

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-518873

(P2015-518873A)

(43) 公表日 平成27年7月6日(2015.7.6)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A61K 38/00</b> (2006.01)	A 61 K 37/02	4 C 076
<b>A61K 9/06</b> (2006.01)	A 61 K 9/06	4 C 084
<b>A61K 47/34</b> (2006.01)	A 61 K 47/34	
<b>A61K 47/10</b> (2006.01)	A 61 K 47/10	
<b>A61P 3/04</b> (2006.01)	A 61 P 3/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-515528 (P2015-515528)	(71) 出願人	509120469 イプセン ファルマ ソシエテ パール アクシオン 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 s e, F-92100 Boulogne Billancourt FRANCE
(86) (22) 出願日	平成25年6月6日 (2013.6.6)		
(85) 翻訳文提出日	平成27年2月5日 (2015.2.5)		
(86) 國際出願番号	PCT/EP2013/061732		
(87) 國際公開番号	W02013/182653		
(87) 國際公開日	平成25年12月12日 (2013.12.12)		
(31) 優先権主張番号	12290189.5		
(32) 優先日	平成24年6月8日 (2012.6.8)		
(33) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)		
		(74) 代理人	110000523 アクシス国際特許業務法人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 調節された放出をもたらす可溶性の且つ活性の医薬的成分の水性ゲル化組成物

## (57) 【要約】

本発明は、水性医薬組成物に関する。該組成物は、活性成分としてのペプチド、及び1種以上の水可溶性又は水分散性ゲル化剤を含む。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

水性医薬組成物であって：

- 活性成分としてのペプチド、及び
- 1種以上の水可溶性又は水分散性ゲル化剤を含み、

前記ペプチドは以下から選択され：1種以上のメラノコルチン受容体（M C - R）のリガンド又は医薬的に許容可能なこれらの塩、及び

前記ゲル化剤は、組成物の総重量に対して10～50重量%の範囲の濃度で存在する、該組成物。

10

## 【請求項 2】

請求項1に記載の組成物であって、前記ペプチドは、メラノコルチンM C 4受容体のリガンドである該組成物。

## 【請求項 3】

請求項1又は2に記載の組成物であって、前記ペプチドが、A c - A r g - c ( C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s ) - N H<sub>2</sub>又は医薬的に許容可能なこれらの塩である該組成物。

## 【請求項 4】

請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物であって、前記ペプチドが塩形態である該組成物。

20

## 【請求項 5】

請求項1～4のいずれか1項に記載の組成物であって、前記ペプチドの医薬的に許容可能な塩が、酢酸塩又はヘプタン酸塩、及び好ましくは酢酸塩である該組成物。

## 【請求項 6】

請求項1～5のいずれか1項に記載の組成物であって、前記ペプチド又はこれらの塩は、組成物の総重量に対して0.1～25重量%、好ましくは0.1～10重量%の範囲の濃度で存在する該組成物。

## 【請求項 7】

請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物であって、前記ゲル化剤がポリエーテル及びポリオールから選択される該組成物。

30

## 【請求項 8】

請求項1～7のいずれか1項に記載の組成物であって、ゲル化剤が、組成物の総重量に対して15～40重量%の範囲の濃度で存在する該組成物。

## 【請求項 9】

請求項7に記載の組成物であって、前記ポリエーテルが、ポリエチレングリコール及び好ましくはPEG400から選択される該組成物。

## 【請求項 10】

請求項9に記載の組成物であって、前記ポリエーテルが、組成物の総重量に対して15～40重量%及び好ましくは20～35重量%の範囲の濃度で存在するPEG400である該組成物。

40

## 【請求項 11】

請求項7に記載の組成物であって、前記ポリオールがグリセロールである該組成物。

## 【請求項 12】

請求項11に記載の組成物であって、前記ポリオールが、組成物の総重量に対して15～40重量%及び好ましくは25～40重量%の範囲の濃度で存在するグリセロールである該組成物。

## 【請求項 13】

請求項1～12のいずれか1項に記載の組成物であって、前記ペプチドが、それを必要とする患者内で長期間にわたって放出される該組成物。

## 【請求項 14】

50

請求項 7 に記載の組成物であって、前記化合物の前記放出が、以下の時間持続する該組成物：少なくとも 2 時間、好ましくは少なくとも 6 時間、更に好ましくは少なくとも 8 時間、更に好ましくは少なくとも 10 時間、及び更に少なくとも 12 時間。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1種以上の水可溶性又は水分散性のゲル化剤と、活性物質としてのペプチド（特にメラノコルチン受容体リガンドとしてのペプチド）とを含む水性医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

メラノコルチンは、調節ペプチドのファミリーであり、プロホルモンであるプロオピオメラノコルチンの翻訳後のプロセッシングによって形成される。メラノコルチンは、広範な正常ヒト組織で見いだされ、該組織としては、以下の物が含まれる：脳、副腎、皮膚、精巣、脾臓、腎臓、卵巣、肺、甲状腺、肝臓、結腸、小腸及びすい臓。メラノコルチン・ペプチドは、多種多様な生理学的活性を有することが示されており、該活性として以下のものが含まれる：行動及び記憶の制御、神経栄養性及び解熱性の特性への影響、並びに免疫のシステムの調節への影響、心臓血管系の制御、無痛覚症、体温調節、並びに他の神経液性の薬剤の放出（以下を含む：プロラクチン、黄体ホルモン、及び生物由来のアミン）。近年、5つのメラノコルチン受容体（MC-R）が特性分析されている：メラノサイト特異的受容体（MC1-R）、副腎皮質（corticoadrenal）特異的なACTH受容体（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受容体（MC5-R）。大きな関心がよせられているものとして、メラノコルチン（MC-R）受容体があり、体重の異常（例えば肥満及び悪液質）を治療するための新規な治療用のデザインのための標的とされている。遺伝的及び薬学的の両方の証拠では、主要なターゲットとしてMC4-R受容体を中心に指し示している。受容体選択的アゴニスト及びアンタゴニストに関する現在の進行状況では、メラノコルチン受容体の活性化（特にMC4-R）の治療用潜在能力があることを証拠づけている。こうした治療用潜在能力がきっかけとなって、こうしたタイプの化合物のための新たな配合物のニーズ、特に注射用配合物のニーズが存在する。

10

20

30

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

生理食塩水中の可溶性の且つ活性の医薬的成分を非経口注入すると、古典的には、ドラッグのプラズマピーク濃度（C<sub>max</sub>）が高い値となり、プラズマ・ドラッグ濃度の初期変化率が高くなる。そして、結果として、最大濃度C<sub>max</sub>に達するための時間（T<sub>max</sub>）が短くなる（即ち、バースト効果）。薬物動態学（PK）プロファイルのこれら2つの特性は、ある副作用を引き起こす可能性があり、ドラッグの開発及び使用を危うくする可能性がある。

【0004】

従って、PKプロファイルを変更して、C<sub>max</sub>を減らし、T<sub>max</sub>を増加させ、なだらかで迅速な放出をもたらし、副作用を減らし、及び治療の寛容性を増やすことを目的とした医薬組成物を開発するためのニーズが現実には存在する。

【課題を解決するための手段】

【0005】

ここで、出願人は、ある特定のゲル化剤を特定の医薬組成物に導入することで、上述した目的を充足することができることを発見した。

【0006】

特に、少なくとも1種の水可溶性又は水分散性ゲル化剤を、特定のペプチドを含む医薬組成物に導入することにより、減少したC<sub>max</sub>医薬組成物を得ることができる。

50

## 【0007】

こうした組成物の注入は、迅速であり簡潔である。また、痛みを生じないし、如何なる特定のノウハウも必要としない。

## 【0008】

更に、こうした組成物の注入により、満足のいく物理的性質（特に溶解度及び濾過性の観点から）を得ることが可能となる。

## 【0009】

また、特に有利な態様において、出願人は、本発明に従った組成物がペプチドの化学的な安定性を確保することを見出した。

## 【0010】

更には、こうした組成物を用いた治療により、インピトロでのペプチド放出を変更することを可能にする。

## 【0011】

最後に、本発明に従った組成物は、活性成分の持続的放出を、少なくとも2時間にわたって可能にする。

## 【0012】

従って、本発明の主題の1つは、活性物質としてのペプチドと、1種以上の水可溶性又は水分散性ゲル化剤とを含む水性医薬組成物である。

## 【0013】

本発明の他の特徴、態様、主題、及び利点は、以下の説明及び例を読み進めるうちに更に明らかとなるであろう。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0014】

【図1】ゲル配合物のインピトロ放出プロファイルを表す。

【図2】本発明に従った配合物のPKプロファイルを表す。

【図3】配合物4のPKプロファイル及びパラメーターを表す。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0015】

以下本明細書の記載において、特記しない限り、値の範囲の境界値は、その範囲を含むものとする、（特に「～の範囲」という表現において）。

## 【0016】

以下本明細書の記載において、用語「少なくとも1つ（種）の」は、「1つ（種）以上の」と同じ意味である。

## 【0017】

特記しない限り、本発明を本明細書で説明するために使用される様々な用語の意味を及び範囲を説明及び定義するために、以下の定義を記載する。

## 【0018】

用語「ペプチド」は、最大50のアミノ酸を含有するペプチド及び/又は最大約6,000Da (6,000±200Da)の分子量を有するペプチドを意味するものとして理解されたい。

## 【0019】

用語「水可溶性」ゲル化剤は、本発明に従った組成物中で使用されるゲル化剤が水中で可溶性であることを意味するものとして理解されたい。好ましくは、ゲル化剤は、25で測定したときに水中で10mg/mL超、好ましくは30mg/mL超の溶解度を有する。

## 【0020】

用語「水分散性」ゲル化剤は、本発明に従った組成物中で使用されるゲル化剤が混和性であるか、又は25で測定したときに水中で10mg/mL超、好ましくは30mg/mL超の濃度で分散することができることを意味するものとして理解されたい。

## 【0021】

10

20

30

40

50

用語「ゲル化剤」は、以下の化合物を定義する：医薬組成物と共に可溶化、分散、又は混合することができ、その流動学的なふるまい、より具体的には、その粘度を改変することができ、そして、より高い粘度の組成物又はヒドロゲルの形成につながる可能性のある化合物。用語「ゲル化剤」は、ゲル化剤又はゲル化剤の混合物を意味する。

