

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6072020号
(P6072020)

(45) 発行日 平成29年2月1日 (2017.2.1)

(24) 登録日 平成29年1月13日 (2017.1.13)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 37/02 Z N A

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/36

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/04

請求項の数 17 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-515306 (P2014-515306)
 (86) (22) 出願日 平成24年6月13日 (2012.6.13)
 (65) 公表番号 特表2014-517030 (P2014-517030A)
 (43) 公表日 平成26年7月17日 (2014.7.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2012/001588
 (87) 国際公開番号 W02012/172433
 (87) 国際公開日 平成24年12月20日 (2012.12.20)
 審査請求日 平成27年5月22日 (2015.5.22)
 (31) 優先権主張番号 11290270.5
 (32) 優先日 平成23年6月14日 (2011.6.14)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 509120469
 イプセン ファルマ ソシエテ パール
 アクション サンプリフィエ
 I P S E N P H A R M A S. A. S.
 フランス, エフ-92100 ブローニュ
 ビランクール, ケ ジョルジュ ゴース
 65
 65 Quai Georges Gor
 se, F-92100 Boulogne
 Billancourt FRANCE
 (74) 代理人 110000523
 アクシス国際特許業務法人
 (72) 発明者 ジョエル・リシャル
 フランス国エフ-78490メーレ、リュ
 ・サンブレーズ1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メラノコルチンリセプターリガンドを有効成分として含有する持続放出性組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効成分としてのペプチドと生体適合性水溶性ポリマーだけを含むマイクロ粒子の持続放出性薬剤組成物であって、

ただし、

ペプチドが、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂又は製薬的に許容可能なその塩であり、

有効成分が、マイクロ粒子に対して、20～70% (w/w) の濃度で存在しており、生体適合性水溶性ポリマーが、ヒアルロン酸又はその塩から選択された多糖類である、持続放出性薬剤組成物。

【請求項 2】

有効成分が、マイクロ粒子に対して、25～60% (w/w) の濃度で存在している、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

生体適合性水溶性ポリマーが、ヒアルロン酸の塩から選択された多糖類である、請求項 1 ～ 2 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 4】

生体適合性水溶性ポリマーが、1,000 kDa から 2,000 kDa の範囲の分子量 (Mw) を有する、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

生体適合性水溶性ポリマーが、ヒアルロン酸ナトリウム塩（SH）から選択された多糖類である、請求項 1～4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6】

生体適合性水溶性ポリマーが、1,000kDa から 2,000kDa の範囲の分子量（Mw）を有するヒアルロン酸ナトリウム塩（SH）である、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

生体適合性水溶性ポリマーが、1,200kDa から 1,800kDa の範囲の分子量（Mw）を有するヒアルロン酸ナトリウム塩（SH）である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

マイクロ粒子中のペプチド／ヒアルロン酸ナトリウムの質量比が、3～0.25 の範囲にある、請求項 5～7 のいずれかに記載の組成物。 10

【請求項 9】

マイクロ粒子中のペプチド／ヒアルロン酸ナトリウムの質量比が、1～0.33 の範囲にある、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

マイクロ粒子が噴霧乾燥によって得られる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

マイクロ粒子の平均粒径が 2～50 μm の範囲にある、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

懸濁溶媒として使用される液体注射用ビークル中に懸濁された、請求項 1～11 のいずれかに記載の組成物、を含む、注射用製剤。 20

【請求項 13】

ビークルが親油性懸濁溶媒である、請求項 12 に記載の注射用製剤。

【請求項 14】

ビークルが分散剤を含む、請求項 12 又は請求項 13 に記載の注射用製剤。

【請求項 15】

ペプチドを、3 時間以上で持続性放出する、請求項 12～14 のいずれかに記載の注射用製剤。

【請求項 16】

ペプチドを、6 時間以上で持続性放出する、請求項 12～14 のいずれかに記載の注射用製剤。 30

【請求項 17】

有効成分が、マイクロ粒子に対して、30～50%（w/w）の濃度で存在している、請求項 1 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、活性物質（有効成分）としてのペプチド及び生体適合性水溶性ポリマーのマイクロ粒子から本質的になる、持続放出性薬剤組成物に関し、特に、ペプチドがメラノコルチンリセプターリガンドであるものに関する。さらに、本発明は、注射溶媒に懸濁された持続放出性薬剤組成物を含むインジェクタブル配合物にも関する。 40

【0002】

メラノコルチン（類）は、プローホルモンであるプローオピオメラノコルチンの翻訳後プロセッシングによって形成される、調節ペプチドのファミリーである。メラノコルチン（類）は、脳、副腎、皮膚、精巣、脾臓、腎臓、卵巣、肺、甲状腺、肝臓、腸、小腸、及び膵臓を含めた、広範な正常ヒト組織中に見いだされている。メラノコルチンペプチド（類）は、行動及び記憶の制御、神経栄養性及び解熱特性に対する作用、免疫系の調節に対する作用を含め、さらに心血管系、鎮痛、体温調節の制御、及び神経液性の因子（プロラクチン、黄体形成ホルモン、及び生体アミン類を含む）の放出の制御、を含めた、広範な生理学的活性を呈することが示されている。5 種類のメラノコルチンリセプター（類）（M 50

C-R)が、今日まで同定されている：メラニン細胞特異的リセプター(MC1-R)、副腎皮質特異的ACTHリセプター(MC2-R)、メラノコルチン-3リセプター(MC3-R)、メラノコルチン-4リセプター(MC4-R)、及びメラノコルチン-5リセプター(MC5-R)。メラノコルチンリセプター(類)(MC-R)は、肥満あるいはカヘキシー(悪液質)等の体重異常(疾患)を処置する新しい治療法のデザインのためのターゲットとして、大きな関心が持たれてきた。遺伝的及び薬理的な証拠の両方が、中枢MC4-Rリセプターを主要なターゲットとして指し示している。リセプター選択的なアゴニスト(類)及びアンタゴニスト(類)についての最新の知見は、メラノコルチンリセプター、特にMC4-Rの活性化が、潜在的な治療効力があることを証明している。この潜在的治療効力のために、この種の化合物の新規な配合物、特に注射用配合物が、

10

【0003】

古典的なやりかたで、生理的食塩水中の可溶性医薬有効成分を非経口的に注射すると、薬剤のプラズマピーク濃度(C_{max})の値が高くなり、プラズマ薬剤濃度の初期変動率が高くなり、これによって、最大濃度C_{max}に短時間(T_{max})で至る、すなわちバーストエフェクトを生じる。これらの薬物動態学的(PK)プロファイルの2つの特徴は、副作用を誘導し得るものであり、医薬の開発と使用を脅かすものである。

【発明の概要】

【0004】

本発明による組成物は、これらの短所を減少させて、少なくとも3時間以上にわたる有効成分の持続的な放出を可能にすることを意図するものである。

20

【0005】

本発明の目的は、本質的に、生体適合性水溶性ポリマーと活性物質(有効成分)としてのペプチドのマイクロ粒子から本質的になる、持続放出性薬剤組成物にある。

【0006】

特に別途規定しない限り、以下の定義は、本発明を説明するために使用される種々の用語の意味及び範囲を説明し、規定するものである。

【0007】

特に別途述べない限り、本発明で使用されるパーセント(%)は、重量パーセント(%) (w/w)である。

30

【0008】

用語「マイクロ粒子」(マイクロパーティクル)は、1~100 µmの範囲の大きさの粒子を意味する。

【0009】

用語「ポリマー」(高分子)は、ポリマー又はコポリマー又はそれらの混合物を意味する。用語「バイオポリマー」(生体高分子)は、生体システムにおいて形成されるポリマー(高分子)物質を意味する。

【0010】

用語「バイオコンパティブル」(生体適合性)は、生体組織、生体システム又は生体機能において、毒性、障害性、又は免疫性の応答を生じさせないことによって、生物学的に適合していることを意味する。

40

【0011】

用語「生分解性」は、生物学的因子、生物学的(微)生物によって、あるいは生物体液中においたときに、分解される能力があることを意味する。

【0012】

ペプチドとは、50アミノ酸までの含むペプチド、及び/又は、約6,000 Da (6,000 ± 200 Da)までの分子量のペプチドを意味する。

【0013】

持続放出性(Sustained-release)は、少なくとも2時間まで持続可能な薬剤の放出を意味する。

50

【0014】

用語「高分子量」多糖（ポリサッカライド）は、本発明の組成物において使用される多糖であって、1,000kDaよりも大きい分子量（Mw）を有するものを意味すると理解される。

