

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6001158号
(P6001158)

(45) 発行日 平成28年10月5日(2016.10.5)

(24) 登録日 平成28年9月9日(2016.9.9)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 38/00	(2006.01)	A 61 K	37/02	Z N A
A 61 K 9/16	(2006.01)	A 61 K	9/16	
A 61 P 3/04	(2006.01)	A 61 P	3/04	
A 61 P 3/10	(2006.01)	A 61 P	3/10	
A 61 K 47/18	(2006.01)	A 61 K	47/18	

請求項の数 33 (全 46 頁)

(21) 出願番号	特願2015-500853 (P2015-500853)
(86) (22) 出願日	平成25年3月15日 (2013.3.15)
(65) 公表番号	特表2015-512374 (P2015-512374A)
(43) 公表日	平成27年4月27日 (2015.4.27)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2013/055362
(87) 国際公開番号	W02013/139694
(87) 国際公開日	平成25年9月26日 (2013.9.26)
審査請求日	平成28年1月8日 (2016.1.8)
(31) 優先権主張番号	12160743.6
(32) 優先日	平成24年3月22日 (2012.3.22)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)
(31) 優先権主張番号	61/748,840
(32) 優先日	平成25年1月4日 (2013.1.4)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	509091848 ノヴォ ノルディスク アー／エス デンマーク、ハウスウェア ディーケー 2880, ノヴォ アレー
(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(74) 代理人	100064908 弁理士 志賀 正武
(74) 代理人	100089037 弁理士 渡邊 隆
(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 G L P - 1 ベプチドの組成物、及びその調製

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第1のタイプの顆粒及び第2のタイプの顆粒を含む医薬組成物であって、前記第1のタイプの顆粒が、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含み、G L P - 1 ベプチドを含まず、前記第2のタイプの顆粒が、G L P - 1 ベプチドを含み、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含まない、医薬組成物。

【請求項 2】

1つ又は複数の薬学的に許容可能な添加剤をさらに含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3】

前記第1のタイプの顆粒が滑剤をさらに含む、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記滑剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記第1のタイプの顆粒が充填剤をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記第2のタイプの顆粒が充填剤をさらに含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 7】

前記充填剤が微結晶セルロースである、請求項 5 又は 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記第 2 のタイプの顆粒が結合剤をさらに含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記結合剤がポビドンである、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

少なくとも 60% (w/w) の送達剤、10% (w/w) 未満の結合剤、5~40% (w/w) の充填剤、及び 10% (w/w) 未満の滑剤を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 10

【請求項 11】

前記 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の放出が、アッセイ (I) を使用する溶解試験によって決定される場合、前記 GLP - 1 ペプチドの放出と同時であるか、又は前記 GLP - 1 ペプチドの放出よりも速く、前記放出が、前記溶解試験後 30 分以内に決定される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

pH 2.5 でアッセイ (I) を使用する溶解試験によって決定される場合、前記 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の溶解量が、最初の 60 分以内にピークに達する、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 20

【請求項 13】

前記アッセイ (I) を使用する溶解試験が、pH 1.0、2.5 又は 6.8 で実施される、請求項 11 又は 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記第 1 のタイプの顆粒及び前記第 2 のタイプの顆粒が、前記組成物の少なくとも 50% (w/w) を構成する、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩が SNAC である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記 GLP - 1 ペプチドが、アルブミン結合部分を含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 30

【請求項 17】

前記 GLP - 1 ペプチドが、N - イプシロン 26 - [2 - (2 - {2 - [2 - (2 - {2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシ - ヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル] [Aib8, Arg34]GLP - 1 (7 - 37) である、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記 GLP - 1 ペプチドが、N - イプシロン 26 - {2 - [2 - (2 - {2 - [2 - (2 - {(S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブチリルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチル}, N - イプシロン 37 - {2 - [2 - (2 - {2 - [2 - (2 - {(S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシ - フェノキシ)デカノイルアミノ]ブチリルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチル} - [Aib8, Arg34, Lys37]GLP - 1 (7 - 37) - OH である、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 40

【請求項 19】

前記組成物が錠剤の形態であり、該錠剤の重量が 150mg ~ 1000mg の範囲である、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 50

【請求項 20】

N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩及びG L P - 1ペプチドを含む医薬組成物を製造するプロセスであって、前記プロセスが、
 a) G L P - 1ペプチドを、充填剤及び／又は結合剤と混合する工程；
 b) 工程 a の混合物を乾燥造粒する工程；
 c) N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を、滑剤及び／又は充填剤と混合する工程；
 d) 工程 c の混合物を乾燥造粒する工程；並びに
 e) 工程 b において取得される顆粒を、工程 d において取得される顆粒と混合する工程を含み、工程 a の混合物が、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含まず、工程 c の混合物が、G L P - 1ペプチドを含まない、プロセス。
10

【請求項 21】

さらなる滑剤を添加する最後の工程を含む、請求項 20 に記載のプロセス。

【請求項 22】

前記顆粒が、ローラー圧縮によって取得される、請求項 20 又は 21 に記載のプロセス。
20

【請求項 23】

乾燥造粒の前に、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を、滑剤及び／又は充填剤と混合することを含む前記混合する工程が、少なくとも 20 分の期間を有する、請求項 20 ~ 22 のいずれか 1 項に記載のプロセス。
20

【請求項 24】

G L P - 1ペプチドを含む第 1 のタイプの顆粒を、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含む第 2 のタイプの顆粒と混合することを含む前記混合する工程が、少なくとも 15 分の期間を有する、請求項 20 ~ 23 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 25】

前記 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩が S N A C である、請求項 20 ~ 24 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 26】

前記 G L P - 1ペプチドが、N - イプシロン 26 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシ - ヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル] [A i b 8 , A r g 3 4] G L P - 1 (7 - 3 7) である、請求項 20 ~ 25 のいずれか 1 項に記載のプロセス。
30

【請求項 27】

前記 G L P - 1ペプチドが、N - イプシロン 26 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { (S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブチリルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチル} , N - イプシロン 37 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { (S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシ - フェノキシ)デカノイルアミノ]ブチリルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチル} - [A i b 8 , A r g 3 4 , L y s 3 7] G L P - 1 (7 - 3 7) - O H である、請求項 20 ~ 25 のいずれか 1 項に記載のプロセス。
40

【請求項 28】

前記滑剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項 20 ~ 27 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 29】

前記充填剤が微結晶セルロースである、請求項 20 ~ 28 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 30】

前記結合剤がポビドンである、請求項 20 ~ 29 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 3 1】

医薬における使用のための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であつて、前記医薬組成物が、経口投与される、医薬組成物。

【請求項 3 2】

糖尿病又は肥満の治療に使用のための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であつて、前記医薬組成物が、経口投与される、医薬組成物。

【請求項 3 3】

前記糖尿病が 2 型糖尿病である、請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬理学的活性剤、例えば GLP - 1、及び送達剤を含む組成物、並びにそれらの調製のためのプロセス、並びに医薬におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

タンパク質及びペプチドの経口送達における主要な課題の 1 つは、これらの化合物を胃腸管の膜を通過させる輸送を容易に行うことができないことである。送達剤 S N A C は、過去に、経口投与されるペプチドのバイオアバイラビリティを改善することが示された。本発明は、そのようなペプチドの、特に GLP - 1 ペプチドの組成物の経口投与による、バイオアバイラビリティのさらなる改善に関する。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】 WO 98 / 08871

【特許文献 2】 WO 2006 / 097537

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献 1】 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2009)

30

【非特許文献 2】 Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 21th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)

【発明の概要】

【0005】

一実施形態では、本発明は、第 1 のタイプ及び第 2 のタイプの顆粒を含む医薬組成物であつて、前記第 1 のタイプの顆粒が、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カブリル酸の塩を含み、GLP - 1 ペプチドを含まず、前記第 2 のタイプの顆粒が、GLP - 1 ペプチドを含み、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カブリル酸の塩を含まない、医薬組成物に関する。幾つかの実施形態では、「顆粒」という用語は、集合して大きな塊となる小粒子を表す。

40

【0006】

一実施形態では、本発明は、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カブリル酸の塩及び GLP - 1 ペプチドを含む医薬組成物を製造するプロセスであつて、前記プロセスが、a) GLP - 1 ペプチドを、充填剤及び / 又は結合剤と混合する工程； b) 工程 a の混合物を乾燥造粒する工程； c) 工程 b において取得される顆粒を、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カブリル酸の塩を含む組成物と混合する工程；並びに d) 任意で、さらなる滑剤を添加する工程を含み、工程 a の混合物が、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カブリル酸の塩を含まない、プロセスに関する。

【0007】

50

一実施形態では、本発明は、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩及びG L P - 1ペプチドを含む医薬組成物を製造するプロセスであって、前記プロセスが、a) N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を、滑剤及び/又は充填剤と混合する工程；b) 工程aの混合物を乾燥造粒する工程；c) 工程bにおいて取得される顆粒を、G L P - 1ペプチドを含む組成物と混合する工程；並びにd) 任意で、さらなる滑剤を添加する工程を含み、工程aの混合物が、G L P - 1ペプチドを含まない、プロセスに関する。

【 0 0 0 8 】

一実施形態では、本発明は、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩及びG L P - 1ペプチドを含む医薬組成物を製造するプロセスであって、前記プロセスが、a) G L P - 1ペプチドを、充填剤及び/又は結合剤と混合する工程；b) 工程aの混合物を乾燥造粒する工程；c) N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩、任意で滑剤及び/又は充填剤を、混合する工程；d) 工程cの混合物を乾燥造粒する工程；e) 工程bにおいて取得される顆粒を、工程dにおいて取得される顆粒と混合する工程；並びにf) 任意で、さらなる滑剤を添加する工程を含み、工程aの混合物が、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を含まず、工程cの混合物が、G L P - 1ペプチドを含まない、プロセスに関する。

【 0 0 0 9 】

一実施形態では、本発明は、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩、滑剤、任意で充填剤を含み、G L P - 1ペプチドを含まない、顆粒に関する。一実施形態では、本発明は、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を含む顆粒を製造するプロセスであって、前記プロセスが、a) N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩（例えばS N A C）を、滑剤及び/又は充填剤と混合する工程；並びにb) 工程aの混合物を乾燥造粒する工程を含み、工程aの混合物が、G L P - 1ペプチドを含まない、プロセスに関する。

【 0 0 1 0 】

一実施形態では、本発明は、G L P - 1ペプチド、充填剤、結合剤を含み、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を含まない、顆粒に関する。一実施形態では、本発明は、G L P - 1ペプチドを含む顆粒を製造するプロセスであって、前記プロセスが、a) G L P - 1ペプチド、任意で充填剤及び/又は結合剤を混合する工程；並びにb) 工程aの混合物をローラー圧縮する工程を含み、工程aの混合物が、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を含まない、プロセスに関する。

【 0 0 1 1 】

一実施形態では、本発明は、本明細書において規定されるようなプロセスによって取得される、医薬組成物又は顆粒に関する。

【 0 0 1 2 】

一実施形態では、本発明は、医薬における使用のための、例えば糖尿病又は肥満の治療のための本明細書において規定されるような組成物又は顆粒であって、前記組成物が、経口投与される、組成物又は顆粒に関する。一実施形態では、本発明は、糖尿病又は肥満の治療のための方法であって、それを必要とする患者に、本明細書において規定されるよう組成物を投与する工程を含み、前記組成物が、経口投与される、方法に関する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 3 】

本発明者らは、驚くべきことに、同じ組成（すなわち、同じ種類及び同じ量の添加剤及び送達剤）から生産される錠剤の溶解特性が、それから錠剤が形成されるところの顆粒の設計によって決定されることを見出した。

【 0 0 1 4 】

さらに、本発明者らは、溶解挙動が、驚くべきことに、組成物、例えば錠剤由来のG L P - 1ペプチドのバイオアバイラビリティに対して顕著な効果を有することを見出した。

10

20

30

40

50

したがって、本発明者らは、様々な顆粒設計から生産される固体錠剤のバイオアバイラビリティを、インビトロのデータ、すなわち溶解データから予測することができることを示した。一実施形態では、この発明は、G L P - 1ペプチドのバイオアバイラビリティが改善される、組成物、顆粒、及びそれらの調製のための方法を提供する。

【0015】

一般的に、「バイオアバイラビリティ」という用語は、本明細書において使用される場合、変化せずに又は別の活性形態で、体循環 (systemic circulation) に到達する、薬学的活性成分 (A P I) 及び / 又は活性部分、例えば本明細書において規定されるような G L P - 1ペプチドの、投与される用量の割合を表す。定義によれば、A P I 及び / 又は活性部分が静脈内に投与される場合、そのバイオアバイラビリティは 100 % である。しかしながら、A P I 及び / 又は活性部分が他の経路を介して（例えば経口的に）投与される場合、そのバイオアバイラビリティは減少する（不完全な吸収及び / 又は初回通過代謝に起因して）。バイオアバイラビリティに関する知識は、非静脈内経路の投与のための投与量を算出するときに、重要である。10

【0016】

絶対経口バイオアバイラビリティは、静脈内投与後の A P I の曝露と比較した、経口投与後の体循環における A P I 及び / 又は活性部分の相対曝露（血漿濃度対時間曲線下面積として評価される）として算出される。

【0017】

医薬組成物

幾つかの実施形態では、本発明は、第 1 のタイプ及び第 2 のタイプの顆粒を含む医薬組成物であって、前記第 1 のタイプの顆粒が、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を含み、前記第 2 のタイプの顆粒が、G L P - 1ペプチドを含む、医薬組成物に関する。幾つかの実施形態では、第 1 のタイプの顆粒は、滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムをさらに含む。幾つかの実施形態では、第 1 のタイプの顆粒は、充填剤、例えば微結晶セルロースをさらに含む。したがって、第 1 のタイプの顆粒は、滑剤及び任意で充填剤をさらに含み得る。幾つかの実施形態では、第 2 のタイプの顆粒は、充填剤、例えば微結晶セルロースをさらに含む。幾つかの実施形態では、第 2 のタイプの顆粒は、結合剤、例えばポビドンをさらに含む。したがって、第 2 のタイプの顆粒は、充填剤及び任意で結合剤をさらに含み得る。幾つかの実施形態では、組成物は、顆粒外 (extra granular) 滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムをさらに含む。20

【0018】

幾つかの実施形態では、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸は、「N A C」と称される。

【0019】

幾つかの実施形態では、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を含む第 1 のタイプの顆粒は、G L P - 1ペプチドを含有しない。幾つかの実施形態では、G L P - 1ペプチドを含む第 2 のタイプの顆粒は、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を含有しない。幾つかの実施形態では、医薬組成物は、第 1 のタイプ及び第 2 のタイプの顆粒を含み、前記第 1 のタイプの顆粒は、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を含み、G L P - 1ペプチドを含まず、前記第 2 のタイプの顆粒は、G L P - 1ペプチドを含み、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を含まない。40

【0020】

幾つかの実施形態では、「顆粒」という用語は、集合して大きな粒子となる粒子を表す。

【0021】

幾つかの実施形態では、本発明は、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩及び G L P - 1ペプチドを含む医薬組成物であって、前記 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩の放出が、アッセイ (I) を使用する50

溶解試験によって決定される場合、前記G L P - 1ペプチドの放出と同時であるか、又はそれよりも速い、医薬組成物に関する。幾つかの実施形態では、本発明は、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩及びG L P - 1ペプチドを含む医薬組成物であって、前記N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の放出が、前記G L P - 1ペプチドの放出と同時であるか、又はそれよりも速い、医薬組成物に関する。

【0022】

幾つかの実施形態では、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸との関係で使用され、G L P - 1ペプチドの放出と任意で比較される場合の「放出」という用語は、アッセイ(I)を使用する溶解試験によって決定される場合、30分以内に、例えば25、20、15分以内に、又は例えば10若しくは5分以内に、決定される。したがって、放出は、アッセイ(I)を使用する溶解試験後30分以内に、決定され得る。幾つかの実施形態では、前記G L P - 1ペプチドの放出「よりも速い」と称される場合の前記N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の放出は、アッセイ(I)を使用する溶解試験によって決定される場合、30分以内に、例えば25、20、15分以内に、又は例えば10若しくは5分以内に、決定される。幾つかの実施形態では、前記G L P - 1ペプチドの放出「よりも速い」と称される場合の前記N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の放出は、pH 2.5でアッセイ(I)を使用する溶解試験によって決定される場合、30分以内に、例えば25、20、15分以内に、又は例えば10若しくは5分以内に、決定される。

10

20

【0023】

幾つかの実施形態では、前記G L P - 1ペプチドの放出「と同時」と称される場合の前記N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の放出は、アッセイ(I)を使用する溶解試験によって決定される場合、30分以内に、例えば25、20、15分以内に、又は例えば10若しくは5分以内に、決定される。幾つかの実施形態では、前記G L P - 1ペプチドの放出「と同時」と称される場合の前記N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の放出は、pH 2.5でアッセイ(I)を使用する溶解試験によって決定される場合、30分以内に、例えば25、20、15分以内に、又は例えば10若しくは5分以内に、決定される。

