

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7637966号
(P7637966)

(45)発行日 令和7年3月3日(2025.3.3)

(24)登録日 令和7年2月20日(2025.2.20)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	38/22 (2006.01)	A 6 1 K	38/22
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	38/28 (2006.01)	A 6 1 K	38/28
A 6 1 K	47/42 (2017.01)	A 6 1 K	47/42
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10

請求項の数 10 (全128頁)

(21)出願番号	特願2020-531134(P2020-531134)	(73)特許権者	508090088 アドシア
(86)(22)出願日	平成30年12月7日(2018.12.7)		フランス国, エフ - 6 9 0 0 3 リヨン , アブニュ ラカサーニュ 1 1 5
(65)公表番号	特表2021-505616(P2021-505616 A)	(74)代理人	100114775 弁理士 高岡 亮一
(43)公表日	令和3年2月18日(2021.2.18)	(74)代理人	100121511 弁理士 小田 直
(86)国際出願番号	PCT/EP2018/083943	(74)代理人	100202751 弁理士 岩堀 明代
(87)国際公開番号	WO2019/110788	(74)代理人	100191086 弁理士 高橋 香元
(87)国際公開日	令和1年6月13日(2019.6.13)	(72)発明者	チャン, ユー - ピン
審査請求日	令和3年12月6日(2021.12.6)		フランス国, 6 9 3 6 0 テルネ, 1 2 , アヴェニュ ドゥ ラ オート コンブ
(31)優先権主張番号	1761808		最終頁に続く
(32)優先日	平成29年12月7日(2017.12.7)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	フランス(FR)		
(31)優先権主張番号	1855943		
(32)優先日	平成30年6月29日(2018.6.29)		

(54)【発明の名称】 アミリン、アミリンアゴニスト受容体またはアミリン類似体およびコポリアミノ酸を含む注射水溶液の形態の組成物

(57)【特許請求の範囲】

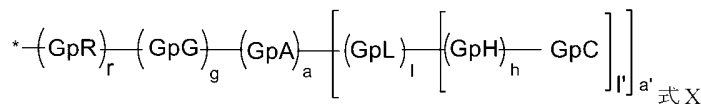
【請求項1】

p H が 6 . 0 ~ 8 . 0 で構成され、少なくとも下記を含む注射水溶液の形態の組成物：

a) アミリンまたはアミリン類似体；

b) カルボキシレート電荷および疎水性ラジカル H y を有するコポリアミノ酸 (P L G) であって、前記コポリアミノ酸は、グルタミン酸またはアスパラギン酸単位から構成され、前記疎水性ラジカル H y は下記で規定される式 X によるラジカルの中で選択される、コポリアミノ酸：

【化1】

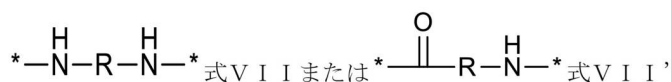


10

式中、

G p R は、式 V I I または V I I ' によるラジカルの中で選択され：

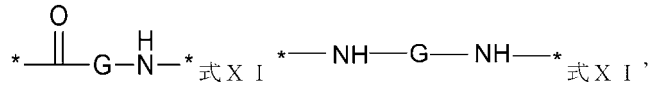
【化2】



20

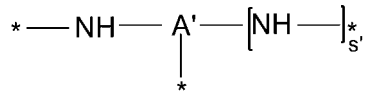
- 同一か、または異なる G p G および G p H は、式 X I または X I ' によるラジカルの中で選択され；

【化 3】



- G p A は、式 V I I I によるラジカルの中で選択され

【化 4】

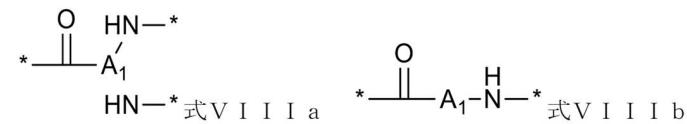


式 V I I I

10

式 V I I I は、式 V I I I a により表される式 V I I I (式中、 $s' = 1$)、または、式 V I I I b により表される式 V I I I (式中、 $s' = 0$) であり

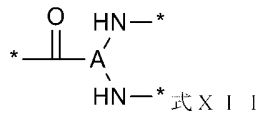
【化 5】



20

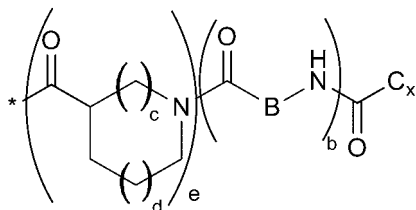
- G p L は、式 X I I によるラジカルの中で選択され

【化 6】



- G p C は式 I X によるラジカルであり；

【化 7】



式 I X；

30

- 「*」は、アミド官能基により結合される異なる基の付着部位を示し；

- a は 0 または 1 に等しい整数であり、 $a = 0$ の場合 $a' = 1$ であり、 $a = 1$ であれば $a' = 1, 2$ または 3 であり；

- a' は、1、2 または 3 に等しい整数であり；

40

- b は 0 に等しい整数であり；

- c は 0 に等しく、d は 1 に等しく；

- e は 0 または 1 に等しい整数であり；

- g は、0、1、2、3、4、5 または 6 に等しい整数であり；

- h は、0、1、2、3、4、5 または 6 に等しい整数であり、g、h または 1 の少なくとも 1 つは 0 とは異なり；

- l は 0 または 1 に等しい整数であり、 $l = 0$ の場合 $l' = 1$ であり、 $l = 1$ の場合 $l' = 2$ であり；

- r は、0、1 または 2 に等しい整数であり、

- s' は 0 または 1 に等しい整数であり；

50

- e が 0 とは異なる場合、g、h または l の少なくとも 1 つは 0 とは異なり；
 - a = 0 の場合、l = 0 であり；
 - A、A' および A₁ は同一か、または異なり、1 ~ 8 個の炭素原子を含み、任意で、飽和、不飽和または芳香環由来のラジカルにより置換された直鎖もしくは分枝アルキルラジカルであり；

- B は、非置換の、4 ~ 14 個の炭素原子、および、1 ~ 5 個の酸素原子を含むラジカルエーテルまたはポリエーテル、または、任意で芳香環を含み、1 ~ 9 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝アルキルラジカルであり、

- C_x は、任意で環状部分を含む、一価の直鎖もしくは分枝アルキルラジカルであり、x は炭素原子の数を示し：

・前記疎水性ラジカル - H_y が 1 - G p C を有する場合、9 x 25 であり、
 ・前記疎水性ラジカル - H_y が 2 - G p C を有する場合、9 x 15 であり、
 ・前記疎水性ラジカル - H_y が 3 - G p C を有する場合、7 x 13 であり、
 ・前記疎水性ラジカル - H_y が 4 - G p C を有する場合、7 x 11 であり、
 ・前記疎水性ラジカル - H_y が少なくとも 5 - G p C を有する場合、6 x 11 であり、

- G は 1 ~ 8 個の炭素原子の直鎖もしくは分枝二価アルキルラジカルであり、前記アルキルラジカルは 1 つ以上の遊離カルボン酸官能基を有し、

- R は、1 ~ 12 個の炭素原子を含む二価、直鎖もしくは分枝アルキルラジカル、1 ~ 12 個の炭素原子を含み、1 つ以上の - C O N H₂ 官能基を有する二価、直鎖もしくは分枝アルキルラジカル、または、4 ~ 14 個の炭素原子および 1 ~ 5 個の酸素原子を含む非置換エーテルまたはポリエーテルラジカルからなる群より選択されるラジカルであり、

- 式 X による疎水性ラジカル（複数可） - H_y は、下記により P L G に結合され：

・前記疎水性ラジカル - H_y のカルボニルと前記 P L G が有する窒素原子の間の共有結合（よって、前記 P L G が有するアミン官能基と前記疎水性ラジカル - H_y の前駆体 - H_y' が有する酸官能基の反応から得られるアミド官能基が形成される）、および

・前記疎水性ラジカル - H_y の窒素原子と前記 P L G が有するカルボニルの間の共有結合（よって、前記疎水性ラジカル - H_y の前駆体 - H_y' のアミン官能基と前記 P L G が有する酸官能基の反応から得られるアミド官能基が形成される）、

- 疎水性ラジカルの数とグルタミン酸またはアスパラギン酸単位の数の間の比 M は 0 < M ≤ 0.5 であり；

- コポリアミノ酸が複数の疎水性ラジカルを有する場合、それらは同一か、または異なり、

- P L G 鎖についてのグルタミン酸またはアスパラギン酸単位における重合度 D P は 5 ~ 250 で構成され；

- 遊離カルボン酸は、N a⁺ および K⁺ からなる群より選択されるアルカリカチオン塩の形態である。

【請求項 2】

カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルを有する前記コポリアミノ酸は、下記式 X X によるコポリアミノ酸の中で選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物：

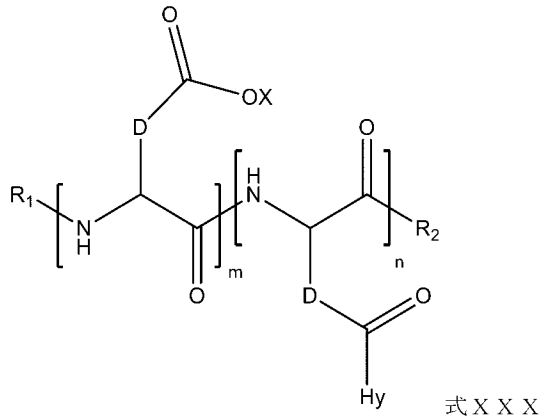
10

20

30

40

【化 8】



10

式中、

- ・ D は、独立して、 $-CH_2-$ 基（アスパラギン酸単位）または $-CH_2-CH_2-$ 基（グルタミン酸単位）のいずれかを表し、
- ・ Hy は式 X による疎水性ラジカルの中で選択される疎水性ラジカルであり、
- ・ R₁ は式 X による疎水性ラジカルの中で選択される疎水性ラジカルであり、ここで、 $r = 0$ または $r = 1$ であり、GpR は式 V I I ' もしくは V I I ' ' によるラジカル、または H、C₂ ~ C₁₀ の直鎖アシル基、C₃ ~ C₁₀ の分枝アシル基、ベンジル、末端「アミノ酸」単位およびピログルタミン酸からなる群より選択されるラジカルであり、
- ・ R₂ は式 X による疎水性ラジカルの中で選択される疎水性ラジカルまたは $-NR'R''$ ラジカルであり、R' および R'' は同一か、または異なり、H、C₂ ~ C₁₀ の直鎖、分枝もしくは環状アルキル、ベンジルからなる群より選択され、前記 R' および R'' アルキルは一緒に 1 つ以上の飽和、不飽和および / または芳香環を形成することができ、および / または O、N および S からなる群より選択されるヘテロ原子を含むことができ、
- ・ X は、H または金属カチオンを含む群から選択されるカチオン性エンティティを表し；
- ・ $n + m$ は、コポリアミノ酸鎖あたりのモノマ単位の平均数である、前記コポリアミノ酸の重合度 DP を表し、 $5 \leq n + m \leq 250$ である。

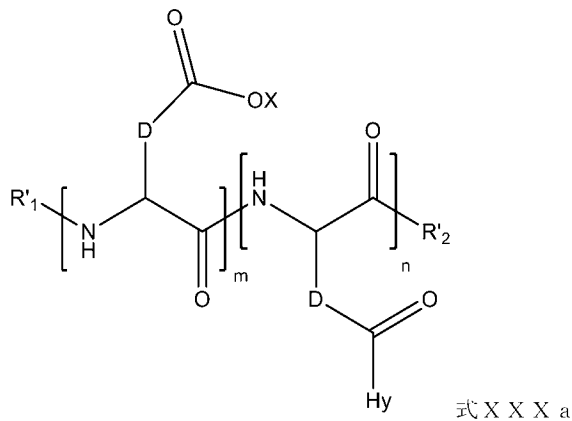
20

30

【請求項 3】

カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルを有する前記コポリアミノ酸は、下記式 XXX a による、式 XXX（式中、 $R_1 = R'_1$ および $R_2 = R'_2$ ）によるコポリアミノ酸の中で選択されることを特徴とする、請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の組成物：

【化 9】



40

式中、

- m、n、X、D および Hy は請求項 2 で規定される通りであり、
- R'₁ は、H、C₂ ~ C₁₀ の直鎖アシル基、C₃ ~ C₁₀ の分枝アシル基、ベンジル、末端「アミノ酸」単位およびピログルタミン酸からなる群より選択されるラジカルであ

50

り、

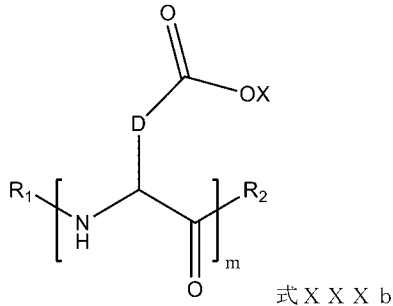
- R₂ は -NR'R'' ラジカルであり、R' および R'' は同一か、または異なり、H、C₂ ~ C₁₀ の直鎖、分枝もしくは環状アルキル、ベンジルからなる群において選択され、前記 R' および R'' アルキルは一緒に 1 つ以上の飽和、不飽和および / または芳香環を形成することができ、および / または O、N および S からなる群より選択されるヘテロ原子を含むことができる。

【請求項 4】

カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルを有する前記コポリアミノ酸は、下記式 XXXb による、式 XXX (式中、n = 0) によるコポリアミノ酸の中で選択されることを特徴とする、請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の組成物：

10

【化 10】



20

式中、m、X、D、R₁ および R₂ は請求項 2 で規定される通りであり、少なくとも R₁ または R₂ は式 X による疎水性ラジカルである。

【請求項 5】

前記コポリアミノ酸 / アミリンまたはアミリン類似体モル比は 1 以上であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記アミリンまたはアミリン類似体はアミリンであることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記アミリンまたはアミリン類似体はプラムリンチドであることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 8】

食事インスリンもまた、含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記コポリアミノ酸 / インスリン比は 1 以上であることを特徴とする、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記組成物は、アミリン、アミリン受容体アゴニストおよびアミリン類似体を含むがカルボキシレート電荷および疎水性ラジカル H_y を有するコポリアミノ酸を含まない参照組成物よりも大きい、T_hT により測定される安定性を有することを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、糖尿病の治療のための、アミリン注射療法、アミリンアゴニスト受容体またはアミリン類似体に関する。

【0002】

本発明は、少なくともアミリン、アミリンアゴニスト受容体またはアミリン類似体ならびに本発明による、カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルを有するコポリアミノ酸

50

を含む、pHが6.0～8.0で構成される、注射水溶液の形態の組成物に関し、組成物は、加えて、インスリン（等電点pIが5.8～8.5で構成される基礎インスリンを除外）を含む。発明はまた、本発明による組成物を含む医薬製剤に関する。最後に、発明はまた、アミリン、アミリンアゴニスト受容体またはアミリン類似体の組成物、ならびに、インスリンをさらに含むアミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体組成物を安定化するための、本発明による、カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルを有するコポリアミノ酸の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

1型糖尿病は膵臓細胞の破壊につながる自己免疫疾患である。これらの細胞は、インスリンを産生することが知られており、その主な役割は末梢組織でのグルコースの使用を制御することである（Gerich 1993, Control of glycaemia）。その結果、1型糖尿病に冒された患者は慢性高血糖症を患い、この高血糖症を制御するために外因性インスリンを自己投与しなければならない。インスリン療法は、これらの患者の平均余命を大幅に変更することができる。しかしながら、外因性インスリンによる血糖制御は、特に食事を摂取した後では、最適ではない。これは、これらの患者は食事を摂取した後にグルカゴンを産生するという事実と関連しており、これは、肝臓に貯蔵されたグルコースの一部の放出につながり、それは、健康な人間には当てはまらない。このグルカゴンにより媒介されるグルコースの産生は、これらの患者に対する血糖制御の問題を悪化させる。

10

20

【0004】

アミリンは、膵臓の細胞により生成される、よって、1型糖尿病患者では欠乏している別のホルモンであり、食後血糖の制御において重要な役割を果たすことが証明されている。アミリンは、「膵島アミロイドポリペプチド」、またはIAPPとしても知られており、37個のアミノ酸のペプチドであり、これはインスリンと共に貯蔵され、共に分泌される（Schmitz 2004 Amylin Agonists）。このペプチドは、膵臓の細胞によるグルカゴンの産生をブロックするものとして説明される。よって、インスリンおよびアミリンは相補的かつ相乗的役割を有し、というのも、インスリンは血液中のグルコースの濃度を低減させることができ、一方、アミリンは、内在性グルカゴンの産生（分泌）を阻害することにより内在性グルコースが血液中加入のを低減させることができるからである。

30

【0005】

食後血糖制御のこの問題は、インスリンを摂取する2型糖尿病患者に対して、彼らの疾患が、彼らの細胞の質量、その結果、インスリンおよびアミリンを産生する彼らの能力の非常に重大な損失につながる限りにおいて、非常に類似している。

【0006】

ヒトアミリンは、溶解度および安定性の観点から医薬品要求に適合しない特性を有する（Goldsbury CS, Cooper GJ, Goldie KN, Muller SA, Saafi EL, Gruijters WT, Misur MP, Engel A, Aebi U, Kistler J: Polymorphic fibrillar assembly of human amylin. J Struct Biol 119:17-27, 1997）。アミリンは、アミロイド線維を形成することが知られており、それは、プラークの形成につながり、それらは、水中で可溶性ではない。それは天然ホルモンであったとしても、これらの溶解度問題を解決するために類似体を開発する必要があった。

40

【0007】

よって、アミリンの物理化学特性がその使用を不可能にしており：アミリンは、酸性pHで約15分間、中性pHで1分未満の間のみ安定である。

【0008】

Amylin社は、ヒトアミリンの安定性の欠如を緩和するために、アミリン類似体、

50

プラムリンチドを開発した。この製品は、Symlinという名で市販され、2005年に、FDAにより、1型および2型糖尿病の治療のために認可された。それは、1日3回、食事前1時間以内に、食後血糖の制御を改善するために皮下投与されなければならない。このペプチドは酸性pHで製剤化され、溶液のpHが5.5を超えると、線維化すると説明されている。類似変異体が特許US 5,686,411号において記載される。

【0009】

この類似体は、このように、中性pH製剤が予想される場合、安定性の観点で、満足いくものとなっていない。

【0010】

今日まで、医薬品にするために、ヒトアミリンの安定化を可能にする手段はない。しかしながら、患者がこの生理的ホルモンのヒト型を入手できると有益であろう。pH中性アミリン受容体の類似体またはアゴニストを製剤化することができることもまた、有益であろう。

10

【0011】

加えて、アミリン水溶液、アミリン類似体、またはアミリンアゴニスト受容体を食事インスリンと混合することができることへの関心もあるであろう。というのも、これら2つの製品は、食事前に投与されるからである。これにより、さらに、生理学を模倣することが可能になり、というのも、これら2つのホルモンは、食事に応じて、食後血糖の制御を改善するために、細胞により共に分泌されるからである。

【0012】

しかしながら、食事インスリンの溶液は、化学的安定性の理由で中性に近いpHを有するという事実を考慮すると、溶解度および安定性の観点から、医薬品要求を満たす水溶液を得ることはできない。

20

【0013】

この理由から、ROCHEの特許出願US 2016/001002号は、単一の医療装置を用いて、これら2つのホルモンの同時投与を可能にするために、2つの別個のリザーバを含むポンプを記載する。しかしながら、この特許は、たった1つのリザーバのみを含むすでに市場で販売されている従来のポンプを用いてそれらを投与することを可能にする溶液中でこれら2つのホルモンを混合するという問題を解決していない。

【0014】

XERISの特許出願WO 2013067022号は、水の代わりに有機溶媒を採用することにより、アミリン安定性の問題およびそのインスリンとの適合性に対する解決策を提供する。水がないと安定性問題が解決されると考えられるが、有機溶媒の使用は、糖尿病患者に対する、使用の長期安全性の観点からの問題、およびまた、チュービング、連結部に関連する一般的な医療装置および使用される可塑剤との適合性問題をもたらす。

30

【0015】

NOVO NORDISKの特許出願WO 2007104786号は、グリセロホスホグリセロール、特にジミリストイルグリセロホスホグリセロール(DMPG)に由来するリン脂質の付加により、アミリン類似体であるプラムリンチドおよびインスリンの溶液を安定化することを可能にする方法を記載する。しかしながら、この解決策は、かなりの量のDMPGに使用を要求し、これは、局所耐性に関連する問題を課す可能性がある。さらに、DMPGは、出願WO 2018122278号で記載されるように、0-4で比較的不十分な物理的安定性を提示する組成物につながる。

40

【0016】

出願人の知る限りでは、食事インスリンと、ヒトアミリン、アミリンアゴニスト受容体またはアミリン類似体を水溶液中で合わせることを可能にし、従来の装置により投与することができるようにする満足いく手段はない。

【0017】

酸性製剤pHおよび急速線維化が、アミリンおよびプラムリンチドに基づく中性pHの医薬製剤を得るための障害となっているが、アミリンまたはプラムリンチドを他の医薬活

50

性材料成分、特に、ペプチドまたはタンパク質と組み合わせるための障害にもなっている。

【0018】

出願人は、驚いたことに、本発明によるコポリアミノ酸は、6.0～8.0のpHのアミリン、アミリンアゴニスト受容体またはアミリン類似体の組成物を安定化することを観察した。実のところ、アミリン、アミリンアゴニスト受容体またはアミリン類似体を本発明によるコポリアミノ酸と共にを含む組成物は時間と共に増加した安定性を示し、これは医薬開発にとって大きな関心事となっている。

【0019】

出願人はまた、本発明によるコポリアミノ酸は、加えて、食事インスリンおよびアミリン、アミリンアゴニスト受容体またはアミリン類似体を含む組成物を得ることを可能にし、前記組成物は透明であり、線維化に対して増強された安定性を有することを報告した。

10

【0020】

タンパク質またはペプチドの安定性を測定するための典型的な方法は、T h Tとも呼ばれるチオフラビンを使用して線維の形成を測定することから構成される。この方法は、蛍光の増加を測定することにより線維の形成前の潜時を測定すること、および、現象の加速を可能にする温度および攪拌条件下でそうすることを可能にする。本発明による組成物は、対象のpHでアミリン、アミリンアゴニスト受容体またはアミリン類似体よりも明らかに大きな、線維の形成前の潜伏期間を有する。

【0021】

本発明による組成物は、所望のpHで、物理的安定性、およびおそらく、化学的安定性を有する。

20

【発明の概要】

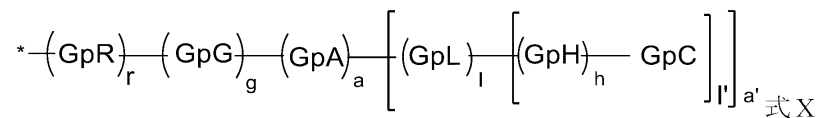
【0022】

1つの実施形態では、本発明は、6.0～8.0で構成され、少なくとも下記を含む注射水溶液の形態の組成物に関し：

- a) アミリン、アミリン受容体アゴニストおよびアミリン類似体；
- b) カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルHyを有するコポリアミノ酸であって、前記コポリアミノ酸は、グルタミン酸またはアスパラギン酸単位から構成され、前記疎水性ラジカル-Hyは下記で規定される式Xによるラジカルの中で選択される、コポリアミノ酸；

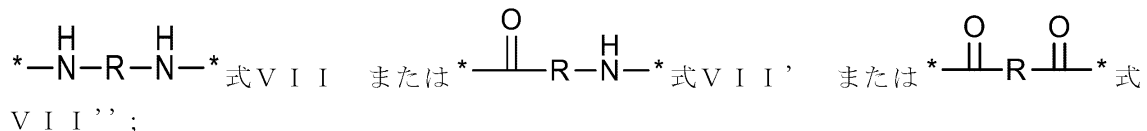
30

【化1】



式中、GpRは、式VII、VII'またはVII''によるラジカルの中で選択され：

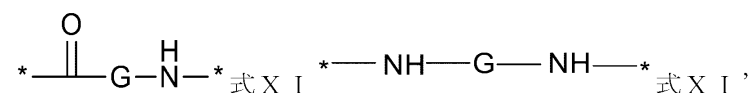
【化2】



40

- 同一か、または異なるGpGおよびGpHは、式XIまたはXI'によるラジカルの中で選択され；

【化3】



50

- a = 0 の場合、 $l = 0$ であり；
 - A、 A_1 、 A_2 および A_3 は同一か、または異なり、1 ~ 8 個の炭素原子を含み、任意で、飽和、不飽和または芳香環由来のラジカルにより置換された直鎖もしくは分枝アルキルラジカルであり；
 - B は、非置換の、4 ~ 14 個の炭素原子、および、1 ~ 5 個の酸素原子を含むラジカルエーテルまたはポリエーテル、または、任意で芳香環を含み、1 ~ 9 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝アルキルラジカルであり、
 - C_x は、任意で環状部分を含む、一価の直鎖もしくは分枝アルキルラジカルであり、 x は炭素原子の数を示し：
 - ・疎水性ラジカル - H_y が 1 - G p C を有する場合、 9×25 であり、
 - ・疎水性ラジカル - H_y が 2 - G p C を有する場合、 9×15 であり、
 - ・疎水性ラジカル - H_y が 3 - G p C を有する場合、 7×13 であり、
 - ・疎水性ラジカル - H_y が 4 - G p C を有する場合、 7×11 であり、
 - ・疎水性ラジカル - H_y が少なくとも 5 - G p C を有する場合、 6×11 であり、
 - G は 1 ~ 8 個の炭素原子の直鎖もしくは分枝二価アルキルラジカルであり、前記アルキルラジカルは 1 つ以上の遊離カルボン酸官能基を有し；
 - R は、1 ~ 12 個の炭素原子を含む二価、直鎖もしくは分枝アルキルラジカル、1 ~ 12 個の炭素原子を含み、1 つ以上の - $CONH_2$ 官能基を有する二価、直鎖もしくは分枝アルキルラジカル、または、4 ~ 14 個の炭素原子および 1 ~ 5 個の酸素原子を含む非置換エーテルまたはポリエーテルラジカルからなる群より選択されるラジカルであり、
 - 式 X による疎水性ラジカル - H_y は、下記により P L G に結合され：
 - ・疎水性ラジカル - H_y のカルボニルと P L G が有する窒素原子の間の共有結合（よって、P L G が有するアミン官能基と疎水性ラジカル - H_y の前駆体 - H_y' が有する酸官能基の反応から得られるアミド官能基が形成される）、および
 - ・疎水性ラジカル - H_y の窒素原子と P L G が有するカルボニルの間の共有結合（よって、疎水性ラジカル - H_y の前駆体 - H_y' のアミン官能基と P L G が有する酸官能基の反応から得られるアミド官能基が形成される）；
 - 疎水性ラジカルの数とグルタミン酸またはアスパラギン酸単位の数との比 M は $0 < M \leq 0.5$ であり；
 - コポリアミノ酸が複数の疎水性ラジカルを有する場合、それらは同一か、または異なり、
 - P L G 鎖についてのグルタミン酸またはアスパラギン酸単位における重合度 D P は 5 ~ 250 で構成され；
 - 遊離カルボン酸は、 Na^+ および K^+ からなる群より選択されるアルカリカチオン塩の形態である。
- 【0023】
- 1 つの実施形態では、組成物は、組成物は等電点 p I が 5.8 ~ 8.5 で構成される基礎インスリンを含まないことを特徴とする。
- 【0024】
- 1 つの実施形態では、組成物は、組成物は G L P - 1、G L P - 1 類似体、または、現在、G L P - 1 R A と呼ばれる G L P - 1 受容体アゴニストを含まないことを特徴とする。
- 【0025】
- 1 つの実施形態では、組成物は、組成物は、5.8 ~ 8.5 の等電点 p I を有する基礎インスリンも、G L P - 1、G L P - 1 類似体、または、現在、G L P - 1 R A と呼ばれる G L P - 1 受容体アゴニストのどちらも含まないことを特徴とする。
- 【0026】
- 1 つの実施形態では、本発明は、等電点 p I が 5.8 ~ 8.5 で構成される基礎インスリンを含まない、注射水溶液の形態で、p H が 6.0 ~ 8.0 で構成され、少なくとも下記を含む組成物に関し：
- a) アミリン、アミリン受容体アゴニストおよびアミリン類似体；

10

20

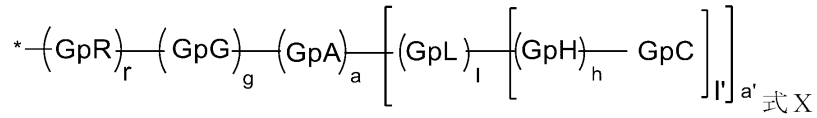
30

40

50

b) カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルHyを有するコポリアミノ酸であって、前記コポリアミノ酸は、グルタミン酸またはアスパラギン酸単位から構成され、前記疎水性ラジカル - Hyは下記で規定される式Xによるラジカルの中で選択される、コポリアミノ酸：

【化8】

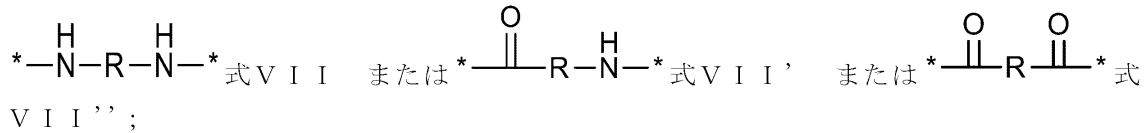


10

式中、

- GpRは、式VII、VII'またはVII''によるラジカルの中で選択され：

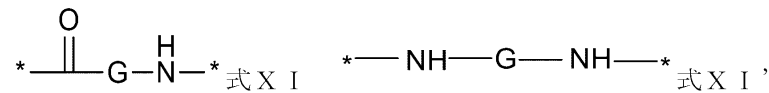
【化9】



- 同一か、または異なるGpGおよびGpHは、式XIまたはXI'によるラジカルの中で選択され；

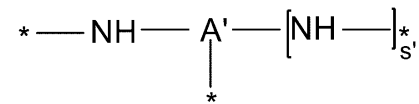
20

【化10】



- GpAは、式IIIIによるラジカルの中で選択され

【化11】

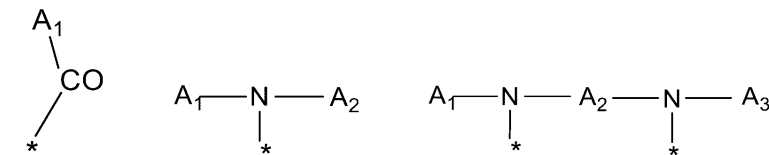


式IIII

30

式中、A'は、式IIII'、IIII''またはIIII'''によるラジカルの中で選択され

【化12】

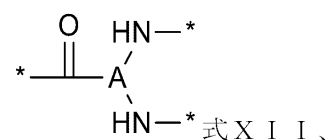


式IIII' 式IIII'' 式IIII'''

40

- GpLは、式XIIによるラジカルの中で選択され

【化13】



- GpCは式IXによるラジカルであり：

50

って、疎水性ラジカル - H y の前駆体 - H y ' のアミン官能基と P L G が有する酸官能基の反応から得られるアミド官能基が形成される) ;

- 疎水性ラジカルの数とグルタミン酸またはアスパラギン酸単位の数の間の比 M は $0 < M \leq 0.5$ であり ;

- コポリアミノ酸が複数の疎水性ラジカルを有する場合、それらは同一か、または異なり、

- P L G 鎖についてのグルタミン酸またはアスパラギン酸単位における重合度 D P は 5 ~ 250 で構成され ;

- 遊離カルボン酸は、 Na^+ および K^+ からなる群より選択されるアルカリカチオン塩の形態である。

【0027】

「アルキルラジカル」により、ヘテロ原子を含まない直鎖もしくは分枝の炭酸鎖が意味される。

【0028】

コポリアミノ酸はグルタミン酸および / またはアスパラギン酸単位の鎖における統計学的コポリアミノ酸である。

【0029】

カルボキシレート電荷および疎水性ラジカル H y を有する前記コポリアミノ酸は、 $6.0 \sim 8.0$ の pH、 25°C の温度で、かつ、 100 mg/ml 未満の濃度で、水溶液に可溶性である。

【0030】

本発明による注射水溶液の形態の組成物は透明溶液である。「透明溶液」により、注射溶液に関して、米国および欧州薬局方において記載される判断基準を満たす組成物が意味される。米国薬局方では、溶液はセクション < 1151 > で、注射 < 1 > を参照して規定される (USP 35 により < 788 > を参照して、USP 35 により < 788 > において、ならびに、USP 38 により < 787 >、< 788 > および < 790 > USP 38 (2014年8月1から) において規定される)。欧州薬局方では、注射溶液は、セクション 2.9.19 および 2.9.20 で提供される判断基準と適合しなければならない。

【0031】

「可溶性」により、 25°C の蒸留水中での 100 mg/ml 未満の濃度の、粒子を含まない透明溶液の調製に好適であることが意味される。

【0032】

$5.8 \sim 8.5$ の等電点を有する基礎インスリンにより、pH 7 で不溶性で、標準糖尿病モデルにおいて作用持続期間が 8 ~ 24 時間、または 24 時間超で構成されるインスリンが意味される。

【0033】

式中の * は表される様々な要素の付着部位を示す。

【0034】

1つの実施形態では、H y は 30 個を超える炭素原子を含む。

【0035】

1つの実施形態では、本発明による組成物は、H y が 15 ~ 100 個の炭素原子を含むことを特徴とする。

【0036】

1つの実施形態では、本発明による組成物は、H y が 30 ~ 70 個の炭素原子を含むことを特徴とする。

【0037】

1つの実施形態では、本発明による組成物は、H y が 40 ~ 60 個の炭素原子を含むことを特徴とする。

【0038】

1つの実施形態では、本発明による組成物は、H y が 20 ~ 30 個の炭素原子を含むことを特徴とする。

10

20

30

40

50

【0039】

1つの実施形態では、 $a' = 1$ である場合、 x は11~25で構成される($11 \leq x \leq 25$)。特定的には、 x が15~16で構成される($x = 15$ または16)場合、 $r = 1$ であり、 R はエーテルまたはポリエーテルラジカルであり、 x が17を超える($x > 17$)場合、 $r = 1$ であり、 R はエーテルまたはポリエーテルラジカルである。

【0040】

1つの実施形態では、 $a' = 2$ である場合、 x は9~15で構成される($9 \leq x \leq 15$)。

【0041】

1つの実施形態では、組成物は、 pH が6.6~7.8で構成されることを特徴とする。

10

【0042】

1つの実施形態では、組成物は、 pH が7.0~7.8で構成されることを特徴とする。

【0043】

1つの実施形態では、組成物は、 pH が6.8~7.4で構成されることを特徴とする。

【0044】

1つの実施形態では、 $r = 2$ である場合、 PLG に結合される GpR 基は、式VIIによる GpR の中で選択される。

【0045】

1つの実施形態では、 $r = 2$ である場合、 PLG に結合される GpR 基は、式VIIによる GpR の中で選択され、第2の GpR は、式VII'による GpR の中で選択される。

20

【0046】

1つの実施形態では、 $r = 2$ である場合、 PLG に結合される GpR 基は、式VII'による GpR の中で選択される。

【0047】

1つの実施形態では、 $r = 2$ である場合、 PLG に結合される GpR 基は、式VII'による GpR の中で選択され、第2の GpR は、式VIIによる GpR の中で選択される。

【0048】

1つの実施形態では、 g 、 h または l の少なくとも1つは0とは異なる。

【0049】

1つの実施形態では、 g 、 h または l のせいぜい1つは0とは異なる。

30

【0050】

1つの実施形態では、 g および h の少なくとも1つは1に等しい。

【0051】

1つの実施形態では、 $a = 1$ および $l = 1$ である。

【0052】

1つの実施形態では、 $l = 0$ である場合、 g または h の少なくとも1つは0に等しい。

【0053】

1つの実施形態では、 $l = 1$ である場合、 g および h の少なくとも1つは0に等しい。

【0054】

1つの実施形態では、 $g = h = 0$ 、 $a = 1$ であり、 GpA は式VIIIによるラジカル($s' = 1$)であり、 A' は式VIII'またはVIII''により、 $l = 1$ である。

40

【0055】

1つの実施形態では、 g および h の少なくとも1つは1に等しい。

【0056】

1つの実施形態では、 $a = 0$ である。

【0057】

1つの実施形態では、 $g + h = 2$ である。

【0058】

1つの実施形態では、 g は2以上である($g \geq 2$)。

【0059】

50

1つの実施形態では、hは2以上である (g = 2)。

【0060】

1つの実施形態では、g + h = 2であり、lは0に等しい (a = l = 0)。

【0061】

1つの実施形態では、g + h = 2であり、bは0に等しい (b = 0)。

【0062】

1つの実施形態では、gまたはhは2以上であり (g = 2)、bは0に等しい。

【0063】

1つの実施形態では、g + h = 2であり、bは0に等しく (b = 0)、eは1に等しい (e = 1)。

10

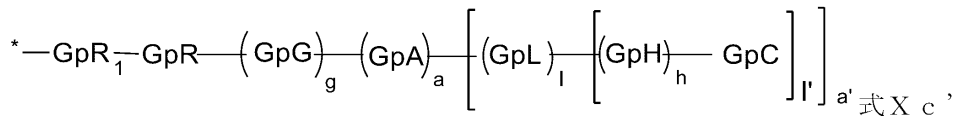
【0064】

1つの実施形態では、gまたはhは2以上であり (g = 2)、bは0に等しく、(b = 0)、eは1に等しい (e = 1)。

【0065】

1つの実施形態では、前記少なくとも1つの疎水性ラジカル - Hyは、下記で規定される式Xc'による、式X (式中、r = 2) によるラジカルの中で選択され：

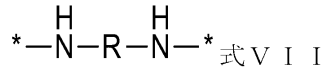
【化15】



20

式中、GpR₁は式VIIによるラジカルであり、

【化16】



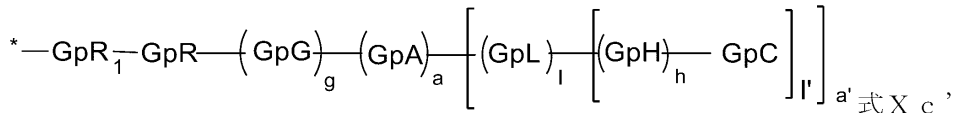
式中、GpR、GpG、GpA、GpL、GpH、GpC、R、a、a'、g、h、lおよびl'は上記で与えられる定義を有する。

【0066】

30

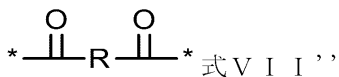
1つの実施形態では、前記疎水性ラジカル - Hyは、下記で規定される式Xc'による式X (式中、r = 2) によるラジカルの中で選択され：

【化17】



式中、GpR₁は式VII'によるラジカルであり、

【化18】



40

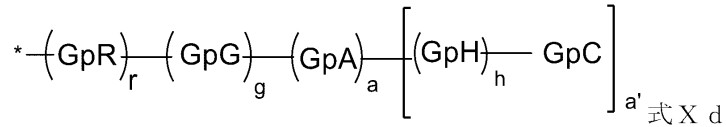
式中、GpR、GpG、GpA、GpL、GpH、GpC、R、a、a'、g、h、lおよびl'は上記で与えられる定義を有する。

【0067】

1つの実施形態では、前記疎水性ラジカル - Hyは、下記で規定される式Xdによる、式X (式中、l = 0) によるラジカルの中で選択され

50

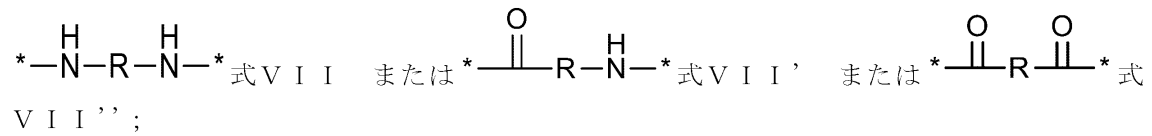
【化 19】



式中、

- GpR は、式 V I I、V I I' または V I I'' によるラジカルの中で選択され：

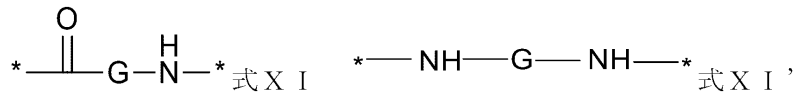
【化 20】



10

- GpG は、式 X I または X I' によるラジカルの中で選択され：

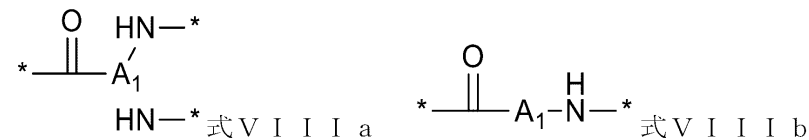
【化 21】



20

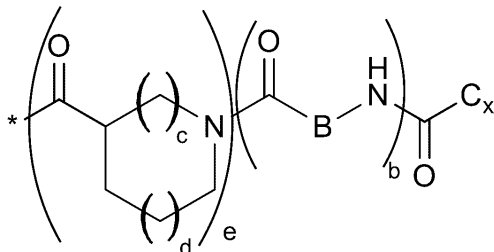
- GpA は、式 V I I I a により表される式 V I I I (式中、s' = 1)、または、式 V I I I b により表される式 V I I I (式中、s' = 0) によるラジカルの中で選択され：

【化 22】



- GpC は式 I X によるラジカルであり：

【化 23】



式 I X ;

30

- 「*」は、アミド官能基により結合される異なる基の付着部位を示し；

40

- a は 0 または 1 に等しい整数であり、a = 0 の場合 a' = 1 であり、a = 1 の場合 a' = 1 または a' = 2 であり；

- a' は、1 または 2 に等しい整数であり；

・ a' が 1 に等しい場合、a は 0 または 1 に等しく、GpA は式 V I I I b によるラジカルであり

・ a' が 2 に等しい場合、a は 1 に等しく、GpA は式 V I I I a によるラジカルであり；

- b は 0 または 1 に等しい整数であり；

- c は 0 または 1 に等しい整数であり、c が 0 に等しい場合、d は 1 または 2 に等しく；

- d は 0、1 または 2 に等しい整数であり；

50

- e は 0 または 1 に等しい整数であり；
- g は、0、1、2、3、4、5 または 6 に等しい整数であり；
- h は、0、1、2、3、4、5 または 6 に等しい整数であり、g または h の少なくとも 1 つは 0 とは異なり；
- r は、0、1 または 2 に等しい整数であり、
- s' は 0 または 1 に等しい整数であり；
- e が 0 とは異なる場合、g、h または l の少なくとも 1 つは 0 とは異なり；
- a = 0 の場合、l = 0 であり；

- A₁ は、1 ~ 8 個の炭素原子を含み、任意で、飽和、不飽和もしくは芳香環由来のラジカルにより置換された直鎖もしくは分枝アルキルラジカルであり；

10

- B は、非置換の、4 ~ 14 個の炭素原子、および、1 ~ 5 個の酸素原子を含むラジカルエーテルまたはポリエーテル、または、任意で芳香環を含み、1 ~ 9 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝アルキルラジカルであり；

- C_x は、任意で環状部分を含む、一価の直鎖もしくは分枝アルキルラジカルであり、x は炭素原子の数を示し：

- ・疎水性ラジカル - H_y が 1 - G p C を有する場合、9 x 25 であり、
- ・疎水性ラジカル - H_y が 2 - G p C を有する場合、9 x 15 であり、
- ・疎水性ラジカル - H_y が 3 - G p C を有する場合、7 x 13 であり、
- ・疎水性ラジカル - H_y が 4 - G p C を有する場合、7 x 11 であり、
- ・疎水性ラジカル - H_y が少なくとも 5 - G p C を有する場合、6 x 11 であり、

20

- G は、1 ~ 8 個の炭素原子のアルキルラジカルであり、前記アルキルラジカルは 1 つ以上の遊離カルボン酸官能基を有し、

- R は、1 ~ 12 個の炭素原子を含む二価、直鎖もしくは分枝アルキルラジカル、1 ~ 12 個の炭素原子を含み、1 つ以上の - C O N H₂ 官能基を有する二価、直鎖もしくは分枝アルキルラジカル、または、4 ~ 14 個の炭素原子および 1 ~ 5 個の酸素原子を含む非置換エーテルまたはポリエーテルラジカルからなる群より選択されるラジカルであり、

