(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0115814
(43) 공개일자 2018년10월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/26 (2006.01) *A61K 31/166* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/26 (2013.01)
A61K 31/166 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7029869(분할)
(22) 출원일자(국제) 2014년05월02일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2015-7032843
원출원일자(국제) 2014년05월02일
(85) 번역문제출일자 2018년10월16일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/058974
(87) 국제공개번호 WO 2014/177683
국제공개일자 2014년11월06일
(30) 우선권주장
13166205.8 2013년05월02일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
노보 노르디스크 에이/에스
덴마크 디케이-2880 박스바에르트 노보 알레
(72) 발명자
닐센 플레밍 시어
덴마크 디케이-2880 박스바에르트 노보 알레
사우어베르크 페르
덴마크 디케이-2880 박스바에르트 노보 알레
(74) 대리인
특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **GLP-1 화합물의 경구 투여**

(57) 요 약

본 발명은 경구 치료법에서 사용되는 GLP-1 펩티드의 개선된 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 9/20 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

1.34 mg/ml의 세마글루타이드, 1.42 mg/ml의 인산수소이나트륨 2수화물, 14.0 mg/ml의 프로필렌 글리콜, 5.50 mg/ml의 페놀, pH 7.4를 포함하는 수성 조성물 형태의 안정화된 제약학적 제제.

청구항 2

제 1 항에 있어서, pH는 염산, 수산화 나트륨, 또는 염산 및 수산화 나트륨을 사용하여 조정되는 것을 특징으로 하는 안정화된 제약학적 제제.

청구항 3

제 2형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한, 1.34 mg/ml의 세마글루타이드를 포함하는 수성 조성물 형태의 제약학적 조성물로서, 조성물은 주 1회 0.5 내지 10 mg의 세마글루타이드의 양으로 투여되는 제약학적 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 상기 세마글루타이드의 양은 0.5 내지 5 mg인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 5

제 2형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한, 1.34 mg/ml의 세마글루타이드를 포함하는 수성 조성물 형태의 제약학적 조성물로서, 조성물은 주 1회 0.5 내지 5 mg의 세마글루타이드의 양으로 투여되는 제약학적 조성물.

청구항 6

1.34 mg/ml의 세마글루타이드, 1.42 mg/ml의 인산수소이나트륨 2수화물, 14.0 mg/ml의 프로필렌 글리콜, 5.50 mg/ml의 페놀, pH 7.4를 포함하는 수성 조성물 형태의 제약학적 조성물로서,

상기 조성물은

a) 제 2형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 것이고;

b) 주 1회 0.5 내지 5 mg의 세마글루타이드의 양으로 투여되는, 제약학적 조성물.

청구항 7

제 3 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세마글루타이드의 양은 0.5 mg인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 8

제 3 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세마글루타이드의 양은 1 mg인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 9

제 3 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 s.c. 주사에 의해 투여되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 10

제 3 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, pH는 염산, 수산화 나트륨, 또는 염산 및 수산화 나트륨을 사용하여 조정되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 경구 치료법에 사용되는 GLP-1 펩티드의 개선된 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 구강 경로는 약물 투여를 위해 단연코 가장 광범위하게 사용되는 경로이다. 그러나 펩티드 및 단백질, 예컨대 GLP-1 펩티드의 투여는 자주 위장관 및 장점막에서의 효소적 분해, 장점막으로부터의 불충분한 흡수, 그 외에도 간에서의 초회 통과 대사 (first pass metabolism)와 같은 여러 장벽으로 인해 바람직한 경구 투여보다는 오히려 비경구 경로에 한정된다.

[0003] WO2007/024700은 엑센딘 펩티드의 사용에 의하여 체중을 감소시키고 당뇨병을 치료하기 위한 방법에 관련된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 그러므로 혈장 농도의 가변성이 허용될 수 있는 경구 경로에 의해 GLP-1 펩티드를 투여하거나 사용하기 위한 개선된 방법에 대한 요구가 존재한다.

과제의 해결 수단

[0005] 어떤 구체예에서 본 발명은 경구 투여에 의해 의약으로서 사용하기 위한 GLP-1 펩티드와 인핸서를 포함하는 고체 조성물에 관련되는데, 이때 상기 펩티드는 적어도 60시간의 인간에서의 혈장 반감기를 가지고, 상기 조성물은 적어도 3회 투여되며, 이때 a) 상기 조성물은 격일로 또는 그것보다 자주 투여되거나; 또는 b) 상기 조성물은 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 조성물의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율이 2:1 이상이 되도록 투여된다.

[0006] 어떤 구체예에서, 본 발명은 GLP-1 펩티드 및 인핸서를 포함하는 고체 조성물을 필요로 하는 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 의학적 치료 방법에 관한 것으로, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가지고, 상기 조성물은 적어도 3회 투여되며, 이때 a) 상기 조성물은 격일로 또는 그것보다 자주 투여되거나; 또는 b) 상기 조성물은 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 조성물의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율이 2:1 이상이 되도록 투여된다.

[0007] 발명은 또한 예시적인 구체예들의 개시로부터 드러나게 될 추가의 문제점들을 해결할 수 있다.

[0008] 발명의 방법 또는 용도는 GLP-1 펩티드를, 예컨대 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 어떤 구체예에서 GLP-1 펩티드는 0.5 내지 100mg의 범위, 예컨대 0.5 내지 50mg 또는 0.5 내지 25mg의 범위의 양으로 투여된다. 어떤 구체예에서 GLP-1 펩티드는 1 내지 25mg 또는 5 내지 50mg의 범위의 양으로 투여된다. 어떤 구체예에서 GLP-1 펩티드는 0.5 내지 10mg 또는 0.5 내지 5mg의 범위의 양으로 투여된다. 어떤 구체예에서 GLP-1 펩티드는 1 내지 1000nM, 예컨대 1 내지 300nM 또는 10 내지 100nM의 상기 펩티드의 정상 상태 평균 혈장 농도를 제공하는 단위용량으로 투여된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 본 발명은 적어도 60시간의 인간에서의 혈장 반감기를 가지는 GLP-1 펩티드를 경구적으로 투여하는 방법 (예컨대 투여 요법 (dosing regimen)), 또는 다르게 표현하면 예컨대 제 2형 당뇨병의 치료를 위한 치료법에 상기 GLP-1 펩티드를 사용하는 개선된 용도에 관한 것이다. GLP-1 펩티드는 정제 (tablet)와 같은 고체 단위용량 형태로 투여될 수 있다.

[0010] 적어도 60시간의 인간에서의 혈장 반감기를 가지는 GLP-1 펩티드들은 낮은 빈도수의 투여, 예컨대 주 1회 투여의 경구 투여 요법에 포함되는 것이 바람직할 것으로 예상되었다; 그런 투여 요법은 예를 들면 GLP-1 펩티드 세마글루타이드 (semaglutide)의 주 1회 s.c. 투여에 사용된다. 예를 들어 세마글루타이드는 주사, 예컨대 s.c. 주사에 의해, 1.34 mg/ml의 세마글루타이드, 1.42 mg/ml의 인산수소이나트륨 2수화물, 14.0 mg/ml의 프로필렌 글리콜, 5.50 mg/ml의 페놀, pH 7.4를 포함하는 수성 조성물의 형태로 투여될 수 있고; 이때 pH는 염산 및/또는 수산화 나트륨을 사용하여 조정된다. 다르게는, 세마글루타이드는 주사, 예컨대 s.c. 주사에 의해, 4.1 mg/ml의 세마글루타이드, 1.42 mg/ml의 인산수소이나트륨 2수화물, 14.0 mg/ml의 프로필렌 글리콜, 5.50 mg/ml의 페놀,

pH 7.4를 포함하는 수성 조성물의 형태로 투여될 수 있고; 이때 pH는 염산 및/또는 수산화 나트륨을 사용하여 조정된다.

[0011] 그러나, 발명자들에 의해 놀랍게도, GLP-1 펩티드의 혈장 농도의 가변성은 발명의 방법 또는 용도에 따라 GLP-1 펩티드를 투여할 때보다 더 낮다는 것이 발견되었다. 본 발명은 적어도 60시간의 인간에서의 혈장 반감기를 가지고 상기 GLP-1 펩티드의 반감기가 나타낼 것보다 더 자주 상기 GLP-1 펩티드의 경구 투여를 포함하는 GLP-1 펩티드의 경구 투여를 위한 투여 요법으로서 볼 수 있고, 이때 상기 GLP-1 펩ㅌ드는 예컨대 정제와 같은 고체 단위용량 형태로 투여될 수 있다.

[0012] 다음의 비-제한적인 실례는 발명의 한 측면을 한층 더 예시한다: GLP-1 펩티드 세마글루타이트를 포함하는 정제의 하루 1회 경구 투여는 놀랍게도 동일한 시간 주기 동안 대체 투여 요법 (예컨대 주 1회 투여를 사용하는 투여 요법)을 사용한 상기 펩티드의 경구 투여에 비교하여 주어진 기간 (예컨대 한 달) 동안 투여될 때 상기 펩티드의 혈장 농도의 더 낮은 가변성을 제공한다. 하기 실시예 1 내지 3은 놀랍게도, GLP-1 펩티드를 포함하는 정제의 매일 경구 투여가 혈장 농도의 감소된 가변성을 제공하는 것을 보여준다. GLP-1 펩티드의 주 1회 투여를 사용하는 투여 요법은 단일 용량 투여의 그것과 유사한 범위로 GLP-1 펩티드의 혈장 농도의 가변성을 초래할 것으로 예상된다.

[0013] 따라서 놀랍게도, 발명의 방법 또는 용도에 따라 GLP-1 펩티드를 사용할 때, GLP-1 펩티드의 혈장 농도의 가변성은 집단에의 각각의 용량 후에 GLP-1 펩티드의 혈장 농도를 측정하고 그 측정을 비교할 때 대체 투여 요법 후에 유사한 측정을 실시할 때보다 더 낮다.

[0014] 어떤 구체예에서 발명은 상기 GLP-1 펩티드의 혈장 농도의 가변성의 개선을 제공하는 GLP-1 펩티드의 특정 경구 투여 요법에 관련된다. 어떤 구체예에서 GLP-1 펩티드는 대체 투여 요법이 이어지는 투여와 비교하여 개선된 가변성을 제공하는 투여 요법에 의해 투여된다.

[0015] 혈장 농도의 가변성의 감소와 그로 인한 집단 및/또는 환자에서의 최소와 최대 혈장 농도 사이의 더 적은 차이는 더 적은 GLP-1 관련 부작용 (예컨대 메스꺼움 및 구토)과 더 좋은 의학적 치료 효과 (예컨대 혈당 및 체중의 감소)를 유도할 것이다.

[0016] 어떤 구체예에서 발명은 경구 투여에 의한 의약으로서 사용하기 위한, GLP-1 펩티드 및 인핸서를 포함하는 고체 조성물에 관련되는데, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가지고, 상기 조성물은 적어도 3회 투여되며, 상기 조성물은 격일로 또는 그것보다 자주 투여된다. 어떤 구체예에서 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 GLP-1 펩티드와 인핸서를 포함하는 고체 조성물을 경구로 투여하는 것을 포함하는 의학적 치료 방법에 관련되고, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가지고, 상기 조성물은 적어도 3회 투여되며, 상기 조성물은 격일로 또는 그것보다 자주 투여된다.

[0017] 어떤 구체예에서 발명의 방법 또는 용도는 하루에 2회, 하루에 1회 또는 격일로 투여되는 것을 포함한다. 어떤 구체예에서 발명의 방법 또는 용도는 적어도 격일로 (즉 격일로 또는 그것보다 자주 투여됨), 적어도 하루에 1회 또는 적어도 하루에 2회 투여되는 것을 포함한다.

[0018] 가변성의 감소는 발명의 투여 요법을 사용하여 몇 번 투여할 때까지는 일어날 것으로 예상되지 않는다. 따라서 어떤 구체예에서, 발명의 방법 또는 용도는 일정 기간 동안 수행되는데, 예를 들면 적어도 3회 투여된다. 어떤 구체예에서 방법 또는 용도는 적어도 5회 또는 적어도 7회 투여되는 것을 포함한다. 어떤 구체예에서 방법 또는 용도는 적어도 10회, 적어도 14회 또는 적어도 21회 투여되는 것을 포함한다. 어떤 구체예에서 방법 또는 용도는 적어도 2주, 적어도 3주 또는 적어도 4주의 기간 동안 수행된다.

