

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-529749

(P2018-529749A)

(43) 公表日 平成30年10月11日 (2018. 10. 11)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/02 (2006. 01)	A 6 1 K 38/02	4 C 0 7 6
A 6 1 K 38/08 (2006. 01)	A 6 1 K 38/08	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/02 (2006. 01)	A 6 1 K 47/02	4 H 0 4 5
A 6 1 K 47/18 (2006. 01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/36 (2006. 01)	A 6 1 K 47/36	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 86 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-517702 (P2018-517702)	(71) 出願人	517121881
(86) (22) 出願日	平成28年10月7日 (2016. 10. 7)		シブルメット・ゲーエムペーハー
(85) 翻訳文提出日	平成30年5月23日 (2018. 5. 23)		オーストリア・6 4 1 6・オブシュタイク
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/074110		・クライトヴェーク・2 7
(87) 国際公開番号	W02017/060500	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開日	平成29年4月13日 (2017. 4. 13)		弁理士 村山 靖彦
(31) 優先権主張番号	15188838.5	(74) 代理人	100110364
(32) 優先日	平成27年10月7日 (2015. 10. 7)		弁理士 実広 信哉
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100133400
			弁理士 阿部 達彦
		(72) 発明者	フロリアン・フェーガー
			オーストリア・6 4 1 6・オブシュタイク
			・クライトヴェーク・2 7
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ペプチド薬物を経口送達するための医薬製剤

(57) 【要約】

本発明は、ペプチド薬物を経口送達するための、生物学的利用能、安全性、及び費用対効果が有利に高い、改良された医薬製剤、使用、及び方法に関する。詳細には、本発明は、薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体、並びに薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される、医薬としての使用のための、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物を提供する。本発明はまた、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と、薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体と、薬学的に許容される錯化剤とを含む医薬組成物を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体、並びに
薬学的に許容される錯化剤
と組み合わせて経口投与される、医薬としての使用のための、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物。

【請求項2】

分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、及び
薬学的に許容される錯化剤
と組み合わせて経口投与される、治療における使用のための、薬学的に許容される銅塩/錯体。

10

【請求項3】

分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、及び
薬学的に許容される錯化剤
と組み合わせて経口投与される、治療における使用のための、薬学的に許容される亜鉛塩/錯体。

【請求項4】

分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、及び
薬学的に許容される錯化剤
と組み合わせて経口投与される、治療における使用のための、薬学的に許容される鉄塩/錯体。

20

【請求項5】

分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、並びに
薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体
と組み合わせて経口投与される、治療における使用のための、薬学的に許容される錯化剤
。

【請求項6】

分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と、
薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体と、
薬学的に許容される錯化剤と
を含む医薬組成物。

30

【請求項7】

分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と、
薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体と、
薬学的に許容される錯化剤と
を含み、ペプチド薬物が、医薬剤形内で、薬学的に許容される銅塩/錯体、薬学的に許容される亜鉛塩/錯体、及び薬学的に許容される鉄塩/錯体と物理的に隔てられている、医薬剤形。

40

【請求項8】

ペプチド薬物が約500Da～約4kDaの分子量を有する、請求項1に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項2に記載の使用のための銅塩/錯体、又は請求項3に記載の使用のための亜鉛塩/錯体、又は請求項4に記載の使用のための鉄塩/錯体、又は請求項5に記載の使用のための錯化剤、又は請求項6に記載の医薬組成物、又は請求項7に記載の医薬剤形。

【請求項9】

ペプチド薬物が直鎖状のペプチド薬物である、請求項1若しくは8に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項2若しくは8に記載の使用のための銅塩/錯体、又は請求項3若し

50

くは8に記載の使用のための亜鉛塩/錯体、又は請求項4若しくは8に記載の使用のための鉄塩/錯体、又は請求項5若しくは8に記載の使用のための錯化剤、又は請求項6若しくは8に記載の医薬組成物、又は請求項7若しくは8に記載の医薬剤形。

【請求項10】

ペプチド薬物がシステイン残基を含有しない、請求項1、8、若しくは9に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項2、8、若しくは9に記載の使用のための銅塩/錯体、又は請求項3、8、若しくは9に記載の使用のための亜鉛塩/錯体、又は請求項4、8、若しくは9に記載の使用のための鉄塩/錯体、又は請求項5、8、若しくは9に記載の使用のための錯化剤、又は請求項6、8、若しくは9に記載の医薬組成物、又は請求項7から9のいずれか一項に記載の医薬剤形。

10

【請求項11】

ペプチド薬物が、GLP-1、GLP-1類似体、アシル化GLP-1類似体、ジアシル化GLP-1類似体、長時間作用型のアルブミンに結合する脂肪酸で誘導体化されたGLP-1類似体、GLP-1作動薬、セマグルチド、リラグルチド、エクセナチド、エキセンディン4、リキシセナチド、タスポグルチド、ラングレナチド、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)NH₂、GLP-1受容体とグルカゴン受容体の二重作動薬、オキシントモジュリン、GLP-2、GLP-2作動薬又は類似体、テデュグルチド、エルシグルチド、アミリン、アミリン類似体、プラムリンチド、ソマトスタチン類似体、オクトレオチド、ランレオチド、パシレオチド、ゴセレリン、ブセレリン、ペプチドYY、ペプチドYY類似体、グラチラマー、ロイプロリド、デスモプレシン、テイコプラニン、テラバンシン、ブレオマイシン、ラモプラニン、デカプラニン、ボルテゾミブ、コシントロピン、セルモレリン、黄体化ホルモン放出ホルモン、カルシトニン、サケカルシトニン、ペンタガストリン、ネセリチド、エンフビルチド、エプチフィバチド、シクロスポリン、グルカゴン、バイオマイシン、チロトロピン放出ホルモン、ロイシン-エンケファリン、メチオニン-エンケファリン、サブスタンスP、副甲状腺ホルモン断片、テリパラチド、PTH(1-31)、PTH(2-34)、カルフィルゾミブ、イカチバント、シレンギチド、プロスタグランジンF₂α受容体モジュレーター、PDC31、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項1に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項2に記載の使用のための銅塩/錯体、又は請求項3に記載の使用のための亜鉛塩/錯体、又は請求項4に記載の使用のための鉄塩/錯体、又は請求項5に記載の使用のための錯化剤、又は請求項6に記載の医薬組成物、又は請求項7に記載の医薬剤形。

20

30

【請求項12】

前記銅塩/錯体が銅(I)塩/錯体又は銅(II)塩/錯体である、請求項1若しくは8から11のいずれか一項に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項2若しくは8から11のいずれか一項に記載の使用のための銅塩/錯体、又は請求項5若しくは8から11のいずれか一項に記載の使用のための錯化剤、又は請求項6若しくは8から11のいずれか一項に記載の医薬組成物、又は請求項7から11のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項13】

前記銅塩/錯体が、硫酸銅、炭酸銅、銅(II)アミノ酸錯体、銅(II)リジン錯体、グリシン銅(II)、銅(II)EDTA錯体、銅(II)キトサン錯体、クエン酸銅(II)、グルコン酸銅(II)、乳酸銅(II)、乳酸グルコン酸銅、及びオロト酸銅(II)から選択される銅(II)塩/錯体である、請求項1若しくは8から12のいずれか一項に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項2若しくは8から12のいずれか一項に記載の使用のための銅塩/錯体、又は請求項5若しくは8から12のいずれか一項に記載の使用のための錯化剤、又は請求項6若しくは8から12のいずれか一項に記載の医薬組成物、又は請求項7から12のいずれか一項に記載の医薬剤形。

40

【請求項14】

前記銅塩/錯体が、銅(II)アミノ酸錯体、銅(II)リジン錯体、クエン酸銅(II)、グルコン酸銅(II)、乳酸銅(II)、乳酸グルコン酸銅、及びオロト酸銅(II)から選択される、請求項1若しくは8から12のいずれか一項に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項2若しくは8から12のいずれか一項に記載の使用のための銅塩/錯体、又は請求項5若しくは8から

50

ら12のいずれか一項に記載の使用のための錯化剤、又は請求項6若しくは8から12のいずれか一項に記載の医薬組成物、又は請求項7から12のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項15】

前記銅塩/錯体が、塩化銅(I)及び酢酸銅(I)から選択される銅(I)塩/錯体である、請求項1若しくは8から12のいずれか一項に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項2若しくは8から12のいずれか一項に記載の使用のための銅塩/錯体、又は請求項5若しくは8から12のいずれか一項に記載の使用のための錯化剤、又は請求項6若しくは8から12のいずれか一項に記載の医薬組成物、又は請求項7から12のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項16】

前記亜鉛塩/錯体が亜鉛(II)塩/錯体である、請求項1若しくは8から11のいずれか一項に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項3若しくは8から11のいずれか一項に記載の使用のための亜鉛塩/錯体、又は請求項5若しくは8から11のいずれか一項に記載の使用のための錯化剤、又は請求項6若しくは8から11のいずれか一項に記載の医薬組成物、又は請求項7から11のいずれか一項に記載の医薬剤形。

10

【請求項17】

前記亜鉛塩/錯体が、硫酸亜鉛、塩化亜鉛、酢酸亜鉛、酸化亜鉛、アスコルビン酸亜鉛、カプリル酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、炭酸亜鉛、オロト酸亜鉛、亜鉛アミノ酸錯体、グリシン亜鉛、アルギン酸亜鉛、ピコリン酸亜鉛、ピドル酸亜鉛、亜鉛カルノシン、ウンデカン酸亜鉛、ウンデシレン酸亜鉛、亜鉛メチオニン、乳酸亜鉛、及び乳酸グルコン酸亜鉛から選択される、請求項1、8から11、若しくは16のいずれか一項に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項3、8から11、若しくは16のいずれか一項に記載の使用のための亜鉛塩/錯体、又は請求項5、8から11、若しくは16のいずれか一項に記載の使用のための錯化剤、又は請求項6、8から11、若しくは16のいずれか一項に記載の医薬組成物、又は請求項7から11若しくは16のいずれか一項に記載の医薬剤形。

20

【請求項18】

前記亜鉛塩/錯体が、アスコルビン酸亜鉛、カプリル酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、及びオロト酸亜鉛から選択される、請求項1、8から11、16、若しくは17のいずれか一項に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項3、8から11、16、若しくは17のいずれか一項に記載の使用のための亜鉛塩/錯体、又は請求項5、8から11、16、若しくは17のいずれか一項に記載の使用のための錯化剤、又は請求項6、8から11、16、若しくは17のいずれか一項に記載の医薬組成物、又は請求項7から11、16、若しくは17のいずれか一項に記載の医薬剤形。

30

【請求項19】

前記鉄塩/錯体が鉄(II)塩/錯体又は鉄(III)塩/錯体である、請求項1若しくは8から11のいずれか一項に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項4若しくは8から11のいずれか一項に記載の使用のための鉄塩/錯体、又は請求項5若しくは8から11のいずれか一項に記載の使用のための錯化剤、又は請求項6若しくは8から11のいずれか一項に記載の医薬組成物、又は請求項7から11のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項20】

前記鉄塩/錯体が、グルコン酸鉄(II)、オロト酸鉄(II)、酒石酸鉄(II)、フマル酸鉄(II)、硫酸鉄(II)、乳酸鉄(II)、乳酸グルコン酸鉄(II)、酢酸鉄(II)、炭酸鉄(II)、クエン酸鉄(II)、酸化鉄(II)、水酸化鉄(II)、アスコルビン酸鉄(II)、鉄(II)アミノ酸錯体、及び鉄ビスグリシネートから選択される鉄(II)塩/錯体である、請求項1、8から11、若しくは19のいずれか一項に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項4、8から11、若しくは19のいずれか一項に記載の使用のための鉄塩/錯体、又は請求項5、8から11、若しくは19のいずれか一項に記載の使用のための錯化剤、又は請求項6、8から11、若しくは19のいずれか一項に記載の医薬組成物、又は請求項7から11若しくは19のいずれか一項に記載の医薬剤形。

