



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0044016
(43) 공개일자 2020년04월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 38/26* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 38/26 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7006965
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월24일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년03월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/072835
- (87) 국제공개번호 WO 2019/038412
 국제공개일자 2019년02월28일
- (30) 우선권주장
 17187676.6 2017년08월24일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
 노보 노르디스크 에이/에스
 덴마크 디케이-2880 박스마에르트 노보 알레
- (72) 발명자
 호른 폴러, 예바
 덴마크 박스마에르트 노보 알레 2880
 듀엘런드 소렌스엔, 마이클
 덴마크 박스마에르트 노보 알레 2880
 런드퀴비스트, 조아킴
 덴마크 박스마에르트 노보 알레 2880
- (74) 대리인
 남호현

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 GLP-1 조성물 및 그 용도

(57) 요약

본 발명은 0.01%(w/w) 이하의 페놀을 포함하는 GLP-1 펩티드 세마글루타이드의 약학적 조성물, 이의 제조, 이러한 조성물을 포함하는 키트, 및 이의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61P 3/04 (2018.01)

A61P 3/10 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

세마글루타이드 및 0.01%(w/w) 이하의 페놀을 포함하는 액체 약학적 조성물로서, 상기 조성물은

- a. 비경구 투여용이거나;
- b. 적어도 60%w/w 물을 포함하는 수용액이거나;
- c. 완충액 또는 등장제로 이루어진 균으로부터 선택된 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물은 페놀을 포함하지 않는, 조성물.

청구항 3

제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 적어도 60%w/w 물을 포함하는 수용액인, 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세마글루타이드의 농도는 상기 조성물의 0.5~10 mg/ml 또는 0.01~5 mg/ml인, 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제는 완충액 또는 등장제로 이루어진 균으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 보존제를 포함하지 않는, 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 6.0~10.0 범위의 pH, 예컨대 pH 7.0~7.8을 가지는, 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 비경구 투여용인, 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 비경구 투여는 피하 투여인, 조성물.

청구항 11

세마글루타이드 및 0.01%(w/w) 이하의 페놀을 포함하는 액체 약학적 조성물 및 이의 사용 지침을 포함하는 키트.

청구항 12

세마글루타이드 및 0.01%(w/w) 이하의 페놀을 포함하는 액체 약학적 조성물 및 상기 조성물을 환자에게 투여하

기 위한 주사 장치를 포함하는 키트로서, 상기 주사 장치는 내구성 펜 및 사전 충전식 펜으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은, 키트.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 약학적 조성물로서, 의약에 사용하기 위한 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 약학적 조성물로서, 당뇨병 또는 비만의 치료에 사용하기 위한 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 GLP-1 펩티드 세마글루타이드를 포함하는 약학적 조성물의 분야에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] GLP-1 펩티드는 액체 용액에서 안정성 부족, 예를 들어 물리적 안정성 부족을 발생시키기 쉬운 것으로 알려져 있다. 따라서, 보다 더 우수한 안정성을 갖는 GLP-1 펩티드를 포함하는 액체 약학적 조성물이 요구된다. 이러한 개선된 안정성은 물리적 안정성 및/또는 화학적 안정성일 수 있다.

발명의 내용

[0003] 일부 구현예에서, 본 발명은 세마글루타이드(semaglutide) 및 0.01%(w/w) 이하의 페놀을 포함하는 액체 약학적 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에서 정의된 바와 같은 약학적 조성물을 포함하는 키트에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 의약품에 사용하기 위한 본원에서 정의된 바와 같은 약학적 조성물에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0004] 본 발명은 GLP-1 펩티드 세마글루타이드 및 0.01%(w/w) 이하의 페놀을 포함하는 액체 약학적 조성물에 관한 것이다. 놀랍게도, 본 발명자들은 이러한 조성물이 개선된 화학적 및/또는 물리적 안정성을 갖는다는 것을 발견하였다. 일부 구현예에서, 조성물은 페놀을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01~10 mg/ml 세마글루타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 6.0~10.0 범위의 pH, 예컨대 pH 7.0~7.8을 갖는다.

[0005] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 세마글루타이드 및 0.01% 이하의 페놀을 포함하는 액체 약학적 조성물로서, 상기 조성물은

[0006] a. 비경구 투여용이거나;

[0007] b. 적어도 60%w/w 물을 포함하는 수용액이거나;

[0008] c. 완충액 또는 등장제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다.

[0009] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 세마글루타이드, 0.01%(w/w) 미만의 페놀, 및 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 액체 약학적 조성물로서, 비경구 투여용, 예컨대 피하 투여용이다.

[0010] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 세마글루타이드, 0.01%(w/w) 미만의 페놀, 적어도 60%w/w 물, 및 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 액체 약학적 조성물이다.

[0011] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "**안정성**"은 액체 약학적 조성물 중 세마글루타이드의 안정성을 지칭한다. 일부 구현예에서, 안정성은 (예를 들어, 본원의 분석(I)과 같은 HPLC에 의해 결정된) GLP-1 펩

티드의 화학적 안정성 및 임의로는 (예를 들어, 본원의 분석(II)와 같은 티오플라빈 T 분석에 의해 결정된) GLP-1 펩티드의 물리적 안정성이다.

