



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0029019
(43) 공개일자 2020년03월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/26 (2006.01) *A61K 31/7004* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61M 5/142* (2006.01)
A61M 5/172 (2006.01) *A61P 3/08* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 38/26 (2013.01)
A61K 31/7004 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7004452
- (22) 출원일자(국제) 2018년07월14일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년02월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/042197
- (87) 국제공개번호 WO 2019/014658
 국제공개일자 2019년01월17일
- (30) 우선권주장
 62/532,856 2017년07월14일 미국(US)

- (71) 출원인
엑스에리스 파머수티클스, 인크.
 미국 60601 일리노이, 시카고, 스위트 1600, 180
 엔. 라살 스트리트
- (72) 발명자
프리스트릴스키, 스티븐
 미국 60601 일리노이, 시카고, 스위트 1600, 180
 엔. 라살 스트리트, 엑스에리스 파머수티클스 인
 크 내
킨젤, 존
 미국 60601 일리노이, 시카고, 스위트 1600, 180
 엔. 라살 스트리트, 엑스에리스 파머수티클스 인
 크 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
남건필, 차상윤

전체 청구항 수 : 총 57 항

(54) 발명의 명칭 **선천성 고인슐린혈증을 치료하기 위한 방법**

(57) 요약

대상 내 선천성 고인슐린혈증을 치료하는 방법이 개시되어있다. 방법은 글루카곤, 글루카곤 유사체를 포함하는 제1 조성물, 또는 각각의 염 형태를 대상에 비경구적으로 투여하는 것, 및 글루코오스, 글루코오스 유사체, 또는 각각의 염 형태를 포함하는 제2 조성물을 대상에 임의로 투여하는 것을 포함할 수 있고, 여기서 제1 조성물의 투여는 제2 조성물이 투여되지 않거나 제2 조성물이 8 mg/(kg*min) 미만의 글루코오스 주입 속도 (GIR) 로 투여되도록 대상 내 혈당 수치를 충분하게 증가시킨다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61M 5/142 (2013.01)

A61M 5/1723 (2013.01)

A61P 3/08 (2018.01)

A61M 2230/201 (2013.01)

(72) 발명자

뉴스왕거, 브레트

미국 60601 일리노이, 시카고, 스위트 1600, 180
엔. 라살 스트리트, 엑스에리스 파머수티클스 인크
내

손턴, 폴

미국 60601 일리노이, 시카고, 스위트 1600, 180
엔. 라살 스트리트, 엑스에리스 파머수티클스 인크
내

스트레인지, 폴

미국 60601 일리노이, 시카고, 스위트 1600, 180
엔. 라살 스트리트, 엑스에리스 파머수티클스 인크
내

커민스, 마티

미국 60601 일리노이, 시카고, 스위트 1600, 180
엔. 라살 스트리트, 엑스에리스 파머수티클스 인크
내

명세서

청구범위

청구항 1

대상 내 선천성 고인슐린혈증을 치료하는 방법, 방법은 다음을 포함함:

- (a) 글루카곤, 글루카곤 유사체를 포함하는 제1 조성물, 또는 각각의 염 형태를 대상에 비경구적으로 투여하는 것; 및
- (b) 글루코오스, 글루코오스 유사체, 또는 각각의 염 형태를 포함하는 제2 조성물을 대상에 임의로 투여하는 것,

여기서 제1 조성물의 투여는, 제2 조성물이 투여되지 않거나 제2 조성물이 20mg/(kg*min) 미만의 글루코오스 주입 속도 (GIR) 로 투여되도록 대상 내 혈당 수치를 충분하게 증가시킴.

청구항 2

제1항에 있어서, 제2 조성물은 환자에 투여되는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, GIR는 15 미만, 또는 10 mg/(kg*min) 미만인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, GIR는 8 mg/(kg*min) 미만인 방법.

청구항 5

제2항에 있어서, GIR는 제1 조성물이 투여되지 않은 대상이 필요한 것보다 적어도 33% 미만인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 조성물은 대상에 정맥내로 투여되는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 대상은 단계 (a) 이전에 제2 GIR로 글루코오스 주사로 치료되거나 이전에 치료되고, 여기서 제2 GIR는 GIR을 초과하는 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 단계 (a) 이전의 글루코오스 주사는 말초로 삽입된 중앙 카테터를 통해 투여되거나(being administered) 투여되는(has been administered) 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 조성물은 5 w/w % 내지 60 w/w % d-글루코오스를 포함하는 수성 조성물인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 제2 조성물은 약 50 w/w % d-글루코오스를 포함하는 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 제2 조성물은 약 10 w/w % d-글루코오스를 포함하는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조성물은 글루카곤 전달 장치로부터 투여되는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 글루카곤 전달 장치는 다음을 포함하는 방법:

상기 제1 조성물을 함유하는 저장소;

환자의 혈당 수치를 측정하도록 설정된 센서; 및

상기 환자의 측정된 혈당 수치를 기초로 하여 조성물의 적어도 일부를 환자에 피내로, 피하로 또는 근내로 전달하도록 설정된 전자 펌프.

청구항 14

제13항에 있어서, 센서는, 무선으로(wirelessly), 무선(radio) 주파수를 통해, 또는 유선 연결을 통해, 전자 펌프의 작동을 제어하도록 설정된 프로세서에 데이터를 전송하도록 설정되는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 프로세서는, 센서에 의해 얻어진 데이터를 적어도 부분적으로 기초로 하여 펌프의 작동을 제어하도록 설정되는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 프로세서는, 센서에 의해 얻어진 데이터가 정의된 임계값 아래의 글루코오스 수치를 명시한다면 조성물의 적어도 일부를 피내로, 피하로 또는 근내로 주사하도록 펌프의 작동을 제어하도록 설정되는 방법.

청구항 17

제12항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 글루코오스 수치를 명시하는 정보를 통신하도록 설정된 모니터를 추가로 포함하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 모니터는 스피커 또는 디스플레이 디바이스, 또는 둘 모두를 포함하는 방법.

청구항 19

제17항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 모니터는 환자의 글루코오스 수치가 정의된 임계값일 것으로 추정될 때 경보를 통신하도록 설정되는 방법.

청구항 20

제12항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 장치는, 펌프에 의해 피내로, 피하로 또는 근내로 전달된 조성물의 전달 속도 및 투여량 중 적어도 하나의 수동 조절을 가능하게 하도록 설정되는 방법.

청구항 21

제12항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 환자 내 혈당 수치를 감소시킬 수 있는 약물을 포함하지 않는 및/또는 장치는 환자 내 혈당 수치를 감소시킬 수 있는 약물을 포함하는 조성물을 주사할 수 없는 방법.

청구항 22

제12항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 환자 내 혈당 수치를 감소시킬 수 있는 약물을 추가로 포함하는 및/또는 장치는 환자 내 혈당 수치를 감소시킬 수 있는 약물을 포함하는 조성물을 주사할 수 있는 방법.

청구항 23

제21항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 환자 내 혈당 수치를 감소시킬 수 있는 약물은 인슐린, 인슐린 모방 펩티드, 인크레틴, 또는 인크레틴 모방 펩티드인 방법.

청구항 24

제12항 내지 제 23항 중 어느 한 항에 있어서, 장치는 환자에 글루카곤을 전달하기 위한 폐쇄-루프 시스템인 방법.

청구항 25

제12항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 장치는 환자에 글루카곤을 전달하기 위한 개방-루프 시스템인 방법.

청구항 26

제12항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 장치는 환자에 글루카곤을 전달하기 위한 비-루프 시스템인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조성물은, 비-수성 용매 내에 용해된, 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 각각의 염 형태를 포함하는 단-상 용액인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 제1 조성물은 비양성자성 극성 용매 내에 가용화된 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 각각의 염 형태를 포함하는 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 제1 조성물은 이온화 안정화 부형제를 추가로 포함하는 방법, 여기서 (i) 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 그의 염은 약 0.1 mg/ml로부터 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 그의 염의 용해도한까지의 양으로 비양성자성 용매 내에 용해되고, 및 (ii) 이온화 안정화 부형제는 글루카곤 펩티드 또는 그의 염의 이온화를 안정화시키기 위한 양으로 비양성자성 용매 내에 용해됨.

청구항 30

제28항에 있어서, 이온화 안정화 부형제는 0.1 mM 내지 100 mM 미만의 농도인 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 이온화 안정화 부형제는 미네랄 산인 방법.

청구항 32

제28항에 있어서, 비양성자성 용매는 DMSO인 방법.

청구항 33

제28항에 있어서, 비양성자성 용매는 탈산소화된 비양성자성 용매인 방법.

청구항 34

제28항에 있어서, 이온화 안정화 부형제는 HCl이고 비양성자성 용매는 DMSO인 방법.

청구항 35

제28항에 있어서, 조성물은 10, 5, 또는 3 %미만의 수분 함량을 갖는 방법.

청구항 36

제28항에 있어서, 조성물은 10, 5, 또는 3% w/v 미만으로 보존제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 보존제는 트레할로스인 방법.

청구항 38

제28항에 있어서, 조성물은 10, 5, 또는 3% w/v 미만으로 당 알코올을 추가로 포함하는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 당 알코올은 만니톨인 방법.

청구항 40

제27항에 있어서, 제1 조성물은 탄수화물, 양쪽성 분자, 및 임의로 산을 추가로 포함하는 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 비양성자성 극성 용매는 DMSO, 탄수화물은 트레할로스, 양쪽성 분자는 글리신, 및 임의의 산은 염산인 방법.

청구항 42

제40항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조성물은 적어도 80 wt. %의 비양성자성 극성 용매, 3 내지 7 wt. %의 탄수화물, 0.001 내지 0.1 wt. %의 양쪽성 분자, 및 0 wt. % 내지 0.1 wt. % 미만의 산을 포함하는 방법.

청구항 43

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조성물은 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 각각의 염 형태, 비양성자성 극성 용매, 양쪽성 분자, 탄수화물, 및 임의로 산을 포함하거나, 필수로 하여 이루어지거나, 또는 이루어지는 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조성물은 0 내지 15 wt. % 미만, 0 내지 3 wt. % 미만, 3 내지 10 wt. %, 또는 5 내지 8 wt. %의 물 함량을 갖는 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 각각의 염 형태, 완충제로부터 이전에 건조되는 방법, 여기서 건조된 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 각각의 염 형태는, 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 그의 염 형태에 대한 최적의 안정도 및 용해도에 상응하는 제1 이온화 프로파일을 갖고, 여기서 건조된 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 각각의 염 형태는, 비양성자성 극성 용매로 재구성되고 비양성자성 극성 용매 내 제2 이온화 프로파일을 갖고, 및 여기서 제1 및 제2 이온화 프로파일은 서로의 1 pH 단위 이내임.

청구항 46

제45항에 있어서, 제1 또는 제2 또는 두 이온화 프로파일은 약 1 내지 4 또는 2 내지 3의 pH 범위를 갖는 수용액 내에 가용화될 때 글루카곤의 이온화 프로파일에 상응하는 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조성물은 고체에 비-용매인 액체 내 분산된 분말의 2-상 혼합물인 방법, 여기서 분말은 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 각각의 염 형태를 포함하고, 및 여기서 액체는 약 제화적으로 수용 가능한 담체이고, 여기서 분말은 약제학적으로 수용 가능한 담체 이내에 균질하게 함유됨.

청구항 48

제47항에 있어서, 제1 조성물은 페이스트, 슬러리, 또는 현탁액인 방법.

청구항 49

제47항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 분말은, 약 500 마이크론보다 큰 입자가 없는, 10 나노미터 (0.01

미크론) 내지 약 100 미크론 범위인 평균 입자 크기를 갖는 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조성물은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 30, 45, 또는 60 일 동안 저장소 내 저장되는 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조성물은 실온에서 1 개월 또는 6 개월 또는 12 개월 또는 18 개월 동안 저장된 이후에 안정하게 유지되는 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 대상에 제3 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법, 여기서 제3 조성물은 디아족사이드 또는 옥트레오티드, 또는 그의 조합을 포함함.

청구항 53

제52항에 있어서, 제3 조성물은 제1 조성물의 투여 이전에, 바람직하게는 제1 조성물의 투여 이전 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 시간 이내에 투여되는 방법.

청구항 54

제52항에 있어서, 제3 조성물은 제1 조성물과 동시에 투여되는 방법.

청구항 55

제52항에 있어서, 제3 조성물은 제1 조성물의 투여 이후에, 바람직하게는 제1 조성물의 투여 이후 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 시간 이내에 투여되는 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 대상은 사람인 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 사람은 20 살 미만, 바람직하게는 10 살 미만, 더욱 바람직하게는 5 살 미만, 또는 훨씬 더욱 바람직하게는 0 내지 3 살 이내, 또는 0 내지 12 개월 이내인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은, 그의 전부가 참조로써 본 명세서에서 포함되어있는, 2017년 7월 14일 출원된 미국 가 특허 출원 일련 번호 62/532,856에 대한 우선권을 주장한다. **정부 후원 연구**

[0003] 본 발명은 National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), National Institute of Health 에 의해 수여된 허가 번호 1 R 44 DK 105691-01 하에서 정부 지원으로 제조되었다. 정부는 본 발명에서 특정 권리를 가진다.

[0004] 본 발명은 일반적으로 연속 글루코오스 주입 요법과의 조합으로 사용될 수 있는 글루카곤 전달 시스템에 관한 것이다. 특히, 발명은, 글루코오스 주입 요법에 대한 필요를 감소시키거나 제거하기 위해 사용될 수 있는 글루카곤 전달 시스템의 사용과 관련된다.

배경 기술

[0005] 선천성 고인슐린혈증 (CHI)을 갖는 환자는 그들의 이자 베타 세포가 인슐린을 과발현시키는 것을 초래하는 유전

적 결함을 갖는다. 이는 발작, 혼수상태 및 사망을 초래할 수 있는 심각한 저혈당으로 이어진다. 치료되지 않는, 잦은 심각한 저혈당의 에피소드는, CH를 갖는, 많은 사람, 특히 아동 및 더욱 특히 신생아에서 극심한 신경 손상으로 이어진다.

