(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-533274
(P2024-533274A)
(43)公表日　令和6年9月12日(2024.9.12)

| (51)国際特許分類 | | FI | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ* | *45/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 45/00 | ４Ｃ０７６ |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/28 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/28 | ４Ｃ０８４ |
| *Ａ６１Ｋ* | *38/02 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 38/02 | ４Ｃ０８６ |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/715(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/715 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/7088(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/7088 | |

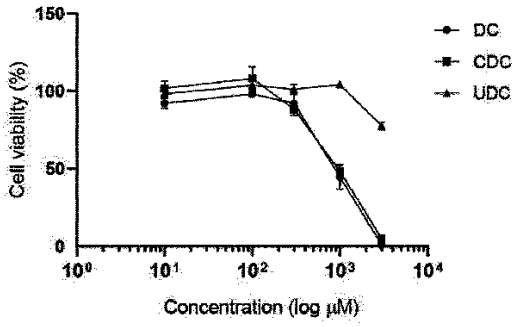
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全56頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-514661(P2024-514661)
(86)(22)出願日　令和4年9月7日(2022.9.7)
(85)翻訳文提出日　令和6年4月9日(2024.4.9)
(86)国際出願番号　PCT/KR2022/013497
(87)国際公開番号　WO2023/038450
(87)国際公開日　令和5年3月16日(2023.3.16)
(31)優先権主張番号　10-2021-0118832
(32)優先日　令和3年9月7日(2021.9.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,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,
最終頁に続く

(71)出願人　318012089
ディーアンドディー ファーマテック インコーポレイテッド
大韓民国 １３４８６ キョンギ－ド，ソンナム－シ， ブンダン－グ， パンギョ－ロ ２５５ボン－ギル， ２４， ４ ティーエイチ フロア
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　大きな生理活性物質及び賦形剤を含む医薬組成物

(57)【要約】
本発明は、体内における大きな生理活性物質の吸収率を効率的に増大させる医薬組成物、具体的には、（ｉ）大きな生理活性物質と、（ｉｉ）胆汁酸誘導体を含む賦形剤Ａ、または（ｉｉｉ）ＣＹＰ４５０阻害、抗酸化作用、もしくは消化管酵素活性阻害作用を有する化合物を含む賦形剤Ｂとを含む医薬組成物、ならびにそれを調製するための方法に関する。
【選択図】なし



【特許請求の範囲】
【請求項１】
医薬組成物であって、
（ｉ）大きな生理活性物質と、（ｉｉ）胆汁酸誘導体を含む賦形剤Ａ、または
（ｉｉｉ）ＣＹＰ４５０阻害、抗酸化作用、もしくは消化管酵素活性阻害作用を有する化合物もしくはその誘導体を含む賦形剤Ｂと、を含む、前記医薬組成物。
【請求項２】
前記（ｉ）大きな生理活性物質が、ポリペプチド、タンパク質、多糖類、ヌクレオチド、またはそれらの類似体である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
前記賦形剤Ａにおいて、前記胆汁酸誘導体が、グリココール酸、グリココールケノデオキシコール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、タウロデオキシコール酸、コール酸、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、リトコール酸、デヒドロコール酸、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１つである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記賦形剤Ａにおいて、前記胆汁酸誘導体が、グリココール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、コール酸、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１つである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項５】
前記賦形剤Ａにおいて、前記胆汁酸誘導体が、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１つである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記賦形剤Ａにおいて、前記胆汁酸誘導体が、タイトジャンクション開口胆汁酸誘導体を含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記賦形剤Ａにおいて、前記胆汁酸誘導体が、非タイトジャンクション開口胆汁酸誘導体を含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記賦形剤Ａにおいて、前記胆汁酸誘導体が、タイトジャンクション開口胆汁酸誘導体Ａ－１、及び非タイトジャンクション開口胆汁酸誘導体Ａ－２を含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項９】
前記賦形剤Ｂが、ＣＹＰ４５０阻害、抗酸化作用、または消化管酵素活性阻害作用のうちの少なくとも１つを有する化合物もしくはその誘導体を含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
前記賦形剤Ｂにおいて、前記（ｉｉｉ）ＣＹＰ４５０阻害、抗酸化作用、または消化管酵素活性阻害作用を有する化合物もしくはその誘導体が、ＣＹＰ４５０阻害化合物、抗酸化化合物、タンパク質分解酵素阻害化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１つである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
前記ＣＹＰ４５０阻害化合物が、没食子酸プロピル、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１０に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
前記抗酸化化合物が、没食子酸、カフェー酸、リポ酸、クエン酸、アセチルカルニチン、アセチルシステイン、グルタチオン、アスコルビル化合物、トコフェリル化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１つである、請求項

１０に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記タンパク質分解酵素阻害化合物が、没食子酸プロピル、アプロチニン、メシル酸カモスタット、メシル酸ガベキサート、大豆クニッツトリプシン阻害剤（ＳＢＴＩ）、大豆クニッツトリプシン－キモトリプシン阻害剤（ＳＢＴＣＩ）、大豆ボーマン－バーク阻害剤、ＥＤＴＡ、バシトラシン、オボムコイド、クエン酸、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１つである、請求項１０に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
前記賦形剤Ｂが、没食子酸プロピル；及びメシル酸カモスタット、クエン酸、大豆トリプシン阻害剤、またはＥＤＴＡからなる群から選択される少なくとも１つである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
前記賦形剤Ｂが、没食子酸プロピル、メシル酸カモスタット、またはそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１つである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
前記賦形剤Ａにおいて、前記胆汁酸誘導体が、ケノデオキシコレート、ウルソデオキシコレート、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１つであり、
前記賦形剤Ｂが、没食子酸プロピル、メシル酸カモスタット、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１つである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
前記（ｉ）大きな生理活性物質と前記（ｉｉ）賦形剤Ａとの重量比が１：１～１５００である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
前記（ｉｉ）賦形剤Ａが２つ以上の胆汁酸誘導体を含み、各々の重量比が、前記大きな生理活性物質の重量に対して１～１５００である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
前記（ｉ）大きな生理活性物質と前記（ｉｉｉ）賦形剤Ｂとの重量比が１：０．１～３００である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
前記医薬組成物が経口投与される、請求項１～１９のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
医薬組成物を製造する方法であって、（ｉ）大きな生理活性物質と、（ｉｉ）胆汁酸誘導体を含む賦形剤Ａ、または（ｉｉｉ）ＣＹＰ４５０阻害、抗酸化作用、もしくは消化管酵素活性阻害作用を有する化合物もしくはその誘導体を含む賦形剤Ｂとを混合するステップを含む、前記方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、高分子の経口バイオアベイラビリティを増大させるための製剤に関する。具体的には、本発明は、（ｉ）大きな生理活性物質と、（ｉｉ）胆汁酸誘導体を含む賦形剤Ａ、または（ｉｉｉ）ＣＹＰ４５０阻害、抗酸化作用、もしくは消化管酵素活性阻害作用を有する化合物もしくはその誘導体を含む賦形剤Ｂとを含む医薬組成物、ならびにそれを製造する方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
現在の食習慣に関して現代社会では、食習慣の変化による心血管疾患、糖尿病、及び骨

粗しょう症などの生活習慣病を多くの人が患っている。生活習慣病の一種である糖尿病は、世界中に蔓延しており、毎年１５０万人超が糖尿病で死亡していると推定される。世界的な糖尿病市場は、２０１６年の８０１．５億ドルから１２．４％のＣＡＧＲで成長し、２０２２年には１，６１６億９０００万ドルに達すると予想される。加えて、医療の進歩に起因する高齢化により、骨粗しょう症及び心血管疾患を含む全ての分野で市場規模が拡大している。

【０００３】

薬物送達方法の観点から、大きくは経口剤形と非経口剤形とに分けられ、コスト、患者投与の利便性、製造の容易さなどを考慮して、多数の経口剤形の薬物が開発されている。患者の治療コンプライアンスの観点からは、一般的に、治療薬の経口投与が非経口投与よりも優れた投与経路であると考えられており、これは、治療薬の性質または治療する症状の性質が毎日複数回の治療薬の投与を必要とする場合に特に当てはまる。しかしながら、これにもかかわらず、ポリペプチド及び多糖類などの高分子は、うまく経口投与することが非常に困難であることが知られており、それゆえ、高分子は、例えば、皮下、筋肉内、または静脈内注射により非経口投与されている。したがって、高分子の経口バイオアベイラビリティを、こうした高分子の経口投与を可能にする範囲にまで増強する製剤を提供することが非常に望ましい。市場規模が大きく、また成長ポテンシャルが高い糖尿病治療の場合、多くの企業によって経口剤形が開発されている。具体的には、ＤＰＰ－４阻害剤系には、ＭＳＤのＪａｎｕｖｉａ、Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ ＩｎｇｅｌｈｅｉｍのＴｒａｊｅｎｔａ、ＬＧ ＣｈｅｍのＺｅｍｉｇｌｏ、ＮｏｖａｒｔｉｓのＧａｌｖｕｓ、ならびにＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａのＯｎｇｌｙｚａ及びＫｏｍｂｉｇｌｙｚｅが挙げられ、ＳＧＬＴ－２阻害剤系には、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａのＦａｒｘｉｇａ、Ｘｉｇｄｕｏ、及びＢｏｅｈｒｉｎｇｅｒ ＩｎｇｅｌｈｅｉｍのＪａｒｄｉａｎｃｅが挙げられ、ＴＺＤ系には、ＴａｋｅｄａのＡｃｔｏｓ、及びＣｈｏｎｇ Ｋｕｎ ＤａｎｇのＤｕｖｉｅｒが挙げられる。さらに、経口ＧＬＰ－１であるＮｏｖｏ ＮｏｒｄｉｓｋのＲｙｂｅｌｓｕｓもある。しかしながら、上記の薬物の中で、ＤＰＰ－４阻害剤は、シタグリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、及びゲミグリプチンであり；ＳＧＬＴ－２阻害剤は、ダパグリフロジン、イプラグリフロジン、及びエンパグリフロジンであり；ＴＺＤは、チアゾリジンジオンであり、これらは、高分子薬物ではない。

【０００４】

インスリン、ヘパリン、カルシトニン、インターフェロン、及び成長ホルモンなどの高分子薬物の大量生産は、電子操作及び生物学的処理の進歩により可能になったが、高分子薬物は、その大きな分子量に関連する問題を有し、高分子薬物が消化管粘膜を通過すること、または消化酵素によって容易に分解されることが困難となるために経口投与が制限され、結果的に静脈内注射及び筋肉内注射などの方法によって治療が行われる。静脈内注射及び筋肉内注射などのこれらの投与形態は、全身循環に直接入るため、高いバイオアベイラビリティ及び薬物作用の迅速な発現という利点を有するが、血液中への薬物の直接投与による薬物作用の発現は、副作用のリスクを増大させる。さらに、注射による投与は、痛み及び不快感に起因する低い患者コンプライアンスを伴う。また、自己投与が不可能な場合、または院内で投与を行う必要がある場合もある。後者の場合、薬物の半減期が短い場合、及び反復投与が必要な場合に、これは面倒な問題となることもあり、また入院治療または入院が必要な場合には社会に対する負担の増大が問題となり得る。この問題を解決するため、経口薬物を製造するために国内外で研究が行われているが、高分子薬物は、一般的に経口投与時に０～２％のバイオアベイラビリティを有するのみであり、成功率が低いという問題がある。

【０００５】

近年、高分子薬物の経口吸収について多くの研究が行われているが、経口薬物に対する需要が増大しており、その供給が不十分な状況である。本発明者は、胆汁酸系賦形剤を使用することによってこの問題を解決することを目的とする。

【発明の概要】
【０００６】
解決しようとする課題
上記の問題を解決するために、本発明は、大きな生理活性物質を特定の賦形剤と混合して優れた経口吸収率を有する医薬組成物を調製することによって、大きな生理活性物質の生体吸収率を効率的に増大させることを目的とする。
【０００７】
課題を解決する手段
上記目的を達成するために、本発明は、（ｉ）大きな生理活性物質と、（ｉｉ）胆汁酸誘導体を含む賦形剤Ａ、または（ｉｉｉ）ＣＹＰ４５０阻害、抗酸化作用、もしくは消化管酵素活性阻害作用を有する化合物もしくはその誘導体を含む賦形剤Ｂと、を含む、医薬組成物を提供する。
【０００８】
本発明の一態様では、（ｉ）大きな生理活性物質は、ポリペプチド、タンパク質、多糖類、ヌクレオチド、またはそれらの類似体である。
【０００９】
本発明の一態様では、（ｉｉ）賦形剤Ａにおいて、胆汁酸誘導体は、グリココール酸、グリコケノデオキシコール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、タウロデオキシコール酸、コール酸、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、リトコール酸、デヒドロコール酸、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。さらに、本発明の一態様では、胆汁酸誘導体は、上記構造群から選択される２種類以上である。
【００１０】
さらに、本発明の一態様では、（ｉｉ）賦形剤Ａにおいて、胆汁酸誘導体は、グリココール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、コール酸、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。さらに、本発明の一態様では、胆汁酸誘導体は、上記構造群から選択される２種類以上である。
【００１１】
さらに、本発明の一態様では、（ｉｉ）賦形剤Ａにおいて、胆汁酸誘導体は、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。さらに、本発明の一態様では、胆汁酸誘導体は、上記構造群から選択される２種類以上である。
【００１２】
本発明の別の態様では、（ｉｉ）賦形剤Ａにおいて、胆汁酸誘導体は、ケノデオキシコール酸及びウルソデオキシコール酸、またはそれらの薬学的に許容される塩である。
【００１３】
本発明の別の態様では、（ｉｉ）賦形剤Ａにおいて、胆汁酸誘導体は、タイトジャンクション開口胆汁酸誘導体を含む。
【００１４】
本発明の別の態様では、（ｉｉ）賦形剤Ａにおいて、胆汁酸誘導体は、非タイトジャンクション開口胆汁酸誘導体を含む。
【００１５】
本発明の１つの特定の態様では、（ｉｉ）賦形剤Ａにおいて、胆汁酸誘導体は、タイトジャンクション開口胆汁酸誘導体Ａ－１及び非タイトジャンクション開口胆汁酸誘導体Ａ－２を含む。
【００１６】
本発明の一態様では、賦形剤Ｂは、ＣＹＰ４５０阻害、抗酸化作用、または酵素活性阻害作用のうちの１つ以上を有する化合物またはその誘導体である。
【００１７】

本発明の一態様では、賦形剤Ｂにおいて、ＣＹＰ４５０阻害、抗酸化作用、または酵素活性阻害作用を有する少なくとも１つの化合物もしくはその誘導体は、ＣＹＰ４５０阻害化合物、抗酸化化合物、プロテアーゼ阻害化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される。または、上記の群から選択される２種類以上である。

【００１８】

本発明の一態様では、ＣＹＰ４５０阻害化合物は、没食子酸プロピルまたはその薬学的に許容される塩である。

【００１９】

本発明の一態様では、賦形剤Ｂにおいて、抗酸化化合物は、没食子酸、カフェー酸、リポ酸、クエン酸、アセチルカルニチン、アセチルシステイン、グルタチオン、アスコルビル化合物、トコフェリル化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。または、抗酸化化合物は、上記構造群から選択される２種類以上である。

【００２０】

本発明の一態様では、アスコルビル化合物は、パルミチン酸アスコルビル、ステアリン酸アスコルビル、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。

【００２１】

本発明の一態様では、トコフェリル化合物は、トコフェロール、酢酸トコフェリル、コハク酸トコフェリル、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。

【００２２】

本発明の一態様では、タンパク質分解酵素阻害化合物は、消化管内の酵素活性を阻害する作用を有する。

【００２３】

本発明の一態様では、タンパク質分解酵素阻害化合物は、没食子酸プロピル、アプロチニン、メシル酸カモスタット、メシル酸ガベキサート、大豆トリプシン阻害剤（大豆クニッツトリプシン阻害剤、ＳＢＴＩ）、大豆トリプシン－キモトリプシン阻害剤（大豆クニッツトリプシン－キモトリプシン阻害剤、ＳＢＴＣＩ）、大豆ボーマン－バーク阻害剤、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、バシトラシン、オボムコイド、クエン酸、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。または、抗酸化化合物は、上記構造群から選択される２種類以上である。

【００２４】

本発明の一態様では、（ｉｉｉ）賦形剤Ｂは、没食子酸プロピル、メシル酸カモスタット、クエン酸、大豆トリプシン阻害剤、ＥＤＴＡ、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。または、抗酸化化合物は、上記構造群から選択される２種類以上である。

【００２５】

本発明の一態様では、（ｉｉｉ）賦形剤Ｂは、没食子酸プロピル、メシル酸カモスタット、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。または、上記構造群から選択される２種類以上である。

【００２６】

本発明の１つの特定の態様では、（ｉｉ）賦形剤Ａは、ケノデオキシコレート、ウルソデオキシコレート、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上であり、（ｉｉｉ）賦形剤Ｂは、没食子酸プロピル、メシル酸カモスタット、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。または、各賦形剤は、上記の群から選択される２種類以上である。

【００２７】

本発明の一態様では、医薬組成物は、賦形剤Ａ及び賦形剤Ｂを含み、賦形剤Ａと賦形剤Ｂとの重量比は１：０．００１～５である。

【００２８】
本発明の一態様では、（ｉ）大きな生理活性物質と（ｉｉ）賦形剤Ａとの重量比は１：１～１５００である。
【００２９】
本発明の一態様では、（ｉｉ）賦形剤Ａは２つ以上の胆汁酸誘導体を含み、それぞれの重量比は、大きな生理活性物質の重量に対して１～１５００である。
【００３０】
本発明の一態様では、（ｉ）大きな生理活性物質と（ｉｉｉ）賦形剤Ｂとの重量比は１：０．１～３００である。
【００３１】
本発明の一態様では、医薬組成物は経口投与される。
【００３２】
さらに、本発明は、（ｉ）大きな生理活性物質と、（ｉｉ）胆汁酸誘導体を含む賦形剤Ａ、または（ｉｉｉ）ＣＹＰ４５０阻害、抗酸化作用、もしくは酵素活性阻害作用を有する化合物もしくはその誘導体を含む賦形剤Ｂとを混合するステップを含む、医薬組成物を製造するための方法に関する。
【００３３】
本発明の一態様では、（ｉ）大きな生理活性物質と（ｉｉ）賦形剤Ａとの重量比は１：１～１５００である。
【００３４】
本発明の一態様では、（ｉ）大きな生理活性物質と（ｉｉｉ）賦形剤Ｂとの重量比は１：０．１～３００である。
【００３５】
本発明の一態様では、上記製造方法において、医薬組成物は、賦形剤Ａ及び賦形剤Ｂを含み、賦形剤Ａと賦形剤Ｂとの重量比は１：０．００１～５である。
【００３６】
発明の効果
本発明において、２つ以上の賦形剤を使用することにより、大きな生理活性物質の分解を防ぐことができ、また腸管膜透過が可能であるために体内での吸収率が著しく増大して優れた吸収率を有するという利点を有する。
【図面の簡単な説明】
【００３７】
【図１】Ｃａｃｏ－２における胆汁酸誘導体による細胞毒性を確認する図である。
【図２】Ｃａｃｏ－２における胆汁酸誘導体及び没食子酸プロピルのタイトジャンクション開口性を確認する図である。
【図３】胆汁酸誘導体によるＣａｃｏ－２細胞膜透過経路を確認する図である。
【図４】大きな生理活性物質（化合物１及び１４）及び１種類の胆汁酸を含む組成物のＣａｃｏ－２細胞膜透過性を測定する図である。
【図５】大きな生理活性物質（化合物１）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含む組成物の血糖調節能力を測定する図である。
【図６】大きな生理活性物質（化合物１）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含む組成物の血糖調節能力を測定する図である。
【図７】大きな生理活性物質（化合物１４）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含む組成物の減量効果及び食欲抑制効果を測定する図である。
【図８】大きな生理活性物質（化合物１４）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含む組成物の減量効果及び食欲抑制効果を測定する図である。
【図９】大きな生理活性物質（化合物１５）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含む組成物の減量効果及び食欲抑制効果を確認する図である。
【図１０】大きな生理活性物質（化合物１５）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含む組成物の減量効果及び食欲抑制効果を確認する図である。

