



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0081411
(43) 공개일자 2020년07월07일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61K 38/00</i> (2006.01)
 <i>A61K 38/26</i> (2006.01) <i>A61K 47/14</i> (2017.01)
 <i>A61K 47/28</i> (2017.01) <i>A61K 9/28</i> (2006.01)
 <i>A61K 9/48</i> (2006.01) <i>A61K 9/50</i> (2006.01)
 <i>A61P 3/10</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 9/2013</i> (2013.01)
 <i>A61K 38/00</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7014548
 (22) 출원일자(국제) 2018년10월30일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년05월21일
 (86) 국제출원번호 PCT/IB2018/058514
 (87) 국제공개번호 WO 2019/087083
 국제공개일자 2019년05월09일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/579,186 2017년10월31일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 메디문 리미티드
 영국 씨비21 6지에이치 캠프리지 그랜타 파크 밀
 스타인 빌딩</p> <p>(72) 발명자
 페체노프, 세르게이
 미국 20878 메릴랜드주 게이트르스부르크 원 메디
 문 웨이 메디문 엘엘씨 내</p> <p>티야기, 푸니트
 미국 20878 메릴랜드주 게이트르스부르크 원 메디
 문 웨이 메디문 엘엘씨 내</p> <p>수브라모니, 야나르다난 아난드
 미국 20878 메릴랜드주 게이트르스부르크 원 메디
 문 웨이 메디문 엘엘씨 내</p> <p>(74) 대리인
 장덕순, 류현경</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 GLP-1 펩티드 유사체의 경구 전달

(57) 요약

본 발명은 GLP-1 펩티드 유사체의 경구 투여용 제형, 이러한 제형의 제조 방법, 및 이러한 제형을 사용한 치료 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 38/26 (2013.01)

A61K 47/14 (2013.01)

A61K 47/28 (2013.01)

A61K 9/2846 (2013.01)

A61K 9/4808 (2013.01)

A61K 9/4858 (2013.01)

A61K 9/4891 (2013.01)

A61K 9/5026 (2013.01)

A61P 3/10 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(i) 이지질화된(bislipidated) GLP-1 펩티드 유사체 및 (ii) 나트륨 케노데옥시콜레이트를 포함하는 경구 투여용 약제학적 조성물.

청구항 2

(i) 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 및 (ii) 프로필 갈레이트를 포함하는 경구 투여용 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 나트륨 케노데옥시콜레이트를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 150:1 내지 1:4인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 145:1인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 29:1인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제4항에 있어서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 14:1인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제4항에 있어서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 6.5:1인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제4항에 있어서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 4:1인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제4항에 있어서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 2:1인, 약제학적 조성물.

청구항 11

제4항에 있어서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 1:1인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제3항에 있어서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 2:1 내지 1:4인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 1:2인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 또는 제3항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 1 mg 내지 약 1500 mg인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 나트륨 케노테옥시콜레이트의 양은 약 100 mg 내지 약 800 mg인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 나트륨 케노테옥시콜레이트의 양은 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg 또는 약 800 mg인, 약제학적 조성물.

청구항 17

제14항에 있어서, 나트륨 케노테옥시콜레이트의 양은 약 50 mg, 약 65 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 약 290 mg 또는 약 299 mg인, 약제학적 조성물.

청구항 18

제14항에 있어서, 나트륨 케노테옥시콜레이트의 양은 약 100 mg인, 약제학적 조성물.

청구항 19

제1항 또는 제3항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 나트륨 케노테옥시콜레이트는 약제학적 조성물의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%인, 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 나트륨 케노테옥시콜레이트는 약제학적 조성물의 약 20 중량% 내지 약 21 중량%인, 약제학적 조성물.

청구항 21

제1항 또는 제3항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 나트륨 케노테옥시콜레이트는 약제학적 조성물의 약 15 중량% 내지 약 65 중량%이고, 임의로 나트륨 케노테옥시콜레이트는 약제학적 조성물의 약 30 중량% 내지 약 65 중량%인, 약제학적 조성물.

청구항 22

제2항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 프로필 갈레이트의 양은 약 1 mg 내지 약 3000 mg인, 약제학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 프로필 갈레이트의 양은 약 200 mg 내지 약 1600 mg인, 약제학적 조성물.

청구항 24

제22항에 있어서, 프로필 갈레이트의 양은 약 2 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg 또는 약 200 mg인, 약제학적 조성물.

청구항 25

제22항에 있어서, 프로필 갈레이트의 양은 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg, 약 1500 mg 또는 약 1600 mg인, 약제학적 조성물.

청구항 26

제22항에 있어서, 프로필 갈레이트의 양은 약 200 mg인, 약제학적 조성물.

청구항 27

제2항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 프로필 갈레이트는 약제학적 조성물의 약 45 중량% 내지 약 55 중량%인, 약제학적 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 프로필 갈레이트는 약제학적 조성물의 약 40 중량% 내지 약 41 중량%인, 약제학적 조성물.

청구항 29

제1항 또는 제14항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은 프로필 갈레이트를 포함하지 않는, 약제학적 조성물.

청구항 30

이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 및 나트륨 카프레이트를 포함하는 경구 투여용 약제학적 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 조성물은 약 300 mg 내지 약 2400 mg의 나트륨 카프레이트를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 조성물은 약 300 mg의 나트륨 카프레이트를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 33

제31항에 있어서, 조성물은 약 600 mg의 나트륨 카프레이트를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 34

제31항에 있어서, 조성물은 약 900 mg의 나트륨 카프레이트를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 35

제31항에 있어서, 조성물은 약 1200 mg의 나트륨 카프레이트를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 36

제31항에 있어서, 조성물은 약 2400 mg의 나트륨 카프레이트를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, GLP-1 펩티드 유사체의 양은 약 0.1 mg 내지 약 100 mg인, 약제학적 조성물.

청구항 38

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, GLP-1 펩티드 유사체의 양은 약 0.0625 mg 내지 약 36 mg인, 약제학적 조성물.

청구항 39

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, GLP-1 펩티드 유사체의 양은 약 0.25 mg 내지 약 36 mg인, 약제학적 조성물.

청구항 40

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, GLP-1 펩티드 유사체의 양은 약 0.125 mg, 약 4.5 mg 또는 약 36 mg인, 약제학적 조성물.

청구항 41

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, GLP-1 펩티드 유사체는 약제학적 조성물의 약 0.2 중량% 내지 약 10 중량%인, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 전자 제출된 서열 목록에 대한 참조

[0002] 본 출원과 함께 제출된 ASCII 텍스트 파일(명칭: ORPEP-200-PSP_ST25_update.txt; 크기: 12,389바이트; 생성일: 2018년 10월 21일)로 전자 제출된 서열 목록의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 본 발명의 분야

[0004] 본 개시내용은 GLP-1 펩티드 유사체의 경구 전달용 제형 및 이의 투여 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 치료 펩티드는 일반적으로 정맥내 또는 피하 주사와 같은 비경구 경로에 의해 투여된다. 그러나, 모계(parental) 투여는, 예를 들어, 바늘 공포증으로 인해 환자의 수용 상태가 좋지 않을 수 있다. 대조적으로, 경구 투여는 간단하고 편리한 투여 방식이다. 불행하게도, 펩티드의 경구 투여는 어려운데, 그 이유는 펩티드가 위의 산 및 프로테아제로부터 분해되기 쉽기 때문이다. 단백질분해적 분해 효소는 위장관에서 펩티드를 분해하고, 이 분해는 펩티드를 불활성화시킬 수 있다. 펩티드가 위장관에서 잘 흡수되지 않기 때문에 펩티드의 경구 투여 또한 어렵다. 펩티드의 큰 크기로 인해 장 점액층을 통과하고 치밀 이음(tight junction) 상피 세포층을 통과하기가 어렵다. 이러한 난제는 생체이용률을 좋지 못하게 하고, 경구 투여된 펩티드의 약동학(pK) 약물 프로파일에서 변동성을 높인다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 글루카곤-유사 펩티드 1(GLP-1) 펩티드 유사체는 제2형 당뇨병 치료에 효능을 나타냈다. 그러나, 이는 현재 비경구 투여를 통해서만 이용 가능하다. 따라서, 효과적이고 약동학적 변동성이 제한된, 임상적으로 유의미한 생체이용률을 갖는 GLP-1 펩티드를 경구 투여하는 것이 결정적으로 필요하다.

과제의 해결 수단

[0007] 펩티드, 예를 들어 GLP-1 펩티드 유사체는 일반적으로 경구 투여시 전신 순환으로 들어가지 않는 큰 양친매성 분자이다. 전신 노출을 달성하기 위해, 본 발명은 펩티드를 이의 가장 최적의 흡수 부위에서 표적화하고, 투과 증강제 나트륨 케노데옥시콜레이트 및 프로필 갈레이트의 조합을 함유하는 부형제 및 펩티드의 용해도를 개선시키는 제형 성분을 사용하여 흡수를 향상시킨다. 본 발명은 또한 흡수 부위를 이해하고, 부형제, 투과 증강제, 및 흡수 개선을 위한 pH 조절제를 사용하여 펩티드의 용해도를 개선시키는 것을 포함하는 접근법을 통해 GLP-1 펩티드 유사체를 경구로 전달하는 방법을 제공한다.

[0008] 특정 구현예에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 이지질화된(bislipidated) GLP-1 펩티드 유사체 및 (ii) 나트륨 케노데옥시콜레이트를 포함한다.

[0009] 특정 구현예에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 및 (ii) 프로필 갈레이트를 포함한다.

[0010] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 나트륨 케노데옥시콜레이트를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 150:1 내지 1:4이다. 특정 구현예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 145:1이다. 특정 구현예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 29:1이다. 특정 구현예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 14:1이다. 특정 구현예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 6.5:1이다. 특정 구현예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 4:1이다. 특정 구현예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 2:1이다. 특정 구현예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 1:1이다. 특정 구현예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 2:1 내지 1:4이다. 특정 구현예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 1:2이다.

[0011] 특정 구현예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 1 mg 내지 약 1500 mg이다. 특정 구현예에서, 나트륨

케노데옥시콜레이트의 양은 약 100 mg 내지 약 800 mg이다. 특정 구현예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 또는 약 800 mg이다. 특정 구현예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 50 mg, 약 65 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 또는 약 299 mg이다. 특정 구현예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 100 mg이다. 특정 구현예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트는 약제학적 조성물의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%이다. 특정 구현예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트는 약제학적 조성물의 약 20 중량% 내지 약 21 중량%이다. 특정 구현예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트는 약제학적 조성물의 약 15 중량% 내지 약 65 중량%이다. 특정 구현예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트는 약제학적 조성물의 약 30 중량% 내지 약 65 중량%이다.

[0012] 특정 구현예에서, 프로필 갈레이트의 양은 약 1 mg 내지 약 3000 mg이다. 특정 구현예에서, 프로필 갈레이트의 양은 약 200 mg 내지 약 1600 mg이다. 특정 구현예에서, 프로필 갈레이트의 양은 약 2 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 또는 약 200 mg이다. 특정 구현예에서, 프로필 갈레이트의 양은 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg, 약 1500 mg, 또는 약 1600 mg이다. 특정 구현예에서, 프로필 갈레이트의 양은 약 200 mg이다. 특정 구현예에서, 프로필 갈레이트는 약제학적 조성물의 약 45 중량% 내지 약 55 중량%이다. 특정 구현예에서, 프로필 갈레이트는 약제학적 조성물의 약 40 중량% 내지 약 41 중량%이다.

[0013] 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 프로필 갈레이트를 포함하지 않는다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 pH 조절제를 추가로 포함한다.

[0014] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 트리스 염기를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 트리스 염기의 양은 300 mg 이하이다. 특정 구현예에서, 트리스 염기의 양은 약 30 mg 내지 약 40 mg이다. 특정 구현예에서, 트리스 염기의 양은 약 36 mg 내지 약 37 mg이다. 특정 구현예에서, 트리스 염기는 약제학적 조성물의 약 5 중량% 내지 약 10 중량%이다. 특정 구현예에서, 트리스 염기는 약제학적 조성물의 약 7 중량% 내지 약 8 중량%이다.

[0015] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 pH 조절제를 포함하지 않는다.

[0016] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 트리스 염기를 포함하지 않는다.

[0017] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 장용 코팅, 예를 들어, 약 5 내지 약 7.5의 pH에서 용해되는 장용 코팅, 약 5.5 이상의 pH에서 용해되는 장용 코팅, 또는 약 7.0 이상의 pH에서 용해되는 장용 코팅을 포함한다.

[0018] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 생체접착제(bioadhesive)를 추가로 포함한다.

[0019] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 가교된 폴리아크릴 중합체를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 가교된 폴리아크릴 중합체는 분말 형태 또는 과립 형태이다.

[0020] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 카보폴(Carbopol)[®]을 추가로 포함한다.

[0021] 특정 구현예에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]의 양은 약 1 mg 내지 약 50 mg이다. 특정 구현예에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]의 양은 약 1 mg 내지 약 2 mg이다. 특정 구현예에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]의 양은 약 4 mg 내지 약 5 mg이다. 특정 구현예에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]의 양은 약 14 mg 내지 약 15 mg이다. 특정 구현예에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]의 양은 약 48 mg 내지 약 49 mg이다. 특정 구현예에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]은 약제학적 조성물의 약 0.3 중량% 내지 약 10 중량%이다. 특정 구현예에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]은 약제학적 조성물의 약 0.3 중량% 내지 약 3 중량%이다. 특정 구현예에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]은 약제학적 조성물의 약 1 중량% 내지 약 10 중량%이다. 특정 구현예에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]은 약제학적 조성물의 약 0.3 중량%, 약 1 중량%, 약 3 중량%, 또는 약 10 중량%이다. 특정 구현예에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]은 약제학적 조성

물의 약 0.3 중량%, 약 0.9 중량%, 또는 약 1.2 중량%이다.

- [0022] 특정 구현예에서, 카보폴[®]은 카보폴[®] 71G이다. 특정 구현예에서, 카보폴[®] 71G의 양은 약 4 mg 내지 약 5 mg이다. 특정 구현예에서, 카보폴[®] 71G의 양은 약 48 mg 내지 약 49 mg이다. 특정 구현예에서, 카보폴[®] 71G는 약제학적 조성물의 약 1 중량% 내지 약 10 중량%이다.
- [0023] 특정 구현예에서, 카보폴[®]은 카보폴[®] 971P이다. 특정 구현예에서, 카보폴[®] 971P의 양은 약 1 mg 내지 약 2 mg이다. 특정 구현예에서, 카보폴[®] 971P의 양은 약 14 mg 내지 약 15 mg이다. 특정 구현예에서, 카보폴[®] 971P는 약제학적 조성물의 약 0.3 중량% 내지 약 3 중량%이다.
- [0024] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 생체접착제를 포함하지 않는다.
- [0025] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 가교된 폴리아크릴 중합체를 포함하지 않는다.
- [0026] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 장용 코트(enteric coat)를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 메타크릴산 공중합체를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 유드라짓(Eudragit)[®]을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 장용 코트 또는 메타크릴산 공중합체 또는 유드라짓[®]의 양은 약 10 mg 내지 약 65 mg이다. 특정 구현예에서, 장용 코트 또는 메타크릴산 공중합체 또는 유드라짓[®]의 양은 약 61 mg 내지 약 62 mg이다. 특정 구현예에서, 장용 코트 또는 메타크릴산 공중합체 또는 유드라짓[®]의 양은 약 10 mg 내지 약 53 mg이다. 특정 구현예에서, 장용 코트 또는 메타크릴산 공중합체 또는 유드라짓[®]은 약제학적 조성물의 약 5 중량% 내지 약 15 중량%이다.
- [0027] 특정 구현예에서, 장용 코트 또는 메타크릴산 공중합체 또는 유드라짓[®]은 pH 5.5 이상에서 용해된다.
- [0028] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 충전제를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 희석제를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 만니톨을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 충전제, 희석제, 또는 만니톨의 양은 약 1 mg 내지 약 150 mg이다. 특정 구현예에서, 충전제, 희석제, 또는 만니톨의 양은 약 50 mg 내지 약 100 mg이다. 특정 구현예에서, 충전제, 희석제, 또는 만니톨의 양은 약 75 mg 내지 약 150 mg이다. 특정 구현예에서, 충전제, 희석제, 또는 만니톨은 약제학적 조성물의 약 5 중량% 내지 약 30 중량%이다. 특정 구현예에서, 충전제, 희석제, 또는 만니톨은 약제학적 조성물의 약 5 중량% 내지 약 20 중량%이다. 특정 구현예에서, 충전제, 희석제, 또는 만니톨은 약제학적 조성물의 약 10 중량% 내지 약 20 중량%이다. 특정 구현예에서, 충전제, 희석제, 또는 만니톨은 약제학적 조성물의 약 15 중량% 내지 약 30 중량%이다.
- [0029] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 봉해제를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 크로스포비돈을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 봉해제 또는 크로스포비돈의 양은 약 25 mg 내지 약 35 mg이다. 특정 구현예에서, 봉해제 또는 크로스포비돈의 양은 약 28 mg 내지 약 29 mg이다. 특정 구현예에서, 봉해제 또는 크로스포비돈은 약제학적 조성물의 약 1 중량% 내지 약 10 중량%이다. 특정 구현예에서, 봉해제 또는 크로스포비돈은 약제학적 조성물의 약 5 중량% 내지 약 6 중량%이다.
- [0030] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 활택제를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 폼드 실리카를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 활택제 또는 폼드 실리카의 양은 약 1 mg 내지 약 10 mg이다. 특정 구현예에서, 활택제 또는 폼드 실리카의 양은 약 4 mg 내지 약 5 mg이다. 특정 구현예에서, 활택제 또는 폼드 실리카는 약제학적 조성물의 약 1 중량%이다.
- [0031] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 윤활제를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 윤활제 또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 양은 약 20 mg 내지 약 30 mg이다. 특정 구현예에서, 윤활제 또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 양은 약 24 mg 내지 약 25 mg이다. 특정 구현예에서, 윤활제 또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트는 약제학적 조성물의 약 5 중량%이다.
- [0032] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 나트륨 카프레이트를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 약 300 mg 내지 약 2400 mg의 나트륨 카프레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 약 300 mg의 나트륨 카프레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 약 600 mg의 나트륨 카프레이트를 포함한다. 특정

구현예에서, 조성물은 약 900 mg의 나트륨 카프레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 약 1200 mg의 나트륨 카프레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 약 2400 mg의 나트륨 카프레이트를 포함한다.

[0033] 특정 구현예에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 및 나트륨 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노) 카프릴레이트(SNAC)를 포함한다.

[0034] 특정 구현예에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 및 나트륨 카프레이트를 포함한다.

[0035] 본원에 제공된 약제학적 조성물의 특정 구현예에서 GLP-1 펩티드 유사체의 양은 약 0.1 mg 내지 약 100 mg이다. 본원에 제공된 약제학적 조성물의 특정 구현예에서 GLP-1 펩티드 유사체의 양은 약 0.0625 mg 내지 약 36 mg이다. 본원에 제공된 약제학적 조성물의 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체의 양은 약 0.25 mg 내지 약 36 mg이다. 본원에 제공된 약제학적 조성물의 특정 구현예에서 GLP-1 펩티드 유사체의 양은 약 0.125 mg, 약 4.5 mg, 또는 약 36 mg이다. 본원에 제공된 약제학적 조성물의 특정 구현예에서 GLP-1 펩티드 유사체는 약제학적 조성물의 약 0.2 중량% 내지 약 10 중량%이다.

[0036] 특정 구현예에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 0.1 mg 내지 약 100 mg의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 (ii) 약 1 mg 내지 약 1500 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트, (iii) 약 1 mg 내지 약 3000 mg의 프로필 갈레이트, 및 (iv) 0 mg 내지 약 300 mg의 트리스 염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 충전제, 붕해제, 활택제, 윤활제, 생체접착제 및/또는 장용 코트를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 만니톨, 크로스포비돈, 폼드 실리카, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 가교된 폴리알크릴산 중합체 및/또는 메타크릴산 공중합체를 추가로 포함한다.

[0037] 특정 구현예에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 i) 약 0.1% 내지 약 10%의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 (ii) 약 10% 내지 약 30%의 나트륨 케노데옥시콜레이트, 및 (iii) 약 20% 내지 약 60%의 프로필 갈레이트를 포함한다.

[0038] 특정 구현예에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 0.1% 내지 약 10%의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 (ii) 약 15% 내지 약 25%의 나트륨 케노데옥시콜레이트, 및 (iii) 약 30% 내지 약 50%의 프로필 갈레이트를 포함한다.

[0039] 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 (iv) 약 5% 내지 약 20%의 만니톨, (v) 0% 내지 약 10%의 트리스 염기; (vi) 약 2% 내지 약 10%의 크로스포비돈, (vii) 약 0.5% 내지 약 5%의 폼드 실리카, 및/또는 (viii) 약 1% 내지 약 15%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 3% 내지 약 10%의 크로스포비돈을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 1% 내지 약 5%의 폼드 실리카를 포함한다.

[0040] 특정 구현예에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 0.256% 내지 약 7.364%의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 (ii) 약 20.5%의 나트륨 케노데옥시콜레이트, (iii) 약 40.9%의 프로필 갈레이트, (iv) 약 6.833% 내지 약 18.903%의 만니톨, (v) 0% 내지 약 7.815%의 트리스 염기; (vi) 약 5.81%의 크로스포비돈, (vii) 약 1%의 폼드 실리카, 및 (viii) 약 2% 내지 약 10%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함한다.

[0041] 특정 구현예에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 0.256% 내지 약 7.364%의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 (ii) 약 20.5%의 나트륨 케노데옥시콜레이트, (iii) 약 40.9%의 프로필 갈레이트, (iv) 약 6.833% 내지 약 18.903%의 만니톨, (v) 0% 내지 약 7.815%의 트리스 염기; (vi) 약 5.81%의 크로스포비돈, (vii) 약 0.3% 내지 약 10%의 가교된 폴리알크릴산 중합체, (viii) 약 1%의 폼드 실리카, 및 (ix) 약 2% 내지 약 10%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함한다.

[0042] 특정 구현예에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 0.1 mg 내지 약 40 mg의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체; (ii) 약 75 mg 내지 약 125 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트, 및 (iii) 약 150 mg 내지 약 250 mg의 프로필 갈레이트를 포함한다.

[0043] 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 (iv) 약 40 mg 내지 약 125 mg의 만니톨, (v) 0 mg 내지 약 45 mg의 트리스 염기, (vi) 약 25 mg 내지 약 35 mg의 크로스포비돈, (vii) 약 1 mg 내지 약 10 mg의 폼드 실리카, 및 (viii) 약 20 mg 내지 약 30 mg의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 추가로 포함한다.

[0044] 특정 구현예에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 1.25 mg, 약 4.5 mg, 또는 약 36 mg의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체; (ii) 약 100 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트, (iii) 약 200 mg의 프로필 갈레이트,

(iv) 약 94.7 mg, 약 89.6 mg, 또는 약 51.8 mg의 만니톨, (v) 0 mg 내지 약 36.2 mg의 트리스 염기, (vi) 약 28.4 mg의 크로스포비돈, (vii) 약 4.9 mg의 폼드 실리카, 및 (viii) 약 24.4 mg의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함한다.

[0045] 특정 구현예에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 1 mg 내지 약 10 mg의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체; (ii) 약 50 mg 내지 약 150 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트, 및 (iii) 약 100 mg 내지 약 300 mg의 프로필 갈레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 (iv) 약 50 mg 내지 약 150 mg의 만니톨, (v) 0 mg 내지 약 50 mg의 트리스 염기 (vi) 약 10 mg 내지 약 45 mg의 크로스포비돈, (vii) 약 1 mg 내지 약 10 mg의 폼드 실리카, 및 (viii) 약 5 mg 내지 약 25 mg의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 추가로 포함한다.

[0046] 특정 구현예에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 4.5 mg의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체; (ii) 약 100 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트, (iii) 약 200 mg의 프로필 갈레이트, (iv) 약 101.8 mg 내지 약 138 mg, 약 88.1 mg 내지 약 124.3 mg, 또는 약 75 mg 또는 11.2 mg의 만니톨, (v) 0 mg 내지 약 36.2 mg의 트리스 염기, (vi) 0 mg, 약 1.5 mg, 또는 약 14.6 mg의 가교된 폴리아크릴산 중합체, (vii) 약 28.4 mg의 크로스포비돈, (viii) 약 4.9 mg의 폼드 실리카, 및 (ix) 약 12.2 mg 또는 24.4 mg의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함한다.

[0047] 특정 구현예에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 1 내지 약 15 mg의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체; (ii) 약 100 mg 내지 약 800 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트, 및 (iii) 약 200 mg 내지 약 1600 mg의 프로필 갈레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 300 mg 내지 약 400 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트 및 약 600 mg 내지 약 800 mg의 프로필 갈레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 만니톨, 트리스, 폼드 실리카, 및/또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 50 mg 내지 약 150 mg의 만니톨, 0 mg 내지 약 50 mg의 트리스 염기 약 10 mg 내지 약 45 mg의 크로스포비돈, 약 1 mg 내지 약 10 mg의 폼드 실리카, 및/또는 약 5 mg 내지 약 25 mg의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 가교된 폴리아크릴산 중합체를 추가로 포함한다.

[0048] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 장용 코트를 포함한다. 특정 구현예에서, 장용 코트는 메타크릴산 공중합체를 포함한다.

[0049] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 약 1:2의 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비를 포함한다.

[0050] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 트리스 염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 트리스 염기를 포함하지 않는다.

[0051] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 서열 번호: 2~10 또는 12~15 중 어느 하나를 포함하는 GLP-1 펩티드 유사체 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산암모늄 염)을 포함한다. 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:2 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산암모늄 염)을 포함한다. 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드는 서열 번호:2 및 이의 아세트산암모늄 염을 포함한다. 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드는 서열 번호:2의 아세트산암모늄 염을 포함한다.

[0052] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 고체 투여형이다.

[0053] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 정제, 경질 캡슐 또는 연질 캡슐의 형태이다.

[0054] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 즉시 방출, 장용 코팅된, 지속 방출 또는 지연 방출 조성물이다.

[0055] 본원에 제공된 약제학적 조성물의 특정 구현예에서 GLP-1 펩티드 유사체는 결장 근위부에서 흡수된다. 본원에 제공된 약제학적 조성물의 특정 구현예에서 GLP-1 펩티드 유사체는 소장 근위부에서 흡수된다. 본원에 제공된 약제학적 조성물의 특정 구현예에서 GLP-1 펩티드 유사체는 결장 근위부 및 소장 근위부에서 흡수된다.

[0056] 본원에 제공된 약제학적 조성물의 특정 구현예에서, 약제학적 조성물을 인간에게 투여하면 약 0.5% 내지 약 35%의 생체이용률이 얻어진다.

[0057] 본원에 제공된 약제학적 조성물의 특정 구현예에서, 약제학적 조성물의 투여는 100% 이상, 50% 이상, 25% 이상을 초과하지 않고, 반복하여 매일 투여할 때 감소하는 pK 변동성을 초래한다.

- [0058] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 봉해 시험 검정에서 약 5분 내지 약 100분의 봉해 시간을 갖는다.
- [0059] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 용해 시험 검정에서 약 10분 내지 약 500분의 용해 시간을 갖는다.
- [0060] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 2 그램 미만, 1.5 그램 미만, 1.0 그램 미만 또는 0.5 그램 미만이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 400 mg 내지 약 500 mg이다.
- [0061] 특정 구현예에서, 혈당 조절을 개선하는 방법은 본원에 제공된 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0062] 특정 구현예에서, 고혈당 또는 인슐린 방출 장애에 의해 유발되거나 특정 지워진 질병 또는 질환을 치료하거나 예방하는 방법은 본원에 제공된 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0063] 특정 구현예에서, 당뇨병을 치료하거나 예방하는 방법은 본원에 제공된 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 당뇨병은 제2형 당뇨병이다.
- [0064] 특정 구현예에서, 체중을 감소시키는 방법은 본원에 제공된 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0065] 특정 구현예에서, 체지방을 감소시키는 방법은 본원에 제공된 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0066] 특정 구현예에서, 비만을 치료하는 방법은 본원에 제공된 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0067] 특정 구현예에서, 과잉 체중에 의해 유발되거나 특정 지워진 질병 또는 질환을 치료하거나 예방하는 방법은 본원에 제공된 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0068] 특정 구현예에서, 체중을 관리하는 방법은 본원에 제공된 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0069] 특정 구현예에서, 지질 산화를 증가시키는 방법은 본원에 제공된 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0070] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, 대상체는 당뇨병이 있다. 특정 구현예에서, 당뇨병은 제2형 당뇨병이다.
- [0071] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, 대상체의 식욕이 감소된다.
- [0072] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 투여된다.
- [0073] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0074] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물을 제조하는 방법은 GLP-1 펩티드 유사체, 나트륨 케노데옥시 콜레이트 및 프로필 갈레이트를 경구 약제학적 조성물로 배합하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0075] 도 1a는 서열 번호:3에 대한 화학 구조, 화학식 및 분자량을 나타낸다.
- 도 1b는 서열 번호:4에 대한 화학 구조, 화학식 및 분자량을 나타낸다.
- 도 1c는 서열 번호:5에 대한 화학 구조, 화학식 및 분자량을 나타낸다.
- 도 1d는 서열 번호:6에 대한 화학 구조, 화학식 및 분자량을 나타낸다.
- 도 1e는 서열 번호:7에 대한 화학 구조, 화학식 및 분자량을 나타낸다.
- 도 1f는 서열 번호:8에 대한 화학 구조, 화학식 및 분자량을 나타낸다.
- 도 1g는 서열 번호:9에 대한 화학 구조, 화학식 및 분자량을 나타낸다.

도 1h는 서열 번호:2(MEDI7219)에 대한 화학 구조, 화학식 및 분자량을 나타낸다.

도 1i는 서열 번호:10에 대한 화학 구조, 화학식 및 분자량을 나타낸다.

도 1j는 세마글루타이드(semaglutide, 서열 번호:11)에 대한 화학 구조, 화학식 및 분자량을 나타낸다.

도 1k는 서열 번호:12에 대한 화학 구조, 화학식 및 분자량을 나타낸다.

도 1l은 서열 번호:13에 대한 화학 구조, 화학식 및 분자량을 나타낸다.

도 1m는 서열 번호:14에 대한 화학 구조, 화학식 및 분자량을 나타낸다.

도 1n은 서열 번호:15에 대한 화학 구조, 화학식 및 분자량을 나타낸다.

도 2는 (A) 판크레아틴을 사용한 모의 장액의 존재 하의 GLP-1 펩티드 유사체 및 세마글루타이드의 시험관내 안정성 및 (B) 서열 번호:2(MEDI7219), 서열 번호:6 및 세마글루타이드(서열 번호:11)에 대한 생체내 농도 대 시간 프로파일을 도시한다. (실시에 6 참조.)

도 3은 다양한 pH에서 프로필 갈레이트, 나트륨 케노데옥시콜레이트 및 서열 번호:2(MEDI7219)의 용해도를 도시한다. (실시에 9 참조.)

도 4는 경구 GLP-1 펩티드 유사체 제형의 개발을 위해 시험된 정제 제조 방법의 예시적인 흐름도를 도시한다. (실시에 26 참조.)

도 5는 (A) 달성된 정도 값 및 정제의 두께와의 관련성, (B) 달성된 봉해 시간 및 정제의 두께와의 관련성, 및 (C) 코팅되지 않은 정제의 전형적인 용해 프로파일을 도시한다. (실시에 26 참조.)

도 6은 2개의 10 mg 활성 약제학적 성분(active pharmaceutical ingredient; API) 함량 정제 제형: 경구 인텔리캡(IntelliCap)[®] 캡슐 내의 정제 및 내산성 캡슐 내의 경구 정제에 대한 농도 대 시간 프로파일을 도시한다 (실시에 12 참조).

도 7은 5 mg 및 10 mg 활성 약제학적 성분(API) 함량 정제 제형에 대한 정제 제형의 농도 대 시간 프로파일을 도시한다. (실시에 12 참조.)

도 8은 두 번째 개 연구에서 그룹 3(소장) 및 그룹 4(결장)의 정제 제형에 대한 농도 대 시간 프로파일을 도시한다. (실시에 12 참조.)

도 9는 표 7의 그룹 2로부터의 정제에 대한 반복 투여 설계를 도시한다. (실시에 14 참조.)

도 10은 5일까지 반복 정제 용량에 대한 서열 번호:2(MEDI7219) 농도를 도시한다. (실시에 14 참조.)

도 11은 예시적인 정제 조성물의 용해 프로파일을 도시한다. (실시에 25 참조.)

도 12는 나트륨 케노데옥시콜레이트 및 프로필 갈레이트를 함유하는 장용 코팅된 정제에 대한 임상 제형 설계 스페이스(design space) 및 범위를 도시한다. (실시에 24 참조.)

도 13은 나트륨 케노데옥시콜레이트 및 프로필 갈레이트를 함유하는 추가의 장용 코팅된 정제에 대한 임상 제형 설계 스페이스 및 범위를 도시한다. (실시에 24 참조.)

도 14는 나트륨 카프레이트를 함유하는 장용 코팅된 정제에 대한 임상 제형 설계 스페이스 및 범위를 도시한다. (실시에 28 참조.)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0076] 본원에 나타내고 기재된 특정한 구현에는 예시이며, 어떤 방식으로든 출원의 범위를 다르게 제한하려는 것이 아님이 이해되어야 한다.

[0077] 본원에 나타난 공개 특허, 특허 출원, 웹사이트, 회사명, 및 과학 문헌은 각각이 구체적이고 개별적으로 참조로 포함됨을 나타낸 것과 동일한 정도로 이의 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본원에 인용된 임의의 참고문헌 및 본 명세서의 구체적 교시 간 임의의 상충은 후자가 우선으로 해결되어야 한다. 마찬가지로, 단어 또는 구문의 당 분야에서 이해되는 정의 및 본 명세서에서 구체적으로 교시되는 단어 또는 구문의 정의 간 임의의 상충은 후자가 우선으로 해결되어야 한다.

[0078] I. 정의

[0079] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단수 형태("a", "an" 및 "the")는, 내용이 명백히 다르게 지시하지 않는 한, 이들이 지칭하는 용어의 복수 형태도 구체적으로 포함한다. 이와 같이, 하나("a" 또는 "an"), "하나 이상" 및 "적어도 하나"라는 용어는 본원에서 상호 교환적으로 사용될 수 있다.

[0080] "약"이라는 용어는 본원에서 사용되어 대략, 그 영역의, 거의, 또는 근처를 의미한다. "약"이라는 용어가 수치 범위와 함께 사용되는 경우, 이는 나타난 수치 값 초과 및 미만으로 경계를 연장하여 그 범위를 수식한다. 일반적으로, 달리 언급되지 않는 한, "약"이라는 용어는 본원에서 사용되어 언급된 값 초과 및 미만의 수치 값을 20%의 분산으로 수식한다.

[0081] 또한, 본원에서 사용되는 경우 "및/또는"은 다른 것을 포함하는 또는 포함하지 않는 2개의 명시된 특성 또는 성분 각각의 구체적 개시로서 간주되어야 한다. 따라서, 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 문구에서 사용되는 "및/또는"이라는 용어는 "A 및 B", "A 또는 B", "A"(단독), 및 "B"(단독)를 포함하려는 것이다. 마찬가지로, "A, B 및/또는 C"와 같은 문구에서 사용되는 "및/또는"이라는 용어는 각각의 다음 양태: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독)를 포괄하려는 것이다.

[0082] 본원에서 용어 "포함하는(comprising)"과 함께 양태가 설명되는 어디든지, "이루어지는(consisting of)" 및/또는 "본질적으로 이루어지는(consisting essentially of)"의 관점에서 설명된 달리 유사한 양태가 또한 제공되는 것으로 이해된다. 특정 아미노산 서열을 "포함하는" 펩티드는 그 아미노산 서열을 함유하는 펩티드를 나타내며, 여기서 펩티드는 추가 아미노산 또는 아미노산 서열에 대한 다른 변형을 함유하거나 함유하지 않을 수 있다. 특정 아미노산 서열로 "이루어지는" 펩티드는 그 아미노산 서열만을 함유하고 추가 아미노산 또는 아미노산 서열에 대한 다른 변형을 함유하지 않는 펩티드를 나타낸다. 특정 아미노산 서열로 "이루어지는" 아미노산 서열을 "포함하는" 펩티드는 그 아미노산 서열을 함유하고 추가 아미노산을 함유하지 않는 펩티드를 나타내지만; 펩티드는 아미노산 서열에 대한 다른 변형(예를 들어, 아실 모이어티 또는 팔미토일 모이어티)을 포함할 수 있다.

[0083] 본원에 사용된 기술 및 과학 용어는, 달리 정의되지 않는 한, 본 출원이 속하는 분야의 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다. 당업자에게 공지된 다양한 방법론 및 재료는 본원에 언급된다. 펩티드 합성의 일반적인 원리를 설명하는 표준 참조 연구(standard reference work)는 문헌(참조: W. C. Chan and P. D. White., "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach", Oxford University Press, Oxford (2004))을 포함한다. 또한, 문헌(참조: Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press)은 숙련가에게 본 개시내용에 사용되는 많은 용어의 일반적인 사전을 제공한다.

[0084] 단위, 접두어 및 기호는 이의 국제 단위 체계(SI) 허용 형태로 표시된다. 수치 범위는 범위를 정의하는 수를 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 아미노산 서열은 왼쪽에서 오른쪽으로 아미노에서 카복시 배향으로 기재된다. 본원에 제공되는 제목은 본 개시의 다양한 양태를 제한하지 않으며, 전체로서 명세서를 참조하여 포함될 수 있다. 따라서, 바로 아래에서 정의되는 용어는 명세서의 그 전문을 참조하여 보다 상세히 정의된다.

[0085] "펩티드", "폴리펩티드", "단백질" 및 "단백질 단편"이라는 용어는 2개 이상의 아미노산 잔기의 중합체를 나타내도록 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. 용어는 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공 화학 모사체인 아미노산 중합체뿐만 아니라 자연 발생 아미노산 중합체 및 비-자연 발생 아미노산 중합체에도 적용된다. "펩티드"라는 용어는 번역 후 또는 합성 후 변형, 예를 들어, 글리코실화, 아세틸화, 인산화, 아미드화, 공지된 보호기/차단기에 의한 유도체화, 단백질분해적 분해성 절단, 또는 비-자연 발생 아미노산에 의한 변형을 겪은 펩티드를 추가로 포함한다. "펩티드"는 반감기를 증가시키기 위해 Fc 도메인 또는 알부민 도메인과 같은 추가 성분을 포함하는 융합 펩티드의 일부일 수 있다. 본원에 기재된 펩티드는 또한 다수의 상이한 방식으로 유도체화될 수 있다.

