



(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 202423476 A

(43) 公開日：中華民國 113 (2024) 年 06 月 16 日

(21) 申請案號：113107533 (22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 15 日

(51) Int. Cl. : *A61K38/26 (2006.01)* *A61K9/08 (2006.01)*
A61K47/10 (2006.01) *A61K47/26 (2006.01)*
A61P3/04 (2006.01) *A61P3/10 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/03/23 美國 63/164,702

(71) 申請人：美商美國禮來大藥廠 (美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)
美國

(72) 發明人：葛帕瑞斯南 加納帕蒂 GOPALRATHNAM, GANAPATHY (US)；彌尼 克里斯多夫 希爾斯 MINIE, CHRISTOPHER SEARS (US)

(74) 代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：0 共 59 頁

(54) 名稱

含腸促胰島素(INCRETIN)類似物之組合物及其用途

(57) 摘要

本發明提供一種組合物，其包含在各葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)、類升糖素肽-1 (GLP-1) 及升糖素(GCG)受體具有活性之腸促胰島素類似物(即三受體促效劑)及一或多種附加劑，諸如張力劑及防腐劑。亦提供利用該組合物治療疾病，諸如 2 型糖尿病、血脂異常、代謝症候群、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎及肥胖症之方法。

A composition is provided that includes an incretin analog having activity at each the glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucagon (GCG) receptors (i.e., tri-receptor agonist) and one or more additional agents such as a tonicity agent and a preservative. Methods also are provided for treating diseases such as type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and obesity with the composition.

【發明摘要】

【中文發明名稱】

含腸促胰島素(INCRETIN)類似物之組合物及其用途

【英文發明名稱】

INCRETIN ANALOG-CONTAINING COMPOSITIONS AND USES
THEREOF

【中文】

本發明提供一種組合物，其包含在各葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)、類升糖素肽-1 (GLP-1)及升糖素(GCG)受體具有活性之腸促胰島素類似物(即三受體促效劑)及一或多種附加劑，諸如張力劑及防腐劑。亦提供利用該組合物治療疾病，諸如2型糖尿病、血脂異常、代謝症候群、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎及肥胖症之方法。

【英文】

A composition is provided that includes an incretin analog having activity at each the glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucagon (GCG) receptors (*i.e.*, tri-receptor agonist) and one or more additional agents such as a tonicity agent and a preservative. Methods also are provided for treating diseases such as type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and obesity with the composition.

【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】

含腸促胰島素(INCRETIN)類似物之組合物及其用途

【英文發明名稱】

INCRETIN ANALOG-CONTAINING COMPOSITIONS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於組合物，其具有在葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)、類升糖素肽-1 (GLP-1)受體及升糖素(GCG)受體各者處具有活性之腸促胰島素(cretin)類似物。該等組合物另外包含提供商業上可接受之貨架期穩定性、使用中穩定性及可接受之患者注射位點經歷之劑。此等含腸促胰島素類似物之組合物可用於治療包括糖尿病(尤其2型糖尿病(T2DM))、血脂異常、代謝症候群、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)及/或肥胖症之病狀、疾病及病症。

【先前技術】

【0002】 在過去幾十年，糖尿病之盛行率繼續上升，其為藉由自胰島素分泌、胰島素作用或二者之缺陷產生之高血糖症表徵的慢性病症。T2DM為糖尿病之最常見形式，佔所有糖尿病之約90%。於T2DM中，受損胰島素分泌及胰島素抗性之組合效應係與升高之血糖含量相關聯。

【0003】 不受控制之糖尿病可導致影響此等個體之發病率及死亡率之一或多種病狀。T2DM之主要風險因素中之一者為肥胖症，及許多患有T2DM之個體(約90%)係超重或肥胖。據記載身體脂肪過多之減少將導致肥胖症相關聯之共病症(包括高血糖症及心血管事件)之改善。

【0004】 針對T2DM之目前護理標準包括飲食及鍛煉，以及利用口服藥物及可注射降血糖藥物，包括以腸促胰島素為主之療法，諸如GLP-1受體促效劑及GIP/GLP-1 (GG)受體促效劑治療。儘管治療選項可得，但是接受經批准療法之顯著數目之個體仍未達到血糖控制目標(參見，例如，Casagrande等人，(2013) *Diabetes Care* 36:2271-2279)。

【0005】 國際專利申請公開案第 WO 2019/125929 號及第 WO 2019/125938 號以及國際專利申請案號 PCT/US2020/064512 描述充當 GCG、GLP-1 及 GIP (GGG) 三受體促效劑且可用於治療 T2DM 之腸促胰島素類似物。因此，存在對於 T2DM 疾病管理中於血糖控制及減重中有效之包含此等 GGG 三受體促效劑之組合物的需求，該等三受體促效劑針對接受其之個體具有可接受之穩定性及可接受之注射位點經歷。

【發明內容】

【0006】 為解決此需求，本發明首先描述醫藥上可接受之組合物，其包含腸促胰島素類似物或其醫藥上可接受之鹽、張力劑及視情況可選之防腐劑。

【0007】 於一些實例中，該腸促胰島素類似物可為 SEQ ID NO: 1 或其醫藥上可接受之鹽。於一些實例中，該腸促胰島素類似物可係在約 1 mg/mL 至約 30 mg/mL 之濃度下。於某些實例中，該腸促胰島素類似物可係在 1 mg/mL、2 mg/mL、3 mg/mL、4 mg/mL、5 mg/mL、6 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL、12 mg/mL、18 mg/mL、24 mg/mL 及 30 mg/mL 之濃度下。於一些實例中，本文中使用的醫藥上可接受之鹽可選自鈉鹽、三氟乙酸鹽、鹽酸鹽及/或乙酸鹽。於一些實例中，醫藥上可接受之鹽可為四鈉鹽。

【0008】於一些實例中，該張力劑可選自甘油、甘露醇及丙二醇。當該張力劑為甘油時，其可在約5 mg/mL至約50 mg/mL，尤其20 mg/mL之濃度下。當該張力劑為甘露醇時，其可在約10 mg/mL至約100 mg/mL，尤其46 mg/mL之濃度下。當該張力劑為丙二醇時，其可在約5 mg/mL至約50 mg/mL，尤其15 mg/mL之濃度下。於某些實例中，該張力劑為46 mg/mL之甘露醇。

【0009】於一些實例中，該防腐劑可選自間甲酚及苯酚。當該防腐劑為間甲酚時，其可在約1 mg/mL至約10 mg/mL，尤其3.15 mg/mL之濃度下。當該防腐劑為苯酚時，其可在約1 mg/mL至約10 mg/mL，尤其5 mg/mL之濃度下。於某些實例中，該防腐劑為3.15 mg/mL之間甲酚。

【0010】於一些實例中，該組合物可在約7.0至約8.0，尤其約7.5之pH下。於某些實例中，可使用緩衝體系以維持該pH，尤其約10 mM至約100 mM，尤其10 mM之濃度之TRIS緩衝體系。

【0011】鑑於以上，及於某些實例中，該組合物包含約2 mg/mL至約30 mg/mL之濃度之腸促胰島素類似物及10至50 mg/mL之濃度之張力劑於約7.5之pH之TRIS緩衝體系中。於一些實例中，該腸促胰島素類似物為SEQ ID NO:1。於一些實例中，該張力劑為46 mg/mL之濃度之甘露醇。於一些實例中，該組合物亦包含防腐劑，諸如3.15 mg/mL之濃度之間甲酚。於其他實例中，該組合物亦包含防腐劑，諸如5.0 mg/mL之濃度之苯酚。

【0012】本發明亦描述治療糖尿病之方法，其中此等方法包括向有需要個體投與有效量/劑量之本文中組合物之至少一個步驟。於一些實例中，該糖尿病為T2DM。或者，本發明描述治療肥胖症之方法，其中此等

方法包括向有需要個體投與有效量之本文中組合物之至少一個步驟。或者，本發明描述治療血脂異常之方法，其中此等方法包括向有需要個體投與有效量/劑量之本文中組合物之至少一個步驟。或者，本發明描述治療脂肪肝病之方法，其中此等方法包括向有需要個體投與有效量/劑量之本文中組合物之至少一個步驟。或者，本發明描述治療代謝症候群之方法，其中此等方法包括向有需要個體投與有效量/劑量之本文中組合物之至少一個步驟。或者，本發明描述治療NAFLD之方法，其中此等方法包括向有需要個體投與有效量/劑量之本文中組合物之至少一個步驟。或者，本發明描述治療NASH之方法，其中此等方法包括向有需要個體投與有效量/劑量之本文中組合物之至少一個步驟。或者，本發明描述提供治療性體重損失之方法，其中此等方法包括向有需要個體投與有效量/劑量之本文中組合物之至少一個步驟。或者，本發明描述提供非治療性體重損失之方法，其中此等方法包括向有需要個體投與有效量/劑量之本文中組合物之至少一個步驟。或者，本發明描述治療由GGG三受體促效劑活性介導之病狀之方法，其中此等方法包括向有需要個體投與有效量/劑量之本文中組合物之至少一個步驟。

【0013】 於一些實例中，該組合物係約每週一次投與。於其他實例中，該組合物係每七天一次投與。

【0014】 本發明進一步描述本文中之組合物，其用作藥劑。

【0015】 本發明進一步描述本文中之組合物，其用於治療糖尿病。或者，本發明描述本文中之組合物，其用於治療肥胖症。或者，本發明描述本文中之組合物，其用於提供治療性體重損失。或者，本發明描述本文中之組合物，其用於提供非治療性體重損失。

【0016】 本發明進一步描述包含本文中之組合物之製品。於一些實例中，該製品為多用途小瓶。於一些實例中，該製品為預填充之注射器。於一些實例中，該製品為自動注射裝置(「自動注射器」；參見，例如，美國專利第8,734,394號)。於一些實例中，該製品為用於連續灌注之泵，尤其用於皮下輸注之泵。

【0017】 概觀

【0018】 GCG為涉及胺基酸、脂質及碳水化合物之代謝之29個胺基酸激素。GCG於膳食之間之血糖調節及總體體重減輕中起著重要作用。GLP-1為刺激胰島素分泌及抑制升糖素分泌之腸促胰島素激素。GIP為展示對胰島素之葡萄糖依賴性分泌之強腸促胰島素效應且具有與GLP-1之已知互補效應以改善血糖控制及體重損失的胃抑制肽。假定此等三種受體之GGG三受體促效劑之協同效應導致較目前護理標準更強效有效療法。SEQ ID NO: 1之腸促胰島素類似物為醯化脂肪酸長效GGG三受體促效劑。

【0019】 除非另有指定，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有與熟習本發明從屬技術之技術者通常所理解相同之含義。雖然與本文中所述彼等相似或等效之任何方法及材料可用於實踐或測試腸促胰島素類似物、醫藥組合物及方法，但是本文中描述較佳方法及材料。

【0020】 此外，除非上下文明確要求存在一種且僅一種要素，否則提及要素，不定冠詞「一(a/an)」不排除存在超過一種要素之可能性。因此，不定冠詞「一(a/an)」通常意指「至少一個」。

【實施方式】

【0021】 本申請案主張2021年3月23日申請之美國臨時申請案序列

號63/164,702根據35 U.S.C. §119(e)之權益；其揭示內容係以引用的方式併入本文中。

【0022】 定義

【0023】 如本文中所用，「約」意指於一個或多個值，諸如，例如，指定濃度、長度、分子量、pH、序列同一性、時間框、溫度或體積之統計上有意義範圍內。此值或範圍可於典型地給定值或範圍之20%內，更典型地10%內，及甚至更典型地5%內之數量級內。由「約」包含之可允許偏差將取決於研究下之特定系統，及可由熟習此項技術者容易理解。

【0024】 如本文中所用，及提及GIP、GLP-1或GCG受體中之一或多者，「活性」、「活化(activate/activating)」及類似者意指化合物(諸如本文中之腸促胰島素類似物)結合至該(等)受體及誘導該(等)受體之反應之能力，如使用此項技術中已知之檢定，諸如以下所述之活體外檢定所量測。

【0025】 如本文中所用，「胺基酸」意指自化學觀點來看，藉由含有一或多個胺基及一或多個羧酸基團且可含有其他官能基表徵之分子。如此項技術中已知，存在二十種胺基酸集，其經指定為標準胺基酸及用作藉由任何生物產生之大多數肽/多肽/蛋白質之建構組元。

