



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0109258
(43) 공개일자 2024년07월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/26 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) A61K 47/26 (2017.01)
A61K 9/19 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) C07K 14/605 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 38/26 (2013.01)
A61K 47/02 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7018683
- (22) 출원일자(국제) 2022년11월11일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년06월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2022/131375
- (87) 국제공개번호 WO 2023/083301
국제공개일자 2023년05월19일
- (30) 우선권주장
202111341752.0 2021년11월12일 중국(CN)

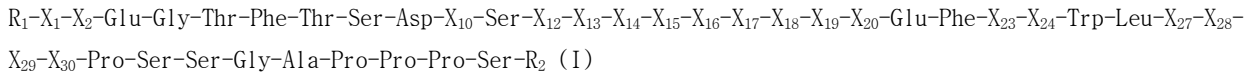
- (71) 출원인
푸지엔 성디 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드
중국 푸지엔 361026 시아먼 하이캉 디스트릭트 윈
지아오 로드 308
지양수 헨그루이 파마슈티컬스 컴퍼니 리미티드
중국, 지양수 222047, 리안원강, 이코노믹 앤드
테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 7 곤룬산 로드
- (72) 발명자
리 전빈
중국 푸지엔 361026 시아먼 하이캉 디스트릭트 윈
지아오 로드 넘버 308
천 징
중국 푸지엔 361026 시아먼 하이캉 디스트릭트 윈
지아오 로드 넘버 308
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 37 항

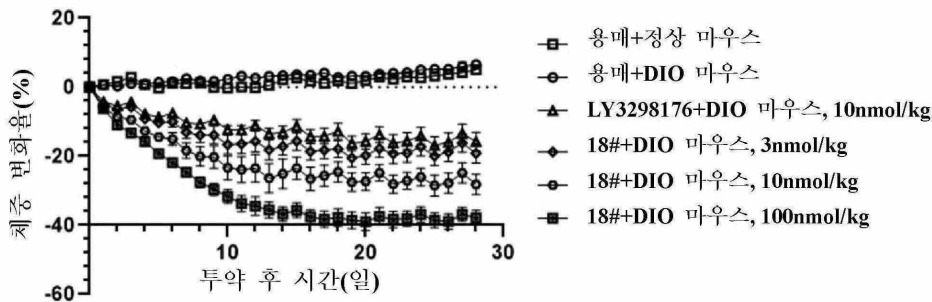
(54) 발명의 명칭 GLP-1 수용체와 GIP 수용체 이중 작용제의 약학적 조성물 및 이의 용도

(57) 요약

GLP-1 수용체와 GIP 수용체 이중 작용제의 약학적 조성물 및 이의 용도가 제공된다. 구체적으로, 상기 약학적 조성물은 일반식 (I)로 표시되는 GLP-1 유사체 및 인산염 완충제와 같은 완충제를 포함하며; 상기 조성물은 또한 프로필렌 글리콜, 염화나트륨 또는 만니톨과 같은 삼투압 조절제를 포함할 수 있다. 상기 약학적 조성물은 우수한 생물학적 활성 및 안정성을 갖는다. 일반식 (I)은 다음과 같다:



대표도



(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/19 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 3/04 (2018.01)
A61P 3/06 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)
C07K 14/605 (2013.01)

(72) 발명자

차오 쉬에탕

중국 푸지엔 361026 시아먼 하이캉 디스트릭트 윈
지아오 로드 넘버 308

리우 카이

중국 푸지엔 361026 시아먼 하이캉 디스트릭트 윈
지아오 로드 넘버 308

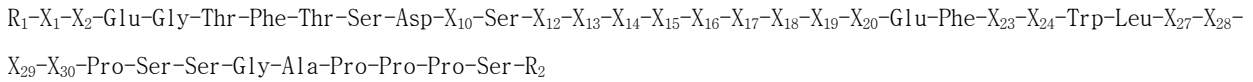
명세서

청구범위

청구항 1

약학적 조성물로서, 이는:

(a) 일반식 (I)로 표시되는 GLP-1 유사체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,



(I)

여기서:

R₁은 H, 알킬, 아세틸, 포르밀, 벤조일, 트리플루오로아세틸, pGlu이거나 또는 존재하지 않고;

R₂는 -NH₂, -OH이거나 또는 존재하지 않고;

X₁, X₂, X₁₀, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₅, X₁₆, X₁₇, X₁₈, X₁₉, X₂₀, X₂₃, X₂₄, X₂₇, X₂₈, X₂₉ 및 X₃₀은 독립적으로 임의의 천연 또는 비천연 아미노산 잔기로부터 선택되고; 및

(b) 아세테이트 완충제, 히스티딘 완충제, 인산염 완충제, 숙신산염 완충제 및 구연산염 완충제 중 어느 하나로 부터 선택되고, 바람직하게는 인산염 완충제, 보다 바람직하게는 인산수소이나트륨 완충제인 완충제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 여기서:

X₁은 Tyr 또는 His이고; X₂는 Aib 또는 D-Ala이며; X₁₀은 Val 또는 Tyr 또는 Y1이고; X₁₂는 Ser 또는 Ile 또는 Y1이며; X₁₃은 Tyr 또는 Ala 또는 Y1이고; X₁₄는 Leu 또는 Nle 또는 Y1이며; X₁₅는 Asp 또는 Glu이고; X₁₆은 Arg, Glu, Gly, Lys 또는 Aib 또는 Y1이며; X₁₇은 Glu, Ile 또는 Gln 또는 Y1이고; X₁₈은 Ala, Aib 또는 His이며; X₁₉는 Ala, Aib 또는 Gln이고; X₂₀은 Gln, Glu, Lys이며; X₂₃은 Ile 또는 Val이고; X₂₄는 Ala, Asn 또는 Gln이며; X₂₇은 Val 또는 Leu이고; X₂₈은 Arg 또는 Ala이며; X₂₉는 Gly 또는 Gln이고; X₃₀은 Gly, Lys이며;

Y1은 측쇄에 치환기를 포함하는 Lys, Orn, Dap, Dab 또는 Cys 잔기이고, 상기 치환기는 식 {[2-(2-아미노-에톡시)-에톡시]-아세틸}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH를 가지고;

a는 1-3의 정수이고;

b는 1 또는 2이고;

c는 10-30의 정수인, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 여기서:

X₁은 Tyr이고; X₂는 Aib이며; X₁₀은 Tyr이고; X₁₂는 Ile이며; X₁₃은 Tyr이고; X₁₄는 Y1이며; X₁₅는 Glu이고; X₁₆은 Arg 또는 Lys이며; X₁₇은 Ile이고; X₁₈은 Ala이며; X₁₉는 Ala이고; X₂₀은 Gln이며; X₂₃은 Ile 또는 Val이고; X₂₄는 Asn이며; X₂₇은 Ile 또는 Leu이고; X₂₈은 Ala이며; X₂₉는 Gly이고; X₃₀은 Gly이며;

Y1은 제2항에 한정된 바와 같은, 약학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 여기서:

X₁₆은 Lys이고; X₂₃은 Val이며; X₂₇은 Leu인, 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 여기서:

X₁은 Tyr 또는 His이고; X₂는 Aib 또는 D-Ala이며; X₁₀은 Y1이고; X₁₂는 Ile이며; X₁₃은 Tyr이고; X₁₄는 Leu 또는 Nle이며; X₁₅는 Glu이고; X₁₆은 Arg 또는 Lys이며; X₁₇은 Ile이고; X₁₈은 Ala이며; X₁₉는 Ala이고; X₂₀은 Gln 또는 Lys이며; X₂₃은 Ile 또는 Val이고; X₂₄는 Asn 또는 Gln이며; X₂₇은 Ile 또는 Leu이고; X₂₈은 Ala이며; X₂₉는 Gly이고; X₃₀은 Gly이며;

Y1은 제2항에 한정된 바와 같은, 약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 여기서:

X₁은 Tyr이고; X₂는 Aib 또는 D-Ala이며; X₁₀은 Tyr이고; X₁₂는 Y1이며; X₁₃은 Tyr이고; X₁₄는 Leu 또는 Nle이며; X₁₅는 Glu이고; X₁₆은 Arg 또는 Lys이며; X₁₇은 Ile이고; X₁₈은 Ala이며; X₁₉는 Ala이고; X₂₀은 Gln 또는 Lys이며; X₂₃은 Ile 또는 Val이고; X₂₄는 Asn 또는 Gln이며; X₂₇은 Ile 또는 Leu이고; X₂₈은 Ala이며; X₂₉는 Gly이고; X₃₀은 Gly이며;

Y1은 제2항에 한정된 바와 같은, 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 여기서:

X₁은 Tyr이고; X₂는 Aib 또는 D-Ala이며; X₁₀은 Tyr이고; X₁₂는 Ile이며; X₁₃은 Y1이고; X₁₄는 Leu 또는 Nle이며; X₁₅는 Glu이고; X₁₆은 Arg 또는 Lys이며; X₁₇은 Ile이고; X₁₈은 Ala이며; X₁₉는 Ala이고; X₂₀은 Gln 또는 Lys이며; X₂₃은 Ile 또는 Val이고; X₂₄는 Asn 또는 Gln이며; X₂₇은 Ile 또는 Leu이고; X₂₈은 Ala이며; X₂₉는 Gly이고; X₃₀은 Gly이며;

Y1은 제2항에 한정된 바와 같은, 약학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 여기서:

X₁은 Tyr이고; X₂는 Aib 또는 D-Ala이며; X₁₀은 Tyr이고; X₁₂는 Ile이며; X₁₃은 Tyr이고; X₁₄는 Y1이며; X₁₅는 Glu이고; X₁₆은 Arg 또는 Lys이며; X₁₇은 Ile이고; X₁₈은 Ala이며; X₁₉는 Ala이고; X₂₀은 Gln 또는 Lys이며; X₂₃은 Ile 또는 Val이고; X₂₄는 Asn 또는 Gln이며; X₂₇은 Ile 또는 Leu이고; X₂₈은 Ala이며; X₂₉는 Gly이고; X₃₀은 Gly이며;

Y1은 제2항에 한정된 바와 같은, 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 여기서:

X₂는 Aib이고; X₂₀은 Gln이며; X₂₄는 Asn인, 약학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 여기서:

X₁은 Tyr이고; X₂는 Aib 또는 D-Ala이며; X₁₀은 Tyr이고; X₁₂는 Ile이며; X₁₃은 Tyr이고; X₁₄는 Leu 또는 Nle이며; X₁₅는 Glu이고; X₁₆은 Y1이며; X₁₇은 Ile이고; X₁₈은 Ala이며; X₁₉는 Ala이고; X₂₀은 Gln 또는 Lys이며; X₂₃은 Ile 또는 Val이고; X₂₄는 Asn 또는 Gln이며; X₂₇은 Ile 또는 Leu이고; X₂₈은 Ala이며; X₂₉는 Gly이고; X₃₀은 Gly이며; Y1은 제2항에 한정된 바와 같은, 약학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 여기서:

X₂는 Aib이고; X₁₄는 Leu이며; X₂₀은 Gln이고; X₂₄는 Asn인, 약학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 여기서:

X₁은 Tyr이고; X₂는 Aib 또는 D-Ala이며; X₁₀은 Tyr이고; X₁₂는 Ile이며; X₁₃은 Tyr이고; X₁₄는 Leu 또는 Nle이며; X₁₅는 Glu이고; X₁₆은 Arg 또는 Lys이며; X₁₇은 Y1이고; X₁₈은 Ala이며; X₁₉는 Ala이고; X₂₀은 Gln 또는 Lys이며; X₂₃은 Ile 또는 Val이고; X₂₄는 Asn 또는 Gln이며; X₂₇은 Ile 또는 Leu이고; X₂₈은 Ala이며; X₂₉는 Gly이고; X₃₀은 Gly이며;

Y1은 제2항에 한정된 바와 같은, 약학적 조성물.

청구항 13

제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 a는 2이고, b는 1 또는 2이며, c는 16~20의 정수인, 약학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 여기서 c는 16, 18 또는 20인, 약학적 조성물.

청구항 15

제2항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 Y1은 측쇄에 치환기를 포함하는 Lys 잔기이고, 상기 치환기는 식 $\{[2-(2\text{-아미노-에톡시})\text{-에톡시}]\text{-아세틸}\}_a\text{-(y-Glu)}_b\text{-CO-(CH}_2\text{)}_c\text{-COOH}$ 를 가지며;

a는 2이고;

b는 1 또는 2이고;

c는 16 또는 18인, 약학적 조성물.

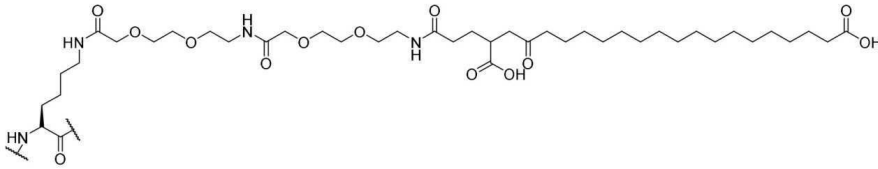
청구항 16

제2항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치환기는 아마이드 결합을 통해 상기 측쇄 상의 아미노에 공유적으로 연결되는, 약학적 조성물.

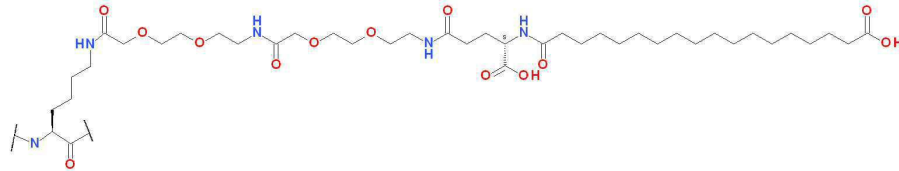
청구항 17

제2항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서: Y1은 K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH) 또는 K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)이고,

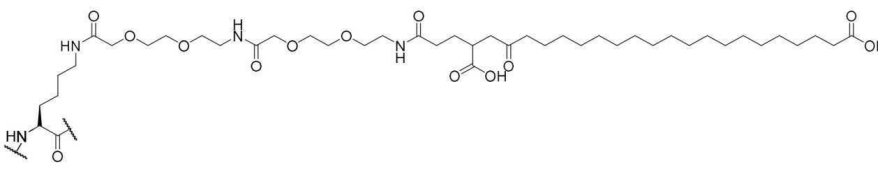
여기서, K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH)는 다음과 같은 구조를 가지며:



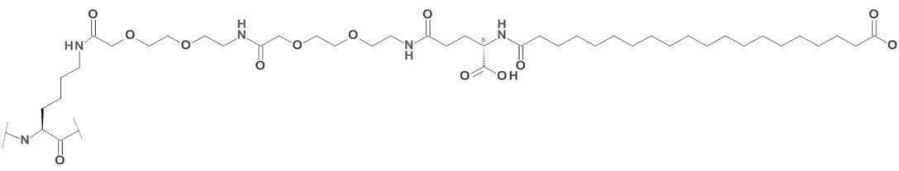
바람직하게는 다음과 같은 구조를 가지며:



K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)는 다음과 같은 구조를 가지며:



구조를 갖는, 약학적 조성물:



청구항 18

제2항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치환기는 아마이드 결합을 통해 상기 측쇄 상의 ε 아미노에 공유적으로 연결되는, 약학적 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 GLP-1 유사체는 SEQ ID NO: 20에 제시되는 서열을 가지며;

바람직하게는, 상기 GLP-1 유사체는 다음과 같이 번호 1 내지 18 중 어느 하나로 표시되는 화합물로부터 선택되는, 약학적 조성물:

1	H-YA i bEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
2	H-YA i bEGTFTSDYSIYKDRIA AQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
3	H-YA i bEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
4	H-YA i bEGTFTSDYSIYKDRIA AQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
5	H-YA i bEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
6	H-YA i bEGTFTSDYSIYKDRIA AQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
7	H-YA i bEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
8	H-YA i bEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
9	H-YA i bEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
10	H-YA i bEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
11	H-YA i bEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
12	H-YA i bEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
13	H-YA i bEGTFTSDYSIYKERIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
14	H-YA i bEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
15	H-YA i bEGTFTSDYSIYKERIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
16	H-YA i bEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
17	H-YA i bEGTFTSDYSIYKERIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
18	H-YA i bEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂ .

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 GLP-1 유사체는 다음과 같이 번호 1# 내지 18# 중 어느 하나로 표시되는 화합물로부터 선택되는, 약학적 조성물:

1#	H-YA i bEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yG1u-C20-OH)DKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
2#	H-YA i bEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yG1u-C20-OH)DRIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
3#	H-YA i bEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yG1u-C20-OH)DKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
4#	H-YA i bEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yG1u-C20-OH)DRIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
5#	H-YA i bEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yG1u-C20-OH)DKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
6#	H-YA i bEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yG1u-C20-OH)DRIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
7#	H-YA i bEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yG1u-C20-OH)DKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
8#	H-YA i bEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yG1u-C20-OH)IAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
9#	H-YA i bEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yG1u-C20-OH)IAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
10#	H-YA i bEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yG1u-C20-OH)IAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
11#	H-YA i bEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yG1u-C20-OH)IAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
12#	H-YA i bEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yG1u-C20-OH)EKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
13#	H-YA i bEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yG1u-C20-OH)ERIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
14#	H-YA i bEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yG1u-C20-OH)EKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
15#	H-YA i bEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yG1u-C20-OH)ERIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
16#	H-YA i bEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yG1u-C20-OH)EKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
17#	H-YA i bEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yG1u-C20-OH)ERIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
18#	H-YA i bEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yG1u-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂ .

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 GLP-1 유사체는 도 3의 7#, 12#, 13#, 14#, 15#, 16#, 17#, 또는 18#으로 표시되는 화합물로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 또한 삼투압 조절제를 포함하며;

바람직하게는, 상기 삼투압 조절제는 프로필렌 글리콜, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 글리세롤, 락토스, 트레할로스, 수크로스, 글루코스, 염화나트륨, 인산염, 구연산나트륨, 붕산 및 타르타르산나트륨 중 하나 이상으로부터 선택되며;

보다 바람직하게는, 상기 삼투압 조절제는 프로필렌 글리콜, 염화나트륨 또는 만니톨이며;

가장 바람직하게는 상기 삼투압 조절제는 프로필렌 글리콜 또는 염화나트륨인, 약학적 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 또한 정균제를 포함하며;

바람직하게는, 상기 정균제는 페놀, o-크레졸, m-크레졸, p-크레졸, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 2-페녹시에탄올, 부틸파라벤, 2-페닐에틸 알코올, 벤질 알코올, 에탄올, 클로로부탄올 및 티메로살, 브로노폴, 벤조산, 이미드우레아, 클로르헥시딘, 나트륨 디히드로아세트레이트, 클로로크레졸, 에틸파라벤, 벤제토늄 클로라이드 또는 이들의 혼합물로부터 선택되며,

보다 바람직하게는, 상기 정균제는 페놀인, 약학적 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 또한 pH 조절제를 포함하며; 바람직하게는 상기 pH 조절제는 수산화나트륨 및/또는 염산인, 약학적 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물의 pH는 7.0 내지 8.0이고; 바람직하게는 7.1 내지 7.7이며, 가장 바람직하게는 약 7.5 또는 약 7.4인, 약학적 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 유사체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 농도는 0.1mg/mL 내지 500mg/mL, 바람직하게는 1.0mg/mL 내지 100mg/mL, 보다 바람직하게는 1.0mg/mL 내지 30.0mg/mL, 가장 바람직하게는 2.0mg/mL 내지 10.0mg/mL인, 약학적 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 약학적 조성물 중 완충제의 농도는 1.0mM 내지 35.0mM, 바람직하게는 1.0mM 내지 25.0mM, 보다 바람직하게는 2.0mM 내지 10.0mM인, 약학적 조성물.

청구항 28

제22항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서: 약학적 조성물 중 프로필렌 글리콜의 농도는 10mg/mL 내지 20mg/mL, 바람직하게는 12mg/mL 내지 16mg/mL, 보다 바람직하게는 14mg/mL이거나; 또는 약학적 조성물 중 만니톨의 농도는 30mg/mL 내지 45mg/mL, 바람직하게는 30mg/mL 내지 40mg/mL, 보다 바람직하게는 약 31.5mg/mL이거나; 또는 약학적 조성물 중 염화나트륨의 농도는 2mg/mL 내지 18mg/mL, 바람직하게는 8mg/mL 내지 10mg/mL, 보다 바람직하게는 약 9mg/mL인, 약학적 조성물.

청구항 29

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서: 약학적 조성물 중 정균제의 농도는 4.0mg/mL~7.0mg/mL, 바람직하게는 4.4mg/mL~6.8mg/mL, 보다 바람직하게는 5.5mg/mL 내지 6.6mg/mL, 가장 바람직하게는 약 5.5mg/mL인, 약학적 조성물.

청구항 30

약학적 조성물로서, 이는:

도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;

인산이수소나트륨, 및

프로필렌 글리콜, 만니톨 또는 염화나트륨을 포함하며;

선택적으로, 상기 약학적 조성물은 페놀을 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, A)-J) 중 어느 하나를 포함하고, 상기 약학적 조성물의 pH는 6.5 내지 9.0이며, 여기서:

A) 1.0mg/mL 내지 100mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

1.0mM 내지 35.0mM 인산이수소나트륨, 및

10mg/mL 내지 20mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 30mg/mL 내지 40mg/mL의 만니톨;

또는:

B) 1.0mg/mL 내지 100mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

1.0mM 내지 35.0mM 인산이수소나트륨, 및

2mg/mL 내지 18mg/mL의 염화나트륨;

또는:

C) 1.0mg/mL 내지 100mg/mL의 도 3의 #18으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

1.0mM 내지 35.0mM 인산이수소나트륨;

10mg/mL 내지 20mg/mL의 프로필렌 글리콜, 또는 15mg/mL 내지 45mg/mL의 만니톨, 또는 2mg/mL 내지 18mg/mL의 염화나트륨;

선택적으로, 상기 약학적 조성물은 4.0mg/mL~7.0mg/mL의 페놀과 같은 항균제를 추가로 포함함,

D) 1.0mg/mL 내지 30.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;

1.0mM 내지 25.0mM 인산이수소나트륨;

11mg/mL 내지 18mg/mL의 프로필렌 글리콜, 또는 20mg/mL 내지 40mg/mL의 만니톨, 또는 3mg/mL 내지 15mg/mL의 염화나트륨;

4.2mg/mL~6.9mg/mL의 페놀과 같은 선택적 항균제;

또한 상기 약학적 조성물의 pH는 7.0 내지 8.0임,

E) 2.0mg/mL 내지 10.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

2.0mM 내지 10.0mM 인산이수소나트륨;

12mg/mL 내지 16mg/mL의 프로필렌 글리콜, 또는 25mg/mL 내지 35mg/mL의 만니톨, 또는 8mg/mL 내지 10mg/mL의 염화나트륨;

4.4mg/mL~6.8mg/mL의 페놀과 같은 선택적 항균제;

또한 상기 약학적 조성물의 pH는 7.1 내지 7.7임,

F) 1.0mg/mL 내지 100mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

1.0mM 내지 35.0mM 인산이수소나트륨;

10mg/mL 내지 20mg/mL의 프로필렌 글리콜, 또는 15mg/mL 내지 45mg/mL의 만니톨, 또는 2mg/mL 내지 18mg/mL의 염화나트륨;

4.0mg/mL~7.0mg/mL의 페놀과 같은 선택적인 항균제;

및 주사용수;

또한 상기 약학적 조성물의 pH는 6.5 내지 9.0임,

G) 1.0mg/mL 내지 30.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;

1.0mM 내지 25.0mM 인산이수소나트륨;

11mg/mL 내지 18mg/mL의 프로필렌 글리콜, 또는 20mg/mL 내지 40mg/mL의 만니톨, 또는 3mg/mL 내지 15mg/mL의 염화나트륨;

4.2mg/mL~6.9mg/mL의 페놀과 같은 선택적 항균제;

및 주사용수;

또한 상기 약학적 조성물의 pH는 7.0 내지 8.0임,

H) 2.0mg/mL 내지 20.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

2.0mM 내지 10.0mM 인산이수소나트륨;

12mg/mL 내지 16mg/mL의 프로필렌 글리콜, 또는 25mg/mL 내지 35mg/mL의 만니톨, 또는 7mg/mL 내지 10mg/mL의 염화나트륨;

4.4mg/mL~6.8mg/mL의 페놀과 같은 선택적 항균제;

및 주사용수;

또한 상기 약학적 조성물의 pH는 7.1 내지 7.7임,

I) 5.0mg/mL 내지 15.0mg/mL 또는 5.0mg/mL 내지 10.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

5.0mM 내지 10.0mM 인산이수소나트륨;

12mg/mL 내지 16mg/mL의 프로필렌 글리콜, 또는 7mg/mL 내지 10mg/mL의 염화나트륨, 또는 8mg/mL 내지 9mg/mL

염화나트륨;

4.4mg/mL~6.8mg/mL의 페놀과 같은 선택적 항균제;

및 주사용수;

또한 상기 약학적 조성물의 pH는 7.1 내지 7.7임,

J) 5.0mg/mL 내지 15.0mg/mL 또는 5.0mg/mL 내지 10.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

4.0mM 내지 8.0mM 또는 4.0mM 내지 6.0mM 인산이수소나트륨;

12mg/mL 내지 16mg/mL의 프로필렌 글리콜, 또는 7mg/mL 내지 10mg/mL의 염화나트륨, 또는 8mg/mL 내지 9mg/mL 염화나트륨;

4.4mg/mL~6.8mg/mL의 페놀과 같은 선택적 항균제;

및 주사용수를 포함하며;

또한 상기 약학적 조성물의 pH는 7.1 내지 7.7인, 약학적 조성물.