【0015】

持続放出性薬剤組成物は、本質的に、有効成分としてのペプチドと生体適合性水溶性ポリマーのマイクロ粒子からなる。本発明によれば、用語「本質的」とは、有効成分としてのペプチドと生体適合性水溶性ポリマーの（重量）パーセンテージが、マイクロ粒子の全組成物の少なくとも90%以上であることである。

【0016】

10

本発明の別な態様は、有効成分としてのペプチドと生体適合性水溶性ポリマーのマイクロ粒子からなる持続放出性薬剤組成物にあり、該ペプチドと該生体適合性水溶性ポリマーは、マイクロ粒子の90重量%以上を占めている。

【0017】

このことは、本発明のマイクロ粒子は、有効成分（活性物質）としてのペプチドと、生体適合性水溶性ポリマーを含み、該ペプチドと該生体適合性水溶性ポリマーが、マイクロ粒子の90（重量）%以上を占めることを意味する。

【0018】

好適な実施の態様において、上記ペプチドと上記生体適合性水溶性ポリマーのパーセンテージは、マイクロ粒子の全組成物の、少なくとも、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%（w/w）以上である。

20

【0019】

好適な実施の態様において、上記ペプチドと上記生体適合性水溶性ポリマーのパーセンテージ（重量）は、マイクロ粒子の全組成物の、少なくとも95%以上、好ましくは99%以上、さらに好ましくは99.5%以上である。

【0020】

本発明の薬剤組成物の有効成分は、ペプチドである。好ましくは、上記ペプチドは、メラノコルチンリセプター（類）（MC-R）の1またはそれ以上のリガンドである。メラノコルチンリセプター（メラノコルチン受容体）は、メラニン細胞特異的リセプター（MC1-R）、副腎皮質特異的ACTHリセプター（MC2-R）、メラノコルチン-3（MC3-R）、メラノコルチン-4（MC4-R）、及びメラノコルチン-5リセプター（MC5-R）から選択できる。

30

【0021】

本発明の組成物の薬剤の有効成分は、PCT出願WO2007/008704又はWO2008/147556に記載されたものから、選択することができる。

【0022】

好適な実施の態様において、上記ペプチドは、メラノコルチン-4リセプター（MC4-R）のリガンドである。

【0023】

好適な実施の態様において、上記ペプチドは、式（I）：

$$(R^2R^3) - A^1 - c(A^2 - A^3 - A^4 - A^5 - A^6 - A^7 - A^8 - A^9) - A^{10} - R^1 \quad (I)$$

40

の化合物であり、

【0024】

ただし、式（I）において、

A^1 はAcc、HN- $(CH_2)_m$ -C(O)、L-又はD-アミノ酸であるか、あるいは削除され；

A^2 はCys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp又はGluであり；

A^3 はGly、Ala、 β -Ala、Gaba、Aib、D-アミノ酸であるか、ある

50

いは削除され；

A^4 はHis、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi又は $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)$ Pheであり；

A^5 はD-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D- $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)$ Phe、L-Phe又はD-(Et) Tyrであり；

A^6 はArg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn又は $\text{HN}-\text{CH}((\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^4\text{R}^5))-\text{C}(\text{O})$ であり；

A^7 はTrp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、D-Trp、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Bal又はD-Bipであり；

A^8 はGly、D-Ala、Acc、Ala、 β -Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、 $\text{HN}-(\text{CH}_2)_s-\text{C}(\text{O})$ であるか、あるいは削除され；

A^9 はCys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、Orn又はLysであり；

A^{10} はAcc、 $\text{HN}-(\text{CH}_2)_t-\text{C}(\text{O})$ 、L-又はD-アミノ酸であるか、あるいは削除され；

【0025】

R^1 は-OH又は-NH₂であり；

R^2 及び R^3 は、出現ごとにそれぞれ独立に、H、 (C_1-C_{30}) アルキル、 (C_1-C_{30}) ヘテロアルキル、 (C_1-C_{30}) アシル、 (C_2-C_{30}) アルケニル、 (C_2-C_{30}) アルキニル、アリール (C_1-C_{30}) アルキル、アリール (C_1-C_{30}) アシル、置換 (C_1-C_{30}) アルキル、置換 (C_1-C_{30}) ヘテロアルキル、置換 (C_1-C_{30}) アシル、置換 (C_2-C_{30}) アルケニル、置換 (C_2-C_{30}) アルキニル、置換アリール (C_1-C_{30}) アルキル、又は置換アリール (C_1-C_{30}) アシルであり；

【0026】

R^4 及び R^5 は、出現ごとにそれぞれ独立に、H、 (C_1-C_{40}) アルキル、 (C_1-C_{40}) ヘテロアルキル、 (C_1-C_{40}) アシル、 (C_2-C_{40}) アルケニル、 (C_2-C_{40}) アルキニル、アリール (C_1-C_{40}) アルキル、アリール (C_1-C_{40}) アシル、置換 (C_1-C_{40}) アルキル、置換 (C_1-C_{40}) ヘテロアルキル、置換 (C_1-C_{40}) アシル、置換 (C_2-C_{40}) アルケニル、置換 (C_2-C_{40}) アルキニル、置換アリール (C_1-C_{40}) アルキル、置換アリール (C_1-C_{40}) アシル、 (C_1-C_{40}) アルキルスルホニル、又は $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ であり；

【0027】

mは、出現ごとにそれぞれ独立に、1、2、3、4、5、6、又は7であり；

n は、出現ごとにそれぞれ独立に、1、2、3、4、又は5であり；

s は、出現ごとにそれぞれ独立に、1、2、3、4、5、6、又は7であり；

t は、出現ごとにそれぞれ独立に、1、2、3、4、5、6、又は7であり；且つ、

【0028】

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 は、出現ごとにそれぞれ独立に、H、F、Cl、Br、I、 (C_1-C_{10}) アルキル、置換 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、置換 (C_2-C_{10}) アルケニル、 (C_2-C_{10}) アルキニル、置換 (C_2-C_{10}) アルキニル、アリール、置換アリール、OH、NH₂、NO₂、又はCNであり；

【0029】

ただし、以下の条件：

(I). R^4 が、 (C_1-C_{40}) アシル、アリール (C_1-C_{40}) アシル、置換 (C_1-C_{40}) アシル、置換アリール (C_1-C_{40}) アシル、 (C_1-C_{40}) アルキルスルホニル、又は $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ である場合には、 R^5 は、H、 (C_1-C_{40}) アルキル、 (C_1-C_{40}) ヘテロアルキル、 (C_2-C_{40}) アルケニル、 (C_2-C_{40}) アルキニル、アリール (C_1-C_{40}) アルキル、置換 (C_1-C_{40}) アルキル、置換 (C_1-C_{40}) ヘテロアルキル、置換 (C_2-C_{40}) アルケニル、置換 (C_2-C_{40}) アルキニル、又は置換アリール (C_1-C_{40}) アルキルであり；

【0030】

(II). R^2 が、 (C_1-C_{30}) アシル、アリール (C_1-C_{30}) アシル、置換 (C_1-C_{30}) アシル、又は置換アリール (C_1-C_{30}) アシルである場合、 R^3 が、H、 (C_1-C_{30}) アルキル、 (C_1-C_{30}) ヘテロアルキル、 (C_2-C_{30}) アルケニル、 (C_2-C_{30}) アルキニル、アリール (C_1-C_{30}) アルキル、置換 (C_1-C_{30}) アルキル、置換 (C_1-C_{30}) ヘテロアルキル、置換 (C_2-C_{30}) アルケニル、置換 (C_2-C_{30}) アルキニル、又は置換アリール (C_1-C_{30}) アルキルであり；

【0031】

(III). A^3 又は A^8 あるいはその両方が、上記化合物中に存在していなければならない；

(IV). A^2 が、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen又はD-Pen 10
である場合、 A^9 が、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen又はD-P
enであり；

(V). A^2 が、Asp又はGluである場合、 A^9 が、Dab、Dap、Orn又はLys
sであり；

(VI). A^8 が、Ala又はGlyである場合、 A^1 が、Nleではなく、；且つ、

(VII). A^1 が削除された場合、 R^2 及び R^3 は、両方がHであることはできない；

【0032】

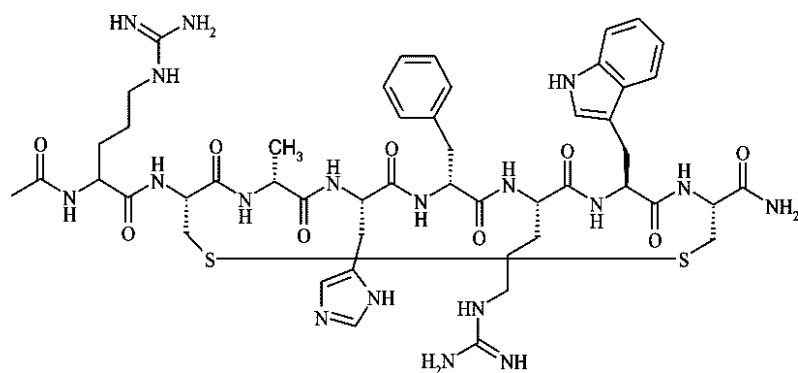
あるいは、それらの製薬的に許容可能な塩である。好適な実施の態様において、上記ペプ
チドは、式 (I) において A^1 がArg、D-Arg、hArg又はD-hArgである
化合物；又はそれらの製薬的に許容可能な塩である。 20