【0026】 如本文中所用，「類似物」意指活化目標受體且引起由初始受體促效劑引起之至少一種活體內或活體外效應之化合物，諸如合成肽或多肽。

【0027】 如本文中所用，「化學穩定性」意指治療劑、物質或產品抵抗由於可發生之化學反應(諸如異構化、聚集、氧化、聚合、片段化及水解)所致之產品之組成方面的潛在變化的能力。

【0028】 如本文中所用，「有效量」意指在向有需要個體單劑量或多劑量投與後在診斷或治療下提供此個體中之所需效應(即，可產生個體之病狀之臨床上可量測差異，諸如，例如，血糖降低、HbA1c降低、體重或體脂降低及/或身體組成改變)之本文中之腸促胰島素類似物或其醫藥上可接受之鹽中之一或多者的量、濃度或劑量。有效量可容易藉由熟習此項技術者藉由使用已知技術及藉由觀察在類似情況下獲得之結果來測定。於測定針對個體之有效量中，考慮許多因素，包括(但不限於)哺乳動物之物種、其尺寸、年齡及一般健康、涉及之特定疾病或病症、疾病或病症之累及或嚴重度之程度、個體之反應、所投與之特定腸促胰島素類似物、投與模式、所投與製劑之生物可利用率特性、所選給藥方案、合併藥物之使用及其他相關情況。

【0029】 如本文中所用，「半最大有效濃度」或「EC₅₀」意指導致檢定終點，諸如劑量-反應曲線(例如，cAMP)之50%活化/刺激之化合物的濃度。

【0030】 如本文中所用，「腸促胰島素類似物」意指具有與GIP、GLP-1及GCG，尤其人類GIP、人類GLP-1及人類GCG各者之結構相似性，但是多種差異的化合物。本文中之腸促胰島素類似物包含產生具有對GIP、GLP-1及GCG受體各者之親和力及在各者處之活性(即，三重受體促效劑活性)之化合物的胺基酸序列。本文中使用之示例性腸促胰島素類似物及人類GIP、GLP-1及GCG之序列述於國際專利申請公開案第WO 2019/125929號及第WO 2019/125938號，以及國際專利申請案第PCT/US2020/064512號中。本文中特別使用為國際專利申請公開案第WO 2019/125938號之實例12，其具有下列序列：

方法，諸如以下實例中所述彼等量測。

【0034】如本文中所用，「微生物學穩定性」意指當暴露於環境或其他微生物時，治療劑、物質或產品維持其無菌性之能力。

【0035】如本文中所用，「非標準胺基酸」意指可於細胞中天然產生但是不參與肽合成之胺基酸。非標準胺基酸可為肽之構成物及可藉由將肽中之標準胺基酸改性(即，經由轉譯後修飾)產生。非標準胺基酸可包括D-胺基酸，其具有以上標準L-胺基酸之相反絕對對掌性。

【0036】如本文中所用，「醫藥上可接受之鹽」為熟習此項技術者熟知。醫藥上可接受之鹽及製備其之常見技術係此項技術中熟知(參見，例如，Stahl 等人，Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use，第二次修訂版(Wiley-VCH, 2011))。本文中使用的醫藥上可接受之鹽包括鈉鹽、三氟乙酸鹽、鹽酸鹽及/或乙酸鹽。

【0037】如本文中所用，「物理穩定性」意指當暴露於其服務環境中通常遭遇之條件(諸如，例如，攪動及剪切)時，治療劑、物質或產品維持其物理尺寸及性質之能力。

【0038】如本文中所用，「丙二醇」為熟習此項技術者熟知且由式： $C_3H_8O_2$ 表示。

【0039】如本文中所用，「飽和」意指不含有碳-碳雙鍵或三鍵之脂肪酸部分。

【0040】如本文中所用，「貨架期穩定性」意指治療劑(諸如本文中之腸促胰島素類似物)衰減至其原始濃度之約90%必需之時間。貨架期穩定性亦意指當在建議之儲存條件下儲存時，治療劑保持穩定之時間，諸如，例如，如在控制條件下在約5°C下所量測。

【0041】如本文中所用，「治療劑穩定性」意指治療劑或物質或產品於指定限制內及整個其儲存及使用期保留其在其製造時具有之相同性質及特徵的程度。可評估之治療劑穩定性之示例性性質包括(但不限於)其化學、物理、微生物、治療及/或毒理學性質。可影響治療劑穩定性之因素包括(但不限於)濃度、劑型、光、水分、氧、pH及溫度。

【0042】如本文中所用，「治療(treat/treating/to treat)」及類似者意指限制、減慢、停止或逆轉現有病狀、疾病、病症或症狀之進展或嚴重度。

【0043】如本文中所用，及提及腸促胰島素類似物，「三重受體促效劑」意指在GIP、GLP-1及GCG受體各者處具有活性之腸促胰島素類似物，尤其在各受體處具有平衡且足夠活性以提供該受體之促效效益同時避免與該受體之太多活性相關聯之非所需副作用的類似物。此外，具有三重受體促效劑活性之腸促胰島素類似物在GIP、GLP-1及GCG受體各者處具有延長之作用持續時間，其有利地允許每天一次、每週三次、每週兩次或每週一次般不頻繁地給藥。

【0044】某些縮寫係如下定義：「Aib」係指 α -胺基異丁酸；「 α MeL」係指 α -甲基白胺酸；「 α MeK」係指 α -甲基離胺酸；「 α MeF」係指 α -甲基苯丙胺酸；「 α MeF(2F)」係指 α -甲基2-氟苯丙胺酸；「 α MeY」係指 α -甲基酪胺酸；「EDTA」係指乙二胺四乙酸；「HIAC」係指藉由遮光技術計算之高精度液體粒子；「hr」係指小時；「IV」係指靜脈內；「Iva」係指異纈胺酸；「kDa」係指千道爾頓；「LC-MS」係指液相層析法-質譜法；「MFI」係指微流成像；「min」係指分鐘；「MS」係指質譜法；「Orn」或「O」係指鳥胺酸；「RP-HPLC」係指

逆相高效液相層析法；「sec」係指秒；「SEM」係指平均標準誤差；「SPA」係指閃爍接近檢定；「SQ」係指皮下；「TFA」係指三氟乙酸；「tBu」係指第三丁基；「TRIS」係指參(羥甲基)胺基甲烷；及「Trt」係指三苯甲基。

【0045】 組合物

【0046】 本文中之組合物包含約1 mg/mL至約30 mg/mL之濃度之(例如) SEQ ID NO:1之腸促胰島素類似物或其醫藥上可接受之鹽。於一些實例中，該腸促胰島素類似物之濃度可為約2 mg/mL至約29 mg/mL、約3 mg/mL至約28 mg/mL、約4 mg/mL至約27 mg/mL、約5 mg/mL至約26 mg/mL、約6 mg/mL至約25 mg/ml、約7 mg/mL至約24 mg/mL、約8 mg/mL至約23 mg/mL、約9 mg/mL至約22 mg/mL、約10 mg/mL至約21 mg/mL、約11 mg/mL至約20 mg/mL、約12 mg/mL至約19 mg/mL、約13 mg/mL至約18 mg/mL、約14 mg/mL至約17 mg/mL或約15 mg/mL至約16 mg/mL。於其他實例中，該腸促胰島素類似物之濃度可為約1 mg/mL、約2 mg/mL、約3 mg/mL、約4 mg/mL、約5 mg/mL、約6 mg/mL、約7 mg/mL、約8 mg/mL、約9 mg/mL、約10 mg/mL、約11 mg/mL、約12 mg/mL、約13 mg/mL、約14 mg/mL、約15 mg/mL、約16 mg/mL、約17 mg/mL、約18 mg/mL、約19 mg/mL、約20 mg/mL、約21 mg/mL、約22 mg/mL、約23 mg/mL、約24 mg/mL、約25 mg/mL、約26 mg/mL、約27 mg/mL、約28 mg/mL、約29 mg/mL或約30 mg/mL。於某些實例中，該腸促胰島素類似物之濃度可為1 mg/mL、2 mg/mL、3 mg/mL、4 mg/mL、5 mg/mL、6 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL、10 mg/mL、12 mg/mL、18 mg/mL、24 mg/mL或30 mg/mL。

【0047】 於一些實例中，該劑量範圍可為約0.5 mg至約15 mg。於其他實例中，該劑量範圍可為約6 mg至約24 mg。

【0048】 該等腸促胰島素類似物可重組產生或合成產生(參見，例如，國際專利申請公開案第WO 2019/125929號、第WO 2019/125938號以及國際專利申請案第PCT/US2020/064512號)。

【0049】 除了以上外，本文中之組合物亦包含張力劑以致使適用於皮下投與之等滲調配物。示例性張力劑包括(但不限於)甘油、甘露醇及丙二醇或其組合。於一些實例中，該張力劑為甘露醇。

【0050】 當該張力劑為甘油時，其可在約5 mg/mL至約50 mg/mL，尤其20 mg/mL之濃度下。

【0051】 當該張力劑為甘露醇時，其可在約10 mg/mL至約100 mg/mL，尤其46 mg/mL之濃度下。

【0052】 當該張力劑為丙二醇時，其可在約5 mg/mL至約50 mg/mL，尤其15 mg/mL之濃度下。

【0053】 緩衝體系

【0054】 除了以上外，該等組合物亦可包含緩衝體系以維持適當pH。示例性緩衝體系包括(但不限於)磷酸鹽(PO_4)緩衝劑及TRIS緩衝劑，尤其TRIS。

【0055】 當該緩衝體系為TRIS時，其可在約10 mM至約100 mM，尤其10 mM之濃度下。

【0056】 不管緩衝體系如何，該組合物之pH可為約7.0至約8.0，尤其7.5。於一些實例中，該pH為約7.1至約7.9、約7.2至約7.8、約7.3至約7.7、約7.4至約7.6、或約7.5。於其他實例中，該組合物之pH為約7.0、約

7.1、約7.2、約7.3、約7.4、約7.5、約7.6、約7.7、約7.8、約7.9或約8.0。

【0057】 防腐劑

【0058】 當最初製備時，該等組合物係無菌。因而，該等組合物視情況可包含與組合物之其他組分相容且可以足夠強度添加以滿足可適用監管抗微生物防腐要求之防腐劑。醫藥上可接受之防腐劑為熟習此項技術者已知(參見，例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Troy編輯，第21版，Lippincott, Williams & Wilkins, 2006)。

【0059】 鑑於以上，該等組合物亦可包含防腐劑以維持無菌性。示例性防腐劑包括(但不限於)間甲酚及苯酚，尤其間甲酚。

【0060】 當該防腐劑為間甲酚時，其可在約1 mg/mL至約10 mg/mL，尤其3.15 mg/mL之濃度下。

【0061】 當該防腐劑為苯酚時，其可在約1 mg/mL至約10 mg/mL，尤其5.0 mg/mL之濃度下。

【0062】 包裝/遞送裝置

【0063】 本文中之組合物可經靜脈內(IV)、經肌肉內(IM)或經皮下(SQ)投與。該等組合物通常使用預填充之可棄式筆、可重複使用之筆或自動筆式注射器投與。或者，該等組合物可使用多用途小瓶或泵裝置投與。於一些實例中，該裝置為如美國專利第8,734,394號中所述之自動注射裝置。

【0064】 因此，本文中之組合物可於預填充之注射器/多用途小瓶中呈現。此預填充之注射器/多用途小瓶可用於投與約0.5 mL至約1 mL組合物/患者/劑量。該組合物之劑量可使用藉由臨床醫生、醫生或其他經培訓

之醫學專家確定之給藥時程表投與。

【0065】 或者，該組合物可經製備用於藥筒及因此將不同於以上包含防腐劑之組合物。

【0066】 或者，該組合物可經製備作為包含該組合物之製品之一部分，其中該製品可為多用途小瓶、可重複使用筆式注射器、預填充之可棄式筆、自動注射器或泵。

【0067】 鑑於以上，本文中之組合物係與可接受之貨架期穩定性、使用中穩定性及可接受之注射位點經歷相關聯。

【0068】 方法

【0069】 本文中所述之腸促胰島素類似物可用於治療各種病狀、病症、疾病或症狀。例如，本文中所述之腸促胰島素類似物可用於治療糖尿病(尤其T2DM)、血脂異常、代謝症候群、NAFLD、NASH及/或肥胖症。特別地，提供用於治療個體之T2DM之方法，其中此等方法包括向需要此治療之個體投與有效量之本文中所述之腸促胰島素類似物或其醫藥上可接受之鹽的至少一個步驟。

