



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년01월17일

(11) 등록번호 10-1939557

(24) 등록일자 2019년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/28 (2006.01) *A61K 38/16* (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01) *A61K 38/26* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/28 (2013.01)
A61K 38/16 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7001132(분할)
(22) 출원일자(국제) 2009년10월09일
심사청구일자 2018년02월09일
(85) 번역문제출일자 2018년01월12일
(65) 공개번호 10-2018-0008906
(43) 공개일자 2018년01월24일
(62) 원출원 특허 10-2016-7024050
원출원일자(국제) 2009년10월09일
심사청구일자 2016년08월31일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/063195
(87) 국제공개번호 WO 2010/043566
국제공개일자 2010년04월22일
(30) 우선권주장
10 2008 051 834.4 2008년10월17일 독일(DE)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
Horm. Metab. Res., vol. 40, no. 3, pp.
172-180(2008.03.).

(73) 특허권자
사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하
독일 프랑크푸르트 암 마인 (우편번호 65926) 브
뤼닝슈트라쎄 50
(72) 발명자
베르너 올리히
독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티
스 도이칠란트 게엠베하
로트호이저 베르벨
독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티
스 도이칠란트 게엠베하
스미스 크리스토퍼 제임스
영국 체셔 크루 시더블류4 8비이 홈즈 채펠 런던
로드 사노피-아벤티스
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 6 항

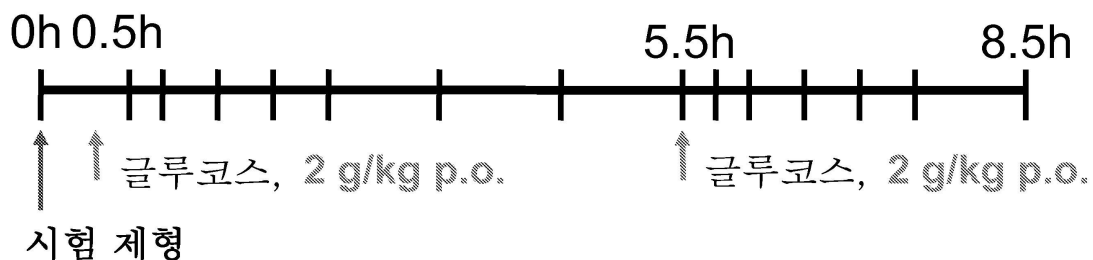
심사관 : 이예리

(54) 발명의 명칭 인슐린과 GLP-1 효능제의 병용물

(57) 요약

본 발명은 적어도 하나의 인슐린 및 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 포함하는 약물에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 38/17 (2013.01)

A61K 38/26 (2013.01)

(30) 우선권주장

10 2008 053 048.4 2008년10월24일 독일(DE)

10 2009 038 210.0 2009년08월20일 독일(DE)

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 100U/ml 농도의 Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)사람 인슐린 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (b) 20 μ g/ml 내지 150 μ g/ml 농도의 des Pro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는,

공복, 식후 및/또는 흡수후 혈중 글루코스 농도를 조절하는 것, 글루코스 내성을 개선시키는 것, 저혈당증을 예방하는 것, 체중을 감소시키는 것 및/또는 체중 증가를 예방하는 것을 위한, 진성 당뇨병을 앓는 환자의 치료용, 비경구 투여용 액체 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 진성 당뇨병이 1형 또는 2형 당뇨병인, 비경구 투여용 액체 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 기재된 비경구 투여용 액체 약제학적 조성물을 포함하는, 키트.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 기재된 비경구 투여용 액체 약제학적 조성물을 포함하는, 장치.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 비경구 투여가 주사인, 비경구 투여용 액체 약제학적 조성물.

청구항 6

Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)사람 인슐린 및 des Pro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂를 제형화 및/또는 배합시킴을 포함하는, 제1항 또는 제2항에 기재된 비경구 투여용 액체 약제학적 조성물을 제조하기 위한 방법.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 적어도 하나의 인슐린 및 적어도 하나의 GLP-1 수용체 효능제(이하, 이는 GLP-1 효능제로 지칭됨)를 포함하는 약제에 관한 것이며, 상기 약제는, 인슐린 및 GLP-1 효능제를 각각 소정량으로 포함하고 환자의 개별적인 요구에 맞춘 용량으로 투여될 수 있도록 하는 방식으로 제형화되고/되거나 배합된다.

[0002] 본 발명은 보다 특히, 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물과, 임의로, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물을 포함하는 약제에 관한 것이고, 상기 각각의 조성물은 적어도 하나의 인슐린 및 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 포함하고, 상기 각각의 조성물은, 상기 조성물의 총 중량에 대해, 적어도 하나의 인슐린 및/또는 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 상이한 중량 비율로 함유한다.

[0003] 보다 특히, 본 발명은 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물과, 임의로, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물을 포함하는 약제에 관한 것이고, 상기 제1 약제학적 조성물은 적어도 하나의 인슐린을 포함하고, 상기 제2 약제학적 조성물은 적어도 하나의 인슐린 및 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 포함하고, 상기 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물은 적어도 하나의 인슐린 및 적어도 하나의 추가의 활성 화합물을 포함한다.

배경 기술

[0004] 세계적으로 약 2억 5천만명의 사람들이 진성 당뇨병을 앓는다. 이 중에서 1형 당뇨병의 경우, 결핍성 내분비계 인슐린 분비의 대체가 현재 가능한 유일한 요법이다. 상기 환자들은 보통 평생 하루에 수회의 인슐린 주사에 의존한다. 2형 당뇨병은, 항상 인슐린 결핍 상태는 아니지만 다수의 경우 특히 진행된 단계에서, 필요하다면, 경구용 항당뇨병제와 병용하여 인슐린으로 치료하는 것이 가장 유리한 형태의 요법으로 간주된다는 점에서 1형 당뇨병과는 대비된다.

[0005] 건강한 개인의 경우, 체장에 의한 인슐린 방출이 혈중 글루코스 농도와 엄격하게 연관된다. 식사 후 발생하는 것과 같은 상승된 혈중 글루코스 수준은 상응하는 인슐린 분비 상승에 의해 신속하게 상쇄된다. 단식 상태에서, 혈장 인슐린 수치는 인슐린 민감성 기관 및 조직에 글루코스를 지속적으로 공급할 수 있도록 보장하고 밤 동안 간의 글루코스 생성을 낮게 유지하기에 충분한 기준치로 떨어진다. 내인성 인슐린 분비를 통상 인슐린의 외인성 피하 투여로 대체하는 것으로는, 일반적으로 혈중 글루코스의 생리학적 조절의 상실한 특징에 근접하지 못한다. 혈중 글루코스가 상한 또는 하한 범위를 벗어나는 경우가 빈번하고, 이러한 경우의 가장 심각한 형태는 생명을 위협할 수 있다. 그러나, 또한, 초기 징후 없이 수년에 걸쳐서 상승하는 혈중 글루코스 수준은 건강에 상당히 위험하다. 미국에서의 대규모 DCCT 연구(The Diabetes Control and Complications Trial Research Group(1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986)는, 만성적으로 상승한 혈중 글루코스 수준이 말기 당뇨병성 합병증의 발병에 책임이 있음을 명확하게 보여준다. 말기 당뇨병성 합병증은 망막증, 신증 또는 신경증과 같은 특정한 상황에서 명백한 미세혈관 및 거대혈관 손상이며, 시각상실, 신부전 및 사지 손실을 유도하고, 추가로 심혈관 장애의 위험 증가와 연관된다. 이로부터, 당뇨병의 개선된 요법이 혈중 글루코스를 생리학적 범위 내로 가능한 한 근접하게 유지시키는 것을 일차적인 목적으로 해야 한다는 것이 추론될 수 있다. 강화된 인슐린 요법의 개념에 따르면, 이는 신속하게 작용하거나 느리게 작용하는 인슐린 제제를 하루에 여러번 주사하여 달성된다. 신속하게 작용하는 제형은 혈중 글루코스의 식후 상승을 상쇄시키기 위해 식사시에 주어진다. 느리게 작용하는 기저(basal) 인슐린은 저혈당을 유도하지 않으면서 특히 밤 동안 인슐린의 기본적인 공급을 보장하기 위한 것이다.

[0006] 인슐린은 2개의 아미노산 쇠, 즉 21개의 아미노산을 갖는 A 쇠와 30개의 아미노산을 갖는 B 쇠로 나뉘어지는 51개의 아미노산으로 구성된 폴리펩티드이다. 상기 쇠는 2개의 디설파이드 브릿지에 의해 함께 연결된다. 인슐린 제제는 당뇨병 요법을 위해 여러해 동안 사용되어 왔다. 이러한 제제는 천연 인슐린을 사용할 뿐만 아니라 보다 최근에는 인슐린 유도체 및 인슐린 유사체도 사용한다.

[0007] 인슐린 유사체는 천연 인슐린, 즉 사람 인슐린 또는 동물 인슐린의 유사체이며, 천연 인슐린과는 적어도 하나의 천연 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 대체되고/되거나 상응하는(그렇지 않으면 동일한) 천연 인슐린으로부터 적어도 하나의 아미노산 잔기가 첨가/제거되는 점이 상이하다. 문제의 아미노산 역시 천연이 아닌 아미노산일 수 있다.

[0008] 인슐린 유도체는 천연 인슐린의 유도체 또는 화학적 개질에 의해 수득되는 인슐린 유사체의 유도체이다. 상기 화학적 개질은, 예를 들면, 하나 이상의 아미노산으로의 하나 이상의 정의된 화학 그룹의 첨가로 이루어질 수 있다. 일반적으로 말해서, 인슐린 유도체 및 인슐린 유사체의 활성은 사람 인슐린에 비해 다소 변경된다.

[0009] 작용 개시가 촉진된 인슐린 유사체는 EP 0 214 826, EP 0 375 437 및 EP 0 678 522에 기재되어 있다. 이 중에서도 EP 0 214 826은 B27 및 B28의 대체에 관한 것이다. EP 0 678 522는 B29 위치에서 상이한 아미노산(바람

직하계는 프롤린이고, 글루탐산은 아니다)을 갖는 인슐린 유사체를 기술한다. EP 0 375 437은 B28에 라이신 또는 아르기닌을 가지며 임의로 또한 B3 및/또는 A21에서 개질될 수 있는 인슐린 유사체를 포함한다. 가속화된 활성은 EP-A-0 885 961에 기술된 인슐린 유사체에서도 나타난다.

- [0010] EP 0 419 504는 B3에서 아스파라긴의 개질 및 위치 A5, A15, A18 또는 A21에서 적어도 하나의 추가의 아미노산의 개질에 의한 화학적 개질로부터 보호되는 인슐린 유사체를 기술한다.
- [0011] WO 92/00321은, 위치 B1 내지 B6에서의 적어도 하나의 아미노 산을 라이신 또는 아르기닌으로 대체한 인슐린 유사체를 기술한다. WO 92/00321에 따르면, 이러한 인슐린은 연장된 활성을 갖는다. 연장된 활성은 또한 EP-A 0 368 187에 기술된 인슐린 유사체 및 독일 특허원 10 2008 003 568.8 및 10 2008 003 566.1에 기술된 인슐린 유사체에 의해서 나타난다.
- [0012] 인슐린을 대체하기 위한 시판되는 천연 인슐린의 인슐린 제제는 인슐린의 기원(예: 소, 돼지, 사람 인슐린)과 또한 조성이 상이하고, 작용 프로필이 영향을 받을 수 있다(작용 개시 및 작용 기간). 상이한 인슐린 제품을 병용함으로써 다양한 작용 프로필을 수득할 수 있으며 생리학적으로 가능한 한 밀접한 혈당치를 조절할 수 있다. 현재 재조합 DNA 기술은 이러한 개질된 인슐린을 생성한다. 이들은 인슐린 글라르긴(Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) 사람 인슐린)을 포함하고, 작용 기간을 연장시킨다. 인슐린 글라르긴은 산성 투명한 용액으로서 주사되며, 피하 조직의 생리학적 pH 범위에서의 이의 용액 특성을 인해 안정한 헥사머 회합물(associate)로서 침전된다. 인슐린 글라르긴은 매일 1회 주사되고 편평한 혈청 프로필의 경우 기타 장기 활성 인슐린에 비해 뛰어나고 이와 관련하여 야간 저혈당증 위험을 감소시킨다[참조: Schubert-Zsilavec et al., 2:125-130(2001)].
- [0013] 작용 기간 연장을 유도하는 인슐린 글라르긴의 특정 제제는 산성 pH를 갖는 투명한 용액임을 특징으로 한다.
- [0014] 글루카곤형 펩티드 1(GLP-1)은 인슐린 반응에 이어서 글루코스 또는 지방의 경구 섭취를 증가시키는 내인성 호르몬이다. GLP-1은 일반적으로 글루카곤의 농도를 조절하고 위 배출을 늦추며 (프로-)인슐린의 생합성을 자극하고 인슐린에 대한 민감성을 증가시키고 글리코젠의 인슐린 독립성 생합성을 자극한다[참조: Holst(1999), Curr. Med. Chem 6:1005, Nauck et al.(1997) Exp Clin Endocrinol Diabetes 105:187, Lopez-Delgado et al.(1998) Endocrinology 139:2811].
- [0015] 사람 GLP-1은 37개의 아미노산 잔기를 갖는다[참조: Heinrich et al., Endocrinol. 115:2176(1984), Uttenthal et al., J Clin Endocrinol Metabol(1985) 61:472]. GLP-1의 활성 단편은 GLP-1(7-36) 아미드 및 GLP-1(7-37)을 포함한다.
- [0016] 엑센딘은 혈중 글루코스 농도를 더 낮출 수 있는 펩티드의 또 다른 그룹이다. 엑센딘은 GLP-1(7-36)과 서열에서 특정한 유사성을 갖는다(53%, Goke et al. J. Biol Chem 268, 19650-55). 엑센딘-3 및 엑센딘-4는 엑센딘 수용체와의 상호작용에 의해 기니아 피그 췌장의 선포세포에서 세포상 cAMP 생성의 증가를 자극한다[참조: Raufman, 1996, Reg. Peptides 61:1-18]. 엑센딘-4와는 달리, 엑센딘-3은 췌장의 선포세포에서 아밀라제 방출을 증가시킨다.
- [0017] 엑센딘-3, 엑센딘-4 및 엑센딘 효능제는 진성 당뇨병을 치료하고 과혈당증을 예방하는 것으로 제안되어 왔으며, 이들은 위 운동성 및 위 배출을 감소시킨다(미국 특허 제5,424,286호 및 WO 98/05351).
- [0018] 엑센딘 유사체는 아미노산 대체 및/또는 천연 엑센딘-4 서열의 C-말단 절단을 특징으로 할 수 있다. 이러한 종류의 엑센딘 유사체는 WO 99/07404, WO 99/25727, WO 99/25728에 기술되어 있다.
- [0019] 인슐린 및 GLP-1의 병용물은 당뇨병 치료용으로 WO 2004/005342로부터 공지되어 있다.
- [0020] 임상적일 실행시, 투여되는 인슐린의 양은 개별적인 당뇨병 환자의 개별적인 요구에 따라 조절된다. 개별적인 환자는 일반적으로 상이한 양의 인슐린 및/또는 GLP-1 효능제를 필요로 한다. 전형적으로, 소정의 용량은 한정된 농도를 갖는 소정량의 조성물을 투여함으로써 투여된다. 이러한 결과로서, 인슐린 및 GLP-1을 동시에 포함하는 조성물은 단 하나의 특정 비율로 인슐린 및 GLP-1을 투여하게 된다. 이는, 상기 두 가지 양의 인슐린 및 GLP-1의 단 하나만이 환자 요구에 최적으로 개조될 수 있음을 의미한다. 실제로, 투여되는 인슐린 양의 정확한 조절이 필수적이므로, GLP-1에 대한 인슐린의 특정 비율이 투여되는 경우 상기 GLP-효능제는 적게 투여되거나 많이 투여되고 기껏해야 우연히 보정된다.
- [0021] 활성 화합물들의 병용물을 주사하기 위해 공지된 다양한 시스템이 있다. 상기 활성 화합물은 조성물로 제형화될 수 있으며, 예를 들면, 예비충전된 주사기와 같은 장치로 제공된다. 이러한 종류의 시스템으로 상기 병용물

을 투약할 수 있지만, 상기 조성물에 존재하는 바와 같이 활성 화합물들을 고정된 비율로만 투약할 수 있다. 이러한 점은, 상기 문헌에 나타낸 바와 같이, 치료적 요구에 따라 상이한 양의 인슐린과 GLP-1 효능제가 투여되어야 하기 때문에 상기 인슐린과 GLP-1 효능제의 병용물에 불리하다.

