



등록특허 10-2072202



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년01월31일
(11) 등록번호 10-2072202
(24) 등록일자 2020년01월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/26 (2006.01) *A61K 47/06* (2017.01)
A61K 47/48 (2006.01) *A61K 9/16* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7028164
- (22) 출원일자(국제) 2013년03월15일
심사청구일자 2018년02월22일
- (85) 번역문제출일자 2014년10월07일
- (65) 공개번호 10-2014-0138873
- (43) 공개일자 2014년12월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2013/055362
- (87) 국제공개번호 WO 2013/139694
국제공개일자 2013년09월26일
- (30) 우선권주장
12160743.6 2012년03월22일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2010020978 A1*
US20090124639 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 43 항

심사관 : 이예리

(54) 발명의 명칭 G L P-1 웨პ티드의 조성물 및 그것의 제조

(57) 요 약

본 발명은 제1 타입의 과립과 제2 타입의 과립을 포함하며, 상기 제1 타입의 과립은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하고 GLP-1 웨პ티드는 포함하지 않으며, 상기 제2 타입의 과립은 GLP-1 웨პ티드를 포함하고 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않는 제약 조성물, 뿐만 아니라 중간체 과립, 과립 및 조성물의 제조 방법, 및 의약에서 이들의 사용에 관한 것이다.

(30) 우선권주장

13153459.6 2013년01월31일

유럽특허청(EPO)(EP)

61/748,840 2013년01월04일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

제1 타입의 과립 및 제2 타입의 과립을 포함하는 제약 조성물로서, 상기 제1 타입의 과립은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하고 GLP-1 웨티드는 포함하지 않으며, 상기 제2 타입의 과립은 GLP-1 웨티드를 포함하고 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 포함하지 않는 제약 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 상기 염의 방출은 분석법 (I)를 사용한 용해시험에 의해서 결정되었을 때 상기 GLP-1 웨티드의 방출과 동시에거나 더 빠른 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 방출은 상기 용해 시험의 30분 이내에 결정되는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염의 용해된 양은 pH 2.5에서 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해서 결정되었을 때 최초 60분 이내에 최고인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염의 용해된 양은 최초 50분, 최초 40분 또는 최초 30분 이내에 최고인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 6

제 2 항에 있어서, 분석법 (I)를 사용한 상기 용해 시험은 pH 1.0-8.0 중 어느 하나에서 또는 pH 1.0, 2.5, 또는 6.8에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기 제1 타입의 과립과 상기 제2 타입의 과립은 상기 조성물 중 적어도 50%(w/w)를 이루는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 SNAC인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, GLP-1 웨티드는 일부만 결합 부분을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, GLP-1 웨티드는 N-엡실론26-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-카복시}-4-(17-카복시-헵타데칸오일)아미노]부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37) 또는 N-엡실론26-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카복시}-4-[10-(4-카복시페녹시)데칸오일아미노]부티릴아미노]에톡시}에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}, N-엡실론37-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카복시}-4-[10-(4-카복시-페녹시)데칸오일아미노]부티릴아미노]에톡시}에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}-[Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-OH인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 상기 제1 타입의 과립은 (i) 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트 또는 (ii) 필러로서 미세결

정질 셀룰로오스를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 상기 제 2 타입의 과립은 (i) 필러로서 미세결정질 셀룰로오스 또는 (ii) 바인더로서 포비돈을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 상기 제1 과립은 적어도 75% (w/w) 송달제, 10% (w/w) 미만의 윤활제, 및 20% 미만의 필러를 포함하고 GLP-1 웨티드를 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 상기 제1 과립은 적어도 80% (w/w) 송달제, 10% (w/w) 미만의 윤활제, 및 20% 미만의 필러를 포함하고 GLP-1 웨티드를 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 15

제 1 항에 있어서, 상기 제1 과립은 75-90% (w/w), 78-88% (w/w), 80-86% (w/w) 또는 82-84% (w/w) 송달제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 16

제 1 항에 있어서, 상기 제1 과립은 10% (w/w) 미만, 1-3% (w/w), 1.5-2.5% (w/w) 또는 1.9-2.3% (w/w) 윤활제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 17

제 1 항에 있어서, 상기 제1 과립은 20% (w/w) 미만, 10-20% (w/w), 12-18% (w/w) 또는 14-17% (w/w) 필러를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 18

제 1 항에 있어서, 상기 제2 과립은 GLP-1 웨티드, 적어도 15% (w/w) 필러 및 40% (w/w) 미만의 바인더를 포함하고 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 19

제 1 항에 있어서, 상기 제2 과립은 적어도 1% (w/w), 1-70% (w/w), 2-40% (w/w) 또는 4-30% (w/w) GLP-1 웨티드를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 20

제 1 항에 있어서, 상기 제2 과립은 적어도 20% (w/w), 40-80% (w/w) 또는 50-75% (w/w) 필러를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 21

제 1 항에 있어서, 상기 제2 과립은 30% (w/w) 미만, 5-30% (w/w), 10-28% (w/w) 또는 15-25% (w/w) 바인더를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 22

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 제1 타입 및 제2 타입의 과립을 포함하고, 제1 타입의 과립은 적어도 75% (w/w) 송달제, 10% (w/w) 미만의 윤활제, 20% 미만의 필러를 포함하며 GLP-1 웨티드를 포함하지 않고, 제2 타입의 과립은 GLP-1 웨티드, 적어도 15% (w/w) 필러, 40% (w/w) 미만의 바인더를 포함하며 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 23

N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법으로서, 상기 방법은

- a) GLP-1 웨티드를 필러 또는 바인더와 혼합하는 단계;
 - b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계; 및
 - c) 단계 b에서 얻어진 과립을 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하는 조성물과 혼합하는 단계;
- 를 포함하며,
단계 a의 혼합물은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않는 방법.

청구항 24

N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법으로서, 상기 방법은

- a) GLP-1 웨티드를 필러 또는 바인더와 혼합하는 단계;
- b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계;
- c) 단계 b에서 얻어진 과립을 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하는 조성물과 혼합하는 단계; 및
- d) 추가의 윤활제를 첨가하는 단계

를 포함하며,
단계 a의 혼합물은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않는 방법.

청구항 25

N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법으로서, 상기 방법은

- a) N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 윤활제 또는 필러와 혼합하는 단계;
 - b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계; 및
 - c) 단계 b에서 얻어진 과립을 GLP-1 웨티드를 포함하는 조성물과 혼합하는 단계;
- 를 포함하며,
단계 a의 혼합물은 GLP-1 웨티드를 포함하지 않는 방법.

청구항 26

N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법으로서, 상기 방법은

- a) N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 윤활제 또는 필러와 혼합하는 단계;
 - b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계;
 - c) 단계 b에서 얻어진 과립을 GLP-1 웨티드를 포함하는 조성물과 혼합하는 단계; 및
 - d) 추가의 윤활제를 첨가하는 단계
- 를 포함하며,
단계 a의 혼합물은 GLP-1 웨티드를 포함하지 않는 방법.

청구항 27

N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법으로서,

상기 방법은

- a) GLP-1 웨티드를 필러 또는 바인더와 혼합하는 단계;
 - b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계;
 - c) N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 윤활제 또는 필러를 혼합하는 단계;
 - d) 단계 c의 혼합물의 건조 과립화 단계; 및
 - e) 단계 b에서 얻어진 과립을 단계 d에서 얻어진 과립과 혼합하는 단계;
- 를 포함하며,

단계 a의 혼합물은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않고, 단계 c의 혼합물은 GLP-1 웨티드를 포함하지 않는 방법.

청구항 28

N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법으로서, 상기 방법은

- a) GLP-1 웨티드를 필러 또는 바인더와 혼합하는 단계;
- b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계;
- c) N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 선택적으로 윤활제 또는 필러를 혼합하는 단계;
- d) 단계 c의 혼합물의 건조 과립화 단계;
- e) 단계 b에서 얻어진 과립을 단계 d에서 얻어진 과립과 혼합하는 단계; 및
- f) 추가의 윤활제를 첨가하는 단계;

를 포함하며,

단계 a의 혼합물은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않고, 단계 c의 혼합물은 GLP-1 웨티드를 포함하지 않는 방법.

청구항 29

제 23 항에 있어서, (i) 상기 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 SNAC, (ii) 상기 GLP-1 웨티드는 알부민 결합 부분을 포함, 또는 (iii) 상기 GLP-1 웨티드는 세마글루타이드(semaglutide)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제 23 항에 있어서, (i) 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, (ii) 상기 바인더는 포비돈, 또는 (iii) 상기 필러는 미세결정질 셀룰로오스인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제 23 항에 있어서, 상기 건조 과립화는 롤러 암밀인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제 23 항에 정의된 방법에 의해서 얻어진 제약 조성물.

청구항 33

삭제

청구항 34

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 적어도 60% (w/w), 65-75% (w/w), 60-80% (w/w), 또는 50-90% (w/w) 송달제

를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 35

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 적어도 70% (w/w) 또는 70-80% (w/w) 송달제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 36

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 0.1-10% (w/w), 0.2-4% (w/w) 또는 0.5-3% (w/w) 바인더를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 37

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 5-40% (w/w), 10-30% (w/w) 또는 5-25% (w/w) 필러를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 38

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 0.1-10% (w/w), 0.5-5% (w/w), 1-3.5% (w/w) 또는 1% (w/w) 윤활제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 39

제 1 항에 있어서, 상기 GLP-1 펩티드는 세마글루타이드인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 40

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 정제, 캡슐 및 액체로 구성된 군으로부터 선택된 고체 제형의 형태인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 41

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 정제의 형태이고, 정제의 중량은 150mg 내지 1000mg 범위, 300-600mg 범위 또는 350-450mg 범위인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 42

당뇨병 또는 비만의 치료를 위한 제 1 항 내지 제 22 항 또는 제 34 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 규정된 조성물.

청구항 43

당뇨병 또는 비만의 치료를 위한 제 1 항 내지 제 22 항 또는 제 34 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 규정된 조성물에 있어서, 상기 조성물은 경구 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 44

제 42 항에 있어서, 상기 당뇨병은 제2형 당뇨병인 것을 특징으로 하는 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 GLP-1과 같은 약학적 활성제, 및 송달제를 포함하는 조성물, 뿐만 아니라 이들의 제조 및 의료 분야에서의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 단백질과 펩티드의 경구 송달에서 주요한 도전과제 중 하나는 이를 화합물이 위장관의 막을 가로질러 쉽게 수송

될 수 없다는 점이다. 송달제인 SNAC는 경구 투여된 웨티드의 생체이용률을 개선하는 것으로 이미 밝혀졌다. 본 발명은 이러한 웨티드, 특히 GLP-1 웨티드의 조성물의 경구 투여에 의한 생체이용률의 추가의 개선에 관한 것이다.

발명의 내용

[0003]

한 구체예에서, 본 발명은 제1 타입 및 제2 타입의 과립을 포함하는 제약 조성물에 관한 것으로서, 상기 제1 타입의 과립은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하고 GLP-1 웨티드는 포함하지 않으며, 상기 제2 타입의 과립은 GLP-1 웨티드를 포함하고 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, 용어 "과립"은 큰 둉어리로 뭉친 작은 입자들을 말한다.

[0004]

한 구체예에서, 본 발명은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 a) GLP-1 웨티드를 필러 및/또는 바인더와 혼합하는 단계; b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계; c) 단계 b에서 얻어진 과립을 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하는 조성물과 혼합하는 단계; 및 d) 선택적으로 추가의 윤활제를 첨가하는 단계를 포함하며, 여기서 단계 a의 혼합물은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않는다.

[0005]

한 구체예에서, 본 발명은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 a) N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 윤활제 및/또는 필러와 혼합하는 단계; b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계; c) 단계 b에서 얻어진 과립을 GLP-1 웨티드를 포함하는 조성물과 혼합하는 단계; 및 d) 선택적으로 추가의 윤활제를 첨가하는 단계를 포함하며, 여기서 단계 a의 혼합물은 GLP-1 웨티드를 포함하지 않는다.

[0006]

한 구체예에서, 본 발명은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 a) GLP-1 웨티드를 필러 및/또는 바인더와 혼합하는 단계; b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계; c) N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 선택적으로 윤활제 및/또는 필러를 혼합하는 단계; d) 단계 c의 혼합물의 건조 과립화 단계; e) 단계 b에서 얻어진 과립을 단계 d에서 얻어진 과립과 혼합하는 단계; 및 f) 선택적으로 추가의 계면활성제를 첨가하는 단계를 포함하며, 여기서 단계 a의 혼합물은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않고, 단계 c의 혼합물은 GLP-1 웨티드를 포함하지 않는다.

[0007]

한 구체예에서, 본 발명은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 윤활제, 선택적으로 필러를 포함하고 GLP-1 웨티드를 포함하지 않는 과립에 관한 것이다. 한 구체예에서, 본 발명은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하는 과립의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 a) N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염(예컨대 SNAC)을 윤활제 및/또는 필러와 혼합하는 단계; 및 b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계를 포함하며, 여기서 단계 a의 혼합물은 GLP-1 웨티드를 포함하지 않는다.

[0008]

한 구체예에서, 본 발명은 GLP-1 웨티드, 필러, 바인더를 포함하고 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않는 과립에 관한 것이다. 한 구체예에서, 본 발명은 GLP-1 웨티드를 포함하는 과립의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 a) GLP-1 웨티드, 선택적으로 필러 및/또는 바인더를 혼합하는 단계; 및 b) 단계 a의 혼합물을 롤러 압밀(roller compacting)하는 단계를 포함하며, 여기서 단계 a의 혼합물은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않는다.

[0009]

한 구체예에서, 본 발명은 본원에 규정된 방법에 의해서 얻어진 제약 조성물 또는 과립에 관한 것이다.

[0010]

한 구체예에서, 본 발명은 의료 분야에 사용하기 위한, 예컨대 당뇨병 또는 비만의 치료를 위한 본원에 규정된 조성물 또는 과립에 관한 것이며, 상기 조성물은 경구 투여된다. 한 구체예에서, 본 발명은 필요한 환자에게 본원에 규정된 조성물을 투여하는 것을 포함하는 당뇨병 또는 비만의 치료를 위한 방법에 관한 것이며, 상기 조성물은 경구 투여된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011]

본 발명자들은 놀랍게도 동일한 조성물(즉, 동일한 종류와 동일한 양의 부형제와 송달제)로부터 제조된 정제들의 용해 특성이 정제가 형성된 과립의 디자인에 의해서 결정된다는 것을 발견했다.

[0012]

또한, 본 발명자들은 용해 거동이 놀랍게도 조성물, 예컨대 정제로부터 GLP-1 웨티드의 생체이용률에 대해 현저한 효과를 가진다는 것을 발견했다. 따라서, 본 발명자들은 다양한 과립 디자인으로부터 제조된 고체 정제의 생체

이용률이 시험관내 데이터, 즉 용해 데이터로부터 예측될 수 있다는 것을 밝혔다. 한 구체예에서, 본 발명은 GLP-1 웨티드의 생체이용률이 개선된 조성물, 과립 및 이들의 제조 방법을 제공한다.

[0013] 일반적으로, 본원에서 사용된 용어 "생체이용률"은, 그대로 또는 다른 활성 형태로 전신 순환에 도달한 활성 제약 원료(API) 및/또는 활성 부분, 예컨대 본원에 규정된 GLP-1 웨티드의 투여된 용량(dose)의 비율을 말한다. 정의에 의하면, API 및/또는 활성 부분이 정맥내 투여되었을 때 그것의 생체이용률은 100%이다. 그러나, 그것이 다른 경로(예컨대 경구)를 통해서 투여되었을 때 그것의 생체이용률은 감소한다(불완전한 흡수 및/또는 1차-통과 대사작용으로 인하여). 생체이용률에 대한 지식은 투여 경로가 정맥내 경로가 아닌 경우 투약량(dosage)을 계산할 때 중요하다.