## 【0022】

本発明の医薬組成物の活性成分はペプチドである。

## 【0023】

好ましくは、前記ペプチドは1種以上のメラノコルチニン受容体(MC-R)のリガンドから選択される。メラノコルチニン受容体は、メラノサイト特異的受容体(MC1-R)、副腎皮質(corticoadrenal)特異的なACTH受容体(MC2-R)、メラノコルチニン-3(MC3-R)、メラノコルチニン-4(MC4-R)、及びメラノコルチニン-5受容体(MC5-R)から選択することができる。

10

## 【0024】

本発明の組成物のドラッグの活性成分は、PCT出願WO2007/008704又はWO2008/147556に記載されている物から選択することができる。

## 【0025】

好ましい実施形態において、ペプチドは、メラノコルチニンMC4受容体のリガンドである。

## 【0026】

好ましい実施形態において、ペプチドは、式(I)の化合物である：

20

## 【0027】

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

## 【0028】

ここで：

$A^1$ はAcc、HN- $(CH_2)_m-C(O)$ 、L-若しくはD-アミノ酸、又は削除されている；

## 【0029】

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

30

## 【0030】

$A^3$ は、Gly、Ala、-Ala、Gaba、Aib、D-アミノ酸、又は削除されている；

## 【0031】

$A^4$ は、His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi又は(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>)Pheである；

## 【0032】

$A^5$ は、D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D-(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>)Phe、L-Phe又はD-(Et)Tyrである；

40

## 【0033】

$A^6$ は、Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn又はHN-CH<sub>n</sub>-N(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)である；

## 【0034】

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

## 【0035】

$A^8$ は、Gly、D-Ala、Acc、Ala、-Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN- $(CH_2)_s-C(O)$ 又は削除されている；

## 【0036】

$A^9$ は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab

50

、 D a p 、 O r n 又は L y s である；

【 0 0 3 7 】

$A^{10}$ は、 A c c 、 H N - ( C H<sub>2</sub> )<sub>t</sub> - C ( O ) 、 L - 若しくは D - アミノ酸又は削除されている；

【 0 0 3 8 】

$R^1$ は、 - O H 又は - N H<sub>2</sub> である；

【 0 0 3 9 】

$R^2$ 及び $R^3$ は、独立してそれぞれの箇所で、 H 、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) アルキル、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) ヘテロアルキル、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) アシル、 ( C<sub>2</sub> - C<sub>30</sub> ) アルケニル、 ( C<sub>2</sub> - C<sub>30</sub> ) アルキニル、アリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) アルキル、アリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) アシル、置換 ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) アルキル、置換 ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) ヘテロアルキル、置換 ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) アシル、置換 ( C<sub>2</sub> - C<sub>30</sub> ) アルケニル、置換 ( C<sub>2</sub> - C<sub>30</sub> ) アルキニル、置換アリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) アルキル又は置換アリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) アシルである；

【 0 0 4 0 】

$R^4$ 及び $R^5$ は、独立してそれぞれの箇所で、 H 、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) アルキル、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) ヘテロアルキル、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) アシル、 ( C<sub>2</sub> - C<sub>40</sub> ) アルケニル、 ( C<sub>2</sub> - C<sub>40</sub> ) アルキニル、アリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) アルキル、アリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) アシル、置換 ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) アルキル、置換 ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) ヘテロアルキル、置換 ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) アシル、置換 ( C<sub>2</sub> - C<sub>40</sub> ) アルケニル、置換 ( C<sub>2</sub> - C<sub>40</sub> ) アルキニル、置換アリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) アシル、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) アルキルスルフォニル又は - C ( N H ) - N H<sub>2</sub> である；

【 0 0 4 1 】

$m$ は、独立してそれぞれの箇所で、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 又は 7 である；

【 0 0 4 2 】

$n$ は、独立してそれぞれの箇所で、 1 、 2 、 3 、 4 又は 5 である；

【 0 0 4 3 】

$s$ は、独立してそれぞれの箇所で、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 又は 7 である；

【 0 0 4 4 】

$t$ は、独立してそれぞれの箇所で、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 又は 7 である；

【 0 0 4 5 】

$X^1$ 、  $X^2$ 、  $X^3$ 、  $X^4$ 、 及び $X^5$ は、独立してそれぞれの箇所で、 H 、 F 、 C l 、 B r 、 I 、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ) アルキル、置換 ( C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ) アルキル、 ( C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> ) アルケニル、置換 ( C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> ) アルケニル、 ( C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> ) アルキニル、置換 ( C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> ) アルキニル、アリール、置換アリール、 O H 、 N H<sub>2</sub> 、 N O<sub>2</sub> 、又は C N である；

【 0 0 4 6 】

ただし：

( I )  $R^4$ が ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) アシル、アリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) アシル、置換 ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) アシル、置換アリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) アシル、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) アルキルスルフォニル又は - C ( N H ) - N H<sub>2</sub> であるとき、

$R^5$ は、 H 、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) アルキル、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) ヘテロアルキル、 ( C<sub>2</sub> - C<sub>40</sub> ) アルケニル、 ( C<sub>2</sub> - C<sub>40</sub> ) アルキニル、アリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) アルキル、置換 ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) ヘテロアルキル、置換 ( C<sub>2</sub> - C<sub>40</sub> ) アルケニル、置換 ( C<sub>2</sub> - C<sub>40</sub> ) アルキニル又は置換アリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>40</sub> ) アルキルである；

【 0 0 4 7 】

( I I )  $R^2$ が ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) アシル、アリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) アシル、置換 ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) アシル又は置換アリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) アシルであるとき、

$R^3$ は、 H 、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) アルキル、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) ヘテロアルキル、 ( C<sub>2</sub> - C<sub>30</sub> ) アルケニル、 ( C<sub>2</sub> - C<sub>30</sub> ) アルキニル、アリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) アルキル、置換 ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) アルキル、置換 ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) ヘテロアルキル、置換 ( C<sub>2</sub> - C<sub>30</sub> ) アルケニル、置換 ( C<sub>2</sub> - C<sub>30</sub> ) アルキニル又は置換アリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> ) アルキルである；

10

20

30

40

50

## 【0048】

(I I I) A<sup>3</sup>若しくはA<sup>8</sup>のいずれか又はその両方は、前記化合物に必ず存在する；

## 【0049】

(I V) A<sup>2</sup>がCys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen又はD-Penであるとき、A<sup>9</sup>は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen又はD-Peである；

## 【0050】

(V) A<sup>2</sup>がAsp又はGluであるとき、A<sup>9</sup>はDab、Dap、Orn又はLysである；

## 【0051】

(VI) A<sup>8</sup>がAla又はGlyであるとき、A<sup>1</sup>はNleでない；並びに

## 【0052】

(V I I) A<sup>1</sup>が削除されているとき、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、両方がHとなることができない；

## 【0053】

或いは、好ましい実施形態において、ペプチドは、これらの医薬的に許容可能な塩である。好ましい実施形態において、ペプチドは、式(I)の化合物(ただし、A<sup>1</sup>はArg、D-Arg、hArg又はD-hArgである；)又は医薬的に許容可能なこれらの塩である。

## 【0054】

好ましくは、本発明の組成物のドラッグの活性物質は、以下の式のペプチドである：

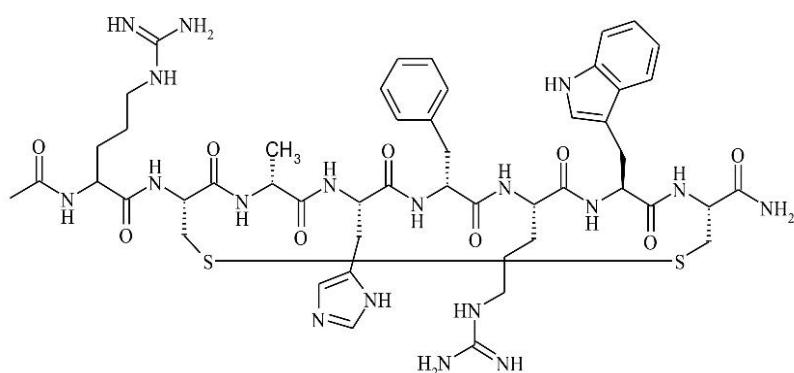
## 【0055】

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (ペプチド 1)

## 【0056】

## 【化1】

ペプチド 1



## 【0057】

あるいは、本発明の組成物のドラッグの活性物質は、医薬的に許容可能なこれらの塩である。

## 【0058】

好ましい実施形態において、ペプチドは、式(I I)の化合物である：

## 【0059】

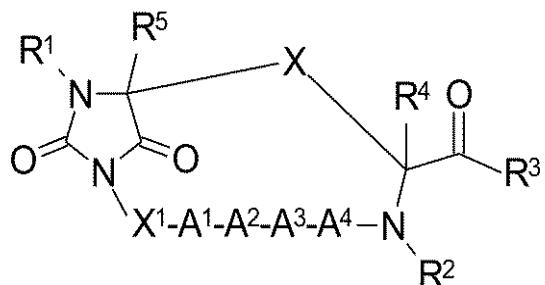
10

20

30

40

## 【化2】



(I I)

10

【0060】

ただし、ヒダントイン成分は、X<sup>1</sup>のアミノ基を縮合することから形成される。即ち：

【0061】

ここで：

Xが以下から成る群から選択される：-CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-S-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-S-S-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-S-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-C(O)-NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NR<sup>8</sup>-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-；

20

【0062】

各R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、独立してこれらのそれぞれの箇所で、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)アルキル又は置換(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)アルキルである；

【0063】

R<sup>3</sup>は-OH又は-NH<sub>2</sub>である；

【0064】

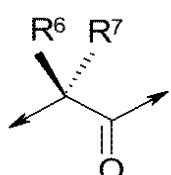
各R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、独立してこれらのそれぞれの箇所で、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)アルキル又は置換(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)アルキルである；

【0065】

X<sup>1</sup>は、以下の通りである。

30

## 【化3】



【0066】

A<sup>1</sup>は、His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi、(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>)Phe又は削除されている；

40

【0067】

A<sup>2</sup>は、D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe又はD-(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>)Pheである；

【0068】

A<sup>3</sup>は、Arg、hArg、Dab、Dap、Lys又はOrnである；

【0069】

A<sup>4</sup>は、Bal、1-Nal、2-Nal、(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>)Phe又はTrpである；

【0070】

各R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、独立してこれらのそれぞれの箇所で、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)アルキル、

50

(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>) ヘテロアルキル、アリール (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル、置換 (C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>) アルキル、置換 (C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>) ヘテロアルキル若しくは置換アリール (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキルであるか、又は R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup> は、共に結合して環状成分を形成してもよい；

【0071】

R<sup>8</sup> は、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>) アルキル又は置換 (C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>) アルキルである；