- [0006] 저혈당의 증상은 환자 중에서 크게 달라지지만, 떨림, 심계항진, 과민성, 불안, 신경과민, 굶주림, 빈맥, 두통 및 창백을 일반적으로 포함한다. 혈장 글루코오스가 정상 수치로 회복될 때 증상은 일반적으로 가라앉는다. 저혈당이 역전되지 않는다면, 혈장 글루코오스의 추가적인 감소는 중추 신경계 내 글루코오스의 고갈 및 관련 신경포도당결핍 증상, 가령 집중의 어려움, 불분명 발음, 흐린 시야, 체온의 감소, 행동 변화 및, 치료되지 않는다면, 의식 불명, 발작 및 가능하게는 사망으로 이어질 수 있다.
- [0007] 일반적으로, 저혈당은, 경증 내지 중등도 저혈당으로서 또는 심각한 저혈당으로서 다음과 같이 정의될 수 있다:
- [0008] **경증 내지 중등도 저혈당:** 증상의 중등도에 상관없이 환자 자가-치료할 수 있는, 또는 혈당 수치는 70 mg/dL (3.9 mmol/L) 미만 및 50 mg/dL (2.8 mmol/L) 초과인 임의의 무증상 혈당 측정인 에피소드.
- [0009] **심각한 저혈당:** 환자 자가-치료할 수 없어 외부의 도움이 요구되는 저혈당의 에피소드로서 작동적으로 정의됨. 전형적으로, 신경포도당결핍 증상 및 인지 손상은 약 50 mg/dL (2.8 mmol/L) 이하의 혈당 수치에서 시작함.
- [0010] CHI를 위한 현재의 치료는 이자로부터 인슐린 방출을 차단하기 위해 약물 가령 디아족사이드 또는 옥트레오티드를 투여하는 것을 포함하지만, 이들은 현저한 부작용을 갖고 모든 경우의 절반 미만에서 효과적이다. 그러므로, CHI를 위한 바람직한 치료 양상은 50% 텍스트로오스 (D50), 즉, D-글루코오스의 연속 주입이다. CHI 치료에 요구되는 높은 글루코오스 주입 속도 (GIR) 때문에, D50은 말초로 삽입된 중앙 카테터, 또는 PICC 라인을 통해 일반적으로 전달되고 즉, 이는 외과적으로 삽입되어야 한다. PICC 라인은 환자에게 감염원이고, 높은 GIR 은 심부전, 폐 부종, 및 청색증으로 이어질 수 있는 액 과부하를 초래할 수 있다.
- [0011] CHI 요법의 목적은 D50의 더욱 안전한 IV 투여를 위하여 PICC 라인이 제거될 수 있는 시점까지 GIR 필요량을 감소시키기 위한 것이다. 본 시점은 일반적으로 8 mg/(kg*min)미만의 GIR이다. 불행히도, 본 목적을 달성하기 위한 비용 효과적인 및/또는 장기간의 해결책은 현재 부족하다.
- [0012] 선천성 고인슐린혈증 (CHI) 은 조절되지 않은 인슐린 분비로부터 발생하고 이는 부적절하게 높은 혈액 인슐린 수치 때문에 심각한 저혈당 (혈당≤70 mg/dL로서 정의된)을 특징으로 한다. 지속적인 고인슐린 저혈당을 앓고 있는 유아는, 혈당 (70 및 180 mg/dL 사이에서 혈당 수치)을 유지하고 따라서 저혈당 에피소드와 관련된 영구적인 뇌 손상의 상승된 위험을 회피하기 위한 성공적인 능력에 따라, 다양한 장-기간 결과를 갖는다. 신생아-발병 CHI의 원인은 달라지고, 집약적인 외과적 또는 의학적 돌봄, 가령 이자의 영향을 받는 구역의 외과적 절단 (즉 부분 또는 근전 이자절제술)을 요구할 수 있다. 하지만, 고비용이고 침습적인 것 외에도, 이자절제술 (돌 모두 부분 및 훨씬 근전)이 모든 환자에서 성공적인 치료 보장하지 않고, 만년에 유형 II 진성 당뇨 및 이자 외분비 부족의 위험을 크게 증가시킨다.
- [0013] 다중 약물은 또한 CHI 환자 내 혈당을 유지하는 것을 시도 하기 위해 사용된다. 하나의 예시는 디아족사이드이고, 이는 1960년대 중반에 소개되었지만, 본 약물은, 특히 설포닐우레아 수용체의 돌연변이로부터 발생하는, 오로지 CHI 환자의 하위 그룹에만 효과적이다. 게다가, 옥트레오티드는 또한 이자로부터 인슐린 분비를 차단하기 위해 사용될 수 있지만, 디아족시드와 같이 옥트레오티드 또한 오로지 환자의 하위 그룹에만 효과적이다. CHI에 대한 주요 치료 양상은 글루코오스의 연속 주입이고, 예를 들어 50% (w/v) 텍스트로오스 (D50; 50% 텍스트로오스 (D50)는 0.5 g/mL 텍스트로오스 수용액으로서 전형적으로 이용 가능하다. 텍스트로오스의 대체 농도는 또한 이용 가능하고, 예를 들어 D60 (60% (w/v) 텍스트로오스 수용액)이다. CHI 치료에 요구되는 높은 글루코오스 주입 속도 (GIR) 때문에, 글루코오스 주입 (예를 들어 D50통해)은 말초로 삽입된 중앙 카테터, 또는 PICC 라인을 통해 일반적으로 전달되고 즉, 이는 외과적으로 삽입되어야 한다. PICC 라인은 환자에 대한 감염원이고 높은 GIR은 액 과부하를 초래할 수 있고, 이는 심부전, 폐 부종, 및 청색증으로 이어질 수 있다. CHI 요법의 1차 목적은 GIR 필요량을 감소시키는 것이고 (예를 들어 <8 mg/(kg*min)), 어느 시점에서 더욱 안전한 D50의 IV 투여를 위하여 PICC 라인이 제거될 수 있다.
- [0014] 제안된 대체 치료는 간 글리코겐 분해의 자극을 통해 혈당 수치를 증가시키기 위한 글루카곤 주입이다. 본 치료에 대한 이론적 근거는 CHI 환자 내 높은 인슐린 수치는 글리코겐 분해를 억제하고, 따라서 체 내 글리코겐 함량 저장을 증가시키는 보고된 관찰로부터 생긴다. 외인성 글루카곤의 도입은 글리코겐 분해를 촉진하고 정상 혈당 범위 내 혈당 수치를 유지하는데 도움이 될 것이다. 게다가, 저혈당의 에피소드 동안 CHI 환자 내에서 감소된 글루카곤 혈청 수치는 보고되었고, 이는 외인성 글루카곤의 도입은 글리코겐 분해를 자극하기 위해 필요할

수 있다는 것을 명시한다.

[0015] 하지만, 연속 주입을 통해 외인성 글루카곤을 전달하는 것의 개념이 제안되었지만, 그의 임상에서의 실시는 안정한 및 가용성 액체 글루카곤 제제 제조할 수 없어 방해된다. 글루카곤, 구체적으로 수성 글루카곤은, 주입 라인을 막고 투여량 전달을 방지할 수 있는 피브릴화되고 불용성 응집체를 형성하는 경향이 널리-보고되어있다. 글루카곤 용액의 피하 전달이 시도된 발표된 연구는, 매일 또는 주 당 2 내지 3 번 일어나는 사건과 함께 잦은 카테터 폐색을 보고했다 (Mohnike et al. 2008).

[0016] 그에 따라, 주입 라인이 막히지 않고 즉, 및 따라서 환자에 투여량의 완전한 전달을 보증하는 펌프-기반 시스템 (예를 들어 비-루프 시스템 가령 패치-펌프) 을 통한 연속 피하 주입을 통해 투여될 수 있는 안정한 글루카곤 제제에 대한 필요가 남아있다. 그러한 치료는, PICC 라인이 환자로부터 제거될 수 있게 GIR이 충분히 더 낮아지는 것을 가능하게 하고, 장애의 효과적인 치료를 가능하게 하여 부분 및 근전 이차절제술과 관련된 비용 및 합병증을 피할 수 있게 한다.

발명의 내용

[0017] 환자 내 CHI을 치료하는 것과 관련된 현재의 문제에 대한 해결책이 발견되었다. 해결책은, CHI 환자 내 GIR 필요량을 감소시키기 위해 펌프-기반 전달 시스템과의 조합으로 안정한 및 유동성 글루카곤 제제를 사용하여, 어느 시점에서 D50의 더욱 안전한 IV 투여를 위하여 PICC 라인이 제거될 수 있는 것을 전제로 한다. 특히, 가용성 글루카곤 제제는, CHI을 갖는 아동 내 인슐린의 과발현에 대응하기 위해 펌프 시스템, 예를 들어, 패치-펌프 시스템을 통해 연속 피하 주입 (CSI) 으로서 전달될 수 있다. CSI 글루카곤은, 혈당 수치가 오를 것이라는 예상과 함께 글루코오스 주입 요법에 대한 필요를 감소시키거나 제거하며, 기존의 글루코오스 주입 요법 (예를 들어 D50 사용)에 부가될 수 있다. CSI 글루카곤의 사용은 치료되는 대상 내 GIR의 33% 감소를 야기할 수 있다고 생각된다. CSI 글루카곤의 사용은 PICC 라인이 안전하게 제거될 수 있도록 8 mg/(kg*min)의 임계 값 아래로 GIR을 감소시킬 수 있다고 또한 생각된다. 개시된 발명의 맥락에서, CH 및 CHI는 명세서 전체에 걸쳐 선천성 고인슐린 혈증과 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0018] 본 발명의 하나의 양상에서, 대상 내 선천성 고인슐린혈증을 치료하는 방법이 개시되어있다. 방법은 다음을 포함할 수 있다: (a) 글루카곤, 글루카곤 유사체를 포함하는 제1 조성물, 또는 각각의 염 형태를 대상에 비경구적으로 투여하는 것; 및 (b) 글루코오스, 글루코오스 유사체, 또는 각각의 염 형태를 포함하는 제2 조성물을 대상에 임의로 투여하는 것. 특정한 예시에서, 제1 조성물의 투여는 제2 조성물이 투여되지 않거나, 제2 조성물이, 제1 조성물이 투여되지 않은 대상이 필요한 것 미만의 글루코오스 주입 속도 (GIR) 로 투여되도록 대상 내 혈당 수치를 충분하게 증가시킨다. 조성물은 유동성 조성물일 수 있다. 유동성 조성물은 수성 또는 비-수성, 용액일 수 있다. 특정한 양상에서, GIR는 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 mg/(kg*min) 미만이다. GI는 임의의 범위 또는 그 안의 수일 수 있다. 몇몇 양상에서 GI는 제1 조성물이 투여되지 않은 대상이 필요한 것보다 적어도 33% 미만 수 있다. 제2 조성물은 대상에 정맥내로 투여될 수 있다. 대상은 단계 (a) 이전에 제2 GIR로 글루코오스 주사를 현재 겪거나 이전에 겪었을 수 있고, 여기서 제2 GIR는 제1 GIR를 초과한다. 특정한 양상에서, 단계 (a) 이전의 글루코오스 주사는 말초로 삽입된 중앙 카테터를 통해 투여되거나 (being administered) 투여되었다 (has been administered). 제2 조성물은 5% (w/w) 내지 60% (w/w) d-글루코오스를 포함하는 수용액을 가질 수 있다. 특정한 양상에서, 제2 조성물은 약 50% (w/w) d-글루코오스를 갖거나 약 10% (w/w) d-글루코오스를 갖는다.

[0019] 상기 글루카곤 조성물을 투여하기 위해 사용될 수 있는 본 발명의 펌프-기반 시스템은 폐쇄-루프, 개방-루프, 또는 비-루프 시스템일 수 있다. 그러한 시스템과 함께 사용될 수 있는 글루카곤 제제는 재구성될 필요 없이 펌프 용기 내 운반되거나 저장되도록 설계된다 (즉, 펌프 용기로부터 환자에 투여되는 것이 용이하게 가능하다). 추가로, 제제는 비-냉장 온도(20-35 ° C) 에서 연장된 기간 (>2 개월) 동안 안정하다 (즉, 제제는, 전달을 억제하고 주입 장치를 막는 것보다, 제제 내 글루카곤의 활성의 실질적인 손실의 위험 또는 불용성 응집체의 형성의 위험 없이 펌프 용기 내 안전하게 저장될 수 있다).

[0020] 상기 펌프-기반 시스템은 포함할 수 있다: (1) 환자 내 삽입되거나 삽입될 수 있는 및 혈당 수치를 측정하는 것을 할 수 있는 (예를 들어, 각각 환자의 혈액과의 접촉을 통해 직접적으로 또는 환자의 간질액과의 접촉을 통해 간접적으로) 글루코오스 센서; (2) 센서로부터 모니터로 글루코오스 정보를 보내는 송신기 (예를 들어, 무선 (radio) 주파수 전송을 통해); (3) 글루코오스 제제를 저장하고 환자에 전달하도록 설계된 펌프; 및/또는 (4) 글루코오스 수치를 표시하거나 기록하는 모니터 (예를 들어, 펌프 디바이스 내로 또는 독립형 (stand-alone) 모니터로 구축될 수 있는 것). 폐쇄-루프 시스템에 대해, 글루코오스 모니터는 알고리즘을 기반으로 하여 펌프를

통해 환자에 글루카곤 제제의 전달을 개질할 수 있다. 그러한 폐쇄-루프 시스템은 환자로부터의 입력을 거의 요구하지 않고 대신에 혈당 수치를 적극적으로 모니터링하고, 적절한 글루코오스 수치를 유지하고 저혈당의 발생을 예방하기 위해 환자에 글루카곤 제제의 필요한 양을 투여한다. 개방-루프 시스템에 대해, 환자는 그들의 글루코오스 모니터를 읽는 것 및 모니터에 의해 제공된 정보를 기초로 하여 전달 속도/투여량을 조정하는 것에 의해 적극적으로 참여한다. 비-루프 시스템에 대해 (예를 들어 패치-펌프), 펌프는 고정된 (또는 기초) 투여량으로 글루카곤 제제를 전달할 것이다. 비-루프 시스템은 만일 요망된다면 글루코오스 모니터 없이 및 글루코오스 센서 없이 사용될 수 있다.

