

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-500682  
(P2016-500682A)

(43) 公表日 平成28年1月14日(2016.1.14)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)		
A61K 38/26 (2006.01)	A 61 K 37/28	Z N A	4 C O 7 6	
C07K 14/605 (2006.01)	C 07 K 14/605		4 C O 8 4	
A61K 47/18 (2006.01)	A 61 K 47/18		4 H 0 4 5	
A61K 47/22 (2006.01)	A 61 K 47/22			
A61P 3/10 (2006.01)	A 61 P 3/10			

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁)

(21) 出願番号	特願2015-537240 (P2015-537240)	(71) 出願人	509091848 ノヴォ・ノルディスク・アー／エス デンマーク、ハウスウェア・ディーケー 2880, ノヴォ・アレー
(86) (22) 出願日	平成25年10月16日 (2013.10.16)	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(85) 翻訳文提出日	平成27年4月22日 (2015.4.22)	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(86) 國際出願番号	PCT/EP2013/071618	(74) 代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦
(87) 國際公開番号	W02014/060472	(72) 発明者	シモン・ビエルレガード デンマーク・DK-2880・ハウスウェ ア・ノヴォ・アレー・(番地なし)・ノヴ オ・ノルディスク・アー／エス
(87) 國際公開日	平成26年4月24日 (2014.4.24)		
(31) 優先権主張番号	12188872.1		
(32) 優先日	平成24年10月17日 (2012.10.17)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		
(31) 優先権主張番号	61/715,416		
(32) 優先日	平成24年10月18日 (2012.10.18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】経口ペプチドリパリーのための脂肪酸アシル化アミノ酸

## (57) 【要約】

本発明はGLP-1ペプチド及び脂肪酸アシル化アミノ酸を含む経口医薬組成物並びにその使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

i) GLP-1ペプチド、及び、ii)少なくとも一つの脂肪酸アミノ酸(FA-aa)又は前記FA-aaの塩を含む医薬組成物であって、前記FA-aaが5個から19個の炭素原子から成るアルキル基を含む脂肪酸で遊離アミノ基がアシル化されたアミノ酸を含む、医薬組成物。

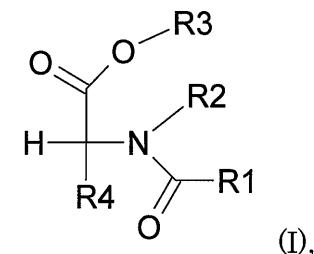
## 【請求項2】

経口医薬組成物である、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項3】

a. 前記FA-aaが一般式I:

## 【化1】



[式中、

R1は5個から19個の炭素原子から成るアルキル基であり；

R2はH(すなわち水素)、CH<sub>3</sub>(すなわちメチル基)であり、又は(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>基を介してR4と共有結合してあり；

R3はH又は存在せず；及び

R4はアミノ酸側鎖又は(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>基を介してR2と共有結合している]

を有する、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

## 【請求項4】

R1が7個から17個の炭素原子、例えば9個から15個の炭素原子又は11個から13個の炭素原子、又は例えば9個、11個若しくは13個の炭素原子から成るアルキル基である、請求項1ないし3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項5】

R4が非陽イオン性アミノ酸側鎖、非極性疎水性アミノ酸側鎖、極性非荷電アミノ酸側鎖、又は極性酸性アミノ酸側鎖から成る群から選択されるアミノ酸側鎖である、請求項1ないし4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項6】

前記FA-aaが非陽イオン性アミノ酸残基、非極性疎水性アミノ酸残基、極性非荷電アミノ酸残基、又は極性酸性アミノ酸残基から成る群から選択されるアミノ酸残基を含む、請求項1ないし5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項7】

前記FA-aaが遊離酸、又はその塩、例えばナトリウム塩の形態をとる、請求項1ないし6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項8】

a. 前記FA-aaのアミノ酸残基がサルコシン残基、グルタミン酸残基、及びロイシン残基から成る群から選択される；又は

b. 前記FA-aaのアミノ酸残基がアラニン(Ala)、バリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)、フェニルアラニン(Phe)、トリプトファン(Trp)、メチオニン(Met)、プロリン(Pro)、サルコシン、グリシン(Gly)、セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、システイン(Cys)、チロシン(Tyr)、アスパラギン(Asn)、及びグルタミン(Gln)、アスパラギン酸(Asp)及びグルタミン酸(Glu)から成る群から選択されるアミノ酸のアミノ酸残基である、

請求項1ないし7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項9】

10

20

30

40

50

前記FA-aaがN-デシルロイシン、N-ドデカノイルサルコシン若しくはN-ミリストイルグルタミン、又はその塩である、請求項1ないし8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記GLP-1ペプチドがヒトGLP-1(7-37)と比較して10未満の置換、欠失、又は挿入を含むGLP-1アナログ又はその誘導体であり;GLP-1ペプチドが任意選択でアシル化GLP-1ペプチド、例えばセマグルチドである、請求項1ないし9のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

医薬的に許容される付加的な賦形剤を一つ又は複数含む、請求項1ないし10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

固体、液体、又は半固体の形態をとる、請求項1ないし11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

薬剤として使用するための、請求項1ないし12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

糖尿病の治療及び/又は予防のための、請求項1ないし13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

GLP-1ペプチドの経口生体利用効率を向上させるための、請求項1ないし14のいずれか一つに記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はGLP-1ペプチド及び脂肪酸アシル化アミノ酸(FA-aa)を含む組成物、並びに医薬における使用を含む、その使用に関する。

【背景技術】

【0002】

現在のGLP-1治療は侵襲的で不便な非経口投与によるものである。経口投与法は非侵襲的であり、薬物投与に伴う患者の不快感軽減や服薬コンプライアンス向上の大きな可能性を持っている。しかし、例えば消化管における酵素的分解、薬物排出ポンプ、不十分で不安定な腸粘膜からの吸収、および肝臓での初回通過代謝など、いくつかの障壁が存在する。今まで、GLP-1の経口デリバリーのための製品は上市されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】国際公開第2009/083549号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2006/097537号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

経口投与法は複雑であり、GLP-1の生体利用効率の高い患者の治療に適した組成物を確立することが望まれている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

ある実施形態において、本発明はGLP-1ペプチド及び5個からの19個の炭素原子から成るアルキル基を含む脂肪酸を有する遊離アミノ基がアシル化された少なくとも一つのアミノ酸を含む医薬組成物に関する。

【0006】

ある実施形態において、本発明は医薬として使用するための組成物に関する。ある実施形態において、本発明は糖尿病を治療及び/又は予防するための組成物に関する。

10

20

30

40

50

**【0007】**

ある実施形態において、本発明はGLP-1ペプチドの経口生体利用効率を向上させるための組成物の使用に関する。ある実施形態において、本発明は対象への組成物の経口投与を含むGLP-1ペプチドの生体利用効率を向上させる方法に関する。

**【図面の簡単な説明】****【0008】**

【図1】図1は、1000 nmol/mlセマグルチド及び55 mg/mlのN-デカノイルロイシンナトリウム(四角)、N-ココイルL-グルタミン酸ナトリウム(菱形)、N-ココイルグリシン(三角形)の水性製剤100 μlを腸に注入した後のラットにおけるセマグルチドの血漿曝露量(平均±SEM、n=6)を示す図である。  
10

【図2】図2は、1000 nmol/mlセマグルチド及び55 mg/mlのN-ミリストイルL-グルタミン酸ナトリウム(四角)、N-ドデカノイルL-グルタミン酸ナトリウム(三角形)の水性製剤100 μlを腸に注入した後のラットにおけるセマグルチドの血漿曝露量(平均±SEM、n=6)を示す図である。

【図3】図3は1000 nmol/mlセマグルチド及び55 mg/mlのN-ドデカノイルL-サルコシンナトリウムの水性製剤100 μlを腸に注入した後のラットにおけるセマグルチドの血漿曝露量(平均±SEM、n=6)を示す図である。

【図4】図4はセマグルチド及びN-ミリストイルL-グルタミン酸ナトリウムの固体組成物をラットの腸に投与した後のセマグルチドの血漿曝露量(平均±SEM、n=8)を示す図である。  
20

**【発明を実施するための形態】****【0009】**

本発明はGLP-1ペプチド及び脂肪酸アシル化アミノ酸(FA-aa)を含む医薬組成物に関する。本発明のFA-aaは意外にもGLP-1ペプチドの経口投与に適した透過促進剤であることが発見された。ある実施形態において、ここで使用される場合の「透過促進剤」という用語は、消化管を介したGLP-1ペプチドの吸収を促進させる組成物を指す。ある実施形態において、本発明のFA-aaはGLP-1ペプチドの生体利用効率及び/又は吸収を向上させるのに適している。FA-aaはアミノ酸に基づく界面活性剤であり、したがって毒性の低い軽度で生分解可能な界面活性剤である。ある実施形態において「界面活性剤」という用語は、表面及び接触面、例えば、これに限定されないが、液体対気体、液体対液体、液体対容器、液体対任意の固体に吸着する任意の物質、特に、ディタージェント(detergent)を指す。ある実施形態において、界面活性剤はその親水基に荷電群を有しない。ある実施形態において、意外なことに、本発明の脂肪酸N-アシル化アミノ酸は、経口投与後のGLP-1ペプチドの吸収を、当該技術分野で知られている一般的に使用される透過促進剤よりも高い度合いで向上させることが発見された。  
30

**【0010】**

その低い毒性及びGLP-1ペプチドの経口生体利用効率の向上効果のために、本発明によるFA-aaは経口医薬組成物の有益な原料である。ここで使用される「経口生体利用効率」という用語は、経口投与後の体循環における投与された薬剤及び/又はその活性部分の量(時間に対する血漿濃度曲線の下の領域の面積として推定される)の、当該薬物を静脈投与した後の体循環における投与された薬剤及び/又はその活性部分の量に対する割合を指す。  
40

**【0011】**

ある実施形態において、本発明はGLP-1ペプチドの経口生体利用効率向上のための医薬組成物の使用に関する。

**【0012】**

ある実施形態において、本発明は医薬組成物の経口投与を含むGLP-1ペプチドの生体利用効率を向上させる方法に関する。

**【0013】**

ある実施形態において、本発明は対象に投与されるGLP-1ペプチドの医薬組成物にFA-aa

10

20

30

40

50

を包含させる工程を含む、GLP-1ペプチドの生体利用効率を向上させる方法に関する。

【0014】

ある実施形態において、本発明はGLP-1ペプチド及びFA-aaを含む医薬組成物に対象の消化管を曝露させ、当該対象における当該GLP-1ペプチドの血漿濃度を向上させる工程を含む、GLP-1ペプチドの血漿濃度を向上させる方法に関する。ある実施形態において、当該曝露は当該医薬組成物を経口投与することにより成される。

【0015】

ある実施形態において、本発明は対象の消化管をGLP-1ペプチド及び少なくとも一つのFA-aaに曝露させ、それによって当該対象における当該GLP-1ペプチドの血漿濃度が少なくとも一つのFA-aaを含まないときの曝露に比べて向上する工程を含む、GLP-1ペプチドの取り込みを向上させる方法に関する。10

【0016】

ある実施形態において、本発明は対象にGLP-1ペプチド及び少なくとも一つのFA-aaを含む医薬組成物を投与し、それによって、GLP-1ペプチド組成物が少なくとも一つのFA-aaを含まない場合の当該GLP-1ペプチドの取り込みに比べ、当該GLP-1ペプチドの取り込み向上が得られる工程を含む、消化管の上皮細胞層を介したGLP-1ペプチドの取り込みを向上させる方法に関する。

【0017】

[脂肪酸アシル化アミノ酸]

本発明はi)GLP-1ペプチド及びii)少なくとも一つの脂肪酸アミノ酸(FA-aa)又は当該FA-aaの塩を含む医薬組成物に関する。ある実施形態において、その医薬組成物は経口医薬組成物である。ある実施形態において、その医薬組成物はGLP-1ペプチド及び遊離アミノ基において脂肪酸でアシル化された少なくとも一つのアミノ酸を含み、ここでは脂肪酸アシル化アミノ酸(FA-aa)と称する。ある実施形態において、本発明はGLP-1ペプチド及び、-アミノ基において脂肪酸でアシル化された少なくとも一つのアミノ酸を含む医薬組成物に関する。ある実施形態において、ここで使用される「アミノ酸」という用語は、アミン及びカルボキシル官能基の両方を含む任意の分子を指す。20

【0018】

ある実施形態において、FA-aaは非陽イオン性アミノ酸のアミノ酸残基を含む。ある実施形態において、FA-aaは一般式A-Xで表されることができ、ここでAは非陽イオン性アミノ酸のアミノ酸残基であり、Xはアシル化によりAの-アミノ基に付加された脂肪酸である。ある実施形態において、「非陽イオン性アミノ酸」という用語は、非極性疎水性アミノ酸、極性非荷電アミノ酸、及び極性酸性アミノ酸から成る群から選択されたアミノ酸を指す。ある実施形態において、ここで使用される「非陽イオン性アミノ酸」という用語は、アラニン(Ala)、バリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)、フェニルアラニン(Phe)、トリプトファン(Trp)、メチオニン(Met)、プロリン(Pro)、サルコシン、グリシン(Gly)、セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、システイン(Cys)、チロシン(Tyr)、アスパラギン(Asn)、及びグルタミン(Gln)、アスパラギン酸(Asp)、及びグルタミン酸(Glu)から成る群から選択されたアミノ酸を指す。30

【0019】

ある実施形態において、FA-aaは非極性疎水性アミノ酸のアミノ酸残基を含む。ある実施形態において、FA-aaは一般式A-Xで表されることができ、ここでAは非極性疎水性アミノ酸のアミノ酸残基であり、Xはアシル化によりAの-アミノ基に付加された脂肪酸である。ある実施形態において、ここで使用される「非極性疎水性アミノ酸」という用語は、当業者によって用いられるアミノ酸の分類を指す。ある実施形態において、「非極性疎水性アミノ酸」という用語は、アラニン(Ala)、バリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)、フェニルアラニン(Phe)、トリプトファン(Trp)、メチオニン(Met)、プロリン(Pro)及びサルコシンから成る群から選択されたアミノ酸を指す。40