[0019] 가변성은 투여 간격 (즉 1회 경구 투여로부터 다음 경구 투여까지)으로 혈장 농도 수준 (즉 C_{max}, AUC 또는 $C_{평균}$)을 비교함으로써 평가된다. 어떤 구체예에서 본원의 용어 "가변성"은 GLP-1 펩티드의 혈장 농도와 관련하여 사용될 때, 투여 간격의 GLP-1 펩티드 혈장 농도 수준 (즉 C_{max}, AUC 또는 $C_{평균}$)의 %CV를 의미하는 것을 나타낸다. 어떤 구체예에서 본원의 용어 "가변성"은 GLP-1 펩티드의 혈장 농도와 관련하여 사용될 때, 집단에의 각각의 투여 후의 GLP-1 펩티드 혈장 농도 수준 (즉 C_{max}, AUC 또는 $C_{평균}$)의 %CV 또는 %RSD를 의미하는 것을 나타낸다.

[0020] 어떤 구체예에서 발명의 방법 또는 용도는 특히 그것에 대한 생체이용률이 낮은 GLP-1의 경구 투여에 특히 적당하다. 낮은 생체이용률은 10% 미만의 생체이용률일 수 있다. 본원에서 사용된 용어 화합물의 "생체이용률"은 비경구적으로 투여된 상기 화합물의 동일량의 혈장 농도에 비교한, 경구로 투여된 상기 화합물의 혈장 농도를 말

한다.

[0021] 어떤 구체예에서 발명은 대상에게 제약학적으로 활성인 GLP-1 펩티드의 경구 투여 방법 또는 용도에 관한 것으로, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가지고, 상기 방법은 치료적 유효량의 상기 펩티드를 격일로 또는 그것보다 자주 투여하는 단계를 포함한다. 발명의 어떤 구체예에서, 인간에서 GLP-1 펩티드의 혈장 반감기는 약 70시간이고, 상기 방법은 치료적 유효량의 상기 펩티드를 격일로 또는 그것보다 자주 투여하는 단계를 포함한다. 어떤 구체예에서 인간에서 GLP-1 펩티드의 혈장 반감기는 적어도 100시간이고, 상기 방법은 치료적 유효량의 상기 펩티드를 격일로 또는 그것보다 자주 투여하는 단계를 포함한다. 어떤 구체예에서 인간에서 GLP-1 펩티드의 혈장 반감기는 적어도 120시간이고, 상기 방법은 치료적 유효량의 상기 펩티드를 격일로 또는 그것보다 자주 투여하는 단계를 포함한다. 어떤 구체예에서 인간에서 GLP-1 펩티드의 혈장 반감기는 적어도 160시간이고, 상기 방법은 치료적 유효량의 상기 펩티드를 격일로 또는 그것보다 자주 투여하는 단계를 포함한다.

[0022] 어떤 구체예에서 발명은 당뇨병의 치료에서 격일로 또는 그것보다 자주 경구용 약제로서 사용하기 위한 GLP-1 펩티드에 관련되고, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가진다. 어떤 구체예에서 발명은 당뇨병의 치료에서 격일로 또는 그것보다 자주 경구용 약제로서 사용하기 위한 GLP-1 펩티드에 관련되고, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 70시간의 혈장 반감기를 가진다. 어떤 구체예에서 발명은 당뇨병의 치료에서 격일로 또는 그것보다 자주 경구용 약제로서 사용하기 위한 GLP-1 펩티드에 관련되고, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 100시간의 혈장 반감기를 가진다. 어떤 구체예에서 발명은 당뇨병의 치료에서 격일로 또는 그것보다 자주 경구용 약제로서 사용하기 위한 GLP-1 펩티드에 관련되고, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 120시간의 혈장 반감기를 가진다. 어떤 구체예에서 발명은 당뇨병의 치료에서 격일로 또는 그것보다 자주 경구용 약제로서 사용하기 위한 GLP-1 펩티드에 관련되고, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 160시간의 혈장 반감기를 가진다.

[0023] 본원에서 "혈장 반감기"란 초기 분배 단계 후에 측정된, 투여 (i.v. (정맥 내) 또는 p.o. (경구로)) 후 혈장 농도를 반으로 줄이는 데 소요되는 기간을 의미한다.

[0024] 어떤 구체예에서 본원에 사용된 GLP-1 펩티드의 "유효량"은 주어진 질병 또는 질환 및 그것의 합병증의 임상적 증상들을 치유, 완화 또는 부분적으로 정지시키기에 충분한 양을 의미한다. 이것을 이루기에 적당한 양은 "유효량"으로서 정의된다. 각각의 목적에 대한 유효량은 질병 또는 상해의 심각성뿐 아니라 그 외에도 대상의 체중 및 일반적 상태에 좌우될 것이다. 적절한 단위용량을 측정하는 것은 기본적인 실험을 사용하여, 값들의 매트릭스를 구성하고 매트릭스의 상이한 점들을 시험함으로써 이루어질 수 있고, 그것은 모두 훈련된 의사 또는 수의사의 통상적인 기술수준 내에 있음이 인지될 것이다.

[0025] 어떤 구체예에서, 본원에서 사용된 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 질병 또는 장애와 같은 질환에 맞설 목적으로 환자를 관리하고 치유하는 것을 의미한다. 어떤 구체예에서 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 환자가 고통받고 있는 주어진 질환에 대한 치료의 전체 스펙트럼, 예컨대 증상 또는 합병증을 완화시키기 위한; 질병, 장애 또는 질환의 진전을 지연시키기 위한; 증상 및 합병증을 경감 또는 완화시키기 위한; 및/또는 질병, 장애 또는 질환을 치유 또는 제거할 뿐만 아니라 질환을 방지하기 위한 활성 GLP-1 펩티드의 투여를 포함하는 것으로 의도된다. 어떤 구체예에서 방지는 질병, 질환 또는 장애에 맞설 목적으로 환자를 관리하고 치유하는 것으로서 인지되어야 하고 증상 또는 합병증의 개시를 방지하기 위한 활성 GLP-1 펩티드의 투여를 포함한다.

[0026] 어떤 구체예에서 가변성은 100% 미만이다, 즉 혈장 농도는 한 투여로부터 다음 투여까지 100% 미만으로 달라진다. 어떤 구체예에서 혈장 농도의 가변성은 한 투여으로부터 다음 투여까지 GLP-1의 혈장 농도를 비교할 때 90% 이하, 다르게는 80% 이하, 다르게는 70% 이하이다. 어떤 구체예에서 혈장 농도의 가변성은 한 투여으로부터 다음 투여까지 GLP-1의 혈장 농도를 비교할 때 60% 이하, 다르게는 50% 이하, 다르게는 40% 이하이다. 어떤 구체예에서 가변성은 적어도 5 대상, 예컨대 적어도 10 대상의 집단을 토대로 측정된다.

[0027] 본원에서 용어 "대체 투여 요법"은 청구된 방법의 범위 밖에 있는 투여 요법을 의미한다. 어떤 구체예에서 본원에서 사용되는 용어 "대체 투여 요법"은 단일 투여, 주 1회 또는 그것보다 적은 횟수의 투여 또는 격주마다 또는 그것보다 적은 횟수의 투여로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 간격을 포함하는 투여 요법 (즉 방법 또는 용도)이다.

[0028] 어떤 구체예에서 발명은 경구 투여에 의해 의약으로서 사용하기 위한 GLP-1 펩티드 및 인핸서를 포함하는 고체 조성물에 관한 것으로, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가지고, 상기 조성물은 적

어도 3회 투여되며, 상기 조성물은 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 조성물의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율이 2:1보다 크도록 투여된다. 어떤 구체예에서 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 GLP-1 펩티드와 인핸서를 포함하는 고체 조성물을 경구로 투여하는 것을 포함하는 의학적 치료 방법에 관련되고, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가지고, 상기 조성물은 적어도 3회 투여되며, 상기 조성물은 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 조성물의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율이 2:1보다 크도록 투여된다.

[0029] 어떤 구체예에서 발명은 저 클리어런스 GLP-1 펩티드가 경구로 대상에게 투여되는 방법 또는 용도에 관련되며, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 2:1 이상, 예컨대 3:1 이상 또는 4:1 이상이다. 어떤 구체예에서 GLP-1 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 5:1보다 크거나 또는 6:1보다 크다. 어떤 구체예에서 GLP-1 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 7:1보다 크거나 또는 14:1보다 크다. 발명의 어떤 구체예에서, 치료적 유효량의 저 클리어런스 GLP-1 펩티드가 대상에게 투여되는 경구 투여 방법 또는 용도가 기술되고, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 2:1 이상이다. 그러므로, 상기 GLP-1 펩티드의 혈장 반감기가 인간에서 예컨대 2일일 때, 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격은 1 이하, 즉 펩티드는 적어도 하루에 1회 투여되고; 상기 GLP-1 펩티드의 혈장 반감기가 인간에서 예컨대 4일일 때, 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격은 1 이하, 즉 펩티드는 적어도 2일에 1회 투여되는 등이다. 어떤 구체예에서 발명은 치료적으로 유효한 단위용량의 저 클리어런스 GLP-1 펩티드가 대상에게 투여되는 경구 투여 방법 또는 용도에 관련되고, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 2:1 이상이다. 어떤 구체예에서 용어 "치료적으로 유효한 단위용량"은 치료적 유효량의 GLP-1 펩티드를 포함하는 투여를 말한다.

[0030] 본원에 사용될 때 용어 "저 클리어런스 GLP-1 펩티드" 또는 "저 클리어런스 GLP-1"은 GLP-1 펩티드 "리라글루타이드"에 비교하여 약물동력학의 표준 모델 (예컨대 비글 개, 돼지 또는 인간에서의 약물동력학)에서 긴 혈장 반감기를 가지는 것을 의미할 것이다. 어떤 구체예에서 용어 "긴 혈장 반감기"는 리라글루타이드의 반감기보다 긴 반감기를 나타내고, 이때 반감기는 본원의 "혈장 반감기의 측정 방법"이란 제목의 단원에서 기술되는 것과 같이 측정될 수 있다. 어떤 구체예에서 용어 "긴 혈장 반감기"는 적어도 60시간, 적어도 70시간 또는 적어도 80시간인, 인간에서의 반감기를 나타낸다.

[0031] 어떤 구체예에서 발명의 경구 투여 방법 또는 용도는 대체 투여 요법을 사용할 때에 비교하여 감소된 부작용을 초래한다. 어떤 구체예에서 발명의 경구 투여 방법은 대체 투여 요법을 사용할 때와 비교하여 메스꺼움 및/또는 구토의 감소를 초래한다. 어떤 구체예에서 발명의 경구 투여 방법은 대체 투여 요법을 사용할 때와 비교하여 메스꺼움의 감소를 초래한다. 어떤 구체예에서 발명의 경구 투여 방법은 대체 투여 요법을 사용할 때와 비교하여 구토의 감소를 초래한다.

[0032] 혈장 반감기의 측정 방법

[0033] 약물동력학적 연구는 인간 또는 동물 (예컨대 비글 개)에 i.v. 및/또는 p.o. 투여 후 GLP-1 펩티드의 혈장 반감기를 측정하기 위해 수행될 수 있다. 어떤 구체예에서 GLP-1 펩티드의 혈장 반감기는 i.v. 투여 후 인간에서 측정된다. 어떤 구체예에서 GLP-1 펩티드의 혈장 반감기는 p.o. 투여 후 인간에서 측정된다.

[0034] 그런 연구에서, 대상에게 전형적으로 단일 용량의 i.v. 또는 p.o.의 GLP-1 펩티드가 관련된 제제로 투여된다. 혈액 샘플은 투여 후 예정된 시점에 채혈되고, 샘플은 관련된 정량 분석으로 GLP-1 펩티드의 농도에 대해 분석된다. 이들 측정을 토대로 혈장 농도 대 시간 프로필이 도표화되고 데이터의 소위 비-구획성 약물동력학적 분석이 수행된다.

[0035] 대부분의 활성 성분들에 대해서, 혈장-농도 프로필의 말단 부분은 반-로그식 도표로 그려질 때 선형일 것이고, 그것은 초기 흡수 및 분배 후에 약물이 신체로부터 일정한 분획 속도로 제거되는 것을 반영한다. 그 속도 (람다 Z 또는 λ_z)는 도표의 말단 부분의 기울기를 뺀 것과 동등하다. 이 속도로부터, 또한 말단 반감기가 $T_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$로서 계산될 수 있다 (예컨대 Johan Gabrielsson and Daniel Weiner: Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Data Analysis. Concepts & Applications, 3rd Ed., Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm, 2000 참조).

