



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202241492 A

(43) 公開日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 01 日

(21) 申請案號：110147096

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 16 日

(51) Int. Cl. :

*A61K38/26 (2006.01)**A61K47/02 (2006.01)**A61K47/10 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)*

(30) 優先權：2020/12/16

歐洲專利局

20214559.5

(71) 申請人：丹麥商西蘭製藥公司 (丹麥) ZEALAND PHARMA A/S (DK)

丹麥

(72) 發明人：維勒德森 傑斯帕 史柯德柏格 VILLADSEN, JESPER SKODBORG (DK)；吉罕

利瑟 GIEHM, LISE (DK)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 53 頁

(54) 名稱

G L P - 1 / G L P - 2 雙重促效劑之醫藥組合物

(57) 摘要

本發明係關於包含特殊防腐劑之醫藥組合物。

The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising particular preservatives.

【發明摘要】

【中文發明名稱】

GLP-1/GLP-2 雙重促效劑之醫藥組合物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF GLP-1/GLP-2 DUAL
AGONISTS

【中文】

本發明係關於包含特殊防腐劑之醫藥組合物。

【英文】

The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising particular preservatives.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

GLP-1/GLP-2雙重促效劑之醫藥組合物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF GLP-1/GLP-2 DUAL
AGONISTS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於包含特殊防腐劑之醫藥組合物。根據本發明之醫藥組合物特別穩定，且具有有利的儲存期限。

【先前技術】

【0002】 肽為製藥行業之重要部分。儘管在活性醫藥成分(API)的生產方面已取得巨大進步，但基於肽之藥品的生產仍為一項重大挑戰。有關肽調配物研發之挑戰經常被忽視或忽略。

【0003】 一般而言，肽定義為少於50個胺基殘基之多肽且通常缺乏有組織的三級或球狀結構。有些採用二級結構，但此往往會有侷限，例如單圈 α -螺旋。雖然其較小的尺寸使其比較大的蛋白質更易於跨生物阻隔遞送，但其調配可能成問題。

【0004】 與肽相關之一些調配挑戰尤其包括：化學不穩定性；採用多種構象異構體；其自締合之傾向；及複雜的物理不穩定性，諸如凝膠形成、澱粉狀蛋白形成及/或沈澱。

【0005】 最常見的挑戰為肽及蛋白質經由諸如異構化、外消旋化、水解、脫醯胺及氧化之降解機制而化學降解。給定肽之胺基酸序列限定了該肽受脫醯胺及/或氧化反應影響的程度。特定殘基，諸如Met殘基之氧化

率與溶劑暴露程度相關。由於肽不具有可螯合反應性基團之球狀結構，故肽中幾乎所有殘基之側鏈完全暴露於溶劑中，使得能夠與活性含氧物最大程度地接觸。脫醯胺涉及胺基酸殘基，諸如Asn及Gln之醯胺側鏈之水解。此外，與更複雜的蛋白質相比，肽鏈之高度靈活性導致高脫醯胺率。然而，重要的是要注意，脫醯胺後胺基酸(例如Asn之後的胺基酸)之性質亦影響脫醯胺率。缺乏立體位阻效應及與Asn側鏈氫鍵結之能力的肽可甚至進一步加速反應。通常，科學家必須考慮且測試Asn-Gly、Asn-Ala、Asn-Ser及Asn-Asp胺基酸組合顯示的反應速率，以確保醫藥組合物穩定。藉由穩定且可靠的pH及緩衝系統發揮對水解反應(包括脫醯胺)之最大控制。然而，此類穩定且可靠的pH及緩衝系統將受添加至組合物中之額外賦形劑影響。

【0006】 添加賦形劑至醫藥組合物以增強或維持活性成分溶解度(增溶劑)及/或穩定性(緩衝液、抗氧化劑、螯合劑、低溫及凍乾保護劑)。在許多情況下賦形劑在非經腸調配物中為重要的，用以確保安全性(抗微生物防腐劑)、使注射後疼痛及刺激減至最小(張力劑)及控制或延長藥物遞送(聚合物)。此等為賦形劑與藥品之間正面或協同的相互作用之所有實例。然而，添加至組合物中之任何賦形劑均有可能產生負面作用，諸如肽溶解度、活性及/或化學/物理穩定性受損，自聚集或纖維化增加，其進而可使得藥品投與不安全。

【0007】 可以將防腐劑添加至醫藥組合物中，諸如在使用或自容納多個劑量之藥劑的容器抽取多個等分試樣的情況下，以殺滅可能被引入至組合物中之微生物污染物。可在不存在防腐劑的情況下密封醫藥組合物且將其儲存於無菌條件中，但當使用容納組合物之容器時，任何意外之微生

物引入均可能使內含物不再適用於醫療用途。因此，有效保存醫藥內容物為重要的，尤其當將組合物以大體積儲存用於數次投與時。若使用容納較大體積之未防腐醫藥組合物的容器，則缺乏防腐劑可意謂會廢棄大部分內容物。防腐劑有利地使得醫藥組合物能夠在低溫下(例如在約5°C下冷藏)儲存，諸如持續數月或數年，或在諸如室溫之較高溫度下，甚至在已使用部分組合物之後儲存較短時段，諸如數天或數週。

【0008】 然而，不管使用防腐劑之優點，在醫藥組合物中包括防腐劑可能存在問題，因防腐劑可與組合物之其他組分，尤其活性組分不利地相互作用。此類相互作用會導致防腐作用降低，或醫藥組合物之醫療功效降低或完全缺失。舉例而言，防腐劑可能會引起活性之化學不穩定性。在肽活性之情況下，防腐劑可參與或促進降解反應，諸如異構化、外消旋化、水解、脫醯胺或肽之氧化，導致肽之藥理學活性損失。替代地或另外，防腐劑可能不利於肽活性之物理穩定性，增強肽聚集成無活性共價寡聚物及/或使得肽自溶液中沈澱出來。不僅該物理穩定性損失會降低肽之醫學效能，而且若組合物藉由注射遞送，則微粒物質之形成具有實際及安全影響。

【0009】 考慮到肽之較多序列種類及因此不同化學結構，給定物質是否將充當特定治療性肽組合物之有效防腐劑而不以上文所述之方式不利地影響肽在本質上不可預測。

【0010】 本發明係關於醫藥組合物，其包含揭示於WO2018104561中之所選肽(例如WO2018104561之化合物18)，其詳細描述該等化合物及其用途。

【發明內容】

【0011】 本申請案提供包含一或多種GLP-1/GLP-2雙重促效劑及一或多種含防腐劑之緩衝液的組合物。在一些態樣中，組合物為適用於向人類個體投與之等張非經腸醫藥組合物。

【0012】 GLP-1/GLP-2雙重促效劑為肽。已鑑別出可用於包含特異性GLP-1/GLP-2雙重促效劑肽及特定緩衝液之組合物中而不會實質上影響肽之化學或物理穩定性的特殊防腐劑。已出人意料地發現，特殊防腐劑在所有肽濃度下均對化學穩定性無影響，且在較高肽濃度下對肽在磷酸鹽緩衝液中之寡聚化僅具有微小影響。此外，已發現，當包含間甲酚或苯酚之肽組合物在高溫(40°C)下儲存較短時間段(2週)時，反直觀地，在較高濃度之肽下寡聚化的肽比在較低濃度下的少。

【0013】 本發明之組合物因此受益於與防腐劑相關之優點，亦即防止或減少微生物污染。

【0014】 具有特殊優點之本發明組合物的防腐作用使得組合物以多劑量投與設置提供。本發明之組合物可提供於一種裝置中，該裝置用於在一段延長時段內以一定時間間隔依序投與組合物之治療劑量。防腐作用防止組合物中微生物在此時段內生長，同時維持肽之化學及物理穩定性。此具有實際的益處，即僅需要裝載裝置一次，而非每次投與均需要製備新的劑量。

【0015】 在一個態樣中，根據本發明之醫藥組合物係用於或適用於在多劑量裝置中投與。

【0016】 在一些態樣中，本發明提供一種組合物，其包含：

(a)一或多種包含通式A之GLP-1/GLP-2雙重促效劑：

H[Aib]EG-X5-F-X7-SELATILD-[Ψ]-QAARDFIAWLI-X28-HKITD

(A) ,

其中X5為T或S；X7為T或S；X28為Q、E、A、H、Y、L、K、R或S，且X5及X7中之至少一者為T，

其中[Ψ]係指L或D離胺酸殘基，其中白蛋白結合部分與該GLP-1/GLP-2雙重促效劑結合，及

其中該白蛋白結合部分為[K([17-羧基-十七醯基]-異Glu)]；

(b)一或多種防腐劑，

其中該一或多種防腐劑包含間甲酚及/或苯酚或為間甲酚及/或苯酚；
及

(c)磷酸鹽緩衝液。

【0017】 在一些態樣中，特殊及特定組合物，諸如等張非經腸組合物詳細描述於本發明之說明書中。

【0018】 在本文所揭示之測試組合物中之任一者中的GLP-1/GLP-2雙重促效劑在時間點Y處的化學穩定性可表述為GLP-1/GLP-2雙重促效劑之相對純度 X^Y ，且藉由量測GLP-1/GLP-2雙重促效劑之絕對純度 X' 測定，且以GLP-1/GLP-2雙重促效劑在第零天(第0天)之絕對純度 X^0 將其標準化，其中該等絕對純度藉由HPLC在給定時間點Y處經由鑑別對應於GLP-1/GLP-2雙重促效劑之峰的純度來測定。

【0019】 出人意料地發現，包含磷酸鹽緩衝液及選自間甲酚及苯酚之防腐劑的組合物中所揭示之GLP-1/GLP-2雙重促效劑在所有肽濃度下均具有良好化學穩定性。此外，已發現，當GLP-1/GLP-2雙重促效劑與間甲酚或苯酚在高溫(40°C)下一起儲存較短時間段(2週)時，反直觀地，在較高濃度之肽下寡聚化的肽比在較低濃度下的少。

【0020】 本發明亦提供根據本發明之組合物，其用於：

(i)增加有需要之個體之腸道質量、改善腸道功能、增加腸道血流量或修復腸道損傷或功能障礙；或

(ii)預防或治療有需要之個體之吸收障礙、潰瘍、短腸症候群、盲管症候群、發炎性腸病、腸躁症候群、儲袋炎、乳糜瀉、熱帶口瘡、低 γ 球蛋白血症口瘡、由化學療法或輻射療法誘導之黏膜炎、由化學療法或輻射療法誘導之腹瀉、低度發炎、代謝性內毒素血症、壞死性小腸結腸炎、原發性膽汁性肝硬化、肝炎、脂肪肝病或發炎病況之胃腸道副作用；或