[0014] 절대 경구 생체이용률은 정맥내 투여 후에 API의 노출과 비교하여 경구 투여 후 전신 순환계에서 API 및/또는 활성 부분의 상대적 노출(시간에 대한 혈장 농도 곡선에서 곡선 아래 면적으로 추산됨)로서 계산된다.

제약 조성물

[0016] 일부 구체예에서, 본 발명은 제1 타입 및 제2 타입의 과립을 포함하는 제약 조성물에 관한 것으로서, 상기 제1 타입의 과립은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하고, 상기 제2 타입의 과립은 GLP-1 웨티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 타입의 과립은 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 타입의 과립은 필러, 예컨대 미세결정질 셀룰로오스를 더 포함한다. 따라서, 제1 타입의 과립은 윤활제 및 선택적으로 필러를 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 제2 타입의 과립은 필러, 예컨대 미세결정질 셀룰로오스를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 제2 타입의 과립은 바인더, 예컨대 포비돈을 더 포함한다. 따라서, 제2 타입의 과립은 필러 및 선택적으로 바인더를 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 과립외 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트를 더 포함한다.

[0017] 일부 구체예에서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산은 "NAC"로 언급된다.

[0018] 일부 구체예에서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하는 제1 타입의 과립은 GLP-1 웨티드를 함유하지 않는다. 일부 구체예에서, GLP-1 웨티드를 제2 타입의 과립은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 함유하지 않는다. 일부 구체예에서, 제약 조성물은 제1 타입 및 제2 타입의 과립을 포함하며, 상기 제1 타입의 과립은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하고 GLP-1 웨티드는 포함하지 않으며, 상기 제2 타입의 과립은 GLP-1 웨티드를 포함하고 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 포함하지 않는다.

[0019] 일부 구체예에서, 용어 "과립"은 더 큰 입자로 뭉친 입자들을 말한다.

[0020] 일부 구체예에서, 본 발명은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물에 관한 것으로서, 분석법 (I)을 사용한 용해 시험에 의해 결정되었을 때 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 상기 염의 방출은 상기 GLP-1 웨티드의 방출과 동시에거나 더 빠르다. 일부 구체예에서, 본 발명은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물에 관한 것으로서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 상기 염의 방출은 상기 GLP-1 웨티드의 방출과 동시에거나 더 빠르다.

[0021] 일부 구체예에서, 용어 "방출"은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산을 언급하며 사용되고 선택적으로 GLP-1의 웨티드의 방출과 비교되었을 때, 분석법 (I)을 사용한 용해 시험에 의해 결정되었을 때 30분 이내, 예컨대 25, 20, 15분 이내, 또는 예컨대 10분 이내 또는 5분 이내에 결정된다. 따라서, 방출은 분석법 (I)을 사용한 용해 시험의 30분 이내에 결정될 수 있다. 일부 구체예에서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 상기 염의 방출은 상기 GLP-1 웨티드의 방출"보다 빠르다"고 언급되었을 때, 분석법 (I)을 사용한 용해 시험에 의해 결정되었을 때 30분 이내, 예컨대 25, 20, 15분 이내, 또는 예컨대 10분 또는 5분 이내에 결정된다. 일부 구체예에서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 상기 염의 방출은 상기 GLP-1 웨티드의 방출"보다 빠르다"고 언급되었을 때, pH 2.5에서 분석법 (I)을 사용한 용해 시험에 의해 결정되었을 때 30분 이내, 예컨대 25, 20, 15분 이내, 또는 예컨대 10분 또는 5분 이내에 결정된다.

[0022] 일부 구체예에서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 상기 염의 방출은 상기 GLP-1 웨티드의 방출"과 동시에"로 언급되었을 때, 분석법 (I)을 사용한 용해 시험에 의해 결정되었을 때 30분 이내, 예컨대 25, 20, 15분 이내, 또는 예컨대 10분 또는 5분 이내에 결정된다. 일부 구체예에서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 상기 염의 방출은 상기 GLP-1 웨티드의 방출"과 동시에"로 언급되었을 때, pH 2.5에서 분석법 (I)을 사용한 용해 시험에 의해 결정되었을 때 30분 이내, 예컨대 25, 20, 15분 이내, 또는 예컨대 10분 또는 5분 이

내에 결정된다.

[0023]

일부 구체예에서, 본 발명은 선행 청구항들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물에 관한 것으로서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 용해된 염의 양이 pH 2.5에서 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해 결정되었을 때 최초 60분 이내에 최고를 기록한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 제약 조성물에 관한 것으로서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 용해된 염의 양이 pH 2.5에서 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해 결정되었을 때 최초 30분 이내에 최고를 기록한다. 일부 구체예에서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 용해된 염의 양은 pH 2.5에서 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해 결정되었을 때 55분 이내, 예컨대 50, 45 또는 40분 이내에 최고를 기록한다. 일부 구체예에서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 용해된 염의 양은 pH 2.5에서 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해 결정되었을 때 39 또는 38분 이내, 예컨대 37, 36 또는 35분 이내에 최고를 기록한다. 일부 구체예에서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 용해된 염의 양은 pH 2.5에서 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해 결정되었을 때 34분 이내, 예컨대 33, 32 또는 31분 이내에 최고를 기록한다. 일부 구체예에서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 용해된 염의 양은 pH 2.5에서 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해 결정되었을 때 31분 이내, 예컨대 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 또는 60분 이내에 최고를 기록한다.

[0024]

일부 구체예에서, 조성물은 건조 과립화에 의해서 제조된 과립을 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 롤러 압밀에 의해서 제조된 과립을 포함한다. 일부 구체예에서, 롤러 압밀 과정으로부터의 몰딩이 과립으로 분쇄된다. 본원에서 사용된 용어 "조성물"은 제약 조성물을 말한다.

[0025]

일부 구체예에서, 조성물은 고체 제형(dosage form)의 형태이다. 일부 구체예에서, 조성물은 정제의 형태이다. 일부 구체예에서, 조성물은 캡슐의 형태이다. 일부 구체예에서, 조성물은 샤ퟐ(sachet)의 형태이다.

[0026]

일부 구체예에서, 조성물 또는 과립은 적어도 하나의 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "부형제"는 광범하게 활성 치료 원료(들) 이외의 다른 어떤 성분을 말한다. 부형제는 불활성 물질일 수 있으며, 이것은 실질적으로 그 자체로는 어떤 치료 및/또는 예방 효과를 갖지 않는다는 의미에서 불활성이다. 부형제는 다양한 목적으로 소용될 수 있으며, 예를 들어 송달제, 흡수증진제, 비히클, 필러(회석제라고도 알려져 있다), 바인더, 윤활제, 활택제, 봉해제, 결정화지연제, 산성화제, 알킬화제, 보존제, 항산화제, 완충제, 퀼레이트화제, 복합체화제, 계면활성제, 유화 및/또는 용해제, 감미제, 습윤제, 안정제, 착색제, 향미제로서, 및/또는 투여, 및/또는 활성 물질의 흡수를 개선하기 위해서 사용될 수 있다. 당업자는 통상적인 실험에 의해서 어떤 과도한 부담 없이 고체 경구 제형의 구체적인 원하는 특성과 관련하여 전술한 부형제 중 하나 이상을 선택할 수 있다. 사용된 각 부형제의 양은 본 분야의 종래의 범위 내에서 변할 수 있다. 경구 제형의 조제에 사용될 수 있는 기술 및 부형제는 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed., Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2009); Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 21th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)에 설명된다.

[0027]

일부 구체예에서, 조성물 또는 과립은 필러, 예컨대 락토오스(예를 들어, 분무건조 락토오스, α -락토오스, β -락토오스, Tabletose®, 각종 등급 Pharmatose®, Microtose® 또는 Fast-FloC®), 미세결정질 셀룰로오스(각종 등급 Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® 또는 Solka-Floc®), 다른 셀룰로오스 유도체들, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 텍스트란, 텍스트란, 말토텍스트란, 텍스트로오스, 프력토오스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 수크로오스, 당, 녹말 또는 변성 녹말(감자녹말, 옥수수녹말 및 쌀녹말을 포함한다), 인산칼슘(예를 들어, 제1인산칼슘, 인산수소칼슘, 인산이칼슘 수화물), 황산칼슘, 탄산칼슘, 또는 알긴산나트륨을 포함한다. 일부 구체예에서, 필러는 미세결정질 셀룰로오스, 예컨대 Avicel PH 101이다.

[0028]

일부 구체예에서, 조성물 또는 과립은 바인더, 예컨대 락토오스(예를 들어, 분무건조 락토오스, α -락토오스, β -락토오스, Tabletose®, 각종 등급 Pharmatose®, Microtose® 또는 Fast-FloC®), 미세결정질 셀룰로오스(각종 등급 Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® 또는 Solka-Floc®), 하이드록시프로필셀룰로오스, L-하이드록시프로필셀룰로오스(저-치환), 하이프로멜로오스(HPMC)(예를 들어, Shin-Etsu, Ltd의 Methocel E, F 및 K, Metolose SH, 예컨대 예를 들어 4,000 cps 등급 Methocel E 및 Metolose 60 SH, 4,000 cps 등급 F 및 Metolose 65 SH, 4,000, 15,000 및 100,000 cps 등급 Methocel K; 및 4,000, 15,000, 39,000 및 100,000 cps 등급 Metolose 90 SH), 메틸셀룰로오스 중합체(예컨대 예를 들어, Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M), 하이드록시에틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 다른 셀룰로오스 유도체들, 수크로오스, 텍스트란, 말토텍스트란, 녹말 또는 변성 녹말(감자녹말, 옥수수녹말 및 쌀녹말을 포함한

다), 락트산칼슘, 탄산칼슘, 아카시아, 알긴산나트륨, 아가, 카라게난, 젤라틴, 구아검, 펙틴, PEG, 또는 포비돈을 포함한다. 일부 구체예에서, 바인더는 포비돈, 예컨대 포비돈 K 90이다.

[0029] 일부 구체예에서, 조성물 또는 과립은 봉해제, 예컨대 알긴산, 알긴산염, 미세결정질 셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 다른 셀룰로오스 유도체들, 크로스카멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크릴린 칼륨, 나트륨녹말 글리콜레이트, 녹말, 예비-젤라틴화된 녹말, 또는 카복시메틸 녹말(예를 들어, Primogel10 및 Explotab®)을 포함한다.

[0030] 일부 구체예에서, 조성물 또는 과립은 윤활제, 예컨대 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 다른 금속계 스테아레이트, 활석, 왁스, 글리세라이드, 경량 미네랄 오일, 글리세릴베헤네이트, 수소화 식물유, 나트륨 스테아릴푸마레이트, 폴리에틸렌글리콜, 알킬 살레이트, 또는 나트륨 벤조에이트를 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물 또는 과립은 윤활제, 예컨대 마그네슘 실리케이트, 활석, 또는 콜로이드 실리카를 포함한다. 일부 구체예에서, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0031] 일부 구체예에서, 조성물 또는 과립은 결정화지연제, 예컨대 포비돈 등; 용해제(계면활성제라고도 알려져 있다), 예컨대 음이온성 계면활성제(예를 들어, 포비돈 또는 Pluronic), 양이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, 및/또는 양성이온성 계면활성제; 염료 및 안료를 포함하는 착색제, 예컨대 산화철 레드 또는 엘로우, 이산화티타늄, 및/또는 활석; 및/또는 pH 제어제, 예컨대 시트르산, 타르타르산, 푸마르산, 시트르산나트륨, 제2인산칼슘, 및/또는 제2인산나트륨으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 포함한다.

[0032] 일부 구체예에서, 조성물은 적어도 60% (w/w) 송달제, 10% (w/w) 미만의 바인더, 5-40% (w/w) 필러, 및 10% (w/w) 미만의 윤활제를 포함한다.

[0033] 일부 구체예에서, 조성물은 적어도 60% (w/w), 예컨대 65-75% (w/w), 60-80% (w/w), 또는 50-90% (w/w) 송달제를 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 적어도 70% (w/w), 예컨대 70-80% (w/w) 송달제를 포함한다.

[0034] 일부 구체예에서, 조성물은 0.1-10% (w/w), 예컨대 0.2-4% (w/w) 또는 0.5-3% (w/w) 바인더를 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 1.5-2.5% (w/w), 예컨대 1.7-2.3% (w/w), 1.8-2.2% (w/w), 또는 1.9-2.1% (w/w) 바인더를 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 1% (w/w) 또는 2% (w/w) 바인더를 포함한다.

[0035] 일부 구체예에서, 조성물은 5-40% (w/w), 예컨대 10-30% (w/w) 또는 5-25% (w/w) 필러를 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 10-25% (w/w), 예컨대 17-23% (w/w), 18-22% (w/w), 또는 19-21% (w/w) 필러를 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 10.9% (w/w) 또는 18% (w/w) 필러를 포함하거나, 또는 19.5% (w/w) 또는 20.5 (w/w) 필러를 포함한다.

[0036] 일부 구체예에서, 조성물은 0.1-10% (w/w) 또는 0.5-5% (w/w), 예컨대 1-3.5% (w/w) 또는 1% (w/w) 윤활제를 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 1.5-3% (w/w), 예컨대 2.1-2.7% (w/w), 2.2-2.6% (w/w) 또는 2.3-2.5% (w/w) 윤활제를 포함한다.

[0037] 또 추가로, 본 발명의 조성물 또는 과립은 인슐리노트로피 화합물의 경우 조제물에 대해 본 분야에 공지된 대로 조제될 수 있다.

[0038] 조성물 또는 과립은 몇 가지의 제형으로, 예를 들어 정제; 경질 캡슐과 같은 캡슐, 샤ퟛ 또는 분말로 투여될 수 있다. 조성물 또는 과립은, 예를 들어 안정성 및/또는 용해성을 개선하거나 또는 생체이용률을 더 개선하기 위해서, 약물 캐리어나 약물 송달 시스템에 더 화합될 수 있다.

[0039] 일부 구체예에서, 정제의 중량은 150mg 내지 1000mg 범위, 예컨대 300-600mg 또는 350-450mg 범위이다.

[0040] 일부 구체예에서, 본 발명은 적어도 75% (w/w) 송달제, 10% (w/w) 미만의 윤활제, 및 선택적으로 20% 미만의 필러를 포함하고 GLP-1 웨티드를 포함하지 않는 제1 과립에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 본 발명은 적어도 80% (w/w) 송달제, 10% (w/w) 미만의 윤활제, 및 선택적으로 20% 미만의 필러를 포함하고 GLP-1 웨티드를 포함하지 않는 제1 과립에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 제1 과립은 75-90% (w/w), 예컨대 78-88% (w/w), 80-86% (w/w) 또는 82-84% (w/w) 송달제를 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 과립은 10% (w/w) 미만, 예컨대 1-3% (w/w), 1.5-2.5% (w/w) 또는 1.9-2.3% (w/w) 윤활제를 포함하고, 일부 구체예에서, 제1 과립은 20% 미만, 예컨대 10-20% (w/w), 12-18% (w/w) 또는 14-17% (w/w) 필러를 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 과립은 GLP-1 웨티드를 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, 과립은 적어도 80% (w/w) 송달제, 10% (w/w) 미만의 윤활제, 및 선택적으로 20% 미만의 필러를 포함한다.