[0036] GLP-1 펩티드의 혈장 농도는 어떠한 적당한 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 발명의 방법 또는 용도에 대한

GLP-1 펩티드의 혈장 농도는 어떠한 적당한 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, LC-MS (액체 크로마토그래피 질량 분광학) 또는 면역분석, 예컨대 RIA (방사성 면역분석), ELISA (효소-결합 면역 흡수 분석) 및 LOCI (발광 산소 채널링 면역분석)가 사용될 수 있다. 적당한 RIA 및 ELISA에 대한 일반적인 프로토콜은 예컨대 WO2009/030738의 116 내지 118 페이지에서 찾아볼 수 있다. GLP-1 펩티드의 혈장 농도는 본원의 "LOCI를 사용한 혈장 샘플의 분석"이란 제목의 실험 단원에서 기술된 LOCI 방법을 사용하여 측정될 수 있다. GLP-1 펩티드의 혈장 농도는 본원의 "LC-MS를 사용한 혈장 샘플의 대체 분석"이란 제목의 실험 단원에서 기술된 LC-MS 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0037] 혈장 농도의 가변성의 측정 방법

[0038] 약물동력학적 연구는 인간 또는 동물 (예컨대 비글 개)에 i.v. 및/또는 p.o. 투여 후 GLP-1 펩티드의 혈장 반감기를 측정하기 위해 수행될 수 있다. 그런 연구에서, 대상에게 전형적으로 1회 또는 다중 용량의 p.o.의 GLP-1 펩티드가 관련된 제제로 투여된다. 혈액 샘플은 투여 후 예정된 시점에 채혈되고, 샘플은 관련된 정량 분석으로 활성 성분의 농도에 대해 분석된다. 이들 측정을 토대로 혈장 농도 대 시간 프로필이 도표화되고 데이터의 소위 비-구획성 약물동력학적 분석이 수행된다. 혈장 농도의 가변성은 C_{max} 또는 $C_{평균}$ 또는 AUC 중 어느 것에 대해 %CV 또는 %RSD로서 측정될 수 있다. 예를 들어, 혈장 농도의 가변성은 C_{max} 또는 $C_{평균}$ 또는 AUC 중 어느 것에 대해 %CV로서 측정될 수 있다.

[0039] GLP-1 펩티드

[0040] 본 발명의 방법 또는 용도는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가지는 GLP-1 펩티드를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "GLP-1 펩티드" 및 "활성 GLP-1 펩티드"는 인간 GLP-1 또는 GLP-1 활성을 가지는 그것의 유사체 또는 유도체인 펩티드를 의미한다.

[0041] 본원에서 사용되는 용어 "인간 GLP-1" 또는 "천연 GLP-1"은 그것의 구조 및 특성들이 잘 알려져 있는 인간 GLP-1 호르몬을 의미한다. 인간 GLP-1은 또한 GLP-1(7-37)로도 표시되며, 그것은 31개의 아미노산을 가지고 프로글루카곤 분자의 선택적 절단으로부터 유발된다.

[0042] 발명의 GLP-1 펩티드는 GLP-1 활성을 가진다. 이 용어는 GLP-1 수용체에 결합하는 능력을 말하며 인슐린친화성 작용 또는 해당 기술분야에 알여져 있는 것과 같은 다른 생리적 효과를 초래하는 신호 변환 경로를 개시한다. 예를 들어 발명의 유사체 및 유도체는 표준 GLP-1 활성 분석을 사용하여 GLP-1 활성에 대해 시험될 수 있다.

[0043] 본원에서 사용되는 용어 "GLP-1 유사체"는 변형된 인간 GLP-1을 의미하고, 이때 인간 GLP-1의 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기는 다른 아미노산 잔기들로 치환되었거나 및/또는 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기는 인간 GLP-1으로부터 결실되었거나 및/또는 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기는 인간 GLP-1에 첨가되거나 및/또는 삽입되었다.

[0044] 어떤 구체예에서 GLP-1 펩티드는 인간에서 적어도 60시간, 예컨대 적어도 약 70시간, 적어도 90시간, 적어도 100시간, 또는 예컨대 적어도 120시간, 적어도 140시간 또는 적어도 160시간의 혈장 반감기를 가진다. 어떤 구체예에서 GLP-1 펩티드는 인간에서 적어도 60시간, 적어도 70시간 또는 적어도 90시간의 혈장 반감기를 가진다. 어떤 구체예에서 GLP-1 펩티드는 인간에서 적어도 100시간, 또는 예컨대 적어도 120시간, 적어도 140시간 또는 적어도 160시간의 혈장 반감기를 가진다. 어떤 구체예에서 GLP-1 펩티드는 인간에서 적어도 1일, 적어도 36시간 또는 적어도 2일의 혈장 반감기를 가진다.

[0045] 어떤 구체예에서 GLP-1 유사체는 인간 GLP-1에 대해 10개 이하의 아미노산 변형 (치환, 결실, 첨가 (삽입을 포함함) 및 그것들의 어떠한 조합), 다르게는 인간 GLP-1에 대해 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 또는 2 이하의 변형, 다르게는 하나의 변형을 포함한다. 어떤 구체예에서 GLP-1 유사체는 인간 GLP-1에 대해 5개 이하의 변형 (치환, 결실, 첨가 (삽입을 포함함) 및 그것들의 어떠한 조합)을 포함한다.

[0046] GLP-1 분자의 변형은 위치, 및 천연 아미노산 잔기를 대체하는 아미노산 잔기에 대한 한 문자 또는 세 문자 코드로 표시하여 나타낸다.

[0047] 서열 목록을 사용할 때, 서열의 첫 번째 아미노산 잔기는 번호 1에 배정된다. 그러나, 다음에 -GLP-1 펩티드에 대해 해당 기술분야에서 수립된 실시에 따라- 이 첫 번째 잔기는 번호 7로서 언급되고, 후속적인 아미노산 잔기는 그에 따라 넘버링되어 번호 37로 끝난다. 그러므로 일반적으로, 본원에서 GLP-1(7-37) 서열의 아미노산 잔기 번호 또는 위치 번호에 대한 어떠한 참조는 위치 7에 있는 His로 시작하고 위치 37에서 Gly로 끝나는 서열에 대한 것이다. 아미노산에 대한 한 문자 코드를 사용하면, 34E, 34Q 또는 34R과 같은 용어들은 각각 위치 34에 있

는 아미노산이 E, Q 및 R인 것을 나타낸다. 아미노산에 대한 3문자 코드를 사용하면, 해당하는 표현은 각각 34Glu, 34Gln 및 34Arg이다.

[0048] "des7" 또는 "(또는 Des^{7})"은 N-말단 아미노산인 히스티딘이 결핍된 천연 GLP-1을 의미한다. 그러므로 예컨대 des7GLP-1(7-37)은 위치 7에 있는 아미노산이 결실되어 있는 인간 GLP-1의 유사체이다. 이 유사체는 또한 GLP-1(8-37)으로도 표시될 수 있다. 마찬가지로, GLP-1(7-37)의 유사체와 관련하여 (des7+des8); (des7, des8); (des7-8); 또는 (Des^{7}, Des^{8})는 천연 GLP-1의 2개의 N-말단 아미노산, 히스티딘과 알라닌에 해당하는 아미노산이 결실되어 있는 유사체를 나타내고, 이때 GLP-1(7-37)에 대한 언급이 함축될 수 있다. 이 유사체는 또한 GLP-1(9-37)로도 표시될 수 있다.

[0049] 발명의 유사체의 비-제한적인 실례는 [Aib^{8},Arg^{34}]GLP-1(7-37)로서, 이것은 위치 8에 있는 알라닌이 α-아미노아이소부티르산 (Aib)으로 치환되었고 위치 34에 있는 라이신이 아르기닌으로 치환되어 있는 GLP-1(7-37) 유사체를 나타낸다. 이 유사체는 또한 (8Aib, R34) GLP-1(7-37)로도 표시될 수 있다.

[0050] 본원에서 사용되는 용어 "GLP-1 유도체"는 화학적으로 변형된 모(parent) GLP-1(7-37) 또는 그것의 유사체를 의미하고, 이때 변형(들)은 아미드, 탄수화물, 알킬기, 아실기, 에스테르, 페길화, 그것들의 조합물 등의 부착 형태로 존재한다.

[0051] 발명의 어떤 구체예에서 변형(들)은 GLP-1(7-37) 또는 그것의 유사체에 대한 측쇄의 부착을 포함한다. 특정 측면으로, 측쇄는 알부민과의 비-공유 응집체를 형성할 수 있고, 그로써 유도체의 혈류와의 순환이 촉진되며, 또한 GLP-1-유도체와 알부민의 응집체가 단지 느리게 붕괴되어 활성 펩티드 성분을 방출하는 사실로 인해 유도체의 작용 시간을 연장시키는 효과를 가진다. 그러므로, 치환기 또는 측쇄는 전체로서 바람직하게 알부민 결합 부분으로서 언급된다. 특정 측면으로, 측쇄는 적어도 10개의 탄소 원자 또는 적어도 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 적어도 24개의 탄소 원자를 가진다. 추가의 특정 측면으로, 측쇄는 추가로 적어도 5개의 헤테로 원자, 특히 O 및 N, 예를 들면 7, 9, 10, 12, 15, 17 또는 적어도 20개의 헤테로 원자, 예컨대 적어도 1, 2 또는 3개의 N-원자 및/또는 적어도 3, 6, 9, 12 또는 15개의 O-원자를 포함할 수 있다. 어떤 구체예에서 GLP-1 펩티드는 아실화된 GLP-1 펩티드이다.

[0052] 어떤 구체예에서 알부민 결합 부분은 특히 알부민 결합에 관련되고 그로써 연장에 관련된 부분을 포함하며, 그 부분은 따라서 "연장 부분"으로서 언급될 수 있다. 연장 부분은 펩티드에 대한 그것의 부착점에 관련하여 알부민 결합 부분에, 또는 가까이 있는 반대쪽 단부일 수 있다.

[0053] 어떤 구체예에서 알부민 결합 부분은 연장 부분과 펩티드에 대한 부착점 사이의 부분을 포함하며, 그 부분은 "링커", "링커 부분", "스페이서" 등으로 언급될 수 있다. 링커는 선택적일 수 있고, 따라서 그 경우 알부민 결합 부분은 연장 부분에 동일할 수 있다.

[0054] 어떤 구체예에서 알부민 결합 부분 및/또는 연장 부분은 친유성이고, 및/또는 생리적 pH (7.4)에서 음전하를 띤다.

[0055] 알부민 결합 부분, 연장 부분 또는 링커는 예컨대 GLP-1 펩티드의 라이신 잔기에 아실화에 의해 공유 부착될 수 있다. 바람직한 측면으로, 바람직하게 연장 부분과 링커를 포함하는 알부민 결합 부분의 활성 에스테르는, 라이신 잔기의 아미노기, 바람직하게 그것의 엡실론 아미노기에, 아미드 결합의 형성 하에 공유적으로 결합된다 (이 과정은 아실화로서 언급될 수 있다).

[0056] 다르게 표시되지 않는 한, 참조가 라이신 잔기의 아실화에 대해 이루어질 때 그것의 엡실론-아미노기에 대한 것이라는 것이 인지된다.

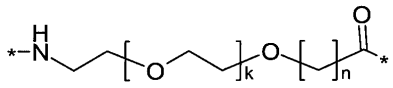
[0057] 본 목적에 대해, 용어 "알부민 결합 부분", "연장 부분" 및 "링커"는 이들 분자의 비반응뿐 아니라 반응된 형태를 포함할 수 있다. 용어가 하나 또는 그 외의 다른 형태를 의미하는지 아닌지는 그 용어가 사용되는 맥락으로부터 분명하다.

[0058] GLP-1 펩티드에 대한 부착을 위해, 지방산의 산기 또는 지방 이산의 아시드기 중 하나는 GLP-1 펩티드의 라이신 잔기의 엡실론 아미노기와, 바람직하게 링커를 통해 아미드 결합을 형성한다.

[0059] 용어 "지방 이산"은 상기에서 정의된 것과 같은 지방산을 나타내지만 추가의 카르복실산 기가 오메가 위치에 있다. 그러므로 지방 이산은 다이카르복실산이다.

[0060] 발명의 유도체의 2개의 링커는 각각 다음의 제 1 링커 요소를 포함할 수 있다:

[0061] Chem I:

[0062] 

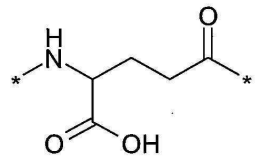
[0063] 상기 식에서 k는 1 내지 5 범위의 정수이고, n은 1 내지 5 범위의 정수이다.

[0064] 특정 측면으로, k=1 및 n=1일 때, 이 링커 요소는 OEG 또는 8-아미노-3,6-다이옥사옥탄산의 다이-라디칼로 표시될 수 있거나, 및/또는 다음 식에 의해 표시될 수 있다:

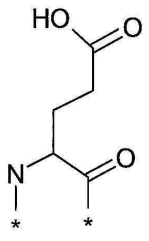
[0065] Chem II: $NH-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-CH_2-CO-*$.

