



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118354782 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 16

(21) 申请号 202380013956.2

(22) 申请日 2023.04.19

(30) 优先权数据

22192611.6 2022.08.29 EP

22200995.3 2022.10.12 EP

2022-075833 2022.05.02 JP

PCT/JP2022/038128 2022.10.12 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.04.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2023/015658 2023.04.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/214509 JA 2023.11.09

(71) 申请人 中外制药株式会社

地址 日本

(72) 发明人 中江慎一 高野隆介 唐衡敏
樱井裕治

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

专利代理师 张国梁 张莹

(51) Int.Cl.

A61K 38/12 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

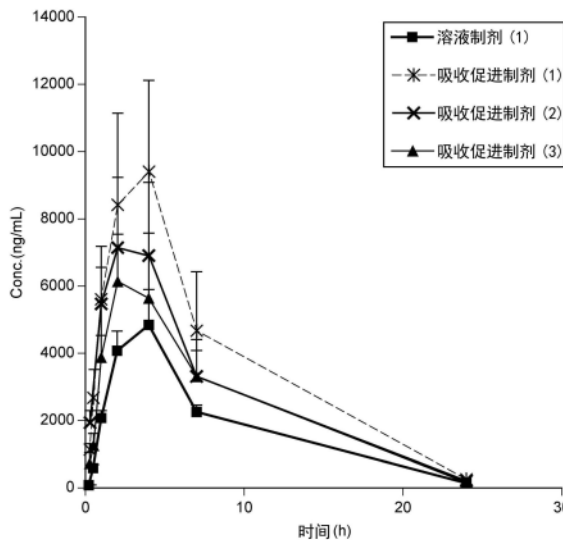
权利要求书2页 说明书75页 附图3页

(54) 发明名称

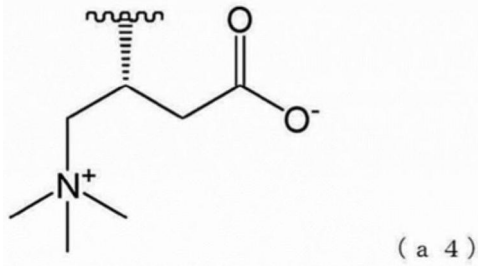
用于与表面活性剂联用的包含肽化化合物的
组合物

(57) 摘要

本发明涉及用于与下述(2)联用的包含下述(1)的组合物:(1)选自下述(i)、(ii)和(iii)的至少1个以上的肽化合物:(i)含有1个或多个N取代氨基酸残基的肽化合物、(ii)ClogP是4以上且25以下的肽化合物、和(iii)在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下的肽化合物;(2)选自下述(iv)和(v)的至少1个以上的表面活性剂:(iv)具有直链亚烷基结构、前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下的表面活性剂、和(v)具有肉碱残基的表面活性剂。



在通式 (a1) ~ (a3) 中, R^1 表示任选具有取代基、饱和或不饱和的直链的碳原子数 5 以上且 13 以下的烷基, X 表示钠或钾, Y 表示由下述式 (a4) 表示的基团或其立体异构体,
[化学式 4]



在式 (a4) 中,
[化学式 5]



表示结合部分。

11. 权利要求 1 ~ 10 的任一项中所述的组合物, 其中, 所述表面活性剂是中链脂肪酸酯、中链脂肪酸钠或中链脂肪酸钾。

12. 权利要求 1 ~ 11 的任一项中所述的组合物, 其中, 所述表面活性剂是酰基肉碱。

13. 权利要求 1 ~ 12 的任一项中所述的组合物, 其中, 所述表面活性剂是月桂酰-L-肉碱。

14. 提高下述 (1) 的肽化合物的吸收性的方法, 其包括将包含下述 (1) 的肽化合物的组合物与下述 (2) 的表面活性剂联用:

(1) 选自下述 (i)、(ii) 和 (iii) 的至少 1 个以上的肽化合物:

(i) 含有 1 个或多个 N 取代氨基酸残基的肽化合物、

(ii) C_{logP} 是 4 以上且 25 以下的肽化合物、和

(iii) 在 37°C、1atm 对 50mM 磷酸缓冲液 (pH6.5) 的溶解度是 10mg/mL 以下的肽化合物;

(2) 选自下述 (iv) 和 (v) 的至少 1 个以上的表面活性剂:

(iv) 具有直链亚烷基结构、所述亚烷基结构中包含的碳原子数是 5 以上且 13 以下的表面活性剂、和

(v) 具有肉碱残基的表面活性剂。

15. 提高下述 (1) 的肽化合物的吸收性的方法, 其包括将下述 (1) 的肽化合物与下述 (2) 的表面活性剂联用:

(1) 选自下述 (i)、(ii) 和 (iii) 的至少 1 个以上的肽化合物:

(i) 含有 1 个或多个 N 取代氨基酸残基的肽化合物、

(ii) C_{logP} 是 4 以上且 25 以下的肽化合物、和

(iii) 在 37°C、1atm 对 50mM 磷酸缓冲液 (pH6.5) 的溶解度是 10mg/mL 以下的肽化合物;

(2) 选自下述 (iv) 和 (v) 的至少 1 个以上的表面活性剂:

(iv) 具有直链亚烷基结构、所述亚烷基结构中包含的碳原子数是 5 以上且 13 以下的表面活性剂、和

(v) 具有肉碱残基的表面活性剂。

用于与表面活性剂联用的包含肽化合物的组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于与表面活性剂联用的包含肽化合物的组合物。

背景技术

[0002] 近年来,应用中分子化合物(例如,分子量500~2000g/mol)可实现对以蛋白-蛋白相互作用抑制、激动剂、分子伴侣为代表的强靶(tough target)的制药的制药技术开发备受关注。

[0003] 一般认为,分子量500g/mol以上的化合物,其膜通透性低,在吸收性方面有问题。作为中分子化合物的一个实例的肽化合物也同样。作为提高肽化合物的膜通透性的尝试,进行在构成成分中包含N取代氨基酸残基(例如,N甲基氨基酸残基)的肽化合物、包含环状结构的肽化合物的创造等(例如,专利文献1)。此外,还进行组合肽化合物与表面活性剂而提高吸收性的尝试。例如,专利文献2公开了适于口服递送的成品药物,其包含生理活性的肽剂、至少1种药学上可容许的pH降低剂、和对提高活性剂的生物学利用能力有效的至少一种吸收促进剂。

[0004] 现有技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献1:国际公开第2013/100132号

[0007] 专利文献2:特表2009-518437号公报

[0008] 发明概述

[0009] 发明要解决的问题

[0010] 由于如专利文献2公开的组合肽化合物与为表面活性剂的月桂酰肉碱等而提高吸收性的方法不需要改变肽化合物自身的结构等,因此可以避免对肽化合物的功能(例如,与靶蛋白的结合性等)造成影响。另一方面,迄今未知组合下述(1)中记载的肽化合物等与表面活性剂而提高吸收性的实例。

[0011] 本发明的目的是提供提高肽化合物的膜通透性和/或吸收性的、包含肽化合物和表面活性剂的组合物。此外,目的是提供用于与表面活性剂联用的包含肽化合物的组合物。进一步,目的是提供用于提高肽化合物的膜通透性和/或吸收性的、表面活性剂的使用方法。

[0012] 用于解决问题的手段

[0013] 本发明涉及例如以下的各发明。

[0014] [1]

[0015] 用于与下述(2)联用的包含下述(1)的组合物:

[0016] (1)选自下述(i)、(ii)和(iii)的至少1个以上的肽化合物:

[0017] (i)含有1个或多个N取代氨基酸残基的肽化合物、

[0018] (ii)ClogP是4以上且25以下的肽化合物、和

[0019] (iii)在37℃、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下的肽化合

物;

[0020] (2) 选自下述 (iv) 和 (v) 的至少1个以上的表面活性剂:

[0021] (iv) 具有直链亚烷基结构、前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下的表面活性剂、和

[0022] (v) 具有肉碱残基的表面活性剂。

[0023] [2]

[0024] 用于与下述 (1) 联用的包含下述 (2) 的组合物:

[0025] (1) 选自下述 (i)、(ii) 和 (iii) 的至少1个以上的肽化合物:

[0026] (i) 含有1个或多个N取代氨基酸残基的肽化合物、

[0027] (ii) ClogP是4以上且25以下的肽化合物、和

[0028] (iii) 在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液 (pH6.5) 的溶解度是10mg/mL以下的肽化合物;

[0029] (2) 选自下述 (iv) 和 (v) 的至少1个以上的表面活性剂:

[0030] (iv) 具有直链亚烷基结构、前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下的表面活性剂、和

[0031] (v) 具有肉碱残基的表面活性剂。

[0032] [3]

[0033] [1] 或 [2] 中记载的组合物, 其进一步包含 (3) 溶解性改善剂。

[0034] [4]

[0035] [3] 中记载的组合物, 其中, 前述溶解性改善剂占前述组合物中所包含的液体成分100体积%中的含有量是0.05体积%以上且100体积%以下。

[0036] [5]

[0037] [3] 或 [4] 中记载的组合物, 其中, 前述溶解性改善剂占前述组合物中所包含的液体成分100体积%中的含有量是0.3体积%以上且30体积%以下, 优选0.5体积%以上且15体积%以下, 更优选0.8体积%以上且10体积%以下。

[0038] [6]

[0039] [3] ~ [5] 的任一项中记载的组合物, 其中, 前述溶解性改善剂包含聚氧乙烯结构。

[0040] [7]

[0041] [6] 中记载的组合物, 其中, 前述溶解性改善剂中环氧乙烷的平均添加摩尔数是2以上且100以下。

[0042] [8]

[0043] [3] ~ [7] 的任一项中记载的组合物, 其中, 前述溶解性改善剂是聚氧乙烯蓖麻油或聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯。

[0044] [9]

[0045] [3] ~ [8] 的任一项中记载的组合物, 其中, 前述溶解性改善剂包含聚合物。

[0046] [10]

[0047] [9] 中记载的组合物, 其中, 前述聚合物与前述肽化合物形成固体分散体。

[0048] [11]

[0049] [9] 或 [10] 中记载的组合物, 其中, 前述聚合物选自聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、共

聚维酮、聚乙烯醇、纤维素类聚合物和甲基丙烯酸甲基丙烯酸共聚物。

[0050] [12]

[0051] [9]或[10]中记载的组合物,其中,前述聚合物选自聚乙烯醇、聚乙烯醇聚乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、共聚维酮、丙烯酸酯和甲基丙烯酸共聚物、聚乙烯醇聚乙二醇共聚物、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物(也称为泊洛沙姆)、聚乙二醇、乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCA)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、乙酸羟乙基纤维素、羟乙基乙基纤维素、纤维素乙酸邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸偏苯三酸酯、纤维素乙酸琥珀酸酯、甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟基甲基纤维素乙基邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS)、羟丙基甲基乙酸马来酸酯、羟丙基甲基偏苯三酸酯、羧基甲基乙基纤维素、聚乙烯基丁酸邻苯二甲酸酯、聚乙烯醇乙酸邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物(优选质量比1:99至99:1)、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物(优选质量比1:99至99:1)、甲基丙烯酸共聚物、氨基烷基甲基丙烯酸共聚物E、和聚乙烯醇缩醛二乙基氨基乙酸酯。

[0052] [13]

[0053] [9]或[10]中记载的组合物,其中,前述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCA)。

[0054] [14]

[0055] [1]~[13]的任一项中记载的组合物,其中,前述联用的表面活性剂的使用量相对于1质量份前述肽化合物为0.05质量份以上且300质量份以下。

[0056] [15]

[0057] [1]~[14]的任一项中记载的组合物,其中,前述联用的表面活性剂的使用量相对于1质量份前述肽化合物为0.075质量份以上且80质量份以下,优选0.1质量份以上且60质量份以下,更优选0.2质量份以上且40质量份以下,更优选0.3质量份以上且30质量份以下。

[0058] [16]

[0059] [1]~[15]的任一项中记载的组合物,其中,前述N取代氨基酸残基的氮原子上的取代基是C₁-C₆烷基。

[0060] [17]

[0061] [16]中记载的组合物,其中,前述N取代氨基酸残基的氮原子上的取代基是选自甲基和乙基的至少1个。

[0062] [18]

[0063] [16]中记载的组合物,其中,前述N取代氨基酸残基的氮原子上的取代基是甲基。

[0064] [19]

[0065] [1]~[18]的任一项中记载的组合物,其中,前述肽化合物是环状肽化合物。

[0066] [20]

[0067] [19]中记载的组合物,其中,构成前述环状肽化合物的环状部分的氨基酸残基数是5以上且15以下。

[0068] [21]

[0069] [19]或[20]中记载的组合物,其中,构成前述环状肽化合物的环状部分的氨基酸残基数是6以上且14以下,优选7以上且14以下,更优选8以上且12以下,更优选9以上且11以下。

[0070] [22]

[0071] [1] ~ [21]的任一项中记载的组合物,其中,前述肽化合物的分子量是5000g/mol以下。

[0072] [23]

[0073] [1] ~ [22]的任一项中记载的组合物,其中,前述肽化合物的分子量是2000g/mol以下。

[0074] [24]

[0075] [1] ~ [23]的任一项中记载的组合物,其中,前述肽化合物的分子量是500g/mol以上。

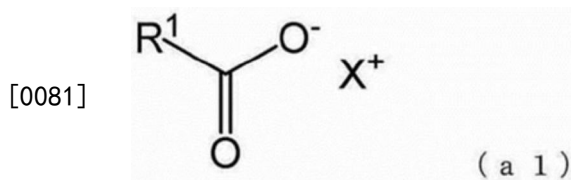
[0076] [25]

[0077] [1] ~ [24]的任一项中记载的组合物,其中,前述肽化合物的分子量是1000g/mol以上,优选1100g/mol以上,更优选1200g/mol以上。

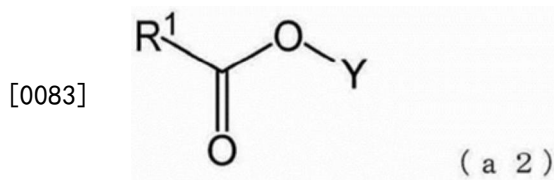
[0078] [26]

[0079] [1] ~ [25]的任一项中记载的组合物,其中,前述表面活性剂由下述通式(a1) ~ (a3)的任一个表示:

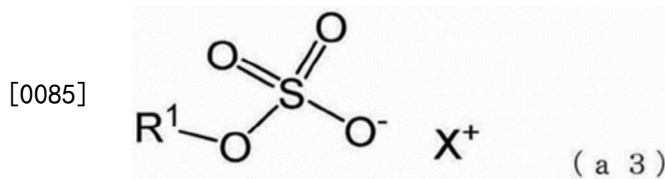
[0080] [化学式1]



[0082] [化学式2]

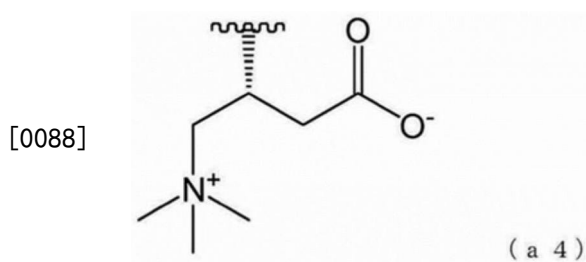


[0084] [化学式3]



[0086] [在通式(a1) ~ (a3)中,R¹表示任选具有取代基、饱和或不饱和的直链的碳原子数5以上且13以下的烷基,X表示钠或钾,Y表示由下述式(a4)表示的基团或其立体异构体。]

[0087] [化学式4]



- [0089] [在式(a4)中,
- [0090] [化学式5]
- [0091] 
- [0092] 表示结合部分。]
- [0093] [27]
- [0094] [26]中记载的组合物,其中,前述R¹是饱和的、碳原子数7以上且13以下的直链烷基。
- [0095] [28]
- [0096] [26]中记载的组合物,其中,前述R¹是没有取代基的直链烷基。
- [0097] [29]
- [0098] [26]中记载的组合物,其中,前述R¹表示碳原子数8以上且12以下的直链烷基。
- [0099] [30]
- [0100] [26]中记载的组合物,其中,前述R¹表示碳原子数10以上且12以下的直链烷基。
- [0101] [31]
- [0102] [1] ~ [30]的任一项中记载的组合物,其中,前述表面活性剂是中链脂肪酸酯、中链脂肪酸钠或中链脂肪酸钾。
- [0103] [32]
- [0104] [1] ~ [31]的任一项中记载的组合物,其中,前述表面活性剂是酰基肉碱。
- [0105] [33]
- [0106] [1] ~ [32]的任一项中记载的组合物,其中,前述表面活性剂是月桂酰-L-肉碱。
- [0107] [34]
- [0108] [1] ~ [33]的任一项中记载的组合物,其中,在存在前述表面活性剂的系统中测定的情形中,前述肽化合物的Caco-2 Papp(cm/sec)的值是1.0E-9以上。
- [0109] [35]
- [0110] [1] ~ [34]的任一项中记载的组合物,其中,在存在前述表面活性剂的系统中测定的情形中,前述肽化合物的Caco-2 Papp(cm/sec)的值是1.0E-7以上。
- [0111] [36]
- [0112] [1] ~ [35]的任一项中记载的组合物,其为药物组合物。
- [0113] [37]
- [0114] [36]中记载的组合物,其含有前述肽化合物作为有效成分。
- [0115] [38]
- [0116] [1] ~ [37]的任一项中记载的组合物,其包含药学上容许的赋形剂。
- [0117] [39]
- [0118] [1] ~ [38]的任一项中记载的组合物,其包含药学上容许的载体。
- [0119] [40]
- [0120] [1] ~ [39]的任一项中记载的组合物,其中,前述N取代氨基酸残基是非天然的N取代氨基酸残基。
- [0121] [41]

- [0122] [1] ~ [40]的任一项中记载的组合物,其中,前述肽化合物的氨基酸残基数是5以上且30以下。
- [0123] [42]
- [0124] [1] ~ [41]的任一项中记载的组合物,其中,前述肽化合物的氨基酸残基数是7以上且25以下,优选8以上且15以下,更优选9以上且13以下。
- [0125] [43]
- [0126] [1] ~ [42]的任一项中记载的组合物,其中,前述肽化合物的ClogP/氨基酸残基数是1.0以上。
- [0127] [44]
- [0128] [1] ~ [43]的任一项中记载的组合物,其中,前述表面活性剂是月桂酰肉碱。
- [0129] [45]
- [0130] [1] ~ [44]的任一项中记载的组合物,其中,前述表面活性剂是阳离子表面活性剂。
- [0131] [46]
- [0132] [1] ~ [45]的任一项中记载的组合物,其中,前述表面活性剂是分离的成分。
- [0133] [47]
- [0134] [1] ~ [46]的任一项中记载的组合物,其中,与不含前述表面活性剂的系统中测定的情形比较,在存在前述表面活性剂的系统中测定的情形中,前述肽化合物的Caco-2 Papp (cm/sec)的值是2倍以上。
- [0135] [48]
- [0136] [1] ~ [47]的任一项中记载的组合物,其中,与不含前述表面活性剂的系统中测定的情形比较,在存在前述表面活性剂的系统中测定的情形中,前述肽化合物的Caco-2 Papp (cm/sec)的值是3倍以上,优选5倍以上,更优选10倍以上。
- [0137] [49]
- [0138] [1] ~ [48]的任一项中记载的组合物,其为用于施用的组合物。
- [0139] [50]
- [0140] [1] ~ [49]的任一项中记载的组合物,其为用于口服施用的组合物。
- [0141] [51]
- [0142] [1] ~ [50]的任一项中记载的组合物,其为用于肽化合物的吸收促进的组合物。
- [0143] [52]
- [0144] [1] ~ [51]的任一项中记载的组合物,其中,药理活性物质是肽化合物。
- [0145] [53]
- [0146] [1] ~ [52]的任一项中记载的组合物,其中,前述肽化合物含有2以上、优选3以上、更优选4以上、进一步优选5以上的N取代氨基酸。
- [0147] [54]
- [0148] [1] ~ [53]的任一项中记载的组合物,其中,前述肽化合物的ClogP是6以上且23以下,优选8以上且21以下,更优选9以上且20以下。
- [0149] [55]
- [0150] [1] ~ [54]的任一项中记载的组合物,其中,前述ClogP/氨基酸残基数是1.0以上

且1.8以下,优选1.1以上且1.6以下。

[0151] [56]

[0152] [1] ~ [55]的任一项中记载的组合物,其中,前述肽化合物在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是5mg/mL以下,优选2.5mg/mL以下,更优选2mg/mL以下。

[0153] [57]

[0154] [1] ~ [56]的任一项中记载的组合物,其中,前述表面活性剂具有碳原子数6以上且13以下、优选8以上且12以下、更优选10以上且12以下、更优选11的直链亚烷基结构。

[0155] [58]

[0156] 试剂盒,其包含[1] ~ [57]的任一项中记载的组合物和表面活性剂的组合。

[0157] [59]

[0158] [58]中记载的试剂盒,其进一步包含使用说明书或附件。

[0159] 上述的[1]中记载的组合物包含以下记载方式的组合物。

[0160] [1-1]

[0161] 用于与下述(2)联用的包含下述(1)的组合物:

[0162] (1) 含有1个或多个N取代氨基酸残基的肽化合物、

[0163] (2) 具有直链亚烷基结构、前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下的表面活性剂。

[0164] [1-2]

[0165] [1-1]中记载的组合物,其中,前述肽化合物的ClogP是4以上且25以下。

[0166] [1-3]

[0167] [1-1]或[1-2]中记载的组合物,其中,前述肽化合物在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下。

[0168] [1-4]

[0169] [1-1] ~ [1-3]的任一项中记载的组合物,其中,前述表面活性剂具有肉碱残基。

[0170] [2-1]

[0171] 用于与下述(2)联用的包含下述(1)的组合物:

[0172] (1) ClogP是4以上且25以下的肽化合物、

[0173] (2) 具有直链亚烷基结构、前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下的表面活性剂。

[0174] [2-2]

[0175] [2-1]中记载的组合物,其中,前述肽化合物含有1个或多个N取代氨基酸残基。

[0176] [2-3]

[0177] [2-1]或[2-2]中记载的组合物,其中,前述肽化合物在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下。

[0178] [2-4]

[0179] [2-1] ~ [2-3]的任一项中记载的组合物,其中,前述表面活性剂具有肉碱残基。

[0180] [3-1]

[0181] 用于与下述(2)联用的包含下述(1)的组合物:

[0182] (1) 在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下的肽化合物、

- [0183] (2) 具有直链亚烷基结构、前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下的表面活性剂。
- [0184] [3-2]
- [0185] [3-1]中记载的组合物,其中,前述肽化合物含有1个或多个N取代氨基酸残基。
- [0186] [3-3]
- [0187] [3-1]或[3-2]中记载的组合物,其中,前述肽化合物的ClogP是4以上且25以下。
- [0188] [3-4]
- [0189] [3-1]~[3-3]的任一项中记载的组合物,其中,前述表面活性剂具有肉碱残基。
- [0190] [4-1]
- [0191] 用于与下述(2)联用的包含下述(1)的组合物:
- [0192] (1) 含有1个或多个N取代氨基酸残基的肽化合物、
- [0193] (2) 具有肉碱残基的表面活性剂。
- [0194] [4-2]
- [0195] [4-1]中记载的组合物,其中,前述肽化合物的ClogP是4以上且25以下。
- [0196] [4-3]
- [0197] [4-1]或[4-2]中记载的组合物,其中,前述肽化合物在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下。
- [0198] [4-4]
- [0199] [4-1]~[4-3]的任一项中记载的组合物,其中,前述表面活性剂具有直链亚烷基结构,前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下。
- [0200] [5-1]
- [0201] 用于与下述(2)联用的包含下述(1)的组合物:
- [0202] (1) ClogP是4以上且25以下的肽化合物、
- [0203] (2) 具有肉碱残基的表面活性剂。
- [0204] [5-2]
- [0205] [5-1]中记载的组合物,其中,前述肽化合物含有1个或多个N取代氨基酸残基。
- [0206] [5-3]
- [0207] [5-1]或[5-2]中记载的组合物,其中,前述肽化合物在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下。
- [0208] [5-4]
- [0209] [5-1]~[5-3]的任一项中记载的组合物,其中,前述表面活性剂具有直链亚烷基结构,前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下。
- [0210] [6-1]
- [0211] 用于与下述(2)联用的包含下述(1)的组合物:
- [0212] (1) 在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下的肽化合物、
- [0213] (2) 具有肉碱残基的表面活性剂。
- [0214] [6-2]
- [0215] [6-1]中记载的组合物,其中,前述肽化合物含有1个或多个N取代氨基酸残基。
- [0216] [6-3]

- [0217] [6-1]或[6-2]中记载的组合物,其中,前述肽化化合物的ClogP是4以上且25以下。
- [0218] [6-4]
- [0219] [6-1]~[6-3]的任一项中记载的组合物,其中,前述表面活性剂具有直链亚烷基结构,前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下。
- [0220] 此外,本发明例如涉及以下的各发明。
- [0221] [A1]
- [0222] 提高下述(1)的肽化化合物的吸收性的方法,其包括将含有下述(1)的肽化化合物的组合物与下述(2)的表面活性剂联用:
- [0223] (1)选自下述(i)、(ii)和(iii)的至少1个以上的肽化合物:
- [0224] (i)含有1个或多个N取代氨基酸残基的肽化合物、
- [0225] (ii)ClogP是4以上且25以下的肽化合物、和
- [0226] (iii)在37℃、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下的肽化合物;
- [0227] (2)选自下述(iv)和(v)的至少1个以上的表面活性剂:
- [0228] (iv)具有直链亚烷基结构、前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下的表面活性剂、和
- [0229] (v)具有肉碱残基的表面活性剂。
- [0230] [A2]
- [0231] 提高下述(1)的肽化化合物的吸收性的方法,其包括将下述(1)的肽化合物与下述(2)的表面活性剂联用:
- [0232] (1)选自下述(i)、(ii)和(iii)的至少1个以上的肽化合物:
- [0233] (i)含有1个或多个N取代氨基酸残基的肽化合物、
- [0234] (ii)ClogP是4以上且25以下的肽化合物、和
- [0235] (iii)在37℃、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下的肽化合物;
- [0236] (2)选自下述(iv)和(v)的至少1个以上的表面活性剂:
- [0237] (iv)具有直链亚烷基结构、前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下的表面活性剂、和
- [0238] (v)具有肉碱残基的表面活性剂。
- [0239] [A3]
- [0240] [A1]中记载的方法,其中,前述组合物进一步包含(3)溶解性改善剂。
- [0241] [A4]
- [0242] [A3]中记载的方法,其中,前述溶解性改善剂占前述组合物中所包含的液体成分100体积%中的含有量是0.05体积%以上且100体积%以下。
- [0243] [A5]
- [0244] [A3]或[A4]中记载的方法,其中,前述溶解性改善剂占前述组合物中所包含的液体成分100体积%中的含有量是0.3体积%以上且30体积%以下,优选0.5体积%以上且15体积%以下,更优选0.8体积%以上且10体积%以下。
- [0245] [A6]