【0020】

ある実施形態において、FA-aaは極性非荷電アミノ酸のアミノ酸残基を含む。ある実施

10

20

30

40

50

形態において、FA-aaは一般式A-Xで表されることができ、ここでAは極性非荷電アミノ酸のアミノ酸残基であり、Xはアシル化によりAの -アミノ基に付加された脂肪酸である。ある実施形態において、ここで使用される「極性非荷電アミノ酸」という用語は、当業者によって用いられるアミノ酸の分類を指す。ある実施形態において、「極性非荷電アミノ酸」という用語は、グリシン(Gly)、セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、システイン(Cys)、チロシン(Tyr)、アスパラギン(Asn)、及びグルタミン(Gln)から成る群から選択されたアミノ酸を指す。

## 【0021】

ある実施形態において、FA-aaは極性酸性アミノ酸のアミノ酸残基を含む。ある実施形態において、FA-aaは一般式A-Xで表されることができ、ここでAは極性酸性アミノ酸のアミノ酸残基であり、Xはアシル化によりAの -アミノ基に付加された脂肪酸である。ある実施形態において、ここで使用される「極性酸性アミノ酸」という用語は、当業者によって用いられるアミノ酸の分類を指す。ある実施形態において、「極性酸性アミノ酸」という用語は、アスパラギン酸(Asp)及びグルタミン酸(Glu)から成る群から選択されたアミノ酸を指す。

10

## 【0022】

ある実施形態において、FA-aaのアミノ酸残基は遺伝子コードによってコードされないアミノ酸のアミノ酸残基を含む。アシル化によるアミノ酸の修飾は、アミノ酸の遊離 -アミノ基と反応する、当該技術分野において知られているアシル化剤を使用して容易に行われ得る。

20

## 【0023】

ある実施形態において、アミノ酸又はアミノ酸残基は特に明記しない限りL体である。

## 【0024】

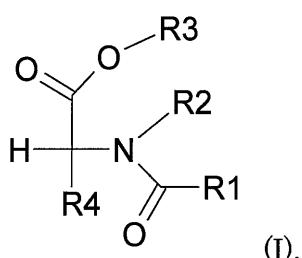
ある実施形態において、アミノ酸残基は遊離酸型及び/又は、例えばナトリウム(Na<sup>+</sup>)塩のような塩の状態である。

## 【0025】

FA-aaは一般式I:

## 【0026】

## 【化1】



30

## 【0027】

[式中、R1は5個から19個までの炭素原子を含むアルキル基であり;R2はH(すなわち水素)、CH<sub>3</sub>(すなわちメチル基)であり、又は(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>基を介してR4と共有結合している;R3はH又は存在しない;R4はアミノ酸側鎖又は(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>基を介してR2と共有結合している;又はその塩である]

40

によって表され得る。

## 【0028】

本発明のFA-aaは5個から19個の炭素原子から成るアルキル基を含む脂肪酸でアシル化される。ある実施形態において、前記アルキル基は7個から17個の炭素原子から成る。ある実施形態において、前記アルキル基は9-15個の炭素原子から成る。ある実施形態において、前記アルキル基は11-13個の炭素原子から成る。ある実施形態において、前記アルキル基は9個の炭素原子から成る。ある実施形態において、前記アルキル基は11個の炭素原子から成る。ある実施形態において、前記アルキル基は13個の炭素原子から成る。ある実施

50

形態において、前記アルキル基は15個の炭素原子から成る。ある実施形態において、前記アルキル基は17個の炭素原子から成る。

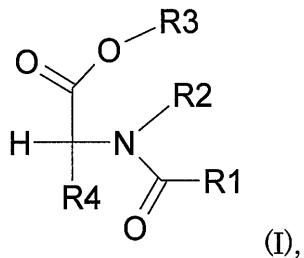
## 【0029】

ここで本発明のFA-aaに用いられる命名法は、最初に例えば $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{C}(\text{O})-$ をドデカノイルのように脂肪酸アシル化基を表記し、その後に、例えばL-アラニンのように -アミノ基がアシル化されているアミノ酸を続ける。例えば、「N-ドデカノイル-L-アラニン」と命名されたFA-aaは一般式I

## 【0030】

## 【化2】

10



## 【0031】

[式中、R1は11個の炭素原子から成るアルキル基であり、R2はHであり、R3はHであり、R4はアラニンのアミノ酸側鎖、したがって $\text{CH}_3$ (すなわちメチル基)であり、アラニンの立体構造はLである]

と同一である。

20

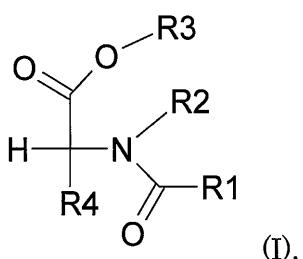
## 【0032】

FA-aaが、例えばアルカリ金属と塩を生成する場合、命名は例えばナトリウムのように塩を形成しているアルカリ金属の表示から始まり、その後に脂肪酸アシル化基が続き、最後に -アミノ基がアシル化されているアミノ酸で終わる。例えば、「sodium N-dodecanoyle alaninate(N-ドデカノイルアラニンナトリウム)」と命名されたFA-aaは一般式I

## 【0033】

## 【化3】

30



## 【0034】

[式中、R1は11個の炭素原子から成るアルキル基であり、R2はHであり、R3は存在しておらず、R4はアラニンのアミノ酸側鎖、したがって $\text{CH}_3$ (すなわちメチル基)であり、ナトリウムが当該FA-aaと塩を形成している]

40

と同一である。

## 【0035】

ある実施形態において、FA-aaは腸内のpHの値、特にpH5.5から8.0の範囲内、例えばpH6.5から7.0の範囲内において溶解性である。ある実施形態において、FA-aaはpH9.0未満において溶解性である。

## 【0036】

ある実施形態において、FA-aaは少なくとも5mg/mLの溶解性を有する。ある実施形態において、FA-aaは少なくとも10mg/mLの溶解性を有する。ある実施形態において、FA-aaは少なくとも20mg/mLの溶解性を有する。ある実施形態において、FA-aaは少なくとも30mg/m

50

Lの溶解性を有する。ある実施形態において、FA-aaは少なくとも40mg/mLの溶解性を有する。ある実施形態において、FA-aaは少なくとも50mg/mLの溶解性を有する。ある実施形態において、FA-aaは少なくとも60mg/mLの溶解性を有する。ある実施形態において、FA-aaは少なくとも70mg/mLの溶解性を有する。ある実施形態において、FA-aaは少なくとも80mg/mLの溶解性を有する。ある実施形態において、FA-aaは少なくとも90mg/mLの溶解性を有する。ある実施形態において、FA-aaは少なくとも100mg/mLの溶解性を有する。ある実施形態において、FA-aaの溶解性は、37<sup>10</sup>におけるpHの値がFA-aaのpKaよりも1単位高い又は低い水溶液中で測定される。ある実施形態において、FA-aaの溶解性は、37<sup>10</sup>におけるpH8の水溶液中で測定される。ある実施形態において、FA-aaの溶解性は、37<sup>10</sup>におけるpHの値がFA-aaのpIよりも1単位高い又は低い水溶液中で測定される。ある実施形態において、FA-aaの溶解性は、37<sup>10</sup>におけるpHの値がFA-aaのpIよりも1単位高い又は低い水溶液中で測定されるが、そのとき当該FA-aaは反対の電荷を有する二つまたはそれ以上のイオン化基になっている。ある実施形態において、FA-aaの溶解性は37<sup>10</sup>におけるpH8.0の50mMリン酸ナトリウム水性緩衝液中で測定される。

【0037】

ある実施形態において、FA-aaは化学式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、及び(r)

[式中、R1は5個から19個の炭素原子から成るアルキル基であり、R2はH(すなわち水素)又はCH<sub>3</sub>(すなわちメチル基)であり、R3はHである; 又はその塩又は遊離アミノ酸型である]

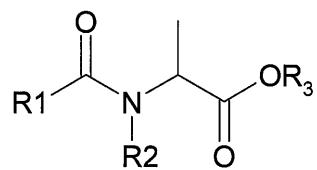
から成る群から選択される。

【0038】

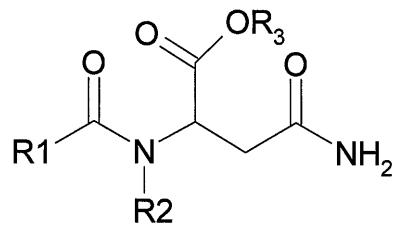
10

20

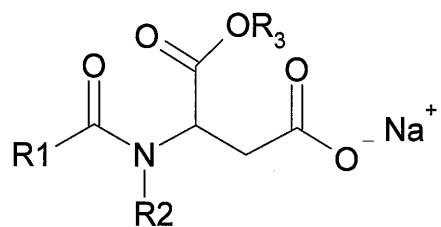
【化 4 A】



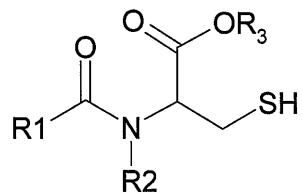
(a),



(b),



(c),



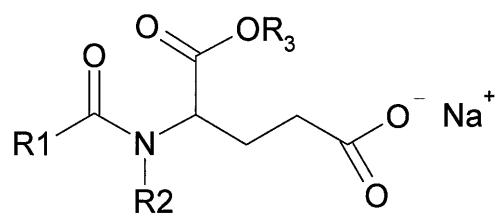
(d),

10

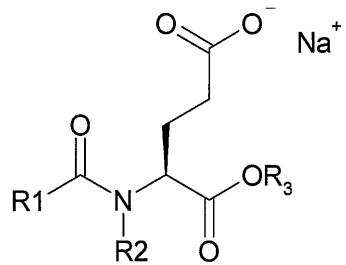
20

30

【化 4 B】

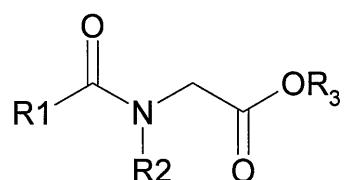


(e),



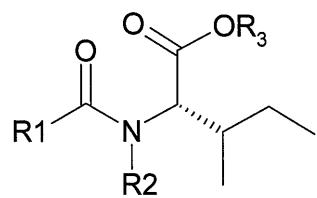
(f),

10



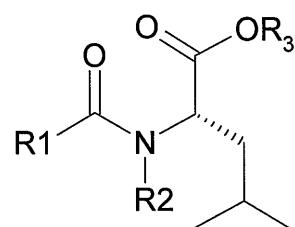
(g),

20



(h),

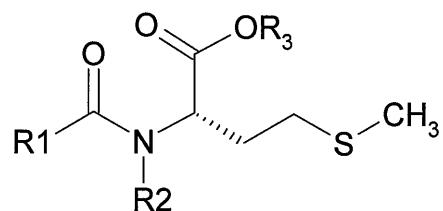
30



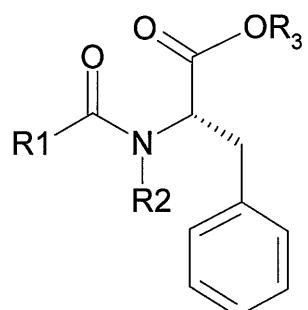
(i),

40

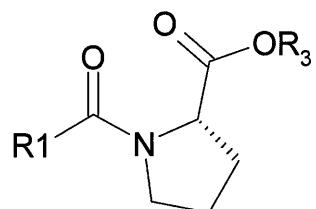
【化 4 C】



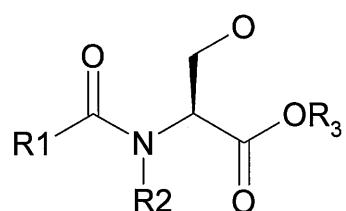
(j),



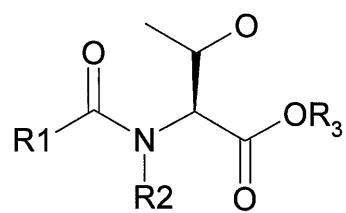
(k),



(l),



(m),



(n),

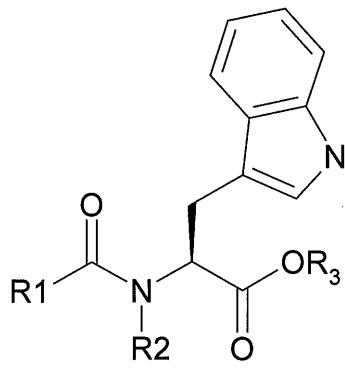
10

20

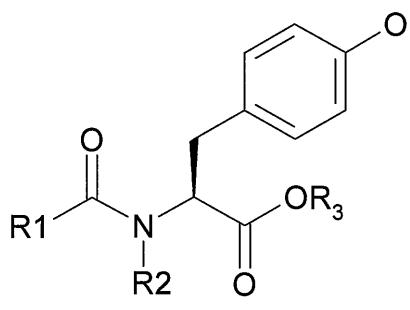
30

40

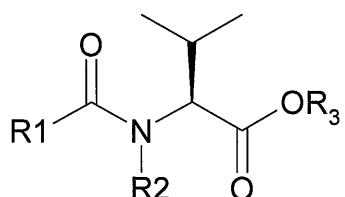
【化4D】



(o),

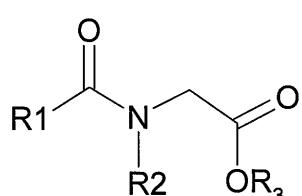


(p),



(q)

30



(r).

