(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2016-117759
(P2016-117759A)
(43)公開日　平成28年6月30日(2016.6.30)

| (51)Int.Cl. | | F I | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| A61K 45/00 | (2006.01) | A61K | 45/00 | 4C076 |
| A61K 9/20 | (2006.01) | A61K | 9/20 | 4C084 |
| A61K 47/16 | (2006.01) | A61K | 47/16 | 4H045 |
| A61P 3/10 | (2006.01) | A61P | 3/10 | |
| A61P 3/04 | (2006.01) | A61P | 3/04 | |

審査請求 有　請求項の数 15　ＯＬ　外国語出願　（全 28 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-45452(P2016-45452)
(22)出願日　平成28年3月9日(2016.3.9)
(62)分割の表示　特願2013-543814(P2013-543814)の分割
原出願日　平成23年12月16日(2011.12.16)
(31)優先権主張番号　10195285.1
(32)優先日　平成22年12月16日(2010.12.16)
(33)優先権主張国　欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　61/425,087
(32)優先日　平成22年12月20日(2010.12.20)
(33)優先権主張国　米国(US)

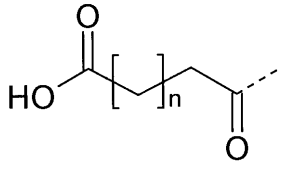
(71)出願人　509091848
ノヴォ　ノルディスク　アー／エス
デンマーク，バウスヴェア　ディーケー－２８８０，ノヴォ　アレー
(74)代理人　100108453
弁理士　村山　靖彦
(74)代理人　100110364
弁理士　実広　信哉
(74)代理人　100133400
弁理士　阿部　達彦
(72)発明者　ペル・サウエルベルク
デンマーク・ＤＫ－２８８０・バウスヴェア・ノヴォ・アレー・ノヴォ・ノルディスク・アー／エス

最終頁に続く

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

(57)【要約】
【課題】GLP-1アゴニスト(例えば、置換基を有するGLP-1アゴニスト)の経口投与のための最適化された医薬組成物を提供すること。
【解決手段】GLP-1アゴニストと、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩とを含み、a)前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、少なくとも0.6mmol、又は少なくとも0.8mmolであり、b)前記GLP-1アゴニストが、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)アミド、エキセンディン-4又はそのアナログであり、前記GLP-1アゴニストが任意選択的に1つの置換基を含む、経口投与用固形組成物により、上記課題を解決する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
GLP-1アゴニストとN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩とを含む経口投与用固形組成物であって、前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が少なくとも0.6mmol又は少なくとも0.8mmolであり、前記GLP-1アゴニストが任意選択的に1つの置換基を含む、組成物。
【請求項２】
錠剤の形態である、請求項1に記載の組成物。
【請求項３】
前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩が、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸ナトリウム(SNAC)である、請求項1又は2に記載の組成物。
【請求項４】
前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、0.6～2.1mmol、例えば0.6～1.9mmol、0.7～1.7mmol又は0.8～1.3mmolの範囲である、請求項1から3のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項５】
前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、少なくとも0.6mmolである、例えば、少なくとも0.65mmol、少なくとも0.7mmol、少なくとも0.75mmol、少なくとも0.8mmol、少なくとも0.8mmol、少なくとも0.9mmol、少なくとも0.95mmol及び少なくとも1mmolからなる群から選択される、請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項６】
前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、2.1mmol以下である、例えば、2.1mmol以下、2mmol以下、1.9mmol以下、1.8mmol以下、1.7mmol以下、1.6mmol以下、1.5mmol以下、1.4mmol以下、1.3mmol以下、1.2mmol以下及び1.1mmol以下からなる群から選択される、請求項1から5のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項７】
GLP-1アゴニストの量が、0.01mg～100mgの範囲である、請求項1から6のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項８】
前記GLP-1アゴニストが、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)アミド、エキセンディン-4、又は10個以下の置換、欠失、付加及び/若しくは挿入を含むそのアナログであり、前記GLP-1アゴニストが任意選択的に1個の置換基を含む、請求項1から7のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項９】
前記置換基が、脂肪酸又は脂肪族二酸を含む、請求項1から8のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１０】
前記置換基が、式(X)
【化１】




(X)

(式中、nは少なくとも13であり、例えば、nは13、14、15、16、17、18又は19である)
を含む、請求項1から9のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１１】
GLP-1アゴニストが、セマグルチドである、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１２】
GLP-1の量が、0.05～25μmolの範囲、例えば、0.5～2.5μmolの範囲である、請求項1から11のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１３】
少なくとも1種の追加の、薬学的に許容され得る賦形剤を含む、請求項1から12のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１４】
医薬における、請求項1から13のいずれか一項に記載の組成物の使用。
【請求項１５】
II型糖尿病又は肥満を治療するための、請求項1から13のいずれか一項に記載の組成物の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、GLP-1アゴニストとN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩とを含む固形組成物、及び医薬におけるその使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
ヒトGLP-1及びそのアナログは、低い経口生物学的利用能を有する。ヒトGLP-1及びそのアナログの曝露及び生物学的利用能は、経口投与された場合において非常に低い。ヒトGLP-1及びそのアナログは、一定の吸収増量剤と共に特定量で製剤化されても、経口投与後に血漿中に検出できるだけである。Steinertら(Am J Clin Nutr、2010年10月、92、810-817頁)は、GLP-1(7-36)アミドと150mgのN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸ナトリウム(SNAC)とを含む錠剤の経口投与を開示している。WO2010/020978は、タンパク質とN-(8-[2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリレート(SNAC)とを含む経口医薬組成物を開示している。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００３】
【特許文献１】WO2010/020978
【特許文献２】WO98/08871
【特許文献３】WO2006/097537
【特許文献４】WO93/19175
【特許文献５】WO96/29342
【特許文献６】WO99/43707
【特許文献７】WO99/43706
【特許文献８】WO99/43341
【特許文献９】WO99/43708
【特許文献１０】WO2005/027978
【特許文献１１】WO2005/058954
【特許文献１２】WO2005/058958
【特許文献１３】WO2006/005667
【特許文献１４】WO2006/037810
【特許文献１５】WO2006/037811
【特許文献１６】WO2006/097538
【特許文献１７】WO2008/023050
【特許文献１８】WO2009/030738
【特許文献１９】WO2009/030771
【特許文献２０】WO2009/030774
【特許文献２１】WO96/030036