- [0012] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같은 세마글루타이드와 관련해, 용어 "**화학적 안정성**"은 세마글루타이드 화합물의 공유 결합이 실질적으로 온전함을 지칭한다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드의 화학적 안정성은 본원의 분석(I)과 같은 HPLC에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 조성물은 25°C에서 3개월 동안 보관한 후에 이의 공유 결합이 상기 GLP-1 펩티드의 적어도 80%(w/v)에서 온전한 경우 화학적 안정성을 갖는다. 일부 구현예에서, 세마글루타이드의 화학적 안정성은 본원의 분석(IV)에 의해 결정된다.
- [0013] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같은 세마글루타이드와 관련해 용어 "**물리적 안정성**"은 세마글루타이드가 예를 들어 피브릴(fibril) 형성의 형태로 실질적으로 응집체를 형성하지 않는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 물리적 안정성은 본원의 분석(II)와 같은 티오플라빈 T 분석에 의해 결정된다.
- [0014] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 안정한 약학적 조성물이다. 본원에서 사용될 때 용어 "안정한 약학적 조성물"은 약제학적 조성물, 예를 들어 GLP-1 펩티드를 포함하는 용액 또는 현탁액을 지칭하는데, 보관 후(예를 들어, 25°C에서 3개월 동안 조심스럽게 보관 후)의 조성물은 상기 GLP-1 펩티드의 적어도 80%(w/v)를 포함한다. 안정성 시험을 위한 보관 조건은 2~8°C, 예컨대 5°C 또는 5°C에서 적어도 2.5년일 수 있다. 대안적으로, 안정성 시험을 위한 보관 조건은 적어도 4주, 예컨대 6주 또는 3개월, 임의로는 30°C에서일 수 있다. 이러한 안정한 약학적 조성물에 대한 보관 조건은 5°C에서 1년 또는 2년일 수 있다. 이러한 안정한 약학적 조성물에 대한 보관 조건은 5°C에서 3년 동안일 수 있다. 대안적으로, 이러한 보관 조건은 25°C에서 24시간 또는 1주일 동안일 수 있다. 또 다른 대안예에서, 이러한 보관 조건은 실온에서 2개월, 예컨대 최대 2개월일 수 있다.
- [0015] 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드의 화학적 안정성은 저장 기간이 끝난 후 상기 GLP-1 펩티드의 적어도 80%(w/v), 예컨대 적어도 90%(w/v) 또는 적어도 95%(w/v)가 이의 공유 결합과 함께 온전하게 남아 있는 것을 필요로 한다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드의 화학적 안정성은 저장 기간이 끝난 후 상기 GLP-1 펩티드의 적어도 95%(w/v), 예컨대 적어도 97%(w/v) 또는 적어도 99%(w/v)가 이의 공유 결합과 함께 온전하게 남아 있는 것을 필요로 한다.
- [0016] 본 발명의 조성물은 0.01%(w/w) 이하의 페놀을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 실질적으로 페놀을 포함하지 않는다.
- [0017] **약학적 조성물**
- [0018] 용어 "약학적 조성물" 및 "조성물"은 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하기에 적합한 약학적 조성물을 지칭한다.
- [0019] 일부 구현예에서, 조성물은 0.01~100 mg/ml의 세마글루타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.1~50 mg/ml, 예컨대 0.5~25 mg/ml 또는 1~15 mg/ml의 세마글루타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.1~10 mg/ml, 예컨대 0.5~5 mg/ml 또는 1~2 mg/ml의 세마글루타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01~10 mg/ml, 예컨대 0.01~5 mg/ml의 세마글루타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 9 mg/ml 이하, 예컨대 8 mg/ml 이하 또는 7 mg/ml 이하의 세마글루타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 6 mg/ml 이하, 예컨대 5 mg/ml 이하 또는 4 mg/ml 이하의 세마글루타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 3 mg/ml 이하, 예컨대 2 mg/ml 이하 또는 1 mg/ml 이하의 세마글루타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 적어도 0.01 mg/ml, 예컨대 적어도 0.02 mg/ml 또는 적어도 0.05 mg/ml의 세마글루타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 1.34 mg/ml의 세마글루타이드를 포함한다.
- [0020] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 3~10 범위의 pH, 예컨대 pH 6~10 또는 6~9를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 6.5~8.5 범위의 pH, 예컨대 pH 7.0~7.8을 갖는다.
- [0021] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.
- [0022] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 프로필렌 글리콜과 같은 등장제를 포함한다. 일부 구현예들에서, 등장제는 프로필렌 글리콜 또는 염화나트륨이다.
- [0023] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 인산염 완충액, TRIS, 시트르산염과 같은 완충액을 포함하거나, 완충액을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 인산염 완충액은 인산수소이온나트륨과 같은 인산나트륨 완충액이다.
- [0024] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 보존제를 포함하지 않는다.
- [0025] 본 발명의 조성물은 액체 약학적 조성물의 형태이다. 일부 구현예에서, 액체 약학적 조성물은 용액 또는 현탁액

이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 수용액과 같은 용액의 형태이다. 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "수용액(aqueous solution)"은 적어도 60%w/w의 물을 포함하는 용액을 지칭한다. 일부 구현예에서, 수용액은 60~99%w/w의 물을 포함한다. 일부 구현예에서, 수용액은 적어도 75%w/w의 물, 예컨대 적어도 80%w/w의 물 또는 적어도 85%w/w의 물을 포함한다. 일부 구현예에서, 수용액은 적어도 90%w/w의 물, 예컨대 적어도 92%w/w의 물 또는 적어도 94%w/w의 물을 포함한다.