- 式 X による疎水性ラジカル（複数可）H_y は、下記により P L G に結合され：

・疎水性ラジカル - H_y のカルボニルと P L G が有する窒素原子の間の共有結合（よって、P L G が有するアミン官能基と疎水性ラジカル - H_y 前駆体が有する酸官能基の反応から得られるアミド官能基が形成される）、および

30

・疎水性ラジカル - H_y の窒素原子と P L G が有するカルボニルの間の共有結合（よって、疎水性ラジカル - H_y 前駆体のアミン官能基と P L G が有する酸官能基の反応から得られるアミド官能基が形成される）；

- 疎水性ラジカル - H_y の数とグルタミン酸またはアスパラギン酸単位の数の間の比 M は 0 < M ≤ 0.5 で構成され；

- コポリアミノ酸が複数の疎水性ラジカルを有する場合、それらは同一か、または異なり、
- 遊離カルボン酸は、N a⁺ および K⁺ からなる群より選択されるアルカリカチオン塩の形態である。

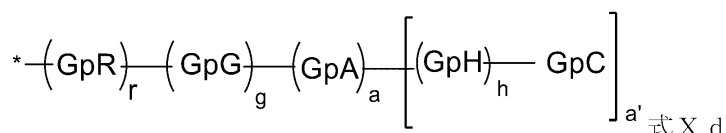
【0068】

1 つの実施形態では、前記疎水性 - H_y は、下記で規定される、式 X によるラジカルの中で選択され、式中、l = 0 であり、

40

- G p A は、式 V I I I（式中、s' = 1）によるラジカルの中で選択され、A' は、式 V I I I' または V I I I' ' によるラジカルの中で選択され；

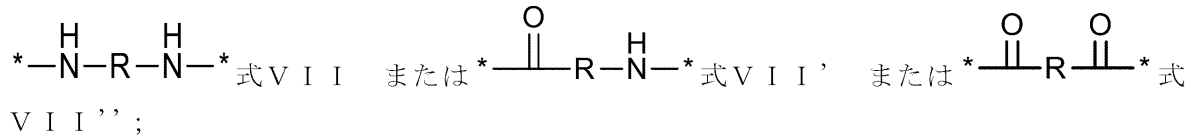
【化 2 4】



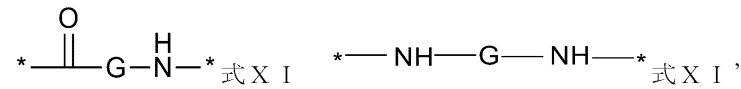
式中、

50

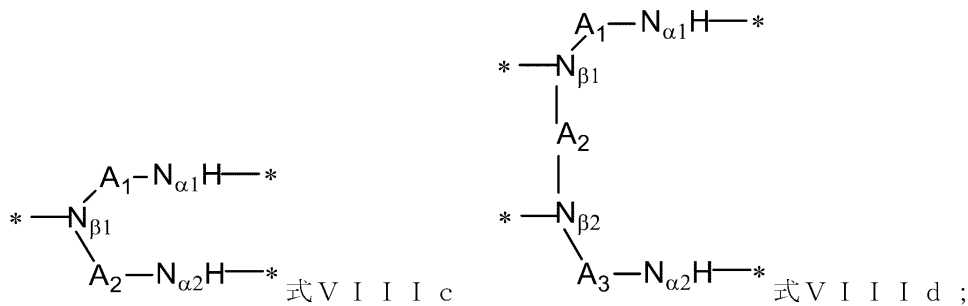
- G p R は、式 V I I、V I I' または V I I'' によるラジカルの中で選択され：
【化 2 5】



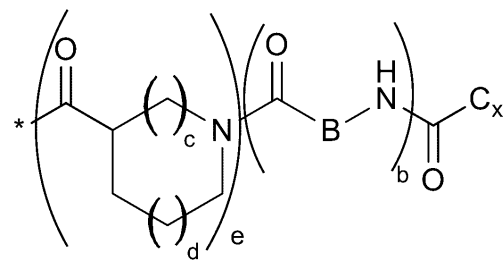
- G p G は、式 X I または X I' によるラジカルの中で選択され：
【化 2 6】



- G p A は、式 V I I I c または V I I I d によるラジカルの中で選択され：
【化 2 7】



- G p C は式 I X によるラジカルであり：
【化 2 8】



- 「*」は、アミド官能基により結合される異なる基の付着部位を示し；

- a は 0 または 1 に等しい整数であり、a = 0 の場合 a' = 1 であり、または、a = 1 である場合 2 もしくは 3 であり；

- a' は、2 または 3 に等しい整数であり；

・ a' が 1 に等しい場合、a は 0 に等しく

・ a' が 2 または 3 に等しい場合、a は 1 に等しく、G p A は式 V I I I c または V I I I d によるラジカルであり；

- b は 0 または 1 に等しい整数であり；

- c は 0 または 1 に等しい整数であり、c が 0 に等しい場合、d は 1 または 2 に等しく；

- d は 0、1 または 2 に等しい整数であり；

- e は 0 または 1 に等しい整数であり；

- g は、1、2、3、4、5 または 6 に等しい整数であり；

- h は、0、1、2、3、4、5 または 6 に等しい整数であり、g または h の少なくとも 1 つは 0 とは異なり；

- r は、0、1 または 2 に等しい整数であり、

10

20

30

40

50

- s' は、1 に等しい整数であり；
- e が 0 とは異なる場合、 g 、 h または l の少なくとも 1 つは 0 とは異なり；
- $a = 0$ の場合、 $l = 0$ であり；
- A_1 、 A_2 、 A_3 は同一か、または異なり、1 ~ 8 個の炭素原子を含み、任意で、飽和、不飽和もしくは芳香環由来のラジカルにより置換された、直鎖もしくは分枝アルキルラジカルであり；
- B は、非置換の、4 ~ 14 個の炭素原子、および、1 ~ 5 個の酸素原子を含むラジカルエーテルまたはポリエーテル、または、任意で芳香環を含み、1 ~ 9 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝アルキルラジカルであり；
- C_x は、任意で環状部分を含む、一価の直鎖もしくは分枝アルキルラジカルであり、 x は炭素原子の数を示し；
- ・ 疎水性ラジカル - H_y が 1 - GpC を有する場合、 9×25 であり、
- ・ 疎水性ラジカル - H_y が 2 - GpC を有する場合、 9×15 であり、
- ・ 疎水性ラジカル - H_y が 3 - GpC を有する場合、 7×13 であり、
- ・ 疎水性ラジカル - H_y が 4 - GpC を有する場合、 7×11 であり、
- ・ 疎水性ラジカル - H_y が少なくとも 5 - GpC を有する場合、 6×11 であり、
- 式 X による疎水性ラジカル（複数可） H_y は、下記により PLG に結合され：
 - ・ 疎水性ラジカルのカルボニルと PLG が有する窒素原子の間の共有結合（よって、 PLG が有するアミン官能基と疎水性ラジカルの前駆体 - H_y' が有する酸官能基の反応から得られるアミド官能基が形成される）、および
 - ・ 疎水性ラジカル窒素原子と PLG が有するカルボニルの間の共有結合（よって、疎水性ラジカル - H_y 前駆体のアミン官能基と PLG が有する酸官能基の反応から得られるアミド官能基が形成される）；
- G は、1 ~ 8 個の炭素原子のアルキルラジカルであり、そのアルキルラジカルは 1 つ以上の遊離カルボン酸官能基を有し、
- R は、1 ~ 12 個の炭素原子を含む二価、直鎖もしくは分枝アルキルラジカル、1 ~ 12 個の炭素原子を含み、1 つ以上の - $CONH_2$ 官能基を有する二価、直鎖もしくは分枝アルキルラジカル、または、4 ~ 14 個の炭素原子および 1 ~ 5 個の酸素原子を含む非置換エーテルまたはポリエーテルラジカルからなる群より選択されるラジカルであり、
- 疎水性ラジカルの数とグルタミン酸またはアスパラギン酸単位の数の間の比 M は $0 < M \leq 0.5$ であり；
- コポリアミノ酸が複数の疎水性ラジカルを有する場合、それらは同一か、または異なり、
- 遊離カルボン酸は、 Na^+ および K^+ からなる群より選択されるアルカリカチオン塩の形態である。

10

20

30

【0069】

1 つの実施形態では、 $r = 0$ であり、式 X による疎水性ラジカルは、疎水性ラジカルのカルボニルと PLG が有する窒素原子の間の共有結合（よって、 PLG 前駆体が有するアミン官能基と疎水性ラジカル前駆体 H_y' が有する酸官能基の反応から得られるアミド官能基が形成される）により、 PLG に結合される。

【0070】

1 つの実施形態では、 $r = 1$ であり、式 X による疎水性ラジカルは、下記により、 PLG に結合される：

- ・ 疎水性ラジカル窒素原子と PLG が有するカルボニルの間の共有結合（よって、疎水性ラジカル前駆体 - H_y' のアミン官能基と PLG が有する酸官能基の反応から得られるアミド官能基が形成される）、または

- ・ 疎水性ラジカルのカルボニルと PLG が有する窒素原子の間の共有結合（よって、疎水性ラジカル - H_y の前駆体 - H_y' の酸官能基と PLG が有するアミン官能基の反応から得られるアミド官能基が形成される）。

【0071】

1 つの実施形態では、 GpA が式 $VIIC$ によるラジカルであり、 $r = 1$ または 2 で

50

ある場合：

- G p Cは直接、または間接的に、N₁およびN₂に結合され、P L Gは直接、または間接的に、G p Rを介して、N₁に結合され、あるいは
- G p Cは直接、または間接的に、N₁およびN₁に結合され、P L Gは直接、または間接的に、G p Rを介して、N₂に結合され；あるいは
- G p Cは直接、または間接的に、N₂およびN₁に結合され、P L Gは直接、または間接的に、G p Rを介してN₁に結合される。

【 0 0 7 2 】

1つの実施形態では、G p Aが式V I I I cによるラジカルであり、r = 0である場合：

- G p Cは直接、または間接的に、N₁およびN₂に結合され、P L Gは直接、または間接的に、N₁に結合され；あるいは
- G p Cは直接、または間接的に、N₁およびN₁に結合され、P L Gは直接、または間接的に、N₂に結合され；あるいは
- G p Cは直接、または間接的に、N₂およびN₁に結合され、P L Gは直接、または間接的に、N₁に結合される。

10

【 0 0 7 3 】

1つの実施形態では、G p Aが式V I I I dによるラジカルであり、r = 1または2である場合、

- G p Cは直接、または間接的に、N₁、N₂およびN₁に結合され、P L Gは直接、または間接的に、G p Rを介して、N₂に結合され；あるいは
- G p Cは直接、または間接的に、N₁、N₂およびN₂に結合され、P L Gは直接、または間接的に、G p Rを介して、N₁に結合され；あるいは
- G p Cは直接、または間接的に、N₁、N₁およびN₂に結合され、P L Gは直接、または間接的に、G p Rを介して、N₂に結合され；あるいは
- G p Cは直接、または間接的に、N₂、N₁およびN₂に結合され、P L Gは直接、または間接的に、G p Rを介してN₁に結合される。

20

【 0 0 7 4 】

1つの実施形態では、G p Aが式V I I I dによるラジカルであり、r = 0である場合

- G p Cは直接、または間接的に、N₁、N₂およびN₁に結合され、P L Gは直接、または間接的に、N₂に結合され；あるいは
 - G p Cは直接、または間接的に、N₁、N₂およびN₂に結合され、P L Gは直接、または間接的に、N₁に結合され；あるいは
 - G p Cは直接、または間接的に、N₁、N₁およびN₂に結合され、P L Gは直接、または間接的に、N₂に結合され；あるいは
- G p Cは直接、または間接的に、N₂、N₁およびN₂に結合され、P L Gは直接、または間接的に、N₁に結合される。

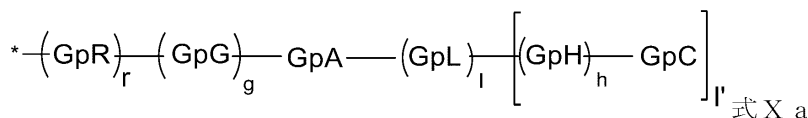
30

【 0 0 7 5 】

1つの実施形態では、前記少なくとも1つの疎水性ラジカル - H yは、下記で規定される式X aによる、式X（式中、a = 1およびa' = 1）によるラジカルの中で選択され：

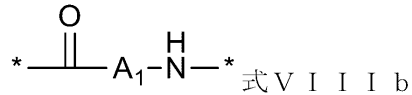
【 化 2 9 】

40



式中、G p Aは式V I I Iによるラジカルであり、A'は、式V I I I'（s' = 0）によるラジカルの中で選択され、G p Aは式V I I I bによるラジカルであり

【化30】



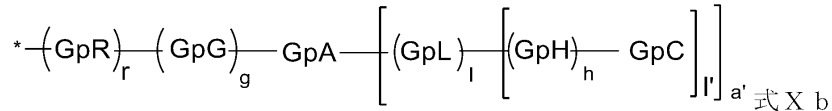
GpR、GpG、GpL、GpH、GpC、A₁、r、g、h、lおよびl'は上記で与えられる定義を有する。

【0076】

1つの実施形態では、前記少なくとも1つの疎水性ラジカル-Hyは、下記で規定される式Xbによる、式X(式中、a=1)によるラジカルの中で選択され：

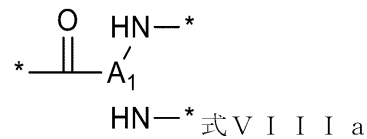
10

【化31】



式中、GpAは式VIIIによるラジカルであり、A'は、式VIII'(s'=1)によるラジカルの中で選択され、GpAは式VIIIaによるラジカルであり、

【化32】



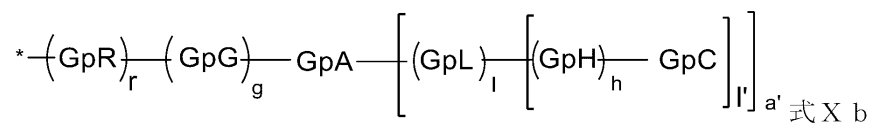
20

GpR、GpG、GpL、GpH、GpC、A₁、a'、r、g、h、lおよびl'は上記で与えられる定義を有する。

【0077】

1つの実施形態では、前記少なくとも1つの疎水性ラジカル-Hyは、下記で規定される式X(式中、a=1)によるラジカルの中で選択され：

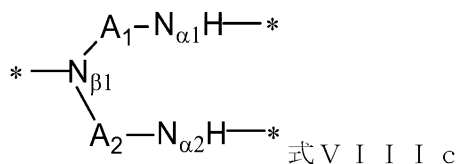
【化33】



30

式中、GpAは式VIIIによるラジカルであり、Aは、式VIII''(s'=1)によるラジカルの中で選択され、GpAは式VIIIcによるラジカルであり、

【化34】



40

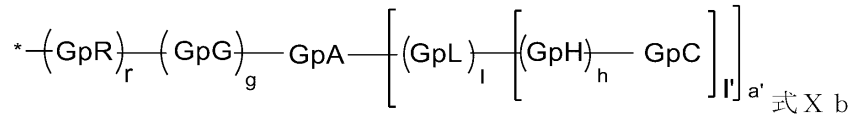
GpR、GpG、GpL、GpH、GpC、A₁、A₂、r、g、h、a'、lおよびl'は上記で与えられる定義を有する。

【0078】

1つの実施形態では、前記少なくとも1つの疎水性ラジカル-Hyは、下記で規定される式X(式中、a=1)によるラジカルの中で選択され：

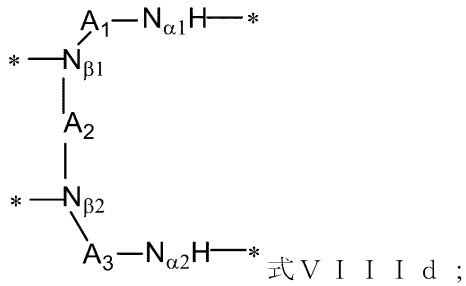
50

【化 3 5】



式中、GpAは式VIIIIによるラジカルであり、Aは、式VIIII' (s' = 1) によるラジカルの中で選択され、GpAは式VIIII d によるラジカルであり、

【化 3 6】



10

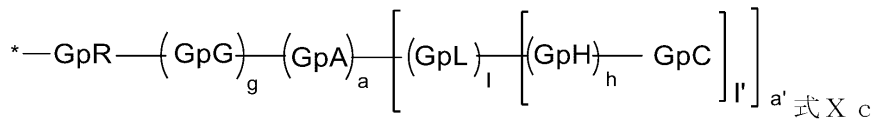
GpR、GpG、GpL、GpH、GpC、A₁、A₂、A₃、a'、r、g、h、lおよびl'は上記で与えられる定義を有する。

20

【0079】

1つの実施形態では、前記少なくとも1つの疎水性ラジカル-Hyは、下記で規定される式Xcによる、式X(式中、r = 1)によるラジカルの中で選択され：

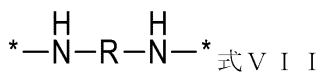
【化 3 7】



式中、GpRは式VIIによるラジカルであり、

30

【化 3 8】



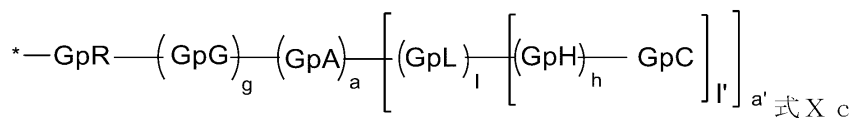
GpR、GpA、GpL、GpH、GpC、R、a、g、h、l、a'およびl'は上記で与えられる定義を有する。

【0080】

1つの実施形態では、前記少なくとも1つの疎水性ラジカル-Hyは、下記で規定される式Xcによる、式X(式中、r = 1)によるラジカルの中で選択され：

40

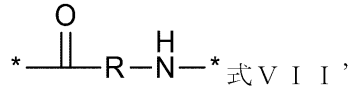
【化 3 9】



式中、GpRは式VII'によるラジカルであり、

50

【化40】



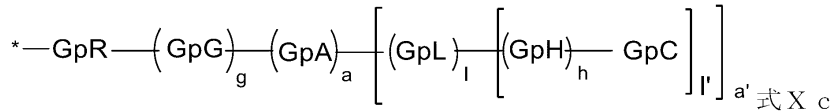
GpR、GpA、GpL、GpH、GpC、R、a、g、h、l、a'およびl'は上記で与えられる定義を有する。

【0081】

1つの実施形態では、前記少なくとも1つの疎水性ラジカル-Hyは、下記で規定される式Xcによる、式X(式中、r=1)によるラジカルの中で選択され：

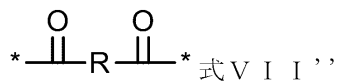
10

【化41】



式中、GpRは式VII'によるラジカルであり、

【化42】



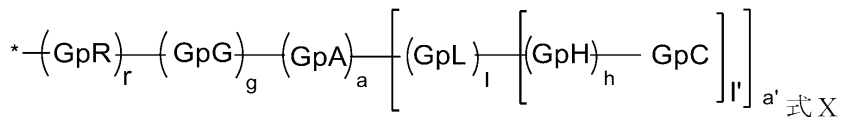
20

GpR、GpA、GpL、GpH、GpC、R、a、g、h、l、a'およびl'は上記で与えられる定義を有する。

【0082】

1つの実施形態では、前記少なくとも1つの疎水性ラジカル-Hyは、下記で規定される式Xによるラジカルの中で選択され：

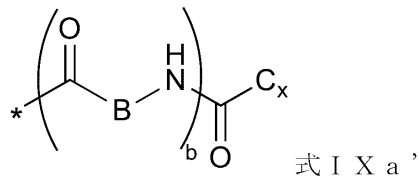
【化43】



30

式中、GpCは式IXによるラジカルであり、式中、e=0であり、GpCは式IXa'によるラジカルである。

【化44】

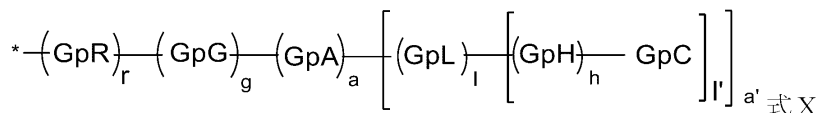


40

【0083】

1つの実施形態では、前記少なくとも1つの疎水性ラジカル-Hyは、下記で規定される式Xによるラジカルの中で選択され：

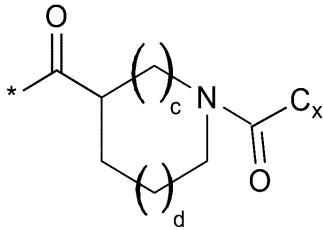
【化45】



50

式中、GpCは式IXによるラジカルであり、式中、 $e = 1$ 、 $b = 0$ であり、GpCは式IXd'によるラジカルである。

【化46】



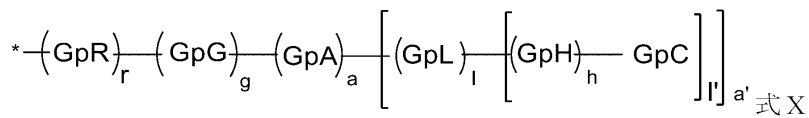
式IXb'

10

【0084】

1つの実施形態では、前記少なくとも1つの疎水性ラジカル-Hyは、下記で規定される式Xによるラジカルの中で選択され：

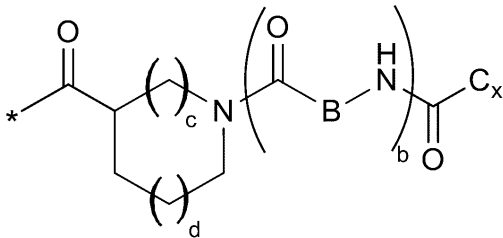
【化47】



式中、GpCは式IXによるラジカルであり、式中、 $e = 1$ であり、GpCは式IXd'によるラジカルである。

20

【化48】



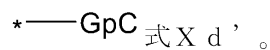
式IXd'

30

【0085】

1つの実施形態では、前記少なくとも1つの疎水性ラジカル-Hyは、下記で規定される式Xd'による、式X(式中、 r 、 g 、 a 、 l 、 h は0に等しい)によるラジカルの中で選択される：

【化49】



40

【0086】

1つの実施形態では、前記少なくとも1つの疎水性ラジカル-Hyは、下記で規定される式Xd'による、式X(式中、 r 、 g 、 a 、 l 、 h は0に等しい)によるラジカルの中で選択され：

【化50】

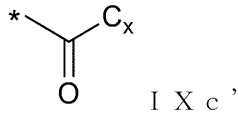


式中、GpCは式IXによるラジカルであり、式中、 $e = 0$ 、 $b = 0$ であり、GpCは式

50

I X c' によるラジカルである。

【化 5 1】

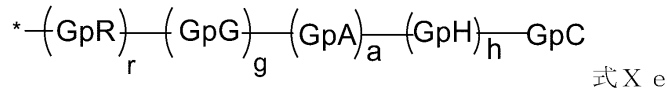


【0087】

1つの実施形態では、本発明による組成物は、前記疎水性ラジカルが式 X による疎水性ラジカルの中で選択されることを特徴とし、式中、GpA は式 V I I I b によるラジカルであり、 $a' = 1$ および $l = 0$ であり、

10

【化 5 2】



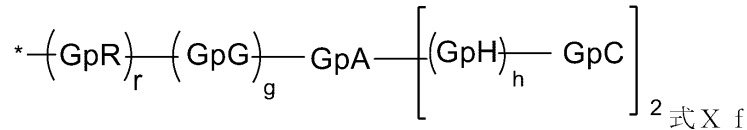
GpR、GpG、GpA、GpH、GpC、r、g、h および a は上記で与えられる定義を有する。

【0088】

1つの実施形態では、本発明による組成物は、前記疎水性ラジカルが、下記式 X f により表される、式 X (式中、 $a' = 2$ および $a = 1$ および $l = 0$ である) による疎水性ラジカルの中で選択されることを特徴とし：

20

【化 5 3】



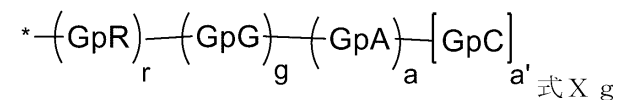
GpR、GpG、GpA、GpH、GpC、r、g および h は上記で与えられる定義を有する。

30

【0089】

1つの実施形態では、本発明による組成物は、前記疎水性ラジカルが、下記式 X g により表される、式 X (式中、 $h = 0$ 、 $l = 0$ および $l' = 1$) による疎水性ラジカルの中で選択されることを特徴とし：

【化 5 4】



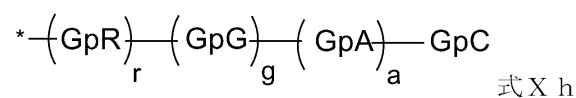
GpR、GpG、GpA、GpC、r、g、a および a' は上記で与えられる定義を有する。

40

【0090】

1つの実施形態では、本発明による組成物は、前記疎水性ラジカルが、下記式 X h により表される、式 X (式中、 $h = 0$ 、 $a' = 1$) による疎水性ラジカルの中で選択されることを特徴とし：

【化 5 5】



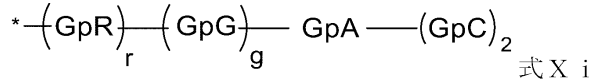
50

GpR、GpG、GpA、GpC、r、aおよびgは上記で与えられる定義を有する。

【0091】

1つの実施形態では、本発明による組成物は、前記疎水性ラジカルが、下記式Xiにより表される、式X（式中、h = 0、a' = 2およびa = 1）による疎水性ラジカルの中で選択されることを特徴とし：

【化56】



10

GpR、GpG、GpA、GpC、rおよびgは上記で与えられる定義を有する。

【0092】

1つの実施形態では、a = 0である。

【0093】

1つの実施形態では、h = 1およびg = 0である。

【0094】

1つの実施形態では、h = 0およびg = 1である。

【0095】

1つの実施形態では、r = 0、g = 1およびh = 0である。

【0096】

1つの実施形態では、r = 1であり、GpRは式VII'またはVII''によるラジカルの中で選択され、h = 0である。

20

【0097】

1つの実施形態では、r = 1、g = 0であり、GpRは式VII'によるラジカルであり、h = 0である。

【0098】

1つの実施形態では、r = 1、g = 0であり、GpRは式VII'によるラジカルであり、h = 1である。

【0099】

1つの実施形態では、r = 1、g = 0であり、GpRは式VII'によるラジカルであり、GpAは、式VII IaまたはVII Ibによるラジカルの中で選択され、h = 0である。

30

【0100】

1つの実施形態では、r = 1、g = 0であり、GpRは式VII'によるラジカルであり、GpAは、式VII Ia'またはVII Ibによるラジカルの中で選択され、h = 1である。

【0101】

1つの実施形態では、r = 1、g = 0であり、GpRは式VII'によるラジカルであり、GpAは式VII Iaによるラジカルであり、h = 0である。

【0102】

1つの実施形態では、r = 1、g = 0であり、GpRは式VII'によるラジカルであり、GpAは式VII Iaによるラジカルであり、h = 1である。

40

【0103】

1つの実施形態では、r = 1、g = 0であり、GpRは式VII'によるラジカルであり、GpAは式VII Ibによるラジカルであり、h = 0である。

【0104】

1つの実施形態では、r = 1、g = 0であり、GpRは式VII'によるラジカルであり、GpAは式VII Ibによるラジカルであり、h = 1である。

【0105】

1つの実施形態では、r = 0であり、GpAは、式VII IaおよびVII Ibによる

50

ラジカルの中で選択される。

【0106】

1つの実施形態では、 $r = 0$ 、 $g = 0$ であり、G p Aは、式V I I I aおよびV I I I bによるラジカルの中で選択される。

【0107】

1つの実施形態では、 $r = 0$ であり、G p Aは、式V I I I aおよびV I I I bによるラジカルの中で選択され、 $h = 0$ である。

【0108】

1つの実施形態では、組成物は、式X、X c'、X a、X b、X c、X d、X e、X f、X g、X hおよびX iによる疎水性ラジカルは、Rが2～12個の炭素原子を含む二価、直鎖アルキルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

10

【0109】

1つの実施形態では、組成物は、式X、X c'、X a、X b、X c、X d、X e、X f、X g、X hおよびX iによる疎水性ラジカルは、Rが2～6個の炭素原子を含む二価、直鎖アルキルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

【0110】

1つの実施形態では、組成物は、式X、X c'、X a、X b、X c、X d、X e、X f、X g、X hおよびX iによる疎水性ラジカルは、Rが2～6個の炭素原子を含む二価、直鎖アルキルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

【0111】

1つの実施形態では、組成物は、式X、X c'、X a、X b、X c、X d、X e、X f、X g、X hおよびX iによる疎水性ラジカルは、Rが2～4個の炭素原子を含む二価、直鎖アルキルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

20

【0112】

1つの実施形態では、組成物は、式X、X c'、X a、X b、X c、X d、X e、X f、X g、X hおよびX iによる疎水性ラジカルは、Rが2～4個の炭素原子を含む二価、直鎖アルキルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

【0113】

1つの実施形態では、組成物は、式X、X c'、X a、X b、X c、X d、X e、X f、X g、X hおよびX iによる疎水性ラジカルは、Rが2個の炭素原子を含む二価、直鎖アルキルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

30

【0114】

1つの実施形態では、組成物は、式X、X c'、X a、X b、X c、X d、X e、X f、X g、X hおよびX iによる疎水性ラジカルは、Rが1～11個の炭素原子を含む二価、直鎖アルキルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

【0115】

1つの実施形態では、組成物は、式X、X c'、X a、X b、X c、X d、X e、X f、X g、X hおよびX iによる疎水性ラジカルは、Rが1～6個の炭素原子を含む二価、直鎖アルキルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

【0116】

1つの実施形態では、組成物は、式X、X c'、X a、X b、X c、X d、X e、X f、X g、X hおよびX iによる疎水性ラジカルは、Rが2～5個の炭素原子を含み、1つ以上のアミド官能基(-CONH₂)を有する二価、直鎖アルキルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

40

【0117】

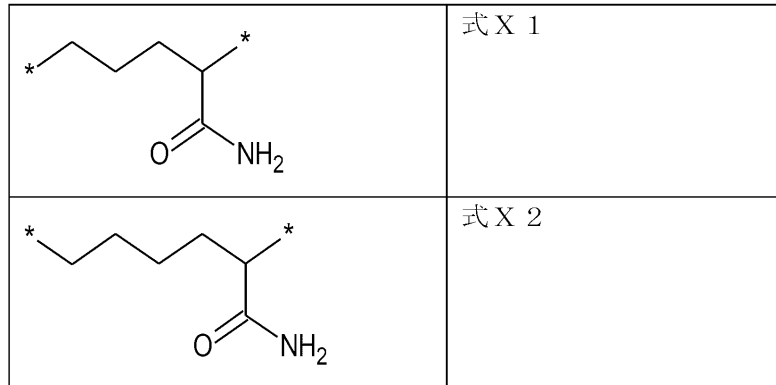
1つの実施形態では、組成物は、式X、X c'、X a、X b、X c、X d、X e、X f、X g、X hおよびX iによる疎水性ラジカルは、Rが2～5個の炭素原子を含み、1つ以上のアミド官能基(-CONH₂)を有する二価、直鎖アルキルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

【0118】

50

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Rが、下記式により表されるラジカルからなる群より選択されるラジカルであるラジカルであることを特徴とする：

【化57】



10

【0119】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Rが式X 1によるラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

【0120】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Rが式X 2によるラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

20

【0121】

1つの実施形態では、組成物は、式Xによる疎水性ラジカルは、Rが、アミド官能基(-CONH₂)に関して または 位において(または4または5位において)、炭素が有するアミド官能基を介して、コポリアミノ酸に結合されるラジカルであることを特徴とする。

【0122】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Rが、4~14個の炭素原子および1~5個の酸素原子を含む非置換直鎖エーテルまたはポリエーテルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

30

【0123】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Rがエーテルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

【0124】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Rが4~6個の炭素原子を含むエーテルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

40

【0125】

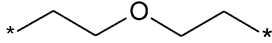
1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Rが6個の炭素原子を含む二価、直鎖アルキルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

【0126】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Rが式

50

【化58】



により表されるエーテルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

【0127】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Rがポリエーテルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

【0128】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Rが6～10個の炭素原子および2～3個の酸素原子を含む直鎖ポリエーテルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

【0129】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Rが、下記式により表されるラジカルからなる群より選択されるポリエーテルラジカルであるラジカルであることを特徴とする：

【化59】

	式X3
	式X4
	式X5
	式X6

【0130】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Rが、式X3によるラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

【0131】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Rが、式X4によるラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

【0132】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Rが下記式X5およびX6により表されるラジカルからなる群より選択されるポリエーテルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

【0133】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Rが式X5によるポリエーテルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

【0134】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Rが式X6によるポリエーテルラジカルであるラジカルであることを特徴とする。

10

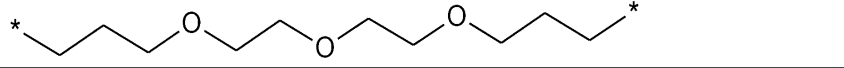
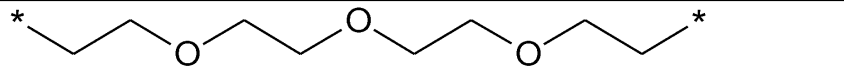
20

30

40

50

【化60】

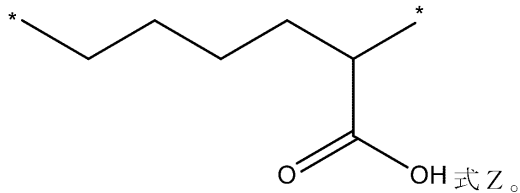
	式X5
	式X6

【0135】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、GpGおよび/またはGpHラジカルが式XI'によるラジカルであることを特徴とし、Gは、6個の炭素原子を含み、下記式Zにより表されるアルキルラジカルである：

10

【化61】

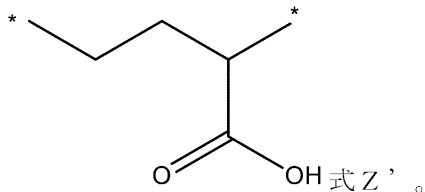


【0136】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルはGpGおよび/またはGpHが式XIにより構成されるラジカルであることを特徴とし、Gは4個の炭素原子を含み、下記式Zにより表されるアルキルラジカルである：

20

【化62】



30

【0137】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、GpGおよび/またはGpHラジカルが式XIにより構成されるラジカルであることを特徴とし、Gは4個の炭素原子を含み、-(CH₂)₂-CH(COOH)-により表されるアルキルラジカルである。

【0138】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、GpGおよび/またはGpHラジカルが式XIにより構成されるラジカルであることを特徴とし、Gは4個の炭素原子を含み、-CH((CH₂)₂COOH)-により表されるアルキルラジカルである。

40

【0139】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、GpGおよび/またはGpHラジカルが式XIにより構成されるラジカルであることを特徴とし、Gは、3個の炭素原子を含み、式-CH₂-CH-(COOH)により表されるアルキルラジカルである。

【0140】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルはGpGおよび/またはGpHが式XIによ

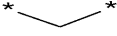
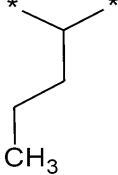
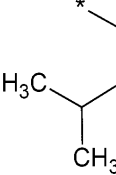
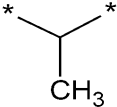
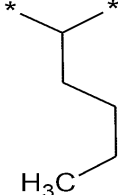
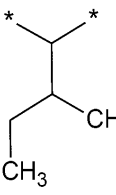
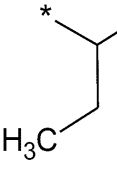
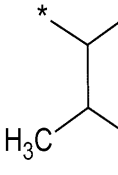
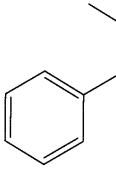
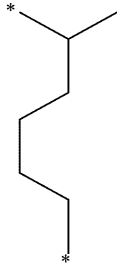
50

り構成されるラジカルであることを特徴とし、Gラジカルは3個の炭素原子を含み、 $-C(H)(CH_2)COOH$ により表されるアルキルラジカルである。

【0141】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、GpAラジカルが式VIIにより構成され、A₁、A₂またはA₃が下記式により表されるラジカルからなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする：

【化63】

 式Y 1	 式Y 2	 式Y 3
 式Y 4	 式Y 5	 式Y 6
 式Y 7	 式Y 8	 式Y 9
 式Y 10		

10

20

30

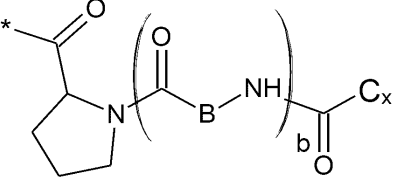
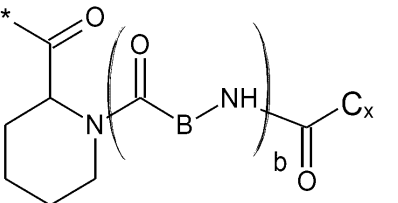
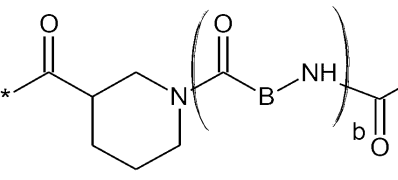
【0142】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xd'、Xc、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、式IXによるラジカルGpCが下記で表される式IXe、IXfまたはIXgによるラジカルからなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする：

40

50

【化64】

	式 I X e
	式 I X f
	式 I X g

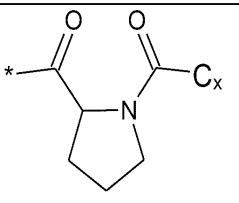
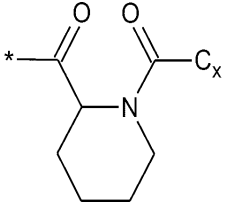
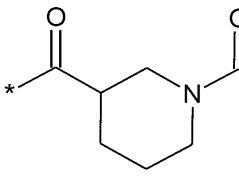
10

【0143】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xd'、Xc、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、式IXによるラジカルGpCが、それぞれ、下記で表される式IXh、IXiおよびIXjに対応する式IXe、IXfまたはIXg (bは0に等しい) のラジカルからなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする：

20

【化65】

	式 I X h
	式 I X i
	式 I X j

30

40

【0144】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xd'、Xc、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、GpCラジカルが、式IXまたはIXe (b=0) に対応し、式IXhに対応するラジカルであることを特徴とする。

【0145】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xd'、Xc、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、C_xが、直鎖アルキルラジカル

50

からなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする。

【0146】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xd'、Xc、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Cxが、分枝アルキルラジカルからなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする。

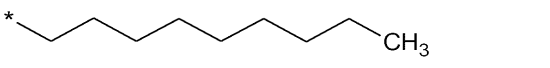
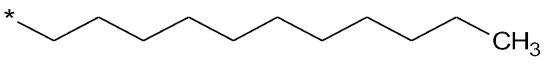
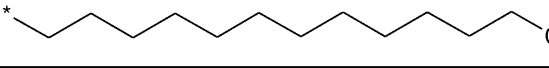
【0147】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xd'、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Cxが、19~14個の炭素原子を含むアルキルラジカルからなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする。

【0148】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xd'、Xc、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Cxが下記式により表されるラジカルからなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする：

【化66】

* 	x = 9
* 	x = 11
* 	x = 13

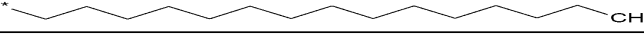
【0149】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xd'、Xc、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Cxが、15~16個の炭素原子を含むアルキルラジカルからなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする。

【0150】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xd'、Xc、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Cxが下記式により表されるラジカルからなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする：

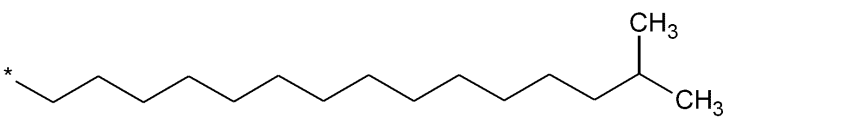
【化67】

* 	x = 15
---	--------

【0151】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xd'、Xc、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Cxが下記式により表されるラジカルからなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする：

【化68】

* 	x = 16
--	--------

【0152】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xd'、Xc、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Cxが、17~25個の炭素原子を含むアルキルラジカルからなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする。

【0153】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xd'、Xc、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Cxが、17~18個の炭素原

10

20

30

40

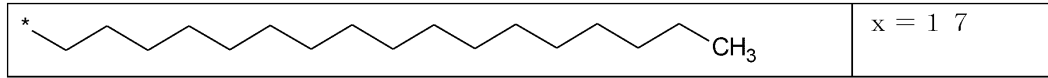
50

子を含むアルキルラジカルからなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする。

【0154】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xd'、Xc、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Cxが、下記式により表されるアルキルラジカルからなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする：

【化69】



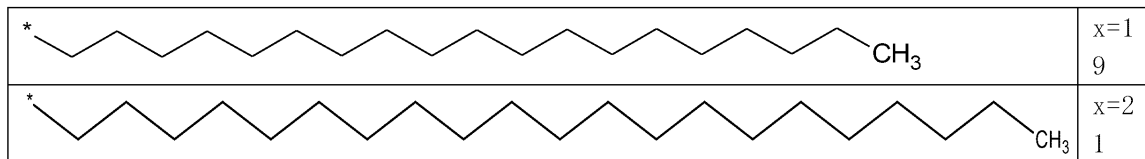
【0155】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xd'、Xc、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Cxが、18~25個の炭素原子を含むアルキルラジカルからなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする。

【0156】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xd'、Xc、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、Cxが、下記式により表されるアルキルラジカルからなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする：

【化70】



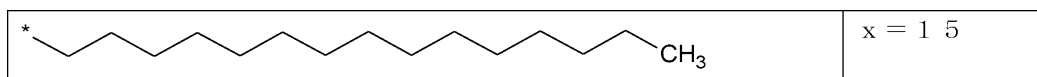
【0157】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xd'、Xc、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、式IXによるGpCラジカルは、Cxが、14~15個の炭素原子を含むアルキルラジカルからなる群より選択されるラジカルからなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする。

【0158】

1つの実施形態では、組成物は、式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xd'、Xc、Xe、Xf、Xg、XhおよびXiによる疎水性ラジカルは、式IXによるGpCラジカルは、Cxが下記式により表されるラジカルからなる群より選択されるラジカルからなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする：

【化71】



【0159】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸は、式XXXbによるコポリアミノ酸から選択され、疎水性ラジカル-Hyは、式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xc、Xe、XgおよびXhによる疎水性ラジカルの群から選択され、a' = 1およびl' = 1であり、GpCは式IXeによるラジカルである。

【0160】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸は、式XXXbによるコポリアミノ酸から選択され、疎水性ラジカル-Hyは式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xc、Xe、XgおよびXhによる疎水性ラジカルの群から選択され、a' = 1およびl' = 1であり、GpCは式IXによるラジカルであり、e = 0である。

【0161】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸は、式XXXbによるコポリアミノ酸から選択され、疎水性ラジカル-Hyは式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xc、Xf、XgおよびX

10

20

30

40

50

i による疎水性ラジカルの群から選択され、 $a' = 2$ または $l' = 2$ であり、G p C は式 I X e によるラジカルである。

【0162】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸は、式 X X X b によるコポリアミノ酸から選択され、疎水性ラジカル - H y は式 X、X c'、X d、X a、X b、X c、X f、X g および X i による疎水性ラジカルの群から選択され、 $a' = 2$ および $l' = 2$ であり、G p C は式 I X によるラジカルであり、 $e = 0$ である。

【0163】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸は、式 X X X a によるコポリアミノ酸から選択され、疎水性ラジカル - H y は式 X、X c'、X d、X a、X b、X c、X e、X g および X h による疎水性ラジカルの群から選択され、 $a' = 1$ および $l' = 1$ であり、G p C は式 I X e によるラジカルである。

【0164】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸は、式 X X X a によるコポリアミノ酸から選択され、疎水性ラジカル - H y は式 X、X c'、X d、X a、X b、X c、X f、X g および X i による疎水性ラジカルの群から選択され、 $a' = 2$ または $l' = 2$ であり、G p C は式 I X e によるラジカルである。

【0165】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸は式 X によるコポリアミノ酸の群から選択され、G p R は式 V I I によるラジカルであり、G p H は式 X I によるラジカルであり、G p C は式 I X によるラジカルであり、 $e = 1$ および $b = 0$ である。