【特許文献２２】WO00/046182
【特許文献２３】WO01/092206
【特許文献２４】WO2008/028859
【特許文献２５】WO2007/121318
【特許文献２６】WO2008/145728
【非特許文献】
【０００４】
【非特許文献１】Steinertら(Am J Clin Nutr、2010年10月、92、810-817頁)
【非特許文献２】Handbook of Pharmaceutical Excipients、第6版、Roweら、Eds.、American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press、publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2009)
【非特許文献３】Remington: the Science and Practice of Pharmacy、第21版、Gennaro、Ed.、Lippincott Williams & Wilkins (2005)
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
今もなお、GLP-1アゴニスト(例えば、置換基を有するGLP-1アゴニスト)の経口投与のための最適化された医薬組成物が必要とされている。
【課題を解決するための手段】
【０００６】
いくつかの実施形態において、本発明は、GLP-1アゴニストと、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩とを含み、a)前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、少なくとも0.6mmol、又は少なくとも0.8mmolであり、b)前記GLP-1アゴニストが、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)アミド、エキセンディン-4又はそのアナログであり、前記GLP-1アゴニストが任意選択的に1つの置換基を含む、経口投与用固形組成物に関する。いくつかの実施形態において、本発明は、医薬における本明細書に定義される組成物の使用に関する。
【発明を実施するための形態】
【０００７】
本発明は、GLP-1アゴニストとN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩とを含む固形組成物に関する。驚くべきことに、本発明者らは、一定量のN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩(例えばSNAC)を含む固形組成物が、GLP-1アゴニストの経口投与に最適であることを見出した。したがって、本組成物により、GLP-1アゴニストの曝露及び/又は生物学的利用能が向上する。
【０００８】
一般に、用語「生物学的利用能」は、本明細書で使用するとき、医薬品有効成分(API)、例えば本明細書で定義するGLP-1アゴニストが、未変化のまま全身循環に到達する、用量に対する割合を指す。定義によれば、APIが静脈内に投与されるとき、その生物学的利用能は100%である。しかし、他の経路、例えば経口で投与されるとき、その生物学的利用能は、(不完全な吸収及び初回通過代謝により)低下する。生物学的利用能に関する知見が、静脈内以外の投与経路での用量を計算するときに重要である。
【０００９】
絶対的経口バイオアベイラビリティは、経口投与後の全身循環におけるAPI(血漿濃度-時間曲線下面積、即ちAUC、として概算される)の、静脈内投与後のAPIの曝露と比較した相対曝露として計算される。
【００１０】
GLP-1アゴニスト
用語「GLP-1アゴニスト」は、本明細書で使用するとき、ヒトGLP-1受容体を完全に又は部分的に活性化する化合物を指す。いくつかの実施形態において、「GLP-1アゴニスト」は、当技術分野で公知の方法(例えば、WO98/08871を参照)に従って測定するとき、例えば

、１μＭ未満(例えば100nM未満)の親和定数($K_D$)でGLP-1受容体に結合するか、又は、１μＭ未満(例えば100nM未満)の効力($EC_{50}$)でGLP-1受容体を活性化して、インスリン分泌活性を奏する。ここで、インスリン分泌活性は、当業者に公知のインビボ若しくはインビトロアッセイで測定し得る。例えば、GLP-1アゴニストを、増大した血中グルコース濃度を有する動物(例えば、静脈内グルコース負荷試験(IVGTT)により得られる動物が挙げられ、当業者であれば、例えば動物の種に依存して、IVGTTのために適切なグルコース用量及び適切な血液サンプリング計画を決定することができる)に投与して、その血漿インスリン濃度を経時的に測定し得る。

【００１１】

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

【００１２】

いくつかの実施形態において、用語「GLP-1アナログ」又は「GLP-1のアナログ」は、本明細書で使用するとき、ヒトグルカゴン様ペプチド-1[GLP-1(7-37)]の変異型であるペプチド又は化合物を指す。GLP-1(7-37)は、配列HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG(配列番号1)を有する。いくつかの実施形態において、用語「変異型」は、1又は複数のアミノ酸の置換、欠失、付加及び/又は挿入を含む化合物を指す。

