액체 약제학적 제형.
- [0231] 실시 형태 13. 실시 형태 1 내지 9 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형이 당 알코올을 포함하지 않는, 액체 약제학적 제형.
- [0232] 실시 형태 14. 실시 형태 1 내지 13 중 어느 한 실시 형태에 있어서,
- [0233] (i) 상기 제형 중 폴리올의 농도가 적어도 95 mM임;
- [0234] (ii) 상기 제형 중 폴리올의 농도가 적어도 125 mM임;

- [0235] (iii) 상기 제형 중 폴리올의 농도가 적어도 150 mM임;
- [0236] (iv) 상기 제형 중 폴리올의 농도가 ≤ 500 mM, ≤ 450 mM 또는 ≤ 400 mM임;
- [0237] (v) 상기 제형 중 폴리올의 농도가 ≤ 350 mM, ≤ 300 mM 또는 ≤ 275 mM임; 및/또는
- [0238] (vi) 상기 제형 중 폴리올의 농도가 95 mM 내지 450 mM, 또는 125 mM 내지 400 mM의 범위임
- [0239] 중 하나 이상의 특징을 갖고,
- [0240] 여기서, 임의로, 상기 폴리올이 당 또는 당 알코올인, 액체 약제학적 제형.
- [0241] 실시 형태 15. 실시 형태 1 내지 13 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형 중 폴리올의 농도가 95 mM 내지 250 mM의 범위이고, 임의로, 상기 폴리올이 당인, 액체 약제학적 제형.
- [0242] 실시 형태 16. 실시 형태 1 내지 13 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형 중 폴리올의 농도가 125 mM 내지 225 mM의 범위이고, 임의로, 상기 폴리올이 트레할로오스와 같은 당인, 액체 약제학적 제형.
- [0243] 실시 형태 17. 실시 형태 1 내지 13 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 폴리올의 농도가 145 mM 내지 225 mM의 범위이고, 임의로, 상기 폴리올이 트레할로오스와 같은 당인, 액체 약제학적 제형.
- [0244] 실시 형태 18. 실시 형태 1 내지 13 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 폴리올이 당이고, 상기 당의 농도가 150 mM 내지 200 mM의 범위이고, 임의로, 상기 당이 트레할로오스인, 액체 약제학적 제형.
- [0245] 실시 형태 19. 실시 형태 1 내지 13 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 폴리올이 당이고, 상기 당의 농도가 160 mM 내지 200 mM의 범위이고, 임의로, 상기 당이 트레할로오스인, 액체 약제학적 제형.
- [0246] 실시 형태 20. 실시 형태 1 내지 13 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 폴리올이 당이고, 상기 당의 농도가 170 mM 내지 200 mM의 범위이고, 임의로, 상기 당이 트레할로오스인, 액체 약제학적 제형.
- [0247] 실시 형태 21. 실시 형태 1 내지 13 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 폴리올로서 185 mM 트레할로오스를 포함하는, 액체 약제학적 제형.
- [0248] 실시 형태 22. 실시 형태 1 내지 21 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 계면 활성제가 비이온성 계면 활성제인, 액체 약제학적 제형.
- [0249] 실시 형태 23. 실시 형태 22에 있어서, 상기 계면 활성제가 폴리소르베이트인, 액체 약제학적 제형.
- [0250] 실시 형태 24. 실시 형태 22 또는 23에 있어서, 상기 비이온성 계면 활성제가 폴리소르베이트 20 및/또는 폴리소르베이트 80으로부터 선택되는, 액체 약제학적 제형.
- [0251] 실시 형태 25. 실시 형태 1 내지 24 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 계면 활성제가 폴리소르베이트 20인, 액체 약제학적 제형.
- [0252] 실시 형태 26. 실시 형태 1 내지 25 중 어느 한 실시 형태, 특히, 실시 형태 23 내지 25 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형 중 계면 활성제의 농도가 적어도 0.05 mg/ml, 임의로, 적어도 0.075 mg/ml인, 액체 약제학적 제형.
- [0253] 실시 형태 27. 실시 형태 1 내지 26 중 어느 한 실시 형태, 특히, 실시 형태 23 내지 25 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형 중 계면 활성제의 농도가 0.05 mg/ml 내지 0.75 mg/ml의 범위인, 액체 약제학적 제형.
- [0254] 실시 형태 28. 실시 형태 1 내지 27 중 어느 한 실시 형태, 특히, 실시 형태 23 내지 25 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형 중 계면 활성제의 농도가 0.05 mg/ml 내지 0.5 mg/ml, 또는 0.075 mg/ml 내지 0.3 mg/ml의 범위인, 액체 약제학적 제형.
- [0255] 실시 형태 29. 실시 형태 25에 있어서, 상기 제형이 계면 활성제로서 0.2 mg/ml 폴리소르베이트 20을 포함하는, 액체 약제학적 제형.
- [0256] 실시 형태 30. 실시 형태 29에 있어서, 상기 폴리올이 당이고, 상기 당의 농도가 145 mM 내지 225 mM의 범위이고, 임의로, 상기 당이 트레할로오스인, 액체 약제학적 제형.
- [0257] 실시 형태 31. 실시 형태 1 내지 30 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 액체 약제학적 제형의 pH가 pH 5.0 내지 7.5, 또는 pH 5.0 내지 7.0의 범위인, 액체 약제학적 제형.

- [0258] 실시 형태 32. 실시 형태 1 내지 30 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 액체 약제학적 제형의 pH가 pH 5.2 내지 6.5, 또는 pH 5.2 내지 6.2의 범위인, 액체 약제학적 제형.
- [0259] 실시 형태 33. 실시 형태 1 내지 30 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 액체 약제학적 제형의 pH가 pH 5.5 내지 6.5, 또는 pH 5.5 내지 6.2의 범위인, 액체 약제학적 제형.
- [0260] 실시 형태 34. 실시 형태 1 내지 30 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 액체 약제학적 제형의 pH가 pH 5.5 내지 5.9의 범위인, 액체 약제학적 제형.
- [0261] 실시 형태 35. 실시 형태 1 내지 30 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 액체 약제학적 제형의 pH가 pH 5.6 내지 5.8의 범위인, 액체 약제학적 제형.
- [0262] 실시 형태 36. 실시 형태 1 내지 30 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 액체 약제학적 제형의 pH가 pH 5.7 또는 6.2인, 액체 약제학적 제형.
- [0263] 실시 형태 37. 실시 형태 2 내지 36 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 완충제가 25℃에서 상기 액체 약제학적 제형의 최종 pH의 1.5 또는 1 pH 단위이내의 pKa를 가지고, 임의로, 상기 완충제가 25℃에서 pH 4.2 내지 7.2, 또는 pH 4.5 내지 7의 범위 내의 pKa를 갖는, 액체 약제학적 제형.
- [0264] 실시 형태 38. 실시 형태 2 내지 37 중 하나 이상에 있어서, 상기 완충제가 아세테이트 완충제 및 석시네이트 완충제로부터 임의로 선택되는 유기 완충제인, 액체 약제학적 제형.
- [0265] 실시 형태 39. 실시 형태 38에 있어서, 상기 완충제가 아세테이트 완충제이고, 임의로, 상기 아세테이트 완충제가 아세트산 나트륨 및 아세트산을 포함하는, 액체 약제학적 제형.
- [0266] 실시 형태 40. 실시 형태 2 내지 37 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 완충제가 히스티딘 완충제이거나, 상기 제형이 하기 특성들 중 적어도 하나를 충족하는, 액체 약제학적 제형:
 [0267] (i) 상기 제형이 카복실산 완충제를 포함함; (ii) 상기 제형이 석시네이트 완충제를 포함하지 않음;
- [0268] 실시 형태 41. 실시 형태 2 내지 40 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 적어도 1 mM, 적어도 2 mM 또는 적어도 3 mM 완충제를 포함하고, 임의로, 적어도 4 mM, 적어도 4.5 mM 또는 적어도 5 mM 완충제를 포함하는, 액체 약제학적 제형.
- [0269] 실시 형태 42. 실시 형태 2 내지 41 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 완충제 농도가 100 mM 이하, 75 mM 이하 또는 50 mM 이하인, 액체 약제학적 제형.
- [0270] 실시 형태 43. 실시 형태 2 내지 41 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 완충제 농도가 20 mM 이하 또는 15 mM 이하인, 액체 약제학적 제형.
- [0271] 실시 형태 44. 실시 형태 2 내지 41 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 완충제 농도가 4 mM 내지 50 mM의 범위인, 액체 약제학적 제형.
- [0272] 실시 형태 45. 실시 형태 2 내지 41 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 완충제 농도가 5 mM 내지 25 mM, 또는 5 mM 내지 20 mM의 범위인, 액체 약제학적 제형.
- [0273] 실시 형태 46. 실시 형태 2 내지 41 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 완충제 농도가 5 mM 내지 15 mM, 또는 7 mM 내지 12 mM의 범위인, 액체 약제학적 제형.
- [0274] 실시 형태 47. 실시 형태 2 내지 41 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 완충제 농도가 10 mM인, 액체 약제학적 제형.
- [0275] 실시 형태 48. 실시 형태 2 내지 47 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형이 단일 완충제, 임의로, 아세테이트 완충제를 포함하는, 액체 약제학적 제형.
- [0276] 실시 형태 49. 실시 형태 1 또는 3 내지 36 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형이 완충제를 포함하지 않는, 액체 약제학적 제형.
- [0277] 실시 형태 50. 실시 형태 1 내지 49 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형이 수성 제형인, 액체 약제학적 제형.
- [0278] 실시 형태 51. 실시 형태 2 내지 48 또는 50 중 어느 한 실시 형태에 있어서,

- [0279] a) 150 mg/ml의 상기 항체;
- [0280] b) 농도가 임의로 95 mM 내지 250 mM, 또는 145 mM 내지 225 mM의 범위인 당;
- [0281] c) 농도가 임의로 0.05 mg/ml 내지 0.5 mg/ml, 또는 0.075 mg/ml 내지 0.3 mg/ml의 범위인 비이온성 계면 활성제; 및
- [0282] d) 완충제
- [0283] 를 포함하는, 액체 약제학적 제형.
- [0284] 실시 형태 52. 실시 형태 2 내지 48 또는 50 내지 51 중 어느 한 실시 형태에 있어서,
- [0285] a) 150 mg/ml의 상기 항체;
- [0286] b) 농도가 임의로 95 mM 내지 250 mM, 또는 145 mM 내지 225 mM의 범위인 트레할로오스;
- [0287] c) 농도가 임의로 0.05 mg/ml 내지 0.5 mg/ml, 또는 0.075 mg/ml 내지 0.3 mg/ml의 범위인 폴리소르베이트; 및
- [0288] d) 완충제
- [0289] 를 포함하는, 액체 약제학적 제형.
- [0290] 실시 형태 53. 실시 형태 51 또는 52에 있어서, 상기 완충제가 아세테이트 완충제 또는 석시네이트 완충제이고, 임의로, 상기 완충제 농도가 5 mM 내지 25 mM의 범위인, 액체 약제학적 제형.
- [0291] 실시 형태 54. 실시 형태 52 또는 53에 있어서, 상기 폴리소르베이트가 폴리소르베이트 20인, 액체 약제학적 제형.
- [0292] 실시 형태 55. 실시 형태 51 내지 54 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형의 pH가 pH 5.2 내지 6.5 범위이고, 임의로, 상기 pH가 pH 5.2 내지 6.2, 또는 pH 5.5 내지 6.2의 범위이거나 pH 5.7인, 액체 약제학적 제형.
- [0293] 실시 형태 56. 실시 형태 2 내지 48 또는 50 내지 55 중 어느 한 실시 형태에 있어서,
- [0294] a) 150 mg/ml의 상기 항체;
- [0295] b) 170 mM 내지 약 200 mM 트레할로오스;
- [0296] c) 0.1 mg/ml 내지 0.3 mg/ml 폴리소르베이트, 임의로, 폴리소르베이트 20; 및
- [0297] d) 완충제, 임의로, 아세테이트 완충제
- [0298] 를 포함하는, 액체 약제학적 제형.
- [0299] 실시 형태 57. 실시 형태 1, 3 내지 36 또는 49 및 50 중 어느 한 실시 형태에 있어서,
- [0300] a) 150 mg/ml의 상기 항체;
- [0301] b) 폴리올, 임의로, 당 또는 당 알코올; 및
- [0302] c) 비이온성 계면 활성제, 임의로, 폴리소르베이트
- [0303] 를 포함하고;
- [0304] d) 완충제를 함유하지 않는, 액체 약제학적 제형.
- [0305] 실시 형태 58. 실시 형태 57에 있어서, 상기 제형의 pH가 pH 5.2 내지 6.5 범위이고, 임의로, 상기 pH가 pH 5.2 내지 6.2, 또는 pH 5.5 내지 6.2의 범위인, 액체 약제학적 제형.
- [0306] 실시 형태 59. 실시 형태 58에 있어서, 상기 pH가 5.7인, 액체 약제학적 제형.
- [0307] 실시 형태 60. 실시 형태 57 내지 59 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 80 mM 내지 250 mM 폴리올을 포함하고, 임의로, 상기 폴리올이 트레할로오스인, 액체 약제학적 제형.
- [0308] 실시 형태 61. 실시 형태 57 내지 60 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 비이온성 계면 활성제의 농도가 0.05 mg/ml 내지 0.5 mg/ml의 범위, 0.075 mg/ml 내지 0.4 mg/ml, 또는 0.1 mg/ml 내지 0.3 mg/ml의 범위인,

액체 약제학적 제형.

- [0309] 실시 형태 62. 실시 형태 61에 있어서, 상기 비이온성 계면 활성제가 폴리소르베이트, 임의로, 폴리소르베이트 20인, 액체 약제학적 제형.
- [0310] 실시 형태 63. 실시 형태 1 내지 62 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 첨가제로서 아미노산을 추가로 포함하는, 액체 약제학적 제형.
- [0311] 실시 형태 64. 실시 형태 63에 있어서, 상기 아미노산이 하전된 측쇄, 임의로, 양으로 하전된 측쇄, 예를 들어, L-아르기닌을 갖는, 액체 약제학적 제형.
- [0312] 실시 형태 65. 실시 형태 63 또는 64에 있어서, 상기 아미노산이 염, 임의로, 하이드로클로라이드 (HCl) 염으로서 상기 제형에 존재하는, 액체 약제학적 제형.
- [0313] 실시 형태 66. 실시 형태 63에 있어서, 상기 아미노산이 메티오닌인, 액체 약제학적 제형.
- [0314] 실시 형태 67. 실시 형태 63에 있어서, 상기 아미노산이 L-프롤린인, 액체 약제학적 제형.
- [0315] 실시 형태 68. 실시 형태 1 내지 67 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형이 하기 특성들 중 하나 이상을 갖는, 액체 약제학적 제형:
 - [0316] (i) 상기 제형이 아르기닌을 포함하지 않음;
 - [0317] (ii) 상기 제형이 양으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산을 포함하지 않음;
 - [0318] (iii) 상기 제형이 하전된 측쇄를 갖는 아미노산을 포함하지 않음;
 - [0319] (iv) 상기 제형이 메티오닌을 포함하지 않음; 및/또는
 - [0320] (v) 상기 제형이 첨가제로서 아미노산을 포함하지 않음.
- [0321] 실시 형태 69. 실시 형태 2 내지 68 중 어느 한 실시 형태에 있어서,
 - [0322] a) 150 mg/ml의 상기 항체;
 - [0323] b) 185 mM 트레할로오스;
 - [0324] c) 0.2 mg/ml 폴리소르베이트 20; 및
 - [0325] d) 10 mM 아세테이트 완충제
 를 포함하고;
- [0327] 상기 pH가 5.2 내지 6.2의 범위이고, 임의로, 5.7인, 액체 약제학적 제형.
- [0328] 실시 형태 70. 실시 형태 1 내지 69 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형이 안정한, 액체 약제학적 제형.
- [0329] 실시 형태 71. 실시 형태 70에 있어서, 하기 안정성 특성들 중 하나 이상을 충족하는, 액체 약제학적 제형:
 - [0330] (i) 5°C에서 36 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 94%, 적어도 95% 또는 적어도 96%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 3% 초과, 2.5% 초과, 2% 초과 또는 1.5% 초과까지 감소하지 않음;
 - [0331] (ii) 5°C에서 24 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 94%, 적어도 95% 또는 적어도 96%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 3% 초과, 2.5% 초과, 2% 초과, 1.5% 초과 또는 1% 초과까지 감소하지 않음;
 - [0332] (iii) 5°C에서 9 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 96% 또는 적어도 96.5%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 1.5% 초과 또는 1% 초과까지 감소하지 않음;
 - [0333] (iv) 5°C에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 96% 또는 적어도 97%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 1% 초과 또는 0.7% 초과 또는 0.5% 초과까지 감소하지 않음;
 - [0334] (v) 25°C에서 12 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 90% 또는 적어도 92%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 7% 초과 또는 6% 초과 또는 5% 초과까지 감소하

지 않음;

- [0335] (vi) 25℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 95%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 3% 초과 또는 2% 초과까지 감소하지 않음;
- [0336] (vii) 25℃에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 96%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 2% 초과 또는 1% 초과까지 감소하지 않음;
- [0337] (viii) 40℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 87% 또는 적어도 88%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 10% 초과 또는 9% 초과 또는 8% 초과까지 감소하지 않음; 및/또는
- [0338] (ix) 40℃에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 93% 또는 적어도 94%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 5% 초과 또는 4% 초과까지 감소하지 않음.
- [0339] 실시 형태 72. 실시 형태 70 또는 71에 있어서, 하기 안정성 특성들 중 하나 이상을 충족하는, 액체 약제학적 제형:
- [0340] (i) 5℃에서 적어도 36 개월 동안 보관 후, 상기 제형이 12 FNU 이하 또는 10 FNU 이하의 유백광을 갖고/하거나, 상기 유백광이 5 FNU 초과 또는 3 FNU 초과까지 증가하지 않음;
- [0341] (ii) 5℃에서 적어도 3, 6, 9, 12, 18 또는 24 개월 동안 보관 후, 상기 제형이 12 FNU 이하 또는 10 FNU 이하의 유백광을 갖고/하거나, 상기 유백광이 5 FNU 초과 또는 3 FNU 초과까지 증가하지 않음;
- [0342] (iii) 25℃에서 적어도 1, 3, 6, 9 또는 12 개월 동안 보관 후, 상기 제형이 12 FNU 이하 또는 10 FNU 이하의 유백광을 갖고/하거나, 상기 유백광이 7 FNU 초과 또는 5 FNU 초과까지 증가하지 않음;
- [0343] (iv) 40℃에서 적어도 1 또는 3개월 동안 보관 후, 상기 제형이 12 FNU 이하 또는 10 FNU 이하의 유백광을 갖고/하거나, 상기 유백광이 5 FNU 초과 또는 3 FNU 초과까지 증가하지 않음; 및/또는
- [0344] (v) 25℃에서 21일 동안 진탕 후, 상기 제형이 12 FNU 이하 또는 10 FNU 이하의 유백광을 갖고/하거나, 상기 제형의 유백광이 3 FNU 초과 또는 2 FNU 초과까지 증가하지 않음.
- [0345] 실시 형태 73. 실시 형태 70 내지 72 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 하기 안정성 특성들 중 하나 또는 둘 다를 충족하는, 액체 약제학적 제형:
- [0346] (i) 25℃에서 21일 동안 진탕 후, 상기 항체 중 적어도 95% 또는 적어도 96%가 UP-SEC에 의해 측정될 때 단량체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 상대적 단량체 함량이 2% 초과 또는 1% 초과까지 감소하지 않음; 및/또는
- [0347] (ii) 25℃에서 21일 동안 진탕 후, 상기 항체 중 3% 미만 또는 2% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 고분자량 (high molecular weight: HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMW 함량이 2% 초과 또는 1.5% 초과 또는 1% 초과까지 증가하지 않음.
- [0348] 실시 형태 74. 실시 형태 70 내지 73 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 하기 안정성 특성들 중 하나 이상을 충족하는, 액체 약제학적 제형:
- [0349] (i) 5℃에서 36 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 고분자량 (HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMWS 함량이 2% 초과 또는 1.5% 초과까지 증가하지 않음;
- [0350] (ii) 5℃에서 24 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 고분자량 (HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMW 함량이 2% 초과 또는 1.5% 초과 또는 1% 초과까지 증가하지 않음;
- [0351] (iii) 5℃에서 9 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3% 미만 또는 2.5% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 고분자량 (HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMW 함량이 1% 초과 또는 0.8% 초과 또는 0.6% 초과까지 증가하지 않음;
- [0352] (iv) 5℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3% 미만 또는 2.5% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 고분자량 (HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMW 함량이 1% 초과 또는 0.8% 초과 또는 0.6% 초과까지 증가하지 않음;
- [0353] (v) 40℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 6.5% 미만 또는 6% 미만 또는 5.5% 미만이 UP-SEC에 의해 측

정될 때 고분자량 (HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMW 함량이 5% 초과 또는 4% 초과까지 증가하지 않음; 및/또는

- [0354] (vi) 40℃에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 5% 미만 또는 4.5% 미만 또는 4% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 고분자량 (HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMW 함량이 2.5% 초과 또는 2% 초과까지 증가하지 않음;
- [0355] 실시 형태 75. 실시 형태 70 내지 74 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 하기 안정성 특성들 중 하나 이상을 충족하는, 액체 약제학적 제형:
- [0356] (i) 25℃에서 12 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 5% 미만 또는 4% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 고분자량 (HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMW 함량이 3% 초과 또는 2.5% 초과 또는 2% 초과까지 증가하지 않음;
- [0357] (ii) 25℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3.5% 미만 또는 3.2% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 고분자량 (HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMW 함량이 2% 초과 또는 1.5% 초과까지 증가하지 않음; 및/또는
- [0358] (iii) 25℃에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3.5% 미만 또는 3% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 고분자량 (HMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 HMW 함량이 1.5% 초과 또는 1% 초과까지 증가하지 않음.
- [0359] 실시 형태 76. 실시 형태 70 내지 75 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 하기 안정성 특성들 중 하나 이상을 충족하는, 액체 약제학적 제형:
- [0360] (i) 5℃에서 36 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 2% 미만 또는 1.5% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 저분자량 (LMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 LMW 함량이 1.5% 초과 또는 1.5% 초과 또는 0.5% 초과까지 증가하지 않음;
- [0361] (ii) 5℃에서 24 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 2% 미만 또는 1.5% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 저분자량 (LMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 LMW 함량이 1.5% 초과 또는 1.5% 초과 또는 0.5% 초과까지 증가하지 않음;
- [0362] (iii) 5℃에서 9 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 2% 미만 또는 1.5% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 저분자량 (LMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 LMW 함량이 1.5% 초과 또는 1.5% 초과 또는 0.5% 초과까지 증가하지 않음;
- [0363] (iv) 5℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 2% 미만 또는 1.5% 미만 또는 1% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 저분자량 (LMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 LMW 함량이 1% 초과 또는 0.5% 초과 또는 0.25% 초과까지 증가하지 않음;
- [0364] (v) 40℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 8% 미만 또는 7% 미만 또는 6% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 저분자량 (LMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 LMW 함량이 8% 초과 또는 7% 초과 또는 6% 초과까지 증가하지 않음; 및/또는
- [0365] (v) 40℃에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 4% 미만 또는 3.5% 미만 또는 3% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 저분자량 (LMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 LMW 함량이 3% 초과 또는 2.5% 초과 또는 2.2% 초과까지 증가하지 않음.
- [0366] 실시 형태 77. 실시 형태 70 내지 76 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 하기 안정성 특성들 중 하나 이상을 충족하는, 액체 약제학적 제형:
- [0367] (i) 25℃에서 12 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 6% 미만 또는 5% 미만 또는 4.5% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 저분자량 (LMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 LMW 함량이 5% 초과 또는 4% 초과 또는 3% 초과까지 증가하지 않음.
- [0368] (ii) 25℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 3% 미만 또는 2% 미만 또는 1.8% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 저분자량 (LMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 LMW 함량이 2% 초과 또는 1.5% 초과 또는 1% 초과까지 증가하지 않음; 및/또는

- [0369] (iii) 25℃에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 2% 미만 또는 1.5% 미만 또는 1.2% 미만이 UP-SEC에 의해 측정될 때 저분자량 (LMW) 종으로 존재하고/하거나, 상기 항체의 상대적 LMW 함량이 1% 초과 또는 0.6% 초과 또는 0.4% 초과까지 증가하지 않음.
- [0370] 실시 형태 78. 실시 형태 70 내지 77 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 하기 안정성 특성들 중 하나 이상을 충족하는, 액체 약제학적 제형:
- [0371] (i) 5℃에서 36 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 55%, 적어도 60% 또는 적어도 65%가 주요 피크 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 주요 피크 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 8% 초과 또는 7% 초과 또는 5% 초과까지 감소하지 않음;
- [0372] (ii) 5℃에서 24 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 55%, 적어도 60% 또는 적어도 65%가 주요 피크 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 주요 피크 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 8% 초과 또는 7% 초과 또는 5% 초과까지 감소하지 않음;
- [0373] (iii) 5℃에서 6 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 60% 또는 적어도 65%가 주요 피크 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 주요 피크 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 5% 초과 또는 4% 초과까지 감소하지 않음;
- [0374] (iv) 5℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 60% 또는 적어도 65%가 주요 피크 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 주요 피크 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 4% 초과 또는 3% 초과 또는 2% 초과까지 감소하지 않음;
- [0375] (v) 25℃에서 12 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 35% 또는 적어도 40% 또는 적어도 45%가 주요 피크 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 주요 피크 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 35% 초과 또는 30% 초과 또는 25% 초과까지 감소하지 않음;
- [0376] (vi) 25℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 55% 또는 적어도 60%가 주요 피크 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 주요 피크 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 15% 초과 또는 10% 초과까지 감소하지 않음; 및/또는
- [0377] (vii) 25℃에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 적어도 60% 또는 적어도 65%가 주요 피크 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 주요 피크 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 10% 초과 또는 5% 초과까지 감소하지 않음.
- [0378] 실시 형태 79. 실시 형태 70 내지 78 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 하기 안정성 특성들 중 하나 이상을 충족하는, 액체 약제학적 제형:
- [0379] (i) 5℃에서 36 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 30% 미만 또는 28% 미만이 산성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 산성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 4% 초과 또는 3% 초과 또는 2% 초과까지 증가하지 않음;
- [0380] (ii) 5℃에서 24 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 30% 미만 또는 28% 미만이 산성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 산성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 4% 초과 또는 3% 초과 또는 2% 초과까지 증가하지 않음;
- [0381] (iii) 5℃에서 6 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 30% 미만 또는 28% 미만이 산성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 산성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 4% 초과 또는 3% 초과 또는 2% 초과까지 증가하지 않음;
- [0382] (iv) 5℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 30% 미만 또는 28% 미만이 산성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 산성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 3% 초과 또는 2% 초과 또는 1% 초과까지 증가하지 않음;
- [0383] (v) 25℃에서 12 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 50% 미만, 45% 미만 또는 40% 미만이 산성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 산성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 30% 초과 또는 25% 초과 또는 20% 초과까지 증가하지 않음;
- [0384] (vi) 25℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 40% 미만 또는 35% 미만 또는 30% 미만이 산성 피크 그룹 변

이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 산성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 10% 초과 또는 8% 초과 또는 6% 초과까지 증가하지 않음; 및/또는

- [0385] (vii) 25℃에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 35% 미만 또는 30% 미만 또는 28% 미만이 산성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 산성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 4% 초과 또는 3% 초과까지 증가하지 않음.
- [0386] 실시 형태 80. 실시 형태 70 내지 79 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 하기 안정성 특성들 중 하나 이상을 충족 하는, 액체 약제학적 제형:
 - [0387] (i) 5℃에서 36 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 20% 미만, 17% 미만, 15% 미만 또는 13% 미만이 염기성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 염기성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토 그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 10% 초과 또는 8% 초과 또는 6% 초과까지 증가하지 않음;
 - [0388] (ii) 5℃에서 24 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 20% 미만, 17% 미만, 15% 미만 또는 13% 미만이 염기성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 염기성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토 그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 10% 초과 또는 8% 초과 또는 6% 초과까지 증가하지 않음;
 - [0389] (iii) 5℃에서 6 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 15% 미만 또는 10% 미만이 염기성 피크 그룹 변이체로서 존 재하고/하거나, 상기 항체 중 염기성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의 해 결정될 때 4% 초과 또는 3% 초과 또는 2% 초과까지 증가하지 않음;
 - [0390] (iv) 5℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 15% 미만 또는 10% 미만이 염기성 피크 그룹 변이체로서 존재 하고/하거나, 상기 항체 중 염기성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 3% 초과 또는 2% 초과까지 증가하지 않음;
 - [0391] (v) 25℃에서 12 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 30% 미만, 25% 미만 또는 22% 미만이 염기성 피크 그룹 변이 체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 염기성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의해 결정될 때 25% 초과 또는 20% 초과 또는 15% 초과까지 증가하지 않음;
 - [0392] (vi) 25℃에서 3 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 20% 미만 또는 15% 미만 또는 12% 미만이 염기성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 염기성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래 피 (IEC)에 의해 결정될 때 9% 초과 또는 7% 초과 또는 5% 초과까지 증가하지 않음; 및/또는
 - [0393] (vii) 25℃에서 1 개월 동안 보관 후, 상기 항체 중 15% 미만 또는 10% 미만 또는 9% 미만이 염기성 피크 그룹 변이체로서 존재하고/하거나, 상기 항체 중 염기성 피크 그룹 변이체의 상대적 함량이 이온 교환 크로마토그래 피 (IEC)에 의해 결정될 때 3% 초과 또는 2% 초과까지 증가하지 않음.
- [0394] 실시 형태 81. 실시 형태 70 내지 80 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 하기 안정성 특성들 중 하나 이상을 충족 하는, 액체 약제학적 제형:
 - [0395] (i) 5℃에서 36 개월 동안 보관 후, IL-23에 대한 특이적 결합 활성의 적어도 95% 또는 적어도 97%가 참조 항체 와 비교하여 측정되며, 여기서, 상기 참조 항체가 보관되지 않았음;
 - [0396] (ii) 5℃에서 4, 6, 9, 12, 18 또는 24 개월 동안 보관 후, IL-23에 대한 특이적 결합 활성의 적어도 95% 또는 적어도 97%가 참조 항체와 비교하여 측정되며, 여기서, 상기 참조 항체가 보관되지 않았음;
 - [0397] (iii) 25℃에서 2, 3, 4, 6, 9, 12 또는 18 개월 동안 보관 후, IL-23에 대한 특이적 결합 활성의 적어도 93% 또는 적어도 96%가 참조 항체와 비교하여 측정되며, 여기서, 상기 참조 항체가 보관되지 않았음; 및/또는
 - [0398] (iv) 40℃에서 3, 4 또는 6 개월 동안 보관 후, IL-23에 대한 특이적 결합 활성의 적어도 90% 또는 적어도 95% 가 참조 항체와 비교하여 측정되며, 여기서, 상기 참조 항체가 보관되지 않았음.
- [0399] 실시 형태 82. 실시 형태 1 내지 81 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 20℃에서 측정된 동적 점도가 ≤ 30 mPas (mPa·s), ≤ 25 mPas 또는 ≤ 20 mPas인, 액체 약제학적 제형.
- [0400] 실시 형태 83. 실시 형태 1 내지 82 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형이 0.8 내지 5 mS/cm의 범위, 임 의로, 1 내지 2 mS/cm, 또는 1.2 내지 1.8 mS/cm의 범위의 전도도를 갖는, 액체 약제학적 제형.
- [0401] 실시 형태 84. 실시 형태 1 내지 83 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형이 225 mOsm/kg 내지 375 mOsm/kg, 예를 들어, 250 mOsm/kg 내지 350 mOsm/kg, 275 mOsm/kg 내지 330 mOsm/kg, 또는 290 mOsm/kg 내지

320 mOsm/kg의 범위의 삼투질 농도를 갖는, 액체 약제학적 제형.