【0033】

好ましくは、本発明の薬剤組成物の活性物質（有効成分）は、次式のペプチド：

【化1】

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (ペプチド 1)



ペプチド1

又はその製薬的に許容可能な塩である。

【0034】

好適な実施の態様において、上記ペプチドは、次の式 (II) の化合物：

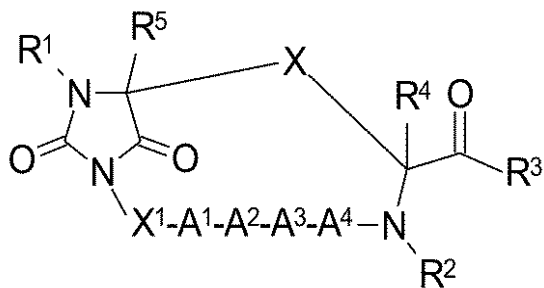
10

20

30

40

【化 2】



(I I)

10

ただし、上記ヒダントイン (hydantoin) 部分は、 X^1 のアミノ基の融合から形成されており、言い換えれば、

【0035】

上記において：

X は、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_t-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_r-$ 、及び $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^8-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t-$ からなる群から選択され；

20

【0036】

R^1 及び R^2 は、出現ごとにそれぞれ独立に、 H 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、又は置換 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキルであり；

R^3 は、 $-\text{OH}$ 又は $-\text{NH}_2$ であり；

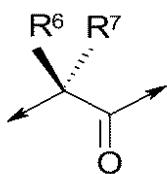
【0037】

R^4 及び R^5 は、出現ごとにそれぞれ独立に、 H 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、又は置換 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキルであり；

X^1 は、

【化 3】

30



であり、

【0038】

A^1 は、 His 、 $2-\text{Pal}$ 、 $3-\text{Pal}$ 、 $4-\text{Pal}$ 、 Taz 、 $2-\text{Thi}$ 、 $3-\text{Thi}$ 、 $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5) \text{Phe}$ 又は削除されており；

A^2 は、 D-Bal 、 D-1-Nal 、 D-2-Nal 、 D-Phe 又は $\text{D-}(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5) \text{Phe}$ であり；

A^3 は、 Arg 、 hArg 、 Dab 、 Dap 、 Lys 又は Orn であり；

A^4 は、 Bal 、 $1-\text{Nal}$ 、 $2-\text{Nal}$ 、 $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5) \text{Phe}$ 又は Trp であり；

【0039】

R^6 及び R^7 は、出現ごとにそれぞれ独立に、 H 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ ヘテロアルキル、アリール (C_1-C_5) アルキル、置換 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、置換 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ ヘテロアルキル、又は置換アリール (C_1-C_5) アルキル、又は R^6 及び R^7

50

⁷は、互いに結合して環状部分を形成してもよく；

R⁸は、H、(C₁–C₁₀)アルキル、又は置換(C₁–C₁₀)アルキルであり；

【0040】

rは、出現ごとにそれぞれ独立に、1、2、3、4又は5であり；且つ

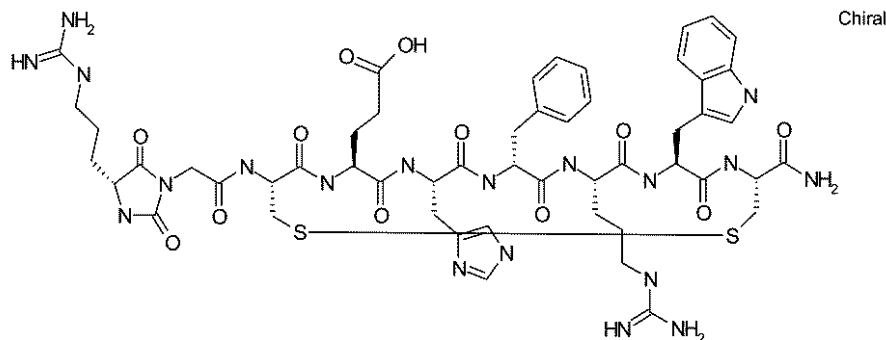
tは、出現ごとにそれぞれ独立に、1又は2である；あるいは、

【0041】

それらの製薬的に許容可能な塩である。好ましくは、本発明の薬剤組成物の有効成分（活性物質）は、次式のペプチド：

【化4】

ヒダントイン(Arg-Gly)-シクロ(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (ペプチド2)



又はそれらの製薬的に許容可能な塩である。

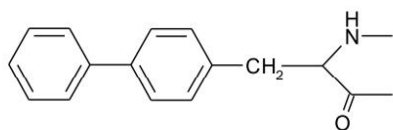
【0042】

上記ペプチドの規定に使用される命名法は、この技術分野で使用される典型的なものであり、N末端のアミノ基を左側に、C末端のカルボキシル基を右側においている。上記アミノ酸が異性体を有する場合、特に明示がない場合には、そのアミノ酸のL型である。特に規定しない場合には、本願で使用される全ての技術的及び科学的な用語は、本発明の属する技術分野において当業者が理解する通常の意味と同じ意味を有している。さらに、本願で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及びその他の参考文献を、参照として取り込む。上記使用される異なった記号の意味は、以下である：

【0043】

A b u：α-アミノ酪酸；A c：アシル基；A c c：1-アミノ-1-シクロ(C₃–C₉)アルキルカルボン酸；A 3 c：1-アミノ-1-シクロプロパンカルボン酸；A 4 c：1-アミノ-1-シクロブタンカルボン酸；A 5 c：1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸；A 6 c：1-アミノ-1-シクロヘキサンカルボン酸；A h a：7-アミノヘプタン酸；A h x：6-アミノヘキサン酸；A i b：α-アミノイソ酪酸；A l a又はA：アラニン；β-A l a：β-アラニン；A p n：5-アミノペンタン酸(HN–(CH₂)₄–C(O)；A r g又はR：アルギニン；h A r g：ホモアルギニン；A s n又はN：アスパラギン；A s p又はD：アスパラギン酸；B a l：3-ベンゾチエニルアラニン；B i p：次の構造で表される4, 4'-b i フェニルアラニン：

【化5】



B p a：4-ベンゾイルフェニルアラニン；4-B r -P h e：4-ブロモフェニルアラニン；C h a：β-シクロヘキシルアラニン；h C h a：ホモシクロヘキシルアラニン；C h g：シクロヘキシルグリシン；C y s又はC：システイン；h C y s：ホモシステイン；D a b：2, 4-ジアミノ酪酸；D a p：2, 3-ジアミノプロピオン酸；D i

10

20

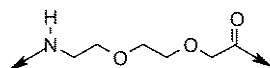
30

40

50

p : β , β -ジフェニルアラニン ; Doc : 次の構造を備えた 8-アミノ-3, 6-ジオキサオクタン酸 :

【化 6】

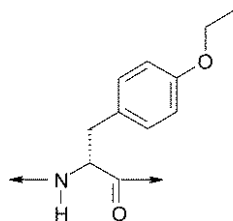


2-Fua : β -(2-フリル)-アラニン ; Gaba : 4-アミノ酪酸 ; Gln 又は Q : グルタミン ; Glu 又は E : グルタミン酸 ; Gly 又は G : グリシン ; His 又は H : ヒスチジン ; 3-Hyp : トランス-3-ヒドロキシ-L-プロリン, i. e., (2S, 3S)-3-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 ; 4-Hyp : 4-ヒドロキシピロリン, i. e., (2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 ; Ile 又は I : イソロイシン ; Leu 又は L : ロイシン ; hLeu : ホモロイシン ; Lys 又は K : リジン ; Met 又は M : メチオニン ; β -hMet : β -ホモメチオニン ; 1-Nal : β -(1-ナフチル)アラニン ; 2-Nal : β -(2-ナフチル)アラニン ; Nip : ニペコチン酸 ; Nle : ノルロイシン ; Oic : オクタヒドロインドール-2-カルボン酸 ; Orn : オルニチン ; 2-Pal : β -(2-ピリジイル)アラニン ; 3-Pal : β -(3-ピリジイル)アラニン ; 4-Pal : β -(4-ピリジイル)アラニン ; Pen : ペニシラミン ; Phe 又は F : フェニルアラニン ; hPhe : ホモフェニルアラニン ; Pro 又は P : プロリン ; hPro : ホモプロリン。

