



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0028972  
(43) 공개일자 2022년03월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 39/395 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61K 47/12 (2006.01) A61K 47/18 (2017.01)  
A61K 47/20 (2017.01) A61K 47/22 (2017.01)  
A61K 47/26 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)  
A61K 9/08 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
A61K 39/39591 (2013.01)  
A61K 39/3955 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-0110695  
(22) 출원일자 2020년08월31일  
심사청구일자 없음

(71) 출원인  
(주)셀트리온  
인천광역시 연수구 아카데미로 23 (송도동)  
(72) 발명자  
노지원  
인천광역시 연수구 아카데미로 23  
김광우  
인천광역시 연수구 아카데미로 23  
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 **안정한 약제학적 제제**

**(57) 요약**

본 발명에 따른 안정한 약제학적 제제는 (A) 인터루킨-6(Interleukin-6) 수용체에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편; (B) 계면활성제; (C) 안정화제; 및 (D) 완충제를 포함한다. 본 발명에 따른 안정한 약제학적 제제는 항체를 고함량으로 포함하는 경우에도 낮은 점도를 가지고, 가속 조건 및 가혹 조건에서의 우수한 안정성을 바탕으로 장기간 보관 안정성이 우수하고, 피하 또는 정맥 투여가 가능하다.

(52) CPC특허분류

*A61K 47/12* (2013.01)  
*A61K 47/183* (2013.01)  
*A61K 47/20* (2013.01)  
*A61K 47/22* (2013.01)  
*A61K 47/26* (2013.01)  
*A61K 9/0021* (2013.01)  
*A61K 9/08* (2013.01)  
*C07K 16/2866* (2013.01)  
*A61K 2039/505* (2013.01)

(72) 발명자

**김수정**  
인천광역시 연수구 아카데미로 23  
**신연경**  
인천광역시 연수구 아카데미로 23  
**오준석**  
인천광역시 연수구 아카데미로 23

**이재빈**

인천광역시 연수구 아카데미로 23

**한원용**

인천광역시 연수구 아카데미로 23

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

- (A) 인터루킨-6(Interleukin-6) 수용체에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편;
- (B) 계면활성제;
- (C) 안정화제; 및
- (D) 완충제를 포함하는, 안정한 약제학적 제제.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 약제학적 제제는 액상임을 특징으로 하는, 안정한 약제학적 제제.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

(A) 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함함을 특징으로 하는 안정한 약제학적 제제.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

(A) 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함함을 특징으로 하는, 안정한 액체 약제학적 제제.

#### 청구항 5

제1항에 있어서,

(A) 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함함을 특징으로 하는, 안정한 액체 약제학적 제제.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,

(A) 항체는 토실리주맙(Tocilizumab), 사릴루맙(Sarilumab), 사펠리주맙(Sapelizumab), 보바릴리주맙(vobarilizumab) 또는 이들의 혼합물을 포함함을 특징으로 하는, 안정한 약제학적 제제.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,

(A) 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 1 내지 300 mg/ml임을 특징으로 하는, 안정한 약제학적 제제.

#### 청구항 8

제1항에 있어서,

(B) 계면활성제는 폴리소르베이트, 폴록사머 또는 이들의 혼합물을 포함함을 특징으로 하는, 안정한 약제학적 제제.

#### 청구항 9

제8항에 있어서,

(B) 계면활성제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함함을 특징으로 하는, 안정한 약제학적 제제.

#### 청구항 10

제9항에 있어서,

(B) 계면활성제는 폴리소르베이트 80을 포함함을 특징으로 하는, 안정한 약제학적 제제.

#### 청구항 11

제1항에 있어서,

(B) 계면활성제의 농도는 0.001 내지 1%(w/v)임을 특징으로 하는, 안정한 약제학적 제제.

#### 청구항 12

제1항에 있어서,

(C) 안정화제는

i) 아미노산 또는 아미노산 유도체;

ii) 당 또는 당알코올; 또는

iii) 상기 i)과 상기 ii)로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상

을 포함함을 특징으로 하는, 안정한 약제학적 제제.

#### 청구항 13

제12항에 있어서,

상기 i) 아미노산 또는 아미노산 유도체는 트레오닌, 메티오닌, 아르기닌, 프롤린, 류신, 글리신, 및 타우린으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함함을 특징으로 하는, 안정한 약제학적 제제.

#### 청구항 14

제12항에 있어서,

상기 ii) 당 또는 당알코올은 수크로스, 트레할로즈, 및 소르비톨로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함함을 특징으로 하는, 안정한 약제학적 제제.

#### 청구항 15

제12항에 있어서,

상기 i) 아미노산 또는 아미노산 유도체는 트레오닌 및 메티오닌의 혼합물을 포함함을 특징으로 하는, 안정한 약제학적 제제.

#### 청구항 16

제15항에 있어서,

상기 트레오닌 및 메티오닌의 혼합물의 농도 비율은 1:1~6:1임을 특징으로 하는, 안정한 약제학적 제제.

#### 청구항 17

제1항에 있어서,

(C) 안정화제로 아미노산 또는 아미노산 유도체의 농도는 10 내지 400 mM임을 특징으로 하는, 안정한 약제학적 제제.

#### 청구항 18

제1항에 있어서,

(C) 안정화제로 당 또는 당알코올의 농도는 0.1 내지 30%(w/v)임을 특징으로 하는, 안정한 약제학적 제제.

#### 청구항 19

제1항에 있어서,

(D) 완충제는 히스티딘, 아세테이트, 포스페이트, 시트르산, 또는 숙신산을 포함함을 특징으로 하는, 안정한 약제학적 제제.

#### 청구항 20

제1항에 있어서,

(D) 완충제의 함량은 1 내지 50 mM임을 특징으로 하는, 안정한 약제학적 제제.

#### 청구항 21

제1항에 있어서,

pH가 5.0 내지 7.0임을 특징으로 하는, 안정한 약제학적 제제.

**청구항 22**

(A) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 1 내지 300 mg/ml;

(B) 계면활성제 0.001 내지 1 %(w/v);

(C) 안정화제로 아미노산 또는 아미노산 유도체 10 내지 400 mM; 및

(D) 완충제 1 내지 50 mM

을 포함하는, 안정한 약제학적 제제.

**청구항 23**

(A) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 1 내지 300 mg/ml;

(B) 계면활성제 0.001 내지 1 %(w/v);

(C) 안정화제로 당 또는 당알코올 0.1 내지 30%(w/v); 및

(D) 완충제 1 내지 50 mM

을 포함하는, 안정한 약제학적 제제.

**청구항 24**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

정맥 투여 또는 피하 투여용임을 특징으로 하는, 안정한 약제학적 제제.

**청구항 25**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

사용 전에 희석(dilution) 단계를 거칠 수 있는, 안정한 약제학적 제제.

**청구항 26**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 기재된 안정한 약제학적 제제가 충전된 바이알(Vial).

**청구항 27**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 기재된 안정한 약제학적 제제가 충전된 카트리지(Cartridge).

**청구항 28**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 기재된 안정한 약제학적 제제가 충전된 프리-필드 시린지(pre-filled syringe).

**청구항 29**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 기재된 프리-필드 시린지가 그 내부에 포함된 자동 주사기(auto-injector).

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 인터루킨-6(Interleukin-6) 수용체에 결합하는 항체를 포함하는 안정한 약제학적 제제에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0003] 인터루킨-6(interleukin 6, IL-6)는 급성 염증 반응 조절, B 세포 분화, T 세포 활성화, 골대사, 혈전증, 면역 반응 등에 관여하는 사이토 카인 중 하나이다. 인터루킨-6(interleukin 6, IL-6)는 다양한 자가 면역 질환, 염증성 질환, 악성 종양 등에 연관되어 있으며, 류마티스 관절염 (RA), 소아 특발성 관절염 (JIA), 전신 JIA (sJIA), 다 관절 코스 JIA (pcJIA), 전신 경화증 또는 거대 세포 동맥염 (ILA) 등과 같은 이상 질환을 일으킬 수 있다. 이러한 이상은 인터루킨-6(interleukin 6, IL-6) 수용체에 결합하는 항체를 사용함으로써 치료될 수 있다.

[0004] 토실리주맙(Tocilizumab)은 상기 인터루킨-6 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 단일클론항체의 일종으로, 인터루킨-6 관련 질환의 치료제로 사용될 수 있다. 토실리주맙(Tocilizumab)은 피하 주사 또는 정맥 주사를 통해 환자에게 투여되며, 액상의 형태로, 일반적으로 사전 충전된 주사기, 바이알 (Vial), 카트리지(Cartridge) 또는 사전 충전된 펜 장치와 같은 패키지로 제공된다.

[0005] 항체와 같은 생리 활성 단백질질을 포함하는 약학 조성물은 단백질 활성이 적정 시간 동안 유지 가능하게끔 제제화 되어야 한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0007] 본 발명자는 활성 성분으로서, 인터루킨-6 수용체에 결합하는 항체의 일종인 토실리주맙을 함유하는 약제의 단백질의 안정성을 증가시키고 장기 보관하기 위해, 추가 제제에 대한 연구를 거듭한 결과, 안정한 제형을 개발하였다.

[0009] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 인터루킨-6(Interleukin-6) 수용체에 결합하는 항체 및 부형제를 포함하는, 안정한 약제학적 제제를 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는 상기 약제학적 제제가 충전된 바이알(Vial)을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는 상기 약제학적 제제가 충전된 카트리지(Cartridge)를 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는 상기 약제학적 제제가 충전된 프리-필드 시린지(pre-filled syringe)를 제공하는 것이다.

[0017] 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는 상기 프리-필드 시린지가 그 내부에 포함된 자동 주사기(auto-injector)를 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0019] 본 발명의 일 구현예에 따른 안정한 약제학적 제제는 (A) 인터루킨-6(Interleukin-6) 수용체에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편; (B) 계면활성제; (C) 안정화제; 및 (D) 완충제를 포함한다.

[0020] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 약제학적 제제는 액상일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0021] 본 발명의 일 구현예에서, (A) 항체는 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론 항체를 포함할 수 있다.

[0022] 본 발명의 일 구현예에서, (A) 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다.

[0023] 본 발명의 일 구현예에서, (A) 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다.

[0024] 본 발명의 일 구현예에서, (A) 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함할 수 있다.

[0025] 본 발명의 일 구현예에서, (A) 항체는 토실리주맙(Tocilizumab), 사릴루맙(Sarilumab), 사펠리주맙(Sapelizumab), 보바릴리주맙(vobarilizumab) 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0026] 본 발명의 일 구현예에서, (A) 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 1 내지 300 mg/ml일 수 있다.

[0027] 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제는 폴리소르베이트, 폴록사머 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0028] 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0029] 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제는 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다.

[0030] 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제의 농도는 0.001 내지 1 %(w/v)일 수 있다.

[0031] 본 발명의 일 구현예에서, (C) 안정화제는 i) 아미노산 또는 아미노산 유도체; ii) 당 또는 당알코올; 또는 iii) 상기 i)과 상기 ii)로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0032] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 i) 아미노산 또는 아미노산 유도체는 트레오닌, 메티오닌, 아르기닌, 프롤린, 류신, 글리신, 및 타우린으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (C) 안정화제는 적어도 한 개, 또는 두 개, 또는 세 개, 또는 네 개, 또는 그 이상의 아미노산 조합을 포함할 수 있다.

[0034] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 ii) 당 또는 당알코올은 수크로스, 트레할로즈, 및 소르비톨로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0035] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 i) 아미노산 또는 아미노산 유도체는 트레오닌 및 메티오닌의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 상기 트레오닌 및 메티오닌의 혼합물의 농도 비율은 1:1~6:1일 수 있다.

[0036] 본 발명의 일 구현예에서, (C) 안정화제로 아미노산 또는 아미노산 유도체의 농도는 10 내지 400 mM일 수 있다.

[0037] 본 발명의 일 구현예에서, (C) 안정화제로 당 또는 당알코올의 농도는 0.1 내지 30%(w/v)일 수 있다.

[0038] 본 발명의 일 구현예에서, (D) 완충제는 히스티딘, 아세트레이트, 포스페이트, 시트르산, 또는 숙신산을 포함할



수 있다.