청구항 32

제30항 내지 제31항 중 어느 한 항에, 여기서:

(1) 상기 약학적 조성물은 약 2.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 약 31.5mg/mL의 만니톨 및 약 5.5mg/mL의 페놀을 포함하고, 상기 약학적 조성물의 pH는 약 7.5 또는 약 7.4이며;

(2) 상기 약학적 조성물은 약 4.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 약 31.5mg/mL의 만니톨 및 약 5.5mg/mL의 페놀을 포함하고, 상기 약학적 조성물의 pH는 약 7.5 또는 약 7.4이며;

(3) 상기 약학적 조성물은 약 5.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 약 31.5mg/mL의 만니톨 및 약 5.5mg/mL의 페놀을 포함하고, 상기 약학적 조성물의 pH는 약 7.5 또는 약 7.4이며;

(4) 상기 약학적 조성물은 약 6.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 약 31.5mg/mL의 만니톨 및 약 5.5mg/mL의 페놀을 포함하고, 상기 약학적 조성물의 pH는 약 7.5 또는 약 7.4이며;

(5) 상기 약학적 조성물은 약 8.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 약 31.5mg/mL의 만니톨 및 약 5.5mg/mL의 페놀을 포함하고, 상기 약학적 조성물의 pH는 약 7.5 또는 약 7.4이며;

(6) 상기 약학적 조성물은 약 10.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 약 31.5mg/mL의 만니톨 및 약 5.5mg/mL의 페놀을 포함하고, 상기 약학적 조성물의 pH는 약 7.5 또는 약 7.4이거나

또는

(7) 약학적 조성물은 약 2.0mg/mL, 약 4.0mg/mL, 약 5.0mg/mL, 약 6.0mg/mL, 약 8.0mg/mL, 10mg/mL 또는 약 20mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 9mg/mL의 염화나트륨, 및 선택적으로 약 5.5mg/mL의 페놀을 포함하고, 상기 약학적 조성물의 pH는 약 7.5 또는 약 7.4인, 약학적 조성물.

청구항 33

상기 GLP-1 유사체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 용해시키는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물을 제조하는 방법.

청구항 34

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물을 형성하거나, 또는 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물을 동결건조시켜 얻어지는, 동결건조 제제.

청구항 35

제17항에 따른 동결건조 제제를 재구성하여 제조하여 얻어지는, 재구성 용액.

청구항 36

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물, 제34항에 따른 동결건조 제제 또는 제35항에 따른 재구성 용액이 담긴 용기를 포함하는, 제품.

청구항 37

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물, 제34항에 따른 동결건조 제제, 제35항에 따른 재구성 용액 또는 제36항에 따른 제품의, 인슐린 비의존성 당뇨병, 인슐린 의존성 당뇨병, 비만, 비알코올성 지방간, 간 지방변성, 인슐린 저항성과 관련된 이상지질혈증, 및/또는 당뇨병과 관련된 이상지질혈증을 치료하기 위한 약물의 제조에 있어서의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시는 약학적 제제 분야에 관한 것으로, 구체적으로는 GLP-1 수용체와 GIP 수용체의 이중 작용제를 포함하는 약학적 조성물 및 이의 의약적 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 현재 시판 중인 리라글루티드(liraglutide), 세마글루티드(semaglutide), 둘라글루티드(dulaglutide) 등과 같은 많은 GLP-1계 약물이 주로 T2DM 치료에 사용되며, 이 중 리라글루티드는 체중 감량 약물로서도 FDA의 시판 승인을 받았다. 생리학적 환경에서, 활성 GLP-1은 30개의 아미노산으로 구성되며, 식후 장관 L 세포에서 PC1/3 효소에 의해 프로글루카곤을 절단하여 분비된다. T2DM 환자의 경우, 식후 GLP-1 분비가 크게 억제되지만, 약리학적 농도에서 GLP-1에 대한 환자의 GLP-1R 반응은 정상인과 크게 다르지 않아, 상기 표적 점의 비교적 큰 치료 잠재력이 추가로 입증되었다. GLP-1R 작용제는 혈당 강하 및 체중 감소 등의 치료 효과 측면에서 상당한 장점이 있으나, 중추 및 위에 미치는 영향으로 인해 오심 및 구토를 유발할 수 있으며, 즉 용량 의존성 위장관 부작용이 나타날 수 있다. GLP-1계 약물은 치료 용량이 제한되어 있어, 지속적인 용량 증가를 통해 더 큰 혈당 강하, 체중 감소 및 기타 치료 효과를 달성할 수 없으며, 치료 효과를 높이거나 GLP-1계 약물의 부작용 발생률을 줄이기 위해서는 다른 치료 방안을 보완할 필요가 있다.

[0003] 글루코스 의존성 인슐린 분비자극 폴리펩티드 GIP(Glucose-dependent insulintropic polypeptide) 역시 인크레틴에 속하고, 활성 GIP는 42개의 아미노산을 함유하며, 장내 분비 K 세포의 PC1/3효소에 의해 GIP 전구체가 절단되어 얻어지는 것으로, 신경계와 내분비계에 대한 종합적인 조절 작용을 동시에 발휘할 수 있어, 신진대사를 개선하는 역할을 하게 된다. GLP-1은 중추, 위장, 위에 직접적인 영향을 미치고 간에 간접적으로 작용하고, 또한 지방과 근육 조직에 효과적인 활성 성분을 더 가함으로써, 신진대사를 종합적으로 개선하는 효과를 얻을 수 있다. 연구에 따르면 인슐린 비의존성 당뇨병 환자의 체내에서, GIP 폴리펩티드의 인크레틴 기능이 크게 감소되어 환자에게서 인크레틴 효과가 부족하거나 상실되는 것으로 초래됐다. 연구에 따르면 혈당 수치가 정상으로 회복되면 당뇨병 환자가 생성되는 GIP 폴리펩티드의 억제성이 크게 약화되는 것으로 나타났다.

[0004] 따라서, 임상적으로 인슐린 비의존성 당뇨병 환자의 GIP 폴리펩티드에 대한 내성을 회복시키기 위해 GIP 폴리펩티드를 이용한 인슐린 비의존성 당뇨병을 치료하는 방법과 임상적으로 효과적인 혈당 강하제를 병용하여, GIP 폴리펩티드의 인크레틴 효과를 추가로 결합함으로써 더 강력한 임상적 혈당강하 효과를 얻도록 하는 것이 필요하다.

[0005] PCT/CN2021/096568은 인간 GIP 수용체에 대한 작용제 활성을 갖는 GLP-1 유사체의 유도체를 제공하며, 이는 인간 GLP-1 수용체 및 인간 GIP 수용체에 대한 이중 작용제 활성을 가지고, 당업계에서 알려진 GLP-1 수용체 작용제

와 비교하여 혈당 강하 및 체중 감소에 대한 효과가 더욱 강력하고, 혈장 안정성이 매우 높으며, 인간 피험자에게 주 1회 피하 주사로 투약하는 약동학적 특성을 갖는다. 그러나 화학적으로 변형된 폴리펩티드 약물은 구조가 복잡하고, 분해, 중합 또는 원하지 않는 화학적 변형이 일어나기 쉬워 불안정하게 변하기 때문에, 투약에 적합하고 보관 및 추후 사용 과정에서 안정성을 유지하여 더 나은 치료 효과를 발휘하기 위해서는, 화학적으로 변형된 폴리펩티드 약물의 안정적인 제제의 연구가 특히 중요하다.

발명의 내용

- [0006] 본 개시는 다음을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:
- [0007] (a) 일반식 (I)로 표시되는 GLP-1 유사체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염
- [0008] $R_1-X_1-X_2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X_{10}-Ser-X_{12}-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}-X_{17}-X_{18}-X_{19}-X_{20}-Glu-Phe-X_{23}-X_{24}-Trp-Leu-X_{27}-X_{28}-X_{29}-X_{30}-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R_2$
- [0009] (I)(SEQ ID NO: 19)
- [0010] 여기서:
- [0011] R_1 은 수소(H), 알킬, 아세틸, 포르밀, 벤조일, 트리플루오로아세틸, pGlu이거나 존재하지 않고;
- [0012] R_2 는 $-NH_2$, $-OH$ 이거나 또는 존재하지 않고;
- [0013] $X_1, X_2, X_{10}, X_{12}, X_{13}, X_{14}, X_{15}, X_{16}, X_{17}, X_{18}, X_{19}, X_{20}, X_{23}, X_{24}, X_{27}, X_{28}, X_{29}$ 및 X_{30} 은 독립적으로 임의의 천연 아미노산 잔기, 비천연 아미노산 잔기 또는 천연 아미노산 잔기 및/또는 비천연 아미노산 잔기로 구성된 펩티드 단편으로부터 선택되고; 및
- [0014] (b) 완충제, (c) 삼투압 조절제, (d) pH 조절제 및 (e) 정균제 중 적어도 하나로부터 선택된다.
- [0015] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 일반식 (I)로 표시되는 GLP-1 유사체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 완충제를 포함한다.
- [0016] 일부 실시양태에서, 완충제는 아세테이트 완충제, 히스티딘 완충제, 인산염 완충제, 숙신산염 완충제 및 구연산 완충제 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 완충제는 인산수소이나트륨과 같은 인산염 완충제이다.
- [0018] 일부 실시양태에서, X_1 은 Tyr 또는 His이고; X_2 는 Aib 또는 D-Ala이며; X_{10} 은 Val 또는 Tyr이고; X_{12} 는 Ser 또는 Ile이며; X_{13} 은 Tyr 또는 Ala이고; X_{14} 는 Leu 또는 Nle이며; X_{15} 는 Asp 또는 Glu이고; X_{16} 은 Arg, Glu, Gly, Lys 또는 Aib이며; X_{17} 은 Glu, Ile 또는 Gln이고; X_{18} 은 Ala, Aib 또는 His이며; X_{19} 는 Ala, Aib 또는 Gln이고; X_{20} 은 Gln, Glu, Lys이며; X_{23} 은 Ile 또는 Val이고; X_{24} 는 Ala, Asn 또는 Gln이며; X_{27} 은 Val 또는 Leu이고; X_{28} 은 Arg 또는 Ala이며; X_{29} 는 Gly 또는 Gln이고; X_{30} 은 Gly, Lys이다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 여기서 X_1 은 Tyr 또는 His이고; X_2 는 Aib 또는 D-Ala이며; X_{10} 은 Val 또는 Tyr 또는 Y1이고; X_{12} 는 Ser 또는 Ile 또는 Y1이며; X_{13} 은 Tyr 또는 Ala 또는 Y1이고; X_{14} 는 Leu 또는 Nle 또는 Y1이며; X_{15} 는 Asp 또는 Glu이고; X_{16} 은 Arg, Glu, Gly, Lys 또는 Aib 또는 Y1이며; X_{17} 은 Glu, Ile 또는 Gln 또는 Y1이고; X_{18} 은 Ala, Aib 또는 His이며; X_{19} 는 Ala, Aib 또는 Gln이고; X_{20} 은 Gln, Glu, Lys이며; X_{23} 은 Ile 또는 Val이고; X_{24} 는 Ala, Asn 또는 Gln이며; X_{27} 은 Val 또는 Leu이고; X_{28} 은 Arg 또는 Ala이며; X_{29} 는 Gly 또는 Gln이고; X_{30} 은 Gly, Lys이며; Y1은 예를 들어 Lys, Orn, Dap, Dab 또는 Cys 잔기에 대한 측정에 있어서 변형 그룹을 갖는 치환된 Lys, Orn, Dap, Dab 또는 Cys 잔기이다.
- [0020] 일부 실시양태에서, Y1은 측쇄에 치환기를 갖는 Lys, Orn, Dap, Dab 또는 Cys 잔기이고, 상기 치환기는 식 $\{[2-(2-아미노-에톡시)-에톡시]-아세틸\}_a-(\gamma-Glu)_b-CO-(CH_2)_c-COOH$ 로 표시되는 구조이며; 여기서 a는 1~3의 정수(1, 2, 3일 수 있음)이고; b는 1 또는 2이며; c는 10~30의 정수(10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30일 수 있음)이다.

- [0021] 일부 실시양태에서, 여기서 X_1 은 Tyr이고; X_2 는 Aib이며; X_{10} 은 Tyr이고; X_{12} 는 Ile이며; X_{13} 은 Tyr이고; X_{14} 는 Y1이며; X_{15} 는 Asp 또는 Glu이고; X_{16} 은 Arg 또는 Lys이며; X_{17} 은 Ile이고; X_{18} 은 Ala이며; X_{19} 는 Ala이고; X_{20} 은 Gln이며; X_{23} 은 Ile 또는 Val이고; X_{24} 는 Asn이며; X_{27} 은 Ile 또는 Leu이고; X_{28} 은 Ala이며; X_{29} 는 Gly이고; X_{30} 은 Gly이며; Y1은 측쇄가 $\{[2-(2\text{-아미노-에톡시})\text{-에틸 옥시}]\text{-아세틸}\}_a\text{-(y-Glu)}_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ 의 식을 갖는 치환기와 연결되는 Lys, Orn, Dap, Dab 또는 Cys 잔기이며; 여기서 a는 1~3의 정수이고; b는 1 또는 2이며; c는 10~30의 정수이다.
- [0022] 일부 실시양태에서, X_1 은 Tyr이고; X_2 는 Aib이며; X_{10} 은 Tyr이고; X_{12} 는 Ile이며; X_{13} 은 Tyr이고; X_{14} 는 Y1이며; X_{15} 는 Asp 또는 Glu이고; X_{16} 은 Lys이며; X_{17} 은 Ile이고; X_{18} 은 Ala이며; X_{19} 는 Ala이고; X_{20} 은 Gln이며; X_{23} 은 Val이고; X_{24} 는 Asn이며; X_{27} 은 Leu이고; X_{28} 은 Ala이며; X_{29} 는 Gly이고; X_{30} 은 Gly이며; Y1은 측쇄에 치환기를 갖는 Lys, Orn, Dap, Dab 또는 Cys 잔기이고, 상기 치환기는 식 $\{[2-(2\text{-아미노-에톡시})\text{-에톡시}]\text{-아세틸}\}_a\text{-(y-Glu)}_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ 로 표시되는 구조이며; a는 1~3의 정수이고; b는 1 또는 2이며; c는 10~30의 정수이다.
- [0023] 일부 실시양태에서, X_1 은 Tyr이고; X_2 는 Aib 또는 D-Ala이며; X_{10} 은 Y1이고; X_{12} 는 Ile이며; X_{13} 은 Tyr이고; X_{14} 는 Leu 또는 Nle이며; X_{15} 는 Glu이고; X_{16} 은 Arg 또는 Lys이며; X_{17} 은 Ile이고; X_{18} 은 Ala이며; X_{19} 는 Ala이고; X_{20} 은 Gln 또는 Lys이며; X_{23} 은 Ile 또는 Val이고; X_{24} 는 Asn 또는 Gln이며; X_{27} 은 Ile 또는 Leu이고; X_{28} 은 Ala이며; X_{29} 는 Gly이고; X_{30} 은 Gly이며; Y1은 측쇄에 치환기를 갖는 Lys, Orn, Dap, Dab 또는 Cys 잔기이고, 상기 치환기는 식 $\{[2-(2\text{-아미노-에톡시})\text{-에톡시}]\text{-아세틸}\}_a\text{-(y-Glu)}_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ 로 표시되는 구조이며; a는 1~3의 정수이고; b는 1 또는 2이며; c는 10~30의 정수이다.
- [0024] 일부 실시양태에서, X_1 은 Tyr이고; X_2 는 Aib 또는 D-Ala이며; X_{10} 은 Tyr이고; X_{12} 는 Y1이며; X_{13} 은 Tyr이고; X_{14} 는 Leu 또는 Nle이며; X_{15} 는 Glu이고; X_{16} 은 Arg 또는 Lys이며; X_{17} 은 Ile이고; X_{18} 은 Ala이며; X_{19} 는 Ala이고; X_{20} 은 Gln 또는 Lys이며; X_{23} 은 Ile 또는 Val이고; X_{24} 는 Asn 또는 Gln이며; X_{27} 은 Ile 또는 Leu이고; X_{28} 은 Ala이며; X_{29} 는 Gly이고; X_{30} 은 Gly이며; Y1은 측쇄에 치환기를 갖는 Lys, Orn, Dap, Dab 또는 Cys 잔기이고, 상기 치환기는 식 $\{[2-(2\text{-아미노-에톡시})\text{-에톡시}]\text{-아세틸}\}_a\text{-(y-Glu)}_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ 로 표시되는 구조이며; a는 1~3의 정수이고; b는 1 또는 2이며; c는 10~30의 정수이다.
- [0025] 일부 실시양태에서, X_1 은 Tyr이고; X_2 는 Aib 또는 D-Ala이며; X_{10} 은 Tyr이고; X_{12} 는 Ile이며; X_{13} 은 Y1이고; X_{14} 는 Leu 또는 Nle이며; X_{15} 는 Glu이고; X_{16} 은 Arg 또는 Lys이며; X_{17} 은 Ile이고; X_{18} 은 Ala이며; X_{19} 는 Ala이고; X_{20} 은 Gln 또는 Lys이며; X_{23} 은 Ile 또는 Val이고; X_{24} 는 Asn 또는 Gln이며; X_{27} 은 Ile 또는 Leu이고; X_{28} 은 Ala이며; X_{29} 는 Gly이고; X_{30} 은 Gly이며; Y1은 측쇄에 치환기를 갖는 Lys, Orn, Dap, Dab 또는 Cys 잔기이고, 상기 치환기는 식 $\{[2-(2\text{-아미노-에톡시})\text{-에톡시}]\text{-아세틸}\}_a\text{-(y-Glu)}_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ 로 표시되는 구조이며; a는 1~3의 정수이고; b는 1 또는 2이며; c는 10~30의 정수이다.
- [0026] 일부 실시양태에서, X_1 은 Tyr이고; X_2 는 Aib 또는 D-Ala이며; X_{10} 은 Tyr이고; X_{12} 는 Ile이며; X_{13} 은 Tyr이고; X_{14} 는 Y1이며; X_{15} 는 Glu이고; X_{16} 은 Arg 또는 Lys이며; X_{17} 은 Ile이고; X_{18} 은 Ala이며; X_{19} 는 Ala이고; X_{20} 은 Gln 또는 Lys이며; X_{23} 은 Ile 또는 Val이고; X_{24} 는 Asn 또는 Gln이며; X_{27} 은 Ile 또는 Leu이고; X_{28} 은 Ala이며; X_{29} 는 Gly이고; X_{30} 은 Gly이며; Y1은 측쇄에 치환기를 갖는 Lys, Orn, Dap, Dab 또는 Cys 잔기이고, 상기 치환기는 식 $\{[2-(2\text{-아미노-에톡시})\text{-에톡시}]\text{-아세틸}\}_a\text{-(y-Glu)}_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ 로 표시되는 구조이며; a는 1~3의 정수이고; b는 1 또는 2이며; c는 10~30의 정수이다.
- [0027] 일부 실시양태에서, X_1 은 Tyr이고; X_2 는 Aib이며; X_{10} 은 Tyr이고; X_{12} 는 Ile이며; X_{13} 은 Tyr이고; X_{14} 는 Y1이며; X_{15} 는 Glu이고; X_{16} 은 Arg 또는 Lys이며; X_{17} 은 Ile이고; X_{18} 은 Ala이며; X_{19} 는 Ala이고; X_{20} 은 Gln이며; X_{23} 은 Ile 또는 Val이고; X_{24} 는 Asn이며; X_{27} 은 Ile 또는 Leu이고; X_{28} 은 Ala이며; X_{29} 는 Gly이고; X_{30} 은 Gly이며; Y1은 측쇄에 치환기를 갖는 Lys, Orn, Dap, Dab 또는 Cys 잔기이고, 상기 치환기는 식 $\{[2-(2\text{-아미노-에톡시})\text{-에톡시}]\text{-아$

세틸_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH로 표시되는 구조이며; a는 1~3의 정수이고; b는 1 또는 2이며; c는 10~30의 정수이다.

[0028] 일부 실시양태에서, X₁은 Tyr이고; X₂는 Aib 또는 D-Ala이며; X₁₀은 Tyr이고; X₁₂는 Ile이며; X₁₃은 Tyr이고; X₁₄는 Leu 또는 Nle이며; X₁₅는 Glu이고; X₁₆은 Y1이며; X₁₇은 Ile이고; X₁₈은 Ala이며; X₁₉는 Ala이고; X₂₀은 Gln 또는 Lys이며; X₂₃은 Ile 또는 Val이고; X₂₄는 Asn 또는 Gln이며; X₂₇은 Ile 또는 Leu이고; X₂₈은 Ala이며; X₂₉는 Gly이고; X₃₀은 Gly이며; Y1은 측쇄에 치환기를 갖는 Lys, Orn, Dap, Dab 또는 Cys 잔기이고, 상기 치환기는 식 {[2-(2-아미노-에톡시)-에톡시]-아세틸}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH로 표시되는 구조이며; a는 1~3의 정수이고; b는 1 또는 2이며; c는 10~30의 정수이다.

[0029] 일부 실시양태에서, X₁은 Tyr이고; X₂는 Aib 또는 D-Ala이며; X₁₀은 Tyr이고; X₁₂는 Ile이며; X₁₃은 Tyr이고; X₁₄는 Leu 또는 Nle이며; X₁₅는 Glu이고; X₁₆은 Arg 또는 Lys이며; X₁₇은 Y1이고; X₁₈은 Ala이며; X₁₉는 Ala이고; X₂₀은 Gln 또는 Lys이며; X₂₃은 Ile 또는 Val이고; X₂₄는 Asn 또는 Gln이며; X₂₇은 Ile 또는 Leu이고; X₂₈은 Ala이며; X₂₉는 Gly이고; X₃₀은 Gly이며; Y1은 측쇄에 치환기를 갖는 Lys, Orn, Dap, Dab 또는 Cys 잔기이고, 상기 치환기는 식 {[2-(2-아미노-에톡시)-에톡시]-아세틸}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH로 표시되는 구조이며; a는 1~3의 정수이고; b는 1 또는 2이며; c는 10~30의 정수이다.

[0030] 일부 실시양태에서, X₁₀, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₆ 및 X₁₇은 각각 독립적으로 Y1로부터 선택되며; 여기서, Y1은 측쇄에 치환기를 갖는 Lys, Orn, Dap, Dab 또는 Cys 잔기이고, 상기 치환기는 식 {[2-(2-아미노-에톡시)-에톡시]-아세틸}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH로 표시되는 구조이며; a는 1~3의 정수이고; b는 1 또는 2이며; c는 10~30의 정수이다.

[0031] 일부 실시양태에서, a는 2이고, b는 1 또는 2이며, c는 16~20의 정수이다(예를 들어, c는 16, 17, 18, 19, 20임).

[0032] 일부 실시양태에서, a는 2이고, b는 1 또는 2이며, c는 16, 18 또는 20이다.

[0033] 일부 실시양태에서, X₁₀은 Y1이며; Y1은 측쇄에 치환기를 갖는 Lys이고, 상기 치환기는 식 {[2-(2-아미노-에톡시)-에톡시]-아세틸}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH로 표시되는 구조이며; a는 2이고; b는 1 또는 2이며; c는 16 또는 18이다.

[0034] 일부 실시양태에서, X₁₂는 Y1이며; Y1은 측쇄에 치환기를 갖는 Lys이고, 상기 치환기는 식 {[2-(2-아미노-에톡시)-에톡시]-아세틸}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH로 표시되는 구조이며; a는 2이고; b는 1 또는 2이며; c는 16 또는 18이다.

[0035] 일부 실시양태에서, X₁₃은 Y1이며; Y1은 측쇄에 치환기를 갖는 Lys이고, 상기 치환기는 식 {[2-(2-아미노-에톡시)-에톡시]-아세틸}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH로 표시되는 구조이며; a는 2이고; b는 1 또는 2이며; c는 16 또는 18이다.

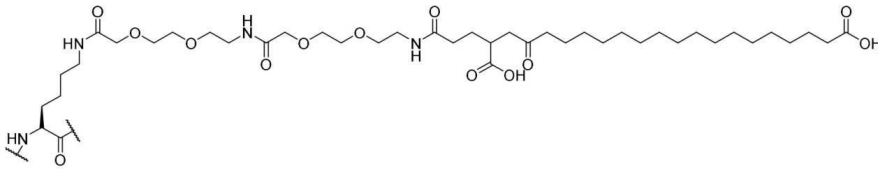
[0036] 일부 실시양태에서, X₁₄는 Y1이며; Y1은 측쇄에 치환기를 갖는 Lys이고, 상기 치환기는 식 {[2-(2-아미노-에톡시)-에톡시]-아세틸}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH로 표시되는 구조이며; a는 2이고; b는 1 또는 2이며; c는 16 또는 18이다.

[0037] 일부 실시양태에서, X₁₆은 Y1이며; Y1은 측쇄에 치환기를 갖는 Lys이고, 상기 치환기는 식 {[2-(2-아미노-에톡시)-에톡시]-아세틸}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH로 표시되는 구조이며; a는 2이고; b는 1 또는 2이며; c는 16 또는 18이다.