【図１１】大きな生理活性物質（化合物１７）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含む組成物の減量効果及び食欲抑制効果を確認する図である。
【図１２】大きな生理活性物質（化合物１７）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含む組成物の減量効果及び食欲抑制効果を確認する図である。
【図１３】大きな生理活性物質（化合物１７）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含む組成物の減量効果及び食欲抑制効果を確認する図である。
【図１４】大きな生理活性物質（化合物１８）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含む組成物の血糖調節能力を確認する図である。
【図１５】大きな生理活性物質（化合物１９）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含む組成物の血糖調節能力を確認する図である。
【図１６】大きな生理活性物質（化合物１９）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含む組成物の血糖調節能力を確認する図である。
【図１７】大きな生理活性物質（化合物２０、２１、及び２２）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含む組成物の血糖調節能力を確認する図である。
【発明を実施するための最良の形態】
【００３８】
本発明は、（ｉ）大きな生理活性物質と、（ｉｉ）胆汁酸誘導体を含む賦形剤Ａ、または（ｉｉｉ）ＣＹＰ４５０阻害、抗酸化作用、もしくは消化管酵素活性阻害作用を有する化合物もしくはその誘導体を含む賦形剤Ｂと、を含む、医薬組成物に関する。
【発明を実施するための形態】
【００３９】
以下、当業者が本発明を容易に実施できるように、本発明の実施態様例及び実施例を詳細に説明する。
【００４０】
しかしながら、本発明は、様々な異なる形態で実施され得、本明細書に記載される実施態様例及び実施例に限定されない。本発明の明細書を通して、一部分が、ある特定の成分を「含む」場合、それは、特に断らない限り、他の成分を排除することではなく他の成分がさらに含まれていてもよいことを意味する。
【００４１】
本発明の明細書全体を通して、マーカッシュ形式の表現の中に含まれている「その組み合わせ」及び「それらの組み合わせ」という用語は、マーカッシュ形式の表現の中に記載されている構成要素からなる群から選択される１つ以上の混合物または組み合わせを指しており、上記構成要素からなる群から選択される１つ以上が含まれることを意味する。
【００４２】
本発明において、「誘導体」及び「類似体」とは、構造の一部が、欠失、置換、付加などによって改変されていることを意味する。
【００４３】
本発明において、「薬学的に許容される」とは、含まれる成分が、生体を大きく刺激せず、生物学的活性及び特性を阻害しないことを意味する。
【００４４】
本発明において、「薬学的に許容される塩」とは、ヒトまたは動物の生物学的活性及び特性を阻害することなく望ましい生物学的活性を持つ塩を指し、無機酸塩（塩酸、硫酸、リン酸、硝酸）、有機酸（酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、安息香酸、アスコルビン酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、トリエチルアミン、シクロヘキシルアミン、ピリジン）、アルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩）、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩）、アンモニウム塩、それらの付加塩形態などを含むが、それらに限定されない。
【００４５】
本発明では、胆汁酸は両親媒性分子であり、生体膜を通る薬物透過を促進することができる。胆汁酸またはその誘導体は、本発明の大きな生理活性物質と組み合わされた形態で

吸収され、それによって、経口投与中の大きな生理活性物質の損失を最小限に抑え、体内での吸収率を改善する。さらに、本発明では、胆汁酸またはその誘導体を他の賦形剤と混合して、体内での吸収をさらに改善することができる。体内での吸収率は、上記の組み合わせに応じて、腸内の所望の場所で透過するように調整することができる。例えば、胃内の大きな生理活性物質の分解を阻害することによって、製剤は小腸または結腸に到達して作用することができる。

【００４６】

さらに、細胞安定性、細胞毒性、体内での吸収率などを考慮して、胆汁酸の一部が置換、欠失または付加された胆汁酸誘導体を適切に選択することができる。

【００４７】

本発明は、（ｉ）大きな生理活性物質と、（ｉｉ）胆汁酸誘導体を含む賦形剤Ａ、または（ｉｉｉ）ＣＹＰ４５０阻害、抗酸化作用、もしくは酵素活性阻害作用を有する化合物もしくはその誘導体を含む賦形剤Ｂと、を含む、医薬組成物に関する。

【００４８】

本発明では、大きな生理活性物質は、当該技術分野で公知の分子量を有し、具体的には、１０００Ｄａ以上のサイズを有し、ヒトまたは動物の体内で活性である物質を指す。

【００４９】

大きな生理活性物質は、ポリペプチド、タンパク質、多糖類、ヌクレオチド、またはその類似体を含み、以下の例を含む：

（ａ）グルカゴン、ＧＬＰ－１、ＧＬＰ－２、ＧＩＰ、エキセンジン－４、エキセナチド、セマグルチド、リラグルチド、インスリン、副甲状腺ホルモン、チルゼパチド、アミリン、プラムリンチド、脂質化エキセンジン－４、脂質化エキセナチド、脂質化インスリン、脂質化アミリン、脂質化ＧｌｕＢ、ビオチニルエキセンジン－４、ビオチニルエキセナチド、ビオチニルアミリン、ビオチニル副甲状腺ホルモン、オクトレオチド、ロイプロリド、ゴセレリン、成長ホルモン、エタネルセプト、抗体、抗体断片、アルブミン及びその断片、ガラニン、カルシトニン、セクレチン、ヒストン、インターフェロン、エリスロポエチン、セロトニン、リツキシマブ、トラスツズマブ、ウリカーゼ、組織プラスミノーゲンアクチベーター、チモグロビン、ワクチン、トランスフェリン、フィブロネクチン、アンチトロンビンＩＩＩ、フィルグラスチム、プラムリンチドアセテート、エプチフィバチド、ミオシン、アクチン、ジストロフィン、アンチベニン、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＨＧＨ、チロキシン、血液凝固第ＶＩＩ因子、血液凝固第ＶＩＩＩ因子、モノクローナル抗体、抗原切片、インターロイキン、サイトカイン、ＴＮＦ、ＴＧＦ、酵素、結合タンパク質、細胞受容体、シグナル伝達タンパク質、シグナル伝達分子、それらの類似体、及びそれらのコンジュゲート、

（ｂ）グリコーゲン、ラブロース（ｌａｂｕｌｏｓｅ）、ラクトース、グルカン、キチン、グリコーゲン、セルロース、デンプン、デキストリン、ペクチン、ヘパリン、キトサン、シゾフィラン、デンプン、アラバン、フルクタン、ヒアルロン酸、ケラタン、コンドロイチン、キシラン、それらの類似体、それらのコンジュゲート、ならびに

（ｃ）ＡＭＰ、ＧＭＰ、ＵＭＰ、ＣＭＰ、ＩＭＰ、ＸＭＰなどを含むリボヌクレオチド；ｄＡＭＰ、ｄＧＭＰ、ｄＵＭＰ、ｄＣＭＰ、ｄＩＭＰ、ｄＸＭＰなどを含むデオキシリボヌクレオチド；ｃＡＭＰ、ｃＧＭＰ、ｃ－ｄｉ－ＧＭＰ、ｃ－ｄｉ－ＡＭＰ、ｃＡＤＰなどを含む環状ヌクレオチド；ＡＤＰ、ＧＰ、ＵＤＰ、ＣＤＰ、ｄＡＤＰなどを含むヌクレオシド二リン酸塩；それらの組み合わせを含むオリゴヌクレオチド及びポリヌクレオチド；それらの類似体、それらのコンジュゲートなど。しかしながら、上記の物質は例示であり、大きな生理活性物質はそれらに限定されない。

【００５０】

本発明において、ビオチン化は、ポリペプチド、タンパク質、多糖類などの一部がビオチン部分に結合している形態を指し、ビオチン部分は、ビタミンＢ、ビタミンＢ複合体、またはビタミンＢ類似体の一部もしくは全てを指す。さらに、この場合、ビタミンＢ複合体とは、ビタミンＢがアミノ酸、脂肪酸などに結合している形態の１つ以上のビタミンＢ

を含む複合体形態を指す。

【００５１】

さらに、本発明において、「脂質化」は、ポリペプチド、タンパク質、多糖類などの一部が脂肪酸部分に結合している形態を指し、脂肪酸部分は、飽和または不飽和のいずれかである長い脂肪族鎖を有するカルボン酸の一部または全てを指す。結合可能な脂肪酸部分としては、例えば、飽和酸の種類であるカプリル酸、ラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、セロチン酸、飽和脂肪酸の種類であるミリストレイン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ－リノレン酸などが挙げられる。しかしながら、これらは例示であり、脂肪酸部分はそれらに限定されない。

【００５２】

さらに、本発明において、ビオチン化／脂質化は、ビオチン化及び脂質化の両方を含む形態を指し、ビオチン部分及び脂肪酸部分が、ポリペプチド、タンパク質、多糖類などの一部に結合している形態を意味する。さらに、ビオチン化及び脂質化は、１つのアミノ酸においてビオチン化及び脂質化の両方を含む形態（例えば、アミノ酸－脂肪酸部分－ビオチン部分、アミノ酸－ビオチン部分－脂肪酸部分－ビオチン部分など）で存在し得るか、または２つ以上の異なるアミノ酸でビオチン化及び脂質化をそれぞれ含む形態で存在し得る。

【００５３】

本発明の一態様では、（ｉ）大きな生理活性物質は、ポリペプチド、タンパク質、多糖類、ヌクレオチド、またはそれらの類似体である。

【００５４】

本発明の一態様では、（ｉ）大きな生理活性物質は、ＧＬＰ－１、ＧＣＧ、ＧＩＰ、インスリン、アミリン、副甲状腺ホルモン、カルシトニン、ヘパリン、ヒト成長ホルモン、エリスロポエチン、及びそれらの類似体からなる群から選択される１つ以上である。

【００５５】

本発明の一態様では、（ｉ）大きな生理活性物質は、ＧＬＰ－１、ＧＣＧ、ＧＩＰ、インスリン、アミリン、副甲状腺ホルモン、及びそれらの類似体からなる群から選択される１つ以上である。

【００５６】

本発明の一態様では、（ｉ）大きな生理活性物質は、ＧＬＰ－１受容体アゴニスト、ＧＣＧ受容体アゴニスト、ＧＩＰ受容体アゴニスト、ＧＬＰ－１／ＧＣＧ受容体アゴニスト、ＧＬＰ－１／ＧＣＧ／ＧＩＰ受容体アゴニスト、インスリン、インスリン受容体アゴニスト、アミリン、アミリン受容体アゴニスト、副甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、それらのビオチン化類似体、それらの脂質化類似体、及びそれらのビオチン化／脂質化類似体からなる群から選択される１つ以上である。

【００５７】

本発明の１つの特定の態様では、（ｉ）大きな生理活性物質は、ＧＬＰ－１受容体アゴニスト、ＧＬＰ－１／ＧＣＧ受容体アゴニスト、インスリン、インスリン受容体アゴニスト、アミリン、アミリン受容体アゴニスト、副甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、それらのビオチン化類似体、それらの脂質化類似体、及びそれらのビオチン化／脂質化類似体からなる群から選択される１つ以上である。

【００５８】

本発明の一態様では、（ｉ）大きな生理活性物質は、グルカゴン、ＧＬＰ－１（グルカゴン様ペプチド－１）、ＧＬＰ－２（グルカゴン様ペプチド－２）、ＧＩＰ（グルコース依存性インスリノトロピックポリペプチド）、エキセンジン－４、エキセナチド、セマグルチド、リラグルチド、インスリン、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）、チルゼパチド、アミリン、プラムリンチド、脂質化エキセンジン－４、脂質化エキセナチド、脂質化インスリン、脂質化アミリン、脂質化ＧｌｕＢ、ビオチニルエキセンジン－４、ビオチニルエキセナチド、ビオチニルアミリン、ビオチニル－ＰＴＨ、オクトレオチド、ゴセレリン、ロイプロリド、成長ホルモン、エタネルセプト、及びそれらの類似体からなる群から選択され

る１つ以上である。

【００５９】

さらに、本発明の一態様では、（ｉ）大きな生理活性物質は、エキセンジン－４、エキセナチド、セマグルチド、インスリン、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）、アミリン、それらの類似体、それらのビオチン化類似体、それらの脂質化類似体、及びそれらのビオチン化／脂質化類似体からなる群から選択される１つ以上である。

【００６０】

ビオチン化は、アミノ酸、ポリペプチド、アルキレン、アミン、またはポリアミドアミン構造によって達成することができる。この場合、アミノ酸としては、リジン、５－ヒドロキシリジン、４－オキサリジン、４－チアリジン、４－セレナリジン、４－チアホモリジン、５，５－ジメチルリジン、５，５－ジフルオロリジン、トランス－４－ジヒドロリジン、２，６－ジアミノ－４－ヘキシン酸、シス－４－ジヒドロリジン、６－Ｎ－メチルリジン、ジアミノピメリン酸、オルニチン、３－メチルオルニチン、α－メチルオルニチン、シトルリン、ホモシトルリン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、ヒスチジン、オルニチン、プロリン、セリン、またはスレオニンが挙げられるが、これらは例示であり、アミノ酸はそれらに限定されない。

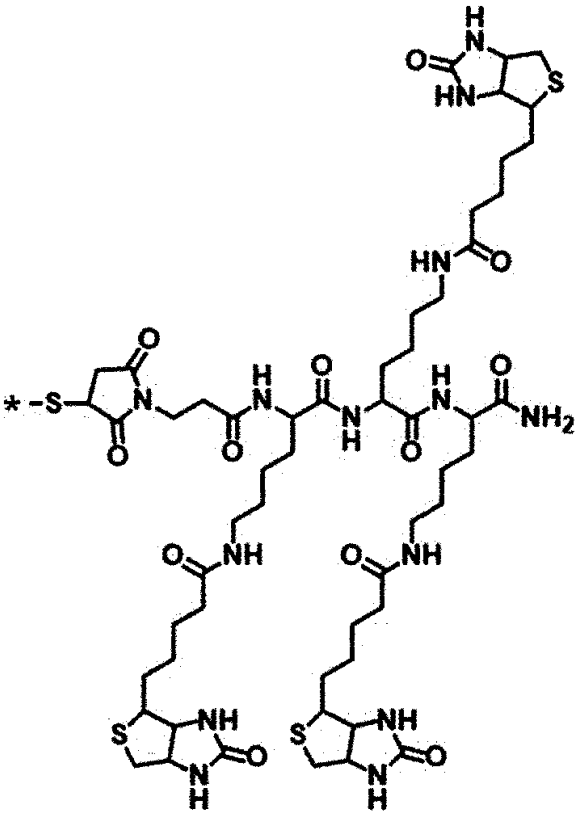
【００６１】

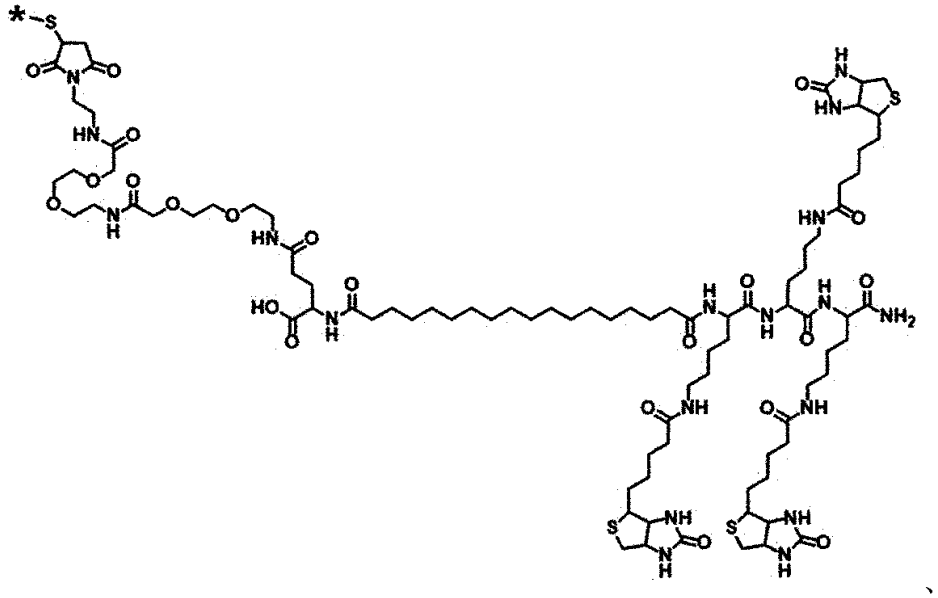
ビオチン化は、ポリペプチドの一部を置換または挿入することによって達成され得、例えば、配列番号１に示されるアミノ酸配列の不活性領域の中の１つ以上のアミノ酸が、リジンアミノ酸によって置換または挿入され得る。さらに、それに限定されないが、例えば、配列番号１に示されるアミノ酸配列の不活性領域の中のアミノ酸のうちの１つ以上が、２－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ）によって置換されてもよく、リジンアミノ酸が挿入されてもよい。さらに、例えば、アミノ酸配列の不活性部分の中の任意の１つ以上のアミノ酸が、ピログルタミン酸（ｐｙｒ）によって置換されてもよい。