【0024】

30

幾つかの実施形態では、本発明は、溶解するN - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、pH 2.5でアッセイ(I)を使用する溶解試験によって決定される場合、最初の60分以内に、ピークに達する、前述の請求項のいずれか1項に記載の医薬組成物に関する。幾つかの実施形態では、本発明は、溶解するN - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、pH 2.5でアッセイ(I)を使用する溶解試験によって決定される場合、最初の30分以内に、ピークに達する、医薬組成物に関する。幾つかの実施形態では、溶解するN - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、pH 2.5でアッセイ(I)を使用する溶解試験によって決定される場合、55分以内に、例えば50、45又は40分以内に、ピークに達する。幾つかの実施形態では、溶解するN - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、pH 2.5でアッセイ(I)を使用する溶解試験によって決定される場合、39又は38分以内に、例えば37、36又は35分以内に、ピークに達する。幾つかの実施形態では、溶解するN - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、pH 2.5でアッセイ(I)を使用する溶解試験によって決定される場合、34分以内に、例えば33、32又は31分以内に、ピークに達する。幾つかの実施形態では、溶解するN - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、pH 2.5でアッセイ(I)を使用する溶解試験によって決定される場合、31分以内に、例えば32、33、34、35、36、37、38、39、40、45、50、55又は60分以内に、ピークに達する。

40

【0025】

50

幾つかの実施形態では、組成物は、乾燥造粒によって生産された顆粒を含む。幾つかの実施形態では、組成物は、ローラー圧縮によって生産された顆粒を含む。幾つかの実施形態では、ローラー圧縮プロセス由来の成形物が、砕かれて顆粒となる。本明細書において使用される場合、「組成物」という用語は、医薬組成物を表す。

【0026】

幾つかの実施形態では、組成物は、固体投与形態の形態である。幾つかの実施形態では、組成物は、錠剤の形態である。幾つかの実施形態では、組成物は、カプセルの形態である。幾つかの実施形態では、組成物は、サシェ剤(sachet)の形態である。

【0027】

幾つかの実施形態では、組成物又は顆粒は、少なくとも1つの薬学的に許容可能な添加剤を含む。「添加剤」という用語は、本明細書において使用される場合、活性治療成分(複数の場合も有り)以外の任意の成分を広範に表す。添加剤は、いずれかの治療的及び/又は予防的效果を、正確な意味では、実質的に有しないという意味で不活性である、不活性物質であり得る。添加剤は、例えば、送達剤、吸収促進剤、ビヒクル、充填剤(希釈剤としても知られる)、結合剤、滑剤、流動促進剤、崩壊剤、結晶化遅延剤、酸性化剤、アルカリ化剤、保存剤、抗酸化剤、緩衝剤、キレート化剤、錯体形成剤、界面活性剤、乳化剤及び/若しくは可溶化剤、甘味剤、湿潤剤、安定化剤、着色剤、香味剤として、並びに/又は活性物質の投与及び/若しくは吸収を改善するために、様々な目的を果たし得る。当業者は、日常的な実験によって、且つ過度の負担を被ることなく、固体経口投与形態の特定の所望の特性に関して、上述の添加剤のうちの1つ又は複数を選択することができる。使用される各添加剤の量は、当該技術分野における従来的な範囲内で変化してもよい。経口投与形態を製剤化するために使用することができる技法及び添加剤は、Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2009); 及びRemington: the Science and Practice of Pharmacy, 21th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)に記載されている。

【0028】

幾つかの実施形態では、組成物又は顆粒は、充填剤、例えばラクトース(例えば、噴霧乾燥ラクトース、-ラクトース、-ラクトース、Tabletose(登録商標)、様々なグレードのPharmatose(登録商標)、Microtose(登録商標)又はFast-FlōC(登録商標))、微結晶セルロース(様々なグレードのAvicel(登録商標)、Elcema(登録商標)、Vivace(登録商標)、Ming Tai(登録商標)又はSolkka-Flōc(登録商標))、他のセルロース誘導体、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デキストリン、デキストラン、マルトデキストリン、デキストロース、フルクトース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、スクロース、砂糖、デンプン、又は加工デンプン(ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン及びコメデンプンを含む)、リン酸カルシウム(例えば、塩基性リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二カルシウム水和物)、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、又はアルギン酸ナトリウムを含む。幾つかの実施形態では、充填剤は、微結晶セルロース、例えばAvicel PH 101である。

【0029】

幾つかの実施形態では、組成物又は顆粒は、結合剤、例えばラクトース(例えば噴霧乾燥されたラクトース、-ラクトース、-ラクトース、Tabletose(登録商標)、様々なグレードのPharmatose(登録商標)、Microtose(登録商標)又はFast-FlōC(登録商標))、微結晶セルロース(様々なグレードのAvicel(登録商標)、Elcema(登録商標)、Vivace(登録商標)、Ming Tai(登録商標)又はSolkka-Flōc(登録商標))、ヒドロキシプロピルセルロース、L-ヒドロキシプロピルセルロース(低置換度)、ヒプロメロース(HPMC)(例えばMethocel E、F及びK、Metolose SH(Shin-Etsu,

10

20

30

40

50

Ltd)、例えば4,000cpsグレードのMethocel E及びMetolose 60 SH、4,000cpsグレードのMethocel F及びMetolose 65 SH、4,000、15,000及び100,000cpsグレードのMethocel K；並びに4,000、15,000、39,000及び100,000グレードのMetolose 90 SH等)、メチルセルロースポリマー(例えば、Methocel A、Methocel A4C、Methocel A15C、Methocel A4M等)、ヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、他のセルロース誘導体、スクロース、デキストリン、マルトデキストリン、デンプン、又は加工デンプン(ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン及びコメデンプンを含む)、乳酸カルシウム、炭酸カルシウム、アカシア、アルギン酸ナトリウム、寒天、カラギーナン、ゼラチン、グアーガム、ペクチン、PEG、又はポビドンを含む。幾つかの実施形態では、結合剤は、ポビドン、例えばポビドン K 90である。

【0030】

幾つかの実施形態では、組成物又は顆粒は、崩壊剤、例えばアルギン酸、アルギネット、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、他のセルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリンカリウム(paclitaxel potassium)、デンブングリコール酸ナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン、又はカルボキシメチルデンプン(例えばPrimogel(登録商標)及びExplotab(登録商標))を含む。

【0031】

幾つかの実施形態では、組成物又は顆粒は、滑剤、例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、又は他のステアリン酸金属塩、タルク、ワックス、グリセリド、軽質鉛油、ベヘン酸グリセリル、硬化植物油、ステアリルフル酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、硫酸アルキル、又は安息香酸ナトリウムを含む。幾つかの実施形態では、組成物又は顆粒は、滑剤、例えばケイ酸マグネシウム、タルク、又はコロイドシリカを含む。幾つかの実施形態では、滑剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

【0032】

幾つかの実施形態では、組成物又は顆粒は、結晶化遅延剤、例えばポビドン等；可溶化剤(界面活性剤としても知られる)、例えばアニオン性界面活性剤(例えばPluronics又はポビドン)、カチオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、及び／若しくは双性イオン性界面活性剤；染料及び顔料、例えば酸化鉄レッド若しくはイエロー、二酸化チタン、及び／若しくはタルクを含む着色剤；並びに／又はpH調整剤、例えばクエン酸、酒石酸、フル酸、クエン酸ナトリウム、二塩基性リン酸カルシウム及び／若しくは二塩基性リン酸ナトリウムから選択される1つ又は複数の添加剤を含む。

【0033】

幾つかの実施形態では、組成物は、少なくとも60%(w/w)の送達剤、10%(w/w)未満の結合剤、5～40%(w/w)の充填剤、及び10%(w/w)未満の滑剤を含む。

【0034】

幾つかの実施形態では、組成物は、少なくとも60%(w/w)、例えば65～75%(w/w)、60～80%(w/w)又は50～90%(w/w)の送達剤を含む。幾つかの実施形態では、組成物は、少なくとも70%(w/w)、例えば70～80%(w/w)の送達剤を含む。

【0035】

幾つかの実施形態では、組成物は、0.1～10%(w/w)、例えば0.2～4%(w/w)又は0.5～3%(w/w)の結合剤を含む。幾つかの実施形態では、組成物は、1.5～2.5%(w/w)、例えば1.7～2.3%(w/w)、1.8～2.2%(w/w)又は1.9～2.1%(w/w)の結合剤を含む。幾つかの実施形態では、組

成物は、1% (w/w) 又は2% (w/w) の結合剤を含む。

【0036】

幾つかの実施形態では、組成物は、5~40% (w/w)、例えば10~30% (w/w) 又は5~25% (w/w) の充填剤を含む。幾つかの実施形態では、組成物は、10~25% (w/w)、例えば17~23% (w/w)、18~22% (w/w) 又は19~21% (w/w) の充填剤を含む。幾つかの実施形態では、組成物は、10.9% (w/w) 又は18% (w/w) の充填剤を含むか、又は19.5% (w/w) 又は20.5% (w/w) の充填剤を含む。

【0037】

幾つかの実施形態では、組成物は、0.1~10% (w/w) 又は0.5~5% (w/w)、例えば1~3.5% (w/w) 又は1% (w/w) の滑剤を含む。幾つかの実施形態では、組成物は、1.5~3% (w/w)、例えば2.1~2.7% (w/w)、2.2~2.6% (w/w) 又は2.3~2.5% (w/w) の滑剤を含む。

【0038】

さらに、本発明の組成物又は顆粒を、インスリン分泌性化合物の経口製剤の技術分野において知られるように、製剤化することができる。

【0039】

組成物又は顆粒を、複数の投与形態で、例えば錠剤；カプセル、例えば硬質カプセル、サシェ剤又は粉末として、投与することができる。組成物又は顆粒を、さらに、例えば安定性及び／若しくは溶解性を改善するために、又はさらにはバイオアバイラビリティを改善するために、薬剤担体又は薬剤送達システムに配合することができる。

【0040】

幾つかの実施形態では、錠剤の重量は、150mg~1000mg の範囲で、例えば300~600mg 又は350~450mg の範囲である。

【0041】

幾つかの実施形態では、本発明は、少なくとも75% (w/w) の送達剤、10% (w/w) 未満の滑剤、及び任意で20% 未満の充填剤を含み、GLP-1ペプチドを含まない、第1の顆粒に関する。幾つかの実施形態では、本発明は、少なくとも80% (w/w) の送達剤、10% (w/w) 未満の滑剤、及び任意で20% 未満の充填剤を含み、GLP-1ペプチドを含まない、第1の顆粒に関する。幾つかの実施形態では、第1の顆粒は、75~90% (w/w)、例えば78~88% (w/w)、80~86% (w/w) 又は82~84% (w/w) の送達剤を含む。幾つかの実施形態では、第1の顆粒は、10% (w/w) 未満、例えば1~3% (w/w)、1.5~2.5% (w/w) 又は1.9~2.3% (w/w) の滑剤を含む。幾つかの実施形態では、第1の顆粒は、20% 未満、例えば10~20% (w/w)、12~18% (w/w) 又は14~17% (w/w) の充填剤を含む。幾つかの実施形態では、第1の顆粒は、GLP-1ペプチドを含まない。幾つかの実施形態では、顆粒は、少なくとも80% (w/w) の送達剤、10% (w/w) 未満の滑剤、及び任意で20% 未満の充填剤を含む。

【0042】

幾つかの実施形態では、本発明は、GLP-1ペプチド、少なくとも15% (w/w) の充填剤、及び40% (w/w) 未満の結合剤を含み、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含まない、第2の顆粒に関する。幾つかの実施形態では、第2の顆粒は、少なくとも1%、例えば1~70% (w/w)、2~40% (w/w) 又は4~30% (w/w) のGLP-1ペプチドを含む。幾つかの実施形態では、第2の顆粒は、少なくとも20%、例えば40~80% (w/w) 又は50~75% (w/w) の充填剤を含む。幾つかの実施形態では、第2の顆粒は、30% 未満、例えば5~30% (w/w)、10~28% (w/w) 又は15~25% (w/w) の結合剤を含む。幾つかの実施形態では、第2の顆粒は、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含まない。幾つかの実施形態では、顆粒は、GLP-1ペプチド、少なくとも15% (w/w) の充填剤、及び40% (w/w) 未満の結合剤を含む。幾つかの

10

20

30

40

50

実施形態では、顆粒は、G L P - 1ペプチド、少なくとも50% (w / w) の充填剤、及び40% (w / w) 未満の結合剤を含む。

【0043】

幾つかの実施形態では、本発明は、第1及び第2のタイプの顆粒を含む組成物であって、前記第1のタイプの顆粒が、少なくとも75% (w / w) の送達剤、10% (w / w) 未満の滑剤、任意で20%未満の充填剤を含み、G L P - 1ペプチドを含まず、前記第2のタイプの顆粒が、G L P - 1ペプチド、少なくとも15% (w / w) の充填剤、40% (w / w) 未満の結合剤を含み、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カブリル酸の塩を含まない、組成物に関する。幾つかの実施形態では、本発明は、第1及び第2のタイプの顆粒を含む組成物であって、前記第1のタイプの顆粒が、少なくとも75% (w / w) の送達剤、10% (w / w) 未満の滑剤、20%未満の充填剤を含み、G L P - 1ペプチドを含まず、前記第2のタイプの顆粒が、G L P - 1ペプチド、少なくとも15% (w / w) の充填剤、40% (w / w) 未満の結合剤を含み、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カブリル酸の塩を含まない、組成物に関する。幾つかの実施形態では、本発明は、第1及び第2のタイプの顆粒を含む組成物であって、前記第1のタイプの顆粒が、少なくとも75% (w / w) の送達剤、10% (w / w) 未満の滑剤を含み、G L P - 1ペプチドを含まず、前記第2のタイプの顆粒が、G L P - 1ペプチド、少なくとも15% (w / w) の充填剤、40% (w / w) 未満の結合剤を含み、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カブリル酸の塩を含まない、組成物に関する。

【0044】

医薬組成物の調製の方法

本発明の組成物は、当該技術分野において知られるように、調製することができる。幾つかの実施形態では、組成物又は顆粒は、本明細書における実施例において記載されるように、調製することができる。幾つかの実施形態では、組成物は、加圧して錠剤とする前に、顆粒状にすることができる。幾つかの実施形態では、本発明の顆粒は、乾燥造粒によって、例えばローラー圧縮によって、生産される。幾つかの実施形態では、ローラー圧縮プロセス由来の成形物が、碎かれて顆粒となる。組成物は、1つ又は複数の顆粒内部分及び顆粒外部部分を含んでいてもよく、前記顆粒内部分は、顆粒状にされており、前記顆粒外部分は、造粒後に添加されている。第1の顆粒内部分は、G L P - 1ペプチド及び1つ又は複数の添加剤を含んでいてもよく、第2の顆粒内部分は、送達剤及び任意で1つ又は複数の添加剤を含んでいてもよい。第1の顆粒内部分は、G L P - 1ペプチド、充填剤及び/又は結合剤を含んでいてもよく、第2の顆粒内部分は、送達剤、滑剤及び充填剤を含んでいてもよい。第1の顆粒内部分は、G L P - 1ペプチド、充填剤及び/又は結合剤を含んでいもよく、第2の顆粒内部分は、送達剤、滑剤及び/又は充填剤を含んでいてもよい。幾つかの実施形態では、第1の顆粒内部分は、G L P - 1アゴニスト(すなわち、G L P - 1ペプチド)、微結晶セルロース及び/又はポビドンを含み、第2の顆粒内部分は、送達剤、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロースを含む。幾つかの実施形態では、第1の顆粒内部分は、G L P - 1アゴニスト(すなわち、G L P - 1ペプチド)、微結晶セルロース及び/又はポビドンを含み、第2の顆粒内部分は、送達剤、ステアリン酸マグネシウム及び/又は微結晶セルロースを含む。顆粒外部分は、滑剤を含み得る。幾つかの実施形態では、顆粒外部分は、ステアリン酸マグネシウムを含む。幾つかの実施形態では、「充填剤及び/又は結合剤 (filler and/or binder)」又は「充填剤及び/又は結合剤 (filler and/or a binder)」という用語は、充填剤及び任意で結合剤を表す。幾つかの実施形態では、「滑剤及び充填剤」又は「滑剤及び/又は充填剤」という用語は、滑剤及び任意で充填剤を表す。

【0045】

打錠材料の乾燥ブレンドを調製するために、様々な成分が、秤量され、任意でほぐされ (delumped)、引き続き組み合わされる。成分の混合は、均質なブレンドが取得されるまで、実施され得る。

【0046】

10

20

30

40

50

打錠材料中に顆粒が使用される場合、顆粒は、当業者に既知の方法で、例えば、乾燥造粒技法によって、製造される場合があり、当該技報においては、薬学的活性剤及び／又は送達剤が添加剤とともに圧縮されて、相対的に大きな成形物、例えばスラッグ (slugs) 又はリボン (ribbons) を形成し、粉碎処理によって碎かれ、粉碎された材料が、後に加圧されて錠剤となる打錠材料の役割を果たす。乾燥造粒のための好適な設備は、Gerteis のローラー圧縮設備、例えば Gerteis MINI-PACTOR を含むがこれらに限定されない。