[0086] "아미노산"이라는 용어는 자연 발생 및 합성 아미노산뿐만 아니라 자연 발생 아미노산과 유사하게 기능하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모사체를 나타낸다. 자연 발생 아미노산은 유전 코드에 의해 인코딩되는 것뿐만 아니라 이후 변형되는 아미노산, 예를 들어, 하이드록시프롤린, 감마-카복시글루타메이트, 및 O-포스포세린이다. 아미노산 유사체는 자연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학 구조, 예를 들어, 수소에 결합된 알파 탄소, 카복실기, 아미노기, 및 R기를 갖는 화합물, 예를 들어, 호모세린, 노르류신, 메티오닌 설폭사이드, 메티오닌 메틸 설포늄을 나타낸다. 이러한 유사체는 변형된 R기를 가질 수 있거나(예를 들어, 노르류신) 또는 변형된 펩티드 골

격을 가질 수 있지만, 자연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학 구조를 보유한다. 아미노산 모사체는 아미노산의 일반 화학 구조와 상이한 구조를 갖지만, 자연 발생 아미노산과 유사하게 기능하는 화학적 화합물을 나타낸다. "아미노산" 및 "아미노산 잔기"라는 용어는 전체에 걸쳐 상호 교환적으로 사용된다.

- [0087] "단리된"이라는 용어는 펩티드 또는 핵산이 일반적으로 본 개시에 따른 것일 수 있는 상태를 나타낸다. 단리된 펩티드 및 단리된 핵산은 이의 자연 환경, 또는 이러한 제도가 *시험관내* 또는 *생체내*에서 실시되는 재조합 DNA 기술에 의한 것인 경우 그것이 제조되는 환경(예를 들어, 세포 배양)에서 발견되는 다른 펩티드 또는 핵산과 같은 자연적으로 연합된 물질이 없거나 실질적으로 없을 것이다. 펩티드 및 핵산은 희석제 또는 보조제와 함께 제형화될 수 있으며 여전히 실제로 단리될 수 있으며, 예를 들어 펩티드는 면역분석법에서의 사용을 위해 미량역가관을 코팅하는 데 사용되는 경우 일반적으로 젤라틴 또는 다른 담체와 혼합되거나, 또는 진단 또는 치료법에 사용될 때 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 혼합될 것이다.
- [0088] "재조합" 펩티드는 재조합 DNA 기술을 통해 생성된 펩티드를 나타낸다. 숙주 세포에서 발현된 재조합적으로 생성된 펩티드는 임의의 적합한 기술에 의해 분리되거나, 분별되거나, 또는 부분적으로 또는 실질적으로 정제된 원상태 또는 재조합 폴리펩티드와 같이, 본 개시의 목적상 단리된 것으로 간주된다.
- [0089] 본원에 제공된 펩티드를 지칭할 때, "단편", "유사체", "유도체" 또는 "변이체"라는 용어는 상응하는 원상태 펩티드, 예를 들어 GLP-1의 적어도 일부 활성을 갖는 임의의 펩티드를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "GLP-1 펩티드 유사체"라는 용어는 GLP-1의 적어도 일부 활성, 예를 들어, GLP-1 수용체에 대한 결합을 갖는 펩티드를 나타낸다. "유사체", "유도체" 또는 "변이체" 펩티드는 화학적 변형, 예를 들어, 주요 펩티드 사슬의 합성 후 추가적인 화학적 조작을 비롯한, 대사 안정성을 개선하고자 하는 화학적 변형을 함유할 수 있다. 조작의 예는 락탐화(lactamization), 이황화 브릿지 폐쇄, 지질화 및/또는 폐길화를 포함한다.
- [0090] "지질 변형된 아미노산" 및 "지질화된 아미노산"이라는 용어는 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 지질 모이어티가 부착된 아미노산, 전형적으로 라이신 또는 시스테인을 나타낸다. "지질화된 폴리펩티드", "지단백질" 등과 같은 용어는 하나 이상의 지질 변형된 아미노산을 포함하는 펩티드 또는 폴리펩티드를 나타낸다. 지질, 지질 모이어티 및 링커의 대표예는 WO 2016/198555(예를 들어, 그 안의 도 1 참조)에서 제공된다.
- [0091] 본원에 사용된 바와 같이, "단백분해적 분해"는 일반적으로 효소에 의한 펩티드 결합의 가수분해에 의해 야기되는, 펩티드를 더 작은 펩티드 또는 심지어 아미노산으로 분해하는 것을 의미한다. "조성물" 또는 "약제학적 조성물"이라는 용어는 예를 들어, 치료가 필요한 대상체에게 투여하기 위한 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 본원에 제공된 펩티드 또는 폴리펩티드를 함유하는 조성물을 나타낸다.
- [0092] 단백질분해적 분해에 "실질적으로 내성이 있는" 지질화된 펩티드는, 예를 들어, 효소가 소정 시기 동안 일반적으로 활성이 있는 조건(예를 들어, 적합한 pH, 온도, 다른 환경 조건)에서 효소에 대한 노출 후 적어도 약 50% 온전히 유지될 수 있다. 본원에서 제공되는 지질화된 펩티드는 적어도 4시간, 적어도 8시간, 적어도 12시간, 적어도 24시간, 적어도 36시간, 적어도 48시간, 적어도 72시간, 적어도 96시간, 적어도 120시간, 적어도 144시간, 적어도 168시간, 적어도 192시간, 적어도 216시간, 적어도 240시간, 또는 약 36시간 내지 약 240시간, 약 48시간 내지 240시간, 약 72시간 내지 약 240시간, 약 96시간 내지 약 240시간, 약 120시간 내지 약 240시간, 약 144시간 내지 약 240시간, 약 168시간 내지 약 240시간, 약 192시간 내지 약 240시간, 또는 약 216시간 내지 약 240시간의 기간 동안 단백질분해적 분해에 실질적으로 내성이 있을 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 약 60%의 지질화된 펩티드는 효소가 소정 시기 동안 일반적으로 활성이 있는 조건에서 효소에 대한 노출 후 온전하게 유지되며, 예를 들어, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.1%, 적어도 약 99.2%, 적어도 약 99.3%, 적어도 약 99.4%, 적어도 약 99.5%, 적어도 약 99.6%, 적어도 약 99.7%, 적어도 약 99.8%, 적어도 약 99.9%, 또는 적어도 약 100%의 지질화된 펩티드는 효소가 소정 시기 동안 일반적으로 활성이 있는 조건에서 효소에 대한 노출 후 온전하게 유지된다.
- [0093] "약제학적 조성물"이라는 용어는 예를 들어, 치료를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 인간 대상체에게 투여하기 위한 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 본원에 제공된 GLP-1 작용제 펩티드를 함유하는 조성물을 나타낸다.
- [0094] "약제학적으로 허용되는"이라는 용어는 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성 또는 다른 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과의 접촉에 적합한 조성물을 나타낸다.
- [0095] "약제학적으로 허용되는 담체"라는 용어는 지질화된 펩티드의 생물학적 활성의 효과를 방해하지 않는 하나 이상

의 비독성 물질을 나타낸다.

- [0096] "유효량"은 본원에 제공된 펩티드 또는 제형의 양이며, 단일 용량으로 또는 시리즈의 일부로서 대상체에게 투여하는 것이 치료에 효과적이며, 즉, 질병 또는 장애(또는 이의 하나 이상의 증상)의 중증도를 감소시키거나, 이러한 질병 또는 장애의 하나 이상의 증상을 향상시키거나, 이러한 질병 또는 장애의 진행을 예방하거나, 이러한 질병 또는 장애의 퇴행을 야기하거나, 또 다른 요법의 치료 효과(들)를 강화시키거나 개선시키는 데 효과적이다.
- [0097] "대상체"라는 용어는 본원에 제공된 펩티드로 치료할 필요가 있는 임의의 대상체, 특히 포유동물 대상체를 의미한다. 포유동물 대상체는 인간, 개, 고양이, 기니피그, 토끼, 랫트, 마우스, 말, 우과(cattle), 곰, 소(cow), 유인원, 원숭이, 오랑우탄 및 침팬지 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일 양태에서, 대상체는 인간 대상체이다.
- [0098] 본원에 사용된 바와 같이, "이를 필요로 하는 대상체"는 치료가 바람직한 개체, 예를 들어, 고혈당 또는 인슐린 방출 장애로 유발되거나 특징 지워진 질환을 갖는 대상체, 당뇨병(예를 들어, 제2형 당뇨병)이 있는 대상체, 체중 또는 체지방 손실, 체중 또는 체지방 유지를 용이하게 하거나 특정 기간 동안의 체중 증가를 예방 또는 최소화하는 것이 바람직한 비만 대상체 또는 비만이 되기 쉬운 대상체를 나타낸다.
- [0099] "치료하는(treating)" 또는 "치료(treatment)" 또는 "치료하기 위한(to treat)"과 같은 용어는 진단된 병리학적 상태 또는 장애의 진행을 치료 및/또는 중단시키는 치료적 조치를 나타낸다. "예방하는(preventing)"과 같은 용어는 표적화된 병리학적 상태 또는 장애의 발생을 예방하고 그리고/또는 둔화시키는 예방적(prophylactic) 또는 예방(preventative) 조치를 나타낸다. 따라서, 치료가 필요한 이들은 이미 질병 또는 질환이 있는 이들을 포함한다. 예방이 필요한 이들은 질병 또는 질환에 취약한 이들 및 질병 또는 질환이 예방되어야 하는 이들을 포함한다. 예를 들어, 과잉 체중으로 유발되거나 특징 지워진 질병 또는 질환을 갖는 "환자를 치료하는"이라는 구절은 대상체가 더 이상 불편함 및/또는 이로 인한 변경된 기능을 겪지 않는 정도로 질병 또는 질환의 중증도를 감소시키는 것을 나타낸다. 과잉 체중으로 유발되거나 특징 지워진 질병 또는 질환을 "예방하는"이라는 구절은 질병 또는 질환 가능성을 감소시키고 그리고/또는 질병 또는 질환의 발생을 감소시키는 것(예를 들어, 치료되지 않은 환자와 비교하여 발생의 상대적 감소)을 나타낸다.
- [0100] "중증도를 감소시키는"과 같은 용어는 진단된 병리학적 상태 또는 장애의 증상을 늦추거나 완화시키는 치료적 조치를 나타낸다. 예를 들어, 당뇨병의 "중증도를 감소시키는"이라는 구절은 질병의 중증도를 감소시키는 것(예를 들어, 치료되지 않은 환자와 비교할 때 증상의 감소 또는 포도당 제어의 증가)을 나타낸다.
- [0101] **II. GLP-1 펩티드 유사체**
- [0102] 경구로 투여될 수 있는 GLP-1 펩티드 유사체가 본원에 제공된다. GLP-1 펩티드 유사체는 GLP-1의 적어도 일부 활성, 예를 들어, GLP-1 수용체와의 결합을 갖는 펩티드이다. GLP-1 (7-36)의 원상태 아미노산 서열은 HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR (서열 번호:1)이다.
- [0103] 경구 투여를 위한 예시적인 GLP-1 펩티드 유사체는 WO 2015/086686 및 WO 2016/198544에 제공되어 있으며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0104] 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체이다. 예시적인 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체는 표 1에 제공된다.

표 1

예시적인 지질화된 GLP-1 펩티드 유사체

서열 번호	지질화된 GLP-1 펩티드 유사체
2	유리-H-[AIB]-EGS-[α MePhe]-TSDV-[α MeSer]-SK[(PEG) ₂]- γ E-라우로일]-LEGEAA-[α MeLys]-E-[α MePhe]-IAK[(PEG) ₂]- γ E-라우로일]-VVEGG-아미드 (도 1h)
3	유리-H-[AIB]-EGS-[α MePhe]-TSDV-[α MeSer]-S-[α MePhe]-LEGEAAK[(PEG) ₂]- γ E-스테아레이트]-E-[α MePhe]-IA-[α MePhe]-VV-[α MeLys]-GG-아미드 (도 1a)
4	유리-H-[AIB]-EGS-[α MePhe]-TSDV-[α MeSer]-S-[α MePhe]-LEGEAAK[(PEG) ₂]- γ E-스테아레이트]-EFIA-[α MePhe]-VV-[α MeLys]-GG-아미드 (도 1b)
5	유리-H-[AIB]-EGS-[α MePhe]-TSDVSK[(PEG) ₂]- γ E-라우로일]-YLEGEAA-[α MeLys]-EFIK[(PEG) ₂]- γ E-라우로일]-VVEGG-아미드 (도 1c)
6	유리-H-[AIB]-EGS-[α MePhe]-TSDV-[α MeSer]-SK[(PEG) ₂]- γ E-라우로일]-LEGEAA-[α MeLys]-EFIK[(PEG) ₂]- γ E-라우로일]-VVEGG-아미드 (도 1d)
7	유리-H-[AIB]-EGS-[α MePhe]-TSDVSK[(PEG) ₂]- γ E-라우로일]-YLEGEAA-[α MeLys]-EFIK[(PEG) ₂]- γ E-라우로일]-VEGG-아미드 (도 1e)
8	유리-H-[AIB]-EGS-[α MePhe]-TSDK[(PEG) ₂]- γ E-라우로일]-SSYLEGEAA-[α MeLys]-EFIK[(PEG) ₂]- γ E-라우로일]-WVVEGG-아미드 (도 1f)
9	유리-H-[AIB]-EGS-[α MePhe]-TSDV-[α MeSer]-SYK[(PEG) ₂]- γ E-라우로일]-EGEAA-[α MeLys]-EFIK[(PEG) ₂]- γ E-라우로일]-VVEGG-아미드 (도 1g)
10	유리-H-[AIB]-EGS-[α MePhe]-TSDV-[α MeSer]-SK[(PEG) ₂]- γ E-팔미토일]-LEGEAA-[α MeLys]-E-[α MePhe]-IAK[(PEG) ₂]- γ E-팔미토일]-VVEGG-아미드 (도 1i)
12	유리-H-(Aib)2-EG-(S)5-(α -MeF)6-TSDV10-(α -MeS)11-S-K(ϵ -(PEG)2-(PEG)2- γ E-라우로일)13-LE15 G-(E)17-AA-(α -MeK)20 E-(Tyr(OMe)22 IA-K(ϵ -(PEG)2-(PEG)2- γ E-라우로일)25-(V)26-V-(E)28-G-(G)30-아미드 (도 1k)
13	유리-H-(Aib)2-EG-(S)5-(α -MeF)6-TSDV10-(α -MeS)11-S-K(ϵ -(PEG)2-(PEG)2- γ E-라우로일)13-LE15 G-(E)17-AA-(α -MeK)20 E-(Nle)22 IA-K(ϵ -(PEG)2-(PEG)2- γ E-라우로일)25-(V)26-V-(E)28-G-(G)30-아미드 (도 1l)
14	유리-H-(Aib)2-EG-(S)5-(α -MeF)6-TSDV10-(α -MeS)11-S-K(ϵ -(PEG)2-(PEG)2- γ E-미리스토일)13-LE15 G-(E)17-AA-(α -MeK)20 E-(α -MeF)22 IA-K(ϵ -(PEG)2-(PEG)2- γ E-미리스토일)25-(V)26-V-(E)28-G-(G)30-아미드 (도 1m)
15	유리-H-(Aib)2-EG-(S)5-(α -MeF)6-TSDV10-(α -MeS)11-S-K(ϵ -(PEG)2-(PEG)2- γ E-스테아로일)13-LE15 G-(E)17-AA-(α -MeK)20 E-(α -MeF)22 IA-K(ϵ -(PEG)2-(PEG)2- γ E-스테아로일)25-(V)26-V-(E)28-G-(G)30-아미드 (도 1n)

[0105]

[0106] 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:3의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산염 염)을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:3의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산염염)으로 이루어진다.

[0107] 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:4의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산염 염)을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:4의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산염염)으로 이루어진다.

[0108] 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:5의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산염 염)을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:5의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산염염)으로 이루어진다.

[0109] 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:6의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산염 염)을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:6의 지질화된 펩티드 또는 이의 염

(예를 들어, 아세트산암모늄 염)으로 이루어진다.

- [0110] 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:7의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산암모늄 염)을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:7의 지질화된 펩티드 이의 염(예를 들어, 아세트산암모늄 염)으로 이루어진다.
- [0111] 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:8의 지질화된 펩티드 이의 염(예를 들어, 아세트산암모늄 염)을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:8의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산암모늄 염)으로 이루어진다.
- [0112] 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:9의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산암모늄 염)을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:9의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산암모늄 염)으로 이루어진다.
- [0113] 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:2의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산암모늄 염)을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:2의 지질화된 펩티드 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219)을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:2의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산암모늄 염)으로 이루어진다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:2의 지질화된 펩티드 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219)으로 이루어진다.
- [0114] 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:10의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산암모늄 염)을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:10의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산암모늄 염)으로 이루어진다.
- [0115] 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:12의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산암모늄 염)을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:12의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산암모늄 염)으로 이루어진다.
- [0116] 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:13의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산암모늄 염)을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:13의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산암모늄 염)으로 이루어진다.
- [0117] 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:14의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산암모늄 염)을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:15의 지질화된 펩티드 또는 이의 염(예를 들어, 아세트산암모늄 염)으로 이루어진다.
- [0118] 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체는 합성 펩티드이다.
- [0119] 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는 지질화된다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는 이지질화된다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는 2개의 지질화된 라이신을 함유한다. 지질화된 펩티드의 제조 방법은 본원에 추가로 기재되어 있다.
- [0120] 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))은 단백분해적 분해에 실질적으로 내성이 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서 GLP-1펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는 DPP-IV, 네프릴리신, α -키모트립신, 플라스민, 트롬빈, 칼리크레인, 트립신, 엘라스타아제 및/또는 펩신 분해에 실질적으로 내성이 있다.
- [0121] 일부 구현예에서 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는 상응하는 비-지질화된 펩티드와 비교하여 적어도 실질적으로 동일한 수용체 효능을 유지한다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는 상응하는 비-지질화된 펩티드와 비교하여 적어도 실질적으로 동일한 수용체 선택성을 유지한다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는 상응하는 비-지질화된 펩티드와 비교하여 적어도 실질적으로 동일한 수용체 효능 및 선택성을 유지한다.
- [0122] GLP-1 펩티드 유사체의 생물학적 활성은, 예를 들어, 펩티드가 수용체(예를 들어, GLP-1 수용체)를 활성화시키는 능력을 평가함으로써 평가될 수 있다. 이러한 수용체의 펩티드 활성화는 기능적 활성 검정에서 측정될 수 있

는 cAMP 2차 메신저의 다운스트림 축적을 초래한다. 이와 같이, 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는 cAMP 검정에서 200 pM 미만, 100 pM 미만, 50 pM 미만, 25 pM 미만, 20 pM 미만, 15 pM 미만, 10 pM 미만, 5 pM 미만 또는 4 pM 미만의 EC50으로 나타낸 바와 같이 GLP-1 수용체에서 *시험관내* 효능을 나타낸다. 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는, 예를 들어, 그 전문이 본원에 참조로 포함된, WO 2016/198544에 기재된 1차 검정을 사용하여 cAMP 검정에서 약 3.9 pM의 EC50으로 나타낸 바와 같이 GLP-1 수용체에서 *시험관내* 효능을 나타낸다. 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는, 예를 들어, 그 전문이 본원에 참조로 포함된, WO 2016/198544에 기재된 바와 같은 INS1e 검정을 사용하여 cAMP 검정에서 약 116 pM의 EC50으로 나타낸 바와 같이 GLP-1 수용체에서 *시험관내* 효능을 나타낸다.

[0123] **III. 지질화된 펩티드의 제조 방법**

[0124] 펩티드에 대한 지질 및 지질 모이어티의 다양한 부착 방법이 공지되어 있지만, 적어도 하나의 대표적인 지질화된 펩티드의 제조 방법이 본원에 제공된다.

[0125] 특정 구현예에서, 지질화된 펩티드는 C-말단 카복사마이드로서, 예컨대 NovaSyn® TGR 수지 상에 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 아미노산(천연 및 비천연 모두)은, 예컨대 NMP 중 HCTU/DIPEA를 사용하여, 상온에서 커플링되어 아세트산 무수물 및 피리딘 용액으로 잔여 작용성을 캡핑할 수 있다. 이러한 방법에서, N-Fmoc기는 상온에서 DMF 중 피페리딘(20% v/v)을 사용하여 탈차단되고 C-말단 잔기는 N-Boc-보호된 형태, 예를 들어 Boc-His(Trt)-OH 또는 Boc-Tyr(tBu)-OH 또는 동등물로서 도입될 수 있다. 지질화 위치(들)에서, Fmoc-Lys(Mmt)-OH는 자동화된 어셈블리 동안 펩티드 골격 내로 도입될 수 있고, 종료 시 Mmt 보호기(들)는 1% TFA, 2% TIPS, DCM(10 x 1분, 20.0 mL/g)을 이용한 합성 수지의 처리에 의해 수동으로 그리고 선택적으로 제거될 수 있다. 산성화된 수지는, 예컨대 5% DIPEA/NMP로 켄칭될 수 있고, 노출된 라이신 아미노-작용부(들)는 펩티드 절단 전에 요구되는 바에 따라 아실화, 페길화 또는 지질화될 수 있다.

[0126] 조질의 펩티드는 적합한 절단 카테일을 이용한 처리에 의해 수지 지지체로부터 절단될 수 있다. 특정 구현예에서, 카테일은 진탕(상온에서 3 x 1시간)하며 TFA(95% v/v), TIPS(2.5% v/v) 및 물(2.5% v/v)로 구성된다. 절단 분취물이 조합되고, 회전 증발에 의해 농축되고, 저온 디에틸 에테르의 첨가에 의해 침전되어, 원심분리에 의해 고체를 분리할 수 있다. 조질의 펩티드는 건조 질소 흐름 하에 건조되고, 적합한 수성 완충액 중에 재구성되고 크로마토그래피 정제 전에 여과될 수 있다.

[0127] 조질의 모노-지질화된 펩티드는 아세트산/아세토니트릴/물(1:5:50 v/v)의 용액 중에 용해되고 여과될 수 있다. 조질의 여액은, 예컨대 210 nm에서 UV 흡광에 의해 모니터링하며 Varian SD-1 PrepStar 이원 펌프 시스템을 사용하여 30분에 걸쳐 물(0.1% TFA v/v) 중 10~70%, 15~80% 또는 20~90% MeCN(0.1% TFA v/v)의 선형 용매 구배로 용출하며 애질런트 폴라리스(Agilent Polaris) C8-A 정지상(21.2 x 250 mm, 5마이크론)에 걸쳐 크로마토그래피가 수행될 수 있다. 이어서 펩티드-함유 분획이 풀링되고, 냉동되고(드라이-아이스/아세톤) 동결건조될 수 있다.

[0128] 조질의 비스-지질화된 펩티드는, 예컨대 0.1 M 암모늄 바이카보네이트 용액(1:5 아세토니트릴/물 v/v, pH 8.0) 중 용해되고 여과될 수 있다. 조질 여액은, 예컨대 210 nm에서 UV 흡광에 의해 모니터링하며 Varian SD-1 PrepStar 이원 펌프 시스템을 사용하여 30분에 걸쳐 A 대비 20~90% B의 선형 용매 구배로 용출하며 Waters X-Bridge C18 정지상(19.0 x 250 mm, 5마이크론)에 걸쳐 크로마토그래피가 수행될 수 있다. (A = 수중 0.1 M 암모늄 바이카보네이트, B = 1:2 물/아세토니트릴 중 0.1 M 암모늄 바이카보네이트). 이어서 펩티드-함유 분획이 풀링되고, 냉동되고(드라이-아이스/아세톤) 동결건조될 수 있다.

[0129] 펩티드 서열은 서열 번호:2에 제공된 것과 같은 GLP-1 유사체 서열일 수 있다. 지질 또는 지질 모이어티는 비제한적으로 다음을 포함하는, 본원에 개시된 바와 같은 임의의 것일 수 있다: K(ε-(PEG)₂-(PEG)₂-γE-스테아레이트); K(ε-γE-팔미토일); K(ε-(PEG)₂-(PEG)₂-γE-스테아레이트); K(γE-팔미토일); K(ε-(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-스테아로일); K(ε-γE-라우로일); K(ε-γE-γE-라우로일); K(ε-γE-γE-γE-라우로일); K(ε-Ahx-라우로일); K(ε-Ahx-Ahx-라우로일); K(ε-Ahx-Ahx-Ahx-라우로일); K(ε-(PEG)₂-라우로일); K(ε-(PEG)₂-(PEG)₂-라우로일); K(ε-(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-라우로일); K(ε-γE-12-(4-카복시페녹시)도데카노일); K(ε-γE-γE-12-(4-카복시페녹시)도데카노일); K(ε-γE-γE-γE-12-(4-카복시페녹시)도데카노일); K(ε-Ahx-12-(4-카복

시페녹시)도데카노일); K(ϵ -Ahx-Ahx-12-(4-카복시페녹시)도데카노일); K(ϵ -Ahx-Ahx-Ahx-12-(4-카복시페녹시)도데카노일); K(ϵ -(PEG)₂-12-(4-카복시페녹시)도데카노일); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-12-(4-카복시페녹시)도데카노일); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-12-(4-카복시페녹시)도데카노일); K(ϵ - γ E-스테아로일); K(ϵ - γ E- γ E-스테아로일); K(ϵ - γ E- γ E- γ E-스테아로일); K(ϵ -Ahx-스테아로일); K(ϵ -Ahx-Ahx-스테아로일); K(ϵ -Ahx-Ahx-Ahx-스테아로일); K(ϵ -(PEG)₂-스테아로일); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-스테아로일); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-스테아로일); K(ϵ - γ E-스테아레이트); K(ϵ - γ E- γ E-스테아레이트); K(ϵ - γ E- γ E- γ E-스테아레이트); K(ϵ -Ahx-스테아레이트); K(ϵ -Ahx-Ahx-스테아레이트); K(ϵ -Ahx-Ahx-Ahx-스테아레이트); K(ϵ -(PEG)₂-스테아레이트); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-스테아레이트); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-스테아레이트), 및 이의 임의의 조합.

IV. 합성 펩티드의 제조 방법

또한 합성 펩티드의 제조 방법이 제공된다.

일부 구현예에서, 방법은 적합하게는 치환을 위해 펩티드에서 적어도 하나의 원상태 아미노산 잔기를 식별하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 방법은 적합하게는 치환을 위해 펩티드에서 적어도 2개의 원상태 아미노산 잔기를 식별하는 단계를 포함한다. 이어서 알파-메틸 작용화된 아미노산이 식별된 원상태 아미노산 잔기에 대해 치환될 수 있다.

전체적으로 기재된 바와 같이, 본원에 제공된 방법에 의해 제조되는 합성 펩티드는 적합하게는 치환을 포함하지 않는 상응하는 합성 펩티드와 실질적으로 동일한 수용체 효능 그리고 일부 경우에서 선택성을 유지하거나 증가된 수용체 효능 및 선택성을 나타낸다. 또한, 본원에 기재된 방법에 따라 제조되는 합성 펩티드는 또한 단백질 분해에 대해 실질적으로 내성이 있을 수 있다.

적합하게는 본원에 제공되는 방법에서, 치환된 알파-메틸 작용화된 아미노산은 치환된 원상태 아미노산 잔기에 상응하며, 추가 구현예에서, 치환된 알파-메틸 작용화된 아미노산은 치환된 원상태 아미노산 잔기와 동일한 클래스에 상응한다.

추가 구현예에서, 치환된 알파-메틸 작용화된 아미노산은 알파-메틸 페닐알라닌일 수 있다. 예시적 구현예에서, 알파-메틸 페닐알라닌은 상응하는 원상태 아미노산에 대해 치환되지만, 방법의 추가 구현예에서, 알파-메틸 페닐알라닌이 그에 대한 치환이 일어나는 동일한 원상태 아미노산에 상응해야 하는 것은 아니다.

특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법에 따라 제조되는 합성 펩티드는 DPP-IV, 네프릴라신, α -키모트립신, 플라스민, 트롬빈, 칼리크레인, 트립신, 엘라스타제 및 펩신 분해 중 하나 이상에 실질적으로 내성이 있을 수 있다.

구현예에서, 합성 펩티드는 C-말단 카복사마이드로서 NOVASYN[®] TGR 수지 상에 제조될 수 있다. 아미노산(천연 및 비천연 모두)은 상온에서, NMP 중 HCTU/DIPEA를 사용하여 커플링되어, 아세트산 무수물 및 피리딘 용액으로 잔여 작용성을 캡핑할 수 있다. Fmoc은 적합하게는 상온에서 DMF 중 피페리딘을 사용하여 탈차단된다.

본원에 기재된 바와 같이, 치환을 위해 펩티드에서 적어도 하나의 원상태 아미노산 잔기의 식별은 적합하게는 효소 절단에 감수성인 부위에서 아미노산의 식별을 포함한다. 효소 절단에 감수성인 부위에서 예시적인 아미노산 식별 방법은 당 분야에 널리 공지되어 있다. 특정 구현예에서, 효소 절단에 감수성인 부위에서 아미노산의 식별 방법은 적합하게는 효소가 소정량의 시간 동안 활성이 있는 조건(예를 들어, 적합한 pH, 완충액 조건, 온도 등)에서 단일 효소에 대한 천연 펩티드(예를 들어, 야생형 펩티드)를 노출시키는 단계 및 펩티드의 효소 분해 산물을 측정하는 단계를 포함한다. 효소 분해 산물의 예시적 측정 방법에는, 예를 들어, 역상 액체 크로마토그래피-질량 분광측정이 포함된다.

펩티드 용액은 프로테아제 용액에 첨가될 수 있다. 펩티드 및 효소는 적합하게는 약 37°C에서, 공동-인큐베이션될 수 있다. 인큐베이션된 펩티드-효소 혼합물의 분취물이 주기적으로 인출되고, 단백질 분해 활성을 정지시키기 위해 췌장되고, 액체 크로마토그래피-질량 분광측정(LC/MS)에 의해 분석될 수 있다. 분석물질은 UV 흡광에 의해(예를 들어, 210 nm에서) 그리고 질량 검출장치(ESI+ 모드)를 사용하여 이온화에 의해 모두 검출될 수 있다. 펩티드의 효소 절단에서 유래되는 펩티드 중(단편)은 후-공정으로 분석될 수 있고, 이의 분자량이 정확한 절단 위치(각각의 경우에서 자를 수 있는 결합을 강조)를 식별하기 위해 사용될 수 있다.

구현예에서, 방법은 합성 GLP-1 펩티드 유사체를 제조하는 데 사용될 수 있다.

- [0141] 추가 구현예에서, 단백분해적으로 안정한 펩티드의 제조 방법이 제공된다. 적합하게는, 이러한 방법은 하나 이상의 프로테아제에 펩티드를 노출시키는 단계, 단백분해적 절단에 감수성 부위인 적어도 2개의 원상태 아미노산 잔기를 식별하는 단계, 및 식별된 아미노산 잔기에 대해 알파-메틸 작용화된 아미노산을 치환하는 단계를 포함한다.
- [0142] 전체적으로 기재된 바와 같이, 적합하게는 이러한 방법은 치환(들)을 포함하지 않는 상응하는 합성 펩티드와 실질적으로 동일한 수용체 효능 및 일부 경우 선택성을 유지하거나 증가된 수용체 효능 및 선택성을 나타내는 합성 펩티드를 제공한다. 추가 구현예에서, 방법은 또한 단백분해적 분해에 실질적으로 내성이 있는 합성 펩티드를 제공한다.
- [0143] 적합하게는 본원에 제공되는 방법에서, 치환된 알파-메틸 작용화된 아미노산은 치환된 원상태 아미노산 잔기에 상응하며, 추가 구현예에서, 치환된 알파-메틸 작용화된 아미노산은 치환된 원상태 아미노산 잔기와 동일한 클래스에 상응한다.
- [0144] 추가 구현예에서, 치환된 알파-메틸 작용화된 아미노산은 알파-메틸 작용화된 히스티딘, 알파-메틸 작용화된 알라닌, 알파-메틸 작용화된 이소류신, 알파-메틸 작용화된 아르기닌, 알파-메틸 작용화된 류신, 알파-메틸 작용화된 아스파라긴, 알파-메틸 작용화된 라이신, 알파-메틸 작용화된 아스파르트산, 알파-메틸 작용화된 메티오닌, 알파-메틸 작용화된 시스테인, 알파-메틸 작용화된 페닐알라닌, 알파-메틸 작용화된 글루탐산, 알파-메틸 작용화된 트레오닌, 알파-메틸 작용화된 글루타민, 알파-메틸 작용화된 트립토판, 알파-메틸 작용화된 글리신, 알파-메틸 작용화된 발린, 알파-메틸 작용화된 오르니틴, 알파-메틸 작용화된 프롤린, 알파-메틸 작용화된 셀레노시스테인, 알파-메틸 작용화된 세린 및 알파-메틸 작용화된 티로신으로부터 선택될 수 있다.
- [0145] 추가 구현예에서, 치환된 알파-메틸 작용화된 아미노산은 알파-메틸 페닐알라닌 및/또는 알파-메틸 라이신일 수 있다. 예시적 구현예에서, 알파-메틸 페닐알라닌 및/또는 알파-메틸 라이신은 상응하는 원상태 아미노산에 대해 치환될 수 있지만, 방법의 추가 구현예에서, 알파-메틸 페닐알라닌 및/또는 알파-메틸 라이신이 그에 대한 치환이 일어나는 동일한 원상태 아미노산에 상응해야 하는 것은 아니다.
- [0146] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법에 따라 제조되는 합성 펩티드는 DPP-IV, 네프릴라이신, α -키모트립신, 플라스민, 트롬빈, 칼리크레인, 트립신, 엘라스타제 및 췌신 분해 중 하나 이상에 실질적으로 내성이 있을 수 있다.
- [0147] **V. GLP-1 펩티드 유사체를 포함하는 제형**
- [0148] GLP-1 펩티드 유사체의 경구 투여용 제형이 본원에 제공된다. 적합하게는 이러한 제형은 본원에 기재된 지질화된 펩티드(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219)) 및 담체, 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.
- [0149] 본원에 기재된 경구 제형은 특정 투여 형태를 위해 제형화될 수 있다. 투여 요법은 최적의 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 투여 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 조성물을 제형화하는 것이 유용할 수 있다. 본원에 사용된 투여 단위 형태는 치료될 대상체를 위한 단일 투여량으로 적합한 물리적 이산 단위를 나타내며; 각각의 단위는 필요한 약제학적 담체와 연합되어 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 지질화된 펩티드를 함유한다. 예를 들어, 경구 제형은 약 0.1 mg 내지 약 100 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))의 용량을 포함할 수 있다.
- [0150] 경구 제형은 약 0.0625 mg 내지 약 36 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 0.25 mg 내지 약 36 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 0.5 mg 내지 약 36 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 1 mg 내지 약 36 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 3 mg 내지 약 36 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 6 mg 내지 약 36 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 9 mg 내지 약 36 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 18 mg 내지 약 36 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는 경구 제형의 약 0.0128% 내지 약 7.36%일 수 있다. GLP-1

펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는 경구 제형의 약 0.0256% 내지 약 7.36%일 수 있다.

[0151] 경구 제형은 약 0.25 mg 내지 약 18 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 0.5 mg 내지 약 18 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 1 mg 내지 약 18 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 3 mg 내지 약 18 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 6 mg 내지 약 18 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 9 mg 내지 약 18 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다.

[0152] 경구 제형은 약 0.25 mg 내지 약 9 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 0.5 mg 내지 약 9 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 1 mg 내지 약 9 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 3 mg 내지 약 9 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 6 mg 내지 약 9 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다.

[0153] 경구 제형은 약 0.25 mg 내지 약 6 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 0.5 mg 내지 약 6 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 1 mg 내지 약 6 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 3 mg 내지 약 6 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다.

[0154] 경구 제형은 약 0.0625 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 0.125 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 0.5 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 1 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 3 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 4.5 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 6 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 9 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 18 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다. 경구 제형은 약 36 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 포함할 수 있다.

[0155] 일 구현예에서, 활성 약제학적 성분(API)의 양은 암모늄, 아세테이트 및 수분의 함량을 포함하는, 측정법으로 계산될 수 있고, HPLC 순도로 곱해질 수 있는 순수한 펩티드 함량을 조정함으로써 계산될 수 있다.

[0156] 진신 노출을 달성하기 위해, 본 발명은 투과 증강제를 함유하는 경구 제형을 제공한다. 투과 증강제는, 예를 들어, 담즙염, 나트륨 케노데옥시콜레이트, 케노데옥시콜산, 갈레이트 유도체, 프로필 갈레이트, 에틸 갈레이트, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0157] 투과 증강제는 또한, 예를 들어, 나트륨 카프레이트일 수 있다.

[0158] 일 예에서, 경구 제형은 나트륨 케노데옥시콜레이트를 포함한다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 1 mg 내지 약 1500 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 50 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 65 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 100 mg 내지 약 800 mg일 수 있다. 예를 들어, 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 100 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 120 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 130 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 140 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 150 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약

200 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 260 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 280 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 290 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 299 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 300 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 400 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 500 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 600 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 700 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 800 mg일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트는 경구 제형의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트는 경구 제형의 약 20 중량% 내지 약 21 중량%, 예를 들어, 약 20.5 중량%일 수 있다.

[0159] 일 예에서, 경구 제형은 프로필 갈레이트를 포함한다. 프로필 갈레이트의 양은 약 1 mg 내지 약 3000 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 2 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 10 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 20 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 30 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 40 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 50 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 100 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 150 mg일 수 있다. 프로필 갈레이트의 양은 약 200 mg 내지 약 1600 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 200 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 300 mg일 수 있다. 프로필 갈레이트의 양은 약 400 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 500 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 600 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 700 mg일 수 있다. 프로필 갈레이트의 양은 약 800 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 900 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 1000 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 1100 mg일 수 있다. 프로필 갈레이트의 양은 약 1200 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 1300 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 1400 mg일 수 있다. 예를 들어, 프로필 갈레이트의 양은 약 1500 mg일 수 있다. 프로필 갈레이트의 양은 약 1600 mg일 수 있다. 프로필 갈레이트는 경구 제형의 약 45 중량% 내지 약 55 중량%일 수 있다. 프로필 갈레이트는 경구 제형의 약 40 중량% 내지 약 42 중량%, 예를 들어, 약 40.9 중량%일 수 있다.

[0160] 일 예에서, 경구 제형은 나트륨 케노데옥시콜레이트 및 프로필 갈레이트를 포함한다. 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 약 150:1 내지 약 1:4일 수 있다. 일 예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 약 149.5:1이다. 일 예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 약 145:1이다. 일 예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 약 29:1이다. 일 예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 약 14:1이다. 일 예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 약 6.5:1이다. 일 예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 약 4:1이다. 일 예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 약 2:1이다. 일 예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 약 1:1이다. 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 약 2:1 내지 약 1:4일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 약 1:1 내지 약 1:4일 수 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 약 1:1 내지 약 1:3일 수 있다. 일 예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 약 1:2이다.