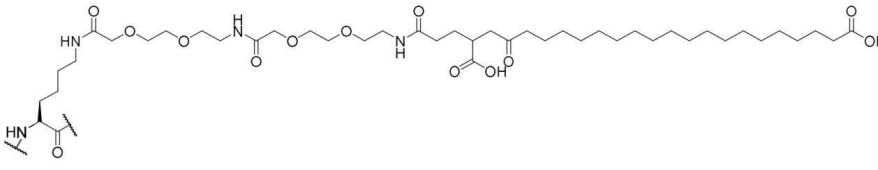
[0038] 일부 실시양태에서, X₁₇은 Y1이며; Y1은 측쇄에 치환기를 갖는 Lys이고, 상기 치환기는 식 {[2-(2-아미노-에톡시)-에톡시]-아세틸}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH로 표시되는 구조이며; a는 2이고; b는 1 또는 2이며; c는 16 또는 18이다.

[0039] 일부 실시양태에서, Y1 중 Lys 잔기의 측쇄 아미노는 치환기와 아마이드 결합을 형성함으로써 공유적으로 연결된다.

[0040] 일부 실시양태에서, Y1은 K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH) 또는 K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)이고, 여기서 K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH)는 다음과 같은 구조를 갖는다:

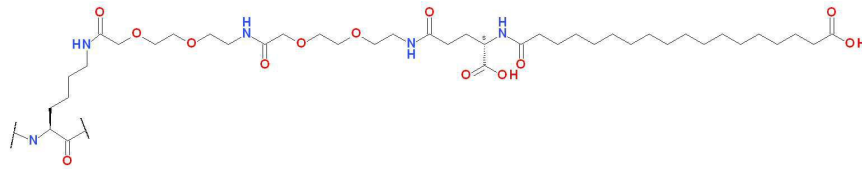


[0042] K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)는 다음과 같은 구조를 갖는다:

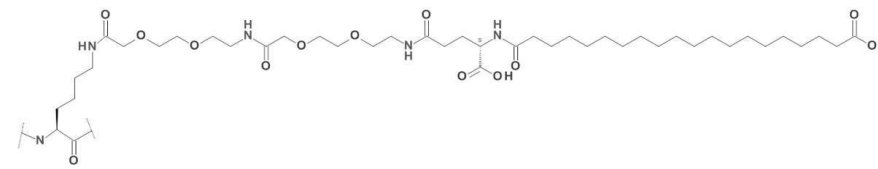


[0044] 일부 실시양태에서, Y1은 K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH) 또는 K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)이고, 여기서:

[0045] K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH)는 다음과 같은 구조를 갖는다:

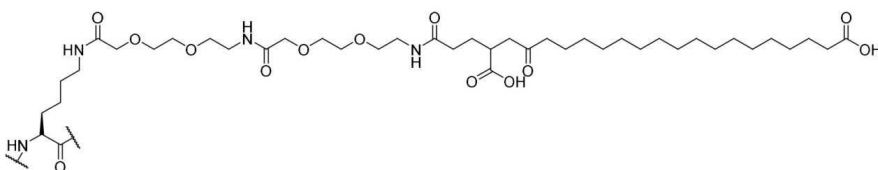


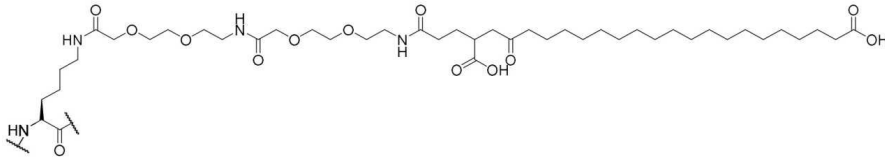
[0047] K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)는 다음과 같은 구조를 갖는다:



[0049] 일부 실시양태에서, Y1 중 Lys 잔기의 ε 아미노는 아마이드 결합을 통해 치환기에 공유적으로 연결되고, Lys 잔기의 α 아미노는 펩티드 사슬에 연결된다.

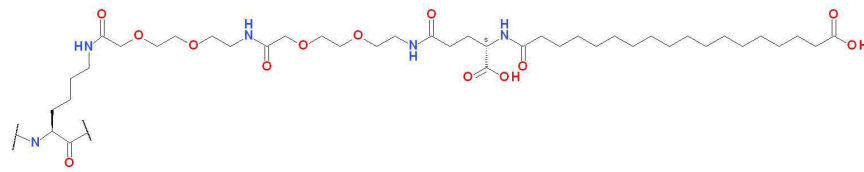
[0050] 일부 실시양태에서, X₁은 Tyr로부터 선택되고; X₂는 Aib로부터 선택되며; X₁₀은 Tyr로부터 선택되고; X₁₂는 Ile로부터 선택되며; X₁₃은 Tyr로부터 선택되고; X₁₄는 Y1로부터 선택되며; X₁₅는 Asp 또는 Glu로부터 선택되고; X₁₆은 Arg 또는 Lys로부터 선택되며; X₁₇은 Ile로부터 선택되고; X₁₈은 Ala로부터 선택되며; X₁₉는 Ala로부터 선택되고; X₂₀은 Gln로부터 선택되며; X₂₃은 Ile 또는 Val로부터 선택되고; X₂₄는 Asn로부터 선택되며; X₂₇은 Ile 또는 Leu로부터 선택되고; X₂₈은 Ala로부터 선택되며; X₂₉는 Gly로부터 선택되고; X₃₀은 Gly로부터 선택되며; Y1은 K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH) 또는 K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)이고, 여기서, K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH)는 다음과 같은 구조를 갖는다:





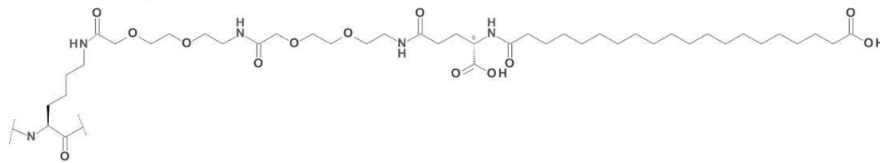
[0052]

[0053] 일부 실시양태에서, X₁은 Tyr로부터 선택되고; X₂는 Aib로부터 선택되며; X₁₀은 Tyr로부터 선택되고; X₁₂는 Ile로부터 선택되며; X₁₃은 Tyr로부터 선택되고; X₁₄는 Y1로부터 선택되며; X₁₅는 Asp 또는 Glu로부터 선택되고; X₁₆은 Arg 또는 Lys로부터 선택되며; X₁₇은 Ile로부터 선택되고; X₁₈은 Ala로부터 선택되며; X₁₉는 Ala로부터 선택되고; X₂₀은 Gln로부터 선택되며; X₂₃은 Ile 또는 Val로부터 선택되고; X₂₄는 Asn로부터 선택되며; X₂₇은 Ile 또는 Leu로부터 선택되고; X₂₈은 Ala로부터 선택되며; X₂₉는 Gly로부터 선택되고; X₃₀은 Gly로부터 선택되며; Y1은 K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH) 또는 K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)이고, 여기서, K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH)는 다음과 같은 구조를 갖는다:



[0054]

[0055] K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)는 다음과 같은 구조를 갖는다:



[0056]

[0057] 본 개시의 일부 실시양태에서, GLP-1 유사체는 일반식 (II)로 표시된다(SEQ ID NO: 20):

[0058] H-YAibEGTFTSDYSIYX₁₄X₁₅X₁₆IAAQEFX₂₃NWLX₂₇AGGPSSGAPPPS-NH₂ (II), 여기서 X₁₄는 K 또는 L이고, X₁₅는 D 또는 E이며, X₁₆은 K 또는 R이고, X₂₃은 V또는 I이며, X₂₇은 I 또는 L이다.

[0059] 본 개시의 일부 실시양태에서, GLP-1 유사체는 다음과 같이 번호 1~18로 표시되는 화합물로부터 선택된다:

SEQ ID NO	서열
1	H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
2	H-YAibEGTFTSDYSIYKDRIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
3	H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
4	H-YAibEGTFTSDYSIYKDRIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
5	H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
6	H-YAibEGTFTSDYSIYKDRIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
7	H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
8	H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
9	H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
10	H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
11	H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
12	H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
13	H-YAibEGTFTSDYSIYKERIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
14	H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
15	H-YAibEGTFTSDYSIYKERIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
16	H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
17	H-YAibEGTFTSDYSIYKERIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
18	H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂ .

[0060]

[0061] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 GLP-1 유사체는 다음과 같이 번호 1#~18#으로 표시되는 화합물로부터 선택

된다:

번호	서열
1#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
2#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DRIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
3#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
4#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DRIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
5#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
6#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DRIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
7#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
8#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
9#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
10#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
11#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
12#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
13#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)ERIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
14#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
15#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)ERIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
16#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
17#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)ERIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
18#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂ .

[0062]

[0063]

일부 실시양태에서, 본 개시의 GLP-1 유사체는 도 3의 7#, 12#, 13#, 14#, 15#, 16#, 17# 또는 18#으로 표시되는 화합물로부터 선택된다.

[0064]

일부 실시양태에서, 약학적 조성물 중 GLP-1 유사체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 농도는 0.01mg/mL 내지 1000mg/mL, 예를 들어 0.1mg/mL 내지 500mg/mL, 0.1mg/mL 내지 400mg/mL, 0.1mg/mL 내지 300mg/mL, 0.1mg/mL 내지 200mg/mL, 0.1mg/mL 내지 100mg/mL, 0.5mg/mL 내지 200mg/mL, 0.5mg/mL 내지 150mg/mL, 0.5mg/mL 내지 100mg/mL, 0.5mg/mL 내지 50mg/mL, 0.5mg/mL 내지 25mg/mL, 1.0mg/mL 내지 100mg/mL, 1.0mg/mL 내지 90mg/mL, 1.0mg/mL 내지 80mg/mL, 1.0mg/mL 내지 70mg/mL, 1.0mg/mL 내지 60mg/mL, 1.0mg/mL 내지 50mg/mL, 1.0mg/mL 내지 40mg/mL, 1.0mg/mL 내지 30mg/mL, 1.0mg/mL 내지 20mg/mL, 1.0mg/mL 내지 10mg/mL, 1.0mg/mL 내지 9.0mg/mL, 1.0mg/mL 내지 8.0mg/mL, 1.0mg/mL 내지 7.0mg/mL, 1.0mg/mL 내지 6.0mg/mL, 1.0mg/mL 내지 5.0mg/mL, 2.0mg/mL 내지 50mg/mL, 2.0mg/mL 내지 40mg/mL, 2.0mg/mL 내지 30mg/mL, 2.0mg/mL 내지 20mg/mL, 2.0mg/mL 내지 10mg/mL, 2.0mg/mL 내지 9.0mg/mL, 2.0mg/mL 내지 8.0mg/mL, 2.0mg/mL 내지 7.0mg/mL, 2.0mg/mL 내지 6.0mg/mL, 2.0mg/mL 내지 5.0mg/mL, 5.0mg/mL 내지 1000mg/mL, 5.0mg/mL 내지 500mg/mL, 5.0mg/mL 내지 400mg/mL, 5.0mg/mL 내지 300mg/mL, 5.0mg/mL 내지 200mg/mL, 5.0mg/mL 내지 100mg/mL, 5.0mg/mL 내지 90mg/mL, 5.0mg/mL 내지 80mg/mL, 5.0mg/mL 내지 70mg/mL, 5.0mg/mL 내지 60mg/mL, 5.0mg/mL 내지 50mg/mL, 5.0mg/mL 내지 40mg/mL, 5.0mg/mL 내지 30mg/mL, 5.0mg/mL 내지 20mg/mL, 5.0mg/mL 내지 10mg/mL, 6.0mg/mL 내지 1000mg/mL, 6.0mg/mL 내지 500mg/mL, 6.0mg/mL 내지 400mg/mL, 6.0mg/mL 내지 300mg/mL, 6.0mg/mL 내지 200mg/mL, 6.0mg/mL 내지 100mg/mL, 6.0mg/mL 내지 90mg/mL, 6.0mg/mL 내지 80mg/mL, 6.0mg/mL 내지 70mg/mL, 6.0mg/mL 내지 60mg/mL, 6.0mg/mL 내지 50mg/mL, 6.0mg/mL 내지 40mg/mL, 6.0mg/mL 내지 30mg/mL, 6.0mg/mL 내지 20mg/mL, 또는 6.0mg/mL 내지 10mg/mL이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 중 GLP-1 유사체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 농도는 약 1.0mg/mL, 약 2.0mg/mL, 약 3.0mg/mL, 약 4.0mg/mL, 약 5.0mg/mL, 약 6.0mg/mL, 약 7.0mg/mL, 약 8.0mg/mL, 약 9.0mg/mL, 약 10.0mg/mL, 약 11.0mg/mL, 약 12.0mg/mL, 약 13.0mg/mL, 약 14.0mg/mL, 약 15.0mg/mL, 약 16.0mg/mL, 약 17.0mg/mL, 약 18.0mg/mL, 약 19.0mg/mL, 약 20.0mg/mL, 약 21.0mg/mL, 약 22.0mg/mL, 약 23.0mg/mL, 약 24.0mg/mL, 약 25.0mg/mL, 약 26.0mg/mL, 약 27.0mg/mL, 약 28.0mg/mL, 약 29.0mg/mL, 약 30.0mg/mL이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 중 GLP-1 유사체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 농도는 약 2.0mg/mL 또는 약 10.0mg/mL이다.

[0065]

일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 또한 삼투압 조절제를 포함한다. 상기 삼투압 조절제는 염(예를 들어, 염화나트륨, 인산염, 구연산나트륨, 붕산, 타르타르산나트륨 등), 당 또는 당 알코올(락토스, 트레할로스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨), 아미노산(예: L-글리신, L-히스티딘, 아르기닌, 라이신, 이소류신, 아스파르트산, 트립토판, 트레오닌), 폴리사카라이드[예를 들어, 글리세롤, 1,2-프로판디올(본 개시에서는 프로필렌 글리콜이라고도 함), 1,3-프로판디올, 1,3-부탄디올], 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어 PEG 400), 또는 이들의 혼합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

- [0066] 일부 실시양태에서, 상기 삼투압 조절제는 프로필렌 글리콜, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 글리세롤, 락토스, 트레할로스, 수크로스, 글루코스, 염화나트륨, 인산염, 구연산나트륨, 붕산 및 타르타르산나트륨 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0067] 일부 실시양태에서, 상기 삼투압 조절제는 염화나트륨이다.
- [0068] 일부 실시양태에서, 상기 삼투압 조절제는 프로필렌 글리콜 또는 만니톨이다.
- [0069] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 중 프로필렌 글리콜의 농도는 10mg/mL 내지 20mg/mL, 예를 들어 10mg/mL 내지 19mg/mL, 10mg/mL 내지 18mg/mL, 10mg/mL 내지 17mg/mL, 10mg/mL 내지 16mg/mL, 10mg/mL 내지 15mg/mL, 11mg/mL 내지 20mg/mL, 11mg/mL 내지 19mg/mL, 11mg/mL 내지 18mg/mL, 11mg/mL 내지 17mg/mL, 11mg/mL 내지 16mg/mL, 11mg/mL 내지 15mg/mL, 12mg/mL 내지 20mg/mL, 12mg/mL 내지 19mg/mL, 12mg/mL 내지 18mg/mL, 12mg/mL 내지 17mg/mL, 12mg/mL 내지 16mg/mL, 12mg/mL 내지 15mg/mL, 13mg/mL 내지 20mg/mL, 13mg/mL 내지 19mg/mL, 13mg/mL 내지 18mg/mL, 13mg/mL 내지 17mg/mL, 13mg/mL 내지 16mg/mL, 13mg/mL 내지 15mg/mL이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 중 프로필렌 글리콜의 농도는 12mg/mL 내지 16mg/mL, 예를 들어 약 14mg/mL이다.
- [0070] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 중 염화나트륨의 농도는 1mg/mL 내지 20mg/mL, 예를 들어 1mg/mL 내지 19mg/mL, 1mg/mL 내지 18mg/mL, 1mg/mL 내지 17mg/mL, 1mg/mL 내지 16mg/mL, 1mg/mL 내지 15mg/mL, 2mg/mL 내지 18mg/mL, 2mg/mL 내지 17mg/mL, 2mg/mL 내지 16mg/mL, 2mg/mL 내지 15mg/mL, 3mg/mL 내지 18mg/mL, 3mg/mL 내지 17mg/mL, 3mg/mL 내지 16mg/mL, 3mg/mL 내지 15mg/mL, 4mg/mL 내지 14mg/mL, 5mg/mL 내지 13mg/mL, 6mg/mL 내지 12mg/mL, 7mg/mL 내지 11mg/mL, 7mg/mL 내지 10.5mg/mL, 7mg/mL 내지 10mg/mL, 7mg/mL 내지 9mg/mL, 7mg/mL 내지 9.5mg/mL, 7mg/mL 내지 9mg/mL, 7mg/mL 내지 8.5mg/mL, 7.5mg/mL 내지 11mg/mL, 7.5mg/mL 내지 10.5mg/mL, 7.5mg/mL 내지 10mg/mL, 7.5mg/mL 내지 9.5mg/mL, 7.5mg/mL 내지 9.0mg/mL, 7.5mg/mL 내지 8.5mg/mL, 8mg/mL 내지 11mg/mL, 8mg/mL 내지 10.5mg/mL, 8mg/mL 내지 10mg/mL, 8mg/mL 내지 9.5mg/mL, 8mg/mL 내지 9mg/mL이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 중 염화나트륨의 농도는 2mg/mL 내지 18mg/mL이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 중 염화나트륨의 농도는 3mg/mL 내지 15mg/mL이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 중 염화나트륨의 농도는 7mg/mL 내지 10mg/mL, 예를 들어 약 7.5mg/mL, 약 7.6mg/mL, 약 7.7mg/mL, 약 7.8mg/mL, 약 7.9mg/mL, 약 8mg/mL, 약 8.1mg/mL, 약 8.2mg/mL, 약 8.3mg/mL, 약 8.4mg/mL, 약 8.5mg/mL, 약 8.6mg/mL, 약 8.7mg/mL, 약 8.8mg/mL, 약 8.9mg/mL, 약 9.0mg/mL, 약 9.1mg/mL, 약 9.28mg/mL, 약 9.3mg/mL, 약 9.4mg/mL, 약 9.5mg/mL, 약 9.6mg/mL, 약 9.7mg/mL, 약 9.8mg/mL, 약 9.9mg/mL, 또는 약 10mg/mL이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 중 염화나트륨의 농도는 7.5mg/mL 내지 9.5mg/mL이다.
- [0071] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 중 만니톨의 농도는 10mg/mL 내지 50mg/mL, 예를 들어 15mg/mL 내지 45mg/mL, 20mg/mL 내지 45mg/mL, 25mg/mL 내지 45mg/mL, 30mg/mL 내지 45mg/mL, 15mg/mL 내지 40mg/mL, 15mg/mL 내지 35mg/mL, 20mg/mL 내지 40mg/mL, 20mg/mL 내지 35mg/mL, 25mg/mL 내지 40mg/mL, 25mg/mL 내지 35mg/mL, 30mg/mL 내지 40mg/mL, 35mg/mL 내지 40mg/mL이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 중 만니톨의 농도는 약 25mg/mL, 25.5mg/mL, 약 26mg/mL, 26.5mg/mL, 약 27mg/mL, 27.5mg/mL, 약 28mg/mL, 28.5mg/mL, 약 29mg/mL, 29.5mg/mL, 약 30mg/mL, 30.5mg/mL, 약 31mg/mL, 31.5mg/mL, 약 32mg/mL, 32.5mg/mL, 약 33mg/mL, 33.5mg/mL, 약 34mg/mL, 34.5mg/mL, 약 35mg/mL, 35.5mg/mL, 약 36mg/mL, 36.5mg/mL, 약 37mg/mL, 37.5mg/mL, 약 38mg/mL, 38.5mg/mL, 약 39mg/mL, 39.5mg/mL, 또는 약 40mg/mL이다.
- [0072] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 중 완충제의 농도는 0.5mM 내지 50.0mM, 예를 들어 0.5mM 내지 40.0mM, 0.5mM 내지 30.0mM, 0.5mM 내지 20.0mM, 0.5mM 내지 10.0mM, 1.0mM 내지 40.0mM, 1.0mM 내지 35.0mM, 1.0mM 내지 30.0mM, 1.0mM 내지 25.0mM, 1.0mM 내지 20.0mM, 1.0mM 내지 15.0mM, 1.0mM 내지 10.0mM, 2.0mM 내지 40.0mM, 2.0mM 내지 35.0mM, 2.0mM 내지 30.0mM, 2.0mM 내지 25.0mM, 2.0mM 내지 20.0mM, 2.0mM 내지 15.0mM, 2.0mM 내지 10.0mM 또는 5.0mM 내지 10.0mM이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 중 완충제의 농도는 약 1.0mM, 약 2.0mM, 약 3.0mM, 약 4.0mM, 약 5.0mM, 약 6.0mM, 약 7.0mM, 약 8.0mM, 약 9.0mM, 또는 약 10.0mM이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 중 완충제의 농도는 약 5.0mM이다.
- [0073] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 또한 수산화나트륨 및/또는 염산과 같은 pH 조절제를 포함한다.
- [0074] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물의 pH는 6.5 내지 9.0, 예를 들어 6.6 내지 9.0, 6.7 내지 9.0, 6.8 내지 9.0, 6.9 내지 9.0, 7.0 내지 9.0, 7.1 내지 9.0, 7.2 내지 9.0, 7.3 내지 9.0, 7.4 내지 9.0, 7.5 내지 9.0, 7.6 내지 9.0, 7.7 내지 9.0, 7.8 내지 9.0, 7.9 내지 9.0, 8.0 내지 9.0, 7.0 내지 8.9, 7.0 내지 8.8, 7.0

내지 8.7, 7.0 내지 8.6, 7.0 내지 8.5, 7.0 내지 8.4, 7.0 내지 8.3, 7.0 내지 8.2, 7.0 내지 8.1, 7.0 내지 8.0, 7.1 내지 8.9, 7.1 내지 8.8, 7.1 내지 8.7, 7.1 내지 8.6, 7.1 내지 8.5, 7.1 내지 8.4, 7.1 내지 8.3, 7.1 내지 8.2, 7.1 내지 8.1, 7.1 내지 8.0, 7.1 내지 7.9, 7.1 내지 7.8, 또는 7.1 내지 7.7이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물의 pH는 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4, 약 7.5, 약 7.6, 약 7.7, 약 7.8, 약 7.9, 약 8.0, 약 8.1, 약 8.2, 약 8.3, 약 8.4, 또는 약 8.5이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물의 pH는 7.0 내지 8.0이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물의 pH는 7.1 내지 7.7, 예를 들어 약 7.5 또는 약 7.4이다.