[0026] **세마글루타이드**

[0027] GLP-1 펩티드 세마글루타이드는 W02006/097537, 실시예 4에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 세마글루타이드는 $N^{6,26}$ -{18-[N-(17-카복시헵타데카노일)-L- γ -글루타미드]-10-옥소-3,6,12,15-테트라옥사-9,18-디아자옥타데카노일]-[8-(2-아미노-2-프로판산),34-L-아르기닌]인간 글루카곤-유사 펩티드 1(7-37)로도 알려져 있다(WHO Drug Information Vol. 24, No. 1, 2010 참조). 일부 구현예에서, 세마글루타이드는 완전히 또는 부분적으로 이온화된 형태로 조성물 중에 존재할 수 있으며; 예를 들어, 하나 이상의 카복실산기(-COOH)가 카복실레이트기(-COO⁻)로 탈양성자화될 수 있고/있거나 하나 이상의 아미노기(-NH₂)가 -NH₃⁺기로 탈양성자화될 수 있다. 일부 구현예에서, 세마글루타이드는 염의 형태로 조성물에 첨가된다.

[0028] **투여 및 키트**

[0029] 본 발명의 조성물은 비경구 투여용이다. 일부 구현예에서, 조성물은 피하 투여용이다.

[0030] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 주 1회 투여용이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 매일 1회, 2일에 1회 또는 3일에 1회 투여용이다.

[0031] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에서 정의된 바와 같은 약학적 조성물 및 이의 사용 지침을 포함하는 키트에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 사용 지침은 약물의 패키지 삽입물을 포함한다.

[0032] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에서 정의된 바와 같은 약학적 조성물 및 이의 주사 장치를 포함하는 키트에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 주사 장치는 내구성 펜 및 사전 충전식 펜으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 내구성 펜의 예로는 NovOpen® 4 또는 NovOpen® 5(둘 다 덴마크 소재 Novo Nordisk A/S사 제품임)가 있다. 사전 충전식 펜의 예로는 FlexPen®(덴마크 소재 Novo Nordisk A/S사 제품)이 있다.

[0033] **징후**

[0034] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 의약에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 다음의 의학적 치료에 사용될 수 있다:

[0035] (i) 고혈당증, 제2형 당뇨병, 내당능 장애, 제1형 당뇨병, 비-인슐린 의존성 당뇨병, MODY(연소자의 성인발증형 당뇨병), 임신성 당뇨병 및/또는 HbA1c의 감소와 같은 모든 형태의 당뇨병에 대한 예방 및/또는 치료;

[0036] (ii) 제2형 당뇨병의 진단과 같은 당뇨병 질병 진단의 지연 또는 예방, 내당능 장애(IGT)의 인슐린 요구성 제2형 당뇨병으로의 진단의 지연, 및/또는 비-인슐린 요구성 제2형 당뇨병의 인슐린 요구성 제2형 당뇨병으로의 진단의 지연;

[0037] (iii) 예를 들어 음식 섭취량 감소, 체중 감소, 식욕 억제, 포만감 유발에 의한 섭식 장애(예: 비만)의 예방 및/또는 치료; 항정신 약물 또는 스테로이드의 투여에 의해 유도된 폭식 장애, 신경성 폭식증 및/또는 비만의 치료 또는 예방; 위 운동의 감소; 및/또는 위 공복의 지연.

[0038] 일부 구현예에서, 징후는 (i)이다. 일부 구현예에서, 징후는 (ii)이다. 또한 추가적인 특정 양태에서, 징후는 (iii)이다. 일부 구현예에서, 징후는 제2형 당뇨병 및/또는 비만이다.

[0039] 일부 구현예에서, 방법 또는 용도는 본원에 정의된 하나 이상의 질환 또는 병태의 예방, 치료, 감소 및/또는 유도를 포함한다. 일부 구현예에서, 징후는 (i) 및 (iii)이다. 일부 구현예에서, 징후는 (ii) 및 (iii)이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GLP-1 펩티드의 유효량의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GLP-1 펩티드의 유효량의 투여에 관한 것이다.

[0040] 일반적으로, 비만으로 고통받는 모든 대상체는 과체중으로도 고통받는 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 본 발명은 비만의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 비만의 치료 또는 예방을 위해 조성물을 사용하는 것에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 비만으로 고통받는 대상체는 성인 인간 또는 (영아, 어

린이, 및 청소년을 포함하는) 소아 인간과 같은 인간이다. 체질량 지수(BMI)는 키와 체중을 기준으로 한 체지방의 척도이다. 산출 공식은 $BMI = \text{체중(kg)}/\text{신장(m)}^2$ 이다. 비만으로 고통받는 인간 대상체는 30 이상의 BMI를 가질 수 있으며; 이러한 대상체는 비만으로도 언급될 수 있다. 일부 구현예에서, 비만으로 고통받는 인간 대상체는 35 이상의 BMI 또는 30 이상 내지 40 미만 범위의 BMI를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 비만은 중증 비만 또는 병적 비만이며, 인간 대상체는 40 이상의 BMI를 가질 수 있다.