【0072】

r は、独立してこれらのそれぞれの箇所で、1、2、3、4 又は 5 である；及び

【0073】

t は、独立してこれらのそれぞれの箇所で、1 又は 2 である；

【0074】

或いは、好ましい実施形態において、ペプチドは、式 (II) の化合物の医薬的に許容可能な塩である。

10

【0075】

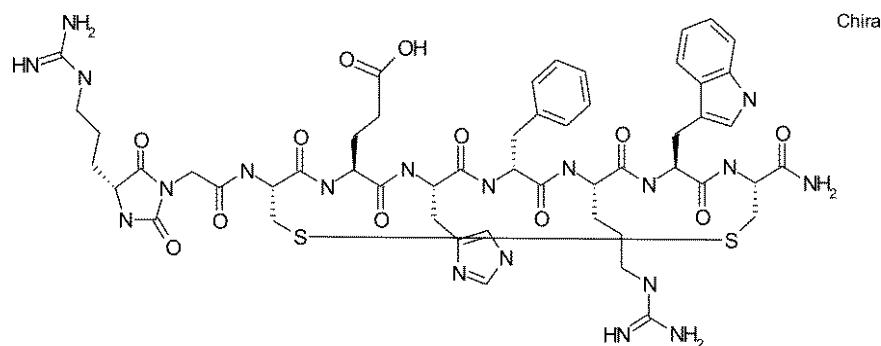
好ましくは、本発明の組成物のドラッグの活性物質は、以下の式のペプチドである：

【0076】

ヒダントイン (Arg - Gly) - シクロ (Cys - Glu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH<sub>2</sub> (ペプチド 2)

【0077】

【化4】



20

ペプチド 2

30

【0078】

或いは、好ましくは、本発明の組成物のドラッグの活性物質は、医薬的に許容可能なこれらの塩である。

【0079】

ペプチドを定義するために用いる用語は、典型的には当分野で用いられる。即ち、N 末端のアミノ基は、左側に表示され、C 末端のカルボキシル基は右側に表示される。アミノ酸が異性体を有する場合、明示しない限り、それは L 型のアミノ酸である。他に定義しない限り、ここで使用されるすべての科学技術用語は、本発明が属する当業者が通常理解するのと同じ意味を有する。また、本明細書中で述べたすべての刊行物、特許出願、特許、及び参考文献を参照により本明細書に組み込む。上記で使用した種々の記号の意味は下記の通りである：

40

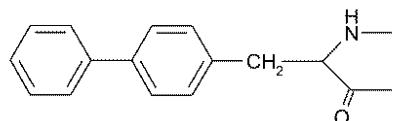
【0080】

A b u : - アミノ酪酸； A c : アシル基； A c c : 1 - アミノ - 1 - シクロ (C<sub>3</sub> - C<sub>9</sub>) 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 : - アミノイソ酪酸； A l a 又は A : アラニン； - A l a : - アラニン； A p n : 5 - アミノペンタン酸 (HN - (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> - 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

50

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 : 4 , 4 ' - ビフェニルアラニン (以下の構造で表される) :

【化 5】



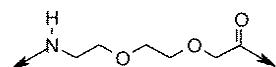
【0081】

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 : - シクロヘキシリルアラニン ; h C h a : ホモ - シクロヘキシリルアラニン ; C h g : シクロヘキシリルグリシン ; 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 - ジアミノプロパン酸 ; D i p : - , - - ジフェニルアラニン ; D o c : 以下の構造を有する 8 - アミノ - 3 , 6 - ジオキサオクタン酸 :

10

【0082】

【化 6】



【0083】

20

2 - F u a : - (2 - フリル) - アラニン ; G a b a : 4 - アミノ酪酸 ; G l n 又は Q : グルタミン ; G l u 又は E : グルタミン酸 ; G l y 又は G : グリシン ; H i s 又は H : ヒスチジン ; 3 - H y p : トランス - 3 - ヒドロキシ - L - プロリン、即ち、(2S、3S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 ; 4 - H y p : 4 - ヒドロキシプロリン、即ち、(2S、4R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 ; I l e 又は I : イソロイシン ; L e u 又は L : ロイシン ; h L e u : ホモロイシン ; L y s 又は K : リジン ; M e t 又は M : メチオニン ; - h M e t : - ホモメチオニン ; 1 - N a l : - (1 - ナフチル) アラニン ; 2 - N a l : - (2 - ナフチル) アラニン ; N i p : ニペコチニ酸 ; N l e : ノルロイシン ; O i c : オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ; O r n : オルニチン ; 2 - P a l : - (2 - ピリジル) アラニン ; 3 - P a l : - (3 - ピリジル) アラニン ; 4 - P a l : - (4 - ピリジル) アラニン ; P e n : ペニシラミン ; P h e 又は F : フェニルアラニン ; h P h e : ホモフェニルアラニン ; P r o 又は P : プロリン ; h P r o : ホモプロリン

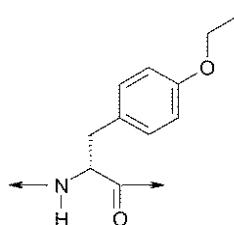
30

【0084】

S e r 又は S : セリン ; T l e : t e r t - ロイシン ; T a z : - (4 - チアゾリル) アラニン ; 2 - T h i : - (2 - チエニル) アラニン ; 3 - T h i : - (3 - チエニル) アラニン ; T h r 又は T : スレオニン ; T r p 又は W : トリプトファン ; T y r 又は Y : チロシン ; D - (E t ) T y r は以下の構造 :

【化 7】

40



; V a l 又は V : バリン。

【0085】

以下は、本明細書で使用される用語の定義である。本明細書中の基又は用語に関して設けられた最初の定義は、特記しない限り、本明細書全体、個々の又は別の基の一部としての

50

基又は用語に適用される。他に定義しない限り、ここで使用されるすべての科学技術用語は、本発明が属する当業者が通常理解するのと同じ意味を有する。

【0086】

用語「アルキル」は、直鎖状又は分岐状の鎖の炭化水素基であり、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物を意味する。低級アルキル基、即ち、1～4個の炭素原子のアルキル基が最も好ましい。下付き文字がアルキル又は他の基を参照する際に用いられる場合、下付き文字は、その基が有することができる炭素原子の数を示している。用語「置換アルキル」は、上記定義したアルキル基であって、1つ、2つ又は3つの置換基を有し、該置換基は、以下から成る群から選択される：ハロ、アミノ、シアノ、ケト(=O)、-OR<sub>a</sub>、-SR<sub>a</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-(C=O)R<sub>a</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、-C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-NR<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>b</sub>、-OC(=O)R<sub>a</sub>、-OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>c</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、NR<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>d</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>d</sub>、SO<sub>3</sub>R<sub>d</sub>、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロ環。  
10

【0087】

ここで、基R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、及びR<sub>c</sub>は、以下から選択される：水素、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)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<sub>2</sub>Hで置換された(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、-(C=O)アルキル、-CO<sub>2</sub>アルキル、-NH(アルキル)、-NH(シクロアルキル)、-N(アルキル)<sub>2</sub>、カルボキシ、アシル、-C(=O)H、-C(=O)フェニル、-CO<sub>2</sub>-アルキル、シクロアルキル、-(C=O)NH<sub>2</sub>、-(C=O)NH(アルキル)、-(C=O)NH(シクロアルキル)、-(C=O)N(アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>NH(アルキル)、-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>N(アルキル)<sub>2</sub>、-NH-CH<sub>2</sub>-カルボキシ、-NH-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>-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。基R<sub>d</sub>は以下から選択することができる：R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>及びR<sub>c</sub>と同一であるが水素ではない基。或いは、基R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は、ヘテロシクロ環又はヘテロアリール環を共に形成してもよい。以下の点を理解されたい：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、又はヘテロシクロで置換されている場合、こうした環は、後述の定義にある通りであり、従って、これらの用語に関する定義において記載される1～3までの置換基を有することができる。用語「アルキル」が、別の具体的に命名された基の後に続く接尾語として用いられた場合(例えば、アリールアルキル又はヘテロアリールアルキル)、該用語は、更に具体的な形で、置換アルキルが含むであろう置換基のうち少なくとも1つを定義する。例えば、アリールアルキルは、アルキルを通して結合されたアリールである。又は換言すれば、1～12個の炭素原子と少なくとも1種のアリールである置換基(例えば、ベンジル又はビフェニル)と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種のアリール置換基とを有する置換アルキル基である。  
20

【0088】

用語「アルケニル」は、直鎖状又は分岐状の鎖の炭化水素基であって、2～12個の炭素原子を有し、及び少なくとも1つの二重結合を有する物を意味する。2～6個の炭素原子及び1つの二重結合を有するアルケニル基が最も好ましい。  
40

【0089】

用語「アルキニル」は、直鎖状又は分岐状の鎖の炭化水素基であって、2～12個の炭素原子と少なくとも1つの三重結合を有する物を意味する。2～6個の炭素原子と1つの三重結合を有するアルキニル基が最も好ましい。置換アルケニル又は置換アルキニルは、アルキル基について上記定義した、1つ、2つ、又は3つの置換基を有するであろう。

【0090】

用語「アルキレン」は、2価の直線状又は分岐状の鎖の炭化水素基であって、1～12個炭素原子、好ましくは1～8個の炭素原子を有する物を意味する(例えば、{CH<sub>2</sub>-}n、ここで、nは1～12、好ましくは1～8)。低級アルキレン基、即ち、1～4個  
50

の炭素原子のアルキレン基が、最も好ましい。用語「アルケニレン」及び「アルキニレン」は、上記定義したアルケニル及びアルキニル基の2価の基を、それぞれ意味する。置換アルキレン、置換アルケニレン、及び置換アルキニレン基は、置換アルキル基に関して上記定義した置換基を有することができる。

【0091】

用語「アルコキシ」は、 $OR_e$ の基を意味する。ここで、 $R_e$ 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。従って、アルコキシは、例えば以下の基を含む：メトキシ、エトキシ、シクロプロピルオキシ、ピロリジニルオキシ等。用語「アリールオキシ」は、O(アリール)又はO(ヘテロアリール)の基を意味し、ここでアリール及びヘテロアリールは、後述のとおり定義される。

10

【0092】

用語「アルキルチオ」は、上記定義したアルキル又は置換アルキル基であって、1種以上の硫黄(-S-)原子を通して結合されている物を意味する(例えば、-S(アルキル)又は-S(アルキル-R<sub>a</sub>))。