【００６２】

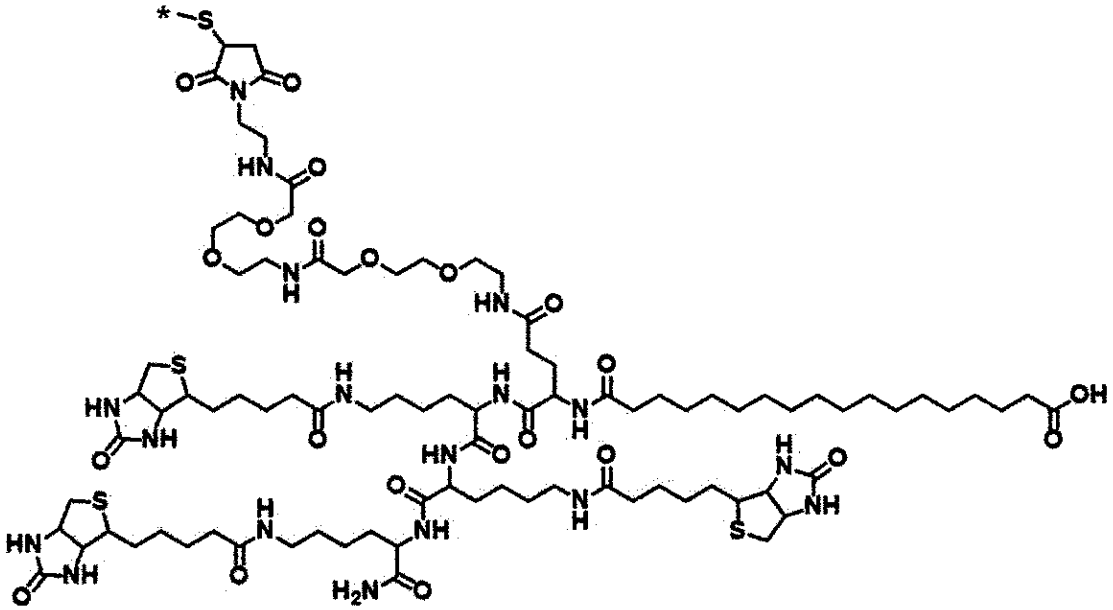
本発明の一態様では、ビオチン化は、以下の化合物が結合するビオチン化であり得る：

【化１－１】

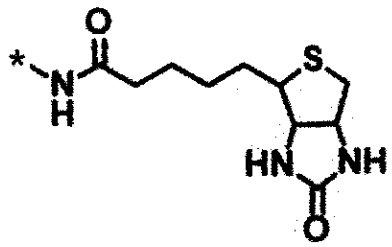




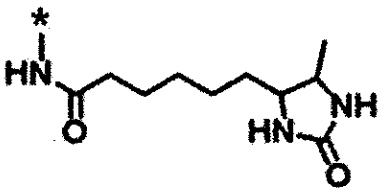
【化１－２】



、



、または



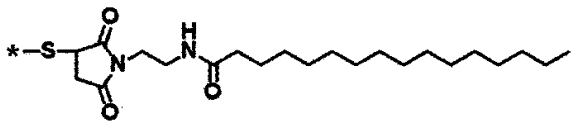
、

この場合、＊はアミノ酸に結合した部分である。

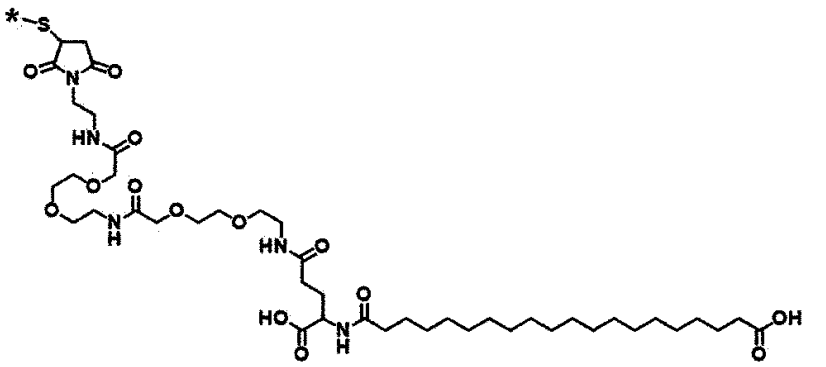
【００６３】

さらに、本発明の一態様では、脂質化は、以下の化合物が結合されている状態の脂質化であり得る：

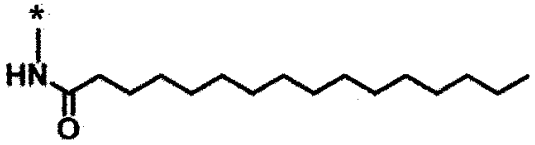
【化２】



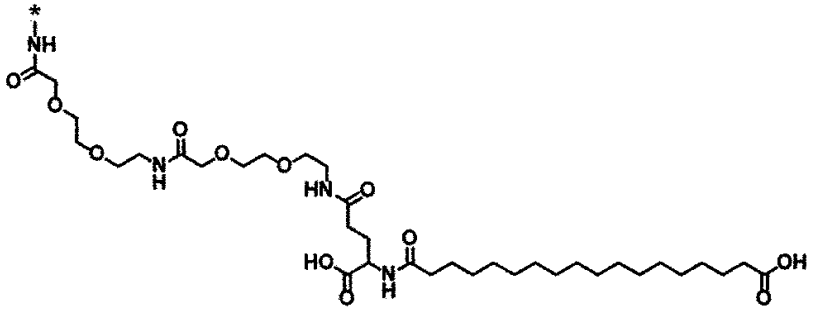
、



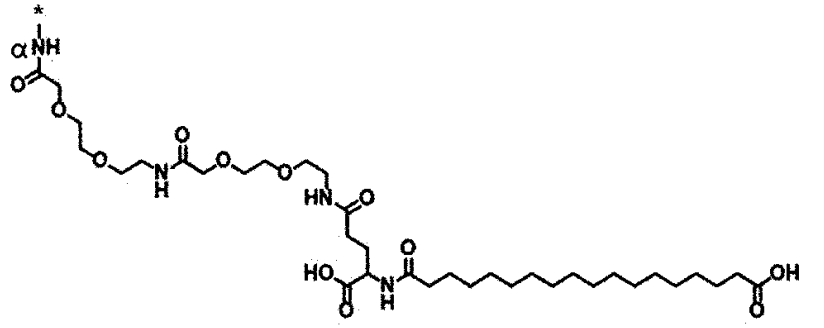
、



、



、または



、

この場合、＊はアミノ酸に結合した部分である。

【００６４】

本発明の１つの特定の態様では、（ｉ）大きな生理活性物質は、配列番号１～９または配列番号１３～１７からなる群から選択される。さらに、本発明の１つの特定の態様では、（ｉ）大きな生理活性物質は、配列番号１０及び１１のアミノ酸配列を有するタンパク質、または配列番号１２及び１１のアミノ酸配列を有するタンパク質であってもよい。

【００６５】

さらに、本発明の１つの特定の態様では、（ｉ）大きな生理活性物質は、ビオチン部分または脂肪酸部分が、上記配列番号で構成されるタンパク質の１つ以上のアミノ酸に結合

しているポリペプチドであり得る。
【００６６】
本発明において、賦形剤Ａ及びＢは、インビボで大きな生理活性物質の吸収を補助、促進、及び増強し、それによって吸収率を増大させる。
【００６７】
本発明の一態様では、（ｉｉ）胆汁酸誘導体を含む賦形剤Ａ、及び（ｉｉｉ）ＣＹＰ４５０阻害、抗酸化作用、または酵素活性阻害作用を有する化合物を含む賦形剤Ｂは、それぞれ１つ以上の種類を含んでもよい。本発明において、賦形剤Ａ及び賦形剤Ｂの種類及び数は、大きな生理活性物質の種類に応じて変動し得る。
【００６８】
本発明の一態様では、賦形剤Ａ及びＢにおいて、賦形剤は、タイトジャンクション開口化合物または非タイトジャンクション開口化合物を含む。
【００６９】
本発明において、上記のタイトジャンクション開口は、細胞間結合の開口の種類を指し、具体的には、上皮細胞のタイトジャンクションを開口することによって活性高分子の吸収を促進することができる作用機構を指す。
【００７０】
本発明では、非タイトジャンクション開口性（非タイトジャンクション開口）とは、タイトジャンクション開口機構以外の経口吸収率を改善することができる全ての機構を指し、例えば、タイトジャンクション以外の接合部の開口などの機構であって、消化管における分解の低下、胃腸透過性の改善などの腸管受容体への結合を促進する機構、腸内における接着接合、接着斑、半接着斑、ギャップ結合などを含む。
【００７１】
本発明の一態様では、賦形剤Ａ及びＢにおいて、賦形剤は、タイトジャンクション開口胆汁酸誘導体、非タイトジャンクション開口胆汁酸誘導体、または非タイトジャンクション開口化合物から選択される１つ以上を含む。
【００７２】
本発明の一態様では、タイトジャンクション開口胆汁酸誘導体は、ケノデオキシコール酸、デオキシコール酸、またはそれらの薬学的に許容される塩であり得る。
【００７３】
本発明の一態様では、非タイトジャンクション開口胆汁酸誘導体は、ウルソデオキシコール酸またはその薬学的に許容される塩であってもよい。
【００７４】
本発明の一態様では、非タイトジャンクション開口化合物は、没食子酸プロピルまたはその薬学的に許容される塩であってもよい。
【００７５】
賦形剤Ａは、胆汁酸誘導体を含み、本明細書では、胆汁酸誘導体は、例えば、グリココール酸、グリココールケノデオキシコール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、コール酸、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、リトコール酸、それらの類似体、コンジュゲートなどを含む。
【００７６】
本発明の一態様では、（ｉｉ）賦形剤Ａにおいて、胆汁酸誘導体は、グリココール酸、グリココールケノデオキシコール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、タウロデオキシコール酸、コール酸、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、リトコール酸、デヒドロコール酸、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。
【００７７】
本発明の一態様では、（ｉｉ）賦形剤Ａにおいて、胆汁酸誘導体は、グリココール酸、グリココールケノデオキシコール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、タウロデオキシコール酸、コール酸、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、リトコール酸

、デヒドロコール酸、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される２種類以上である。

【００７８】

本発明の一態様では、（ｉｉ）賦形剤Ａにおいて、胆汁酸誘導体は、グリココール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、コール酸、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。または、上記構造群から選択される２種類以上である。

【００７９】

さらに、本発明の一態様では、（ｉｉ）賦形剤Ａにおいて、胆汁酸誘導体は、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。または、上記構造群から選択される２種類以上である。

【００８０】

さらに、本発明の一態様では、（ｉｉ）賦形剤Ａにおいて、胆汁酸誘導体は、ケノデオキシコール酸及びウルソデオキシコール酸、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【００８１】

賦形剤Ｂにおいて、ＣＹＰ４５０阻害、抗酸化作用、または酵素活性阻害作用を有する化合物には、

例えば、クマル酸、カフェー酸、フェルラ酸、シナピン酸、及び没食子酸などのフェノール酸、ケルセチン、ミリセチン、カテキン、エピカテキン、エピガロカテキン、アピゲニン、及びルテオリンなどのフラボノイド、レスベラトロール及びプテロスチルベンなどのスチルベン、ならびにセサミン、セサモリン、ノルジヒドログアイアレチン酸、ゴミシンＡ、及びセコイソラリシレシノールなどのリグナンを含むポリフェノール化合物；

Ｌ－カルニチン、Ｄ－カルニチン、アセチルＬ－カルニチン、アセチルＤ－カルニチン、プロピオニルカルニチン、及び塩酸カルニチンなどのカルニチン化合物；

少なくとも１つのシステイン、シスチン、またはメチオニンを含むアミノ酸部分；システイン、シスチン、メチオニン、アデノシルメチオニン、グルタチオン、グルタチオンジスルフィド、タウリン、チアミン、ビオチン、アルファ－リポ酸、ジヒドロ－アルファ－リポ酸などの硫黄含有化合物；

植物由来のトリプシン阻害剤、大豆トリプシン阻害剤、ボーマン－バーク阻害剤、トウモロコシプロテアーゼ阻害剤、動物由来のトリプシン阻害剤、キモスタチン、ナファモスタットメシレート、メシル酸カモスタット、ガベキサートメシル酸塩、アプロチニン、アンチパイン、ベンズアミジン、ロイペプチン、ペプスタチン、ホスホラミドン、４－（２－アミノエチル）ベンゼンスルホニルフルオリド塩酸塩（ＡＥＢＳＦ）、トシル－Ｌ－リシル－クロロメタン塩酸塩（ＴＬＣＫ）、トシル－Ｌ－フェニルアラニルフルオロメチルケトン（ＴＰＣＫ）、アミノフェニルメタンスルホニルフルオリド塩酸塩（ＡＰＭＳＦ）、ジイソプロピルフルオロホスフェート（ＤＦＰ）、フェニルメタンスルホニルフルオリド（ＰＭＳＦ）、オボムコイド、セピモスタット、アマスタチン、ベスタチン、ジプロチンＡ、バシトラシン、ピューロマイシン、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、及びデキストロースなどのタンパク質分解酵素阻害化合物；ならびに

エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、キトサン－ＥＤＴＡコンジュゲート、クエン酸塩、ＥＧＴＡ、ジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）、及びＢＡＰＴＡなどのキレート剤が挙げられる。

【００８２】

さらに、賦形剤Ｂはさらに、例えば、ビタミンＣ、ビタミンＥ、アルファ－トコフェロール、リンゴ酸、フマル酸、アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、リン酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸カリウム、ガラクトース、グルコース、マルトースなどの薬学的に許容される化合物を含み得る。

【００８３】

本発明の一態様では、賦形剤Ｂは、ＣＹＰ４５０阻害、抗酸化作用、または酵素活性阻

害作用のうちの１つ以上を有する化合物またはその誘導体である。
【００８４】
本発明の一態様では、賦形剤Ｂにおいて、ＣＹＰ４５０阻害、抗酸化作用、または酵素活性阻害作用を有する化合もしくはその誘導体は、ＣＹＰ４５０阻害化合物、抗酸化化合物、タンパク質分解酵素阻害化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。または、抗酸化化合物は、上記構造群から選択される２種類以上である。
【００８５】
本発明の一態様では、ＣＹＰ４５０阻害化合物は、没食子酸プロピルまたはその薬学的に許容される塩である。
【００８６】
本発明の一態様では、抗酸化化合物は、没食子酸、カフェー酸、リポ酸、クエン酸、アセチルカルニチン、アセチルシステイン、グルタチオン、アスコルビル化合物、トコフェロール化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。または、抗酸化化合物は、上記構造群から選択される２種類以上である。
【００８７】
本発明の一態様では、アスコルビル化合物は、パルミチン酸アスコルビル、ステアリン酸アスコルビル、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。
【００８８】
本発明の一態様では、トコフェリル化合物は、トコフェロール、酢酸トコフェリル、コハク酸トコフェリル、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。
【００８９】
さらに、本発明の一態様では、タンパク質分解酵素阻害化合物は、消化管内の酵素活性を阻害する作用を有する。
【００９０】
本発明の一態様では、タンパク質分解酵素阻害化合物は、没食子酸プロピル、アプロチニン、メシル酸カモスタット、メシル酸ガベキサート、大豆トリプシン阻害剤（大豆クニッツトリプシン阻害剤、ＳＢＴＩ）、大豆トリプシン－キモトリプシン阻害剤（大豆クニッツトリプシン－キモトリプシン阻害剤、ＳＢＴＣＩ）、大豆ボーマン－バーク阻害剤、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、バシトラシン、オボムコイド、クエン酸、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。または、抗酸化化合物は、上記構造群から選択される２種類以上である。
【００９１】
さらに、本発明の一態様では、タンパク質分解酵素阻害化合物は、没食子酸プロピル、メシル酸カモスタット、大豆トリプシン阻害剤、クエン酸、ＥＤＴＡ、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。または、抗酸化化合物は、上記構造群から選択される２種類以上である。
【００９２】
本発明の一態様では、賦形剤Ｂは、没食子酸プロピル、メシル酸カモスタット、クエン酸、大豆トリプシン阻害剤、ＥＤＴＡ、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。または、抗酸化化合物は、上記構造群から選択される２種類以上である。
【００９３】
本発明の一態様では、賦形剤Ｂは、没食子酸プロピル、メシル酸カモスタット、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上である。または、上記構造群から選択される２種類以上である。
【００９４】
本発明の１つの特定の態様では、胆汁酸誘導体は、ケノデオキシコレート、ウルソデオ

キシコレート、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上であり、賦形剤Ｂは、没食子酸プロピル、メシル酸カモスタット、クエン酸、大豆トリプシン阻害剤、ＥＤＴＡ、及びそれらの薬学的に許容される塩である。または、各賦形剤は、上記群から選択される２種類以上である。

【００９５】

本発明の１つの特定の態様では、賦形剤Ａは、ケノデオキシコレート及びウルソデオキシコレート、またはそれらの薬学的に許容される塩であり、賦形剤Ｂは、没食子酸プロピル、没食子酸プロピル及びカメシル酸カモスタット、またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【００９６】

一般に、大きな生理活性物質は、その高い水溶性のために消化管内の吸収領域に制限を有し、また医薬組成物としての使用に制限があるＢＣＳ（生物薬剤学分類システム）のクラス３に分類される。しかしながら、本発明の一実施形態による大きな生理活性物質を、１種類の賦形剤Ａ及び１種類の賦形剤Ｂ；２種類の賦形剤Ａ及び１種類の賦形剤Ｂ；または２種類の賦形剤Ａ及び２種類の賦形剤Ｂと一緒に使用することにより、腸管膜透過性が増大し得る。

【００９７】

本発明の一態様では、医薬組成物は、賦形剤Ａ及び賦形剤Ｂを含み、賦形剤Ａと賦形剤Ｂとの重量比は１：０．００１～５である。具体的には、重量比は、１：０．００２～４．９、１：０．００３～４．８、１：０．００４～４．７、及び１：０．００５～４．６である。より具体的には、賦形剤Ａと賦形剤Ｂとの重量比は１：０．００５～４．５である。

【００９８】

本発明の一態様では、医薬組成物は、賦形剤Ａ及び賦形剤Ｂを含み、この場合、大きな生理活性物質と賦形剤との重量比は１：１～２０００である。この場合、賦形剤は、賦形剤Ａと賦形剤Ｂとの重量合計である。具体的には、大きな生理活性物質と賦形剤との重量比は、１：２～１９００、１：３～１８５０、１：４～１８００、及び１：５～１８００である。より具体的には、大きな生理活性物質と賦形剤との重量比は１：５～１７５０である。

【００９９】

本発明の一態様では、（ｉｉ）賦形剤Ａは２つ以上の胆汁酸誘導体を含み、それぞれの重量比は、大きな生理活性物質の重量に対して１～１５００である。さらに、本発明の一態様では、（ｉ）大きな生理活性物質と（ｉｉｉ）賦形剤Ｂとの重量比は１：０．１～３００である。

【０１００】

本発明の一態様では、賦形剤Ａは、胆汁酸またはその誘導体として、グリココール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、デオキシコール酸、コール酸、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される１つ以上を含み得、それらの重量は、それぞれ０．１ｍｇ／ｋｇ～５００ｍｇ／ｋｇであり得る。より具体的には、重量は、０．１ｍｇ／ｋｇ～３００ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ～８ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ～８ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ～７ｍｇ／ｋｇ、及び０．４ｍｇ／ｋｇ～６ｍｇ／ｋｇであり得る。

【０１０１】

具体的には、ケノデオキシコレート及びウルソデオキシコレートを含み、それぞれの重量は、０．１ｍｇ／ｋｇ～５００ｍｇ／ｋｇであり得る。より具体的には、重量は、０．１ｍｇ／ｋｇ～３００ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ～８ｍｇ／ｋｇ、０．

４ｍｇ／ｋｇ～８ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ～７ｍｇ／ｋｇ、及び０．４ｍｇ／ｋｇ～６ｍｇ／ｋｇであり得る。

【０１０２】

本発明の一態様では、賦形剤Ｂは、没食子酸プロピルを含み、その重量は０．０１ｍｇ／ｋｇ～５００ｍｇ／ｋｇであり得る。より具体的には、重量は、０．０１ｍｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ、０．０１ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、０．０１ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、０．０１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、０．０１ｍｇ／ｋｇ～８ｍｇ／ｋｇ、０．０１ｍｇ／ｋｇ～７ｍｇ／ｋｇ、０．０１ｍｇ／ｋｇ～６ｍｇ／ｋｇ、及び０．０２ｍｇ／ｋｇ～６ｍｇ／ｋｇであり得る。

【０１０３】

本発明の一態様では、賦形剤Ｂは、ＥＤＴＡを含み、その重量は０．０１ｍｇ／ｋｇ～５００ｍｇ／ｋｇであり得る。より具体的には、重量は、０．０１ｍｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ、０．０１ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、０．０１ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、０．０１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、０．０１ｍｇ／ｋｇ～８ｍｇ／ｋｇ、０．０１ｍｇ／ｋｇ～７ｍｇ／ｋｇ、０．０１ｍｇ／ｋｇ～６ｍｇ／ｋｇ、及び０．０２ｍｇ／ｋｇ～６ｍｇ／ｋｇであり得る。

【０１０４】

本発明の一態様では、賦形剤Ｂは、メシル酸カモスタットを含み、その重量は、０．００１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇであり得る。より具体的には、重量は、０．００１ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇ、０．００２ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇ、０．００３ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇ、０．００５ｍｇ／ｋｇ～２ｍｇ／ｋｇ、または０．００５ｍｇ／ｋｇ～１ｍｇ／ｋｇであり得る。

【０１０５】

本発明の一態様では、賦形剤Ｂは、大豆クニッツトリプシン阻害剤（ＳＢＴＩ）を含み、その重量は０．００１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇであり得る。より具体的には、重量は、０．００１ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇ、０．００２ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇ、０．００３ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇ、及び０．００５ｍｇ／ｋｇ～１ｍｇ／ｋｇであり得る。