- [0402] 실시 형태 85. 실시 형태 1 내지 84 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형이 주사 가능한 제형인, 액체 약제학적 제형.
- [0403] 실시 형태 86. 실시 형태 85에 있어서, 상기 제형이 피하 주사에 적합한, 액체 약제학적 제형.
- [0404] 실시 형태 87. 실시 형태 1 내지 86 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형이 투여 전에 재구성 단계에 적용되지 않고 적용되지 않았던, 액체 약제학적 제형.
- [0405] 실시 형태 88. 실시 형태 1 내지 86 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 동결 건조 제형으로부터 재구성에 의해 제조된, 액체 약제학적 제형.
- [0406] 실시 형태 89. 실시 형태 1 내지 69 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 바와 같은 액체 제형을 동결 건조하여 제조된, 항-IL-23p19 항체의 동결 건조 제형으로서, 상기 항체가 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함하고, 임의로, 상기 액체 제형이 수용액인, 동결 건조 제형.
- [0407] 실시 형태 90. 재구성시 실시 형태 1 내지 69 또는 82 내지 86 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 바와 같은 액체 제형을 제공하는, 항-IL-23p19 항체의 동결 건조 제형으로서, 상기 항체가 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함하는, 동결 건조 제형.
- [0408] 실시 형태 91. 하기를 포함하는 동결 건조 제형:
 - [0409] a) 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함하는, 재구성시 150 mg/ml의 항체 농도를 제공하는 양의 항-IL-23p19 항체;
 - [0410] b) 폴리올;
 - [0411] c) 계면 활성제; 및
 - [0412] d) 임의로, 완충제.
- [0413] 실시 형태 92. 실시 형태 91에 있어서, 상기 항체가 리산키주맙인, 동결 건조 제형.
- [0414] 실시 형태 93. 실시 형태 91 또는 92에 있어서, 상기 폴리올이 실시 형태 6 내지 13 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 특징 중 하나 이상을 갖고, 임의로, 상기 폴리올이 트레할로오스 및 수크로오스로부터 임의로 선택된 당인, 동결 건조 제형.
- [0415] 실시 형태 94. 실시 형태 91 내지 93 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 계면 활성제가 실시 형태 22 내지 25 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 특징 중 하나 이상을 갖고, 임의로, 상기 계면 활성제가 폴리소르베이트인, 동결 건조 제형.
- [0416] 실시 형태 95. 실시 형태 91 내지 94 중 어느 한 실시 형태에 있어서, d) 완충제를 포함하고, 여기서, 상기 완충제가 실시 형태 37 내지 40 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 특징 중 하나 이상을 갖는, 동결 건조 제형.
- [0417] 실시 형태 96. 실시 형태 91 내지 95 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형이 재구성될 때 실시 형태 31 내지 36 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 pH를 갖는, 동결 건조 제형.
- [0418] 실시 형태 97. 실시 형태 1 내지 87 중 어느 한 실시 형태에 따른 액체 약제학적 제형을 포함하는 밀봉 용기, 임의로, 바이알 또는 사전 충전 주사기.
- [0419] 실시 형태 98. 실시 형태 88 내지 96 중 어느 한 실시 형태에 따른 동결 건조 제형을 포함하는 용기, 임의로, 밀봉 바이알.
- [0420] 실시 형태 99. 실시 형태 97에 있어서, 상기 용기가 2 ml 이하의 액체 제형, 임의로, 1.5 ml 이하 또는 1 ml 이하의 액체 제형을 함유하는, 제품.
- [0421] 실시 형태 100. 실시 형태 97 내지 99 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 단일 용량의 150 mg 항체를 포함하는, 제품.
- [0422] 실시 형태 101. 사람 대상체의 치료학적 치료를 위한, 실시 형태 1 내지 96 중 어느 한 실시 형태에 따른 제형 또는 실시 형태 97 내지 100 중 어느 한 실시 형태에 따른 제품.
- [0423] 실시 형태 102. 건선 및 염증성 장 질환으로부터 선택된 질환의 치료에 사용하기 위한, 실시 형태 1 내지 96 중

어느 한 실시 형태에 따른 제형 또는 실시 형태 97 내지 100 중 어느 한 실시 형태에 따른 제품.

- [0424] 실시 형태 103. 건선성 관절염 및 크론병으로부터 선택된 질환의 치료에 사용하기 위한, 실시 형태 1 내지 96 중 어느 한 실시 형태에 따른 제형 또는 실시 형태 97 내지 100 중 어느 한 실시 형태에 따른 제품.
- [0425] 실시 형태 104.
- [0426] a) 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 150 mg/ml의 항-IL-23p19 항체;
- [0427] b) 양성 변형제; 및
- [0428] c) 계면 활성제
- [0429] 를 포함하는 안정한 액체 약제학적 제형으로서,
- [0430] 여기서, 상기 제형이 5.5~5.9의 pH를 가지며, 상기 제형이 등장성인, 안정한 액체 약제학적 제형.
- [0431] 실시 형태 105. 실시 형태 104에 있어서, 상기 항체가 리산키주맙인, 안정한 액체 약제학적 제형.
- [0432] 실시 형태 106. 실시 형태 104 또는 105에 있어서, 상기 양성 변형제가 폴리올인, 안정한 액체 약제학적 제형.
- [0433] 실시 형태 107. 실시 형태 104 내지 106 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 양성 변형제가 상기 실시 형태 6 내지 11 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 바와 같은 폴리올인, 안정한 액체 약제학적 제형.
- [0434] 실시 형태 108. 실시 형태 104 내지 107 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 양성 변형제의 농도가 상기 실시 형태 14 내지 21 중 어느 한 실시 형태의 폴리올에 대해 정의된 바와 같은 특성들 중 하나 이상을 갖고, 임의로, 상기 양성 변형제가 본 출원에서 정의된 바와 같은 폴리올, 임의로, 트레할로오스 및 수크로오스로부터 임의로 선택된 당 및/또는 당 알코올인, 안정한 액체 약제학적 제형.
- [0435] 실시 형태 109. 실시 형태 104 내지 108 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 계면 활성제가 상기 실시 형태 22 내지 25 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 바와 같은 특성들 중 하나 이상을 갖고, 임의로, 상기 계면 활성제가 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80으로부터 임의로 선택된 폴리소르베이트인, 안정한 액체 약제학적 제형.
- [0436] 실시 형태 110. 실시 형태 104 내지 109 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형 중 계면 활성제의 농도가 상기 실시 형태 26 내지 30 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 바와 같은, 안정한 액체 약제학적 제형.
- [0437] 실시 형태 111. 실시 형태 104 내지 110 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형이 5.6 내지 5.8의 범위의 pH를 갖고, 임의로, 상기 제형의 pH가 5.7인, 안정한 액체 약제학적 제형.
- [0438] 실시 형태 112. 실시 형태 104 내지 111 중 어느 한 실시 형태에 있어서, d) 완충제를 포함하고, 임의로, 상기 완충제가 실시 형태 37 내지 40 및 48 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 바와 같은 특성들 중 하나 이상을 갖는, 안정한 액체 약제학적 제형.
- [0439] 실시 형태 113. 실시 형태 112에 있어서, 상기 완충제가 실시 형태 41 내지 47 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 바와 같은 농도를 갖는, 안정한 액체 약제학적 제형.
- [0440] 실시 형태 114. 실시 형태 104 내지 113 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형이 수성 제형인, 안정한 액체 약제학적 제형.
- [0441] 실시 형태 115. 실시 형태 104 내지 114 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 실시 형태 71 내지 81 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 바와 같은 안정성 특성들 중 하나 이상을 충족하는, 안정한 액체 약제학적 제형.
- [0442] 실시 형태 116. 실시 형태 104 내지 111 또는 114 및 115 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형이 완충제를 함유하지 않는, 안정한 액체 약제학적 제형.
- [0443] 실시 형태 117. 실시 형태 104 내지 116 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 제형이 290~320 mOsm/kg의 삼투질 농도를 갖는, 안정한 액체 약제학적 제형.
- [0444] 실시 형태 118. 실시 형태 104 내지 117 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 하기 특성들 중 적어도 1개 또는 적어도 2개를 갖는, 안정한 액체 약제학적 제형:

- [0445] (i) 상기 계면 활성제가 비이온성 계면 활성제임;
- [0446] (ii) 상기 계면 활성제가 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80으로부터 임의로 선택된 폴리소르베이트임;
- [0447] (iii) 상기 제형 중 계면 활성제의 농도가 0.05 mg/ml 내지 0.5 mg/ml의 범위, 임의로, 0.075 mg/ml 내지 0.4 mg/ml, 또는 0.1 mg/ml 내지 0.3 mg/ml의 범위 내임; 및/또는
- [0448] (iv) 상기 제형이 실시 형태 12, 13, 또는 63 내지 68 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 바와 같은 특징들 중 어느 하나를 가짐.
- [0449] 실시 형태 119. 실시 형태 104 내지 118 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 동결 건조 제형으로부터 재구성에 의해 제조된, 안정한 액체 약제학적 제형.
- [0450] 실시 형태 120. 실시 형태 104 내지 118 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 바와 같은 액체 제형을 동결 건조하여 제조된, 항-IL-23p19 항체의 동결 건조 제형으로서, 상기 항체가 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함하고, 임의로, 상기 안정한 액체 제형이 수용액인, 동결 건조 제형.
- [0451] 실시 형태 121. 재구성시 실시 형태 104 내지 118 중 어느 한 실시 형태에서 정의된 바와 같은 안정한 액체 제형을 제공하는, 항-IL-23p19 항체의 동결 건조 제형으로서, 상기 항체가 서열 번호 1에 따른 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 2에 따른 중쇄 아미노산 서열을 포함하는, 동결 건조 제형.
- [0452] 숫자 범위는 당해 범위를 정의하는 숫자를 포함한다. 본 출원에서 제공되는 표제는 전체로서 본 명세서를 참조하여 관독될 수 있는 본 개시 내용의 다양한 양태 또는 실시 형태에 대한 제한이 아니다.
- [0453] 본 명세서에서 사용된 단수 형태 ("a", "an" 및 "the")는 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는다면 복수의 지시 대상을 포함한다. "포함하다 (include)", "갖다", "포함하다 (comprise)"라는 용어 및 이들의 변형은 동의어로 사용되며, 제한되지 않는 것으로 해석되어야 한다. 명세서 전체에 걸쳐, 구성물이 성분 또는 물질을 포함하는 것으로 기재되는 경우, 상기 구성물은 실시 형태에서 달리 기재되지 않는다면 또한 인용된 성분 또는 물질의 임의의 조합으로 필수적으로 이루어지거나 이들로 이루어질 수 있는 것으로 고려된다. 본 출원에서 예시적으로 개시된 기술은 본 출원에서 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소의 부재하에 적합하게 실시될 수 있다.
- [0454] **실시예**
- [0455] 하기 실시예는 단지 예시를 위한 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0456] **I. 물질 및 방법**
- [0457] **1. 출발 물질의 제조**
- [0458] CHO 세포에서 생산되어 정제된 리산키주맵의 출발 물질을 UF/DF 과정 전에 필요에 따라 pH 5.9로 조정하였다. 마지막으로, 상기 용액을 농축하고 농축된 출발 물질을 사용하여 후속 실시예에 따른 제형을 제조하였다.
- [0459] **2. 주사기**
- [0460] 주사기 중에서의 제형의 보관은 본질적으로 Becton Dickinson (USA)의 고무 마개가 있는 Neopak 주사기를 사용하여 수행되었다. 이러한 주사기를 사용하여 해제력 뿐만 아니라 최대 및 평균 활주력을 측정하였다. 실시 형태에서, 27 게이지 1/2 인치 바늘과 Becton Dickinson (USA)의 고무 마개가 있는 1 ml Neopak 주사기를 사용하였다.
- [0461] **II. 실시예 1: 출발 물질의 특성화**
- [0462] **1. 항체에 대한 pH의 영향**
- [0463] 10 mM 아세테이트, 10 mM 시트레이트, 10 mM 포스페이트, 115 mM NaCl의 완충제 혼합물에서 직각 광 산란 (right-angle light scattering: RALS) 측정을 다양한 pH 값의 리산키주맵에 대해 수행하였다. 상기 결과는 표 1에 나타나 있다.

표 1

다양한 pH 값에 대한 RALS 측정의 결과

pH 값		4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0
RALS	T _{onset} /°C	70 / 71	72 / 72	75 / 75	76 / 76	76 / 75	76 / 76

[0464]

[0465]

상기 결과는 정체기에 도달할 때까지 pH를 증가시킬 때 언폴딩 (unfolding)의 발생 (onset)이 증가한다는 것을 나타낸다. 높은 안정성을 나타내는 최대 발생 온도는 pH 5.0 내지 7 이상에서 측정되었다. 따라서, pH는 너무 산성 (< 5)이 되어서는 안된다.

[0466]

2. 출발 물질의 완충능의 결정

[0467]

특히 후속 안정성 연구의 상기 제형 용액의 pH 조정을 용이하게 하고 단백질 손상을 방지하기 위해 상기 항체 출발 물질의 완충능을 결정하였다. 상기 항체의 완충능을 결정하기 위한 적정을 다음 농도에서 수행하였다: 150 mg/mL; 100 mg/mL; 50 mg/mL (2회) 및 20 mg/mL.

[0468]

희석을 표 2에 따라 비이커에서 수행하였다.

표 2

출발 물질의 완충능의 결정을 위한 희석 방식

표적 농도 [mg/mL]	초기 용액의 부피 [mL]	부피 [mL]	MilliQ	최종 부피 [mL]
150	4.67	1.33		5.00
100	3.11	2.89		5.00
50	1.56	4.44		5.00
50	2.6	7.40		10.00

[0469]

[0470]

희석 후, 부피 측정 피펫을 사용하여 각각의 용액 5 mL를 10R 유리 바이알에 옮기고 적정하였다. 적정을 위해 0.2 M NaOH 용액을 선택하였다 (교반 속도 250 rpm). 각 항체 농도에 대해 적정을 수행하고, 첨가된 NaOH의 양을 계산하였다. 표 3에서 나타낸 바와 같이 Excel을 사용하여 기울기 및 기울기의 역수 값을 계산하였다.

표 3

기울기 및 상응하는 역수 값의 계산 결과

단백질 농도 (mg/mL)	기울기	기울기의 역수
20.47	1.090000	0.92
50.74	0.434821	2.30
50.77	0.432378	2.31
102.33	0.201703	4.96
152.30	0.133120	7.51

[0471]

[0472]

기울기의 역수 값에 대해 농도를 그려서 농도 의존적 완충능 수준을 획득하였다. 그 결과, 0.0505의 기울기 및 -0.2007의 y축 절편을 갖는 직선을 획득하였다. 그 결과 및 하기 실시예는 리산키주맙 자체가 어떠한 더 이상의/추가적 완충 물질도 포함하지 않는 본 개시 내용에 따른 150 mg/ml 완충제 무함유 제형을 제조할 수 있도록 하는 유의한 완충능을 갖는다는 것을 나타낸다.

[0473]

III. 실시예 2: 다양한 pH 값 및 완충 물질의 분석

[0474] 1. 150 mg/mL 제형의 안정성 평가를 위한 다양한 pH 값을 갖는 아세테이트 및 석시네이트 완충 시스템의 비교

[0475] 1.1. 제형의 제조

[0476] 표 4에 나타난 제형을 제조하고 분석하였다:

표 4

분석 제형의 조성

제형	pH	단백질 농도 mg/mL	완충제	부형제 1	부형제 2	부형제 3
F1	6.2	150	4.4 mM 석시네이 트	200 mM 소르비톨	---	0.02% PS20
F2	5.9	150	4.4 mM 석시네이 트	200 mM 소르비톨	---	0.02% PS20
F3	5.7	150	10 mM 아세테이 트	190 mM 소르비톨	---	0.02% PS20
F4	5.7	150	10 mM 아세테이 트	115 mM 소르비톨	50 mM L- 아르기닌 HCl	0.02% PS20
F5	5.7	150	10 mM 아세테이 트	150 mM 소르비톨	50 mM L- 프롤린	0.02% PS20

0.02 % PS20 은 0.2 mg/mL PS20 에 상응한다.

[0477]

[0478] 샘플을 18 개월 기간 (0, 3, 6, 8, 12 및 18 개월) 내에 채취하였다. 보관 조건은 5°C 및 25°C/60% 상대 습도 이었다. 각 제형을 Neopak 주사기에 충전하였다. 증류 내의 충전을 1.1 mL의 부피로 설정하였다. 상기 주사기를 마개로 닫고, 보관 전에 입자에 대해 육안으로 분석하였다. 그 후, 상기 주사기를 각각의 온도에서 주사기 트레이에 매달아 보관하였다. 병행하여, 완충 용액을 대조군으로 보관하였다. 상기 제형을 제조한 후, 각 용액을 멸균 여과하고, 제조된 제형을 주사기 (Becton Dickinson (USA)의 Neopak 주사기)에 보관하였다.

[0479] 1.2. 분석

[0480] 샘플 분석을 위해, 특히 고압 크기 배제 크로마토그래피 (high pressure size exclusion chromatography: HP-SEC) 및 초고성능 크기 배제 크로마토그래피 (ultra-performance size exclusion chromatography: UP-SEC)를 수행하고, 탁도 (유백광으로서 또한 지칭됨)를 860 nm에서 측정하였다. 상기 제형을 방출/주사하는데 필요한 기계적 힘을 측정함으로써 주사기 (Neopak)에 보관된 제형의 주사기 주입성을 분석하였다. 압력 테스트를 379.2 mm/분 (5초)의 속도로 수행하였다. C35/1 로터가 있는 HAAKE RheoStress 600을 사용하여 상기 제형의 점도를 20°C에서 측정하였다. 이중 측정을 수행하였다.

[0481] 사용된 분석 방법에 대한 추가의 상세한 내용은 하기에서 기재된다.

[0482] 1.3. 결과

[0483] 1.3.1. 단량체 함량의 측정

[0484] 단량체 함량을 결정하기 위해, 샘플을 HP-SEC 및 UP-SEC에 의해 분석하였다.

[0485] **HP-SEC 분석**

[0486] 25°C 및 5°C의 보관 온도에서 HP-SEC 분석에 의해 취득된 결과는 표 5에 나타나 있다:

표 5

주사기에서 다양한 온도에서 18 개월 보관 동안 HP-SEC 단량체 (%) 분석의 결과

시간	온도	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)
초기	25°C	95.8	96.4	96.6	96.7	96.5
3 개월		94.5	95.1	95.4	96.1	95.6
6 개월		94.4	94.9	95.1	95.8	95.4
8 개월		93.7	94.3	94.6	95.3	94.9
12 개월		92.9	93.5	93.9	94.8	94.3
18 개월		91.1	92.4	92.8	94.0	93.4
초기	5°C	95.8	96.4	96.6	96.7	96.5
6 개월		95.6	96.2	96.4	96.6	96.4
8 개월		95.2	95.9	96.1	96.4	96.2
18 개월		93.4	94.7	95.1	95.8	95.4

[0487]

[0488] 25°C에서 18 개월의 보관 시간 동안, 단량체 함량은 91~94%이었다. 가장 큰 감소는 F1에 대해 -5%로 측정되었으며; 가장 낮은 감소는 본 실시예에서 테스트된 제형 4 및 5에 대해 -3%로 측정되었다. 5°C에서 18 개월의 보관 시간 동안, 단량체 함량은 93~96%이었다. 가장 큰 감소는 F1에 대해 -2.4%로 측정되었으며; 가장 낮은 감소는 제형 4 및 5에 대해 -0.9% 및 -1.1%로 측정되었다.

[0489] **UP-SEC 분석**

[0490] UP-SEC 분석 결과는 HP-SEC 분석 결과와 유사하였으므로, 이러한 결과를 확인한다.

[0491] [표 5a]

주사기에서 다양한 온도에서 18 개월 보관 동안 UP-SEC 단량체 (%) 분석의 결과

시간	온도	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)
초기	25°C	94.9	95.4	95.5	95.7	95.4
3 개월		93.5	94.2	94.4	95.0	94.6
8 개월		93.6	92.7	93.0	93.6	93.3
12 개월		90.6	91.2	91.4	92.1	91.7
18 개월		88.4	89.4	89.8	90.6	90.3
초기	5°C	94.9	95.4	95.5	95.7	95.4
8 개월		94.6	95.3	95.5	95.7	95.7
18 개월		92.7	93.8	94.2	94.7	94.4

[0492]

[0493] 25°C에서 18 개월의 보관 시간 동안, 단량체 함량 (UP-SEC)은 88~91%이었다. 가장 큰 감소는 F1에 대해 -6.4%로 측정되었으며; 가장 낮은 감소는 제형 4 및 5에 대해 -5.1% 및 -5.4%로 측정되었다. 5°C에서 18 개월의 보관 시간 동안, 단량체 함량 (UP-SEC)은 93~95%이었다. 가장 큰 감소는 F1에 대해 -2.2%로 측정되었으며; 가장 낮은 감소는 제형 4 및 5에 대해 -1%로 측정되었다.

[0494] **결과 및 논의**

[0495] 테스트된 모든 제형은 단량체 함량의 관점에서 전반적으로 안정하였는데, 이는 이러한 제형이 최대 18 개월의 긴 보관 시간 동안 5°C 및 25°C에서 안정하다는 것을 나타낸다.

[0496] **1.3.2. HMW 함량의 측정**

[0497] HMW 함량을 결정하기 위해, 샘플을 HP-SEC 및 UP-SEC에 의해 분석하였다.

[0498] **HP-SEC 분석**

[0499] 25℃ 및 5℃의 보관 온도에서 HP-SEC 분석에 의해 수득된 결과는 표 6에 나타나 있다.

표 6

주사기에서 다양한 보관 온도에서 18 개월 동안 HP-SEC HMW 함량 (%)의 결과

시간	온도	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)
초기	25℃	4.0	3.4	3.2	3.1	3.3
3 개월		5.1	4.5	4.3	3.6	4.0
6 개월		5.1	4.6	4.4	3.6	4.1
8 개월		5.7	5.1	4.8	4.0	4.5
12 개월		6.2	5.5	5.2	4.2	4.8
18 개월		7.6	6.4	5.9	4.7	5.3
초기	5℃	4.0	3.4	3.2	3.1	3.3
6 개월		4.2	3.6	3.4	3.2	3.4
8 개월		4.6	3.9	3.7	3.4	3.7
18 개월		6.2	5.0	4.5	3.9	4.3

[0500]

[0501] 25℃에서 18 개월의 보관 시간 동안, HMW 중은 2~4%까지 증가하였다. 가장 큰 증가는 F1에 대해 +3.6%로 측정되었으며; 가장 낮은 증가는 제형 4 및 5에 대해 +1.6% 및 +2.0%로 측정되었다. 5℃에서 18 개월의 보관 시간 동안, HMW 중은 1~2%까지 증가하였다. 가장 큰 증가는 F1에 대해 +2.2%로 측정되었으며; 가장 낮은 증가는 제형 4 및 5에 대해 +0.8% 및 +1.0%로 측정되었다.

[0502] **UP-SEC 분석**

[0503] UP-SEC 분석 결과는 HP-SEC 분석 결과와 유사하였으므로, 이러한 결과를 확인한다.

