

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2023년 1월 5일 (05.01.2023)



(10) 국제공개번호
WO 2023/277620 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 38/16 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61K 47/60 (2017.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2022/009449

(22) 국제출원일: 2022년 6월 30일 (30.06.2022)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2021-0086014 2021년 6월 30일 (30.06.2021) KR

(71) 출원인: 한미약품 주식회사 (HANMI PHARM. CO., LTD.) [KR/KR]; 18536 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: 이종석 (LEE, Jong Suk); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 김요한 (KIM, Yo Han); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 김정국 (KIM, Jung Kuk); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 이상현 (LEE,

Sang Hyun); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR).

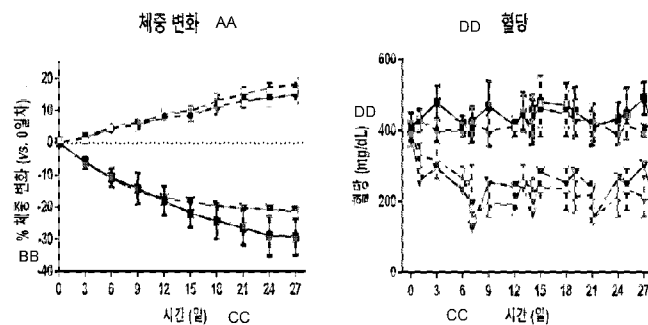
(74) 대리인: 특허법인한얼 (HANOL INTELLECTUAL PROPERTY & LAW); 05836 서울시 송파구 법원로 135, 6층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,

(54) Title: THERAPEUTIC USE OF COMBINATION COMPRISING TRIPLE ACTIVATOR HAVING ACTIVITY ON ALL OF GLUCAGON, GLP-1 AND GIP RECEPTOR

(54) 발명의 명칭: 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 삼중 활성체를 포함하는 조합물의 치료학적 용도



EE → 부형제 대조군
FF → 서열번호 42의 지속형 결합체 (0.163 mg/kg, Q3D)
GG → 엠파글리플로진 (10 mg/kg, QD)
HH → 서열번호 42의 지속형 결합체 (0.163 mg/kg, Q3D) 및 엠파글리플로진 (10 mg/kg, QD) 병용

AA ... Weight change
BB ... Weight Change (vs. Day 0)
CC ... Time (days)
DD ... Blood sugar
EE ... Excipient control
FF ... Long-acting conjugate of SEQ ID NO: 42
GG ... Empagliflozin
HH ... Combination of long-acting conjugate of SEQ ID NO: 42 (0.163 mg/kg, Q3D) and empagliflozin (10 mg/kg, QD)

(57) Abstract: The present invention relates to use of a combination comprising: a peptide or a conjugate thereof, having activity on all of glucagon, GLP-1 and GIP receptor; and a SGLT-2 inhibitor.

(57) 요약서: 본 발명은 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 SGLT-2 억제제를 포함하는 조합물의 용도에 관한 것이다.

MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

명세서

발명의 명칭: 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 삼중 활성체를 포함하는 조합물의 치료학적 용도

기술분야

- [1] 본 발명은 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 펩타이드를 포함하는 조합물; 또는 상기 펩타이드 및 SGLT-2 억제제를 포함하는 조합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 글루카곤은 약물 치료, 질병, 호르몬 또는 효소 결핍 등과 같은 다양한 원인에 의해 혈당이 저하되면 이자에서 생산되어 분비된다. 분비된 글루카곤은 간에 작용하여 글리코젠을 분해하여 포도당을 방출하도록 유도하고, 결국 혈당 수준을 정상 수준까지 높이는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이러한 글루카곤은 글루카곤 수용체에 작용함으로써 활성을 나타낸다.
- [3] 또한, GLP-1(Glucagon-like peptide-1) 및 GIP(Glucose-dependent insulintropic polypeptide)는 대표적인 위장 호르몬이자 신경 호르몬으로서 음식물 섭취에 따른 혈중 당성분 조절에 관여하는 물질로 알려져 있다.
- [4]
- [5] 최근 효능 증대나 부작용 개선 등을 위해 글루카곤 수용체에 작용하면서 동시에 글루카곤-유사 펩티드-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1) 및 GIP (Glucose-dependent insulintropic polypeptide) 수용체에도 작용할 수 있는 물질의 필요성이 대두되면서, 본 발명자들은 글루카곤, GLP-1, 및 GIP 수용체에 작용할 수 있는 펩타이드 및 이의 결합체를 개발한 바 있다(WO2017-116204; WO2017-116205).
- [6]
- [7] 당뇨병은 인슐린의 분비량이 부족하거나 정상적인 기능이 이루어지지 않는 대사질환의 일종으로, 혈중 포도당의 농도가 높아지는 고혈당을 특징으로 하며, 고혈당으로 인하여 여러 증상 및 징후를 일으키고 소변에서 포도당을 배출하게 되는 질환이다.
- [8] 이런 당뇨병의 주된 원인 중 하나로 과체중 또는 비만이 꼽히는데, 비만은 인슐린 저항성 증가와 인슐린 분비의 감소를 유발하여 당뇨병 발병의 요인이 되는 것으로 알려져 있다. 이런 당뇨병과 비만의 연관성은 아디포카인(adipokines)과 유리지방산(free fatty acid)의 불규칙적인 분비로 인하여 지방산이 베타세포나 신장, 간, 심장 등 인슐린 민감성 조직내에 쌓여 지방 독성(lipotoxicity)을 나타내기 때문이다.
- [9]
- [10] 특히, 비만은 그 자체로도 대사 질환의 하나이지만, 당뇨병 환자의 당뇨병 합병증을

유발할 수 있는 것으로 알려져 있어, 당뇨의 원인이 될 뿐만 아니라, 당뇨 환자의 예후를 심각하게 만드는 요인으로 알려져 있다. 비만을 수반한 당뇨 환자에서는 뇌졸중, 혈관 합병증, 심장마비, 당뇨병성 망막병증, 신기능장애, 만성 신질환, 신경병증, 당뇨병 족부 궤양, 그리고 심혈관계 질환의 위험이 높아지게 되므로, 당뇨 환자의 효과적인 치료를 위해서는 체중의 조절도 요구된다.

[11]

[12] 현재 당뇨의 주된 치료 방법으로는 인슐린, 인슐린 분비 촉진제, 인슐린 감수성 개선제, 그리고 혈당 강하제 등의 약물에 의한 혈당조절에 의존하고 있다.

[13] 보편적인 당뇨 치료제인 인슐린은 경구혈당강하제 치료에도 불구하고 혈당 조절 목표에 도달하지 못하거나, 고혈당이 심할 경우 처방된다. 다만, 그 부작용으로 저혈당, 체중 증가 등의 부작용이 있는 것으로 알려져 있다.

[14] 혈당 강하제 중 하나인 SGLT-2(Sodium-Glucose Cotransporter 2) 억제제 계열의 약물은 주로 제2형 당뇨 환자의 혈당 조절에 사용되는 경구용 당뇨 치료제로서, 당뇨 환자에서 발현이 증가된 SGLT-2를 억제함으로써 신장의 포도당 재흡수를 억제하고, 포도당을 배출시켜 혈당 강하 효과를 얻을 수 있는 것으로 알려져 있다. 특히, 포도당을 표적으로 작용하며 인슐린과는 독립적으로 작용할 수 있기 때문에, 베타 세포 기능이나 인슐린 저항에도 무관하게 처방될 수 있는 이점이 있다.

[15] 또한, 당뇨의 치료에는 인슐린 의존도를 낮추고, 저혈당 위험을 낮추고, 체중 증가와 같은 부작용을 억제하려는 목적으로 여러 약물을 함께 투여하는 병용 요법도 많이 이용되고 있다.

[16] 당뇨의 치료에는 혈당 조절뿐만 아니라, 체중 조절이 필요함에도 불구하고 당뇨 환자는 적정량의 식사량을 섭취하는 것이 치료를 위해 요구되어 식이 요법이나 운동 요법을 통한 체중 감소가 어려울 뿐만 아니라, 대개 인슐린 치료제를 비롯한 당뇨 치료제의 투여로 인슐린 조절 과정에서 지방 형성이 촉진되어 비만을 유발하거나, 또는 혈당이 조절되면 소변으로 영양분이 빠져나가는 증상이 개선되면서 체중이 증가하는 현상을 보인다.

[17]

[18] 이에, 당뇨 환자에서 혈당 감소뿐만 아니라, 체중의 감소 효과도 얻을 수 있다면 당뇨 치료를 위한 근본적이고 효과적인 치료 방법이 될 것으로 기대된다. 또한, 비만 환자 역시 당뇨를 수반하는 경우가 다수이므로, 체중의 감소 및 혈당 강하를 동시에 달성할 수 있는 치료 요법은 비만에 있어서도 역시 효과적인 치료 방법이 될 것으로 기대된다.

[19]

[20] 이에, 이러한 치료 방법을 개발하려는 노력의 일환으로 2 이상의 약물을 병용 투여하여 혈당 조절 및 체중 감소의 효과를 함께 얻으려는 치료 요법을 개발하려는 노력이 계속되고 있으나, 아직 확립된 치료제나 치료 요법은 없는 실정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [21] 혈당 조절 및 체중 감소를 달성할 수 있는 치료제 또는 치료 요법의 개발이 요구된다.

과제 해결 수단

- [22] 본 발명의 하나의 목적은 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체를 포함하는 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로서, SGLT-2(sodium-glucose cotransporter 2) 억제제와 병용되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [23] 본 발명의 다른 하나의 목적은 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 SGLT-2 억제제를 포함하는 조합물을 제공하는 것이다.
- [24] 본 발명의 다른 하나의 목적은 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 SGLT-2 억제제를 포함하는 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료를 위한 약학적 키트를 제공하는 것이다.
- [25] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 SGLT-2 억제제와 함께 이를 필요로 하는 개체에 병용 투여하는 단계를 포함하는 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [26] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 상기 조합물, 상기 약학적 조성물, 또는 약학적 키트를 이를 필요로 하는 개체에 투여 및/또는 사용하는 단계를 포함하는 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [27] 본 발명의 또 하나의 목적은 상기 조합물, 약학적 조성물, 또는 약학적 키트의 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료 용도 및/또는 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조를 위한 용도를 제공하는 것이다.
- [28] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 SGLT-2 억제제를 포함하는 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- ### 발명의 효과
- [29] 본 발명의 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 펩타이드; 또는 이의 결합체를 SGLT-2 억제제와 병용 투여하는 것은 대사증후군, 간 질환, 폐

질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료를 위한 효과적인 투여 요법으로 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [30] 도 1은 서열번호 42의 지속형 결합체를 엠파글리플로진과 병용 투여하여 혈당 감소 및 체중 감소의 효과를 확인한 도이다.
- [31] 도 2는 서열번호 42의 지속형 결합체를 엠파글리플로진과 병용 투여하여 나타나는 혈당 감소 효과를 AUC (area under curve)로 수치화하여 분석한 결과를 나타낸 도이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [32] 본 발명을 구현하는 하나의 양태는 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체를 포함하는 조성물이다.
- [33] 하나의 구체예에 따른 조성물로서, 약학적 유효량의 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 펩타이드; 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로서, 상기 약학적 조성물은 SGLT-2(sodium-glucose cotransporter 2) 억제제와 병용되는 것을 특징으로 한다.
- [34] 다른 구체예에 따른 조성물로서, 상기 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 펩타이드는 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드인 것을 특징으로 한다.
- [35] 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 펩타이드는 지속형 결합체의 형태이고, 상기 지속형 결합체는 하기 화학식 1로 표시되는 것을 특징으로 한다:
- [36] [화학식 1]
- [37] X - L - F
- [38] 단 이 때 X는 상기 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드이고;
- [39] L은 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 링커이며,
- [40] F는 면역글로불린 Fc 영역이고,
- [41] -는 X와 L 사이, L과 F 사이의 공유결합 연결을 나타낸다.
- [42] 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 대사증후군은 당뇨, 비만, 고지혈증 및 이상지질혈증으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 한다.
- [43] 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 SGLT-2 억제제는 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 카나글리플로진, 레모글리플로진, 레모글리플로진 에타보네이트, 세르글리플로진, 이프라글리플로진, 토포글리플로진, 루세오글리플로진, 소타글리플로진, 벡사글리플로진, 아티글리플로진 및 에르투글리플로진으로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나

이상인 것을 특징으로 한다.

- [44] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 조성물은 체중 감소 및/또는 혈당 강하의 효과를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [45] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 조성물은 과체중 또는 비만인 당뇨 환자에서 혈당 강하 효과를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [46] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 조성물은 고혈당 또는 당뇨인 비만 환자에서 혈당 강하 효과를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [47] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 펩타이드는 서열번호 21, 22, 42, 43, 50, 77, 및 96 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [48] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 펩타이드는 C-말단이 변형되지 않거나, 아미드화 된 것을 특징으로 한다.
- [49] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 펩타이드는 아미노산 잔기 사이에 고리가 형성된 것을 특징으로 한다.
- [50] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 비당쇄화된 것을 특징으로 한다.
- [51] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 (a) CH1 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인 및 CH4 도메인; (b) CH1 도메인 및 CH2 도메인; (c) CH1 도메인 및 CH3 도메인; (d) CH2 도메인 및 CH3 도메인; (e) CH1 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인 및 CH4 도메인 중 1개 또는 2개 이상의 도메인과 면역글로불린 힌지 영역 또는 힌지 영역의 일부와의 조합; 및 (f) 중쇄 불변영역 각 도메인과 경쇄 불변영역의 이량체로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 한다.
- [52] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 이황화 결합을 형성할 수 있는 부위가 제거되거나, 천연형 Fc에서 N-말단의 일부 아미노산이 제거되거나, 천연형 Fc의 N-말단에 메티오닌 잔기가 부가되거나, 보체결합부위가 제거되거나 또는 ADCC(antibody dependent cell mediated cytotoxicity) 부위가 제거된 것을 특징으로 한다.
- [53] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 IgG, IgA, IgD, IgE 또는 IgM에서 유래된 것을 특징으로 한다.
- [54] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 IgG, IgA, IgD, IgE, IgM으로 이루어진 군에서 선택되는 면역글로불린에서 유래된 상이한 기원을 가진 도메인의 하이브리드인 것을 특징으로 한다.
- [55] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 이량체 형태(dimeric form)인 것을 특징으로 한다.
- [56] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 두 개의 폴리펩타이드 사슬로 이루어진 이량체며, L의 한 말단이 상기 두 폴리펩타이드 사슬 중 하나의 폴리펩타이드 사슬에만 연결되어 있는 것을

특징으로 한다.

- [57] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 IgG4 Fc 영역인 것을 특징으로 한다.
- [58] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 인간 IgG4 유래의 비-당쇄화된 Fc 영역인 것을 특징으로 한다.
- [59] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 결합체는 L의 한쪽 말단이 F의 아민기 또는 티올기와, L의 다른 말단이 X의 아민기 또는 티올기에 각각 반응하여 형성된 공유결합으로 F 및 X에 각각 연결되어 있는 것을 특징으로 한다.
- [60] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 L은 폴리에틸렌 글리콜인 것을 특징으로 한다.
- [61] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 L 내의 에틸렌글리콜 반복 단위 부분의 화학식량은 1 내지 100 kDa 범위에 있는 것을 특징으로 한다.
조성물.
- [62] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 조성물은 비만을 갖는 개체에서 체중 감소 효과를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [63] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 에틸렌글리콜 반복 단위는 $[OCH_2CH_2]_n$ 로서, n은 자연수로, 상기 펩타이드 결합체 내 $[OCH_2CH_2]_n$ 부위의 평균 분자량, 예컨대 수평균 분자량이 1 내지 100 kDa이 되도록 정해지는 것을 특징으로 한다.
- [64] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 n의 값은 상기 펩타이드 결합체 내 $[OCH_2CH_2]_n$ 부위의 평균 분자량, 예컨대 수평균 분자량이 10 kDa이 되도록 정해지는 것을 특징으로 한다.
- [65] 본 발명의 다른 하나의 양태는 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 SGLT-2 억제제를 포함하는 조합물이다.
- [66] 본 발명의 다른 하나의 양태는 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 SGLT-2 억제제를 포함하는 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료를 위한 약학적 키트이다.
- [67] 하나의 구체예로서, 상기 대사증후군은 당뇨, 비만, 고지혈증 및 이상지질혈증으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 약학적 키트이다. 본 발명의 또 다른 하나의 양태는 상기 조합물, 상기 약학적 조성물, 또는 약학적 키트를 이를 필요로 하는 개체에 투여 및/또는 사용하는 단계를 포함하는 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료 방법이다.
- [68] 하나의 구체예로서, 상기 대사증후군은 당뇨, 비만, 고지혈증 및 이상지질혈증으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 방법이다.
- [69] 본 발명의 또 다른 하나의 양태는 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을

SGLT-2 억제제와 함께 이를 필요로 하는 개체에 병용 투여하는 단계를 포함하는 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료 방법이다.

- [70] 하나의 구체예로서, 상기 대사증후군은 당뇨, 비만, 고지혈증 및 이상지질혈증으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 방법이다.
- [71] 본 발명의 또 하나의 양태는 상기 조합물, 약학적 조성물, 또는 약학적 키트의 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료 용도 및/또는 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조를 위한 용도이다.
- [72] 하나의 구체예로서, 상기 대사증후군은 당뇨, 비만, 고지혈증 및 이상지질혈증으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 용도이다.
- [73] 본 발명의 또 다른 하나의 양태는 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 SGLT-2 억제제를 포함하는 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이다.
- [74] 하나의 구체예로서, 상기 대사증후군은 당뇨, 비만, 고지혈증 및 이상지질혈증으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 조성물이다.

[75]

발명의 실시를 위한 형태

- [76] 이하에서는, 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.
- [77] 한편, 본원에서 개시되는 각각의 설명 및 실시형태는 각각의 다른 설명 및 실시 형태에도 적용될 수 있다. 즉, 본원에서 개시된 다양한 요소들의 모든 조합이 본 발명의 범주에 속한다. 또한, 하기 기술되는 구체적인 서술에 의하여 본 발명의 범주가 제한된다고 할 수 없다.
- [78] 본 명세서 전반을 통하여, 천연적으로 존재하는 아미노산에 대한 통상의 1문자 및 3문자 코드가 사용될 뿐만 아니라 Aib (2-아미노이소부티르산, 2-aminoisobutyric acid), Sar (N-methylglycine), 알파-메틸-글루탐산 (α -methyl-glutamic acid) 등과 같은 다른 아미노산에 대해 일반적으로 허용되는 3문자 코드가 사용된다. 또한 본 명세서에서 약어로 언급된 아미노산은 IUPAC-IUB 명명법에 따라 기재되었다.

[79]

- [80] 알라닌 Ala, A 아르기닌 Arg, R
- [81] 아스파라긴 Asn, N 아스파르트산 Asp, D
- [82] 시스테인 Cys, C 글루탐산 Glu, E
- [83] 글루타민 Gln, Q 글리신 Gly, G
- [84] 히스티딘 His, H 이소류신 Ile, I
- [85] 류신 Leu, L 리신 Lys, K

[86] 메티오닌 Met, M 페닐알라닌 Phe, F

[87] 프롤린 Pro, P 세린 Ser, S

[88] 트레오닌 Thr, T 트립토판 Trp, W

[89] 티로신 Tyr, Y 발린 Val, V

[90]

[91] 본 명세서에서 “Aib”는 “2-아미노이소부티르산(2-aminoisobutyric acid)” 또는 “아미노이소부티르산 (aminoisobutyric acid)”으로 혼용될 수 있으며, 2-아미노이소부티르산(2-aminoisobutyric acid)과 아미노이소부티르산 (aminoisobutyric acid)은 혼용되어 사용될 수 있다.

[92]

[93] 본 발명을 구현하기 위한 하나의 양태는 글루카곤 수용체, GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) 수용체, 및 GIP (Glucose-dependent insulintropic polypeptide) 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체를 포함하는 조성물이다. 구체적으로, 상기 조성물은 상기 펩타이드 또는 이의 결합체를 포함하는 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이다. 상기 대사증후군의 구체적인 예로는, 당뇨, 비만, 고지혈증 및 이상지질혈증 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[94]

[95] 본 발명의 한 구체적인 양태는 글루카곤 수용체, GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) 수용체, 및 GIP (Glucose-dependent insulintropic polypeptide) 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체를 포함하는 조성물로서, 당뇨 및/또는 비만의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이다.

[96]

[97] 하나의 구현예로, 상기 펩타이드는 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나, 필수적으로 구성되거나, 또는 구성되는 것일 수 있다.

[98] 또 하나의 구현예로, 상기 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제와 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 또는 이의 결합체를 약학적 유효량으로 포함하는 약학적 조성물일 수 있다.

