

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5902194号
(P5902194)

(45) 発行日 平成28年4月13日(2016.4.13)

(24) 登録日 平成28年3月18日(2016.3.18)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 38/26	(2006.01)	A 61 K	37/28	Z N A
A61K 47/16	(2006.01)	A 61 K	47/16	
A61K 9/20	(2006.01)	A 61 K	9/20	
A61P 43/00	(2006.01)	A 61 P	43/00	1 1 1
A61P 3/10	(2006.01)	A 61 P	3/10	

請求項の数 25 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-543814 (P2013-543814)
(86) (22) 出願日	平成23年12月16日 (2011.12.16)
(65) 公表番号	特表2014-503526 (P2014-503526A)
(43) 公表日	平成26年2月13日 (2014.2.13)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2011/073060
(87) 國際公開番号	W02012/080471
(87) 國際公開日	平成24年6月21日 (2012.6.21)
審査請求日	平成26年12月16日 (2014.12.16)
(31) 優先権主張番号	10195285.1
(32) 優先日	平成22年12月16日 (2010.12.16)
(33) 優先権主張國	欧洲特許庁 (EP)
(31) 優先権主張番号	61/425,087
(32) 優先日	平成22年12月20日 (2010.12.20)
(33) 優先権主張國	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, バウスヴェア 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

早期審査対象出願

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 GLP-1アゴニストとN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩とを含む固形組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

GLP-1アゴニストとN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩とを含む経口投与用固形組成物であって、前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が0.8mmol～1.3mmolの範囲であり、前記GLP-1アゴニストがセマグルチドである、組成物。

【請求項 2】

GLP-1アゴニストとN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩とを含む経口投与用固形組成物であって、少なくとも60%(w/w)の前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含む、組成物。

10

【請求項 3】

錠剤の形態である、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項 4】

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、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(SNAC)である、請求項1から3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

組成物におけるGLP-1アゴニストとN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩との間のモル比は、10未満である、請求項1から4のいずれか一項に記載に組成物。

【請求項 6】

20

組成物におけるGLP-1アゴニストとN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩との間のモル比は、5未満である、請求項1から5のいずれか一項に記載に組成物。

【請求項 7】

組成物におけるGLP-1アゴニストとN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩との間のモル比は、1未満である、請求項1から6のいずれか一項に記載に組成物。

【請求項 8】

前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、0.8～1.2mmolの範囲である、請求項1から7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、0.9～1.1mmolの範囲である、請求項1から8のいずれか一項に記載の組成物。 10

【請求項 10】

前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、0.8～1.1mmolの範囲である、請求項1から9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、1.0mmolである、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

少なくとも60%(w/w)の前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含む、請求項1から11のいずれか一項に記載の組成物。 20

【請求項 13】

少なくとも70%(w/w)の前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含む、請求項1から12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

少なくとも75%(w/w)の前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含む、請求項1から13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記SNACの量が、300mgである、請求項1から14のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記GLP-1アゴニストの量が、0.01mg～100mgの範囲である、請求項1から15のいずれか一項に記載の組成物。 30

【請求項 17】

前記GLP-1アゴニストの量が、1～20mgの範囲である、請求項1から16のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

GLP-1の量が、0.05～25 μmolの範囲である、請求項1から17のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 19】

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、1つの一価カチオン、2つの一価カチオン、又は1つの二価カチオンを含む、請求項1から18のいずれか一項に記載の組成物。 40

【請求項 20】

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、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、請求項1から19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

錠剤の重量が、175～1000mgの範囲である、請求項1から20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

錠剤の重量が、200～800mgの範囲である、請求項1から21のいずれか一項に記載の組成

50

物。

【請求項 2 3】

少なくとも1種の追加の、薬学的に許容され得る賦形剤を含む、請求項1から22のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

医薬として使用するための、請求項1から23のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

II型糖尿病又は肥満を治療するために使用するための、請求項1から24のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、GLP-1アゴニストとN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩とを含む固形組成物、及び医薬におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

ヒトGLP-1及びそのアナログは、低い経口生物学的利用能を有する。ヒトGLP-1及びそのアナログの曝露及び生物学的利用能は、経口投与された場合において非常に低い。ヒトGLP-1及びそのアナログは、一定の吸収增量剤と共に特定量で製剤化されても、経口投与後に血漿中に検出できるだけである。Steinertら(Am J Clin Nutr、2010年10月、92、810-8 17頁)は、GLP-1(7-36)アミドと150mgの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(SNAC)とを含む錠剤の経口投与を開示している。WO2010/020978は、タンパク質とN-(8-[2-ヒドロキシベンゾイル]アミノ)カプリレート(SNAC)とを含む経口医薬組成物を開示している。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0 0 0 3】

【特許文献 1】 WO2010/020978

【特許文献 2】 WO98/08871

【特許文献 3】 WO2006/097537

30

【特許文献 4】 WO93/19175

【特許文献 5】 WO96/29342

【特許文献 6】 WO99/43707

【特許文献 7】 WO99/43706

【特許文献 8】 WO99/43341

【特許文献 9】 WO99/43708

【特許文献 10】 WO2005/027978

【特許文献 11】 WO2005/058954

【特許文献 12】 WO2005/058958

【特許文献 13】 WO2006/005667

40

【特許文献 14】 WO2006/037810

【特許文献 15】 WO2006/037811

【特許文献 16】 WO2006/097538

【特許文献 17】 WO2008/023050

【特許文献 18】 WO2009/030738

【特許文献 19】 WO2009/030771

【特許文献 20】 WO2009/030774

【特許文献 21】 WO96/030036

【特許文献 22】 WO00/046182

【特許文献 23】 WO01/092206

50

【特許文献 2 4】WO2008/028859

【特許文献 2 5】WO2007/121318

【特許文献 2 6】WO2008/145728

【非特許文献】

【0 0 0 4】

【非特許文献 1】Steinertら(Am J Clin Nutr、2010年10月、92、810-817頁)

【非特許文献 2】Handbook of Pharmaceutical Excipients、第6版、Roweら、Eds.、American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press、publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2009)

【非特許文献 3】Remington: the Science and Practice of Pharmacy、第21版、Gennaro、Ed.、Lippincott Williams & Wilkins (2005) 10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 5】

今もなお、GLP-1アゴニスト(例えば、置換基を有するGLP-1アゴニスト)の経口投与のための最適化された医薬組成物が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 6】

いくつかの実施形態において、本発明は、GLP-1アゴニストと、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩とを含み、a)前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、少なくとも0.6mmol、又は少なくとも0.8mmolであり、b)前記GLP-1アゴニストが、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)アミド、エキセンディン-4又はそのアナログであり、前記GLP-1アゴニストが任意選択的に1つの置換基を含む、経口投与用固形組成物に関する。いくつかの実施形態において、本発明は、医薬における本明細書に定義される組成物の使用に関する。

【発明を実施するための形態】

【0 0 0 7】

本発明は、GLP-1アゴニストとN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩とを含む固形組成物に関する。驚くべきことに、本発明者らは、一定量の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SNAC)を含む固形組成物が、GLP-1アゴニストの経口投与に最適であることを見出した。したがって、本組成物により、GLP-1アゴニストの曝露及び/又は生物学的利用能が向上する。 30

【0 0 0 8】

一般に、用語「生物学的利用能」は、本明細書で使用するとき、医薬品有効成分(API)、例えば本明細書で定義するGLP-1アゴニストが、未変化のまま全身循環に到達する、用量に対する割合を指す。定義によれば、APIが静脈内に投与されるとき、その生物学的利用能は100%である。しかし、他の経路、例えば経口で投与されるとき、その生物学的利用能は、(不完全な吸収及び初回通過代謝により)低下する。生物学的利用能に関する知見が、静脈内以外の投与経路での用量を計算するときに重要である。 40

【0 0 0 9】

絶対的経口バイオアベイラビリティは、経口投与後の全身循環におけるAPI(血漿濃度-時間曲線下面積、即ちAUC、として概算される)の、静脈内投与後のAPIの曝露と比較した相対曝露として計算される。