[0021] 본 발명의 하나의 양상에서 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 각각의 염 형태를 포함하는 치료적 조성물을 함유하는 저장소, 환자의 혈당 수치를 측정하도록 설정된 센서, 및 환자의 측정된 혈당 수치를 기초로 하여 환자에 치료적 조성물의 적어도 일부를 피내로, 피하로 또는 근내로 전달하도록 설정된 전자 펌프를 포함하는 글루카곤 전달 장치는 개시되어있다. 센서는 환자의 혈액과 접촉하거나 환자의 간질액 또는 둘 모두와 접촉하도록 환자 상에 배치될 수 있다. 센서는 전자 펌프의 작동을 제어하도록 설정된 프로세서에 데이터를 전송 (예를 들어, 무선으로(wirelessly), 무선(radio) 주파수를 통해, 또는 유선 연결을 통해) 하도록 설정될 수 있다. 프로세서는, 센서에 의해 얻어진 데이터를 적어도 부분적으로 기반으로 하여 펌프의 작동을 제어하도록 설정될 수 있다. 하나의 예시에서, 프로세서는, 센서에 의해 얻어진 데이터가 정의된 임계값 아래의 글루코오스 수치, 또는 정의된 임계값은 특정한 기간 (예를 들어, 임박한 저혈당의 표시 또는 혈당 수치는 70, 60, 또는 50 mg/dL 이하로 떨어진다)는 특정한 기간 (예를 들어, 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 분 이내에) 표시) 을 위반할 것이라는 표시를 명시한다면 조성물의 적어도 일부를 피내로, 피하로 또는 근내로 주사하도록 펌프의 작동을 제어하도록 설정될 수 있다. 그러한 표시는 혈당 수치의 하향 경향 (예를 들어, 혈당 모니터링 디바이스에 의해) 뿐만 아니라 본 하향 경향의 속도 또는 궤도를 식별하는 것에 의해 결정될 수 있다. 글루카곤 전달 장치는 환자의 글루코오스 수치를 명시하는 정보를 통신하도록 설정된 모니터를 또한 포함할 수 있다. 모니터는 스피커 또는 디스플레이 디바이스, 또는 둘 모두를 포함할 수 있다. 모니터는 환자의 글루코오스 수치가 정의된 임계값일 것으로 추정될 때 경보를 통신하도록 설정될 수 있다. 여전히 추가로, 장치는 펌프에 의해 피내로, 피하로 또는 근내로 전달된 조성물의 전달 속도 및 투여량 중 적어도 하나의 수동 조절을 가능하게 하도록 설정될 수 있다.

[0022] 특정한 예시에서, 조성물은 환자 내 혈당 수치를 감소시킬 수 있는 약물을 포함하지 않거나, 기술된 조성물은 특정한 예시에서 조합으로 사용되지 않는다. 유사하게, 및 특정한 예시에서, 장치는 환자 내 혈당 수치를 감소시킬 수 있는 약물을 포함하는 조성물을 주사할 수 없도록 설정될 수 있다 (예를 들어, 장치는 환자에 투여되기 위한 그의 저장소 내 그러한 조성물을 포함하지 않는다). 다른 예시에서, 조성물은 환자 내 혈당 수치를 감소시킬 수 있는 약물을 또한 포함할 수 있다. 유사하게, 및 특정한 예시에서, 장치는 혈당 수치를 감소시킬 수 있는 약물을 포함하는 조성물을 주사할 수 있도록 설정될 수 있다 (예를 들어, 장치는 그의 저장소 내 그러한 약물을 갖는 제2 조성물을 포함한다). 장치의 저장소는 단일 용기를 가질 수 있거나 다중 조성물을 위한 다중 용기를 가질 수 있다 (예를 들어 각각의 용기는 오로지 단일 조성물을 함유할 수 있다). 오로지 예시로서, 적어도 두 용기를 갖는 저장소는 하나의 용기 내 혈당 수치 증가시키는 하나의 조성물 (예를 들어, 글루카곤 함유하는 조성물) 및 제2 용기 내 혈당 수치를 감소시키는 또다른 조성물을 포함할 수 있다. 이는 본 발명의 장치가 완전 동작 인공 이자로서 작동하는 것을 야기할 수 있다. 환자 내 혈당 수치를 감소시킬 수 있는 약물의 비-제한적인 실시예는 인슐린, 인슐린 모방 펩티드, 인크레틴, 또는 인크레틴 모방 펩티드를 포함한다.

[0023] 본 발명의 특정한 양상에서, 장치는 폐쇄-루프 시스템이 되도록 설정된다. 다른 예시에서, 이는 개방-루프 시스템이 되도록 설정된다. 여전히 추가적인 예시에서, 이는 비-루프 시스템이 되도록 설정된다.

[0024] 상기 장치의 저장소 내 포함될 수 있는 유동성 조성물은 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 각각의 염 형태를 포함하는, 비-수성 용매 내에 용해된 단-상 용액일 수 있다. 특정한 예시에서, 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 각각의 염 형태는, 수성 용매 또는 비-수성 용매 내에 완전히 가용화될 수 있다. 특정한 예시에서, 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 각각의 염 형태는, 비양성자성 극성 용매 내에 완전히 가용화될 수 있다. 치료 분자는, 비양성자성 극성 용매 내에 가용화될 때 연장된 안정도를 나타내기 위하여 전형적으로 최적의 또는 유익한 이온화 프로파일을 요구한다 (이는 수용액 내에 용해된 펩티드에 대한 최적의 안정도 및/또는 용해도의 pH와 유사하다). 치료 분자의 최적의 또는 유익한 이온화 프로파일은, 명시된 농도의 적어도 하나의 이온화 안정화 부형제를 함유하는 비양성자성 극성 용매 내 치료제의 직접 용해에 의해 얻어질 수 있다. 본 발명에의 사용을 위한 비-제한적인 조성물은 비양성자성 극성 용매 내에 가용화된 적어도 하나의 치료 분자를 함유하는 안정한 제제이다. 특정한 양상에서 치료 분자는 비양성자성 극성 용매 내 재구성 이전에 완충된 수용액으로부터

터 미리 건조될 필요하지 않다. 특정한 비-제한적인 양상에서 치료제는, 비양성자성 극성 용매계 내 치료제의 적절한 이온화를 확립하기 위해 이온화 안정화 부형제 (예를 들어 미네랄 산 가령 염산 또는 황산)의 효과적인 양과 함께 직접적으로 용해된다 (예를 들어 상업용 제조업체 또는 공급업체로부터 받은 분말).

[0025] 비-수성 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 DMSO)내에 가용화된 치료제(들)의 안정한 용액의 비-제한적인 실시예는, 이온화 안정화 부형제로서 기능하는, 특정한 선결정된 양 (즉 농도)의 화합물, 또는 화합물의 조합을 부가하는 것에 의해 제조될 수 있다. 농도는 치료제 및 이온화 안정화 부형제를 사용하여 적정(titration) 연구에 의해 결정될 수 있다. 이론에 구속되도록 하는 것 없이, 이온화 안정화 부형제는, 이온화 안정화 부형제의 과잉 또는 부족으로 제조된 제제에 비해 치료 분자가 비양성자성 극성 용매계 내 개선된 물리적 및 화학적 안정도를 갖는 이온화 프로파일을 보유하도록 치료 분자 상의 이온발생성 그룹을 양성화시킬 수 있는, 비양성자성 극성 용매계 내 양성자 원 (예를 들어, 치료 분자에 양성자를 제공할 수 있는 분자)로서 행동할 수 있다고 생각된다.

[0026] 특정한 구체예는 적어도, 최대, 또는 약 0.1, 1, 10, 50, 또는 100 mg/mL 내지 150, 200, 300, 400, 또는 500 mg/mL의 농도로 또는 치료제에 물리적 및 화학적 안정도를 제공하는 적어도 하나의 이온화 안정화 부형제의 농도를 포함하는 비양성자성 극성 용매계 내 치료제의 용해도한까지 치료제를 포함하는 치료제의 제제에 관한 것이다. 특정한 양상에서 치료제는 펩티드이다. 제제는 적어도, 최대, 또는 약 0.01, 0.1, 0.5, 1, 10, 또는 50 mM 내지 10, 50, 75, 100, 500, 1000 mM 의 농도로, 또는 비양성자성 극성 용매계 내 이온화 안정화 부형제의 용해도한까지 이온화 안정화 부형제를 포함할 수 있다. 특정한 양상에서 이온화 안정화 부형제 농도는 0.1 mM 내지 100 mM 사이이다. 특정한 구체예에서 이온화 안정화 부형제는 미네랄 산, 가령 염산 또는 황산이 적합할 수 있다. 특정한 양상에서 이온화 안정화 부형제는 유기 산, 가령 아미노산, 아미노산 유도체, 또는 아미노산 또는 아미노산 유도체의 염 (예시는 글리신, 트리메틸글리신 (베타인), 글리신 하이드로클로라이드, 및 트리메틸글리신 (베타인) 하이드로클로라이드를 포함한다)일 수 있다. 추가적인 양상에서 아미노산은 글리신이거나 아미노산 유도체는 트리메틸글리신일 수 있다. 특정한 양상에서 펩티드는 150, 100, 75, 50, 또는 25 아미노산 미만이다. 추가적인 양상에서 비양성자성 용매계는 DMSO 를 포함한다. 비양성자성 용매는 탈산소화된, 예를 들어, 탈산소화된 DMSO일 수 있다. 특정한 양상에서 치료제는 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 그의 염이다.

[0027] 본 발명과 함께 사용될 조성물은 다음에 의해 제조될 수 있다: (a) 비양성자성 극성 용매계 내 표적 치료제 (예를 들어, 펩티드(들) 또는 소 분자(들))의 안정화 이온화 프로파일을 달성하기 위해 필요한 적절한 이온화 안정화 부형제 또는 양성자 농도를 계산하거나 결정하는 것; (b) 단계 (a)에서 결정된 이온화 프로파일을 제공하는 적절한 이온화 환경을 획득하기 위해 적어도 하나의 이온화 안정화 부형제를 비양성자성 극성 용매계와 혼합하는 것; 및 (c) 치료제를 물리적으로 및 화학적으로 안정화시키기 위해 적절한 환경을 갖는 비양성자성 용매 내 표적 치료제(들)를 가용화시키는 것. 특정한 양상에서 비양성자성 극성 용매계에의 치료제의 용해 및 이온화 안정화 부형제의 부가는 임의의 순서로 또는 동시에 될 수 있고, 따라서 이온화 안정화 부형제가 먼저 혼합된 뒤 치료제가 용해될 수 있거나, 치료제가 용해된 뒤 용액에 이온화 안정화 부형제가 부가될 수 있거나, 또는 이온화 안정화 부형제 및 치료제가 비양성자성 극성 용매계 내에 동시에 부가되거나 용해될 수 있다. 추가적인 양상에서 요소 (예를 들어, 치료제 또는 이온화 안정화 부형제) 의 전체 양은 특정한 시점에서 혼합될 필요는 없다; 즉, 하나 또는 그 이상의 일부 요소는 제1, 제2, 또는 동시에 혼합될 수 있고, 또다른 일부는 또다른 시간에서, 제1, 제2, 또는 동시에 혼합될 수 있다. 특정한 양상에서 치료제는 펩티드일 수 있고, 이온화 안정화 부형제는 적합한 미네랄 산, 가령 염산 또는 황산일 수 있다. 특정한 양상에서 펩티드(들)은 150, 100, 75, 50, 또는 25 아미노산 미만이다. 용액에 부가된 치료제 및/또는 이온화 안정화 부형제의 농도는, 사이의 모든 값 및 범위를 포함하는, 0.01, 0.1, 1, 10, 100, 1000 mM 내지 그의 용해도한 사이일 수 있다. 특정한 양상에서 비양성자성 극성 용매계는 탈산소화된. 추가적인 양상에서 비양성자성 극성 용매계는 DMSO 또는 탈산소화된 DMSO를 포함하거나, 필수로 하여 이루어지거나, 또는 이루어진다.

[0028] 다른 비-제한적인 양상에서 유동성 조성물은 탄수화물, 당 알코올, 보존제, 및 임의로 산을 추가로 포함할 수 있다. 하나의 예시에서, 비양성자성 극성 용매는 DMSO일 수 있고, 탄수화물은 트레할로스일 수 있고, 당 알코올은 만니톨일 수 있고, 보존제는 메타크레졸일 수 있고, 및 임의의 산은 황산일 수 있다. 조성물은 적어도 80 wt. %의 비양성자성 극성 용매, 3 내지 7 wt. %의 탄수화물, 1 내지 5 wt. %의 당 알코올, 0 내지 1 wt. %, 및 0 wt. % 내지 1 wt. % 미만의 산을 포함할 수 있다. 조성물은 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 각각의 염 형태, 비양성자성 극성 용매, 탄수화물, 당 알코올, 및 임의로 산을 포함하거나, 필수로 하여 이루어지거나, 또는 이루어질 수 있다. 조성물은 0 내지 15 wt. % 미만, 0 내지 3 wt. % 미만, 3 내지 10 wt. %, 또는 5 내지 8 wt. %의 초기의 물 함량을 가질 수 있다. 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 각각의 염 형태는, 완충된 수용액으로부터 미리 건조될 수 있고, 여기서 건조된 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 각각의 염 형태는, 글루카곤, 글

루카곤 유사체, 또는 그의 염 형태에 대한 최적의 안정도 및 용해도에 상응하는 제1 이온화 프로파일을 갖고, 여기서 건조된 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 각각의 염 형태는, 비양성자성 극성 용매로 재구성되고 비양성자성 극성 용매 내 제2 이온화 프로파일을 갖고, 및 여기서 제1 및 제2 이온화 프로파일은 서로 1 pH 단위 이내이다. 제1 또는 제2 또는 둘 모두의 이온화 프로파일은 약 1 내지 4 또는 2.5 내지 3.5의 pH 범위를 갖는 수용액 내에 가용화될 때의 이온화 프로파일 글루카곤에 상응할 수 있다.

[0029] 또다른 예시에서, 유동성 조성물은 고체에 비-용매인 액체 내 분산된 분말의 2-상 혼합물로서 구조화 될 수 있고, 여기서 분말은 글루카곤, 글루카곤 유사체, 또는 각각의 염 형태를 포함하고, 여기서 액체는 약제학적으로 수용 가능한 담체이고, 여기서 분말은 약제학적으로 수용 가능한 담체 이내에 균질하게 함유된다. 유동성 조성물은 페이스트, 슬러리, 또는 현탁액일 수 있다. 분말은, 약 500 미크론 보다 큰 입자가 없는, 10 나노미터 (0.01 미크론) 내지 약 100 미크론 범위인 평균 입자 크기를 가질 수 있다.

[0030] 본 발명의 장치와 사용되는 글루카곤 제제의 안정도 덕분에, 제제는 저장소 내 선-로딩되고 저장될 수 있고 실온 또는 체온에 노출될 때 기간 동안 사용될 수 있다 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 30, 45, 또는 60 일). 이는 장치가, 환자 내 저혈당을 예방 또는 치료 하기 위해 적절한 혈당 수치를 유지하기 위한 폐쇄-루프, 개방-루프, 또는 비-루프 펌프 디바이스로서 사용되는 것을 가능하게 한다. 특정한 예시에서, 조성물은 1 개월 또는 6 개월 또는 12 개월 또는 18 개월 동안 실온에서 (예를 들어 20 - 25 ° C) 저장된 후 안정하고 유동성을 유지할 수 있다.