[0022] 또한, 2개의 활성 화합물을 2개의 별도의 제형으로 투여할 수 있으며, 각각의 제형은 상기 2개의 활성 화합물 중의 하나를 포함하고, 이들은 하나의 장치(예: 예비충전된 주사기)로 서로 독립적으로 주사된다. 인슐린 주사와 같은 주사 요법의 경우, 예를 들면, 환자 순응성은 상기 치료의 성공에 중요한 전제조건이다. 일반적으로 말해서, 주사 요법의 경우, 통증, 바늘 공포증 및 주사 장치에 대한 운반 설비가 문제이며, 이는 순응성 감소를 유도할 수 있다. 환자가 2개의 별도의 주사용 장치를 사용한다면, 이러한 문제는 크게 증가한다.

[0023] 인슐린 및 GLP-1 효능제를 투여하기 위한 단일 장치는 환자/사용자에 관한 한 인슐린 및 GLP-1 효능제를 투여하기 위해 2개의 별도의 장치를 사용하는 것에 비해 유리하다. 더욱이, 2개의 장치에 비해 단 하나의 장치를 사용하면 환자/사용자가 수행해야 하는 단계의 수를 줄일 수 있으며, 이는 사용시의 오차 빈도를 낮춘다. 이는 원치 않는 부작용 위험을 낮춘다.

[0024] 미국 특허 제4,689,042호, 제5,478,323호, 제5,253,785호 및 WO 01/02039는 2개의 주사 가능한 제품을 환자에게 동시 투여하기 위한 장치를 기술한다. 이들 장치는 각각 하나의 조성물을 내장하는 2개의 용기를 포함한다. 이들 장치에서, 상기 2개의 조성물은 주사 바늘을 통해 주사된다. 이러한 방법에 의해 2개의 별도의 장치를 사용함으로써 생기는 단점을 극복할 수 있다. 상기 혼합 방법의 결과로서, 상기 2개의 활성 화합물의 농도가 희석된다. 이는 약동학적 특성에 악영향을 미칠 수 있다.

[0025] 인슐린, 특히 인슐린 글라르긴의 약동학적 특성은 투여될 조성물 중의 인슐린의 희석에 의해 영향을 받는다. 그러므로, 인슐린의 특정 용량의 신뢰성 있는 활성을 보장하기 위해, 인슐린의 농도는 가능한 한 일정하게 유지되어야 한다. 투약은 필수적으로, 투여될 인슐린 조성물의 용량을 통해 수행되어야 한다. 이는 또한 인슐린 및 GLP-1 효능제의 병용물의 투여의 경우 사실이다. 인슐린 및 GLP-1 효능제의 병용물이 투여되는 경우, 이러한 전제 조건은 오직 상기 두 물질이 하나의 조성물에서 서로 고정된 비율로 투약되는 경우 충족될 수 있다. 상기 두 물질이 별도의 조성물로 제공되고 적합한 장치(예: WO 01/02039로부터의 장치)로 주사하기 위해 혼합되는 경우, 일정한 농도의 인슐린은 상기 인슐린 조성물이 GLP-1 효능제의 조성물에 의해 실질적으로 희석되지 않는 경우에만 달성될 수 있다. 이는 인슐린 및 GLP-1 효능제의 독립적인 투약 가능성에 제한을 부가한다.

[0026] 한 가지 가능한 용액은 GLP-1 효능제의 용량 첨가가 인슐린 조성물을 현저하게 희석시키지 않는(예를 들면, 10% 이하) 고농도로 GLP-1을 제공할 것이다. 인슐린(예: 인슐린 글라르긴, 란투스(Lantus)[®]) 또는 GLP-1 효능제와 같은 폴리펩티드는 무한정 농축될 수 없다. 첫째, 단백질의 용해도가 제한되고, 고농도의 단백질은 상기 용액의 유동 특성을 변경시킬 수 있다. 고농도의 활성 화합물을 갖는 용액을 사용하는 경우의 가장 중요한 문제점은 용량 정확도이다. 고농도에서는, 소용적으로 투여하거나 상이한 용액으로의 투약을 수행할 필요가 있을 것이다. 소용적 또는 매우 소용적을 정밀 투약하기 위한 장치가 공지되어 있다. 그러나, 이러한 장치는 고가이며, 이들의 작동을 기준으로 하여, 예를 들면, 실험실에서와 같이 숙련가에 의해 사용되어야만 한다. 일반적으로 말해서, 환자 스스로가 인슐린 및/또는 GLP-1 효능제를 주사하므로, 인슐린 및/또는 GLP-1을 투여하기 위한 이러한 장치의 사용은 배제된다. 예를 들면, 미국 특허 제4,689,042호, 제5,478,323, 제5,253,785호 및 WO 01/02039에 기술된, 환자 스스로가 활성 화합물 용액을 주사하도록 하는 장치는 소용적 및 매우 소용적을 투약하기에는 부적합하다.

[0027] 인슐린 및 GLP-1 효능제의 병용물을 주사하는 경우 일어나는 문제들은 다음과 같다:

[0028] · 활성 화합물의 비율이 가변적이어야 한다;

[0029] · 적어도 하나의 활성 화합물(인슐린)의 약동학적 특성이 농축/희석에 의해 영향을 받는다;

[0030] · 적어도 하나의 활성 화합물(GLP-1 효능제)의 약동학적 특성이 농축/희석에 의해 영향을 받지 않거나 실질적으로 영향을 받지 않는다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0031] 그러므로, 본 발명의 목적은 선행 기술의 상술한 단점들을 적어도 부분적으로 극복하는 약제를 제공하는

것이다. 추가의 의도는 가능한 한 하루에 한번만 투여되어야 한다는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0032] 놀랍게도, 인슐린과 GLP-1 효능제의 병용물은 인슐린 또는 GLP-1 효능제를 단독으로 사용하는 경우에 비해 식후 단계 및 흡수후(postabsorptive) 단계에서 혈당을 조절하는 데 있어서 상승적 효과(synergistic effect)를 나타낸다는 사실이 밝혀졌다:
- [0033] · 공복 및 식후 글루코스 수준에 대한 보완적 활성제들의 병용물(서로 보완됨)을 기준으로 하는 보다 높은 활성(실시예 2 및 3). 상기 병용물은 GLP-1 효능제 단독 사용시와 같이 식후 혈중 글루코스 농도를 낮추며(즉, 글루코스 내성을 개선시키며), 인슐린과 같이 글루코스의 흡수후 저하를 추가로 나타낸다(실시예 9).
- [0034] · 저혈당증 위험 감소(실시예 2 내지 4).
- [0035] · 혈중 글루코스 농도의 정상 혈당치로의 개선된 개조(실시예 8).
- [0036] · 글루코스 내성 개선 및 흡수후 글루코스 농도의 저하(실시예 9).
- [0037] · 글루코스 농도에 대한 상기 병용물의 상승적 활성은 한 자리 수(one order of magnitude)의 GLP-1 효능제 농도 범위에서 관찰된다(인자 10). (실시예 4 및 2와 비교되는 실시예 6). GLP-1 용량이 비교적 소량이고/이거나 GLP-1에 대한 인슐린의 비율이 비교적 높은 경우에만 인슐린의 활성이 두드러진다.
- [0038] · β -세포의 기능 유지(실시예 10).
- [0039] · 체중 감소/체량 증가의 감소.
- [0040] · 모든 실시예는 GLP-1 효능제와 인슐린이 나쁜 상호작용을 나타내지 않음을 보여준다.
- [0041] · 공복, 식사 후 및 흡수후 혈중 글루코스 농도에 대한 활성의 결과로서, 상기 병용물의 투여 횟수가 하루 1회로 줄어 들 수 있다.
- [0042] 본 발명은 적어도 하나의 인슐린 및 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 포함하는 약제를 제공하고, 상기 약제는 인슐린 및 GLP-1 효능제를 각각 소정량으로 포함하고, 상기 약제는 환자의 개별적인 요구에 맞는 용량으로 투여될 수 있도록 하는 방식으로 제형화 및/또는 배합될 수 있다.
- [0043] 본 발명의 약제는 특히, 진성 당뇨병을 앓는 환자, 보다 특히 1형 또는 2형 당뇨병을 앓는 환자를 치료하는 데 사용된다.
- [0044] 본 발명의 약제는 당뇨병, 보다 특히 1형 또는 2형 당뇨병을 앓는 환자의 경우 혈중 글루코스 농도를 정상 혈당 수준으로 보다 효과적으로 맞추게 한다.
- [0045] 상기 약제는 바람직하게는 당뇨병을 앓는 환자, 보다 특히 1형 또는 2형 당뇨병을 앓는 환자의 공복, 식후 및/또는 흡수후 혈중 글루코스 농도를 조절하기 위해 사용된다. 보다 바람직하게는, 본 발명의 약제를 사용하여 당뇨병을 앓는 환자, 보다 특히 1형 또는 2형 당뇨병을 앓는 환자의 식후 및/또는 흡수후 혈중 글루코스 농도를 조절한다. 이러한 맥락에서 조절은, 정상 혈중 글루코스 농도가 실질적으로 달성되거나 적어도 이에 근접하게 수득됨을 의미한다. 정상 혈당 수준이란, 보다 특히 정상 범위의 혈중 글루코스 농도(변동 폭 60 내지 140mg/dl, 3.3 내지 7.8mmol/l에 등가량)를 의미한다. 이러한 변동 범위는 공복 상태, 식후 상태 및 흡수후 상태하에 혈중 글루코스 농도를 포함한다.
- [0046] 식후 및 흡수후는 당뇨병학 분야의 숙련가에게 익숙한 용어이다. 본원에서 사용되는 식후는 보다 특히, 식사 후 및/또는 실험에서 글루코스 부하 후 단계를 지칭한다. 상기 식후 단계는 보다 특히, 건강한 개체의 경우, 혈중 글루코스 농도가 증가하였다가 다시 떨어짐을 특징으로 한다. 흡수후 또는 흡수후 단계는 보다 특히 상기 식후 상태를 뒤따르는 상태를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 식후 단계는 전형적으로 식사 및/또는 글루코스 부하 후 4시간 이내에 종결된다. 흡수후 단계는 전형적으로 8 내지 16시간까지 지속된다.
- [0047] 본 발명의 약제는 또한 바람직하게는 당뇨병을 앓는 환자, 보다 특히 1형 또는 2형 당뇨병을 앓는 환자의 치료 시 글루코스 내성을 개선시키기 위해 사용된다. 글루코스 내성의 개선은 본 발명의 약제가 식후 혈중 글루코스 농도를 저하시킴을 의미한다. 글루코스 내성 개선은 또한 본 발명의 약제가 흡수후 혈중 글루코스 농도를 저하시킴을 의미하기 위해 취해진다. 저하는 보다 특히, 혈중 글루코스 농도가 실질적으로 정상 혈당치에 도달하거나 적어도 이에 근접함을 의미한다.

- [0048] 본 발명의 약제는, 예를 들면, 흡수후 단계에서 나타날 수 있는 저혈당증 위험을 낮출 수 있다. 본 발명의 약제는 당뇨병을 앓는 환자, 보다 특히 1형 또는 2형 당뇨병을 앓는 환자의 치료시 저혈당증을 예방하는데 바람직하게 사용되는데, 상기 저혈당증은 보다 특히 흡수후 단계에서 일어날 수 있다.
- [0049] 본 발명의 약제는 췌장 β -세포의 기능을 유지시킬 수 있다. 본 발명의 약제는 당뇨병을 앓는 환자, 보다 특히 1형 또는 2형 당뇨병을 앓는 환자에서 췌장 β -세포의 기능 상실을 예방하는 데 바람직하게 사용된다. β -세포의 기능 상실은 보다 특히 아포토시스에 의해 야기될 수 있다.
- [0050] 추가로, 본 발명의 약제는 당뇨병을 앓는 환자, 보다 특히 1형 또는 2형 당뇨병을 앓는 환자에서 체중 감소를 일으키고/일으키거나 체중 증가를 예방시킬 수 있다. 당뇨병 환자, 특히 2형 당뇨병 환자에서, 체중 증가 및 과도한 체중은 빈번하게 문제가 된다. 따라서, 본 발명의 약제의 투여가 과도한 체중의 치료를 위한 요법을 제공할 수 있다.
- [0051] 당뇨병을 앓는 환자, 보다 특히 1형 또는 2형 당뇨병을 앓는 환자에서 본 발명에 기재된 바람직한 징후 중의 하나 이상을 치료하기 위해 본 발명의 약제가 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명은 개별적인 바람직한 징후 뿐만 아니라 상기 징후들의 임의의 조합도 포함한다. 그러므로, 본 발명의 약제는, 예를 들면, 공복, 식후 및/또는 흡수후 혈중 글루코스 농도를 조절하고/하거나 글루코스 내성을 개선시키고/시키거나 저혈당증을 예방하고/하거나 췌장 β -세포의 기능 상실을 예방하고/하거나 체중을 감소시키고/시키거나 체중 증가를 예방하려는 목적으로 당뇨병을 앓는 환자, 보다 특히 1형 또는 2형 당뇨병을 앓는 환자에서 본 발명에 기술된 징후 중의 하나 이상을 치료하는 데 사용될 수 있다. 공복, 식후 및/또는 흡수후 혈중 글루코스 농도의 조절, 글루코스 내성의 개선 및/또는 저혈당증의 예방을 제공하는 것이 바람직하다.
- [0052] 본 발명의 약제는 또한, 공복, 식후 및/또는 흡수후 혈중 글루코스 농도 조절, 혈중 글루코스 내성 개선, 저혈당증 예방, 췌장 β -세포의 기능 상실 예방, 체중 감소 및/또는 체중 증가의 예방을 위한 것과 같이, 본 발명에 기술된 징후 중의 하나 이상을 치료하기 위한 의약품을 제조하는 데 사용될 수 있다.
- [0053] 상기 적어도 하나의 인슐린 및 적어도 하나의 GLP-1 효능제는 또한, 공복, 식후 및/또는 흡수후 혈중 글루코스 농도 조절, 혈중 글루코스 내성 개선, 저혈당증 예방, 췌장 β -세포의 기능 상실 예방, 체중 감소 및/또는 체중 증가의 예방을 위한 것과 같이, 본 발명에 기술된 징후 중의 하나 이상을 치료하기 위한 의약품을 제조하는 데 사용될 수 있다.
- [0054] 상기 적어도 하나의 GLP-1 효능제 및 적어도 하나의 인슐린은 함께 하나의 약제학적 조성물로 제공될 수 있다. 이 경우, 제1 조성물 및 제2 조성물과, 임의로, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물이 제공되며, 이들은 각각 인슐린 및 GLP-1 효능제를 포함한다. 따라서, 본 발명은 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물과, 임의로, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물을 포함하는 약제를 제공하고, 상기 조성물은 적어도 하나의 인슐린 및 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 포함하고, 상기 조성물은 적어도 하나의 인슐린 및/또는 적어도 하나의 GLP-1 효능제를, 상기 조성물의 총 중량에 대해, 상이한 중량 비율로 함유한다.
- [0055] 본 명세서에서, "임의로, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물"은, 본 발명의 약제가 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물 이외에 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물을 포함할 수 있음을 의미한다. 따라서, 본 발명의 약제는, 예를 들면, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 그 이상의 본 발명의 약제학적 조성물들을 포함할 수 있다.
- [0056] 바람직한 약제는 본 발명의 제1 및 제2 약제학적 조성물을 포함하는 것이다.
- [0057] 본 발명의 제1, 제2 및 제3의 약제학적 조성물을 포함하는 약제도 마찬가지로 바람직하다.
- [0058] 본 발명의 제1, 제2, 제3 및 제4의 약제학적 조성물을 포함하는 약제도 마찬가지로 바람직하다.
- [0059] 제1, 제2, 제3, 제4 및 제5의 약제학적 조성물을 포함하는 약제도 마찬가지로 바람직하다.
- [0060] 제1 약제학적 조성물, 제2 약제학적 조성물 및, 사용되는 경우, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물에서 적어도 하나의 인슐린 및 적어도 하나의 GLP-1 효능제의 중량 비율은, 상기 약제학적 조성물들이 중량 비율을 기준으로 하여, GLP-1 효능제에 대하여 인슐린을 상이한 비율로 함유하는 방법으로, 선택될 수 있다.
- [0061] 이 경우, 제1 조성물은 최소 비율을 함유할 수 있으며, 제2 조성물은 이 보다 큰 비율일 수 있다. 적어도 하나의 추가의 조성물이 존재하는 경우, 이는 이 보다 더 큰 비율을 함유할 수 있다. 추가의 조성물이 역시 존재하는 경우, 이 역시 이 보다 더 큰 비율로 함유할 수 있다. 그러므로, 상기 조성물들은 중량 비율을 기준으로 하

여 GLP-1 효능제에 대해 인슐린을 제1 조성물로부터 제2 조성물 및, 사용되는 경우, 추가의 조성물로 갈수록 증가하는 비율로 함유할 수 있다.