【００１３】

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

【００１４】

一実施形態において、GLP-1アゴニストのC-末端は、アミドである。

【００１５】

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

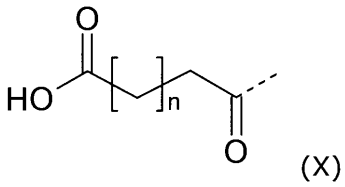
【００１６】

いくつかの実施形態において、GLP-1アゴニストは、ペプチドに共有結合した1つの置換基を含む。いくつかの実施形態において、置換基は、脂肪酸又は脂肪族二酸を含む。いく

つかの実施形態において、置換基は、C16、C18又はC20脂肪酸を含む。いくつかの実施形態において、置換基は、C16、C18又はC20脂肪族二酸を含む。いくつかの実施形態において、置換基は、式(X)

【００１７】

【化１】




(X)

【００１８】

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

【００１９】

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

【００２０】

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

【００２１】

いくつかの実施形態において、GLP-1アゴニストは、セマグルチドであり、この化合物は、N-イプシロン26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37)としても知られ、WO2006/097537の実施例4に記載の方法に従って調製し得る。

【００２２】

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

【００２３】

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

【００２４】

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

【００２５】

いくつかの実施形態において、GLP-1アゴニストは、WO93/19175、WO96/29342、WO98/08871、WO99/43707、WO99/43706、WO99/43341、WO99/43708、WO2005/027978、WO2005/05895

4、WO2005/058958、WO2006/005667、WO2006/037810、WO2006/037811、WO2006/097537、WO2006/097538、WO2008/023050、WO2009/030738、WO2009/030771及びWO2009/030774に言及される1又は複数のGLP-1アゴニストから選択される。

【００２６】

いくつかの実施形態において、GLP-1アゴニストは、N-ε37{2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-カルボキシ-3-{[1-(19-カルボキシノナデカノイル)ピペリジン-4-カルボニル]アミノ}プロピオニルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチル[デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)アミド; N-ε26{2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-カルボキシ-3-{[1-(19-カルボキシノナデカノイル)ピペリジン-4-カルボニル]アミノ}プロピオニルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチル[デスアミノHis7,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε37{2-[2-(2-{2-[2-((S)-3-カルボキシ-3-{[1-(19-カルボキシ-ノナデカノイル)ピペリジン-4-カルボニル]アミノ}プロピオニルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチル[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-ε37-[2-(2-[2-(2-[2-(2-((R)-3-[1-(17-カルボキシヘプタデカノイル)ピペリジン-4-イルカルボニルアミノ]3-カルボキシプロピオニルアミノ)エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][,デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg 34,Phe(m-CF3)28]GLP-1-(7-37)アミド; N-ε26-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロ-ヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26-{4-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]ブチリル}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)アミド; N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Glu22,Arg26, Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({4-[(トランス-19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][デスアミノHis7,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-ε26[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({4-[(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル[Aib8,Lys26]GLP-1(7-37)アミド; N-ε26[2-(2-[2-(2-[2-(2-((S)-2-[トランス-4-((9-カルボキシノナデカノイルアミノ]メチル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-4-カルボキシブタノイルアミノ)エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Lys26]GLP-1(7-37)アミド; N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサン-カルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][デスアミノHis7,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミ

ノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{4-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)-ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]-ブチリルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{12-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイル-スルファモイル)ブチリルアミノ]ドデカノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{6-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイル-スルファモイル)ブチリルアミノ]ヘキサノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{4-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ブチリルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34); N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{12-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]-ドデカノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34); N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{6-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ヘキサノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34); N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{12-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイル-スルファモイル)ブチリルアミノ]ドデカノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35); N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{6-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ヘキサノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35); N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{6-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ヘキサノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-36)アミド; N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{6-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ヘキサノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35); N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{12-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイル-スルファモイル)ブチリルアミノ]ドデカノイルアミノ}ブチリル-アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Lys33,Arg34]GLP-1-(7-34); N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{12-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ドデカノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-36)アミド; N-ε26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{12-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ドデカノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Lys26,Arg34]GLP-1-(7-36)アミド; N-ε37-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{12-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ドデカノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-ε37-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{12-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ドデカノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][デスアミノHis7,Glu22,Arg

26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-ε37{2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-カルボキシ-3-{[1-(19-カルボキシ-ノナデカノイル)ピペリジン-4-カルボニル]アミノ}プロピオニルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチル[デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)アミド; N-ε37{2-[2-(2-{2-[2-((S)-3-カルボキシ-3-{[1-(19-カルボキシノナデカノイル)ピペリジン-4-カルボニル]アミノ}プロピオニルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチル[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-ε37-[2-(2-[2-(2-[2-(2-((R)-3-[1-(17-カルボキシヘプタ-デカノイル)ピペリジン-4-イルカルボニルアミノ]3-カルボキシ-プロピオニルアミノ)エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Phe(m-CF3)28]GLP-1-(7-37)アミド; N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサン-カルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサン-カルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル] [デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサン-カルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル] [デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-ε37-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{12-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイル-スルファモイル)ブチリルアミノ]ドデカノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-ε37-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{12-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリルアミノ]ドデカノイルアミノ}ブチリルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-ε37-(3-((2-(2-(2-(2-(2-ヘキサデシルオキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ))プロピオニル)[デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-アミド; N-ε37-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(ヘキサデカノイルアミノ)-4-カル