【0039】

ある実施形態において、FA-aaはN-ドデカノイルアラニンナトリウム、N-ドデカノイル-L-アラニン、N-ドデカノイルイソロイシンナトリウム、N-ドデカノイル-L-イソロイシン、N-ドデカノイルロイシンナトリウム、N-ドデカノイル-L-ロイシン、N-ドデカノイルメチオニンナトリウム、N-ドデカノイル-L-メチオニン、N-ドデカノイルフェニルアラニンナトリウム、N-ドデカノイル-L-フェニルアラニン、N-ドデカノイルプロリンナトリウム、N-ドデカノイル-L-プロリン、N-ドデカノイルトリプトファンナトリウム、N-ドデカノイル-L-トリプトファン、N-ドデカノイルバリンナトリウム、N-ドデカノイル-L-バリン、N-ドデカノイルサルコシンナトリウム、N-ドデカノイル-L-サルコシン、N-ドデカノイルサルコシンナトリウム、N-オレオイルサルコシンナトリウム、及びN-デシルロイシンナトリウムから成る群から選択される。

【0040】

ある実施形態において、FA-aaはN-デカノイルアラニンナトリウム、N-デカノイル-L-ア

40

50

ラニン、N-デカノイルロイシンナトリウム、N-デカノイル-L-ロイシン、N-デカノイルフェニルアラニンナトリウム、N-デカノイル-L-フェニルアラニン、N-デカノイルバリンナトリウム、N-デカノイル-L-バリン、N-デシルロイシンナトリウムから成る群から選択される。ある実施形態において、FA-aaはN-デカノイルアラニンナトリウム、N-デカノイル-L-アラニン、N-デカノイルイソロイシンナトリウム、N-デカノイル-L-イソロイシン、N-デカノイルロイシンナトリウム、N-デカノイル-L-ロイシン、N-デカノイルメチオニンナトリウム、N-デカノイル-L-メチオニン、N-デカノイルフェニルアラニンナトリウム、N-デカノイル-L-フェニルアラニン、N-デカノイルプロリンナトリウム、N-デカノイル-L-プロリン、N-デカノイルスレオニンナトリウム、N-デカノイル-L-スレオニン、N-デカノイルトリプトファンナトリウム、N-デカノイル-L-トリプトファン、N-デカノイルバリンナトリウム、N-デカノイル-L-バリン、N-デカノイルサルコシンナトリウム、及びN-デカノイル-L-サルコシンから成る群から選択される。

10

【 0 0 4 1 】

ある実施形態において、FA-aaはN-ドデカノイルアラニンナトリウム、N-ドデカノイル-L-アラニン、N-ドデカノイルロイシンナトリウム、N-ドデカノイル-L-ロイシン、N-ドデカノイルフェニルアラニンナトリウム、N-ドデカノイル-L-フェニルアラニン、N-ドデカノイルバリンナトリウム、及びN-ドデカノイル-L-バリンから成る群から選択され得る。

【 0 0 4 2 】

20

30

40

【 0 0 4 3 】

ある実施形態において、FA-aaはN-ドデカノイルアスパラギンナトリウム、N-ドデカノイル-L-アスパラギン、N-ドデカノイルアスパラギン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-アスパラギン酸、N-ドデカノイルグルタミン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-グルタミン酸、N-デカノイルアスパラギンナトリウム、N-デカノイル-L-アスパラギン、N-デカノイルアスパラギン酸ナトリウム、N-デカノイル-L-アスパラギン酸、N-デカノイルグルタミ

50

ン酸ナトリウム、及びN-デカノイル-L-グルタミン酸から成る群から選択され得る。

【0044】

ある実施形態において、FA-aaはAmisoft HS-11 P (ステアロイルグルタミン酸ナトリウム、Amisoft MS-11 (ミリストイルグルタミン酸ナトリウム))、Amisoft LS-11 (ドデカノイルグルタミン酸ナトリウム)、Amisoft CS-11 (ココイルグルタミン酸ナトリウム)、及びN-ココイルグルタミン酸ナトリウム、N-ドデカノイルアスパラギンナトリウム、N-ドデカノイル-L-アスパラギン、N-ドデカノイルアスパラギン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-アスパラギン酸、N-ドデカノイルグルタミン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-グルタミン酸、N-デカノイルアスパラギンナトリウム、N-デカノイル-L-アスパラギン、N-デカノイルアスパラギン酸ナトリウム、N-デカノイル-L-アスパラギン酸、N-デカノイルグルタミン酸ナトリウム、及びN-デカノイル-L-グルタミン酸から成る群から選択され得る。  
。

【0045】

ある実施形態において、FA-aaはAmisoft HS-11 P (ステアロイルグルタミン酸ナトリウム、Amisoft MS-11 (ミリストイルグルタミン酸ナトリウム))、Amisoft LS-11 (ドデカノイルグルタミン酸ナトリウム)、Amisoft CS-11 (ココイルグルタミン酸ナトリウム)、及びN-ココイルグルタミン酸ナトリウムから成る群から選択され得る。

【0046】

ある実施形態において、FA-aaはN-ドデカノイルアスパラギンナトリウム、N-ドデカノイル-L-アスパラギン、N-ドデカノイルアスパラギン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-アスパラギン酸、N-ドデカノイルグルタミン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-グルタミン酸、N-デカノイルアスパラギンナトリウム、N-デカノイル-L-アスパラギン、N-デカノイルアスパラギン酸ナトリウム、N-デカノイル-L-アスパラギン酸、N-デカノイルグルタミン酸ナトリウム、及びN-デカノイル-L-グルタミン酸から成る群から選択され得る。  
。

【0047】

ある実施形態において、FA-aaはAmisoft HS-11 P (N-ステアロイルグルタミン酸ナトリウム)、Amisoft MS-11 (N-ミリストイルグルタミン酸ナトリウム)、Amisoft LS-11 (N-ドデカノイルグルタミン酸ナトリウム)、Amisoft CS-11 (N-ココイルグルタミン酸ナトリウム)、及びN-ココイルグルタミン酸ナトリウムから成る群から選択され得る。

【0048】

ある実施形態において、FA-aaはN-ドデカノイルアスパラギンナトリウム、N-ドデカノイル-L-アスパラギン、N-ドデカノイルアスパラギン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-アスパラギン酸、N-ドデカノイルグルタミン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-グルタミン酸、N-デカノイルアスパラギンナトリウム、N-デカノイル-L-アスパラギン、N-デカノイルアスパラギン酸ナトリウム、N-デカノイル-L-アスパラギン酸、N-デカノイルグルタミン酸ナトリウム、及びN-デカノイル-L-グルタミン酸から成る群から選択され得る。  
。

【0049】

ある実施形態において、FA-aaはAmisoft HS-11 P (ステアロイルグルタミン酸ナトリウム、Amisoft MS-11 (ミリストイルグルタミン酸ナトリウム))、Amisoft LS-11 (ドデカノイルグルタミン酸ナトリウム)、Amisoft CS-11 (ココイルグルタミン酸ナトリウム)及びN-ココイルグルタミン酸ナトリウムから成る群から選択され得る。

【0050】

以下のFA-aa類は市販されている：

10

20

30

40

## 【表A】

商品名	化学名	供給業者(2011年4月14日)
Hamposyl L-95	N-ドデカノイルサルコシンナトリウム	Chattem Chemicals
Hamposyl O	N-オレオイルサルコシンナトリウム	Chattem Chemicals
Hamposyl C	N-ココイルサルコシンナトリウム	Chattem Chemicals
Hamposyl L-30	N-ドデカノイルサルコシンナトリウム	Chattem Chemicals
Amisoft HS-11 P	N-ステアロイルグルタミン酸ナトリウム	味の素
Amisoft LS-11	N-ドデカノイルグルタミン酸ナトリウム	味の素
Amisoft CS-11	N-ココイルグルタミン酸ナトリウム	味の素
Amisoft MS-11	N-ミリストイルグルタミン酸ナトリウム	味の素
Amilite GCS-11	N-ココイルグリシンナトリウム	味の素

10

20

30

40

## 【0051】

ある実施形態において、「脂肪酸N-アシル化アミノ酸」、「脂肪酸アシル化アミノ酸」、又は「アシル化アミノ酸」はここでは置き換え可能であり、-アミノ基において脂肪酸でアシル化されたアミノ酸を指す。

## 【0052】

## [医薬組成物]

本発明のFA-aaは医薬組成物の一部となり得る。前記医薬組成物は経口医薬組成物であってもよい。ある実施形態において、前記組成物はGLP-1ペプチド及び少なくとも一つのFA-aaを含む。「組成物」又は「医薬組成物」という用語はここでは区別されることなく用いられ、医薬組成物を指す。ある実施形態において、前記組成物は少なくとも一つのGLP-1ペプチド及び少なくとも一つのFA-aaを含む。ある実施形態において、前記組成物は少なくとも一つのGLP-1ペプチド及び二つ又はそれ以上のFA-aa類（すなわち異なるFA-aa類）を含む。ある実施形態において、前記組成物は一つ又はそれ以上の市販されているFA-aa類を含む。

## 【0053】

ある実施形態において、前記組成物は医薬的に許容される賦形剤を少なくとも一つ含む。ここで使用される「賦形剤」という用語は、治療有効成分以外の任意の成分を広く指す。賦形剤は不活性な物質であり得るが、それ自体が実質的に治療及び/又は予防効果を有していないという意味で不活性である。賦形剤は様々な目的を果たし得るが、例えば送達剤、吸収促進剤、ベヒクル、增量剤(別名希釈剤)、結合剤、潤滑剤、流動促進剤、崩壊剤、結晶化抑制剤、酸性化剤、アルカリ化剤、防腐剤、酸化防止剤、緩衝剤、キレート剤、錯化剤、界面活性剤、乳化及び/若しくは可溶化剤、甘味剤、湿潤剤、安定化剤、着色剤、香味剤として、並びに/又は有効成分の投与及び/若しくは吸収を改善させるためなど

50

ある。当業者は、日常の試験により、過度の負荷なしに、固体経口剤形の特定の望ましい特性に関して、前述の賦形剤を一つ又はそれ以上選択することができる。使用される各賦形剤の量は、当該技術分野で慣行の範囲内で変動し得る。経口剤形の調合に使用され得る技法及び賦形剤はRoweら「Handbook of Pharmaceutical Excipients」(第6版、American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain、2009);またはGennaro「Remington: the Science and Practice of Pharmacy」(第21版、Lippincott Williams & Wilkins、2005)において記載されている。

#### 【0054】

ある実施形態において、前記組成物は例えはフェノール、m-クレゾール、又はフェノール及びm-クレゾールの混合物のような防腐剤を含む。ここで使用される「防腐剤」という用語は微生物活性(生育及び代謝)を防止又は遅延させるために加えられる組成物を指す。

#### 【0055】

前記組成物の成分は任意の相対量にて存在し得る。ある実施形態において、前記組成物は最大90%の界面活性剤;又は最大90%の極性有機溶媒、例えはポリエチレングリコール(PEG) 300 g/mol、PEG 400 g/mol, PEG 600 g/mol, PEG 1000 g/molなど;又は最大90%の脂質成分を含む。PEG類はエチレンオキシドの重合により調製され、300 g/molから10,000,000 g/molまでの広い分子量の範囲にわたって市販されている。

#### 【0056】

前記組成物は液体(たとえは水溶液)、半固体、又は固体であってもよい。ある実施形態において、前記組成物は例えはカプセル、錠剤、糖衣錠、丸薬、トローチ剤、粉末剤、顆粒などの固体の形をとる。ある実施形態において、「固体」という用語は、錠剤及びマルチパーティクルなどの他の固体組成物に加えて、ソフト又はハードカプセル技術によってカプセル化された液体組成物を指す。マルチパーティクルは小粒、微粒子、ナノ粒子、ソフト若しくはハードカプセル又は腸溶コーティングされたソフト若しくはハードカプセルに入った液体又は半固体の調合製剤、であってもよい。ある実施形態において、前記組成物は液体又は半固体の形をとる。

#### 【0057】

ある実施形態において、前記組成物はpHを中和させたGLP-1ペプチドを少なくとも一つ含む。ある実施形態において、pHを中和させたGLP-1ペプチドは、GLP-1ペプチドを溶解させ、生じた溶液のpHを前記GLP-1ペプチドのpIよりも1単位、或いは2単位、或いは2.5pH単位高い又は低い値に調整することによって調製されるが、ここで前述のpH調整は、前述の生じた溶液を任意選択で凍結又は噴霧乾燥した後に、不揮発性の酸又は塩基を用いて行ってもよい。

#### 【0058】

[SEDDS、SMEDDS、又はSNEDDS]

ある実施形態において、前記組成物はSEDDS、SMEDDS、又はSNEDDSである。SEDDS、SMEDDS、又はSNEDDSは固体、液体、又は半固体であってもよい。ある実施形態において、SEDDS、SMEDDS、又はSNEDDSは、穏やかな攪拌条件(例えは手動での短時間、例えは10秒間の単純な振盪)において水性溶媒に曝露された場合、又は経口投与及び消化管で起こる消化運動の後に、前記組成物が消化管分泌液に曝露された場合に、コロイド構造、例えはエマルジョン、マイクロエマルジョン、ナノエマルジョン、及び/又は他のコロイド系、例えは水中油型エマルジョン、水中油型マイクロエマルジョン、又は水中油型ナノエマルジョン、膨潤ミセル(swollen micelle)、ミセル溶液などを自発的に形成するために、予備濃縮物(pre-concentrates)と見なされ得る。「SEDDS」(自己乳化薬物デリバリーシステム)はここでは親水性成分、界面活性剤、任意選択で共活性剤又は脂質成分、及びGLP-1ペプチドの混合物で、穏やかな攪拌条件下の水性溶媒又は消化管において起こる消化運動に曝露されたときに自発的に水中油型エマルジョンを形成するものとして定義される。「SMEDDS」(自己マイクロ乳化薬物デリバリーシステム)はここでは親水性成分、界面活性剤、任意選択で共活性剤又は脂質成分、及びGLP-1ペプチドの等方性の混合物で、穏やかな攪拌