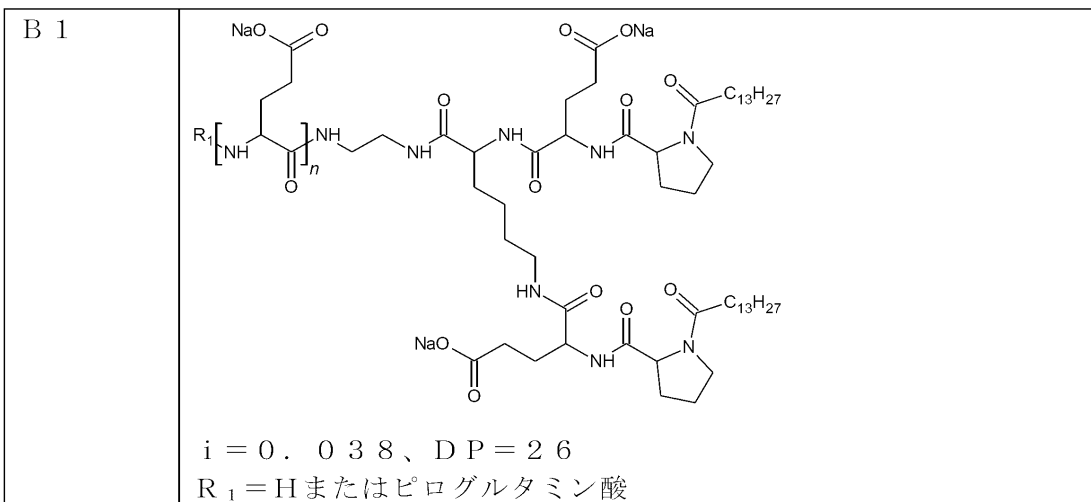
【0166】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸は式 X によるコポリアミノ酸の群から選択され、G p R は式 V I I によるラジカルであり、G p H は式 X I によるラジカルであり、G p C は式 I X によるラジカルであり、 $e = 1$ および $b = 0$ であり、 $x = 13$ である。

【0167】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸は、実施例 B 1 において記載される、以下で表される式による、その端部の1つで修飾されたポリ - L - グルタミン酸ナトリウムである。

【化72】



【0168】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸は、実施例 B 18 において記載される、以下で表される式による、その端部の1つで修飾されたポリ - L - グルタミン酸ナトリウムである。

10

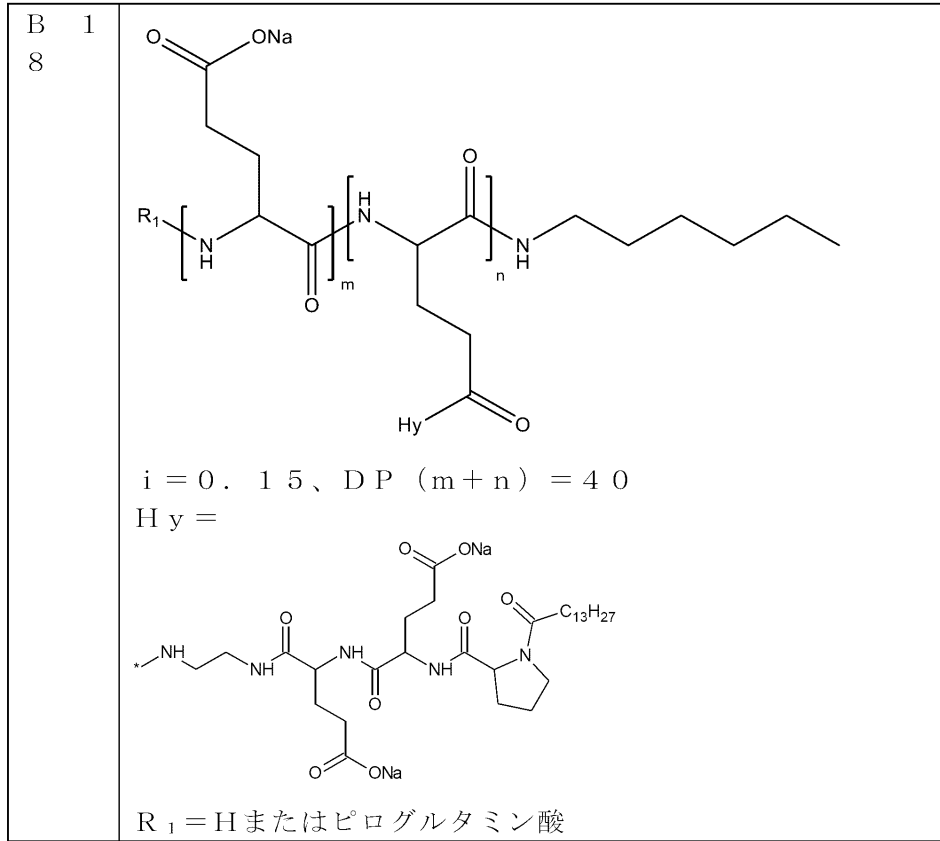
20

30

40

50

【化73】



10

20

【0169】

式においては、*は疎水性ラジカルのPLGへの、または異なる基GpR、GpG、GpA、GpLおよびGpC間の付着部位を示し、アミド官能基が形成される。

【0170】

Hyラジカルはアミド官能基を介してPLGに付着される。

【0171】

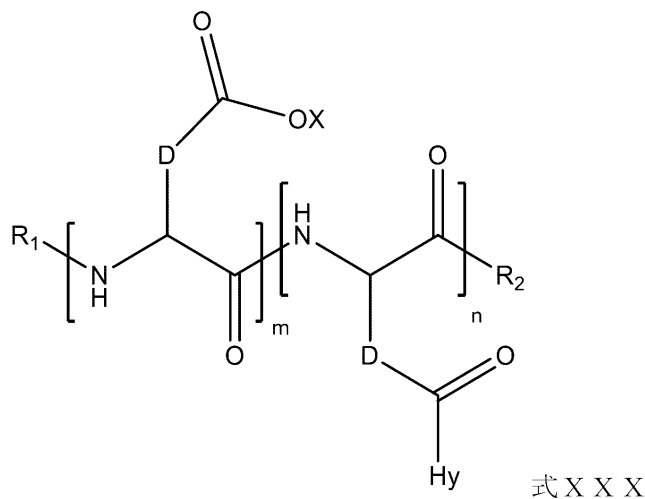
Hy、GpR、GpG、GpA、GpLおよびGpCラジカルは各々独立して、1つの残基と別の残基とで同一かまたは異なる。

30

【0172】

1つの実施形態では、組成物は、カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルを有するコポリアミノ酸は、下記式XXXによるコポリアミノ酸の中で選択されることを特徴とし：

【化74】



40

50

式中、

- ・ D は、独立して、-CH₂-基（アスパラギン酸単位）または-CH₂-CH₂-基（グルタミン酸単位）のいずれかを表し、
- ・ Hy は式 X による疎水性ラジカルの中で選択される疎水性ラジカルであり、
- ・ R₁ は式 X による疎水性ラジカルの中で選択される疎水性ラジカルであり、ここで、r = 0 または r = 1 であり、GpR は式 V I I ' もしくは V I I ' ' によるラジカル、または、H、C₂ ~ C₁₀ の直鎖アシル基、C₃ ~ C₁₀ の分枝アシル基、ベンジル、末端「アミノ酸」単位およびピログルタミン酸からなる群より選択されるラジカルであり、
- ・ R₂ は式 X による疎水性ラジカルの中で選択される疎水性ラジカルまたは -NR' R' ' であり、R' および R' ' ラジカルは同一か、または異なり、H、C₂ ~ C₁₀ の直鎖、分枝もしくは環状アルキル、ベンジルからなる群より選択され、前記 R' および R' ' アルキルは一緒に1つ以上の炭素飽和、不飽和および/または芳香環を形成することができ、および/または、O、N および S からなる群より選択されるヘテロ原子を含むことができ、
- ・ X は、H または金属カチオンを含む群から選択されるカチオン性エンティティを表し；
- ・ n + m は、コポリアミノ酸鎖あたりのモノマ単位の平均数である、コポリアミノ酸の重合度 DP を表し、5 ≤ n + m ≤ 250 である。

10

【0173】

カルボキシレート電荷および式 X による少なくとも1つの疎水性ラジカルを有するコポリアミノ酸はまた、この説明では「コポリアミノ酸」とも呼ばれ得る。

【0174】

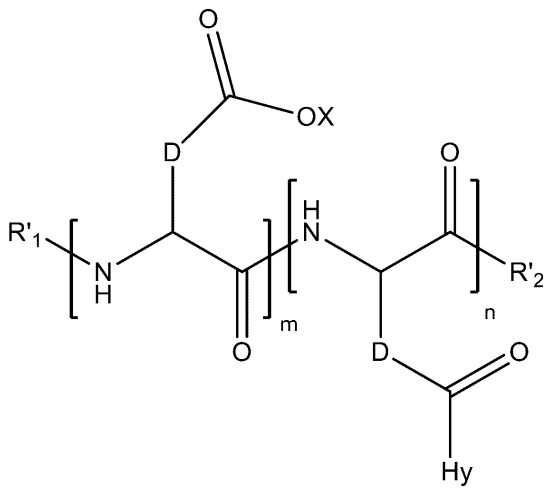
我々は、カルボキシレート電荷および少なくとも1つの疎水性ラジカルを有するコポリアミノ酸、式 XXX a によるコポリアミノ酸を「統計学的コポリアミノ酸」と呼ぶ。

20

【0175】

1つの実施形態では、組成物は、カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルを有するコポリアミノ酸は、下記式 XXX a による、式 XXX (式中、R₁ = R' ₁ および R₂ = R' ₂) によるコポリアミノ酸の中で選択されることを特徴とし：

【化75】



30

式 XXX a

40

式中、

- m、n、X、D および Hy は上記で与えられる定義を有し、
- R' ₁ は、H、C₂ ~ C₁₀ の直鎖アシル基、C₃ ~ C₁₀ の分枝アシル基、ベンジル、末端「アミノ酸」単位およびピログルタミン酸からなる群より選択されるラジカルであり、
- R' ₂ は、H、C₂ ~ C₁₀ の直鎖、分枝もしくは環状アルキル、ベンジルからなる群より選択される疎水性ラジカルであり、前記 R' および R' ' アルキルは、一緒に1つ以上の炭素飽和、不飽和および/または芳香環を形成することができ、および/またはO、N および S からなる群より選択されるヘテロ原子を含むことができる。

【0176】

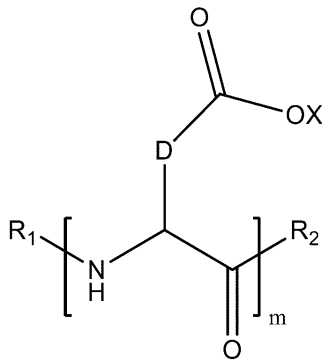
50

我々は、カルボキシレート電荷および少なくとも1つの疎水性ラジカルを有するコポリアミノ酸、式XXXbによるコポリアミノ酸を「統計学的コポリアミノ酸」と呼ぶ。

【0177】

1つの実施形態では、組成物は、カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルを有するコポリアミノ酸は、下記式XXXbによる、式XXX（式中、 $n = 0$ ）によるコポリアミノ酸の中で選択されることを特徴とし、：

【化76】



式XXXb

10

式中、 m 、 X 、 D 、 R_1 および R_2 は上記で与えられる定義を有し、少なくとも R_1 または R_2 は式Xによる疎水性ラジカルである。

20

【0178】

1つの実施形態では、組成物は、カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルを有するコポリアミノ酸は、式XXXbによる、式XXX（式中、 $n = 0$ ）によるコポリアミノ酸の中で選択されることを特徴とし、 R_1 または R_2 は式Xによる疎水性ラジカルである。

【0179】

1つの実施形態では、組成物は、カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルを有するコポリアミノ酸は、式XXXbによるコポリアミノ酸の中で選択されることを特徴とし、 R_1 は式Xによる疎水性ラジカルであり、 $r = 0$ 、または $r = 1$ であり、GpRは式VII'により構成される。

【0180】

1つの実施形態では、組成物は、カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルを有するコポリアミノ酸は、式XXXbによるコポリアミノ酸の中で選択されることを特徴とし、 R_1 は式Xによる疎水性ラジカルであり、 $r = 0$ または $r = 1$ であり、GpRは式VII'により構成される。

30

【0181】

1つの実施形態では、組成物は、カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルを有するコポリアミノ酸は、式XXXbによるコポリアミノ酸の中で選択されることを特徴とし、 R_2 は式Xによる疎水性ラジカルである。

【0182】

1つの実施形態では、組成物は、 R_1 が、 $C_2 \sim C_{10}$ の直鎖アシル基、 $C_3 \sim C_{10}$ の分枝アシル基、ベンジル、末端「アミノ酸」単位およびピログルタミン酸からなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする。

40

【0183】

1つの実施形態では、組成物は、 R_1 が、 $C_2 \sim C_{10}$ の直鎖アシル基、または $C_3 \sim C_{10}$ の分枝アシル基からなる群より選択されるラジカルであることを特徴とする。

【0184】

1つの実施形態では、組成物は、カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルを有するコポリアミノ酸は、式XXX、XXXaまたはXXXbによるコポリアミノ酸の中で選択されることを特徴とし、D基は $-CH_2-$ 基（アスパラギン酸単位）である。

【0185】

50

1つの実施形態では、組成物は、カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルを有するコポリアミノ酸は、式XXX, XXXaまたはXXXbによるコポリアミノ酸の中で選択されることを特徴とし、D基は-CH₂-CH₂-基(グルタミン酸単位)である。

【0186】

1つの実施形態では、組成物は、疎水性ラジカルの数とグルタミン酸またはアスパラギン酸単位の数の間のM比は0.007~0.3で構成されることを特徴とする。

【0187】

1つの実施形態では、組成物は、疎水性ラジカルの数とグルタミン酸またはアスパラギン酸単位の数の間のM比は0.01~0.3で構成されることを特徴とする。

【0188】

1つの実施形態では、組成物は、疎水性ラジカルの数とグルタミン酸またはアスパラギン酸単位の数の間のM比は0.02~0.2で構成されることを特徴とする。

【0189】

1つの実施形態では、本発明による組成物は、n+mが10~250で構成されることを特徴とする。

【0190】

1つの実施形態では、組成物は、n+mが10~200で構成されることを特徴とする。

【0191】

1つの実施形態では、組成物は、n+mが15~150で構成されることを特徴とする。

【0192】

1つの実施形態では、組成物は、n+mが15~100で構成されることを特徴とする。

【0193】

1つの実施形態では、組成物は、n+mが15~80で構成されることを特徴とする。

【0194】

1つの実施形態では、組成物は、n+mが15~65で構成されることを特徴とする。

【0195】

1つの実施形態では、組成物は、n+mが20~60で構成されることを特徴とする。

【0196】

1つの実施形態では、組成物は、n+mが20~50で構成されることを特徴とする。

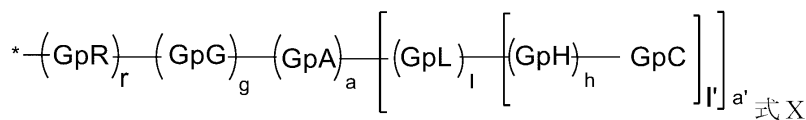
【0197】

1つの実施形態では、組成物は、n+mが20~40で構成されることを特徴とする。

【0198】

発明はまた、カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルHyを有するコポリアミノ酸であって、前記コポリアミノ酸は、グルタミン酸またはアスパラギン酸単位から構成され、前記疎水性ラジカル-Hyは下記で規定される式Xによるラジカルの中で選択される、コポリアミノ酸に関し：

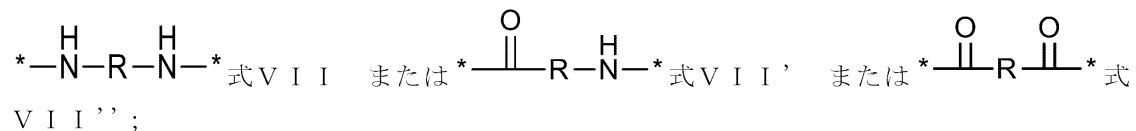
【化77】



式中、

GpRは、式VII、VII'またはVII''によるラジカルの中で選択され：

【化78】



10

20

30

40

50

- 1 は 0 または 1 に等しい整数であり、 $l = 0$ の場合 $l' = 1$ であり、 $l = 1$ の場合 $l' = 2$ であり；

- r は、0、1 または 2 に等しい整数であり、

- s' は 0 または 1 に等しい整数であり；

- e が 0 とは異なる場合、g、h または l の少なくとも 1 つは 0 とは異なり；

- a = 0 の場合、 $l = 0$ であり；

- A、A₁、A₂ および A₃ は同一か、または異なり、1 ~ 8 個の炭素原子を含み、任意で、飽和、不飽和または芳香環由来のラジカルにより置換された直鎖もしくは分枝アルキルラジカルであり；

- B は、非置換の、4 ~ 14 個の炭素原子、および、1 ~ 5 個の酸素原子を含むラジカルエーテルまたはポリエーテル、または、任意で芳香環を含み、1 ~ 9 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝アルキルラジカルであり、

- C_x は、任意で環状部分を含む、一価の直鎖もしくは分枝アルキルラジカルであり、x は炭素原子の数を示し：

・疎水性ラジカル - H_y が 1 - GpC を有する場合、 9×25 であり、

・疎水性ラジカル - H_y が 2 - GpC を有する場合、 9×15 であり、

・疎水性ラジカル - H_y が 3 - GpC を有する場合、 7×13 であり、

・疎水性ラジカル - H_y が 4 - GpC を有する場合、 7×11 であり、

・疎水性ラジカル - H_y が少なくとも 5 - GpC を有する場合、 6×11 であり、

- G は 1 ~ 8 個の炭素原子の直鎖もしくは分枝二価アルキルラジカルであり、前記アルキルラジカルは 1 つ以上の遊離カルボン酸官能基を有し、

- R は、1 ~ 12 個の炭素原子を含む二価、直鎖もしくは分枝アルキルラジカル、1 ~ 12 個の炭素原子を含み、1 つ以上の - CONH₂ 官能基を有する二価、直鎖もしくは分枝アルキルラジカル、または、4 ~ 14 個の炭素原子および 1 ~ 5 個の酸素原子を含む非置換エーテルまたはポリエーテルラジカルからなる群より選択されるラジカルであり、

- 式 X による疎水性ラジカル - H_y は、下記により PLG に結合され：

・疎水性ラジカル - H_y のカルボニルと PLG が有する窒素原子の間の共有結合（よって、PLG が有するアミン官能基と疎水性ラジカル - H_y の前駆体 - H_y' が有する酸官能基の反応から得られるアミド官能基が形成される）、および

・疎水性ラジカル - H_y の窒素原子と PLG が有するカルボニルの間の共有結合（よって、疎水性ラジカル - H_y の前駆体 - H_y' のアミン官能基と PLG が有する酸官能基の反応から得られるアミド官能基が形成される）；

- 疎水性ラジカルの数とグルタミン酸またはアスパラギン酸単位の数との比 M は $0 < M \leq 0.5$ であり；

- コポリアミノ酸が複数の疎水性ラジカルを有する場合、それらは同一か、または異なり、

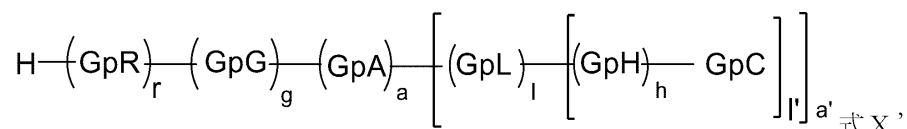
- PLG 鎖についてのグルタミン酸またはアスパラギン酸単位における重合度 DP は 5 ~ 250 で構成され；

- 遊離カルボン酸は、Na⁺ および K⁺ からなる群より選択されるアルカリカチオン塩の形態である。

【0199】

発明はまた、下記で規定される式 X' による疎水性ラジカル - H_y の前駆体 H_y' に関し：

【化84】



式中、

GpR は、式 V I I、V I I' または V I I'' によるラジカルの中で選択され；

10

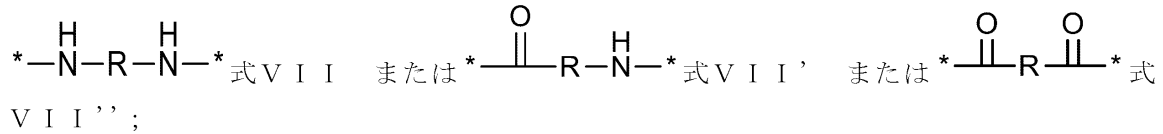
20

30

40

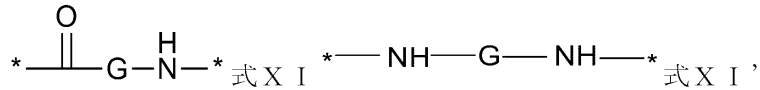
50

【化 8 5】



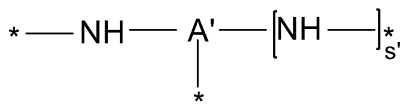
- 同一か、または異なる G p G および G p H は、式 X I または X I ' によるラジカルの中で選択され；

【化 8 6】



- G p A は、式 V I I I によるラジカルの中で選択され

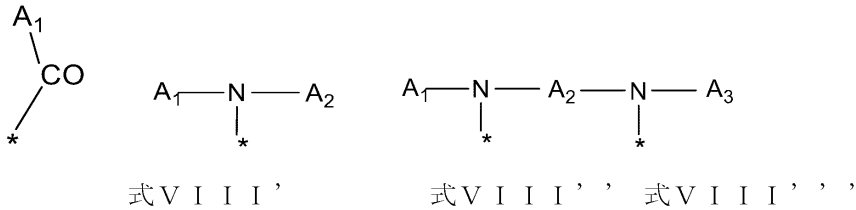
【化 8 7】



式VIII

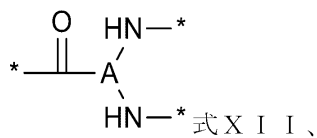
式中、A' は、式 V I I I '、V I I I ' ' または V I I I ' ' ' によるラジカルの中で選択され

【化 8 8】



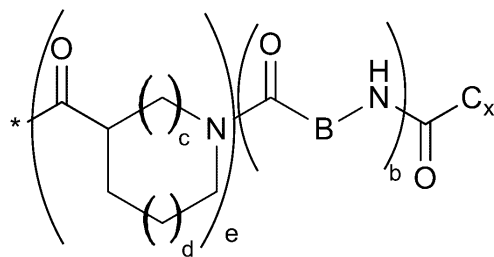
- G p L は、式 X I I によるラジカルの中で選択され

【化 8 9】



- G p C は式 I X によるラジカルであり；

【化 9 0】



式IX；

- 「*」は、アミド官能基により結合される異なる基の付着部位を示し；

- a は 0 または 1 に等しい整数であり、a = 1 の場合、a' = 1、2 または 3 であり；

- a' は、1、2 または 3 に等しい整数であり；

10

20

30

40

50

- b は 0 または 1 に等しい整数であり；
- c は 0 または 1 に等しい整数であり、c が 0 に等しい場合、d は 1 または 2 に等しく；
- d は 0、1 または 2 に等しい整数であり；
- e は 0 または 1 に等しい整数であり；
- g は、0、1、2、3、4、5 または 6 に等しい整数であり；
- h は、0、1、2、3、4、5 または 6 に等しい整数であり、g、h または 1 の少なくとも 1 つは 0 とは異なり；
- l は 0 または 1 に等しい整数であり、 $l' = 0$ であり、 $l = 1$ の場合 $l' = 2$ であり；
- r は、0、1 または 2 に等しい整数であり、
- s' は 0 または 1 に等しい整数であり；
- e が 0 とは異なる場合、g、h または 1 の少なくとも 1 つは 0 とは異なり；
- a = 0 の場合、 $l = 0$ であり；
- A、 A_1 、 A_2 および A_3 は同一か、または異なり、1 ~ 8 個の炭素原子を含み、任意で、飽和、不飽和または芳香環由来のラジカルにより置換された直鎖もしくは分枝アルキルラジカルであり；
- B は、非置換の、4 ~ 14 個の炭素原子、および、1 ~ 5 個の酸素原子を含むラジカルエーテルまたはポリエーテル、または、任意で芳香環を含み、1 ~ 9 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝アルキルラジカルであり、
- C_x は、任意で環状部分を含む、一価の直鎖もしくは分枝アルキルラジカルであり、x は炭素原子の数を示し；

10

- ・疎水性ラジカル - Hy が 1 - G p C を有する場合、 9×25 であり、
- ・疎水性ラジカル - Hy が 2 - G p C を有する場合、 9×15 であり、
- ・疎水性ラジカル - Hy が 3 - G p C を有する場合、 7×13 であり、
- ・疎水性ラジカル - Hy が 4 - G p C を有する場合、 7×11 であり、
- ・疎水性ラジカル - Hy が少なくとも 5 - G p C を有する場合、 6×11 であり、
- G は 1 ~ 8 個の炭素原子の直鎖もしくは分枝二価アルキルラジカルであり、前記アルキルラジカルは 1 つ以上の遊離カルボン酸官能基を有し、
- R は、1 ~ 12 個の炭素原子を含む二価、直鎖もしくは分枝アルキルラジカル、1 ~ 12 個の炭素原子を含み、1 つ以上の - CONH₂ 官能基を有する二価、直鎖もしくは分枝アルキルラジカル、または、4 ~ 14 個の炭素原子および 1 ~ 5 個の酸素原子を含む非置換エーテルまたはポリエーテルラジカルからなる群より選択されるラジカルであり、
- 式 X による疎水性ラジカル - Hy は、下記により P L G に結合され：

20

- ・疎水性ラジカル - Hy のカルボニルと P L G が有する窒素原子の間の共有結合（よって、P L G が有するアミン官能基と疎水性ラジカル - Hy の前駆体 - Hy' が有する酸官能基の反応から得られるアミド官能基が形成される）、および
- ・疎水性ラジカル - Hy の窒素原子と P L G が有するカルボニルの間の共有結合（よって、疎水性ラジカル - Hy の前駆体 - Hy' のアミン官能基と P L G が有する酸官能基の反応から得られるアミド官能基が形成される）；

30

- 疎水性ラジカルの数とグルタミン酸またはアスパラギン酸単位の数の間の比 M は $0 < M \leq 0.5$ であり；

40

- コポリアミノ酸が複数の疎水性ラジカルを有する場合、それらは同一か、または異なり、
- 遊離カルボン酸は、 Na^+ および K^+ からなる群より選択されるアルカリカチオン塩の形態である。

【0200】

アミリン、または豚島アミロイドポリペプチド (IAPP) は 37 残基のペプチドホルモンである。インスリンと共に、膵臓細胞から約 100 : 1 の比で共分泌される。アミリンは、内在性グルカゴンの分泌を停止させることにより、かつ、胃排出を減速させ、満腹を支持し、よって、血糖における食後血糖変動を低減させることにより、血糖制御において役割を果たす。

【0201】

50

IAAPPは89残基のコード配列を使用して得られる。アミロイドポリペプチド *Proisllet* (プロIAAPP、プロアミリン、プロ豚島タンパク質) が膵臓細胞において、67アミノ酸 *deRSO* プロペプチド、7404ダルトンの形態で産生され、アミリンを生成するために、プロテアーゼ切断を含む翻訳後修飾を受ける。

【0202】

本出願では、前述のアミリンは、特許US5,124,314号およびUS5,234,906号で記載される化合物を示す。

【0203】

「類似体」により、ペプチドまたはタンパク質を示すために使用される場合、一次配列を構成する1つ以上のアミノ酸残基が他のアミノ酸残基により置換されている、および/または、1つ以上の構成アミノ酸残基が付加されているペプチドまたはタンパク質が意味される。類似体のこの定義について認められている相同性のパーセンテージは50%である。アミリンの場合、類似体は、例えば、1つ以上の天然もしくは非天然またはペプチド模倣酸を置換することにより、一次アミリンアミノ酸配列から誘導され得る。

10

【0204】

「誘導される」により、ペプチドまたはタンパク質に関して使用される場合、前述のペプチドもしくはタンパク質または類似体に存在しない置換基により化学修飾されたペプチドもしくはタンパク質または類似体、すなわち、非アミノ酸型置換基を導入するために、共有結合を生成することにより修飾されたペプチドまたはタンパク質が意味される。

【0205】

アミリン受容体アゴニストは、アミリンの作用の1つ以上の特性を模倣する化合物を示す。

20

【0206】

アミリン誘導體は、論文 *Yan et al., PNAS, vol. 103, no. 7, p. 2046-2051, 2006* において記載される。

【0207】

1つの実施形態では、置換基は、脂肪鎖からなる群より選択される。

【0208】

アミリン類似体は、特許US5,686,411号、US6,114,304号またはUS6,410,511号において記載される。

30

【0209】

1つの実施形態では、組成物は、アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体がアミリンであることを特徴とする。

【0210】

1つの実施形態では、アミリン受容体アゴニストはアミリンである。

【0211】

1つの実施形態では、組成物は、アミリン類似体またはアミリン受容体アゴニストが、ASTRAZENECA AB社により販売されるプラムリンチド (*Symlin* (登録商標)) であることを特徴とする。

【0212】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は1以上である。

40

【0213】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は1.5~7.5で構成される。

【0214】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は1.8~5.0で構成される。

【0215】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストま

50

またはアミリン類似体は2 ~ 35で構成される。

【0216】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は2.5 ~ 30で構成される。

【0217】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は3 ~ 30で構成される。

【0218】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は3.5 ~ 30で構成される。

10

【0219】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は4 ~ 30で構成される。

【0220】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は5 ~ 30で構成される。

【0221】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は7 ~ 30で構成される。

【0222】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は9 ~ 30で構成される。

20

【0223】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリンモル比は3 ~ 75で構成される。

【0224】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリンモル比は7 ~ 50で構成される。

【0225】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリンモル比は10 ~ 30で構成される。

【0226】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリンモル比は15 ~ 30で構成される。

30

【0227】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチドモル比は1.5 ~ 75で構成される。

【0228】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチドモル比は2 ~ 50で構成される。

【0229】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチドモル比は3 ~ 30で構成される。

【0230】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチドモル比は4 ~ 30で構成される。

【0231】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチドモル比は5 ~ 30で構成される。

40

【0232】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチドモル比は8 ~ 30で構成される。

【0233】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチドモル比は10 ~ 30で構成される。

【0234】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy/アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は1.5 ~ 150で構成される。

【0235】

50

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は1.8 ~ 100で構成される。

【0236】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は2 ~ 70で構成される。

【0237】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は2.5 ~ 60で構成される。

【0238】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は3 ~ 60で構成される。

10

【0239】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は3.5 ~ 60で構成される。

【0240】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は4 ~ 60で構成される。

【0241】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は5 ~ 60で構成される。

20

【0242】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は7 ~ 60で構成される。

【0243】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は9 ~ 60で構成される。

【0244】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリンモル比は5 ~ 60で構成される。

【0245】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリンモル比は10 ~ 60で構成される。

30

【0246】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリンモル比は15 ~ 60で構成される。

【0247】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / プラムリンチドモル比は1.5 ~ 60で構成される。

【0248】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / プラムリンチドモル比は2 ~ 60で構成される。

【0249】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / プラムリンチドモル比は3 ~ 60で構成される。

40

【0250】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / プラムリンチドモル比は4 ~ 60で構成される。

【0251】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / プラムリンチドモル比は5 ~ 60で構成される。

【0252】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / プラムリンチドモル比は8 ~ 60で構成される。

50

【0253】

1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / プラムリンチドモル比は10 ~ 60で構成される。

【0254】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン質量比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は1.0 ~ 70で構成される。

【0255】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン質量比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は1.2 ~ 45で構成される。

【0256】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン質量比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は1.3 ~ 30で構成される。

【0257】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン質量比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は1.7 ~ 27で構成される。

【0258】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン質量比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は2.0 ~ 27で構成される。

【0259】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン質量比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は2.3 ~ 27で構成される。

【0260】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン質量比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は2.7 ~ 27で構成される。

【0261】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン質量比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は3.3 ~ 27で構成される。

【0262】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン質量比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は4.7 ~ 27で構成される。

【0263】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン質量比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は6.0 ~ 27で構成される。

【0264】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン質量比は2.0 ~ 67で構成される。

【0265】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン質量比は4.7 ~ 27で構成される。

【0266】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン質量比は6.7 ~ 27で構成される。

【0267】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン質量比は10 ~ 27で構成される。

【0268】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / プラムリンチド質量比は1.0 ~ 67で構成される。

【0269】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / プラムリンチド質量比は1.3 ~ 45で構成される。

【0270】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / プラムリンチド質量比は2.7 ~ 27で構成される。

10

20

30

40

50

【0271】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチド質量比は3.3~27で構成される。

【0272】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチド質量比は5.3~27で構成される。

【0273】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチド質量比は6.7~27で構成される。

【0274】

1つの実施形態では、組成物は、それがまた、インスリンを含むことを特徴とする。

10

【0275】

1つの実施形態では、組成物は、インスリンが食事インスリンであることを特徴とする。食事インスリンはpH7で可溶性である。

【0276】

食事インスリンは、いわゆる速効型または「レギュラー」インスリンを示す。

【0277】

いわゆる速効型食事インスリンは、食事時のタンパク質および糖質の摂取により誘発される必要性を満たさなければならぬインスリンであり；それらは30分未満に作用しなければならない。

20

【0278】

1つの実施形態では、いわゆる「レギュラー」食事インスリンはヒトインスリンである。

【0279】

1つの実施形態では、食事インスリンは、欧州薬局方および米国薬局方において記載される組換えヒトインスリンである。

【0280】

ヒトインスリンは、例えば、商標名ヒューマリン（登録商標）（ELI LILLY）およびノボリン（登録商標）（NOVO NORDISK）で市販される。

【0281】

いわゆる速効型（速効性）食事インスリンは組換えにより得られたインスリンであり、一次配列が、それらの作用持続期間を低減させるように改変されている。

30

【0282】

1つの実施形態では、いわゆる速効性食事インスリンは、インスリンリスプロ（ヒューマログ（登録商標））、インスリングルリジン（アピドラ（登録商標））およびインスリンアスパルト（NovoLog（登録商標））を含む群から選択される。

【0283】

1つの実施形態では、食事インスリンはインスリンリスプロである。

【0284】

1つの実施形態では、食事インスリンはインスリングルリジンである。

【0285】

1つの実施形態では、食事インスリンはインスリンアスパルトである。

40

【0286】

インスリンについて薬局方により推奨されるインスリンが、下記表において、mgで表されたそれらの対応する量と共に提示される：

50

【表 1】

インスリン	薬局方 EP8.0(2014)	薬局方 US-USP38(2015)
アスパルト	1U=0.0350mg インスリンアスパルト	1USP=0.0350mg インスリンアスパルト
リスプロ	1U=0.0347mg インスリンリスプロ	1USP=0.0347mg インスリンリスプロ
ヒト	1UI=0.0347mg ヒトインスリン	1USP=0.0347mg ヒトインスリン

【0287】

インスリングルリジンの場合、100U = 3.49mg のインスリングルリジンである (ADIPRA (登録商標) に対する「附属書類1 - 製品特性のまとめ」による)。

10

【0288】

それにもかかわらず、テキストの残りにおいて、Uが、全てのインスリンの量および濃度について、系統的に無頓着に使用される。mgで表された個々の対応する値はU、UIまたはUSPで表される値について以上で与えられたものである。

【0289】

1つの実施形態では、インスリンの濃度が240 ~ 3000 μM (40 ~ 500 U/mL) で構成されることを特徴とする医薬製剤に関する。

【0290】

1つの実施形態では、インスリンの濃度が600 ~ 3000 μM (100 ~ 500 U/mL) で構成されることを特徴とする医薬製剤に関する。

20

【0291】

1つの実施形態では、インスリンの濃度が600 ~ 2400 μM (100 ~ 400 U/mL) で構成されることを特徴とする医薬製剤に関する。

【0292】

1つの実施形態では、インスリンの濃度が600 ~ 1800 μM (100 ~ 300 U/mL) で構成されることを特徴とする医薬製剤に関する。

【0293】

1つの実施形態では、インスリンの濃度が600 ~ 1200 μM (100 ~ 200 U/mL) で構成されることを特徴とする医薬製剤に関する。

30

【0294】

1つの実施形態では、インスリンの濃度が600 μM (100 U/mL) であることを特徴とする医薬製剤に関する。

【0295】

1つの実施形態では、インスリンの濃度が1200 μM (200 U/mL) であることを特徴とする医薬製剤に関する。

【0296】

1つの実施形態では、インスリンの濃度が1800 μM (300 U/mL) であることを特徴とする医薬製剤に関する。

【0297】

1つの実施形態では、インスリンの濃度が2400 μM (400 U/mL) であることを特徴とする医薬製剤に関する。

40

【0298】

1つの実施形態では、インスリンの濃度が3000 μM (500 U/mL) であることを特徴とする医薬製剤に関する。

【0299】

1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は1以上である。

【0300】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリンモル比、アミリ

50

ン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は 1 . 5 ~ 7 5 で構成される。

【 0 3 0 1 】

食事インスリンを含む 1 つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は 1 . 8 ~ 5 0 で構成される。

【 0 3 0 2 】

食事インスリンを含む 1 つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は 2 ~ 3 5 で構成される。

【 0 3 0 3 】

食事インスリンを含む 1 つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は 2 . 5 ~ 3 0 で構成される。

10

【 0 3 0 4 】

食事インスリンを含む 1 つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は 3 ~ 3 0 で構成される。

【 0 3 0 5 】

食事インスリンを含む 1 つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は 3 . 5 ~ 3 0 で構成される。

【 0 3 0 6 】

食事インスリンを含む 1 つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は 4 ~ 3 0 で構成される。

【 0 3 0 7 】

食事インスリンを含む 1 つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は 5 ~ 3 0 で構成される。

20

【 0 3 0 8 】

食事インスリンを含む 1 つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は 7 ~ 3 0 で構成される。

【 0 3 0 9 】

食事インスリンを含む 1 つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリンモル比、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体は 9 ~ 3 0 で構成される。

【 0 3 1 0 】

食事インスリンを含む 1 つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリンモル比は 5 ~ 7 5 で構成される。

30

【 0 3 1 1 】

食事インスリンを含む 1 つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリンモル比は 1 0 ~ 5 0 で構成される。

【 0 3 1 2 】

食事インスリンを含む 1 つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリンモル比は 1 5 ~ 3 0 で構成される。

【 0 3 1 3 】

1 つの実施形態では、コポリアミノ酸 / プラムリンチドモル比は 1 以上である。

【 0 3 1 4 】

食事インスリンを含む 1 つの実施形態では、コポリアミノ酸 / プラムリンチドモル比は 1 . 5 ~ 7 5 で構成される。

40

【 0 3 1 5 】

食事インスリンを含む 1 つの実施形態では、コポリアミノ酸 / プラムリンチドモル比は 2 ~ 5 0 で構成される。

【 0 3 1 6 】

食事インスリンを含む 1 つの実施形態では、コポリアミノ酸 / プラムリンチドモル比は 3 ~ 3 0 で構成される。

【 0 3 1 7 】

食事インスリンを含む 1 つの実施形態では、コポリアミノ酸 / プラムリンチドモル比は

50

4 ~ 30 で構成される。

【0318】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチドモル比は5 ~ 30 で構成される。

【0319】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチドモル比は8 ~ 30 で構成される。

【0320】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチドモル比は10 ~ 30 で構成される。

10

【0321】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体モル比は1.5 ~ 150 で構成される。

【0322】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体モル比は1.8 ~ 100 で構成される。

【0323】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体モル比は2 ~ 70 で構成される。

【0324】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体モル比は2.5 ~ 60 で構成される。

20

【0325】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体モル比は3 ~ 60 で構成される。

【0326】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体モル比は3.5 ~ 60 で構成される。

【0327】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体モル比は4 ~ 60 で構成される。

30

【0328】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体モル比は5 ~ 60 で構成される。

【0329】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体モル比は7 ~ 60 で構成される。

【0330】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体モル比は9 ~ 60 で構成される。

40

【0331】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリンモル比は5 ~ 60 で構成される。

【0332】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリンモル比は10 ~ 60 で構成される。

【0333】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / アミリンモル比は15 ~ 60 で構成される。

【0334】

50

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / プラムリンチドモル比は1.5 ~ 60で構成される。

【0335】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / プラムリンチドモル比は2 ~ 60で構成される。

【0336】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / プラムリンチドモル比は3 ~ 60で構成される。

【0337】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / プラムリンチドモル比は4 ~ 60で構成される。

10

【0338】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / プラムリンチドモル比は5 ~ 60で構成される。

【0339】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / プラムリンチドモル比は8 ~ 60で構成される。

【0340】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、疎水性ラジカルHy / プラムリンチドモル比は10 ~ 60で構成される。

20

【0341】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体質量比は1.0 ~ 70で構成される。

【0342】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体質量比は1.2 ~ 45で構成される。

【0343】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体質量比は1.3 ~ 30で構成される。

【0344】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体質量比は1.7 ~ 27で構成される。

30

【0345】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体質量比は2.0 ~ 27で構成される。

【0346】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体質量比は2.3 ~ 27で構成される。

【0347】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体質量比は2.7 ~ 27で構成される。

40

【0348】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体質量比は3.3 ~ 27で構成される。

【0349】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体質量比は4.7 ~ 27で構成される。

【0350】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸 / アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体質量比は6.0 ~ 27で構成される。

50

【0351】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリン質量比は3.3~6.7で構成される。

【0352】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリン質量比は6.6~2.7で構成される。

【0353】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸/アミリン質量比は1.0~2.7で構成される。

【0354】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチド質量比は1.0~6.7で構成される。

10

【0355】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチド質量比は1.2~4.5で構成される。

【0356】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチド質量比は1.3~2.7で構成される。

【0357】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチド質量比は1.7~2.7で構成される。

20

【0358】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチド質量比は2.0~2.7で構成される。

【0359】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチド質量比は2.3~2.7で構成される。

【0360】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチド質量比は2.7~2.7で構成される。

30

【0361】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチド質量比は3.3~2.7で構成される。

【0362】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチド質量比は4.7~2.7で構成される。

【0363】

食事インスリンを含む1つの実施形態では、コポリアミノ酸/プラムリンチド質量比は6.0~2.7で構成される。

【0364】

さらに、アミリン、アミリン受容体アゴニストまたはアミリン類似体を、食事インスリンと共にもしくはなしで、GLP-1、GLP-1類似体、GLP-1受容体アゴニスト（普通、GLP-1RAと呼ばれる）と共に組み合わせることは、特に好都合である。これにより、特定の、インスリンの効果を増強させることが可能になり、これは、ある一定の型の糖尿病治療において推奨される。

40

【0365】

1つの実施形態では、GLP-1、GLP-1類似体またはGLP-1RAは「速効性」と呼ばれる。「速効性」により、ヒトにおける皮下注射後の見かけの排出半減期が8時間未満、特に、5時間未満、優先的に4時間未満、またはさらには3時間未満であるGLP-1、GLP-1類似体またはGLP-1RA、例として、例えば、エキセナチドお

50

よびリキシセナチドが意味される。

【0366】

1つの実施形態では、GLP-1、GLP-1類似体またはGLP-1RAは、エキセナチドまたはパイエッタ（登録商標）（ASTRA-ZENECA）、リキシセナチドまたはLyxumia（登録商標）（SANOFI）、それらの類似体または誘導体およびそれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される。

【0367】

1つの実施形態では、GLP-1、GLP-1類似体またはGLP-1RAは、エキセナチドまたはパイエッタ（登録商標）、それらの類似体または誘導体およびそれらの薬学的に許容される塩である。

10

【0368】

1つの実施形態では、GLP-1、GLP-1類似体またはGLP-1RAは、リキシセナチドまたはLyxumia（登録商標）、それらの類似体または誘導体およびそれらの薬学的に許容される塩である。

【0369】

1つの実施形態では、エキセナチド、その類似体または誘導体およびそれらの薬学的に許容される塩の濃度は、100Uのインスリンあたり0.01~1.0mgの間隔内で構成される。