ボキシブチリル-アミノ)エトキシ)エトキシ]アセチル)エトキシ)エトキシ)アセチル)}-[デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-ε37-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(ヘキサデカノイルアミノ)-4-カルボキシ-ブチリル-アミノ)エトキシ)エトキシ]アセチル)エトキシ)エトキシ)アセチル)}-[デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-ε37-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(オクタデカノイル-アミノ)エトキシ)エトキシ)アセチルアミノ)エトキシ)エトキシ)アセチルアミノ)エトキシ)エトキシ)アセチル)[デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)アミド; N-ε37-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリル][デスアミノ-His7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-ε37-(2-{2-[2-((S)-4-カルボキシ-4-{(S)-4-カルボキシ-4-[(S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]ブチリルアミノ}ブチリルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチル)[デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-ε37-{2-[2-(2-{(S)-4-[(S)-4-(12-{4-[16-(2-tert-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキサデカノイルスルファモイル]ブチリルアミノ}ドデカノイル

アミノ)-4-カルボキシブチリルアミノ]-4-カルボキシブチリルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチル}[デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37); N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチル][Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-α37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチル][Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,ε-Lys37]GLP-1-(7-37)ペプチド; N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチル][デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-ε36-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシ-ペンタデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチル][デスアミノHis7,Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys36]GLP-1-(7-37)-Glu-Lysペプチド; N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリル-アミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチル]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Aib35,Lys37]GLP-1-(7-37); N-ε37-[(S)-4-カルボキシ-4-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチルアミノ)ブチリル][Aib8,Glu22,Arg26,34,Lys37]GLP-1(7-37); N-ε37-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][ImPr7,Glu22,Arg26,34,Lys37],GLP-1-(7-37); N-ε26-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-カルボキシ-4-[10-(4-カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブチリルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチル},N-ε37-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-カルボキシ-4-[10-(4-カルボキシ-フェノキシ)デカノイルアミノ]ブチリルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチル}-[Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-OH; N-ε26(17-カルボキシヘプタ-デカノイル)-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)-ペプチド; N-ε26-(19-カルボキシノナデカノイル)-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26-(4-{[N-(2-カルボキシエチル)-N-(15-カルボキシペンタ-デカノイル)アミノ]メチル}ベンゾイル[Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][3-(4-イミダゾリル)プロピオニル7,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-(カルボキシメチル-アミノ)アセチルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-3(S)-スルホプロピオニルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Gly8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)-アミド; N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル

][Aib8,Arg34,Pro37]GLP-1-(7-37)アミド; Aib8,Lys26(N-ε26-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(ペンタデカノイルアミノ)-4-カルボキシブチリルアミノ)エトキシ)エトキシ]アセチル)エトキシ)エトキシ)アセチル)}),Arg34)GLP-1H(7-37)-OH; N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-{[N-(2-カルボキシエチル)-N-(17-カルボキシヘプタデカノイル)アミノ]メチル}ベンゾイル)アミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37); N-α7-ホルミル、N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイル-アミノ)-4(S)-カルボキシ-ブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε2626-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシ-ブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Glu22,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26{3-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-[4-(15-(N-((S)-1,3-ジカルボキシプロピル)カルバモイル)ペンタデカノイルアミノ)-(S)-4-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]プロピオニル}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-{[N-(2-カルボキシエチル)-N-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイル)アミノ]メチル}ベンゾイル]アミノ](4(S)-カルボキシブチリル-アミノ)エトキシ]エトキシ]アセチルアミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37); N-ε26-{(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)ブチリルアミノ)ブチリルアミノ)ブチリルアミノ)ブチリルアミノ}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26-4-(17-カルボキシヘプタデカノイル-アミノ)-4(S)-カルボキシブチリル-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26-{3-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]プロピオニル}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-ε26-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4-カルボキシブチリルアミノ) エトキシ)エトキシ]アセチル)エトキシ)エトキシ)アセチル}}-[Aib8,22,27,30,35,Arg34,Pro37,Lys26]GLP-1(7-37)アミド; N-ε26-[2-(2-[2-[4-(21-カルボキシウンイコサノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37);及びN-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-カルボキシウンイコサノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ] エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)からなる群から選択される。

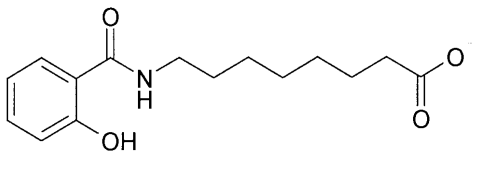
【００２７】

送達剤:N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩

本発明で使用される送達剤は、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩である。N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリレートの構造式は、式(I)

【００２８】

【化２】




(I)

【００２９】

で示される。

【００３０】

いくつかの実施形態において、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩は、1つの一価カチオン、2つの一価カチオン、又は1つの二価カチオンを含む、いくつかの実施形態において、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩は、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸のナトリウム塩、カリウム塩、及びカルシウム塩からなる群から選択される。