40

【請求項21】

前記鉄塩/錯体が、グルコン酸鉄(II)、オロト酸鉄(II)、酒石酸鉄(II)、フマル酸鉄(II)

50

)、乳酸鉄(II)、乳酸グルコン酸鉄(II)、クエン酸鉄(II)、及びアスコルビン酸鉄(II)から選択される、請求項1、8から11、19、若しくは20のいずれか一項に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項4、8から11、19、若しくは20のいずれか一項に記載の使用のための鉄塩/錯体、又は請求項5、8から11、19、若しくは20のいずれか一項に記載の使用のための錯化剤、又は請求項6、8から11、19、若しくは20のいずれか一項に記載の医薬組成物、又は請求項7から11、19、若しくは20のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項22】

前記鉄塩/錯体が、塩化鉄(III)、硫酸鉄(III)、酸化鉄(III)、炭酸鉄(III)、酢酸鉄(II I)、リン酸鉄(III)、水酸化鉄(III)、酒石酸鉄(III)、乳酸鉄(III)、グリシン鉄(III)、鉄(III)EDTA、アスコルビン酸鉄(III)、及びクエン酸鉄(III)アンモニウムから選択される鉄(III)塩/錯体である、請求項1、8から11、若しくは19のいずれか一項に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項4、8から11、若しくは19のいずれか一項に記載の使用のための鉄塩/錯体、又は請求項5、8から11、若しくは19のいずれか一項に記載の使用のための錯化剤、又は請求項6、8から11、若しくは19のいずれか一項に記載の医薬組成物、又は請求項7から11若しくは19のいずれか一項に記載の医薬剤形。

10

【請求項23】

前記錯化剤が、マンニトール、ソルビトール、サッカロース、スクロース、トレハロース、リン酸カルシウム、塩基性リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二カルシウム水和物、リン酸二ナトリウム二水和物、アミノ酸、EDTA、EGTA、シトレート、錯化性ペプチド、グリシル-ヒスチジル-リジンペプチド、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸誘導体、カルボマー、カルボマー誘導体、アルギン酸ナトリウム、シリケート、カオリン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、グリセロール、ドデシル硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項1若しくは8から22のいずれか一項に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項2若しくは8から15のいずれか一項に記載の使用のための銅塩/錯体、又は請求項3、8から11、若しくは16から18のいずれか一項に記載の使用のための亜鉛塩/錯体、又は請求項4、8から11、若しくは19から22のいずれか一項に記載の使用のための鉄塩/錯体、又は請求項5若しくは8から22のいずれか一項に記載の使用のための錯化剤、又は請求項6若しくは8から22のいずれか一項に記載の医薬組成物、又は請求項7から22のいずれか一項に記載の医薬剤形。

20

30

【請求項24】

前記錯化剤が、ソルビトール、サッカロース、スクロース、トレハロース、リン酸カルシウム、塩基性リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二カルシウム水和物、リン酸二ナトリウム二水和物、アミノ酸、錯化性ペプチド、グリシル-ヒスチジル-リジンペプチド、ポリアクリル酸、カルボマー、アルギン酸ナトリウム、シリケート、カオリン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、グリセロール、ドデシル硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項1若しくは8から22のいずれか一項に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項2若しくは8から15のいずれか一項に記載の使用のための銅塩/錯体、又は請求項3、8から11、若しくは16から18のいずれか一項に記載の使用のための亜鉛塩/錯体、又は請求項4、8から11、若しくは19から22のいずれか一項に記載の使用のための鉄塩/錯体、又は請求項5若しくは8から22のいずれか一項に記載の使用のための錯化剤、又は請求項6若しくは8から22のいずれか一項に記載の医薬組成物、又は請求項7から22のいずれか一項に記載の医薬剤形。

40

【請求項25】

投与量単位当たり Cu^+ 若しくは Cu^{2+} として算出して約0.1mg～約20mgの量の銅塩/錯体、及び/又は
投与量単位当たり Zn^{2+} として算出して約0.1mg～約50mgの量の亜鉛塩/錯体、及び/又は
投与量単位当たり Fe^{2+} 若しくは Fe^{3+} として算出して約1mg～約100mgの量の鉄塩/錯体と、
投与量単位当たり約1mg～約1000mgの量の錯化剤と

50

を含む、請求項6若しくは8から24のいずれか一項に記載の医薬組成物、又は請求項7から24のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項26】

前記ペプチド薬物若しくは前記銅塩/錯体若しくは前記亜鉛塩/錯体若しくは前記鉄塩/錯体若しくは前記錯化剤が、吸収促進剤と組み合わせて経口投与される、又は前記医薬組成物若しくは前記医薬剤形が吸収促進剤を更に含む、請求項1若しくは8から24のいずれか一項に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項2、8から15、23、若しくは24のいずれか一項に記載の使用のための銅塩/錯体、又は請求項3、8から11、16から18、23、若しくは24のいずれか一項に記載の使用のための亜鉛塩/錯体、又は請求項4、8から11、若しくは19から24のいずれか一項に記載の使用のための鉄塩/錯体、又は請求項5若しくは8から24のいずれか一項に記載の使用のための錯化剤、又は請求項6若しくは8から25のいずれか一項に記載の医薬組成物、又は請求項7から25のいずれか一項に記載の医薬剤形。

10

【請求項27】

前記吸収促進剤が、 $C_8 \sim 20$ アルカノイルカルニチン、サリチル酸、サリチル酸誘導体、3-メトキシサリチル酸、5-メトキシサリチル酸、ホモバニリン酸、 $C_8 \sim 20$ アルカン酸、クエン酸、酒石酸、脂肪酸でアシル化されたアミノ酸、 $C_8 \sim 20$ アルカノイルサルコシネート、アルキル糖、 $C_8 \sim 10$ アルキル多糖、n-オクチル-ベータ-D-グルコピラノシド、n-ドデシル-ベータ-D-マルトシド、n-テトラデシル-ベータ-D-マルトシド、トリデシル-ベータ-D-マルトシド、ラウリン酸スクロース、ミリスチン酸スクロース、パルミチン酸スクロース、スクロースココエート、モノドデカン酸スクロース、モノトリデカン酸スクロース、モノテトラデカン酸スクロース、ココグルコシド、シクロデキストリン、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、メチル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、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N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレート、ナトリウムN-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレート誘導体、チオマー、ビタミンB部分構造を有する粘膜附着性ポリマー、カルシウムをキレート化する化合物、エチレンジアミン四酢酸、エチレングリコール四酢酸、ポリアクリル酸、cremophor EL、キトサン、N,N,N-トリメチルキトサン、塩化ベンザルコニウム、ベスタチン、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、 $C_2 \sim 20$ アルカノール、 $C_8 \sim 20$ アルケノール、 $C_8 \sim 20$ アルケン酸、デキストラン硫酸、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、1-ドデシルアザシクロ-ヘプタン-2-オン、カプリロカプロイルポリオキシシルグリセリド、カプリル酸エチル、モノラウリン酸グリセリル、リゾホスファチジルコリン、メントール、 $C_8 \sim 20$ アルキルアミン、 $C_8 \sim 20$ アルケニルアミン、ホスファチジルコリン、ポロキサマー、ポリエチレングリコールモノラウリン酸エステル、ポリオキシエチレン、ポリプロピレングリコールモノラウリン酸エステル、ポリソルベート、コール酸、デオキシコレート、グリココール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム、N-ラウリルサルコシン酸塩、デシルトリメチルアンモニウムブロミド、ベンジルジメチルドデシルアンモニウムクロリド、ミリスチルトリメチルアンモニウムクロリド、ドデシルピリジニウムクロリド、デシルジメチルアンモニオプロパンスルホネート、ミリスチルジメチルアンモニオプロパンスルホネート、パルミチルジメチルアンモニオプロパンスルホネート、ChemBetaine CAS、ChemBetaine Oleyl、ノニルフェノキシポリオキシエチレン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノパルミチン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、Triton X-100、ヘキサン酸、ヘプタン酸、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸メチル、セバシン酸ジエチル、オレイン酸ナトリウム、尿素、ラウリルアミン、カプロラクタム、メチルピロリドン、オクチルピロリドン、メチルピペラジン、フェニルピペラジン、Carbopol 934P、グリチルレチン酸、ブロメライン、ピネン酸化物、リモネン、シネオール、オクチルドデカノール、フェンコン、メントン、トリメトキシプロピレンメチルベンゼン、細胞浸透性ペプチド、KLAKLAK、ポリアルギニ

20

30

40

50

ン、ペネトラチン、HIV-1 Tat、マクロゴール-15-ヒドロキシステアレート、Solutol HS 15、CriticalSorb、タウロコレート、タウロデオキシコレート、スルホキシド、デシルメチルスルホキシド、ジメチルスルホキシド、シクロペンタデカラクトン、8-(N-2-ヒドロキシ-5-クロロ-ベンゾイル)-アミノ-カプリル酸、N-(10-[2-ヒドロキシベンゾイル]アミノ)デカン酸、ドデシル-2-N,N-ジメチルアミノプロピオネート、D- α -トコフェリルポリエチレングリコール-1000スクシネート、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項26に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項26に記載の使用のための銅塩/錯体、又は請求項26に記載の使用のための亜鉛塩/錯体、又は請求項26に記載の使用のための鉄塩/錯体、又は請求項26に記載の使用のための錯化剤、又は請求項26に記載の医薬組成物、又は請求項26に記載の医薬剤形。

10

【請求項 28】

前記吸収促進剤が、ナトリウムラウロイルアラニネート、N-ドデカノイル-L-アラニン、ナトリウムラウロイルアスパラギネート、N-ドデカノイル-L-アスパラギン、ナトリウムラウロイルアスパラギン酸、N-ドデカノイル-L-アスパラギン酸、ナトリウムラウロイルシステイネート、N-ドデカノイル-L-システイン、ナトリウムラウロイルグルタミン酸、N-ドデカノイル-L-グルタミン酸、ナトリウムラウロイルグルタミネート、N-ドデカノイル-L-グルタミン、ナトリウムラウロイルグリシネート、N-ドデカノイル-L-グリシン、ナトリウムラウロイルヒスチジネート、N-ドデカノイル-L-ヒスチジン、ナトリウムラウロイルイソロイシネート、N-ドデカノイル-L-イソロイシン、ナトリウムラウロイルロイシネート、N-ドデカノイル-L-ロイシン、ナトリウムラウロイルメチオニネート、N-ドデカノイル-L-メチオニン、ナトリウムラウロイルフェニルアラニネート、N-ドデカノイル-L-フェニルアラニン、ナトリウムラウロイルプロリネート、N-ドデカノイル-L-プロリン、ナトリウムラウロイルセリネート、N-ドデカノイル-L-セリン、ナトリウムラウロイルトレオニネート、N-ドデカノイル-L-トレオニン、ナトリウムラウロイルトリプトファネート、N-ドデカノイル-L-トリプトファン、ナトリウムラウロイルチロシネート、N-ドデカノイル-L-チロシン、ナトリウムラウロイルバリネート、N-ドデカノイル-L-バリン、ナトリウムラウロイルサルコシネート、N-ドデカノイル-L-サルコシン、ナトリウムカプリンアラニネート、N-デカノイル-L-アラニン、ナトリウムカプリンアスパラギネート、N-デカノイル-L-アスパラギン、ナトリウムカプリンアスパラギン酸、N-デカノイル-L-アスパラギン酸、ナトリウムカプリンシステイネート、N-デカノイル-L-システイン、ナトリウムカプリングルタミン酸、N-デカノイル-L-グルタミン酸、ナトリウムカプリングルタミネート、N-デカノイル-L-グルタミン、ナトリウムカプリングリシネート、N-デカノイル-L-グリシン、ナトリウムカプリンヒスチジネート、N-デカノイル-L-ヒスチジン、ナトリウムカプリンイソロイシネート、N-デカノイル-L-イソロイシン、ナトリウムカプリンロイシネート、N-デカノイル-L-ロイシン、ナトリウムカプリンメチオニネート、N-デカノイル-L-メチオニン、ナトリウムカプリンフェニルアラニネート、N-デカノイル-L-フェニルアラニン、ナトリウムカプリンプロリネート、N-デカノイル-L-プロリン、ナトリウムカプリンセリネート、N-デカノイル-L-セリン、ナトリウムカプリントレオニネート、N-デカノイル-L-トレオニン、ナトリウムカプリントリプトファネート、N-デカノイル-L-トリプトファン、ナトリウムカプリンチロシネート、N-デカノイル-L-チロシン、ナトリウムカプリンバリネート、N-デカノイル-L-バリン、ナトリウムカプリンサルコシネート、N-デカノイル-L-サルコシン、ナトリウムオレオイルサルコシネート、ナトリウムN-デシルロイシン、ナトリウムステアロイルグルタメート、ナトリウムミリスチルグルタメート、ナトリウムラウロイルグルタメート、ナトリウムココイルグルタメート、ナトリウムココイルグリシネート、ナトリウムN-デシルロイシン、ナトリウムココイルグリシン、ナトリウムココイルグルタメート、ナトリウムラウロイルアラニネート、N-ドデカノイル-L-アラニン、ナトリウムラウロイルアスパラギネート、N-ドデカノイル-L-アスパラギン、ナトリウムラウロイルアスパラギン酸、N-ドデカノイル-L-アスパラギン酸、ナトリウムラウロイルシステイネート、N-ドデカノイル-L-システイン、ナトリウムラウロイルグルタミン酸、N-ドデカノイル-L-グルタミン酸、ナトリウムラウロイルグルタミネート、N