[0066] 다른 특정 측면으로, 발명의 유도체의 각 링커는 추가로, 독립적으로 제 2 링커 요소, 바람직하게 Glu 다이-라디칼, 예컨대 Chem III 및/또는 Chem IV를 포함할 수 있다:

[0067] Chem III:

[0068] 

[0069] Chem IV:

[0070] ,

[0071] 상기 식에서 Glu 다이-라디칼은 p 횟수를 포함할 수 있고, 이때 p는 1 내지 3 범위의 정수이다.

[0072] Chem III는 또한 본원에서 다른 링커 요소 또는 라이신의 엡실론-아미노기에 관련하여 사용되는 것은 바로 아미노산 글루탐산의 감마 카르복시기라는 사실로 인해 감마-Glu, 또는 간단하게 γGlu로서 언급될 수 있다. 상기에서 설명된 것과 같이, 다른 링커 요소는 예를 들면 다른 Glu 잔기 또는 OEG 분자일 수 있다. Glu의 아미노기는 계속해서 연장 부분의 카르복시기와, 또는 예컨대 존재하는 경우 OEG 분자의 카르복시기와, 또는 예컨대 존재하는 경우 또 다른 Glu의 감마-카르복시기와 아미드 결합을 형성한다.

[0073] Chem IV는 또한 본원에서 다른 링커 요소 또는 라이신의 엡실론-아미노기에 관련하여 사용되는 것은 바로 아미노산 글루탐산의 알파 카르복시기라는 사실로 인해 알파-Glu, 또는 간단하게 aGlu 또는 단순하게 Glu로서 언급될 수 있다.

[0074] Chem. III 및 Chem. IV의 상기 구조는 Glu의 L-형태, 그 외에도 D-형태를 포함한다. 특정 측면으로, Chem. III 및/또는 Chem. IV는 독립적으로 a) L-형태로 또는 b) D-형태로 존재한다.

[0075] 또한 추가의 특정 측면으로 링커는 a) 5 내지 41개의 C-원자; 및/또는 b) 4 내지 28개의 헤테로 원자를 가진다.

[0076] 발명의 GLP-1 유도체의 혈장 농도는 어떠한 적당한 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들어 LC-MS (액체 크로마토그래피 질량 분광학) 또는 면역분석, 예컨대 RIA (방사성 면역분석), ELISA (효소-결합 면역 흡수 분석) 및 LOCI (발광 산소 채널링 면역분석)가 사용될 수 있다. 적당한 RIA 및 ELISA에 대한 일반적인 프로토콜은 예컨대 WO2009/030738의 116 내지 118 페이지에서 찾아볼 수 있다.

[0077] GLP-1 유사체와 활성화된 측쇄의 포합은 어떠한 종래 방법, 예컨대 다음의 참고문헌들 (또한 중합체 분자의 활성화를 위한 적당한 방법이 기술되어 있는)에 기술되어 있는 방법을 사용함으로써 수행된다: R. F. Taylor, (1991), "Protein immobilisation. Fundamental and applications", Marcel Dekker, N.Y.; S. S. Wong,

(1992), "Chemistry of Protein Conjugation and Crosslinking", CRC Press, Boca Raton; G. T. Hermanson et al., (1993), "Immobilized Affinity Ligand Techniques", Academic Press, N.Y.). 숙련자는 사용될 활성화 방법 및/또는 포합 화학이 폴리펩티드의 부착 기(들) (그것의 실례는 상기에서 추가로 제공됨)과, 그 외에도 중합체의 기능기 (예컨대 아민, 하이드록실, 카르복실, 알데하이드, 설프하이드릴, 석신이미딜, 말레이미드, 비닐설폰 또는 할로아세테이트)에 좌우된다는 것을 알 것이다.

[0078] 발명의 어떤 구체예에서, GLP-1 펩티드는 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37) (다르게는 $N^{\varepsilon 26}$-{18-[N-(17-카르복시헵타데카노일)-L-γ-글루타밀]-10-옥소-3,6,12,15-테트라옥사-9,18-다이아자옥타데카노일}-[8-(2-아미노-2-프로피온산),34-L-아르기닌]인간글루카곤-유사 펩티드 1(7-37)로 명명됨) 또는 $N^{\varepsilon 26}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}, $N^{\varepsilon 37}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}-[Aib^{8},Arg^{34},Lys^{37}]GLP-1(7-37)-OH이다.

[0079] 발명의 어떤 구체예에서, GLP-1 펩티드는 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)이다.

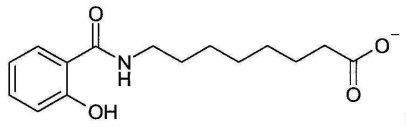
[0080] 발명의 어떤 구체예에서, GLP-1 펩티드는 $N^{\varepsilon 26}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}, $N^{\varepsilon 37}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}-[Aib^{8},Arg^{34},Lys^{37}]GLP-1(7-37)-OH이다.

[0081] 인핸서

[0082] 본 발명의 방법 또는 용도는 인핸서를 포함할 수 있다. 어떤 구체예에서 인핸서는 수용성이다. 어떤 구체예에서 용어 "인핸서"는 경구 투여 후에 조성물의 GLP-1 펩티드의 생체이용률을 증가시키는 화합물을 말한다. 따라서, 어떤 구체예에서 인핸서는 생체이용률 인핸서이다. 어떤 구체예에서 인핸서의 중량 백분율은 조성물의 총 중량의 적어도 60%(w/w), 예컨대 적어도 70%(w/w) 또는 적어도 75%(w/w)이다.

[0083] 인핸서는 중간 사슬 지방산 또는 그것의 염일 수 있고 약 4 내지 약 20의 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 가진다. 어떤 구체예에서 인핸서는 카프르산의 염, 예컨대 나트륨 카프레이트가다. 어떤 구체예에서 상기 중간 사슬 지방산, 예컨대 카프르산의 염 (예컨대 나트륨 카프레이트)의 중량 백분율은 조성물의 총 중량의 적어도 60%(w/w), 예컨대 적어도 70%(w/w) 또는 적어도 75%(w/w)이다. 어떤 구체예에서 조성물 중의 상기 중간 사슬 지방산, 예컨대 카프르산의 염 (예컨대 나트륨 카프레이트)의 양은 한 단위용량 유닛의 적어도 2.0mmol, 예컨대 적어도 2.5mmol 또는 적어도 3.5mmol이다. 어떤 구체예에서 조성물 중의 카프르산의 염, 예컨대 나트륨 카프레이트의 양은 적어도 300mg, 적어도 400mg 또는 적어도 500mg이다.

[0084] 어떤 구체예에서 인핸서는 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염이다. 어떤 구체예에서 인핸서는 흡수 인핸서이다. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴레이트의 구조식은 다음 식 (I)로 표시된다:

[0085] 
(I).

[0086] 어떤 구체예에서 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 카프릴산 형태 및/또는 카프릴레이트 형태로 존재한다. 어떤 구체예에서 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 하나의 일가 양이온, 2개의 일가 양이온 또는 이가 양이온을 포함한다. 어떤 구체예에서 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 나트륨염, 칼륨염 및 칼슘염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴레이트의 염은 예컨대 WO96/030036, WO00/046182, WO01/092206 또는 WO2008/028859에 기술된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은

결정 및/또는 비정질일 수 있다. 어떤 구체예에서 인핸서는 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염의 무수물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 용매화합물 또는 수화물의 1/3뿐만 아니라 그것의 조합을 포함한다. 어떤 구체예에서 인핸서는 WO2007/121318에 기술된 것과 같은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염이다. 어떤 구체예에서 인핸서는 나트륨 8-(살리실로일아미노) 옥타노에티으로도 알려져 있는 나트륨 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴레이트 (본원에서 "SNAC"으로서 언급됨)이다. 어떤 구체예에서 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 예컨대 SNAC의 중량 백분율은 조성물의 총 중량의 적어도 60%(w/w), 예컨대 적어도 70%(w/w) 또는 적어도 75%(w/w)이다. 어떤 구체예에서 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 예컨대 SNAC의 중량 백분율은 조성물의 총 중량의 50 내지 90%(w/w)이다. 어떤 구체예에서 조성물 중의 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염의 양은 0.6 내지 3.5mmol 범위에 있다. 어떤 구체예에서 조성물 중의 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염의 양은 적어도 0.6mmol이다. 어떤 구체예에서 조성물 중의 SNAC의 양은 100 내지 1000mg 범위에 있다. 어떤 구체예에서 SNAC의 양은 100 내지 500mg, 예컨대 200 내지 400mg 또는 300mg이다. 어떤 구체예에서 조성물 중의 GLP-1 펩티드와 인핸서 사이의 몰 비는 10 미만, 예컨대 5 미만 또는 1 미만이다.

[0087] 조성물

[0088] 발명의 방법 또는 용도는 GLP-1 펩티드와 임의로 인핸서를 포함하는 조성물을 포함한다. 어떤 구체예에서 조성물은 고체 단위용량 형태의 형태로 존재한다. 어떤 구체예에서 조성물은 정제의 형태로 존재한다. 어떤 구체예에서 조성물은 캡슐의 형태로 존재한다. 어떤 구체예에서 조성물은 당의정의 형태로 존재한다. 어떤 구체예에서 조성물은 건조 과립화에 의해 제조된 과립을 포함한다. 어떤 구체예에서 조성물은 롤러 압축에 의해 제조된 과립을 포함한다. 어떤 구체예에서 롤러 압축 공정으로부터의 몰딩은 과립으로 곱게 빻아진다. 어떤 구체예에서 용어 "과립화"는 하나 또는 그 이상의 과립을 말한다. 어떤 구체예에서 용어 "과립"은 더 큰 입자들로 뭉치는 입자를 말한다.

[0089] 어떤 구체예에서 본원에서 사용된 용어 "조성물"은 하나의 단위용량 유닛을 말한다.

[0090] 어떤 구체예에서 조성물 또는 과립은 적어도 하나의 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "부형제"는 광범위하게 활성 치료 성분(들) 이외의 어떠한 성분을 말한다. 부형제는 비활성 물질일 수 있고, 그것은 실질적으로 어떠한 치료 및/또는 예방 효과 자체를 갖지 않는다는 점에서 비활성이다. 부형제는 다양한 목적으로, 예컨대 인핸서, 흡수 인핸서, 비히클, 충전제 (또한 희석제로도 알려짐), 결합제, 윤활제, 유동화제, 붕괴제, 결정화 지연제, 산성화제, 알칼리화제, 보존제, 항산화제, 완충제, 킬레이트화제, 복합체 형성제, 계면활성제, 유화제 및/또는 가용화제, 감미제, 습윤제, 안정화제, 착색제, 풍미제로서 및/또는 활성 물질의 투여 및/또는 흡수를 개선하기 위해 작용할 수 있다. 해당 기술분야의 숙련자는 기본적인 실험에 의해 및 어떠한 과도한 부담 없이 경구용 고체 단위용량 형태의 바람직한 특정 특성들과 관련하여 상기 언급된 부형제의 하나 또는 그 이상을 선택할 수 있다. 사용된 각각의 부형제의 양은 해당 기술분야의 종래의 범위 내에서 다양할 수 있다. 경구용 단위용량 형태를 제제화하기 위해 사용될 수 있는 기법 및 부형제는 문헌에 기술되어 있다: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2009); and Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 21th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

[0091] 어떤 구체예에서 조성물 또는 과립은 충전제, 예컨대 락토오스 (예컨대 분무-건조된 락토오스, α-락토오스, β-락토오스, Tabletose®, 다양한 등급의 Pharmatose®, Microtose® 또는 Fast-FloC®), 미정질 셀룰로오스 (다양한 등급의 Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® 또는 Solka-Floc®), 다른 셀룰로오스 유도체, 수크로오스, 솔비톨, 만니톨, 덱스트린, 덱스트란, 말토덱스트린, 덱스트로오스, 프룩토오스, 카올린, 만니톨, 솔비톨, 수크로오스, 당, 전분 또는 변형 전분 (감자 전분, 옥수수 전분 및 쌀 전분을 포함함), 칼슘 포스페이트 (예컨대 염기성 칼슘 포스페이트, 칼슘 수소 포스페이트, 이칼슘 포스페이트 수화물), 칼슘 설페이트, 칼슘 카보네이트 또는 나트륨 알기네이트를 포함한다. 어떤 구체예에서 충전제는 미정질 셀룰로오스, 예컨대 Avicel PH 101이다.

