청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 GLP-2의 지속형 결합체를 18 nmol/mL 내지 18630 nmol/mL로 포함하고,
1 내지 20% (w/v)의 당알코올, 당, 또는 이들의 조합; 및 pH를 4.5 내지 6.5의 범위에서 유지하기 위한 분량의 완충물질을 포함하는 안정화제를 포함하는, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제:
[화학식 1]
X - La - F
여기서,
X는 천연형 GLP-2 또는 GLP-2 유도체이고;
L은 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 링커이고;
a는 0 또는 자연수이며, 다만 a가 2 이상일 때, 각각의 L은 서로 독립적이고;
F는 면역글로불린 Fc 절편이며;
-는 공유결합을 나타냄.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 GLP-2 유도체는 천연형 GLP-2 서열에서 적어도 하나 이상의 아미노산에 치환(substitution), 추가(addition), 제거(deletion), 수식(modification) 및 이들의 조합으로 이루어지는 군에서 선택된 변형이 일어난 것인, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 X는 하기 일반식 1로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제:
[일반식 1]
X_1X_2DGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTX_{30}ITDX_{34} (서열번호 9)
여기서,
X_1은 히스티딘, 이미다조아세틸데스히스티딘, 데스아미노히스티딘, β-히드록시이미다조프로피온일데스히스티딘, *N*-디메틸히스티딘, 또는 β-카복시이미다조프로피온일데스히스티딘이고;
X_2는 알라닌, 글리신, 또는 Aib(2-aminoisobutyric acid)이며;
X_{30}은 리신 또는 아르기닌이고;
X_{34}는 부존재하거나, 리신, 아르기닌, 글루타민, 히스티딘, 6-아지도리신, 또는 시스테인임.

[청구항 4] 제3항에 있어서, 상기 X는
(1) X_1이 이미다조아세틸데스히스티딘이고, X_2가 글리신이고, X_{30}이 리신이고, X_{34}가 시스테인이거나,
(2) X_1이 이미다조아세틸데스히스티딘이고, X_2가 글리신이고, X_{30}이 리신이고, X_{34}가 리신이거나,
(3) X_1이 이미다조아세틸데스히스티딘이고, X_2가 글리신이고, X_{30}이

아르기닌이고, X_{34}가 리신이거나,
(4) X_1이 이미다조아세틸데스히스티딘이고, X_2가 글리신이고, X_{30}이 리신이고, X_{34}가 6-아지도리신이거나,
(5) X_1이 이미다조아세틸데스히스티딘이고, X_2가 글리신이고, X_{30}이 아르기닌이고, X_{34}가 시스테인이거나,
(6) X_1이 이미다조아세틸데스히스티딘이고, X_2가 Aib이고, X_{30}이 리신이고, X_{34}가 시스테인이거나, 또는
(7) X_1이 히스티딘이고, X_2가 Aib이고, X_{30}이 리신이고, X_{34}가 시스테인인, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 X는 하기 일반식 2로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제:
[일반식 2]
X_1X_2DGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTX_{30}ITDX_{34} (서열번호 10)
여기서,
X_1은 히스티딘, 이미다조아세틸데스히스티딘, 데스아미노히스티딘, 베타-히드록시이미다조프로피온일데스히스티딘, N-디메틸히스티딘, 또는 카복시이미다조프로피온일데스히스티딘이고;
X_2는 알라닌, 글리신, 또는 Aib(2-aminoisobutyric acid)이며;
X_{30}은 리신 또는 아르기닌이고;
X_{34}는 하나 이상의 임의의 아미노산 또는 변형이 일어난 하나 이상의 임의의 아미노산임.