- [0246] [A3] ~ [A5]的任一项中记载的方法,其中,前述溶解性改善剂包含聚氧乙烯结构。
- [0247] [A7]
- [0248] [A6]中记载的方法,其中,前述溶解性改善剂中环氧乙烷的平均添加摩尔数是2以上且100以下。
- [0249] [A8]
- [0250] [A3] ~ [A7]的任一项中记载的方法,其中,前述溶解性改善剂是聚氧乙烯蓖麻油或聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯。
- [0251] [A9]
- [0252] [A3] ~ [A8]的任一项中记载的方法,其中,前述溶解性改善剂包含聚合物。
- [0253] [A10]
- [0254] [A9]中记载的方法,其中,前述聚合物与前述肽化合物形成固体分散体。
- [0255] [A11]
- [0256] [A9]或[A10]中记载的方法,其中,前述聚合物选自聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、共聚维酮、聚乙烯醇、纤维素类聚合物和甲基丙烯酸甲基丙烯酸共聚物。
- [0257] [A12]
- [0258] [A9]或[A10]中记载的方法,其中,前述聚合物选自聚乙烯醇、聚乙烯醇聚乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、共聚维酮、丙烯酸酯和甲基丙烯酸共聚物、聚乙烯醇聚乙二醇共聚物、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物(也称为泊洛沙姆)、聚乙二醇、乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCA)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、乙酸羟乙基纤维素、羟乙基乙基纤维素、纤维素乙酸邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸偏苯三酸酯、纤维素乙酸琥珀酸酯、甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟基甲基纤维素乙基邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS)、羟丙基甲基乙酸马来酸酯、羟丙基甲基偏苯三酸酯、羧基甲基乙基纤维素、聚乙烯基丁酸邻苯二甲酸酯、聚乙烯醇乙酸邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物(优选质量比1:99至99:1)、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物(优选质量比1:99至99:1)、甲基丙烯酸共聚物、氨基烷基甲基丙烯酸共聚物E、和聚乙烯醇缩醛二乙基氨基乙酸酯。
- [0259] [A13]
- [0260] [A9]或[A10]中记载的方法,其中,前述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCA)。
- [0261] [A14]
- [0262] [A1] ~ [A13]的任一项中记载的方法,其中,前述联用的表面活性剂的使用量相对于1质量份前述肽化合物为0.05质量份以上且300质量份以下。
- [0263] [A15]
- [0264] [A1] ~ [A14]的任一项中记载的方法,其中,前述联用的表面活性剂的使用量相对于1质量份前述肽化合物为0.075质量份以上且80质量份以下,优选0.1质量份以上且60质量份以下,更优选0.2质量份以上且40质量份以下,更优选0.3质量份以上且30质量份以下。
- [0265] [A16]
- [0266] [A1] ~ [A15]的任一项中记载的方法,其中,前述N取代氨基酸残基的氮原子上的取代基是C₁-C₆烷基。
- [0267] [A17]

[0268] [A16]中记载的方法,其中,前述N取代氨基酸残基的氮原子上的取代基是选自甲基和乙基的至少1个。

[0269] [A18]

[0270] [A16]中记载的方法,其中,前述N取代氨基酸残基的氮原子上的取代基是甲基。

[0271] [A19]

[0272] [A1] ~ [A18]的任一项中记载的方法,其中,前述肽化合物是环状肽化合物。

[0273] [A20]

[0274] [A19]中记载的方法,其中,构成前述环状肽化合物的环状部分的氨基酸残基数是5以上且15以下。

[0275] [A21]

[0276] [A19]或[A20]中记载的方法,其中,构成前述环状肽化合物的环状部分的氨基酸残基数是6以上且14以下,优选7以上且14以下,更优选8以上且12以下,更优选9以上且11以下。

[0277] [A22]

[0278] [A1] ~ [A21]的任一项中记载的方法,其中,前述肽化合物的分子量是5000g/mol以下。

[0279] [A23]

[0280] [A1] ~ [A22]的任一项中记载的方法,其中,前述肽化合物的分子量是2000g/mol以下。

[0281] [A24]

[0282] [A1] ~ [A23]的任一项中记载的方法,其中,前述肽化合物的分子量是500g/mol以上。

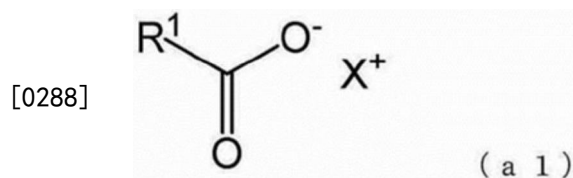
[0283] [A25]

[0284] [A1] ~ [A24]的任一项中记载的方法,其中,前述肽化合物的分子量是1000g/mol以上,优选1100g/mol以上,更优选1200g/mol以上。

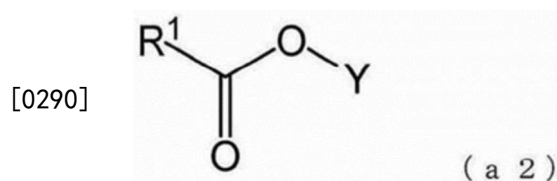
[0285] [A26]

[0286] [A1] ~ [A25]的任一项中记载的方法,其中,前述表面活性剂由下述通式(a1) ~ (a3)的任一个表示:

[0287] [化学式6]



[0289] [化学式7]



[0291] [化学式8]

的情形中,前述肽化合物的Caco-2 Papp(cm/sec)的值是 $1.0E-7$ 以上。

[0318] [A36]

[0319] [A1]和[A3]~[A35]的任一项中记载的方法,其中,前述组合物是药物组合物。

[0320] [A37]

[0321] [A36]中记载的方法,其中,前述组合物含有前述肽化合物作为有效成分。

[0322] [A38]

[0323] [A1]和[A3]~[A37]的任一项中记载的方法,其中,前述组合物包含药学上容许的赋形剂。

[0324] [A39]

[0325] [A1]和[A3]~[A38]的任一项中记载的方法,其中,前述组合物包含药学上容许的载体。

[0326] [A40]

[0327] [A1]~[A39]的任一项中记载的方法,其中,前述N取代氨基酸残基是非天然的N取代氨基酸残基。

[0328] [A41]

[0329] [A1]~[A40]的任一项中记载的方法,其中,前述肽化合物的氨基酸残基数是5以上且30以下。

[0330] [A42]

[0331] [A1]~[A41]的任一项中记载的方法,其中,前述肽化合物的氨基酸残基数是7以上且25以下,优选8以上且15以下,更优选9以上且13以下。

[0332] [A43]

[0333] [A1]~[A42]的任一项中记载的方法,其中,前述肽化合物的ClogP/氨基酸残基数是1.0以上。

[0334] [A44]

[0335] [A1]~[A43]的任一项中记载的方法,其中,前述表面活性剂是月桂酰肉碱。

[0336] [A45]

[0337] [A1]~[A44]的任一项中记载的方法,其中,前述表面活性剂是阳离子表面活性剂。

[0338] [A46]

[0339] [A1]~[A45]的任一项中记载的方法,其中,前述表面活性剂是分离的成分。

[0340] [A47]

[0341] [A1]~[A46]的任一项中记载的方法,其中,与不含前述表面活性剂的系统中测定的情形比较,在存在前述表面活性剂的系统中测定的情形中,前述肽化合物的Caco-2 Papp(cm/sec)的值是2倍以上。

[0342] [A48]

[0343] [A1]~[A47]的任一项中记载的方法,其中,与不含前述表面活性剂的系统中测定的情形比较,在存在前述表面活性剂的系统中测定的情形中,前述肽化合物的Caco-2 Papp(cm/sec)的值是3倍以上,优选5倍以上,更优选10倍以上。

[0344] [A49]

- [0345] [A1]和[A3]~[A48]的任一项中记载的方法,其中,前述组合物是用于施用的组合物。
- [0346] [A50]
- [0347] [A1]和[A3]~[A49]的任一项中记载的方法,其中,前述组合物是用于口服施用的组合物。
- [0348] [A51]
- [0349] [A1]和[A3]~[A50]的任一项中记载的方法,其中,前述组合物是用于肽化合物的吸收促进的组合物。
- [0350] [A52]
- [0351] [A1]~[A51]的任一项中记载的方法,其中,前述肽化合物含有2以上、优选3以上、更优选4以上、进一步优选5以上的N取代氨基酸。
- [0352] [A53]
- [0353] [A1]~[A52]的任一项中记载的方法,其中,前述肽化合物的ClogP是6以上且23以下,优选8以上且21以下,更优选9以上且20以下。
- [0354] [A54]
- [0355] [A1]~[A53]的任一项中记载的方法,其中,前述ClogP/氨基酸残基数是1.0以上且1.8以下,优选1.1以上且1.6以下。
- [0356] [A55]
- [0357] [A1]~[A54]的任一项中记载的方法,其中,前述肽化合物在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是5mg/mL以下,优选2.5mg/mL以下,更优选2mg/mL以下。
- [0358] [A56]
- [0359] [A1]~[A55]的任一项中记载的方法,其中,前述表面活性剂具有碳原子数6以上且13以下、优选8以上且12以下、更优选10以上且12以下、更优选11的直链亚烷基结构。
- [0360] [A57]
- [0361] [A1]和[A3]~[A56]的任一项中记载的方法,其包括将前述组合物与前述表面活性剂施用于哺乳类。
- [0362] [A58]
- [0363] [A57]中记载的方法,其中,在所述组合物与前述表面活性剂的任一个施用后24小时以内施用另一个。
- [0364] [A59]
- [0365] [A57]中记载的方法,其中,在所述组合物与前述表面活性剂的任一个施用后12小时以内施用另一个。
- [0366] [A60]
- [0367] [A57]中记载的方法,其中,在所述组合物与前述表面活性剂的任一个施用后6小时以内施用另一个。
- [0368] [A61]
- [0369] [A57]中记载的方法,其中,在所述组合物与前述表面活性剂的任一个施用后1小时以内施用另一个。
- [0370] [A62]

[0371] [A2] ~ [A56]的任一项中记载的方法,其包括将前述组合物与前述表面活性剂施用于哺乳类。

[0372] [A63]

[0373] [A62]中记载的方法,其中,在所述组合物与前述表面活性剂的任一个施用后24小时以内施用另一个。

[0374] [A64]

[0375] [A62]中记载的方法,其中,在所述组合物与前述表面活性剂的任一个施用后12小时以内施用另一个。

[0376] [A65]

[0377] [A62]中记载的方法,其中,在所述组合物与前述表面活性剂的任一个施用后6小时以内施用另一个。

[0378] [A66]

[0379] [A62]中记载的方法,其中,在所述组合物与前述表面活性剂的任一个施用后1小时以内施用另一个。

[0380] 上述[A1]中记载的方法包括以下记载的方式的方法。

[0381] [A1-1]

[0382] 提高下述(1)的肽化合物的吸收性的方法,其包括将含有下述(1)的肽化合物的组合物与下述(2)的表面活性剂联用:

[0383] (1)含有1个或多个N取代氨基酸残基的肽化合物、

[0384] (2)具有直链亚烷基结构、前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下的表面活性剂。

[0385] [A1-2]

[0386] [A1-1]中记载的方法,其中,前述肽化合物的ClogP是4以上且25以下。

[0387] [A1-3]

[0388] [A1-1]或[A1-2]中记载的方法,其中,前述肽化合物在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下。

[0389] [A1-4]

[0390] [A1-1] ~ [A1-3]的任一项中记载的方法,其中,前述表面活性剂具有肉碱残基。

[0391] [A2-1]

[0392] 提高下述(1)的肽化合物的吸收性的方法,其包括将含有下述(1)的肽化合物的组合物与下述(2)的表面活性剂联用:

[0393] (1)ClogP是4以上且25以下的肽化合物、

[0394] (2)具有直链亚烷基结构、前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下的表面活性剂。

[0395] [A2-2]

[0396] [A2-1]中记载的方法,其中,前述肽化合物含有1个或多个N取代氨基酸残基。

[0397] [A2-3]

[0398] [A2-1]或[A2-2]中记载的方法,其中,前述肽化合物在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下。

- [0399] [A2-4]
- [0400] [A2-1] ~ [A2-3]的任一项中记载的方法,其中,前述表面活性剂具有肉碱残基。
- [0401] [A3-1]
- [0402] 提高下述(1)的肽化合物的吸收性的方法,其包括将含有下述(1)的肽化合物的组合物与下述(2)的表面活性剂联用:
- [0403] (1)在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下的肽化合物、
- [0404] (2)具有直链亚烷基结构、前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下的表面活性剂。
- [0405] [A3-2]
- [0406] [A3-1]中记载的方法,其中,前述肽化合物含有1个或多个N取代氨基酸残基。
- [0407] [A3-3]
- [0408] [A3-1]或[A3-2]中记载的方法,其中,前述肽化合物的ClogP是4以上且25以下。
- [0409] [A3-4]
- [0410] [A3-1] ~ [A3-3]的任一项中记载的方法,其中,前述表面活性剂具有肉碱残基。
- [0411] [A4-1]
- [0412] 提高下述(1)的肽化合物的吸收性的方法,其包括将含有下述(1)的肽化合物的组合物与下述(2)的表面活性剂联用:
- [0413] (1)含有1个或多个N取代氨基酸残基的肽化合物、
- [0414] (2)具有肉碱残基的表面活性剂。
- [0415] [A4-2]
- [0416] [A4-1]中记载的方法,其中,前述肽化合物的ClogP是4以上且25以下。
- [0417] [A4-3]
- [0418] [A4-1]或[A4-2]中记载的方法,其中,前述肽化合物在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下。
- [0419] [A4-4]
- [0420] [A4-1] ~ [A4-3]的任一项中记载的方法,其中,前述表面活性剂具有直链亚烷基结构,前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下。
- [0421] [A5-1]
- [0422] 提高下述(1)的肽化合物的吸收性的方法,其包括将含有下述(1)的肽化合物的组合物与下述(2)的表面活性剂联用:
- [0423] (1)ClogP是4以上且25以下的肽化合物、
- [0424] (2)具有肉碱残基的表面活性剂。
- [0425] [A5-2]
- [0426] [A5-1]中记载的方法,其中,前述肽化合物含有1个或多个N取代氨基酸残基。
- [0427] [A5-3]
- [0428] [A5-1]或[A5-2]中记载的方法,其中,前述肽化合物在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下。
- [0429] [A5-4]
- [0430] [A5-1] ~ [A5-3]的任一项中记载的方法,其中,前述表面活性剂具有直链亚烷基

结构,前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下。

[0431] [A6-1]

[0432] 提高下述(1)的肽化合物的吸收性的方法,其包括将含有下述(1)的肽化合物的组合物与下述(2)的表面活性剂联用:

[0433] (1)在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下的肽化合物、

[0434] (2)具有肉碱残基的表面活性剂。

[0435] [A6-2]

[0436] [A6-1]中记载的方法,其中,前述肽化合物含有1个或多个N取代氨基酸残基。

[0437] [A6-3]

[0438] [A6-1]或[A6-2]中记载的方法,其中,前述肽化合物的ClogP是4以上且25以下。

[0439] [A6-4]

[0440] [A6-1]~[A6-3]的任一项中记载的方法,其中,前述表面活性剂具有直链亚烷基结构,前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下。

[0441] 发明效果

[0442] 根据本发明,可以提供提高肽化合物的膜通透性和吸收性的、包含肽化合物和表面活性剂的组合物。此外,根据本发明,可以提供用于与表面活性剂联用的包含肽化合物的组合物。进一步,根据本发明,可以提供用于提高肽化合物的膜通透性和吸收性的、表面活性剂的使用方法。

[0443] 附图简述

[0444] [图1]显示化合物1的各制剂的血中浓度推移(大鼠、30mg/kg)的图。

[0445] [图2]显示化合物2的各制剂的血中浓度推移(大鼠、30mg/kg)的图。

[0446] [图3]显示化合物3的各制剂的血中浓度推移(大鼠、30mg/kg)的图。

[0447] 用于实施发明的方式

[0448] 以下,对于用于实施本发明的方式进行详细说明。但是,本发明不限于以下的实施方式。

[0449] 本说明书中的“1个或多个”意味着1个或2个以上的数目。“1个或多个”在与某基团的取代基关联的上下文中应用的情形中,该术语意味着从1个至该基团容许的取代基的最大数目的数目。作为“1个或多个”,具体地,例如,列举1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、和/或比其大的数目。

[0450] 在本说明书中,表示范围的“~”包含其两端的值,例如,“A~B”意味着A以上且B以下的范围。

[0451] 在本说明书中,术语“约”在与数值组合使用的情形中意味着该数值的+10%和-10%的值的范围。

[0452] 在本说明书中,术语“和/或”的含义包括适当组合“和”与“或”的所有组合。具体地,例如,“A、B和/或C”包括以下的7种变化:(i)A、(ii)B、(iii)C、(iv)A和B、(v)A和C、(vi)B和C、(vii)A、B和C。

[0453] 在非限定性的一个方式中,本实施方式涉及的组合物是包含下述(1)的、用于与下述(2)联用的组合物。

[0454] (1)选自下述(i)、(ii)和(iii)的至少1个以上的肽化合物:

[0455] (i) 含有1个或多个N取代氨基酸残基的肽化合物、
[0456] (ii) ClogP是4以上且25以下的肽化合物、和
[0457] (iii) 在37℃、1atm对50mM磷酸缓冲液 (pH6.5) 的溶解度是10mg/mL以下的肽化合物。

[0458] (2) 选自下述 (iv) 和 (v) 的至少1个以上的表面活性剂:

[0459] (iv) 具有直链亚烷基结构、前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下的表面活性剂、和

[0460] (v) 具有肉碱残基的表面活性剂。

[0461] [肽化合物]

[0462] 在本说明书中,“肽化合物”只要是氨基酸残基通过酰胺键或酯键连接的肽化合物则没有特别限定。作为肽化合物,优选2个以上氨基酸残基通过酰胺键连接的那种。该情形中,如缩酚酸肽 (depsipeptide) 的主链的一部分可以具有酯键。肽化合物的氨基酸残基数没有特别限制,可以是例如,5以上、7以上、8以上或9以上。此外,肽化合物的氨基酸残基数可以是例如,30以下、25以下、15以下或13以下。肽化合物的氨基酸残基数可以是例如,5以上且30以下,7以上且25以下,8以上且15以下,和9以上且13以下。肽化合物的氨基酸残基数可以是例如8以上且20以下,优选9以上且15以下,更优选10以上且14以下,最优选11。肽化合物可以具有分支结构。

[0463] 全部术语以如该技术领域中通常理解的含义应用。各术语的含义如下述示例,但不限于此。

[0464] 在本说明书中,“氨基酸”包括天然氨基酸和非天然氨基酸(有时称为氨基酸衍生物)。此外,在本说明书中,“氨基酸残基”包括天然氨基酸残基和非天然氨基酸(氨基酸衍生物)残基。

[0465] 天然氨基酸指甘氨酸 (Gly)、L-丙氨酸 (Ala)、L-丝氨酸 (Ser)、L-苏氨酸 (Thr)、L-缬氨酸 (Val)、L-亮氨酸 (Leu)、L-异亮氨酸 (Ile)、L-苯丙氨酸 (Phe)、L-酪氨酸 (Tyr)、L-色氨酸 (Trp)、L-组氨酸 (His)、L-谷氨酸 (Glu)、L-天冬氨酸 (Asp)、L-谷氨酰胺 (Gln)、L-天冬酰胺 (Asn)、L-半胱氨酸 (Cys)、L-甲硫氨酸 (Met)、L-赖氨酸 (Lys)、L-精氨酸 (Arg)、和L-脯氨酸 (Pro)。

[0466] 非天然氨基酸(氨基酸衍生物)没有特别限定,示例β-氨基酸、D型氨基酸、N取代氨基酸(除了Pro)、α,α-二取代氨基酸、侧链与天然氨基酸不同的氨基酸、羟基羧酸等。在本说明书中,非天然的N取代氨基酸意味着Pro以外的N取代氨基酸。

[0467] 作为本说明书中的氨基酸,任意的空间构型是容许的。氨基酸的侧链的选择不设特别限制,除氢原子外也自由选自例如烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基、螺结合的环烷基。可以分别赋予取代基,这些取代基也没有限制,例如,可以从包含卤素原子、O原子、S原子、N原子、B原子、Si原子、或P原子的任意的取代基中独立地自由选择1个或2个以上。即,示例任选被取代的烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、环烷基等、或氧代、氨基羰基、卤素原子等。一个实施方式涉及的氨基酸可以是同一分子内具有羧基与氨基的化合物(即使该情形中,如脯氨酸、羟脯氨酸的亚氨基酸也包含在氨基酸中)。

[0468] 作为来自卤素的取代基,列举氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)等。

[0469] 作为来自O原子的取代基,列举羟基(-OH)、氧基(-OR)、羰基(-C(=O)-R)、羧基(-

CO₂H)、氧基羰基(-C(=O)-OR)、羰基氧基(-O-C(=O)-R)、硫代羰基(-C(=O)-SR)、羰基硫代基(-S-C(=O)-R)、氨基羰基(-C(=O)-NHR)、羰基氨基(-NH-C(=O)-R)、氧基羰基氨基(-NH-C(=O)-OR)、磺酰基氨基(-NH-SO₂-R)、氨基磺酰基(-SO₂-NHR)、氨基磺酰氨基(-NH-SO₂-NHR)、硫代羧基(-C(=O)-SH)、羧基羰基(-C(=O)-CO₂H)。

[0470] 作为氧基(-OR)的实例,列举烷氧基、环烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳烷基氧基等。

[0471] 作为羰基(-C(=O)-R)的实例,列举甲酰基(-C(=O)-H)、烷基羰基、环烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、芳烷基羰基等。

[0472] 作为氧基羰基(-C(=O)-OR)的实例,列举烷基氧基羰基、环烷基氧基羰基、烯基氧基羰基、炔基氧基羰基、芳基氧基羰基、杂芳基氧基羰基、芳烷基氧基羰基等。

[0473] 作为羰基氧基(-O-C(=O)-R)的实例,列举烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、芳烷基羰基氧基等。

[0474] 作为硫代羰基(-C(=O)-SR)的实例,列举烷基硫代羰基、环烷基硫代羰基、烯基硫代羰基、炔基硫代羰基、芳基硫代羰基、杂芳基硫代羰基、芳烷基硫代羰基等。

[0475] 作为羰基硫代(-S-C(=O)-R)的实例,列举烷基羰基硫代、环烷基羰基硫代、烯基羰基硫代、炔基羰基硫代、芳基羰基硫代、杂芳基羰基硫代、芳烷基羰基硫代等。

[0476] 作为氨基羰基(-C(=O)-NHR)的实例,列举烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、炔基氨基羰基、芳基氨基羰基、杂芳基氨基羰基、芳烷基氨基羰基等。除这些外,还列举与-C(=O)-NHR中的N原子结合的H原子被烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基进一步取代的化合物。

[0477] 作为羰基氨基(-NH-C(=O)-R)的实例,列举烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烯基羰基氨基、炔基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基等。除这些外,还列举与-NH-C(=O)-R中的N原子结合的H原子被烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基进一步取代的化合物。

[0478] 作为氧基羰基氨基(-NH-C(=O)-OR)的实例,列举烷氧基羰基氨基、环烷氧基羰基氨基、烯基氧基羰基氨基、炔基氧基羰基氨基、芳基氧基羰基氨基、杂芳基氧基羰基氨基、芳烷基氧基羰基氨基等。除这些外,还列举与-NH-C(=O)-OR中的N原子结合的H原子被烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基进一步取代的化合物。

[0479] 作为磺酰基氨基(-NH-SO₂-R)的实例,列举烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、烯基磺酰基氨基、炔基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、芳烷基磺酰基氨基等。除这些外,还列举与-NH-SO₂-R中的N原子结合的H原子被烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基进一步取代的化合物。

[0480] 作为氨基磺酰基(-SO₂-NHR)的实例,列举烷基氨基磺酰基、环烷基氨基磺酰基、烯基氨基磺酰基、炔基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、杂芳基氨基磺酰基、芳烷基氨基磺酰基等。除这些外,还列举与-SO₂-NHR中的N原子结合的H原子被烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基进一步取代的化合物。

[0481] 作为氨基磺酰氨基(-NH-SO₂-NHR)的实例,列举烷基氨基磺酰氨基、环烷基氨基磺酰氨基、烯基氨基磺酰氨基、炔基氨基磺酰氨基、芳基氨基磺酰氨基、杂芳基氨基磺酰氨基、芳烷基氨基磺酰氨基等。进一步,与-NH-SO₂-NHR中的N原子结合的2个H原子可以被独立地选自烷基、环烷

基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、和芳烷基的取代基取代,此外,这2个取代基可以形成环。

[0482] 作为来自S原子的取代基,列举硫醇(-SH)、硫代(-S-R)、亚磺酰基(-S(=O)-R)、磺酰基(-S(O)₂-R)、磺基(-SO₃H)、五氟硫烷基(-SF₅)等。