【００３１】
N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩は、例えば、WO96/030036、WO00/046182、WO01/092206又はWO2008/028859に記載される方法を使用して調製され得る。
【００３２】
N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩は、結晶質及び/又は非晶質であり得る。いくつかの実施形態において、送達剤は、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の無水物、一水和物、二水和物、三水和物、溶媒和物、又は1/3水和物、及びこれらの混合物を含む。いくつかの実施形態において、送達剤は、WO2007/121318に記載されるようなN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩である。
【００３３】
いくつかの実施形態において、送達剤は、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸ナトリウム(本明細書では「SNAC」として参照する)であり、この化合物は、8-(サリチロイルアミノ)オクタン酸ナトリウムとしても知られる。
【００３４】
いくつかの実施形態において、組成物におけるN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量は、少なくとも0.6mmolであり、例えば、少なくとも0.65mmol、少なくとも0.7mmol、少なくとも0.75mmol、少なくとも0.8mmol、少なくとも0.8mmol、少なくとも0.9mmol、少なくとも0.95mmol及び少なくとも1mmolからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、組成物におけるN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量は、0.6～2.1mmol又は0.6～1.9mmolの範囲である。いくつかの実施形態において、組成物におけるN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量は、0.7～1.7mmol又は0.8～1.3mmolの範囲である。いくつかの実施形態において、組成物におけるN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量は、2.1mmol以下であり、例えば、2.1mmol以下、2mmol以下、1.9mmol以下、1.8mmol以下、1.7mmol以下、1.6mmol以下、1.5mmol以下、1.4mmol以下、1.3mmol以下、1.2mmol以下、及び1.1mmol以下からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量は、1mmol、例えば、1.08mmolである。
【００３５】
いくつかの実施形態において、組成物におけるSNACの量は、少なくとも175mgであり、例えば、少なくとも200mg、少なくとも210mg、少なくとも220mg、少なくとも230mg、少なくとも240mg、少なくとも250mg、少なくとも260mg、少なくとも270mg、及び少なくとも280mgからなる群から選択される量である。いくつかの実施形態において、組成物におけるSNACの量は、175～575mgの範囲であり、例えば、200～500mg又は250～400mgである。いくつかの実施形態において、組成物におけるSNACの量は、575mg以下であり、例えば、550mg以下、525mg以下、500mg以下、475mg以下、450mg以下、425mg以下、400mg以下、375mg以下、350mg以下、及び325mg以下からなる群から選択される量である。いくつかの実施形態において、組成物におけるSNACの量は300mgである。
【００３６】
いくつかの実施形態において、組成物におけるGLP-1アゴニストと送達剤との間のモル比は、10未満、例えば、5未満、若しくは1未満である。
【００３７】
組成物
本発明の組成物は、固形組成物であり、経口経路により投与される。
【００３８】
いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも1種の薬学的に許容され得る賦形剤を含む。用語「賦形剤」は、本明細書で使用するとき、治療有効成分以外のあらゆる構成要素を広く指す。賦形剤は、不活性物質(inert substance)、非活性状態の物質(inactive substance)、及び/又は医薬的に活性でない物質を含み得る。賦形剤は、様々な目的、例えば、担体、媒体、充填剤、結合剤、滑沢剤、流動促進剤、崩壊剤、流れ調整剤、結晶化遅延剤、可溶化剤、安定化剤、着色剤、香味剤、界面活性剤、乳化剤として、及び/又

は、活性物質の投与及び/又は吸収を改善する目的のために、作用し得る。当業者は、1又は複数の上記賦形剤を、固形経口剤形の特定の所望の特性に関して、通常の実験を行うことにより、また過度の負担なく、選択することができる。使用し得る各賦形剤の量は、当技術分野において慣習的な量の範囲内で変動し得る。経口剤形の製剤化に使用され得る技術及び賦形剤は、Handbook of Pharmaceutical Excipients、第6版、Roweら、Eds.、American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press、publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2009)及びRemington: the Science and Practice of Pharmacy、第21版、Gennaro、Ed.、Lippincott Williams & Wilkins (2005)に記載されている。いくつかの実施形態において、賦形剤は、結合剤[例えば、ポリビニルピロリドン(ポビドン)など]、充填剤[例えば、セルロース粉末、微結晶セルロース、セルロース誘導体(ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシ-プロピルメチルセルロースなど)、リン酸水素カルシウム、コーンスターチ、α化澱粉など]、滑沢剤及び/又は流動促進剤[例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、トリベヘン酸グリセリルなど]、流れ調整剤[例えば、コロイダルシリカ、タルクなど]、結晶化遅延剤[例えば、ポビドンなど]、可溶化剤[例えば、プルロニック、ポビドンなど]、染料及び顔料を含む着色剤[例えば、赤色酸化鉄、黄色酸化鉄、二酸化チタン、タルクなど]、pH調整剤[例えば、クエン酸、酒石酸、フマル酸、クエン酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム、リン酸水素ナトリウムなど]、界面活性剤及び乳化剤[例えば、プルロニック、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエトキシル化及び水添カスターオイルなど]、並びにこれらの賦形剤及び/又は補助剤の2種以上の混合物、から選択し得る。

【００３９】

いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも60%(w/w)の送達剤、10%(w/w)未満の結合剤、5～40%(w/w)の充填剤、及び10%未満の(w/w)の滑沢剤若しくは流動促進剤を含む。

【００４０】

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

【００４１】

いくつかの実施形態において、組成物は、0.1～10%(w/w)、例えば0.2～4%(w/w)又は0.5～3%(w/w)の結合剤を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、1%(w/w)又は2%(w/w)の結合剤を含む。組成物は、例えば、ポビドン、デンプン、セルロース及びその誘導体[例えば、微結晶セルロース、例えばFMC(Philadelphia、PA)によるAVICEL PH、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシルエチルセルロース、及びヒドロキシルプロピルメチルセルロース、Dow Chemical Corp.(Midland、MI)によるMETHOCEL、スクロース、デキストロース、コーンシロップ、多糖、及びゼラチンなどの結合剤を含み得る。結合剤は、乾式結合剤及び/又は湿式造粒結合剤からなる群から選択し得る。好適な乾式結合剤は、例えば、セルロース粉末、及び、微結晶セルロース、例えばAvicel PH 102及びAvicel PH 200である。いくつかの実施形態において、組成物は、avicel、例えばavicel PH 102を含む。湿式造粒又は乾式造粒のための好適な結合剤は、コーンスターチ、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー(コポビドン)、並びにセルロース誘導体(ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシル-プロピルメチルセルロースなど)である。いくつかの実施形態において、組成物は、ポビドンを含む。