[0031] "결합된(coupled)"은, 직접적으로 필요하지 않을지라도 그리고 기계적으로 필요하지 않을지라도, 결합되는 (connected) 것으로 정의되고: "결합된" 두 아이템은 서로 하나가 될 수 있다. 용어 "하나(a)" 및 "하나(an)"는, 본 명세서에서 다르게 명시적으로 요구하지 않는 한, 하나 또는 그 이상으로 정의된다. 용어 "실질적으로(substantially)"는 본 업계의 숙련자에게 이해되는 것으로서, 전부가 구체적(및 구체적인 것을 포함한다: 예를 들면, 실질적으로 90 도는 90 도를 포함하고 및 실질적으로 평행은 평행을 포함한다)일 필요는 없지만, 크게(largely)로 정의된다.

[0032] 추가로, 특정한 방식으로 설정된 디바이스 또는 시스템은 적어도 그러한 방식으로 설정되지만, 또한 구체적으로 기술된 것보다 다른 방식으로 설정될 수 있다.

[0033] 펩티드의 "최적의 안정도 및 용해도"는 pH 환경을 나타내며, 펩티드의 용해도가 높고(pH 프로파일 대비 용해도에서 최고 또는 최고에 근접한 또는 제품의 요구에 대한 적절한) 그것의 분해는 다른 pH 환경에 관련하여 최소화한다. 특히, 펩티드는 최적의 안정도 및 용해도의 하나의 pH 이상을 가질 수 있다. 이는 또한 펩티드에 대해 최적의 안정도의 pH를 갖는 수용액 내에 가용화될 때 펩티드가 보유하는 이온화 프로파일 (예를 들어 양성자화 상태)을 언급할 수 있다. 본 업계의 숙련가는, 참조 문헌 또는 분석을 실시함에 의하여, 주어진 펩티드의 최적의 안정도 및 용해도를 자명하게 규명할 수 있다.

[0034] 본 명세서에서 사용된 것과 같은 용어 "용해(dissolution)"는 기체, 고체 또는 액체 상태의 물질(들)이 용매의 용해된 구성 성분(들), 용질(들)이 되는, 용매에서 기체, 액체, 또는 고체의 용액을 형성하는 과정을 나타낸다. 특정 측면들에서 치료제 또는 부형제, 예를 들어 이온화 안정화 부형제는 이의 완전히 용해되는 또는 제한된 용해도까지 양으로 존재한다. 용어 "용해(dissolve)"는 용액을 형성하기 위해 용매로 포함되는 기체, 액체, 또는 고체를 나타낸다.

[0035] 본 명세서에서 사용된 것과 같은 용어 "부형제"는 약물 흡수 용이, 점도 감소, 용해도 향상, 독성 조절, 주입 영역 불편 감소, 어는점 저하, 또는 안정성 향상과 같은 최종 투여 형태에서 활성 성분에 안정화, 별킹, 또는 치료 향상을 부여하기 위한 목적으로 포함된, 약물의 활성 또는 치료 성분(즉, 부형제는 활성 성분이 아닌 성분임)과 함께 제형화된 천연 또는 합성 물질을 나타낸다. 부형제들은 또한 예상되는 저장수명 동안 변성 또는 응집의 예방과 같은 시험관 내 안정성 이외에 분말 유동성 용이 또는 비-점착성 특성들을 부여하는 것과 같은 관련 활성 물질의 취급을 개선하기 위한, 제조 공정에서 도움이 될 수 있다.

[0036] 본 명세서에서 사용된 것과 같은 "이온화 안정화 부형제"는 치료제의 특정 이온화 상태를 확립 및/또는 유지하는 부형제이다. 특정 측면들에서 이온화 안정화 부형제는 적절한 조건 아래에서 적어도 하나 이상의 양성자를 제공하는 또는 양성자 공급 원인 분자일 수 있거나, 또는 포함할 수 있다. 보론스테드-로우리 정의에 따르면, 산은 양성자를 다른 분자에 제공할 수 있는 분자로서, 제공된 양성자를 받아들임으로서 염기로 분류될 수 있다. 본 발명에서 사용되고, 숙련된 기술 자에 의해 이해되는 것과 같이, 상기 용어 "양성자"는 수소 이온, 수소 양이온, 또는 H⁺를 나타낸다. 수소 이온은 전자를 가지지 않고, 전형적으로 오직 양성자만으로 구성된 핵

으로 구성된다. 특 히, 치료제에 양성자를 제공할 수 있는 분자는 비양성자성 극성 용매에서 완전하게 이온화인지, 대부분 이온화인지, 부분적으로 이온화인지, 대부분 비이온화인지, 또는 완전하게 비이온화인지 관계없이, 산 또는 양성자 공급원으로 간주된다.

- [0037] 본 명세서에서 사용된 것과 같은 "미네랄 산"은 하나 이상의 무기화합물로부터 유도 된 산이다. 따라서 미네랄 산은 또한 "무기산"으로 언급될 수 있다. 미네랄 산은 단 일염기 또는 다염기 (예를 들어 이성질체, 트리프로틱 등)일 수 있다. 미네랄 산의 예는 염산(HCl), 황산(H₂SO₄), 및 인산(H₃PO₄)을 포함한다.
- [0038] 본 명세서에서 사용된 것과 같은 "유기산"은 산성을 갖는 유기화합물이다(즉, 양성자 공급원으로서 기능할 수 있는). 카복실산은 유기산의 하나의 예시이다. 유기산의 다른 알려진 예시는 이를 제한하는 것은 아니나, 알코올, 티올, 에놀, 페놀, 및 설폰산이 포함된다. 유기산은 단일염기 또는 다염기일 수 있다(예를 들어 이성질체, 트리프로틱, 등).
- [0039] "전하 프로파일(Charge profile)," "전하 상태(charge state)," "양성자화 상태," "이온화 상태," 및 "이온화 프로파일"은 상호교환 가능하게 사용될 수 있고, 이온화상태는 펩티드의 이온생성기의 양성자화 및/또는 탈양성자화에 의한 이온화 상태를 나타낸다.
- [0040] "치료제"는 펩티드 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 이의 염을 포함한다. 유용한 염들은 당업자에게 잘 알려져 있고, 무기산, 유기산, 무기염기, 또는 유기 염기를 갖는 염을 포함한다. 본 발명에서 유용한 치료제들은 단독으로 또는 다른 약학적 부형제들 또는 불활성 성분과 함께 인간 또는 동물에게 투여에 관한 원하는, 유익한, 및 종종 약리학적 효과에 영향을 미치는 펩티드 화합물이다.
- [0041] "펩티드", "폴리펩티드" 및 "펩티드 화합물"은 아미드(CONH) 결합에 의해 묶인 약 100까지 또는 바람직하게는 약 80까지의 아미노산 잔기의 고분자를 말한다. 여기에서 설명된 펩티드 화합물의 유사체, 유도체, 아고니스트, 안타고니 스트 및 약학적으로 수용 가능한 염은 이 용어에 포함되고, 펩티드를 포함하는 아미노산 잔기는 단백질 생성 및/또는 비-단백질 생성일 수 있다. 이 용어는 또한 구조의 일부분으로 D- 또는 L-배열 및/또는 펩토미네틱(peptomimetic) 단위에 D-아미노산, 수정된, 유도된 또는 자연적 발생 아미노산을 가지는 펩티드 및 펩티드 화합물을 포함한다.
- [0042] 상기 용어 "글루카곤"은 글루카곤 펩티드, 그의 유사체, 및 각각의 염 형태를 나타낸다. 글루카곤 펩티드, 그의 유사체, 및 염 형태는 합성 또는 제조 공정으로부터 유도될 수 있다.
- [0043] 본 명세서에서 사용된 것과 같은, "보조-제형(co-formulation)"은 비양성자성 극성 용매계에 용해된 둘 이상의 치료제를 포함하는 제형이다. 치료제들은 동일한 부류에 속할 수 있거나(예를 들어, 인슐린 및 프람린티드와 같은 둘 이상의 치료 용 펩티드를 포함하는 보조 제형), 또는 치료제들은 상이한 부류에 속할 수 있다 (예를 들어 GLP-1 및 리소피리린과 같은 하나 이상의 치료용 펩티드 분자 및 하나 이상의 치료용 저분자를 포함하는 보조 제형).
- [0044] "환자", "대상" 또는 "개인"은 포유류 (예를 들면, 인간, 영장류, 개, 고양이, 소, 양, 돼지, 말, 생쥐, 쥐, 햄스터, 토끼 또는 기니피그)를 말한다. 특정한 양상에서, 환자는 사람이다. 본 발명의 바람직한 양상에서, 환자는 선천성 고인슐린혈증 (CHI)을 갖고 및/또는 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 미만, 또는 1 살 미만이다. 특정한 양상에서, 환자는 1 살 미만 또는 9 개월 미만 또는 6 개월 미만 또는 3 개월 미만 유아이다.
- [0045] "억제하는(Inhibiting)", 또는 "감소하는(reducing)" 또는 이러한 용어의 임의의 변형은 원하는 결과를 얻기 위한 임의의 측정 가능한 완전한 억제를 포함한다.
- [0046] "유효한(Effective)" 또는 "치료하는(treating)" 또는 "예방하는 (preventing)" 또는 이러한 용어들의 임의의 변형은 원하는, 기대하는, 또는 의도한 결과를 달성하기 위해 적절한 것을 의미한다.
- [0047] 본 명세서에서 사용된 것과 같은, 용어 "비양성자성 극성 용매"는 산성 수소를 포함하지 않고 따라서 수소 결합 공여체로서 활성하지 않는 극성 용매를 나타낸다. 극성 비양성자성 용매들은, 이에 한정되지 않으나 디메틸설폭사이드 (DMSO), 디메틸포름아미드 (DMF), 에틸아세테이트, n-메틸피롤리돈 (NMP), 디메틸아세트아미드 (DMA), 및 프로 필렌카보네이트를 포함한다.
- [0048] "단-상 용액"은 용매, 또는 용매계(예를 들어, 둘 이상의 용매들의 혼합물)에 용해된 치료제로부터 제조된 용액을 나타내며 상기 치료제는 용매에 완전히 용해되고, 더 이상 입자 물질이 보이지 않으므로 용액이 광학적으로

투명(clear)한 것으로 설명될 수 있다. 단-상 용액은 무색 또는 유색 (예를 들어 담황 변색)일 수 있다.

- [0049] "완충제" 는 다른 산 및/또는 염기의 추후 추가시 용액의 pH가 급격히 또는 상당히 변경되는 것을 억제하는 약산 또는 염기를 나타낸다. 완충제링 제가 물에 추가되면, 완충제된 용액이 형성된다. 예를 들면, 완충제 용액은 약산 및 이의 짝염기, 또는 약염기 및 이의 짝산을 모두 포함할 수 있다. 일반적인 화학적 사용에서, pH 완충제는 적은 함량의 H⁺ 및 OH⁻ 이온을 첨가할 때, 용액의 pH의 큰 변화를 저지하기 위하여 허용된 물질 또는 물질의 혼합물이다. 일반적인 완충제 혼합물은, 짝산(양성자 공여체) 및 짝염기(양성자 수여체), 두 물질을 포함한다. 함께, 두 종류(짝산 및 짝염기의 짝산-염기 쌍)는, 용액에 H⁺ 및 OH⁻ 이온의 첨가를 부분적으로 흡수함으로써, 용액의 pH의 큰 변화를 저지한다.
- [0050] "비-휘발성 완충제"는 건조시(예를 들면, 동결건조(lyophilization)) 조성물로부터 제거될 수 있는 완충제 요소가 충분히 휘발성이 없는 완충제를 의미한다.
- [0051] 펩티드의 "등전점(Isoelectric point)"(pI)은 pH 값과 대응하고, 펩티드의 전체 총 전하(overall net charge)는 제로이다. 그들의 주요 구조에 대한 다양한 조성물 때문에, 펩티드는 다양한 등전점을 가질 수 있다. 펩티드에서, 다양한 차지된(charged) 그룹일 수 있고(예를 들면, 양성자화된 또는 탈양성자화된 이오노겐 그룹) 등전점에서 모든 전하의 총 합계는 제로이고, 즉, 음전하의 수는 양전하와 균형을 맞춘다. 등전점 이상의 pH에서, 펩티드의 전체 총 전하는 음성일 수 있으며, 등전점 아래의 pH 값에서, 펩티드의 전체 총 전하는 양성일 것이다. 등전점 포커싱과 같은 실험적 방법 및 수치적 알고리즘에 의하여 펩티드의 아미노산 시퀀스로부터 등전점이 측정될 수 있는 이론적 방법을 포함한 펩티드의 등전점을 결정하기 위한 다양한 방법들이 종래 기술에 알려져 있다.
- [0052] 약학의 조성물을 의미할 때, "재구성된(Reconstituted)"는, 활성화된 약학 구성요소를 포함하는 적절한 비-수성 용매의 첨가에 의하여 고상 물질로 형성 되는 조성물을 의미한다. 수용가능한 제품-수명(shelf-life) 갖는 액상 조성물이 제조될 수 없을 때, 재구성을 위한 약학 조성물이 일반적으로 적용된다. 재구성된 약학 조성물의 예시는 생물학적 적합성의 비양자성 극성 용매 (예를 들면, DMSO)를 동결 건조된 조성물에 첨가할 때, 제조되는 용액이다.
- [0053] "1차 구조"는 펩티드/폴리펩티드 체인을 포함 하는 아미노산 잔기의 선형 시퀀스(sequence)를 나타낸다.
- [0054] 펩티드에 관해서, "유사체(Analogue)" 및 "유사체(analog)"은 변형 된 펩티드를 의미하고, 펩티드의 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기는 다른 아미노산 잔기에 의하여 치환되거나, 또는 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기가 펩티드로부터 제거되거나, 또는 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기가 펩티드에 추가되거나, 그러한 변형들의 임의의 조합이다. 아미노산 잔기의 이러한 추가, 제거 또는 치환은, 펩티드의 N-터미널에서 및/또는 C-터미널에서를 포함하는 펩티드를 포함 하는 주요 구조를 따라서, 임의의 점 또는 다양한 점에서 일어날 수 있다. 자연 발생 단백질생성 아미노산은 다른 단백질생성 아미노산, 또는 비-단백질생성 아미노산으로 치환될 수 있다. 단백질생성 및 비-단백질생성 아미노산 잔기 둘 모두를 포함하는 글루카곤 유사체의 하나의 실시예는 Dasiglucagon (Zealand Pharma A/S)이다.
- [0055] 모 펩티드와 관련하여 "유도체(Derivative)"는 화학적으로 변형된 모 펩티드 또는 이의 유사물을 나타내며, 적어도 하나의 치환체가 모 펩티드 또는 이의 유사물에 존재하지 않는다. 하나의 이러한 비-제한적 예시는 원자가 전자를 공유하면서 변형된 모 펩티드이다. 전형적인 변형은 아마이드, 카보하이드레이트, 알킬기, 아실기, 에스테르, 페질레이션 및 유사체이다.
- [0056] "양쪽성(Amphoteric) 종"은 산 뿐만 아니라 염기와 반응할 수 있는 분자 또는 이온이다. 이들 종은 양성자를 제공하거나 수용할 수 있다. 예시는, 아민 및 카르복실산 작용기 둘 모두를 보유하는 아미노산을 포함한다. 양쪽성(amphoteric) 종은 양쪽성(amphiprotic) 분자를 추가로 포함하고, 이는 적어도 하나의 수소 원자를 함유하고, 양성자를 제공하거나 수용하는 능력을 갖는다.
- [0057] "인슐린 분비 억제 약물"은 인슐린 분비를 억제할 수 있는 화합물 가령 디아족사이드, 옥트레오티드, 또는 칼슘 채널 차단제를 나타낸다.
- [0058] "비-수성 용매"는 수분 함량을 함유하지 않거나 적게 함유하는 용매 또는 용매계를 나타낸다.
- [0059] "치료적으로 동등한" 약물은 질환 또는 병태의 치료에서 하나 또는 그 이상의 다른 약물과 본질적으로 동일한 효과를 갖는 것이다. 치료적으로 동등한 약물 화학적으로 동등하거나 동등하지 않을 수 있고, 생물동등하거나 동등하지 않을 수 있고, 또는 유전적으로 동등하거나 동등하지 않을 수 있다.