[0161] 일 예에서, 경구 제형은 약 300 mg 내지 약 1800 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트와 프로필 갈레이트의 배합량을 포함한다. 따라서, 나트륨 케노데옥시콜레이트와 프로필 갈레이트의 배합량은, 예를 들어, 약 300 mg, 약 600 mg, 약 1200 mg, 약 1800 mg 또는 약 2400 mg일 수 있다. 일 예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트와 프로필 갈레이트의 배합량은 약 300 mg이다. 일 예에서, 경구 제형은 약 50 mg 내지 약 300 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트와 프로필 갈레이트의 배합량을 포함한다. 일 예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트와 프로필 갈레이트의 배합량은 약 75 mg이다. 일 예에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트와 프로필 갈레이트의 배합량은 약 150 mg이다.

[0162] 본원에 제공된 경구 제형은 또한 pH 조절제 또는 pH 안정화 부형제를 포함할 수 있다. pH 조절제 또는 pH 안정화 부형제는, 예를 들어, 경구 제형에서 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산염모늄 염(MEDI7219)) 및/또는 투과 증강제(예를 들어, 나트륨 케노데옥시콜레이트 및 프로필 갈레이트)의 최대 용해도를 유지할 수 있다. pH 조절제 또는 pH 안정화제는, 예를 들어, 정제 붕해 및 용해시 달리 가변적인 장 pH 환경에서 약간 알칼리성 pH를 허용할 수 있다. 약간 알칼리성 pH는 펩티드 및 나트륨 케노데옥시콜레이트 용해도에 유익할 수 있으며, 이는 차례로 GLP-1 펩티드 유사체의 전신 생체이용률을 증가시킨다. pH 조절제 또는 pH 안정화 부형제는, 예를 들어, 포스페이트, 글리시네이트, 시트레이트 또는 트리스 염기일 수 있다.

[0163] pH 조절제 또는 pH 안정화 부형제는, 예를 들어 트리스 염기일 수 있다. pH 조절제(예를 들어, 트리스 염기)의 양은 0 mg 내지 300 mg일 수 있다. pH 조절제(예를 들어, 트리스 염기)의 양은 약 30 mg 내지 약 40 mg, 약 35

mg 내지 약 40 mg, 또는 약 36 mg 내지 약 37 mg, 예를 들어, 약 36.2 mg일 수 있다. 트리스 염기는 경구 제형의 약 5 중량% 내지 약 10 중량% 또는 약 7 중량% 내지 약 8 중량%, 예를 들어, 약 7.41 중량% 또는 약 7.815 중량%일 수 있다. 아래 실시예에 제공된 바와 같이, pH 조절제는 경구 정제 제형으로부터 펩티드의 경구 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 생체이용률의 이러한 증가는 (i) 위장관 환경의 pH를 펩티드의 용해에 유리한 pH 값으로 증가시키는 pH 조절제 및 (ii) 상기 제형에 존재하는 투과 증강제 부형제의 상승 작용에 의해 달성될 수 있다.

[0164] 아래 실시예에서, 위장관 내 펩티드의 흡수 부위는 펩티드의 절대 경구 생체이용률을 상당히 증가시킬 수 있다. 본원에서는, 결장 근위부 및 소장 근위부로 경구 펩티드 제형의 전달이 위로의 전달과 비교하여 상당히 더 높은 절대 경구 생체이용률을 초래하는 것으로 나타났다. 해당 부위에서 바람직한 용해도를 위한 제형의 최적 튜닝과 흡수 부위를 매칭시키는 것이 본 발명의 한 구현예이다.

[0165] 본원에 제공된 바와 같이, 경구 제형으로 제공된 펩티드의 절대 경구 생체이용률을 증가시키기 위해, 위장관 내에서의 이러한 제형의 전달 부위는 특정 pH에서 용해되는 장용 코팅을 통해 제어될 수 있다. 예를 들어, 경구 제형은 약 5 내지 약 7.5의 pH에서 용해될 수 있다. 따라서, 경구 제형의 pH는 약 5, 약 5.5, 약 6.0, 약 7.0 또는 약 7.5일 수 있다. 일 예에서, 경구 제형의 pH는 약 5.5이다. 일 예에서, 경구 제형의 pH는 약 7.0이다. 특정 pH 값에서 정제의 용해는 위의 낮은 pH에서 불용성이고 5.5 이상의 pH에서 가용성인 중합체의 장용 코팅으로 제어될 수 있다. 최적의 GLP-1 펩티드 작용제(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219)) 흡수를 갖기 위해, 경구 제형의 안정화시 용액의 pH는 약 7.0 내지 약 9.0일 수 있다. 본원에 제공된 바와 같이, 장용 코팅 중합체는 아미노 알킬 메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴 에스테르 공중합체 또는 메타크릴산 공중합체일 수 있다. 본원에 제공된 바와 같이, 장용 코팅 중합체는 메타크릴산 공중합체(예를 들어, 유드라짓®)일 수 있다.

[0166] 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 점막접착제(mucoadhesive), 예를 들어, 가교된 폴리아크릴산 중합체(예를 들어, 카보머, 예를 들어, 카보폴®)를 포함할 수 있다. 점막접착 성분은 투과 증강제가 GLP-1 펩티드 작용제 및/또는 위장관의 벽에 근접하게 하여 생체이용률을 증가시킬 수 있게 한다.

[0167] 본원에 제공된 바와 같이, 경구 제형은 지속 또는 지연 방출 제형일 수 있다. 가교된 폴리아크릴산 중합체(예를 들어, 카보머, 예를 들어, 카보폴®) 또는 메타크릴산 공중합체(예를 들어, 유드라짓®)와 같은 부형제는 지속 또는 지연 방출 제형에 사용될 수 있다. 장용 코트는, 예를 들어, 정제가 위의 가혹한 낮은 pH 환경에서 온전하고 정제가 pH 5.5 이상인 장 근위부에 도달할 때 용해되도록 할 수 있다. 이는 GLP-1 작용제 펩티드가 계속 온전하게 유지되고 용해시 전신 흡수에 용이하게 이용 가능하게 한다.

[0168] 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®, 예를 들어, 경구 제형의 약 0.3 중량% 내지 약 10 중량%일 수 있다. 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®, 예를 들어, 경구 제형의 약 0.3 중량% 내지 약 3 중량%일 수 있다. 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®, 예를 들어, 경구 제형의 약 1 중량% 내지 약 10 중량%일 수 있다. 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®, 예를 들어, 경구 제형의 약 0.3 중량%, 약 1 중량%, 약 3 중량% 또는 약 10 중량%일 수 있다. 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®, 예를 들어, 경구 제형의 약 0.3 중량%, 약 0.9 중량% 또는 약 1 중량%일 수 있다.

[0169] 경구 제형은, 예를 들어, 약 1 mg 내지 약 50 mg의 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®을 포함할 수 있다. 경구 제형은, 예를 들어, 약 1 mg 내지 약 2 mg, 예를 들어, 약 1.5 mg의 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®을 포함할 수 있다. 경구 제형은, 예를 들어, 약 4 mg 내지 약 5 mg, 예를 들어, 약 4.9 mg의 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®을 포함할 수 있다. 경구 제형은, 예를 들어, 약 14 mg 내지 약 15 mg, 예를 들어, 약 14.6 mg의 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®을 포함할 수 있다. 경구 제형은, 예를 들어, 약 48 mg 내지 약 49 mg, 예를 들어, 약 48.8 mg의 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®을 포함할 수 있다.

[0170] 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®, 예를 들어, 카보폴 71G일 수 있다. 가교된 폴리아크릴산

중합체, 예를 들어, 카보폴®(예를 들어, 카보폴 71G)의 양은, 예를 들어, 경구 제형의 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 또는 약 1 중량% 내지 약 5 중량%일 수 있다. 일 예에서, 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®(예를 들어, 카보폴 71G)의 양은 경구 제형의 약 1 중량%이다. 일 예에서, 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®(예를 들어, 카보폴 71G)의 양은 경구 제형의 약 2.5 중량%이다. 일 예에서, 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®(예를 들어, 카보폴 71G)의 양은 경구 제형의 약 10 중량%이다.

[0171] 경구 제형에서 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®, 예를 들어, 카보폴® 71G의 양은 약 4.9 mg 내지 약 48.8 mg일 수 있다. 경구 제형에서 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®, 예를 들어, 카보폴® 71G의 양은 약 4.9 mg일 수 있다. 경구 제형에서 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®, 예를 들어, 카보폴® 71G의 양은 약 48.8 mg일 수 있다.

[0172] 카보폴 71G 외에도, 카보폴 971P와 같은 다른 등급의 카보폴 중합체를 사용하여 제어 방출을 달성할 수 있다. 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®(예를 들어, 카보폴 971P)의 양은, 예를 들어, 경구 제형의 약 0.3 중량% 내지 약 3 중량%일 수 있다. 일 예에서, 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®(예를 들어, 카보폴 971P)의 양은 경구 제형의 약 0.63 중량%이다. 일 예에서, 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®(예를 들어, 카보폴 971P)의 양은 경구 제형의 약 3 중량%이다.

[0173] 경구 제형에서 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®, 예를 들어, 카보폴® 971P의 양은 120 mg 이하일 수 있다. 경구 제형에서 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®, 예를 들어, 카보폴® 971P의 양은 약 1.5 mg 내지 약 14.6 mg일 수 있다. 경구 제형에서 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®, 예를 들어, 카보폴® 971P의 양은 약 1 mg 내지 약 2 mg, 예를 들어, 약 1.5 mg일 수 있다. 경구 제형에서 가교된 폴리아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보폴®, 예를 들어, 카보폴® 971P의 양은 약 14 mg 내지 약 15 mg, 예를 들어, 약 14.6 mg일 수 있다.

[0174] 약제학적 조성물은 장용 코트를 포함할 수 있다. 장용 코트는, 예를 들어, 메타크릴산 공중합체를 포함할 수 있다. 메타크릴산 공중합체(예를 들어, 유드라짓®)는, 예를 들어, 유드라짓 RSPO일 수 있다. 메타크릴산 공중합체, 예를 들어, 유드라짓®의 양은, 예를 들어, 약제학적 조성물의 약 5 중량% 내지 약 10 중량% 내지 약 20 중량% 또는 약 15 중량% 내지 약 20 중량%일 수 있다. 일 예에서, 유드라짓®(예를 들어, 유드라짓 RSPO)의 양은 약 18%이다. 경구 제형에서 메타크릴산 공중합체(예를 들어, 유드라짓®)의 양은 약 60 내지 약 65 mg, 예를 들어, 약 61.1 mg 또는 약 61.2 mg일 수 있다. 경구 제형에서 메타크릴산 공중합체(예를 들어, 유드라짓®)의 양은 약 52 내지 약 53 mg일 수 있다. 일부 구현예에서, 유드라짓은 약제학적 조성물의 약 12%, 예를 들어, 12.5% 중량 증가를 초래하는 양으로 첨가된다.

[0175] 약제학적 조성물은 또한, 예를 들어, 제조시 제약 분말 블렌드에 적합한 특성을 제공하기 위해 충전제 및/또는 희석제를 포함할 수 있다. 따라서, 약제학적 조성물은 만니톨을 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은, 예를 들어, 약제학적 조성물의 약 1 중량% 내지 약 30 중량% 또는 약 5 중량% 내지 약 30 중량%의 만니톨을 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 만니톨을 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 약 15 중량% 내지 약 30 중량%의 만니톨을 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 약 5 중량% 내지 약 20 중량%의 만니톨을 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은, 예를 들어, 약 1 mg 내지 약 150 mg 또는 약 50 mg 내지 약 100 mg의 만니톨을 포함할 수 있다.

[0176] 예를 들어, 일부 구현예에서, 약제학적 조성물, 예를 들어, 트리스 염기를 함유하는 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 약 1 중량% 내지 약 20 중량%의 만니톨, 예를 들어, 약 1 중량% 내지 약 9.35 중량%, 약 5 중량% 내지 약 20 중량%, 약 9.76 중량% 내지 약 18.39 중량%, 약 10 중량% 내지 약 20 중량%, 약 10.57 중량% 내지 약 19.30 중량%, 약 10.57 중량% 내지 약 19.4 중량%, 약 1 중량%, 약 9.35 중량%, 약 9.76 중량%, 약 18.3 중량%, 또는 약 18.39 중량%를 포함한다. 약제학적 제형, 예를 들어, 트리스 염기를 함유하는 약제학적 제형에서 만니톨의 양은 약 4.9 mg, 약 45.7 mg, 약 46.82 mg, 약 51.8 mg, 약 65.1 mg, 약 75 mg, 약 84.7 mg, 약 88.1

mg, 약 89.6 mg, 약 94.7 mg, 약 94.8 mg, 약 101.8 mg일 수 있다.

- [0177] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물, 예를 들어, 트리스 염기를 함유하지 않은 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 약 17 중량% 내지 약 30 중량%의 만니톨, 예를 들어, 약 17.98 중량% 내지 약 26.78 중량%를 포함한다. 약제학적 제형, 예를 들어, 트리스 염기를 함유하지 않은 약제학적 제형에서 만니톨의 양은 약 87.9 mg, 약 125.3 mg 또는 약 130.9 mg일 수 있다.
- [0178] 약제학적 조성물은 또한, 예를 들어, 가용화되고 전신 흡수되기 위해 정제를 분해하고 위장관액과 적절히 접촉하게 하는 붕해제를 함유할 수 있다. 따라서, 약제학적 조성물은 크로스포비돈(예를 들어, 콜리돈(Kollidon) CL)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 약제학적 조성물, 예를 들어, 트리스 염기를 함유하거나 함유하지 않는 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 약 5 중량% 내지 약 6 중량%, 또는 약 5.81 중량%의 크로스포비돈(예를 들어, 콜리돈 CL)을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물, 예를 들어, 트리스 염기를 함유하거나 함유하지 않는 약제학적 조성물은 약 25 mg 내지 약 35 mg, 약 28 mg 내지 약 29 mg, 또는 약 28.4 mg의 크로스포비돈(예를 들어, 콜리돈 CL)을 포함한다.
- [0179] 약제학적 조성물은, 예를 들어, 정제 제조 동안 분말 유동을 보장하는 활택제를 포함할 수 있다. 따라서, 약제학적 조성물은 폼드 실리카(예를 들어, 에어로실(Aerosil) 300)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 약제학적 조성물, 예를 들어, 트리스 염기를 함유하거나 함유하지 않는 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량% 또는 약 1 중량%의 폼드 실리카(예를 들어, 에어로실 300)를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물, 예를 들어, 트리스 염기를 함유하거나 함유하지 않는 약제학적 조성물은 약 1 mg 내지 약 10 mg 또는 약 4 mg 내지 약 5 mg, 예를 들어, 약 4.9 mg의 폼드 실리카(예를 들어, 에어로실 300)를 포함한다.
- [0180] 약제학적 조성물은, 예를 들어, 정제 제조 동안 블렌드 고착을 방지하는 윤활제를 포함할 수 있다. 따라서, 약제학적 조성물은 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 약제학적 조성물, 예를 들어, 트리스 염기를 함유하거나 함유하지 않는 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 또는 약 5 중량%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물, 예를 들어, 트리스 염기를 함유하거나 함유하지 않는 약제학적 조성물은 약 20 mg 내지 약 30 mg 또는 약 24 mg 내지 약 25 mg, 예를 들어, 약 24.4 mg의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물, 예를 들어, 트리스 염기를 함유하는 약제학적 조성물은 약 12 mg 내지 약 13 mg, 예를 들어, 약 12.2 mg의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함한다.
- [0181] 본원에 제공된 경구 제형은 약 0.0625 mg 내지 약 36 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219)); 약 100 mg 내지 약 800 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트; 약 200 mg 내지 약 1600 mg의 프로필 갈레이트; 약 0 mg 내지 약 120 mg의 트리스 염기; 및/또는 약 0 mg 내지 약 120의 가교된 폴리아크릴산 중합체(예를 들어, 카보폴 971P)를 포함할 수 있으며, 임의로 충전제(예를 들어, 만니톨), 붕해제(예를 들어, 크로스포비돈 예컨대 콜리돈 CL), 활택제(예를 들어, 폼드 실리카 예컨대 에어로실 300), 및/또는 윤활제(예를 들어, 나트륨 스테아릴 푸마레이트)를 추가로 포함한다. 이러한 경구 제형은 임의로 약 60 mg 내지 약 61 mg, 예를 들어, 약 61.2 mg의 장용 코팅, 예를 들어, 메타크릴산 공중합체 코팅(예를 들어, 유드라짓 코팅)을 포함할 수 있다.
- [0182] 경구 제형, 예를 들어, 본원에 제공된 즉시 방출 경구 제형은 경구 제형의 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219)); 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의, 나트륨 케노데옥시콜레이트; 약 15 중량% 내지 약 60 중량%의 프로필 갈레이트; 약 5 중량% 내지 약 20 중량%의 만니톨, 0 중량% 내지 약 10 중량%의 트리스 염기, 약 2 중량% 내지 약 10 중량%의 붕해제(예를 들어, 크로스포비돈 예컨대 콜리돈 CL), 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 활택제(예를 들어, 폼드 실리카 예컨대 에어로실 300), 및/또는 약 1 중량% 내지 약 15 중량%의 윤활제(예를 들어, 나트륨 스테아릴 푸마레이트)를 포함할 수 있다. 이러한 경구 제형은 임의로 제형의 중량을 약 10% 내지 약 15% 증가시키는 장용 코팅, 예를 들어, 메타크릴산 공중합체 코팅(예를 들어, 유드라짓 코팅)을 포함할 수 있다.
- [0183] 경구 제형, 예를 들어, 본원에 제공된 제어 방출 경구 제형은 경구 제형의 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219)); 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의, 나트륨 케노데옥시콜레이트; 약 15 중량% 내지 약 60 중량%의 프로필 갈레이트; 약 5 중량% 내지 약 20 중량%의 만니톨, 0 중량% 내지 약 10 중량%의 트리스 염기, 약 2 중량% 내지 약 10 중량%의 붕해제(예를 들어, 크로스포비돈 예컨대 콜리돈 CL), 약 0.1 중량% 내지 약 15 중량%의 가교된 폴리아크릴산 중합체(예를 들어,

어, 카보폴 971P), 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 활택제(예를 들어, 폼드 실리카 예컨대 에어로실 300), 및/또는 약 1 중량% 내지 약 15 중량%의 윤활제(예를 들어, 나트륨 스테아릴 푸마레이트)를 포함할 수 있다. 이러한 경구 제형은 임의로 제형의 중량을 약 10% 내지 약 15% 증가시키는 장용 코팅, 예를 들어, 메타크릴산 공중합체 코팅(예를 들어, 유드라짓 코팅)을 포함할 수 있다.

[0184] 본원에 제공된 경구 제형, 예를 들어, 즉시 방출 정제는 약 4.5 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219)); 약 100 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트; 약 200 mg의 프로필 갈레이트; 약 101 mg 내지 약 102 mg, 예를 들어, 약 101.8 mg의, 만니톨; 약 36 mg 내지 약 37 mg, 예를 들어, 약 36.2 mg의, 트리스 염기; 약 28 mg 내지 약 29 mg, 예를 들어, 약 28.4 mg의, 크로스포비돈(예를 들어, 콜리돈 CL); 약 4 mg 내지 약 5 mg, 예를 들어, 약 4.9 mg의, 폼드 실리카(예를 들어, 에어로실 300); 및/또는 약 12 mg 내지 약 13 mg, 예를 들어 약 12.2 mg의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함할 수 있다. 이러한 경구 제형은 임의로 약 60 mg 내지 약 61 mg, 예를 들어, 약 61.2 mg의 장용 코팅, 예를 들어, 메타크릴산 공중합체 코팅(예를 들어, 유드라짓 코팅)을 포함할 수 있다.

[0185] 본원에 제공된 경구 제형, 예를 들어, 제어 방출 정제는 약 4.5 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219)); 약 100 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트; 약 200 mg의 프로필 갈레이트; 약 88 mg 내지 약 89 mg, 예를 들어, 약 88.1 mg의, 만니톨; 약 36 mg 내지 약 37 mg, 예를 들어, 약 36.2 mg의, 트리스 염기; 약 1 mg 내지 약 2 mg, 예를 들어, 약 1.5 mg(또는 약 0.3%)의 가교된 폴리아크릴산 중합체(예를 들어, 카보폴 971P); 약 28 mg 내지 약 29 mg, 예를 들어, 약 28.4 mg의, 크로스포비돈(예를 들어, 콜리돈 CL); 약 4 mg 내지 약 5 mg, 예를 들어, 약 4.9 mg의, 폼드 실리카(예를 들어, 에어로실 300); 및/또는 약 24 mg 내지 약 25 mg, 예를 들어 약 24.4 mg의, 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함할 수 있다. 이러한 경구 제형은 임의로 약 60 mg 내지 약 61 mg, 예를 들어, 약 61.2 mg의 장용 코팅, 예를 들어, 메타크릴산 공중합체 코팅(예를 들어, 유드라짓 코팅)을 포함할 수 있다.

[0186] 본원에 제공된 경구 제형, 예를 들어, 제어 방출 정제는 약 4.5 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219)); 약 100 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트; 약 200 mg의 프로필 갈레이트; 약 75 mg의, 만니톨; 약 36 mg 내지 약 37 mg, 예를 들어, 약 36.2 mg의, 트리스 염기; 약 14 mg 내지 약 15 mg, 예를 들어, 약 14.6 mg, (또는 약 3%)의 가교된 폴리아크릴산 중합체(예를 들어, 카보폴 971P); 약 28 mg 내지 약 29 mg, 예를 들어, 약 28.4 mg의, 크로스포비돈(예를 들어, 콜리돈 CL); 약 4 mg 내지 약 5 mg, 예를 들어, 약 4.9 mg의, 폼드 실리카(예를 들어, 에어로실 300); 및/또는 약 12 mg 내지 약 13 mg, 예를 들어 약 12.2 mg의, 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함할 수 있다. 이러한 경구 제형은 임의로 약 60 mg 내지 약 61 mg, 예를 들어, 약 61.2 mg의 장용 코팅, 예를 들어, 메타크릴산 공중합체 코팅(예를 들어, 유드라짓 코팅)을 포함할 수 있다.

[0187] 본원에 제공된 경구 제형, 예를 들어, 즉시 방출 정제는 약 1 mg 내지 약 10 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219)); 약 50 mg 내지 약 150 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트; 약 100 mg 내지 약 300 mg의 프로필 갈레이트; 약 50 mg 내지 약 150 mg의 만니톨; 약 15 mg 내지 약 50 mg의 트리스 염기; 약 10 mg 내지 약 45 mg의, 크로스포비돈(예를 들어, 콜리돈 CL); 약 1 mg 내지 약 10 mg의 폼드 실리카(예를 들어, 에어로실 300); 및/또는 약 5 mg 내지 약 25 mg의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함할 수 있다. 이러한 경구 제형은 임의로 약 60 mg 내지 약 61 mg, 예를 들어, 약 61.2 mg의 장용 코팅, 예를 들어, 메타크릴산 공중합체 코팅(예를 들어, 유드라짓 코팅)을 포함할 수 있다.

[0188] 본원에 제공된 경구 제형, 예를 들어, 제어 방출 정제는 약 1 mg 내지 약 10 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219)); 약 50 mg 내지 약 150 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트; 약 100 mg 내지 약 300 mg의 프로필 갈레이트; 약 35 mg 내지 약 135 mg의 만니톨; 약 15 mg 내지 약 50 mg의 트리스 염기 e; 약 1 mg 내지 약 2 mg, 예를 들어, 약 1.5 mg(또는 약 0.3%)의 가교된 폴리아크릴산 중합체(예를 들어, 카보폴 971P); 약 28 mg 내지 약 29 mg, 예를 들어, 약 28.4 mg의, 크로스포비돈(예를 들어, 콜리돈 CL); 약 1 mg 내지 약 10 mg의 폼드 실리카(예를 들어, 에어로실 300); 및/또는 약 10 mg 내지 약 50 mg의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함할 수 있다. 이러한 경구 제형은 임의로 약 60 mg 내지 약 61 mg, 예를 들어, 약 61.2 mg의 장용 코팅, 예를 들어, 메타크릴산 공중합체 코팅(예를 들어, 유드라짓 코팅)을 포함할 수 있다.

[0189] 본원에 제공된 경구 제형, 예를 들어, 제어 방출 정제는 약 1 mg 내지 약 10 mg의 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219)); 약 50 mg 내지 약 150 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트

이트; 약 100 mg 내지 약 300 mg의 프로필 갈레이트; 약 25 mg 내지 약 125 mg의 만니톨; 약 15 mg 내지 약 50 mg의 트리스 염기; 약 14 mg 내지 약 15 mg, 예를 들어, 약 14.6 mg, (또는 약 3%)의 가교된 폴리아크릴산 중합체(예를 들어, 카보폴 971P); 약 28 mg 내지 약 29 mg, 예를 들어, 약 28.4 mg의, 크로스포비돈(예를 들어, 콜리돈 CL); 약 1 mg 내지 약 10 mg의 폼드 실리카(예를 들어, 에어로실 300); 및/또는 약 5 mg 내지 약 25 mg의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함할 수 있다. 이러한 경구 제형은 임의로 약 60 mg 내지 약 61 mg, 예를 들어, 약 61.2 mg의 장용 코팅, 예를 들어, 메타크릴산 공중합체 코팅(예를 들어, 유드라짓 코팅)을 포함할 수 있다.

[0190] 본원에 제공된 경구 제형에서, 장용 코팅, 예를 들어, 메타크릴산 공중합체 코팅(예를 들어, 유드라짓 코팅)은, 예를 들어, 경구 제형의 약 85 중량% 내지 약 86 중량%, 예를 들어, 약 85.5 중량%의, 메타크릴산 공중합체(예를 들어, 유드라짓) 및 약 14 중량% 내지 약 15 중량%, 예를 들어, 약 14.5 중량%의 장용 코팅 가소제(예를 들어, PlasACRYL)를 포함할 수 있다.

[0191] 본원에 제공된 경구 제형은 살카프로제이트 나트륨(즉, 나트륨 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴레이트(SNAC))을 포함할 수 있다.

[0192] 본원에 제공된 경구 제형은 나트륨 카프레이트를 포함할 수 있다. 제형은, 예를 들어, 약 300 mg 나트륨 카프레이트 내지 약 2400 mg 나트륨 카프레이트를 포함할 수 있다. 제형은, 예를 들어, 약 300 mg 나트륨 카프레이트를 포함할 수 있다. 제형은, 예를 들어, 약 600 mg 나트륨 카프레이트를 포함할 수 있다. 제형은, 예를 들어, 약 900 mg 나트륨 카프레이트를 포함할 수 있다. 제형은, 예를 들어, 약 1200 mg 나트륨 카프레이트를 포함할 수 있다. 제형은, 예를 들어, 약 2400 mg 나트륨 카프레이트를 포함할 수 있다.

[0193] 본원에 제공된 나트륨 카프레이트를 포함하는 제형에서, 나트륨 카프레이트 대 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))의 비는, 예를 들어, 10:1 내지 150:1일 수 있다. 나트륨 카프레이트 대 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))의 비는, 예를 들어, 15:1일 수 있다. 나트륨 카프레이트 대 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))의 비는, 예를 들어 50:1일 수 있다. 나트륨 카프레이트 대 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))의 비는, 예를 들어, 150:1일 수 있다.

[0194] 나트륨 카프레이트를 포함하는 본원에 제공된 제형은 장용 코팅, 예를 들어, pH 5.5 또는 pH 7.0의 장용 코팅을 포함할 수 있다. 나트륨 카프레이트를 포함하는 제형은 가교된 폴리아크릴산 중합체(예를 들어, 카보폴), 예를 들어, 약 0.9%의 가교된 폴리아크릴산 중합체(예를 들어, 카보폴)를 포함할 수 있다.

[0195] 본원에 제공된 바와 같이, 경구 제형은 고체, 액체 또는 겔(예를 들어, 지질 겔)일 수 있다.

[0196] 고체 투여형은, 예를 들어, 정제 및 캡슐을 포함한다. 정제는, 예를 들어, 내산성 캡슐 내의 정제, 장용-코팅 정제 및 미니-정제를 포함한다. 미니-정제는 장용 코팅되거나 코팅되지 않을 수 있고, 내산성 캡슐의 장용 코팅 캡슐에 로딩될 수 있다. 고체 투여형(예를 들어, 정제)은 다중-단위 미립자(MUP) 제형일 수 있다.

[0197] 액체 투여형은, 예를 들어, 용액(예를 들어, 수성 매질 중의 용액) 및 현탁액(예를 들어, 유성 자가-유화 시스템 중의 현탁액)을 포함한다.

[0198] 본원에 제공된 경구 제형은 제어 방출 제형일 수 있다.

[0199] 본원에 제공된 경구 제형은 장용 코트를 포함할 수 있다. 본원에 제공된 경구 제형은, 예를 들어, 제어 방출 또는 점막점착 특성을 위한 중합체 층을 포함할 수 있다.

[0200] 본원에 제공된 바와 같이, 본원에 제공된 경구 제형으로 투여된 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는 결장 근위부에서 흡수될 수 있다. 본원에 제공된 경구 제형으로 투여된 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는 소장 근위부에서 흡수될 수 있다. 본원에 제공된 경구 제형으로 투여된 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는 결장 근위부 및 소장 근위부에서 흡수될 수 있다.

[0201] 이러한 경구 제형은 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))의 높은 생체이용률 및 낮은 약동학 변동성을 제공한다. 또한, 이러한 경구 제형은 펩티드의 최적 용해도를 가능하게 하여 보다 나은 흡수를 가능하게 한다. 본 발명의 일 양태에서 본원에서 확인된 약제학적 부형제는 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))의 용해도를 유지할 뿐만 아니라

치밀 이음부를 방해하고 투과 증강제로 작용하는 이중 제제로서 작용한다.

- [0202] 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))의 최적 용해도, 및 생체이용률을 개선시키고 변동성을 감소시키기 위한 투과 향상 작용을 제공하는 부형제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는 약제학적 제형으로부터 투과 증강제(들)가 방출된 후 약제학적 조성물로부터 방출된다. 이러한 순차적인 방출은 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))의 생체이용률을 개선시키고 변동성을 감소시킬 수 있다.
- [0203] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 약 2 그램 이하일 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 약 1.9 그램 이하, 약 1.8 그램 이하, 약 1.7 그램 이하, 약 1.6 그램 이하, 약 1.5 그램 이하, 약 1.4 그램 이하, 약 1.3 그램 이하, 약 1.2 그램 이하, 1 약 1.1 그램 이하, 약 1 그램 이하, 약 0.9 그램 이하, 약 0.8 그램 이하, 약 0.7 그램 이하, 약 0.6 그램 이하, 또는 약 0.5 그램 이하일 수 있다.
- [0204] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 약 400 mg 내지 약 500 mg일 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 약 450 mg 내지 약 500 mg일 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 약 475 mg 내지 약 500 mg일 수 있다.
- [0205] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 약 2 그램일 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 약 1.5 그램일 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 약 1 그램일 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 약 0.5 그램일 수 있다.
- [0206] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 약 488 밀리그램일 수 있다.
- [0207] **VI. GLP-1 펩티드 유사체를 경구 투여하여 치료하는 방법**
- [0208] GLP-1 펩티드 유사체를 경구 투여하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0209] 예를 들어, 본원에 제공된 경구 제형으로 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 대상체의 치료 방법이 본원에 제공된다.
- [0210] 본원에 제공된 바와 같이, GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))의 경구 투여는 고혈당 또는 인슐린 방출 장애로 유발되거나 특정 지워진 질병 또는 질환을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다.
- [0211] 특정 구현예에서, 본원의 방법은 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 이를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여함으로써 당뇨병을 치료하는 것을 포함한다.
- [0212] 특정 구현예에서, 본원의 방법은 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 이를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여함으로써 제2형 당뇨병을 치료하는 것을 포함한다.
- [0213] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))의 경구 투여는 혈당 조절을 개선하거나, 체중 조절을 제공하거나, β -세포 기능 및/또는 질량을 개선하거나, 위산 분비 및 위 배출(gastric emptying) 속도를 감소시키거나, 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0214] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는 위 운동성을 억제하고 그리고/또는 인슐린 방출을 촉진할 수 있다. 따라서 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는 과도한 지방 조직의 제거를 가속화하고, 지속 가능한 체중 감소를 유도하고, 혈당 조절을 개선시키도록 작용할 수 있다.
- [0215] 특정 구현예에서, 본원의 방법은 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 이를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여함으로써 비만을 치료하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 대상체는 제2형 당뇨병을 갖는다.
- [0216] 특정 구현예에서, 본원의 방법은 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 이를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여함으로써 체중을 감소시키는 것을 포함한다. 특정 구현예

에서, 대상체는 제2형 당뇨병을 갖는다.

- [0217] 특정 구현예에서, 본원의 방법은 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 이를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여함으로써 체지방을 감소시키는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 지방은 간 지방이다. 간 지방의 감소는 인슐린 감수성을 향상시키고/시킴거나 간 기능을 개선시킬 수 있다.
- [0218] 특정 구현예에서, 본원의 방법은 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 이를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여함으로써 체중을 관리하는 것을 포함한다.
- [0219] 특정 구현예에서, 본원의 방법은 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 이를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여함으로써 체중 증가를 방지하거나, 지방 증가(예를 들어, 간 지방)를 방지하거나, 체중 감소를 촉진하거나, 지방 감소(예를 들어, 간 지방)를 촉진하거나, 과잉 체중을 감소시키거나, 지방(예를 들어, 간 지방)을 감소시키거나, 병적 비만을 포함하여 비만을 치료하는 것(예를 들어, 식욕, 급식, 음식 섭취량 및/또는 칼로리 섭취량의 조절에 의해)을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원의 방법은 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))를 이를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여함으로써 과잉 체중 또는 과잉 체지방으로 유발되거나 특정 지위된 질병 또는 질환을 치료하거나 예방하는 것을 포함한다.
- [0220] 특정 구현예에서, 경구 투여는 식이와 운동의 보조 요법이다. 투여는 또한 체중을 감소시키거나 비만을 치료할 수 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 27 kg/m^2 내지 40 kg/m^2 의 BMI를 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 30 kg/m^2 내지 39.9 kg/m^2 의 BMI를 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 적어도 40의 BMI를 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 과체중이다. 특정 구현예에서, 대상체는 비만이다.
- [0221] 본원에 기재된 다양한 방법에서 GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))가 경구 투여될 수 있는 대상체는 포유동물, 예를 들어, 인간, 개, 고양이, 영장류, 소, 양, 말, 돼지 등을 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0222] GLP-1 펩티드 유사체(예를 들어, 서열 번호:2 또는 이의 아세트산암모늄 염(MEDI7219))는 적합한 진단 후 되도록 빨리, 예를 들어, 수 시간 또는 수 일 내에 경구 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 1일 1회 경구 투여된다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 1일 2회 경구 투여된다.
- [0223] 예시적인 약제학적 조성물 및 방법
- [0224] 경구 투여용 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0225] 일 예(I1)에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 및 (ii) 나트륨 케노데옥시콜레이트를 포함한다.
- [0226] 일 예(I2)에서, (i) 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 및 (ii) 프로필 갈레이트를 포함하는 경구 투여용 약제학적 조성물.
- [0227] I2의 일 예(I3)에서, 약제학적 조성물은 나트륨 케노데옥시콜레이트를 추가로 포함한다.
- [0228] I3의 일 예(I4)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 150:1 내지 1:4이다. I4의 일 예(I5)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 145:1이다. I4의 일 예(I6)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 29:1이다. I4의 일 예(I7)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 14:1이다. I4의 일 예(I8)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 6.5:1이다. I4의 일 예(I9)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 4:1이다. I4의 일 예(I10)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 2:1이다. I4의 일 예(I11)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 1:1이다. I3의 일 예(I12)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 2:1 내지 1:4이다. I12의 일 예(I13)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 1:2이다.
- [0229] I1 및 I3-I13 중 어느 하나의 일 예(I14)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 1 mg 내지 약 1500 mg이다. I14의 일 예(I15)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 100 mg 내지 약 800 mg이다. I14의 일 예(I16)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg 또는 약 800 mg이다. I14의 일 예(I17)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 50 mg,

약 65 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 약 290 mg 또는 약 299 mg이다. I14의 일 예(I18)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트의 양은 약 100 mg이다.

[0230] I1 및 I3-I13 중 어느 하나의 일 예(I19)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트는 약제학적 조성물의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%이다. I19의 일 예(I20)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트는 약제학적 조성물의 약 20 중량% 내지 약 21 중량%이다.

[0231] I1 및 I3-I13 중 어느 하나의 일 예(I21)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트는 약제학적 조성물의 약 15 중량% 내지 약 65 중량%이고, 임의로 나트륨 케노데옥시콜레이트는 약제학적 조성물의 약 30 중량% 내지 약 65 중량%이다.

[0232] I2-I21 중 어느 하나의 일 예(I22)에서, 프로필 갈레이트의 양은 약 1 mg 내지 약 3000 mg이다. I22의 일 예(I23)에서, 프로필 갈레이트의 양은 약 200 mg 내지 약 1600 mg이다. I22의 일 예(I24)에서, 프로필 갈레이트의 양은 약 2 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg 또는 약 200 mg이다. I22의 일 예(I25)에서, 프로필 갈레이트의 양은 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg, 약 1500 mg 또는 약 1600 mg이다. I22의 일 예(I26)에서, 프로필 갈레이트의 양은 약 200 mg이다.

[0233] I2-I21 중 어느 하나의 일 예(I27)에서, 프로필 갈레이트는 약제학적 조성물의 약 45 중량% 내지 약 55 중량%이다. I27의 일 예(I28)에서, 프로필 갈레이트는 약제학적 조성물의 약 40 중량% 내지 약 41 중량%이다.

[0234] I1 및 I41-I21 중 어느 하나의 일 예(I29)에서, 약제학적 조성물은 프로필 갈레이트를 포함하지 않는다.

[0235] I1-I29 중 어느 하나의 일 예(I30)에서, 약제학적 조성물은 pH 조절제를 추가로 포함한다.

[0236] I1-I30 중 어느 하나의 일 예(I31)에서, 약제학적 조성물은 트리스 염기를 추가로 포함한다. I31의 일 예(I32)에서, 트리스 염기의 양은 300 mg 이하이다. I32의 일 예(I33)에서, 트리스 염기의 양은 약 30 mg 내지 약 40 mg이다. I32의 일 예(I34)에서, 트리스 염기의 양은 약 36 mg 내지 약 37 mg이다. I31의 일 예(I35)에서, 트리스 염기는 약제학적 조성물의 약 5 중량% 내지 약 10 중량%이다. I31의 일 예(I36)에서, 트리스 염기는 약제학적 조성물의 약 7 중량% 내지 약 8 중량%이다.

[0237] I1-I29 중 어느 하나의 일 예(I37)에서, 약제학적 조성물은 pH 조절제를 포함하지 않는다. I1-I29 중 어느 하나의 일 예(I38)에서, 약제학적 조성물은 트리스 염기를 포함하지 않는다.

[0238] I1-I38 중 어느 하나의 일 예(I39)에서, 약제학적 조성물은 약 5 내지 약 7.5의 pH에서 용해되는 장용 코팅을 포함한다. I1-I38 중 어느 하나의 일 예(I40)에서, 약제학적 조성물은 약 5.5 이상의 pH에서 용해되는 장용 코팅을 포함한다. I1-I38 중 어느 하나의 일 예(I41)에서, 약제학적 조성물은 약 7.0 이상의 pH에서 용해되는 장용 코팅을 포함한다.