[0483] 作为硫代(-S-R)的实例,列举烷基硫代、环烷基硫代、烯基硫代、炔基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、芳烷基硫代等。

[0484] 作为亚磺酰基(-S(=O)-R)的实例,列举烷基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、芳烷基亚磺酰基等。

[0485] 作为磺酰基(-S(O)₂-R)的实例,列举烷基磺酰基、环烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳烷基磺酰基等。

[0486] 作为来自N原子的取代基,列举叠氮(-N₃,也称为“叠氮基”)、氰基(-CN)、伯氨基(-NH₂)、仲氨基(-NH-R)、叔氨基(-NR(R'))、脒基(-C(=NH)-NH₂)、取代脒基(-C(=NR)-NR'R'')、胍基(-NH-C(=NH)-NH₂)、取代胍基(-NR-C(=NR'')-NR'R'')、氨基羰基氨基(-NR-CO-NR'R'')等。

[0487] 作为仲氨基(-NH-R)的实例,列举烷基氨基、环烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、芳烷基氨基等。

[0488] 作为叔氨基(-NR(R'))的实例,列举例如烷基(芳烷基)氨基等具有分别独立地选自烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基等的任意2个取代基的氨基,这任意2个取代基可以形成环。

[0489] 作为取代脒基(-C(=NR)-NR'R'')的实例,列举N原子上的3个取代基R、R'、和R''分别独立地选自烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基的基团,例如烷基(芳烷基)脒基等。

[0490] 作为取代胍基(-NR-C(=NR'')-NR'R'')的实例,列举R、R'、R''、和R'''分别独立地选自烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基的基团,和它们形成环的基团等。

[0491] 作为氨基羰基氨基(-NR-CO-NR'R'')的实例,列举R、R'、和R''分别独立地选自氢原子、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基的基团,和它们形成环的基团等。

[0492] 作为来自B原子的取代基,列举硼基(-BR(R'))、和二氧基硼基(-B(OR)(OR'))等。这2个取代基R和R'可以是分别独立地选自烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基等的基团,或它们形成环的基团。具体地,列举环状硼基,进一步具体地,列举频哪醇硼基、新戊二醇硼基、儿茶酚硼基等。

[0493] 氨基酸的主链氨基可以非取代(-NH₂),也可以被取代(即,-NHR。R表示例如任选具有取代基的烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、环烷基等,此外,如脯氨酸,与N原子结合的碳链和α位的碳原子可以形成环)。

[0494] 在本说明书中,将主链氨基被取代的氨基酸称为“N取代氨基酸”。作为本说明书中的“N取代氨基酸”,优选示例N-烷基氨基酸、N-C₁-C₆烷基氨基酸、N-C₁-C₅烷基氨基酸、N-C₁-C₄烷基氨基酸、N-C₁-C₃烷基氨基酸、N-乙基氨基酸、N-甲基氨基酸、N-C₇-C₁₄芳烷基氨基酸、N-苄基氨基酸、N-苄乙基氨基酸,但不限于这些。

[0495] 作为本说明书中N取代氨基酸的氮原子上的取代基(上述-NHR的R),具体地,示例烷基(优选C₁-C₆烷基、更优选C₁-C₄烷基、更优选C₁-C₃烷基、进一步优选乙基或甲基)、C₇-C₁₄芳烷基、苄基、苄乙基等。作为N取代氨基酸的氮原子上的取代基,更优选乙基或甲基,特别

优选甲基(即,作为N取代氨基酸,特别优选N甲基氨基酸)。

[0496] 本说明书中的“氨基酸”包含分别对应的全部同位素。“氨基酸”的同位素是至少一个原子被原子编号(质子数)相同、质量数(质子和中子数的和)不同的原子取代的那种。作为本说明书的“氨基酸”中包含的同位素的实例,有氢原子、碳原子、氮原子、氧原子、磷原子、硫原子、氟原子、氯原子等,分别地,包含²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl等。

[0497] 本实施方式涉及的肽化合物可以是环状肽化合物。本说明书中的“环状肽化合物”只要是具有由5个以上氨基酸残基构成的环状部分的肽化合物则没有特别限定。构成环状肽化合物的环状部分的氨基酸残基数可以是5以上且15以下、6以上且15以下、6以上且14以下、7以上且14以下、8以上且14以下、7以上且13以下、7以上且12以下、8以上且12以下、8以上且11以下、9以上且11以下、10或11。构成环状肽化合物的环状部分的氨基酸残基数例如可以是8以上且20以下,优选9以上且15以下,更优选10以上且14以下,最优选11。环状部分优选经由酰胺键、碳-碳键形成反应、S-S键、硫醚键、三唑键等共价键形成。环化可以通过如酰胺键的碳-氮键的环化、通过如酯键和醚键的碳-氧键的环化、通过如硫醚键的碳-硫键的环化、通过碳-碳键的环化、或通过杂环构建的环化等任何形式。它们之中,优选经由酰胺键和碳-碳键等共价键的环化,更优选经由通过侧链的羧基与主链的氨基的酰胺键的环化。环化中应用的羧基和氨基等的位置可以在主链上,也可以在侧链上,只要在可环化的位置,则没有特别限制。

[0498] 环状肽化合物除了环状部分还可以具有直链部分。环状肽化合物的氨基酸残基数的具体方式与上述肽化合物的氨基酸残基数的具体方式相同。在环状肽化合物具有直链部分的情形中,优选合并环状部分和直链部分的氨基酸残基数落入相同范围。此外,在环状肽化合物具有直链部分的情形中,构成环状部分的氨基酸残基数可以是5以上且15以下、6以上且15以下、6以上且14以下、7以上且14以下、8以上且14以下、7以上且13以下、7以上且12以下、8以上且11以下、9以上且11以下、10或11,构成直链部分的氨基酸残基数可以是1以上且8以下、1以上且7以下、1以上且6以下、1以上且5以下、1以上且4以下,可以是1以上且3以下。在环状肽化合物具有直链部分的情形中,构成环状部分的氨基酸残基数例如可以是8以上且20以下,优选9以上且15以下,更优选10以上且14以下,最优选11,构成直链部分的氨基酸残基数例如可以是1以上且8以下,优选1以上且6以下,更优选1以上且4以下,最优选1以上且3以下。

[0499] 本实施方式涉及的肽化合物的分子量没有特别限定,例如,可以是500g/mol以上、550g/mol以上、600g/mol以上、650g/mol以上、700g/mol以上、750g/mol以上、800g/mol以上、850g/mol以上、900g/mol以上、950g/mol以上、1000g/mol以上、1100g/mol以上、1200g/mol以上、1300g/mol以上、或1400g/mol以上。作为本实施方式涉及的肽化合物的分子量的上限,没有特别限定,可以是5000g/mol以下、4000g/mol以下、3000g/mol以下、2500g/mol以下或2000g/mol以下。作为本实施方式涉及的肽化合物的分子量的范围,例如500以上且2,000以下,优选1,000以上且1,800以下,更优选1,300以上且1,600以下,最优选1,400以上且1,500以下。本说明书中的分子量意味着构成化合物分子的原子的原子量的总和(单位:“g/mol”),通过计算分子结构式中包含的原子的原子量的总和得到(单位“g/mol”)。本说明书中有时省略分子量的单位。另外,本实施方式涉及的肽化合物的分子量可以用本技术领域已知的任一方法测定,优选可以通过液相色谱测定,更优选可以通过实施例记载的液相

基数是通过肽化物的ClogP除以该肽化物中包含的氨基酸残基数算出的值。例如,肽化物的ClogP是14.0、该肽化物中包含的氨基酸残基数是7时,该肽化物的ClogP/氨基酸残基数计算为2.0。

[0507] 本实施方式涉及的肽化物的ClogP/氨基酸残基数可以是1.1以上,可以是1.2以上。本实施方式涉及的肽化物的ClogP/氨基酸残基数的上限可以是1.8以下、1.7以下、1.6、1.5以下。作为本实施方式涉及的肽化物的ClogP/氨基酸残基数的范围,例如,可以是1.0以上且1.8以下,优选1.0以上且1.7以下,更优选1.1以上且1.6以下,最优选1.1以上且1.5以下。

[0508] 本实施方式涉及的肽化物在37℃、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度可以是10mg/mL以下。本实施方式涉及的肽化物在37℃、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度可以是5mg/mL以下,可以是2.5mg/mL以下,可以是2.0mg/mL以下,可以是1mg/mL以下,可以是0.5mg/mL以下,可以是0.25mg/mL以下,可以是0.1mg/mL以下,可以是0.05mg/mL以下,可以是0.025mg/mL以下,可以是0.01mg/mL以下,可以是0.005mg/mL以下,可以是0.0025mg/mL以下,可以是0.001mg/mL以下。本实施方式涉及的肽化物在37℃、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度例如可以超过0 μ g/mL且10,000 μ g/mL以下,优选0.1 μ g/mL以上且10,00 μ g/mL以下,更优选0.5 μ g/mL以上且200 μ g/mL以下,最优选1.0 μ g/mL以上且100 μ g/mL以下。另外,“溶解度”意味着37℃、1atm的条件下的溶解度。

[0509] 溶解度可以通过以下的顺序测定。

[0510] 在冷冻干燥的过剩量的化合物粉末中添加50mM磷酸缓冲液(PPB:Phosphate buffer、pH6.5),振荡(37℃、1atm、1800rpm、22~24小时)后,滤器过滤,用LC/MS/MS测定滤液的化合物浓度。根据测定的化合物浓度计算溶解度(μ g/mL)。

[0511] 本实施方式涉及的肽化物优选生物药剂学分类系统(Biopharmaceutics Classification System)分类为IV类的肽化物。BCS是通过将药品基于其溶解性和吸收率分类为4类(I类~IV类)而预测该药品的消化道吸收特性的指针。本说明书中的“吸收”可以意味着消化道吸收。

[0512] BCS中的溶解性(D_0 :Dose Number)以 $D_0=1$ 为边界, $D_0 \leq 1$ 时判定为溶解性高(高溶解性), $D_0 \geq 1$ 时判定为溶解性低(低溶解性)。BCS中的吸收率(F_a :从消化管吸收的比率)以90%的吸收率为边界, $F_a \leq 0.9$ 时判定为吸收率低(低吸收率), $F_a \geq 0.9$ 时判定为吸收率高(高吸收率)。BCS的I类~IV类如下定义。

[0513] I类:高溶解性($D_0 \leq 1$)且高吸收率($F_a \geq 0.9$)

[0514] II类:低溶解性($D_0 \geq 1$)且高吸收率($F_a \geq 0.9$)

[0515] III类:高溶解性($D_0 \leq 1$)且低吸收率($F_a \leq 0.9$)

[0516] IV类:低溶解性($D_0 \geq 1$)且低吸收率($F_a \leq 0.9$)

[0517] 在本实施方式涉及的(2)的表面活性剂不存在的系统中测定的情形中,本实施方式涉及的肽化物的Caco-2 Papp(cm/sec)的值可以是1.0E-5以下、9.0E-6以下、8.0E-6以下、7.0E-6以下、6.0E-6以下、5.0E-6以下、4.0E-6以下、3.0E-6以下、2.0E-6以下、1.8E-6以下、1.6E-6以下、1.4E-6以下、1.2E-6以下、1.0E-6以下、9.8E-7以下、9.6E-7以下、9.4E-7以下、9.2E-7以下、9.0E-7以下、8.8E-7以下、8.6E-7以下、8.4E-7以下、8.2E-7以下、8.0E-7以下、7.8E-7以下、7.6E-7以下、7.4E-7以下、7.2E-7以下、7.0E-7以下、6.8E-7以下、6.6E-7以

下、 $6.4E-7$ 以下、 $6.2E-7$ 以下、 $6.0E-7$ 以下、 $5.8E-7$ 以下、 $5.6E-7$ 以下、 $5.4E-7$ 以下、 $5.2E-7$ 以下、 $5.0E-7$ 以下、 $4.8E-7$ 以下、 $4.6E-7$ 以下、 $4.4E-7$ 以下、 $4.2E-7$ 以下、 $4.0E-7$ 以下、 $3.8E-7$ 以下、 $3.6E-7$ 以下、 $3.4E-7$ 以下、 $3.2E-7$ 以下、 $3.0E-7$ 以下、 $2.8E-7$ 以下、 $2.6E-7$ 以下、 $2.4E-7$ 以下、 $2.2E-7$ 以下、 $2.0E-7$ 以下、 $1.8E-7$ 以下、 $1.6E-7$ 以下、 $1.4E-7$ 以下、 $1.2E-7$ 以下或 $1.0E-7$ 以下。在本实施方式涉及的(2)的表面活性剂不存在的系统中测定的情形中,本实施方式涉及的肽化合物的Caco-2 Papp (cm/sec) 的值例如可以是 $1.0E-10$ 以上且 $1.0E-5$ 以下,优选 $1.0E-9$ 以上且 $5.0E-7$ 以下,更优选 $3.0E-9$ 以上且 $1.0E-7$ 以下,最优选 $5.0E-9$ 以上且 $5.0E-8$ 以下。另外, $E-n$ (n 是自然数)意味着 10^{-n} (例如, $1.0E-5=1.0\times 10^{-5}$)。

[0518] 在本实施方式涉及的(2)的表面活性剂存在的系统中测定的情形中,本实施方式涉及的肽化合物的Caco-2 Papp (cm/sec) 的值可以是 $1.0E-9$ 以上、 $1.0E-8$ 以上、 $2.0E-8$ 以上、 $3.0E-8$ 以上、 $4.0E-8$ 以上、 $5.0E-8$ 以上、 $6.0E-8$ 以上、 $7.0E-8$ 以上、 $8.0E-8$ 以上、 $9.0E-8$ 以上、 $1.0E-7$ 以上、 $1.1E-7$ 以上、 $1.2E-7$ 以上、 $1.3E-7$ 以上、 $1.4E-7$ 以上、 $1.5E-7$ 以上、 $1.6E-7$ 以上、 $1.7E-7$ 以上、 $1.8E-7$ 以上、 $1.9E-7$ 以上、 $2.0E-7$ 以上。在本实施方式涉及的(2)的表面活性剂存在的系统中测定的情形中,本实施方式涉及的肽化合物的Caco-2 Papp (cm/sec) 的值例如可以是 $1.0E-9$ 以上且 $1.0E-5$ 以下,优选 $5.0E-9$ 以上且 $5.0E-6$ 以下,更优选 $1.0E-8$ 以上且 $1.0E-6$ 以下,最优选 $3.0E-8$ 以上且 $5.0E-7$ 以下。

[0519] 此外,与在不含(2)的表面活性剂的系统中测定的情形比较,在本实施方式涉及的(2)的表面活性剂存在的系统中测定的情形中,本实施方式涉及的肽化合物的Caco-2 Papp (cm/sec) 的值可以是2倍以上、3倍以上、5倍以上、10倍以上、15倍以上。与在不含(2)的表面活性剂的系统中测定的情形比较,在本实施方式涉及的(2)的表面活性剂存在的系统中测定的情形中,本实施方式涉及的肽化合物的Caco-2 Papp (cm/sec) 的值例如可以是1.1倍以上且100倍以下,优选1.3倍以上且60倍以下,更优选1.5倍以上且40倍以下,最优选2.0倍以上且30倍以下。

[0520] Caco-2 Papp (cm/sec) 的值是成为细胞膜中膜通透性的指标的值,可以通过以下的方法测定。

[0521] (步骤1) 将Caco-2细胞在平板(例如,96孔transwell和Falcon(注册商标)96等)上培养3周后,在Apical侧添加作为评价对象的组合物、和FaSSIF/HBSS缓冲液(pH6.5),在Basal侧添加包含4%BSA的HBSS缓冲液(pH7.4)(通透性试验的开始)。

[0522] (步骤2) 各孔在5%CO₂、37℃、80rpm振荡,开始180分钟后采集Basal侧的样品,用液相色谱质谱分析法(LC/MS/MS)测定肽化合物的通透量。

[0523] (步骤3) 根据测定的通透量计算通透系数(Caco-2 Papp (cm/sec))。

[0524] 另外,在上述测定中,可以在前述FaSSIF/HBSS缓冲液和前述HBSS缓冲液中分别添加Pgp抑制剂(例如Zosquidar等)。

[0525] 此外,在上述步骤(步骤1)之后、(步骤2)之前,可以通过将各孔在5%CO₂、37℃、80rpm静置20~24小时进行预温育。

[0526] 进一步,在进行预温育后,可以除去/洗涤Basal侧的溶液,添加同一组成的新溶液。也可以在该溶液中添加Pgp抑制剂。在进行预温育的情形中,优选应用含有4%BSA的DMEM溶液(pH7.4)代替HBSS缓冲液(pH7.4)。

[0527] 此外,除了可以将上述步骤(步骤3)中计算通透系数时应用的供体侧评价对象

物质的浓度作为初期添加的浓度,也可以应用开始预温育前或在上述步骤(步骤2)中开始振荡前采集Apical侧的溶液而测定的浓度。特别地,在进行预温育的情形中,优选应用至预温育前采集的Apical侧的溶液浓度。

[0528] 具体地,可以通过实施例记载的方法测定。

[0529] 如此,测定本实施方式涉及的组合物的Caco-2 Papp(cm/sec)时的测定对象物质是组合物中包含的肽化合物。

[0530] 本实施方式涉及的组合物包含肽化合物。本实施方式涉及的组合物中包含的肽化合物是选自下列的至少1个以上:(i)含有1个或多个N取代氨基酸残基的肽化合物、(ii)ClogP是4以上且25以下的肽化合物、和(iii)在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下的肽化合物。

[0531] 本实施方式涉及的(i)含有1个或多个N取代氨基酸残基的肽化合物只要是含有1个或多个N取代氨基酸残基的肽化合物,则可以不限上述肽化合物的具体方式而应用。

[0532] 本实施方式涉及的(i)含有1个或多个N取代氨基酸残基的肽化合物含有例如1个或多个N取代氨基酸残基,优选含有至少3个N取代氨基酸残基,更优选含有至少4个N取代氨基酸残基,最优选含有至少5个N取代氨基酸残基。N取代氨基酸残基可以在N取代环状肽化合物中连续存在,也可以不连续存在。

[0533] 作为本实施方式涉及的(i)含有1个或多个N取代氨基酸残基的肽化合物的具体实例,例如,列举后述实施例记载的化合物1~化合物12。

[0534] 本实施方式涉及的(ii)ClogP是4以上且25以下的肽化合物只要ClogP是4以上且25以下,则可以不限上述肽化合物的具体方式而应用。

[0535] 本实施方式涉及的(iii)在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下的肽化合物只要在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下,则可以不限上述肽化合物的具体方式而应用。

[0536] 作为本实施方式涉及的(iii)在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下的肽化合物的具体实例,例如,可以列举环孢菌素A等。

[0537] 在本实施方式中,作为具有上述全部特征的肽化合物的优选实例,列举下述实施例中记载的化合物1~12。

[0538] [表面活性剂]

[0539] 本实施方式涉及的组合物可以是用于与(2)的表面活性剂联用的组合物。本实施方式涉及的表面活性剂是选自下列的至少1个以上:(iv)具有直链亚烷基结构、前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下的表面活性剂、和(v)具有肉碱残基的表面活性剂。表面活性剂可以是仅1种,也可以联用2种以上。另外,以下记载的表面活性剂的具体实例可以以盐(例如,盐酸盐、钠盐)的方式使用。

[0540] 一个实施方式涉及的表面活性剂可以是促进肽化合物的乳化、分散的成分,可以是经由跨细胞途径(Transcellular pathway)促进吸收的成分,也可以是经由细胞旁途径(Paracellular pathway)促进吸收的成分。

[0541] 一个实施方式涉及的表面活性剂具有直链亚烷基结构,前述直链亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下。前述碳原子数可以是6以上、7以上、8以上、10以上、11。作为前述直链亚烷基结构中包含的碳原子数,可以是6以上且13以下、7以上且13以下、8以上

且12以下、10以上且12以下、或11。作为前述直链亚烷基结构中包含的碳原子数,例如可以是5以上且13以下,优选7以上且11以下,更优选9以上且11以下,最优选11。

[0542] 本发明中优选表面活性剂的实例示于下列(括号内的数字表示直链亚烷基结构中的碳原子数)。

[0543] (a) 己酸(5)

[0544] (b) 辛酸(7)

[0545] (c) 癸酸(9)

[0546] (d) 月桂酸(11)

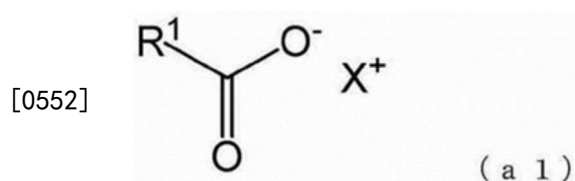
[0547] (e) 月桂酰肉碱(11)

[0548] (f) 月桂酰-L-肉碱(11)

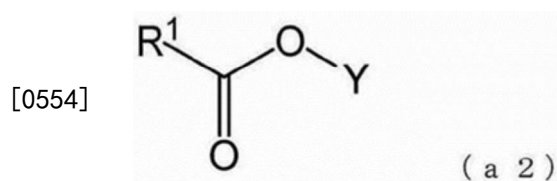
[0549] (g) 棕榈酸肉碱(15)

[0550] 此外,一个实施方式涉及的表面活性剂优选由下述通式(a1)~(a3)的任一种表示的化合物。

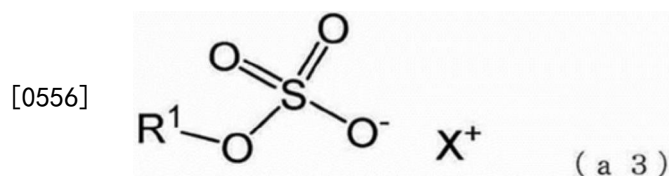
[0551] [化学式12]



[0553] [化学式13]



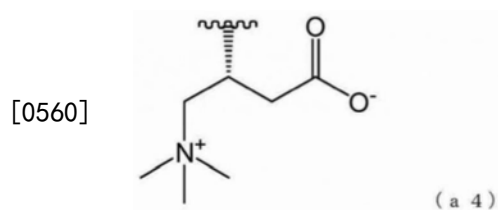
[0555] [化学式14]



[0557] 在通式(a1)~(a3)中,R¹表示任选具有取代基、饱和或不饱和的直链的碳原子数5以上且13以下的烷基,X表示钠或钾,Y表示由下述式(a4)表示的基团或其立体异构体。

[0558] 另外,不饱和的烷基也可以称为不饱和的烃基。

[0559] [化学式15]



[0561] 在通式(a1)~(a3)中,R¹优选碳原子数5以上且13以下的烷基,更优选碳原子数7以上且13以下的烷基,进一步优选碳原子数8以上且12以下的烷基,进一步更优选碳原子数

10以上且12以下的烷基,特别优选碳原子数是11的烷基。此外,优选直链的烷基。此外,优选饱和烷基。此外,优选没有取代基的烷基。另外,在式(a4)中,

[0562] [化学式16]

[0563]

[0564] 表示结合部分。

[0565] 此外,一个实施方式涉及的表面活性剂包含中链脂肪酸结构。中链脂肪酸指碳原子数是6以上且12以下的脂肪酸。中链脂肪酸指碳原子数可以是8以上、10以上或12。中链脂肪酸结构的碳原子数例如可以是6以上且12以下,优选8以上且12以下,更优选10以上且12以下,最优选12。

[0566] 此外,一个实施方式涉及的表面活性剂可以是中链脂肪酸酯、中链脂肪酸钠或中链脂肪酸钾。中链脂肪酸酯是中链脂肪酸的羧基和含羟基化合物的羟基之间形成酯键的化合物。作为中链脂肪酸,例如,列举己酸、庚酸、辛酸、壬酸、癸酸、十一烷酸、和月桂酸等,但不限于此,其中,更优选示例辛酸、癸酸和月桂酸,进一步优选示例月桂酸。作为含羟基化合物,例如,列举脂肪族醇、多元醇、含羟基甜菜碱(肉碱、三甲基甘氨酸和脯氨酸甜菜碱等)等,但不限于此。

[0567] 此外,一个实施方式涉及的表面活性剂优选酰基肉碱,进一步优选月桂酰肉碱或棕榈酸肉碱,进一步优选月桂酰肉碱,特别优选月桂酰-L-肉碱。

[0568] 一个实施方式涉及的表面活性剂具有肉碱残基。具有肉碱残基的表面活性剂优选可为酰基肉碱。酰基肉碱是在肉碱的羟基与含羧基化合物的羧基之间形成酯键的化合物。肉碱可以是D体,也可以是L体。作为含羧基化合物,可以是有机酸,优选饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸等中链脂肪酸,更优选饱和脂肪酸。中链脂肪酸的碳原子数可以是6以上、8以上、10以上或12。中链脂肪酸的碳原子数例如可以是6以上且12以下,优选8以上且12以下,更优选10以上且12以下,最优选12。作为饱和脂肪酸的碳原子数,可以是6以上、8以上、10以上或12。饱和脂肪酸的碳原子数例如可以是6以上且12以下,优选8以上且12以下,更优选10以上且12以下,最优选12。作为本发明中的饱和脂肪酸,示例己酸、辛酸、癸酸、和月桂酸。作为本发明中的酰基肉碱,更优选月桂酰肉碱或棕榈酸肉碱,进一步优选月桂酰肉碱,特别优选月桂酰-L-肉碱。

[0569] 此外,一个实施方式涉及的表面活性剂可以是阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、两性表面活性剂、非离子表面活性剂。此外,优选阴离子表面活性剂或阳离子表面活性剂,更优选阳离子表面活性剂。作为阴离子表面活性剂,列举羧酸盐、磺酸盐和硫酸酯盐等,优选磺酸盐,进一步优选月桂基硫酸钠(十二烷基硫酸钠)。

[0570] 一个实施方式涉及的表面活性剂作为分离的成分、或作为包含相同表面活性剂的组合物与本实施方式涉及的组合物联用。在一个实施方式中,表面活性剂可以作为(1)的肽化合物的吸收促进剂使用。