【0093】

用語「アルキルアミノ」は、上記定義したアルキル又は置換アルキル基であって、1種以上の窒素基を通して結合されている物を意味する(-NR<sub>f</sub>-、ただし、R<sub>f</sub>は、水素、アルキル、置換アルキル、又はシクロアルキル)。用語「アシル」は、上記定義したアルキル又は置換アルキル基であって、1種以上のカルボニル{-C(=O)-}基を通して結合されている物を意味する。用語アシルが別の基と関連して用いられているとき(例えば、アシルアミノ)、該用語は第2の命名基に結合されたカルボニル基{-C(=O)}を意味する。従って、アシルアミノは、-C(=O)NH<sub>2</sub>を意味し、置換アシルアミノは、基-C(=O)NRRを意味し、及びアシルアリールは、-C(=O)(アリール)を意味する。

20

【0094】

用語「アミノアシル」は、基-NR<sub>f</sub>C(=O)R<sub>g</sub>を意味する。ここでR<sub>g</sub>は、水素、アルキル、又は置換アルキルであり、及びR<sub>f</sub>は、アルキルアミノ基に関して上記定義した通りである。

30

【0095】

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意味する。特記しない限り、任意のハロアルキル、ハロアルコキシ又はハロアルキルチオ基は1種以上のハロ原子を含み、ハロ原子は同一であってもよく、異なってもよい。

【0096】

単独で使用した場合の用語「カルボキシ」は、基CO<sub>2</sub>Hを意味する。カルボキシアルキルは、基CO<sub>2</sub>Rを意味し、Rは、アルキル又は置換アルキルである。

【0097】

用語「スルホニル」は、スルホキシド基(即ち、-S(O)<sub>1-2</sub>-)であって、以下を含む有機ラジカルに結合された物を意味する：上記定義したアルキル、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した有機ラジカルは、1価(例えば、-SO<sub>2</sub>-アルキル)であってもよく、又は2価(例えば、-SO<sub>2</sub>-アルキレン等)であってもよい。

40

【0098】

用語「シクロアルキル」は、置換及び非置換の、3～9個の炭素原子の单環又は二環の炭化水素を意味し、それぞれ、完全に飽和又は部分的に不飽和しており、縮合アリール環(例えば、インダン)を含む。シクロアルキル基は、1以上の(例えば1～3)置換基によって、置換することができ、該置換基は以下から選択される：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<sub>2</sub>(アリール)、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル、-C(=O)H、ケト、-C(=O)-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)-(C

50

$\text{H}_2$ )<sub>1-2</sub>NH (アルキル)、-C(=O)- (CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>N (アルキル)<sub>2</sub>、アシル、アリール、ヘテロ環、ヘテロアリール、又は3~7個の炭素原子を有する別のシクロアルキル環。用語「シクロアルキレン」は、シクロアルキルであって、他の2つ基の間のリンク又はスペーサを形成する。即ち、シクロアルキレンは、少なくとも2つの他の基に結合されたシクロアルキルである。用語シクロアルキルは、飽和又は部分的に不飽和の炭素環を含み、3~4個の炭素原子の炭素-炭素ブリッジを有するか、又はそこに結合されたベンゼン環を有する。シクロアルキル基が、更なる環に置換される場合、前記更なる環は、1~2個の置換基を有することができ、該置換基は以下から選択することができる：R<sub>k</sub>、ここで、R<sub>k</sub>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、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、及び1~2個のヒドロキシで置換された低級アルキル、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。

10

## 【0099】

用語「アリール」は、置換及び非置換のフェニル、1-ナフチル及び2-ナフチルを意味し、好ましいのはフェニルである。アリールは、0、1、2又は3個の置換基を有することができ、該置換基は以下から成る群から選択することができ：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<sub>2</sub> (アリール)、-NH (アルキル)、-NH (シクロアルキル)、-N (アルキル)<sub>2</sub>、カルボキシ、アシル、-C(=O)H、-C(=O)フェニル、-CO<sub>2</sub>-アルキル、シクロアルキル、-(C=O)NH<sub>2</sub>、-(C=O)NH (アルキル)、-(C=O)NH (シクロアルキル)、-(C=O)N (アルキル)<sub>2</sub>、-NH-CH<sub>2</sub>-カルボキシ、-NH-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>-アルキル、-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>NH (アルキル)、-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>N (アルキル)<sub>2</sub>、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<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル環。用語「アリーレン」は、上記定義したアリールであって、2つの他の基の間のリンク又はスペーサを形成する。即ち、アリーレンは、少なくとも2つの他の基に結合されたアリールである。アリール基が更なる環に置換されている場合、前記更なる環は、1~2個の置換基を有することができ、置換基は以下から選択することができる：R<sub>k</sub>、ここで、R<sub>k</sub>は上記定義の通りである。

20

30

## 【0100】

用語「ヘテロシクロ」又は「ヘテロ環」は、置換及び非置換の非芳香族であって、3~7員单環の基、7~11員二環の基、及び10~15員三環の基であり、これらは、前記環のうち少なくとも1つにおいて少なくとも1種のヘテロ原子(O、S又はN)を有する。ヘテロ原子を含有するヘテロシクロ基の各環は、1若しくは2個の酸素若しくは硫黄原子及び/又は1~4個の窒素原子を含むことができる。

ただし、各環のヘテロ原子のトータル数は4以下であり、そして、更に、環は少なくとも1つの炭素原子を有する。二環の及び三環の基を意図する縮合環は、炭素原子のみを含んでもよいし、及び飽和、部分的に飽和、又は不飽和であってもよい。窒素及び硫黄原子は随意的に酸化されてもよく、及び窒素原子は、随意的に四級化されてもよい。ヘテロシクロ基は、任意の利用可能な窒素又は炭素原子で結合してもよい。ヘテロシクロ環は、1、2又は3個の置換基を含むことができ、該置換基は以下から成る群から選択することができ：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<sub>2</sub> (アリール)、-NH (アルキル)、-NH (シクロアルキル)、-N (アルキル)<sub>2</sub>、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<sub>2</sub>-アルキル、シクロアルキル、-C(=O)H、アシル、-(C=O)NH<sub>2</sub>、-(C=O)NH (アルキル)、-(C=O)NH (シクロアルキル)、-(C=O)N (アルキル)<sub>2</sub>、-NH-CH<sub>2</sub>-カルボキシ、-NH-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>-アルキル、-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>NH (アルキル)、-C(=O)

40

50

- (C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>1-2</sub>N (アルキル)<sub>2</sub>、ヘテロシクロ、ヘテロアリール、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル環、ケト、=N-OH、=N-O-低級アルキル、又は5又は6員環のアセタール(ケタール)、即ち、1,3-ジオキソラン又は1,3-ジオキサン。ヘテロシクロ基が、更なる環で置換される場合、前記更なる環は、1~2個の置換基を有することができ、該置換基は以下から選択することができる：R<sub>k</sub>、ここで、R<sub>k</sub>が、上記定義の通りである。例示的な単環基として、以下が含まれる：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、イソオキサゾリニル、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、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、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。例示的な二環のヘテロシクロ基には、キヌクリジニルが含まれる。

## 【0101】

用語「ヘテロアリール」は、置換及び非置換の芳香族であって、5又は6員单環基、9又は10員の二環の基、及び11~14員の三環の基を意味し、前記環のうち少なくとも1つにおいて、少なくとも1種のヘテロ原子(O、S又はN)を有する。ヘテロ原子を含有するヘテロアリール基の各環は、1若しくは2個の酸素若しくは硫黄原子及び/又は1~4個の窒素原子を含むことができる。ただし、各環におけるヘテロ原子の総数は、4以下であり、そして、各環は少なくとも1つの炭素原子を有する。二環の及び三環の基を意図する縮合環は、炭素原子のみを含むことができ、及び飽和、部分的に飽和、又は不飽和であってもよい。窒素及び硫黄原子は隨意的に酸化されてもよく、及び窒素原子は、隨意的に四級化されてもよい。二環の又は三環のヘテロアリール基は、少なくとも1種の完全芳香族環を含まなくてはならない。しかし、他の縮合環又は複数の縮合環は、芳香族又は非芳香族であってもよい。ヘテロアリール基は、任意の環の任意の利用可能な窒素又は炭素原子で結合してもよい。ヘテロアリール環系は、1、2又は3個の置換基を含むことができ、該置換基は以下から成る群から選択することができる：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<sub>2</sub>(アリール)、-NH(アルキル)、-NH(シクロアルキル)、-N(アルキル)<sub>2</sub>、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<sub>2</sub>-アルキル、シクロアルキル、-C(=O)H、アシル、-(C=O)NH<sub>2</sub>、-(C=O)NH(アルキル)、-(C=O)NH(シクロアルキル)、-(C=O)N(アルキル)<sub>2</sub>、-NH-CH<sub>2</sub>-カルボキシ、-NH-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>-アルキル、-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>NH(アルキル)、-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>N(アルキル)<sub>2</sub>、ヘテロシクロ、ヘテロアリール、又は(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル環。ヘテロシクロ環は、1以上の酸素(=O)原子で置換された硫黄ヘテロ原子を有することができる。例示的な单環ヘテロアリール基には、以下の物が含まれる：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。例示的な二環のヘテロアリール基には、以下の物が含まれる：インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロキノリニル等。例示的な三環のヘテロアリール基には、以下の物が含まれる：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。

## 【0102】

本発明の組成物のドラッグのペプチドは、塩形態でもよく、又は遊離塩基であってもよい

10

20

30

40

50

。

## 【0103】

好ましい実施形態によれば、ペプチドは、塩形態である。

## 【0104】

好ましくは、ペプチドの医薬的に許容可能な塩は、酢酸塩又はヘプタン酸塩である。

## 【0105】

更に好ましくは、ペプチドの医薬的に許容可能な塩は酢酸塩である。

## 【0106】

好ましい実施形態において、本発明の組成物の活性物質は、以下の式のペプチド、 $\text{Ac}-\text{Arg}-\text{c}(\text{Cys}-\text{D}-\text{Ala}-\text{His}-\text{D}-\text{Phe}-\text{Arg}-\text{Trp}-\text{Cys})-\text{NH}_2$ の塩形態（好ましくは酢酸塩又はヘプタン酸塩）である。更に好ましい実施形態において、ペプチド $\text{Ac}-\text{Arg}-\text{c}(\text{Cys}-\text{D}-\text{Ala}-\text{His}-\text{D}-\text{Phe}-\text{Arg}-\text{Trp}-\text{Cys})-\text{NH}_2$ は、酢酸塩の形態である。10