[0092] 어떤 구체예에서 조성물 또는 과립은 결합제, 예컨대 락토오스 (예컨대 분무-건조된 락토오스, α-락토오스, β-락토오스, Tabletose®, 다양한 등급의 Pharmatose®, Microtose® 또는 Fast-FloC®), 미정질 셀룰로오스 (다양한 등급의 Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® 또는 Solka-Floc®), 하이드록시프로필셀룰로오스, L-하이드록시프로필셀룰로오스 (저-치환된), 하이프로멜로오스 (HPMC) (예컨대

Methocel E, F and K, Metolose SH of Shin-Etsu, Ltd, 예컨대 Metolose 60 SH, 4,000cps 등급의 Methocel F 및 Metolose 65 SH, 4,000, 15,000 및 100,000cps 등급의 Methocel K; 및 4,000, 15,000, 39,000 및 100,000 등급의 Metolose 90 SH), 메틸셀룰로오스 중합체 (예컨대 Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M), 하이드록시에틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 다른 셀룰로오스 유도체, 수크로오스, 덱스트린, 말토덱스트린, 전분 또는 변형 전분 (감자 전분, 옥수수 전분 및 쌀 전분을 포함함), 칼슘 락테이트, 칼슘 카보네이트, 아카시아, 나트륨 알기네이트, 아가, 카라기난, 젤라틴, 구아르 고무, 펙틴, PEG 또는 포비돈을 포함한다. 어떤 구체예에서 결합제는 포비돈, 예컨대 포비돈 K 90이다.

[0093] 어떤 구체예에서 조성물 또는 과립은 붕괴제, 예컨대 알긴산, 알기네이트, 미정질 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 다른 셀룰로오스 유도체, 크로스카르멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크릴린 칼륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 전분, 프레젤라틴화된 전분 또는 카르복시메틸 전분 (예컨대 Primogel® 및 Explotab®)을 포함한다.

[0094] 어떤 구체예에서 조성물 또는 과립은 윤활제, 예컨대 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 다른 금속성 스테아레이트, 탈크, 왁스, 글리세리드, 경 미네랄 오일, 글리세릴 베헤네이트, 수소화된 식물성 오일, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 알킬 설페이트 또는 나트륨 벤조에이트를 포함한다. 어떤 구체예에서 조성물 또는 과립은 윤활제, 예컨대 마그네슘 실리케이트, 탈크 또는 콜로이드상 실리카를 포함한다. 어떤 구체예에서 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0095] 어떤 구체예에서 조성물 또는 과립은 결정화 지연제, 예컨대 포비돈 등; 가용화제 (또한 계면활성제로도 알려져 있음), 예컨대 음이온성 계면활성제 (예컨대 플루로닉 또는 포비돈), 양이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제 및/또는 쌍성 이온성 계면활성제; 착색제, 이를테면 염료 및 안료, 예컨대 아이언 옥사이드 레드 또는 옐로우, 티타늄 옥사이드 및/또는 탈크; 및/또는 pH 조절제, 예컨대 시트르산, 타르타르산, 푸마르산, 나트륨 시트레이트, 이염기성 칼슘 포스페이트 및/또는 이염기성 나트륨 포스페이트를 포함한다.

[0096] 어떤 구체예에서 조성물은 적어도 60%(w/w)의 인핸서, 10%(w/w) 미만의 결합제, 5 내지 40%(w/w)의 충전제 및 10%(w/w) 미만의 윤활제를 포함한다. 어떤 구체예에서 인핸서는 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염이고 조성물은 GLP-1 펩티드를 포함하고 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않는 제 1 과립 및 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하고 GLP-1 펩티드를 포함하지 않는 제 2 과립을 포함한다.

[0097] 어떤 구체예에서 정제의 중량은 150mg 내지 1000mg의 범위, 예컨대 300 내지 600mg의 범위 또는 예컨대 300 내지 500mg 범위에 있다.

[0098] 조성물은 해당 기술분야에 잘 알려져 있는 방법들에 따라 제조될 수 있는 하나 또는 그 이상의 코팅을 포함할 수 있다.

[0099] 조성물의 제조 방법들

[0100] 본 발명에 사용하기 위한 조성물은 해당 기술분야에 알려져 있는 것과 같이 제조될 수 있다. 어떤 구체예에서 조성물은 정제로 압축되기에 앞서 과립화될 수 있다. 어떤 구체예에서 발명의 과립은 건식 과립화에 의해, 예컨대 롤러 압축법에 의해 제조된다. 어떤 구체예에서 롤러 압축 공정으로부터의 몰딩은 과립으로 곱게 빻아진다. 조성물은 하나 또는 그 이상의 과립내 부분과 과립외 부분을 포함할 수 있고, 이때 과립내 부분은 과립화되었고, 과립외 부분은 과립화 후에 첨가되었다. 제 1 과립내 부분은 GLP-1 펩티드와 하나 또는 그 이상의 부형제를 포함할 수 있고, 제 2 과립내 부분은 인핸서와 임의로 하나 또는 그 이상의 부형제를 포함할 수 있다. 제 1 과립내 부분은 GLP-1 펩티드, 충전제 및/또는 결합제를 포함할 수 있고 제 2 과립내 부분은 인핸서, 윤활제 및/또는 충전제를 포함할 수 있다. 어떤 구체예에서 제 1 과립내 부분은 GLP-1 펩티드, 미정질 셀룰로오스 및/또는 포비돈을 포함하고 제 2 과립내 부분은 인핸서, 마그네슘 스테아레이트 및/또는 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 과립외 부분은 윤활제를 포함할 수 있다. 어떤 구체예에서 과립외 부분은 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0101] 정제화 물질의 건식 혼합물을 제조하기 위하여, 다양한 성분들의 중량을 측정하고, 임의로 연결을 끊은 후(delumped) 조합하였다. 성분들의 혼합을 균질한 혼합물이 얻어질 때까지 수행할 수 있다.

[0102] 어떤 구체예에서 적어도 일부의 조성물은 건식 과립화되거나 습식 과립화된다. 과립은 해당 기술분야의 숙련자에게 알려져 있는 방식으로, 예를 들면 제약학적 활성제 및/또는 인핸서가 부형제와 함께 압축되어 상대적으로 큰 몰딩, 예를 들면 슬러그 또는 리본이 형성되고, 그것은 그라인딩에 의해 곱게 빻아지고, 갈아진 물질은 나중

에 정제로 압출될 정제화 물질로서 작용하는 건식 과립화 기법에 의해 제조될 수 있다. 건식 과립화를 위한 적당한 장비는 그것에 제한되는 것은 아니지만 Gerteis로부터의 롤러 압축 장비, 예컨대 Gerteis MINI-PACTOR를 포함한다. 어떤 구체예에서 과립은 롤러 압축에 의해 제조된다. 어떤 구체예에서 롤러 압축 공정으로부터의 몰딩은 과립으로 곱게 빻아진다. 다르게는, 과립은 물에 녹인 제약학적 활성제를 인핸서와 임의로 하나 또는 그 이상의 부형제의 건식 혼합물과 혼합하고 이어서 과립을 건조시킴으로써 얻어질 수 있다.

[0103] 정제화 물질을 고체 경구용 단위용량 형태, 예를 들면 정제로 압축하기 위하여, 정제 프레스가 사용될 수 있다. 정제화 프레스에서, 정제화 물질은 다이의 구멍 안으로 충전된다 (예컨대 강제 공급 또는 중력 공급). 그런 다음 정제화 물질은 압력을 가한 천공에 의해 압축된다. 계속해서, 그 결과의 압축물 또는 정제는 정제화 프레스로부터 배출된다. 상기 언급된 압축 공정은 계속해서 본원에서 "압축 공정"으로서 언급된다. 적당한 정제 프레스는 그것에 한정되는 것은 아니지만 회전식 정제 프레스와 편심 정제 프레스를 포함한다. 정제 프레스의 실례로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만, Fette 102i (Fette GmbH), Korsch XL100, Korsch PH 106 회전식 정제 프레스 (Korsch AG, Germany), Korsch EK-O 편심 정제화 프레스 (Korsch AG, Germany) 및 Manesty F-프레스 (Manesty Machines Ltd., United Kingdom)가 있다. 어떤 구체예에서 정제는 5 내지 25kN 범위의 압축력을 가함으로써 제조된다.

[0104] 적응증

[0105] 본 발명에 사용하기 위한 조성물은 의약으로서 사용하기 위한 것이다. 어떤 구체예에서 조성물은 당뇨병 및/또는 비만을 치료 또는 방지하는 데 사용하기 위한 것이다.

[0106] 경구용 약품 (즉 의약)으로서 사용하기 위한 조성물 또는 GLP-1 펩티드는 투여 방법으로서 기술되거나 또는 다르게는 경구용 약품의 제조에 사용되는 조성물의 용도로서 기술될 수 있다는 것이 인지될 것이다. 본원에 기술된 투여 방법은 다르게는 경구용 약품으로서 사용하기 위한 조성물로서, 다르게는 경구용 약품의 제조에 사용되는 조성물의 용도로서 기술될 수 있다는 것이 인지될 것이다. 본원에 기술된 투여 방법은 다르게는 경구용 약품으로서 사용하기 위한 GLP-1 펩티드로서, 다르게는 경구용 약품의 제조에 사용되는 GLP-1 펩티드의 용도로서 기술될 수 있다. 유사하게, 본원에 기술된 GLP-1 펩티드의 용도는 다르게는 투여 방법으로서 또는 경구용 약품의 제조에 사용되는 GLP-1 펩티드의 용도로서 기술될 수 있다. 어떤 구체예에서 용어 "투여 요법" 및 "투여 방법"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 본원의 어떤 구체예에서 용어 "용도"는 사용을 위한 조성물을 포함하는데, 예컨대 "의약에서의 용도"는 "의약에 사용하기 위한 조성물"을 포함한다. 어떤 구체예에서 본원에서 사용된 용어 "방법"은 투여 방법, 예컨대 경구 투여 방법을 포함한다.

[0107] 발명의 투여 방법은 경구 치료법을 포함한다. 어떤 구체예에서 방법은 당뇨병 및/또는 비만의 치료 또는 방지를 포함한다.

[0108] 어떤 구체예에서 방법 또는 용도는 다음을 포함한다 (예컨대 발명의 GLP-1 펩티드는 다음의 의학적 치료를 위해 사용될 수 있다):

[0109] (i) 모든 형태의 당뇨병, 예컨대 고혈당증, 제 2형 당뇨병, 손상된 글루코오스 내성, 제 1형 당뇨병, 비-인슐린 의존성 당뇨병, MODY (연소자 성인발증형 당뇨병), 임신성 당뇨병 및/또는 HbA1c의 감소에 대한 방지 및/또는 치료;

[0110] (ii) 당뇨성 질병 진전, 예컨대 제 2형 당뇨병의 진전의 지연 또는 방지, 손상된 글루코오스 내성 (IGT)의 인슐린 요구성 제 2형 당뇨병으로의 진전의 지연 및/또는 비-인슐린 요구성 제 2형 당뇨병의 인슐린 요구성 제 2형 당뇨병으로의 진전의 지연;

[0111] (iii) 예컨대 음식물 섭취의 감소, 체중 감소, 식욕 억제, 포만감 유도에 의한 섭식 장애, 예컨대 비만의 방지 및/또는 치료; 향정신병 약물 또는 스테로이드의 투여에 의해 유도된 폭식 섭식 장애, 신경성 식욕 항진증 및/또는 비만의 치료 또는 방지; 위 운동의 감소; 및/또는 위 공복의 지연.

[0112] 어떤 구체예에서 적응증은 (i)이다. 어떤 구체예에서 적응증은 (ii)이다. 또한 추가의 특정 측면으로 적응증은 제 2형 당뇨병 및/또는 비만이다.

[0113] 어떤 구체예에서 방법 또는 용도는 본원에서 정의된 하나 또는 그 이상의 질병 또는 질환의 방지, 치료, 감소 및/또는 유도를 포함한다. 어떤 구체예에서 적응증은 (ii) 및 (iii)이다. 어떤 구체예에서 방법은 청구항 1에서 정의된 것과 같이 a) 및 b), a) 및 c), b) 및 c) 또는 a), b) 및 c)로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 질병 또는 질환의 방지, 치료, 감소 및/또는 유도를 포함한다.

[0114] 어떤 구체예에서 발명은 GLP-1 펩티드의 유효량의 투여를 포함한다. 어떤 구체예에서 발명은 GLP-1 펩티드의 유효량의 투여에 관련된다.

[0115] 어떤 구체예에서, 본원에 사용되는 것과 같이, 번호 또는 간격에 관련하여 제시된 특정 값들은 그 특정 값으로서 또는 거의 그 특정 값으로서 인지될 수 있다.