- [0039] 본 발명의 일 구현예에서, (D) 완충제의 함량은 1 내지 50 mM일 수 있다.
- [0040] 본 발명의 일 구현예에서, pH가 5.0 내지 7.0일 수 있다.
- [0041]
- [0042] 본 발명의 일 구현예에 따른 안정한 약제학적 제제는
- [0043] (A) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 1 내지 300 mg/ml;
- [0044] (B) 계면활성제 0.001 내지 1 %(w/v);
- [0045] (C) 안정화제로 아미노산 또는 아미노산 유도체 10 내지 400 mM; 및
- [0046] (D) 완충제 1 내지 50 mM
- [0047] 을 포함할 수 있다.
- [0049] 본 발명의 일 구현예에 따른 안정한 약제학적 제제는
- [0050] (A) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 1 내지 300 mg/ml;
- [0051] (B) 계면활성제 0.001 내지 1 %(w/v);
- [0052] (C) 안정화제로 당 또는 당알코올 0.1 내지 30%(w/v); 및
- [0053] (D) 완충제 1 내지 50 mM
- [0054] 을 포함할 수 있다.
- [0056] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 안정한 약제학적 제제는 정맥 투여 또는 피하 투여용일 수 있다.
- [0057] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 안정한 약제학적 제제는 사용 전에 재용해(reconstitution) 단계를 거치지 않을 수 있다.
- [0058] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 안정한 약제학적 제제는 사용 전에 희석(dilution) 단계를 거칠 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 피하 투여용(SC) 제형을 희석 단계를 거쳐 정맥 투여용(IV) 제형으로 사용할 수 있다.
- [0059] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명은 상기 약제학적 제제가 충전된 바이알(Vial)을 제공한다.
- [0060] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명은 상기 약제학적 제제가 충전된 카트리지(Cartridge)를 제공한다.
- [0061] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명은 상기 약제학적 제제가 충전된 프리-필드 시린지(pre-filled syringe)를 제공한다.
- [0062] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명은 상기 프리-필드 시린지가 그 내부에 포함된 자동 주사기(auto-injector)를 제공한다.

**발명의 효과**

[0064] 본 발명에 따른 안정한 약제학적 제제는 항체를 고함량으로 포함하는 경우에도 낮은 점도를 가지고, 가속 조건 및 가혹 조건에서의 우수한 안정성을 바탕으로 장기간 보관 안정성이 우수하고, 정맥 또는 피하 투여가 가능하다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0066] **[안정한 약제학적 제제]**

[0067] 본 발명에 따른 안정한 약제학적 제제는 (A) 인터루킨-6(Interleukin-6) 수용체에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편; (B) 계면활성제; (C) 아미노산 또는 이의 유도체 또는 이의 염; 및 (D) 완충제를 포함한다.

[0068] 본 출원의 명세서에서 용어 "포함하지 않음"은 해당 성분을 전혀 포함하지 않는 것을 의미한다. 또한, 해당 용어는 해당 성분을 실질적으로 포함하지 않는 것, 즉 항체의 활성, 약제학적 제제의 안정성 및 점도에 영향을 주지 않는 범위로 포함하는 것, 예를 들어 약제학적 제제의 전체 중량을 기준으로 0 내지 1 %(w/v), 0 내지 1 ppm(w/v) 또는 0 내지 1 ppb(w/v)로 포함하는 것을 의미한다.

[0070] **(A) 항체 또는 이의 항원 결합 단편**

[0071] 항체는 2개의 중쇄(Heavy Chain) 및 2개의 경쇄(Light Chain)가 디설파이드 결합에 의해 서로 연결되어 있는 4개의 폴리펩타이드쇄로 이루어진 면역글로불린 분자를 가리킨다. 기타 변화된 구조를 갖는 자연 발생 항체, 예를 들어 카멜리드 항체도 이 정의에 포함된다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역으로 이루어진다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인(CH1, CH2 및 CH3)으로 이루어진다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역으로 이루어진다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인(CL)으로 이루어진다. 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은, 골격 영역(FR)으로 불리는 보다 보존된 영역과 함께 배치된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 불리는 초가변성 영역으로 더욱 세분될 수 있다. 각각의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어지고, 이들은 아미노 말단에서 카복시 말단까지 하기의 순서로 배열되어 있다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

[0072] 본 발명의 일 구현예에서, 항체로서 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체, 재조합 항체, 단일쇄 항체, 하이브리드 항체, 키메라 항체, 인간화 항체 또는 이들의 단편을 포함할 수 있다. 키메라 항체는 어느 한 종으로부터의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열과 다른 종으로부터의 불변 영역 서열을 포함하는 항체를 의미한다. 본 발명의 일 구현예에서, 항체로서 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론 항체를 포함할 수 있다. 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론 항체는 마우스 중쇄 및 경쇄 가변 영역과 이에 결합된 인간 중쇄 및 경쇄 불변 영역으로 이루어진다. 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론 항체는 당해 기술분야에서 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

[0073] 본 발명의 일 구현예에서, (A) 인터루킨-6(Interleukin-6) 수용체에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다.

[0074] 본 발명의 일 구현예에서, (A) 인터루킨-6(Interleukin-6) 수용체에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다.

[0075] 본 발명의 일 구현예에서, (A) 인터루킨-6(Interleukin-6) 수용체에 결합하는 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함할 수 있다.

[0076] 본 발명의 일 구현예에서, (A) 인터루킨-6(Interleukin-6) 수용체에 결합하는 항체로서 토실리주맙, 사릴루맙, 사펠리주맙, 보바릴리주맙 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 항체로서 토실리주맙을 포함할 수 있다.

[0078] 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 본 발명에 따른 안정한 약제학적 제제의 안정성 및 점도에 악영향을 실질적으로 미치지 않는 범위 내에서 자유롭게 조절할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, (A) 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 1 내지 300 mg/ml일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (A) 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 1 내지 300 mg/ml, 1 내지 290 mg/ml, 1 내지 280 mg/ml, 1 내지 270 mg/ml, 1 내지 260 mg/ml, 1 내지 250 mg/ml, 1 내지 240 mg/ml, 1 내지 230 mg/ml, 1 내지 220 mg/ml, 1 내지 210 mg/ml, 또는 1 내지 200 mg/ml일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (A) 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 1 내지 300 mg/ml, 2 내지 300 mg/ml, 3 내지 300 mg/ml, 4 내지 300 mg/ml, 5 내지 300 mg/ml, 6 내지 300 mg/ml, 7 내지 300 mg/ml, 8 내지 300 mg/ml, 9 내지 300 mg/ml, 10 내지 300 mg/ml, 11 내지 300 mg/ml, 12 내지 300 mg/ml, 13 내지 300 mg/ml, 14 내지 300 mg/ml, 15 내지 300 mg/ml, 16 내지 300 mg/ml, 17 내지 300 mg/ml, 18 내지 300 mg/ml, 19 내지 300 mg/ml, 또는 20 내지 300 mg/ml일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (A) 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 1 내지 200 mg/ml, 2 내지 200 mg/ml, 3 내지 200 mg/ml, 4 내지 200 mg/ml, 5 내지 200 mg/ml, 6 내지 200 mg/ml, 7 내지 200 mg/ml, 8 내지 200 mg/ml, 9 내지 200 mg/ml, 10 내지 200 mg/ml, 11 내지 200 mg/ml, 12 내지 200 mg/ml, 13 내지 200 mg/ml, 14 내지 200 mg/ml, 15 내지 200 mg/ml, 16 내지 200 mg/ml, 17 내지 200 mg/ml, 18 내지 200 mg/ml, 19 내지 200 mg/ml, 또는 20 내지 200 mg/ml일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (A) 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 1 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 35 mg/ml, 40 mg/ml, 45 mg/ml, 50 mg/ml, 55 mg/ml, 60 mg/ml, 65 mg/ml, 70 mg/ml, 75 mg/ml, 80 mg/ml, 85 mg/ml, 90 mg/ml, 95 mg/ml, 100 mg/ml, 105 mg/ml, 110 mg/ml, 115 mg/ml, 120 mg/ml, 125 mg/ml, 130 mg/ml, 135 mg/ml, 140 mg/ml, 145 mg/ml, 150 mg/ml, 155 mg/ml, 160 mg/ml, 165 mg/ml, 170 mg/ml, 175 mg/ml, 180 mg/ml, 185 mg/ml, 190 mg/ml, 195 mg/ml, 200 mg/ml, 205 mg/ml, 210 mg/ml, 215 mg/ml, 220 mg/ml, 225 mg/ml, 230 mg/ml, 235 mg/ml, 240 mg/ml, 245 mg/ml, 250 mg/ml, 255 mg/ml, 260 mg/ml, 265 mg/ml, 270 mg/ml, 275 mg/ml, 280 mg/ml, 285 mg/ml, 290 mg/ml, 295 mg/ml 또는 300 mg/ml일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0079] 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도가 이 범위내인 경우, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 고함량에 따라 투여 용량 및 투여 주기의 자유도를 높일 수 있고, 장기간 안정성 및 저점도를 우수하게 나타낼 수 있다.

[0081] **(B) 계면활성제**

[0082] 계면활성제의 예는 폴리옥시에틸렌소르비탄지방산에스테르 (예를 들면, 폴리소르베이트), 폴리옥시에틸렌알킬에테르 (예를 들면, Brij), 알킬페닐폴리옥시에틸렌에테르 (예를 들면, Triton-X), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 코폴리머 (예를 들면, Poloxamer, Pluronic), 나트륨 도데실 설페이트 (SDS) 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0083] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 계면활성제는 폴리옥시에틸렌소르비탄지방산에스테르 (폴리소르베이트)를 포함할 수 있다. 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 다른 구현예에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다.

[0084] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 계면활성제의 농도는 본 발명에 따른 안정한 약제학적 제제의 안정성 및 점도에 악영향을 미치지 않는 범위 내에서 자유롭게 조절할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제의 농도는 0.001 내지 1%(w/v)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제의 농도는 0.001 내지 1%(w/v), 0.001 내지 0.9%(w/v), 0.001 내지 0.8%(w/v), 0.001 내지 0.7%(w/v), 0.001 내지 0.6%(w/v), 0.001 내지 0.5%(w/v), 0.001 내지 0.4%(w/v), 0.001 내지 0.3%(w/v), 0.001 내지 0.2%(w/v), 또는 0.001 내지 0.1%(w/v)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제의 농도는 0.001 내지 1%(w/v), 0.002 내지 1%(w/v), 0.003 내지 1%(w/v), 0.004 내지 1%(w/v), 0.005 내지 1%(w/v), 0.006 내지 1%(w/v), 0.007 내지 1%(w/v), 0.008 내지 1%(w/v), 0.009 내지 1%(w/v), 또는 0.01 내지 1%(w/v)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제의 농도는 0.01 내

지 0.1%(w/v)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제의 농도는 0.001%(w/v), 0.002%(w/v), 0.003%(w/v), 0.004%(w/v), 0.005%(w/v), 0.006%(w/v), 0.007%(w/v), 0.008%(w/v), 0.009%(w/v), 0.01%(w/v), 0.02%(w/v), 0.03%(w/v), 0.04%(w/v), 0.05%(w/v), 0.06%(w/v), 0.07%(w/v), 0.08%(w/v), 0.09%(w/v), 0.1%(w/v), 0.2%(w/v), 0.3%(w/v), 0.4%(w/v), 0.5%(w/v), 0.6%(w/v), 0.7%(w/v), 0.8%(w/v), 0.9%(w/v) 또는 1%(w/v)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0085] 계면활성제의 농도가 이 범위내인 경우, 장기간 안정성 및 저점도를 우수하게 나타낼 수 있다.

[0087] (C) 안정화제

[0088] 본 발명의 일 구현예에서, (C) 안정화제는 i) 아미노산 또는 아미노산 유도체; ii) 당 또는 당알코올; 또는 iii) 상기 i)과 상기 ii)로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0089] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 i) 아미노산 또는 아미노산 유도체는 트레오닌, 메티오닌, 아르기닌, 프롤린, 류신, 글리신, 및 타우린으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0091] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 ii) 당 또는 당알코올은 수크로스, 트레할로즈, 및 소르비톨로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0093] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 i) 아미노산 또는 아미노산 유도체는 트레오닌 및 메티오닌의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 상기 트레오닌 및 메티오닌의 혼합물의 농도 비율(즉, 트레오닌:메티오닌)은 1:1~6:1일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, 상기 트레오닌 및 메티오닌의 혼합물의 농도 비율은 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 또는 6:1일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0094] 본 발명의 일 구현예에서, 안정화제 농도는 본 발명에 따른 약제학적 제제의 안정성 및 점도에 악영향을 실질적으로 미치지 않는 범위 내에서 자유롭게 조절할 수 있다.