- [0060] 본 발명의 제제의 "물" 또는 "수분" 함량은 주어진 제제 내 존재하는 물의 총량을 나타낸다. 일반적으로, 그들은 제제 내 수분의 두 유형이고 (1) 제제의 초기의 수분 함량 및 (2) 제제의 총 수분 함량을 포함한다. 제제의 초기의 수분 함량 및 총 수분 함량은 제제가 제조된 직후에 동일하다. 하지만, 저장 동안 수분은 초기의 수분 함량 이상으로 총 수분 함량을 증가시키도록 제제 내로 진입할 수 있다. 예시로서, 본 발명의 제제는 흡습성일 수 있고 즉, 제제는 초기에 제조된 이후에 1 wt. % 물 함량을 가질 수 있지만 기간 (예를 들어, 1개월 동안 저장)이후에, 그의 물 함량을 2 wt. %까지 증가한다. 그러므로, 그러한 제제 내 총 수분 또는 총 물 함량은 제제의 초기의 수분 함량 1 wt. % 이상인 2 wt. %일 것이다. 제제의 초기의 수분 함량은 다중 공급원에 의해 기여될 수 있다. 예를 들어, 물은 공-용매로서 부가될 수 있고 (예를 들어, 제제의 어는 점을 낮추기 위해), 및/또는 펩티드를 함유하는 초기의 수용액의 건조 이후 (예를 들어 통해 lyophilization) 분말 내 잔류 수분이 존재할 수 있다. 건조 동안의 불완전한 제거 덕분에 잔류 수분의 양을 유지하는 것은 다른 요소 중에서도, 기기, 배치(batch) 크기, 공정 매개변수에 따라 다르지만, 전형적으로 10 wt. % 미만이다.
- [0061] 대신에, 물은 본 제제의 맥락에서 공-용매로서 사용될 수 있고, 여기서 물은 제의 어는 점을 낮추기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 제제는 그의 초기의 제조 이후에 제제가 10 wt. % 물을 갖도록 공-용매로서 10 wt. % 물을 포함할 수 있지만, 기간 이후에 (예를 들어, 1 개월 동안의 저장), 그의 물 함량을 10 wt. % 초과로 (예를 들어, 11 wt. %) 증가시킨다. 본 실시예에서, 그러한 제제 내 초기의 수분 또는 초기의 물 함량은 10 wt. % 이지만, 총 물 또는 수분 함량은 11 wt. %이다. 본 발명의 제제는 제제가 제조된 이후 15 wt. % 미만, 10 wt. % 미만, 5 wt. % 미만, 4 wt. % 미만, 3 wt. % 미만, 2 wt. % 미만, 또는 1 wt. % 미만의 초기의 물 또는 초기의 수분 함량을 가질 수 있다. 특정한 구체예에서, 조성물은 0 내지 15 wt. % 미만, 0 내지 3 wt. % 미만, 3 내지 10 wt. %, 또는 3 내지 5 wt. %의 초기의 물 함량을 가질 수 있다.
- [0062] "생물학적 이용도(bioavailability)"는 치료제, 가령 펩티드 화합물이 제형으로부터 흡수되는 정도이다.
- [0063] "전신성 (systemic)"은, 대상에게 치료제, 가령 펩티드 화합물을 전달 또는 투입과 관련하여, 치료제가, 대상의 혈청 내에서 생물학상으로 중요한 수치로 발견될 수 있는 것을 의미한다.
- [0064] "제어된 방출(controlled release)"은, 혈액(예를 들면, 혈청) 농도는 치료 범위 내에서, 그러나 약 한 시간 또는 그 이상, 바람직하게는 12시간 또는 그 이상의 기간을 넘어서 독성 농도 아래로, 유지되는 비율로서, 치료제의 방출을 의미한다.
- [0065] "약제학적으로 수용 가능한 담체"는 동물 또는 인간과 같은 포유류에게 본 발명의 약물 화합물을 전달하기 위한 약제학적으로 수용가능한 용매, 현탁제 또는 비히클을 의미한다.
- [0066] "약제학적으로 수용 가능한" 성분, 부형제 또는 화합물은 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 과도한 부작용 (독성, 자극 및 알레르기 반응과 같은)이 없는 인간 및/또는 동물에 사용하기에 적당한 것이다.
- [0067] "화학적 안정도,"는 펩티드 또는 이의 염과 같은, 치료제에 대하여 산화 또는 가수분해와 같은 화학 경로에 의해 생산되는 분해 산물이 수용 가능한 퍼센트로 형성된다는 것을 의미한다. 특히, 제제는 제품의 의도된 보관 온도(예를 들면, 실온); 또는 30°C/65% 상대 습도에서 1년 동안 제품의 저장, 40°C상 대 습도에서 1달 동안 제품의 저장, 더 적절하게는 3달 저장 후에, 분해 산물이 약 30% 이상이 아니라면 화학적으로 안정한 것으로 고려된다. 하나의 구체예로, 화학적으로 안정한 제제는 제품의 의도된 저장 온도에서 연장된 저장 시간 후, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 또는 1% 미만의 분해 산물을 갖는다.
- [0068] "물리적 안정도,"는 펩티드 또는 이의 염과 같은 치료제에 대하여, 수용 가능한 응집(예를 들면, 가용성 응집체 가령 이량체, 삼량체 및 더 큰 형태)이 생성된다는 것을 의미한다. 특히, 제제는 제품의 의도된 보관 온도(예를 들면, 실온)에서 1년 동안 저장, 30°C/65% 상대 습도에서 1년 동안 저장, 40°C상 대 습도에서 1달 동안 저장, 적절하게는 2달, 가장 적절하게는 3달 저장 후에 응집이 약 15% 이상이 아니라면 물리적으로 안정한 것으로 고려된다. 하나의 구체예에서, 물리적으로 안정한 제제는 제품의 의도된 저장 온도에서 연장도 저장 기간 후에 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 또는 1% 미만의 응집이 생성된다.
- [0069] "안정한 제제"는 최소한 약 65%의 화학적 및 물리적으로 안정한, 펩티드 또는 이의 염과 같은, 치료제가 실온에서 저장 2달 후에 남아있는 것을 의미한다. 특히 바람직한 제제는 최소 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 화학적 및 물리적으로 안정한 치료제가 이러한 저장 조건에서 남아있는 것이다. 특히 바람직한 안정한 제제는 방사선 살균(예를 들면, 감마, 베타 또는 전자빔) 후에 분해를 발현하지 않는 것

이다.

- [0070] "포유류" 또는 "포유동물"은 쥐과 (예를 들어, 랫트, 마우스) 포유류, 토끼, 고양이, 개, 돼지, 및 영장류 (예를 들어, 원숭이, 침팬지, 사람)를 포함한다. 본 발명의 맥락의 특정한 양상에서, 포유류는 쥐과 또는 사람일 수 있다. 환자는 포유류 또는 포유동물 환자일 수 있다.
- [0071] "비경구 주입"은 인간과 같은 동물의 피부 또는 점액 막의 하나 이상의 층을 통해 또는 아래에 주입을 통한 치료제, 가령 펩티드 화합물의 투여를 나타낸다. 표준 비경구 주입은 동물, 예를 들면 사람 환자와 같은 동물의 피내의, 피하의, 또는 근내의 구역으로 주입된다. 몇몇 구체예에서, 심부는 본 명세서에서 기술된 것과 같은 치료제의 주사에 대해 표적화된다.
- [0072] 용어 "약" 또는 "대량" 또는 "실질적으로 변하지 않은"은 본 업계의 숙련가에 의해 이해되는 것에 근접하게 정의되고, 하나의 비-제한적인 실시예에서 상기 용어는 10 % 이내, 바람직하게는 5 % 이내, 더 바람직하게는 1 % 이내로 정의되고 가장 바람직하게는 0.5 % 이내이다. 또한, "실질적으로 비-수성"은 물의 중량 또는 부피로 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % 또는 그 이하를 나타낸다.
- [0073] "하나(a)" 또는 "하나(an)"라는 용어의 사용이 "포함"이라는 단어와 함께 청구항 및/또는 상세한 설명에서 사용되는 경우 "하나"를 의미하나, 이는 또한 "하나 또는 그 이상", "적어도 하나" 및 "하나 또는 하나 이상"과 일치한다.
- [0074] 상기 "포함"("포함하다 (comprise)" 및 "포함하다(comprises)"와 같이 comprising(포함함)의 어떠한 형식도), "가짐"("갖다(have)" 및 "갖다(has)"와 같이 가짐(having)의 어떠한 형식 도), "내포"("포함하다(incld)" 및 "포함하다(include)"와 같이 포함함 (including)의 어떠한 형식도) 및 "함유"("함유하다(contains)" 및 "함유한다 (contain)"과 같이 함유함(containing) 어떠한 형식도) 용어들은 포함하거나 또는 개방하거나 및 언급되지 않은 구성 또는 방법 단계의 추가를 배제하지 않는다.
- [0075] 본 발명에 대한, 장치, 조성물 및 방법은 상세한 설명을 통하여 청구된 요소 또는 개시된 단계의 어떠한 것도 "포함한다(comprise)," "필수로 하여 이루어진다 (consist essentially of)," 또는 "이루어진다(consist of)"일 수 있다. 연결구 (transitional phase) "필수로 하여 이루어지는(consisting essentially of)"에 대하여, 하나의 비-제한적 양상에서, 본 발명의 장치의 기본적인이고 신규한 특성은 환자에게 안정한 글루카곤 제제를 폐쇄-루프, 개방-루프, 또는 비-루프 펌프-기반 디바이스를 통해 전달하기 위한 능력이다.
- [0076] 본 명세서 또는 구체예의 본질에 의해 명백하게 금지되지 않는 한, 기술되거나 도시되지 않았더라도, 하나의 구체예의 특징 또는 특징(들)은 다른 구체예에 적용될 수 있다.
- [0077] 몇몇 위에서 기술된 구체예와 관련된 세부 사항 및 다른 것들은 아래에 기술된다.

도면의 간단한 설명

- [0078] 다음의 도면은 예시로서 도시하고 제한하지 않는다. 간결성 및 명료성을 위해서, 주어진 구조의 모든 특징은 구조가 나타나는 모든 도면에서 항상 라벨링되지 않는다. 동일한 참조 번호는 반드시 동일한 구조를 명시하지는 않는다. 오히려, 동일한 참조 번호는, 비-동일한 참조 번호일 수 있는 것과 같이, 유사한 특징 또는 유사한 기능성을 갖는 특징을 명시하기 위해 사용될 수 있다. 도면은 (달리 명시되지 않는 한) 비례대로 도시되고, 도시된 요소의 크기는 도면에서 도시된 적어새 ㄴ도 구체예에 대해 서로에 비해 정확한 것을 의미한다.
- 도 1 은 본 글루카곤 전달 장치의 제1 구체예의 투시도이다.
- 도 2는 환자에 연결된(coupled) 것으로 보여진 도 1 의 글루카곤 전달 장치의 다양한 요소의 횡-단면도이다.
- 도 3은 도 1의 글루카곤 전달 장치의 다양한 요소를 개략적 도시하는 개략도이다.
- 도. 4A-4C는 본 글루카곤 전달 장치의 몇몇 구체예의 사용에 적합한 본 명세서의 다양한 조성물을 함유하는 저장소의 측면도이다.
- 도 4D는 본 글루카곤 전달 장치의 몇몇 구체예의 사용에 적합한 저장소의 평면도이다.
- 도 5는 본 글루카곤 전달 장치의 하나의 구체예의 폐쇄-루프 제어의 하나의 실시예의 예시적인 흐름도를 도시한다.
- 도 6 는 글루카곤 CSI와 함께 및 글루카곤 CSI 없이 사용될 때 정상 혈당 범위 내 환자의 글루코오스 수치를 유