[0504] [표 6a]

주사기에서 다양한 보관 온도에서 18 개월 동안 UP-SEC HMW 함량 (%)의 결과

시간	온도	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)
초기	25℃	3.9	3.4	3.2	3.1	3.3
3 개월		5.1	4.5	4.2	3.6	3.9
8 개월		4.0	5.0	4.8	4.0	4.4
12 개월		6.0	5.4	5.0	4.2	4.7
18 개월		7.4	6.4	6.0	4.9	5.5
초기	5℃	3.9	3.4	3.2	3.1	3.3
8 개월		4.4	3.7	3.5	3.3	3.5
18 개월		5.8	4.7	4.3	3.8	4.1

[0505]

[0506] 25℃에서 18 개월의 보관 시간 동안, HMW는 2~3.5%까지 증가하였다. 가장 큰 증가는 F1에 대해 +3.5%로 측정되었으며; 가장 낮은 증가는 제형 4 및 5에 대해 +1.8% 및 +2.2%로 측정되었다. 5℃에서 18 개월의 보관 시간 동안, HMW는 0.7~1.9%까지 증가하였다. 가장 큰 증가는 F1에 대해 +1.9%로 측정되었으며; 가장 낮은 증가는 제형 4 및 5에 대해 +0.7% 및 +0.8%로 측정되었다.

[0507] **결과 및 논의**

[0508] 테스트된 모든 제형은 HMW 함량의 관점에서 전반적으로 안정하였는데, 이는 본 개시 내용에 따른 다양한 제형이 최대 18 개월의 긴 보관 시간 동안 5℃ 및 25℃에서 안정하다는 것을 나타낸다.

[0509] **1.3.3. 탁도 측정**

표 7

주사기에서 다양한 보관 온도에서 18 개월 동안 860 nm 의 탁도 (FNU)의 결과

시간	온도	F1 (FNU)	F2 (FNU)	F3 (FNU)	F4 (FNU)	F5 (FNU)
초기	25°C	6	6	5	8	5
3 개월		6	6	6	8	5
6 개월		6	5	4	7	5
8 개월		7	7	6	9	7
12 개월		8	7	---	9	6
18 개월		9	7	7	10	7
초기	5°C	6	6	5	8	5
6 개월		6	5	4	8	4
8 개월		6	5	4	7	4
18 개월		7	6	5	9	5

[0510]

[0511]

상기 탁도는 860 nm의 파장에서 측정되었는데, 이는 25°C에서 18 개월의 보관 시간 동안 1 내지 3의 포르마진 비탁법 단위 (FNU)의 증가를 나타낸다. 제형 1은 3 FNU의 가장 강한 증가를 나타냈으며, 제형 2는 1 FNU의 가장 적은 증가를 나타냈다. L-아르기닌을 포함하는 제형 4는 처음부터 가장 높은 탁도를 나타냈다.

[0512]

상기 탁도는 860 nm의 파장에서 측정되었는데, 이는 5°C에서 18 개월의 보관 시간 동안 0~1 FNU의 증가를 나타낸다.

[0513]

결과 및 논의

[0514]

상기 탁도 측정은 18 개월 동안의 냉장고 보관이 탁도의 상대적 변화를 초래하지 않는다는 것을 나타낸다. L-아르기닌을 포함하는 제형 4는 가장 높은 탁도를 나타냈는데, 이는 아르기닌 무함유 제형이 보다 유리하다는 것을 나타낸다.

[0515]

1.3.4. 전도도 측정

[0516]

상기 제형의 전도도를 측정하였다.

표 8

25°C 의 보관 온도에서 최대 18 개월 동안의 전도도 측정 (mS/cm)의 결과.

시간	온도	F1	F2	F3	F4	F5
초기	25°C	1.25	1.37	1.53	3.96	1.54
3 개월		1.08	1.27	1.40	3.71	1.41
6 개월		1.29	1.34	1.52	3.85	1.52
8 개월		1.14	1.22	1.35	3.66	1.42
12 개월		1.18	1.23	1.43	3.61	1.43
18 개월		1.15	1.26	1.39	4.05	1.38
초기	5°C	1.25	1.37	1.53	3.96	1.54
6 개월		1.25	1.35	1.48	3.92	1.54
8 개월		1.12	1.18	1.36	3.67	1.38
18 개월		1.07	1.14	1.29	3.99	1.36

[0517]

[0518]

결과 및 논의

[0519]

상기 전도도는 5°C 및 25°C의 온도에서 18 개월의 보관 시간 동안의 모든 5개 제형에 대해 일정하게

유지되었다. F1, F2, F3 및 F5의 전도도는 1 내지 2 mS/cm의 값을 나타내는 반면, L-아르기닌 함유 제형 F4는 4 mS/cm 바로 아래의 비교적 높은 전도도를 나타냈다.

[0520] **1.4. 추가의 분석 및 결과**

[0521] 또한, 테스트된 5개 제형에 대해 추가의 분석 (보관 시간 및 온도는 상기에서 기재된 바와 같음)을 수행하여 하기 결과를 나타냈다.

[0522] ● 상기 pH 값은 테스트된 다양한 보관 온도에서 18 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 따라서, 측정된 pH 값은 5.7~6.3의 범위이었다.

[0523] ● 상기 삼투질 농도는 테스트된 다양한 보관 온도에서 18 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 테스트된 값은 296~333 mOsm/kg의 범위이었다.

[0524] ● 상기 20℃에서의 동적 점도는 테스트된 다양한 보관 온도에서 18 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 상기 동적 점도는 10~14 mPas의 범위이었다.

[0525] ● 상기 단백질 농도는 테스트된 다양한 보관 온도에서 18 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 단백질 농도의 작은 편차는 분석중 변이로 인한 것이며, 이는 148~159 mg/mL의 범위를 초래한다.

[0526] ● 상기 HP-SEC 단편 함량은 테스트된 다양한 보관 온도에서 18 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 상기 단편 함량은 0.2~1.4% 범위이었다. 상기 UP-SEC LMW 함량은 테스트된 다양한 보관 온도에서 18 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 특히, 3%의 낮은 증가는 18 개월 동안 25℃에 대해 측정되었으며, 0.1~0.3%의 낮은 증가는 5℃에 대해 측정되었다. 상기 LMW 함량은 1.0~4.5%의 범위이었다.

[0527] ● 약한 양이온 교환 (WCX) 주요 피크, 산성 피크 그룹 (APG) 및 염기성 피크 그룹 (basic peak group: BPG) 함량은 5℃에서 18 개월의 보관 시간 동안 일정하게 유지되었다. 상기 제형들 사이의 어떠한 차이도 주요 피크인 APG 및 BPG에 대해서 관찰되지 않았다.

[0528] ● 소수성 상호 작용 크로마토그래피 (hydrophobic interaction chromatography: HIC) 주요 피크 함량은 25℃에서 12 개월 또는 5℃에서 8 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 피크 이후 (post peak)는 보관 온도 및 시간에 비해 약 2~3%까지 증가하였다. 피크 이전 (pre-peak)은 25℃에서 12 개월 동안 5~7%까지 약간 증가하였으며, 5℃에서 8 개월 동안 증가하지 않았다. 상기 제형들 사이의 어떠한 차이도 주요 피크, 피크 이후 및 피크 이전에 대해서 관찰되지 않았다.

[0529] ● 상기 특이적 결합 활성은 테스트된 다양한 보관 온도에서 18 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었으며, 18 개월 동안 25℃ 및 5℃에 대해 각각 3% 및 1~2%의 최소 감소만을 나타냈다. 상기 특이적 결합 활성은 96~101%의 범위이었다.

[0530] ● 어떠한 육안으로 보이는 입자도 관찰되지 않았다.

[0531] **1.5. 결과의 요약**

[0532] 5개의 모든 제형은 25℃ 및 5℃에서 18 개월 보관 시간 동안 안정하였다. 그러나, 제형 4는 추가의 보조제를 포함한다. 제형 3은 안정하였으며, 아르기닌 함유 제형 F4와 대조적으로 추가의 보조제를 포함하지 않았다. 약 5.7의 pH에서, 보다 적은 응집체 형성이 관찰되었다.

[0533] **2. 동결/해동 실험에서 다양한 pH 값을 갖는 아세테이트 및 석시네이트 완충 시스템의 비교**

[0534] 150 mg/mL 제형의 동결 및 해동이 리산키주맙의 제품 품질에 영향을 미치는지 여부를 분석하였다. 따라서, 초기 값에 대해 10 mL 또는 14 mL의 부피를 갖는 미니백에 3개의 제형을 충전한 후 -40℃에서 동결시켰다. 또한, 하나의 백을 2~8℃에서 보관하였다. 두 조건 (-40℃ 및 2~8℃)에 대한 보관 시간은 3주이었다.

[0535] 제어된 동결 과정에 의해 동결을 수행하였다. 그 후, 상기 백을 -40℃ 냉동고로 옮기고, 표시된 보관 시간 동안 냉동을 유지하였다.

[0536] **2.1. 제형의 제조**

[0537] 각 동결/해동 주기는 동결 건조기에서 -40℃로 동결한 후, -40℃ 냉동고로 옮기고, 동결 건조기에서 20℃/분의 최대 해동 속도로 3주 후 실온까지 해동하는 것으로 구성되었다. 테스트된 제형들은 표 9에 나타나 있다.

표 9

제형의 조성

제형	pH	단백질 농도 mg/mL	완충제	부형제 1	부형제 2
F1	6.2	150	10 mM 석시네이트	185 mM 소르비톨	0.02 w% PS20
F2	5.7	150	10 mM 아세테이트 6.5 mM 석시네이트	185 mM 소르비톨	0.02 w% PS20
F3	5.7	150	10 mM 아세테이트 6.5 mM 석시네이트	160 mM 트레할로오스	0.02 w% PS20

[0538]

[0539]

출발 물질을 사용할 때까지 냉장고에서 2~8°C에 보관하였다. -40°C의 온도에 도달할 때까지 0.5°C/분의 제어된 동결 속도의 동결 건조기를 사용하여 10 mL의 샘플 부피를 갖는 백 ("Mini Flexboy Bag")을 동결하였다.

[0540]

2.2. 분석

[0541]

동결 건조기를 사용하여 분석 직전에 샘플을 제어된 방식으로 해동하였다. 단백질 안정성을 측정하기 위해, HP-SEC 분석을 수행하고 결합 활성을 측정하였다. 탁도를 860 nm 및 400~600 nm에서 측정하였다. 사용된 분석 방법에 대한 추가의 상세한 내용은 하기에서 기재된다.

[0542]

2.3. 결과

[0543]

2.3.1. 단량체 및 HMW 함량의 측정

[0544]

상기 제형의 안정성을 결정하기 위해, 단량체 및 HMW 함량을 나타내는 HP-SEC 및 UP-SEC 분석을 수행하였다. 하기 결과를 수득하였다:

표 10

3 주 보관 후 (-40°C 및 2~8°C 에서 동결) 및 초기 값의 HP-SEC 단량체 함량 (%)의 결과

	F1-백 1 %	F1-백 2 %	F2-백 1 %	F2-백 2 %	F3-백 1 %	F3-백 2 %
초기	98.7	98.6	98.9	98.9	98.9	98.9
3 주 5°C	98.3	98.3	98.7	98.7	98.7	98.7
3 주 -40°C	98.6	98.6	98.9	98.9	98.9	98.9

[0545]

[0546]

UP-SEC 측정은 HP-SEC 측정 결과를 확인한다.

[0547] [표 10a]

3 주 보관 후 (-40°C 및 2~8°C 에서 동결) 및 초기 값의 UP-SEC 단량체 함량 (%)의 결과

	F1-백 1 %	F1-백 2 %	F2-백 1 %	F2-백 2 %	F3-백 1 %	F3-백 2 %
초기	97.0	97.0	97.4	97.5	97.4	97.4
3주 5°C	97.0	97.0	97.4	97.4	97.3	97.3
3주 -40°C	97.0	97.0	97.4	97.5	97.4	97.4

[0548]

[0549] 100%까지 누락된 나머지 항체 함량은 HMW 중으로서 존재하였다.

[0550] **결과 및 논의**

[0551] 전반적으로, HP-SEC 분석의 결과는 모든 제형에 대한 안정성을 입증하는데, 이는 상기 제형이 동결/해동 주기를 허용한다는 것을 나타낸다. 일부 제형은 보다 높은 단량체 함량 및 보다 적은 HMW 중과 관련하여 보다 우수한 결과를 나타냈다.

[0552] **2.3.2. 결합 활성의 측정**

[0553] 표면 플라즈몬 공명 (Biacore) 측정을 이용하여 rhIL-23에 대한 결합 활성을 측정하였다. 상기 결합 활성은 모든 제형에서 전반적으로 동일한데, 이는 상기 제형의 적용성을 입증한다. 특히, 상기 결합 활성은 95 내지 110%의 범위인 것으로 측정되었으며, 상기 특이적 결합 활성은 약 100%이었다. 냉동 상태 또는 2~8°C에서의 3 주간 보관이 결합 활성을 변화시키지 않았다.

[0554] **2.3.3. 점도의 측정**

[0555] 단백질 제형의 또 다른 중요한 파라미터는 상기 제형이 주사될 수 있도록 (예를 들어, 과도한 힘을 사용하지 않고 바늘을 통과할 수 있도록) 하기 위해서 바람직하게는 너무 높지 않은 점도이다. 따라서, 동적 점도를 측정하였다.

[0556] 상기 동적 점도는 F1, F2 및 F3에 대해 매우 유사하며 8.7 내지 10 mPas의 범위이다.

[0557] **2.4. 추가의 분석 및 결과**

[0558] 또한, 테스트된 3개 제형에 대해 추가의 분석을 수행하여 하기 결과를 나타냈다.

[0559] ● 상기 육안으로 보이지 않는 입자 함량 ($\geq 25 \mu\text{m}$, $\geq 10 \mu\text{m}$, $\geq 5 \mu\text{m}$)은 동결/해동 주기를 포함하여 5°C 또는 -40°C에서 3주 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 계수된 입자의 합계는 3개의 모든 제형에 대해 본질적으로 동일하였다.

[0560] ● 상기 삼투질 농도는 동결/해동 주기를 포함하여 5°C 또는 -40°C에서 3주 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 테스트된 값은 150 mg/mL 제형에 대해 299~321 mOsm/kg의 범위이었다.

[0561] ● 860 nm 및 400~600 nm에서의 탁도는 동결/해동 주기를 포함하여 5°C 또는 -40°C에서 3주 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 테스트된 값은 860 nm에서 2~7 FNU 및 400~600 nm에서 4~13 FNU의 범위이었다.

[0562] ● 상기 pH 값은 동결/해동 주기를 포함하여 5°C 또는 -40°C에서 3주 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 따라서, 측정된 pH 값은 5.7~6.2의 범위이었다.

[0563] ● 상기 전도도는 동결/해동 주기를 포함하여 5°C 또는 -40°C에서 3주 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 따라서, 측정된 전도도는 1.3~2.5 mS의 범위이었다.

[0564] ● 상기 단백질 농도는 동결/해동 주기를 포함하여 5°C 또는 -40°C에서 3주 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 단백질 농도의 작은 편차는 분석중 변이로 인한 것이며, 이는 150 mg/mL의 초기 단백질 함량에 대해 149~157 mg/mL의 범위를 초래한다.

[0565] ● 소수성 상호 작용 크로마토그래피 (HIC) 주요 피크 함량은 동결/해동 주기를 포함하여 5°C 또는 -40°C에서 3주 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 상기 HIC 주요 피크 값은 97.1~97.7%의 범위이었다. 피크 이후 및 피크 이후는 동결/해동 주기를 포함하여 5°C 또는 -40°C에서 3주 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다.

[0566] ● 약한 양이온 교환 (WCX) 크로마토그래피 주요 피크 함량은 동결/해동 주기를 포함하여 5°C 또는 -40°C에서 3

주 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 상기 WCX 주요 피크 값은 72.5~73.8%이었다. 산성 피크 그룹 (APG) 및 염기성 피크 그룹 (BPG)은 동결/해동 주기를 포함하여 5°C 또는 -40°C에서 3주 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 상기 제형들 사이의 어떠한 차이도 주요 피크인 APG 및 BPG에 대해서 관찰되지 않았다.

[0567] ● 모세관 겔 전기 영동 (capillary gel electrophoresis: CGE) 분석은 동결/해동 주기를 포함하여 5°C 또는 -40°C에서 3주 동안 본질적으로 일정한 값을 나타냈다. 비환원 주요 피크 함량은 96.7-97.6%의 범위이었다.

[0568] **2.5. 결과의 요약**

[0569] 본 실시예의 결과는 동결/해동 주기 동안 다양한 150 mg/mL 제형으로 제공되는 리산키주맙의 안정성을 입증하다. -40°C에서 3주 또는 2~8°C에서 3주의 보관 시간을 갖는 단일 동결/해동 주기는 리산키주맙의 제품 품질에 영향을 미치지 않았다. 따라서, 150 mg/mL 제형이 적합한 농도이다. 5.7의 pH는 다른 pH 값과 비교하여 약간 더 나은 성능을 나타내는 것으로 보였다.

[0570] **3. 다양한 pH 값을 갖는 아세테이트 및 석시네이트 완충 시스템의 비교**

[0571] 특히 적합한 pH는 5.2 내지 6.2, 예를 들어, 5.5 내지 6.2의 범위 또는 약 5.7이다. 보다 높은 pH는 SEC에 의해 측정된 단백질 응집 증가를 초래할 수 있다. 보다 낮은 pH는 화학적 분해를 초래할 수 있다. 이전 연구에서, 소르비톨을 사용하여 긴장성을 조정하였다. 본 실시예에서, 소르비톨 대신 트레할로오스 및 만니톨을 사용하여 긴장성을 조정하였다. 7개의 소르비톨 무함유 제형을 선택하고, 다음 3가지 조건에서 테스트하였다: (i) 18 개월 동안 5°C, r.h.는 모니터링되지 않음; (ii) 25°C/60% r.h. 18 개월 및 (iii) 6 개월 동안 40°C/75% r.h.

[0572] 제형 1 내지 7의 조성은 하기 표 11에 나타나 있다.

표 11

분석 제형의 조성

제형	조성물
F1	150 mg/mL 리산키주맙, 10 mM 아세테이트 + 100 mM 트레할로오스 + 100 mM 만니톨 + 0.2 mg/mL PS20, pH 5.7
F2	150 mg/mL 리산키주맙, 10 mM 아세테이트 + 200 mM 트레할로오스 + 0.2 mg/mL PS20, pH 5.7
F3	150 mg/mL 리산키주맙, 10 mM 아세테이트 + 100 mM 트레할로오스 + 50 mM L-아르기닌 HCl + 0.2 mg/mL PS20, pH 5.7
F4	150 mg/mL 리산키주맙, 4.4 mM 석시네이트 + 200 mM 트레할로오스 + 0.2 mg/mL PS20, pH 6.0
F5	150 mg/mL 리산키주맙, 4.4 mM 석시네이트 + 100 mM 트레할로오스 + 50 mM L-아르기닌 HCl + 0.2 mg/mL PS20, pH 6.0
F6	150 mg/mL 리산키주맙, 4.4 mM 석시네이트 + 100 mM 트레할로오스 + 100 mM 만니톨 + 0.2 mg/mL PS20, pH 6.0
F7	150 mg/mL 리산키주맙 + 200 mM 트레할로오스 + 0.2 mg/mL PS20, pH 5.7 (완충제 무함유)

[0573]

[0574] 상기 제형 및 제형 완충제를 멸균 여과하고 (필터 유형 0.22 μm), 충류하에 주사기 (Neopak)에 1.04 mL의 충전 부피로 충전하였다. 출발 물질을 보조제 (부형제, 완충제 등)를 포함하는 농축 용액과 혼합하여 상기 제형을 제조하였다. 2~8°C에서 판지 상자를 사용하여 충전 주사기를 빛으로부터 보호된 Rondo 트레이에 수평으로 보관하였다. 하기 패키징 재료를 사용하였다:

[0575] - Neopak 주사기 (27 게이지 1/2 인치 바늘을 갖는 1 ml 주사기)

[0576] - 고무 마개

[0577] - Rondo 트레이

[0578] **3.1. 분석**

- [0579] 샘플 분석을 위해, HP-SEC 및 UP-SEC를 수행하고, 탁도 (유백광으로서 또한 지칭됨)를 측정하였다. 하기 장치를 분석에 사용하였다:
- [0580] - UPLC, UPSEC: UPLC 29/31 Waters ACQUITY, Waters, MA
- [0581] - HPLC, WCX / SEC: HPLC 82/83/107 Waters ALLIACE, Waters, MA
- [0582] - MFI에 의한 입자 수/크기: Micro Flow Imagine, 5200 BOT A/B (Roboter), 단백질 샘플, GER
- [0583] - 삼투압계: Osmomat 3000 Gonotec GmbH, GER
- [0584] - pH 측정기: SevenGo, Mettler Toledo, GER
- [0585] - 탁도 광도계: 2100AN 탁도계, Hach-Lange GmbH, GER
- [0586] - Solo VPE에 의한 단백질 농도: Solo VPE, C. Technologies, Inc., NJ
- [0587] - Biacore: Biacore T200, GE Healthcare Life Science, UK
- [0588] - 인장 및 압축 테스트 기계: Zwick 2.5TS/N 21159574 Zwick, Germany
- [0589] 사용된 분석 방법에 대한 추가의 상세한 내용은 하기에서 기재된다.

[0590] **3.2. 결과**

[0591] **3.2.1. 단량체 함량의 측정**

[0592] UP-SEC 및 HP-SEC를 사용하여 단량체 함량의 손실을 측정하였다. 단량체 함량은 스트레스 유발된 보관 동안 단백질 안정성 및 품질의 핵심 품질 속성이다. 하기 표는 UP-SEC 측정의 결과를 나타낸다.

표 12

5° C, 25° C 및 40° C에서 보관된 7개 제형의 UP-SEC 에 의해 측정된 단량체 함량 [%]

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
5 °C	0	98.2	98.2	98.2	97.9	98.1	97.9	98.1
	4	97.8	97.8	98.0	97.5	97.8	97.5	97.8
	6	97.6	97.6	97.8	97.3	97.7	97.3	97.6
	9	97.5	97.5	97.7	97.0	97.5	97.0	97.4
	12	97.5	97.5	97.8	97.1	97.5	97.1	97.5
	18	-	97.3	-	-	-	-	-
25 °C	0	98.2	98.2	98.2	97.9	98.1	97.9	98.1
	2	97.1	97.1	97.4	96.8	97.3	96.8	97.1
	4	96.5	96.5	96.9	96.3	96.8	96.2	96.5
	6	95.8	95.8	96.2	95.6	96.2	95.5	95.8
	9	95.1	95.1	95.5	94.9	95.5	94.9	95.2
	12	94.7	94.7	95.0	94.5	95.1	94.5	94.7
	18	-	93.3	-	-	-	-	-
40 °C	0	98.2	98.2	98.2	97.9	98.1	97.9	98.1
	2	92.6	92.7	92.4	92.6	92.4	92.4	92.8
	4	88.4	88.5	87.7	88.6	88.2	88.5	88.8
	6	84.3	84.4	83.6	84.9	84.3	84.7	84.7

- [0593]
- [0594] HP-SEC는 UP-SEC의 결과를 확인한다. UP-SEC와 비교하여, 어떠한 추가의 정보도 HP-SEC에 의해 생성되지 않았다.

[0595] **결과 및 논의**

[0596] 분석된 모든 제형은 테스트된 조건에서 안정하였다.

[0597] 3.2.2. HMW 수준의 측정

[0598] UP-SEC 및 HP-SEC를 사용하여 HMW 형성 수준을 결정하였다. 하기 표는 UP-SEC 측정의 결과를 나타낸다. 상기 HMW 함량은 단량체 함량과 상관 관계가 있다. 단량체의 손실은 HMW의 증가를 초래하였다.

표 13

5° C, 25° C 및 40° C에서 보관된 7개 제형의 UP-SEC에 의해 측정된 HMW [%]

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
5 °C	0	1.3	1.3	1.2	1.6	1.4	1.6	1.4
	4	1.5	1.6	1.4	1.9	1.5	1.9	1.6
	6	1.6	1.7	1.5	2.0	1.6	2.0	1.7
	9	1.8	1.8	1.6	2.3	1.8	2.3	1.9
	12	1.9	1.9	1.6	2.3	1.8	2.3	1.9
	18	-	2.0	-	-	-	-	-
25 °C	0	0	1.3	1.3	1.2	1.6	1.4	1.6
	2	2.0	2.0	1.7	2.4	1.8	2.4	2.0
	4	2.2	2.2	1.8	2.5	1.9	2.5	2.2
	6	2.4	2.4	2.0	2.7	2.1	2.8	2.4
	9	2.7	2.7	2.2	3.0	2.3	3.0	2.7
	12	2.8	2.8	2.3	3.2	2.4	3.2	2.9
	18	-	3.2	-	-	-	-	-
40 °C	0	0	1.3	1.3	1.2	1.6	1.4	1.6
	2	3.7	3.6	3.4	3.9	3.4	4.0	3.5
	4	5.2	5.1	5.1	5.3	4.8	5.4	4.9
	6	6.7	6.7	6.5	6.8	6.2	6.8	6.4

[0599]

[0600] HP-SEC는 UP-SEC의 결과를 확인한다. UP-SEC와 비교하여, 어떠한 추가의 정보도 HP-SEC에 의해 생성되지 않았다.

[0601] 결과 및 논의

[0602] 전반적으로, 모든 제형은 40°C에서의 보관 후에도 적은 양의 HMW 종으로 안정하였다.

[0603] 3.2.3. LMW 수준의 측정

[0604] UP-SEC를 사용하여 LMW 형성 수준을 결정하였다. 하기 표는 UP-SEC 측정의 결과를 나타낸다.

표 14

5° C, 25° C 및 40° C에서 보관된 7개 제형의 UP-SEC 에 의해 측정된 LMW 함량 [%]

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
5 °C	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6
	4	0.6	0.6	0.7	0.6	0.7	0.7	0.7
	6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
	9	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
	12	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
	18	-	0.7	-	-	-	-	-
25 °C	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6
	2	0.9	0.9	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9
	4	1.3	1.3	1.4	1.3	1.3	1.3	1.3
	6	1.8	1.7	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7
	9	2.2	2.2	2.4	2.1	2.2	2.1	2.2
	12	2.4	2.4	2.6	2.3	2.5	2.4	2.4
	18	-	3.6	-	-	-	-	-
40 °C	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6
	2	3.7	3.7	4.3	3.5	4.1	3.5	3.7
	4	6.4	6.4	7.2	6.1	7.0	6.1	6.4
	6	8.9	8.9	9.9	8.4	9.5	8.5	8.9

[0605]

[0606] 결과 및 논의

[0607] 전반적으로, 모든 제형은 40°C에서의 보관 후에도 적은 양의 LMW 종으로 안정하였다.

[0608] 3.2.4. LMW 수준의 측정

[0609] 상기 제형의 안정성을 평가하기 위해, HP-SEC 분석에 의해 LMW 함량도 또한 측정하였다. 본 분석의 결과는 하기에 나타나 있다.

표 15

5° C, 25° C 및 40° C에서 보관된 7개 제형의 HP-SEC에 의해 측정된 LMW 함량 [%]

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
5 °C	0	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	6	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	9	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	12	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	18	-	0.3	-	-	-	-	-
25 °C	0	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	2	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
	4	0.5	0.5	0.6	0.5	0.5	0.5	0.6
	6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
	9	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
	12	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	18	-	1.2	-	-	-	-	-
40 °C	0	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	2	1.3	1.3	1.4	1.3	1.4	1.2	1.3
	4	2.2	2.2	2.4	2.1	2.3	2.1	2.2
	6	3.0	3.0	3.3	2.8	3.1	2.8	3.0

[0610]

[0611] **결과 및 논의**

[0612] LMW 함량은 시간 경과에 따라 약간만 증가하지만, 테스트된 모든 제형은 일반적으로 낮은 수준의 단편화를 초래하였다.

[0613] **3.2.5. 탁도 측정**

[0614] 유백광의 결과는 하기에 요약되어 있다. 어떠한 유백광의 변화도 다양한 조건에서 보관 시간 동안 관찰되지 않았다. L-아르기닌 HCl (F3 및 F5)을 포함하는 제형은 가장 높은 유백광을 나타냈다. 그러나, F3 및 F5에 대한 연구 과정에서 유백광 증가는 없었다. 테스트된 제형 중 어느 제형에서도 육안으로 보이는 입자가 관찰되지 않았다.