10

20

30

40

50

条件下の水性溶媒又は消化管において起こる消化運動に曝露されたときに速やかに水中油型マイクロエマルジョン又はナノエマルジョンを形成するものとして定義される。「SNED DS」(自己ナノ乳化薬物デリバリーシステム)はここでは親水性成分、HLBが10より大きい少なくとも一つの界面活性剤、任意選択で共活性剤、任意選択で脂質成分、及びGLP-1ペプチドの等方性の混合物で、穏やかな攪拌条件下の水性溶媒又は消化管において起こる消化運動に曝露されたときに速やかにナノエマルジョン(例えばPCSによって測定される液滴径が20nmより小さい)を形成するものとして定義される。ある実施形態において、「エマルジョン」という用語は、その成分が水性溶媒に接触させられたときに、自発的に、又は実質的に自発的に形成される、わずかに不透明、乳白色、又は不透明なコロイドの粗い分散を指す。ある実施形態において、エマルジョンは均一に分散した粒子又はドメインで、例えば固体又は液体の状態(例えば液体脂質粒子又は液滴)であり、標準的な光散乱技術、例えばMALVERN ZETASIZER Nano ZSを用いて測定した平均径が150nmより大きいもの、を含む。ある実施形態において、「マイクロエマルジョン」という用語は、その成分が水性溶媒に接触させられたときに、自発的に、又は実質的に自発的に形成される、透明又は半透明、わずかに不透明、乳白色、非不透明又は実質的に非不透明なコロイドの分散を指す;マイクロエマルジョンは熱力学的に安定であり、均一に分散した粒子又はドメインで、例えば固体又は液体の状態(例えば液体脂質粒子又は液滴)であり、標準的な光散乱技術、例えばMALVERN ZETASIZER Nano ZSを用いて測定した平均径が150nmより小さいもの、を含む。ある実施形態において、前記組成物が水性溶媒と接触させられたとき、平均径が100nm未満、例えば50nm未満、40nm未満、及び30nm未満の均一に分散した粒子又はドメインを含むマイクロエマルジョンが形成される。ある実施形態において、「ドメイン」は大部分が脂質親和性又は親水性である組成物を有する組成物の領域を指し、当該ドメインは球形であってもよいし、又は例えば棒状又は橢円形のような他の形をとってもよい。ここで使用される「ナノエマルジョン」という用語は透明または半透明、わずかに不透明、乳白色、非不透明又は実質的に非不透明なコロイドの分散であり、その成分が水性溶媒と接触したときに、直径(例えばPCSによって測定されたもの)が20nm未満の粒子または液滴が自発的に、又は実質的に自発的に形成されるものを指す。ある実施形態において、組成物が水性溶媒と接触させられたときに、平均粒子径が20nm未満、例えば15nm未満、10nm未満の、均一に分散した粒子又はドメインを含むナノエマルジョンが形成される。ある実施形態において、その組成物が水性溶媒と接触させられたときに、平均粒子径が20nm未満、例えば15nm未満、10nm未満、及び任意選択で約2-4nmより大きい、均一に分散した粒子又はドメインを含むナノエマルジョンが形成される。SEDDS、SMEDDS、又はSNEDDSは、例えば1:5、1:10、1:50、1:100又はそれより高い希釈率の水性溶媒中での希釈において、自己乳化する。ある実施形態において、前記組成物は直径100nmより小さい粒子又はドメインを含むマイクロエマルジョン又はナノエマルジョンを形成する。ある実施形態において、ここで使用される「ドメイン径」、「粒子径」又は「液滴径」は繰り返し分散単位を指し、例えば小角X線によって測定され得る。ある実施形態において、ドメイン径、粒子径、又は液滴径は150nm未満、例えば100nm未満又は50nm未満である。ある実施形態において、ドメイン径、粒子径、又は液滴径は20nm未満、例えば15nm未満又は10nm未満である。

#### 【0059】

ある実施形態において、前記組成物は少なくとも一つのGLP-1ペプチド、少なくとも一つのFA-aa、プロピレングリコール、及び少なくとも一つの非イオン性界面活性剤(例えば少なくとも二つの非イオン性界面活性剤)を含む。ある実施形態において、ここで使用される「非イオン性界面活性剤」という用語は、表面及び接触面、例えば液体対気体、液体対液体、液体対容器、又は液体対任意の固体に吸着し、その親水基(「頭部」と呼ばれることがある)に荷電した基を持たない任意の物質、特に、ディタージェント(detergent)を指す。非イオン性界面活性剤は例えばエトキシリ化ヒマシ油、ポリグリコール化グリセリド、アセチル化モノグリセリド及びソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート(polysorbate)、例えばpolysorbate-20、polysorbate-40、polysorbate-60、polysorbate-80、super refined polysorbate 20、super refined polysorbate 40、super refined polysorba

10

20

30

40

50

te 60及びsuper refined polysorbate 80(ここで「super refined」という用語は供給業者Crodaが自社の高純度Tween製品について使用している)、ポロキサマー(poloxamer)、例えばpoloxamer 188及びpoloxamer 407、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン誘導体、例えばアルキル化及びアルコキシ化誘導体(ツイン(Tween)、例えばTween-20又はTween-80)、ブロック共重合体、例えばポリエチレンオキシド/ポリプロピレンオキシドブロック共重合体(例えばPluronic/Tetronic、Triton X-100及び/又はSynperonic PE/L 44 PEL)及びエトキシリ化ソルビタンアルカノエート界面活性剤(例えばTween-20、Tween-40、Tween-80、Brij-35)、ジグリセロールラウレート、ジグリセロールカブレート、ジグリセロールカブリレート、ジグリセロールモノカブリレート、ポリグリセロールラウレート、ポリグリセロールカブレート、及びポリグリセロールカブリレートなどのディタージェントから選択され得る。10

#### 【0060】

ある実施形態において、前記組成物は少なくとも一つのGLP-1ペプチド、少なくとも一つのFA-aa、及びプロピレングリコールを含む。ある実施形態において、前記組成物は5%から20%のプロピレングリコール、例えば5%(w/w)から20%(w/w)のプロピレングリコールを含む。

#### 【0061】

ある実施形態において、前記組成物は少なくとも一つのGLP-1、少なくとも一つのFA-aa、プロピレングリコール、polysorbate 20、及び共活性剤を含む。ある実施形態において、polysorbate 20は、その安定性及び相対的無毒性のために、ディタージェント及び乳化剤として多くの家庭的、科学的、及び医薬的用途に使用することができるポリソルベート界面活性剤である;20という数字は分子中に含まれるオキシエチレン-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)-基の総数を指す。20

#### 【0062】

ある実施形態において、前記組成物は少なくとも一つのGLP-1ペプチド、少なくとも一つのFA-aa、プロピレングリコール、polysorbate 20、及びポリグリセロール脂肪酸エステルを含む。

#### 【0063】

ある実施形態において、前記経口医薬組成物は少なくとも一つのGLP-1ペプチド、少なくとも一つのFA-aa、プロピレングリコール、polysorbate 20、及び共活性剤を含む。30

#### 【0064】

ある実施形態において、前記経口医薬組成物は少なくとも一つのGLP-1ペプチド、少なくとも一つのFA-aa、プロピレングリコール、polysorbate 20、及び例えばジグリセロールモノカブリレートのようなポリグリセロール脂肪酸エステルを含む。

#### 【0065】

ある実施形態において、前記組成物は極性又は半極性の溶媒、例えば水又はプロピレングリコールを含む。

#### 【0066】

ある実施形態において、前記組成物は液体であり、少なくとも一つのGLP-1ペプチド、少なくとも一つのFA-aa、少なくとも一つのポリグリセロール脂肪酸エステル、少なくとも一つのポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル(例えばTween 20又はTween 85)、及び任意選択で極性又は半極性の溶媒(例えば水又はプロピレングリコール)を含む。ある実施形態において、前記ソルビタン脂肪酸エステルはSpan 10、Span 20、Span 40、Span 60、又はSpan 80から成る群から選択される。ある実施形態において、前記ソルビタン脂肪酸エステルはソルビタンラウレート(市販品ではSpan 20として知られている)、ソルビタンモノパルミテート(市販品ではSpan 40として知られている)、ソルビタンモノステアレート(市販品ではSpan 60として知られている)、及びソルビタンオレエート(市販品としてはSpan 80として知られている)から成る群から選択される。40

#### 【0067】

ある実施形態において、前記組成物は液体であり、少なくとも一つのGLP-1ペプチド、50

少なくとも一つのFA-aa、少なくとも一つのポリグリセロール脂肪酸エステル、少なくとも一つのポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、及び極性又は半極性の溶媒を含み、その前記組成物は水性溶媒にて希釈した後にマイクロエマルジョンを形成する。ある実施形態において、前記ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルはTween 20、Tween 21、Tween 40、Tween 60、Tween 65、Tween 80、Tween 81、及びTween 85から成る群から選択され得る。ある実施形態において、前記ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルはポリエチレングリコールソルビタントリオレエート(市販品ではTween 85として知られている)又はポリエチレングリコールソルビタンモノラウレート(市販品ではTween 20として知られている)である。

## 【0068】

10

ある実施形態において、前記組成物は液体であり、少なくとも一つのGLP-1ペプチド、少なくとも一つのFA-aa、少なくとも一つのポリグリセロール脂肪酸エステル、少なくとも一つのソルビタン脂肪酸エステル、及び任意選択で極性又は半極性の溶媒を含む。

## 【0069】

20

ある実施形態において、前記組成物は少なくとも一つのFA-aa、プロピレングリコール、polysorbate 20、及び共活性剤を含む。ある実施形態において、前記組成物は少なくとも一つのFA-aa、プロピレングリコール、polysorbate 20、及びポリグリセロール脂肪酸エステル、例えばジグリセロールモノカブリレートを含む。Polysorbate 20は、その安定性及び相対的無毒性のために、ディタージェント及び乳化剤として多くの家庭的、科学的、及び医薬的用途に使用することができるポリソルベート界面活性剤である;20という数字は分子中に含まれるオキシエチレン-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)-基の総数を指す。

## 【0070】

30

ある実施形態において、前記組成物は少なくとも一つのGLP-1ペプチド、少なくとも一つのFA-aa、少なくとも一つの高HLB界面活性剤、少なくとも一つの低HLB共活性剤、及び極性溶媒を含む。ある実施形態において、低HLB界面活性剤はHLB値が<10及び/又は油溶性である。ここで使用される「共活性剤」という用語は、最初の界面活性剤が存在している組成物に加えられる付加的な界面活性剤を指す。ある実施形態において、前記組成物は少なくとも一つのGLP-1ペプチド、少なくとも一つのFA-aa、少なくとも二つの高HLB界面活性剤、及び極性溶媒を含む。ある実施形態において、高HLB界面活性剤はHLB値が>10、及び/又は水溶性である。

## 【0071】

## [水分含量]

ある実施形態において、前記組成物は10% (w/w)未満の水分を含む。ある実施形態において、前記組成物は9% (w/w)未満の水分を含む。ある実施形態において、前記組成物は8% (w/w)未満の水分を含む。ある実施形態において、前記組成物は7% (w/w)未満の水分を含む。ある実施形態において、前記組成物は6% (w/w)未満の水分を含む。ある実施形態において、前記組成物は5% (w/w)未満の水分を含む。ある実施形態において、前記組成物は4% (w/w)未満の水分を含む。ある実施形態において、前記組成物は3% (w/w)未満の水分を含む。ある実施形態において、前記組成物は2% (w/w)未満の水分を含む。ある実施形態において、前記組成物は1% (w/w)未満の水分を含む。ある実施形態において、前記組成物は0% (w/w)の水分を含む。

40

## 【0072】

ある実施形態において、前記組成物は非水性である。ある実施形態において、「非水性」という用語はその組成物の調製中に水が加えられていない組成物を指す。当業者には知られていることであるが、水を加えないで調製された組成物は、前記医薬組成物、例えば前記組成物をカプセル化するために用いられるソフトカプセル又はハードカプセルの取り扱い中に周囲から少量の水分を吸収し得る。また、前記組成物中のGLP-1ペプチド及び/又は一つ若しくはそれ以上の賦形剤は、本発明に従って当該組成物を調製するより前に結合した少量の水分を有し得る。本発明の非水性組成物はしたがって少量の水分を含み得る。ある実施形態において、前記非水性組成物は10%(w/w)未満の水分、例えば5%(w/w)未満の

50

水分、4%(w/w)未満の水分、又は3%(w/w)未満の水分、又は例えば2%(w/w)未満の水分、又は1%(w/w)未満の水分を含む。

### 【0073】

#### [カプセル化]

本発明の組成物はカプセル化されてもよい。前記組成物(例えばGLP-1ペプチド及びFA-aaを含む液体又は半固体のSEDDS、SMEDDS又はSNEDDS組成物)は利用可能な任意のソフト又はハードカプセル技術を用いてカプセル化され得る。ある実施形態において、本発明による組成物のカプセル化に使用されるソフトカプセル技術はゼラチン不使用である。ある実施形態において、前記ソフトカプセル技術はゼラチン不使用のVegicaps(登録商標)(Catalent(登録商標)より入手可能)である。ある実施形態において、ここで使用される「腸溶性ソフト又はハードカプセル技術」という用語は、少なくとも一つの腸溶性特性を有する要素、例えば少なくとも一層の腸溶性コーティングを含むソフト又はハードカプセル技術を指す。

### 【0074】

本発明の組成物は一つ又はそれ以上の腸溶性又は放出制御コーティングを含み得る。前記組成物はソフト又はハードカプセル技術に加えて、一つ又はそれ以上の腸溶性又は放出制御コーティングを含み得る。前記腸溶性または放出制御コーティングは、市販品としてはEudragit(登録商標)として知られているポリ(メタ)アクリレートであってもよい。ある実施形態において、前記腸溶性又は放出制御コーティングは、GLP-1ペプチドが放出される部位を調節するために用いられ得る放出改変ポリマーを少なくとも一つ含む。前記放出改変ポリマーはポリメタクリレートポリマー、例えばEudragit(登録商標)の商標(Evonik Rohm GmbH、Darmstadt、ドイツ)で販売されているもの、例えばEudragit(登録商標) L30 D55、Eudragit(登録商標) L100-55、Eudragit(登録商標) L100、Eudragit(登録商標) S100、Eudragit(登録商標) S12,5、Eudragit(登録商標) FS30D、Eudragit(登録商標) NE30D及び「Application Guidelines」(第11版、Evonik Industries、09/2009)に記載されているようなそれらの混合物であってもよい。ある実施形態において、ここで用いられている「腸溶性コーティング」という用語は経口剤形の崩壊及び放出を調節するポリマーコーティングを意味する;固体剤形の崩壊及び放出の部位は標的部位、つまりGLP-1の吸収が望まれる部位、のpHに応じて設計されてもよく、したがって耐酸性保護コーティングもまた含まれる;前記用語は既知の腸溶性コーティングを含むが、腸溶性特性を有している任意の他のコーティングもまた含まれており、ここで前述の「腸溶性特性」という用語は前記固体経口剤形(すなわち本発明による経口医薬組成物)の崩壊及び放出を調節する特性を意味する。ある実施形態において、ここで使用される「放出制御コーティング」という用語は、特別な賦形剤(例えばポリマー)を含む、又は特別な方法によって調製された、又はその両方で、活性物質が放出される速度、場所又は時間を改変する目的で設計されたコーティングを指す。ある実施形態において、放出制御コーティングは持続放出コーティング、遅延放出コーティング、及びパルス放出コーティングを含む。放出制御はpH依存的、又はpH非依存的なポリマーコーティングによって成され得る。