(iii)減少或抑制有需要之個體之體重增加、減少胃排空或腸運輸、減少食物攝入、降低食慾或促進體重減輕；或

(iv)預防或治療有需要之個體之肥胖、病態肥胖、與肥胖有關之膽囊疾病、肥胖誘導之睡眠呼吸暫停、葡萄糖控制不足、葡萄糖耐受性、血脂異常、糖尿病、糖尿病前期、代謝症候群或高血壓。

【0021】 本發明進一步提供一種保存包含一或多種本發明之GLP-1/GLP-2雙重促效劑及磷酸鹽緩衝液之組合物的方法，其中該方法包含向組合物中添加一或多種防腐劑，其中該一或多種防腐劑包含或為間甲酚及/或苯酚。

【0022】 本發明另外提供防腐劑在保存包含本發明之一或多種GLP-1/GLP-2雙重促效劑及磷酸鹽緩衝液之組合物方面的用途，其中該防腐劑包含或為間甲酚及/或苯酚。

【實施方式】

【0023】

化合物

本發明之組合物包含一或多種包含通式A之GLP-1/GLP-2雙重促效劑：

H[Aib]EG-X5-F-X7-SELATILD-[Ψ]-QAARDFIAWLI-X28-HKITD

(A)，

其中X5為T或S；X7為T或S；X28為Q、E、A、H、Y、L、K、R或S，且X5及X7中之至少一者為T，其中[Ψ]係指L或D離胺酸殘基，其中白蛋白結合部分與該GLP-1/GLP-2雙重促效劑結合，及其中該白蛋白結合部分為[K([17-羧基-十七醯基]-異Glu)]。

【0024】 在一些態樣中，一或多種包含通式A之GLP-1/GLP-2雙重促效劑具有通式B：

H[Aib]EG-X5-FT-SELATILD-[Ψ]-QAARDFIAWLI-X28-HKITD

(B)，

其中X5為T或S且X28為Q、E、A、H、Y、L、K、R或S，其中[Ψ]係指L或D離胺酸殘基，其中白蛋白結合部分與GLP-1/GLP-2雙重促效劑結合，及其中該白蛋白結合部分為[K([17-羧基-十七醯基]-異Glu)]。

【0025】 在一些態樣中，一或多種包含通式A或B之GLP-1/GLP-2雙重促效劑包含以下序列：H[Aib]EGSFTSELATILD[Ψ]QAARDFIAWLIQHKITD (SEQ ID NO: 1)。在一些態樣中，一或多種包含通式A或B之GLP-1/GLP-2雙重促效劑由以下序列組成：H[Aib]EGSFTSELATILD[Ψ]QAARDFIAWLIQHKITD (SEQ ID NO: 1)。

【0026】 在一些態樣中，一或多種包含通式A之GLP-1/GLP-2雙重促效劑為：Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-羧基-十七醯基]-異

Glu)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH (CPD1OH)或其任何醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，CPD1OH之醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽、氯鹽或乙酸鹽，較佳為氯鹽。

【0027】 在一些態樣中，一或多種包含通式A之GLP-1/GLP-2雙重促效劑為：Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-羧基-十七醯基]-異Glu)]QAARDFIAWLIQHKITD-NH₂ (CPD1NH₂)或其任何醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，CPD1NH₂之醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽、氯鹽或乙酸鹽，較佳為氯鹽。

【0028】 在一較佳態樣中，一或多種GLP-1/GLP-2雙重促效劑為CPD1OH或其任何醫藥學上可接受之鹽，較佳為其氯鹽。

【0029】 如本文所用，術語「GLP-1/GLP-2雙重促效劑」係指對GLP-1受體及GLP-2受體具有活性的肽。包含式A或B之GLP-1/GLP-2雙重促效劑可為SEQ ID NO: 1之肽或其中一或多個與SEQ ID NO: 1相關之胺基酸已經修飾的肽。此類促效劑及/或肽可進一步包含一或多個側鏈，其已共價附接至GLP-1/GLP-2雙重促效劑。術語「側鏈」亦可稱為「取代基」。

【0030】 如本文所用，術語「鹽」係指可藉由酸與鹼之中和反應形成的離子化合物。鹽由相關數目之陽離子(帶正電之離子)及陰離子(負離子)構成以使得產物呈電中性(無淨電荷)。此等組分離子可為無機的，諸如氯離子(Cl⁻)或有機的，諸如乙酸根(CH₃CO²⁻)；及可為單原子，諸如氟離子(F⁻)，或多原子，諸如硫酸根(SO₄²⁻)。

【0031】 如本文所用，術語「CPD1之醫藥學上可接受之鹽」或「CPD1之鹽」描述包含SEQ ID NO: 1之化合物的鹽。如本文所用，

「Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17- 羧基 - 十七 醯基]- 異Glu)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH. [酸]」鑑別出Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17- 羧基 - 十七 醯基]- 異Glu)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH之鹽，其中[酸]係指在中和反應中形成該化合物，例如Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-羧基-十七醯基]-異Glu)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH之鹽的酸。[HCl]將因此指氫鹽。

【0032】如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指對於用於哺乳動物而言安全且有效且具有所需生物活性的鹽。醫藥學上可接受之鹽包括存在於CPD1中之酸性或鹼性基團之鹽。關於醫藥學上可接受之鹽，參見Berge等人, 66 J. Pharm. Sci. 1-19 (1977)，其以引用的方式併入本文中。

表1-本發明之組合物中包含的所選GLP-1/GLP-2 雙重促效劑

SEQ ID	CPD	CPD形式	化合物
1	1	1OH	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17- 羧基 - 十七 醯基]- 異Glu)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH或其醫藥學上可接受之鹽。
1	1	1NH ₂	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17- 羧基 - 十七 醯基]- 異Glu)]QAARDFIAWLIQHKITD-NH ₂ 或其醫藥學上可接受之鹽。

【0033】縮寫CPD1係指包含SEQ ID NO: 1之化合物的任何形式。然而，CPD1OH僅揭示包含SEQ ID NO: 1之化合物，其中該化合物呈其-OH形式(游離酸)。CPD1NH₂形式係指化合物之-NH₂形式(醯胺化形式)。CPD1OH及CPD1NH₂均可轉化為醫藥學上可接受之鹽，以提供呈粉末形式之藥物物質。

表2-本發明之一或多種GLP-1/GLP-2 雙重促效劑中包含的胺基酸序列

SEQ ID	序列	變數
1	H[Aib]EGSFTSELATILD[Ψ]QAARDFIAWLIQHKITD	無
2 (式A)	H[Aib]EG-X5-F-X7-SELATILD-[Ψ]-QAARDFIAWLI-X28-HKITD	X5為T、S； X7為T或S； X28為Q、E、A、H、Y、L、K、R或S

3 (式B)	H[Aib]EG-X5-FT-SELATILD-[Ψ]-QAARDFIAWLI-X28-HKITD	X5為T、S； X28為Q、E、 A、H、Y、 L、K、R或S
--------	---	--

【0034】 「白蛋白結合部分」促進GLP-1/GLP-2雙重促效劑在血流內循環，且亦具有延長GLP-1/GLP-2雙重促效劑之作用時間的作用。白蛋白結合部分將GLP-1/GLP-2雙重促效劑結合至血液中所存在的白蛋白，且因為GLP-1/GLP-2雙重促效劑僅自白蛋白緩慢釋放，GLP-1/GLP-2雙重促效劑之作用延長。術語「白蛋白結合部分」亦可稱為「側鏈」或「取代基」。

【0035】 當在本文中使用时，術語「天然胺基酸」為選自由以下組成之群的胺基酸(括弧中為常見三字母編碼及單字母編碼)：甘胺酸(Gly及G)、脯胺酸(Pro及P)、丙胺酸(Ala及A)、纈胺酸(Val及V)、白胺酸(Leu及L)、異白胺酸(Ile及I)、甲硫胺酸(Met及M)、半胱胺酸(Cys及C)、苯丙胺酸(Phe及F)、酪胺酸(Tyr及Y)、色胺酸(Trp及W)、組胺酸(His及H)、離胺酸(Lys及K)、精胺酸(Arg及R)、麩醯胺酸(Gln及Q)、天冬醯胺(Asn及N)、麩胺酸(Glu及E)、天冬胺酸(Asp及D)、絲胺酸(Ser及S)及蘇胺酸(Thr及T)。若未另外指示，則用呈大寫字母形式之單字母編碼指示的胺基酸指示L-同功異型物，然而若胺基酸用小寫字母指示，則此胺基酸以其D-形式，例如K (亦即L-離胺酸)，k (亦即D-離胺酸)形式使用/應用。

【0036】 與本文所揭示之化合物相關之縮寫「Hy-」係指氫。所選擇之縮寫指示為「Hy」以避免氫在序列開始時與組胺酸(H)混淆。

【0037】 在本說明書及申請專利範圍通篇中，針對其他「 α -胺基酸」使用通常接受的三字母編碼，諸如肌胺酸(Sar)、正白胺酸(NIe)、 α -胺基異丁酸(Aib)、2,3-二胺基丙酸(Dap)、2,4-二胺基丁酸(Dab)及2,5-二

胺基戊酸(鳥胺酸；Orn)。當用於本說明書中之通式或序列中時，尤其當使用單字母編碼展示式或序列之其餘部分時，此類其他 α -胺基酸可展示於方括號「[]」中(例如「[Aib]」)。

【0038】

化合物濃度

在一些態樣中，本發明之組合物，諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物，包含至少約1 mg/mL之GLP-1/GLP-2雙重促效劑，諸如至少約2 mg/mL之GLP-1/GLP-2雙重促效劑。在一些態樣中，本發明之組合物，諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物，包含至少約1 mg/mL至約33 mg/mL之GLP-1/GLP-2雙重促效劑，諸如至少約2 mg/mL至約33 mg/mL之GLP-1/GLP-2雙重促效劑。在一些態樣中，本發明之組合物，諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物，包含至少約1 mg/mL至約25 mg/mL之GLP-1/GLP-2雙重促效劑，諸如至少約2 mg/mL至約25 mg/mL之GLP-1/GLP-2雙重促效劑，諸如至少約4 mg/mL至約25 mg/mL之GLP-1/GLP-2雙重促效劑，諸如至少約6 mg/mL至約25 mg/mL之GLP-1/GLP-2雙重促效劑，諸如至少約8 mg/mL至約25 mg/mL之GLP-1/GLP-2雙重促效劑，諸如至少約10 mg/mL至約25 mg/mL之GLP-1/GLP-2雙重促效劑。