[0116] **발명의 구체예들**

[0117] 다음은 발명의 비-제한적인 구체예들이다:

[0118] 1. 경구 투여에 의해 의약으로서 사용하기 위한 GLP-1 펩티드와 인핸서를 포함하는 고체 조성물, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가지고, 상기 조성물은 적어도 3회 투여되며, 이때

[0119] a) 상기 조성물은 격일로 또는 그것보다 자주 투여되거나; 또는

[0120] b) 상기 조성물은 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율이 2:1보다 크도록 투여된다.

[0121] 2. 전술한 구체예를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 정제의 형태로 존재한다.

[0122] 3. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 하루에 2회, 하루에 1회 또는 격일로 투여된다.

[0123] 4. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 적어도 격일로 투여된다.

[0124] 5. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 적어도 하루에 1회 투여된다.

[0125] 6. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 적어도 하루에 2회 투여된다.

[0126] 7. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 GLP-1 펩티드이다.

[0127] 8. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 아실화된 GLP-1 펩티드이다.

[0128] 9. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37) 또는 $N^{\varepsilon 26}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}, $N^{\varepsilon 37}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}-[Aib^{8},Arg^{34},Lys^{37}]GLP-1(7-37)-OH이다.

[0129] 10. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)이다.

[0130] 11. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 $N^{\varepsilon 26}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}, $N^{\varepsilon 37}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}-[Aib^{8},Arg^{34},Lys^{37}]GLP-1(7-37)-OH이다.

[0131] 12. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 추가로 하나 또는 그 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물로 투여된다.

[0132] 13. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 정제 또는 캡슐의 형태로 존재한다.

[0133] 14. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 1 내지 1000nM의 상기 펩티드의 정상 상태 평균 혈장 농도를 제공하는 단위용량으로 투여된다.

[0134] 15. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1, 이때 상기 펩티드는 1 내지 300nM의 상기 펩티드의 정상 상태 평균 혈장 농도를 제공하는 단위용량으로 투여된다.

[0135] 16. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1, 이때 상기 펩티드는 10 내지 100nM의 상기 펩티드의 정상

상태 평균 혈장 농도를 제공하는 단위용량으로 투여된다.

[0136] 17. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 치료는 제 2형 당뇨병 또는 비만의 방지 및/또는 치료를 포함한다.

[0137] 18. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 인핸서는 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 예컨대 SNAC이다.

[0138] 19. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 예컨대 SNAC의 중량 백분율은 상기 조성물의 적어도 50%(w/w)이다.

[0139] 20. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, SNAC의 양은 100 내지 500mg의 SNAC, 예컨대 200 내지 400mg 또는 300mg의 SNAC이다.

[0140] 21. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 인핸서는 카프르산의 염, 예컨대 나트륨 카프레이트이다.

[0141] 22. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 카프르산의 염, 예컨대 나트륨 카프레이트의 양은 적어도 300mg이다.

[0142] 23. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 카프르산의 염, 예컨대 나트륨 카프레이트의 중량 백분율은 상기 조성물의 적어도 50%(w/w)이다.

[0143] 24. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 코팅을 포함한다.

[0144] 25. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 70시간의 혈장 반감기를 가진다.

[0145] 26. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 0.01 내지 100mg, 예컨대 2 내지 60mg 또는 예컨대 적어도 5mg 또는 적어도 10mg의 양으로 투여된다.

[0146] 27. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 100mg 범위의 양으로 투여된다.

[0147] 28. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 50mg 범위의 양으로 투여된다.

[0148] 29. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 25mg 범위의 양으로 투여된다.

[0149] 30. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 1 내지 25mg 범위의 양으로 투여된다.

[0150] 31. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 5 내지 50mg 범위의 양으로 투여된다.

[0151] 32. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 10mg 범위의 양으로 투여된다.

[0152] 33. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 5mg 범위의 양으로 투여된다.

[0153] 34. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 1 내지 100mg의 GLP-1 펩티드 및 100 내지 500mg 또는 50 내지 90%(w/w)의 SNAC을 포함한다.

[0154] 35. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 세마글루타이드이다.

[0155] 36. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 1 내지 100mg의 세마글루타이드 및 100 내지 500mg 또는 50 내지 90%(w/w)의 SNAC을 포함한다.

[0156] 37. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 2 내지 40mg의 세마글루타이드 및 200 내지 400mg (예컨대 300mg) 또는 50 내지 90%(w/w)의 SNAC을 포함한다.

[0157] 38. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드는 추가로 하나 또는 그 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 제약학적 조성물에 포함된다.

[0158] 39. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 GLP-1 펩티드, SNAC, 미정질 셀룰로오스, 포비돈 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0159] 40. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 1 내지 100mg의 GLP-1 펩티드, 100 내지 500mg의 SNAC, 미정질 셀룰로오스, 포비돈 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0160] 1. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 1 내지 100mg의 GLP-1 펩티드, 50 내지 90%(w/w)의 SNAC, 미정질 셀룰로오스, 포비돈 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0161] 44. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 1 내지 100mg의 GLP-1 펩티드, 100 내지 500mg 또는 50 내지 90%(w/w)의 SNAC, 미정질 셀룰로오스, 포비돈 및 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.

[0162] 45. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 1 내지 100mg의 GLP-1 펩티드, 100 내지 500mg 또는 50 내지 90%(w/w)의 SNAC, 미정질 셀룰로오스, 포비돈 및 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.

[0163] 46. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 1 내지 100mg의 GLP-1 펩티드, 200 내지 400mg (예컨대 300mg) 또는 50 내지 90%(w/w)의 SNAC, 미정질 셀룰로오스, 포비돈 및 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.

[0164] 47. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 1 내지 100mg의 세마글루타이드, 200 내지 400mg (예컨대 300mg) 또는 50 내지 90%(w/w)의 SNAC, 미정질 셀룰로오스, 포비돈 및 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.

[0165] 48. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 2 내지 60mg의 세마글루타이드, 200 내지 400mg (예컨대 300mg) 또는 50 내지 90%(w/w)의 SNAC, 미정질 셀룰로오스, 포비돈 및 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.

[0166] 49. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 5 내지 40mg의 세마글루타이드, 200 내지 400mg (예컨대 300mg) 또는 50 내지 90%(w/w)의 SNAC, 미정질 셀룰로오스, 포비돈 및 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.

[0167] 50. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 적어도 5회, 예컨대 적어도 7회 또는 적어도 10회 투여된다.

[0168] 51. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 적어도 14회 또는 적어도 21회 투여된다.

[0169] 52. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 적어도 2주 동안, 적어도 3주 동안 또는 적어도 4주 동안 투여된다.

[0170] 53. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 3:1보다 크다.

[0171] 54. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 4:1보다 크다.

[0172] 55. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 5:1보다 크다.

[0173] 56. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 6:1보다 크다.

[0174] 57. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 7:1보다 크다.

[0175] 58. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 14:1보다 크다.

[0176] 59. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 혈장 반감기는 i.v. 투여 후에 측정된다.

[0177] 60. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 혈장 반감기는 p.o. 투여 후에 측정된다.

[0178] 61. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 당뇨병 및/또는 비만의 치료 또는 방지에 사용하기 위한 것이다.

[0179] 62. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 조성물, 이때 상기 조성물은 다음의 의학적 치료에 사용하기 위한 것이다:

[0180] (i) 모든 형태의 당뇨병, 예컨대 고혈당증, 제 2형 당뇨병, 손상된 글루코오스 내성, 제 1형 당뇨병, 비-인슐린 의존성 당뇨병, MODY (연소자 성인발증형 당뇨병), 임신성 당뇨병 및/또는 HbA1c의 감소에 대한 방지 및/또는 치료;

[0181] (ii) 당뇨성 질병 진전, 예컨대 제 2형 당뇨병의 진전의 지연 또는 방지, 손상된 글루코오스 내성 (IGT)의 인슐린 요구성 제 2형 당뇨병으로의 진전의 지연 및/또는 비-인슐린 요구성 제 2형 당뇨병의 인슐린 요구성 제 2형 당뇨병으로의 진전의 지연;

[0182] (iii) 예컨대 음식물 섭취의 감소, 체중 감소, 식욕 억제, 포만감 유도에 의한 섭식 장애, 예컨대 비만의 방지 및/또는 치료; 향정신병 약물 또는 스테로이드의 투여에 의해 유도된 폭식 섭식 장애, 신경성 식욕 항진증 및/또는 비만의 치료 또는 방지; 위 운동의 감소; 및/또는 위 공복의 지연.

[0183] 63. 대상에게 제약학적으로 활성인 GLP-1 펩티드를 경구 투여하는 방법, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가지고, 상기 방법은 상기 펩티드를 격일로 또는 그것보다 자주 치료적 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0184] 64. 필요로 하는 대상에게 GLP-1 펩티드와 인핸서를 포함하는 고체 조성물을 경구 투여하는 방법, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가지고, 상기 조성물은 적어도 3회 투여되며, a) 상기 조성물은 격일로 또는 그것보다 자주 투여되거나; 또는 b) 상기 조성물은 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율이 2:1보다 크도록 투여된다.

[0185] 65. 필요로 하는 대상에게 GLP-1 펩티드와 인핸서를 포함하는 고체 조성물을 경구 투여하는 방법, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가지고, 상기 조성물은 적어도 3회 투여되며, 상기 조성물은 격일로 또는 그것보다 자주 투여된다.

[0186] 66. 필요로 하는 대상에게 GLP-1 펩티드와 인핸서를 포함하는 고체 조성물을 경구 투여하는 방법, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가지고, 상기 조성물은 적어도 3회 투여되며, 상기 조성물은 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율이 2:1보다 크도록 투여된다.

[0187] 67. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 정제의 형태로 존재한다.

[0188] 68. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 하루에 2회, 하루에 1회 또는 격일로 투여된다.

[0189] 69. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 적어도 격일로 투여된다.

[0190] 70. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 적어도 하루에 1회 투여된다.

[0191] 71. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 적어도 하루에 2회 투여된다.

[0192] 72. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 GLP-1 펩티드이다.

[0193] 73. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 아실화된 GLP-1 펩티드이다.

[0194] 74. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37) 또는 $N^{\varepsilon 26}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}, $N^{\varepsilon 37}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}-[Aib^{8},Arg^{34},Lys^{37}]GLP-1(7-37)-OH이다.

[0195] 75. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-

카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)이다.

[0196] 11. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 $N^{\varepsilon 26}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}, $N^{\varepsilon 37}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}-[Aib^{8},Arg^{34},Lys^{37}]GLP-1(7-37)-OH이다.

[0197] 76. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 추가로 하나 또는 그 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물로 투여된다.

[0198] 77. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 정제 또는 캡슐의 형태로 존재한다.

[0199] 78. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 1 내지 1000nM의 상기 펩티드의 정상 상태 평균 혈장 농도를 제공하는 단위용량으로 투여된다.

[0200] 79. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1, 이때 상기 펩티드는 1 내지 300nM의 상기 펩티드의 정상 상태 평균 혈장 농도를 제공하는 단위용량으로 투여된다.

[0201] 80. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1, 이때 상기 펩티드는 10 내지 100nM의 상기 펩티드의 정상 상태 평균 혈장 농도를 제공하는 단위용량으로 투여된다.

[0202] 81. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 치료는 제 2형 당뇨병 또는 비만의 방지 및/또는 치료를 포함한다.

[0203] 82. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 인핸서는 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 예컨대 SNAC이다.

[0204] 83. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 예컨대 SNAC의 중량 백분율은 상기 조성물의 적어도 50%(w/w)이다.

[0205] 84. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 SNAC의 양은 100 내지 500mg SNAC, 예컨대 200 내지 400mg 또는 300mg의 SNAC이다.

[0206] 85. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 인핸서는 카프르산의 염, 예컨대 나트륨 카프레이트이다.

[0207] 86. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 카프르산의 염, 예컨대 나트륨 카프레이트의 양은 적어도 300mg이다.

[0208] 87. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 카프르산의 염, 예컨대 나트륨 카프레이트의 중량 백분율은 상기 조성물의 적어도 50%(w/w)이다.

[0209] 88. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 코팅을 포함한다.

[0210] 89. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 70시간의 혈장 반감기를 가진다.

[0211] 90. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 0.01 내지 100mg, 예컨대 2 내지 60mg 또는 예컨대 적어도 5mg 또는 적어도 10mg의 양으로 투여된다.

[0212] 91. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 100mg 범위의 양으로 투여된다.

[0213] 92. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 50mg 범위의 양으로 투여된다.

[0214] 93. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 25mg 범위의 양으로 투여된다.