### 【0075】

ある実施形態において、カプセル化された又はコーティングされた組成物(例えばGLP-1ペプチド及びFA-aaを含む、液体又は半固体のSEDDS、SMEDDS又はSNEDDS)は、10% (w/w)未満の水分を含む。

### 【0076】

例えば腸溶性コーティングや放出制御コーティングのようなコーティングは、当該技術分野でよく知られている方法によって調製され得る。

### 【0077】

#### [GLP-1ペプチド]

ある実施形態において、本発明の組成物はGLP-1ペプチド、例えばGLP-1アナログ又はその誘導体を含む。ある実施形態において、前記組成物は少なくとも一つのGLP-1ペプチドを含む。ある実施形態において、前記GLP-1ペプチドは、例えば少なくとも14個の炭素原

10

20

30

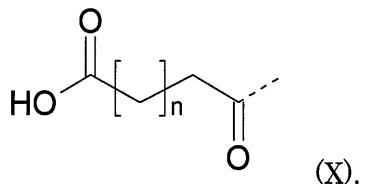
40

50

子を有するアルキル部分を含むGLP-1ペプチドのように、脂質親和性側鎖を含む。ある実施形態において、前記GLP-1ペプチドはアシル化されたペプチドである。ある実施形態において、前記GLP-1ペプチドは脂肪酸又は脂肪二酸(fatty diacid)でアシル化される。ある実施形態において、前記GLP-1ペプチドは脂肪酸又は脂肪二酸を含む置換基、例えば化学式(X)

【0078】

【化5】



10

【0079】

[式中、nは少なくとも13である]

を含む。ある実施形態において、前記GLP-1ペプチドは一つ又はそれ以上の8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸(OEG)を含む。

【0080】

ここで使用される「GLP-1ペプチド」という用語はヒトGLP-1受容体を完全に又は部分的に活性化させる化合物を指す。ある実施形態において、前記GLP-1ペプチドは、GLP-1受容体に例えば当該技術分野において知られている方法(例えば公開第98/08871号パンフレットを参照)によって測定した親和定数( $K_D$ )又は有効性( $EC_{50}$ )が1  $\mu M$ 未満、例えば100 nM未満で前記受容体に結合、又は受容体を活性化し、インスリン分泌促進活性を示すが、ここでインスリン分泌測定活性は当業者によって知られているin vivo又はin vitroの分析法にて測定され得る。例えば、GLP-1ペプチドは血糖を上昇させた動物(例えば経静脈糖負荷試験(IVGTT)によって得られ、当業者は例えば動物の種に応じて、IVGTTに適したブドウ糖投与量及び適した血液試料採取計画を決定することができる)に投与されてもよく、血漿インスリン濃度が経時的に測定される。GLP-1ペプチドの生物活性は当業者によって知られた分析方法、例えば国際公開第98/08871号パンフレットに記載されている方法によつて測定され得る。

20

【0081】

ある実施形態において、当該GLP-1ペプチドは、任意選択で一つの置換基を含むGLP-1アナログである。ここでGLP-1ペプチド(以下「ペプチド」)に関して使用される「アナログ」という用語は、少なくとも前記ペプチド中の一つのアミノ酸残基が他のアミノ酸残基と置換され、及び/又は少なくとも一つのアミノ酸残基が前記ペプチドから欠失され、及び/又は少なくとも一つのアミノ酸残基が前記ペプチドに加えられ、及び/又は前記ペプチド中の少なくとも一つのアミノ酸残基が修飾されたペプチドを意味する。そのようなアミノ酸残基の付加又は欠失は前記ペプチドのN末端、及び/又は前記ペプチドのC末端で起こり得る。ある実施形態において、前記GLP-1ペプチドを表記するために簡潔な命名法が用いられ、例えば[Aib8] GLP-1(7-37)は8位に相当する天然に存在するAlaがAibで置換されたGLP-1(7-37)のアナログを指す。ある実施形態において、前記GLP-1ペプチドは例えばGLP-1(7-37)と比較して、例えば置換、欠失、挿入、及び/又は修飾によって変更された、最大2個、例えば最大10個、8個、又は6個のアミノ酸を含む。ある実施形態において、前記アナログは例えばGLP-1(7-37)と比較して、10個までの置換、欠失、付加、及び/若しくは挿入、例えば9個までの置換、欠失、付加、及び/若しくは挿入、8個までの置換、欠失、付加、及び/若しくは挿入、7個までの置換、欠失、付加、及び/若しくは挿入、6個までの置換、欠失、付加、及び/若しくは挿入、5個までの置換、欠失、付加、及び/若しくは挿入、4個までの置換、欠失、付加、及び/若しくは挿入、又は3個までの置換、欠失、付加、及び/若しくは挿入を含む。特に明記しない限り、前記GLP-1はL-アミノ酸のみを含む。

30

40

50

## 【0082】

ある実施形態において、ここで使用される「GLP-1アナログ」又は「GLP-1のアナログ」という用語は、ヒトグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1(7-37))のバリアントであるペプチド又は化合物を指す。GLP-1(7-37)は配列HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKGRG(配列番号1)を有する。ある実施形態において、「バリアント」という用語はアミノ酸の置換、欠失、付加、及び/若しくは挿入を一つ又はそれ以上含む化合物を指す。

## 【0083】

ある実施形態において、前記GLP-1ペプチドはGLP-1(7-37)の全長にわたって、GLP-1(7-37)と少なくとも60%、65%、70%、80%又は90%の配列同一性を示す。二つのアナログ間の配列同一性を算出する方法の例として、[Aib8]GLP-1(7-37)及びGLP-1(7-37)の二つのペプチドを整列(align)させる。GLP-1(7-37)に対する[Aib8]GLP-1(7-37)の配列同一性は整列された異なる残基の数を引いた残りの一一致する残基の数を、GLP-1(7-37)の残基の総数で割ることによって得られる。その結果、前述の例において配列同一性は(31-1)/31である。

10

## 【0084】

ある実施形態において、前記GLP-1ペプチドのC末端はアミドである。

## 【0085】

ある実施形態において、前記GLP-1ペプチドはGLP-1(7-37)又はGLP-1(7-36)アミドである。ある実施形態において、前記GLP-1ペプチドはexendin-4であり、その配列はHGEGTFIT SDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS(配列番号2)である。

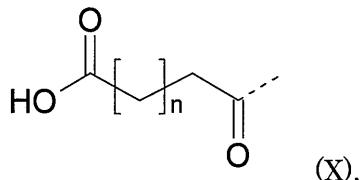
20

## 【0086】

ある実施形態において、前記GLP-1ペプチドは前記ペプチドに共有結合した一つの置換基を含む。ある実施形態において、前記置換基は脂肪酸又は脂肪二酸(fatty diacid)を含む。ある実施形態において、前記置換基はC16、C18又はC20の脂肪酸を含む。ある実施形態において、前記置換基はC16、C18又はC20の脂肪二酸を含む。ある実施形態において、前記置換基は化学式(X)

## 【0087】

## 【化6】



30

## 【0088】

[式中、nは少なくとも13であり、例えばnは13、14、15、16、17、18、又は19である]を含む。ある実施形態において、前記置換基は化学式(X)[式中、nは13から19の範囲内、例えば13から17の範囲内にある]を含む。ある実施形態において、前記置換基は化学式(X)[式中、nは13、15、又は17である]を含む。ある実施形態において、前記置換基は化学式(X)[式中、nは13である]を含む。ある実施形態において、前記置換基は化学式(X)[式中、nは15である]を含む。ある実施形態において、前記置換基は化学式(X)[式中、nは17である]を含む。ある実施形態において、前記置換基は一つ又はそれ以上の8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸(OEG)、例えば二つのOEGを含む。

40

## 【0089】

ある実施形態において、前記置換基は[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル]である。

## 【0090】

ある実施形態において、前記置換基は[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル]で

50

ある。

【0091】

ある実施形態において、前記GLP-1ペプチドはセマグルチド(semaglutide)、別名N-イブシロン26-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル[Aib8,Arg34]GLP-1(7-37)であり、国際公開第2006/097537号パンフレット、実施例4に記載の通りに調製され得る。

【0092】

ある実施形態において、前記組成物はGLP-1ペプチド又は医薬的に許容されるその塩、アミド、又はエステルを含む。ある実施形態において、前記組成物はGLP-1ペプチド、一つ又はそれ以上の医薬的に許容される対イオンを含む。10

【0093】

ある実施形態において、GLP-1ペプチドの量は20 % (w/w)以下、例えば15 % (w/w)以下、又は10 % (w/w)以下、又は例えば1-5 % (w/w)である。

【0094】

ある実施形態において、GLP-1の投与量は0.01 mgから100 mgの範囲内である。ある実施形態において、前記組成物は少なくとも1 mg、例えば少なくとも5 mg、又は少なくとも10 mgの範囲内の量のGLP-1ペプチドを含む。ある実施形態において、前記組成物は10 mgのGLP-1ペプチドを含む。

【0095】

ある実施形態において、前記組成物は0.05から25 μmolの範囲内、例えば0.5から20 μmolの範囲内の量のGLP-1ペプチドを含む。20

【0096】

ある実施形態において、前記GLP-1ペプチドは国際公開第93/19175号パンフレット、国際公開第96/29342号パンフレット、国際公開第98/08871号パンフレット、国際公開第99/43707号パンフレット、国際公開第99/43706号パンフレット、国際公開第99/43341号パンフレット、国際公開第99/43708号パンフレット、国際公開第2005/027978号パンフレット、国際公開第2005/058954号パンフレット、国際公開第2005/058958号パンフレット、国際公開第2006/005667号パンフレット、国際公開第2006/037810号パンフレット、国際公開第2006/037811号パンフレット、国際公開第2006/097537号パンフレット、国際公開第2006/097538号パンフレット、国際公開第2008/023050号パンフレット、国際公開第2009/030738号パンフレット、国際公開第2009/030771号パンフレット及び国際公開第2009/030774号パンフレットに挙げられている一つ又はそれ以上のGLP-1ペプチドの中から選択される。30

【0097】

ある実施形態において、前記GLP-1ペプチドはN-イブシロン37{2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-カルボキシ-3-{[1-(19-カルボキシノナデカノイル)ピペリジン-4-カルボニル]アミノ}プロピオニルアミノ)エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ)エトキシ}エトキシ}アセチル[デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)アミド；N-イブシロン26{2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-カルボキシ-3-{[1-(19-カルボキシノナデカノイル)ピペリジン-4-カルボニル]アミノ}プロピオニルアミノ)エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ)エトキシ}エトキシ]アセチル[デスアミノHis7, Arg34]GLP-1-(7-37)；N-イブシロン37{2-[2-(2-{2-[2-((S)-3-カルボキシ-3-{[1-(19-カルボキシノナデカノイル)ピペリジン-4-カルボニル]アミノ}プロピオニルアミノ)エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ)エトキシ}エトキシ]アセチル[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド；N-イブシロン37-[2-(2-[2-(2-[2-((R)-3-[1-(17-カルボキシヘプタデカノイル)ピペリジン-4-イルカルボニルアミノ]3-カルボキシプロピオニルアミノ)エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][デスアミノHis7, Glu22 Arg26, Arg 34, Phe(m-CF<sub>3</sub>)28]GLP-1-(7-37)アミド；N-イブシロン26-[{(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)；N-イブシロン26-{4-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルア  
40



ール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ヘキサノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34); N-イブシロン26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{12-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイル-スルファモイル)ブチリルアミノ]ドデカノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35); N-イブシロン26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{6-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ヘキサノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35); N-イブシロン26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{6-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ヘキサノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-36)アミド; N-イブシロン26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{6-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ヘキサノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35); N-イブシロン26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{12-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイル-スルファモイル)ブチリルアミノ]ドデカノイルアミノ}ブチリル-アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Lys33,Arg34]GLP-1-(7-34); N-イブシロン26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{12-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ドデカノイルアミノ}ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Lys26,Arg34]GLP-1-(7-36)アミド; N-イブシロン26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{12-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ドデカノイルアミノ}ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-36)アミド; N-イブシロン26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{12-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ドデカノイルアミノ}ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Lys26,Arg34]GLP-1-(7-36)アミド; N-イブシロン37-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{12-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ドデカノイルアミノ}ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-イブシロン37-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{12-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ドデカノイルアミノ}ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-イブシロン37{2-[2-(2-{2-[(R)-3-カルボキシ-3-{[1-(19-カルボキシ-ノナデカノイル)ピペリジン-4-カルボニル]アミノ}プロピオニルアミノ)エトキシ}エトキシ}アセチルアミノ)エトキシ}エトキシ)[デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)アミド; N-イブシロン37{2-[2-(2-{2-[(S)-3-カルボキシ-3-{[1-(19-カルボキシ-ノナデカノイル)ピペリジン-4-カルボニル]アミノ}プロピオニルアミノ)エトキシ}エトキシ}アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチル[デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-イブシロン37-[2-(2-[2-(2-{2-[(R)-3-[1-(17-カルボキシヘプタ-デカノイル)ピペリジン-4-イルカルボニルアミノ]3-カルボキシ-プロピオニルアミノ)エトキシ}エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][デスアミノHis7, Glu22, Arg26, Arg34, Phe(m-CF<sub>3</sub>)<sub>28</sub>] GLP-1-(7-37)アミド; N-イブシロン37-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス}-4-[(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-イブシロン37-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス}-4-[(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサン-カルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-イブシロン37-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス}-4-[(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサン-カルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル]