【0039】 在一些態樣中，本發明之組合物，諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物，包含約1 mg/mL GLP-1/GLP-2雙重促效劑。在一些態樣中，本發明之組合物，諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物，包含約2 mg/mL GLP-1/GLP-2雙重促效劑。在一些態樣中，本發明之組合物，諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物，包含約4 mg/mL GLP-1/GLP-2雙重促效劑。在一些態樣中，本發明之組合物，諸如本發明之等張非經腸醫藥

組合物，包含約6 mg/mL GLP-1/GLP-2雙重促效劑。在一些態樣中，本發明之組合物，諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物，包含約8 mg/mL GLP-1/GLP-2雙重促效劑。在一些態樣中，本發明之組合物，諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物，包含約10 mg/mL GLP-1/GLP-2雙重促效劑。在一些態樣中，本發明之組合物，諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物，包含約15 mg/mL GLP-1/GLP-2雙重促效劑。在一些態樣中，本發明之組合物，諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物，包含約20 mg/mL GLP-1/GLP-2雙重促效劑。在一些態樣中，本發明之組合物，諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物，包含約25 mg/mL GLP-1/GLP-2雙重促效劑。在一些態樣中，本發明之組合物，諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物，包含約33 mg/mL GLP-1/GLP-2雙重促效劑。

【0040】較佳地，本發明之組合物包含約6 mg/mL至約25 mg/mL GLP-1/GLP-2雙重促效劑或約2 mg/mL至約10 mg/mL GLP-1/GLP-2雙重促效劑。最佳地，本發明之組合物包含約15 mg/mL GLP-1/GLP-2雙重促效劑。

【0041】

雙重促效劑之合成

較佳地，藉助於固相或液相肽合成方法合成本發明之雙重促效劑。在此上下文中，可參考WO 98/11125，且尤其參考Fields, G.B.等人，2002, 「Principles and practice of solid-phase peptide synthesis」. In: Synthetic Peptides (第2版)及本文中之實例中。根據本發明，本發明之雙重促效劑可以多種方式合成或產生，包括例如包含以下之方法：

(a)藉助於固相或液相肽合成方法合成雙重促效劑且回收由此獲得的

經合成雙重促效劑；或

(b)自編碼前驅肽之核酸構築體表現前驅肽序列，回收表現產物及修飾前驅肽以產生本發明化合物。

【0042】 前驅肽可藉由引入一或多種非蛋白型胺基酸，例如Aib、Orn、Dap或Dab；引入白蛋白結合部分或引入適當端基-OH或-NH₂等來修飾。

【0043】 通常自編碼前驅體肽之核酸進行表達，其可在細胞或包含此類核酸之無細胞表達系統中進行。

【0044】

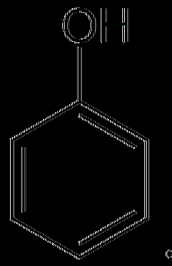
防腐劑

本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)包含一或多種防腐劑。在一些態樣中，一或多種防腐劑包含或為間甲酚及/或苯酚。在一些態樣中，防腐劑為間甲酚或苯酚。本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)包含防腐劑，其中防腐劑包含或為間甲酚及/或苯酚。在一些態樣中，本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)包含一種防腐劑，其中防腐劑包含或為間甲酚或苯酚。在一些態樣中，本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)包含兩種防腐劑，其中該等防腐劑包含間甲酚或苯酚或為間甲酚或苯酚。

【0045】

間甲酚

在一些態樣中，本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)包含一或多種防腐劑，其中一或多種防腐劑包含間甲酚。在一些態樣中，一或多種防腐劑為間甲酚。在一些態樣中，本發明之組合物(諸如本



[(0050)] 在一些態樣中，苯酚以約2.5 mg/mL至約8.5 mg/mL之濃度存在於本發明之組合物中。在一些態樣中，苯酚以約2.5 mg/mL之濃度存在於本發明之組合物中。在一些態樣中，苯酚以約8.5 mg/mL之濃度存在於本發明之組合物中。較佳地，苯酚以約5.5 mg/mL之濃度存在於本發明之組合物中。

[(0051)]

磷酸鹽緩衝液及pH

本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)包含磷酸鹽緩衝液。

[(0052)] 在一些態樣中，磷酸鹽緩衝液以約5 mM至約50 mM，諸如約5 mM至約40 mM，諸如約5 mM至約30 mM之最終濃度存在於組合物中，諸如等張非經腸醫藥組合物。較佳地，磷酸鹽緩衝液以約5 mM至約20 mM之最終濃度存在於組合物中。在一些態樣中，磷酸鹽緩衝液以約5 mM之最終濃度存在於組合物中。在一些態樣中，磷酸鹽緩衝液以約50 mM之最終濃度存在於組合物中。最佳地，磷酸鹽緩衝液以約20 mM之最終濃度存在於組合物中。

[(0053)] 在一些態樣中，磷酸鹽緩衝液為磷酸鈉緩衝液。在一些態樣中，磷酸鹽緩衝液為磷酸三鈉(Na_2HPO_4)或磷酸二氫鈉(NaH_2PO_4)或其組合。

[(0054)] 在一個態樣中，磷酸三鈉以約15 mM至約19 mM、較佳18

mM與19 mM之間的最終濃度存在於組合物中。

【0055】 在一個態樣中，磷酸二氫鈉以約1 mM至約3 mM，較佳1 mM與2 mM之間的最終濃度存在於等張非經腸醫藥組合物中。

【0056】 在一個態樣中，磷酸二鈉及磷酸二氫鈉緩衝液組分一起之最終濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約10 mM至約40 mM，更佳約15 mM至約30 mM。在一最佳態樣中，磷酸二鈉及磷酸二氫鈉緩衝液組分一起之最終濃度為約20 mM。

【0057】 在一些態樣中，本發明之組合物，諸如等張非經腸醫藥組合物之pH在約pH 6.0與約pH 8.5之間，例如在約pH 6.0與約pH 8.4之間，在約pH 6.0與約pH 8.3之間，在約pH 6.0與約pH 8.2之間，在約pH 6.0與約pH 8.1之間或在約pH 6.0與約pH 8.0之間。在一些態樣中，pH為約pH 6.5至約pH 8.5之pH。在一個態樣中，pH較佳在約pH 7.0至約pH 8.0之間。在一些態樣中，本發明之組合物，諸如等張非經腸醫藥組合物之該pH在約pH 7.0至約pH 8.0之間。在一些態樣中，本發明之組合物(諸如等張非經腸醫藥組合物)之該pH為約pH 7.0。在一些態樣中，本發明之組合物(諸如等張非經腸醫藥組合物)之該pH為約pH 8.0。在一些態樣中，本發明之組合物之該pH為約pH 8.2。在一些態樣中，本發明之組合物之該pH為約pH 6.0。在一些態樣中，本發明組合物之該pH在約pH 7.0與約pH 8.2之間，較佳約pH 7.5或約pH 8.2。在一些態樣中，本發明之組合物之該pH在約pH 7.0與約pH 8.2之間，較佳約pH 7.6或約8.0。在一些態樣中，本發明組合物之該pH在約pH 7.0與約pH 8.2之間，較佳約pH 7.6或約pH 7.7。在一些態樣中，本發明組合物之該pH在約pH 7.0與約pH 8.2之間，較佳約pH 7.6。在一些態樣中，本發明之組合物之該pH在約pH 7.0與約

pH 8.2之間，較佳為約pH 8.0。在一些態樣中，本發明之組合物之該pH在約pH 7.0與約pH 8.2之間，較佳為約pH 7.0。在一較佳態樣中，pH為約8.0。

【0058】 在一些態樣中，在本發明之組合物中，視需要用NaOH或HCl調節pH。

【0059】

張力與張力劑

在一些態樣中，本發明之組合物為等張非經腸醫藥組合物。

【0060】 在一些態樣中，包含一或多種包含式A或B之GLP-1/GLP-2雙重促效劑的本發明組合物為等張的。在一些態樣中，包含一或多種包含SEQ ID NO: 1之GLP-1/GLP-2雙重促效劑的本發明組合物為等張的。

【0061】 在一些實施例中，本發明之組合物的重量莫耳滲透濃度為約 300 ± 120 mOsmol/kg。在一些實施例中，本發明之組合物之重量莫耳滲透濃度為約 290 ± 70 mOsmol/kg。在一些實施例中，本發明之組合物之重量莫耳滲透濃度為約230 mOsmol/kg至約370 mOsmol/kg。在一些實施例中，本發明之組合物之重量莫耳滲透濃度為約280 mOsmol/kg至約320 mOsmol/kg。在一些實施例中，本發明之組合物之重量莫耳滲透濃度為約290 mOsmol/kg至約320 mOsmol/kg。

【0062】 在一些態樣中，本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)包含一或多種張力劑。

【0063】 術語「張力劑」係指添加至根據本發明之組合物中以便達成與體液相關之等張性的賦形劑。一系列離子及非離子張力劑用於醫藥組合物中。非離子張力劑可選自右旋糖、丙二醇、甘油、甘露糖醇(諸如D-

甘露糖醇)及山梨糖醇。離子張力劑可包括鹼金屬或鹼土金屬鹵化物，諸如CaCl₂、KBr、KCl、LiCl、NaI、NaBr、NaCl、Na₂SO₄。在一個態樣中，張力劑可選自甘露糖醇、NaCl及丙二醇。

【0064】 「離子化合物」為藉由吸引力保持在一起之兩個或更多個離子。離子化合物之一個實例為食鹽。其由正鈉離子及負氯離子組成。其具有高熔點及沸點且為硬性或脆性的。其亦可溶解於水中。「非離子化合物」之定義為此化合物中之化學鍵為非離子型的。其通常具有共用電子密度之化學鍵。

【0065】 在一些態樣中，一或多種張力劑包含或為甘露糖醇。較佳地，一或多種張力劑為D-甘露糖醇。在一些態樣中，甘露糖醇(諸如D-甘露糖醇)以約130 mM至約330 mM、較佳約150 mM至約300 mM、更佳約190 mM至約240 mM的濃度存在於本發明之組合物中。在一些態樣中，甘露糖醇(諸如D-甘露糖醇)以約230 mM存在於本發明之組合物中。

【0066】 在一些態樣中，一或多種張力劑包含或為NaCl。在一些態樣中，NaCl以約50 mM至約450 mM、較佳約65 mM至約165 mM之濃度存在於本發明之組合物中。較佳地，NaCl以約125 mM之濃度存在。