【0044】

Ser 又は S : セリン ; Tle : tert-ロイシン ; Taz : β -(4-チアゾリル)アラニン ; 2-Thi : β -(2-チエニル)アラニン ; 3-Thi : β -(3-チエニル)アラニン ; Thr 又は T : スレオニン ; Trp 又は W : トリプトファン ; Tyr 又は Y : チロシン ; D-(Et)Tyr は次の構造を有する :

【化 7】



; Val 又は V : バリン。

【0045】

以下は、本明細書で使用される用語の定義である。本明細書で使用される基あるいは用語に与えられる最初の定義は、他に規定しない限り、本明細書全体にわたって、それ単独であるいは他の基の一部においても、その基あるいは用語に適用される。他に規定しない限り、本明細書で使用される全ての技術的及び科学的な用語は、本発明の属する技術分野において当業者によって理解される通常の意味と同じ意味を有する。

【0046】

用語「アルキル」は、1 から 12 個の炭素原子好ましくは 1 から 8 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素基に係る。低級アルキル基、すなわち、1 から 4 個の炭素原子を有するアルキル基が特に好ましい。下付文字がアルキル基又はその他の基で使用されるとき、この下付き文字はその基が含む炭素原子の数を表す。用語「置換アルキル」は、上述のように、以下から選択された 1 個、2 個又は 3 個の置換基を有するアルキル基に係る : ハロ、アミノ、シアノ、ケト (=O)、-OR_a、-SR_a、-NR_aR_b、-(C=O)R_a、-CO₂R_a、-C(=O)NR_aR_b、-NR_aC(=O)R_b、-NR_aCO₂R_b、-OC(=O)R_a、-OC(=O)NR_aR_b、-NR_cC(=O)NR_aR_b、-NR_aSO₂R_d、-SO₂R_d、-SO₃R_d、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロ環、ただし、基 R_a、R_b、及び R_c は、以下から選択される : 水素、(C₁-C₆) ア

ルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、シクロアルキル、又は以下によって置換された (C_1-C_6) アルキル：ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、 $-(C=O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-(C=O)$ アルキル、 $-CO_2$ アルキル、 $-NH$ (アルキル)、 $-NH$ (シクロアルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、カルボキシ、アシル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ フェニル、 $-CO_2$ -アルキル、シクロアルキル、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-(C=O)NH$ (アルキル)、 $-(C=O)NH$ (シクロアルキル)、 $-(C=O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH_2$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH$ (アルキル)、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}N$ (アルキル) $_2$ 、 $-NH-CH_2$ -カルボキシ、 $-NH-CH_2-CO_2$ -アルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、又はフェニルオキシ。上記基 R_d は、 R_a 、 R_b 、及び R_c と同じ基から選択することができるが、水素ではない。あるいは、上記基 R_a 及び R_b は、一体となって、ヘテロシクロ又はヘテロアリール環を形成してもよい。置換アルキル基が、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロによって置換されている場合には、それらの環は、以下のように規定され、したがってこれらの用語の規定として後述する 1～3 個の置換基を有することができる。用語「アルキル」が、以下の特に規定された別な基の接尾辞として使用される場合 (例えばアリールアルキル又はヘテロアリールアルキルなど)、これらの規定は、特別に、置換アルキルが含むことになる、少なくとも 1 個以上の置換基を規定している。例えば、アリールアルキルは、アルキルを介して結合しているアリールを表し、言い換えれば、1～12 個の炭素原子と、1 個以上の置換基 (これがアリール、例えばベンジル又はビフェニルなど、である) を有する置換アルキル基である。「低級アリールアルキル」は、1～4 個の炭素原子と少なくとも 1 個以上のアリール置換基を有するアルキル基である。用語「アルケニル」は、直鎖又は分枝鎖の、2～12 個の炭素原子と少なくとも 1 個以上の二重結合を有する、炭化水素基を表す。2～6 個の炭素原子と 1 個の二重結合を有するアルケニル基が特に好ましい。用語「アルキニル」は、直鎖又は分枝鎖の、2～12 個の炭素原子と 1 個以上の三重結合を有する、炭化水素基を表す。2～6 個の炭素原子と 1 個の三重結合を有するアルキニル基が特に好ましい。置換アルケニル又はアルキニルは、アルキル基に規定された上述の置換基を、1 個、2 個、又は 3 個、含んでもよい。用語「アルキレン」は、1～12 個の炭素原子、好ましくは 1～8 個の炭素原子を有する、二価の、直鎖又は分枝鎖の、炭化水素基、例えば、 $\{-CH_2-\}_n$ (ただし、 n は 1～12、好ましくは 1～8) である。1～4 個の炭素原子を有する低級アルキレン基が、特に好ましい。用語「アルケニレン」及び「アルキニレン」は、それぞれ上述したアルケニル及びアルキニル基の、二価基である。置換アルキレン、アルケニレン、アルキニレン基は、置換アルキル基に上述した置換基を、有することができる。用語「アルコキシ」は、 OR_e を表し、ただし、 R_e は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ヘテロ環、又はシクロアルキルである。そこで、アルコキシには、次のような基が含まれる：メトキシ、エトキシ、シクロプロポルオキシ、ピロリジニルオキシ、などである。用語「アリールオキシ」は、基 O (アリール) 又は O (ヘテロアリール) を表し、ただし、アリール及びヘテロアリールは、上記規定した通りである。

【0047】

用語「アルキルチオ」は、上述したアルキル又は置換アルキル基が、1 個又はそれより多数のイオウ ($-S-$) 原子を介して結合したものを表し、例えば、 $-S$ (アルキル) 又は $-S$ (アルキル- R_a) である。

【0048】

用語「アルキルアミノ」は、上述したアルキル又は置換アルキル基が、1 個又はそれより多数の窒素 ($-NR_f-$) 基 (ただし、 R_f は、水素、アルキル、置換アルキル、又はシクロアルキルである) を介して結合したものを表す。用語「アシル」は、上述したアルキル又は置換アルキル基が、1 個又はそれより多数のカルボニル $\{-C(=O)-\}$ 基を介して結合したものを表す。用語「アシル」が、他の基と組み合わせて使用される場合 (例えば、アシルアミノ) においては、上記二番目に称された基と結合したカルボニル $\{-C$

(=O) } 基を表す。そこで、アシルアミノは、 $-C(=O)NH_2$ を表し、置換アシルアミノは、基 $-C(=O)NRR$ を表し、アシルアリールは、 $-C(=O)$ (アリール)を表す。

【0049】

用語「アミノアシル」は、基 $-NR_fC(=O)R_g$ (ただし、 R_g は、水素、アルキル、又は置換アルキルであり、 R_f は、アルキルアミノ基について上述した基である)を表す。

【0050】

用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、クロロ、ブロモ、フルオロ、及びヨードを表す。他に指定がない限り、ハロアルキル、ハロアルコキシ、又はハロアルキルチオ基は、1個又はそれより多数の、同一又は異なった、ハロ原子を含む。

10

【0051】

用語「カルボキシ」は、単独で使用される場合、基 CO_2H を表す。カルボキシアルキルは、基 CO_2R (ただし、 R は、アルキル又は置換アルキルである)を表す。

【0052】

用語「スルホニル」は、スルホキシド基 (すなわち $-S(O)_{1-2}-$) であって、以下を含む有機基に結合したものを表す：上述した、アルキル、アルケニル、アルキニル、置換アルキル、置換アルケニル、又は置換アルキニル基。スルホキシド基が結合する有機基は、一価 (例えば、 $-SO_2$ -アルキル)、又は二価 (例えば、 $-SO_2$ -アルキレン、等) とすることができる。

20

【0053】

用語「シクロアルキル」は、置換及び無置換の、単環式又は二環式の、3～9個の炭素原子を有する、炭化水素基を表し、これらはそれぞれ飽和又は部分不飽和であり、縮合アリール環、例えば、インダンが、含まれる。シクロアルキル基は、以下から選択された、1個又はそれより多数の (例えば、1～3個の) 置換基によって、置換されていてもよい：アルキル、置換アルキル、アミノアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルアミノ、スルホニル、 $-SO_2$ (アリール)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -アルキル、 $-C(=O)H$ 、ケト、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH_2$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH$ (アルキル)、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}N$ (アルキル)₂、アシル、アリール、ヘテロ環、ヘテロアリール、又はその他のシクロアルキル環であって、3～7個の炭素原子を有するもの。用語「シクロアルキレン」は、他の2つの基の間に結合又はスペーサーを形成するシクロアルキルであり、すなわち、シクロアルキレンは、少なくとも他の2つの基に結合したシクロアルキルである。用語シクロアルキルは、飽和又は部分不飽和の環状炭素環であって、3～4個の炭素原子の炭素-炭素架橋を有する、あるいはベンゼン環を結合して有するものを含む。上記シクロアルキル基が、さらに環に置換された場合、上記さらなる環は、 R_k から選択された1個又は2個の置換基を有してもよい (ただし、 R_k は、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、 m 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、及び以下の1～2個で置換された低級アルキル：ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、及び/又はニトロ。)