[0239] I1-I41 중 어느 하나의 일 예(I42)에서, 약제학적 조성물은 생체접착제를 추가로 포함한다. I1-I41 중 어느 하나의 일 예(I43)에서, 약제학적 조성물은 가교된 폴리아크릴 중합체를 추가로 포함한다. I43의 일 예(I44)에서, 가교된 폴리아크릴 중합체는 분말 형태 또는 과립 형태이다. I1-I41 중 어느 하나의 일 예(I45)에서, 약제학적 조성물은 카보폴[®]을 추가로 포함한다. I42-I45 중 어느 하나의 일 예(I46)에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]의 양은 약 1 mg 내지 약 50 mg이다. I42-I45 중 어느 하나의 일 예(I47)에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]의 양은 약 1 mg 내지 약 2 mg이다. I42-I45 중 어느 하나의 일 예(I48)에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]의 양은 약 4 mg 내지 약 5 mg이다. I42-I45 중 어느 하나의 일 예(I49)에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]의 양은 약 14 mg 내지 약 15 mg이다. I42-I45 중 어느 하나의 일 예(I50)에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]의 양은 약 48 mg 내지 약 49 mg이다. I42-I45 중 어느 하나의 일 예(I51)에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]은 약제학적 조성물의 약 0.3 중량% 내지 약 10 중량%이다. I51의 일 예(I52)에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]은 약제학적 조성물의 약 0.3 중량% 내지 약 3 중량% 또는 약제학적 조성물의 약 1 중량% 내지 약 10 중량%이다. I51의 일 예(I53)에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]은 약제학적 조성물의 약 0.3 중량%, 약 1 중량%, 약 3 중량%

량% 또는 약 10 중량%이다. I51의 일 예(I54)에서, 생체접착제 또는 가교된 폴리아크릴 중합체 또는 카보폴[®]은 약제학적 조성물의 약 0.3 중량%, 약 0.9 중량% 또는 약 1.2 중량%이다.

[0240] I45의 일 예(I55)에서, 카보폴[®]은 카보폴[®] 71G이다. I55의 일 예(I56)에서, 카보폴[®] 71G의 양은 약 4 mg 내지 약 5 mg이다. I55의 일 예(I57)에서, 카보폴[®] 71G의 양은 약 48 mg 내지 약 49 mg이다. I55의 일 예(I58)에서, 카보폴[®] 71G는 약제학적 조성물의 약 1 중량% 내지 약 10 중량%이다.

[0241] I45의 일 예(I59)에서, 카보폴[®]은 카보폴[®] 971P이다. I59의 일 예(I60)에서, 카보폴[®] 971P의 양은 약 1 mg 내지 약 2 mg이다. I59의 일 예(I61)에서, 카보폴[®] 971P의 양은 약 14 mg 내지 약 15 mg이다. I59의 일 예(I62)에서, 카보폴[®] 971P는 약제학적 조성물의 약 0.3 중량% 내지 약 3 중량%이다.

[0242] I1-I41 중 어느 하나의 일 예(I63)에서, 약제학적 조성물은 생체접착제를 포함하지 않는다. I1-I41 중 어느 하나의 일 예(I64)에서, 약제학적 조성물은 가교된 폴리아크릴 중합체를 포함하지 않는다.

[0243] I1-I64 중 어느 하나의 일 예(I65)에서, 약제학적 조성물은 장용 코트를 추가로 포함한다. I1-I64 중 어느 하나의 일 예(I66)에서, 약제학적 조성물은 메타크릴산 공중합체를 추가로 포함한다. I1-I64 중 어느 하나의 일 예(I67)에서, 유드라짓[®]을 추가로 포함하는, 약제학적 조성물. I65-I67 중 어느 하나의 일 예(I68)에서, 장용 코트 또는 메타크릴산 공중합체 또는 유드라짓[®]의 양은 약 10 mg 내지 약 65 mg이다. I65-I67 중 어느 하나의 일 예(I69)에서, 장용 코트 또는 메타크릴산 공중합체 또는 유드라짓[®]의 양은 약 61 mg 내지 약 62 mg이다. I65-I67 중 어느 하나의 일 예(I70)에서, 장용 코트 또는 메타크릴산 공중합체 또는 유드라짓[®]의 양은 약 10 mg 내지 약 53 mg이다. I65-I67 중 어느 하나의 일 예(I71)에서, 장용 코트 또는 메타크릴산 공중합체 또는 유드라짓[®]은 약제학적 조성물의 약 5 중량% 내지 약 15 중량%이다. I65-I67 중 어느 하나의 일 예(I72)에서, 장용 코트 또는 메타크릴산 공중합체 또는 유드라짓[®]은 pH 5.5 이상에서 용해된다.

[0244] I1-I72 중 어느 하나의 일 예(I73)에서, 약제학적 조성물은 충전제를 추가로 포함한다. I1-I72 중 어느 하나의 일 예(I74)에서, 약제학적 조성물은 희석제를 추가로 포함한다. I1-I72 중 어느 하나의 일 예(I75)에서, 약제학적 조성물은 만니톨을 추가로 포함한다. I73-I75 중 어느 하나의 일 예(I76)에서, 충전제, 희석제 또는 만니톨의 양은 약 1 mg 내지 약 150 mg이다. I76의 일 예(I77)에서, 충전제, 희석제 또는 만니톨의 양은 약 50 mg 내지 약 100 mg이다. I76의 일 예(I78)에서, 충전제, 희석제 또는 만니톨의 양은 약 75 mg 내지 약 150 mg이다. I73-I75 중 어느 하나의 일 예(I79)에서, 충전제, 희석제 또는 만니톨은 약제학적 조성물의 약 5 중량% 내지 약 30 중량%이다. I79의 일 예(I80)에서, 충전제, 희석제 또는 만니톨은 약제학적 조성물의 약 5 중량% 내지 약 20 중량%이다. I79의 일 예(I81)에서, 충전제, 희석제 또는 만니톨은 약제학적 조성물의 약 10 중량% 내지 약 20 중량%이다. I79의 일 예(I82)에서, 충전제, 희석제 또는 만니톨은 약제학적 조성물의 약 15 중량% 내지 약 30 중량%이다.

[0245] I1-I82 중 어느 하나의 일 예(I83)에서, 약제학적 조성물은 봉해제를 추가로 포함한다. I1-I82 중 어느 하나의 일 예(I84)에서, 약제학적 조성물은 크로스포비돈을 추가로 포함한다. I83 또는 I84의 일 예(I85)에서, 봉해제 또는 크로스포비돈의 양은 약 25 mg 내지 약 35 mg이다. I85의 일 예(I86)에서, 봉해제 또는 크로스포비돈의 양은 약 28 mg 내지 약 29 mg이다. I83 또는 I84의 일 예(I87)에서, 봉해제 또는 크로스포비돈은 약제학적 조성물의 약 1 중량% 내지 약 10 중량%이다. I87의 일 예(I88)에서, 봉해제 또는 크로스포비돈은 약제학적 조성물의 약 5 중량% 내지 약 6 중량%이다.

[0246] I1-I88 중 어느 하나의 일 예(I89)에서, 약제학적 조성물은 활택제를 추가로 포함한다. I1-I88 중 어느 하나의 일 예(I90)에서, 약제학적 조성물은 폼드 실리카를 추가로 포함한다. I89 또는 I90의 일 예(I91)에서, 활택제 또는 폼드 실리카의 양은 약 1 mg 내지 약 10 mg이다. I91의 일 예(I92)에서, 활택제 또는 폼드 실리카의 양은 약 4 mg 내지 약 5 mg이다. I89 또는 I90의 일 예(I93)에서, 활택제 또는 폼드 실리카는 약제학적 조성물의 약 1 중량%이다.

[0247] I1-I93 중 어느 하나의 일 예(I94)에서, 약제학적 조성물은 윤활제를 추가로 포함한다. I1-I93 중 어느 하나의 일 예(I95)에서, 약제학적 조성물은 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 추가로 포함한다. I94 또는 I95의 일 예(I96)에서, 윤활제 또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 양은 약 20 mg 내지 약 30 mg이다. I96의 일 예(I97)에

서, 율환제 또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 양은 약 24 mg 내지 약 25 mg이다. I94 또는 I95의 일 예(I98)에서, 율환제 또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트는 약제학적 조성물의 약 5 중량%이다.

[0248] I1-I98 중 어느 하나의 일 예(I99)에서, 나트륨 카프레이트를 추가로 포함함.

[0249] 일 예(I100)에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 및 나트륨 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴레이트(SNAC)를 포함한다.

[0250] 일 예(I101)에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 및 나트륨 카프레이트를 포함한다. I101의 일 예(I102)에서, 조성물은 약 300 mg 내지 약 2400 mg의 나트륨 카프레이트를 포함한다. I102의 일 예(I103)에서, 조성물은 약 300 mg의 나트륨 카프레이트를 포함한다. I102의, 일 예(I104)에서, 조성물은 약 600 mg의 나트륨 카프레이트를 포함한다. I102의 일 예(I105)에서, 조성물은 약 900 mg의 나트륨 카프레이트를 포함한다. I102의 일 예(I106)에서, 조성물은 약 1200 mg의 나트륨 카프레이트를 포함한다. I102의 일 예(I107)에서, 조성물은 약 2400 mg의 나트륨 카프레이트를 포함한다.

[0251] I1-I107 중 어느 하나의 일 예(I108)에서, GLP-1 펩티드 유사체의 양은 약 0.1 mg 내지 약 100 mg이다. I1-I107 중 어느 하나의 일 예(I109)에서, GLP-1 펩티드 유사체의 양은 약 0.0625 mg 내지 약 36 mg이다. I1-I107 중 어느 하나의 일 예(I110)에서, GLP-1 펩티드 유사체의 양은 약 0.25 mg 내지 약 36 mg이다. 일 예(I111)에서, GLP-1 펩티드 유사체의 양은 약 0.125 mg, 약 4.5 mg 또는 약 36 mg이다. I1-I107 중 어느 하나의 일 예(I112)에서, GLP-1 펩티드 유사체는 약제학적 조성물의 약 0.2 중량% 내지 약 10 중량%이다.

[0252] 일 예(I113)에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 0.1 mg 내지 약 100 mg의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 (ii) 약 1 mg 내지 약 1500 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트, (iii) 약 1 mg 내지 약 3000 mg의 프로필 갈레이트, 및 (iv) 0 내지 약 300 mg의 트리스 염기를 포함한다. I113의 일 예(I114)에서, 충전제, 붕해제, 활택제, 율환제, 생체접착제 및/또는 장용 코트를 추가로 포함하는 약제학적 조성물. I113의 일 예(I115)에서, 약제학적 조성물은 만니톨, 크로스포비돈, 폼드 실리카, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 가교된 폴리알크릴산 중합체, 및/또는 메타크릴산 공중합체를 추가로 포함한다.

[0253] 일 예(I116)에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 0.1% 내지 약 10%의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 (ii) 약 10% 내지 약 30%의 나트륨 케노데옥시콜레이트, 및 (iii) 약 20% 내지 약 60%의 프로필 갈레이트를 포함한다.

[0254] 일 예(I117)에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 0.1% 내지 약 10%의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 (ii) 약 15% 내지 약 25%의 나트륨 케노데옥시콜레이트, 및 (iii) 약 30% 내지 약 50%의 프로필 갈레이트를 포함한다. I116 또는 I117의 일 예(I118)에서, 약제학적 조성물은 (iv) 약 5% 내지 약 20%의 만니톨, (v) 0 내지 약 10%의 트리스 염기; (vi) 약 2% 내지 약 10%의 크로스포비돈, (vii) 약 0.5% 내지 약 5%의 폼드 실리카, 및/또는 (viii) 약 1% 내지 약 15%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 추가로 포함한다.

[0255] I116-I118 중 어느 하나의 일 예(I119)에서, 약제학적 조성물은 약 3% 내지 약 10%의 크로스포비돈을 포함한다. I116-I119 중 어느 하나의 일 예(I120)에서, 약제학적 조성물은 약 1% 내지 약 5%의 폼드 실리카를 포함한다.

[0256] 일 예(I121)에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 0.256% 내지 약 7.364%의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 (ii) 약 20.5%의 나트륨 케노데옥시콜레이트, (iii) 약 40.9%의 프로필 갈레이트, (iv) 약 6.833% 내지 약 18.903%의 만니톨, (v) 0% 내지 약 7.815%의 트리스 염기; (vi) 약 5.81%의 크로스포비돈, (vii) 약 1%의 폼드 실리카, 및 (viii) 약 2% 내지 약 10%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함한다.

[0257] 일 예(I122)에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 0.256% 내지 약 7.364%의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체 (ii) 약 20.5%의 나트륨 케노데옥시콜레이트, (iii) 약 40.9%의 프로필 갈레이트, (iv) 약 6.833% 내지 약 18.903%의 만니톨, (v) 0% 내지 약 7.815%의 트리스 염기; (vi) 약 5.81%의 크로스포비돈, (vii) 약 0.3% 내지 약 10%의 가교된 폴리알크릴산 중합체, (viii) 약 1%의 폼드 실리카, 및 (ix) 약 2% 내지 약 10%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함한다.

[0258] 일 예(I123)에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 0.1 mg 내지 약 40 mg의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체; (ii) 약 75 mg 내지 약 125 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트, 및 (iii) 약 150 mg 내지 약 250 mg의 프로필 갈레이트를 포함한다. I123의 일 예(I124)에서, 약제학적 조성물은 (iv) 약 40 mg 내지 약 125 mg의 만니톨, (v) 0 mg 내지 약 45 mg의 트리스 염기, (vi) 약 25 mg 내지 약 35 mg의 크로스포비돈, (vii) 약 1 mg 내지 약 10 mg의 폼드 실리카, 및 (viii) 약 20 mg 내지 약 30 mg의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 추가로 포함한다.

다.

- [0259] 일 예(I125)에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 1.25 mg, 약 4.5 mg 또는 약 36 mg의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체; (ii) 약 100 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트, (iii) 약 200 mg의 프로필 갈레이트, (iv) 약 94.7 mg, 약 89.6 mg 또는 약 51.8 mg의 만니톨, (v) 0 mg 내지 약 36.2 mg의 트리스 염기, (vi) 약 28.4 mg의 크로스포비돈, (vii) 약 4.9 mg의 폼드 실리카, 및 (viii) 약 24.4 mg의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함한다.
- [0260] 일 예(I126)에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 1 mg 내지 약 10 mg의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체; (ii) 약 50 mg 내지 약 150 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트, 및 (iii) 약 100 mg 내지 약 300 mg의 프로필 갈레이트를 포함한다. I126의 일 예(I127)에서 (iv) 약 50 mg 내지 약 150 mg의 만니톨, (v) 0 mg 내지 약 50 mg의 트리스 염기 (vi) 약 10 mg 내지 약 45 mg의 크로스포비돈, (vii) 약 1 mg 내지 약 10 mg의 폼드 실리카, 및 (viii) 약 5 mg 내지 약 25 mg의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 추가로 포함한다.
- [0261] 일 예(I128)에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 4.5 mg의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체; (ii) 약 100 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트, (iii) 약 200 mg의 프로필 갈레이트, (iv) 약 101.8 mg 내지 약 138 mg, 약 88.1 mg 내지 약 124.3 mg, 또는 약 75 mg 또는 11.2 mg의 만니톨, (v) 0 mg 내지 약 36.2 mg의 트리스 염기, (vi) 0 mg, 약 1.5 mg, 또는 약 14.6 mg의 가교된 폴리아크릴산 중합체, (vii) 약 28.4 mg의 크로스포비돈, (viii) 약 4.9 mg의 폼드 실리카, 및 (ix) 약 12.2 mg 또는 24.4 mg의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함한다.
- [0262] 일 예(I129)에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 (i) 약 1 내지 약 15 mg의 이지질화된 GLP-1 펩티드 유사체; (ii) 약 100 mg 내지 약 800 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트, 및 (iii) 약 200 mg 내지 약 1600 mg의 프로필 갈레이트를 포함한다. I129의 일 예(I130)에서, 약제학적 조성물은 약 300 mg 내지 약 400 mg의 나트륨 케노데옥시콜레이트 및 약 600 mg 내지 약 800 mg의 프로필 갈레이트를 포함한다. I129 또는 I130의 일 예(I131)에서, 약제학적 조성물은 만니톨, 트리스, 폼드 실리카, 및/또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 추가로 포함한다. I129-I131 중 어느 하나의 일 예(I132)에서, 약제학적 조성물은 약 50 mg 내지 약 150 mg의 만니톨, 0 내지 약 50 mg의 트리스 염기 약 10 mg 내지 약 45 mg의 크로스포비돈, 약 1 mg 내지 약 10 mg의 폼드 실리카, 및/또는 약 5 mg 내지 약 25 mg의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 추가로 포함한다. I129-I132 중 어느 하나의 일 예(I133)에서, 약제학적 조성물은 가교된 폴리아크릴산 중합체를 추가로 포함한다.
- [0263] I116-I133 중 어느 하나의 일 예(I134)에서, 약제학적 조성물은 장용 코트를 포함한다. I134의 일 예(I135)에서, 장용 코트는 메타크릴산 공중합체를 포함한다.
- [0264] I113-I135 중 어느 하나의 일 예(I136)에서, 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트의 비는 약 1:2이다. I113-I136 중 어느 하나의 일 예(I137)에서, 약제학적 조성물은 트리스 염기를 포함한다. I113-I136 중 어느 하나의 일 예(I138)에서, 약제학적 조성물은 트리스 염기를 포함하지 않는다.
- [0265] I1-I138 중 어느 하나의 일 예(I139)에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호: 2~10 또는 12~15 중 어느 하나 또는 이의 염을 포함한다. I139의 일 예(I140)에서, GLP-1 펩티드 유사체는 서열 번호:2 또는 이의 염을 포함한다. I140의 일 예(I141)에서, GLP-1 펩티드는 서열 번호:2 및 이의 아세트산암모늄 염을 포함한다. I140의 일 예(I142)에서, GLP-1 펩티드는 서열 번호:2의 아세트산암모늄 염을 포함한다.
- [0266] I1-I142 중 어느 하나의 일 예(I143)에서, 약제학적 조성물은 고체 투여형이다. I1-I142 중 어느 하나의 일 예(I144)에서, 약제학적 조성물은 정제, 경질 캡슐 또는 연질 캡슐의 형태이다.
- [0267] I1-I144 중 어느 하나의 일 예(I145)에서, 약제학적 조성물은 즉시 방출, 장용 코팅된, 지속 방출 또는 지연 방출 조성물이다.
- [0268] I1-I145 중 어느 하나의 일 예(I146)에서, GLP-1 펩티드 유사체는 결장 근위부에서 흡수된다. I1-I146 중 어느 하나의 일 예(I147)에서, GLP-1 펩티드 유사체는 소장 근위부에서 흡수된다. I1-I147 중 어느 하나의 일 예(I148)에서, GLP-1 펩티드 유사체는 결장 근위부 및 소장 근위부에서 흡수된다.
- [0269] I1-I148 중 어느 하나의 일 예(I149)에서, 약제학적 조성물을 인간에게 투여하면 약 0.5% 내지 약 35%의 생체이용률이 얻어진다. I1-I149 중 어느 하나의 일 예(I150)에서, 약제학적 조성물의 투여는 100% 이상, 50% 이상 25% 이상을 초과하지 않고, 반복하여 매일 투여할 때 감소하는 pK 변동성을 초래한다.
- [0270] I1-I150 중 어느 하나의 일 예(I151)에서, 약제학적 조성물은 봉해 시험 검정에서 약 5분 내지 약 100분의 봉해

시간을 갖는다. I1-I151 중 어느 하나의 일 예(I152)에서, 약제학적 조성물은 용해 시험 검정에서 약 10분 내지 약 500분의 용해 시간을 갖는다.

[0271] I1-I152 중 어느 하나의 일 예(I153)에서, 약제학적 조성물은 2 그램 미만, 1.5 그램 미만, 1.0 그램 미만 또는 0.5 그램 미만이다. I1-I152 중 어느 하나의 일 예(I155)에서, 약제학적 조성물은 약 400 mg 내지 약 500 mg이다.

[0272] 또한, 방법이 본원에 제공된다.

[0273] 일 예(I155)에서, 혈당 조절을 개선하는 방법은 I1-I154 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 예(I156)에서, 고혈당 또는 인슐린 방출 장애에 의해 유발되거나 특징 지워진 질병 또는 질환을 치료하거나 예방하는 방법은 I1-I154 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 예(I157)에서, 당뇨병을 치료하거나 예방하는 방법은 I1-I154 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. I157의 일 예(I158)에서, 당뇨병은 제2형 당뇨병이다.

[0274] 일 예(I159)에서, 체중을 감소시키는 방법은 I1-I154 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 예(I160)에서, 체지방을 감소시키는 방법은 I1-I154 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 예(I161)에서, 비만을 치료하는 방법은 I1-I154 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 예(I162)에서, 과잉 체중에 의해 유발되거나 특징 지워진 질병 또는 질환을 치료하거나 예방하는 방법은 I1-I154 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 예(I163)에서, 체중을 관리하는 방법은 I1-I154 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 예(I164)에서, 지질 산화를 증가시키는 방법은 I1-I154 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. I156 및 I159-I164 중 어느 하나의 일 예(I165)에서, 대상체는 당뇨병이 있다. I165의 일 예(I166)에서, 당뇨병은 제2형 당뇨병이다. I156-I166 중 어느 하나의 일 예(I167)에서, 대상체의 식욕이 감소된다. I156-I167 중 어느 하나의 일 예(I168)에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 투여된다. I156-I168 중 어느 하나의 일 예(I169)에서, 대상체는 인간이다.

[0275] 일 예(I170)에서, I3-I28, I30-I99 및 I108-I156 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 제조하는 방법은 GLP-1 펩티드 유사체, 나트륨 케노데옥시콜레이트 및 프로필 갈레이트를 경구 약제학적 조성물로 배합하는 단계를 포함한다.

[0276] *****

[0277] 본원에 기재된 방법 및 적용에 대해 다른 적합한 변형 및 채택이 임의의 구현예의 범위에서 벗어나지 않고 수행될 수 있음은 당업자에게 쉽게 자명할 것이다. 하기 실시예는 단지 예시 목적으로 본원에 포함되며 제한하려는 것이 아니다.

[0278] 실시예

[0279] 재료 및 방법

[0280] 하기 재료 및 방법을 하기 실시예에서 혈장(예를 들어, 랫트 또는 개 혈장) 내 GLP-1 펩티드 유사체의 정량적 측정에 사용하였다. 이 방법은 시마즈(Shimadzu) 초-고성능 액체 크로마토그래피(UHPLC)와 결합된 SCIEX 6600 트리플TOF 질량 분석계를 사용하였다. 방법의 특이도는 체류 시간, 단일-반응-모니터링(Single-Reaction-Monitoring; SRM) 모드에 대해 선택된 질량, 및 MS/MS (MS^2) 모드에서 선택된 단편 질량에 의해 확보되었다. MEDI7219(서열 번호:2) 및 이의 변이체는 복잡한 단편화 패턴을 갖는다. 신호 강도가 유사한 20개가 넘는 단편 이온(fragment ion)이 존재한다. 그러나, 트리플 비행시간(time-of-flight; TOF)을 사용하여 모든 단편 이온을 수집하고 다수의 고분해능 단편 이온을 함칠 수 있어 분석 감도가 크게 향상되었다. 관심 있는 분석물은 복잡한 생물학적 매트릭스인 혈장으로부터 분석되었다. 유기 용매를 사용한 단백질 침전은 매트릭스 간섭을 감소시킬 수 있지만, 여전히 상당한 배경이 지속된다. 트리플TOF 질량 분석계에 의해 제공되는 높은 질량 정확도는 배경 잡음을 추가로 제거하며, 따라서 신호: 잡음(S/N)을 향상시키고 정량화를 개선시켰다.

[0281] 하기 시약 및 재료를 사용하여 GLP-1 작용제 혈장을 추출하였다:

[0282] · 물(HPLC 등급)

- [0283] · 아세토니트릴(HPLC 등급)
- [0284] · 포름산(HPLC 등급)
- [0285] · 메탄올(HPLC 등급)
- [0286] · GLP-1 작용제 펩티드(서열 번호:3, MEDI7219(서열 번호:2), 등)
- [0287] · 에펜도르프(Eppendorf) 단백질 로-바인드(lo-bind) 튜브
- [0288] · 에펜도르프 단백질 로-바인드 96 웰 플레이트(1 mL)
- [0289] · 폴링된 혈장(좋은 연구, 시험된 랫트 및 개 혈장에 따라 달라짐)
- [0290] · 분석 컬럼: 워터스(Waters) BEH C18 100 mm 2.1 mm 1.7 μ m 컬럼
- [0291] · 침전 용액 아세토니트릴: 물 = 3:1(v/v)
- [0292] · 재구성 용액: 아세토니트릴: 물 = 1:4(v/v)
- [0293] 혈장 추출 절차는 하기 단계를 사용하였다:
- [0294] · 샘플, 표준 및 품질 대조군을 실온에 도달할 때까지 인큐베이션하였다. 이어서 이들을 60℃에서 2분 동안 인큐베이션하고 실온까지 냉각시키고, 와동시키고, 스핀 다운시켰다.
- [0295] · 샘플, 표준 또는 품질 대조군 70 μ L를 1 mL 96-웰 플레이트로 옮겼다.
- [0296] · 각각의 웰에, 침전 용액 420 μ L를 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 600 rpm의 플레이트 진탕기에서 10분 동안 진탕시켰다.
- [0297] · 플레이트를 18 G, 2500 RFC, 20℃에서 10분 동안 원심분리하였다.
- [0298] · 플레이트를 조심스럽게 제거하고, 상부 투명 상청액을 200 μ L 멀티채널 피펫으로 새로운 96-웰 단백질 로바인드(lobind) 플레이트로 추출하였다. 상청액을 각각의 웰에 대해 2회 추출하고, 상청액을 합쳤다.
- [0299] · 플레이트를 터보맵(TurboVap)에 놓고, 추출된 상청액을 60 화씨(Fh)에서 가열된(65℃) 질소 가스로 완전히 건조시켰다.
- [0300] · 플레이트가 완전히 건조된 후, 플레이트를 커버하고, 플레이트가 상온으로 다시 돌아올 때까지 적어도 30분 동안 실온에서 인큐베이션하였다.
- [0301] · 재구성 용액 150 μ L를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 뚫을 수 있는 플레이스 실(pierceable place seal)로 커버하고, 600 rpm에서 10분 동안 진탕시켰다.
- [0302] · 샘플은 제조 당일에 LC-MS/MS에 적용되었다
- [0303] 액체 크로마토그래피(LC)는 하기 단계를 사용하여 수행되었다:
- [0304] · 이동상 A: 수중 0.2%(v/v) 포름산
- [0305] · 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.2%(v/v) 포름산
- [0306] · 세척 용액: 메탄올: 아세토니트릴: 물= 5:4:1(v/v/v)
- [0307] · 추가의 LC 파라미터는 하기 표에 요약되어 있다:

[0308] · 이용된 액체 크로마토그래피 조건

분석 컬럼	워터스 BEH C18 100mm
컬럼 온도	60°C
유속	0.7 mL/min
전형적인 시작 압력	9700 psi
오토샘플러 온도	20°C
주입 용량 (루프 크기)	40 µL (50 µL)

[0309]

[0310] 고해상도 SCIEX 6600 기기에서의 데이터 수집은 하기와 같이 수행되었다:

[0311] · 상기 기재된 바와 같이 샘플을 주입하고 역상 크로마토그래피로 분리한 후 이온화하고 트리플TOF 질량 분석기로 분석하였다.

[0312] · 각각의 샘플의 데이터 파일에는 두 가지 실험이 포함되었다. 실험 1은 TOF 전체 스캔(m/z 400~1900)이고, 실험 2는 표적 화합물의 생성 이온 스캔이었다.

[0313] · 트리플TOF 기기에서는, 표적 분석물 유래 생성 이온 중 하나만을 모니터링하는 기존 MRM 실험과 달리, 전체 MS/MS 스펙트럼을 모니터링하고, 기록한다.

[0314] · 각각의 GLP-1 펩티드 유사체에 대한 전구체 및 단편화 이온은 아래 하기의 표로 표시되어 있다:

[0315] GLP-1 펩티드 유사체에 대한 전구체 및 단편 이온 질량

펩티드명	서열 번호:5	서열 번호:6	세마글루타이드	서열 번호:9	MEDI7219 (서열 번호:2)	서열 번호:3
분석된 이온	[M+4H] ⁺ 4	[M+4H] ⁺ 4	[M+4H] ⁺ 4	[M+4H] ⁺ 4	[M+4H] ⁺ 4	[M+3H] ⁺ 3
전구체 이온 질량	1100.6	1085.1	1029.1	1097.8	1088.8	1310.6
단편 1	500.3336	500.3336	657.4155	500.3336	500.3336	472.3242
단편 2	685.4388	685.4388	758.3468	685.4388	685.4388	633.4083
단편 3	960.4058	897.1321	960.4058	960.4058	459.2562	704.4454
단편 4	1059.4742	1059.4742	1059.4742	1059.4742	897.1321	817.5294
단편 5	1440.7237	1160.5218	1146.5062	1160.5218	1059.4742	1160.5218
단편 6	1875.9586	1274.1393	1237.7045	1247.5539	1160.5218	1521.7220
단편 7	1514.2579	1409.7159	1302.2258	1410.6172	1188.7086	1556.7787
단편 8	1570.7999	1483.2501	1358.7678	1508.2397	1409.7159	1613.3207
단편 9	1606.3185	1539.7921	1483.8155	1600.3003	1491.2579	1729.3813

[0316]

[0317] · 실험 1 및 2에 대한 기기 수집 파라미터와 같은 추가의 정보는 부록 A에 제공되며, MEDI7219(서열 번호:2)에만 해당된다.

[0318] 이어서 고해상도 SCIEX 6600 기기를 사용하여 얻어진 데이터의 정량화는 하기와 같이 수행되었다:

[0319] · 정량화를 위해, 각각의 단편 이온의 정확한 질량에 집중된 0.2 Da m/z 추출 윈도우(extraction window)를 사용하여 추출된 이온 크로마토그램(XIC)을 생성하였다. 화합물의 구조로부터 정확한 질량을 계산하였다. 좁은

m/z 윈도우는 추출된 피크 면적의 특이도를 보장했다.

- [0320] · 각각의 전구체 이온에 대해, 다수의 단편 이온을 사용하여 하기에 기초한 XIC를 생성하였다:
- [0321] · MS² 스펙트럼에서 강한 피크 강도;
- [0322] · m/z 범위: 400~1900;
- [0323] · 구조에서 예측된 단편화 패턴과의 일관성.
- [0324] · 크로마토그램을 통합하고 피크 면적을 신호 파인더 알고리즘(Signal Finder Algorithm)으로 계산하고 SCIEX의 MultiQuant® 소프트웨어를 사용하여 표준 곡선을 생성하였다. 미지의 샘플에서 표적 분석물의 농도는 피크 면적 대 분석물 농도, 가중된 1/(농도)²의 선형 피트를 사용하여 회귀 분석에 의해 획득되었다.
- [0325] · 검정의 품질은 품질 관리 샘플에 의해 제어되었다.
- [0326] · 실험 1 또는 실험 2는 고해상도 모드에서 GLP-1 펩티드 유사체의 정량화에 사용될 수 있다.
- [0327] 기존의 트리플 사중극자 기기(SCIEX 5500)에서의 데이터 수집은 하기와 같이 수행되었다:
- [0328] · 상기 기재된 바와 같이 샘플을 주입하고 역상 크로마토그래피로 분리한 후 이온화하고 트리플 사중극자 질량 분석기로 분석하였다.
- [0329] · 각각의 샘플의 데이터 파일에는 하나의 SRM 실험이 포함되었다. 표적 화합물의 2개의 생성 이온을 모니터링 하였다.
- [0330] 이어서 기존의 트리플 사중극자 기기(SCIEX 5500)를 사용하여 얻어진 데이터의 정량화는 하기와 같이 수행되었다:
- [0331] · 모니터링된 2개 중 더 높은 신호 강도를 갖는 생성 이온을 사용하여 분석에 사용되는 크로마토그램을 생성하였다.
- [0332] · 표적 분석물의 정량화는 상기 기재된 SRM 스캔으로부터 생성된 크로마토그램을 통합하고 피크 면적을 계산함으로써 달성되었다. 미지의 샘플에서 표적 분석물의 농도는 피크 면적 대 분석물 농도 가중된 1/(농도)²의 선형 피트를 사용하여 회귀 분석에 의해 획득되었다.
- [0333] · 검정의 품질은 품질 관리 샘플에 의해 제어되었다.
- [0334] 실시예 1
- [0335] Caco-2 세포주 모델을 사용한 *시험관내* 연구는 글루카곤 유사 펩티드-1(GLP-1) 펩티드 유사체의 투과 증진제로서 나트륨 카프레이트, 알킬 사카라이드, 담즙염 및 담즙염과 프로필 갈레이트 조합을 밝혀냈다.
- [0336] Caco-2 세포주는 이중 인간 상피 결장직장 선암종 세포의 연속 계대 세포주로서, 특정 조건하에 배양될 때, 이의 표현형이 형태적으로 및 기능적으로 소장을 라이닝하는 장세포와 유사하도록 분화되고 분극화된다. Caco-2 세포는 치밀 이음부, 미세융모, 및 이러한 장세포에 특징적인 다수의 효소 및 수송체를 발현시킨다. Caco-2 세포는 약물의 통과에 대한 물리적 및 생화학적 장벽을 제공하며, 따라서 경구로 투여되는 약물의 흡수를 예측하기 위한 인간 소장 점막의 *시험관내* 모델로서 사용되는 치밀 이음 단일층으로서 가장 흔히 사용된다. 상이한 투과 증강제의 효능을 평가하기 위해 사이프로텍스 유에스, 엘엘씨(Cyprotex US, LLC) (미국 매사추세츠)에 의해 Caco-2 투과성 검정을 수행하였다. 상피통과 전기 저항이 약 1000 ohms/cm²에 도달할 때까지 Caco-2 세포를 트랜스웰 필터(Transwell filter) 상에서 성장시켰다. 세포를 세포층의 정단부(상단) 쪽에 시험 샘플을 함유하는 배지, 및 세포층의 기저측부(하단) 쪽에 블랭크 배지와 함께 3시간 동안 인큐베이션하였다. 정단부 및 기저측부 쪽의 배지를 3시간 후 따로따로 수집하고, 양쪽에 존재하는 펩티드의 양에 대해 평가하였다. 표 2는 상이한 부형제의 존재 하에 서열 번호:3 GLP-1 펩티드를 포함하는 다양한 시험 샘플의 투과 계수(P_{app})를 제공한다.
- [0337] 모든 폴리펩티드의 겉보기 투과 계수(P_{app})는 다음 방정식을 사용하여 계산되었다: P_{app} = dQ/dt x 1/A C₀
- [0338] dQ/dt가 시간 dt에서 Caco-2 장벽을 가로질러 수송되는 용질의 양인 경우, C₀는 시간 0에서 정단부 구획 내 용질 농도이고, A는 정단부 용액과 접촉하는 상피의 단면적이다.

[0339] 나트륨 케노데옥시콜레이트는 25 mg/mL에서, Caco-2 세포층을 가로지르는 서열 번호:3 펩티드의 투과도가 가장 높았다($P_{app} = 10.3$).

표 2

Caco-2 에서 서열 번호:3 펩티드의 투과도에 미치는 다양한 투과 증강제의 영향

샘플 설명	투과 계수 (P_{app})
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드	0
12.5 mg/mL 테트라데실말토사이드	0
12.5 mg/mL 나트륨 옥타노에이트	0
25.0 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	0
10.0 mg/mL 나트륨 데카노에이트	0
라우로글리콜(Lauroglycol) FCC : 폴리포르(Kolliphor) EL : 트랜스쿠틀(Transcutol) HP 5:4:3 (v/v)	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 12.5 mg/mL 테트라데실말토사이드	7.8
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 2.5 mg/mL 테트라데실말토사이드	0.88
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 0.5 mg/mL 테트라데실말토사이드	0.05
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 12.5 mg/mL 나트륨 옥타노에이트	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 2.5 mg/mL 나트륨 옥타노에이트	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 0.5 mg/ 나트륨 옥타노에이트	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 25.0 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	10.3
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 5.0 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	6.2
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 1.0 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 10.0 mg/mL 나트륨 데카노에이트	0.4
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 2.0 mg/mL 나트륨 데카노에이트	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 0.4 mg/mL 나트륨 데카노에이트	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 1/4 중량비 5:4:3 (w/w)의 라우로글리콜 FCC : 폴리포르 EL : 트랜스쿠틀 HP	0.05
0.05 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 1/8 중량비 5:4:3 (w/w)의 라우로글리콜 FCC : 폴리포르 EL : 트랜스쿠틀 HP	0.09

[0340]

[0341] 실시예 2

[0342] 다음 Caco-2 연구는 치밀 이음 세포층을 가로지르는 서열 번호:3 펩티드의 침투성을 향상시키기 위한 추가의 부형제의 능력을 평가하기 위해 수행되었다. 이 연구의 세부 사항은 표 3에 열거되어 있다. 나트륨 케노데옥시콜레이트(25 mg/mL)와 프로필 갈레이트(12.5 mg/mL)의 조합으로 서열 번호:3 펩티드의 최고 투과도를 초래하였다($P_{app} = 43.1$).

표 3

Caco-2 연구에서 서열 번호:3 펩티드의 투과도에 미치는 다양한 투과 증강제의 영향

샘플 설명	투과 계수 (P _{app})
0.1 mg/mL 펩티드	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 12.5 mg/mL 테트라데실말토사이드	1.4
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 12.5 mg/mL 도데실말토사이드	6.4
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 2.5 mg/mL 도데실말토사이드	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 0.5 mg/mL 도데실말토사이드	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 12.5 mg/mL 나트륨 데옥시콜레이트	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 2.5 mg/mL 나트륨 데옥시콜레이트	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 0.5 mg/mL 나트륨 데옥시콜레이트	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 25 mg/mL 나트륨 타우로콜레이트	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 5.0 mg/mL 나트륨 타우로콜레이트	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 1.0 mg/mL 나트륨 타우로콜레이트	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 6.25 mg/mL 팔미토일 카르니틴	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 1.25 mg/mL 팔미토일 카르니틴	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 0.25 mg/mL 팔미토일 카르니틴	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 6.25 mg/mL 프로필 갈레이트	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 1.25 mg/mL 프로필 갈레이트	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 0.25 mg/mL 프로필 갈레이트	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 25.0 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트, 12.5 mg/mL 프로필 갈레이트	43.1
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 5.0 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트, 2.5 mg/mL 프로필 갈레이트	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3 펩티드, 1.0 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트, 0.5 mg/mL 프로필 갈레이트	0

[0343]

[0344] 실시예 3

[0345] 다양한 투과 증강제의 존재 하에 상이한 펩티드의 투과도를 평가하기 위해 하기 Caco-2 연구를 수행하였다. 표 4는 연구의 세부 사항을 제공한다. 투과도(%)는 최초 로딩량으로 수송된 분자의 누적량을 나눔으로써 계산되었다. 소정의 기간 동안 인큐베이션한 후 출발 샘플 및 정단부 용액과 기저 용액 중의 펩티드의 농도를 HPLC로 분석하였다. 25 mg/mL의 나트륨 케노데옥시콜레이트는 각각의 시험된 펩티드의 최고 투과도를 초래하였다(표 4).