- [0075] 일부 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 또한 약학적으로 허용 가능한 정균제를 포함한다.
- [0076] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용 가능한 정균제는 페놀, o-크레졸, m-크레졸, p-크레졸, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 2-페녹시에탄올, 부틸파라벤, 2-페닐에틸 알코올, 벤질 알코올, 에탄올, 클로로부탄올 및 티메로살, 브로노폴, 벤조산, 이미드우레아, 클로르헥시딘, 나트륨 데히드로아세테이트, 클로로크레졸, 에틸파라벤, 벤제토늄 클로라이드 또는 이들의 혼합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0077] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용 가능한 정균제는 페놀이다.
- [0078] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 중 정균제의 농도는 4.0mg/mL~7.0mg/mL, 예를 들어 4.2mg/mL~6.9mg/mL, 4.4mg/mL~6.9mg/mL, 4.6mg/mL~6.9mg/mL, 4.8mg/mL~6.9mg/mL, 5.0mg/mL~6.9mg/mL, 5.1mg/mL~6.9mg/mL, 5.2mg/mL~6.9mg/mL, 5.3mg/mL~6.9mg/mL, 5.4mg/mL~6.9mg/mL, 5.5mg/mL~6.9mg/mL, 4.2mg/mL~6.8mg/mL, 4.4mg/mL~6.8mg/mL, 4.6mg/mL~6.8mg/mL, 4.8mg/mL~6.8mg/mL, 5.0mg/mL~6.8mg/mL, 5.1mg/mL~6.8mg/mL, 5.2mg/mL~6.8mg/mL, 5.3mg/mL~6.8mg/mL, 5.4mg/mL~6.8mg/mL, 5.5mg/mL~6.8mg/mL, 4.4mg/mL~6.7mg/mL, 4.6mg/mL~6.7mg/mL, 4.8mg/mL~6.7mg/mL, 5.0mg/mL~6.7mg/mL, 5.1mg/mL~6.7mg/mL, 5.2mg/mL~6.7mg/mL, 5.3mg/mL~6.7mg/mL, 5.4mg/mL~6.7mg/mL, 5.5mg/mL~6.7mg/mL, 4.4mg/mL~6.6mg/mL, 4.6mg/mL~6.6mg/mL, 4.8mg/mL~6.6mg/mL, 5.0mg/mL~6.6mg/mL, 5.1mg/mL~6.6mg/mL, 5.2mg/mL~6.6mg/mL, 5.3mg/mL~6.6mg/mL, 5.4mg/mL~6.6mg/mL, 5.5mg/mL~6.6mg/mL이다. 일부 실시양태에서, 정균제 농도는 4.2mg/mL~6.9mg/mL이다. 일부 실시양태에서, 정균제 농도는 5.5mg/mL~6.6mg/mL, 예를 들어 약 5.5mg/mL이다.
- [0079] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 다음과 같이 1) 내지 6) 중 임의의 균을 포함한다:
- [0080] 1) 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
- [0081] 완충제, 예를 들어 인산이수소나트륨과 같은 인산염 완충제;
- [0082] 프로필렌 글리콜 또는 만니톨;
- [0083] 및 페놀과 같은 선택적인 항균제;
- [0084] 2) 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
- [0085] 완충제, 예를 들어 인산이수소나트륨과 같은 인산염 완충제;
- [0086] 염화나트륨;
- [0087] 및 페놀과 같은 선택적인 항균제;
- [0088] 3) 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
- [0089] 완충제, 예를 들어 인산이수소나트륨과 같은 인산염 완충제;
- [0090] 프로필렌 글리콜 또는 만니톨;
- [0091] 페놀과 같은 선택적인 항균제;
- [0092] 및 수산화나트륨 및/또는 염산과 같은 pH 조절제;
- [0093] 4) 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
- [0094] 완충제, 예를 들어 인산이수소나트륨과 같은 인산염 완충제;
- [0095] 염화나트륨;
- [0096] 페놀과 같은 선택적인 항균제;

- [0097] 및 수산화나트륨 및/또는 염산과 같은 pH 조절제;
- [0098] 5) 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
- [0099] 완충제, 예를 들어 인산이수소나트륨과 같은 인산염 완충제;
- [0100] 프로필렌 글리콜 또는 만니톨;
- [0101] 페놀과 같은 선택적인 항균제;
- [0102] 수산화나트륨 및/또는 염산과 같은 pH 조절제;
- [0103] 및 주사용수;
- [0104] 6) 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
- [0105] 완충제, 예를 들어 인산이수소나트륨과 같은 인산염 완충제;
- [0106] 염화나트륨;
- [0107] 페놀과 같은 선택적인 항균제;
- [0108] 수산화나트륨 및/또는 염산과 같은 pH 조절제;
- [0109] 및 주사용수.
- [0110] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 인산이수소나트륨; 프로필렌 글리콜 또는 만니톨; 페놀; 수산화나트륨 및/또는 염산; 및 주사용수로 구성된다.
- [0111] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 인산이수소나트륨; 프로필렌 글리콜 또는 만니톨; 수산화나트륨 및/또는 염산; 및 주사용수로 구성된다.
- [0112] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 인산이수소나트륨; 염화나트륨; 페놀; 수산화나트륨 및/또는 염산; 및 주사용수로 구성된다.
- [0113] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 인산이수소나트륨; 염화나트륨; 수산화나트륨 및/또는 염산; 및 주사용수로 구성된다.
- [0114] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 A 내지 K 중 임의의 군을 포함한다:
- [0115] A) 1.0mg/mL 내지 100mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,
- [0116] 1.0mM 내지 35.0mM 인산이수소나트륨, 및
- [0117] 10mg/mL 내지 20mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 10mg/mL 내지 50mg/mL의 만니톨;
- [0118] 또한 상기 약학적 조성물의 pH는 6.5 내지 9.0임.
- [0119] B) 1.0mg/mL 내지 100mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,
- [0120] 1.0mM 내지 35.0mM 인산이수소나트륨, 및
- [0121] 2mg/mL 내지 18mg/mL의 염화나트륨;
- [0122] 또한 상기 약학적 조성물의 pH는 6.5 내지 9.0임.
- [0123] C) 1.0mg/mL 내지 100mg/mL의 도 3의 #18으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,
- [0124] 1.0mM 내지 35.0mM 인산이수소나트륨;
- [0125] 10mg/mL 내지 20mg/mL의 프로필렌 글리콜, 또는 15mg/mL 내지 45mg/mL의 만니톨, 또는 2mg/mL 내지 18mg/mL의 염화나트륨;
- [0126] 4.0mg/mL~7.0mg/mL의 페놀과 같은 선택적인 항균제;
- [0127] 또한 상기 약학적 조성물의 pH는 6.5 내지 9.0임.
- [0128] D) 1.0mg/mL 내지 30.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;

- [0129] 1.0mM 내지 25.0mM 인산이수소나트륨;
- [0130] 11mg/mL 내지 18mg/mL의 프로필렌 글리콜, 또는 20mg/mL 내지 40mg/mL의 만니톨, 또는 3mg/mL 내지 15mg/mL의 염화나트륨;
- [0131] 4.2mg/mL~6.9mg/mL의 페놀과 같은 선택적 항균제;
- [0132] 또한 상기 약학적 조성물의 pH는 7.0 내지 8.0임.
- [0133] E) 2.0mg/mL 내지 10.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,
- [0134] 2.0mM 내지 10.0mM 인산이수소나트륨;
- [0135] 12mg/mL 내지 16mg/mL의 프로필렌 글리콜, 또는 25mg/mL 내지 35mg/mL의 만니톨, 또는 8mg/mL 내지 10mg/mL의 염화나트륨;
- [0136] 4.4mg/mL~6.8mg/mL의 페놀과 같은 선택적 항균제;
- [0137] 또한 상기 약학적 조성물의 pH는 7.1 내지 7.7임.
- [0138] F) 1.0mg/mL 내지 100mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,
- [0139] 1.0mM 내지 35.0mM 인산이수소나트륨;
- [0140] 10mg/mL 내지 20mg/mL의 프로필렌 글리콜, 또는 15mg/mL 내지 45mg/mL의 만니톨, 또는 2mg/mL 내지 18mg/mL의 염화나트륨;
- [0141] 4.0mg/mL~7.0mg/mL의 페놀과 같은 선택적인 항균제;
- [0142] 및 주사용수;
- [0143] 또한 상기 약학적 조성물의 pH는 6.5 내지 9.0임.
- [0144] G) 1.0mg/mL 내지 30.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
- [0145] 1.0mM 내지 25.0mM 인산이수소나트륨;
- [0146] 11mg/mL 내지 18mg/mL의 프로필렌 글리콜, 또는 20mg/mL 내지 40mg/mL의 만니톨, 또는 3mg/mL 내지 15mg/mL의 염화나트륨;
- [0147] 4.2mg/mL~6.9mg/mL의 페놀과 같은 선택적 항균제;
- [0148] 및 주사용수;
- [0149] 또한 상기 약학적 조성물의 pH는 7.0 내지 8.0임.
- [0150] H) 2.0mg/mL 내지 20.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,
- [0151] 2.0mM 내지 10.0mM 인산이수소나트륨;
- [0152] 12mg/mL 내지 16mg/mL의 프로필렌 글리콜, 또는 25mg/mL 내지 35mg/mL의 만니톨, 또는 7mg/mL 내지 10mg/mL의 염화나트륨;
- [0153] 4.4mg/mL~6.8mg/mL의 페놀과 같은 선택적 항균제;
- [0154] 및 주사용수;
- [0155] 또한 상기 약학적 조성물의 pH는 7.1 내지 7.7임.
- [0156] I) 5.0mg/mL 내지 15.0mg/mL 또는 5.0mg/mL 내지 10.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,
- [0157] 5.0mM 내지 10.0mM 인산이수소나트륨;
- [0158] 12mg/mL 내지 16mg/mL의 프로필렌 글리콜, 또는 7mg/mL 내지 10mg/mL의 염화나트륨, 또는 8mg/mL 내지 9mg/mL 염화나트륨;
- [0159] 4.4mg/mL~6.8mg/mL의 페놀과 같은 선택적 항균제;

- [0160] 및 주사용수;
- [0161] 또한 상기 약학적 조성물의 pH는 7.1 내지 7.7임.
- [0162] J) 5.0mg/mL 내지 15.0mg/mL 또는 5.0mg/mL 내지 10.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,
- [0163] 4.0mM 내지 8.0mM 또는 4.0mM 내지 6.0mM 인산이수소나트륨;
- [0164] 12mg/mL 내지 16mg/mL의 프로필렌 글리콜, 또는 7mg/mL 내지 10mg/mL의 염화나트륨, 또는 8mg/mL 내지 9mg/mL 염화나트륨;
- [0165] 4.4mg/mL~6.8mg/mL의 페놀과 같은 선택적 항균제;
- [0166] 및 주사용수;
- [0167] 또한 상기 약학적 조성물의 pH는 7.1 내지 7.7임;
- [0168] K) 1.0mg/mL 내지 20.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
- [0169] 1.0mM 내지 25.0mM 인산이수소나트륨;
- [0170] 11mg/mL 내지 18mg/mL의 프로필렌 글리콜, 또는 20mg/mL 내지 40mg/mL의 만니톨, 또는 3mg/mL 내지 15mg/mL의 염화나트륨;
- [0171] 4.2mg/mL~6.9mg/mL의 페놀과 같은 선택적 항균제;
- [0172] 또한 상기 약학적 조성물의 pH는 7.0 내지 8.0임.
- [0173] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0174] 6.0mg/mL 내지 10.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,
- [0175] 2.0mM 내지 10.0mM 인산이수소나트륨, 및
- [0176] 30mg/mL 내지 40mg/mL의 만니톨.
- [0177] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0178] 6.0mg/mL 내지 10.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,
- [0179] 2.0mM 내지 10.0mM 인산이수소나트륨,
- [0180] 및 농도가 10~30, 예를 들어 10, 20 또는 30mg인 글리세롤.
- [0181] 일부 실시양태에서, 본 개시는 이하 약학적 조성물을 제공한다:
- [0182] (1) 약 2.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 약 31.5mg/mL의 만니톨, 및 약 5.5mg/mL의 페놀을 포함하고, pH는 약 7.5 또는 약 7.4인 약학적 조성물;
- [0183] (2) 약 4.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 약 31.5mg/mL의 만니톨, 및 약 5.5mg/mL의 페놀을 포함하고, pH는 약 7.5 또는 약 7.4인 약학적 조성물;
- [0184] (3) 약 5.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 약 31.5mg/mL 만니톨, 및 약 5.5mg/mL의 페놀을 포함하고, pH는 약 7.5 또는 약 7.4인 약학적 조성물;
- [0185] (4) 약 6.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 약 31.5mg/mL의 만니톨, 및 약 5.5mg/mL의 페놀을 포함하고, pH는 약 7.5 또는 약 7.4인 약학적 조성물;
- [0186] (5) 약 8.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 약 31.5mg/mL 만니톨, 및 약 5.5mg/mL의 페놀을 포함하고, pH

는 약 7.5 또는 약 7.4인 약학적 조성물;

- [0187] (6) 약 10.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 약 31.5mg/mL의 만니톨, 및 약 5.5mg/mL의 페놀을 포함하고, pH는 약 7.5 또는 약 7.4인 약학적 조성물;
- [0188] (7) 약 20.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 약 31.5mg/mL 만니톨, 및 약 5.5mg/mL의 페놀을 포함하고, pH는 약 7.5 또는 약 7.4인 약학적 조성물;
- [0189] (8) 약 2.0mg/mL, 약 4.0mg/mL, 약 5.0mg/mL, 약 6.0mg/mL, 약 8.0mg/mL, 10mg/mL 또는 약 20mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 8~9mg/mL(예를 들어, 약 8.2mg/mL)의 염화나트륨, 및 선택적으로 약 5.5mg/mL의 페놀을 포함하고, pH는 약 7.5 또는 약 7.4인 약학적 조성물;
- [0190] (9) (1)~(8)의 약학적 조성물 중 인산이수소나트륨을 5.0mM에서 10.0mM로 대체하는 약학적 조성물;
- [0191] (10) (1)~(9)의 약학적 조성물 중 삼투압 조절제를 농도가 예를 들어 20mg인 글리세린으로 대체할 수 있는 약학적 조성물; 또는
- [0192] (11) 최종 부피가 1mL인 (1)~(10)의 약학적 조성물; 정용이 필요한 경우에는 주사용수를 채택하여 1mL로 정용함.
- [0193] 일부 실시양태에서, 본 개시는 이하 약학적 조성물을 제공한다:
- [0194] (1) 약 2.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 약 31.5mg/mL의 만니톨, 약 5.5mg/mL의 페놀, 적당량의 수산화나트륨 및/또는 적당량의 염산, 및 나머지 양의 주사용수로 구성되며; pH는 약 7.5 또는 약 7.4인 약학적 조성물;
- [0195] (2) 약 4.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 약 31.5mg/mL의 만니톨, 약 5.5mg/mL의 페놀, 적당량의 수산화나트륨 및/또는 적당량의 염산, 및 나머지 양의 주사용수로 구성되며; pH는 약 7.5 또는 약 7.4인 약학적 조성물;
- [0196] (3) 약 5.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 약 31.5mg/mL의 만니톨, 약 5.5mg/mL의 페놀, 적당량의 수산화나트륨 및/또는 적당량의 염산, 및 나머지 양의 주사용수로 구성되며; pH는 약 7.5 또는 약 7.4인 약학적 조성물;
- [0197] (4) 약 6.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 약 31.5mg/mL의 만니톨, 약 5.5mg/mL의 페놀, 적당량의 수산화나트륨 및/또는 적당량의 염산, 및 나머지 양의 주사용수로 구성되며; pH는 약 7.5 또는 약 7.4인 약학적 조성물;
- [0198] (5) 약 8.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 약 31.5mg/mL의 만니톨, 약 5.5mg/mL의 페놀, 적당량의 수산화나트륨 및/또는 적당량의 염산, 및 나머지 양의 주사용수로 구성되며; pH는 약 7.5 또는 약 7.4인 약학적 조성물;
- [0199] (6) 10.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 31.5mg/mL의 만니톨, 5.5mg/mL의 페놀, 적당량의 수산화나트륨 및/또는 적당량의 염산, 및 나머지 양의 주사용수로 구성되며; pH는 약 7.5 또는 약 7.4인 약학적 조성물;
- [0200] (7) 약 20.0mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 5.0mM 인산이수소나트륨, 약 14.0mg/mL의 프로필렌 글리콜 또는 31.5mg/mL의 만니톨, 5.5mg/mL의 페놀, 적당량의 수산화나트륨 및/또는 적당량의 염산, 및 나머지 양의 주사용수로 구성되며; pH는 약 7.5 또는 약 7.4인 약학적 조성물;
- [0201] (8) 약 2.0mg/mL, 약 4.0mg/mL, 약 5.0mg/mL, 약 6.0mg/mL, 약 8.0mg/mL, 약 10mg/mL 또는 약 20mg/mL의 도 3의 18#으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약 5.0mM 인산이수소나트륨, 8~9mg/mL(예를 들어, 약 8.2mg/mL)의 염화나트륨, 및 선택적으로 약 5.5mg/mL의 페놀, 적당량의 수산화나트륨 및/또는 적당량의 염산, 및 나머지 양의 주사용수로 구성되며; pH는 약 7.5 또는 약 7.4인 약학적 조성물;

- [0202] (9) (1)~(8)의 약학적 조성물 중 인산이수소나트륨을 5.0mM에서 10.0mM로 대체하는 약학적 조성물;
- [0203] (10) (1)~(9)의 약학적 조성물 중 삼투압 조절제를 농도가 예를 들어 20mg인 글리세린으로 대체할 수 있는 약학적 조성물; 또는
- [0204] (11) 최종 부피가 1mL인 (1)~(10)의 약학적 조성물; 정용이 필요한 경우에는 주사용수를 채택하여 1mL로 정용함.
- [0205] 본 개시의 약학적 조성물은 충분한 약물 안정성을 가지며, 장기간 안정적으로 보관 가능하다.
- [0206] 일부 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 2~8℃에서 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 또는 적어도 36개월 동안 안정적이다. 일부 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 25℃에서 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 또는 적어도 24개월 동안 안정적이다. 일부 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 40℃에서 적어도 7일, 적어도 14일, 적어도 28일, 적어도 1개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월 또는 적어도 24개월 동안 안정적이다.
- [0207] 본 개시는 상기 GLP-1 유사체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 용해시키는 단계를 포함하는, 전술한 약학적 조성물의 제조방법을 제공한다.
- [0208] 의약품 운송의 편의를 위해, 본 개시의 약학적 조성물은 동결건조 제제로 추가로 제조될 수 있다.
- [0209] 본 개시는 재구성(reconstitution) 후 위의 어느 하나에 기재된 약학적 조성물을 형성할 수 있는 것을 특징으로 하는 동결건조 제제를 제공한다.
- [0210] 본 개시는 또한 전술한 약학적 조성물을 동결건조시키는 단계를 포함하는, GLP-1 유사체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 동결건조 제제를 제조하는 방법을 제공한다. 선택적인 실시양태에서, 상기 동결 건조는 순차적으로 사전 동결, 1차 건조 및 2차 건조 단계를 포함한다.
- [0211] 본 개시는 또한 전술한 GLP-1 유사체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 동결건조 제제를 제조하는 방법에 의해 제조된 GLP-1 유사체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 동결건조 제제를 제공한다.
- [0212] 본 개시는 또한 전술한 동결건조 제제를 재구성하는 단계를 포함하고, 재구성에 사용되는 용액은 주사용수, 생리 식염수 또는 글루코스 용액을 포함하나 이에 한정되지 않는, GLP-1 유사체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 동결건조 제제의 재구성 용액을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0213] 본 개시는 또한 GLP-1 유사체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 동결건조 제제의 재구성 용액을 제조하는 방법에 의해 제조된 GLP-1 유사체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 동결건조 제제의 재구성 용액을 제공한다.
- [0214] 본 개시는 본원에 기재된 임의의 안정적인 약학적 조성물이 담긴 용기를 포함하는 제품 또는 키트를 추가로 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 유리 바이알은 중성 붕규산 유리관 주사제 바이알이다.
- [0215] 본 개시는 또한 전술한 약학적 조성물 또는 동결건조 제제 또는 동결건조 제제의 재구성 용액이 담긴 용기를 포함하는 제품을 제공한다.
- [0216] 본 개시는 또한 질환 또는 병증을 치료 및 예방하는 방법에 사용되는 약학적 조성물 또는 동결건조 제제 또는 동결건조 제제의 재구성 용액을 제공한다.
- [0217] 본 개시는 또한 질환 또는 병증을 치료 및/또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서 전술한 약학적 조성물 또는 동결건조 제제 또는 동결건조 제제의 재구성 용액의 용도를 제공한다.
- [0218] 본 개시는 또한 치료 유효량의 전술한 약학적 조성물 또는 동결건조 제제 또는 동결건조 제제의 재구성 용액을 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 병증을 치료 및 예방하는 방법을 제공한다.
- [0219] 본 개시는 인슐린 비의존성 당뇨병, 인슐린 의존성 당뇨병, 비만, 비알코올성 지방간 질환, 간 지방증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 신장질환, 인슐린 저항성, 인슐린 저항성과 관련된 이상지질혈증, 및/또는 당뇨병과 관련된 이상지질혈증을 치료하기 위한 약물의 제조에 있어서, 약학적 조성물의 용도를 제공한다.
- [0220] 본 개시는 인슐린 비의존성 당뇨병/II형 당뇨병, 인슐린 의존성 당뇨병, 비만, 비알코올성 지방간, 간 지방변성, 인슐린 저항성과 관련된 이상지질혈증, 및/또는 당뇨병과 관련된 이상지질혈증을 치료하기 위한 약학

적 조성물을 제공한다.

- [0221] 본 개시는 인슐린 비의존성 당뇨병/II형 당뇨병, 인슐린 의존성 당뇨병, 비만, 비알코올성 지방간, 간 지방변성, 인슐린 저항성과 관련된 이상지질혈증, 및/또는 당뇨병과 관련된 이상지질혈증을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 이는 본 개시의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0222] 본 개시는 GLP-1 수용체와 GIP 수용체를 동시에 활성화할 수 있는 화합물을 제공하며, 일부 실시양태에서, 상기 GLP-1 유사체는 GIP 수용체보다 GLP-1R에 대한 작용제 활성이 더 높다.
- [0223] 일부 구체적인 실시양태에서, 본 개시의 GLP-1 유사체의 GLP-1R에 대한 작용제 활성과 GIP 수용체에 대한 작용제 활성의 비율은 (1~10):1, (1.1~10):1, (1.1~9.5):1, (1.1~9):1, (1.1~8.5):1, (1.1~8):1, (1.1~7.5):1, (1.1~7):1, (1.1~6.5):1, (1.1~6):1, (1.2~10):1, (1.2~9.5):1, (1.2~9):1, (1.2~8.5):1, (1.2~8):1, (1.2~7.5):1, (1.2~7):1, (1.2~6.5):1, (1.2~6):1, (1.3~10):1, (1.3~9.5):1, (1.3~9):1, (1.3~8.5):1, (1.3~8):1, (1.3~7.5):1, (1.3~7):1, (1.3~6.5):1, (1.3~6):1, (1.4~10):1, (1.4~9.5):1, (1.4~9):1, (1.4~8.5):1, (1.4~8):1, (1.4~7.5):1, (1.4~7):1, (1.4~6.5):1, (1.4~6):1, (1.5~10):1, (1.5~9.5):1, (1.5~9):1, (1.5~8.5):1, (1.5~8):1, (1.5~7.5):1, (1.5~7):1, (1.5~6.5):1, (1.5~6):1, (2~10):1, (2~9.5):1, (2~9):1, (2~8.5):1, (2~8):1, (2~7.5):1, (2~7):1, (2~6.5):1, (2~6):1, (2.5~10):1, (2.5~9.5):1, (2.5~9):1, (2.5~8.5):1, (2.5~8):1, (2.5~7.5):1, (2.5~7):1, (2.5~6.5):1, (2.5~6):1, (3~10):1, (3~9.5):1, (3~9):1, (3~8.5):1, (3~8):1, (3~7.5):1, (3~7):1, (3~6.5):1, (3~6):1, (3.5~10):1, (3.5~9.5):1, (3.5~9):1, (3.5~8.5):1, (3.5~8):1, (3.5~7.5):1, (3.5~7):1, (3.5~6.5):1, (3.5~6):1, (4~10):1, (4~9.5):1, (4~9):1, (4~8.5):1, (4~8):1, (4~7.5):1, (4~7):1, (4~6.5):1, (4~6):1, (4.5~10):1, (4.5~9.5):1, (4.5~9):1, (4.5~8.5):1, (4.5~8):1, (4.5~7.5):1, (4.5~7):1, (4.5~6.5):1, (4.5~6):1, (5~10):1, (5~9.5):1, (5~9):1, (5~8.5):1, (5~8):1, (5~7.5):1, (5~7):1, (5~6.5):1, (5~6):1, (5~5.5):1, (5.1~5.5):1, (5.2~5.4):1, (5.2~5.3):1 또는 그 사이의 임의의 수치 범위 또는 수치 점, 예를 들어 약 1:1, 약 1.1:1, 약 1.2:1, 약 1.3:1, 약 1.4:1, 약 1.5:1, 약 2:1, 약 2.5:1, 약 3:1, 약 3.5:1, 약 4:1, 약 4.5:1, 약 5:1, 약 5.2:1, 약 5.3:1, 약 5.4:1, 약 5.5:1, 약 6:1, 약 6.5:1, 약 7:1, 약 7.5:1, 약 8:1, 약 8.5:1, 약 9:1, 약 9.5:1, 약 10:1이다. 상술한 비율은 상응하는 작용제 활성 체외 검사법으로부터의 데이터가 정규화된 후의 비율이다. 예를 들어, 상응하는 작용제 활성은 cAMP-Gs 약동학 키트를 통해 측정될 수 있다. 이러한 맥락에서, (1~10):1이라는 표현과 1:1 내지 10:1이라는 표현은 같은 의미를 갖는다.
- [0224] 또 다른 실시양태에서, 본 개시는 상기 GLP-1 유사체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 본 개시에서 제공하는 GLP-1 유사체는 산성도 나타낼 수 있고 알칼리성도 나타낼 수 있는 양쪽성 화합물이다. 당업자는 공지된 기술을 통해, 산성 또는 염기성 화합물을 사용하여 본 개시에서 제공하는 GLP-1 유사체와 반응시켜 염을 형성할 수 있다.
- [0225] 본 개시에 따른 GLP-1 유사체를 함유하는 약학적 조성물은 비경구 투약 방식을 통해 이러한 치료를 필요로 하는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 비경구 투약 경로는 피하 주사, 근육 주사 또는 정맥 주사가 선택될 수 있다. 본 개시의 폴리펩티드 이중 작용제 화합물은 또한 경피 경로 투약을 선택할 수 있으며, 선택적으로 이온삼투 패치 또는 경점막 경로를 통해 투약될 수 있다.
- [0226] 본 개시에서 제공하는 GLP-1 유사체는 고상 합성 방법을 채택하여 합성된다. 일 예시로서, 합성 담체는 Rink-amide MBHA(Xi'an sunresin Tech Ltd.) 수지이다. 합성 과정에서, 사용된 아미노산 유도체의 α-아미노는 Fmoc 기(플루오레닐메톡시카르보닐)에 의해 보호된다. 예시로서, 아미노산 측쇄의 경우, 다양한 작용기에 따라 이하 보호기가 선택된다: 시스테인 측쇄의 메르캡토, 아스파라긴 및 글루타민 측쇄의 아미노, 히스티딘 측쇄의 이미다졸릴은 Trt(트리틸)에 의해 보호되고; 아르기닌 측쇄의 구아니딘은 Pbf(2,2,4,6,7-펜타메틸디히드로벤조푸란-5-설폰)에 의해 보호되며; 트립토판 측쇄의 인돌릴, 라이신 측쇄의 아미노는 Boc(tert-부톡시카르보닐)에 의해 보호되고; 아스파르트산 및 글루탐산 측쇄의 카르복실, 트레오닌 측쇄의 히드록시, 티로신 측쇄의 페놀, 세린 측쇄의 히드록시는 t-Bu(tert-부틸)에 의해 보호된다. 예시로서, 합성 과정에서, 먼저 폴리펩티드의 C-말단 아미노산 잔기의 카르복실을 아마이드 결합 형태로 고분자 불용성 Rink-amide MBHA 수지에 축합하고; 그 다음 20% 4-메틸피페리딘을 함유하는 질소, 질소-디메틸포름아미드(DMF) 용액을 사용하여 α-아미노 상의 Fmoc 보호기를 제거한 다음; 과량의 상황에서, 펩티드 사슬을 연장시키기 위해 상기 고상 담체를 폴리펩티드 서열의 다음 아미노산 유도체와 축합하여 아마이드 결합을 형성한다. "축합 → 세척 → 탈보호 → 세척 → 다음 아미노산 축합"의 과정을 반복하여 원하는 길이의 폴리펩티드 사슬을 합성하고; 마지막으로 트리플루오로아세트산:물:트리이소프로필실란(예: 90:5:5, v:v:v)의 혼합 용액을 수지와 반응시켜, 고체상 담체로부터 폴리펩티드를 절단한 다음; 5

배 부피의 동결된 메틸 tert-부틸 에테르에 침전시켜 GLP-1 유사체의 고체 조생성물을 얻는다. 폴리펩티드 고체 조생성물을 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물 혼합 용액에 용해시킨 후, C-18 역상 분취용 크로마토그래피 컬럼으로 정제 및 분리하여 GLP-1 유사체의 순수한 생성물을 얻는다.