지하기 위해 주입되기 위한 (즉 글루코오스 주입 속도 (GIR)) 글루코오스의 양의 임상적으로 현저한 감소를 명시하는 데이터를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0079] 본 발명 이전에, CH 를 치료하는 것의 전형적인 절차는 이자로부터 인슐린 방출을 차단하기 위해 디아족사이드 또는 옥트레오티드를 포함하지만, 이들 약물은 현저한 부작용을 갖고 모든 경우의 절반 미만에서 효과적이다. 나머지 CH 요법은 텍스트로오스의 수용액의 연속 주입이다 (예를 들어, 이후 D50으로서 나타내어지는 50% (w/v) 텍스트로오스 용액). 하지만, D50 요법은 말초로 삽입된 중앙 카테터, 또는 PICC 라인을 통해 즉, 외과적으로 삽입되어야 하는 높은 글루코오스 주입 속도 (GIR)를 전형적으로 요구한다. PICC 라인은 환자에 대한 감염원이 고 높은 GIR은 액 과부하를 초래할 수 있고, 이는 심부전, 폐 부종, 및 청색증으로 이어질 수 있다.
- [0080] 본 발명은 CH를 위한 현재의 D50 치료 방법에 대한 해결책을 제공한다. 용액은, 부분적으로, 연속 피하 주입 (CSI)으로서 전달되는 안정한 및 유동성 글루카곤 제제는, 이후 글루카곤 CSI을 사용하지 않는 것보다 더욱 짧은 기간 동안 D50의 GIR가 낮아지는 것을 야기할 수 있는, D50 치료 이전에 또는 그동안 투여될 수 있다는 발견을 전제로 한다. 하나의 비-제한적인 구체예에서, 본 발명의 글루카곤 제제의 사용은 패치-펌프 (예를 들어 OmniPod) 와의 조합으로, 외과적으로 삽입된 PICC 라인 즉, 뒤이어D50의 수 년의 IV 주입 요구하는 현재의 패러다임보다 더욱 편리한 피하 투여를 통한 치료를 가능하게 할 수 있다. 이론에 구속되도록 하는 것 없이, 글루카곤 CSI는 더 낮은 수치 D50 투여 또는 D50 투여 전체의 훨씬 완전한 제거/회피를 야기할 수 있다고 생각된다.
- [0081] 본 발명의 이들 및 다른 양상은 다음의 하위 섹션에서 비-제한적으로 상세하게 제공된다.
- [0082] **A. 글루카곤 전달 장치 및 관련된 방법**
- [0083] 이제 도. 1-4를 참조하여, 그 안에 보여지고 참조 번호 100으로 지명되는 것은 본 글루카곤 전달 장치의 제1 비-제한적인 구체예이다. 도시된 구체예에서, 장치(100)는, 일반적으로 서로에 대해 장치(100)의 요소를 위치시키는 및/또는 고정시키는 기능을 하는 하우징(104)을 포함한다. 보여진 구체예에서, 글루카곤 전달 장치(100)는 글루카곤을 포함하는 조성물을 환자에게 피내로, 피하로 또는 근내로 전달하도록 설정된다.
- [0084] 상기 도시된 구체예에서, 장치(100)는, 본 구체예에서, 하우징(104)이내에 배치되거나 및/또는 배치될 수 있는 저장소(108a)를 포함한다. 예를 들어, 본 구체예에서, 하우징(104)은, 하우징(104) 이내 저장소(108a)의 제거 및/또는 대체를 받거나 및/또는 가능하게 하도록 치수 설정될 수 있는, 용기(receptacle)(112)에의 접근을 정의 및/또는 가능하게 하도록 설정된다.
- [0085] 본 구체예에서, 저장소(108a)는 조성물 (예를 들어, (116a), (116b), (116c), 및/또는 등) (때때로 "조성물 (116)" 또는 "조성물(116)"로서 집합적으로 나타내어짐)을 포함할 수 있다. 본 글루카곤 전달 장치는 임의의 적합한 저장 안정한 조성물, 가령, 예를 들어, 본 출원 전체에 걸쳐 기술된 글루카곤을 함유하는 제제와 함께 사용될 수 있다.
- [0086] 보여진 구체예에서, 저장소(108a)는 캡(120)을 포함한다. 본 구체예에서, 캡(120)은 천공 가능한 셸(124)을 포함한다 (예를 들어, 외부의 또는 장치(100)이내 바늘 또는 다른 날카로운 물건에 의해 천공될 수 있는, 예를 들어, 저장소(108a)로부터 펌프(128)로 조성물(116)의 통신을 가능하게 하기 위해, 저장소(108a)는 용기 (receptacle)(112) 내로 삽입될 때). 이렇게 하여, 조성물(116)은 사용하기 이전에 저장될 수 있고, 이는 조성물의 안정도에 의해 용이하게 될 수 있다.
- [0087] 본 글루카곤 전달 장치의 몇몇 구체예는 환자의 혈당 수치를 감소시킬 수 있는 단백질 또는 펩티드를 갖는 조성물을 포함하지 않으면서, 다른 구체예는 글루코오스-감소 제제를 포함하는 조성물 (예를 들어, 위에서 기술된 것과 같이, 인슐린, 인슐린 모방 펩티드, 인크레틴, 인크레틴 모방 펩티드, 및/또는 등)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 몇몇 구체예는 (예를 들어, 저장소(108a)에 부가적인) 글루코오스-감소 제제를 함유하는 저장소(108b)를 포함할 수 있다, 및, 그러한 구체예에서, 펌프(128) (아래에서 더욱 상세하게 기술된) 글루코오스-감소 제제의 적어도 일부를 피내로 전달하도록 설정될 수 있다 (그러한 구성의 예시는 도 3에서 도시되고, 이는 펌프(128)와의 통신에서 각각 저장소(108a) 또는 저장소(108b)선택적으로 위치시키기 위한 밸브를 포함할 수 있다). 이들 및 유사한 구체예에서, 하우징(104)은 하우징(104) 이내 저장소(108b)의 제거 및/또는 대체를 받거나 및/또는 가능하게 하도록 치수 설정될 수 있는 용기(receptacle) (예를 들어, 112)를 포함할 수 있다.
- [0088] 보여진 구체예에서, 장치(100)는 환자에게 조성물의 적어도 일부를 피내로 전달하도록 설정된 전자 펌프(128)를 포함한다. 본 명세서의 펌프는 임의의 적합한 펌프, 가령, 예를 들어, 포지티브 변위 펌프 (예를 들어, 기어 펌

프, 스크류 펌프, 연동 펌프, 피스톤 펌프, 플런저 펌프, 및/또는 등), 원심 펌프, 및/또는 등을 포함할 수 있다. 본 구체예에서, 펌프(128)는 전자적이다 (예를 들어, 배터리(132)로부터 공급된 전력을 이용하는 전기 모터에 의해 전기적으로 작동되도록 설정된다); 하지만, 다른 구체예에서, 펌프는 수동적으로 작동될 수 있다 (예를 들어, 사용자, 예를 들어, 플런저, 레버, 크랭크, 및/또는 등에 의한 힘의 적용을 통해). 본 구체예에서, 펌프(128)는 도관 (140)을 통해 (예를 들어, 가요성) 바늘(136)과 통신하고 하도록 펌프(128)의 작동은 저장소(108a)로부터, 도관 (140)을 통해, 및 바늘(136)을 통해 상기 환자에의 조성물(116)의 통신을 초래할 수 있다 (예를 들어, 몇몇 구체예에서, 환자의 삽입된 포트 이내에 수용되도록 설정될 수 있음). 그러한 조성물 통신의 예시는 도 3에서 도시되고, 조성물 통신은 과선(144)에 의해 명시되고, 전기적 통신은 점선(148)에 의해 명시된다.

[0089] 보여진 구체예에서, 장치(100)는 환자의 간질액 이내의 글루코오스 수치를 명시하는 데이터를 얻도록 설정된 센서(152)를 포함한다 (예를 들어, 산소와 간질액 내 글루코오스의 글루코오스 옥시다아제 (GOx) 촉매 반응 때 발생하는 전류를 측정하는 것에 의해). 수치는 이후 환자의 혈당 수치를 결정하기 위해 사용될 수 있거나 환자에 투여하기 위한 글루카곤 제제의 양을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 및 특히 도 2 를 참조하여, 본 구체예에서, 센서(152)의 일부 (예를 들어, 바늘, 전극, 및/또는 등을 포함할 수 있는)는 환자에의 피부(156)내 삽입되고 간질액과 통신된다.

[0090] 보여진 구체예에서, 센서(152)는 무선으로(wirelessly) 데이터를 전송하도록 설정된다. 예를 들어, 본 구체예에서, 센서(152)는 무선(radio) 주파수를 통해 (예를 들어, 판독기(160)에 의해 발생된 및/또는 센서와의 전기적 통신으로 배터리에 의해 용이하게 되는 신호에의 반응인지 아닌지) 데이터를 전송하도록 설정된다. 하지만, 다른 구체예에서, 센서(152)는 유선 연결을 통해 데이터를 전송하도록 설정될 수 있다.

[0091] 보여진 구체예에서, 장치(100)는 환자의 간질액 이내의 글루코오스 수치를 명시하는 정보를 통신하도록 설정된 모니터(164)를 포함한다. 본 명세서의 모니터(164)는 임의의 적합한 모니터를 포함할 수 있고, 정보를 청각적으로 (예를 들어, 스피커(164a)를 통해), 촉각적으로 (예를 들어, 통해 진동 모터), 시각적으로 (예를 들어, 디스플레이 디바이스(164b)를 통해), 및/또는 등으로 통신하도록 설정될 수 있다. 예를 들어, 본 구체예에서, 모니터(164)는 스피커(164a) 및 디스플레이 디바이스(164b)를 포함한다. 모니터(164)는 장치(100)의 하우징(104)에 부착된 것과 같이 도시되지만, 다른 구체예에서, 모니터 (또는 그의 요소, 가령, 예를 들어, 스피커(164a) 또는 디스플레이 디바이스(164b))는 하우징(104) (예를 들어, 및 장치(100)의 다른 요소와의 무선 및/또는 유선 통신)으로부터 물리적으로 분리할 수 있다. 이렇게 하여, 모니터(164)에 의해 통신된 정보를 받음으로써, 장치(100)를 사용하는 환자는 식품 섭취, 신체 활동, 약물, 질병, 및/또는 등이 혈당 수치에 어떻게 영향을 미치는지에 대한 통찰을 얻을 수 있다.

[0092] 보여진 구체예에서, 모니터(164)는 임의의 적합한 상황 (예를 들어, 프로세서(172)와의 전기적 통신으로 메모리 이내에 저장될 수 있는 트리거) 하에서 경보를 통신하도록 설정될 수 있다. 도시하기 위해, 본 구체예에서, 장치(100)는 환자의 간질액 이내의 글루코오스 수치가 다음 중 적어도 하나로 추정될 때 모니터(164)가 경보를 통신하도록 설정된다: 임계값 초과 (예를 들어, 기존의 또는 임박한 저혈당 조건을 명시함) 및 임계값 미만 (예를 들어, 기존의 또는 임박한 고혈당 조건을 명시함). 프로세서(172)는 미래 기간에 환자의 혈당 수치를 예측하기 위해 (예를 들어, 시간에 따라 상기 환자의 혈당 수치 이내에서 경향을 결정하는 것에 의해) 기간에 따라 센서(152)로부터 받은 데이터를 분석하는 것에 의해 임박한 조건을 검출할 수 있다.

[0093] 본 구체예에서, 장치(100)는 펌프(128)에 의해 피내로 전달된 조성물의 전달 속도 및 투여량 중 적어도 하나의 수동 조절을 가능하게 하도록 설정된다. 예를 들어, 보여진 구체예에서, 장치(100)는 하나 또는 그 이상의 사용자 입력 디바이스(예를 들어, 버튼)(168)를 포함한다. 사용자 입력 디바이스(168)는 사용자가, 장치(100) 및/또는 펌프(128)를 활성화 및/또는 불활성화시키고, 장치(100) 및/또는 펌프(128)의 활성화 및/또는 불활성화를 위한 시간 및/또는 기간을 설정하고, 요망된 혈당 수치를 설정하고, 요망된 조성물 전달 속도 및/또는 투여량 (예를 들어, 기초 및/또는 볼러스 투여량)을 설정하고, 및/또는 등을 가능하게 하도록 설정될 수 있다. 사용자 입력 디바이스(168)는 모니터(164) (또는 그의 디스플레이 디바이스(164b)) (예를 들어, 사용자가 장치(100)와 상호작용하는 것을 보조하기 위해 정보를 제공하는 것, 메뉴 탐색에 대해 제공하는 것, 현재의 매개변수 (예를 들어, 표적 혈당 수치, 조성물 전달 속도 및/또는 투여량, 및/또는 등)를 표시하는 것, 및/또는 등)와 함께 작동할 수 있다. 도시된 구체예에서, 사용자 입력 디바이스(168)는 버튼을 포함하지만, 다른 구체예에서, 사용자 입력 디바이스(168)는 임의의 적합한 구조, 가령, 예를 들어, 디스플레이 디바이스(164b)의 터치 감지 표면(들)을 포함할 수 있다.