【０１０６】

本発明の一態様では、賦形剤Ｂは、クエン酸を含み、その重量は０．０１ｍｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇであり得る。より具体的には、重量は、０．０１ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、０．０５ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、０．０５ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、０．０７ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、及び０．０７ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇであり得る。

【０１０７】

本発明の一態様では、医薬組成物は経口投与される。

【０１０８】

具体的には、大きな生理活性物質のみが存在する場合と比較して、経口吸収率は、０．５％以上、０．６％以上、０．７％以上、０．８％以上、０．９％以上、１％以上、１．１％以上、１．２％以上、１．３％以上、１．４％以上、１．５％以上、１．６％以上、１．７％以上、１．８％以上、１．９％以上、及び２％以上改善され得る。

【０１０９】

本発明では、医薬組成物は、大きな生理活性物質の種類に応じて、治療的効果または予防的効果を有し得る。本発明の実施例による医薬組成物において、大きな生理活性物質は、糖尿病の予防または治療、肥満症の予防または治療、骨粗しょう症の予防または治療、脂肪肝疾患の予防または治療、過敏性腸症候群の予防または治療、及び神経変性疾患の予防または治療に使用される物質であり得る。しかしながら、これらは例示であり、脂肪酸部分はそれらに限定されない。

【０１１０】

本発明の一態様では、医薬組成物を含有する、糖尿病、肥満症、脂肪肝疾患、腸疾患、

及び神経変性疾患を予防または治療するための医薬組成物が提供され得る。

【０１１１】

本発明の医薬組成物は、賦形剤Ａ及び賦形剤Ｂに加えて、賦形剤をさらに含んでもよい。この場合、それらに限定されないが、賦形剤は、安定化剤、界面活性剤、可塑剤、滑沢剤、可溶化剤、緩衝剤、甘味剤、基剤、吸着剤、矯風味剤、結合剤、懸濁化剤、抗酸化剤、光沢剤、コーティング剤、着香剤、香味剤、湿潤剤、湿度調整剤、消泡剤、咀嚼剤、清涼剤、着色剤、糖衣剤、等張化剤、ｐＨ調整剤、軟化剤、乳化剤、接着剤、接着増強剤、粘性剤、増粘剤、発泡剤、賦形剤、分散剤、推進剤、崩壊剤、崩壊性錠剤、芳香剤、除湿剤、防腐剤（ａｎｔｉｓｅｐｔｉｃｓ）、防腐剤（ｐｒｅｓｅｒｖａｔｉｖｅｓ）、鎮痛剤、溶剤、溶解剤、可溶化剤、流動化剤などを含んでもよい。

【０１１２】

本発明において、医薬組成物は、固形製剤用のデンプン、炭酸カルシウム、スクロースまたはラクトース、ゼラチンなど、及び液体製剤用の懸濁液、内用液剤、乳剤、シロップなどをさらに含んでもよく、さらに、潤滑剤、湿潤剤、甘味剤、芳香剤、防腐剤などを含んでもよい。さらに、増殖性疾患または自己免疫疾患に対する治療としての有効性を改善するために、カルシウムまたはビタミンＤ３を添加してもよい。本発明において、経口投与のための医薬製剤は、例えば、糖衣錠、錠剤、丸剤、粉末、顆粒剤またはカプセル、及びアンプルなどの単位剤形で存在し得る。これらは、公知の方法を使用して、例えば、従来の混合、造粒、調合、溶解または凍結乾燥方法を使用して調製される。例えば、経口投与のための医薬製剤は、大きな生理活性物質を固体担体と混合し、混合物を造粒し、適切な添加剤を必要に応じて添加し、次いで混合物または造粒物を錠剤または糖衣錠の形態に製剤化することによって調製され得る。

【０１１３】

本発明の一態様では、医薬組成物は固形製剤である。本発明の１つの特定の態様では、医薬組成物は、顆粒剤または錠剤である。

【０１１４】

本発明の一実施形態による医薬組成物の投薬量は、患者の体重、年齢、性別、健康状態、食事、投与時間、投与方法、排出速度、及び疾患の重篤度に応じて変動し得るが、一般的に、１日の有効投薬量の範囲内で、１日に１回または分割された用量で投与され得る。さらに、有効用量を、１～２週間に数回の投与によって投与してもよい。

【０１１５】

さらに、本発明は、（ｉ）大きな生理活性物質と、（ｉｉ）胆汁酸誘導体を含む賦形剤Ａ、または（ｉｉｉ）ＣＹＰ４５０阻害、抗酸化作用、もしくは消化管酵素活性阻害作用を有する化合物もしくはその誘導体を含む賦形剤Ｂとを混合するステップを含む、医薬組成物を製造するための方法を提供する。

【０１１６】

さらに、本発明は、（ｉ）大きな生理活性物質と、（ｉｉ）胆汁酸誘導体を含む賦形剤Ａ、または（ｉｉｉ）ＣＹＰ４５０阻害、抗酸化作用、もしくは消化管酵素活性阻害作用を有する化合物もしくはその誘導体を含む賦形剤Ｂとを混合するステップを含むことによって顆粒剤を製造するステップと、錠剤プレスを使用して錠剤を製造し、次にそれらをコーティング機でコーティングするステップとを含む、医薬組成物を製造するための方法を提供する。

【０１１７】

本発明において、混合ステップは、大きな生理活性物質及び賦形剤の特性に応じて適切に調整することができる。それらに限定されないが、例えば、単純な混合、湿式造粒、及び乾式造粒方法を実施してもよい。

【０１１８】

賦形剤Ａ及び賦形剤Ｂの具体的な種類、重量比、及び使用量は上記の通りである。

【０１１９】

さらに、本発明は、医薬組成物を含む予防または治療方法に関する。

【０１２０】
さらに、本発明は、糖尿病、肥満症、脂肪肝疾患、腸疾患、及び神経変性疾患を予防または治療するための医薬組成物を含む方法に関する。
【０１２１】
以下、実施例及び実験例を使用して本発明について詳細に説明する。しかしながら、下記の実施例及び実験例は本発明を例示するのみであって、本発明の内容は以下の実施例及び実験例に限定されるものではない。
【０１２２】
＜実施形態１：大きな生理活性物質及び賦形剤の組み合わせ＞
大きな生理活性物質
以下の表１に示す大きな生理活性物質（高分子）を使用した。大きな生理活性物質それぞれの種類及び使用量を表１に示す。この場合、エキセンジン－４誘導体、脂質化インスリン、脂質化アミリンなどは、韓国特許出願第１０－２０１９－００６４３７０号、同第１０－２０２０－０１６３３６２号、同第１０－２０２０－０１６３３６３号、及び同第１０－２０２０－００６５４８４号に開示されている方法に従って製造することができる。

【表１－１】

[表 1]

| 化合物 | 配列番号 | 系 | 配列 |
|---|---|---|---|
| 1 | 1 | GLP-1RA | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNG GPSSGAPPPS |
| 2 | 2 | GLP-1RA | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNG GPSSGAPPPSC |
| 3 | 3 | GLP-1RA | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNG GPSSGAPPPSK |
| 4 | 4 | GLP-1RA | H-Aib-GEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGG PSSGAPPPS |
| 5 | 2 | GLP-1RA | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNG GPSSGAPPPSC<br><br>- C40 : Cys-EG2-Glu-C18-B3 (C**) |
| 6 | 2 | GLP-1RA | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNG GPSSGAPPPSC<br><br>- C40 : Cys-B3 (C#) |
| 7 | 2 | GLP-1RA | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNG GPSSGAPPPSC<br><br>- K27 : Lys-C16 (K*)<br>- C40 : Cys-B3 (C#) |
| 8 | 2 | GLP-1RA | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNG GPSSGAPPPSC<br><br>- K12 : Lys-B1 (K#)<br>- K27 : Lys-B1 (K#)<br>- C40 : Cys-C16 (C*) |
| 9 | 2 | GLP-1RA | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNG GPSSGAPPPSC<br><br>- K27 : Lys-EG2-Glu-C18 (K**)<br>- C40 : Cys-B3 (C#) |
| 10 | 2 | GLP-1RA | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNG GPSSGAPPPSC<br><br>- K12 : Lys-B1 (K#)<br>- K27 : Lys-B1 (K#)<br>- C40 : Cys-EG2-Glu-C18 (C**) |

【表１－２】

| | | | |
|---|---|---|---|
| 11 | 2 | GLP-1RA | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNG GPSSGAPPPSC<br><br>- C40 : Cys-EG2-Glu-C18-B3 (C$^{\#\#}$) |
| 12 | 2 | GLP-1RA | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNG GPSSGAPPPSC<br><br>- C40 : Cys-EG2-Glu-B3-C18 (C$^{\#\#\#}$) |
| 13 | 2 | GLP-1RA | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNG GPSSGAPPPSC<br><br>- K12 : Lys-デスチオビオチン(K$^{\#\#}$)<br>- K27 : Lys-デスチオビオチン(K$^{\#\#}$)<br>- C40 : Cys-EG2-Glu-C18 (C$^{\cdot\cdot}$) |
| 14 | 5 | GLP-1RA | H-Aib-<br>EGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGP SSGAPPPSK<br><br>- K12 : Lys-B1 (K$^{\#}$)<br>- K27 : Lys-B1 (K$^{\#}$)<br>- K40 : Lys-EG2-Glu-C18 (K$^{\cdot\cdot}$) |
| 15 | 6 | GLP-1RA | H-Aib-<br>EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRG<br><br>- K20 : Lys-EG2-Glu-C18 (K$^{\cdot\cdot}$) |
| 16 | 7 | GLP-1/ GCGRA | H-Aib-<br>QGTFTSDYSKYLDEQAAKEFVQWLMNTC |
| 17 | 8 | GLP-1/ GCGRA | H-Aib-<br>QGTFTSDYSKYLD**E**QAA**K**EFVQWLMNTK<br>（ラクタム）Ｅ１６とＫ２０との間）<br><br>- K12 : Lys-B1 (K$^{\#}$)<br>- K30 : Lys-EG2-Glu-C18 (K$^{\cdot\cdot}$) |
| 18 | 9 | GLP-1/ GCGRA | Y-Aib-<br>QGTFTSDYSKLLDYMMQRDFVQWLLEGG PSSGAPPPSK<br><br>- K12 : Lys-EG2-Glu-C18 (K$^{\cdot\cdot}$)<br>- K40 : Lys-B1 (K$^{\#}$) |
| 19 | 10/11 | インスリン | A鎖：GIVEQCCTSICSLYQLENYCN<br>（配列番号１０） |

【表１－３】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | B鎖：<br>FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT<br>（配列番号１１） |
| 20 | 12/11 | インスリン | A鎖：GIVEQCCTSICSLEQLENYCN<br>（配列番号１２）<br>B鎖：<br>FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT<br>（配列番号１１） |
| 21 | 12/11 | インスリン | A鎖：GIVEQCCTSICSLEQLENYCN<br>（配列番号１２）<br>B鎖：<br>FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT<br>（配列番号１１）<br><br>- K29 : Lys-B1 (K#) |
| 22 | 12/11 | インスリン | A鎖：GIVEQCCTSICSLEQLENYCN<br>（配列番号１２）<br>B鎖：<br>FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT<br>（配列番号１１）<br><br>- F1 : Phe-EG2-Glu-C18 (F")<br>- K29 : Lys-B1 (K#) |
| 23 | 13 | PTH | SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQ<br>DVHNF |
| 24 | 13 | PTH | SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQ<br>DVHNF<br><br>- K13 : Lys-B1 (K#)<br>- K26 : Lys-B1 (K#)<br>- K27 : Lys-B1 (K#) |
| 25 | 14 | アミリン | KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPILPPT<br>NVGSNTY |
| 26 | 14 | アミリン | KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPILPPT<br>NVGSNTY<br><br>- K1 : Lys-B1 (K#) |

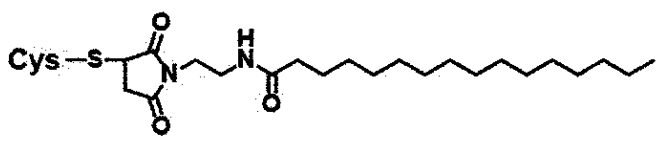
【表１－４】

| | | | |
|---|---|---|---|
| 27 | 14 | アミリン | KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPILPPT NVGSNTY<br><br>- K1 : αLys -EG2-Glu-C18 (¨K)<br>- K1 : Lys-B1 (K#) |
| 28 | 15 | アミリン | KCNTATCATQRLADFLRHSSPNFGAIPSST NVGSRTY |
| 29 | 15 | アミリン | KCNTATCATQRLADFLRHSSPNFGAIPSST NVGSRTY<br><br>- K1 : Lys-B1 (K#) |
| 30 | 15 | アミリン | KCNTATCATQRLADFLRHSSPNFGAIPSST NVGSRTY<br><br>- K1 : αLys-EG2-Glu-C18 (¨K)<br>- K1 : Lys-B1 (K#) |
| 31 | 16 | アミリン | KCNTATCATQRLADFLRHSSNNFGAIPSST NVGSRTY |
| 32 | 16 | アミリン | KCNTATCATQRLADFLRHSSNNFGAIPSST NVGSRTY<br><br>- K1 : Lys-B1 (K#) |
| 33 | 16 | アミリン | KCNTATCATQRLADFLRHSSNNFGAIPSST NVGSRTY<br><br>- K1 : αLys-EG2-Glu-C18 (¨K)<br>- K1 : Lys-B1 (K#) |
| 34 | 17 | アミリン | RCNTATCATQRLADFLRHSSNNFGAIPSST NVGSKTY |
| 35 | 17 | アミリン | RCNTATCATQRLADFLRHSSNNFGAIPSST NVGSKTY<br><br>- K35 : Lys-B1 (K#) |
| 36 | 17 | アミリン | RCNTATCATQRLADFLRHSSNNFGAIPSST NVGSKTY<br><br>- R1 : αArg-EG2-Glu-C18 (¨R)<br>- K35 : Lys-B1 (K#) |