[0227] 일부 실시양태에 따르면, 본 개시는 또한 다음을 포함하는 부품 키트(kit-of-parts)를 제공한다:

[0228] - 본 개시에 따른 GLP-1 유사체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;

[0229] - 항비만제, 항당뇨병제, 항고혈압제 및 지질강하제 중 어느 하나 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 기타 치료제. 여기서, 상기 GLP-1 유사체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 상기 기타 치료제는 각각 다른 용기에 배치된다. 일부 실시양태에서, 상기 GLP-1 유사체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 기타 치료제는 피험자에게 단독으로 또는 병용하여 투여된다(예를 들어, 동시에 또는 순차적으로 투여).

[0230] 특정 실시양태에서, 본 개시의 약학적 조성물과 투여 장치(예를 들어, 주사기, 주사 펜 또는 자동 주사기)는 조합하여 제공된다. 일 예시로서, 본 개시의 약학적 조성물은 집에서 피험자가 자가 투여할 수 있도록 투여 장치에 미리 충전된다. 또 다른 예시로서, 본 개시의 약학적 조성물 및 투여 장치는 별도로 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0231] 도 1은 본 개시의 화합물이식이 유도 비만 마우스의 체중 변화율에 미치는 영향을 나타낸다.

도 2는 본 개시의 화합물이식이 유도 비만 마우스의 일일 음식 섭취량에 미치는 영향을 나타낸다.

도 3은 본 개시의 예시적인 화합물의 구조를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0232] 본 개시를 더욱 쉽게 이해하도록 하기 위하여, 이하에서 일부 기술적 및 과학적 용어를 구체적으로 정의한다. 본원에서 별도로 명확한 정의가 없는 한, 본원에서 사용되는 모든 기타 기술적 및 과학적 용어는 모두가 속하는 분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 의미를 갖는다.

[0233] 본 개시의 아미노산 서열은 20개의 아미노산에 대한 표준 한글자 또는 세글자 코드를 함유하며, 별도로 명확히 설명하지 않는 한, 본 개시의 모든 아미노산 잔기의 바람직한 배열은 L-형태이다. 또한, Aib는 α-아미노이소부티르산이고, D-Ala는 D-알라닌이며, Orn은 오르니틴이고, Dap은 2,3-디아미노프로피온산이며, Dab는 2,4-디아미노부티르산이다.

[0234] 용어 "작용제"는 GLP-1 수용체 또는 GIP 수용체에 대해 활성화 효과를 갖는 물질로 정의된다.

[0235] 본 개시의 맥락에서 사용된 용어 "GLP-1/GIP 이중 작용제"는 GLP-1 수용체와 GIP 수용체를 활성화할 수 있는 물질 또는 리간드를 가리킨다.

[0236] 본 개시에서, 용어 "치료"는 기존 증상 또는 질병의 진행 또는 중증도를 억제, 완화, 정지 또는 역전시키는 것을 포함한다.

[0237] "천연 아미노산"은 20종의 통상적인 아미노산, 즉 알라닌(A), 시스테인(C), 아스파라긴산(D), 글루탐산(E), 페닐알라닌(F), 글리신(G), 히스티딘(H), 이소류신(I), 라이신(K), 류신(L), 메티오닌(M), 아스파라긴(N), 프롤린(P), 글루타민(Q), 아르기닌(R), 세린(S), 트레오닌(T), 발린(V), 트립토판(W) 및 티로신(Y)을 가리킨다.

[0238] "비천연 아미노산"은 천연적으로 코딩되지 않는 아미노산, 또는 어떤 유기체의 유전자 코드에서도 발견되지 않는 아미노산을 가리킨다. 예를 들어, 비천연 아미노산은 순전히 합성된 화합물일 수 있다. 비천연 아미노산의 예시는 히드록시프롤린, γ-카르복시글루탐산, O-포스포세린, 아제티딘카르복실산, 2-아미노아디프산, 3-아미노아디프산, β-알라닌, 아미노프로피온산, 2-아미노부티르산, 4-아미노부티르산, 6-아미노헥산산, 2-아미노헵탄산, 2-아미노이소부티르산, 3-아미노이소부티르산, 2-아미노피멜산, tert-부틸글리신, 2,4-디아미노이소부티르산(Dap), 데스모신(desmosine), 2,2'-디아미노피멜산, 2,3-디아미노프로피온산(Dab), N-에틸글리신, N-메틸글리신, N-에틸아스파라긴, 호모프롤린, 히드록시라이신, 알로-히드록시라이신(allo-hydroxylysine), 3-히드록시프롤린, 4-히드록시프롤린, 이소테스모신(isodesmosine), 알로이소류신, N-메틸알라닌, N-메틸글리신, N-메틸이소류신, N-메틸펜틸글리신, N-메틸발린, 나프탈라닌(naphthalanine), 노르발린, 노르류신, 오르니틴(Orn), D-오르니틴, D-아르기닌, p-아미노페닐알라닌, 펜틸글리신, 피페콜산(pipecolic acid) 및 티오프롤린을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 또한, 상기 용어는 또한 천연 아미노산(또는 비천연 아미노산)의 C-말단 카르복실(또는

N-말단 아미노 및/또는 이의 측쇄 작용기)이 화학적으로 변형되어 얻어지는 유도체를 포함한다.

- [0239] 용어 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 기, 예를 들어 1 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 알킬, 예를 들어 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬, 예를 들어 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 알킬인 포화 지방족 탄화수소 그룹을 가리킨다. 비제한적인 예시는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, sec-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, n-헥실, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, n-헵틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-디메틸펜틸, 2,4-디메틸펜틸, 2,2-디메틸펜틸, 3,3-디메틸펜틸, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, n-옥틸, 2,3-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-디메틸헥실, 2,2-디메틸헥실, 3,3-디메틸헥실, 4,4-디메틸헥실, 2-에틸헥실, 3-에틸헥실, 4-에틸헥실, 2-메틸-2-에틸펜틸, 2-메틸-3-에틸펜틸, n-노닐, 2-메틸-2-에틸헥실, 2-메틸-3-에틸헥실, 2,2-디에틸펜틸, n-데실, 3,3-디에틸헥실, 2,2-디에틸헥실 및 이들의 다양한 분지쇄 이성질체 등을 포함한다. 알킬은 예를 들어 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 저급 알킬일 수 있으며, 비제한적인 예시는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, sec-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, n-헥실, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸 등을 포함한다. 알킬은 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있는 것으로, 치환된 경우 치환기는 접근 가능한(accessible) 연결점에서 치환될 수 있으며 상기 치환기는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 할로겐, 메르카프토, 히드록시, 니트로, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알콕시, 헤테로시클로알콕시, 시클로알킬티오, 헤테로시클로알킬티오, 옥소, 카르복실 또는 카르복실레이트 기로부터 선택되는 하나 이상의 기일 수 있다. 본 개시의 치환된 알킬은 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸, 할로알킬, 중수소화 알킬, 알콕시 치환된 알킬, 또는 히드록시 치환된 알킬일 수 있다.
- [0240] 본 개시에서, "X는 A, B 또는 C로부터 선택된다", "X는 A, B 및 C로부터 선택된다", "X는 A, B 또는 C이다", "X는 A, B 및 C이다" 등의 상아한 용어들은 모두 동일한 의미를 나타내며, 즉, X는 A, B, C 중 임의의 하나 이상일 수 있다.
- [0241] 본 개시에 기재된 아미노산의 "변형"은 20종의 천연 아미노산 중 임의의 하나 이상의 치환 또는 첨가를 포함하는 아미노산의 치환, 첨가 또는 결실을 가리킨다.
- [0242] 용어 "천연 GLP-1"은 펩티드의 글루카곤 패밀리 또는 엑센딘 패밀리의 천연적으로 존재하는 분자를 가리키며, 여기서: 펩티드의 글루카곤 패밀리는 프리프로글루카곤 유전자에 의해 코딩되고 큰 상동성을 갖는 세 가지 작은 펩티드, 즉 글루카곤(1-29), GLP-1(1-37) 및 GLP-2(1-33)를 포함하고; 엑센딘은 도마뱀에서 발견되는 펩티드이며, GLP-1과 유사하게 인슐린 자극성이다. 일부 실시양태에서, 용어 "천연 GLP-1"은 또한 인간 GLP-1(7-37) 및 인간 GLP-1(7-36)을 가리킨다.
- [0243] 용어 "GLP-1 유사체"는 천연 GLP-1(특히 인간 GLP-1(7-37) 및 인간 GLP-1(7-36))과 비교하여, 최대 25개, 최대 24개, 최대 23개, 최대 22개, 최대 21개, 최대 20개, 최대 19개, 최대 18개, 최대 17개, 최대 16개, 최대 15개, 최대 14개, 최대 13개, 최대 12개, 최대 11개, 최대 10개, 최대 9개, 최대 8개, 최대 7개, 최대 6개, 최대 5개, 최대 4개, 최대 3개, 최대 2개 또는 1개의 아미노산 변형 또는 화학적 변형을 갖는 물질을 가리키고, 상기 아미노산 변형은 아미노산 치환, 첨가 및/또는 결실일 수 있으며; 상기 화학적 변형은 아마이드, 탄수화물, 알킬, 아실, 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 기, 시알릴화 기, 글리코실화 기 등으로부터 선택되는 화학적 변형일 수 있다.
- [0244] 본 개시에 기재된 아미노산 "치환"은 하나의 아미노산 잔기가 다른 아미노산 잔기에 의해 치환되는 것을 가리킨다.
- [0245] 용어 "폴리에틸렌 글리콜" 또는 "PEG"는 직쇄 또는 분지쇄 형태로 존재하고, 일반식 $H(OCH_2 CH_2)_nOH$ 로 표시되는 에틸렌 옥사이드와 물의 축중합체 혼합물을 가리키며, 여기서 n은 최소 9이다. 추가로 언급하지 않는 한, 이 용어는 5,000 내지 40,000 달톤으로부터 선택되는 평균 총 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜의 중합체를 포함한다.
- [0246] 용어 "지방산"은 포화 또는 비포화일 수 있는 긴 지방산 꼬리(사슬)를 갖는 카르복실산을 가리키며; 본 개시에서 지방산은 C4-C30 직쇄 또는 분지쇄 지방족 그룹을 갖는 카르복실산이다.

- [0247] 본 개시에서 사용되는 용어 "펩티드"는 변형된 아미노 말단 및 카르복실 말단을 갖는 펩티드의 범주를 망라한다. 예를 들어, 아미드 기로 치환된 말단 카르복실산을 포함하는 아미노산 사슬도 천연 아미노산으로 명명된 아미노산 서열에 포함된다.
- [0248] 본 개시에 기재된 수소 원자는 이들의 동위원소(프로튬, 중수소, 삼중수소)에 의해 치환될 수 있으며, 본 개시에서 다루는 본 개시의 화합물 중 임의의 수소 원자 역시 동위원소 원자에 의해 치환될 수 있다.
- [0249] "선택적" 또는 "선택적으로"는 이어서 설명되는 사건 또는 환경이 발생할 수 있으나 반드시 발생하는 것은 아님을 의미하는 것으로서, 해당 설명은 해당 사건 또는 환경이 발생하거나 또는 발생하지 않는 상황을 포함한다. 예를 들어, "선택적으로 알킬에 의해 치환되는 헤테로시클릴 기"는 알킬이 존재할 수 있으나 반드시 존재하는 것은 아님을 의미하며, 상기 설명은 헤테로시클릴 기가 알킬에 의해 치환된 상황 및 헤테로시클릴 기가 알킬에 의해 치환되지 않은 상황을 포함한다.
- [0250] "치환된"은 그룹 내에서 하나 이상의 수소 원자, 바람직하게는 최대 5개, 보다 바람직하게는 1 내지 3개의 수소 원자가 서로 독립적으로 치환기에 의해 치환됨을 가리킨다. 치환기는 이들의 가능한 화학적 위치에만 처하며, 당업자는 많은 노력을 기울이지 않고도 (실험 또는 이론을 통해) 가능 또는 불가능한 치환을 결정할 수 있을 것이다. 예를 들어, 자유 수소를 갖는 아미노 또는 히드록시가 불포화(예컨대 올레핀) 결합을 갖는 탄소 원자와 결합하는 경우에는 불안정할 수 있다.
- [0251] "약학적 조성물"은 하나 이상의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 생리학적/약학적으로 허용 가능한 염 또는 전구체 약물과 기타 화학 성분을 함유하는 혼합물을 나타내며; 여기서 상기 기타 성분은 예컨대 생리학적/약학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제이다. 약학적 조성물은 생물체에 대한 투약을 촉진하고, 활성 성분의 흡수를 촉진하여 생물학적 활성을 발휘하도록 하는 것을 목적으로 한다.
- [0252] "작용제 활성"은 본 개시에 따른 화합물의 인간 GIP 수용체 및 인간 GLP-1 수용체를 활성화하는 능력을 의미한다. 일부 예시에서, "작용제 활성"은 상대적 활성의 형태로 표현되며, 구체적으로, 본 개시의 화합물의 GLP-1R에 대한 활성화 능력과 GIP 수용체에 대한 활성화 능력의 비율을 가리킨다.
- [0253] "약학적으로 허용 가능한 염"은 포유동물 체내에 사용 시 안전성과 효과를 지니며, 필요한 생물학적 활성을 갖는 본 개시의 화합물의 염을 가리킨다. 이러한 염은 통상적으로 산 부가염 또는 염기성 염이다. 산 부가염은 무기산염과 유기산염을 포함한다.
- [0254] 세마글루티드는 덴마크 노보노디스크(Novo Nordisk)가 개발한 주 1회 투여 GLP-1 수용체 단일 작용제 펩티드 약물을 가리키며, 현재 미국, 일본, 유럽연합에서 승인되어 시판 중이다.
- [0255] LY3298176은 일라이릴리(Eli Lilly)가 개발한 주 1회 투여 GIP 수용체/GLP-1 수용체 이중 작용제 펩티드 약물을 가리키며, 현재 여러 나라에서 임상 3상이 진행 중이다. 구조는 다음과 같다:
- [0256] YAibEGTFTSDYSIAibLDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂, 여기서 다음과 같이 표시되는 지방산
-
- 는 20번째 K에서 변형된다.
- [0257] "완충제"는 산-염기 공액 성분의 작용을 통해 pH 변화에 견딜 수 있는 완충제를 가리킨다. pH를 적절한 범위로 조절하는 완충제의 예는 아세트산염, 숙신산염, 시트르산염, 인산염, 글루콘산염, 히스티딘염, 옥살산염, 젖산염, 인산염, 구연산염, 타르타르산염, 푸마르산염, 글리실글리신 및 기타 유기산 완충제를 포함한다.
- [0258] "히스티딘염 완충제"는 히스티딘 이온을 포함하는 완충제이다. 히스티딘염 완충제의 예시는 히스티딘-염산염, 히스티딘-아세트산염, 히스티딘-인산염, 히스티딘-황산염 등의 완충제, 예를 들어 히스티딘-아세트산염 완충제 또는 히스티딘-염산염 완충제를 포함하고, 히스티딘-아세트산염 완충제는 히스티딘과 아세트산으로 제조되고, 히스티딘 완충제는 히스티딘과 염산으로 제조된다.
- [0259] "구연산염 완충제"는 구연산염 이온을 포함하는 완충제이다. 구연산염 완충제의 예시는 구연산-구연산나트륨, 구연산-구연산칼륨, 구연산-구연산칼슘, 구연산-구연산마그네슘 등을 포함한다. 구연산염 완충제는 구연산-구연산나트륨일 수 있다.
- [0260] "숙신산염 완충제"는 숙신산염 이온을 포함하는 완충제이다. 숙신산염 완충제의 예시는 숙신산-숙신산나트륨,

숙신산-숙신산칼륨, 숙신산-숙신산칼슘 염 등을 포함한다. 숙신산염 완충제는 숙신산-숙신산나트륨일 수 있다.

- [0261] "인산염 완충제"는 인산염 이온을 포함하는 완충제이다. 인산염 완충제의 예시는 인산수소이나트륨-인산이수소나트륨, 인산수소이나트륨-인산이수소칼륨, 인산수소이나트륨-구연산 등을 포함한다. 인산염 완충제 인산수소이나트륨-인산이수소나트륨일 수 있다.
- [0262] "아세트산염 완충제"는 아세트산 이온을 포함하는 완충제이다. 아세트산염 완충제의 예시는 아세트산-아세트산나트륨, 아세트산 히스티딘염, 아세트산-아세트산칼륨, 아세트산-아세트산칼슘, 아세트산-아세트산마그네슘 등을 포함한다. 아세트산염 완충제는 아세트산-아세트산나트륨일 수 있다.
- [0263] "약학적 조성물"은 하나 이상의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 생리학적/약학적으로 허용 가능한 염 또는 전구체 약물과 기타 화학 성분을 함유하는 혼합물을 나타내며; 상기 기타 성분은 예컨대 생리학적/약학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제이다. 약학적 조성물은 생물체에 대한 투약을 촉진하고, 활성 성분의 흡수를 촉진하여 생물학적 활성을 발휘하도록 하는 것을 목적으로 한다. 본원에서, "약학적 조성물" 및 "제제"는 상호 교환적으로 사용될 수 있다.
- [0264] 본 개시에 기재된 약학적 조성물의 용액 형태에서, 별도로 설명하지 않는 한, 여기서 용매는 모두 물이다.
- [0265] "동결건조 제제"란 액체 또는 용액 형태의 약학적 조성물 또는 용액 제제가 진공 동결건조 단계를 거친 후에 얻어진 제제 또는 약학적 조성물을 의미한다.
- [0266] 본원에서 사용되는 용어 "약" 또는 "대략"은 수치가 당업자에 의해 측정된 특정 값에 대해 허용 가능한 오차 범위 내에 있음을 가리키며, 상기 수치 부분은 측정 또는 테스트 방법(즉, 측정 시스템의 한계)에 의해 결정된다. 예를 들어, 당업계의 모든 실시에서 "약"은 표준차가 1 이내 또는 1을 초과함을 의미할 수 있다. 또는, "약" 또는 "실질적으로 포함하는"은 최대 $\pm 20\%$ 의 범위를 의미할 수 있으며, 예를 들어, 약 5.5의 pH는 5.5 ± 1.1 의 pH를 의미한다. 또한, 특히 생물학적 시스템 또는 과정의 경우, 상기 용어는 최대 한 자릿수 또는 수치의 최대 5배를 의미할 수 있다. 별도로 설명하지 않는 한, 본 출원 및 청구범위에 특정 값이 나타나는 경우, "약" 또는 "실질적으로 포함하는"의 의미는 해당 특정 값에 대해 허용 가능한 오류 범위 내에 있는 것으로 가정되어야 한다.
- [0267] 본 개시에 기재된 약학적 조성물은 그 중의 GLP-1 유사체가 보관 후 물리적 안정성 및/또는 화학적 안정성 및/또는 생물학적 활성을 실질적으로 보유하는 안정적인 효과를 달성할 수 있으며, 예를 들어 약학적 조성물은 보관 후 물리적과 화학적 안정성 및 생물학적 활성을 실질적으로 보유한다. 보관 기간은 일반적으로 약학적 조성물의 예정된 보존 기한을 기반으로 선택된다. 현재 선택된 온도에서 선택된 기간 동안 보관한 후 단백질 안정성을 측정할 수 있는 다양한 분석 기술이 있다.
- [0268] 안정한 약학적 제제는 냉장 온도($2\sim 8^{\circ}\text{C}$)에서 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 1년, 적어도 2년, 최대 2년 동안 보관 시 유의한 변화가 관찰되지 않는 제제이다. 또한, 안정한 액체 제제는 25°C 에서 1개월, 3개월, 6개월 또는 40°C 에서 1개월을 포함하는 시간 동안 보관한 후 원하는 특성을 나타내는 액체 제제를 포함한다. 안정성에 대한 전형적인 허용 기준은 SEC-HPLC로 측정하여, 통상적으로 약 10% 이하, 예를 들어 약 5% 이하의 GLP-1 유사체 단량체에 분해가 발생하는 것이다. 육안 분석을 통한 약학적 제제는 무색이거나 투명하거나 약간 유백색을 띤다. 상기 제제의 농도, pH 및 중량 그래프 분자 삼투압 농도는 $\pm 10\%$ 이하의 변화를 갖는다. 통상적으로 약 10% 이하, 예를 들어 약 5% 이하의 절단이 관찰되고, 통상적으로 약 10% 이하, 예를 들어 약 5% 이하의 응집이 관찰된다.
- [0269] 색상 및/또는 투명도를 육안으로 검사한 후, 또는 UV 광 산란, 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 및 동적 광산란(DLS)으로 측정하여, GLP-1 유사체에 유의한 응집 증가, 침전 및/또는 변형이 보이지 않는 경우, 상기 GLP-1 유사체는 약학적 제제에서 "물리적 안정성을 유지한다". 단백질 입체형태(conformation)의 변화는 형광 분광법(단백질 3차 구조 결정)과 FTIR 분광법(단백질 2차 구조 결정)으로 평가할 수 있다.
- [0270] GLP-1 유사체가 유의한 화학적 변화를 나타내지 않는 경우, 상기 GLP-1 유사체는 약학적 제제에서 "화학적 안정성을 유지한다". 화학적 안정성은 화학적으로 변형된 단백질 형태의 검출 및 정량화를 통해 평가할 수 있다. 중성 단백질의 화학 구조를 변경하는 분해 과정은 가수분해 또는 절단(크기 배제 크로마토그래피 및 SDS-PAGE 등의 방법으로 평가), 산화(질량 분석법 또는 MALDI/TOF/MS와 결합된 펩티드 맵핑 등의 방법으로 평가), 탈아미드화(이온 교환 크로마토그래피, 모세관 등전 집중법, 펩티드 맵핑, 이소아스파르트산 측정 등의 방법으로 평가) 및 이성질체화(이소아스파르트산 함량 측정, 펩티드 맵핑 등으로 평가)를 포함한다.

[0271] 주어진 시간 동안 GLP-1 유사체의 생물학적 활성이 약학적 체제를 제조 시 나타나는 생물학적 활성의 예정된 범위 내에 있는 경우, 상기 GLP-1 유사체는 약학적 체제에서 "생물학적 활성을 유지한다". GLP-1 유사체의 생물학적 활성은 예를 들어 항원 결합 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0272] 본 개시에서 사용되는 아미노산 세글자 코드와 한글자 코드는 J.biol.chem, 243, p3558(1968)에 기재된 바와 같다.

[0273] **실시예**

[0274] 본 개시를 더욱 상세하게 설명하기 위해, 본 명세서는 다음과 같은 구체적인 실시예를 제공하지만, 본 개시의 방안은 이에 한정되지 않는다. 본 개시의 실시예에서 구체적으로 조건이 명시되지 않은 실험 방법은, 통상적으로 일반적인 조건에 따르거나, 원료 또는 상품의 제조업체에서 권장하는 조건에 따른다. 구체적인 출처가 명시되지 않은 시약은 시판되는 일반적인 시약이다.