## 【0107】

有利には、ペプチド又はこれらの塩は、組成物の総重量に対して0.1～2.5重量%の範囲の濃度で存在する。更に好ましくは、ペプチド又はこれらの塩は、組成物の総重量に対して、0.1～1.0重量%の範囲の濃度、更に好ましくは0.2～6重量%及び更に好ましくは0.3～2重量%の範囲の濃度で存在する。

## 【0108】

本発明によれば、医薬組成物は水可溶性又は水分散性ゲル化剤を含む。20

## 【0109】

本発明の目的において、用語「ゲル化剤」は、以下の薬剤を意味する：水性溶液中0.5～4.0重量%の濃度で導入したときに、 $25\text{ s}^{-1}$ 及び $1\text{ s}^{-1}$ のせん断速度での少なくとも $100\text{ cPs}$ 及び好ましくは少なくとも $500\text{ cPs}$ の絶対粘度を達成することを可能にする。こうした粘度は、粘度計（例えば、円錐平面形状の、コントロールストレス粘度計、例えばThermo ElectronからのHaake R S 1粘度計）を用いて測定することができる。

## 【0110】

ゲル化剤として、以下の物が挙げられる：例えば、ポリオール（例えばグリセロール及びプロピレングリコール）、ポリエーテル（例えばポリエチレングリコール）、セルロース誘導体（例えば微結晶性セルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロース）、単糖類又は多糖類（例えばヒアルロン酸ナトリウム、キトサン、デンプン及びデンプン誘導体）、ポリビニルピロイドン、ゼラチン、酢酸亜鉛、及びそれらの混合物。30

## 【0111】

ゲル化剤は、1種以上のポリエーテル、1種以上のポリオール及びこれらの混合物を含む。40

## 【0112】

本発明によれば、ゲル化剤は、ポリエーテル、ポリオール及びそれらの混合物から選択される。

## 【0113】

更に好ましくは、ゲル化剤は、ポリエーテル及びポリオールから選択される。

## 【0114】

好ましくは、ゲル化剤は組成物の総重量に対して0.5～7.0重量%の範囲の濃度で存在する。更に好ましくは、ゲル化剤は、組成物の総重量に対して以下の範囲の濃度で存在する：1.0～5.0重量%、更に好ましくは1.5～4.0重量%及び更に好ましくは2.0～4.0重量%。

## 【0115】

好ましい実施形態において、本発明は、以下を含む水性医薬組成物に関する：50

## 【0116】

- 活性成分としてのペプチド、及び
- 1種以上の水可溶性又は水分散性ゲル化剤。

## 【0117】

前記ペプチドは、以下から選択される：1種以上のメラノコルチン受容体（M C - R）のリガンド又は医薬的に許容可能なこれらの塩。

## 【0118】

そして、ゲル化剤は、組成物の総重量に対して、10～50重量%の範囲の濃度で存在する。

## 【0119】

別の好ましい実施形態において、本発明は以下を含む水性医薬組成物に関する：

10

## 【0120】

- 活性成分としてのペプチド、及び
- 1種以上の水可溶性又は水分散性ゲル化剤。

## 【0121】

ペプチドは以下から選択される：1種以上のメラノコルチン受容体（M C 4 - R）のリガンド又は医薬的に許容可能なこれらの塩。

## 【0122】

そして、ゲル化剤は、組成物の総重量に対して10～50重量%の範囲の濃度で存在する。

20

## 【0123】

別の好ましい実施形態において、本発明に従った水性組成物は以下を含む：活性成分として、組成物の総重量に対して0.1～10重量%の範囲の濃度での、A c - A r g - c (C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s ) - N H<sub>2</sub>又は医薬的に許容可能なこれらの塩、及び組成物の総重量に対して10～50重量%の範囲の濃度でのゲル化剤。

## 【0124】

別の好ましい実施形態において、本発明に従った水性組成物は以下を含む：活性成分として、組成物の総重量に対して0.1～10重量%の範囲の濃度での、A c - A r g - c (C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s ) - N H<sub>2</sub>の酢酸塩又はヘプタン酸塩、及び組成物の総重量に対して10～50重量%の範囲の濃度でのゲル化剤。最も好ましい実施形態において、活性成分は、A c - A r g - c (C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s ) - N H<sub>2</sub>の酢酸塩である。

30

## 【0125】

好ましい実施形態において、ゲル化剤は、ポリエーテル又はポリエーテルの混合物である。

## 【0126】

好ましくは、ゲル化剤は、組成物の総重量に対して10～50重量%の範囲の濃度で存在するポリエーテルである。更に好ましくは、ゲル化剤は、ポリエーテルであって、組成物の総重量に対して15～40重量%の範囲の濃度で存在する。更に好ましくは、ゲル化剤は、ポリエーテルであり、及び組成物の総重量に対して20～35重量%の範囲の濃度で存在する。

40

## 【0127】

更に好ましい実施形態において、ゲル化剤は、ポリエチレングリコールから選択されるポリエーテルである。別の好ましい実施形態において、ゲル化剤は、ポリエーテルP E G 4 0 0である。

## 【0128】

好ましい実施形態において、ゲル化剤は、ポリエーテルP E G 4 0 0であり、及び組成物の総重量に対して15～40重量%の範囲の濃度で存在する。更に好ましくは、ゲル化剤は、ポリエーテルP E G 4 0 0であり、及び組成物の総重量に対して20～35重量%の

50

範囲の濃度で存在する。

【0129】

別の好ましい実施形態において、本発明に従った水性組成物は以下を含む：活性成分として、組成物の総重量に対して0.1～10重量%の範囲の濃度でのAc-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>又は医薬的に許容可能なこれらの塩、及び、ゲル化剤として、組成物の総重量に対して15～40重量%、及び更に好ましくは20～35重量%の範囲の濃度でのポリエチレングリコール。

【0130】

別の好ましい実施形態において、本発明に従った水性組成物は、以下を含む：活性成分として、組成物の総重量に対して0.1～10重量%の濃度での、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>の酢酸塩又はヘプタン酸塩、及び、ゲル化剤として、組成物の総重量に対して15～40重量%、及び更に好ましくは20～35重量%の範囲の濃度でのポリエチレングリコール。最も好ましい実施形態において、活性成分は、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>の酢酸塩である。

10

【0131】

別の好ましい実施形態において、ゲル化剤は、ポリオール又はポリオールの混合物である。

【0132】

好ましくは、ゲル化剤は、組成物の総重量に対して10～50重量%の範囲の濃度で存在するポリオールである。更に好ましくは、ゲル化剤は、組成物の総重量に対して15～40重量%の範囲の濃度で存在するポリオールである。更に好ましくは、ゲル化剤は、ポリオールであり、及び組成物の総重量に対して25～40重量%の範囲の濃度で存在する。

20

【0133】

より具体的には、ゲル化剤は、ポリオールとしてのグリセロールである。

【0134】

特定の実施形態において、ゲル化剤は、ポリオールとしてのグリセロールであり、及び組成物の総重量に対して15～40重量%の範囲の濃度で存在する。更に好ましくは、ゲル化剤は、ポリオールとしてのグリセロールであり、及び組成物の総重量に対して25～40重量%の範囲の濃度で存在する。

30

【0135】

更に好ましい実施形態において、本発明に従った水性組成物は、以下を含む：活性成分として、組成物の総重量に対して0.1～10重量%の範囲の濃度での、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>又は医薬的に許容可能なこれらの塩、及びゲル化剤として、組成物の総重量に対して15～40重量%、及び更に好ましくは25～40重量%の範囲の濃度のグリセロール。最も好ましい実施形態において、活性成分は、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>の酢酸塩である。

【0136】

更に好ましい実施形態において、本発明に従った組成物は以下を含む：活性成分として、組成物の総重量に対して0.1～10重量%の範囲の濃度での、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>の酢酸塩又はヘプタン酸塩、及びゲル化剤として、組成物の総重量に対して15～40重量%、及び更に好ましくは25～40重量%の範囲の濃度のグリセロール。最も好ましい実施形態において、活性成分は、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>の酢酸塩である。

40

【0137】

また、本発明に従った組成物は、1種以上の添加剤（例えば界面活性剤）を含むことができる。これらの添加剤には以下の物が含まれる：脂肪酸及びこれらの塩、ポリオール、ポリオキシエーテル、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。

【0138】

50

好ましい実施形態において、本発明に従った組成物は以下の成分のみを含む：活性物質としてのペプチド及び水可溶性又は水分散性ゲル化剤。

【0139】

好ましくは、本発明に従った組成物は以下の成分のみを含む：以下の式のペプチド A c - A r g - c ( C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s ) - N H<sub>2</sub>又は医薬的に許容可能なこれらの塩及び1種以上のゲル化剤としてのポリオール。

【0140】

更に好ましくは、本発明に従った組成物は以下の成分のみを含む：以下の式のペプチド A c - A r g - c ( C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s ) - N H<sub>2</sub>又は医薬的に許容可能なこれらの塩及びゲル化剤としてのグリセロール。 10

【0141】

更に好ましくは、本発明に従った組成物は以下の成分のみを含む：組成物の総重量に対して0.1～10重量%の範囲の濃度での以下の式のペプチド A c - A r g - c ( C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s ) - N H<sub>2</sub>又は医薬的に許容可能なこれらの塩及びゲル化剤として、組成物の総重量に対して15～40重量%の範囲の濃度でのグリセロール。無論、水（注入グレードの水）は、100%（w/w）（適量100%）の配合を完成させるために存在する。

【0142】

更に好ましい実施形態において、本発明に従った水性組成物は以下の成分のみを含む：活性成分として、組成物の総重量に対して0.1～10重量%の範囲の濃度での、A c - A r g - c ( C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s ) - N H<sub>2</sub>又は医薬的に許容可能なこれらの塩、ゲル化剤として、組成物の総重量に対して25～40重量%の範囲の濃度での、グリセロール、及び水（WFI適量100%）。 20

【0143】

更に好ましい実施形態において、本発明に従った水性組成物は以下の成分のみを含む：活性成分として、組成物の総重量に対して0.1～10重量%の範囲の濃度での、A c - A r g - c ( C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s ) - N H<sub>2</sub>の酢酸塩又はヘプタン酸塩、ゲル化剤として、組成物の総重量に対して25～40重量%の範囲の濃度での、グリセロール、及び水（WFI適量100%）。最も好ましい実施形態において、活性成分は、A c - A r g - c ( C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s ) - N H<sub>2</sub>の酢酸塩である。 30