サンカルボニル}アミノ)ブチリル-アミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-イブシロン37-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチル]-[Aib8,Glu22, Arg26,Arg34,Aib35,Lys37]GLP-1-(7-37); N-イブシロン37-[{(S)-4-カルボキシ-4-(2-{2-[2-(2-{2-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)エトキシ}エトキシ}アセチルアミノ)エトキシ}エトキシ}アセチルアミノ)ブチリル][Aib8,Glu22,Arg26,34,Lys37]GLP-1(7-37); N-イブシロン37-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)エトキシ)エトキシ)[ImPr7,Glu22, Arg26,34,Lys37], GLP-1-(7-37); N-イブシロン26-{2-[2-(2-{2-(2-{(S)-4-カルボキシ-4-[10-(4-カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブチリルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチル}, N-イブシロン37-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-カルボキシ-4-[10-(4-カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブチリルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチル}-[Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-OH; N-イブシロン26-(17-カルボキシヘプタ-デカノイル)-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)-ペプチド; N-イブシロン26-(19-カルボキシノナデカノイル)-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-イブシロン26-[2-(2-[2-(2-[4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル}ベンゾイル[Arg34]GLP-1-(7-37); N-イブシロン26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-イブシロン26-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-イブシロン26-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)[3-(4-イミダゾリル)プロピオニル7,Arg34]GLP-1-(7-37); N-イブシロン26-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-(カルボキシメチル-アミノ)アセチルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-イブシロン26-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-3(S)-スルホプロピオニルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-イブシロン26-[2-(2-[2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチル)[Gly8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-イブシロン26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)-アミド; Aib8,Lys26(N-イブシロン26-{2-(2-(2-(2-[2-(4-(ペントデカノイルアミノ)-4-カルボキシブチリルアミノ)エトキシ)エトキシ)アセチル)エトキシ)エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34,Pro37]GLP-1-(7-37)アミド; Aib8,Lys26(N-イブシロン26-{2-(2-(2-(2-[2-(4-(ペントデカノイルアミノ)-4-カルボキシブチリルアミノ)エトキシ)エトキシ)アセチル)エトキシ)エトキシ)アセチル}), Arg34)GLP-1 H(7-37)-OH; N-イブシロン26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-{[N-(2-カルボキシエチル)-N-(17-カルボキシヘプタデカノイル)アミノ]メチル}ベンゾイル)アミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル)[Aib8,Arg34]GLP-1(7-37); N-アルファ7-ホルミル, N-イブシロン26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイル-アミノ)-4(S)-カルボキシ-ブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Arg34]GLP-1-(7-37); N-イブシロン2626-[2-(2-[2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシ-ブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8, Glu22, Arg34]GLP-1-(7-37); N-イブシロン26{3-[2-(2-{2-[2-(2-[4-(15-(N-((S)-1,3-ジカルボキシプロピル)カルバモイル)ペントデカノイルアミノ)-(S)-4-カルボキシブチリル

10

20

30

40

50

アミノ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]プロピオニル} [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-イブシロン26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-{[N-(2-カルボキシエチル)-N-(17-カルボキシヘプタデカノイル)アミノ]メチル}ベンゾイル)アミノ](4(S)-カルボキシブチリル-アミノ)エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル}[Aib8,Arg34] GLP-1(7-37); N-イブシロン26-{(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)ブチリルアミノ)ブチリルアミノ)ブチリルアミノ} [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-イブシロン26-4-(17-カルボキシヘプタデカノイル-アミノ)-4(S)-カルボキシブチリル-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-イブシロン26-{3-[2-(2-{2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ}エトキシ}エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ]プロピオニル}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-イブシロン26-{2-(2-(2-[2-(2-(4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4-カルボキシブチリルアミノ)エトキシ)エトキシ]アセチル)エトキシ)エトキシ)アセチル)}-[Aib8,22,27,30,35,Arg34,Pro37, Lys26] GLP-1 (7-37)アミド; N-イブシロン26-[2-(2-[2-[4-(21-カルボキシウンエイコサノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); 及び N-イブシロン26-[2-(2-[2-[2-(2-[2-(4-(21-カルボキシウンエイコサノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)、から成る群から選択される。

## 【0098】

ある実施形態において、GLP-1ペプチドはN-イブシロン26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37)、別名セマグルチドである。

## 【0099】

ある実施形態において、GLP-1ペプチドは、ペプチド合成及びペプチド化学の技術分野で知られている通り、組換えDNA技術によって、又はペプチド合成(例えばメリフィールド型固相合成)によって生産された適切なペプチド主鎖の適切な誘導体化によって生産され得る。

## 【0100】

ある実施形態において、GLP-1(7-37)及びGLP-1アナログといったペプチドの生産は当該技術分野において周知である。本発明のGLP-1ペプチドのGLP-1部分(又はその断片)は、例えば古典的なペプチド合成、例えばt-Boc若しくはFmoc化学、又は他の十分に確立した技術(例えばGreene及びWuts「Protective Groups in Organic Synthesis」(John Wiley & Sons、1999年)、Florence Zaragoza Dorwald「Organic Synthesis on solid Phase」(Wiley-VCH Verlag GmbH、2000年)、及び「Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis」(W.C. Chan及びP.D. White編、Oxford University Press、2000年)を参照)を用いた固相ペプチド合成によって生産され得る。

## 【0101】

ある実施形態において、GLP-1ペプチドは組換え法、つまりGLP-1ペプチドをコードするDNA配列を含み、前記ペプチドの発現を可能にする条件下で適切な栄養培地中において前記ペプチドを発現する能力を持つ宿主細胞を培養することによって生産され得る。これらペプチドの発現に適した宿主細胞の非限定的な例は、大腸菌(*Escherichia coli*)、サッカロマイセス・セレビシエ(*Saccharomyces cerevisiae*)、同様に哺乳類のBHK又はCHO細胞株である。

## 【0102】

ある実施形態において、非天然アミノ酸及び/又は共有結合されたN末端モノ-若しくはジペプチド模倣物を含む本発明のGLP-1ペプチドは、例えば本発明の実施例、又はHodgsonら「The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids」(Chemical Society Reviews、33巻、7号(2004年)、422-430頁)、及び表題「Semi-recombi

10

20

30

40

50

nant preparation of GLP-1 analogues」の国際公開第2009/083549号パンフレットに記載されるように生産されることができる。

#### 【0103】

ある実施形態において、前記GLP-1ペプチドは室温で、水中で少なくとも50mg/mL、例えば少なくとも60mg/mL、少なくとも70mg/mL、又は少なくとも80mg/mL、例えば少なくとも90mg/mL、少なくとも100mg/mL、又は少なくとも110mg/mL、例えば少なくとも120mg/mL、少なくとも130mg/mL、又は少なくとも140mg/mL、例えばpH8.5の水性リン酸ナトリウム緩衝液において少なくとも150mg/mL、少なくとも160mg/mL、又は少なくとも170mg/mL、例えば少なくとも180mg/mL、少なくとも190mg/mL、又は少なくとも200mg/mL、例えば少なくとも210mg/mL、少なくとも220mg/mL、又は少なくとも230mg/mL、又は例えば少なくとも240mg/mLの溶解性を有する。 10

#### 【0104】

ある実施形態において、前記GLP-1ペプチドは持続的薬物動態特性を有する、つまり前記GLP-1ペプチドは持続する。ある実施形態において、持続性は点滴投与後のミニブタにおけるin vivoでの半減期( $T_{1/2}$ )として測定され得る。ある実施形態において、前記半減期は少なくとも24時間、例えば少なくとも48時間、少なくとも60時間、少なくとも72時間、又は例えば少なくとも84時間、少なくとも96時間、又は少なくとも108時間である。点滴投与後のミニブタにおけるin vivoでの適切な半減期の測定方法は次の通りであり、その目的はミニブタへの点滴投与後のin vivoでのGLP-1アゴニストの持続性、すなわちその作用時間の延長性を測定することである；本測定は薬物動態(PK)の試験において行われ、これにより対象のGLP-1アゴニストの終末相半減期が決定される。終末相半減期は一般的には初期分布相の後に測定される、所定の血漿濃度を半減させるために要する期間を意味する。雄のGottingenミニブタはEllegaard Gottingen Minipigs (Dalmose, Denmark)より入手され、月齢約7-14ヶ月、体重約16-35 kgのものが本試験に使用される。前記ミニブタは個別に収容し、一日1回又は2回、SDSミニブタ食(Special Diets Services, Essex, UK)を制限的に給餌する。少なくとも2週間の順応の後、各々の動物の尾部又は頭部の大静脈に2本の常設中心静脈カテーテルを埋め込む。前記の動物は手術後1週間の回復をさせ、投薬の間に適切なウォッシュアウトを行いながら繰り返し薬物動態試験に使用する。前記動物は投薬前に約18時間、及び投薬後少なくとも4時間絶食させるが、水は全期間中自由に飲むことができる。GLP-1アゴニストは50 mM リン酸ナトリウム、145 mM 塩化ナトリウム、0.05% tween 80、pH 7.4中で通常20-60 nmol/mlの濃度になるように溶解される。前記化合物の静脈注射(通常1-2 nmol/kg相当量、例えば0.033ml/kg)は一つのカテーテルを通して行われ、投薬後最長13日間、所定の時間に、(好ましくはもう一方のカテーテルより)血液が採取される。血液試料(例えば0.8 ml)をEDAT緩衝液(8mM)中に回収し、その後4 及び1942Gで10分間遠心分離する。血漿をドライアイス上のMicronicチューブにピペットにより移し、ELISA若しくは抗体に基づく類似の分析方法、又はLC-MSを用いて対応するGLP-1化合物の血漿濃度を測定するまで-20 °Cにて保管する。個別の血漿濃度-時間プロファイルはノンコンパートメントモデルにより、WinNonlin v. 5.0(Pharsight Inc., Mountain View, CA, USA)において解析され、結果として終末相半減期(調和平均)を決定する。 20 30 30

#### 【0105】

[医薬適応症(効能、効果)]

本発明はまた、薬剤としての使用のための本発明の組成物に関する。ある実施形態において、組成物は経口投与される。ある実施形態において、組成物は対象、例えば人間に投与される。

#### 【0106】

特定の実施形態において、本発明の組成物は以下の医薬治療に使用され得るが、これらの全ては好ましくは何らかの形で糖尿病に関する。

(i)高血糖、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、非インスリン依存性糖尿病、MODY(若年発症成人型糖尿病)、妊娠性糖尿病などの全ての型の糖尿病の予防及び/若しくは治療、並びに/又はHbA1Cの低減； 50

(ii) 2型糖尿病の進行などの糖尿病性疾患の進行の遅延若しくは予防、耐糖能障害(IGT)のインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延、及び/又は非インスリン要求性2型糖尿病のインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延;

(iii) 細胞のアポトーシスの低減、細胞の機能及び/若しくは細胞の質量の向上などの細胞の機能の改善、並びに/又は細胞のグルコース感受性の回復;

(iv) 認知障害の予防及び/又は治療;

(v) 例えば食事摂取量の減少、体重の減少、食欲の抑制、満腹感の誘発などによる、肥満などの摂食障害の予防及び/若しくは治療;過食性障害、神経性過食症、及び/若しくは抗精神病薬若しくはステロイドの投与により誘発される肥満の治療若しくは予防;胃運動の低減;並びに/又は胃内容排出の遅延;

(vi) 糖尿病性合併症、例えば末端神經障害を含む神經障害;腎症;若しくは網膜症の予防及び/又は治療

(vii) 脂質パラメーターの改善、例えば脂質異常症の予防及び/又は治療、総血清中脂質の低減;HDLの低減;小型高密度LDLの低減;VLDLの低減;トリグリセリドの低減;コレステロールの低減;HDLの増加、ヒトにおける血漿中リポタンパク質a(Lp(a))レベルの低減;in vitro及び/又はin vivoにおけるアポリポタンパク質a(apo(a))生成阻害;

(viii) 循環器系疾患、例えば症候群X;アテローム性動脈硬化症;心筋梗塞;冠状動脈性心臓病;脳卒中、脳虚血;初期心疾患若しくは初期循環器疾患、例えば左室肥大、冠状動脈疾患;本態性高血圧;急性高血圧による非常事態;心筋症;心不全;運動耐性;慢性心不全;不整脈;心不整脈;失神;アテローム性動脈硬化;軽度慢性心不全;狭心症;心臓バイパス再閉塞;間欠性跛行(動脈硬化性閉塞症);拡張機能障害;及び/若しくは収縮機能障害の予防並びに/又は治療

(ix) 消化管疾患、例えば炎症性腸症候群;小腸症候群、若しくはクローン病;消化不良;及び/若しくは胃潰瘍の予防並びに/又は治療

(x) 重症疾患の予防及び/又は治療、例えば重症患者、重篤疾患多発性腎症(CIPNP)患者、及び/若しくは潜在CIPNP患者の治療;重症疾患若しくはCIPNPの進行の予防;患者における全身性炎症反応症候群(SIRS)の予防、治療及び/若しくは治癒;並びに/又は患者が入院中に菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックを患うことの予防若しくは可能性の低減;並びに/又は

(xi) 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/若しくは治療。

#### 【0107】

ある特定の実施形態において、適応症は(i)-(iii)及び(v)-(viii)から成る群から選択され、例えば適応症(i)、(ii)、及び/若しくは(iii);又は適応症(v)、適応症(vi)、適応症(vii)、及び/若しくは適応症(viii)、などである。

#### 【0108】

別の特定の実施形態において、適応症は(i)である。さらに特定の実施形態において、前記適応症は(v)である。さらなる特定の実施形態において、前記適応症は(viii)である。

#### 【0109】

ある実施形態において、本発明は糖尿病又は肥満の治療のための本発明の組成物に関するもので、当該組成物は経口投与される。ある実施形態において、本発明は、本発明の組成物を、それを必要とする患者に経口投与することを含む糖尿病又は肥満の治療方法に関する。

#### 【0110】

以下の適応症は特に好ましい:2型糖尿病及び/又は肥満。

#### 【0111】

ある実施形態において、「含む」という用語は「から成る」を意味する。ある実施形態において、「少なくとも一つ」は一つを意味する。

#### 【0112】

#### [発明の実施形態]

以下は本発明の非限定的な実施形態である。

10

20

30

40

50

## 【0113】

1. i) GLP-1ペプチド及びii)少なくとも一つの脂肪酸アミノ酸(FA-aa)又は前記FA-aaの塩を含む医薬組成物。

## 【0114】

2. 経口医薬組成物である、実施形態1に記載の医薬組成物。

## 【0115】

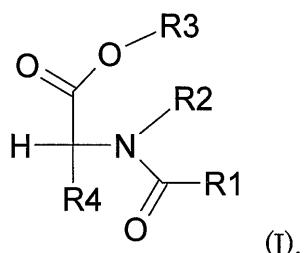
3. 前記FA-aaが、5個から19個の炭素原子から成るアルキル基を含む脂肪酸で遊離アミノ基がアシル化されたアミノ酸を含む、実施形態1又は2に記載の医薬組成物。

## 【0116】

4. a. 前記FA-aaが一般式I:

## 【0117】

## 【化7】



10

20

## 【0118】

[式中、

R1は5個から19個の炭素原子から成るアルキル基であり；

R2はH(すなわち水素)、CH<sub>3</sub>(すなわちメチル基)であり、又は(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>基を介してR4と共有結合しており；

R3はH又は存在しておらず；及び

R4はアミノ酸側鎖又は(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>基を介してR2と共有結合している]

を有する、実施形態1ないし3のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0119】

5. R2及びR4が(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>基を介して共有結合している、実施形態1ないし4のいずれか一つに記載の医薬組成物。

30

## 【0120】

6. R1が7個から17個の炭素原子、例えば9個から15個の炭素原子又は11個から13個の炭素原子から成るアルキル基である、実施形態1ないし5のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0121】

7. 前記GLP-1ペプチドがヒトGLP-1(7-37)と比較して10未満の置換、欠失、又は挿入を含むGLP-1アナログ又はその誘導体である、実施形態1ないし6のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0122】

8. 前記GLP-1ペプチドがアシル化GLP-1ペプチド、例えばセマグルチドである、実施形態1ないし7のいずれか一つに記載の医薬組成物。

40

## 【0123】

9. 10% (w/w)未満の水分を含む、実施形態1ないし8のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0124】

10. R4が非陽イオン性アミノ酸側鎖、非極性疎水性アミノ酸側鎖、極性非荷電アミノ酸側鎖、又は極性酸性アミノ酸側鎖から成る群から選択されるアミノ酸側鎖である、実施形態1ないし9のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0125】

11. 前記FA-aaが非陽イオン性アミノ酸残基、非極性疎水性アミノ酸残基、極性非荷電ア

50

ミノ酸残基、又は極性酸性アミノ酸残基から成る群から選択されるアミノ酸残基を含む、実施形態1ないし10のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0126】

12. 前記FA-aaが遊離アミノ酸、又はその塩、例えばナトリウム塩の形をとる、実施形態1ないし11のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0127】

13. 前記アルキル基が9個、11個、13個、15個又は17個の炭素原子から成る、実施形態1ないし12のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0128】

14. 前記アルキル基が9個、11個又は13個の炭素原子から成る、実施形態1ないし13のいずれか一つに記載の医薬組成物。 10

## 【0129】

15. 前記アルキル基が13個、15個又は17個の炭素原子から成る、実施形態1ないし14のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0130】

16. 前記FA-aaのアミノ酸残基がアラニン(Ala)、バリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)、フェニルアラニン(Phe)、トリプトファン(Trp)、メチオニン(Met)、プロリン(Pro)、サルコシン、グリシン(Gly)、セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、システイン(Cys)、チロシン(Tyr)、アスパラギン(Asn)、及びグルタミン(Gln)、アスパラギン酸(Asp)及びグルタミン酸(Glu)から成る群から選択されるアミノ酸のアミノ酸残基である、実施形態1ないし15のいずれか一つに記載の医薬組成物。 20

## 【0131】

17. 前記アミノ酸残基がサルコシン残基、グルタミン酸残基、又はロイシン残基である、実施形態1ないし16のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0132】

18. R1がHであり、R4がメチルである、実施形態1ないし17のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0133】

19. R1が-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOHであり、R4がHである、実施形態1ないし18のいずれか一つに記載の医薬組成物。 30

## 【0134】

20. R1が-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH)(CH)であり、R4がHである、実施形態1ないし19のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0135】

21. 前記FA-aaがN-ドデカノイルアラニンナトリウム、N-ドデカノイル-L-アラニン、N-ドデカノイルアスパラギンナトリウム、N-ドデカノイル-L-アスパラギン、N-ドデカノイルアスパラギン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-アスパラギン酸、N-ドデカノイルシステインナトリウム、N-ドデカノイル-L-システイン、N-ドデカノイルグルタミン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-グルタミン酸、N-ドデカノイルグルタミンナトリウム、N-ドデカノイル-L-グルタミン、N-ドデカノイルグリシンナトリウム、N-ドデカノイル-L-グリシン、ドデカノイルヒスチジンナトリウム、N-ドデカノイル-L-ヒスチジン、ドデカノイルイソロイシンナトリウム、N-ドデカノイル-L-イソロイシン、ドデカノイルロイシンナトリウム、N-ドデカノイル-L-ロイシン、ドデカノイルメチオニンナトリウム、N-ドデカノイル-L-メチオニン、N-ドデカノイルフェニルアラニンナトリウム、N-ドデカノイル-L-フェニルアラニン、N-ドデカノイルプロリンナトリウム、N-ドデカノイル-L-プロリン、N-ドデカノイルセリンナトリウム、N-ドデカノイル-L-セリン、N-ドデカノイルスレオニンナトリウム、N-ドデカノイル-L-スレオニン、N-ドデカノイルトリプトファンナトリウム、N-ドデカノイル-L-トリプトファン、N-ドデカノイルチロシンナトリウム、N-ドデカノイル-L-チロシン、N-ドデカノイルバリンナトリウム、N-ドデカノイル-L-バリン、N-ドデカノイルサルコシンナトリウム、N-ドデカノイル-L-サルコシン、N-デカノイルアラニンナト 40



ノイルサルコシンナトリウム、及びN-デカノイル-L-サルコシン、N-ドデカノイルサルコシンナトリウム、N-オレオイルサルコシンナトリウム、N-デシルロイシンナトリウム、Amisoft HS-11 P (ステアロイルグルタミン酸ナトリウム、Amisoft MS-11 (ミリストイルグルタミン酸ナトリウム))、Amisoft LS-11 (ドデカノイルグルタミン酸ナトリウム)、Amisoft CS-11 (ココイルグルタミン酸ナトリウム)、Amilite GCS-11 (ココイルグリシンナトリウム)、N-ドデカノイルサルコシンナトリウム、N-デシルロイシンナトリウム、N-ココイルグリシンナトリウム、及びN-ココイルグルタミンナトリウムから成る群から選択される、実施形態1ないし20のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0136】

22. 前記FA-aaがN-デシルロイシン、例えばN-デシルL-ロイシンナトリウムである、実施形態1ないし21のいずれか一つに記載の医薬組成物。 10

## 【0137】

23. 前記FA-aaがN-デカノイルサルコシン、例えばN-デカノイルサルコシンナトリウムである、実施形態1ないし22のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0138】

24. 前記FA-aaがN-ミリストイルグルタミン、例えばN-ミリストイルL-グルタミン酸ナトリウム又はN-ミリストイルL-グルタミン酸二ナトリウムである、実施形態1ないし23のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0139】

25. プロピレングリコールを含む、実施形態1ないし24のいずれか一つに記載の医薬組成物。 20

## 【0140】

26. SEDDS、SMEDDS又はSNEDDSを含む、実施形態1ないし25のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0141】

27. 医薬的に許容される付加的な賦形剤を一つ又は複数含む、実施形態1ないし26のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0142】

28. 固体、液体、又は半固体の形態をとる、実施形態1ないし27のいずれか一つに記載の医薬組成物。 30

## 【0143】

29. 錠剤又はマルチパーティクルの形をとる、実施形態1ないし28のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0144】

30. カプセルの形をとる、実施形態1ないし29のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0145】

31. 腸溶コーティング又は放出制御コーティングをさらに含む、実施形態1ないし30のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0146】

32. 薬剤として使用するための、実施形態1ないし31のいずれか一つに記載の医薬組成物。 40

## 【0147】

33. 糖尿病の治療及び/又は予防のための、実施形態1ないし32のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【0148】

34. GLP-1ペプチドの経口生体利用効率を向上させるための、実施形態1ないし33のいずれか一つに記載の医薬組成物の使用。

## 【0149】

35. 実施形態1ないし33のいずれか一つに記載の医薬組成物の対象への経口投与を含む、GLP-1ペプチドの生体利用効率を向上させるための方法。 50

## 【0150】

36. 対象に投与するGLP-1ペプチドの医薬組成物にFA-aaを包含させる工程を含む、GLP-1ペプチドの生体利用効率を向上させるための方法。

## 【0151】

37. GLP-1ペプチド及びFA-aaを含む医薬組成物に対象の消化管を曝露させ、当該対象における当該GLP-1ペプチドの血漿濃度を向上させる工程を含む、GLP-1の血漿濃度を向上させるための方法。

## 【0152】

38. 前記曝露が医薬組成物の経口投与によって成される、実施形態37に記載の方法。

## 【0153】

39. GLP-1ペプチド及び少なくとも一つのFA-aaに対象の消化管を曝露させて、前記対象における前記GLP-1ペプチドの血漿濃度が、少なくとも一つのFA-aaを含まない曝露と比べて向上する工程を含む、GLP-1ペプチドの取り込みを向上させる方法。

## 【0154】

40. GLP-1ペプチド及び少なくとも一つのFA-aaを含む医薬組成物を対象に投与し、前記GLP-1ペプチドの取り込みが、前記GLP-1ペプチドが少なくとも一つのFA-aaを含まないときに得られる前記GLP-1ペプチドの取り込みと比べて、向上する工程を含む、消化管の上皮細胞層を介したGLP-1ペプチドの取り込みを向上させる方法。

## 【0155】

41. 前記医薬組成物が実施形態1ないし33のいずれか一つに記載されているものである、実施形態35ないし40の方法。

## 【実施例】

## 【0156】

## [材料及び方法]

セマグルチドは国際公開第2006/097537号パンフレット、実施例4に記載の通りに調製され得る。

## 【0157】

## [検出及び特性評価の一般的な方法]

## アッセイ(I): ラットにおける薬物動態試験

動物、投薬及び血液採取: 本試験には雄のSprague Dawleyラットを用いた。ラットは実験前にグリッド上で約18時間絶食させ、全身麻酔を行った。腹部を正中線にて開き、空腸が露出するように腸を整えた。カテーテルを盲腸の約50cm近位の空腸内に挿入した。カテーテルは空腸内を少なくとも1.5cm進められ、漏れ又はカテーテル転置を防ぐため、投薬前に腸及びカテーテルの周囲を、縫合糸を用いて結紮することにより固定した。0分時ににおけるカテーテルを介した腸への100 μl の投薬溶液の投与には23G針を装着した1mlシリジを使用した。錠剤を投与する場合は、カテーテルに予め錠剤を装填し、0分時に金属製のプランジャーを用いて腸内に放出した。血液試料は以下の時点:投薬後30、60、120及び180分において採取した。

血漿の調製: すべての血液試料を安定化のためEDTAが入った試験管に回収し、遠心分離するまで氷上にて保持した。遠心分離により全血から血漿を分離し、血漿は分析するまで-20 ℃以下で保存した。

血漿試料の分析: 血漿は蛍光酸素チャネリングイムノアッセイ(Luminescence Oxygen Channeling Immunoassay)(LOCI)を用いてセマグルチドの分析を行った。LOCI分析はストレプトアビシンでコーティングされたドナービーズ(donor beads)及びセマグルチドの分子中央領域に結合するモノクローナル抗体でコンジュゲートされたアクセプタービーズ(acceptor beads)を用いる。N-末端エピトープに特異的な別のモノクローナル抗体はビオチン化した。本分析において、3つの反応剤をセマグルチドと混合して、2部位化免疫複合体(two-sited immuno-complex)を形成した。この複合体に光を当てると一重項酸素原子がドナービーズより放出され、アクセプタービーズへと向けられて化学発光を発するので、これをEnVisionプレートリーダーにて測定した。光の量はセマグルチドの濃度に比例しており

10

20

30

40

50

、血漿における定量下限値(LLOQ)は100pMであった。

【0158】

[実施例1:脂肪酸アシル化アミノ酸を有する水性組成物]

本実験の目的は脂肪酸アシル化アミノ酸を含む水性組成物におけるGLP-1ペプチドの経口生体利用効率を測定することである。

【0159】

組成物の調製

セマグルチド(1000 nmol/ml)及びN-ドデカノイルサルコシンナトリウム、N-デシルL-ロイシンナトリウム、N-ココイルL-グリシンナトリウム、N-ココイルL-グルタミン酸ナトリウム、N-ドデカノイルL-グルタミン酸ナトリウム、N-ミリストイルL-グルタミン酸ナトリウム(55 mg/ml)から成る群から選択された脂肪酸アシル化アミノ酸を水中で直接溶解した。次に溶液をpH8-8.5に調整し、組成物が透明であることを確認した。  
10

【0160】

ラット薬物動態実験

55 mg/mlのN-ドデカノイルサルコシンナトリウム、N-デシルL-ロイシンナトリウム、N-ココイルL-グリシンナトリウム、N-ココイルL-グルタミン酸ナトリウム、N-ドデカノイルL-グルタミン酸ナトリウム、N-ミリストイルL-グルタミン酸ナトリウムの血漿曝露量及び濃度曲線下面積(AUC)はアッセイ(1)に記載の通り測定された。

【0161】

結果を表1(AUC)に示し、また図1-4は1000 nmol/mlセマグルチド及び55 mg/mlのN-デカノイルロイシンナトリウム(図1、四角)、N-ココイルL-グルタミン酸ナトリウム(図1、菱形)、N-ココイルグリシン(図1、三角形)、N-ミリストイルL-グルタミン酸ナトリウム(図2、四角)、N-ドデカノイルL-グルタミン酸ナトリウム(図2、三角形)、又はN-ドデカノイルL-サルコシンナトリウム(図3)の水性製剤100 μlを腸に注入した後のラットにおけるセマグルチドの血漿曝露量(平均 ± SEM、全ての場合においてn=6)を示す。  
20

## 【表B】

表1. ラットへの水性組成物投与後におけるセマグルチドのAUC

透過促進剤 (55 mg/ml)	脂肪酸中の炭素 原子数	補正された雄SDラットでの投与 量AUC (0-180分)	
N-ドデカノイルサルコシンナトリウム	C12	75	
N-デシルL-ロイシンナトリウム	C10	51	10
N-ココイルL-グリシンナトリウム	C8/C10/C12の混 合	25	
N-ココイルL-グルタミン酸ナトリウム	C8/C10/C12の混 合	7	
N-ドデカノイルL-グルタミン酸ナトリ ウム	C12	約30	20
N-ミリストイルL-グルタミン酸ナトリ ウム	C14	約250	