【0070】 另外，提供用於治療個體之肥胖症之方法，其中此等方法包括向需要此治療之個體投與有效量之本文中所述之腸促胰島素類似物或其醫藥上可接受之鹽的至少一個步驟。

【0071】 另外，提供用於誘導個體之非治療性體重損失之方法，其中此等方法包括向需要此治療之個體投與有效量之本文中所述之腸促胰島素類似物或其醫藥上可接受之鹽的至少一個步驟。

【0072】 另外，提供用於治療個體之代謝症候群之方法，其中此等方法包括向需要此治療之個體投與有效量之本文中所述之腸促胰島素類似

物或其醫藥上可接受之鹽的至少一個步驟。

【0073】 另外，提供用於治療個體之NASH之方法，其中此等方法包括向需要此治療之個體投與有效量之本文中所述之腸促胰島素類似物或其醫藥上可接受之鹽的至少一個步驟。

【0074】 另外，提供用於治療個體之NAFLD之方法，其中此等方法包括向需要此治療之個體投與有效量之本文中所述之腸促胰島素類似物或其醫藥上可接受之鹽的至少一個步驟。

【0075】 於此等方法中，組合物之有效性可藉由(例如)觀察血糖之顯著降低、觀察胰島素之顯著增加、觀察HbA1c之顯著降低及/或觀察體重之顯著降低來評估。

實例

【0076】 出於說明而非限制的目的提供下列非限制性實例。

【0077】 調配物

【0078】 實例1：含有腸促胰島素類似物、張力劑及視情況可選的防腐劑之組合物

【0079】 組合物係實質上如本文中所述製備。此等組合物包含2、6或10 mg/mL之SEQ ID NO:1之腸促胰島素類似物及如表1中所闡述之另外成分。藉由在固定濃度下改變各類型來研究防腐劑及張力劑效應。將防腐劑濃度各自固定在3.15 mg/mL及5 mg/mL間甲酚及苯酚。選擇張力劑濃度以致使適用於皮下投與之等滲調配物。

【0080】 藉由添加SEQ ID NO:1之腸促胰島素類似物至適宜基質中，混合直至達成溶解成溶液，及然後使用適宜大小之容量瓶將該溶液帶至最終體積來製備溶液。將各調配物溶液用0.22- μ m PVDF過濾器無菌過

濾及以3 mL填充體積填充至5 mL玻璃小瓶中。

【0081】 表1：示例性調配物。

調配物編號	pH	緩衝劑 (10 mM)	防腐劑	張力劑	張力劑 (mg/mL)	腸促胰島 素類似物 (mg/mL)
1	7.5	Tris	間甲酚	甘露醇	46	2
2			間甲酚	丙二醇	15	6
3			間甲酚	甘油	20	10
4			苯酚	丙二醇	15	2
5			間甲酚	丙二醇	15	10
6			間甲酚	甘油	20	2
7			間甲酚	丙二醇	15	10
8			苯酚	甘油	20	10
9			間甲酚	甘露醇	46	10
10			苯酚	甘露醇	46	2
11			苯酚	甘露醇	46	10
12			間甲酚	丙二醇	15	2
13			苯酚	甘油	20	2
14			苯酚	丙二醇	15	6
15	7	PO ₄	間甲酚	甘露醇	46	6
16	8	PO ₄	苯酚			
17	8	PO ₄	間甲酚			
18	7	PO ₄	苯酚			
19	7.5	Tris	--			
20	7.5	Tris	--	甘露醇/EDTA	46/0.3	6
21	7.5	Tris	間甲酚	甘露醇/EDTA	46/0.3	6

【0082】 將樣品儲存在5°C、30°C或40°C下用於如隨後實例中所述之進一步研究。

【0083】 活體外資料(化學及物理穩定性)

【0084】 實例2：使用中穩定性研究

【0085】 為量測調配物之化學及物理穩定性所選之穩定性指示分析及表徵技術包括尺寸排阻層析法(SEC)、逆相高效液相層析法(RP-HPLC)及視覺外觀。

【0086】 表2中概述採樣時程表。採用模型以將趨勢外推至在5°C之標稱儲存溫度下24個月與針對使用中在30°C下另外1個月。針對SEC (單

體，聚集體)及RP-HPLC (純度)使用零階阿倫尼烏斯(Arrhenius)建模。

【0087】 表2：採樣時程表。

儲存條件 (°C)	時間 (週)			
	0	2	4	8
5	X	--	X	X
30	X	X	X	X
40	X	X	X	X

X=樣品時間點

【0088】 SEC：使用及設計利用在214 nm下之UV檢測之等度尺寸排阻HPLC方法以測定腸促胰島素類似物單體及總聚集體之相對量。將單體及聚集體報告為相對於總面積之峰面積百分比。該程序為穩定性指示，如藉由其解決來自腸促胰島素類似物之已知雜質之能力所量測。穩定性研究之結果示於表3中，其顯示表1之選定調配物在5°C、30°C及40°C儲存條件下之單體%值。儲存至多8週之穩定性資料係可得。

【0089】 表3：示例性調配物之SEC單體% (峰面積%)。

調配物編號	溫度 (°C)	單體百分比 (%)			
		時間 (週)			
		0	2	4	8
1	5	98.7		98.8	98.9
	30		98.9	98.6	96.1
	40		98.7	97.9	97.5
2	5	99.0		98.7	98.9
	30		98.5	98.5	98.6
	40		98.6	98.2	97.9
3	5	98.8		98.8	99.0
	30		98.9	98.6	98.6
	40		98.8	98.2	97.6
4	5	99.1		98.6	98.8
	30		98.9	98.8	98.6
	40		98.7	98.4	97.9
5	5	98.9		98.8	98.9
	30		98.9	98.6	98.7

	40		98.8	98.3	97.9
6	5	99.0		98.7	98.9
	30		98.7	98.5	98.5
	40		98.7	98.0	97.8
7	5	99.0		98.5	99.0
	30		98.8	98.7	98.2
	40		98.4	98.2	97.8
8	5	99.0		98.7	99.0
	30		98.9	98.6	98.8
	40		98.6	98.2	97.9
9	5	99.1		98.3	99.0
	30		98.8	98.4	98.6
	40		98.7	98.1	97.4
10	5	98.9		98.4	99.0
	30		98.7	98.7	98.5
	40		98.5	98.3	97.8
11	5	98.9		98.5	98.9
	30		98.7	98.7	98.3
	40		98.7	98.3	97.7
12	5	98.8		98.5	98.9
	30		98.9	98.7	98.6
	40		98.6	98.2	97.9
13	5	99.0		98.6	99.0
	30		98.9	98.6	98.6
	40		98.9	98.3	97.9
14	5	99.1		98.7	99.0
	30		98.6	98.7	98.8
	40		98.9	98.5	97.9
19	5	99.1		98.5	99.0
	30		99	98.6	98.8
	40		98.8	98.5	98.2

【0090】 增加之溫度導致於8週後降低之單體純度。如表4中所示，在5°C下於8週後單體純度基本上不存在變化，其中單體純度呈溫度之函數關係降低。來自調配物1 (間甲酚/甘露醇)在8週時間點，30°C之SEC結果比在8週時間點，40°C之SEC結果低約1%。此等數據表明反常及因此自模型預測排除調配物1之8週時間點，30°C條件數據。使用來自所有其他條件之數據進行穩定性建模，假設阿倫尼烏斯動力學。

【0091】 表4：於5°C下24個月加上在30°C下1個月後之SEC單體百分比預測值。

調配物編號	單體百分比 (%)
1	98.2
2	98.4
3	98.4
4	98.6
5	98.5
6	98.4
7	98.4
8	98.5
9	98.4
10	98.4
11	98.3
12	98.4
13	98.6
14	98.7
19	98.7

【0092】 所研究之設計區域內之聚集體之調配物因素趨勢與單體純度之彼等密切跟隨。表5顯示總聚集體呈溫度之函數關係增加。表6顯示輸入變量對在5°C下24個月加上在30°C下1個月之總聚集體%之預測之變化及預測值的效應。輸入變量不顯著由SEC影響聚集體。

【0093】 表5：示例性調配物之SEC總聚集體(%)。

調配物編號	條件 (°C)	總聚集體 (%)			
		時間 (週)			
		0	2	4	8
1	30	0.7	0.5	0.8	2.9
	40		0.4	1.1	0.6
	5			0.7	0.5
2	30	0.4	0.9	0.9	0.5
	40		0.6	0.9	0.6
	5			0.8	0.5
3	30	0.6	0.4	0.8	0.6
	40		0.4	0.8	0.6
	5			0.7	0.4
4	30	0.4	0.5	0.6	0.5
	40		0.5	0.8	0.8
	5			0.9	0.6

5	30	0.6	0.4	0.8	0.6
	40		0.4	0.8	0.6
	5			0.8	0.5
6	30	0.4	0.7	0.8	0.6
	40		0.5	1	0.6
	5			0.8	0.5
7	30	0.4	0.5	0.7	1
	40		0.8	0.9	0.6
	5			0.9	0.4
8	30	0.5	0.5	0.9	0.5
	40		0.6	0.9	0.7
	5			0.8	0.4
9	30	0.4	0.5	1	0.5
	40		0.5	0.9	0.6
	5			1.2	0.5
10	30	0.5	0.6	0.7	0.7
	40		0.7	0.8	0.6
	5			1.1	0.5
11	30	0.5	0.6	0.7	0.9
	40		0.5	0.8	0.7
	5			1	0.5
12	30	0.6	0.4	0.7	0.6
	40		0.6	0.9	0.6
	5			1	0.5
13	30	0.4	0.4	0.8	0.6
	40		0.4	0.8	0.7
	5			0.9	0.5
14	30	0.4	0.8	0.7	0.5
	40		0.3	0.7	0.8
	5			0.8	0.5
19	30	0.3	0.4	0.9	0.5
	40		0.5	0.8	0.6
	5			1	0.4

【0094】表6：於5°C下24個月加上在30°C下1個月後之SEC總聚集體百分比預測值。

調配物編號	總聚集體百分比 (%)
1	0.8
2	0.8
3	0.8
4	0.7
5	0.7
6	0.8
7	0.8
8	0.7

9	0.8
10	0.7
11	0.7
12	0.8
13	0.7
14	0.7
19	0.6

【0095】 RP-HPLC：RP-HPLC方法利用非極性固定相及水性中等極性流動相。HPLC配備有在214 nm下之UV檢測。

【0096】 如表7中所示，RP-HPLC主峰純度%呈溫度之函數關係顯著減少；然而，調配物因素不顯著影響穩定性譜。另外，於5°C下儲存2年後之預測之純度值接近95%，指示在標稱條件下跨調配物空間之穩健性。

【0097】 表7：藉由RP-HPLC之主峰純度(%)。

調配物編號	條件(°C)	峰純度 (%) 時間(週)			
		0	2	4	8
1	30	95.1	95.5	94.7	93.1
	40		94.0	90.6	87.4
	5		--	96.1	96.2
2	30	95.3	95.9	94.8	93.9
	40		94.4	90.9	87.9
	5		--	95.9	96.1
3	30	95.5	95.7	94.7	94.1
	40		94.8	90.8	87.6
	5		--	96.0	96.4
4	30	95.6	95.6	94.6	94.1
	40		94.8	91.4	88.5
	5		--	96.2	96.3
5	30	95.3	95.5	94.6	93.8
	40		94.3	91.1	88.2
	5		--	96.5	96.3
6	30	94.4	95.3	94.5	93.8
	40		94.1	90.6	87.3
	5		--	95.8	96.0
7	30	95.4	95.9	94.7	94.3
	40		94.1	90.8	87.9
	5		--	96.0	96.3
8	30	95.1	95.5	94.4	94.1
	40		94.4	91.1	88.2