- [0094] 보여진 구체예에서, 장치(100)는 펌프(128)의 작동을 제어하도록 설정된 프로세서(172)를 포함한다. 보여진 구체예에서, 프로세서(172)는 개방-루프 또는 폐쇄-루프 (예를 들어, 적어도 부분적으로, 센서(152)에 의해 얻어진 데이터를 기반으로 하여)를 제어할 수 있다. 도시하기 위해, 본 구체예에서, 프로세서(172)는, 센서에 의해 얻어진 데이터가 임계값(예를 들어, 기존의 또는 임박한 고혈당 조건을 명시하는) 아래의 환자의 간질액 이내의 혈당 수치를 명시한다면, 조성물(116)의 적어도 일부를 피내로 주사하기 위해 펌프(128)의 작동을 제어하도록 설정된다. 도 5는 그러한 폐쇄-루프 프로세서-기반 제어의 예시적인 흐름도를 제공한다. 예를 들어, 단계(176)에서, 프로세서는 환자의 간질액 이내에 글루코오스 수치를 명시하는 (예를 들어, 관독기(160)와의 통신을 통해) 센서(152)로부터 데이터를 받을 수 있다. 단계(180)에서, 본 구체예에서, 프로세서(172)는 받은 데이터를 표적화된 또는 임계 값과 비교할 수 있다. 도시된 구체예에서, 단계(184)에서, 데이터가 환자의 간질액 이내의 혈당 수치가 표적화된 또는 임계 값 아래인 것을 명시한다면, 프로세서(172)는 환자에 조성물(116)의 피내 전달을 초래하기 위해 펌프(128)를 작동시키도록 명령할 수 있다. 그러한 폐쇄-루프 제어를 위해 설정된 구체예는 환자로부터 입력을 요구하지 않을 수 있고, 예를 들어, 유형 II 인슐린 의존성 당뇨병, 비만 수술-후 반응성 저혈당, 저혈당 관련 자율 장애, 인슐린중, 및/또는 등을 갖는 환자를 치료하기 위해 적합할 수 있다.
- [0095] 몇몇 구체예에서 (예를 들어, 100), 본 장치는 환자에게 현재의 혈당 수치를 명시하는 데이터를 통신하도록 설정될 수 있고(예를 들어, 디스플레이(164b)를 통해), 환자는 조성물(116)의 전달 속도, 투여량, 및/또는 등 (예를 들어, 개방-루프 방식으로 장치(100)를 제어하는 것)을 조정할 수 있다. 그러한 개방-루프 제어를 위해 설정된 구체예는 예를 들어, 유형 I 인슐린 의존성 당뇨병, 유형 II 인슐린 의존성 당뇨병, 및/또는 등을 갖는 환자를 치료하기에 적합할 수 있다.
- [0096] 몇몇 구체예는 비-루프 방식으로 조성물(116)의 피내, 피하 또는 근내 전달을 제공하도록 설정될 수 있다. 예를 들어, 몇몇 구체예는, 펌프(128)가 조성물(116)의 고정된 (예를 들어, 기초) 투여량을 전달하기 위해 작동하도록 설정될 수 있다. 이들 및 유사한 구체예에서, 센서(152), 관독기(160), 모니터(164), 사용자 입력 디바이스(168), 프로세서(172), 및/또는 등은 생략될 수 있다. 그러한 구체예는 예를 들어, 선천성 고인슐린혈증, 비만 수술-후 반응성 저혈당, 및/또는 등을 갖는 환자를 치료하기 위해 적합할 수 있다.
- [0097] 환자에서 본 CH를 치료하기 위한 방법의 몇몇 구체예는, 환자에게 조성물 (예를 들어, 116)의 적어도 일부를 피내로, 피하로 또는 근내로 전달하기 위해 글루카곤 전달 장치 (예를 들어, 100) 사용하는 것을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 환자는 0 mg/dL 내지 미만 50 mg/dL 혈당 수치를 갖는 것으로 진단되었거나 조성물의 전달 이전 임박한 저혈당의 표시를 갖고, 환자는 조성물의 전달 이후 1 내지 30 분 이내에 50 mg/dL 내지 180 mg/dL 혈당 수치를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 환자는 10 mg/dL 내지 미만 40 mg/dL 사이의 혈당 수치를 갖는 것으로 진단되었다. 몇몇 구체예에서, 환자는 조성물의 전달 이후 1 내지 30 분 이내에 50 mg/dL 내지 180 mg/dL의 혈당 수치를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 환자는 조성물의 전달 이후 1 내지 15 분 이내에 50 mg/dL 내지 180 mg/dL의 혈당 수치를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 환자는 유형 I, 유형 II, 또는 임신성 당뇨병으로 진단되었다. 몇몇 구체예는, 환자의 혈당 수치를, 센서(예를 들어, 152)를 이용하여 측정하는 것을 포함한다.
- [0098] **B. 상업적으로 이용 가능한 글루카곤 제제**
- [0099] 위에서 논의된 글루카곤 제제에의 부가에서, 본 발명의 맥락에서 상업적으로 이용 가능한 글루카곤 제제는 CH를 치료하기 위해 D50 GIR 수치를 궁극적으로 감소시키거나 D50 요법에 대한 필요를 심지어 회피하기 위해 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있다는 것이 또한 생각된다. 상업적으로 이용 가능한 글루카곤 제제의 비-제한적인 실시예는 Glucagon Emergency Kit (Eli Lilly) 및 GlucaGen rescue kit (Novo Nordisk)를 포함하고, 둘 모두 투여시 희석제 주사기로 재구성되어야 하고 저장 동안 피브릴화 및 겔화되기 쉬운 분말로서 판매된다.
- [0100] 효과적인 양 또는 투여량의 결정은, 특히 본 명세서에서 제공된 상세한 개시에 비추어, 본 업계의 숙련가의 능력 이내이다. 일반적으로, 이러한 투여량을 전달하기 위한 제제는 용액을 생성하기 위해 제제 내 펩티드의 용해도한까지 약 0.1 mg/mL 농도에서 존재하는 글루카곤 펩티드를 함유할 수 있고, 여기서 글루카곤 펩티드는 완전히 또는 완전하게 비양성자성 극성 용매 내에 가용화된다. 본 농도는 바람직하게는 약 1 mg/mL 내지 약 100 mg/mL, 예를 들어, 약 1 mg/mL, 약 5 mg/mL, 약 10 mg/mL, 약 15 mg/mL, 약 20 mg/mL, 약 25 mg/mL, 약 30 mg/mL, 약 35 mg/mL, 약 40 mg/mL, 약 45 mg/mL, 약 50 mg/mL, 약 55 mg/mL, 약 60 mg/mL, 약 65 mg/mL, 약 70 mg/mL, 약 75 mg/mL, 약 80 mg/mL, 약 85 mg/mL, 약 90 mg/mL, 약 95 mg/mL, 또는 약 100 mg/mL이다.
- [0101] **C. 선천성 고인슐린혈증을 치료하는 것**
- [0102] 선천성 고인슐린혈증 (CH)은 불충분히 치료된다면 뇌 손상 또는 사망을 야기하는, 저혈당의 존재 하에서 인슐린

분비 억제 실패를 특징으로 하는 이자 \hat{a} -cell 기능의 유전적 장애이다. CHI는 비교적 드문 질환이다. 예를 들어, 25,000 내지 50,000 아기/유아 중 1명에게 영향을 미칠 수 있다. 몇몇의 유전자 내 생식세포 돌연변이는 선천성 고인슐린혈증과 관련되었다. 이들 돌연변이는, 예를 들어, 설폰닐우레아 수용체 (ABCC8에 의해 코딩된 SUR-1), 내부 정류 포타슘 채널 (KCNJ1 1에 의해 코딩된 Kir6.2), 글루코키나아제 (GCK), 글루탐산 탈수소효소 (GLUD-1), 단-쇄 L-3-히드록시아실-CoA (HADSC 에 의해 코딩된 SCHAD) 및/또는 사립체 비결합 단백질 2 (UCP 2)을 포함할 수 있다. 개시된 발명의 적용의 비-제한적인 실시예는, 100 mg/dL의 표적화된 정상 혈당 수치를 유지하기 위해 20 mg/(kg*min)의 글루코오스 주입 속도(GIR)를 요구하는 CHI 환자를 식별하는 것을 포함할 수 있다. 5 mg/mL 비-수성 글루카곤 제제를 함유하는 패치-펌프를 켜서, 5 mcg/(kg*hr)의 연속 피하 글루카곤 주입 속도를 전달할 수 있다. CHI 환자의 글루코오스는 오르기 시작할 것이고, 임상외사는 표적화된 100 mg/dL 혈당 수치를 유지하기 위해 글루카곤 주입 속도를 유지하는 것을 요구할 것이다. 안정한 및 가용성 외인성 글루카곤 제제의 주입 속도는, GIR이 말초로 삽입된 중앙 카테터가 환자로부터 제거될 수 있도록 충분히 낮게 (예를 들어 < 8 mg/(kg*min)) 떨어지는 것을 가능하게 하도록 증가될 수 있다 (예를 들어 25 mcg/(kg*hr)까지).

[0103] **실시예**

[0104] 본 명세서의 몇몇 구체예는 특정한 실시예로써 더욱 자세히 기술될 것이다. 다음의 실시예는 예시적인 목적을 위해 제공되고, 본 발명을 그 어떠한 방식으로든 제한하려고 하지 않는다. 예를 들어, 본 업계의 숙련가는 본질적으로 동일한 결과를 수득하기 위해 변화되거나 개질될 수 있는 다양한 비임계 매개변수를 용이하게 인식할 것이다.

[0105] **실시예 1**

[0106] **이온화 안정화 글루카곤 조성물**

[0107] 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있는 안정한 및 유동성 글루카곤 제제의 비-제한적인 실시예로서, 안정한 비-수성 글루카곤 용액의 제조가 기술되어있다. 본 실시예에서, 용해된 5% (w/v) 트레할로스 (2수화물로부터) 및 임의로 만니톨 (2.9% (w/v)) 을 함유하는 산성화 DMSO 내 글루카곤 펩티드 분말 (Bachem AG) 을 용해시키는 것에 의해 글루카곤 용액을 제조했다. 3.0 - 3.2 mM H₂SO₄ (1.0 N 황산 저장 용액으로부터) 을 이용하여 DMSO 용액을 산성화시켰다. 샘플을 유리 및 CZ (Crystal Zenith) 바이알 (2-mL 바이알 내 0.5-mL 충전 부피) 둘 모두에 저장했고 안정도 40 ° C / 75% RH에 두었다. 글루카곤 안정도를 명시하는 UHPLC-MS 방법을 사용하여 60 일 후 샘플의 화학적 안정도를 검사했다.

[0108] 화학적 안정도를 평가하기 위해 사용된 역-상 초-고-성능 액체 크로마토그래피-질량 분광광도법 (RP-UHPLC-MS) 방법은 각각 물 내 1% (v/v) FA (포름 산) 및 아세토니트릴 내 1% (v/v) FA로 이루어진 이동 상 및 B 를 이용하는 구배 방법이다. C8 컬럼 (2.1 mm I.D. x 100 mm 길이, 1.7 마이크론 입자 크기) 을 60 ° C의 컬럼 온도, 0.55 mL/min 유속, 5-µL 샘플 주사 부피 및 280-nm 검출 파장으로 사용하였다. 표 1에서 제공된 화학적 안정도 데이터는, 가용성 비-수성 글루카곤 제제는 유리 및 COP (CZ) 용기-폐쇄 시스템 둘 모두에서 가속된 조건에서 장-기간 안정도를 나타내는 것을 명시한다.

[0109] 표 1: 40 ° C / 75% RH에서 60 일 후 가용성, 비-수성 5 mg/mL 글루카곤 제제에 대한 화학적 안정도 (글루카곤 피크 순도로서 제공됨). 데이터는 N = 3 회 반복 실험에 대한 평균 (± 표준 편차) 으로서 제공된다.

표 1

CCS	부형제	물리적 외관	글루카곤 피크 순도
유리	5% (w/v) 트레할로스 3.0 mM H ₂ SO ₄	투명, 무색 용액	90.2 (± 0.1) %
CZ	5% (w/v) 트레할로스 3.0 mM H ₂ SO ₄	투명, 무색 용액	87.5 (± 0.4) %
유리	5% (w/v) 트레할로스 2.9% (w/v) 만니톨 3.2 mM H ₂ SO ₄	투명, 무색 용액	90.1 (± 0.3) %
CZ	5% (w/v) 트레할로스 2.9% (w/v) 만니톨 3.2 mM H ₂ SO ₄	투명, 무색 용액	88.0 (± 0.5) %

[0110]

[0111] 실시예 2

[0112] 글루카곤 CSI 대 글루코오스 D50 치료의 효과에 대한 임상 연구 데이터

[0113] 진행중인 임상 시험은 CSI-글루카곤 (DMSO 내 비-수성 글루카곤 제제) 이 선천성 고인슐린혈증 (CHI) 을 갖는 유아에서 글루코오스 주입 필요량 (IV 투여됨) 을 감소시키거나 제거할 수 있는지 아닌지를 평가하기 위해 수행된다. 저혈당을 예방하기 위해 글루코오스 주입을 요구하는 및 디아족사이드에 비-반응성인 CHI을 갖는 환자 < 1 살. 글루카곤 및 플라시보 사이에서 글루코오스 주입 속도 (GIR) 반응을 비교할 무작위, 맹검 48-시간 연속 주입 치료가 환자에게 주어질 것이다. 본 연구는, 정상 혈당 범위 (> 70 mg/dL) 내 혈당을 유지하기 위해 주입되어야 하는 글루코오스의 비율을 측정하는 것에 의해 패치-펌프 (예를 들어 OmniPod) 를 통해 연속 피하 주입에 의해 투여된 외인성 글루카곤의 효과를 평가할 것이다. GIR가 낮을수록, 외인성 글루카곤의 효과는 크다.

[0114] 상기 임상 시험에서, D50을 계속하면서, 2-일 맹검 단계 동안 대상의 절반은 플라시보, 나머지 절반은 CSI 글루카곤이 주어진다. 맹검 단계 이후, 대상은 공개-라벨 CSI 글루카곤을 이용할 수 있다. 맹검은 일어나지 않지만 (July 14, 2018일자로), 현재까지 치료된 하나의 연구 대상으로부터의 공개-라벨 결과는 이용 가능하다. 본 연구에서 투여된 CSI 글루카곤은 디메틸 설폭시드 (DMSO) 내에 용해된 5% (w/v) 트레할로스를 갖는 5 mg/mL의 펩티드 농도를 갖는 비-수성 글루카곤 제제이다.

[0115] 도 6에 나타난 바와 같이, CSI 글루카곤을 받은 유아는, 마지막 12 시간의 맹검 단계 및 마지막 12 시간의 공개-라벨 치료 동안 평균 수치를 비교하여, 임상적으로 의미있는 GIR의 65% 감소를 겪었다. CSI-글루카곤 치료 동안, 글루카곤 주입 속도 (GIR) 는, 장-기간 유지를 위해 PICC 라인의 제거를 가능하게 하는 수치인 6.2 mg/(kg*min) 의 평균까지 감소되었다. 부작용 또는 불내증의 징후는 관찰되지 않았다.

[0116] 요약하자면, 데이터는, 정상 혈당 범위 내로 환자의 글루코오스 수치를 유지하기 위해 주입되어야 하는 글루코오스의 양의 임상적으로 현저한 감소를 명시한다.

[0117] * * * * *

[0118] 본 명세서에서 개시된 및 청구된 모든 조성물 및/또는 방법은, 본 명세서에 비추어 지나친 실험 없이 제조되고 실행될 수 있다. 본 명세서의 조성물 및 방법이 몇몇 구체예의 면에서 기술되었지만, 변형은 본 명세서에서 기술된 개시의 개념, 진정한 의미, 및 범위로부터 벗어나지 않고 조성물 및 방법에 및 단계에서 또는 방법의 단계의 순서에서 적용될 수 있다는 것이 본 업계의 숙련자에게 분명할 것이다. 더욱 구체적으로, 화학적으로 및 생리학적으로 모두 관련된 특정한 물질(agent)은 동일한 또는 유사한 결과가 달성되면서 본 명세서에서 기술된 물질(agent)로 치환될 수 있다는 것이 분명할 것이다. 본 업계의 숙련자에게 분명한 모든 그러한 유사한 대체 및 개질은 첨부된 청구범위에 의해 정의된 것과 같은 임의의 발명의 진정한 의미, 범위, 및 개념 이내로 여겨진다.