[0041] 일부 구체예에서, 본 발명은 GLP-1 웨티드, 적어도 15% (w/w) 필러 및 40% (w/w) 미만의 바인더를 포함하고 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않는 제2 과립에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 제2 과립은 적어도 1%, 예컨대 1-70% (w/w), 2-40% (w/w) 또는 4-30% (w/w) GLP-1 웨티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 제2 과립은 적어도 20%, 예컨대 40-80% (w/w) 또는 50-75% (w/w) 필러를 포함한다. 일부 구체예에서, 제2 과립은 30% 미만, 예컨대 5-30% (w/w), 10-28% (w/w) 또는 15-25% (w/w) 바인더를 포함한다. 일부 구체예에서, 제2 과립은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, 과립은 GLP-1 웨티드, 적어도 15% (w/w) 필러 및 40% (w/w) 미만의 바인더를 포함한다. 일부 구체예에서, 과립은 GLP-1 웨티드, 적어도 50% (w/w) 필러 및 40% (w/w) 미만의 바인더를 포함한다.

[0042] 일부 구체예에서, 본 발명은 제1 타입 및 제2 타입의 과립을 포함하는 조성물에 관한 것으로서, 제1 타입의 과립은 적어도 75% (w/w) 송달제, 10% (w/w) 미만의 윤활제, 선택적으로 20% 미만의 필러를 포함하며 GLP-1 웨티드를 포함하지 않고, 제2 타입의 과립은 GLP-1 웨티드, 적어도 15% (w/w) 필러, 40% (w/w) 미만의 바인더를 포함하며 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, 본 발명은 제1 타입 및 제2 타입의 과립을 포함하는 조성물에 관한 것으로서, 제1 타입의 과립은 적어도 75% (w/w) 송달제, 10% (w/w) 미만의 윤활제, 20% 미만의 필러를 포함하며 GLP-1 웨티드를 포함하지 않고, 제2 타입의 과립은 GLP-1 웨티드, 적어도 15% (w/w) 필러, 40% (w/w) 미만의 바인더를 포함하며 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, 본 발명은 제1 타입 및 제2 타입의 과립을 포함하는 조성물에 관한 것으로서, 제1 타입의 과립은 적어도 75% (w/w) 송달제, 10% (w/w) 미만의 윤활제를 포함하며 GLP-1 웨티드를 포함하지 않고, 제2 타입의 과립은 GLP-1 웨티드, 적어도 15% (w/w) 필러, 40% (w/w) 미만의 바인더를 포함하며 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않는다.

제약 조성물의 제조 방법

[0044] 본 발명의 조성물은 본 분야에 공지된 대로 제조될 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물 또는 과립은 본원 실시예에 설명된 대로 제조될 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 정제로 압착되기 전에 과립화될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 과립은 건조 과립화에 의해, 예컨대 롤러 압밀에 의해서 제조된다. 일부 구체예에서, 롤러 압밀 과정으로부터의 몰딩이 과립으로 분쇄된다. 조성물은 하나 이상의 과립내 부분 및 과립외 부분을 포함할 수 있으며, 과립내 부분은 과립화되고, 과립외 부분은 과립화 후 첨가된다. 제1 과립내 부분은 GLP-1 웨티드 및 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있고, 제2 과립내 부분은 송달제 및 선택적으로 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있다. 제1 과립내 부분은 GLP-1 웨티드, 필러 및/또는 바인더를 포함할 수 있고, 제2 과립내 부분은 송달제, 윤활제 및 필러를 포함할 수 있다. 제1 과립내 부분은 GLP-1 웨티드, 필러 및/또는 바인더를 포함할 수 있고, 제2 과립내 부분은 송달제, 윤활제 및/또는 필러를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 제1 과립내 부분은 GLP-1 아고니스트(즉, GLP-1 웨티드), 미세결정질 셀룰로오스 및/또는 포비돈을 포함하고, 제2 과립내 부분은 송달제, 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정질 셀룰로오스를 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 과립내 부분은 GLP-1 아고니스트(즉, GLP-1 웨티드), 미세결정질 셀룰로오스 및/또는 포비돈을 포함하고, 제2 과립내 부분은 송달제, 마그네슘 스테아레이트 및/또는 미세결정질 셀룰로오스를 포함한다. 과립외 부분은 윤활제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 과립외 부분은 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 일부 구체예에서, 용어 "필러 및/또는 바인더" 또는 "필러 및/또는 한 바인더"는 필러 및 선택적으로 바인더를 말한다. 일부 구체예에서, 용어 "윤활제 및 필러" 또는 "윤활제 및/또는 필러"는 윤활제 및 선택적으로 필러를 말한다.

[0045] 정제화 물질의 건조 블렌드를 제조하기 위해 다양한 성분들이 청량되고, 선택적으로 덩어리가 제거된 후 조합된다. 성분들의 혼합은 균질한 블렌드가 얻어질 때까지 수행될 수 있다.

[0046] 정제화 물질에 과립이 사용되어야 한다면, 과립은 당업자에게 공지된 방식으로, 예를 들어 제약학적 활성제 및/또는 송달제가 부형제와 함께 압밀되어 비교적 큰 몰딩, 예를 들어 슬러그 또는 리본을 형성하는 건조 과립화 기술에 의해서 생성될 수 있으며, 이것은 그라인딩에 의해서 분쇄되고, 그라인딩된 물질이 정제화 물질로서 사용되어 이후 정제로 압착된다. 건조 과립화를 위한 적합한 장비는, 제한은 아니지만, Gerteis의 롤러 압밀 장치, 예컨대 Gerteis MINI-PACTOR를 포함한다.

[0047] 정제화 물질을 고체 경구 제형, 예를 들어 정제로 압착하기 위해서 정제 프레스가 사용될 수 있다. 정제화 프레스에서 정제화 물질이 다이 공동에 채워진다(예를 들어, 힘 공급 또는 중력 공급). 다음에, 정제화 물질이 압력하에 편치에 의해서 압착된다. 이어서, 결과의 압밀품, 또는 정제가 정제화 프레스로부터 토출된다. 상기 언급된 압착 과정은 이어서 본원에서 "압착 과정"이라고 언급된다. 적합한 정제 과정은, 제한은 아니지만, 회전 정제 프레스 및 편심 정제 프레스를 포함한다. 정제 프레스의 예들은, 제한은 아니지만, Fette 102i(Fette

GmbH), Korsch XL100, Korsch PH 106 회전 정제 프레스(Korsch AG, 독일), Korsch EK-0 편심 정제 프레스(Korsch AG, 독일) 및 Manesty F-Press(Manesty Machines Ltd., 영국)을 포함한다.

[0048] 일부 구체예에서, 정제 제조 방법은 i) GLP-1 아고니스트(즉, GLP-1 펩티드), 필러 및 바인더를 포함하는 혼합물의 건조 과립화; ii) 송달제, 윤활제 및 필러를 포함하는 혼합물의 건조 과립화; iii) 과립과 윤활제의 혼합; 및 iv) 블렌드의 정제로의 압착을 포함한다. 일부 구체예에서, 정제 제조 방법은 i) GLP-1 아고니스트(즉, GLP-1 펩티드), 필러 및 바인더를 포함하는 혼합물의 건조 과립화; ii) 송달제, 윤활제 및 필러를 포함하는 혼합물의 건조 과립화; iii) 과립과 윤활제의 혼합; 그리고 다음에 iv) 블렌드의 정제로의 압착을 포함한다.

[0049] 일부 구체예에서, 본 발명은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 펩티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 a) GLP-1 펩티드를 필러 및/또는 바인더와 혼합하는 단계; b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계; c) 단계 b에서 얻어진 과립을 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하는 조성물과 혼합하는 단계; 및 d) 선택적으로 추가의 윤활제를 첨가하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 펩티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 a) N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 윤활제 및/또는 필러와 혼합하는 단계; b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계; c) 단계 b에서 얻어진 과립을 GLP-1 펩티드를 포함하는 조성물과 혼합하는 단계; 및 d) 선택적으로 추가의 계면활성제를 첨가하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 펩티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 a) GLP-1 펩티드를 필러 및/또는 바인더와 혼합하는 단계; b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계; c) N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 선택적으로 윤활제 및/또는 필러를 혼합하는 단계; d) 단계 c의 혼합물의 건조 과립화 단계; e) 단계 b에서 얻어진 과립을 단계 d에서 얻어진 과립과 혼합하는 단계; 및 f) 선택적으로 추가의 윤활제를 첨가하는 단계를 포함한다.

[0050] 한 구체예에서, 본 발명은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 펩티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 a) GLP-1 펩티드를 필러 및/또는 바인더와 혼합하는 단계; b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계; c) N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 선택적으로 윤활제 및/또는 필러를 혼합하는 단계; d) 단계 c의 혼합물의 건조 과립화 단계; e) 단계 b에서 얻어진 과립을 단계 d에서 얻어진 과립과 혼합하는 단계; 및 f) 선택적으로 추가의 윤활제를 첨가하는 단계를 포함하며, 여기서 단계 a의 혼합물은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않고, 단계 c의 혼합물은 GLP-1 펩티드를 포함하지 않는다.

[0051] 한 구체예에서, 본 발명은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 윤활제, 선택적으로 필러를 포함하고 GLP-1 펩티드는 포함하지 않는 과립에 관한 것이다. 한 구체예에서, 본 발명은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하는 과립의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 a) N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염(예컨대 SNAC)을 윤활제 및/또는 필러와 혼합하는 단계; 및 b) 단계 a의 혼합물을 롤러 압밀하는 단계를 포함하며, 여기서 단계 a의 혼합물은 GLP-1 펩티드를 포함하지 않는다.

[0052] 한 구체예에서, 본 발명은 GLP-1 펩티드, 필러, 바인더를 포함하고, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 포함하지 않는 과립에 관한 것이다. 한 구체예에서, 본 발명은 GLP-1 펩티드를 포함하는 과립의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 a) GLP-1 펩티드, 선택적으로 필러 및/또는 바인더를 혼합하는 단계; 및 b) 단계 a의 혼합물을 롤러 압밀하는 단계를 포함하며, 여기서 단계 a의 혼합물은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않는다.

[0053] 일부 구체예에서, 건조 과립화 전에 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 윤활제 및/또는 필러와 혼합하는 것을 포함하는 혼합 단계는 적어도 20분의 기간을 가진다. 일부 구체예에서, 건조 과립화 전에 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 윤활제 및/또는 필러와 혼합하는 것을 포함하는 혼합 단계는 적어도 30분 또는 적어도 40분, 예컨대 50분의 기간을 가진다. 일부 구체예에서, GLP-1 펩티드를 포함하는 제1 타입의 과립을 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하는 제2 타입의 과립과 혼합하는 것을 포함하는 혼합 단계는 적어도 15분 또는 적어도 20분, 예컨대 적어도 25분 또는 적어도 30분의 기간을 가진다.

[0054] 일부 구체예에서, 본 발명은 본원에 규정된 방법에 의해서 얻어진 제약 조성물에 관한 것이다.

[0055] 일부 구체예에서, 본 발명은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 윤활제를 포함하는 과립에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 과립은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 윤활제, 및 필러를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 GLP-1 펩티드, 필러, 및 바인더를 포함하는 과립에 관한 것이다. 일부 구체

예에서, 과립은 본원에 규정된 방법에 따라서 제조된다.

[0056] 일부 구체예에서, 본 발명은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하는 과립의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 a) N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염(예컨대SNAC)을 윤활제 및/또는 필러와 혼합하는 단계; 및 b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 건조 과립화 전에 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 윤활제 및/또는 필러와 혼합하는 것을 포함하는 혼합 단계는 적어도 20분의 기간을 가진다. 일부 구체예에서, 건조 과립화 전에 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 윤활제 및/또는 필러와 혼합하는 것을 포함하는 혼합 단계는 적어도 30분 또는 적어도 40분, 예컨대 50분의 기간을 가진다.

[0057] 일부 구체예에서, 본 발명은 GLP-1펩티드를 포함하는 과립의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 a) GLP-1펩티드, 선택적으로 필러 및/또는 바인더를 혼합하는 단계; 및 b) 단계 a의 혼합물을 롤러 압밀하는 단계를 포함한다.

[0058] 일부 구체예에서, 본 발명은 본원에 규정된 방법에 의해서 얻어진 과립에 관한 것이다.

[0059] 일부 구체예에서, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다. 일부 구체예에서, 필러는 미세결정질 셀룰로오스이다. 일부 구체예에서, 바인더는 포비돈이다.

[0060] 일부 구체예에서, 용어 "정제 분쇄에 대한 저항성"은 유럽 약전 7.5, 7차 개정판 2012의 단원 2.9.8에서 정의된 의미를 가지며, 분쇄에 대한 저항성은 특히 20 N/s의 쥬(jaw) 속도를 사용하여 뉴턴(N) 또는 킬로蛩드(kP)의 단위로 측정될 수 있다.

[0061] 일부 구체예에서, 용어 "롤러 압밀력"은 유압을 전기 신호로 전환하는 압력 변환기에 의해서 결정되었을 때, 압착된 물질의 연속 스트립으로 물질을 압밀할 때 롤러 압밀기의 를 사이의 힘을 의미하며, 롤러 압밀력은 킬로뉴턴(kN) 또는 를 너비 당 킬로뉴턴(kN/cm)의 단위로 측정될 수 있다.

시험관내 방법

[0063] 본 발명의 조성물의 용해는 본원의 분석법 (I)에 설명된 대로 결정될 수 있다. 일부 구체예에서, 분석법 (I)를 사용한 용해 시험은 pH 1.0-8.0 중 어느 하나에서 수행된다. 일부 구체예에서, 분석법 (I)를 사용한 용해 시험은 pH 1.0에서 수행된다. 일부 구체예에서, 분석법 (I)를 사용한 용해 시험은 pH 2.5에서 수행된다. 일부 구체예에서, 분석법 (I)를 사용한 용해 시험은 pH 6.8에서 수행된다.

GLP-1 펩티드

[0065] 한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 GLP-1 펩티드를 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "GLP-1 펩티드"는 사람 GLP-1 수용체를 완전히 또는 부분적으로 활성화하는 화합물을 말한다. 일부 구체예에서, "GLP-1 펩티드"는 GLP-1 수용체와, 예를 들어 친화성 상수(KD)하에 결합하며, 본 분야에 공지된 방법(WO 98/08871 참조)에 의해서 측정되었을 때 $1\text{ }\mu\text{M}$ 이하, 예를 들어 100nM 이하의 효능(EC50)으로 수용체를 활성화하고, 인슐리노트로피 활성을 나타내는데, 여기서 인슐리노트로피 활성은 당업자에게 공지된 생체내 또는 시험관내 분석법에서 측정될 수 있다. 예를 들어, GLP-1 펩티드는 증가된 혈중 글루코오스(예를 들어, 정맥내 글루코오스 허용성 시험(IVGTT)을 사용하여 얻어지는데, 당업자는 IVGTT를 위해서, 예를 들어 동물의 종들에 따라 적합한 글루코오스 투약량 및 적합한 혈액 샘플링 계획을 결정할 수 있을 것이다) 및 시간에 걸쳐서 측정된 혈장 인슐린 농도를 가진 동물에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, GLP-1 펩티드는 GLP-1 아고니스트로 언급된다.