[0095] 본 발명의 일 구현예에서, (C) 안정화제로 아미노산 또는 아미노산 유도체의 농도는 10 내지 400 mM일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (C) 안정화제로 아미노산 또는 아미노산 유도체의 농도는 10 내지 400 mM, 10 내지 390 mM, 10 내지 380 mM, 10 내지 370 mM, 10 내지 360 mM, 10 내지 350 mM, 10 내지 340 mM, 10 내지 330 mM, 10 내지 320 mM, 10 내지 310 mM, 10 내지 300 mM일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (C) 안정화제로 아미노산 또는 아미노산 유도체의 농도는 10 내지 400 mM, 20 내지 400 mM, 또는 30 내지 400 mM일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (C) 안정화제로 아미노산 또는 아미노산 유도체의 농도는 30 내지 300 mM일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (C) 안정화제로 아미노산 또는 아미노산 유도체의 농도는 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 50 mM, 55 mM, 60 mM, 65 mM, 70 mM, 75 mM, 80 mM, 85 mM, 90 mM, 95 mM, 100 mM, 105 mM, 110 mM, 115 mM, 120 mM, 125 mM, 130 mM, 135 mM, 140 mM, 145 mM, 150 mM, 155 mM, 160 mM, 165 mM, 170 mM, 175 mM, 180 mM, 185 mM, 190 mM, 195 mM, 200 mM, 205 mM, 210 mM, 215 mM, 220 mM, 225 mM, 230 mM, 235 mM, 240 mM, 245 mM, 250 mM, 255 mM, 260 mM, 265 mM, 270 mM, 275 mM, 280 mM, 285 mM, 290 mM, 295 mM, 300 mM, 305 mM, 310 mM, 315 mM, 320 mM, 325 mM, 330 mM, 335 mM, 340 mM, 345 mM, 350 mM, 355 mM, 360 mM, 365 mM, 370 mM, 375 mM, 380 mM, 385 mM, 390 mM, 395 mM, 또는 400 mM일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (C) 안정화제로 트레오닌의 농도는 130 내지 300 mM일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (C) 안정화제로 메티오닌의 농도는 30 내지 100 mM일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0097] 본 발명의 일 구현예에서, (C) 안정화제로 당 또는 당알코올의 농도는 0.1 내지 30%(w/v)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (C) 안정화제로 당 또는 당알코올의 농도는 0.1 내지 30%(w/v), 0.1 내지 29%(w/v), 0.1 내지 28%(w/v), 0.1 내지 27%(w/v), 0.1 내지 26%(w/v), 0.1 내지 25%(w/v), 0.1 내지 24%(w/v), 0.1 내지 23%(w/v), 0.1 내지 22%(w/v), 0.1 내지 21%(w/v), 0.1 내지 20%(w/v), 0.1 내지 19%(w/v), 0.1 내지 18%(w/v), 0.1 내지 17%(w/v), 0.1 내지 16%(w/v), 0.1 내지 15%(w/v), 0.1 내지

14%(w/v), 0.1 내지 13%(w/v), 0.1 내지 12%(w/v), 0.1 내지 11%(w/v), 또는 0.1 내지 10%(w/v)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (C) 안정화제로 당 또는 당알코올의 농도는 0.1 내지 30%(w/v), 0.2 내지 30%(w/v), 0.3 내지 30%(w/v), 0.4 내지 30%(w/v), 0.5 내지 30%(w/v), 0.6 내지 30%(w/v), 0.7 내지 30%(w/v), 0.8 내지 30%(w/v), 0.9 내지 30%(w/v), 1.0 내지 30%(w/v), 2.0 내지 30%(w/v), 3.0 내지 30%(w/v), 4.0 내지 30%(w/v), 또는 5.0 내지 30%(w/v)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (C) 안정화제로 당 또는 당알코올의 농도는 5.0 내지 10%(w/v)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (C) 안정화제로 당 또는 당알코올의 농도는 0.1%(w/v), 0.2%(w/v), 0.3%(w/v), 0.4%(w/v), 0.5%(w/v), 0.6%(w/v), 0.7%(w/v), 0.8%(w/v), 0.9%(w/v), 1.0%(w/v), 2.0%(w/v), 3.0%(w/v), 4.0%(w/v), 5.0%(w/v), 6.0%(w/v), 7.0%(w/v), 8.0%(w/v), 9.0%(w/v), 10.0%(w/v), 11.0%(w/v), 12.0%(w/v), 13.0%(w/v), 14.0%(w/v), 15.0%(w/v), 16.0%(w/v), 17.0%(w/v), 18.0%(w/v), 19.0%(w/v), 20.0%(w/v), 21.0%(w/v), 22.0%(w/v), 23.0%(w/v), 24.0%(w/v), 25.0%(w/v), 26.0%(w/v), 27.0%(w/v), 28.0%(w/v), 29.0%(w/v) 또는 30.0%(w/v) 일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0098] 안정화제 농도가 이 범위 내인 경우, 장기간 안정성 및 저점도를 우수하게 나타낼 수 있다.

[0100] **(D) 완충제**

[0101] 완충제는 산이나 알칼리에 의한 pH의 변화를 최소화시키는 중화성 물질이며, 완충제의 예로는 포스페이트(phosphate), 아세테이트(acetate), 숙시네이트(succinate), 글루코네이트(gluconate), 글루타메이트(glutamate), 시트레이트(citrate), 히스티딘(histidine) 등이 있다.

[0102] 본 발명의 일 구현예에서, (D) 완충제는 히스티딘, 아세테이트, 포스페이트, 시트르산, 또는 숙신산을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0103] 본 발명의 일 구현예에서, (D) 완충제는 히스티딘을 포함할 수 있다. 완충제로서 히스티딘을 사용하는 경우, 히스티딘염, 예를 들어, 히스티딘 클로라이드, 히스티딘 아세테이트, 히스티딘 포스페이트, 히스티딘 설페이트 등이 포함될 수 있다. pH 조절을 위해 산, 예를 들어 염산, 아세트산, 인산, 황산 등을 포함할 수 있다.

[0104] 본 발명의 일 구현예에서, (D) 완충제는 아세테이트를 포함할 수 있다. 아세테이트의 예로는 아세트산나트륨, 아세트산아연, 아세트산알루미늄, 아세트산암모늄, 아세트산칼륨 등이 있으며 이에 제한되지 않는다. pH 조절을 위해 산, 예를 들어 아세트산을 추가로 포함할 수 있다. 완충제로서 아세테이트를 포함하는 것이, pH 조절 및 안정성 면에서 가장 바람직할 수 있다.

[0105] 본 발명의 일 구현예에서, 완충제(또는 완충제의 음이온)의 함량은 본 발명에 따른 약제학적 제제의 안정성 및 점도에 악영향을 실질적으로 미치지 않는 범위 내에서 자유롭게 조절할 수 있다.

[0106] 본 발명의 일 구현예에서, (D) 완충제의 함량은 1 내지 50 mM일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (D) 완충제의 함량은 1 내지 50 mM, 1 내지 49 mM, 1 내지 48 mM, 1 내지 47 mM, 1 내지 46 mM, 1 내지 45 mM, 1 내지 44 mM, 1 내지 43 mM, 1 내지 42 mM, 1 내지 41 mM, 1 내지 40 mM, 1 내지 39 mM, 1 내지 38 mM, 1 내지 37 mM, 1 내지 36 mM, 1 내지 35 mM, 1 내지 34 mM, 1 내지 33 mM, 1 내지 32 mM, 1 내지 31 mM, 1 내지 30 mM, 1 내지 29 mM, 1 내지 28 mM, 1 내지 27 mM, 1 내지 26 mM, 1 내지 25 mM, 1 내지 24 mM, 1 내지 23 mM, 1 내지 22 mM, 1 내지 21 mM, 1 내지 20 mM일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (D) 완충제의 함량은 1 내지 50 mM, 2 내지 50 mM, 3 내지 50 mM, 4 내지 50 mM, 또는 5 내지 50 mM일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (D) 완충제의 함량은 5 내지 20 mM일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (D) 완충제의 함량은 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM 또는 50 mM일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0108] **(E) pH**

[0109] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 안정한 약제학적 제제의 pH는 5.0 내지 7.0일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 안정한 약제학적 제제의 pH는 5.0 내지 7.0, 5.0 내지 6.9, 5.0 내지 6.8, 5.0 내지 6.7, 5.0 내지 6.6, 또는 5.0 내지 6.5 일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 안정한 약제학적 제제의 pH는 5.0 내지 7.0, 5.1 내지 7.0, 5.2 내지 7.0,

5.3 내지 7.0, 5.4 내지 7.0, 또는 5.5 내지 7.0 일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 안정한 약제학적 제제의 pH는 5.5 내지 6.5 일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 안정한 약제학적 제제의 pH는 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 또는 7.0 일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0110] pH가 이 범위내인 경우, 장기간 안정성 및 저점도를 우수하게 나타낼 수 있다. pH는 완충제를 이용하여 조절할 수 있다. 다시 말해서, 완충제를 소정의 함량으로 포함하는 경우 별도의 pH 조절제 없이도 상기 범위의 pH를 나타낼 수 있다. 별도의 pH 조절제로서 산(예를 들어, 염산) 또는 염기(예를 들어, 수산화나트륨)를 추가로 포함하는 경우, 항체의 안정성이 저하될 수 있다.

[0112] (F) 기타 성분

[0113] 본 발명의 일 구현예에서, 안정한 약제학적 제제는 보존제를 포함하지 않을 수 있다. 보존제의 예로는 옥타데실 디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 헥사메토늄 클로라이드, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 페놀, 부틸 알코올, 벤질 알콜, 알킬 파라벤, 카테콜, 레소르시놀, 시클로헥산올, 3-펜탄올, m-크레졸 등이 있다. 보존제를 포함하는 경우 안정성 개선에 도움이 되지 않을 수 있다.

[0114] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 안정한 약제학적 제제에 있어서 항체의 활성, 제제의 안정성 및 저점도에 악영향을 실질적으로 미치지 않는 범위 내에서 당해 기술분야에서 공지된 첨가제를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 수성 담체, 산화방지제, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 더 포함할 수 있다. 수성 담체는 제약상 허용되고 (인간에게 투여시 안전하고 무독성이고), 약제학적 제제의 제조에 유용한 담체이다. 수성 담체의 예로는 멸균 주사용수(SWFI), 정균성 주사용수(BWFI), 멸균 염수 용액, 링거 용액, 텍스트로스 등이 있으며 이에 제한되지 않는다. 산화방지제는 아스코르브산 등이 있으며 이에 제한되지 않는다.

[0116] (G) "안정한" 약제학적 제제

[0117] 본 발명의 "안정한" 약제학적 제제에서 용어 "안정한"은 본 발명에 따른 항체가 제조 공정 동안 및/또는 보관/저장 시에 이의 물리적 안정성 및/또는 화학적 안정성 및/또는 생물학적 활성을 실질적으로 보유하는 것을 의미한다. 항체의 안정성을 측정하는 다양한 분석학적 기술은 당해 기술분야에서 용이하게 이용할 수 있다.

[0118] 물리적 안정성은 당해 기술분야에 공지된 방법으로 평가할 수 있으며, 이러한 방법은 광(흡광 또는 광학 밀도)의 샘플 겔보기 감쇠 측정을 포함한다. 이러한 광 감쇠 측정은 제제의 탁도와 관련된다. 또한, 물리적 안정성에 대해 고분자량 성분 함량, 저분자량 성분 함량, 온전한 단백질량, 불용성 이물 입자수 등을 측정할 수 있다.