【0370】

1つの実施形態では、エキセナチド、その類似体または誘導体およびそれらの薬学的に許容される塩の濃度は、100Uのインスリンあたり0.01~0.5mgである。

20

【0371】

1つの実施形態では、エキセナチド、その類似体または誘導体およびそれらの薬学的に許容される塩の濃度は、100Uのインスリンあたり0.02~0.4mgである。

【0372】

1つの実施形態では、エキセナチド、その類似体または誘導体およびそれらの薬学的に許容される塩の濃度は、100Uのインスリンあたり0.03~0.3mgである。

【0373】

1つの実施形態では、エキセナチド、その類似体または誘導体およびそれらの薬学的に許容される塩の濃度は、100Uのインスリンあたり0.04~0.2mgである。

30

【0374】

1つの実施形態では、エキセナチド、その類似体または誘導体およびそれらの薬学的に許容される塩の濃度は、100Uのインスリンあたり0.04~0.15mgである。

【0375】

1つの実施形態では、リキシセナチド、その類似体または誘導体およびそれらの薬学的に許容される塩の濃度は、100Uのインスリンあたり0.01~1mgの間隔内で構成される。

【0376】

1つの実施形態では、リキシセナチド、その類似体または誘導体およびそれらの薬学的に許容される塩の濃度は、100Uのインスリンあたり0.01~0.5mgである。

40

【0377】

1つの実施形態では、リキシセナチド、その類似体または誘導体およびそれらの薬学的に許容される塩の濃度は、100Uのインスリンあたり0.02~0.4mgである。

【0378】

1つの実施形態では、リキシセナチド、その類似体または誘導体およびそれらの薬学的に許容される塩の濃度は、100Uのインスリンあたり0.03~0.3mgである。

【0379】

1つの実施形態では、リキシセナチド、その類似体または誘導体およびそれらの薬学的に許容される塩の濃度は、100Uのインスリンあたり0.04~0.2mgである。

【0380】

50

1つの実施形態では、リキシセナチド、その類似体または誘導体およびそれらの薬学的に許容される塩の濃度は、100Uのインスリンあたり0.04~0.15mgである。

【0381】

1つの実施形態では、本発明による組成物は、アミリンの溶液とGLP-1、GLP-1類似体またはGLP-1RA受容体アゴニストの市販溶液を10/90~90/10の間隔に含まれる体積比で、コポリアミノ酸の存在下にて混合することにより達成される。

【0382】

1つの実施形態では、本発明による組成物は食事インスリンを含まない。

【0383】

1つの実施形態では、本発明による組成物はGLP-1、GLP-1類似体、または、
10
現在、GLP-1RAと呼ばれるGLP-1受容体アゴニストを含まない。

【0384】

発明はまた、イオン種もまた、含む組成物に関し、前記イオン種は組成物の安定性を改善することができる。

【0385】

発明はまた、組成物の物理化学的安定性を改善するための、アニオン、カチオンおよび/または双性イオンの群から選択されるイオン種の使用に関する。

【0386】

1つの実施形態では、イオン種は10個を超える炭素原子を含む。

【0387】

前記イオン種は、アニオン、カチオンおよび/または双性イオンの群から選択される。双性イオンにより、2つの隣接しない原子上で少なくとも1つの正電荷および少なくとも1つの負電荷を有する種が意味される。

【0388】

前記イオン種は、単独で、または混合物中で、好ましくは混合物中で使用される。

【0389】

1つの実施形態では、アニオンは有機アニオンの中で選択される。

【0390】

1つの実施形態では、有機アニオンは10個未満の炭素原子を含む。

【0391】

1つの実施形態では、有機アニオンは酢酸、クエン酸およびコハク酸からなる群より選択される。

【0392】

1つの実施形態では、アニオンは無機物源のアニオンの中で選択される。

【0393】

1つの実施形態では、無機物源のアニオンは、硫酸、リン酸およびハロゲン化物、特に塩化物からなる群より選択される。

【0394】

1つの実施形態では、カチオンは有機カチオンの中で選択される。

【0395】

1つの実施形態では、有機カチオンは10個未満の炭素原子を含む。

【0396】

1つの実施形態では、有機カチオンはアンモニウムからなる群より選択され、例えば、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-1,3-ジオールであり、アミンはアンモニウム形態である。

【0397】

1つの実施形態では、カチオンは、無機物源のカチオンの中で選択される。

【0398】

1つの実施形態では、無機物源のカチオンは、亜鉛、特に Zn^{2+} ならびにアルカリ金属、特に Na^{+} および K^{+} からなる群より選択される。

10

20

30

40

50

【0399】

1つの実施形態では、双性イオンは有機物源の双性イオンの中で選択される。

【0400】

1つの実施形態では、双性イオンはアミノ酸の中で選択される。

【0401】

1つの実施形態では、アミノ酸は、グリシン、アラニン、バリン、イソロイシンおよびロイシンからなる群における脂肪族アミノ酸の中で選択される。

【0402】

1つの実施形態では、アミノ酸は、プロリンからなる群における環状アミノ酸の中で選択される。

10

【0403】

1つの実施形態では、アミノ酸は、システイン、セリン、スレオニン、およびメチオニンからなる群における含ヒドロキシルまたは含硫アミノ酸の中で選択される。

【0404】

1つの実施形態では、アミノ酸は、フェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファンからなる群における芳香族アミノ酸の中で選択される。

【0405】

1つの実施形態では、アミノ酸は、アスパラギンおよびグルタミンからなる群における、側鎖のカルボキシル官能基がアミド化されているアミノ酸の中で選択される。

【0406】

1つの実施形態では、有機物源の双性イオンは、非荷電側鎖を有するアミノ酸からなる群より選択される。

20

【0407】

1つの実施形態では、有機物源の双性イオンは、二酸または酸性アミノ酸からなる群より選択される。

【0408】

1つの実施形態では、アミノ酸は、グルタミン酸およびアスパラギン酸（任意で塩形態）からなる群より選択される。

【0409】

1つの実施形態では、有機物源の双性イオンは、塩基性アミノ酸、またはいわゆるカチオン性アミノ酸からなる群より選択される。

30

【0410】

1つの実施形態では、いわゆる「カチオン性」アミノ酸は、アルギニン、ヒスチジンおよびリジン、特にアルギニンおよびリジンの中で選択される。

【0411】

非常に特定のには、双性イオンは、等電点および/または6.0~8.0のpHで、正電荷と同じ数の負電荷を含み、よって、無の全体電荷となる。

【0412】

前記イオン種は組成物中に塩形態で導入される。これらの導入は、組成物中でそれらを溶解させる前に固体形態で、または溶液、特に、縮溶液の形態で実施され得る。

40

【0413】

例えば、無機物源のカチオンは塩化ナトリウム、塩化亜鉛、リン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、などの中で選択される塩の形態で添加される。

【0414】

例えば、有機物源のアニオンは、クエン酸ナトリウムまたはナトリウムカリウムまたは酢酸ナトリウムの中で選択される塩の形態で添加される。

【0415】

例えば、アミノ酸は、アルギニン塩酸塩、ヒスチジン塩酸塩の中で選択される塩の形態で、あるいは、例えば、ヒスチジンまたはアルギニンなどの非塩形態で添加される。

【0416】

50

- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は10 mM以上である。
【0417】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は20 mM以上である。
【0418】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は30 mM以上である。
【0419】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は50 mM以上である。
【0420】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は75 mM以上である。
【0421】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は100 mM以上である。
【0422】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は200 mM以上である。
【0423】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は300 mM以上である。
【0424】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は500 mM以上である。
【0425】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は600 mM以上である。
【0426】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は700 mM以上である。
【0427】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は800 mM以上である。
【0428】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は900 mM以上である。
【0429】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は1000 mM以下である。
【0430】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は1500 mM以下である。
【0431】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は1200 mM以下である。
【0432】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は1000 mM以下である。
【0433】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は900 mM以下である。
【0434】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は800 mM以下である。
【0435】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は700 mM以下である。
【0436】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は600 mM以下である。
【0437】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は500 mM以下である。
【0438】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は400 mM以下である。
【0439】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は300 mM以下である。
【0440】
- 1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は200 mM以下である。
【0441】

10

20

30

40

50

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は100mM以下である。

【0442】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は10~1000mMで構成される。

【0443】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は20~1000mMで構成される。

【0444】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は30~1000mMで構成される。

10

【0445】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は50~1000mMで構成される。

【0446】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は75~1000mMで構成される。

【0447】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は100~1000mMで構成される。

【0448】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は200~1000mMで構成される。

20

【0449】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は300~1000mMで構成される。

【0450】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は400~1000mMで構成される。

【0451】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は500~1000mMで構成される。

30

【0452】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は600~1000mMで構成される。

【0453】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は10~900mMで構成される。

【0454】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は20~900mMで構成される。

40

【0455】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は30~900mMで構成される。

【0456】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は50~900mMで構成される。

【0457】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は75~900mMで構成される。

【0458】

50

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は100～900mMで構成される。

【0459】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は200～900mMで構成される。

【0460】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は300～900mMで構成される。

【0461】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は400～900mMで構成される。

10

【0462】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は500～900mMで構成される。

【0463】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は600～900mMで構成される。

【0464】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は10～800mMで構成される。

20

【0465】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は20～800mMで構成される。

【0466】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は30～800mMで構成される。

【0467】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は50～800mMで構成される。

【0468】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は75～800mMで構成される。

30

【0469】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は100～800mMで構成される。

【0470】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は200～800mMで構成される。

【0471】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は300～800mMで構成される。

40

【0472】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は400～800mMで構成される。

【0473】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は500～800mMで構成される。

【0474】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は600～800mMで構成される。

50

【0475】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は10～700mMで構成される。

【0476】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は20～700mMで構成される。

【0477】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は30～700mMで構成される。

【0478】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は50～700mMで構成される。

10

【0479】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は75～700mMで構成される。

【0480】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は100～700mMで構成される。

【0481】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は200～700mMで構成される。

20

【0482】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は300～700mMで構成される。

【0483】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は400～700mMで構成される。

【0484】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は500～700mMで構成される。

30

【0485】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は600～700mMで構成される。

【0486】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は10～600mMで構成される。

【0487】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は20～600mMで構成される。

【0488】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は30～600mMで構成される。

40

【0489】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は50～600mMで構成される。

【0490】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は75～600mMで構成される。

【0491】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は100～600mMで構成される。

50

れる。

【0492】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は200～600mMで構成される。

【0493】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は300～600mMで構成される。

【0494】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は400～600mMで構成される。

10

【0495】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は500～600mMで構成される。

【0496】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は10～500mMで構成される。

【0497】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は20～500mMで構成される。

【0498】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は30～500mMで構成される。

20

【0499】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は50～500mMで構成される。

【0500】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は75～500mMで構成される。

【0501】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は100～500mMで構成される。

30

【0502】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は200～500mMで構成される。

【0503】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は300～500mMで構成される。

【0504】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は400～500mMで構成される。

40

【0505】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は10～400mMで構成される。

【0506】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は20～400mMで構成される。

【0507】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は30～400mMで構成される。

【0508】

50

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は50～400mMで構成される。

【0509】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は75～400mMで構成される。

【0510】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は100～400mMで構成される。

【0511】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は200～400mMで構成される。

10

【0512】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は300～400mMで構成される。

【0513】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は10～300mMで構成される。

【0514】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は20～300mMで構成される。

20

【0515】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は30～300mMで構成される。

【0516】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は50～300mMで構成される。

【0517】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は75～300mMで構成される。

【0518】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は100～300mMで構成される。

30

【0519】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は200～300mMで構成される。

【0520】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は10～200mMで構成される。

【0521】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は20～200mMで構成される。

40

【0522】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は30～200mMで構成される。

【0523】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は50～200mMで構成される。

【0524】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は75～200mMで構成される。

50

【0525】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は100～200mMで構成される。

【0526】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は10～100mMで構成される。

【0527】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は20～100mMで構成される。

【0528】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は30～100mMで構成される。

10

【0529】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は50～100mMで構成される。

【0530】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は75～100mMで構成される。

【0531】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は10～75mMで構成される。

20

【0532】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は20～75mMで構成される。

【0533】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は30～75mMで構成される。

【0534】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は50～75mMで構成される。

【0535】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は10～50mMで構成される。

【0536】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は20～50mMで構成される。

30

【0537】

1つの実施形態では、組成物中のイオン種の総モル濃度は30～50mMで構成される。

【0538】

1つの実施形態では、前記イオン種は、5～400mMの濃度で存在する。

【0539】

1つの実施形態では、前記イオン種は、5～300mMの濃度で存在する。

【0540】

1つの実施形態では、前記イオン種は、5～200mMの濃度で存在する。

【0541】

1つの実施形態では、前記イオン種は、5～100mMの濃度で存在する。

40

【0542】

1つの実施形態では、前記イオン種は、5～75mMの濃度で存在する。

【0543】

1つの実施形態では、前記イオン種は、5～50mMの濃度で存在する。

【0544】

1つの実施形態では、前記イオン種は、5～25mMの濃度で存在する。

【0545】

1つの実施形態では、前記イオン種は、5～20mMの濃度で存在する。

【0546】

1つの実施形態では、前記イオン種は、5～10mMの濃度で存在する。

50

【0547】

1つの実施形態では、前記イオン種は、10～400mMの濃度で存在する。

【0548】

1つの実施形態では、前記イオン種は、10～300mMの濃度で存在する。

【0549】

1つの実施形態では、前記イオン種は、10～200mMの濃度で存在する。

【0550】

1つの実施形態では、前記イオン種は、10～100mMの濃度で存在する。

【0551】

1つの実施形態では、前記イオン種は、10～75mMの濃度で存在する。

10

【0552】

1つの実施形態では、前記イオン種は、10～50mMの濃度で存在する。

【0553】

1つの実施形態では、前記イオン種は、10～25mMの濃度で存在する。

【0554】

1つの実施形態では、前記イオン種は、10～20mMの濃度で存在する。

【0555】

1つの実施形態では、前記イオン種は、20～300mMの濃度で存在する。

【0556】

1つの実施形態では、前記イオン種は、20～200mMの濃度で存在する。

20

【0557】

1つの実施形態では、前記イオン種は、20～100mMの濃度で存在する。

【0558】

1つの実施形態では、前記イオン種は、20～75mMの濃度で存在する。

【0559】

1つの実施形態では、前記イオン種は、20～50mMの濃度で存在する。

【0560】

1つの実施形態では、前記イオン種は、20～25mMの濃度で存在する。

【0561】

1つの実施形態では、前記イオン種は、50～300mMの濃度で存在する。

30

【0562】

1つの実施形態では、前記イオン種は、50～200mMの濃度で存在する。

【0563】

1つの実施形態では、前記イオン種は、50～100mMの濃度で存在する。

【0564】

1つの実施形態では、前記イオン種は、50～75mMの濃度で存在する。

【0565】

無機物源のカチオン、特に、 Zn^{2+} については、組成物中のそのモル濃度は0.25～20mM、特に、0.25～10mMまたは0.25～5mMで構成されてもよい。

【0566】

1つの実施形態では、組成物は、亜鉛を含む。

40

【0567】

1つの実施形態では、組成物は、0.2～2mMの亜鉛を含む。

【0568】

1つの実施形態では、組成物は、NaClを含む。

【0569】

1つの実施形態では、組成物は、10～250mMのNaClを含む。

【0570】

1つの実施形態では、組成物は、15～200mMのNaClを含む。

【0571】

50

- 1つの実施形態では、組成物は、20～150 mMのNaClを含む。
- 【0572】
1つの実施形態では、組成物は、25～100 mMのNaClを含む。
- 【0573】
1つの実施形態では、本発明による組成物はまた、100 Uのインスリンあたり0～500 μMの濃度の亜鉛塩を含む。
- 【0574】
1つの実施形態では、本発明による組成物はまた、100 Uのインスリンあたり0～400 μMの濃度の亜鉛塩を含む。
- 【0575】 10
1つの実施形態では、本発明による組成物はまた、100 Uのインスリンあたり0～300 μMの濃度の亜鉛塩を含む。
- 【0576】
1つの実施形態では、本発明による組成物はまた、100 Uのインスリンあたり0～200 μMの濃度の亜鉛塩を含む。
- 【0577】
1つの実施形態では、本発明による組成物はまた、100 Uのインスリンあたり0～100 μMの濃度の亜鉛塩を含む。
- 【0578】 20
1つの実施形態では、本発明による組成物はまた、緩衝液を含む。
- 【0579】
1つの実施形態では、本発明による組成物は、0～100 mMの濃度の緩衝液を含む。
- 【0580】
1つの実施形態では、本発明による組成物は、15～50 mMの濃度の緩衝液を含む。
- 【0581】
1つの実施形態では、本発明による組成物は、リン酸緩衝液、Tris（トリスヒドロキシメチルアミノメタン）、およびクエン酸ナトリウムからなる群より選択される緩衝液を含む。
- 【0582】 30
1つの実施形態では、緩衝液はリン酸ナトリウムである。
- 【0583】
1つの実施形態では、緩衝液はTris（トリスヒドロキシメチルアミノメタン）である。
- 【0584】
1つの実施形態では、緩衝液はクエン酸ナトリウムである。
- 【0585】
1つの実施形態では、本発明による組成物はまた、保存剤を含む。
- 【0586】 40
1つの実施形態では、保存剤は、単独で、または混合物中の、m-クレゾールおよびフェノールからなる群より選択される。
- 【0587】
1つの実施形態では、保存剤の濃度は、10～50 mMで構成される。
- 【0588】
1つの実施形態では、保存剤の濃度は、10～40 mMで構成される。
- 【0589】
1つの実施形態では、本発明による組成物はまた、界面活性剤を含む。
- 【0590】
1つの実施形態では、界面活性剤は、プロピレングリコールおよびポリソルベートからなる群より選択される。
- 【0591】 50

本発明による組成物はまた、等張化剤などの添加物を含む。

【0592】

1つの実施形態では、等張化剤は、グリセリン、塩化ナトリウム、マンニトールおよびグリシンからなる群より選択される。

【0593】

本発明による組成物はまた、薬局方に従い、通例濃度で使用されるインスリンと適合する賦形剤をすべて含み得る。

【0594】

発明はまた、乾燥および/または凍結乾燥により得られることを特徴とする本発明による医薬製剤に関する。

10

【0595】

局所および全身放出の場合、想定される投与経路は静脈内、皮下、皮内または筋肉内である。

【0596】

経皮、経口、経鼻、腔内、眼内、口および肺投与手段もまた想定される。

【0597】

発明はまた、本発明による組成物を含む埋め込み型または可搬型のポンプに関する。

【0598】

発明はまた、埋め込み型または可搬型ポンプ内に配置されることが意図される本発明による組成物の使用に関する。

20

【0599】

発明はまた、アミリン、アミリンアゴニスト受容体またはアミリン類似体および本発明によるコポリアミノ酸を含む、6.0~8.0のpHの製剤に関する。

【0600】

発明はまた、アミリン、アミリンアゴニスト受容体またはアミリン類似体、本発明によるコポリアミノ酸および以上で規定されるGLP-1、GLP-1類似体またはGLP-1RAを含む、6.0~8.0のpHの、単一用量製剤に関する。

【0601】

発明はまた、アミリン、アミリンアゴニスト受容体またはアミリン類似体および本発明によるコポリアミノ酸を含む、6.6~7.8のpHの製剤に関する。

30

【0602】

発明はまた、アミリン、アミリンアゴニスト受容体またはアミリン類似体および本発明によるコポリアミノ酸、および以上で規定される食事インスリンを含む、6.6~7.8のpHの、単一用量製剤に関する。

【0603】

発明はまた、アミリン、アミリンアゴニスト受容体またはアミリン類似体および本発明によるコポリアミノ酸を含む、6.6~7.6のpHの製剤に関する。

【0604】

発明はまた、アミリン、アミリンアゴニスト受容体またはアミリン類似体および本発明によるコポリアミノ酸、および以上で規定される食事インスリンを含む、6.6~7.6のpHの単一用量製剤に関する。

40

【0605】

1つの実施形態では、単一用量製剤はまた、以上で規定されるコポリアミノ酸を含む。

【0606】

1つの実施形態では、製剤は注射溶液の形態である。

【0607】

本発明による組成物の調製は、アミリン、アミリンアゴニスト受容体またはアミリン類似体の水溶液、および、水溶液または凍結乾燥形態の、本発明によるカルボキシレート電荷および少なくとも1つの疎水性ラジカルを有するコポリアミノ酸を単に混合することにより、調製することができるという利点を提供する。必要なら、調製物のpHは6.0~

50

8.0のpHに調整される。

【0608】

本発明による組成物の調製は、アミリン、アミリンアゴニスト受容体またはアミリン類似体の水溶液、食事インスリン、および水溶液または凍結乾燥形態の、本発明によるカルボキシレート電荷および少なくとも1つの疎水性ラジカルを有するコポリアミノ酸を単に混合することにより、調製することができるという利点を提供する。必要なら、調製物のpHは6.0~8.0のpHに調整される。

【0609】

1つの実施形態では、食事インスリンおよびコポリアミノ酸の混合物は限外濾過により濃縮される。

【0610】

必要なら、混合物の組成は、グリセリン、m-クレゾール、塩化亜鉛およびポリソルベート(Tween(登録商標))などの賦形剤を用いて、これらの賦形剤の濃縮溶液を混合物に添加することにより調整される。必要なら、調製物のpHは6.0~8.0のpHに調整される。

【0611】

1つの実施形態では、組成物は、前記組成物が、アミリン、アミリン受容体アゴニストおよびアミリン類似体を含むが、カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルHyを有するコポリアミノ酸を含まない参照組成物より大きな、ThTにより測定される安定性を有することを特徴とする。

【0612】

1つの実施形態では、組成物は、前記組成物が、アミリン受容体アゴニストおよびアミリン類似体をインスリンと共に含むが、カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルHyを有するコポリアミノ酸を含まない参照組成物より大きな、ThTにおいて測定された安定性を有することを特徴とする。

【0613】

1つの実施形態では、組成物は、前記組成物が、アミリン、アミリン受容体アゴニストおよびアミリン類似体を、GLP-1、GLP-1類似体またはGLP-1受容体アゴニストと組み合わせて含むが、カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルHyを有するコポリアミノ酸を含まない参照組成物より大きな、ThTにより測定される安定性を有することを特徴とする。

【0614】

1つの実施形態では、組成物は、前記組成物が、アミリン、アミリン受容体アゴニストおよびアミリン類似体を、GLP-1、GLP-1類似体またはGLP-1受容体アゴニストと共に含むが、カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルHyを有するコポリアミノ酸を含まない参照組成物より大きな、ThTにより測定される安定性を有することを特徴とする。

【0615】

発明はまた、アミリン受容体アゴニストおよびアミリン類似体を含む組成物を安定化するための、カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルHyを有するコポリアミノ酸の使用に関する。

【0616】

発明はまた、アミリン受容体アゴニストおよびアミリン類似体、および、食事インスリン、およびおそらくGLP-1、GLP-1類似体またはGLP-1受容体アゴニストを含む組成物を安定化するための、カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルHyを有するコポリアミノ酸の使用に関する。

【0617】

発明はまた、組成物アミリン、およびアミリン受容体アゴニストおよびアミリン類似体の安定化のための方法、または、アミリン受容体アゴニストおよびアミリン類似体および食事インスリン、およびおそらくGLP-1、GLP-1類似体またはGLP-1受容体

10

20

30

40

50

アゴニストを含む組成物を安定化するための方法に関する。

【0618】

下記実施例は本出願を説明し、しかしながら、制限することはない。

【図面の簡単な説明】

【0619】

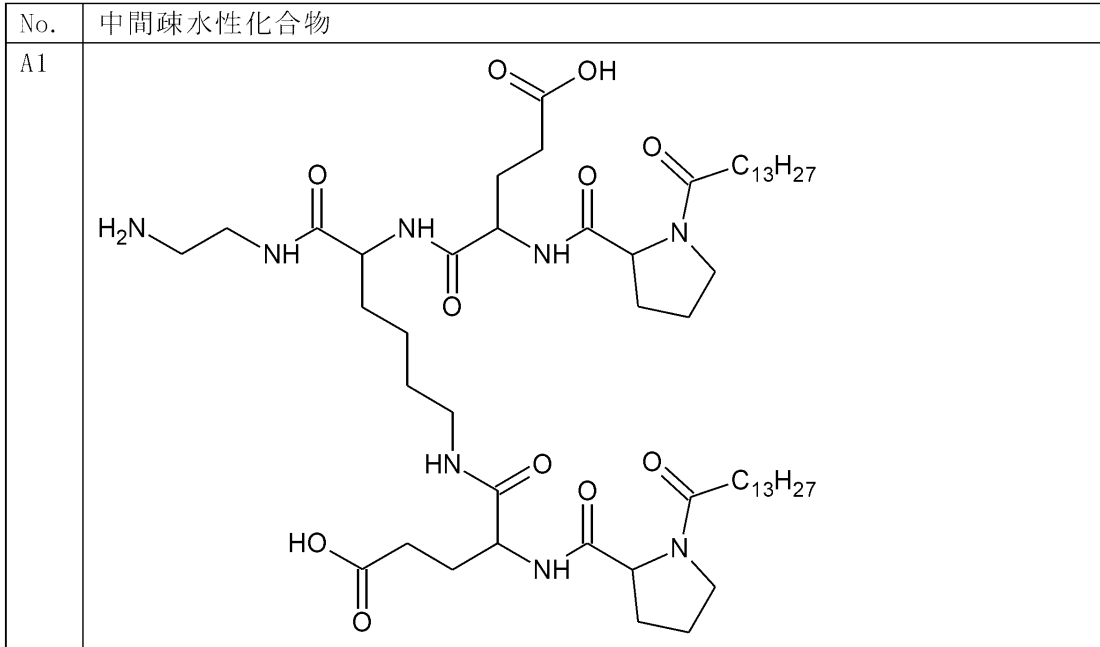
【図1】この図は、グラフにより、チオフラビンTの蛍光モニタリングによる潜時(LT)の決定を表し、曲線は縦座標軸に蛍光の値(u.a.、任意単位)、および、横座標に分で表した時間を有する。

【0620】

パートA - ラジカル - Hyを得るための中間疎水性Hydの合成

10

【化91】

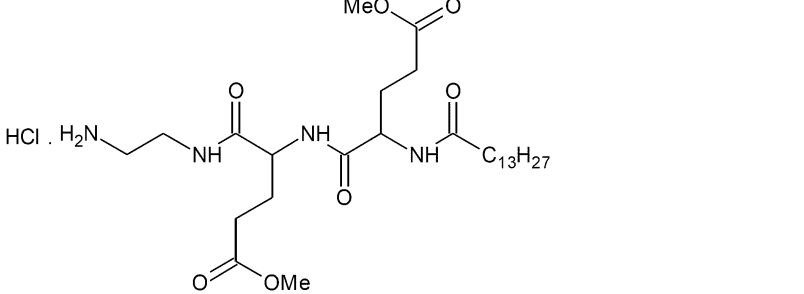
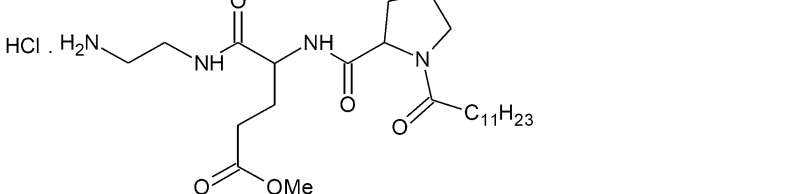
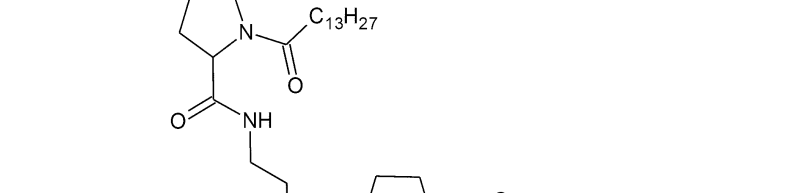
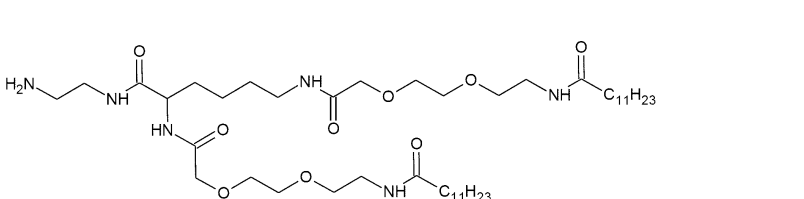



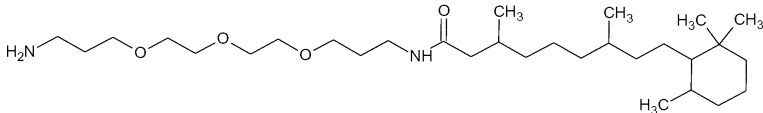
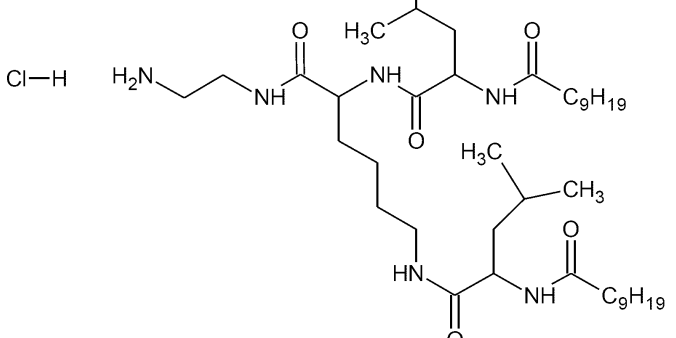
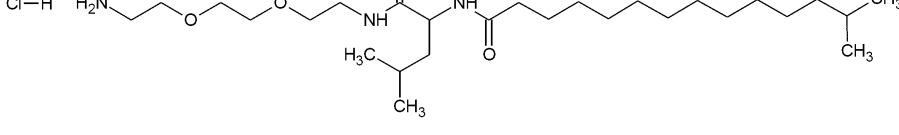
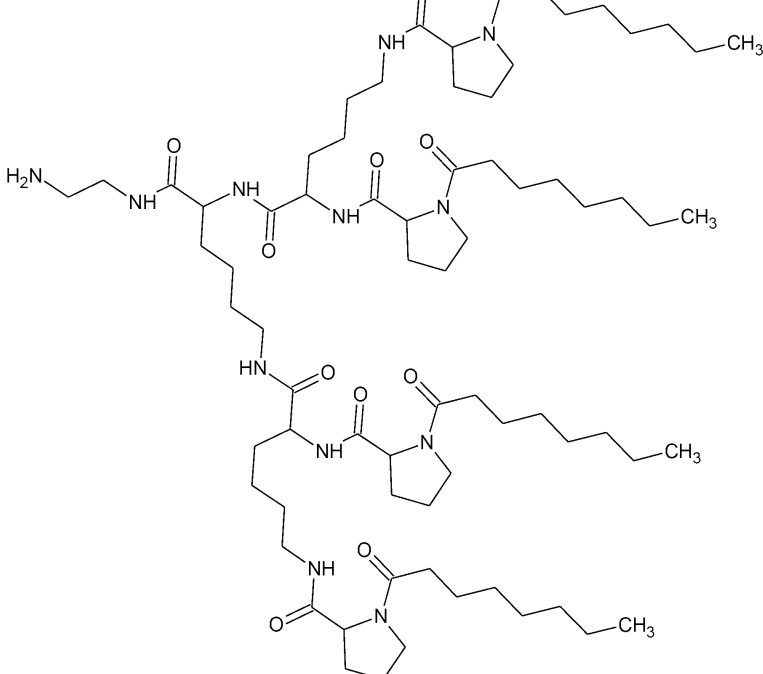
20

30

40

50

A2		
A3		10
A4		20
A5		
A7		30
A5a		40

A6a		
A8		10
A9		20
A10		40

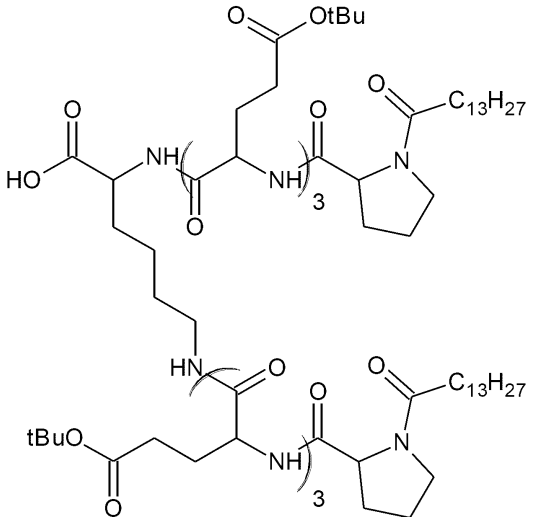
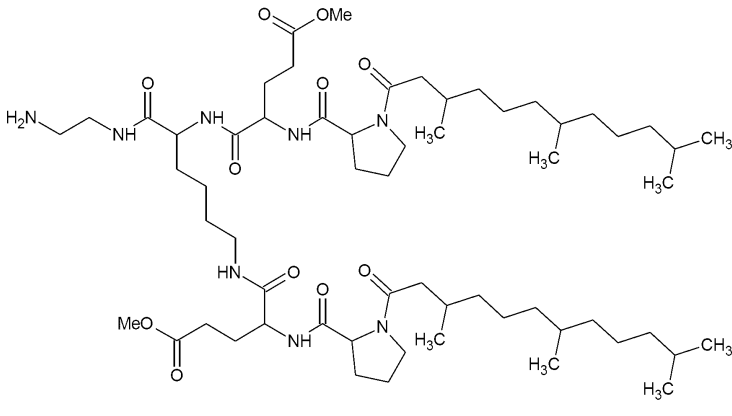
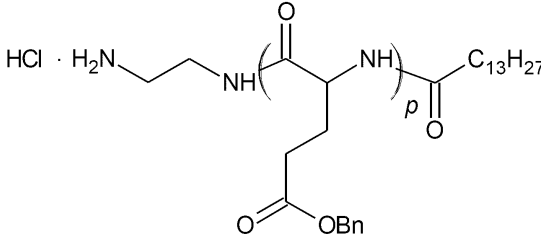
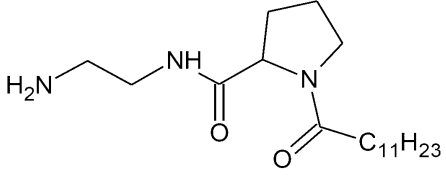
10

20

30

40

50

A11		10
A12		20
A13	 <p data-bbox="279 1462 518 1496">DP (p) = 5. 2</p>	30
A14		40

A15		10
A16		20
A17		30
A18		40
A19		50

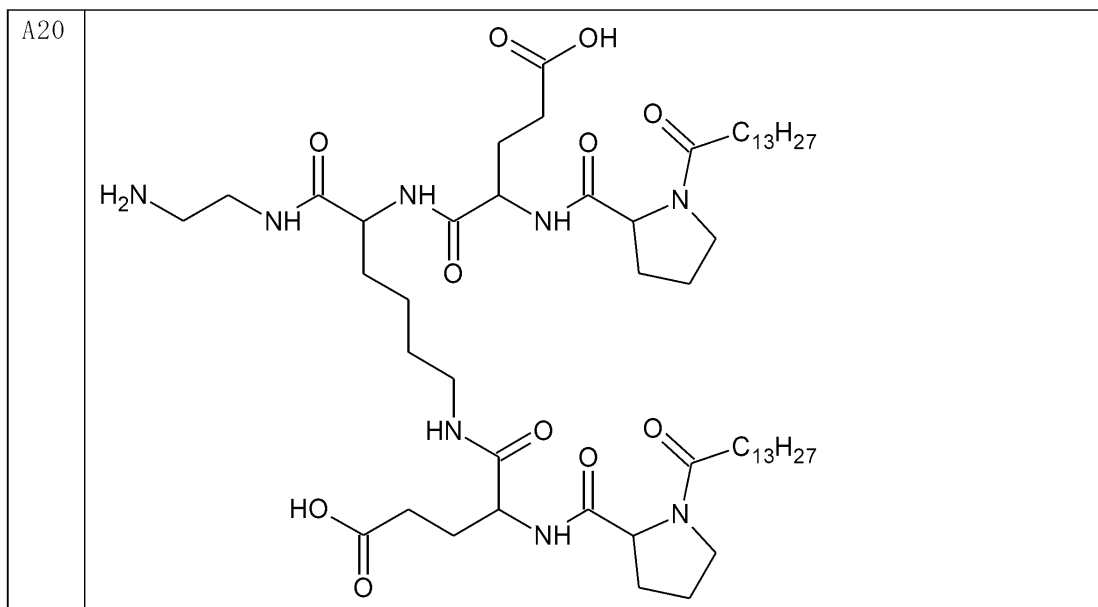
10

20

30

40

50



10

実施例 A 1 : 分子 A 1

分子 1 : Fmoc-Lys(Fmoc)-OH と樹脂 2-Cl-トリチルクロライドの間の反応により得られる生成物

20

室温の、Fmoc-Lys(Fmoc)-OH (7.32 g、12.40 mmol) を含むジクロロメタン (60 mL) の懸濁液に、DIPEA (4.32 mL、24.80 mmol) を添加する。完全に可溶化した後 (10 分)、得られた溶液を、前にジクロロメタン中で洗浄された樹脂 2-Cl-トリチルクロライド (100-200 メッシュ、1% DV B、1.24 mmol/g) (4.00 g、4.96 mmol) 上に注ぐ。2 時間室温で攪拌した後、HPLC グレードメタノール (0.8 mL/g 樹脂、3.2 mL) を添加し、媒体を室温で 15 分間攪拌する。樹脂を濾過し、ジクロロメタン (3 × 60 mL)、DMF (2 × 60 mL)、ジクロロメタン (2 × 60 mL)、イソプロパノール (1 × 60 mL) およびジクロロメタン (3 × 60 mL) で連続して洗浄する。

30

【0621】

分子 2 : 分子 1 と 80 : 20 DMF / ピペリジン混合物の間の反応により得られる生成物

前に DMF で洗浄した分子 1 を 80 : 20 DMF / ピペリジン混合物 (60 mL) で溶解させる。室温での 30 分の攪拌後、樹脂を濾過し、DMF (3 × 60 mL)、イソプロパノール (1 × 60 mL) およびジクロロメタン (3 × 60 mL) で連続して洗浄する。

【0622】

分子 3 : 分子 2 と Fmoc-Glu(OtBu)-OH の間の反応により得られる生成物

Fmoc-Glu(OtBu)-OH (10.55 g、24.80 mmol) および 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキソヘキサフルオロホスフェート (HATU、9.43 g、24.80 mmol) を含む 1 : 1 DMF / ジクロロメタン混合物 (60 mL) の懸濁液に、DIPEA (8.64 mL、49.60 mmol) を添加する。完全に可溶化した後、得られた溶液を分子 2 上に注ぐ。室温で 2 時間の攪拌の後、樹脂を濾過し、DMF (3 × 60 mL)、イソプロパノール (1 × 60 mL) およびジクロロメタン (3 × 60 mL) で連続して洗浄する。

40

【0623】

分子 4 : 分子 3 と 50 : 50 DMF / モルホリン混合物の間の反応により得られる生成物

前に DMF で洗浄した分子 3 を 50 : 50 DMF / ピペリジン混合物 (60 mL) で溶解させる。室温で 1 時間 15 分の攪拌の後、樹脂を濾過し、DMF (3 × 60 mL)、イソプロパノール (1 × 60 mL) およびジクロロメタン (3 × 60 mL) で連続して洗浄

50

する。

【0624】

分子5：分子4と分子11の間の反応により得られる生成物

分子3のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子4および分子11（8.07g、24.80mmol）を含むDMF（60mL）に適用して、分子5を得る。

【0625】

分子6：分子5と80：20ジクロロメタン/1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール（HFIP）混合物の間の反応により得られる生成物

分子5を、80：20ジクロロメタン/1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール（HFIP）（60mL）混合物で溶解させる。室温での20分の攪拌の後、樹脂を濾過し、ジクロロメタン（2×60mL）で洗浄する。溶媒を減圧下で蒸発させる。次いで、残渣について、ジクロロメタン（60mL）を用いて、それから、ジイソプロピルエーテル（60mL）を用いて、2回の同時蒸発を実施する。生成物を、シリカゲル上でのクロマトグラフィー（ジクロロメタン、メタノール）により精製する。分子6の白色固体を得る。

収率：2.92g（6工程で52%）

RMN ¹H（CD₃OD、ppm）：0.90（6H）；1.22 - 2.47（88H）；3.13 - 3.25（2H）；3.45 - 3.76（4H）；4.24 - 4.55（5H）。

LC/MS（ESI⁺）：1131.9（計算（[M+H]⁺）：1131.8）。

【0626】

分子7：分子6とN-Bocエチレンジアミンの間の反応により得られる生成物

室温の分子6（2.82g、2.49mmol）を含むMe-THF（20mL）の溶液に、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT、496mg、3.24mmol）およびN-Bocエチレンジアミン（BocEDA、440mg、2.74mmol）を連続して添加する。混合物を0℃まで冷却し、次いで、（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド（EDC、621mg、3.24mmol）塩酸塩を添加する。媒体を15分間0℃で、次いで、18時間室温で攪拌する。有機相をジクロロメタン（30mL）で希釈し、飽和NH₄Cl水溶液（2×20mL）、飽和NaHCO₃水溶液（2×20mL）、飽和NaCl水溶液（2×20mL）で洗浄する。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮させる。分子7の白色固体が、アセトニトリル（acetonitrile）中での再結晶後に得られる。

収率：2.47g（78%）

RMN ¹H（CDCl₃、ppm）：0.87（6H）；1.09 - 1.77（77H）；1.84 - 2.49（20H）；2.99 - 3.83（10H）；4.16 - 4.25（1H）；4.27 - 4.47（4H）；5.68（0.1H）；5.95 - 6.08（0.9H）；6.91 - 7.14（2H）；7.43 - 7.57（1H）；7.68 - 7.78（1H）；8.22 - 8.35（1H）。

LC/MS（ESI⁺）：1273.9（計算（[M+H]⁺）：1273.9）。

【0627】

分子A1

室温の、分子7（2.47g、1.94mmol）を含むジクロロメタン（20mL）の溶液に、4N HClのジオキサン溶液（7.27mL）を添加し、次いで、媒体を16時間室温で攪拌する。減圧下での濃縮、同時蒸発およびジイソプロピルエーテルでの洗浄後、HCl塩の形態の分子A1の白色固体を得る。この固体を水（100mL）中で可溶化させ、次いで、pHを、1N NaOH水溶液の添加により、7に調整する。溶液を凍結乾燥させ、凍結乾燥物をトルエン中での同時蒸発により乾燥させる。分子A1の白色固体を得る。

収率：1.64g（80%）

RMN ¹H（CD₂OD、ppm）：0.90（6H）；1.15 - 2.59（70H）

; 3.06 - 3.86 (10H); 4.19 - 4.43 (5H)。

LC/MS (ESI+): 1061.8 (計算([M+H]⁺): 1061.8)。

【0628】

実施例A2: 分子A2

分子8: ミリスチン酸とメチル-L-グルタミン酸の間のカップリングにより得られる生成物

室温の、ミリスチン酸 (myristic acid) (35.0 g、153.26 mmol) を含むテトラヒドロフラン (THF) (315 mL) の溶液に、N-ヒドロキシスクシンイミド (NHS、17.81 g、154.79 mmol) およびN,N-ジシクロヘキシルカルボキシジイミド (DCC、31.94 g、154.79 mmol) を連続して添加する。媒体を48時間攪拌しながら、温度を室温に上昇させ、焼結フィルタ上で濾過し、次いで、メチル-L-グルタミン酸 (24.95 g、154.9 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA、99.0 g、766.28 mmol) を含む水溶液 (30 mL) に添加する。反応媒体を20 で48時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮させる。水 (200 mL) を添加し、得られた混合物を、酢酸エチル (AcOEt、100 mL)、次いで、5% Na₂CO₃ 水溶液 (50 mL) の連続添加により溶解させる。次いで、水相を再びAcOEt (100 mL) で洗浄し、10% HCl 水溶液の添加により酸性化させ、生成物をジクロロメタン (DCM、3 × 150 mL) で抽出する。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮させる。分子8の白色固体を得る。

収率: 47.11 g (84%)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): 0.87 (3H); 1.07 - 1.66 (22H); 2.02 - 2.11 (1H); 2.18 - 2.36 (3H); 2.39 - 2.47 (1H); 2.50 - 2.58 (1H); 3.69 (3H); 4.54 - 4.59 (1H); 6.62 (1H); 8.26 (1H)。

LC/MS (ESI+): 372.2 (計算([M+H]⁺): 372.3)。

【0629】

分子9: 分子8とメチル-L-グルタミン酸の間のカップリングにより得られる生成物

分子8の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子8 (35.0 g、94.21 mmol) およびメチル-L-グルタミン酸 (15.33 g、95.15 mmol) に適用して、分子9の白色固体を、アセトニトリル中での再結晶後に得る。

収率: 24.0 g (49%)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): 0.85 (3H); 1.06 - 1.51 (22H); 1.70 - 1.94 (3H); 1.96 - 2.15 (3H); 2.29 - 2.40 (4H); 3.58 (3H); 3.58 (3H); 4.16 - 4.22 (1H); 4.25 - 4.32 (1H); 7.93 (1H); 8.16 (1H); 12.66 (1H)。

LC/MS (ESI+): 515.3 (計算([M+H]⁺): 515.3)。

【0630】

分子10: 分子9とN-Bocエチレンジアミンの間の反応により得られる生成物

0 の、分子9 (24.0 g、46.63 mmol) を含むDCM (285 mL) の懸濁液に、HOBT (714 mg、46.66 mmol)、BocEDA (8.97 g、55.96 mmol) を含むDCM溶液 (25 mL)、次いで、EDC (9.83 g、51.30 mmol) を連続して添加する。媒体を、1時間0 で、次いで、18時間室温で攪拌する。有機相を、飽和NaHCO₃水溶液 (2 × 300 mL)、1N HCl水溶液 (2 × 300 mL)、飽和NaCl水溶液 (500 mL) で洗浄する。メタノール (40 mL) を添加し、有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮させる。分子10の白色固体を、アセトニトリル中での再結晶後に得る。

収率: 27.15 g (89%)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): 0.87 (3H); 1.07 - 1.68 (22H); 1.42 (9H); 1.97 - 2.18 (4H); 2.22 - 2.31 (2H); 2.