【0144】

更に好ましくは、本発明に従った組成物は以下の成分のみを含む：組成物の総重量に対して0.3～2重量%の範囲の濃度での、以下の式のペプチド A c - A r g - c ( C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s ) - N H<sub>2</sub>又は医薬的に許容可能なこれらの塩、及びゲル化剤として、組成物の総重量に対して25～40重量%の範囲の濃度での、グリセロール。無論、水（注入グレードの水）は、100%（w/w）（適量100%）の配合を完成させるために存在する。

【0145】

別の好ましい実施形態において、本発明に従った組成物は以下の成分のみを含む：以下の式のペプチド A c - A r g - c ( C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s ) - N H<sub>2</sub>又は医薬的に許容可能なこれらの塩及びゲル化剤としての1種以上のポリエーテル。 40

【0146】

好ましくは、本発明に従った組成物は以下の成分のみを含む：以下の式のペプチド A c - A r g - c ( C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s ) - N H<sub>2</sub>又は医薬的に許容可能なこれらの塩及びゲル化剤としての1種以上のポリエチレンゴリコール。

【0147】

別の好ましい実施形態において、本発明に従った組成物は以下の成分のみを含む：活性成分として、

10

20

30

40

50

組成物の総重量に対して0.1~10重量%の範囲の濃度での、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>又は医薬的に許容可能なこれらの塩、ゲル化剤として、組成物の総重量に対して15~40重量%、及び更に好ましくは20~35重量%の範囲の濃度での、ポリエチレングリコール、及び水(WFI適量100%)。

## 【0148】

別の好ましい実施形態において、本発明に従った組成物は以下を含む：活性成分として、組成物の総重量に対して0.1~10重量%の範囲の濃度での、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>の酢酸塩又はヘプタン酸塩、ゲル化剤として、組成物の総重量に対して20~35重量%の範囲の濃度での、ポリエチレングリコール、及び水(WFI適量100%)。最も好ましい実施形態において、活性成分は、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>の酢酸塩である。

10

## 【0149】

更に好ましくは、本発明に従った組成物は以下の成分のみを含む：以下の式のペプチドAc-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>又は医薬的に許容可能なこれらの塩及びゲル化剤としてのPEG400。

## 【0150】

更に好ましくは、本発明に従った組成物は以下の成分のみを含む：組成物の総重量に対して0.1~10重量%の範囲の濃度での以下の式のペプチドAc-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>又は医薬的に許容可能なこれらの塩、及び、ゲル化剤として、組成物の総重量に対して15~40重量%の範囲の濃度での、PEG400。更に好ましくは、本発明に従った組成物は以下の成分のみを含む：組成物の総重量に対して0.3~2重量%の範囲の濃度での、以下の式のペプチドAc-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>又は医薬的に許容可能なこれらの塩、及びゲル化剤として、組成物の総重量に対して20~35重量%の範囲の濃度での、PEG400。無論、水(注入グレードの水)は、100%(w/w)(適量100%)の配合を完成させるために存在する。

20

## 【0151】

本発明の組成物は、ペプチド、水可溶性又は水分散性ゲル化剤(複数可)、及び随意的な添加剤(もしあれば)を水中で混合することによって調製することができる。

30

## 【0152】

本発明に従った医薬組成物は、非経口ルートで投与される。好ましい実施形態において、本発明の組成物は、皮下のルート、及び好ましくは皮下の注入で投与される。

## 【0153】

本発明に従った医薬組成物は、容易に27ゲージ(G)針を通した、及び更に好ましくは29G針を通した非経口ルートによって容易に投与される。

40

## 【0154】

好ましい実施形態において、ペプチドがそれを必要とする患者内で長期間放出されるように、本発明に従った組成物は配合される。

## 【0155】

本発明に従った組成物は、以下の期間でのペプチドの持続的放出に関する非経口投与に有用となる可能性がある：少なくとも2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、8時間、10時間、12時間又は24時間。

## 【0156】

好ましい実施形態において、本発明に従った組成物は、少なくとも2時間の持続放出を可能にする。別の好ましい実施形態において、本発明に従った組成物は、少なくとも3時間の持続放出を可能にする。別の好ましい実施形態において、本発明に従った組成物は、少なくとも6時間の持続放出を可能にする。更に好ましい実施形態において、本発明に従った組成物は、少なくとも8時間の持続放出を可能にする。別の更に好ましい実施形態にお

50

いて、本発明の組成物は、少なくとも 10 時間及び更に好ましくは 12 時間の持続放出を可能にする。

【0157】

本発明に従った医薬組成物は、体重の異常（例えば肥満及び悪液質）を治療するのに特に有用である。

【0158】

以下の実施例は、上記手順を説明するために提示されるものである。そして、これらの実施例は、本発明の範囲を限定するものとして考慮すべきではない。

【実施例】

【0159】

実施例 1：調製プロセス

【0160】

本発明に従った様々な組成物は、活性成分としてのペプチド 1 を用いて、以下の手順に従って、調製した：

【0161】

磁気攪拌させながら室温で少なくとも 15 分間、注射用水中で、ゲル化剤をブレンドした（混和性の場合）又は溶解させた（可溶性の場合）。ペプチド塩を、正確に重量測定し、そして、磁気攪拌させながら、透明な溶液が得られるまで、予め調製した組成物中に溶解させた。配合組成物の実施例を表 1 に報告する：

【0162】

【表 1】

組成物#	ペプチド 1 の塩	ペプチド 1 の塩の量	ゲル化剤	ゲル化剤の量	WF I <sup>(1)</sup> の量
1	酢酸塩	0.4%	PEG 400	32%	適量 100%
2	酢酸塩	0.4%	PEG 400	22%	適量 100%
3	酢酸塩	0.4%	グリセロール	38%	適量 100%
4	ヘプタン酸塩	0.4%	PEG 400	32%	適量 100%

<sup>(1)</sup> 注射用水を意味する。

【0163】

ペプチド塩の量は、組成物の総重量に対しての製品の重量パーセントで表される。ゲル化剤の量は、組成物の総重量に対しての薬剤の重量パーセントで表される。

【0164】

表 1 の 4 つの配合物は、以下の実施例 2、4 及び 5 に記載の異なる試験に用いられた。

【0165】

実施例 2：濾過性試験

組成物 1 ~ 4 の濾過性は、1 mL のテルモ・シリングを備えた Millipore GV PV DF (低蛋白質結合性 Durapore (登録商標) ポリビニリデン・ジフルオライド) 0.22 μm フィルタを用いて手動で評価した。

【0166】

すべての配合物は濾過可能であることが示された。

【0167】

実施例 3：溶解度試験

【0168】

表 1 のゲル組成物中のペプチド 1 の塩の溶解度を HPLC 分析を用いて濾過後に評価した。こうした評価に使用するための方法 1 及び 2 の詳細を表 2 に示す。

【0169】

【表2-1】

	HPLC方法1	HPLC方法2
カラム	YMC-ODS-AM 250 x 4.6 mm 5 μm	YMC-ODS-AM 150 x 4.6 mm 3 μm
温度	30°C	40°C
移動相	A : NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (50 mM) 、pH 2.5 B : アセトニトリル	A : H <sub>2</sub> O + TFA (0.05%) B : アセトニトリル + TFA (0.05%) C : メタノール + TFA (0.05%)
フロー	1.0 mL/min	1.0 mL/min
UV検出	220 nm	220 nm
保持時間	約31.5 min	約24.6 min
分析期間 (Analysis duration)	60 min	60 min
スタンダード (100%)	0.6 mg/mL	0.6 mg/mL
注入量	10 μL	10 μL
希釈溶媒	酢酸 0.1N	酢酸 0.1N

10

20

30

40

【0170】

HPLC方法1のグラジェント

【表2-2】

時間	% A	% B	カーブ
0	90	10	/
35	83	17	6
50	70	30	6
51	90	10	6
60	90	10	6

【0171】

HPLC方法2のグラジェント

【表2-3】

時間	% A	% B	% C	カーブ
0	85	5	10	/
45	70	15	15	6
47	85	5	10	6
60	85	5	10	6

【0172】

全ての配合物において、ペプチド塩は、少なくとも4 mg/mLの溶解度を示した。より厳密に言うと、ペプチド1酢酸塩は、32%PEG400及び38%グリセロールにおいて少なくとも100 mg/mLの溶解度を示した。ペプチド1ヘプタン酸塩は、32%PEG400において28.1 mg/mLの溶解度を示した。このことは、表1の全ての配合物において、ペプチド塩が完全に溶解したことを意味する。

【0173】

50

実施例4：注入性試験

組成物1～4の注入性は、牽引／圧縮機械 (traction/compression machine) を用いて評価した。該機械は、針に適合した1mLシリンジからの配合物のシュミレーションした注入の間の注入強度を測定する。

## 【0174】

最大限許容される強度は15Nであり、そして、日常的な皮下注射に最も適切な針直径は、27ゲージ以上である。

## 【0175】

全ての配合物は、27G針を通して注入可能であることが示された。

## 【0176】

実施例5：インピトロ試験

インピトロ試験は、ペプチド放出プロファイルに対しての水性配合物1～4の影響を評価するために、開発し用いた。この試験は、配合物からアガロース層を通ってリン酸緩衝生理食塩水 (37でpH7.4に維持される)へのペプチド拡散に基づく。

## 【0177】

100mgのアガロースを80で、5mLの水の中に、磁気攪拌させながら溶解させた。全アガロースを溶解させた後、溶液を60で冷却した。

## 【0178】

200μLの配合物 (800μgのペプチドに相当)を、バイアルに導入した。60で加熱した300μLの温かいアガロース溶液で、配合物を懸濁した。その後、ブレンドは混合され、そして、室温で10分間冷却した。その結果第一のゲル層が生じた。

## 【0179】

60の温かいアガロース (配合物フリー) 300μLを、第一のゲル層の上部に添加し、第二層を形成した。その後、第二のゲル層を室温で10分間冷却した。

## 【0180】

第二のアガロース層の上には、37に維持した3.4mLのPBSバッファを、放出媒体として、添加した。

## 【0181】

バイアルには、攪拌棒で栓をし、そして、200rpmで水平に回転するシェーカ中に37で置いた。

## 【0182】

試験開始後以下の時間で、500μLの放出媒体を、UV分析のため、バイアルの上部から取り出した：15min、30min、1h、3h、5h、9h、16h、24h及び30h。

## 【0183】

分析用に取り出した採取物は、等量のフレッシュなPBSバッファに置き換えられた。各サンプリングは、UV分析前に、フレッシュなPBSバッファ中で、1/2に希釈された。

## 【0184】

ペプチド量は、UV分光光度計 (Perkin Elmer (登録商標)) を用いて、280nmで測定された。ペプチド濃度は、以前に取り出した各ペプチド量を考慮しながら、各時間のポイントで計算した。