＊構造式

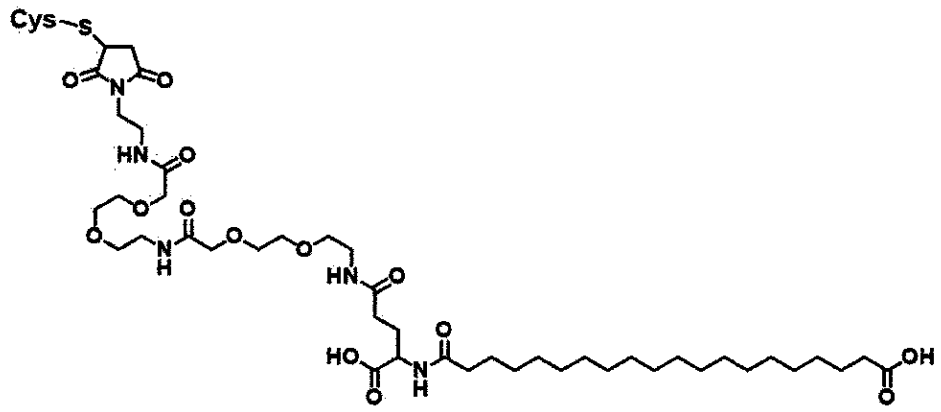
【０１２３】
【化３】

C*（Ｃｙｓ－Ｃ１６）



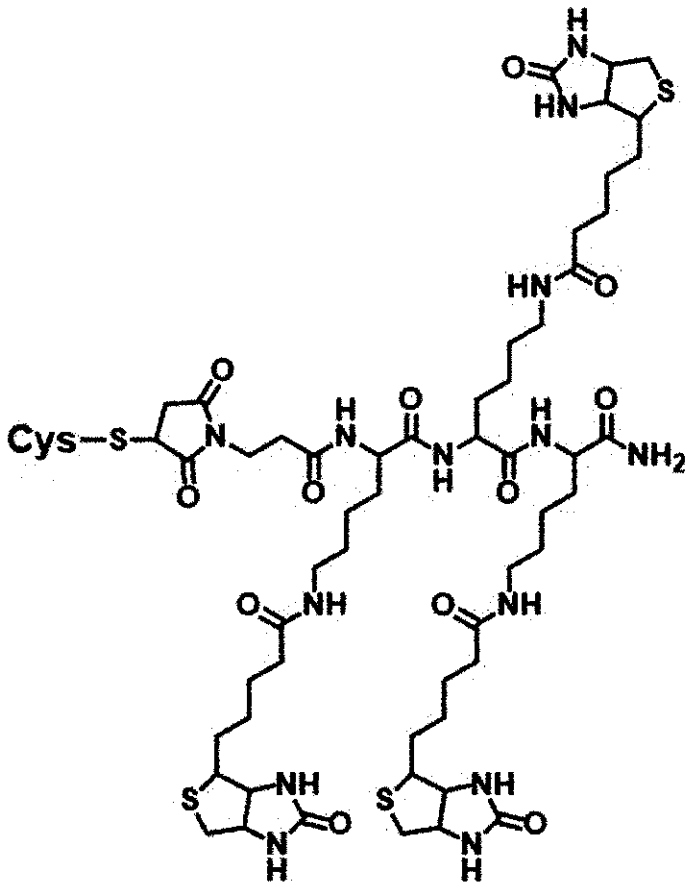
【化４】

C** （Ｃｙｓ－ＥＧ２－Ｇｌｕ－Ｃ１８）



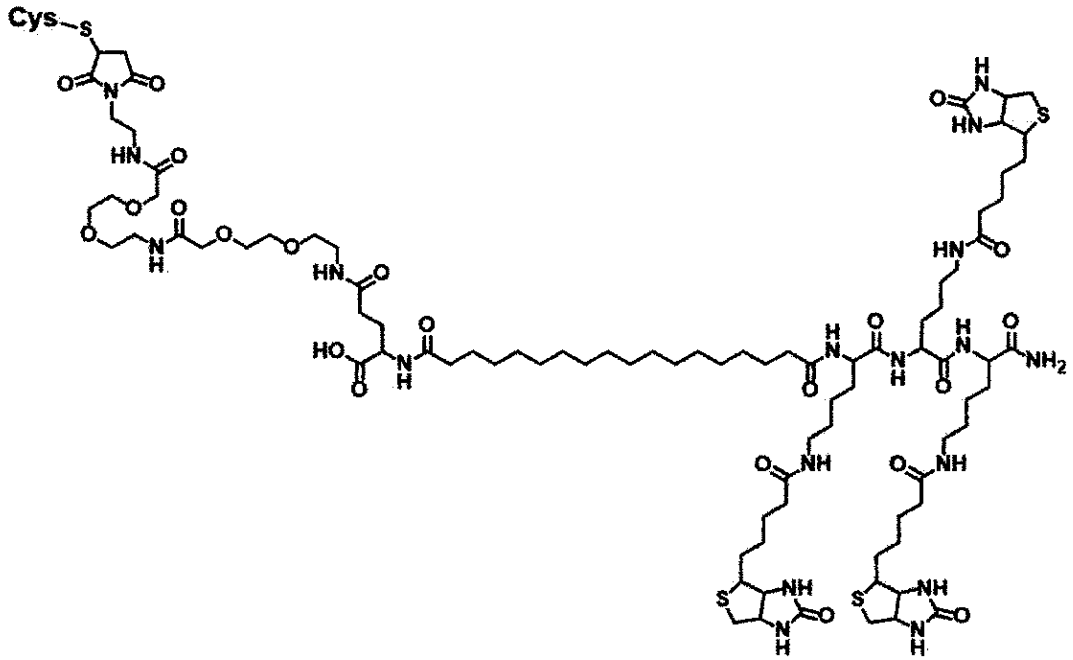
【化５】

C# （Ｃｙｓ－Ｂ３）



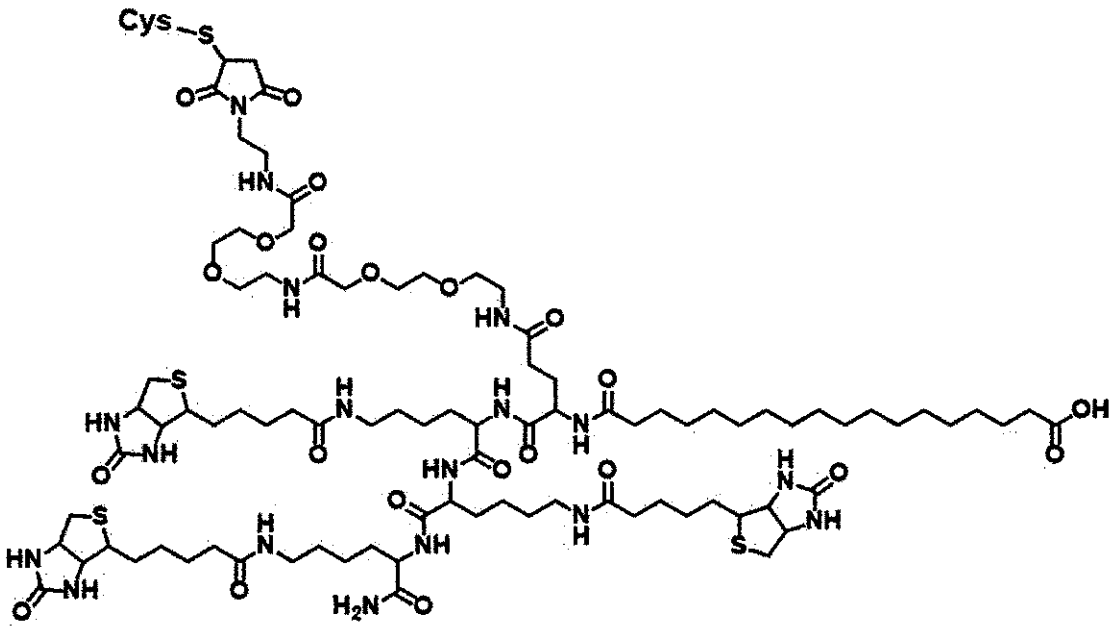
【化６】

$C^{\#\#}$（Ｃｙｓ－ＥＧ２－Ｇｌｕ－Ｃ１８－Ｂ３）



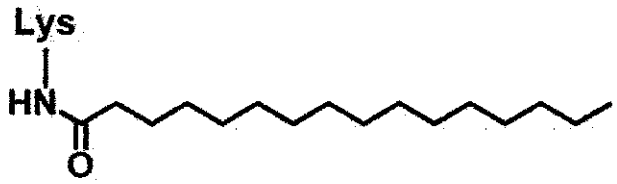
【化７】

$C^{\#\#\#}$（Ｃｙｓ－ＥＧ２－Ｇｌｕ－Ｂ３－Ｃ１８）



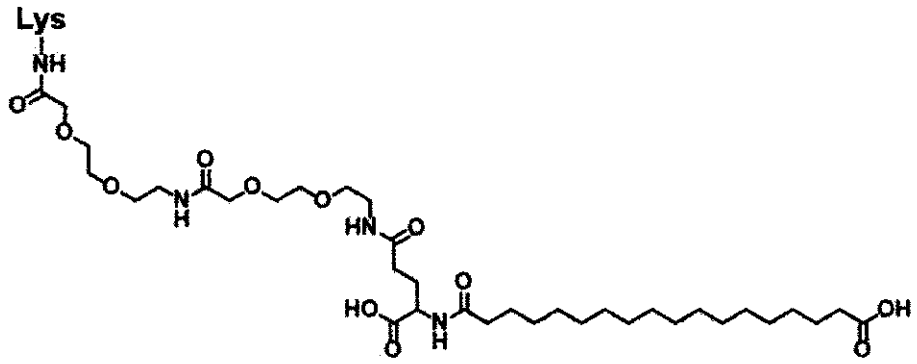
【化８】

K* （Ｌｙｓ－Ｃ１６）



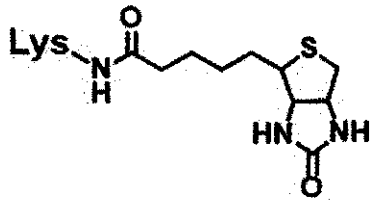

【化９】

K** （Ｌｙｓ－ＥＧ２－Ｇｌｕ－Ｃ１８）



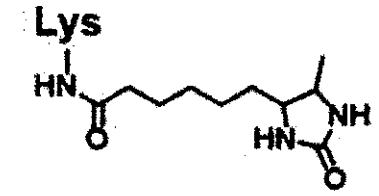

【化１０】

K# （Ｌｙｓ－Ｂ１）



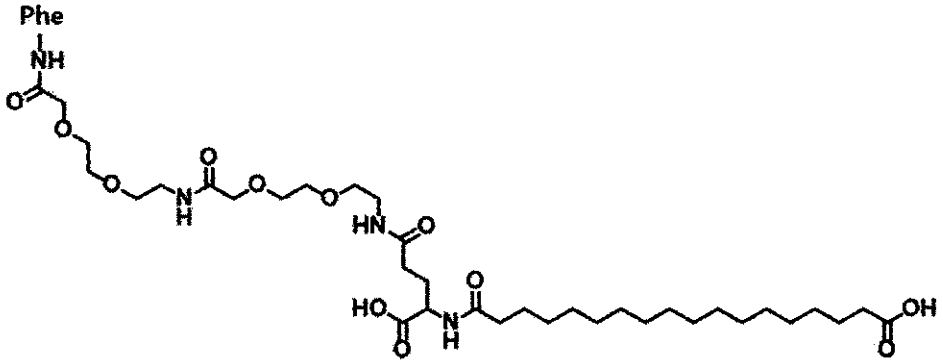
【化１１】

K##（Ｌｙｓ－デスチオビオチン)



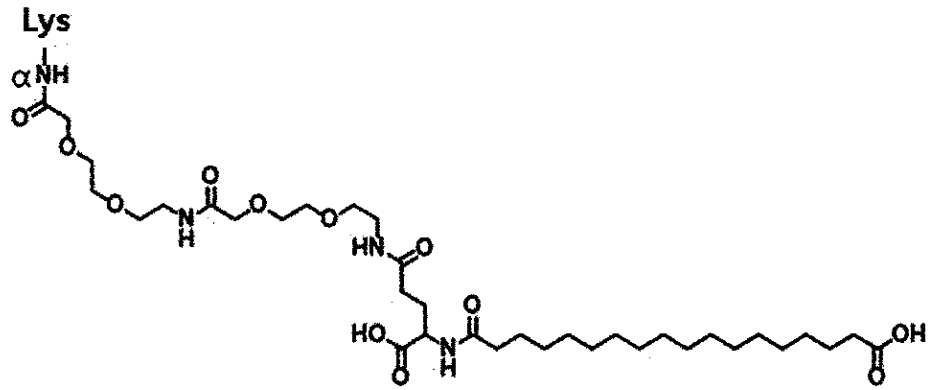

【化１２】

F**（Ｐｈｅ－ＥＧ２－Ｇｌｕ－Ｃ１８）



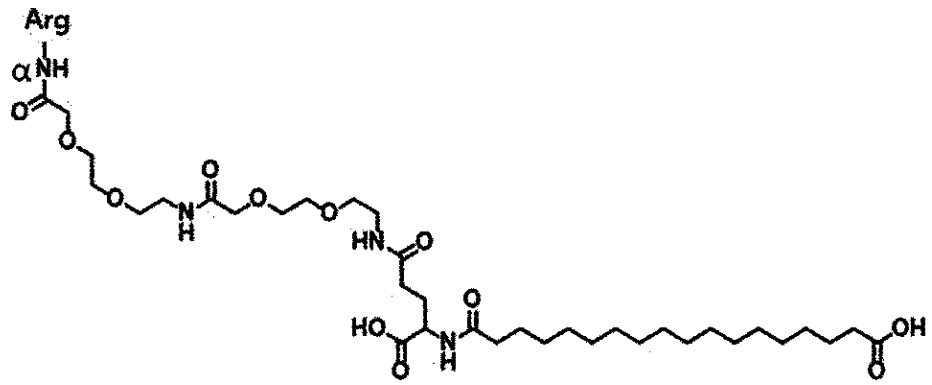

【化１３】

**K（ＥＧ－Ｇｌｕ－Ｃ１８－αＬｙｓ）



【化１４】

**Ｒ（ＥＧ－Ｇｌｕ－Ｃ１８－αＡｒｇ）




【０１２４】

賦形剤

賦形剤として、以下の表２に示す物質を使用した。各賦形剤は、表２に示される通りである。

【表２】

［表２］

| カテゴリー | 賦形剤 |
|---|---|
| 賦形剤 A:<br>胆汁酸誘導体 | ケノデオキシコール酸またはその塩(CDC) |
| | デオキシコール酸またはその塩(DC) |
| | コール酸またはその塩 (CA) |
| | ウルソデオキシコール酸またはその塩(UDC) |
| | グリコール酸またはその塩 (GC) |
| | タウロコール酸またはその塩(TC) |
| 賦形剤 B: | 没食子酸 (GA) |
| | 没食子酸プロピル(PG) |
| | エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) |
| | メシル酸カモスタット(CM) |
| | クエン酸 |
| | 大豆クニッツトリプシン阻害剤 (SBTI) |
| | 2-(3,4,5-トリヒドロキシベンゾイル)<br>オキシエチル 3,4,5-トリヒドロベンゾエート |

【０１２５】

＜実施形態２：胆汁酸誘導体及び没食子酸プロピルのタイトジャンクション開口性の確認＞

＜実験例１＞Ｃａｃｏ－２細胞における胆汁酸誘導体の細胞毒性

賦形剤の細胞毒性を、以下の方法を使用して、Ｃａｃｏ－２細胞を使用して評価した。まず、細胞内蓄積の量を確認するために、９６－ウェルプレートにウェル１つ当たり１×１０$^5$でＣａｃｏ－２細胞を分布し、$CO_2$インキュベーター内で３７℃の温度で培養した。各ウェルから培養液を除去し、新たな培地との交換を行う。その後、調製した賦形剤２．５μＬを添加し、これを$CO_2$インキュベーター内で３７℃で培養した。２時間後、各ウェルを１００μＬのルシフェラーゼ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ、＃Ｇ７５７１）で処理し、室温でインキュベートした。１０分後、各ウェルの発光値を測定した。細胞生存率（％）を以下のように計算し、解析結果を図１に示す。図１に示されるように、ＤＣ及びＣＤＣの細胞毒性は類似しており、ＵＤＣが最も少ない毒性を有することが確認された。

細胞生存率（％）＝（発光値／対照発光値）×１００

【０１２６】

＜実験例２＞Ｃａｃｏ－２細胞における胆汁酸誘導体及び没食子酸プロピルのタイトジャンクション開口性の確認。

Ｃａｃｏ－２細胞の単層膜を使用して、ＴＥＥＲ値の変化によって賦形剤のタイトジャンクション開口性及び非タイトジャンクション開口性を評価した。まず、Ｃａｃｏ－２細

胞単層を形成するために、１２－トランスウェルプレートにウェル１つ当たり１．５×１０$^{5}$の細胞を分注し、３７℃の$CO_2$条件下で３～４週間培養した。第１週目は培地を２日に１回交換し、その後は培地を３日に１回交換した。実験では、播種後３～４週間の試料を使用した。賦形剤によるＣａｃｏ－２細胞単層への損傷の程度を評価するために、半透膜上の単層として培養された細胞の度合いを頂端側と側底側との間の電気抵抗の差によって測定した。まず、各試験で使用するトランスウェルを、洗浄緩衝液（ＨＢＳＳ）を使用して洗浄し、培地に置き換え、３７℃の$CO_2$インキュベーターで１５分間平衡化する。調製された賦形剤５００μＬを頂端側に添加し、賦形剤を含まない１．５ｍＬの培地で側底側を処理した後、処理時から各時点（０、５、１５、３０、４５、６０、９０、１２０分）でＭｉｌｌｉｃｅｌｌ　ＥＲＳ－２　Ｖｏｌｔｏｈｍｍｅｔｅｒを使用してＴＥＥＲ値の変化を測定した。ＴＥＥＲ変化（％）を以下のように計算し、解析結果を図２に示す。

ＴＥＥＲ変化（％）＝（ＴＥＥＲ値／対照ＴＥＥＲ値）×１００

【０１２７】

図２に示すように、ＴＥＥＲ値の変化によると、タイトジャンクション開口性を有する賦形剤はＣＤＣ及びＤＣであり、非タイトジャンクション開口性を有する賦形剤はＵＤＣ及びＰＧであった。タイトジャンクション開口性を有する賦形剤であっても、処理後６０～１２０分以内に正常レベルに戻る可逆的なタイトジャンクション開口性を有することが確認された。

【０１２８】

＜実施形態３＞胆汁酸誘導体のＣａｃｏ－２細胞膜透過経路の測定

Ｃａｃｏ－２細胞単層を使用して、賦形剤による各透過経路のマーカーの透過性の変化を、以下の方法を使用して評価した。まず、Ｃａｃｏ－２細胞単層を形成するために、１２－トランスウェルプレートにウェル１つ当たり１．５×１０$^{5}$の細胞を分注し、３７℃の$CO_2$条件下で３～４週間培養した。第１週目は培地を２日に１回交換し、その後は培地を３日に１回交換した。実験では、播種後３～４週間の試料を使用した。細胞単層の形成を検証するために、ＴＥＥＲ値及びルシファーイエロー値を測定し、３００Ω・ｃｍ$^{2}$以上のＴＥＥＲ値、及び３％以内の測定されたルシファーイエローの透過率を有する細胞単層膜のみを試験で使用した。各試験に使用するトランスウェルを輸送培地（ＨＢＳＳ）を使用して洗浄し、３７℃の$CO_2$インキュベーターで１時間インキュベートした後、５００μＬの胆汁酸誘導体及び透過性マーカーを頂端側に添加し、１．５ｍＬの薬物を含まない輸送培地を側底側に処理し、その後３７℃の$CO_2$インキュベーターで２時間インキュベーションを行った。このとき、フルオレセインイソチオシアネート－デキストラン（ＦＤ４）を傍細胞マーカーとして使用し、メトプロロールを経細胞マーカーとして使用して、胆汁酸誘導体処理による透過係数の変化を確認した。２時間後、側底側から１ｍＬごとにサンプリングし、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）及び液体クロマトグラフィー－質量分析法（ＨＰＬＣ）を使用して薬物の透過係数（Ｐａｐｐ値）を測定した。透過係数（Ｐａｐｐ）値を以下のように計算し、解析結果を図３に示す。

$-Papp\ (10^{-7}\ cm/s) = (dC_r/dt) \times V_r/(A \times C_0)$

（＊$dC_r$－透過した試料の濃度、$d_t$－薬物処理時間、$V_r$－側底量、Ａ－トランスウェル面積、$C_0$－初期適用薬物濃度）

【０１２９】

図３に示すように、Ｃａｃｏ－２試験システムにおいて、ＣＤＣは傍細胞輸送及び経細胞輸送の両方を促進する。ＵＤＣの場合、２つの輸送メカニズムに増強効果がないことがわかった。

【０１３０】

＜実施形態４＞大きな生理活性物質（化合物１及び１４）及び１種類の胆汁酸を含有する製剤の調製、ならびに製剤中の大きな生理活性物質のＣａｃｏ－２細胞膜透過性の測定

まず、Ｃａｃｏ－２細胞単層を形成するために、１２－トランスウェルプレートにウェル１つ当たり１．５×１０$^{5}$の細胞を分注し、３７℃の$CO_2$条件下で３～４週間培養し

た。第１週目は培地を２日に１回交換し、その後は培地を３日に１回交換した。実験では、播種後３～４週間の試料を使用した。細胞単層の形成を検証するために、ＴＥＥＲ値及びルシファーイエロー値を測定し、３００Ω・ｃｍ$^{2}$以上のＴＥＥＲ値、及び３％以内の測定されたルシファーイエローの透過率を有する細胞単層膜のみを試験で使用した。輸送培地（ＨＢＳＳ）を使用する各試験で使用するトランスウェルを洗浄した後、３７℃のＣＯ$_{2}$インキュベーターで１時間インキュベーションを行い、次いで、大きな生理活性物質（５０μＭ）及び胆汁酸誘導体（１００μＭ）の５００μＬごとを頂端側に添加し、１．５ｍＬの薬物を含まない輸送培地を側底側に処理した。その後、３７℃のＣＯ$_{2}$インキュベーター中で２時間インキュベーションを行った。２時間後、側底側から１ｍＬごとにサンプリングし、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して薬物の透過係数（Ｐａｐｐ値）を測定した。透過係数（Ｐａｐｐ）値を以下のように計算し、解析結果を図４に示す。

－Ｐａｐｐ（１０$^{－7}$ｃｍ／ｓ）＝（ｄＣ$_{ｒ}$／ｄ$_{ｔ}$）ｘＶ$_{ｒ}$／（ＡｘＣ$_{0}$）

（＊ｄＣ$_{ｒ}$－透過した試料の濃度、ｄ$_{ｔ}$－薬物処理時間、Ｖ$_{ｒ}$－側底量、Ａ－トランスウェル面積、Ｃ$_{0}$－初期適用薬物濃度）

【０１３１】

図４に示すように、この実験例を通して、Ｃａｃｏ－２試験では、ＵＤＣの場合、大きな生理活性物質の透過性を改善する効果は認められず、ＣＤＣは大きな生理活性物質の透過性を改善する効果を有したことが確認された。

【０１３２】

＜実施形態５＞大きな生理活性物質（化合物６）、１つの胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含有する製剤の調製ならびに腸管吸収率の測定

表２に示される賦形剤組成を用いて、対応するビヒクル（生理食塩水または生理食塩水中に０．５％のＣＭＣ）中に溶解させることによってビオチニルエキセナチド誘導体（化合物６）を製剤化し、腸管吸収による薬学的挙動を、スプラーグドーリーラットへの十二指腸内投与を通して比較した。結果は、以下の表３に示す通りである。

【表３－１】

［表３］

| 試験物質 (mg/kg) | | 賦形剤 (mg/kg) | | | | | 重量比（大きな生理活性物質:賦形剤） | BA (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験物質 | 投与用量 | 単糖類 | | PG | 賦形剤用量 | 賦形剤重量比（単糖類：ＰＧ） | | |
| | | 種類 | 投与量 | | | | | |
| 化合物6 | 0.55 | CDC | 17 | 0 | 17 | - | 1:30.9 | 1.0 |
| | 0.55 | CDC | 34 | 0 | 34 | - | 1:61.8 | 1.7 |
| | 0.55 | CDC | 68 | 0 | 68 | - | 1:123.6 | 0.4 |
| | 0.55 | CDC | 17 | 8.5 | 25.5 | 2:1 | 1:46.4 | 3.4 |
| | 0.55 | CDC | 34 | 17 | 51 | 2:1 | 1:92.7 | 7.1 |
| | 0.55 | CDC | 68 | 34 | 102 | 2:1 | 1:185.5 | 7.8 |
| | 0.55 | DC | 16 | 0 | 16 | - | 1:29.1 | 0.1 |
| | 0.55 | DC | 32 | 0 | 32 | - | 1:58.2 | 0.2 |
| | 0.55 | DC | 65 | 0 | 65 | - | 1:118.2 | 0.3 |
| | 0.55 | DC | 16 | 8.5 | 24.5 | 1.9:1 | 1:44.5 | 7.8 |
| | 0.55 | DC | 32 | 17 | 49 | 1.9:1 | 1:89.1 | 13.1 |
| | 0.55 | DC | 65 | 34 | 99 | 1.9:1 | 1:180 | 16.3 |
| | 0.55 | CA | 35 | 0 | 35 | - | 1:63.6 | 0.1 |
| | 0.55 | CA | 71 | 0 | 71 | - | 1:129.1 | 0.5 |
| | 0.55 | CA | 18 | 8.5 | 26.5 | 2.1:1 | 1:48.2 | 1.0 |
| | 0.55 | CA | 35 | 17 | 52 | 2.1:1 | 1:94.5 | 3.1 |
| | 0.55 | CA | 71 | 34 | 105 | 2.1:1 | 1:190.9 | 12.4 |
| | 0.55 | UDC | 17 | 0 | 17 | - | 1:30.9 | 0.1 |
| | 0.55 | UDC | 34 | 0 | 34 | - | 1:61.8 | 0.2 |
| | 0.55 | UDC | 68 | 0 | 68 | - | 1:123.6 | 0.7 |
| | 0.55 | UDC | 17 | 8.5 | 25.5 | 2:1 | 1:46.4 | 0.3 |
| | 0.55 | UDC | 34 | 17 | 51 | 2:1 | 1:92.7 | 3.9 |