【0067】 如本文所用，術語「等張」係指在注射部位(亦即靜脈內或皮下)處與體液相關之張力。因此，術語「等張」用於描述醫藥組合物在注射部位處具有與體液(諸如紅血球及/或血漿)相同的張力。重量莫耳滲透濃度為約300 mOsmol/kg，諸如約280-320 mOsmol/kg或約290-320 mOsmol/kg之組合物被視為等張的。

【0068】 等張性對於非經腸醫藥組合物而言至關重要，因為「低張」溶液引起細胞膨脹，而「高張」溶液引起細胞收縮。儘管張力與重量

莫耳滲透濃度相關，但張力亦考慮溶質穿過細胞膜之能力。

【0069】

本發明之組合物

在一些態樣中，本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)包含溶劑。在一些態樣中，溶劑為水。

【0070】 在一些態樣中，本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)包含張力劑及溶劑。

【0071】 在一些態樣中，本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)包含含有式A之胺基酸序列的GLP-1/GLP-2雙重促效劑、間甲酚及磷酸鹽緩衝液。

【0072】 在一些態樣中，本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)包含含有式A之胺基酸序列的GLP-1/GLP-2雙重促效劑、苯酚及磷酸鹽緩衝液。

【0073】 在一些態樣中，本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)包含含有式A之胺基酸序列的GLP-1/GLP-2雙重促效劑、間甲酚、磷酸鹽緩衝液及甘露糖醇，諸如D-甘露糖醇。

【0074】 在一些態樣中，本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)包含含有式A之胺基酸序列的GLP-1/GLP-2雙重促效劑、苯酚、磷酸鹽緩衝液及甘露糖醇，諸如D-甘露糖醇。

【0075】 在一些態樣中，在本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑包含式A之胺基酸序列，防腐劑為最終濃度為約1.15 mg/mL至約5.15 mg/mL、較佳約3.15 mg/mL之間甲酚，或防腐劑為最終濃度為約2.5 mg/mL至約8.5 mg/mL、較佳約5.5

mg/mL之苯酚，且磷酸鹽緩衝液之最終濃度為約5 mM至約50 MM，較佳約20 mM。

【0076】 在一些態樣中，在本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑包含式A之胺基酸序列，防腐劑為最終濃度為約1.15 mg/mL至約5.15 mg/mL、較佳約3.15 mg/mL之間甲酚，且磷酸鹽緩衝液之最終濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM。

【0077】 在一些態樣中，在本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑包含式A之胺基酸序列，防腐劑為最終濃度為約2.5 mg/mL至約8.5 mg/mL、較佳約5.5 mg/mL之苯酚，且磷酸鹽緩衝液之最終濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM。

【0078】 在一些態樣中，在本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑包含式A之胺基酸序列且以約1 mg/mL至約33 mg/mL、較佳約1 mg/mL至約25 mg/mL、較佳約6 mg/mL至約25 mg/mL之濃度存在，防腐劑為最終濃度為約1.15 mg/mL至約5.15 mg/mL、較佳約3.15 mg/mL之間甲酚，或防腐劑為最終濃度為約2.5 mg/mL至約8.5 mg/mL、較佳約5.5 mg/mL之苯酚，且磷酸鹽緩衝液之最終濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM。

【0079】 在一些態樣中，在本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑包含式A之胺基酸序列且以約1 mg/mL至約33 mg/mL、較佳約1 mg/mL至約25 mg/mL、較佳約6 mg/mL至約25 mg/mL之濃度存在，防腐劑為最終濃度為約1.15 mg/mL至約5.15 mg/mL、較佳約3.15 mg/mL之間甲酚，且磷酸鹽緩衝液之最終濃

度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM。

【0080】 在一些態樣中，在本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑包含式A之胺基酸序列且以約1 mg/mL至約33 mg/mL、較佳約1 mg/mL至約25 mg/mL、較佳約6 mg/mL至約25 mg/mL之濃度存在，防腐劑為最終濃度為約2.5 mg/mL至約8.5 mg/mL、較佳約5.5 mg/mL之苯酚，且磷酸鹽緩衝液之最終濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM。

【0081】 在一些態樣中，在本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑包含式A之胺基酸序列且以約1 mg/mL至約33 mg/mL、較佳約1 mg/mL至約25 mg/mL、較佳約6 mg/mL至約25 mg/mL、更佳約25 mg/mL之濃度存在，防腐劑為最終濃度為約1.15 mg/mL至約5.15 mg/mL、較佳約3.15 mg/mL之間甲酚，或防腐劑為最終濃度為約2.5 mg/mL至約8.5 mg/mL、較佳約5.5 mg/mL之苯酚，且磷酸鹽緩衝液之最終濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM。組合物較佳亦包含濃度為約130 mM至約330 mM、較佳約150 mM至約300 mM、較佳約190 mM至約240 mM、較佳約230 mM之甘露糖醇，諸如D-甘露糖醇。

【0082】 在一些態樣中，在本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑包含式A之胺基酸序列且以約1 mg/mL至約33 mg/mL、較佳約1 mg/mL至約25 mg/mL、較佳約6 mg/mL至約25 mg/mL、更佳約25 mg/mL之濃度存在，防腐劑為最終濃度為約1.15 mg/mL至約5.15 mg/mL、較佳約3.15 mg/mL之間甲酚，且磷酸鹽緩衝液之最終濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM。組合物較佳

亦包含濃度為約130 mM至約330 mM、較佳約150 mM至約300 mM、較佳約190 mM至約240 mM、較佳約230 mM之甘露糖醇，諸如D-甘露糖醇。

【0083】 在一些態樣中，在本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑包含式A之胺基酸序列且以約1 mg/mL至約33 mg/mL、較佳約1 mg/mL至約25 mg/mL、較佳約6 mg/mL至約25 mg/mL、更佳約25 mg/mL之濃度存在，防腐劑為最終濃度為約2.5 mg/mL至約8.5 mg/mL、較佳約5.5 mg/mL之苯酚，磷酸鹽緩衝液之最終濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM。組合物較佳亦包含濃度為約130 mM至約330 mM、較佳約150 mM至約300 mM、較佳約190 mM至約240 mM、較佳約230 mM之甘露糖醇，諸如D-甘露糖醇。

【0084】 在一些態樣中，在本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑為CPD1OH或其醫藥學上可接受之鹽，最終濃度較佳為約1 mg/mL至約33 mg/mL，較佳約1 mg/mL至約25 mg/mL，較佳約2 mg/mL至約25 mg/mL，更佳約6 mg/mL至約25 mg/mL，防腐劑為最終濃度為約1.15 mg/mL至約5.15 mg/mL、較佳約3.15 mg/mL之間甲酚，或防腐劑為最終濃度為約2.5 mg/mL至約8.5 mg/mL、較佳約5.5 mg/mL之苯酚，且磷酸鹽緩衝液之最終濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM。

【0085】 在一些態樣中，在本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑為CPD1OH或其醫藥學上可接受之鹽，最終濃度較佳為約1 mg/mL至約33 mg/mL，較佳約1 mg/mL至約25 mg/mL，較佳約2 mg/mL至約25 mg/mL，更佳約6 mg/mL至約25

mg/mL，防腐劑為最終濃度為約1.15 mg/mL至約5.15 mg/mL、較佳約3.15 mg/mL之間甲酚，且磷酸鹽緩衝液之最終濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM。

【0086】 在一些態樣中，在本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑為CPD1OH或其醫藥學上可接受之鹽，最終濃度較佳為約1 mg/mL至約33 mg/mL，較佳約1 mg/mL至約25 mg/mL，較佳約2 mg/mL至約25 mg/mL，更佳約6 mg/mL至約25 mg/mL，防腐劑為最終濃度為約2.5 mg/mL至約8.5 mg/mL、較佳約5.5 mg/mL之苯酚，且磷酸鹽緩衝液之最終濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM。

【0087】 在一些態樣中，在本發明之組合物諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑為CPD1OH或其醫藥學上可接受之鹽，防腐劑為最終濃度為約1.15 mg/mL至約5.15 mg/mL、較佳約3.15 mg/mL之間甲酚，磷酸鹽緩衝液之最終濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM，且張力劑為甘露糖醇，諸如D-甘露糖醇，最終濃度為約130 mM至約330 mM，較佳約150 mM至約300 mM，較佳約190 mM至約240 mM，較佳約230 mM。

【0088】 在一些態樣中，在本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑為CPD1OH或其醫藥學上可接受之鹽，防腐劑為最終濃度為約2.5 mg/mL至約8.5 mg/mL、較佳約5.5 mg/mL之苯酚，磷酸鹽緩衝液之最終濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM，且張力劑為甘露糖醇，諸如D-甘露糖醇，最終濃度為約130 mM至約330 mM，較佳約150 mM至約300 mM，較佳約190 mM至約240

mM，較佳約230 mM。

【0089】 在一些態樣中，在本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑為CPD1OH或其醫藥學上可接受之鹽，最終濃度較佳為約1 mg/mL至約33 mg/mL，較佳約1 mg/mL至約25 mg/mL，較佳約2 mg/mL至約25 mg/mL，更佳約6 mg/mL至約25 mg/mL，防腐劑為最終濃度為約1.15 mg/mL至約5.15 mg/mL、較佳約3.15 mg/mL之間甲酚，或防腐劑為最終濃度為約2.5 mg/mL至約8.5 mg/mL、較佳約5.5 mg/mL之苯酚，磷酸鹽緩衝液之最終濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM，且張力劑為甘露糖醇，諸如D-甘露糖醇，最終濃度為約130 mM至約330 mM，較佳約150 mM至約300 mM，較佳約190 mM至約240 mM，較佳約230 mM。

【0090】 在一些態樣中，在本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑為CPD1OH或其醫藥學上可接受之鹽，最終濃度較佳為約1 mg/mL至約33 mg/mL，較佳約1 mg/mL至約25 mg/mL，較佳約2 mg/mL至約25 mg/mL，更佳約6 mg/mL至約25 mg/mL，防腐劑為最終濃度為約1.15 mg/mL至約5.15 mg/mL、較佳約3.15 mg/mL之間甲酚，磷酸鹽緩衝液之最終濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM，且張力劑為甘露糖醇，諸如D-甘露糖醇，最終濃度為約130 mM至約330 mM，較佳約150 mM至約300 mM，較佳約190 mM至約240 mM，較佳約230 mM。

【0091】 在一些態樣中，在本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑為CPD1OH或其醫藥學上可接受之鹽，最終濃度較佳為約1 mg/mL至約33 mg/mL，較佳約1 mg/mL