[99]

[100] 본 발명에 따른 펩타이드 또는 이의 결합체를 유효 성분으로 포함하는 조성물은 SGLT-2(sodium-glucose cotransporter) 억제제와 병용되는 것일 수 있다.

[101] 구체적으로, 본 발명의 조성물은 SGLT-2 억제제와 병용 투여됨으로써 혈당 강하 효과뿐만 아니라 체중 감소의 효과를 나타낼 수 있으므로, 혈당 조절 및 체중 조절이 함께 요구되는 당뇨 환자(예를 들어, 과체중 또는 비만인 당뇨 환자) 또는 비만 환자(예를 들어, 고혈당 또는 당뇨를 갖는 비만 환자)와 같은 대사증후군 환자에서 효과적인 치료제가 될 수 있다.

[102]

- [103] 또한, 본 발명의 펩타이드 또는 이의 결합체; 또는 이를 포함하는 조성물은 항염 및/또는 항섬유화의 효과를 갖기 때문에, 이를 SGLT-2 억제제와 병용 투여함으로써 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환 등에 있어서도 효과를 얻을 수 있다.
- [104]
- [105] 본 발명에서, "병용 투여", "병용되는" "병용하는"은 본 발명에 따른 펩타이드 또는 이의 결합체; 또는 이를 유효 성분으로 포함하는 조성물을 SGLT-2 억제제와 함께 개체에 투여하는 것을 의미하며, 이는 단지 병용되는 약물의 동시의 투여를 의미하는 것뿐만이 아니라, 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체 및 SGLT-2 억제제가 개체에 함께 작용하여 각 물질이 본연의 기능과 동등하거나 그 이상의 수준을 수행할 수 있는 투여 형태로 이해되어야 한다. 따라서, 본원에서, "병용"이란 용어가 사용될 경우 이는 동시, 개별, 순차, 또는 역순 투여를 나타내는 것으로 그 순서가 무제한인 것으로 이해되어야 한다. 상기 투여가 순차, 역순 또는 개별적인 경우, 투여의 순서는 특별히 제한되지 않고 다만 2차 성분 투여의 간격은 상기 병용의 이로운 효과를 잃지 않도록 하는 것이어야 한다.
- [106]
- [107] 본 발명에서 병용 투여되는 (i) 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 (ii) SGLT-2 억제제는 다음과 같은 형태로 투여될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:
- [108] a) (i) 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 (ii) SGLT-2 억제제가 혼합된 하나의 혼합물(mixture)로 투여; 또는
- [109] b) (i) 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 (ii) SGLT-2 억제제가 분리된 형태로 투여되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [110] 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체 및 SGLT-2 억제제가 분리된 형태일 경우, 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 물질 또는 이의 결합체 및 SGLT-2 억제제가 별개의 제제로 제제화되어 동시, 개별, 순차, 또는 역순으로 투여될 수 있는 것일 수 있다.
- [111]
- [112] 본 발명은 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체에 SGLT-2 억제제를 추가로 포함하여 병용하여 사용할 경우, 혈당 강하 효과 및 체중 감소 효과를 동시에 얻을 수 있어, 당뇨 및/또는 비만의 예방 또는 치료 효과가 획기적으로 개선되는 것을 확인하여 상기 병용 사용 요법을 제공하게 되었다.
- [113] 또한, 본 발명에 따라, 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해

활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체에 SGLT-2 억제제를 추가로 포함하여 병용하여 사용할 경우, 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료 효과를 얻을 수 있다.

[114]

[115] 본 발명에서, 상기 혈당 강하는 혈당 수준을 낮추는 것을 의미한다. 인슐린과 글루카곤에 의해 체내의 혈당은 항상성을 유지하는데, 혈당이 정상 범위를 벗어나 높은 혈당 수준을 유지하게 되면 당뇨병이 발병하게 된다. 경구용 당뇨병 치료제인 SGLT-2 억제제는 포도당의 배출을 촉진하여 혈당을 낮추는 역할을 한다. 본 발명에 따른 펩타이드 또는 이의 결합체와 SGLT-2 억제제를 병용 투여하면 혈당 강하뿐만 아니라, 환자의 체중을 감소시킬 수 있어, 당뇨병과 함께 당뇨병의 원인이 되는 비만을 치료할 수 있고, 당뇨병 합병증을 예방할 수 있는 점에서 유리한 치료 요법이 될 수 있다. 또한, 고혈당 또는 당뇨병을 갖는 비만 환자에서도 혈당 강하 및 체중 감소의 효과를 함께 나타내므로 효과적인 치료 요법이 될 수 있다.

[116]

[117] 본 발명의 "글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드"는 본 발명에서 "삼중활성체" 또는 "펩타이드"라는 명칭으로도 혼용되어 사용될 수 있다.

[118] 이러한 펩타이드는 글루카곤, GLP-1, 및 GIP 수용체에 대해 유의한 수준의 활성을 가지는 다양한 물질, 예컨대 다양한 펩타이드를 포함한다.

[119] 특별히 이에 제한되는 것은 아니나, 상기 글루카곤, GLP-1, 및 GIP 수용체에 대해 유의한 수준의 활성을 가지는 펩타이드는 글루카곤, GLP-1, 및 GIP 수용체 중 하나 또는 그 이상의 수용체, 구체적으로 둘 또는 그 이상의 수용체, 보다 구체적으로 세 개의 수용체 모두에 대해 *in vitro* 활성이 해당 수용체의 천연형 리간드 (천연형 글루카곤, 천연형 GLP-1, 및 천연형 GIP) 대비 약 0.001% 이상, 약 0.01% 이상, 약 0.1% 이상, 약 1% 이상, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 100% 이상, 약 150% 이상, 약 200% 이상을 나타낼 수 있으나, 유의적으로 증가한 범위는 제한 없이 포함된다.

[120] 여기서, 수용체에 대한 활성은, 천연형 대비 수용체에 대한 *in vitro* 활성이 약 0.001% 이상, 0.01% 이상, 0.1% 이상, 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 4% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 100% 이상, 약 200% 이상을 나타내는 경우를 예로 들 수 있다. 그러나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[121] 본 발명에서 용어, "약"은 ± 0.5 , ± 0.4 , ± 0.3 , ± 0.2 , ± 0.1 등을 모두 포함하는 범위로, 약 이란 용어 뒤에 나오는 수치와 동등하거나 유사한 범위의 수치를 모두 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

- [122] 이러한 삼중 활성체의 *in vitro* 활성을 측정하는 방법은 본원 명세서의 실험예 1을 참조할 수 있으나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.
- [123]
- [124] 한편, 상기 펩타이드는 하기 i) 내지 iii) 중 하나 이상, 둘 이상, 구체적으로 세 개의 활성을 보유하는 것, 구체적으로 유의한 활성을 보유하는 것을 특징으로 한다:
- [125] i) GLP-1 수용체의 활성화; ii) 글루카곤 수용체의 활성화; 및 iii) GIP 수용체의 활성화.
- [126] 여기서, 수용체를 활성화시킨다는 것은, 천연형 대비 수용체에 대한 *in vitro* 활성이 약 0.001% 이상, 약 0.01% 이상, 약 0.1% 이상, 약 1% 이상, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 100% 이상, 약 150% 이상, 약 200% 이상을 나타내는 경우를 예로 들 수 있다. 그러나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [127]
- [128] 또한, 상기 펩타이드는 천연형 GLP-1, 천연형 글루카곤 및 천연형 GIP 중 어느 하나 대비 체내 반감기가 증가된 것일 수 있으나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.
- [129]
- [130] 예를 들어, 본 발명의 펩타이드는 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나, 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열로 (필수적으로) 구성되거나, 또는 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 또는 95% 이상의 서열 동일성을 가지는 펩타이드도 포함할 수 있으며, 본 발명의 목적상 SGLT-2 억제제와 병용 투여하여 혈당 강하 및 체중 감소 효과를 갖는 이상, 특정 서열로 제한되지 않는다.
- [131] 더욱 구체적인 예로, 상기 펩타이드는 서열번호 21, 22, 42, 43, 50, 77, 및 96 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나, (필수적으로) 구성되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [132]
- [133] 본원에서 특정 서열번호로 '구성되는' 펩타이드라고 기재되어 있다 하더라도, 해당 서열번호의 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드와 동일 혹은 상응하는 활성을 가지는 경우라면 해당 서열번호의 아미노산 서열 앞뒤의 무의미한 서열 추가 또는 자연적으로 발생할 수 있는 돌연변이, 혹은 이의 잠재성 돌연변이 (silent mutation)를 제외하는 것이 아니며, 이러한 서열 추가 혹은 돌연변이를 가지는 경우에도 본원의 범위 내에 속하는 것이 자명하다. 즉, 일부 서열의

차이가 있더라도 일정 수준 이상의 상동성을 나타내며 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및/또는 GIP 수용체에 대한 활성을 나타낸다면 본 발명의 범위에 속할 수 있다.

[134] 예를 들어, 본 발명의 펩타이드에 WO2017-116204 및 WO2017-116205를 참조할 수 있다.

[135]

[136] 본 발명에서 용어, '상동성(homology)' 또는 '동일성(identity)'은 두 개의 주어진 아미노산 서열 또는 염기 서열과 서로 관련된 정도를 의미하며 백분율로 표시될 수 있다.

[137] 용어 상동성 및 동일성은 종종 상호교환적으로 이용될 수 있다.

[138] 임의의 두 펩타이드 서열이 상동성, 유사성 또는 동일성을 갖는지 여부는 예를 들어, Pearson et al (1988)[Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85]: 2444에서와 같은 디폴트 파라미터를 이용하여 "FASTA" 프로그램과 같은 공지의 컴퓨터 알고리즘을 이용하여 결정될 수 있다. 또는, EMBOSS 패키지의 니들만 프로그램(EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite, Rice et al., 2000, Trends Genet. 16: 276-277)(버전 5.0.0 또는 이후 버전)에서 수행되는 바와 같은, 니들만-운치(Needleman-Wunsch) 알고리즘(Needleman and Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48: 443-453)이 사용되어 결정될 수 있다. (GCG 프로그램 패키지 (Devereux, J., et al, Nucleic Acids Research 12: 387 (1984)), BLASTP, BLASTN, FASTA (Atschul, [S.] [F.,] [ET AL, J MOLEC BIOL 215]: 403 (1990); Guide to Huge Computers, Martin J. Bishop, [ED.,] Academic Press, San Diego, 1994, 및 [CARILLO ET AL.](1988) SIAM J Applied Math 48: 1073을 포함한다). 예를 들어, 국립 생물공학 정보 데이터베이스 센터의 BLAST, 또는 ClustalW를 이용하여 상동성, 유사성 또는 동일성을 결정할 수 있다.

[139] 펩타이드의 상동성, 유사성 또는 동일성은 예를 들어, Smith and Waterman, Adv. Appl. Math (1981) 2:482에 공지된 대로, 예를 들면, Needleman et al. (1970), J Mol Biol. 48: 443과 같은 GAP 컴퓨터 프로그램을 이용하여 서열 정보를 비교함으로써 결정될 수 있다. 요약하면, GAP 프로그램은 두 서열 중 더 짧은 것에서의 기호의 전체 수로, 유사한 배열된 기호(즉, 아미노산)의 수를 나눈 값으로 정의한다. GAP 프로그램을 위한 디폴트 파라미터는 (1) 일진법 비교 매트릭스(동일성을 위해 1 그리고 비-동일성을 위해 0의 값을 함유함) 및 Schwartz and Dayhoff, eds., Atlas Of Protein Sequence And Structure, National Biomedical Research Foundation, pp. 353-358 (1979)에 의해 개시된 대로, Gribskov et al(1986) Nucl. Acids Res. 14: 6745의 가중된 비교 매트릭스(또는 EDNAFULL(NCBI NUC4.4의 EMBOSS 버전) 치환 매트릭스); (2) 각 겹을 위한 3.0의 페널티 및 각 겹에서 각 기호를 위한 추가의 0.10 페널티 (또는 겹 개방 페널티 10, 겹 연장 페널티 0.5); 및 (3) 말단 겹을 위한 무 페널티를 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명에서 사용된 것으로서, 용어 "상동성" 또는 "동일성"은

서열들간의 관련성(relevance)를 나타낸다.

- [140] 본 발명의 펩타이드는 분자 내 가교 (intramolecular bridge)를 포함할 수 있으며 (예컨대, 공유결합적 가교 또는 비공유결합적 가교), 구체적으로 고리를 포함하는 형태일 수 있으며, 예컨대 펩타이드의 16번 및 20번 아미노산 사이에 고리가 형성된 형태일 수 있으나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다. 구체적인 예로, 16번 아미노산은 글루탐산, 20번 아미노산은 리신일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [141] 상기 고리의 비제한적인 예로 락탐 가교 (또는 락탐 고리)를 포함할 수 있다.
- [142] 또한, 상기 펩타이드는 고리를 포함하도록, 목적하는 위치에 고리를 형성할 수 있는 아미노산을 포함하도록 변형된 것을 모두 포함한다.
- [143] 예컨대, 펩타이드의 16번 및 20번 아미노산 쌍이 각각 고리를 형성할 수 있는 글루탐산 또는 리신으로 치환된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [144] 이러한 고리는 상기 펩타이드 내의 아미노산 결 사슬 간에 형성될 수 있으며, 그 예로 리신의 결 사슬과 글루탐산의 결 사슬 간에 락탐 고리가 형성되는 형태일 수 있으나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.
- [145] 이러한 방법들의 조합으로 제조되는 펩타이드의 예로, 천연형 글루카곤과 아미노산 서열이 하나 이상 다르고, N-말단의 아미노산 잔기의 알파-탄소가 제거된, 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 보유한 펩타이드 등이 있으나, 이에 제한되지 않으며, 아날로그 제조를 위한 여러 방법들의 조합으로 본 발명에 적용되는 펩타이드를 제조할 수 있다.
- [146] 또한, 특별히 이에 제한되지 않으나, 본 발명의 펩타이드는 체내 반감기의 증가를 위해 활성체 분해 효소의 인식작용을 회피하기 위하여 일부 아미노산을 타 아미노산 혹은 비 천연형 화합물로 치환할 수 있다.
- [147] 구체적으로, 상기 펩타이드의 아미노산 서열 중 두 번째 아미노산 서열의 치환을 통해 분해효소의 인식 작용을 회피하여 체내 반감기를 증가시킨 펩타이드일 수 있으나, 체내 분해 효소의 인식 작용을 회피하기 위한 아미노산 치환 또는 변경은 제한 없이 포함된다.
- [148] 또한, 펩타이드 제조를 위한 이러한 변형은 L-형 혹은 D-형 아미노산, 및/또는 비-천연형 아미노산을 이용한 변형; 및/또는 천연형 서열을 개질, 예를 들어 측쇄 작용기의 변형, 분자 내 공유결합, 예컨대, 측쇄 간 고리 형성, 메틸화, 아실화, 유비퀴틴화, 인산화, 아미노핵산화, 바이오틴화 등과 같이 개질함으로써 변형하는 것을 모두 포함한다.
- [149] 또한, 아미노 및/또는 카르복시 말단에 하나 또는 그 이상의 아미노산이 추가된 것을 모두 포함한다.
- [150] 상기 치환되거나 추가되는 아미노산은 인간 단백질에서 통상적으로 관찰되는 20개의 아미노산뿐만 아니라 비정형 또는 비-자연적 발생 아미노산을 사용할 수 있다. 비정형 아미노산의 상업적 출처에는 Sigma-Aldrich, ChemPep과 Genzyme pharmaceuticals가 포함된다. 이러한 아미노산이 포함된 펩타이드와 정형적인

펩타이드 서열은 상업화된 펩타이드 합성 회사, 예를 들어 미국의 American peptide company나 Bachem, 또는 한국의 Anygen을 통해 합성 및 구매 가능하다.

[151] 아미노산 유도체도 마찬가지로 방식으로 입수할 수 있는데, 그 예를 일부만 들자면 4-이미다조아세트산 (4-imidazoacetic acid) 등을 사용할 수 있다.

[152] 또한, 본 발명에 따른 펩타이드는 생체 내의 단백질 절단 효소들로부터 보호하고 안정성을 증가시키기 위하여 이의 N-말단 및/또는 C-말단 등이 화학적으로 수식되거나 유기단으로 보호되거나, 또는 펩타이드 말단 등에 아미노산이 추가되어 변형된 형태일 수 있다.

[153] 특히, 화학적으로 합성한 펩타이드의 경우, N- 및 C-말단이 전하를 띠고 있기 때문에, 이러한 전하를 제거하기 위하여 N-말단을 아세틸화 (acetylation) 및/또는 C-말단을 아미드화 (amidation)할 수 있으나, 특별히 이에 제한되지는 않는다.

[154] 구체적으로, 본 발명의 펩타이드의 N-말단 또는 C-말단은 아민기(-NH₂) 또는 카르복실기(-COOH)를 가질 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[155]

[156] 또한, 본 발명의 펩타이드는 그 길이에 따라 이 분야에서 잘 알려진 방법, 예를 들어 자동 펩타이드 합성기에 의해 합성할 수 있으며, 유전자 조작 기술에 의하여 생산할 수도 있다.

[157] 구체적으로, 본 발명의 펩타이드는 표준 합성 방법, 제조합 발현 시스템, 또는 임의의 다른 당해 분야의 방법에 의해 제조될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 펩타이드는, 예를 들어 하기를 포함하는 방법을 포함하는 다수의 방법으로 합성될 수 있다:

[158] (a) 펩타이드를 고체상 또는 액체상 방법의 수단으로 단계적으로 또는 단편 조립에 의해 합성하고, 최종 펩타이드 생성물을 분리 및 정제하는 방법; 또는

[159] (b) 펩타이드를 인코딩하는 핵산 작제물을 숙주세포 내에서 발현시키고, 발현 생성물을 숙주 세포 배양물로부터 회수하는 방법; 또는

[160] (c) 펩타이드를 인코딩하는 핵산 작제물의 무세포 시험관 내 발현을 수행하고, 발현 생성물을 회수하는 방법; 또는

[161] (a), (b) 및 (c)의 임의의 조합으로 펩타이드의 단편을 수득하고, 이어서 단편을 연결시켜 펩타이드를 수득하고, 당해 펩타이드를 회수하는 방법.

[162]

[163] 또한, 상기 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드는, 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드에 이의 생체 내 반감기를 증가시키기 위한 생체적합성 물질이 결합된, 지속형 결합체 형태일 수 있다. 본 명세서에서 상기 생체적합성 물질은 캐리어와 혼용될 수 있다.

[164]

[165] 본 발명에서 상기 펩타이드의 결합체는 캐리어가 결합되지 않은 상기 펩타이드에 비하여 증가된 효력의 지속성을 나타낼 수 있으며, 본 발명에서는

이러한 결합체를 "지속형 결합체"로 지칭한다.