[0275] 표 1. 일부 실험 시약 및 출처

시약	출처
Rink-amideMBHA 수지	시안 선레진 테크(Xi'an sunresin Tech Ltd.)
HCTU(O-(6-클로로-1-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우레아 헥사플루오로포스페이트)	쑤저우 하이파인 테크(Highfine Tech Ltd., Suzhou)
Fmoc-Aib-OH	지엘바이오캡(GL Biochem)
Fmoc-L-Lys(Mtt)-OH	지엘바이오캡
N,N-디메틸포름아미드	시노팜(SinoPharm)
디클로로메탄	시노팜 시약
트리플루오로아세트산	시노팜 시약
트리소프로필실란	Sigma-Aldrich
헥사플루오로이소프로판올	Sigma-Aldrich
아세토니트릴	Merck-Millipore
디소프로필에틸아민	Sigma-Aldrich
4-메틸피페리딘	TCI Chemicals
메틸 tert-부틸 에테르	TCI Chemicals
Boc-L-Tyr(tBu)-OH	지엘바이오캡
Fmoc-NH-PEG ₂ -COOH	지엘바이오캡
Fmoc-L-Glu-OtBu	지엘바이오캡
HOOC-(CH ₂) ₈ -COOtBu	쑤저우 Qiangyao 바이오 (ChinaPeptides Co.,Ltd, Suzhou)
4-메틸모르폴린	TCI Chemicals
DMEM/F12	Gibco 11330032
카세인(Casein)	Sigma C3400-500G
3-Isobutyl-1-methylxanthine	Sigma I7018-250 MG
cAMP - Gs Dynamic kit - 20,000 tests	Cisbio 62AM4PEC
Corning® 384 well microplate, low volume	Sigma CLS4514-50EA
96웰 V형 플레이트(PS)	Axygen WIPP02280
Countess® Cell Counting Chamber Slides	Invitrogen C10228
puromycin	ThermoFisher A1113803
Hygromycin B	Sigma A1720
PBS	Gibco 10010023
0.25%Trypsin-EDTA(1X), Phenol Red	ThermoFisher 25200-114
Gibco™ Fetal Bovine Serum, Qualified, Australia Origin	ThermoFisher 10099-141
클루코스	Sigma G8270-100G

[0276]

[0277] 표 2. 일부 실험 기기 및 공급처

기기	출처
H-CLASS 분석용 초고성능 액체 크로마토그래피	WATERS
Agilent 1290-6530 초고성능 액체 크로마토그래피/질량 분석법 병용	에질런트(Agilent)
Labconco 다기능 동결건조기	Thermo-Fisher Scientific
Prep150 분취용 고성능 액체 크로마토그래피	WATERS
Prelude-X 폴리펩티드 전자동 합성기	Protein Technology Inc
다채널 고속 원심분리기	시그마(Sigma)
냉동 원심분리기 5810R	Eppendorf 5810R
액티브 열당 측정기	Roche
마이크로플레이트 리더	BioTek HIMFD

[0278]

[0279] 실시예 1. 화합물 18#의 화학 합성

[0280] 1. 폴리펩티드 백본의 합성

[0281] Rink-amide MBHA 수지(치환도: 0.48mmole/g, 0.1mmol)를 칭량하여 폴리프로필렌 펩티드 합성 고상 반응관에 넣고; 질소 취입(nitrogen-blowing) 하에 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 10mL)를 첨가하여 10분 동안 수지를 팽윤시키고; DMF를 진공 제거하고, DMF(10mL)를 첨가하여 수지를 세척하고; 수지를 두 번 반복 세척한 후, Prelude-X 펩티드 자동 합성기에서 Fmoc/tBu 전략을 사용하여 펩티드의 고상 합성을 수행하였으며, 여기서 HCTU 및 4-메틸모르폴린에 의해 활성화된 아미노산 잔기 10당량(HCTU, 4-메틸모르폴린, 아미노산 잔기의 몰비는 1:2:1)을 사용하여, 실온에서 25분 동안 DMF에서 반응시켜 아미드 결합 축합을 수행하여 커플링을 구현하였다. 20% 4-메틸피페리딘을 함유한 DMF 용액을 사용하여, 실온에서 2회(회당 10분) 반응시켜 N-말단 Fmoc 보호기의 탈보호를 수행하였다. 폴리펩티드 백본의 합성에서, N-말단 아미노산 잔기는 Boc-L-Tyr(tBu)-OH를 선택하여 구축하고, 조 펩티드의 품질을 개선하는데 필요한 2차 축합을 수행하였다.

[0282] 2. 수지 펩티드 보호기 Mtt의 선택적 탈보호 및 측쇄 지방산 변형

[0283] 상기 폴리펩티드 백본(또는 수지 펩티드)의 연장이 완료된 후, 30% 헥사플루오로이소프로판올을 함유한 디클로로메탄 혼합 용액(10mL)을 첨가하고, 실온에서 45분 동안 진탕 반응시킨 후, 혼합 용액을 추출하여 제거하고; 다시 30% 헥사플루오로이소프로판올을 함유한 디클로로메탄(10mL)을 첨가하고, 실온에서 45분 동안 진탕하여 반응시킨 후, 혼합 용액을 추출하여 제거하였다. 반응 완료 후, 수지를 DMF로 6회 세척하였다. Prelude-X 전자동 폴리펩티드 합성기를 사용하여 14번째의 라이신 측쇄를 연장하였으며, 추가적인 커플링/탈보호 주기는 아미노산 성분 Fmoc-NH-PEG₂-COOH 및 Fmoc-L-Glu-OtBu와 관련된다. 모든 커플링에서 HCTU 및 4-메틸모르폴린에 의해 활성화된 아미노산 잔기 10당량(HCTU, 4-메틸모르폴린, 아미노산 잔기의 몰비는 1:2:1)을 사용하여, 실온에서 25분 동안 DMF에서 반응시켜 커플링을 수행하였다. 20% 4-메틸피페리딘을 함유한 DMF 용액을 사용하여 실온에서 회당 10분 동안 2회 반응시켜 N-말단 Fmoc 보호기의 탈보호를 수행하였다. 최종적으로 얻어진 수지를 DCM과 DMF로 각각 3회 세척한 후, HOOC-(CH₂)₁₈-COOtBu 10당량, HCTU 10당량 및 디이소프로필에틸아민(DIEA) 20당량을 함유한 DMF 혼합액(8mL)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 반응시켜 측쇄의 지방산 변형을 완료하였다.

[0284] 3. 생성물 용해

[0285] 이전 단계에서 얻어진 수지 펩티드를 순차적으로 DMF와 DCM으로 3회 세척한 후 진공 건조시킨 다음, 새로 배합한 용해액(트리플루오로아세트산:트리이소프로필실란:물=90:5:5, 부피비)을 첨가하여 실온에서 3~4시간 동안 진탕하여 반응시켰다. 반응 완료 후 여과하고, 수지를 트리플루오로아세트산으로 2회 세척하여, 여과액을 합하고 다량의 동결된 메틸 tert-부틸 에테르를 첨가하여 고체를 침전시키고, 원심분리 후 상청액을 제거하여 **화합물 18#**의 폴리펩티드 조생성물을 얻었다.

[0286] 4. 역상 액체 크로마토그래피 정제

[0287] **화합물 18#**의 폴리펩티드 조생성물을 0.1% 트리플루오로아세트산, 20% 아세트니트릴, 20% 아세트산/물을 함유한 혼합 용매에 용해시키고, 0.22 μm 막을 통해 여과하고; WATERS Prep150 LC 역상 고성능 액체 크로마토그래피 시

시스템을 사용하여 분리하였으며, 완충액은 A(0.1% 트리플루오로아세트산, 10% 아세트니트릴, 수용액)와 B(0.1% 트리플루오로아세트산, 90% 아세트니트릴, 수용액)이다. 여기서, 크로마토그래피 컬럼은 X-SELECT OBD C-18 역상 크로마토그래피 컬럼이며, 정제 과정에서 크로마토그래피의 검출 파장은 220nm, 유속은 15mL/분으로 설정하였다. 생성물 관련 분획을 수집하고 동결건조시켜 수율 18%의 화합물 1#의 순수한 폴리펩티드 생성물을 얻었다. 순수한 폴리펩티드 생성물은 분석용 고성능 액체 크로마토그래피와 초고성능 액체 크로마토그래피/질량 분석법 병용을 통해 화합물의 순도를 측정하였으며, 여기서 순도는 92.81%이었다. 화합물 18#의 분자 구조는 다음과 같다:

[0288] H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂, 구조식은 도 3의 #18의 구조로 표시된 바와 같다.

[0289] **실시예 2. 기타 화합물의 화학 합성**

[0290] 표 3의 화합물은 실시예 1의 실험 방안을 채택하여 합성하였다:

[0291] 표 3. 본 개시의 화합물

화합물 번호 및 이의 분자 구조	
1#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
2#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DRIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
3#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
4#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DRIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
5#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
6#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DRIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
7#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
8#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
9#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
10#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
11#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
12#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
13#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)ERIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
14#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
15#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)ERIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
16#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
17#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)ERIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂

[0292]

[0293] 분석용 고성능 액체 크로마토그래피와 초고성능 액체 크로마토그래피/질량 분석법 병용을 사용하여 화합물의 순도를 결정하였으며, 일부 화합물의 순도는 하기 표 4를 참조한다:

[0294] 표 4. 분석용 고성능 액체 크로마토그래피와 액체 크로마토그래피/질량 분석법을 병용하여 결정된 화합물 8# 내지 11#의 순도 및 분자량

화합물 번호	순도
8#	96.30%
9#	93.28%
10#	94.56%
11#	92.18%

[0295]

[0296] **생물학적 시험 평가**

[0297] 이하 시험예를 결부하여 본 개시를 추가로 설명할 것이나, 이러한 실시예는 본 개시의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[0298] 실시예 3. 본 개시의 화합물의 글루카곤 유사 펩티드-1 수용체(GLP-1R)에 대한 작용제 활성 평가

- [0299] 1. 실험 목적:
- [0300] 이 시험예의 목적은 본 개시의 화합물의 글루카곤 유사 펩티드-1 수용체(GLP-1R)에 대한 작용제 활성을 측정하기 위한 것이다.
- [0301] 2. 실험 방법:
- [0302] 동결 보존된 CHO-K1/GLP-1R/CRE-luc 안정적 형질전환 세포주(당업계의 일반적인 방법을 통해 제조될 수 있음)를 액체질소 탱크에서 꺼내어 37°C의 수조에서 급속 해동시켜, DMEM/F12 배지로 재현탁하고, 원심분리한 후 세포를 1회 세척하고, 실험 완충액, 즉 0.1% 카제인을 함유한 DMEM/F12 배지를 사용하여 재현탁시키고, 실험 완충액을 사용하여 세포 밀도를 조절하고, 384웰 플레이트(Sigma Cat# CLS4514)에 2500개 세포/5µL/웰의 밀도로 도달한 다음, 각 웰에 완충액으로 배합한 2.5µL의 IBMX 작업 용액(Sigma Cat# I7018)(IBMX의 최종 농도는 0.5mM), 및 2.5µL의 구매 희석된 폴리펩티드 샘플을 첨가하고, 1000rpm에서 1분 동안 원심분리하여 30초 동안 진탕하여 고르게 혼합한 후, 실온에서 30분 동안 정치하여 인큐베이션하였다. Cisbio cAMP - Gs Dynamic Kit(Cisbio Cat# 62AM4PEC)를 사용하여 검출하였으며, cAMP-d2와 Anti-cAMP-Eu³⁺-Cryptate를 각각 cAMP Lysis & Detection Buffer로 각각 20배 희석하여 고르게 혼합하였다. 각 웰에 희석된 cAMP-d2 용액 5µL를 첨가한 다음, 희석된 Anti-cAMP-Eu³⁺-Cryptate 용액 5µL를 첨가하고 30초 동안 진탕하여 고르게 혼합한 후, 실온에서 차광하여 1시간 동안 인큐베이션하였다.
- [0303] 3. 실험 데이터 처리 방법:
- [0304] Biotek Synergy H1 마이크로플레이트 리더를 사용하여 여기 파장이 320nm이고, 발광 파장이 620nm 및 665nm인 HTRF의 신호 판독을 수행하였다. 신호비(665nm/620nm*10,000)를 계산하고, GraphPad Prism 6에서 신호비와 샘플 농도를 4개의 파라미터 방정식으로 비선형 피팅을 수행하여, EC₅₀ 값을 구하였으며, 구체적인 데이터는 하기 표 5를 참조한다.
- [0305] **실시예 4. 본 개시의 화합물의 글루코스 의존성 인슐린 방출 펩티드 수용체(GIPR)에서의 작용제 활성 평가**
- [0306] 1. 실험 목적:
- [0307] 화합물의 글루코스 의존성 인슐린 방출 펩티드 수용체(GIPR)에서의 작용제 활성을 시험하기 위한 것이다.
- [0308] 2. 실험 방법:
- [0309] 야생형 CHO-K1 세포를 수집하고, 세포 현탁액을 적절한 밀도로 조정하여, 6웰 플레이트에 웰당 2mL씩 도달하고, 37°C, 5%의 CO₂ 인큐베이터에 넣어 밤새 부착 배양하고, 형질 감염 혼합물(hGIP 수용체 플라스미드, Fugene HD(Promega Cat# E2311), OptiMEM(Gibco Cat# 31985070)을 고르게 혼합하고 실온에서 15분 동안 정치하여, 상응하는 세포 웰에 100µL의 부피로 첨가하고, CHO-K1 세포 표면에서 hGIP 수용체가 과발현되도록 24시간 동안 형질감염시켰다. 일시적인 형질감염이 완료된 후 6웰 플레이트 내의 세포를 수집하고, 실험 완충액, 즉 0.1% 카세인(Sigma Cat# C3400)을 함유한 DMEM/F12 배지(Gibco Cat# 11330032)로 1회 세척한 후, 실험 완충액을 사용하여 세포 밀도를 조절하고, 384웰 플레이트(Sigma Cat# CLS4514)에 5000개 세포/5µL/웰의 밀도로 도달한 다음, 각 웰에 완충액으로 배합한 2.5µL의 IBMX 작업 용액(Sigma Cat# I7018)(IBMX의 최종 농도는 0.5mM), 및 2.5µL의 구매 희석된 폴리펩티드 샘플을 첨가하고, 1000rpm에서 1분 동안 원심분리하여 30초 동안 진탕하여 고르게 혼합한 후, 실온에 30분 동안 정치하여 인큐베이션하였다. Cisbio cAMP - Gs Dynamic Kit(Cisbio Cat# 62AM4PEC)를 사용하여 검출하였으며, cAMP-d2와 Anti-cAMP-Eu³⁺-Cryptate를 각각 cAMP Lysis & Detection Buffer로 각각 20배 희석하여 고르게 혼합하였다. 각 웰에 희석된 cAMP-d2 용액 5µL를 첨가한 다음, 희석된 Anti-cAMP-Eu³⁺-Cryptate 용액 5µL를 첨가하고 30초 동안 진탕하여 고르게 혼합한 후, 실온에서 차광하여 1시간 동안 인큐베이션하였다.
- [0310] 3. 실험 데이터 처리 방법:
- [0311] Biotek Synergy H1 마이크로플레이트 리더를 사용하여 여기 파장이 320nm이고, 발광 파장이 620nm 및 665nm인 HTRF의 신호 판독을 수행하였다. 신호비(665nm/620nm*10,000)를 계산하고, GraphPad Prism 6에서 신호비와 샘플 농도를 4개의 파라미터 방정식으로 비선형 피팅을 수행하여, EC₅₀ 값을 구하였으며, 구체적인 수치는 하기 표 5와 표 6을 참조한다.

[0312] 표 5. 인간 GLP-1R 및 인간 GIPR의 작용제 활성화 시험 결과

화합물	인간 GLP-1R 활성화 (EC ₅₀ nM)	인간 GIPR 활성화 (EC ₅₀ nM)
천연 GLP-1	0.010	N/A
천연 GIP	N/A	0.011
세마글루티드	0.024	>10
LY3298176	0.13	0.056
7#	0.021	0.11

[0313]
[0314] 표 6. 인간 GLP-1R 및 인간 GIPR의 작용제 활성화 시험 결과

화합물	인간 GLP-1R 활성화 (EC ₅₀ nM)	인간 GIPR 활성화 (EC ₅₀ nM)
천연 GLP-1	0.006	N/A
천연 GIP	N/A	0.006
세마글루티드	0.014	>10.0
LY3298176	0.078	0.031
9#	0.049	0.040
10#	0.065	0.056
12#	0.030	0.170
13#	0.017	0.130
14#	0.013	0.130
15#	0.015	0.230
16#	0.029	0.095
17#	0.022	0.110
18#	0.013	0.060

[0315]
[0316] 4. 실험 결론:

[0317] 폴리펩티드 백본의 설계 및 후속적인 지방산의 부위 특이적 변형을 통해, 당업계의 수많은 GLP-1/GIPR 이중 작용제 폴리펩티드와 비교하여, 본 개시의 화합물은 더 강한 GLP-1/GIPR 작용제 활성을 가지며, 따라서 대사 질환을 잘 치료하는 잠재력이 더 좋은 것이다. 또한, GIPR에 대해 우선적인 활성을 나타내는 LY3298176과 달리, 본 개시의 화합물 12# 내지 18#은 GLP-1R에 대해 우선적인 활성을 나타낸다.

[0318] 실시예 5. 일부 본 개시의 화합물의 안정성 시험

[0319] 폴리펩티드 약물은 혈장 내 폴리펩티드 가수분해 효소 및 단백질 분해 효소에 민감할 가능성이 높기 때문에, 혈장 내 안정성은 치료용 폴리펩티드계 약물에 매우 중요하다. 혈장에서 불안정한 폴리펩티드는 반감기와 효능이 영향을 받을 것이다.

[0320] 1. 실험 목적:

[0321] 본 실험의 목적은 일부 본 개시의 화합물의 인간 혈장 내에서의 안정성을 시험하기 위한 것이다.

[0322] 2. 실험 방법:

[0323] 농도가 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10000ng/mL인 샘플 5 µL를 45 µL의 인간 혈장에 첨가하고, LC-MS 방법을 통해 화합물의 함량을 검출하여 표준 곡선을 형성하였다. 농도가 1mg/mL인 폴리펩티드 용액 5 µL를 45 µL의 인간 혈장에 첨가하였다. 시험 대상 화합물별로 5개의 샘플을 준비하고, 각각 0분, 30분, 60분, 120분, 240분에 1개의 샘플을 채취하여 LC-MS 방법을 통해 잔류 화합물의 함량을 검출하고, 0분을 표준(100%)으로 하여, 다른 시점의 샘플에 잔류된 화합물의 상대적 함량을 계산하였다. LC-MS로 화합물을 검출하는 방법은, 5% 아세트니트릴 용액을 용액 A로 배합하고, 95% 아세트니트릴 용액을 용액 B로 배합하여, 0.6mL/분의 유속으로 하기 표 9에 나타난 시간과 용액 비율에 따라 용액 기울기를 형성하고, 샘플 15 µL를 주입한 후, Raptor Biphenyl 2.7 µm 검출 컬럼을 사용하여 화합물의 함량을 검출하였으며, 그 결과는 표 7을 참조한다.

[0324] 표 7. 검출 시점 및 용액의 배합 비율

시간(분)	A (%)	B (%)
0.20	95.0	5.00
1.70	5.00	95.0
2.00	5.00	95.0
2.01	95.0	5.00
2.50	95.0	5.00

[0325]

[0326] 3. 실험 결과:

[0327] 일부 본 개시의 화합물의 혈장 내에서의 안정성 데이터는 하기 표 8에 나타난 바와 같다.

[0328] 표 8. 화합물의 혈장 내에서의 안정성 실험 결과

화합물	혈장에 잔류한 화합물의 상대적 함량(%)				
	0분	30분	60분	120분	240분
LY3298176	100.00	102.89	114.76	117.59	113.35
7#	100.00	101.45	101.66	103.28	102.15

[0329]

[0330] 실험 결론:

[0331] 연구를 통해, 본 개시의 화합물 7#은 화합물 LY3298176과 비교하여 4시간 시점에서 인간 혈장 내에서 유사한 안정성(상대 함량 >90%)을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0332] 실시예 6. 일부 본 개시의 화합물의 마우스 체내에서의 약동학적 특성

[0333] 혈장 안정성은 폴리펩티드 약물의 약동학에 영향을 미치는 요인 중 하나이다. 체내에서 폴리펩티드 약물의 약동학은 체내 흡수 및 제거 등의 요인에 의해서도 영향을 받는다.

[0334] 1. 실험 목적:

[0335] 본 실험의 목적은 Balb/c 마우스를 시험 동물로 하여, 마우스 체내(혈장)에 1회 정맥 주사 투약 후 본 개시의 화합물의 약동학적 거동을 연구하기 위한 것이다.

[0336] 2. 실험 방법:

[0337] 체중이 18-30g인 7-9주령의 수컷 Balb/c 마우스를 Shanghai Jiesijie Laboratory Animal Co., Ltd.로부터 구입하였다. 20mM 구연산염(pH=7.0)을 함유한 완충액을 사용하여 화합물 7#을 배합한 후, 30nmol/kg 체중의 용량으로 화합물 7#을 꼬리 정맥을 통해 마우스 체내에 주사하고, 0시간, 0.083시간, 0.25시간, 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 24시간 및 32시간의 시점에서 혈액 0.2mL를 채취하였다. 수집된 마우스 혈액을 4℃에서 6분 동안 6000rpm의 속도로 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 실시예 3.3의 실험 방법을 채택하여 마우스 혈장 내 화합물 7#의 함량을 검출하였다.

[0338] 3. 실험 결과:

[0339] 이상의 실험 방법을 통한 구체적인 데이터는 하기 표 9와 같다:

[0340] 표 9. 마우스 체내(혈장)에서 1회 정맥 주사 투약의 약동학적 거동

PK 파라미터	단위	화합물 7#
T _{1/2}	h	13.0
AUC _{inf}	h*ng/mL	16133

[0341]

[0342] 4. 실험 결론:

[0343] 연구를 통해, 본 개시의 화합물 7#은 마우스 정맥 주사 투약 후 우수한 약동학적 특성을 갖는 것으로 밝혀졌으며, 이는 질환 치료 측면에 이점이 있음을 나타내며, 예를 들어 인체에 주 1회 피하 주사를 지원할 수 있다.

[0344] 실시예 7. 마우스 체내에서 일부 본 개시의 화합물의 약동학적 특성

[0345] 1. 실험 목적:

[0346] 본 실험의 목적은 Balb/c 마우스를 시험 동물로 하여, 마우스 체내(혈장)에 1회 피하 주사 투약 후 본 개시의 화합물의 약동학적 거동을 연구하기 위한 것이다.

[0347] 2. 실험 방법:

[0348] 체중이 18~30g인 7~9주령의 수컷 Balb/c 마우스를 Shanghai Jiesijie Laboratory Animal Co., Ltd.로부터 구입하였다. 20mM 구연산염(pH=7.0)을 함유한 원충액을 사용하여 화합물 7#을 배합한 후, 30nmol/kg 체중의 용량으로 화합물 7#을 좌측 복부를 통해 마우스 체내에 피하 주사하고, 0시간, 0.083시간, 0.25시간, 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 24시간 및 32시간의 시점에서 혈액 0.2mL를 채취하였다. 수집된 마우스 혈액을 4℃에서 6분 동안 6000rpm의 속도로 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 실시예 5.2의 실험 방법을 채택하여 마우스 혈장 내 화합물 7#의 함량을 검출하였다.

[0349] 3. 실험 결과:

[0350] 이상의 실험 방법을 통한 구체적인 데이터는 하기 표 10에 나타난 바와 같다:

[0351] 표 10. 화합물 7#의 마우스 체내에서의 약동학적 결과

PK 파라미터	단위	화합물 7#
T _{1/2}	h	10.1
AUC _{inf}	h*ng/mL	14488

[0352]

[0353] 4. 실험 결론:

[0354] 연구를 통해, 본 개시의 화합물은 마우스 피하 주사 투약 후 우수한 약동학적 특성을 갖는 것으로 밝혀졌으며, 이는 질환 치료 측면에 이점이 있음을 나타내며, 예를 들어 인체에 주 1회 피하 주사를 지원할 수 있다.

[0355] **실시예 8. 일부 본 개시의 화합물의 체내 약효**

[0356] 1. 실험 목적:

[0357] 일부 본 개시의 화합물 및 화합물 LY3298176의 1회 피하 투약 후 정상 마우스의 혈당에 대한 조절 효과를 시험하기 위한 것이다.

[0358] 2. 실험 방법:

[0359] 10~12주령의 수컷 C57BL/6 마우스를 상하이 제스제 실험동물 유한회사로부터 구입하였다. C57BL/6 마우스에게 화합물 7# 또는 화합물 LY3298176(용량: 10nmol/kg 체중) 및 대조 완충액을 피하 주사한 후, 물을 먹이고 금식 시키고, 18시간 후에 0.2g/mL 농도의 글루코스 용액을 복강내 주사하였다. 실험 설계에 따라, 0분, 15분, 30분, 60분, 120분 시점에 마우스 꼬리에서 혈액을 채취하여 혈당 수치를 측정하였다. 구체적인 방법은 물리적 방법을 사용하여 마우스를 고정된 후, 꼬리를 노출시키고 꼬리를 조금 잘라낸 후 꼬리를 짜서 출혈을 일으킨 다음, 첫 방울 혈액을 버린 후 로슈(Roche) 활성 혈당 측정기를 사용하여 혈당을 측정하였다. 각 시점의 결과에 따라 혈당 곡선 아래 면적(AUC)을 계산하였다.

[0360] 3. 실험 결과:

[0361] 이상의 실험 방법을 통한 구체적인 데이터는 하기 표 11에 나타난 바와 같다:

[0362] 표 11. 1회 피하 투약 후 마우스의 혈당 수치 변화

시험 화합물	용량	혈당(mMol/L, 평균±SD)					AUC (mMol/L.hr)
		0분	15분	30분	60분	120분	
위약	-	5.3±0.6	20.5±2.0	24.0±1.4	19±1.3	10.9±1.2	34.5±2.4
7#	10nmol/kg	4.4±0.8	6.7±0.8	6.2±1.3	5.7±1.2	3.8±1.1	10.7±1.8
LY3298176	10nmol/kg	3.2±0.2	9.1±1.3	8±1.4	6.4±1.0	4.5±0.7	12.7±1.6

[0363]

[0364] 4. 실험 결론:

[0365] 본 실험에서, 10nmol/kg 체중의 용량에서, 본 개시의 화합물 7#은 정상 마우스에 대해 유의한 혈당강하 효과를 보였으며, 화합물 7# 그룹의 혈당 곡선 아래 면적은 위약(즉, 블랭크 용매)과 비교하여 60% 초과 감소하였다.