【0047】

打錠材料を加圧して固体経口投与形態、例えば錠剤とするために、錠剤プレス機 (tablet press) が使用され得る。打錠プレス機 (tableting press) においては、打錠材料が、空洞状の型 (die cavity) 中に充填される（例えば、強制供給又は重力供給される）。打錠材料は、引き続き、圧力を伴うパンチによって加圧される。その後、得られる圧縮物又は錠剤が、打錠プレス機から取り出される。上で言及される加圧プロセスは、その後、本明細書においては、「加圧プロセス」と称される。好適な錠剤プレス機は、回転式錠剤プレス機及び偏心式 (eccentric) 錠剤プレス機を含むがこれらに限定されない。錠剤プレス機の例は、Fette 102i (Fette GmbH)、Korsch XL 100、Korsch PH 106 回転式錠剤プレス機 (Korsch AG, Germany)、Korsch EK-O 偏心式打錠プレス機 (Korsch AG, Germany) 及び Manesty F-Press (Manesty Machines Ltd., United Kingdom) を含むがこれらに限定されない。

【0048】

幾つかの実施形態では、錠剤の調製の方法は、i) G L P - 1 アゴニスト (すなわち、G L P - 1 ペプチド) 、充填剤及び結合剤を含む混合物を乾燥造粒する工程； ii) 送達剤、滑剤及び充填剤を含む混合物を乾燥造粒する工程； iii) 顆粒を滑剤と混合する工程；並びに、引き続き、 iv) ブレンドを加圧して錠剤とする工程を含む。幾つかの実施形態では、錠剤の調製の方法は、i) G L P - 1 アゴニスト (すなわち、G L P - 1 ペプチド) 、充填剤及び結合剤を含む混合物を乾燥造粒する工程； ii) 送達剤、滑剤及び／又は充填剤を含む混合物を乾燥造粒する工程； iii) 顆粒を滑剤と混合する工程；並びに、引き続き、 iv) ブレンドを加圧して錠剤とする工程を含む。

【0049】

幾つかの実施形態では、本発明は、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カブリル酸の塩及び G L P - 1 ペプチドを含む医薬組成物を製造するプロセスであって、前記プロセスが、a) G L P - 1 ペプチドを、充填剤及び／又は結合剤と混合する工程； b) 工程 a の混合物を乾燥造粒する工程； c) 工程 b において取得される顆粒を、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カブリル酸の塩を含む組成物と混合する工程；並びに d) 任意で、さらなる滑剤を添加する工程を含む、プロセスに関する。幾つかの実施形態では、本発明は、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カブリル酸の塩及び G L P - 1 ペプチドを含む医薬組成物を製造するプロセスであって、前記プロセスが、a) N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カブリル酸の塩を、滑剤及び／又は充填剤と混合する工程； b) 工程 a の混合物を乾燥造粒する工程； c) 工程 b において取得される顆粒を、G L P - 1 ペプチドを含む組成物と混合する工程；並びに d) 任意で、さらなる滑剤を添加する工程を含む、プロセスに関する。幾つかの実施形態では、本発明は、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カブリル酸の塩及び G L P - 1 ペプチドを含む医薬組成物を製造するプロセスであって、前記プロセスが、a) G L P - 1 ペプチドを、充填剤及び／又は結合剤と混合する工程； b) 工程 a の混合物を乾燥造粒する工程； c) N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カブリル酸の塩、任意で滑剤及び／又は充填剤を、混合する工程； d) 工程 c の混合物を乾燥造粒する工程； e) 工程 b において取得される顆粒を、工程 d において取得される顆粒と混合する工程；並びに f) 任意で、さらなる滑剤を添加する工程を含む、プロセスに関する。

【0050】

一実施形態では、本発明は、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カブリル酸の塩及び G L P - 1 ペプチドを含む医薬組成物を製造するプロセスであって、前記プロセス

10

20

30

40

50

ロセスが、 a) G L P - 1ペプチドを、充填剤及び／又は結合剤と混合する工程； b) 工程 a の混合物を乾燥造粒する工程； c) N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩、任意で滑剤及び／又は充填剤を、混合する工程； d) 工程 c の混合物を乾燥造粒する工程； e) 工程 b において取得される顆粒を、工程 d において取得される顆粒と混合する工程；並びに f) 任意で、さらなる滑剤を添加する工程を含み、工程 a の混合物が、 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を含まず、工程 c の混合物が、 G L P - 1ペプチドを含まない、プロセスに関する。

【 0 0 5 1 】

一実施形態では、本発明は、 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩、滑剤、任意で充填剤を含み、 G L P - 1ペプチドを含まない、顆粒に関する。一実施形態では、本発明は、 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を含む顆粒を製造するプロセスであって、前記プロセスが、 a) N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩（例えば S N A C ）を、滑剤及び／又は充填剤と混合する工程；並びに b) 工程 a の混合物を乾燥造粒する工程を含み、工程 a の混合物が、 G L P - 1ペプチドを含まない、プロセスに関する。

10

【 0 0 5 2 】

一実施形態では、本発明は、 G L P - 1ペプチド、充填剤、結合剤を含み、 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を含まない、顆粒に関する。一実施形態では、本発明は、 G L P - 1ペプチドを含む顆粒を製造するプロセスであって、前記プロセスが、 a) G L P - 1ペプチド、任意で充填剤及び／又は結合剤を混合する工程；並びに b) 工程 a の混合物をローラー圧縮する工程を含み、工程 a の混合物が、 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を含まない、プロセスに関する。

20

【 0 0 5 3 】

幾つかの実施形態では、乾燥造粒の前に、 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を、滑剤及び／又は充填剤と混合することを含む混合する工程が、少なくとも 20 分の期間を有する。幾つかの実施形態では、乾燥造粒の前に、 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を、滑剤及び／又は充填剤と混合することを含む混合する工程が、少なくとも 30 分、又は少なくとも 40 分、例えば 50 分の期間を有する。幾つかの実施形態では、 G L P - 1ペプチドを含む第 1 のタイプの顆粒を、 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を含む第 2 のタイプの顆粒と混合することを含む混合する工程が、少なくとも 15 分、又は少なくとも 20 分、例えば少なくとも 25 分、又は少なくとも 30 分の期間を有する。

30

【 0 0 5 4 】

幾つかの実施形態では、本発明は、本明細書において規定されるようなプロセスによって取得される医薬組成物に関する。

【 0 0 5 5 】

幾つかの実施形態では、本発明は、 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩及び滑剤を含む顆粒に関する。幾つかの実施形態では、顆粒は、 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩、滑剤及び充填剤を含む。幾つかの実施形態では、本発明は、 G L P - 1ペプチド、充填剤及び結合剤を含む顆粒に関する。幾つかの実施形態では、顆粒は、本明細書において規定されるようなプロセスに従つて、調製される。

40

【 0 0 5 6 】

幾つかの実施形態では、本発明は、 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を含む顆粒を製造するプロセスであって、前記プロセスが、 a) N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩（例えば S N A C ）を、滑剤及び／又は充填剤と混合する工程；並びに b) 工程 a の混合物を乾燥造粒する工程を含む、プロセスに関する。幾つかの実施形態では、乾燥造粒の前に、 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を、滑剤及び／又は充填剤と混合することを含む

50

混合する工程が、少なくとも 20 分の期間を有する。幾つかの実施形態では、乾燥造粒の前に、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を、滑剤及び/又は充填剤と混合することを含む混合する工程が、少なくとも 30 分、又は少なくとも 40 分、例えば 50 分の期間を有する。

【0057】

幾つかの実施形態では、本発明は、GLP-1ペプチドを含む顆粒を製造するプロセスであって、前記プロセスが、a) GLP-1ペプチド、任意で充填剤及び/又は結合剤を混合する工程；並びに b) 工程 a の混合物をローラー圧縮する工程を含む、プロセスに関する。

【0058】

幾つかの実施形態では、本発明は、本明細書において規定されるようなプロセスによって取得される顆粒に関する。

【0059】

幾つかの実施形態では、滑剤は、ステアリン酸マグネシウムである。幾つかの実施形態では、充填剤は、微結晶セルロースである。幾つかの実施形態では、結合剤は、ポビドンである。

【0060】

幾つかの実施形態では、「錠剤の圧潰 (crushing) に対する抵抗性」という用語は、欧洲薬局方 7.5、第 7 版 (2012) の 2.9.8 節において規定される意味を有し；圧潰に対する抵抗性は、とりわけ、20 N/s (1 kP は、9.807 N に等しい) の顎速度 (jaw speed) を使用して、ニュートン (N) 又はキロポンド (kP) の単位で測定することができる。

【0061】

幾つかの実施形態では、「ローラー圧縮力」という用語は、水圧を電気信号へと変換する圧力変換器によって決定されるような、材料を圧縮して加圧された材料の連続ストリップ (continuous strip) とするときの、ローラー圧縮器のロール間の力を意味し：ローラー圧縮力は、キロニュートン (kN) 又はロール幅当たりのキロニュートン (kN/cm) の単位で測定することができる。

【0062】

インビトロの方法

本発明組成物の溶解は、本明細書において、アッセイ (I) において記載されるように、決定され得る。幾つかの実施形態では、アッセイ (I) を使用する溶解試験は、pH 1.0 ~ 8.0 のいずれか 1 つで、実施される。幾つかの実施形態では、アッセイ (I) を使用する溶解試験は、pH 1.0 で、実施される。幾つかの実施形態では、アッセイ (I) を使用する溶解試験は、pH 2.5 で、実施される。幾つかの実施形態では、アッセイ (I) を使用する溶解試験は、pH 6.8 で、実施される。

【0063】

GLP-1ペプチド

一実施形態では、本発明の組成物は、GLP-1ペプチドを含む。「GLP-1ペプチド」という用語は、本明細書において使用される場合、ヒト GLP-1 受容体を完全に又は部分的に活性化する化合物を表す。幾つかの実施形態では、「GLP-1ペプチド」は、例えば或る親和性定数 (K_D) で、GLP-1 受容体と結合するか、又は、当該技術分野において既知の方法（例えば、WO 98/08871 を参照されたい）によって測定されるような、 $1 \mu M$ 未満、例えば $100 nM$ 未満の効力 ($E_{C_{50}}$) で、受容体を活性化し、当業者に既知のインビオ又はインビトロアッセイで測定することができるインスリン分泌活性を示す。例えば、GLP-1ペプチドを、血中グルコースを増大させた動物（例えば、静脈内グルコース負荷試験 (IVGTT) を使用して取得されるもの。当業者は、IVGTTのために、例えば動物の種に応じて、好適なグルコース投与量と好適な血液サンプリング計画 (regime) を決定することができるだろう）に投与することができ、血漿中インスリン濃度を経時的に測定することができる。幾つかの実施形態では、GLP-1

10

20

30

40

50

ペプチドは、GLP-1アゴニストと称される。

【0064】

幾つかの実施形態では、GLP-1ペプチドは、1つの置換基を任意で含む、GLP-1類似体である。「類似体」という用語は、GLP-1ペプチド(以下、「ペプチド」)に言及して本明細書において使用される場合、前記ペプチドの少なくとも1つのアミノ酸残基が、別のアミノ酸残基で置換されており、及び/又は少なくとも1つのアミノ酸残基が、前記ペプチドから欠失しており、及び/又は少なくとも1つのアミノ酸残基が、前記ペプチドに付加されており、及び/又は前記ペプチドの少なくとも1つのアミノ酸残基が修飾されている、ペプチドを意味する。アミノ酸残基のそのような付加又は欠失は、ペプチドのN末端で、及び/又はペプチドのC末端で、生じ得る。幾つかの実施形態では、単純な命名法が、GLP-1ペプチドを記載するために使用され、例えば、[Aib8]GLP-1(7-37)は、8位における自然発生的なAlaがAibで置換されている、GLP-1(7-37)の類似体を意味する。幾つかの実施形態では、GLP-1ペプチドは、例えばGLP-1(7-37)と比較して、例えば置換、欠失、挿入及び/又は修飾によって、変化している、最大で12個、例えば最大で10個、8個又は6個のアミノ酸を含む。幾つかの実施形態では、類似体は、例えばGLP-1(7-37)と比較して、最大で10の置換、欠失、付加及び/若しくは挿入、例えば最大で9の置換、欠失、付加及び/若しくは挿入、最大で8の置換、欠失、付加及び/若しくは挿入、最大で6の置換、欠失、付加及び/若しくは挿入、最大で5の置換、欠失、付加及び/若しくは挿入、最大で4の置換、欠失、付加及び/若しくは挿入、又は最大で3の置換、欠失、付加及び/若しくは挿入を含む。他に特段の記載がない限り、GLP-1は、L-アミノ酸のみを含む。
10

【0065】

幾つかの実施形態では、「GLP-1類似体」又は「GLP-1の類似体」という用語は、本明細書において使用される場合、ヒトグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1(7-37))の変異体(variant)であるペプチド又は化合物を表す。GLP-1(7-37)は、配列H A E G T F T S D V S S Y L E G Q A A K E F I A W L V K G R G(配列番号1)を有する。幾つかの実施形態では、「変異体」という用語は、1つ又は複数のアミノ酸の置換、欠失、付加及び/又は挿入を含む化合物を表す。
20

【0066】

一実施形態では、GLP-1ペプチドは、GLP-1(7-37)の全長にわたる、GLP-1(7-37)との少なくとも60%、65%、70%、80%又は90%の配列同一性を示す。2つの類似体の間の配列同一性の決定のための方法の一例として、2つのペプチド[Aib8]GLP-1(7-37)とGLP-1(7-37)とを整列させる。GLP-1(7-37)に対する[Aib8]GLP-1(7-37)の配列同一性は、整列させた同一の残基の数から異なる残基の数を減算したものを、GLP-1(7-37)中の残基の総数で除算することによって与えられる。したがって、前記例においては、配列同一性は(31-1)/31である。
30

【0067】

一実施形態では、GLP-1ペプチドのC末端は、アミドである。
40

【0068】

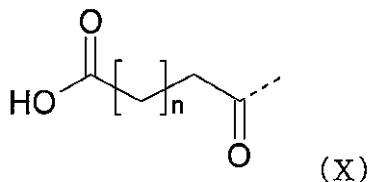
幾つかの実施形態では、GLP-1ペプチドは、GLP-1(7-37)又はGLP-1(7-36)アミドである。幾つかの実施形態では、GLP-1ペプチドは、その配列がH G E G T F I T S D L S K Q M E E A V R L F I E W L K N G G P S S G A P P P S(配列番号2)である、エキセンディン-4である。

【0069】

幾つかの実施形態では、GLP-1ペプチドは、前記ペプチドと共有結合している1つの置換基を含む。幾つかの実施形態では、置換基は、脂肪酸又は脂肪二酸(fatty diacid)を含む。幾つかの実施形態では、置換基は、C16、C18又はC20脂肪酸を含む。幾つかの実施形態では、置換基は、C16、C18又はC20脂肪二酸を含む。幾つかの
50

実施形態では、置換基は、式(X)：

【化1】



(式中、nは、少なくとも13であり、例えばnは、13、14、15、16、17、18又は19である)を含む。幾つかの実施形態では、置換基は、式(X)(nは、13~19の範囲、例えば13~17の範囲である)を含む。幾つかの実施形態では、置換基は、式(X)(nは、13、15又は17である)を含む。幾つかの実施形態では、置換基は、式(X)(nは、13である)を含む。幾つかの実施形態では、置換基は、式(X)(nは、15である)を含む。幾つかの実施形態では、置換基は、式(X)(nは、17である)を含む。幾つかの実施形態では、置換基は、1つ又は複数の8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸(OEG)、例えば2つのOEGを含む。

【0070】

幾つかの実施形態では、置換基は、[2-(2-{2-[2-(2-{2-[[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル]である。

【0071】

幾つかの実施形態では、置換基は、[2-(2-{2-[2-[2-(2-{2-[[(S)-4-カルボキシ-4-(トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル]である。

【0072】

幾つかの実施形態では、GLP-1ペプチドは、N-イブシロン26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8, Arg34]GLP-1(7-37)としても知られるセマグルチドであり、これは、WO2006/097537、実施例4において記載されるように調製することができる。

【0073】

幾つかの実施形態では、組成物は、GLP-1ペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩、アミド若しくはエステルを含む。幾つかの実施形態では、組成物は、GLP-1ペプチド、1つ又は複数の薬学的に許容可能な対イオンを含む。

【0074】

幾つかの実施形態では、GLP-1ペプチドの投与量は、0.01mg~100mgの範囲である。幾つかの実施形態では、組成物又は顆粒は、少なくとも1mg、例えば少なくとも5mg、又は少なくとも10mgの範囲の量のGLP-1ペプチドを含む。幾つかの実施形態では、組成物又は顆粒は、10mgのGLP-1ペプチドを含む。