- [0041] 일부 구현예에서, 본 발명은 선택적으로 적어도 하나의 체중 관련 동반 질병의 존재 하에, 과체중의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 임의로 적어도 하나의 체중 관련 동반 질병의 존재 하에, 과체중의 치료 또는 예방을 위해 조성물을 사용하는 것에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 과체중으로 고통받는 대상체는 성인 인간 또는 (영아, 어린이, 및 청소년을 포함하는) 소아 인간과 같은 인간이다. 일부 구현예에서, 과체중으로 고통받는 인간 대상체는 25 이상의 BMI, 예컨대 27 이상의 BMI를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 과체중으로 고통받는 인간 대상체는 25 이상 내지 30 미만의 범위 또는 27 이상 내지 30 미만의 범위의 BMI를 갖는다. 일부 구현예에서, 체중-관련 동반 질병은 고혈압, (제2형 당뇨병과 같은) 당뇨병, 이상지연혈증, 고콜레스테롤, 및 폐색성 수면 무호흡증으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0042] 일부 구현예에서, 본 발명은 체중 감소 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 체중 감소를 위해 조성물을 사용하는 것에 관한 것이다. 본 발명에 따라 체중 감소의 대상이 되는 인간은 25 이상의 BMI, 예컨대 27 이상의 BMI 또는 30 이상의 BMI를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 체중 감소의 대상이 되는 인간은 35 이상의 BMI 또는 40 이상의 BMI를 가질 수 있다. 용어 "체중 감소"는 비만 및/또는 과체중의 치료 또는 예방을 포함할 수 있다.
- [0043] 일부 구현예에서, 본원에서 사용된 바와 같이, 숫자 또는 간격과 관련하여 주어진 특정 값들은 특정 값으로서 또는 대략 특정 값(예: 특정 값의 +/- 10%)으로서 이해될 수 있다.
- [0044] **본 발명의 구현예**
- [0045] 다음은 본 발명의 비제한적인 구현예이다:
- [0046] 1. 세마글루타이드 및 0.01%(w/w) 이하의 폐놀을 포함하는 액체 약학적 조성물.
- [0047] 2. 세마글루타이드를 포함하고 실질적으로 폐놀을 포함하지 않는 액체 약학적 조성물.
- [0048] 3. 구현예 1 또는 2에 있어서, 상기 조성물은 폐놀을 포함하지 않는, 조성물.
- [0049] 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 적어도 60%w/w의 물, 예컨대 적어도 70%w/w 또는 적어도 80%w/w의 물을 포함하는 수용액인, 조성물.
- [0050] 5. 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 세마글루타이드의 농도는 상기 조성물의 0.5~10 mg/ml인, 조성물.
- [0051] 6. 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 상기 세마글루타이드는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태인, 조성물.
- [0052] 7. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 조성물.
- [0053] 8. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 하나 이상의 pH 조절제, 예컨대 HCl, NaOH, 또는 아세테이트를 포함하는, 조성물.
- [0054] 9. 구현예 1 내지 8항 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 완충제 및/또는 등장제를 포함하는, 조성물.
- [0055] 10. 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 완충액은 상기 조성물의 0.01~50 mM의 농도로 존재하는, 조성물.
- [0056] 11. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 완충액은 인산염 완충액인 조성물.
- [0057] 12. 구현예 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 상기 인산염 완충액은 인산이수소나트륨, 인산수소이소나트륨, 및 인산나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.
- [0058] 13. 구현예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 등장제는 상기 조성물의 8 mg/ml 내지 50 mg/ml의 농도, 예컨대 14 mg/ml 내지 30 mg/ml의 농도로 존재하는, 조성물.