[0571] [溶解性改善剂]

[0572] 本实施方式涉及的组合物可以进一步含有改善肽化合物的溶解性的溶解性改善剂。作为改善肽化合物的溶解性的成分,例如,列举各种油性成分、与肽化合物形成固体分散体(Amorphous Solid Dispersion,以下称为“ASD”)的聚合物、和调整pH的成分等。溶解

性改善剂可以仅为1种,也可以联用2种以上。

[0573] 作为油性成分的优选具体实例,例如,可以列举油酸、硬脂酸、亚油酸、棕榈酸、亚麻酸、肉豆蔻酸等脂肪酸、橄榄油、杏仁油、椰子油、可可脂、澳洲坚果油、鳄梨油、红花油、大豆油、亚麻籽油、菜籽油、蓖麻油、棕榈油、高油酸葵花籽油、高油酸红花油、葵花籽油、棉籽油、玉米油、芝麻油、花生油、杏仁油、夏威夷果油、葡萄籽油、开心果籽油、葵花油、榛子油、荷荷巴油、白池花油、玫瑰果油、三己精(Tricaproin)、三辛精(Tricaprylin)、三癸精(Tricaprin)、三棕榈油精(Tripalmitolein)、三油精(Triolein)、三亚油精(Trilinolein)、三亚麻精(Trilinolenin)、三花生烯酸甘油酯(Trieicosenoin)、三芥精(Trierucin)等。作为油性成分,除上述列举的那种以外,可以从植物采集的植物油、通过它们的水解处理而部分分解的那种、分离纯化的那种。此外,可以通过合成方法合成得到的那种。

[0574] 作为油性成分,进一步优选列举在前述油性成分中应用添加聚氧乙烯结构的化合物作为溶解性改善剂。聚氧乙烯结构由 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 表示。在该化合物中,环氧乙烷的平均添加摩尔数优选2以上且100以下,更优选3以上且80以下,进一步优选3以上且60以下,进一步更优选3以上且50以下。此外,环氧乙烷的平均添加摩尔数优选5以上且40以下,更优选10以上且40以下,进一步优选20以上且40以下,进一步更优选30以上且40以下。

[0575] 作为添加聚氧乙烯结构的化合物的具体实例,例如,列举聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯等。其中优选聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯,更优选聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯,进一步优选环氧乙烷的平均添加摩尔数是30以上且40以下的聚氧乙烯蓖麻油、环氧乙烷的平均添加摩尔数是10以上且40以下的聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯,进一步更优选聚氧乙烯蓖麻油35、聚氧乙烯(20)山梨糖醇酐单油酸酯(Tween80)。

[0576] 此外,作为与肽化合物形成ASD的聚合物,列举聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、共聚维酮、聚乙烯醇、纤维素类聚合物、甲基丙烯酸甲基丙烯酸共聚物等。作为具体实例,列举具有选自包含羟基、烷基酰基氧基、和环状酰胺的基团的至少1个取代基的乙烯基聚合物和共聚物;至少1个亲水性的含羟基重复单元和至少1个疏水性的含烷基-或芳基重复单元的乙烯基共聚物;聚乙烯醇;具有至少非水解(乙酸乙烯酯)形式的重复单元的部分的聚乙烯醇;聚乙烯醇聚乙酸乙烯酯共聚物;聚乙烯吡咯烷酮;共聚维酮;丙烯酸酯和甲基丙烯酸共聚物;聚乙烯醇共聚物;聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物(也称为泊洛沙姆)、聚乙二醇、乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCA)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、乙酸羟乙基纤维素、羟乙基乙基纤维素、纤维素乙酸邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸偏苯三酸酯、纤维素乙酸琥珀酸酯、甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟基甲基纤维素乙基邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS)、羟丙基甲基乙酸马来酸酯、羟丙基甲基偏苯三酸酯、羧基甲基乙基纤维素、聚乙烯基丁酸邻苯二甲酸酯、聚乙烯醇乙酸邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物(优选质量比1:99至99:1)、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物(优选质量比1:99至99:1)、甲基丙烯酸共聚物、氨基烷基甲基丙烯酸共聚物E、和聚乙烯醇缩醛二乙基氨基乙酸酯等。

[0577] 此外,作为pH调整剂的具体实例,列举乳酸、琥珀酸、葡萄糖酸、柠檬酸、柠檬酸水

合物、柠檬酸三钠、磷酸、碳酸钾、碳酸氢钠、酒石酸、苹果酸、抗坏血酸、富马酸、天冬氨酸、谷氨酸、谷氨酸盐酸盐、丙二酸、马来酸、葡甲胺、精氨酸、赖氨酸、甘氨酸、碳酸钠、磷酸氢钠等。

[0578] [自乳化制剂]

[0579] 本实施方式涉及的组合物也可以包含如自乳化型制剂(Self Emulsifying Drug Delivery System,以下称为“SEDDS”)预先混合(3)溶解性改善剂的状态的成分。

[0580] [组合物]

[0581] 本实施方式涉及的组合物至少包含(1)肽化合物。作为与本实施方式涉及的组合物联用的(2)的表面活性剂的使用量,相对于1质量份(1)肽化合物,(2)表面活性剂可以是0.05质量份以上、0.075质量份以上、0.1质量份以上、0.2质量份以上、或0.3质量份以上。此外,相对于1质量份(1)肽化合物,(2)表面活性剂可以是300质量份以下,200质量份以下,150质量份以下,100质量份以下,80质量份以下,60质量份以下,40质量份以下,或30质量份以下。进一步,相对于1质量份(1)肽化合物,(2)表面活性剂的使用量可以是0.05质量份以上且300质量份以下,0.05质量份以上且200质量份以下,0.05质量份以上且150质量份以下,0.05质量份以上且100质量份以下,0.075质量份以上且80质量份以下,0.1质量份以上且60质量份以下,0.2质量份以上且40质量份以下,或0.3质量份以上且30质量份以下。

[0582] 相对于1质量份(1)肽化合物,(2)表面活性剂的使用量例如可以是0.05质量份以上且300质量份以下,优选0.1质量份以上且100质量份以下,更优选1.0质量份以上且50质量份以下,最优选1.5质量份以上且30质量份以下。另外,在(1)肽化合物包含2种以上的肽化合物的情形中,上述范围是相对于其总量的范围。关于(2)表面活性剂也同样。(1)和(2)可以通过液相色谱质谱分析法(LC-MS)、液相色谱带电粒子检测器或核磁共振装置(NMR)定量。

[0583] 在本实施方式涉及的组合物包含(3)溶解性改善剂的情形中,关于组合物中的成分(1)和成分(3)的含有量,相对于1质量份(1)肽化合物,(3)溶解性改善剂可以是0.1质量份以上,可以是0.2质量份以上,可以是0.3质量份以上,可以是0.4质量份以上,可以是0.5质量份以上,可以是1质量份以上,可以是3质量份以上,可以是4质量份以上,可以是5质量份以上,可以是6质量份以上,可以是7质量份以上。此外,可以是100质量份以下,可以是80质量份以下,可以是60质量份以下,可以是40质量份以下,可以是20质量份以下。另外,在(1)肽化合物包含2种以上的肽化合物的情形中,上述范围是相对于其总量的范围。

[0584] 此外,(3)溶解性改善剂在25℃是液体的情形中,(3)溶解性改善剂占也包含(3)溶解性改善剂自身的组合物中所包含的液体成分100体积%的含有量可以是0.05体积%以上、0.075体积%以上、0.1体积%以上、0.2体积%以上、0.3体积%以上、0.5体积%以上、或1.0体积%以上。此外,可以是100体积%以下、85体积%以下、50体积%以下、40体积%以下、30体积%以下、20体积%以下、15体积%以下、或10体积%以下。在(3)溶解性改善剂在25℃是液体的情形中,(3)溶解性改善剂占也包含(3)溶解性改善剂自身的组合物中所包含的液体成分100体积%的含有量例如0.05体积%以上且100体积%以下,优选0.1体积%以上且30体积%以下,更优选0.5体积%以上且20体积%以下,最优选1.0体积%以上且10体积%以下。

[0585] 本实施方式涉及的组合物中的(1)肽化合物的含有量可以相应于肽化合物的种

类、组合物的用途等适当设定。作为本实施方式涉及的组合物中的(1)肽化合物的含有量,相对于本实施方式涉及的组合物中所包含的液体成分1mL,可以示例0.01mg/mL以上且300mg/mL以下,0.03mg/mL以上且200mg/mL以下,0.1mg/mL以上且100mg/mL以下,0.3mg/mL以上且50mg/mL以下,1mg/mL以上且25mg/mL以下,3mg/mL以上且10mg/mL以下,但不限于此。

[0586] 本实施方式涉及的组合物可以包含作为药物可容许的载体。作为载体,例如,列举盐水、缓冲盐水、水、等渗水性缓冲液和它们的组合。

[0587] 本实施方式涉及的组合物在不损害本发明引起的效果的范围内,可以含有作为药物可容许的其它成分。作为其它成分,例如,列举稳定剂、防腐剂、抗氧化剂、崩解剂、赋形剂、粘合剂、流动剂/润滑剂等。作为稳定剂,示例磷脂酸、抗坏血酸、甘油、鲸蜡醇等。作为防腐剂,示例对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯等。作为抗氧化剂,示例丁酸酯化羟基甲苯、丁酸酯化羟基茴香醚、倍丙酯、没食子酸丙酯等。作为崩解剂,示例羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、低取代度羟丙基纤维素等。作为赋形剂,示例玉米淀粉等淀粉类、乳糖、葡萄糖、D-甘露醇等。作为粘合剂,示例蔗糖、明胶、阿拉伯树胶粉、甲基纤维素等。作为流动剂/润滑剂,示例轻质无水硅酸、含水二氧化硅酸、硬脂酸镁、滑石等。

[0588] 本实施方式涉及的表面活性剂为了提高膜通透性低的肽化合物的口服吸收促进,可作为肽化合物的吸收促进剂使用。

[0589] 此外,本实施方式涉及的组合物相应于使用的肽化合物的种类,例如,可作为以蛋白-蛋白相互作用抑制、激动剂、分子伴侣等强靶为对象的药物组合物使用。本实施方式涉及的药物组合物可以包含(1)的肽化合物作为有效成分(药理活性物质)。

[0590] 进一步,本实施方式涉及的组合物可作为用于向生物体施用的组合物、特别是用于口服施用的组合物使用。作为施用对象,列举哺乳类,具体地小鼠、大鼠、兔、狗、猴和人,特别是可在向人的施用中使用。因此,本发明涉及的组合物可作为用于药物的组合物使用。进一步,本发明提供治疗和/或预防方法,其包括将本发明涉及的组合物的有效量施用于需要其的对象。

[0591] 本实施方式涉及的组合物和(2)的表面活性剂向对象的施用顺序没有特别限制,可以最初施用前述组合物、随后施用前述表面活性剂,也可以最初施用前述表面活性剂、随后施用前述表面活性剂。可以在它们的任一个施用后,例如24小时以内施用另一个,优选12小时以内,更优选6小时以内,最优选1小时以内。

[0592] [包含本实施方式涉及的组合物和表面活性剂的试剂盒]

[0593] 本实施方式涉及的组合物和(2)的表面活性剂可以分别组合作为试剂盒。试剂盒可以包含使用说明书或附件。

[0594] [本发明的其它方面]

[0595] 在非限定性的一个方式中,本实施方式涉及的组合物包含下述(1)的肽化合物:

[0596] (1)选自下述(i)、(ii)和(iii)的至少1个以上的肽化合物:

[0597] (i)含有1个或多个N取代氨基酸残基的肽化合物、

[0598] (ii)ClogP是4以上且25以下的肽化合物、和

[0599] (iii)在37°C、1atm对50mM磷酸缓冲液(pH6.5)的溶解度是10mg/mL以下的肽化合物。

[0600] 在该方式中,该组合物通过与表面活性剂联用,可以提高本实施方式涉及的肽化

合物的吸收性。该组合物可以不限于上述各方式应用。与该组合物联用的情形中的表面活性剂的使用量相对于1质量份的本实施方式涉及的组合物中的(1)的肽化合物可以是0.05质量份以上、0.075质量份以上、0.1质量份以上、0.2质量份以上或0.3质量份以上。此外,相对于1质量份的(1)的肽化合物,表面活性剂的使用量可以是300质量份以下、200质量份以下、150质量份以下、100质量份以下、80质量份以下、60质量份以下、40质量份以下或30质量份以下。进一步,相对于1质量份的(1)的肽化合物,表面活性剂的使用量可以是0.05质量份以上且300质量份以下、0.05质量份以上且200质量份以下、0.05质量份以上且150质量份以下、0.05质量份以上且100质量份以下、0.075质量份以上且80质量份以下、0.1质量份以上且60质量份以下、0.2质量份以上且40质量份以下、或0.3质量份以上且30质量份以下。此外,相对于1质量份的(1)的肽化合物,表面活性剂的使用量例如可以是0.05质量份以上且300质量份以下,优选0.1质量份以上且100质量份以下,更优选1.0质量份以上且50质量份以下,最优选1.5质量份以上且30质量份以下。另外,在(1)包含2种以上的肽化合物等的情形中,上述范围是相对于其总量的范围。关于表面活性剂也同样。

[0601] 在非限定性的一个方式中,本发明也可以理解为提高上述(1)的肽化合物的吸收的方法,其包括将包含(1)的肽化合物的组合物与表面活性剂联用。作为本实施方式涉及的方法中的具体方式,可以不特别限于本发明涉及的组合物中说明的方式应用。此外,在本实施方式涉及的方法中,表面活性剂可以不特别限于本说明书中记载的表面活性剂应用,优选选自月桂酰-L-肉碱、辛酸钠、月桂基硫酸钠、和N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基)辛酸钠的至少1种,更优选月桂酰-L-肉碱。在本方式中,替代包含(1)的肽化合物的组合物,可以使用(1)的肽化合物本身。

[0602] 在非限定性的一个方式中,本发明可以是表面活性剂用于提高上述(1)的肽化合物的吸收的应用。作为本实施方式涉及的方法中的具体方式,可以不特别限于本发明涉及的组合物中说明的方式应用。此外,在本实施方式涉及的方法中,表面活性剂可以不特别限于本说明书中记载的表面活性剂应用,优选选自月桂酰-L-肉碱、辛酸钠、月桂基硫酸钠、和N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基)辛酸钠的至少1种,更优选月桂酰-L-肉碱。

[0603] 在非限定性的一个方式中,本发明可以是包含表面活性剂的组合物,其用于与上述(1)的肽化合物本身、或包含上述(1)的肽化合物的组合物联用。在本实施方式中,表面活性剂可以不特别限于本说明书中记载的表面活性剂应用,优选选自月桂酰-L-肉碱、辛酸钠、月桂基硫酸钠、和N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基)辛酸钠的至少1种,更优选月桂酰-L-肉碱。在本方式中,替代包含(1)的肽化合物的组合物,可以使用(1)的肽化合物本身。

实施例

[0604] 以下,将本发明的优选的具体方式作为实施例说明,但本发明不限于此。

[0605] [合成例]环状肽化合物的合成

[0606] 具有表1所示氨基酸序列的环状肽化合物1~12(也简单称为化合物1~12)用与国际公开第2013/100132号、国际公开第2018/225864号或国际公开第2021/90855号中记载的方法相同的方法合成,作为干燥物得到最终产物。存在于表1中的右端的部位形成C末端。此外,氨基酸的缩写的说明记载在表2-1~表2-3中。进一步,化合物1~12和环孢菌素A的结构式示于表3-0~表3-4。

[0607] [表1]

化合物 1	MeLeu	Ile	MeGly	MeGly	MeCha	MeGly	Hph(4-CF3-3-Cl)	Pro	cLeu	MeChg	MeAsp2	pip
化合物 2	MeLeu	Ile	Aze(2)	MeAla	MeCha	MeGly	Hph(4-CF3-3-Cl)	Pro	cLeu	MeGly(cPent)	MeAsp2	mor
化合物 3	MeLeu	Ile	Aze(2)	MeAla	EtPhe(4-Me)	MeGly	Hph(4-CF3-3-Cl)	Pro	cLeu	MeGly(cPent)	MeAsp2	mor
化合物 4	D-MeAla	Ala(4-Thz)	Ile	MePhe	MeHph	Pro	MePhe	Gly	MeHnl(7-F2)	Pro	Asp2	pyrro
化合物 5	D-MeAla	Ile	Nle	Pro	MePhe	MeSer(nPr)	Phe(3-Cl)	Pic(2)	Ile	Pro	MeAsp2	pyrro
化合物 6	D-Leu	Pro	MeLeu	Ser(tBu)	Hyp(Et)	MeLeu	Thr	MePhe	Phe	MeLeu	Asp2	pip
化合物 7	MeGly	MePhe	MeLeu	Ile	Thr	MeGly	MeHph	MeLeu	Ser(tBu)	MeLeu	Asp2	pip
化合物 8	MeLeu	Ile	Aze(2)	MeAla	MeCha	MeGly	Hph(4-CF3-3-Cl)	Pro	cLeu	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
化合物 9	MeLeu	Ile	Aze(2)	MeAla	MeCha	MeGly	Hph(4-CF3-3-Cl)	MeAla	Ala	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
化合物 10	MeLeu	Ile	Aze(2)	Ala	MeGly(cPent)	MeGly	Hph(4-CF3-3-Cl)	Pro	cLeu	MeGly(cPent)	MeAsp2	mor
化合物 11	D-Leu	MePhe	MeLeu	Val	Thr	nBuGly	MeLeu	Phe(3-OMe-4-CONHMs)	MeLeu	MeLeu	Asp2	pip
化合物 12	MeGly	MePhe(3-Cl)	MeLeu	Phe(3-OMe-4-CONHMs)	Thr	nBuGly	MeLeu	MeLeu	Ser(tBu)	MeLeu	Asp2	pip

[0608]

[0609] [表2-1]

缩写	结构	名称
Fmoc-MeGly(cPent)-OH		(2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酸
Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH		(2S)-4-[3-氯-4-(三氟乙基)苯基]-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸
Fmoc-cLeu-OH		1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)环戊烷-1-甲酸
Fmoc-Pro-OH		(2S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸
Fmoc-MeGly-OH		2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酸
Fmoc-MeCha-OH		(2S)-3-环己基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸
Fmoc-Aze(2)-OH		(2S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氮杂环丁烷-2-甲酸
Fmoc-MeAla-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸
Fmoc-Ile-OH		(2S,3S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酸
Fmoc-MeLeu-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-甲基戊酸
Fmoc-MeChg-OH		(2S)-2-环己基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酸
Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH		(2S)-2-[乙基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]-3-(4-甲基苯基)丙酸

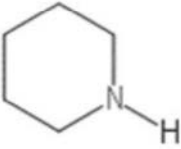
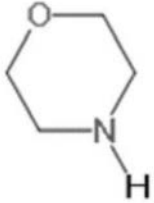
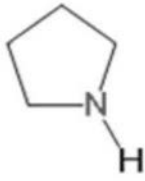
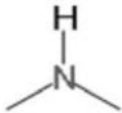
[0610]

[0611] [表2-2]

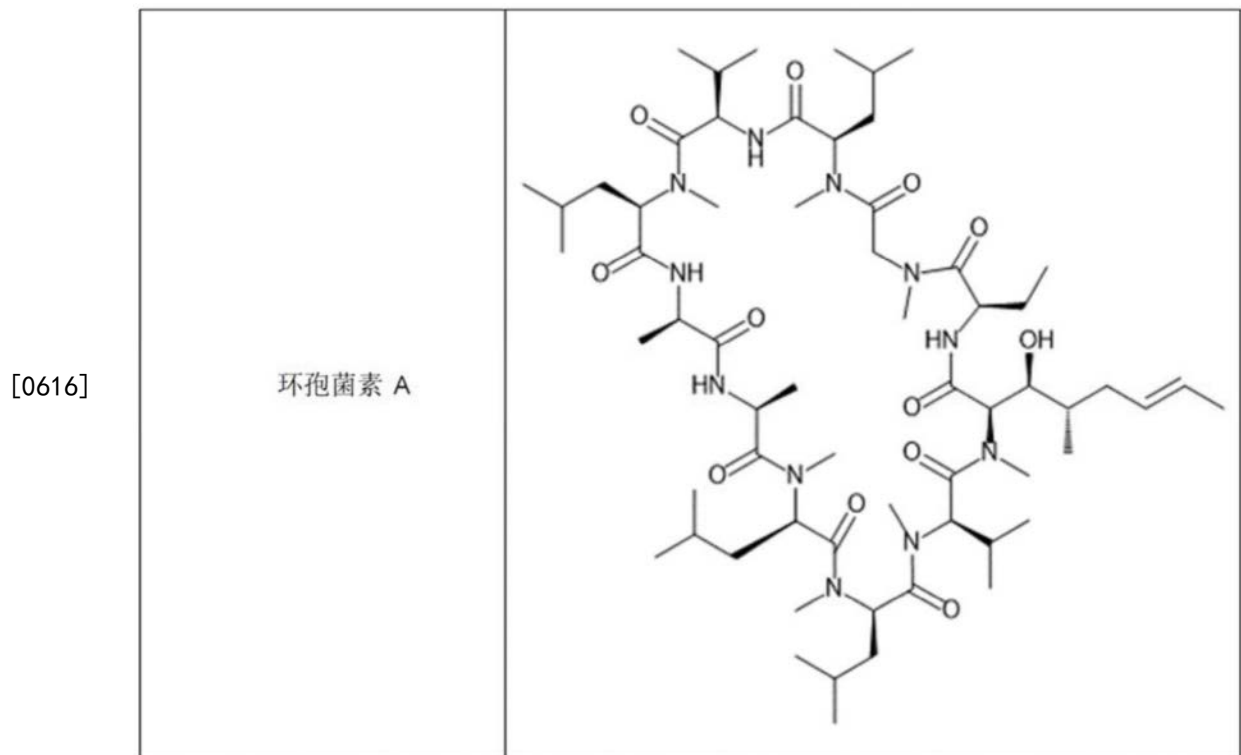
[0612]

缩写	氨基酸结构式	缩写	氨基酸结构式
Ala		MeHph	
Ala(4-Thz)		MeLeu	
Aze(2)		MePhe	
cLeu		MePhe(3-Cl)	
D-Leu		MeSer(nPr)	
D-MeAla		nBuGly	
Gly		Nle	
Hph(4-CF3-3-Cl)		Phe	
Hyp(Et)		Phe(3-Cl)	
Ile		Phe(3-OMe-4-CONHMs)	
MeAla		Pic(2)	
MeCha		Pro	
MeGly		Ser(tBu)	
MeGly(cPent)		Thr	
MeHnl(7-F2)		Val	

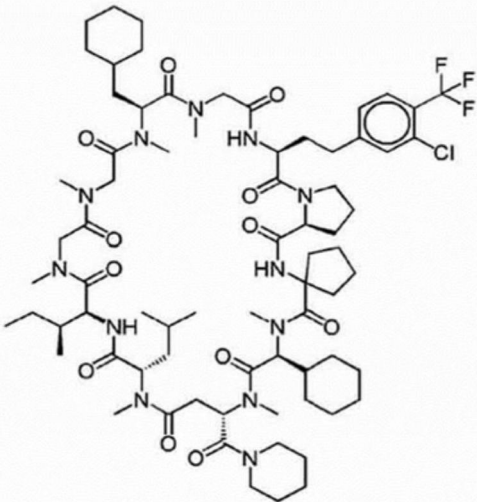
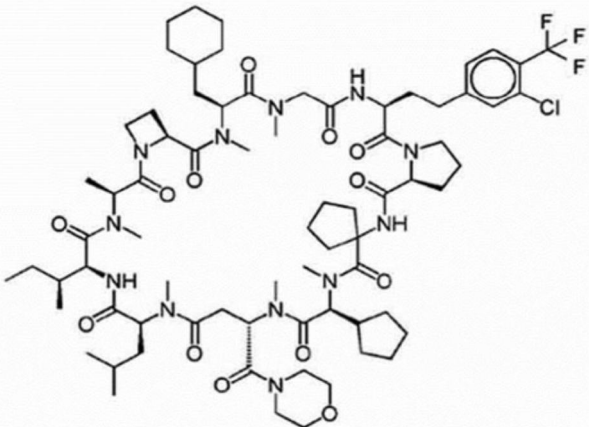
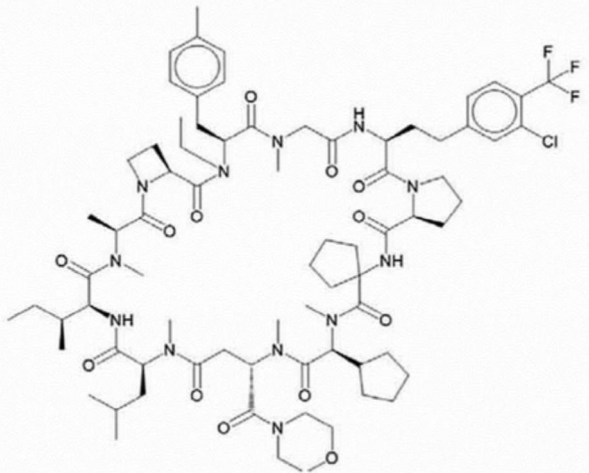
[0613] [表2-3]

缩写	结构
pip	
mor	
pyrro	
NMe2	

[0615] [表3-0]