	5		--	95.8	96.3
9	30	95.5	95.6	94.4	93.5
	40		94.1	90.7	87.5
	5		--	95.7	96.1
10	30	94.5	95.7	94.9	94.0
	40		94.8	91.3	87.7
	5		--	96.4	96.4
11	30	94.7	95.6	94.7	94.0
	40		94.2	91.0	87.7
	5		--	95.7	96.0
12	30	93.6	95.5	94.6	93.8
	40		94.3	90.7	87.5
	5		--	95.9	96.2
13	30	94.3	95.5	94.7	93.9
	40		94.4	91.2	88.2
	5		--	96.3	95.3
14	30	94.2	95.5	95.0	94.0
	40		94.6	91.4	88.7
	5		--	95.9	96.6
19	30	95.2	95.5	94.6	94.1
	40		94.2	91.6	88.5
	5		--	96.2	96.0

【0098】 調配物因素對在5°C條件下24個月加上在30°C下1個月後之RP-HPLC之預測值的效應可見於表8中，其顯示研究變量中無一者對主峰純度具有顯著影響。

【0099】 表8：於5°C下儲存24個月加上在30°C下1個月後之RP-HPLC主峰純度% (5%)預測。

調配物編號	主峰純度 (%)
1	94.6
2	94.9
3	95.1
4	95.2
5	94.9
6	93.9
7	95.0
8	94.6
9	94.6
10	94.6
11	94.3
12	93.5
13	94.0
14	94.2
19	94.8

【0100】 表9顯示藉由RP-HPLC之總雜質隨著更高溫度而增加，該等更高溫度導致更快降解速率。

【0101】 表9：藉由RP-HPLC之總雜質。

調配物編號	條件(°C)	時間 (週)			
		0	2	4	8
1	30	4.9	4.5	5.3	6.9
	40		6	9.4	12.6
	5		--	3.9	3.8
2	30	4.7	4.1	5.2	6.1
	40		5.6	9.1	12.1
	5		--	4.1	3.9
3	30	4.5	4.3	5.3	5.9
	40		5.2	9.2	12.4
	5		--	4.0	3.6
4	30	4.4	4.4	5.4	5.9
	40		5.2	8.6	11.5
	5		--	3.8	3.7
5	30	4.7	4.5	5.4	6.2
	40		5.7	8.9	11.8
	5		--	3.5	3.7
6	30	5.6	4.7	5.5	6.2
	40		5.9	9.4	12.7
	5		--	4.2	4.0
7	30	4.6	4.1	5.3	5.7
	40		5.9	9.2	12.1
	5		--	4.0	3.7
8	30	4.9	4.5	5.6	5.9
	40		5.6	8.9	11.8
	5		--	4.2	3.7
9	30	4.5	4.4	5.6	6.5
	40		5.9	9.3	12.5
	5		--	4.3	3.9
10	30	5.5	4.3	5.1	6.0
	40		5.2	8.7	12.3
	5		--	3.6	3.6
11	30	5.3	4.4	5.3	6.0
	40		5.8	9.0	12.3
	5		--	4.3	4.0

12	30	6.4	4.5	5.4	6.2
	40		5.7	9.3	12.5
	5		--	4.1	3.8
13	30	5.7	4.5	5.3	6.1
	40		5.6	8.8	11.8
	5		--	3.7	4.7
14	30	5.8	4.5	5.0	6.0
	40		5.4	8.6	11.3
	5		--	4.1	3.4
19	30	4.8	4.5	5.4	5.9
	40		5.8	8.4	11.5
	5		--	3.8	4.0

【0102】 調配物因素對在5°C下儲存24個月加上在30°C下1個月之藉由RP-HPLC之總雜質之預測值的效應可見於表10中，其顯示總體上研究變量之影響不顯著。

【0103】 表10：於24個月後之RP-HPLC總雜質百分比預測值。

調配物編號	總雜質百分比 (%)
1	5.4
2	5.1
3	4.9
4	4.8
5	5.1
6	6.1
7	5.0
8	5.4
9	5.4
10	5.4
11	5.7
12	6.5
13	6.0
14	5.8
19	5.2

【0104】 物理穩定性及LCMS：物理外觀及可見微粒數據係藉由目視檢查測定。在任何時間點/儲存條件下不存在報告之可見微粒。此外，溶液保持透明且無色直至在40°C條件下8週時間點。調配物3、8、9、15、16及17出現稍微琥珀色，如與對照(WFI)小瓶相比。調配物9及17經

歷LCMS分析，及調配物19進一步經歷作為比較之分析，因為其係透明且無色。經歷顏色變化之調配物基質呈現於表11中。

【0105】 表11：改變顏色之調配物基質。

調配物編號	緩衝劑	pH	腸促胰島素類似物 (mg/mL)	防腐劑	張力劑
3	Tris	7.5	10	間甲酚	甘油
8	Tris	7.5	10	苯酚	甘油
9	Tris	7.5	10	間甲酚	甘露醇
15	PO ₄	7	6	間甲酚	甘露醇
17	PO ₄	8	6	苯酚	甘露醇
16	PO ₄	8	6	間甲酚	甘露醇

【0106】 進一步比較調配物9及19，因為其共用相同pH、緩衝劑及張力調節劑；然而，調配物9包含間甲酚及調配物19不包含防腐劑。於40°C下儲存8週後，在調配物之間識別之總離子層析圖(TIC)物種不存在顯著差異。LCMS分析顯示在S8處剪輯、在S32處異構化及/或剪輯、在Aib2處剪輯及Y1修飾。雖然降解路徑在兩種調配物之間似乎相似，但是調配物9顯示相對更高程度之此等修飾。鑑於此等調配物之間之差異為於調配物9中存在間甲酚，調配物9之顏色變化可因防腐劑降解產生。

【0107】 結論：所有調配物顯示相似穩定性譜。統計分析顯示對自研究變量產生之化學穩定性無顯著影響。因此，在賦形劑、防腐劑及腸促胰島素類似物濃度之間不存在相互作用。實際上，2 mg/mL至10 mg/mL之腸促胰島素類似物濃度不影響穩定性。此等資料指示，間甲酚及苯酚為腸促胰島素類似物之防腐劑。調配物19 (無防腐劑)之穩定性譜與所有其他相似。針對主要研究隊組及無防腐劑隊組預測之貨架期顯示在5°C下24個月加上在30°C下1個月之化學穩定性。針對有防腐劑之調配物中之一些指出之物理穩定性差異似乎與防腐劑之穩定劑相關，如與腸促胰島素類似物之特定降解路徑相反。本文中之資料顯示，具有2至10 mg/mL之腸促胰島

素類似物之無防腐劑或有防腐劑之溶液調配物係可行，其利用丙二醇、甘油或甘露醇。此外，該資料不顯示張力劑或防腐劑選擇關於貨架期之顯著優點。

【0108】 實例3：關於最佳化原型調配物之使用中穩定性研究

【0109】 最佳化：最佳化研究測定在標稱、加速及應力條件下隨時間之化學及物理穩定性。此處，緩衝劑及pH係基於以上實例最佳化，其中選擇10 mM之TRIS緩衝劑及7.5之pH。如於以上實例中，此處最佳化包含三種張力調節劑：丙二醇、甘油及甘露醇。針對最佳化選擇小瓶呈現，及包含注射器呈現以研究腸促胰島素類似物與預填充之注射器之相容性。表12描述利用SEQ ID NO: 1之腸促胰島素類似物或其醫藥上可接受之鹽之原型調配物最佳化參數。

【0110】 表12：原型調配物最佳化參數。

原型調配物 編號	張力調節劑	張力劑濃度 (mg/mL)	主要包 裝	腸促胰島素類 似物濃度 (mg/mL)
P1	丙二醇	20.1	小瓶	6
P2	甘露醇	48.1	小瓶	6
P3	甘油	24.3	小瓶	6
P4	甘油	24.3	注射器	6

註釋：所有樣品係於10 mM TRIS緩衝劑中在pH 7.5下在25°C下製備。

【0111】 原型調配物穩定性測試：將樣品置於穩定狀態至多6個月及根據表13測試。主要分析型檢定為RP-HPLC及SEC。AEX方法亦用作正交表徵測試。

【0112】 表13：原型調配物穩定性測試設計。

測試	方法	儲存	初始	1	2	3	6
外觀/可見微粒	目視	5°C	X	X	X	X	O
		25°C			X	X	O
		30°C		X			
		35°C		X	X	X	
微粒物質	HIAC及MFI*	5°C	X	X	X	X	O
		25°C			X	X	O
		30°C		X			
		35°C		X	X	X	
數量/純度	RP-HPLC	5°C	X	X	X	X	O
		25°C			X	X	O
		30°C		X			
		35°C		X	X	X	
純度	SEC	5°C	X	X	X	X	O
		25°C			X	X	O
		30°C		X			
		35°C		X	X	X	
純度	AEX	5°C	X	X	X	X	O
		25°C			X	X	O
		30°C		X			
		35°C		X	X	X	
pH	pH計	5°C	X	X	X	X	O
		25°C			X	X	O
		30°C		X			
		35°C		X	X	X	
生物檢定	細胞基	5°C	X				X
		25°C					
		30°C					
		35°C					
掙脫/滑動力	Instron	5°C	X				
		25°C		X	X	X	O
		30°C					
		35°C					

* MFI係僅針對注射器呈現測試。

【0113】 CSD、ISTA 3A及光降解測試：使用溶液基質及基於以上實例測定。表14中概述本文中之示例性藥物產品單元調配物。

【0114】 表14：藥物產品單元調配物。

成分	數量/小瓶 (mg)	數量/mL (mg)
腸促胰島素類似物(SEQ ID NO:1)	12	6
Tris鹼	2.42	1.21
甘露醇	96	48
注射用水	適量至2.0 mL	適量至1.0 mL
鹽酸溶液	pH調整	pH調整

【0115】 使用毛細管剪切裝置及ISTA 3A測試方法，測試腸促胰島素類似物(SEQ ID NO:1)四鈉鹽之剪切及振動敏感性。亦在此階段測試光穩定性，以支持製造及包裝操作。將毛細管剪切裝置開發成類似於可藉由製造單元操作(混合、泵送、填充等)引起之模型剪切。ISTA 3A測試為經設計以模擬在船運期間之振動應力之模擬船運研究。認為兩種方法為其經設計以建模之物理應力中之任一種的最糟糕情況。兩種研究方法遵照標準測試協定。光穩定性測試係如下進行：將樣品裝載至光穩定性腔室中及暴露於根據ICH指導方針之三種程度之強度及類型(UV及可見光二者)中之一者中：ICH建議之強度之0%、20%及100%。表15概述此等研究之設計及測試計劃。

【0116】 表15：光穩定性、CSD及ISTA 3A設計。

樣品	描述	分析性質	方法
CSD對照	不加應力之CSD對照	外觀及可見微粒	目視
不鏽鋼	通過不鏽鋼毛細管泵送	亞可見微粒	HIAC
不鏽鋼/空氣	通過不鏽鋼毛細管泵送，無/有空氣間隙		
船運對照	不加應力之船運對照	單體純度	SEC
ISTA 3A	船運應力	主峰純度	RP-HPLC
光暗對照	未經暴露之光穩定性對照	電荷異質性	AEX
光，20% ICH	UV/可見光暴露		
光，100% ICH	UV/可見光暴露		
		pH	USP

【0117】 於此等研究中，生物檢定分析(數據未顯示)係在原型P1及P2上在時間0時進行及亦在P2上僅在6個月時間點時進行。生物檢定結果顯示，在測試樣品之間無顯著差異。總之，該等研究顯示，穩健化學及物理穩定性譜，其中溫度於降解中起著最大作用。

【0118】 RP-HPLC結果：在5°C下基本上不存在變化，其中主峰純度呈溫度之函數關係減少。在應力條件及加速條件下之調配物之間之差異

係於方法變差內。

【0119】 表16：RP-HPLC主峰結果，原型研究。

調配物編號	溫度 (°C)	時間 (週)				
		0	1	2	3	6
P1	5	95.9	95.9	96.1	95.7	96.0
	25	95.9	--	95.1	93.5	91.9
	30	95.9	94.7	--	--	--
	35	95.9	93.1	91.3	87.6	--
P2	5	95.9	95.9	96.1	95.8	96.1
	25	95.9	--	94.9	93.3	90.6
	30	95.9	94.6	--	--	--
	35	95.9	93.0	89.7	87.2	--
P3	5	95.9	95.7	96.2	95.5	96.0
	25	95.9	--	95.1	93.3	92.2
	30	95.9	94.3	--	--	--
	35	95.9	93.3	91.4	87.7	--
P4	5	96.0	95.7	96.3	95.5	96.2
	25	96.0	--	94.8	93.4	92.0
	30	96.0	94.6	--	--	--
	35	96.0	93.5	91.4	87.7	--