30

40

【0054】

用語「アリール」は、置換又は無置換の、フェニル、1-ナフチル及び2-ナフチルに関し、フェニルが好ましい。アリールは、以下の群から選択された、0個、1個、2個、又は3個の、置換基を有することができる：アルキル、置換アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、スルホニル、 $-SO_2$ (アリール)、 $-NH$ (アルキル)、 $-NH$ (シクロアルキル)、 $-N$ (アルキル)₂、カルボキシ、アシル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ フェニル、 $-CO_2$ -アルキル、シクロアルキル、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-(C=O)NH$ (アルキル)、 $-(C=O)NH$ (シクロアルキル)、 $-(C=O)N$ (アルキル)₂

50

、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ カルボキシ、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}$ (アルキル)、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}$ (アルキル)₂、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、フェニルオキシ、フェニルチオ、ヘテロシクロ、ヘテロアリール、又は (C_3-C_7) シクロアルキル環。用語「アリーレン」は、他の2つの基の間に結合又はスペーサーを形成する、上記規定したアリールに関し、すなわち、アリーレンは、他の少なくとも2つの基を結合したアリールである。アリール基がさらに環によって置換された場合、上記さらなる環は、 R_k から選択された1～2個の置換基を有していてもよい(ただし、 R_k は、上記規定した通りである。)

。

【0055】

用語「ヘテロシクロ」又は「ヘテロ環」は、飽和及び不飽和の、非芳香族性の、3～7員環性の単環式の基、7～11員環性の二環式の基、及び10～15員環性の三環式の基であって、少なくとも1個のヘテロ原子(O、S又はN)を少なくとも1個の環に有するものに関する。ヘテロ原子を含むヘテロシクロ基のそれぞれの環は、1個又は2個の酸素又は硫黄原子及び／又は1～4個の窒素原子を含むことができ、ただし、それぞれの環のヘテロ原子の数の合計が4個又はそれより小さいという条件にあり、さらに、環は、少なくとも1個の炭素原子を含むという条件にある。二環式及び三環式の基をなす縮合環は、炭素原子のみを含んでいてもよく、飽和、部分飽和、又は不飽和であってもよい。窒素原子及び硫黄原子は、随意に、酸化されていてもよく、窒素原子は、随意に、四級化されていてもよい。ヘテロシクロ基は、利用可能なあらゆる窒素原子又は炭素原子において、結合してよい。ヘテロシクロ環は、次の群から選択された1個、2個又は3個の置換基を含むことができる：ハロ、アミノ、シアノ、アルキル、置換アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、スルホニル、 $-\text{SO}_2$ (アリール)、 $-\text{NH}$ (アルキル)、 $-\text{NH}$ (シクロアルキル)、 $-\text{N}$ (アルキル)₂、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ニトロ、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、フェニルオキシ、フェニルチオ、カルボキシ、 $-\text{CO}_2-$ アルキル、シクロアルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、アシル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (アルキル)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (シクロアルキル)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (アルキル)₂、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ カルボキシ、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}$ (アルキル)、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}$ (アルキル)₂、ヘテロシクロ、ヘテロアリール、 (C_3-C_7) シクロアルキル環、ケト、 $=\text{N}-\text{OH}$ 、 $=\text{N}-\text{O}-$ 低級アルキル、又は、5-又は6-員ケタール、例えば、1,3-ジオキソラン、又は1,3-ジオキサン。上記ヘテロシクロ基が、さらに環で置換された場合、該環は、 R_k から選択された1～2個の置換基で置換されていてもよい(ただし、 R_k は、上述の通りである)。例示される単環式の基には、アゼチジニル、ピロリジニル、オキセタニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフランニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモリホリニルスルホキシド、チアモリホリニルスルホン、1,3-ジオキソラン、及びテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、等、が含まれる。例示される二環式のヘテロシクロ基には、キヌクリジニルが含まれる。

【0056】

用語「ヘテロアリール」は、置換又は無置換の芳香族性の5-又は6-員の単環式の基、9-又は10-員の二環式の基、11-～14-員の三環式の基であって、少なくとも1個の環において少なくとも1個のヘテロ原子(O、S又はN)を有するものに関する。ヘテロ原子を含むヘテロアリール基のそれぞれの環は、1個又は2個の酸素原子又は硫黄原子、及び／又は1～4個の窒素原子を含むことができ、ただし、それぞれの環に含まれるヘテロ原子の数の合計は4個又はそれより小さく、それぞれの環は少なくとも1個の炭素原子を含むという条件にある。二環式及び三環式の基をなす縮合環は、炭素原子のみを

10

20

30

40

50

含んでいてもよく、飽和、部分飽和、又は不飽和であってもよい。窒素原子及び硫黄原子は、随意に、酸化されていてもよく、窒素原子は、随意に、四級化されていてもよい。二環式又は三環式であるヘテロアリール基は、少なくとも1個の完全な芳香環を有していなければならないが、その他の縮合環は、芳香族性であってもよく、非芳香族性であってもよい。ヘテロアリール基は、いずれの環の利用可能な窒素原子又は炭素原子で、結合していてもよい。ヘテロアリール環系は、以下からなる群から選択された1個、2個又は3個の置換基を含むことができる：ハロ、アミノ、シアノ、アルキル、置換アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、スルホニル、 $-SO_2$ （アリール）、 $-NH$ （アルキル）、 $-NH$ （シクロアルキル）、 $-N$ （アルキル）₂、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ニトロ、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、フェニルオキシ、フェニルチオ、カルボキシ、 $-CO_2$ -アルキル、シクロアルキル、 $-C(=O)H$ 、アシル、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-(C=O)NH$ （アルキル）、 $-(C=O)NH$ （シクロアルキル）、 $-(C=O)N$ （アルキル）₂、 $-NH-CH_2$ -カルボキシ、 $-NH-CH_2-CO_2$ -アルキル、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH_2$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH$ （アルキル）、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}N$ （アルキル）₂、ヘテロシクロ、ヘテロアリール、又は (C_3-C_7) シクロアルキル環。ヘテロシクロ環は、1個又はそれより多数の酸素（=O）原子によって置換された、硫黄ヘテロ原子を有していてもよい。例示的に示す単環式ヘテロアリール基には、以下が含まれる：ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、等。例示的に示す二環式ヘテロアリール基には、以下が含まれる：カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニル、等。

【0057】

本発明の薬剤組成物のペプチドは、塩の形態であってもよく、遊離の塩基であってもよい。薬剤組成物において、マイクロ粒子組成物の、約20～約70%（w/w）の範囲の濃度で、存在させることができる。好適な実施の態様において、薬剤組成物のペプチドは、マイクロ粒子の20～70%（w/w）の範囲の濃度で、存在する。好適な実施の態様において、薬剤組成物のペプチドは、メラノコルチンMC4リセプターのリガンドであり、これが、マイクロ粒子の、25～60%（w/w）の範囲の濃度、さらに好ましくは、30～50%の濃度で存在する。

【0058】

本発明の薬剤組成物は、生体適合性であり且つ水溶性（25℃の水中で、少なくとも5%以上の濃度で混和可能）であるポリマーを含む。生体適合性且つ水溶性のポリマーは、モノー又はポリーサッカライド（単糖類又は多糖類）、ポリビニルピロリドン（PVP）、セルロース、及びセルロース誘導体、天然又は組み替えのタンパク質、及びタンパク質誘導体から選択することができる。モノー又はポリーサッカライド（単糖類又は多糖類）は、ヒアルロン酸、又はその塩、デキストラン、又は修飾デキストラン、キトサン、スターチ、又は改質スターチ、アルギン酸、又はその塩、から選択することができる。生体適合性水溶性ポリマーは、生分解性とすることができる。生体適合性ポリマーが生分解性である場合、ヒアルロン酸、又はその塩、デキストラン、又は修飾デキストラン、アルギン酸、又はその塩、から、選択することができる。生体適合性水溶性ポリマーは、バイオポリマー（生体高分子）であってもよい。生分解性ポリマーが、バイオポリマーである場合、ヒアルロン酸、又はその無機塩、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム、アルギン酸、又はその塩、例えば、アルギン酸ナトリウム、またはキトサン、から選択することができる。