3.5 - 2.55 (4H); 3.19 - 3.29 (2H); 3.30 - 3.38 (2H);
3.66 (3H); 3.68 (3H); 4.34 - 4.41 (1H); 4.42 - 4.48 (1H); 5.54 (1H); 6.99 - 7.18 (2H) 7.56 (1H)。

LC/MS (ESI+): 657.4 (計算([M+H]⁺): 657.4)。

【0631】

分子A2

0 の、分子10 (27.15 g、41.33 mmol) を含むDCM/メタノール混合物 (410 mL) の溶液に、4N HCl のジオキサン溶液 (51.7 mL) を添加し、次いで、媒体を2時間0 で、次いで、16時間室温で攪拌する。減圧下での濃縮、メタノール (2 × 150 mL) 中での同時蒸発後、塩酸塩の形態の分子A2の白色固体を、アセトニトリル (acetone nitrile) 中での再結晶後に得る。

10

収率: 23.2 g (95%)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): 0.85 (3H); 1.05 - 1.52 (2H); 1.71 - 1.85 (2H); 1.87 - 2.03 (2H); 2.07 - 2.18 (2H); 2.24 - 2.37 (4H); 2.84 (2H); 3.24 - 3.38 (2H); 3.58 (3H); 3.58 (3H); 4.17 - 4.24 (2H); 7.95 - 8.08 (5H); 8.14 (1H)。

LC/MS (ESI+): 557.3 (計算([M+H]⁺): 557.4)。

【0632】

実施例A3: 分子A3

20

分子11: ミリストイルクロリドとL-プロリンの間の反応により得られる生成物

0 の、L-プロリン (300.40 g、2.61 mol) を含む2Nソーダ水溶液 (1.63 L) の溶液に、ミリストイルクロリド (322 g、1.30 mol) を含むジクロロメタンの溶液 (DCM, 1.63 L) を、1時間徐々に添加する。この添加後、反応媒体を20 まで3時間にわたり上昇させ、次いで、2時間攪拌する。混合物を0 まで冷却し、次いで、37% HCl 水溶液 (215 mL) を15分にわたり添加する。反応媒体を1時間、0 から20 まで攪拌する。有機相を分離し、10% HCl 水溶液 (3 × 430 mL)、飽和NaCl水溶液 (430 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、コットンを通して濾過し、次いで、減圧下で濃縮させる。残渣を50 のヘプタン (1.31 L) 中に可溶化し、次いで、溶液を漸進的に室温まで冷却する。ガラス棒を使用して結晶化を開始した後、媒体を再び40 で30分間加熱し、次いで、室温まで4時間にわたり戻す。白色固体を、焼結フィルタ上での濾過、ヘプタン (2 × 350 mL) での洗浄、減圧下での乾燥後に得る。

30

収率: 410 g (97%)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): 0.88 (3H); 1.28 (20H); 1.70 (2H); 1.90 - 2.10 (3H); 2.36 (2H); 2.51 (1H); 3.47 (1H); 3.56 (1H); 4.61 (1H)。

LC/MS (ESI): 326.4; 326.4 (計算([M+H]⁺): 326.3; ([2M+H]⁺): 651.6)。

【0633】

40

分子12: 分子11とメチル-L-グルタミン酸の間のカップリングにより得られる生成物

分子8の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子11 (30.0 g、92.17 mmol) およびメチル-L-グルタミン酸 (15.60 g、96.78 mmol) に適用して、分子12の白色固体を、アセトンを還流させながらの再結晶、室温までの冷却および焼結フィルタ上での濾過後に得る。上記のように、濾液を蒸発させ、残渣をアセトン中で沈殿させ、この操作を3回繰り返す。

収率: 15.5 g (36%)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): 0.85 (3H); 1.07 - 1.37 (20H); 1.40 - 1.50 (2H); 1.71 - 2.27 (8H); 2.30 - 2.40 (2H); 3.28 - 3.54 (12H); 3.58 (1.3H); 3.59 (1.7

50

H) ; 4 . 1 4 - 4 . 2 8 (1 H) ; 4 . 2 8 - 4 . 3 7 (1 H) ; 8 . 0 6 (0 . 5 5 H) ; 8 . 3 3 (0 . 4 5 H) ; 1 2 . 6 4 (1 H) 。

LC / MS (ESI +) : 4 6 9 . 2 (計算 ([M + H] ⁺) : 4 6 9 . 3) 。

【 0 6 3 4 】

分子 1 3 : 分子 1 2 と N - B o c エチレンジアミンの間の反応により得られる生成物

分子 1 0 の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子 1 2 (1 5 . 5 g、3 3 . 0 5 m m o l) およびメチル - L - グルタミン酸 (5 . 8 3 g、3 6 . 3 6 m m o l) に適用して、分子 1 3 の白色固体を、アセトニトリル (a c e t o n t r i l e) 中での再結晶後に得る。

収率 : 1 9 . 8 g (8 3 %)

RMN ¹ H (DMSO - d 6、ppm) : 0 . 8 5 (3 H) ; 1 . 0 7 - 1 . 5 5 (2 2 H) ; 1 . 3 7 (9 H) ; 1 . 6 9 - 2 . 1 9 (7 H) ; 2 . 2 2 - 2 . 3 6 (3 H) ; 2 . 9 1 - 3 . 1 7 (4 H) ; 3 . 2 8 - 3 . 6 0 (5 H) ; 4 . 1 1 - 4 . 1 8 (0 . 7 H) ; 4 . 2 0 - 4 . 2 8 (1 H) ; 4 . 3 8 - 4 . 4 2 (0 . 3 H) ; 6 . 7 4 (1 H) ; 7 . 6 4 (0 . 7 H) ; 7 . 8 7 (0 . 7 H) ; 7 . 9 8 (0 . 3 H) ; 8 . 2 2 (0 . 3 H) 。

LC / MS (ESI +) : 6 1 1 . 4 (計算 ([M + H] ⁺) : 6 1 1 . 4) 。

【 0 6 3 5 】

分子 A 3

分子 A 2 の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子 1 3 (1 6 . 8 g、2 7 . 5 0 m m o l) に適用して、塩酸塩の形態の分子 A 3 の白色固体を、アセトニトリル (a c e t o n t r i l e) 中での再結晶後に得る。

収率 : 1 3 . 5 g (9 0 %)

RMN ¹ H (DMSO - d 6、ppm) : 0 . 8 5 (3 H) ; 1 . 0 8 - 1 . 5 2 (2 2 H) ; 1 . 7 0 - 2 . 3 7 (1 0 H) ; 2 . 8 0 - 2 . 9 0 (2 H) ; 3 . 2 2 - 3 . 6 2 (4 H) ; 3 . 5 7 (3 H) ; 4 . 1 5 - 4 . 2 8 (1 . 7 5 H) ; 4 . 4 1 - 4 . 4 4 (0 . 2 5 H) ; 7 . 8 1 - 8 . 1 3 (4 . 5 H) ; 8 . 2 4 - 8 . 2 9 (0 . 2 5 H) ; 8 . 3 3 - 8 . 3 9 (0 . 2 5 H) 。

LC / MS (ESI +) : 5 1 1 . 3 (計算 ([M + H] ⁺) : 5 1 1 . 4) 。

【 0 6 3 6 】

実施例 A 4 : 分子 A 4

分子 1 4 : ラウロイルクロリドと L - プロリンの間の反応により得られる生成物

分子 1 1 の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、ラウロイルクロリド (2 7 . 4 2 g、6 8 5 . 6 7 m m o l) および L - プロリン (6 0 . 0 g、2 4 7 . 2 7 m m o l) に適用して、分子 1 4 の白色固体を得る。

収率 : 7 8 . 3 5 g (9 6 %)

RMN ¹ H (C D C l ₃、ppm) : 0 . 8 7 (3 H) ; 1 . 2 6 (1 6 H) ; 1 . 7 0 (2 H) ; 1 . 9 0 - 2 . 1 0 (3 H) ; 2 . 3 5 (2 H) ; 2 . 4 9 (1 H) ; 3 . 4 8 (1 H) ; 3 . 5 6 (1 H) ; 4 . 6 0 (1 H) 。

LC / MS (ESI +) : 2 9 8 . 1 (計算 ([M + H] ⁺) : 2 9 8 . 2) 。

【 0 6 3 7 】

分子 1 5 : 分子 1 4 とメチル - L - グルタミン酸の間のカップリングにより得られる生成物

分子 8 の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子 1 4 (3 4 . 6 4 g、1 1 6 . 4 6 m m o l) およびメチル - L - グルタミン酸 (1 9 . 1 4 g、1 1 8 . 7 9 m m o l) に適用して、分子 1 5 の白色固体を、アセトニトリル (a c e t o n t r i l e) 中での再結晶後に得る。

収率 : 3 7 . 2 8 g (7 3 %)

RMN ¹ H (C D C l ₃、ppm) : 0 . 8 5 (3 H) ; 1 . 0 8 - 1 . 4 2 (1 6 H) ; 1 . 5 4 - 1 . 0 6 (2 H) ; 1 . 8 0 - 2 . 4 7 (1 0 H) ; 3 . 4 2 - 3 . 8 0 (2 H) ; 3 . 6 5 (2 . 5 5 H) ; 3 . 6 7 (0 . 4 5 H) ; 4 . 3 7 - 4 . 4 0 (0 .

10

20

30

40

50

1.5 H); 4.51 - 4.58 (0.85 H); 4.58 - 4.67 (1 H); 7.26 (0.15 H) 7.65 (0.85 H); 8.06 (1 H)。

LC/MS (ESI+): 441.1 (計算([M+H]⁺): 441.3)。

【0638】

分子16: 分子15とN-Bocエチレンジアミンの間の反応により得られる生成物

分子10の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子15 (37.30 g、84.66 mmol) およびメチル-L-グルタミン酸 (14.92 g、93.13 mmol) に適用して、分子16の白色固体を、アセトニトリル (acetonitrile) 中での再結晶後に得る。

収率: 43.10 g (87%)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): 0.85 (3 H); 1.08 - 1.53 (1.8 H); 1.37 (9 H); 1.70 - 2.36 (10 H); 2.91 - 3.60 (9 H); 4.11 - 4.18 (0.7 H); 4.21 - 4.28 (1 H); 4.38 - 4.42 (0.3 H); 6.38 (0.1 H); 6.74 (0.9 H); 7.65 (0.7 H); 7.87 (0.7 H); 7.99 (0.3 H); 8.22 (0.3 H)。

LC/MS (ESI+): 583.4 (計算([M+H]⁺): 583.4)。

【0639】

分子A4

分子A2の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子16 (43.10 g、73.96 mmol) に適用して、塩酸塩の形態の分子A4の白色固体を、アセトニトリル (acetonitrile) 中での再結晶後に得る。

収率: 31.90 g (83%)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): 0.85 (3 H); 1.05 - 1.37 (1.6 H); 1.39 - 1.52 (2 H); 1.70 - 2.37 (10 H); 2.29 - 2.91 (2 H); 3.20 - 3.62 (7 H); 4.16 - 4.29 (1.7 H); 4.42 - 4.46 (0.3 H); 7.86 - 8.18 (4.6 H); 8.32 (0.3 H); 8.40 (0.3 H)。

LC/MS (ESI+): 483.2 (計算([M+H]⁺): 483.3)。

【0640】

実施例A5: 分子A5

分子17: 1-アミノ-4,7,10-トリオキサ-13-トリデカンアミンと炭酸tert-ブチルフェニルの間の反応により得られる生成物

80 の、1-アミノ-4,7,10-トリオキサ-13-トリデカンアミン (112.29 g、509.71 mmol) を含むエタノール (510 mL) の溶液に、一滴ずつ、炭酸tert-ブチルフェニル (49.50 g、254.86 mmol) を添加する。反応媒体を80 で3時間30分攪拌し、次いで、減圧下で濃縮させる。残渣を水 (250 mL) 中に可溶化し、pHを、37% HCl 溶液を用いて2.3に調整し、混合物をメチルtert-ブチルエーテル (MTBE、2 x 150 mL) で抽出する。水相を、2N NaOH 溶液の添加により、pH 12.6まで塩基性化し、DCM (3 x 250 mL) で抽出する。有機相を1N NaOH 水溶液 (1 x 100 mL)、飽和NaCl 水溶液 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮させる。分子17の黄色油を得る。

収率: 54.4 g (67%)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): 1.40 - 1.58 (1.1 H); 1.73 - 1.81 (4 H); 2.80 - 2.84 (2 H); 3.20 - 3.70 (1.4 H); 5.11 (1 H)。

LC/MS (ESI+): 321.2 (計算([M+H]⁺): 321.2)。

【0641】

分子18: 分子12と分子17の間のカップリングにより得られる生成物

分子10の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子12 (20

10

20

30

40

50

. 46 g、43.66 mmol) および分子17 (16.79 g、52.39 mmol) に適用して、分子18の白色ワックスをフラッシュクロマトグラフィー (溶離液: DCM、メタノール) による精製、残渣のDCM (300 mL) 中での可溶化、有機相のNaHCO₃水溶液 (2 × 150 mL)、10% HCl水溶液 (2 × 150 mL)、飽和NaCl水溶液 (2 × 150 mL) による洗浄後に得、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮させる。

収率: 30.15 g (90%)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): 0.85 (3H); 1.09 - 1.52 (31H); 1.55 - 1.67 (4H); 1.69 - 2.36 (10H); 2.91 - 2.98 (2H); 3.02 - 3.17 (2H); 3.28 - 3.61 (17H); 4.12 - 4.17 (0.7H); 4.20 - 4.28 (1H); 4.39 - 4.42 (0.3H); 6.37 (0.1H); 6.71 (0.9H); 7.59 (0.7H); 7.85 (0.7H); 7.94 (0.3H); 8.21 (0.3H)。

LC/MS (ESI+): 771.4 (計算 ([M+H]⁺): 771.5)。

【0642】

分子A5

分子A2の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子18 (30.0 g、38.91 mmol) に適用して、塩酸塩の形態の分子A5の白色固体を、残渣の水 (500 mL) 中での可溶化および凍結乾燥後に得る。

収率: 25.2 g (91%)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): 0.85 (3H); 1.06 - 1.37 (20H); 1.39 - 1.52 (2H); 1.58 - 1.66 (2H); 1.70 - 2.37 (12H); 2.78 - 2.85 (2H); 3.01 - 3.15 (2H); 3.31 - 3.62 (17H); 4.11 - 4.17 (0.7H); 4.19 - 4.27 (1H); 4.41 - 4.44 (0.3H); 7.63 - 7.71 (0.7H); 7.90 - 8.24 (4H); 8.28 - 8.35 (0.3H)；

LC/MS (ESI+): 671.4 (計算 ([M+H]⁺): 671.5)。

【0643】

実施例A7: 分子A7

分子21: 分子11とL-リジンの間のカップリングにより得られる生成物

分子8の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子11 (133.00 g、408.61 mmol) およびL-リジン (31.36 g、214.52 mmol) に適用して、分子21の白色固体を、アセトン中での2回の結晶化後に得る。

収率: 106.50 g (68%)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): 0.85 (6H); 1.26 (40H); 1.35 - 1.50 (6H); 1.50 - 2.10 (10H); 2.10 - 2.25 (4H); 3.01 (2H); 3.31 - 3.55 (4H); 4.10 - 4.40 (3H); 7.68 (0.6H); 7.97 (1H); 8.27 (0.4H); 12.50 (1H)。

LC/MS (ESI): 761.8 (計算 ([M+H]⁺): 762.1)。

【0644】

分子22: 分子21とメチルN-Boc-L-リジネートの間のカップリングにより得られる生成物

分子10の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子21 (43.00 g、56.50 mmol) を含むTHFの溶液およびメチルN-Boc-L-リジネート (lysinate) 塩酸塩 (20.12 g、67.79 mmol) に適用して、分子22の透明な固体を得、さらなる精製なしで使用する。

収率: 55.80 g (98%)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): 0.86 (6H); 1.08 - 2.03 (64H); 1.37 (9H); 2.07 - 2.30 (4H); 2.84 - 3.09 (4H); 3.29 - 3.57 (4H); 3.58 - 3.65 (3H); 4.14 - 4.43 (4

10

20

30

40

50

H) ; 6.40 (0.1H) ; 6.74 (0.9H) ; 7.69 (0.6H) ; 7.82 (0.6H) ; 7.95 - 8.06 (1H) ; 8.11 - 8.20 (0.4H) ; 8.26 (0.4H)。

LC/MS (ESI) : 1003.8 (計算([M+H]⁺) : 1003.8)。

【0645】

分子23: 分子23の鹼化により得られる生成物

0 の、分子22 (55.80 g、55.61 mmol) を含む1:1 THF/水の混合物 (370 mL) の溶液を、aLiOH (2.00 g、83.41 mmol) を含む水溶液 (185 mL) を徐々に添加することにより溶解させる。0 での16時間の攪拌後、媒体を減圧下で濃縮し、残渣を水 (500 mL) に再溶解させる。DCM (500 mL) を添加し、不均一混合物を10 まで冷却し、10% HCl水溶液の添加により、pH 1まで酸性化させる。水相をDCM (2×300 mL) で抽出し、有機相を合わせ、飽和NaCl水溶液 (2×300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮させる。分子23の白色固体を、アセトン中での結晶化後に得る。

10

収率: 46.10 g (84%)

RMN ¹H (ピリジン-d₆, ppm) : 0.85 (6H) ; 1.05 - 2.03 (6.7H) ; 2.07 - 2.61 (10H) ; 3.12 - 3.93 (8H) ; 4.54 - 4.93 (2H) ; 4.98 - 5.16 (2H) ; 7.35 - 7.45 (1H) ; 8.34 - 8.63 (1H) ; 8.94 - 9.41 (2H)。

LC/MS (ESI) : 989.8 (計算([M+H]⁺) : 989.8)。

20

【0646】

分子A7

0 の、分子23 (12.00 g、12.13 mmol) を含むジクロロメタン (40 mL) の溶液に、4N HClのジオキサン溶液 (15.20 mL) を添加し、次いで、媒体を、15時間0 で、5時間室温で攪拌する。反応物混合物を減圧下で濃縮し、残渣をDCM (120 mL) および2N NaOH (60 mL) の混合物中で可溶化する。相の分離後、有機相を2N NaOHの溶液 (60 mL) により洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮させる。

収率: 10.90 g (98%)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm) : 0.86 (6H) ; 1.05 - 2.27 (7.0H) ; 2.45 - 2.52 (2H) ; 2.90 - 3.58 (6H) ; 3.67 - 3.76 (1H) ; 4.02 - 4.10 (0.6H) ; 4.11 - 4.17 (0.4H) ; 4.20 - 4.26 (0.6H) ; 4.30 - 4.39 (1H) ; 4.42 - 4.46 (0.4H) ; 7.29 - 7.42 (1H) ; 7.71 - 7.80 (0.6H) ; 7.97 - 8.05 (0.6H) ; 8.10 - 8.24 (0.4H) ; 8.33 - 8.45 (0.3H) ;

30

LC/MS (ESI) : 887.7 (計算([M-H]⁻) : 887.7)。

【0647】

実施例A5a: 分子A5a

分子3a: Fmoc-Lys(Fmoc)-OHと樹脂2-Cl-トリチルクロライドの間の反応により得られる生成物

40

室温の、Fmoc-Lys(Fmoc)-OH (7.32 g、12.40 mmol) を含むDCM (60 mL) の懸濁液に、DIPEA (4.32 mL、24.80 mmol) を添加する。完全に可溶化した後 (10分)、得られた溶液を、固体媒体上でのペプチド合成に適した反応器内の、前にDCMで洗浄した樹脂2-Cl-トリチルクロライド (100-200メッシュ、1%DVB、1.24 mmol/g) (4.00 g、4.96 mmol) 上に注ぐ。2時間室温で攪拌した後、HPLCグレードメタノール (0.8 mL/g樹脂、3.2 mL) を添加し、媒体を室温で15分間攪拌する。樹脂を濾過し、DCM (3×60 mL)、DMF (2×60 mL)、DCM (2×60 mL)、イソプロパノール (1×60 mL) およびDCM (3×60 mL) で連続して洗浄する。

50

【0648】

分子4a：分子3aと80：20DMF / ピペリジン混合物の間の反応により得られる生成物

前にDMFで洗浄した分子3aを80：20DMF / ピペリジン混合物（60mL）で溶解させる。室温での30分の攪拌後、樹脂を濾過し、DMF（3×60mL）、イソプロパノール（1×60mL）およびDCM（3×60mL）で連続して洗浄する。

【0649】

分子5a：分子4aと8 - (9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル - アミノ) - 3, 6 - ジオキサオクタン酸 (Fmoc - O2Oc - OH) の間の反応により得られる生成物 Fmoc - O2Oc - OH (9.56g、24.80mmol) および1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU、9.43g、24.80mmol) を含む1：1DMF / DCM混合物（60mL）の懸濁液に、DIPEA（8.64mL、49.60mmol）を添加する。完全に可溶化した後、得られた溶液を分子4a上に注ぐ。室温で2時間の攪拌の後、樹脂を濾過し、DMF（3×60mL）、イソプロパノール（1×60mL）およびジクロロメタン（3×60mL）で連続して洗浄する。

10

【0650】

分子6a：分子5aと80：20DMF / ピペリジン混合物の間の反応により得られる生成物

分子4aのために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子5aに適用して、分子6aを得る。

20

【0651】

分子7a：分子6aとラウリン酸の間の反応により得られる生成物

分子5aのために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子6aおよびラウリン酸（4.97g、24.80mmol）を含むDMF（60mL）に適用して、分子7aを得る。

【0652】

分子8a：分子7aと80：20ジクロロメタン / 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - プロパノール (HFIP) 混合物の間の反応により得られる生成物

分子7aを、80：20ジクロロメタン / 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - プロパノール (HFIP)（60mL）混合物で溶解させる。室温での20分の攪拌の後、樹脂を濾過し、ジクロロメタン（2×60mL）で洗浄する。溶媒を減圧下で蒸発させる。次いで、残渣について、ジクロロメタン（60mL）を用いて、それから、ジイソプロピルエーテル（60mL）を用いて、2回の同時蒸発を実施する。分子8aの白色固体を、アセトニトリル (acetonitrile) 中での再結晶後に得る。

30

収率：2.63g（6工程で66%）

RMN ¹H (CDCl₃, ppm) : 0.87 (6H) ; 1.09 - 1.66 (40H) ; 1.77 - 1.98 (2H) ; 2.13 - 2.29 (4H) ; 3.24 - 3.75 (18H) ; 3.95 - 4.07 (4H) ; 4.65 - 4.70 (1H) ; 6.23 - 6.37 (1H) ; 6.39 - 6.62 (1H) ; 6.74 - 6.91 (1H) ; 7.38 - 7.54 (1H)。

40

LC / MS (ESI) : 801.6 (計算 ([M + H]⁺) : 801.6)。

【0653】

分子9a：分子8aとN - Bocエチレンジアミンの間の反応により得られる生成物

室温の、分子8a（2.63g、3.29mmol）を含むクロロホルム（20mL）の溶液に、HOBT（654mg、4.27mmol）およびBocEDA（580mg、3.62mmol）を連続して添加する。混合物を0℃まで冷却し、次いで、EDC（819mg、4.27mmol）を添加する。媒体を15分間0℃で、次いで、18時間室温で攪拌する。有機相を、飽和NH₄Cl水溶液（2×10mL）、飽和NaHCO₃水溶液（2×10mL）、および飽和NaCl水溶液（2×10mL）で洗浄する。有機

50

相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮させる。分子 9 a の白色固体を、シリカゲル上でのクロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン、メタノール）による精製後に得る。

収率：2.37 g (76%)

RMN ^1H (CDCl₃, ppm) : 0.87 (6H) ; 1.08 - 1.47 (34H) ; 1.43 (9H) ; 1.48 - 1.70 (7H) ; 1.78 - 1.87 (1H) ; 2.14 - 2.25 (4H) ; 3.16 - 3.71 (22H) ; 3.92 - 4.04 (4H) ; 4.47 - 4.52 (1H) ; 5.33 (1H) ; 6.10 (1H) ; 6.65 - 7.01 (1H) ; 7.11 - 7.30 (2H) ; 7.47 - 7.63 (1H)。

【0654】

分子 A 5 a

室温の、分子 9 a (2.37 g、2.51 mmol) を含むジクロロメタン (50 mL) の溶液に、4 N の HCl のジオキサン溶液 (6.3 mL) を添加し、次いで、媒体を、2 時間室温で攪拌する。減圧下での濃縮後、残渣をジクロロメタン (50 mL) 中で可溶化し、次いで、1 N NaOH 水溶液 (2 x 12.5 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (25 mL) で洗浄する。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮させる。分子 A 5 a の白色固体を、アセトニトリル (acetonitrile) 中での再結晶後に得る。

収率：1.57 g (74%)

RMN ^1H (CDCl₃, ppm) : 0.87 (6H) ; 1.08 - 1.43 (34H) ; 1.48 - 1.71 (7H) ; 1.74 - 1.93 (3H) ; 2.14 - 2.25 (4H) ; 2.79 - 2.86 (2H) ; 3.17 - 3.71 (20H) ; 3.93 - 4.05 (4H) ; 4.47 - 4.54 (1H) ; 6.08 - 6.29 (1H) ; 6.84 - 7.01 (1H) ; 7.15 - 7.32 (2H) ; 7.50 - 7.64 (1H)。

LC/MS (ESI) : 843.6 (計算 ([M+H]⁺) : 843.7)。

【0655】

実施例 A 6 a : 分子 A 6 a

分子 10 a : レチノイン酸の水素化により得られる生成物

レチノイン酸 (19.0 g、63.24 mmol) を含むメタノール (450 mL) の溶液を、10% パラジウム/炭素 (1.9 g) の存在下、室温で水素雰囲気 (1 atm) に置く。一晩の後、反応媒体を焼結フィルタ上で濾過し、次いで、濾液を減圧下で濃縮させる。分子 10 a の無色油を得る。

収率：19.50 g (99%)

RMN ^1H (CDCl₃, ppm) : 0.45 - 2.01 (35H) ; 2.10 - 2.17 (1H) ; 2.33 - 2.38 (1H) ; 11.14 (1H)。

LC/MS (ESI) : 309.3 (計算 ([M-H]⁺) : 309.3)。

【0656】

分子 11 a : Boc-1-アミノ-4,7,10-トリオキサ-13-トリデカンアミンと分子 10 a の間の反応により得られる生成物

分子 9 a の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子 10 a (19.3 g、62.15 mmol) および Boc-TOTA (23.9 g、74.58 mmol) に適用して、分子 11 a の橙色油を得る。

収率：37.05 g (97%)

RMN ^1H (CDCl₃, ppm) : 0.43 - 1.71 (49H) ; 2.13 - 2.17 (1H) ; 3.17 - 3.24 (2H) ; 3.32 - 3.39 (2H) ; 3.51 - 3.66 (12H) ; 4.77 (0.1H) ; 4.94 (0.9H) ; 6.13 (0.9H) ; 6.29 (0.1H)。

LC/MS (ESI) : 613.5 (計算 ([M+H]⁺) : 613.5)。

【0657】

分子 A 6 a

10

20

30

40

50

分子A 5 aの調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子1 1 a (3 4 . 9 g、5 6 . 9 4 m m o l) に適用して、分子A 6 aの橙色油を得る。

収率：2 8 . 5 g (9 7 %)

RMN ¹H (C D C l ₃、p p m) : 0 . 4 1 - 1 . 9 6 (4 2 H) ; 2 . 1 3 (1 H) ; 2 . 7 8 (2 H) ; 3 . 3 1 - 3 . 3 6 (2 H) ; 3 . 5 3 (4 H) ; 3 . 5 5 - 3 . 5 8 (4 H) ; 3 . 6 0 - 3 . 6 3 (4 H) ; 6 . 4 3 (1 H) 。

LC / MS (E S I) : 5 1 3 . 5 (計算 ([M + H] ⁺) : 5 1 3 . 5) 。

【 0 6 5 8 】

実施例 A 8 : 分子 A 8

分子1 5 a : デカン酸とL - ロイシンの間の反応により得られる生成物

10

分子8の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、デカン酸 (8 . 7 7 g、5 0 . 9 4 m m o l) およびL - ロイシン (7 . 0 0 g、5 3 . 3 6 m m o l) に適用して、分子1 5 aの白色固体を得る。

収率：9 . 1 7 g (6 6 %)

RMN ¹H (D M S O - d 6、p p m) : 0 . 8 2 - 0 . 8 9 (9 H) ; 1 . 1 8 - 1 . 6 5 (1 7 H) ; 2 . 0 4 - 2 . 1 4 (2 H) ; 4 . 1 9 - 4 . 2 3 (1 H) ; 7 . 9 8 (1 H) ; 1 2 . 4 0 (1 H) 。

LC / MS (E S I) : 2 8 6 . 2 (計算 ([M + H] ⁺) : 2 8 6 . 2) 。

【 0 6 5 9 】

分子1 6 a : 分子1 5 aとL - リジンメチルエステルとの反応により得られる生成物

20

分子1 5 a (9 . 1 6 g、3 2 . 1 1 m m o l) を含むTHF (1 6 0 m L) の溶液に、トリエチルアミン (8 . 1 2 g、8 0 . 2 7 m m o l) および2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U) を連続して添加し、媒体を3 0 分間室温で攪拌する。L - リジンのジクロロヒドリド (d i c h l o r h y d r i d e) メチルエステル (3 . 1 g、1 6 . 8 6 m m o l) を添加し、反応媒体を3 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮させる。残渣をA c O E t (2 0 0 m L) で希釈し、有機相を濾過し、1 N H C l 水溶液、次いで、水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮させる。分子1 6 aの白色固体を、残渣のアセトニトリル (a c e t o n t r i l e) 中でのトリチュレーション後に得る。

30

収率：7 . 3 3 g (6 6 %)

RMN ¹H (D M S O - d 6、p p m) : 0 . 8 0 - 0 . 9 1 (1 8 H) ; 1 . 0 6 - 1 . 7 2 (3 8 H) ; 2 . 0 3 - 2 . 1 6 (4 H) ; 2 . 9 1 - 3 . 0 7 (2 H) ; 3 . 6 0 (1 . 1 5 H) ; 3 . 6 1 (1 . 8 5 H) ; 4 . 1 3 - 4 . 2 8 (2 H) ; 4 . 3 3 - 4 . 4 4 (1 H) ; 7 . 7 9 - 7 . 9 2 (3 H) ; 8 . 1 3 - 8 . 2 6 (1 H) 。

LC / MS (E S I) 6 9 5 . 7 (計算 ([M + H] ⁺) : 6 9 5 . 6) 。

【 0 6 6 0 】

分子1 7 a : 分子1 6 aの酸化により得られる生成物

40

分子1 6 a (7 . 3 3 g、1 0 . 5 5 m m o l) を含むTHF / メタノール / 水 (1 0 5 m L) 混合物の溶液に、LiOH (5 0 5 . 1 3 m g、2 1 . 0 9 m m o l) を0 で添加し、次いで、媒体を2 0 時間室温で攪拌し、減圧下で濃縮させる。水相を1 N H C l 溶液でp H 1 まで酸性化し、形成された固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させ、分子1 7 aの白色固体を得る。

収率：7 . 0 9 g (9 9 %)

RMN ¹H (D M S O - d 6、p p m) : 0 . 8 0 - 0 . 8 9 (1 8 H) ; 1 . 1 8 - 1 . 7 3 (4 0 H) ; 2 . 0 3 - 2 . 1 6 (4 H) ; 2 . 9 1 - 3 . 0 5 (2 H) ; 4 . 0 3 - 4 . 1 3 (1 H) ; 4 . 2 1 - 4 . 2 7 (1 H) ; 4 . 3 1 - 4 . 4 0 (1 H) ; 7 . 7 9 - 8 . 0 2 (4 H) 。

LC / MS (E S I) : 6 8 1 . 7 (計算 ([M + H] ⁺) : 6 8 1 . 6) 。

【 0 6 6 1 】

50

分子18a：分子17aとN-Bocエチレンジアミンの間の反応により得られる生成物

分子16aの調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子17a (7.09 g、10.41 mmol) およびN-Bocエチレンジアミン (1.83 g、11.45 mmol) に適用して、分子18aの白色固体を、アセトニトリル (acetonitrile) 中でのトリチュレーション後に得る。

収率：6.64 g (77%)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm) : 0.80 - 0.91 (18H) ; 1.15 - 1.73 (49H) ; 2.03 - 2.18 (4H) ; 2.92 - 3.13 (6H) ; 4.05 - 4.30 (3H) ; 6.71 - 6.83 (1H) ; 7.69 - 8.23 (5H)。

LC/MS (ESI) : 824.0 (計算 ([M+H]⁺) : 823.7)。

【0662】

分子A8

分子A5aの調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子18a (3.00 g、3.64 mmol) に適用して、塩基性洗浄なしで、残渣のメタノール中での4回の同時蒸発後に、塩酸塩の形態の分子A8のベージュ固体を得る。

収率：2.66 g (96%)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm) : 0.80 - 0.91 (18H) ; 1.15 - 1.76 (40H) ; 2.03 - 2.19 (4H) ; 1.78 - 2.89 (2H) ; 2.91 - 3.07 (2H) ; 3.22 - 3.37 (2H) ; 4.08 - 4.14 (1H) ; 4.17 - 4.28 (2H) ; 7.81 - 8.36 (8H)。

LC/MS (ESI) : 723.7 (計算 ([M+H]⁺) : 723.6)。

実施例A9：分子A9

分子19a：13-メチルテトラデカン酸

【0663】

マグネシウムチップ (5.50 g、226.3 mmol) を、オープン乾燥させた3つ口丸底フラスコにアルゴン下で導入する。マグネシウムを無水THF (25 mL) で覆い、数滴の1-ブロモ-2-メチルプロパンを室温で添加し、反応を開始させる。発熱および媒体のわずかな濁りを観察した後、THF (60 mL) で希釈した1-ブロモ-2-メチルプロパンの残り (28.42 g、207 mmol) を、1時間にわたり一滴ずつ添加し、その間、媒体の温度は65~70 で安定なままである。次いで、反応媒体を、2時間、加熱還流させる。

【0664】

アルゴン下の3つ口丸底フラスコにおいて、0 で前に蒸留されたN-メチルピロリドン (NMP) に溶解されたCuCl (280 mg、2.83 mmol) の溶液に、THF (60 mL) に溶解された11-ブロモウンデカン酸 (25 g、94, 27 mmol) の溶液を、一滴ずつ添加する。次いで、この溶液に、THF (50 mL) 中で希釈した有機マグネシウムの、わずかに熱い溶液を、一滴ずつ添加し、媒体の温度を25 未満で維持する。次いで、混合物を室温で16時間攪拌する。媒体を0 まで冷却し、1N HCl水溶液をpH1まで徐々に添加することにより (300 mL)、反応を中止させ、媒体をヘキサン (100 mL) および酢酸エチル (2 x 75 mL) で抽出する。有機相を1N HCl水溶液 (100 mL)、水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた後、溶液を濾過し、真空下で濃縮し、褐色固体を得る。フラッシュクロマトグラフィーによる精製後 (シクロヘキサン、酢酸エチル)、白色固体を得る。

収率：18.1 g (79%)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm) : 0.87 (6H) ; 1.11 - 1.18 (2H) ; 1.20 - 1.38 (16H) ; 1.51 (1H) ; 1.63 (2H) ; 2.35 (2H)。

【0665】

分子20：分子19aとL-ロイシンの間の反応により得られる生成物

室温の、分子19a (18.05 g、74.46 mmol) を含むTHF (745 mL

10

20

30

40

50

)の溶液に、DCC (14.63 g、70.92 mmol) およびNHS (8.16 g、70.92 mmol) を連続して添加する。室温での40時間の攪拌の後、媒体を0 まで20分間冷却し、焼結フィルタ上で濾過する。L-ロイシン (9.77 g、74.46 mmol)、DIPEA (86 mL) および水 (150 mL) を濾液に添加する。室温での20時間の攪拌後、媒体をNaHCO₃で飽和させた水溶液 (200 mL) で希釈する。水相を酢酸エチル (2 × 200 mL) で洗浄し、2N HCl水溶液でpH1まで酸性化する。沈殿物を濾過し、水で完全にすすぎ、50 にて真空下で乾燥させる。固体をペンタン中で3回トリチュレートし、超音波処理し、次いで、濾過し、白色固体を得る。

収率: 18.8 g (75%)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): 0.86 (6H); 0.96 (6H); 1.12 - 1.18 (2H); 1.20 - 1.78 (22H); 2.24 (2H); 4.58 - 4.63 (1H); 5.89 (1H)。

LC/MS (ESI): 356.2 (計算 ([M+H]⁺): 356.6)。

【0666】

分子21a: 分子20とBoc-トリ(エチレングリコール)ジアミンの間の反応により得られる生成物

室温の、分子20 (16.7 g、46.97 mmol) を含むTHF (235 mL) の溶液に、DIPEA (20.3) およびTBTUを添加する。20分間攪拌した後、Boc-トリ(エチレングリコール)ジアミン (14 g、56.36 mmol) を添加する。室温で5時間攪拌した後、混合物を真空下で濃縮させる。残渣を酢酸エチル (500 mL) で除去し、飽和NaHCO₃水溶液 (3 × 200 mL)、1N HCl水溶液 (3 × 200 mL)、および飽和NaCl水溶液 (3 × 200 mL) で洗浄する。Na₂SO₄上での乾燥後、濾過および真空下での濃縮後、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン、酢酸エチル、メタノール)により精製し、無色油を得る。

収率: 23.5 g (85%)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): 0.86 (6H); 0.93 (6H); 1.10 - 1.17 (2H); 1.19 - 1.08 (31H); 2.18 (2H); 3.23 - 3.65 (12H); 4.41 - 4.56 (1H); 5.12 - 5.47 (1H); 5.99 - 6.11 (0.75H); 6.48 - 6.65 (1H); 7.30 - 7.40 (0.25H)。

【0667】

分子A9

分子A5aの調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子21a (23.46 g、40.04 mmol) に適用して、塩基性洗浄なしで、真空下での濃縮後に得られた残渣をアセトニトリル/アセトン混合物中でトリチュレートする。上清を除去し、ペースト状の残渣を真空下で乾燥させる。次いで、残渣をアセトン (150 mL) 中でトリチュレートし、塩酸塩の形態の分子A9の白色固体を濾過し、アセトン中ですすぎ、次いで、真空下で乾燥させる。

収率: 13.0 g (64%)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): 0.79 - 0.90 (12H); 1.09 - 1.61 (24H); 2.03 - 2.17 (2H); 2.92 - 2.98 (2H); 3.15 - 3.23 (2H); 3.40 (2H); 3.50 - 3.58 (4H); 3.61 (2H); 4.30 - 4.23 (1H); 7.88 - 8.14 (5H)。

LC/MS (ESI): 486.4 (計算 ([M-]⁺): 486.8)。

【0668】

実施例A10: 分子A10

分子22a: 塩化オクタノイルとL-プロリンの間の反応により得られる生成物

分子11の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、塩化オクタノイル (150.0 g、0.922 mol) およびL-プロリン (212.3 g、1.844 mol) に適用して、分子22aの無色油を、有機相の10% HCl水溶液 (3 × 300

10

20

30

40

50

mL)、飽和NaCl水溶液(300 mL)による洗浄、Na₂SO₄上での乾燥、コトントンに通す濾過、減圧下での濃縮後に得、次いで、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶離液:DCM、MeOH)により精製する。

収率:134 g(60%)

RMN ¹H(CDCl₃, ppm):0.87(3H);1.10-1.52(8H);1.57-1.74(2H);1.79-2.52(6H);3.37-3.67(2H);4.37-4.42(0.07H);4.53-5.63(0.93H);9.83(1H)。

LC/MS(ESI):242.1(計算([M+H]⁺):242.2)。

【0669】

分子23a:分子22aとL-リジンの間のカップリングにより得られる生成物

5 未満の温度まで冷却した、分子22a(132 g、0.547 mol)を含むTHF(924 mL)の溶液に、NHS(66.1 g、0.574 mol)およびDCC(118.5 g、0.574 mol)を連続して添加する。21時間の攪拌の後、沈殿物を沈殿により除去し、濾液を30分にわたり、15 の、L-リジン(41.98 g、0.287 mol)を含む脱イオン水(82 mL)およびDIPEA(476 mL、2.735 mol)の混合物の溶液に添加する。室温での23時間の攪拌の後、反応媒体を減圧下で濃縮し油性残渣を得、これを水(1.3 L)中で希釈する。水相を2回、AcOEt(2×0.5 L)で洗浄し、10 未満の温度まで冷却し、6N HCl溶液(120 mL)の添加により酸性化し、1のpHに到達させ、次いで、3回、DCM(3×0.6 L)で抽出する。有機相を合わせ、飽和NaCl溶液(0.6 L)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮させる。得られた泡を、2時間還流しながら、アセトン(240 mL)で溶解させる。10 で一晩の後、ペンタン(240 mL)を一滴ずつ添加する。1時間の攪拌後、沈殿物を真空下での濾過により回収し、ペンタンおよびアセトンの1:1混合物(150 mL)で洗浄し、次いで、真空下で乾燥させる。

収率:83.9 g(52%)

RMN ¹H(CDCl₃, ppm):0.87(6H);1.06-1.78(25H);1.80-2.41(13H);2.80-3.72(6H);4.30-4.39(0.15H);4.46-4.70(2, .85H);7.84(1H);7.93(1H)。

LC/MS(ESI):593.5(計算([M+H]⁺):593.4)。

【0670】

分子24:分子23aとL-リジンメチルエステルとの反応により得られる生成物

分子23a(76.26 g、0.129 mol)に、HOPO(3.57 g、32.1 mmol)、LysOMe二塩酸塩(15.0 g、64.3 mmol)およびEDC(34.53 g、0.18 mol)を連続して添加し、次いで、前に5 まで冷却したDMF(600 mL)を添加する。溶解後、トリエチルアミン(43.9 mL、0.315 mol)を一滴ずつ添加し、一方、添加終了後2時間、温度を5 で維持する。室温で一晩の後、反応媒体を水/氷混合物(2 kg)およびDCM(0.5 L)上に注ぐ。15分の攪拌の後、相を分離する。水相をDCM(2×0.4 L)で抽出する。有機相を合わせ、1 N HCl溶液(0.5 L)、次いで、飽和NaCl溶液(0.5 L)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、次いで、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶離液:DCM、MeOH)により精製する。

収率:56.7 g(67%)

RMN ¹H(CDCl₃, ppm):0.87(12H);1.10-2.40(82H);2.86-3.72(17H);4.16-4.60(7H);6.83-8.01(6H)。

【0671】

分子A10

分子24(4.0 g、3.05 mmol)を含むエチレンジアミン(30 mL)の溶液

を、一晩中、50 で加熱する。次いで、反応媒体をメチル-テトラヒドロフランで希釈し、次いで、有機相を4回、飽和NaCl溶液(4×30 mL)で、次いで、2回水(2×50 mL)で洗浄し、その後、Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮させる。残渣を30分間アセトニトリルを還流させて可溶化し、次いで、溶液を、一晩撹拌しながら、室温まで冷却する。次いで、白色沈殿物を真空下での濾過により回収し、冷アセトニトリル(2×20 mL)で洗浄し、次いで、真空下で乾燥させる。