【0075】

幾つかの実施形態では、組成物は、0.05~25μmolの範囲の、例えば0.5~20μmolの範囲の量のGLP-1ペプチドを含む。

【0076】

幾つかの実施形態では、GLP-1ペプチドは、WO93/19175、WO96/29342、WO98/08871、WO99/43707、WO99/43706、WO99/43341、WO99/43708、WO2005/027978、WO2005/058954、WO2005/058958、WO2006/005667、WO20

0 6 / 0 3 7 8 1 0 、 W O 2 0 0 6 / 0 3 7 8 1 1 、 W O 2 0 0 6 / 0 9 7 5 3 7 、 W O 2 0 0 6 / 0 9 7 5 3 8 、 W O 2 0 0 8 / 0 2 3 0 5 0 、 W O 2 0 0 9 / 0 3 0 7 3 8 、 W O 2 0 0 9 / 0 3 0 7 7 1 及び W O 2 0 0 9 / 0 3 0 7 7 4 において言及される G L P - 1 ペプチドのうちの 1 つ又は複数から選択される。

〔 0 0 7 7 〕

カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(1 9 - カルボキシ - ノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [デスアミノ His 7 , Glu 22 , Arg 26 , Arg 34 , Lys 37] GLP - 1 - (7 - 37) ; N - イブシロン 26 [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ 4 - [(1 9 - カルボキシ - ノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル [Aib 8 , Lys 26] GLP - 1 (7 - 37) アミド ; N - イブシロン 26 [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 2 - [トランス - 4 - ((9 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル) シクロヘキシリカルボニルアミノ] - 4 - カルボキシブタノイルアミノ) エトキシ } エトキシ] アセチルアミノ) エトキシ] エトキシ) アセチル] [Aib 8 , Lys 26] GLP - 1 (7 - 37) アミド ; N - イブシロン 37 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(1 9 - カルボキシ - ノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサン - カルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [デスアミノ His 7 , Arg 26 , Arg 34 , Lys 37] GLP - 1 - (7 - 37) ; N - イブシロン 37 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(1 9 - カルボキシ - ノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [デスアミノ His 7 , Glu 22 , Arg 26 , Glu 30 , Arg 34 , Lys 37] GLP - 1 - (7 - 37) ; N - イブシロン 26 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ((S) - 4 - カルボキシ - 4 - { 4 - [4 - (1 6 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - ヘキサデカノイルスルファモイル) ブチリルアミノ] - ブチリルアミノ } ブチリルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [Aib 8 , Arg 34] GLP - 1 - (7 - 37) ; N - イブシロン 26 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ((S) - 4 - カルボキシ - 4 - { 1 2 - [4 - (1 6 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ヘキサデカノイル - スルファモイル) ブチリルアミノ] ドデカノイルアミノ } ブチリルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [Aib 8 , Arg 34] GLP - 1 - (7 - 37) ; N - イブシロン 26 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ((S) - 4 - カルボキシ - 4 - { 6 - [4 - (1 6 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ヘキサデカノイル - スルファモイル) ブチリルアミノ] ヘキサノイルアミノ } ブチリルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [Aib 8 , Arg 34] GLP - 1 - (7 - 37) ; N - イブシロン 26 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ((S) - 4 - カルボキシ - 4 - { 4 - [4 - (1 6 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ヘキサデカノイルスルファモイル) ブチリルアミノ] ブチリルアミノ } ブチリルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [Aib 8 , Arg 34] GLP - 1 - (7 - 34) ; N - イブシロン 26 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - { 1 2 - [4 - (1 6 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ヘキサデカノイルスルファモイル) ブチリルアミノ] ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [Aib 8 , Arg 34] GLP - 1 - (7 - 34) ; N - イブシロン 26 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ((S) - 4 - カルボキシ - 4 - { 6 - [4 - (1 6 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ヘキサデカノイルスルファモイル) ブチリルアミノ] ヘキサノイルアミノ } ブチリルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [Aib 8 , Arg 34] GLP - 1 - (7 - 34) ; N - イブシロン 26 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ((S) - 4 - カルボキシ - 4 - { 1 2 - [4 - (1 6 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ヘキサデカノイル - スルファモイル) ブチリルアミノ] ドデカノイルアミノ } ブチリルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [Aib 8 , Arg 34] GLP - 1 - (7 - 35) ; N - イブシロン 50

u 2 2 , A r g 2 6 , A r g 3 4 , L y s 3 7] G L P - 1 - (7 - 3 7) ; N - イプシロン 3 7 - (2 - { 2 - [2 - ((S) - 4 - カルボキシ - 4 - { (S) - 4 - カルボキシ - 4 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 9 - カルボキシ - ノナデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] ブチリルアミノ} ブチリルアミノ) エトキシ] エトキシ} アセチル) [デスアミノ H i s 7 , G l u 2 2 , A r g 2 6 , A r g 3 4 , L y s 3 7] G L P - 1 - (7 - 3 7) ; N - イプシロン 3 7 - { 2 - [2 - (2 - { (S) - 4 - [(S) - 4 - (1 2 - { 4 - [1 6 - (2 - t e r t - ブチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - ヘキサデカノイルスルファモイル] ブチリルアミノ} ドデカノイルアミノ) - 4 - カルボキシブチリルアミノ] - 4 - カルボキシブチリルアミノ} エトキシ] エトキシ} アセチル} [デスアミノ H i s 7 , G l u 2 2 , A r g 2 6 , A r g 3 4 , L y s 3 7] G L P - 1 10
 (7 - 3 7) ; N - イプシロン 3 7 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタデカノイルアミノ) - ブチリルアミノ] - エトキシ} - エトキシ) - アセチルアミノ] - エトキシ} - エトキシ] - アセチル] [A i b 8 , G l u 2 2 , A r g 2 6 , A r g 3 4 , L y s 3 7] G L P - 1 - (7 - 3 7) ; N - 3 7 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタデカノイルアミノ) - ブチリルアミノ] - エトキシ} - エトキシ) - アセチルアミノ] - エトキシ} - エトキシ) - アセチル] [A i b 8 , G l u 2 2 , A r g 2 6 , A r g 3 4 , L y s 3 7] G L P - 1 - (7 - 3 7) ペプチド; N - イプシロン 3 7 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタデカノイルアミノ) - ブチリルアミノ] - エトキシ} - エトキシ) - アセチルアミノ] - エトキシ} - エトキシ) - アセチル] [デスアミノ H i s 7 , G l u 2 2 , A r g 2 6 , A r g 3 4 , L y s 3 7] G L P - 1 - (7 - 3 7) ; N - イプシロン 3 6 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 5 - カルボキシ - ペンタデカノイルアミノ) - ブチリルアミノ] - エトキシ} - エトキシ) - アセチルアミノ] - エトキシ} - エトキシ] - アセチル] [デスアミノ H i s 7 , G l u 2 2 , A r g 2 6 , G l u 3 0 , A r g 3 4 , L y s 3 6] G L P - 1 - (7 - 3 7) - G l u - L y s ペプチド; N - イプシロン 3 7 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル} アミノ) ブチリル - アミノ] エトキシ} エトキシ] アセチルアミノ] エトキシ} エトキシ] アセチル 30
] [A i b 8 , G l u 2 2 , A r g 2 6 , A r g 3 4 , L y s 3 7] G L P - 1 - (7 - 3 7) ; N - イプシロン 3 7 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタデカノイルアミノ) - ブチリルアミノ] - エトキシ} - エトキシ) - アセチルアミノ] - エトキシ} - エトキシ) - アセチル] - [A i b 8 , G l u 2 2 , A r g 2 6 , A r g 3 4 , A i b 3 5 , L y s 3 7] G L P - 1 - (7 - 3 7) ; N - イプシロン 3 7 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) エトキシ] エトキシ} アセチルアミノ) エトキシ] エトキシ} アセチルアミノ) ブチリル] [A i b 8 , G l u 2 2 , A r g 2 6 , 3 4 , L y s 3 7] G L P - 1 (7 - 3 7) ; N - イプシロン 3 7 - [2 - (2 - [2 - (2 - [2 - (2 - [4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) - 4 (S) - カルボキシブチリルアミノ] エトキシ) エトキシ] アセチルアミノ) エトキシ] エトキシ) アセチル] [I m P r 7 , G l u 2 2 , A r g 2 6 , 3 4 , L y s 3 7] , G L P - 1 - (7 - 3 7) ; N - イプシロン 2 6 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { (S) - 4 - カルボキシ - 4 - [1 0 - (4 - カルボキシフェノキシ) デカノイルアミノ] ブチリルアミノ} エトキシ) エトキシ] アセチルアミノ} エトキシ] エトキシ] アセチル } , N - イプシロン 3 7 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { (S) - 4 - カルボキシ - 4 - [1 0 - (4 - カルボキシ - フェノキシ) デカノイルアミノ] ブチリルアミノ} エトキシ) エトキシ] アセチルアミノ} エトキシ] エトキシ] アセチル } - [A i b 8 , A r g 3 4 , L y s 3 7] G L P - 1 (7 - 3 7) - O H ; N - イプシロン 2 6 (1 7 - カルボキシヘプタ - デカノイル) - [A i b 8 , A r g 3 4] G L P - 40
 50

1 - (7 - 3 7) - ペプチド ; N - イプシロン 2 6 - (1 9 - カルボキシノナデカノイル
) - [A i b 8 , A r g 3 4] G L P - 1 - (7 - 3 7) ; N - イプシロン 2 6 - (4 -
 { [N - (2 - カルボキシエチル) - N - (1 5 - カルボキシペンタ - デカノイル) アミ
 ノ] メチル } ベンゾイル [A r g 3 4] G L P - 1 - (7 - 3 7) ; N - イプシロン 2 6
 - [2 - (2 - [2 - (2 - [2 - (4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルア
 ミノ) - 4 (S) - カルボキシブチリルアミノ] エトキシ) エトキシ] アセチルアミノ)
 エトキシ] エトキシ) アセチル] [A i b 8 , A r g 3 4] G L P - 1 - (7 - 3 7) ;
 N - イプシロン 2 6 - [2 - (2 - [2 - (2 - [2 - (4 - (1 9 - カルボキシ
 ノナデカノイルアミノ) - 4 (S) - カルボキシブチリルアミノ] エトキシ) エトキシ]
 10 アセチルアミノ) エトキシ] エトキシ) アセチル] [A i b 8 , A r g 3 4] G L P - 1
 - (7 - 3 7) ; N - イプシロン 2 6 - [2 - (2 - [2 - (2 - [2 - (4 - (1
 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) - 4 (S) - カルボキシブチリルアミノ] エト
 キシ) エトキシ] アセチルアミノ) エトキシ] エトキシ) アセチル] [3 - (4 - イミダ
 ゾリル) プロピオニル 7 , A r g 3 4] G L P - 1 - (7 - 3 7) ; N - イプシロン 2 6
 - [2 - (2 - [2 - (2 - [2 - (4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルア
 ミノ) - (カルボキシメチル - アミノ) アセチルアミノ] エトキシ) エトキシ] アセチル
 アミノ) エトキシ] エトキシ) アセチル] [A i b 8 , A r g 3 4] G L P - 1 - (7 -
 20 3 7) ; N - イプシロン 2 6 - [2 - (2 - [2 - (2 - [2 - (2 - [4 - (1 7 - カ
 ルボキシヘプタデカノイルアミノ) - 3 (S) - スルホプロピオニルアミノ] エトキシ)
 エトキシ] アセチルアミノ) エトキシ] エトキシ) アセチル] [A i b 8 , A r g 3 4]
 G L P - 1 - (7 - 3 7) ; N - イプシロン 2 6 - [2 - (2 - [2 - (2 - [2 - (2
 - [4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) - 4 (S) - カルボキシブチリ
 ルアミノ] エトキシ) エトキシ] アセチルアミノ) エトキシ] エトキシ) アセチル] [G 1
 y 8 , A r g 3 4] G L P - 1 - (7 - 3 7) ; N - イプシロン 2 6 - [2 - (2 - [2
 - (2 - [2 - (2 - [4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) - 4 (S) -
 カルボキシブチリルアミノ] エトキシ) エトキシ] アセチルアミノ) エトキシ] エトキシ
) アセチル] [A i b 8 , A r g 3 4] G L P - 1 - (7 - 3 7) - アミド ; N - イプシ
 ロン 2 6 - [2 - (2 - [2 - (2 - [2 - (4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカ
 ノイルアミノ) - 4 (S) - カルボキシブチリルアミノ] エトキシ) エトキシ] アセチル
 30 アミノ) エトキシ] エトキシ) アセチル] [A i b 8 , A r g 3 4 , P r o 3 7] G L P
 - 1 - (7 - 3 7) アミド ; A i b 8 , L y s 2 6 (N - イプシロン 2 6 - { 2 - (2 -
 (2 - [2 - (2 - (4 - (ペンタデカノイルアミノ) - 4 - カルボキシブチリ
 ルアミノ) エトキシ) エトキシ] アセチル) エトキシ) エトキシ) アセチル) }), A r g
 3 4) G L P - 1 H (7 - 3 7) - O H ; N - イプシロン 2 6 - [2 - (2 - [2 -
 2 - [2 - (2 - [4 - { [N - (2 - カルボキシエチル) - N - (1 7 - カルボキシヘ
 ブタデカノイル) アミノ] メチル } ベンゾイル) アミノ] エトキシ) エトキシ] アセチル
 アミノ) エトキシ] エトキシ) アセチル] [A i b 8 , A r g 3 4] G L P - 1 (7 - 3
 7) ; N - 7 - ホルミル , N - イプシロン 2 6 - [2 - (2 - [2 - (2 - [2 - (2
 - [4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイル - アミノ) - 4 (S) - カルボキシ - ブチ
 リルアミノ] エトキシ) エトキシ] アセチルアミノ) エトキシ] エトキシ) アセチル] [
 40 A r g 3 4] G L P - 1 - (7 - 3 7) ; N - イプシロン 2 6 2 6 - [2 - (2 - [2 -
 (2 - [2 - (2 - [4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) - 4 (S) - カ
 ルボキシ - ブチリルアミノ] エトキシ) エトキシ] アセチルアミノ) エトキシ] エトキシ
) アセチル] [A i b 8 , G l u 2 2 , A r g 3 4] G L P - 1 - (7 - 3 7) ; N - イ
 プシロン 2 6 { 3 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - [4 - (1 5 -
 (N - ((S) - 1 , 3 - ジカルボキシプロピル) カルバモイル) ペンタデカノイルアミ
 ノ) - (S) - 4 - カルボキシブチリルアミノ] エトキシ) エトキシ] エトキシ } エトキ
 シ] エトキシ } エトキシ] エトキシ] プロピオニル } [A i b 8 , A r g 3 4
] G L P - 1 - (7 - 3 7) ; N - イプシロン 2 6 - [2 - (2 - [2 - (2 - [2 - (50

2 - [4 - { [N - (2 - カルボキシエチル) - N - (17 - カルボキシ - ヘプタデカノイル) アミノ] メチル } ベンゾイル) アミノ] (4 (S) - カルボキシブチリル - アミノ) エトキシ) エトキシ] アセチルアミノ) エトキシ] エトキシ) アセチル] [A i b 8 , A r g 3 4] G L P - 1 (7 - 3 7) ; N - イプシロン 2 6 - { (S) - 4 - カルボキシ - 4 - ((S) - 4 - カルボキシ - 4 - ((S) - 4 - カルボキシ - 4 - (19 - カルボキシ - ノナデカノイルアミノ) ブチリルアミノ) ブチリルアミノ) ブチリルアミノ) ブチリルアミノ } [A i b 8 , A r g 3 4] G L P - 1 - (7 - 3 7) ; N - イプシロン 2 6 - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイル - アミノ) - 4 (S) - カルボキシブチリル - [A i b 8 , A r g 3 4] G L P - 1 - (7 - 3 7) ; N - イプシロン 2 6 - { 3 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - [4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) - 4 (S) - カルボキシブチリルアミノ] エトキシ) エトキシ] エトキシ } エトキシ] エトキシ } エトキシ) エトキシ] プロピオニル } [A i b 8 , A r g 3 4] G L P - 1 - (7 - 3 7) ; N - イプシロン 2 6 - { 2 - (2 - (2 - [2 - (2 - (4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) - 4 - カルボキシブチリルアミノ) エトキシ) エトキシ] アセチル) エトキシ) アセチル } - [A i b 8 , 2 2 , 2 7 , 3 0 , 3 5 , A r g 3 4 , P r o 3 7 , L y s 2 6] G L P - 1 (7 - 3 7) アミド ; N - イプシロン 2 6 - [2 - (2 - [2 - [4 - (2 1 - カルボキシウンエイコサノイルアミノ) - 4 (S) - カルボキシブチリルアミノ] エトキシ] エトキシ) アセチル] [A i b 8 , A r g 3 4] G L P - 1 - (7 - 3 7) ; 及び N - イプシロン 2 6 - [2 - (2 - [2 - (2 - [2 - (2 - [4 - (2 1 - カルボキシウンエイコサノイルアミノ) - 4 (S) - カルボキシブチリルアミノ] エトキシ) エトキシ] アセチルアミノ) エトキシ] エトキシ) アセチル] [A i b 8 , A r g 3 4] G L P - 1 - (7 - 3 7) からなる群から選択される。一実施形態では、 G L P - 1 ペプチドは、 N - イプシロン 2 6 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { (S) - 4 - カルボキシ - 4 - [1 0 - (4 - カルボキシフェノキシ) デカノイルアミノ] ブチリルアミノ } エトキシ) エトキシ] アセチルアミノ } エトキシ] エトキシ] アセチル } , N - イプシロン 3 7 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { (S) - 4 - カルボキシ - 4 - [1 0 - (4 - カルボキシ - フェノキシ) デカノイルアミノ] ブチリルアミノ } エトキシ) エトキシ] アセチルアミノ } エトキシ] エトキシ] アセチル } - [A i b 8 , A r g 3 4 , L y s 3 7] G L P - 1 (7 - 3 7) - O H (化合物 A) である。 30