[0062] 제1 약제학적 조성물, 제2 약제학적 조성물 및, 사용되는 경우, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물에서, 2개의 활성 화합물 중의 하나, 즉 적어도 하나의 인슐린 또는 적어도 하나의 GLP-1 효능제의 하나의 중량 분율은 바람직하게는 각각의 경우, 소정 용량의 상기 활성 화합물이 소정 용적의 제1 조성물, 제2 조성물 및/또는 적어도 하나의 추가의 조성물을 투여함으로써 투여될 수 있도록, 선택된다. 특히 바람직하게는, 상기 활성 화합물은 적어도 하나의 인슐린이다.

[0063] 제1 약제학적 조성물, 제2 약제학적 조성물 및, 사용되는 경우, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물에서 상기 2개의 활성 화합물 중의 나머지, 즉 적어도 하나의 인슐린 또는 적어도 하나의 GLP-1 효능제의 나머지의 중량 분율은 바람직하게는, 중량 분율을 기준으로 하여 GLP-1 효능제에 대해 인슐린을 제1 조성물로부터 제2 조성물 및, 사용되는 경우, 추가의 조성물로 갈수록 증가하는 비율로 함유할 수 있다. 특히 바람직하게는, 상기 활성 화합물은 적어도 하나의 GLP-1 효능제이다.

[0064] 또한, 상기 약제학적 조성물에서 상기 2개의 활성 화합물 중의 나머지의 중량 분율은, 투여되는 상기 2개의 활성 화합물 중의 제1 활성 화합물의 용량과 투여되는 제2 활성 화합물의 용량이 소정 용적으로 제공되도록 하는 방식으로 상기 약제학적 조성물 중의 하나가 선택될 수 있도록 결정된다. 따라서, 목적하는 비율을 함유하는 약제학적 조성물이 선택된다.

[0065] 이론적으로는, 모든 환자에 대한 요구에 맞춘 상기 두 활성 화합물의 최적의 용량을 수득하기 위해, 적어도 하나의 GLP-1 효능제에 대한 적어도 하나의 인슐린의 중량 분율의 각각의 개인적인 치료학적으로 목적하는 비율을 약제학적 조성물에 제공할 수 있을 것이다.

[0066] 본 발명에서, 특정 수의 약제학적 조성물은 상기 두개의 활성 화합물에 대한 실행에서 요구되는 용량을 포함하기에 충분하다. 각각의 환자의 경우, 소정의 용량 범위는 상기 2개의 활성 화합물 각각의 치료학적으로 합리적인 간격 내에서 정의된다. 투여되는 용량은 기본적으로 특정 환자에 대한 상기 용량 범위 내에서 과다 투여되거나 부족하게 투여되지 않으면서 변동되어야 한다.

[0067] 놀랍게도, 적어도 하나의 인슐린과 적어도 하나의 GLP-1 효능제의 병용물이 혈장 내의 글루코스 농도에 미치는 상승적 효과는 한 자리 수(one order of magnitude)(인자(factor) 10)의 GLP-1 효능제의 농도 범위에서 일어나는 것으로 밝혀졌다. 기본적으로 인슐린의 양은 개별적인 환자에게 맞춰서 정밀하게 투약되어야 하므로, GLP-1 효능제의 상승적 농도 범위는, 적어도 하나의 GLP-1 효능제에 대한 적어도 하나의 인슐린을 소정 비율로 함유하는 본 발명의 약제학적 조성물이 인슐린 용량의 치료학적 범위를 포함하는 동시에 이와 관련된 GLP-1 효능제의 상승적 양도 포함하도록 한다. 상기 비율은, 모든 목적하는 인슐린 용량이 적어도 하나의 GLP-1 효능제의 상응하는 용량을 갖도록 선택될 수 있으며, 이는 목적하는 범위, 예를 들면, 상승적 범위 내에 있다. 전술한 바와 같이, 상기 약제에서 제1 조성물, 제2 조성물 및, 사용되는 경우, 적어도 하나의 추가의 조성물의 비율은 또한 상기 비율이 제1 조성물로부터 제2 조성물 및, 사용되는 경우, 적어도 하나의 추가의 조성물로 갈수록 증가하도록 선택될 수 있다. 조성물(예를 들면, 제1 조성물)의 목적하는 인슐린 용량에서 GLP-1 효능제의 용량이 GLP-1 효능제의 목적하는 용량 범위를 벗어난 경우(일반적으로 보다 위로 벗어나는 경우), 적어도 하나의 GLP-1 효능제에 대한 적어도 하나의 인슐린의 비율이 더 높은, 다음 조성물(예: 제2 조성물) 또는 추가의 조성물이 선택되어 사용되며, 여기서 목적하는 인슐린 용량에서 GLP-1의 양은 목적하는 범위 내에 있다. 상기 약제에서 제1 조성물, 제2 조성물 및, 사용되는 경우, 적어도 하나의 추가의 조성물의 비율은, 적어도 하나의 GLP-1 효능제의 목적하는 용량에 상응하는 인슐린의 용량 범위가 서로 경계를 이루고/이루거나 서로 중첩되도록 선택될 수 있다. 바람직하게는, 상기 범위는 중첩된다. 중첩은 보다 특히, 적어도 하나의 인슐린의 목적하는 용량에서, 각각의 조성물이 목적하는 용량 범위 내의 양으로 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 함유하는 2개 이상의 조성물을 선택할 수 있음을 의미한다.

[0068] 예를 들면, 3개의 조성물이, 개별적인 환자에 대한 적어도 하나의 인슐린의 용량을 인슐린 15 내지 80 단위의 범위의 선택된 농도로 조절하는 동시에 GLP-1 효능제를 10 내지 20 μ g 범위 내의 양으로 투여하기에 충분하다(실시예 11 참조).

[0069] 또한, GLP-1 효능제에 대한 각각 목적하는 용량의 목적하는 범위, 예를 들면, 상승적 범위 내에 적어도 하나의 인슐린의 상응하는 용량이 존재하도록 비율이 선택되는 본 발명의 약제를 제공할 수 있다. 또한, 상기 약제에서 제1 조성물, 제2 조성물 및, 사용되는 경우, 적어도 하나의 추가의 조성물의 비율은, 적어도 하나의 인슐린

의 목적하는 용량에 상응하는 GLP-1 효능제의 용량 범위가 서로 경계를 이루고/이루거나 서로 중첩되도록 선택될 수 있다. 바람직하게는, 상기 범위는 중첩된다. 이러한 맥락에서 중첩은 보다 특히, 적어도 하나의 GLP-1 효능제의 목적하는 용량에서, 각각의 조성물이 적어도 하나의 인슐린을 목적하는 용량 범위 내의 양으로 함유하는, 2개 이상의 조성물을 선택할 수 있음을 의미한다.

- [0070] 바람직하게는, 본 발명의 약제는 상술한 바와 같은 약제학적 조성물을 10개 이하로 함유하고, 보다 바람직하게는 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하 또는 2개의 약제학적 조성물을 함유한다.
- [0071] 본 발명의 조성물은 적어도 하나의 인슐린을 동일하거나 상이한 중량 분율로 함유할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 조성물 중의 적어도 2개는 적어도 하나의 인슐린을 실질적으로 동일한 중량 분율로 함유할 수 있다.
- [0072] 제1 조성물, 제2 조성물 및, 사용되는 경우, 추가의 조성물은 적어도 하나의 인슐린을 실질적으로 동일한 중량 분율로 함유하고 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 상이한 중량 분율로 함유하는 것이 바람직하다.
- [0073] 본 발명의 조성물은 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 동일하거나 상이한 중량 분율로 함유할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 조성물 중의 적어도 2개는 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 실질적으로 동일한 중량 분율로 함유할 수 있다.
- [0074] 또한, 제1 조성물, 제2 조성물 및, 사용되는 경우, 추가의 조성물은 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 실질적으로 동일한 중량 분율로 함유하고 적어도 하나의 인슐린을 상이한 중량 분율로 함유하는 것이 바람직하다.
- [0075] 제1 조성물, 제2 조성물 및, 사용되는 경우, 적어도 하나의 추가의 조성물 이외에, 본 발명의 약제는 적어도 하나의 인슐린 또는 적어도 하나의 GLP-1 효능제 중 어느 하나를 함유하는 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 약제는 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물을 포함할 수 있고, 상기 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물은 적어도 하나의 인슐린 또는 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 본 발명에 기술된 제1 약제학적 조성물, 제2 약제학적 조성물 또는 사용되는 경우 추가의 약제학적 조성물과 같은 중량 분율의 비율로 함유한다.
- [0076] 본 발명은 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물을 포함하는 약제를 추가로 제공하고, 상기 제1 약제학적 조성물은 적어도 하나의 인슐린을 포함하고, 상기 제2 약제학적 조성물은 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 포함하고, 상기 약제는 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물을 독립적으로 투여하도록 제형화되고/되거나 배합된다.
- [0077] 실시예 12는, 둘 이상의 활성 화합물이 병용되는 경우, 이들 활성 화합물이 둘 다 서로에 대해 임의의 목적하는 양으로, 그리고 임의의 목적하는 비율로 투여될 수 있도록 둘 이상의 활성 화합물의 병용물이 제형화될 수 있는 방법을 보여준다. 이는, 적어도 하나의 활성 화합물이 병용의 결과로서(예를 들면, 투여 직전 혼합을 통해) 희석되지 않아야 한다는 사실을 고려한다.
- [0078] 본 발명은 제1 활성 화합물 및 제2 활성 화합물과 임의로 적어도 하나의 추가의 활성 화합물을 포함하는 약제를 제공하고, 이들 활성 화합물은 제1 조성물, 제2 조성물 및 임의로 적어도 하나의 추가의 조성물에 제공된다. 제1 활성 화합물은 모든 조성물에 존재한다. 제2 활성 화합물은 제2 제형에 존재하고, 사용되는 경우 적어도 하나의 추가의 활성 화합물은 임의로 적어도 하나의 추가의 조성물에 존재한다. 따라서, 제2 조성물 및 각각의 추가의 조성물은 제1 활성 화합물을 또 다른 활성 화합물과 병용하여 포함한다.
- [0079] 따라서, 본 발명은 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물과, 임의로, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물을 포함하는 약제를 추가로 제공하고, 상기 제1 약제학적 조성물은 적어도 하나의 제1 활성 화합물을 포함하고, 상기 제2 약제학적 조성물은 적어도 하나의 제1 활성 화합물 및 적어도 하나의 제2 활성 화합물을 포함하고, 상기 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물은 적어도 하나의 제1 활성 화합물 및 적어도 하나의 추가의 활성 화합물을 포함한다. 상기 활성 화합물은 임의의 목적하는 활성 화합물일 수 있다.
- [0080] 제1 조성물은 바람직하게는 활성 화합물로서 적어도 하나의 제1 활성 화합물만 포함한다.
- [0081] 제1 조성물, 제2 조성물 및, 사용되는 경우, 적어도 하나의 추가의 조성물은 상기 제1 활성 화합물을, 상기 조성물의 총 중량에 대해, 실질적으로 동일한 중량 분율 또는 상이한 중량 분율로 포함할 수 있다.
- [0082] 제1 약제학적 조성물, 제2 약제학적 조성물 및, 사용되는 경우, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물은 상기 제1 활성 화합물을, 상기 조성물의 총 중량에 대해, 실질적으로 동일한 중량 분율로 포함하는 것이 바람직하다. 이러한 방법에 의해, 제1 조성물과 제2 조성물의 임의의 목적하는 비율, 및, 필요한 경우, 제1 조성물과 적어도

하나의 추가의 조성물의 임의의 목적하는 비율을 사용할 수 있으며, 상기 제1 활성 화합물의 투약이 투여될 조성물의 총 중량을 통해 수행되도록 보장할 수 있다. 2개의 조성물의 비율에 따라, 제2 조성물 및, 필요한 경우, 적어도 하나의 추가의 조성물에만 존재하는 활성 화합물의 양을 무단으로(stepless) 증가시킬 수 있다. 그러므로, 이러한 방식으로, 상기 제1 활성 화합물의 농도를 변경시키지 않으면서, 제1 활성 화합물 대 제2 활성 화합물의 임의의 목적하는 양 및 임의의 목적하는 비율, 및, 필요한 경우, 제1 활성 화합물 대 추가의 활성 화합물의 임의의 목적하는 양 및 임의의 목적하는 비율을 용이하게 투약할 수 있다.

[0083] 제1 활성 화합물은 적어도 하나의 인슐린일 수 있다. 제2 활성 화합물은 적어도 하나의 GLP-1 효능제일 수 있다. 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물과, 임의로, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물을 포함하는 약제를 제공하는 것이 바람직하고, 상기 제1 약제학적 조성물은 적어도 하나의 인슐린을 포함하고, 상기 제2 약제학적 조성물은 적어도 하나의 인슐린 및 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 포함하고, 상기 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물은 적어도 하나의 인슐린 및 적어도 하나의 추가의 활성 화합물을 포함한다.

[0084] 제1 조성물은 바람직하게는 활성 화합물로서 적어도 하나의 인슐린만을 포함한다.

[0085] 상기 추가의 활성 화합물은 임의의 목적하는 활성 화합물일 수 있다. 보다 특히, 상기 추가의 활성 화합물은 또한 당뇨병에 수반되는 장애를 치료하기 위한 활성 화합물을 포함하여, 진성 당뇨병(1형 및/또는 2형)을 앓는 환자를 치료하는 데 사용되는 활성 화합물이다.

[0086] 제1 조성물, 제2 조성물 및, 사용되는 경우, 적어도 하나의 추가의 조성물은 인슐린을, 상기 조성물의 총 중량에 대해, 실질적으로 동일한 중량 분율 또는 상이한 중량 분율로 포함할 수 있다.