- [166] 본 발명의 용어, "지속형 결합체" 또는 "결합체"는 상기 펩타이드와 생체적합성물질이 결합된 구조를 가지며, 상기 생체적합성물질이 결합되지 않은 펩타이드에 비해 증가된 효력의 지속성을 나타낼 수 있다. 상기 지속형 결합체에서 생체적합성물질은 펩타이드에 공유결합으로 연결된 것일 수 있으나, 특별히 이에 제한되지 않는다. 본 발명에서, 상기 결합체의 일 구성 요소인 펩타이드는 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드, 구체적으로 서열번호 1 내지 102의 아미노산 서열 중 어느 하나의 서열을 포함하는 펩타이드 또는 단편일 수 있으며, 생체적합성물질은 상기 펩타이드의 반감기를 증가시킬 수 있는 물질로서, 본 발명의 상기 결합체를 구성하는 모이어티의 일 구성에 해당한다.
- [167] 예를 들어, 상기 결합체에 포함되는 펩타이드는 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나, (필수적으로) 구성되는 펩타이드일 수 있다. 또한, 생체적합성물질의 결합에 의해 활성을 상실하지 않으면서 반감기가 증가되는 것일 수 있으나, SGLT-2 억제제와 병용 투여되어 혈당 강하 및 체중 감소 효과를 갖는 한, 제한 없이 본 발명의 결합체의 일 구성 요소로 사용될 수 있다.
- [168] 본 발명에서 용어, "생체적합성물질"은 생리활성물질인 본 발명의 펩타이드에 결합되어 생체적합성 물질부 또는 캐리어와 결합되지 않은 생리활성물질에 비하여 생리활성물질의 효력의 지속성을 증가시켜줄 수 있는 물질을 지칭한다. 상기 생체적합성물질은 생리활성물질(예를 들어, 펩타이드)에 공유결합으로 연결된 것일 수 있으나, 특별히 이에 제한되지 않는다.
- [169] 상기 생체적합성 물질은 면역글로불린 Fc 영역일 수 있으며, 보다 구체적으로 IgG Fc 영역일 수 있으나, 특별히 이에 제한되지 않는다.
- [170] 본 발명의 펩타이드 내의 하나 이상의 아미노산 측쇄는 생체 내에서 가용성 및/또는 반감기를 증가시키고/시키거나 생체이용율을 증가시키기 위해 이러한 생체적합성 물질에 접합될 수 있다. 이러한 변형은 또한 치료학적 단백질 및 펩타이드의 소거 (clearance)를 감소시킬 수 있다.
- [171] 상술한 생체적합성 물질은 수용성 (양친매성 또는 친수성) 및/또는 무독성 및/또는 약학적으로 허용가능한 것일 수 있다.
- [172] 한편, 이러한 결합체는 비자연적인 (non-naturally occurring) 것일 수 있다.
- [173]
- [174] 본 발명의 하나의 구체예에서, 상기 지속형 결합체 또는 결합체는 하기 화학식 1로 표시되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:
- [175] [화학식 1]
- [176] X - L - F
- [177] 단 이 때 X는 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드이고;

- [178] L은 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 링커이며,
 [179] F는 면역글로불린 Fc 영역 또는 그 유도체 이고,
 [180] -는 X와 L 사이, L과 F 사이의 공유결합 연결을 나타낸다.
 [181]
 [182] 본 발명의 결합체는 결합체의 형태에서도 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 유의적인 활성을 나타낼 수 있고, 따라서, 역시 SGLT-2 억제제와 함께 병용 투여되면 혈당 강하 및 체중 감소 효과를 발휘할 수 있다.
 [183] 구체적으로, 본 발명의 결합체는 천연형 대비 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및/또는 GIP 수용체에 대한 *in vitro* 활성이 약 0.001%이상, 0.01% 이상, 0.1% 이상, 0.1% 이상, 0.2% 이상, 0.5% 이상, 0.7% 이상, 1% 이상, 2% 이상, 3 % 이상, 4% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10 % 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50 % 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90 % 이상, 100% 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
 [184] 본 발명의 목적상, 상기 펩타이드 또는 이의 결합체는 천연형 대비 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및/또는 GIP 수용체에 대한 활성이 약 0.001%이상, 0.01% 이상, 0.1% 이상, 1% 이상, 2% 이상, 3 % 이상, 4% 이상, 5% 이상, 10 % 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50 % 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90 % 이상, 100% 이상 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
 [185]
 [186] 상기 결합체에서 X는 서열번호 1 내지 102의 아미노산 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나, 서열번호 1 내지 102의 아미노산 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열로 필수적으로 구성되거나, 구성된 것일 수 있고, 구체적으로, 서열번호 21, 22, 42, 43, 50, 77, 및 96 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나, 서열번호 21, 22, 42, 43, 50, 77, 및 96 중 어느 하나의 아미노산 서열로 필수적으로 구성되거나, 구성된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
 [187]
 [188] 상기 결합체에서 F는 X, 즉 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드, 구체적으로 서열번호 1 내지 102의 아미노산 서열 중 어느 하나의 서열을 포함하는 펩타이드의 반감기를 증가시킬 수 있는 물질로서, 본 발명의 상기 결합체를 구성하는 모이어티의 일 구성에 해당한다.
 [189] 상기 F는 X와 공유 화학결합 또는 비공유 화학결합으로 서로 결합되는 것일 수 있으며, 공유 화학결합, 비공유 화학결합 또는 이들의 조합으로 L을 통하여 F와 X가 서로 결합되는 것일 수 있다.
 [190] 보다 구체적으로, X와 L, 및 L과 F는 공유결합으로 서로 연결되는 것일 수 있으며, 이때 상기 결합체는 화학식 1의 순서로, X, L, 및 F가 공유결합을 통하여 각각 연결된 결합체이다.
 [191] 상기 F는 면역글로불린 Fc 영역일 수 있으며, 보다 구체적으로 상기

면역글로불린 Fc 영역은 IgG 유래 일 수 있으나, 특별히 이에 제한되지 않는다.

[192]

[193] 본 발명에서, "면역글로불린 Fc 영역"은, 면역글로불린의 중쇄와 경쇄 가변영역을 제외한, 중쇄 불변영역 2(CH2) 및/또는 중쇄 불변영역 3(CH3)부분을 포함하는 부위를 의미한다. 상기 면역글로불린 Fc 영역은 본 발명의 결합체의 모이어티를 이루는 일 구성일 수 있다.

[194]

본 명세서에서 Fc 영역이라고 하면 면역글로불린의 파파인 소화에서 얻는 천연형 서열뿐 아니라 그 유도체, 예컨대 천연 서열 중의 하나 이상의 아미노산 잔기가 결실, 삽입, 비보전적 또는 보전적 치환 또는 이들의 조합에 의하여 변환되어 천연형과 상이하게 된 서열까지 망라하여 포함된다.

[195]

[196] 상기 F는, 2개의 폴리펩타이드 사슬이 이황화결합으로 연결되어 있는 구조이며, 상기 두 사슬 중 한 사슬의 질소 원자를 통해서만 연결되어 있는 구조일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 질소 원자를 통한 연결은 리신의 입실론 아미노 원자나 N-말단 아미노기에 환원적 아민화를 통하여 연결될 수 있다.

[197]

환원적 아민화 반응이란 반응물의 아민기 또는 아미노기가 다른 반응물의 알데히드 (즉, 환원적 아민화가 가능한 작용기)와 반응하여 아민을 생성한 다음, 환원 반응에 의해 아민 결합을 형성시키는 반응을 의미하여, 당해 기술 분야에 널리 알려져 있는 유기합성 반응이다.

[198]

하나의 구체예로, 상기 F는 그 N-말단 프롤린의 질소 원자를 통하여 연결된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[199]

상기 면역글로불린 Fc 영역은 본 발명의 화학식 1의 결합체의 모이어티를 이루는 일 구성으로, 구체적으로, 상기 화학식 1에서 F에 해당할 수 있다.

[200]

이러한 면역글로불린 Fc 영역은 중쇄 불변영역에 힌지(hinge) 부분을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[201]

[202] 본 발명에서, 면역글로불린 Fc 영역은 N-말단에 특정 힌지 서열을 포함할 수 있다.

[203]

본 발명의 용어, "힌지 서열"은 중쇄에 위치하여 이황화결합(inter disulfide bond)를 통하여 면역글로불린 Fc 영역의 이량체를 형성하는 부위를 의미한다.

[204]

본 발명에서, 상기 힌지 서열은 하기의 아미노산 서열을 갖는 힌지 서열 중 일부가 결실되어 하나의 시스테인 잔기만을 갖도록 변이된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:

[205]

Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 103).

[206]

상기 힌지 서열은 서열번호 119의 힌지 서열 중 8번째 또는 11번째 시스테인 잔기가 결실되어 하나의 시스테인 잔기만을 포함하는 것일 수 있다. 본 발명의 힌지 서열은 하나의 시스테인 잔기만을 포함하는, 3 내지 12개의 아미노산으로

구성된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 보다 구체적으로, 본 발명의 힌지 서열은 다음과 같은 서열을 가질 수 있다:

Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 104),

Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Ser-Pro(서열번호 105),

Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Ser(서열번호 106),

Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Pro(서열번호 107),

Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Ser(서열번호 108),

Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys(서열번호 109),

Glu-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys(서열번호 110), Glu-Ser-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호

111), Glu-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 112), Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 113),

Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 114),

Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 115),

Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 116),

Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys(서열번호 117),

Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro(서열번호 118),

Glu-Ser-Lys-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 119), Glu-Ser-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호

120), Glu-Pro-Ser-Cys(서열번호 121), Ser-Cys-Pro(서열번호 122).

[207] 더욱 구체적으로는 상기 힌지 서열은 서열번호 113(Pro-Ser-Cys-Pro)또는 서열번호 122(Ser-Cys-Pro)의 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[208]

[209] 본 발명의 면역글로불린 Fc 영역은 힌지 서열의 존재로 면역글로불린 Fc 사슬 두 분자가 이량체를 형성한 형태일 수 있고, 또한, 본 발명의 화학식 1의 결합체는 링커의 일 말단이 이량체의 면역글로불린 Fc 영역의 한 사슬에 연결된 형태일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[210]

[211] 본 발명의 용어, "N-말단"은 단백질 또는 폴리펩티드의 아미노 말단을 의미하는 것으로, 아미노 말단의 최말단, 또는 최말단으로부터 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개 이상의 아미노산까지 포함하는 것일 수 있다. 본 발명의 면역글로불린 Fc 영역은 힌지 서열을 N-말단에 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[212] 또한 본 발명의 면역글로불린 Fc 영역은 천연형과 실질적으로 동등하거나 향상된 효과를 갖는 한, 면역 글로불린의 중쇄와 경쇄 가변영역만을 제외하고, 일부 또는 전체 중쇄 불변영역 1(CH1) 및/또는 경쇄불변영역 1(CL1)을 포함하는 확장된 Fc 영역일 수 있다. 또한, CH2 및/또는 CH3에 해당하는 상당히 긴 일부 아미노산 서열이 제거된 영역일 수도 있다.

[213] 예컨대, 본 발명의 면역글로불린 Fc 영역은 1) CH1 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인 및 CH4 도메인, 2) CH1 도메인 및 CH2 도메인, 3) CH1 도메인 및 CH3

도메인, 4) CH2 도메인 및 CH3 도메인, 5) CH1 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인 및 CH4 도메인 중 1개 또는 2개의 이상의 도메인과 면역글로불린 힌지 영역(또는 힌지 영역의 일부)와의 조합, 6) 중쇄 불변 영역 각 도메인과 경쇄 불변영역의 이량체일 수 있다. 그러나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[214]

[215] 또한, 본 발명의 지속형 결합체의 하나의 실시 형태로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역 F는 두 개의 폴리펩타이드 사슬로 이루어진 이합체(이량체 dimer)이며, 이 때 상기 Fc 영역 이량체 F와 X는 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 하나의 동일한 링커 L을 통하여 공유결합적으로 연결되어 있다. 이 실시 형태의 한 구체예에서, X는 이러한 Fc 영역 이량체 F의 두 폴리펩타이드 사슬 중 하나의 폴리펩타이드 사슬에만 링커 L을 통하여 공유결합으로 연결되어 있다. 이 실시 형태의 더욱 구체적인 예시에서, 이러한 Fc 영역 이량체 F의 두 폴리펩타이드 사슬 중 X가 연결된 하나의 폴리펩타이드 사슬에는 한 분자의 X만이 L을 통하여 공유결합적으로 연결되어 있다. 이 실시 형태의 가장 구체적인 예시에서 상기 F는 동종이량체(homodimer)이다.

[216]

[217] 다른 구체예에서, 상기 면역글로불린 Fc 영역 F는 두 개의 폴리펩타이드 사슬로 이루어진 이량체며, L의 한 말단이 상기 두 폴리펩타이드 사슬 중 하나의 폴리펩타이드 사슬에만 연결되어 있는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[218]

본 발명의 지속형 결합체의 다른 실시 형태에서는, 이량체 형태의 하나의 Fc 영역에 X 두 분자가 대칭적으로 결합하는 것 역시 가능하다. 이때 상기 면역글로불린 Fc와 X는 비펩타이드성 링커에 의해 서로 연결될 수 있다. 그러나, 상기 기술된 예에 제한되는 것은 아니다.

[219]

또한, 본 발명의 면역글로불린 Fc 영역은 천연형 아미노산 서열뿐만 아니라 이의 서열 유도체를 포함한다. 아미노산 서열 유도체란 천연 아미노산 서열 중의 하나 이상의 아미노산 잔기가 결실, 삽입, 비보전적 또는 보전적 치환 또는 이들의 조합에 의하여 상이한 서열을 가지는 것을 의미한다.

[220]

예를 들면, IgG Fc의 경우 결합에 중요하다고 알려진 214 내지 238, 297 내지 299, 318 내지 322 또는 327 내지 331번 아미노산 잔기들이 변형을 위해 적당한 부위로서 이용될 수 있다.

[221]

또한, 이황화 결합을 형성할 수 있는 부위가 제거되거나, 천연형 Fc에서 N-말단의 몇몇 아미노산이 제거되거나 또는 천연형 Fc의 N-말단에 메티오닌 잔기가 부가될 수도 있는 등 다양한 종류의 유도체가 가능하다. 또한, 이펙터 기능을 없애기 위해 보체결합부위, 예로 C1q 결합부위가 제거될 수도 있고, ADCC (antibody dependent cell mediated cytotoxicity) 부위가 제거될 수도 있다. 이러한 면역글로불린 Fc 영역의 서열 유도체를 제조하는 기술은 국제특허공개 제WO 97/34631호, 국제특허공개 제96/32478호 등에 개시되어 있다.

[222]

분자의 활성을 전체적으로 변경시키지 않는 단백질 및 펩타이드에서의

아미노산 교환은 당해 분야에 공지되어 있다 (H.Neurath, R.L.Hill, The Proteins, Academic Press, New York, 1979). 가장 통상적으로 일어나는 교환은 아미노산 잔기 Ala/Ser, Val/Ile, Asp/Glu, Thr/Ser, Ala/Gly, Ala/Thr, Ser/Asn, Ala/Val, Ser/Gly, Thy/Phe, Ala/Pro, Lys/Arg, Asp/Asn, Leu/Ile, Leu/Val, Ala/Glu, Asp/Gly 간의 교환이다. 경우에 따라서는 인산화(phosphorylation), 황화(sulfation), 아크릴화(acrylation), 당화(glycosylation), 메틸화(methylation), 파네실화(farnesylation), 아세틸화(acetylation) 및 아마이드화(amidation) 등으로 수식(modification)될 수도 있다.

- [223] 상기 기술한 Fc 유도체는 본 발명의 Fc 영역과 동등한 생물학적 활성을 나타내며 Fc 영역의 열, pH 등에 대한 구조적 안정성을 증대시킨 것일 수 있다.
- [224] 또한, 이러한 Fc 영역은 인간, 소, 염소, 돼지, 마우스, 래빗, 햄스터, 랫트 또는 기니아 피그 등의 동물의 생체 내에서 분리한 천연형으로부터 얻어질 수도 있고, 형질전환된 동물세포 또는 미생물로부터 얻어진 재조합형 또는 이의 유도체일 수 있다. 여기서, 천연형으로부터 획득하는 방법은 전체 면역글로불린을 인간 또는 동물의 생체로부터 분리한 후, 단백질을 분해효소를 처리하여 획득하는 방법일 수 있다. 파파인을 처리할 경우에는 Fab 및 Fc로 절단되고, 펩신을 처리할 경우에는 pF'c 및 F(ab)2로 절단된다. 이를 크기 배제 크로마토그래피(size-exclusion chromatography) 등을 이용하여 Fc 또는 pF'c를 분리할 수 있다. 더 구체적인 실시 형태에서는 인간 유래의 Fc 영역을 미생물로부터 수득한 재조합형 면역글로불린 Fc 영역이다.
- [225] 또한, 면역글로불린 Fc 영역은 천연형 당쇄, 천연형에 비해 증가된 당쇄, 천연형에 비해 감소한 당쇄 또는 당쇄가 제거된 형태일 수 있다. 이러한 면역글로불린 Fc 당쇄의 증감 또는 제거에는 화학적 방법, 효소학적 방법 및 미생물을 이용한 유전 공학적 방법과 같은 통상적인 방법이 이용될 수 있다. 여기서, Fc에서 당쇄가 제거된 면역글로불린 Fc 영역은 보체(c1q)와의 결합력이 현저히 저하되고, 항체-의존성 세포독성 또는 보체-의존성 세포 독성이 감소 또는 제거되므로, 생체 내에서 불필요한 면역 반응을 유발하지 않는다. 이런 점에서 약물의 캐리어로서의 본래의 목적에 보다 부합하는 형태는 당쇄가 제거되거나 비당쇄화된 면역글로불린 Fc 영역이라 할 것이다.
- [226] 본 발명에서 "당쇄의 제거(Deglycosylation)"는 효소로 당을 제거한 Fc 영역을 말하며, 비당쇄화(Aglycosylation)는 원핵동물, 더 구체적인 실시 형태에서는 대장균에서 생산하여 당쇄화되지 않은 Fc 영역을 의미한다.
- [227] 한편, 면역글로불린 Fc 영역은 인간 또는 소, 염소, 돼지, 마우스, 래빗, 햄스터, 랫트, 기니아 피그 등의 동물기원일 수 있으며, 더 구체적인 실시 형태에서는 인간기원이다.
- [228] 또한, 면역글로불린 Fc 영역은 IgG, IgA, IgD, IgE, IgM 유래 또는 이들의 조합(combination) 또는 이들의 혼성(hybrid)에 의한 Fc 영역일 수 있다. 더 구체적인 실시 형태에서는 인간 혈액에 가장 풍부한 IgG 또는 IgM 유래이며,

보다 더 구체적인 실시 형태에서는 리간드 결합 단백질의 반감기를 향상시키는 것으로 공지된 IgG 유래이다. 더욱 더 구체적인 실시 형태에서 상기 면역글로불린 Fc 영역은 IgG4 Fc 영역이며, 가장 구체적인 실시 형태에서 상기 면역글로불린 Fc 영역은 인간 IgG4 유래의 비-당쇄화된 Fc 영역이나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[229] 또한, 하나의 구체적인 실시 형태에서, 면역글로불린 Fc 절편은 인간 IgG4 Fc의 영역으로서, 각 단량체(monomer)의 3번 아미노산인 시스테인 사이의 이황화 결합(inter-chain 형태)을 통해 2개의 단량체가 연결된 동종이량체(homodimer) 형태일 수 있으며, 이 때 동종이량체의 각 단량체는 독립적으로 35번 및 95번의 시스테인 간의 내부의 이황화 결합 및 141번 및 199번의 시스테인 간의 내부의 이황화 결합, 즉 2개의 내부의 이황화 결합(intra-chain 형태)을 가지거나/가질 수 있다. 각 단량체의 아미노산 수는 221개의 아미노산으로 구성될 수 있으며, 동종이량체를 형성하는 아미노산은 전체 442개의 아미노산으로 이루어질 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 구체적으로 면역글로불린 Fc 절편은 서열번호 123의 아미노산 서열 (221개의 아미노산으로 구성됨)을 갖는 단량체 2개가 각 단량체의 3번 아미노산인 시스테인 사이에 이황화 결합을 통해 동종이량체를 형성하고, 상기 동종이량체의 단량체는 각각 독립적으로 35번 및 95번의 시스테인 간의 내부의 이황화 결합 및 141번 및 199번의 시스테인 간의 내부의 이황화 결합을 형성하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[230] 상기 화학식 1의 F는 서열번호 123의 아미노산 서열인 단량체를 포함하는 것일 수 있으며, 상기 F는 서열번호 123의 아미노산 서열의 단량체의 동종이량체일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다

[231]

[232] 하나의 예로, 면역글로불린 Fc 절편은 서열번호 123의 아미노산 서열 (442개의 아미노산으로 구성됨)을 포함하는 동종이량체일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[233]

[234] 한편, 본 발명에서 면역글로불린 Fc 영역과 관련된 "조합(combination)"이란 이량체 또는 다량체를 형성할 때, 동일 기원 단쇄 면역글로불린 Fc 영역을 암호화하는 폴리펩타이드가 상이한 기원의 단쇄 폴리펩타이드와 결합을 형성하는 것을 의미한다. 즉, IgG Fc, IgA Fc, IgM Fc, IgD Fc 및 IgE의 Fc 영역으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2개 이상의 영역으로부터 이량체 또는 다량체의 제조가 가능하다.

[235] 본 발명에서 "하이브리드(hybrid)"란 단쇄의 면역글로불린 불변영역 내에 2개 이상의 상이한 기원의 면역글로불린 Fc 영역에 해당하는 서열이 존재함을 의미하는 용어이다. 본 발명의 경우 여러 형태의 하이브리드가 가능하다. 즉, IgG Fc, IgM Fc, IgA Fc, IgE Fc 및 IgD Fc의 CH1, CH2, CH3 및 CH4로 이루어진 그룹으로부터 1개 내지 4개 도메인으로 이루어진 도메인의 하이브리드가

가능하며, 힌지를 포함할 수 있다.