20

30

40

50

-ドデカノイル-L-グルタミン、ナトリウムラウロイルグリシネート、N-ドデカノイル-L-グリシン、ナトリウムラウロイルヒスチジネート、N-ドデカノイル-L-ヒスチジン、ナトリウムラウロイルイソロイシネート、N-ドデカノイル-L-イソロイシン、ナトリウムラウロイルロイシネート、N-ドデカノイル-L-ロイシン、ナトリウムラウロイルメチノニネート、N-ドデカノイル-L-メチオニン、ナトリウムラウロイルフェニルアラニネート、N-ドデカノイル-L-フェニルアラニン、ナトリウムラウロイルプロリネート、N-ドデカノイル-L-プロリン、ナトリウムラウロイルセリネート、N-ドデカノイル-L-セリン、ナトリウムラウロイルトレオニネート、N-ドデカノイル-L-トレオニン、ナトリウムラウロイルトリプト

ファネート、N-ドデカノイル-L-トリプトファン、ナトリウムラウロイルチロシネート、N-ドデカノイル-L-チロシン、ナトリウムラウロイルバリネート、N-ドデカノイル-L-バリン、N-ドデカノイル-L-サルコシン、ナトリウムカプリンアラニネート、N-デカノイル-L-アラニン、ナトリウムカプリンアスパラギネート、N-デカノイル-L-アスパラギン、ナトリウムカプリンアスパラギン酸、N-デカノイル-L-アスパラギン酸、ナトリウムカプリンシステイネート、N-デカノイル-L-システイン、ナトリウムカプリングルタミン酸、N-デカノイル-L-グルタミン酸、ナトリウムカプリングルタミネート、N-デカノイル-L-グルタミン、ナトリウムカプリングリシネート、N-デカノイル-L-グリシン、ナトリウムカプリンヒスチジネート、N-デカノイル-L-ヒスチジン、ナトリウムカプリンイソロイシネート、N-デカノイル-L-イソロイシン、ナトリウムカプリンロイシネート、N-デカノイル-L-ロイシン、ナトリウムカプリンメチオニネート、N-デカノイル-L-メチオニン、ナトリウムカプリンフェニルアラニネート、N-デカノイル-L-フェニルアラニン、ナトリウムカプリンプロリネート、N-デカノイル-L-プロリン、ナトリウムカプリンセリネート、N-デカノイル-L-セリン、ナトリウムカプリントレオニネート、N-デカノイル-L-トレオニン、ナトリウムカプリントリプトファネート、N-デカノイル-L-トリプトファン、ナトリウムカプリンチロシネート、N-デカノイル-L-チロシン、ナトリウムカプリンバリネート、N-デカノイル-L-バリン、ナトリウムカプリンサルコシネート、ナトリウムオレオイルサルコシネート、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択される、脂肪酸でアシル化されたアミノ酸である、請求項27に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項27に記載の使用のための銅塩/錯体、又は請求項27に記載の使用のための亜鉛塩/錯体、又は請求項27に記載の使用のための鉄塩/錯体、又は請求項27に記載の使用のための錯化剤、又は請求項27に記載の医薬組成物、又は請求項27に記載の医薬剤形。

【請求項29】

前記吸収促進剤がナトリウムN-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレートである、請求項26に記載の使用のためのペプチド薬物、又は請求項26に記載の使用のための銅塩/錯体、又は請求項26に記載の使用のための亜鉛塩/錯体、又は請求項26に記載の使用のための鉄塩/錯体、又は請求項26に記載の使用のための錯化剤、又は請求項26に記載の医薬組成物、又は請求項26に記載の医薬剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ペプチド薬物を経口送達するための、生物学的利用能、安全性、及び費用対効果が有利に高い、改良された医薬製剤、使用、及び方法に関する。詳細には、本発明は、薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体並びに薬学的に許容される錯化剤(complexing agent)と組み合わせて経口投与される、医薬としての使用のための、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物を提供する。本発明はまた、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と、薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体と、薬学的に許容される錯化剤とを含む医薬組成物を提供する。

【背景技術】

【0002】

治療薬として利用可能になったペプチド及びタンパク質の数は増えている。しかし、こうした生物薬品は、非経口注射に限定されているために、その潜在的可能性が存分に実現されていない。理想としては、経口の投与経路が好ましいことになる。経口投与は、患者にとって簡単で好都合であるため、最も一般的で普及している薬物投与方法である。しかし、消化管は、こうした高分子を分解し、それらが無傷な形のまま吸収されることを妨げる。消化管全域で酵素によって分解されること、及び上皮細胞を介した浸透が不十分であることが、経口でのその生物学的利用能が低いことの主な理由である。

【0003】

吸収を高める技術の使用、又は大豆トリプシンインヒビター、アプロチニン、ボウマン・バークインヒビター、バシトラシン、メシル酸カモスタット、アマスタチン等のプロテアーゼ阻害剤の使用を含む、このような治療用ペプチド及びタンパク質の経口での生物学的利用能を向上させるためのいくつかの異なる手法が提案されている(Renukuntla Jら、Int J Pharm. 2013、447(1~2):75~93; US2007/0087957 A1)。しかし、安全上の懸念のために、こうしたプロテアーゼ阻害剤に、商用のペプチド又はポリペプチド薬物送達用途における添加剤として成功しているものはない。既知の経口ポリペプチド薬物送達技術において記載されているプロテアーゼ阻害剤並びにその毒性及び可能性のある副作用について、以下に要約する。

【0004】

大豆トリプシンインヒビター:大豆は、咳、くしゃみ、鼻水、蕁麻疹、下痢、顔面腫脹、息切れ、舌の腫脹、嚥下困難、血圧低下、過剰な発汗、失神、アナフィラキシーショック、更には死等の即時型の反応を引き起こす「8大」アレルゲンの一つとして広く受け入れられており、大豆アレルギーの罹患者数は、1980年代以降着実に増加している(Moroz L Aら、N Engl J Med. 1980、302(20):1126~8; Foucard Tら、Allergy. 1999、54(3):261~5; Ramesh S、Clin Rev Allergy Immunol. 2008、34(2):217~30)。

【0005】

ボウマン・バークインヒビター:大豆由来の別のプロテアーゼ阻害剤が、ボウマン・バークインヒビターである。ボウマン・バークインヒビターは、吸収を高める添加剤なしでも経口での生物学的利用能を有することが知られており、したがって、経口摂取後に望ましくない全身プロテアーゼ阻害を及ぼしかねないことになる。プラスミン等のセリンプロテアーゼが全身において阻害されれば、血栓症のリスクが増加しかねない。ボウマン・バークインヒビターに対する抗体の形成についても報告がある(Wan XSら、Nutr Cancer. 2002、43(2):167~73)。

【0006】

アプロチニン:アプロチニンの安全性については、いくつかの懸念があるとされている。初回の使用において、200分の1の割合でアナフィラキシーが起こる(Mahdy AMら、Br J Anaesth. 2004、93(6):842~58)。2006年に報告された心臓手術患者で行われた研究では、急性腎不全、心筋梗塞、及び心不全、並びに脳卒中及び脳障害のリスクがあったことが示されている(Mangano DTら、N Engl J Med. 2006、354(4):353~65)。その上、アプロチニンをアミノカプロン酸と比較する研究では、死亡率が64%増大したことが分かっている(Schneeweiss Sら、N Engl J Med. 2008、358(8):771~83)。

【0007】

したがって、こうしたプロテアーゼ阻害剤の使用は、潜在的な健康リスクを伴い、好ましくは避けるべきである。更なる短所は、高い製造コスト、不均一性、及び規制上の障害である。更に、大部分のタンパク質系阻害剤は、消化管において酵素による分解を受けやすいため、多い量で過度に共投与する必要がある。多量のこうした阻害剤を用いても、プロテアーゼ活性の低減に十分でない場合もある(Renukuntla Jら、Int J Pharm. 2013、447(1~2):75~93)。

【0008】

(抗生物質活性を有する)バシトラシン、(肺炎の治療において有効な)メシル酸カモスタット、又は(抗菌活性を有する)アマスタチン等のプロテアーゼ阻害剤を使用することも提

10

20

30

40

50

案されてはいるが、しかし、これらはすべて、自ら薬理学的効果を有する。したがって、経口ペプチド又はポリペプチド製剤中のこうしたプロテアーゼ阻害剤の長期投与は、受け入れられない(Renukuntla Jら、Int J Pharm. 2013、447(1~2):75~93; US 2007/0087957 A1)。

【0009】

経口薬物送達系においてこれまで使用されているプロテアーゼ阻害剤の別の短所は、ある特定の腸内プロテアーゼだけの不活性化に限定されることである。しかし、治療用ペプチドを経口経路によって無傷な形態で効率よく送達するためには、トリプシン、キモトリプシン、アミノペプチダーゼ、カルボキシペプチダーゼ、エラスターゼ、ジペプチジル-4-ペプチダーゼ等の腸内セリンプロテアーゼ、更にまたインスリン分解酵素等の他の酵素を、1種又は2種だけより多く、一過性に不活性化する必要がある。さもなければ、経口での生物学的利用能は、非常に低いままとなる。

【0010】

したがって、治療用ペプチド薬物を経口経路で送達するための、簡単で、非常に安全で、より効率的で、それほど高価でない手段及び方法に対する差し迫った必要性が依然としてある。

【0011】

更に、アスコルビン酸存在下の銅水溶液によって、血中のプラスミン及び他のセリンプロテアーゼの活性が低減されることが記載されている(Lind SEら、Blood. 1993、82(5):1522~31)。しかし、銅及び錯化剤の医薬組成物への使用、特にペプチド薬物の経口送達についてはいまだかつて提案されたことがない。

【0012】

口腔粘膜を介して吸収されるある特定の医薬製剤が、W02007/062494に記載されており、詳細なインスリン製剤が、W02007/041481で更に提案されている。

【0013】

更に、ある特定のペプチド薬物の詳細な製剤が、US2015/0031632、US6,248,360、US2011/0311621、及びFabio Kら、AAPS PharmSciTech. 2015;16(6):1299~306でも開示されている。しかし、US2011/0311621で教示されているペプチド薬物の製剤は、銅、亜鉛、又は鉄のいかなる塩又は錯体も含有せず、実際、この文書には、ある特定の亜鉛又は鉄塩の使用が、具体的にかつもっぱら非ペプチド薬物であるアリスキレンの製剤に関連して記載されている。Fabio Kら、2015(同箇所)は、吸入による、すなわち、経肺経路によるある特定のオキシトシン製剤の投与に関するが、このような製剤の経口投与に関するものではない。Morales JOら、Drug Dev Ind Pharm. 2014;40(5):579~90は、治療用高分子の側送達を促進するための戦略について論じている。