표 4

Caco-2 연구에서 지질화된 펩티드의 투과도에 미치는 다양한 투과 증강제의 영향.

샘플 설명	투과도 (%)
0.1 mg/mL 서열 번호:3	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3, 25 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	12.6
0.1 mg/mL 서열 번호:3, 5.0 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	1.7
0.1 mg/mL 서열 번호:3, 25 mg/mL 키토산	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3, 5.0 mg/mL 키토산	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3, 25 mg/mL 트리-Me-키토산	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3, 5.0 mg/mL 트리-Me-키토산	0
0.1 mg/mL 서열 번호:3, 25 mg/mL 옥틸 β-D-글루코피라노사이드	2.0
0.1 mg/mL 서열 번호:3, 5.0 mg/mL 옥틸 β-D-글루코피라노사이드	0
0.1 mg/mL 서열 번호:4, 25 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	14.3
0.1 mg/mL 서열 번호:4, 5.0 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	0
0.1 mg/mL 서열 번호:5, 25 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	10.4
0.1 mg/mL 서열 번호:5, 5.0 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	3.2
0.1 mg/mL 서열 번호:6, 25 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	13.3
0.1 mg/mL 서열 번호:6, 5.0 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	1.21
0.1 mg/mL 서열 번호:7, 25 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	10.3
0.1 mg/mL 서열 번호:7, 5.0 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	2.1
0.1 mg/mL 서열 번호:8, 25 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	11.6
0.1 mg/mL 서열 번호:8, 5.0 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	1.7
0.1 mg/mL 서열 번호:9, 25 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	13.9
0.1 mg/mL 서열 번호:9, 5.0 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	3.1

[0346]

[0347]

요약하면, 시험관내 Caco-2 연구는 프로필 갈레이트와 나트륨 케노데옥시콜레이트의 상승적 효능을 밝혀냈다. 프로필 갈레이트 단독으로는 세포층을 가로지르는 펩티드 투과성을 나타내지 않았다(따라서 생체이용률도 나타내지 않았다)(표 3). 나트륨 케노데옥시콜레이트는 단독으로 최대 14.3%의 펩티드 투과도를 나타냈다(표 4). 그러나, 프로필 갈레이트와 나트륨 케노데옥시콜레이트는 조합하여 43.1%의 펩티드 투과도를 나타냈다(표 3).

[0348]

실시예 4

[0349]

Caco-2 연구에서 달성된 투과 증강제의 효능을 입증하기 위해 생체내 시스템으로서 랫트에서 십이지장내(ID) 연구를 수행하였다. GLP-1 펩티드 유사체를 포함하는 용액 제형을 소장의 십이지장 세그먼트에서 랫트에 주사하였다. 첫 번째 ID 연구는 투과 증강제로서의 나트륨 카프레이트 및 서열 번호:3 GLP-1 펩티드 유사체의 사용을 포함하였다. 표 5는 이 랫트 ID 연구의 세부 사항을 제공한다. 절대 생체이용률(%F)은 약물 용액의 정맥내(IV) 투여로 발생된 전신 노출에 대한 경구, 또는 현재 예에서 십이지장내 투여 후 전신 약물 노출의 백분율로 표현된 측정치이다. 절대 생체이용률(%F)은 이러한 투여 경로를 통해 제공된 약물의 양으로 조정된 IV 투여의 곡선 하 면적(AUC)의 전신 또는 혈액의 약물 농도 곡선 하 면적(AUC)의 백분율로서 계산된다. 제형 세부 사항 및 달성된 약동학적 파라미터는 표 5에 열거되어 있다. 서열 번호:3이 임의의 제형 개입 없이 십이지장내 투여로 낮은 절대 생체이용률(%F)을 나타내더라도(0.035%), 50 mg/kg 나트륨 카프레이트의 첨가에 의해 서열 번호:3 펩티드의 생체이용률은 약 20배(0.71%까지) 증가하였다(표 5 참조.) 위장(GI) 관 조직은 50 mg/kg 나트륨 카프레이트의 투여 후 현미경 평가시 정상으로 보였다.

표 5

투과 증강제로서 나트륨 카프레이트의 생체내 효능을 시험하기 위한 랫트 십이지장내 연구의 설계 및 결과.

시험 물품	투여 경로	서열 번호:3 용량 (mg/kg)	나트륨 카프레이트 용량 (mg/kg)	T max. (hr)	C max. (ng/mL)	AUC, (hr*ng/mL)	T ½, (hr)	F, (%)
0.5 mg/mL 서열 번호:3, PBS, pH 8.0	십이지장내	1	0	2.30	5.1	45	8.8	0.035
0.5 mg/mL 서열 번호:3 PBS, 25 mg/mL 나트륨 카프레이트, PBS pH 8.5	십이지장내	1	50	0.38	34	200	9.3	0.15
PBS 중 5 mg/mL 서열 번호:3, 25 mg/mL 나트륨 카프레이트, PBS pH 8.5	십이지장내	10	50	0.44	470	3800	10.0	0.29
PBS 중 25 mg/mL 서열 번호:3, 25 mg/mL 나트륨 카프레이트, PBS pH 8.5	십이지장내	50	50	0.44	6300	46000	8.3	0.71
PBS, pH 8.0 중 0.01 mg/mL 서열 번호:3	경맥내	0.01	0	0.12	210	1300	10.0	100
0.1% BSA- PBS 중 0.059 mg/mL 서열 번호:3	피하	0.118	0	9.00	460	11000	11.0	71

[0350]

[0351]

실시예 5

[0352]

초기 랫트 ID 연구 후, Caco-2 모델 연구로부터 식별된 투과 증강제의 영향을 평가하기 위해 두 번째 랫트 ID 투여 연구를 수행하였다. 즉, 테트라데실 말토사이드, 나트륨 케노데옥시콜레이트, 및 나트륨 케노데옥시콜레이트와 프로필 갈레이트의 조합을 서열 번호:3 펩티드의 경구 생체이용률에 대한 이의 효과에 대해 시험하였다(표 6).

[0353]

두 번째 랫트 ID 연구로, 1 mg/kg 용량의 서열 번호:3 펩티드에 대해 시험된 투과 증강제(PE) 중 가장 효과적인 것은 50 mg/kg 나트륨 케노데옥시콜레이트와 25 mg/kg 프로필 갈레이트의 조합이었음이 밝혀졌고, 이는 서열 번호:3 펩티드의 경구 생체이용률을 0.39%까지 약 20배 증가시켰다(표 6). 이에 비해, 첫 번째 랫트 ID 연구에서는 1 mg/kg 서열 번호:3 펩티드 용량의 투과에서 최상의 개선이 단지 약 5배(0.15%까지)였으며, 이는 50 mg/kg 나트륨 카프레이트로 달성되었다(표 5).

표 6

Caco-2 연구에서 식별된 투과 증강제의 생체내 효능을 평가하기 위한 십이지장내 연구에서 서열 번호:3 펩티드 용액 제형의 설계 및 약동학적 파라미터.

시험 물질	투여 경로	서열 번호:3 용량 (mg/kg)	투과 증강제 용량 (mg/kg)	T max, (hr)	C max, (ng/mL)	AUC, (hr*ng/mL)	T ½, (hr)	F, (%)
0.5 mg/mL 서열 번호:3, PBS, pH 8.0	ID	1	0	8	3.16	19.4	NC	0.02
PBS pH 8.0 중 0.5 mg/mL 서열 번호:3, 12.5 mg/mL 테트라데실알토사이드	ID	1	25	1	5.4	87.3	17.4	0.08
PBS 중 0.5 mg/mL 서열 번호:3, PBS pH 8.0 중 25 mg/mL 테트라데실알토사이드	ID	1	50	1	5.8	63.2	10.3	0.06
PBS 중 5 mg/mL 서열 번호:3, PBS pH 8.0 중 25 mg/mL 테트라데실알토사이드	ID	10	50	0.5	51.5	705	8.19	0.07
PBS 중 0.5 mg/mL 서열 번호:3, PBS pH 8.0 중 12.5 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	ID	1	25	0.3	21.3	121.3	7.16	0.12
PBS 중 0.5 mg/mL 서열 번호:3, PBS pH 8.0 중 12.5 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	ID	1	50	0.5	30.9	212.3	9.3	0.21

[0354]

PBS 중 0.5 mg/mL 서열 번호:3, PBS pH 8.0 중 12.5 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트	ID	10	50	0.5	379.5	2920	9.4	0.28
PBS 중 0.5 mg/mL 서열 번호:3, PBS pH 8.0 중 12.5 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트, 6.25 mg/mL 프로필 갈레이트	ID	1	25 + 12.5	0.3	39.0	293	9.1	0.28
PBS 중 0.5 mg/mL 서열 번호:3, PBS pH 8.0 중 12.5 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트, 6.25 mg/mL 프로필 갈레이트	ID	1	50 + 25	0.5	58.1	402.5	9.9	0.39
PBS 중 0.5 mg/mL 서열 번호:3, PBS pH 8.0 중 12.5 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트, 6.25 mg/mL 프로필 갈레이트	ID	10	50 + 25	0.5	669.5	4332.7	10.96	0.42
PBS, pH 8.0 중 0.01 mg/mL 서열 번호:3	경맥내	0.01	0	NC	96.2	1028	2.9	100

[0355]

[0356]

실시예 6

[0357]

일지질화 또는 이지질화된 펩티드의 단백분해-저항성을 판크레아틴(Pancreatin)[®]을 사용하여 공복-상태 모의 장액(fasted-state simulated intestinal fluid; FASSIF)에서 평가하였다. FASSIF/P(공복-상태 모의 장액 + USP 판크레아틴[®])의 새로운 현탁액을 문헌[Galia, Nicolaides, Hoerter, Loebenberg, Reppas and Dressman: Pharm. Res. 15 (1998) 698-705]에 기재된 바에 따라 제조하였다. 생성 제조물은 약 375 단위/mL(375 kU/L)와 단백분해적으로 동등하며 보관하지 않고 즉시 사용하였다. 평가용 펩티드(1.0 mg, 약 250 nmol)를 처음에 판크레아틴[®]을 함유하지 않는 사전-가온된 FASSIF(200 μ L) 중에 용해하고 여기에 사전 가온된 새로운 FASSIF/판크레아틴[®](100 μ L)을 첨가하여 잠재적 소화를 개시하였다. 에펜도르프 반응 튜브의 일시적 와동 후 혼합물을 실험 기간 동안 자동온도조절 수조 중 37°C에서 인큐베이션하였다. 공동-인큐베이션된 펩티드-효소 혼합물의 25 μ L 분취물을 주기적으로 인출하고(t = 0, 5m, 10m, 15m, 30m, 1h, 2h) 1:1 물/아세트니트릴(75 μ L) 중 10% TFA 용액에 첨가로 즉시 켄칭하여 단백분해 활성을 중지시켰다. 켄칭된 샘플을 원심분리하여(7800 RPM, 3분) 고체를 펠렛화하고 상청액 용액의 30 μ L 분취물을 다음과 같이 LC/MS 및/또는 분석용 RP-HPLC에 의해 분석하였다.

[0358]

LC/MS 방법: 애질런트 폴라리스 C8-A 컬럼(4.6 x 100 mm, 3 마이크로)을 상온에서 1.5 mL min⁻¹으로 30분에 걸쳐 물(0.1% TFA v/v) 중 10%-90% MeCN(0.1% TFA v/v)의 선형 이원 구배로 용출시키고, 210 nm에서의 UV 흡광 및 워터스 3100 질량 검출장치(ESI+ 모드)를 사용한 이온화 모두에 의해 검출되었다. 효소 가수분해에서 유래되는 펩티드 단편을 분자량으로 식별하여, 절단 부위의 위치 확인을 허용하였다.

[0359] 분석용 RP-HPLC 방법: 애질런트 폴라리스 C8-A 컬럼(4.6 x 100 mm, 3 마이크론)을 40℃에서 1.5 mL min⁻¹으로 10분 또는 15분에 걸쳐 물(0.1% TFA v/v) 중 10%-90% MeCN(0.1% TFA v/v)의 선형 이원 구배로 용출시키고, 210 nm에서의 UV 흡광에 의해 검출되었다. 수동 통합(AUC)은 실험의 시간 경과에 걸쳐 잔여하는 온전한 펩티드의 산정을 허용하였다(도 2a).

[0360] 안정화된 펩티드 MEDI7219(서열 번호:2) 및 서열 번호:6의 생체이용률을, 순환 DPP-IV 펩티다아제로부터의 보호를 위해 이의 서열에 Aib만을 갖는 비-안정화된 GLP-1 펩티드 유사체인, 세마글루타이드, H-His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys(AEEAc-AEEAc-γ-Glu-17-카복시헵타데카노일)-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-OH(서열 번호:11), (노보 노르디스크(Novo Nordisk))의 생체이용률과 비교하기 위해 세 번째 랫트 ID 주입 연구를 수행하였다, (표 7 및 도 2b). 서열 번호:6 및 MEDI7219(서열 번호:2) 안정화된 펩티드 둘 모두는 유사한 조건하에 세마글루타이드보다 ID 경로를 통한 절대 생체이용률이 유의미하게 더 높았으며, 이는 위장 프로테아제 안정성의 개선으로 인한 것일 가능성이 크다.

표 7

MEDI7219(서열 번호:2) 및 서열 번호:6 펩티드 제형의 생체이용률을 세마글루타이드 제형의 생체이용률과 비교하기 위한 랫트 십이지장내 연구의 설계 및 결과.

시험 물품	투여 경로	GLP-1 펩티드 유사체 용량 (mg/kg)	투과 증강제 용량 (mg/kg)	C max, (ng/mL)	AUC, (hr*ng/mL)	T ½, (hr)	F, (%)
50mM 트리스, 150mM 만니톨 완충액, 0.02% 폴리소르베이트 80 중의 0.01 mg/kg MEDI7219(서열 번호:2)	IV	0.01	0	264	1593	17.0	100
50mM 트리스, 150mM 만니톨 완충액, 0.02% 폴리소르베이트 80 중의 0.01 mg/kg 서열 번호:6	IV	0.01	0	211	1075	9.2	100
50mM 트리스, 150mM 만니톨 완충액, 0.02% 폴리소르베이트 80 중의 0.01 mg/kg 세마글루타이드 (서열 번호:11)	IV	0.01	0	181	955	8.8	100
50mg/kg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 25mg/kg 프로필 갈레이트 중의 1 mg/kg MEDI7219 (서열 번호:2)	ID	1	75	154	1677	10.4	1.01
50mg/kg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 25mg/kg 프로필 갈레이트 중의 1 mg/kg 서열 번호:6	ID	1	75	223	1293	9.0	1.20
50mg/kg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 25mg/kg 프로필 갈레이트 중의 1 mg/kg 세마글루타이드 (서열 번호:11)	ID	1	75	14.2	81	15.9	0.08

[0361]

[0362] 실시예 7

[0363] 하기 랫트 ID 연구는 랫트에서 십이지장내 투여 후 새로운 투과 증강제 제형으로 제형화된 MEDI7219(서열 번호:2) 펩티드의 경구 생체이용률을 비교하였다. 모든 시험 물품을 50 mM 트리스, 150 mM 만니톨, 0.02% 폴리소르베이트 80, pH 8.5 중의 용액으로 제조하였다. 표 8은 제형 및 약동학적 분석 세부 사항을 제공한다. 시험된 투과 증강제 중에서, 케노데옥시콜산과 에틸 갈레이트의 조합이 잘 작용하거나 나트륨 케노데옥시콜레이트와 프로필 갈레이트의 조합보다 더 우수하게 작용하며, 각각 2.14% 및 1.96%의 생체이용률을 제공한다. 프로필 갈레이트를 이용한 나트륨 케노데옥시콜레이트의 제어는 1.45%의 생체이용률을 초래하였다.

표 8

다양한 투과 증강제로 제형화된 MEDI7219(서열 번호:2) 펩티드의 경구 생체이용률을 평가하기 위한 랫트 십이지장내 연구의 연구 설계 및 약동학적 파라미터.

그룹	시험 물품	투여 경로	MEDI7219 (서열 번호:2) 용량 (mg/kg)	T max. (hr)	C max. (ng/mL)	AUC-last. (hr*ng/mL)	T ½. (hr)	F. (%)
1	대조 시험 물품 0.01 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2)	IV	0.01	0.083	187 (5.1)	1030 (12.5)	8.90	100
2	0.5 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2), 25 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트, 12.5 mg/mL 에틸 갈레이트	ID	1	0.25	175 (46.9)	1110 (49.3)	10.3	1.11
3	0.5 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2), 12.5 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트, 25 mg/mL 에틸 갈레이트	ID	1	0.25	282 (30.3)	1970 (37.7)	7.96	2.14
4	0.5 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2), 25 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트, 12.5 mg/mL 옥틸 갈레이트	ID	1	0.25	240 (47.2)	1170 (32.8)	7.97	1.12
5	0.5 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2), 25 mg/mL 케노데옥시콜산, 12.5 mg/mL 프로필 갈레이트	ID	1	0.25	546 (53.6)	1890 (42.5)	8.60	1.92
6	0.5 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2), 25 mg/mL 우르소데옥시콜산, 12.5 mg/mL 프로필 갈레이트	ID	1	NA	NA	NA	NA	0
7	0.5 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2), 25 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트, 12.5 mg/mL 프로필 갈레이트, 25 mg/mL N-아세틸 시스테인	ID	1	NA	NA	NA	NA	0
8	0.5 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2), 25 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트, 12.5 mg/mL 프로필 갈레이트	ID	1	2.00	140 (21.5)	1540 (36.1)	8.83	1.45

[0364]

[0365] 이 연구는 랫트에서 십이지장내 투여 후 추가의 투과 증강제 제형으로 제형화된 MEDI7219(서열 번호:2) 펩티드의 경구 생체이용률을 비교하였다. 케노데옥시콜산 및 에틸 갈레이트는 나트륨 케노데옥시콜레이트 및 프로필

갈레이트와 마찬가지로 또는 보다 더 우수하게 작용하며, 대조 나트륨 케노데옥시콜레이트, 프로필 갈레이트 그룹에서의 F=1.45%와 비교하여 F=2.14% 및 1.96%를 제공한다.

[0366] 실시예 8

[0367] 다음 랫트 ID 투여 연구는 새로운 갈레이트 유도체, 나트륨 2-(3,4,5-트리하이드록시벤조일옥시) 아세테이트 및 부타노에이트, 프로필 갈레이트를 갖는 나트륨 콜레이트, 프로필 갈레이트를 갖는 나트륨 카프레이트, 프로필 갈레이트 및 시트르산을 갖는 나트륨 카프레이트, 및 수크로스 모노도데카노에이트를 함유하는 MEDI7219(서열 번호:2) 제형의 경구 생체이용률 및 약동학을 평가하기 위해 수행되었다.

표 9

다양한 투과 증강제로 제형화된 MEDI7219(서열 번호:2) 펩티드의 경구 생체이용률을 평가하기 위한 랫트 십이지장내 연구의 설계 및 결과.

그룹	시험 물품	투여 경로	펩티드 용량 (mg/kg)	PE 용량 (mg/kg)	F, (%) 및 (Cmax 에서 CV, (%))
1	50 mM 트리스, 150 mM 만니톨, 0.02% 폴리소르베이트 80, pH 8.5 중 대조 시험 물품 0.01 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2)	IV	0.01	0	100 (11.4)
2	50 mM 트리스, 150 mM 만니톨, 0.02% 폴리소르베이트 80, pH 8.5 중 5 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2), 25 mg/mL 나트륨 2-(3,4,5-트리하이드록시벤조일옥시) 아세테이트	ID	1	50	0.004 (NA)
3	50 mM 트리스, 150 mM 만니톨, 0.02% 폴리소르베이트 80, pH 8.5 중 0.5 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2), 12.5 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트, 25 mg/mL 나트륨 2-(3,4,5-트리하이드록시벤조일옥시) 아세테이트	ID	1	25 + 50	0.257 (26.6)
4	50 mM 트리스, 150 mM 만니톨, 0.02% 폴리소르베이트 80, pH 8.5 중 0.5 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2), 25 mg/mL 나트륨 2-(3,4,5-트리하이드록시벤조일옥시) 부타노에이트	ID	1	50	0.001 (8.7)
5	50 mM 트리스, 150 mM 만니톨, 0.02% 폴리소르베이트 80, pH 8.5 중 0.5 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2), 12.5 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트, 25 mg/mL 나트륨 2-(3,4,5-트리하이드록시벤조일옥시) 부타노에이트	ID	1	25 + 50	0.319 (32.9)
6	50 mM 트리스, 150 mM 만니톨, 0.02% 폴리소르베이트 80, pH 8.5 중 0.5 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2), 12.5 mg/mL 나트륨 콜레이트, 25 mg/mL 프로필 갈레이트	ID	1	25 + 50	0.064 (46.5)
7	50 mM 트리스, 150 mM 만니톨, 0.02% 폴리소르베이트 80, pH 8.5 중 0.5 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2), 12.5 mg/mL 나트륨 카프레이트, 25 mg/mL 프로필 갈레이트	ID	1	25 + 50	0.581 (35.2)

[0368]

8	50 mM 트리스, 150 mM 만니톨, 0.02% 폴리소르베이트 80, pH 8.5 중 0.5 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2), 12.5 mg/mL 나트륨 카프레이트, 25 mg/mL 프로필 갈레이트, 10 mg/mL 시트르산	ID	1	25 + 50	0 (NA)
9	50 mM 트리스, 150 mM 만니톨, 0.02% 폴리소르베이트 80, pH 8.5 중 0.5 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2), 25 mg/mL 수크로스 모노도테카노에이트	ID	1	50	0.023 (39.7)
10	50 mM 트리스, 150 mM 만니톨, 0.02% 폴리소르베이트 80, pH 8.5 중 0.5 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2), 12.5 mg/mL 수크로스 모노도테카노에이트, 25 mg/mL 프로필 갈레이트	ID	1	25 + 50	0.051 (57.6)

[0369]

[0370]

새로운 갈레이트 유도체 및 나트륨 2-(3,4,5-트리하이드록시벤조일옥시) 아세테이트 및 부타노에이트는 시험된 펩티드에 대한 투과 증강제로서 작용하지 않았다. 나트륨 케노테옥시콜레이트의 첨가는 이러한 부형제와 함께 생체이용률을 증가시킨다. 나트륨 콜레이트와 조합된 프로필 갈레이트는 나트륨 케노테옥시콜레이트와 조합된 프로필 갈레이트로 달성된 최고 관찰 생체이용률과 대조적으로 생체이용률이 없다. 나트륨 카프레이트와 프로필 갈레이트의 조합은 약 0.6%의 적당한 생체이용률을 초래한다. 따라서, 나트륨 카프레이트는 경구로 투여된 펩티드의 생체이용률을 개선시킬 수 있다. 시트르산의 첨가는 MEDI7219(서열 번호:2) 노출을 정량화 수준 미만으로 감소시킨다.

[0371]

실시예 9

[0372]

MEDI7219(서열 번호:2) GLP-1 펩티드 유사체뿐만 아니라 투과 증강제, 나트륨 케노테옥시콜레이트 및 프로필 갈레이트의 용해도는 독립적으로 그리고 또한 pH 범위가 5.0 내지 9.0인 인산 완충액에서 조합하여 연구되었다. 투과 증강제 및/또는 펩티드가 완전히 용해될 때까지 공지된 양의 투과 증강제, 펩티드, 또는 둘 다를 증가량의 완충액과 배합하였다. 도 3 및 표 9 내지 표 13은 용해도 데이터를 보여준다. 프로필 갈레이트는 pH 7.5 이상에서 용해도가 낮다. 나트륨 케노테옥시콜레이트의 최적 용해도는 pH 7.5 이상의 범위에 있다. 나트륨 케노테옥시콜레이트와 프로필 갈레이트의 조합은 pH 7.0 이상에서 가용성이었다. MEDI7219(서열 번호:2) 펩티드의 용해도는 pH 7.0 내지 pH 9.0의 범위에서 증가하였다. 나트륨 케노테옥시콜레이트와 프로필 갈레이트의 첨가는 pH 7.0 내지 pH 9.0의 범위에서 유지되는, MEDI7219(서열 번호:2) 펩티드의 용해도 프로파일을 변화시키지 않았다.

[0373]

따라서, 최적의 MEDI7219(서열 번호:2) 펩티드 흡수를 갖기 위해서는, 투여형의 안정화시 용액의 pH는 7.0 내지 9.0의 범위에 있어야 한다. 이러한 최적 pH는 위장(GI) 관 내의 투여형 분해/용해 부위에서 정확한 pH 범위를 생성하고 유지하는 완충염의 첨가에 의해 달성될 수 있다. 이 조성물에서 확인된 부형제는 펩티드의 최적 용해도를 가능하게 하여 보다 우수한 흡수를 가능하게 한다. 본 발명의 일 양태에서, 본원에서 확인된 억제학적 부형제는 펩티드의 용해도를 유지할 뿐만 아니라 치밀 이음부를 파괴하고 투과 증강제의 작용을 제공하는 이중 작용제로서 작용한다.

표 10

인산 완충액에서 프로필 갈레이트의 용해도.

pH 값	프로필 갈레이트	관찰 결과
5.0 인산 완충액	3.0 mg/mL	
6.0 인산 완충액	3.0 mg/mL	
7.0 인산 완충액	3.3 mg/mL	
7.5 인산 완충액	< 250 µg/mL	중성 pH 범위에서 용해도 낮음
8.0 인산 완충액	< 250 µg/mL	
9.0 인산 완충액	< 250 µg/mL	

[0374]

표 11

인산 완충액에서 나트륨 케노데옥시콜레이트의 용해도.

pH 값	나트륨 케노데옥시콜레이트	관찰 결과
5.0 인산 완충액	< 250 µg/ mL	10 mg/m mL 내지 250 µg/mL 에서 용해도 변화 없음.
6.0 인산 완충액	< 250 µg/ mL	
7.0 인산 완충액	< 250 µg/ mL	
7.5 인산 완충액	50 mg/ mL	초기 겔 형성이 발생하지만 겔은 혼합 후에 가용화된다.
8.0 인산 완충액	37.5 mg/ mL	
9.0 인산 완충액	37.5 mg/ mL	
물 USP (pH 5.5)	>200 mg/ mL	초기 겔 형성이 발생하지만 겔은 혼합 후에 가용화된다. 가용화는 pH 7.5 - 9.0 보다 훨씬 더 빠름

[0375]

표 12

인산 완충액에서 프로필 갈레이트와 나트륨 케노데옥시콜레이트의 용해도.

pH 값	3.125/6.25 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트/ 프로필 갈레이트	관찰 결과
5.0 인산 완충액	불용성	
6.0 인산 완충액		
7.0 인산 완충액	가용성	pH 7.0 이상에서 가용성
7.5 인산 완충액		
8.0 인산 완충액		
9.0 인산 완충액		
물 USP (pH 5.5)	불용성	

[0376]

표 13

인산 완충액에서 MEDI7219(서열 번호:2) 펩티드의 용해도.

pH 값	MEDI7219 (서열 번호:2)	관찰 결과
5.0 인산 완충액	< 10 mg/mL	백색 불용성 잔류물이 존재함
6.0 인산 완충액	75 mg/ mL	
7.0 인산 완충액	150 mg/ mL	용해도가 높고 고농도에서 겔이 형성됨
7.5 인산 완충액	180 mg/ mL	
8.0 인산 완충액	200 mg/ mL	
9.0 인산 완충액	> 200 mg/ mL	
물 USP (pH 5.5)	< 10 mg/ mL	

[0377]

표 14

인산 완충액에서 프로필 갈레이트와 나트륨 케노데옥시콜레이트의 존재 하에
MEDI7219(서열 번호:2) 펩티드의 용해도.

pH 값	3.125/6.25 mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이트/ 프로필 갈레이트의 존재 하에 펩티드 용해도	관찰 결과
5.0 인산 완충액	불용성	
6.0 인산 완충액		
7.0 인산 완충액	160 mg/ mL	
7.5 인산 완충액	190 mg/ mL	
8.0 인산 완충액	210 mg/ mL	
9.0 인산 완충액	> 200 mg/ mL	
물 USP (pH 5.5)	불용성	

[0378]

[0379] 실시예 10

[0380] 전자 경구 약물 전달 및 모니터링 장치인, 인텔리캡[®] 시스템을 사용하여 용액 제형의 국소 흡수를 측정하였다. 캡슐 형태의 인텔리캡[®]은 마이크로프로세서, 배터리, pH 센서, 온도 센서, 무선 주파수(RF) 무선 트랜시버(wireless transceiver), 유체 펌프 및 약물 저장소를 포함한다. 인텔리캡[®] 시스템은 캡슐 내 pH 모니터링 센서를 통해 위장(GI) 관에서 약물의 위치를 결정할 수 있으므로 생체내 이미징이 필요 없다. 이 시스템은 개(비글 건)로의 경구 전달 후 위장관에서 GLP-1 펩티드 유사체의 흡수 부위를 평가하기 위해 사용되었다. 투과 증강제 부형제가 없는 용액 제형을 연구에서 정맥내(IV) 및 피하(SC) 대조군으로 사용하였다. 이 연구의 설계 및 약동학 파라미터 세부 사항은 표 15에 제공된다. 요약하면, 용액 제형을 제조하여 인텔리캡[®] 캡슐로 옮기고, 이를 개에게 투여하였고, 여기서 제형은 위장관 내의 특정 부위에서 방출되었다.

표 15

개의 흡수 부위 연구에서 서열 번호:3 의 설계 및 약동학적 파라미터.

그룹	용량 (mg/Kg)	제형	투여 경로	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	F, (%)
1	0.74	8 mg/mL 서열 번호:3, PBS, 10mg/ mL, 나트륨 케노데옥시콜레이 트, 2mg/mL 나트륨 카프레이트, pH 8.0	PO 위관 영양	4	7.1	228.3	0.19
2	0.74	8 mg/mL 서열 번호:3, PBS, 10mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이 트, 2mg/mL 나트륨 카프레이트, pH 8.0	PO 인텔리캡® 캡슐 - 소장 근위부	0.5	60.7	1390.5	1.14
3	0.74	8 mg/mL 서열 번호:3, PBS, 10mg/mL 나트륨 케노데옥시콜레이 트, 2mg/mL 나트륨 카프레이트, pH 8.0	PO 인텔리캡® 결장 근위부	0.25	386.0	4836.2	3.95
4	0.01	PBS, pH 8.0 중 0.1 mg/mL 서열 번호:3	IV	0.50	140.00	1654.72	100
5	0.01	PBS, pH 8.0 중 0.1 mg/mL 서열 번호:3	SC	24	45.1	1751.4	105.84

[0381]

[0382]

인텔리캡® 투여 캡슐을 이용한 이 연구는 서열 번호:3 펩티드의 흡수가 결장 근위부에서 가장 높았고, 그 다음 개의 위장관의 소장 근위부에서 높았음을 밝혀냈다. 따라서, 결장 근위부 및 소장 근위부는 펩티드의 높은 생체 이용률을 달성하기 위해 서열 번호:3 펩티드 전달을 위한 최상의 영역에 해당한다. 이에 반해, 동물에게 경구 위관 영양을 통해 위장으로 투여할 때 현저하게 낮은 생체이용률이 관찰되었다.

[0383]

실시예 11

[0384]

인텔리캡 캡슐을 개(비글 견)에게 경구 투여한 후 서열 번호:5 GLP-1 펩티드 유사체 용액 제형의 최상의 흡수 부위를 평가하기 위해 추가의 흡수 부위 연구를 수행하였다. 소장 근위부(유문부 통과 후), 소장 원위부(회맹부 통과 전) 및 결장 근위부(회맹부 통과 후)로의 서열 번호:5 펩티드의 전달을 연구하였다. 연구의 세부 사항은 표 16에서 제공된다. 이 연구의 결과는 서열 번호:3 펩티드로 수행된 제1 흡수 부위 연구(실시예 10)로부터의 결과를 입증하였고, 여기서 최대 흡수는 결장 근위부에서 관찰되었고, 그 다음 비글 견의 위장관의 소장 근위부에서 관찰되었다.

표 16

개의 흡수 부위 연구에서 용액 제형 투여 후 서열 번호:5 펩티드의 설계 및 약동학적 파라미터.

그룹	용량 (mg/Kg)	제형	투여 경로	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng.hr/mL)	F, (%)
1	0.03	50 mM 트리스, 150 mM	정맥내	0.25	449	1995	100
2	0.03	만니톨, 0.02% PS80, pH 8.0 중 0.3 mg/mL 서열 번호:5	피하	4	144	1772	87
3	0.86	메디메트릭스(MediMetrics) 인텔리캡®에 충전된 12	소장 근위부	0.25	75	297	0.5
4	0.85	mg/mL 서열 번호:5, 25 mg/mL 나트륨	결장 근위부	0.25	301	1499	2.6
5	0.81	케노데옥시콜레이트, 12.5 mg/mL 프로필 갈레이트, 50 mM 트리스, 150 mM 만니톨, pH 8.0	소장 원위부	0.25	51	166	0.3

[0385]

[0386] 서열 번호:5 펩티드의 최대 흡수는 결장 근위부에서 관찰되었고, 그 다음 비글 건의 위장관의 소장 근위부 영역에서 관찰되었다.

[0387] 실시예 12

[0388] 개에서 내산성 캡슐의 흡수 부위 및 정제 제형을 평가하기 위해 세 번째 흡수 부위 연구를 수행하였다. 개에게 투여된 정제 제형 조성은 표 17에 제공된다. 정제 제조 과정은 다음과 같았다: 모든 성분을 US 체 # 35(0.5 mm 개구부)를 통과시키고, 생성된 분말을 펠릿 프레스를 사용하여 압축하였다. 압축된 물질을 다시 US 체 # 35(0.5 mm 개구부)를 통과시켜 과립을 형성하였다. 이어서, 정제를 0.30 톤 내지 0.45 톤의 하중 및 34 N 내지 42 N의 경도로 압축하여 정제 봉해 시간을 결정하였고, 정제 봉해 시간은 이러한 조건 하에서 4.40분 내지 6.30분인 것으로 밝혀졌다. 이 연구에서 정제는 내산성 캡슐(표 18, 그룹 1 및 2) 또는 인텔리캡®(표 18, 그룹 3 및 4)에 배치되었다. PK 파라미터는 표 18에 기재되어 있고, PK 프로파일은 도 6 내지 도 8에서 제공된다. 표 17은 인텔리캡®을 사용하여 얻어진 위장 통과 시간(transit time)을 제공한다.

표 17

흡수 부위 개 연구에서 시험된 정제 제형 조성물.

성분	기능	양(mg/tab)
서열 번호:6 펩티드	API	10 또는 5
나트륨 케노데옥시콜레이트	투과 증강제, PG 안정화제	100
프로필 갈레이트	투과 증강제, 효소 억제제	50
트리스 염기	pH 조절제	40
크로스포비돈	봉해제	50
총 정제 중량 (mg)		250

[0389]

표 18

정제 흡수 부위 개 연구 후 서열 번호:6 펩티드의 설계 및 약동학적 파라미터.

그룹	동물의 수	용량 (mg/Kg)	제형	투여 경로	Tmax, hr (CV)	Cmax, ng/mL (CV)	AUClast, ng.hr/mL (CV)	T1/2, hr	F, (%)
1	7	1.08	내산성 캡슐 중 10 mg 서열 번호:6, 100 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 50 mg 프로필 갈레이트 경제	경구	1.79 ± 0.906 (50.8)	279 ± 334 (119.7)	1970 ± 2470 (125.2)	6.31 ± 1.44 (22.9)	3.63
2	7	0.54	내산성 캡슐 중 5 mg 서열 번호:6, 100 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 50 mg 프로필 갈레이트 경제	경구	1.64 ± 0.627 (38.2)	47.3 ± 65.6 (138.7)	325 ± 467 (143.6)	6.99 ± 1.69 (24.2)	1.30
3	7	1.02	인텔리캡® 중 10 mg 서열 번호:6, 100 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 50 mg 프로필 갈레이트 경제	소장 근위부(유문부 통과 후)에서 방출된 경구 인텔리캡®	0.857 ± 0.556 (64.9)	185 ± 197 (106.7)	1340 ± 1610 (120.5)	6.76 ± 0.454 (6.7)	2.46
4	7	0.96	인텔리캡® 중 10 mg 서열 번호:6, 100 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 50 mg 프로필 갈레이트 경제	결장 근위부 (회맹관 통과 후)에서 방출된 경구 인텔리캡®	2.14 ± 1.35 (62.8)	210 ± 175 (83.0)	1490 ± 1310 (87.5)	5.37 ± 0.921 (17.1)	2.79
5	3	0.0031	트리스 만니톨, pH 8.0 중 0.031 mg/mL 서열 번호:6	정맥내	0.444 ± 0.488	27.3 ± 3.47 (27.1)	147 ± 19.9 (13.5)	7.21 ± 0.847 (11.7)	N/A

[0390]

표 19

인텔리캡으로 측정된 평균 위장 통과 시간.

hh:mm 및 범위 (최소 - 최대 hh:mm)

캡슐 작동 부위	위	소장	결장	소화관 전체
소장 근위부	01:19 (01:03 - 1:46)	10:22 (05:36 - 14:30)	09:55 (05:04 - 21:02)	21:37 (13:05 - 32:43)
결장 근위부	00:52 (00:37 - 00:59)	1:45 (00:57 - 02:26)	10:31 (03:01 - 21:56)	13:09 (06:06 - 23:30)

[0391]

[0392]

소장 및 결장을 표적으로 하는 인텔리캡® 캡슐은 생체이용률이 유사하다는 것을 발견하였다(표 18). 모든 경구 제형에 대해 동일한 투여 수준에서 비슷한 노출(C_{max} 및 AUC)이 관찰되었다. 경구 생체이용률은 1.3% 내지 3.63%의 범위였다. C_{max} 에 대한 변동 계수(CV)는 모든 경구 투여 그룹에서 83% 내지 138.7%였다. 결장을 표적으로 하는 인텔리캡® 전달에 대한 T_{max} 는 지연된 것으로 보인다. 서열 번호:6 펩티드 정제의 투여는 투여 부위에서 및 위장(GI) 관 아래에서 통과 시간을 증가시키며, 이는 GLP-1 클래스 약물의 공지된 작용 기전과 일치한다.