【0120】 表17：RP-HPLC總雜質結果，原型研究。

調配物編號	溫度 (°C)	時間 (月)				
		0	1	2	3	6
P1	5	4.1	4.1	3.9	4.3	4.0
	25	4.1	--	4.9	6.5	8.1
	30	4.1	5.3	--	--	--
	35	4.1	6.9	8.7	12.4	--
P2	5	4.1	4.1	3.9	4.2	3.9
	25	4.1	--	5.1	6.7	9.4
	30	4.1	5.4	--	--	--
	35	4.1	7.0	10.3	12.8	--
P3	5	4.1	4.3	3.8	4.5	4.0
	25	4.1	--	4.9	6.7	7.8
	30	4.1	5.7	--	--	--
	35	4.1	6.7	8.6	12.3	--
P4	5	4.0	4.3	3.7	4.5	3.8
	25	4.0	--	5.2	6.6	8.0
	30	4.0	5.4	--	--	--
	35	4.0	6.5	8.6	12.3	--

【0121】 SEC結果：在5°C條件下之SEC結果顯示無顯著差異或在此條件下之可辨別趨勢。在加速及應力條件下之單體純度結果在2個月及3個月時間點時降低。相似地，總聚集體在加速及應力條件下急劇增加。在加速及應力條件下之所有條件之單體純度結果係於彼此之1%內，其接近於方法變差。

【0122】 表18：SEC %單體結果，原型研究。

調配物編號	溫度 (°C)	時間 (週)				
		0	1	2	3	6
P1	5	98.8	98.4	98.7	98.1	98.1
	25	98.8	--	98.5	98.1	97.7
	30	98.8	98.1	--	--	--
	35	98.8	98.5	95.8	94.5	--
P2	5	98.7	98.4	98.5	98.1	98.1
	25	98.7	--	98.4	98.0	97.3
	30	98.7	98.4	--	--	--
	35	98.7	98.4	95.8	93.9	--
P3	5	98.7	98.3	98.4	98.2	98.2
	25	98.7	--	98.3	98.1	97.8
	30	98.7	98.5	--	--	--
	35	98.7	98.6	96.2	94.7	--
P4	5	98.6	98.4	98.7	98.2	98.2
	25	98.6	--	98.6	98.0	97.7
	30	98.6	98.4	--	--	--
	35	98.6	98.2	96.0	94.6	--

【0123】 表19：SEC %總聚集體結果，原型研究。

調配物編號	溫度 (°C)	時間 (月)				
		0	1	2	3	6
P1	5	0.6	0.7	0.6	0.7	0.7
	25	0.6	--	0.7	0.8	1.0
	30	0.6	0.8	--	--	--
	35	0.6	0.8	3.3	4.4	--
P2	5	0.6	0.7	0.6	0.7	0.8
	25	0.6	--	0.7	0.9	1.5
	30	0.6	0.8	--	--	--
	35	0.6	0.8	3.3	4.9	--

P3	5	0.6	0.7	0.6	0.7	0.7
	25	0.6	--	0.8	0.8	1.0
	30	0.6	0.7	--	--	--
	35	0.6	0.8	2.9	4.1	--
P4	5	0.6	0.7	0.6	0.7	0.7
	25	0.6	--	0.7	0.9	1.0
	30	0.6	0.7	--	--	--
	35	0.6	0.8	3.0	4.1	--

【0124】 AEX結果：在5°C條件下之AEX結果顯示於6個月後約2%之酸性變異體之增加，雖然於數據中存在一些固有變化。酸性變異體總體呈溫度之函數關係增加，似乎在約7%下趨於平穩。

【0125】 表20：AEX %主峰結果，原型研究。

調配物編號	溫度 (°C)	時間 (週)				
		0	1	2	3	6
P1	5	97.6	96.4	96.6	97.2	95.6
	25	97.6	--	94.7	95.5	91.2
	30	97.6	94.4	--	--	--
	35	97.6	93.7	91.8	92.7	--
P2	5	97.7	96.7	96.3	97.0	95.5
	25	97.7	--	94.4	95.8	90.7
	30	97.7	94.2	--	--	--
	35	97.7	93.3	91.1	91.5	--
P3	5	97.6	96.3	96.6	97.2	95.4
	25	97.6	--	94.8	95.5	91.3
	30	97.6	94.6	--	--	--
	35	97.6	93.7	91.7	92.6	--
P4	5	97.5	96.6	96.5	97.2	95.5
	25	97.5	--	94.6	95.5	91.3
	30	97.5	94.9	--	--	--
	35	97.5	93.9	91.7	92.7	--

【0126】 表21：AEX %總酸性變異體，原型研究。

調配物編號	溫度 (°C)	時間 (週)				
		0	1	2	3	6
P1	5	1.2	2.4	2.3	1.6	3.2
	25	1.2	--	4.2	3.4	7.5
	30	1.2	4.3	--	--	--
	35	1.2	5.1	7.0	6.1	--

P2	5	1.2	2.2	2.5	1.7	3.3
	25	1.2	--	4.4	3.1	8.0
	30	1.2	4.5	--	--	--
	35	1.2	5.4	7.5	7.2	--
P3	5	1.2	2.4	2.2	1.6	3.3
	25	1.2	--	4.0	3.3	7.4
	30	1.2	4.1	--	--	--
	35	1.2	5.0	7.0	6.1	--
P4	5	1.3	2.2	2.3	1.6	3.3
	25	1.3	--	4.2	3.4	7.4
	30	1.3	3.9	--	--	--
	35	1.3	4.9	7.0	6.1	--

【0127】 亞可見微粒物質結果：整個研究中之微粒物質數據顯示，無顯著差異，呈張力調節劑之函數關係。微粒物質 $\geq 10 \mu\text{m}$ 及 $\geq 25 \mu\text{m}$ 遠在規格限制以下。表22顯示，藉由HIAC之微粒物質 $\geq 2 \mu\text{m}$ 。跨所有條件之累積計數/mL係低的，但是於注射器呈現中自然更高，這是由於存在之聚矽氧油，而於小瓶呈現中不存在。在注射器呈現上收集之藉由MFI之微粒物質數據(數據未顯示)係高度可變且不顯示清楚趨勢。然而，計數總體顯示與存在於注射器呈現中之增加之聚矽氧油無相互作用。

【0128】 表22：藉由遮光方法之亞可見微粒物質 $\geq 2 \mu\text{m}$ ，原型研究。

調配物編號	溫度 (°C)	時間 (月)				
		0	1	2	3	6
P1	5	330	664	254	207	115
	25	330	--	162	80	57
	30	330	181	--	--	--
	35	330	200	44	183	--
P2	5	256	1062	74	138	432
	25	256	--	96	125	151
	30	256	169	--	--	--
	35	256	419	42	72	--
P3	5	103	1369	66	106	308
	25	103	--	50	114	68
	30	103	443	--	--	--
	35	103	157	39	23	--

P4	5	983	2156	1211	1483	1801
	25	983	--	1281	1643	1937
	30	983	1287	--	--	--
	35	983	1638	1856	1397	--

【0129】 外觀、pH及可見微粒結果：跨所有條件之外觀結果(數據未顯示)係透明且無色。整個研究中未報告可見微粒。pH結果概述於表23中及顯示可變結果及無明顯趨勢。所有pH值係於目標之0.2 pH單位內。

【0130】 表23：pH結果，原型研究。

調配物編號	溫度 (°C)	時間 (月)				
		0	1	2	3	6
P1	5	7.48	7.36	7.42	7.44	7.43
	25	7.48	--	7.45	7.41	7.46
	30	7.48	7.35	--	--	--
	35	7.48	7.45	7.45	7.41	--
P2	5	7.47	7.38	7.40	7.40	7.48
	25	7.47	--	7.44	7.40	7.45
	30	7.47	7.43	--	--	--
	35	7.47	7.44	7.40	7.42	--
P3	5	7.40	7.30	7.33	7.31	7.37
	25	7.40	--	7.33	7.33	7.38
	30	7.40	7.36	--	--	--
	35	7.40	7.32	7.35	7.33	--
P4	5	7.46	7.38	7.37	7.30	7.35
	25	7.46	--	7.40	7.29	7.36
	30	7.46	7.33	--	--	--
	35	7.46	7.39	7.40	7.30	--

【0131】 掙脫及滑動力(BLGF)結果：測試原型調配物P4之BLGF。僅收集在25°C條件下之數據。表24顯示，BLGF數據均遠低於其各自功能限制，這表明與此系統之良好相容性。針對Irma自動注射器之掙脫及滑動力最大操作限制建立功能限制及各自為13.6 N及9.5 N。

【0132】 表24：BLGF結果，原型研究。

注射器力測試	時間 (月)				
	0	1	2	3	6
報告之掙脫力(N)	3.9	3.8	3.6	3.7	4.1
報告之峰滑動力(N)	2.5	3.1	2.7	2.5	3.0

【0133】 化學穩定性結果：RP-HPLC及SEC結果顯示100%光應力樣品與其對照樣品之間之輕微差異。純度之變化為約0.8%。其他條件係於方法之變差內。表26顯示，SEC結果顯示100%光應力樣品之聚集體之更高含量，但是聚集體之其他結果總體係低的。AEX結果不顯示自應力條件產生之顯著變化。

【0134】 表26：CSD/船運/光研究，藉由SEC之純度%。

樣品 ID	SEC % Mon.	SEC % Agg.	SEC % PM	RP Quant. (mg/mL)	RP % MP	RP % LURS	RP % TRS	AEX % AV	AEX % BV	AEX % MP	pH
CSD SS/空氣	97.4	0.5	2.1	6.3	96.0	0.9	4.0	2.7	1.3	96.1	NR
CSD SS	97.4	0.5	2.1	6.2	96.2	0.9	3.8	2.6	1.2	96.2	NR
CSD 對 照	97.4	0.5	2.1	6.2	96.2	0.9	3.8	2.6	1.2	96.2	NR
光， 暗對照	98.5	0.6	0.9	6.1	95.9	1.2	4.1	2.2	1.3	96.5	7.22
光，暴 露 100%	97.7	1.2	1.1	6.0	95.4	1.2	4.6	2.2	1.1	96.7	7.15
光，暴 露 20%	98.5	0.7	0.9	6.1	95.9	1.2	4.1	1.4	1.2	97.4	7.18
船運， 對照	98.6	0.6	0.8	6.1	96.0	1.2	4.0	1.8	1.3	97.0	7.14
船運， 暴露	98.4	0.6	1.0	6.1	96.2	1.0	3.8	1.9	1.3	96.8	7.15

【0135】 物理穩定性結果：藉由HIAC之微粒物質結果概述於表27及28中。此等數據顯示對照與應力樣品之間無主要差異。針對船運及光穩定性應力樣品報告可見微粒(數據未顯示)；然而，顯示彼等結果為假陽性。

【0136】 表27：CSD/船運/光研究，藉由遮光方法之微粒物質。

樣品ID	≥2 μm	≥5 μm	≥10 μm	≥25 μm
船運，對照	102	7	1	0
船運， 暴露	158	11	0	0
光，暗對照	129	10	1	0
光，暴露 20%	152	9	0	0
光，暴露100%	259	27	3	1
SS/空氣	326	29	3	0
SS	266	25	1	0
CSD對照	31	10	3	0

【0137】 本文中之研究顯示腸促胰島素類似物調配物在標稱、加速及應力條件下多至6個月之可接受的物理及化學穩定性。腸促胰島素類似物降解主要為溫度之函數。在3種原型中之任一者之間不存在顯著差異(註釋：P3及P4為相同組合物，不同之處在於P4被填充至注射器而非小瓶中)。注射器呈現亦顯示可接受之BLGF結果，這指示與第三代平臺注射器系統之相容性。鑑於此，P2為臨床研究之首要調配物。