【0 0 1 0】

GLP-1アゴニスト

用語「GLP-1アゴニスト」は、本明細書で使用するとき、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指す。いくつかの実施形態において、「GLP-1アゴニスト」は、当技術分野で公知の方法(例えば、WO98/08871を参照)に従って測定するとき、例えば、 $1\mu\text{M}$ 未満(例えば100nM未満)の親和定数(K_D)でGLP-1受容体に結合するか、又は、 $1\mu\text{M}$ 未満(例えば100nM未満)の効力(EC_{50})でGLP-1受容体を活性化して、インスリン分泌活性を 50

奏する。ここで、インスリン分泌活性は、当業者に公知のインビポ若しくはインビトロアッセイで測定し得る。例えば、GLP-1アゴニストを、増大した血中グルコース濃度を有する動物(例えば、静脈内グルコース負荷試験(IVGTT)により得られる動物が挙げられ、当業者であれば、例えば動物の種に依存して、IVGTTのために適切なグルコース用量及び適切な血液サンプリング計画を決定することができる)に投与して、その血漿インスリン濃度を経時的に測定し得る。

【0011】

いくつかの実施形態において、GLP-1アゴニストは、任意選択的に1つの置換基を含むGLP-1アナログである。用語「アナログ」は、本明細書でGLP-1ペプチド(以後「ペプチド」)に関する使用するとき、ペプチドの少なくとも1個のアミノ酸残基が別のアミノ酸残基で置換されているか、及び/又は、少なくとも1個のアミノ酸残基がペプチドから欠失しているか、及び/又は少なくとも1個のアミノ酸残基がペプチドに付加されているか、及び/又は、ペプチドの少なくとも1個のアミノ酸残基が修飾されている、ペプチドを意味する。そのようなアミノ酸残基の付加又は欠失は、ペプチドのN-末端及び/又はペプチドのC-末端で生じ得る。いくつかの実施形態において、簡単な命名法が、GLP-1アゴニストを記述するために使用され、例えば、[Aib8]GLP-1(7-37)は、GLP-1(7-37)の天然型における8位のAlaがAibで置換されているアナログを示す。いくつかの実施形態において、GLP-1アゴニストは、例えばGLP-1(7-37)と比較して、最大で12個、例えば、最大で10個、8個又は6個のアミノ酸の置換、欠失、挿入及び/又は修飾による変更を含む。いくつかの実施形態において、前記アナログは、例えば、GLP-1(7-37)と比較して、10個以下の置換、欠失、付加及び/又は挿入、例えば9個以下の置換、欠失、付加及び/又は挿入、8個以下の置換、欠失、付加及び/又は挿入、7個以下の置換、欠失、付加及び/又は挿入、6個以下の置換、欠失、付加及び/又は挿入、5個以下の置換、欠失、付加及び/又は挿入、4個以下の置換、欠失、付加及び/又は挿入、或いは、3個以下の置換、欠失、付加及び/又は挿入を含む。他に言及しない限り、GLP-1は、L-アミノ酸のみを含む。

【0012】

いくつかの実施形態において、用語「GLP-1アナログ」又は「GLP-1のアナログ」は、本明細書で使用するとき、ヒトグルカゴン様ペプチド-1[GLP-1(7-37)]の変異型であるペプチド又は化合物を指す。GLP-1(7-37)は、配列HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG(R(配列番号1)を有する。いくつかの実施形態において、用語「変異型」は、1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指す。

【0013】

一実施形態において、GLP-1アゴニストは、全長のGLP-1(7-37)に対して、少なくとも60%、65%、70%、80%又は90%のGLP-1(7-37)に対する配列同一性を示す。2つのアナログ間の配列同一性を決定するための方法の一例は、2つのペプチド[Aib8]GLP-1(7-37)とGLP-1(7-37)とを整列させることである。[Aib8]GLP-1(7-37)のGLP-1(7-37)に対する配列同一性は、整列させて同一の残基の数から異なる残基の数を引いた差を、GLP-1(7-37)の残基の合計数で割ることによって得られる。したがって、前記の例において、配列同一性は、(31-1)/31である。

【0014】

一実施形態において、GLP-1アゴニストのC-末端は、アミドである。

【0015】

いくつかの実施形態において、GLP-1アゴニストは、GLP-1(7-37)又はGLP-1(7-36)アミドである。いくつかの実施形態において、GLP-1アゴニストは、エキセンディン-4であり、その配列は、HGEGTFTSDLQKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS(配列番号2)である。

【0016】

いくつかの実施形態において、GLP-1アゴニストは、ペプチドに共有結合した1つの置換基を含む。いくつかの実施形態において、置換基は、脂肪酸又は脂肪二酸を含む。いくつかの実施形態において、置換基は、C16、C18又はC20脂肪酸を含む。いくつかの実施形態において、置換基は、C16、C18又はC20脂肪二酸を含む。いくつかの実施形態において、

10

20

30

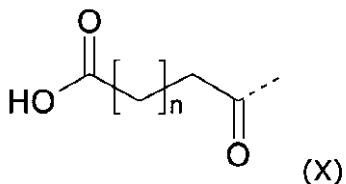
40

50

置換基は、式(X)

【0017】

【化1】



【0018】

10

(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。いくつかの実施形態において、置換基は、式(X)を含み、式中、nは、13~19の範囲、例えば、13~17の範囲である。いくつかの実施形態において、置換基は、式(X)を含み、式中、nは13、15又は17である。いくつかの実施形態において、置換基は、式(X)を含み、式中、nは13である。いくつかの実施形態において、置換基は、式(X)を含み、式中、nは、15である。いくつかの実施形態において、置換基は、式(X)を含み、式中、nは、17である。いくつかの実施形態において、置換基は、1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。

【0019】

20

いくつかの実施形態において、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。

【0020】

20

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

【0021】

30

いくつかの実施形態において、GLP-1アゴニストは、セマグルチドであり、この化合物は、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、WO2006/097537の実施例4に記載の方法に従って調製し得る。

【0022】

いくつかの実施形態において、組成物は、GLP-1アゴニスト又はその薬学的に許容され得る塩、そのアミド若しくはエステルを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、GLP-1アゴニストを1又は複数の薬学的に許容され得る対イオンと共に含む。

【0023】

40

いくつかの実施形態において、GLP-1の用量は、0.01mg~100mgの範囲である。いくつかの実施形態において、組成物は、0.1~40mg又は1~20mgの範囲の量のGLP-1アゴニストを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、5~20mgの範囲、例えば、5~15mgの範囲、例えば5mg、例えば10mg、例えば15mg、例えば20mgの量のGLP-1アゴニストを含む。

【0024】

いくつかの実施形態において、組成物は、0.05~25 μmolの範囲、例えば0.5~2.5 μmolの範囲の量のGLP-1アゴニストを含む。

【0025】

いくつかの実施形態において、GLP-1アゴニストは、WO93/19175、WO96/29342、WO98/08871、WO99/43707、WO99/43706、WO99/43341、WO99/43708、WO2005/027978、WO2005/058954、WO2005/058958、WO2006/005667、WO2006/037810、WO2006/037811、WO2006/097537、WO2006/097538、WO2008/023050、WO2009/030738、WO2009/030771及びWO2009/030774に言及