- [236] 한편, IgG 역시 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 서브클래스로 나눌 수 있고 본 발명에서는 이들의 조합 또는 이들의 혼성화도 가능하다. 구체적으로는 IgG2 및 IgG4 서브클래스이며, 가장 구체적으로는 보체 의존적 독성(CDC, Complement dependent cytotoxicity)과 같은 이펙터 기능(effector function)이 거의 없는 IgG4의 Fc 절편이다.
- [237] 또한, 상술한 결합체는 효력의 지속성이 천연형 GLP-1, GIP, 혹은 글루카곤에 비해, 또는 F가 수식되지 않은 X에 비해 증가된 것일 수 있으며, 이러한 결합체는 상술한 형태뿐만 아니라, 생분해성 나노파티클에 봉입된 형태 등을 모두 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [238]
- [239] 한편, 상기 화학식 1에서, 상기 L은 비펩타이드성 링커, 예를 들어 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 링커일 수 있다.
- [240] 본 발명에서 "비펩타이드성 링커"는 반복 단위가 2개 이상 결합된 생체 적합성 중합체를 포함한다. 상기 반복 단위들은 펩타이드 결합이 아닌 임의의 공유결합을 통해 서로 연결된다. 상기 비펩타이드성 링커는 본 발명의 결합체의 모이어티를 이루는 일 구성일 수 있으며, 상기 화학식 1에서 L에 해당된다.
- [241] 본 발명에서 사용될 수 있는 비펩타이드성 링커는 생체 내 단백질 분해 효소에 저항성 있는 중합체이면 제한 없이 사용될 수 있다. 본 발명에서 상기 비펩타이드성 링커는 비펩타이드성 중합체와 혼용되어 사용될 수 있다.
- [242] 본 발명에서 비펩타이드성 링커는 말단에 반응기를 포함하여, 결합체를 구성하는 다른 구성 요소와 반응을 통해 결합체를 형성할 수 있다. 양 말단에 반응성 작용기를 갖는 비펩타이드성 링커가 각 반응기를 통해 상기 화학식 1의 X 및 F와 결합하여 결합체를 형성할 경우, 상기 비펩타이드성 링커 또는 비펩타이드성 중합체는 비펩타이드성 중합체 연결부(linker moiety) 또는 비펩타이드성 링커 연결부로 명명할 수 있다.
- [243] 특별히 이에 제한되지 않으나, 상기 비펩타이드성 링커는 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 링커, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜일 수 있고, 또한, 당해 분야에 이미 알려진 이들의 유도체 및 당해 분야의 기술 수준에서 용이하게 제조할 수 있는 유도체들도 본 발명의 범위에 포함된다.
- [244] 상기 비펩타이드성 링커의 반복 단위는 에틸렌글리콜 반복 단위일 수 있고, 구체적으로, 상기 비펩타이드성 링커는 에틸렌글리콜 반복 단위를 포함하면서, 결합체의 제조에 이용되는 작용기를 말단에 포함하는 것일 수 있다. 본 발명에 따른 지속형 결합체는 상기 작용기를 통해 X와 F가 연결된 형태일 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 본 발명에서, 상기 비펩타이드성 링커는 2개, 또는 3개 이상의 작용기를 포함할 수 있고, 각 작용기는 동일하거나, 서로 상이할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

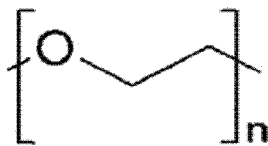
[245]

[246] 하나의 구체예로, 상기 에틸렌글리콜 반복 단위를 포함하는 링커인 L은, 결합체로 구성되기 이전에는 결합체의 제조에 이용되는 작용기를 말단에 포함하는 것일 수 있다. 본 발명에 따른 지속형 결합체는 상기 작용기를 통해 X와 F가 연결된 형태일 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 본 발명에서, 상기 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 링커는 2개, 또는 3개 이상의 작용기를 포함할 수 있고, 각 작용기는 동일하거나, 서로 상이할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[247] 구체적으로, 상기 링커는 하기 화학식 2로 표시되는 폴리에틸렌글리콜(PEG)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[248] [화학식 2]

[249]



[250] 여기서, $n = 10$ 내지 2400, $n = 10$ 내지 480, 또는 $n = 50$ 내지 250이나, 이에 제한되지 않는다.

[251] 상기 지속형 결합체에서 PEG 모이어티는, $-(CH_2CH_2O)_n$ -구조 뿐만 아니라 연결 요소와 이 $-(CH_2CH_2O)_n$ - 사이에 개재하는 산소 원자도 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[252] 또한, 하나의 구체적인 실시 형태에서 상기 결합체는 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드(X)와 면역글로불린 Fc 영역(F)이 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 링커를 통해 공유 결합으로 연결된 구조 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[253] 상기 폴리에틸렌 글리콜은, 에틸렌 글리콜 동종 중합체, PEG 공중합체, 또는 모노메틸-치환된 PEG 중합체(mPEG)의 형태를 모두 포괄하는 용어이나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.

[254] 하나의 구체예로 상기 에틸렌글리콜 반복단위는 그 예로, $[OCH_2CH_2]_n$ 로 표시될 수 있으며, n 값은 자연수로 상기 펩타이드 결합체 내의 $[OCH_2CH_2]_n$ 부위의 평균 분자량, 예컨대 수평균 분자량이 O 초과 내지 약 100 kDa이 되도록 정해질 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또 하나의 예로, 상기 n 값은 자연수로 상기 펩타이드 결합체 내의 $[OCH_2CH_2]_n$ 부위의 평균 분자량, 예컨대 수평균 분자량이 약 1 내지 약 100 kDa, 약 1 내지 약 80 kDa, 약 1 내지 약 50 kDa, 약 1 내지 약 30 kDa, 약 1 내지 약 25 kDa, 약 1 내지 약 20 kDa, 약 1 내지 약 15 kDa, 약 1 내지 약 13 kDa, 약 1 내지 약 11 kDa, 약 1 내지 약 10 kDa, 약 1 내지 약 8 kDa, 약 1 내지 약 5 kDa, 약 1 내지 약 3.4 kDa, 약 3 내지 약 30 kDa, 약 3 내지 약 27 kDa, 약 3 내지 약 25 kDa, 약 3 내지 약 22 kDa, 약 3 내지 약 20 kDa, 약 3 내지 약 18 kDa, 약 3 내지 약 16 kDa, 약 3 내지 약 15 kDa, 약 3 내지 약 13 kDa, 약 3 내지 약 11 kDa, 약 3 내지 약 10 kDa, 약 3 내지 약 8 kDa, 약 3 내지 약 5 kDa, 약 3 내지 약

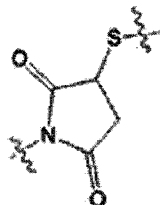
3.4 kDa, 약 8 내지 약 30 kDa, 약 8 내지 약 27 kDa, 약 8 내지 약 25 kDa, 약 8 내지 약 22 kDa, 약 8 내지 약 20 kDa, 약 8 내지 약 18 kDa, 약 8 내지 약 16 kDa, 약 8 내지 약 15 kDa, 약 8 내지 약 13 kDa, 약 8 내지 약 11 kDa, 약 8 내지 약 10 kDa, 약 9 내지 약 15 kDa, 약 9 내지 약 14 kDa, 약 9 내지 약 13 kDa, 약 9 내지 약 12 kDa, 약 9 내지 약 11 kDa, 약 9.5 내지 약 10.5 kDa, 또는 약 10 kDa일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [255] 하나의 구체예로, 상기 링커의 양 말단은 면역글로불린 Fc 영역의 티올기, 아미노기, 하이드록실기 및 펩타이드의 티올기, 아미노기, 아지드기, 하이드록실기에 결합할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [256] 구체적으로, 상기 링커는 양쪽 말단에 각각 면역글로불린 Fc 영역 및 펩타이드와 결합될 수 있는 반응기, 구체적으로는 면역글로불린 Fc 영역의 시스테인의 티올기; N-말단, 리신, 아르기닌, 글루타민 및/또는 히스티딘에 위치한 아미노기; 및/또는 C-말단에 위치한 하이드록실기와 결합되고, 펩타이드의 시스테인의 티올기; 리신, 아르기닌, 글루타민 및/또는 히스티딘의 아미노기; 아지도리신의 아지드기; 및/또는 하이드록실기와 결합될 수 있는 반응기를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [257] 보다 구체적으로, 상기 링커의 반응기는 알데히드 그룹, 말레이미드 그룹 및 석시니미드 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [258] 상기에서, 알데히드 그룹으로 프로피온 알데히드 그룹 또는 부틸 알데히드 그룹을 예로서 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [259]
- [260] 하나의 구체적인 실시 형태에서 상기 비펩타이드성 링커의 양 말단은 각각 F, 예컨대 면역글로불린 Fc 영역의 아민기 또는 티올기 및 X의 아민기 또는 티올기에 결합할 수 있다.
- [261] 구체적으로, 상기 비펩타이드성 중합체는 양쪽 말단에 각각 F (예컨대, 면역글로불린 Fc 영역) 및 X와 결합될 수 있는 반응기, 구체적으로는 X, 혹은 F (예컨대, 면역글로불린 Fc 영역)의 N-말단 또는 리신에 위치한 아민기, 또는 시스테인의 티올기와 결합될 수 있는 반응기를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [262] 또한, F, 예컨대 면역글로불린 Fc 영역 및 X와 결합될 수 있는, 상기 비펩타이드성 중합체의 반응기는 알데히드기, 말레이미드기 및 석시니미드 유도체로 구성된 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [263] 상기에서, 알데히드기로 프로피온 알데히드기 또는 부틸 알데히드기를 예로서 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [264] 상기에서, 석시니미드 유도체로는 석시니미딜 발레르에이트, 석시니미딜 메틸부타노에이트, 석시니미딜 메틸프로피온에이트, 석시니미딜 부타노에이트, 석시니미딜 프로피오네이트, N-하이드록시석시니미드, 히드록시 석시니미딜,

석시니미딜 카르복시메틸 또는 석시니미딜 카보네이트가 이용될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [265] 비펩타이드성 링커는 이러한 반응기를 통하여 X와 F에 연결되어 비펩타이드성 링커 연결부로 전환될 수 있으나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.
- [266] 또한, 알데히드 결합에 의한 환원성 아민화로 생성된 최종 산물은 아미드 결합으로 연결된 것보다 훨씬 안정적이다. 알데히드 반응기는 낮은 pH에서 N-말단에 선택적으로 반응하며, 높은 pH, 예를 들어 pH 9.0 조건에서는 리신 잔기와 공유결합을 형성할 수 있다.
- [267] 또한, 상기 비펩타이드성 링커의 양쪽 말단의 반응기는 서로 동일하거나 또는 서로 상이할 수 있으며, 예를 들어, 양 말단에 알데히드기를 갖거나, 또는, 한쪽 말단에는 말레이미드기를, 다른 쪽 말단에는 알데히드기, 프로피온 알데히드기, 또는 부틸 알데히드기를 가질 수 있다. 그러나, 비펩타이드성 링커의 각 말단에 F, 구체적으로 면역글로불린 Fc 영역과 X가 결합될 수 있다면, 특별히 이에 제한되지 않는다.
- [268] 예를 들어, 상기 비펩타이드성 링커의 한쪽 말단에는 반응기로서 말레이미드기를 포함하고, 다른 쪽 말단에는 알데히드기, 프로피온 알데히드기 또는 부틸 알데히드기 등을 포함할 수 있다.
- [269] 양쪽 말단에 히드록시 반응기를 갖는 폴리에틸렌 글리콜을 비펩타이드성 중합체로 이용하는 경우에는 공지의 화학반응에 의해 상기 히드록시기를 상기 다양한 반응기로 활성화하거나, 상업적으로 입수 가능한 변형된 반응기를 갖는 폴리에틸렌 글리콜을 이용하여 본 발명의 지속형 단백질 결합체를 제조할 수 있다.
- [270] 하나의 구체적인 실시 형태에서 상기 비펩타이드성 중합체는 X의 시스테인 잔기, 보다 구체적으로 시스테인의 -SH 기에 연결되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [271] 예컨대, 상기 X에 해당하는 펩타이드에서 10번 시스테인 잔기, 13번 시스테인 잔기, 15번 시스테인 잔기, 17번 시스테인 잔기, 19번 시스테인 잔기, 21번 시스테인 잔기, 24번 시스테인 잔기, 28번 시스테인 잔기, 29번 시스테인 잔기, 30번 시스테인 잔기, 31번 시스테인 잔기, 40번 시스테인 잔기, 또는 41번 시스테인 잔기에 상기 비펩타이드성 중합체가 연결된 것일 수 있으나, 특별히 이에 제한되지 않는다.
- [272] 구체적으로, 상기 시스테인 잔기의 -SH 기에 비펩타이드성 중합체의 반응기가 연결될 수 있으며, 반응기에 대해서는 앞서 기술한 내용이 모두 적용된다. 만약, 말레이미드-PEG-알데히드를 사용하는 경우, 말레이미드 기는 X의 -SH 기와 티오에테르(thioether) 결합으로 연결하고, 알데히드기는 F, 구체적으로 면역글로불린 Fc의 -NH₂기와 환원적 아민화 반응을 통해 연결할 수 있으나, 이에 제한되지 않으며, 이는 하나의 일례에 해당한다.

- [273] 이와 같은 환원적 알킬화를 통하여 비펩타이드성 중합체인 PEG의 한쪽 말단에 위치한 산소 원자에 면역글로불린 Fc 영역의 N-말단 아미노기가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 의 구조를 가지는 링커 작용기를 통해 서로 연결되어, $-\text{PEG}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ NH-면역글로불린 Fc와 같은 구조를 형성할 수 있고, 티오에테르 결합을 통하여 PEG의 한쪽 말단이 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 서열을 포함하는 펩타이드의 시스테인에 위치한 황 원자에 연결된 구조를 형성할 수 있다. 상술한 티오에테르 결합은



- [274] 그러나, 상술한 예에 특별히 제한되는 것은 아니며, 이는 하나의 일례에 해당한다.
- [275] 다른 구체적인 실시 형태에서 상기 비펩타이드성 중합체는 X의 라이신 잔기, 보다 구체적으로, 라이신의 아미노기에 연결되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [276] 또한, 상기 결합체에서, 비펩타이드성 중합체의 반응기가 면역글로불린 Fc 영역의 N-말단에 위치한 $-\text{NH}_2$ 와 연결된 것일 수 있으나, 이는 하나의 일례에 해당한다.
- [277]
- [278] 또한, 상기 결합체에서, 펩타이드는 반응기를 갖는 링커와 C-말단을 통해 연결될 수 있으나, 이는 하나의 일례에 해당한다.
- [279] 본 발명에서 "C-말단"은, 펩타이드의 카르복시 말단을 의미하는 것으로, 본 발명의 목적상 링커와 결합할 수 있는 위치를 말한다. 그 예로, 이에 제한되지는 않으나, C-말단의 최말단 아미노산 잔기뿐만 아니라 C-말단 주위의 아미노산 잔기를 모두 포함할 수 있으며, 구체적으로는 최말단으로부터 첫 번째 내지 20 번째의 아미노산 잔기를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [280]
- [281] F는 면역글로불린 Fc 영역으로서, 면역글로불린의 과파인 소화에서 얻는 천연형 서열뿐 아니라 그 유도체, 치환체, 예컨대 천연 서열 중의 하나 이상의 아미노산 잔기가 결실, 삽입, 비보전적 또는 보전적 치환 또는 이들의 조합에 의하여 변환되어 천연형과 상이하게 된 서열등 변형체까지 망라하여 포함된다. 상기 유도체, 치환체, 변형체는 FcR_n 에 결합하는 능력을 보유하는 것을 전제로 한다.
- [282]
- [283] 상기 F는 2개의 폴리펩타이드 사슬이 이황화결합으로 연결되어 있는 구조이며, 상기 두 사슬 중 한 사슬의 질소 원자를 통해서만 연결되어 있는

구조일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 질소 원자를 통한 연결은 리신의 입실론 아미노 원자나 N-말단 아미노기에 환원적 아민화를 통하여 연결될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[284] 환원적 아민화 반응이란 반응물의 아민기 또는 아미노기가 다른 반응물의 알데히드 (즉, 환원적 아민화가 가능한 작용기)와 반응하여 아민을 생성한 다음, 환원 반응에 의해 아민 결합을 형성시키는 반응을 의미하여, 당해 기술 분야에 널리 알려져 있는 유기합성 반응이다.

[285]

[286] 하나의 구체예로, 상기 F는 그 N-말단 프롤린의 질소 원자를 통하여 연결된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[287]

[288] 본 명세서에서 따로 가리키는 바가 없으면, 본 발명에 따른 "펩타이드" 또는 이러한 펩타이드가 생체적합성 물질에 공유결합으로 연결된 "결합체"에 대한 명세서 상세한 설명이나 청구 범위의 기술은 해당 펩타이드 또는 결합체는 물론이고, 해당 펩타이드 또는 결합체의 염(예컨대, 상기 펩타이드의 약학적으로 허용가능한 염), 또는 이의 용매화물의 형태를 모두 포함하는 범주에도 적용된다. 따라서 명세서에 "펩타이드" 또는 "결합체"라고만 기재되어 있더라도 해당 기재 내용은 그 특정 염, 그 특정 용매화물, 그 특정 염의 특정 용매화물에도 마찬가지로 적용된다. 이러한 염 형태는 예를 들어 약학적으로 허용되는 임의의 염을 사용한 형태일 수 있다. 상기 염의 종류는 특별히 제한되지는 않는다. 다만, 개체, 예컨대 포유류에게 안전하고 효과적인 형태인 것이 바람직하나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.

[289] 상기 염의 종류는 특별히 제한되지는 않는다. 다만, 개체, 예컨대 포유류에게 안전하고 효과적인 형태인 것이 바람직하나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.

[290]

[291] 상기 용어, "약학적으로 허용되는"은 의약학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 또는 알레르기 반응 등을 유발하지 않고 원하는 용도에 효과적으로 사용 가능한 물질을 의미한다.

[292] 본 발명에서 용어, "약학적으로 허용되는 염"이란 약학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다. 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 들 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속, 마그네슘 등의 알칼리 토금속, 및 암모늄 등을 포함할 수 있다.

[293] 또한, 본 발명에서 사용된 용어 "용매화물"은 본 발명에 따른 펩타이드 또는 이의 염이 용매 분자와 복합체를 형성한 것을 말한다.

[294]

- [295] 본 발명에서, 상기 펩타이드 또는 이의 결합체와 병용 투여되는 SGLT-2 (sodium-glucose cotransporter 2) 억제제는 나트륨-포도당 공동수송체 2라고도 하며, 구체적으로는 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 카나글리플로진, 레모글리플로진, 레모글리플로진 에타보네이트, 세르글리플로진, 이프라글리플로진, 토포글리플로진, 루세오글리플로진, 소타글리플로진, 벅사글리플로진, 아티글리플로진 및 에르투글리플로진으로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [296]
- [297] 상기 SGLT-2는 근위세뇨관에서 포도당의 재흡수에 관여하고, 당뇨병 환자에서는 SGLT-2에 의해 과다한 포도당의 재흡수가 일어나는 것으로 알려져 있다. 본 발명에 따른 펩타이드 또는 이의 결합체를 SGLT-2 억제제와 병용 투여함으로써 혈당 강하의 효과를 얻을 수 있다.
- [298]
- [299] 본 발명에서, 상기 "당뇨"는 인슐린의 분비량이 부족하거나 정상적인 기능이 이루어지지 않는 등의 대사질환의 일종으로, 혈중 포도당의 농도가 높아지는 고혈당을 특징으로 하며, 고혈당으로 인하여 여러 증상 및 징후를 일으키고 소변에서 포도당을 배출하게 되는 질병의 의미한다. 제1형 당뇨병 및 제2형 당뇨병으로 구별될 수 있으며, 혈당 강하뿐만 아니라 체중 감소의 효과도 얻을 수 있는 한, 본 발명에 따른 펩타이드 또는 이의 결합체를 SGLT-2 억제제와 병용 투여할 수 있다.
- [300]
- [301] 본 발명에서, 당뇨병은 비만성 당뇨병과 당뇨병 합병증을 포함할 수 있다.
- [302] 상기 "비만성 당뇨병"은 당뇨병의 원인이 되는 비만증상을 수반하는 당뇨병, 특히 제2형 당뇨병, 또는 일반적으로 제2형 당뇨병 환자에 수반되는 비만증상을 의미한다. 제2형 당뇨병 환자의 약 80~90%는 비만증상을 수반하는 것으로 알려져 있다. 본 발명에서 상기 비만성 당뇨병은 비만으로부터 발생하는 것일 수 있다.
- [303] 상기 "당뇨 합병증"은 오랜 기간 고혈당 상태가 유지되면서 신체에서 수반되는 여러 병적 증상을 의미하는 것으로, 예를 들어 뇌졸중, 혈관 합병증, 심장마비, 당뇨병성 망막병증, 신기능장애, 만성 신질환, 신경병증, 당뇨병 족부 궤양, 그리고 심혈관계 질환 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 고혈당 상태가 오랜 기간 유지되면 상기 당뇨병 합병증의 위험이 높아지게 되므로, 이러한 합병증을 예방하기 위해서는 효과적인 혈당 관리와 체중 조절이 필수적이다.
- [304]
- [305] 본 발명에서, 비만은 과다한 체중(체질량 지수 25.0 이상) 상태를 의미하며, 당뇨병의 주요 원인이기도 하다. 비만은 당뇨병과 밀접한 연관성을 갖기 때문에, 체중의 감소는 비만에 대한 치료 효과로서 의의를 가질 뿐만 아니라, 당뇨병의 치료에도 중요한 의의를 갖는다. 본 발명의 펩타이드 또는 이의 결합체를 SGLT-2 억제제와 병용 투여하면 혈당 강하뿐만 아니라 체중 감소의 효과도 얻을

수 있기 때문에, SGLT-2 억제제와 병용 투여되는, 펩타이드 또는 이의 결합체를 포함하는 조성물은 비만의 예방 또는 치료, 구체적으로는 고혈당 또는 당뇨병인 비만 환자의 치료에 이용될 수 있다. 또는, 당뇨병 환자, 특히 과체중 또는 비만인 당뇨병 환자에서 우수한 예방 또는 치료 효과를 얻을 수 있다.