[0119] 화학적 안정성은, 예를 들어, 화학적으로 변화된 형태의 항체를 검출하고 정량함으로써 평가할 수 있다. 화학적 안정성은, 예를 들어 이온 교환 크로마토그래피에 의해 평가될 수 있는 하전 변화 (예: 탈아미드화 또는 산화의 결과로서 발생)를 포함한다. 화학적 안정성에 대해 전하 변형체(산성 또는 염기성 피크) 등을 측정할 수 있다.

[0120] 생물학적 활성은 당해 기술분야에 공지된 방법으로 평가할 수 있으며, 예를 들어 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay(ELISA)를 통해 항원 결합 친화도를 측정할 수 있다.

[0121] 본 발명의 일 구현예에서, 용어 "안정한" 약제학적 제제는 다음 중 하나 이상을 만족하는 약제학적 제제를 의미한다.

[0123] (G)-1 탁도

[0124] - 온도 5°C ± 3°C에서 4주 동안 보관한 후 분광 광도계로 측정된 흡광도 A<sub>600</sub>이 0 내지 0.0300 또는 0 내지 0.0800인 약제학적 제제;

[0125] - 온도 40°C ± 2°C, 상대습도 75 ± 5%, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 분광 광도계로 측정된 흡광도 A<sub>600</sub>이 0 내지 0.0300 또는 0 내지 0.0800인 약제학적 제제;

- [0127] (G)-2 주성분 함량(메인 피크)
- [0128] - 온도 40℃±2℃에서 4주 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정된 주성분이 98% 내지 100%인 약제학적 제제;
- [0129] - 온도 40℃±2℃, 상대습도 75±5% 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정된 주성분이 97 내지 100%인 약제학적 제제;
- [0131] (G)-3 고분자량 성분(메인 피크(온전한 IgG)를 기준으로 체류 시간(retention time)이 앞쪽인 피크)
- [0132] - 온도 5℃±3℃에서 4 주 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정된 고분자량 성분이 0 내지 1.50%인 약제학적 제제;
- [0133] - 온도 40℃±2℃, 상대습도 75±5% 및 밀폐 조건에서 4 주 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정된 고분자량 성분이 0 내지 2.00%인 약제학적 제제;
- [0135] (G)-4 저분자량 성분(메인 피크(온전한 IgG)를 기준으로 체류 시간(retention time)이 뒷쪽인 피크)
- [0136] - 온도 5℃±3℃에서 4 주 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정된 저분자량 성분이 0 내지 1.00%인 약제학적 제제;
- [0137] - 온도 40℃±2℃, 상대습도 75±5% 및 밀폐 조건에서 4 주 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정된 저분자량 성분이 0 내지 1.00%인 약제학적 제제;
- [0139] (G)-5 온전한 면역글로블린 G의 함량
- [0140] - 온도 5℃±3℃에서 4 주 동안 보관한 후 비환원 CE-SDS로 측정된 온전한 면역글로블린 G의 함량(Intact IgG%)이 96.0% 내지 100%인 약제학적 제제;
- [0141] - 온도 40℃±2℃, 상대습도 75±5% 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 비환원 CE-SDS로 측정된 온전한 면역글로블린 G의 함량(Intact IgG%)이 93.0% 내지 100%인 약제학적 제제;
- [0143] (G)-6 온전한 중쇄 및 경쇄의 함량
- [0144] - 온도 5℃±3℃에서 4 주 동안 보관한 후 환원 CE-SDS로 측정된 온전한 중쇄 및 경쇄의 함량(Intact HC+LC%)이 99.0% 내지 100%인 약제학적 제제;
- [0145] - 온도 40℃±2℃, 상대습도 75±5%, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 환원 CE-SDS로 측정된 온전한 중쇄 및 경쇄의 함량(Intact HC+LC%)이 98.0% 내지 100%인 약제학적 제제;
- [0147] (G)-7 불용성 이물 입자수
- [0148] - 온도 5℃±3℃에서 4주 동안 보관한 후 MFI로 측정된 불용성 이물 입자(10.00µm≤, <100.00µm)의 개수는 0 내지 6000개인 약제학적 제제;
- [0149] - 온도 40℃±2℃, 상대습도 75±5%, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 MFI로 측정된 불용성 이물 입자(10.00µm≤, <100.00µm)의 개수는 0 내지 600개인 약제학적 제제;
- [0151] (G)-8 산화율
- [0152] - 온도 5℃±3℃에서 4주 동안 보관한 후 LC-MS로 측정된 중쇄 Met 254의 산화율이 0% 내지 5.0%인 약제학적 제제;
- [0153] - 온도 40℃±2℃, 상대습도 75±5%, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 LC-MS로 측정된 중쇄 Met 255의 산화율이 0% 내지 5.0%인 약제학적 제제;

[0155] (G)-9 전하 변형체

- [0156] - 온도  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 IEC-HPLC로 측정된 산성 피크가 20% 내지 25%인 약제학적 제제;
- [0157] - 온도  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , 상대습도  $75 \pm 5\%$ , 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 IEC-HPLC로 측정된 산성 피크가 30% 내지 40%인 약제학적 제제;
- [0158] - 온도  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 IEC-HPLC로 측정된 염기성 피크가 10% 내지 15%인 약제학적 제제;
- [0159] - 온도  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , 상대습도  $75 \pm 5\%$ , 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 IEC-HPLC로 측정된 염기성 피크가 10% 내지 20%인 약제학적 제제;

[0161] (G)-10 Interleukin-6 결합 친화도

- [0162] - 온도  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 ELISA로 측정된 interleukin-6 결합 친화도가 80% 내지 120%인 약제학적 제제;
- [0163] - 온도  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , 상대습도  $75 \pm 5\%$ , 및 밀폐 조건에서 4 주 동안 보관한 후 ELISA로 측정된 interleukin-6 결합 친화도가 80% 내지 120%인 약제학적 제제;

[0165] (G)-11 점도

- [0166] - 온도  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 점도계로 측정된 점도가 0.5 cP 내지 10.0 cP 인 약제학적 제제;
- [0167] - 온도  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , 상대습도  $75 \pm 5\%$ , 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 점도계로 측정된 점도가 0.5 cP 내지 10.0 cP 인 약제학적 제제;

[0169] [안정한 약제학적 제제의 제조방법]

[0170] 본 발명의 안정한 약제학적 제제는 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있으며, 특정 방법으로 제한되지 않는다. 예를 들어, 계면활성제 및 아미노산 또는 이의 유도체 또는 이의 염을 포함하는 용액에 완충제를 첨가하면서 pH를 조절한 후, 이 혼합 용액에 항체를 넣어 약제학적 제제를 제조할 수 있다. 또한, 정제 공정의 최종 단계에서 일부 부형제를 포함하는 용액을 제조한 후 나머지 성분을 첨가하여 약제학적 제제를 제조할 수 있다. 예를 들어, 정제 공정의 최종 단계에서 항체, 완충제 및 아미노산 또는 이의 유도체 또는 이의 염을 포함하는 용액을 제조한 후, 이 용액에 계면활성제를 첨가하여 약제학적 제제를 제조할 수 있다.

[0171] 또한, 상기 제제는 제조시 동결 건조 공정을 포함하지 않을 수 있다.

[0172] 동결 건조 공정을 포함하지 않은 경우, 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제를 제조하고 멸균 등의 처리 후 바로 밀폐 용기에 담을 수 있다.

[0174] [안정한 약제학적 제제의 사용방법]

[0175] 본 발명에 따른 안정한 약제학적 제제는 interleukin-6 의 활성이 유해한 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. interleukin-6 의 활성이 유해한 질병의 예로는 자가 면역 질환, 골다공증, 신생물, 노화, 류마티스 관절염 (RA), 소아 특발성 관절염(JIA), 전신 JIA (sJIA), 다관절 경과 JIA (pcJIA), 건선성 관절염, 케슬먼 질환, 크론병, 다발성 골수종, 류마티스성 다발성 근육통, 사구체신염, 형질세포종 또는 형질세포증가증, 골수종 (다발성 골수종 포함), 고면역 글로불린혈증, 빈혈, 신염 (예컨대, 증식성 사구체간질 신염), 약액질 (암성 약액질 포함), 종양, T 세포 매개 질환 (예컨대, 포도막염, 만성 갑상샘염, 지연형 과민증, 접촉 피부염, 또는 아토피 피부염), 루푸스 (루푸스 신염 및 전신 홍반 루푸스 포함), 염증성 장 질환 (크론병 및 궤양성 대장염 포함), 췌장염, 건선, 골관절염, 성인 발병성 스틸병, 중피종, 혈관염, 췌도 이식 (예컨대, 췌장도 이식), 심근 경색 (심부전, 허혈-유도성 중증 부정맥), 심장 이식, 전립샘암, 맥락막 혈관신생 (예컨대, 연령 관련 황반 변성, 특발성 맥락막 혈관신생, 근시 맥락막 혈관신생, 특발성 맥락막 혈관신생), 근 위축, 만성 거부 반응, 안구 염증성 질환 (예컨대, 범포도막염, 전포도막염, 중간 포도막염, 공막염, 각막염, 안와 염증, 시각 신경염, 건성안,



당뇨 망막병증, 증식 유리체망 막병증, 수술후 염증), 이식편대숙주 질환 (GVHD), 섬유증 장애 (예컨대, 전신 경화증), 거대 세포 동맥염(GCA), 타카야수 동맥염 (TA), 결절 동맥염, 강직 척추염 등 성인 발발성 RA, 전신 소아 특발성 관절염 및 다관절 소아 특발성 관절염, 전신 경화증 또는 거대 세포 동맥염 등이 있으며 이에 제한되지 않는다.

- [0176] 본 발명에 따른 안정한 약제학적 제제는 정맥 투여 또는 피하 투여용으로 사용될 수 있다.
- [0177] 본 발명에 따른 안정한 약제학적 제제는 1회, 수회 또는 자가 피하 투여용으로 사용될 수 있다.
- [0178] 상기 약제학적 제제 내의 항체를 비롯한 다른 성분들의 농도는 상술한 바와 같으며, 약제학적 제제의 전체 부피는 0.9 내지 20.0 ml일 수 있다.
- [0179] 상기 약제학적 제제의 투여량 및 투여시기는 질병의 종류, 질병의 중증도 및 경과상태, 환자의 건강 및 치료에 대한 반응, 및 치료하는 의사의 판단에 따라 달라질 수 있으며, 특정 투여량 및 투여시기로 제한되지 않는다.
- [0180] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 안정한 약제학적 제제는 사용 전에 재용해(reconstitution) 단계를 거치지 않을 수 있다.
- [0181] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 안정한 약제학적 제제는 사용 전에 희석(dilution) 단계를 거칠 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 피하 투여용(SC) 제형을 희석 단계를 거쳐 정맥 투여용(IV) 제형으로 사용할 수 있다.
- [0182] **[치료방법 및 안정화 방법]**
- [0183] 본 발명은 또한 Interleukin-6 의 활성이 유해한 질병을 갖는 환자에게 (A) 인터루킨-6(Interleukin-6) 수용체에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편; (B) 계면활성제; (C) 안정화제; 및 (D) 완충제를 포함하는 안정한 약제학적 제제를 투여하는 것을 포함하는 Interleukin-6 의 활성이 유해한 질병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0184] 본 발명은 또한 (A) 인터루킨-6(Interleukin-6) 수용체에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편; (B) 계면활성제; (C) 안정화제; 및 (D) 완충제를 포함하는 안정한 약제학적 제제를 제조하는 것을 포함하는 항체를 약제학적 제제 내에서 안정화하는 방법을 제공한다.
- [0185] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, (A) 인터루킨-6(Interleukin-6) 수용체에 결합하는 항체는 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론 항체를 포함할 수 있다.
- [0186] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, (A) 인터루킨-6(Interleukin-6) 수용체에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다.
- [0187] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, (A) 인터루킨-6(Interleukin-6) 수용체에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다.
- [0188] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, (A) 인터루킨-6(Interleukin-6) 수용체에 결합하는 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함할 수 있다.
- [0189] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, (A) 인터루킨-6(Interleukin-6) 수용체에 결합하는 항체는 토실리주맙(Tocilizumab), 사릴루맙(Sarilumab), 사펠리주맙(Sapelizumab), 보바릴리주맙(vobarilizumab) 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0191] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, (A) 인터루킨-6(Interleukin-6) 수용체에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 1 내지 300 mg/ml일 수 있다.
- [0192] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, (B) 계면활성제는 폴리소르베이트, 폴록사머 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