- [0059] 14. 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 상기 등장제는 프로필렌 글리콜인, 조성물.
- [0060] 15. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 보존제를 포함하지 않는, 조성물.
- [0061] 16. 구현예 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 6.0~10.0 범위의 pH를 갖는, 조성물.
- [0062] 17. 구현예 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 비경구 투여용인, 조성물.
- [0063] 18. 구현예 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 피하 투여용인, 조성물.
- [0064] 19. 구현예 1 내지 18 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 약학적 조성물 및 사용 지침을 포함하는 키트.
- [0065] 20. 구현예 1 내지 19 중 어느 하나에서 정의된 약학적 조성물 및 대상체에게 상기 조성물을 투여하기 위한 주사 장치를 포함하는 키트로서, 상기 주사 장치는 내구성 펜 및 사전 충전식 펜으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.
- [0066] 21. 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 약학적 조성물로서, 의약에 사용하기 위한 조성물.
- [0067] 22. 구현예 1 내지 21 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 용도를 위한 약학적 조성물로서, 당뇨병 또는 비만의 치료에 사용하기 위한 조성물.
- [0068] 23. 당뇨병 또는 비만의 예방 또는 치료 방법으로서, 구현예 1 내지 구현예 22 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 약학적 조성물이 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0069] **실시예**
- [0070] 일반적인 방법 및 특징 분석
- [0071] *세마글루타이드 조성물의 제조:*
- [0072] 달리 언급되지 않는 한, 세마글루타이드의 조성물은 완충액(예: 인산수소이나트륨 2수화물), 등장제(예: 프로필렌 글리콜), 및 임의로 보존제(페놀)를 물에 용해시켜서 제조하였다. 세마글루타이드를 그 용액에 용해시키고, 수산화나트륨 및/또는 염산을 사용하여 pH를 7.4까지 조절하고, 마지막으로 조성물을 0.22 μm 평균 필터를 통해 여과하여 멸균시켰다.
- [0073] *리라글루타이드 조성물의 제조:*
- [0074] 달리 언급되지 않는 한, 리라글루타이드의 조성물들은 용액 1 및 용액 2로부터 제조하였다: 용액 1은 완충액(인산수소이나트륨 2수화물), 등장제(만니톨), 및 임의로 보존제(페놀)를 물에 용해시켜 제조하였다. 용액 2는 리라글루타이드를 천천히 교반하면서 용해시켜 제조하였다. 용액 1과 용액 2를 혼합하고, 수산화나트륨 및/또는 염산을 사용해 pH를 8.15까지 조절하고, 마지막으로 조성물을 0.22 μm 평균 필터를 통해 여과하여 멸균시켰다.
- [0075] *분석 (I): 세마글루타이드 조성물의 고분자량 단백질(HMWP) 함량 결정*
- [0076] HMWP 함량은, Waters Insulin HMWP 컬럼을 사용하는 크기 배제 크로마토그래피(SE-HPLC)를 사용해 염화나트륨, 인산나트륨, 인산 및 이소프로판올의 이동상을 등용매 방식으로 용출하고, 280 nm에서 검출하여 결정하였다. HMWP의 함량은 HMWP 피크와 세마글루타이드 단량체 피크의 전체 면적 대비 세마글루타이드 단량체 피크보다 일찍 용출되는 크로마토그래피 피크(즉, HMWP 피크)의 면적을 합친 것으로서, 백분율(%)로 주어진다.
- [0077] *분석 (II): ThT를 통해 평가된 세마글루타이드 조성물의 물리적 안정성*
- [0078] 이 분석의 목적은 수용액 중 GLP-1 펩티드의 물리적 안정성을 평가하는 것이다.
- [0079] 펩티드 또는 단백질의 물리적 안정성이 낮으면 아밀로이드 소섬유(amyloid fibril)가 형성될 수 있다. 소섬유는 가용성 단백질의 응집에 의해 형성된 잘 배열된 사상 거대분자 구조이며 베타-시트 구조가 주종을 이룬다. 성숙한 소섬유는 불용성이며 잘 분해되지 않는다. 약물의 품질 및 환자의 안전을 위해서는, 치료용 펩티드와 단백질로 이루어진 약학적 조성물에서 소섬유화 이벤트를 최소화하고 조절하는 바람직하다. 소섬유화를 포함하는 단백질 응집은 샘플의 육안 검사에 의해 평가할 수 있다. 소섬유화는 소섬유에 대해 높은 특이성을 갖는 소분자 인디케이터 프로브인 티오플라빈 T(ThT)를 사용해 평가할 수 있다. ThT는 용액에서의 ThT에 비해 소섬유에 결합할 때 구별되는 형광 시그니처를 갖는다[Naiki 등의 (1989) Anal. Biochem. 177, 244-249; LeVine (1999) Methods. Enzymol. 309, 274-284 참조].
- [0080] 부분적으로 접힌 펩티드 중간체의 형성은 일반적으로 소섬유화를 위한 메커니즘이 개시되었음을 시사한다. 소량

의 이들 중간체는 핵을 형성해, 추가의 중간체가 조립될 수 있고 소섬유화가 진행될 수 있는 템플릿을 형성한다. 지연 시간은 임계량의 핵이 생성되는 간격에 상응하며 겔보기 속도 상수는 섬유 자체가 형성되는 속도이다. 따라서, 플레이트 판독기 상에서 수행된 ThT 분석에서 기술된 지연 시간은 용액 내 펩티드 조성물의 소섬유화 경향을 나타내는 것으로 간주된다.

[0081] 분석을 수행하기 전에, H₂O 중에서 ThT를 모액 유래의 샘플에 샘플 중 20 μM의 최종 농도로 첨가하였다. GLP-1 펩티드를 포함하는 조성물의 샘플 분취물 200 μl을 유리 비드(2.8~3.2 mm, Whitehouse Scientific)가 각각의 웰에 담긴 96웰 마이크로타이타 플레이트(광학 0.4 mL 검정색 Thermo Scientific Nunc)에 넣었다. 일반적으로, 각 샘플의 8개의 복제본을 플레이트 상에 배치하였다. 플레이트를 밀봉 테이프(Thermo Scientific Nunc)로 밀봉하였다.

[0082] 주어진 온도에서의 인큐베이션, 진탕 및 ThT 형광 방출의 측정은 BMG FLUOStar Omega 또는 BMG FLUOStar Optima에서 수행하였다. 플레이트를 40°C에서 2 mm의 진폭 및 300 rpm으로 이중 궤도 진탕하면서 인큐베이션하였다. 형광 측정은 450 nm 필터를 통과하는 여기 및 480 nm 필터를 통과하는 방출의 측정을 사용하여 수행되었다. 플레이트를 원하는 기간 동안 20분마다 측정하였다. 각 측정 사이에, 기술된 바와 같은 플레이트를 진탕하고 가열하였다.