[306]

[307] 이에, 본 발명의 SGLT-2 억제제와 병용 투여되는, 펩타이드 또는 이의 결합체를 포함하는 조성물은 당뇨병 및/또는 비만 환자, 예를 들어, 과체중 또는 비만인 당뇨병 환자; 또는 당뇨병을 갖는 비만 환자에게 투여되어 혈당 강하 및 체중 감소 효과를 나타냄으로써 당뇨병 및/또는 비만의 예방 또는 치료 효과를 갖는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[308]

[309] 한편, 이와 같은 병용 투여에 의한 효과는 당뇨병과 비만뿐만 아니라, 체중 증가 및 혈당 조절 이상에 따른 여러 질환, 예를 들어 대사증후군 환자에서도 발휘될 수 있다.

[310]

[311] 본 발명에서, 대사증후군은 여러 대사 관련 질환을 총칭하며, 대사증후군의 예로는 당뇨병, 비만, 고지혈증 및 이상지질혈증 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 이러한 대사증후군의 대표적인 원인으로는 인슐린 저항성, 과체중 등을 들 수 있다.

[312] 당뇨병 및 비만은 상술한 바와 같다.

[313]

[314] 본 발명에서, 고지혈증은 혈액 내에 저밀도지단백 콜레스테롤 및/또는 중성지방이 높은 질환을 의미하며, 예컨대, 저밀도지단백 콜레스테롤이 130mg/dL을 초과 및/또는 중성지방이 200mg/dL를 초과하는 경우 고지혈증에 해당될 수 있다.

[315] 본 발명에서, 이상지질혈증은 혈액 내에 저밀도지단백 콜레스테롤 및 고밀도지단백 콜레스테롤과 중성지방 수치가 정상 범위에서 벗어난 상태를 의미한다.

[316] 이러한 대사증후군은 고혈당 및 체중 증가와 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있으므로, 본 발명에 따른 병용 투여로 혈당 강하 및 체중 감소를 달성함으로써 대상증후군에 대한 예방 또는 치료 효과를 얻을 수 있다.

[317]

[318] 또한, 본 발명에 따른 SGLT-2 억제제와 병용 투여되는, 펩타이드 또는 이의 결합체를 포함하는 조성물은 항염 및 항섬유화 효과도 가지므로, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료 효과를 나타낼 수 있다.

[319] 본 발명에서, 간 질환은 단순 지방증, 비알코올성 지방간, 간염증, 비알코올성 지방간염, 대사성 간 질환, 담즙정체성 간질환, 간 섬유증, 간경변, 간 부전 및 간암 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [320] 본 발명에서, 폐 질환은 간질성폐질환, 진행성 섬유화 간질성 폐 질환, 특발성 간질성 폐렴, 비특이성 간질성 폐렴, 폐섬유증, 간질성 폐섬유증, 특발성 폐섬유증, 폐포염, 폐렴, 폐기종, 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 복합 폐 섬유화와 폐기종(CPFE), 천식 등을 들 수 있다.
- [321] 간 및 폐 질환에 있어서, 주요한 병리 기전은 염증의 발생, 및 조직 손상과 그로 인한 섬유화를 들 수 있다. 본 발명에 따른 SGLT-2 억제제와 병용 투여되는, 펩타이드 또는 이의 결합체를 포함하는 조성물은 항염증 및 항섬유화의 효과를 가지므로, 간 질환 및 폐 질환에 대한 효과도 나타낼 수 있다.
- [322]
- [323] 본 발명의 호흡기 감염 질환은, 병원체(바이러스, 세균, 진균 등) 감염에 의한 호흡기 질환으로서, 대표적인 감염 원인으로는 호흡기 바이러스를 들 수 있다. 호흡기 감염 질환 중 호흡기 바이러스 감염 질환은 병원성 바이러스 감염에 의한 호흡기 질환을 의미하며, 상기 호흡기 바이러스는 아데노바이러스(adenovirus), 백시니아 바이러스(vaccinia virus), 헤르페스 단순 바이러스(herpes simplex virus), 파라인플루엔자 바이러스(parainfluenza virus), 라이노 바이러스(rhinovirus), 수두바이러스(varicella Zoster Virus), 홍역 바이러스(measle virus), 호흡기 세포융합 바이러스(respiratorysyncytial virus), 뎅기바이러스(Dengue virus), HIV(human immunodeficiency virus), 인플루엔자 바이러스, 코로나바이러스(coronavirus), 중증급성 호흡기 증후군 바이러스(severe acute respiratory syndrome associated virus; SARS-associated virus), 또는 중동 호흡기 증후군 코로나바이러스(middle east respiratory syndrome coronavirus; MERS-CoV)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [324] 상기 코로나 바이러스의 제한되지 않는 한 예로, SARS-CoV-2를 들 수 있으며, SARS-CoV-2 감염으로 코로나바이러스감염증-19(coronavirus disease 2019, COVID-19)이 발병할 수 있다.
- [325] 본 발명에서 용어, 코로나바이러스감염증-19는 코로나 바이러스 (2019-nCoV 또는 SARS-CoV-2) 감염으로 인한 바이러스 감염성 질환으로, 아직까지 명확한 감염원과 감염경로는 확인되지 않았으나, 전파력이 매우 강해 전세계적인 팬데믹 사태를 일으켰다.
- [326]
- [327] 본 발명의 호흡기 감염 질환은 호흡기 감염 질환의 후유증을 포함할 수 있다.
- [328] 본 발명의 호흡기 감염 질환의 후유증은, 호흡기 감염 질환 환자에게서 나타나는, 호흡기 감염과 독립적으로 나타나는 이상 증상을 의미한다. 구체적으로, 본 발명에서 호흡기 감염 질환의 후유증은 호흡기 바이러스 감염 질환의 후유증, 보다 구체적으로는 코로나바이러스감염증-19(COVID-19)의 후유증을 의미할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [329] 본 발명에서 용어, "코로나바이러스감염증-19(COVID-19)의 후유증(COVID-19 Sequelae)"은 SARS-CoV-2 감염 이후 환자에게서 나타나는 후유증을 의미한다.

구체적으로, 코로나바이러스감염증-19 후유증은 호흡 곤란, 기침, 폐렴, 폐섬유증, 통증, 염증, 및 신경계 장애 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 코로나바이러스감염증-19 후유증으로서 나타나는 호흡 곤란, 기침, 만성 피로, 통증, 폐렴, 섬유증 등은 호흡기, 특히, 폐의 기능 저하 및/또는 손상으로 나타나는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[330] 본 발명에서 용어 "예방"은 상기 펩타이드 (예컨대 상기 펩타이드 자체 또는 이에 생체적합성 물질이 결합된 지속형 결합체 형태) 또는 이를 포함하는 조성물과 SGLT-2 억제제의 병용 투여로 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다. 본 발명에서 용어 "치료"는 상기 펩타이드 (예컨대 상기 펩타이드 자체 또는 이에 생체적합성 물질이 결합된 지속형 결합체 형태) 또는 이를 포함하는 조성물과 SGLT-2 억제제의 병용 투여로 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 되는 모든 행위를 의미한다.

[331]

[332] 본 발명에 따른 조성물은 펩타이드(삼중활성체) 또는 이의 결합체를 포함하는 것일 수 있고, 구체적으로 약리학적 유효량의 펩타이드 또는 이의 결합체를 포함하는 것일 수 있다. 또한, 약학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료 용도를 갖는 것일 수 있고, 또는, 혈당 강하 용도를 갖는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 아울러, 본 발명에 따른 조성물은 체중 감소의 용도도 가질 수 있다.

[333] 본 발명에서 용어 "약학적으로 허용가능한"이란 치료효과를 나타낼 수 있을 정도의 충분한 양과 부작용을 일으키지 않는 것을 의미하며, 질환의 종류, 환자의 연령, 체중, 건강, 성별, 환자의 약물에 대한 민감도, 투여 경로, 투여 방법, 투여횟수, 치료 기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물 등 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[334] 약학적으로 허용되는 부형제는 경구 투여 시에는 결합제, 활택제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소 및 향료 등을 사용할 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장화제 및 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소 투여용의 경우에는 기제, 부형제, 윤활제 및 보존제 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여 시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서, 서스펜션, 시럽 및 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 그 외에도 용액, 현탁액, 정제, 환약, 캡슐 및 서방형 제제 등으로 제형화할 수 있다.

[335] 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아,

알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 및 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[336] 또한, 본 발명의 조성물은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 동결건조제제 및 좌제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있다.

[337] 또한, 상기 펩타이드 또는 결합체는 생리식염수 또는 유기용매와 같이 약제로 허용된 여러 전달체(carrier)와 혼합하여 사용될 수 있고, 안정성이나 흡수성을 증가시키기 위하여 글루코스, 수크로스 또는 덱스트란과 같은 탄수화물, 아스코르브산(ascorbic acid) 또는 글루타티온과 같은 항산화제(antioxidants), 킬레이트제, 저분자 단백질 또는 다른 안정화제(stabilizers) 등이 약제로 사용될 수 있다.

[338] 본 발명의 조성물의 투여량과 횟수는 치료할 질환, 투여 경로, 환자의 연령, 성별 및 체중 및 질환의 중등도 등의 여러 관련 인자와 함께, 활성성분인 약물의 종류에 따라 결정된다. 구체적으로, 본 발명의 조성물은 상기 펩타이드 또는 이의 결합체를 약학적 유효량으로 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[339]

[340] 상기 펩타이드 또는 이의 결합체를 약학적 유효량으로 포함하는 것은, 펩타이드 또는 이의 결합체로 인한 목적하는 약리 활성(예를 들어, 혈당 강하 및/또는 체중 감소)을 얻을 수 있는 정도를 의미하고, 또한 투여되는 개체에서 독성 또는 부작용이 일어나지 않거나 미미한 수준으로서 약학적으로 허용되는 수준을 의미할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 이와 같은 약학적 유효량은 투여 횟수, 환자, 제형 등을 종합적으로 고려하여 결정될 수 있다.

[341]

[342] 특별히 이에 제한되지 않으나, 본 발명의 상기 약학적 조성물은 상기 성분(유효성분)을 0.01 내지 99% 중량 대 부피로 함유할 수 있다.

[343]

[344] 본 발명의 조성물의 총 유효량은 단일 투여량(single dose)으로 환자에게 투여될 수 있으며, 다중 투여량(multiple dose)으로 장기간 투여되는 분할 치료 방법(fractionated treatment protocol)에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 질환의 정도에 따라 유효성분의 함량을 달리할 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 펩타이드 또는 이의 지속형 결합체의 바람직한 전체 용량은 하루에 환자 체중 1 kg당 약 0.0001 mg 내지 500 mg일 수 있다. 그러나 상기 펩타이드 또는 이의 지속형 결합체의 용량은 약학적 조성물의 투여 경로 및 치료 횟수뿐만 아니라 환자의 연령, 체중, 건강 상태, 성별, 질환의 중증도, 식이 및 배설물 등 다양한

요인들을 고려하여 환자에 대한 유효 투여량이 결정되는 것이므로, 이러한 점을 고려할 때 당분야의 통상적인 지식을 가진 자라면 상기 본 발명의 조성물의 특정한 용도에 따른 적절한 유효 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명의 효과를 보이는 한 그 제형, 투여 경로 및 투여 방법에 특별히 제한되지 아니한다.

[345] 예를 들어, 본 발명의 조성물은 3일에 1회, 1주에 1회, 2주에 1회, 4주에 1회, 또는 1개월에 1회 투여될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[346]

[347] 본 발명의 조성물은 혈당 강하 및/또는 체중 감소가 필요한 인간을 포함한 쥐, 가축 등을 포함하는 포유 동물에 투여되는 것일 수 있고, 구체적으로, 당뇨병 및/또는 비만 환자, 보다 구체적으로는 과체중 또는 비만인 당뇨병 환자 또는 고혈당 또는 당뇨병을 갖는 비만 환자에 투여될 수 있으나, 혈당 강하 및 체중 감소로 인해 이로운 효과를 얻을 수 있다면 투여 대상이 제한되지 않는다. 또한, 본 발명의 조성물은 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 환자에 투여될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[348]

[349] 본 발명의 펩타이드 또는 이의 지속형 결합체; 또는 이를 포함하는 조성물은 SGLT-2 억제제와 병용 투여되는 것이며, 병용 투여로 인해 체중 감소 및 혈당 강하 효과를 가져, 당뇨병 및/또는 비만 환자, 특히 과체중 또는 비만인 당뇨병 환자 또는 고혈당 또는 당뇨병을 갖는 비만 환자에서 우수한 예방 또는 치료 효과를 나타낼 수 있다.

[350] 또는, SGLT-2 억제제와 병용 투여되는 본 발명의 펩타이드 또는 이의 지속형 결합체; 또는 이를 포함하는 조성물은 항염증 및 항섬유화 효과를 가져 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환 환자에서 우수한 예방 또는 치료 효과를 나타낼 수 있다.

[351] 상기 SGLT-2 억제제는 병용 투여에 적절한 형태의 제형, 예를 들어, 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 동결건조제 및 좌제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 SGLT-2 억제제는 병용 투여에 적절한 투여 경로, 예를 들어, 경구, 또는 피부, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 골수 내, 수막강 내, 심실 내, 폐, 경피, 피하, 복 내, 비강 내, 소화관 내, 국소, 설하, 질 내 또는 직장 경로를 포함하는 비경구 투여 경로에 의하여 투여될 수 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[352]

[353] 본 발명의 펩타이드 또는 이의 지속형 결합체는 SGLT-2 억제제와 적절한 비율로 병용 투여될 수 있다. 예를 들어, 1회 투여량 기준으로, 본 발명의 펩타이드 또는 이의 지속형 결합체는 0.1 내지 100 mg, 0.5 내지 80 mg, 1 내지 60 mg, 1 내지 25mg, 5 내지 20mg, 또는 10 내지 15 mg으로 투여되고, SGLT-2

억제제는 1 내지 50mg, 3 내지 30mg, 또는 5 내지 25 mg의 용량으로 투여되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[354] 본 발명의 펩타이드 또는 이의 지속형 결합체는 SGLT-2 억제제와 적절한 비율로 병용 투여되어 우수한 혈당 조절 효과를 나타내면서도 체중 감소 효과를 나타낼 수 있다. 만일, 펩타이드 또는 이의 지속형 결합체를 과량 투여할 경우, 당뇨 환자를 치료할 수 있는 수준의 혈당 조절 효과를 갖지 못할 위험이 높고, SGLT-2 억제제를 과량 투여할 경우, 체중이 증가하는 부작용이 나타날 위험이 높은 문제점이 있다.

[355]

[356] 본 발명의 펩타이드 또는 이의 지속형 결합체; 또는 이를 포함하는 조성물은 SGLT-2 억제제와 일정한 투여 간격으로 함께 투여되거나, 또는 다른 빈도로 개별적으로 투여될 수 있으며, 두 성분의 병용 투여에 따른 효과를 갖는 한, 투여 시점은 제한되지 않는다.

[357] 이에 제한되지 않으나, 본 발명의 펩타이드 또는 이의 지속형 결합체, 또는 이를 포함하는 조성물; 및 SGLT-2 억제제의 투여 빈도는 각각 독립적으로 3일에 1회, 1주에 1회, 2주에 1회, 4주에 1회, 또는 1개월에 1회 투여될 수 있으며, 본 발명의 펩타이드 또는 이의 지속형 결합체; 또는 이를 포함하는 조성물과 SGLT-2 억제제 간의 투여 간격은 1 내지 10일, 1 내지 5일 또는 1 내지 3일 일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[358]

[359] 이상의 내용은 본 발명의 다른 구체에 혹은 다른 양태에도 적용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[360]

[361] 본 발명을 구현하는 다른 하나의 양태는 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 SGLT-2 억제제를 포함하는 조합물, 약학적 조성물, 또는 키트를 제공한다. 일 구체예로, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료용 조합물, 약학적 조성물, 또는 키트이다. 다른 구체예로, 당뇨 및/또는 비만의 예방 또는 치료용 조합물, 약학적 조성물, 또는 키트이다.

[362] 상기 펩타이드, 이의 결합체, 조성물, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환, 당뇨, 비만, SGLT-2 억제제, 병용 투여, 예방, 치료에 대해서는 앞서 설명한 바와 같다.

[363]

[364] 본 발명의 조성물, 조합물, 또는 키트는 (i) 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드, 또는 (ii) 상기 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드의 지속형 결합체를 포함하고, 추가로/선택적으로 SGLT-2 억제제를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 조성물, 조합물 및 키트는 대사증후군, 간 질환, 폐

질환, 또는 호흡기 감염 질환 환자에게 투여/사용되어 예방 또는 치료 효과를 나타내는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또는 본 발명의 조성물, 조합물 및 키트는 당뇨 환자, 비만 환자, 과체중 또는 비만인 당뇨 환자, 또는 당뇨인 비만 환자에게 투여/사용되어 혈당 강하 및 체중 감소 효과를 나타내는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[365]

[366] 본 발명에서 용어 "조합물(combination)"은 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 SGLT-2 억제제의 병용 투여 용도를 갖는 것으로, "병용 용도(combined used)"와 같은 의미로 이해될 수 있다. 이는 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드; 및 SGLT-2 억제제가 병용되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물 형태를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[367]

[368] 상기 조합물은

[369] a) (i) 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 (ii) SGLT-2 억제제가 혼합된 하나의 혼합물(mixture)로 투여되는 것이거나; 또는

[370] b) (i) 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 (ii) SGLT-2 억제제가 분리된 형태로 투여되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[371] 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체 및 SGLT-2 억제제가 분리된 형태일 경우, 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 물질 또는 이의 결합체 및 SGLT-2 억제제가 별개의 제제로 제제화되어 동시, 개별, 순차, 또는 역순으로 투여될 수 있는 것일 수 있다.

[372]

[373] 본 발명의 SGLT-2 억제제와 병용 투여되는, 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체를 포함하는 조성물은 상기 조합물을 포함하는 것일 수 있다.

[374]

[375] 본 발명에서 용어 "조합물을 포함하는 조성물(composition)"은 상기 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체 및 SGLT-2 억제제를 포함하는 조합물 그 자체이거나, 이를 포함하고, 치료학적 용도를 갖는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 그 예로, 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료 용도를 갖는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 구체적으로, 당뇨 및/또는 비만의 예방 또는 치료 용도를 갖는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본원에서 "조합물을 포함하는 조성물"은 "조성물"과 상호 교환적으로 사용될 수 있다.

[376] 본 발명에 따른 조합물을 포함하는 조성물은 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체 및 SGLT-2 억제제를 병용 투여하기 위한 것으로, 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 SGLT-2 억제제가 하나의 제제로 제제화된 것이거나, 또는 개별적으로 제제화된 것일 수 있다. 구체적으로, 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 SGLT-2 억제제를 동시, 개별, 순차, 또는 역순으로 투여하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[377]

[378] 본 발명에서 용어 "키트"는 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 SGLT-2 억제제를 병용 투여하기 위해, 본 발명에 따른 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 SGLT-2 억제제를 포함하는 것일 수 있다. 구체적으로, 본 발명에 따른 키트에는 하나의 제제로 제제화된 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 SGLT-2 억제제를 포함하거나, 상기 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 SGLT-2 억제제의 개별 제제를 포함하는 것일 수 있고, 두 물질의 병용 투여에 필요한 물질을 추가적으로 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[379]

[380] 본 발명의 조합물, 조성물, 키트의 투여/사용으로 인해 체중 감소 및 혈당 강하의 효과를 얻을 수 있어, 대사증후군 환자, 구체적으로는 당뇨 환자, 특히 과체중 또는 비만을 수반하는 당뇨 환자; 또는 비만 환자, 특히 당뇨인 비만 환자에서 우수한 당뇨 및/또는 비만의 예방 또는 치료 효과를 얻을 수 있다.