【0059】

好適な実施の態様において、生体適合性水溶性ポリマーは、生分解性であり、さらに好ましくはバイオポリマーである。

【0060】

好適な実施の態様において、生体適合性水溶性ポリマーは、ポリサッカライド（多糖類

10

20

30

40

50

）である。その他の好ましい実施の態様において、生体適合性水溶性ポリマーは、2000kDaより小さい分子量(Mw)、さらに好ましくは1800kDaより小さい分子量を有する、ポリサッカライド（多糖類）である。

【0061】

好ましくは、生体適合性水溶性ポリマーは、高分子量ポリサッカライド（多糖類）である。

【0062】

好適な実施の態様において、生体適合性水溶性ポリマーは、1000kDaより大きい分子量(Mw)、好ましくは1200kDaより大きい分子量を有する、ポリサッカライド（多糖類）である。

10

【0063】

好適な実施の態様において、生体適合性水溶性ポリマーは、1000kDaから2000kDaの範囲、さらに好ましくは1200kDaから1800kDaの範囲の分子量(Mw)を有する、ポリサッカライド（多糖類）である。

【0064】

好適な実施の態様において、生体適合性水溶性ポリマーは、ヒアルロン酸、又はその塩、から選択されたポリサッカライド（多糖類）である。好適な実施の態様において、生体適合性水溶性ポリマーは、ヒアルロン酸の塩、から選択されたポリサッカライド（多糖類）であり、さらに好ましくは、ヒアルロン酸ナトリウム（SH）である。

【0065】

20

好適な実施の態様において、生体適合性水溶性ポリマーは、ヒアルロン酸の塩、から選択されたポリサッカライド（多糖類）であり、且つ、1000kDaから2000kDaの範囲の分子量(Mw)を有している。好適な実施の態様において、生体適合性水溶性ポリマーは、ヒアルロン酸ナトリウム（SH）であり、且つ、1000kDaから2000kDaの範囲、さらに好ましくは1200kDaから1800kDaの範囲の分子量(Mw)を有している。

【0066】

好適な実施の態様において、マイクロ粒子におけるペプチド／ポリマーの質量（重量）比は、3：1から1：4の範囲を含む。

【0067】

30

さらに好適な実施の態様において、上記ペプチドは、上述したペプチド1、又は製薬的に許容可能なそれらの塩であり、生体適合性水溶性ポリマーは、ヒアルロン酸ナトリウムであり、その質量比は3～0.25の範囲にあり、好ましくは1.5～0.33の範囲、さらに好ましくは1～0.33の範囲にある。

【0068】

上記マイクロ粒子は、随意に、サーファクタント（表面活性剤）等の添加剤を含んでもよい。これらの添加剤には、脂肪酸及びその塩、ポリオール、ポリオキシエーテル、ポリキサマー、ポリソルベート、及びポリオキシエチレンの脂肪酸エステルを、含む。

【0069】

異なる好適な実施の態様において、マイクロ粒子は、種々の添加剤を含む。異なる好適な実施の態様において、マイクロ粒子は、種々のサーファクタント（表面活性剤）を含む。異なる好適な実施の態様において、マイクロ粒子は、サーファクタントを含まない。好適な実施の態様において、マイクロ粒子は、活性物質（有効成分）としての上記ペプチドのみ及び生体適合性ポリマーを含む。

40

【0070】

本発明のマイクロ粒子は、上記ペプチド、水溶性ポリマー、及び任意の添加剤を（入れるのであれば）水中で混合して、次に噴霧乾燥することによって、調製することができる。回収された粉末は、バイアルに入れて、ガンマ線照射されて、無菌の注射可能な製品が得られる。

【0071】

50

本発明の異なる態様において、本発明のマイクロ粒子は、噴霧乾燥（スプレードライ）によって、好ましくは130～170℃の温度で、さらに好ましくは有機溶媒フリーの噴霧乾燥によって、得ることができる。

【0072】

マイクロ粒子の平均サイズは、2～50 μmの範囲、好ましくは5～30 μmの範囲、さらに好ましくは6～24 μmの範囲として、得ることができる。

【0073】

本発明の異なる態様において、注射可能な配合物（製剤）は、上述した薬剤組成物を含み、該薬剤組成物は、注射可能な液体ビークル（賦形剤）中に懸濁されたものとできる。

【0074】

注射可能な液体ビークル（賦形剤）は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物性油、鉱物油、スクアレン、グリセロール、モノー、ジー又はトリグリセリド、又はこれらの混合物から選択することができる。薬剤組成物の投与のための懸濁溶媒は、非水性の注射可能な低粘度の液体、例えば、中鎖脂肪（グリセロールの脂肪酸エステル）などを、使用することができる。好適な中鎖脂肪としては、Miglyol（商標）812（ドイツ国Sasol GmbH製）、Labrafac（商標）WL1349（カプリル酸トリグリセリド、フランス国Gattefosse社製）、Lipoid MCT（ドイツ国Lipoid社製）を挙げることができる。非水性の注射可能な懸濁用溶媒には、さらに、補助剤、例えば、適当なサーファクタント（Poloxamer 188、Solutol（商標）HS 15、Cremophor（商標）・Tween（商標）20、40及び80、レシチン）を、含んでもよい。

【0075】

好適な実施の態様において、注射用溶媒は、親油性懸濁溶媒とすることができる。

【0076】

懸濁溶媒として使用される注射可能な液体ビークルは、モノー、ジー及びトリグリセリド又はそれらの混合物から選択することができる。

【0077】

好適な実施の態様において、注射可能な配合物（製剤）のビークル（賦形剤）は、モノー、ジー及びトリグリセリド又はそれらの混合物とすることができる。さらに好適な実施の態様において、上記ビークルは、トリグリセリド又はそれらの混合物、及びさらに好ましくは中鎖脂肪（中鎖トリグリセリド）（MCT）又はそれらの混合物とすることができる。

【0078】

中鎖脂肪（中鎖トリグリセリド）（MCT）は、Miglyol（商標）810（カプリル／カプリン トリグリセリド；登録番号（RN）＝8540909-2）、Miglyol（商標）812（カプリル／カプリン トリグリセリド；登録番号（RN）＝8540909-2）、Miglyol（商標）818（登録番号（RN）＝308067-10-9）、Miglyol（商標）829（登録番号（RN）＝97708-73-1）、Miglyol（商標）840（登録番号（RN）＝77466-09-2）、又はこれらの混合物から選択することができる。好適な実施の態様において、注射可能な製剤において、液体ビークルとして使用されるトリグリセリドは、Miglyol（商標）812とすることができる。

【0079】

注射用製剤は、その他の添加剤、例えば分散剤を含んでもよい。分散剤には、両親媒性脂質、リン脂質、脂肪酸、多糖類、ポリオール、ポリオキシエチレン、ポロキサマー、ポリソルベート、及びポリオキシエチレン脂肪酸エステルを含む。

【0080】

分散剤は、例えば、リン脂質から、好ましくはレシチンから、選択することができる。（使用する場合には）分散剤の濃度は、分散溶媒の5%(w/w)より小さい濃度で、使用することができる。

10

20

30

40

50

【0081】

好適な実施の態様において、注射可能な製剤のピークルは、分散剤を含むことができる。好適な実施の態様において、注射可能な製剤のピークルは、17よりも小さい親水性-親油性バランス（HLB）を有する分散剤とすることができる。さらに好適な実施の態様において、分散剤は、レシチンから選択することができる。

【0082】

好適な実施の態様において、中鎖トリグリセリド（MCT）及びレシチンの混合物とすることができる。さらに好ましくは、Miglyol（商標）812とレシチンの混合物とすることができる。

【0083】

好適な実施の態様において、上記ピークルはMiglyol（商標）812とレシチンの混合物であり、レシチン/Miglyol（商標）812の質量比は、約0.1%（0.1±0.1）から2%（2±0.1）の範囲、さらに好ましくは0.1から1%の範囲とすることができる。

【0084】

好適な実施の態様において、注射可能な製剤は、以下：

- ・活性成分として上記ペプチド1のみ及びバイオポリマーを含むマイクロ粒子、及び
- ・懸濁溶媒として中鎖トリグリセリド及び分散剤の混合物；

を含み、さらに好ましくは：

- ・活性成分として上記ペプチド1のみ及びバイオポリマーとしてヒアルロン酸ナトリウムを含むマイクロ粒子、及び
- ・懸濁溶媒として中鎖トリグリセリド及びレシチンの混合物；