至約25 mg/mL，較佳約2 mg/mL至約25 mg/mL，更佳約6 mg/mL至約25 mg/mL，防腐劑為最終濃度為約2.5 mg/mL至約8.5 mg/mL、較佳約5.5 mg/mL之苯酚，磷酸鹽緩衝液之最終濃度為約5 mM至約50 mM、較佳約20 mM，且張力劑為甘露糖醇，諸如D-甘露糖醇，最終濃度為約130 mM至約330 mM，較佳約150 mM至約300 mM，較佳約190 mM至約240 mM，較佳約230 mM。

【0092】 在一些態樣中，在本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑為CPD1OH或其醫藥學上可接受之鹽，防腐劑為最終濃度為約3.15 mg/mL之間甲酚，磷酸鹽緩衝液最終濃度為約20 mM，且張力劑為甘露糖醇，諸如D-甘露糖醇，最終濃度為約230 mM。

【0093】 在一些態樣中，在本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑為CPD1OH或其醫藥學上可接受之鹽，防腐劑為最終濃度為約5.5 mg/mL之苯酚，磷酸鹽緩衝液之最終濃度為約20 mM，且張力劑為甘露糖醇，諸如D-甘露糖醇，最終濃度為約230 mM。

【0094】

適應症

在一些態樣中，將本發明之醫藥組合物投與需要預防或治療腸道損傷及功能障礙、調控體重及預防或治療代謝功能障礙之人類個體。

【0095】 在一些態樣中，將本發明之醫藥組合物投與需要預防或治療以下之人類個體：吸收障礙、潰瘍(例如胃潰瘍、左-艾二氏症(Zollinger-Ellison Syndrome)、藥物誘導之潰瘍及與感染或其他病原體相

關之潰瘍)、短腸症候群、盲管症候群、發炎性腸病(克隆氏症(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、大腸急躁症(IBS)、儲袋炎、乳糜瀉(例如由麩質誘導之腸病或乳糜瀉引起)、熱帶口瘡、低 γ 球蛋白血症口瘡、由化學療法或輻射療法誘導之黏膜炎、由化學療法或輻射療法誘導之腹瀉、低度發炎、代謝性內毒素血症、壞死性小腸結腸炎、原發性膽汁性肝硬化、肝炎、脂肪肝病(包括親本營養相關腸萎縮、非經腸營養相關肝病(PNALD)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)或發炎性病狀之胃腸道副作用, 諸如胰臟炎或移植體對抗宿主疾病(GVHD)。

【0096】 在一些態樣中, 將本發明之醫藥組合物投與需要預防或治療以下之人類個體: 肥胖、病態肥胖、與肥胖有關之膽囊疾病、肥胖誘導之睡眠呼吸暫停、葡萄糖控制不足、葡萄糖耐受性、血脂異常(例如LDL含量升高或HDL/LDL比率降低)、糖尿病(例如2型糖尿病、妊娠期糖尿病)、糖尿病前期、代謝症候群或高血壓。

【0097】 在一些態樣中, 向人類個體投與本發明之醫藥組合物以促進選自由以下組成之群的生物效應: 增加有需要之個體之腸道質量、改善腸道功能(尤其腸道屏障功能)、增加腸道血流量、修復腸道損傷或功能障礙。

【0098】 在一些態樣中, 向需要預防或治療腸道功能障礙或由GVHD引起或與GVHD相關之損傷以及預防或治療諸如由GVHD引起或與GVHD相關之腹瀉的副作用的人類個體投與本發明之醫藥組合物。

【0099】 在一些態樣中, 向需要預防或治療肥胖、病態肥胖、與肥胖有關之膽囊疾病及肥胖誘導之睡眠呼吸暫停的人類個體投與本發明之醫

藥組合物。

【0100】 在一些態樣中，向需要提高葡萄糖耐受性及/或葡萄糖控制之人類個體投與本發明之醫藥組合物。在一些態樣中，向需要調節(例如提高)循環膽固醇含量、能夠降低循環三酸甘油酯或LDL含量及增加HDL/LDL比率之人類個體投與本發明之醫藥組合物。

【0101】

投與

在一些態樣中，本發明之醫藥組合物為水性組合物。在一些態樣中，本發明之醫藥組合物適合於藉助於注射器(視情況筆樣注射器)以皮下(*s.c.*)、肌肉內(*i.m.*)或靜脈內(*i.v.*)注射進行非經腸投與。在一些態樣中，本發明之醫藥組合物適用於皮下注射至人類個體中。在一些態樣中，本發明之醫藥組合物適用於靜脈內注射至人類個體中。

【0102】 在一些態樣中，本發明之等張非經腸醫藥組合物適合於單次劑量投與。在一些態樣中，注射之等張非經腸醫藥組合物適合呈單次使用裝置用於注射。在一些態樣中，單次使用裝置係選自注射筆或單次使用注射器。在一些態樣中，本發明之等張非經腸醫藥組合物適合於多次劑量投與。

【0103】 在一些態樣中，本發明之等張非經腸醫藥組合物係以允許向個體遞送總量為約1 mg至約25 mg之GLP-1/GLP-2雙重促效劑之體積向人類個體皮下注射投與。在一些態樣中，本發明之等張非經腸醫藥組合物係以允許向個體遞送總量為約1 mg或更大之GLP-1/GLP-2雙重促效劑之體積向人類個體皮下注射投與。在一些態樣中，本發明之等張非經腸醫藥組合物係以允許向個體遞送總量為約2 mg至約25 mg之GLP-1/GLP-2雙重

促效劑之體積(較佳以允許向個體遞送總量為約6 mg至約25 mg之GLP-1/GLP-2雙重促效劑之體積)向人類個體皮下注射投與。在一些態樣中，本發明之等張非經腸醫藥組合物係以允許向個體遞送總量為約1 mg或更大之GLP-1/GLP-2雙重促效劑之體積向人類個體皮下注射投與。在一些態樣中，本發明之等張非經腸醫藥組合物係以允許向個體遞送總量為約2 mg或更大之GLP-1/GLP-2雙重促效劑之體積向人類個體皮下注射投與。在一些態樣中，本發明之等張非經腸醫藥組合物係以允許向個體遞送總量為約3 mg或更大之GLP-1/GLP-2雙重促效劑之體積向人類個體皮下注射投與。在一些態樣中，本發明之等張非經腸醫藥組合物係以允許向個體遞送總量為約4 mg或更大之GLP-1/GLP-2雙重促效劑之體積向人類個體皮下注射投與。在一些態樣中，本發明之等張非經腸醫藥組合物係以允許向個體遞送總量為約5 mg或更大之GLP-1/GLP-2雙重促效劑之體積向人類個體皮下注射投與。在一些態樣中，本發明之等張非經腸醫藥組合物係以允許向個體遞送總量為約6 mg或更大之GLP-1/GLP-2雙重促效劑之體積向人類個體皮下注射投與。在一些態樣中，本發明之等張非經腸醫藥組合物係以允許向個體遞送總量為約9 mg或更大之GLP-1/GLP-2雙重促效劑之體積向人類個體皮下注射投與。在一些態樣中，本發明之等張非經腸醫藥組合物係以允許向個體遞送總量為約10 mg或更大之GLP-1/GLP-2雙重促效劑之體積向人類個體皮下注射投與。在一些態樣中，本發明之等張非經腸醫藥組合物係以允許向個體遞送總量為約7、8、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25 mg或更大之GLP-1/GLP-2雙重促效劑之體積向人類個體皮下注射投與。

【0104】

生物活性

在一些態樣中，包含於本發明之醫藥組合物中之肽為根據式A及SEQ ID NO: 1之肽，其先前已描述於專利申請案WO2018104561中，該專利申請案描述該等化合物、其製備及純化及生物活性(表5，WO2018104561)。WO2018104561中之實例2包括關於對GLP-1及GLP-2受體之活體外效能的資料。

【0105】

化學穩定性：純度

本發明之組合物(諸如本發明之等張非經腸醫藥組合物)提供良好化學穩定性。換言之，在本發明之組合物中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑在儲存期間保持穩定。關於不包含如本文所述之根據本發明之防腐劑的等效組合物，化學穩定性可為相當的。

【0106】 在一些態樣中，本發明之組合物具有良好相對純度。相對於不包含如本文所述之根據本發明之防腐劑的等效組合物，相對純度可為相當的或有提高的。

【0107】 當在本文中提及本發明之組合物之「化學穩定性」時，此意謂包含於組合物中之GLP-1/GLP-2雙重促效劑之化學穩定性。在一些態樣中，GLP-1/GLP-2雙重促效劑之化學穩定性係使用本文所述之分析I測定。

【0108】 在本文所揭示之測試組合物中之任一者中的該GLP-1/GLP-2雙重促效劑在時間點Y處的化學穩定性可表述為GLP-1/GLP-2雙重促效劑之相對純度 X^Y ，且藉由量測GLP-1/GLP-2雙重促效劑之絕對純度 X' 測定，且以GLP-1/GLP-2雙重促效劑在第零天(第0天)之絕對純度 X^0

將其標準化，其中該等絕對純度藉由HPLC在給定時間點Y處經由鑑別對應於GLP-1/GLP-2雙重促效劑之峰的純度來測定。

【0109】 因此，在第零天(第0天)，絕對純度X'與測試組合物中GLP-1/GLP-2雙重促效劑之絕對純度X⁰及因此化學穩定性相同，表述為相對純度X^Y=100%，其中Y=第0天。

【0110】 可按以下方式計算相對純度：

$$X^Y = (X'/X^0) * 100$$

其中X為給定時間點Y處之相對純度，X⁰為第0天之絕對純度且X'為給定時間點Y時之絕對純度，

其中測試組合物中GLP-1/GLP-2雙重促效劑之絕對純度X⁰或X'藉由HPLC測定，鑑別對應於GLP-1/GLP-2雙重促效劑之峰的純度。

【0111】 出人意料地發現，在防腐劑間甲酚及苯酚存在下，高肽濃度相較於低肽濃度對肽之降解(化學穩定性)無影響或幾乎無影響。

【0112】 給定時間點時之相對純度可藉由純度斜率乘以儲存週數且自100%減去此值之模數來計算。

【0113】 在一些態樣中，本發明之醫藥組合物在例如40°C下儲存至少2週之後，使該一或多種GLP-1/GLP-2雙重促效劑，諸如CPD1或其任何醫藥學上可接受之鹽的相對純度為至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。在一些態樣中，本發明之醫藥組合物在例如至少25°C下儲存至少26週之後，使該一或多種GLP-1/GLP-2雙重促效劑，諸如CPD1或其任何醫藥學上可接受之鹽的相對純度為至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。在一些

態樣中，本發明之醫藥組合物在例如至少5°C下儲存至少52週之後，使該一或多種GLP-1/GLP-2雙重促效劑，諸如CPD1或其任何醫藥學上可接受之鹽的相對純度為至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0114】