표 16

5° C, 25° C 및 40° C에서 보관된 7개 제형의 유백광 [FNU]

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
5 °C	0	1	5	11	7	15	6	4
	4	5	5	11	7	13	7	4
	6	6	6	12	7	14	8	4
	9	5	5	11	7	15	8	6
	12	6	6	12	7	12	8	3
	18	-	6	-	-	-	-	-
25 °C	0	5	5	11	7	15	6	4
	2	6	5	12	7	13	7	4
	4	5	5	13	7	13	7	3
	6	7	6	12	8	14	8	4
	9	8	7	13	9	14	8	4
	12	6	6	12	8	14	8	4
	18	-	7	-	-	-	-	-

[0615]

[0616] **결과 및 논의**

[0617] L-아르기닌 HCL 함유 제형은 증가된 유백광을 나타냈다.

[0618] **3.3. 추가의 분석 및 결과**

[0619] 또한, 테스트된 7개 제형에 대해 추가의 분석을 수행하여 하기 결과를 나타냈다 (보관 시간 및 온도는 상기에서 기재된 바와 같았음).

[0620] ● 상기 단백질 농도는 테스트된 다양한 보관 온도에서 18 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다.

[0621] ● 상기 pH 값은 테스트된 다양한 보관 온도에서 18 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다.

[0622] ● 상기 삼투질 농도는 테스트된 다양한 보관 온도에서 18 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 테스트된 값은 298~326 mOsm/kg의 범위이었다.

[0623] ● 어떠한 육안으로 보이는 입자도 관찰되지 않았다.

[0624] ● 테스트된 보관 시간 동안 5°C에서 제형의 IEC/WCX 측정은 일정한 수준의 주요 피크 (69.7~72.2%), APG (18~20%) 및 BPG (8~13%)를 나타냈다. 25°C 및 40°C에서, 주요 피크는 감소하며, APG 수준은 유사한 범위의 모든 제형에 대해 증가한다. 25°C 및 40°C에서, pH 6.0의 제형의 BPG 수준은 pH 5.7의 제형 보다 약간 더 낮다 (최대 2%).

[0625] ● MFI에 의해 측정된 입자 함량은 테스트된 다양한 보관 온도에서 18 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 특히, $\geq 10 \mu\text{m}$ 및 $\geq 25 \mu\text{m}$ 의 입자의 경우, 어떠한 관련 입자 수 증가도 5°C 및 25°C/60% r.h에서 보관 시간에 따라 모든 제형에 대해 관찰되지 않았다. $\geq 2 \mu\text{m}$ 의 입자의 경우, 25°C에서의 입자 수가 증가하였다. 상기 증가는 유사한 범위의 모든 제형에 대한 것이었다.

[0626] ● 상기 특이적 결합 활성은 테스트된 다양한 보관 온도에서 18 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 상기 특이적 결합 활성은 95~100%의 범위이었다.

[0627] ● 해제력 및 활주력은 5°C에서 18 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 25°C에서, 최대 활주력, 평균 활주력 및 해제력은 모든 제형에 대해 보관 시간에 따라 증가하였다. 상기 제형들 사이의 어떠한 차이도 관찰되지 않았다. 최대 활주력은 7.1~23.6 N의 범위이고, 평균 활주력은 6.7~20.5 N의 범위이고, 해제력은 3.4~7.1 N의 범위이었다.

[0628] ● 20°C에서 측정된 동적 점도는 테스트된 다양한 보관 온도에서 18 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하

게 유지되었다. 상기 동적 점도는 8.3~10.7 mPas의 범위이었다.

[0629] **3.4. 결과의 요약**

[0630] 본 실시예는 7개의 다양한 150 mg/mL 리산키주맵 제형의 보관 안정성을 기재한다. 소르비톨 대신 트레할로오스와 만니톨을 사용하여 긴장성을 조정하였다. F2를 18 개월 후에 추가로 분석하였다.

[0631] UP-SEC는 6.0의 pH가 pH 5.7과 비교하여 테스트된 제형에서 더 낮은 단량체 함량 및 더 높은 HMW의 형태로 리산키주맵의 약간 더 큰 분해를 초래한다는 것을 나타냈다. L-아르기닌 HCl 함유 제형은 UP-SEC에 의해 측정될 때 약간 보다 낮은 분해를 나타냈지만 증가된 유백광 및 약간 증가된 LMW 함량을 나타냈다. IEC는 제형들 사이에 어떠한 관련 차이도 나타내지 않았으므로, 결정적인 요인이 아니었다. 동일한 것이 pH, 단백질 농도, 삼투질 농도, 점도, 해제력 및 활주력, 육안으로 보이지 않는 입자 및 육안으로 보이는 입자에 적용된다. 상기 제형들 사이의 어떠한 차이도 본 데이터에 의해 관찰되지 않았다.

[0632] **4. 장기간 보관에 따른 다양한 pH 값을 갖는 아세테이트 및 석시네이트 완충 시스템의 비교**

[0633] 본 실시예는 상기 제형의 보관 안정성을 분석하고 유리한 제형을 식별하기 위해 Neopak 주사기에서 7개의 다양한 150 mg/mL 리산키주맵 제형의 보관 안정성을 분석한다. 이전 실시예의 7개 제형과 비교하여, 긴장성이 약간 개선되었다. 3개의 조건을 다시 테스트하였다 (상기에서 확인된 바와 같음). 분석 제형은 표 17에 요약되어 있다.

표 17

분석 제형의 조성

제형	조성물
F1	150 mg/mL 리산키주맵, 10 mM 아세테이트 + 95 mM 트레할로오스 + 95 mM 만니톨 + 0.2 mg/mL PS20, pH 5.7
F2	150 mg/mL 리산키주맵, 10 mM 아세테이트 + 185 mM 트레할로오스 + 0.2 mg/mL PS20, pH 5.7
F3	150 mg/mL 리산키주맵, 10 mM 아세테이트 + 110 mM 트레할로오스 + 50 mM L-아르기닌 HCl + 0.2 mg/mL PS20, pH 5.7
F4	150 mg/mL 리산키주맵, 4.4 mM 석시네이트 + 180 mM 트레할로오스 + 0.2 mg/mL PS20, pH 6.0
F5	150 mg/mL 리산키주맵, 4.4 mM 석시네이트 + 110 mM 트레할로오스 + 50 mM L-아르기닌 HCl + 0.2 mg/mL PS20, pH 6.0
F6	150 mg/mL 리산키주맵, 4.4 mM 석시네이트 + 95 mM 트레할로오스 + 95 mM 만니톨 + 0.2 mg/mL PS20, pH 6.0
F7	150 mg/mL 리산키주맵 + 200 mM 트레할로오스 + 0.2 mg/mL PS20, pH 5.7 (완충제 무함유)

[0634]

[0635] 출발 물질을 (보조제, 즉, 부형제 및 완충제를 포함하는) 농축 스파이크 용액과 혼합하여 상기 제형을 제조하였다.

[0636] **4.1. 분석**

[0637] 샘플 분석을 위해, 특히 UP-SEC를 수행하고, 유백광을 측정하였다. 사용된 분석 방법에 대한 추가의 상세한 내용은 하기에서 기재된다.

[0638] **4.2. 결과**

[0639] **4.2.1. HMW 함량의 측정**

표 18

5°C, 25°C 및 40°C 에서 장기간 보관 동안 UP-SEC 분석의 측정된 HMW 함량 (%)

보관 조건	보관 시간, 개월	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)	F6 (%)	F7 (%)
5°C	0	1.3	1.3	1.2	1.6	1.4	1.6	1.4
	4	1.5	1.6	1.4	1.9	1.5	1.9	1.6
	6	1.6	1.7	1.5	2.0	1.6	2.0	1.7
	9	1.8	1.8	1.6	2.3	1.8	2.3	1.9
	12	1.9	1.9	1.6	2.3	1.8	2.3	1.9
	18	-	2.0	-	-	-	-	-
25°C	0	0	1.3	1.3	1.2	1.6	1.4	1.6
	2	2.0	2.0	1.7	2.4	1.8	2.4	2.0
	4	2.2	2.2	1.8	2.5	1.9	2.5	2.2
	6	2.4	2.4	2.0	2.7	2.1	2.8	2.4
	9	2.7	2.7	2.2	3.0	2.3	3.0	2.7
	12	2.8	2.8	2.3	3.2	2.4	3.2	2.9
	18	-	3.2	-	-	-	-	-
40°C	0	0	1.3	1.3	1.2	1.6	1.4	1.6
	2	3.7	3.6	3.4	3.9	3.4	4.0	3.5
	4	5.2	5.1	5.1	5.3	4.8	5.4	4.9
	6	6.7	6.7	6.5	6.8	6.2	6.8	6.4

[0640]

[0641] **결과 및 논의**

[0642] HMW 함량은 테스트된 모든 제형에서 전반적으로 낮게 유지되었는데, 이는 사용된 제형이 고농도의 리산키주막을 안정화할 수 있다는 것을 나타낸다. UP-SEC 결과는 6.0의 pH가 pH 5.7과 비교하여 더 낮은 단량체 함량 및 더 높은 HMW 수준의 형태로 리산키주막의 더 큰 분해를 초래한다는 것을 추가로 나타낸다. 따라서, 5.7의 pH는 본 개시 내용에 따른 제형에 대해 특히 유리하다. 그럼에도 불구하고, F4, F5 및 F6과 같은 6.0의 높은 pH 값을 갖는 제형들도 또한 UP-SEC 분석 결과의 관점에서 전반적으로 우수한 성능을 나타냈다.

[0643] **4.2.2. LMW 함량의 측정**

표 19

5°C, 25°C 및 40°C 에서 장기간 보관 동안 UP-SEC 분석의 측정된 LMW 함량 (%)

보관 조건	보관 시간, 개월	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)	F6 (%)	F7 (%)
5°C	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6
	4	0.6	0.6	0.7	0.6	0.7	0.7	0.7
	6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
	9	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
	12	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
	18	-	0.7	-	-	-	-	-
25°C	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6
	2	0.9	0.9	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9
	4	1.3	1.3	1.4	1.3	1.3	1.3	1.3
	6	1.8	1.7	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7
	9	2.2	2.2	2.4	2.1	2.2	2.1	2.2
	12	2.4	2.4	2.6	2.3	2.5	2.4	2.4
	18	-	3.6	-	-	-	-	-
40°C	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6
	2	3.7	3.7	4.3	3.5	4.1	3.5	3.7
	4	6.4	6.4	7.2	6.1	7.0	6.1	6.4
	6	8.9	8.9	9.9	8.4	9.5	8.5	8.9

[0644]

[0645] **결과 및 논의**

[0646] 테스트된 제형은 테스트된 모든 온도에 대해 측정 시간 동안 안정하였다. 따라서, 150 mg/mL 리산키주맙의 높은 단백질 농도는 테스트된 제형을 사용하여 효과적으로 안정화되었다. 보다 높은 보관 온도에서, LMW 함량의 약간의 증가가 L-아르기닌 HCl 함유 제형에 대해 관찰되었다. 이것은 놀라운 발견인데, 이는 L-아르기닌 함유 제형이 전형적으로 제형을 추가로 안정화시키는 것으로 공지되어 있기 때문이다. 따라서, 150 mg/mL 리산키주맙의 제형은 이러한 점에서 다른 단백질 제형과 상이하다. 따라서, 아르기닌을 포함하지 않는 본 개시 내용에 따른 제형이 바람직하다.

[0647] **4.2.3. 유백광의 측정**

표 20

5°C, 25°C 및 40°C 에서 장기간 보관 동안 측정된 유백광 (FNU)

보관 조건	보관 시간, 개월	F1 (FNU)	F2 (FNU)	F3 (FNU)	F4 (FNU)	F5 (FNU)	F6 (FNU)	F7 (FNU)
5°C	0	1	5	11	7	15	6	4
	4	5	5	11	7	13	7	4
	6	6	6	12	7	14	8	4
	9	5	5	11	7	15	8	6
	12	6	6	12	7	12	8	3
	18	-	6	-	-	-	-	-
25°C	0	5	5	11	7	15	6	4
	2	6	5	12	7	13	7	4
	4	5	5	13	7	13	7	3
	6	7	6	12	8	14	8	4
	9	8	7	13	9	14	8	4
	12	6	6	12	8	14	8	4
	18	-	7	-	-	-	-	-

[0648]

[0649] **결과 및 논의**

[0650] 전반적으로, 유백광의 증가가 시간 경과에 따라 전혀 관찰되지 않거나 약간만 관찰되었는데, 이는 테스트된 모든 제형의 안정성을 나타낸다. L-아르기닌 HCl을 함유하는 제형 (F3 및 F5)의 경우, 보다 높은 유백광이 관찰되었다.

[0651] **4.3. 결과의 요약**

[0652] 측정된 파라미터는 모든 제형이 150 mg/mL의 높은 리산키주맙 농도를 안정한 방식으로 제조하는데 적합하다는 것을 나타낸다. 장기간 안정성은 제형들 사이에 일부 차이를 나타냈다:

[0653] - UP-SEC는 6.0의 pH가 pH 5.7과 비교하여 더 낮은 단량체 함량 및 더 높은 HMW의 형태로 리산키주맙의 더 큰 분해를 초래한다는 것을 나타냈다.

[0654] - L-아르기닌 HCl 함유 제형은 UP-SEC에 의해 측정될 때 보다 낮은 분해를 나타냈지만 증가된 유백광 및 LMW의 약간의 증가를 나타냈다.

[0655] F2를 18 개월 후에 추가로 분석하였다.

[0656] 제형 F1 및 F7도 또한 안정하였다는 것은 주목할 만하다. 완충제 무함유 제형 및 하나 초과 유형의 장성제를 포함하는 제형은 또한 안정하였으므로 150 mg/mL 리산키주맙을 포함하는 제형을 제공하기에 적합하다.

[0657] 요약하면, 제형 F2는 측정된 LMW 및 HMW 함량 뿐만 아니라 유백광과 관련하여 특히 안정한 것으로 밝혀졌는데, 이는 우수한 안정성을 나타낸다. 전형적으로 리산키주맙이 보다 높은 pH 값에서 사용되는 것으로 공지되어 있기 때문에, 이러한 결과는 매우 놀라운 것이었다. 따라서, 특히 고농도의 리산키주맙은 최적 pH 값을 예상치 못한 약 5.7로 이동시킨다. 더욱이, L-아르기닌 HCl이 보다 높은 안정화를 초래하지 않았지만 보다 높은 유백광 및 측정된 LMW 함량에 의해 뒷받침되는 제형의 안정성을 실제로 감소시켰다는 것은 놀라운 것이었다. 결과적으로, 고농도, 예를 들어, 150 mg/mL의 리산키주맙의 특정 특성은 이전에 공지된 리산키주맙 제형과 상이한 최적 조건을 필요로 한다.

[0658] **5. 진탕 동안 다양한 pH 값을 갖는 아세테이트 및 석시네이트 완충 시스템의 비교**

[0659] 본 실시예의 목적은 150 mg/mL 리산키주맙의 다양한 제형의 제품 품질에 대한 진탕 스트레스의 영향을 평가하는 것이었다. 진탕 스트레스에 대해 리산키주맙을 안정화시키는 능력과 관련하여 다양한 제형을 테스트하였다.

따라서, 상기 제형은 150 mg/mL의 항체 농도로 다양한 진탕 스트레스에 노출되었다.

- [0660] pH가 상이한 총 11개의 제형에서, 완충제 및 장성제를 6R 바이알 및 27 게이지 1/2 인치 바늘을 갖는 1 mL Neopak 주사기에 충전하고 실온에서 21일 동안 진탕하였다. 단백질을 포함하지 않는 상응하는 완충 용액도 진탕, 보관 및 분석하였다. 진탕 조건:
- [0661] - 진탕 온도: 실온(약 25°C)
- [0662] - 진탕 시간: 21일
- [0663] - 진탕 유형: 좌우 왕복형 진탕기 (바이알), 시소형 진탕기 (주사기); 빛으로부터 보호된 상태로 진탕을 수행하였다.
- [0664] 제품 품질에 대한 추가의 스트레스로서 온도의 영향을 배제하기 위해, 추가의 바이알 및 주사기를 진탕시키지 않고 실온에 보관하였다.
- [0665] **5.1. 제형의 제조**
- [0666] 11개의 리산키주맵 테스트 제형을 제조하고 (표 21 참조) 하기에 적용하였다:
- [0667] a) 300 U/분 (빛으로부터 보호된 상태)의 좌우 왕복형 진탕기에서 1, 5, 7, 14, 21일 동안 바이알을 진탕시킴.
- [0668] b) 1, 5, 7, 14, 21일 동안 시소형 진탕기에서 주사기를 진탕시키고, 기포 움직임 (빛으로부터 보호된 상태)을 보장하기 위해 각각의 점도에 따라 움직임을 조정함; 및
- [0669] c) 1, 5, 7, 14, 21일 동안 실온 (25°C) (빛으로부터 보호된 상태).

표 21

진탕 연구를 위해 선택된 제형

F1	10 mM 아세테이트 + 6.5 mM 석시네이트 + 185 mM 소르비톨 + 0.02% PS20, pH 5.7
F2	10 mM 아세테이트 + 200 mM 소르비톨 + 0.02% PS20, pH 5.7
F3	10 mM 아세테이트 + 50 mM L-아르기닌 HCl + 110 mM 소르비톨 + 0.02% PS20, pH 5.7
F4	10 mM 석시네이트 + 185 mM 소르비톨 + 0.02% PS20, pH 6.2
F5	10 mM 아세테이트 + 95 mM 만니톨 + 95 mM 트레할로오스 + 0.02% PS20, pH 5.7
F6	10 mM 아세테이트 + 185 mM 트레할로오스 + 0.02% PS20, pH 5.7
F7	10 mM 아세테이트 + 50 mM L-아르기닌 HCl + 110 mM 트레할로오스 + 0.02% PS20, pH 5.7
F8	4.4 mM 석시네이트 + 185 mM 트레할로오스 + 0.02% PS20, pH 6.0
F9	4.4 mM 석시네이트 + 50 mM L-아르기닌 HCl + 110 mM 트레할로오스 + 0.02% PS20, pH 6.0
F10	4.4 mM 석시네이트 + 95 mM 만니톨 + 95 mM 트레할로오스 + 0.02% PS20, pH 6.0
F11	완충제 무함유, 200 mM 트레할로오스, 0.02% PS20, pH 5.7

- [0670]
- [0671] 패키징 재료로서, 상기 제형을 바이알 (Schott) 또는 Neopak 주사기에 첨가하였다. 멸균 여과된 단백질 용액을 멸균된 1차 패키징 재료에 층류로 충전하였다. 바이알의 충전 부피는 3.6 mL인 것으로 정의되었다. 주사기를 각각 1.04 mL로 충전하였다. 모든 바이알과 주사기를 육안으로 보이는 입자가 있는지 여부에 대해 검사하고 결과를 기록하였다.
- [0672] **5.2. 분석**
- [0673] 측정할 때까지 샘플을 -70°C에서 보관하는 SEC와 같은 크로마토그래피 분석을 제외하고, 각 분석 시점의 분석을

샘플링 직후에 수행하였다. 하기 장치를 분석에 사용하였다:

- [0674] - UV-Vis 분광 광도계 Solo VPE: 280 nm에서의 농도, 320 nm에서의 기준선 보정, 흡광 계수: 1.52; C Technologies, Inc., NJ, USA
- [0675] - 유백광 측정기: HACH Lange 유백광 측정기; 필터: 400~600 nm; Hach Lange GmbH, Dusseldorf, Germany
- [0676] - 초고성능 크기 배제 크로마토그래피 (UP-SEC): UPLC26, 280 nm에서 H-Class UV-검출 Waters, Milford, MA
- [0677] - 약한 양이온 교환 크로마토그래피 (WCX)에 의한 전하 이질성 (charge heterogeneity): HPLC75; 형광 검출 흡광: 278 nm, 방출: 350 nm; Waters, Milford, MA
- [0678] - IL-23 결합 활성: Biacore T200 Chip: CM5 GE Healthcare, Chalfont St Giles, UK
- [0679] - pH 측정기: SevenGo - Mettler Toledo, Columbus, OH
- [0680] - 입자 크기 측정기: Micro Flow Imaging™ Flow Microscope; 미세 혈류 영상 (MFI)에 의함; Brightwell Technologies Inc, Ottawa, ON, Canada
- [0681] - 삼투압계: Osmomat 030, 빙점 강하에 의함, Gonotec GmbH, Berlin, Germany
- [0682] 사용된 분석 방법에 대한 추가의 상세한 내용은 하기에서 기재된다.

[0683] **5.3. 결과**

[0684] **5.3.1. 단량체 함량의 측정**

[0685] 단량체 함량은 스트레스 유발된 보관 동안 단백질 안정성 및 품질의 핵심 품질 속성이다. HP-SEC 및 UP-SEC를 사용하여 상기 제형의 단량체 함량을 측정하였다.

[0686] **UP-SEC 분석**

표 22

주사기 및 바이알의 UP-SEC 단량체 (%): 초기 값, 및 25°C 에서 1/5/7/14/21 일의 진탕 후 및 움직임 없이 21 일 후의 값. *는 움직임 없음에 상응하는 반면, 다른 샘플은 표시된 시간 동안 진탕되었다.

시간	패킹	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
초기	주사기	97.9	97.9	97.9	97.5	97.8	97.8	97.9	97.4	97.5	97.5	97.7
1 일		97.6	97.6	97.7	97.0	97.6	97.6	97.7	97.3	97.5	97.3	97.6
5 일		97.5	97.5	97.6	96.9	97.5	97.5	97.6	97.2	97.4	97.2	97.5
7 일		97.4	97.4	97.5	96.7	97.4	97.3	97.5	97.0	97.3	96.9	97.3
14 일		97.3	97.2	97.4	96.6	97.2	97.2	97.4	96.9	97.2	96.8	97.2
21 일		97.3	97.3	97.4	96.7	97.2	97.3	97.4	96.9	97.2	96.9	97.3
21 일*		97.3	97.3	97.5	96.8	97.3	97.3	97.5	97.1	97.4	97.0	97.4
초기		바이알	97.9	97.8	97.9	97.5	97.8	97.7	97.9	97.6	97.8	97.7
1 일	97.7		97.7	97.8	97.3	97.7	97.7	97.8	97.5	97.7	97.5	97.7
5 일	97.5		97.5	97.6	97.0	97.5	97.5	97.6	97.3	97.5	97.3	97.6
7 일	97.5		97.5	97.6	97.0	97.5	97.5	97.6	97.2	97.5	97.3	97.4
14 일	97.3		97.3	97.4	96.7	97.2	97.2	97.4	97.0	97.3	97.0	97.3
21 일	97.2		97.2	97.4	96.7	97.2	97.2	97.4	96.9	97.2	97.0	97.3
21 일*	97.3		97.3	97.4	96.7	97.2	97.2	97.4	97.0	97.3	97.0	97.3

[0687]

[0688] **HP-SEC 분석**

[0689] HP-SEC 분석 경향은 UP-SEC 분석 경향과 유사하므로, 이러한 결과를 확인한다. 97.4~98.8% 범위의 단량체 값을

수득하였다.

[0690] **결과 및 논의**

[0691] 전반적으로, 주사기와 바이알의 측정은 유사한 경향을 나타내며, 모든 제형은 단량체 함량의 약간 감소만으로 안정한 것으로 판명되었다.

[0692] **5.3.2. HMW 함량의 측정**

[0693] HP-SEC 및 UP-SEC를 사용하여 상기 제형의 단량체 함량을 측정하였다. HP-SEC를 사용하여 주사기와 바이알의 진탕 동안 응집체 (HMW) 형성 수준을 측정하였다.

[0694] **UP-SEC 분석**

[0695] UP-SEC 분석의 결과는 하기에 나타나 있다. 데이터는 응집체 형성이 주로 pH에 의해 구동된다는 HP-SEC 분석과 유사한 결과를 나타낸다. 초기 값을 비교할 때, pH 6.0 또는 6.2의 제형이 pH 5.7에서 제형화된 용액과 비교하여 0.2 내지 0.5%로 약간 증가된 HMW 함량을 나타낸다는 것은 분명하다. 이러한 경향은 또한 \geq pH 6.0의 제형에서 대략 1.6% 및 pH 5.7의 제형에서 1.3%의 HMW 함량으로 약 21일의 진탕 후에도 관찰될 수 있다.

[0696] F3 및 F7과 같은 L-아르기닌을 함유하는 제형은 21일의 진탕 후 가장 낮은 수준의 응집을 나타냈다. UP-SEC 및 HP-SEC에서 관찰될 때 본 연구에서 테스트된 11개 제형에 대한 단량체 함량의 차이는 유의하지 않다. 단량체 함량의 손실은 테스트 중인 모든 제형에 대해 허용 가능한 범위이었다. 일반적으로, 진탕은 움직임 없이 21일 후의 결과와 비교하여 HMW 함량을 유의하게 증가시키지 않는 것으로 요약될 수 있다.

[0697] UP-SEC를 사용하여 수득된 데이터는 표 23에 요약되어 있다.

표 23

주사기 및 바이알의 UP-SEC HMW 함량 (%): 초기 값, 및 25°C에서 1/5/7/14/21 일의 진탕 후 및 움직임 없이 21일 후의 값. *는 움직임 없음에 상응하는 반면, 다른 샘플은 표시된 시간 동안 진탕되었다.

시간	패킹	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
초기	주사기	0.9	0.9	0.8	1.3	0.9	0.9	0.8	1.1	1.0	1.0	0.9
1일		1.0	1.0	1.0	1.6	1.0	1.0	0.9	1.3	1.1	1.3	1.0
5일		1.1	1.1	1.1	1.8	1.2	1.2	1.0	1.4	1.2	1.4	1.1
7일		1.2	1.3	1.1	2.0	1.3	1.3	1.2	1.7	1.4	1.7	1.3
14일		1.3	1.4	1.2	2.0	1.4	1.4	1.2	1.7	1.4	1.8	1.4
21일		1.4	1.4	1.3	2.0	1.5	1.5	1.2	1.7	1.5	1.8	1.4
21일*		1.4	1.3	1.2	1.9	1.4	1.4	1.2	1.6	1.3	1.6	1.3
초기		바이알	0.9	0.9	0.8	1.3	0.9	0.9	0.8	1.1	0.9	1.1
1일	1.0		1.0	0.9	1.4	1.0	1.0	0.9	1.2	1.0	1.2	1.0
5일	1.1		1.1	1.0	1.6	1.1	1.1	1.0	1.4	1.2	1.3	1.1
7일	1.2		1.2	1.1	1.7	1.2	1.2	1.0	1.4	1.1	1.4	1.2
14일	1.4		1.4	1.2	1.9	1.4	1.4	1.2	1.7	1.3	1.7	1.3
21일	1.4		1.4	1.3	1.9	1.4	1.4	1.2	1.7	1.4	1.7	1.4
21일*	1.4		1.4	1.3	2.0	1.5	1.5	1.2	1.7	1.4	1.7	1.4

[0698]

[0699] **HP-SEC 분석**

[0700] HP-SEC 분석의 데이터 경향은 UP-SEC 분석의 데이터 경향과 유사하므로, 이러한 결과를 확인한다.

[0701] **결과 및 논의**

[0702] 전반적으로, 테스트된 모든 제형은 안정한 것으로 판명되었다. 유사한 결과를 바이알과 주사기에 대해서도 수득하였다.

[0703] 5.3.3. 유백광 및 추가의 파라미터의 측정

[0704] 테스트된 모든 제형의 유백광, 삼투질 농도, pH 값 및 단백질 농도는 좌우 왕복형 진탕기 상의 주사기 및 시소형 진탕기 상의 바이알에 대한 21일의 진탕 후에도 본질적으로 변하지 않은 상태로 유지되었다 (후속 데이터 참조). 가장 낮은 수준의 유백광이 아세테이트 또는 석시네이트와 같은 임의의 추가의 완충제를 포함하지 않는 완충제 무함유 제형 F11에서 관찰되었다. 육안 검사와 관련하여 어떠한 관찰도 할 수 없었다. 바이알과 주사기의 생성 데이터를 비교하여 어떠한 유의한 차이도 관찰할 수 없다.