[0087] 제1 약제학적 조성물, 제2 약제학적 조성물 및, 사용되는 경우, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물은 인슐린을, 상기 조성물의 총 중량에 대해, 실질적으로 동일한 중량 분율로 포함하는 것이 바람직하다. 이러한 방법에 의해, 제1 조성물과 제2 조성물의 임의의 목적하는 비율, 및, 필요한 경우, 제1 조성물과 적어도 하나의 추가의 조성물의 임의의 목적하는 비율을 사용할 수 있게 보장할 수 있고, 인슐린의 투약이 투여될 조성물의 총 중량을 통해 수행될 수 있다. 2개의 조성물의 비율에 따라, 제2 조성물 및, 필요한 경우, 적어도 하나의 추가의 조성물에만 존재하는 활성 화합물의 양을 무단으로 증가시킬 수 있다. 그러므로, 이러한 방식으로, 상기 적어도 하나의 인슐린의 농도를 변경시키지 않으면서, 인슐린 대 GLP-1 효능제, 그리고, 필요한 경우, 인슐린 대 추가의 활성 화합물의 임의의 목적하는 양 및 임의의 목적하는 비율을 용이하게 투약할 수 있다.

[0088] 본 발명에서, 2개의 조성물에서 활성 화합물의 "실질적으로 동일한 중량 분율"은, 상기 두 조성물 중의 한 조성물이 활성 화합물을, 예를 들면, 나머지 조성물의 중량 분율보다 최대 10중량%, 최대 5중량%, 최대 1중량% 또는 최대 0.1중량%까지 더 높게 함유함을 의미한다.

[0089] 상기 제1 활성 화합물은 또한 적어도 하나의 GLP-1 효능제일 수 있다. 상기 제2 활성 화합물은 적어도 하나의 인슐린일 수 있다. 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물과, 임의로, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물을 포함하는 약제를 제공하는 것이 바람직하고, 상기 제1 약제학적 조성물은 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 포함하고, 상기 제2 약제학적 조성물은 적어도 하나의 GLP-1 효능제 및 적어도 하나의 인슐린을 포함하고, 상기 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물은 적어도 하나의 GLP-1 효능제 및 적어도 하나의 추가의 활성 화합물을 포함한다.

[0090] 제1 조성물은 바람직하게는 활성 화합물로서 적어도 하나의 GLP-1 효능제만을 포함한다.

[0091] 제1 조성물, 제2 조성물 및, 사용되는 경우, 적어도 하나의 추가의 조성물은 GLP-1 효능제를, 상기 조성물의 총 중량에 대해, 실질적으로 동일한 중량 분율 또는 상이한 중량 분율로 포함할 수 있다. 제1 약제학적 조성물, 제2 약제학적 조성물 및, 사용되는 경우, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물이 적어도 하나의 GLP-1 효능제를, 상기 조성물의 총 중량에 대해, 실질적으로 동일한 중량 분율로 포함하는 것이 바람직하다.

[0092] 따라서, 본 발명은 선행 기술의 조성물에 비해 다수의 이점을 갖는 개별적인 약제를 제공하고, 상기 약제는 조성물들을 포함하고, 각각의 조성물들은 하나의 활성 화합물, 보다 특히 인슐린 또는 GLP-1 효능제를 함유하고, 상기 이점은 다음을 포함한다:

[0093] · 제1 활성 화합물 대 제2 활성 화합물의 비와, 필요한 경우, 제1 활성 화합물 대 적어도 하나의 추가의 활성 화합물의 비가 사용자에게 의해 자유롭게 선택될 수 있다.

[0094] · 제1 활성 화합물이 모든 조성물에 보다 특히 동일한 중량 분율로 존재하므로, 제1 조성물이 제2 조성물 및, 필요한 경우, 추가의 조성물과 혼합되는 경우, 상기 활성 화합물은 희석되지 않는다. 이는 상기 약동학이 농축

/회석에 의해 영향을 받는 활성 화합물, 예를 들면, 인슐린의 경우 중요하다.

[0095] · 상기 주사 용적이 감소된다(실시예 12 참조). 제2 활성 화합물(예: GLP-1 효능제) 및, 필요한 경우, 추가의 활성 화합물의 회석이 감소된다.

[0096] 본 발명은 추가로 본 발명의 약제를 포함하는 키트를 제공한다. 본 발명의 키트는 의료진 또는 전문적인 의료 교육을 받지 않는 사람에 의해, 보다 특히 환자 자신 또는 헬퍼(예: 친척)에 의해 사용하도록 의도될 수 있다. 본 발명의 키트에서, 본 발명의 약제를 포함하는 개별적인 약제학적 조성물은 별개의 팩에 조립되어 환자가 현재 요구에 적합한 조성물을 선택하여 상기 요구에 맞는 양을 투여할 수 있다. 본 발명의 키트는, 예를 들면, 본 발명의 조성물을 포함하는 주사기, 유리 앰플 및/또는 펜의 세트 형태의 본 발명의 약제를 포함한다.

[0097] 본 발명의 약제가 투여될 수 있는 다양한 방식이 있다. 상기 약제는 비경구 투여될 수 있다. 상기 약제는 가능하게는 바늘을 사용하거나 바늘 없이 주사 시스템을 사용하여 주사될 수 있다. 또한, 상기 약제는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이 경우, 액체 조성물이 흡입될 수 있거나, 상기 조성물은 분말 형태로 흡입될 수 있다. 추가로, 본 발명의 약제는 스프레이, 보다 특히 비내 스프레이로서 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 약제는 경피 시스템에 의해 투여될 수 있다. 숙련된 작업가는 이들 투여방법을 인식하고 본 발명의 약제들을 이들 투여방법 중의 하나에 의해 효과적으로 투여될 수 있는 방식으로 제형화할 수 있다. 본 발명의 약제의 조성물은 바람직하게는 액체이다. 추가로, 본 발명의 약제는 비경구 투여, 보다 특히 주사에 의해 비경구 투여하는 것이 바람직하다.

[0098] 본 발명은 본 발명의 약제를 투여하기 위한 장치를 추가로 제공한다. 상기 장치는 별도의 용기 내에 본 발명의 약제가 포함되는 약제학적 조성물을 포함하고, 상기 약제학적 조성물들은 서로 독립적으로 투약된다. 본 발명의 장치는 비경구 투여용 장치일 수 있다. 본 발명의 장치는 바늘을 사용하거나 바늘 없이 주사하기 위한 장치일 수 있다. 추가로, 상기 장치는 흡입용 장치일 수 있으며, 이 경우 액체 조성물이 흡입되거나 상기 조성물이 분말 형태로 흡입될 수 있다. 더욱이, 상기 장치는 스프레이, 보다 특히 비내 스프레이를 투여하기 위한 장치일 수 있다. 또한, 상기 장치는 경피 투여 시스템일 수 있다. 본 발명의 장치는 비경구 투여용 장치, 보다 특히 주사 장치인 것이 바람직하다.

[0099] "배합(compounding)"은 숙련된 작업자에게 공지되어 있는 용어로서, 약리학에서는 최종 사용자에게 의해 사용하기 위한 약제의 최종 처리(예: 배분 및 충전)를 의미한다. 본 명세서에서, "배합된" 또는 "배합하는"은 보다 특히, 본 발명의 약제학적 조성물이 치료학적 유효량으로 적합한 방식으로 팩킹되어, 적어도 하나의 인슐린 및 적어도 하나의 GLP-1 효능제의 목적하는 투약을 위해 본 발명의 약제의 조성물 중의 적어도 하나를 본 발명에 기술한 바와 같이 선택하도록 함을 의미한다. 보다 특히, 비경구 투여, 바람직하게는 주사, 보다 바람직하게는 피하 주사가 의도된다. 적합한 팩킹은, 예를 들면, 적합한 뚜껑을 갖는 주사기 또는 유리 용기이며, 이로부터 필요에 따라 개별적인 치료학적 활성 용량을 취할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물을 함유하는 용기(예: 카트리지)를 포함하는 인슐린 투여용 주사 펜도 마찬가지로 적합하다.

[0100] "제형화" 또는 "제형"은 숙련된 작업자에게 공지되어 있는 용어로서, 약리학 분야에서는 약제 및 약제 조성물의 제조와 부형제를 사용한 이들의 제조를 지칭한다. 본 명세서에서, "제형화" 또는 "제형"은 보다 특히, 본 발명의 조성물이 치료학적 유효량의 활성 화합물을 투여하도록 하는 적합한 형태로 제공됨을 의미한다. 보다 특히, 제형은 비경구 투여, 바람직하게는 주사, 보다 바람직하게는 피하 주사를 의도한다.

[0101] 본 발명에서, 용어 "GLP-1 효능제"는 GLP-1과 이의 유사체들 및 유도체들, 엑센딘-3과 이의 유사체들 및 유도체들, 및 엑센딘-4와 이의 유사체들 및 유도체들을 포함한다. 본 발명의 조성물은 글루카곤형 펩티드-1(GLP-1), GLP-1의 유사체들 및 유도체들, 엑센딘-3, 엑센딘-3의 유사체들 및 유도체들, 엑센딘-4, 엑센딘-4의 유사체들 및 유도체들, 및 이들의 약리학적으로 허용되는 염들로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상을 포함한다. GLP-1의 생물학적 활성을 나타내는 물질이 또한 포함된다.

[0102] GLP-1 유사체들 및 유도체들은 WO 98/08871에 기술되며, 예를 들면, 엑센딘-3, 엑센딘-3의 유사체들 및 유도체들, 엑센딘-4, 및 엑센딘-4의 유사체들 및 유도체들은 WO 01/04156, WO 98/30231, 미국 특허 제5,424,286호, EP 출원 99 610043.4, WO 2004/005342 및 WO 04/035623에서 발견될 수 있다. 이들 문헌은 본 발명에서 참조로 포함된다. 이들 문헌에 기재된 엑센딘-3 및 엑센딘-4, 및 이들 문헌에 기술된 이들의 유사체들 및 유도체들은 GLP-1 효능제로서 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있다. 또한, 이들 문헌에 기재된 엑센딘-3 및 엑센딘-4의 임의의 목적하는 병용물, 및 상기 문헌에 기재된 유사체들 및 유도체들을 GLP-1 효능제로서 사용할 수 있다. 상기 적어도 하나의 GLP-1 효능제는 바람직하게는 엑센딘-4, 엑센딘-4의 유사체들 및 유도체들, 및 이들의 약리

학적으로 허용되는 염들로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0103] 추가의 바람직한 GLP-1 효능제는 하기 화합물들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 엑센딘-4의 유사체이다:

H-desPro³⁶-엑센딘-4-Lys₆-NH₂,

H-des(Pro^{36,37})-엑센딘-4-Lys₄-NH₂ 및

[0104] H-des(Pro^{36,37})-엑센딘-4-Lys₅-NH₂

[0105] 및 이들의 약리학적으로 허용되는 염들.

[0106] 추가의 바람직한 GLP-1 효능제는 하기 화합물들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 엑센딘-4의 유사체이다:

desPro³⁶[Asp²⁸]엑센딘-4 (1-39),

desPro³⁶[IsoAsp²⁸]엑센딘-4 (1-39),

desPro³⁶[Met(O)¹⁴, Asp²⁸]엑센딘-4 (1-39),

desPro³⁶[Met(O)¹⁴, IsoAsp²⁸]엑센딘-4 (1-39),

desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]엑센딘-2 (1-39),

desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]엑센딘-2 (1-39),

desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]엑센딘-4 (1-39) 및

[0107] desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]엑센딘-4 (1-39)

[0108] 및 이들의 약리학적으로 허용되는 염들.

[0109] 추가의 바람직한 GLP-1 효능제는, 펩티드-Lys₆-NH₂가 엑센딘-4의 유사체의 C-말단에 부착된 상기 단락에서 기술된 그룹으로부터 선택된 엑센딘-4의 유사체이다.

[0110] 추가의 바람직한 GLP-1 효능제는 하기 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 엑센딘-4의 유사체이다:

H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂
des Asp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ 엑센딘-4(1-39)-NH₂,
H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-NH₂,
H-Asn-(Glu)₅des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-NH₂,
des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
H-des Asp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵]엑센딘-4(1-39)-NH₂,
H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-NH₂,
H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-NH₂,
des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
des Met(O)¹⁴ Asp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ 엑센딘-4(1-39)-NH₂,
H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-NH₂,
H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-NH₂,
des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
H-Asn-(Glu)₅des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
des Asp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵]엑센딘-4(1-39)-NH₂,
H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-NH₂,
H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-NH₂,
des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]엑센딘-4(1-39)-
(Lys)₆-NH₂

[0111]

[0112] 및 이들의 약리학적으로 허용되는 염들.

[0113] 추가로 바람직한 GLP-1 효능제는 Arg³⁴, Lys²⁶ (N^ε (γ-글루타밀(N^α-헥사데카노일))) GLP-1 (7-37)[리라글루타이드 (liraglutide)] 및 이들의 약리학적으로 허용되는 염들로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0114] 추가로 바람직한 GLP-1 효능제는 AVE0010이다. AVE0010은 Pro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂의 서열을 갖는다. 상기 물질은 WO 01/04156에서 SEQ ID NO:93으로서 공개된다. AVE0010의 약리학적으로 허용되는 염들이 제공되는 것이 또한 바람직하다.

[0115] 용어 "적어도 하나의 GLP-1 효능제"는 본 발명의 조성물에서 사용되는 본 발명에 기술된 GLP-1 효능제의 병용물들을 포함하고, 예를 들면, 본 발명에 기술된 GLP-1 효능제로부터 선택된 둘 이상의 GLP-1 효능제의 임의의 목적하는 병용물이다.