化學穩定性：寡聚化

溶液中之肽可聚集形成無治療活性共價連接寡聚物。肽寡聚化可使用諸如本文中分析II中所述之尺寸排阻層析法(SEC)量測。

【0115】 此項技術中可獲得用於量測肽穩定性之各種分析技術且綜述於例如*Peptide and Protein Drug Delivery*, 247-301, Vincent Lee編, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991)及Jones, A. *Adv. Drug Delivery Rev.* 10: 29-90 (1993)中。

【0116】 出人意料地發現，在防腐劑間甲酚及苯酚存在下，高肽濃度相較於低肽濃度減少共價寡聚物之量，且存在高於6 mg/mL之肽濃度的平穩段效應(plateau effect)。

【0117】 給定時間點時之相對總非寡聚化肽可藉由寡聚物斜率乘以儲存週數且自100%減去此值之模數來計算。

【0118】 在一些態樣中，本發明之醫藥組合物在例如40°C下儲存至少2週之後，使該一或多種GLP-1/GLP-2雙重促效劑，諸如CPD1或其任何醫藥學上可接受之鹽的相對總非寡聚化肽(單體)為至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。在一些態樣中，本發明之醫藥組合物在例如25°C下儲存至少26週之後，使該一或多種GLP-1/GLP-2雙重促效劑，諸如CPD1或其任何

醫藥學上可接受之鹽的相對總非寡聚化肽為至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。在一些態樣中，本發明之醫藥組合物在例如5°C下儲存至少52週之後，使該一或多種GLP-1/GLP-2雙重促效劑，諸如CPD1或其任何醫藥學上可接受之鹽的相對總非寡聚化肽(單體)為至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。

縮寫清單

縮寫	解釋
<i>i.v.</i>	靜脈內
<i>s.c.</i>	皮下
HPLC	高效液相層析
ND	未測定
N.P.	無微粒
part/cont	每個容器之粒子數
RP-HPLC	逆相高效液相層析
CPD	化合物
SEQ ID NO	序列識別號

【0119】

術語及定義

當關於數值使用諸如「約」及「大約」之術語時，熟習此項技術者應立即認識到可與給定值相關之任何效果或結果可在特定值之某一公差內獲得。如本文所用，術語「約」因此意謂在規定數值之合理附近，諸如加或減10%。當關於本專利申請案中之化學穩定性使用術語「約」時，該合理附近小於2%，諸如0.5%或0.75%、1%或1.5%。

【0120】如本文所用，術語「溶劑」意欲為溶解溶質(化學上不同之液體、固體或氣體)從而產生溶液之物質。溶劑通常為液體，但亦可為固體、氣體或超臨界流體。溶劑通常藉由極性分類，且視為極性或非極性，

如由介電常數所指示。通常，將介電常數大於約5之溶劑視為「極性」，且將介電常數小於5之溶劑視為「非極性」。

【0121】

本發明之非限制性態樣

本說明書之以下部分包含本發明之特定非限制性態樣。下文所描述之態樣可與上文及下文及此處所描述之本發明之態樣中之任一者組合。

1. 一種組合物，其包含：

(a) 一或多種包含通式A之GLP-1/GLP-2雙重促效劑：

H[Aib]EG-X5-F-X7-SELATILD-[Ψ]-QAARDFIAWLI-X28-HKITD

(A)，

其中X5為T或S；X7為T或S；X28為Q、E、A、H、Y、L、K、R或S，且X5及X7中之至少一者為T，

其中[Ψ]係指L或D離胺酸殘基，其中白蛋白結合部分與該GLP-1/GLP-2雙重促效劑結合，及

其中該白蛋白結合部分為[K([17-羧基-十七醯基]-異Glu)]；

(b) 一或多種防腐劑，其中該一或多種防腐劑包含或為間甲酚及/或苯酚；及

(c) 磷酸鹽緩衝液。

2. 如態樣1之組合物，其中該組合物為等張非經腸醫藥組合物。

3. 如前述態樣中任一項之組合物，其中該一或多種防腐劑包含或為間甲酚，較佳其中該間甲酚以約1.15 mg/mL至約5.15 mg/mL之濃度存在，更佳其中該間甲酚以約3.15 mg/mL之濃度存在。

4. 如前述態樣中任一項之組合物，其中該一或多種防腐劑包含或為

苯酚，較佳其中該苯酚以約2.5 mg/mL至約8.5 mg/mL之濃度存在，更佳其中該苯酚以約5.5 mg/mL之濃度存在。

5. 如前述態樣中任一項之組合物，其中該磷酸鹽緩衝液以約5 mM至約50 mM之濃度存在，較佳其中該磷酸鹽緩衝液以約20 mM之濃度存在。

6. 如前述態樣中任一項之組合物，其中該磷酸鹽緩衝液為磷酸鈉緩衝液，較佳其中該磷酸鈉緩衝液係選自磷酸二鈉或磷酸二氫鈉，或其組合。

7. 如前述態樣中任一項之組合物，其中該組合物之pH為約pH 6.0至約pH 8.5，較佳約pH 6.5至約pH 8.5，較佳pH為約pH 7.0至約pH 8.0，更佳pH為約pH 8.0。

8. 如前述態樣中任一項之組合物，其中該一或多種GLP-1/GLP-2雙重促效劑具有通式B：

H[Aib]EG-X5-FT-SELATILD-[Ψ]-QAARDFIAWLI-X28-HKITD

(B)，

其中X5為T或S；X28為Q、E、A、H、Y、L、K、R或S，及

其中[Ψ]係指L或D離胺酸殘基，其中該白蛋白結合部分與該GLP-1/GLP-2雙重促效劑結合，及

其中該白蛋白結合部分為[K([17-羧基-十七醯基]-異Glu)]。

9. 如前述態樣中任一項之組合物，其中該一或多種GLP-1/GLP-2雙重促效劑包含以下序列：

H[Aib]EGSFTSELATILD[Ψ]QAARDFIAWLIQHKITD (SEQ ID NO: 1)。

10. 如前述態樣中任一項之組合物，其中該一或多種GLP-1/GLP-2雙

重促效劑為：

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17- 羧基 - 十七 醯基]- 異 Glu)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH (CPD1OH)；或

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17- 羧基 - 十七 醯基]- 異 Glu)]QAARDFIAWLIQHKITD-NH₂ (CPD1NH₂)，

或CPD1OH或CPD1NH₂之醫藥學上可接受之鹽，較佳CPD1OH或CPD1NH₂之氫鹽。

11. 如前述態樣中任一項之組合物，其中該GLP-1/GLP-2雙重促效劑以至少約1 mg/mL之濃度，較佳約1 mg/mL至約33 mg/mL之濃度，諸如約2 mg/mL至約33 mg/mL之濃度，諸如約1 mg/mL至約25 mg/mL之濃度，諸如約6 mg/mL至約25 mg/mL之濃度存在。

12. 如態樣11之組合物，其中該GLP-1/GLP-2雙重促效劑以約2 mg/mL、約15 mg/mL或約25 mg/mL之濃度存在。

13. 如前述態樣中任一項之組合物，其中該組合物進一步包含一或多種張力劑。

14. 如態樣13之組合物，其中該一或多種張力劑包含或為甘露糖醇，較佳D-甘露糖醇。

15. 如態樣14之組合物，其中該甘露糖醇以約130 mM至約330 mM、較佳約150 mM至約300 mM、較佳約190 mM至約240 mM、較佳約230 mM之濃度存在。

16. 如態樣13之組合物，其中該一或多種張力劑包含或為NaCl，較佳其中該NaCl以約50 mM至約450 mM、較佳約65 mM至約165 mM、較佳約125 mM之濃度存在。

17. 如前述態樣中任一項之組合物，其中該組合物之重量莫耳滲透濃度為約230 mOsmol/kg至約370 mOsmol/kg。

18. 如前述態樣中任一項之組合物，其中該組合物進一步包含溶劑，較佳水。

19. 如前述態樣中任一項之組合物，其中該一或多種防腐劑為濃度為約1.15 mg/mL至約5.15 mg/mL、較佳約3.15 mg/mL之間甲酚，其中該磷酸鹽緩衝液之濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM，其中該組合物進一步包含濃度為約130 mM至約330 mM、較佳約190 mM至約240 mM、較佳約230 mM之甘露糖醇，較佳D-甘露糖醇，且其中該組合物之pH為約pH 7.0至約pH 8.0，較佳約pH 8.0。

20. 如前述態樣中任一項之組合物，其中該一或多種防腐劑為濃度為約2.5 mg/mL至約8.5 mg/mL、較佳約5.5 mg/mL之苯酚，其中該磷酸鹽緩衝液之濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM，其中該組合物進一步包含濃度為約130 mM至約330 mM、較佳約150 mM至約300 mM、較佳約190 mM至約240 mM、較佳約230 mM之甘露糖醇，較佳D-甘露糖醇，且其中該組合物之pH為約pH 6.0至約pH 8.5，較佳約pH 7.0至約pH 8.0，較佳約pH 8.0。

21. 如前述態樣中任一項之組合物，其中該一或多種GLP-1/GLP-2雙重促效劑為CPD1OH或CPD1NH₂，較佳CPD1OH，或CPD1OH或CPD1NH₂之氫鹽，較佳CPD1OH之氫鹽，其中該一或多種防腐劑為濃度為約1.15 mg/mL至約5.15 mg/mL、較佳約3.15 mg/mL之間甲酚，其中該磷酸鹽緩衝液之濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM，且其中該組合物進一步包含濃度為約230 mM之甘露糖醇(較佳D-甘露糖醇)、水及用

於將pH調節至pH為約pH 8.0之氫氧化鈉及/或鹽酸。

22. 如前述態樣中任一項之組合物，其中該一或多種GLP-1/GLP-2雙重促效劑為CPD1OH或CPD1NH₂，較佳CPD1OH，或CPD1OH或CPD1NH₂之氫鹽，較佳CPD1OH之氫鹽，其中該一或多種防腐劑為濃度為約2.5 mg/mL至約8.5 mg/mL、較佳約5.5 mg/mL之苯酚，其中該磷酸鹽緩衝液之濃度為約5 mM至約50 mM，較佳約20 mM，且其中該組合物進一步包含濃度為約230 mM之甘露糖醇(較佳D-甘露糖醇)、水及用於將pH調節至pH為約pH 8.0之氫氧化鈉及/或鹽酸。