[0066] 일부 구체예에서, GLP-1 펩티드는 선택적으로 1개의 치환체를 포함하는 GLP-1 유사체이다. GLP-1 펩티드(이후 "펩티드")를 말하면서 본원에서 사용된 용어 "유사체"는 펩티드의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 다른 아미노산 잔기로 치환된 및/또는 적어도 하나의 아미노산 잔기가 펩티드로부터 결실된 및/또는 적어도 하나의 아미노산 잔기가 펩티드에 부가된 및/또는 펩티드의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 변형된 펩티드를 의미한다. 아미노산 잔기의 이러한 부가 또는 결실은 펩티드의 N-말단에서 및/또는 펩티드의 C-말단에서 일어날 수 있다. 일부 구체예에서, 간단한 명명법이 GLP-1 펩티드를 설명하는데 사용되며, 예를 들어 [Aib8]GLP-1(7-37)은 위치 8의 자연 발생한 Ala이 Aib로 치환된 GLP-1(7-37)의 유사체를 지명한다. 일부 구체예에서, GLP-1 펩티드는, 예를 들어 GLP-1(7-37)과 비교하여, 예를 들어 치환, 결실, 삽입 및/또는 변형에 의해서 변경된 최대 12개, 예컨대 최대 10, 8 또는 6개 아미노산을 포함한다. 일부 구체예에서, 유사체는, 예를 들어 GLP-1 (7-37)와 비교하여, 최대 10개 치환, 결실, 부가 및/또는 삽입, 예컨대 최대 9개 치환, 결실, 부가 및/또는 삽입, 최대 8개 치환, 결실, 부가 및/또는 삽입, 최대 7개 치환, 결실, 부가 및/또는 삽입, 최대 6개 치환, 결실, 부가 및/또는

삽입, 최대 5개 치환, 결실, 부가 및/또는 삽입, 최대 4개 치환, 결실, 부가 및/또는 삽입, 또는 최대 3개 치환, 결실, 부가 및/또는 삽입을 포함한다. 달리 언급되지 않는다면 GLP-1은 단지 L-아미노산만을 포함한다.

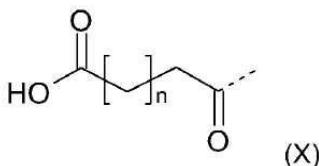
[0067] 일부 구체예에서, 본원에서 사용된 용어 "GLP-1 유사체" 또는 "GLP-1의 유사체"는 사람 글루카곤-유사 펩티드-1(GLP-1(7-37))의 변이체인 펩티드, 또는 화합물을 말한다. GLP-1(7-37)은 서열 HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG(SEQ ID No: 1)을 가진다. 일부 구체예에서, 용어 "변이체"는 하나 이상의 아미노산 치환, 결실, 부가 및/또는 삽입을 포함하는 화합물을 말한다.

[0068] 한 구체예에서, GLP-1 펩티드는 GLP-1(7-37)의 전 길이에 걸쳐서 GLP-1(7-37)에 대해 적어도 60%, 65%, 70%, 80% 또는 90% 서열 동일성을 나타낸다. 두 유사체 사이의 서열 동일성 결정을 위한 방법의 예로서, 두 펩티드 [Aib8]GLP-1(7-37)와 GLP-1(7-37)이 정렬된다. GLP-1(7-37)에 대한 [Aib8]GLP-1(7-37)의 서열 동일성은 정렬된 동일한 잔기의 수에서 상이한 잔기의 수를 빼고 그것을 GLP-1(7-37)의 총 잔기 수로 나눈 것으로 주어진다. 따라서, 상기 예에서 서열 동일성은 (31-1)/31이다.

[0069] 한 구체예에서, GLP-1 펩티드의 C-말단은 아미드이다.

[0070] 일부 구체예에서, GLP-1 펩티드는 GLP-1(7-37) 또는 GLP-1(7-36)아미드이다. 일부 구체예에서, GLP-1 펩티드는 엑센딘-4이며, 그것의 서열은 HGEGTFTSDL SKQMEEAVRL FIEWL KNGGPSSG APPPS(SEQ ID No: 2)이다.

[0071] 일부 구체예에서, GLP-1 펩티드는 펩티드에 공유 부착된 1개의 치환체를 포함한다. 일부 구체예에서, 치환체는 지방산 또는 지방 2산을 포함한다. 일부 구체예에서, 치환체는 C16, C18 또는 C20 지방산을 포함한다. 일부 구체예에서, 치환체는 C16, C18 또는 C20 지방 2산을 포함한다. 일부 구체예에서, 치환체는 식 (X)를 포함한다:



[0072]

[0073] 여기서 n은 적어도 13이며, 예컨대 n은 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 19이다.

[0074] 일부 구체예에서, 치환체는 식 (X)를 포함하며, 여기서 n은 13 내지 19의 범위, 예컨대 13 내지 17의 범위이다. 일부 구체예에서, 치환체는 식 (X)를 포함하며, 여기서 n은 13, 15 또는 17이다. 일부 구체예에서, 치환체는 식 (X)를 포함하며, 여기서 n은 15이다. 일부 구체예에서, 치환체는 식 (X)를 포함하며, 여기서 n은 17이다. 일부 구체예에서, 치환체는 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG), 예컨대 2개의 OEG를 포함한다.

[0075] 일부 구체예에서, 치환체는 [2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카복시-4-(17-카복시헵타데칸오일아미노)부티릴아미노]에 톡시}에 톡시}아세틸아미노]에 톡시}에 톡시)아세틸]이다.

[0076] 일부 구체예에서, 치환체는 [2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카복시-4-({트랜스-4-[19-카복시노나데칸오일아미노]메틸]시클로헥산카보닐}아미노)부티릴아미노]에 톡시}에 톡시)아세틸아미노]에 톡시}에 톡시)아세틸]이다.

[0077] 일부 구체예에서, GLP-1 펩티드는 세마글루타이드(semaglutide)로서, N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-{(S)-4-카복시-4-(17-카복시헵타데칸오일아미노)부티릴아미노]에 톡시}에 톡시)아세틸아미노]에 톡시}에 톡시)아세틸][Aib8, Arg34]GLP-1(7-37)이라고도 알려져 있으며, WO2006/097537, 실시예 4에 설명된 대로 제조될 수 있다.

[0078] 일부 구체예에서, 조성물은 GLP-1 펩티드 또는 그것의 제약학적으로 허용되는 염, 아미드 또는 에스테르를 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 GLP-1 펩티드 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 카운터 이온을 포함한다.

[0079] 일부 구체예에서, GLP-1 펩티드의 투약량은 0.01mg 내지 100mg의 범위이다. 일부 구체예에서, 조성물 또는 과립은 적어도 1mg, 예컨대 적어도 5mg 또는 적어도 10mg의 범위의 양의 GLP-1 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물 또는 과립은 10mg GLP-1 펩티드를 포함한다.

[0080] 일부 구체예에서, 조성물은 0.05 내지 25 μ mol의 범위, 예컨대 0.5 내지 20 μ mol의 범위의 양의 GLP-1 펩티드를 포함한다.

[0081] 일부 구체예에서, GLP-1 펩티드는 W093/19175, W096/29342, W098/08871, W099/43707, W099/43706, W099/43341, W099/43708, W02005/027978, W02005/058954, W02005/058958, W02006/005667, W02006/037810, W02006/037811,

WO2006/097537, WO2006/097538, WO2008/023050, WO2009/030738, WO2009/030771 및 WO2009/030774에 언급된 GLP-1 팝티드 중 하나 이상으로부터 선택된다.

26-{2-(2-(2-(2-(4-(17-카복시헵타데칸오일아미노)-4-카복시부티릴아미노)에톡시)에톡시)에톡시]아세틸)에톡시)에톡시]아세틸}]-[Aib8,22,27,30,35,Arg34,Pro37,Lys26]GLP-1(7-37)아미드; N-엡실론26-[2-(2-[2-[4-(21-카복시운에이코산오일아미노)-4(S)-카복시부티릴아미노]에톡시]에톡시]아세틸}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); 및 N-엡실론26-[2-(2-[2-(2-[2-[4-(21-카복시운에이코산오일아미노)-4(S)-카복시부티릴아미노]에톡시)에톡시]아세틸]아세틸아미노)에톡시]에톡시]아세틸}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)로 구성되는 군으로부터 선택된다. 한 구체예에서, GLP-1 웨프티드는 N-엡실론26-{2-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-카복시-4-[10-(4-카복시페녹시)데칸오일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)-OH(화합물 A)이다.

[0083] 한 구체예에서, GLP-1 웨프티드는 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카복시-4-(17-카복시헵타데칸오일아미노)부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸}아세틸}[Aib8,Arg34]GLP-1(7-37)이며, 이것은 세마글루타이드라고도 한다.

[0084] 한 구체예에서, GLP-1 웨프티드는 웨프티드 합성 및 웨프티드 화학 분야에 공지된 재조합 DNA 기술이나 웨프티드 합성(예를 들어, 메리필드-타입 고체상 합성)에 의해서 생성된 적절한 웨프티드 백본의 적절한 유도체화에 의해서 제조될 수 있다.

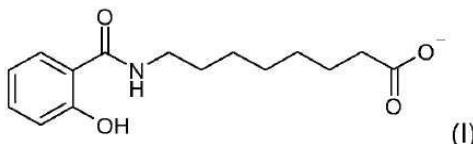
[0085] 한 구체예에서, GLP-1(7-37) 및 GLP-1 유사체와 같은 웨프티드의 제조는 본 분야에 잘 공지되어 있다. 본 발명의 GLP-1 웨프티드의 GLP-1 부분(또는 그것의 단편)은, 예를 들어 고전적인 웨프티드 합성, 예를 들어 t-Boc 또는 Fmoc 화학이나 다른 잘 확립된 기술을 사용한 고체상 웨프티드 합성에 의해서 제조될 수 있으며, 예를 들어 Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999, Florencio Zaragoza Dorwald, Organic Synthesis on solid Phase", Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000 및 "Fmoc Solid Phase 웨프티드 Synthesis", Edited by W.C. Chan and P.D. White, Oxford University Press, 2000을 참조한다.

[0086] 한 구체예에서, GLP-1 웨프티드는 재조합 방법에 의해, 즉 GLP-1 웨프티드를 암호화하고 웨프티드를 발현할 수 있는 DNA 서열을 함유하는 숙주 세포를 적합한 영양물 배지에서 웨프티드의 발현을 허용하는 조건하에서 배양함으로써 제조될 수 있다. 이를 웨프티드의 발현에 적합한 숙주 세포의 비제한적인 예들은 *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, 뿐만 아니라 포유류 BHK 또는 CHO 셀라인이다.

[0087] 한 구체예에서, 비천연 아미노산 및/또는 공유 부착된 N-말단 모노- 또는 디웨프티드 의태체를 포함하는 본 발명의 GLP-1 웨프티드는, 예를 들어 실험 부분에서 설명된 대로 제조될 수 있다. 또는, 예를 들어 Hodgson et al: "The synthesis of Peptides and proteins containing non-natural amino acids", Chemical Society Reviews, vol. 33, no. 7 (2004), p. 422-430; 및 WO 2009/083549 A1, 발명의 명칭 "Semi-recombinant preparation of GLP-1 analogues"을 참조한다.

N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염

[0089] 본 발명에서 사용된 송달제는 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염이다. 일부 구체예에서, 송달제는 흡수증진제이다. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴레이트의 구조식이 식 (I)에 제시된다:



[0090] 일부 구체예에서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 카프릴산 형태 및/또는 카프릴레이트 형태이다. 일부 구체예에서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 하나의 1가 양이온, 2개의 1가 양이온 또는 하나의 2가 양이온을 포함한다. 일부 구체예에서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 나트륨염, 칼륨염 및 칼슘염으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0092] N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴레이트의 염은, 예를 들어 W096/030036, W000/046182, W001/092206 또는 WO2008/028859에 설명된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0093] N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 결정질 및/또는 비정질일 수 있다. 일부 구체예에서, 송달제는 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노) 카프릴산의 염의 무수물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 용매화합물

또는 1/3수화물뿐만 아니라 이들의 조합을 포함한다. 일부 구체예에서, 송달제는 WO2007/121318에 설명된 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염이다. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염의 그것의 어떤 다형체일 수 있다.

[0094] 일부 구체예에서, 송달제는 나트륨 8-(살리실로일아미노)옥탄오에이트라고도 알려진 나트륨 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴레이트(본원에서는 "SNAC"라고 한다)이다.

[0095] 일부 구체예에서, 조성물 중 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염의 양은 0.6-3.5mmol의 범위이다. 일부 구체예에서, 조성물 중 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염의 양은 적어도 0.6mmol이며, 예컨대 적어도 0.8mmol 또는 적어도 0.9mmol의 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 조성물 중 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염의 양은 최대 2.5mmol이다. 일부 구체예에서, 조성물 중 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염의 양은 0.6-2.0mmol이다. 일부 구체예에서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염의 양은 1mmol, 예컨대 1.08mmol이다.

[0096] 일부 구체예에서, 조성물 중 SNAC의 양은 100-1000mg의 범위이다. 일부 구체예에서, 조성물 중 SNAC의 양은 적어도 150mg 또는 적어도 250mg이다. 일부 구체예에서, 조성물 중 SNAC의 양은 최대 800mg, 예컨대 최대 700mg 또는 최대 600mg이다. 일부 구체예에서, 조성물 중 SNAC의 양은 300mg이다.

[0097] 일부 구체예에서, 조성물에서 GLP-1 아고니스트(즉, GLP-1 펩티드)와 송달제 사이의 몰 비율은 10 미만, 예컨대 5 미만 또는 1 미만이다. 일부 구체예에서, 조성물에서 GLP-1 아고니스트(즉, GLP-1 펩티드)와 송달제 사이의 몰 비율은 1/10 미만, 예컨대 1/100 미만 또는 5/1000 미만이다.

제약 치방

[0099] 본 발명은 또한 의약으로서 사용하기 위한 본 발명의 조성물 또는 과립에 관한 것이다. 한 구체예에서, 조성물 또는 과립은 경구 투여된다.