【0014】

本発明の文脈において、作業実施例でも示す通り(詳細については、実施例2、3、5~8及び34並びに図1を参照されたい)、微量元素の銅、亜鉛又は鉄を薬学的に許容される錯化剤と組み合わせ、任意選択で、銅、亜鉛又は鉄の存在下で可溶性である粘膜吸収促進剤と更に組み合わせると、様々なペプチド薬物の経口での生物学的利用能が驚くほど高く、有利なものになることが分かった。銅、亜鉛、又は鉄の必要量は、こうした微量元素に関し承認された摂取量レベル(承認された1日摂取量レベルを含む)を超えず、したがって、安全とみなすことができる。その上、錯化剤と組み合わされた銅、亜鉛又は鉄は、消化管においてセリンプロテアーゼに対して阻害効果を発揮するが、全身性の阻害効果は示さず、そのため、上で論じたプロテアーゼ阻害剤に比べて安全性が更に向上する。更に、銅、亜鉛、又は鉄、並びに以下で更に述べる通りの錯化剤は、ペプチド薬物の経口送達用に以前より提案されている上で論じたプロテアーゼ阻害剤よりかなり少ない製造コストで提供することができる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

- 【特許文献 1】US2007/0087957 A1
- 【特許文献 2】W02007/062494
- 【特許文献 3】W02007/041481
- 【特許文献 4】US2015/0031632
- 【特許文献 5】US6,248,360
- 【特許文献 6】US2011/0311621
- 【特許文献 7】W02015/185640
- 【特許文献 8】W02013/164483
- 【特許文献 9】W02015/086728
- 【特許文献 10】W02015/155139 10
- 【特許文献 11】W02015/086733
- 【特許文献 12】W093/19175
- 【特許文献 13】W096/29342
- 【特許文献 14】W098/08871
- 【特許文献 15】W099/43707
- 【特許文献 16】W099/43706
- 【特許文献 17】W099/43341
- 【特許文献 18】W099/43708
- 【特許文献 19】W02005/027978
- 【特許文献 20】W02005/058954 20
- 【特許文献 21】W02005/058958
- 【特許文献 22】W02006/005667
- 【特許文献 23】W02006/037810
- 【特許文献 24】W02006/037811
- 【特許文献 25】W02006/097537
- 【特許文献 26】W02006/097538
- 【特許文献 27】W02008/023050
- 【特許文献 28】W02009/030738
- 【特許文献 29】W02009/030771
- 【特許文献 30】W02009/030774 30
- 【特許文献 31】US8,193,291
- 【特許文献 32】US2014/0056953 A1
- 【特許文献 33】US5,661,130
- 【特許文献 34】W02012/112319
- 【特許文献 35】US8,980,238 B2
- 【特許文献 36】US2012/0065124
- 【特許文献 37】US5,866,536
- 【特許文献 38】US5,773,647
- 【特許文献 39】W02011/133198
- 【特許文献 40】US2015/174076 40
- 【特許文献 41】W000/59863
- 【特許文献 42】W02013/139694
- 【特許文献 43】US2015/0174076
- 【特許文献 44】US2003/0017195
- 【非特許文献】
- 【0016】
- 【非特許文献 1】Renukuntla Jら、Int J Pharm. 2013、447(1~2):75~93
- 【非特許文献 2】Moroz LAら、N Engl J Med. 1980、302(20):1126~8
- 【非特許文献 3】Foucard Tら、Allergy. 1999、54(3):261~5
- 【非特許文献 4】Ramesh S、Clin Rev Allergy Immunol. 2008、34(2):217~30 50

- 【非特許文献 5】Wan XSら、Nutr Cancer. 2002、43(2):167～73
- 【非特許文献 6】Mahdy AMら、Br J Anaesth. 2004、93(6):842～58
- 【非特許文献 7】Mangano DTら、N Engl J Med. 2006、354(4):353～65
- 【非特許文献 8】Schneeweiss Sら、N Engl J Med. 2008、358(8):771～83
- 【非特許文献 9】Lind SEら、Blood. 1993、82(5):1522～31
- 【非特許文献 10】Fabio Kら、AAPS PharmSciTech. 2015;16(6):1299～306
- 【非特許文献 11】Morales JOら、Drug Dev Ind Pharm. 2014;40(5):579～90
- 【非特許文献 12】Fernane Fら、Interactions between calcium phosphate and heavy metal ions in aqueous solution、MATEC Web of Conferences、第5巻、EDP Sciences、2013
- 【非特許文献 13】Giertsen Eら、Caries Res. 1989;23(4):278～83
- 【非特許文献 14】Ferlin Nら、J Surfact Deterg. 2012;15(3):259～264
- 【非特許文献 15】Kober PAら、Journal of Biological Chemistry. 1912;13(1):1～13
- 【非特許文献 16】Trzaskowski Bら、J Biol Inorg Chem. 2008;13(1):133～7
- 【非特許文献 17】Laffleur Fら、Future Med Chem. 2012、4(17):2205～16(doi:10.4155/fmc.12.165
- 【非特許文献 18】El-Sayed Khafagyら、Eur J Pharm Biopharm. 2013;85(3 Pt A):736～43
- 【非特許文献 19】Illum Lら、J Control Release. 2012;162(1):194～200
- 【非特許文献 20】Whitehead Kら、Pharm Res. 2008 Jun;25(6):1412～9
- 【非特許文献 21】Torres-Lugo Mら、Biotechnol Prog. 2002;18(3):612～6
- 【非特許文献 22】Washio Iら、Advanced Materials. 2006;18(13):1745～9
- 【非特許文献 23】Iwasaki Yら、Toxicol In Vitro. 2011;25(7):1320～7
- 【非特許文献 24】Zhang Xら、J Colloid Interface Sci. 2013;409:1～7
- 【非特許文献 25】Sae-leaw Tら、J Food Sci Technol. 2015:1～12
- 【非特許文献 26】Gimenez Bら、Food Chemistry. 2009;114(3):976～83
- 【非特許文献 27】Wang Gら、Pharm Dev Technol. 2008;13(5):393～9
- 【非特許文献 28】Li Zら、J Chromatogr A. 2006;1104(1-2):1～10
- 【非特許文献 29】Nassar MNら、Pharm Dev Technol. 2004;9(2):189～95
- 【非特許文献 30】Wu Yら、AAPS PharmSciTech. 2011;12(4):1248～63
- 【非特許文献 31】Remington's Pharmaceutical Sciences、第20版
- 【非特許文献 32】Wuts PG及びGreene TW、Greene's protective groups in organic synthesis、John Wiley & Sons、2006

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

したがって、本発明は、ペプチド薬物を経口送達するための改良された医薬製剤、使用、及び方法を提供して、生物学的利用能、安全性、保管安定性及び費用対効果が有利に高い、広範な異なるペプチド薬物の経口投与を可能にするという問題を解決する。

【課題を解決するための手段】

【0018】

したがって、第1の態様において、本発明は、薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体並びに薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される、医薬としての使用のための、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物を提供する。

【0019】

この第1の態様によれば、本発明はまた、薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体並びに薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される、治療における使用のための、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物に関する。本発明は、薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬

学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体並びに薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される、疾患/障害の治療又は予防における使用のための、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物を同じく提供する。本発明は更に、薬学的に許容される銅塩/錯体及び薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される、医薬としての使用のため(又は治療における使用のため、又は疾患/障害の治療若しくは予防における使用のため)の、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物に関する。更に、本発明はまた、薬学的に許容される亜鉛塩/錯体並びに薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される、医薬としての使用のため(又は治療における使用のため、又は疾患/障害の治療若しくは予防における使用のため)の、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物を提供する。本発明はまた、薬学的に許容される鉄塩/錯体及び薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される、医薬としての使用のため(又は治療における使用のため、又は疾患/障害の治療若しくは予防における使用のため)の、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物の使用に関する。本発明は同じく、薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体並びに薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される医薬の調製における、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物の使用に関する。本発明は同じく、薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体並びに薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される、疾患/障害の治療又は予防のための医薬の調製における、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物の使用を指す。

10

【0020】

20

第2の態様において、本発明は、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、及び薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される、医薬としての使用のため(又は治療における使用のため、又は疾患/障害の治療若しくは予防における使用のため)の、薬学的に許容される銅塩/錯体に関する。

【0021】

この第2の態様によれば、本発明はまた、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、及び薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される医薬の調製における、薬学的に許容される銅塩/錯体の使用に関する。本発明は更に、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、及び薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される、疾患/障害を治療又は予防するための医薬の調製における、薬学的に許容される銅塩/錯体の使用に関する。

30

【0022】

第3の態様において、本発明は、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、及び薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される、医薬としての使用のため(又は治療における使用のため、又は疾患/障害の治療若しくは予防における使用のため)の、薬学的に許容される亜鉛塩/錯体を提供する。

【0023】

この第3の態様によれば、本発明は更に、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、及び薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される医薬の調製における、薬学的に許容される亜鉛塩/錯体の使用に関する。本発明は同じく、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、及び薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される、疾患/障害を治療又は予防するための医薬の調製における、薬学的に許容される亜鉛塩/錯体の使用に関する。

40

【0024】

第4の態様において、本発明は、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、及び薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される、医薬としての使用のため(又は治療における使用のため、又は疾患/障害の治療若しくは予防における使用のため)の、薬学的に許容される鉄塩/錯体を提供する。

【0025】

この第4の態様によれば、本発明は更に、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、及び

50

薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される医薬の調製における、薬学的に許容される鉄塩/錯体の使用に関する。本発明は同じく、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、及び薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される、疾患/障害を治療又は予防するための医薬の調製における、薬学的に許容される鉄塩/錯体の使用に関する。

【0026】

第5の態様において、本発明は、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、並びに薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体と組み合わせて経口投与される、医薬としての使用のため(又は治療における使用のため、又は疾患/障害の治療若しくは予防における使用のため)の、薬学的に許容される錯化剤を提供する。

10

【0027】

この第5の態様によれば、本発明はまた、薬学的に許容される銅塩/錯体、及び分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と組み合わせて経口投与される、医薬としての使用のため(又は治療における使用のため、又は疾患/障害の治療若しくは予防における使用のため)の、薬学的に許容される錯化剤に関する。本発明は同じく、薬学的に許容される亜鉛塩/錯体、及び分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と組み合わせて経口投与される、医薬としての使用のため(又は治療における使用のため、又は疾患/障害の治療若しくは予防における使用のため)の、薬学的に許容される錯化剤を提供する。本発明は更に、薬学的に許容される鉄塩/錯体、及び分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と組み合わせて経口投与される、医薬としての使用のため(又は治療における使用のため、又は疾患/障害の治療若しくは予防における使用のため)の、薬学的に許容される錯化剤を提供する。更に、本発明は、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、並びに薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体と組み合わせて経口投与される医薬の調製における、薬学的に許容される錯化剤の使用を指す。本発明は更に、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、並びに薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体と組み合わせて経口投与される、疾患/障害を治療又は予防するための医薬の調製における、薬学的に許容される錯化剤の使用に関する。

20

【0028】

第6の態様において、本発明は、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と、薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体と、薬学的に許容される錯化剤とを含む医薬組成物を提供する。

30

【0029】

この第6の態様によれば、本発明はまた、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と、薬学的に許容される銅塩/錯体と、薬学的に許容される錯化剤とを含む医薬組成物に関する。本発明は同じく、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と、薬学的に許容される亜鉛塩/錯体と、薬学的に許容される錯化剤とを含む医薬組成物を指す。本発明は更に、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と、薬学的に許容される鉄塩/錯体と、薬学的に許容される錯化剤とを含む医薬組成物に関する。この第6の態様の医薬組成物は、経口投与用の医薬組成物であることが好ましい。