- [0193] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, (B) 계면활성제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0194] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, (B) 계면활성제는 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다.
- [0195] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, (B) 계면활성제의 농도는 0.001 내지 1 %(w/v)일 수 있다.
- [0196] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, (C) 안정화제는 i) 아미노산 또는 아미노산 유도체; ii) 당 또는 당알코올; 또는 iii) 상기 i)과 상기 ii)로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0197] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, 상기 i) 아미노산 또는 아미노산 유도체는 트레오닌, 메티오닌, 아르기닌, 프롤린, 류신, 글리신, 및 타우린으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구현예에서, (C) 안정화제는 적어도 한 개, 또는 두 개, 또는 세 개, 또는 네 개, 또는 그 이상의 아미노산 조합을 포함할 수 있다.
- [0198] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, 상기 ii) 당 또는 당알코올은 수크로스, 트레할로즈, 및 소르비톨로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0199] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, 상기 i) 아미노산 또는 아미노산 유도체는 트레오닌 및 메티오닌의 혼합물을 포함할 수 있다. 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, 상기 트레오닌 및 메티오닌의 혼합물의 농도 비율은 1:1~6:1일 수 있다.
- [0200] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, (C) 안정화제로 아미노산 또는 아미노산 유도체의 농도는 10 내지 400 mM일 수 있다.
- [0201] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, (C) 안정화제로 당 또는 당알코올의 농도는 0.1 내지 30%(w/v)일 수 있다.
- [0202] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, (D) 완충제는 히스티딘, 아세테이트, 포스페이트, 시트르산, 또는 숙신산을 포함할 수 있다.
- [0203] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, (D) 완충제의 함량은 1 내지 50 mM일 수 있다.
- [0204] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, pH가 5.0 내지 7.0일 수 있다.
- [0205] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, 상기 안정한 약제학적 제제는 보존제를 포함하지 않을 수 있다.
- [0206] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, 상기 안정한 약제학적 제제는 수성 담체, 산화방지제, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 더 포함할 수 있다.
- [0207] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, 상기 안정한 약제학적 제제는 온도 40℃± 2 ℃에서 1달 후 측정된 점도가 0.5 cp 내지 10.0 cp이거나, 5℃± 3 ℃에서 1달 후 측정된 점도가 0.5 cp 내지 10.0 cp일 수 있다.
- [0208] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, 상기 안정한 약제학적 제제는 (A) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편; (B) 계면활성제; (C) 안정화제; 및 (D) 완충제를 포함할 수 있다.
- [0209] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, 상기 안정한 약제학적 제제는 (A) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 1 내지 300 mg/ml; (B) 계면활성제 0.001 내지 1 %(w/v); (C) 안정화제로 아미노산 또는 아미노산 유도체 10 내지 400 mM; 및 (D) 완충제 1 내지 50 mM을 포함할 수 있다.

- [0211] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, 상기 안정한 약제학적 제제는 (A) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 1 내지 300 mg/ml; (B) 계면활성제 0.001 내지 1 % (w/v); (C) 안정화제로 당 또는 당알코올 0.1 내지 30% (w/v); 및 (D) 완충제 1 내지 50 mM을 포함할 수 있다.
- [0213] 상기 치료방법의 일 구현예에서, 상기 안정한 약제학적 제제를 정맥, 피하 또는 근육으로 투여할 수 있다.
- [0214] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, 상기 안정한 약제학적 제제는 사용 전에 재용해 (reconstitution) 단계를 거치지 않을 수 있다. 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, 상기 안정한 약제학적 제제는 사용 전에 희석(dilution) 단계를 거칠 수 있다. 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, 본 발명의 피하 투여용(SC) 제형을 희석 단계를 거쳐 정맥 투여용(IV) 제형으로 사용할 수 있다.
- [0216] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, 상기 안정한 약제학적 제제는 사용 전에 카트리지 (Cartridge), 바이알(Vial) 또는 프리-필드 시린지(pre-filled syringe) 내에 충전될 수 있다.
- [0217] 상기 치료방법 또는 안정화 방법의 일 구현예에서, 상기 프리-필드 시린지는 사용 전에 자동 주사기(auto-injector or pen-injector) 내에 포함될 수 있다.
- [0219] **[제품]**
- [0220] 본 발명은 또한 상기 안정한 약제학적 제제; 및 상기 안정한 약제학적 제제를 밀폐된 상태로 수용하는 용기를 포함하는 제품을 제공한다.
- [0221] 상기 안정한 약제학적 제제는 상술한 바와 같다.
- [0222] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 용기는 유리, 폴리머(플라스틱), 금속 등의 물질로부터 형성될 수 있으며, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구현예에서, 상기 용기는 병, 바이알, 카트리지, 주사기(프리-필드 시린지, 자동 주사기), 또는 튜브이며, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구현예에서, 상기 용기는 유리 또는 폴리머 바이알, 또는 유리 또는 폴리머 프리-필드 시린지일 수 있다.
- [0223] 상기 바이알, 카트리지, 프리-필드 시린지, 자동 주사기 등의 구체적인 제품형태와 상기 안정한 약제학적 제제를 상기 바이알, 카트리지, 프리-필드 시린지, 자동 주사기 등에 충전하는 방법은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 용이하게 입수하거나 실시할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제4,861,335호, 제 6,331,174호 등은 프리-필드 시린지의 구체적인 제품형태 및 충전방법을 개시한다. 예를 들어, 미국 특허 제 5,085,642호, 제5,681,291호 등은 자동 주사기의 구체적인 제품형태 및 조립방법을 개시한다. 상기 바이알, 카트리지, 프리-필드 시린지, 자동 주사기 등으로서 상용화된 제품을 그대로 이용하거나, 상기 안정한 약제학적 제제의 물성, 투여부위, 투여량 등을 고려하여 별도로 주문 제작한 제품을 이용할 수 있다.
- [0224] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 용기의 내부에 실리콘 오일이 코팅되어 있지 않을 수 있다. 실리콘 오일이 코팅되어 있는 경우 안정성이 저하될 수 있다. 상기 용기는 1회 투여용 용기일 수 있다.
- [0225] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 제품은 상기 안정한 약제학적 제제의 사용방법, 보관방법 또는 이들 모두를 제공하는 지시사항을 더 포함할 수 있다. 상기 사용방법은 Interleukin-6의 활성이 유해한 질병의 치료법을 포함하고, 투여경로, 투여량 및 투여시기를 포함할 수 있다.
- [0226] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 제품은 상업적 및 사용자 관점에서 필요한 기타 도구, 예를 들어 바늘, 주사기 등을 포함할 수 있다.

- [0228] 본원에 기재된 상기 각 특징들은 조합되어 사용될 수 있으며, 상기 각 특징들이 특허청구범위의 서로 다른 종속항에 기재된다는 사실은 이들이 조합되어 사용될 수 없음을 나타내는 것은 아니다.
- [0230] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다. 본 발명에서 인용된 문헌은 본 발명의 명세서에 참조로서 통합된다.
- [0232] **실시예**
- [0233] 아래 실험예에서 사용된 항체와 관련하여, 셀트리온 연구소에서 배양 및 정제된 토실리주맙을 사용하였다.
- [0234] 아래 실험예에서 사용된 약제학적 제제의 물리적 안정성, 화학적 안정성 및 생물학적 활성의 측정방법으로서 다음과 같은 방법을 사용하였다.
- [0236] - **탁도(Turbidity)**
- [0237] UV-Vis 분광 광도계를 이용하여 600 nm에서의 흡광도를 측정하였다.
- [0238] - **주성분 함량**
- [0239] 크기 배제 고성능 액체 크로마토그래피(Size Exclusion High Performance Liquid Chromatography; SEC-HPLC)를 이용하여 주성분 함량(main peak; %)을 측정하였다.
- [0240] - **고분자량 성분 함량**
- [0241] 크기 배제 고성능 액체 크로마토그래피(Size Exclusion High Performance Liquid Chromatography; SEC-HPLC)를 이용하여 고분자량 성분의 함량(pre-peak; %)을 측정하였다.
- [0242] - **저분자량 성분 함량**
- [0243] 크기 배제 고성능 액체 크로마토그래피(Size Exclusion High Performance Liquid Chromatography; SEC-HPLC)를 이용하여 저분자량 성분의 함량(post-peak; %)을 측정하였다.
- [0244] - **온전한 면역글로불린 G의 함량(Intact IgG%)**
- [0245] 비환원 모세관 전기이동 나트륨 도데실 설페이트(Non-Reduced Capillary Electrophoresis-Sodium Dodecyl Sulfate; NR CE-SDS)를 이용하여 온전한 면역글로불린 G의 함량(%)을 측정하였다.
- [0246] - **온전한 중쇄 및 경쇄의 함량(Intact HC+LC%)**
- [0247] 환원 모세관 전기이동 나트륨 도데실 설페이트(Reduced Capillary Electrophoresis-Sodium Dodecyl Sulfate; R CE-SDS)를 이용하여 온전한 중쇄 및 경쇄의 함량(%)을 측정하였다.
- [0248] - **불용성 이물 입자(Sub-visible particles)의 수**
- [0249] 마이크로 플로우 이미징 (Micro Flow Imaging; MFI)을 이용하여 불용성 이물 입자의 수를 측정하였다.
- [0250] - **산화율(Oxidation)**
- [0251] 질량분석을 통한 액체 크로마토그래피(Liquid chromatography-mass spectrometry; LC-MS)로 펩티드 매핑 (Peptide mapping)을 통해 중쇄 Met 106의 산화율(%)을 측정하였다.
- [0252] - **전하 변형체**
- [0253] 이온 교환 크로마토그래피-고성능 액체 크로마토그래피(Ion Exchange Chromatography-High Performance Liquid Chromatography; IEC-HPLC)로 산성 및 염기성 피크(%)를 측정하였다.
- [0254] - **Interleukin-6 결합 친화도**
- [0255] 효소결합면역흡착 분석법(Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay; ELISA)으로 Interleukin-6 결합 친화도(%)를 측

정하였다.

[0256] - 점도

[0257] 플로우 셀(B05 센서형, 50 μm 셀 깊이)이 장착된 마이크로-모세관 유동계(겉보기 전단율 범위:  $10^3 \sim 10^5 \text{ s}^{-1}$ ) 장비를 이용하여, 25°C ± 0.1°C에서 500 μl 시린지에 담아 측정하였다.

[0259] **실험예 1: 아세테이트/히스티딘/시트레이트/포스페이트/숙신산 완충제의 비교; pH 5.5-6.0의 비교; 및 비교예의 약제학적 제제와 본 발명의 약제학적 제제의 비교**

[0260] 실험예 1에서 사용된 약제학적 제제와 관련하여, 각 완충액을 각 pH에 맞게 제조한 뒤 아르기닌-HCl을 첨가하고, 이에 항체를 첨가하고, 계면활성제를 첨가하여 표 1의 시료들을 제조하였다. 각 성분의 구체적인 함량은 표 1에 기재된 바와 같다. 실시예 1-4 와 비교예1은 셀트리온 연구소에서 정제된 토실리주맙을 첨가했으며, 비교예2는 중외제약사의 악템라 제품으로, 비교예1과 동일한 약제학적 제제에 타사에서 제조한 토실리주맙이 첨가된 시료이다.

[0261] 실시예 1-4 및 비교예 1-2에 따라 제조된 약학적 제제를 5±3°C 온도와 40±2°C 온도 및 75±5% 상대 습도, 50 ±2°C 온도에서 보관하였고, 5±3°C 온도에서 5일 후의 안정성 그리고 40±2°C 온도 및 75±5% 상대습도에서 5 일 후 및 10일 후의 안정성 그리고 50±2°C 온도에서 5일 후의 안정성을 측정하였다. 결과는 표 2-8에 나타내었다.