[0100] 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물 또는 과립은 다음의 의학적 치료를 위해서 사용될 수 있으며, 모두 바람직하게 어느 쪽으로도 당뇨병에 관한 것이다:

[0101] (i) 모든 형태의 당뇨병, 예컨대 고혈당증, 제2형 당뇨병, 내당뇨손상, 제1형 당뇨병, 비인슐린 의존성 당뇨병, MODY(연소자의 성인발증형당뇨병), 임신성 당뇨병의 예방 및/또는 치료, 및/또는 HbA1C의 감소;

[0102] (ii) 당뇨병성 질환 진행, 예컨대 제2형 당뇨병 진행의 지연 또는 방지, 내당뇨손상(IGT)의 인슐린 요구성 제2형 당뇨병으로의 진행 지연, 및/또는 비인슐린 요구성 제2형 당뇨병의 인슐린 요구성 제2형 당뇨병으로의 진행 지연;

[0103] (iii) β -세포 기능 개선, 예컨대 β -세포 세포자살(apoptosis) 감소, β -세포 기능 및/또는 β -세포 질량 증가, 및/또는 β -세포에 대한 글루코오스 민감성의 회복;

[0104] (iv) 인지장애의 예방 및/또는 치료;

[0105] (v) 식이장애, 예컨대 비만의, 예를 들어 음식 섭취 감소, 체중 감소, 식욕 억제, 포만감 유도에 의한 예방 및/또는 치료; 폭식장애, 폭식증, 및/또는 항정신병제 또는 스테로이드의 투여에 의해서 유도된 비만의 치료 또는 예방; 위운동 감소; 및/또는 위 내용물 배출 지연;

[0106] (vi) 당뇨병성 합병증, 예컨대 말초신경병증을 포함한 신경병증; 신장병증; 또는 망막병증의 예방 및/또는 치료;

[0107] (vii) 지질 변수의 개선, 예컨대 이상지질증의 예방 및/또는 치료, 총 혈청 지질 저하; HDL 저하; 작고 치밀한 LDL 저하; VLDL 저하; 트리글리세라이드 저하; 콜레스테롤 저하; HDL 증가; 사람에서 지방단백질 a(Lp(a))의 혈장 수준 저하; 시험관내 및/또는 생체내에서 아포지방단백질 a(apo(a)) 발생 억제;

[0108] (ix) 심혈관 질환, 예컨대 증후군 X; 죽상동맥경화증; 심근경색; 관상심장질환; 뇌졸중, 뇌 허혈; 조기 심장 또는 조기 심혈관 질환, 예컨대 좌심실비대; 관상동맥질환; 본태성 고혈압; 급성 고혈압 긴급증(acute hypertensive emergency); 심근병증; 심부전(heart insufficiency); 운동부하(exercise tolerance); 만성 심부전(chronic heart failure); 부정맥; 심률부정(cardiac dysrhythmia); 실신; 죽상동맥경화증; 경증 만성 심부전; 협심증; 심장 바이패스 재폐색; 간헐성 과행증(폐쇄성 죽상동맥경화증); 이완성 기능부전; 및/또는 수축성 기능부전의 예방 및/또는 치료;

- [0109] (ix) 위장 질환, 예컨대 염증성 장 증후군; 소장 증후군, 또는 크론병; 소화불량; 및/또는 위궤양의 예방 및/또는 치료;
- [0110] (x) 치명적 질병의 예방 및/또는 치료, 예컨대 위독한 환자, 치명적 질병인 다발성신장병증(CIPNP) 환자, 및/또는 잠재적 CIPNP 환자의 치료; 치명적 질병 또는 CIPNP 발생의 예방; 환자에서 전신 염증 반응 증후군(SIRS)의 예방, 치료 및/또는 치유; 및/또는 입원 동안 환자가 균혈증, 폐혈증 및/또는 폐혈성 쇼크를 경험할 가능성의 예방 또는 감소; 및/또는
- [0111] (xi) 다낭성 난소 증후군(PCOS)의 예방 및/또는 치료.
- [0112] 특정 구체예에서, 처방은 (i)-(iii) 및 (v)-(ix)로 구성되는 군, 예컨대 처방 (i), (ii), 및/또는 (iii); 또는 처방 (v), 처방 (vi), 처방 (vii), 및/또는 처방 (ix)로부터 선택된다.
- [0113] 다른 특정 구체예에서, 처방은 (i)이다. 추가적인 특정 구체예에서, 처방은 (v)이다. 또 추가적인 특정 구체예에서, 처방은 (ix)이다.
- [0114] 한 구체예에서, 본 발명은 당뇨병 또는 비만의 치료를 위한 본 발명의 조성물 또는 과립에 관한 것이며, 상기 과립은 경구 투여된다. 한 구체예에서, 본 발명은 필요한 환자에게 본 발명의 조성물 또는 과립을 포함하는 조성물을 경구 투여하는 것을 포함하는 당뇨병 또는 비만의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0115] 제2형 당뇨병, 및/또는 비만에 대한 처방이 특히 바람직하다.
- [0116] 특정 구체예
- [0117] 다음은 본 발명의 특정 구체예들이다.
- [0118] 1. 제1 타입 및 제2 타입의 과립을 포함하는 제약 조성물로서, 상기 제1 타입의 과립은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하고, 상기 제2 타입의 과립은 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물.
- [0119] 2. 상기 제1 타입의 과립은 GLP-1 웨티드를 포함하지 않는, 선행하는 구체예에 따른 제약 조성물.
- [0120] 3. 상기 제2 타입의 과립은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하지 않는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0121] 4. 상기 제1 타입의 과립은 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트를 더 포함하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0122] 5. 상기 제1 타입의 과립은 필러, 예컨대 미세결정질 셀룰로오스를 더 포함하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0123] 6. 상기 제2 타입의 과립은 필러, 예컨대 미세결정질 셀룰로오스를 더 포함하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0124] 7. 상기 제2 타입의 과립은 바인더, 예컨대 포비돈을 더 포함하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0125] 8. 과립들은 건조 과립화, 예컨대 롤러 압밀에 의해서 제조된, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0126] 9. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 상기 염의 방출은 GLP-1 웨티드의 방출과 동시에거나 더 빠른, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0127] 10. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 상기 염 및/또는 GLP-1 웨티드의 방출은 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해서 결정되며, 상기 방출은 선택적으로 상기 용해 시험의 30분 이내에 결정되는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0128] 11. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물로서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 상기 염의 방출은 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해서 결정되었을 때 GLP-1 웨티드의 방출과 동시에거나 더 빠른 제약 조성물.
- [0129] 12. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 용해된 염의 양이 pH 2.5에서 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해서 결정되었을 때 최초 60분 이내에 최고인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따

른 제약 조성물.

- [0130] 13. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 용해된 염의 양이 pH 2.5에서 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해서 결정되었을 때 55분 이내, 예컨대 50, 45, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 또는 31분 이내에 최고인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0131] 14. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 용해된 염의 양이 pH 2.5에서 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해서 결정되었을 때 최초 30분 이내에 최고인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0132] 15. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 용해된 염의 양이 pH 2.5에서 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해서 결정되었을 때 31분 이내, 예컨대 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 또는 60분 이내에 최고인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0133] 16. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 용해된 염의 양이 pH 2.5에서 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해서 결정되었을 때 30분 이내, 예컨대 25, 20, 15, 10, 또는 5분 이내에 최고인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0134] 17. 분석법 (I)를 사용한 상기 용해 시험은 pH 1.0-8.0 중 어느 하나에서 수행된 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0135] 18. 분석법 (I)를 사용한 상기 용해 시험은 pH 1.0에서 수행된 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0136] 19. 분석법 (I)를 사용한 상기 용해 시험은 pH 2.5에서 수행된 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0137] 20. 분석법 (I)를 사용한 상기 용해 시험은 pH 6.8에서 수행된 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0138] 21. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 SNAC인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0139] 22. GLP-1 웨티드는 알부민 결합 부분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0140] 23. GLP-웨티드는 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[S]-4-카복시}-4-(17-카복시 웨타데칸오일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1 (7-37)인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0141] 24. 상기 조성물은 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0142] 25. 상기 조성물은 고체 제형의 형태인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0143] 26. 상기 조성물은 정제 형태인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0144] 27. 상기 조성물은 캡슐 형태인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0145] 28. 상기 조성물은 액체 형태인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0146] 29. 구체예 1-28에 따른 특징들의 어떤 조합을 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0147] 30. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법으로서, 상기 방법은
- [0148] a) GLP-1 웨티드를 필러 및/또는 바인더와 혼합하는 단계;
- [0149] b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계;

- [0150] c) 단계 b에서 얻어진 과립을 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하는 조성물과 혼합하는 단계; 및
- [0151] d) 선택적으로 추가의 윤활제를 첨가하는 단계
- [0152] 를 포함하는 방법.
- [0153] 31. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 펩티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법으로서, 상기 방법은
- [0154] a) N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 윤활제 및/또는 필러와 혼합하는 단계;
- [0155] b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계;
- [0156] c) 단계 b에서 얻어진 과립을 GLP-1 펩티드를 포함하는 조성물과 혼합하는 단계; 및
- [0157] d) 선택적으로 추가의 윤활제를 첨가하는 단계
- [0158] 를 포함하는 방법.
- [0159] 32. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 펩티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법으로서, 상기 방법은
- [0160] a) GLP-1 펩티드를 필러 및/또는 바인더와 혼합하는 단계;
- [0161] b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계;
- [0162] c) N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 선택적으로 윤활제 및/또는 필러를 혼합하는 단계;
- [0163] d) 단계 c의 혼합물의 건조 과립화 단계;
- [0164] e) 단계 b에서 얻어진 과립을 단계 d에서 얻어진 과립과 혼합하는 단계; 및
- [0165] f) 선택적으로 추가의 윤활제를 첨가하는 단계
- [0166] 를 포함하는 방법.
- [0167] 33. 상기 건조 과립화는 롤러 압밀인 것을 특징으로 하는, 구체예 30-32 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0168] 34. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 상기 염은 SNAC인 것을 특징으로 하는, 구체예 30-33 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0169] 35. 상기 GLP-1 펩티드는 세마글루타이드인 것을 특징으로 하는, 구체예 30-34 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0170] 36. 상기 윤활제 및/또는 상기 추가의 윤활제는 마그네슘 스테아레이트인 것을 특징으로 하는, 구체예 30-35 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0171] 37. 상기 필러는 미세결정질 셀룰로오스인 것을 특징으로 하는, 구체예 30-36 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0172] 38. 상기 바인더는 포비돈인 것을 특징으로 하는, 구체예 30-37 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0173] 39. 건조 과립화 전에 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 윤활제 및/또는 필러와 혼합하는 것을 포함하는 상기 혼합 단계는 적어도 20분, 예컨대 적어도 30분 또는 적어도 40분, 예컨대 50분의 기간을 갖는 것을 특징으로 하는, 구체예 30-38 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0174] 40. GLP-1 펩티드를 포함하는 제1 타입의 과립을 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하는 제2 타입의 과립과 혼합하는 것을 포함하는 상기 혼합 단계는 적어도 15분 또는 적어도 20분, 예컨대 25분 또는 적어도 30분의 기간을 갖는 것을 특징으로 하는, 구체예 30-39 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0175] 41. 구체예 30-40 중 어느 하나에 규정된 방법에 의해서 얻어진 제약 조성물.
- [0176] 42. 의약에 사용하기 위한 구체예 1-29 또는 41 중 어느 하나에 규정된 제약 조성물.
- [0177] 43. 당뇨병 또는 비만의 치료를 위한 구체예 1-29 또는 41 중 어느 하나에 규정된 제약 조성물.
- [0178] 44. 상기 제약 조성물은 경구 투여되는 것을 특징으로 하는, 구체예 42 또는 43에 따른 제약 조성물.

- [0179] 45. 필요한 환자에 구체예 1-29 또는 41 중 어느 하나에 규정된 제약 조성물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 당뇨병 또는 비만의 치료 방법.
- [0180] 46. 상기 조성물은 경구 투여되는 것을 특징으로 하는, 구체예 45에 따른 방법.
- [0181] 47. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 윤활제 및 필러를 포함하는 과립.
- [0182] 48. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염 및 윤활제를 포함하는 과립.
- [0183] 49. GLP-1 웨티드, 필러 및 바인더를 포함하는 과립.
- [0184] 50. 상기 윤활제는 마그네슘스테아레이트인 것을 특징으로 하는, 구체예 47-49 중 어느 하나에 따른 과립.
- [0185] 51. 상기 필러는 미세결정질 셀룰로오스인 것을 특징으로 하는, 구체예 47-50 중 어느 하나에 따른 과립.
- [0186] 52. 상기 바인더는 포비돈인 것을 특징으로 하는, 구체예 47-51 중 어느 하나에 따른 과립.
- [0187] 53. 상기 과립은 구체예 30-40 중 어느 하나에 규정된 방법에 따라서 제조되는 것을 특징으로 하는, 구체예 47-52 중 어느 하나에 따른 과립.
- [0188] 54. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하는 과립의 제조 방법으로서, 상기 방법은
- [0189] a) N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염(예컨대 SNAC)를 윤활제 및/또는 필러와 혼합하는 단계; 및
- [0190] b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계
- [0191] 를 포함하는 방법.
- [0192] 55. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 SNAC인 것을 특징으로 하는 구체예 54에 따른 방법.
- [0193] 56. 상기 윤활제는 마그네슘 스테아레이트인 것을 특징으로 하는, 구체예 54 또는 55에 따른 방법.
- [0194] 57. 건조 과립화 전에 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 윤활제 및/또는 필러와 혼합하는 것을 포함하는 상기 혼합 단계는 적어도 20분, 예컨대 적어도 30분 또는 적어도 40분, 예컨대 50분의 기간을 갖는 것을 특징으로 하는, 구체예 54-56 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0195] 58. GLP-1 웨티드를 포함하는 과립의 제조 방법으로서, 상기 방법은
- [0196] a) GLP-1 웨티드, 선택적으로 필러 및/또는 바인더를 혼합하는 단계; 및
- [0197] b) 단계 a의 혼합물의 롤러 압밀 단계
- [0198] 를 포함하는 방법.
- [0199] 59. 상기 GLP-1 웨티드가 세마글루타이드인 것을 특징으로 하는, 구체예 58에 따른 방법.
- [0200] 60. 상기 바인더가 포비돈인 것을 특징으로 하는, 구체예 58-59 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0201] 61. 상기 필러가 미세결정질 셀룰로오스인 것을 특징으로 하는, 구체예 58-60 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0202] 62. 상기 건조 과립화는 롤러 압밀인 것을 특징으로 하는, 구체예 58-61 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0203] 63. 구체예 58-62 중 어느 하나에 규정된 방법에 의해서 얻어진 과립.
- [0204] 64. 구체예 1-29 또는 41 중 어느 하나에 규정된 조성물을 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 GLP-1 웨티드의 경구 생체이용률을 증가시키는 방법.
- [0205] 65. 상기 동시 또는 더 빠른 방출은 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해서 결정되었을 때 30분 이내, 예컨대 25, 20, 15 또는 10분 이내에 결정된 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0206] 66. 상기 동시 또는 더 빠른 방출은 pH 2.5에서 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해서 결정되었을 때 30분 이내, 예컨대 25, 20, 15 또는 10분 이내에 결정된 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0207] 추가적인 특정 구체예

- [0208] 다음은 본 발명의 추가적인 특정 구체예들이다:
- [0209] 1. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물로서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 상기 염의 방출은 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해 결정되었을 때 상기 GLP-1 웨티드의 방출과 동시에거나 또는 더 빠른 제약 조성물.
- [0210] 2. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 용해된 염의 양은 pH 2.5에서 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해 결정되었을 때 최초 30분 이내에 최고인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예에 따른 제약 조성물.
- [0211] 3. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 용해된 염의 양은 pH 2.5에서 분석법 (I)를 사용한 용해 시험에 의해 결정되었을 때 31분 이내, 예컨대 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 또는 60분 이내에 최고인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0212] 4. 분석법 (I)를 사용한 상기 용해 시험은 pH 1.0~8.0 중 어느 하나에서 수행된 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0213] 5. 분석법 (I)를 사용한 상기 용해 시험은 pH 1.0에서 수행된 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0214] 6. 분석법 (I)를 사용한 상기 용해 시험은 pH 2.5에서 수행된 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0215] 7. 분석법 (I)를 사용한 상기 용해 시험은 pH 6.8에서 수행된 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0216] 8. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 SNAC인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0217] 9. GLP-1 웨티드는 알부민 결합 부분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0218] 10. GLP-웨티드는 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[S]-4-카복시-4-(17-카복시헵타데칸오일아미노]부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1 (7-37)인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0219] 11. 제1 타입 및 제2 타입의 과립을 포함하는 제약 조성물로서, 상기 제1 타입의 과립은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하고, 상기 제2 타입의 과립은 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물.
- [0220] 12. 상기 제1 타입의 과립은 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 구체예 11에 따른 제약 조성물.
- [0221] 13. 상기 제1 타입의 과립은 필러, 예컨대 미세결정질 셀룰로오스를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 구체예 11 또는 12에 따른 제약 조성물.
- [0222] 14. 상기 제2 타입의 과립은 필러, 예컨대 미세결정질 셀룰로오스를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 구체예 11 내지 13 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0223] 15. 상기 제2 타입의 과립은 바인더, 예컨대 포비돈을 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 구체예 11 내지 14 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0224] 16. 과립은 건조 과립화, 예컨대 롤러 압밀에 의해서 제조된 것을 특징으로 하는, 구체예 11 내지 15 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0225] 17. 구체예 1-10에 따른 특징들의 어떤 조합을 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 구체예 11 내지 16 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0226] 18. 상기 조성물은 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0227] 19. 상기 조성물은 고체 제형의 형태인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성

물.