50

される1又は複数のGLP-1アゴニストから選択される。

【0026】

いくつかの実施形態において、GLP-1アゴニストは、N- 37{2-[2-(2-[2-((R)-3-カルボキシ-3-{[1-(19-カルボキシノナデカノイル)ピペリジン-4-カルボニル]アミノ}プロピオニルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチル[デスアミノHis7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1(7-37)アミド； N- 26{2-[2-(2-[2-((R)-3-カルボキシ-3-{[1-(19-カルボキシノナデカノイル)ピペリジン-4-カルボニル]アミノ}プロピオニルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチル[デスアミノHis7, Arg34]GLP-1-(7-37)； N- 37{2-[2-(2-{2-[2-((S)-3-カルボキシ-3-{[1-(19-カルボキシ-ノナデカノイル)ピペリジン-4-カルボニル]アミノ}プロピオニルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチル[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)アミド； N- 37-[2-(2-[2-(2-[2-((R)-3-[1-(17-カルボキシヘプタデカノイル)ピペリジン-4-イルカルボニルアミノ]3-カルボキシプロピオニルアミノ)エトキシ]エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル[, デスアミノHis7, Glu22, Arg26, Arg34, Phe(m-CF3)28]GLP-1-(7-37)アミド； N- 26-[{(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリル][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37)アミド； N- 26-[4-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)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]ブチリル][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37)； N- 26-[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]ブチリルアミノ]エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37)アミド； N- 26-[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]ブチリルアミノ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37)アミド； N- 37-[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)エトキシ]エトキシ]エトキシ][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37)アミド； N- 37-[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)エトキシ]エトキシ]エトキシ][Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)アミド； N- 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-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)エトキシ]エトキシ][Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)アミド； N- 37-[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)エトキシ]エトキシ][Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)アミド； N- 26-[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)エトキシ]エトキシ][Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)アミド； N- 26-[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)エトキシ]エトキシ][Aib8, Lys26]GLP-1-(7-37)アミド； N- 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]シクロヘキシルカルボニルアミノ]-4-カルボキシブタノイルアミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ][Aib8, Lys26]GLP-1-(7-37)アミド； N- 37-[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)エトキシ]エトキシ]エトキシ][Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)アミド； N- 37-[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)エトキシ]エトキシ]エトキシ][Aib8, Glu22, Arg26, Glu30, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)； N- 26-[2-(2-{2-[(S)-

ノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチル][Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37); N- 37-[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][Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)ペプチド; N- 37-[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][デスアミノHis7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37); N- 36-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(15-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His7, Glu22, Arg26, Glu30, Arg34, Lys36]GLP-1-(7-37)-Glu-Lysペプチド; N- 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリル-アミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37); N- 37-[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][Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Aib35, Lys37]GLP-1-(7-37); N- 37-[(S)-4-カルボキシ-4-(2-{2-[2-(2-{2-(2-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)エトキシ)エトキシ}アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチルアミノ)ブチリル][Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1(7-37); N- 37-[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)アセチルアミノ)ブチリル][Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1(7-37); N- 37-[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)アセチル][ImPr7, Glu22, Arg26, 34, Lys37], GLP-1-(7-37); N- 26-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-カルボキシ-4-[10-(4-カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブチリルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチル}, N- 37-[2-[2-(2-{2-(2-{(S)-4-カルボキシ-4-[10-(4-カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブチリルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチル}-[Aib8, Arg34, Lys37]GLP-1(7-37)-OH; N- 26(17-カルボキシヘプタ-デカノイル)-[Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37)-ペプチド; N- 26-(19-カルボキシノナデカノイル)-[Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37); N- 26-(4-{[N-(2-カルボキシエチル)-N-(15-カルボキシペンタ-デカノイル)アミノ]メチル}ベンゾイル)[Arg34]GLP-1-(7-37); N- 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37); N- 26-[2-(2-[2-(2-[4-(19-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]エトキシ)アセチル][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37); N- 26-[2-(2-[2-(2-[4-(19-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]エトキシ)アセチル][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37); N- 26-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37); N- 26-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-3(S)-スルホプロピオニルアミノ]エトキシ)エトキシ]エセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37); N- 26-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37); N- 26-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37)-アミド; N- 26-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8, Arg34, Pro37]GLP-1-(7-37)アミド; Aib8, Lys26(N- 26-{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)エトキシ)アセチル})[Aib8, Arg34]GLP-1H(7-37)-OH; N- 26-[2-(2-[2-(2-[4-{

10

20

30

40

50

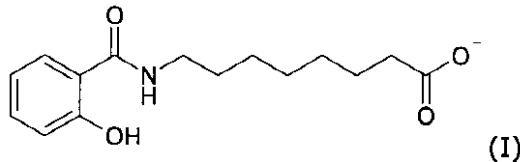
【 0 0 2 7 】

送達剤:N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カブリル酸の塩

本発明で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。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(1)

【 0 0 2 8 】

【化 2】



【 0 0 2 9 】

で示される。

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態において、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つの一価カチオン、2つの一価カチオン、又は1つの二価カチオンを含む、いくつかの実施形態において、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。

【 0 0 3 1 】

N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩は、例えば、WO96/030036、WO00/046182、WO01/092206又はWO2008/028859に記載される方法を使用して調製され得る。

【0032】

N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩は、結晶質及び/又は非晶質であり得る。いくつかの実施形態において、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、一水和物、二水和物、三水和物、溶媒和物、又は1/3水和物、及びこれらの混合物を含む。いくつかの実施形態において、送達剤は、WO2007/121318に記載されるような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。

【0033】

いくつかの実施形態において、送達剤は、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸ナトリウム(本明細書では「SNAC」として参照する)であり、この化合物は、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。 10

【0034】

いくつかの実施形態において、組成物における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0.65mmol、少なくとも0.7mmol、少なくとも0.75mmol、少なくとも0.8mmol、少なくとも0.8mmol、少なくとも0.9mmol、少なくとも0.95mmol及び少なくとも1mmolからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、組成物における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、0.6~2.1mmol又は0.6~1.9mmolの範囲である。いくつかの実施形態において、組成物における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、0.7~1.7mmol又は0.8~1.3mmolの範囲である。いくつかの実施形態において、組成物における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、2.1mmol以下であり、例えば、2.1mmol以下、2mmol以下、1.9mmol以下、1.8mmol以下、1.7mmol以下、1.6mmol以下、1.5mmol以下、1.4mmol以下、1.3mmol以下、1.2mmol以下、及び1.1mmol以下からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、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。 20

【0035】

いくつかの実施形態において、組成物におけるSNACの量は、少なくとも175mgであり、例えば、少なくとも200mg、少なくとも210mg、少なくとも220mg、少なくとも230mg、少なくとも240mg、少なくとも250mg、少なくとも260mg、少なくとも270mg、及び少なくとも280mgからなる群から選択される量である。いくつかの実施形態において、組成物におけるSNACの量は、175~575mgの範囲であり、例えば、200~500mg又は250~400mgである。いくつかの実施形態において、組成物におけるSNACの量は、575mg以下であり、例えば、550mg以下、525mg以下、500mg以下、475mg以下、450mg以下、425mg以下、400mg以下、375mg以下、350mg以下、及び325mg以下からなる群から選択される量である。いくつかの実施形態において、組成物におけるSNACの量は300mgである。 30

【0036】

いくつかの実施形態において、組成物におけるGLP-1アゴニストと送達剤との間のモル比は、10未満、例えば、5未満、若しくは1未満である。

【0037】

組成物

本発明の組成物は、固形組成物であり、経口経路により投与される。 40

【0038】

いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも1種の薬学的に許容され得る賦形剤を含む。用語「賦形剤」は、本明細書で使用するとき、治療有効成分以外のあらゆる構成要素を広く指す。賦形剤は、不活性物質(inert substance)、非活性状態の物質(inactive substance)、及び/又は医薬的に活性でない物質を含み得る。賦形剤は、様々な目的、例えば、担体、媒体、充填剤、結合剤、滑沢剤、流動促進剤、崩壊剤、流れ調整剤、結晶化遅延剤、可溶化剤、安定化剤、着色剤、香味剤、界面活性剤、乳化剤として、及び/又は、活性物質の投与及び/又は吸収を改善する目的のために、作用し得る。当業者は、1又は複数の上記賦形剤を、固形経口剤形の特定の所望の特性に関して、通常の実験を行うことにより、また過度の負担なく、選択することができる。使用し得る各賦形剤の量は、当 50

技術分野において慣習的な量の範囲内で変動し得る。経口剤形の製剤化に使用され得る技術及び賦形剤は、Handbook of Pharmaceutical Excipients、第6版、Roweら、Eds.、American Pharmaceuticals 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、第21版、Gennaro、Ed.、Lippincott Williams & Wilkins (2005)に記載されている。いくつかの実施形態において、賦形剤は、結合剤[例えば、ポリビニルピロリドン(ポビドン)など]、充填剤[例えば、セルロース粉末、微結晶セルロース、セルロース誘導体(ヒドロキシメチルセルロース、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など)、リン酸水素カルシウム、コーンスター-チ、化澱粉など]、滑沢剤及び/又は流動促進剤[例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、トリベヘン酸グリセリルなど]、流れ調整剤[例えば、コロイダルシリカ、タルクなど]、結晶化遅延剤[例えば、ポビドンなど]、可溶化剤[例えば、ブルロニック、ポビドンなど]、染料及び顔料を含む着色剤[例えば、赤色酸化鉄、黄色酸化鉄、二酸化チタン、タルクなど]、pH調整剤[例えば、クエン酸、酒石酸、フマル酸、クエン酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム、リン酸水素ナトリウムなど]、界面活性剤及び乳化剤[例えば、ブルロニック、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエトキシリ化及び水添カスターオイルなど]、並びにこれらの賦形剤及び/又は補助剤の2種以上の混合物、から選択し得る。
10