표 1

[0263]

구분	항체 함량(mg/ml)	계면활성제	안정화제	완충제	pH
실시예 1	180	폴리소르베이트 800.02 %(w/v)	아르기닌 150mM	아세트산나트륨 20 mM	5.5
실시예 2	180	폴리소르베이트 800.02 %(w/v)	아르기닌 150mM	포스페이산나트륨 20 mM	6.0
실시예 3	180	폴리소르베이트 800.02 %(w/v)	아르기닌 150mM	시트르산나트륨 20 mM	6.0
실시예 4	180	폴리소르베이트 800.02 %(w/v)	아르기닌 150mM	숙신산나트륨 20 mM	6.0
비교예 1	180	폴리소르베이트 800.02 %(w/v)	아르기닌 100mM 메티오닌 30mM	히스티딘 20mM	6.0
비교예 2	180	폴리소르베이트 800.02 %(w/v)	아르기닌 100mM 메티오닌 30mM	히스티딘 20mM	6.0

[0265] 탁도

표 2

[0266]

구분	5±3°C 5일 후	50±2°C 5일 후	40±2°C 5일 후	40±2°C 10일 후
실시예 1	0.0147	0.0168	0.0120	0.0171
실시예 2	0.0122	0.0130	0.0111	0.0146
실시예 3	0.0104	0.0099	0.0109	0.0179
실시예 4	0.0115	0.0121	0.0148	0.0190
비교예 1	0.0155	0.0250	0.0103	0.0129
비교예 2	0.0132	0.0100	0.0132	0.0202

[0267] 표 2를 보면,  $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ ,  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  그리고  $50\pm 2^{\circ}\text{C}$  조건에서 모든 실시예 1-4의 탁도가 0.0300 이하임을 알 수 있다. 약제학적 제제 (비교예 1-2) 의 결과와 유사함을 알 수 있다.

[0269] 온전한 주성분 함량(메인 피크%)

표 3

[0270]

구분	$5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 5일 후	$50\pm 2^{\circ}\text{C}$ 5일 후	$40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 5일 후	$40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 10일 후
실시예 1	99.57	98.94	99.28	98.92
실시예 2	99.53	98.73	99.06	98.86
실시예 3	99.53	98.73	99.11	98.82
실시예 4	99.52	98.76	99.10	98.96
비교예 1	99.57	98.92	99.27	98.96
비교예 2	99.63	99.25	99.51	99.42

[0271] 표 3을 보면 실시예 1이 5일 후  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  및  $75\pm 5\%$  상대 습도 조건 그리고  $50\pm 2^{\circ}\text{C}$  조건에서 가장 높은 주성분 함량을 포함함을 알 수 있다. 실시예 1-4의 주성분 함량이  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  및  $75\pm 5\%$  상대 습도 조건에서 10일 후 98.0 % 이상을 포함함을 알 수 있다. 모든 실시예의 주성분 함량이 비교예 1-2 결과와 유사한 수준임을 알 수 있다.

[0273] 고분자량 성분 함량

표 4

[0274]

구분	$5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 5일 후	$50\pm 2^{\circ}\text{C}$ 5일 후	$40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 5일 후	$40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 10일 후
실시예 1	0.43	0.59	0.55	0.80
실시예 2	0.47	0.88	0.79	0.90
실시예 3	0.47	0.92	0.73	0.94
실시예 4	0.48	0.87	0.74	0.78
비교예 1	0.43	0.69	0.59	0.82
비교예 2	0.24	0.35	0.29	0.30

[0275] 표 4를 보면 실시예 1이 5일 후  $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ ,  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  및  $75\pm 5\%$  상대 습도 그리고  $50\pm 2^{\circ}\text{C}$  조건에서 가장 낮은 고분자량 성분 함량을 포함함을 알 수 있다. 실시예 1-4의 고분자량 성분 함량이  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  및  $75\pm 5\%$  상대 습도 조건에서 10일 후 1.00 % 이하를 포함함을 알 수 있다. 모든 실시예 1-4의 주성분 함량이 비교예 1-2 결과와 유사한 수준임을 알 수 있다.

[0277] 저분자량 성분 함량

표 5

[0278]

구분	$5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 5일 후	$50\pm 2^{\circ}\text{C}$ 5일 후	$40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 5일 후	$40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 10일 후
실시예 1	0.00	0.38	0.18	0.28
실시예 2	0.00	0.46	0.15	0.24
실시예 3	0.00	0.39	0.16	0.24
실시예 4	0.00	0.35	0.16	0.26
비교예 1	0.00	0.37	0.15	0.22
비교예 2	0.00	0.41	0.20	0.28

[0279] 표 5를 보면 모든 조건에서 실시예 1-4의 저분자량 성분 함량이 0.50 % 이하를 포함함을 알 수 있다. 모든 실시예의 저분자량 성분 함량이 비교예 1-2 결과와 유사한 수준임을 알 수 있다.

[0281] MFI 로 측정된 불용성 이물 입자의 수( $10.00\mu\text{m} \leq, <100.00\mu\text{m}$ )

표 6

[0282]

구분	5±3℃ 5일 후	50±2℃ 5일 후	40±2℃ 5일 후	40±2℃ 10일 후
실시예 1	0	0	10	8
실시예 2	0	8	8	95
실시예 3	8	4	10	16
실시예 4	0	4	48	2
비교예 1	41	7	16	13
비교예 2	-	-	-	-

[0283] 표 6을 보면, 실시예 1-4의 불용성 이물 입자의 수가 모든 조건에서 입자수 6000 개 이하로 포함됨을 알 수 있다. 또한, 비교예 1 결과와 유사함을 알 수 있다.

[0285] MFI 로 측정된 불용성 이물 입자의 수( $25.00\mu\text{m} \leq, <100.00\mu\text{m}$ )

표 7

[0286]

구분	5±3℃ 5일 후	50±2℃ 5일 후	40±2℃ 5일 후	40±2℃ 10일 후
실시예 1	0	0	0	5
실시예 2	0	2	0	29
실시예 3	8	2	2	3
실시예 4	0	4	4	0
비교예 1	3	0	0	2
비교예 2	-	-	-	-

[0287] 표 7 보면, 실시예 1-4의 불용성 이물 입자의 수가 모든 조건에서 입자수 600 개 이하로 포함됨을 알 수 있다. 또한, 비교예 1 결과와 유사함을 알 수 있다.

[0289] 점도 (cP)

표 8

[0290]

구분	5±3℃ 5일 후	50±2℃ 5일 후	40±2℃ 5일 후	40±2℃ 10일 후
실시예 1	6.47	6.58	6.53	6.55
실시예 2	6.34	6.25	5.73	6.23
실시예 3	6.80	6.59	6.34	7.20
실시예 4	6.48	6.54	5.98	6.50
비교예 1	7.20	6.51	6.26	7.11
비교예 2	-	-	-	-

[0291] 표 8를 보면, 실시예2의 점도가 모든 조건에서 가장 낮음을 알 수 있다. 또한, 실시예 1-4의 점도가 비교예 1 결과와 유사함을 알 수 있다.

[0293] **실험예 2: 히스티딘 또는 아세트산 완충제 종류에 따른 비교; 부형제 종류에 따른 비교; 및 비교예의 약제학적 제제와 본 발명의 약제학적 제제의 비교**

[0294] 실험예 2에서 사용된 약제학적 제제와 관련하여, 실험예 1에서 가장 낮은 고분자량 함량을 나타낸 아세트산 완충액과 타사 약제학적 제제에서 안정성이 확인된 히스티딘 완충액을 각 pH에 맞게 제조한 뒤 아르기닌-HCl을 첨가하고, 이에 향체를 첨가하고, 계면활성제를 첨가하여 표 9의 실시예 1과 실시예 13 시료들을 제조하였다.

[0295] 또한 실험예 1에서 가장 낮은 고분자량 함량을 나타낸 아세트산 완충액을 pH에 맞게 제조한 뒤 부형제를 종류별로 첨가하고, 이에 향체를 첨가하고, 계면활성제를 첨가하여 표 9의 실시예 5 - 12 에 해당하는 시료들을 제조하였다.

[0296] 각 성분의 구체적인 함량은 표 9에 기재된 바와 같다. 실시예 1과 실시예 5-13은 셀트리온 연구소에서 정제된 토실리주마를 첨가했으며, 비교예 2는 중외제약사의 약템라 제품이다.

[0297] 실시예 1, 5-13 및 비교예 2에 따라 제조된 약학적 제제를 5±3℃온도와 40±2℃온도 및 75±5% 상대 습도, 50 ±2℃온도에서 보관하였고, 5±3℃온도에서 10일 후의 안정성 그리고 40±2℃온도 및 75±5% 상대습도에서 5일 후 및 10일 후의 안정성 그리고 50±2℃온도에서 5일 후 및 10일 후의 안정성을 측정하였다. 결과는 표 10-22 에 나타내었다.

**표 9**

[0299]

구분	향체 함량 (mg/ml)	계면활성제	안정화제	완충제	pH
실시예 5	180	폴리소르베이트 800.02 % (w/v)	5.0 % (w/v) 소르비톨	아세트산나트륨 20 mM	5.5
실시예 6	180	폴리소르베이트 800.02 % (w/v)	10.0 % (w/v) 수크로스	아세트산나트륨 20 mM	5.5
실시예 7	180	폴리소르베이트 800.02 % (w/v)	10.0 % (w/v) 트레할로즈	아세트산나트륨 20 mM	5.5
실시예 8	180	폴리소르베이트 800.02 % (w/v)	300 mM 트레오닌	아세트산나트륨 20 mM	5.5
실시예 9	180	폴리소르베이트 800.02 % (w/v)	300 mM 프롤린	아세트산나트륨 20 mM	5.5
실시예 10	180	폴리소르베이트 800.02 % (w/v)	100 mM 아르기닌, 50 mM 류신	아세트산나트륨 20 mM	5.5
실시예 11	180	폴리소르베이트 800.02 % (w/v)	300 mM 타우린	아세트산나트륨 20 mM	5.5
실시예 12	180	폴리소르베이트 800.02 % (w/v)	300 mM 글리신	아세트산나트륨 20 mM	5.5
실시예 13	180	폴리소르베이트 800.02 % (w/v)	아르기닌 150 mM	히스티딘 20 mM	5.5
실시예 1	180	폴리소르베이트 800.02 % (w/v)	아르기닌 150 mM	아세트산나트륨 20 mM	5.5
비교예 2	180	폴리소르베이트 800.02 % (w/v)	아르기닌 100 mM 메티오닌 30 mM	히스티딘 20 mM	6.0

[0301] 탁도



표 10

[0302]

구분	5±3℃ 0일 후	5±3℃ 10일 후	40±2℃ 5일 후	40±2℃ 10일 후	50±2℃ 5일 후	50±2℃ 10일 후
실시예 5	0.0066	0.0217	0.0094	0.0100	0.0097	0.0184
실시예 6	0.0100	0.0213	0.0125	0.0037	0.0089	0.0149
실시예 7	0.0076	0.0234	0.0054	0.0241	0.0074	0.0153
실시예 8	0.0073	0.0217	0.0059	0.0168	0.0077	0.0110
실시예 9	0.0074	0.0118	0.0104	0.0129	0.0043	0.0087
실시예 10	0.0132	0.0131	0.0195	0.0046	0.0091	0.0147
실시예 11	0.0059	0.0025	0.0053	0.0298	0.0085	0.0164
실시예 12	0.0079	0.0234	0.0096	0.0142	0.0047	0.0097
실시예 13	0.0135	0.0125	0.0055	0.0165	0.0085	0.0149
실시예 1	0.0182	0.0261	0.0141	0.0156	0.0108	0.0149
비교예 2	-	-	-	-	-	-

[0303]

표 10를 보면, 5±3, 40±2℃ 그리고 50±2조건에서 모든 실시예 1, 5-13의 탁도가 0.0300 이하임을 알 수 있다.

[0305]

은전한 주성분 함량(메인 피크%)

표 11

[0306]

구분	5±3℃ 0일 후	5±3℃ 10일 후	40±2℃ 5일 후	40±2℃ 10일 후	50±2℃ 5일 후	50±2℃ 10일 후
실시예 5	99.62	99.53	99.33	99.13	99.22	98.85
실시예 6	99.66	99.52	99.31	99.12	99.21	98.87
실시예 7	99.56	99.51	99.32	99.06	99.15	98.81
실시예 8	99.72	99.49	99.57	99.35	99.43	99.10
실시예 9	99.66	99.59	99.43	99.24	99.29	98.98
실시예 10	99.71	99.67	99.49	99.34	99.29	98.94
실시예 11	99.74	99.71	99.53	99.37	99.44	99.15
실시예 12	99.70	99.66	99.41	99.25	99.30	98.96
실시예 13	99.72	99.68	99.54	99.36	99.25	98.92
실시예 1	99.73	99.69	99.52	99.36	99.20	98.91
비교예 2	99.52	99.54	99.50	99.34	99.35	99.14

[0307]

표 11을 보면 40±2℃ 및 75±5% 상대 습도 조건 그리고 50±2℃ 조건에서 실시예 8과 실시예 11이 가장 높은 주성분 함량을 포함함을 알 수 있다. 실시예 1, 실시예 8, 실시예 11, 실시예 13의 주성분 함량이 10일 후 40±2℃ 및 75±5% 상대 습도 조건에서 비교예 2 결과보다 높게 유지됨을 알 수 있다.