23. 如前述態樣中任一項之組合物，其中該組合物適用於皮下(*s.c.*)或靜脈內(*i.v.*)注射至人類個體中。

24. 如前述態樣中任一項之組合物，其用於：

(i)增加有需要之個體之腸道質量、改善腸道功能、增加腸道血流量或修復腸道損傷或功能障礙；或

(ii)預防或治療有需要之個體之吸收障礙、潰瘍、短腸症候群、盲管症候群、發炎性腸病、腸躁症候群、儲袋炎、乳糜瀉、熱帶口瘡、低 γ 球蛋白血症口瘡、由化學療法或輻射療法誘導之黏膜炎、由化學療法或輻射療法誘導之腹瀉、低度發炎、代謝性內毒素血症、壞死性小腸結腸炎、原發性膽汁性肝硬化、肝炎、脂肪肝病或發炎病況之胃腸道副作用；或

(iii)減少或抑制有需要之個體之體重增加、減少胃排空或腸運輸、減少食物攝入、降低食慾或促進體重減輕；或

(iv)預防或治療有需要之個體之肥胖、病態肥胖、與肥胖有關之膽囊疾病、肥胖誘導之睡眠呼吸暫停、葡萄糖控制不足、葡萄糖耐受性、血脂異常、糖尿病、糖尿病前期、代謝症候群或高血壓。

25. 一種用於保存組合物的方法，該組合物包含一或多種包含通式A之GLP-1/GLP-2雙重促效劑：

H[Aib]EG-X5-F-X7-SELATILD-[Ψ]-QAARDFIAWLI-X28-HKITD

(A)，

其中X5為T或S；X7為T或S；X28為Q、E、A、H、Y、L、K、R或S，且X5及X7中之至少一者為T，及

其中[Ψ]係指L或D離胺酸殘基，其中白蛋白結合部分與該GLP-1/GLP-2雙重促效劑結合，及

其中該白蛋白結合部分為[K([17-羧基-十七醯基]-異Glu)]；

其中該組合物包含磷酸鹽緩衝液；及

其中該方法包含將一或多種防腐劑添加至該組合物，其中該一或多種防腐劑包含或為間甲酚及/或苯酚。

26. 一種用於保存組合物之防腐劑的用途，該組合物包含一或多種包含通式A之GLP-1/GLP-2雙重促效劑：

H[Aib]EG-X5-F-X7-SELATILD-[Ψ]-QAARDFIAWLI-X28-HKITD

(A)，

其中X5為T或S；X7為T或S；X28為Q、E、A、H、Y、L、K、R或S，且X5及X7中之至少一者為T，及

其中[Ψ]係指L或D離胺酸殘基，其中白蛋白結合部分與該GLP-1/GLP-2雙重促效劑結合，及

其中該白蛋白結合部分為[K([17-羧基-十七醯基]-異Glu)]；

其中該組合物包含磷酸鹽緩衝液；及

其中該防腐劑包含或為間甲酚及/或苯酚。

【0122】

所使用之通用方法

方法I-製備GLP-1/GLP-2雙重促效劑之方法

GLP-1/GLP-2 雙重促效劑如實例 1 中所描述且根據專利申請案 WO2018/104561中之General Peptide Synthesis合成。

【0123】 使用固相肽合成(SPPS)方法及標準Fmoc偶合方法合成CPD1 (對應於WO2018/104561中之化合物18)。完成合成之後，使肽序列脫除保護基且自固體載體裂解，且使用製備型逆相HPLC純化粗肽。將肽轉化為可接受之鹽形式(HCl、乙酸鹽或Na)且凍乾，得到最終CPD1藥物物質。

【0124】

方法II-醫藥組合物之製備及分析方法

用於實驗室標度之樣品溶液

GLP-1/GLP-2 雙重促效劑藥物物質(CPD1)根據方法I製備且溶解於MilliQ水(MQW)中，得到40 mg/mL活性醫藥成分(API)之儲備溶液。量測pH。此隨後為添加及混合如表5-8中所說明之成分，且隨後視需要使用1 M NaOH/HCl調節pH以達到適當pH。最終濃度為2、4、6、8、10、15或25 mg/mL之CPD1，如本申請中之表及實例中所指示。實驗室規模組合物以介於0.5至約2 mL之間的體積製備。

【0125】 對於穩定性測試，樣品在黑暗房間(亦即關燈)中，在25°C下儲存26週或52週，或在40°C下2週(如實例中所指示)。藉由RP-HPLC及SEC-HPLC分別根據分析I及II分析樣品。

【0126】

分析I-使用RP-HPLC量測GLP-1/GLP-2雙重促效劑純度及測定標準化GLP-1/GLP-2雙重促效劑純度，以%為單位

GLP-1/GLP-2雙重促效劑(肽)之化學穩定性在本文中表述為藉由HPLC在給定時間點測定之肽峰(亦即主要肽峰)之相對純度，且以第零天(T=0)時肽峰(亦即主要肽峰)之絕對純度標準化，其設定成100%標準化純度。RP-HPLC方法能夠偵測CPD1降解產物(脫醯胺、異構化、水解及外消旋化)。RP-HPLC方法不能偵測共價寡聚物，其中兩個或更多個CPD1分子經由共價化學鍵連接在一起-關於偵測共價寡聚物之更多資訊，參見分析II。

【0127】 根據方法I製備的包含於如根據方法II製備之非經腸醫藥組合物中的GLP-1/GLP-2雙重促效劑(肽)之化學穩定性係根據以下方法進行分析：

【0128】 使用以約0.5 mL/min之流動速率給出線性梯度的Dionex Ultimate 3000 HPLC系統(Thermo Fisher)進行分析。移動相組分由0.3%三氟乙酸(TFA)於90%乙腈/10% MQW及0.3% TFA於MQW中組成。使用215 nm波長進行偵測。注射量為2 μ g肽。用於HPLC分析之管柱為Phenomenex Kinetex C18，150，粒度為3.0 mm，2.6 μ m。運行時間為25分鐘。

表4-RP-HPLC方法細節

方法檔案名稱	LP401.073.02
管柱	Phenomenex Kinetex C18, 150, 3.0 mm, 2.6 μ m
梯度(時間；B%)	0;40, 20;70, 20.01;95, 22;95, 22.01;40, 25;40
溶離劑A	0.3% TFA於MQW中
溶離劑B	0.3% TFA於MeCN中
流動速率	0.500 mL/min
注射量	2 μ g
管柱溫度	25°C
自動取樣器溫度	4°C
UV偵測	215 nm

第 40 頁(發明說明書)

【0129】 結果在表5-8中展示為自標準化純度結果計算之降解斜率。斜率為CPD1降解之快速程度的量度。較低數值(亦即另外自0)表示較高降解。

【0130】

分析II-藉由尺寸排阻層析法(SEC)評估共價寡聚物之方法

在Dionex Ultimate 3000 HPLC系統(Thermo Fisher)上使用流動速率為0.5 mL/min之等度溶離進行尺寸排阻層析法(SEC)實驗。移動相由0.1% TFA、45%乙腈/MQW組成。使用215 nm波長進行偵測。注射量為2 μ g 肽。用於SEC分析之管柱為TSKgel SuperSW2000 (TOSOH公司)，4 μ m，30x4.6 mm且柱溫為25°C。運行時間為12分鐘。

【0131】 SEC方法能夠偵測共價寡聚物，其中兩個或超過兩個CPD1分子經由共價化學鍵連接在一起。

【0132】 寡聚化資料展現於表5-8中。資料展現為自共價寡聚物結果計算之斜率。斜率為CPD1形成共價寡聚物之快速程度的量度。較高數值表示較高共價寡聚物形成。

【0133】

實例

此等實例研究在不同溫度下儲存不同時間長度的包含不同防腐劑及緩衝液之組合物中CPD1之化學穩定性及寡聚化。

【0134】 根據方法I製備CPD1。根據方法II製備及儲存包含不同防腐劑之醫藥組合物(亦即調配物)。肽為CPD1OH，其包含式A之胺基酸序列。CPD1OH可與CPD1NH₂互換。

【0135】 CPD1之化學穩定性表示為肽之相對純度隨時間推移的斜

率。斜率係如分析I中所述藉由使用HPLC量測各時間點之肽峰(亦即主要CPD1峰)之絕對純度，接著將此值相對於T=0處之肽峰之絕對純度(其設定成100%純度)標準化，得到各時間點之相對純度百分比來確定。整個時間過程內之斜率由此等相對純度值來計算。

【0136】 CPD1之寡聚化表示為共價寡聚物之比例隨時間推移的斜率，如在各時間點使用分析II測定。

【0137】

實例1-包含間甲酚或苯酚之組合物中CPD1之化學穩定性及寡聚化

在此實例中，不包含防腐劑間甲酚或苯酚且包含2 mg/mL或10 mg/mL肽之組合物(調配物A-F)在25°C下儲存52週或在5°C下儲存52週。調配物A-F之組成以及各儲存溫度及時段之化學穩定性(純度)斜率及寡聚化斜率一起展示於表5中。

【0138】 儲存後各調配物中化學穩定的非寡聚化CPD1之總比例可藉由自肽之最終純度百分比減去寡聚化肽之百分比來計算。此等結果展示於表6中。

【0139】

實例2-在40°C下儲存2週的包含間甲酚或苯酚之組合物中CPD1之化學穩定性及寡聚化

在此實例中，包含不同濃度之間甲酚或苯酚防腐劑及不同濃度之磷酸鹽緩衝液的組合物在40°C下儲存2週。各調配物之化學穩定性(純度)斜率及寡聚化斜率展示於表7中。

【0140】

實例3-包含間甲酚或苯酚及不同肽濃度之組合物中CPD1之化學穩定性及

寡聚化

在此實例中，包含間甲酚或苯酚防腐劑及不同濃度之CDP1肽的組合物在40°C下儲存2週。各調配物之化學穩定性(純度)斜率及寡聚化斜率展示於表8中。

【0141】資料展示，在防腐劑間甲酚及苯酚存在下，與低肽濃度相比，高肽濃度會減少共價寡聚物之量(參見表7，比較2 mg/mL肽與25 mg/mL肽)，且在高於6 mg/mL之濃度下存在平台效應(參見表8，展示肽在2 mg/mL至25 mg/mL濃度範圍內之寡聚化)。一般而言，RP-HPLC純度資料展示，高肽濃度對肽之降解具有極小影響或無影響。

【0142】上述說明書中所提及之所有出版物均以引用之方式併入本文中。在不脫離本發明之範疇及精神的情況下，所描述之本發明方法及系統之各種修改及變化將對熟習此項技術者顯而易見。儘管已結合特定較佳實施例描述本發明，但應理解如所主張之本發明不應過度限於該等特定實施例。實際上，對於生物化學、分子生物學或相關領域之彼等熟習技術者顯而易見之實施本發明的所描述之模式的各種修改意欲在以下申請專利範圍之範疇內。