[청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 GLP-2 유도체는 서열번호 2 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 면역글로불린 Fc 절편은 비당쇄화된 IgG4 Fc 영역인, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 8] 제1항에 있어서, 상기 F는 두 개의 폴리펩타이드 사슬로 이루어진 이합체이며, L의 한 말단이 상기 두 폴리펩타이드 사슬 중 하나의 폴리펩타이드 사슬에만 연결되어 있는, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 9] 제1항에 있어서, 상기 L은 폴리에틸렌 글리콜인, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 10] 제1항에 있어서, 상기 L 내의 에틸렌글리콜 반복 단위 부위의 화학식량은 1 내지 100 kDa 범위에 있는, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 11] 제1항에 있어서, 상기 면역글로불린 Fc 절편이 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 12] 제1항에 있어서, 상기 액상 제제의 pH는 4.8 내지 6.0인 액상 제제.

[청구항 13] 제1항에 있어서, 상기 안정화제는 비이온성 계면활성제 및 아미노산으로

이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 성분을 더 포함하는, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 14] 제1항에 있어서, 상기 완충물질은 구연산과 그 염, 아세트산과 그 염, 히스티딘과 그 염, 인산과 그 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 15] 제1항에 있어서, 상기 완충물질의 농도는 5 내지 100mM인, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 16] 제1항에 있어서, 상기 당알코올은 만니톨 및 소르비톨로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상인, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 17] 제1항에 있어서, 상기 당은 글루코스, 프럭토스, 갈락토스, 락토스, 말토스, 수크로스, 또는 이들의 조합인, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 18] 제13항에 있어서, 상기 비이온성 계면활성제는 폴록사머, 폴리소르베이트, 또는 이들의 조합인, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 19] 제13항에 있어서, 상기 비이온성 계면활성제는 폴록사머 188, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 20] 제13항에 있어서, 상기 비이온성 계면활성제는 액상 제제 내에 0.001 내지 0.2%(w/v)의 농도로 존재하는, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 21] 제13항에 있어서, 상기 아미노산은 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘, 글리신, 시스테인 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 22] 제13항에 있어서, 상기 아미노산은 액상 제제 내에 0.01 내지 1 mg/mL의 농도로 존재하는, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 23] 제1항에 있어서, 상기 액상 제제는
18 nmol/mL 내지 18630 nmol/mL의 GLP-2의 지속형 결합체;
5 내지 100 mM의 완충물질;
1 내지 20% (w/v)의 당알코올, 당, 또는 이들의 조합;
0.001 내지 0.2% (w/v)의 비이온성 계면활성제; 및
0.01 내지 1 mg/mL의 아미노산을 포함하고,
pH 4.5 내지 6.5인, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 24] 제1항에 있어서, 상기 액상 제제는
18 nmol/mL 내지 18630 nmol/mL의 GLP-2의 지속형 결합체;
5 내지 100 mM의 구연산과 그 염, 아세트산과 그 염, 히스티딘과 그 염, 인산과 그 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 완충물질;

1 내지 20% (w/v)의 글루코스, 프럭토스, 갈락토스, 락토스, 말토스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨 또는 이들의 조합;
0.001 내지 0.2% (w/v)의 폴록사머, 폴리소르베이트 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 비이온성 계면활성제; 및
0.01 내지 1 mg/mL의 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘, 글리신, 시스테인 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산을 포함하고,
pH 4.5 내지 6.5인, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 25] 제1항에 있어서, 상기 액상 제제는
186 내지 2981 nmol/mL의 GLP-2의 지속형 결합체;
10 내지 40 mM의 아세트산과 그 염, 또는 구연산과 그 염의 완충물질;
1 내지 20% (w/v)의 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 또는 이들의 조합;
0.002 내지 0.05% (w/v)의 폴리소르베이트; 및
0.02 내지 0.5 mg/mL의 메티오닌을 포함하고,
pH 4.8 내지 6.0인, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 26] 제1항에 있어서, 상기 액상 제제는 다가알코올을 추가로 포함하는, GLP-2의 지속형 결합체의 액상 제제.

[청구항 27] (i) 글루카곤 유사 펩타이드-2(GLP-2) 및 면역글로불린 Fc 절편이 서로 연결된, GLP-2의 지속형 결합체와 (ii) 당알코올, 당, 또는 이들의 조합; 및 완충물질을 포함하는 안정화제를 서로 혼합하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 액상 제제를 제조하는 방법.