[0705] 1일 후의 F6 및 5일 후의 F10에 대한 증가된 유백광 수준을 하기 샘플 채취 시점의 결과에 의해 확인할 수 없었다. 따라서, 측정 오차가 발생하였을 가능성이 있으며, 이러한 결과는 결과 해석과 관련이 없다.

표 24

주사기 및 바이알에서의 제형의 진탕: 유백광, 삼투질 농도, pH 값 및 단백질 농도의 초기 값, 1/5/7/14/21 일의 진탕 후의 값 및 움직임 없이 (w/o) 21 일 후의 값 (실온에서 진탕). *는 움직임 없음에 상응하는 반면, 다른 샘플은 표시된 시간 동안 진탕되었다.

제형	시간	유백광 (FNU)		삼투질 농도 (mOsm/kg)		pH		단백질 (mg/mL)	
		주사기	바이알	주사기	바이알	주사기	바이알	주사기	바이알
F1	초기	9.0	8.1	307	306	5.6	5.7	150	152
	1 일	8.1	8.3	304	305	5.7	5.7	151	151
	5 일	7.6	9.2	307	305	5.7	5.8	151	151
	7 일	8.5	9.0	307	306	5.7	5.7	148	150
	14 일	8.6	8.3	305	307	5.7	5.7	152	151
	21 일	8.8	8.6	304	306	5.8	5.7	150	149
	21 일*	9.6	8.0	308	304	5.7	5.7	151	149
F2	초기	5.6	5.4	306	307	5.6	5.6	151	152
	1 일	5.9	5.7	304	305	5.7	5.7	149	152
	5 일	5.2	5.6	305	305	5.7	5.7	149	149
	7 일	5.7	5.8	304	305	5.7	5.7	149	149
	14 일	5.4	5.4	306	307	5.7	5.7	151	151
	21 일	6.5	7.0	304	304	5.7	5.7	151	150
	21 일*	5.7	4.8	309	305	5.7	5.7	150	151
F3	초기	12.8	11.3	298	289	5.6	5.7	154	152
	1 일	13.0	12.2	289	282	5.7	5.8	151	149
	5 일	12.7	12.7	291	286	5.6	5.7	153	151
	7 일	12.2	13.3	292	291	5.7	5.7	153	149
	14 일	12.2	11.9	293	291	5.7	5.7	152	151
	21 일	12.7	12.2	291	290	5.7	5.7	153	151
	21 일*	13.0	11.3	293	292	5.7	5.7	152	154
F4	초기	13.4	11.1	301	294	6.1	6.2	151	150
	1 일	11.4	11.4	296	297	6.0	6.3	151	152
	5 일	11.9	12.4	297	296	6.0	6.2	150	148
	7 일	11.7	12.8	299	295	6.2	6.2	153	149
	14 일	11.9	11.2	298	296	6.2	6.2	152	153
	21 일	12.2	12.3	301	298	6.2	6.2	151	151
	21 일*	12.9	11.5	297	299	6.2	6.2	153	152
F5	초기	5.9	4.9	310	306	5.6	5.7	156	154
	1 일	5.6	5.3	306	303	5.7	5.7	154	153
	5 일	5.7	5.8	305	305	5.6	5.7	154	154
	7 일	5.5	6.0	309	304	5.7	5.7	153	151
	14 일	4.9	5.0	306	305	5.7	5.7	156	157
	21 일	5.4	7.5	306	308	5.7	5.7	155	154
	21 일*	6.3	4.7	307	305	5.6	5.7	154	153

[0706]

F6	초기	5.7	4.9	313	311	5.7	5.7	153	151
	1일	11.0	6.1	304	307	5.6	5.8	152	151
	5일	6.0	6.1	308	305	5.6	5.7	150	149
	7일	5.6	5.9	307	308	5.7	5.7	151	151
	14일	5.2	4.9	307	309	5.7	5.7	150	151
	21일	5.7	6.5	311	310	5.7	5.7	152	152
	21일*	5.5	4.8	311	310	5.7	5.7	153	150
F7	초기	12.3	10.8	307	304	5.6	5.7	153	153
	1일	12.3	11.3	302	302	5.6	5.7	153	154
	5일	12.1	12.5	301	302	5.6	5.7	151	153
	7일	11.4	12.6	302	302	5.7	5.7	153	154
	14일	12.2	10.9	304	303	5.7	5.7	153	152
	21일	11.5	12.1	306	304	5.7	5.7	153	152
	21일*	12.6	10.6	305	303	5.6	5.7	153	153
F8	초기	7.0	6.1	295	290	5.9	6.0	151	151
	1일	6.7	7.3	290	287	5.9	6.0	151	150
	5일	6.9	7.6	289	286	5.9	6.0	150	150
	7일	6.5	7.1	293	297	6.0	6.0	150	151
	14일	6.5	6.6	294	289	6.0	6.0	151	149
	21일	7.0	6.5	293	292	6.0	6.0	150	150
	21일*	7.5	6.3	291	288	6.0	6.0	151	147
F9	초기	13.9	12.4	298	291	5.9	6.0	149	149
	1일	12.5	12.7	292	293	5.9	6.0	151	148
	5일	13.6	13.5	291	292	5.9	6.0	150	148
	7일	12.8	13.7	295	296	6.0	6.0	150	153
	14일	12.7	12.3	295	294	6.0	6.0	149	150
	21일	13.1	12.9	295	296	6.0	6.0	150	150
	21일*	13.8	12.4	294	297	6.0	6.0	152	149
F10	초기	7.1	6.3	301	295	6.0	6.0	148	149
	1일	6.7	6.5	295	293	5.9	6.0	149	148
	5일	11.1	8.3	292	291	5.9	6.0	146	147
	7일	6.5	7.5	296	296	6.0	6.0	149	148
	14일	6.1	6.1	297	298	6.0	6.0	151	148
	21일	6.6	6.5	295	295	6.0	6.0	149	149
	21일*	7.4	5.9	295	295	6.0	6.0	150	148
F11	초기	4.9	3.3	306	298	5.6	5.6	148	146
	1일	3.8	4.0	299	300	5.6	5.7	147	144
	5일	4.9	4.2	300	297	5.6	5.7	145	147
	7일	3.7	4.2	300	300	5.7	5.7	147	146
	14일	3.7	3.2	301	301	5.7	5.7	147	148
	21일	3.7	3.3	303	301	5.6	5.7	148	146
	21일*	5.2	3.2	302	298	5.6	5.7	146	147

[0707]

[0708] **결합 활성**

[0709] SPR (Biacore) 측정 결과는 진탕이 시소형 진탕기 상의 주사기와 좌우 왕복형 진탕기 상의 바이알에 대한 분자의 결합 활성에 영향을 미치지 않는다는 것을 나타냈다. 전반적으로, 상기 결합 활성은 91~111%의 범위에서 높게 유지되었으며, 상기 특이적 결합 활성은 98~107%의 범위에서 높게 유지되었다.

[0710] **결과 및 논의**

[0711] 유백광은 제형 구성에 좌우되며, 각각 부형제 무함유 또는 완충제 무함유에서 5 FNU 내지 14 FNU의 범위이지만, 시간 경과에 따라 유의하게 증가하지 않았다.

[0712] IL-23에 대한 결합 활성 뿐만 아니라 pH 값, 삼투질 농도, 유백광 및 단백질 농도는 전체 연구 기간 동안 모든 제형에 대해 변하지 않은 상태로 유지되었다.

[0713] **5.4. 추가의 분석 및 결과**

[0714] 또한, 테스트된 11개 제형에 대해 추가의 분석을 수행하여 하기 결과를 나타냈다. 진탕 유형 및 시간, 보관 및

사용된 주사기 및 바이알은 상기에서 기재된 바와 같았다.

[0715] ● 상기 HP-SEC 단편 함량은 바이알 및 주사기에서 진탕 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 상기 단편 함량은 0.3~0.5%의 범위이었다. 상기 UP-SEC LMW 함량은 바이알 및 주사기에서 진탕 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 상기 단편 함량은 1.3~1.4% 범위이었다.

[0716] ● 약한 양이온 교환 크로마토그래피 (WCX)는 주요 피크인 APG 및 BPG 분포의 백분율이 연구 동안 테스트된 모든 제형에 대해 일정한 수준으로 유지되었다는 것을 나타냈다. 주요 피크인 APG 및 BPG의 수준은 진탕 시간 동안 유의하게 변하지 않았다. 상기 제형들 사이의 어떠한 차이도 관찰되지 않았다.

[0717] ● Micro Flow Imaging (MFI)에 의해 측정된 입자 함량은 21일의 진탕 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다.

[0718] **5.5. 요약**

[0719] 대체로, 안정성을 나타내는 파라미터의 경미한 차이만이 진탕 스트레스에 대한 노출 후 제형들 사이에서 검출되었다. 예를 들어, 제형 F3 및 F7은 가장 높은 단량체 함량 (HP-SEC 및 UP-SEC)을 나타냈지만 가장 높은 수준의 유백광도 또한 나타냈다. 본 연구에서 테스트 중인 제형이 실행 가능한 제형일 것으로 요약될 수 있다.

[0720] **6. 복수의 동결/해동 주기에서 다양한 pH 값을 갖는 아세테이트 및 석시네이트 완충 시스템의 비교**

[0721] 150 mg/mL 리산키주맙의 다양한 제형의 동결 및 해동 거동과 제품 품질에 대한 이의 영향을 평가하였다. 따라서, 상기 제형을 150 mg/mL의 의도된 표적 농도 및 12 mL의 충전 부피의 미니 백의 동결 및 해동 스트레스에 노출시켜 파일럿 또는 대규모로 백 동결 조건을 시뮬레이션하였다.

[0722] pH가 상이한 총 11개의 제형에서, 완충 전략 및 장상제와 중간 정도의 보관 벌크를 12 mL의 충전 부피의 미니 백에 충전한 후, -40°C로 제어된 동결 단계를 수행하였다. 추가로, 백을 5°C에 보관하였다. 상기 11개의 제형은 이전 실시예에서 테스트된 것들에 상응한다는 것에 유의한다.

표 25

실험 일정의 개요

목표	1 주차				2 주차				3 주차				4 주차			
	M	T	W	T	F	S	S	M	T	W	T	F	S	S	M	T
6 회 냉동/해동 주기	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6					
3 회 냉동/해동 주기									1	1	2	2	3			
1 회 냉동/해동 주기																
참조	참조로서 2~8°C에서 보관															

밝은 회색 음영: 동결; 어두운 회색 음영: 해동

[0723]

[0724] 고전적인 동결 건조기에 의해 제공된 동결-해동 설정을 사용하여 상기 동결 단계를 수행하였다. 여기서, 12 mL의 샘플 부피의 미니 백을 -40°C까지 0.5°C/분의 동결 램프에 의해 동결 제어하였다. 이 시점에서, 온도는 샘플 부피의 완전한 동결을 보장하기 위해 16 시간 동안 일정하게 유지되었다. 0.5°C/분의 가열 속도로 동결 단계에 따라 해동 단계를 수행하였다. 실온에서의 유지 시간을 4 시간으로 설정하였다.

[0725] 완전한 동결/해동 주기 (1x F/T)는 다음과 같이 정의된다:

[0726] 1. 실온에서 -40°C까지의 동결 (0.5°C/분)

[0727] 2. -40°C에서 16 시간의 유지 시간

[0728] 3. -40°C에서 실온까지의 해동 (0.5°C/분)

- [0729] 4. 실온에서 4 시간의 유지 시간
- [0730] 이러한 절차를 1x F/T, 3x F/T 및 6x F/T에 대해 수행하였다. 최종 과정 주기의 완료 후, 백을 -40℃의 냉동고로 옮기고, 샘플을 해동하고 동시에 분석할 때까지 보관하였다.
- [0731] **6.1. 제형의 제조**
- [0732] 이전 실시예에서 기재된 바와 같이 제형을 제조하였다 (표 21 참조). 부형제를 함유하지 않고 0.02% PS20 (pH 5.7)을 함유하는 추가의 제형 F12를 제조하였다. 15 mL의 부피를 갖는 Mini Flexboy 백인 멸균된 1차 패키징 재료에 12 mL의 멸균 여과된 단백질 용액을 증류로 충전하였다. 모든 백을 육안으로 보이는 입자에 대해 검사하고 결과를 기록하였다.
- [0733] 각 동결-해동 실행에서, 12개의 백을 동결 건조기 내의 각 플레이트 상에 놓았다. 제형 당 3개의 백을 포함하는 총 36개의 백을 각 실행마다 동결/해동하였다. 상기 백을 정의된 방식으로 분배하여 동결 건조기 내의 백 위치의 영향을 제거하였다.
- [0734] **6.2. 분석**
- [0735] 상기 실험 계획에 따라 모든 주기를 수행한 후, 상기 백을 추가의 해동 단계에서 연속적으로 해동하였다. 이러한 절차는 샘플을 완전히 분석할 수 있다는 이점을 갖는다. 상기 백을 -40℃에서 예냉된 동결 건조기로 옮긴 후, 해동 단계를 수행하였다. HP-SEC, UP-SEC, 삼투질 농도, pH, 단백질 농도, 유백광, 결합 활성 및 육안으로 보이지 않는 입자 측정을 수행하였다. 하기 장치를 분석에 사용하였다:
- [0736] - UV-Vis 분광 광도계 Solo VPE: 280 nm에서의 농도, 320 nm에서의 기준선 보정, 흡광 계수: 1.52; C Technologies, Inc., NJ, USA
- [0737] - 유백광: HACH Lange 유백광 측정기; 필터: 400~600 nm; Hach Lange GmbH, Dusseldorf, Germany
- [0738] - 초고성능 크기 배제 크로마토그래피 (UP-SEC): UPLC26, 280 nm에서 H-Class UV-검출 Waters, Milford, MA
- [0739] - 약한 양이온 교환 크로마토그래피 (WCX)에 의한 전하 이질성 (charge heterogeneity): HPLC75; 형광 검출 흡광: 278 nm, 방출: 350 nm; Waters, Milford, MA
- [0740] - IL-23 결합 활성: Biacore T200 Chip: CM5 GE Healthcare, Chalfont St Giles, UK
- [0741] - pH 측정기: SevenGo - Mettler Toledo, Columbus, OH
- [0742] - 입자 크기 측정기: Micro Flow Imaging™ Flow Microscope; 미세 혈류 영상 (MFI)에 의함; Brightwell Technologies Inc, Ottawa, ON, Canada
- [0743] - 삼투압계: Osmomat 030, 빙점 강하에 의함, Gonotec GmbH, Berlin, Germany
- [0744] 사용된 분석 방법에 대한 추가의 상세한 내용은 하기에서 기재된다.
- [0745] **6.3. 결과**
- [0746] **6.3.1. 단량체 및 HMW 함량의 측정**
- [0747] 단량체 함량은 스트레스 유발된 보관 동안 단백질 안정성 및 품질의 핵심 품질 속성이다. HP-SEC 및 UP-SEC를 사용하여 미니 백의 동결/해동 동안 응집체 형성 수준을 결정하였다. 하기 표는 HP-SEC 및 UP-SEC 분석 결과를 요약한 것이다.

표 26

HP-SEC / UP-SEC: 초기 값 및 5° C에서 3주 동안 1/3/6 F/T 주기 후의 값 (%)

제형	샘플 채취 시점	응집체 HP-SEC %	단량체 HP-SEC %	단편 HP-SEC %	응집체 UP-SEC %	단량체 UP-SEC %	단편 UP-SEC %
F1	initial	1.4	98.3	0.4	1.3	97.2	1.5
	1 x F/T	1.5	98.1	0.4	1.4	97.3	1.3
	3 x F/T	1.5	98.2	0.4	1.4	97.4	1.2
	6 x F/T	1.5	98.1	0.4	1.4	97.4	1.3
	5°C	1.6	98.1	0.4	1.4	97.3	1.3
F2	initial	1.4	98.3	0.3	1.3	97.2	1.5
	1 x F/T	1.5	98.1	0.4	1.5	97.2	1.3
	3 x F/T	1.4	98.2	0.4	1.4	97.3	1.2
	6 x F/T	1.5	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
	5°C	1.5	98.1	0.4	1.4	97.3	1.3
F3	initial	1.2	98.4	0.3	1.2	97.3	1.5
	1 x F/T	1.3	98.3	0.4	1.3	97.4	1.3
	3 x F/T	1.3	98.4	0.4	1.3	97.5	1.3
	6 x F/T	1.4	98.3	0.4	1.3	97.5	1.3
	5°C	1.4	98.3	0.4	1.3	97.5	1.3
F4	initial	1.6	98.0	0.3	1.8	96.8	1.5
	1 x F/T	2.1	97.6	0.4	2.0	96.8	1.2
	3 x F/T	1.9	97.7	0.4	1.9	96.8	1.3
	6 x F/T	2.1	97.5	0.4	1.9	96.8	1.3
	5°C	2.0	97.6	0.4	1.9	96.9	1.3

[0748]

제형	샘플 채취 시점	응집체 HP-SEC %	단량체 HP-SEC %	단편 HP-SEC %	응집체 UP-SEC %	단량체 UP-SEC %	단편 UP-SEC %
F5	initial	1.6	98.0	0.3	1.3	97.2	1.5
	1 x F/T	1.5	98.1	0.4	1.4	97.3	1.3
	3 x F/T	1.4	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
	6 x F/T	1.5	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
	5°C	1.5	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
F6	initial	1.3	98.3	0.3	1.3	97.2	1.5
	1 x F/T	1.5	98.1	0.4	1.4	97.3	1.3
	3 x F/T	1.4	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
	6 x F/T	1.5	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
	5°C	1.5	98.1	0.4	1.4	97.3	1.3
F7	initial	1.3	98.4	0.3	1.2	97.3	1.5
	1 x F/T	1.4	98.3	0.4	1.3	97.4	1.3
	3 x F/T	1.3	98.3	0.4	1.3	97.5	1.3
	6 x F/T	1.4	98.3	0.4	1.2	97.5	1.3
	5°C	1.4	98.3	0.4	1.3	97.5	1.3
F8	initial	1.5	98.2	0.3	1.5	97.0	1.4
	1 x F/T	1.8	97.8	0.4	1.7	97.0	1.3
	3 x F/T	1.7	97.9	0.4	1.6	97.1	1.3
	6 x F/T	1.7	97.9	0.4	1.6	97.1	1.3
	5°C	1.7	97.9	0.4	1.6	97.1	1.3
F9	initial	1.5	98.2	0.3	1.3	97.2	1.5
	1 x F/T	1.5	98.1	0.4	1.4	97.3	1.3
	3 x F/T	1.4	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
	6 x F/T	1.5	98.1	0.4	1.4	97.3	1.3
	5°C	1.5	98.1	0.4	1.4	97.3	1.3
F10	initial	1.6	98.1	0.3	1.5	97.0	1.5
	1 x F/T	1.7	97.9	0.4	1.6	97.1	1.3
	3 x F/T	1.7	98.0	0.4	1.6	97.1	1.3
	6 x F/T	1.7	98.0	0.4	1.6	97.1	1.3
	5°C	1.7	97.9	0.4	1.5	97.3	1.3
F11	initial	1.4	98.3	0.3	1.3	97.3	1.5
	1 x F/T	1.4	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
	3 x F/T	1.4	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
	6 x F/T	1.4	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
	5°C	1.4	98.2	0.4	1.4	97.3	1.3
F12	initial	1.5	98.2	0.3	1.3	97.2	1.5
	1 x F/T	1.7	98.0	0.4	1.6	97.1	1.3
	3 x F/T	1.8	97.8	0.4	1.7	97.0	1.3
	6 x F/T	2.0	97.6	0.4	1.9	96.8	1.3
	5°C	1.5	98.1	0.4	1.3	97.4	1.3

[0749]

[0750]

결과 및 논의

[0751]

데이터는 응집체 형성이 주로 pH에 의해 구동된다는 것을 나타낸다. 6회 F/T 주기 후 결과를 비교함으로써, pH 6.0 또는 6.2의 제형이 pH 5.7에서 제형화된 용액과 비교하여 0.2~0.6%로 약간 증가된 HMW 함량을 나타낸다는 것은 분명하다. F3 및 F7과 같은 L-아르기닌을 함유하는 제형은 6회 F/T 주기 후 가장 낮은 수준의 응집을 나타냈다. 일반적으로, 동결/해동 스트레스는 5°C에서의 21일 후의 결과와 비교하여 HMW 함량을 유의하게 증가시키지 않는 것으로 요약될 수 있다.

[0752]

6.3.2. 유백광 및 추가의 파라미터의 측정

[0753]

테스트된 모든 제형의 유백광, 삼투질 농도, pH 값 및 단백질 농도는 6회 F/T 주기 및 5°C에서 3주 동안 보관 후에도 변하지 않은 상태로 유지되었다. 가장 낮은 수준의 유백광이 완충제 무함유 제형 (F11 및 F12)에서 관찰되었다.

표 27

유백광 (FNU), 삼투질 농도 (mOsm/kg), pH 값 및 단백질 농도 (g/L)의 초기 값 및 1/3/6회 F/T 주기 후의 값

제형	성분	샘플 채취 시점	유백광 FNU	삼투질 농도 mOsmol·kg ⁻¹	pH	단백질 농도 g·L ⁻¹
F1	10 mM 아세테이트 + 6.5 mM 석시네이트 + 185 mM 소르비톨 + 0.02 % PS20, pH 5.7	초기	7.7	306	5.6	153
		1 x F/T	8.0	307	5.6	150
		3 x F/T	8.1	308	5.7	151
		6 x F/T	8.1	307	5.7	153
		5°C	8.8	306	5.7	151
F2	10 mM 아세테이트 + 200 mM 소르비톨 + 0.02 % PS20, pH 5.7	초기	4.8	304	5.7	153
		1 x F/T	5.2	305	5.6	152
		3 x F/T	4.8	306	5.6	153
		6 x F/T	5.4	306	5.7	152
		5°C	5.6	306	5.7	150
F3	10 mM 아세테이트 + 50 mM L-아르기닌 HCl + 110 mM 소르비톨 + 0.02 % PS20, pH 5.7	초기	11.1	292	5.7	153
		1 x F/T	11.8	292	5.6	152
		3 x F/T	12.1	292	5.6	152
		6 x F/T	12.2	291	5.6	153
		5°C	11.5	292	5.6	150
F4	10 mM 석시네이트 + 185 mM 소르비톨 + 0.02 % PS20, pH 6.2	초기	10.6	306	6.1	154
		1 x F/T	11.1	296	6.1	150
		3 x F/T	12.1	300	6.1	151
		6 x F/T	11.3	301	6.1	151
		5°C	11.3	300	6.1	151
F5	10 mM 아세테이트 + 95 mM 만니톨 + 95 mM 트레할로오스 + 0.02 % PS20, pH 5.7	초기	4.7	307	5.6	154
		1 x F/T	4.9	302	5.6	151
		3 x F/T	5.4	305	5.6	153
		6 x F/T	5.1	305	5.6	153
		5°C	4.9	306	5.6	150

[0754]

제형	성분	샘플 채취 시점	유백광 FNU	삼투질 농도 mOsmol·kg ⁻¹	pH	단백질 농도 g·L ⁻¹
F6	10 mM 아세테이트 + 185 mM 트레할로오스 + 0.02 % PS20, pH 5.7	초기	4.5	309	5.6	152
		1 x F/T	4.7	306	5.6	152
		3 x F/T	5.0	309	5.6	152
		6 x F/T	4.8	309	5.6	151
		5°C	4.7	309	5.6	150
F7	10 mM 아세테이트 + 50 mM L-아르기닌 HCl + 110 mM 트레할로오스 + 0.02 % PS20, pH 5.7	초기	10.6	307	5.7	152
		1 x F/T	11.2	303	5.6	151
		3 x F/T	11.8	301	5.6	151
		6 x F/T	11.0	305	5.6	153
		5°C	12.0	304	5.6	152
F8	4.4 mM 석시네이트 + 185 mM 트레할로오스 + 0.02 % PS20, pH 6.0	초기	6.2	300	5.9	148
		1 x F/T	6.4	291	5.9	150
		3 x F/T	6.7	296	5.9	151
		6 x F/T	6.3	295	5.9	152
		5°C	6.2	296	5.9	151
F9	4.4 mM 석시네이트 + 50 mM L-아르기닌 HCl + 110 mM 트레할로오스 + 0.02 % PS20, pH 6.0	초기	11.9	303	5.9	153
		1 x F/T	12.4	294	5.9	151
		3 x F/T	12.9	296	5.8	153
		6 x F/T	12.3	295	5.8	153
		5°C	11.8	295	5.9	150
F10	4.4 mM 석시네이트 + 95 mM 만니톨 + 95 mM 트레할로오스 + 0.02 % PS20, pH 6.0	초기	6.0	314	5.9	153
		1 x F/T	5.8	298	5.9	151
		3 x F/T	6.6	298	5.8	150
		6 x F/T	6.1	298	5.8	153
		5°C	5.9	301	5.9	150
F11	완충제 무함유, 200 mM 트레할로오스, 0.02 % PS20, pH 5.7	초기	3.4	322	5.6	154
		1 x F/T	3.3	305	5.6	150
		3 x F/T	3.7	306	5.6	151
		6 x F/T	3.6	305	5.7	153
		5°C	3.6	306	5.6	152
F12	부형제 무함유, 0.02 % PS20, pH 5.7	초기	3.5	29	5.6	151
		1 x F/T	3.8	25	5.6	152
		3 x F/T	4.0	25	5.6	151
		6 x F/T	3.8	25	5.6	151
		5°C	3.6	27	5.6	151

[0755]

[0756] **결합 활성**

[0757] IL23 결합 활성의 SPR (Biacore) 측정 결과는 동결/해동 주기가 분자의 결합 활성에 영향을 미치지 않는 것을 나타낸다. 상기 결합 활성은 96~117%의 범위이다.

[0758] **결과 및 논의**

[0759] 측정된 유백광은 제형에 좌우된다. IL-23의 결합 뿐만 아니라 pH 값, 삼투질 농도, 유백광 및 단백질 농도는 본질적으로 변하지 않은 상태로 유지되었으므로, 스트레스 조건 (5°C에서 F/T 및 유지 시간)에 관계 없이 전체 조사 기간 동안 모든 제형에 대해 안정하게 유지되었다.

[0760] **6.3.3. 입자의 측정**

[0761] 후속 표는 각 STP에 대한 입자 수를 요약한다. 어떠한 명확한 경향도 테스트 중인 모든 제형에 대해 관찰될 수 없었다. 제형 F3, F7 및 F9는 테스트 중인 다른 제형과 비교하여 약간 증가된 양의 SVP를 나타낸다. 이러한 관찰은 주로 ≥ 2 μm 및 ≥ 10 μm의 SVP에 대해 나타났다.