表5-調配物A-F之CPD1純度及寡聚化斜率

調配物編號	肽濃度 (mg/mL)	pH	磷酸鹽 (mM)	甘露糖醇 (mM)	間甲酚 (mg/mL)	苯酚 (mg/mL)	純度斜率 25°C 52週	純度斜率 5°C 52週	寡聚物斜率 25°C 52週	寡聚物斜率 5°C 52週
A	10	8	20	230	-	-	-0.21	-0.000	0.05	0.002
B	10	8	20	230	3.15	-	-0.24	-0.004	0.08	0.003
C	10	8	20	230	-	5.5	-0.16*	-0.006	0.03	0.004
D	2	8	20	230	-	-	-0.18	-0.002	0.02	0.003
E	2	8	20	230	3.15	-	-0.31	-0.008	0.19	0.011
F	2	8	20	230	-	5.5	-0.22*	-0.011	0.22	0.017

*基於13週之斜率

表6-調配物A-F之化學穩定的非寡聚化CPD1百分比

調配物編號	在2-8°C下52週之後的主峰純度(%)	在2-8°C下52週之後的寡聚物(%)	在2-8°C下52週之後的總化學穩定的非寡聚化CPD1 (%)
A	99.7	0.9	98.8
B	99.7	1.0	98.7
C	99.6	0.8	98.8
D	99.5	0.9	98.6
E	99.5	2.4	97.1
F	99.3	1.6	97.7

表7-調配物1-17之CPD1純度及寡聚化斜率

調配物編號	肽濃度 (mg/mL)	pH	磷酸鹽 (mM)	甘露糖醇 (mM)	間甲酚 (mg/mL)	苯酚 (mg/mL)	標準化純度斜率[%/週] 2週, 40°C	寡聚物斜率[%/週] 2週, 40°C
1	2	8	20	230	3.15	-	-2.3	1.5
2	2	8	5	230	1.15	-	-1.3	0.5
3	25	8	5	230	1.15	-	-1.6	0.2
4	2	8	50	230	1.15	-	-1.9	0.6
5	25	8	50	230	1.15	-	-1.8	0.1
6	2	8	5	230	5.15	-	-1.7	1.0
7	25	8	5	230	5.15	-	-1.7	0.4
8	2	8	50	230	5.15	-	-2.5	1.5
9	25	8	50	230	5.15	-	-1.8	0.2
10	2	8	5	230	-	2.5	1.6	0.4
11	25	8	5	230	-	2.5	-1.4	0.2
12	2	8	50	230	-	2.5	-1.9	0.5
13	25	8	50	230	-	2.5	-1.7	0.1
14	2	8	5	230	-	8.5	-1.7	0.8
15	25	8	5	230	-	8.5	-1.5	0.2
16	2	8	50	230	-	8.5	-2.2	1.0
17	25	8	50	230	-	8.5	-1.7	0.2

表8-調配物18-31之CPD1純度及寡聚化斜率(不同肽濃度)

調配物 編號	肽濃度 (mg/mL)	pH	磷酸鹽 (mM)	甘露 糖醇 (mM)	間甲酚 (mg/mL)	標準化純度斜率 [%/週] 26/52週, 25°C*	寡聚物斜率 [%/週] 26/52週, 25 °C*
18	2	8	20	230	3.15	-0.3	0.19
19	4	8	20	230	3.15	-0.3	0.12
20	6	8	20	230	3.15	-0.2	0.08
21	8	8	20	230	3.15	-0.3	0.09
22	10	8	20	230	3.15	-0.2	0.08
23	15	8	20	230	3.15	-0.3	0.07
24	25	8	20	230	3.15	-0.3	0.07
25	2	8	20	230	-	-0.2	0.02
26	4	8	20	230	-	-0.2	0.04
27	6	8	20	230	-	-0.2	0.03
28	8	8	20	230	-	-0.2	0.04
29	10	8	20	230	-	-0.2	0.05
30	15	8	20	230	-	-0.3	0.03
31	25	8	20	230	-	-0.3	0.03

*基於52週資料計算2-10 mg/mL調配物之斜率，且15-25 mg/mL樣品斜率係基於26週資料。

【序列表】

<110> 丹麥商西蘭製藥公司(Zealand Pharma A/S)

<120> GLP-1/GLP-2雙重促效劑之醫藥組合物

<130> P121098TW

<140> TW 110147096

<141> 2021-12-26

<150> EP 20214559.5

<151> 2020-12-16

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> GLP-1/GLP-2雙重促效劑肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa為Lys或D-Lys，其中白蛋白結合部分[K([17-羧基-十七醯基]-異Glu)]
與GLP-1/GLP-2雙重促效劑結合

<400> 1

His Xaa Glu Gly Ser Phe Thr Ser Glu Leu Ala Thr Ile Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Gln His Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 2
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> GLP-1/GLP-2雙重促效劑肽(式A)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa爲Thr或Ser

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa爲Thr或Ser

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa爲Lys或D-Lys，其中白蛋白結合部分[K([17-羧基-十七酰基]-異Glu)]
 與GLP-1/GLP-2雙重促效劑結合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa爲Gln、Glu、Ala、His、Tyr、Leu、Lys、Arg或Ser

<400> 2

His Xaa Glu Gly Xaa Phe Xaa Ser Glu Leu Ala Thr Ile Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Xaa His Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp

<210> 3
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> GLP-1/GLP-2雙重促效劑肽(式B)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa爲Thr或Ser

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa爲Lys或D-Lys，其中白蛋白結合部分[K([17-羧基-十七醯基]-異Glu)]
 與GLP-1/GLP-2雙重促效劑結合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa爲Gln、Glu、Ala、His、Tyr、Leu、Lys、Arg或Ser

<400> 3

His Xaa Glu Gly Xaa Phe Thr Ser Glu Leu Ala Thr Ile Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Xaa His Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種組合物，其包含：

(a)一或多種包含通式A之GLP-1/GLP-2雙重促效劑：

H[Aib]EG-X5-F-X7-SELATILD-[Ψ]-QAARDFIAWLI-X28-HKITD

(A)，

其中X5為T或S；X7為T或S；X28為Q、E、A、H、Y、L、K、R或S，且X5及X7中之至少一者為T，

其中[Ψ]係指L或D離胺酸殘基，其中白蛋白結合部分與該GLP-1/GLP-2雙重促效劑結合，及

其中該白蛋白結合部分為[K([17-羧基-十七醯基]-異Glu)]；

(b)一或多種防腐劑，其中該一或多種防腐劑包含間甲酚及/或苯酚或為間甲酚及/或苯酚；及

(c)磷酸鹽緩衝液。

【請求項2】

如請求項1之組合物，其中該組合物為等張非經腸醫藥組合物。

【請求項3】

如前述請求項中任一項之組合物，其中該一或多種防腐劑包含間甲酚或為間甲酚，較佳其中該間甲酚以約1.15 mg/mL至約5.15 mg/mL之濃度存在，更佳其中該間甲酚以約3.15 mg/mL之濃度存在。

【請求項4】

如前述請求項中任一項之組合物，其中該一或多種防腐劑包含苯酚或為苯酚，較佳其中該苯酚以約2.5 mg/mL至約8.5 mg/mL之濃度存在，

更佳其中該苯酚以約5.5 mg/mL之濃度存在。

【請求項5】

如前述請求項中任一項之組合物，其中該磷酸鹽緩衝液以約5 mM至約50 mM之濃度存在，較佳其中該磷酸鹽緩衝液以約20 mM之濃度存在。

【請求項6】

如前述請求項中任一項之組合物，其中該磷酸鹽緩衝液為磷酸鈉緩衝液，較佳其中該磷酸鈉緩衝液係選自磷酸二鈉或磷酸二氫鈉，或其組合。

【請求項7】

如前述請求項中任一項之組合物，其中該組合物之pH為約pH 6.0至約pH 8.5，較佳pH為約pH 6.5至約pH 8.5，較佳pH為約pH 7.0至約pH 8.0，更佳pH為約pH 8.0。

【請求項8】

如前述請求項中任一項之組合物，其中該一或多種GLP-1/GLP-2雙重促效劑具有通式B：

H[Aib]EG-X5-FT-SELATILD-[Ψ]-QAARDFIAWLI-X28-HKITD (B)，

其中X5為T或S；X28為Q、E、A、H、Y、L、K、R或S，及

其中[Ψ]係指L或D離胺酸殘基，其中該白蛋白結合部分與該GLP-1/GLP-2雙重促效劑結合，及

其中該白蛋白結合部分為[K([17-羧基-十七醯基]-異Glu)]。

【請求項9】

如前述請求項中任一項之組合物，其中該一或多種GLP-1/GLP-2雙重促效劑包含以下序列：

H[Aib]EGSFTSELATILD[Ψ]QAARDFIAWLIQHKITD (SEQ ID NO: 1)。

【請求項10】

如前述請求項中任一項之組合物，其中該一或多種GLP-1/GLP-2雙重促效劑為：

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17- 羧基 - 十七 醯基]- 異Glu)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH (CPD1OH)；或

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17- 羧基 - 十七 醯基]- 異Glu)]QAARDFIAWLIQHKITD-NH₂ (CPD1NH₂)，

或CPD1OH或CPD1NH₂之醫藥學上可接受之鹽，較佳CPD1OH或CPD1NH₂之氫鹽。

【請求項11】

如前述請求項中任一項之組合物，其中該GLP-1/GLP-2雙重促效劑以至少約1 mg/mL之濃度，較佳約1 mg/mL至約33 mg/mL之濃度，諸如約2 mg/mL至約33 mg/mL之濃度，諸如約1 mg/mL至約25 mg/mL之濃度，諸如約6 mg/mL至約25 mg/mL之濃度存在。

【請求項12】

如請求項11之組合物，其中該GLP-1/GLP-2雙重促效劑以約2 mg/mL、約15 mg/mL或約25 mg/mL之濃度存在。

【請求項13】

如前述請求項中任一項之組合物，其中該組合物進一步包含一或多種張力劑。

【請求項14】

如請求項13之組合物，其中該一或多種張力劑包含甘露糖醇或為甘

露糖醇，諸如D-甘露糖醇，較佳其中該甘露糖醇以約130 mM至約330 mM、較佳約150 mM至約300 mM、較佳約190 mM至約240 mM、較佳約230 mM之濃度存在。

【請求項15】

如請求項13之組合物，其中該一或多種張力劑包含NaCl或為NaCl，較佳其中該NaCl以約50 mM至約450 mM、較佳約65 mM至約165 mM、較佳約125 mM之濃度存在。