[0083] 임계 값은 1시간 13분에 플레이트 상에서 측정된 가장 높은 ThT 형광(상대 형광 단위(RFU)) + 100 RFU로서 결정하였다. 그런 다음, 임계 값을 사용하여 BMG FLUOstar 소프트웨어에서 "역치까지의 시간(time to threshold)" 방법을 사용하여 지연 시간을 계산하였다.

[0084] 분석 (III): 리라글루타이드의 순도 결정

[0085] 2개의 이동상으로 구배 용출하는 Waters XTerra™ MS C18 컬럼을 사용하는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용해 순도를 결정하였으며, 2개의 이동상 중 하나는 수성 인산암모늄 완충액(pH 8)/아세트니트릴 혼합물이었고 다른 하나는 물 중 아세트니트릴이었다. 검출은 215 nm에서 수행하였다.

[0086] 분석(IV): 세마글루타이드의 불순물 함의 결정

[0087] 등장체에 이어서 2개의 이동상으로 구배 용출하는 Kinetex C18 컬럼을 사용하는 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC)를 사용해 세마글루타이드의 순도를 결정하였으며, 2개의 이동상 중 하나는 수성 인산염 완충액/아세트니트릴 혼합물이었고 다른 하나는 수성 아세트니트릴/이소프로판올 혼합물이었다. 검출은 210 nm에서 수행하였다. 세마글루타이드의 순도는 % 단위의 불순물의 함, 즉 세마글루타이드 단량체 피크 대비 모든 크로마토그래피 피크의 면적의 합으로서 주어진다.

[0088] 실시예 1: 세마글루타이드

[0089] 이 실험에서 세마글루타이드를 포함하는 조성물을 시험하였다. 시험된 조성물은 수용액 중 세마글루타이드(표 1에 명시됨), 프로필렌 글리콜(14 mg/ml), 인산수소이소나트륨 2수화물(1.42 mg/ml), 및 임의로 페놀(5.5 mg/ml)(표 1에 명시됨)을 함유하였고, pH는 7.4였다. 이들 조성물은 본원의 일반적인 제조 방법의 섹션에서 기술된 바와 같이 제조하였다. HMWP로 표현된 화학적 안정성은 본원에 기술된 분석(I)에 의해, 실험을 시작할 때 및 25°C, 30°C 또는 37°C에서 보관한 후 결정하였다. 티오플라빈 T(ThT) 분석법에 의해 표현된 물리적 안정성은 본원에 기술된 분석(II)에 의해 결정하였다.

[0090] 결과는 표 2 및 3에 제시되어 있다. 놀랍게도, 이들 결과는 세마글루타이드의 물리적 및 화학적 안정성이 페놀이 있는 조성물에 비해 페놀이 없는 조성물에서 개선되었음을 보여준다. 표 3에 제시된 결과는 시험된 8개 샘플의 평균이다.

표 1

실시에 1에서 시험된 조성물

조성물 번호	내용
1	페놀 함유 세마글루타이드 1 mg/ml
2	페놀 비함유 세마글루타이드 1 mg/ml
3	페놀 함유 세마글루타이드 1.34 mg/ml
4	페놀 비함유 세마글루타이드 1.34 mg/ml
5	페놀 비함유 세마글루타이드 0.5 mg/ml
6	페놀 함유 세마글루타이드 0.5 mg/ml
7	페놀 비함유 세마글루타이드 1.0 mg/ml
8	페놀 함유 세마글루타이드 1.0 mg/ml
9	페놀 비함유 세마글루타이드 2.0 mg/ml
10	페놀 함유 세마글루타이드 2.0 mg/ml

[0091]

표 2

상이한 온도에서 보관 후, 고분자량 단백질(HMWP) 함량에 의해 표현된 세마글루타이드 조성물의 화학적 안정성. HMWP 농도가 낮을 수록 화학적 안정성이 더 양호하다.

조성물 번호	HMWP (%)			
	0개월	25℃ 6개월	30℃ 3개월	37℃ 3개월
1	0.1	2.0	1.9	4.1
2 (페놀 없음)	0.1	0.3	0.3	0.5
3	0.1	1.9	1.8	3.9
4 (페놀 없음)	0.1	0.3	0.4	0.6

[0092]

표 3

티오플라빈 T (ThT) 분석법에 의해 표현된 세마글루타이드 조성물의 물리적 안정성. 지연 시간이 길수록 물리적 안정성이 더 양호함.

조성물 번호	지연 시간 (시간)
5 (페놀 없음)	> 117
6	19
7 (페놀 없음)	> 117
8	35
9 (페놀 없음)	> 117
10	35

[0093]

[0094]

실시예 2(참조): 리라글루타이드

[0095]

실시예 1의 결과는 또한 세마글루타이드와 대조적으로 GLP-1 화합물 리라글루타이드가 페놀이 없는 조성물에서 화학적으로 덜 안정하다는 사실을 본다면 놀랍다. 결과는 표 5에 제시되어 있다.

[0096]

표 5의 결과는 다음과 같이 얻었다: 리라글루타이드를 포함하는 조성물을 시험하였다. 시험된 조성물은 수용액 중 리라글루타이드(표 4에 명시됨), 만니톨(36.9 mg/ml), 인산수소이나트륨(1.42 mg/ml), 및 임의로 페놀(표 4에 명시됨)을 함유하였고, pH는 7.4였다. 이들 조성물은 본원의 일반적인 제조 방법의 섹션에서 기술된 바와 같이 제조하였다. 순도로 표현된 화학적 안정성은 본원에 기술된 분석(III)에 의해 실험을 시작할 때 및 25℃ 또는 37℃에서 보관한 후 결정하였다.