## 【0185】

媒体中に放出されるペプチドの濃度は、時間の関数として、報告した。

## 【0186】

50%のペプチドが配合物から放出媒体へ放出される時間 ( $T_{50\%}$ ) をグラフで評価し、そして様々な配合物を比較するために用いた。

## 【0187】

有意にペプチド放出を変更するゲル配合物のインピトロ放出プロファイルを図1に示す。

## 【0188】

10

20

30

40

50

生理食塩水の基準値と比べて、配合物 1 及び 3 は、極めて顕著なペプチド放出のスローダウンを示している。T<sub>50%</sub>値は、配合物 1 及び 3 についてそれぞれ 17.7 h 及び 19.9 h である。それに対して、生理食塩水の基準の値は、7.8 h である。

【0189】

また、放出のスローダウンは、配合物 2 及び 4 についても確認された。T<sub>50%</sub>は、配合物 4 については 20.7 h、そして、配合物 2 については、16.2 h であった。

【0190】

実施例 6：化学的な安定性

ゲル化剤として、PEG 400 又はグリセロールを用いて製造された配合物は、3か月間 40 で、並びに 6 か月間 5 で及び 25 で保存した。

【0191】

HPLC 分析は様々な時間ポイントで行った。そして、これらの化合物の化学的な安定性を、表 2 に記載した HPLC 方法 1 及び 2 で評価した。

【0192】

選択した配合物は、最大限許容可能な賦形剤量で、そして、下記の何れかで製造した。

- ヒトにおける、下記の通りの最大見積もり投与量：

- 100 mg のペプチドの酢酸塩と、1 / mL の 30% PEG 400 (配合物 A)、
- 100 mg のペプチドの酢酸塩と、1 / mL の 32.5% グリセロール (配合物 B)、又は

- 30% PEG 400 における、下記の通りのヘプタン酸塩の最大溶解度：

- 28 mg のペプチドのヘプタン酸塩と、1 / mL の 30% PEG 400 (配合物 C)

【0193】

上記配合物の安定性を支持するデータをそれぞれ表 3、4 及び 5 に示す。

【0194】

(配合物 A)

【表 3】

	T0	温度	T1M	Δ (%)	T2M	Δ (%)	T3M	Δ (%)	T6M	Δ (%)
見積量 (mg/mL)	88.1	40°C			73.3	-16.8	67.6	-23.3		
		25°C	89.7	1.9	89.2	1.3	87.6	-0.5	87.5	-0.6
		5°C					89.9	2.0	92.7	5.2
全不純物 の合計 (%)	4.3	40°C			16.0	11.7	21.1	16.8		
		25°C	4.9	0.6	5.6	1.3	6.1	1.8	7.9	3.6
		5°C					5.1	0.8	4.8	0.5

【0195】

(配合物 B)

【表 4】

	T0	温度	T1M	Δ (%)	T2M	Δ (%)	T3M	Δ (%)	T6M	Δ (%)
見積量 (mg/mL)	88.5	40°C			70.7	-20.1	65.6	-25.9		
		25°C	89.7	1.4	88.9	0.4	87.0	-1.7	88.6	0.1
		5°C					88.3	-0.2	93.0	5.1
全不純物 の合計 (%)	4.2	40°C			18.7	14.7	23.6	19.4		
		25°C	4.7	0.5	5.4	1.2	6.2	2.0	8.0	3.8
		5°C					4.7	0.5	4.7	0.5

【0196】

25 で 6 か月後、全不純物の増加は、中程度であり、5 %を超えたなかった。5 で 6 か月後、これらの配合物は、全不純物の増加について有意なレベルを示さなかった。

【0197】

(配合物 C)

【表5】

	T0	温度	T1M	Δ (%)	T2M	Δ (%)	T3M	Δ (%)	T6M	Δ (%)
見積量 (mg/mL)	27.5	40°C			23.6	-14.1	21.7	-21.2		
		25°C	26.3	-4.3	28.7	4.5	28.6	4.2		
		5°C					23.1	-16.0		
全不純物の 合計 (%)	5.6	40°C			14.4	8.8	23.8	18.2		
		25°C	6.9	1.3	7.3	1.7	9.0	3.4	12.9	7.3
		5°C					7.0	1.4	8.5	2.9

【0198】

また、25 で 3 か月後、配合物 C は、中程度の全不純物の増加を示した。5 %を超えたなかった。

【0199】

5 で 6 か月後、この配合物は、中程度の全不純物の増加レベルを示した；この全不純物の増加は、酢酸塩を用いた以前の配合物から得られた物と比べると、かなり高い傾向にあった。しかし、それでも、5 %未満を維持している。

【0200】

その後、より低い投与量で注入する可能性を調べるために、選択された配合物を製造した。

【0201】

- 10 mg のペプチドの酢酸塩と、1 / mL の 30 % PEG 400 (配合物 D)、
- 7.5 mg のペプチドのヘプタン酸塩と、1 / mL の 22.5 % PEG 400 (配合物 E)。

【0202】

上記配合物の安定性を支持するデータを、それぞれ表6及び7に示す：

【0203】

(配合物 D)

【表6】

	T0	温度	T1M	Δ (%)	T3M	Δ (%)
見積量 (mg/mL)	10.0	40°C	9.9	-0.5	9.1	-9.1
		25°C			10.1	1.3
全不純物の合計 (%)	2.4	40°C	4.7	2.3	6.9	4.5
		25°C			3.0	0.6

【0204】

(配合物 E)

10

20

30

40

【表7】

	T0	温度	T3M	Δ (%)
見積量(mg/mL)	6.3	40°C	5.5	-12.8
		25°C	6.3	0.5
全不純物の合計 (%)	7.7	40°C	10.6	2.9
		25°C	7.1	0.6

## 【0205】

40 で 3 か月後、これらの配合物は、中程度の全不純物の増加（傾向としては 5 % 程度）を示し、そして、25 で 3 か月後では、全不純物の増加について有意なレベルを示さなかった。

## 【0206】

実施例7：インビボ試験

本発明に従った配合物の PK プロファイルをラットで評価した。8匹のラットを、各群4匹の2群にわけ、各配合物について使用した。各動物は、投与量 0.5 mg / kg で皮下の (SC) 注射をうけた。そして、頸静脈カテーテルを通して、異なる時間ポイントで、あるいは各群で血液サンプリングを行った。プラズマ濃度は、LC - MS 分析で測定した。PK パラメーターは、WinNonLin 分析により算出した。

## 【0207】

PK 値を、同一条件下での生理食塩水溶液中のペプチド注射後に得られたものと比較した。PK プロファイルを図2に示す。（PK プロファイル ラットにおいて -450 nmole / kg、0.5 mg / kg、SC）

## 【0208】

配合物2及び基準となる生理食塩水のPKパラメーターを表8に示す。

## 【0209】

## 【表8】

	基準	配合物2
T <sub>max</sub> (min)	30	60
C <sub>max</sub> (ng/ml)	346	164
T <sub>1/2</sub> (min)	49.4	52.4
MRT (min)	74.5	102
AUC (min.ng/ml)	29.6	20.1

## 【0210】

C<sub>max</sub> : PK プロファイル中に表されるドラッグの最大プラズマ濃度； AUC : 曲線下面積； MRT : Medium Residence Time ( 媒体滞留時間 ) ； T<sub>max</sub> : C<sub>max</sub> 値に対応する時間； T<sub>1/2</sub> : 半減期

## 【0211】

これらの結果は、濃度 22 % のPEG400に関して、2倍のT<sub>max</sub>の増加とともにC<sub>max</sub>の減少を裏付ける。配合物2は、C<sub>max</sub>の有意な減少及びT<sub>max</sub>の有意な増加をラットにもたらすのに十分に効率的であることが明らかとなった。

## 【0212】

配合物4のPKプロファイル及びパラメーターを、図3（PKプロファイル ラットにおいて、-450 nmole / kg、0.5 mg / kg、SC）及び表9（配合物4のPKパラメーター及びDMA / 生理食塩水基準）にそれぞれ示す。

## 【0213】

10

20

30

40

【表9】

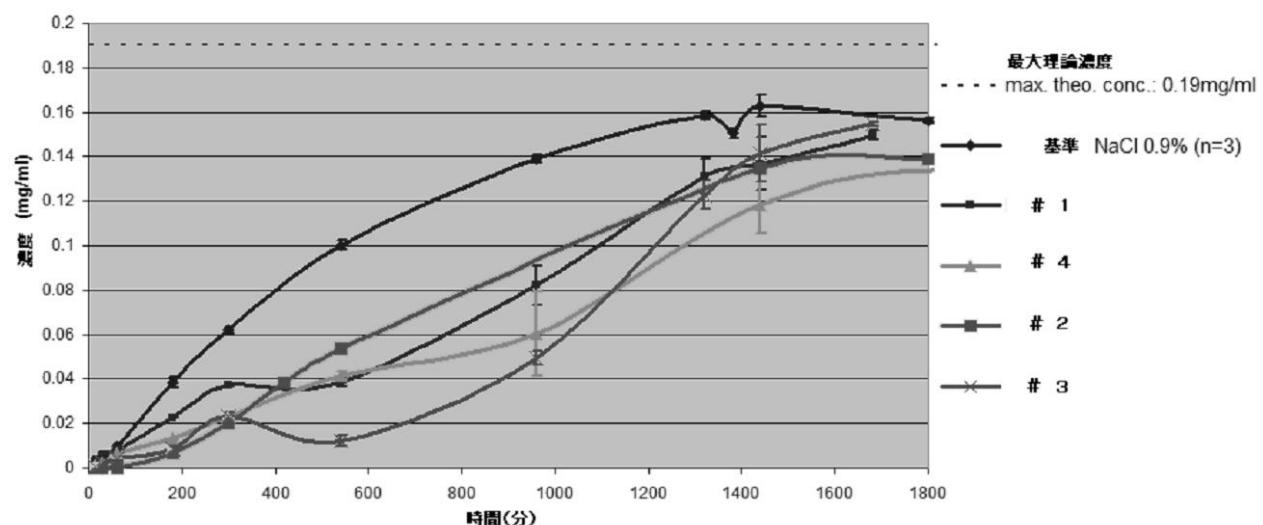
	基準	配合物4
T <sub>max</sub> (min)	60	120
C <sub>max</sub> (ng/ml)	362	163
T <sub>1/2</sub> (min)	186	189
MRT (min)	145	191
AUC (min.ng/ml)	71.7	35.9