표 28

육안으로 보이지 않는 입자 - MFI: 초기 값 및 5°C 에서 3 주 동안 1, 3 및 6 회 F/T 주기 후의 값

처리	입자 크기	측정 입자의 수											
		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12
초기	≥2 μm	505	1104	1604	723	508	1046	878	1259	622	1255	1314	673
	≥10 μm	44	32	50	34	31	38	18	71	19	38	41	36
	≥25 μm	2	2	2	2	2	3	2	7	2	1	2	2
1x F/T	≥2 μm	1443	660	2426	831	710	883	2784	1260	2557	1070	925	1759
	≥10 μm	49	19	639	18	38	21	683	28	995	45	35	63
	≥25 μm	1	0	6	2	5	2	1	2	8	4	1	2
3x F/T	≥2 μm	1485	836	2764	1440	717	656	3501	698	2708	901	520	1513
	≥10 μm	79	42	898	56	49	44	604	34	950	60	30	59
	≥25 μm	6	6	10	3	2	3	10	5	3	5	5	3
6x F/T	≥2 μm	1392	1008	4551	1214	714	1121	3265	1051	2752	810	925	1868
	≥10 μm	81	41	1089	31	48	69	518	38	1209	60	43	54
	≥25 μm	7	10	41	4	9	6	17	1	5	7	3	3
5°C	≥2 μm	1780	1259	2222	1341	555	784	2148	879	2825	1343	983	2131
	≥10 μm	121	37	439	54	32	35	599	17	815	50	38	80
	≥25 μm	4	1	6	6	3	4	2	1	2	6	3	7

[0762]

[0763] **결과 및 논의**

[0764] 유사한 경향이 ≥ 2 μm의 입자에 대해 관찰되는 반면, ≥ 10 μm의 크기를 갖는 입자의 약간의 증가가 다른 것과 비교하여 F3, F7 및 F9에 대해 관찰되었다. ≥ 25 μm 입자의 경우, 6x F/T 후의 F3에 대한 약간의 증가가 관찰되었다. 전반적으로, 입자 형성은 테스트된 모든 제형에 대해 F/T 동안 주요 문제가 아니었다.

[0765] **6.4. 추가의 분석 및 결과**

[0766] 또한, 테스트된 11개 제형에 대해 추가의 분석을 수행하여 하기 결과를 나타냈다 (동결/해동 주기는 상기에서 기재된 바와 같았음).

[0767] ● 약한 양이온 교환 크로마토그래피 (WCX)는 주요 피크인 APG 및 BPG 분포의 백분율이 연구 동안 테스트된 모든 제형에 대해 일정한 수준으로 유지되었다는 것을 나타냈다. 주요 피크인 APG 및 BPG의 수준은 6회 동결/해동 주기 동안 유의하게 변하지 않았다. 주요 피크는 65~67%의 범위이고, APG 함량은 21~23%의 범위이고, BPG 함량은 약 11~14%의 범위이었다. 상기 제형들 사이의 어떠한 차이도 관찰되지 않았다.

[0768] **6.5. 결과의 요약**

[0769] 그 결과를 하기와 같이 요약할 수 있다:

[0770] - 육안 검사: 6회 F/T 주기 후, 어떠한 관찰도 모든 제형에 대한 육안 검사 동안 이루어질 수 없었다.

[0771] - SVP: 육안으로 보이지 않는 입자 수준과 관련하여, 어떠한 주요 문제도 관찰될 수 없었다. 다른 제형과 비교

하여 F3, F7 및 F9에 대한 약간의 증가가 있었지만, 약전의 사양 보다 유의하게 낮았다.

[0772] - HP-SEC 및 UP-SEC: HP-SEC 및 UP-SEC와 같이 단백질 완전성에 중점을 둔 테스트 방법의 경우, F3은 가장 안정한 제형이고 F4는 가장 덜 안정한 것으로 나타났다. 어떠한 완충제 또는 부형제도 포함하지 않는 F12는 동결/해동 주기 동안 허용 가능한 안정성을 나타냈다.

[0773] - IEC: IEC 결과의 경우, 어떠한 제형에 대한 식별도 관찰될 수 없었다. F/T 주기는 APG와 BPG의 기여에 부정적인 영향을 미치지 않는다.

[0774] - 유백광은 제형에 좌우되며, 부형제 무함유 또는 완충제 무함유 제형에서 4 FNU 내지 13 FNU의 범위이다.

[0775] - 결합 뿐만 아니라 pH 값, 삼투질 농도, 유백광 및 단백질 농도는 스트레스 조건 (5°C에서 F/T 및 유지 시간)에 관계 없이 전체 조사 기간 동안 모든 제형에 대해 변하지 않은 상태로 유지되었다.

[0776] 본 실시예에서 테스트 중인 제형 대부분이 150 mg/mL 제형에 대해 실행 가능한 제형인 것으로 요약될 수 있다. 단백질 안정성에 대한 동결/해동 스트레스의 경미한 영향만 관찰되었다. 소르비톨을 함유하는 제형에 대한 의학적 우려로 인해, 이러한 제형은 프리토오스 불내증 환자를 또한 다루기 위해 덜 유리할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 다른 환자들에게는 소르비톨 함유 용액이 유용할 수 있다. 대체로, 안정성을 나타내는 파라미터의 경미한 차이만이 F/T에 대한 노출 후 제형들 사이에서 검출될 수 있었다. 예를 들어, 제형 F3은 단량체 함량 (HP-SEC)에서 가장 안정하였지만, 반대로 육안으로 보이지 않는 입자의 증가된 수준이 검출될 수 있었다.

[0777] **7. 제형 안정성에 대한 pH의 영향**

[0778] 150 mg/mL 리산키주맙 제형의 안정성에 대한 pH 값의 영향을 표 29에 나타난 제형으로 시험하였다.

표 29

제형의 조성

제형	pH	아세테이트	트레할로오스	폴리소르베이트 20
F1	5.0	10 mM	185 mM	0.2 mg/mL
F2	5.2			
F3	5.5			
F4	5.7			
F5	5.9			
F6	6.2			

[0779]

[0780] **7.1. 제형의 제조**

[0781] 이전에 기재된 바와 같이 제형들을 제조하였다.

[0782] **7.2. 분석**

[0783] 보관 전 초기 뿐만 아니라 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 및 36 개월 보관시에 샘플의 측정을 수행하였다. HIC, UP-SEC, IEC 뿐만 아니라 점도, 해제력 및 활주력 및 결합 특이성 측정을 비롯한 다양한 분석 방법을 사용하였다. 사용된 분석 방법에 대한 추가의 상세한 내용은 하기에서 기재된다.

[0784] **7.3. 결과**

[0785] **7.3.1. 단량체 함량의 측정**

[0786] UP-SEC 분석을 사용하여 이전 실시예에서와 같이 단량체 함량을 측정하였으며, 그 결과는 표 30에 나타나 있다.

표 30

다양한 pH 값을 갖는 제형의 UP-SEC 단량체 (%) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6
초기	0	98.3	98.3	98.2	98.0	97.8	97.3
5°C	3	98.1	98.1	97.9	97.7	97.4	96.8
5°C	6	98.0	98.0	97.8	97.6	97.4	96.9
5°C	9	97.5	97.5	97.3	97.2	97.0	96.5
5°C	12	97.5	97.5	97.4	97.2	97.0	96.5
5°C	18	97.6	97.6	97.5	97.4	97.2	96.8
5°C	24	97.3	97.4	97.3	97.2	97.0	96.6
5°C	36	97.1	97.0	97.0	96.9	96.8	96.0
25°C	1	97.6	97.6	97.4	97.2	97.0	96.4
25°C	3	96.4	96.6	96.5	96.4	96.1	95.7
25°C	6	95.1	95.4	95.7	95.7	95.5	95.1
25°C	9	93.4	94.0	94.4	94.5	94.4	94.0
25°C	12	92.3	93.1	93.8	93.9	93.9	93.5
40°C	1	94.2	94.6	94.9	94.8	94.7	94.3
40°C	3	87.6	89.0	90.3	90.6	90.8	90.7

[0787]

[0788]

결과 및 논의

[0789]

단량체 함량 측정은 테스트된 제형이 pH 5.0 내지 6.2의 테스트된 pH 값 범위에 걸쳐 안정하였다는 것을 나타낸다. 따라서, 광범위한 pH 값이 150 mg/mL 리산키주맙의 높은 안정성 제형을 획득하기 위해서 적용 가능하다. 높은 단량체 값은 대략 5.7의 pH 값에 대해 획득된 반면, 상대적으로 낮은 단량체 함량은 약 pH 5.0의 보다 산성 조건에서 측정되었다 (예를 들어, 25°C 또는 40°C에서 pH 5.0의 마지막 측정 지점 참조). 따라서, 약 5.7의 pH를 갖는 고농도의 리산키주맙 (여기서, 150 mg/mL)의 제형은 특히 본 실시예의 제공된 제형에서 특히 유리한 것으로 판명되었다.

[0790]

7.3.2. HMW 함량의 측정

[0791]

또한, UP-SEC를 사용하여 제형의 HMW 함량을 결정하고 하기 결과를 획득하였다:

표 31

다양한 pH 값을 갖는 제형의 UP-SEC HMW (%) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6
초기	0	0.8	0.9	1.1	1.2	1.4	1.9
5°C	3	1.0	1.1	1.3	1.4	1.8	2.4
5°C	6	1.1	1.2	1.4	1.6	1.8	2.3
5°C	9	1.3	1.4	1.6	1.7	1.9	2.4
5°C	12	1.4	1.4	1.6	1.7	2.0	2.4
5°C	18	1.4	1.5	1.6	1.7	1.9	2.3
5°C	24	1.8	1.8	1.9	2.1	2.3	2.7
5°C	36	1.8	1.9	2.0	2.1	2.3	2.8
25°C	1	1.3	1.4	1.6	1.8	2.1	2.7
25°C	3	1.7	1.8	2.1	2.3	2.6	3.0
25°C	6	2.1	2.2	2.3	2.4	2.6	3.1
25°C	9	2.6	2.6	2.9	2.8	3.0	3.4
25°C	12	2.9	2.9	2.8	3.0	3.1	3.5
40°C	1	2.5	2.5	2.7	2.9	3.1	3.6
40°C	3	4.9	4.5	4.3	4.5	4.6	4.8

[0792]

[0793] 결과 및 논의

[0794] HMW 함량은 단량체 측정과 상관 관계가 있다. 전반적으로, 테스트된 제형은 다양한 pH 값에 대해 안정하였다. HMW 함량의 특히 낮은 증가는 약 5.7의 pH 값에 대해 수득되었다. 그러나, 보다 높은 pH 값 (예를 들어, 6.2의 pH)은 HMW 값을 약간 더 높게 만든 것으로 보인다.

[0795] 7.3.3. LMW 함량의 측정

[0796] LMW 함량을 UP-SEC 분석으로 측정하여 하기 결과를 나타냈다:

표 32

다양한 pH 값을 갖는 제형의 UP-SEC LMW (%) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6
초기	0	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
5°C	3	0.9	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
5°C	6	0.9	0.8	0.9	0.9	0.8	0.8
5°C	9	1.2	1.2	1.1	1.1	1.1	1.1
5°C	12	1.1	1.1	1.1	1.0	1.0	1.0
5°C	18	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
5°C	24	0.9	0.8	0.8	0.7	0.7	0.7
5°C	36	1.1	1.1	1.0	1.0	0.9	1.2
25°C	1	1.2	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0
25°C	3	1.8	1.6	1.4	1.4	1.4	1.3
25°C	6	2.8	2.4	2.0	1.9	1.9	1.8
25°C	9	4.1	3.5	2.7	2.8	2.7	2.6
25°C	12	4.8	4.1	3.4	3.1	3.0	3.0
40°C	1	3.3	2.9	2.5	2.3	2.2	2.1
40°C	3	7.5	6.5	5.4	5.0	4.7	4.5

[0797]

[0798]

결과 및 논의

[0799]

LMW 함량은 단량체 측정과 상관 관계가 있다. LMW 함량의 특히 낮은 증가는 약 5.7의 pH 값에 대해 수득되었다. 그러나, 보다 낮은 pH 값은 LMW 값을 약간 더 높게 만든 것으로 보인다. 전반적으로, 테스트된 제형은 다양한 pH 값에 대해 안정하였다.

[0800]

7.3.4. 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)에 의한 종의 측정

[0801]

2이온 종의 측정을 이온 교환 크로마토그래피에 의해 수행하였다. 그 다음, 그 결과를 주요 피크, 산성 피크 그룹 (APG) 및 염기성 피크 그룹 (BPG)으로 분류하였다.

표 33

다양한 pH 값을 갖는 제형의 주요 피크의 IEC (%) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6
초기	0	72	71	71	72	72	71
5°C	3	71	71	71	71	70	70
5°C	6	70	70	70	70	70	70
5°C	12	68	70	71	71	71	71
5°C	18	67	69	70	70	71	70
5°C	24	65	67	68	69	69	68
5°C	36	65	66	68	69	69	69
25°C	1	68	68	69	69	69	69
25°C	3	61	62	63	64	64	65
25°C	6	52	54	57	58	59	60
25°C	12	39	43	48	50	51	53
40°C	1	46	48	50	52	54	55
40°C	3	25	26	28	31	33	35

[0802]

표 34

다양한 pH 값을 갖는 제형의 APG 의 IEC (%) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6
초기	0	22	22	22	22	22	22
5°C	3	22	22	23	23	23	23
5°C	6	23	23	23	23	23	23
5°C	12	20	20	20	20	21	21
5°C	18	22	22	23	23	23	23
5°C	24	20	21	21	21	22	22
5°C	36	21	22	22	22	23	23
25°C	1	23	24	24	24	24	24
25°C	3	27	28	28	27	28	27
25°C	6	32	33	33	33	32	32
25°C	12	34	37	39	39	38	38
40°C	1	37	38	39	38	37	37
40°C	3	55	59	61	60	59	58

[0803]

표 35

다양한 pH 값을 갖는 제형의 BPG 의 IEC (%) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6
초기	0	6	6	7	6	7	7
5°C	3	7	7	7	7	7	7
5°C	6	7	7	7	7	7	7
5°C	12	12	10	9	9	8	8
5°C	18	11	9	8	7	7	6
5°C	24	15	13	11	10	9	9
5°C	36	15	12	10	9	8	8
25°C	1	9	8	8	7	8	8
25°C	3	12	11	9	9	8	8
25°C	6	16	13	10	9	9	8
25°C	12	27	20	14	11	10	9
40°C	1	17	14	11	10	9	9
40°C	3	20	15	10	9	8	7

[0804]

[0805] 결과 및 논의

[0806] IEC 측정은 전반적으로 테스트된 제형이 안정적이었다는 것을 나타낸다. 모든 pH 값은 주요 피크의 높은 함량을 초래하였다. 5.7의 중간 pH 값 및 약 5.7의 pH 값이 각각 APG 또는 BPG 종의 증가를 나타내는 최고 및 최저 테스트 pH 값과 비교하여 좋은 질충을 나타냈다는 것은 주목할 만하다. 따라서, 약 5.7의 pH가 유리한 것으로 판명되었다.

[0807] 7.3.5. 소수성 상호 작용 크로마토그래피 (HIC)에 의한 종의 측정

[0808] 리산키주막의 변이체/아종의 측정을 소수성 상호 작용 크로마토그래피 (HIC)에 의해 수행하였다. 그 다음, 그 결과를 주요 피크, 피크 이전 및 피크 이후로 분류하였다.

표 36

다양한 pH 값을 갖는 제형의 주요 피크의 HIC (%) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6
초기	0	96.8	96.7	96.7	96.7	96.4	96.0
5°C	3	96.7	96.7	96.7	96.6	96.3	95.8
5°C	6	96.7	96.7	96.7	96.5	96.5	95.9
5°C	12	97.2	97.2	97.1	97.1	96.9	96.6
5°C	18	96.0	96.1	96.2	96.1	95.9	95.6
5°C	24	96.7	96.7	96.9	96.8	96.7	96.5
5°C	36	95.3	95.4	95.7	95.7	95.7	95.4
25°C	1	96.2	96.1	96.1	95.9	95.7	95.3
25°C	3	95.4	95.3	95.4	95.4	95.1	94.7
25°C	6	94.7	95.0	95.1	95.1	95.1	94.8
25°C	12	93.8	94.1	94.6	94.7	94.7	94.4
40°C	1	93.6	94.2	94.3	94.2	94.2	93.6
40°C	3	88.5	89.8	90.4	90.8	90.7	90.7

[0809]

표 37

다양한 pH 값을 갖는 제형의 피크 이전의 HIC (%) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6
초기	0	1.8	1.7	1.7	1.6	1.6	1.6
5°C	3	1.9	1.9	1.8	1.8	1.8	1.8
5°C	6	1.9	1.9	1.7	1.8	1.6	1.7
5°C	12	1.6	1.5	1.4	1.3	1.3	1.3
5°C	18	2.1	2.0	1.8	1.8	1.7	1.6
5°C	24	1.8	1.7	1.5	1.4	1.4	1.4
5°C	36	2.2	2.0	1.7	1.5	1.5	1.4
25°C	1	2.1	2.1	2.0	1.9	2.0	1.9
25°C	3	2.8	2.7	2.4	2.3	2.3	2.5
25°C	6	3.3	3.0	2.7	2.5	2.4	2.3
25°C	12	4.1	3.6	3.1	2.8	2.7	2.6
40°C	1	3.7	3.3	3.1	3.0	2.8	3.0
40°C	3	7.5	6.4	6.1	5.6	5.5	5.4

[0810]

표 38

다양한 pH 값을 갖는 제형의 피크 이후의 HIC (%) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6
초기	0	1.5	1.6	1.6	1.7	2.0	2.4
5°C	3	1.4	1.4	1.6	1.7	1.9	2.5
5°C	6	1.4	1.4	1.6	1.7	1.9	2.3
5°C	12	1.2	1.2	1.4	1.6	1.7	2.1
5°C	18	1.9	1.9	2.0	2.1	2.4	2.8
5°C	24	1.5	1.6	1.6	1.7	1.9	2.1
5°C	36	2.5	2.6	2.6	2.8	2.8	3.2
25°C	1	1.8	1.8	2.0	2.2	2.3	2.9
25°C	3	1.8	1.9	2.2	2.2	2.6	2.9
25°C	6	2.1	2.1	2.3	2.4	2.5	2.9
25°C	12	2.0	2.1	2.2	2.4	2.5	2.9
40°C	1	2.7	2.6	2.6	2.8	2.9	3.5
40°C	3	4.1	3.8	3.5	3.6	3.8	3.9

[0811]

[0812] **결과 및 논의**

[0813] HIC 측정은 전반적으로 테스트된 제형이 안정적이었다는 것을 나타낸다. 모든 pH 값은 주요 피크의 높은 함량을 초래하였다. 5.7의 중간 pH 값 및 약 5.7의 pH 값이 각각 피크 이전 및 피크 이후의 증가를 나타내는 최고 및 최저 테스트 pH 값과 비교하여 좋은 절충을 나타냈다는 것은 주목할 만하다.

[0814] **7.3.6. 결합 활성**

[0815] Biacore T200을 이용하여 IL-23에 대한 리산키주맵의 결합 활성의 측정을 수행하였다. 하기 결과를 수득하였다:

표 39

다양한 pH 값을 갖는 제형의 결합 활성 (%)

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6
초기	0	103	103	103	106	105	107
5°C	6	101	104	102	103	104	103
5°C	12	94	97	96	93	97	99
5°C	18	104	102	102	106	105	105
5°C	24	102	96	101	100	97	102
5°C	36	95	97	96	95	96	98
25°C	3	109	107	106	106	103	103
25°C	6	105	99	99	100	103	103
25°C	12	93	101	93	94	92	97
40°C	3	98	100	100	98	97	101

[0816]

표 40

다양한 pH 값을 갖는 제형의 특이적 결합 활성 (%)

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6
초기	0	100	100	100	100	100	100
5°C	6	100	99	99	99	99	99
5°C	12	99	100	100	100	100	100
5°C	18	99	99	99	100	100	100
5°C	24	99	99	99	99	99	99
5°C	36	100	100	100	100	100	100
25°C	3	99	99	99	99	99	99
25°C	6	98	98	99	98	99	98
25°C	12	98	98	98	98	98	98
40°C	3	96	96	97	97	98	98

[0817]

[0818] **결과 및 논의**

[0819] 상기 결합 활성 측정은 전반적으로 테스트된 제형의 높은 값을 나타낸다. 따라서, 테스트된 제형은 5.0 내지 6.2의 pH 범위에서 높은 결합 활성이 달성되도록 리산키주맵을 안정화시킨다.

[0820] **7.3.7. 유백광의 측정**

[0821] 또한, 제형의 유백광을 측정하였다. 유백광은 분석 시간에 따라 약간 변하지만, 전반적으로 3 내지 11의 범위에서 매우 일정하게 유지되었다. 그 결과는 제형이 전반적으로 안정하다는 것을 나타낸다. 보다 낮은 pH 값이 일반적으로 보다 높은 pH 값 (pH 6.2에 대해 7~11 FNU) 보다 더 낮은 유백광 (pH 5.0에 대해 3~6 FNU)을 나타낸다는 것은 주목할 만하다. 5.7의 중간 pH는 5 내지 7 FNU의 범위의 유백광을 나타냈는데, 이는 약 5.7의 pH를 갖는 제형을 제공하는 것이 특히 본 실시예에 따른 제형에서 유리하다는 것을 나타낸다.

[0822] 7.3.8. 점도 및 주사기 활주력 및 해제력의 측정

[0823] 추가의 파라미터로서, 평균 및 최대 활주력 뿐만 아니라 해제력을 포함하는 점도 및 주사기 힘을 측정하였다. 하기 결과를 수득하였다:

표 41

시간 경과에 따라 다양한 pH 값을 갖는 테스트된 제형의 점도 (mPas) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6
초기	0	8.5	8.8	9.2	9.6	9.9	10.3
5°C	6	8.5	8.6	9.0	9.2	9.5	10.0
5°C	12	8.7	8.7	8.9	9.3	9.7	10.1
5°C	24	8.8	9.0	9.3	9.5	9.4	10.4
5°C	36	8.6	8.7	8.9	9.4	9.8	10.3
25°C	6	8.7	8.8	8.9	9.2	9.5	10.0
25°C	12	8.7	8.5	9.0	9.3	9.7	10.3

[0824]

표 42

시간 경과에 따라 다양한 pH 값을 갖는 테스트된 제형의 최대 활주력 (N) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6
초기	0	6.3	5.9	6.0	6.6	6.0	7.1
5°C	3	6.4	6.9	6.3	6.5	6.5	7.0
5°C	6	8.4	7.1	6.3	6.3	6.2	6.7
5°C	9	7.7	8.5	6.4	6.3	7.1	6.9
5°C	12	9.4	7.6	6.6	6.9	7.3	6.8
5°C	18	9.2	10.4	8.4	6.5	6.9	7.0
5°C	24	9.0	8.2	7.7	7.7	6.9	6.6
5°C	36	9.2	8.3	7.7	7.7	6.9	7.1
25°C	1	7.0	8.6	7.3	6.4	6.0	5.6
25°C	3	11.8	10.0	8.5	7.3	8.3	6.8
25°C	6	12.4	11.9	11.0	11.2	8.4	7.2
25°C	9	12.9	13.3	13.2	10.7	11.1	8.4
25°C	12	13.6	16.7	13.7	11.9	12.5	10.2
40°C	1	10.8	10.3	11.8	8.7	7.9	7.2
40°C	3	18.1	20.9	20.6	18.0	17.1	13.4

[0825]

표 43

시간 경과에 따라 다양한 pH 값을 갖는 테스트된 제형의 평균 활주력 (N) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6
초기	0	5.9	5.6	5.6	6.1	5.7	6.5
5°C	3	5.9	6.3	5.8	6.0	6.1	6.5
5°C	6	7.4	6.5	5.9	5.9	5.9	6.4
5°C	9	6.9	7.7	6.0	5.9	6.6	6.5
5°C	12	8.1	6.8	6.2	6.5	6.8	6.4
5°C	18	8.1	9.2	7.6	6.1	6.5	6.6
5°C	24	7.9	7.2	7.0	7.1	6.4	6.2
5°C	36	8.0	7.6	7.1	7.1	6.5	6.7
25°C	1	6.5	7.5	6.6	6.0	5.7	5.4
25°C	3	9.8	8.8	7.7	6.9	7.6	6.4
25°C	6	10.1	9.7	9.0	9.6	7.6	6.8
25°C	9	10.6	11.1	10.8	8.6	9.3	7.6
25°C	12	10.8	13.5	10.8	9.7	9.9	8.6
40°C	1	9.2	8.5	9.6	7.5	7.1	6.6
40°C	3	14.1	15.8	14.5	12.9	12.5	10.5

[0826]

표 44

시간 경과에 따라 다양한 pH 값을 갖는 테스트된 제형의 해제력 (N) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6
초기	0	3.9	3.9	4.1	4.1	4.1	4.1
5°C	3	4.9	4.9	5.2	5.1	5.1	5.0
5°C	6	4.4	4.4	4.5	4.6	4.6	4.6
5°C	9	4.0	4.0	4.0	4.2	4.1	4.1
5°C	12	4.7	4.6	4.6	4.6	4.7	4.7
5°C	18	4.7	4.6	4.7	4.8	4.8	4.9
5°C	24	4.6	4.4	4.6	4.6	4.6	4.9
5°C	36	4.5	4.5	4.7	4.7	4.7	4.6
25°C	1	4.4	4.6	4.7	5.0	4.6	4.4
25°C	3	5.5	5.5	5.7	5.7	5.7	5.5
25°C	6	5.4	5.3	5.2	5.4	5.2	5.4
25°C	9	5.4	5.2	5.3	5.0	5.0	5.0
25°C	12	5.4	5.3	5.3	5.3	5.3	5.4
40°C	1	5.4	5.3	5.4	5.5	5.4	5.3
40°C	3	7.0	6.7	6.7	6.2	6.5	6.1

[0827]

[0828] **결과 및 논의**

[0829] 상기 점도 측정은 보다 높은 pH 값에 대해 약간 더 높은 점도를 나타냈다. 따라서, pH 5.7과 같은 보다 낮은 pH 값이 보다 낮은 점도를 갖는 제형을 수득하기 위해서 유리할 수 있다. 활주력과 해제력의 기계적 측정은 전

반적으로 매우 유사한 성능을 나타냈다.

7.4. 추가의 분석 및 결과

또한, 테스트된 6개 제형에 대해 추가의 분석을 수행하여 하기 결과를 나타냈다. 보관 시간 및 온도는 상기에 서 기재된 바와 같다.

● 상기 단백질 농도는 테스트된 다양한 보관 온도, 각각 5℃, 25℃ 및 40℃에서 36, 24, 12 및 3 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 단백질 농도의 작은 편차 (145~155 mg/mL (24 개월) 및 145~158 mg/mL (36 개월))는 분석중 변이로 인한 것이다.

● 상기 pH 값은 테스트된 다양한 보관 온도, 각각 5℃, 25℃ 및 40℃에서 36, 24, 12 및 3 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 따라서, 측정된 pH 값은 4.9~6.3의 범위이었다.

● 상기 삼투질 농도는 테스트된 다양한 보관 온도, 각각 5℃, 25℃ 및 40℃에서 36, 24, 12 및 3 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 테스트된 값은 301~323 mOsm/kg의 범위이었다.

● 단백질 관련 입자 및 이물질은 테스트된 다양한 보관 온도에서 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 낮게 유지되었다.

7.5. 결과의 요약

상기 제형은 최대 24 및 36 개월의 긴 보관 시간 동안 테스트된 모든 pH 값에서 안정하였다. 온도가 안정성에 영향을 미치는 것으로 보였지만 (즉, 보다 높은 온도가 보다 많은 불안정성 관련 효과를 유발함), 모든 제형은 심지어 고온에서도 충분한 안정성을 초래하였다.

요약하면, 5.7 및 약 5.7 (예를 들어, 5.5, 5.9)의 pH 값이 사용된 테스트 조건하에 나타나서 보관 파라미터와 관련하여 유리한 절충을 초래하였다. 예를 들어, UP-SEC 측정은 pH 5.7에 대해 중간 정도 내지 낮은 HMW 및 LMW 값을 나타냈으며, 가장 높은 pH와 가장 낮은 pH는 각각 가장 높은 HMW와 LMW 함량을 나타냈다. 유사한 결과를 IEC 및 HIC 측정에서도 획득하였다.

8. 제형 안정성에 대한 아세테이트 농도의 영향

다양한 농도의 아세테이트를 함유하는 제형 (표 45 참조)을 3개의 상이한 온도 (5℃, 25℃ 및 40℃)에서 상이한 시점 동안 보관하였다.