【 0 0 7 8 】

一実施形態では、 G L P - 1 ペプチドは、セマグルチドとしても知られる、 N - イプシロン 2 6 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [A i b 8 , A r g 3 4] G L P - 1 (7 - 3 7) である。

【 0 0 7 9 】

一実施形態では、 G L P - 1 ペプチドは、組換え D N A 技術によって、又は、ペプチド合成及びペプチド化学の技術分野において知られるようなペプチド合成（例えば、メリフィールド型固相合成）によって製造された適切なペプチド骨格の適切な誘導体化によって、製造することができる。 40

【 0 0 8 0 】

一実施形態では、 G L P - 1 (7 - 3 7) 及び G L P - 1 類似体等のペプチドの製造は、当該技術分野において既知である。本発明の G L P - 1 ペプチドの G L P - 1 部分（又はその断片）は、例えば、古典的なペプチド合成、例えば、 t - B o c 若しくは F m o c 化学を使用する固体相ペプチド合成、又は他の十分に確立された技法によって、製造することができる。例えば、 Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999、 Florencio Zaragoza Dorwald, "Organic Synthesis on solid Phase", Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000、及び "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis", Edited by W.C. Chan and P.D. White, Oxford University Press, 2000 を参照

10

20

30

40

50

されたい。

【0081】

一実施形態では、GLP-1ペプチドは、組換え的方法によって、すなわち、GLP-1ペプチドをコードするDNA配列を含有し、前記ペプチドの発現を可能とする条件下で好適な栄養培地に前記ペプチドを発現することができる宿主細胞を培養することによって、製造することができる。これらのペプチドの発現に好適な宿主細胞の非限定的な例は、Escherichia coli、Saccharomyces cerevisiae及び哺乳動物のBHK又はCHO細胞株である。

【0082】

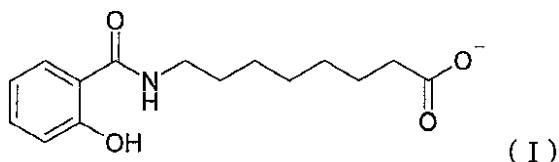
一実施形態では、非天然アミノ酸及び/又は共有結合したN末端のモノ若しくはジペプチド模倣物(mimetic)を含む本発明のGLP-1ペプチドは、例えば、実験の部において記載されるように、製造することができる。或いは、例えば、Hodgson et al: "The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids", Chemical Society Reviews, vol. 33, no. 7 (2004), p. 422-430、及び「GLP-1類似体の半組換え的調製(Semi-recombinant preparation of GLP-1 analogues)」と題するWO 2009/083549を参照されたい。

【0083】

N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩

本発明において使用される送達剤は、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩である。幾つかの実施形態では、送達剤は、吸収促進剤である。N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリレートの構造式は、式(I):

【化2】



に示される。

【0084】

幾つかの実施形態では、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩は、カプリル酸形態及び/又はカプリレート形態である。幾つかの実施形態では、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩は、1つの1価のカチオン、2つの1価のカチオン、又は1つの2価のカチオンを含む。幾つかの実施形態では、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩は、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸のナトリウム塩、カリウム塩及びカルシウム塩からなる群から選択される。

【0085】

N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリレートの塩は、例えばWO 96/030036、WO 00/046182、WO 01/092206又はWO 2008/028859に記載される方法を使用して、調製することができる。

【0086】

N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩は、結晶性及び/又は非結晶性であり得る。幾つかの実施形態では、送達剤は、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の無水物(anhydride)、一水和物、二水和物、三水和物、溶媒和物、又は3分の1水和物(one third of a hydrate)、及びそれらの組合せを含む。幾つかの実施形態では、送達剤は、WO 2007/121318において記載されるような、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩である。N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩は、その任意の多形

10

20

30

40

50

(polymorph) であり得る。

【0087】

幾つかの実施形態では、送達剤は、8-(サリチロイルアミノ)オクタン酸ナトリウムとしても知られる、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸ナトリウム(本明細書において「SNAC」と称される)である。

【0088】

幾つかの実施形態では、組成物中におけるN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量は、0.6~3.5mmolの範囲である。幾つかの実施形態では、組成物中におけるN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量は、少なくとも0.6mmolであり、例えば、少なくとも0.8mmol、又は少なくとも0.9mmolの群から選択される。幾つかの実施形態では、組成物中におけるN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量は、最大で2.5mmolである。幾つかの実施形態では、組成物中におけるN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量は、0.6~2.0mmolである。幾つかの実施形態では、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量は、1mmol、例えば1.08mmolである。

10

【0089】

幾つかの実施形態では、組成物中におけるSNACの量は、100~1000mgの範囲である。幾つかの実施形態では、組成物中におけるSNACの量は、少なくとも150mg、又は少なくとも250mgである。幾つかの実施形態では、組成物中におけるSNACの量は、最大で800mg、例えば最大で700mg、又は最大で600mgである。幾つかの実施形態では、組成物中におけるSNACの量は、300mgである。

20

【0090】

幾つかの実施形態では、組成物中におけるGLP-1アゴニスト(すなわち、GLP-1ペプチド)と送達剤との間のモル比は、10未満、例えば5未満、又は1未満である。幾つかの実施形態では、組成物中におけるGLP-1アゴニスト(すなわち、GLP-1ペプチド)と送達剤との間のモル比は、1/10未満、例えば1/100未満、又は5/1000未満である。

【0091】

薬学的適応 (Pharmaceutical Indications)

30

本発明は、薬物としての使用のための本発明の組成物又は顆粒にも関する。一実施形態では、組成物又は顆粒は、経口投与される。

【0092】

特定の実施形態では、本発明の組成物又は顆粒は、好ましくは全てが何らかの形で糖尿病に関連する、以下の医学的治療のために使用することができる：

(i) 全ての型の糖尿病、例えば高血糖症、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、MODY(若年発症成人型糖尿病)、妊娠糖尿病の予防及び/若しくは治療、並びに/又はHbA1Cの低減；

(ii) 糖尿病性疾患の進行、例えば2型糖尿病の進行を遅延させること若しくは予防すること、耐糖能障害(IGT)のインスリン要求性2型糖尿病への進行を遅延させること、及び/又はインスリン非要求性2型糖尿病のインスリン要求性2型糖尿病への進行を遅延させること；

(iii) -細胞の機能を改善すること、例えば -細胞アポトーシスを減少させること、-細胞の機能及び/若しくは -細胞の量を増大させること、並びに/又は -細胞に対するグルコース感受性を回復させること；

(iv) 認知障害の予防及び/又は治療；

(v) 例えば食物摂取量を減少させることによる、体重を低減させることによる、食欲を抑制することによる、満腹を誘導することによる、摂食障害、例えば肥満の予防及び/若しくは治療；気晴らし食い症候群(binge eating disorder)、神経性過食症、及び/若しくは抗精神病薬若しくはステロイドの投与によって誘導される肥満を治療若しくは予防

40

50

すること；胃運動の低減；並びに／又は胃内容排出を遅延させること；

(v i) 糖尿病性合併症、例えば末梢性ニューロパシーを含むニューロパシー、腎障害、又は網膜症の予防及び／又は治療；

(v i i) 脂質パラメータを改善すること、例えば脂質異常症の予防及び／又は治療、総血清脂質を低下させること；HDLを低下させること；スマールデンスLDLを低下させること；VLDLを低下させること：トリグリセリドを低下させること；コレステロールを低下させること；HDLを増大させること；ヒトにおけるリポタンパク質a(Lp(a))の血漿中レベルを低下させること；インビトロ及び／又はインビボでアポリポタンパク質a(apo(a))の生成を抑制すること；

(i i x) 循環器疾患、例えばシンドロームX；アテローム動脈硬化症(atherosclerosis)；心筋梗塞；冠動脈心疾患疾患；脳卒中、脳虚血；早期心疾患若しくは早期循環器疾患、例えば左室肥大；冠動脈疾患；本態性高血圧；急性高血圧緊急症；心筋症；心不全(heart insufficiency)；運動負荷；慢性心不全(chronic heart failure)；不整脈(arhythmia)；不整脈(cardiac dysrhythmia)；失神(syncopy)；アテローム性動脈硬化症(atherosclerosis)；軽度の慢性心不全；狭心症；心バイパス再閉塞(cardiac bypass reocclusion)；間欠性跛行(閉塞性動脈硬化症(atherosclerosis obliterans))；拡張障害；及び／又は収縮不全の予防及び／又は治療；

(i x) 胃腸疾患、例えば炎症性腸症候群；小腸症候群、若しくはクローン病；胃腸障害(dyspepsia)；及び／又は胃潰瘍の予防及び／又は治療；

(x) 重症疾患の予防及び／若しくは治療、例えば、危篤状態の患者、重症疾患多発ニューロパシー(CIPNP)患者、及び／若しくは潜在的なCIPNP患者の治療；重症疾患の予防、若しくはCIPNPの発症の予防；患者における全身性炎症反応症候群(SIRS)の予防、治療及び／若しくは治癒；並びに／又は、菌血症、敗血症及び／若しくは入院時の敗血症ショックに罹患する患者の可能性(likelihood)の予防若しくは低減；並びに／又は

(x i) 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び／若しくは治療。

【0093】

特定の実施形態では、適応は、(i)～(i i i)及び(v)～(i i x)、例えば適応(i)、(i i)及び／若しくは(i i i)；又は、適応(v)、適応(v i)、適応(v i i)及び／若しくは適応(i i x)からなる群から選択される。

【0094】

別の特定の実施形態では、適応は、(i)である。さらなる特定の実施形態では、適応は、(v)である。さらなる特定の実施形態では、適応は、(i i x)である。

【0095】

一実施形態では、本発明は、糖尿病又は肥満の治療のための本発明の組成物又は顆粒であって、前記顆粒が、経口投与される、組成物又は顆粒に関する。一実施形態では、本発明は、糖尿病又は肥満の治療のための方法であって、それを必要とする患者に、本発明の組成物又は顆粒を含む組成物を経口投与する工程を含む、方法に関する。

【0096】

以下の適応が特に好ましい：2型糖尿病及び／又は肥満。

【0097】

特定の実施形態

以下は、本発明の特定の実施形態である。

1. 前記第1のタイプ及び第2のタイプの顆粒を含む医薬組成物であって、前記第1のタイプの顆粒が、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含み、前記第2のタイプの顆粒が、GLP-1ペプチドを含む、医薬組成物。

2. 前記第1のタイプの顆粒が、GLP-1ペプチドを含まない、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

3. 前記第2のタイプの顆粒が、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含まない、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

4 . 前記第1のタイプの顆粒が、滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムをさらに含む、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

5 . 前記第1のタイプの顆粒が、充填剤、例えば微結晶セルロースをさらに含む、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

6 . 前記第2のタイプの顆粒が、充填剤、例えば微結晶セルロースをさらに含む、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

7 . 前記第2のタイプの顆粒が、結合剤、例えばポビドンをさらに含む、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

8 . 前記顆粒が、乾燥造粒によって、例えばローラー圧縮によって、生産される、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。 10

9 . 前記N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の放出が、前記G L P - 1ペプチドの放出と同時であるか、又はそれよりも速い、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

10 . 前記N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩及び/又は前記G L P - 1ペプチドの前記放出が、アッセイ(I)を使用する溶解試験によって決定され、前記放出が、前記溶解試験後30分以内に任意で決定される、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

11 . N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩及びG L P - 1ペプチドを含む医薬組成物であって、前記N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の放出が、アッセイ(I)を使用する溶解試験によって決定される場合、前記G L P - 1ペプチドの放出と同時であるか、又はそれよりも速い、医薬組成物。 20

12 . 溶解するN - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、pH 2.5でアッセイ(I)を使用する溶解試験によって決定される場合、最初の60分以内に、ピークに達する、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

13 . 溶解するN - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、pH 2.5でアッセイ(I)を使用する溶解試験によって決定される場合、55分以内に、例えば50、45、40、39、38、37、36、35、34、33、32又は31分以内に、ピークに達する、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。 30

14 . 溶解するN - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、pH 2.5でアッセイ(I)を使用する溶解試験によって決定される場合、最初の30分以内に、ピークに達する、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

15 . 溶解するN - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、pH 2.5でアッセイ(I)を使用する溶解試験によって決定される場合、31分以内に、例えば32、33、34、35、36、37、38、39、40、45、50、55又は60分以内に、ピークに達する、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。 40

16 . 溶解するN - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、pH 2.5でアッセイ(I)を使用する溶解試験によって決定される場合、30分以内に、例えば25、20、15、10又は5分以内に、ピークに達する、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

17 . 前記アッセイ(I)を使用する溶解試験が、pH 1.0 ~ 8.0のいずれか1つで実施される、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

18 . 前記アッセイ(I)を使用する溶解試験が、pH 1.0で実施される、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

19 . 前記アッセイ(I)を使用する溶解試験が、pH 2.5で実施される、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

20 . 前記アッセイ(I)を使用する溶解試験が、pH 6.8で実施される、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

21 . 前記N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩が、S N 50

A C である、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

22 . 前記 G L P - 1 ペプチドが、アルブミン結合部分を含む、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

23 . 前記 G L P - 1 ペプチドが、N - イプシロン 2 6 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [A i b 8 , A r g 3 4] G L P - 1 (7 - 3 7) である、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

24 . 前記組成物が、1 つ又は複数の薬学的に許容可能な添加剤をさらに含む、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。 10

25 . 前記組成物が、固体投与形態の形態である、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

26 . 前記組成物が、錠剤の形態である、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

27 . 前記組成物が、カプセルの形態である、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

28 . 前記組成物が、サシェ剤の形態である、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

29 . 実施形態 1 ~ 2 8 に記載の特徴の任意の組合せをさらに含む、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。 20

30 . N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩及び G L P - 1 ペプチドを含む医薬組成物を製造するプロセスであって、前記プロセスが、

a) G L P - 1 ペプチドを、充填剤及び / 又は結合剤と混合する工程；

b) 工程 a の混合物を乾燥造粒する工程；

c) 工程 b において取得される顆粒を、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を含む組成物と混合する工程；並びに

d) 任意で、さらなる滑剤を添加する工程

を含む、プロセス。

31 . N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩及び G L P - 1 ペプチドを含む医薬組成物を製造するプロセスであって、前記プロセスが、 30

a) N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を、滑剤及び / 又は充填剤と混合する工程；

b) 工程 a の混合物を乾燥造粒する工程；

c) 工程 b において取得される顆粒を、G L P - 1 ペプチドを含む組成物と混合する工程；並びに

d) 任意で、さらなる滑剤を添加する工程

を含む、プロセス。

32 . N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩及び G L P - 1 ペプチドを含む医薬組成物を製造するプロセスであって、前記プロセスが、

a) G L P - 1 ペプチドを、充填剤及び / 又は結合剤と混合する工程； 40

b) 工程 a の混合物を乾燥造粒する工程；

c) N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩、任意で滑剤及び / 又は充填剤を、混合する工程；

d) 工程 c の混合物を乾燥造粒する工程；

e) 工程 b において取得される顆粒を、工程 d において取得される顆粒と混合する工程；並びに

f) 任意で、さらなる滑剤を添加する工程

を含む、プロセス。

33 . 前記乾燥造粒が、ローラー圧縮である、実施形態 3 0 ~ 3 2 のいずれか 1 つに記載のプロセス。 50

34. 前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩が、SNA Cである、実施形態30~33のいずれか1つに記載のプロセス。

35. 前記GLP-1ペプチドが、セマグルチドである、実施形態30~34のいずれか1つに記載のプロセス。

36. 前記滑剤及び/又は前記さらなる滑剤が、ステアリン酸マグネシウムである、実施形態30~35のいずれか1つに記載のプロセス。

37. 前記充填剤が、微結晶セルロースである、実施形態30~36のいずれか1つに記載のプロセス。

38. 前記結合剤が、ポビドンである、実施形態30~37のいずれか1つに記載のプロセス。 10

39. 乾燥造粒の前に、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を、滑剤及び/又は充填剤と混合することを含む前記混合する工程が、少なくとも20分、例えば少なくとも30分、又は少なくとも40分、例えば50分の期間を有する、実施形態30~38のいずれか1つに記載のプロセス。