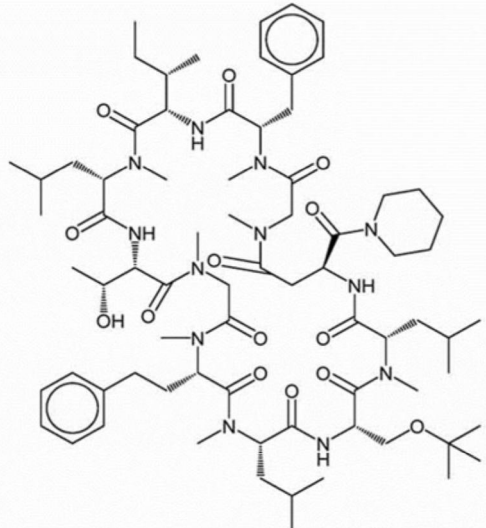
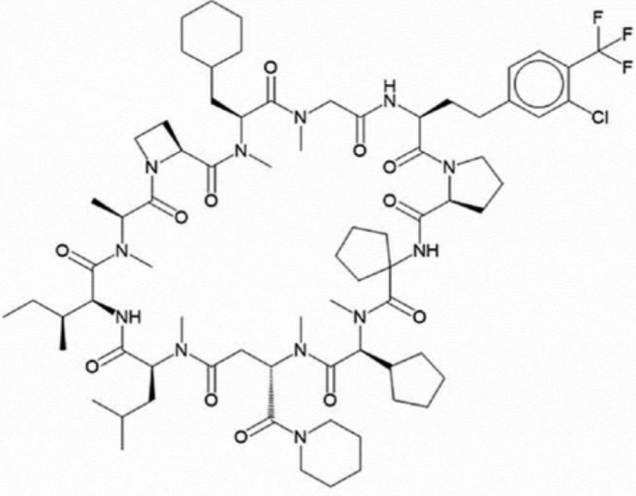
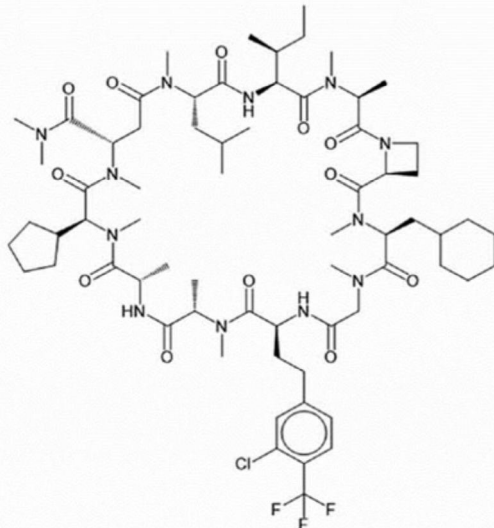
[0617] [表3-1]

化合物1	 <p>Chemical structure of Compound 1, a complex molecule featuring multiple amide linkages, a cyclohexane ring, a piperidine ring, and a 2,4-dichloro-5-(trifluoromethyl)phenyl group.</p>
[0618] 化合物2	 <p>Chemical structure of Compound 2, a complex molecule featuring multiple amide linkages, a cyclohexane ring, a piperidine ring, and a 2,4-dichloro-5-(trifluoromethyl)phenyl group.</p>
化合物3	 <p>Chemical structure of Compound 3, a complex molecule featuring multiple amide linkages, a cyclohexane ring, a piperidine ring, and a 2,4-dichloro-5-(trifluoromethyl)phenyl group.</p>

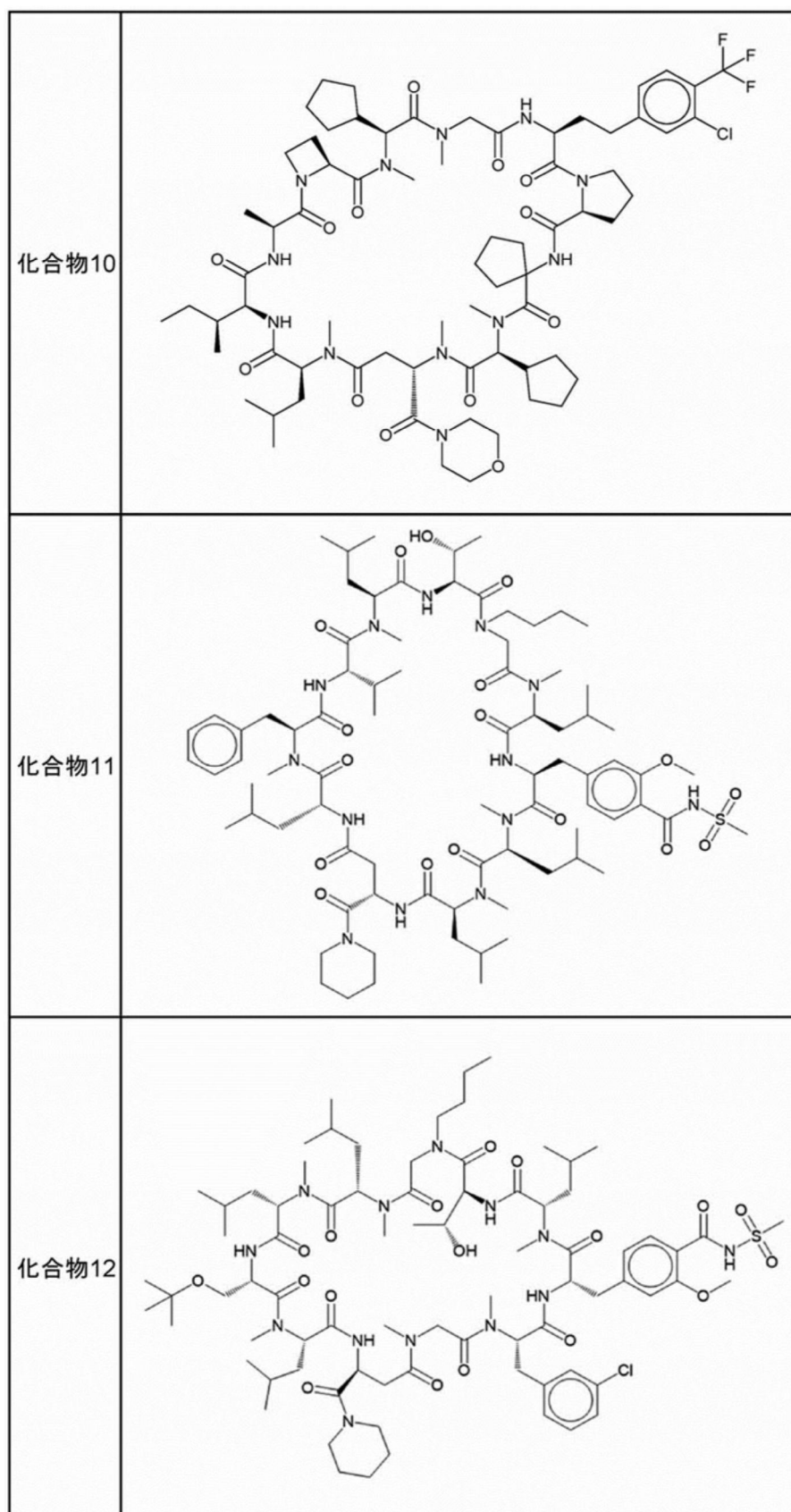
[0619] [表3-2]

<p>化合物4</p>	
<p>[0620] 化合物5</p>	
<p>化合物6</p>	

[0621] [表3-3]

<p>化合物7</p>	
<p>[0622] 化合物8</p>	
<p>化合物9</p>	

[0623] [表3-4]



[0625] 化合物1~12的更具体的合成顺序示于以下。[合成例1:化合物2的合成]

[0626] 液相色谱质谱分析(LC/MS)的测定条件示于表4。

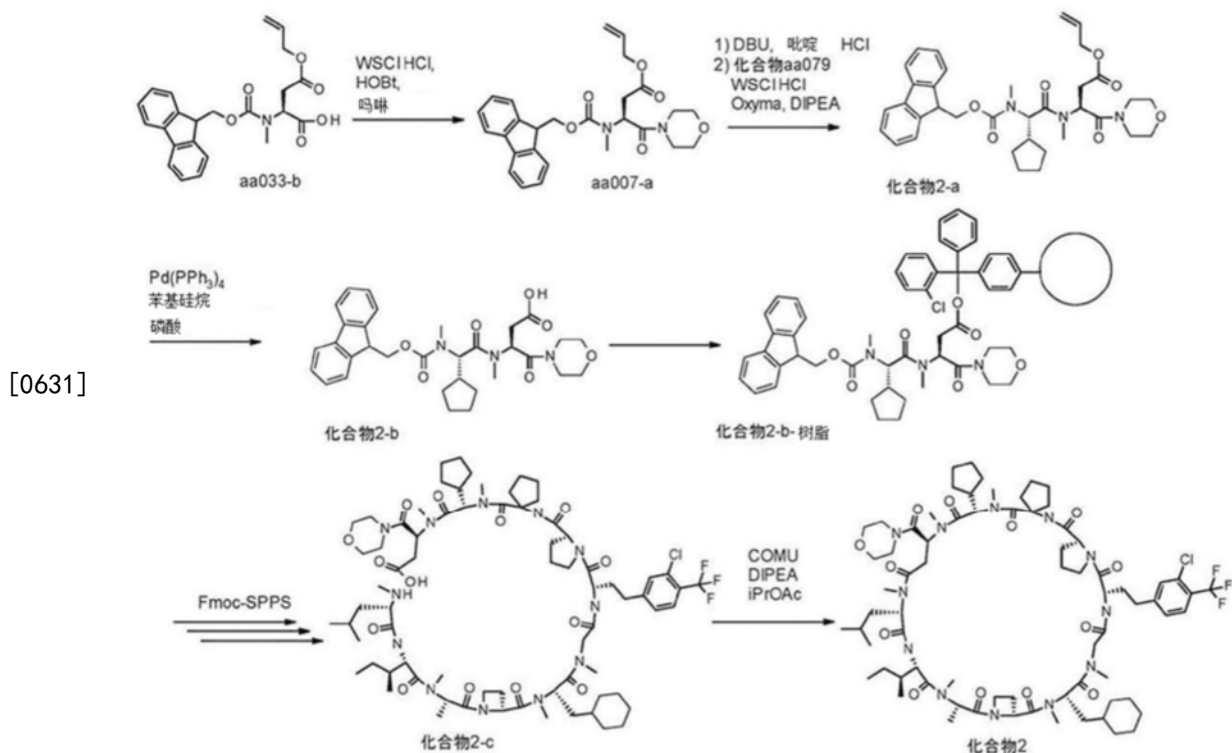
[0627] [表4]

[0628]

分析条件	装置	柱 (L/D/长度/μm)	流动相	梯度 (A/B)	流速 (mL/min)	柱温 (°C)	波长
SQJFA05	Acquity UPLC SDD 或 Acquity UPLC SDD2	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA 水 B) 0.1% FA 乙腈	95/5 (起始) ⇒ 0/100 (1.0分钟) ⇒ 0/100 (0.4分钟)	1.0	35	210-400nm FDA 总
SSC-FA-03	Nxera UJ 2020	XSelect CSH C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA 水 B) 0.1% FA 乙腈	95/5 (起始) ⇒ 0/100 (1.75分钟) ⇒ 0/100 (1.25分钟)	1.0	35	210-400nm FDA 总
SSC-TFA-07	Nxera UJ 2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.05% TFA 水 B) 0.05% TFA 乙腈	95/5 (起始) ⇒ 0/100 (1.5分钟) ⇒ 0/100 (0.5分钟)	1.0	35	210-400nm FDA 总
SMJFA05I ong	Nxera UJ 2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA 水 B) 0.1% FA 乙腈	95/5 (起始) ⇒ 0/100 (4.5分钟) ⇒ 0/100 (0.5分钟)	1.0	35	210-400nm FDA 总
SQJWA60	Acquity UPLC SDD 或 Acquity UPLC SDD2	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 10mM 乙酸钠, 水 B) 甲醇	50/50 (起始) ⇒ 0/100 (0.7分钟) ⇒ 0/100 (0.7分钟)	1.0	35	210-400nm FDA 总
SQJFA05	Acquity UPLC SDD 或 Acquity UPLC SDD2	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA 水 B) 0.1% FA 乙腈	95/5 (起始) ⇒ 0/100 (1.0分钟) ⇒ 0/100 (0.4分钟)	1.0	35	210-400nm FDA 总
SQJFA50L	Acquity UPLC SDD 或 Acquity UPLC SDD2	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA 水 B) 0.1% FA 乙腈	50/50 (起始) ⇒ 0/100 (4.5分钟) ⇒ 0/100 (0.5分钟)	1.0	35	210-400nm FDA 总
SSC-AF-00	Nxera UJ 2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 10mM 乙酸钠, 水 B) 甲醇	95/5 (起始) ⇒ 0/100 (1.75分钟) ⇒ 0/100 (1.25分钟) 70/30 ⇒ 10/90 (7.5 分钟) ⇒ 0/100 (0.01分钟) ⇒ 0/100 (2.49分钟)	1.0	35	210-400nm FDA 总
SSC-A-FA-01	Nxera UJ 2020	XSelect CSH C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA 水 B) 0.1% FA 乙腈	70/30 ⇒ 10/90 (7.5 分钟) ⇒ 0/100 (0.01分钟) ⇒ 0/100 (2.49分钟)	0.5	50	210-400nm FDA 总

[0629] 化合物2按照以下的方案合成。

[0630] [化学式17]



[0632] (1) 化合物aa007-a的合成

[0633] 在氮气氛下,在室温,在用国际公开第2021/090855号中记载的方法制备的化合物aa033-b((2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代-4-丙-2-烯氧基丁酸、Fmoc-MeAsp(OA1)-OH)(87.94g,215mmol)的二甲基甲酰胺(DMF)(430ml)溶液中,加入1-羟基苯并三唑(HOBt)(31.9g,236mmol)和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(WSCI·HCl)(49.4g,258mmol),搅拌30分钟。其后,将反应液冷却至0℃,滴加吗啉(20.44mL,236mmol),在0℃搅拌45分钟。在反应液中加入水(180mL),在室温搅拌1小时。进一步加入水(180mL),在室温搅拌105分钟。过滤析出的固体,通过减压下干燥得到化合物aa007-a(86.83g,收率84%)。

[0634] LCMS(ESI)m/z=479(M+H)⁺

[0635] 保留时间:2.57分钟(分析条件SMDFA051ong)

[0636] (2) 化合物2-a的合成

[0637] 在室温,在用国际公开第2021/090855号中记载的方法制备的化合物aa079((2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酸)(22.6g,59.6mmol)和氰基(羟基亚氨基)乙酸乙酯(Oxyma)(10.69g,75mmol)的DMF(203mL)溶液中,加入WSCI·HCl(16.83g,88mmol),搅拌30分钟得到溶液A。

[0638] 在氮气氛下,在室温,在化合物aa007-a(30g,62.7mmol)的DMF(203mL)溶液中滴加二氮杂双环十一烯(DBU)(9.45mL,62.7mmol),搅拌5分钟。在其中加入吡啶盐酸盐(7.97g,69mmol),搅拌5分钟。在得到的反应液中加入溶液A和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(10.95mL,62.7mmol),在氮气氛下,在室温搅拌2.5小时。用乙酸乙酯(300mL)稀释反应液,用盐酸(1mol/L,300mL)洗涤2次,将得到的水相用乙酸乙酯(300mL)萃取2次。混合全部有机相,用水(300mL)洗涤,用饱和碳酸氢钠水溶液和水的混合溶液(1:1,300mL)洗涤2次,进一步用饱和盐水和水的混合溶液(1:1,300mL)顺次洗涤后,将得到的有机相用硫酸钠干燥,减压下蒸

馏除去溶剂。在得到的残渣中加入二氯甲烷 (DCM) (300mL), 经过滤去除固形物。将得到的溶液在减压下蒸馏除去溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (己烷/乙酸乙酯) 纯化, 得到化合物 2-a (23.8g、收率61.5%)。

[0639] LCMS (ESI) $m/z = 640.4 (M+Na)^+$

[0640] 保留时间: 0.97分钟 (分析条件SQDFA05)

[0641] (3) 化合物2-b的合成

[0642] 在氮气氛下, 在室温在化合物2-a (23.8g, 38.5mmol) 的DCM (77mL) 溶液中加入四 (三苯基膦) 钯 (0) (0.445g, 0.385mmol), 进一步加入苯基硅烷 (3.32mL, 27mmol), 搅拌30分钟。将反应液用甲基叔丁基醚 (MTBE) (240mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液和水的混合溶液 (1:1, 240mL) 萃取。用水 (50mL) 萃取得到的有机相。混合全部水相加入DCM (240mL), 在其中滴加磷酸 (13.44mL, 231mmol), 分离有机相后, 用DCM (240mL) 萃取水相。混合得到的有机相, 用饱和盐水和水的混合溶液 (1:1, 240mL) 洗涤后, 用硫酸钠干燥, 减压下蒸馏除去溶剂, 得到化合物2-b (21.35g, 收率96%)。

[0643] LCMS (ESI) $m/z = 578.4 (M+H)^+$

[0644] 保留时间: 0.80分钟 (分析条件SQDFA05)

[0645] (4) 化合物2-b-树脂的合成

[0646] 在带滤器的反应容器中设置 2-氯三苯甲基氯树脂 (1.36mmol/g, 46.2g、62.8mmol), 加入DCM (462mL), 在室温振荡45分钟后, 从滤器排出溶剂。在反应容器中加入化合物2-b (21.35g, 37mmol) 和甲醇 (11.96mL, 296mmol) 和DIPEA (30.9mL, 177mmol) 的DCM (323mL) 溶液, 在室温振荡60分钟, 从滤器排出溶液。随后, 在反应容器中加入甲醇 (44.85mL, 1.1mol) 和DIPEA (30.9mL, 177mmol) 的DCM (323mL) 溶液, 在室温振荡90分钟, 从滤器排出溶液。在反应容器中加入DCM (323mL) 振荡5分钟, 从滤器排出溶剂。将该树脂的洗涤操作进一步重复4次, 将得到的树脂减压下干燥, 得到化合物2-b-树脂 (59.1g)。通过国际公开第2013/100132号、国际公开第2018/225864号或国际公开第2021/90855号中记载的树脂的定量方法, 将负载量计算为0.433mmol/g。

[0647] (5) 化合物2-c的合成

[0648] 以下的Fmoc-cLeu-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Hph (4-CF₃-3-Cl)-OH (化合物aa132, 用国际公开第2021/090855号中记载的方法制备)、Fmoc-MeGly-OH、Fmoc-MeCha-OH、Fmoc-Aze (2)-OH、Fmoc-MeAla-OH、Fmoc-Ile-OH和Fmoc-MeLeu-OH的延伸通过Fmoc固相合成法进行。

[0649] (5-1) Fmoc-cLeu-OH的延伸

[0650] 将化合物2-b-树脂 (0.433mmol/g, 59g, 25.5mmol) 加入到带滤器的反应容器中。在该固相反应容器中加入DCM (600mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。在该固相反应容器中添加DBU的DMF溶液 (2v/v%、420mL), 在室温振荡10分钟后, 从筛板排出溶液。

[0651] 在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入三乙胺盐酸盐 (7.03g, 51.1mmol) 的DCM (420mL) 溶液, 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DCM (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛

板排出溶液。在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。

[0652] 在室温混合Fmoc-cLeu-OH (35.9g、102mmol) 与Oxyrna (9.08g、63.9mmol) 的DMF溶液 (180mL)、和N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的DMF溶液 (10v/v%、216mL), 2分钟后, 加入到通过上述得到的固相反应容器中。将该固相反应容器在50℃振荡24小时后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复4次。

[0653] (5-2) Fmoc-Pro-OH的延伸

[0654] 在通过上述得到的固相反应容器中添加DBU的DMF溶液 (2v/v%、420mL), 在室温振荡10分钟后从筛板排出溶液。

[0655] 在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入三乙胺盐酸盐 (7.03g、51.1mmol) 的DCM (420mL) 溶液, 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DCM (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。

[0656] 在室温, 在Fmoc-Pro-OH (17.24g、51.1mmol) 和1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (HOAt) (4.35g、31.9mmol) 的DMF (240mL) 溶液中, 混合DIC (11.54mL, 74.1mmol), 2分钟后, 加入到通过上述得到的固相反应容器中。将该固相反应容器在30℃振荡17小时后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复4次。进一步在该固相反应容器中加入DCM (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。将该树脂的洗涤步骤进一步重复4次。将得到的树脂减压下干燥, 得到63.1g的树脂。

[0657] (5-3) Fmoc-Hph (4-CF₃-3-Cl) -OH (化合物aa132) 的延伸

[0658] 在通过上述得到的固相反应容器中加入DCM (600mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。进一步在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。在其中添加DBU的DMF溶液 (2v/v%、420mL), 在室温振荡10分钟后从筛板排出溶液。

[0659] 在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入三乙胺盐酸盐 (7.03g、51.1mmol) 的DCM (420mL) 溶液, 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DCM (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。

[0660] 在室温, 在Fmoc-Hph (4-CF₃-3-Cl) -OH (化合物aa132) (25.7g、51.1mmol) 和HOAt (4.35g、31.9mmol) 的DMF (240mL) 溶液中, 混合DIC (11.54mL, 74.1mmol), 2分钟后, 加入到通过上述得到的固相反应容器中。将该固相反应容器在30℃振荡21小时后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复4次。

[0661] (5-4) Fmoc-MeGly-OH的延伸

[0662] 在通过上述得到的固相反应容器中添加DBU的DMF溶液 (2v/v%、420mL), 在室温振

荡10分钟后从筛板排出溶液。

[0663] 在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入三乙胺盐酸盐 (7.03g、51.1mmol) 的DCM (420mL) 溶液, 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DCM (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。

[0664] 在室温, 在Fmoc-MeGly-OH (15.91g、51.1mmol) 和HOAt (4.35g、31.9mmol) 的DMF (240mL) 溶液中, 混合DIC (11.54mL, 74.1mmol), 2分钟后, 加入到通过上述得到的固相反应容器中。将该固相反应容器在30℃振荡32小时后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复4次。

[0665] (5-5) Fmoc-MeCha-OH的延伸

[0666] 在通过上述得到的固相反应容器中添加DBU的DMF溶液 (2v/v%、420mL), 在室温振荡10分钟后从筛板排出溶液。

[0667] 在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入三乙胺盐酸盐 (7.03g、51.1mmol) 的DCM (420mL) 溶液, 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DCM (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。

[0668] 在室温, 在Fmoc-MeCha-OH (20.82g、51.1mmol) 和HOAt (4.35g、31.9mmol) 的DMF (240mL) 溶液中, 混合DIC (11.54mL, 74.1mmol), 2分钟后, 加入到通过上述得到的固相反应容器中。将该固相反应容器在30℃振荡12小时后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复4次。进一步在该固相反应容器中加入DCM (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。将该通过DCM的树脂的洗涤步骤进一步重复4次。将得到的树脂减压下干燥, 得到72.4g的树脂。

[0669] (5-6) Fmoc-Aze (2) -OH的延伸

[0670] 在通过上述得到的固相反应容器中加入DCM (600mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。进一步在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。在其中添加DBU的DMF溶液 (2v/v%、420mL), 在室温振荡10分钟后从筛板排出溶液。

[0671] 在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入三乙胺盐酸盐 (7.03g、51.1mmol) 的DCM (420mL) 溶液, 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DCM (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。

[0672] 在室温, 在Fmoc-Aze (2) -OH (16.52g、51.1mmol) 和HOAt (4.35g、31.9mmol) 的DMF (240mL) 溶液中, 混合DIC (11.54mL, 74.1mmol), 2分钟后, 加入到通过上述得到的固相反应容器中。将该固相反应容器在30℃振荡21小时后, 从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加

入DMF(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复4次。进一步在该固相反应容器中加入DCM(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DCM的树脂的洗涤步骤进一步重复4次。将得到的树脂减压下干燥,得到73.1g的树脂。

[0673] (5-7)Fmoc-MeAla-OH的延伸

[0674] 在通过上述得到的固相反应容器中加入DCM(600mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。进一步在该固相反应容器中加入DMF(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。在其中添加DBU的DMF溶液(2v/v%、420mL),在室温振荡10分钟后从筛板排出溶液。

[0675] 在该固相反应容器中加入DMF(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入三乙胺盐酸盐(7.03g、51.1mmol)的DCM(420mL)溶液,在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DCM(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DMF(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。

[0676] 在Fmoc-MeAla-OH(16.63g、51.1mmol)和HOAt(4.35g、31.9mmol)的DMF(240mL)溶液中,混合DIC(11.54mL,74.1mmol),2分钟后,加入到通过上述得到的固相反应容器中。将该固相反应容器在30℃振荡16小时后,从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DMF(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复4次。进一步在该固相反应容器中加入DCM(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DCM的树脂的洗涤步骤进一步重复4次。将得到的树脂减压下干燥,得到76.4g的树脂。

[0677] (5-8)Fmoc-Ile-OH的延伸

[0678] 在通过上述得到的固相反应容器中加入DCM(600mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。进一步在该固相反应容器中加入DMF(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。在其中添加DBU的DMF溶液(2v/v%、420mL),在室温振荡10分钟后从筛板排出溶液。

[0679] 在该固相反应容器中加入DMF(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入三乙胺盐酸盐(7.03g、51.1mmol)的DCM(420mL)溶液,在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DCM(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DMF(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。

[0680] 在Fmoc-Ile-OH(36.1g、102mmol)、HOAt(8.69g、63.9mmol)的DMF溶液(180mL)中,混合DIC(10v/v%)的DMF溶液(216mL),2分钟后,加入到通过上述得到的固相反应容器中。将该固相反应容器在40℃振荡8小时后,在30℃振荡14小时。其后,从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DMF(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复3次。在该固相反应容器中加入DCM(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DCM的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。进一步在该固相反应容器中加入甲苯(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过甲苯的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。

[0681] (5-9)Fmoc-MeLeu-OH的延伸

[0682] 在通过上述得到的固相反应容器中添加DBU的甲苯溶液(2v/v%、420mL),在室温振荡10分钟后从筛板排出溶液。

[0683] 在该固相反应容器中加入甲苯(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过甲苯的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。进一步在该固相反应容器中加入DCM(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DCM的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。在其中加入Fmoc-MeLeu-OH(37.6g、102mmol)、[乙基氰基(羟基亚氨基)乙酸-0²]三-1-吡咯烷基磷鎓六氟磷酸(PyOxym)(53.9g、102mmol)和DIPEA(26.8mL、153mmol)的DCM(300mL)溶液,在30℃振荡2小时。其后,从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DMF(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复4次。进一步在该固相反应容器中加入DCM(420mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DCM的树脂的洗涤步骤进一步重复4次。将得到的树脂减压下干燥,得到80.9g的树脂。将得到的树脂中40.4g(从化合物2-b-树脂的负载量换算相当于13mmol的量)移入另一带滤器的固相反应容器,进行下一反应。