[0228] 20. 상기 조성물은 정체 형태인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.

[0229] 21. 상기 조성물은 캡슐 형태인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.

[0230] 22. 상기 조성물은 액체 형태인 것을 특징으로 하는, 선행하는 구체예들 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.

[0231] 23. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법으로서, 상기 방법은

a) GLP-1 웨티드를 필러 및/또는 바인더와 혼합하는 단계;

b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계;

c) 단계 b에서 얻어진 과립을 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하는 조성물과 혼합하는 단계; 및

d) 선택적으로 추가의 윤활제를 첨가하는 단계

를 포함하는 방법.

[0237] 24. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법으로서, 상기 방법은

a) N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 윤활제 및/또는 필러와 혼합하는 단계;

b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계;

c) 단계 b에서 얻어진 과립을 GLP-1 웨티드를 포함하는 조성물과 혼합하는 단계; 및

d) 선택적으로 추가의 윤활제를 첨가하는 단계

를 포함하는 방법.

[0243] 25. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염과 GLP-1 웨티드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법으로서, 상기 방법은

a) GLP-1 웨티드를 필러 및/또는 바인더와 혼합하는 단계;

b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계;

c) N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 선택적으로 윤활제 및/또는 필러를 혼합하는 단계;

d) 단계 c의 혼합물의 건조 과립화 단계;

e) 단계 b에서 얻어진 과립을 단계 d에서 얻어진 과립과 혼합하는 단계; 및

f) 선택적으로 추가의 윤활제를 첨가하는 단계

를 포함하는 방법.

[0251] 26. 상기 건조 과립화는 룰러 압밀인 것을 특징으로 하는, 구체예 23-25 중 어느 하나에 따른 방법.

[0252] 27. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 상기 염은 SNAC인 것을 특징으로 하는, 구체예 23-26 중 어느 하나에 따른 방법.

[0253] 28. 상기 GLP-1 웨티드는 세마글루타이드인 것을 특징으로 하는, 구체예 23-27 중 어느 하나에 따른 방법.

[0254] 29. 상기 윤활제 및/또는 상기 추가의 윤활제는 마그네슘 스테아레이트인 것을 특징으로 하는, 구체예 23-28 중 어느 하나에 따른 방법.

[0255] 30. 상기 필러는 미세결정질 셀룰로오스인 것을 특징으로 하는, 구체예 23-29 중 어느 하나에 따른 방법.

[0256] 31. 상기 바인더는 포비돈인 것을 특징으로 하는, 구체예 23-30 중 어느 하나에 따른 방법.

[0257] 32. 건조 과립화 전에 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 윤활제 및/또는 필러와 혼합하는 것을 포함하는 상기 혼합 단계는 적어도 20분, 예컨대 적어도 30분 또는 적어도 40분, 예컨대 50분의 기간을 갖는 것

을 특징으로 하는, 구체예 23-31 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0258] 33. GLP-1 웨პ티드를 포함하는 제1 타입의 과립을 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하는 제2 타입의 과립과 혼합하는 것을 포함하는 상기 혼합 단계는 적어도 15분 또는 적어도 20분, 예컨대 25분의 기간을 갖는 것을 특징으로 하는, 구체예 23-32 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0259] 34. 구체예 23-33 중 어느 하나에 규정된 방법에 의해서 얻어진 제약 조성물.
- [0260] 35. 의료에 사용하기 위한 구체예 1-22 또는 34 중 어느 하나에 규정된 제약 조성물.
- [0261] 36. 당뇨병 또는 비만의 치료를 위한 구체예 1-22 또는 34 중 어느 하나에 규정된 제약 조성물.
- [0262] 37. 상기 제약 조성물은 경구 투여되는 것을 특징으로 하는, 구체예 35 또는 36에 따른 제약 조성물.
- [0263] 38. 필요한 환자에 구체예 1-22 또는 34 중 어느 하나에 규정된 제약 조성물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 당뇨병 또는 비만의 치료 방법.
- [0264] 39. 상기 조성물은 경구 투여되는 것을 특징으로 하는, 구체예 38에 따른 방법.
- [0265] 40. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 윤활제 및 필러를 포함하는 과립.
- [0266] 41. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염 및 윤활제를 포함하는 과립.
- [0267] 42. GLP-1 웨პ티드, 필러 및 바인더를 포함하는 과립.
- [0268] 43. 상기 윤활제는 마그네슘스테아레이트인 것을 특징으로 하는, 구체예 40-42 중 어느 하나에 따른 과립.
- [0269] 44. 상기 필러는 미세결정질 셀룰로오스인 것을 특징으로 하는, 구체예 40-43 중 어느 하나에 따른 과립.
- [0270] 45. 상기 바인더는 포비돈인 것을 특징으로 하는, 구체예 40-44 중 어느 하나에 따른 과립.
- [0271] 46. 상기 과립은 구체예 23-34 중 어느 하나에 규정된 방법에 따라서 제조되는 것을 특징으로 하는, 구체예 40-45 중 어느 하나에 따른 과립.
- [0272] 47. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 포함하는 과립의 제조 방법으로서, 상기 방법은
- [0273] a) N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염(예컨대 SNAC)를 윤활제 및/또는 필러와 혼합하는 단계; 및
- [0274] b) 단계 a의 혼합물의 건조 과립화 단계
- [0275] 를 포함하는 방법.
- [0276] 48. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 SNAC인 것을 특징으로 하는 구체예 47에 따른 방법.
- [0277] 49. 상기 윤활제는 마그네슘 스테아레이트인 것을 특징으로 하는, 구체예 47 또는 48에 따른 방법.
- [0278] 50. 건조 과립화 전에 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염을 윤활제 및/또는 필러와 혼합하는 것을 포함하는 상기 혼합 단계는 적어도 30분 또는 적어도 40분, 예컨대 50분의 기간을 갖는 것을 특징으로 하는, 구체예 47-49 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0279] 51. GLP-1 웨პ티드를 포함하는 과립의 제조 방법으로서, 상기 방법은
- [0280] a) GLP-1 웨პ티드, 선택적으로 필러 및/또는 바인더를 혼합하는 단계; 및
- [0281] b) 단계 a의 혼합물의 롤러 압밀 단계
- [0282] 를 포함하는 방법.
- [0283] 52. 상기 GLP-1 웨პ티드가 세마글루타이드인 것을 특징으로 하는, 구체예 51에 따른 방법.
- [0284] 53. 상기 바인더가 포비돈인 것을 특징으로 하는, 구체예 51-52 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0285] 54. 상기 필러가 미세결정질 셀룰로오스인 것을 특징으로 하는, 구체예 47-53 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0286] 55. 상기 건조 과립화는 롤러 압밀인 것을 특징으로 하는, 구체예 47-54 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0287] 56. 구체예 47-55 중 어느 하나에 규정된 방법에 의해서 얻어진 과립.

- [0288] 57. 의약에 사용하기 위한 구체예 40-46 또는 56 중 어느 하나에 규정된 과립.
- [0289] 58. 당뇨병 또는 비만의 치료를 위한 구체예 40-46 또는 56 중 어느 하나에 규정된 과립.
- [0290] 59. 상기 과립은 제약 조성물로 경구 투여되는 것을 특징으로 하는, 구체예 57 또는 58에 따른 과립.
- [0291] 60. 필요한 환자에게 구체예 40-46 또는 56 중 어느 하나에 규정된 과립을 포함하는 제약 조성물을 경구 투여하는 것을 포함하는 당뇨병 또는 비만의 치료 방법.
- [0292] 61. 상기 제약 조성물은 경구 투여되는 것을 특징으로 하는, 구체예 60에 따른 방법.
- [0293] 실시예
- [0294] 재료 및 방법
- [0295] 일반적인 제조 방법
- [0296] **건조 과립화**
- [0297] 건조 과립화는 Gerteis MINI-PACTOR 스무스 롤에서 표 1에 기재된 대로 설정하여 롤러 압밀에 의해서 수행되었다.

표 1

롤러 압밀기에서 건조 과립화를 위한 설정

변수	설정
교반기 속도	5.0 rpm
롤 속도	1.5 또는 3.0 rpm
캡	1.0 mm
힘	5.0 또는 6.0 kN/cm
과립화기 스크린	0.63 mm 와이어 스크린
과립화기 속도	60 rpm

[0299] 롤러 압밀력, 즉 압착된 물질의 연속 스트립으로 물질을 압밀할 때 롤러 압밀기의 롤러들 사이의 힘은 유압을 전기 신호로 전환하는 압력 변환기에 의해서 결정되었으며, 이 롤러 압밀력은 킬로뉴턴(kN) 또는 롤 너비 당 킬로뉴턴(kN/cm) 단위로 측정될 수 있다.

[0300] 건조 과립화에 이어서 물당의 과립으로의 분쇄가 수행되었다.

[0301] **정제 제조**

[0302] 정제는 중력 피더와 한 세트의 펀치가 장착된 Korsch PH106 또는 Fette 102i에서 생성되었으며, 자국이 없는 13mm x 7.5mm의 볼록한 타원형 정제가 얻어졌다. Korsch PH106의 프레스 속도는 약 25rpm으로 설정되었고, 카운터 압력은 40kN으로 조정되었다. Fette 102i의 프레스 속도는 약 20rpm으로 설정되었다. 407.7mg 목표 중량을 가진 정제가 얻어지도록 충전 부피를 조정했다. 압착력은 Korsch PH106의 경우 약 180±20N, Fette 102i의 경우 약 128N의 파쇄 강도를 가진 정제가 얻어지도록 설정되었다.

[0303] **정제의 파쇄 저항성**

[0304] 정제의 파쇄 저항성은 유럽 약전 7.5, 7차 개정판 2012의 단원 2.9.8에 따라서 20N/s의 쥬 속도에서 결정되었다.

[0305] 일반적인 검출 및 특성화 방법

[0306] **분석법 (I): 용해 시험**

[0307] 용해 시험은 미국 약전 35에 따라서 2번 장치를 사용하여 50rpm의 패들 회전 속도에서 수행되었다. pH 1.0, 2.5 또는 6.8에서의 시험을 위해서, 각각 0.1N 염산(pH 1.0), 0.05M 프탈레이트 버퍼(pH 2.5), 또는 0.05M 포스페이트 버퍼(pH 6.8)의 500mL 용해 매질이 37°C의 온도에서 사용되었다. 모든 용해 매질은 0.1% Tween 80의 함량을 가졌다. 샘플 알리奎트를 적절한 간격으로 제거하고, 산성 매질을 가진 샘플은 트리베이직 나트륨 포스페이트로 중화하여 침전을 방지했다. 샘플 함량은 SNAC와 GLP-1(예를 들어, 세마글루타이드)의 이중 검출을 위

해 RP-HPLC 방법을 사용하여 결정되었다. HPLC 방법은 C8 칼럼 상에서 구배 용출에 기초했다. 용매 시스템은 트리플루오로아세트산과 아세토니트릴이었고, 210 및 335nm에서 UV 검출되었다. 샘플 함량은 크로마토그램에서 각각 SNAC 및 GLP-1(예를 들어, 세마글루타이드) 기준물질의 피크 면적에 대한 SNAC 및 GLP-1(예를 들어, 세마글루타이드) 피크의 피크 면적에 기초하여 계산되었다. SNAC 및 GLP-1(예를 들어, 세마글루타이드)의 방출된 양은 정제의 명목상 함량, 즉 300mg/정제 SNAC 및 10mg/정제 GLP-1(예를 들어, 세마글루타이드)에 대한 퍼센트로서 계산되었고, 다음에 선택적으로 정제 중의 실제 함량에 대해 보정되었다. 정제 중 실제 함량은 분석법 (III)을 사용하여 결정되었다.

[0308] **분석법 (II): 개에서의 생체이용률**

[0309] 동물, 투약 및 혈액 샘플링: 연구 기간 동안 대략 6-22kg 중량의 수컷 및 암컷 비글견들이 연구에 포함되었다. 개들은 금식 상태에서 투약되었고, 투약 후 대략 4시간 후에 급식되었다. 조제물은 전형적으로 8마리씩 그룹으로 된 개들에 경구 투여에 의해서 투여되었다(예컨대 수컷 4마리와 암컷 4마리).

[0310] 단일 용량(SD) 연구 또는 다중 용량(MD) 연구로서 생체이용률 연구가 수행되었다. MD 연구에서 조제물은 각 연구에서 5회 연속 투약 행위로 투여되었다(하루 한 번 투약).

[0311] 약동학적 프로파일을 커버할 수 있도록 혈액 샘플이 채혈되었다. 다음의 시간 지점들은 SD 혈액 샘플링 계획의 일례일 수 있다: 용량 전, 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 192 및 240시간. 다음의 시간 지점들은 MD 혈액 샘플링 계획의 일례일 수 있다: 용량 전, 각 투약 행위 후 투약 후 0.5, 1.5 및 3시간 및 마지막 투약 행위 후 SD 혈액 샘플링 계획과 동등한 혈액 샘플링 계획.

[0312] 혈장 제조: 모든 혈액 샘플은 안정화를 위해서 EDTA를 함유한 시험관에 수집되었고, 원심분리시까지 얼음에 보관되었다. 원심분리에 의해서 전혈로부터 혈장이 분리되었으며, 혈장은 분석시까지 -20°C 이하에 저장되었다.

[0313] 혈장 샘플 분석: 발광 산소 채널링 면역분석법(LOCI)을 사용하여 세마글루타이드에 대해 혈장이 분석되었다. LOCI 분석법은 스트랩토아비딘으로 코팅된 도너 비드와 GLP-1(예를 들어, 세마글루타이드)의 중간-분자 영역에 결합하는 단클론성 항체와 콘쥬게이트된 어셉터 비드를 이용한다. N-말단 에피토프에 특이적인 나머지 단클론성 항체는 바이오틴화되었다. 이 분석법에서 3개의 반응물질이 GLP-1(예를 들어, 세마글루타이드)과 조합되어 2-부위 면역복합체를 형성한다. 이 복합체의 조명은 도너 비드로부터 싱글렛 산소 원자를 방출하여 어셉터 비드로의 채널이 되어 화학발광을 촉발하고, 이것은 EnVision 플레이트 리더에서 측정되었다. 빛의 양은 세마글루타이드의 농도에 비례하며, 정량 하한(LLOQ)은 100pM이었다.

[0314] 약동학적 계산: GLP-1(예를 들어, 세마글루타이드) 혈장 농도 데이터에는 PC 기반 소프트웨어인 WinNonlin, v. 5.2 또는 이후 버전(Pharsight, 미국 캘리포니아 94041 마운틴뷰)을 사용하여 비구획 약동학적 분석이 행해졌다. 각 개별 개에 대하여 다음의 약동학적 변수들이 추정되었다: 곡선밀 면적(AUC), 및 용량 정규화된 AUC(AUC/D). 생체이용률(F)은 경구 및 정맥내 투여 후 용량 정규화된 AUC(AUC_{inf.}/D)에 기초하여 흡수된 부분(in%)으로 계산되었다. 약동학적 결과의 요약 통계는 산술 평균으로 표시되었다.