표 45

제형의 조성

제형	아세테이트 / mM	PS20	트레할로오스	pH
F1	0	0.2 mg/mL	185 mM	5.7
F2	5			
F3	10			
F4	15			
F5	20			

8.1. 제형의 제조

이전에 기재된 바와 같이 제형들을 제조하였다.

8.2. 분석

보관 전 초기 뿐만 아니라 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 및 36 개월 보관시에 샘플의 측정을 수행하였다. 보관 온도를 5℃, 25℃ 또는 40℃로 조정하였다. 단량체, HMW 및 LMW 함량에 대해 UP-SEC를 사용하고 결합 활성에 대해 Biacore를 사용하여 측정함으로써 분석을 수행하였다. 또한, 활주 및 해제에 필요한 힘 뿐만 아니라 삼투질 농도, 유백광 및 pH 값도 측정하였다. 사용된 분석 방법에 대한 추가의 상세한 내용은 하기에서 기재된다.

[0846] 8.3. 결과

[0847] 8.3.1. 단량체 함량의 측정

[0848] UP-SEC 분석을 수행하여 단량체 함량을 측정하였다. 하기 결과를 수득하였다.

표 46

다양한 양의 아세테이트를 포함하는 제형의 UP-SEC 단량체 (%) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	97.9	97.9	97.9	98.0	98.0
5°C	3	97.6	97.6	97.7	97.7	97.7
5°C	6	97.5	97.5	97.6	97.6	97.5
5°C	9	97.2	---	97.3	---	97.3
5°C	12	97.2	97.2	97.3	97.3	97.3
5°C	18	97.4	97.4	97.4	97.4	97.5
5°C	24	97.2	97.2	97.3	97.2	97.3
5°C	36	97.0	97.0	97.1	97.1	97.0
25°C	0	97.9	97.9	97.9	98.0	98.0
25°C	1	97.3	---	97.3	---	97.4
25°C	3	96.4	96.4	96.4	96.4	96.4
25°C	6	95.7	95.7	95.7	95.7	95.6
25°C	9	94.7	---	94.6	---	94.6
25°C	12	94.1	94.1	94.1	94.1	94.1
40°C	0	97.9	97.9	97.9	98.0	98.0
40°C	1	95.2	---	95.2	---	95.2
40°C	3	90.9	90.8	90.8	90.7	90.8

[0849]

[0850] 결과 및 논의

[0851] 상기 단량체 측정은 상기 제형이 다양한 아세테이트 함량에 대해 안정하다는 것을 나타내는데, 이는 150 mg/mL 리산키주맘을 포함하는 완충제 함유 및 완충제 무함유 제형 및 본 실시예에 따른 제형에 대한 안정성을 나타낸다.

[0852] 8.3.2. HMW 함량의 측정

[0853] 또한, UP-SEC 분석을 통해 제형의 HMW 함량을 결정하여 하기 결과를 수득하였다:

표 47

다양한 양의 아세테이트를 포함하는 제형의 UP-SEC HMW (%) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	1.3	1.3	1.3	1.3	1.2
5°C	3	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
5°C	6	1.7	1.6	1.6	1.6	1.6
5°C	9	1.7	---	1.6	---	1.6
5°C	12	1.9	1.8	1.8	1.7	1.7
5°C	18	1.7	1.7	1.7	1.7	1.6
5°C	24	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
5°C	36	2.2	2.1	2.1	2.1	2.1
25°C	0	1.3	1.3	1.3	1.3	1.2
25°C	1	1.7	---	1.7	---	1.7
25°C	3	2.3	2.2	2.2	2.2	2.2
25°C	6	2.5	2.5	2.4	2.5	2.5
25°C	9	2.7	---	2.7	---	2.7
25°C	12	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9
40°C	0	1.3	1.3	1.3	1.3	1.2
40°C	1	2.7	---	2.6	---	2.7
40°C	3	4.3	4.4	4.4	4.4	4.4

[0854]

[0855] **결과 및 논의**

[0856] 상기 HMW 함량 측정은 상기 제형이 다양한 아세테이트 함량에 대해 안정하다는 것을 나타내는데, 이는 150 mg/mL 리산키주맙을 포함하는 완충제 함유 및 완충제 무함유 제형 및 본 실시예에 따른 제형에 대한 안정성을 나타낸다.

[0857] **8.3.3. LMW 함량의 측정**

[0858] LMW 함량 측정을 위해, UP-SEC 분석을 수행하였다. 하기 결과를 수득하였다.

표 48

다양한 양의 아세테이트를 포함하는 제형의 UP-SEC LMW (%) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	0.8	0.9	0.9	0.8	0.8
5°C	3	0.9	0.9	0.9	0.8	0.8
5°C	6	0.8	0.9	0.9	0.9	0.9
5°C	9	1.1	---	1.1	---	1.1
5°C	12	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
5°C	18	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
5°C	24	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
5°C	36	0.9	0.9	0.8	0.9	0.9
25°C	0	0.8	0.9	0.9	0.8	0.8
25°C	1	1.0	---	1.0	---	0.9
25°C	3	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
25°C	6	1.8	1.8	1.9	1.8	1.9
25°C	9	2.7	---	2.7	---	2.7
25°C	12	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
40°C	0	0.8	0.9	0.9	0.8	0.8
40°C	1	2.2	---	2.2	---	2.2
40°C	3	4.8	4.8	4.8	4.8	4.9

[0859]

[0860] **결과 및 논의**

[0861] 상기 LMW 측정은 상기 제형이 다양한 아세테이트 함량에 대해 안정하다는 것을 나타내는데, 이는 완충제 함유 및 완충제 무함유 제형에 대한 안정성을 나타낸다.

[0862] **8.3.4. 결합 활성의 측정**

[0863] 아세트산 함량이 IL-23에 대한 리산키주맙의 결합 활성에 영향을 미치는지 여부를 분석하기 위해, Biacore 분석을 수행하였다. 상기 결합 활성의 측정은 92~105% 범위의 결합 활성 및 97~100% 범위의 특이적 결합 활성의, 테스트된 모든 제형 및 보관 시간에 대해 사람 IL-23에 대한 높은 결합 활성을 나타낸다. 이러한 결과는 테스트된 제형의 유리한 안정성을 뒷받침하며, 아세테이트 함유 및 완충액 무함유 제형이 본 개시 내용에 따라 적용 가능하다는 것을 나타낸다.

[0864] **8.3.5. 삼투질 농도의 측정**

[0865] 아세테이트 함량도 또한 제형의 삼투질 농도에 영향을 미치므로, 이러한 파라미터를 측정하였다. 상기 결과는 표 49에 나타나 있다.

표 49

다양한 양의 아세테이트를 포함하는 제형의 다양한 온도 및 보관 시간에서의 제형의 삼투질 농도 (mOsm/kg)

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	288	293	309	322	335
5°C	3	290	294	310	324	335
5°C	6	291	296	311	322	334
5°C	9	304	---	309	---	333
5°C	12	292	293	305	320	333
5°C	18	284	287	305	322	330
5°C	24	290	290	306	322	333
5°C	36	288	291	306	322	334
25°C	0	288	293	309	322	335
25°C	1	290	---	309	---	335
25°C	3	288	293	311	322	334
25°C	6	290	295	313	324	334
25°C	9	295	---	311	---	333
25°C	12	294	294	309	312	333
40°C	0	288	293	309	322	335
40°C	1	287	---	308	---	334
40°C	3	291	297	314	324	338

[0866]

[0867] **결과 및 논의**

[0868] 상기 측정은 삼투질 농도가 아세테이트의 첨가량에 따라 약 290 내지 338 mOsm/kg까지 다양다는 것을 나타낸다. 보다 많은 아세테이트를 첨가할수록, 측정된 삼투질 농도가 높아졌다. 대략 310 mOsm/kg의 삼투질 농도가 전형적으로 바람직하고, 10 mM의 아세테이트 농도는 테스트된 제형을 약 310 mOsm/kg (305 내지 314 mOsm/kg의 범위로 측정됨)의 목적하는 삼투질 농도로 생성한다. 또 다른 농도의 아세테이트가 필요하거나 요구되는 경우, 삼투질 농도를 약 310 mOsm/kg으로 조정하기 위해 제형의 다른 화합물 (예를 들어, 트레할로오스와 같은 또 다른 부형제)의 함량을 변경하는 것이 유리할 수 있다.

[0869] **8.3.6. 유백광의 측정**

[0870] 안정성을 평가하기 위해 본 실시예의 제형의 유백광을 또한 측정하였다. 측정된 유백광은 다양한 제형에 대해 4~9 FNU의 범위로 전반적으로 동일하다. 보다 높은 농도의 아세테이트는 보다 낮은 농도 (0 mM 아세테이트에 대해 4~6 FNU) 보다 20 mM 아세테이트에 대해 7~9 FNU의 약간 더 높은 유백광을 나타냈다. 본 실시예에 따른 모든 제형은 측정된 유백광의 관점에서 안정하였다.

[0871] **8.3.7. pH의 측정**

[0872] 다양한 양의 완충제, 즉, 본 실시예에서 아세테이트를 포함하는 제형의 pH 안정성을 결정하기 위해, pH 값을 다양한 온도에서 보관 시간 동안 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타낸다.

표 50

5, 25 또는 40°C 에서 다양한 보관 시간 동안 다양한 양의 아세테이트를 함유하는 제형에 대해 측정된 pH 값

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
5°C	3	5.8	5.8	5.7	5.8	5.8
5°C	6	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
5°C	9	5.8	---	5.8	---	5.8
5°C	12	5.7	5.8	5.8	5.7	5.8
5°C	18	5.7	5.8	5.8	5.8	5.7
5°C	24	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
5°C	36	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
25°C	0	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
25°C	1	5.8	---	5.7	---	5.7
25°C	3	5.8	5.7	5.8	5.8	5.7
25°C	6	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
25°C	9	5.8	---	5.8	---	5.8
25°C	12	5.7	5.8	5.7	5.7	5.8
40°C	0	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
40°C	1	5.8	---	5.8	---	5.7
40°C	3	5.7	5.7	5.7	5.8	5.7

[0873]

[0874] **결과 및 논의**

[0875] pH 값의 측정은 pH가 본 실시예에 따라 테스트된 제형에 대해 전반적으로 일정하게 유지되었다는 것을 입증한다. 따라서, 모든 아세테이트 함량의 경우, 아세테이트를 포함하지 않는 제형을 비롯한 제형은 pH 값과 관련하여 안정하였다.

[0876] **8.3.8. 활주력 및 해제력의 측정**

[0877] 본 실시예에 따른 다양한 제형을 함유하는 주사기에 대한 해제력 뿐만 아니라 최대 및 평균 활주력을 측정하였다. 이러한 측정 결과는 하기에 나타나 있다.

표 51

다양한 양의 아세테이트를 포함하는 제형의 초기 및 5°C, 25°C 또는 40°C 에서 표시된 보관 시간 후의 최대 활주력 (N)

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	6.9	6.3	6.6	7.1	6.7
5°C	3	7.3	7.0	6.3	7.4	7.6
5°C	6	7.5	6.9	6.6	7.0	6.4
5°C	9	8.1	---	7.1	---	6.6
5°C	12	7.5	7.0	7.1	6.7	7.1
5°C	18	7.9	8.8	6.1	5.9	7.0
5°C	24	8.8	7.7	7.1	7.4	5.9
5°C	36	7.8	9.3	7.0	7.4	7.1
25°C	0	6.9	6.3	6.6	7.1	6.7
25°C	1	8.1	---	5.9	---	5.9
25°C	3	9.9	8.2	6.9	7.8	7.3
25°C	6	12.5	12.5	8.5	8.2	7.1
25°C	9	13.9	---	11.8	---	10.5
25°C	12	18.4	14.7	14.5	13.1	10.8
40°C	0	6.9	6.3	6.6	7.1	6.7
40°C	1	11.8	---	11.5	---	7.6
40°C	3	25.1	24.0	16.4	15.6	14.2

[0878]

표 52

다양한 양의 아세테이트를 포함하는 제형의 초기 및 5°C, 25°C 또는 40°C 에서 표시된 보관 시간 후의 평균 활주력 (N)

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	6.3	6.0	6.2	6.6	6.2
5°C	3	6.5	6.4	6.0	6.8	6.9
5°C	6	7.0	6.5	6.2	6.6	6.1
5°C	9	7.2	---	6.6	---	6.2
5°C	12	6.9	6.5	6.6	6.3	6.7
5°C	18	7.2	7.9	5.8	5.7	6.6
5°C	24	8.2	7.2	6.6	7.0	5.6
5°C	36	7.0	8.1	6.6	6.8	6.7
25°C	0	6.3	6.0	6.2	6.6	6.2
25°C	1	7.3	---	5.5	---	5.7
25°C	3	8.2	7.5	6.5	6.9	6.7
25°C	6	10.5	10.5	7.6	7.6	6.7
25°C	9	11.1	---	9.5	---	9.1
25°C	12	14.0	11.9	11.5	10.2	8.9
40°C	0	6.3	6.0	6.2	6.6	6.2
40°C	1	9.5	---	8.8	---	6.8
40°C	3	17.2	16.2	11.9	12.0	10.4

[0879]

표 53

다양한 양의 아세테이트를 포함하는 제형의 초기 및 5°C, 25°C 또는 40°C 에서 표시된 보관 시간 후의 해제력 (N)

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	4.1	4.0	3.9	3.8	4.1
5°C	3	4.5	4.6	4.3	4.4	4.4
5°C	6	4.5	4.3	4.3	4.1	4.4
5°C	9	4.2	---	4.5	---	4.3
5°C	12	4.5	4.4	4.3	4.3	4.3
5°C	18	4.6	4.5	4.7	4.5	4.5
5°C	24	4.7	4.6	4.6	4.6	4.7
5°C	36	4.5	4.6	4.7	4.5	4.6
25°C	0	4.1	4.0	3.9	3.8	4.1
25°C	1	4.3	---	4.3	---	4.7
25°C	3	5.0	5.4	5.0	4.8	5.2
25°C	6	5.1	5.4	5.1	5.0	5.2
25°C	9	5.2	---	5.2	---	4.7
25°C	12	5.5	5.7	5.5	5.1	5.4
40°C	0	4.1	4.0	3.9	3.8	4.1
40°C	1	5.2	---	5.0	---	5.3
40°C	3	6.3	6.0	6.0	5.9	6.0

[0880]

[0881]

결과 및 논의

[0882]

활주력과 해제력의 측정은 모든 제형이 안정하고 활주력과 해제력이 시간 경과에 따라 유의하게 증가하지 않는다는 것을 나타낸다. 아세테이트를 포함하지 않거나 (F1) 매우 낮은 농도의 아세테이트를 포함하는 (F2) 제형은 보다 높은 힘을 나타내는데, 이는 특히 주사기에 가해지는 필요한 힘을 최소화하는 것을 목표로 할 때 아세테이트와 같은 완충제를 첨가하는 것이 유용하다는 것을 나타낸다.

[0883]

8.4. 추가의 분석 및 결과

[0884]

또한, 테스트된 5개 제형에 대해 추가의 분석을 수행하여 하기 결과를 나타냈다. 보관 시간 및 온도는 상기에서 기재된 바와 같다.

[0885]

● IEC 주요 피크인 APG 및 BPG 함량은 5°C에서 24 및 36 개월 동안 일정하게 유지되었다. 상기 제형들 사이의 어떠한 차이도 주요 피크인 APG 및 BPG에 대해서 관찰되지 않았다.

[0886]

● 1.4~1.7% 범위의 피크 이전 및 1.5~1.9% 범위의 피크 이후 뿐만 아니라 HIC 주요 피크 함량은 5°C에서 24 개월 동안 96.8~97.2% 범위에서 일정하게 유지되었다. 5°C에서 36 개월 동안, 1.4~1.7% 범위의 피크 이전 및 1.5~2.2% 범위의 피크 이후 뿐만 아니라 96.3~97.2% 범위의 HIC 주요 피크 함량이 획득되었다. 25°C에서 최대 12 개월 보관 시간 동안, 1.4~3.0%의 피크 이전 및 1.5~2.7%의 피크 이후 뿐만 아니라 94.3~97.1%의 주요 피크 함량이 획득되었다. 40°C에서 최대 3 개월 보관 시간 동안, 1.4~4.6%의 피크 이전 및 1.5~3.4%의 피크 이후 뿐만 아니라 92.0~97.1%의 주요 피크 함량이 획득되었다. 상기 제형들 사이의 어떠한 차이도 주요 피크, 피크 이전 및 피크 이후에 대해서 관찰되지 않았다.

[0887]

● 상기 단백질 농도는 테스트된 다양한 보관 온도에서 최대 24 및 36 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 단백질 농도의 작은 편차는 분석중 변이로 인한 것이며, 이는 147~155 mg/mL (24 개월) 및 147~157 mg/mL (36 개월)의 범위를 초래한다.

[0888] ● 상기 동적 점도는 테스트된 다양한 보관 온도에서 최대 24 및 36 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 상기 동적 점도는 8.9~10.0 mPas의 범위이었다.

[0889] ● 단백질 관련 입자 및 이물질은 테스트된 다양한 보관 온도에서 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 낮게 유지되었다.

[0890] **8.5. 결과의 요약**

[0891] 테스트된 제형은 전반적으로 비슷한 높은 안정성을 나타낸다. 따라서, 아세테이트 함유 제형과 완충제 무함유 제형 둘 다는 본 개시 내용에 따른 제형에 적합하다. 주사기에 가해지는 필요한 힘의 관점에서, 아세테이트 완충제와 같은 완충제를 함유하는 용액은 완충제 무함유 제형 보다 유리한 것으로 판명되었다. 또한, 310 mOsm/kg의 삼투질 농도를 달성하기 위해, 10 mM의 아세테이트 함량이 본 실시예에 따른 제형에 존재하는 다른 화합물을 고려할 때 적합한 것으로 판명되었다.

[0892] **IV. 실시예 3: 추가의 부형제의 분석**

[0893] **1. 진탕 실험에서 PS20 함량의 영향**

[0894] PS20 (폴리소르베이트 20) 함량이 0, 0.05, 0.075, 0.1, 0.2, 0.3 내지 0.5 mg/mL로 다양한 제형을 제조하고 (표 54 참조), 0, 1, 5, 7, 14 및 21일의 진탕 시간 동안 분석하였다.

표 54

제형의 조성

제형	PS20 mg/mL	아세테이트	트레할로오스	pH
F1	0.0	10 mM	185 mM	5.7
F2	0.05			
F3	0.075			
F4	0.1			
F5	0.2			
F6	0.3			
F7	0.5			

[0895]

[0896] **1.1. 제형의 제조**

[0897] 이전에 기재된 바와 같이 제형들을 제조하였다. 상기 제형을 대조군 및 비-진탕 제형 뿐만 아니라 각 제형에 대해 2R 바이알 (1.0 mL) 또는 사전 충전 주사기 (PFS, Neopak, 1.0 mL)에 패키징하였다.

[0898] **1.2. 분석**

[0899] 0, 1, 5, 7, 14 및 21 일차에 샘플의 측정을 수행하였다. 따라서, 총 진탕 기간은 바이알과 PFS 둘 다에 대해 21일이었다. 바이알 (Orbital 진탕기)에 대해 실온 (25°C)에서 200 U/분의 속도로 진탕을 수행하고, PFS (Tilting 진탕기 (Vari Mix Platform Rocker))에 대해 기포 움직임을 보장하기 위해 움직임을 각각의 점도에 따라 조정하였다. 모든 샘플을 빛으로부터 보호하였다. 제형의 유백광을 표시된 측정 지점에서 측정하였다. 사용된 분석 방법에 대한 추가의 상세한 내용은 하기에 기재된다.

[0900] **1.3. 결과**

[0901] **유백광의 측정**

[0902] 다양한 양의 PS20을 함유하고 진탕 스트레스를 받은 제형의 안정성을 측정하기 위해, 유백광을 다양한 시점에서 측정하였다. 유백광 측정에 의해 수득된 결과는 하기에 나타나 있다:

표 55

주사기에서 다양한 양의 PS20을 갖는 제형의 유백광 (FNU)

제형	PS20, g/l	진탕 시간, 일, 보관 / 진탕 조건							
		0 초기	1 시소형 진탕기	3 시소형 진탕기	7 시소형 진탕기	14 시소형 진탕기	21 시소형 진탕기	움직임 없음	
F1_S	0.00	8.18	8.26	8.48	11.00	15.20	19.95	7.13	
F2_S	0.05	5.72	5.82	5.70	5.78	5.86	5.83	4.97	
F3_S	0.08	5.90	5.95	5.88	6.53	6.13	5.67	5.49	
F4_S	0.10	5.81	5.19	5.94	6.12	6.10	6.01	5.47	
F5_S	0.20	6.32	6.63	5.80	6.12	6.33	6.30	5.12	
F6_S	0.30	6.22	6.23	5.76	5.55	5.75	5.67	5.05	
F7_S	0.50	6.10	5.77	5.61	6.01	7.33	6.78	6.32	

[0903]

표 56

바이알에서 다양한 양의 PS20을 갖는 제형의 유백광 (FNU)

제형	PS20, g/l	진탕 시간, 일, 보관 / 진탕 조건							
		0 초기	1 좌우 왕복형 진탕기	3 좌우 왕복형 진탕기	7 좌우 왕복형 진탕기	14 좌우 왕복형 진탕기	21 좌우 왕복형 진탕기	움직임 없음	
F1_V	0.00	6.83	8.29	8.37	10.72	14.62	22.60	7.96	
F2_V	0.05	6.70	5.70	6.10	5.45	5.91	5.72	5.48	
F3_V	0.08	5.84	5.47	6.57	5.65	6.26	6.86	6.21	
F4_V	0.10	5.67	5.10	6.24	6.39	5.75	6.28	5.81	
F5_V	0.20	7.23	6.21	5.94	6.07	5.58	6.87	6.89	
F6_V	0.30	6.60	5.20	5.89	5.36	5.78	5.61	5.68	
F7_V	0.50	6.70	5.62	5.61	5.61	5.54	5.48	6.89	

[0904]

[0905]

1.4. 결과의 요약

[0906]

상기 진탕 연구는 PS20을 포함하지 않는 제형이 21일의 진탕 시간 동안 유백광에서 유의하게 증가하였다는 것을 분명히 밝혀냈다. 대조적으로, PS20, 즉, 심지어 0.05 g/L의 가장 낮은 양을 포함하는 모든 제형은 시간 경과에 따라 유백광의 어떠한 증가도 나타내지 않았다. 상기 결과는 본 개시 내용에 따른 제형, 특히, 150 mg/mL 리산키주막을 포함하는 제형에서 비이온성 계면 활성제 PS20과 같은 계면 활성제의 중요성을 입증한다.

[0907]

2. 보관 동안 PS20 함량의 영향

[0908]

제조된 제형 (표 54 참조)을 3개의 상이한 온도 (5°C, 25°C 및 40°C)에서 보관된 상이한 시점 동안 분석하였다.

[0909]

2.1. 분석

[0910]

보관 전 초기 뿐만 아니라 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 및 36 개월 보관시에 샘플의 측정을 수행하였다. 단량체, HMW 및 LMW 함량을 결정하기 위해, UP-SEC 분석을 수행하였다. 또한, 육안으로 보이지 않는 입자 함량, 활주력 및 해제력을 측정하였다. 사용된 분석 방법에 대한 추가의 상세한 내용은 하기에서 기재된다.

[0911]

2.2. 결과

[0912]

2.2.1. 단량체 함량의 측정

[0913]

UP-SEC 분석을 사용하여 단량체 함량을 측정함으로써 제형의 안정성을 평가하였다. 그 결과는 하기에 나타나 있다.

표 57

다양한 양의 PS20 을 포함하는 제형의 UP-SEC 단량체 (%) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
초기	0	97.9	97.9	97.9	97.9	97.8	97.8	97.8
5°C	3	97.5	97.5	97.6	97.5	97.5	97.5	97.5
5°C	6	97.3	97.3	97.3	97.3	97.3	97.3	97.2
5°C	9	97.1	97.1	97.1	97.1	97.1	97.1	97.1
5°C	12	97.2	97.2	97.2	97.2	97.2	97.2	97.2
5°C	18	97.4	97.3	97.3	97.5	97.4	97.4	97.4
5°C	24	97.1	97.2	97.2	97.1	97.2	97.1	97.2
5°C	36	96.8	96.9	96.9	96.9	97.0	97.0	97.0
25°C	1	97.2	97.2	97.2	97.2	97.2	97.2	97.2
25°C	3	96.2	96.2	96.3	96.2	96.2	96.3	96.2
25°C	6	95.2	95.3	95.4	95.4	95.4	95.4	95.4
25°C	9	94.2	94.4	94.5	94.5	94.5	94.5	94.5
25°C	12	93.5	93.8	93.9	93.9	94.0	94.0	93.9
40°C	1	94.9	94.9	94.9	94.9	94.9	94.8	94.8
40°C	3	89.6	90.1	90.4	90.3	90.4	90.4	89.7

[0914]

[0915] **결과 및 논의**

[0916] 상기 단량체 측정은 상기 제형이 다양한 PS20 함량에 대해 안정하다는 것을 나타낸다. 특히 높은 단량체 값이 약 0.2 mg/mL의 PS20 함량에 대해 획득되었다.

[0917] **2.2.2. HMW 함량의 측정**

[0918] 다시 UP-SEC를 사용하여 HMW 함량을 측정함으로써 제형의 안정성을 추가로 평가하였다. 그 결과는 하기에 나타나 있다.

표 58

다양한 양의 PS20 을 포함하는 제형의 UP-SEC HMW (%) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
초기	0	1.3	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
5°C	3	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
5°C	6	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
5°C	9	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
5°C	12	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
5°C	18	1.7	1.8	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7
5°C	24	2.1	2.1	2.0	2.1	2.1	2.1	2.1
5°C	36	2.3	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
25°C	1	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
25°C	3	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.5
25°C	6	2.9	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8
25°C	9	3.0	2.9	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8
25°C	12	3.2	3.1	3.1	3.1	3.0	3.0	3.1
40°C	1	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	3.0
40°C	3	5.1	4.9	4.7	4.7	4.7	4.7	5.3

[0919]

[0920] **결과 및 논의**

[0921] HMW 함량은 단량체 측정과 상관 관계가 있다. 전반적으로, 테스트된 제형은 다양한 PS20 함량에 대해 안정하였다. HMW 함량의 특히 낮은 증가는 0.2 mg/mL의 PS20 함량에 대해 수득되었다. 그러나, 테스트된 최대 및 최소 PS20 함량은 HMW 값을 약간 더 높게 만든 것으로 보인다.

[0922] **2.2.3. LMW 함량의 측정**

[0923] 또한, UP-SEC를 사용하여 LMW 함량을 측정하고 하기 결과를 수득하였다:

표 59

다양한 양의 PS20 을 포함하는 제형의 UP-SEC LMW (%) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
초기	0	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
5°C	3	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
5°C	6	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
5°C	9	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
5°C	12	1.9	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
5°C	18	0.8	1.0	1.0	0.8	0.9	0.9	0.9
5°C	24	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
5°C	36	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
25°C	1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.9
25°C	3	1.4	1.3	1.3	1.4	1.4	1.3	1.3
25°C	6	1.9	1.9	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
25°C	9	2.8	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
25°C	12	3.3	3.1	3.1	3.1	3.0	3.0	3.0
40°C	1	2.2	2.3	2.2	2.2	2.2	2.3	2.3
40°C	3	5.3	5.1	5.0	5.0	4.9	4.9	5.0

[0924]

[0925] **결과 및 논의**

[0926] LMW 함량은 단량체 측정과 상관 관계가 있다. 전반적으로, 테스트된 제형은 다양한 PS20 함량에 대해 안정하였다. LMW 함량의 특히 낮은 증가는 0.2 mg/mL의 PS 20 함량에 대해 수득되었다. 테스트된 최저 PS20 함량은 LMW 값을 약간 더 높게 만든 것으로 보인다.

[0927] **2.2.4. 유백광의 측정**

[0928] 또한, 다양한 양의 PS20을 함유하는 제형에 대해 유백광을 측정하였다. 그 결과는 하기에 나타나 있다.