【表３－２】

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0.55 | UDC | 68 | 34 | 102 | 2:1 | 1:185.5 | 6.9 |
| | 0.55 | GC | 21 | 0 | 21 | - | 1:38.2 | 0.1 |
| | 0.55 | GC | 42 | 0 | 42 | - | 1:76.4 | 0.1 |
| | 0.55 | GC | 83 | 0 | 83 | - | 1:150.9 | 0.2 |
| | 0.55 | GC | 21 | 8.5 | 29.5 | 2.5:1 | 1:53.6 | 0.1 |
| | 0.55 | GC | 42 | 17 | 59 | 2.5:1 | 1:107.3 | 0.3 |
| | 0.55 | GC | 83 | 34 | 117 | 2.4:1 | 1:212.7 | 4.4 |
| | 0.55 | TC | 22 | 0 | 22 | - | 1:40 | 0.4 |
| | 0.55 | TC | 44 | 0 | 44 | - | 1:80 | 0.1 |
| | 0.55 | TC | 88 | 0 | 88 | - | 1:160 | 0.8 |
| | 0.55 | TC | 44 | 17 | 61 | 2.6:1 | 1:110.9 | 1.5 |
| | 0.55 | TC | 88 | 34 | 122 | 2.6:1 | 1:221.8 | 0.9 |

【０１３３】

＜実施形態６＞大きな生理活性物質（化合物６）、１つの胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含有する製剤中の大きな生理活性物質の安定性の評価

腸管吸収を通した高いバイオアベイラビリティを有する３種類の胆汁酸誘導体について、１種類の胆汁酸誘導体及び没食子酸プロピル製剤中の大きな生理活性物質の安定性を評価した。表３に示される賦形剤組成を用いて化合物６を４０℃で２週間保管し、次いで対応する溶媒（１０ｍＭのＰＢＳ（ｐＨ７．４）中に０．０２％のポリソルベート８０）に溶解させた。その後、溶液を濾過し、大きな生理活性物質（化合物６）の純度の変化をＨＰＬＣによって解析し、結果を表４に示す。４０℃で２週間保管した後の試験物質の純度の変化を解析した結果、ＤＣ及び没食子酸プロピル組成物中の大きな生理活性物質（化合物６）の安定性が最も低かったことが確認された。

【表４】

[表4]

| 試験物質 (mg) | 賦形剤 (mg) | | | | 試験物質の純度変化 (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物6 | CDC | DC | UDC | PG | |
| 2.5 | 200 | - | - | 200 | 96.2 |
| 2.5 | - | 200 | - | 200 | 91.7 |
| 2.5 | - | - | 200 | 200 | 97.3 |

【０１３４】

＜実施形態７＞大きな生理活性物質、１つの胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含有する製剤の調製ならびに腸管吸収率の測定

表１の化合物を含有する材料を、表４に示される賦形剤組成を用いて、対応するビヒクル（生理食塩水中に０．０２％のポリソルベート８０）中に溶解させることによって製剤化した。実験ラット（ＳＤラット）の十二指腸への投与後、薬学的挙動を比較した。結果は、表５に示す通りである。

【表５】

[表5]

| 試験物質 (mg/kg) | | 賦形剤 (mg/kg) | | | | 重量比（大きな生理活性物質：賦形剤） | $AUC_{last}$ (時*ng/mL) | BA (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 投与用量 | CDC | PG | 賦形剤用量 | 賦形剤重量比 (CDC:PG) | | | |
| 5 | 1.5 | 68 | 34 | 102 | 2:1 | 1:68 | 5960.6 ± 3304.9 | 10.0 ± 5.6* |
| 7 | 1.7 | 68 | 34 | 102 | 2:1 | 1:60 | 196.0 ± 67 | - |
| 9 | 1.9 | 68 | 34 | 102 | 2:1 | 1:53.7 | 12976.4 ± 10198 | 17.4 |
| 10 | 1.7 | 68 | 34 | 102 | 2:1 | 1:60 | 15506.1 ± 4841 | 5.2 |
| 11 | 1.9 | 68 | 34 | 102 | 2:1 | 1:53.7 | 6383.1 ± 2305 | - |
| 12 | 1.9 | 68 | 34 | 102 | 2:1 | 1:53.7 | 1273.4 ± 533 | - |
| 13 | 1.7 | 68 | 34 | 102 | 2:1 | 1:60 | 5011.7 ± 1483.3 | 2.8 ± 0.5 |
| 14 | 1.7 | 68 | 34 | 102 | 2:1 | 1:60 | 6726.6 ± 1216.3 | - |

(*皮下投与に対する相対バイオアベイラビリティ)

【０１３５】

＜実施形態８＞大きな生理活性物質（化合物１０）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含有する製剤の調製ならびに腸管吸収率の測定

大きな生理活性物質（化合物１０）を、表６に示される賦形剤組成を用いてビヒクル中に溶解させることによって製剤化した。このとき、ビヒクルは、ポリソルベート８０、プ

ロピレングリコール、ＣＭＣ、生理食塩水またはリン酸緩衝液を適切に混合することによって製剤化した。実験ラットの十二指腸に上記製剤を投与した後、薬学的挙動を比較した。結果は、以下の表６に示す通りである。

【表６】

［表６］

| 試験物質 (mg/kg) | | 賦形剤 (mg/kg) | | | | | 重量比（大きな生理活性物質：賦形剤） | BA (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験物質 | 投与用量 | 単糖類 種類 | 単糖類 投与用量 | PG | 賦形剤用量 | 賦形剤重量比（単糖類：ＰＧ） | | |
| 化合物10 | 1.7 | CDC | 34 | - | 34 | - | 1:20 | 0.9 |
| | 1.7 | CDC | 68 | - | 68 | - | 1:40 | 0.4 |
| | 1.7 | UDC | 68 | - | 68 | - | 1:40 | 0.8 |
| | 1.7 | UDC | 102 | - | 102 | - | 1:60 | 1.1 |
| | 1.7 | CDC +UDC | 34+68 | - | 102 | - | 1:60 | 2.3 |
| | 1.7 | CDC +UDC | 34+102 | - | 136 | - | 1:80 | 2.0 |
| | 1.7 | - | - | 68 | 68 | - | 1:40 | 0.6 |
| | 1.7 | CDC | 17 | 68 | 85 | 1:4 | 1:50 | 2.4 |
| | 1.7 | CDC | 34 | 68 | 102 | 1:2 | 1:60 | 4.0 |
| | 1.7 | CDC | 68 | 34 | 102 | 2:1 | 1:60 | 5.2 |
| | 1.7 | UDC | 34 | 68 | 102 | 1:2 | 1:60 | 4.1 |
| | 1.7 | DC | 17 | 34 | 51 | 1:2 | 1:30 | 2.9 |
| | 1.7 | DC | 34 | 68 | 102 | 1:2 | 1:60 | 6.4 |
| | 1.7 | DC | 68 | 34 | 102 | 2:1 | 1:60 | 3.9 |
| | 1.7 | CDC +UDC | 34+68 | 34 | 136 | 3:1 | 1:80 | 5.9 |
| | 1.7 | CDC +UDC | 34+68 | 68 | 170 | 1.5:1 | 1:100 | 7.4 |

【０１３６】

＜実施形態９＞大きな生理活性物質（化合物２４）、１つの胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含有する製剤の調製ならびに腸管吸収率の測定

大きな生理活性物質（化合物２４）を、上記の表６に示される賦形剤組成を用いて、対応するビヒクル（１０ｍＭのＰＢＳ（ｐＨ７．４）中に０．０２％のポリソルベート８０）中に溶解させることによって製剤化した。実験ラットの十二指腸に上記製剤を投与した

後、Ｃｍａｘを比較した。対応する結果を、同じ製剤中のビオチン部分を含まない大きな生理活性物質である化合物２３を投与することによって得られた結果と比較し、以下の表７に示す。

【表７】

［表７］

| 試験物質 (mg/kg) | | 賦形剤 (mg/kg) | | | | 重量比（大きな生理活性物質：賦形剤） | $C_{max}$ (ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験物質 | 投与用量 | CDC | PG | 賦形剤用量 | 賦形剤重量比 | | |
| 化合物23 | 5.4 | 68 | 34 | 102 | 2:1 | 1:18.9 | 30.0 |
| 化合物24 | 6.2 | 68 | 34 | 102 | 2:1 | 1:16.4 | 198.1 |

【０１３７】

＜実施形態１０＞大きな生理活性物質（化合物１４）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含有する固形製剤の調製ならびに経口吸収率測定

大きな生理活性物質（化合物１４）の固形製剤を、表８に示される賦形剤組成を用いて調製し、ビーグル犬への経口投与後、薬物動態挙動を比較した。

【０１３８】

固形製剤については、大きな生理活性物質、胆汁酸誘導体、没食子酸プロピル及び固形製剤を製造するために使用される一般的な賦形剤（マンニトール、クロスポビドン、ステアレートなど）をその中に混合し、これを、乾式造粒方法を使用して顆粒剤へと製造し、次いで錠剤プレスを使用して錠剤へと製造した。その後、コーティング機を使用して腸溶コーティングを行った。結合剤及び崩壊剤の量を調整することによって、錠剤を即時放出錠剤及び持続放出錠剤へと製造した。即時放出錠剤では、大きな生理活性物質の８０％超が、溶出条件下（ｐＨ６．８、５０ｒｐｍ、３７℃）で６０分以内に溶出し、持続放出錠剤では、大きな生理活性物質の８０％超が、溶出条件下（ｐＨ６．８、５０ｒｐｍ、３７℃）で３６０分以内に溶出した。

【表８－１】

［表８］

| カテゴリー | 試験物質 (mg/tab) | | 賦形剤 (mg/tab) | | | 重量比（大きな生理活性物質：賦形剤） | F (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 試験物質 | 用量 | 単糖類 | | PG | | |
| | | | 種類 | 用量 | | | |
| 持続放出 | 化合物14 | 10 | sCDC | 100 | 200 | 1:30 | 0.54 |
| 高速放出 | | 10 | sCDC | 100 | 200 | 1:30 | 0.9 |
| 持続放出 | | 10 | sCDC | 100 | 200 | 1:50 | 6.2 |
| | | | sUDC | 200 | | | |
| 高速放出 | | 10 | sCDC | 100 | 200 | 1:50 | 6.85 |
| | | | sUDC | 200 | | | |
| 持続放出 | | 10 | CDC | 100 | 200 | 1:30 | 1.69 |
| 高速放出 | | 10 | UDC | 300 | 200 | 1:50 | 1.55 |
| 持続放出 | | 10 | CDC | 100 | 200 | 1:50 | 2.54 |
| | | | UDC | 200 | | | |
| 高速放出 | | 10 | CDC | 100 | 200 | 1:50 | 3.99 |
| | | | UDC | 200 | | | |
| 高速放出 | | 10 | CDC | 33 | 200 | 1:29.9 | 1.13 |
| | | | UDC | 66 | | | |
| 高速放出 | | 10 | CDC | 66 | 200 | 1:39.9 | 6.76 |
| | | | UDC | 133 | | | |
| 高速放出 | | 10 | CDC | 150 | 200 | 1:38 | 5.03 |
| | | | UDC | 30 | | | |
| 高速放出 | | 10 | CDC | 200 | 200 | 1:50 | 11.03 |
| | | | UDC | 100 | | | |
| 高速放出 | | 10 | CDC | 100 | 100 | 1:40 | 5.99 |
| | | | UDC | 200 | | | |

【表８－２】

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 高速放出 | | 10 | CDC | 100 | 50 | 1:35 | 0.23 |
| | | | UDC | 200 | | | |
| 高速放出 | | 10 | CDC | 100 | 2 | 1:30.2 | 0.56 |
| | | | UDC | 200 | | | |
| 高速放出 | | 10 | CDC | 0 | 200 | 1:50 | 1.55 |
| | | | UDC | 300 | | | |

（ＰＧ：没食子酸プロピル、ｓＣＤＣ　：ケノデオキシコール酸ナトリウム、ｓＵＤＣ　：ウルソデオキシコール酸ナトリウム）

【０１３９】

＜実施形態１１＞大きな生理活性物質（化合物１）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルを含有する製剤の血糖調節能力の測定

グルコース耐性を確認するために、大きな生理活性物質及び賦形剤の組み合わせを含有する製剤をマウスに経口投与し、次いで腹腔内グルコース耐性試験（ＩＰＧＴＴ）により血糖調節の有効性を測定した。大きな生理活性物質（化合物１）を、以下の表９に示される賦形剤組成を用いて、ビヒクル（１０ｍＭのＰＢＳ（ｐＨ７．４）中に０．０２％のポリソルベート８０）中に溶解させることによって製剤化した。

【表９】

［表９］

| | ビヒクル | 賦形剤組成 |
|---|---|---|
| 対照群 | 化合物１、２５ｎｍｏｌ／ｋｇ | - |
| 試験群 | 化合物１、２５ｎｍｏｌ／ｋｇ | １７ｍｇ／ｋｇのＣＤＣ、及び３４ｍｇ／ｋｇのＰＧ |
| 試験群 | 化合物１、２５ｎｍｏｌ／ｋｇ | １７ｍｇ／ｋｇのＣＤＣ、３４ｍｇ／ｋｇのＴＣ、及び３４ｍｇ／ｋｇのＰＧ |
| 試験群 | 化合物１、２５ｎｍｏｌ／ｋｇ | １７ｍｇ／ｋｇのＣＤＣ、３４ｍｇ／ｋｇのＧＣ、及び３４ｍｇ／ｋｇのＰＧ |
| 試験群 | 化合物１、２５ｎｍｏｌ／ｋｇ | １７ｍｇ／ｋｇのＣＤＣ、３４ｍｇ／ｋｇのＤＣ、及び３４ｍｇ／ｋｇのＰＧ |
| 試験群 | 化合物１、２５ｎｍｏｌ／ｋｇ | １７ｍｇ／ｋｇのＣＤＣ、３４ｍｇ／ｋｇのＵＤＣ、及び３４ｍｇ／ｋｇのＰＧ |

【０１４０】
動物モデルにおける腹部グルコース耐性を測定するために、９週齢の雄マウス（Ｃ５７ＢＬ／６）に１００μｌの試料（化合物１に基づいて２５ｎｍｏｌ／ｋｇ）を－２０分で経口投与し、次いで２００μｌのグルコース（２ｇ／ｋｇ）を腹腔内注射し、尾静脈から採取された血液中の血糖の変化を－２０、０、２０、４０、６０、９０、及び１２０分で観察した。測定結果を図５に示す。
【０１４１】
図５に示されるように、１種類ではなく２種類の胆汁酸を吸収促進剤として使用した場合、経口吸収に応じてグルコースを調節する能力が増大したことが確認された。２種類の胆汁酸の中で、ＣＤＣ＋ＤＣ＋没食子酸プロピル、及びＣＤＣ＋ＵＤＣ＋没食子酸プロピル製剤が最良の血糖調節効果を有したことが確認された。
【０１４２】
さらに、最良のグルコース調節能力を有したＣＤＣ＋ＤＣ＋ＰＧ製剤及びＣＤＣ＋ＵＤＣ＋ＰＧ製剤を調製し、室温で１日間放置し、次いでマウスに経口投与し、腹腔内グルコース耐性試験により血糖調節の有効性を測定した。これにより、製剤中の大きな生理活性物質の安定性の効果は、大きな生理活性物質の有効性に適用可能であることが確認された。図６に示すように、結果は、１日後、ＣＤＣ＋ＵＤＣ＋ＰＧ製剤の有効性は維持されたが、ＣＤＣ＋ＤＣ＋ＰＧ製剤の有効性は８２％に低下したことを確認した。
【０１４３】
＜実施形態１２＞大きな生理活性物質（化合物１４）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピル製剤の経口投与による体重減少及び食欲抑制効果の確認
大きな生理活性物質（化合物１４）及び賦形剤を含有する製剤のマウスへの経口投与後、マウス体重の変化を確認した。具体的には、化合物１４の投与用量は１０００ｎｍｏｌ／ｋｇであり、投与された製剤中の賦形剤濃度は、ＣＤＣ６．８ｍｇ／ｍＬ、ＵＤＣ１３．６ｍｇ／ｍＬ、及びＰＧ１３．６ｍｇ／ｍＬであった。１０ｍＭのＰＢＳ（ｐＨ７．４）中に０．０２％のポリソルベート８０のビヒクルを使用した。
【０１４４】
６週齢の雄マウス（Ｃ５７ＢＬ／６）に高脂肪食を１６週間与えることによって肥満マウスを誘発し、次いで２種類の胆汁酸誘導体及び没食子酸プロピルを含有する製剤を使用して、ビオチン部分及び脂肪酸部分を組み合わせた物質（化合物１４）を４週間毎日経口投与した。体重変化を確認した結果、飼料摂取量の減少及び体重減少が確認された。測定結果は、図７及び図８に示す通りである。
【０１４５】
＜実施形態１３＞大きな生理活性物質（化合物１５）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルまたは酵素阻害剤を含有する製剤の調製、ならびにラットにおける腸管吸収率の測定
大きな生理活性物質（化合物１５）を、表９に示される賦形剤組成を用いて、対応するビヒクル（１０ｍＭのＰＢＳ（ｐＨ７．４）中に０．０２％のポリソルベート８０）中に溶解させることによって製剤化した。体重約２００ｇの実験ラット（ＳＤラット）に、それぞれ１００及び５００μｇ／ｋｇの量で試料を十二指腸に投与した後、血清を採取し、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して経時的な血中薬物濃度の変化を測定した。頸静脈から血液試料を採取した。結果を平均値として計算し、結果を表１０に示す。

【表１０】

［表１０］

| 生理活性物質 | 賦形剤 (mg/kg) | | | | | | | バイオアベイラビリティ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 単糖類 | | PG | EDTA | メシル酸カモスタット | クエン酸 | SBTI | BA (%) |
| | CDC | UDC | | | | | | |
| 化合物15 | 68 | - | 34 | | | | | 1.07±0.68 |
| | - | 68 | 34 | | | | | 0.96±0.40 |
| | 68 | 68 | 34 | | | | | 1.39±0.27 |
| | 68 | 68 | 68 | - | - | - | - | 1.67±0.29 |
| | 68 | 68 | 68 | 66 | - | - | - | 6.06±2.40 |
| | 68 | 68 | 68 | - | 12 | - | - | 9.30±3.62 |
| | 68 | 68 | 68 | - | - | 220 | - | 0.27±0.16 |
| | 68 | 68 | 68 | - | - | - | 12 | 4.36±1.15 |
| | 68 | 68 | - | - | 12 | - | - | 2.16±1.77 |
| | 68 | 68 | - | - | - | - | 12 | 1.12±0.42 |
| | 68 | 68 | 68 | - | 12 | - | - | 0.25±0.08 |