[0315] **분석법 (III): GLP-1 및 SNAC의 양의 분석**

[0316] 분석법 분석을 위해서 정제가 추출 버퍼로서 0.01% Tween 20을 함유한 0.05M Na₂HP0₄를 사용하여 용해되었다. 샘플 함량은 SNAC와 GLP-1(예를 들어, 세마글루타이드)의 이중 검출을 위해 RP-HPLC 방법을 사용하여 결정되었다. HPLC 방법은 C8 칼럼 상에서 구배 용출에 기초했다. 용매 시스템은 트리플루오로아세트산과 아세토니트릴이었고, 210 및 335nm에서 UV 검출되었다. 샘플 함량은 크로마토그램에서 각각 SNAC 및 GLP-1(예를 들어, 세마글루타이드) 기준물질의 피크 면적에 대한 SNAC 및 GLP-1(예를 들어, 세마글루타이드) 피크의 피크 면적에 기초하여 계산되었다. 함량은 10개 정제의 평균으로 기록되었다.

[0317] 실시예 1: GLP-1과 SNAC를 포함하는 정제 조성물의 제조

[0318] GLP-1과 SNAC를 포함하는 정제 조성물을 표 2에 나타낸 성분들을 가지고 제조했다. 화합물 A는 N-엡실론26-{2-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-카복시}-4-[10-(4-카복시페녹시)데칸오일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸아미노}에톡시)에톡시]아세틸}, N-엡실론37-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카복시}-4-[10-(4-카복시-페녹시)데칸오일아미노]부티릴아미노}에톡시)에톡시]아세틸}]-[Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-OH이다.

[0319]

정제 조성물의 조성

성분	양 (mg/정제)	기능
세마글루타이드 또는 화합물 A	10	활성 원료
SNAC	300	송달제
미세결정질 셀룰로오스 (Avicel PH 101)	80	필러
포비돈 K 90 (Kollidon 90F)	8	바인더
마그네슘 스테아레이트	9.7	윤활제
총량	407.7	

[0320]

정제 조성물을 상이한 방식으로 표 2에 기재된 성분들을 혼합함으로써 제조했다. 정제 조성물은 제1 타입의 과립, 일부 경우 제2 타입의 과립, 뿐만 아니라 제1 타입의 과립, 및 존재한다면 제2 타입의 과립과 혼합된 과립 외 원료로 구성되었다. 둘러 압밀에 의한 과립의 제조와 정제 조성물로부터 정제의 제조는 일반적인 제조 방법에 설명된 대로였다. 정제 조성물의 디자인은 표 3에 나타낸다.

표 3

[0321]

정제 조성물의 디자인(mg/정제 단위의 각 성분의 양은 괄호에 나타낸다)

정제 조성물	제1 타입의 과립 조성물 (mg/정제)	제2 타입의 과립 조성물 (mg/정제)	과립외 원료 (mg/정제)
B	SNAC (300), 마그네슘 스테아레이트 (7.7)	세마글루타이드 (10), 미세결정질 셀룰로오스 (80), 포비돈 (8)	마그네슘 스테아레이트 (2)
C	SNAC (300), 세마글루타이드 (10), 마그네슘 스테아레이트 (7.7)	-	미세결정질 셀룰로오스 (80), 포비돈 (8), 마그네슘 스테아레이트 (2)
D	SNAC (300), 세마글루타이드 (10), 포비돈 (8), 마그네슘 스테아레이트 (7.7)	-	미세결정질 셀룰로오스 (80), 마그네슘 스테아레이트 (2)
E	SNAC (300), 세마글루타이드 (10), 미세결정질 셀룰로오스 (80), 포비돈 (8), 마그네슘 스테아레이트 (7.7)	-	마그네슘 스테아레이트 (2)
F	SNAC (300), 미세결정질 셀룰로오스 (57), 마그네슘 스테아레이트 (7.7)	세마글루타이드 (10), 미 세결정질 셀룰로오스 (23), 포비돈 (8)	마그네슘 스테아레이트 (2)
G	SNAC (300), 마그네슘 스테아레이트 (7.7)	화합물 A (10), 미세결정질 셀룰로오스 (80), 포비돈 (8)	마그네슘 스테아레이트 (2)
H	SNAC (300), 미세결정질 셀룰로오스 (57), 마그네슘 스테아레이트 (7.7)	화합물 A (10), 미세결정 질 셀룰로오스 (23), 포비돈 (8)	마그네슘 스테아레이트 (2)

[0322] 정제 조성물의 제조에 대한 더 자세한 내용이 아래 제공된다.

[0323] 정제 조성물 B

[0324] 제1 과립 부분을 위한 마그네슘스테아레이트를 $355 \mu\text{m}$ 체를 통과시켰다. 마그네슘스테아레이트를 상응하는 부

피의 스테인레스 스틸 볼에서 SNAC와 손으로 혼합했다. 이 블렌드가 육안으로 균질하게 보일 때까지 약 60초 동안 혼합함으로써 기하 회석 2 사이클을 적용했다. SNAC의 나머지 양을 블렌더로 옮기고, 25rpm에서 2분 동안 예비혼합했다. SNAC와 마그네슘스테아레이트 예비혼합물을 블렌더에 첨가하고, 25rpm에서 20분 동안 혼합을 수행했다. 블렌드를 롤러 압밀했다. 과립을 180 μm 메시를 통해서 체질했다.

[0325] 제2 과립 부분을 위한 세마글루타이드, 미세결정질 셀룰로오스 및 포비돈을 양을 감소시키기 위해서 스테인리스 스틸 볼에 직접 청량하고, 육안으로 균질하게 보일 때까지 적어도 3분 동안 손으로 혼합한 후, 이 예비혼합물을 1000mL Duma 병으로 옮겼다. Duma 병을 뚜껑으로 닫고, 1분 동안 손으로 터블러처럼 움직여 흔들었다. 블렌드를 롤러 압밀했다.

[0326] 함량 감소를 위해 이 두 가지 타입의 과립을 블렌딩 용기에 첨가하고, 32rpm에서 5분 동안 혼합했다. 터블러 믹서에서 32rpm에서 30초 혼합 후 부피를 두 배로 하는 것을 사용한 수동 혼합에 의해서 과립의 마그네슘스테아레이트를 과립 블렌드와 혼합했다. 이 조성물로부터 정제를 제조했다.

정제 조성물 C

[0328] 과립 부분을 위한 마그네슘스테아레이트를 355 μm 체를 통과시켰다. 마그네슘스테아레이트를 상용하는 부피의 스테인레스 스틸 볼에서 SNAC와 손으로 혼합했다. 이 블렌드가 육안으로 균질하게 보일 때까지 약 60초 동안 혼합함으로써 기하 회석 2 사이클을 적용했다. SNAC의 나머지 양을 블렌더로 옮기고, 25rpm에서 2분 동안 예비 혼합했다. SNAC와 마그네슘스테아레이트 예비혼합물을 블렌더에 첨가하고, 25rpm에서 20분 동안 혼합을 수행했다. 세마글루타이드를 육안으로 균질하게 보일 때까지 적어도 60초 동안 손으로 혼합함으로써 블렌더로부터 혼합된 SNAC와 마그네슘스테아레이트를 사용하여 기하 회석했다. 다음에, 이 예비혼합물을 혼합된 SNAC와 마그네슘스테아레이트에 첨가했다. 25rpm에서 10분 동안 블렌더에서 혼합함으로써 혼합 단계를 마무리했다. 블렌드를 롤러 압밀했다.

[0329] 과립과 과립의 마그네슘스테아레이트를 제외한 모든 다른 구성성분들을 함량 감소를 위해 블렌딩 용기에 첨가하고, 32rpm에서 5분 동안 혼합했다. 터블러 믹서에서 32rpm에서 30초 혼합 후 부피를 두 배로 하는 것을 사용한 수동 혼합에 의해서 과립의 마그네슘스테아레이트를 과립 블렌드와 혼합했다. 이 조성물로부터 정제를 제조했다.

정제 조성물 D

[0331] 과립 부분을 위한 마그네슘스테아레이트를 355 μm 체를 통과시켰다. 마그네슘스테아레이트를 상용하는 부피의 스테인레스 스틸 볼에서 SNAC와 손으로 혼합했다. 이 블렌드가 육안으로 균질하게 보일 때까지 약 60초 동안 혼합함으로써 기하 회석 2 사이클을 적용했다. SNAC의 나머지 양을 블렌더로 옮기고, 25rpm에서 2분 동안 예비 혼합했다. SNAC와 마그네슘스테아레이트 예비혼합물을 블렌더에 첨가하고, 25rpm에서 20분 동안 혼합을 수행했다. 세마글루타이드와 포비돈을 양을 감소시키기 위하여 스테인리스 스틸 볼에 청량하고, 성분들을 육안으로 균질하게 보일 때까지 손으로 혼합했다. 다음에, 육안으로 균질하게 보일 때까지 적어도 60초 동안 손으로 혼합함으로써 블렌더로부터 혼합된 SNAC와 마그네슘스테아레이트를 사용하여 기하 회석을 수행했다. 다음에, 이 예비혼합물을 혼합된 SNAC와 마그네슘스테아레이트에 첨가했다. 블렌더에서 25rpm에서 10분 동안 혼합함으로써 혼합 단계를 마무리했다. 블렌드를 롤러 압밀했다.

[0332] 과립과 미세결정질 셀룰로오스를 함량 감소를 위해 블렌딩 용기에 첨가하고, 32rpm에서 5분 동안 혼합했다. 터블러 믹서에서 32rpm에서 30초 혼합 후 부피를 두 배로 하는 것을 사용한 수동 혼합에 의해서 과립의 마그네슘스테아레이트를 과립 블렌드와 혼합했다. 이 조성물로부터 정제를 제조했다.

정제 조성물 E

[0334] 과립 부분을 위한 마그네슘스테아레이트를 355 μm 체를 통과시켰다. 마그네슘스테아레이트를 상용하는 부피의 스테인레스 스틸 볼에서 SNAC와 손으로 혼합했다. 이 블렌드가 육안으로 균질하게 보일 때까지 약 60초 동안 혼합함으로써 기하 회석 2 사이클을 적용했다. SNAC의 나머지 양을 블렌더로 옮기고, 25rpm에서 2분 동안 예비 혼합했다. SNAC와 마그네슘스테아레이트 예비혼합물을 블렌더에 첨가하고, 25rpm에서 20분 동안 혼합을 수행했다. 세마글루타이드, 미세결정질 셀룰로오스 및 포비돈을 양을 감소시키기 위하여 스테인리스 스틸 볼에 청량하고, 성분들을 육안으로 균질하게 보일 때까지 손으로 혼합했다. 다음에, 육안으로 균질하게 보일 때까지 적어도 60초 동안 손으로 혼합함으로써 블렌더로부터 혼합된 SNAC와 마그네슘스테아레이트를 사용하여 기하 회석을 수행했다. 다음에, 이 예비혼합물을 혼합된 SNAC와 마그네슘스테아레이트에 첨가했다. 블렌더에서 25rpm에

서 10분 동안 혼합함으로써 혼합 단계를 마무리했다. 블렌드를 둘러 압밀했다.

[0335] 터블러 믹서에서 32rpm에서 30초 혼합 후 부피를 두 배로 하는 것을 사용한 수동 혼합에 의해서 과립의 마그네슘스테아레이트를 과립 블렌드와 혼합했다. 이 조성물로부터 정제를 제조했다.

정제 조성물 F

[0337] 제1 과립 부분을 위한 마그네슘스테아레이트를 $355\text{ }\mu\text{m}$ 체를 통과시켰다. 마그네슘스테아레이트를 상용하는 부피의 스테인리스 스틸 볼에서 SNAC와 손으로 혼합했다. 이 블렌드가 육안으로 균질하게 보일 때까지 약 60초 동안 혼합함으로써 기하 회석 2 사이클을 적용했다. SNAC의 나머지 양을 블렌더로 옮기고, 25rpm에서 2분 동안 예비혼합했다. SNAC와 마그네슘스테아레이트 예비혼합물을 블렌더에 첨가하고, 25rpm에서 20분 동안 혼합을 수행했다. 미세결정질 셀룰로오스를 육안으로 균질하게 보일 때까지 적어도 60초 동안 손으로 혼합함으로써 블렌더로부터 혼합된 SNAC와 마그네슘스테아레이트를 사용하여 기하 회석했다. 다음에, 이 예비혼합물을 혼합된 SNAC와 마그네슘스테아레이트에 첨가했다. 블렌더에서 25rpm에서 10분 동안 혼합함으로써 혼합 단계를 마무리했다. 블렌드를 둘러 압밀했다.

[0338] 제2 과립 부분을 위한 세마글루타이드, 미세결정질 셀룰로오스(Avicel PH 101, FMC Biopolymer) 및 포비돈(Kollidon 90F, BASF)을 양을 감소시키기 위해서 스테인리스 스틸 볼에 직접 청량하고, 육안으로 균질하게 보일 때까지 적어도 3분 동안 손으로 혼합한 후, 이 예비혼합물을 500mL Duma 병으로 옮겼다. Duma 병을 뚜껑으로 닫고, 1분 동안 손으로 터블러처럼 움직여 혼들었다. 블렌드를 둘러 압밀했다.

[0339] 함량 감소를 위해 이 두 가지 타입의 과립을 블렌딩 용기에 첨가하고, 32rpm에서 5분 동안 혼합했다. 터블러 믹서에서 32rpm에서 30초 혼합 후 부피를 두 배로 하는 것을 사용한 수동 혼합에 의해서 과립의 마그네슘스테아레이트를 과립 블렌드와 혼합했다. 이 조성물로부터 정제를 제조했다.

정제 조성물 G

[0341] 제1 과립 부분을 위한 마그네슘스테아레이트를 $355\text{ }\mu\text{m}$ 체를 통과시켰다. 마그네슘스테아레이트를 상용하는 부피의 플라스틱 백에서 SNAC와 손으로 혼합했다. 약 60초 동안 혼합함으로써 기하 회석 2 사이클을 적용했다. 나머지 SNAC의 첨가 후 SNAC와 마그네슘스테아레이트 예비혼합물을 블렌더에 첨가하고, 혼합을 25rpm에서 50분 동안 수행했다. 블렌드를 둘러 압밀했다. 과립을 1000 및 $90\text{ }\mu\text{m}$ 메시를 통해서 체질했다.

[0342] 제2 과립 부분을 위한 화합물 A, 미세결정질 셀룰로오스 및 포비돈을 양을 감소시키기 위해서 스테인리스 스틸 볼에 직접 청량하고, 육안으로 균질하게 보일 때까지 적어도 3분 동안 손으로 혼합한 후, 이 예비혼합물을 500mL Duma 병으로 옮겼다. Duma 병을 뚜껑으로 닫고, 3분 동안 손으로 터블러처럼 움직여 혼들었다. 블렌드를 둘러 압밀했다.

[0343] 이 두 가지 타입의 과립을 블렌딩 용기에 첨가하고, 25rpm에서 20분 동안 혼합했다. 과립의 마그네슘스테아레이트를 $355\text{ }\mu\text{m}$ 체를 통과시키고, 터블러 믹서에서 25rpm에서 2분 혼합 후 부피를 두 배로 하는 것을 사용한 수동 혼합에 의해서 과립 블렌드와 혼합했다. 이 조성물로부터 정제를 제조했다.