収率：3.0 g (74%)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm) : 0.87 (12H) ; 1.09 - 2.37 (84H) ; 2.74 - 4.56 (25H) ; 6.85 - 8.00 (7H)。

LC/MS (ESI) : 1338.0 (計算([M+H]⁺) : 1338.0)。

【0672】

実施例A11：分子A11

分子A11は、塩化2-クロロトリチル(CTC)(40.0 g、1.16 mmol/g)樹脂上での、固相におけるペプチド合成の従来の方法(SPPS)により得られる。

【0673】

第1のFmoc-Lys(Fmoc)-OH(1.5当量)アミノ酸のグラフティングを、DCM(10V)中、DIPEA(3.0当量)の存在下で実施する。反応しなかった部位を、反応の終わりに、メタノール(0.8 mL/g樹脂)でキャップする。

保護アミノ酸Fmoc-Glu(OtBu)-OH(2.5当量)、Fmoc-Pro-OH(2.5当量)およびミリスチン酸(2.5当量)のカップリングをDMF(10V)中、HATU(2.5当量)およびDIPEA(3.7当量)の存在下で実施する。

保護Fmoc基を、80:20 DMF/ピペリジン溶液(10V)を使用して除去する。生成物を樹脂から、80:20 DCM/HFIP溶液(10V)を用いて切断する。

減圧下での濃縮後、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(ジクロロメタン、メタノール)により精製する。

収率：56.5 g (65%)

RMN ¹H (CD₃OD, ppm) : 0.90 (6H) ; 1.22 - 2.53 (140H) ; 3.12 - 3.25 (2H) ; 3.43 - 3.80 (4H) ; 4.17 - 4.54 (9H)。

LC/MS (ESI+) : 1894.5 (計算([M+H]⁺) : 1894.2)。

【0674】

実施例A12：分子A12

分子25：ファルネソールの水素化により得られる生成物

アルゴン下の、ファルネソール(60.00 g、269.82 mmol)を含むTHF(1200 mL)の溶液に酸化白金(PtO₂、613 mg、2.70 mmol)を添加し、媒体を1 atmの二水素下に置き、次いで、6時間室温で撹拌する。セライトに通して濾過し、THF中ですすいだ後、分子25の黒色油を減圧下での濃縮後に得る。この化合物をさらに精製せずに使用する。

収率：61.60 g (100%)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm) : 0.85 (3H) ; 0.87 (6H) ; 0.90 (3H) ; 1.01 - 1.43 (15H) ; 1.47 - 1.66 (3H) ; 3.62 - 3.76 (2H)。

【0675】

分子26：分子25の酸化により得られる生成物

分子25(61.60 g、269.68 mmol)を含むジクロロエタン/水(1350 mL/1080 mL)混合物の溶液に、臭化テトラブチルアンモニウム(46.95 g、145.63 mmol)、酢酸(416 mL、7.28 mol)、次いで、KMnO₄(127.85 g、809.04 mmol)を少量ずつ、連続して添加し、その間、温度を11~13 で維持する。次いで、反応媒体を、還流して、4時間30分撹拌し、0まで冷却し、次いで、37% HCl溶液(50 mL)でpH1まで酸性化する。Na₂S

10

20

30

40

50

O₃ (186.94 g) を漸進的に添加し、その間、温度を 0 ~ 10 で維持し、媒体を、完全に無色となるまで攪拌する。媒体を 37% HCl 溶液で pH 1 まで酸性化し、次いで、水 (500 mL) および DCM (500 mL) を添加する。相を分離し、水相を DCM (2 × 500 mL) で抽出する。有機相を合わせ、10% HCl 水溶液 (400 mL)、水 (2 × 400 mL)、飽和 NaCl 水溶液 (400 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮させる。分子 26 の黄色油を、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液: シクロヘキサン、AcOEt) による精製後に得る。

収率: 54.79 g (84%)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): 0.85 (3H); 0.87 (6H); 0.97 (3H); 1.03 - 1.43 (13H); 1.52 (1H); 1.91 - 2.01 (1H); 2.11 - 2.18 (1H); 2.32 - 2.39 (1H)。

LC/MS (ESI⁻): 241.3 (計算 ([M - H]⁻): 241.2)。

【0676】

分子 27: 分子 26 とメチル-L-プロリネートの間のカップリングにより得られる生成物

0 の、分子 26 (54.70 g、225.66 mmol) を含む DCM (1500 mL) の溶液に、HOBt (3.46 g、22.57 mmol)、DIPEA (117.92、676.97 mmol)、L-プロリンメチル塩酸塩 (56.05 g、338.49 mmol)、次いで、EDC (64.89 g、338.49 mmol) を連続して添加する。反応混合物を 0 で 1 時間、次いで、室温で 18 時間攪拌する。次いで、媒体を DCM (1000 mL) で希釈し、次いで、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 1 L)、1 N HCl 水溶液 (2 × 1000 mL) および NaCl 水溶液 (2 × 1000 mL) により洗浄する。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮させ、分子 27 の黄色油を得、これをさらに精製せずに使用する。

収率: 77.15 g (97%)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): 0.79 - 0.89 (12H); 0.98 - 1.43 (13H); 1.51 (1H); 1.70 - 2.32 (7H); 3.33 - 3.42 (0.4H); 3.46 - 3.57 (1.6H); 3.59 (2.4H); 3.67 (0.6H); 4.23 - 4.32 (0.8H); 4.53 - 4.62 (0.2H)。

LC/MS (ESI⁺): 354.2 (計算 ([M + H]⁺): 354.3)。

【0677】

分子 28: 分子 27 の酸化により得られる生成物

0 の、分子 27 (77.15 g、218.22 mmol) を含む THF/MeOH 1:1 の混合物 (1454 mL) の溶液に、LiOH (7.84 g、327.33 mmol) を含む水溶液 (727 mL) を、一滴ずつ添加する。反応混合物を 0 で 18 時間、次いで、室温で 5 時間攪拌する。有機溶媒を減圧下で蒸発させる。水 (500 mL)、10% HCl 水溶液 (200 mL) および DCM (800 mL) を添加し、相を分離する。水相を DCM (2 × 1 L) で抽出する。有機相を合わせ、水 (500 mL)、NaCl 水溶液 (500 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮させ、分子 28 の黄色油を得、これをさらに精製せずに使用する。

収率: 71.72 g (97%)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): 0.73 - 0.95 (12H); 0.95 - 1.42 (13H); 1.51 (1H); 1.65 - 2.32 (7H); 3.24 - 3.64 (2H); 4.13 - 4.28 (0.8H); 4.37 - 4.50 (0.2H); 12.44 (1H)。

LC/MS (ESI⁺): 340.2 (計算 ([M + H]⁺): 340.3)。

【0678】

分子 A12

分子 A12 を、塩化 2-クロロトリチル (CTC) (34.5 g、1.16 mmol/g) 樹脂上での固相におけるペプチド合成の従来の方法 (SPPS) により得る。

【0679】

10

20

30

40

50

ジアミンエチレン (10.0 当量) のグラフティングを、DCM (10 V) 中、DIP EA (10.0 当量) の存在下で実施する。反応しなかった部位を反応の終わりにメタノール (0.8 mL / g 樹脂) でキャップする。

【0680】

保護アミノ酸 Fmoc-Lys (Fmoc) - OH (1.5 当量)、Fmoc-Glu (OMe) - OH (3.0 当量) および分子 28 (3.0 当量) のカップリングを、1 : 1 DCM / DMF 混合物 (10 V) 中、HATU (酸に対して 1.0 当量) および DIP EA (酸に対して 2.0 当量) の存在下で実施する。

【0681】

保護 Fmoc 基を、80 : 20 DMF / ピペリジン溶液 (10 V) (リジンとのカップリング後)、または、50% のモルホリンの DMF 溶液 (グルタミン酸とのカップリング後) を使用して除去する。

【0682】

生成物を樹脂から、50 : 50 DCM / TFA 溶液 (10 V) を使用して切断する。蒸発後、残渣を MeTHF (450 mL) 中で可溶化し、有機相を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 × 450 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (200 mL) で洗浄する。Na₂SO₄ 上で乾燥させた後、有機相を濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (ジクロロメタン、メタノール、NH₄OH) により精製する。

収率 : 13.95 g (7 工程で 31%)。

RMN ¹H (DMSO - d₆, ppm) : 0.73 - 0.91 (24 H) ; 0.96 - 2.41 (56 H) ; 2.72 (2 H) ; 2.89 - 3.10 (2 H) ; 3.15 - 3.26 (2 H) ; 3.26 - 3.51 (4 H) ; 3.57 (3 H) ; 3.58 (3 H) ; 3.99 - 4.50 (5 H) 6.07 (2 H) ; 7.59 - 8.39 (5 H)。

LC / MS (ESI+) : 1118.2 (計算 ([M + H]⁺) : 1117.8)。

【0683】

実施例 A13 : 分子 A13

分子 29 : N - Boc - エチレンジアミンにより開始される、 - ベンジル - L - グルタミン酸 N - カルボキシ無水物の重合により得られる生成物

反応器内で、 - ベンジル - L - グルタミン酸 N - カルボキシ無水物 (39.44 g、149.82 mmol) を 25 度の DMF (81 mL) 中で可溶化させる。次いで、混合物を完全に溶解するまで攪拌し、 - 10 まで冷却し、次いで、BocEDA (6.00 g、37.45 mmol) を含む DMF (7 mL) の溶液を迅速に導入する。反応媒体を 0 度で 3 時間攪拌し、次いで、HCl の 1.4 ジオキサン溶液 (3.33 M、11.8 mL、39.29 mmol) を添加する。反応媒体を室温で攪拌し、次いで、氷浴により冷却させた MeOH / IPE 溶液 (125 mL / 495 mL) に注ぐ。室温での 65 時間の攪拌後、沈殿物を焼結フィルタ上で濾過し、IPE (2 × 90 mL) で洗浄し、30 度にて、減圧下で乾燥させる。

収率 : 21.71 g (54%)

DP (RMN ¹H により推定) : 4.9

塩酸塩の形態の分子 29 の計算した平均モル質量は 1270.9 g / mol である。

RMN ¹H (DMSO - d₆, ppm) : 1.35 (9 H) ; 1.72 - 2.09 (9.8 H) ; 2.23 - 2.60 (9.8 H) ; 2.86 - 3.19 (4 H) ; 3.85 (1 H) ; 4.14 - 4.52 (3.9 H) ; 4.86 - 5.23 (9.8 H) ; 6.33 - 6.85 (1 H) ; 7.09 - 7.55 (24.5 H) ; 7.88 - 8.42 (6.9 H) ; 8.67 (1 H)。

【0684】

分子 30 : ミリストイルクロリドと分子 29 の間のカップリングにより得られる生成物

塩酸塩の形態の分子 29 (12.46 g、9.80 mmol) の DCM (115 mL) 中での可溶化後、溶液を 0 度まで冷却する。次いで、下記を連続して添加する : トリエチルアミン (2.35 g、23.24 mmol) およびミリストイルクロリド (3.16 g

10

20

30

40

50

、12.79 mmol)を含むDCM(16 mL)の溶液。反応媒体を0 で4時間、次いで、室温で2時間攪拌し、その後、IPE(920 mL)上に注ぐ。室温での14時間の攪拌の後、沈殿物を濾過し、EtOH(2×145 mL、次いで、100 mL)で洗浄し、30 にて、減圧下で乾燥させる。

収率：9.77 g(69%)

DP(RMN¹Hにより推定)：5.1

分子30の計算した平均モル質量は1488.7 g/molである。

RMN¹H(CDC1₃, ppm)：0.87(3H)；1.07-1.51(29H)；1.51-1.64(2H)；1.80-2.75(22.4H)；2.98-3.73(4H)；3.84-4.50(5.1H)；4.86-5.32(10.2H)；5.71-6.47(1H)；6.72-8.38(31.6H)。

10

【0685】

分子A13

0 の、分子30(4.70 g、3.16 mmol)を含むDCM(31 mL)の溶液に、TFA(31 mL)を添加する。反応媒体を0 で2時間攪拌し、次いで、減圧下、室温で濃縮させる。残渣をDCM(100 mL)に戻し、次いで、減圧下、室温で乾燥濃縮させる。残渣をDCM(100 mL)中で可溶化し、pH=10.4の炭酸塩緩衝液水溶液(326 mL、次いで、2×200 mL)、次いで、HCl水溶液(0.1 N、2×200 mL)で洗浄する。有機溶液をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、次いで、40 にて減圧下で乾燥濃縮させる。

20

収率：3.96 g(88%)

DP(RMN¹Hにより推定)：5.2

塩酸塩の形態の分子A13の計算した平均モル質量は、1446.9 g/molである。

RMN¹H(TFA-d, ppm)：0.91(3H)；1.17-1.47(20H)；1.60-1.74(2H)；1.99-2.78(22.8H)；3.41-4.05(4H)；4.62-4.83(5.2H)；5.05-5.35(10.4H)；6.99-8.02(26H)。

【0686】

実施例A14：分子A14

分子31：分子14とBoc-エチレンジアミンの間の反応により得られる生成物

30

分子10の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子14(12.00 g、40.35 mmol)およびBocEDA(7.76 g、48.42 mmol)に適用して、分子31の無色油を得、さらに精製せずに使用する。

収率：17.40 g(94%)

RMN¹H(CDC1₃, ppm)：0.86(3H)；1.11-1.68(18H)；1.41(9H)；1.80-2.38(6H)；3.06-3.35(4H)；3.37-3.49(1H)；3.51-3.73(1H)；4.26-4.31(0.1H)；4.45-4.52(0.9H)；4.91-5.19(1H)；6.97(0.1H)；7.23(0.9H)。

LC/MS(ESI+)：440.4(計算([M+H]⁺)：440.3)。

40

【0687】

分子A14

分子A2の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子31(8.85 g、20.13 mmol)を含むDCM溶液に適用して、分子A14の白色固体を、塩基性洗浄、減圧下での濃縮、次いで、アセトニトリル(acetonitrile)中での再結晶後に得る。

収率：6.53 g(96%)

RMN¹H(DMSO, ppm)：0.85(3H)；1.07-1.56(20H)；1.68-2.03(4H)；2.09-2.29(2H)；2.50-2.58(2H)；2.96-3.11(2H)；3.21-3.59(2H)；4.17-4.21

50

(0 . 6 5 H) ; 4 . 2 5 - 4 . 2 9 (0 . 3 5 H) ; 7 . 6 8 (0 . 6 5 H) ; 8 . 0 0 (0 . 3 5 H)

LC / MS (ESI) : 3 4 0 . 3 (計算 ([M + H] ⁺) : 3 4 0 . 3) .
. 3) .

【 0 6 8 8 】

実施例 A 1 5 : 分子 A 1 5

分子 A 1 5 を、塩化 2 - クロロトリチル (CTC) (1 6 . 0 g、1 . 1 6 mmol / g) 樹脂上での、固相におけるペプチド合成の従来の方法 (SPPS) により得る。

【 0 6 8 9 】

ジアミンエチレン (2 0 . 0 当量) のグラフティングを、DCM (1 0 V) 中で実施する。反応しなかった部位を反応の終わりにメタノール (0 . 8 mL / g 樹脂) でキャップする。

10

【 0 6 9 0 】

保護アミノ酸 Fmoc - Lys (Fmoc) - OH (3 . 0 当量)、Fmoc - Glu (OBn) - OH (4 . 0 当量) および分子 1 1 (3 . 0 当量) のカップリングを、DCM (1 0 V) (Lys および分子 1 1 カップリング)、または 1 : 1 DCM / DMF 混合物 (1 0 V) 中、HATU (酸に対して 1 . 0 当量) および DIPEA 混合物 (酸に対して 1 . 5 当量) の存在下で実施する。

【 0 6 9 1 】

保護 Fmoc 基を、8 0 : 2 0 DMF / ピペリジン溶液 (1 0 V) (リジンとのカップリング後)、または 1 % DBU の DMF 溶液 (グルタミン酸とのカップリング後) を使用して除去する。

20

【 0 6 9 2 】

生成物を樹脂から、5 0 : 5 0 DCM / TFA 溶液 (1 0 V) を使用して切断する。濃縮後、残渣を酢酸エチル (4 0 0 mL) 中で可溶化し、有機相を pH 1 0 の炭酸塩緩衝液水溶液 (1 M) (2 x 4 0 0 mL)、次いで、飽和 NaCl 水溶液 (4 0 0 mL) で洗浄する。Na₂SO₄ 上で乾燥させた後、有機相を濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (ジクロロメタン、メタノール、NH₄OH)、次いで、アセトニトリル中での再結晶により精製する。

収率 : 1 6 . 2 0 g (7 工程で 7 0 %) .

30

RMN ¹H (DMSO - d₆、ppm) : 0 . 8 5 (6 H) ; 1 . 1 1 - 2 . 5 7 (7 2 H) ; 2 . 5 0 - 5 . 5 7 (2 H) ; 2 . 9 0 - 3 . 0 8 (4 H) ; 3 . 3 6 - 3 . 6 1 (4 H) ; 4 . 0 6 - 4 . 4 3 (5 H) ; 5 . 0 8 (4 H) ; 7 . 2 7 - 7 . 4 0 (1 0 H) ; 7 . 5 1 - 8 . 3 1 (5 H) .

LC / MS (ESI +) : 1 2 4 2 . 0 (計算 ([M + H] ⁺) : 1 2 4 1 . 9) .

【 0 6 9 3 】

実施例 A 1 6 : 分子 A 1 6

分子 3 2 : SPPS により得られる生成物

分子 3 2 を、塩化 2 - クロロトリチル (CTC) (5 0 . 0 g、1 . 1 4 mmol / g) 樹脂上での、固相におけるペプチド合成の従来の方法 (SPPS) により得る。

40

【 0 6 9 4 】

第 1 の Fmoc - Glu (OtBu) - OH (1 . 3 当量) アミノ酸のグラフティングを DCM (1 0 V) 中、DIPEA (2 . 6 当量) の存在下で実施する。反応しなかった部位を反応の終わりにメタノール (0 . 8 mL / g 樹脂) でキャップする。

【 0 6 9 5 】

保護アミノ酸 Fmoc - Glu (OtBu) - OH (1 . 3 当量)、および分子 1 1 (3 . 0 当量) のカップリングを、DMF (1 0 V) 中、HATU (酸に対して 1 . 0 当量) および DIPEA (酸に対して 1 . 5 当量) の存在下で実施する。

【 0 6 9 6 】

保護 Fmoc 基を、8 0 : 2 0 DMF / ピペリジン溶液 (1 0 V) を使用して除去する。

50

【0697】

生成物を樹脂から、80 : 20 DCM / HFIP 溶液 (10 V) を用いて切断する。

【0698】

減圧下での濃縮後、残渣を、ジイソプロピルエーテル中でのトリチュレーションにより精製する。

収率：35.78 g (90%)

RMN ^1H (CDCl₃, ppm) : 0.88 (3H) ; 1.19 - 1.35 (20H) ; 1.43 (9H) ; 1.44 (9H) ; 1.55 - 1.67 (2H) ; 1.90 - 2.46 (14H) ; 3.46 - 3.54 (1H) ; 3.63 - 3.71 (1H) ; 4.33 - 4.40 (1H) ; 4.43 - 4.52 (2H) 7.35 (0.05H) ; 7.40 (0.05H) ; 7.63 (0.95H) ; 7.94 (0.95H)。

LC / MS (ESI+) : 696.4 (計算 ([M+H]⁺) : 696.5)。

【0699】

分子33 : 分子32とN-Cbzエチレンジアミンの間の反応により得られる生成物

分子7の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子32 (30.0 g、43.11 mmol) およびN-Cbzエチレンジアミン塩酸塩 (CbzEDA · HCl、11.93 g、51.73 mmol) に適用して、DIPEA (15.0 mL、86.22 mmol) の存在下、分子33のベージュ固体を得る。それを、追加の精製なしに使用する。

収率：37.6 g (100%)

RMN ^1H (CDCl₃, ppm) : 0.88 (3H) ; 1.19 - 1.34 (20H) ; 1.42 (9H) ; 1.44 (9H) ; 1.52 - 2.54 (16H) ; 3.16 - 3.70 (6H) ; 4.08 - 4.15 (1H) ; 4.19 - 4.25 (1H) ; 4.43 - 4.53 (1H) ; 5.00 (1H) ; 5.08 (1H) ; 6.56 (1H) ; 7.00 (1H) ; 7.24 - 7.37 (5H) ; 7.59 (1H) ; 8.41 (1H)。

LC / MS (ESI+) : 872.5 (計算 ([M+H]⁺) : 872.6)。

【0700】

分子A16

分子33 (37.6 g、43.11 mmol) を含むメタノール (376 mL) の溶液に、Pd / Al₂O₃ (3.76 g) をアルゴン雰囲気下で添加する。混合物を水素雰囲気 (7 bar) 下に置き、室温で72時間攪拌する。P4フィルタ上での触媒のP4濾過、次いで、Omni pore 0.2 μm PTFE 親水性メンブレンに通した後、濾液を減圧下で蒸発させ、粘着性油の形態の分子A16を得る。

収率：31.06 g (98%)

RMN ^1H (CDCl₃, ppm) : 0.88 (3H) ; 1.19 - 1.35 (20H) ; 1.43 (9H) ; 1.46 (9H) ; 1.56 - 1.67 (2H) ; 1.92 - 2.12 (6H) ; 2.24 - 2.54 (8H) ; 2.71 (2H) ; 2.90 (2H) ; 3.22 - 3.32 (1H) ; 3.42 - 3.51 (1H) ; 3.55 - 3.64 (1H) ; 3.73 - 3.81 (1H) ; 4.13 - 4.21 (1H) ; 4.26 - 4.33 (1H) ; 4.39 - 4.48 (1H) ; 7.10 (1H) ; 7.71 (1H) ; 8.45 (1H)。

LC / MS (ESI+) : 738.5 (計算 ([M+H]⁺) : 738.5)。

【0701】

分子A17

分子A17を、塩化2-クロロトリチル (CTC) (64.66 g、1.16 mmol / g) 樹脂上での、固相におけるペプチド合成の従来の方法 (SPPS) により得る。

【0702】

ジアミンエチレン (10.0当量) のグラフティングを、DCM (10 V) 中、DIPEA (10.0当量) の存在下で実施する。反応しなかった部位を反応の終わりにメタノール (0.8 mL / g 樹脂) でキャップする。

10

20

30

40

50

【0703】

保護アミノ酸 Fmoc-Glu(OtBu)-OH (1.5 当量)、および分子 28 (1.5 当量) のカップリングを、グルタミン酸のカップリングのために DCM/DMF 1 : 1 (10 V) 混合物中、または、分子 28 のカップリングのために DMF (10 V) 中、HATU (酸に対して 1.0 当量) および DIPEA (酸に対して 2.0 当量) の存在下で実施する。

【0704】

保護 Fmoc 基を、50 : 50 DMF / モルホリン溶液 (10 V) を用いて除去する。

【0705】

生成物を樹脂から、50 : 50 DCM / TFA 溶液 (10 V) を使用して切断する。蒸発後、残渣を MeTHF (500 mL) 中で可溶化し、有機相を 5% Na₂CO₃ 水溶液 (3 × 250 mL) で洗浄し、次いで、水相を MeTHF (1 × 150 mL) で抽出する。有機相を合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過する。HCl の MeOH 溶液 (1.25 M) を添加し、次いで、媒体を減圧下で濃縮させる。残渣をシリカゲル (ジクロロメタン、メタノール) 上で精製し、淡褐色固体の形態の分子 A17 の塩酸塩を得る。

収率 : 12.48 g (5 工程で 30%)。

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm) : 0.76 - 0.90 (12 H) ; 0.97 - 1.41 (13 H) ; 1.45 - 1.55 (1 H) ; 1.68 - 2.40 (11 H) ; 2.77 - 2.92 (2 H) ; 3.20 - 3.64 (4 H) ; 3.57 (3 H) ; 4.15 - 4.49 (2 H) ; 7.90 - 8.48 (5 H)。

LC/MS (ESI+) : 525.5 (計算 ([M+H]⁺) : 525.4)。

【0706】

実施例 A18 : 分子 A18

分子 34 : フィトールの水素化により得られる生成物

アルゴン下の、フィトール (260.00 g、878.78 mmol) を含むエタノール (1.25 L) の溶液に、水中 50% のラネーニッケル (30.75 g、175.36 mmol) を添加する。媒体を 1 bar の二水素下に置き、次いで、8 時間室温で攪拌する。セライト/シリカ/セライトパッド上での濾過およびエタノール中でのすすぎ後、分子 34 の無色油を減圧下での濃縮後に得る。

収率 : 261.40 g (quant.)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm) : 0.84 (6 H) ; 0.86 (6 H) ; 0.89 (3 H) ; 1.00 - 1.46 (22 H) ; 1.46 - 1.68 (3 H) ; 3.61 - 3.73 (2 H)。

【0707】

分子 35 : 分子 34 の酸化により得られる生成物

分子 26 の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子 34 (29.00 g、97.13 mmol) に適用して、分子 35 の黄色油を得る。

収率 : 28.70 g (94%)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm) : 0.84 (6 H) ; 0.86 (6 H) ; 0.97 (3 H) ; 1.00 - 1.41 (20 H) ; 1.52 (1 H) ; 1.96 (1 H) ; 2.14 (1 H) ; 2.35 (1 H) ; 11.31 (1 H)。

LC/MS (ESI) : 311.1 (計算 ([M-H]⁺) : 311.3)。

【0708】

分子 36 : 分子 35 とメチル-L-プロリネート間のカップリングにより得られる生成物

分子 27 の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子 35 (18.00 g、57.59 mmol)、およびメチル-L-プロリネート (14.31 g、86.39 mmol) に適用して、分子 36 の黄色油を得る。

収率 : 23.20 g (95%)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm) : 0.78 - 0.89 (15 H) ; 0.97 - 1.43 (20 H) ; 1.43 - 1.56 (1 H) ; 1.70 - 1.96 (4 H) ; 1.9

6 - 2 . 3 2 (3 H) ; 3 . 3 3 - 3 . 5 6 (2 H) ; 3 . 5 9 (0 . 6 H) ; 3 . 6 7 (2 . 4 H) ; 4 . 2 7 (0 . 8 H) ; 4 . 5 7 (0 . 2 H) 。

LC / MS (ESI) : 4 2 4 . 4 (計算 ([M + H] ⁺) : 4 2 4 . 4) 。

【 0 7 0 9 】

分子 3 7 : 分子 3 6 の 鹼化により得られる生成物

分子 2 8 の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子 3 6 (2 1 . 0 5 g、4 9 . 6 8 mmol) に適用して、分子 3 7 の黄色油を得る。

収率 : 2 0 . 4 0 g (9 9 %)

RMN ¹ H (DMSO - d₆、ppm) : 0 . 7 7 - 0 . 9 1 (1 5 H) ; 0 . 9 7 - 1 . 4 3 (2 0 H) ; 1 . 4 3 - 1 . 5 6 (1 H) ; 1 . 6 7 - 1 . 9 6 (4 H) ; 1 . 9 6 - 2 . 2 9 (3 H) ; 3 . 2 6 - 3 . 5 6 (2 H) ; 4 . 2 0 (0 . 8 H) ; 4 . 4 1 (0 . 2 H) 。

LC / MS (ESI) : 4 1 0 . 3 (計算 ([M + H] ⁺) : 4 1 0 . 4) 。

【 0 7 1 0 】

分子 A 1 8

分子 A 1 8 を、塩化 2 - クロロトリチル (CTC) (2 6 . 7 2 g、1 . 1 6 mmol / g) 樹脂上での、固相におけるペプチド合成の従来の方法 (SPPS) により得る。

【 0 7 1 1 】

分子 A 1 7 の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、4 , 7 , 1 0 - トリオキサ - 1 , 1 3 - トリデカンジアミン (TOTA、6 8 . 3 0 g、3 1 0 . 0 mmol)、Fmoc - Glu (OMe) - OH (2 3 . 7 7 mmol、6 2 . 0 0 mmol) および分子 3 7 (1 9 . 0 4 g、4 6 . 5 0 mmol) に適用して、塩酸塩形態の分子 A 1 8 の黄色油を得る。

収率 : 5 . 5 3 g (5 工程で 2 3 %) 。

RMN ¹ H (DMSO - d₆、ppm) : 0 . 7 6 - 0 . 8 9 (1 5 H) ; 0 . 9 7 - 2 . 3 8 (3 6 H) ; 2 . 7 7 - 2 . 8 7 (2 H) ; 3 . 0 0 - 3 . 1 7 (3 H) ; 3 . 3 2 - 3 . 5 4 (1 3 H) ; 3 . 5 7 (3 H) ; 4 . 0 9 - 4 . 1 8 (0 . 7 5 H) ; 4 . 2 0 - 4 . 2 9 (1 H) ; 4 . 3 9 - 4 . 4 7 (0 . 2 5 H) ; 7 . 6 3 - 8 . 3 6 (5 H) 。

LC / MS (ESI +) : 7 5 5 . 7 (計算 ([M + H] ⁺) : 7 5 5 . 6) 。

【 0 7 1 2 】

実施例 A 1 9 : 分子 A 1 9

分子 A 1 9 を分子 A 1 6 と同じように、SPPS 段階中に分子 1 1 の代わりに分子 1 4 を使用することにより合成する。

全体収率 (3 段階) : 3 2 . 6 g (8 1 %)

RMN ¹ H (CDCl₃、ppm) : 0 . 8 8 (3 H) ; 1 . 2 0 - 1 . 3 5 (1 6 H) ; 1 . 4 3 (9 H) ; 1 . 4 6 (9 H) ; 1 . 5 6 - 1 . 6 8 (2 H) ; 1 . 9 3 - 2 . 1 1 (6 H) ; 2 . 2 4 - 2 . 5 5 (1 0 H) ; 2 . 8 5 (2 H) ; 3 . 1 9 - 3 . 2 9 (1 H) ; 3 . 3 8 - 3 . 4 8 (1 H) ; 3 . 5 5 - 3 . 6 4 (1 H) ; 3 . 7 4 - 3 . 8 2 (1 H) ; 4 . 1 4 - 4 . 2 1 (1 H) ; 4 . 2 5 - 4 . 3 2 (1 H) ; 4 . 4 1 - 4 . 5 0 (1 H) ; 7 . 0 3 (1 H) ; 7 . 6 9 (1 H) ; 8 . 4 2 (1 H) 。

LC / MS (ESI) : 7 1 0 . 4 (計算 ([M + H] ⁺) : 7 1 0 . 5) 。

【 0 7 1 3 】

実施例 A 2 0 : 分子 A 2 0

分子 A 2 0 を、塩化 2 - クロロトリチル (CTC) (4 0 . 0 0 g、1 . 1 6 mmol / g) 樹脂上での、固相におけるペプチド合成の従来の方法 (SPPS) により得る。

【 0 7 1 4 】

ジアミンエチレン (2 0 . 0 当量) のグラフティングを、DCM (1 0 V) 中で実施する。反応しなかった部位を反応の終わりにメタノール (0 . 8 mL / g 樹脂) でキャップする。

10

20

30

40

50

【0715】

保護アミノ酸 Fmoc-Lys(Fmoc)-OH(1.5当量)、Fmoc-Glu(OtBu)-OH(2.5当量)および分子11(2.5当量)のカップリングをDMF(10V)中、HATU(酸に対して1.0当量)およびDIPEA(酸に対して1.5当量)の存在下で実施する。

【0716】

保護Fmoc基を、80:20DMF/ピペリジン溶液(10V)を使用して除去する。

【0717】

生成物を樹脂から、50:50DCM/TFA溶液(10V)を使用して切断する。蒸発後、残渣を水(600mL)中で可溶化し、溶液のpHを5N NaOH溶液の添加により7に調整し、次いで、生成物を凍結乾燥する。凍結乾燥物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン、メタノール、NH₄OH)により精製し、白色固体の形態の分子A20を得る。

収率: 24.6g(7工程で50%)。

RMN ¹H(MeOD-d₄, ppm): 0.90(6H); 1.18-2.45(68H); 2.45-2.60(2H); 3.05-3.11(2H); 3.11-3.19(1H); 3.23-3.33(1H); 3.43-3.66(4H); 3.82-3.94(2H); 4.10-4.51(5H)。

LC/MS(ESI⁺): 1061.9(計算([M+H]⁺): 1061.8)。

【0718】

パートB - 疎水性コポリアミノ酸の合成

i) 式XXX、XXXa、XXXbによるコポリアミノ酸

10

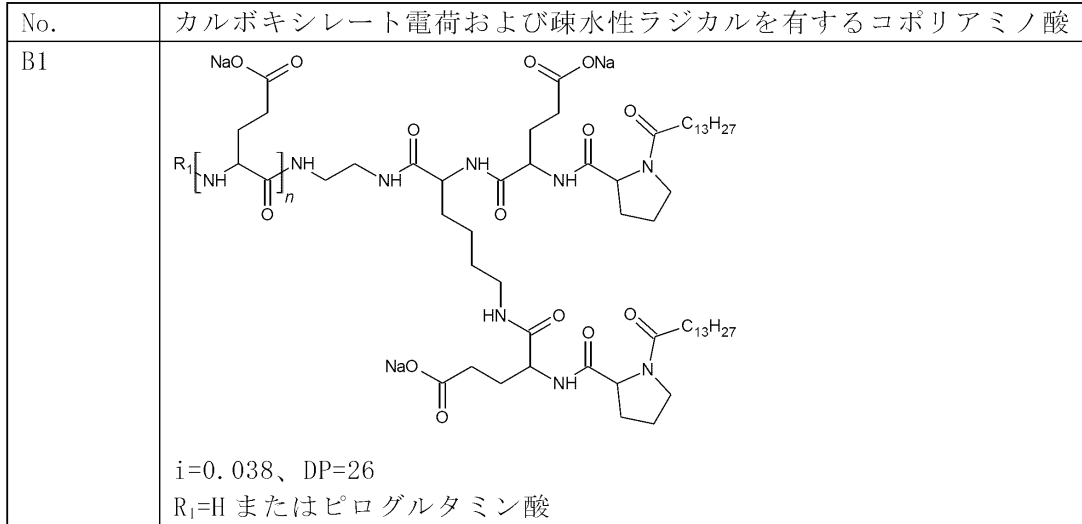
20

30

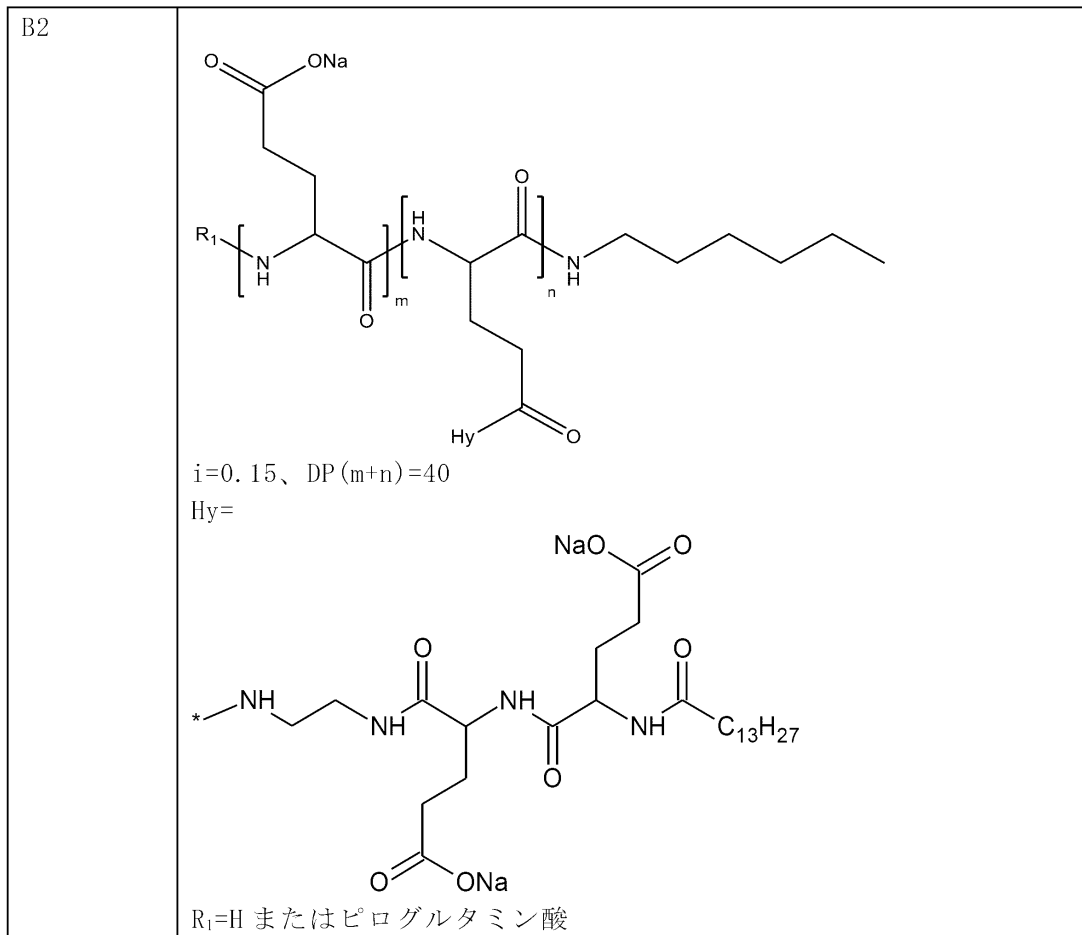
40

50

【化 9 2】



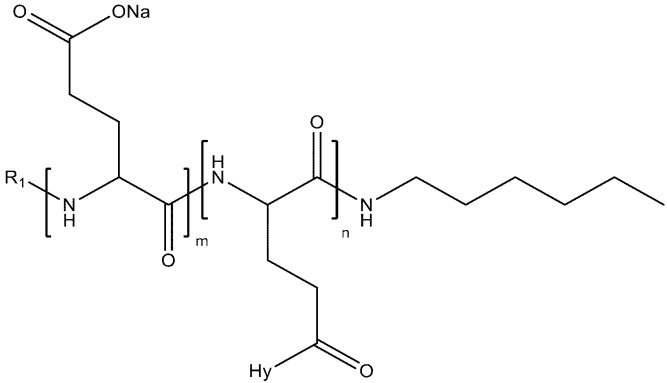
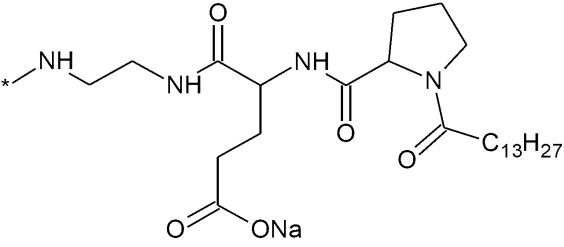
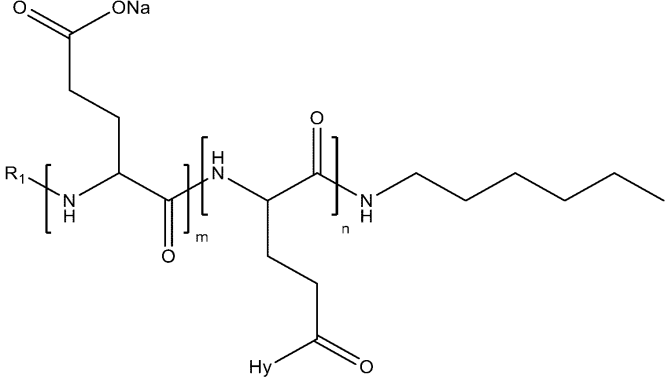
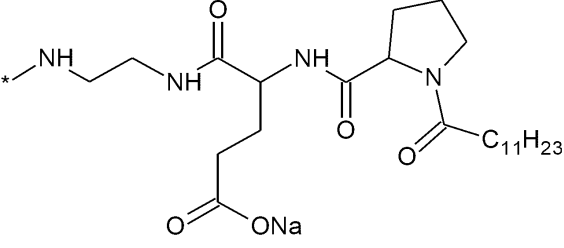
10

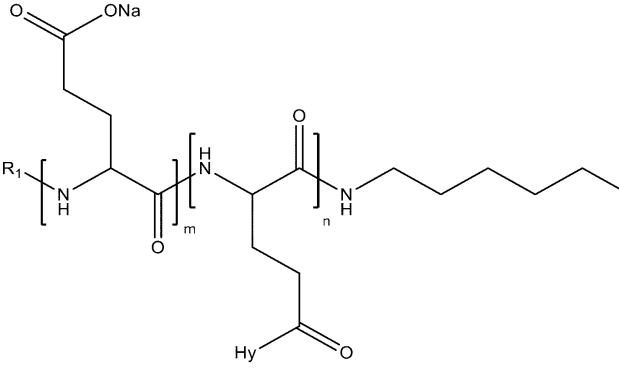
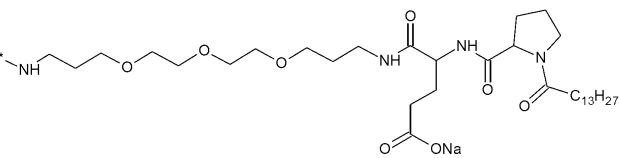
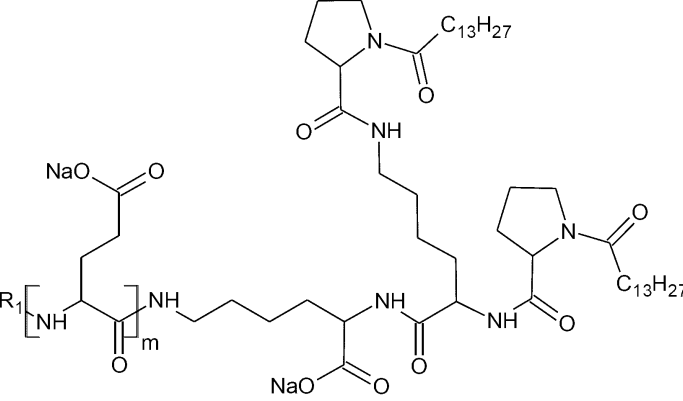
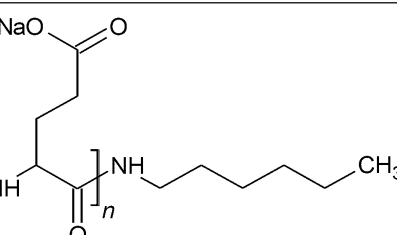


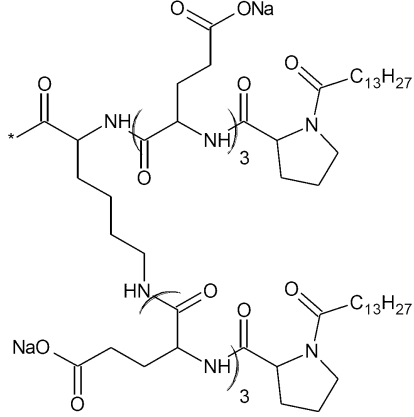
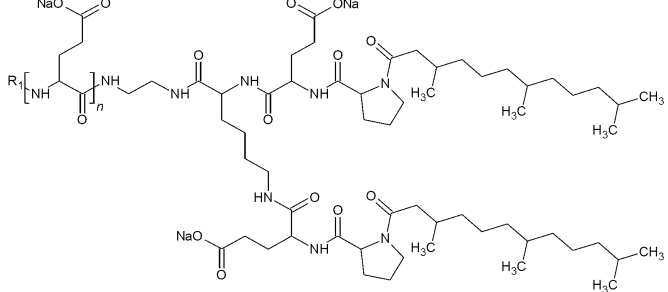
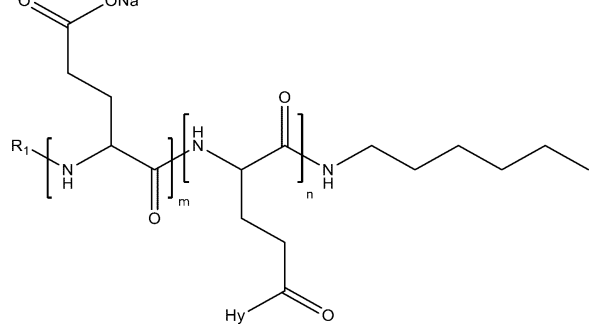
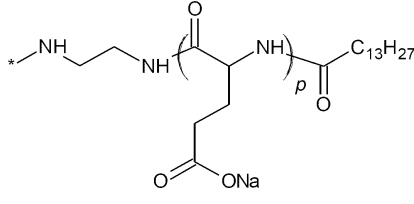
20