【0039】

20

いくつかの実施形態において、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%未満の(w/w)の滑沢剤若しくは流動促進剤を含む。

【0040】

いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも60%(w/w)、例えば少なくとも70%(w/w)、又は少なくとも75%(w/w)の送達剤を含む。

【0041】

30

いくつかの実施形態において、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。いくつかの実施形態において、組成物は、1%(w/w)又は2%(w/w)の結合剤を含む。組成物は、例えば、ポビドン、デンプン、セルロース及びその誘導体[例えば、微結晶セルロース、例えばFMC(Philadelphia, PA)によるAVICEL PH、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシルエチルセルロース、及びヒドロキシルプロピルメチルセルロース、Dow Chemical Corp. (Midland, MI)によるMETHOCEL、スクロース、デキストロース、コーンシロップ、多糖、及びゼラチンなどの結合剤を含み得る。結合剤は、乾式結合剤及び/又は湿式造粒結合剤からなる群から選択し得る。好適な乾式結合剤は、例えば、セルロース粉末、及び、微結晶セルロース、例えばAvicel PH 102及びAvicel PH 200である。いくつかの実施形態において、組成物は、avicel、例えばavicel PH 102を含む。湿式造粒又は乾式造粒のための好適な結合剤は、コーンスター-チ、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー(コポビドン)、並びにセルロース誘導体(ヒドロキシメチルセルロース、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ル-プロピルメチルセルロースなど)である。いくつかの実施形態において、組成物は、ポビドンを含む。
40

【0042】

50

いくつかの実施形態において、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。いくつかの実施形態において、組成物は、10.9%(w/w)若しくは18%(w/w)の充填剤、又は19.5%(w/w)若しくは20.5(w/w)の充填剤を含む。充填剤は、ラクトース、マンニトール、エリスリトール、スクロース、ソルビトール、リン酸カルシウム(例えば、リン酸水素カルシウム)、微結晶セルロース、粉末セルロース、粉砂糖(confector's sugar)、圧縮糖(compressible sugar)、デキストトレート、デキストリン、及びデキストロースから選択し得る。いくつかの実施形態において、組成物は、微結晶セルロ-

ス、例えばAvicel PH 102又はAvicel PH 200を含む。

【0043】

いくつかの実施形態において、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)の滑沢剤及び/又は流動促進剤を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ベヘン酸グリセリル、ポリエチレンオキシドポリマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、オレイン酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、水添植物油、シリコンジオキシド、及び/又はポリエチレングリコールなどの滑沢剤及び/又は流動促進剤を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、ステアリン酸マグネシウムを含む。

10

【0044】

いくつかの実施形態において、組成物は、崩壊剤、例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、クロスカルメロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、又は乾燥コーンスターチを含む。

【0045】

組成物は、1又は複数の界面活性剤、例えば、1種の界面活性剤、少なくとも1種の界面活性剤、又は2種の異なる界面活性剤を含み得る。用語「界面活性剤」は、水溶性(親水性)部分と脂溶性(親油性)部分とで構成される任意の分子又はイオンを指す。界面活性剤は、例えば、陰イオン界面活性剤、陽イオン界面活性剤、非イオン界面活性剤、及び/又は両性イオン界面活性剤からなる群から選択し得る。

20

【0046】

さらに、組成物は、インスリン分泌性化合物の経口製剤の分野で知られるようにして、例えば、WO2008/145728に記載される1種又は複数の処方を使用して、製剤化することができる。

【0047】

また組成物は、部位特異的、制御、持続化、遷延性、長期化、後発性、拍動性、遅延性、及び/又は徐放性の薬物送達系の製剤化に使用し得る。

【0048】

本発明の組成物は、当技術分野で知られるようにして調製することができる。

30

【0049】

組成物は、数種の剤形、例えば、錠剤、被覆錠剤、チューリングガム、カプセル剤(硬質又は軟質ゼラチンカプセルなど)、又は粉末の形態で投与し得る。さらに組成物は、例えば、安定性及び/又は溶解性を向上させるために、又はさらに生物学的利用能を向上させるために、薬物担体若しくは薬物送達系と複合化することができる。組成物は、凍結乾燥組成物又は噴霧乾燥組成物であってもよい。

【0050】

組成物は、錠剤の形態とすることができます。いくつかの実施形態において、錠剤の重量は、175mg～1000mgの範囲、例えば、175～250mg、300～500mg、若しくは500～900mgの範囲であり、又は、例えば、約200mg、約400mg、又は約700mgである。いくつかの実施形態において、錠剤の重量は、200mg～1000mgの範囲、例えば500～700mg若しくは600～1000mgの範囲であり、又は、例えば、約200mg、約400mg、約600mg若しくは約800mgである。

40

【0051】

いくつかの実施形態において、組成物は、圧縮前に造粒してもよい。組成物は、粒内部分と粒外部分とで構成することができ、粒内部分は造粒された部分であり、粒外部分は造粒後に付加された部分である。粒内部分は、GLP-1アゴニスト、送達剤及び結合剤を含み得る。いくつかの実施形態において、粒内部分は、ポビドンを含む。粒外部分は、充填剤、滑沢剤及び/又は流動促進剤を含み得る。いくつかの実施形態において、粒外部分は、微結晶セルロース、例えばavice1(例えばavice1 PH 120若しくはavice1 PH200)を含む。

いくつかの実施形態において、粒外部分は、ステアリン酸マグネシウムを含む。

50

【0052】

錠剤化材料の乾燥ブレンド物を調製するために、様々な成分を秤量し、場合により塊をほぐし、次いで、組合せる。構成要素の混合は、均一なブレンド物が得られるまで行い得る。

【0053】

顆粒を錠剤化材料で使用する場合、顆粒は当業者に公知の様式で製造することができ、例えば、「堆積(built-up)」顆粒又は「破碎」顆粒の製造に関して知られる湿式造粒方法を使用して製造することができる。堆積顆粒の形成方法では、連続的に操作を行うことができ、例えば、造粒塊に造粒液を噴霧するステップと、例えばドラム型造粒機、パン型造粒機、皿型造粒機、流動床中で、噴霧乾燥又は噴霧固化により乾燥するステップとを同時にを行うことを含むことができる。或いは、堆積顆粒の形成方法は、非連続的な操作を、例えば、流動層、回転流動層、バッチミキサー(例えば高せん断ミキサー又は低せん断ミキサー)、又は噴霧-乾燥ドラム中で行うことができる。破碎顆粒の製造方法では、非連続的な操作を行うことができ、最初に造粒液を用いて造粒塊を湿式凝集物に形成し、次にこの凝集物を細かく碎くか又は他の方法によって所望の大きさの顆粒と形成し、次いで、その顆粒に乾燥を行い得る。造粒工程のための適切な機器は、遊星型ミキサー、低せん断ミキサー、高せん断ミキサー、押出機及びスフェロナイザーであり、例えば、Loedige社、Glat社、Diosna社、Fielder社、Collette社、Aeschbach社、Alexanderwerk社、Ytron社、Wyllss & Probst社、Werner & Pfleiderer社、HKD社、Loser社、Fuji社、Nica社、Caleva社、及びGabler社による装置などがある。顆粒は、乾式造粒技術によって形成してもよく、この乾式造粒技術では、薬学的に活性な物質を賦形剤と共に圧縮して、比較的大きな成型物(例えばスラッグ又はリボン)を形成し、この成型物を研削により細かく碎き、この細かくした材料を錠剤化材料として用いて、後で締め固める。乾式造粒のための好適な機器は、Gerteisによるローラー型圧縮機、例えばGerteis MINI-PACTORである。