【0138】 於經由CSD及船運研究暴露於剪切及振動應力後，P2顯示在應力樣品與非應力(對照)樣品之間無顯著差異。另外，在20% ICH條件下之光穩定性研究顯示與暗對照相比無重大差異。然而，於暴露於100% ICH條件下後觀察到與暗對照相比之小差異。

【0139】 基於此等數據選擇溶液組合物，其包含4.8%甘露醇及10 mM tris緩衝劑，pH 7.5。將腸促胰島素類似物濃度用2 mL之填充體積固定在6 mg/mL以涵蓋建議之劑量範圍(例如約0.5 mg至約12 mg)。用於臨床研究之容器/封蓋尺寸為2 mL斯科特(Schott)小瓶具有對應血清塞及密封物(BT5973/VS5558/AZ5450)。P2之統計分析預測於儲存2年(包含30天30°C使用期間)後之穩健穩定性。

【0140】 實例4：原型調配物P2在變化水平之腸促胰島素類似物肽

濃度及pH下之穩定性研究

【0141】 此實驗設計(DOE)研究之目的為定義及證實原型P2調配物在變化水平之腸促胰島素類似物肽濃度及pH條件下之穩健性。

【0142】 溶液基質成分係如下：10 mM Tris，4.8%甘露醇。在三種濃度水平：1、18及30 mg/mL之SEQ ID NO:1 (四鈉鹽)檢查肽濃度。在三種pH水平：7、7.5及8研究pH效應。為製備溶液，將肽溶解至已知量之緩衝基質中，使用配備有可變路徑長度延伸之UV/可見光分光光度計量測濃度，基於檢定結果及目標調配物之密度計算目標重量，及添加所需量之緩衝劑以達成最終目標重量。所用之主要包裝材料為市售影像(第II代)預填充之注射器筒耦接非層狀(第II代)塞。將注射器填充至0.5 mL之標稱體積。調配物示於下表28中。

【0143】 表28. 調配物

調配物編號	基質	腸促胰島素類似物(SEQ ID NO:1) 濃度(mg/mL)	pH
1	10 mM Tris 4.8 %甘露醇	18	7.5
2		30	7.5
3		30	7
4		30	7
5		18	8
6		1	7
7		30	8
8		1	8
9		1	7.5
10		18	7.5

【0144】為量測調配物之化學及物理穩定性所選之穩定性指示分析及表徵技術包括尺寸排阻層析法(SEC)、逆相高效液相層析法(RP-HPLC)、陰離子交換層析法(AEX)、HIAC、微流成像技術(MFI)及視覺外觀。將樣品儲存在兩種溫度條件(5°C及30°C)下。採樣時程表概述於表29中，及數據示於表30至32中。在5°C下23個月+在30°C下30天之預測圖係基於統計分析產生以預測在貨架期結束時之降解程度。

【0145】表29. 計劃之採樣時程表

儲存條件 (°C)	時間(月)					
	0	0.5	1	2	3	6
5	X	-	X	X	X	X
30	X	X	X	X	X	X

【0146】表30.外觀、pH及含量

調配物	時間點 (月)	條件(°C)	可見粒子	顏色	澄清度白色 背景	澄清度黑色 背景	含量 mg/mL	平均 pH
1	0	5	液體	無	無色	透明	透明	7.47
10	0	5	液體	無	無色	透明	透明	7.51
2	0	5	液體	無	無色	透明	透明	7.45
3	0	5	液體	無	無色	透明	透明	7.37
4	0	5	液體	無	無色	透明	透明	7.36
5	0	5	液體	無	無色	透明	透明	7.83
6	0	5	液體	無	無色	透明	透明	7.17
7	0	5	液體	無	無色	透明	透明	7.76
8	0	5	液體	無	無色	透明	透明	8.03
9	0	5	液體	無	無色	透明	透明	7.49
1	0	30	液體	無	無色	透明	透明	7.47
10	0	30	液體	無	無色	透明	透明	7.51
2	0	30	液體	無	無色	透明	透明	7.45
3	0	30	液體	無	無色	透明	透明	7.37
4	0	30	液體	無	無色	透明	透明	7.36
5	0	30	液體	無	無色	透明	透明	7.83

調配物	時間點 (月)	條件 (°C)	可見粒 子	顏色	澄清度白色 背景	澄清度黑色 背景	含量 mg/mL	平均 pH
6	0	30	液體	無	無色	透明	透明	7.17
7	0	30	液體	無	無色	透明	透明	7.76
8	0	30	液體	無	無色	透明	透明	8.03
9	0	30	液體	無	無色	透明	透明	7.49
1	0.5	30	液體	無	無色	透明	透明	7.68
10	0.5	30	液體	無	無色	透明	透明	7.61
2	0.5	30	液體	無	無色	透明	透明	7.59
3	0.5	30	液體	無	無色	透明	透明	7.47
4	0.5	30	液體	無	無色	透明	透明	7.46
5	0.5	30	液體	無	無色	透明	透明	7.88
6	0.5	30	液體	無	無色	透明	透明	7.02
7	0.5	30	液體	無	無色	透明	透明	7.87
8	0.5	30	液體	無	無色	透明	透明	7.88
9	0.5	30	液體	無	無色	透明	透明	7.35
1	1	30	液體	無	無色	透明	透明	7.60
2	1	30	液體	無	無色	透明	透明	7.70
3	1	30	液體	無	無色	透明	透明	7.57
4	1	30	液體	無	無色	透明	透明	7.56
5	1	30	液體	無	無色	透明	透明	8.07
6	1	30	液體	無	無色	透明	透明	7.18
7	1	30	液體	無	無色	透明	透明	7.89
8	1	30	液體	無	無色	透明	透明	8.01
9	1	30	液體	無	無色	透明	透明	7.47
10	1	30	液體	無	無色	透明	透明	7.74
1	1	5	液體	無	無色	透明	透明	7.60
2	1	5	液體	無	無色	透明	透明	7.53
3	1	5	液體	無	無色	透明	透明	7.49
4	1	5	液體	無	無色	透明	透明	7.50
5	1	5	液體	無	無色	透明	透明	7.89
6	1	5	液體	無	無色	透明	透明	7.19

調配物	時間點 (月)	條件 (°C)	可見粒 子	顏色	澄清度白色 背景	澄清度黑色 背景	含量 mg/mL	平均 pH
7	1	5	液體	無	無色	透明	透明	7.81
8	1	5	液體	無	無色	透明	透明	8.09
9	1	5	液體	無	無色	透明	透明	7.57
10	1	5	液體	無	無色	透明	透明	7.63
1	2	30	液體	無	無色	透明	透明	7.67
2	2	30	液體	無	無色	透明	透明	7.71
3	2	30	液體	無	無色	透明	透明	7.61
4	2	30	液體	無	無色	透明	透明	7.55
5	2	30	液體	無	無色	透明	透明	8.01
6	2	30	液體	無	無色	透明	透明	7.19
7	2	30	液體	無	無色	透明	透明	7.95
8	2	30	液體	無	無色	透明	透明	8.09
9	2	30	液體	無	無色	透明	透明	7.47
10	2	30	液體	無	無色	透明	透明	7.69
1	2	5	液體	無	無色	透明	透明	7.56
2	2	5	液體	無	無色	透明	透明	7.53
3	2	5	液體	無	無色	透明	透明	7.49
4	2	5	液體	無	無色	透明	透明	7.46
5	2	5	液體	無	無色	透明	透明	7.86
6	2	5	液體	無	無色	透明	透明	7.17
7	2	5	液體	無	無色	透明	透明	7.77
8	2	5	液體	無	無色	透明	透明	8.04
9	2	5	液體	無	無色	透明	透明	7.52
10	2	5	液體	無	無色	透明	透明	7.54
1	3	30	液體	無	無色	透明	透明	7.71
2	3	30	液體	無	無色	透明	透明	7.67
3	3	30	液體	無	無色	透明	透明	7.58
4	3	30	液體	無	無色	透明	透明	7.55
5	3	30	液體	無	無色	透明	透明	8.00
6	3	30	液體	無	無色	透明	透明	7.22
7	3	30	液體	無	無色	透明	透明	7.95

【0147】 表31 RP-HPLC、SEC及AEX結果

調配物	時間點 (月)	條件 (°C)	RP- HPLC % 主峰	RP- HPLC % LURS	RP-HPLC % 總 雜質	SEC % 單體	SEC % 總 聚集體	SEC % 總 片段	AEX % TAV	AEX % TBV	AEX % 主峰
1	0	5	97.0075	0.8071	2.9925	98.0555	0.3007	1.6438	0.9431	0.8726	98.1843
10	0	5	97.0222	0.7906	2.9778	98.1322	0.2946	1.5732	0.8602	0.8681	98.2718
2	0	5	97.0579	0.7927	2.9421	98.0652	0.3017	1.6331	0.9873	0.8763	98.1364
3	0	5	97.0086	0.8149	2.9914	98.0938	0.3004	1.6057	0.9251	0.8708	98.2040
4	0	5	97.0791	0.8085	2.9209	98.0894	0.2921	1.6185	0.8721	0.8753	98.2527
5	0	5	96.9528	0.7925	3.0472	98.1136	0.2960	1.5904	0.8359	0.8624	98.3017
6	0	5	97.0366	0.8108	2.9634	98.1143	0.2984	1.5873	0.7836	0.8730	98.3434
7	0	5	96.9816	0.7856	3.0184	98.1764	0.2726	1.5510	0.8663	0.8751	98.2586
8	0	5	96.8139	0.7921	3.1861	98.1565	0.3033	1.5402	0.8450	0.8630	98.2920
9	0	5	97.0271	0.7890	2.9729	98.0997	0.3187	1.5815	0.8139	0.8742	98.3119
1	0	30	97.0075	0.8071	2.9925	98.0555	0.3007	1.6438	0.9431	0.8726	98.1843
10	0	30	97.0222	0.7906	2.9778	98.1322	0.2946	1.5732	0.8602	0.8681	98.2718
2	0	30	97.0579	0.7927	2.9421	98.0652	0.3017	1.6331	0.9873	0.8763	98.1364
3	0	30	97.0086	0.8149	2.9914	98.0938	0.3004	1.6057	0.9251	0.8708	98.2040
4	0	30	97.0791	0.8085	2.9209	98.0894	0.2921	1.6185	0.8721	0.8753	98.2527
5	0	30	96.9528	0.7925	3.0472	98.1136	0.2960	1.5904	0.8359	0.8624	98.3017
6	0	30	97.0366	0.8108	2.9634	98.1143	0.2984	1.5873	0.7836	0.8730	98.3434
7	0	30	96.9816	0.7856	3.0184	98.1764	0.2726	1.5510	0.8663	0.8751	98.2586
8	0	30	96.8139	0.7921	3.1861	98.1565	0.3033	1.5402	0.8450	0.8630	98.2920
9	0	30	97.0271	0.7890	2.9729	98.0997	0.3187	1.5815	0.8139	0.8742	98.3119
1	0.5	30	96.2313	0.8252	3.7685	97.9119	0.3962	1.6919	1.6780	0.8866	97.4355