40

【0030】

第7の態様において、本発明は、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と、薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体と、薬学的に許容される錯化剤とを含み、ペプチド薬物が、医薬剤形内で、薬学的に許容される銅塩/錯体、薬学的に許容される亜鉛塩/錯体、及び薬学的に許容される鉄塩/錯体と物理的に隔てられている、医薬剤形を提供する。この第7の態様の医薬剤形は、経口投与用の医薬剤形であることが好ましい。

【0031】

第8の態様において、本発明は、疾患/障害を治療又は予防する方法であって、分子量が

50

5kDa以下であるペプチド薬物と、薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体と、薬学的に許容される錯化剤とを、それを必要とする対象に経口投与する工程を含む方法を提供する。治療又は予防される疾患/障害が、前記ペプチド薬物による治療又は予防に感受性を示す疾患/障害であることは理解されよう。

【0032】

この第8の態様によれば、本発明は更に、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物を経口的に送達する方法であって、前記ペプチド薬物を、薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体並びに薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて、それを必要とする対象に経口投与する工程を含む方法に関する。本発明はまた、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物の経口送達を促進する方法であって、前記ペプチド薬物を、薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体、並びに薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて、それを必要とする対象に経口投与する工程を含む方法を提供する。更に、本発明は、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物の投与方法であって、前記ペプチド薬物を、薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体、並びに薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて、それを必要とする対象に経口投与する工程を含む投与方法に関する。

10

【0033】

以下の詳細な説明は、本明細書において上述の通り、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7及び第8の態様のそれぞれに従うすべての実施形態を含む、本発明のすべての実施形態に当てはまる。

20

【0034】

本発明に従って投与されるペプチド薬物は、分子量が5kDa以下(例えば、約4.5kDa以下、又は約4kDa以下、又は約3.5kDa以下、又は約3kDa以下、又は約2.5kDa以下、又は約2kDa以下、又は約1.5kDa以下、又は約1kDa以下、又は約500Da以下)である。ペプチド薬物は、最大分子量が約4.5kDa以下、より好ましくは約4kDa以下、更により好ましくは約3.5kDa以下、より一層好ましくは約3kDa以下であることが好ましい。ペプチド薬物は、最小分子量が約300Da以上、より好ましくは約500Da以上、更により好ましくは約800Da以上、より一層好ましくは約1kDa以上であることが更に好ましい。したがって、ペプチド薬物は、分子量が約300Da～約4.5kDa、より好ましくは約500Da～約4kDa、更により好ましくは約800Da～約3.5kDa、より一層好ましくは約1kDa～約3kDaであることが特に好ましい。

30

【0035】

ペプチド薬物の分子量は、本明細書では、統一原子質量単位(u)の別名であるダルトン(Da)で示す。すなわち、例えば500Daの分子量は、500g/molに等しい。用語「kDa」(キロダルトン)は、1000Daを指す。

【0036】

ペプチド薬物の分子量は、当業界で知られている方法、例えば、質量分析(例えば、エレクトロスプレーイオン化質量分析(ESI-MS)やマトリックス支援レーザー脱離/イオン化質量分析(MALDI-MS))、ゲル電気泳動(例えば、ドデシル硫酸ナトリウムを使用するポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE))、流体力学的方法(例えば、ゲル濾過クロマトグラフィーや勾配沈降)、又は静的光散乱(例えば、多角度光散乱(MALS))を使用して決定することができる。ペプチド薬物の分子量は、質量分析を使用して決定することが好ましい。

40

【0037】

ペプチド薬物は、医薬として使用するのに適するいかなるペプチドでもよい。例えば、ペプチド薬物は、直鎖状のペプチド薬物でも、環状のペプチド薬物(例えば、少なくとも1つのエステル連結によって環化した環状のペプチド薬物)でもよい。また、ペグ化ペプチド薬物、脂肪酸でアシル化されたペプチド薬物、脂肪二酸でアシル化されたペプチド薬物等の、修飾若しくは誘導体化されたペプチド薬物でもよいし、又は未修飾のペプチド薬物でもよい。詳細には、これは、そのN末端及び/又はそのC末端において未修飾でもよく、

50

すなわち、遊離N末端(-NH₂)及び/又は遊離C末端(-COOH)を有してもよく、したがって、ペプチド薬物は、遊離(未修飾)N末端を有してもよいし、又は、遊離(未修飾)C末端を有してもよいし、又は、遊離N末端と遊離C末端の両方を有してもよい。更に、ペプチド薬物は、ヒスチジン残基を含有しない、及び/又はシステイン残基を含有しない。ペプチド薬物は、特に中性のpH(すなわち、pH約7)で水溶性であることが一般に好ましい。ペプチド薬物は、少なくとも1つのセリンプロテアーゼ切断部位を有する、すなわち、ペプチド薬物は、セリンプロテアーゼ(特に、トリプシン、キモトリプシン、アミノペプチダーゼ、カルボキシペプチダーゼ、エラスターゼ、及び/又はジペプチジル-4-ペプチダーゼ等の腸内セリンプロテアーゼ)による切断の対象となる又は切断を受けやすい1つ又は複数のアミノ酸残基を含むことが更に好ましい。用語「ペプチド薬物」は、本明細書では、「治療用ペプチド」及び「治療用ペプチド薬物」と同義に使用する。

10

【0038】

ペプチド薬物は、グルカゴン様ペプチド1(GLP-1)、GLP-1類似体(例えば、アシル化GLP-1類似体やジアシル化GLP-1類似体、長時間作用型のアルブミンに結合する脂肪酸で誘導体化されたGLP-1類似体)又はGLP-1作動薬(「グルカゴン様ペプチド1受容体作動薬」又は「GLP-1受容体作動薬」とも呼ばれる)、セماغルチド、リラグルチド、エクセナチド、エキセンディン4、リキシセナチド、タスボグルチド、ラングレナチド(langlenatide)、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)NH₂、GLP-1受容体とグルカゴン受容体の二重作動薬、オキシントモジュリン、GLP-2、GLP-2作動薬又は類似体(例えば、テデュグルチドやエルシグルチド(el siglutide))、アミリン、アミリン類似体、プラムリンチド、ソマトスタチン類似体(例えば、オクトレオチド、ランレオチド、バシレオチド)、ゴセレリン(例えば、ゴセレリン酢酸塩)、ブセレリン、ペプチドYY(PYY)、PYY類似体、グラチラマー(例えば、グラチラマー酢酸塩)、ロイプロリド(例えば、ロイプロリド酢酸塩)、デスモプレシン(例えば、デスモプレシン酢酸塩、特にデスモプレシン一酢酸塩三水合物)、グリコペプチド抗生物質(例えば、バンコマイシン、テイコプラニン、テラバンシン、ブレオマイシン、ラモプラニン、デカプラニン(decaplanin)等の、グリコシル化された環状又は多環式非リボソームペプチド)、ボルテゾミブ、コシントロピン、セルモレリン、黄体化ホルモン放出ホルモン(LHRH、「ゴナドトロピン放出ホルモン」とも呼ばれる)、カルシトニン(例えば、サケカルシトニン)、ペンタガストリン、オキシトシン、ネセリチド(neseritide)、エンフビルチド、エプチフィバチド、シクロスポリン、グルカゴン、バイオマイシン、チロトロピン放出ホルモン(TRH)、ロイシン-エンケファリン、メチオニン-エンケファリン、サブスタンスP(CAS no. 33507-63-0)、副甲状腺ホルモン(PTH)断片(例えば、テリパラチド(「PTH(1-34)」とも呼ばれる)、PTH(1-31)、PTH(2-34))、リナクロチド、カルフィルゾミブ、イカチバン、シレンギチド、プロスタグランジンF2α受容体モジュレーター(例えば、PDC31)、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択されることが好ましい。治療を受ける対象/患者がヒトであり、かつペプチド薬物がヒトにおける内因性ペプチド(すなわち、ヒトにおいて自然発生するもの、例えば、グルカゴン等)である場合、対応するペプチドのヒトアイソフォーム(例えば、組換え発現又は化学合成されたものでよい)を使用することが更に好ましい。ペプチド薬物の更なる例としては、特に、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(「胃抑制ポリペプチド」又はGIPとも呼ばれる)、二重GLP-1類似体、グルカゴン様ペプチド1受容体とグルカゴン受容体の二重作動薬(GLP-1R/GCGR二重作動薬)、GLP1/グルカゴン受容体共作動薬(例えば、W02015/185640において言及されている化合物のいずれか1種等)、グルカゴン様ペプチド1受容体と胃抑制ポリペプチド受容体の二重作動薬(GLP-1R/GIPR二重作動薬、例えば、W02013/164483において言及されている化合物のいずれか1種等)、GLP1/GIP受容体共作動薬、エキセンディン4ペプチド類似体(特に、GLP-1R/GIPR二重作動薬であるエキセンディン4ペプチド類似体、例えば、W02015/086728において言及されているエキセンディン4ペプチド類似体のいずれか1種等)、エキセンディン4誘導体(特に、GLP-1R/GCGR二重作動薬であるエキセンディン4誘導体、例えば、W02015/155139又はW02015/086733において言及されているエキセンディン4誘導体のいずれか1種等)、又はこうした薬剤のいずれかの薬学的に許容される塩が挙げられる。ペプチド薬物の更な

20

30

40

50

る例は、エラミプレチドである。ペプチド薬物の更なる例は、シクロチド(その頭-尾環化型のペプチド主鎖及びそのジスルフィド結合の組み合った配置によって特徴付けられるペプチドである)であり、例えば、少なくとも2つのジスルフィド結合を有するシクロチド(好ましくは、3つのジスルフィド結合を有するシクロチド)を含む。

【0039】

ペプチド薬物は、GLP-1、GLP-1類似体(例えば、アシル化GLP-1類似体やジアシル化GLP-1類似体、長時間作用型のアルブミンに結合する脂肪酸で誘導体化されたGLP-1類似体)、GLP-1作動薬、セマグルチド、リラグルチド、エクセナチド、エキセンディン4、リキシセナチド、タスポグルチド、ラングレナチド、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)NH₂、GLP-1受容体とグルカゴン受容体の二重作動薬、オキシントモジュリン、GLP-2、GLP-2作動薬又は類似体(例えば、テデュグルチドやエルシグルチド)、アミリン、アミリン類似体、プラムリンチド、ソマトスタチン類似体(例えば、オクトレオチド、ランレオチド、パシレオチド)、ゴセレリン(例えば、ゴセレリン酢酸塩)、ブセレリン、ペプチドYY(PYY)、PYY類似体、グラチラマー(例えば、グラチラマー酢酸塩)、ロイプロリド(例えば、ロイプロリド酢酸塩)、デスモプレシン(例えば、デスモプレシン酢酸塩、特にデスモプレシン酢酸塩三水合物)、テイコプラニン、テラバンシン、プレオマイシン、ラモプラニン、デカプラニン、ボルテゾミブ、コシントロピン、セルモレリン、黄体化ホルモン放出ホルモン(LHRH)、カルシトニン(例えば、サケカルシトニン)、ペントガストリン、ネセリチド、エンフビルチド、エプチフィバチド、シクロスポリン、グルカゴン、バイオマイシン、チロトロピン放出ホルモン(TRH)、ロイシン-エンケファリン、メチオニン-エンケファリン、サブスタンスP、副甲状腺ホルモン(PTH)断片(例えば、テリパラチド(PTH(1-34))、PTH(1-31)、PTH(2-34))、カルフィルゾミブ、イカチバント、シレンギチド、プロスタグランジンF2 α 受容体モジュレーター(例えば、PDC31)、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択されることがより好ましい。ペプチド薬物は、セマグルチド、リラグルチド、テリパラチド(PTH(1-34))、オクトレオチド、ロイプロリド、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択されることが特に好ましい。