10

20

30

【0054】

錠剤化材料を圧縮して、固形の経口剤形、例えば錠剤とするために、打錠機を使用してもよい。打錠工程では、錠剤化材料を、ダイのキャビティに充填する(例えば、強制送りする又は自然送りする)。次いで、錠剤化材料を、パンチにより、圧力をかけて圧縮する。続いて、得られた圧縮物、即ち、錠剤を、打錠機から排出する。上述の圧縮プロセスは、以後、本明細書において「圧縮プロセス」として参照する。適切な打錠機としては、限定されないが、回転型打錠機及びエキセントリック型打錠機が挙げられる。打錠機の例としては、限定されないが、Fette 102i(Fette GmbH)、Korsch XL100、Korsch PH 106 口一タリー型打錠機(Korsch AG、Germany)、Korsch EK-0エキセントリック型打錠機(Korsch AG、Germany)、及びManesty F-Press(Manesty Machines Ltd.、United Kingdom)が挙げられる。

40

【0055】

いくつかの実施形態において、錠剤の調製方法には、a)GLP-1アゴニスト、送達剤、及び結合剤を含む混合物を湿式造粒することと、b)場合により、湿式造粒物を乾燥することと、c)乾燥した湿式造粒物を、少なくとも充填剤、及び、少なくとも滑沢剤又は流動促進剤と混合することと、次いで、d)ブレンド物を錠剤に圧縮することと、が含まれる。造粒は、湿式造粒であってもよく、乾式造粒であってもよい。

【0056】

崩壊時間:いくつかの実施形態において、錠剤の崩壊時間は、7分～15分、例えば、8分～13分の範囲である。崩壊時間は、Pharma Test PTZ AUTO崩壊試験装置を使用して決定することができる。崩壊装置は、上部及び下部が開いた2×6個のプラスチックチューブを備えるバスケット棚から構成され、チューブの下部は網で覆われている。錠剤を、チューブの中に置き、錠剤の上面に、自動的に崩壊を検出するためのディスクを配置する。バスケットを、1Lのビーカー内で、800mlの37に維持された純水に浸漬する。完全に崩壊するまでの時間を測定する。さらに、崩壊試験の間に、錠剤表面が浸食される様子を目視で観察してもよい。

50

【0057】

いくつかの実施形態において、本発明の錠剤は、表面浸食により活性成分と送達剤と共に放出(co-release)する。したがって、錠剤は、主に崩壊していない錠剤の表面から溶解することによって、時間と共に小さくなる。同時放出(concurrent release):いくつかの実施形態において、組成物は、錠剤の表面からのGLP-1アゴニストと送達剤との同時放出を示す。これは、崩壊試験の間の目視観察によって試験することができる。錠剤が、崩壊試験の最初の8分の間に、より小さい部分まで崩れる場合には、GLP-1アゴニストと送達剤とは錠剤の表面から同時に放出されない。

【0058】

溶解試験:GLP-1アゴニストと送達剤との同時放出に対する別の試験は、溶解試験である。溶解試験では、GLP-1アゴニストと送達剤が現れる割合(%)を測定する。溶解試験は、以下に記載するように実施することができる。溶解を、Varian 705 DSで行う。解析は、薬局方Ph Eur 2.9.3装置2(パドル法の装置)に基づく。小さいパドルを備えた、100mlの小さい容器を使用し、パドルの速度は75rpmとする。120分後、パドルの速度を250rpmに変更する。溶解試験に使用する溶解媒体は、200mMのKH2PO4(GLP-1アゴニストが槽の壁やパドルに付着することを防ぐために0.07%のTween 80を含有)の100ml(pH6.8)である。試料を、5、15、30、45、60、120及び135分後に採取する。試料の体積は2mlとし、試料は使い捨て注射器を用いて採取する。各試料を採取した後、同じ体積(2ml)の溶解媒体を槽に追加して、全体の容積を100mlで一定に保つ。試料を、0.22 μmのMillipore(登録商標)-GVフィルターを通して押す。最後に、試料を、GLP-1アゴニストの濃度とUPLCによる送達剤の濃度について、UPLCを用いて解析する。

10

【0059】

硬度試験:錠剤の硬度を、Pharma Test (33AA02)を用いて測定する。このPharma Testは、錠剤の破壊に必要な力を測定するものであり、試験は、薬局方の方法Ph Eur 2.9.8に基づくものである。

【0060】

本発明による組成物による治療においては、1又は複数のさらなる薬理学的活性物質を併用してもよく、このさらなる薬理学的活性物質は、例えば、抗糖尿病剤、抗肥満剤、食欲制御剤、抗高血圧剤、糖尿病から生じる又は糖尿病に関連する合併症の治療及び/又は予防のための薬剤、肥満から生じる又は肥満に関連する合併症及び障害の治療及び/又は予防のための薬剤から選択される。これらの薬理学的に活性な物質の例は、インスリン、スルホニルウレア、ビグアニド、メグリチニド、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴンアンタゴニスト、DPP-IV(ジペプチジルペプチダーゼ-IV)阻害剤、糖新生及び/又はグリコーゲン分解の刺激に関する肝酵素の阻害剤、グルコース取り込み調節剤、脂質代謝を調節する化合物(例えばHMG CoA阻害剤[スタチン]としての抗高脂血症剤、消化管抑制ポリペプチド(GIPアナログ)、食物摂取を低下させる化合物、RXRアゴニスト、及び 細胞のATP-依存性カリウムチャネルに作用する薬剤、コレステラミン、コレステポール、クロフィブリート、ゲムフィブロジル、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、プロブコール、デキストロチロキシン、ナテグリニド(nateglinide)、レバグレニド、-遮断薬(例えば、アルブレノロール、アテノロール、チモロール、ピンドロール、プロプラノロール、及びメトプロロール)、ACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害薬(例えば、ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、アラトリオプリル、キナブリル、及びラミブリル、カルシウムチャネル遮断薬(例えば、ニフェジピン、フェロジピン、ニカルジピン、イスラジピン、ニモジピン、ジルチアゼム及びベラパミル)、並びに-遮断薬(例えば、ドキサゾシン、ウラピジル、プラゾシン、及びテラゾシン)、CART(コカインアンフェタミン調節転写産物)アゴニスト、NPY(ニューロペプチドY)アンタゴニスト、PYYアゴニスト、Y2受容体アゴニスト、Y4受容体アゴニスト、混合Y2/Y4受容体アゴニスト、MC4(メラノコルチチン4)アゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、TNF(腫瘍壞死因子)アゴニスト、CRF(コルチコトロピン放出因子)アゴニスト、CRF BP(コルチコトロピン放出因子結合タンパク質)アンタゴニスト、ウロコルチニアゴニス

30

-遮断薬(例えば、ドキサゾシン、ウラピジル、プラゾシン、及びテラゾシン)、CART(コカインアンフェタミン調節転写産物)アゴニスト、NPY(ニューロペプチドY)アンタゴニスト、PYYアゴニスト、Y2受容体アゴニスト、Y4受容体アゴニスト、混合Y2/Y4受容体アゴニスト、MC4(メラノコルチチン4)アゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、TNF(腫瘍壞死因子)アゴニスト、CRF(コルチコトロピン放出因子)アゴニスト、CRF BP(コルチコトロピン放出因子結合タンパク質)アンタゴニスト、ウロコルチニアゴニス

40

50

ト、3アゴニスト、オキシントモジュリン及びアナログ、MSH(メラニン細胞刺激ホルモン)アゴニスト、MCH(メラニン細胞集中ホルモン)アンタゴニスト、CCK(コレシストキニン)アゴニスト、セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤、混合セロトニン及びノルアドレナリン化合物、5HT(セロトニン)アゴニスト、ボンベシニアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRH(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン)アゴニスト、UCP2若しくは3(脱共役タンパク質2若しくは3)モジュレータ、レプチニアゴニスト、DAアゴニスト[プロモクリプチン、ドブレキシン]、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤、RXR(レチノイドX受容体)モジュレータ、TRアゴニスト、ヒスタミンH3アンタゴニスト、消化管抑制ポリペプチドアゴニスト若しくはアンタゴニスト(GIPアナログ)、ガストリン及びガストリニアナログである。