[0215] 94. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 1 내지 25mg 범위의 양으로 투여된다.

[0216] 95. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 5 내지 50mg 범위의 양으로 투여된다.

[0217] 96. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 10mg 범위의 양으로 투여된다.

[0218] 97. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 5mg 범위의 양으로 투여된다.

[0219] 98. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 1 내지 100mg의 GLP-1 펩티드 및 100 내지 500mg 또는 50 내지 90%(w/w)의 SNAC을 포함한다.

[0220] 99. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 세마글루타이드이다.

[0221] 100. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 1 내지 100mg의 세마글루타이드 및 100 내지 500mg 또는 50 내지 90%(w/w)의 SNAC을 포함한다.

[0222] 101. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 2 내지 40mg의 세마글루타이드 및 200 내지 400mg (예컨대 300mg) 또는 50 내지 90%(w/w)의 SNAC을 포함한다.

[0223] 102. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 추가로 하나 또는 그 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 제약학적 조성물에 포함된다.

[0224] 103. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 GLP-1 펩티드, SNAC, 미정질 셀룰로오스, 포비돈 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0225] 104. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 1 내지 100mg의 GLP-1 펩티드, 100 내지 500mg의 SNAC, 미정질 셀룰로오스, 포비돈 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0226] 105. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 1 내지 100mg의 GLP-1 펩티드, 50 내지 90%(w/w)의 SNAC, 미정질 셀룰로오스, 포비돈 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0227] 106. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 1 내지 100mg의 GLP-1 펩티드, 100 내지 500mg 또는 50 내지 90%(w/w)의 SNAC, 미정질 셀룰로오스, 포비돈 및 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.

[0228] 107. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 1 내지 100mg의 GLP-1 펩티드, 100 내지 500mg 또는 50 내지 90%(w/w)의 SNAC, 미정질 셀룰로오스, 포비돈 및 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.

[0229] 108. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 1 내지 100mg의 GLP-1 펩티드, 200 내지 400mg (예컨대 300mg) 또는 50 내지 90%(w/w)의 SNAC, 미정질 셀룰로오스, 포비돈 및 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.

[0230] 109. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 1 내지 100mg의 세마글루타이드, 200 내지 400mg (예컨대 300mg) 또는 50 내지 90%(w/w)의 SNAC, 미정질 셀룰로오스, 포비돈 및 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.

[0231] 110. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 2 내지 60mg의 세마글루타이드, 200 내지 400mg (예컨대 300mg) 또는 50 내지 90%(w/w)의 SNAC, 미정질 셀룰로오스, 포비돈 및 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.

[0232] 111. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 5 내지 40mg의 세마글루타이드, 200 내지 400mg (예컨대 300mg) 또는 50 내지 90%(w/w)의 SNAC, 미정질 셀룰로오스, 포비돈 및 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.

[0233] 112. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 적어도 5회, 예컨대 적어도 7회 또는 적어도 10회 투여된다.

[0234] 113. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 적어도 14회 또는 적어도 21회 투여된다.

[0235] 114. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 적어도 2주 동안, 적어도 3주 동안 또는 적어도 4주 동안 투여된다.

[0236] 115. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 3:1보다 크다.

[0237] 116. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와

상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 4:1보다 크다.

[0238] 117. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 5:1보다 크다.

[0239] 118. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 6:1보다 크다.

[0240] 119. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 7:1보다 크다.

[0241] 120. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 14:1보다 크다.

[0242] 121. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 혈장 반감기는 i.v. 투여 후에 측정된다.

[0243] 122. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 혈장 반감기는 p.o. 투여 후에 측정된다.

[0244] 123. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 당뇨병 및/또는 비만의 치료 또는 방지에 사용하기 위한 것이다.

[0245] 124. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 다음의 의학적 치료에 사용하기 위한 것이다:

[0246] (i) 모든 형태의 당뇨병, 예컨대 고혈당증, 제 2형 당뇨병, 손상된 글루코오스 내성, 제 1형 당뇨병, 비-인슐린 의존성 당뇨병, MODY (연소자 성인발증형 당뇨병), 임신성 당뇨병 및/또는 HbA1c의 감소에 대한 방지 및/또는 치료;

[0247] (ii) 당뇨성 질병 진전, 예컨대 제 2형 당뇨병의 진전의 지연 또는 방지, 손상된 글루코오스 내성 (IGT)의 인슐린 요구성 제 2형 당뇨병으로의 진전의 지연 및/또는 비-인슐린 요구성 제 2형 당뇨병의 인슐린 요구성 제 2형 당뇨병으로의 진전의 지연;

[0248] (iii) 예컨대 음식물 섭취의 감소, 체중 감소, 식욕 억제, 포만감 유도에 의한 섭식 장애, 예컨대 비만의 방지 및/또는 치료; 향정신병 약물 또는 스테로이드의 투여에 의해 유도된 폭식 섭식 장애, 신경성 식욕 항진증 및/또는 비만의 치료 또는 방지; 위 운동의 감소; 및/또는 위 공복의 지연.

[0249] 125. 질병 또는 질환, 예컨대 당뇨병의 치료에 경구 투여하기 위한 의약의 제조에 사용되는 GLP-1 펩티드의 용도, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가지고, 상기 조성물은 적어도 3회 투여되며, a) 상기 조성물은 격일로 또는 그것보다 자주 투여되거나; 또는 b) 상기 조성물은 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율이 2:1보다 크도록 투여된다.

[0250] 126. 질병 또는 질환, 예컨대 당뇨병의 치료에 경구 투여하기 위한 의약의 제조에 사용되는 GLP-1 펩티드 및 인핸서를 포함하는 고체 조성물의 용도, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가지고, 상기 조성물은 적어도 3회 투여되며, 상기 조성물은 격일로 또는 그것보다 자주 투여된다.

[0251] 127. 질병 또는 질환, 예컨대 당뇨병의 치료에 경구 투여하기 위한 의약의 제조에 사용되는 GLP-1 펩티드 및 인핸서를 포함하는 고체 조성물의 용도, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가지고, 상기 조성물은 적어도 3회 투여되며, 상기 조성물은 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율이 2:1보다 크도록 투여된다.

[0252] 128. 구체예 125 내지 127 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 GLP-1 펩티드 및/또는 상기 조성물은 전술한 구체예들의 어떠한 조합에서 정의된 것과 같다.

[0253] 추가의 특정 구체예들

[0254] 다음은 발명의 특정한 비-제한적인 구체예들이다:

[0255] 1. 의학적 치료에 격일로 또는 그것보다 자주 경구용 약제로서 사용하기 위한 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가진다.

[0256] 2. 의학적 치료에 경구용 약제로서 사용하기 위한 저 클리어런스 GLP-1 펩티드인 GLP-1 펩티드, 이때 투여 요법은 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율이

2:1보다 크도록 이루어진다.

[0257] 3. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 3:1보다 크다.

[0258] 4. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 4:1보다 크다.

[0259] 5. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 5:1보다 크다.

[0260] 6. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 6:1보다 크다.

[0261] 7. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 7:1보다 크다.

[0262] 8. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 14:1보다 크다.

[0263] 9. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 혈장 반감기는 i.v. 투여 후 측정된다.

[0264] 10. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 혈장 반감기는 p.o. 투여 후 측정된다.

[0265] 11. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 1일의 혈장 반감기를 가진다.

[0266] 12. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 36시간의 혈장 반감기를 가진다.

[0267] 13. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 2일의 혈장 반감기를 가진다.

[0268] 14. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가진다.

[0269] 15. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 적어도 격일로 투여된다.

[0270] 16. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 적어도 하루에 1회 투여된다.

[0271] 17. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 적어도 하루에 2회 투여된다.

[0272] 18. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 100mg 범위의 양으로 투여된다.

[0273] 19. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 50mg 범위의 양으로 투여된다.

[0274] 20. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 25mg 범위의 양으로 투여된다.

[0275] 21. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 1 내지 25mg 범위의 양으로 투여된다.

[0276] 22. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 5 내지 50mg 범위의 양으로 투여된다.

[0277] 23. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 10mg 범위의 양으로 투여된다.

[0278] 24. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 5mg 범위의 양으로 투여된다.

[0279] 25. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 GLP-1 펩티드이다.

[0280] 26. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 아실화된 GLP-1 펩티드이다.

[0281] 27. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37) 또는 $N^{\varepsilon 26}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}, $N^{\varepsilon 37}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}-[Aib^{8},Arg^{34},Lys^{37}]GLP-1(7-37)-OH이다.

[0282] 28. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)이다.

[0283] 29. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 $N^{\varepsilon 26}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}, $N^{\varepsilon 37}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}-[Aib^{8},Arg^{34},Lys^{37}]GLP-1(7-37)-OH이다.

[0284] 30. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 추가로 하나 또는 그 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물로 투여된다.

[0285] 31. 구체예 22를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 조성물은 고체 단위용량 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐의 형태로 존재한다.

[0286] 32. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 펩티드는 1 내지 1000nM의 상기 펩티드의 정상 상태 평균 혈장 농도를 제공하는 단위용량으로 투여된다.

[0287] 33. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1, 이때 상기 펩티드는 1 내지 300nM의 상기 펩티드의 정상 상태 평균 혈장 농도를 제공하는 단위용량으로 투여된다.

[0288] 34. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1, 이때 상기 펩티드는 10 내지 100nM의 상기 펩티드의 정상 상태 평균 혈장 농도를 제공하는 단위용량으로 투여된다.

[0289] 35. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 GLP-1 펩티드, 이때 상기 치료는 제 2형 당뇨병 또는 비만의 방지 및/또는 치료를 포함한다.

[0290] 36. 대상에게 제약학적으로 활성인 GLP-1 펩티드의 경구 투여 방법, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가지고, 이때 상기 방법은 상기 펩티드를 격일로 또는 그것보다 자주 치료적 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0291] 37. 대상에게 치료적으로 유효한 단위용량으로 저 클리어런스 GLP-1 펩티드를 경구 투여하는 방법, 이때 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 2:1보다 크다.

[0292] 38. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 3:1보다 크다.

[0293] 39. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 4:1보다 크다.

[0294] 40. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 5:1보다 크다.

[0295] 41. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 6:1보다 크다.

[0296] 42. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와

상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 7:1보다 크다.

[0297] 43. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드의 며칠 동안의 인간에서의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 14:1보다 크다.

[0298] 44. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 혈장 반감기는 i.v. 투여 후 측정된다.

[0299] 45. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 혈장 반감기는 p.o. 투여 후 측정된다.

[0300] 46. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 1일의 혈장 반감기를 가진다.

[0301] 47. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 36시간의 혈장 반감기를 가진다.

[0302] 48. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 2일의 혈장 반감기를 가진다.

[0303] 49. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가진다.

[0304] 50. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 적어도 격일로 투여된다.

[0305] 51. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 적어도 하루에 1회 투여된다.

[0306] 52. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 적어도 하루에 2회 투여된다.

[0307] 53. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 100mg 범위의 양으로 투여된다.

[0308] 54. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 50mg 범위의 양으로 투여된다.

[0309] 55. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 25mg 범위의 양으로 투여된다.

[0310] 56. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 1 내지 25mg 범위의 양으로 투여된다.

[0311] 57. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 5 내지 50mg 범위의 양으로 투여된다.

[0312] 58. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 10mg 범위의 양으로 투여된다.

[0313] 59. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 5mg 범위의 양으로 투여된다.

[0314] 60. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 GLP-1 펩티드이다.

[0315] 61. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 아실화된 GLP-1 펩티드이다.

[0316] 62. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37) 또는 $N^{\varepsilon 26}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}, $N^{\varepsilon 37}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}-[Aib^{8},Arg^{34},Lys^{37}]GLP-1(7-37)-OH이다.

[0317] 63. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)이다.

[0318] 64. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 $N^{\varepsilon 26}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}, $N^{\varepsilon 37}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}-[Aib^{8},Arg^{34},Lys^{37}]GLP-1(7-37)-OH이다.

[0319] 65. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 추가로 하나 또는 그 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물로 투여된다.

[0320] 66. 구체예 22를 따르는 방법, 이때 상기 조성물은 고체 단위용량 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐의 형태로 존재한다.

[0321] 67. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 1 내지 1000nM의 상기 펩티드의 정상 상태 평균 혈장 농도를 제공하는 단위용량으로 투여된다.

[0322] 68. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 1 내지 300nM의 상기 펩티드의 정상 상태 평균 혈장 농도를 제공하는 단위용량으로 투여된다.

[0323] 69. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 10 내지 100nM의 상기 펩티드의 정상 상태 평균 혈장 농도를 제공하는 단위용량으로 투여된다.