[381] 또한, 본 발명의 조합물, 조성물, 키트의 투여/사용으로 인해 체중 감소 및 혈당 강하의 효과뿐만 아니라, 항염증 및 항섬유화의 효과도 얻을 수 있어, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환 환자에서 예방 또는 치료 효과를 얻을 수 있다.

[382] 본 발명의 조합물, 조성물, 키트는 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 SGLT-2 억제제를 병용 투여하기 위해 이용되는 것일 수 있다.

[383]

[384] 본 발명을 구현하는 다른 하나의 양태는 펩타이드, 이의 결합체, 또는 이를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 당뇨 및/또는 비만의 예방 또는 치료 방법 또는 혈당 강하 방법이다.

[385] 본 발명을 구현하는 다른 하나의 양태는 펩타이드, 이의 결합체, 또는 이를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료 방법 또는 혈당 강하 방법이다.

- [386] 본 발명의 방법은 SGLT-2 억제제를 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 구체적인 예로, 본 발명의 방법은 펩타이드 또는 이의 결합체를 SGLT-2 억제제와 병용 투여하는 방법일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [387] 상기 펩타이드, 이의 결합체, 조성물, SGLT-2 억제제, 병용 투여, 당뇨, 비만, 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환, 예방, 치료, 및 혈당 강하에 대해서는 앞서 설명한 바와 같다.
- [388] 본 발명에서 상기 개체는 혈당 강하 및 체중 감소가 이로운 개체로서, 인간을 포함한 쥐, 가축 등을 포함하는 포유 동물을 의미하나, 본 발명의 펩타이드 또는 이의 결합체, 또는 이를 포함하는 조성물로 인한 혈당 강하 효과가 이로운 개체는 제한 없이 포함된다. 특히, 당뇨 및/또는 비만을 갖는 개체일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 한 구체예로서, 상기 개체는 과체중이거나, 비만인 당뇨환자 일 수 있으며, 또는 비만성 당뇨 또는 당뇨 합병증을 갖거나, 가질 위험이 있는 개체일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또는 비만이거나, 고혈당 또는 당뇨를 갖는 비만인 개체일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또는, 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환을 가진 개체일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [389]
- [390] 본 발명의 용어, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 환자(개체)에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며, 상기 펩타이드, 이의 결합체, 또는 조성물; 및 SGLT-2 억제제의 투여 경로는 특별히 이에 제한되지 않으나, 상기 펩타이드, 이의 결합체 또는 조성물; 및 SGLT-2 억제제가 생체 내 표적에 도달할 수 있는 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있으며, 예를 들어 복강 내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장 내 투여 등이 될 수 있다.
- [391] 본 발명의 방법에서, 상기 펩타이드 또는 이의 결합체; 및 SGLT-2 억제제는 동일한 투여 경로로 투여되거나, 또는 서로 다른 투여 경로로 투여될 수 있으며, 병용 투여되는 약물의 투여 경로는 서로 독립적일 수 있다.
- [392]
- [393] 또한, 상기 펩타이드, 이의 결합체 또는 조성물; 및 SGLT-2 억제제는 약학적 분야에서 통상의 방법에 따라 환자의 신체 내 투여에 적합한 단위 투여형의 제제, 구체적으로는 단백질 의약품의 투여에 유용한 제제 형태로 제형화시켜 당업계에서 통상적으로 사용하는 투여 방법을 이용하여 경구, 또는 피부, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 골수 내, 수막강 내, 심실 내, 폐, 경피, 피하, 복 내, 비강 내, 소화관 내, 국소, 설하, 질 내 또는 직장 경로를 포함하는 비경구 투여 경로에 의하여 투여될 수 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [394] 이에 제한되지 않으나, 본 발명의 펩타이드, 이의 결합체 또는 이를 포함하는 조성물은 3일에 1회, 1주에 1회, 2주에 1회, 4주에 1회, 또는 1개월에 1회 투여될

수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[395] 한편, SGLT-2 억제제는 본 발명의 펩타이드, 이의 결합체 또는 이를 포함하는 조성물과 병용 투여됨으로써 혈당 강하 효과 및 체중 감소 효과를 동시에 발휘할 수 있는 한, 투여 빈도는 제한되지 않으나, 예를 들어, 3일에 1회, 1주에 1회, 2주에 1회, 4주에 1회, 또는 1개월에 1회 투여될 수 있다. 또한, 상기 펩타이드 또는 이의 결합체와 동일한 간격으로 투여되거나, 또는 다른 간격, 예를 들어 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 또는 10일 이상의 간격을 두고 투여되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다,

[396]

[397] 본 발명의 방법은 상기 펩타이드, 또는 이의 결합체를 포함하는 조성물; 및 SGLT-2 억제제를 약학적 유효량으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 적합한 총 1일 사용량은 올바른 의학적 판단범위 내에서 처치의에 의해 결정될 수 있으며, 1회 또는 수회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나 본 발명의 목적상, 특정 환자에 대한 구체적인 치료적 유효량은 달성하고자 하는 반응의 종류와 정도, 경우에 따라 다른 제제가 사용되는지의 여부를 비롯한 구체적인 조성물, 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 조성물의 분비율, 치료기간, 구체적인 조성물과 함께 사용되거나 동시 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자와 의약 분야에 잘 알려진 유사 인자에 따라 다르게 적용하는 것이 바람직하다.

[398]

[399] 본 발명의 방법에서, 상기 펩타이드 또는 이의 지속형 결합체는 SGLT-2 억제제와 적절한 비율로 병용 투여될 수 있다. 예를 들어, 1회 투여량 기준으로, 본 발명의 펩타이드 또는 이의 지속형 결합체는 0.1 내지 100 mg, 0.5 내지 80 mg, 1 내지 60 mg, 1 내지 25mg, 5 내지 20mg, 또는 10 내지 15 mg으로 투여되고, SGLT-2 억제제는 1 내지 50mg, 3 내지 30mg, 또는 5 내지 25 mg의 용량으로 투여되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[400]

[401] 본 발명을 구현하는 다른 하나의 양태는 상기 조합물, 상기 약학적 조성물, 또는 약학적 키트를 이를 필요로 하는 개체에 투여 및/또는 사용하는 단계를 포함하는 당뇨 및/또는 비만의 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.

[402] 본 발명을 구현하는 다른 하나의 양태는 상기 조합물, 상기 약학적 조성물, 또는 약학적 키트를 이를 필요로 하는 개체에 투여 및/또는 사용하는 단계를 포함하는 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.

[403] 상기 조합물, 약학적 조성물, 약학적 키트, 개체, 투여, 당뇨, 비만, 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환, 병용 투여, 예방, 치료에 대해서는 앞서 설명한 바와 같다.

[404] 구체적인 예로, 상기 방법은 펩타이드 또는 이의 결합체를 SGLT-2 억제제와

병용 투여하는 방법일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[405]

[406] 본 발명을 구현하는 다른 하나의 양태는 펩타이드, 이의 결합체, 또는 이를 포함하는 조성물의 당노 및/또는 비만의 예방 또는 치료 용도 및/또는 당노 및/또는 비만의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조를 위한 용도를 제공하는 것이다.

[407] 본 발명을 구현하는 다른 하나의 양태는 펩타이드, 이의 결합체, 또는 이를 포함하는 조성물의 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료 용도 및/또는 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조를 위한 용도를 제공하는 것이다.

[408] 상기 펩타이드, 이의 결합체, 조성물, 당노, 비만, 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환, 예방, 치료에 대해서는 앞서 설명한 바와 같다.

[409] 구체적으로, 상기 용도는 펩타이드 또는 이의 결합체를 SGLT-2 억제제와 병용 투여하기 위한 용도일 수 있다.

[410]

[411] 본 발명의 또 하나의 목적은 상기 조합물, 약학적 조성물, 또는 약학적 키트의 당노 및/또는 비만의 예방 또는 치료 용도 및/또는 당노 및/또는 비만의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조를 위한 용도를 제공하는 것이다.

[412] 본 발명의 또 하나의 목적은 상기 조합물, 약학적 조성물, 또는 약학적 키트의 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료 용도 및/또는 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조를 위한 용도를 제공하는 것이다.

[413] 상기 조합물, 약학적 조성물, 약학적 키트, 개체, 투여, 당노, 비만, 대사증후군, 간 질환, 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환, 예방, 치료, 병용 투여, 예방, 치료에 대해서는 앞서 설명한 바와 같다.

[414] 구체적으로, 상기 용도는 펩타이드 또는 이의 결합체를 SGLT-2 억제제와 병용 투여하기 위한 용도일 수 있다.

[415]

[416] 이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들로 한정되는 것은 아니다.

[417]

[418] 실시예 1: 삼중 활성체의 제조

[419] GLP-1, GIP 및 글루카곤 수용체에 모두 활성을 나타내는 삼중 활성체를 제조하여, 하기 표 1에 이의 서열을 나타냈다.

[420]

[421] [표1]

서열번 호	서열	정보
1	HXQGTFTSDVSSYLDGQAAKEFIAWLVK GC	
2	HXQGTFTSDVSSYLDGQAQKEFIAWLVK GC	
3	HXQGTFTSDVSSYLLGQAAKQFIAWLVK GGGPSSGAPPPSC	
4	HXQGTFTSDVSSYLLGQQQKEFIAWLVK GC	
5	HXQGTFTSDVSSYLLGQQQKEFIAWLVK GGGPSSGAPPPSC	
6	HXQGTFTSDVSSYLDGQAAKEFVAWLLK GC	
7	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAKEFVAWLL KGC	
8	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAQEFVAWLL KGC	
9	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAQEFVAWLL AGC	
10	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAQEFVAWLL AGGPSSGAPPPSC	
11	CAGEGTFTSDLSKYLD SRRQQLFVQWLK AGGPSSGAPPPSHG	
12	CAGEGTFISDLSKYMDEQAVQLFVEWLM AGGPSSGAPPPSHG	
13	CAGEGTFISDYSIQLDEIAVQDFVEWLLA QKPSSGAPPPSHG	
14	CAGQGTFTSDYSIQLDEIAVRDFVEWLKN GGPSSGAPPPSHG	
15	CAGQGTFTSDLSKQMDEEAVRLFIEWLK NNGPSSGAPPPSHG	
16	CAGQGTFTSDLSKQMDSEAQQLFIEWLK	

	NGGPSSGAPPPSHG	
17	CAGQGTFTSDLSKQMDEERAREFIEWLL AQKPSSGAPPPSHG	
18	CAGQGTFTSDLSKQMDSERAREFIEWLK NTGPSSGAPPPSHG	
19	CAGQGTFTSDLSIQYDSEHQRDFIEWLKD TGPSSGAPPPSHG	
20	CAGQGTFTSDLSIQYEEEAQQDFVEWLK DTGPSSGAPPPSHG	
21	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQWLLD HHPSSGQPPPS	고리 형성
22	YXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQWLLD HHPSSGQPPPS	고리 형성
23	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQWLLA QKGKKNDWKHNIT	고리 형성
24	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQWLK NGGPSSGAPPPS	고리 형성
25	HXQGTFTSDCSKYLDERAAQDFVQWLL DGGPSSGAPPPS	
26	HXQGTFTSDCSKYLDSRAAQDFVQWLLD GGPSSGAPPPS	
27	HXQGTFTSDYSKYLDERACQDFVQWLL DQGGPSSGAPPPS	
28	HXQGTFTSDYSKYLDEKRAQEFVCWLLA QKGKKNDWKHNIT	
29	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAA <u>K</u> EFVQWLL NTC	고리 형성
30	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAQ <u>K</u> EFVQWLL DTC	고리 형성
31	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAC <u>K</u> EFVQWLL AQ	고리 형성
32	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAC <u>K</u> DFVQWLL DGGPSSGAPPPS	고리 형성
33	HXQGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLLA	고리

	Q K C	형성
34	H X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V N W L L A Q K C	고리 형성
35	H X Q G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L N T K C	고리 형성
36	H X Q G T F T S D Y S K Y L C <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V Q W L L N G G P S S G A P P P S G	고리 형성
37	H X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> C R Q <u>K</u> E F V Q W L L N G G P S S G A P P P S G	고리 형성
38	C A X Q G T F T S D K S S Y L D E R A A Q D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S S	
39	H X Q G T F T S D Y S K Y L D G Q H A Q C F V A W L L A G G P S S G A P P P S	
40	H X Q G T F T S D K S K Y L D E R A C Q D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S	
41	H X Q G T F T S D K S K Y L D E C A A Q D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S	
42	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R A <u>K</u> E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S C	고리 형성
43	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R A <u>K</u> E F V Q W L L D H H C S S G Q P P P S	고리 형성
44	H G Q G T F T S D C S K Q L D G Q A A Q E F V A W L L A G G P S S G A P P P S	
45	H G Q G T F T S D C S K Y M D G Q A A Q D F V A W L L A G G P S S G A P P P S	
46	H G Q G T F T S D C S K Y L D E Q H A Q E F V A W L L A G G P S S G A P P P S	
47	H G Q G T F T S D C S K Y L D G Q R A Q E F V A W L L A G G P S S G A P P P S	
48	H G Q G T F T S D C S K Y L D G Q R A Q D F V N W L L A G G P S S G A P P P S	
49	C A X Q G T F T S D Y S I C M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L N T K	고리 형성
50	H X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R A <u>K</u> E F V Q W L L	고리

	DHHPSSGQPPSC	형성
51	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQWLL NTC	고리 형성
52	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQWLL DTC	고리 형성
53	HXEGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLLA QC	고리 형성
54	HXEGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVDWLLA EC	고리 형성
55	HXQGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLLA QC	고리 형성
56	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVNWLL AQC	고리 형성
57	HXQGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLLN TC	고리 형성
58	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQWLL NTKC	고리 형성
59	CAXQGTFTSDYSICMD <u>E</u> KHQ <u>K</u> DFVNWLL NTK	고리 형성
60	CAXQGTFTSDYSIAMD <u>E</u> KHC <u>K</u> DFVNWLL NTK	고리 형성
61	CAXQGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IAC <u>K</u> DFVNWLL NTK	고리 형성
62	CAXQGTFTSDKSKYLDERAAQDFVQWLL DGGPSSGAPPS	
63	CAXQGTFTSDCSKYLDERAAQDFVQWLL DGGPSSGAPPS	
64	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CAA <u>K</u> EFVQWLL DHHPSSGQPPS	고리 형성
65	HXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQWLLD HHPSSGQPPS	고리 형성
66	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> DFVQWLL DHHPSSGQPPS	고리 형성
67	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CAA <u>K</u> DFVQWLL	고리

	DHHPSSGQPPPS	형성
68	YXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> KAA <u>K</u> EFVQWLL DHHPSSGQPPPS	고리 형성
69	YXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> RAA <u>K</u> EFVQWLLD HHPSSGQPPPS	고리 형성
70	YXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> KRA <u>K</u> DFVQWLL DHHPSSGQPPPS	고리 형성
71	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> RAC <u>K</u> DFVQWLL DHHPSSGQPPPS	고리 형성
72	YXQGTFTSDCSKYLD <u>E</u> RAA <u>K</u> DFVQWLL DHHPSSGQPPPS	고리 형성
73	CAXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQWLL DHHPSSGQPPPS	고리 형성
74	CAXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQWLL DHHPSSGQPPPS	고리 형성
75	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAA <u>K</u> EFVQWLL DHHPSSGQPPPS C	고리 형성
76	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> DFVQWLL DHHPSSGQPPPS C	고리 형성
77	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAA <u>K</u> DFVQWLL DHHPSSGQPPPS C	고리 형성
78	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQWLL DTKC	고리 형성
79	HXEGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLLA QKC	고리 형성
80	HXEGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVDWLLA EKC	고리 형성
81	CAXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQWLL NTC	고리 형성
82	CAXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQWLL DTC	고리 형성
83	CAXEGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLL AQC	고리 형성
84	CAXEGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVDWLL	고리

	AEC	형성
85	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLL AQC	고리 형성
86	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVNWLL AQC	고리 형성
87	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLL NTC	고리 형성
88	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQWLL NTKC	고리 형성
89	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQWLL DTKC	고리 형성
90	CAXEGTFTSDYSIAMDE <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLL AQKC	고리 형성
91	CAXEGTFTSDYSIAMDE <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVDWLL AEKC	고리 형성
92	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLL AQKC	고리 형성
93	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVNWLL AQKC	고리 형성
94	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLL NTKC	고리 형성
95	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQWLLC HHPSSGQPPPS	고리 형성
96	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQWLL DHCPSSGQPPPS	고리 형성
97	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQWLL DCHPSSGQPPPS	고리 형성
98	YXQGTFTSDYSKALDE <u>E</u> KAA <u>K</u> EFVNWLL DHPSSGQPPPS	고리 형성
99	YXQGTFTSDYSKALDE <u>E</u> KAA <u>K</u> DFVNWLL DHPSSGQPPPS	고리 형성
100	YXQGTFTSDYSKALDE <u>E</u> KAA <u>K</u> EFVQWLL DQHPSSGQPPPS	고리 형성
101	YXQGTFTSDYSKALDE <u>E</u> KAA <u>K</u> EFVNWLL	고리

	D Q H P S S G Q P P P S C	형성
102	Y X Q G T F T S D Y S K A L D E K A A K D F V N W L L D Q H P S S G Q P P P S C	고리 형성

[422] 상기 표 1에 기재된 서열에서 X로 표기된 아미노산은 비천연형 아미노산인 Aib (2-aminoisobutyric acid)이며, 밑줄로 표시된 아미노산은 밑줄 및 볼드로 표시된 아미노산들이 서로 고리를 형성하는 것을 의미한다. 또한, 상기 표 1에서 CA는 4-이미다조아세틸(4-imidazoacetyl)을, Y는 티로신을 의미한다.

[423]

[424] **실시예 2: 삼중 활성체의 지속형 결합체 제조**

[425] 양 말단에 각각 말레이미드기 및 알데히드기를 가지는 10 kDa의 PEG, 즉 말레이미드-PEG-알데히드 (10kDa, NOF, 일본)를 실시예 1의 삼중활성체 (서열번호 21, 22, 42, 43, 50, 77, 및 96)의 시스테인 잔기에 폐길화시키기 위하여, 삼중활성체와 말레이미드-PEG-알데히드의 물비를 1 : 1 내지 3, 단백질의 농도를 1 내지 5 mg/ml로 하여 저온에서 0.5 내지 3 시간 동안 반응시켰다. 이때, 반응은 50 mM Tris 완충액(pH 7.5)에 20 내지 60% 아이소프로판올이 첨가된 환경 하에서 수행되었다. 반응이 종료된 후, 상기 반응액을 SP 세파로스 HP(GE healthcare, 미국)에 적용하여 시스테인에 모노-폐길화된 삼중활성체를 정제하였다.

[426] 다음으로, 상기 정제된 모노-폐길화된 삼중활성체와 면역글로불린 Fc(서열번호 123의 동종이량체)를 물 비 1 : 1 내지 5, 단백질의 농도 10 내지 50 mg/ml로 하여 4 내지 8°C에서 12 내지 18시간 동안 반응시켰다. 반응은 100 mM 인산칼륨 완충액 (pH 6.0)에 환원제인 10 내지 50 mM 소디움 시아노보로하이드라이드와 10 내지 30 % 아이소프로판올이 첨가된 환경 하에서 수행되었다. 반응이 종료된 후, 상기 반응액을 부틸 세파로스 FF 정제 컬럼(GE healthcare, 미국)과 Source ISO 정제 컬럼(GE healthcare, 미국)에 적용하여, 삼중활성체와 면역글로불린 Fc를 포함하는 결합체를 정제하였다. 정제된 이 지속형 결합체는 분자 내에서 삼중활성체 펩타이드, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 링커와 Fc 이량체가 1:1:1의 물 비로 공유결합 연결된 구조이며, PEG 링커는 Fc 이량체의 두 폴리펩타이드 사슬 중 한 사슬에만 연결되어 있다.

[427] 한편, 상기 면역글로불린 Fc는 서열번호 123의 아미노산 서열 (221개의 아미노산으로 구성됨)을 갖는 단량체 2개가 각 단량체의 3번 아미노산인 시스테인 사이에 이황화 결합을 통해 동종이량체를 형성하고, 상기 동종이량체의 단량체는 각각 독립적으로 35번 및 95번의 시스테인 간의 내부의 이황화 결합 및 141번 및 199번의 시스테인 간의 내부의 이황화 결합이 형성된 것이다.

[428] 제조 후 역상 크로마토그래피, 크기배제 크로마토그래피 및 이온교환 크로마토그래피로 분석한 순도는 95 % 이상이었다.