[0393]

실시예 13

[0394]

정제 제형은 개에서 시험된 상기 제형으로부터 얻어진 약동학적 데이터를 사용하여 최적화되었으며, 이는 나트륨 케노데옥시콜레이트와 프로필 갈레이트의 조합이 유리한 결과를 제공함을 나타냈다(표 20). 이 연구에서 시험된 제형은 MEDI7219(서열 번호:2) 펩티드를 함유한 반면, 서열 번호:6 펩티드는 실시예 12에서 이전 개 연구를 위한 정제 제형에 사용되었다. 정제는 투여 전에 내산성 캡슐(1개의 정제/캡슐)에 넣었다. 생체이용률은 그룹 8 제형에 대해 10.7%로 가장 높았고, 최소 PK 변동성은 26%였다. (표 20). 이 제형은 0.1 mg/kg MEDI7219 (서열 번호:2) 펩티드 및 1:2 비의 나트륨 케노데옥시콜레이트 대 프로필 갈레이트로 이루어진 300 mg 총 투과 증강제(PE)를 함유하였다. 이 비율은 이러한 투과 증강제의 2:1 비율과 비교하여 더 우수하게 작동하였다(그룹 9, 표 20). 이 연구는 또한 pH 안정화제로서 트리스 염기의 유용성을 확인하였다.

표 20

개 연구에서 내산성 캡슐 내 정제를 투여한 후 MEDI7219(서열 번호:2)의 설계 및 약동학적 파라미터.

그룹	동물의 수	시험 물질	투여 경로	MEDI7219 (서열 번호:2) 용량 수준	F, (%)	Cmax 에서 CV, (%)
1	3	50 mM 트리스, 150 mM 만니톨, 0.02% 폴리소르베이트 80, pH8.0 완충액 중 0.1 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2)	정맥내	0.01 mg/kg	100	-
2	5	1 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 33.3 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 16.6 mg 프로필 갈레이트	캡슐 내 경구 정제	1 mg/동물	0.1	36
3	5	1 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 16.6 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 33.3 mg 프로필 갈레이트	캡슐 내 경구 정제	1 mg/동물	0.03	67
4	5	10 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 33.3 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 16.6 mg 프로필 갈레이트	캡슐 내 경구 정제	10 mg/동물	0.3	110
5	5	10 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 16.6 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 33.3 mg 프로필 갈레이트	캡슐 내 경구 정제	10 mg/동물	1.8	63
6	5	10 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 100 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 200 mg 프로필 갈레이트	캡슐 내 경구 정제	10 mg/동물	6.3	74
7	5	10 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 200 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 100 mg 프로필 갈레이트	캡슐 내 경구 정제	10 mg/동물	4.8	35
8	5	1 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 100 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 200 mg 프로필 갈레이트	캡슐 내 경구 정제	1 mg/동물	10.7	26
9	5	1 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 200 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 100 mg 프로필 갈레이트	캡슐 내 경구 정제	1 mg/동물	5.0	42
10	5	5 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 75 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 75 mg 프로필 갈레이트	캡슐 내 경구 정제	5 mg/동물	3.2	97
11	5	1 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 500 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 250 mg 프로필 갈레이트	캡슐 내 경구 정제	1 mg/동물	11.2	27
12	5	1 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 33.3 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 16.6 mg 프로필 갈레이트 (트리스 없음)	캡슐 내 경구 정제	1 mg/동물	0	0

[0395]

[0396] 실시예 14

[0397] 하기 개 연구에서 정제 최적화가 추가로 확립되었다. 본 연구의 목표는 장용-코팅(EC) 정제로서 그룹 8 정제 제형(실시예 13, 표 20)의 성능을 평가하고 이 제형의 반복 투여를 평가하는 것이었다. pH 5.5 이상에서 용해되는 유드라짓 포물라를 장용 코팅으로서 정제에 적용하였다. 이러한 개 연구에서 시험된 제형은 표 21에 열거되어 있다. 반복된 투여 스케줄은 도 9에 도시되어 있다. 0일에 장용-코팅 정제를 투여한 후 1주의 세척 기간(wash-out)을 거쳤다. 세척 기간 후, 7일, 8일, 9일, 10일 및 11일에 동물은 추가 용량을 투여받았다. 연구의 다중 투여 아암(arm)에서 MEDI7219(서열 번호:2)의 약동학적 프로파일은 도 10에 도시되어 있다.

표 21

개에게 투여한 후 MEDI7219(서열 번호:2) 장용 코팅된 정제의 설계 및 약동학적 파라미터.

그룹	동물의 수	시험 물품	투여 경로	MEDI7219 (서열 번호:2) 용량 수준	F. (%)	C _{max} 에서 CV. (%)
1	5	50 mM 트리스, 150 mM 만니톨, 0.02% 폴리소르베이트 80, pH8.0 완충액 중 0.5 mg/mL MEDI7219 (서열 번호:2)	정맥내	0.05mg/kg	100	-
2	5	1 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 100 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 200 mg 프로필 갈레이트를 포함한 장용 코팅된 정제	장용 코팅 경구 정제	1 mg/동물	4.6	92

[0398]

[0399]

1 mg MEDI7219(서열 번호:2), 100 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트 및 200 mg 프로필 갈레이트를 포함하는 장용-코팅 그룹 2 정제 제형(표 21)은 절대 생체이용률이 4.6%였지만, 92%의 높은 PK 변동성을 나타냈다. 장용 코팅 제형의 반복적인 투여는 후속 투여 일에 PK 변동성이 감소된 일관된 생체이용률을 초래하였다.

[0400]

실시예 15

[0401]

다음 개 연구(표 22)는 1 mg, 3 mg 및 10 mg의 MEDI7219(서열 번호:2) 펩티드 용량에서 이전 연구(실시예 14, 그룹 2 제형, 표 21)로부터의 제형의 성능을 확인하기 위해 수행되었다. 두 번째 목표는 장용-코팅 정제 형태의 투과 증강제를 다양한 비율 및 양으로 갖는 그룹 2 제형을 중심으로 설계된 제형 조성물이 생체이용률 및 약동학적 변동성에 미치는 영향을 조사하는 것이었다. 다음의 제형 변수가 시험되었다: 1:1, 1:2 및 1:3의 나트륨 케노데옥시콜레이트 : 프로필 갈레이트 비; 1:2 비에서 150 mg, 300 mg 및 450 mg의 투과 증강제; 및 1 mg, 3 mg 및 10 mg 펩티드 용량. 모든 정제는 pH 5.5 이상에서 용해되는 유드라짓 포플라로 장용 코팅되었다.

[0402]

이 연구의 설계 및 결과는 표 22에 기재되어 있다. 장용-코팅 정제에서 그룹 2 제형(1 mg MEDI7219(서열 번호:2) 펩티드, 100 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트 및 200 mg 프로필 갈레이트)에 대해 4% 초과와 절대 경구 생체이용률이 확인되었다. 결과는 펩티드 생체이용률이 1 mg 용량의 경우 4.2%, 3 mg 용량의 경우 15.5%, 10 mg 용량의 경우 7.5%로 용량에 따라 달라졌음을 보여준다. 그룹 2 제형(즉, 50 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트 및 100 mg 프로필 갈레이트)과 비교하여 더 적은 양의 투과 증강제는 여전히 3 mg 용량에 대해 11.1% 및 10 mg 용량에 대해 13.5%의 매우 높은 생체이용률을 초래하였다. 따라서, 적은 양의 투과 증강제는 10 mg MEDI7219(서열 번호:2)의 생체이용률을 향상시켰다.

표 22

개에게 투여한 후 MEDI7219(서열 번호:2) 장용 코팅된 정제의 설계 및 약동학적 파라미터.

그룹	동물의 수	시험 물품	투여 경로	MEDI7219 (서열 번호:2) 용량 수준	F, (%)	Cmax 에 서 CV, (%)
1	3	MEDI7219 (서열 번호:2)	정맥내	0.05 mg/kg	100	-
2	5	장용 코팅된 정제: 3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 100 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 200 mg 프로필 갈레이트	경구 정제	3 mg/동물	15.5	86
3	5	장용 코팅된 정제: 10 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 100 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 200 mg 프로필 갈레이트	경구 정제	10 mg/동물	7.53	118.9

[0403]

4	5	장용 코팅된 정제: 3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 75 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 225 mg 프로필 갈레이트	경구 정제	3 mg/동물	7.52	88.8
5	7	장용 코팅된 정제: 3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 50 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 100 mg 프로필 갈레이트	경구 정제	3mg/동물	11.1	100.1
6	7	장용 코팅된 정제: 10 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 50 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 100 mg 프로필 갈레이트	경구 정제	10 mg/동물	13.5	94.1
7	5	장용 코팅된 정제: 3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 150 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 300 mg 프로필 갈레이트	경구 정제	3 mg/동물	7.53	80.9
8	5	장용 코팅된 정제: 3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 150 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 150 mg 프로필 갈레이트	경구 정제	3mg/동물	6.62	73.7
9	5	장용 코팅된 정제: 1 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 100 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 200 mg 프로필 갈레이트	경구 정제	1 mg/동물	4.22	14.1
10	5	1 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 100 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 200 mg 프로필 갈레이트	경구 정제	1 mg/동물	1.11	94.7
11	5	1 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 100 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 200 mg 프로필 갈레이트	경구 정제	1 mg/동물	4.78	57.6

[0404]

[0405]

실시예 16

[0406] MEDI7219(서열 번호:2) 펩티드 및 투과 증강제를 사용하여 10개의 상이한 다중-단위 미립자(MUPS) 제형을 제조하였다(표 23). MUPS 제형의 제조 과정은 다음과 같았다. MEDI7219 (서열 번호:2) 펩티드, 나트륨 케노데옥시콜레이트 및 프로필 갈레이트의 용액을 물에서 제조하고, Glatt Mini 유동층 코터에서 당 구체(sugar sphere) 상에 분무하였다. 건조 후, 펩티드 및 투과 증강제로 코팅된 당 구체를 코팅하여 표 23에 기재된 조성물을 수득하였다. 이러한 개 연구의 설계 및 결과의 세부 사항은 표 23에서 제공된다.

표 23

개에게 경구 투여된 MEDI7219(서열 번호:2) MUPS 제형의 설계 및 약동학적 파라미터.

그룹	동물의 수	시험 물질	투여 경로	MEDI7219 (서열 번호:2) 용량 수준	F, (%)	C _{max} 에서 CV, (%)
1	5	MEDI7219 (서열 번호:2), MUPS 9 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 88 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 190 mg 프로필 갈레이트, pH 5.5 EC	경구 캡슐	9 mg/동물	1.30	126.5
2	5	MEDI7219 (서열 번호:2), MUPS 9 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 88 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 190 mg 프로필 갈레이트, pH 7.0 EC	경구 캡슐	9 mg/동물	2.54	98.4
3	5	MEDI7219 (서열 번호:2), MUPS 9 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 88 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 190 mg 프로필 갈레이트 MUPS, 10% 카보폴 71G 점막접착 중합체 + 25% pH 5.5 EC	경구 캡슐	9 mg/동물	0.393	91.9

[0407]

4	5	MEDI7219 (서열 번호:2), MUPS 9 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 88 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 190 mg 프로필 갈레이트, 10% 카보폴 71G 점막접착 중합체 + 25% pH 7.0 EC	경구 캡슐	9 mg/동물	0.582	87.4
5	5	MEDI7219 (서열 번호:2), MUPS 9 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 88 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 190 mg 프로필 갈레이트, 10% 폴리카보폴 AA 점막접착 중합체 + 25% pH 5.5 EC	경구 캡슐	9 mg/동물	0.124	30.2
6	5	MEDI7219 (서열 번호:2), MUPS 9 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 88 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 190 mg 프로필 갈레이트, 10% 폴리카보폴 AA 점막접착 중합체 + 25% pH 7.0 EC	경구 캡슐	9 mg/동물	0.572	64.1
7	5	MEDI7219 (서열 번호:2), MUPS 9 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 88 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 190 mg 프로필 갈레이트, +10% 유드라겟(RL+RS) + 25% pH 5.5 EC	경구 캡슐	9 mg/동물	0.537	NA

[0408]

[0409] 실시예 17

[0410] 다음 개 연구에서, MEDI7219(서열 번호:2) 펩티드의 생체접착성 및 제어 방출 제형 조성물은 이의 생물학적 성능(bioperformance)에 대해 평가되었다. 표 24는 이 연구의 제형 세부 사항을 제공한다. 정맥내 노출 데이터는 이전 연구에서 일관된 것으로 밝혀졌으며, 절대 경구 생체이용률의 계산에 사용되었다.

표 24

개에서 MEDI7219(서열 번호:2) 제어 방출 및 생체접착성 정제 제형의 설계 및 약동학적 파라미터.

그룹	동물의 수	시험 물질	투여 경로	MEDI7219 (서열 번호:2) 용량 수준	F, (%)	CV, Cmax 에서 (%)
1	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 100mg Na CDC, 200mg PG, 2.5% 카보폴 71G, pH5.5 장용 코팅	경구	3 mg/개	9.86	80.2
2	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 100mg Na CDC, 200mg PG, 5% 카보폴 71G, pH5.5 장용 코팅	경구	3 mg/개	8.86	75.6
3	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 100mg Na CDC, 200mg PG, 2.5% 카보폴 71G, pH 7.0 장용 코팅	경구	3 mg/개	4.23	114.4
4	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 100mg Na CDC, 200mg PG, 5% 카보폴 71G, pH 7.0 장용 코팅	경구	3 mg/개	7.93	88.6
5	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 100 mg Na CDC, 200 mg PG, 12% 유드라짓 RSPO, pH 5.5 장용 코팅	경구	3 mg/개	2.87	97.7
6	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 100 mg Na CDC, 200 mg PG, 18% 유드라짓 RSPO, pH 5.5 장용 코팅	경구	3 mg/개	2.25	42.5
7	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 100 mg Na CDC, 200 mg PG, pH 5.5 장용 코팅 (연구#1468-067로부터의 제형 A)	경구	3 mg/개	7.81	88.8

[0411]

[0412] 표 24에 나타난 바와 같이, 카보폴 71G를 함유하는 제형은 즉시 방출 장용-코팅 정제와 동등하게 잘 수행되는 반면, 유드라짓 RSPO 지속 방출 제형은 잘 수행되지 않았다.

[0413] 제어 방출은 또한 다른 제어 방출 부형제의 첨가를 통해 달성될 수 있다. 예를 들어, 카보폴 971P는 0.3# 내지 3.0%의 수준으로 정제에 사용될 수 있다. 예를 들어, pH 5.5 또는 pH 7.0에서 용해되는 장용 코팅은 장용 코팅의 용해가 시작되는 장 부위를 미세하게 조절하기 위해 사용될 수 있다.

[0414] 실시예 18

[0415] MEDI7219(서열 번호:2) 제형을 하기 개 연구에서 미세 조정하였으며, 이는 장용 코팅된 정제 제형 조성물을 최적화하도록 설계되었다:

[0416] - 보다 낮은 PE 용량 제형 150 mg 및 75 mg 양의 성능 평가

[0417] - MEDI7219(서열 번호:2) 펩티드 용량, 3 mg 및 6 mg의 영향 평가: 3 mg 내지 10 mg의 펩티드 농도 경향이 있는지 이해

[0418] - pH 5.5 또는 pH 7.0의 장용 코팅이 생체이용률에 미치는 영향 평가

[0419] - 펩티드의 용해도 및 생체이용률에서 트리스 염기의 역할 평가

[0420] - 보다 낮은 PE 용량 정제에서 제어 방출 및 MA 성분 양의 역할 평가(계류 중인 DOE 2)

[0421] 표 25의 결과는 투과 증강제 용량의 150 mg에서 75 mg으로의 감소가 또한 절대 경구 생체이용률(F%)을 감소시켰음을 입증한다. MEDI7219(서열 번호:2) 용량 수준(3 mg 대 6 mg)은 150 mg의 투과 증강제 양에 대해 F%에 영향을 미치지 않았다. 트리스 염기 함량이 F%에 미치는 영향을 보여주는 명확한 추세는 없었다. 장용 코팅 pH(5.5 대 7.0)는 이 연구 조건 하에서 다른 제형 변수를 일정하게 유지하면서 F%에 현저한 영향을 미치는 것으로 보이지 않았다. 더 높은 카보폴 71G 양(즉, 5%)은 F%에 명백한 영향을 미치는 것으로 보이지 않았지만; 지속 방출 정제에서 더 높은 변동성이 관찰되었다. 정맥내 노출 데이터는 이전 연구에서 일관된 것으로 밝혀졌으며, 절대 경구 생체이용률의 계산에 사용되었다.

표 25

개에서 MEDI7219(서열 번호:2) 제어 방출 및 생체접촉성 정제 제형의 설계 및 약동학적 파라미터.

그룹	수컷의 수	장용 정제 제형 조성물, 그룹 내 동물당	MEDI7219 (서열 번호:2) 용량 수준, mg/동물	PE 용량, mg/동물	트리스 염기, mg/그룹	CR, %	장용 코팅 pH	정제/동물	F, (%)	Cmax에서 CV, (%)
1	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 50 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 100 mg 프로필 갈레이트, 18.8 mg 트리스 염기, pH 5.5 EC	3	150	18.8	-	5.5	1	6.15	51.2
2	5	6 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 50 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 100 mg 프로필 갈레이트, 18.8 mg 트리스 염기, pH 5.5 EC	6	150	18.8	-	5.5	1	6.76	91.1
3	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 50 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 100 mg 프로필 갈레이트, 18.8 mg 트리스 염기, pH 7.0 EC	3	150	18.8	-	7.0	1	4.97	90.8
4	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 25 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 50 mg 프로필 갈레이트, 9.4 mg 트리스 염기, pH 5.5 EC	3	75	9.4	-	5.5	1	1.22	69.2
5	5	6 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 25 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 50 mg 프로필 갈레이트, 9.4 mg	6	75	9.4	-	5.5	1	3.01	106.1

[0422]

		트리스 염기, pH 5.5 EC								
6	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 50 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 100 mg 프로필 갈레이트, 9.4 mg 트리스 염기, pH 5.5 EC	3	150	9.4 (1/2)	-	5.5	1	10.2	73.9
7	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 50 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 100 mg 프로필 갈레이트, 4.7 mg 트리스 염기, pH 5.5 EC	3	150	4.7 (1/4)	-	5.5	1	4.90	91.9
8	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 50 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 100 mg 프로필 갈레이트, 9.4 mg 트리스 염기, pH 7.0 EC	3	150	9.4 (1/2)	-	7.0	1	2.54	62.1
9	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 50 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 100 mg 프로필 갈레이트, 18.8 mg 트리스 염기, 2.5% 카보폴 71G, pH 7.0 EC	3	150	18.8	2.5	7.0	1	6.89	106.8
10	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 50 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트, 100 mg 프로필 갈레이트, 18.8 mg 트리스 염기, 18% 유드라짓 RSPO, pH 7.0 EC	3	150	18.8	18	7.0	1	5.54	122.6

[0423]

[0424] 실시예 19

[0425] MEDI7219(서열 번호:2) 제형을 하기 개 연구(비글 견)에서 미세 조정하였다. 목적은 트리스 염기가 있거나 없는 조건에서 MEDI7219(서열 번호:2) 장용 코팅된 정제 제형 조성물이 생물학적 성능에 미치는 영향을 연구하는 것이었다. 연구 설계 및 결과는 표 26에서 제공된다.

표 26

연구 설계.

그룹	수컷의 수	그룹 내 동물당 MEDI7219(서열 번호:2) 시험 물품 및 PE 용량 수준	투여 경로	MEDI7219(서열 번호:2) 용량 수준	투여량	F, (%)	Cmax에서 CV, %
1	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 50mg Na CDC, 100mg PG, 19.1 mg 트리스, pH5.5 장용 코팅 - 새로 제조됨	경구	3 mg/개	1 정제 / 개	12.3	130.0
2	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 50mg Na CDC, 100mg PG, 0.0 mg 트리스, pH5.5 장용 코팅 - 새로 제조됨	경구	3 mg/개	1 정제 / 개	5.2	86.5
4	5	2 주 동안 40C/75%RH 에 노출된 3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 50mg Na CDC, 100mg PG, 19.1 mg 트리스, pH5.5 장용 코팅	경구	3 mg/개	1 정제 / 개	3.8	97.5
5	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 50mg Na CDC, 100mg PG, 0.0 mg 트리스, pH5.5 장용 코팅	경구	3 mg/개	1 정제 / 개	9.6	75.5

[0426]

- [0427] 이 연구는 트리스 염기가 없는 MEDI7219(서열 번호:2) 정제가 여전히 의미 있는 경구 생체이용률을 나타낸다는 것을 보여주었다. 트리스를 포함하는 새로 제조된 MEDI7219(서열 번호:2) 정제는 트리스가 없는 정제 5.2%와 비교하여 더 높은 생체이용률 12.4%를 나타낸다. 트리스를 포함한 가압된 정제는 감소된 생체이용률 3.8%를 나타내지만; 트리스가 없는 경우, 생체이용률은 9.6%이다. 정맥내 노출 데이터는 이전 연구에서 일관된 것으로 밝혀졌으며, 절대 경구 생체이용률의 계산에 사용되었다.
- [0428] 실시예 20
- [0429] MEDI7219(서열 번호:2) 제형을 하기 개 연구에서 연구하였고, 이는 경구로 전달되는 장용 코팅된 정제 제형 조성물에서 상이한 정제 전달 시스템 및 펩티드를 비교하도록 설계되었다. 연구는 하기를 위해 설계되었다:
- [0430] - 비글 견에게 경구 투여 후 나트륨 n-[8-(2-하이드록시벤조일)아미노]카프릴레이트(SNAC) 장용 코팅된, 나트륨 카프릴레이트 장용 코팅된 및 Na CDC/PG 장용 코팅된 정제로 제형화된 MEDI7219(서열 번호:2)의 약동학적 파라미터 평가; 및
- [0431] - 비글 견에게 경구 투여 후 SNAC 장용 코팅된 및 Na CDC/PG 장용 코팅된 정제로 제형화된 서열 번호:10의 펩티드의 약동학적 파라미터 평가.
- [0432] 표 27의 결과는 최상의 MEDI7219 생체이용률이 대조군 Na CDC/PG 장용 코팅된 정제 플랫폼: 5.92%의 F% 및 54.2%의 PK 변동성으로 입증되었음을 보여준다. Na 카프릴레이트 장용 코팅된 정제는 Na CDC/PG 플랫폼과 비슷한 4.46%의 MEDI7219 (서열 번호:2) F 및 58.6%의 PK 변동성을 나타냈다. 서열 번호:10의 펩티드는 1.93%의 경구 F 및 52.3%의 PK 변동성, 및 MEDI7219(서열 번호:2)보다 긴 $T_{1/2}$ (33시간 대 10시간)를 나타냈으며, 이는 유사한 제형에서 더 높은 AUC(23700 ng·hr/mL 대 13500 ng·hr/mL)를 초래하였다. SNAC는 1.1%의 MEDI7219(서열 번호:2)에 대한 F%를 제공하고, 0.61%의 서열 번호:10의 펩티드에 대한 F%를 제공하였다. 정맥내 노출 데이터는 이전 연구에서 일관된 것으로 밝혀졌으며, 현재 연구에서 절대 경구 생체이용률의 계산에 사용되었다.

표 27

개에서 MEDI7219(서열 번호:2) 및 서열 번호:10 장용 코팅된 정제 제형의 설계 및 약동학적 파라미터.

그룹	수컷의 수	그룹 내 동물당 MEDI7219(서열 번호:2) 및 서열 번호:10 시험 물품 및 PE 용량 수준	투여 경로	펩티드 용량 수준	투여량	F, (%)	C _{max} 에서 CV, %
1	5	20 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 300mg SNAC, pH5.5 장용 코팅	경구	20 mg/개	2 정제 / 개	1.10	69.8
2	5	20 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 300mg Na 카프릴레이트, pH5.5 장용 코팅 (22% 만니톨)	경구	20 mg/개	2 정제 / 개	4.46	58.6
3	5	20 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 100mg Na CDC, 200mg PG, 38.2 mg 트리스, pH5.5 장용 코팅	경구	20 mg/개	2 정제 / 개	5.92	54.2
4	5	20 mg 서열 번호:10, 300 mg SNAC, pH5.5 장용 코팅	경구	20 mg/개	2 정제 / 개	0.61	69.0
5	5	20 mg 서열 번호:10, 100mg Na CDC, 200mg PG, 38.2 mg 트리스, pH5.5 장용 코팅	경구	20 mg/개	2 정제 / 개	1.93	52.3

- [0433]
- [0434] 실시예 21
- [0435] 다형체 A 및 B와 더불어, 용매화물 및 제조 절차에 따라 상이한 결정질 다형체 형태가 가장 일반적인 수화물 형태인 경우, 나트륨 케노데옥시콜레이트가 존재할 수 있다. 하기 개 연구는 비글 견에게 경구 투여 후 나트륨 케노데옥시콜레이트(Na CDC) 다형체 A 및 B가 장용 코팅된 정제로 제형화된 MEDI7219(서열 번호:2)의 약동학적 파라미터에 미치는 영향을 평가하도록 설계되었다.

[0436] 표 28의 결과는 Na CDC 다형체 A 정제가 다형체 B 정제(F=1.79%, CV=56.0%)와 비교하여 유사한 MEDI7219(서열 번호:2) 약동학적 파라미터(F=2.34%, CV=76.4%)를 나타냈음을 입증한다. 다형체 A에서 다형체 B로의 변경 또는 그 반대로의 변경은 생물학적 성능에 현저한 차이를 초래하지 않아야 한다. 다른 다형체 형태가 본 개시내용에 기재된 제형에 사용될 수 있다.

표 28

개에서 MEDI7219(서열 번호:2) 장용 코팅된 정제 제형의 설계 및 약동학적 파라미터.

그룹	수컷의 수	그룹 내 동물당 MEDI7219 (서열 번호:2) 시험 물질 및 PE 용량 수준	투여 경로	펠릿 용량 수준	투여량	평균 F%	평균 Cmax (ng/mL)	Cmax 에서 CV, %
1	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 50 mg Na CDC 다형체 A, 100 mg PG pH5.5 장용 코팅	경구	3 mg/개	1 정제/개	2.34	69.6	76.4
2	5	3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 50 mg Na CDC 다형체 B, 100 mg PG pH5.5 장용 코팅	경구	3 mg/개	1 정제/개	1.79	47.6	56.0

[0437]

[0438] 실시예 22

[0439] MEDI7219(서열 번호:2) 제형을 하기 개 연구에서 연구하였고, 이는 하기를 위해 설계되었다:

[0440] - 나트륨 케노데옥시콜레이트(Na CDC) 대 프로필 갈레이트(PG)의 비를 변화시키면서 제형 조성물의 영향 조사; 및

[0441] - 비글 견에게 경구 투여 후 장용 코팅된 정제 중의 투과 증강제(PE)의 양 및 MEDI7219 용량이 생체이용률 및 PK 변동성에 미치는 영향 조사.

[0442] 표 29의 결과는 150 mg PE 정제에서 Na CDC:PG의 낮은 비가 개에서 우수한 MEDI7219 생체이용률을 나타냈다는 것을 입증하며: 2:1 Na CDC:PG 비를 갖는 제형은 F 약 7%를 초래한 반면, 1:2 Na CDC:PG 비를 갖는 제형은 F 약 6%를 초래했다. 6.5:1 Na CDC:PG 비(130 mg Na CDC, 20 mg PG)를 갖는 정제도 여전히 우수한 MEDI7219 F 약 4%를 초래했다. 150 mg Na CDC를 포함하지만 PG가 없는 정제는 F 약 2%를 나타냈다. 75 mg PE, 65 mg Na CDC:10 mg PG(6.5:1 비)를 함유하는 보다 낮은 중량의 정제는 F 약 1% 내지 2%의 노출을 나타냈다.

표 29

개에서 MEDI7219(서열 번호:2) 장용 코팅된 정제 제형의 설계 및 약동학적 파라미터.

그룹	수컷의 수	그룹 내 동물당 MEDI7219 시험 물질 및 PE 용량 수준	투여 경로	MEDI-7219 용량 수준, mg/동물	PE 용량 수준, mg/동물 Na CDC : PG	%F	C _{max} (ng/mL)	C _{max} 에서 CV, %
1	5	EC 정제 3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 50 mg Na CDC, 100 mg PG	경구	3	50 : 100 1 : 2	5.99	208	111.0
2	5	EC 정제 3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 100 mg Na CDC, 50 mg PG	경구	3	100 : 50 2 : 1	6.58	214	75.3
3	5	EC 정제 3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 130 mg Na CDC, 20 mg PG	경구	3	130 : 20 6.5 : 1	3.85	128	41.8
4	5	EC 정제 3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 150 mg Na CDC, 0 mg PG	경구	3	150 : 0 X : 0	1.70	45.3	98.1
5	5	EC 정제 3 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 65 mg Na CDC, 10 mg PG	경구	3	65 : 10 6.5 : 1	1.59	70.3	86.5
6	5	EC 정제 10 mg MEDI7219 (서열 번호:2), 65 mg Na CDC, 10 mg PG	경구	10	65 : 10 6.5 : 1	1.25	138	77.8

[0443]

[0444] 실시예 23

[0445] MEDI7219(서열 번호:2) 제형을 하기 개 연구에서 연구하였고, 이는 장용 코팅된 정제에서 대략 6.5:1 비의 Na 케노데옥시콜레이트(Na CDC) 대 프로필 갈레이트(PG)의 제형 조성물을 조사하도록 설계되었다.

[0446] 표 30의 결과는 4:1 비, 120 mg Na CDC 및 30 mg PG, 3 mg MEDI7219 정제가 52.8%의 C_{max}에서의 PK 변동성(CV)으로 MEDI7219 F 약 5.7%를 달성하였음을 입증한다. 14:1 Na CDC:PG 비, 140 mg Na CDC 및 10 mg PG, 3 mg MEDI7219 정제는 84.4%의 C_{max}에서의 PK 변동성으로 개에서 MEDI7219 생체이용률 F 약 4.6%를 달성하였다. 29:1 Na CDC:PG 비, 145 mg Na CDC 및 5 mg PG, 3 mg MEDI7219 정제는 135.3%의 C_{max}에서의 PK 변동성으로 개에서 MEDI7219 생체이용률 F 약 3.8%를 달성하였다. 150 mg Na CDC 정제를 함유하는 PG가 없는 제형은 F 약 0.6%를 달성하였다.

표 30

개에서 MEDI7219(서열 번호:2) 장용 코팅된 정제 제형의 설계 및 약동학적 파라미터.

그룹	수컷의 수	그룹 내 동물당 MEDI7219 시험 물질 및 PE 용량 수준	투여 경로	MEDI7219 용량 수준, mg/동물	PE 용량 수준, mg/동물 Na CDC : PG	%F	C _{max} (ng/mL)	C _{max} 에서 CV, %
1	5	제형 A: EC 정제 3 mg MEDI7219, 120 mg Na CDC, 30 mg PG	경구	3	120 : 30 4 : 1	5.65	208	52.8
2	5	제형 C: EC 정제 3 mg MEDI7219, 140 mg Na CDC, 10 mg PG	경구	3	140 : 10 14 : 1	4.55	139	84.4
3	5	제형 E: EC 정제 3 mg MEDI7219, 145 mg Na CDC, 5 mg PG	경구	3	145 : 5 29 : 1	3.79	85.6	135.3
4	5	제형 D: EC 정제 3 mg MEDI7219, 150 mg Na CDC, 0 mg 프로필 갈레이트	경구	3	150 : 0 X : 0	0.56	25.1	59.0

[0447]

[0448] 실시예 24

[0449] 인간에게 투여하기 위한 예시적인 경구 제형은 표 31 내지 표 36에 나타나 있다. 이러한 조성물은 펩티드 용량, 투과 증강제 용량 및 정제 중량을 조절하기 위해 가변적으로 제조될 수 있다. 인간 환자에게 제공되는 정제 중량 및 정제의 수는 원하는 약력학 반응을 유발하는 필요한 용량을 달성하도록 조정될 수 있다. 임상 제형 설계 스페이스 및 범위는 도 12에 도시되어 있다.

[0450] 추가의 임상 제형 설계 스페이스는 도 13에 도시되어 있다. 이러한 임상 제형 설계 스페이스에서, 0.5 mg 내지 36 mg의 MEDI7219 펩티드 범위는 200 mg의 PG를 갖는 100 mg Na CDCA 내지 1200 mg의 PG를 갖는 600 mg의 Na CDCA의 투과 증강제 범위로 연구된다. 투과 증강제의 비는 이 연구에서 일정한 1:2 비로 유지되고, 6개 이하의 정제가 투여된다. 정제는 장용 코팅되고 트리스 염기를 함유한다. 주어진 펩티드 및 투과 증강제 수준에서 트리스 염기를 갖는 장용 코팅된 정제에서 MEDI7219로 신뢰성 있는 노출을 달성한 후, 트리스 염기가 없는 장용 코팅된 정제 및 트리스 염기가 있거나 없는 장용 코팅된-제어 방출 정제가 평가된다.

표 31

즉시 방출 장용 코팅된 정제의 조성물의 예.

성분	기능	조성, %	낮은 펩티드 범위, mg/정제	중간 펩티드 범위, mg/정제	높은 펩티드 임상 범위, mg/정제
펩티드 정제 공칭 강도, mg	활성물	0.0256 - 7.36	0.125	4.5	36
나트륨 케노데옥시콜레이트	투과 증강제	20.50	100.0	100.0	100.0
프로필 갈레이트	투과 증강제	40.90	200.0	200.0	200.0
만니톨	충전제, 희석제	6.8 - 10.57	94.7	89.6	51.8
트리스 염기	pH 안정화제	0.00 - 7.41	0.0 - 36.2	0.0 - 36.2	0.0 - 36.2
크로스포비돈, 폴리돈 CL	붕해제	5.81	28.4	28.4	28.4
에어로실 300	활택제	1.00	4.9	4.9	4.9
나트륨 스테아릴 푸마레이트	윤활제	5.00	24.4	24.4	24.4
총 정제:	경구 정제	100.00	488.8	488.8	488.8
유드라짓 포플라	장용 코팅	+12.5% 중량 증가	61.2	61.2	61.2
장용 코팅을 갖는 총 정제	EC 정제	100	550.0	550.0	550.0

[0451]

[0452] 예시적인 경구 제형은 0.25 mg 내지 36 mg의 MEDI7219(서열 번호:2)의 펩티드 범위 및 100 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트(Na CDC) 및 200 mg의 프로필 갈레이트(PG)부터 800 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트 및 1600 mg의 프로필 갈레이트까지 범위의 투과 증강제를 포함할 수 있다. 투과 증강제 Na CDC:PG의 비는 1:2일 수 있다. 트리스 염기 및 제어 방출 부형제(예를 들어 카보폴 71G 1% 내지 10% 및 카보폴 971P 0.3% 내지 3%)가 사용될 수 있다.

표 32

즉시 방출 장용 코팅된 정제의 조성물의 추가 예.

성분	기능	조성, %	낮은 펩티드 범위, mg/정제	중간 펩티드 범위, mg/정제	높은 펩티드 임상 범위, mg/정제
펩티드 정제 공칭 강도, mg	활성물	0.0256 - 7.36	0.125	4.5	36
나트륨 케노데옥시콜레이트	투과 증강제	20.50 - 61.4	100.0 - 300.0	100.0 - 300.0	100.0 - 300.0
프로필 갈레이트	투과 증강제	40.90 - 0.0	200.0 - 0.0	200.0 - 0.0	200.0 - 0.0
만니톨	충전제, 희석제	6.8 - 10.57	94.7	89.6	51.8
트리스 염기	pH 안정화제	0.00 - 7.41	0.0 - 36.2	0.0 - 36.2	0.0 - 36.2
크로스포비돈, 콜리돈 CL	붕해제	5.81	28.4	28.4	28.4
에어로실 300	활택제	1.00	4.9	4.9	4.9
나트륨 스테아릴 푸마레이트	윤활제	5.00	24.4	24.4	24.4
총 정제:	경구 정제	100.00	488.8	488.8	488.8
유드라짓 포몰라	장용 코팅	+12.5% 중량 증가	61.2	61.2	61.2
장용 코팅을 갖는 총 정제	EC 정제	100	550.0	550.0	550.0

[0453]

[0454]

추가 예시적인 경구 제형은 0.25 mg 내지 36 mg의 MEDI7219(서열 번호:2)의 펩티드 범위, 및 300 mg의 투과 증강제를 함유하는 정제에서 100 mg 내지 300 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트(Na CDC) 및 200 mg 내지 0 mg의 프로필 갈레이트(PG)부터 2400 mg 총량의 투과 증강제를 함유하는 정제에서 800 mg 내지 2400 mg 나트륨 케노데옥시콜레이트 및 1600 mg 내지 0 mg의 프로필 갈레이트까지 범위의 투과 증강제를 포함할 수 있다. 투과 증강제 Na CDC:PG의 비는 1:2 내지 프로필 갈레이트를 함유하지 않는 정제에서 X:0일 수 있다. 트리스 염기 및 제어 방출 부형제(예를 들어 카보폴 71G 1% 내지 10% 및 카보폴 971P 0.3% 내지 3%)가 사용될 수 있다.

표 33

4.5 mg MEDI7219(서열 번호:2) 즉시 및 제어 방출 카보폴 971P 정제 조성물(4.5mg
공칭 MEDI7219 (서열 번호:2) 강도)의 예.

성분	정제당 중량(mg)		
	즉시 방출 정제	제어 방출 정제	
		0.3 % 카보폴 971P	3.0 % 카보폴 971P
MEDI7219 (서열 번호:2)	5.4*	5.4	5.4
나트륨 케노데옥시콜레이트	100.0	100.0	100.0
프로필 갈레이트	200.0	200.0	200.0
만니톨	101.8-138	88.1-124.3	75.0-111.2
트리스 염기	0-36.2	0-36.2	0-36.2
카보폴 971P	-	1.5	14.6
크로스포비돈	28.4	28.4	28.4
에어로실	4.9	4.9	4.9
나트륨 스테아릴 푸마레이트	12.2	24.4	12.2
총 중량 (mg)	488.8	488.8	488.8
EC 코팅된 정제 중량	550.0	550.0	550.0

[0455]

표 34

4.5 mg MEDI7219(서열 번호:2) 즉시 및 제어 방출 카보폴 971P 정제 조성물(4.5mg
공칭 MEDI7219 (서열 번호:2) 강도)의 추가 예.

성분	정제당 중량(mg)		
	즉시 방출 정제	제어 방출 정제	
		0.3 % 카보폴 971P	3.0 % 카보폴 971P
MEDI7219 (서열 번호:2)	5.4*	5.4	5.4
나트륨 케노데옥시콜레이트	100.0 - 300.0	100.0 - 300.0	100.0 - 300.0
프로필 갈레이트	200.0 - 0.0	200.0 - 0.0	200.0 - 0.0
만니톨	101.8-138	88.1-124.3	75.0-111.2
트리스 염기	0-36.2	0-36.2	0-36.2
카보폴 971P	-	1.5	14.6
크로스포비돈	28.4	28.4	28.4
에어로실	4.9	4.9	4.9
나트륨 스테아릴 푸마레이트	12.2	24.4	12.2
총 중량 (mg)	488.8	488.8	488.8
EC 코팅된 정제 중량	550.0	550.0	550.0

[0456]

표 35

장용 코팅된 즉시 방출(EC) 및 장용 코팅된 제어 방출(EC-CR) 정제의 예시적인 조성물.