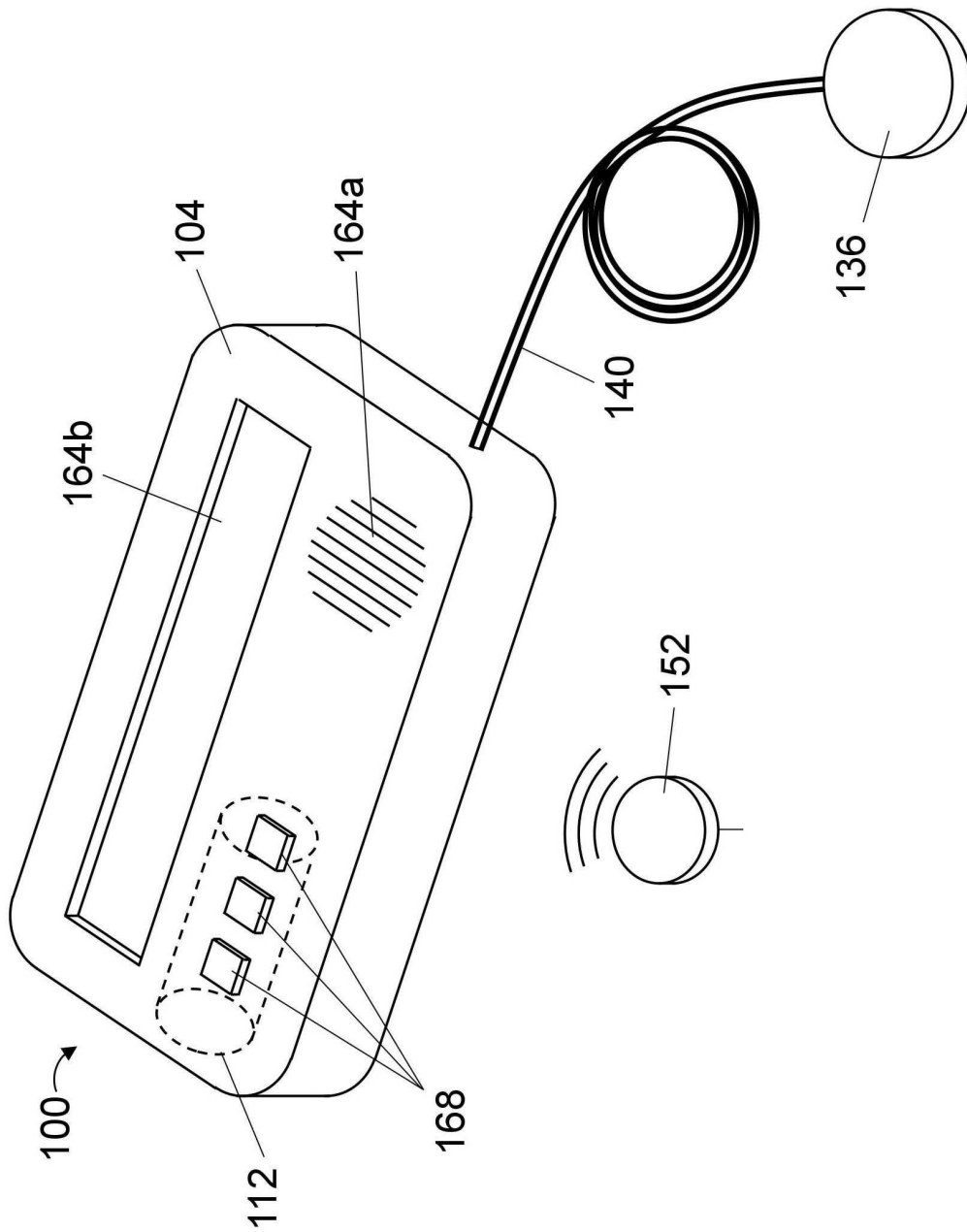
[0119] 본 명세서의 구체예는 예시적인 방식으로 기술되었고, 및 도면에서 도시된 특정한 구체예 및 사용된 용어는 제한의 단어 보다 서술의 단어의 본질로 의도되었다는 것이 이해될 것이다. 앞서 말한 단락 내 기술된 성분/치료제의 임의의 조합이 첨부된 청구범위에 의해 포함된 것으로 여겨진다는 것이 추가로 이해될 것이다. 전달 장치의 모든 특정한 구체예가 첨부된 청구범위에 의해 포함된 것으로 여겨진다는 것이 추가로 이해될 것이다. 본 명세서의 많은 개질 및 변형이 교시에 비추어 가능하다. 그러므로 명백한 개질이 첨부된 청구범위 이내에 포함되는 것으로 여겨진다는 것이 이해될 것이다.

[0120] 상기 명세서 및 실시예는 예시적인 구체예의 구조 및 사용의 완전한 서술을 제공한다. 특정한 구체예는 특정한 정도의 특정성으로, 또는 하나의 또는 그 이상의 개별 구체예에 관련하여 위에서 기술되었지만, 본 업계의 숙련가는 본 명세서의 범위로부터 벗어나지 않고 개시된 구체예에 대해 수많은 변경을 할 수 있다. 따라서, 방법 및 시스템의 다양한 예시적인 구체예는 개시된 특정한 형태로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 오히려, 그들은 청구범위의 범위 이내에 속하는 모든 개질 및 대체를 포함하고, 보여진 것 외에 구체예는 도시된 구체예의 몇몇 또는 모든 특징 포함할 수 있다. 예를 들어, 요소는 단일 구조로서 생략되거나 조합될 수 있고, 및/또는 연결은 치환될 수 있다. 추가로, 적절한 경우, 위에서 기술된 임의의 실시예의 양상은 비슷한 또는 상이한 특성 및/또는 기능을 갖는, 및 동일한 또는 상이한 문제를 다루는 추가적인 실시예를 형성하기 위해, 기술된 임의의 나머지 실시예의 양상과 조합될 수 있다. 유사하게, 위에서 기술된 이익 및 이점은 하나의 구체예에 관련될 수 있거나 몇몇의 구체예에 관련될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0121] 상기 청구범위는, 그러한 제한이 각각 "에 대한 의미" 또는 "에 대한 단계," 구(들)를 사용하여 주어진 청구항 내 명쾌하게 언급되지 않는 한, 기능식(means-plus-) 또는 단계식(step-plus-) 청구항 제한을 포함하는 것으로 의도되지 않고 이를 포함하는 것으로 해석되어서는 안된다.

도면

도면1



도면2



도면3

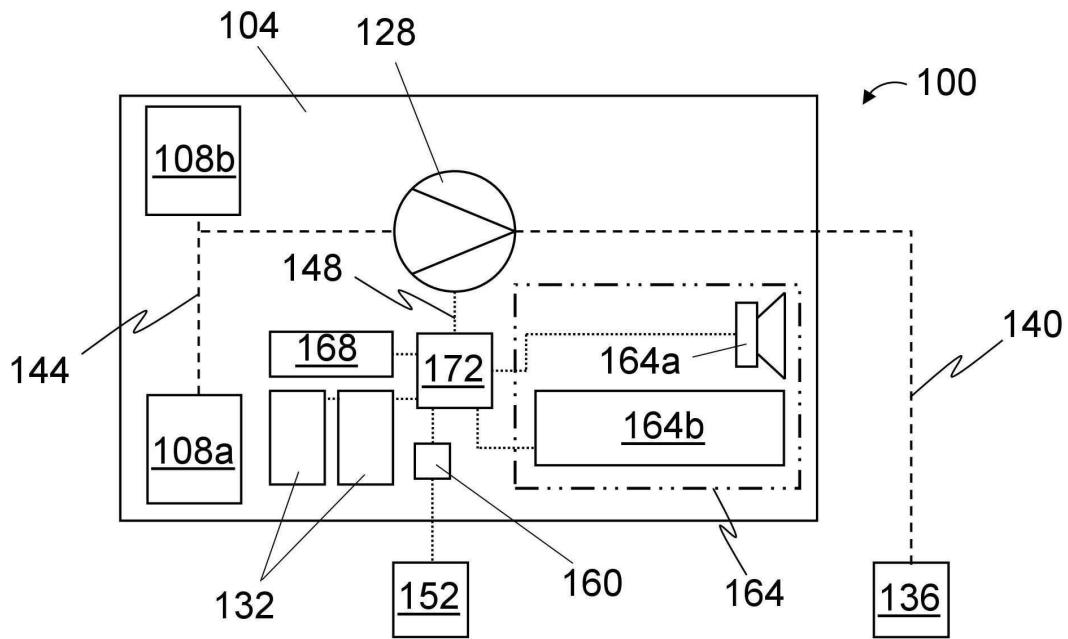


FIG. 3

도면4

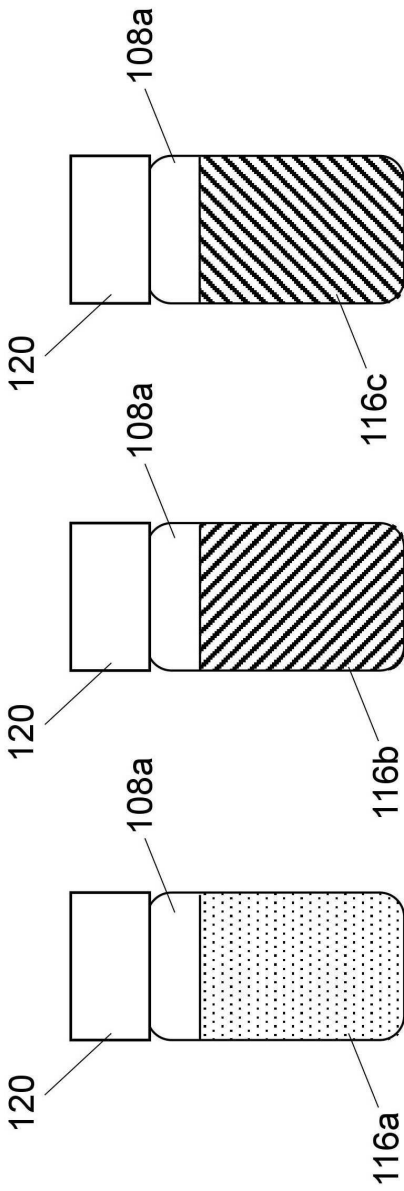


FIG. 4A

FIG. 4B

FIG. 4C

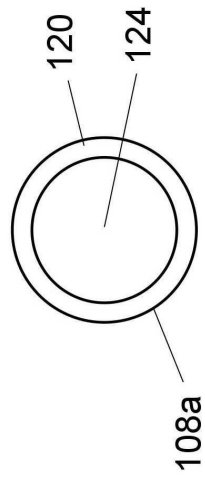


FIG. 4D

도면5

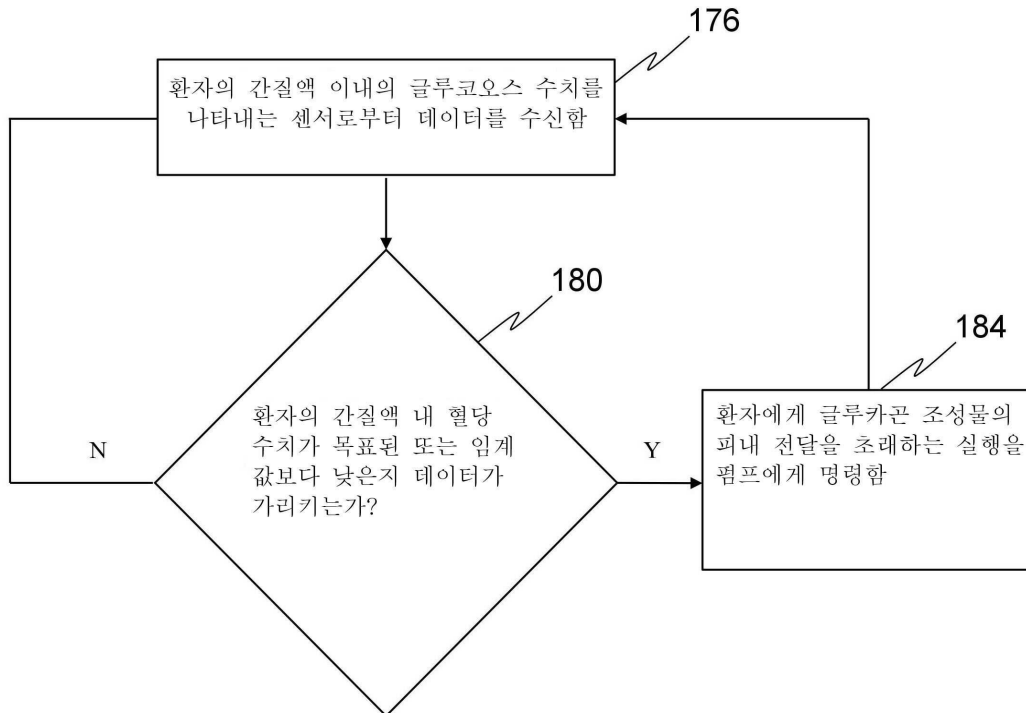


FIG. 5

도면6

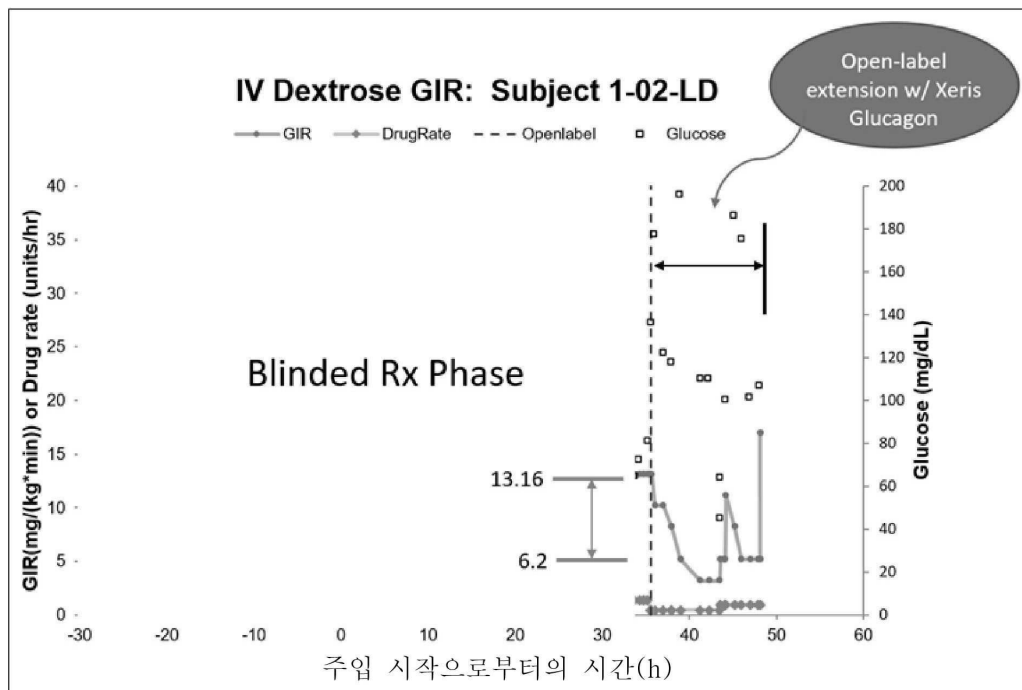


FIG. 6