【００４２】

いくつかの実施形態において、組成物は、5～40%(w/w)、例えば10～30%(w/w)又は5～25%(w/w)の充填剤を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、10.9%(w/w)若しくは18%(w/w)の充填剤、又は19.5%(w/w)若しくは20.5(w/w)の充填剤を含む。充填剤は、ラクトース、マンニトール、エリスリトール、スクロース、ソルビトール、リン酸カルシウム(

例えば、リン酸水素カルシウム)、微結晶セルロース、粉末セルロース、粉砂糖(confectioner's sugar)、圧縮糖(compressible sugar)、デキストレート、デキストリン、及びデキストロースから選択し得る。いくつかの実施形態において、組成物は、微結晶セルロース、例えばAvicel PH 102又はAvicel PH 200を含む。

【００４３】

いくつかの実施形態において、組成物は、0.1～10%(w/w)又は0.5～5%(w/w)、例えば1～3.5%(w/w)又は1%(w/w)の滑沢剤及び/又は流動促進剤を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ベヘン酸グリセリル、ポリエチレンオキシドポリマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、オレイン酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、水添植物油、シリコンジオキシド、及び/又はポリエチレングリコールなどの滑沢剤及び/又は流動促進剤を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、ステアリン酸マグネシウムを含む。

【００４４】

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

【００４５】

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

【００４６】

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

【００４７】

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

【００４８】

本発明の組成物は、当技術分野で知られるようにして調製することができる。

【００４９】

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

【００５０】

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

【００５１】

いくつかの実施形態において、組成物は、圧縮前に造粒してもよい。組成物は、粒内部分と粒外部分とで構成することができ、粒内部分は造粒された部分であり、粒外部分は造粒後に付加された部分である。粒内部分は、GLP-1アゴニスト、送達剤及び結合剤を含み得る。いくつかの実施形態において、粒内部分は、ポビドンを含む。粒外部分は、充填剤

、滑沢剤及び/又は流動促進剤を含み得る。いくつかの実施形態において、粒外部分は、微結晶セルロース、例えばavicel(例えばavicel PH 120若しくはavicel PH200)を含む。いくつかの実施形態において、粒外部分は、ステアリン酸マグネシウムを含む。

【００５２】

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

【００５３】

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

【００５４】

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

【００５５】

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

【００５６】

崩壊時間:いくつかの実施形態において、錠剤の崩壊時間は、7分～15分、例えば、8分～13分の範囲である。崩壊時間は、Pharma Test PTZ AUTO崩壊試験装置を使用して決定することができる。崩壊装置は、上部及び下部が開いた2×6個のプラスチックチューブを備えるバスケット棚から構成され、チューブの下部は網で覆われている。錠剤を、チューブの中に置き、錠剤の上面に、自動的に崩壊を検出するためのディスクを配置する。バスケ

ットを、1Lのビーカー内で、800mlの37℃に維持された純水に浸漬する。完全に崩壊するまでの時間を測定する。さらに、崩壊試験の間に、錠剤表面が浸食される様子を目視で観察してもよい。

【００５７】

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

【００５８】

溶解試験:GLP-1アゴニストと送達剤との同時放出に対する別の試験は、溶解試験である。溶解試験では、GLP-1アゴニストと送達剤が現れる割合(%)を測定する。溶解試験は、以下に記載するように実施することができる。溶解を、Varian 705 DSで行う。解析は、薬局方Ph Eur 2.9.3装置2(パドル法の装置)に基づく。小さいパドルを備えた、100mlの小さい容器を使用し、パドルの速度は75rpmとする。120分後、パドルの速度を250rpmに変更する。溶解試験に使用する溶解媒体は、200mMのKH2P04(GLP-1アゴニストが槽の壁やパドルに付着することを防ぐために0.07%のTween 80を含有)の100ml(pH6.8)である。試料を、5、15、30、45、60、120及び135分後に採取する。試料の体積は2mlとし、試料は使い捨て注射器を用いて採取する。各試料を採取した後、同じ体積(2ml)の溶解媒体を槽に追加して、全体の容積を100mlで一定に保つ。試料を、0.22μmのMillex(登録商標)-GVフィルターを通して押す。最後に、試料を、GLP-1アゴニストの濃度とUPLCによる送達剤の濃度について、UPLCを用いて解析する。