성분	조성, % 488.8 mg EC 정제의 경우	조성, % 488.8 mg EC-CR 정제의 경우
펩티드	0.256 - 7.364	0.256 - 7.364
나트륨 케노데옥시콜 레이트	20.5	20.5
프로필 갈레이트	40.9	40.9
만니톨	6.833 - 18.903	6.833 - 18.903
트리스 염기	0.0 - 7.815	0.0 - 7.815
크로스포비돈, 콜리돈 CL	5.81	5.81
카보폴	0	0.3 - 10
에어로실 300	1	1
나트륨 스테아릴 푸마레이트	2.00 - 10.00	2.00 - 10.00
총 정제:	101	101
유드라짓 포물라	+12.5% 중량 증가	+12.5% 중량 증가
장용 코팅을 갖는 총 정제	100	100

[0457]

표 36

장용 코팅된 즉시 방출(EC) 및 장용 코팅된 제어 방출(EC-CR) 정제의 추가 예시적인 조성물.

성분	조성, % 488.8 mg EC 정제의 경우	조성, % 488.8 mg EC-CR 정제의 경우
펩티드	0.256 - 7.364	0.256 - 7.364
나트륨 케노데옥시콜 레이트	20.5 - 61.4	20.5 - 61.4
프로필 갈레이트	40.9 - 0	40.9 - 0
만니톨	6.833 - 18.903	6.833 - 18.903
트리스 염기	0.0 - 7.815	0.0 - 7.815
크로스포비돈, 콜리돈 CL	5.81	5.81
카보폴	0	0.3 - 10
에어로실 300	1	1
나트륨 스테아릴 푸마레이트	2.00 - 10.00	2.00 - 10.00
총 정제:	101	101
유드라짓 포물라	+12.5% 중량 증가	+12.5% 중량 증가
장용 코팅을 갖는 총 정제	100	100

[0458]

[0459] (i) 즉시 방출 장용 코팅된 정제(pH 5.5) 및 장용 코팅된 제어 방출 정제(pH 7.0)에 대한 예시적인 유드라짓 장용 코팅 조성물 포뮬라는 표 37에 나타나 있다.

표 37

유드라짓 장용 코팅 포뮬라 조성(EC) 정제.

성분	기능	조성, %	주석
유드라짓	장용 코팅	85.5	중합체의 건조 중량 기준
PlasACRYL	장용 코팅 가소제	14.5*	PlasACRYL™ HTP20 은 항-태킹제(anti-tacking agent) 글리세롤 모노스테아레이트(GMS), 가소제 트리에틸 시트레이트(TEC) 및 유화제 폴리소르베이트 80 을 함유하는 20% 수성 현탁액임

[0460]

[0461] *구성 요소의 건조 중량 기준

[0462] 실시예 25

[0463] 하기 실시예에서는, 마그네슘 스테아레이트(1%)를 나트륨 스테아릴 푸마레이트 5%로 대체하였다. 카보폴 71G는 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 존재 하에 원하는 활성물 방출을 제공하지 못했으며, 따라서 분말 등급 카보폴 971P로 대체되었다. 카보폴 71G(2.5% 및 5%)와 동일한 방출 프로파일을 달성하기 위해서는 더 적은 카보폴 971P(0.3% 및 1%)가 필요하였다. 정제는 488.8 mg 중량으로 제조되었다. 정제 조성물의 예는 표 38 및 표 39에서 제공된다. 예시적인 용해 프로파일은 도 11에 제공된다.

표 38

MEDI7219(서열 번호:2) 제어 방출 정제의 예시적인 조성물.

성분	조성, mg/정제 (0.3% 카보폴)	조성, mg/정제 (1% 카보폴)
MEDI7219 (서열 번호:2)	6	6
Na 케노데옥시콜레이트	100	100
프로필 갈레이트	200	200
만니톨	87.9	84.6
트리스 염기	36.2	36.2
카보폴 971P	1.5	4.8
크로스포비돈, 콜리돈 CL	28.4	28.4
에어로실 300	4.8	4.8
나트륨 스테아릴 푸마레이트	24	24
총 정제:	488.8	488.8

[0464]

표 39

MEDI7219(서열 번호:2) 제어 방출 정제의 추가 예시적인 조성물.

성분	조성, mg/정제 (0.3% 카보폴)	조성, mg/정제 (1% 카보폴)
MEDI7219 (서열 번호:2)	6	6
Na 케노데옥시콜레이트	100 - 300	100 - 300
프로필 갈레이트	200 - 0	200 - 0
만니톨	87.9	84.6
트리스 염기	36.2	36.2
카보폴 971P	1.5	4.8
크로스포비돈, 콜리돈 CL	28.4	28.4
에어로실 300	4.8	4.8
나트륨 스테아릴 푸마레이트	24	24
총 정제:	488.8	488.8

[0465]

[0466] 실시예 26

[0467] 도 4에 요약된 바와 같이 정제 제조를 수행한다. 필요한 수의 정제를 만드는 데 필요한 모든 성분은 칭량된다. 활택제(에어로실)의 중량은 0.33% 및 0.66%로 분할되고, 윤활제(나트륨 스테아릴 푸마레이트)의 중량은 2% 및 3%로 분할된다. 모든 성분은 미국 체 크기 34(0.500 mm 개구부)를 통과시킨다. MEDI7219(서열 번호:2) 및 만니톨(MEDI7219(서열 번호:2)의 10배)을 칭량하고, 체 # 60(0.250 mm 개구부)을 통과시킨다. 스페툴라로 문지르고 두드려 임의의 막힌 물질을 회수한다. 남은 양의 만니톨을 칭량하고, 동일한 체 # 60을 통과시켜 체로부터 모든 MEDI7219(서열 번호:2)를 행귀낸다. 프로필 갈레이트, 트리스 염기 및 Pruv(과립내)를 칭량하고, 체 35번을 통과시키고, 터불라(Turbula) 믹서에서 단계 2의 상기 블렌드와 10분 동안 혼합한다. 나트륨 케노데옥시콜레이트, 크로스포비돈 및 에어로실[®](과립내)을 칭량하고, 체 # 35를 통과시키고 터불라 믹서에서 상기 블렌드와 10분 동안 혼합한다. 건식 과립화는 펠렛 기기를 사용하여 블렌드를 압축하고 매번 펠렛을 만들기 위해 동일한 양의 힘을 사용하여 수행된다. 12 mm의 직경을 갖는 슬러깅(slugging)을 위해 즉각 방출 펠렛 기기가 사용될 수 있다. 슬러그의 두께는 약 5 mm이고, 경도는 약 20 N이다. 건식 과립화를 위한 압축 후, 압축된 슬러그를 1 mm 개구부를 갖는 미국 체 크기를 통과시킨다. 에어로실(과립외)을 칭량하고, 체 # 35를 통과시키고 터불라 믹서에서 상기 블렌드와 5분 동안 혼합한다. Pruv(과립외)를 칭량하고, 체 # 35를 통과시키고 마지막으로 터불라 믹서에서 상기 블렌드와 30분 동안 혼합한다. 8 x 15 mm 타원형 오목 펀치를 사용하여 488.8 mg 정제 중량의 정제 또는 6 x 11 mm 타원형 오목 펀치를 사용하여 244.4 mg 정제를 만든다. 40 N 내지 50 N의 경도를 달성하기 위해 힘을 압축하기 위해 압력이 가해진다.

[0468] 장용 코팅된 제어 방출(EC-CR) 정제의 제조를 위해, 제어 방출 중합체(카보폴)를 롤러 압착(roller compaction) 전에 나트륨 케노데옥시콜레이트, 트리스 염기, 크로스포비돈 및 0.33% 에어로실과 함께 첨가한다.

[0469] 장용 코팅을 적용하기 전에 공정 파라미터에서의 정제 특성화 및 사양(488.8 mg 정제)을 하기 표 40에 제시한다.

표 40

정제 특성화 및 사양 공정 파라미터(488.8 mg 정제).

속성	방법	허용 기준
경도(뉴턴)	경도 시험기	40 - 55 N
두께(mm)	버니어 캘리퍼	5.60 - 5.90 mm
붕해 시간(분)	붕해장치	5 - 17 분
코팅되지 않은 정제 중량(mg)	잔여물을 칭량함	488.8 mg $\pm$ 5 %
마손도(%)	잔여물을 칭량함	$\leq$ 1.0 %
코팅 동안 중량 증가	잔여물을 칭량함	11 - 13 %

[0470]

[0471]

정제 두께 증가와 비교하여 244.4 mg 코팅되지 않은 즉시 방출 정제 경도(A) 및 붕해 시간(B)의 예가 도 5에 도시되어 있다. 도 5c는 코팅되지 않은 정제의 누적 방출 프로파일을 보여준다.

[0472]

장용 코팅은 1.3 L 팬이 장착된 벡터(Vector) LDCS3 팬 코터(pan coater)를 사용하여 수행된다. 배기 온도는 31°C 이하로 설정된다. 주입구 온도를 45°C로 설정하여 원하는 배기 온도를 달성할 수 있다. 주입구 기류는 10 CFM 초과로 설정된다. 팬 속도는 8 rpm 내지 10 rpm으로 설정된다. 분무 속도는 대략 4 g/min이다. 코팅이 완료된 후 건조 시간은 약 3시간이다. 코팅된 정제의 중량 증가 11% 내지 13%. 하기 표 41은 공정 방출 사양에서 장용 코팅된 즉시 방출 및 제어 방출 244.4 mg 정제의 비교를 제공한다.

표 41

공정 방출 사양에서 즉시 방출 및 제어 방출 244.4 mg 정제에 대한 공정 중 파라미터(장용 코팅 전)의 비교

속성	방법	허용 기준		
		EC	0.3 % EC CR	1 % EC CR
경도(뉴턴)	경도 시험기	40 - 50 N	40 - 50 N	40 - 50 N
두께(mm)	버니어 캘리퍼	5.17 - 5.66 mm	5.10 - 5.35 mm	5.10 - 5.35 mm
붕해 시간(분)	붕해 장치	8.5 - 11 분	40 - 50 분	70 - 80 분
정제 중량(mg)	잔여물을 칭량함	244.4 mg $\pm$ 5 %	244.4 mg $\pm$ 5 %	244.4 mg $\pm$ 5 %
마손도(%)	잔여물을 칭량함	$\leq$ 1.0 %	$\leq$ 1.0 %	$\leq$ 1.0 %
코팅 동안 중량 증가(%)	잔여물을 칭량함	11 - 13 %	11 - 13 %	11 - 13 %

[0473]

[0474]

용해 파라미터:

[0475]

a. 0.1 N HCl에서의 안정성: 2시간 후 활성물의 5% 미만이 방출됨

[0476]

b. 용해 속도 EC-IR 정제: 60분 내에 적어도 75% 용해

[0477]

c. 용해 속도 EC-CR 정제: 1% 카보폴 71G 또는 0.3% 카보폴 971P의 경우 4시간 이내 그리고 3% 카보폴 71G 또는 1.0% 카보폴 971P의 경우 6시간 이내 100% 방출.

[0478]

실시예 27

[0479]

트리스가 없는 인간에게 투여하기 위한 추가의 예시적인 정제는 표 42에서 제공된다.

표 42

MEDI7219 투여 강도	NaCDC (mg)	PG (mg)	NaCDC:PG 비	카보폴
3 mg	100	200	1:2	0.9%
12 mg	100	200	1:2	0.9%
36 mg	100	200	1:2	0.9%
3 mg	150	150	1:1	0.9%
12 mg	150	150	1:1	0.9%
36 mg	150	150	1:1	0.9%
3 mg	200	100	2:1	0.9%
12 mg	200	100	2:1	0.9%
36 mg	200	100	2:1	0.9%
3 mg	260	40	6.5	0.9%
12 mg	260	40	6.5	0.9%
36 mg	260	40	6.5	0.9%
3 mg	280	20	14:1	0.9%
12 mg	280	20	14:1	0.9%
36 mg	280	20	14:1	0.9%
3 mg	290	10	29:1	0.9%
12 mg	290	10	29:1	0.9%
36 mg	290	10	29:1	0.9%
3 mg	299	2	145:1	0.9%
12 mg	299	2	145:1	0.9%
36 mg	299	2	145:1	0.9%
3 mg	300	1		0.9%
12 mg	300	1		0.9%
36 mg	300	1		0.9%
3 mg	100	200	1:2	0.3%
12 mg	100	200	1:2	0.3%
36 mg	100	200	1:2	0.3%
3 mg	150	150	1:1	0.3%
12 mg	150	150	1:1	0.3%

[0480]

36 mg	150	150	1:1	0.3%
3 mg	200	100	2:1	0.3%
12 mg	200	100	2:1	0.3%
36 mg	200	100	2:1	0.3%
3 mg	260	40	6.5	0.3%
12 mg	260	40	6.5	0.3%
36 mg	260	40	6.5	0.3%
3 mg	280	20	14:1	0.3%
12 mg	280	20	14:1	0.3%
36 mg	280	20	14:1	0.3%
3 mg	290	10	29:1	0.3%
12 mg	290	10	29:1	0.3%
36 mg	290	10	29:1	0.3%
3 mg	299	2	145:1	0.3%
12 mg	299	2	145:1	0.3%
36 mg	299	2	145:1	0.3%
3 mg	300	1		0.3%
12 mg	300	1		0.3%
36 mg	300	1		0.3%
3 mg	100	200	1:2	1.2%
12 mg	100	200	1:2	1.2%
36 mg	100	200	1:2	1.2%
3 mg	150	150	1:1	1.2%
12 mg	150	150	1:1	1.2%
36 mg	150	150	1:1	1.2%
3 mg	200	100	2:1	1.2%
12 mg	200	100	2:1	1.2%
36 mg	200	100	2:1	1.2%
3 mg	260	40	6.5	1.2%
12 mg	260	40	6.5	1.2%
36 mg	260	40	6.5	1.2%
3 mg	280	20	14:1	1.2%

[0481]

12 mg	280	20	14:1	1.2%
36 mg	280	20	14:1	1.2%
3 mg	290	10	29:1	1.2%
12 mg	290	10	29:1	1.2%
36 mg	290	10	29:1	1.2%
3 mg	299	2	145:1	1.2%
12 mg	299	2	145:1	1.2%
36 mg	299	2	145:1	1.2%
3 mg	300	1		1.2%
12 mg	300	1		1.2%
36 mg	300	1		1.2%

[0482]

[0483]

실시예 28

[0484] 투과 증강제로서 나트륨 카프레이트의 효능을 또한 평가하였다. 나트륨 카프레이트는 치밀 이음부를 느슨하게 하여 침투성을 증가시키는 것으로 여겨지는 C10 포화 지방산 나트륨 염이다. 개에서의 생체내 연구는 나트륨 카프레이트를 함유하는 장용 코팅된 정제에서 MEDI7219의 생체이용률이 NaCDC 및 프로필 갈레이트를 포함하는 표에서 MEDI7219의 생체이용률과 비슷하다는 것을 입증하였다. (상기 표 27 참조). 나트륨 카프레이트 및 NaCDC/PG는 또한 MEDI7219의 노출(C_{max} 및 AUC)이 유사하고, 반감기가 유사하며, C_{max} 에 도달하는 중간 시간이 유사하였다. 표 43을 참조한다.

표 43

정제 구성 요소에 기초한 MEDI7219 노출

파라미터	300 mg Na 카프레이트; 20 mg MEDI7219	300 mg Na CDC/PG; 20 mg MEDI7219
$T_{1/2}$ (hr)	10.6 (16.8)	9.76 (13.2)
T_{max} (hr)	1.5 (1.5-2.0)	1.5 (1.0-4.5)
C_{max} (ng/mL)	924 (47.5)	1450 (63.2)
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	10200 (58.6)	13500 (54.3)
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	10200 (58.6)	13500 (54.2)
dn- AUC_{0-inf} (ng·hr/mL/mg)	509 (58.6)	676 (54.2)
CL/F (mL/hr)	2390 (40.9)	1880 (52.1)
F (%)	4.46 (58.6)	5.92 (54.2)

[0485]

[0486] 추가의 예시적인 나트륨 카프레이트 정제 제형이 표 44에 제공된다.

표 44

나트륨 카프레이트 기반 MEDI7219 제형

그룹	수컷의 수	정제당 MEDI7219 및 PE 용량 수준	펩티드 용량 수준	Na 카프레이트 용량 수준	투여량
1	5	1.0 mg MEDI7219 150 mg Na 카프레이트 pH 5.5 장용 코팅	1 mg/개	150 mg/개	1 정제/개
2	5	1.0 mg MEDI7219 150 mg Na 카프레이트 pH 5.5 장용 코팅	3 mg/개	450 mg/개	3 정제/개
3	5	3.0 mg MEDI7219 150 mg Na 카프레이트 pH 5.5 장용 코팅	3 mg/개	150 mg/개	1 정제/개
4	5	3.0 mg MEDI7219 150 mg Na 카프레이트 pH 5.5 장용 코팅	6 mg/개	300 mg/개	2 정제/개
5	5	3.0 mg MEDI7219 150 mg Na 카프레이트 pH 5.5 장용 코팅	9 mg/개	450 mg/개	3 정제/개
6	5	10.0 mg MEDI7219 150 mg Na 카프레이트 pH 5.5 장용 코팅	10 mg/개	150 mg/개	1 정제/개
7	5	3.0 mg MEDI7219 150 mg Na 카프레이트 pH 7.0 장용 코팅 0.9% 카보플	3 mg/개	150 mg/개	1 정제/개
8	5	3.0 mg MEDI7219 50 mg Na CDC 100 mg PG pH 5.5 장용 코팅	3 mg/개	150 mg/개	1 정제/개

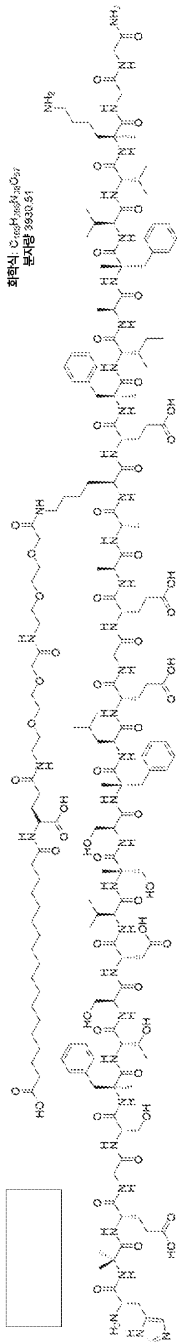
[0487]

- [0488] 인간에게 투여하기 위한 나트륨 카프레이트를 포함하는 예시적인 장용 코팅된 정제의 임상 제형 설계 스페이스 및 범위는 도 14에 도시되어 있다.
- [0489] 특정 구현예에 대한 이전 설명은, 당해 분야의 기술 내에 있는 지식을 적용함으로써, 다른 것이 본 개시내용의 일반적인 개념에서 벗어나지 않으면서 과도한 실험 없이 다양한 응용을 위해 이러한 특정 구현예를 쉽게 수정 및/또는 조정할 수 있도록 본 개시내용의 일반적인 특성을 충분히 밝힐 것이다. 따라서, 이러한 조정 및 수정은 본원에 제시된 교시 및 지침에 기초하여, 개시된 구현예의 등가물의 의미 및 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 본 명세서의 문구 또는 용어는 설명을 위한 것이지 제한하려는 것이 아니며, 따라서 본 명세서의 용어 또는 문구는 교시 및 지침에 비추어 숙련가에 의해 해석되어야 한다는 것이 이해되어야 한다.
- [0490] 본 개시내용의 폭 및 범위는 상기 기재된 예시적인 구현예 중 어느 것에 의해 제한되지 않아야 하며, 하기 청구 범위 및 이의 등가물에 따라서만 한정되어야 한다.
- [0491] 본 출원에 인용된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및/또는 기타 문서는 각각의 개별 간행물, 특허, 특허 출원 및/또는 기타 문서가 모든 목적을 위해 참조로 포함된 것으로 개별적으로 지시된 것과 동일한 정도로 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로 포함된다.

도면

도면1a

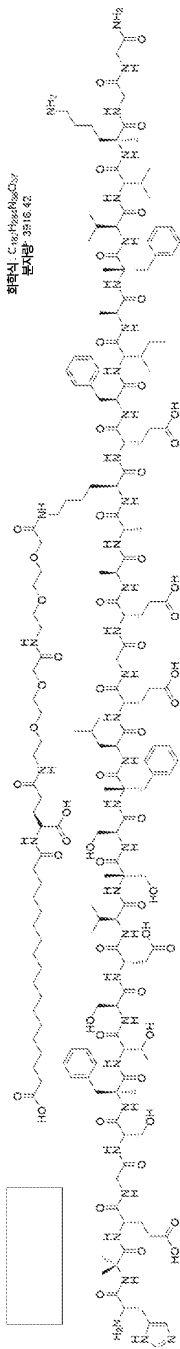
유리-H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-S-[αMePhe]-LEGEAAK[(PEG)₂]-E-[αMePhe]-IA-[αMePhe]-VV-[αMeLys]-GG-아미노



(SEQ ID NO:3)

도면1b

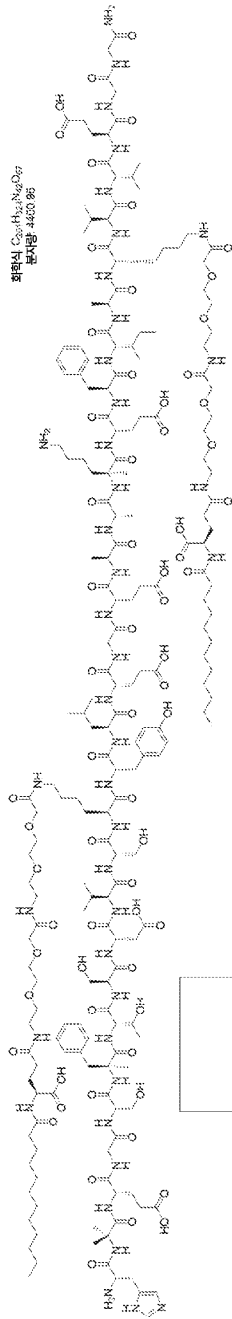
유리-H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-S-[αMePhe]-LEGEAAK[(PEG)₂]-YE-~~S-[PhePhe]~~EFIA-[αMePhe]-VV-[αMeLys]-GG-아미드



(SEQ ID NO:4)

도면1c

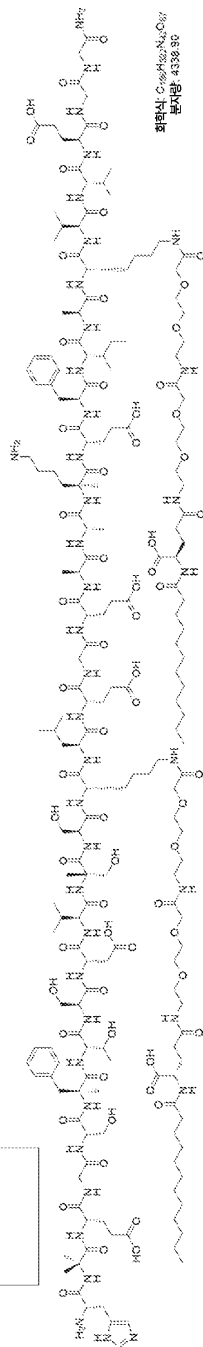
유리-H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDVSK[(PEG)₂]-YE-리우로일-VLEGEAA-[αMeLys]-EFIAK[(PEG)₂]-YE-리우로일-VVEGG-아미드



(SEQ ID NO:5)

도면1d

유리-하-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-SK[(PEG)₂]-VE-리우로일-LEGEAA-[αMeLys]-EFAIK[(PEG)₂]-VE-리우로일-VVEGG-아미드

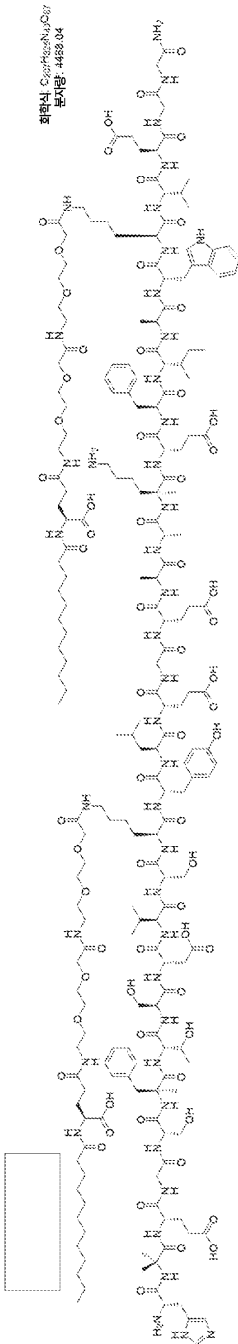


화합물 C₆₆H₁₀₀N₁₀O₂₂
분자량 4338.92

(SEQ ID NO:6)

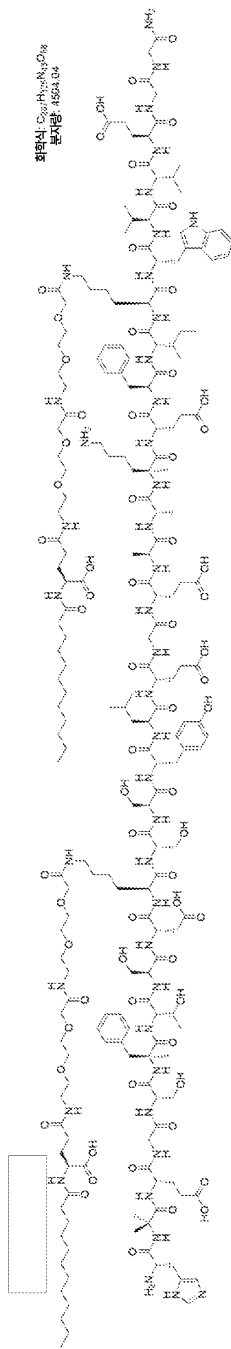
도면1e

유리-H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDVSK[(PEG)₂]-VE-리우로일]-YLEGEAA-[αMeLys]-EFIAWK[(PEG)₂]-VE-리우로일]-VEGG-아미드



도면1f

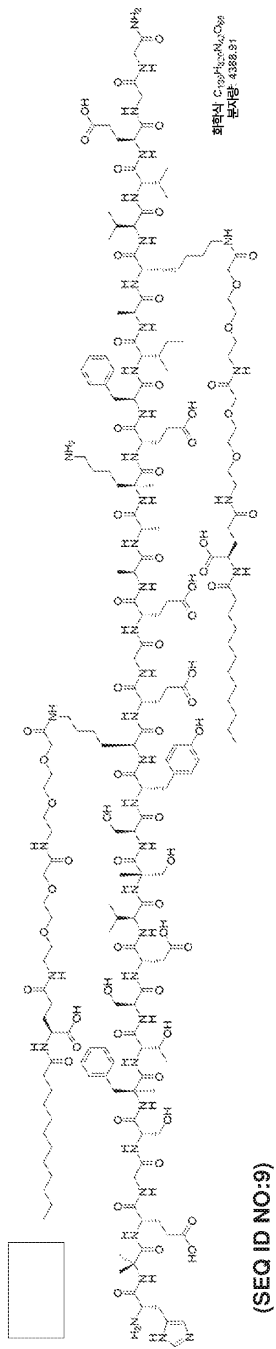
유리-H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDK[(PEG)₂-VE-라우로일]-SSYLEGEAA-[αMeLys]-EFIK[(PEG)₂-VE-라우로일]-WVVEGG-아미드



(SEQ ID NO:8)

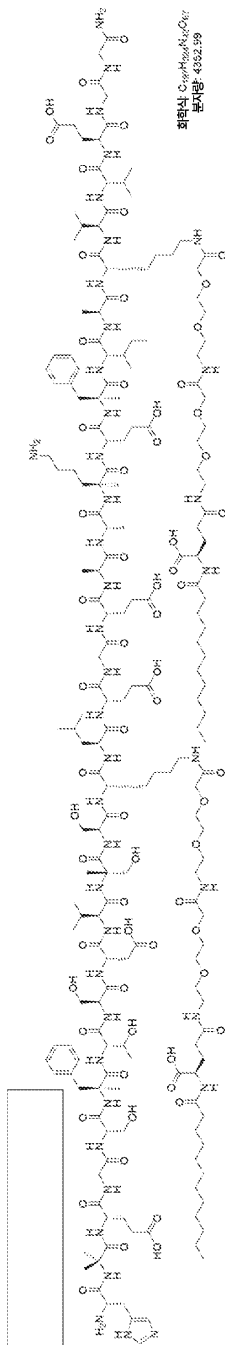
도면1g

유리 -H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-SYK[(PEG)₂]-VE-리우로일-EGEAA-[αMeLys]-EFI/K[(PEG)₂]-VE-리우로일-VVEGG-아미드



도면1h

MEDJ7219: 유리-H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-SK[(PEG)₂]-VE-리우로일]-LEGEAA-[αMeLys]-E-[αMePhe]-IAK[(PEG)₂]-VE-리우로일]-VVEGG-아미드

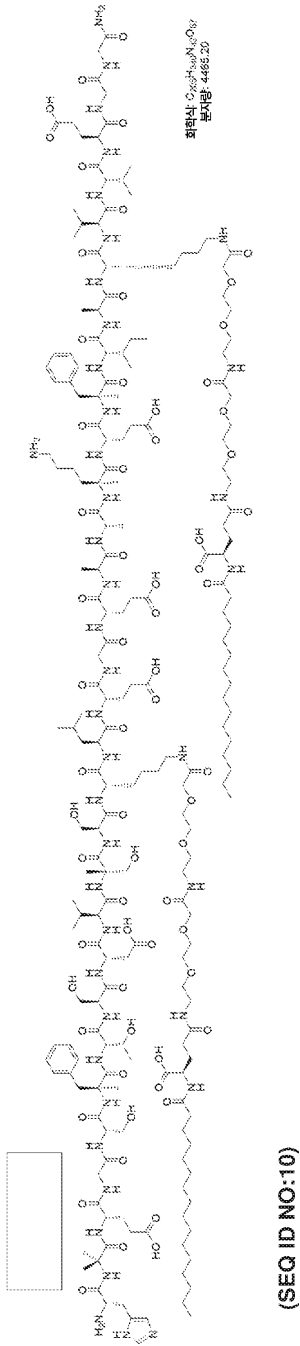


화합식 C₁₀₈H₁₉₂N₄₂O₁₁₂
분자량: 4322.99

(SEQ ID NO:2)

도면1i

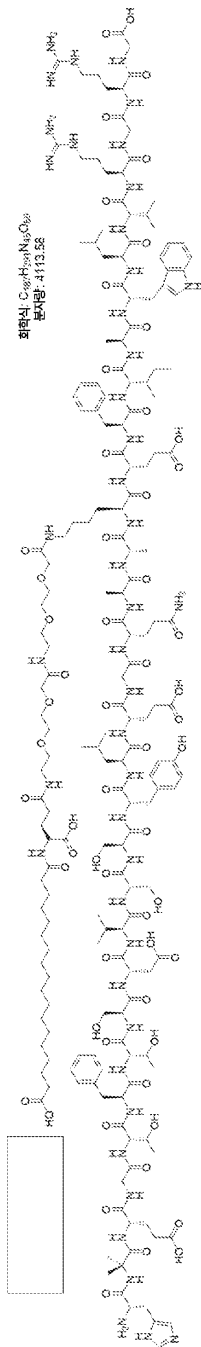
유리-H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-SK[(PEG)₂]-YE- 펠미토일]-
VVEGG-아미드



(SEQ ID NO:10)

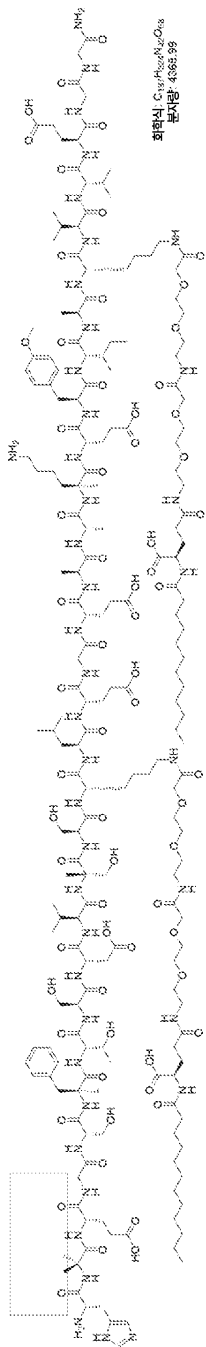
도면1j

세마글루타이드: 유리-H-[AIB]-EGTFTSDVSSYLEGQAAK[(PEG)₂-VE-~~스피라이트~~]-EFIAWLVRGRG-산



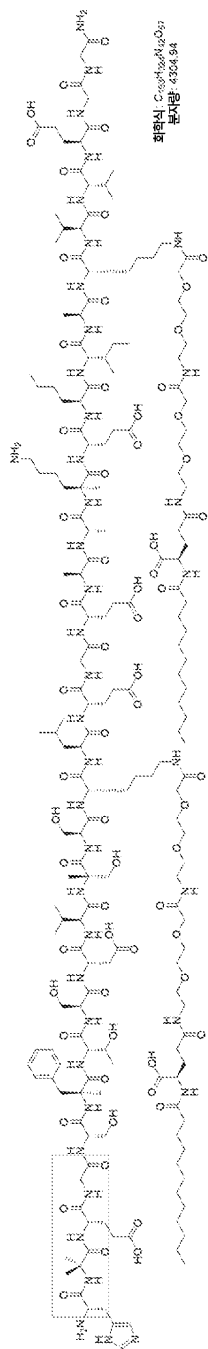
(SEQ ID NO:11)

도면1k



(SEQ ID NO:12)

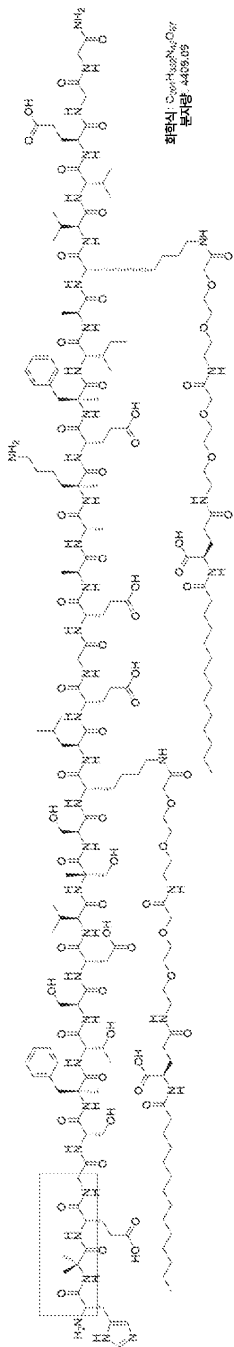
도면11



화학식 C₂₀H₄₀N₄O₂₀
분자량 634.84

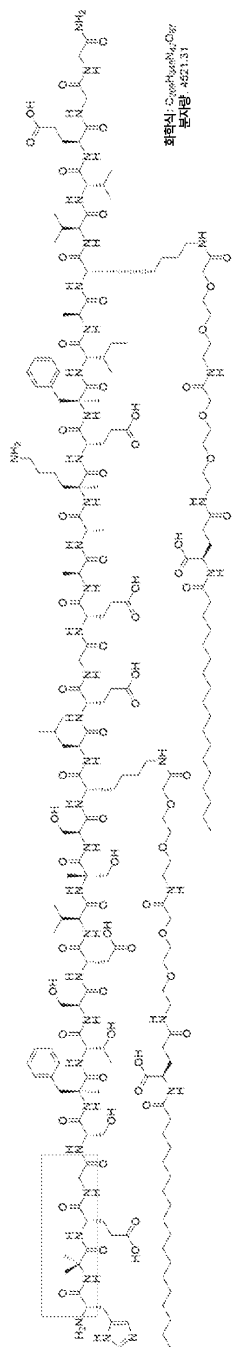
(SEQ ID NO:13)

도면1m



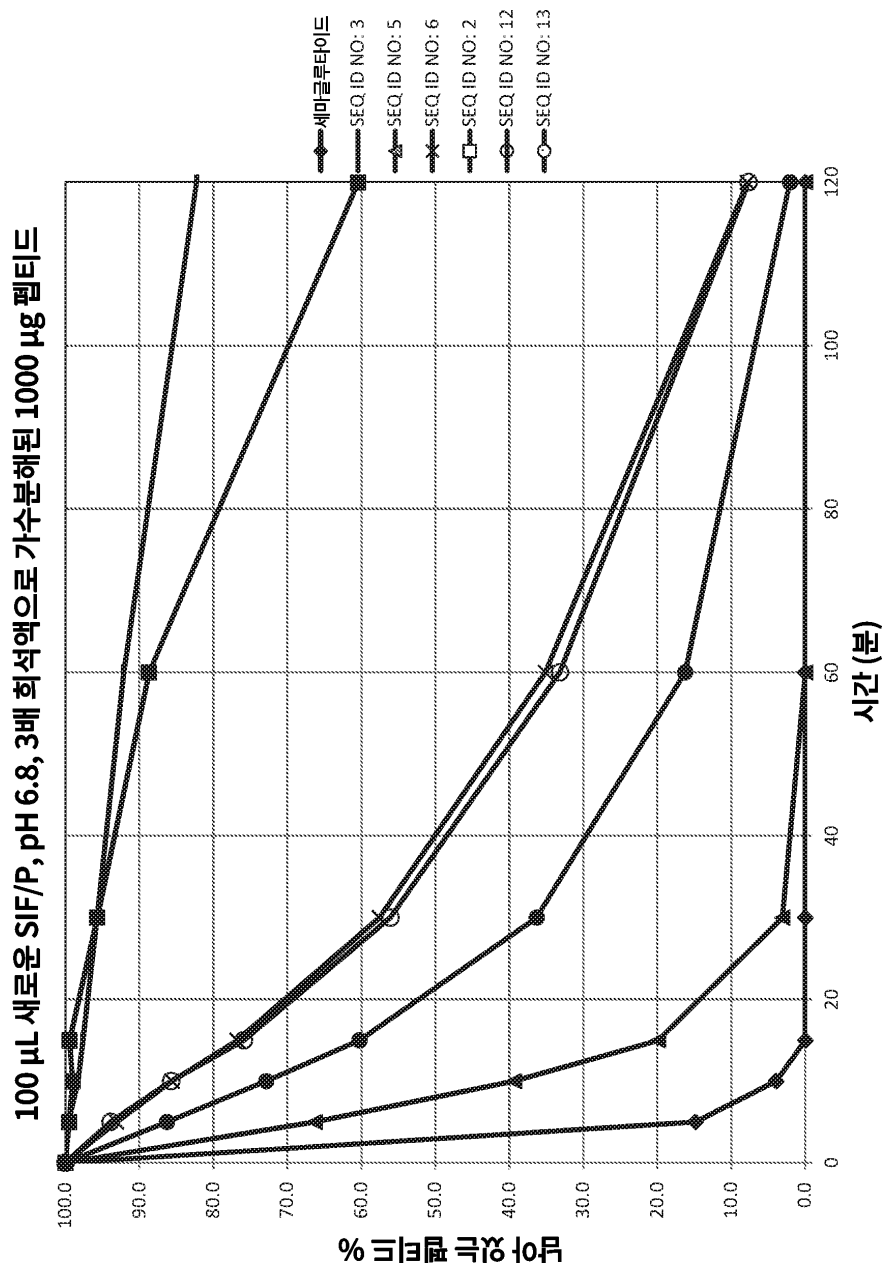
(SEQ ID NO:14)