표 4

실시예 2에서 시험된 조성물

조성물 번호	내용
11	페놀 미함유 리라글루타이드(3 mg/ml)(pH 7.4)
12	페놀(0.04 mg/ml) 함유 리라글루타이드(3 mg/ml)(pH 7.4)
13	페놀(0.16 mg/ml) 함유 리라글루타이드(3 mg/ml)(pH 7.4)
14	페놀(0.8 mg/ml) 함유 리라글루타이드(3 mg/ml)(pH 7.4)
15	페놀(2.5 mg/ml) 함유 리라글루타이드(3 mg/ml)(pH 7.4)

[0097]

표 5

상이한 온도에서 보관한 후, 리라글루타이드를 포함하는 조성물의 순도에 의해 표현된 바와 같은 화학적 안정성. 순도가 높을수록 화학적 안정성이 더 양호하다.

조성물 번호	순도 (%)		
	0개월	25°C에서 3개월	37°C에서 3개월
11 (페놀 없음)	98	88	72
12	98	93	80
13	98	94	81
14	97	95	83
15	98	95	84

[0098]

[0099] 실시예 3: 세마글루타이드 - 추가 실험

[0100] 이 실험에서 세마글루타이드를 포함하는 조성물을 시험하였다. 시험된 조성물은 수용액 중 세마글루타이드, 등장제(프로필렌 글리콜(14 mg/ml)) 또는 염화나트륨(6.3 mg/ml), 임의로 완충액(인산수소이온나트륨 2수화물(1.42 mg/ml) 또는 구연산삼나트륨 2수화물(2.35 mg/ml)), 및 임의로 페놀(5.5 mg/ml 또는 0.1 mg/ml)을 함유하였고, pH는 7.0, 7.4 또는 7.8이었으며; 시험된 각 조성물의 상세한 내용은 표 6에 제시되어 있다. 이들 조성물은 본원의 일반적인 제조 방법의 섹션에서 기술된 바와 같이 제조하였다. HMWP로 표현된 바와 같은 화학적 안정성은 분석(I)에 의해 결정하였고, 불순물의 함으로 표현된 바와 같은 화학적 안정성은 본원에 기술된 분석(IV)에 의해, 실험을 시작할 때 및 30°C에서 보관한 후 결정하였다. 티오플라빈 T(ThT) 분석에 의해 표현된 물리적 안정성은 본원에 기술된 분석(II)에 의해 결정하였다.

[0101] 결과는 표 7 및 8에 제시되어 있다. 실시예 1의 결과와 마찬가지로, 이들 결과는 세마글루타이드의 물리적 안정성 및 화학적 안정성이 5.5 mg/ml로 페놀을 포함하는 조성물에 비해 페놀이 없거나 낮은 농도로 페놀이 포함된 조성물에서 개선되었음을 보여준다. 결과는, 세마글루타이드의 물리적 안정성 및 화학적 안정성이 페놀이 포함된 조성물에 비해, 페놀이 없으면서 구연산삼나트륨 2수화물 완충액을 포함하거나, 완충액이 없거나, 염화나트륨 등장제가 없는 조성물에서도 개선되었음을 보여준다. 화학적 및 물리적 안정성은 5.5 mg/ml의 페놀을 포함하는 조성물에 비해 0.1 mg/ml의 페놀을 포함하는 조성물에서 개선되었고, 이는 페놀이 포함되지 않은 조성물과 유사하였다. 이는 pH 7.0~7.8 및 세마글루타이드 농도 0.1~10 mg/ml인 조성물에 대해 입증되었다.

표 6

실시에 3에서 시험된 조성물

조성물 번호	조성물 성분				
	세마글루타이드 (mg/ml)	페놀 (mg/ml)	완충액	등장제	pH
1	0.5	0	Phos*	PG**	7.0
2	0.5	0.1	Phos	PG	7.0
3	0.5	5.5	Phos	PG	7.0
4	0.5	0	Phos	PG	7.4
5	0.5	0.1	Phos	PG	7.4
6	0.5	5.5	Phos	PG	7.4
7	0.5	0	Phos	PG	7.8
8	0.5	0.1	Phos	PG	7.8
9	0.5	5.5	Phos	PG	7.8
10	10	0	Phos	PG	7.0
11	10	0.1	Phos	PG	7.0
12	10	5.5	Phos	PG	7.0
13	10	0	Phos	PG	7.4
14	10	0.1	Phos	PG	7.4
15	10	5.5	Phos	PG	7.4
16	10	0	Phos	PG	7.8
17	10	0.1	Phos	PG	7.8
18	10	5.5	Phos	PG	7.8
19	0.1	0	Phos	PG	7.4
20	0.1	5.5	Phos	PG	7.4
21	0.5	0	Phos	시트레이트***	7.4
22	0.5	5.5	Phos	시트레이트	7.4
23	0.5	0	Phos	없음 [#]	7.4
24	0.5	5.5	Phos	없음	7.4
25	0.5	0	NaCl ^{##}	PG	7.4
26	0.5	5.5	NaCl	PG	7.4

*) Phos: 인산수소이나트륨 2수화물, 1.42 mg/ml. **) PG: 프로필렌 글리콜, 14 mg/ml.