[0684] (6)化合物2-c的合成(肽从树脂的切割)

[0685] 在包含通过上述得到的树脂的40.4g(从化合物2-b-树脂的负载量换算相当于13mmol的量)的固相反应容器中,加入DCM(300mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。进一步在该固相反应容器中加入DMF(210mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。在其中添加DBU的DMF溶液(2v/v%、210mL),在室温振荡10分钟后从筛板排出溶液。在该固相反应容器中加入DMF(210mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复4次。进一步在该固相反应容器中加入DCM(210mL),在室温振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DCM的树脂的洗涤步骤进一步重复4次。

[0686] 在包含通过上述得到的树脂的固相反应容器中,加入2,2,2-三氟乙醇(TFE)(270mL)和DCM(270mL)和DIPEA(4.01mL、23mmol)的混合溶液,在室温振荡2小时。其后,从筛板回收溶液。在该固相反应容器中加入TFE(150mL)和DCM(150mL)的混合溶液,在室温振荡20分钟后,从筛板回收溶液。进一步在该固相反应容器中,加入TFE(150mL)和DCM(150mL)的混合溶液,在室温振荡20分钟后,从筛板回收溶液。混合回收的全部溶液,减压下蒸馏除去溶剂,作为粗产物得到化合物2-c。(18.9g)

[0687] LCMS(ESI)m/z=1474.0(M+H)⁺

[0688] 保留时间:0.69分钟(分析条件SQDFA05)

[0689] (7)化合物2的合成(肽的环化和纯化)

[0690] 将通过上述得到的化合物2-c(9.6g)溶解于乙酸异丙酯(1246mL)和DIPEA(1.959mL、11.21mmol)的混合液,加入(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐(COMU)(4g、9.35mmol),在室温搅拌14小时。其后,将反应液用饱和氯化铵水溶液(350mL)和水(350mL)的混合溶液洗涤后,进一步用饱和盐水(700ml)洗涤。将得到的有机相用硫酸钠干燥,减压下蒸馏除去溶剂得到约8g的残渣。进一步对化合物2-c(9.3g)也进行相同操作,将得到的全部残渣用反相硅胶柱色谱(作为洗脱液使用乙腈(包含0.1%的甲酸)/水(包含0.1%的甲酸))纯化,得到粗产物(8.1g)。将得到的粗产物中

的7.9g用硅胶柱色谱(DCM/甲醇)纯化得到化合物2(6.9g、37%)。得到的化合物2的质谱的值和液相色谱的保留时间记载于表5。

[0691] [合成例2:化合物1的合成]

[0692] 以用与化合物2-b-树脂的合成相同的方法制备的负载二肽的树脂(30g)作为原料,通过与化合物2的合成类似的合成方法得到化合物1(6.53g、56%)。得到的化合物1的质谱的值和液相色谱的保留时间记载于表5。

[0693] [合成例3:化合物3的合成]

[0694] 以用与化合物2-b-树脂相同的方法制备的树脂(120g)作为原料,通过与化合物2的合成类似的合成方法得到化合物3(23g、30.5%)。得到的化合物3的质谱的值和液相色谱的保留时间记载于表5。

[0695] [合成例4:化合物4~12的合成]

[0696] 按照通过国际公开第2013/100132号或国际公开第2018/225864号中记载的Fmoc法的肽合成方法,用下述的基本路线进行肽的延伸。即,下列5阶段步骤:

[0697] 1) 将Asp侧链的羧酸负载于2-氯三苯甲基树脂的产物的、从氨基酸的N末端通过Fmoc法的肽延伸反应、

[0698] 2) 从2-氯三苯甲基树脂切割肽的过程、

[0699] 3) 通过切割过程从2-氯三苯甲基树脂脱离产生的Asp侧链的羧酸和肽链N末端的氨基的缩合引起的酰胺环化、

[0700] 4) 肽链中包含的侧链官能团的保护基的脱保护、

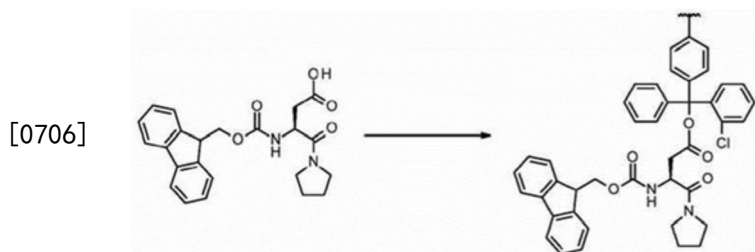
[0701] 5) 通过制备型HPLC的化合物的纯化。

[0702] 此外,全部原料和试剂得自商业供应商、或应用公知的方法合成。

[0703] 以下,对化合物4和5的合成进行详细说明。另外,关于化合物6~12也按照上述肽合成方法合成。

[0704] <(S)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-氧代-4-(吡咯烷-1-基)丁酸-2-氯三苯甲基树脂(Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)-Resin)-pyrro)的合成>

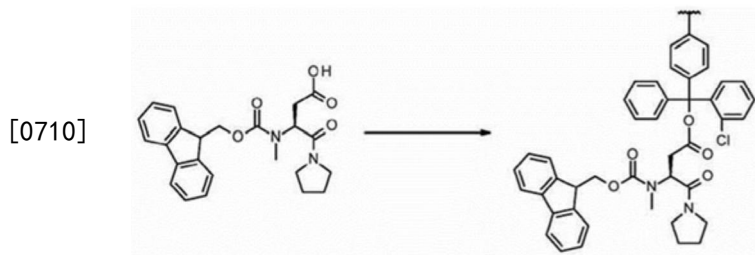
[0705] [化学式18]



[0707] 由(S)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-氧代-4-(吡咯烷-1-基)丁酸,用国际公开第2013/100132号中记载的方法合成。

[0708] <(S)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基(甲基)氨基)-4-氧代-4-吡咯烷-1-基丁酸-2-氯三苯甲基树脂(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)-Resin)-pyrro)的合成>

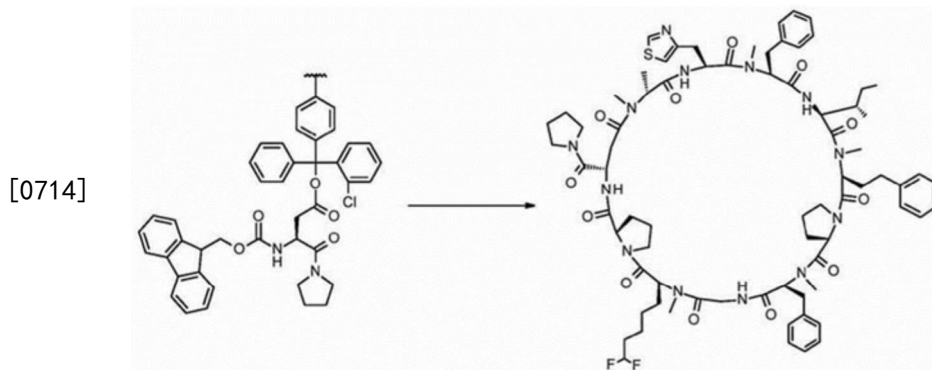
[0709] [化学式19]



[0711] 由(S)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基(甲基)氨基)-4-氧代-4-(吡咯烷-1-基)丁酸,用国际公开第2021/090855号中记载的方法合成。

[0712] <化合物4的合成>

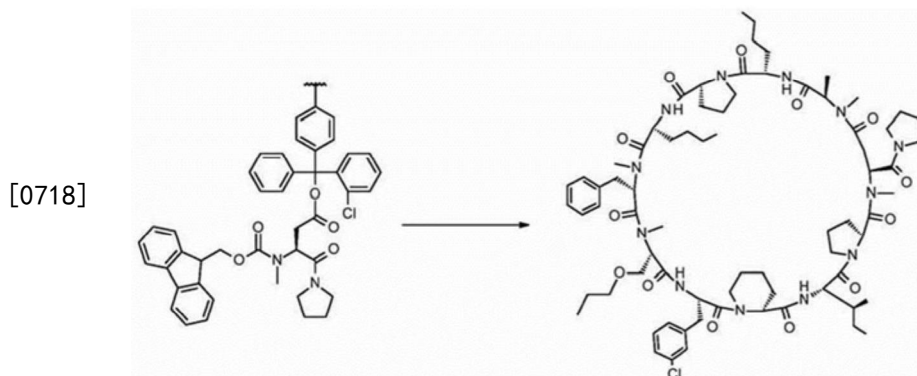
[0713] [化学式20]



[0715] 应用(S)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-氧代-4-(吡咯烷-1-基)丁酸-2-氯三苯甲基树脂(Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)-Resin)-pyrro)(0.459mmol/g,3.2g,1.469mmol),应用Fmoc-Pro-OH,Fmoc-MeHn1(7-F2)-OH,Fmoc-Gly-OH,Fmoc-MePhe-OH,Fmoc-MeHph-OH,Fmoc-Ile-OH,Fmoc-Ala(4-Thz)-OH,和Fmoc-D-MeAla-OH,进行上述的肽延伸反应、延伸的肽从树脂的切割、切割的肽的环化(使用O-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N-四甲基脒六氟磷酸酯(HATU)作为环化试剂)、和环状肽的纯化,得到作为目的化合物4(570mg)。得到的化合物4的质谱的值和液相色谱的保留时间记载于表5。

[0716] <化合物5的合成>

[0717] [化学式21]



[0719] 应用(S)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基(甲基)氨基)-4-氧代-4-(吡咯烷-1-基)丁酸-2-氯三苯甲基树脂(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)-Resin)-pyrro)(0.470mmol/g,1.6g,0.752mmol),应用Fmoc-Pro-OH,Fmoc-Ile-OH,Fmoc-Pic(2)-OH,Fmoc-Phe(3-Cl)-OH,Fmoc-MeSer(nPr)-OH,Fmoc-MePhe-OH,Fmoc-MeIle-OH,和Fmoc-D-MeAla-OH,进行上述的肽延伸反

应、延伸的肽从树脂的切割、切割的肽的环化(使用O-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脒六氟磷酸酯(HATU)作为环化试剂)、和环状肽的纯化,得到作为目的化合物5(273mg)。得到的化合物5的质谱的值和液相色谱的保留时间记载于表5。

[0720] [表5]

化合物编号	测定条件	保留时间(分钟)	MS Found(m/z)	MS极性
化合物1	SSC-TFA-07	1.637	1441.8	(M+H) ⁺
化合物2	SSC-FA-03	1.856	1453.9	(M-H) ⁻
化合物3	SQDFA05	1.01	1478.3	(M+H) ⁺
化合物4	SQDFA50L	1.21	1445	(M-H) ⁻
化合物5	SQDFA05	1.08	1396	(M-H) ⁻
化合物6	SQDAA50	0.88	1468	(M+H) ⁺
化合物7	SQDFA05	1.10	1400	(M+H) ⁺
化合物8	SSC-FA-03	2.020	1451.8	(M-H) ⁻
化合物9	SSC-AF-00	2.117	1359.9	(M-H) ⁻
化合物10	SSC-A-FA-01	4.709	1411.9	(M-H) ⁻
化合物11	SQDFA05	1.12	1577	(M+H) ⁺
化合物12	SQDFA05	1.11	1613	(M+H) ⁺

[0722] 另外,化合物1~12和环孢菌素A的分子量如下。

[0723] 化合物1:1442.2g/mol

[0724] 化合物2:1456.2g/mol

[0725] 化合物3:1478.2g/mol

[0726] 化合物4:1446.7g/mol

[0727] 化合物5:1398.2g/mol

[0728] 化合物6:1467.9g/mol

[0729] 化合物7:1399.8g/mol

[0730] 化合物8:1454.2g/mol

[0731] 化合物9:1362.1g/mol

[0732] 化合物10:1414.1g/mol

[0733] 化合物11:1577.0g/mol

[0734] 化合物12:1613.4g/mol

[0735] 环孢菌素A:1202.6g/mol

[0736] 此外,在化合物1~12和环孢菌素A中,通过Daylight Version4.95(Daylight Chemical Information Systems, Inc.)得到的ClogP如下。

[0737] 化合物1:16.1

[0738] 化合物2:15.1

[0739] 化合物3:14.9

[0740] 化合物4:11.2

[0741] 化合物5:13.8

[0742] 化合物6:13.5

- [0743] 化合物7:13.7
 [0744] 化合物8:15.9
 [0745] 化合物9:14.2
 [0746] 化合物10:13.3
 [0747] 化合物11:15.1
 [0748] 化合物12:14.4
 [0749] 环孢菌素A:14.36

[0750] (评价例1)Caco-2膜通透性评价

[0751] 将Caco-2细胞在96孔transwell上培养3周后,通过在Apical侧添加化合物1~12的任一10 μ M、和包含月桂酰-L-肉碱(Sigma-Aldrich公司制或Sinochem Japan(株)公司制)5mM的FaSSIF/HBSS缓冲液(pH6.5),在Basal侧添加包含4%BSA的HBSS缓冲液(pH7.4),开始通透性试验。各孔在5%CO₂、37 $^{\circ}$ C、80rpm振荡,开始180分钟后采集Basal侧的样品,用液相色谱质谱分析法(LC/MS/MS)测定化合物的通透量。根据其通透量计算通透系数(Caco-2 Papp(cm/sec)),其结果示于表6。

[0752] 作为比较例,除使用不含5mM月桂酰-L-肉碱的FaSSIF/HBSS缓冲液(pH6.5)以外,用与上述相同的顺序测定通透量。即,在Apical侧,添加化合物1~12的任一、和FaSSIF/HBSS缓冲液(pH6.5)。根据测定的通透量计算通透系数,其结果示于表6。

[0753] [表6]

化合物	有5mM月桂酰-L-肉碱 通透系数(Caco-2 Papp)(cm/sec)	没有5mM月桂酰-L-肉碱 通透系数(Caco-2 Papp)(cm/sec)
化合物1	2.53E-07	1.42E-08
化合物2	2.65E-07	4.91E-08
化合物3	3.66E-07	2.15E-07
化合物4	1.20E-08	<1.07E-08
化合物5	2.64E-08	3.72E-09
化合物6	6.57E-07	1.27E-08
化合物7	5.26E-07	<9.44E-08
化合物8	1.54E-07	4.20E-08
化合物9	2.14E-08	9.49E-09
化合物10	1.40E-08	<9.76E-09
化合物11	3.02E-08	9.21E-09
化合物12	3.97E-08	2.65E-08

[0754] (评价例2)溶解性评价

[0756] 进行化合物1~12的溶解性评价。在冷冻干燥的过剩量的化合物粉末中添加50mM磷酸缓冲液(PPB:Phosphate buffer、pH6.5),振荡(37 $^{\circ}$ C、1atm、1800rpm、22~24小时)后,滤器过滤,用LC/MS/MS测定滤液的化合物浓度。LC/MS/MS的测定条件示于表7。根据测定的化合物浓度,计算溶解度(μ g/mL)。结果示于表8。

[0757] [表7]

[0758]

装置	柱 (I.D.x长度)(mm)	流动相	梯度(A/B)	流速 (mL/min)	柱温(°C)	MS 离子化方法	MS 测定方法	MS 温度(°C)
Acquity UPLC/QTRAP 6500+	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 10mM 乙酸铵, 水 B) 10mM 乙酸铵, 甲醇	95/5 (起始) => 50/50 (0.45分钟) => 2/98 (0.75分钟) => 95/5 (1.32分钟)	0.9	50	ESI	MRM	650

[0759] [表8]

化合物	PPB 溶解度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
化合物1	1.12
化合物2	1.18
化合物3	1.81
化合物4	102.94
化合物5	<1.09
化合物6	20.27
化合物7	5.76
化合物8	1.13
化合物9	9.18
化合物10	101.20
化合物11	16.24
化合物12	99.16

[0760]

[0761] [实施例1]吸收促进剂(1)的配制

[0762] 化合物1、月桂酰-L-肉碱(Sigma-Aldrich公司制或Sinochem Japan(株)公司制)、注射用水((株)大冢制药工场制)、二甲基亚砜(和光纯药(株)制)和Cremophor EL(通用名:聚氧乙烯蓖麻油、环氧乙烷的平均添加摩尔数35)(Sigma-Aldrich公司制、“Kolliphor EL”。以下,没有特别注释的情形相同。)以成为表9-1的组成的方式混合、搅拌,配制吸收促进剂(1)。另外,化合物1以在二甲基亚砜中成为60mg/mL的方式溶解的状态混合。此外,月桂酰-L-肉碱和Cremophor EL分别作为水溶液添加、混合。

[0763] [实施例2~62、比较例1~41和制备例1~19]吸收促进剂(2)~(62)、溶液制剂(1)~(41)和iv制剂(1)~(19)的配制

[0764] 除化合物1~12、具有直链亚烷基结构、前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下的表面活性剂(月桂酰-L-肉碱、月桂酰-L-肉碱盐酸盐、辛酸钠、癸酸钠、棕榈酰-L-肉碱盐酸盐、或月桂基硫酸钠)、注射用水或生理盐水((株)大冢制药工场制)、二甲基亚砜、Cremophor EL和Tween80(Nakarai Tesk(株)制)以成为表9-1~表9-4的组成的方式混合以外,用与实施例1相同的方法配制吸收促进剂(2)~(62)、溶液制剂(1)~(41)和iv制剂(1)~(19)。另外,化合物1~12以成为表9-1~表9-4所示浓度(二甲基亚砜中化合物浓度)的方式在二甲基亚砜中溶解的状态混合。此外,在实施例8~48、比较例4~38和制备例3~19中,前述表面活性剂、Cremophor EL和Tween80分别不为水溶液,以粉末或原液原样添加、混合。另外,由于Tween80与Cremophor EL比较容易代谢,在代替Cremophor EL应用Tween80的情形中,Tween80与本申请说明书中的肽化合物难以相互作用,测定更正确的PK概况变得容易。

[0765] [实施例63和64]吸收促进剂(63)和(64)的配制

[0766] 将化合物3和HPMCAS(信越化学工业制)以化合物3和HPMCAS成为表9-5中记载的比率的方式、且作为固体浓度成为12wt/vol%的方式添加于四氢呋喃,配制悬浮液。将该悬浮液喷雾干燥,得到固体分散体。将该固体分散体以成为表9-5中记载的比率的方式与月桂基硫酸钠(BASF制)、或月桂基硫酸钠及月桂酰-L-肉碱盐酸盐混合,配制吸收促进剂(63)和(64)。

[0767] [实施例65和66]吸收促进剂(65)和(66)的配制

[0768] 以成为表9-6中记载的比率的方式混合丙二醇单辛酸酯(日光Chemicals公司制)、Cremophor EL (BASF制) 和油酸 (NOF制), 溶解化合物3。将该溶解液通过常规方法胶囊化配制吸收促进剂 (65)。此外, 将月桂酰-L-肉碱盐酸盐通过常规方法胶囊化, 得到月桂酰-L-肉碱盐酸盐的胶囊。吸收促进剂 (66) 配制为将吸收促进剂 (65) 的胶囊、和月桂酰-L-肉碱盐酸盐的胶囊组合使用。组合时的各成分的比率如表9-6中记载。

[0769] 表9-1 ~ 表9-6中, (* 1) 表示溶剂1mL中的含有量, (* 2) 表示占溶剂100体积%的含有量。

[0770] [表9-1]

[0771]

	溶质		表面活性剂		溶剂		二甲基亚砜中的 化合物浓度 mg/mL	
	化合物		种类	mg/mL(*1)	溶解性改善剂 Cremophor EL 体积%(*2)	注射用水 体积%(*2)		二甲基亚砜 体积%(*2)
	种类	mg/mL(*1)						
实施例 1 吸收促进剂 (1)	化合物1	6	月桂酰-L-肉碱	20	5	85	60	
实施例 2 吸收促进剂 (2)	化合物1	6	月桂酰-L-肉碱	10	5	85	60	
实施例 3 吸收促进剂 (3)	化合物1	6	月桂酰-L-肉碱	5	5	85	60	
比较例 1 溶液剂 (1)	化合物1	6	-	0	5	85	60	
实施例 4 吸收促进剂 (4)	化合物1	1	月桂酰-L-肉碱	20	1	89	10	
比较例 2 溶液剂 (2)	化合物1	1	-	0	1	89	10	
实施例 5 吸收促进剂 (5)	化合物2	6	月桂酰-L-肉碱	20	5	85	60	
实施例 6 吸收促进剂 (6)	化合物2	6	月桂酰-L-肉碱	10	5	85	60	
实施例 7 吸收促进剂 (7)	化合物2	6	月桂酰-L-肉碱	5	5	85	60	
比较例 3 溶液剂 (3)	化合物2	6	-	0	5	85	60	
实施例 8 吸收促进剂 (8)	化合物2	1	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	1	89	10	
比较例 4 溶液剂 (4)	化合物2	1	-	0	1	89	10	
实施例 9 吸收促进剂 (9)	化合物3	6	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	5	85	60	
实施例 10 吸收促进剂 (10)	化合物3	6	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	10	5	85	60	
实施例 11 吸收促进剂 (11)	化合物3	6	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	5	5	85	60	
比较例 5 溶液剂 (5)	化合物3	6	-	0	5	85	60	
实施例 12 吸收促进剂 (12)	化合物3	1	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	1	89	10	
比较例 6 溶液剂 (6)	化合物3	1	-	0	1	89	10	
实施例 13 吸收促进剂 (13)	化合物9	1	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	1	89	10	
比较例 7 溶液剂 (7)	化合物9	1	-	0	1	89	10	
实施例 14 吸收促进剂 (14)	化合物9	12	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	10	80	120	
比较例 8 溶液剂 (8)	化合物9	12	-	0	10	80	120	
实施例 15 吸收促进剂 (15)	化合物10	1	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	1	89	10	
比较例 9 溶液剂 (9)	化合物10	1	-	0	1	89	10	
实施例 16 吸收促进剂 (16)	化合物10	12	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	10	80	120	
比较例 10 溶液剂 (10)	化合物10	12	-	0	10	80	120	

[0772]

[表9-2]

[0773]

	溶质		表面活性剂		溶剂		二甲基亚砜中的 化合物浓度 mg/mL
	种类	mg/mL (*1)	种类	mg/mL (*1)	注射用水 体积% (*2)	二甲基亚砜 体积% (*2)	
实施例 17	化合物1	0.2	月桂酰-L-肉碱盐	10	89.6	10	2
比较例 11	化合物1	0.2	-	0	89.6	10	2
实施例 18	化合物1	1	月桂酰-L-肉碱盐	5	88	10	10
实施例 19	化合物1	1	月桂酰-L-肉碱盐	10	88	10	10
比较例 12	化合物1	1	-	0	88	10	10
实施例 20	化合物2	0.2	月桂酰-L-肉碱盐	10	89.7	10	2
比较例 13	化合物2	0.2	-	0	89.7	10	2
实施例 21	化合物2	1	月桂酰-L-肉碱盐	10	88.5	10	10
比较例 14	化合物2	1	-	0	88.5	10	10
实施例 22	化合物2	3	月桂酰-L-肉碱盐	5	86	10	30
比较例 15	化合物2	3	月桂酰-L-肉碱盐	10	86	10	30
实施例 23	化合物2	3	-	0	86	10	30
比较例 16	化合物2	3	-	0	86	10	30
实施例 24	化合物3	0.6	月桂酰-L-肉碱盐	2	89	10	6
实施例 25	化合物3	0.6	月桂酰-L-肉碱盐	5	89	10	6
实施例 26	化合物3	0.6	月桂酰-L-肉碱盐	10	89	10	6
比较例 17	化合物3	0.6	-	0	89	10	6
实施例 27	化合物1	0.3	月桂酰-L-肉碱盐	20	89.6	10	3
比较例 18	化合物1	0.3	-	0	89.6	10	3
实施例 28	化合物1	3	月桂酰-L-肉碱盐	20	86	10	30
比较例 19	化合物1	3	-	0	86	10	30
实施例 29	化合物2	0.3	月桂酰-L-肉碱盐	20	89.6	10	3
比较例 20	化合物2	0.3	-	0	89.6	10	3
实施例 30	化合物2	3	月桂酰-L-肉碱盐	20	86	10	30
比较例 21	化合物2	3	-	0	86	10	30
实施例 31	化合物3	0.3	月桂酰-L-肉碱盐	20	89.6	10	3
比较例 22	化合物3	0.3	-	0	89.6	10	3
实施例 32	化合物3	3	月桂酰-L-肉碱盐	20	86	10	30
比较例 23	化合物3	3	-	0	86	10	30

[0774] [表9-3]

[0775]

	溶质		表面活性剂		溶剂		二甲基亚砜中的 化合物浓度 mg/mL
	化合物		种类		注射用水		
	种类	mg/mL (*1)	种类	mg/mL (*1)	体积 % (*2)	体积 % (*2)	
实施例 33	化合物4	1	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	1	89	10
比较例 23	化合物4	1	-	0	1	89	10
实施例 34	化合物4	10	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	10	80	100
比较例 24	化合物4	10	-	0	10	80	100
实施例 35	化合物5	1	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	1	89	10
比较例 25	化合物5	1	-	0	1	89	10
实施例 36	化合物5	10	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	10	80	100
比较例 26	化合物5	10	-	0	10	80	100
实施例 37	化合物6	0.5	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	1	89	5
比较例 27	化合物6	0.5	-	0	1	89	5
实施例 38	化合物6	5	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	10	80	50
比较例 28	化合物6	5	-	0	10	80	50
实施例 39	化合物7	9	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	10	80	90
比较例 29	化合物7	9	-	0	10	80	90
实施例 40	化合物8	0.3	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	0.4	89.6	3
比较例 30	化合物8	0.3	-	0	0.4	89.6	3
实施例 41	化合物9	1.2	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	1	89	12
比较例 31	化合物9	1.2	-	0	1	89	12
实施例 42	化合物9	12	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	10	80	120
比较例 32	化合物9	12	-	0	10	80	120
实施例 43	化合物10	1.2	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	1	89	12
比较例 33	化合物10	1.2	-	0	1	89	12
实施例 44	化合物10	12	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	10	80	120
比较例 34	化合物10	12	-	0	10	80	120
实施例 45	化合物11	0.5	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	1	89	5
比较例 35	化合物11	0.5	-	0	1	89	5
实施例 46	化合物11	5	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	10	80	50
比较例 36	化合物11	5	-	0	10	80	50
实施例 47	化合物12	0.8	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	1	89	8
比较例 37	化合物12	0.8	-	0	1	89	8
实施例 48	化合物12	8	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	10	80	80
比较例 38	化合物12	8	-	0	10	80	80