調配物	時間 點 (月)	條件 (°C)	RP- HPLC % 主峰	RP- HPLC % LURS	RP-HPLC % 總 雜質	SEC % 單體	SEC % 總 聚集體	SEC % 總 片段	AEX % TAV	AEX % TBV	AEX % 主峰
10	0.5	30	96.0490	0.7959	3.951	97.9683	0.3986	1.6331	1.8062	0.8945	97.2993
2	0.5	30	96.2847	0.8290	3.7153	97.9632	0.3987	1.6382	1.8285	0.8848	97.2867
3	0.5	30	96.3518	0.8252	3.6482	97.9067	0.4127	1.6806	1.6921	0.9035	97.4045
4	0.5	30	96.3188	0.8282	3.6812	97.9198	0.3943	1.6859	1.6482	0.9074	97.4444
5	0.5	30	96.3204	0.8357	3.6796	97.8766	0.4198	1.7036	1.8506	0.8597	97.2897
6	0.5	30	96.2870	0.8553	3.7130	97.9892	0.3589	1.6519	1.3118	0.9730	97.7152
7	0.5	30	96.1451	1.0269	3.8549	97.9354	0.4002	1.6644	2.3537	1.0161	96.6302
8	0.5	30	95.8405	0.8434	4.1595	98.0232	0.3438	1.6330	2.1094	0.8776	97.0130
9	0.5	30	96.2186	0.8169	3.7814	97.9392	0.3752	1.6856	1.8306	0.9038	97.2656
1	1	30	95.3235	1.0856	4.6765	97.6375	0.5011	1.8614	2.2566	0.9130	96.8304
2	1	30	95.3958	1.0749	4.6042	97.6628	0.5084	1.8288	2.2871	0.8910	96.8219
3	1	30	95.3970	1.0675	4.6030	97.6658	0.4975	1.8367	2.2306	0.9212	96.8482
4	1	30	95.4132	1.0703	4.5868	97.7577	0.4800	1.7623	2.1778	0.9172	96.9050
5	1	30	94.5836	1.1350	5.4164	97.6903	0.5176	1.7921	2.5329	0.8675	96.5997
6	1	30	95.2597	0.8775	4.7403	97.8162	0.4250	1.7589	1.9577	1.0294	97.0128
7	1	30	95.3215	1.1025	4.6775	97.6593	0.5144	1.8264	2.3890	0.8685	96.7426
8	1	30	93.9675	1.2007	6.0325	97.7444	0.4220	1.8335	2.6017	0.9102	96.4881
9	1	30	95.1285	0.8441	4.8715	97.7774	0.4279	1.7947	2.1630	0.9140	96.9230
10	1	30	95.3148	1.0760	4.6852	97.6399	0.5092	1.8509	2.2527	0.8837	96.8636
1	1	5	96.6494	0.7934	3.3506	98.0703	0.3194	1.6103	1.0544	0.8740	98.0716
2	1	5	96.6817	0.7972	3.3183	98.0919	0.3207	1.5874	1.0349	0.8838	98.0793
3	1	5	96.6297	0.7941	3.3703	98.1229	0.3138	1.5633	1.0521	0.8917	98.0561
4	1	5	96.7693	0.7812	3.2307	98.1862	0.3016	1.5122	1.0107	0.8948	98.0945
5	1	5	96.5000	0.7975	3.5000	98.0984	0.3303	1.5713	1.1435	0.889	97.9677

調配物	時間 點 (月)	條件 (°C)	RP- HPLC % 主峰	RP- HPLC % LURS	RP-HPLC % 總 雜質	SEC % 單體	SEC % 總 聚集體	SEC % 總 片段	AEX % TAV	AEX % TBV	AEX % 主峰
6	1	5	96.7569	0.7964	3.2431	98.1742	0.3018	1.524	0.902	0.9036	98.1944
7	1	5	96.6277	0.797	3.3723	98.1321	0.3249	1.543	1.0877	0.8701	98.0422
8	1	5	96.7298	0.805	3.2702	98.1508	0.3104	1.5388	1.1318	0.8599	98.0083
9	1	5	96.6083	0.7974	3.3917	98.1532	0.3318	1.515	0.9621	0.876	98.1619
10	1	5	96.1705	0.8012	3.8295	98.1094	0.3209	1.5697	1.0447	0.8813	98.074
1	2	30	93.3779	1.0833	6.6221	97.1541	0.8639	1.9821	4.1438	0.9143	94.9418
2	2	30	93.3437	1.0659	6.6563	97.2536	0.845	1.9014	4.1228	0.9188	94.9583
3	2	30	93.8092	1.0446	6.1908	97.3284	0.816	1.8556	4.0451	0.9112	95.0437
4	2	30	93.8144	1.0654	6.1856	97.4325	0.7471	1.8204	3.8913	0.9243	95.1844
5	2	30	92.3537	1.9436	7.6463	97.2475	0.866	1.8866	4.4245	0.847	94.7286
6	2	30	94.2372	1.1781	5.7628	97.6187	0.5873	1.794	3.3332	1.0857	95.581
7	2	30	92.6763	1.8782	7.3237	97.3474	0.7921	1.8606	4.2778	0.8471	94.8751
8	2	30	91.3556	2.0808	8.6444	97.4875	0.5916	1.9209	4.3336	0.9409	94.6254
9	2	30	93.286	1.1269	6.714	97.3741	0.5655	2.0604	3.862	1.0084	95.1296
10	2	30	93.3924	1.0613	6.6076	97.1784	0.8142	2.0074	4.1756	0.8949	94.9295
1	2	5	96.8953	0.7234	3.1047	98.1709	0.347	1.4821	1.307	0.8542	97.8388
2	2	5	96.9896	0.7324	3.0104	98.1537	0.3519	1.4944	1.2109	0.8567	97.9324
3	2	5	96.9962	0.728	3.0038	98.1516	0.3528	1.4955	1.275	0.8716	97.8535
4	2	5	96.9633	0.7258	3.0367	98.2226	0.3289	1.4485	1.3099	0.8625	97.8276
5	2	5	96.8466	0.7346	3.1534	98.1578	0.3438	1.4985	1.4457	0.8503	97.704
6	2	5	97.0824	0.7363	2.9176	98.1757	0.3219	1.5024	1.1531	0.866	97.9809
7	2	5	96.8699	0.7350	3.1301	98.2028	0.3354	1.4619	1.4767	0.8591	97.6642
8	2	5	96.9530	0.7498	3.0470	98.1819	0.3481	1.4700	1.4784	0.8475	97.6742
9	2	5	96.827	0.7422	3.1730	98.1345	0.3437	1.5219	1.2891	0.8539	97.8570

調配物	時間 點 (D)	條件 (PC)	Int- DIPIC % 主峰	Int- DIPIC % 2.7018	Int-DIPIC % 雜質	Int% 單體	Int% % 雜 聚集體	Int% % 雜 片裂	Int% % DIPIC	Int% % DIPIC	Int% % DIPIC
10	2	5	96.8821	0.7329	9.1179	98.1889	0.9510	1.4591	1.2919	0.8611	97.841
1	3	30	90.5818	1.8609	9.4107	95.4619	1.9565	3.1816	6.4547	1.2244	92.3199
2	3	30	90.6877	1.8811	9.9023	95.3182	1.2081	2.9727	6.0495	1.029	92.9215
3	3	30	91.0457	1.8134	8.9549	95.3823	1.2827	2.9144	5.8719	1.0456	98.0832
4	3	30	91.2548	1.6280	8.7012	96.0930	1.0589	2.8480	5.5009	1.1993	98.2997
5	3	30	89.0361	2.9881	10.9039	95.9943	1.2520	2.7537	6.7869	1.1934	92.0177
6	3	30	92.1509	1.7257	7.8491	96.0058	0.7486	2.6456	4.5799	1.448	98.9727
7	3	30	89.6819	2.9004	10.3181	96.0146	1.1406	2.8448	6.2754	1.0958	92.6888

(0148) 表32. IMLAC及MIR結果

批次	時間 點 (月)	條件 (°C)	IMLAC				MIR				ESD 點子 分數
			>= 10 umm 平均	>= 2 umm 平均	>= 25 umm 平均	>= 5 umm 平均	>= 2 umm 平均	>= 5 umm 平均	>= 5 umm 及 < 0.05 umm	>= 5 umm 及 > 0.05 umm	
1	0	初始	608	19194	3	4057	119570	10062	663	10206	0.94
1	0.5	30 °C	526	17906	16	4747	13219	6958	506	6432	0.99
1	1	30 °C	628	19890	7	3454	61578	5697	288	5960	0.98
1	1	5 °C	507	18502	3	3684	40115	2980	95	2835	0.97
1	2	30 °C	936	16779	9	5833	53636	9405	434	9011	0.95
1	2	5 °C	973	18023	5	3774	52554	4405	167	4276	0.96
1	3	30 °C	998	39010	12	11196	156488	22479	1204	21376	0.95
1	3	5 °C	1062	25229	9	7097	136870	10066	686	9614	0.99
1	6	30 °C	402	5538	9	1617	23065	8271	197	3674	0.94
1	6	5 °C	280	2562	6	868	12064	366	35	634	0.96
10	0	初始	966	30483	1	7894	152248	11784	801	10954	0.99
10	0.5	30 °C	484	15668	0	3540	60205	5868	287	5582	0.95
10	1	30 °C	466	18668	1	3990	102674	7717	549	7160	0.99
10	1	5 °C	339	17050	0	2598	54008	2496	116	2340	0.95
10	2	30 °C	907	25473	4	8343	102279	9139	396	8548	0.99
10	2	5 °C	446	15169	1	3428	52076	3680	152	3726	0.96
10	3	30 °C	1186	26805	6	7864	286688	29431	2717	28714	0.91
10	3	5 °C	958	22002	3	5821	122596	9749	627	9126	0.94
10	6	30 °C	225	2297	14	851	21280	1818	85	1723	0.98
10	6	5 °C	407	6849	4	1601	22516	1016	59	906	0.94
2	0	初始	1279	31176	16	8912	106783	11839	645	11243	0.95
2	0.5	30 °C	462	20072	1	4511	117899	11810	316	11294	0.96
2	1	30 °C	1444	30151	14	9981	83598	12510	352	12157	0.97
2	1	5 °C	375	11140	2	2109	30462	4940	306	4612	0.98
2	2	30 °C	777	27403	7	6225	79060	11881	393	11488	0.97
2	2	5 °C	980	12909	3	2672	90130	11751	478	11273	0.96
2	3	30 °C	713	24912	15	8222	84909	10657	486	10171	0.95
2	3	5 °C	250	10171	5	2074	36558	1698	129	1764	0.93

批次	時間點 (D)	條件 (°C)	HIAC				MFI				
			≥ 10 um 平均	≥ 2 um 平均	≥ 25 um 平均	≥ 5 um 平均	≥ 2 um	≥ 5 um	≥ 5 um 及 < 0.85 AR	≥ 5 um 及 ≥ 0.85 AR	圓形 粒子 分數
2	6	30 °C	1036	6689	46	2763	20081	4722	167	4555	0.96
2	6	5 °C	630	4861	28	1400	21316	2331	66	2265	0.97
3	0	初始	890	26046	0	7153	85996	3806	269	3538	0.93
3	0.5	30 °C	387	16646	4	3470	61773	5177	198	4979	0.96
3	1	30 °C	500	17237	4	4229	73123	7088	267	6821	0.96
3	1	5 °C	309	11407	2	2177	48051	3269	149	3120	0.95
3	2	30 °C	1660	37369	8	11411	123708	21658	803	20856	0.96
3	2	5 °C	360	11941	2	2583	50274	3868	170	3698	0.96
3	3	30 °C	777	26716	9	7071	96666	9727	568	9159	0.94
3	3	5 °C	581	19011	5	4454	85885	10156	477	9679	0.95
3	6	30 °C	80	1503	3	328	19015	2905	296	2609	0.9
3	6	5 °C	311	3771	1	1012	21087	3403	92	3312	0.97
4	0	初始	707	26858	1	6921	72345	4827	257	4569	0.95
4	0.5	30 °C	429	12156	1	2754	78855	6743	310	6433	0.95
4	1	30 °C	965	26942	3	7338	67856	7043	306	6736	0.96
4	1	5 °C	159	7921	4	1353	46186	3792	179	3613	0.95
4	2	30 °C	1235	29861	6	8803	102443	10579	613	9966	0.94
4	2	5 °C	433	13617	4	2828	72762	7090	385	6705	0.95
4	3	30 °C	295	15993	7	3605	61532	7203	341	6862	0.95
4	3	5 °C	605	17368	5	4010	85539	7439	434	7005	0.94
4	6	30 °C	359	3022	21	1074	14162	2244	87	2157	0.96
4	6	5 °C	482	4325	14	1458	13378	2275	146	2129	0.94
5	0	初始	206	22708	0	3856	86515	6397	314	6083	0.95
5	0.5	30 °C	370	13693	2	3312	79019	6043	395	5649	0.93
5	1	30 °C	460	17267	2	3645	71144	5423	313	5110	0.94
5	1	5 °C	195	15720	1	2092	45940	2815	136	2679	0.95
5	2	30 °C	473	16801	2	3401	76115	4625	373	4252	0.92
5	2	5 °C	492	14044	1	2992	49784	4818	231	4587	0.95
5	3	30 °C	584	17953	3	5094	123626	11343	727	10616	0.94
5	3	5 °C	303	12220	0	2632	88227	4990	395	4596	0.92
5	6	30 °C	236	2099	13	573	11591	1212	129	1083	0.89
5	6	5 °C	105	1621	8	261	12808	483	28	455	0.94