10

【0061】

本発明の組成物のさらなる実施形態は、実施例のセクションの前の「特定の実施形態」と題されたセクションに記載されている。

【0062】

医薬適応症

また本発明は、医薬として使用するための本発明の組成物に関する。特定の実施形態において、本発明の組成物は、以下の内科的治療(全てが好ましくは何れかの方法で糖尿病に関連する)に使用し得る：

(i)糖尿病の全ての形態[例えば、高血糖症、2型糖尿病、耐糖能異常、1型糖尿病、インスリン非依存型糖尿病、MODY(若年発症成人型糖尿病)、妊娠糖尿病]の、及び/又はHbA1Cの減少のための、予防及び/又は治療、

(ii)糖尿病の進行(例えば、2型糖尿病における進行)の遅延又は予防、耐糖能異常(IGT)のインスリン要求型2型糖尿病への進行の遅延、及び/又は、インスリン非要求型2型糖尿病のインスリン要求型2型糖尿病への進行の遅延、

(iii) -細胞機能の改善、例えば、-細胞アポトーシスの低下、-細胞機能の向上及び/又は-細胞質量の増加、及び/又は-細胞に対するグルコース感受性の回復、

(iv)認知障害の予防及び/又は治療、

(v)摂食障害(例えば肥満)の予防及び/又は治療(例えば、食品摂取の低下、体重の減少、食欲の抑制、満腹感の誘導による)、気晴らし食い症候群(binge eating disorder)、神経性過食症、及び/又は抗精神病薬若しくはステロイドの投与により誘導される肥満の治療又は予防、胃能動性の低下、並びに/或いは胃内容排出の遅延、

(vi)糖尿病合併症(例えば、末梢神経障害を含む神経障害、腎障害、又は網膜障害)の予防及び/又は治療、

(vii)脂質パラメータの改善、例えば、脂質異常症の予防及び/又は治療、血清全脂質の低下、HDLの低下、小粒子高比重LDLの低下、VLDLの低下、トリグリセリドの低下、コレステロールの低下、HDLの増加、ヒトにおけるリポタンパク質a[Lp(a)]の血漿レベルの低下、インビトロ及び/又はインビボにおけるアポリポタンパク質a[apo(a)]の生成阻害、

(viii)心血管疾患[例えば、心症候群X、アテローム硬化症、心筋梗塞、冠動脈心疾患、卒中、脳虚血、初期心疾患又は初期心血管疾患(例えば、左室肥大)、冠状動脈不全、本態性高血圧、急性の高血圧緊急症、心筋症、心不全、運動耐性、慢性心不全、不整脈、心律動異常、卒倒、アテローム硬化症、軽度慢性心不全、狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行(動脈硬化性閉塞症)、拡張機能障害、及び/又は心臓収縮機能不全]の予防及び/又は治療、

(ix)胃腸疾患(例えば、炎症性腸疾患、小腸症候群若しくはクローン病、消化不良、及び/又は胃潰瘍)の予防及び/又は治療、

(x)重篤疾患の予防及び/若しくは治療[例えば、危篤状態の患者、重症疾患多発ニユーロパチー(CIPNP)患者、及び/若しくはCIPNPの可能性のある患者の治療、重篤疾患若しくはCIPNPの発症の予防、患者の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、入院中患者の菌血症、敗血病及び/若しくは敗血症ショックの罹患予防若しくは罹患率の低下]、並びに/或いは、

40

50

(xi) 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は治療。

【0063】

特定の実施形態において、適応症は、(i)～(iii)及び(v)～(ix)からなる群から選択され、例えば、適応症(i)、(ii)、及び/若しくは(iii)、又は適応症(v)、適応症(vi)、適応症(vii)、及び/若しくは適応症(ix)である。別の特定の実施形態において、適応症は(i)である。さらなる特定の実施形態において、適応症は(v)である。またさらに特定の実施形態において、適応症は(ix)である。いくつかの実施形態において、適応症は、2型糖尿病及び/又は肥満である。

【0064】

さらなる実施形態

10

1. GLP-1アゴニストとN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩とを含み、前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が少なくとも0.6mmolである、経口投与用固形組成物。

2. GLP-1アゴニストとN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩とを含み、前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が少なくとも0.8mmolである、経口投与用固形組成物。

【0065】

組成物の形態

3. 錠剤の形態である、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

4. 錠剤が、175～1000mgの範囲の重量を有する、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

20

5. 錠剤が、200～800mgの範囲の重量を有する、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

6. 錠剤が、200mg、例えば400mg又は700mgからなる群から選択される重量を有する、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

7. 錠剤が、200mg、400mg、600mg又は800mgからなる群から選択される重量を有する、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

【0066】

N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩

30

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、1つの一価カチオン、2つの一価カチオン、又は1つの二価カチオンを含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

9. 前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩が、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、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

10. 前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩が、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(SNAC)である、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

【0067】

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

40

11. 前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、0.6～2.1mmol、例えば、0.6～1.9mmol、0.7～1.7mmol、又は0.8～1.3mmolの範囲内である、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

12. 前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、少なくとも0.6mmolである、例えば少なくとも0.65mmol、少なくとも0.7mmol、少なくとも0.75mmol、少なくとも0.8mmol、少なくとも0.8mmol、少なくとも0.9mmol、少なくとも0.95mmol及び少なくとも1mmolからなる群から選択される、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

13. 前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、2.1mmol以下である、例えば、2.1mmol以下、2mmol以下、1.9mmol以下、1.8mmol以下、1.7mmol以下、1.6

50

mmol以下、1.5mmol以下、1.4mmol以下、1.3mmol以下、1.2mmol以下、及び1.1mmol以下からなる群から選択される、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

14. 前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、1mmol、例えば1.08mmolである、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

15. 前記組成物が、少なくとも60%(w/w)、例えば、少なくとも70%(w/w)又は少なくとも75%(w/w)の前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

【0068】

SNACの量

16. SNACの量が、少なくとも175mgである、例えば、少なくとも200mg、少なくとも210mg、少なくとも220mg、少なくとも230mg、少なくとも240mg、少なくとも250mg、少なくとも260mg、少なくとも270mg及び少なくとも280mgからなる群から選択される量である、実施形態10に記載の組成物。

17. SNACの量が、575mg以下である、例えば、550mg以下、525mg以下、500mg以下、475mg以下、450mg以下、425mg以下、400mg以下、375mg以下、350mg以下、及び325mg以下からなる群から選択される量である、実施形態10に記載の組成物。

18. SNACの量が300mgである、実施形態10に記載の組成物。

【0069】

GLP-1

19. GLP-1アゴニストの量が、0.01mg～100mgの範囲内である、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

20. GLP-1アゴニストが1つの置換基を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

21. 前記置換基が、脂肪酸又は脂肪二酸を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

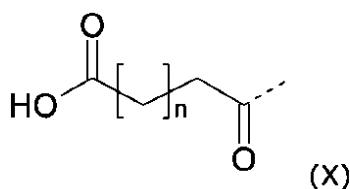
22. 前記置換基が、C16、C18又はC20脂肪酸を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

23. 前記置換基が、C16、C18又はC20脂肪二酸を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

24. 前記置換基が、式(X)

【0070】

【化3】



【0071】

(式中、nは、少なくとも13、例えばnは、13、14、15、16、17、18又は19である)を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

25. 前記置換基が、1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、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

26. GLP-1アゴニストが、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)アミド、エキセンディン-4、又は10個以下の置換、欠失、付加及び/若しくは挿入を含むそのアナログであり、前記GLP-1アゴニストは任意選択的に1個の置換基を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

27. GLP-1アゴニストが、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)アミド、エキセンディン-4、又は7個以下の置換、欠失、付加及び/若しくは挿入を含むそのアナログであり、前記GLP-1アゴ

10

20

30

40

50

ニストは任意選択的に1個の置換基を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

28. GLP-1アゴニストが、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)アミド、エキセンディン-4、又は4個以下の置換、欠失、付加及び/若しくは挿入を含むそのアナログであり、前記GLP-1アゴニストは任意選択的に1個の置換基を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

29. GLP-1アゴニストが、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)アミド、エキセンディン-4、又は3個以下の置換、欠失、付加及び/若しくは挿入を含むそのアナログであり、前記GLP-1アゴニストは任意選択的に1個の置換基を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