【００５９】

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

【００６０】

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

スト、MC4(メラノコルチン4)アゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、TNF(腫瘍壊死因子)アゴニスト、CRF(コルチコトロピン放出因子)アゴニスト、CRF BP(コルチコトロピン放出因子結合タンパク質)アンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、β3アゴニスト、オキシントモジュリン及びアナログ、MSH(メラニン細胞刺激ホルモン)アゴニスト、MCH(メラニン細胞集中ホルモン)アンタゴニスト、CCK(コレシストキニン)アゴニスト、セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤、混合セロトニン及びノルアドレナリン化合物、5HT(セロトニン)アゴニスト、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRH(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン)アゴニスト、UCP2若しくは3(脱共役タンパク質2若しくは3)モジュレータ、レプチンアゴニスト、DAアゴニスト[ブロモクリプチン、ドプレキシン]、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤、RXR(レチノイドX受容体)モジュレータ、TRβアゴニスト、ヒスタミンH3アンタゴニスト、消化管抑制ポリペプチドアゴニスト若しくはアンタゴニスト(GIPアナログ)、ガストリン及びガストリンアナログである。

【００６１】

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

【００６２】

医薬適応症

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

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

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

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

(iv)認知障害の予防及び/又は治療、

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

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

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

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

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

(x)重篤疾患の予防及び/若しくは治療[例えば、危篤状態の患者、重症疾患多発ニューロパチー(CIPNP)患者、及び/若しくはCIPNPの可能性のある患者の治療、重篤疾患若しく

はCIPNPの発症の予防、患者の全身性炎症反応症候群(SIRS)の予防、治療及び/若しくは治癒、並びに/又は、入院中患者の菌血病、敗血病及び/若しくは敗血症ショックの罹患予防若しくは罹患率の低下]、並びに/或いは、

(xi)多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は治療。

【００６３】

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

【００６４】

さらなる実施形態

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

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

【００６５】

組成物の形態

3.錠剤の形態である、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

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

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

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

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

【００６６】

N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩

8.前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩が、1つの一価カチオン、2つの一価カチオン、又は1つの二価カチオンを含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

9.前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩が、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸のナトリウム塩、カリウム塩、及びカルシウム塩からなる群から選択される、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

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

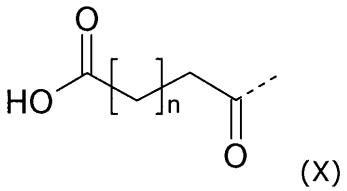
【００６７】

N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量

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

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

物。
13.前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、2.1mmol以下である、例えば、2.1mmol以下、2mmol以下、1.9mmol以下、1.8mmol以下、1.7mmol以下、1.6mmol以下、1.5mmol以下、1.4mmol以下、1.3mmol以下、1.2mmol以下、及び1.1mmol以下からなる群から選択される、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
14.前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量が、1mmol、例えば1.08mmolである、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
15.前記組成物が、少なくとも60%(w/w)、例えば、少なくとも70%(w/w)又は少なくとも75%(w/w)の前記N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
【００６８】
SNACの量
16.SNACの量が、少なくとも175mgである、例えば、少なくとも200mg、少なくとも210mg、少なくとも220mg、少なくとも230mg、少なくとも240mg、少なくとも250mg、少なくとも260mg、少なくとも270mg及び少なくとも280mgからなる群から選択される量である、実施形態10に記載の組成物。
17.SNACの量が、575mg以下である、例えば、550mg以下、525mg以下、500mg以下、475mg以下、450mg以下、425mg以下、400mg以下、375mg以下、350mg以下、及び325mg以下からなる群から選択される量である、実施形態10に記載の組成物。
18.SNACの量が300mgである、実施形態10に記載の組成物。
【００６９】
GLP-1
19.GLP-1アゴニストの量が、0.01mg～100mgの範囲内である、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
20.GLP-1アゴニストが1つの置換基を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
21.前記置換基が、脂肪酸又は脂肪族二酸を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
22.前記置換基が、C16、C18又はC20脂肪酸を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
23.前記置換基が、C16、C18又はC20脂肪族二酸を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
24.前記置換基が、式(X)
【００７０】
【化３】




(X)

【００７１】
(式中、nは、少なくとも13、例えばnは、13、14、15、16、17、18又は19である)
を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
25.前記置換基が、1又は複数の8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸(OEG)、例えば2つのOEGを含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
26.GLP-1アゴニストが、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)アミド、エキセンディン-4、又は10個以下の置換、欠失、付加及び/若しくは挿入を含むそのアナログであり、前記GLP-1アゴニストは任意選択的に1個の置換基を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

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

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

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

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

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

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

【００７２】

さらなる賦形剤

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

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

35.前記組成物が、0.1～10%(w/w)、例えば0.2～4%(w/w)又は0.5～3%(w/w)の結合剤を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

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

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

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

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

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

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

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

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

44.前記組成物が、少なくとも60%(w/w)の送達剤、10%(w/w)未満の結合剤、5～40%(w/w)の充填剤、並びに10%(w/w)未満の滑沢剤及び/又は流動促進剤を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

【００７３】

投与レジメン

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

【００７４】

機能的特徴

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

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

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

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

【００７５】

医薬としての使用

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

51.2型糖尿病又は肥満を治療するための、先行する実施形態のいずれか一つで定義される組成物の使用。

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

【００７６】

(実施例)

(実施例1)

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

【００７７】

方法

動物、投薬及び血液サンプリング

24匹の雄と24匹の雌のビーグル犬(試験期間中の体重6～11kg)を試験に用いた。犬は絶食状態として投与した。組成物を、4匹の雄と4匹の雌の群の犬に、単回経口投薬により投与した。血液試料は、以下の時間点で採取した:投薬前、並びに、投薬後0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、24、48、72、96、120、144、192及び240時間。