を含む。

【0085】

注射用製剤は、マイクロ粒子と懸濁溶媒を混合することによって、調製することができる。懸濁溶媒の異なる構成成分を混合してもよく、その後に、例えば過殺菌して、バイアルに充填してもよい。マイクロ粒子を、バイアルに充填した後に、ガンマ線照射によって殺菌することもできる。マイクロ粒子と懸濁溶媒は、投与の直前に、注射用のピークル中でマイクロ粒子が懸濁されるように、その場で混合してもよい。

【0086】

本発明による注射可能な製剤は、少なくとも3時間以上の持続的放出による上記ペプチドの非経口投与に有用である。本発明による注射可能な製剤は、少なくとも4時間以上、5時間以上、6時間以上、12時間以上、又は24時間以上の持続的な放出による上記ペプチドの非経口投与に有用である。好適な実施の態様において、本発明による注射用製剤は、少なくとも3時間以上の持続性放出を可能にする。好適な実施の異なる態様において、本発明による注射用製剤は、少なくとも6時間以上の持続性放出を可能にする。さらに好適な実施の態様において、本発明による注射用製剤は、少なくとも12時間以上、さらに好ましくは24時間以上の、持続性放出を可能にする。

【0087】

本発明による注射可能な製剤は、肥満及びカヘキシー（悪液質）など、体重の疾患（異常）を治療するために、特に有用である。

【0088】

以下の実施例は、上記手順を詳細に説明するために提示するものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0089】

[実施例1]

マイクロ粒子の調製

マイクロ粒子は、BUCHI 190、Micro SD又はBUCHI B-290スプレードライヤーなどのミニスプレードライヤー（小型噴霧乾燥器）を使用して、噴霧

10

20

30

40

50

乾燥することによって得た。

【0090】

ヒアルロン酸ナトリウム（SH）は、マグネティックスターラーで2時間攪拌して、注射用水（WFI）中で、無菌的に溶解させた（約0.4% w/v）。

【0091】

上記ペプチド1は、正確に計量してマグネティックスターラーで水中に溶解させた。

【0092】

最終的な調製物のホモジェナイゼーション（均一化）は、Ultramaxタービンを用いて30分使用して、完了させた。最終的なブレンドのpHは、pH4～5の範囲にあった。

10

【0093】

供給原料は、0.33% w/vを超えない固形物濃度とし、1リットルあたり3.325gの全固形物量を含むものとし、上記ブレンドの効果的な噴霧を可能にするように、調製した。この調製物の均一性は、上記スプレードライヤーに供給する間、適当なスターリング（攪拌）を行うことによって、維持した。

【0094】

噴霧乾燥の操作上のパラメータは以下である：導入温度：130～170℃；供給流速：5～6 mL/min；噴霧ガス速度：2～4 kg/h；吸引：30 m³/h；空気流速：650～700 Nl/h。

【0095】

回収された粉末は、バイアルに充填した。これは25 kGyでガンマ線照射できる。

20

【0096】

注射可能な製剤の調製

上記粉末を、使用前に、99%MCT（Miglyol（商標）812N）及び1%レシチン（Epikuron 200）を入れたビークル中で懸濁した。このビークルは、以下のように調製した：レシチンは、Miglyol（商標）812N中で55℃±5℃にて、均一な分散物が得られるまで、マグネティックスターラーを使用して、溶解した。得られた溶液は、次に、無菌バイアルに充填する前に、殺菌のために0.22 μmのフィルターでろ過した。

【0097】

[実施例2]：注射性の検討、及び粒径分布の測定

注射性の検討を、以下を含む注射用組成物によって行った：

- ・ペプチド1／ヒアルロン酸ナトリウム 40／60（w/w）のマイクロ粒子、及び
- ・Miglyol（商標）812とレシチン（1%）を含む分散溶媒。

【0098】

上記マイクロ粒子は、実施例1に記載のように、巨大な噴霧装置、ASD-1スプレードライヤー装置を使用して、製造した。得られたマイクロ粒子は、次に、乾式ふるい分けステップに供する前後で、粒径分布（PSD）を同定した（表1）。

30

【0099】

【表 1】

	マイクロ粒子粒径分布－バッチ C 1 5	
	1 分間超音波-ふるい分け無し	63 μ mメッシュのふるい分け後
D 1 0 (μ m)	4. 7 9	8. 8 4
D 5 0 (μ m)	2 1. 3 3	3 2. 2 3
D 9 0 (μ m)	6 8. 8 8	6 4. 9 4
平均粒径 (μ m)	3 0. 6 3	3 5. 1 1

10

【0 1 0 0】

良好な分散が得られた。ふるい分けしたマイクロ粒子には超音波処理の必要がなかった。

【0 1 0 1】

注射可能性を、引張圧縮装置を使用して評価した。この装置はニードル（注射針）を付けた 1 mL シリンジから製剤を押し出す間の注射強度を測定する。最大耐久強度は 1 5 N であり、試験したニードルの直径は、通常の皮下注射に使用可能なものであり、少なくとも 2 5 ～ 2 7 ゲージ以上であった。注射可能性を、5 0 m g / m L 又は 2 0 m g / m L で

20

【0 1 0 2】

【表 2】

プロトタイプ	1		2	3
純粋なペプチドの理論的含有量 (% w/w)	30		40	30
SH (% w/w)	61.4		48.5	60
懸濁溶媒	Miglyol® 812 N	Miglyol® 812 N + 1 % レシチン	Miglyol® 812 N + 1 % レシチン	Miglyol® 812 N + 1 % レシチン
活性濃度 (mg/mL)	50	50	50	20
粉末量 / mL (mg) あたり	167	167	125	70
25Gニードルでの注射強度 (N)	< 15			

30

【0 1 0 3】

油性の注射可能ビークル中におけるこのような高いマイクロ粒子含有量に対して、2 5 ゲージニードルを通じたマイクロ粒子懸濁液の注射は、許容可能な注射強度でこの懸濁液を送出することが可能であった。これはプロトタイプマイクロ粒子が 3 0 ～ 4 0 % のペプチド含有量で製造された場合である。

40

【0 1 0 4】

これらの「マニュアル（手動）」注射可能性の試験に対して得られた結果を、表 3 に示す。

【0 1 0 5】

【表 3】

バッチC15	ペプチド濃度 (mg/mL)	注射可能性	
		25 G	27 G
ふるい分け前	10	はい	いいえ
	20	はい	いいえ
ふるい分け後	20	はい	はい

【0106】

10

上記の「はい」は、懸濁液が、特定のゲージナンバーのニードルを通じて注射可能であったことを意味し；上記の「いいえ」は、懸濁液が、特定のゲージナンバーのニードルを通じて注射可能ではなかったことを意味している。

【0107】

この注射可能性研究では、63 μ mメッシュサイズふるいで乾燥ふるい分けを行った後の大きなスケールの材料から、非常に有望な結果が示された。20 mg/mLでは、懸濁液は27 Gニードルを通じて注射可能であった。

【0108】

【実施例3】：インビトロ試験

有効成分としてペプチド1を用いて、選択されたプロトタイプのPKプロファイルを、ラットで評価した（図1及び図2）。8個体のラットを、4個体の2グループに分けて、プロトタイプ毎に使用した。いずれも、懸濁溶媒（Miglyol（商標）812 N、0.22 μ mろ過した1%レシチン添加有り又は添加無し）に0.5 mg/kgから0.3 mg/kgの濃度で分散させたマイクロ粒子の皮下注射を行った。血液サンプリングは、頸動脈カテーテルを介して、それぞれのグループで異なった時点で、交互に行った。ペプチドプラズマ濃度は、LC-MS技術によって測定した。

20

【0109】

PK値は、同じ条件下で、生理的食塩水中にある上記ペプチドを注射した後に得られたものと比較した。これをリファレンスとして選んだ理由は、Miglyol（商標）812 N中に懸濁した上記ペプチドが、視覚的に高度に不均一であって懸濁液が安定性に乏しいものとなったために、注射可能でなかったからである。マイクロ粒子と生理食塩水のリファレンスのPKパラメータは、以下の表4に示した。

30

【0110】

【表 4】

組成物	#	C _{max} (ng/mL)	% C _{max} vs. リフ アレンス	AUC _{last} (分*ng/mL)	% AUC _{last} vs. リフ アレンス	MRT (分)	T _{max} (分)	T _{1/2} (分)
リファレンス NaCl 0.9 %	/	346	/	29.6	/	75	30	49.4
マイクロ粒子: ペプチド/SH:1: 2 ビークル:Migly ol	2	162	47	41.6	141	187	120	71
ペプチド/SH 1: 2 ビークル:Migly ol + 1 % レシチン	4	239	69	53.3	180	171	60	90
マイクロ粒子: ペプチド/SH/ レシチン 1:1/3 :2 ビークル:Migly ol	10	216	62	49.5	167	215	60	129