- [429] 여기서, 서열번호 21의 삼중활성체 및 면역글로불린 Fc가 PEG 링커를 통하여 연결된 결합체를, '서열번호 21과 면역글로불린 Fc를 포함하는 결합체' 혹은 '서열번호 21의 지속형 결합체'로 명명하였고, 이들은 본원에서 혼용되어 사용될 수 있다.
- [430] 여기서, 서열번호 22의 삼중활성체 및 면역글로불린 Fc가 PEG 링커를 통하여 연결된 결합체를, '서열번호 22와 면역글로불린 Fc를 포함하는 결합체' 혹은 '서열번호 22의 지속형 결합체'로 명명하였고, 이들은 본원에서 혼용되어 사용될 수 있다.
- [431] 여기서, 서열번호 42의 삼중활성체 및 면역글로불린 Fc가 PEG를 통하여 연결된 결합체를, '서열번호 42와 면역글로불린 Fc를 포함하는 결합체' 혹은 '서열번호 42의 지속형 결합체'로 명명하였고, 이들은 본원에서 혼용되어 사용될 수 있다.
- [432] 여기서, 서열번호 43의 삼중활성체 및 면역글로불린 Fc가 PEG를 통하여 연결된 결합체를, '서열번호 43과 면역글로불린 Fc를 포함하는 결합체' 혹은 '서열번호 43의 지속형 결합체'로 명명하였고, 이들은 본원에서 혼용되어 사용될 수 있다.
- [433] 여기서, 서열번호 50의 삼중활성체 및 면역글로불린 Fc가 PEG를 통하여 연결된 결합체를, '서열번호 50과 면역글로불린 Fc를 포함하는 결합체' 혹은 '서열번호 50의 지속형 결합체'로 명명하였고, 이들은 본원에서 혼용되어 사용될 수 있다.
- [434] 여기서, 서열번호 77의 삼중활성체 및 면역글로불린 Fc가 PEG를 통하여 연결된 결합체를, '서열번호 77와 면역글로불린 Fc를 포함하는 결합체' 혹은 '서열번호 77의 지속형 결합체'로 명명하였고, 이들은 본원에서 혼용되어 사용될 수 있다.
- [435] 여기서, 서열번호 96의 삼중활성체 및 면역글로불린 Fc가 PEG를 통하여 연결된 결합체를, '서열번호 96과 면역글로불린 Fc를 포함하는 결합체' 혹은 '서열번호 96의 지속형 결합체'로 명명하였고, 이들은 본원에서 혼용되어 사용될 수 있다.

[436]

[437] 실험예 1: 삼중 활성체 및 이의 지속형 결합체의 *in vitro* 활성 측정

- [438] 상기 실시예 1 및 2에서 제조된 삼중활성체와 이의 지속형 결합체의 활성을 측정하기 위해 GLP-1 수용체, 글루카곤(GCG) 수용체, 및 GIP 수용체가 각각 형질전환된 세포주를 이용하여 *in vitro*에서 세포 활성을 측정하는 방법을 이용하였다.

[439]

- [440] 상기 각 세포주는 CHO (chinese hamster ovary)에 인간 GLP-1 수용체, 인간 GCG 수용체 및 인간 GIP 수용체 유전자를 각각 발현하도록 형질 전환된 것으로서, GLP-1, GCG 및 GIP의 활성을 측정하기에 적합하다. 따라서, 각 부분에 대한

활성을 각각의 형질 전환 세포주를 이용하여 측정하였다.

[441]

[442] 상기 실시예 1과 2에서 제조된 삼중활성체와 이의 지속형 결합체의 GLP-1 활성 측정을 위해 인간 GLP-1을 50 nM 부터 4배씩 0.000048 nM까지 연속적으로 희석하고, 상기 실시예 1과 2에서 제조된 삼중활성체와 이의 지속형 결합체를 400 nM 부터 4배씩 0.00038 nM까지 연속적으로 희석하였다. 상기 배양된 인간 GLP-1 수용체가 발현된 CHO 세포에서 배양액을 제거하고 연속적으로 희석된 각 물질들을 5 μ l씩 상기 세포에 첨가한 다음, cAMP 항체가 포함된 완충액을 5 μ l씩 추가 한 뒤 15분 동안 상온에서 배양하였다. 그런 다음 세포용해완충액 (cell lysis buffer)이 포함된 detection mix를 10 μ l씩 가하여 세포를 용해시키고, 90분 동안 상온에서 반응시켰다. 상기 반응이 완료된 세포용해물을 LANCE cAMP kit (PerkinElmer, USA)에 적용하여 측정된 cAMP를 통해 EC₅₀값을 산출한 후, 상호 비교하였다. 인간 GLP-1 대비 상대 역가는 하기 표 2와 표 3에 나타내었다.

[443]

[444] 상기 실시예 1과 2에서 제조된 삼중활성체와 이의 지속형 결합체의 GCG 활성 측정을 위해 인간 GCG을 50 nM 부터 4배씩 0.000048 nM까지 연속적으로 희석하고, 상기 실시예 1과 2에서 제조된 삼중활성체와 이의 지속형 결합체를 400 nM 부터 4배씩 0.00038 nM까지 연속적으로 희석하였다. 상기 배양된 인간 GCG 수용체가 발현된 CHO 세포에서 배양액을 제거하고 연속적으로 희석된 각 물질들을 5 μ l씩 상기 세포에 첨가한 다음, cAMP 항체가 포함된 완충액을 5 μ l씩 추가한 뒤 15분 동안 상온에서 배양하였다. 그런 다음 세포용해완충액 (cell lysis buffer)이 포함된 detection mix를 10 μ l씩 가하여 세포를 용해시키고, 90분 동안 상온에서 반응시켰다. 상기 반응이 완료된 세포용해물을 LANCE cAMP kit (PerkinElmer, USA)에 적용하여 측정된 cAMP를 통해 EC₅₀값을 산출한 후, 상호 비교하였다. 인간 GCG 대비 상대 역가는 하기 표 2와 표 3에 나타내었다.

[445]

[446] 상기 실시예 1과 2에서 제조된 삼중활성체와 이의 지속형 결합체의 GIP 활성 측정을 위해 인간 GIP을 50 nM 부터 4배씩 0.000048 nM까지 연속적으로 희석하고, 상기 실시예 1과 2에서 제조된 삼중활성체와 이의 지속형 결합체를 400 nM 부터 4배씩 0.00038 nM까지 연속적으로 희석하였다. 상기 배양된 인간 GIP 수용체가 발현된 CHO 세포에서 배양액을 제거하고 연속적으로 희석된 각 물질들을 5 μ l씩 상기 세포에 첨가한 다음, cAMP 항체가 포함된 완충액을 5 μ l씩 추가 한 뒤 15분 동안 상온에서 배양하였다. 그런 다음 세포용해완충액 (cell lysis buffer)이 포함된 detection mix를 10 μ l씩 가하여 세포를 용해시키고, 90분 동안 상온에서 반응시켰다. 상기 반응이 완료된 세포용해물을 LANCE cAMP kit (PerkinElmer, USA)에 적용하여 측정된 cAMP를 통해 EC₅₀값을 산출한 후, 상호 비교하였다. 인간 GIP 대비 상대 역가는 하기 표 2와 표 3에 나타내었다.

[447] [표2]

삼중활성체의 상대적 역가 비율

서열번호	천연형 펩타이드 대비 <i>in vitro</i> 활성 (%)		
	vs GLP-1	vs Glucagon	vs GIP
1	3.2	<0.1	<0.1
2	5.9	<0.1	<0.1
3	1.8	<0.1	<0.1
4	8.5	<0.1	<0.1
5	42.1	<0.1	<0.1
6	17.0	<0.1	<0.1
7	13.7	<0.1	<0.1
8	14.2	0.10	<0.1
9	32.1	0.13	<0.1
10	46.0	<0.1	<0.1
11	1.4	<0.1	<0.1
12	0.4	<0.1	<0.1
13	< 0.1	< 0.1	< 0.1
14	28.0	< 0.1	< 0.1
15	79.2	<0.1	<0.1
16	2.1	< 0.1	< 0.1
17	0.2	< 0.1	< 0.1
18	<0.1	<0.1	<0.1
19	<0.1	<0.1	<0.1
20	<0.1	<0.1	<0.1
21	17.8	267	22.7
22	20.1	140	59.7
23	4.01	9.3	<0.1
24	41.2	9.3	< 0.1
25	82.6	0.1	<0.1
26	64.5	0.2	<0.1
27	83.1	0.8	0.9

28	17.2	1.6	<0.1
29	38.5	6.0	<0.1
30	142	0.7	0.8
31	135	2.2	2.4
32	151	1.7	8.8
33	24.5	<0.1	10.4
34	19.1	0.92	0.6
35	7.5	<0.1	1.3
36	37.4	0.39	0.2
37	236	6.21	2.2
38	2.3	-	-
39	13.9	0.53	<0.1
40	75.2	<0.1	<0.1
41	34.3	<0.1	<0.1
42	33.9	205.8	7.8
43	12.6	88.4	3.70
44	1.3	<0.1	<0.1
45	6.6	< 0.1	< 0.1
46	1.4	< 0.1	< 0.1
47	2.4	< 0.1	< 0.1
48	1.5	< 0.1	< 0.1
49	29.8	<0.1	3.3
50	67.4	50.5	2.7
51	14.4	2.0	0.1
52	44.1	7.5	0.3
53	161	8.4	1.3
54	30.6	1.4	0.1
55	27.1	0.7	2.4
56	57.9	4.9	0.8
57	11.7	<0.1	0.3
58	39.1	2.6	0.2

59	40.3	<0.1	4.0
60	106.2	<0.1	8.2
61	59.8	<0.1	2.8
62	5.2	<0.1	<0.1
63	15.3	<0.1	<0.1
64	64.6	60.1	92.9
65	95.4	25.2	11.6
66	15.8	172	17.2
67	28.5	46.2	39.8
68	27.9	8.8	107
69	24.3	9.6	62.8
70	15.1	71.3	64.4
71	90.1	12.7	94.7
72	11.5	1.0	1.6
73	22.6	5.4	3.0
74	12.9	0.9	1.0
75	35.1	8.5	18.0
76	10.3	47.6	11.7
77	38.7	12.2	35.5
78	51.0	14.0	0.12
79	41.5	4.9	1.4
80	8.1	0.0	0.1
81	7.8	0.3	<0.1
82	9.5	1.1	<0.1
83	47.3	1.3	0.4
84	4.2	<0.1	<0.1
85	4.3	<0.1	0.3
86	28.4	0.4	0.2
87	0.9	<0.1	<0.1
88	9.6	0.3	<0.1
89	7.1	0.7	<0.1

90	7.4	<0.1	<0.1
91	31.9	16.8	0.3
92	0.8	<0.1	0.4
93	5.7	0.3	0.7
94	0.5	<0.1	<0.1
95	2.1	0.4	<0.1
96	34.4	194.8	5.2
97	10.5	62.8	2.6
98	28.1	8.2	47.1
99	20.9	14.9	57.7
100	42.2	12.7	118.5
101	23.2	13.9	40.1
102	23.3	29.5	58.0

[448] [표3]

삼중활성체 지속형 결합체의 상대적 역가 비율

지속형 결합체	천연형 펩타이드 대비 in vitro 활성 (%)		
	vs GLP-1	vs Glucagon	vs GIP
21	0.1	1.6	0.2
22	0.1	0.9	0.5
42	3.1	23.1	1.2
43	2.1	13.5	0.6
50	15.4	6.9	0.7
77	6.7	1.7	6.6
96	0.3	4.0	0.3

[449]

[450] 상기의 삼중활성체 및 이의 결합체는 GLP-1 수용체, GIP 수용체 및 글루카곤 수용체를 모두 활성화시킬 수 있는 삼중 활성체로 기능을 가진다.

[451]

[452] 실험예 2: DIO/STZ rats에서의 지속형 결합체 및 SGLT-2 억제제 병용 투여의 혈당 강하 및 체중 감소 효과 확인

[453]

[454] 상기 실시예 1 및 2에서 제조된 서열번호 42의 지속형 결합체의 SGLT-2

억제제와의 병용 투여에 따른 혈당 강하 효과를 확인하고자, 서열번호 42의 지속형 결합체를 SGLT-2 억제제인 엠파글리플로진과 함께 비만 및 당뇨 모델로 잘 알려진 DIO/STZ rats에 4주간 병용 투여하였다.

[455]

[456] 병용 투여에 따른 혈당강하 효력을 확인하고자 시험은 부형제 대조군, 서열번호 42의 지속형 결합체 단독 투여 군 (0.163 mg/kg, Q3D), 엠파글리플로진 단독투여 군 (10 mg/kg, QD) 그리고 서열번호 42의 지속형 결합체 (0.163 mg/kg, Q3D) 및 엠파글리플로진 (10 mg/kg, QD)의 병용투여 군으로 나누었고, 해당 물질들을 4주간 피하로 반복투여 하였다. 4주 반복투여를 하면서 체중 변화와 함께 각 rat의 혈액을 꼬리정맥에서 취한 후, 혈당측정계 (OneTouch® Ultra®)를 통하여 혈당의 변화 정도도 측정하였다. 서열번호 42의 지속형 결합체 및 엠파글리플로진을 병용투여한 군은 체중 감소 및 혈당 수치가 효과적으로 감소한 것을 확인할 수 있었다 (도 1 및 도 2).

[457]

[458] 통계 처리는 1원 ANOVA를 사용하여 부형제 군(대조군) 및 시험군 사이를 비교하였다.

[459]

[460] 이와 같은 결과는 본 발명의 지속형 삼중 활성체 결합체를 엠파글리플로진과 같은 SGLT-2 억제제와 병용 투약 시 혈당 감소 및 체중 감소의 효과를 함께 나타내므로, 당뇨 및/또는 비만 환자에서 치료 효과를 기대할 수 있음을 시사한다.

[461]

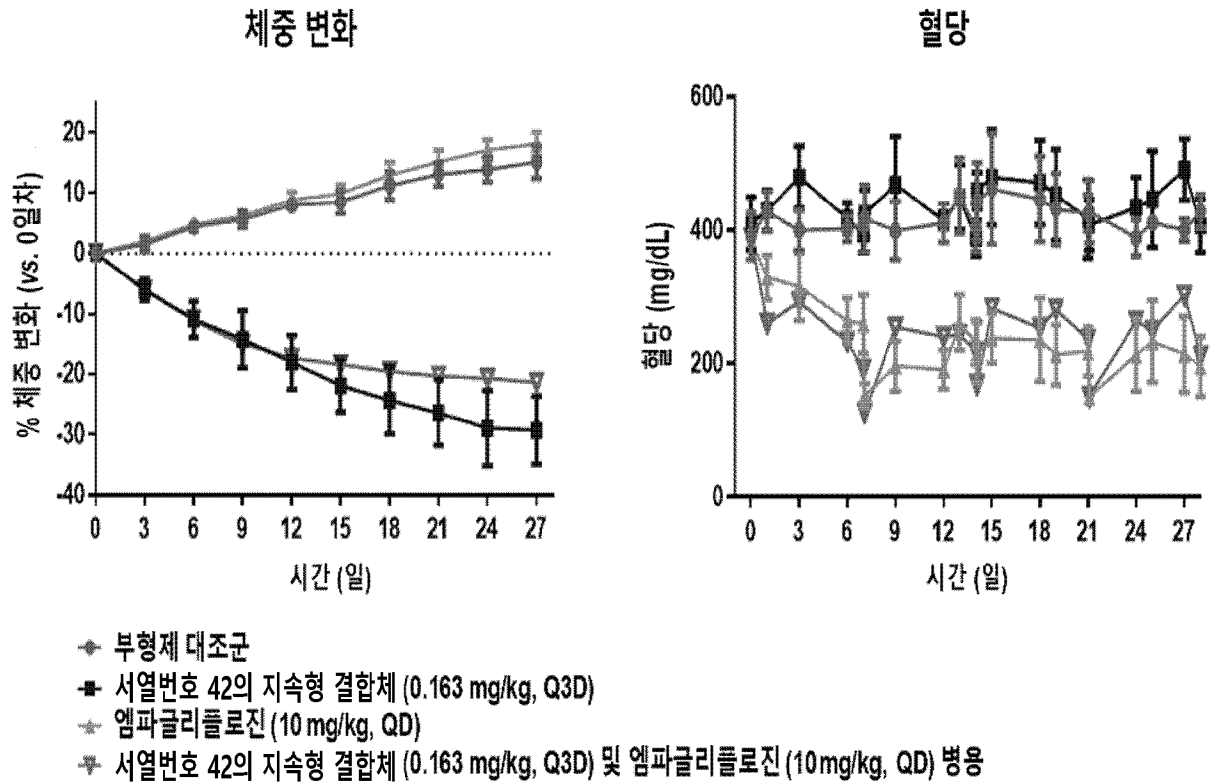
[462] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로서 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

청구범위

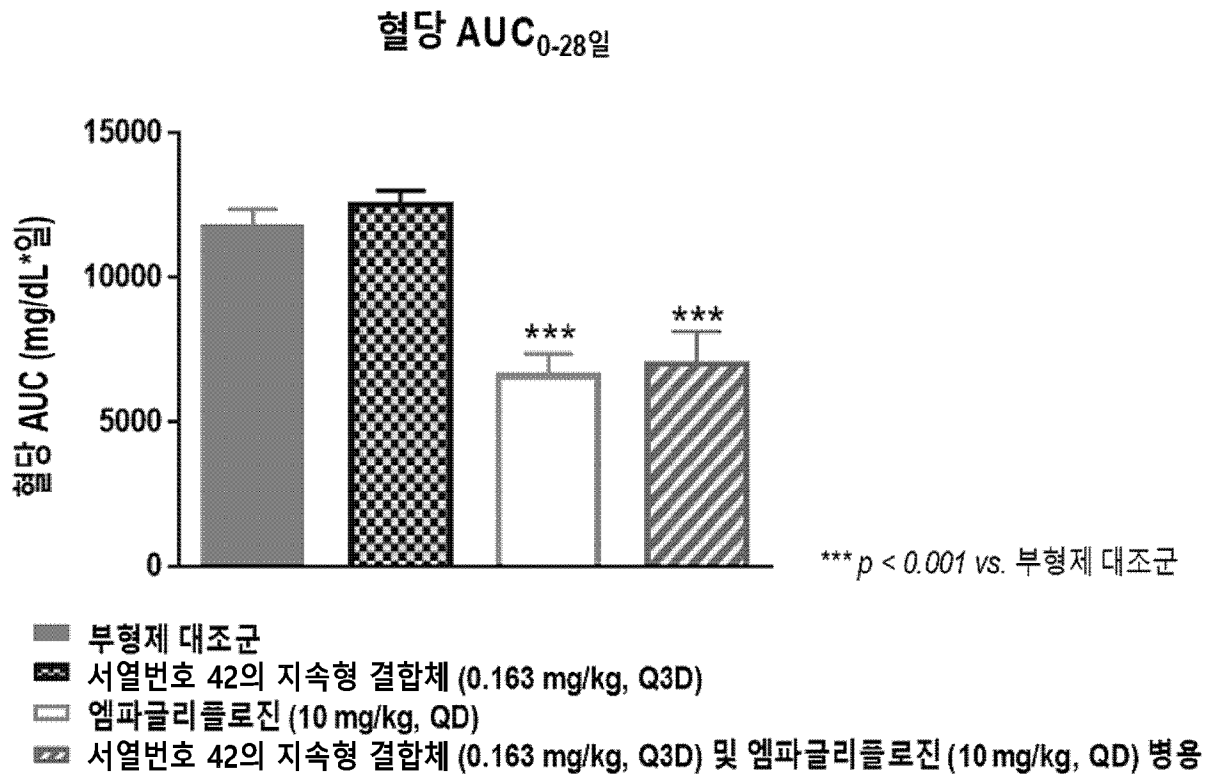
- [청구항 1] 약학적 유효량의 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드; 및
약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 대사중후군, 간 질환 폐 질환, 또는 호흡기 감염 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로서, 상기 약학적 조성물은 SGLT-2(sodium-glucose cotransporter 2) 억제제와 병용되는 것을 특징으로 하는 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 펩타이드는 지속형 결합체의 형태이고, 상기 지속형 결합체는 하기 화학식 1로 표시되는, 조성물:
[화학식 1]
X - L - F
단 이 때 X는 상기 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드이고;
L은 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 링커이며,
F는 면역글로불린 Fc 영역이고,
-는 X와 L 사이, L과 F 사이의 공유결합 연결을 나타낸다.
- [청구항 3] 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 대사중후군은 당뇨, 비만, 고지혈증 및 이상지질혈증으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것인, 조성물.
- [청구항 4] 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제는 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 카나글리플로진, 레모글리플로진, 레모글리플로진 에타보네이트, 세르글리플로진, 이프라글리플로진, 토포글리플로진, 루세오글리플로진, 소타글리플로진, 벡사글리플로진, 아티글리플로진 및 에르투글리플로진으로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나 이상인, 조성물.
- [청구항 5] 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 체중 감소 및/또는 혈당 강하의 효과를 갖는 것인, 조성물.
- [청구항 6] 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 과체중 또는 비만인 당뇨 환자에게 투여되는 것인, 조성물.
- [청구항 7] 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 펩타이드는 서열번호 21, 22, 42, 43, 50, 77, 및 96 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것인 조성물.
- [청구항 8] 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 펩타이드는 C-말단이 아미드화 된 것인, 조성물.
- [청구항 9] 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 펩타이드는 아미노산 잔기 사이에 고리가 형성된 것인, 조성물.
- [청구항 10] 제2항에 있어서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 비당쇄화된 것인, 조성물.
- [청구항 11] 제2항에 있어서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 IgG4 Fc 영역인, 조성물.