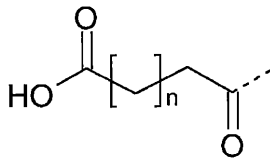
【0040】

上で述べた通り、ペプチド薬物は、GLP-1類似体でよい。GLP-1類似体は、特に、ヒトグルカゴン様ペプチド1の変異体、好ましくはGLP-1(7-37)の変異体でよい。GLP-1(7-37)のアミノ酸配列は、HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRGである。上述のヒトグルカゴン様ペプチド1又はGLP-1(7-37)の「変異体」とは、それぞれ、ヒトグルカゴン様ペプチド1又はGLP-1(7-37)と、1つ又は複数のアミノ酸が異なっており、そのような違いが、少なくとも1つのアミノ酸(例えば、1~10のアミノ酸)の付加、置換、若しくは欠失、又はこのような付加、置換、及び/若しくは欠失のいずれかの組合せによって引き起こされている、化合物を指すことが好ましい。GLP-1類似体は、例えば、GLP-1(7-37)に対して、前記GLP-1(7-37)の全長について、少なくとも60%(好ましくは少なくとも65%、より好ましくは少なくとも70%、更により好ましくは少なくとも80%、最も好ましくは少なくとも90%)の配列同一性を示すものでよい。GLP-1類似体とGLP-1(7-37)間の配列同一性を決定する方法の一例として、2種のペプチド[Aib8]GLP-1(7-37)とGLP-1(7-37)をアラインする。[Aib8]GLP-1(7-37)は、8位のアラニンが α -メチルアラニン(Aib、すなわち2-アミノイソ酪酸)で置き換えられているという点で、GLP-1(7-37)と異なる。[Aib8]GLP-1(7-37)のGLP-1(7-37)に対する配列同一性は、アラインされた同一の残基の数から異なる残基の数を差し引き、GLP-1(7-37)の合計残基数で割ることにより得られる。したがって、この例において、配列同一性は、(31-1)/31である。GLP-1類似体(本明細書に記載の詳細なGLP-1類似体のいずれか1つを含む)のC末端は、アミドの形態であってもよい。更に、GLP-1類似体は、例えば、GLP-1(7-37)又はGLP-1(7-36)アミドでもよい。GLP-1類似体は、例えば、アミノ酸配列がHGEGETFITSLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSであるエキセンディン4でもよい。GLP-1類似体は、更に、ペプチドに共有結合している1つの置換基を含むという点でGLP-1ペプチドと異なる、自然発生GLP-1(特に、ヒトGLP-1)の修飾された形態でもよい。前記置換基は、脂肪酸(例えば、C16、C18、若しくはC20脂肪酸)又は脂肪二酸(例えば、C16、C18、又はC20脂肪二

酸)を含むものでよい。前記置換基は、次式:

【0041】

【化1】



【0042】

の基を含んでもよい。式中、nは、少なくとも13(例えば、13、14、15、16、17、18、又は19、好ましくは13~17、より好ましくは13、15、又は17)である。前記置換基は、1つ又は複数の8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸(OEG)基、例えば、2つのOEG基を含んでもよい。詳細には、前記置換基は、[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘpta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]及び[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({trans-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]から選択されるものでよい。GLP-1類似体は、W093/19175、W096/29342、W098/08871、W099/43707、W099/43706、W099/43341、W099/43708、W02005/027978、W02005/058954、W02005/058958、W02006/005667、W02006/037810、W02006/037811、W02006/097537、W02006/097538、W02008/023050、W02009/030738、W02009/030771、及びW02009/030774で開示されているGLP-1作動薬の1つ又は複数から選択されるものでもよい。

【0043】

更に、上述した通り、ペプチド薬物は、グラチラマー(特に、グラチラマー酢酸塩)でもよい。したがって、本発明はまた、薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体、並びに薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて経口投与される、医薬としての使用のため(例えば、多発性硬化症の治療又は予防における使用のため)の、グラチラマー又は薬学的に許容されるその塩、特に、グラチラマー酢酸塩に関する。

【0044】

本発明に従って使用されるペプチド薬物は、上述した詳細なペプチド薬物のいずれかを含む、2種以上の異なるペプチド薬物の混合物でもよい。

【0045】

本発明に従って使用される、薬学的に許容される「銅塩/錯体」とは、銅の薬学的に許容される塩、又は銅の薬学的に許容される錯体(例えば、キレート錯体)を指す。同様に、本発明に従って用いられる、薬学的に許容される「亜鉛塩/錯体」とは、亜鉛の薬学的に許容される塩、又は亜鉛の薬学的に許容される錯体(例えば、キレート錯体)を指す。更に、本発明に従って用いられる、薬学的に許容される「鉄塩/錯体」とは、鉄の薬学的に許容される塩、又は鉄の薬学的に許容される錯体(例えば、キレート錯体)を指す。以下において銅塩/錯体、亜鉛塩/錯体又は鉄塩/錯体に言及するとき、「薬学的に許容される」という表現は省かれるが、本発明に従って使用される対応する塩又は錯体が、薬学的に許容されることは理解されよう。

【0046】

銅塩/錯体は、銅(I)塩/錯体又は銅(II)塩/錯体であることが好ましい。例示的な銅(I)塩/錯体としては、塩化銅(I)(CuCl)及び酢酸銅(I)(CuCH₃CO₂)が挙げられる。例示的な銅(II)塩/錯体としては、硫酸銅(CuSO₄)、炭酸銅(CuCO₃)、銅(II)アミノ酸錯体(例えば、銅(II)リジン錯体やグリシン銅(II)等)、銅(II)EDTA錯体、銅(II)キトサン錯体、クエン酸銅(II)、グルコン酸銅(II)、乳酸銅(II)、乳酸グルコン酸銅(「EZ-Copper」とも呼ばれる)、及びオロト酸銅(II)が挙げられる。更なる例示的な銅(II)塩/錯体としては、銅クロロ

10

20

30

40

50

フィリン錯体(特に、E141、ナチュラルグリーン、又はナチュラルグリーン3)及び酒石酸銅(II)が挙げられる。銅塩/錯体は、銅(II)塩/錯体であることがより好ましい。銅(II)塩/錯体の使用は、これによって水への溶解性及び酸化状態安定性が銅(I)塩/錯体より良好になるために有利である。本発明に従って使用される銅塩/錯体は、硫酸銅(CuSO_4)、炭酸銅(CuCO_3)、銅(II)アミノ酸錯体(好ましくは、 Cu^{2+} L-アミノ酸錯体)、銅(II)リジン錯体(好ましくは、 Cu^{2+} L-リジン錯体)、クエン酸銅(II)、グルコン酸銅(II)(好ましくは、D-グルコン酸銅(II))、及びオロト酸銅(II)から選択される銅(II)塩/錯体であることが更により好ましい。

【0047】

亜鉛塩/錯体は、亜鉛(II)塩/錯体であることが好ましい。例示的な亜鉛(II)塩/錯体としては、硫酸亜鉛、塩化亜鉛、酢酸亜鉛、酸化亜鉛、アスコルビン酸亜鉛、カプリル酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、炭酸亜鉛、オロト酸亜鉛、亜鉛アミノ酸錯体(好ましくは、亜鉛L-アミノ酸錯体)、グリシン亜鉛、アルギン酸亜鉛、ピコリン酸亜鉛、ピドル酸亜鉛、亜鉛カルノシン、ウンデカン酸亜鉛、ウンデシレン酸亜鉛(例えば、10-ウンデセン酸亜鉛)、亜鉛メチオニン、乳酸亜鉛、及び乳酸グルコン酸亜鉛(「EZ-Zinc」とも呼ばれる)が挙げられる。亜鉛塩/錯体は、硫酸亜鉛、塩化亜鉛、酢酸亜鉛、酸化亜鉛、アスコルビン酸亜鉛、カプリル酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、炭酸亜鉛、オロト酸亜鉛、及び亜鉛アミノ酸錯体(好ましくは、亜鉛L-アミノ酸錯体)から選択されることがより好ましい。

【0048】

鉄塩/錯体は、鉄(II)塩/錯体又は鉄(III)塩/錯体であることが好ましい。例示的な鉄(II)塩/錯体としては、グルコン酸鉄(II)、オロト酸鉄(II)、酒石酸鉄(II)、フマル酸鉄(II)、硫酸鉄(II)、乳酸鉄(II)、乳酸グルコン酸鉄(II)(「EZ-Ferrous」とも呼ばれる)、酢酸鉄(II)、炭酸鉄(II)、クエン酸鉄(II)、酸化鉄(II)、水酸化鉄(II)、アスコルビン酸鉄(II)、及び鉄(II)アミノ酸錯体(例えば、20種の標準タンパク質生成 α -アミノ酸のいずれか1種の鉄(II)キレート、好ましくは、鉄ビスグリシネート又は鉄ビスグリシネート塩酸塩)が挙げられる。例示的な鉄(III)塩/錯体としては、塩化鉄(III)(FeCl_3)、硫酸鉄(III)、酸化鉄(III)、炭酸鉄(III)、酢酸鉄(III)、リン酸鉄(III)、水酸化鉄(III)、酒石酸鉄(III)、乳酸鉄(III)、グリシン鉄(III)、鉄(III)EDTA(すなわち、 Fe(III)-EDTA 錯体(1:1))、アスコルビン酸鉄(III)、及びクエン酸鉄(III)アンモニウム(すなわち、クエン酸第二鉄アンモニウム)が挙げられる。鉄塩/錯体は、鉄(II)塩/錯体であることがより好ましい。鉄(II)塩/錯体の使用は、鉄(III)塩/錯体より水溶性が高いために有利である。本発明に従って使用される鉄塩/錯体は、グルコン酸鉄(II)、オロト酸鉄(II)、酒石酸鉄(II)、フマル酸鉄(II)、硫酸鉄(II)、乳酸鉄(II)、乳酸グルコン酸鉄(II)、酢酸鉄(II)、炭酸鉄(II)、クエン酸鉄(II)、酸化鉄(II)、水酸化鉄(II)、アスコルビン酸鉄(II)、及び鉄(II)アミノ酸錯体(例えば、20種の標準タンパク質生成 α -アミノ酸のいずれか1種の鉄(II)キレート、好ましくは、鉄ビスグリシネート又は鉄ビスグリシネート塩酸塩)から選択される鉄(II)塩/錯体であることが更により好ましい。鉄塩/錯体は、有機鉄(II)塩/錯体、特に、グルコン酸鉄(II)、オロト酸鉄(II)、酒石酸鉄(II)、フマル酸鉄(II)、乳酸鉄(II)、乳酸グルコン酸鉄(II)、クエン酸鉄(II)、アスコルビン酸鉄(II)、及び鉄(II)アミノ酸錯体から選択される鉄(II)塩/錯体、更に一層好ましくはオロト酸鉄(II)、グルコン酸鉄(II)、又はグリシン鉄(II)(すなわち、鉄ビスグリシネート)であることがより一層好ましい。

【0049】

銅塩/錯体、亜鉛塩/錯体、若しくは鉄塩/錯体のいずれか(又は銅塩/錯体と亜鉛塩/錯体の組合せ、若しくは銅塩/錯体と鉄塩/錯体の組合せ、若しくは亜鉛塩/錯体と鉄塩/錯体の組合せ、若しくは銅塩/錯体と亜鉛塩/錯体と鉄塩/錯体の組合せ)を本発明に従って用いることができるが、銅塩/錯体の使用では、対応するペプチド薬物の経口での生物学的利用能が、亜鉛塩/錯体又は鉄塩/錯体の使用より大きく向上することが分かっている。したがって、銅塩/錯体の使用は、亜鉛塩/錯体の使用及び鉄塩/錯体の使用より好ましい。同時

に、亜鉛は、銅より高い用量でもヒトに安全に投与することができるため、亜鉛塩/錯体の使用も有利である。したがって、銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体を使用することが好ましく、銅塩/錯体を使用することが特に好ましい。