표 60

다양한 양의 PS20 을 포함하는 제형의 유백광 (FNU) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
초기	0	8	6	6	6	6	6	6
5°C	3	7	6	6	6	7	6	6
5°C	6	6	6	6	6	7	6	6
5°C	9	12	5	7	6	6	7	8
5°C	12	11	10	8	7	7	6	7
5°C	18	19	9	12	8	7	7	6
5°C	24	13	6	7	7	7	7	7
5°C	36	12	6	7	7	7	7	7
25°C	1	6	6	5	6	5	6	6
25°C	3	6	6	6	6	6	6	6
25°C	6	6	6	6	6	7	7	7
25°C	9	6	6	6	7	6	7	8
25°C	12	7	7	7	7	8	7	9
40°C	1	7	6	6	6	6	7	6
40°C	3	7	6	6	7	7	7	8

[0929]

[0930]

결과 및 논의

[0931]

상기 측정은 모든 제형이 25 및 40°C의 보다 높은 온도에서 유백광의 증가를 나타내지 않았다는 것을 나타낸다. 그러나, 5°C의 온도에서 후기 보관 시점 (예를 들어, 18, 24 및 36 개월)에서, 제형 F1 (PS20 없음)은 유백광의 증가를 나타냈다. 따라서, 비이온성 계면 활성제 PS20과 같은 계면 활성제를 혼입하는 것이 유리하다.

[0932]

2.2.5. 육안으로 보이지 않는 입자 함량의 측정

[0933]

제형을 5°C에서 24 및 36개월 동안 육안으로 보이지 않는 입자 함량 ($\geq 2 \mu\text{m}$, $\geq 10 \mu\text{m}$ 및 $\geq 25 \mu\text{m}$)과 관련하여 분석하였다.

표 61

다양한 양의 PS20 을 포함하는 제형의 5°C 에서 최대 24 및 36 개월 동안 보관된 ≥ 2 , ≥ 10 및 $\geq 25 \mu\text{m}$ 크기의 입자의 육안으로 보이지 않는 입자 함량의 측정

처리	입자 크기	측정 입자의 수						
		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
초기	$\geq 2 \mu\text{m}$	58318	1876	4832	3607	7780	5121	6578
	$\geq 10 \mu\text{m}$	6061	70	99	88	312	111	278
	$\geq 25 \mu\text{m}$	183	9	5	2	31	9	26
5°C, 3 개월	$\geq 2 \mu\text{m}$	41237	1442	4559	9475	14173	10810	4201
	$\geq 10 \mu\text{m}$	3650	48	170	225	177	224	94
	$\geq 25 \mu\text{m}$	196	2	6	15	1	3	1
5°C, 6 개월	$\geq 2 \mu\text{m}$	51615	4949	3580	5282	11069	16838	18125
	$\geq 10 \mu\text{m}$	3501	38	48	45	71	105	131
	$\geq 25 \mu\text{m}$	29	0	2	0	1	6	1
5°C, 9 개월	$\geq 2 \mu\text{m}$	70311	11911	6453	6982	35316	6358	10660
	$\geq 10 \mu\text{m}$	5195	42	17	60	60	33	79
	$\geq 25 \mu\text{m}$	122	1	0	2	0	2	9
5°C, 12 개월	$\geq 2 \mu\text{m}$	58322	16911	9064	28517	7761	15372	41782
	$\geq 10 \mu\text{m}$	4529	121	183	360	141	132	295
	$\geq 25 \mu\text{m}$	184	2	7	7	1	0	6
5°C, 18 개월	$\geq 2 \mu\text{m}$	28849	4496	5760	9250	7025	18772	20556
	$\geq 10 \mu\text{m}$	2939	79	84	123	56	181	232
	$\geq 25 \mu\text{m}$	181	2	6	1	3	2	6
5°C, 24 개월	$\geq 2 \mu\text{m}$	61469	5862	9427	7969	17688	37040	3688
	$\geq 10 \mu\text{m}$	5407	84	163	197	355	290	148
	$\geq 25 \mu\text{m}$	66	1	9	9	6	3	5
5°C, 36 개월	$\geq 2 \mu\text{m}$	17157	4306	7984	12335	16377	21911	14799
	$\geq 10 \mu\text{m}$	2255	49	54	146	172	136	65
	$\geq 25 \mu\text{m}$	257	1	2	8	5	2	3

[0934]

[0935] 결과 및 논의

[0936] 육안으로 보이지 않는 입자 함량의 측정은 모든 제형이 5°C에서 최대 24 및 36 개월 동안 안정하다는 것을 나타낸다. PS20을 포함하지 않는 제형 (F1)만이 일부 입자 형성을 초래하는 것으로 보였는데, 이는 본 개시 내용에 따른 제형에 비이온성 계면 활성제 PS20과 같은 계면 활성제를 첨가하는 것이 유리하다는 것을 입증한다.

[0937] 2.2.6. 활주력 및 해제력의 측정

[0938] 다양한 양의 PS20을 포함하는 제형에 대해 최대 및 평균 활주력 뿐만 아니라 해제력을 측정하였다. 측정 결과는 하기에 나타나 있다.

표 62

다양한 양의 PS20 을 포함하는 제형의 최대 활주력 (N)

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
초기	0	7.2	7.1	6.2	6.5	6.4	6.3	6.9
5°C	3	7.8	7.4	8.1	6.8	6.8	6.5	6.4
5°C	6	7.7	7.0	6.7	6.6	6.1	6.5	6.7
5°C	9	8.7	6.4	7.4	7.6	6.7	6.6	8.2
5°C	12	7.1	7.5	6.7	7.2	5.9	6.7	7.3
5°C	18	8.9	7.4	6.1	6.9	6.1	7.4	7.1
5°C	24	8.1	6.2	7.6	8.0	7.2	6.7	7.1
5°C	36	9.2	8.5	9.1	7.0	7.5	6.7	7.2
25°C	1	7.4	6.5	6.4	6.8	6.6	6.1	6.2
25°C	3	8.1	7.0	7.4	7.7	7.0	7.7	7.7
25°C	6	8.1	7.3	9.4	8.9	9.9	9.6	10.8
25°C	9	7.2	11.9	10.2	9.8	11.2	11.3	12.6
25°C	12	8.4	11.1	12.0	13.6	12.8	15.1	16.1
40°C	1	7.7	8.1	9.2	11.2	8.7	9.5	8.6

[0939]

표 63

다양한 양의 PS20 을 포함하는 제형의 평균 활주력 (N)

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
초기	0	6.5	6.5	5.8	6.1	5.9	5.9	6.4
5°C	3	7.1	6.7	7.3	6.3	6.2	6.0	6.0
5°C	6	6.8	6.5	6.3	6.2	5.7	6.1	6.2
5°C	9	7.5	6.1	6.7	6.9	6.3	6.1	7.2
5°C	12	6.4	6.8	6.4	6.8	5.7	6.2	6.7
5°C	18	7.9	7.0	5.8	6.4	5.8	6.8	6.6
5°C	24	7.2	5.9	7.0	7.3	6.7	6.4	6.6
5°C	36	7.8	7.7	8.2	6.6	6.8	6.4	6.6
25°C	1	6.7	6.0	6.0	6.4	6.2	5.8	5.8
25°C	3	7.4	6.5	6.9	7.2	6.3	7.0	7.2
25°C	6	7.3	6.9	8.4	7.8	8.0	8.3	9.2
25°C	9	6.4	10.0	8.5	8.6	9.1	9.5	9.9
25°C	12	7.7	9.6	10.0	11.2	10.5	12.1	12.4
40°C	1	6.9	7.0	7.9	9.2	7.0	8.0	7.5

[0940]

표 64

다양한 양의 PS20 을 포함하는 제형의 해제력 (N)

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
초기	0	4.1	4.3	4.2	4.1	4.2	4.3	4.1
5°C	3	4.7	4.6	4.8	4.8	4.6	4.7	4.7
5°C	6	4.6	4.3	4.5	4.5	4.5	4.5	4.7
5°C	9	3.8	4.1	4.0	4.1	3.9	4.2	4.2
5°C	12	4.5	4.5	4.5	4.7	4.7	4.3	4.5
5°C	18	4.6	4.9	4.8	4.6	4.7	4.6	4.7
5°C	24	5.0	5.1	4.8	4.7	4.8	4.6	4.8
5°C	36	4.2	4.3	4.3	4.0	4.0	4.5	4.6
25°C	1	4.8	4.8	4.6	4.7	4.7	4.4	4.7
25°C	3	5.1	5.4	5.3	5.5	5.4	5.2	5.4
25°C	6	5.1	5.1	5.1	5.3	4.9	5.1	5.3
25°C	9	4.4	4.9	4.4	5.0	5.0	4.9	5.0
25°C	12	5.4	5.4	5.4	5.7	5.3	5.6	5.3
40°C	1	5.0	5.0	5.0	5.2	5.1	4.9	5.0
40°C	3	5.9	5.8	6.1	6.3	6.0	6.0	6.4

[0941]

[0942]

결과 및 논의

[0943]

상기 활주력 측정은 낮은 함량과 비교하여 0.5 g/L의 PS20의 높은 함량에 대해 상대적으로 높은 활주력을 나타냈다. 0 g/L의 함량이 가장 낮은 활주력 증가를 보인 반면, 0.2 g/L의 중간 농도는 높은 활주력과 낮은 활주력 사이에서 좋은 절충을 나타냈다. 해제력에 관하여 제형들 사이의 어떠한 차이도 본질적으로 관찰되지 않았다는 것은 주목할 만하다.

[0944]

2.3. 추가의 분석 및 결과

[0945]

또한, 테스트된 7개 제형에 대해 추가의 분석을 수행하여 하기 결과를 나타냈다. 보관 시간 및 온도는 상기에 서 기재된 바와 같다.

[0946]

● IEC 주요 피크인 APG 및 BPG 함량은 5°C에서 24 및 36 개월 동안 일정하게 유지되었다. 상기 제형들 사이의 어떠한 차이도 주요 피크인 APG 및 BPG에 대해서 관찰되지 않았다.

[0947]

● 1.4~1.7% 범위의 피크 이전 및 1.4~1.9% 범위의 피크 이후 뿐만 아니라 HIC 주요 피크 함량은 5°C에서 24 개월 동안 96.5~97.3% 범위에서 일정하게 유지되었다. 5°C에서 36 개월 동안, 1.4~1.7% 범위의 피크 이전 및 1.4~2.4% 범위의 피크 이후 뿐만 아니라 95.9~97.3% 범위의 HIC 주요 피크 함량이 수득되었다. 25°C에서 최대 12 개월 보관 시간 동안, 1.4~3.0%의 피크 이전 및 1.7~2.7%의 피크 이후 뿐만 아니라 93.9~96.8%의 주요 피크 함량이 수득되었다. 40°C에서 최대 3 개월 보관 시간 동안, 2.5~6.0%의 피크 이전 및 2.3~3.7%의 피크 이후 뿐만 아니라 90.3~95.2%의 주요 피크 함량이 수득되었다. 상기 제형들 사이의 어떠한 차이도 주요 피크, 피크 이전 및 피크 이후에 대해서 관찰되지 않았다.

[0948]

● 상기 특이적 결합 활성은 테스트된 다양한 보관 온도에서 최대 24 및 36 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 상기 특이적 결합 활성은 97~101%의 범위이었다.

[0949]

● 상기 단백질 농도는 테스트된 다양한 보관 온도에서 최대 24 및 36 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 단백질 농도의 작은 편차는 분석중 변이로 인한 것이며, 이는 147~155 mg/mL (24 개월) 및 147~159 mg/mL (36 개월)의 범위를 초래한다.

[0950]

● 상기 pH 값은 테스트된 다양한 보관 온도에서 최대 24 및 36 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. pH는 5.7~5.9의 범위이었다.

[0951] ● 상기 삼투질 농도는 테스트된 다양한 보관 온도에서 최대 24 및 36 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 테스트된 값은 305~322 mOsm/kg의 범위이었다.

[0952] ● 상기 동적 점도는 테스트된 다양한 보관 온도에서 최대 24 및 36 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 상기 동적 점도는 9.2~11.0 mPas의 범위이었다.

[0953] ● 단백질 관련 입자 및 이물질은 테스트된 다양한 보관 온도에서 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 낮게 유지되었다.

[0954] **2.4. 결과의 요약**

[0955] 요약하면, 테스트된 제형은 5°C 내지 최대 40°C의 범위의 온도에서 최대 24 및 36 개월의 장기간 보관 동안 안정하였다. 특히, PS20과 같은 계면 활성제를 포함하는 제형은 안정한 것으로 밝혀진 반면, PS20을 포함하지 않는 제형은 육안으로 보이지 않는 입자의 일부 형성 및 유백광의 증가를 나타냈다. 또한, LMW 함량은 PS20을 포함하지 않는 제형에 대해 약간 증가하였다. 비이온성 계면 활성제 PS20과 같은 계면 활성제의 특히 적합한 함량은 테스트된 조건하에 0.2 g/L인 것으로 보였다.

[0956] **3. 트레할로오스 함량의 변이**

[0957] 본 실시예에서, 트레할로오스 농도는 145, 165, 185, 205 내지 225 mM까지 다양하였으며, 3개의 상이한 온도 (5°C, 25°C 및 40°C)에서 보관된 다양한 시점 동안 분석하였다. 제조된 제형들은 표 65에 나타나 있다.

표 65

제형의 조성

제형	트레할로오스 / mM	PS20 mg/mL	아세테이트 mM	pH
F1	145	0.2	10	5.7
F2	165			
F3	185			
F4	205			
F5	225			

[0958]

[0959] **3.1. 분석**

[0960] 보관 전 초기 뿐만 아니라 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 및 36 개월 보관시에 샘플의 측정을 수행하였다. 사용된 분석 방법에 대한 추가의 상세한 내용은 하기에 기재된다.

[0961] **3.2. 결과**

[0962] **3.2.1. 단량체 함량의 측정**

[0963] UP-SEC 분석을 사용하여 단량체 함량을 측정함으로써 다양한 트레할로오스 양을 포함하는 제형의 안정성을 평가하였으며, 하기에 제시된 결과를 나타낸다.

표 66

다양한 양의 트레할로오스를 포함하는 제형의 UP-SEC 단량체 (%) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	98.1	98.0	98.0	98.1	98.0
5°C	3	97.7	97.7	97.7	97.7	97.6
5°C	6	97.6	97.5	97.5	97.5	97.5
5°C	9	97.2	---	97.2	---	97.1
5°C	12	97.2	97.3	97.2	97.3	97.2
5°C	18	97.5	97.5	97.4	97.4	97.3
5°C	24	97.2	97.1	97.2	97.2	97.1
5°C	36	97.0	97.0	97.0	97.0	96.9
25°C	0	98.1	98.0	98.0	98.1	98.0
25°C	1	97.2	---	97.3	---	97.2
25°C	3	96.5	96.5	96.4	96.4	96.3
25°C	6	95.7	95.6	95.6	95.6	95.6
25°C	9	94.6	---	94.6	---	94.6
25°C	12	94.1	94.1	94.1	94.1	94.1
40°C	0	98.1	98.0	98.0	98.1	98.0
40°C	1	95.0	---	95.0	---	95.0
40°C	3	90.7	90.8	90.8	90.7	90.8

[0964]

[0965] **결과 및 논의**

[0966] 상기 단량체 측정은 상기 제형이 다양한 트레할로오스 함량에 대해 안정하다는 것을 나타내는데, 이는 다양한 트레할로오스 함량에 대한 안정성을 나타낸다.

[0967] **3.2.2. HMW 함량의 측정**

[0968] UP-SEC를 사용하여 제형의 HMW 함량을 측정하였다. 분석 결과는 하기에 나타나 있다.

표 67

다양한 양의 트레할로오스를 포함하는 제형의 UP-SEC HMW (%) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	1.1	1.1	1.1	1.1	1.2
5°C	3	1.4	1.4	1.5	1.4	1.5
5°C	6	1.5	1.6	1.6	1.6	1.6
5°C	9	1.7	---	1.7	---	1.8
5°C	12	1.8	1.8	1.8	1.8	1.9
5°C	18	1.7	1.7	1.7	1.7	1.8
5°C	24	2.0	2.0	2.0	2.0	2.1
5°C	36	2.1	2.1	2.2	2.2	2.2
25°C	0	1.1	1.1	1.1	1.1	1.2
25°C	1	1.7	---	1.7	---	1.7
25°C	3	2.2	2.2	2.2	2.2	2.3
25°C	6	2.4	2.4	2.5	2.4	2.5
25°C	9	2.7	---	2.7	---	2.8
25°C	12	2.9	3.0	3.0	3.0	3.0
40°C	0	1.1	1.1	1.1	1.1	1.2
40°C	1	2.8	---	2.7	---	2.8
40°C	3	4.4	4.3	4.3	4.3	4.4

[0969]

[0970] **결과 및 논의**

[0971] 상기 HMW 함량 측정은 상기 제형이 다양한 트레할로오스 함량에 대해 안정하다는 것을 나타낸다.

[0972] **3.2.3. LMW 함량의 측정**

[0973] 또한, 다양한 양의 트레할로오스를 포함하는 제형에 대해 UP-SEC를 통해 LMW 함량을 측정하였다. 그 결과는 하기에 나타나 있다.

표 68

다양한 양의 트레할로오스를 포함하는 제형의 UP-SEC LMW (%) 측정

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
5°C	3	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
5°C	6	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
5°C	9	1.1	---	1.1	---	1.1
5°C	12	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
5°C	18	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
5°C	24	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
5°C	36	0.9	0.8	0.9	0.9	0.9
25°C	0	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
25°C	1	1.1	---	1.0	---	1.0
25°C	3	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
25°C	6	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
25°C	9	2.6	---	2.6	---	2.6
25°C	12	2.9	2.9	2.9	3.0	2.9
40°C	0	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
40°C	1	2.3	---	2.3	---	2.3
40°C	3	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9

[0974]

[0975] **결과 및 논의**

[0976] 상기 LMW 측정은 상기 제형이 다양한 트레할로오스 함량에 대해 안정하다는 것을 나타낸다.

[0977] **3.2.4. 결합 활성의 측정**

[0978] 본 개시 내용에 따른 제형에 포함된 리산키주맘의 결합 활성을 측정하였다. 항원 결합의 측정은 92~122% 범위의 결합 활성 및 96~100% 범위의 특이적 결합 활성의, 테스트된 모든 제형에 대해 IL-23에 대한 높은 결합 활성을 나타낸다. 이러한 결과는 테스트된 제형의 유리한 안정성을 뒷받침하며, 다양한 농도의 트레할로오스 함유 제형이 본 개시 내용에 따라 적용 가능하다는 것을 나타낸다.

[0979] **3.2.5. 삼투질 농도의 측정**

[0980] 테스트된 제형이 주사에 적합한 삼투질 농도를 갖는다는 것을 확인하기 위해, 삼투질 농도를 측정하였다. 그 결과는 하기에 나타나 있다:

표 69

다양한 양의 트레할로오스를 포함하는 제형의 측정된 삼투질 농도 (mOsm/kg)

보관 조건	보관 시간, 개월	F1	F2	F3	F4	F5
5°C	0	246	274	309	337	376
5°C	3	247	277	307	340	378
5°C	6	247	275	309	338	375
5°C	9	251	---	310	---	380
5°C	12	245	274	305	335	375
5°C	18	248	271	303	340	370
5°C	24	248	277	308	339	376
5°C	36	248	275	307	338	374
25°C	0	246	274	309	337	376
25°C	1	248	---	307	---	373
25°C	3	252	287	311	338	378
25°C	6	246	276	310	335	371
25°C	9	253	---	310	---	380
25°C	12	241	278	302	336	377
40°C	0	246	274	309	337	376
40°C	1	245		310		373
40°C	3	249	278	312	340	379

[0981]

[0982] **결과 및 논의**

[0983] 삼투질 농도 값은 145 내지 225 mM의 트레할로오스 농도에 대해 약 245 내지 380 mOsm/kg의 범위이다. 최적의 삼투질 농도는 약 310 mOsm/kg이므로, 이러한 삼투질 농도를 갖는 제형을 제공하는 것이 유리할 수 있다. 이는, 예를 들어, 본 실시예에 따른 제형과 조합하여 185 mM의 트레할로오스 농도를 사용하여 달성될 수 있다.

[0984] **3.3. 추가의 분석 및 결과**

[0985] 또한, 테스트된 5개 제형에 대해 추가의 분석 (보관 시간 및 온도는 상기에서 기재된 바와 같음)을 수행하였다.

[0986] ● IEC 주요 피크인 APG 및 BPG 함량은 5°C에서 24 및 36 개월 동안 일정하게 유지되었다. 상기 제형들 사이의 어떠한 차이도 주요 피크인 APG 및 BPG에 대해서 관찰되지 않았다.

[0987] ● 1.4~1.8% 범위의 피크 이전 및 1.2~2.0% 범위의 피크 이후 뿐만 아니라 HIC 주요 피크 함량은 5°C에서 24 개월 동안 96.4~97.4% 범위에서 일정하게 유지되었다. 5°C에서 36 개월 동안, 1.4~1.8% 범위의 피크 이전 및 1.2~2.3% 범위의 피크 이후 뿐만 아니라 96.0~97.4% 범위의 HIC 주요 피크 함량이 수득되었다. 25°C에서 최대 12 개월 보관 시간 동안, 1.4~3.0%의 피크 이전 및 1.2~2.8%의 피크 이후 뿐만 아니라 94.2~97.4%의 주요 피크 함량이 수득되었다. 40°C에서 최대 3 개월 보관 시간 동안, 1.4~5.9%의 피크 이전 및 1.2~3.7%의 피크 이후 뿐만 아니라 90.3~97.4%의 주요 피크 함량이 수득되었다. 상기 제형들 사이의 어떠한 차이도 주요 피크, 피크 이전 및 피크 이후에 대해서 관찰되지 않았다.

[0988] ● 상기 단백질 농도는 테스트된 다양한 보관 온도에서 최대 24 및 36 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 단백질 농도의 작은 편차는 분석중 변이로 인한 것이며, 이는 145~153 mg/mL (24 개월) 및 148~158 mg/mL (36 개월)의 범위를 초래한다.

[0989] ● 상기 pH 값은 테스트된 다양한 보관 온도에서 최대 24 및 36 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. pH는 5.7~5.9의 범위이었다.

[0990] ● 상기 유백광은 테스트된 다양한 보관 온도에서 최대 24 및 36 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 유백광은 5~9 FNU의 범위이었다.

[0991] ● 상기 동적 점도는 테스트된 다양한 보관 온도에서 최대 24 및 36 개월의 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 유지되었다. 상기 동적 점도는 8.9~10.3 mPas의 범위이었다.

[0992] ● 상기 활주력은 5°C에서 24개월 동안 6.5~7.7 N (최대) 및 5.8~7.4 N (평균)의 범위에서 일정하게 유지되었으며, 해제력은 3.9~5.0 N이었다. 5°C에서 36 개월 동안, 활주력은 6.1~8.5 N (최대) 및 5.8~7.7 N (평균) 범위에서 일정하게 유지되었으며, 해제력은 3.9~5.0 N이었다. 25°C에서 최대 12 개월 보관 시간 동안, 활주력은 6.7~15.7 N (최대)과 6.2~12.4 N (평균) 사이의 범위이며, 해제력은 3.9~5.6 N이다. 40°C에서 최대 3 개월 보관 시간 동안, 활주력은 8.7~23.1 N (최대)과 7.3~16.4 N (평균) 사이의 범위이며, 해제력은 5.1~6.6 N이다.

[0993] ● 단백질 관련 입자 및 이물질은 테스트된 다양한 보관 온도에서 보관 시간 동안 본질적으로 일정하게 낮게 유지되었다.

[0994] **3.4. 결과의 요약**

[0995] 요약하면, 테스트된 모든 제형은 안정하였는데, 이는 트레할로오스 농도가 높은 안정성을 유지하면서 변할 수 있다는 것을 입증한다. 따라서, 표시된 트레할로오스 농도는 150 mg/mL 리산키주맙의 안정한 단백질 제형을 생산하기 위해 유연하게 적용될 수 있다.

[0996] **V. 실시예 4: 특정 제형의 추가의 파라미터의 분석**

[0997] 이전 실시예의 결과에 비추어 볼 때, 특히 적합한 제형은

[0998] - 150 mg/mL 리산키주맙,

[0999] - 10 mM 아세트산 완충제,

[1000] - 185 mM 트레할로오스, 및

[1001] - 0.2 mg/mL PS20

[1002] 을 포함하며;

[1003] 여기서, 상기 제형은 5.7의 pH를 갖는다.

[1004] 이러한 제형의 외관은 투명 내지 약간 유백광이었으며, 본질적으로 이물질이 없었다. 삼투질 농도는 약 310 mOsm/kg이었다. 상기 제형은 주사, 특히, 피하 주사에 특별히 적합하다. 또한, 약 9.6 mPas의 점도가 측정되었는데, 이는 주사기를 이용하는 주사에 적합하도록 만든다. 20°C에서의 전도도는 약 1.53 mS/cm이고, 20°C에서의 밀도는 약 1.067 g/cm³이고, 4°C에서의 밀도는 약 1.071 g/cm³이었다.

[1005] 본 150 mg/ml 리산키주맙 제형은 다음과 같이 제공될 수 있다:

성분	농도 [mmol/L]	농도 [g/l]	기능	본 제형이 주사기 (V = 1 ml)로 제공되는 실시 형태에서, 공칭량 (Nominal Amount) [mg/주사기]은 하기와 같다
리산키주맙	1.00	150	원료 의약품	150
아세트산 나트륨 삼수화물	9.10	1.24	완충제	1.24
아세트산	0.900	0.0540	완충제	0.0540
트레할로오스 이수화물	185	70.0	긴장성 조정	70.0
폴리소르베이트 20	0.163	0.200	계면 활성제	0.200

[1006]

[1007] 약어 목록

약어	완전한 형태
APG	산성 피크 그룹
AUC	곡선 아래 면적
BPG	염기성 피크 그룹
CGE	모세관 겔 전기 영동
FNU	포르마진 비탁법 단위
F/T	냉동/해동
HIC	소수성 상호 작용 크로마토그래피
HMW	고분자량
HP-SEC	고압 크기 배제 크로마토그래피
IEC	이온 교환 크로마토그래피
IL-23	인터루킨-23
LMW	저분자량
MFI	미세 혈류 영상
mOsm/kg	밀리오스몰/킬로그램
mPas	밀리파스칼 초
mS/cm	센티미터 당 밀리지멘스
PS20	폴리소르베이트 20
RALS	직각 광 산란
r.h.	상대 습도
rhIL-23	재조합 사람 인터루킨-23
SEC	크기 배제 크로마토그래피
SPR	표면 플라즈몬 공명
STP	샘플 채취 시점
SVP	육안으로 보이지 않는 입자
UF/DF	한외 여과/정용 여과
U/분	분 당 회전수
UP-SEC	초고성능 크기 배제 크로마토그래피
WCX	약한 양이온 교환 크로마토그래피

[1008]

도면

도면1

경쇄 아미노산 서열

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASRDVA IAVAWYQQKP GKVPKLLIYW ASTRHTGVPS RFSGGSRSTD
FTLTSSLPQ EDVADYFCHQ YSSYPFTFGS GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFYF
REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQGG LSSPVTKSFN
RGEC

(서열 번호 1)

도면2

중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADK
STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGGTLTVSSASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKS
CDKTHCTCPPEAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSL
SLSPG

(서열 번호 2)

서열 목록

<110> Boehringer Ingelheim International GmbH

<120> Anti-IL-23p19 antibody formulations

<130>

<150> US62/897930

<151> 2019-09-09

<160> 2

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody light chain

<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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala	Ile Ala	
	20	25	30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile			
	35	40	45
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
	50	55	60
Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80
Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe			
	85	90	95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
	100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

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

Gly