40. GLP-1ペプチドを含む第1のタイプの顆粒を、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含む第2のタイプの顆粒と混合することを含む前記混合する工程が、少なくとも15分、又は少なくとも20分、例えば25分、又は少なくとも30分の期間を有する、実施形態30~39のいずれか1つに記載のプロセス。

41. 実施形態30~40のいずれか1つに規定されるようなプロセスによって取得される医薬組成物。 20

42. 医薬における使用のための、実施形態1~29又は41のいずれか1つに規定されるような医薬組成物。

43. 糖尿病又は肥満の治療のための、実施形態1~29又は41のいずれか1つに規定されるような医薬組成物。

44. 前記医薬組成物が、経口投与される、実施形態42又は43に記載の医薬組成物。

45. 糖尿病又は肥満の治療のための方法であって、それを必要とする患者に、実施形態1~29又は41のいずれか1つに規定されるような医薬組成物を含む組成物を投与する工程を含む、方法。

46. 前記組成物が、経口投与される、実施形態45に記載の方法。 30

47. N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩、滑剤、及び充填剤を含む顆粒。

48. N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩及び滑剤を含む顆粒。

49. GLP-1ペプチド、充填剤及び結合剤を含む顆粒。

50. 前記滑剤が、ステアリン酸マグネシウムである、実施形態47~49のいずれか1つに記載の顆粒。

51. 前記充填剤が、微結晶セルロースである、実施形態47~50のいずれか1つに記載の顆粒。

52. 前記結合剤が、ポビドンである、実施形態47~51のいずれか1つに記載の顆粒。 40

53. 前記顆粒が、実施形態30~40のいずれか1つに規定されるようなプロセスに従って、調製される、実施形態47~52のいずれか1つに記載の顆粒。

54. N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含む顆粒を製造するプロセスであって、前記プロセスが、

a) N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩(例えばSNA C)を、滑剤及び/又は充填剤と混合する工程;並びに

b) 工程aの混合物を乾燥造粒する工程を含む、プロセス。

55. 前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩が、SNA 50

A C である、実施形態 5 4 に記載のプロセス。

5 6 . 前記滑剤が、ステアリン酸マグネシウムである、実施形態 5 4 又は 5 5 に記載のプロセス。

5 7 . 乾燥造粒の前に、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を、滑剤及び／又は充填剤と混合することを含む前記混合する工程が、少なくとも 20 分、例えば少なくとも 30 分、又は少なくとも 40 分、例えば 50 分の期間を有する、実施形態 5 4 ~ 5 6 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

5 8 . G L P - 1 ペプチドを含む顆粒を製造するプロセスであって、前記プロセスが、

a) G L P - 1 ペプチド、任意で充填剤及び／又は結合剤を混合する工程；並びに

b) 工程 a の混合物をローラー圧縮する工程

10

を含む、プロセス。

5 9 . 前記 G L P - 1 ペプチドが、セマグルチドである、実施形態 5 8 に記載のプロセス。

6 0 . 前記結合剤が、ポビドンである、実施形態 5 8 ~ 5 9 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

6 1 . 前記充填剤が、微結晶セルロースである、実施形態 5 8 ~ 6 0 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

6 2 . 前記乾燥造粒が、ローラー圧縮である、実施形態 5 8 ~ 6 1 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

6 3 . 実施形態 5 8 ~ 6 2 のいずれか 1 つに規定されるようなプロセスによって取得される顆粒。

20

6 4 . G L P - 1 ペプチドの経口バイオアバイラビリティを増大させるための方法であって、それを必要とする患者に、実施形態 1 ~ 2 9 又は 4 1 のいずれか 1 つに規定されるような組成物を投与する工程を含む、方法。

6 5 . 前記同時の放出又はより速い放出が、アッセイ (I) を使用する溶解試験によって決定される場合、30 分以内に、例えば 25 、 20 、 15 又は 10 分以内に、決定される、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

6 6 . 前記同時の放出又はより速い放出が、pH 2.5 でアッセイ (I) を使用する溶解試験によって決定される場合、30 分以内に、例えば 25 、 20 、 15 又は 10 分以内に、決定される、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

30

【 0 0 9 8 】

さらなる特定の実施形態

以下は、本発明のさらなる特定の実施形態である。

1 . N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩及び G L P - 1 ペプチドを含む医薬組成物であって、前記 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の放出が、アッセイ (I) を使用する溶解試験によって決定される場合、前記 G L P - 1 ペプチドの放出と同時であるか、又はそれよりも速い、医薬組成物。

2 . 溶解する N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、pH 2.5 でアッセイ (I) を使用する溶解試験によって決定される場合、最初の 30 分以内に、ピークに達する、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

40

3 . 溶解する N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、pH 2.5 でアッセイ (I) を使用する溶解試験によって決定される場合、31 分以内に、例えば 32 、 33 、 34 、 35 、 36 、 37 、 38 、 39 、 40 、 45 、 50 、 55 又は 60 分以内に、ピークに達する、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

4 . 前記アッセイ (I) を使用する溶解試験が、pH 1.0 ~ 8.0 のいずれか 1 つで実施される、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

5 . 前記アッセイ (I) を使用する溶解試験が、pH 1.0 で実施される、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

6 . 前記アッセイ (I) を使用する溶解試験が、pH 2.5 で実施される、前述の実施

50

形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

7 . 前記アッセイ(Ⅰ)を使用する溶解試験が、pH 6.8で実施される、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

8 . 前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩が、SNA-Cである、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

9 . 前記GLP-1ペプチドが、アルブミン結合部分を含む、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

10 . 前記GLP-1ペプチドが、N-イブシロン26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[S]-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル] [Aib8, Arg34] GLP-1(7-37)である、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。 10

11 . 第1のタイプ及び第2のタイプの顆粒を含む医薬組成物であって、前記第1のタイプの顆粒が、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含み、前記第2のタイプの顆粒が、GLP-1ペプチドを含む、医薬組成物。

12 . 前記第1のタイプの顆粒が、滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムをさらに含む、実施形態11に記載の医薬組成物。

13 . 前記第1のタイプの顆粒が、充填剤、例えば微結晶セルロースをさらに含む、実施形態11又は12に記載の医薬組成物。

14 . 前記第2のタイプの顆粒が、充填剤、例えば微結晶セルロースをさらに含む、実施形態11~13のいずれか1つに記載の医薬組成物。 20

15 . 前記第2のタイプの顆粒が、結合剤、例えばポビドンをさらに含む、実施形態11~14のいずれか1つに記載の医薬組成物。

16 . 前記顆粒が、乾燥造粒によって、例えばローラー圧縮によって、生産される、実施形態11~15のいずれか1つに記載の医薬組成物。

17 . 実施形態1~10に記載の特徴の任意の組合せをさらに含む、実施形態11~16のいずれか1つに記載の医薬組成物。

18 . 前記組成物が、1つ又は複数の薬学的に許容可能な添加剤をさらに含む、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

19 . 前記組成物が、固体投与形態の形態である、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。 30

20 . 前記組成物が、錠剤の形態である、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

21 . 前記組成物が、カプセルの形態である、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

22 . 前記組成物が、サシェ剤の形態である、前述の実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

23 . N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩及びGLP-1ペプチドを含む医薬組成物を製造するプロセスであって、前記プロセスが、

a) GLP-1ペプチドを、充填剤及び/又は結合剤と混合する工程； 40

b) 工程aの混合物を乾燥造粒する工程；

c) 工程bにおいて取得される顆粒を、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含む組成物と混合する工程；並びに

d) 任意で、さらなる滑剤を添加する工程

を含む、プロセス。

24 . N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩及びGLP-1ペプチドを含む医薬組成物を製造するプロセスであって、前記プロセスが、

a) N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を、滑剤及び/又は充填剤と混合する工程；

b) 工程aの混合物を乾燥造粒する工程；

50

c) 工程 b において取得される顆粒を、 G L P - 1 ペプチドを含む組成物と混合する工程；並びに

d) 任意で、さらなる滑剤を添加する工程
を含む、プロセス。

25 . N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩及び G L P - 1 ペプチドを含む医薬組成物を製造するプロセスであって、前記プロセスが、

a) G L P - 1 ペプチドを、充填剤及び / 又は結合剤と混合する工程；

b) 工程 a の混合物を乾燥造粒する工程；

c) N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩、任意で滑剤及び / 又は充填剤を、混合する工程；

d) 工程 c の混合物を乾燥造粒する工程；

e) 工程 b において取得される顆粒を、工程 d において取得される顆粒と混合する工程；並びに

f) 任意で、さらなる滑剤を添加する工程
を含む、プロセス。

26 . 前記乾燥造粒が、ローラー圧縮である、実施形態 23 ~ 25 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

27 . 前記 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩が、 S N A C である、実施形態 23 ~ 26 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

28 . 前記 G L P - 1 ペプチドが、セマグルチドである、実施形態 23 ~ 27 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

29 . 前記滑剤及び / 又は前記さらなる滑剤が、ステアリン酸マグネシウムである、実施形態 23 ~ 28 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

30 . 前記充填剤が、微結晶セルロースである、実施形態 23 ~ 29 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

31 . 前記結合剤が、ポビドンである、実施形態 23 ~ 30 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

32 . 乾燥造粒の前に、 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を、滑剤及び / 又は充填剤と混合することを含む前記混合する工程が、少なくとも 30 分、又は少なくとも 40 分、例えば 50 分の期間を有する、実施形態 23 ~ 31 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

33 . G L P - 1 ペプチドを含む第 1 のタイプの顆粒を、 N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩を含む第 2 のタイプの顆粒と混合することを含む前記混合する工程が、少なくとも 15 分、又は少なくとも 20 分、例えば 25 分の期間を有する、実施形態 23 ~ 32 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

34 . 実施形態 23 ~ 33 のいずれか 1 つに規定されるようなプロセスによって取得される医薬組成物。

35 . 医薬における使用のための、実施形態 1 ~ 22 又は 34 のいずれか 1 つに規定されるような医薬組成物。

36 . 糖尿病又は肥満の治療のための、実施形態 1 ~ 22 又は 34 のいずれか 1 つに規定されるような医薬組成物。

37 . 前記医薬組成物が、経口投与される、実施形態 35 又は 36 に記載の医薬組成物。

38 . 糖尿病又は肥満の治療のための方法であって、それを必要とする患者に、実施形態 1 ~ 22 又は 34 のいずれか 1 つに規定されるような医薬組成物を含む組成物を投与する工程を含む、方法。

39 . 前記組成物が、経口投与される、実施形態 38 に記載の方法。

40 . N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩、滑剤、及び充填剤を含む顆粒。

41 . N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸の塩及び滑剤を含

10

20

30

40

50

む顆粒。

42. G L P - 1ペプチド、充填剤及び結合剤を含む顆粒。

43. 前記滑剤が、ステアリン酸マグネシウムである、実施形態40～42のいずれか1つに記載の顆粒。

44. 前記充填剤が、微結晶セルロースである、実施形態40～43のいずれか1つに記載の顆粒。

45. 前記結合剤が、ポビドンである、実施形態40～44のいずれか1つに記載の顆粒。

46. 前記顆粒が、実施形態23～34のいずれか1つに規定されるようなプロセスに従って、調製される、実施形態40～45のいずれか1つに記載の顆粒。 10

47. N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含む顆粒を製造するプロセスであって、前記プロセスが、

a) N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩(例えばSNA C)を、滑剤及び/又は充填剤と混合する工程；並びに

b) 工程aの混合物を乾燥造粒する工程
を含む、プロセス。

48. 前記N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩が、SNA Cである、実施形態47に記載のプロセス。

49. 前記滑剤が、ステアリン酸マグネシウムである、実施形態47又は48に記載のプロセス。 20

50. 乾燥造粒の前に、N - (8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を、滑剤及び/又は充填剤と混合することを含む前記混合する工程が、少なくとも30分、又は少なくとも40分、例えば50分の期間を有する、実施形態47～49のいずれか1つに記載のプロセス。

51. G L P - 1ペプチドを含む顆粒を製造するプロセスであって、前記プロセスが、

a) G L P - 1ペプチド、任意で充填剤及び/又は結合剤を混合する工程；並びに

b) 工程aの混合物をローラー圧縮する工程

を含む、プロセス。

52. 前記G L P - 1ペプチドが、セマグルチドである、実施形態51に記載のプロセス。 30

53. 前記結合剤が、ポビドンである、実施形態51又は52のいずれか1つに記載のプロセス。

54. 前記充填剤が、微結晶セルロースである、実施形態47～53のいずれか1つに記載のプロセス。

55. 前記乾燥造粒が、ローラー圧縮である、実施形態47～54のいずれか1つに記載のプロセス。

56. 実施形態47～55のいずれか1つに規定されるようなプロセスによって取得される顆粒。

57. 医薬における使用のための、実施形態40～46又は56のいずれか1つに規定されるような顆粒。 40

58. 糖尿病又は肥満の治療のための、実施形態40～46又は56のいずれか1つに規定されるような顆粒。

59. 前記顆粒が、医薬組成物において、経口投与される、実施形態57又は58に記載の顆粒。

60. 糖尿病又は肥満の治療のための方法であって、それを必要とする患者に、実施形態40～46又は56のいずれか1つに規定されるような顆粒を含む医薬組成物を経口投与する工程を含む、方法。

61. 前記医薬組成物が、経口投与される、実施形態60に記載の方法。

【0099】

実施例

10

20

30

40

50

材料及び方法

調製の一般的方法

乾燥造粒

乾燥造粒を、滑らかなロール及び表1に列挙される設定を使用する、Gerteis MINI - PACTORでのローラー圧縮によって実施した。

【0100】

【表1】

表1. ローラー圧縮器での乾燥造粒に関する設定

パラメータ	設定
アジャーティ速度	5. 0 r p m
ロール速度	1. 5又は3. 0 r p m
ギャップ	1. 0 mm
力	5. 0又は6. 0 k N / c m
造粒器のスクリーン	0. 63 mm ワイヤスクリーン
造粒器速度	60 r p m

10

【0101】

ローラー圧縮力、すなわち、材料を圧縮して加圧された材料の連続ストリップとするときの、ローラー圧縮器のロール間の力を、水圧を電気信号へと変換する圧力変換器によって決定した。ローラー圧縮力は、キロニュートン(kN)又はロール幅当たりのキロニュートン(kN/cm)の単位で測定することができる。

20

【0102】

乾燥造粒の後で、成形物を碎いて顆粒とする処理を、実施した。

【0103】

錠剤の調製

錠剤を、重力供給器及び1セットのパンチを備え付けたKorsch PH106又はFette 102iで製造して、折り線(score)を有しない13mm×7.5mmの凸状の長円形の錠剤を得た。Korsch PH106のプレス速度は、およそ25r p mに設定し、逆圧(counter pressure)は、40kNに調整した。Fette 102iのプレス速度は、およそ20r p mに設定した。充填量は、標的重量407.7mgを有する錠剤を取得するように調整した。加圧力は、Korsch PH106に対してはおよそ180±20Nの、及びFette 102iに対してはおよそ128Nの圧潰強度を有する錠剤を取得するように設定した。

30

【0104】

錠剤の圧潰に対する抵抗性

錠剤の圧潰に対する抵抗性は、欧洲薬局方7.5、第7版(2012)の2.9.8節に従って、また、20N/sの顎速度で、決定した。

【0105】

検出及び特徴付けの一般的な方法

40

アッセイ(I)：溶解試験

溶解試験を、50r p mのパドル回転速度を使用して、米国薬局方35に従って、装置2を用いて行った。pH1.0、2.5又は6.8で試験するために、0.1N塩酸(pH1.0)、0.05Mフタレート緩衝剤(pH2.5)又は0.05Mリン酸緩衝剤(pH6.8)の溶解媒体500mLを、それぞれ、37の温度で使用した。全ての溶解媒体が、0.1%の含有量のTween 80を有していた。一定分量の試料を適切な間隔で取り出し、酸性媒体を含む試料を、沈殿を防ぐために、三塩基性リン酸ナトリウムを用いて中和した。試料含有物を、S N A C 及び G L P - 1(例えばセマグルチド)の二重検出のために、R P - H P L C方法を使用して、決定した。H P L C方法は、C8カラムでの勾配溶出に基づくものであった。溶媒系は、トリフルオロ酢酸及びアセトニトリルであ

50

り、UV検出は、210及び335nmで行った。試料含有物を、それぞれ、SNAC及びGLP-1（例えばセマグルチド）標準試料のピーク面積に対する、クロマトグラムにおけるSNAC及びGLP-1（例えばセマグルチド）ピークのピーク面積に基づいて算出した。SNAC及びGLP-1（例えばセマグルチド）の放出量は、錠剤中における名目上の（nominal）含有量、すなわち、300mg/錠剤のSNAC及び10mg/錠剤のGLP-1（例えばセマグルチド）の百分率として、算出し、引き続き任意で、錠剤中における実際の含有量に関して補正した。錠剤中における実際の含有量は、アッセイ（II）を使用して、決定した。

【0106】

アッセイ（II）：イヌにおけるバイオアバイラビリティ

10

動物、投薬、及び血液サンプリング：研究期間中の体重がおよそ6～22kgの雄及び雌のビーグル犬が、本研究に含めた。イヌに、絶食状態で投薬し、そのイヌに、投薬のおよそ4時間後に、給餌した（fed）。製剤を、典型的に8匹（例えば4匹の雄及び4匹の雌）の群のイヌに、経口投与によって、投与した。