- [0116] 상기 적어도 하나의 GLP-1 효능제는 추가로 바람직하게는 엑센딘-4, Pro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂, 및 Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε(γ-글루타밀(N^α-헥사데카노일)))GLP-1(7-37)[리라글루타이드], 및 이들의 약리학적으로 허용되는 염들로부터 독립적으로 선택된다.
- [0117] 본 발명의 조성물은 GLP-1 효능제를 10μg/ml 내지 20mg/ml, 바람직하게는 25μg/ml 내지 15mg/ml의 양으로 함유한다. 산성 내지 중성으로 용해된 GLP-1 효능제의 경우, 상기 수치는 바람직하게는 20μg/ml 내지 300μg/ml이고, 중성 내지 염기성 효능제의 경우 이는 바람직하게는 500μg/ml 내지 10mg/ml이다. 엑센딘-4 유사체의 경우, 20μg/ml 내지 150μg/ml가 바람직하다.
- [0118] 본 명세서에서, 용어 "인슐린"은 개질되지 않은 인슐린 뿐만 아니라 인슐린 유사체들, 인슐린 유도체들, 및 인슐린 대사물들도 포함한다. 본 발명의 조성물은 인슐린(예: 개질되지 않은 인슐린), 인슐린 유사체들, 인슐린 유도체들, 및 인슐린 대사물들, 및 이들의 임의의 바람직한 병용물들로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상을 포함한다.
- [0119] 상기 적어도 하나의 인슐린은 소 인슐린들과 이들의 유사체들, 유도체들 및 대사물들, 돼지 인슐린들과 이들의 유사체들, 유도체들 및 대사물들, 및 사람 인슐린들과 이들의 유사체들, 유사체들 및 대사물들로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 바람직하게는, 상기 적어도 하나의 인슐린은 사람 인슐린들과 이들의 유사체들, 유도체들 및 대사물들로부터 독립적으로 선택된다.
- [0120] 추가로, 본 발명의 인슐린은 개질되지 않은 인슐린들, 보다 특히 소 인슐린들, 돼지 인슐린들 및 사람 인슐린들로부터 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0121] 상기 적어도 하나의 인슐린은 소 인슐린들, 돼지 인슐린들 및 사람 인슐린들로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 보다 바람직하게는, 상기 적어도 하나의 인슐린은 사람 인슐린들로부터 독립적으로 선택된다. 본 발명의 인슐린은 개질되지 않은 인슐린들, 보다 특히 소 인슐린들, 돼지 인슐린들 및 사람 인슐린들로부터 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0122] 본 발명의 인슐린 유도체는 천연 인슐린 및/또는 화학적 개질에 의해 수득되는 인슐린 유사체의 유도체이다. 상기 화학적 개질은, 예를 들면, 하나 이상의 아미노산 상에 하나 이상의 소정의 화학 그룹을 부가하는 것으로 이루어질 수 있다.
- [0123] EP 0 214 826, EP 0 375 437, EP 0 678 522, EP 0 885 961, EP 0 419 504, WO 92/00321, 독일 특허원 10 2008 003 568.8 및 10 2008 003 566.1, 및 EP-A 0 368 187에 기술된 인슐린 유사체들은 본 발명의 조성물의 일부일 수 있다. 문헌 EP 0 214 826, EP 0 375 437, EP 0 678 522, EP 0 419 504, WO 92/00321, 및 EP-A 0 368 187은 본 발명에 참조로 포함된다.
- [0124] 본 발명의 하나의 목적하는 인슐린 유사체는 Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) 사람 인슐린(인슐린 글라르진, 란투스); Arg(A0)-His(A8)-Glu(A15)-Asp(A18)-Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)사람 인슐린 아마이드, Lys(B3)-Glu(B29)사람 인슐린; Lys^{B28}Pro^{B29} 사람 인슐린(인슐린 리스프로), B28Asp 사람 인슐린(인슐린 아스파르트), 위치 B28에서의 프롤린이 Asp, Lys, Leu, Val 또는 Ala로 치환되고 위치 B29에서의 Lys가 Pro에 의해 치환될 수 있는 사람 인슐린; AlaB26 사람 인슐린; des(B28-B30)사람 인슐린; des(B27)사람 인슐린 또는 B29Lys(ε-테트라데카노일), des(B30)사람 인슐린(인슐린 데테미르)으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.
- [0125] 본 발명의 목적하는 인슐린 유도체는 B29-N-미리스토일-des(B30) 사람 인슐린, B29-N-팔미토일-des(B30) 사람 인슐린, B29-N-미리스토일 사람 인슐린, B29-N-팔미토일 사람 인슐린, B28-N-미리스토일 Lys^{B28}Pro^{B29} 사람 인슐린, B28-N-팔미토일-Lys^{B28}Pro^{B29} 사람 인슐린, B30-N-미리스토일-Thr^{B29}Lys^{B30} 사람 인슐린, B30-N-팔미토일-Thr^{B29}Lys^{B30} 사람 인슐린, B29-N-(N-팔미토일-Y-글루타밀)-des(B30) 사람 인슐린, B29-N-(N-리토콜릴-Y-글루타밀)-des(B30) 사람 인슐린, B29-N-(ω-카복시헵타데카노일)-des(B30) 사람 인슐린, 및 B29-N-(ω-카복시헵타데카노일)사람 인슐린으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.
- [0126] 본 발명의 보다 매우 목적하는 인슐린 유도체는 Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) 사람 인슐린, Lys^{B28}Pro^{B29} 사람 인슐린(인슐린 리스프로), B28 Asp 사람 인슐린(인슐린 아스파르트), B29Lys(ε-테트라데카노일), desB30 사람 인슐린(인슐린 데테미르)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

- [0127] 용어 "적어도 하나의 인슐린"은 본 발명의 조성물에서 사용되는 본 발명에 기술된 인슐린들과 이들의 유사체들, 유도체들 및 대사물들의 병용물들, 예를 들면, 본 발명에 기술된 인슐린들과 이들의 유사체들, 유도체들 및 대사물들로부터 선택된 둘 이상의 임의의 목적하는 병용물들을 포함한다.
- [0128] 본 발명의 조성물은 본 발명에서 정의된 인슐린 60 내지 6000nmol/ml, 바람직하게는 240 내지 3000nmol/ml를 함유한다. 사용된 인슐린에 따라, 240 내지 3000nmol/ml의 농도는 1.4 내지 35mg/ml 또는 40 내지 500단위(units)/ml의 농도에 근접하게 상응한다.
- [0129] 2 내지 10개, 바람직하게는 3 내지 5개의 펜 커버 올(pen cover all) 시스템에서, 상기 조성물은 GLP-1 효능제 20 μ g/ml 및 인슐린 100U/ml 내지 GLP-1 효능제 300 μ g/ml 및 인슐린 500U/ml의 범위이다. 하기 농도 범위로 제공되는 것이 바람직하다: 25 μ g/ml 및 100U/ml, 33 μ g/ml 및 100U/ml, 40 μ g/ml 및 100U/ml, 66 μ g/ml 및 100U/ml, 및 75 μ g/ml 및 100U/ml.
- [0130] 목적하는 용량 범위의 인슐린은 특히 상승적 효과를 갖는 용량이다. 여기서, 상기 값은 5 내지 100U, 바람직하게는 15 내지 80U이다. GLP-1 효능제의 경우, 상기 용량 범위에 대한 값은 5 μ g 내지 2mg, 바람직하게는 10 μ g 내지 1.8mg, 보다 바람직하게는 10 μ g 내지 30 μ g이다.
- [0131] [사용되는 양 및 용량에 대한 보다 상세한 항목]
- [0132] 본 발명의 약제학적 조성물의 바람직한 제공 형태는, 특히 비경구 투여, 보다 바람직하게는 주사, 가장 바람직하게는 피하 주사에 적합한 액체 조성물의 형태이다. 특히, 본 발명의 약제학적 조성물은 매일 1회 주사하기에 적합하다.
- [0133] 본 발명의 약제학적 조성물은 산성 또는 생리학적 pH를 가질 수 있다. 산성 pH 범위는 바람직하게는 pH 1 내지 6.8, 보다 바람직하게는 pH 3.5 내지 6.8, 보다 더 바람직하게는 pH 3.5 내지 4.5, 가장 바람직하게는 pH 약 4.0 내지 4.5의 범위에 있다. 생리학적 pH는 바람직하게는 pH 4.0 내지 8.5, 보다 바람직하게는 pH 5.0 내지 8.5, 보다 더 바람직하게는 pH 6.0 내지 8.5의 범위이다.
- [0134] 본 발명의 조성물은 적합한 방부제를 포함할 수 있다. 적합한 방부제의 예는 페놀, m-크레졸, 벤질 알콜 및/또는 p-하이드록시벤조산 에스테르를 포함한다.
- [0135] 본 발명의 조성물은 적합한 완충제를 추가로 포함할 수 있다. 특히 pH 수준을 약 4.0 내지 8.5로 조절하는데 사용될 수 있는 완충 물질은, 예를 들면, 아세트산나트륨, 시트르산나트륨, 인산나트륨 등을 포함한다. 그렇지 않으면, 생리학적으로 허용되는 희석 산(전형적으로 HCl) 또는 알칼리(전형적으로 NaOH)가 상기 pH 수준을 조절하기에 적합하다. 상기 완충제 및 또한 상응하는 염의 바람직한 농도는 5 내지 250mM, 보다 바람직하게는 10 내지 100mM의 범위이다.
- [0136] 본 발명의 조성물은 아연 이온을 포함할 수 있다. 상기 아연 이온의 농도는 바람직하게는 0 μ g/ml 내지 500 μ g/ml, 보다 바람직하게는 5 μ g 내지 200 μ g/ml의 아연/ml이다.
- [0137] 본 발명의 조성물은 적합한 등장제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 예는 글리세롤, 텍스트로즈, 락토즈, 소르비톨, 만니톨, 글루코스, NaCl, 칼슘 화합물 또는 마그네슘 화합물(CaCl₂) 등을 포함한다. 글리세롤, 텍스트로즈, 락토즈, 소르비톨, 만니톨, 및 글루코스는 전형적으로 100 내지 250mM의 범위이고, NaCl은 최대 150mM의 농도이다.
- [0138] 본 발명의 조성물은 계면활성제를 추가로 포함할 수 있다. 계면활성제는 산성 인슐린 조성물의 안정성을 크게 증가시킬 수 있다. 계면활성제를 사용하면, 심지어, 온도 노출되는 수개월 동안 소수성 집합 핵(aggregation nuclei)에 대한 우수한 안정성을 보장하는 조성물을 제조할 수 있다.
- [0139] 상기 계면활성제는 바람직하게는 다가 알콜(예: 글리세롤 및 소르비톨)의 부분 및 지방산 에스테르 및 에테르, 및 폴리올로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 글리세롤 및 소르비톨의 부분 에스테르 및 지방산 에스테르는 스팬(Span)^R, 트윈(Tween)^R, Myrj^R, Brij^R, 및 크레모포르(Cremophor)^R로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 폴리올은 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴록사머, 폴리소르베이트, 플루로닉스 및 테트로닉스로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 계면활성제의 바람직한 농도는 5 내지 200 μ g/ml, 바람직하게는 5 내지 120 μ g/ml, 보다 바람직하게는 20 내지 75 μ g/ml의 범위이다.
- [0140] 본 발명의 조성물은, 예를 들면, 적어도 하나의 인슐린의 방출을 지연시키는 염과 같은 기타 첨가제를 추가로

포함할 수 있다.

- [0141] 본 발명의 한 가지 특히 바람직한 주제는 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ 사람 인슐린(인슐린 리스프로), B28Asp 사람 인슐린(인슐린 아스파르트), B29Lys(ϵ -테트라데카노일), desB30 사람 인슐린(인슐린 데테미르), 및 인슐린 글라르긴(Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)사람 인슐린)으로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 인슐린을 포함하고 AVE0010 및/또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염들을 포함하는 본 발명에 기술된 바와 같은 약제이다. 추가의 특히 바람직한 주제는 인슐린 글라르긴(Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)사람 인슐린) 및 AVE0010(des Pro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂) 및/또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염들을 포함하는 본 발명에 기술된 바와 같은 약제이다. 이들 특히 바람직한 약제의 조성물은 바람직하게는 산성의 pH 1 내지 6.8, 보다 바람직하게는 pH 3.5 내지 6.8, 보다 더 바람직하게는 pH 3.5 내지 5.0, 가장 바람직하게는 pH 약 4.0 내지 4.5이다. 또한, 이들 특히 바람직한 약제들의 조성물은 본 발명에 기술된 바와 같은 계면활성제를 포함할 수 있다.
- [0142] 본 발명의 추가의 주제는 인슐린 글라르긴(Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)사람 인슐린) 및 AVE0010(des Pro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂) 및/또는 이의 약리학적으로 허용되는 염의 병용물이다.
- [0143] 본 발명은 본 발명에 기술된 바와 같은 본 발명의 키트 또는 약제로 환자를 치료하는 방법을 추가로 제공한다.
- [0144] 환자를 치료하기 위한 본 발명의 방법은 적어도 하나의 인슐린 및 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 포함하는 본 발명의 약제를 투여함을 포함하고, 상기 약제는 인슐린 및 GLP-1 효능제를 각각 소정량으로 함유하고, 상기 약제는 환자의 개별적인 요구에 맞춘 용량으로 투여될 수 있도록 하는 방식으로 제형화되고/되거나 배합된다.
- [0145] 보다 특히, 상기 방법은, 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물과, 임의로, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물을 포함하는 약제를 투여하는 단계를 포함하고, 상기 각각의 조성물은 적어도 하나의 인슐린 및 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 포함하고, 상기 각각의 조성물은, 상기 조성물의 총 중량에 대해, 적어도 하나의 인슐린 및/또는 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 상이한 중량 비율로 포함하고, 상기 방법은
- [0146] (a) 투여되는 적어도 하나의 인슐린의 용량을 선택하는 단계,
- [0147] (b) 투여되는 적어도 하나의 GLP-1 효능제의 용량을 선택하는 단계,
- [0148] (c) 단계 (a) 및 (b)로부터의 용량이 동일한 용적으로 존재하도록 하는 농도로 단계 (a) 및 (b)로부터의 용량을 포함하는 약제의, 제1 조성물, 제2 조성물 및, 사용되는 경우, 적어도 하나의 추가의 조성물로부터의 조성물을 선택하는 단계 및
- [0149] (d) 단계 (a) 및 (b)로부터의 용량에 상응하는 양을 결정하고 투여하는 단계를 포함한다.
- [0150] 단계 (a) 및/또는 (b)에 따르는 용량은 환자의 개별적인 요구에 따라 결정된다.
- [0151] 본 발명의 치료 방법의 단계(c)는 표를 기준으로 하여 수행될 수 있다. 이러한 표는 본 발명의 약제의 일부(part)일 수 있다. 실시예 11은 본 발명의 표의 하나의 예를 포함한다.
- [0152] 환자의 치료 방법은 보다 특히 약제를 투여함을 포함할 수 있으며, 상기 약제는 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물과, 임의로, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물을 포함하고, 상기 제1 약제학적 조성물은 적어도 하나의 제1 활성 화합물을 포함하고, 상기 제2 약제학적 조성물은 적어도 하나의 제1 활성 화합물 및 적어도 하나의 제2 활성 화합물을 포함하고, 상기 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물은 적어도 하나의 제1 활성 화합물 및 적어도 하나의 추가의 활성 화합물을 포함하고, 상기 방법은
- [0153] (i) 투여될 적어도 하나의 제1 활성 화합물의 용량을 선택하고, 제1 조성물, 제2 조성물 및, 사용되는 경우, 적어도 하나의 추가의 조성물의 총량을 결정하여, 상기 적어도 하나의 제1 활성 화합물의 선택된 용량이 상기 총량으로 존재하도록 하는 단계,
- [0154] (ii) 투여될 적어도 하나의 제2 활성 화합물의 용량을 선택하고, 제2 조성물의 양을 결정하여, 상기 적어도 하나의 제2 활성 화합물의 선택된 용량이 상기 제2 조성물의 양으로 존재하도록 하는 단계,
- [0155] (iii) 경우에 따라, 투여될 적어도 하나의 추가의 활성 화합물의 용량을 선택하고, 적어도 하나의 추가의 조성물의 양을 결정하여, 상기 적어도 하나의 추가의 활성 화합물의 선택된 용량이 상기 적어도 하나의 추가의 조성물의 양으로 존재하도록 하는 단계,