班次	時間 點 (月)	條件 (°C)	0044				0045				附帶 粒子 分數
			Y > 30 mm 平均	Y > 30mm 平均	Y > 25 mm 平均	Y > 25mm 平均	Y > 2 mm	Y > 5mm	Y > 5 mm 及 < 0.05 μm	Y > 5mm 及 >= 0.05 μm	
6	0	初始	1267	36318	1	11017	108481	6097	477	5570	0.92
6	0.5	50 °C	1282	23500	2	6644	111630	8988	916	8573	0.9
6	1	50 °C	1167	24307	4	6011	98953	6844	657	8087	0.93
6	1	5 °C	616	28415	4	5886	144570	8688	763	7845	0.91
6	2	50 °C	608	22998	5	4250	75806	8641	447	8194	0.95
6	2	5 °C	339	21314	2	3061	98867	5289	398	4871	0.92
6	3	50 °C	979	35147	4	9310	171661	10828	361	9067	0.9
6	3	5 °C	370	16967	1	2709	128366	3366	319	4646	0.9
6	6	50 °C	723	6147	24	2232	26143	4751	347	4404	0.93
6	6	5 °C	532	4068	20	1416	24129	3685	185	3420	0.95
7	0	初始	708	22672	1	5389	68537	6782	326	6266	0.95
7	0.5	50 °C	848	31546	1	6672	148340	24877	1036	22982	0.95
7	1	50 °C	595	24023	6	6542	157117	13747	484	18768	0.94
7	1	5 °C	413	11560	5	2958	52583	3975	133	3842	0.97
7	2	50 °C	448	21403	1	4822	80326	6689	472	6027	0.93
7	2	5 °C	802	21887	2	4941	56931	4658	177	4501	0.96
7	3	50 °C	461	24365	3	5801	121882	10551	688	9842	0.94
7	3	5 °C	301	14200	1	2470	85613	5391	277	5313	0.95
7	6	50 °C	251	2432	11	808	18959	1192	75	1117	0.94
7	6	5 °C	282	2774	10	390	22873	1150	44	1106	0.96
8	0	初始	478	25328	1	4415	71974	5215	357	4838	0.93
8	0.5	50 °C	1373	22710	3	6759	38991	6651	575	6876	0.91
8	1	50 °C	979	18816	5	5652	42202	4943	224	4719	0.95
8	1	5 °C	458	14078	0	2352	53161	1988	118	1870	0.94
8	2	50 °C	794	16225	1	4426	84838	8600	560	8040	0.93
8	2	5 °C	728	12815	3	4277	52081	4347	139	3608	0.87
8	3	50 °C	870	23330	0	6413	125958	10740	667	10104	0.94
8	3	5 °C	295	11022	2	2139	72289	4759	300	4499	0.94
8	6	50 °C	581	5416	12	1578	20780	1756	151	2615	0.91
8	6	5 °C	528	6736	5	1660	43199	2676	146	2331	0.94
9	0	初始	840	28077	10	6845	60777	7100	249	6854	0.96
9	0.5	50 °C	115	9265	0	315	58944	3217	172	3045	0.95

【0149】 物理穩定性

【0150】 跨所有調配物、條件及時間點之物理外觀資料及可見微粒係一致的。未報告可見微粒。溶液保持透明且無色。資料呈現於表30中。

【0151】 尺寸排阻層析法(SEC)

【0152】 來自5°C及30°C儲存條件之所有研究調配物之SEC單體%值及總聚集體%值呈現於表31中。儲存至多6個月之穩定性資料係可得。該資料顯示，單體損失主要由於片段化。來自5°C及30°C儲存條件之所有研究調配物之SEC總片段值呈現於表31中。

【0153】 陰離子交換層析法(AEX)

【0154】 來自5°C及30°C儲存條件之所有研究調配物之AEX主峰值、TAV值及TBV值呈現於表31中。

【0155】 RP-HPLC

【0156】 RP-HPLC結果顯示pH具有對穩定性之最大影響，其中高pH導致更高程度之降解。來自5°C及30°C儲存條件之所有研究調配物之RP-HPLC主峰值及總雜質呈現於表31中。

【0157】 微粒

【0158】 針對所有調配物在各時間點及條件下藉由HIAC遮光及MFI量測之微粒數據示於表32中及顯示與方法變差相關之差異。未觀察到相對於調配物因素之特定趨勢。使用MFI進一步表徵各調配物之微粒物質以測定粒子之形態學。表32顯示微粒物質數據 $\geq 5 \mu\text{m}$ 之所有調配物如與具有縱橫比(AR) < 0.85 之微粒物質數據 $\geq 5 \mu\text{m}$ 相比之微粒平均值之間的比較。認為具有AR < 0.85 之微粒為非球形及更可能為蛋白質相關之聚集

體。該等結果顯示，在 $\geq 5 \mu\text{m}$ 之原始微粒數據與考慮AR之 $\geq 5 \mu\text{m}$ 微粒數據之間的顯著差異。此等資料暗示溶液中之許多微粒係球形及可能由於聚矽氧油滴，一種預填充之注射器系統之常見現象。考慮到所有調配物之圓形粒子分數係 $> 90\%$ ，圓形粒子分數結果支持此結論。

【0159】 結論：來自所研究之所有調配物之資料顯示在研究過程內之相似穩定性譜。該研究顯示，調配物在範圍自7至8之pH及範圍自1至30 mg/mL之濃度下穩定。

序列

【0160】 下列胺基酸序列係於本發明中提及且為了參考提供於下文。

【0161】 SEQ ID NO:1 –腸促胰島素類似物/GGG三受體促效劑
Y-Aib-QGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)-(γ Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H)AQ-Aib-AFIEYLLEGGPSSGAPPPS-NH₂

【0162】 SEQ ID NO:2 –人類GIP

YAEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGGKNDWKHNITQ

【0163】 SEQ ID NO:3 –人類GLP-1₇₋₃₆醯胺

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH₂

【0164】 SEQ ID NO:4 –人類GCG

HSQGTFTSDYSKYLDLRRRAQDFVQWLMNT

【序列表】

- <110> 美商美國禮來大藥廠(Eli Lilly and Company)
- <120> 含腸促胰島素(INCRETIN)類似物之組合物及其用途
- <130> X22815
- <150> US 63/164,702
- <151> 2021-03-23
- <160> 4
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 39
- <212> PRT
- <213> 人造序列
- <220>
- <223> 合成構築體
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (2)..(2)
- <223> 在位置2處之Xaa為Aib
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (13)..(13)
- <223> 在位置13處之Xaa為 α -甲基-白胺酸
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (17)..(17)
- <223> 在位置17處之Lys通過利用(2-[2-(2-胺基乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)-(γ -Glu)-CO-(CH₂)₁₈CO₂H結合至K側鏈之 ϵ -胺基而化學修飾
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (20)..(20)
- <223> 在位置20處之Xaa為Aib
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (39)..(39)
- <223> 在位置39處之Ser經醯胺化

<400> 1

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 2

<211> 42

<212> PRT

<213> 智人

<400> 2

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 35 40

<210> 3

<211> 30

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> 醯胺化

<400> 3

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

<210> 4
<211> 29
<212> PRT
<213> 智人
<400> 4

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種醫藥組合物，其包含：

腸促胰島素(incrutin)類似物或其醫藥上可接受之鹽；

至少一種張力劑，選自由甘油、甘露醇及丙二醇組成之群；及

視情況防腐劑，選自由間甲酚及苯酚組成之群。

【請求項2】

如請求項1之醫藥組合物，其中該腸促胰島素類似物或其醫藥上可接受之鹽係在約1 mg/mL至約30 mg/mL之濃度。

【請求項3】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中該張力劑為甘油且在約5 mg/mL至約50 mg/mL之濃度。

【請求項4】

如請求項3之醫藥組合物，其中該甘油係在20 mg/mL之濃度。

【請求項5】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中該張力劑為甘露醇且在約10 mg/mL至約100 mg/mL之濃度。

【請求項6】

如請求項5之醫藥組合物，其中該甘露醇係在48 mg/mL之濃度。

【請求項7】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中該張力劑為丙二醇且在約5 mg/mL至約50 mg/mL之濃度。

【請求項8】

如請求項7之醫藥組合物，其中該丙二醇係在15 mg/mL之濃度。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之醫藥組合物，其中該視情況防腐劑為間甲酚且在約1 mg/mL至約10 mg/mL之濃度。

【請求項10】

如請求項9之醫藥組合物，其中該間甲酚係在3.15 mg/mL之濃度。

【請求項11】

如請求項1至8中任一項之醫藥組合物，其中該視情況防腐劑為苯酚且在約1 mg/mL至約10 mg/mL之濃度。

【請求項12】

如請求項11之醫藥組合物，其中該苯酚係在5 mg/mL之濃度。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之醫藥組合物，其中該腸促胰島素類似物包含SEQ ID NO:1。

【請求項14】

如請求項13之醫藥組合物，其中該腸促胰島素類似物係在選自由以下組成之群之濃度：1 mg/mL、2 mg/mL、3 mg/mL、4 mg/mL、5 mg/mL、6 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL、12 mg/mL、18 mg/mL、24 mg/mL及30 mg/mL。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之醫藥組合物，其進一步包含選自由磷酸鹽(PO₄)緩衝劑及參(羥甲基)胺基甲烷(TRIS)緩衝劑組成之群之緩衝劑。

【請求項16】

如請求項15之醫藥組合物，其中該緩衝劑為TRIS緩衝劑及在10 mM之濃度。

【請求項17】

如請求項1至15中任一項之醫藥組合物，其進一步包含0.3 mg/mL之濃度之乙二胺四乙酸(EDTA)。

【請求項18】

如請求項1之醫藥組合物，其包含：

包含SEQ ID NO:1之腸促胰島素類似物或其醫藥上可接受之鹽，其中該腸促胰島素類似物或其醫藥上可接受之鹽係在約1 mg/mL至約30 mg/mL之濃度；

約10 mg/mL至約100 mg/mL之濃度之甘露醇；及

約10 mM至約100 mM之濃度之參(羥甲基)胺基甲烷(TRIS)緩衝劑。

【請求項19】

如請求項18之醫藥組合物，其中該醫藥組合物具有約6.5至約7.5之pH。

【請求項20】

如請求項18或19之醫藥組合物，其中甘露醇係在48 mg/mL之濃度。

【請求項21】

如請求項18至20中任一項之醫藥組合物，其中該腸促胰島素類似物或其醫藥上可接受之鹽係在選自由以下組成之群之濃度：1 mg/mL、2 mg/mL、3 mg/mL、4 mg/mL、5 mg/mL、6 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL、12 mg/mL、18 mg/mL、24 mg/mL及30 mg/mL。

【請求項22】

如請求項18至21中任一項之醫藥組合物，其進一步包含選自由間甲酚及苯酚組成之群之防腐劑，其中該防腐劑係在約1 mg/mL至約10 mg/mL之濃度。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之醫藥組合物，其進一步包含醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之醫藥組合物，其中該組合物劑量之體積為約0.5 mL。

【請求項25】

如請求項24之醫藥組合物，其中該醫藥組合物適合使用自動注射裝置投與。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥上可接受之鹽選自鈉鹽、三氟乙酸鹽、鹽酸鹽及乙酸鹽。

【請求項27】

如請求項1至26中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥上可接受之鹽為四鈉鹽。

【請求項28】

一種如請求項1至27中任一項之醫藥組合物於製造用於治療選自由糖尿病、血脂異常、脂肪肝病、代謝症候群、非酒精性脂肪性肝炎及肥胖症組成之群之疾病之藥劑的用途。

【請求項29】

一種如請求項1至27中任一項之醫藥組合物於製造用於治療II型糖尿病之藥劑的用途。

【請求項30】

一種如請求項1至27中任一項之醫藥組合物於製造用於治療肥胖症之藥劑的用途。

【請求項31】

如請求項28至30中任一項之用途，其中該藥劑係使用自動注射裝置投與。

【請求項32】

如請求項28至30中任一項之用途，其中該藥劑係每週一次投與。

【請求項33】

一種製品，其包含如請求項1至27中任一項之醫藥組合物，其中該製品選自多用途小瓶、可重複使用筆式注射器、預填充之可棄式筆、自動注射器及泵。