[0309]

고분자량 성분 함량

표 12

[0310]

구분	5±3℃ 0일 후	5±3℃ 10일 후	40±2℃ 5일 후	40±2℃ 10일 후	50±2℃ 5일 후	50±2℃ 10일 후
실시예 5	0.38	0.47	0.56	0.69	0.61	0.81
실시예 6	0.34	0.48	0.58	0.69	0.61	0.79
실시예 7	0.44	0.49	0.58	0.75	0.67	0.85
실시예 8	0.28	0.51	0.33	0.46	0.38	0.55
실시예 9	0.34	0.41	0.44	0.57	0.51	0.68
실시예 10	0.29	0.33	0.32	0.42	0.32	0.40
실시예 11	0.26	0.29	0.34	0.42	0.38	0.49
실시예 12	0.30	0.34	0.46	0.55	0.51	0.68
실시예 13	0.28	0.32	0.30	0.38	0.33	0.38
실시예 1	0.27	0.31	0.33	0.38	0.35	0.39
비교예 2	0.35	0.34	0.31	0.39	0.37	0.44

[0311]

표 12를 보면 실시예 1, 실시예 8, 실시예 11 과 실시예 13의 고분자량 성분 함량이 모든 조건에서 비교예 2 결과와 유사한 수준임을 알 수 있다.

[0313]

저분자량 성분 함량

표 13

[0314]

구분	5±3℃ 0일 후	5±3℃ 10일 후	40±2℃ 5일 후	40±2℃ 10일 후	50±2℃ 5일 후	50±2℃ 10일 후
실시예 5	0.00	0.00	0.11	0.18	0.17	0.34
실시예 6	0.00	0.00	0.11	0.19	0.18	0.34
실시예 7	0.00	0.00	0.10	0.19	0.18	0.33
실시예 8	0.00	0.00	0.10	0.19	0.19	0.34
실시예 9	0.00	0.00	0.13	0.19	0.20	0.35
실시예 10	0.00	0.00	0.19	0.24	0.39	0.66
실시예 11	0.00	0.00	0.13	0.20	0.19	0.36
실시예 12	0.00	0.00	0.13	0.19	0.19	0.36
실시예 13	0.00	0.00	0.15	0.26	0.41	0.70
실시예 1	0.00	0.00	0.15	0.26	0.45	0.70
비교예 2	0.13	0.12	0.19	0.27	0.27	0.42

[0315]

표 13를 보면 모든 조건에서 실시예 1과 실시예 5-13의 저분자량 성분 함량이 1.00 % 이하를 포함함을 알 수 있다. 실시예 5-12의 저분자량 성분 함량이 비교예 2 결과와 유사한 수준임을 알 수 있다.

[0317]

MFI 로 측정된 불용성 이물 입자의 수(10.00µm ≤, <100.00µm)

표 14

[0318]

구분	5±3℃ 0일 후	5±3℃ 10일 후	40±2℃ 5일 후	40±2℃ 10일 후
실시예 5	8	53	115	20
실시예 6	69	65	20	59
실시예 7	31	54	29	11
실시예 8	7	44	66	29

실시예 9	23	67	43	22
실시예 10	33	35	20	37
실시예 11	16	125	92	75
실시예 12	10	462	20	56
실시예13	151	138	52	82
실시예1	49	4	56	70
비교예 2	-	-	-	-

[0319] 표 14을 보면, 실시예 1과 실시예5-13의 불용성 이물 입자의 수가 모든 조건에서 입자수 6000 개 이하로 포함됨을 알 수 있다.

[0321] MFI 로 측정된 불용성 이물 입자의 수( $25.00\mu\text{m} \leq, <100.00\mu\text{m}$ )

표 15

구분	5±3℃ 0일 후	5±3℃ 10일 후	40±2℃ 5일 후	40±2℃ 10일 후
실시예 5	2	18	7	3
실시예 6	3	4	7	7
실시예 7	0	0	3	4
실시예 8	3	4	0	0
실시예 9	3	17	7	7
실시예 10	10	4	7	3
실시예 11	0	26	23	7
실시예 12	7	46	3	7
실시예13	36	56	3	4
실시예1	0	0	0	19
비교예 2	-	-	-	-

[0323] 표 15을 보면, 실시예 1과 실시예5-13의 불용성 이물 입자의 수가 모든 조건에서 입자수 600 개 이하로 포함됨을 알 수 있다.

[0325] 전하 변형체 (메인 피크%)

표 16

구분	5±3℃ 0일 후	5±3℃ 10일 후	40±2℃ 5일 후	40±2℃ 10일 후	50±2℃ 5일 후	50±2℃ 10일 후
실시예 5	69.0	68.2	66.5	62.5	62.8	55.0
실시예 6	68.7	68.2	66.5	62.8	63.1	55.4
실시예 7	68.5	67.9	66.4	62.6	62.9	55.2
실시예 8	68.6	68.1	66.3	62.3	62.4	54.4
실시예 9	68.8	68.2	66.5	62.6	68.6	54.9
실시예 10	68.9	68.4	66.2	62.5	62.5	55.0
실시예 11	68.2	68.0	66.0	62.3	62.4	54.6
실시예 12	68.4	67.9	68.1	61.8	62.0	53.8
실시예13	68.7	68.4	68.6	63.5	63.3	56.8
실시예1	68.9	68.2	68.4	63.0	63.1	56.1
비교예 2		66.3	65.3	59.8	62.3	57.5

[0327] 표 16를 보면, 실시예 1과 실시예5-13의 전하 변형체(메인 피크%) 함량이 모든 조건에서 비교예 2 결과와 유사한 수준임을 알 수 있다.

[0329] 전하 변형체 (산성 피크%)

표 17

[0330]

구분	5±3℃ 0일 후	5±3℃ 10일 후	40±2℃ 5일 후	40±2℃ 10일 후	50±2℃ 5일 후	50±2℃ 10일 후
실시예 5	18.6	19.0	21.1	24.3	24.5	31.6
실시예 6	19.0	19.1	21.0	24.2	24.3	31.3
실시예 7	19.5	19.6	21.1	24.4	24.4	31.5
실시예 8	19.4	19.6	21.6	25.0	25.1	32.5
실시예 9	19.2	19.5	21.0	24.6	19.6	32.0
실시예 10	19.0	18.9	20.1	22.5	22.8	28.1
실시예 11	19.8	19.7	21.6	24.9	24.8	32.1
실시예 12	19.8	19.8	20.1	25.5	25.4	33.2
실시예 13	19.3	19.2	19.2	21.6	21.7	26.3
실시예 1	18.9	19.3	19.6	22.0	22.1	27.2
비교예 2	-	20.8	22.7	20.9	25.6	30.6

[0331] 표 17를 보면, 실시예 1과 실시예5-13의 전하 변형체(산성 피크%) 함량이 모든 조건에서 비교예 2 결과와 유사한 수준임을 알 수 있다.

[0333] 전하 변형체 (염기성 피크%)

표 18

[0334]

구분	5±3℃ 0일 후	5±3℃ 10일 후	40±2℃ 5일 후	40±2℃ 10일 후	50±2℃ 5일 후	50±2℃ 10일 후
실시예 5	12.4	12.8	12.5	13.2	12.7	13.5
실시예 6	12.3	12.7	12.5	12.9	12.6	13.3
실시예 7	12.1	12.5	12.5	13.0	12.7	13.3
실시예 8	12.0	12.4	12.2	12.7	12.5	13.1
실시예 9	12.0	12.3	12.5	12.9	11.7	13.2
실시예 10	12.2	12.7	13.7	15.1	14.7	16.9
실시예 11	11.9	12.4	12.5	12.8	12.8	13.3
실시예 12	11.9	12.2	11.9	12.7	12.6	13.0
실시예 13	12.0	12.5	12.2	14.9	14.9	17.0
실시예 1	12.2	12.6	12.0	15.0	14.8	16.8
비교예 2	-	12.9	12.1	19.3	12.1	11.9

[0335] 표 18를 보면, 실시예 1과 실시예5-13의 전하 변형체(염기성 피크%) 함량이 모든 조건에서 비교예 2 결과와 유사한 수준임을 알 수 있다.

[0337] 점도 (cP)

표 19

구분	5±3℃ 0일 후	5±3℃ 10일 후	40±2℃ 5일 후	40±2℃ 10일 후
실시예 5	7.478	8.090	8.269	8.096
실시예 6	7.615	7.933	7.899	8.056
실시예 7	10.505	11.039	10.907	10.405
실시예 8	6.853	7.246	7.133	7.054
실시예 9	7.312	7.422	7.492	7.496
실시예 10	5.905	6.163	6.014	5.938
실시예 11	5.440	6.138	6.215	6.261
실시예 12	6.733	7.241	11.502	7.290
실시예 13	6.369	6.702	6.440	6.119
실시예 1	5.292	5.536	5.566	5.123
비교예 2	-	-	-	-

표 19를 보면, 실시예 1, 8, 11, 13의 점도가 모든 조건에서 7.50 cP 이하임을 알 수 있다.

산화율 Oxidation (Met 106)

표 22

구분	5±3℃ 0일 후	40±2℃ 10일 후	50±2℃ 10일 후
실시예 5	0.3	1.6	1.7
실시예 6	0.1	1.8	2.0
실시예 7	0.1	1.5	0.9
실시예 8	0.2	0.2	2.0
실시예 9	0.2	1.8	2.0
실시예 10	0.1	5.0	2.0
실시예 11	0.2	1.6	1.3
실시예 12	0.1	2.5	1.3
실시예 13	0.2	4.2	1.1
실시예 1	0.9	2.6	0.7
비교예 2	0.7	4.1	1.5

표 22를 보면, 실시예 11의 산화율이 40±2℃ 및 75±5% 상대 습도 조건 그리고 50±2℃ 조건에서 비교예 2 결과와 유사한 수준임을 알 수 있다.

실험예 3: 히스티딘 또는 아세트산 완충제 종류에 따른 비교; 아미노산 부형제 종류에 따른 비교; 및 비교예의 약제학적 제제와 본 발명의 약제학적 제제의 비교

실험예 3에서 사용된 액체 약제학적 제제와 관련하여, 실험예 1에서 가장 낮은 고분자량 함량을 나타낸 아세트산 완충액과 타사 약제학적 제제에서 안정성이 확인된 바 있는 히스티딘 완충액을 각 pH에 맞게 제조한 뒤 실험예 2에서 가장 높은 주성분 함량을 나타낸 타우린 또는 트레오닌, 그리고 타사의 약제학적 제제에서 안정성이 확인된 메티오닌을 첨가하고, 이에 항체를 첨가하고, 계면활성제를 첨가하여 표 23의 시료들을 제조하였다.

실시예 1, 8, 14-16은 셀트리온 연구소에서 정제된 토실리주마를 첨가했다. 비교예 2는 중외제약사의 악템라 제품이다. 각 시료들의 프리 필드 시린지의 충전 용량은 0.9 mL 이었다.

실시예 1, 8, 14-16 및 비교예 2에 따라 제조된 약제학적 제제를 5±3℃ 온도와 40±2℃ 온도 및 75±5%의 상대습

도에서 보관하였고, 5±3℃온도에서 0주 후, 2주 후, 4주 후의 안정성 그리고 40±2℃온도 및 75±5% 상대습도에서 2주 후 및 4주 후의 안정성을 측정하였다. 결과는 표 24-36에 나타내었다.