[0366] **실시예 9. 일부 본 개시의 화합물의 체중 감소 약효**

[0367] 1. 실험 목적:

[0368] 넘버링된 화합물을 피하 투약한 후 식이 유도 비만 마우스의 체중에 대한 조절 효과를 시험하기 위한 것이다.

[0369] 2. 실험 방법:

[0370] 고지방 식이 유도 비만 수컷 C57BL/6 마우스(체중 35~55g, 주령 10~12주, Shanghai Jiesijie Laboratory Animal Co., Ltd.로부터 구입). 식이 유도 비만 C57BL/6 마우스에게 화합물 LY3298176(10nmol/kg 체중), 7#(10nmol/kg 체중) 및 18#(3개 용량, 각각 3, 10, 100nmol/kg, 3일에 1회 투약)을 피하 주사 투약하였다. 실험 설계에 따라, 0일째, 3일째, 6일째 등 이와 같이 유추하여 27일째까지 각 마우스의 체중을 측정하고 기록하여, 각 그룹의 마우스 평균 체중을 계산하고, 첫째 날의 체중을 표준으로 하여 체중 변화 곡선을 플롯팅하였다. 완료 후, 마우스의 각 부위의 지방 및 기타 장기를 적출하여 무게를 측정하고, 각 마우스의 부위별 지방 장기/뇌 비율을 계산하고, 각 마우스의 부위별 지방 장기/뇌 비율의 변화를 비교하여 지방에 대한 약물의 작용을 결정하였다.

[0371] 3. 실험 결과:

[0372] 위의 실험 방법을 통한 구체적인 데이터는 하기 표 12 내지 표 14 및 도 1에 나타난 바와 같다:

[0373] 표 12. 화합물의 비만 유도 마우스에 대한 체중 감소 효과

	일수	시험 화합물(용량)	
		위약(-)	7# (10 nmol/kg)
체중 변화 (%, 평균값±SD)	1일째	0	0
	4일째	-0.9±1.6	-11.0±1.0
	7일째	-2.6±1.5	-17.6±2.6
	10일째	-3.0±2.4	-22.6±5.9
	13일째	-3.5±3.7	-22.3±6.3
	16일째	-2.7±4.8	-22.7±6.9
	19일째	-2.8±6.7	-25.9±6.2
	22일째	-2.5±8.4	-23.9±5.6
	25일째	-1.4±8.9	-23.9±5.6
	28일째	-2.1±9.6	-25.5±5.3

[0374]

[0375] 4. 실험 결론:

[0376] 본 실험에서, 3nmol/kg, 10nmol/kg 및 100nmol/kg의 용량에서, 본 개시의 화합물 7# 및 18#은 고지방 식이 유도 비만 마우스에서 유의한 체중 감소 효과를 보였으며, 유의한 용량 상관성을 나타내었다. 화합물 18#의 10nmol/kg 용량 시험군의 체중은 27일째에 20.0% 초과 감소한 반면, 대조 화합물 LY3298176의 동일한 용량 조건 하의 시험군에서는 약 13.4% 감소하였다. 또한, 화합물 18#의 각기 다른 용량 시험군의 각 부위의 지방 함량(견갑골 지방 제외)은 모두 위약(즉, 블랭크 용매)군에 비해 유의하게 감소하였다.

표 13. 화합물의 식이 유도 미만 마우스의 체중 변화율에 대한 영향(% X±s, n=7/8)

군별	투약 후 일수													
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
정상 대 조군	0.7± 3.1	1.6±2.5 9	2.9±1.1 8	0.7±2.2 8	-0.3±1.1 8	1.2±2.3 8	1.1±1.5 8	1.2±1.5 4	-0.1±2.2 4	-0.3±2.2 7	0.2±1.8 7	0.2±1.8 7	0.5±1.9 7	2.2±1.6 7
모델 대 조군	0.7± 0.4	0.3±0.9 8	1.8±0.4 9	0.9±0.9 8	1.4±1.1 8	1.6±0.9 8	2.5±1.8 8	1.8±1.3 8	1.7±0.7 8	2.3±1.4 8	3.2±1.8 8	2.7±1.8 8	3.1±1.2 8	3.3±1.1 8
176 (10 mouse) (n=10)	0.4± 0.1	-5.4±6.0 8	-4.4±1.2 2	-7.8±1.0 8	-8.7±2.1 8	-10.4±2.2 8	-10.7±2.3 8	-10.7±2.3 8	-10.7±2.3 8	-10.7±2.3 8	-12.3±3.3 8	-12.4±3.3 8	-11.1±4.4 8	-13.5±4.4 8
188 (10 mouse) (n=10)	0.5± 0.6	-5.5±1.9 9	-5.5±1.9 9	-9.1±2.1 9	-10.3±2.2 9	-10.3±2.2 9	-13.5±5.3 9	-13.9±6.1 9	-13.9±6.1 9	-13.9±6.1 9	-16.6±7.8 9	-16.4±8.2 9	-15.7±8.2 9	-18.2±8.2 9
189 (10 mouse) (n=10)	0.6± 0.5	-8.6±6.0 9	-9.4±1.6 6	-12.7±2.4 9	-14.5±3.3 9	-15.5±3.3 9	-20.3±6.9 9	-20.3±6.9 9	-20.3±6.9 9	-23.4±9.8 9	-23.4±9.8 9	-23.5±9.8 9	-25.4±9.8 9	-28.1±9.8 9
190 (10 mouse) (n=10)	0.8± 0.5	-10.6±6.0 9	-13.2±1.9 6	-15.7±2.9 9	-19.2±3.3 9	-21.6±3.3 9	-24.7±6.3 9	-27.6±6.3 9	-27.6±6.3 9	-31.6±5.7 9	-33.7±6.6 9	-34.4±7.1 9	-35.6±6.6 9	-38.7±6.6 9

** P<0.01, *** P<0.001, 모델 대조군과 비교

표 13(계속)

군별	투약 후 일수													
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
정상 대 조군	2.6±2	1.7±1.6	1.2±1.7	1.8±1.1	1.1±0.9	2±2.1	2.9±1.2	2.3±1.7	2.9±1.9	2.8±1.3	3.2±2.1	3.7±1.6	4.3±2.1	5.1±1.9
모델 대 조군	3.6±1	3.5±1.4	4.1±1.4	2.8±1.6	3.2±2	3.2±2.6	3.7±2.6	4±2.5	4.3±2.7	5±2.9	5.2±2.7	5.2±2.9	5.9±3.7	6.6±3.3
LX329														
SI76 < 10 umol/kg >	-11.3±5.5***	-14.3±6.8**	-14.2±6.8**	-12.8±6.6**	-16.3±6.2**	-15.7±6.6**	-13.8±6.8**	-16.1±6.8**	-15.6±7.1**	-14.1±7.1**	-16.9±7.2**	-16±7.7**	-13.4±7.8**	-15.8±7.6**
18# < umol/kg >	-15.7±7.4***	-18.6±7.8**	-18.3±7.8**	-17.9±7.1**	-20.5±7.5**	-19.8±7.4**	-17.8±7.3**	-19.3±7.2**	-19.1±7.6**	-17.3±7.4**	-19.9±7.6**	-18.8±7.8**	-16.1±7.6**	-19.2±8.8**
18# < umol/kg >	-23.4±9.7**	-28.6±9.7**	-25.7±8.7**	-24.6±8.2**	-27.5±7.6**	-27.3±7.2**	-24.8±6.7**	-28.1±7.4**	-27.1±7.7**	-26±7.1**	-28.5±8.8**	-27.6±8.3**	-24.8±8.4**	-29.2±9.8**
18# < umol/kg >	-33.7±5.6**	-38.2±6.2**	-38.2±6.2**	-37.8±6.5**	-38.5±6.5**	-39±6.5**	-37.4±6.6**	-38.3±6.2**	-38±5.9**	-36±7.1**	-38.6±5.8**	-38.9±6.7**	-36.8±5.3**	-37.9±5.7**

P<0.01, *P<0.001, 모델 대조군과 비교

[0378]

표 14. 화합물의 식이 유도 비만 마우스의 각 부위에 대한 지방량 장기/서 비율의 변화(% X±s, n=7-8)

군별	견갑골 지방	피하 지방	서혜부 지방	장간막 지방	공밀주위 지방	부고환 지방
모델 대조군	51.6±31.8	320.2±54.2	510.2±184.3	229.3±68.6	366.2±67.7	384.1±61.1
LY3298176 (10nmol/kg)	52±26	344.6±73.8***	289.1±169.2**	105.3±93**	163.2±57.9***	316.9±73.6
18# (3 nmol/kg)	48±15.3	129±62***	281.5±140.1**	64.8±41.3***	159.2±87.6***	254.6±113.4*
18# (10 nmol/kg)	42.5±17	122±73.2***	194.4±86.2***	53.5±14.6***	169.4±57.1***	211.7±80.7**
18# (100 nmol/kg)	32.3±7	57.1±21.2***	92±34.5***	27.4±11.1***	48.6±18.2***	102.9±32.2***

* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001, 모델 대조군과 비교

[0379]

[0380]

실시예 10. 본 개시의 화합물이 마우스의 섭식량에 미치는 영향

[0381]

시험기간 동안 각 군의 마우스의 섭식량을 매일 측정하였으며, 결과는 표 1과 도 2에 나타난 바와 같다.

[0382]

모델 대조군 DIO(diet-induced obsesity) 마우스의 매일 평균 섭식량은 전체 시험기간 동안 2.5g이었으며, 각기 다른 용량의 화합물 18# 또는 LY3298176을 피하 주사한 후, 각 군의 마우스의 섭식량은 모두 상이한 정도로 감소하였다.

[0383]

투약 후 첫째 날에는 각 투약군의 마우스의 섭식량이 유의하게 감소하였으며, 화합물 18#의 3, 10, 100nmol/kg 투약군에서 마우스의 섭식량은 각각 0.6g, 0.3g, 0.2g으로, 모델 대조군(2.5g)과 비교하여 그 차이가 유의하고, 양호한 용량-효과 관계를 보였다.

[0384]

모델 대조군 마우스의 투약 후 5일 이내 누적 섭식량은 12.8g인 반면, 3, 10, 100nmol/kg 용량의 화합물 18# 투약군 마우스의 투약 후 5일 이내 누적 섭식량은 7.2, 3.9, 1.8g으로, 모델 대조군에 비해 유의하게 낮았으며, 양호한 용량-효과 관계를 보였다.

[0385]

각 투약군의 매일 섭식량은 매 회 투약 후 1일째부터 감소하기 시작하였고, 2일째, 3일째부터 회복되기 시작하

였다. 매일 사료 섭취량은 투약기간 동안 전반적으로 상승하는 회복 추세를 보였다. 투약 후 28일째에, 화합물 18#의 세 가지 용량군의 누적 섭취량은 각각 58.2g, 46.8g, 36.7g으로, 모델 대조군(70.8g)에 비해 유의하게 낮았으며, 양호한 용량 의존성을 보였다. 따라서 화합물 18#은 DIO 마우스의 섭취량을 유의하게 감소시킬 수 있다.

표 15. 화합물 18#의 장기 투약이 DIO 마우스의 매일 섭취량에 미치는 영향(g, X±s, n=7-8)

군별	투약 후 일수													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
정상 대조군	1±1.4 4	4±0.5 5	4.1±0.1 5	3.6±0.1 8	3.2±1 5	3.3±0.1 5	3.4±0.1 4	3.3±0.1 4	3.3±0.1 7	2.8±0.1 4	2.9±1.1 1	2.2±0.1 3	2.8±0.1 3	3.4±0.1 5
모델 대조군	2.5±0.1 4	2.4±0.1 4	2.6±0.1 3	2.3±0.1 3	2.8±0.1 3	2.4±0.1 5	2.4±0.1 3	2.3±0.1 3	2.5±0.1 4	2.5±0.1 4	2.8±0.1 4	2.4±0.1 5	2.6±0.1 5	2.5±0.1 3
LY3298176(10 nmol/kg)	0.8±0.1 2***	1.2±0.1 2***	2.3±0.1 3	0.9±0.1 3***	1.8±0.1 3***	2.3±0.1 3	1.2±0.1 3***	1.7±0.1 4	2.7±0.1 3	1.2±0.1 4***	2±0.3* 2	2.8±0.1 0.4	1.4±0.1 6***	2±0.1 5
화합물 18#(3nmol/kg)	0.6±0.1 1***	1.3±0.1 5***	2±0.5 4***	1.1±0.1 4***	2.2±1.1 3	2.1±1.1 1	1.1±0.1 6***	1.6±0.1 6*	2.5±0.1 9	1.3±0.1 6***	2±0.3* 3±1	3±1 3±1	1.8±1* 1.8±1*	2.3±0.1 1
화합물 18#(10nmol/kg)	0.3±0.1 2***	0.6±0.1 6***	1.1±0.1 7***	0.7±0.1 5***	1.1±0.1 5***	1.5±0.1 8**	0.8±0.1 4***	1.1±0.1 7***	2±0.6 8***	0.9±0.1 4***	1.8±0.1 8**	2.4±0.1 0.6	0.9±0.1 4***	1.7±0.1 0.7*
화합물 18#(100nmol/kg)	0.2±0.1 1***	0.1±0.1 1***	0.4±0.1 1***	0.4±0.1 2***	0.6±0.1 2***	0.7±0.1 3***	0.5±0.1 2***	0.7±0.1 5***	0.9±0.1 6***	0.9±0.1 6***	1.1±0.1 5***	2±1 2±1	1.3±0.1 7***	1.7±0.1 0.5*

*, P<0.05, **, P<0.01, ***, P<0.001, 모델 대조군과 비교

[0386]

표 15(계속)

군별	투약 후 일수													
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
정상 대조군	3.7±0.7	3±0.4	2.6±0.2	3.3±0.3	3.1±0.3	3.3±0.5	3.3±0.2	2.7±0.4	3.3±0.3	3.1±0.3	3.3±0.8	2.8±0.8	4.1±0.3	2.5±0.3
모텔 대조군	2.7±0.3	2.1±0.2	2.7±0.2	2.3±0.4	2.5±0.5	2.4±0.3	2.9±0.3	2.3±0.2	2.9±0.4	2.6±0.5	2.6±0.3	2.4±0.4	3±0.5	2.1±0.3
LY3298176(100nmol/kg)	3±0.6	1.2±0.4**	2.1±0.4	2.9±1.1	1.2±0.8***	2±0.4	3.3±0.3	1.4±0.4**	2.5±0.5	2.8±0.4	1.8±0.6	2.4±0.4	3.9±0.5	1.4±0.3
화합물 18#(3nmol/kg)	2.9±0.7	1.5±0.7	2.2±0.5	2.7±0.3	1.7±0.5*	2.2±0.5	3.4±0.4	1.8±0.5	2.6±0.4	2.9±0.4	1.8±0.8	2.5±0.9	3.9±0.5**	1.3±0.6*
화합물 18#(10nmol/kg)	3±0.9	1.2±1* *	2.1±0.9	2.9±0.8	1.3±0.5***	2±0.5	3.2±0.6	1±0.4**	2.3±0.5	2.5±0.6	1.6±1.2**	2.2±0.8	3.6±1.1***	1±0.5***
화합물 18#(100nmol/kg)	2±0.4	1±0.3* *	1.6±0.3**	2±0.4	1.4±0.2**	1.8±0.3	2.4±0.3	1.4±0.5**	2.1±0.5*	2.3±0.4	1.5±0.3***	1.6±0.4*	2.8±0.3	1.2±0.4*

*, P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001, 모텔 대조군과 비교

[0387]

[0388]

실시예 11. 본 개시의 일부 화합물의 db/db 마우스의 당 대사 수준에 대한 개선 효과

[0389]

1. 실험 목적:

[0390]

넘버링된 화합물을 피하 투약한 후 db/db 마우스의 당 대사 수준에 대한 개선 효과를 시험하기 위한 것이다.

[0391]

2. 실험 방법:

[0392]

C57BL/KsJ-db/db 마우스에게 블랭크 용매(20mM 시트르산나트륨+0.05% Tween-80, pH 7.5), 화합물 LY3298176(100nmol/kg 체중) 및 18#(3개 용량, 각각 10, 30, 100nmol/kg 체중)을 피하 주사로 투약하였으며, 투약 시간은 각각 0, 3, 7, 10, 14, 17, 21, 24 및 27일째이다. 각 투약군은 10마리의 db/db 마우스를 포함하였다. 실험 설계에 따라, 0일째, 7일째, 14일째,

[0393]

21일째 및 28일째에 침술로 꼬리 정맥혈을 채취하고, 혈당 측정기와 혈당 테스트지를 사용하여 공복 혈당 수준을 측정하였으며, 각 채혈 시점에, 채혈 전에 6시간 동안 금식시켰다. 3일째, 10일째, 17일째, 24일째 및 27일째에 침술로 꼬리 정맥혈을 채취하고 혈당 측정기로 혈당 수준을 무작위로 측정하였다. 마지막으로, 28일째에 실험을 완료한 후, 모든 투약군의 동물을 2~5% 이소플루란 흡입으로 마취하고, 당화혈색소 측정을 위해 안와를

통해 100 μl의 EDTA-K2 항응고 전혈을 채취하였다.

3. 실험 결과:

위의 실험 방법을 통한 구체적인 데이터는 하기 표 16 내지 표 18에 나타난 바와 같다

표 16. 화합물 18#의 장기 투약이 db/db 마우스의 공복 혈당에 미치는 영향

투약군	공복 혈당 농도(mMol/L, 평균±SD)				
	0일째	7일째	14일째	21일째	28일째
블랭크 대조	14.25±1.27	17.92±1.33	22.89±1.88	24.95±1.52	25.94±1.32
LY3298176 (100 nmol/kg)	14.35±1.41	7.44±0.76	7.56±0.88	9.42±1.67	9.89±1.28***
#18 (10 nmol/kg)	14.77±1.30	6.05±0.42	6.30±0.46	7.89±0.81	9.41±0.97***
#18 (30 nmol/kg)	14.13±1.32	6.21±0.26	6.40±0.57	7.03±0.52	9.68±1.03***
#18 (100 nmol/kg)	14.67±1.46	5.85±0.33	6.25±0.32	6.13±0.19	7.89±0.41***

***: p<0.001 대 블랭크 대조군.

표 17. 화합물 18#의 장기 투약이 db/db 마우스의 무작위 혈당에 미치는 영향

투약군	무작위 혈당 농도(mMol/L, 평균값±SD)			
	0일째	10일째	17일째	24일째
블랭크 대조	23.06±0.97	26.40±0.90	27.64±1.15	30.22±0.74
LY3298176 (100 nmol/kg)	18.60±1.52	17.10±1.96	17.98±1.37	20.70±1.27***
#18 (10 nmol/kg)	20.42±1.56	20.66±1.48	18.91±1.33	21.17±2.07**
#18 (30 nmol/kg)	16.73±1.59	15.88±1.86	17.30±1.17	17.43±1.92***
#18 (100 nmol/kg)	9.11±1.25	12.34±1.12	11.89±1.15	11.51±0.95***

** : p<0.01 대 블랭크 대조군; ***: p<0.001 대 블랭크 대조군.

표 18. 화합물 18#의 장기 투약이 db/db 마우스의 당화혈색소 수준에 미치는 영향

투약군	당화혈색소(% , 평균±SD)
블랭크 대조	6.54±0.17
LY3298176 (100 nmol/kg)	4.58±0.23**
#18 (10 nmol/kg)	4.71±0.23***
#18 (30 nmol/kg)	4.53±0.17***
#18 (100 nmol/kg)	3.78±0.13***

** : p<0.01 대 블랭크 대조군; ***: p<0.001 대 블랭크 대조군.

4. 실험 결론:

본 실험에서, 10nmol/kg, 30nmol/kg 및 100nmol/kg의 용량에서, 본 개시의 화합물 18#은 db/db 마우스의 당 대사 수준에 탁월한 개선 효과를 보였으며, 유의한 용량 상관성을 나타내었다. 화합물 18# 100nmol/kg 용량 시험군의 당화 혈색소 수준은 실험 완료 시 3.78%이었으며, 이에 비해 동일 용량 조건 하 대조 화합물 LY3298176 시험군의 당화혈색소 수치는 4.58%였으며, 화합물 18#의 db/db 마우스의 당 대사 수준 개선 약물 효과가 동일한 용량 조건 하 대조 화합물 LY3298176보다 유의하게 우수하였다.

실시에 12 내지 16에서 사용되는 GLP-1 유사체는 모두 화합물 18#이다.

실시에 12. 약학적 조성물의 제조 공정

본 개시의 약학적 조성물은 다음과 같은 공정에 따라 제조될 수 있다:

단계 1: 배합

1. 용액 1의 배합: 용기에 적당량의 주사용수를 첨가하고 처방량의 인산수소이나트륨을 용해시키고, 처방량의

GLP-1 유사체를 첨가하거나 마지막에 첨가한다.

- [0409] 2. 용액 2의 배합: 처방량의 프로필렌 글리콜과 페놀을 각각 칭량하여, 별도의 용기에 담은 주사용수에 첨가하고 용해될 때까지 교반한다.
- [0410] 3. 용액 1에 용액 2를 첨가하고 고르게 교반한다. 염산 용액 또는 수산화나트륨 용액으로 약액의 pH를 7.4~7.8로 조정 한 후, 주사용수를 처방량만큼 보충하고 교반한다.
- [0411] 단계 2: 살균 및 여과
- [0412] 배합이 완료된 후, 약액을 멸균 필터엘리먼트(기공 크기: 0.22 μm)를 통해 여과한다.
- [0413] 단계 2 멸균 여과 후의 약액을 바이알에 1.57~1.67mL(목표 충전량 1.62mL)씩 채우고, 캡핑 및 육안 검사한다.
- [0414] **실시예 13. 제제의 pH 스크리닝**
- [0415] 표 19에 나타난 제제를 제조하고, 정상, 관련 물질 및 올리고펩티드를 지표로 하여 pH가 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5 및 9.0일 때의 제제의 안정성을 각각 고찰한 결과는 표 20을 참조한다.
- [0416] 표 19. 예시적인 단위 용량 제제

성분	용량	비율(w/v%)
GLP-1 유사체	5.00 mg	0.500
인산수소이나트륨	0.71 mg	0.071
프로필렌 글리콜(주사 등급)	14.0 mg	1.400
페놀	5.50 mg	0.550
염산	적당량	적당량
수산화나트륨	적당량	적당량
주사용수	1mL까지 첨가	N/A

[0417]

[0418] 표 20. 용액 pH 스크리닝 결과

pH 설정	시점	성상	알칼리도	관련 물질		올리고펩티드(%)
				최대 단일 불순물 (%)	총 불순물 (%)	
pH 6.5	0일	무색 투명한 액체	6.6	0.52	1.6	0.06
	25℃-6일	백색 혼탁 액체	6.7	0.69	1.9	0.07
	25℃-10일	백색 혼탁 액체	6.8	0.73	2.0	0.08
	40℃-6일	백색 혼탁 액체	6.8	0.89	2.6	0.09
	40℃-10일	백색 혼탁 액체	6.8	1.04	2.7	0.15
pH 7.0	0일	무색 투명한 액체	7.0	0.52	1.6	0.06
	25℃-6일	무색 투명한 액체	7.0	0.70	1.9	0.07
	25℃-10일	무색 투명한 액체	7.0	0.74	2.0	0.07
	40℃-6일	무색 투명한 액체	7.0	0.95	2.3	0.09
	40℃-10일	무색 투명한 액체	7.0	1.23	2.6	0.14
pH 7.5	0일	무색 투명한 액체	7.5	0.53	1.6	0.06
	25℃-6일	무색 투명한 액체	7.5	0.71	2.0	0.08
	25℃-10일	무색 투명한 액체	7.5	0.75	2.0	0.09
	40℃-6일	무색 투명한 액체	7.5	1.0	2.7	0.15
	40℃-10일	무색 투명한 액체	7.5	1.3	3.1	0.27
pH 8.0	0일	무색 투명한 액체	8.0	0.55	1.8	0.07
	25℃-6일	무색 투명한 액체	8.0	0.67	1.9	0.13
	25℃-10일	무색 투명한 액체	8.0	0.75	2.1	0.16
	40℃-6일	무색 투명한 액체	8.0	0.94	3.0	0.30
	40℃-10일	무색 투명한 액체	8.0	1.2	5.0	0.60
pH 8.5	0일	무색 투명한 액체	8.5	0.52	1.6	0.07
	25℃-6일	무색 투명한 액체	8.5	0.69	2.2	0.24
	25℃-10일	무색 투명한 액체	8.5	0.73	2.6	0.39
	40℃-6일	무색 투명한 액체	8.5	0.83	3.6	0.73
	40℃-10일	무색 투명한 액체	8.5	1.2	8.2	1.4
pH 9.0	0일	무색 투명한 액체	9.0	0.52	1.6	0.07
	25℃-6일	무색 투명한 액체	9.0	0.64	2.8	0.59
	25℃-10일	무색 투명한 액체	9.0	0.76	3.9	0.99
	40℃-6일	무색 투명한 액체	9.0	2.28	8.9	1.8
	40℃-10일	무색 투명한 액체	9.0	5.06	17.3	3.2

[0419]

[0420]

안정성 테스트 결과에 따르면, 중간체 용액의 pH 6.5 제제는 혼탁하게 나타나고, pH 8.5 이상의 제제는 관련 물질의 증가폭이 비교적 크며, pH 7.0, pH 7.5 및 pH 8.0 제제는 안정성이 비교적 양호한 것으로 나타났다. 종합적으로 검토한 결과, 중간체 용액의 pH 값의 허용 범위는 7.0~8.0인 것으로 결정되다.