- [0156] (iv) 상기 제1 조성물의 양을 상기 환자에게 투여하는 단계(상기 투여된 양은 단계(i)에 따르는 총량으로부터 단계(ii)에 따르는 제2 조성물의 양을 빼고, 경우에 따라, 단계(iii)에 따르는 적어도 하나의 추가의 조성물의 양을 뺀 양에 상응한다) 및
- [0157] (v) 단계(ii)에서 결정된 제2 조성물의 양 및, 경우에 따라, 단계(iii)에서 결정된 적어도 하나의 추가의 조성물의 양을 상기 환자에게 투여하는 단계
- [0158] 를 포함한다.
- [0159] 제1 활성 화합물은 인슐린일 수 있으며, 제2 활성 화합물은 GLP-1 효능제일 수 있다. 따라서, 환자의 치료 방법은 보다 특히 약제를 투여함을 포함할 수 있으며, 상기 약제는 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물과, 임의로, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물을 포함하고, 상기 제1 약제학적 조성물은 적어도 하나의 인슐린을 포함하고, 상기 제2 약제학적 조성물은 적어도 하나의 인슐린 및 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 포함하고, 상기 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물은 적어도 하나의 인슐린 및 적어도 하나의 추가의 활성 화합물을 포함하고, 상기 방법은
- [0160] (i) 투여되는 적어도 하나의 인슐린의 용량을 선택하고, 제1 조성물, 제2 조성물 및, 사용되는 경우, 적어도 하나의 추가의 조성물의 총량을 결정하여, 상기 적어도 하나의 인슐린의 선택된 용량이 상기 총량으로 존재하도록 하는 단계,
- [0161] (ii) 투여되는 적어도 하나의 GLP-1 효능제의 용량을 선택하고, 제2 조성물의 양을 결정하여, 상기 적어도 하나의 GLP-1 효능제의 선택된 용량이 상기 제2 조성물의 양으로 존재하도록 하는 단계,
- [0162] (iii) 경우에 따라, 투여될 적어도 하나의 추가의 활성 화합물의 용량을 선택하고, 적어도 하나의 추가의 조성물의 양을 결정하여, 상기 적어도 하나의 추가의 활성 화합물의 선택된 용량이 상기 적어도 하나의 추가의 조성물의 양으로 존재하도록 하는 단계,
- [0163] (iv) 제1 조성물의 양을 상기 환자에게 투여하는 단계(상기 투여된 양은 단계(i)에 따르는 총량으로부터 단계(ii)에 따르는 제2 조성물의 양을 빼고, 경우에 따라, 단계(iii)에 따르는 적어도 하나의 추가의 조성물의 양을 뺀 양에 상응한다) 및
- [0164] (v) 단계(ii)에서 결정된 제2 조성물의 양 및, 경우에 따라, 단계(iii)에서 결정된 적어도 하나의 추가의 조성물의 양을 상기 환자에게 투여하는 단계
- [0165] 를 포함한다.
- [0166] 제1 활성 화합물은 GLP-1 효능제일 수 있으며, 제2 활성 화합물은 인슐린일 수 있다. 따라서, 환자의 치료 방법은 보다 특히 약제를 투여함을 포함할 수 있으며, 상기 약제는 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물과, 임의로, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물을 포함하고, 상기 제1 약제학적 조성물은 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 포함하고, 상기 제2 약제학적 조성물은 적어도 하나의 GLP-1 효능제 및 적어도 하나의 인슐린을 포함하고, 상기 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물은 적어도 하나의 GLP-1 효능제 및 적어도 하나의 추가의 활성 화합물을 포함하고, 상기 방법은
- [0167] (i) 투여되는 적어도 하나의 GLP-1 효능제의 용량을 선택하고, 제1 조성물, 제2 조성물 및, 사용되는 경우, 적어도 하나의 추가의 조성물의 총량을 결정하여, 상기 적어도 하나의 GLP-1 효능제의 선택된 용량이 상기 총량으로 존재하도록 하는 단계,
- [0168] (ii) 투여되는 적어도 하나의 인슐린의 용량을 선택하고, 제2 조성물의 양을 결정하여, 상기 적어도 하나의 인슐린의 선택된 용량이 상기 제2 조성물의 양으로 존재하도록 하는 단계,
- [0169] (iii) 경우에 따라, 투여될 적어도 하나의 추가의 활성 화합물의 용량을 선택하고, 적어도 하나의 추가의 조성물의 양을 결정하여, 상기 적어도 하나의 추가의 활성 화합물의 선택된 용량이 상기 적어도 하나의 추가의 조성물의 양으로 존재하도록 하는 단계,
- [0170] (iv) 제1 조성물의 양을 상기 환자에게 투여하는 단계(상기 투여된 양은 단계(i)에 따르는 총량으로부터 단계(ii)에 따르는 제2 조성물의 양을 빼고, 경우에 따라, 단계(iii)에 따르는 적어도 하나의 추가의 조성물의 양을 뺀 양에 상응한다) 및
- [0171] (v) 단계(ii)에서 결정된 제2 조성물의 양 및, 경우에 따라, 단계(iii)에서 결정된 적어도 하나의 추가의 조성

물의 양을 상기 환자에게 투여하는 단계

를 포함한다.

단계 (i), (ii) 및/또는 (iii)는 적어도 하나의 표를 기준으로 하여 수행될 수 있으며, 이는 상기 약제의 일부일 수 있다. 단계 (i), (ii) 및 (iii) 각각의 경우에 대해 서로 독립적으로 표가 제공될 수 있다.

본 발명의 치료 방법은 보다 특히 당뇨병, 보다 특히 1형 및 2형 당뇨병을 앓는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 상기 방법은, 글루코스 내성을 개선시키고/시키거나 저혈당증을 예방하고/하거나 췌장 β 세포의 기능 상실을 예방하고/하거나 체중을 감소시키고/시키거나 체중 증가를 예방하기 위해, 공복, 식후 및/또는 흡수후 혈중 글루코스 농도를 조절하는 데 사용된다.

본 발명은, 약제가 인슐린 및 GLP-1 효능제를 각각 소정량으로 함유하고, 환자의 개별적인 요구에 맞춘 용량으로 투여될 수 있도록 제형화 및/또는 배합하는 단계를 포함하는, 본 발명의 약제의 제조방법을 추가로 제공한다. 상기 제조방법에서, 상기 약제는 바람직하게는, 당해 기술된 본 발명의 약제 중의 하나가, 예를 들면, 본 발명의 약제로서 수득될 수 있도록 제형화 및 배합되고, 상기 약제는 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물과, 임의로, 적어도 하나의 추가의 약제학적 조성물을 포함하고, 각각의 조성물은 적어도 하나의 인슐린과 적어도 하나의 GLP-1 효능제를 포함하고, 각각의 조성물은 상기 적어도 하나의 인슐린 및/또는 적어도 하나의 GLP-1 효능제를, 상기 조성물의 총 중량에 대해, 상이한 중량 비율로 포함한다.

본 발명은 하기 도면 및 하기 실시예에 의해 설명되지만, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하지는 않는다.

도면의 간단한 설명

도 1: 경구 글루코스 내성 시험에 대한 연구 설계.

도 2: 개에서의 OGTT: 위약에 대한 인슐린 글라르긴의 효과.

도 3: 개에서의 OGTT: 위약에 대한 AVE0010의 효과.

도 4: 개에서의 OGTT: 혈중 글루코스 농도에 대한 AVE0010/인슐린 글라르긴 병용물의 효과.

도 5: 개에서의 OGTT: 혈장 인슐린 및 c-펩티드 농도에 대한 AVE0010/인슐린 글라르긴 병용물의 효과.

도 6: 개에서의 OGTT: 병용된 제형 중의 인슐린 글라르긴에 대한 상이한 비율을 갖는 AVE0010의 용량 저하의 효과.

도 7: 당뇨병성 db/db 마우스에서의 혈중 글루코스에 대한 AVE0010/인슐린 글라르긴 병용물의 효과.

도 8: 당뇨병성 db/db 마우스에서의 경구용 글루코스 내성 시험에서 AVE0010/인슐린 글라르긴 병용물의 효과.

도 9: 시험관내 시토킨- 및 지방독성-유도된 β -세포의 아포토시스에 대한 AVE0010/인슐린 글라르긴 병용물의 효과.

도 10: "3 펜 커버 올" 시스템.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예

실시예 1

모델: 건강한 개에서의 경구용 글루코스 내성 시험(Oral glucose tolerance test: OGTT): 2개의 개별적인 활성 화합물들을 갖는 인슐린 글라르긴/AVE0010 병용물의 비교.

동물

• 수컷 정상혈당 비글(beagle)

• 체중: 약 15kg

• 그룹당 수: n = 6

연구 설계(도 1 참조)

- [0186] · 시점 0에서 위약 또는 시험 제형의 개별적인 피하 주사
- [0187] · 시점 30분 및 5시간에서 글루코스 2g/체중 1kg에서 글루코스의 2회 경구 투여
- [0188] · 혈액 샘플을 수집하여 혈중 글루코스, 혈장 인슐린, 및 c-펩티드를 측정한다.
- [0189] 그룹 분할(n = 6)
- [0190] · 위약(API가 없는 란투스 위약 제형)
- [0191] · 인슐린 글라르긴(0.3IU/kg s.c., 1.8nmol/kg에 등가량). 인슐린 글라르진은 Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) 사람 인슐린이다.
- [0192] · AVE0010(란투스 위약 제형으로 10 μ g/kg s.c., 2nmol/kg에 등가량). AVE0010은 des Pro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂이다.
- [0193] · AVE0010/인슐린 글라르긴 병용물(10 μ g/kg AVE0010/0.3IU/kg 인슐린 글라르긴 s.c.)
- [0194] 실시예 2
- [0195] 개에서의 OGTT: 위약에 대한 인슐린 글라르긴의 효과
- [0196] 상기 실험은 실시예 1에 기술된 프로토콜에 따라 수행되었다.
- [0197] · 반복된 OGTT(2g/kg p.o.)
- [0198] · 수컷 비글, n = 6
- [0199] · 평균값 \pm 표준 오차(SEM)
- [0200] · 위약 = 란투스 위약
- [0201] · 인슐린 글라르긴(0.3U/kg s.c.)
- [0202] 결과: 상기 데이터는 도 2에 제시하였다. 인슐린 글라르긴 용량의 단일 투여는 OGTT-유도된 혈중 글루코스의 증가를 예방하지 못한다. 인슐린 글라르긴은 흡수후 단계에서 예측되는 혈중 글루코스 농도의 지연된 감소를 강화시킨다.
- [0203] 실시예 3
- [0204] 개에서의 OGTT: 위약에 대한 AVE0010의 효과
- [0205] 상기 실험은 실시예 1에 기술된 프로토콜에 따라 수행되었다.
- [0206] · 반복된 OGTT(2g/kg p.o.)
- [0207] · 수컷 비글, n = 6
- [0208] · 평균값 \pm 표준 오차
- [0209] · 위약 = 란투스 위약
- [0210] · AVE0010(10 μ g/kg s.c.)
- [0211] 결과: 상기 데이터는 도 3에 제시하였다. AVE0010은 OGTT-유도된 식후 혈중 글루코스의 증가를 거의 완전히 예방한다. 흡수후 단계에서의 글루코스 농도에 대해서는 어떠한 영향도 없다. 당해 실시예는 OGTT-유도된 식후 혈중 글루코스의 증가에 미치는 AVE0010의 효과가 흡수후 단계에서 인슐린 글라르긴의 혈당 저하 효과에 보완적임을 보여준다.
- [0212] 실시예 4
- [0213] 개에서의 OGTT: 혈중 글루코스 수준에 대한 AVE0010/인슐린 글라르긴 병용물의 효과
- [0214] 상기 실험은 실시예 1에 기술된 프로토콜에 따라 수행되었다.
- [0215] · 반복된 OGTT(2g/kg p.o.)

- [0216] · 수컷 비글, n = 6
- [0217] · 평균값 ± 표준 오차
- [0218] · 위약 = 란투스 위약
- [0219] · AVE0010(10 μ g/kg s.c.)
- [0220] · 인슐린 글라르긴(0.3U/kg s.c.)
- [0221] · AVE+Lan(하나의 제형으로 10 μ g/kg의 AVE0010 및 0.3U/kg의 인슐린 글라르긴의 프리믹스(premix))
- [0222] 결과: 상기 데이타는 도 4에 제시하였다. 상기 병용물은 식후 글루코스 증가에 대해 AVE0010과 동일한 작용을 한다(실시예 3 참조). 흡수후 상태에서 인슐린 글라르긴의 저혈당 효과가 마찬가지로 존재하지만 약화된다(실시예 2 참조). 이는 인슐린 글라르긴과 AVE0010의 상승적 효과이며, 이는 AVE0010 단독은 글루코스 수준에 어떠한 영향도 미치지 못하고(이때 글루코스 농도는 글루코스 투여 후 다시 떨어진다) 인슐린 글라르긴 자체는 식후 글루코스 수준에 어떠한 영향도 미치지 못하기 때문이다.
- [0223] 실시예 5
- [0224] 개에서의 OGTT: 혈장 인슐린 및 c-펩티드 수준에 대한 AVE0010/인슐린 글라르긴 병용물의 효과
- [0225] 상기 실험은 실시예 1에 기술된 프로토콜에 따라 수행되었다.
- [0226] · 반복된 OGTT(2g/kg p.o.)
- [0227] · 수컷 비글, n = 6
- [0228] · 평균값 ± 표준 오차
- [0229] · 위약 = 란투스 위약
- [0230] · AVE0010(10 μ g/kg s.c.)
- [0231] · 인슐린 글라르긴(0.3U/kg s.c.)
- [0232] · AVE+Lan(하나의 제형으로 10 μ g/kg의 AVE0010 및 0.3U/kg의 인슐린 글라르긴의 프리믹스)
- [0233] 상기 c-펩티드는 프로인슐린이 인슐린으로 전환하는 동안 방출되고, 췌장 β -세포에 의해 인슐린 분비에 대한 표지(marker)로서 작용한다. 글루코스 부하 시험에서, 상기 c-펩티드는 췌장의 반응 용량을 측정하기 위해 사용될 수 있다.
- [0234] 결과: 상기 데이타는 도 5a 및 도 5b에 제시하였다. 상기 병용물 그룹에서, 식후 인슐린 감소에 이어서, 흡수후 인슐린 글라르긴 농도가 증가한다. 상기 병용물에 대한 c-펩티드 수준은 식후 단계 동안 AVE0010의 인슐린 곡선에 상응하고, 흡수후 단계 동안 인슐린 글라르긴의 인슐린 곡선에 상응한다.
- [0235] 실시예 6
- [0236] 개에서의 OGTT: 상기 병용된 제형에서 인슐린 글라르긴에 대해 비율이 상이한 AVE0010의 용량 저하의 효과
- [0237] 상기 실험은 실시예 1에 기술된 프로토콜에 따라 수행되었다.
- [0238] · 반복된 OGTT(2g/kg p.o.)
- [0239] · 수컷 비글, n = 11/6/6/6
- [0240] · 평균값 ± 표준 오차
- [0241] · 대조군 = 란투스 위약
- [0242] · AVE+Lan(하나의 제형으로 0.15 내지 1.0 μ g/kg의 AVE0010과, 0.3U/kg의 인슐린 글라르긴의 프리믹스). 실시예 2 내지 5에서, AVE0010 10 μ g/kg의 농도가 사용되었다.
- [0243] 결과: 상기 데이타는 도 6에 제시하였다. AVE0010 용량이 10 μ g/kg(특히 실시예 4 참조)으로부터 1 μ g/kg으로(즉, 10 인자로서) 감소하고, AVE0010에 대한 인슐린 글라르긴의 비율이 증가하면, AVE0010과 인슐린 글라르긴과의 병용물의 상승적 활성화에 어떠한 영향도 미치지 않는다(특히 실시예 4 참조). 훨씬 더 낮은

AVE0010 용량에서만, 상기 병용물의 효과가 인슐린 글라르긴 단독의 효과에 근접한다(특히, 도 2 참조). 그러므로, 상기 AVE0010 용량은 상기 상승적 효과를 잃지 않으면서 적어도 한 자리 수(one order of magnitude) 이내에서(즉, 적어도 10의 인자로서) 변할 수 있다.

[0244] 실시예 7

[0245] 모델: 당뇨병성 인슐린 내성 db/db 마우스: 2개의 개별적인 활성 화합물들을 갖는 인슐린 글라르긴/AVE0010 병용물의 비교.

[0246] 동물

[0247] · 암컷 db/db 마우스

[0248] · 연령: 10 내지 11주

[0249] · 그룹당 수: n = 10

[0250] 연구 설계

[0251] · 위약 또는 시험 제형의 개별적인 피하 주사

[0252] · 혈액 샘플을 수집하여 혈중 글루코스 측정.

[0253] 그룹 분할

[0254] · 위약(API가 없는 란투스 위약 제형)

[0255] · AVE0010(10 μ g/kg s.c.)

[0256] · 인슐린 글라르긴(5IU/kg s.c.)

[0257] · AVE0010/인슐린 글라르긴 병용물(10 μ g/kg의 AVE0010 + 5IU/kg의 인슐린 글라르긴의 프리믹스 s.c.)

[0258] 실시예 8

[0259] 당뇨병성 db/db 마우스의 혈중 글루코스에 대한 AVE0010/인슐린 글라르긴 병용물의 효과

[0260] 상기 실험은 실시예 7에 기술된 프로토콜에 따라 수행되었다.

[0261] · 암컷 db/db 마우스, 10주

[0262] · n = 10, 평균값 \pm 표준 오차

[0263] · 비히클 = 란투스 위약

[0264] · AVE0010(10 μ g/kg s.c.)

[0265] · 란투스(5U/kg s.c.)