【０１４６】

＜実施形態１４＞大きな生理活性物質（化合物１５）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピルまたは酵素阻害剤を含有する製剤の経口吸収による血糖調節能力の測定

大きな生理活性物質（化合物１５）を、表１０に示される賦形剤組成を用いて、対応するビヒクル（１０ｍＭのＰＢＳ（ｐＨ７．４）中に０．０２％のポリソルベート８０）中に溶解させることによって製剤化した。グルコース耐性を確認するために、大きな生理活性物質と賦形剤の組み合わせを含有する製剤をマウスに経口投与し、次いで腹腔内グルコース耐性試験（ＩＰＧＴＴ）により血糖調節の有効性を測定した。まず、動物モデルにおける腹部グルコース耐性を測定するために、９週齢の雄マウス（Ｃ５７ＢＬ／６）に１００μｌの試料（化合物１に基づいて２５ｎｍｏｌ／ｋｇ）を－３０分で経口投与し、次いで２００μｌのグルコース（２ｇ／ｋｇ）を腹腔内注射し、尾静脈から採取した血液中の血糖値の変化を－２０、０、２０、４０、６０、９０、及び１２０分で観察した。測定結果は、表１１に示す通りである。

【表１１】

［表１１］

| | 投与経路 | 用量 (mg/kg) | 賦形剤 (mg/kg) | | | | | $AUC_{0-120min}$ (分*mg/dL) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 単糖類 | | PG | メシル酸カモスタット | SBTI | |
| | | | CDC | UDC | | | | |
| 対照群 | 経口 | - | - | - | - | - | - | 33,935.0±2,699.1 |
| 化合物15 | 皮下 | 0.13 | - | - | - | - | - | 10,669.0±2,213.0 |
| | 経口 | 0.44 | 68 | 68 | 68 | 12 | - | 18,727.0±4,528.7 |
| | 経口 | 1.32 | 68 | 68 | 68 | 12 | - | 14,034.0±908.3 |
| | 経口 | 0.44 | 68 | 68 | 68 | - | 12 | 18,893.0±3,413.2 |
| | 経口 | 1.32 | 68 | 68 | 68 | - | 12 | 15,263.0±3,010.1 |

【０１４７】

＜実施形態１５＞大きな生理活性物質（化合物１５）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピル製剤の経口投与による体重減少及び食欲抑制効果の確認

大きな生理活性物質（化合物１５）及び賦形剤を含有する製剤のマウスへの経口投与後、マウス体重の変化を確認した。具体的には、化合物１５の投与用量は１０００ｎｍｏｌ／ｋｇであり、使用された製剤中の賦形剤濃度は、ＣＤＣ６．８ｍｇ／ｍＬ、ＵＤＣ１３．６ｍｇ／ｍＬ、及びＰＧ１３．６ｍｇ／ｍＬであった。１０ｍＭのＰＢＳ（ｐＨ７．４）中に０．０２％のポリソルベート８０のビヒクルを使用した。６週齢の雄マウス（Ｃ５７ＢＬ／６）に高脂肪食を１６週間与えることによって肥満マウスを誘発し、次いで脂肪酸部分と組み合わせたＧＬＰ－１受容体アゴニスト（化合物１５）を、胆汁酸吸収促進剤製剤を使用して３週間毎日経口投与し、体重変化を確認した。結果として、飼料摂取量の減少及び体重減少が確認された。測定結果は、図９及び図１０に示す通りである。

【０１４８】

＜実施形態１６＞大きな生理活性物質（化合物１７）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピル製剤の経口投与による体重減少及び食欲抑制効果の確認

大きな生理活性物質（化合物１７）及び賦形剤を含有する製剤をマウスに経口投与した後、マウス体重の変化及び抗糖尿病効果を確認した。具体的には、化合物１７の投与用量は３００～１０００ｎｍｏｌ／ｋｇであり、使用された製剤中の賦形剤濃度は、ＣＤＣ６

．８ｍｇ／ｍＬ、ＵＤＣ１３．６ｍｇ／ｍＬ、及びＰＧ１３．６ｍｇ／ｍＬであった。１０ｍＭのＰＢＳ（ｐＨ７．４）中に０．０２％のポリソルベート８０のビヒクルを使用した。６週齢の雄マウス（Ｃ５７ＢＬ／６）に高脂肪食を１６週間与えることによって肥満マウスを誘発し、次いでビオチン部分と脂肪酸部分を組み合わせたＧＬＰ－１／グルカゴン受容体デュアルアゴニスト（化合物１７）を、胆汁酸吸収促進剤製剤を使用して３週間毎日経口投与することによって体重変化を確認した。飼料摂取量の減少、体重減少、及び抗糖尿病効果を確認した。測定結果は、図１１～図１３に示す通りである。

【０１４９】

＜実施形態１７＞大きな生理活性物質（化合物１８）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピル製剤の経口投与による血糖調節能力の測定

グルコース耐性を確認するために、ビオチンと脂肪酸部分を組み合わせた大きな生理活性物質であるＧＬＰ－１／グルカゴン／ＧＩＰ受容体トリプルアゴニスト（化合物１８）と以下の表１２の賦形剤を組み合わせることで作製された製剤のマウスへの経口投与後、腹腔内グルコース耐性試験（ＩＰＧＴＴ）を使用して血糖調節の有効性を測定した。

【表１２】

［表１２］

| | ビヒクル | 賦形剤組成 |
|---|---|---|
| 対照群 | 化合物１８、<br>１００ｎｍｏｌ／ｋｇ | - |
| 試験群 | 化合物１８、<br>１００ｎｍｏｌ／ｋｇ | ５１ｍｇ／ｋｇのＣＤＣ、及び３４ｍｇ／ｋｇのＰＧ |
| 試験群 | 化合物１８、<br>１００ｎｍｏｌ／ｋｇ | １７ｍｇ／ｋｇのＣＤＣ、３４ｍｇ／ｋｇのＴＣ、及び３４ｍｇ／ｋｇのPG |
| 試験群 | 化合物１８、<br>１００ｎｍｏｌ／ｋｇ | １７ｍｇ／ｋｇのＣＤＣ、３４ｍｇ／ｋｇのＧＣ、及び３４ｍｇ／ｋｇのPG |
| 試験群 | 化合物１８、<br>１００ｎｍｏｌ／ｋｇ | １７ｍｇ／ｋｇのＣＤＣ、３４ｍｇ／ｋｇのＤＣ、及び３４ｍｇ／ｋｇのPG |
| 試験群 | 化合物１８、<br>１００ｎｍｏｌ／ｋｇ | １７ｍｇ／ｋｇのＣＤＣ、３４ｍｇ／ｋｇのＵＤＣ、及び３４ｍｇ／ｋｇのＰＧ |

【０１５０】

まず、動物モデルにおける腹部グルコース耐性を測定するために、９週齢の雄マウス（Ｃ５７ＢＬ／６）に１００μｌの試料（化合物１に基づいて２５ｎｍｏｌ／ｋｇ）を－２０分で経口投与し、次いで２００μｌのグルコース（２ｇ／ｋｇ）を腹腔内注射し、尾静脈から採取した血液中の血糖値の変化を－２０、０、２０、４０、６０、９０、及び１２０分で観察した。測定結果は、図１４に示す通りである。吸収促進剤として１種類ではなく２種類の胆汁酸を使用した場合、経口吸収に応じてグルコースを調節する能力が増大し

たことが確認された。

【０１５１】

＜実施形態１８＞大きな生理活性物質（化合物１９）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピル製剤の経口投与による血糖調節能力の測定

グルコース耐性を確認するために、脂肪酸部分を有する大きな生理活性物質であるインスリン（化合物１９）と、以下の表１３の賦形剤とを組み合わせることによって作製した製剤のマウスへの経口投与後、腹腔内グルコース耐性試験（ＩＰＧＴＴ）を使用して血糖調節の有効性を測定した。

【表１３】

［表１３］

| | ビヒクル | 賦形剤組成 |
|---|---|---|
| 対照群 | 化合物１９、５０ｎｍｏｌ／ｋｇ | - |
| 試験群 | 化合物１９、５０ｎｍｏｌ／ｋｇ | ５１ｍｇ／ｋｇのＣＤＣ、及び３４ｍｇ／ｋｇのＰＧ |
| 試験群 | 化合物１９、５０ｎｍｏｌ／ｋｇ | １７ｍｇ／ｋｇのＣＤＣ、３４ｍｇ／ｋｇのＴＣ、及び３４ｍｇ／ｋｇのPG |
| 試験群 | 化合物１９、５０ｎｍｏｌ／ｋｇ | １７ｍｇ／ｋｇのＣＤＣ、３４ｍｇ／ｋｇのＧＣ、及び３４ｍｇ／ｋｇのPG |
| 試験群 | 化合物１９、５０ｎｍｏｌ／ｋｇ | １７ｍｇ／ｋｇのＣＤＣ、３４ｍｇ／ｋｇのＤＣ、及び３４ｍｇ／ｋｇのPG |
| 試験群 | 化合物１９、５０ｎｍｏｌ／ｋｇ | １７ｍｇ／ｋｇのＣＤＣ、３４ｍｇ／ｋｇのＵＤＣ、及び３４ｍｇ／ｋｇのＰＧ |

【０１５２】

まず、動物モデルにおける腹部グルコース耐性を測定するために、９週齢の雄マウス（Ｃ５７ＢＬ／６）に１００μｌの試料（化合物１に基づいて２５ｎｍｏｌ／ｋｇ）を－２０分で経口投与し、次いで２００μｌのグルコース（２ｇ／ｋｇ）を腹腔内注射し、尾静脈から採取された血液中の血糖の変化を－２０、０、２０、４０、６０、９０、及び１２０分で観察した。測定結果を図１５に示す。吸収促進剤として１種類ではなく２種類の胆汁酸を使用した場合、経口吸収に応じてグルコースを調節する能力が増大したことが確認された。２種類の胆汁酸の中で、ＣＤＣ＋ＤＣ、ＣＤＣ＋ＵＤＣ、及び没食子酸プロピル製剤が最良の血糖制御の有効性を有したことが確認された。

【０１５３】

さらに、最良のグルコース調節能力を有したＣＤＣ＋ＤＣ＋ＰＧ製剤及びＣＤＣ＋ＵＤＣ＋ＰＧ製剤を、室温で１日間放置し、次いでマウスに経口投与し、腹腔内グルコース耐性試験により血糖調節の有効性を測定した。これにより、製剤中の大きな生理活性物質の安定性の効果は、大きな生理活性物質の有効性に適用可能であることが確認された。図１６に示されるように、ＣＤＣ＋ＵＤＣ＋ＰＧ製剤の有効性は１日後に維持されたが、ＣＤ

Ｃ＋ＤＣ＋ＰＧ製剤は、試験物質の投与後２０分の対照群と比較して、血糖低減効果が６４％～７６％に低下したことが確認された。

【０１５４】

＜実施形態１９＞大きな生理活性物質（化合物２０、２１、２２）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピル製剤の経口投与による血糖調節能力の測定

グルコース耐性を確認するために、マウスへの経口投与後、インスリン（化合物２１）を大きな生理活性物質としてビオチンと、及びインスリン（化合物２２）をビオチン部分もしくは脂肪酸部分及び賦形剤と組み合わることによって作製した製剤をマウスに投与し、腹腔内ブドウ糖耐性試験（ＩＰＧＴＴ）を使用して血糖調節の有効性を測定した。まず、動物モデルにおける腹部グルコース耐性を測定するために、９週齢の雄マウス（Ｃ５７ＢＬ／６）に１００μｌの試料（化合物１に基づいて２５ｎｍｏｌ／ｋｇ）を－２０分で経口投与し、次いで２００μｌのグルコース（２ｇ／ｋｇ）を腹腔内注射し、尾静脈から採取された血液中の血糖レベルの変化を－２０、０、２０、４０、６０、９０、及び１２０分で観察した。測定結果は、図１７に示す通りである。ビオチンのみをインスリンと組み合わせた場合と比較して、ビオチン部分及び脂肪酸部分とインスリンとを組み合わせた場合、経口吸収に応じたグルコース調節能力が増大したことが確認された。

【０１５５】

＜実施形態２０＞大きな生理活性物質（化合物２５～３７）、１つ以上の胆汁酸誘導体、及び没食子酸プロピル製剤の経口投与による血糖調節能力の測定

大きな生理活性物質及び賦形剤の組み合わせを使用した製剤をマウスに単回経口投与した後、体重変化を２４時間確認した。ビオチンを有するアミリン誘導体（化合物２６、２９、３２、３５）、ならびにビオチン及び脂肪酸部分を有するアミリン誘導体（化合物２７、３０、３３、３６）を、胆汁酸吸収促進剤製剤を使用して単回投与として経口投与して体重変化を判定し、２４時間後の体重減少を確認し、測定結果を表１４に示す。

【表１４】

［表１４］

| 化合物 | 対照群と比較した<br>体重減少（%） |
|---|---|
| 対照群 | - |
| 25 | - 2.6±1.1 |
| 26 | - 4.1±1.3 |
| 27 | - 3.0±4.2 |
| 28 | - 3.1±1.1 |
| 29 | - 4.5±0.9 |
| 30 | - 3.3±1.3 |
| 31 | - 1.1±0.8 |
| 32 | - 2.0±0.9 |
| 33 | - 2.4±0.8 |
| 34 | - 1.2±0.8 |
| 35 | - 2.6±0.6 |
| 36 | - 3.4±1.3 |

【０１５６】

上記実施例１～２０に示すように、大きな生理活性物質を単独で投与する場合と比較して、賦形剤が一緒に使用される場合、大きな生理活性物質の存在に起因する有効性及び薬物動態パラメータに関して全体的な改善があったことが確認された。

【０１５７】

当業者であれば、本明細書に記載の本発明の特定の実施例に対する多くの等価物を、認識するか、または日常的な実験のみを使用して確認することができるであろう。そのような等価物は、以下の特許請求の範囲によって網羅されることが意図される。本発明の上記の説明は、例示の目的のためであり、当業者は、本発明をその技術的思想または本質的な特徴を変更することなく他の特定の形態に容易に変更し得ることを理解するであろう。したがって、上記の実施例は、全ての態様において単なる例示であり、限定的ではないことを理解されたい。例えば、単数形として記述されている各構成要素は、分散して実装されてもよく、また同様に、分散されているとして記述されている構成要素は、組み合わされた形態で実装されてもよい。以下に記載する特許請求の範囲の意味及び範囲、ならびにそれらの同等の概念から派生した全ての変更または修正された形態は、本発明の範囲内にあ

ると解釈されるべきである。

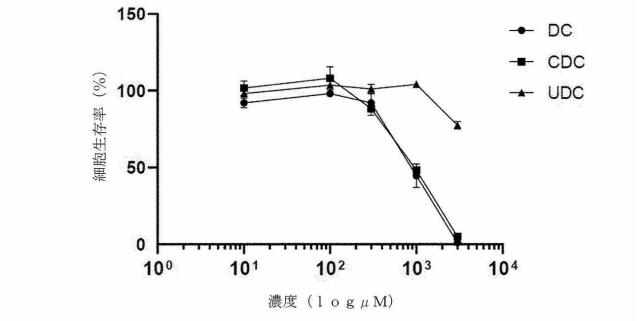
【０１５８】

産業上の利用可能性

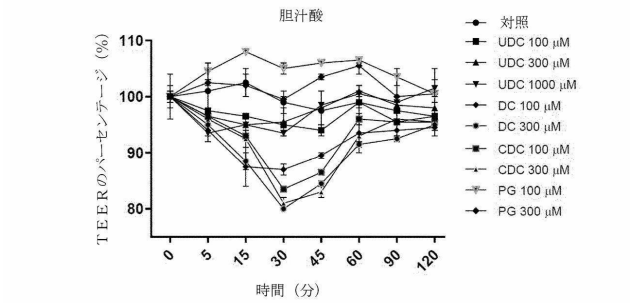
本発明は、体内における大きな生理活性物質の吸収率を増大させることができ、製薬産業で使用することができる。

【図面】

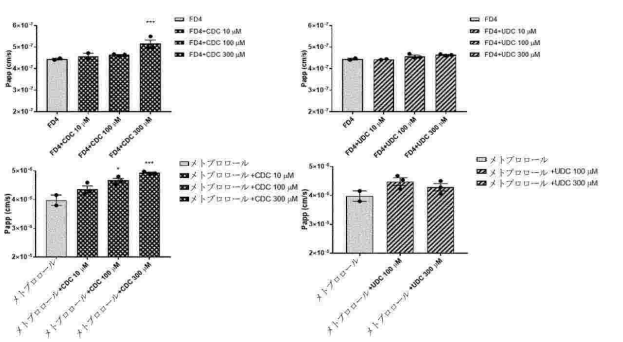
【図１】



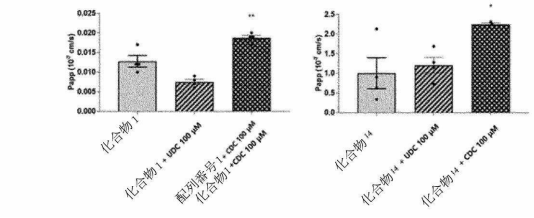

【図２】



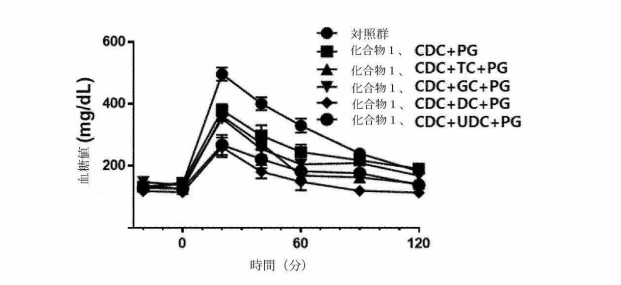

【図３】



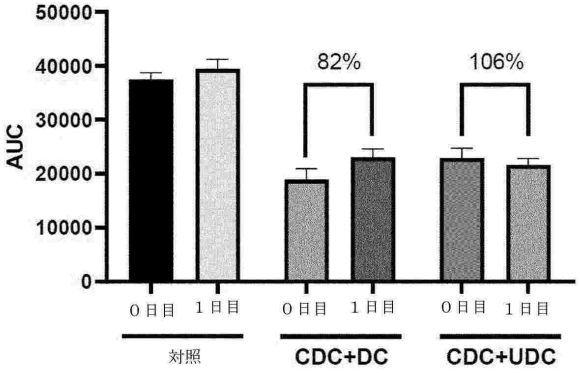
【図４】



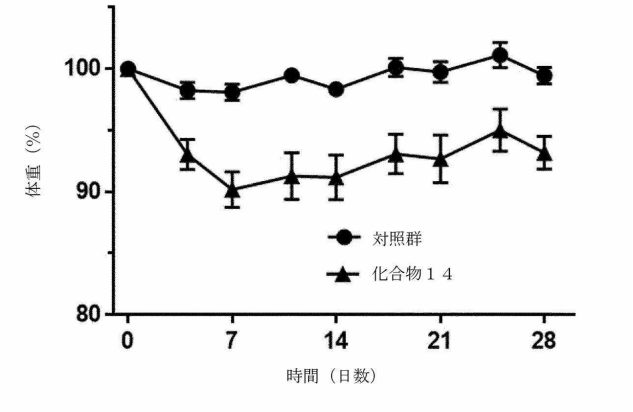
【図５】


対照群
化合物１、 CDC+PG
化合物１、 CDC+TC+PG
化合物１、 CDC+GC+PG
化合物１、 CDC+DC+PG
化合物１、 CDC+UDC+PG
血糖値 (mg/dL)
600
400
200
0
60
120
時間（分）