표 23

구분	항체 함량 (mg/ml)	계면활성제	안정화제	완충제	pH
실시예 14	180	폴리소르베이트 800.02 % (w/v)	타우린 300mM	히스티딘 20mM	6.0
실시예 15	180	폴리소르베이트 800.02 % (w/v)	트레오닌 300mM	히스티딘 20mM	6.0
실시예 16	180	폴리소르베이트 800.02 % (w/v)	트레오닌 200mM 메티오닌 100mM	히스티딘 20mM	6.0
실시예 1	180	폴리소르베이트 800.02 % (w/v)	아르기닌 150mM	아세트산나트륨 20 mM	5.5
실시예 8	180	폴리소르베이트 800.02 % (w/v)	트레오닌 300mM	아세트산나트륨 20 m	5.5
비교예 2	180	폴리소르베이트 800.02 % (w/v)	아르기닌 100mM 메티오닌 30mM	히스티딘 20mM	6.0

[0352] 탁도

표 24

구분	5±3℃ 0주 후	40±2℃ 2주 후	40±2℃ 4주 후	5±3℃ 4주 후
실시예 14	0.0163	0.0087	0.0056	0.0040
실시예 15	0.0163	0.0123	0.0074	0.0062
실시예 16	0.0159	0.0143	0.0071	0.0025
실시예 1	0.0211	0.0188	0.0046	0.0132
실시예 8	0.0273	0.0177	0.0022	0.0068
비교예 2	0.0100	0.0181	0.0092	0.0076

[0354] 표 24를 보면, 모든 조건에서 실시예 1, 8, 14-16의 탁도가 0.0300 이하임을 알 수 있다. 또한, 비교예 2의 결과와 유사함을 알 수 있다.

[0356] 온전한 주성분 함량(메인 피크%)

표 25

구분	5±3℃ 0주 후	40±2℃ 2주 후	40±2℃ 4주 후	5±3℃ 4주 후
실시예 14	99.57	99.19	98.31	98.94
실시예 15	99.55	99.13	98.17	98.94
실시예 16	99.56	99.01	98.34	98.96
실시예 1	99.57	99.02	98.22	99.02
실시예 8	99.57	98.91	98.21	99.00
비교예 2	99.61	99.29	98.79	99.32

[0358] 표 25을 보면 실시예 1, 8, 14-16의 주성분 함량이 모든 조건에서 98.0 % 이상을 포함함을 알 수 있다. 또한, 모든 실시예의 주성분 함량이 비교예 2 결과와 유사한 수준임을 알 수 있다.

[0360] 고분자량 성분 함량

표 26

구분	5±3℃ 0주 후	40±2℃ 2주 후	40±2℃ 4주 후	5±3℃ 4주 후
실시예 14	0.43	0.53	1.26	1.01
실시예 15	0.45	0.60	1.41	1.03
실시예 16	0.44	0.53	1.24	1.01
실시예 1	0.43	0.45	1.08	0.98
실시예 8	0.43	0.83	1.36	0.96
비교예 2	0.27	0.35	0.71	0.58

[0362] 표 26를 보면 모든 조건에서 실시예 1, 8, 14-16의 고분자량 성분 함량이 1.50 % 이하를 포함함을 알 수 있다.

[0364] 저분자량 성분 함량

표 27

구분	5±3℃ 0주 후	40±2℃ 2주 후	40±2℃ 4주 후	5±3℃ 4주 후
실시예 14	0.00	0.28	0.43	0.05
실시예 15	0.00	0.27	0.42	0.04
실시예 16	0.00	0.46	0.43	0.03
실시예 1	0.00	0.53	0.71	0.00
실시예 8	0.00	0.26	0.43	0.04
비교예 2	0.12	0.35	0.50	0.10

[0366] 표 27를 보면 모든 조건에서 실시예 1, 8, 14-15의 저분자량 성분 함량이 1.00 % 이하를 포함함을 알 수 있으며 비교예 2 결과와 유사한 수준임을 알 수 있다.

[0367] MFI 로 측정된 불용성 이물 입자의 수(10.00 $\mu$ m $\leq$ , <100.00 $\mu$ m)

표 28

구분	5±3℃ 0주 후	40±2℃ 2주 후	40±2℃ 4주 후	5±3℃ 4주 후
실시예 14	231	1799	1599	652
실시예 15	164	890	1256	586
실시예 16	201	1161	670	744
실시예 1	270	102	795	111
실시예 8	390	195	267	70
비교예 2	84	1601	1577	225

[0369] 표 28을 보면, 40±2℃ 및 75±5% 상대습도조건에서 실시예 1, 8, 14-16의 불용성 이물 입자의 수가 비교예2 보다 낮거나 유사한 수준임을 알 수 있다. 또한, 5±3℃조건에서 실시예 1, 8, 14-16의 불용성 입자의 수가 6000 개 이하로 포함함을 알 수 있다.

[0371] MFI 로 측정된 불용성 이물 입자의 수( $25.00\mu\text{m} \leq$ ,  $<100.00\mu\text{m}$ )

표 29

구분	5±3℃ 0주 후	40±2℃ 2주 후	40±2℃ 4주 후	5±3℃ 4주 후
실시예 14	31	139	166	44
실시예 15	28	53	48	34
실시예 16	33	82	7	49
실시예 1	31	30	19	9
실시예 8	31	26	8	7
비교예 1	7	50	28	12

[0373] 표 29을 보면, 5±3℃또는 40±2℃온도 및 75±5% 상대습도 조건에서 실시예 1, 8, 14-16의 불용성 입자의 수가 600 개 이하임을 알 수 있으며, 비교예 2 결과와 유사한 수준임을 알 수 있다.

[0375] 점도 (cP)

표 30

구분	5±3℃ 0주 후	40±2℃ 2주 후	40±2℃ 4주 후	5±3℃ 4주 후
실시예 14	6.56	6.72	6.46	6.81
실시예 15	7.78	7.92	7.32	7.95
실시예 16	7.35	7.47	7.09	7.52
실시예 1	6.27	6.80	6.11	6.48
실시예 8	7.30	7.24	7.53	7.18
비교예 2	7.25	7.32	7.39	7.06

[0377] 표 30를 보면, 실시예 1, 8, 14-16의 점도가 모든 조건에서 8.00 cP 이하 수준임을 알 수 있으며, 모든 조건에서 비교예 2 결과와 유사함을 알 수 있다.

[0379] 온전한 면역글로불린 G의 함량 (Intact IgG%)

표 31

구분	5±3℃ 0주 후	40±2℃ 2주 후	40±2℃ 4주 후	5±3℃ 4주 후
실시예 14	97.77	97.15	95.18	97.32
실시예 15	97.49	97.56	95.27	97.33
실시예 16	98.06	97.50	95.19	97.33
실시예 1	97.33	97.28	93.44	97.16
실시예 8	97.74	97.51	95.08	97.37
비교예 2	97.65	97.51	95.09	97.11

[0381] 표 31를 보면, 실시예 1, 8, 14-16의 온전한 면역글로불린 G의 함량이 모든 조건에서 비교예 2 결과와 유사함을 알 수 있다.



[0383] 온전한 중쇄 및 경쇄의 함량 (Intact LC+HC%)

표 32

[0384]

구분	5±3℃ 0주 후	40±2℃ 2주 후	40±2℃ 4주 후	5±3℃ 4주 후
실시예 14	99.82	99.90	99.52	99.90
실시예 15	99.95	99.92	99.49	99.84
실시예 16	99.77	99.93	99.48	99.87
실시예 1	99.80	99.82	99.22	99.89
실시예 8	99.87	99.87	99.54	99.87
비교예 2	99.59	99.80	99.17	99.70

[0385] 표 32를 보면, 실시예 1, 8, 14-16의 온전한 중쇄 및 경쇄 함량이 모든 조건에서 비교예 2 결과보다 높음을 알 수 있다.

[0387] 전하 변형체 (메인 피크%)

표 33

[0388]

구분	5±3℃ 0주 후	40±2℃ 2주 후	40±2℃ 4주 후	5±3℃ 4주 후
실시예 14	67.59	60.51	53.72	67.67
실시예 15	67.52	60.24	53.24	67.38
실시예 16	67.71	60.65	53.90	67.35
실시예 1	68.11	60.55	53.47	68.12
실시예 8	67.77	58.67	50.55	67.42
비교예 2	66.31	61.50	55.59	65.85

[0389] 표 33를 보면, 실시예 1, 8, 14-16의 전하 변형체(메인 피크%) 함량이 모든 조건에서 비교예 2 결과와 유사한 수준임을 알 수 있다.

[0391] 전하 변형체 (산성 피크%)

표 34

[0392]

구분	5±3℃ 0주 후	40±2℃ 2주 후	40±2℃ 4주 후	5±3℃ 4주 후
실시예 14	20.97	27.90	34.85	20.98
실시예 15	21.15	28.02	35.17	21.29
실시예 16	20.94	27.70	34.66	21.12
실시예 1	20.14	24.30	29.77	19.88
실시예 8	20.70	28.40	36.37	20.83
비교예 2	21.61	27.24	33.01	22.12

[0393] 표 34를 보면, 실시예 1, 8, 14-16의 전하 변형체(산성 피크%) 함량이 모든 조건에서 비교예 2 결과와 유사한 수준임을 알 수 있다.

[0395] 전하 변형체 (염기성 피크%)

표 35

[0396]

구분	5±3℃ 0주 후	40±2℃ 2주 후	40±2℃ 4주 후	5±3℃ 4주 후
실시예 14	11.44	11.59	11.43	11.36
실시예 15	11.33	11.75	11.59	11.32
실시예 16	11.35	11.66	11.46	11.54
실시예 1	11.76	15.14	16.76	12.00
실시예 8	11.53	12.92	13.09	11.75
비교예 2	12.08	11.26	11.39	12.03

[0397]

표 35를 보면, 실시예 1, 8, 14-16의 전하 변형체(염기성 피크%) 함량이 모든 조건에서 비교예 2 결과와 유사한 수준임을 알 수 있다.

[0399]

산화율 Oxidation (Met 106)

표 36

[0400]

구분	5±3℃ 0주 후	40±2℃ 2주 후	40±2℃ 4주 후	5±3℃ 4주 후
실시예 14	4.1	4.7	5.8	5.5
실시예 15	4.3	4.6	7.1	5.1
실시예 16	4.4	5.1	5.8	5.5
실시예 1	4.2	0.6	4.3	5.5
실시예 8	4.6	0.7	7.3	5.4
비교예 2	4.8	5.3	5.9	5.2

[0401]

표 36를 보면, 실시예 1, 8, 14-16의 산화율이 모든 조건에서 비교예 2 결과와 유사한 수준임을 알 수 있다.

서열 목록

<110> CELLTRION, INC.

<120> Stable Pharmaceutical Formulation

<130> CPD2020075KR

<160> 10

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tocilizumab Light chain CDR 1

<400> 1

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1                      5                      10

<210> 2

<211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Tocilizumab Light chain CDR 2  
 <400> 2

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 3  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Tocilizumab Light chain CDR 3  
 <400> 3

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 4  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Tocilizumab Heavy chain CDR 1  
 <400> 4

Ser Asp His Ala Trp Ser

1 5

<210> 5  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Tocilizumab Heavy chain CDR 2

<400> 5

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

1 5 10 15

<210> 6  
 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tocilizumab Heavy chain CDR 3

<400> 6

Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tocilizumab Light chain variable region

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 8

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tocilizumab Heavy chain variable region

<400> 8

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

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

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
                   100                    105                    110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 9

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tocilizumab Light chain

<400> 9

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
                   1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr  
                   20                    25                    30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
                   35                    40                    45  
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                   50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
                   65                    70                    75                    80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110  
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125  
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140  
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160  
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210

<210> 10

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tocilizumab Heavy chain

<400> 10

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp  
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp  
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu  
50 55 60

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

65                              70                              75                              80  
 Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
  
    85                              90                              95  
 Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
    100                              105                              110  
 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
    115                              120                              125  
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
    130                              135                              140  
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 145                              150                              155                              160  
  
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
    165                              170                              175  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
    180                              185                              190  
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
    195                              200                              205  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
    210                              215                              220  
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
  
 225                              230                              235                              240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
    245                              250                              255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
    260                              265                              270  
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
    275                              280                              285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
    290                              295                              300  
  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305                              310                              315                              320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435 440 445  
 Lys