【００７８】

静注溶液(20nmol/mLのpH7.4の溶液に、0.1mg/mlのTween20、5.5mg/mlのフェノール、1.42mg/mlのNa2HP04及び14mg/mlのプロピレングリコールを含有)は、投与体積0.1mL/kgで、同じ犬の集団の1投薬群(n=8)に投与した。血液試料は、以下の時間点で採取した:投与前、並びに、投薬後0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、24、48、72、96、120、144、192及び240時間。

【００７９】

血漿の調製

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

【００８０】

血漿試料の解析

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

【００８１】
組成物の解析
組成物におけるセマグルチドとSNACの量は、逆相HPLC方法を用いて行った。HPLCは、UV検出(230nm)を用い、移動相の直線勾配を脱イオン化H20:トリフルオロ酢酸(TFA)(1000:1)(v/v)(A)とアセトニトリル:TFA(1000:1)(v/v)(B)とで構成した。
【００８２】
薬物動態の計算
セマグルチド血漿濃度データを、PCベースのソフトウェアWinNonlin,v.5.2(Pharsight、Mountain View、CA. 94041、USA)を使用して、非コンパートメント薬物動態解析にかけた。個々の犬についてそれぞれ、最大血漿濃度($C_{max}$)、及び最大血漿濃度の時間($t_{max}$)を、血漿濃度時間曲線から読み取った。以下の薬物動態パラメータ:無限時間までの曲線下面積(Area Under the Curve to infinity)(AUCinf)、及びAUCinf./用量(AUCinf./D)を推定した。生物学的利用能(F)は、経口投与後及び静脈内投与後の用量正規化AUC(AUCinf./D)に対する吸収分の割合(単位は%)として計算した。薬物動態結果の要約統計量を、算術平均と算出標準偏差として表し、また$T_{max}$及び血漿半減期について表した。
【００８３】
組成物の調製
異なる量のSNAC(150、300及び600mg)とセマグルチド(5、10、15及び20mg)とを含む錠剤を調製した。錠剤の組成をTable 1(表1)に示す。
【００８４】
【表１】

Table 1 「錠剤１個あたり」で表された錠剤組成物

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

【００８５】
セマグルチドは、WO2006/097537の実施例4に記載の方法に従って調製し、続けて凍結乾燥した。SNACは、WO2008/028859に記載の方法に従って調製した。組成物は、以下の製造プロセスを使用して調製した:
1)始めに、成分を、#35メッシュの篩にかけた。
2)セマグルチド及びSNACを、杵及び臼で幾何的にブレンドした。
3)ポビドンを水に溶解し、得られた溶液を使用して、セマグルチドとSNACとのブレンド物を造粒した。
4)得られた顆粒を、40℃を超えない温度で、水分レベルが≦4%になるまで乾燥した。
5)得られた乾燥顆粒を、#35メッシュを通して、粉砕した。
6)最後に、顆粒を、余剰の顆粒成分(Table 1(表1)参照)とブレンドし、最終的なブレンド物を錠剤に圧縮した(圧縮は、およそ4.4kN以上の圧力で行った)。
【００８６】
錠剤の硬度は、錠剤の破壊に必要な力を測定するPharma Test(33AA02)によって決定するとき、50Nを超えていた。この試験は、薬局方Ph Eur 2.9.8に基づくものである。
【００８７】
結果
Table 2(表2)に、Table 1(表1)に示す錠剤の単回投薬からの、セマグルチドについての薬物動態パラメータを要約して示す。

【００８８】
【表２】

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

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

【００８９】
個々の平均(SD)算出した薬物動態パラメータを、経口投薬後についてはTables 3-5(表3～5)に示し、静脈内投与後についてはTable 6(表6)に示す。
【００９０】
【表３】

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

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

n.a.) 分析不可

【００９１】

【表４】

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

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

n.a.) 分析不可

【００９２】

【表５】

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

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

n.a.) 分析不可

【００９３】

【表６】

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

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

【００９４】

【表７】

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

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

【００９５】

【表８】

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

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

【００９６】

【表９】

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

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

【００９７】

【表１０】

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

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

【００９８】

結論

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

【配列表】

2016117759000001.app

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | | F I | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Ａ６１Ｐ*** | ***43/00*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ | 43/00 | １１１ | |
| ***Ａ６１Ｐ*** | ***25/28*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ | 43/00 | １０５ | |
| ***Ａ６１Ｐ*** | ***3/06*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ | 25/28 | | |
| ***Ａ６１Ｐ*** | ***9/00*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ | 3/06 | | |
| ***Ａ６１Ｐ*** | ***1/04*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ | 9/00 | | |
| ***Ａ６１Ｐ*** | ***15/08*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ | 1/04 | | |
| ***Ａ６１Ｋ*** | ***38/26*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ | 15/08 | | |
| ***Ａ６１Ｋ*** | ***38/00*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｋ | 37/28 | | |
| *Ｃ０７Ｋ* | *14/575* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 37/02 | | |
| | | | Ｃ０７Ｋ | 14/575 | ＺＮＡ | |

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

Ｆターム(参考) 4C076 AA36 BB01 CC11 CC16 CC17 CC21 CC26 DD52N FF34
4C084 AA01 AA02 AA03 AA17 AA27 BA01 BA19 DB35 MA05 MA35
MA52 NA05 NA11 ZA151 ZA361 ZA681 ZA701 ZA811 ZB211 ZC331
ZC351 ZC412
4H045 AA30 BA10 DA30 EA20 EA27

【外国語明細書】
2016117759000001.pdf