10

20

(C_{max}: p Kプロファイルにおいて呈される薬剤の最大プラズマ濃度;AUC:曲線下の面積 (Area Under the Curve) ;MRT:溶媒滞留時間 (Medium Residence Time) ;T_{max}:C_{max}値に対応する時間;
T_{1/2}: 半減時間 (half life))

【0111】

次に、新しいインビボ試験を、同じ薬剤曝露に対してより低い濃度で注射する可能性を評価するために、行った。このインビボ試験は、0.3 mg/kg (初期濃度の60%)の濃度で、プロトタイプマイクロ粒子を使用して、ラットで行った。PKプロファイルとパラメータは、図2 (ラットにおけるPKプロファイル—270ナノモル/kg、0.3 mg/kg vs 450ナノモル/kg、0.5 mg/kg、SC) と表5 (生理食塩水リファレンスとマイクロ粒子のPKパラメータ) にそれぞれ示した。

30

【0112】

【表 5】

組成物	C _{max} (ng/mL)	% C _{max} vs. リフ アレンス	AUC _{last} (分*ng/mL)	% AUC _{last} vs. リフ アレンス	MRT (分)	T _{max} (分)	T _{1/2} (分)
リファレンス NaCl 0.9 % 0.5 mg/kg	346	/	29.6	/	75	30	49
プロトタイプ 10 0.5 mg/kg	216	62	49.5	167	215	60	129
プロトタイプ 10 0.3 mg/kg	54.6	16	26.7	90	360	60	218

40

【0113】

放出プロファイルは、少なくとも6時間以上にわたり、ゼロオーダーキネティクス (

50

ゼロ時速度過程) に向かう傾向にあり、より高い濃度 (0.5 mg/kg) での生理食塩水中のペプチドによって得られるものと同様の曝露を伴ったポンプ様の働きを示した。このことは、同じ薬剤曝露をより低い治療濃度で実現できる可能性、副作用を回避して治療の許容度を増大させる可能性を、示唆している。

【0114】

このPK研究は、持続放出 (SR) 特性を実証するものである。

【0115】

[実施例4] : 安定性研究

この安定性研究は、ペプチド1 (酢酸塩の形態) によって行った。この結果は、表6に示した。

【0116】

【表6】

実施例	時点	純度 (%)	偏差 (Deviation) / T0 (%)	不純物合計 (%)
ペプチド/SH1700 51.5/48.5	T0	98.4	/	/
	5M, 5°C	97.2	- 1.21	1.7
	13M, 5°C	97.4	1.06	1.6
ペプチド/SH1700 38.5/61.5	T0	97.5	/	1.8
	5M, 5°C	96.7	- 0.81	1.8
	13M, 5°C	96.9	- 0.63	1.8
ペプチド/SH 50/50	T0	97.3	/	2.0
	4.5M, 5°C	97.5	0.21	2.2
	4.5M, 25°C/60%RH	97.3	0.00	2.3
	4.5M, 40°C/75%RH	96.8	- 0.51	2.7
ペプチド/SH 40/60	T0	97.4	/	2.3
	4.5M, 5°C	97.4	0.00	2.1
	4.5M, 25°C/60% RH	97.1	-0.31	2.2
	4.5M, 40°C/75% RH	96.8	-0.62	2.6
ペプチド/デキストラン 40/60	T0	29.1	97.1	2.3
	4.5M, 5°C	30.4	97.3	2.1
	4.5M, 25°C/60% RH	30.0	97.2	2.1
	4.5M, 40°C/75% RH	29.5	96.9	2.5
ペプチド/SH/コリドン 17PF 40/50/10	T0	29.5	97.5	2.1
	4.5M, 5°C	30.7	97.1	2.2
	4.5M, 25°C/60% RH	30.4	97.0	2.4
	4.5M, 40°C/75% RH	29.4	96.6	2.6

【0117】

上述の全ての実施例は、5°C及び25°Cで少なくとも4.5ヶ月以上安定であった。

【0118】

[実施例5] :

リコンビナントヒト成長ホルモン (rhGH) 及びヒアルロン酸ナトリウムを含む組成物を、実施例1に示したものと同様の調製方法によって調製した。これは、ペプチド1に代えてrhGHを有効成分として含有している。

【0119】

炭酸ナトリウムバッファー中にあるリコンビナントヒト成長ホルモンを、水に分散させた。ヒアルロン酸ナトリウムは2 mg/mLの濃度で、rhGHは1 mg/mLの濃度で、上記組成物中に存在していた。質量比：タンパク/ヒアルロン酸ナトリウムは、0.5に等しかった。

【0120】

この組成物を、次に、吸入温度130℃で噴霧乾燥した。

【0121】

イオン交換高効率液体クロマトグラフィー（IE-HPLC）分析を、rhGHの脱アミノ化を評価するために行い、サイズ排除クロマトグラフィー高効率液体クロマトグラフィー（SEC-HPLC）分析を、このタンパク質のアグリゲーション（凝集）を評価するために行った。

【0122】

噴霧乾燥の前後での上述の組成物の分解データを、表7に示す。

【0123】

【表7】

		特性 (Specification)	バッチ1	バッチ2
流速			5 mL/分	6 mL/分
メインピーク表面積 (デアミネーション)	噴霧乾燥前	≥ 94 %	99.2 %	98.6 %
	噴霧乾燥後	≥ 94 %	93.8 %	91.2 %
rhGHモノマー (アグリゲーション)	噴霧乾燥前	≥ 98 %	99.9 %	
	噴霧乾燥後	≥ 98 %	89.7 %	85.9 %

10

【0124】

130℃で、上記タンパク質は、本発明の方法では、デアミネート又はアグリゲートのいずれかを生じたので、安定ではなかった。ペプチド1に対比して、rhGHは、本発明の噴霧乾燥処理によって、分解された。

20

【0125】

上記タンパク質がアグリゲート（凝集）する場合に、オリゴマーの形成が生じており、このことは上記タンパク質がもはや活性ではなく、免疫原性となりうることを意味している。

【0126】

本発明による方法は、タンパク質には適用可能ではない。

【図 1】

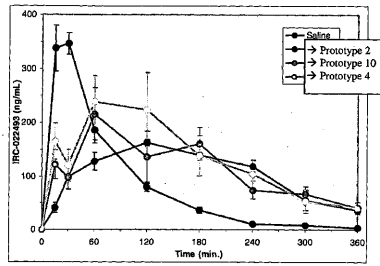


Figure 1

【図 2】

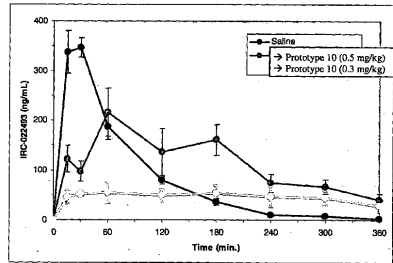


Figure 2

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 ファイザ・ラレド
フランス国エフー69100ビルールバンヌ、アヴニュ・マルク・サニエ8パー
- (72)発明者 マリーーマドレーヌ・パロネ
フランス国エフー27530イージー・スュール・ウール、リュ・クロビス・ヴィニ18
- (72)発明者 ディディエ・ヌーリッソン
フランス国エフー28500ヴェルヌイエ、ルート・ド・ブレゾル42
- (72)発明者 ジェレミア・アーネット
フランス国エフー91190ジルーシュルーイヴェット、アレ・ド・ラ・ベルジュリ32
- (72)発明者 ベアトリス・アッシュ
フランス国エフー27930アンジェヴィル・ラ・カンパーニュ、リュ・デ・ブーヴライユ2
- (72)発明者 ナタリー・モンドリー
フランス国エフー78150ル・シェネー、スクワール・ラファエロ5
- (72)発明者 ローラン・ベルトッキ
フランス国エフー27240シルヴァン・レ・ムーラン、ラ・ミルレット、シュマン・デュ・ボワ
・ド・ルビニー1

審査官 小森 潔

- (56)参考文献 特表2009-500427 (JP, A)
特表2010-528018 (JP, A)
特表平11-513047 (JP, A)
European Journal of Pharmaceuticals and Biopharmaceutics, 2011年 1月, Vol. 77, No. 1, p20-25
Journal of Controlled Release, 2005年, Vol. 104, No. 2, p323-335
Pharmaceutical Research, 2004年, Vol. 21, No. 8, p1374-1381
医学のあゆみ, 2010年, Vol. 233, No. 9, p736-742
糖尿病, 2003年, Vol. 46, No. 1, p29-33
日本内科学会雑誌, 2000年, Vol. 89, No. 9, p2010-2018

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 38/00-38/58
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)