[0266] · AVE0010/인슐린 글라르긴(= 하나의 제형으로 10 μ g/kg의 AVE0010 및 5U/kg의 인슐린 글라르긴의 프리믹스)

[0267] 결과: 상기 데이터는 도 7에 제시하였다. 당뇨병성 db/db 마우스에서, AVE0010/인슐린 글라르긴 병용물은 상기 2개의 개별적인 활성 화합물들에 비해 혈중 글루코스 농도를 보다 신속하고 보다 현저하게 감소시킨다. 결과적으로, 상기 병용물은 당뇨병성 db/db 마우스가 상기 2개의 활성 화합물 중의 어느 하나를 단독으로 사용하는 경우에 비해 정상혈당에 보다 근접하게 한다.

[0268] 실시예 9

[0269] 당뇨병성 db/db 마우스의 경구 글루코스 내성 시험에서 AVE0010/인슐린 글라르긴 병용물의 효과

[0270] 상기 실험은 실시예 7에 기술된 프로토콜에 따라 수행되었다. 추가로, OGTT(30분에 2g/kg p.o.)가 수행되었다.

[0271] · 암컷 db/db 마우스, 11주

[0272] · n = 10, 평균값 \pm 표준 오차

[0273] · 대조군 = 란투스 위약

- [0274] · AVE0010($10\mu\text{g/kg}$ s.c.)
- [0275] · 인슐린 글라르긴(5U/kg s.c.)
- [0276] · AVE0010/인슐린 글라르긴(= 하나의 제형으로 $10\mu\text{g/kg}$ 의 AVE0010 및 5U/kg 의 인슐린 글라르긴의 프리믹스)
- [0277] 결과: 상기 데이터는 도 8에 제시하였다. 상기 AVE0010/인슐린 글라르긴 병용물은 글루코스 내성을 현저하게 개선시키고 흡수후 글루코스 수준을 낮춘다.
- [0278] 실시예 10
- [0279] 시험관내 시토킨- 및 지방독성-유도된 β -세포 아포토시스에 대한 AVE0010/인슐린 글라르긴 병용물의 효과
- [0280] · 인슐린종 세포주 INS-1, 래트
- [0281] · 5시간 동안 시험 화합물을 사용하여 배양
- [0282] · 22시간 동안 시토킨 혼합물(1ng/mL IFN- γ + 4ng/mL IL- 1β)을 사용한 추가 배양 또는
- [0283] · 18시간 동안 0.5mM 의 FFA(팔미테이트: BSA 3:1)를 사용한 추가 배양
- [0284] 상기 아포토시스에 대해 사용되는 척도는 카스파제-3 활성, 및 세포핵의 단편화이며, 이들은 아포토시스와 상호 관련된다.
- [0285] 결과: 상기 데이터는 도 9에 제시되어 있다. AVE0010 또는 인슐린 글라르긴(글라르긴, Glar) 단독은 상기 아포토시스를 약 40 내지 50%까지 예방한다. 상기 AVE0010 및 인슐린 글라르긴 병용물은 아포토시스는 훨씬 더 잘 예방한다. 이러한 상승적 효과를 기준으로 하여, 상기 병용물은 시토킨- 및 지방독성-유도된 아포토시스에 대한 보호를 증대시킨다.
- [0286] 실시예 11
- [0287] "3 펜 커버 올" 시스템(도 10)
- [0288] · 3가지 상이한 소정 비율을 갖는 3개의 프리믹스 펜:
- [0289] - 혼합물 A: 100U의 인슐린 글라르긴 + $66.66\mu\text{g}$ 의 AVE0010/mL
- [0290] - 혼합물 B: 100U의 인슐린 글라르긴 + $40\mu\text{g}$ 의 AVE0010/mL
- [0291] - 혼합물 C: 100U의 인슐린 글라르긴 + $25\mu\text{g}$ 의 AVE0010/mL
- [0292] · 상기 3개의 프리믹스 펜의 사용: 하나의 예를 나타내는 도 10의 표는 인슐린 글라르긴의 용량당 15 내지 80U 및 10 내지 $20\mu\text{g}$ 의 AVE0010의 치료학적 범위로부터 출발한다. 특정 환자의 경우, 투여될 인슐린 글라르긴의 용량은 특정되거나 미리 결정된다. 상기 소정의 용량은 왼쪽 컬럼에서 찾는다. 컬럼 혼합물 A - 혼합물 C가 상응하는 AVE0010 용량을 10 내지 $20\mu\text{g}$ 의 범위로 특정하는 경우, 상응하는 혼합물이 선택되고, 투약되고, 투여된다. 상기 범위는 증첩된다: 예를 들면, 26 내지 30U의 인슐린 글라르긴이 요구되는 경우, (보다 높은 용량의 AVE0010을 갖는) 혼합물 A 또는 혼합물 B를 선택할 수 있다. 이는 혼합물 B 및 C에 동일하게 적용된다. 예를 들면, 50U의 인슐린 용량이 의도되는 경우, 0.5mL 의 혼합물 B 또는 혼합물 C가 투약될 수 있다. 이러한 용량은 $20\mu\text{g}$ (혼합물 B) 또는 $12.5\mu\text{g}$ (혼합물 C)의 AVE0010을 함유한다.
- [0293] · 결론: 가능한 AVE0010 효과가 10 내지 $15\mu\text{g}$ 에서 수득되고 치료학적 효과가 15 내지 $22\mu\text{g}$ 에서 수득된다는 가정하에, 15 내지 80U의 인슐린 글라르긴 용량을 받는 거의 모든 환자는 또한, 이들이 세 가지 상이한 인슐린 글라르긴: AVE0010 비(혼합물 A, B 또는 C)를 함유하는 3개의 프리믹스 펜 중의 하나를 사용하는 경우, 10 내지 $20\mu\text{g}$ 의 AVE0010의 치료학적 용량을 얻을 수 있다. 상승적 효과가 있는 인슐린 글라르긴 대 AVE0010의 가능한 비율(실시예 6 참조)의 넓은 범위를 기준으로 하여, 상기 펜에서의 비율이, 인슐린 글라르긴의 각각의 용량에 대해 적어도 하나의 펜에서 상승적 용량의 AVE0010이 존재하도록 조정될 수 있다.
- [0294] 실시예 12
- [0295] 당해 실시예는, 둘 이상의 조성물이 병용되는 경우, 상기 활성 화합물들이 둘 다 임의의 목적하는 양으로 서로에 대해 임의의 목적하는 비율로 투여될 수 있도록 하는 방식으로, 둘 이상의 활성 화합물의 병용물이 제형화될 수 있는 방법을 제시한다. 본원에서는 상기 활성 화합물 중의 적어도 하나가 상기 병용의 결과로서(예를 들면, 투여 직전의 혼합을 통해) 희석되지 않아야 한다는 것이 고려된다.

- [0296] 당해 실시예에서, 지정된 명칭 "활성제 A" 및 "활성제 B"는 임의의 목적하는 활성 화합물을 나타낸다. 특히, 활성제 A는 인슐린이고, 활성제 B는 GLP-1 효능제이다. 활성제 A는 또한 GLP-1일 수 있고, 활성제 B는 또한 인슐린일 수 있다.
- [0297] 1. 비교 실시예
- [0298] 활성제 A(예: 인슐린) 및 활성제 B(예: GLP-1 효능제)를 사용한 병용 요법의 경우, 활성제 A를 a mg/ml의 농도로 갖는 조성물을 갖는 용기 1과 활성제 B를 b mg/ml의 농도로 갖는 조성물을 갖는 용기 2가 제공된다.
- [0299] 상기 두 활성제의 병용물을 투여하기 위해, 용기 1로부터의 용적 V_1 ml 및 용기 2로부터의 용적 V_2 ml를 혼합한다.
- [0300] 상기 두 활성제를 투약하기 위해, 소정 농도 a 및 b에서, 투여될 용적 V_1 및 V_2 를 투여될 활성제 A 및 B의 양에 따라 선택한다. 상기 두 활성제의 용적 V_1 및 V_2 는 다음과 같이 활성제의 양을 기준으로 하여 결정된다:
- [0301] 활성제 A의 양: $V_1 \cdot a$ mg
- [0302] 활성제 B의 양: $V_2 \cdot b$ mg
- [0303] 상기 두 조성물의 혼합물에서 활성제 A 및 활성제 B의 농도는 다음과 같이 결정된다:
- [0304] 활성제 A: $x \text{ mg/mL} = V_1 \cdot a / (V_1 + V_2)$
- [0305] 활성제 B: $y \text{ mg/mL} = V_2 \cdot b / (V_1 + V_2)$
- [0306] $V_1 + V_2$ 는 투여된 총 용적이다. 이는 상기 두 활성제가 서로 희석됨을 의미한다. 그러므로, 이러한 시스템에서, 예를 들면, 활성제 B의 양이 가변적인 경우 활성제 A(예: 인슐린)의 농도를 소정의 수준으로 유지시킬 수 없다.
- [0307] 2. 본 발명의 실시예
- [0308] 당해 실시예에서, 활성제 A(예: 인슐린) 및 활성제 B(예: GLP-1 효능제)를 사용한 병용 요법의 경우, 활성제 A를 a mg/ml의 농도로 갖는 조성물을 갖는 용기 1과 활성제 A를 a mg/ml의 농도로 갖고 활성제 B를 b mg/ml의 농도로 갖는 조성물을 갖는 용기 2가 제공된다. 그러므로, 활성제 A의 농도는 상기 조성물 둘 다에서 동일하다.
- [0309] 상기 두 활성제의 병용물을 투여하기 위해, 용기 1로부터의 용적 V_3 ml 및 용기 2로부터의 용적 V_2 ml를 혼합한다.
- [0310] 상기 두 활성제를 투약하기 위해, 소정 농도 a 및 b에서, 투여될 용적 V_3 및 V_2 를 투여될 활성제 A 및 B의 양에 따라 선택한다. 상기 두 활성제의 용적 V_3 및 V_2 는 다음과 같이 활성제의 양을 기준으로 하여 결정된다:
- [0311] 활성제 A의 양: $(V_3 \cdot a + V_2 \cdot a)$ mg
- [0312] 활성제 B의 양: $V_2 \cdot b$ mg
- [0313] 상기 활성제 A 및 활성제 B의 농도는 다음과 같이 결정된다:
- [0314] 활성제 A: $a \text{ mg/mL} = (V_3 \cdot a + V_2 \cdot a) / (V_3 + V_2)$
- [0315] 활성제 B: $z \text{ mg/mL} = V_2 \cdot b / (V_3 + V_2)$
- [0316] $V_3 + V_2$ 는 투여된 총 용적이다. 상기 계산으로부터, 활성제 A의 농도는 항상 a mg/ml이다. 즉 어떠한 용적 비 V_3/V_2 가 투약되는지와는 상관 없이 일정함이 명백하다.
- [0317] 비교 실시예(상기 섹션 1 참조)를 본 발명의 실시예와 비교하면, 활성제 A와 활성제 B가 동일한 투약 양인 경우, 본 발명의 실시예에서 요구되는 총 용적이 더 적음이 명백하다.
- [0318] 활성제 A의 소정 용량(활성 화합물의 양)의 수치는 비교 실시예에서 $V_1 \cdot a$ mg이고 본 발명의 실시예에서 $(V_3 \cdot a$

+ $V_2 \cdot a$)mg이다.

[0319] 활성 화합물의 양이 상기 경우 둘 다에서 동일해야 하므로, 다음과 같다:

$$(V_3 \cdot a + V_2 \cdot a) = V_1 \cdot a$$

$$(V_3 + V_2) \cdot a = V_1 \cdot a$$

및 $V_3 + V_2 = V_1$

또는 $V_3 = V_1 - V_2$

[0320]

[0321] 여기서, 활성제 B가 투여되는 용적 V_2 는 상기 경우 둘 다에서 동일하다.

[0321]

[0322] 비교 실시예에서의 총 용적 = $V_1 + V_2$ 이고, 본 발명의 실시예에서의 총 용적 = $V_3 + V_2$ 이다. 상기 등식에 따르면, 본 발명의 실시예의 경우, $V_3 + V_2 = V_1 - V_2 + V_2 = V_1$ 인 경우이다.

[0322]

[0323] 용적 V_1 은 비교 실시예에서의 용적 $V_1 + V_2$ 보다 적다.

[0323]

[0324] 활성제 A 및 활성제 B를 갖는 조성물을 활성제 A를 갖는 조성물과 혼합한 결과로서, 활성제 B는 희석된다. 이러한 희석은 비교 실시예에서 활성제 B의 희석보다는 적다(즉, 농도 $b > \text{농도 } z > \text{농도 } y$):

$$b > z$$

$$b > V_2 \cdot b / (V_3 + V_2)$$

$$b > b \cdot V_2 / (V_3 + V_2), \text{ 여기서 } V_2 / (V_3 + V_2) < 1 \text{ 이고}$$

$$z > y$$

$$V_2 \cdot b / (V_3 + V_2) > V_2 \cdot b / (V_1 + V_2)$$

$$1 / (V_3 + V_2) > 1 / (V_1 + V_2)$$

$$1 / (V_1 - V_2 + V_2) > 1 / (V_1 + V_2)$$

$$1 / V_1 > 1 / (V_1 + V_2)$$

[0325]

[0326] 따라서, 활성제 A(예: 인슐린) 및 활성제 B(예: GLP-1 효능제)를 다양한 용량으로 투여하는 경우, 본 발명의 투약 시스템은 비교 시스템에 비해 세 가지 이점을 갖는다:

[0326]

[0327] · 활성제 A(예: 인슐린)의 농도가 소정의 수준으로 일정하게 유지될 수 있다.

[0327]

[0328] · 투여될 활성제 A 및 활성제 B의 용량이 동일한 경우, 투여될 총 용적이 더 작아진다.

[0328]

[0329] · 활성제 B(예: GLP-1 효능제)의 희석도가 비교 실험에 비해 적다. 따라서, 활성제 B의 농도는 소정 범위 내에서 보다 용이하게 유지될 수 있다.

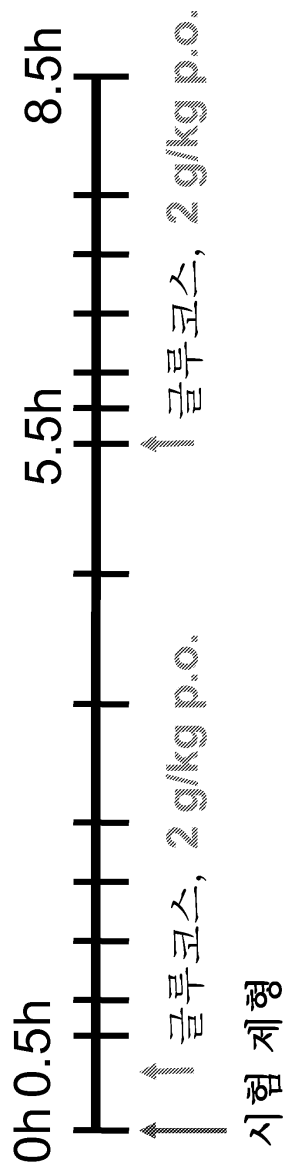
[0329]

[0330] 당해 실시예는 세 가지 이상의 활성 화합물을 갖는 약제로 용이하게 확장될 수 있으며, 제1 활성 화합물은 모든 조성물에 (바람직하게는 동일한 중량 비율로) 존재하고, 각각의 추가의 조성물 중에 적어도 하나의 추가의 활성 화합물이 존재한다. 제1 조성물은, 상기 제1 조성물 중의 상기 활성 화합물의 농도가 희석되지 않으면서, 각각의 추가의 조성물과 동일한 비율로 혼합될 수 있다.