[0324] 70. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 치료는 제 2형 당뇨병 또는 비만의 방지 및/또는 치료를 포함한다.

[0325] 71. 당뇨병의 치료에 경구 투여용 의약의 제조에 사용되는 GLP-1 펩티드의 용도, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가지고, 상기 방법은 상기 펩티드를 격일로 또는 그것보다 자주 치료적 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0326] 72. 당뇨병의 치료에 경구 투여용 의약의 제조에 사용되는 저 클리어런스 GLP-1 펩티드의 용도, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 2:1보다 크다.

[0327] 73. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 3:1보다 크다.

[0328] 74. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 4:1보다 크다.

[0329] 75. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 5:1보다 크다.

[0330] 76. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 6:1보다 크다.

[0331] 77. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 7:1보다 크다.

[0332] 78. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드의 인간에서의 며칠 동안의 혈장 반감기와 상기 펩티드의 며칠 동안의 투여 간격 사이의 비율은 14:1보다 크다.

[0333] 79. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 혈장 반감기는 i.v. 투여 후 측정된다.

[0334] 80. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 혈장 반감기는 p.o. 투여 후 측정된다.

[0335] 81. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 1일의 혈장 반감기를 가진다.

[0336] 82. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 36시간의 혈장 반감기를 가진다.

[0337] 83. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 2일의 혈장 반감기를 가진다.

[0338] 84. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 인간에서 적어도 60시간의 혈장 반감기를 가진다.

[0339] 85. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 적어도 격일로 투여된다.

[0340] 86. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 적어도 하루에 1회 투여된다.

[0341] 87. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 적어도 하루에 2회 투여된다.

[0342] 88. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 100mg 범위의 양으로 투여된다.

[0343] 89. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 50mg 범위의 양으로 투여된다.

[0344] 90. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 25mg 범위의 양으로 투여된다.

[0345] 91. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 1 내지 25mg 범위의 양으로 투여된다.

[0346] 92. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 5 내지 50mg 범위의 양으로 투여된다.

[0347] 93. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 10mg 범위의 양으로 투여된다.

[0348] 94. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 0.5 내지 5mg 범위의 양으로 투여된다.

[0349] 95. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 GLP-1 펩티드이다.

[0350] 96. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 아실화된 GLP-1 펩티드이다.

[0351] 97. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37) 또는 $N^{\varepsilon 26}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}, $N^{\varepsilon 37}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}-[Aib^{8},Arg^{34},Lys^{37}]GLP-1(7-37)-OH이다.

[0352] 98. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)이다.

[0353] 99. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 방법, 이때 상기 펩티드는 $N^{\varepsilon 26}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}, $N^{\varepsilon 37}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}-[Aib^{8},Arg^{34},Lys^{37}]GLP-1(7-37)-OH이다.

[0354] 100. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 추가로 하나 또는 그 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물로 투여된다.

[0355] 101. 구체예 22를 따르는 용도, 이때 상기 조성물은 고체 단위용량 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐의 형태로 존재한다.

[0356] 102. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 1 내지 1000nM의 상기 펩티드의 정상 상태 평균 혈장 농도를 제공하는 단위용량으로 투여된다.

[0357] 103. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 1 내지 300nM의 상기 펩티드의 정상 상태 평균 혈장 농도를 제공하는 단위용량으로 투여된다.

[0358] 104. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 펩티드는 10 내지 100nM의 상기 펩티드의 정상 상태 평균 혈장 농도를 제공하는 단위용량으로 투여된다.

[0359] 105. 전술한 구체예들 중 어느 하나를 따르는 용도, 이때 상기 치료는 제 2형 당뇨병 또는 비만의 방지 및/또는 치료를 포함한다.

[0360] **실시예**

[0361] GLP-1 펩티드의 제조:

[0362] GLP-1 펩티드를 해당 기술분야의 숙련자에게 공지되어 있는 방법들을 따라, 예컨대 WO 2006/097537의 실시예 4

및 WO 2011/080103의 실시예 2에 기술된 것과 같이 제조하였다.

[0363] 일반적으로, GLP-1 펩티드를 재조합 발현에 의해, 예를 들면 대장균 또는 맥주효모균에서 제조하였다 (예컨대 WO 2008/034881). 다르게는 GLP-1 펩티드를 고전적인 펩티드 합성에 의해, 예컨대 t-Boc 또는 Fmoc 화학을 사용한 고체상 펩티드 합성 또는 다른 잘 수립되어 있는 기법들 (예컨대 Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999 참조) 또는 액상 합성에 의해 제조할 수 있다. 또 다르게는, 재조합 발현과 화학적 합성의 조합을 GLP-1 펩티드의 제조에 대해 사용할 수 있다 (예컨대 WO 2009/083549에 기술되어 있음). GLP-1 펩티드에 의한 화학적 변형은 예컨대 WO 2010/029159에 기술되어 있는 것과 같이 표준 아실화 기술에 의해 수행될 수 있다.

[0364] GLP-1 및 SNAC를 포함하는 정제 조성물의 제조:

[0365] GLP-1 펩티드 및 SNAC (나트륨 *N*-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴레이트)를 포함하는 정제 조성물을 해당 기술분야의 숙련자에게 공지되어 있는 방법에 따라 GLP-1 펩티드, SNAC, 미정질 셀룰로오스 (Avicel PH 101), 포비돈 K 90 (Kollidon 90F) 및 마그네슘 스테아레이트를 혼합하고, 예컨대 WO 2008/028859 (SNAC의 제조) 및 WO 2003/72195, PCT 출원 PCT/EP2013/055362 및 PCT 출원 PCT/EP2013/055363 (GLP-1 펩티드/SNAC 조성물의 제조 방법)에 기술되어 있는 것과 같이 롤러 압축함으로써 제조하였다.

[0366] LOCI를 사용한 혈장 샘플의 분석:

[0367] 혈장을 발광 산소 채널링 면역분석 (LOCI)을 사용하여 활성 펩티드 성분에 대해 분석하였다. LOCI 분석은 스트렙트아비딘으로 코팅된 공여 비즈와 활성 펩티드 성분의 중간-분자 영역에 결합된 단클론성 항체와 포합된 수용체 비즈를 사용한다. N-말단 에피토프에 특이적인 다른 단클론성 항체를 비오티닐화하였다. 분석에서 세 가지 반응물을 2-부위 면역-복합체를 형성하는 활성 펩티드 성분과 조합하였다. 복합체의 조명으로 수용체 비즈 안으로 연결되는 공여 비즈로부터 단일 산소가 방출되고 EnVision 플레이트 판독기에서 측정되는 화학발광이 야기된다. 빛의 양은 활성 펩티드 성분의 농도에 비례하였고 혈장 중의 정량의 하한선 (LLOQ)은 100pM이었다.

[0368] LC-MS를 사용한 혈장 샘플의 대체 분석:

[0369] 혈장을 해당 기술분야의 숙련자에게 공지되어 있는 것과 같이 LC-MS (액체 크로마토그래피-질량 분광학)를 사용하여 활성 펩티드 성분에 대해 분석하였다. LC-MS 시스템은 자동 샘플러 (Model Acq-SM), 펌프 (Model Acq-BSM), 칼럼 오븐 (Model Acq-SM), 검출기 (Model Acq-TUV) 및 LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher)로 이루어진 Waters Acquity UPLC 시스템 (Waters)으로 구성되었다. RP-HPLC 분리를 0.1% 포름산 중의 아세토니트릴의 선형 구배를 사용하고 CSH C18 칼럼 (Waters, 1x150 mm)을 사용하여 45℃에서 0.1ml/분의 유속으로 이루었다.

[0370] **실시예 1: SNAC 제제 중의 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37) (GLP-1 펩티드 1)**

[0371] 인간에게 p.o. 투여 후에 GLP-1 펩티드의 혈장 반감기를 측정하기 위하여 약물동력학적 연구를 수행하였다.

[0372] 대상에게 SNAC 제제 중의 GLP-1 펩티드 1을 p.o. 투여하였다. 혈액 샘플을 투여 후 예정된 시점에 채혈하고, 샘플을 GLP-1 펩티드의 농도에 대해 분석하였다. 이들 측정을 토대로 혈장 농도 대 시간 프로필을 도표화하고 데이터의 비-구획성 약물동력학적 분석을 수행하였다. 혈장 농도의 가변성을 C_{max}와 AUX 둘 다에 대한 %CV로서 측정하였다. 정제 조성물 중의 SNAC의 양은 300mg이었다. 그 결과를 하기 표 1에 나타낸다.

표 1

[0373]

GLP-1 펩티드 1의 투여 요법	%CV	
	AUC	Cmax
70일 동안 10 mg/일*	73% (70일)	74% (70일)
70일 동안 20 mg/일*	67% (69일)	62% (69일)
70일 동안 40 mg/일*	78% (69일)	80% (69일)
70일 동안 40 mg/일**	55% (69일)	54% (69일)
10 mg, 단일 용량*	105%	113%
*) 대상은 건강하였다. **) 대상은 제 2형 당뇨병에 걸려 있다.		

[0374] 이들 결과는 GLP-1 펩티드의 혈장 노출시 가변성이 10, 20 또는 40mg의 GLP-1 펩티드 1을 70일 동안 투여했을

때 10mg의 GLP-1 펩티드 1의 단일 용량을 인간에게 투여할 때와 비교하여 상당히 감소하였음을 보여준다.

[0375] **실시예 2: SNAC 제제 중의 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37) (GLP-1 펩티드 1)**

[0376] 비글 개에게 p.o. 투여 후에 GLP-1 펩티드의 혈장 반감기를 측정하기 위하여 약물동력학적 연구를 수행하였다.

[0377] 개에게 SNAC 제제 중의 GLP-1 펩티드 1을 p.o. 투여하였다. 혈액 샘플을 투여 후 예정된 시점에 채혈하고, 샘플을 GLP-1 펩티드의 농도에 대해 분석하였다. 이들 측정을 토대로 혈장 농도 대 시간 프로필을 도표화하고 데이터의 비-구획성 약물동력학적 분석을 수행하였다. GLP-1 펩티드의 혈장 농도의 가변성을 AUX에 대한 %CV로서 측정하였다. 정제 조성물 중의 SNAC의 양은 300mg이었다. 그 결과를 하기 표 2에 나타낸다.

표 2

[0378]

GLP-1 펩티드 1의 투여 요법	%CV AUC
7일 동안 5 mg/일	67%
15 mg, 단일 용량	131 내지 167%

[0379] 이들 결과는 GLP-1 펩티드의 혈장 노출시 가변성이 5mg의 GLP-1 펩티드 1을 7일 동안 투여했을 때 15mg의 GLP-1 펩티드 1의 단일 용량을 투여할 때와 비교하여 상당히 감소하였음을 보여준다.

[0380] **실시예 3: SNAC 제제 중의 $N^{\varepsilon 26}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}, $N^{\varepsilon 37}$-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}-[Aib^{8},Arg^{34},Lys^{37}]GLP-1(7-37)-OH (GLP-1 펩티드 2)**

[0381] 비글 개에게 p.o. 투여 후에 GLP-1 펩티드의 혈장 반감기를 측정하기 위하여 약물동력학적 연구를 수행하였다.

[0382] 개에게 SNAC 제제 중의 GLP-1 펩티드 2를 p.o. 투여하였다. 혈액 샘플을 투여 후 예정된 시점에 채혈하고, 샘플을 GLP-1 펩티드의 농도에 대해 분석하였다. 이들 측정을 토대로 혈장 농도 대 시간 프로필을 도표화하고 데이터의 비-구획성 약물동력학적 분석을 수행하였다. GLP-1 펩티드의 혈장 농도의 가변성을 AUX에 대한 %CV로서 측정하였다. 정제 조성물 중의 SNAC의 양은 300mg이었다. 그 결과를 하기 표 3에 나타낸다.

표 3

[0383]

GLP-1 펩티드 2의 투여 요법	%CV AUC
7일 동안 10 mg/일	33%
10 mg, 단일 용량	67%

[0384] 이들 결과는 GLP-1 펩티드의 혈장 노출시 가변성이 10mg의 GLP-1 펩티드 2를 7일 동안 투여했을 때 10mg의 GLP-1 펩티드 2의 단일 용량을 투여할 때와 비교하여 상당히 감소하였음을 보여준다.

[0385] 발명의 특정 특징들을 본원에서 예시하고 기술한 한편으로, 많은 변형, 치환, 변화 및 등가물들이 이제 해당 기술분야에 통상적인 기술을 가진 사람들에게 나타날 것이다. 그러므로 첨부된 청구범위는 그런 모든 변형 및 변화를 발명의 진정한 사상 내에 속하는 것으로서 포함하는 것으로 의도된 것이 인지되어야 한다.