【0050】

本発明に従って使用される薬学的に許容される錯化剤は、特に限定されず、経口投与に許容されるいかなる錯化剤でもよい(特に、一価、二価、及び/又は三価の金属カチオンの錯化剤)。錯化剤の使用は、消化管において通常存在する広範なpH範囲での亜鉛、銅、及び鉄塩/錯体の溶解性を向上させることができるために有利である。薬学的に許容される錯化剤は、マンニトール(例えば、還元性副生成物を含むしない高純度マンニトール)、ソルビトール、サッカロース、スクロース、トレハロース、リン酸カルシウム(例えば、塩基性リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二カルシウム水和物、リン酸二ナトリウム二水和物)、アミノ酸(例えば、20種の標準タンパク質生成 α -アミノ酸のいずれか1種)、EDTA、EGTA、シトレート、錯化性ペプチド(例えば、GHK、すなわち、グリシル-ヒスチジル-リジンペプチド)、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸誘導体、カルボマー、カルボマー誘導体、アルギン酸ナトリウム、シリケート(例えば、カオリン)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、メチルセルロース(MC)、グリセロール、ドデシル硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、及び前述の薬剤のいずれかの薬学的に許容される塩から選択されることが好ましい。上述した薬剤の類似体及び誘導体も使用することができる。上述の錯化剤のいずれかを含む、2種以上の錯化剤の混合物も、同じく使用することができる。錯化剤がマンニトール(純物質としては非還元糖であるが、通常、その工業生産に由来する還元性副生成物を含むする)である場合、純粋な形態のマンニトールを使用すること、特に還元性副生成物を含むしない高純度マンニトールを使用することが好ましい。したがって、錯化剤がマンニトールである場合、還元性副生成物を含むしないマンニトールを使用することが好ましい。薬学的に許容される錯化剤は、ソルビトール、サッカロース、スクロース、トレハロース、リン酸カルシウム(例えば、塩基性リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二カルシウム水和物、リン酸二ナトリウム二水和物)、アミノ酸(例えば、20種の標準タンパク質生成 α -アミノ酸のいずれか1種)、錯化性ペプチド(例えば、GHK、すなわち、グリシル-ヒスチジル-リジンペプチド)、ポリアクリル酸、カルボマー、アルギン酸ナトリウム、シリケート(例えば、カオリン)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、メチルセルロース(MC)、グリセロール、ドデシル硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択されることがより好ましい。好適な薬学的に許容される錯化剤は、Fernane Fら、Interactions between calcium phosphate and heavy metal ions in aqueous solution、MATEC Web of Conferences、第5巻、EDP Sciences、2013; US8,193,291;及びGiertsen Eら、Caries Res. 1989;23(4):278~83に更に記載されている。薬学的に許容される錯化剤は、ポリオール(例えば、マンニトール、ソルビトール、グリセロール等)、糖系界面活性剤(例えば、Ferlin Nら、J Surf act Deterg. 2012;15(3):259~264において言及されている界面活性剤のいずれか1種等)、カルボキシレート(例えば、シトレート、タルトレート、グルコネート、オキサレート、マレート、サルカプロゼート等)、リン酸塩(例えば、三リン酸ナトリウムやピロリン酸四カリウム等)、硫酸塩(例えば、ドデシル硫酸ナトリウム等)、アミン(例えば、エチレンジアミン、クロロフィル、コリン等)、アミノ酸若しくは錯化性ペプチド(例えば、リジン、グリシン、ヒスチジン、又はKober PAら、Journal of Biological Chemistry. 1912;13(1):1~13若しくはTrzaskowski Bら、J Biol Inorg Chem. 2008;13(1):133~7において言及されているアミノ酸若しくはペプチドのいずれか等)、アミノポリカルボン酸(例えば、EDTA、EGTA、ペンテト酸若しくはジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)、フミン酸等)、ポリマー錯化剤(例えば、HPMC(QualiV、VCaps、VCaps plus等のHPMCカプセル剤の形態でもよい)、プルラン(プルランカプセル剤の形態でもよい)、ポリカルボキシレート、カルボマー若しくはCarbopol、キトサン、アルギネート、ポビドン、ポリビニルアルコール(PVA)、又はUS8,193,291において言及されているいずれかの錯化剤若しくはポリマー等)、シ

クロデキストリン、又は前述の薬剤のうちの2種以上のいずれかの混合物でもよい。

【0051】

本明細書に記載の第1から第8の態様のそれぞれにおいて、ペプチド薬物、銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又は鉄塩/錯体、並びに薬学的に許容される錯化剤は、吸収促進剤(本明細書では「消化管吸収促進剤」とも呼ばれる)と組み合わせて経口投与することが特に好ましい。吸収促進剤の投与は、消化管におけるペプチド薬物の粘膜吸収を改善又は促進し、特に、ペプチド薬物が、大きな分子、例えば、分子量が約1kDa以上であるペプチド薬物である場合に有利である。

【0052】

吸収促進剤は、使用する銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又は鉄塩/錯体と適合するように選択することが好ましく、例えば、実施例1に記載する通りに容易に試験することができる。詳細には、吸収促進剤は、使用する銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又は鉄塩/錯体の存在下で、pH約7の水性媒体に可溶性であることが好ましい。水性媒体中で特定の亜鉛塩/錯体又は特定の吸収促進剤を有する特定の鉄塩/錯体のある特定の組合せについて認められる沈殿又は凝集の発生(実施例1及び4を参照されたい)は、望ましくはないが、本発明に従う対応する製剤の使用を排除しない。

【0053】

吸収促進剤は、例えば、双性イオン性吸収促進剤、カチオン性吸収促進剤、アニオン性吸収促進剤(例えば、1つ又は複数のスルホン酸基(-SO₃H)を含むアニオン性吸収促進剤)、又は非イオン性吸収促進剤、特に、双性イオン性吸収促進剤又は非イオン性吸収促進剤でよい。吸収促進剤は、C₈~₂₀アルカノイルカルニチン(好ましくは、ラウロイルカルニチン、ミリスチルカルニチン、又はパルミトイルカルニチン、例えば、ラウロイルカルニチン塩化物、ミリスチルカルニチン塩化物、又はパルミトイルカルニチン塩化物)、サリチル酸(好ましくは、サリチル酸塩、例えば、サリチル酸ナトリウム)、サリチル酸誘導体(例えば、3-メトキシサリチル酸、5-メトキシサリチル酸、ホモバニリン酸等)、C₈~₂₀アルカン酸(好ましくは、C₈~₂₀アルカン酸塩、より好ましくは、カプリン酸塩、カプリル酸塩、ミリスチン酸塩、パルミチン酸塩、又はステアリン酸塩、例えば、カプリン酸ナトリウム、カプリル酸ナトリウム、ミリスチン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム等)、クエン酸(好ましくは、クエン酸塩、例えば、クエン酸ナトリウム)、酒石酸(好ましくは、酒石酸塩)、脂肪酸でアシル化されたアミノ酸(例えば、ナトリウムラウロイルアラニネート、N-ドデカノイル-L-アラニン、ナトリウムラウロイルアスパラギネート、N-ドデカノイル-L-アスパラギン、ナトリウムラウロイルアスパラギン酸、N-ドデカノイル-L-アスパラギン酸、ナトリウムラウロイルシステイネート、N-ドデカノイル-L-システイン、ナトリウムラウロイルグルタミン酸、N-ドデカノイル-L-グルタミン酸、ナトリウムラウロイルグルタミンネート、N-ドデカノイル-L-グルタミン、ナトリウムラウロイルグリシネート、N-ドデカノイル-L-グリシン、ナトリウムラウロイルヒスチジネート、N-ドデカノイル-L-ヒスチジン、ナトリウムラウロイルイソロイシネート、N-ドデカノイル-L-イソロイシン、ナトリウムラウロイルロイシネート、N-ドデカノイル-L-ロイシン、ナトリウムラウロイルメチオニネート、N-ドデカノイル-L-メチオニン、ナトリウムラウロイルフェニルアラニネート、N-ドデカノイル-L-フェニルアラニン、ナトリウムラウロイルプロリネート、N-ドデカノイル-L-プロリン、ナトリウムラウロイルセリネート、N-ドデカノイル-L-セリン、ナトリウムラウロイルトレオニネート、N-ドデカノイル-L-トレオニン、ナトリウムラウロイルトリプトファネート、N-ドデカノイル-L-トリプトファン、ナトリウムラウロイルチロシネート、N-ドデカノイル-L-チロシン、ナトリウムラウロイルバリネート、N-ドデカノイル-L-バリン、ナトリウムラウロイルサルコシネート、N-ドデカノイル-L-サルコシン、ナトリウムカプリンアラニネート、N-ドデカノイル-L-アラニン、ナトリウムカプリンアスパラギネート、N-ドデカノイル-L-アスパラギン、ナトリウムカプリンアスパラギン酸、N-ドデカノイル-L-アスパラギン酸、ナトリウムカプリンシステイネート、N-ドデカノイル-L-システイン、ナトリウムカプリングルタミン酸、N-ドデカノイル-L-グルタミン酸、ナトリウムカプリングルタミンネート、N

10

20

30

40

50

-デカノイル-L-グルタミン、ナトリウムカプリングリシネート、N-デカノイル-L-グリシン、ナトリウムカプリンヒスチジネート、N-デカノイル-L-ヒスチジン、ナトリウムカプリンイソロイシネート、N-デカノイル-L-イソロイシン、ナトリウムカプリンロイシネート、N-デカノイル-L-ロイシン、ナトリウムカプリンメチオニネート、N-デカノイル-L-メチオニン、ナトリウムカプリンフェニルアラニネート、N-デカノイル-L-フェニルアラニン、ナトリウムカプリンプロリネート、N-デカノイル-L-プロリン、ナトリウムカプリンセリネート、N-デカノイル-L-セリン、ナトリウムカプリントレオニネート、N-デカノイル-L-トレオニン、ナトリウムカプリントリプトファネート、N-デカノイル-L-トリプトファン、ナトリウムカプリンチロシネート、N-デカノイル-L-チロシン、ナトリウムカプリンバリネート、N-デカノイル-L-バリン、ナトリウムカプリンサルコシネート、N-デカノイル-L-サルコシン、ナトリウムオレオイルサルコシネート、ナトリウムN-デシルロイシン、ナトリウムステアロイルグルタメート(例えば、Amisoft HS-11 P)、ナトリウムミリストイルグルタメート(例えば、Amisoft MS-11)、ナトリウムラウロイルグルタメート(例えば、Amisoft LS-11)、ナトリウムココイルグルタメート(例えば、Amisoft CS-11)、ナトリウムココイルグリシネート(例えば、Amilite GCS-11)、ナトリウムN-デシルロイシン、ナトリウムココイルグリシン、ナトリウムココイルグルタメート、ナトリウムラウロイルアラニネート、N-ドデカノイル-L-アラニン、ナトリウムラウロイルアスパラギネート、N-ドデカノイル-L-アスパラギン、ナトリウムラウロイルアスパラギン酸、N-ドデカノイル-L-アスパラギン酸、ナトリウムラウロイルシステイネート、N-ドデカノイル-L-システイン、ナトリウムラウロイルグルタミン酸、N-ドデカノイル-L-グルタミン酸、ナトリウムラウロイルグルタミネート、N-ドデカノイル-L-グルタミン、ナトリウムラウロイルグリシネート、N-ドデカノイル-L-グリシン、ナトリウムラウロイルヒスチジネート、N-ドデカノイル-L-ヒスチジン、ナトリウムラウロイルイソロイシネート、N-ドデカノイル-L-イソロイシン、ナトリウムラウロイルロイシネート、N-ドデカノイル-L-ロイシン、ナトリウムラウロイルメチノニネート(methinoninate)、N-ドデカノイル-L-メチオニン、ナトリウムラウロイルフェニルアラニネート、N-ドデカノイル-L-フェニルアラニン、ナトリウムラウロイルプロリネート、N-ドデカノイル-L-プロリン、ナトリウムラウロイルセリネート、N-ドデカノイル-L-セリン、ナトリウムラウロイルトレオニネート、N-ドデカノイル-L-トレオニン、ナトリウムラウロイルトリプトファネート、N-ドデカノイル-L-トリプトファン、ナトリウムラウロイルチロシネート、N-ドデカノイル-L-チロシン、ナトリウムラウロイルバリネート、N-ドデカノイル-L-バリン、N-ドデカノイル-L-サルコシン、ナトリウムカプリンアラニネート、N-デカノイル-L-アラニン、ナトリウムカプリンアスパラギネート、N-デカノイル-L-アスパラギン、ナトリウムカプリンアスパラギン酸、N-デカノイル-L-アスパラギン酸、ナトリウムカプリンシステイネート、N-デカノイル-L-システイン、ナトリウムカプリングルタミン酸、N-デカノイル-L-グルタミン酸、ナトリウムカプリングルタミネート、N-デカノイル-L-グルタミン、ナトリウムカプリングリシネート、N-デカノイル-L-グリシン、ナトリウムカプリンヒスチジネート、N-デカノイル-L-ヒスチジン、ナトリウムカプリンイソロイシネート、N-デカノイル-L-イソロイシン、ナトリウムカプリンロイシネート、N-デカノイル-L-ロイシン、ナトリウムカプリンメチオニネート、N-デカノイル-L-メチオニン、ナトリウムカプリンフェニルアラニネート、N-デカノイル-L-フェニルアラニン、ナトリウムカプリンプロリネート、N-デカノイル-L-プロリン、ナトリウムカプリンセリネート、N-デカノイル-L-セリン、ナトリウムカプリントレオニネート、N-デカノイル-L-トレオニン、ナトリウムカプリントリプトファネート、N-デカノイル-L-トリプトファン、ナトリウムカプリンチロシネート、N-デカノイル-L-チロシン、ナトリウムカプリンバリネート、N-デカノイル-L-バリン、ナトリウムカプリンサルコシネート、ナトリウムオレオイルサルコシネート、及び前述の化合物のいずれかの薬学的に許容される塩、又は、例えば、 $C_8 \sim 20$ アルカノイルサルコシネート(例えば、ナトリウムラウロイルサルコシネート等のラウロイルサルコシネート)、又は $C_8 \sim 20$ アルカン酸でアシル化されている、20種の標準タンパク質生成 α -アミノ酸の1種が挙げられるがこれらに限らない、参照により本明細書に援用されるUS2014/0056953 A1に記載され