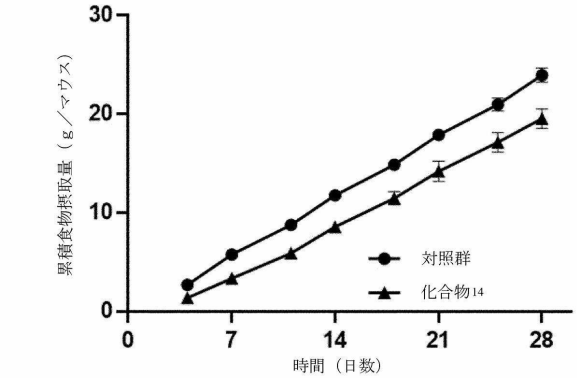
【図６】


AUC
50000
40000
30000
20000
10000
0
82%
106%
0日目
1日目
0日目
1日目
0日目
1日目
対照
CDC+DC
CDC+UDC

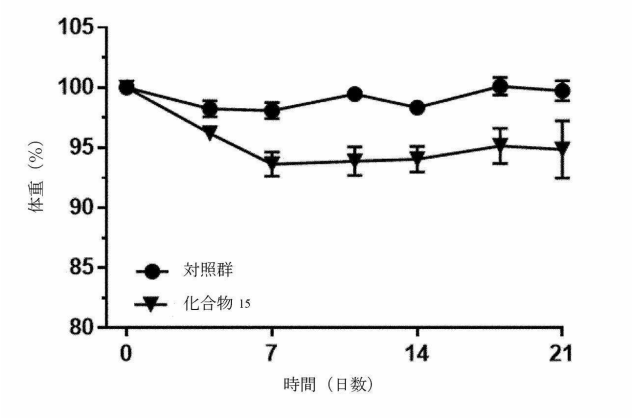
【図７】


体重（%）
100
90
80
0
7
14
21
28
時間（日数）
対照群
化合物１４

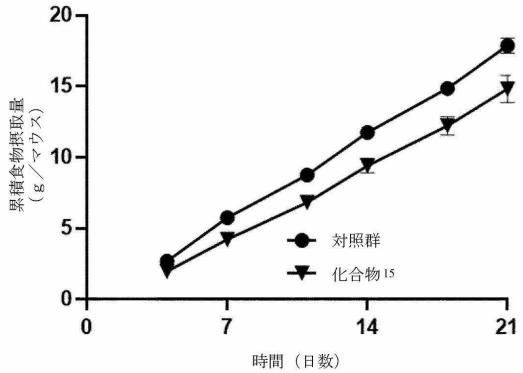
【図８】


累積食物摂取量（g／マウス）
30
20
10
0
0
7
14
21
28
時間（日数）
対照群
化合物14

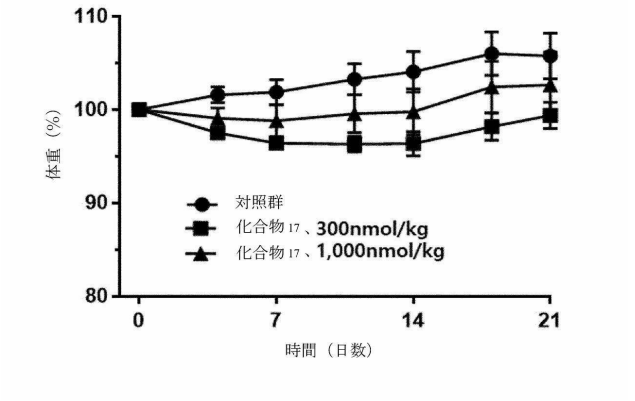
【図９】



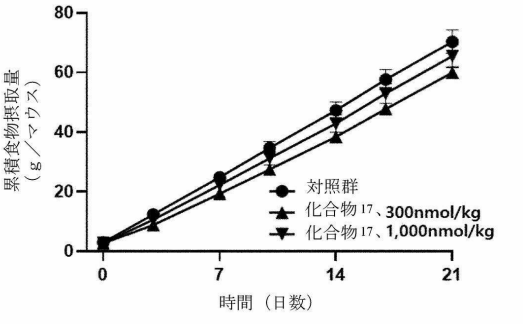

【図１０】



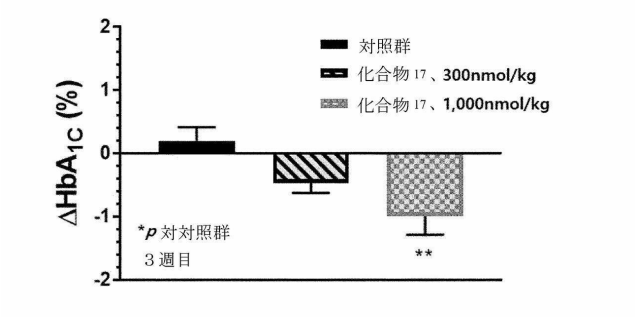

【図１１】



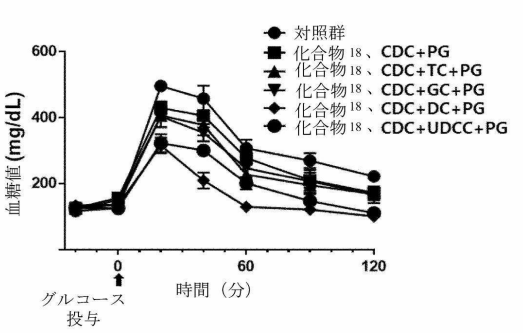

【図１２】



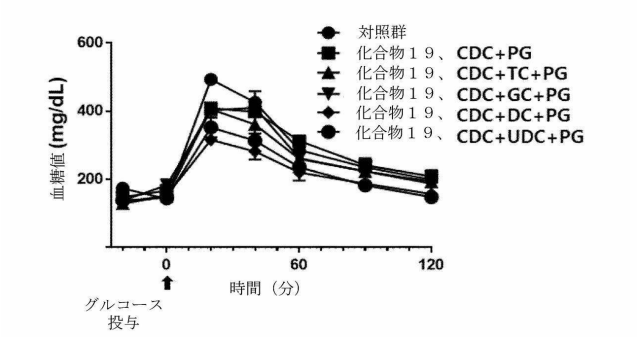

【図１３】



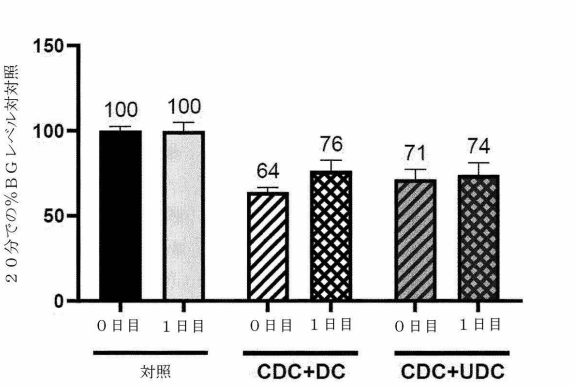

【図１４】



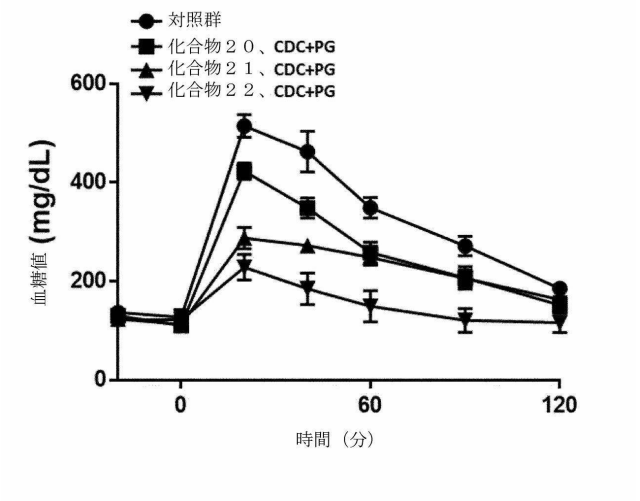
【図１５】




【図１６】




【図１７】




【配列表】

20245332740000001.xml

【国際調査報告】

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
**PCT/KR2022/013497**

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

**A61K 9/00**(2006.01)i; **A61K 47/28**(2006.01)i; **A61K 38/00**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/00(2006.01); A61K 38/21(2006.01); A61K 38/28(2006.01); A61K 47/14(2006.01); A61K 47/28(2006.01); A61K 47/48(2006.01); A61K 9/14(2006.01); B82Y 5/00(2011.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 거대분자(macromolecules), 흡수증강제(absorption enhancers), 담즙산 유도체(bile acid derivatives), 프로필 갈레이트(propyl gallate), 경구투여(oral administration)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | KR 10-2004-0066177 A (ALZA CORPORATION) 23 July 2004 (2004-07-23)<br>See paragraphs [0009], [0011], [0013], [0020], [0073], [0094] and [0100]; claims 1, 2, 4 and 12; and figures 24 and 39b. | 1-21 |
| X | KR 10-2006-0021293 A (AXCESS LIMITED) 07 March 2006 (2006-03-07)<br>See paragraphs [0006] and [0031]-[0032]; example 1; and claims 1 and 8. | 1-21 |
| X | US 5853748 A (NEW, Roger Randal Charles) 29 December 1998 (1998-12-29)<br>See column 1; and claims 1, 5 and 16-18. | 1-8,20-21 |
| A | KR 10-2002-0083905 A (MEDIPLEX CORP.) 04 November 2002 (2002-11-04)<br>See entire document. | 1-21 |
| A | KR 10-2015-0088861 A (MEDIPLEX CORP. et al.) 03 August 2015 (2015-08-03)<br>See entire document. | 1-21 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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 | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| **26 December 2022** | **27 December 2022** |
| Name and mailing address of the ISA/KR<br>**Korean Intellectual Property Office**<br>**Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**<br>Facsimile No. **+82-42-481-8578** | Authorized officer<br><br>Telephone No. |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
**Information on patent family members**

International application No.
**PCT/KR2022/013497**

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|---|---|---|---|
| KR 10-2004-0066177 A | 23 July 2004 | EP 1465592 A2 | 13 October 2004 |
| | | JP 2005-519884 A | 07 July 2005 |
| | | US 2003-0198619 A1 | 23 October 2003 |
| | | WO 03-053401 A2 | 03 July 2003 |
| | | WO 2003-053401 A3 | 15 January 2004 |
| KR 10-2006-0021293 A | 07 March 2006 | EP 1613355 A1 | 11 January 2006 |
| | | EP 1613355 B1 | 19 September 2012 |
| | | JP 2006-523663 A | 19 October 2006 |
| | | JP 5047611 B2 | 10 October 2012 |
| | | KR 10-1135784 B1 | 16 April 2012 |
| | | US 2006-0122097 A1 | 08 June 2006 |
| | | US 8314058 B2 | 20 November 2012 |
| | | WO 2004-091667 A1 | 28 October 2004 |
| US 5853748 A | 29 December 1998 | CN 1163573 A | 29 October 1997 |
| | | EP 0769960 A1 | 02 May 1997 |
| | | JP 10-504835 A | 12 May 1998 |
| | | KR 10-1997-0705406 A | 09 October 1997 |
| | | WO 96-06635 A1 | 07 March 1996 |
| KR 10-2002-0083905 A | 04 November 2002 | EP 1383518 A1 | 28 January 2004 |
| | | EP 1383518 A4 | 09 November 2005 |
| | | EP 1385530 A1 | 04 February 2004 |
| | | EP 1385530 A4 | 09 November 2005 |
| | | JP 2002-516355 A | 04 June 2002 |
| | | JP 2004-528366 A | 16 September 2004 |
| | | JP 2004-532851 A | 28 October 2004 |
| | | JP 3541007 B2 | 07 July 2004 |
| | | JP 4084199 B2 | 30 April 2008 |
| | | KR 10-0314496 B1 | 22 November 2001 |
| | | KR 10-0487083 B1 | 03 May 2005 |
| | | KR 10-1999-0087944 A | 27 December 1999 |
| | | KR 10-2002-0085782 A | 16 November 2002 |
| | | US 2002-0010153 A1 | 24 January 2002 |
| | | US 2002-0013292 A1 | 31 January 2002 |
| | | US 2004-0152663 A1 | 05 August 2004 |
| | | US 2004-0220143 A1 | 04 November 2004 |
| | | US 6245753 B1 | 12 June 2001 |
| | | US 6589943 B2 | 08 July 2003 |
| | | US 6656922 B2 | 02 December 2003 |
| | | WO 02-087597 A1 | 07 November 2002 |
| | | WO 02-089820 A1 | 14 November 2002 |
| | | WO 99-61481 A1 | 02 December 1999 |
| KR 10-2015-0088861 A | 03 August 2015 | EP 2925786 A1 | 07 October 2015 |
| | | EP 2925786 A4 | 27 April 2016 |
| | | EP 2925786 B1 | 03 October 2018 |
| | | KR 10-1702251 B1 | 02 February 2017 |
| | | US 10702546 B2 | 07 July 2020 |
| | | US 2015-0290335 A1 | 15 October 2015 |
| | | WO 2014-084421 A1 | 05 June 2014 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

# 국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
**PCT/KR2022/013497**

**A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**

**A61K 9/00**(2006.01)i; **A61K 47/28**(2006.01)i; **A61K 38/00**(2006.01)i

**B. 조사된 분야**

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 9/00(2006.01); A61K 38/21(2006.01); A61K 38/28(2006.01); A61K 47/14(2006.01); A61K 47/28(2006.01); A61K 47/48(2006.01); A61K 9/14(2006.01); B82Y 5/00(2011.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 거대분자(macromolecules), 흡수증강제(absorption enhancers), 담즙산 유도체(bile acid derivatives), 프로필 갈레이트(propyl gallate), 경구투여(oral administration)

**C. 관련 문헌**

| 카테고리* | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재 | 관련 청구항 |
|---|---|---|
| X | KR 10-2004-0066177 A (알자 코포레이션) 2004.07.23<br>단락 [0009], [0011], [0013], [0020], [0073], [0094], [0100]; 청구항 1, 2, 4, 12; 및 도면 24, 39b 참조. | 1-21 |
| X | KR 10-2006-0021293 A (엑세스 리미티드) 2006.03.07<br>단락 [0006], [0031]-[0032]; 실시예 1; 및 청구항 1, 8 참조. | 1-21 |
| X | US 5853748 A (NEW, ROGER RANDAL CHARLES) 1998.12.29<br>컬럼 1; 및 청구항 1, 5, 16-18 참조. | 1-8,20-21 |
| A | KR 10-2002-0083905 A (주식회사 메디프렉스) 2002.11.04<br>전체 문헌 참조. | 1-21 |
| A | KR 10-2015-0088861 A (주식회사 메디프렉스 등) 2015.08.03<br>전체 문헌 참조. | 1-21 |

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☑ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

| 국제조사의 실제 완료일 | 국제조사보고서 발송일 |
|---|---|
| **2022년12월26일(26.12.2022)** | **2022년12월27일(27.12.2022)** |
| ISA/KR의 명칭 및 우편주소<br>**대한민국 특허청**<br>**(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)**<br>팩스 번호 **+82-42-481-8578** | 심사관<br>**허주형**<br>전화번호 **+82-42-481-5373** |

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2022/013497

| 국제조사보고서에서 인용된 특허문헌 | 공개일 | 대응특허문헌 | 공개일 |
|---|---|---|---|
| KR 10-2004-0066177 A | 2004/07/23 | EP 1465592 A2 | 2004/10/13 |
| | | JP 2005-519884 A | 2005/07/07 |
| | | US 2003-0198619 A1 | 2003/10/23 |
| | | WO 03-053401 A2 | 2003/07/03 |
| | | WO 2003-053401 A3 | 2004/01/15 |
| KR 10-2006-0021293 A | 2006/03/07 | EP 1613355 A1 | 2006/01/11 |
| | | EP 1613355 B1 | 2012/09/19 |
| | | JP 2006-523663 A | 2006/10/19 |
| | | JP 5047611 B2 | 2012/10/10 |
| | | KR 10-1135784 B1 | 2012/04/16 |
| | | US 2006-0122097 A1 | 2006/06/08 |
| | | US 8314058 B2 | 2012/11/20 |
| | | WO 2004-091667 A1 | 2004/10/28 |
| US 5853748 A | 1998/12/29 | CN 1163573 A | 1997/10/29 |
| | | EP 0769960 A1 | 1997/05/02 |
| | | JP 10-504835 A | 1998/05/12 |
| | | KR 10-1997-0705406 A | 1997/10/09 |
| | | WO 96-06635 A1 | 1996/03/07 |
| KR 10-2002-0083905 A | 2002/11/04 | EP 1383518 A1 | 2004/01/28 |
| | | EP 1383518 A4 | 2005/11/09 |
| | | EP 1385530 A1 | 2004/02/04 |
| | | EP 1385530 A4 | 2005/11/09 |
| | | JP 2002-516355 A | 2002/06/04 |
| | | JP 2004-528366 A | 2004/09/16 |
| | | JP 2004-532851 A | 2004/10/28 |
| | | JP 3541007 B2 | 2004/07/07 |
| | | JP 4084199 B2 | 2008/04/30 |
| | | KR 10-0314496 B1 | 2001/11/22 |
| | | KR 10-0487083 B1 | 2005/05/03 |
| | | KR 10-1999-0087944 A | 1999/12/27 |
| | | KR 10-2002-0085782 A | 2002/11/16 |
| | | US 2002-0010153 A1 | 2002/01/24 |
| | | US 2002-0013292 A1 | 2002/01/31 |
| | | US 2004-0152663 A1 | 2004/08/05 |
| | | US 2004-0220143 A1 | 2004/11/04 |
| | | US 6245753 B1 | 2001/06/12 |
| | | US 6589943 B2 | 2003/07/08 |
| | | US 6656922 B2 | 2003/12/02 |
| | | WO 02-087597 A1 | 2002/11/07 |
| | | WO 02-089820 A1 | 2002/11/14 |
| | | WO 99-61481 A1 | 1999/12/02 |
| KR 10-2015-0088861 A | 2015/08/03 | EP 2925786 A1 | 2015/10/07 |
| | | EP 2925786 A4 | 2016/04/27 |
| | | EP 2925786 B1 | 2018/10/03 |
| | | KR 10-1702251 B1 | 2017/02/02 |
| | | US 10702546 B2 | 2020/07/07 |
| | | US 2015-0290335 A1 | 2015/10/15 |
| | | WO 2014-084421 A1 | 2014/06/05 |

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2022년 7월)

フロントページの続き

| (51)国際特許分類 | | FI | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ* | *47/46 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/46 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/14 (2017.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/14 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/12 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/12 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/22 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/22 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/18 (2017.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/18 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/16 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/16 | ＺＮＡ |

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 パク， ウン ジ
大韓民国 ０６５０３ ソウル， ソチョーグ， シンバンポーロ １５－ギル， １９
(72)発明者 チェ， ジ ヨン
大韓民国 １６２２５ ギョンギード， スウォン－シ， ヨントン－グ， テハク ３－ロ ４ボン－ギル， ２

Ｆターム（参考） 4C076 AA11 AA16 AA30 AA31 AA36 AA43 AA53 BB01 DD41N DD41S DD43N DD43S DD45N DD51N DD51S DD52N DD59N DD59S DD61N DD61S DD70N EE41N EE41S EE56N EE58N FF34 FF51 FF63
4C084 AA01 AA03 AA17 BA03 MA05 MA16 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 NA11
4C086 AA01 AA10 EA16 EA20 MA02 MA05 MA16 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 NA11