[0421]

실시예 14. 완충액 농도 스크리닝

[0422]

성상, 관련 물질 및 올리고펩티드를 지표로 하여, 인산수소이나트륨의 농도가 0mM, 5mM, 10mM 및 40mM일 때 제제의 안정성을 각각 고찰하였으며, 결과는 표 21을 참조한다.

[0423] 표 21. 완충액 농도 스크리닝 결과

인산수소이나트륨 농도	시점	성상	알칼리도	관련 물질		올리고펩티드 (%)
				최대 단일 불순물 (%)	총 불순물 (%)	
0 mM	0일	무색 투명한 액체	7.6	0.52	1.5	0.07
	25℃-6일	무색 투명한 액체	7.6	0.71	2.0	0.09
	25℃-10일	무색 투명한 액체	7.5	0.74	2.0	0.09
	40℃-6일	무색 투명한 액체	7.5	1.0	2.6	0.12
	40℃-10일	무색 투명한 액체	7.5	1.3	3.2	0.19
5 mM	0일	무색 투명한 액체	7.5	0.53	1.6	0.06
	25℃-6일	무색 투명한 액체	7.5	0.71	2.0	0.08
	25℃-10일	무색 투명한 액체	7.5	0.75	2.0	0.09
	40℃-6일	무색 투명한 액체	7.5	1.0	2.7	0.15
	40℃-10일	무색 투명한 액체	7.5	1.3	3.1	0.27
10 mM	0일	무색 투명한 액체	7.6	0.53	1.6	0.07
	25℃-6일	무색 투명한 액체	7.6	0.73	2.2	0.09
	25℃-10일	무색 투명한 액체	7.6	0.75	2.0	0.11
	40℃-6일	무색 투명한 액체	7.6	1.0	2.8	0.18
	40℃-10일	무색 투명한 액체	7.5	1.3	3.4	0.27
40 mM	0일	무색 투명한 액체	7.6	0.55	1.8	0.07
	25℃-6일	무색 투명한 액체	7.6	0.71	2.0	0.09
	25℃-10일	무색 투명한 액체	7.6	0.75	2.1	0.13
	40℃-6일	무색 투명한 액체	7.6	0.99	2.9	0.23
	40℃-10일	무색 투명한 액체	7.6	1.3	3.8	0.35

[0424]

[0425]

시험 결과에 따르면, 인산수소이나트륨을 첨가한 제제는 인산수소이나트륨(0mM)을 첨가하지 않은 제제보다 올리고펩티드가 약간 빠르게 증가하는 것으로 나타났으며, 그 중 인산수소이나트륨 농도가 더 높은 40mM 제제의 올리고펩티드 증가폭이 비교적 크고, 5mM 및 10mM 제제의 올리고펩티드의 증가폭이 작았으며, 각 제제의 올리고펩티드는 모두 한도 범위 이내이다.

[0426]

실시예 15. 정균제 용량의 스크리닝

[0427]

GLP-1유사체 주사액은 일회 용량 형태일 수도 있고, 또는 다회 용량 포장 형태로 사용될 수도 있으며, 사용 기간 동안 무균성을 확보하기 위해서는 정균제를 첨가해야 하고, 정균제의 용량은 주사액 중 미생물 성장을 억제할 수 있어야 한다. 5.5mg/mL 농도의 페놀을 선택하여, 상기 농도를 100%로 하고, 상대 농도 80%, 100%, 120%에 따라 제제를 조제하여 정균 효능을 고찰한 결과는 표 22를 참조한다.

[0428] 표 22. 정균제 용량 스크리닝 결과

페놀 함량 4.4mg/mL		감소된 lg 값 ¹				
		6h	24h	7d	14d	28d
박테리아	녹농균	1.25	3.66	5.66	-	5.66
	황색포도상구균	1.22	2.98	5.76	-	5.76
진균류	칸디다 알비칸스	-	-	3.58	5.11	5.11
	아스페르길루스 니제르	-	-	5.08	5.08	5.08
페놀 함량 5.5mg/mL		감소된 lg 값				
		6h	24h	7d	14d	28d
박테리아	녹농균	2.1	5.66	5.66	-	5.66
	황색포도상구균	2.14	4.04	5.76	-	5.76
진균류	칸디다 알비칸스	-	-	5.11	5.11	5.11
	아스페르길루스 니제르	-	-	5.08	5.08	5.08
페놀 함량 6.6mg/mL		감소된 lg 값				
		6h	24h	7d	14d	28d
박테리아	녹농균	5.66	5.66	5.66	-	5.66
	황색포도상구균	3.77	5.76	5.76	-	5.76
진균류	칸디다 알비칸스	-	-	5.11	5.11	5.11
	아스페르길루스 니제르	-	-	5.08	5.08	5.08

[0429]

[0430]

비고 1: 각 시간 간격으로 측정된 균수 lg 값과 검체 1ml(g)에 접종한 균수 lg 값의 차이값임.

[0431]

시험 결과에 따르면, GLP-1 유사체 제제의 경우, 페놀 함량이 4.40mg/mL~6.60mg/mL일 때 모두 정균 효능이 있는 것으로 밝혀졌으며; 페놀 농도가 5.50mg/mL 및 6.60mg/mL일 때 정균 효능이 더 우수한 것으로 나타났다.

[0432]

실시예 16. GLP-1 유사체 농도 스크리닝

[0433]

프로필렌 글리콜을 삼투압 조절제로 사용하여, 각각 농도가 2mg/mL, 4mg/mL, 5mg/mL, 6mg/mL, 8mg/mL 및 10mg/mL인 GLP-1 유사체 샘플을 배합하였으며, 제제는 표 23에 나타난 바와 같다.

[0434] 표 23. 25℃ 안정성 결과

GLP-1 유사체 농도	시점		성상	알칼리도	관련 물질(%)		올리고펩티드(%)
					최대 단일 불순물	총 불순물	
2 mg/mL	시작		무색 투명한 액체	7.6	0.65	1.8	0.07
	25℃	1M	무색 투명한 액체	/	0.86	2.1	0.20
		3M	무색 투명한 액체	7.5	1.4	3.8	0.48
		4M	무색 투명한 액체	7.5	1.7	4.4	0.65
4 mg/mL	시작		무색 투명한 액체	7.6	0.67	2.1	0.07
	25℃	1M	무색 투명한 액체	7.5	0.87	2.1	0.14
		3M	무색 투명한 액체	7.5	1.4	3.9	0.27
		4M	무색 투명한 액체	7.5	1.7	4.1	0.39
5 mg/mL	시작		무색 투명한 액체	7.6	0.64	2.1	0.08
	25℃	3M	무색 투명한 액체	7.6	1.4	4.1	0.21
6 mg/mL	시작		무색 투명한 액체	7.5	0.64	1.7	0.07
	25℃	1M	무색 투명한 액체	7.5	0.78	1.8	0.12
		3M	무색 투명한 액체	7.5	1.4	3.7	0.23
		4M	무색 투명한 액체	7.5	1.7	4.2	0.28
8 mg/mL	시작		무색 투명한 액체	7.6	0.63	0.63	1.8
	25℃	1M	무색 투명한 액체	7.6	0.86	2.2	0.12
		3M	무색 투명한 액체	7.6	1.4	3.7	0.22
		4M	무색 투명한 액체	7.6	1.7	4.3	0.28
10 mg/mL	시작		무색 투명한 액체	7.6	0.63	0.63	1.8
	25℃	1M	무색 투명한 액체	7.6	0.85	2.1	0.13
		3M	무색 투명한 액체	7.6	1.4	3.7	0.22
		4M	무색 투명한 액체	7.6	1.7	4.3	0.28

[0435]

[0436] 위 표의 데이터를 통해 알 수 있듯이,

[0437] (1) 각 농도별 샘플은 시작 시 모두 무색의 투명한 액체이며, 이는 GLP-1 유사체의 용해 상태가 양호함을 설명하고, 각 농도별 샘플의 pH, 관련 물질, 올리고펩티드에는 유의한 차이가 없다.

[0438] (2) 25℃ 조건에서 3개월 동안 방치한 후, 각 농도별 샘플은 모두 무색 투명한 액체이며, pH 값 및 관련 물질의 증가 추세에는 유의한 차이가 없다. 샘플 농도가 높을수록 올리고펩티드 함량은 낮아진다. 각 농도군별 불순물 증가에는 유의한 차이가 없고, 5~10mg/mL 농도에서도 불순물과 올리고펩티드 증가에 유의한 차이가 없다.

[0439] (3) 또한, 각 농도의 샘플을 40℃에서 10일과 30일 동안 방치한 경우에도, pH 값과 관련 물질의 증가 추세에 유의한 차이가 없음을 발견하였다.

[0440] 삼투압 조절제인 글리세린 및 만니톨로 프로필렌 글리콜을 대체하여 GLP-1 유사체 제제를 제조하고자 시도하였으며, 예시적인 단위 용량 제제는 표 24에 나타난 바와 같다:

[0441] 표 24. 예시적인 단위 용량 제제

GLP-1 유사체 농도	6 mg/mL		10 mg/mL				
GLP-1 유사체	6.00 mg	6.00 mg	10.0 mg	10.0 mg	10.0 mg	10.0 mg	10.0 mg
인산수소이나트륨	0.71 mg	0.71 mg	0.71 mg	0.71 mg	0.71 mg	0.71 mg	0.71 mg
글리세린	20 mg	/	20 mg	/	/	/	/
만니톨	/	45 mg	/	45 mg	36.0 mg	31.5 mg	27.0 mg
페놀	5.50 mg	5.50 mg	5.50 mg	5.50 mg	5.50 mg	5.50 mg	5.50 mg
수산화나트륨	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량
염산	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량
주사용수	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL

[0442]

[0443] 40°C에서 샘플의 안정성을 고찰하였으며, 안정성 결과는 표 25에 나타난 바와 같다.

[0444] 표 25. 40°C에서의 안정성 결과

GLP-1 유사체 농도	삼투압 조절제	시점	성상	알칼리도	관련 물질		올리고펩티드%	함량 %	삼투압 (mOsm)	
					최대 단일 불순물%	총 불순물%				
6 mg/mL	글리세린	0일	무색 투명한 액체	7.6	0.65	2.1	0.08	101.1	316	
		40°C	10일	무색 투명한 액체	7.5	1.4	4.4	0.60		96.6
			30일	무색 투명한 액체	7.5	2.6	10.1	1.0		91.8
	만니톨	0일	무색 투명한 액체	7.7	0.63	1.9	0.08	101.1	353	
		40°C	10일	무색 투명한 액체	7.5	1.3	3.7	0.23		98.6
			30일	담황색 투명한 액체	7.5	2.6	8.8	0.56		93.8
10 mg/mL	글리세린	0일	무색 투명한 액체	7.7	0.63	1.9	0.08	101.1	332	
		40°C	10일	무색 투명한 액체	7.6	1.9	5.4	0.71		96.3
			30일	담황색 투명한 액체	7.6	2.7	11.6	1.2		91.4
	만니톨	0일	무색 투명한 액체	7.7	0.63	2.0	0.08	101.9	101.8	
		40°C	10일	무색 투명한 액체	7.6	1.3	3.9	0.24		97.4
			30일	담황색 투명한 액체	7.6	2.5	9.7	0.60		93.6

[0445]

[0446] 위 표의 데이터를 통해 알 수 있듯이,

[0447] (1) 각 제제는 시작 시 모두 무색의 투명한 액체이며, GLP-1 유사체의 용해 상태가 양호하다. 각 제제 샘플의 pH, 관련 물질, 올리고펩티드 및 함량에는 유의한 차이가 없다.

[0448] (2) 각 제제 샘플을 40°C에서 30일 동안 방치한 결과, 여전히 투명한 액체였으며, 모두 과립상 또는 편상 물질이 관찰되지 않았다. 그 중 만니톨을 삼투압 조절제로 사용한 두 그룹의 제제와 글리세린을 삼투압 조절제로 사용한 한 그룹의 제제는 모두 담황색을 나타내었으나, 이러한 색상 변화는 극히 미미하였다. 만니톨을 삼투압 조절제로 사용한 제제에 비해 글리세린을 삼투압 조절제로 사용한 제제에서는 관련 물질과 올리고펩티드의 증가가 더 뚜렷하였고, 함량 감소 역시 더욱 분명하였다.

[0449] 만니톨용량이 4.5% w/v일 때 샘플의 삼투압 값이 350mOsm 이상으로 피하주사 경로의 적정 삼투압 범위(300±30mOsm)보다 높기 때문에, 만니톨의 용량을 줄여서 샘플을 제조하였으며, 예시적인 단위 용량 제제는 표 26에 나타난 바와 같고, 40℃에서 샘플의 안정성을 고찰하였으며, 안정성 결과는 표 27에 나타난 바와 같다.

[0450] 표 26. 예시적인 단위 용량 제제

GLP-1 유사체 농도	10 mg/mL		
	GLP-1 유사체	10.0 mg	10.0 mg
인산수소이나트륨	0.71 mg	0.71 mg	0.71 mg
만니톨	36.0 mg	31.5 mg	27.0 mg
페놀	5.50 mg	5.50 mg	5.50 mg
수산화나트륨	적당량	적당량	적당량
염산	적당량	적당량	적당량
주사용수	1mL	1mL	1mL

[0451]

[0452] 표 27. 40℃에서의 안정성 결과

GLP-1 유사체 농도	삼투압 조절제	시점	성상	알칼리도	관련 물질		올리고펩티드 %	함량 %	삼투압 (mOsm)	
					최대 단일 불순물 %	총 불순물 %				
10 mg/mL	만니톨 (3.60%w/v)	0일	무색 투명한 액체	7.5	0.64	1.8	0.07	100.4	309	
		40℃	10일	무색 투명한 액체	7.6	1.3	4.0	0.22		97.1
			30일	담황색 투명한 액체	7.6	2.6	7.4	0.72		89.0
	만니톨 (3.15%w/v)	0일	무색 투명한 액체	7.7	0.66	1.9	0.07	100.8	286	
		40℃	10일	무색 투명한 액체	7.7	1.4	4.1	0.21		98.2
			30일	담황색 투명한 액체	7.6	2.6	7.5	0.63		92.5
	만니톨 (2.70%w/v)	완전히 용해될 수 없음								

[0453]

[0454] 위 표의 데이터를 통해 알 수 있듯이,

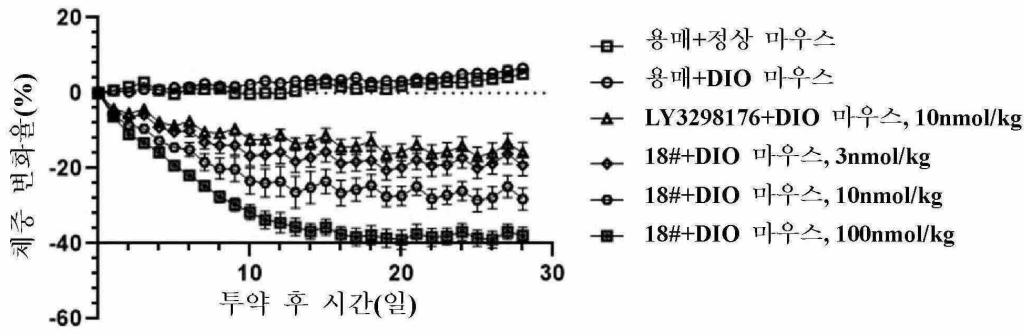
[0455] (1) 만니톨을 삼투압 조절제로 사용할 경우, 3.15%w/v와 3.6%w/v의 만니톨 용량에서 모두 10mg/mL 농도의 GLP-1 유사체를 완전히 용해시킬 수 있으며, GLP-1 유사체의 용해 상태가 양호하다. 각 제제 샘플의 pH, 관련 물질, 올리고펩티드 및 함량에는 유의한 차이가 없다.

[0456] (2) 40℃에서 30일 동안 방치한 후, 만니톨 용량이 3.15%w/v 및 3.6%w/v인 제제 샘플은 모두 담황색의 투명한 액체였으나, 단 이러한 색상 변화는 극히 미미하여 육안으로 이물질이 관찰되지 않았다. 만니톨의 용량이 3.15%w/v인 제제는 올리고펩티드의 증가 및 함량이 더 완만히 감소하였다.

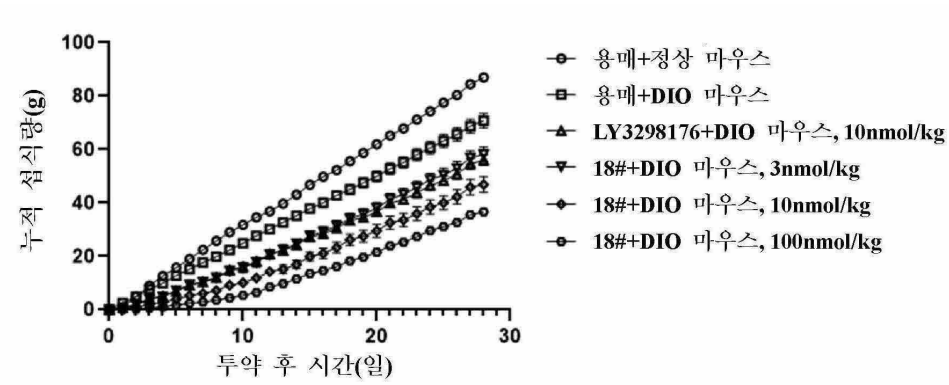
[0457] 명확한 이해를 돕기 위해, 이미 도면과 예시를 통해 상술한 발명을 상세히 설명하였지만, 이러한 설명과 예시는 본 개시의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본원에 인용된 모든 특허와 과학 문헌의 개시 내용은 인용을 통해 완전하고 명확하게 통합되어 있다.

도면

도면1

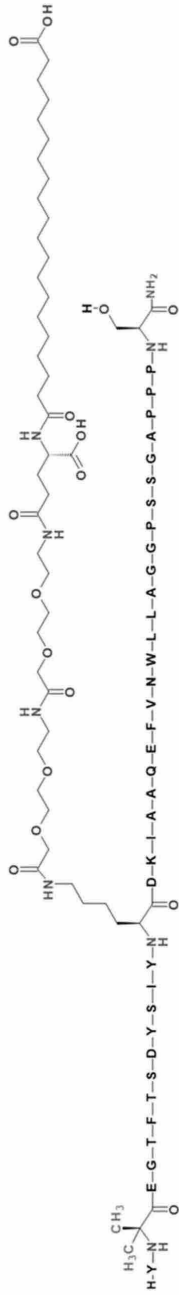


도면2

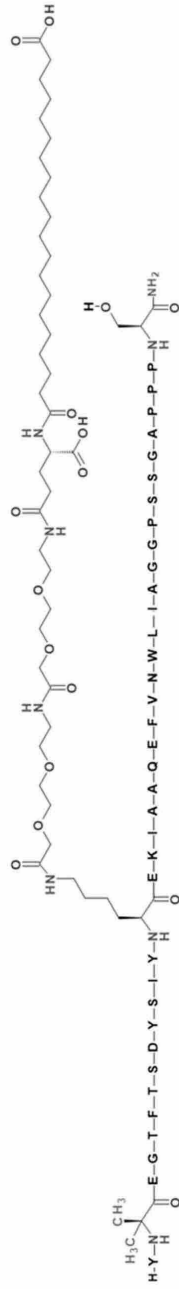


도면3a

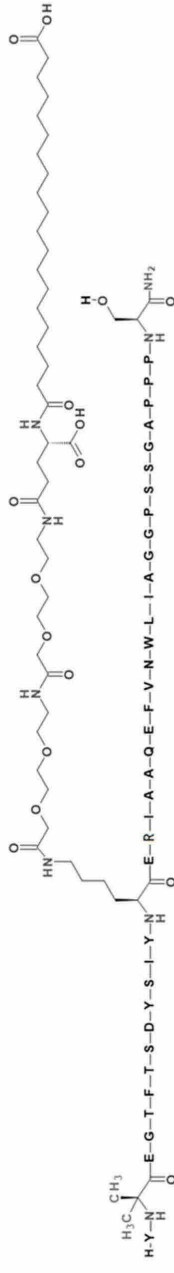
7#:



12#:

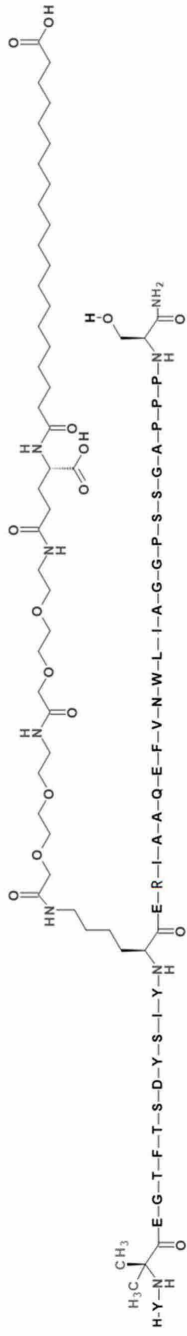


13#:

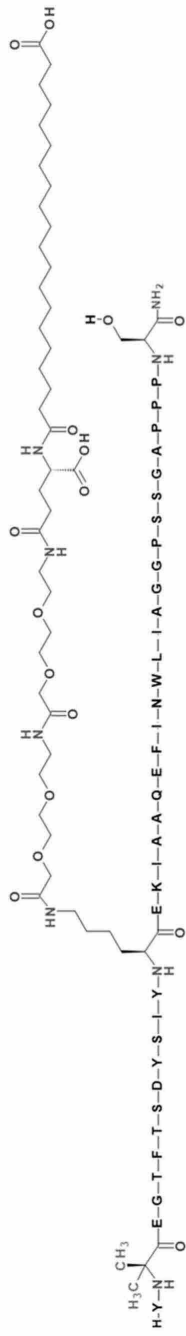


도면3b

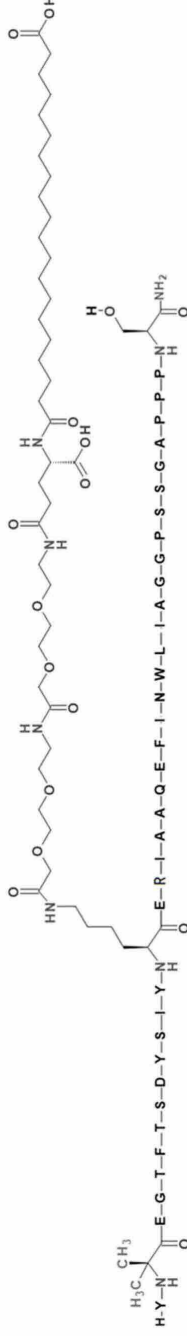
13#:



14#:

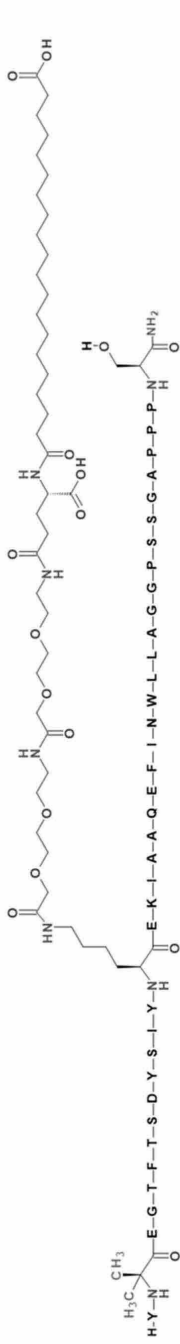


15#:

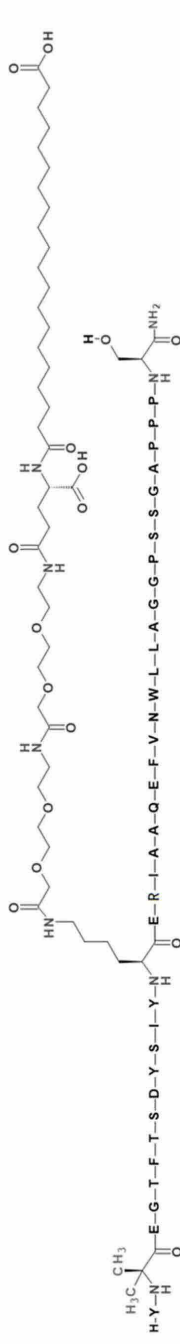


도면3c

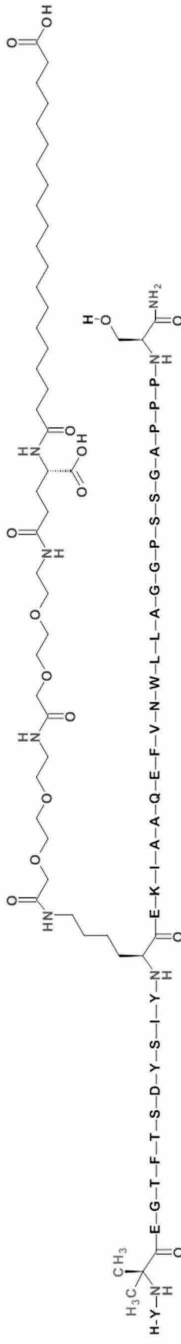
16#:



17#:



18#:



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.