## 【0162】

表1の結果は、脂肪酸アシル化アミノ酸によって腸からセマグルチドを体内吸収するこ  
とができるこことを明らかにしている。

30

## 【0163】

[実施例2: 脂肪酸アシル化アミノ酸を有するSNEDDS]

本実験の目的は、脂肪酸アシル化アミノ酸を含む、脂質ベースの薬剤デリバリーシステムである自己ナノ乳化薬物デリバリーシステム(SNEDDS)を用いたGLP-1ペプチドの経口生体利用効率を測定することである。使用した組成物及びその経口生体利用効率を表2に示す。

## 【表 C】

表 2. 脂肪酸アシル化アミノ酸を有する SNEDDS 組成物及び有さない SNEDDS 組成物の  
経口生体利用効率

成分	組成物	
	A	B
セマグルチド (nmol/mL)	4012	4000
セマグルチド (カプセルあたりの量, mg)	16.5	16.5
ジグリセロールカプリレート (% w/w)	60	60
Polysorbate 20 (% w/w)	25	30
N-ミリストイル L-グルタミン酸ナトリウム (% w/w)	4	0
水 (% w/w)	10	10
セマグルチドの経口生体利用効率	0.6 ± 0.6%	0.3 ± 0.5%

## 【0164】

セマグルチド及び脂肪酸アシル化アミノ酸をまず水に溶解した。ジグリセロールオクタノエートを加え、混合物を約300 rpmで1時間、室温で攪拌した。次にTween 20を加え、混合物を約300 rpmで1.5時間攪拌し、最終的な製剤を調製した。

## 【0165】

前記製剤はVegiCapsに手作業で充填(各カプセルに1g)され、その後パンコーティング装置においてEudragit L30-D55:NE 30Dの50:50混合物を用い、8 % w/wの重量増まで腸溶コーティングを施した。

## 【0166】

その結果、4%のN-ミリストイルL-グルタミン酸ナトリウムを含有するSNEDDSを含むカプセルをビーグル犬に経口投与した後のセマグルチドの生体利用効率は0.6 ± 0.6%を示し、これにより本製剤の比較的高い有効性が示された。

## 【0167】

## [実施例3: 脂肪酸アシル化アミノ酸を有する固体組成物]

本実験の目的は脂肪酸アシル化アミノ酸を含む経口固体剤形を用いたGLP-1ペプチドの経口生体利用効率を測定することである。セマグルチド及びN-ミリストイルL-グルタミン酸ナトリウムを含む錠剤は、全ての成分を混合し、混合物を圧縮して錠剤により調製した。

## 【0168】

## ラット薬物動態実験

ラットに全身麻酔を行った。腹部を開き、空腸が露出するように腸を整えた。(カテーテルの挿入を容易にするために) 腸を結紩し、そこから腸壁の約1cm末端部分にはさみを用いて小さな切込みを作った。定規で測定した盲腸の約50 cm近位の空腸内にシリコンカテーテルを挿入した。カテーテルに錠剤を装填し、シリンドリ及び針を用いずに設置し、切開を創傷クリップで閉じる前に2 mlの生理食塩水を腹部に投与した。

## 【0169】

金属製のプランジャーを投薬直前にカテーテル内に導入し、0分時においてカテーテルから錠剤を引き抜いた。投薬後30、60、120及び180分に血液試料を尾静脈からEDTAチューブに採取し、遠心分離した。血漿をPCRプレートへと分注し、速やかに凍結した。血漿試料はLOCI分析によりセマグルチドを分析した。

## 【0170】

結果を図4に示す(血漿曝露量平均 ± SEM、n=8)。この結果は、固形組成物の腸投与後のセマグルチドの血漿曝露量が、N-ミリストイルL-グルタミン酸ナトリウムを含む液体組成

10

20

30

40

50

物からの曝露量と同程度であったことを示している。したがって、N-ミリストイルL-グルタミン酸ナトリウムの透過促進効果は固形剤形においても維持されていた。

#### 【0171】

[実施例4: 脂肪酸アシル化アミノ酸(FA-aa)存在下でのCaco-2細胞単層を介したセマグルチドの輸送]

本実験の目的は、GLP-1ペプチドのCaco-2単層における経上皮吸収に対する異なる脂肪酸アシル化アミノ酸の透過促進効果を測定することである。

#### 【0172】

##### 細胞培養

Caco-2細胞はAmerican Type Culture Collection (Manassas, Virginia)より入手した。細胞を培養フラスコに播種し、10%ウシ胎児血清、1%ペニシリン/ストレプトマイシン(それぞれ100 U/ml及び100 µg/ml)、1%L-グルタミン及び1%非必須アミノ酸を添加したダルベッコ改変イーグル培地(Dulbecco's Modified Eagle's medium)中で継代した。Caco-2細胞は12ウェルTranswell(登録商標)プレート中の組織培養処理済ポリカーボネートフィルター(1.13 cm<sup>2</sup>、孔径0.4 µm)上に10<sup>5</sup> cells/wellの密度で播種した。5% CO<sub>2</sub>、95% O<sub>2</sub>、37 °C の雰囲気中で単層を培養した。増殖培地は1日おきに交換した。Caco-2細胞の播種の10-14日後に実験を行った。

#### 【0173】

##### 経上皮輸送

ドナーチャンバー(donor chamber)(頂端側)からレシーバーチャンバー(receiver chamber)(側底側)へ輸送される組成物の量を測定した。輸送試験は、400 µlの溶液(100 µMセマグルチド+0.5 mM脂肪酸アシル化アミノ酸)及び0.4 µCi/µl [3H]マンニトール入り輸送緩衝液をドナーチャンバーに、1000 µlの輸送緩衝液をレシーバーチャンバーに加えることで開始した。輸送緩衝液は10 mM HEPESを含むHank's平衡塩溶液から成り、組成物を加えた後に0.1%、pH7.4に調整した。上皮の完全性を確認するために、傍細胞輸送のマーカーである[<sup>3</sup>H]マンニトールの輸送を測定した。

#### 【0174】

実験の前に、Caco-2細胞は上皮の両面を輸送緩衝液で60分間平衡化した。緩衝液をその後除去し、実験を開始した。ドナー側の試料(20 µl)を0分時及び実験の終了時に採取した。レシーバー側の試料(200 µl)は15分毎に採取した。試験は振盪プレート(30 rpm)上、5% CO<sub>2</sub>、95% O<sub>2</sub>、37 °C の雰囲気中にて行った。

#### 【0175】

セマグルチド及びマンニトールを含むすべての試料について、それぞれLOCI分析及びシンチレーションカウンターを用いて濃度を測定した。

#### 【0176】

実験の前及び最中において、細胞単層の経上皮電気抵抗(TEER)を測定した。選択された実験において、実験終了後に輸送緩衝液を培養培地に変更し、実験の24時間後にTEERを測定した。TEERはChopsticks(電極)に接続したEVOM(登録商標) Epithelial Voltmeterを用いて測定した。

#### 【0177】

結果を表3に示す。

10

20

30

40

## 【表 D】

表3. 脂肪酸アシル化アミノ酸存在下及び非存在下におけるCaco-2単層を介したセマグルチドの透過性

透過促進剤	脂肪酸における C-原子	$P_{app}$ ( $10^{-8}$ cm/s)	SD ( $10^{-8}$ cm/s)
無し		0,65	0,33
N-デカノイル L-アスパラギンナトリウム	10	0,31	0,11
N-デカノイル L-ロイシンナトリウム	10	2,12	0,80
N-ドデカノイル L-ロイシンナトリウム	12	2,53	0,72
N-ドデカノイル L-フェニルアラニンナトリウム	12	5,60	4,46
N-ミリストイル L-ロイシンナトリウム	14	63,88	5,91
N-ミリストイル L-バリンナトリウム	14	78,83	14,53

 $P_{app}$  (見かけの透過性); SD (標準偏差)

10

20

## 【0178】

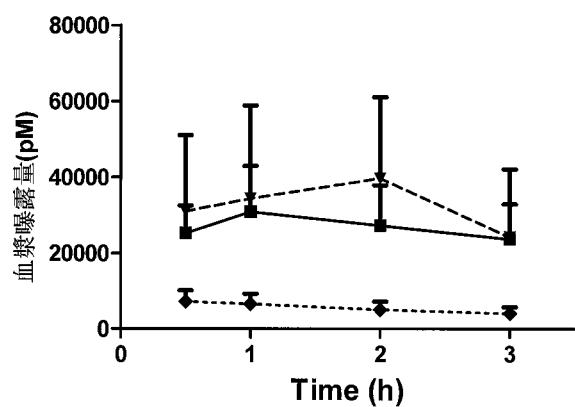
この結果から、脂肪酸アシル化アミノ酸の透過促進効果はアミノ酸の種類及び脂肪酸の鎖長の両方に影響されることが示された。試験を行った中では、14炭素鎖長を含む脂肪酸アシル化アミノ酸(N-ミリストイルL-ロイシンナトリウム及びN-ミリストイルL-バリンナトリウム)が最も高い効果を示した。

## 【0179】

本発明のある特定の特徴が本明細書に例証され記載されているが、多くの改変、置換、変更及び等価物は今や当業者が思い付くものであろう。それ故、添付の特許請求の範囲は本発明の真の趣旨の範囲内に入る全てのかかる改変及び変更に及ぶことが意図されると理解されるものである。

30

【図1】



【図2】

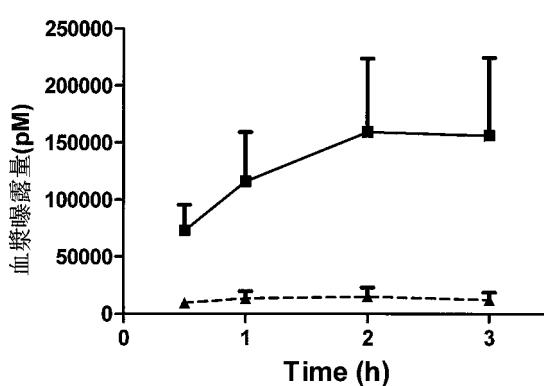
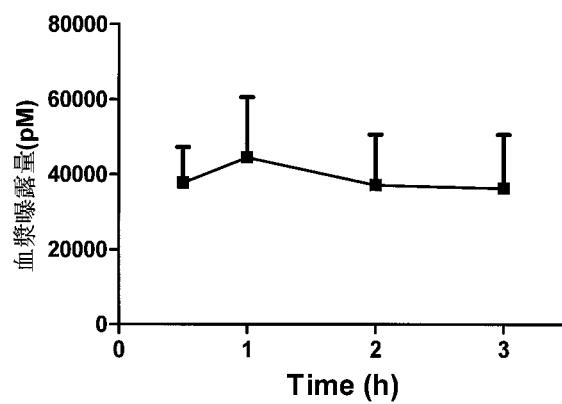


図2

図1

【図3】



【図4】

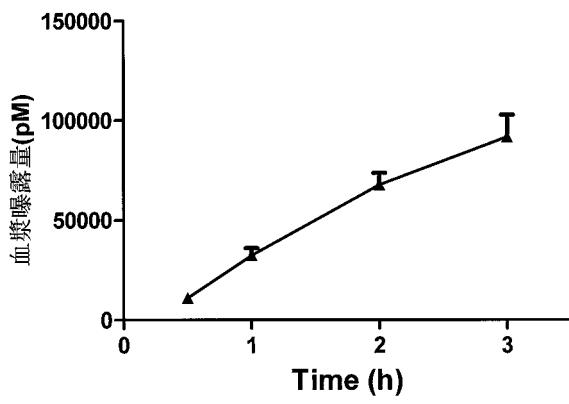


図4

図3

【配列表】

2016500682000001.app

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2013/071618
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K38/26      A61K9/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, P	WO 2012/140155 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]; FOEGER FLORIAN ANDERS [DK]; MAKHLOF ABDALLAH [DK] 18 October 2012 (2012-10-18) the whole document ----- US 2006/286129 A1 (SARUBBI DONALD J [US]) 21 December 2006 (2006-12-21) paragraph [0008] paragraphs [0125] - [0147]; table 1 ----- US 5 629 020 A (LEONE-BAY ANDREA [US] ET AL) 13 May 1997 (1997-05-13) column 3, line 7 - column 5, line 62 ----- US 6 656 499 B1 (FOLDVARI MARIANNA [CA] ET AL) 2 December 2003 (2003-12-02) column 2, lines 14-46 ----- -/-	1-15
A		1-15
A		1-15
A		1-15
		-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  18 December 2013	Date of mailing of the international search report  07/01/2014	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Engl, Brigitte	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No PCT/EP2013/071618
---

**C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LEONE-BAY A ET AL: "N-acylated alpha-amino acids as novel oral delivery agents for proteins", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 38, no. 21, 13 October 1995 (1995-10-13), pages 4263-4269, XP002286601, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00021A015 the whole document -----	1-15

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2013/071618

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 2012140155	A1	18-10-2012	NONE		
US 2006286129	A1	21-12-2006	US 2006286129 A1	21-12-2006	
			US 2010016229 A1	21-01-2010	
US 5629020	A	13-05-1997	AU 2396395 A	16-11-1995	
			CA 2188467 A1	02-11-1995	
			EP 0758843 A1	26-02-1997	
			JP H09512279 A	09-12-1997	
			US 5629020 A	13-05-1997	
			US 5935601 A	10-08-1999	
			US 6180140 B1	30-01-2001	
			WO 9528838 A1	02-11-1995	
US 6656499	B1	02-12-2003	NONE		

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,H,R,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 フローリアン・フェガー

デンマーク・DK-2880・バウスヴェア・ノヴォ・アレー・(番地なし)・ノヴォ・ノルディスク・アー／エス

(72)発明者 ステファン・パックレー

デンマーク・DK-2880・バウスヴェア・ノヴォ・アレー・(番地なし)・ノヴォ・ノルディスク・アー／エス

(72)発明者 フランティセク・ヒューバレック

デンマーク・DK-2880・バウスヴェア・ノヴォ・アレー・(番地なし)

Fターム(参考) 4C076 AA12 AA17 AA36 AA44 AA53 BB01 CC21 DD09 DD46 DD51  
DD60 FF34  
4C084 AA02 AA03 BA01 BA19 BA31 CA53 DB35 MA05 MA16 MA17  
MA22 MA27 MA34 MA35 MA37 MA52 NA05 ZC35  
4H045 AA10 AA30 BA10 BA19 BA50 BA55 CA40 DA30 EA20