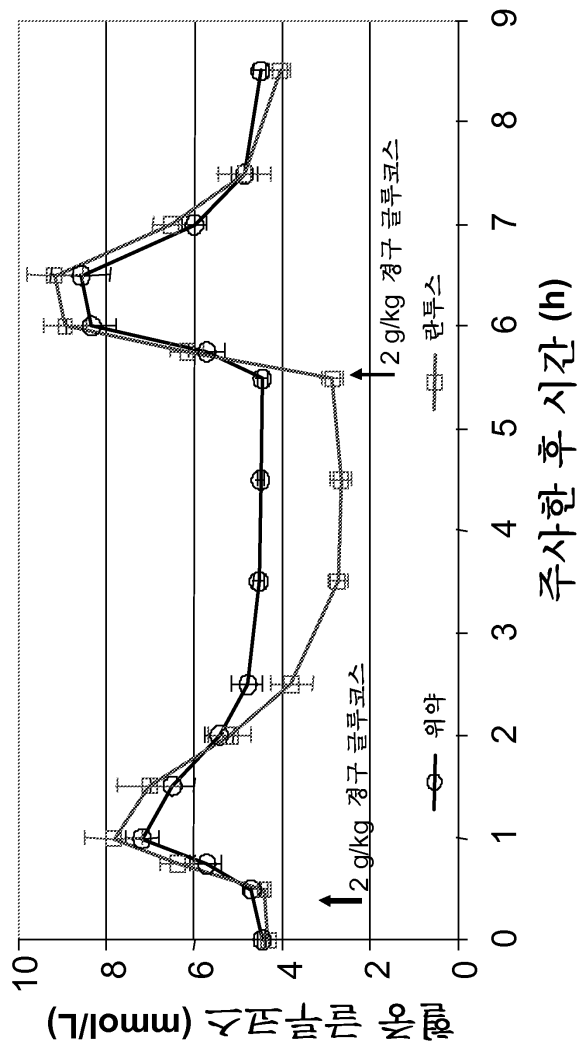
[0330]

도면

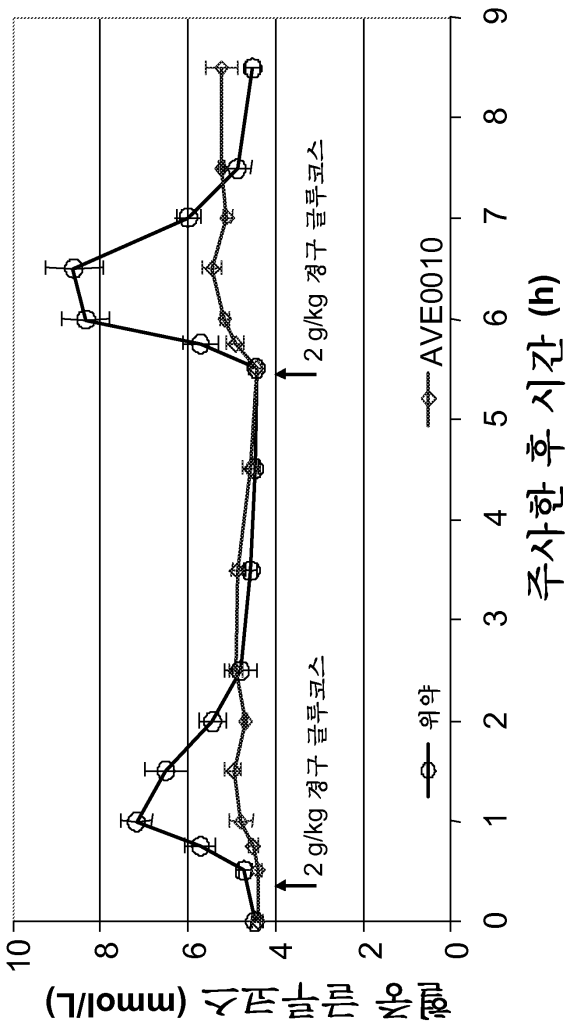
도면1



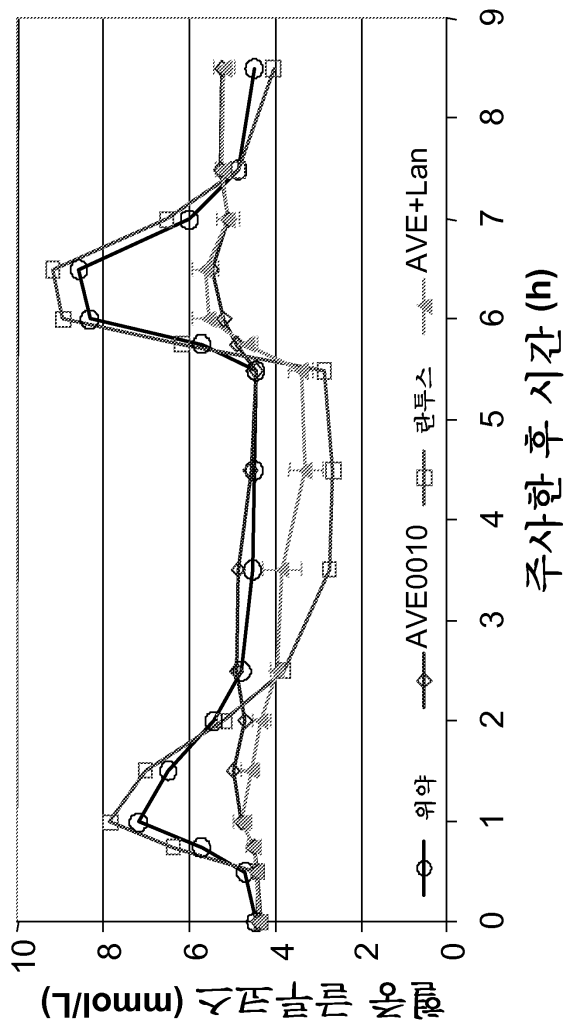
도면2



도면3

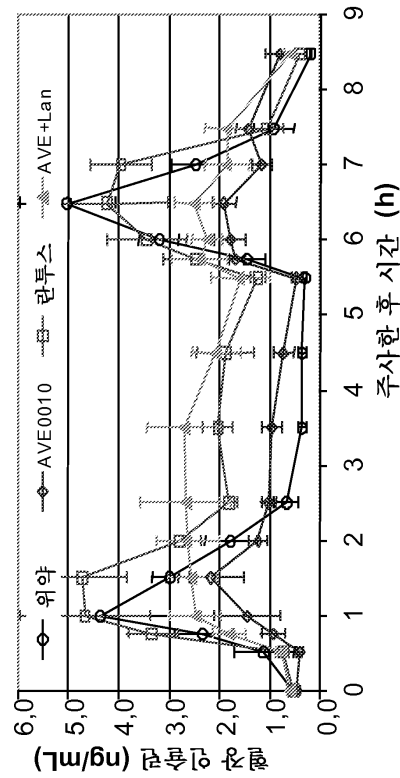


도면4

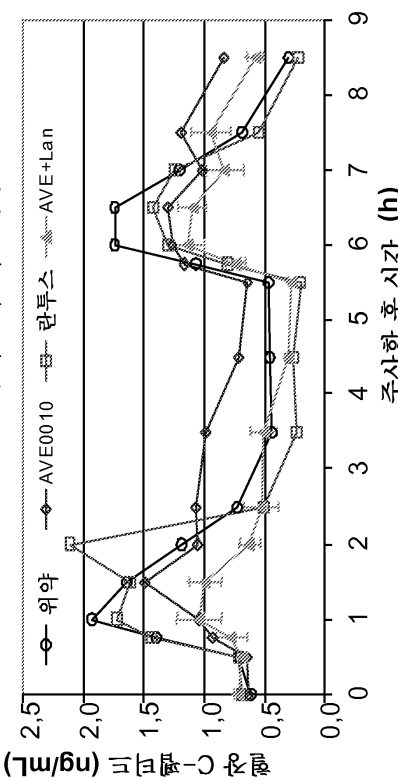


도면5

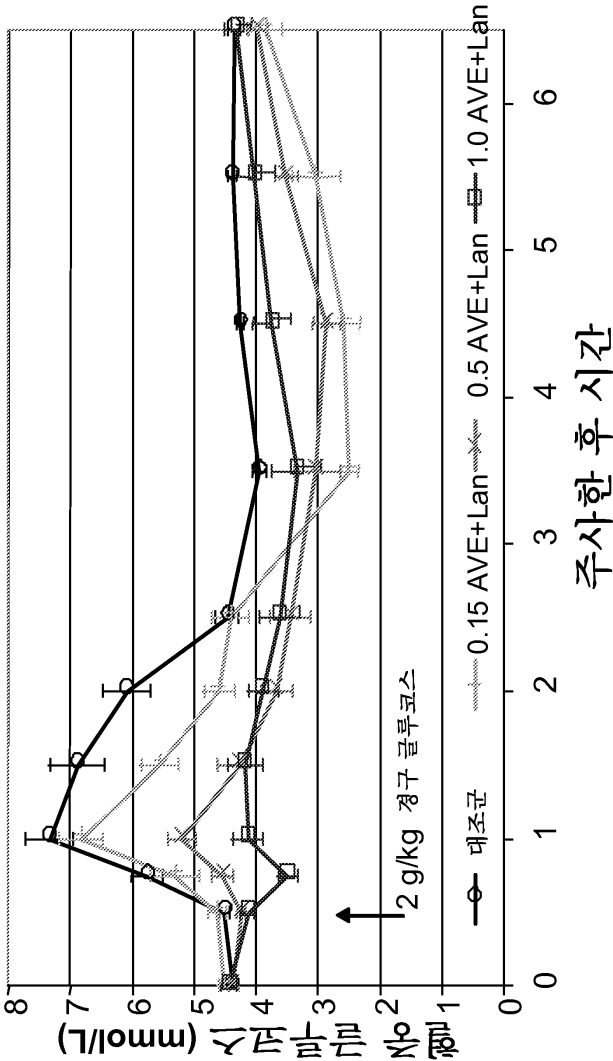
[도 5a]



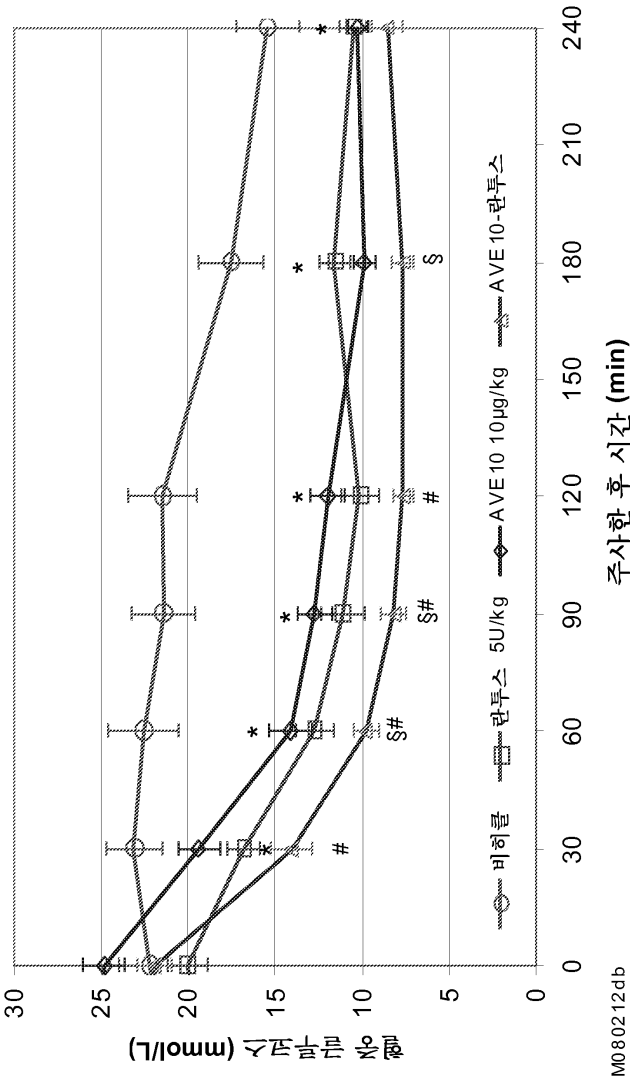
[도 5b]



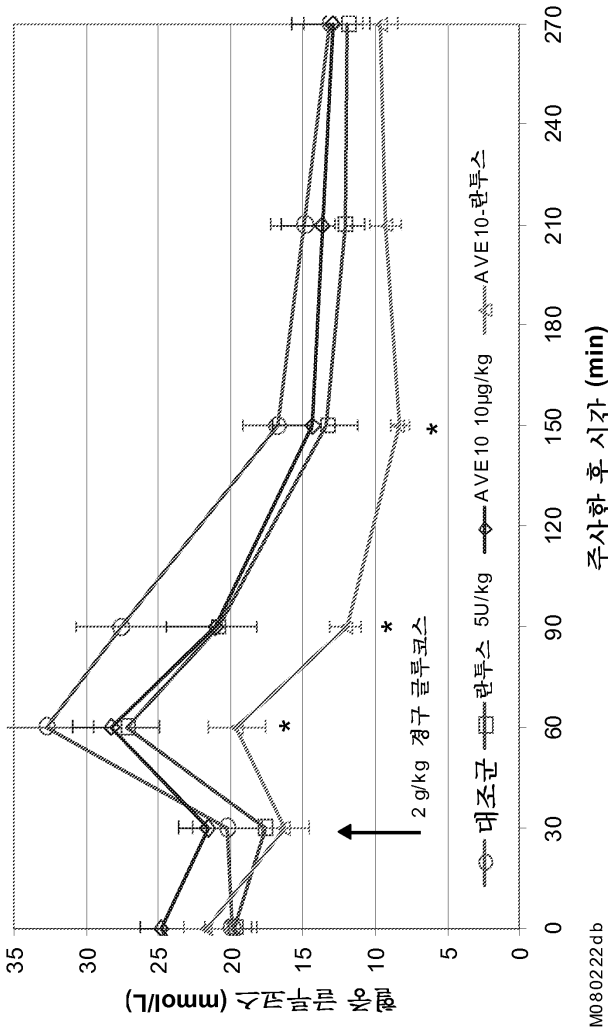
도면6



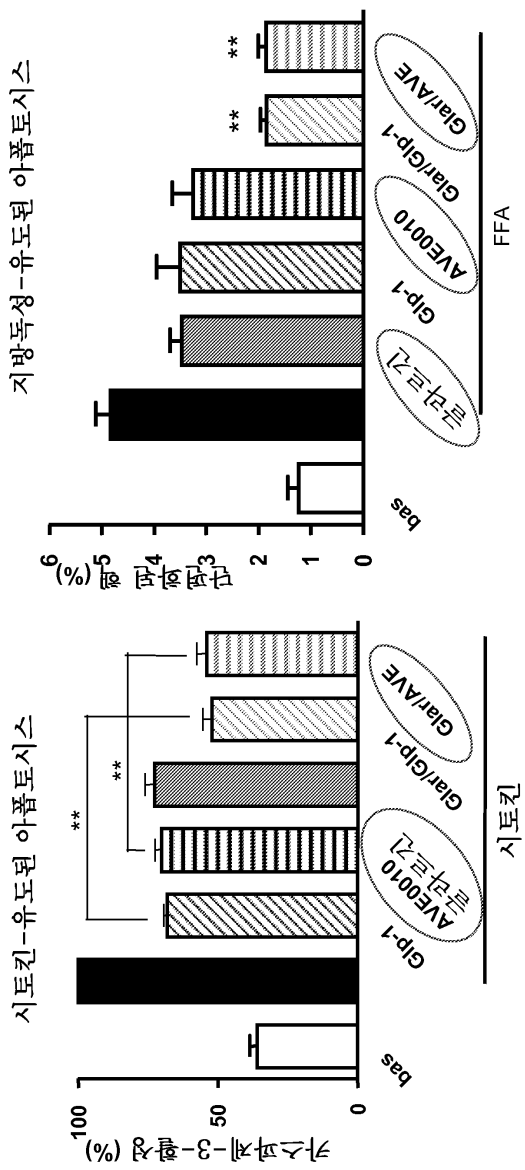
도면7



도면8



도면9



도면10