【0214】

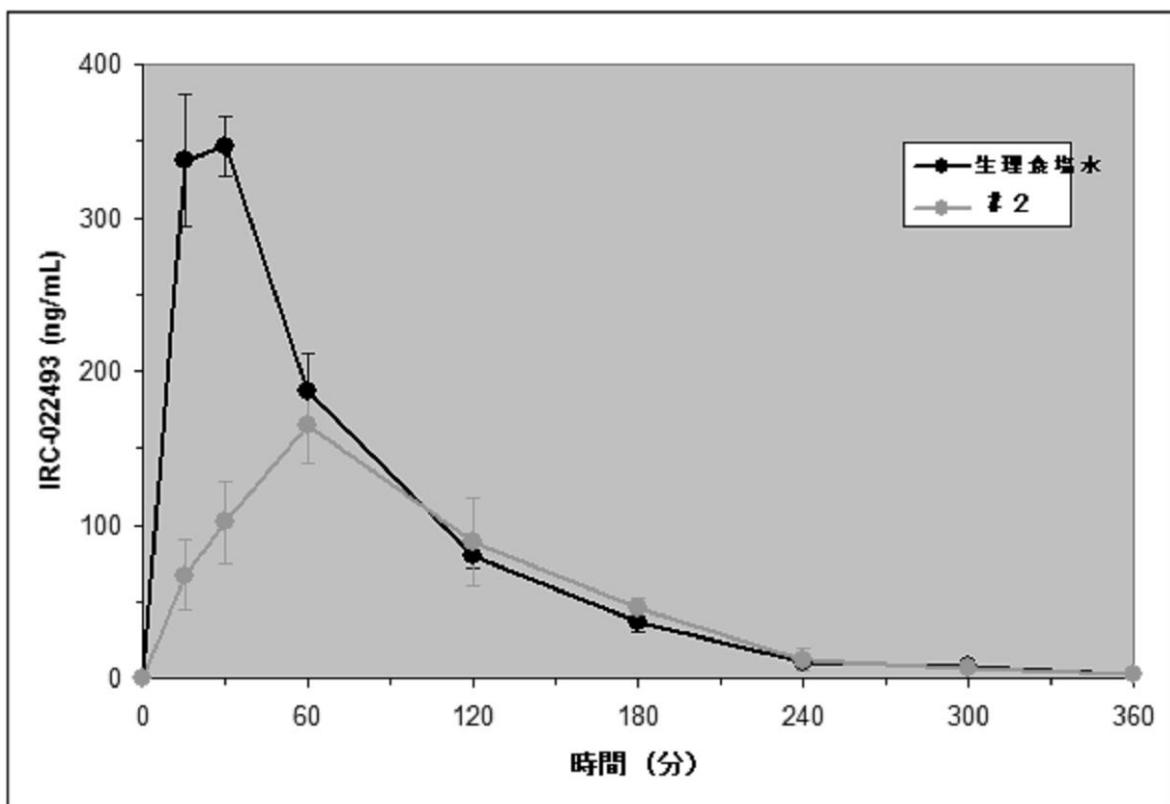
10

配合物2と同様に、配合物4は、2倍を超えるC<sub>max</sub>減少、及び、2倍分のT<sub>max</sub>増加を示した。

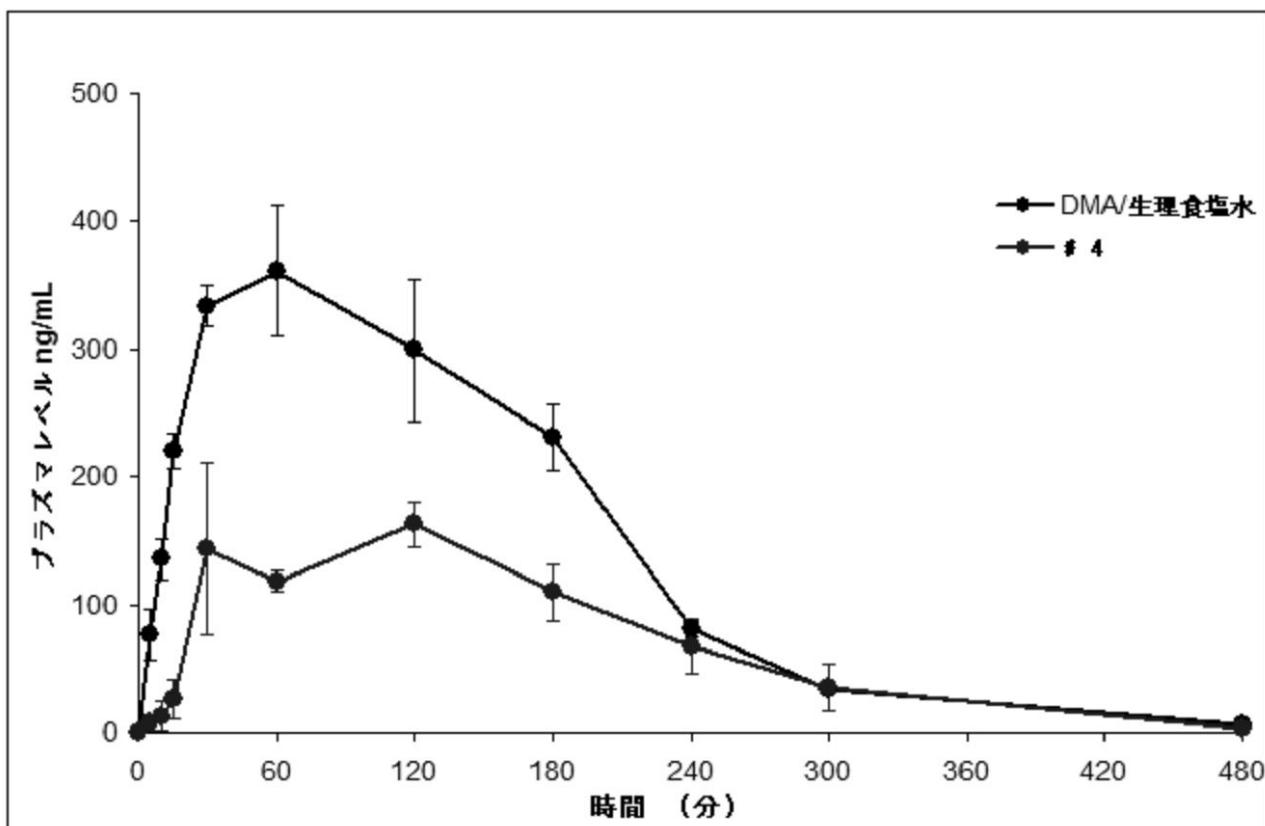
【図1】



【図2】



【図3】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2013/061732												
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K9/00 A61K38/12 A61K47/10 A61K38/00 ADD.														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data														
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2011/060352 A1 (IPSEN PHARMA SAS [FR]; DONG ZHENG XIN [US]; ZHANG JUNDONG [US]) 19 May 2011 (2011-05-19) page 18, lines 11-20 claim 15 -----</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-14</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2009/120656 A1 (PALATIN TECHNOLOGIES INC [US]; DODD JOHN H [US]; PITT STEPHEN [US]) 1 October 2009 (2009-10-01) page 13, lines 1-2 page 14, lines 7-15 page 15, lines 19-26 page 19 - page 20 -----</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1,2,4-14</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A, P</td> <td style="padding: 2px;">WO 2012/172433 A2 (IPSEN PHARMA SAS [FR]; RICHARD JOEL [FR]; LAREDJ FAIZA [FR]; BARONNET) 20 December 2012 (2012-12-20) the whole document -----</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-14</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2011/060352 A1 (IPSEN PHARMA SAS [FR]; DONG ZHENG XIN [US]; ZHANG JUNDONG [US]) 19 May 2011 (2011-05-19) page 18, lines 11-20 claim 15 -----	1-14	X	WO 2009/120656 A1 (PALATIN TECHNOLOGIES INC [US]; DODD JOHN H [US]; PITT STEPHEN [US]) 1 October 2009 (2009-10-01) page 13, lines 1-2 page 14, lines 7-15 page 15, lines 19-26 page 19 - page 20 -----	1,2,4-14	A, P	WO 2012/172433 A2 (IPSEN PHARMA SAS [FR]; RICHARD JOEL [FR]; LAREDJ FAIZA [FR]; BARONNET) 20 December 2012 (2012-12-20) the whole document -----	1-14
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	WO 2011/060352 A1 (IPSEN PHARMA SAS [FR]; DONG ZHENG XIN [US]; ZHANG JUNDONG [US]) 19 May 2011 (2011-05-19) page 18, lines 11-20 claim 15 -----	1-14												
X	WO 2009/120656 A1 (PALATIN TECHNOLOGIES INC [US]; DODD JOHN H [US]; PITT STEPHEN [US]) 1 October 2009 (2009-10-01) page 13, lines 1-2 page 14, lines 7-15 page 15, lines 19-26 page 19 - page 20 -----	1,2,4-14												
A, P	WO 2012/172433 A2 (IPSEN PHARMA SAS [FR]; RICHARD JOEL [FR]; LAREDJ FAIZA [FR]; BARONNET) 20 December 2012 (2012-12-20) the whole document -----	1-14												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.												
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search  2 August 2013		Date of mailing of the international search report  14/08/2013												
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Vázquez Lantes, M												

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/061732

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 2011060352	A1	19-05-2011	CN	102665401 A	12-09-2012
			EP	2501225 A1	26-09-2012
			JP	2013510879 A	28-03-2013
			US	2012225816 A1	06-09-2012
			WO	2011060352 A1	19-05-2011
WO 2009120656	A1	01-10-2009	WO	2009120656 A1	01-10-2009
			WO	2009151714 A2	17-12-2009
WO 2012172433	A2	20-12-2012	NONE		

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
A 61 P 43/00 (2006.01) A 61 P 43/00 111

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

(72) 発明者 マリー - マドレーヌ・バロネ  
フランス国エフ27530イージー・スユール・ウール、リュ・クロビス・ヴィニ18

(72) 発明者 ジョエル・リシャール  
フランス国エフ78490メーレ、リュ・サン-ブレーズ1

(72) 発明者 ナタリー・モンドリー  
フランス国エフ78150ル・シェネー、スクワール・ラファエロ5

(72) 発明者 ディディエ・ヌーリッソン  
フランス国エフ28500ヴェルヌイエ、ルート・ド・ブレゾル42

F ターム(参考) 4C076 AA09 BB16 CC21 CC29 DD38P EE23P FF31  
4C084 AA03 BA17 BA26 MA28 MA66 NA12 ZA70 ZC41