***) 시트레이트: 구연산삼나트륨 2수화물, 2.35mg/ml. [#]) 없음: 완충제의 형태로 첨가된 약학적 부형제 없음. ^{##}) NaCl: 염화나트륨, 6.3mg/ml.

[0102]

표 7

30℃에서 보관 후, 고분자량 단백질(HMWP) 함량 및 불순물의 함에 의해 표현된 세마글루타이드 조성물의 화학적 안정성. HMWP 농도 및 불순물의 함의 농도가 낮을수록 화학적 안정성이 더 양호하다.

조성물 번호	DS (mg/ml)	페놀 (mg/ml)	화학적 안정성			
			HMWP (%)		불순물 함계 (%)	
			0개월	30℃ 3개월	0개월	30℃ 3개월
1 (pH 7.0)	0.5	0	0.1	0.3	3.1	7.0
2 (pH 7.0)	0.5	0.1	0.1	0.3	3.2	7.2
3 (pH 7.0)	0.5	5.5	0.1	1.4	3.2	7.8
4 (pH 7.4)	0.5	0	0.1	0.3	3.1	6.7
5 (pH 7.4)	0.5	0.1	0.1	0.3	3.2	6.6
6 (pH 7.4)	0.5	5.5	0.1	2.4	3.2	8.4
7 (pH 7.8)	0.5	0	0.1	0.2	3.1	6.5
8 (pH 7.0)	0.5	0.1	0.1	0.3	3.2	6.6
9 (pH 7.8)	0.5	5.5	0.1	4.8	3.1	10.6
10 (pH 7.0)	10	0	0.1	1.4	3.1	8.4
11 (pH 7.0)	10	0.1	0.1	0.7	3.1	7.7
12 (pH 7.0)	10	5.5	0.1	해당 없음 ¹	3.0	해당 없음 ¹
13 (pH 7.4)	10	0	0.1	0.9	3.1	7.8
14 (pH 7.4)	10	0.1	0.1	0.7	3.1	6.9
15 (pH 7.4)	10	5.5	0.1	0.8	3.0	6.9
16 (pH 7.8)	10	0	0.1	0.9	3.0	6.6
17 (pH 7.8)	10	0.1	0.1	0.6	3.1	6.8
18 (pH 7.8)	10	5.5	0.1	1.0	3.1	6.9
19 (낮은 DS)	0.1	0	0.1	0.2	3.5	7.7
20 (낮은 DS)	0.1	5.5	0.1	4.7	3.7	11.4
21 (시트레이트)	0.5	0	0.1	0.2	3.1	6.2
22 (시트레이트)	0.5	5.5	0.1	2.2	3.2	7.7
23 (완충액 없음)	0.5	0	0.1	0.2	3.2	6.9
24 (완충액 없음)	0.5	5.5	0.1	2.3	3.2	9.3
25 (NaCl)	0.5	0	0.1	0.3	3.1	6.4
26 (NaCl)	0.5	5.5	0.1	3.4	3.2	8.9

DS: 세마글루타이드 ¹30℃에서 1개월 초과 시 물리적으로 안정하지 않음.

[0103]

표 8

티오플라빈 T (ThT) 분석법에 의해 표현된 세마글루타이드 조성물의 물리적 안정성. 지연 시간이 길수록 물리적 안정성이 더 양호함.

조성물 번호	세마글루타이드 (mg/ml)	페놀 (mg/ml)	지연 시간 (시간)
1 (pH 7.0)	0.5	0	42
2 (pH 7.0)	0.5	0.1	63
3 (pH 7.0)	0.5	5.5	5
4 (pH 7.4)	0.5	0	>117
5 (pH 7.4)	0.5	0.1	>117
6 (pH 7.4)	0.5	5.5	87
7 (pH 7.8)	0.5	0	>117
8 (pH 7.8)	0.5	0.1	>117
9 (pH 7.8)	0.5	5.5	>117
10 (pH 7.0)	10	0	117
11 (pH 7.0)	10	0.1	>117
12 (pH 7.0)	10	5.5	25
13 (pH 7.4)	10	0	>117
14 (pH 7.4)	10	0.1	>117
15 (pH 7.4)	10	5.5	>117
16 (pH 7.8)	10	0	>117
17 (pH 7.8)	10	0.1	>117
18 (pH 7.8)	10	5.5	>117
19 (낮은 DS)	0.1	0	>117
20 (낮은 DS)	0.1	5.5	>117
21 (시트레이트)	0.5	0	>117
22 (시트레이트)	0.5	5.5	>117
23 (완충액 없음)	0.5	0	>117
24 (완충액 없음)	0.5	5.5	4
25 (NaCl)	0.5	0	>117
26 (NaCl)	0.5	5.5	8

결과는 시험된 8개 샘플의 평균이다. DS: 세마글루타이드

[0104]

[0105]

본 발명의 특정 특징들이 본원에 예시되고 기술되었지만, 많은 변형, 치환, 변경 및 균등물이 이제 당업자에게 발생할 것이다. 따라서, 첨부된 청구항은 본 발명의 진정한 사상 내에 속하는 모든 이러한 수정 및 변경을 포함 하도록 의도된 것임을 이해해야 한다.