【0107】

バイオアバイラビリティ研究は、単回投薬（SD）研究又は複数回投薬（MD）研究のいずれかとして、行った。MD研究においては、製剤は、各研究において、5回の連続的な投薬機会によって、投与した（1日1回投薬）。

【0108】

血液試料を、薬物動態プロファイルをカバーするように、採取した。SD血液サンプリング計画の一例は、以下の時点とすることもできるだろう：投薬前、投薬の0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、24、48、72、96、120、144、192及び240時間後。MD血液サンプリング計画の一例は、以下の時点とすることもできるだろう：投薬前、各投薬機会後において投薬の0.5、1.5及び3時間後、及び、最後の投薬機会の後は、SD血液サンプリング計画と同等の血液サンプリング計画。

20

【0109】

血漿の調製：全ての血液試料を、安定化のためにEDTAを含有する試験管中に回収し、遠心分離まで氷上で維持した。血漿を、遠心分離によって全血液から分離し、血漿を、分析まで-20℃以下で保存した。

30

【0110】

血漿試料の分析：血漿を、発光酸素チャネリングイムノアッセイ（Luminescence Oxygen Channeling Immunoassay）（LOC-I）を使用して、セマグルチドについて分析した。LOC-Iアッセイは、ストレプトアビシンでコーティングされたドナービーズ、及びGLP-1（例えばセマグルチド）の分子中央（mid-molecular）領域と結合するモノクローナル抗体と結合したアクセプタビーズを利用する。N末端エピトープに特異的な他のモノクローナル抗体を、ビオチン化した。このアッセイにおいて、3つの反応物を、2部位型免疫複合体を形成するGLP-1（例えばセマグルチド）と組み合わせた。複合体の照明が、アクセプタビーズへと移行し、EnVisionプレートリーダーにおいて測定された化学発光を誘発させる、ドナービーズ由来の一重項酸素原子を放出させる。光の量は、セマグルチドの濃度と比例しており、血漿中における定量の下限（LLOQ）は、100pmMであった。

40

【0111】

薬物動態の算出：GLP-1（例えばセマグルチド）血漿濃度データを、PCベースのソフトウェアWinNonlin, v. 5.2 or later (Pharsight, Mountain View, CA. 94041, USA)を使用する非コンパートメント薬物動態解析に供した。各イヌ個体に対して、以下の薬物動態パラメータを評価した：曲線下面積（AUC）、及び用量で正規化したAUC（AUC/D）。バイオアバイラビリティ（F）を、経口投与及び静脈内投与後の、用量で正規化したAUC（AUC_{inf.}/D）に基づく吸収された割合（単位：%）として算出した。薬物動態の結果の要約統計量を、算術平均として示した。

50

【0112】

アッセイ(III)：G L P - 1 及び S N A C の量の分析

アッセイ分析のために、錠剤を、抽出緩衝剤として 0.01% Tween 20 を含む 0.05 M Na₂HPO₄ を使用して、溶解させた。試料含有物を、S N A C 及び G L P - 1 (例えばセマグルチド) の二重検出のために、RP - HPLC 方法を使用して、決定した。HPLC 方法は、C8 カラムでの勾配溶出に基づくものであった。溶媒系は、トリフルオロ酢酸及びアセトニトリルであり、UV 検出は、210 及び 335 nm で行った。試料含有物を、それぞれ、S N A C 及び G L P - 1 (例えばセマグルチド) 標準試料のピーク面積に対する、クロマトグラムにおける S N A C 及び G L P - 1 (例えばセマグルチド) ピークのピーク面積に基づいて算出した。含有量は、10 個の錠剤の平均として報告した。
10

【0113】

実施例 1 : G L P - 1 及び S N A C を含む錠剤組成物の調製

G L P - 1 及び S N A C を含む錠剤組成物を、表 2 に示す成分を用いて、調製した。化合物 A は、N - イプシロン 26 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { (S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシフェノキシ) デカノイルアミノ] プチリルアミノ } エトキシ) エトキシ] アセチルアミノ } エトキシ) エトキシ] アセチル } , N - イプシロン 37 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { (S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (4 - カルボキシ - フェノキシ) デカノイルアミノ] プチリルアミノ } エトキシ) エトキシ] アセチルアミノ } エトキシ) エトキシ] アセチル } - [A i b 8 , Arg 3 20 4 , Lys 37] G L P - 1 (7 - 37) - OH である。
20

【0114】

【表 2】

表 2. 錠剤組成物の組成

成分	量 (mg / 錠剤)	機能
セマグルチド又は化合物 A	10	活性成分
S N A C	300	送達剤
微結晶セルロース (Avicel PH 101)	80	充填剤
ポビドンK90 (Kollidon 90F)	8	結合剤
ステアリン酸マグネシウム	9.7	滑剤
総量	407.7	

【0115】

錠剤組成物を、異なる方法で、表 2 に列挙される成分を混合することによって、調製した。錠剤組成物は、第 1 のタイプの顆粒、幾つかの場合においては第 2 のタイプの顆粒、並びに、第 1 のタイプの顆粒及び存在する場合には第 2 のタイプの顆粒と混合される顆粒外成分からなるものであった。ローラー圧縮による顆粒の調製、及び錠剤組成物からの錠剤の調製は、調製の一般的方法の節において記載される通りであった。錠剤組成物の設計を、表 3 に示す。
30

【0116】

10

30

40

【表3】

表3. 錠剤組成物の設計（各成分の量（単位：mg／錠剤）を、括弧内に示す）

錠剤組成物	第1のタイプの顆粒の組成 (mg / 錠剤)	第2のタイプの顆粒の組成 (mg / 錠剤)	顆粒外成分 (mg / 錠剤)
B	SNAC (300)、 ステアリン酸マグネシウム (7.7)。	セマグルチド (10)、 微結晶セルロース (80)、 ポビドン (8)	ステアリン酸マグネシウム (2)
C	SNAC (300)、 セマグルチド (10)、 ステアリン酸マグネシウム (7.7)	-	微結晶セルロース (80)、 ポビドン (8)、 ステアリン酸マグネシウム (2)
D	SNAC (300)、 セマグルチド (10)、 ポビドン (8)、 ステアリン酸マグネシウム (7.7)	-	微結晶セルロース (80)、 ステアリン酸マグネシウム (2)
E	SNAC (300)、 セマグルチド (10)、 微結晶セルロース (80)、 ポビドン (8)、 ステアリン酸マグネシウム (7.7)	-	ステアリン酸マグネシウム (2)
F	SNAC (300)、 微結晶セルロース (57)、 ステアリン酸マグネシウム (7.7)	セマグルチド (10)、 微結晶セルロース (23)、 ポビドン (8)	ステアリン酸マグネシウム (2)
G	SNAC (300)、 ステアリン酸マグネシウム (7.7)	化合物A (10)、 微結晶セルロース (80)、 ポビドン (8)	ステアリン酸マグネシウム (2)
H	SNAC (300)、 微結晶セルロース (57)、 ステアリン酸マグネシウム (7.7)	化合物A (10)、 微結晶セルロース (23)、 ポビドン (8)	ステアリン酸マグネシウム (2)

【0117】

錠剤組成物の調製のさらなる詳細を、以下に示す。

【0118】

錠剤組成物B

第1の顆粒画分のためのステアリン酸マグネシウムを、355 μmのふるいに通過させた。ステアリン酸マグネシウムを、対応する体積のステンレス鋼のボウルにおいて、手作業でSNACと混合した。2サイクルの幾何学的希釈を、ブレンドが視覚的に均質となるまで、およそ60秒間混合することによって、適用した。残りの量のSNACを、ブレンダーに移し、25 rpmで2分間予備混合した。SNAC及びステアリン酸マグネシウムの予備混合物を、ブレンダーに添加し、混合を、25 rpmで20分間行った。ブレンドをローラー圧縮した。顆粒を、180 μmのメッシュを通してふるいにかけた。

【0119】

第2の顆粒画分のためのセマグルチド、微結晶セルロース及びポビドンを、量の大きいものから順番に、ステンレス鋼のボウル中に直接秤量し、視覚的に均質となるまで、少なくとも3分間、手作業で混合した後、1000 mL容のDumaボトルに予備混合物を移した。Dumaボトルを、蓋で閉め、Turbula様の動きで、1分間手作業で転がした。ブレンドをローラー圧縮した。

【0120】

2つのタイプの顆粒を、含有量の大きいものから順番に、ブレンド用容器に添加し、32 rpmで5分間混合した。顆粒外のステアリン酸マグネシウムを、体積倍加(volume-doubling)を使用する手作業での混合によって、顆粒ブレンドと混合し、その後、Turbulaミキサー内で32 rpmで30秒間混合した。錠剤を、この組成物から調製した。

【0121】

10

20

30

40

50

錠剤組成物 C

顆粒画分のためのステアリン酸マグネシウムを、 $355\text{ }\mu\text{m}$ のふるいに通過させた。ステアリン酸マグネシウムを、対応する体積のステンレス鋼のボウルにおいて、手作業で S N A C と混合した。2サイクルの幾何学的希釈を、ブレンドが視覚的に均質となるまで、およそ60秒間混合することによって、適用した。残りの量の S N A C を、ブレンダーに移し、 25 rpm で2分間予備混合した。S N A C 及びステアリン酸マグネシウムの予備混合物を、ブレンダーに添加し、混合を、 25 rpm で20分間行った。セマグルチドを、ブレンダーからの S N A C 及びステアリン酸マグネシウムの混合物を使用して、視覚的に均質となるまで、少なくとも60秒間それを手作業で混合することによって、幾何学的に希釈した。引き続き、予備混合物を、S N A C 及びステアリン酸マグネシウムの混合物に添加した。混合する工程を、ブレンダー内で 25 rpm で10分間混合することによって、終了させた。ブレンドをローラー圧縮した。
10

【0122】

顆粒外のステアリン酸マグネシウムを除く、顆粒及び全ての他の成分を、含有量の大きいものから順番に、ブレンド用容器に添加し、 32 rpm で5分間混合した。顆粒外のステアリン酸マグネシウムを、体積倍加を使用する手作業での混合によって、顆粒ブレンドと混合し、その後、Turbulaミキサー中で 32 rpm で30秒間混合した。錠剤を、この組成物から調製した。

【0123】**錠剤組成物 D**

20

顆粒画分のためのステアリン酸マグネシウムを、 $355\text{ }\mu\text{m}$ のふるいに通過させた。ステアリン酸マグネシウムを、対応する体積のステンレス鋼のボウルにおいて、手作業で S N A C と混合した。2サイクルの幾何学的希釈を、ブレンドが視覚的に均質となるまで、およそ60秒間混合することによって、適用した。残りの量の S N A C を、ブレンダーに移し、 25 rpm で2分間予備混合した。S N A C 及びステアリン酸マグネシウムの予備混合物を、ブレンダーに添加し、混合を、 25 rpm で20分間行った。セマグルチド及びポビドンを、量の大きいものから順番に、ステンレス鋼のボウル中に秤量し、成分を、視覚的に均質となるまで、手作業で混合した。引き続き、幾何学的希釈を、ブレンダーからの S N A C 及びステアリン酸マグネシウムの混合物を使用して、視覚的に均質となるまで、少なくとも60秒間それを手作業で混合することによって、行った。引き続き、予備混合物を、S N A C 及びステアリン酸マグネシウムの混合物に添加した。混合する工程を、ブレンダー内で 25 rpm で10分間混合することによって、終了させた。ブレンドをローラー圧縮した。
30

【0124】

顆粒及び微結晶セルロースを、含有量の大きいものから順番に、ブレンド用容器に添加し、 32 rpm で5分間混合した。顆粒外のステアリン酸マグネシウムを、体積倍加を使用する手作業での混合によって、顆粒ブレンドと混合し、その後、Turbulaミキサー中で 32 rpm で30秒間混合した。錠剤を、この組成物から調製した。

【0125】**錠剤組成物 E**

40

顆粒画分のためのステアリン酸マグネシウムを、 $355\text{ }\mu\text{m}$ のふるいに通過させた。ステアリン酸マグネシウムを、対応する体積のステンレス鋼のボウルにおいて、手作業で S N A C と混合した。2サイクルの幾何学的希釈を、ブレンドが視覚的に均質となるまで、およそ60秒間混合することによって、適用した。残りの量の S N A C を、ブレンダーに移し、 25 rpm で2分間予備混合した。S N A C 及びステアリン酸マグネシウムの予備混合物を、ブレンダーに添加し、混合を、 25 rpm で20分間行った。セマグルチド、微結晶セルロース及びポビドンを、量の大きいものから順番に、ステンレス鋼のボウル中に秤量し、成分を、視覚的に均質となるまで、手作業で混合した。引き続き、幾何学的希釈を、ブレンダーからの S N A C 及びステアリン酸マグネシウムの混合物を使用して、視覚的に均質となるまで、少なくとも60秒間それを手作業で混合することによって、行つ
50

た。引き続き、予備混合物を、S N A C 及びステアリン酸マグネシウムの混合物に添加した。混合する工程を、ブレンダー中で 25 r p m で 10 分間混合することによって、終了させた。ブレンドをローラー圧縮した。

【 0 1 2 6 】

顆粒外のステアリン酸マグネシウムを、体積倍加を使用する手作業での混合によって、顆粒と混合し、その後、T u r b u l a ミキサー中で 32 r p m で 30 秒間混合した。錠剤を、この組成物から調製した。

【 0 1 2 7 】

錠剤組成物 F

顆粒画分 1 のためのステアリン酸マグネシウムを、355 μm のふるいに通過させた。
ステアリン酸マグネシウムを、対応する体積のステンレス鋼のボウルにおいて、手作業で S N A C と混合した。2 サイクルの幾何学的希釈を、ブレンドが視覚的に均質となるまで、およそ 60 秒間混合することによって、適用した。残りの量の S N A C を、ブレンダーに移し、25 r p m で 2 分間予備混合した。S N A C 及びステアリン酸マグネシウムの予備混合物を、ブレンダーに添加し、混合を、25 r p m で 20 分間行った。微結晶セルロースを、ブレンダーからの S N A C 及びステアリン酸マグネシウムの混合物を使用して、視覚的に均質となるまで、少なくとも 60 秒間それを手作業で混合することによって、幾何学的に希釈した。引き続き、予備混合物を、S N A C 及びステアリン酸マグネシウムの混合物に添加した。混合する工程を、ブレンダー中で 25 r p m で 10 分間混合することによって、終了させた。ブレンドをローラー圧縮した。

10

【 0 1 2 8 】

顆粒画分 2 のためのセマグルチド、微結晶セルロース (A v i c e l P H 101、FMC Biopolymer) 及びポビドン (K o l l i d o n 90 F、BASF) を、量の大きいものから順番に、ステンレス鋼のボウル中に直接秤量し、視覚的に均質となるまで、少なくとも 3 分間、手作業で混合した後、500 mL 容の D u m a ボトルに予備混合物を移した。D u m a ボトルを蓋で閉め、T u r b u l a 様の動きで、1 分間手作業で転がした。ブレンドをローラー圧縮した。

20

【 0 1 2 9 】

2 つのタイプの顆粒を、含有量の大きいものから順番に、ブレンド用容器に添加し、32 r p m で 5 分間混合した。顆粒外のステアリン酸マグネシウムを、体積倍加を使用する手作業での混合によって、顆粒ブレンドと混合し、その後、T u r b u l a ミキサー中で 32 r p m で 30 秒間混合した。錠剤を、この組成物から調製した。

30

【 0 1 3 0 】

錠剤組成物 G

第 1 の顆粒画分のためのステアリン酸マグネシウムを、355 μm のふるいに通過させた。ステアリン酸マグネシウムを、対応する体積のプラスチックバッグにおいて、手作業で S N A C と混合した。2 サイクルの幾何学的希釈を、およそ 60 秒間混合することによって、適用した。S N A C 及びステアリン酸マグネシウムの予備混合物を、ブレンダーに添加し、その後、残りの S N A C を添加し、混合を、25 r p m で 50 分間行った。ブレンドをローラー圧縮した。顆粒を、1000 及び 90 μm のメッシュを通してふるいにかけた。

40

【 0 1 3 1 】

第 2 の顆粒画分のための化合物 A、微結晶セルロース及びポビドンを、量の大きいものから順番に、ステンレス鋼のボウル中に直接秤量し、視覚的に均質となるまで、少なくとも 3 分間、手作業で混合した後、500 mL 容の D u m a ボトルに予備混合物を移した。D u m a ボトルを蓋で閉め、T u r b u l a 様の動きで、3 分間手作業で転がした。ブレンドをローラー圧縮した。

【 0 1 3 2 】

2 つのタイプの顆粒を、ブレンド用容器に添加し、25 r p m で 20 分間混合した。顆粒外のステアリン酸マグネシウムを、355 μm のふるいに通過させ、体積倍加を使用す