30

40

B3	 <p>$i=0.15$、$DP(m+n)=40$ $Hy=$</p>  <p>$R_1=H$またはピログルタミン酸</p>	10 20
B4	 <p>$i=0.15$、$DP(m+n)=40$ $Hy=$</p>  <p>$R_1=H$またはピログルタミン酸</p>	30 40

B5	 <p>$i=0.15$、$DP(m+n)=40$ Hy=</p>  <p>$R_1=H$ またはピログルタミン酸</p>	10
B7	 <p>$i=0.038$、$DP=26$ $R_1=H$ またはピログルタミン酸</p>	20 30
B13	 <p>$i=0.042$、$DP=24$ $R_1=$</p>	40

	 <p>Chemical structure showing a polyamide chain with a sodium salt end group (ONa) and a C₁₃H₂₇ side chain. The chain consists of repeating units connected by amide bonds, with a terminal sodium carboxylate group and a long alkyl chain (C₁₃H₂₇) attached to the nitrogen atom.</p>	10
B14	 <p>Chemical structure showing a polyamide chain with a sodium salt end group (ONa) and a branched side chain. The chain consists of repeating units connected by amide bonds, with a terminal sodium carboxylate group and a branched alkyl chain (H₃C) attached to the nitrogen atom.</p> <p>$i=0.042$, $DP=24$ $R_1=H$ または ピログルタミン酸</p>	20
B15	 <p>Chemical structure showing a polyamide chain with a sodium salt end group (ONa) and a long alkyl side chain. The chain consists of repeating units connected by amide bonds, with a terminal sodium carboxylate group and a long alkyl chain (Hy) attached to the nitrogen atom.</p> <p>$i=0.15$, $DP(m+n)=40$ $Hy=$</p>  <p>Chemical structure showing a polyamide chain with a sodium salt end group (ONa) and a C₁₃H₂₇ side chain. The chain consists of repeating units connected by amide bonds, with a terminal sodium carboxylate group and a long alkyl chain (C₁₃H₂₇) attached to the nitrogen atom.</p> <p>$DP(p)=5.2$ $R_1=H$ または ピログルタミン酸</p>	30
		40

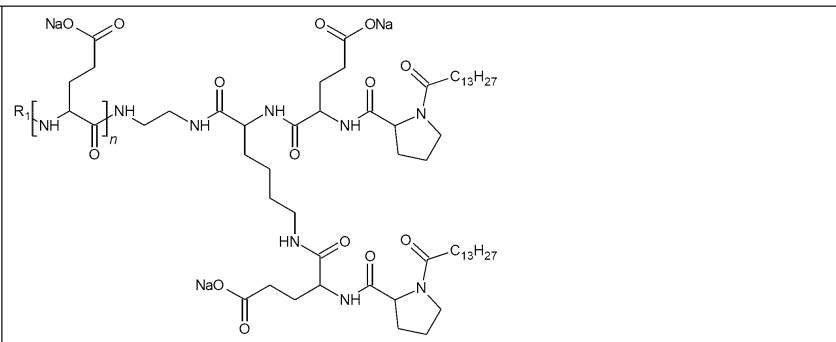
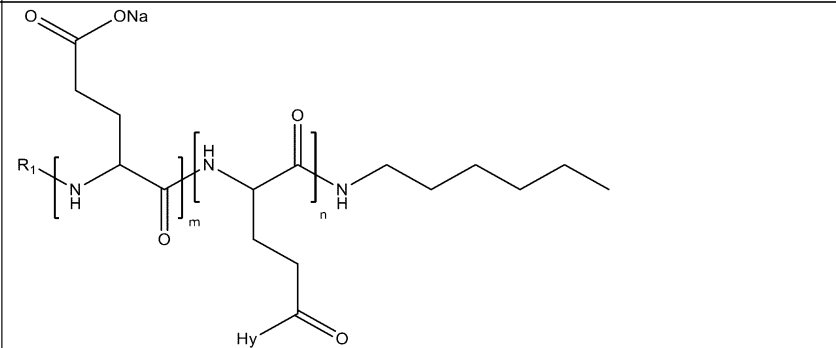
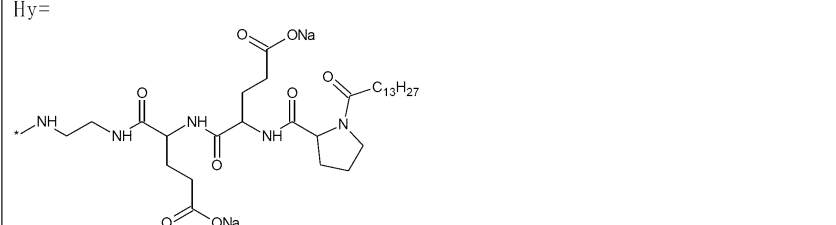
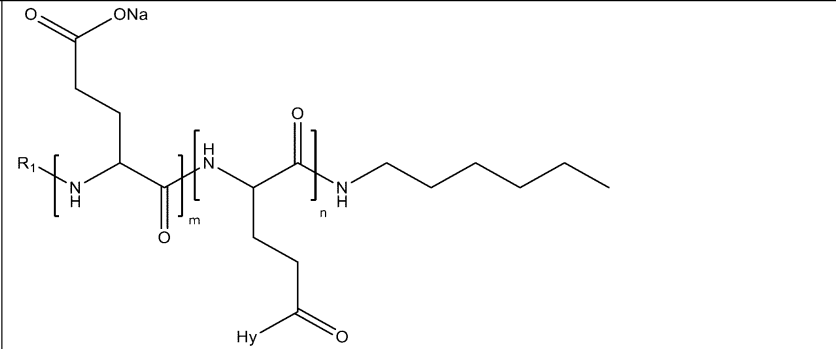
10

20

30

40

50

B17	 <p>$i=0.1$、$DP=10$ $R_1=H$ またはピログルタミン酸</p>	10
B18	 <p>$i=0.15$、$DP(m+n)=40$ $Hy=$</p>  <p>$R_1=H$ またはピログルタミン酸</p>	20
B19	 <p>$i=0.15$、$DP(m+n)=40$ $Hy=$</p>	30

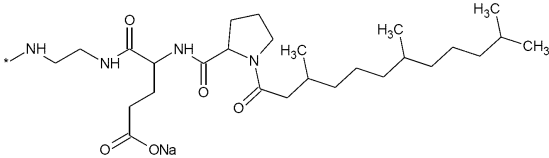
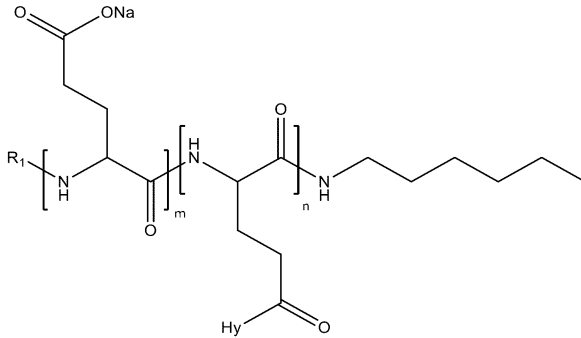
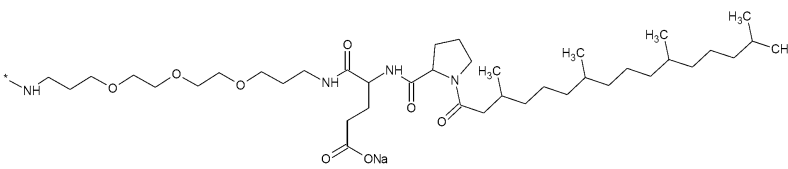
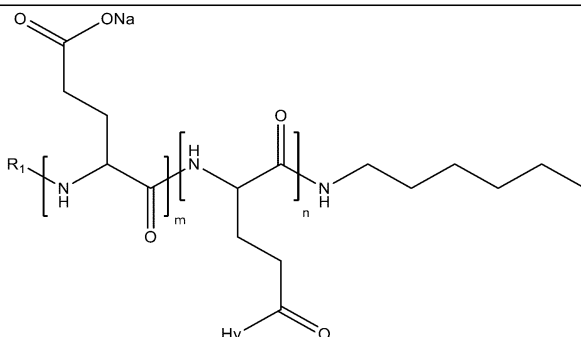
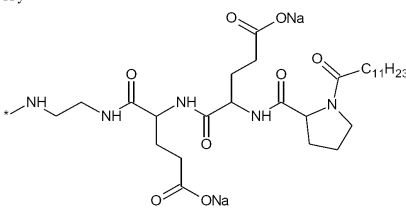
10

20

30

40

50

	 <p>$R_1 = \text{H}$ またはピログルタミン酸</p>	
B20	 <p>$i = 0.15$, $DP(m+n) = 40$ $Hy =$</p>  <p>$R_1 = \text{H}$ またはピログルタミン酸</p>	10
B21	 <p>$i = 0.15$, $DP(m+n) = 40$ $Hy =$</p>  <p>$R_1 = \text{H}$ またはピログルタミン酸</p>	30
		40

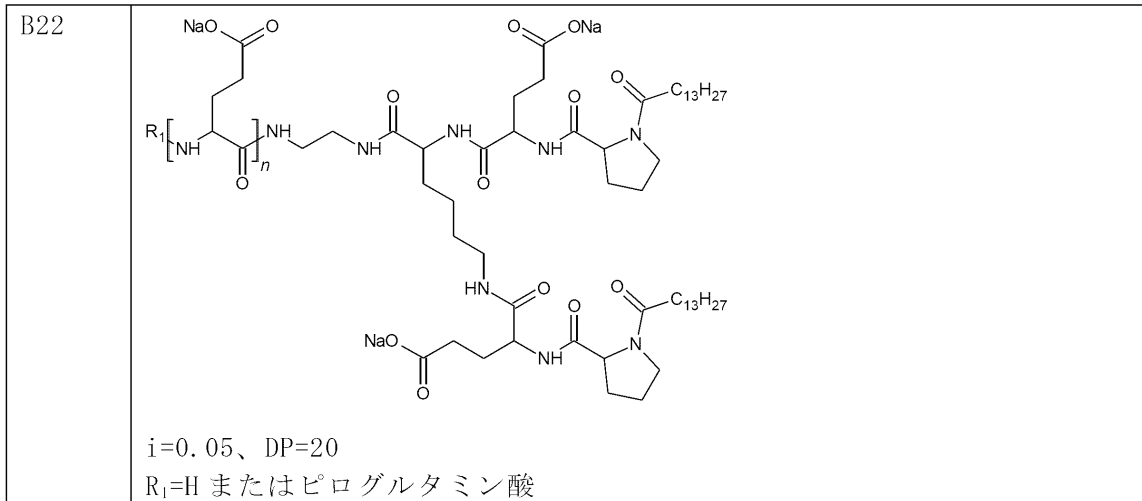
10

20

30

40

50



10

【0719】

コポリアミノ酸 B 1 : 分子 A 1 によりその端部の 1 つで修飾され、 2800 g/mol の数平均モル質量 (M_n) を有するポリ - L - グルタミン酸ナトリウム

前にオープン乾燥させたフラスコにおいて、ベンジル - L - グルタミン酸 N - カルボキシ無水物 (8.95 g 、 34 mmol) を、無水 DMF (34 mL) 中で可溶化させる。混合物を 4 まで冷却し、次いで、分子 A 1 (1.64 g 、 1.55 mmol) を含むクロロホルム (6.6 mL) の溶液を迅速に導入する。混合物を 4 ~ 室温で 68 時間攪拌し、次いで、65 まで 2 時間加熱する。溶媒の半分を減圧下で蒸留し、次いで、反応媒体を室温まで冷却し、一滴ずつ、ジイソプロピルエーテル (300 mL) 中に、攪拌しながら注ぐ。白色沈殿物を濾過により回収し、ジイソプロピルエーテル ($5 \times 50 \text{ mL}$) で洗浄し、次いで、減圧下 30 で乾燥させ、白色固体を得る。固体 (7.9 g) を TFA (30 mL) 中で希釈し、次いで、33% 臭化水素酸 (HBr) の酢酸溶液 (21 mL 、 120 mmol) を、一滴ずつ、0 で添加する。溶液を 2 時間室温で攪拌し、次いで、攪拌しながら、ジイソプロピルエーテル / 水の 1 : 1 混合物 (v/v) (360 mL) 上に一滴ずつ注ぐ。2 時間攪拌した後、不均一混合物を一晩静置させる。白色沈殿物を濾過により回収し、IPE ($2 \times 30 \text{ mL}$)、次いで、水 ($2 \times 30 \text{ mL}$) で連続して洗浄する。得られた固体を水 (200 mL) 中で可溶化させ、その間、1N ソーダ水溶液を添加することにより、pH を 7 に調整する。水 (65 mL) を添加する。混合物を $0.45 \mu\text{m}$ フィルタに通して濾過し、次いで、0.9% NaCl 溶液に対して、次いで、水により、透過物の伝導度測定法が $50 \mu\text{S/cm}$ 未満となるまで、限外濾過により精製する。次いで、コポリアミノ酸を約理論 25 g/L まで濃縮し、pH を 7 に調整し、水溶液を $0.2 \mu\text{m}$ により濾過する。この溶液を水およびアセトンで希釈し、30 質量% のアセトンを含む 12 g/L の溶液を得、次いで、それを活性炭フィルタ (3M R53SLP) により濾過する。アセトンを蒸留し (40 、 100 mbar)、溶液を 0.9% NaCl 溶液、次いで、水に対して、透過物の伝導度測定法が $50 \mu\text{S/cm}$ 未満となるまで、限外濾過により精製する。次いで、コポリアミノ酸溶液を濃縮し、pH を 7 に調整する。水溶液を $0.2 \mu\text{m}$ に通して濾過し、4 で保存する。

20

30

40

乾燥抽出物 : 17.8 mg/g

DP (RMN ^1H により推定) : 26

RMN ^1H により : $i = 0.038$

コポリアミノ酸 B 1 の計算した平均モル質量は 4994 g/mol である。

有機 HPLC - SEC (PEG 較正) : $M_n = 2800 \text{ g/mol}$

【0720】

コポリアミノ酸 B 2 : 分子 A 2 (そのエステルは鹸化されている) により修飾され、 5200 g/mol の数平均モル質量 (M_n) を有するポリ - L - グルタミン酸ナトリウム

50

コポリアミノ酸 B 2 - 1 : ヘキシルアミンにより開始される、 α -ベンジル-L-グルタミン酸 N-カルボキシ無水物の重合から得られるポリ-L-グルタミン酸

ジャケット付き反応器において、 α -ベンジル-L-グルタミン酸 N-カルボキシ無水物 (500 g、1.90 mol) を無水 DMF (1100 mL) 中で可溶化させる。次いで、混合物を完全に溶解するまで攪拌し、0℃まで冷却し、次いで、ヘキシルアミン (6.27 mL、47.5 mmol) を迅速に導入する。混合物を、0℃で5時間、0℃~20℃で7時間、次いで、20℃で7時間攪拌する。次いで、反応媒体を65℃まで2時間加熱し、55℃まで冷却し、メタノール (3300 mL) を1時間30分にわたり、導入する。次いで、反応混合物を0℃まで冷却し、18時間攪拌する。白色沈殿物を濾過により回収し、ジイソプロピルエーテル (2×800 mL) で洗浄し、次いで、減圧下30℃

10

【0721】

PBLG (180 g) を含む N,N-ジメチルアセトアミド (DMAc、450 mL) の溶液に、Pd/A1₂O₃ (36 g) をアルゴン雰囲気下で添加する。混合物を水素雰囲気 (10 bar) 下に置き、60℃で24時間攪拌する。室温までの冷却および焼結 P4 上での触媒の濾過、次いで、Omni pore 0.2 μm PTFE 親水性メンブレンに通す濾過後、pH 2 の水溶液 (2700 mL) を、一滴ずつ DMAc 溶液上に、45分の期間にわたって、攪拌しながら滴下する。18時間の攪拌の後、白色沈殿物を濾過により回収し、水 (4×225 mL) で洗浄し、次いで、減圧下30℃で乾燥させる。

【0722】

20

コポリアミノ酸 B 2

コポリアミノ酸 B 2 - 1 (15.0 g) を 40℃ の DMF (230 mL) 中で可溶化させ、次いで、N-メチルモルホリン (NMM、11.57 g、114.4 mmol) を添加する。同時に、塩酸塩の形態の分子 A 2 (10.17 g、17.2 mmol) を DMF (250 mL) 中で懸濁させ、トリエチルアミン (2.39 mL、17.2 mmol) を添加し、次いで、混合物を、完全に溶解するまで、攪拌しながらわずかに加熱する。25℃

まで冷却させたコポリアミノ酸溶液に、分子 A 2 の溶液、N-オキシド 2-ヒドロキシピリジン (HOPO、3.81 g、34.3 mmol)、次いで、EDC (6.58 g、34.3 mmol) を連続して添加する。反応媒体を 25℃ で2時間攪拌し、0.2 mm 織布フィルタに通して濾過し、15% NaCl 溶液および HCl を含む 2.6 L の水 (pH 2) 上に、攪拌しながら一滴ずつ滴下する。添加の終わりに、pH を 1N HCl 溶液で 2 に再調整し、懸濁液を一晩静置させる。沈殿物を収集し、次いで、2×100 mL の水ですすぐ。得られた白色固体を、攪拌しながら、1N NaOH 水溶液を pH 7 まで徐々に添加することにより、1.2 L の水中で可溶化させ、次いで、溶液を 0.45 μm フィルタに通して濾過する。エタノール (30 質量%) を添加し、次いで、溶液を活性炭フィルタ (3M R53SLP) に通して濾過する。10N NaOH 溶液を、攪拌しながら、pH 13 まで徐々に添加し、次いで、混合物を2時間攪拌したままにする。37% HCl 溶液の添加により pH 7 に中和した後、得られた透明溶液を、0.9% NaCl 溶液、次いで、水に対する限外濾過により、透過物の伝導度測定法が 50 μS/cm 未満となるまで精製する。次いで、コポリアミノ酸溶液を濃縮し、pH を 7 に調整する。水溶液を 0.2 μm に通して濾過し、4℃ で保存する。

30

乾燥抽出物 : 22.6 mg/g

DP (RMN¹H により推定) : 40

RMN¹H により : i = 0.15

コポリアミノ酸 B 2 の計算した平均モル質量は 9301 g/mol である。

有機 HPLC-SEC (PEG 較正) : Mn = 5200 g/mol。

40

【0723】

コポリアミノ酸 B 3 : 分子 A 3 (そのエステルは鹸化されている) により修飾され、4900 g/mol の数平均モル質量 (Mn) を有するポリ-L-グルタミン酸ナトリウム

コポリアミノ酸 B 2 - 1 (12.0 g) を 40℃ の DMF (92 mL) 中で可溶化させ

50

、次いで、N - メチルモルホリン (N M M、9 . 2 5 g、9 1 . 5 m m o l) を添加する。同時に、塩酸塩の形態の分子 A 3 (7 . 5 1 g、1 3 . 7 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A、2 . 3 9 m L、1 3 . 7 m m o l) を含む D M F (2 7 m L) の溶液を調製する。2 5 まで冷却させたコポリアミノ酸溶液に、分子 A 3 の溶液、N - オキシド 2 - ヒドロキシピリジン (H O P O、3 . 0 5 g、2 7 . 4 m m o l) を連続して添加する。混合物を 0 まで冷却し、次いで、E D C (5 . 2 6 g、2 7 . 4 m m o l) を添加する。0 で 5 分後、反応媒体を 2 5 で 2 時間攪拌し、0 . 2 m m 織布フィルタに通して濾過し、9 5 0 m L の、1 5 % N a C l 溶液および H C l を含む水 (p H 2) 上に、攪拌しながら一滴ずつ滴下する。添加の終わりに、p H を 1 N H C l 溶液で 2 に再調整し、懸濁液を一晩静置させる。沈殿物を収集し、次いで、3 × 1 0 0 m L の水ですすぐ。得られた固体を、攪拌しながら、1 N N a O H 水溶液を p H 7 まで徐々に添加することにより、1 L の水中で可溶化させる。完全に可溶化させるとすぐに、p H を、1 0 N N a O H 溶液の添加により、p H 1 2 に 2 時間にわたって、次いで、p H 1 3 に 1 時間にわたって調整する。3 7 % H C l 溶液の添加により p H 7 に中和した後、この溶液を水およびエタノールで希釈し、3 0 質量%のエタノールを含む 1 2 g / L 溶液を得、次いで、これを活性炭フィルタ (3 M R 5 3 S L P) に通して濾過する。溶液を 0 . 4 5 μ m フィルタに通して濾過し、次いで、0 . 9 % N a C l 溶液に対して限外濾過により、透過物の伝導度測定法が 5 0 μ S / c m 未満となるまで精製する。次いで、コポリアミノ酸溶液を濃縮し、p H を 7 に調整する。水溶液を 0 . 2 μ m に通して濾過し、4 で保存する。

10

20

乾燥抽出物：2 0 . 6 m g / g

D P (R M N ¹ H により推定) : 4 0

R M N ¹ H により : i = 0 . 1 5

コポリアミノ酸 B 3 の計算した平均モル質量は 8 9 7 7 g / m o l である。

有機 H P L C - S E C (P E G 較正) : M n = 4 9 0 0 g / m o l 。

【 0 7 2 4 】

コポリアミノ酸 B 4 : 分子 A 4 (そのエステルは鹸化されている) により修飾され、4 7 0 0 g / m o l の数平均モル質量 (M n) を有するポリ - L - グルタミン酸ナトリウム

コポリアミノ酸 B 3 の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子 A 4 の塩酸塩 (7 . 1 2 g、1 3 . 7 m m o l) およびコポリアミノ酸 B 2 - 1 (1 2 . 0 g) に適用して、分子 A 4 (エステルは鹸化されている) により修飾されたポリ - L - グルタミン酸ナトリウムを得る。

30

乾燥抽出物：1 9 . 4 m g / g

D P (R M N ¹ H により推定) : 4 0

R M N ¹ H により : i = 0 . 1 5

コポリアミノ酸 B 4 の計算した平均モル質量は 8 8 0 9 g / m o l である。

有機 H P L C - S E C (P E G 較正) : M n = 4 7 0 0 g / m o l 。

【 0 7 2 5 】

コポリアミノ酸 B 5 : 分子 A 5 (そのエステルは鹸化されている) により修飾され、5 4 0 0 g / m o l の数平均モル質量 (M n) を有するポリ - L - グルタミン酸ナトリウム

コポリアミノ酸 B 3 の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子 A 5 の塩酸塩 (9 . 7 1 g、1 3 . 7 m m o l) およびコポリアミノ酸 B 2 - 1 (1 2 . 0 g) に適用して、分子 A 5 (エステルは鹸化されている) により修飾されたポリ - L - グルタミン酸ナトリウムを得る。

40

乾燥抽出物：2 0 . 8 m g / g

D P (R M N ¹ H により推定) : 4 0

R M N ¹ H により : i = 0 . 1 5

コポリアミノ酸 B 5 の計算した平均モル質量は 9 9 3 9 g / m o l である。

有機 H P L C - S E C (P E G 較正) : M n = 5 4 0 0 g / m o l 。

【 0 7 2 6 】

50

コポリアミノ酸 B 7 : その端部の 1 つで分子 A 7 により修飾され、 2500 g/mol の数平均モル質量 (M_n) を有するポリ - L - グルタミン酸ナトリウム

コポリアミノ酸 B 1 の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子 A 7 (2.50 g 、 2.74 mmol) および α -ベンジル - L - グルタミン酸 N - カルボキシ無水物 (15.89 g 、 60.4 mmol) に適用して、その端部の 1 つで分子 A 7 により修飾されたポリ - L - グルタミン酸ナトリウムを得る。

乾燥抽出物 : 20.3 mg/g

DP (RMN ^1H により推定) : 26

RMN ^1H により : $i = 0.038$

コポリアミノ酸 B 7 の計算した平均モル質量は 3893 g/mol である。

有機 HPLC - SEC (PEG 較正) : $M_n = 2500 \text{ g/mol}$

【0727】

コポリアミノ酸 B 13 : その端部の 1 つで分子 A 11 (エステルは脱保護されている) により修飾され、 3000 g/mol の数平均モル質量 (M_n) を有するポリ - L - グルタミン酸ナトリウム

ジャケット付き反応器において、 α -ベンジル - L - グルタミン酸 N - カルボキシ無水物 (24.50 g 、 93.05 mmol) を無水 DMF (55 mL) 中で可溶化させる。次いで、混合物を完全に溶解するまで攪拌し、 0°C まで冷却し、次いで、ヘキシルアミン (0.56 mL 、 4.23 mmol) を迅速に導入する。混合物を 0°C で 48 時間攪拌し、次いで、下記を連続して添加する : 分子 A 11 (9.1 g 、 5.08 mmol) を含む DMF (50 mL) の溶液、HOPO (564 mg 、 5.08 mmol) および EDC (973 mg 、 5.08 mmol)。反応媒体を、 0°C で 1 時間、 0°C ~ 20°C で 2 時間、次いで、 20°C で 16 時間攪拌する。次いで、この溶液を 1 : 1 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 混合物 (10 V) 中に室温で、攪拌しながら注ぐ。4 時間後、白色沈殿物を濾過により回収し、ジイソプロピルエーテル ($2 \times 100 \text{ mL}$)、水 ($2 \times 100 \text{ mL}$) および 1 : 1 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 混合物 ($2 \times 100 \text{ mL}$) で洗浄し、次いで、減圧下で乾燥させる。

【0728】

得られた固体を TFA (220 mL) 中で可溶化させ、室温で 2 時間 30 分攪拌する。次いで、この溶液を水 (10 V) 中に、室温で、攪拌しながら注ぐ。2 時間 30 分の攪拌の後、白色沈殿物を濾過により回収し、水 ($2 \times 200 \text{ mL}$) で洗浄し、次いで、減圧下で乾燥させる。

【0729】

得られた固体を N, N - ジメチルアセトアミド (DMAc、 210 mL) 中で可溶化させ、Pd / Al₂O₃ (2.1 g) をアルゴン雰囲気下で添加する。混合物を水素雰囲気下に置き (6 bar)、 60°C で 24 時間攪拌する。室温までの冷却および焼結 P 4 上での触媒の濾過、次いで、Omni pore $0.2 \mu\text{m}$ PTFE 親水性メンブレンに通す濾過後、15% NaCl を含む pH 2 の水溶液 (6 V) を DMAc 溶液上に、45 分の期間にわたって、攪拌しながら、一滴ずつ滴下する。18 時間の攪拌の後、白色沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、次いで、減圧下で乾燥させる。得られた固体を、1N ソーダ水溶液の添加により pH を 7 に調整しながら、水 (600 mL) 中で可溶化させる。次いで、pH を pH 1.2 に調整し、溶液を 1 時間攪拌する。pH 7 まで中和した後、溶液を $0.2 \mu\text{m}$ に通して濾過し、エタノールで希釈して、30 質量% のエタノールを含む溶液を得、次いで、活性炭フィルタ (3MR53SLP) に通して濾過する。溶液を $0.45 \mu\text{m}$ フィルタに通して濾過し、次いで、0.9% NaCl 溶液に対して限外濾過により、透過物の伝導度測定法が $50 \mu\text{S/cm}$ 未満となるまで精製する。次いで、コポリアミノ酸溶液を濃縮し、pH を 7 に調整する。水溶液を $0.2 \mu\text{m}$ に通して濾過し、 4°C で保存する。

乾燥抽出物 : 23.5 mg/g

DP (RMN ^1H により推定) = 24、よって $i = 0.042$

コポリアミノ酸 B 13 の計算した平均モル質量は 5377 g/mol である。

10

20

30

40

50

有機 HPLC - SEC (PEG 較正) : $M_n = 3000 \text{ g/mol}$ 。

【0730】

コポリアミノ酸 B14 : その端部の 1 つで分子 A12 (エステルは脱保護されている) により修飾され、 3300 g/mol の数平均モル質量 (M_n) を有するポリ-L-グルタミン酸ナトリウム

コポリアミノ酸 B14-1 : その端部の 1 つで分子 A12 により修飾されたポリ-L-ベンジルグルタミン酸

前にオープン乾燥させたフラスコにおいて、-ベンジル-L-グルタミン酸 N-カルボキシ無水物 (50.00 g 、 189.39 mmol) を無水 DMF (65 mL) 中で可溶化させる。次いで、混合物を完全に溶解するまで攪拌し、 0°C まで冷却し、次いで、分子 A12 (9.65 g 、 8.63 mmol) を含む DMF (50 mL) の溶液を迅速に導入する。混合物を 0°C から室温まで 2 時間攪拌し、次いで、 65°C まで 2 時間加熱する。反応媒体を室温まで冷却し、一滴ずつジイソプロピルエーテル (1.8 mL) 中に、攪拌しながら、注ぎ入れる。白色沈殿物を濾過により回収し、2 回、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、次いで、真空下、 30°C で乾燥させ、白色固体を得る。

10

【0731】

コポリアミノ酸 B14

コポリアミノ酸 B14-1 を DMAc (250 mL) 中で可溶化させ、次いで、Pd / Al_2O_3 (5.0 g) をアルゴン雰囲気下で添加する。混合物を水素雰囲気 (10 bar) 下に置き、 60°C で 24 時間攪拌する。室温までの冷却および焼結 P4 上での触媒の濾過、次いで、Omni pore $0.2 \mu\text{m}$ PTFE 親水性メンブレンに通す濾過後、pH 2 の水溶液 (6 V) を DMAc 溶液上に、45 分の期間にわたって、攪拌しながら、一滴ずつ滴下する。18 時間の攪拌の後、白色沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、次いで、減圧下で乾燥させる。得られた固体を、1 N ソーダ水溶液の添加により pH を 7 に調整しながら、水 (1.25 L) 中で可溶化させる。次いで、pH を pH 13 に調整し、溶液を 3 時間攪拌する。pH 7 まで中和した後、溶液を $0.2 \mu\text{m}$ に通して濾過し、エタノールで希釈して、30 質量%のエタノールを含む溶液を得、次いで、活性炭フィルタ ($3 \text{ MR} 53 \text{ SLP}$) に通して濾過する。溶液を $0.45 \mu\text{m}$ フィルタに通して濾過し、次いで、0.9% NaCl 溶液に対して限外濾過により、透過物の伝導度測定法が $50 \mu\text{S/cm}$ 未満となるまで精製する。次いで、コポリアミノ酸溶液を濃縮し、pH を 7 に調整する。水溶液を $0.2 \mu\text{m}$ に通して濾過し、 4°C で保存する。

20

乾燥抽出物 : 25.7 mg/g

DP (RMN ^1H により推定) = 24、よって $i = 0.042$

コポリアミノ酸 B14 の計算した平均モル質量は 4720 g/mol である。

有機 HPLC - SEC (PEG 較正) : $M_n = 3300 \text{ g/mol}$ 。

【0732】

コポリアミノ酸 B15 : 分子 A13 (エステルは脱保護されている) により修飾され、 4400 g/mol の数平均モル質量 (M_n) を有するポリ-L-グルタミン酸ナトリウム

コポリアミノ酸 B3 の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子 A13 の塩酸塩 (3.39 g 、 2.34 mmol) およびコポリアミノ酸 B2-1 (2.04 g) に、30 質量%のエタノールを含む混合物中での、pH 13 で 5 時間の鹼化工程と共に、適用して、分子 A13 (エステルは脱保護されている) により修飾されたポリ-L-グルタミン酸ナトリウムを得る。

40

乾燥抽出物 : 15.7 mg/g

DP (RMN ^1H により推定) : 40

RMN ^1H により : $i = 0.15$

コポリアミノ酸 B15 の計算した平均モル質量は 12207 g/mol である。

有機 HPLC - SEC (PEG 較正) : $M_n = 4400 \text{ g/mol}$ 。

【0733】

コポリアミノ酸 B17 : その端部の 1 つで分子 A15 (エステルは脱保護されている) に

50

より修飾され、 1000 g/mol の数平均モル質量 (M_n)を有するポリ-L-グルタミン酸ナトリウム

コポリアミノ酸B14の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子A15 (10.85 g 、 8.74 mmol)および -ベンジル-L-グルタミン酸N-カルボキシ無水物 (23.00 g 、 87.37 mmol)に、 $\text{pH} 12$ で2時間の鹼化工程と共に、適用して、その端部の1つで分子A15 (エステルは脱保護されている)により修飾されたポリ-L-グルタミン酸ナトリウムを得る。

乾燥抽出物： 23.9 mg/g

DP (RMN ^1H により推定)： 10

RMN ^1H により： $i = 0.1$

コポリアミノ酸B17の計算した平均モル質量は 2576 g/mol である。

水性HPLC-SEC (PEG較正)： $M_n = 1000 \text{ g/mol}$ 。

【0734】

コポリアミノ酸B18：分子A16 (エステルは脱保護されている)により修飾され、 5000 g/mol の数平均モル質量 (M_n)を有するポリ-L-グルタミン酸ナトリウム

コポリアミノ酸B3の調製のために使用されるものと同様のカップリングを使用して、分子A16 (31.06 g 、 42.08 mmol)およびコポリアミノ酸B2-1 (36.80 g)に適用して、ページュ固体を酸沈殿工程後に得る。この固体をTFA (100 g/L)中で希釈し、混合物を室温で3時間攪拌する。次いで、溶液を、水 (3V)上に、攪拌しながら、一滴ずつ滴下する。16時間の攪拌の後、沈殿物を濾過により回収し、次いで、水で洗浄する。得られた固体を10Nソーダ水溶液の添加により、 pH を7に調整しながら、水中で可溶化させる。可溶化が完了するとすぐに、1時間にわたり、1N NaOH溶液の添加により、 pH を $\text{pH} 12$ に調整する。1N HCl溶液の添加により $\text{pH} 7$ に中和した後、生成物を、コポリアミノ酸B3の調製のために使用されるものと同様のプロセス (木炭濾過および限外濾過)により精製する。分子A16 (エステルは脱保護されている)により修飾されたポリ-L-グルタミン酸ナトリウムを得る。

乾燥抽出物： 28.2 mg/g

DP (RMN ^1H により推定)： 40

RMN ^1H により： $i = 0.15$

コポリアミノ酸B18の計算した平均モル質量は 9884 g/mol である。

有機HPLC-SEC (PEG較正)： $M_n = 5000 \text{ g/mol}$ 。

【0735】

コポリアミノ酸B19：分子A17 (エステルは脱保護されている)により修飾され、 4900 g/mol の数平均モル質量 (M_n)を有するポリ-L-グルタミン酸ナトリウム

コポリアミノ酸B3の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子A17の塩酸塩 (7.35 g 、 13.09 mmol)およびコポリアミノ酸B2-1 (11.45 g)に、30質量%のエタノールを含む混合物中での $\text{pH} 13$ で、3時間の鹼化工程と共に適用して、分子A17 (エステルは脱保護されている)により修飾されたポリ-L-グルタミン酸ナトリウムを得る。

乾燥抽出物： 25.7 mg/g

DP (RMN ^1H により推定)： 40

RMN ^1H により： $i = 0.15$

コポリアミノ酸B19の計算した平均モル質量は 9062 g/mol である。

有機HPLC-SEC (PEG較正)： $M_n = 4900 \text{ g/mol}$ 。

【0736】

コポリアミノ酸B20：分子A18 (エステルは脱保護されている)により修飾され、 5800 g/mol の数平均モル質量 (M_n)を有するポリ-L-グルタミン酸ナトリウム

コポリアミノ酸B3の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子A18の塩酸塩 (5.43 g 、 6.86 mmol)およびコポリアミノ酸B2-1 (6.00 g)に、30質量%のエタノールを含む混合物中での $\text{pH} 13$ で、3時間の鹼化工程

10

20

30

40

50

と共に、適用して、分子A 1 8 (エステルは脱保護されている)により修飾されたポリ-L-グルタミン酸ナトリウムを得る。

乾燥抽出物：22.0 mg / g

DP (RMN ¹Hにより推定)：40

RMN ¹Hにより：i = 0.15

コポリアミノ酸B 2 0の計算した平均分子量は10444 g / molである。

有機HPLC-SEC (PEG較正)：Mn = 5800 g / mol。

【0737】

コポリアミノ酸B 2 1：分子A 1 9 (エステルは脱保護されている)により修飾され、5000 g / molの数平均分子量(Mn)を有するポリ-L-グルタミン酸ナトリウム

10

コポリアミノ酸B 1 8の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子A 1 9 (32.64 g、45.97 mmol)およびコポリアミノ酸B 2 - 1 (40.20 g)に適用して、分子A 1 9 (エステルは鹸化されている)により修飾されたポリ-L-グルタミン酸ナトリウムを得る。

乾燥抽出物：26.2 mg / g

DP (RMN ¹Hにより推定)：40

RMN ¹Hにより：i = 0.15

コポリアミノ酸B 2 1の計算した平均分子量は9716 g / molである。

有機HPLC-SEC (PEG較正)：Mn = 5000 g / mol。

【0738】

コポリアミノ酸B 2 2：その端部の1つで分子A 2 0により修飾され、1900 g / molの数平均分子量(Mn)を有するポリ-L-グルタミン酸ナトリウム

20

コポリアミノ酸B 1 4の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子A 2 0 (13.28 g、12.51 mmol)を含むCHCl₃ (53 mL)およびp-ベンジル-L-グルタミン酸N-カルボキシ無水物 (72.46 g、275.2 mmol)を含むDMF (270 mL)に、pH 12で、1時間30分の鹸化工程と共に、適用して、その端部の1つで分子A 2 0により修飾されたポリ-L-グルタミン酸ナトリウムを得る。

乾燥抽出物：27.3 mg / g

DP (RMN ¹Hにより推定)：20

RMN ¹Hにより：i = 0.05

コポリアミノ酸B 2 2の計算した平均分子量は4087 g / molである。

水性HPLC-SEC (PEG較正)：Mn = 1900 g / mol。

【0739】

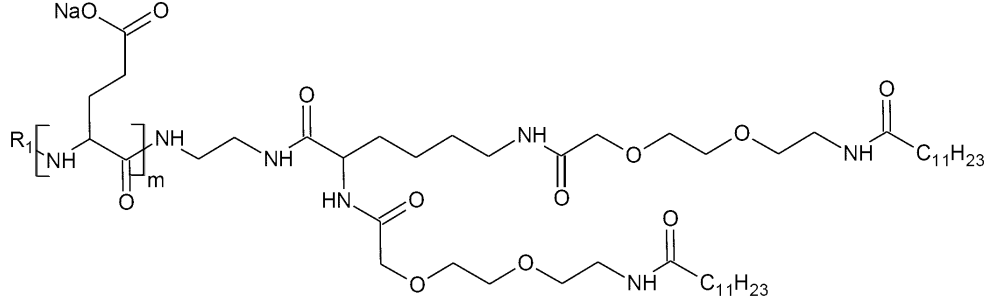
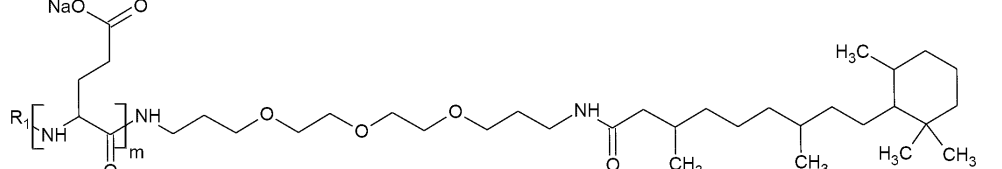
i i) 式XXXおよびXXX bによるコポリアミノ酸

30

40

50

【化 9 3】

No.	カルボキシレート電荷および疎水性ラジカルを有するコポリアミノ酸
B7'	 <p>$i=0.042$、$DP(m)=24$ $R_1=H$ または ピログルタミン酸</p>
B8	

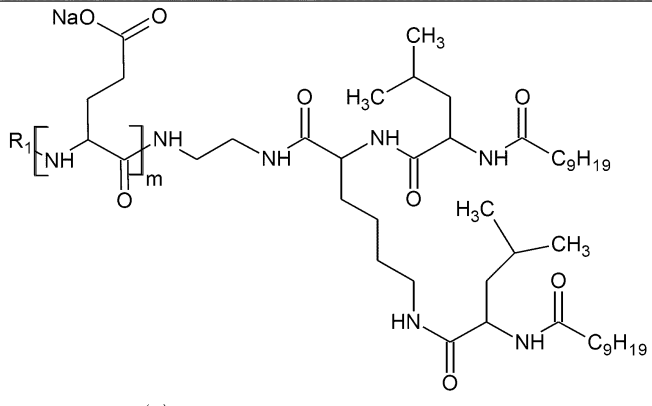
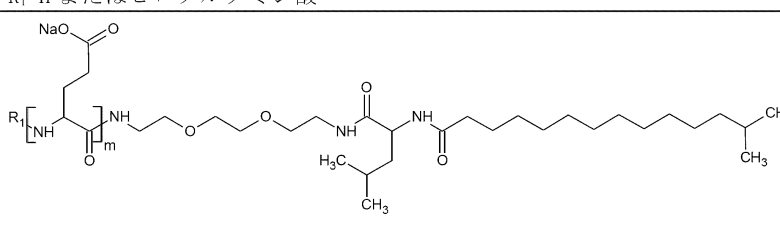
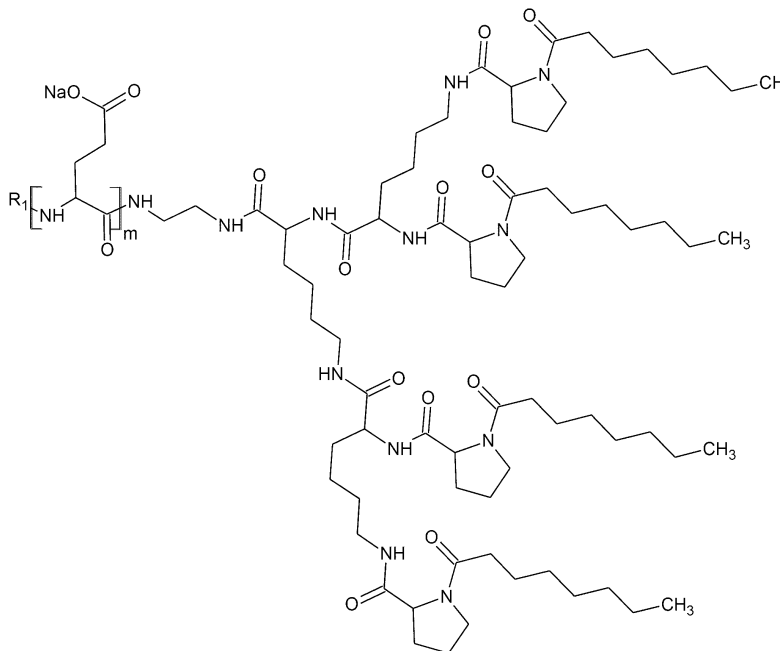
10

20

30

40

50

	<p>$i=0.043$、$DP(m)=23$ $R_1=H$またはピログルタミン酸</p>	
B10	 <p>$i=0.032$、$DP(m)=31$ $R_1=H$またはピログルタミン酸</p>	10
B11	 <p>$i=0.034$、$DP(m)=29$ $R_1=H$またはピログルタミン酸</p>	20
B12	 <p>$i=0.042$、$DP(m)=24$</p>	30 40

$R_1=H$ またはピログルタミン酸

コポリアミノ酸 B 7' : その端部の 1 つで分子 A 5 a により修飾され、 2600 g/mol の数平均モル質量 (M_n) を有するポリ-L-グルタミン酸ナトリウム

コポリアミノ酸 B 7' - 1 : その端部の 1 つで分子 A 5 a により修飾されたポリ-L-ベンジルグルタミン酸

前にオープン乾燥させたフラスコにおいて、ベンジル-L-グルタミン酸 N-カルボキシ無水物 (10.1 g 、 38.4 mmol) を無水 DMF (19 mL) 中で可溶化さ

10

20

30

40

50

せる。次いで、混合物を完全に溶解するまで攪拌し、0℃まで冷却し、次いで、分子A5a (1.47 g、1.74 mmol)を含むクロロホルムの溶液 (3.7 mL)を迅速に導入する。混合物を0℃から室温まで2時間攪拌し、次いで、65℃まで2時間加熱する。反応媒体を室温まで冷却し、ジイソプロピルエーテル (0.29 L)中に、攪拌しながら、一滴ずつ注ぎ入れる。白色沈殿物を濾過により回収し、2回、ジイソプロピルエーテルで洗浄し (5 × 50 mL)、次いで、真空下、30℃で乾燥させ、白色固体を得る。

【0740】

コポリアミノ酸B7'

コポリアミノ酸B7'-1 (8.33 g、33.0 mmol)をトリフルオロ酢酸 (trifluoroacetic) (TFA、132 mL)中で希釈し、次いで、溶液を4℃まで冷却する。次いで、33% HBrの酢酸溶液 (92.5 mL、0.528 mol)を一滴ずつ添加する。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、ジイソプロピルエーテルおよび水の1:1混合物 (v/v)上に、攪拌しながら (0.8 L)、一滴ずつ注ぐ。2時間攪拌した後、不均一混合物を一晩静置させる。白色沈殿物を濾過により回収し、IPE (2 × 66 mL)、次いで、水 (2 × 66 mL)で洗浄する。次いで、得られた固体を水 (690 mL)中で、1 Nソーダ水溶液の添加によりpHを7に調整しながら、可溶化させる。可溶化後、理論的濃度を水 (310 mL)の添加により理論20 g/Lに調整し、溶液を0.45 μmフィルタに通して濾過し、次いで、限外濾過により、0.9% NaCl溶液、次いで、水に対して、透過物の伝導度測定法が50 μS/cm未満となるまで精製する。得られた溶液を0.2 μmに通して濾過し、2-8℃で保存する。

乾燥抽出物：17.3 mg/g

DP (RMN¹Hにより推定)：24

RMN¹Hにより：i = 0.042

コポリアミノ酸B7'の計算した平均モル質量は4430 g/molである。

有機HPLC-SEC (PEG校正)：Mn = 2600 g/mol。

【0741】

実施例B8：コポリアミノ酸B8 - その端部の1つで分子A6aにより修飾され、2400 g/molの数平均モル質量 (Mn)を有するポリ-L-グルタミン酸ナトリウム

コポリアミノ酸B8-1：その端部の1つで分子A6により修飾されたポリ-L-ベンジルグルタミン酸

前にオープン乾燥させたフラスコにおいて、ベンジル-L-グルタミン酸N-カルボキシ無水物 (19.0 g、72.2 mmol)を無水DMF (19 mL)中で可溶化させる。次いで、混合物を完全に溶解するまで攪拌し、0℃まで冷却し、次いで、分子A6a (1.68 g、3.28 mmol)を含むクロロホルムの溶液 (3.7 mL)を迅速に導入する。混合物を0℃から室温まで2時間攪拌し、次いで、65℃まで2時間加熱する。反応媒体を室温まで冷却し、ジイソプロピルエーテル (0.29 mL)中に、攪拌しながら、一滴ずつ注ぎ入れる。白色沈殿物を濾過により回収し、2回、ジイソプロピルエーテル (5 × 50 mL)で洗浄し、次いで、真空下、30℃で乾燥させ、白色固体を得る。

【0742】

コポリアミノ酸B8

コポリアミノ酸B7'の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、コポリアミノ酸B8-1 (14.6 g、61.5 mmol)に適用して、その端部の1つで分子A6aにより修飾されたポリ-L-グルタミン酸ナトリウムを得る。

乾燥抽出物：21.3 mg/g

DP (RMN¹Hにより推定)：23

RMN¹Hにより：i = 0.043

コポリアミノ酸B8の計算した平均モル質量は3948 g/molである。

有機HPLC-SEC (PEG校正)：Mn = 2400 g/mol。

【0743】

コポリアミノ酸B10：その端部の1つで分子A8により修飾され、3100 g/mol

の数平均モル質量 (Mn) を有するポリ - L - グルタミン酸ナトリウム
コポリアミノ酸 B 1 0 - 1 : その端部の 1 つで分子 A 8 により修飾されたポリ - L - ベンジルグルタミン酸

好適な容器中に、分子 A 8 の塩酸塩 (2 . 3 0 8 g 、 3 . 0 4 m m o l) 、クロロホルム (1 2 0 m L) 、モレキュラーシーブ 4 (1 . 5 g) 、ならびにイオン交換樹脂 Amberlite IRN 150 (1 . 5 g) を、連続して導入する。1 時間ローラー上で攪拌した後、媒体を濾過し、樹脂をクロロホルムですすぐ。混合物を蒸発させ、次いで、トルエンと同時蒸発させる。残渣を無水 DMF (4 0 m L) 中で可溶化し、重合反応において直接使用する。

【 0 7 4 4 】

前にオープン乾燥させたフラスコにおいて、 - ベンジル - L - グルタミン酸 N - カルボキシ無水物 (2 0 . 0 g 、 7 6 . 0 m m o l) を無水 DMF (1 9 m L) 中で可溶化させる。次いで、混合物を完全に溶解するまで攪拌し、0 まで冷却し、次いで、前に調製した分子 A 8 を含むクロロホルムの溶液 (3 . 7 m L) を迅速に導入する。混合物を 0 から室温まで 2 時間攪拌し、次いで、6 5 まで 2 時間加熱する。反応媒体を室温まで冷却し、ジイソプロピルエーテル (0 . 2 9 m L) 中に、攪拌しながら、一滴ずつ注ぎ入れる。白色沈殿物を濾過により回収し、2 回、ジイソプロピルエーテルで洗浄し (5 × 5 0 m L) 、次いで、真空下、3 0 で乾燥させ、白色固体を得る。

【 0 7 4 5 】

コポリアミノ酸 B 1 0

コポリアミノ酸 B 7 ' の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、コポリアミノ酸 B 1 0 - 1 (1 5 . 2 g 、 6 0 . 8 m m o l) に適用して、その端部の 1 つで分子 A 8 により修飾されたポリ - L - グルタミン酸ナトリウムを得る。

乾燥抽出物 : 3 4 . 1 m g / g

DP (RMN ¹ H により推定) : 3 1

RMN ¹ H により : i = 0 . 0 3 2

コポリアミノ酸 B 1 0 の計算した平均モル質量は 5 3 6 7 g / m o l である。

有機 HPLC - SEC (PEG 較正) : Mn = 3 1 0 0 g / m o l .