- [청구항 12] 제2항에 있어서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 두 개의 폴리펩타이드 사슬로 이루어진 이량체며, L의 한 말단이 상기 두 폴리펩타이드 사슬 중 하나의 폴리펩티드 사슬에만 연결되어 있는, 조성물.
- [청구항 13] 제2항에 있어서, 상기 결합체는 L의 한쪽 말단이 F의 아민기 또는 티올기와, L의 다른 말단이 X의 아민기 또는 티올기에 각각 반응하여 형성된 공유결합으로 F 및 X에 각각 연결되어 있는 것인, 조성물.
- [청구항 14] 제2항에 있어서, 상기 L은 폴리에틸렌 글리콜인, 조성물.
- [청구항 15] 제2항에서, 상기 L 내의 에틸렌글리콜 반복 단위 부분의 화학식량은 1 내지 100 kDa 범위에 있는, 조성물.

[도1]



[도2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/009449

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 38/16(2006.01)i; **A61K 38/26**(2006.01)i; **A61K 47/68**(2017.01)i; **A61K 47/60**(2017.01)i; **A61K 31/7048**(2006.01)i;
A61K 45/06(2006.01)i; **A61P 3/00**(2006.01)i; **A61P 1/16**(2006.01)i; **A61P 11/00**(2006.01)i; **A61P 31/00**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 38/16(2006.01); A61K 38/00(2006.01); A61K 38/26(2006.01); A61K 39/00(2006.01); A61K 47/56(2017.01);
A61K 47/68(2017.01); A61K 9/00(2006.01); C07K 14/575(2006.01); C07K 14/605(2006.01); C07K 16/28(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 글루카곤(glucagon), 글루카곤-유사 펩티드(glucagon-like peptide-1, GLP-1),
GIP(glucose-dependent insulinotropic polypeptide), SGLT-2 억제제(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor), 대사증후군
(metabolic syndrome), 당뇨병(diabetes mellitus), 비만(obesity)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-2019-0085141 A (SANOFI) 17 July 2019 (2019-07-17) See claims 27-32 and 39; and paragraph [0204].	1-15
DY	KR 10-2017-0080522 A (HANMI PHARM. CO., LTD.) 10 July 2017 (2017-07-10) See claims 1 and 15-24; paragraphs [0213], [0275], [0286], [0484], [0503]-[0505], [0520], [0527] and [0530]; and SEQ ID NOs: 1-102.	1-15
A	KR 10-2020-0038878 A (HANMI PHARM. CO., LTD.) 14 April 2020 (2020-04-14) See claims 1-3 and 38-40.	1-15
A	KR 10-2019-0113815 A (NGM BIOPHARMACEUTICALS, INC.) 08 October 2019 (2019-10-08) See claims 1 and 58-60.	1-15
A	KR 10-2018-0120739 A (MEDIMMUNE LIMITED) 06 November 2018 (2018-11-06) See claims 1, 58 and 168.	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
“D” document cited by the applicant in the international application
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 October 2022

Date of mailing of the international search report

12 October 2022

Name and mailing address of the ISA/KR

**Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208**

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/009449

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/009449

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
KR	10-2019-0085141	A	17 July 2019	AR	110300	A1	13 March 2019
				AU	2017-367173	A1	07 June 2018
				AU	2017-367173	A1	18 July 2019
				AU	2017-367173	B2	24 March 2022
				BR	112019011228	A2	15 October 2019
				CA	3045377	A1	07 June 2018
				CL	2019001465	A1	18 October 2019
				CN	110023329	A	16 July 2019
				CO	2019006917	A2	10 July 2019
				CR	20190313	A	11 September 2019
				DO	P2019000068	A	31 May 2019
				EA	201991345	A1	29 November 2019
				EC	SP19046893	A	31 July 2019
				EP	3548508	A1	09 October 2019
				EP	3548508	B1	27 October 2021
				IL	266984	D0	31 July 2019
				JP	07-100033	B2	12 July 2022
				JP	2019-536796	A	19 December 2019
				MA	46955	A	19 May 2021
				MX	2019006429	A	21 August 2019
				PE	20191143	A1	02 September 2019
				PH	12019501216	A1	19 August 2019
				TW	201833132	A	16 September 2018
				US	10538567	B2	21 January 2020
				US	2018-0155406	A1	07 June 2018
				UY	37506	A	29 June 2018
				WO	2018-100134	A1	07 June 2018
KR	10-2017-0080522	A	10 July 2017	AR	107281	A1	18 April 2018
				AR	107282	A1	18 April 2018
				AU	2016-382393	A1	02 August 2018
				AU	2016-382393	A1	06 July 2017
				AU	2016-382394	A1	02 August 2018
				AU	2016-382394	A1	06 July 2017
				AU	2019-203888	A1	20 June 2019
				AU	2019-203891	A1	20 June 2019
				BR	112018013525	A2	04 December 2018
				BR	112018013530	A2	04 December 2018
				CA	3010182	A1	06 July 2017
				CA	3010265	A1	06 July 2017
				CL	2018001776	A1	10 August 2018
				CL	2018001795	A1	10 August 2018
				CL	2020002033	A1	09 October 2020
				CL	2020002034	A1	09 October 2020
				CN	108699125	A	23 October 2018
				CN	109071624	A	21 December 2018
				CO	2018006982	A2	10 July 2018
				CO	2018006986	A2	10 July 2018
				CR	20180380	A	07 December 2018
				CR	20180381	A	14 January 2019
				DO	P2018000157	A	15 October 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/009449

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		DO P2018000159 A	30 September 2018
		EA 201891359 A1	31 January 2019
		EA 201891360 A1	28 December 2018
		EC SP18053053 A	31 July 2018
		EC SP18053055 A	31 July 2018
		EP 3398961 A1	07 November 2018
		EP 3398962 A1	07 November 2018
		EP 3985017 A1	20 April 2022
		HK 1255834 A1	30 August 2019
		HK 1258177 A1	08 November 2019
		IL 260310 D0	30 August 2018
		IL 260318 D0	30 August 2018
		JP 2019-504055 A	14 February 2019
		JP 2019-504057 A	14 February 2019
		JP 2020-128428 A	27 August 2020
		JP 2020-171287 A	22 October 2020
		KR 10-2017-0080521 A	10 July 2017
		KR 10-2019-0060749 A	03 June 2019
		KR 10-2019-0104958 A	11 September 2019
		KR 10-2019-0105542 A	17 September 2019
		KR 10-2020-0095436 A	10 August 2020
		KR 10-2020-0096184 A	11 August 2020
		KR 20190062344 A	05 June 2019
		MA 42889 A1	30 November 2018
		MA 42891 A1	30 April 2019
		MA 51955 A1	29 October 2021
		MX 2018008027 A	29 November 2018
		MX 2018008128 A	06 December 2018
		PE 14942018 A1	18 September 2018
		PE 20181494 A1	18 September 2018
		PH 12018501409 A1	08 April 2019
		PH 12018501411 A1	08 April 2019
		SG 11201805573 A	30 July 2018
		SG 11201805586 A	30 July 2018
		TN 2018000228 A1	04 October 2019
		TN 2018000231 A1	04 October 2019
		TW 201730207 A	01 September 2017
		TW 201737945 A	01 November 2017
		US 2018-0311315 A1	01 November 2018
		US 2019-0002520 A1	03 January 2019
		US 2019-0153060 A1	23 May 2019
		US 2019-0218269 A1	18 July 2019
		US 2021-0188937 A1	24 June 2021
		WO 2017-116204 A1	06 July 2017
		WO 2017-116205 A1	06 July 2017
		ZA 201804997 B	29 May 2019
		ZA 201804998 B	29 May 2019
KR 10-2020-0038878 A	14 April 2020	AU 2019-352799 A1	13 May 2021
		AU 2019-352799 A1	09 April 2020
		BR 112021006477 A2	13 July 2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/009449

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
				CA	3115193 A1	09 April 2020
				CN	113164559 A	23 July 2021
				EP	3862019 A1	11 August 2021
				JP	2022-512620 A	07 February 2022
				US	2021-0338779 A1	04 November 2021
				WO	2020-071865 A1	09 April 2020
KR	10-2019-0113815	A	08 October 2019	AU	2018-213374 A1	11 July 2019
				AU	2018-213374 A1	02 August 2018
				BR	112019015479 A2	31 March 2020
				CA	3048913 A1	02 August 2018
				CL	2019002081 A1	20 December 2019
				CN	110520151 A	29 November 2019
				CO	2019009035 A2	17 January 2020
				EP	3573651 A1	04 December 2019
				IL	267638 A	29 August 2019
				IL	267638 D0	29 August 2019
				JP	2020-506692 A	05 March 2020
				MX	2019008722 A	02 October 2019
				PE	20191404 A1	04 October 2019
				PH	12019501605 A1	01 June 2020
				RU	2019126781 A	01 March 2021
				RU	2019126781 A3	27 October 2021
				SG	11201906682 A	27 August 2019
				US	10995145 B2	04 May 2021
				US	2018-273629 A1	27 September 2018
				US	2021-332144 A1	28 October 2021
				WO	2018-140729 A1	02 August 2018
KR	10-2018-0120739	A	06 November 2018	AR	107890 A1	28 June 2018
				AU	2017-229530 A1	14 September 2017
				AU	2017-229530 A1	25 October 2018
				AU	2017-229530 B2	07 May 2020
				AU	2020-202381 A1	30 April 2020
				BR	112018067731 A2	08 January 2019
				CA	3015922 A1	14 September 2017
				CN	108697769 A	23 October 2018
				EA	201891946 A1	30 April 2019
				EP	3426284 A1	16 January 2019
				IL	261528 A	31 October 2018
				IL	261528 D0	31 October 2018
				JP	2019-510014 A	11 April 2019
				MX	2018010640 A	13 June 2019
				SG	10202109721 A	28 October 2021
				SG	11201806342 A	30 August 2018
				TW	201733613 A	01 October 2017
				US	10676517 B2	09 June 2020
				US	2019-0185537 A1	20 June 2019
				US	2020-354426 A1	12 November 2020
				US	2022-041681 A1	10 February 2022
				WO	2017-153575 A1	14 September 2017
				ZA	201806637 B	31 July 2019

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 38/16(2006.01)i; A61K 38/26(2006.01)i; A61K 47/68(2017.01)i; A61K 47/60(2017.01)i; A61K 31/7048(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 38/16(2006.01); A61K 38/00(2006.01); A61K 38/26(2006.01); A61K 39/00(2006.01); A61K 47/56(2017.01); A61K 47/68(2017.01); A61K 9/00(2006.01); C07K 14/575(2006.01); C07K 14/605(2006.01); C07K 16/28(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 글루카곤(glucagon), 글루카곤-유사 펩티드(glucagon-like peptide-1, GLP-1), GIP(glucose-dependent insulinotropic polypeptide), SGLT-2 억제제(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor), 대사증후군(metabolic syndrome), 당뇨병(diabetes mellitus), 비만(obesity)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	KR 10-2019-0085141 A (사노피) 2019.07.17 청구항 27-32, 39; 단락 [0204]	1-15
DY	KR 10-2017-0080522 A (한미약품 주식회사) 2017.07.10 청구항 1, 15-24; 단락 [0213], [0275], [0286], [0484], [0503]-[0505], [0520], [0527], [0530]; 서열번호 1-102	1-15
A	KR 10-2020-0038878 A (한미약품 주식회사) 2020.04.14 청구항 1-3; 38-40	1-15
A	KR 10-2019-0113815 A (엔지엠 바이오파마슈티컬스, 아이엔씨.) 2019.10.08 청구항 1, 58-60	1-15
A	KR 10-2018-0120739 A (메디물 리미티드) 2018.11.06 청구항 1, 58, 168	1-15
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2022년10월11일(11.10.2022)		국제조사보고서 발송일 2022년10월12일(12.10.2022)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373

제1기제란 핵산염기 및/또는 아미노산 서열(첫 번째 용지의 1.c의 계속)

1. 국제출원에 개시된 핵산염기 및/또는 아미노산 서열과 관련하여, 국제조사는 다음에 기초하여 수행되었습니다.

- a. ☒ 아래의 형태로 출원시 국제출원의 일부를 구성하는 서열목록
 - ☒ 부록 C/ST.25 텍스트 파일
 - ☐ 서면 혹은 이미지 파일
- b. ☐ PCT 규칙 13의3.1(a)에 따라 국제출원과 함께 국제조사만을 목적으로 부록 C/ST.25 텍스트 파일의 형태로 제출된 서열목록
- c. ☐ 국제조사만을 목적으로 국제출원일 이후에 아래 형태로 제출된 서열목록
 - ☐ 부록 C/ST.25 텍스트 파일 (규칙 13의3.1(a))
 - ☐ 서면 혹은 이미지 파일 (규칙 제13의3.1(b) 및 시행세칙 713).

2. ☐ 추가로 서열목록에 대하여 하나 이상의 버전이나 사본이 제출된 경우, 후속 버전 또는 추가된 사본에 기재되어 있는 정보가 출원시 출원의 일부를 구성하는 정보와 동일하거나 또는 출원시의 개시범위를 벗어나지 않는다는 진술서가 제출되었습니다.

3. 추가 의견:

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2019-0085141 A	2019/07/17	AR 110300 A1	2019/03/13
		AU 2017-367173 A1	2018/06/07
		AU 2017-367173 A1	2019/07/18
		AU 2017-367173 B2	2022/03/24
		BR 112019011228 A2	2019/10/15
		CA 3045377 A1	2018/06/07
		CL 2019001465 A1	2019/10/18
		CN 110023329 A	2019/07/16
		CO 2019006917 A2	2019/07/10
		CR 20190313 A	2019/09/11
		DO P2019000068 A	2019/05/31
		EA 201991345 A1	2019/11/29
		EC SP19046893 A	2019/07/31
		EP 3548508 A1	2019/10/09
		EP 3548508 B1	2021/10/27
		IL 266984 D0	2019/07/31
		JP 07-100033 B2	2022/07/12
		JP 2019-536796 A	2019/12/19
		MA 46955 A	2021/05/19
		MX 2019006429 A	2019/08/21
		PE 20191143 A1	2019/09/02
		PH 12019501216 A1	2019/08/19
		TW 201833132 A	2018/09/16
		US 10538567 B2	2020/01/21
		US 2018-0155406 A1	2018/06/07
		UY 37506 A	2018/06/29
		WO 2018-100134 A1	2018/06/07
KR 10-2017-0080522 A	2017/07/10	AR 107281 A1	2018/04/18
		AR 107282 A1	2018/04/18
		AU 2016-382393 A1	2018/08/02
		AU 2016-382393 A1	2017/07/06
		AU 2016-382394 A1	2018/08/02
		AU 2016-382394 A1	2017/07/06
		AU 2019-203888 A1	2019/06/20
		AU 2019-203891 A1	2019/06/20
		BR 112018013525 A2	2018/12/04
		BR 112018013530 A2	2018/12/04
		CA 3010182 A1	2017/07/06
		CA 3010265 A1	2017/07/06
		CL 2018001776 A1	2018/08/10
		CL 2018001795 A1	2018/08/10
		CL 2020002033 A1	2020/10/09
		CL 2020002034 A1	2020/10/09
		CN 108699125 A	2018/10/23
		CN 109071624 A	2018/12/21
		CO 2018006982 A2	2018/07/10
		CO 2018006986 A2	2018/07/10
		CR 20180380 A	2018/12/07
		CR 20180381 A	2019/01/14
		DO P2018000157 A	2018/10/15

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		DO P2018000159 A	2018/09/30
		EA 201891359 A1	2019/01/31
		EA 201891360 A1	2018/12/28
		EC SP18053053 A	2018/07/31
		EC SP18053055 A	2018/07/31
		EP 3398961 A1	2018/11/07
		EP 3398962 A1	2018/11/07
		EP 3985017 A1	2022/04/20
		HK 1255834 A1	2019/08/30
		HK 1258177 A1	2019/11/08
		IL 260310 D0	2018/08/30
		IL 260318 D0	2018/08/30
		JP 2019-504055 A	2019/02/14
		JP 2019-504057 A	2019/02/14
		JP 2020-128428 A	2020/08/27
		JP 2020-171287 A	2020/10/22
		KR 10-2017-0080521 A	2017/07/10
		KR 10-2019-0060749 A	2019/06/03
		KR 10-2019-0104958 A	2019/09/11
		KR 10-2019-0105542 A	2019/09/17
		KR 10-2020-0095436 A	2020/08/10
		KR 10-2020-0096184 A	2020/08/11
		KR 20190062344 A	2019/06/05
		MA 42889 A1	2018/11/30
		MA 42891 A1	2019/04/30
		MA 51955 A1	2021/10/29
		MX 2018008027 A	2018/11/29
		MX 2018008128 A	2018/12/06
		PE 14942018 A1	2018/09/18
		PE 20181494 A1	2018/09/18
		PH 12018501409 A1	2019/04/08
		PH 12018501411 A1	2019/04/08
		SG 11201805573 A	2018/07/30
		SG 11201805586 A	2018/07/30
		TN 2018000228 A1	2019/10/04
		TN 2018000231 A1	2019/10/04
		TW 201730207 A	2017/09/01
		TW 201737945 A	2017/11/01
		US 2018-0311315 A1	2018/11/01
		US 2019-0002520 A1	2019/01/03
		US 2019-0153060 A1	2019/05/23
		US 2019-0218269 A1	2019/07/18
		US 2021-0188937 A1	2021/06/24
		WO 2017-116204 A1	2017/07/06
		WO 2017-116205 A1	2017/07/06
		ZA 201804997 B	2019/05/29
		ZA 201804998 B	2019/05/29
KR 10-2020-0038878 A	2020/04/14	AU 2019-352799 A1	2021/05/13
		AU 2019-352799 A1	2020/04/09
		BR 112021006477 A2	2021/07/13

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2019-0113815 A	2019/10/08	CA 3115193 A1	2020/04/09
		CN 113164559 A	2021/07/23
		EP 3862019 A1	2021/08/11
		JP 2022-512620 A	2022/02/07
		US 2021-0338779 A1	2021/11/04
		WO 2020-071865 A1	2020/04/09
		AU 2018-213374 A1	2019/07/11
		AU 2018-213374 A1	2018/08/02
		BR 112019015479 A2	2020/03/31
		CA 3048913 A1	2018/08/02
		CL 2019002081 A1	2019/12/20
		CN 110520151 A	2019/11/29
		CO 2019009035 A2	2020/01/17
		EP 3573651 A1	2019/12/04
		IL 267638 A	2019/08/29
		IL 267638 D0	2019/08/29
		JP 2020-506692 A	2020/03/05
KR 10-2018-0120739 A	2018/11/06	MX 2019008722 A	2019/10/02
		PE 20191404 A1	2019/10/04
		PH 12019501605 A1	2020/06/01
		RU 2019126781 A	2021/03/01
		RU 2019126781 A3	2021/10/27
		SG 11201906682 A	2019/08/27
		US 10995145 B2	2021/05/04
		US 2018-273629 A1	2018/09/27
		US 2021-332144 A1	2021/10/28
		WO 2018-140729 A1	2018/08/02
		AR 107890 A1	2018/06/28
		AU 2017-229530 A1	2017/09/14
		AU 2017-229530 A1	2018/10/25
		AU 2017-229530 B2	2020/05/07
		AU 2020-202381 A1	2020/04/30
		BR 112018067731 A2	2019/01/08
		CA 3015922 A1	2017/09/14
		CN 108697769 A	2018/10/23
		EA 201891946 A1	2019/04/30
		EP 3426284 A1	2019/01/16
		IL 261528 A	2018/10/31
		IL 261528 D0	2018/10/31
		JP 2019-510014 A	2019/04/11
		MX 2018010640 A	2019/06/13
		SG 10202109721 A	2021/10/28
		SG 11201806342 A	2018/08/30
		TW 201733613 A	2017/10/01
		US 10676517 B2	2020/06/09
		US 2019-0185537 A1	2019/06/20
		US 2020-354426 A1	2020/11/12
		US 2022-041681 A1	2022/02/10
		WO 2017-153575 A1	2017/09/14
		ZA 201806637 B	2019/07/31