정제 조성물 H

[0345] 제1 과립 부분을 위한 마그네슘스테아레이트를 $355\text{ }\mu\text{m}$ 체를 통과시켰다. 마그네슘스테아레이트를 상용하는 부피의 플라스틱 백에서 SNAC와 손으로 혼합했다. 약 60초 동안 혼합함으로써 기하 회석 2 사이클을 적용했다. 나머지 SNAC의 첨가 후 SNAC와 마그네슘스테아레이트 예비혼합물을 블렌더에 첨가하고, 혼합을 25rpm에서 50분 동안 수행했다. 다음에, 미세결정질 셀룰로오스를 혼합된 SNAC와 마그네슘스테아레이트에 첨가하고, 블렌더에서 25rpm에서 20분 동안 혼합함으로써 혼합 단계를 마무리했다. 블렌드를 둘러 압밀했다.

[0346] 제2 과립 부분을 위한 화합물 A, 미세결정질 셀룰로오스(Avicel PH 101, FMC Biopolymer) 및 포비돈(Kollidon 90F, BASF)을 양을 감소시키기 위해서 스테인리스 스틸 볼에 직접 청량하고, 육안으로 균질하게 보일 때까지 적어도 3분 동안 손으로 혼합한 후, 이 예비혼합물을 500mL Duma 병으로 옮겼다. Duma 병을 뚜껑으로 닫고, 적어도 3분 동안 손으로 터블러처럼 움직여 혼들었다. 블렌드를 둘러 압밀했다.

[0347] 이 두 가지 타입의 과립을 블렌딩 용기에 첨가하고, 25rpm에서 20분 동안 혼합했다. 과립의 마그네슘스테아레이트를 $355\text{ }\mu\text{m}$ 체를 통과시키고, 터블러 믹서에서 25rpm에서 2분 혼합 후 부피를 두 배로 하는 것을 사용한 수동 혼합에 의해서 과립 블렌드와 혼합했다. 이 조성물로부터 정제를 제조했다.

[0348] 실시예 2: 정제 조성물 B로부터 GLP-1 및 SNAC의 용해

[0349]

정제 조성물 B로부터 세마글루타이드와 SNAC의 용해를 본원에 설명된 분석법 (I)를 사용하여 결정했다. 결과를 표 4에 나타낸다. 보정된 결과는 본원에 설명된 분석법 (III)을 사용한 분석에 의해서 결정된 세마글루타이드 또는 SNAC의 함량에 대해 조정된다. 보정된 결과는 용해의 초기 20분 동안 SNAC가 세마글루타이드보다 빨리 방출된다는 것을 나타낸다. 또한, 그것은 세마글루타이드에 비해 SNAC의 빠른 방출 사이의 차이가 2.5의 pH 값을 가진 용해 매질에서 최대임을 나타낸다. 마지막으로, 이 데이터는 1.0 및 2.5의 pH 값을 가진 용해 매질에서 용해된 SNAC의 양은 각각 초기 45분 및 30분 이내에 최고임을 나타낸다.

표 4

정제 조성물 B로부터 세마글루타이드 및 SNAC의 용해

용해 시간 (분)	용해 매질의 pH											
	1.0				2.5				6.8			
	방출된 세마글루타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	-	-	-	-	8	9	19	19	-	-	-	-
10	9	10	13	13	17	18	28	28	-	-	-	-
15	-	-	-	-	22	24	32	32	45	49	53	52
20	17	18	19	19	27	29	34	34	-	-	-	-
30	20	22	20	20	35	38	33	33	74	81	81	80
45	23	25	20	20	42	46	30	30	86	94	92	91
60	24	26	19	19	46	50	28	28	92	100	96	95
실제 함량에 대한 보정	예	아니오										

[0351] 실시예 3: 정제 조성물 C로부터 GLP-1 및 SNAC의 용해

정제 조성물 C로부터 세마글루타이드와 SNAC의 용해를 본원에 설명된 분석법 (I)를 사용하여 결정했다. 결과를 표 5에 나타낸다. 결과는 1.0 및 2.5의 낮은 pH 값을 가진 용해 매질에서 용해의 초기 5분 후 SNAC가 세마글루타이드보다 느리게 방출된다는 것을 나타낸다. 보정된 결과는 본원에 설명된 분석법 (III)을 사용한 분석에 의해서 결정된 세마글루타이드 또는 SNAC의 함량에 대해 조정된다. 2.5의 pH 값을 가진 용해 매질에서 보정된 용해의 초기 5분 동안 SNAC는 세마글루타이드와 동등하게 빨리 방출된다. 또한, 보정된 용해 값은 6.8의 pH 값을 가진 용해 매질에서는 SNAC가 세마글루타이드보다 빨리 방출된다는 것을 나타낸다.

표 5

정제 조성물 C로부터 세마글루타이드 및 SNAC의 용해

용해 시간 (분)	용해 매질의 pH											
	1.0				2.5				6.8			
	방출된 세마글루타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	-	-	-	-	11	12	11	11	-	-	-	-
10	14	16	11	11	20	22	19	19	-	-	-	-
15	-	-	-	-	24	27	23	23	45	50	48	47
20	23	25	16	16	28	31	25	25	-	-	-	-
30	27	30	18	18	34	38	28	28	77	85	80	79
45	30	33	19	19	41	46	29	29	88	98	93	91
60	31	34	18	18	46	51	27	27	94	104	99	97
실제 함량에 대한 보정	예	아니오										

[0354] 실시예 4: 정제 조성물 D로부터 GLP-1 및 SNAC의 용해

[0355]

정제 조성물 C로부터 세마글루타이드와 SNAC의 용해를 본원에 설명된 분석법 (I)를 사용하여 결정했다. 결과를 표 6에 나타낸다. 결과는 1.0 및 2.5의 낮은 pH 값을 가진 용해 매질에서 용해의 초기 5분 후 SNAC가 세마글루타이드보다 느리게 방출된다는 것을 나타낸다. 보정된 결과는 본원에 설명된 분석법 (III)을 사용한 분석에 의해서 결정된 세마글루타이드 또는 SNAC의 함량에 대해 조정된다. 2.5의 pH 값을 가진 용해 매질에서 보정된 용해의 초기 5분 동안 SNAC는 세마글루타이드와 동등하게 빨리 방출된다. 또한, 보정된 용해 값은 6.8의 pH 값을 가진 용해 매질에서는 SNAC가 세마글루타이드보다 빨리 방출된다는 것을 나타낸다.

표 6

[0356]

정제 조성물 C로부터 세마글루타이드 및 SNAC의 용해

용해 시간 (분)	용해 매질의 pH									
	1.0				2.5				6.8	
	방출된 세마글루타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	-	-	-	-	11	12	11	11	-	-
10	10	11	8	8	17	19	16	16	-	-
15	-	-	-	-	21	23	19	19	33	37
20	17	19	12	12	23	26	20	20	-	-
30	23	26	15	15	28	31	22	22	59	66
45	26	29	16	16	33	37	24	24	75	83
60	27	30	15	15	38	42	25	25	82	91
실제 함량에 대한 보정	예	아니오	예	아니오	예	아니오	예	아니오	예	아니오

[0357] 실시예 5: 정제 조성물 E로부터 GLP-1 및 SNAC의 용해

[0358]

정제 조성물 E로부터 세마글루타이드와 SNAC의 용해를 본원에 설명된 분석법 (I)를 사용하여 결정했다. 결과를 표 7에 나타낸다. 보정된 결과는 본원에 설명된 분석법 (III)을 사용한 분석에 의해서 결정된 세마글루타이드 또는 SNAC의 함량에 대해 조정된다. 결과는 1.0의 pH 값을 가진 용해 매질에서 전체 용해 시간 동안 SNAC가 세마글루타이드보다 느리게 방출된다는 것을 나타낸다. 2.5의 pH 값을 가진 용해 매질에서 결과는 SNAC가 초기에는 용해의 초기 10분 내지 15분 동안 세마글루타이드보다 빨리 방출된 후 느리게 방출된다는 것을 나타낸다. 또한, 이 데이터는 2.5의 pH 값을 가진 용해 매질에서 용해된 SNAC의 양은 초기 20분 이내에 최고임을 나타낸다. 마지막으로, 보정된 용해 값은 6.8의 pH 값을 가진 용해 매질에서는 SNAC가 세마글루타이드보다 빨리 방출된다는 것을 나타낸다.

표 7

[0359]

정제 조성물 E로부터 세마글루타이드 및 SNAC의 용해

용해 시 간 (분)	용해 매질의 pH									
	1.0				2.5				6.8	
	방출된 세마글루타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	-	-	-	-	21	23	22	22	-	-
10	15	17	12	12	38	42	40	40	-	-
15	-	-	-	-	50	56	46	46	47	53
20	23	26	16	16	57	64	43	43	-	-
30	28	31	16	16	63	71	37	37	76	85
45	32	36	17	17	68	76	31	31	86	96
60	36	40	17	17	70	78	28	28	90	101
실제 함 량에 대 한 보정	예	아니오	예	아니오	예	아니오	예	아니오	예	아니오

[0360] 실시예 6: 정제 조성물 F로부터 GLP-1 및 SNAC의 용해

정제 조성물 F로부터 세마글루타이드와 SNAC의 용해를 본원에 설명된 분석법 (I)를 사용하여 결정했다. 결과를 표 8에 나타낸다. 보정된 결과는 본원에 설명된 분석법 (III)을 사용한 분석에 의해서 결정된 세마글루타이드 또는 SNAC의 함량에 대해 조정된다. 보정된 결과는 용해의 초기 20분 내지 30분 동안 SNAC가 세마글루타이드보다 빨리 방출된다는 것을 나타낸다. 또한, 그것은 세마글루타이드에 비해 SNAC의 빠른 방출 사이의 차이가 2.5의 pH 값을 가진 용해 매질에서 최대임을 나타낸다. 마지막으로, 이 데이터는 2.5의 pH 값을 가진 용해 매질에서 용해된 SNAC의 양은 각각 초기 30분 이내에 최고임을 나타낸다.

표 8

정제 조성물 F로부터 세마글루타이드 및 SNAC의 용해

용해 시간 (분)	용해 매질의 pH											
	1.0				2.5				6.8			
	방출된 세마글루 타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루 타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루 타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루 타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루 타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 세마글루 타이드 (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	-	-	-	-	9	10	17	17	-	-	-	-
10	8	9	10	10	20	22	31	31	-	-	-	-
15	-	-	-	-	28	31	40	40	51	56	56	56
20	12	13	13	13	33	36	43	43	-	-	-	-
30	15	17	15	15	38	42	42	42	75	82	79	79
45	19	21	16	16	43	47	39	39	85	93	88	88
60	21	23	16	16	48	53	38	38	89	98	93	93
실제 함량에 대한 보정	예	아니오										

[0363] 실시예 7: 정제 조성물 B-F로부터 개에서 GLP-1의 생체이용률

정제 조성물 B-F로부터 GLP-1의 생체이용률을 본원에 설명된 분석법 (II)에 따라서 개에서 결정했다. 결과를 표 9에 나타낸다.

표 9

정제 조성물 B-F로부터 개에서 GLP-1의 생체이용률

정제 조성물	개에서 GLP-1의 생체이용률 (%F)
B	0.7
C	0.5
D	0.3
E	0.4
F	1.0

결과는 정제 조성물 F가 1.0%의 생체이용률을 제공했음을 나타낸다. 결과는 정제 조성물 B가 0.7%의 생체이용률을 제공했음을 나타낸다. 결과는 정제 조성물 C가 0.5%의 생체이용률을 제공했음을 나타낸다. 결과는 정제 조성물 E가 0.4%의 생체이용률을 제공했음을 나타낸다. 결과는 정제 조성물 D가 0.3%의 생체이용률을 제공했음을 나타낸다.

[0367] 실시예 8: 정제 조성물 G로부터 GLP-1 및 SNAC의 용해

정제 조성물 G로부터 화합물 A와 SNAC의 용해를 본원에 설명된 분석법 (I)를 사용하여 결정했다. 결과를 표 10에 나타낸다. 결과는 SNAC가 용해의 초기 20분 동안 화합물 A보다 빨리 방출된다는 것을 나타낸다. 또한, 그것은 화합물 A에 비해 SNAC의 빠른 방출 사이의 차이가 2.5의 pH 값을 가진 용해 매질에서 최대임을 나타낸다.

마지막으로, 이 데이터는 2.5의 pH 값을 가진 용해 매질에서 용해된 SNAC의 양은 각각 초기 45분 이내에 최고임을 나타낸다.

표 10

정제 조성물 G로부터 화합물 A 및 SNAC의 용해

용해 시간 (분)	용해 매질의 pH			
	2.5		6.8	
	방출된 화합물 A (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 화합물 A (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)
0	0	0	0	0
5	9	17	-	-
10	16	24	-	-
15	21	26	38	49
20	25	28	-	-
30	32	28	70	79
45	39	28	85	92
60	43	26	91	96
120	-	-	95	101

[0370] 실시예 9: 정제 조성물 H로부터 GLP-1 및 SNAC의 용해

[0371] 정제 조성물 H로부터 화합물 A와 SNAC의 용해를 본원에 설명된 분석법 (I)를 사용하여 결정했다. 결과를 표 11에 나타낸다. 결과는 SNAC가 용해의 초기 20분 동안 화합물 A보다 빨리 방출된다는 것을 나타낸다. 또한, 그것은 화합물 A에 비해 SNAC의 빠른 방출 사이의 차이가 2.5의 pH 값을 가진 용해 매질에서 최대임을 나타낸다. 마지막으로, 이 데이터는 2.5의 pH 값을 가진 용해 매질에서 용해된 SNAC의 양은 초기 30분 이내에 최고임을 나타낸다.

표 11

정제 조성물 H로부터 화합물 A 및 SNAC의 용해

용해 시간 (분)	용해 매질의 pH			
	2.5		6.8	
	방출된 화합물 A (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)	방출된 화합물 A (전체 중 %)	방출된 SNAC (전체 중 %)
0	0	0	0	0
5	10	19	-	-
10	19	31	-	-
15	26	37	37	47
20	31	38	-	-
30	36	34	63	75
45	42	29	74	83
60	46	27	79	87
120	-	-	89	97

[0373] 실시예 10: 정제 조성물 G-H로부터 개에서 GLP-1의 생체이용률

[0374] 정제 조성물 G-H로부터 GLP-1의 생체이용률을 본원에 설명된 분석법 (II)에 따라서 개에서 결정했다. 결과를 표 12에 나타낸다.

표 12

정제 조성물 G-H로부터 개에서 GLP-1의 생체이용률

정제 조성물	개에서 GLP-1의 생체이용률
	(%F)
G	2.1

H	2.5
---	-----

[0376] 결과는 정제 조성물 G가 2.1%의 생체이용률을 제공했음을 나타낸다. 결과는 정제 조성물 H가 2.5%의 생체이용률을 제공했음을 나타낸다.

[0377] 본 발명의 여기 특정한 특징들이 예시되고 설명되었지만, 많은 변형, 치환, 변화 및 등가물이 당업자에게 이제 생겨날 것이다. 따라서, 첨부된 청구항들은 본 발명의 실제 사상 안에 들어가는 모든 이러한 변형 및 변화를 포괄하도록 의도된다는 것이 이해되어야 한다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Novo Nordisk A/S

<120> Compositions of GLP-1 peptides and preparation thereof

<130> 8481.204-WO

<160> 2

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly

20	25	30	
----	----	----	--

<210> 2

<211> 40

<212> PRT

<213> Heloderma suspectum

<400> 2

His Gly Glu Gly Thr Phe Ile Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro

20	25	30	
----	----	----	--

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Ser

35	40		
----	----	--	--