30. GLP-1アゴニストが、セマグルチドである、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

31. GLP-1アゴニストの量が、1～20mgの範囲、例えば5～20mgの範囲、例えば5～15mgの範囲、例えば10mgである、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

32. GLP-1の量が、0.05～25 μmol の範囲、例えば、0.5～2.5 μmol の範囲である、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

【0072】

さらなる賦形剤

33. 前記組成物が、少なくとも1種の薬学的に許容され得るさらなる賦形剤を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

34. 前記賦形剤が、結合剤、充填剤、崩壊剤、並びに滑沢剤及び/又は流動促進剤からなる群の1又は複数から選択される、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

35. 前記組成物が、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、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

36. 前記組成物が、1%(w/w)又は2%(w/w)の結合剤を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

37. 前記結合剤が、ポビドンである、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

38. 前記組成物が、5～40%(w/w)、例えば10～30%(w/w)又は5～25%(w/w)の充填剤を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

39. 前記組成物が、10.9%(w/w)若しくは18%(w/w)の充填剤、又は19.5%(w/w)若しくは20.5(w/w)の充填剤を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

40. 前記充填剤が、avicel、例えば、avicel PH 102若しくはavicel PH 200である、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

41. 前記組成物が、0.1～10%(w/w)又は0.5～5%(w/w)の滑沢剤及び/又は流動促進剤を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

42. 前記組成物が、1～3.5%(w/w)又は1%(w/w)の滑沢剤及び/又は流動促進剤を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

43. 前記賦形剤が、ステアリン酸マグネシウムである、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

44. 前記組成物が、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、並びに10%(w/w)未満の滑沢剤及び/又は流動促進剤を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

【0073】

投与レジメン

45. 組成物を経口的に投与する、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物の使用。

【0074】

機能的特徴

46. 前記錠剤が、表面浸食特性を有する、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

10

20

30

40

50

成物。

47. 前記錠剤が、本明細書に記載の同時放出試験で測定するとき、GLP-1アゴニストと送達剤とを共放出する、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

48. 前記錠剤が、本明細書に記載の崩壊試験で測定するとき、7~15分の範囲の崩壊時間を有する、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

49. 前記錠剤が、本明細書に記載の硬度試験で測定するとき、少なくとも50Nの硬度を有する、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

【0075】

医薬としての使用

50. 医薬における、先行する実施形態のいずれか一つで定義される組成物の使用。 10

51. 2型糖尿病又は肥満を治療するための、先行する実施形態のいずれか一つで定義される組成物の使用。

52. 先行する実施形態のいずれか一つで定義される組成物を投与することを含む、2型糖尿病又は肥満を治療するための方法。

【0076】

(実施例)

(実施例1)

本研究の目的は、セマグルチドとSNACとを含む一連の組成物について、ビーグル犬での経口生物学的利用能を評価することであった。

【0077】

方法

動物、投薬及び血液サンプリング

24匹の雄と24匹の雌のビーグル犬(試験期間中の体重6~11kg)を試験に用いた。犬は絶食状態として投与した。組成物を、4匹の雄と4匹の雌の群の犬に、単回経口投薬により投与した。血液試料は、以下の時間点で採取した:投薬前、並びに、投薬後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。

【0078】

静注溶液(20nmol/mLのpH7.4の溶液に、0.1mg/mLのTween20、5.5mg/mLのフェノール、1.42mg/mLのNa2HP04及び14mg/mLのプロピレングリコールを含有)は、投与体積0.1mL/kgで、同じ犬の集団の1投薬群(n=8)に投与した。血液試料は、以下の時間点で採取した:投与前、並びに、投薬後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。 30

【0079】

血漿の調製

全ての血液試料を、試験管(安定化のためにEDTAを含有)に回収し、遠心するまで氷上で維持した。遠心分離によって全血から血漿を分離し、分析するまで、血漿を-20℃以下で保存した。

【0080】

血漿試料の解析

血漿に、Luminescence Oxygen Channeling Immunoassay(LOCI)を使用して、セマグルチドについての解析を行った。LOCIアッセイでは、ストレプトアビジンで被覆したドナービーズと、セマグルチドの分子の中央領域に結合するモノクローナル抗体を抱合させたアクセプタービーズとを利用する。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、ビオチン標識した。このアッセイでは、3つの反応体が、2部位免疫複合体(two-sited immuno-complex)を形成するセマグルチドと複合体化した。この複合体の照明により、ドナービーズから一重項酸素原子が放出されてアクセプタービーズに伝わり、化学発光が引き起こされ、この化学発光をEnVisionプレートリーダーで測定した。この光の量は、セマグルチドの濃度に比例しており、血漿における定量限界値(LLOQ)は100pMであった。 40

【0081】

組成物の解析

50

組成物におけるセマグルチドとSNACの量は、逆相HPLC方法を用いて行った。HPLCは、UV検出(230nm)を用い、移動相の直線勾配を脱イオン化H2O:トリフルオロ酢酸(TFA)(1000:1)(v/v)(A)とアセトニトリル:TFA(1000:1)(v/v)(B)とで構成した。

【0082】

薬物動態の計算

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(Pharsight、Mountain View、CA. 94041、USA)を使用して、非コンパートメント薬物動態解析にかけた。個々の犬についてそれぞれ、最大血漿濃度(C_{max})、及び最大血漿濃度の時間(t_{max})を、血漿濃度時間曲線から読み取った。以下の薬物動態パラメータ:無限時間までの曲線下面積(Area Under the Curve to infinity)(AUC_{inf})、及びAUC_{inf}./用量(AUC_{inf}./D)を推定した。生物学的利用能(F)は、経口投与後及び静脈内投与後の用量正規化AUC(AUC_{inf}./D)に対する吸収分の割合(単位は%)として計算した。薬物動態結果の要約統計量を、算術平均と算出標準偏差として表し、また T_{max} 及び血漿半減期について表した。

【0083】

組成物の調製

異なる量のSNAC(150、300及び600mg)とセマグルチド(5、10、15及び20mg)とを含む錠剤を調製した。錠剤の組成をTable 1(表1)に示す。

【0084】

【表1】

Table 1 「錠剤 1 個あたり」で表された錠剤組成物

組成物		A	B	C	D	E	F
セマグルチド (mg)		10	10	10	5	15	20
SNAC (mg)		150	300	600	300	300	300
ポビドン (mg)		2	4	7	3.5	4	4
粒外	Avicel PH 102 (mg)	36	82	76	38	77	72
	ステアリン酸マグネシウム (mg)	2	4	7	3.5	4	4
錠剤重量(mg)		200	400	700	350	400	400

【0085】

セマグルチドは、WO2006/097537の実施例4に記載の方法に従って調製し、続けて凍結乾燥した。SNACは、WO2008/028859に記載の方法に従って調製した。組成物は、以下の製造プロセスを使用して調製した:

- 1)始めに、成分を、#35メッシュの篩にかけた。
- 2)セマグルチド及びSNACを、杵及び臼で幾何的にブレンドした。
- 3)ポビドンを水に溶解し、得られた溶液を使用して、セマグルチドとSNACとのブレンド物を造粒した。
- 4)得られた顆粒を、40℃を超えない温度で、水分レベルが4%になるまで乾燥した。
- 5)得られた乾燥顆粒を、#35メッシュを通して、粉碎した。
- 6)最後に、顆粒を、余剰の顆粒成分(Table 1(表1)参照)とブレンドし、最終的なブレンド物を錠剤に圧縮した(圧縮は、およそ4.4kN以上の圧力で行った)。

【0086】

錠剤の硬度は、錠剤の破壊に必要な力を測定するPharma Test(33AA02)によって決定するとき、50Nを超えていた。この試験は、薬局方Ph Eur 2.9.8に基づくものである。

【0087】

結果

Table 2(表2)に、Table 1(表1)に示す錠剤の単回投薬からの、セマグルチドについての薬物動態パラメータを要約して示す。

【0088】

【表2】

Table 2 10mg のセマグルチドと、150mg(A)、300mg(B)、又は 600mg(C)の SNAC とを組み合わせて含む錠剤の単回投薬からの、セマグルチドについての薬物動態パラメータの要約