도면1n



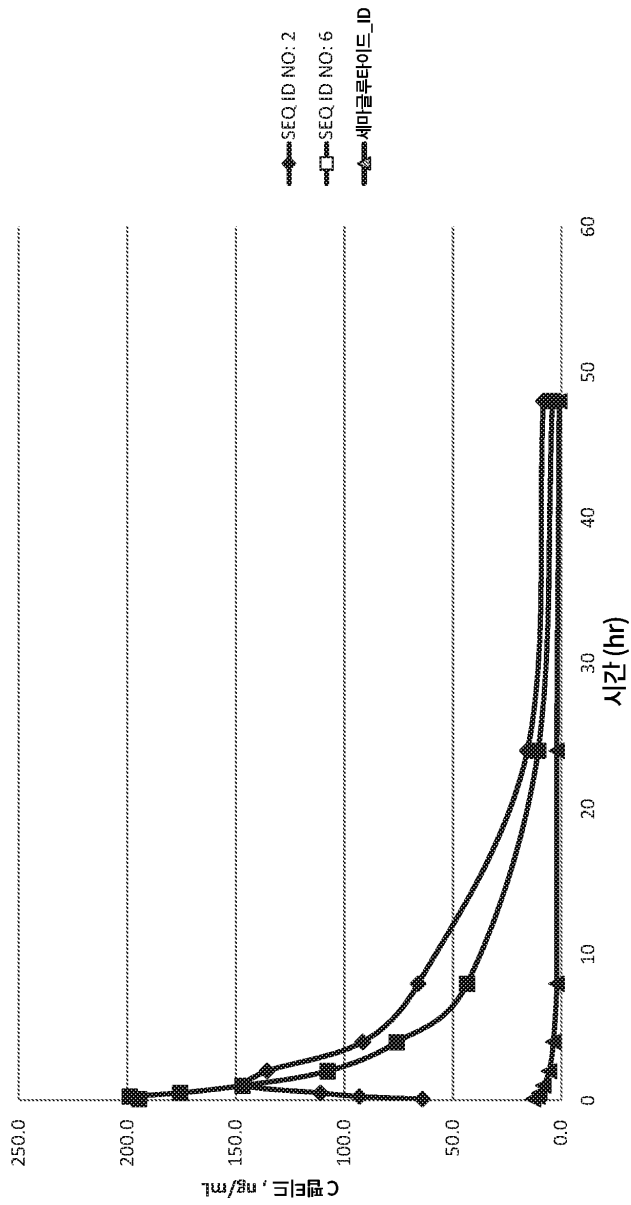
(SEQ ID NO:15)

도면2a

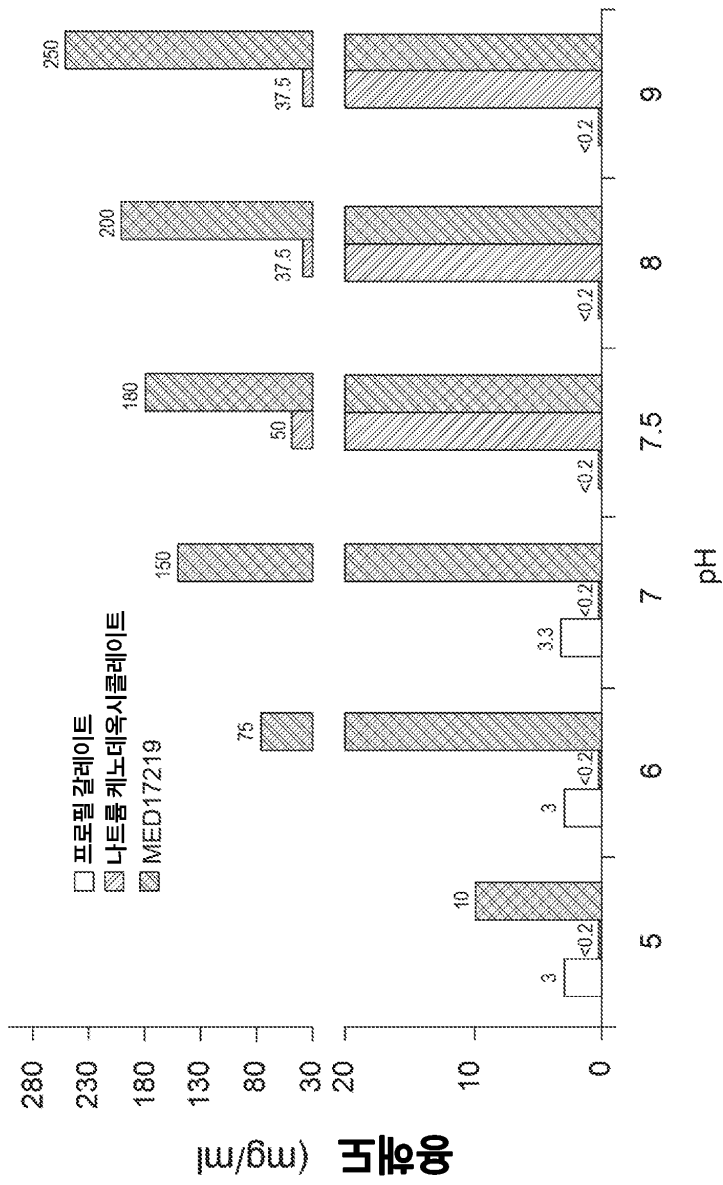


도면2b

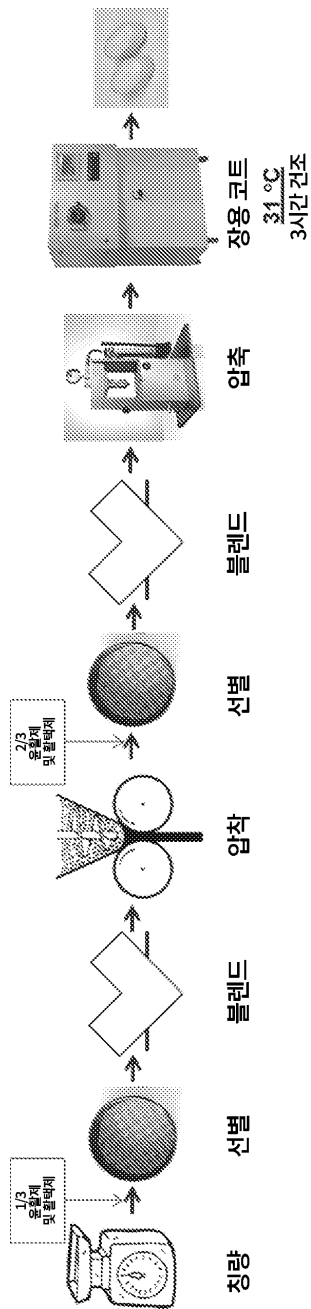
PE의 존재 하에 서열 번호: 2, 서열 번호: 6 및 세마글루타이드의 십이지장내
투여 후 랫트 PK



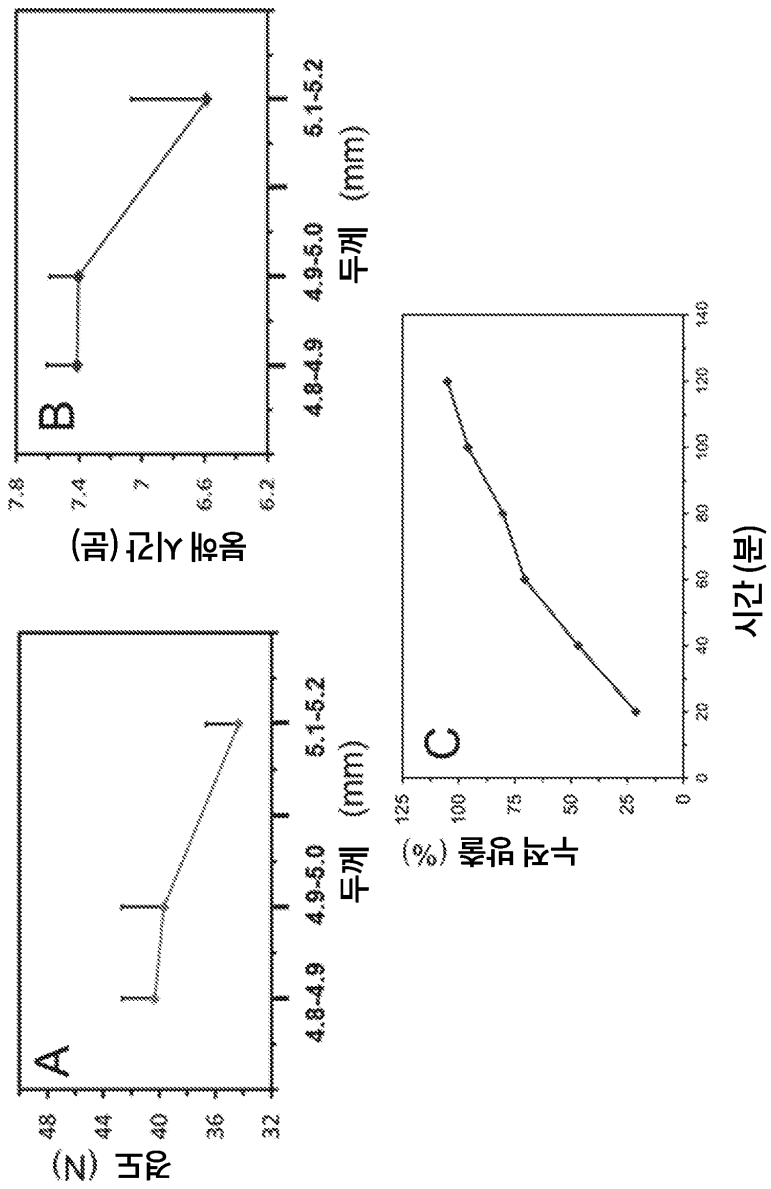
도면3



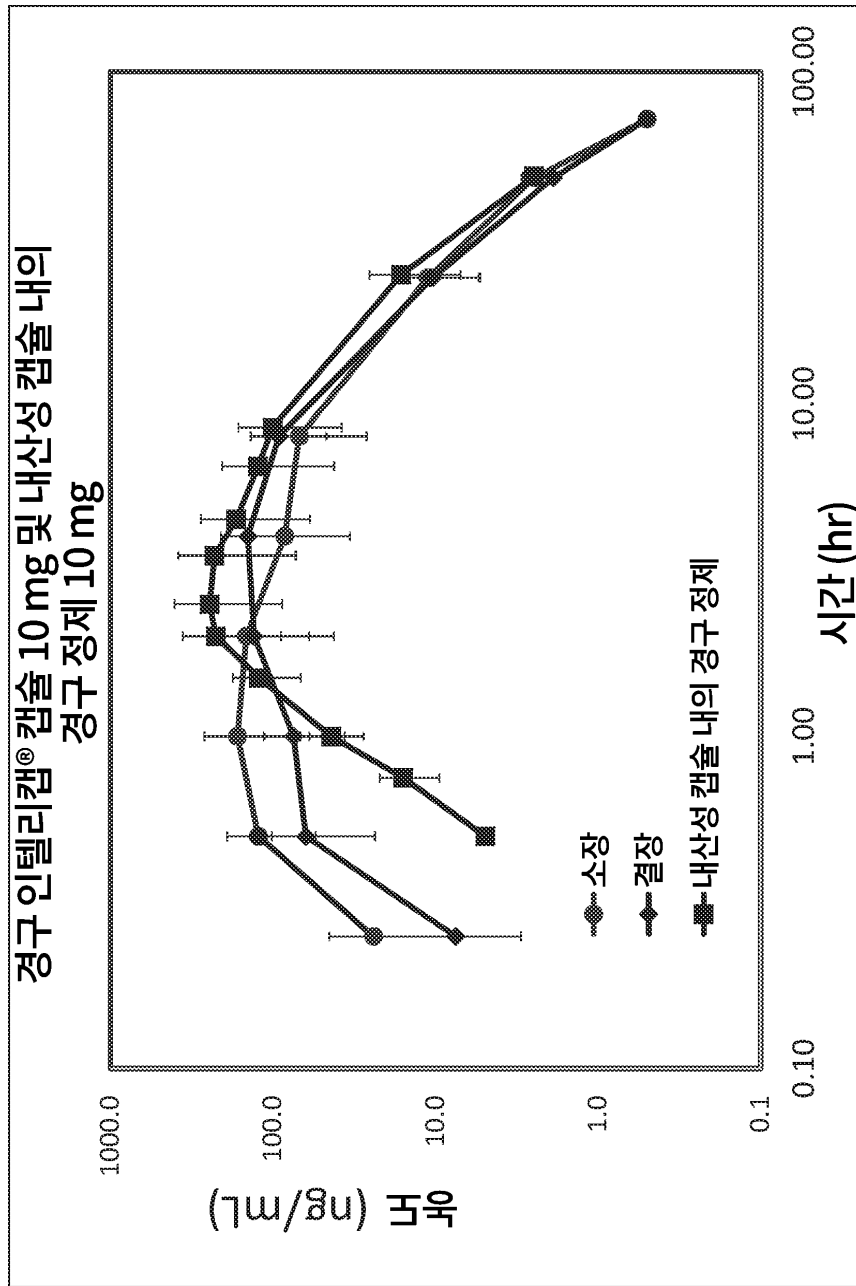
도면4



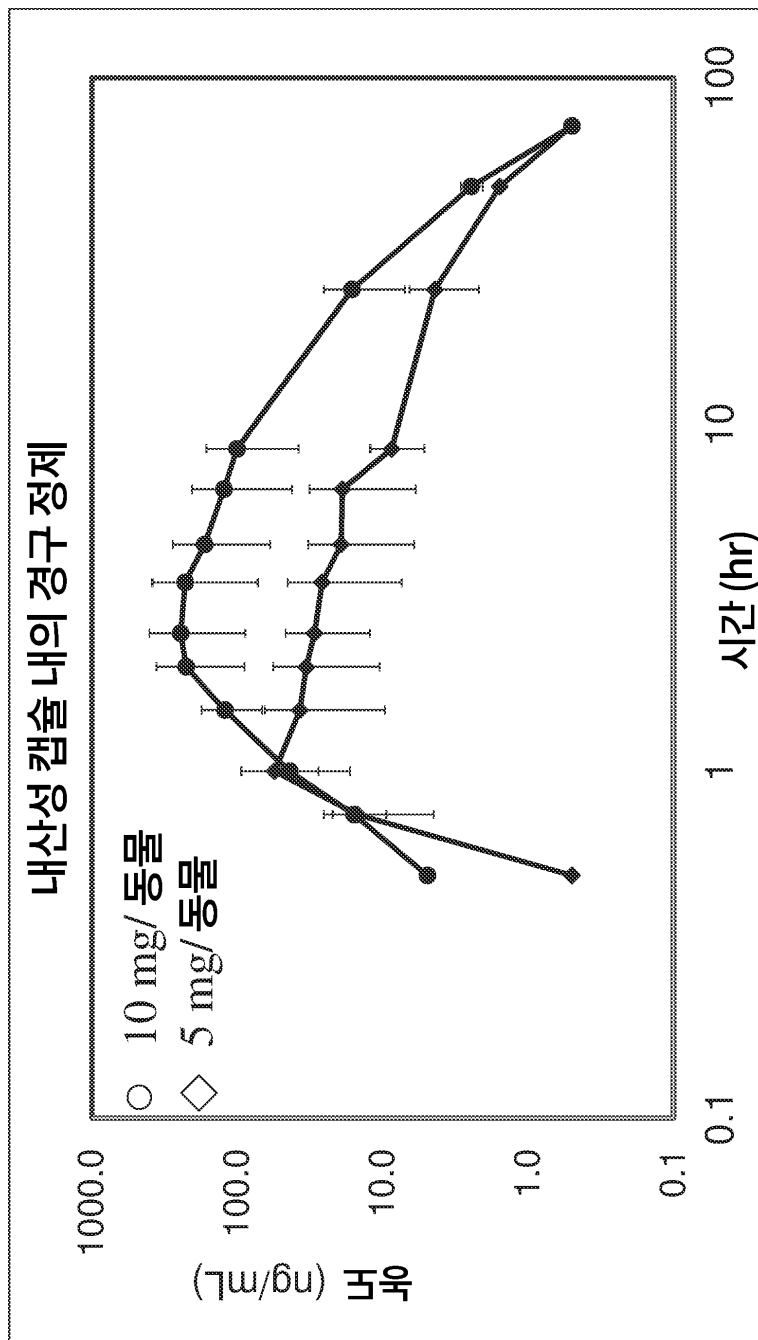
도면5



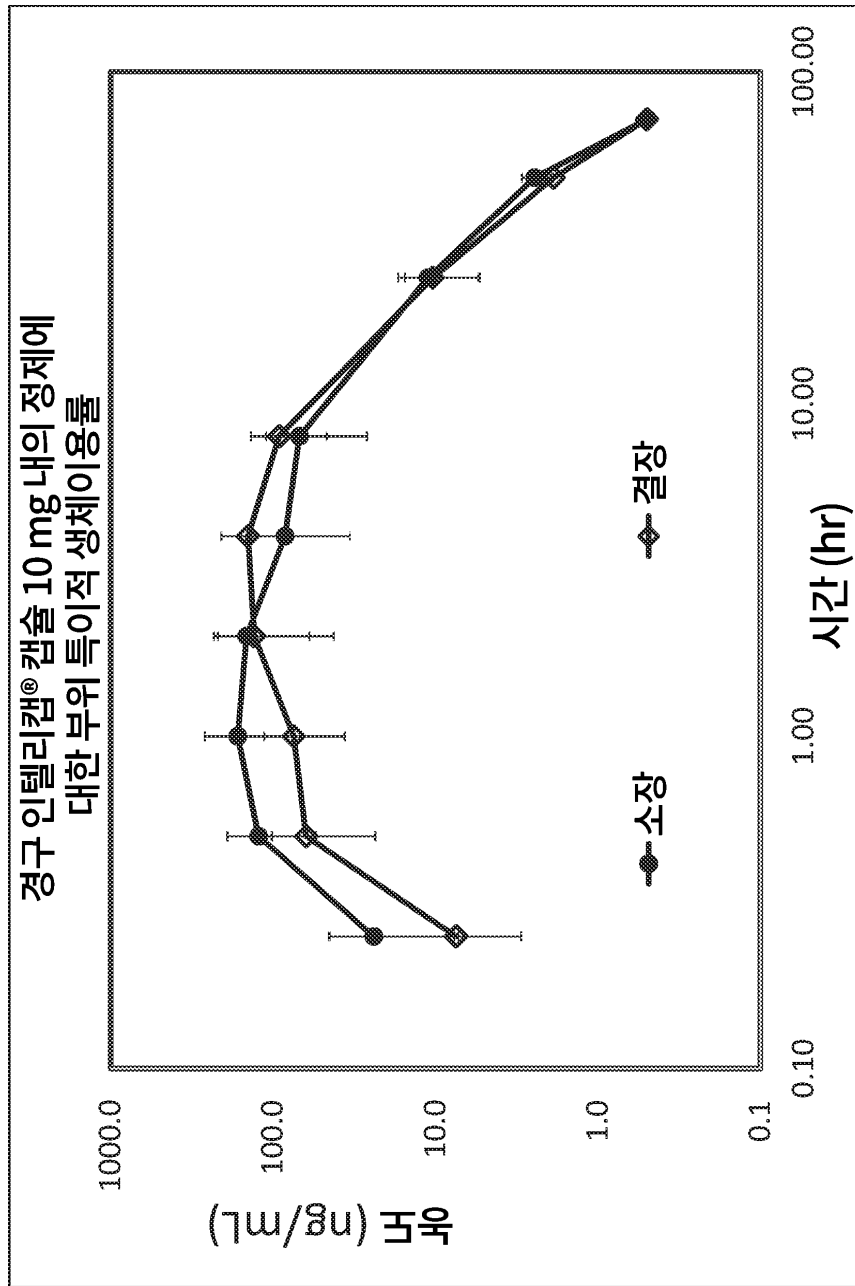
도면6



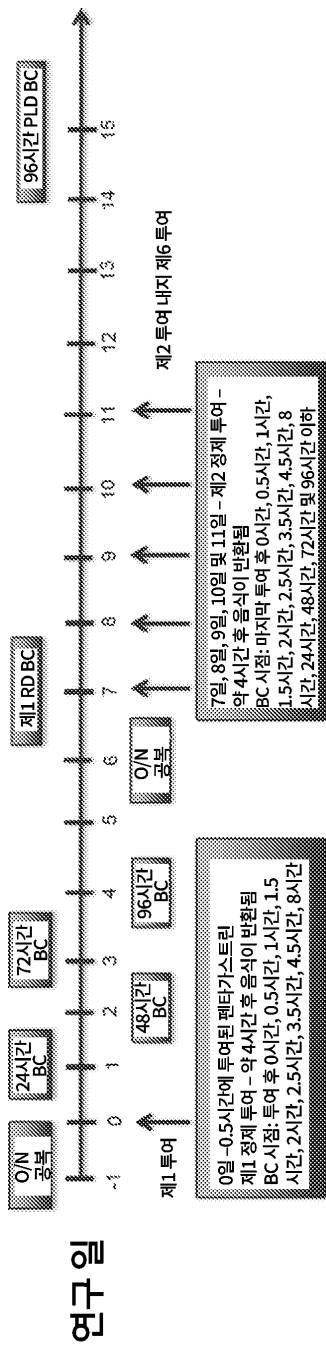
도면7



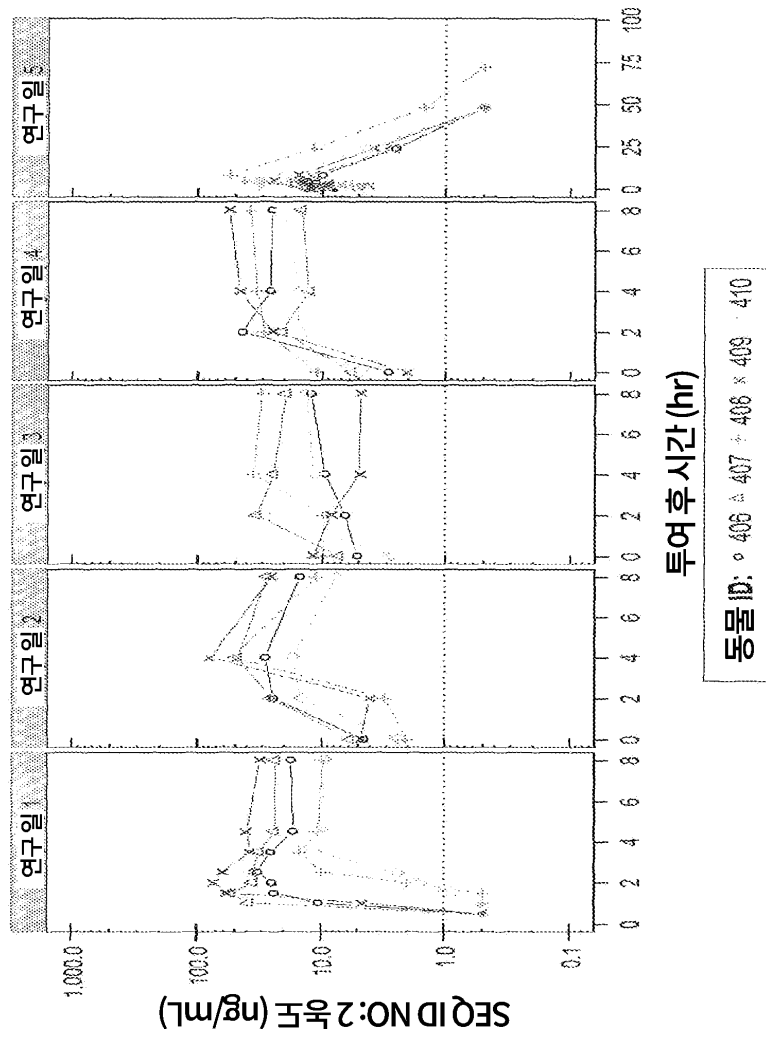
도면8



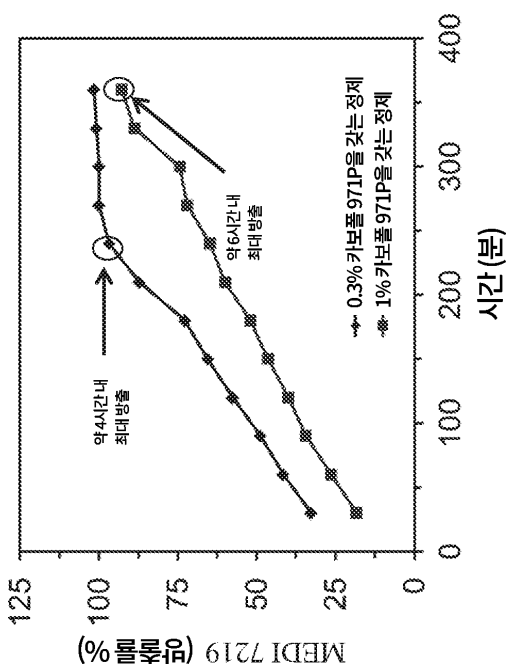
도면9



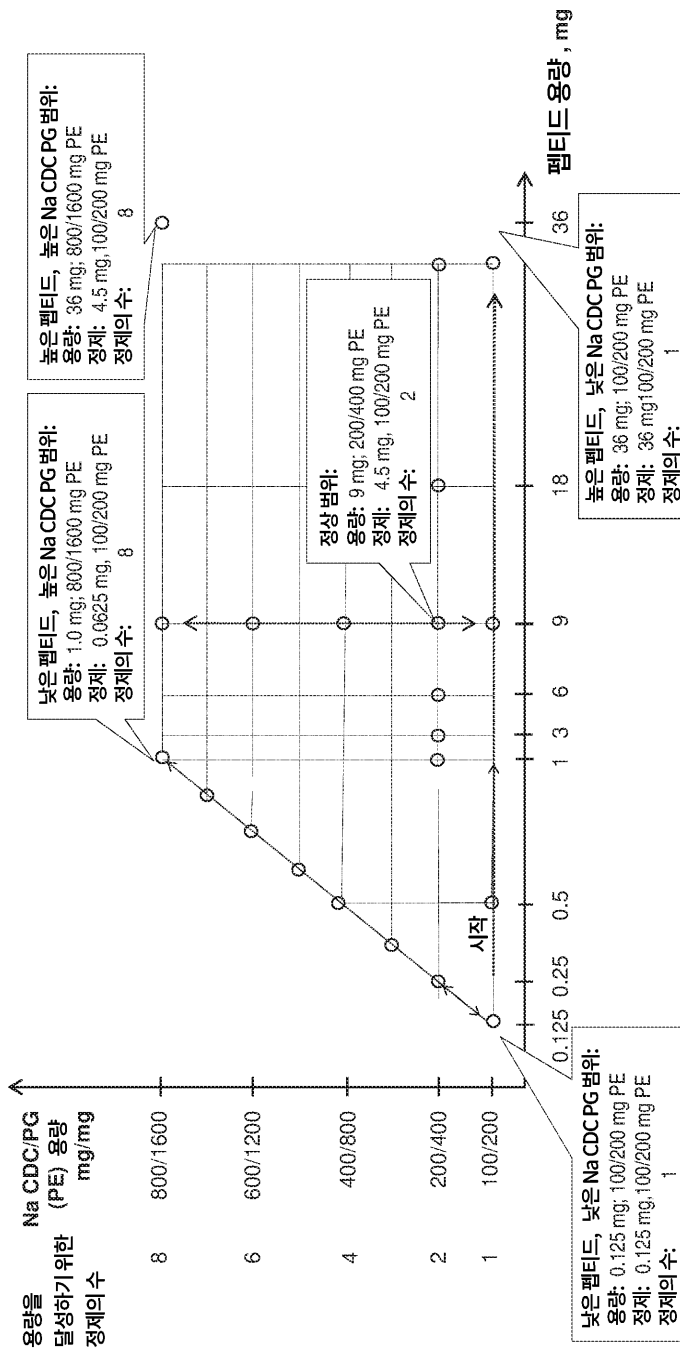
도면10



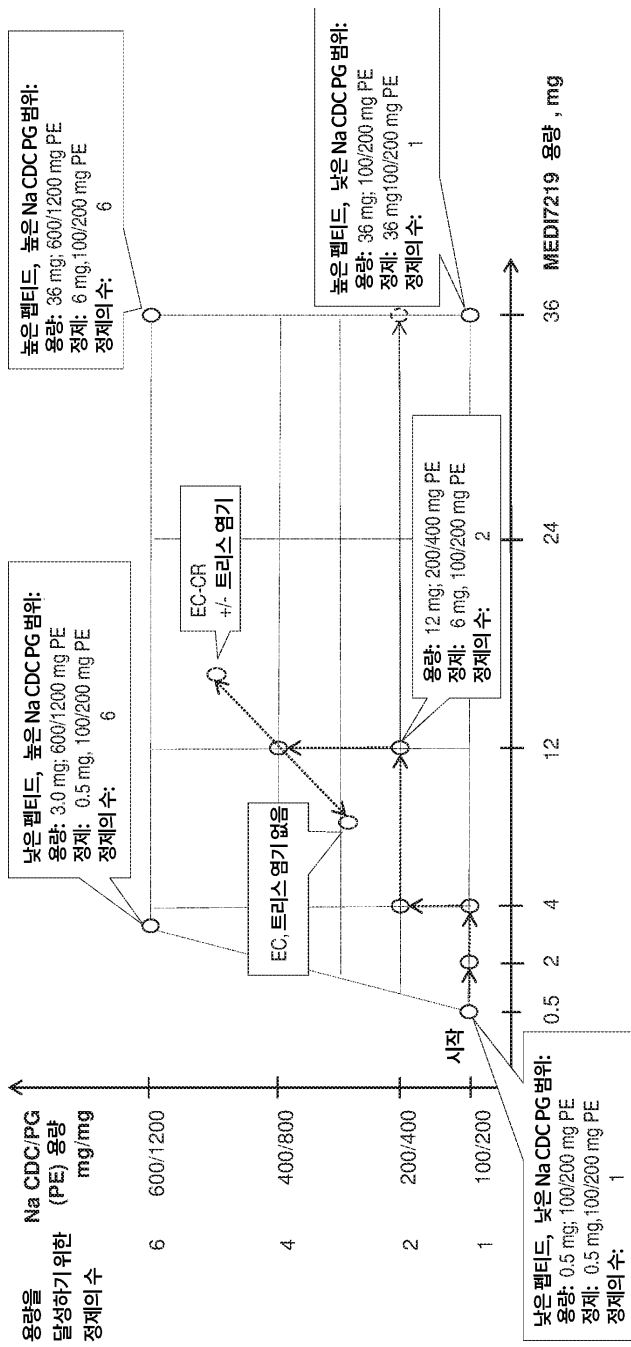
도면11



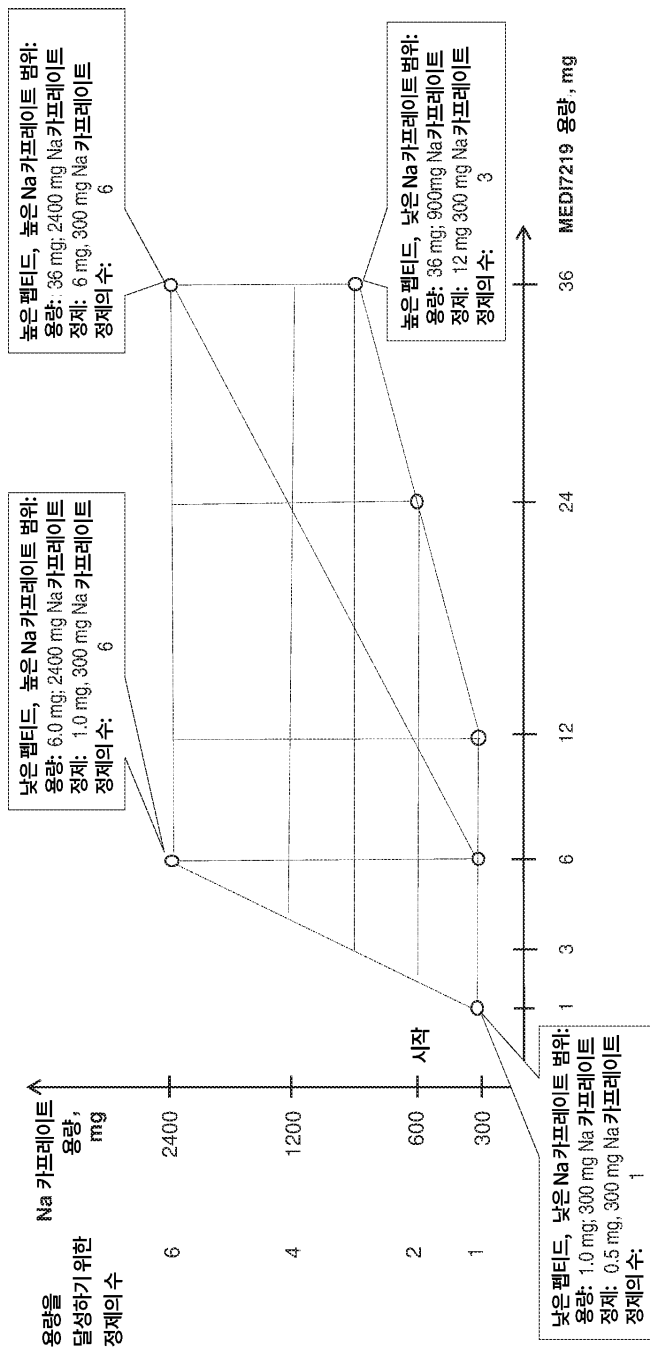
도면12



도면13



도면14



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> MEDIMMUNE LLC

<120> ORAL DELIVERY OF GLP-1 PEPTIDE ANALOGS

<130> ORPEP-200-PSP

<150> US 62/579186

<151> 2017-10-31

<160> 15

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> GLP-1 7-36

<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

20 25 30

<210> 2

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> alpha-Me-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys((Peg)2-(Peg)2-gamma-Glu-Lauroyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> alpha-Me-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Lys((PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Lauroyl)

<400> 2

His Xaa Glu Gly Ser Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Lys Leu Glu Gly

1 5 10 15

Glu Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Lys Val Val Glu Gly Gly

20 25 30

<210> 3

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> alpha-Me-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys((Peg)2-(Peg)2-gamma-Glu-stearate)

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> alpha-Me-Lys

<400> 3

His Xaa Glu Gly Ser Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Phe Leu Glu Gly

1 5 10 15

Glu Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Phe Val Val Lys Gly Gly

20 25 30

<210> 4

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> alpha-Me-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys((Peg)2-(Peg)2-gamma-Glu-stearate)

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> alpha-Me-Lys

<400> 4

His Xaa Glu Gly Ser Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Phe Leu Glu Gly

1 5 10 15

Glu Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Phe Val Val Lys Gly Gly

20 25 30

<210> 5

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys((PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Lauroyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> alpha-Me-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Lys((PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Lauroyl)

<400> 5

His Xaa Glu Gly Ser Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Glu Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Lys Val Val Glu Gly Gly

20 25 30

<210> 6
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> alpha-Me-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Lys((PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Lauroyl)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> alpha-Me-Lys
 <220><221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> Lys((PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Lauroyl)
 <400> 6

His Xaa Glu Gly Ser Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Lys Leu Glu Gly
 1 5 10 15
 Glu Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Lys Val Val Glu Gly Gly
 20 25 30

<210> 7
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys((PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Lauroyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> alpha-Me-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Lys((PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Lauroyl)

<400> 7

His Xaa Glu Gly Ser Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Glu Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Lys Val Glu Gly Gly

20 25 30

<210> 8

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> MOD_RES

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Lys((PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Lauroyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> alpha-Me-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Lys((PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Lauroyl)

<400> 8

His Xaa Glu Gly Ser Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Glu Ala Ala Lys Glu Phe Ile Lys Trp Val Val Glu Gly Gly

20 25 30

<210> 9

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> alpha-Me-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys((PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Lauroyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> alpha-Me-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Lys((PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Lauroyl)

<400> 9

His Xaa Glu Gly Ser Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Lys Glu Gly

1 5 10 15

Glu Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Lys Val Val Glu Gly Gly

20 25 30

<210> 10

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> alpha-Me-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys((PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> alpha-Me-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Lys((PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Palmitoyl)

<400> 10

His Xaa Glu Gly Ser Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Lys Leu Glu Gly

1 5 10 15

Glu Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Lys Val Val Glu Gly Gly

20 25 30

<210> 11

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> AEEAc-AEEAc-Gamma-Glu-17-carboxyheptadecanoyl

<400> 11

His Xaa 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 Arg Gly Arg Gly

20 25 30

<210> 12

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> alpha-Me-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys(Epsilon-(PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Lauroyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> alpha-Me-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Tyr(OMe)

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Lys(Epsilon-(PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Lauroyl)

<400> 12

His Xaa Glu Gly Ser Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Lys Leu Glu Gly

1 5 10 15

Glu Ala Ala Lys Glu Tyr Ile Ala Lys Val Val Glu Gly Gly

20 25 30

<210> 13

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> alpha-Me-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys(Epsilon-(PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Lauroyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> alpha-Me-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Lys(Epsilon-(PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Lauroyl)

<400> 13

His Xaa Glu Gly Ser Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Lys Leu Glu Gly

1 5 10 15

Glu Ala Ala Lys Glu Xaa Ile Ala Lys Val Val Glu Gly Gly

20 25 30

<210> 14

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> alpha-Me-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys(Epsilon-(PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Myristoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> alpha-Me-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Lys(Epsilon-(PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Myristoyl)

<400> 14

His Xaa Glu Gly Ser Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Lys Leu Glu Gly

1 5 10 15

Glu Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Lys Val Val Glu Gly Gly

20 25 30

<210> 15

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> alpha-Me-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys(Epsilon-(PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Stearoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> alpha-Me-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> alpha-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Lys(Epsilon-(PEG)2-(PEG)2-gammaGlu-Stearoyl)

<400> 15

His Xaa Glu Gly Ser Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Lys Leu Glu Gly

1 5 10 15

Glu Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Lys Val Val Glu Gly Gly

20 25 30