[0776] [表9-4]

[0777]

	化合物		溶质		溶剂			二甲基亚砜中的 化合物浓度 mg/mL
	种类	mg/mL(*1)	种类	mg/mL(*1)	溶解性改善剂 Cremophor EL 体积 %(*2)	注射用水		
						体积 %(*2)	二甲基亚砜 体积 %(*2)	
实施例 49	吸收促进剂 (49) 化合物1	6	种类 月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	5	85	10	60
实施例 50	吸收促进剂 (50) 化合物1	6	月桂酰-L-肉碱	20	5	85	10	60
实施例 51	吸收促进剂 (51) 化合物1	6	辛酸钠	20	5	85	10	60
实施例 52	吸收促进剂 (52) 化合物1	6	辛酸钠	20	5	85	10	60
实施例 53	吸收促进剂 (53) 化合物1	6	棕榈酰-L-肉碱盐酸盐	20	5	85	10	60
实施例 54	吸收促进剂 (54) 化合物1	6	月桂基硫酸钠	20	5	85	10	60
比较例 39	溶液剂 (39) 化合物1	6	-	0	5	85	10	60
实施例 55	吸收促进剂 (55) 化合物2	6	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	5	85	10	60
实施例 56	吸收促进剂 (56) 化合物2	6	月桂酰-L-肉碱	20	5	85	10	60
实施例 57	吸收促进剂 (57) 化合物2	6	辛酸钠	20	5	85	10	60
实施例 58	吸收促进剂 (58) 化合物2	6	辛酸钠	20	5	85	10	60
实施例 59	吸收促进剂 (59) 化合物2	6	棕榈酰-L-肉碱盐酸盐	20	5	85	10	60
实施例 60	吸收促进剂 (60) 化合物2	6	月桂酰-L-肉碱	20	5	85	10	60
比较例 40	溶液剂 (40) 化合物2	6	-	0	5	85	10	60
实施例 61	吸收促进剂 (61) 化合物3	6	月桂酰-L-肉碱盐酸盐	20	5	85	10	60
实施例 62	吸收促进剂 (62) 化合物3	6	棕榈酰-L-肉碱盐酸盐	20	5	85	10	60
比较例 41	溶液剂 (41) 化合物3	6	-	0	5	85	10	60

[0778] [表9-5]

[0779]

	化合物	表面活性剂		溶解性改善剂
		月桂基硫酸钠	月桂酰-L-肉碱	
	种类	mg/kg	种类	mg/kg
实施例 63	化合物3	3	-	6
实施例 64	化合物3	3	盐酸盐	6

[0780] [表9-6]

[0781]

	化合物	表面活性剂		溶解性改善剂	油性成分
		丙二醇单辛酸酯	月桂酰-L-肉碱		
	种类	种类	mg/kg	Cremophor EL	油酸
实施例 65	吸收促进剂 (65)	体积 %(*2) 55	—	体积 %(*2) 30	体积 %(*2) 15
实施例 66	吸收促进剂 (66)	55	盐酸盐	30	15

[0782] (评价例3) 大鼠PK试验 (30mg/kg)

[0783] 评价比较例1中配制的溶液制剂(1)、和实施例1~3中配制的吸收促进剂(1)~(3)的大鼠中口服施用后的血液动力学。在雄性大鼠(WIST、7周龄、日本SLC株式会社制:1组

3只)中,将比较例1中配制的溶液制剂(1)、或实施例1~3中配制的吸收促进制剂(1)~(3)的任一1以化合物1成为30mg/kg的用量口服施用,应用以肝素作为抗凝剂处理过的注射筒,从颈静脉经时采集至施用后24小时的血液。此外,将制备例1中配制的iv制剂(1)以化合物1成为1mg/kg的用量静脉内施用,应用以肝素作为抗凝剂处理过的注射筒,从颈静脉经时采集至施用后24小时的血液。血液通过离心分离而分离血浆,通过乙腈除蛋白处理后,应用LC/MS/MS装置(XEVO TQ-XS、WATERS公司制),测定化合物1的血浆中浓度。各制剂的血中浓度推移示于图1。此外,根据得到的血浆中浓度推移,应用分析软件Phoenix WinNonlin 8.2(Certara L.P.公司制),通过非房室分析计算药代动力学参数,结果示于表10。

[0784] 作为药代动力学参数,计算血浆中浓度-时间曲线下面积(AUC;ng·h/mL)、口服施用后的最高血浆中浓度(C_{max};ng/mL)、生物利用度(BA)、和相对的生物利用度(rBA)。在血浆中浓度为定量下限以下的情形中,将浓度处理为0ng/mL。AUC应用计算从施用到24小时的值的面积后、根据实际的施用溶液中的化合物浓度换算为施用量成为30mg/kg的数值。BA计算为溶液制剂的AUC(AUC_{sol})或吸收促进制剂的AUC(AUCLC)相对于同一化合物施用iv制剂的AUC(AUC_{iv})的比(AUC_{sol}/AUC_{iv}或AUCLC/AUC_{iv})。rBA计算为吸收促进制剂的AUC(AUCLC)相对于同一化合物施用溶液制剂的AUC(AUC_{sol})的比(AUCLC/AUC_{sol})。在化合物1中,确认实施例1~3的吸收促进制剂(1)~(3)施用组的AUC均大于比较例1的溶液制剂(1)施用组的AUC,而且也见到C_{max}的增加(表10)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0785] [表10]

制剂	AUC (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	BA(%)	rBA (%)
[0786] 溶液制剂 (1)	33800	4840	23.8	100
吸收促进制剂 (1)	74200	9410	52.3	220
吸收促进制剂 (2)	57400	7150	40.4	170
吸收促进制剂 (3)	48100	6450	33.9	142

[0787] (评价例4) 大鼠PK试验(5mg/kg)

[0788] 评价比较例2中配制的溶液制剂(2)、和实施例4中配制的吸收促进制剂(4)的大鼠中口服施用后的血液动力学。在雄性大鼠(WIST、7周龄、日本SLC株式会社制:1组3只)中,将比较例2中配制的溶液制剂(2)、或实施例4中配制的吸收促进制剂(4)以化合物1成为5mg/kg的用量口服施用,应用以肝素作为抗凝剂处理过的注射筒,从颈静脉经时采集至施用后24小时的血液。血液通过离心分离而分离血浆,通过乙腈除蛋白处理后,应用LC/MS/MS装置(XEVO TQ-XS、WATERS公司制),测定化合物1的血浆中浓度。此外,根据得到的血浆中浓度推移,应用分析软件Phoenix WinNonlin 8.2(Certara L.P.公司制),通过非房室分析计算药代动力学参数,结果示于表11。其结果确认,实施例4的吸收促进制剂(4)施用组的AUC均大于比较例2的溶液制剂(2)施用组的AUC(表11)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0789] [表11]

化合物1的各制剂的药代动力学参数 (大鼠、5mg/kg)		
制剂	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
[0790] 溶液制剂 (2)	219	63
吸收促进制剂 (4)	2790	398

[0791] (评价例5) 大鼠PK试验 (30mg/kg)

[0792] 用与评价例3相同的方法评价比较例3中配制的溶液制剂 (3)、和实施例5~7中配制的吸收促进制剂 (5)~(7) 的大鼠中口服施用后和制备例2中配制的iv制剂 (2) 的静脉内施用后的血液动力学。各制剂的血中浓度推移示于图2。此外,根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例3相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表12。其结果确认,实施例5~7的吸收促进制剂 (5)~(7) 施用组的AUC均大于比较例3的溶液制剂 (3) 施用组的AUC,而且也见到Cmax的增加(表12)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0793] [表12]

化合物2的各制剂的药代动力学参数 (大鼠、30mg/kg)				
制剂	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA(%)	rBA (%)
[0794] 溶液制剂 (3)	40000	7000	39.7	100
吸收促进制剂 (5)	60100	9470	59.6	150
吸收促进制剂 (6)	68300	10300	67.8	171
吸收促进制剂 (7)	63500	11600	62.9	159

[0795] (评价例6) 大鼠PK试验 (5mg/kg)

[0796] 用与评价例4相同的方法评价比较例4中配制的溶液制剂 (4)、和实施例8中配制的吸收促进制剂 (8) 的大鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,用与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表13。其结果确认,实施例8的吸收促进制剂 (8) 施用组的AUC均大于比较例4的溶液制剂 (4) 施用组的AUC,而且也见到Cmax的增加(表13)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0797] [表13]

化合物2的各制剂的药代动力学参数 (大鼠、5mg/kg)		
制剂	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
[0798] 溶液制剂 (4)	748	199
吸收促进制剂 (8)	2510	559

[0799] (评价例7) 大鼠PK试验 (30mg/kg)

[0800] 用与评价例3相同的方法评价比较例5中配制的溶液制剂 (5)、和实施例9~11中配制的吸收促进制剂 (9)~(11) 的大鼠中口服施用后和制备例3中配制的iv制剂 (3) 的静脉内施用后的血液动力学。各制剂的血中浓度推移示于图3。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例3相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表14。其结果确认,实施例9~11的吸收促进制剂 (9)~(11) 施用组的AUC均大于比较例5的溶液制剂 (5) 施用组的AUC,而且也见到Cmax的增加(表14)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0801] [表14]

制剂	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA(%)	rBA (%)
溶液制剂 (5)	16600	3010	39.0	100
吸收促进制剂 (9)	33400	5810	78.4	201
吸收促进制剂 (10)	37600	7130	88.1	227
吸收促进制剂 (11)	33700	6410	79.1	203

[0803] (评价例8) 大鼠PK试验 (5mg/kg)

[0804] 用与评价例4相同的方法评价比较例6中配制的溶液制剂 (6)、和实施例12中配制的吸收促进制剂 (12) 的大鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移, 通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数, 结果示于表15。其结果确认, 实施例12的吸收促进制剂 (12) 施用组的AUC大于比较例6的溶液制剂 (6) 施用组的AUC, 而且也见到Cmax的增加(表15)。由此确认, 通过应用月桂酰-L-肉碱, 与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较, 低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0805] [表15]

制剂	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
溶液制剂 (6)	686	149
吸收促进制剂 (12)	2780	591

[0807] (评价例9) 大鼠PK试验 (5mg/kg)

[0808] 用与评价例4相同的方法评价比较例7中配制的溶液制剂 (7)、和实施例13中配制的吸收促进制剂 (13) 的大鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移, 通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数, 结果示于表16。其结果确认, 实施例13的吸收促进制剂 (13) 施用组的AUC大于比较例7的溶液制剂 (7) 施用组的AUC, 而且也见到Cmax的增加(表16)。由此确认, 通过应用月桂酰-L-肉碱, 与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较, 低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0809] [表16]

[0810] 化合物9的制剂的药代动力学参数 (大鼠、5mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)
溶液制剂 (7)	8.22	4.83
吸收促进制剂 (13)	32.4	12.8

[0812] (评价例10) 大鼠PK试验 (60mg/kg)

[0813] 用与评价例4相同的方法评价比较例8中配制的溶液制剂 (8)、和实施例14中配制的吸收促进制剂 (14) 的大鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移, 通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数, 结果示于表17。其结果确认, 实施例14的吸收促进制剂 (14) 施用组的AUC大于比较例8的溶液制剂 (8) 施用组的AUC, 而且也见到Cmax和BA的增加(表17)。由此确认, 通过应用月桂酰-L-肉碱, 与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较, 低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0814] [表17]

[0815] 化合物9的制剂的药代动力学参数(大鼠、60mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
溶液制剂 (8)	430	226	0.567
吸收促进制剂 (14)	5010	2040	7.46

[0817] (评价例11) 大鼠PK试验 (5mg/kg)

[0818] 用与评价例4相同的方法评价比较例9中配制的溶液制剂 (9)、和实施例15中配制的吸收促进制剂 (15) 的大鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移, 通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数, 结果示于表18。其结果确认, 实施例15的吸收促进制剂 (15) 施用组的AUC大于比较例9的溶液制剂 (9) 施用组的AUC, 而且也见到Cmax的增加(表18)。由此确认, 通过应用月桂酰-L-肉碱, 与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较, 低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0819] [表18]

[0820] 化合物10的制剂的药代动力学参数(大鼠、5mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)
溶液制剂 (9)	1.43	0.948
吸收促进制剂 (15)	61.8	29.5

[0822] (评价例12) 大鼠PK试验 (60mg/kg)

[0823] 用与评价例4相同的方法评价比较例10中配制的溶液制剂 (10)、和实施例16中配制的吸收促进制剂 (16) 的大鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移, 通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数, 结果示于表19。其结果确认, 实施例16的吸收促进制剂 (16) 施用组的AUC大于比较例10的溶液制剂 (10) 施用组的AUC。而且也见到Cmax和BA的增加(表19)。由此确认, 通过应用月桂酰-L-肉碱, 与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较, 低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0824] [表19]

[0825] 化合物10的制剂的药代动力学参数(大鼠、60mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
溶液制剂 (10)	318	236	0.354
吸收促进制剂 (16)	8720	3850	13.0

[0827] (评价例13) 猴PK试验 (1mg/kg)

[0828] 用与评价例4相同的方法评价比较例11中配制的溶液制剂 (11)、和实施例17中配制的吸收促进制剂 (17) 的猴中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移, 通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数, 结果示于表20。其结果确认, 实施例17的吸收促进制剂 (17) 施用组的AUC大于比较例11的溶液制剂 (11) 施用组的AUC, 而且也见到Cmax和BA的增加(表20)。此外, 显示各个体的AUC的偏差的CV (AUC的标准偏差/AUC的平均值) 的值也降低。由此确认, 通过应用月桂酰-L-肉碱, 与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较, 低膜通透性的化合物显示高吸收性和吸收量的偏差的抑制。

[0829] [表20]

[0830] 化合物1的制剂的药代动力学参数(猴、1mg/kg)

制剂	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)	CV (%)
溶液制剂(11)	1280	187	12.4	70.3
吸收促进制剂(17)	1880	291	14.0	25.0

[0832] (评价例14)猴PK试验(5mg/kg)

[0833] 用与评价例4相同的方法评价比较例12中配制的溶液制剂(12)、和实施例18~19中配制的吸收促进制剂(18)~(19)的猴中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表21。其结果确认,实施例18~19的吸收促进制剂(18)~(19)施用组的AUC大于比较例12的溶液制剂(12)施用组的AUC,而且也见到Cmax和BA的增加(表21)。此外, CV的值也降低。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性和吸收量的偏差的抑制。

[0834] [表21]

[0835] 化合物1的制剂的药代动力学参数(猴、5mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)	CV (%)
溶液制剂(12)	5100	767	7.58	105
吸收促进制剂(18)	13400	1920	19.8	48.5
吸收促进制剂(19)	17500	2460	25.8	53.1

[0837] (评价例15)猴PK试验(1mg/kg)

[0838] 用与评价例4相同的方法评价比较例13中配制的溶液制剂(13)、和实施例20中配制的吸收促进制剂(20)的猴中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表22。其结果确认,实施例20的吸收促进制剂(20)施用组的AUC大于比较例13的溶液制剂(13)施用组的AUC,而且也见到Cmax和BA的增加(表22)。此外, CV的值也降低。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性和吸收量的偏差的抑制。

[0839] [表22]

[0840] 化合物2的制剂的药代动力学参数(猴、1mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)	CV (%)
溶液制剂(13)	1180	233	29.6	94.9
吸收促进制剂(20)	1680	387	32.1	9.52

[0842] (评价例16)猴PK试验(5mg/kg)

[0843] 用与评价例4相同的方法评价比较例14中配制的溶液制剂(14)、和实施例21中配制的吸收促进制剂(21)的猴中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表23。其结果确认,实施例21的吸收促进制剂(21)施用组的AUC大于比较例14的溶液制剂(14)施用组的AUC,而且也见到Cmax和BA的增加(表23)。此外, CV的值也降低。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性和吸收量的偏差的抑制。

[0844] [表23]

[0845] 化合物2的制剂的药代动力学参数(猴、5mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)	CV (%)
溶液制剂 (14)	6000	1170	29.9	76.3
吸收促进制剂 (21)	21600	3810	81.9	31.5

[0847] (评价例17)猴PK试验(15mg/kg)

[0848] 用与评价例4相同的方法评价比较例15中配制的溶液制剂(15)、和实施例22~23中配制的吸收促进制剂(22)~(23)的猴中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表24。其结果确认,实施例22~23的吸收促进制剂(22)~(23)施用组的AUC大于比较例15的溶液制剂(15)施用组的AUC,而且也见到Cmax和BA的增加(表24)。此外,CV的值也降低。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性和吸收量的偏差的抑制。

[0849] [表24]

[0850] 化合物2的制剂的药代动力学参数(猴、15mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)	CV (%)
溶液制剂 (15)	12700	1950	16.1	101
吸收促进制剂 (22)	23600	3340	29.9	69.1
吸收促进制剂 (23)	48700	5880	61.8	65.7

[0852] (评价例18)猴PK试验(3mg/kg)

[0853] 用与评价例4相同的方法评价比较例16中配制的溶液制剂(16)、和实施例24~26中配制的吸收促进制剂(24)~(26)的猴中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表25。其结果确认,实施例24~26的吸收促进制剂(24)~(26)施用组的AUC大于比较例16的溶液制剂(16)施用组的AUC,而且也见到BA的增加(表25)。此外,CV的值也降低。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性和吸收量的偏差的抑制。

[0854] [表25]

[0855] 化合物3的制剂的药代动力学参数(猴、3mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	BA (%)	CV (%)
溶液制剂 (16)	1130	15.8	70.8
吸收促进制剂 (24)	1790	25.2	49.7
吸收促进制剂 (25)	2490	34.8	51.8
吸收促进制剂 (26)	1790	25.3	43.0

[0857] (评价例19)小鼠PK试验(3mg/kg)

[0858] 用与评价例4相同的方法评价比较例17中配制的溶液制剂(17)、和实施例27中配制的吸收促进制剂(27)的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表26。其结果确认,实施例27的吸收促进制剂(27)施用组的AUC大于比较例17的溶液制剂(17)施用组的AUC,而且也见到

C_{max}的增加(表26)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0859] [表26]

[0860] 化合物1的制剂的药代动力学参数(小鼠、3mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	C _{max} (ng/mL)
溶液制剂 (17)	979	144
吸收促进制剂 (27)	1630	193

[0862] (评价例20) 小鼠PK试验 (30mg/kg)

[0863] 用与评价例4相同的方法评价比较例18中配制的溶液制剂 (18)、和实施例28中配制的吸收促进制剂 (28) 的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表27。其结果确认,实施例28的吸收促进制剂 (28) 施用组的AUC大于比较例18的溶液制剂 (18) 施用组的AUC,而且也见到C_{max}和BA的增加(表27)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0864] [表27]

[0865] 化合物1的制剂的药代动力学参数(小鼠、30mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	C _{max} (ng/mL)	BA (%)
溶液制剂 (18)	108000	11200	60.6
吸收促进制剂 (28)	149000	15800	83.9

[0867] (评价例21) 小鼠PK试验 (3mg/kg)

[0868] 用与评价例4相同的方法评价比较例19中配制的溶液制剂 (19)、和实施例29中配制的吸收促进制剂 (29) 的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表28。其结果确认,实施例29的吸收促进制剂 (29) 施用组的AUC大于比较例19的溶液制剂 (19) 施用组的AUC,而且也见到C_{max}的增加(表28)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0869] [表28]

[0870] 化合物2的制剂的药代动力学参数(小鼠、3mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	C _{max} (ng/mL)
溶液制剂 (19)	890	193
吸收促进制剂 (29)	1800	293

[0872] (评价例22) 小鼠PK试验 (30mg/kg)

[0873] 用与评价例4相同的方法评价比较例20中配制的溶液制剂 (20)、和实施例30中配制的吸收促进制剂 (30) 的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表29。其结果确认,实施例30的吸收促进制剂 (30) 施用组的AUC大于比较例20的溶液制剂 (20) 施用组的AUC,而且也见到C_{max}和BA的增加(表29)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0874] [表29]

[0875] 化合物2的制剂的药代动力学参数(小鼠、30mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
溶液制剂 (20)	56000	6610	71.9
吸收促进制剂 (30)	109000	13400	140

[0877] (评价例23) 小鼠PK试验 (3mg/kg)

[0878] 用与评价例4相同的方法评价比较例21中配制的溶液制剂 (21)、和实施例31中配制的吸收促进制剂 (31) 的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移, 通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数, 结果示于表30。其结果确认, 实施例31的吸收促进制剂 (31) 施用组的AUC大于比较例21的溶液制剂 (21) 施用组的AUC, 而且也见到Cmax的增加(表30)。由此确认, 通过应用月桂酰-L-肉碱, 与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较, 低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0879] [表30]

[0880] 化合物3的制剂的药代动力学参数(小鼠、3mg/kg)

制剂	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
溶液制剂 (21)	1150	154
吸收促进制剂 (31)	3230	437

[0882] (评价例24) 小鼠PK试验 (30mg/kg)

[0883] 用与评价例4相同的方法评价比较例22中配制的溶液制剂 (22)、和实施例32中配制的吸收促进制剂 (32) 的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移, 通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数, 结果示于表31。其结果确认, 实施例32的吸收促进制剂 (32) 施用组的AUC大于比较例22的溶液制剂 (22) 施用组的AUC, 而且也见到Cmax和BA的增加(表31)。由此确认, 通过应用月桂酰-L-肉碱, 与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较, 低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0884] [表31]

[0885] 化合物3的制剂的药代动力学参数(小鼠、30mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
溶液制剂 (22)	42500	5900	74.2
吸收促进制剂 (32)	77900	8120	136

[0887] (评价例25) 小鼠PK试验 (10mg/kg)

[0888] 用与评价例4相同的方法评价比较例23中配制的溶液制剂 (23)、和实施例33中配制的吸收促进制剂 (33) 的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移, 通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数, 结果示于表32。其结果确认, 实施例33的吸收促进制剂 (33) 施用组的AUC大于比较例23的溶液制剂 (23) 施用组的AUC, 而且也见到Cmax和BA的增加(表32)。由此确认, 通过应用月桂酰-L-肉碱, 与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较, 低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0889] [表32]

[0890] 化合物4的制剂的药代动力学参数(小鼠、10mg/kg)

[0891]	制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
	溶液制剂 (23)	57.8	13.8	0.340
	吸收促进制剂 (33)	308	112	0.968

[0892] (评价例26) 小鼠PK试验 (100mg/kg)

[0893] 用与评价例4相同的方法评价比较例24中配制的溶液制剂 (24)、和实施例34中配制的吸收促进制剂 (34) 的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移, 通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数, 结果示于表33。其结果确认, 实施例34的吸收促进制剂 (34) 施用组的AUC大于比较例24的溶液制剂 (24) 施用组的AUC, 而且也见到Cmax和BA的增加(表33)。由此确认, 通过应用月桂酰-L-肉碱, 与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较, 低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0894] [表33]

[0895] 化合物4的制剂的药代动力学参数 (小鼠、100mg/kg)

[0896]	制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
	溶液制剂 (24)	1160	445	0.420
	吸收促进制剂 (34)	5020	1780	3.37

[0897] (评价例27) 小鼠PK试验 (10mg/kg)

[0898] 用与评价例4相同的方法评价比较例25中配制的溶液制剂 (25)、和实施例35中配制的吸收促进制剂 (35) 的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移, 通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数, 结果示于表34。其结果确认, 实施例35的吸收促进制剂 (35) 施用组的AUC大于比较例25的溶液制剂 (25) 施用组的AUC, 而且也见到Cmax的增加(表34)。由此确认, 通过应用月桂酰-L-肉碱, 与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较, 低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0899] [表34]

[0900] 化合物5的制剂的药代动力学参数 (小鼠、10mg/kg)

[0901]	制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)
	溶液制剂 (25)	117	38.9
	吸收促进制剂 (35)	850	263

[0902] (评价例28) 小鼠PK试验 (100mg/kg)

[0903] 用与评价例4相同的方法评价比较例26中配制的溶液制剂 (26)、和实施例36中配制的吸收促进制剂 (36) 的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移, 通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数, 结果示于表35。其结果确认, 实施例36的吸收促进制剂 (36) 施用组的AUC大于比较例26的溶液制剂 (26) 施用组的AUC, 而且也见到Cmax和BA的增加(表35)。由此确认, 通过应用月桂酰-L-肉碱, 与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较, 低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0904] [表35]

[0905] 化合物5的制剂的约代动力学参数 (小鼠、100mg/kg)

[0906]	制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
	溶液制剂 (26)	7920	2720	4.98

吸收促进制剂 (36)	20100	4080	12.6
-------------	-------	------	------

[0907] (评价例29) 小鼠PK试验 (5mg/kg)

[0908] 用与评价例4相同的方法评价比较例27中配制的溶液制剂 (27)、和实施例37中配制的吸收促进制剂 (37) 的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移, 通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数, 结果示于表36。其结果确认, 实施例37的吸收促进制剂 (37) 施用组的AUC大于比较例27的溶液制剂 (27) 施用组的AUC, 而且也见到C_{max}的增加(表36)。由此确认, 通过应用月桂酰-L-肉碱, 与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较, 低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0909] [表36]