組成物	SNAC (mg)	T _{max} (h)	C _{max} (pM)	AUCinf./D	F (%)
A	150	0.6	6222	0.62	0.17
B	300	0.8	21871	2.335	0.63
C	600	1.1	9972	1.09	0.29

10

【0089】

個々の平均(SD)算出した薬物動態パラメータを、経口投薬後についてはTables 3-5(表3~5)に示し、静脈内投与後についてはTable 6(表6)に示す。

【0090】

【表3】

Table 3 10mg のセマグルチドと 150mg の SNAC との組合せ(組成物 A)を、4 匹の雄と 4 匹の雌のビーグル犬に経口投薬した後の、セマグルチドについての薬物動態パラメータ

20

犬の番号	用量 (nmol/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (pM)	AUCinf./D (h ² kg ² pmol/L ¹ /pmol)	F (%)
1025	285	1.5	38300	4.08	1.1
1026	548	n.a.	0	0	0
1027	278	0.2	228	0	0.00003
1028	338	2.0	3410	0.31	0.08
1029	246	n.a.	0	0	0
1030	244	0.2	2030	0.07	0.02
1031	223	n. a.	0	0	0
1032	254	0.5	5810	0.47	0.13
平均	302	0.6	6222	0.62	0.17
SD	105	0.5	13130	1.41	0.38

n.a.) 分析不可

30

【0091】

【表4】

Table 4 10mg のセマグルチドと 300mg の SNAC との組合せ(組成物 B)を、4 匹の雄と 4 匹の雌のビーグル犬に経口投薬した後の、セマグルチドについての薬物動態パラメータ

犬の番号	用量 (nmol/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (pM)	AUC _{inf/D} (h ² kg ² pmol/l ² /pmol)	F (%)
1033	294	0.5	5540	0.35	0.09
1034	301	2.0	72000	6.83	1.8
1035	276	n.a.	0	0	0
1036	258	1.5	21100	2.52	0.68
1037	239	2.0	70000	8.73	2.3
1038	261	0.7	4050	0.28	0.07
1039	223	0.5	2010	0.07	0.02
1040	249	0.2	271	0.00	0.0001
平均	263	0.8	21871	2.35	0.63
SD	26.7	0.5	31061	3.49	0.94

n.a.) 分析不可

【0092】

【表5】

Table 5 10mg のセマグルチドと 600mg の SNAC との組合せ(組成物 C)の経口投薬物を、4 匹の雄と 4 匹の雌のビーグル犬に経口投薬した後の、セマグルチドについての薬物動態パラメータ

犬の番号	用量 (nmol/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (pM)	AUC _{inf/D} (h ² kg ² pmol/l ² /pmol)	F (%)
1041	262	n.a.	0	0	0
1042	278	0.5	1890	0.52	0.14
1043	265	3.0	261	0	0.0005
1044	265	0.7	1270	0.02	0.01
1045	251	1.5	48400	5.2	1.4
1046	285	2.0	22900	2.53	0.68
1047	226	0.7	4100	0.4	0.11
1048	248	0.7	953	0.01	0.004
平均	260	1.1	9972	1.09	0.29
SD	18	0.5	17298	1.87	0.50

n.a.) 分析不可

【0093】

10

20

30

40

【表6】

Table 6 2nmol/kg のセマグルチドを、4 匹の雄と 4 匹の雌のビーグル犬に静脈内投薬した後の、セマグルチドについての薬物動態パラメータ

犬の番号	用量 (pmol/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (pM)	AUCinf./D (h*kg*pmol/l/pmol)
1065	1980	0.5	31400	310
1066	1980	0.2	17400	227
1067	1980	0.2	28300	385
1068	1980	4.0	12900	384
1069	1980	0.2	28300	398
1070	1980	0.2	27400	383
1071	1980	0.2	31000	472
1072	1980	0.2	25700	418
平均	1980	0.8	25300	372
SD	0	1.3	6638	73.8

10

【0094】

【表7】

20

Table 7 300mg の SNAC と、5、10、15 又は 20mg のセマグルチドとを組み合わせて含む組成物の単回投薬からの、セマグルチドについての薬物動態パラメータの要約

組成物	SNAC (mg)	セマグルチド (mg)	T _{max} (h)	C _{max} (pM)	AUCinf./D	F (%)
D	300	5	0.5	4446	1.22	0.33
B	300	10	0.8	21871	2.33	0.63
E	300	15	1.0	42612	4.61	1.2
F	300	20	1.3	9603	5.09	1.4

30

【0095】

【表8】

Table 8 5mg のセマグルチドと 300mg の SNAC との組合せ(組成物 D)を、4 匹の雄と 4 匹の雌のビーグル犬に経口投薬した後の、セマグルチドについての薬物動態パラメータ

犬の番号	用量 (nmol/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (pM)	AUCinf./D (h*kg*pmol/l/pmol)	F (%)
1049	123	1	4490	1.54	0.41
1050	153	0.7	4420	0.5	0.13
1051	114	1	17200	4.27	1.1
1052	131	0.2	2390	0.52	0.14
1053	119	0.5	1860	0.31	0.08
1054	131	0.2	575	0.03	0.01
1055	113	0.7	3210	0.45	0.12
1056	107	0.5	1420	2.16	0.58
平均	124	0.5	4446	1.22	0.33
SD	15	0.5	5335	1.42	0.38

40

【0096】

50

【表9】

Table 9 15mg のセマグルチドと 300mg の SNAC との組合せ(組成物 E)を、6 匹のビーグル犬に経口投薬した後の、セマグルチドについての薬物動態パラメータ

犬の番号	用量 (nmol/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (pM)	AUCinf./D (h*kg*pmol/l/pmol)	F (%)
1067	318	1	56500	5.18	1.4
1068	393	1.5	61000	4.75	1.3
1069	322	1	15100	1.23	0.3
1070	341	0.5	2090	0	0.01
1071	283	2.5	114000	16.00	4.3
1072	312	0.5	6980	0.47	0.1
平均	328	1.0	42612	4.61	1.2
SD	37	0.8	43118	6.00	1.6

10

【0097】

【表10】

Table 10 20mg のセマグルチドと 300mg の SNAC との組合せ(組成物 F)を、4 匹の雄と 4 匹の雌のビーグル犬に経口投薬した後の、セマグルチドについての薬物動態パラメータ

20

犬の番号	用量 (nmol/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (pM)	AUCinf./D (h*kg*pmol/l/pmol)	F (%)
1057	588	1	197000	9.60	2.6
1058	619	1.5	144000	7.11	1.9
1059	508	1.5	77400	4.45	1.2
1060	519	1.5	91900	5.18	1.4
1061	519	2	70400	4.72	1.3
1062	519	1.5	155000	9.09	2.4
1063	460	0.7	1620	0.01	0.004
1064	487	1.5	11500	0.61	0.16
平均	527	1.3	93603	5.09	1.4
SD	52	0.5	68667	3.52	0.95

30

【0098】

結論

驚くべきことに、本研究において、300mgのSNACを含む錠剤は、150mg又は600mgのSNACを含む錠剤と比較して向上した生物学的利用能を示した。

40

【配列表】

0005902194000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 3/04 (2006.01) A 6 1 P 3/04

(72)発明者 ペル・サウエルベルク
デンマーク・DK-2880・バウスヴェア・ノヴォ・アレー・ノヴォ・ノルディスク・アー/エス
(72)発明者 シモン・ビエルレガード
デンマーク・DK-2880・バウスヴェア・ノヴォ・アレー・ノヴォ・ノルディスク・アー/エス
(72)発明者 フレミング・セイエル・ニールセン
デンマーク・DK-2880・バウスヴェア・ノヴォ・アレー・ノヴォ・ノルディスク・アー/エス

審査官 井上 明子

(56)参考文献 特表2008-533105 (JP, A)
国際公開第2010/020978 (WO, A1)
BEGLINGER C, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMIC EFFECTS OF ORAL GLP-1 AND PYY3-36:
以下備考, CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, 米国, NATURE PUBLISHING GROUP, 20
08年10月 1日, V84 N4, P468-474, A PROOF-OF-CONCEPT STUDY IN HEALTHY SUBJECTS

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 3 8 / 0 0 - 3 8 / 5 8
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)