50

る手作業での混合によって、顆粒ブレンドと混合し、その後、Turbulaミキサー中で25 rpmで2分間混合した。錠剤を、この組成物から調製した。

【0133】

錠剤組成物H

顆粒画分1のためのステアリン酸マグネシウムを、355 μmのふるいに通過させた。ステアリン酸マグネシウムを、対応する体積のプラスチックバッグにおいて、手作業でSNACと混合した。2サイクルの幾何学的希釈を、およそ60秒間混合することによって、適用した。SNAC及びステアリン酸マグネシウムの予備混合物を、ブレンダーに添加し、その後、残りのSNACを添加し、混合を、25 rpmで50分間行った。引き続き、微結晶セルロースを、SNAC及びステアリン酸マグネシウムの混合物に添加し、混合する工程を、ブレンダー中で25 rpmで20分間混合することによって、終了させた。ブレンドをローラー圧縮した。

【0134】

顆粒画分2のための化合物A、微結晶セルロース(Avicle PH 101、FMC Biopolymer)及びポビドン(Kollidon 90 F、BASF)を、量の大きいものから順番に、ステンレス鋼のボウル中に直接秤量し、視覚的に均質となるまで、少なくとも3分間、手作業で混合した後、500 mL容のDumaボトルに予備混合物を移した。Dumaボトルを蓋で閉め、Turbula様の動きで、少なくとも3分間手作業で転がした。ブレンドをローラー圧縮した。

【0135】

2つのタイプの顆粒を、ブレンド用容器に添加し、25 rpmで20分間混合した。顆粒外のステアリン酸マグネシウムを、355 μmのふるいに通過させ、体積倍加を使用する手作業での混合によって、顆粒ブレンドと混合し、その後、Turbulaミキサー中で25 rpmで2分間混合した。錠剤を、この組成物から調製した。

【0136】

実施例2：錠剤組成物BからのGLP-1及びSNACの溶解

錠剤組成物Bからのセマグルチド及びSNACの溶解を、本明細書において記載されるアッセイ(I)を使用して、決定した。結果を、表4に示す。補正された結果は、本明細書において記載されるアッセイ(III)を使用する分析によって決定されるセマグルチド又はSNACの含有量に関して調整される。補正された結果は、SNACが、最初の20分の溶解の間、セマグルチドよりも速く放出されることを示す。さらに、それは、セマグルチドと比較したSNACのより速い放出の間の差異が、2.5のpH値を有する溶解媒体において、最大であることを示す。最後に、データは、1.0及び2.5のpH値を有する溶解媒体において、溶解するSNACの量が、それぞれ最初の45及び30分以内に、ピークに達することを示す。

【0137】

【表4】

表4. 錠剤組成物Bからのセマグルチド及びSNACの溶解

溶解時間 (分)	溶解媒体のpH									
	1. 0		2. 5		6. 8					
	放出したセマグ ルチド (合計の%)	放出したSN AC (合計の%)	放出したセマグ ルチド (合計の%)	放出したSN AC (合計の%)	放出したセマグ ルチド (合計の%)	放出したSN AC (合計の%)				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	—	—	—	—	8	9	19	19	—	—
10	9	10	13	13	17	18	28	28	—	—
15	—	—	—	—	22	24	32	32	45	49
20	17	18	19	19	27	29	34	34	—	—
30	20	22	20	20	35	38	33	33	74	81
45	23	25	20	20	42	46	30	30	86	94
60	24	26	19	19	46	50	28	28	92	100
実際の含有量 に関する補正	有り	無し	有り	無し	有り	無し	有り	無し	有り	無し

【0138】

実施例3：錠剤組成物CからのGLP-1及びSNACの溶解

錠剤組成物Cからのセマグルチド及びSNACの溶解を、本明細書において記載されるアッセイ(I)を使用して、決定した。結果を、表5に示す。結果は、SNACが、1.0及び2.5の低pH値を有する溶解媒体において、最初の5分の溶解の後、セマグルチドよりもゆっくりと放出されることを示す。補正された結果は、本明細書において記載されるアッセイ(III)を使用する分析によって決定されるセマグルチド又はSNACの含有量に関して調整される。2.5のpH値を有する溶解媒体における最初の5分の補正された溶解の間、SNACが、セマグルチドと等しい速さで放出される。さらに、補正された溶解の値は、SNACが、6.8のpH値を有する溶解媒体において、セマグルチドよりも速く放出されることを示す。

【0139】

【表5】

表5. 錠剤組成物Cからのセマグルチド及びSNACの溶解

溶解時間 (分)	溶解媒体のpH									
	1. 0		2. 5		6. 8					
	放出したセマグ ルチド (合計の%)	放出したSN AC (合計の%)	放出したセマグ ルチド (合計の%)	放出したSN AC (合計の%)	放出したセマグ ルチド (合計の%)	放出したSN AC (合計の%)				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	—	—	—	—	11	12	11	11	—	—
10	14	16	11	11	20	22	19	19	—	—
15	—	—	—	—	24	27	23	23	45	50
20	23	25	16	16	28	31	25	25	—	—
30	27	30	18	18	34	38	28	28	77	85
45	30	33	19	19	41	46	29	29	88	98
60	31	34	18	18	46	51	27	27	94	104
実際の含有量 に関する補正	有り	無し	有り	無し	有り	無し	有り	無し	有り	無し

【0140】

実施例4：錠剤組成物DからのGLP-1及びSNACの溶解

錠剤組成物Dからのセマグルチド及びSNACの溶解を、本明細書において記載されるアッセイ(I)を使用して、決定した。結果を、表6に示す。結果は、SNACが、1.0及び2.5の低pH値を有する溶解媒体において、最初の5分の溶解の後、セマグルチドよりもゆっくりと放出されることを示す。補正された結果は、本明細書において記載されるアッセイ(III)を使用する分析によって決定されるセマグルチド又はSNACの含有量に関して調整される。2.5のpH値を有する溶解媒体における最初の5分の補正

10

20

30

40

50

された溶解の間、S N A C が、セマグルチドと等しい速さで放出される。さらに、補正された溶解の値は、S N A C が、6.8 の pH 値を有する溶解媒体において、セマグルチドよりも速く放出されることを示す。

【0141】

【表6】

表6. 錠剤組成物Dからのセマグルチド及びS N A Cの溶解

溶解時間 (分)	溶解媒体の pH									
	1. 0		2. 5		6. 8					
	放出したセマ グルチド (合計の%)	放出したS N AC (合計の%)	放出したセマ グルチド (合計の%)	放出したS N AC (合計の%)	放出したセマ グルチド (合計の%)	放出したS N AC (合計の%)				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	—	—	—	—	11	12	11	11	—	—
10	10	11	8	8	17	19	16	16	—	—
15	—	—	—	—	21	23	19	19	33	37
20	17	19	12	12	23	26	20	20	—	—
30	23	26	15	15	28	31	22	22	59	66
45	26	29	16	16	33	37	24	24	75	88
60	27	30	15	15	38	42	25	25	82	91
実際の含有量 に関する補正	有り	無し	有り	無し	有り	無し	有り	無し	有り	無し

【0142】

実施例5：錠剤組成物EからのG L P - 1 及びS N A C の溶解

錠剤組成物Eからのセマグルチド及びS N A C の溶解を、本明細書において記載されるアッセイ(I)を使用して、決定した。結果を、表7に示す。補正された結果は、本明細書において記載されるアッセイ(III)を使用する分析によって決定されるセマグルチド又はS N A C の含有量に関して調整される。結果は、S N A C が、1.0 の pH 値を有する溶解媒体における全溶解時間の間、セマグルチドよりもゆっくりと放出されることを示す。2.5 の pH 値を有する溶解媒体において、結果は、S N A C が、最初は、最初の10~15分の溶解の間、セマグルチドよりも速く放出され、その後、よりゆっくりと放出されるようになることを示す。さらに、データは、2.5 の pH 値を有する溶解媒体において、溶解するS N A C の量が、最初の20分以内に、ピークに達することを示す。最後に、補正された溶解の値は、S N A C が、6.8 の pH 値を有する溶解媒体において、セマグルチドよりも速く放出されることを示す。

【0143】

【表7】

表7. 錠剤組成物Eからのセマグルチド及びS N A Cの溶解

溶解時間 (分)	溶解媒体の pH									
	1. 0		2. 5		6. 8					
	放出したセマ グルチド (合計の%)	放出したS N AC (合計 の%)	放出したセマ グルチド (合計の%)	放出したS N AC (合計の%)	放出したセマ グルチド (合計の%)	放出したS N AC (合計の%)				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	—	—	—	—	21	23	22	22	—	—
10	15	17	12	12	38	42	40	40	—	—
15	—	—	—	—	50	56	46	46	47	53
20	23	26	16	16	57	64	43	43	—	—
30	28	31	16	16	63	71	37	37	76	85
45	32	36	17	17	68	76	31	31	86	96
60	36	40	17	17	70	78	28	28	90	101
実際の含有量 に関する補正	有り	無し	有り	無し	有り	無し	有り	無し	有り	無し

10

20

30

40

50

【0144】

実施例6：錠剤組成物FからのGLP-1及びSNACの溶解

錠剤組成物Fからのセマグルチド及びSNACの溶解を、本明細書において記載されるアッセイ(I)を使用して、決定した。結果を、表8に示す。補正された結果は、本明細書において記載されるアッセイ(III)を使用する分析によって決定されるセマグルチド又はSNACの含有量に関して調整される。補正された結果は、SNACが、最初の20~30分の溶解の間、セマグルチドよりも速く放出されることを示す。さらに、それは、セマグルチドと比較したSNACのより速い放出の間の差異が、2.5のpH値を有する溶解媒体において、最大であることを示す。最後に、データは、2.5のpH値を有する溶解媒体において、溶解するSNACの量が、最初の30分以内に、ピークに達することを示す。

【0145】

【表8】

表8. 錠剤組成物Fからのセマグルチド及びSNACの溶解

溶解時間 (分)	溶解媒体のpH											
	1.0		2.5		6.8							
	放出したセマグルチド (合計の%)	放出したSNAC (合計の%)										
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	—	—	—	—	9	10	17	17	—	—	—	—
10	8	9	10	10	20	22	31	31	—	—	—	—
15	—	—	—	—	28	31	40	40	51	56	56	56
20	12	13	13	13	33	36	43	43	—	—	—	—
30	15	17	15	15	38	42	42	42	75	82	79	79
45	19	21	16	16	43	47	39	39	85	93	88	88
60	21	23	16	16	48	53	38	38	89	98	93	93
実際の含有量 に関する補正	有り	無し										

【0146】

実施例7：錠剤組成物B~F由来の、イヌにおけるGLP-1のバイオアバイラビリティ

錠剤組成物B~F由来のGLP-1のバイオアバイラビリティを、本明細書において記載されるアッセイ(II)に従って、イヌにおいて決定した。結果を、表9に示す。

【0147】

【表9】

表9. 錠剤組成物B~F由来の、イヌにおけるGLP-1のバイオアバイラビリティ

錠剤組成物	イヌにおけるGLP-1のバイオアバイラビリティ (% F)
B	0.7
C	0.5
D	0.3
E	0.4
F	1.0

【0148】

結果は、錠剤組成物Fが、1.0%のバイオアバイラビリティをもたらしたことを示す。結果は、錠剤組成物Bが、0.7%のバイオアバイラビリティをもたらしたことを示す。結果は、錠剤組成物Cが、0.5%のバイオアバイラビリティをもたらしたことを示す。結果は、錠剤組成物Eが、0.4%のバイオアバイラビリティをもたらしたことを示す。結果は、錠剤組成物Dが、0.3%のバイオアバイラビリティをもたらしたことを示す。

10 20 30 40 50

【0149】

実施例8：錠剤組成物GからのGLP-1及びSNACの溶解

錠剤組成物Gからの化合物A及びSNACの溶解を、本明細書において記載されるアッセイ(I)を使用して、決定した。結果を、表10に示す。結果は、SNACが、最初の20分の溶解の間、化合物Aよりも速く放出されることを示す。さらに、それは、化合物Aと比較したSNACのより速い放出の間の差異が、2.5のpH値を有する溶解媒体において、最大であることを示す。最後に、データは、2.5のpH値を有する溶解媒体において、溶解するSNACの量が、それぞれ、最初の45分以内に、ピークに達することを示す。

【0150】

【表10】

表10. 錠剤組成物Gからの化合物A及びSNACの溶解

溶解時間 (分)	溶解媒体のpH			
	2.5		6.8	
	放出した化合物A (合計の%)	放出したSNAC (合計の%)	放出した化合物A (合計の%)	放出したSNAC (合計の%)
0	0	0	0	0
5	9	17	—	—
10	16	24	—	—
15	21	26	38	49
20	25	28	—	—
30	32	28	70	79
45	39	28	85	92
60	43	26	91	96
120	—	—	95	101

10

20

30

【0151】

実施例9：錠剤組成物HからのGLP-1及びSNACの溶解

錠剤組成物Hからの化合物A及びSNACの溶解を、本明細書において記載されるアッセイ(I)を使用して、決定した。結果を、表11に示す。結果は、SNACが、最初の20分の溶解の間、化合物Aよりも速く放出されることを示す。さらに、それは、化合物Aと比較したSNACのより速い放出の間の差異が、2.5のpH値を有する溶解媒体において、最大であることを示す。最後に、データは、2.5のpH値を有する溶解媒体において、溶解するSNACの量が、最初の30分以内に、ピークに達することを示す。

【0152】

【表11】

表11. 錠剤組成物Hからの化合物A及びSNACの溶解

溶解時間 (分)	溶解媒体のpH			
	2.5		6.8	
	放出した化合物A (合計の%)	放出したSNAC (合計の%)	放出した化合物A (合計の%)	放出したSNAC (合計の%)
0	0	0	0	0
5	10	19	—	—
10	19	31	—	—
15	26	37	37	47
20	31	38	—	—
30	36	34	63	75
45	42	29	74	83
60	46	27	79	87
120	—	—	89	97

40

【0153】

実施例10：錠剤組成物G～H由来の、イヌにおけるGLP-1のバイオアバイラビリティ

50

錠剤組成物 G ~ H 由来の、 G L P - 1 のバイオアバイラビリティを、本明細書において記載されるアッセイ (I I) に従って、イヌにおいて決定した。結果を、表 1 2 に示す。

【 0 1 5 4 】

【表 1 2 】

表 1 2 . 錠剤組成物 G ~ H 由来の、イヌにおける G L P - 1 のバイオアバイラビリティ

錠剤組成物	イヌにおける G L P - 1 のバイオアバイラビリティ
	(% F)
G	2. 1
H	2. 5

10

【 0 1 5 5 】

結果は、錠剤組成物 G が、 2 . 1 % のバイオアバイラビリティをもたらしたことを示す。結果は、錠剤組成物 H が、 2 . 5 % のバイオアバイラビリティをもたらしたことを示す。

【 0 1 5 6 】

本発明の或る特定の特徴が、本明細書において例示及び記載されたが、ここで、多数の修正、置換、変更及び均等物が、当業者には想到されるであろう。したがって、添付の特許請求の範囲は、本発明の真の精神内に該当するものとして、全てのそのような修正及び変更を包含することが意図されると理解されるべきである。

20

【配列表】

0006001158000001.app

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 13153459.6
(32)優先日 平成25年1月31日(2013.1.31)
(33)優先権主張国 歐州特許庁(EP)

早期審査対象出願

(72)発明者 トマス・ヴィルヘルムセン
デンマーク・バウスヴェア・ディーケー - 2880・ノヴォ・アレー・ノヴォ・ノルディスク・ア
ー / エス内
(72)発明者 ヘレ・エリアセン
デンマーク・バウスヴェア・ディーケー - 2880・ノヴォ・アレー・ノヴォ・ノルディスク・ア
ー / エス内
(72)発明者 トゥー・ハンセン
デンマーク・バウスヴェア・ディーケー - 2880・ノヴォ・アレー・ノヴォ・ノルディスク

審査官 佐々木 大輔

(56)参考文献 特表2008-509933(JP, A)
特開2012-121923(JP, A)
特表2007-536268(JP, A)
国際公開第2010/020978(WO, A1)
米国特許出願公開第2009/0124639(US, A1)
特表2015-515459(JP, A)
STEINERT R. E., ORALLY ADMINISTERED GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 以下省略, CLINICAL PHARMAC
OLOGY AND THERAPEUTICS, 米国, NATURE PUBLISHING GROUP, 2009年12月 1日, V86 N6
, P644-650
Am. J. Clin. Nutr., 2010, Vol.92, No.4, pp.810-817
Pharmaceutical Research, 1997, Vol.14, No.12, pp.1830-1834
Bioconjugate Chem., 2008, Vol.19, No.1, pp.334-341
Manufacturing Chemist, 1999, Vol.70, No.6, pp.25-26

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 38 / 00 - 38 / 58
A 61 K 41 / 00 - 45 / 08
A 61 K 48 / 00
A 61 K 9 / 00 - 9 / 72
A 61 K 47 / 00 - 47 / 48
J ST Plus / JM ED Plus / J ST 7580 (JDreamIII)
Cap plus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS / WPIDS (STN)
REGISTRY (STN)