[0910] 化合物6的制剂的药代动力学参数 (小鼠、5mg/kg)

[0911]	制剂	AUC (ng * h/mL)	C _{max} (ng/mL)
	溶液制剂 (27)	1030	229
	吸收促进制剂 (37)	1350	236

[0912] (评价例30) 小鼠PK试验 (50mg/kg)

[0913] 用与评价例4相同的方法评价比较例28中配制的溶液制剂 (28)、和实施例38中配制的吸收促进制剂 (38) 的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移, 通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数, 结果示于表37。其结果确认, 实施例38的吸收促进制剂 (38) 施用组的AUC大于比较例28的溶液制剂 (28) 施用组的AUC, 而且也见到C_{max}和BA的增加(表37)。由此确认, 通过应用月桂酰-L-肉碱, 与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较, 低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0914] [表37]

[0915] 化合物6的制剂的药代动力学参数 (小鼠、50mg/kg)

[0916]	制剂	AUC (ng * h/mL)	C _{max} (ng/mL)	BA (%)
	溶液制剂 (28)	37000	6470	40.5
	吸收促进制剂 (38)	65300	10200	71.7

[0917] (评价例31) 小鼠PK试验 (90mg/kg)

[0918] 用与评价例4相同的方法评价比较例29中配制的溶液制剂 (29)、和实施例39中配制的吸收促进制剂 (39) 的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移, 通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数, 结果示于表38。其结果确认, 实施例39的吸收促进制剂 (39) 施用组的AUC大于比较例29的溶液制剂 (29) 施用组的AUC, 而且也见到C_{max}和BA的增加(表38)。由此确认, 通过应用月桂酰-L-肉碱, 与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较, 低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0919] [表38]

[0920] 化合物7的制剂的药代动力学参数 (小鼠、90mg/kg)

[0921]	制剂	AUC (ng * h/mL)	C _{max} (ng/mL)	BA (%)
	溶液制剂 (29)	132000	15300	58.6
	吸收促进制剂 (39)	195000	20800	82.7

[0922] (评价例32) 小鼠PK试验 (3mg/kg)

[0923] 用与评价例4相同的方法评价比较例30中配制的溶液制剂(30)、和实施例40中配制的吸收促进制剂(40)的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表39。其结果确认,实施例40的吸收促进制剂(40)施用组的AUC大于比较例30的溶液制剂(30)施用组的AUC,而且也见到Cmax的增加(表39)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0924] [表39]

[0925] 化合物8的制剂的药代动力学参数(小鼠、3mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)
溶液制剂(30)	2200	293
吸收促进制剂(40)	3850	466

[0927] (评价例33) 小鼠PK试验(12mg/kg)

[0928] 用与评价例4相同的方法评价比较例31中配制的溶液制剂(31)、和实施例41中配制的吸收促进制剂(41)的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表40。其结果确认,实施例41的吸收促进制剂(41)施用组的AUC大于比较例31的溶液制剂(31)施用组的AUC,而且也见到Cmax的增加(表40)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0929] [表40]

[0930] 化合物9的制剂的药代动力学参数(小鼠、12mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)
溶液制剂(31)	155	42.0
吸收促进制剂(41)	728	228

[0932] (评价例34) 小鼠PK试验(120mg/kg)

[0933] 用与评价例4相同的方法评价比较例32中配制的溶液制剂(32)、和实施例42中配制的吸收促进制剂(42)的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表41。其结果确认,实施例42的吸收促进制剂(42)施用组的AUC大于比较例32的溶液制剂(32)施用组的AUC,而且也见到Cmax和BA的增加(表41)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0934] [表41]

[0935] 化合物9的制剂的的药代动力学参数(小鼠、120mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
溶液制剂(32)	17600	6420	4.18
吸收促进制剂(42)	40300	10400	9.56

[0937] (评价例35) 小鼠PK试验(12mg/kg)

[0938] 用与评价例4相同的方法评价比较例33中配制的溶液制剂(33)、和实施例43中配制的吸收促进制剂(43)的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,

通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表42。其结果确认,实施例43的吸收促进制剂(43)施用组的AUC大于比较例33的溶液制剂(33)施用组的AUC,而且也见到C_{max}和BA的增加(表42)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0939] [表42]

[0940] 化合物10的制剂的药代动力学参数(小鼠、12mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	C _{max} (ng/mL)	BA (%)
溶液制剂(33)	27.9	10.8	0.187
吸收促进制剂(43)	251	107	1.69

[0942] (评价例36) 小鼠PK试验(120mg/kg)

[0943] 用与评价例4相同的方法评价比较例34中配制的溶液制剂(34)、和实施例44中配制的吸收促进制剂(44)的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表43。其结果确认,实施例44的吸收促进制剂(44)施用组的AUC大于比较例34的溶液制剂(34)施用组的AUC,而且也见到C_{max}和BA的增加(表43)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0944] [表43]

[0945] 化合物10的制剂的药代动力学参数(小鼠、120mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	C _{max} (ng/mL)	BA (%)
溶液制剂(34)	572	297	0.386
吸收促进制剂(44)	20600	7810	13.9

[0947] (评价例37) 小鼠PK试验(5mg/kg)

[0948] 用与评价例4相同的方法评价比较例35中配制的溶液制剂(35)、和实施例45中配制的吸收促进制剂(45)的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表44。其结果确认,实施例45的吸收促进制剂(45)施用组的AUC大于比较例35的溶液制剂(35)施用组的AUC,而且也见到C_{max}和BA的增加(表44)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0949] [表44]

[0950] 化合物11的制剂的药代动力学参数(小鼠、5mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	C _{max} (ng/mL)	BA (%)
溶液制剂(35)	18.4	6.32	0.102
吸收促进制剂(45)	1510	648	8.39

[0952] (评价例38) 小鼠PK试验(50mg/kg)

[0953] 用与评价例4相同的方法评价比较例36中配制的溶液制剂(36)、和实施例46中配制的吸收促进制剂(46)的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表45。其结果确认,实施例46的吸收促进制剂(46)施用组的AUC大于比较例36的溶液制剂(36)施用组的AUC,而且也见到

C_{max}和BA的增加(表45)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0954] [表45]

[0955] 化合物11的制剂的药代动力学参数(小鼠、50mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	C _{max} (ng/mL)	BA (%)
溶液制剂 (36)	10500	3000	5.82
吸收促进制剂 (46)	52000	12800	32.5

[0957] (评价例39) 小鼠PK试验 (8mg/kg)

[0958] 用与评价例4相同的方法评价比较例37中配制的溶液制剂 (37)、和实施例47中配制的吸收促进制剂 (47) 的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表46。其结果确认,实施例47的吸收促进制剂 (47) 施用组的AUC大于比较例37的溶液制剂 (37) 施用组的AUC,而且也见到C_{max}和BA的增加(表46)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0959] [表46]

[0960] 化合物12的制剂的药代动力学参数(小鼠、8mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	C _{max} (ng/mL)	BA (%)
溶液制剂 (37)	640	298	2.06
吸收促进制剂 (47)	1350	604	4.32

[0962] (评价例40) 小鼠PK试验 (80mg/kg)

[0963] 用与评价例4相同的方法评价比较例38中配制的溶液制剂 (38)、和实施例48中配制的吸收促进制剂 (48) 的小鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表47。其结果确认,实施例48的吸收促进制剂 (48) 施用组的AUC大于比较例38的溶液制剂 (38) 施用组的AUC,而且也见到C_{max}和BA的增加(表47)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0964] [表47]

[0965] 化合物12的制剂的约代动力学参数(小鼠、80mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	C _{max} (ng/mL)	BA (%)
溶液制剂 (38)	71700	19300	23.1
吸收促进制剂 (48)	103000	21800	33.2

[0967] (评价例41) 大鼠PK试验 (30mg/kg)

[0968] 用与评价例4相同的方法评价比较例39中配制的溶液制剂 (39)、和实施例49~54中配制的吸收促进制剂 (49) ~ (54) 的大鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表48。其结果确认,实施例49~54的吸收促进制剂 (49) ~ (54) 施用组的AUC大于比较例39的溶液制剂 (39) 施用组的AUC,而且也见到C_{max}的增加(表48)。由此确认,作为表面活性剂,通过应用具有直链亚烷基结构、前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下的表面活性剂,与不应用这些

表面活性剂的情形比较,显示高吸收性。确认这些表面活性剂中通过特别应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示特别高的吸收性。

[0969] [表48]

[0970] 化合物1的制剂的药代动力学参数(大鼠、30mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)
溶液制剂 (39)	25200	4320
吸收促进制剂 (49)	58700	9520
吸收促进制剂 (50)	56600	8060
吸收促进制剂 (51)	37000	6140
吸收促进制剂 (52)	31100	4880
吸收促进制剂 (53)	41500	6520
吸收促进制剂 (54)	38900	7240

[0972] (评价例42) 大鼠PK试验 (30mg/kg)

[0973] 用与评价例4相同的方法评价比较例40中配制的溶液制剂 (40)、和实施例55~60中配制的吸收促进制剂 (55)~(60) 的大鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表49。其结果确认,实施例55~60的吸收促进制剂 (55)~(60) 施用组的AUC大于比较例40的溶液制剂 (40) 施用组的AUC,而且Cmax的值也相同或为其以上(表49)。由此确认,作为表面活性剂,通过应用具有直链亚烷基结构、前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下的表面活性剂,与不应用这些表面活性剂的情形比较,显示高吸收性。确认这些表面活性剂中通过特别应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示特别高的吸收性。

[0974] [表49]

[0975] 化合物2的制剂的药代动力学参数(大鼠、30mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)
溶液制剂 (40)	30800	5850
吸收促进制剂 (55)	43800	8040
吸收促进制剂 (56)	54300	9400
吸收促进制剂 (57)	34000	7460
吸收促进制剂 (58)	33400	5820
吸收促进制剂 (59)	33800	6170
吸收促进制剂 (60)	32300	6000

[0977] (评价例43) 大鼠PK试验 (30mg/kg)

[0978] 用与评价例4相同的方法评价比较例41中配制的溶液制剂 (41)、和实施例61~62中配制的吸收促进制剂 (61)~(62) 的大鼠中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表50。其结果确认,实施例61~62的吸收促进制剂 (61)~(62) 施用组的AUC大于比较例41的溶液制剂 (41) 施用组的AUC,而且也见到Cmax的增加(表50)。由此确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示高吸收性。

[0979] [表50]

[0980] 化合物3的制剂的药代动力学参数(大鼠、30mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)
溶液制剂 (41)	17800	3660
吸收促进制剂 (61)	26500	5030
吸收促进制剂 (62)	31400	6690

[0982] (评价例44) 猴PK试验 (3mg/kg)

[0983] 将实施例63~64中配制的吸收促进制剂(63)~(64)分别放入单独的胶囊,用与评价例4相同的方法评价猴中口服施用后的血液动力学。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表51。其结果,在实施例63的吸收促进剂(63)施用组中,确认足够的AUC、Cmax和BA。进一步确认,实施例64的吸收促进剂(64)施用组的AUC进一步大于实施例63的吸收促进剂(63)施用组的AUC,而且也见到Cmax和BA的进一步增加(表51)。此外,显示各个体的AUC的偏差的CV的值也降低。由此确认,作为表面活性剂,通过应用具有直链亚烷基结构、前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下的表面活性剂,显示足够高的吸收性。进一步确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示进一步高的吸收性和吸收量的偏差的抑制。

[0984] [表51]

[0985] 化合物3的制剂的药代动力学参数(猴、3mg/kg)

制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)	CV (%)
吸收促进制剂 (63)	1230	222	17.2	86.2
吸收促进制剂 (64)	2870	602	40.2	42.2

[0987] (评价例45) 猴PK试验 (3mg/kg)

[0988] 准备2个放入实施例65中配制的吸收促进制剂(65)的胶囊,在实施例65的评价中,对猴口服施用仅1个该胶囊,在实施例66的评价中,同时对猴口服施用1个该胶囊和1个放入月桂酰-L-肉碱盐酸盐的胶囊的总计2个,用与评价例4相同的方法评价口服施用后的血液动力学。另外,实施例66的评价中吸收促进剂(65)和月桂酰-L-肉碱盐酸盐的合计重量3mg中各成分的比率如表9-6所示。根据得到的血浆中浓度推移,通过与评价例4相同的分析计算药代动力学参数,结果示于表52。其结果,在实施例65的吸收促进剂(65)施用组中,确认足够的AUC、Cmax和BA。进一步确认,实施例66的吸收促进剂(66)施用组的AUC进一步大于实施例65的吸收促进剂(65)施用组的AUC,而且也见到Cmax和BA的进一步增加(表52)。此外,显示各个体的AUC的偏差的CV的值也降低。由此确认,作为表面活性剂,通过应用具有直链亚烷基结构、前述亚烷基结构中包含的碳原子数是5以上且13以下的表面活性剂,显示足够高的吸收性。进一步确认,通过应用月桂酰-L-肉碱,与不应用月桂酰-L-肉碱的情形比较,低膜通透性的化合物显示进一步高的吸收性和吸收量的偏差的抑制。

[0989] [表52]

[0990] 化合物3的制剂的药代动力学参数(猴、3ma/ka)

制剂	AUC (ng * h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)	CV (%)
----	-----------------	--------------	--------	--------

吸收促进剂(65)	1820	465	25.6	54.4
吸收促进剂(66)	2840	725	39.6	44.4

[0992] 关于肽化合物的吸收性因月桂酰-L-肉碱的添加而提高的理由未定,但推测,由于经由扩大紧密连接的细胞旁途径(Paracellular pathway)的吸收的促进、和经由提高细胞膜的流动性的跨细胞途径(Transcellular pathway)的吸收的促进两者,使吸收性提高。

[0993] 即,据报告,月桂酰-L-肉碱抑制claudin蛋白的表达而扩大紧密连接(Drug Metab.Pharmacokinet.,26(2):162170(2011)),认为肽化合物有助于通过紧密连接掺入细胞内。此外认为,由于月桂酰-L-肉碱具有作为表面活性剂的功能,通过拉出作为细胞膜中存在的脂溶性成分的磷脂,使细胞膜表面成为“疏”的状态,进入磷脂膜,肽化合物容易通过细胞膜。

[0994] 但是,已知即使将月桂酰-L-肉碱添加于其它肽,生物利用度也保持在一位数%左右(Pharmaceutics,2019,11(1),41),与之相对,如本实施例中所示,在本发明涉及的肽化合物中添加月桂酰-L-肉碱的情形中,其生物利用度以数十%左右的幅度大幅提高。由此知晓,本发明涉及的肽化合物和本发明涉及的表面活性剂的组合对肽化合物的膜通透性和吸收性表现出特别显著的效果。此外,也有目前未发现的、上述以外的特别作用机制发挥作用的可能性。同样地知晓,由于肽化合物的吸收量的偏差通过月桂酰-L-肉碱的添加被抑制,通过联用本发明中的肽化合物和月桂酰-L-肉碱,从现有技术来看得到异质的效果。

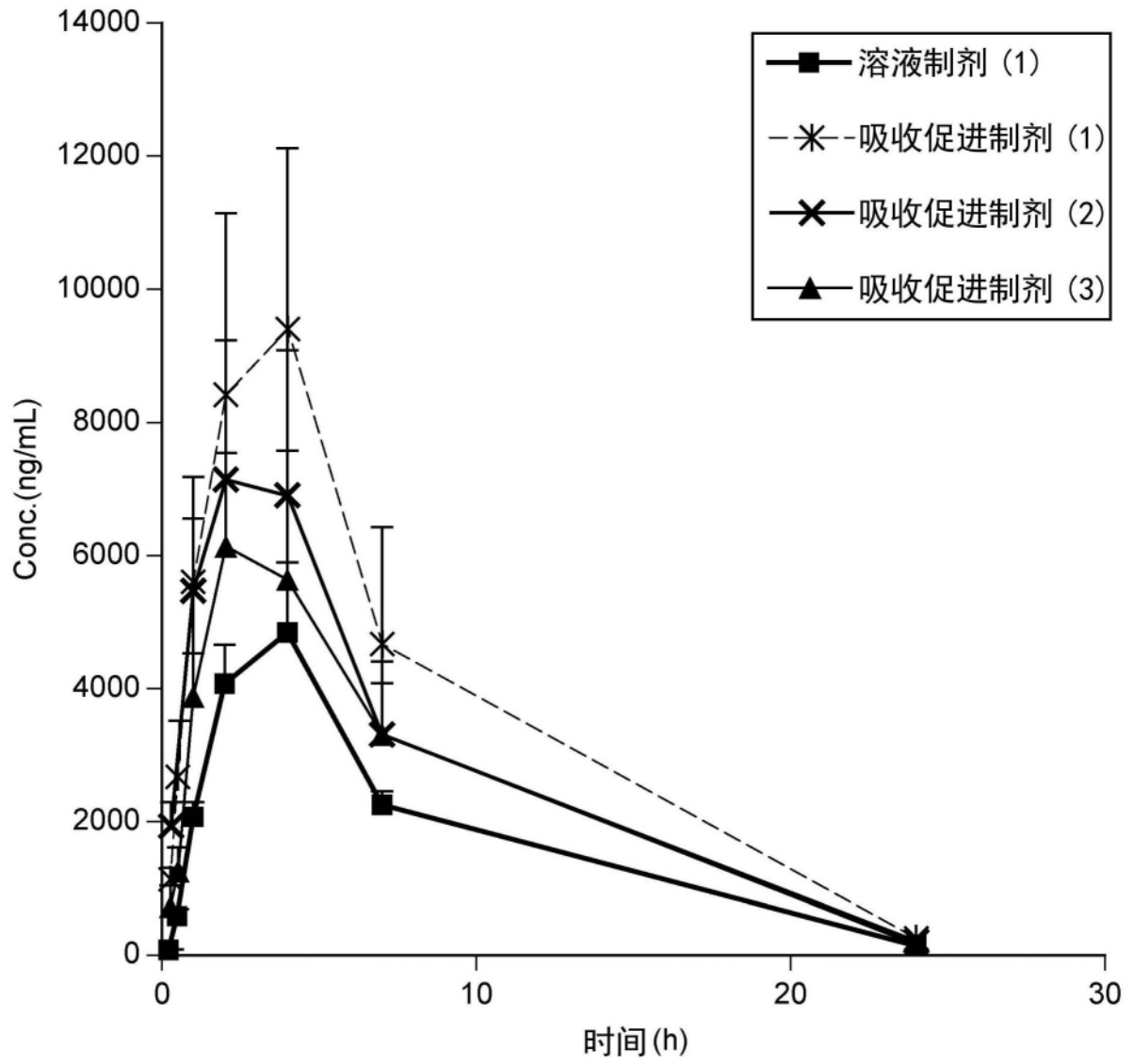


图1

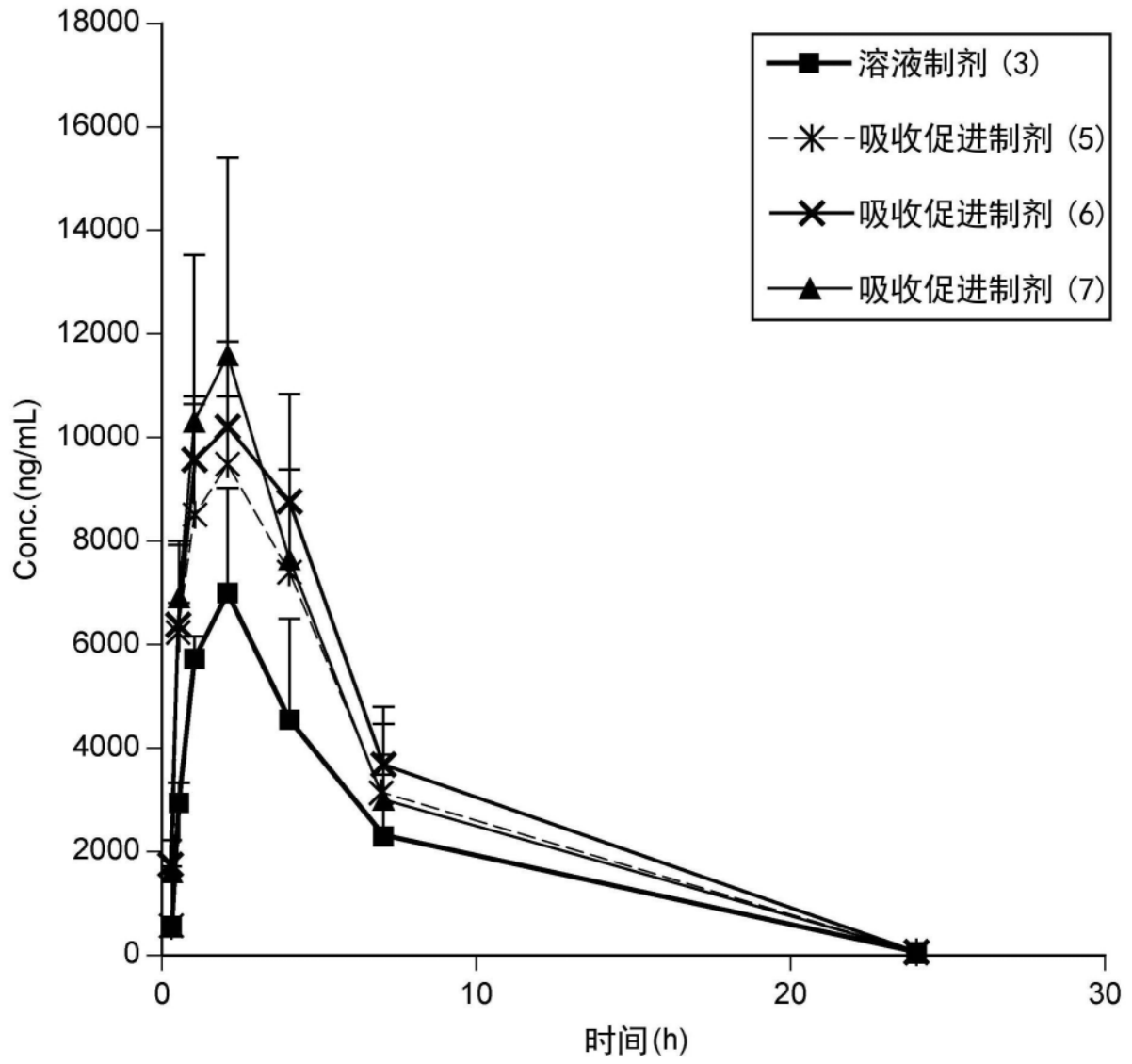


图2

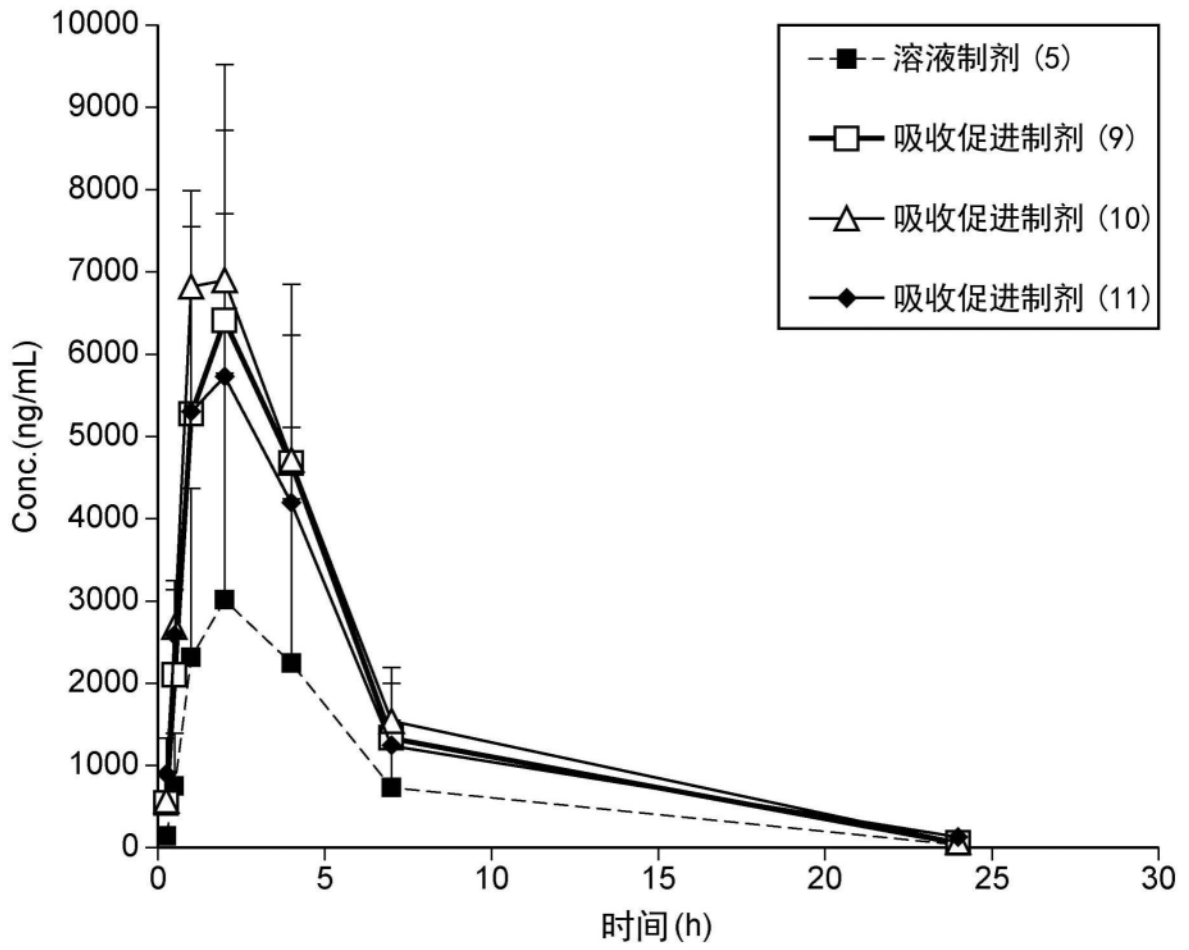


图3