【 0 7 4 6 】

実施例 B 1 1 : コポリアミノ酸 B 1 1 - その端部の 1 つで分子 A 9 により修飾され、3 0 0 0 g / m o l の数平均モル質量 (Mn) を有するポリ - L - グルタミン酸ナトリウム
コポリアミノ酸 B 1 1 - 1 : その端部の 1 つで分子 A 9 により修飾されたポリ - L - ベンジルグルタミン酸

適切な容器中に、分子 A 9 の塩酸塩 (2 . 0 2 3 g 、 3 . 8 7 m m o l) 、クロロホルム (1 2 0 m L) 、モレキュラーシーブ 4 (1 . 5 g) 、ならびにイオン交換樹脂 Amberlite IRN 150 (1 . 5 g) を、連続して導入する。1 時間ローラー上で攪拌した後、媒体を濾過し、樹脂をクロロホルムですすぐ。混合物を蒸発させ、次いで、トルエンと同時蒸発させる。残渣を無水 DMF (4 0 m L) 中で可溶化し、重合反応において直接使用する。

【 0 7 4 7 】

コポリアミノ酸 B 8 - 1 の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、前に調製した分子 A 9 の溶液および - ベンジル - L - グルタミン酸 N - カルボキシ無水物 (2 5 . 5 g 、 9 6 . 8 m m o l) に適用して、コポリアミノ酸 B 1 1 - 1 を得る。

【 0 7 4 8 】

コポリアミノ酸 B 1 1

コポリアミノ酸 B 7 ' の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、コポリアミノ酸 B 1 1 - 1 (1 8 . 4 g 、 7 7 . 3 m m o l) に適用して、その端部の 1 つで分子 A 9 により修飾されたポリ - L - グルタミン酸ナトリウムを得る。

乾燥抽出物 : 2 8 . 0 m g / g

DP (RMN ¹ H により推定) : 2 9

10

20

30

40

50

RMN ¹Hにより：i = 0.034

コポリアミノ酸B11の計算した平均モル質量は4828 g/molである。

有機HPLC-SEC(PEG校正)：Mn = 3000 g/mol。

【0749】

コポリアミノ酸B12：その端部の1つで分子A10により修飾され、2700 g/molの数平均モル質量(Mn)を有するポリ-L-グルタミン酸ナトリウム

コポリアミノ酸B12-1：その端部の1つで分子A10により修飾されたポリ-L-ベンジルグルタミン酸

コポリアミノ酸B10-1の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、分子A10(3.0 g、2.24 mmol)および -ベンジル-L-グルタミン酸N-カルボキシ無水物(12.99 g、49.3 mmol)に適用して、コポリアミノ酸B12-1を得る。

10

【0750】

コポリアミノ酸B12

コポリアミノ酸B7'の調製のために使用されるものと同様のプロセスを使用して、コポリアミノ酸B12-1(13.2 g、48.0 mmol)に適用して、その端部の1つで分子A10により修飾されたポリ-L-グルタミン酸ナトリウムを得る。

乾燥抽出物：13.2 mg/g

DP(RMN ¹Hにより推定)：24

RMN ¹Hにより：i = 0.042

20

コポリアミノ酸B12の計算した平均モル質量は4924 g/molである。

有機HPLC-SEC(PEG校正)：Mn = 2700 g/mol。

【0751】

パートC：組成物

実施例C1：pH 6.6の、m-クレゾール(29 mM)およびグリセリン(174 mM)を含む0.6 mg/mLプラムリンチド溶液の調製

Ambiopharmから購入した粉末形態のプラムリンチドを溶解することにより、5 mg/mL濃プラムリンチド溶液を調製する。この溶液を賦形剤(m-クレゾール、グリセリン)の濃縮溶液に添加し、目的とする最終組成物を得る。NaOH/HClを添加することによりpHを6.6に調整する。

30

【0752】

実施例C1-1：pH 6.6の、m-クレゾール(29 mM)およびグリセリン(174 mM)を含む0.9 mg/mLプラムリンチド溶液の調製

実施例C1で記載されるのと同様のプロトコルにより、pH 6.6の、m-クレゾール(29 mM)およびグリセリン(174 mM)を含む、0.9 mg/mLプラムリンチド溶液を得る。溶液は透明である。

【0753】

実施例C2：pH 6.6の、コポリアミノ酸B3、m-クレゾール(29 mM)およびグリセリン(174 mM)を含む、0.6 mg/mLプラムリンチド溶液の調製

賦形剤(m-クレゾール、グリセリン)の濃縮溶液をコポリアミノ酸B3の濃縮溶液に添加することにより、コポリアミノ酸B3および賦形剤の濃縮溶液を調製する。

40

【0754】

pH 4のプラムリンチドおよび賦形剤の5 mg/mL濃縮溶液を、コポリアミノ酸B3のこの濃縮溶液に添加し、最終組成物C2-1~C2-5を得る(表1)。NaOH/HClを添加することによりpHを6.6に調整する。

【表 2】

溶液	B3/プラムリンチド比	コポリアミノ酸 B3 の濃度		溶液の外観
	mol/mol	mg/mL	mM	
C1	-	-	-	透明
C2-1	1.0	1.4	0.15	透明
C2-2	1.5	2.0	0.23	透明
C2-3	2.0	2.7	0.30	透明
C2-4	3.0	4.1	0.46	透明
C2-5	5.0	6.8	0.76	透明

10

表 1：異なるコポリアミノ酸 B3 の濃度での、pH 6.6 の、プラムリンチド溶液の組成および外観

【0755】

実施例 C3：pH 6.6 の、発明による異なるコポリアミノ酸、m-クレゾール (29 mM) およびグリセリン (174 mM) を含む 0.6 mg/mL プラムリンチド溶液の調製

実施例 C2 に記載されるものと同様のプロトコルを使用して、pH 7.4 の、発明による異なるコポリアミノ酸、m-クレゾール (29 mM) およびグリセリン (174 mM) を含む 0.6 mg/mL プラムリンチド溶液を得る (表 2 および 2a)。

【表 3】

20

溶液	コポリアミノ酸	コポリアミノ酸の濃度		コポリアミノ酸/プラムリンチド比	溶液の外観
		mg/mL	mM	mol/mol	
C3-1	B1	2.3	0.46	3	透明
C3-2	B2	1.4	0.15	1	透明
		2.8	0.3	2	透明
C3-3	B4	2.7	0.3	2	透明
		4	0.46	3	透明
		5.3	0.61	4	透明
C3-19	B1	1.87	0.45	3	透明
C3-20	B1	3.73	0.91	6	透明
C3-21	B1	10	2.45	16	透明
C3-22	B13	4.09	0.76	5	透明
C3-23	B13	6.5	1.22	8	透明
C3-24	B14	5.74	1.22	8	透明
C3-25	B14	7.17	1.52	10	透明
C3-26	B17	1.96	0.76	5	透明
C3-27	B17	2.35	0.91	6	透明
C3-28	B18	1.58	0.16	1.1	透明
C3-29	B18	2.36	0.24	1.6	透明
C3-30	B19	1.38	0.15	1	透明
C3-31	B19	2.07	0.23	1.5	透明
C3-32	B20	2.3	0.23	1.5	透明
C3-33	B20	3	0.3	2	透明
C3-34	B15	7.4	0.61	4	透明
C3-35	B21	3.1	0.3	2	透明
C3-36	B22	4.4	1.06	7	透明

30

40

50

表 2 : 異なるコポリアミノ酸の存在下での、pH 6.6 の、0.6 mg/mL プラムリンチド溶液の組成および外観

【表 4】

溶液	コポリアミノ酸	コポリアミノ酸の濃度		コポリアミノ酸/プラムリンチド比	溶液の外観
		mg/mL	mM		
C3-5	B8	6	1.51	10	透明
		9	2.27	15	透明
C3-7	B10	8.2	1.52	10	透明
C3-18	B11	7.3	1.5	10	透明

10

表 2 a : 異なるコポリアミノ酸の存在下での、pH 6.6 の、0.6 mg/mL プラムリンチド溶液の組成および外観

【0756】

実施例 C 8 : pH 6.6 の、発明による異なるコポリアミノ酸、m-クレゾール (2.9 mM) およびグリセリン (17.4 mM)、NaCl および任意で、塩化亜鉛を含む 0.6 mg/mL プラムリンチド溶液の調製

発明によるコポリアミノ酸および賦形剤の濃縮溶液を、賦形剤 (m-クレゾール、グリセリン、NaCl、塩化亜鉛) の濃縮溶液を発明によるコポリアミノ酸の濃縮溶液に添加することにより調製する。

20

【0757】

pH 4 のプラムリンチドおよび賦形剤の 5 mg/mL 濃縮溶液を発明によるコポリアミノ酸のこの濃縮溶液に添加し、最終組成物 C 8 - 5 ~ C 8 - 15 を得る (表 2 b および 2 c)。NaOH/HCl を添加することにより pH を 6.6 に調整する。

【表 5】

溶液	コポリアミノ酸	コポリアミノ酸の濃度		コポリアミノ酸/プラムリンチド比	[NaCl]	[ZnCl ₂]	溶液の外観
		mg/mL	mM		(mM)	(mM)	
C8-5	B8	4.8	1.22	8	100	-	透明
C8-6	B8	4.8	1.22	8	100	1	透明
C8-7	B11	7.3	1.5	10	100	-	透明
C8-8	B11	7.3	1.5	10	100	1	透明
C8-9	B10	8.2	1.5	10	100		透明
C8-10	B10	8.2	1.5	10	100	1	透明

30

40

表 2 b : 発明による異なるコポリアミノ酸、塩化ナトリウム、任意で、塩化亜鉛の存在下での、pH 6.6 の、0.6 mg/mL プラムリンチド溶液の組成および外観

50

【表 6】

溶液	コポリアミノ酸	コポリアミノ酸の濃度		コポリアミノ酸/ プラムリンチド 比	[NaCl	[ZnCl ₂	溶液の外観
		mg/mL	mM]]	
					(mM)	(mM)	
C8-11	B1	1.87	0.45	3	25	-	透明
C8-12	B1	3.1	0.76	5	25	-	透明
C8-13	B13	4.1	0.76	5	50	0.229	透明
C8-14	B13	4.09	0.76	5	50	-	透明
C8-15	B17	1.96	0.76	5	25	-	透明
C8-16	B17	2.35	0.91	6	25	-	透明

表 2 c : 発明による異なるコポリアミノ酸、塩化ナトリウム、任意で、塩化亜鉛の存在下での、pH 6.6 の、0.6 mg/mL プラムリンチド溶液の組成および外観

【0758】

実施例 C 4 : pH 6.6 の、m-クレゾール (29 mM) およびグリセリン (174 mM) および塩化亜鉛 (229 μM) を含む 0.6 mg/mL プラムリンチド溶液および 100 IU/mL ヒトインスリンの調製

C 1 に記載される 5 mg/mL プラムリンチド濃縮溶液を、賦形剤 (m-クレゾール、グリセリン、塩化亜鉛) の濃縮溶液に添加する。500 IU/mL ヒトインスリン溶液を、Amphastar から購入した粉末形態のヒトインスリンを溶解することにより調製する。この溶液をプラムリンチドおよび賦形剤の濃縮溶液に添加し、標的最終組成物を得る。NaOH/HCl を添加することにより pH を 6.6 に調整する。

【0759】

実施例 C 5 : pH 6.6 の、コポリアミノ酸 B 3、m-クレゾール (29 mM) およびグリセリン (174 mM) および塩化亜鉛 (229 μM) を含む、0.6 mg/mL プラムリンチド溶液および 100 IU/mL ヒトインスリンの調製

コポリアミノ酸 B 3 および賦形剤の濃縮溶液を、賦形剤 (m-クレゾール、グリセリン、塩化亜鉛) の濃縮溶液をコポリアミノ酸 B 3 の濃縮溶液に添加することにより調製する。

【0760】

pH 4 の、5 mg/mL プラムリンチド濃縮溶液、次いで、500 IU/mL ヒトインスリン溶液を、コポリアミノ酸 B 3 および賦形剤の濃縮溶液に添加し、最終標的組成物を得る (表 3)。NaOH/HCl を添加することにより pH を 6.6 に調整する。

溶液 C 4 および C 5 - 1 ~ C 5 - 5 を上記プロトコルに従い調製する。

【表 7】

溶液	B3/プラムリンチド 比	コポリアミノ酸 B3 の濃 度		溶液の外観
	mol/mol	mg/mL	mM	
C4	-	-	-	混濁
C5-1	1.0	1.4	0.15	透明
C5-2	1.5	2.0	0.23	透明
C5-3	2.0	2.7	0.30	透明
C5-4	3.0	4.1	0.46	透明
C5-5	5.0	6.8	0.76	透明

10

20

30

40

50

表 3 : 異なるコポリアミノ酸 B 3 の濃度での、pH 6 . 6 の、0 . 6 mg / mL プラムリンチド溶液およびヒトインスリンの組成および外観

【 0 7 6 1 】

実施例 C 6 : pH 6 . 6 の、発明による異なるコポリアミノ酸、m - クレゾール (2 9 m M) およびグリセリン (1 7 4 m M) および塩化亜鉛 (2 2 9 μ M) を含む、0 . 6 mg / mL プラムリンチド溶液および 1 0 0 I U / mL ヒトインスリンの調製

実施例 C 5 と同様のプロセスを使用して、pH 6 . 6 の、発明によるコポリアミノ酸、m - クレゾール (2 9 m M) およびグリセリン (1 7 4 m M) および塩化亜鉛 (2 2 9 μ M) を含む、0 . 6 mg / mL プラムリンチド溶液および 1 0 0 I U / mL ヒトインスリンを得る。

【 0 7 6 2 】

溶液 C 6 - 1 および C 6 - 1 1 (表 4 および d 4 a) を上記プロトコルに従い調製する。

【 表 8 】

溶液	コポリアミノ酸	コポリアミノ酸の濃度		コポリアミノ酸/プラムリンチド比 mol/mol	溶液の外観
		mg/mL	mM		
C6-1	B7	2.4	0.6	4	透明
C6-2	B1	3.8	0.76	5	透明
		6.1	1.22	8	透明
C6-3	B2	1.4	0.15	1	透明
		2.8	0.3	2	透明
		4.2	0.45	3	透明
C6-4	B4	2.7	0.3	2	透明
		4	0.45	3	透明
		6.7	0.75	5	透明
C6-6	B1	10	2.45	16	透明
C6-7	B20	3	0.3	2	透明
C6-8	B15	7.4	0.61	4	透明
C6-9	B18	3.2	0.32	2.1	透明
C6-10	B21	3.1	0.3	2	透明
C6-11	B22	4.4	1.06	7	透明

表 4 : pH 6 . 6 の、異なるコポリアミノ酸の存在下の、0 . 6 mg / mL プラムリンチド溶液および 1 0 0 I U / mL ヒトインスリンの組成および外観

【 表 9 】

溶液	コポリアミノ酸	コポリアミノ酸の濃度		コポリアミノ酸/プラムリンチド比 mol/mol	溶液の外観
		mg/mL	mM		
C6-4'	B8	4.8	1.2	8	透明
C6-5	B7'	3.4	0.77	5	透明
		6.7	1.51	10	透明

表 4 a : pH 6 . 6 の、異なるコポリアミノ酸の存在下の、0 . 6 mg / mL プラムリンチド溶液および 1 0 0 I U / mL ヒトインスリンの組成および外観

【 0 7 6 3 】

実施例 C 1 0 : コポリアミノ酸 B 8、m - クレゾール (2 9 m M) およびグリセリン (1 7 4 m M)、ならびに様々な濃度の塩化ナトリウムおよび塩化亜鉛を含む、0 . 6 m g / m L プラムリンチド溶液および 1 0 0 I U / m L ヒトインスリンの調製

賦形剤 (m - クレゾール、グリセリン、塩化ナトリウム、塩化亜鉛) の濃縮溶液を、コポリアミノ酸 B 8 の濃縮溶液に添加することにより、コポリアミノ酸 B 8 および賦形剤の濃縮溶液を調製する。

【 0 7 6 4 】

p H 4 の、5 m g / m L プラムリンチド濃縮溶液、次いで、5 0 0 I U / m L ヒトインスリン溶液をコポリアミノ酸 B 8 および賦形剤のこの濃縮溶液に添加し、最終標的組成物を得る。Na O H / H C l を添加することにより p H を 6 . 6 に調整する。

【 0 7 6 5 】

溶液 C 1 0 - 6 および C 1 0 - 7 を上記プロトコルに従い調製する。

【表 1 0 】

溶液	コポリアミノ酸	コポリアミノ酸の濃度		コポリアミノ酸/プラムリンチド比	[NaCl]	[ZnCl ₂]	溶液の外観
		mg/mL	mM		(mM)	(mM)	
C10-6	B8	4.8	1.22	8	100	-*	透明
C10-7	B8	4.8	1.22	8	100	1*	透明

表 4 b : p H 6 . 6 の、異なるコポリアミノ酸、ならびに異なる濃度の塩化ナトリウムおよび塩化亜鉛の存在下の 0 . 6 m g / m L プラムリンチド溶液および 1 0 0 I U / m L ヒトインスリンの組成および外観

* ヒトインスリンの溶液からの 0 . 2 3 m M の Z n C l ₂ を含む組成物

【 0 7 6 6 】

混合物の目視観察および T h T 線維化測定の結果

原理

ペプチドの不十分な安定性は、秩序巨大分子構造として規定されるアミロイド線維の形成につながる可能性がある。これらは、試料中でのゲルの形成という結果となる可能性がある。

【 0 7 6 7 】

チオフラビン T (T h T) の蛍光の追跡試験を使用して、溶液の物理的安定性を分析する。チオフラビンは、アミロイド型線維に結合すると、特徴的な蛍光サインを有する小さなプローブ分子である (N a i k i e t a l . (1 9 8 9) A n a l . B i o C h e m . 1 7 7 , 2 4 4 - 2 4 9 ; L e V i n e (1 9 9 9) M e t h o d s . E n z y m o l . 3 0 9 , 2 7 4 - 2 8 4) 。

【 0 7 6 8 】

この方法は、無希釈溶液中の低濃度の T h T について、線維の形成をモニタすることを可能にする。このモニタリングは、加速、安定条件下で、攪拌しながら 3 7 ° C で実施する。

【 0 7 6 9 】

実験条件

試料を測定の開始直前に調製する。各組成物の調製は、関連する実施例において記載される。チオフラビン T を、組成物の無視できる希釈を誘導するために濃縮した親溶液由来の組成物に添加した。組成物中のチオフラビン T の濃度は 2 μ M である。

【 0 7 7 0 】

体積 1 5 0 μ L の組成物を 9 6 - ウェルトレーのウェルの 1 つに導入した。各組成物を、同じトレイにおいて 3 試験を使用して (3 通り) 分析した。組成物の蒸発を防止するた

めに、トレーを透明なフィルムにより密閉した。

【0771】

次いで、このトレーを、トレーリーダー (EnVision 2104 Multilabel, Perkin Elmer) の筐体中に置いた。温度を37 に設定し、1 mmの振幅を有する960 rpmの横攪拌を開始した。

【0772】

各ウェルにおける蛍光強度の読み取りを、時間と共に、442 nmの励起波長、および482 nmの発光波長を用いて実施した。

【0773】

線維化プロセスは、潜時と呼ばれる期間後の蛍光の強い増加により明示される。

10

【0774】

各ウェルについて、この期間は、グラフにより、蛍光シグナルベースラインと、初期の蛍光の強い増加中に決定される時間の関数としての蛍光曲線の勾配の間の交差として決定した。記録された潜時の値は3つのウェルについて得られた潜時の測定の平均に対応する。

【0775】

グラフ決定の一例を図1に表す。

【0776】

この図は、グラフにより、縦座標軸に蛍光の値 (u. a.、任意単位) および横座標に分で表した時間を有する曲線上での、チオフラビンTの蛍光モニタリングによる潜時 (LT) の決定を表す。

20

【0777】

実施例CA1：異なる濃度のコポリアミノ酸B3の存在下での、pH6.6の、0.6 mg/mL プラムリンチド溶液の安定性

【表11】

溶液	B3/プラムリンチド比	コポリアミノ酸 B3 の濃度		潜時 (h)
	mol/mol	mg/mL	mM	
C1	-	-	-	1
C2-1	1.0	1.4	0.15	>19
C2-2	1.5	2.0	0.23	>60
C2-3	2.0	2.7	0.30	>60
C2-4	3.0	4.1	0.46	>60
C2-5	5.0	6.8	0.76	>60

30

表5：溶液C1およびC2-1およびC2-5のThTによる潜時の測定

コポリアミノ酸を有さない、pH6.6の、プラムリンチド溶液 (C1) は短い潜時を有し；コポリアミノ酸B3を含む溶液の潜時はより高い。

【0778】

実施例CA2：異なるコポリアミノ酸の存在下での、pH6.6の、0.6 mg/mL プラムリンチド溶液の安定性

40

【表 1 2】

溶液	コポリアミノ酸	コポリアミノ酸の濃度		コポリアミノ酸/プラムリンチド比	潜時 (h)
		mg/mL	mM	mol/mol	
C3-1	B1	2.3	0.46	3	>3
C3-2	B2	1.4	0.15	1	>20
		2.8	0.3	2	>40
C3-3	B4	2.7	0.3	2	>15
		4	0.46	3	>20
		5.3	0.61	4	>40
C3-25	B14	5.74	1.22	8	>25
C3-26		7.17	1.52	10	>60
C3-28	B18	1.58	0.16	1.1	>25
C3-29		2.36	0.24	1.6	>60
C3-30	B19	1.38	0.15	1	>15
C3-31		2.07	0.23	1.5	>80
C3-32	B20	2.3	0.23	1.5	>50
C3-33		3	0.3	2	>80

10

20

表 6 : 組成物および C 3 - 1 および C 3 - 3 3 の T h T による潜時の測定

コポリアミノ酸を有さない、pH 6.6 の、プラムリンチド溶液 (C 1) は短い潜時を有する。発明によるコポリアミノ酸は、試験した条件下で 3 時間を超える潜時を得ることを可能にする。

【 0 7 7 9 】

実施例 C A 2 a : 異なるコポリアミノ酸、m - クレゾール (2 9 m M) およびグリセリン (1 7 4 m M) 、 ならびに異なる含量の N a C l および塩化亜鉛の存在下での、p H 6 . 6 の、0 . 6 m g / m L プラムリンチド溶液の安定性

30

40

50

【表 1 3】

溶液	コポリアミノ酸	コポリアミノ酸の濃度		コポリアミノ酸/ プラムリンチド 比	[NaCl]	[ZnCl ₂]	潜時 (h)
		mg/mL	mM		(mM)	(mM)	
C3-5	B8	9	2.27	15	-	-	4<t<6
C3-5	B8	6.0	1.51	10	-	-	<2
C8-5	B8	4.8	1.22	8	100		>20
C8-6	B8	4.8	1.22	8	100	1	>20
C3-18	B11	7.3	1.5	10	-	-	<1
C8-7	B11	7.3	1.5	10	100	-	>8
C8-8	B11	7.3	1.5	10	100	1	>10
C3-7	B10	8.2	1.52	10	-	-	<5
C8-9	B10	8.2	1.5	10	100		>20
C8-10	B10	8.2	1.5	10	100	1	>20

表 6 a : 組成物 C 3 - 7、C 3 - 5、C 3 - 1 8 および C 8 - 5 ~ C 8 - 1 0 の T h T に
よる潜時の測定

コポリアミノ酸を有さない、pH 6 . 6 の、プラムリンチド溶液 (C 1) は短い潜時を
有し ; 塩化ナトリウムまたは塩化ナトリウムおよび塩化亜鉛の存在下で、本発明によるコ
ポリアミノ酸を含む溶液の潜時はより高くなる。

【 0 7 8 0】

実施例 C A 2 b : 異なるコポリアミノ酸、m - クレゾール (2 9 m M) およびグリセリン
(1 7 4 m M)、および異なる含量の N a C l および塩化亜鉛の存在下での、p H 6 . 6
の、0 . 6 m g / m L プラムリンチド溶液の安定性

10

20

30

40

50

【表 1 4】

溶液	コポリアミノ酸	コポリアミノ酸の濃度		コポリアミノ酸/ プラムリンチド比	[NaCl]	[ZnCl ₂]	潜時 (h)
		mg/mL	mM		(mM)	(mM)	
C3-19	B1	1.87	0.45	3	-	-	<6
C3-20	B1	3.73	0.91	6	-	-	<24
C8-11	B1	1.87	0.45	3	25	-	>12
C8-12	B1	3.1	0.76	5	25	-	>60
C3-22	B13	4.09	0.76	5	-	-	<15
C8-13	B13	4.1	0.76	5	50	0.229	>70
C3-26	B17	1.96	0.76	5	-	-	<30
C3-27	B17	2.35	0.91	6	-	-	<60
C8-15	B17	1.96	0.76	5	25	-	>35
C8-16	B17	2.35	0.91	6	25	-	>75

表 6 b : 組成物 C 3 - 1 9、C 3 - 2 7 および C 8 - 1 1 ~ C 8 - 1 6 の T h T による潜時の測定

コポリアミノ酸を有さない、pH 6.6 の、プラムリンチド溶液 (C 1) は短い潜時を有し; 塩化ナトリウムまたは塩化ナトリウムおよび塩化亜鉛の存在下で、本発明によるコポリアミノ酸を含む溶液の潜時はより高くなる。

【0781】

実施例 C A 3 : pH 6.6 の、異なる濃度のコポリアミノ酸 B 3 の存在下での、0.6 mg/mL プラムリンチド溶液および 100 IU/mL ヒトインスリンの組成および外観

【表 1 5】

溶液	B3/プラムリンチド比	コポリアミノ酸 B3 の濃度		潜時 (h)
	mol/mol	mg/mL	mM	
C4	-	-	-	*
C5-2	1.5	2.0	0.23	>2
C5-3	2.0	2.7	0.30	>4
C5-4	3.0	4.1	0.46	>4
C5-5	5.0	6.8	0.76	>9

表 7 : 組成物および C 5 - 1 および C 5 - 5 の T h T による潜時の測定

「*」は、溶液が濁っていることを意味する。

pH 6.6 の、コポリアミノ酸を有さない、0.6 mg/mL プラムリンチド溶液および 100 IU/mL ヒトインスリン (C 4) は濁っている。pH 6.6 の、コポリアミノ酸 B 3 の存在下の、透明 0.6 mg/mL プラムリンチド溶液および 100 IU/mL ヒトインスリンは、1 の B 3 / プラムリンチドモル比で 0.5 時間を超える潜時を有し、および、2 を超える B 3 / プラムリンチドモル比については 4 時間を超える可能性がある。

【0782】

実施例 C A 4 : pH 6.6 の、異なるコポリアミノ酸の存在下での、0.6 mg/mL プラムリンチド溶液および 100 IU/mL ヒトインスリンの安定性

【表 1 6】

溶液	コポリアミノ酸	コポリアミノ酸の濃度		コポリアミノ酸/プラムリンチド比	潜時 (h)
		mg/mL	mM		
C6-1	B7	2.4	0.6	4	>10
C6-2	B1	3.8	0.76	5	>4
		6.1	1.22	8	>6
C6-3	B2	2.8	0.3	2	>3
		4.2	0.45	3	>5
C6-4	B4	2.7	0.3	2	>3
		6.7	0.75	5	>4

10

表 8 : 組成物 C 6 - 1 ~ C 6 - 4 および C 6 - 5 の T h T による潜時の測定

【表 1 7】

溶液	コポリアミノ酸	コポリアミノ酸の濃度		コポリアミノ酸/プラムリンチド比	潜時 (h)
		mg/mL	mM		
C6-5	B7'	3.4	0.77	5	>2
		6.7	1.51	10	>5
C6-4'	B8	4.8	1.2	8	2>t>1

20

表 8 a : 組成物および C 6 - 5 および C 6 - 4 の T h T による潜時の測定

pH 6.6 の、プラムリンチド溶液およびヒトインスリン (C 4) は濁っている。発明によるコポリアミノ酸は、試験した条件下で 1 時間を超える潜時を得ることを可能にする。

【 0 7 8 3】

実施例 C A 7 : コポリアミノ酸 B 8、m - クレゾール (2 9 m M) およびグリセリン (1 7 4 m M)、ならびに様々な含量の塩化ナトリウムおよび塩化亜鉛を含む、0.6 mg / mL プラムリンチド溶液および 1 0 0 I U / mL ヒトインスリンの調製。

30

【表 1 8】

溶液	コポリアミノ酸	コポリアミノ酸の濃度		コポリアミノ酸/プラムリンチド比	[NaCl]	[ZnCl ₂]	潜時 (h)
		mg/mL	mM		(mM)	(mM)	
C6-4'	B8	4.8	1.2	8	-	-*	<2
C10-6	B8	4.8	1.22	8	100	0.23	>8
C10-7	B8	4.8	1.22	8	100	1.2*	>9

40

表 1 4 b : 組成物 C 6 - 4 および C 1 0 - 6 ~ C 1 0 - 7 の T h T による潜時の測定

* ヒトインスリン溶液由来の 0.23 mM の ZnCl₂ を含む組成物

pH 6.6 の、プラムリンチド溶液およびヒトインスリン (C 4) は濁っている。B 8 を含む塩化亜鉛の添加は、亜鉛塩を有さない溶液 C 6 - 4' で得られるものと比較して、潜時を著しく増加させることができる。

【 0 7 8 4】

50

C B : 本発明による組成物の安定性研究

目視検査手順 :

1 mL の製剤を充填した 3 mL バイアルまたはカートリッジを、視認可能な粒子または濁りの出現を検出するために、視覚的に検査する。この検査を欧州薬局方の推奨に従い実施する (E P 2 . 9 . 2 0) : バイアルを少なくとも 2 0 0 0 L u x の照明に供し、白色背景および黒色背景の前で観察する。安定性の週または月数は、いつ、溶液が視認可能な粒子を含み、または濁り始めるかの持続期間に対応する。

【 0 7 8 5 】

これらの結果は U S 薬局方に一致している (U S P < 7 9 0 >) 。

【 0 7 8 6 】

実施例 C B 1 : コポリアミノ酸、m - クレゾール (2 9 m M) およびグリセリン (1 7 4 m M) の存在下での、p H 6 . 6 の、0 . 9 m g / m L および 0 . 6 m g / m L のプラムリンチドの溶液の 3 0 のバイアルおよびカートリッジ中での物理的安定性

溶液 C 1、C 1 - 1、C 8 - 1 4 および C 3 - 2 1 を濾過する (0 . 2 2 μ m) 。 1 m L の溶液を、自動注入スタイラスにより 3 m L ガラスカートリッジ中に、および、3 m L ガラスバイアル中に導入する。カートリッジおよびバイアルを静止した 3 0 のオープンに置き、次いで、2 週間ごとに観察する。

【表 1 9 】

溶液	コポリアミノ酸	コポリアミノ酸の濃度	プラムリンチド濃度	バイアル中での 30℃ 物理的安定性 (週)	カートリッジ中での 30℃ 物理的安定性 (週)
		mg/mL	(mg/mL)		
C1-1	-	-	0.9	< 7	< 2
C1	-	-	0.6	< 7	-
C3-21	B1	10	0.6	-	>12
C8-14	B13	4.09	0.6	>9	>9

表 1 5 : コポリアミノ酸 B 1 および B 1 3 の存在下での、0 . 6 m g / m L プラムリンチド組成物の 3 0 のカートリッジ内での物理的安定性の結果

【 0 7 8 7 】

p H 6 . 6 の、0 . 9 m g / m L および 0 . 6 m g / m L プラムリンチド溶液はバイアル中で、3 0 で 7 週未満の物理的安定性を有する。p H 6 . 6 の、0 . 9 m g / m L プラムリンチド溶液のカートリッジ中での物理的安定性は 2 週未満である。

【 0 7 8 8 】

p H 6 . 6 の、コポリアミノ酸 B 1 の存在下での、0 . 6 m g / m L プラムリンチド溶液は、カートリッジ中、3 0 で 1 2 週を超える物理的安定性を有する。

【 0 7 8 9 】

p H 6 . 6 の、コポリアミノ酸 B 1 3 の存在下での、0 . 6 m g / m L プラムリンチド溶液は、カートリッジおよびバイアル中、3 0 で 9 週を超える物理的安定性を有する。

【 0 7 9 0 】

実施例 C B 2 : コポリアミノ酸 B 1、B 2 0、m - クレゾール (2 9 m M) およびグリセリン (1 7 4 m M) および亜鉛 (2 2 9 μ M) の存在下での、p H 6 . 6 の、0 . 6 m g / m L プラムリンチド溶液およびインスリン 1 0 0 I U / m L の、p H 6 . 6 の、3 0 でのバイアルおよびカートリッジ中での物理的安定性

溶液 C 6 - 6 および C 6 - 7 を濾過する (0 . 2 2 μ m) 。 1 m L の溶液を、自動注入スタイラスにより 3 m L ガラスカートリッジ中に、および、3 m L ガラスバイアル中に導入する。カートリッジおよびバイアルを静止した 3 0 のオープンに置き、次いで、2 週

10

20

30

40

50

間ごとに観察する。

【表 2 0】

溶液	コポリアミノ酸	コポリアミノ酸の濃度	バイアル中での 30℃ 物理的安定性 (週)	カートリッジ中での 30℃ 物理的安定性 (週)
	mg/mL	mg/mL		
C4	-	-	*	*
C6-6	B1	10	>12	>12
C6-7	B20	3	>9	-

10

* 溶液は調製以来濁っている。

表 1 6 : コポリアミノ酸の存在下、6 . 6 の、0 . 6 mg / mL プラムリンチド組成物およびインスリン 1 0 0 IU / mL の、3 0 でのバイアルおよびカートリッジ中での物理的安定性の結果

【 0 7 9 1】

pH 6 . 6 の、0 . 6 mg / mL プラムリンチド溶液および 1 0 0 IU / mL ヒトインスリンは濁っている。

【 0 7 9 2】

pH 6 . 6 の、コポリアミノ酸 B 1 の存在下での、0 . 6 mg / mL プラムリンチド溶液および 1 0 0 IU / mL ヒトインスリンは、3 0 で、バイアル中で 1 2 週を超える、および、カートリッジ中で 1 2 週を超える物理的安定性を有する。

20

【 0 7 9 3】

pH 6 . 6 の、コポリアミノ酸 B 2 0 の存在下での、0 . 6 mg / mL プラムリンチド溶液および 1 0 0 IU / mL ヒトインスリンは、カートリッジ中、3 0 で 9 週を超える物理的安定性を有する。

【 0 7 9 4】

実施例 C B 3 : コポリアミノ酸、m - クレゾール (2 9 mM) およびグリセリン (1 7 4 mM) の存在下での、pH 6 . 6 の、0 . 6 mg / mL プラムリンチド溶液のカートリッジ中、3 7 での物理的安定性

30

溶液 C 3 - 2 1 を濾過する (0 . 2 2 μ m) 。 1 mL の溶液を、3 mL 自己注射ペンガラスカートリッジ中に導入する。カートリッジを静的条件下の 3 7 のオープンに入れ、次いで、2 週間ごとに観察する。

【表 2 1】

溶液	コポリアミノ酸	コポリアミノ酸の濃度	プラムリンチド濃度	カートリッジ中での 37℃ 物理的安定性 (週)
		mg/mL	(mg/mL)	
C3-21	B1	10	0.6	>9

40

表 1 7 : コポリアミノ酸の存在下での、0 . 6 mg / mL プラムリンチド組成物のカートリッジ中 3 7 での物理的安定性の結果

【 0 7 9 5】

pH 6 . 6 の、コポリアミノ酸 B 1 の存在下での、0 . 6 mg / mL プラムリンチド溶液はカートリッジ中、9 週を超える、3 7 での物理的安定性を有する。

【 0 7 9 6】

実施例 C B 4 : コポリアミノ酸、m - クレゾール (2 9 mM) およびグリセリン (1 7 4 mM) および亜鉛 (2 2 9 μ M) の存在下での、pH 6 . 6 の、0 . 6 mg / mL プラムリンチド溶液および 1 0 0 IU / mL インスリンのカートリッジ中 3 7 での物理的安定性

溶液 C 6 - 6 および C 6 - 7 を濾過する (0 . 2 2 μ m) 。 1 mL の溶液を、3 mL 自

50

己注射ペンガラスカートリッジ中に導入する。カートリッジを静的条件下の 37 °C のオープンに入れ、次いで、2 週間ごとに観察する。

【表 2 2】

溶液	コポリアミノ酸	コポリアミノ酸の濃度	カートリッジ中での 37°C 物理的安定性 (週)
		mg/mL	
C1	-	-	*
C6-6	B1	10	>9
C6-7	B20	3	>3

10

* 溶液は調製以来濁っている。

表 1 8 : コポリアミノ酸の存在下での、0 . 6 mg / mL プラムリンチド組成物のカートリッジ中、37 °C での物理的安定性の結果

【0 7 9 7】

pH 6 . 6 の、0 . 6 mg / mL プラムリンチド溶液および 1 0 0 IU / mL ヒトインスリンは濁っている。pH 6 . 6 の、コポリアミノ酸の存在下での、0 . 6 mg / mL プラムリンチド溶液はカートリッジ中、3 週を超える、37 °C での物理的安定性を有する。

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

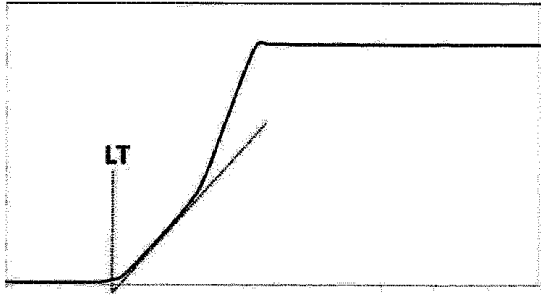


Figure 1

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

フランス(FR)

(31)優先権主張番号 62/606,139

(32)優先日 平成29年12月7日(2017.12.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

(72)発明者 ガイスラー, アレクサンドル

フランス国, 6 9 0 0 7 リヨン, 2 8 リュ カミーユ ロワ

(72)発明者 ノエル, ロメイン

フランス国, 6 9 1 0 0 ビルールバンヌ, 4 9 クール トルストイ

(72)発明者 シヤルベ, リシャール

フランス国, 6 9 1 4 0 リリユー ラ パプ, 1 9 リュ ドゥ ラ ビエーヴル

(72)発明者 ローレント, ニコラス

フランス国, 0 1 7 0 0 ミリベル, 4 6 5 アヴェニュー ジョゼフィーヌ ギヨン

審査官 春日 淳一

(56)参考文献 特表2021-505607(JP, A)

特表2007-510005(JP, A)

米国特許出願公開第2013/0178415(US, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K, A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)