10

20

30

40

50

ている、脂肪酸でアシル化されたアミノ酸のいずれか)、アルキル糖(例えば、 $C_1 \sim 20$ アルキル糖、例えば、Multitrope(商標)1620-LQ-(MV)のような $C_8 \sim 10$ アルキル多糖等、又は、例えば、n-オクチル-ベータ-D-グルコピラノシド、n-ドデシル-ベータ-D-マルトシド、n-テトラデシル-ベータ-D-マルトシド、トリデシル-ベータ-D-マルトシド、ラウリン酸スクロース、ミリスチン酸スクロース、パルミチン酸スクロース、スクロースココエート、モノドデカン酸スクロース、モノトリデカン酸スクロース、モノテトラデカン酸スクロース、ココグルコシド、又は参照により本明細書に援用されるUS5,661,130若しくはW02012/112319に記載されているアルキル糖のいずれか)、シクロデキストリン(例えば、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、メチル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン)、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸(好ましくは、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレート、より好ましくは、「SNAC」とも呼ばれるナトリウムN-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレート)、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレート誘導体(好ましくは、ナトリウムN-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレート誘導体)、チオマー(チオール化ポリマーとも呼ばれる。例えば、スルフヒドリル保持配位子を、例えば、ポリアクリル酸、カルボキシメチルセルロース、キトサン等の十分に確立されているポリマーのポリマー主鎖に固定することにより合成できる。例示的なチオマーとしては、参照により本明細書に援用されるLaffleur Fr、Future Med Chem. 2012、4(17):2205~16(doi:10.4155/fmc.12.165)に記載のチオマーが挙げられる)、ビタミンB部分構造を有する粘膜附着性ポリマー(例えば、参照により本明細書に援用されるUS8,980,238 B2に記載の粘膜附着性ポリマーのいずれか。特に、US8,980,238 B2の請求項1から3のいずれか一項に記載されているポリマー化合物のいずれかを含む)、カルシウムをキレート化する化合物(例えば、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、エチレンジアミン四酢酸(EGTA)、クエン酸ナトリウム、ポリアクリル酸)、cremophor EL(「Kolliphor EL」とも呼ばれる。CAS no. 61791-12-6)、キトサン、N,N,N-トリメチルキトサン、塩化ベンザルコニウム、ベスタチン(bestatin)、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、 $C_2 \sim 20$ アルカノール(例えば、エタノール、デカノール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、パルミチルアルコール)、 $C_8 \sim 20$ アルケノール(例えば、オレイルアルコール)、 $C_8 \sim 20$ アルケン酸(例えば、オレイン酸)、デキストラン硫酸、ジエチレンジアミンモノエチルエーテル(transcutol)、1-ドデシルアザシクロ-ヘプタン-2-オン(Azone(登録商標))、カプリロカプロイルポリオキシグリセリド類(例えば、カプリロカプロイルポリオキシ-8グリセリド等。例えば、Labrasol(登録商標)又はACCONON(登録商標)MC8-2として入手可能)、カプリル酸エチル、モノラウリン酸グリセリル、リゾホスファチジルコリン、メントール、 $C_8 \sim 20$ アルキルアミン、 $C_8 \sim 20$ アルケニルアミン(例えば、オレイルアミン)、ホスファチジルコリン、ポロキサマー、ポリエチレンジアミンモノラウリン酸エステル、ポリオキシエチレン、ポリプロピレンジアミンモノラウリン酸エステル、ポリソルベート(例えば、ポリソルベート20やポリソルベート80)、コール酸(好ましくは、コレート、例えば、コール酸ナトリウム)、デオキシコレート(例えば、デオキシコール酸ナトリウム)、グリココール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム(SDS)、デシル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム、N-ラウリルサルコシン酸塩、デシルトリメチルアンモニウムプロミド、ベンジルジメチルドデシルアンモニウムクロリド、ミリスチルトリメチルアンモニウムクロリド、ドデシルピリジニウムクロリド、デシルジメチルアンモニオプロパンスルホネート、ミリスチルジメチルアンモニオプロパンスルホネート、パルミチルジメチルアンモニオプロパンスルホネート、ChemBetaine CAS、ChemBetaine Oleyl、ノニルフェノキシポリオキシエチレン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノパルミチン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、Triton X-100、ヘキサ酸、ヘプタン酸、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸メチル、セバシン酸ジエチル、オレイン酸ナトリウム、尿素、ラウリルアミン、カプロラクタム、メチルピロリドン、オクチルピロリ

10

20

30

40

50

ドン、メチルピペラジン、フェニルピペラジン、Carbopol 934P、グリチルレチン酸、プロメライン、ピネン酸化物、リモネン、シネオール、オクチルドデカノール、フェンコン、メントン、トリメトキシプロピレンメチルベンゼン、細胞浸透性ペプチド(例えば、KLA KLAK、ポリアルギニン(特に、オクタアルギニン)、ペネトラチン(特に、L-ペネトラチン)、ペネトラチン類似体(特に、PenetraMax。例えば、El-Sayed Khafagyら、Eur J Pharm Biopharm. 2013;85(3 Pt A):736~43を参照されたい)、HIV-1 Tat、トランスポータン、又はUS2012/0065124において言及されている細胞浸透性ペプチドのいずれか)、マクロゴール-15-ヒドロキシステアレート(例えば、Solutol HS 15)、CriticalSorb(例えば、Illum Lら、J Control Release. 2012;162(1):194~200を参照されたい)、タウロコレート(例えば、タウロコール酸ナトリウム)、タウロデオキシコレート(例えば、タウロデオキシコール酸ナトリウム)、スルホキシド(例えば、(C₁~₁₀アルキル)-(C₁~₁₀アルキル)-スルホキシド、例えば、デシルメチルスルホキシドやジメチルスルホキシド等)、シクロペンタデカラクトン、8-(N-2-ヒドロキシ-5-クロロ-ベンゾイル)-アミノ-カプリル酸(「5-CNAC」とも呼ばれる)、N-(10-[2-ヒドロキシベンゾイル]アミノ)デカン酸(「SNAD」とも呼ばれる)、ドデシル-2-N,N-ジメチルアミノプロピオネート(「DDAIP」とも呼ばれる)、D- α -トコフェリルポリエチレングリコール-1000スクシネート(「TPGS」とも呼ばれる)、及び前述の化合物の薬学的に許容される塩から選択されることが好ましい。上述の吸収促進剤のいずれかを含む2種以上の吸収促進剤の混合物を使用してもよい。更に、Whitehead Kら、Pharm Res. 2008 Jun;25(6):1412~9に記載の化学浸透促進剤のいずれか(詳細には、この参考文献のTable Iに記載のもののいずれか1種)、US5,866,536で開示されている修飾アミノ酸のいずれか1種(詳細には、参照により本明細書に援用されるUS5,866,536で開示されている化合物I~CXXIIIのいずれか1種、又はこうした化合物のいずれか1種の、薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物、例えば、二ナトリウム塩、エタノール溶媒和物、水和物)、US5,773,647で開示されている修飾アミノ酸のいずれか1種(詳細には、参照により本明細書に援用されるUS5,773,647で開示されている化合物1~193のいずれか1種、又はこうした化合物のいずれか1種の、薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物、例えば、二ナトリウム塩、エタノール溶媒和物、水和物)、W02011/133198に記載のナノ粒子のいずれか、US2015/174076に記載のポリマー調製物のいずれか、及び/又は(例えば、Torres-Lugo Mら、Biotechnol Prog. 2002;18(3):612~6に記載の通りの)ヒドロゲルも、同じく吸収促進剤として使用してよい。更に、複合リポイド分散体(例えば、不溶性界面活性剤又は油と、可溶性界面活性剤と、任意選択で水又は共溶媒との組合せ)も、吸収促進剤として使用することができ、対応する例示的な吸収促進剤としては、特に、混合ミセル、逆ミセル、自己乳化系(例えば、SEDDS、SMEDDS、SNEDDS)、脂質分散体、粗エマルション、又は固体脂質ナノ粒子(SLN)が挙げられる。特に好ましい吸収促進剤は、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレート又は薬学的に許容されるその塩、特に、ナトリウムN-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレート(SNAC)である。本発明によれば、有機銅塩/錯体及び/又は有機亜鉛塩/錯体及び/又は有機鉄塩/錯体(特に、オロト酸銅(II)及び/又はオロト酸亜鉛及び/又はオロト酸鉄(II))を使用し、ナトリウムN-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレートを吸収促進剤として使用することが、更に特に好ましい。

10

20

30

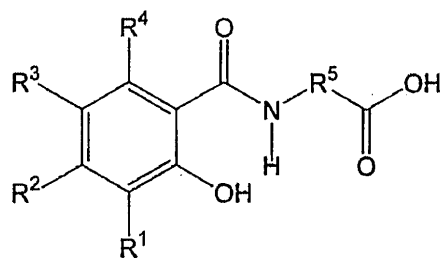
40

【0054】

吸収促進剤は、次式(I)の化合物:

【0055】

【化 2】



(I)

10

【0056】

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、水素、-OH、-NR⁶R⁷、ハロゲン(例えば、-F、-Cl、-Br、又は-I)、 $C_1 \sim 4$ アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルコキシからそれぞれ独立に選択され、

R^5 は、置換若しくは非置換 $C_2 \sim 16$ アルキレン、置換若しくは非置換 $C_2 \sim 16$ アルケニレン、置換若しくは非置換 $C_1 \sim 12$ アルキル(アリーレン)[例えば、置換若しくは非置換 $C_1 \sim 12$ アルキル(フェニレン)]、又は置換若しくは非置換アリール($C_1 \sim 12$ アルキレン)[例えば、置換若しくは非置換フェニル($C_1 \sim 12$ アルキレン)]であり、

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に、水素、酸素、-OH、又は $C_1 \sim 4$ アルキルである]

20

又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物、特に、二ナトリウム塩、アルコール溶媒和物(例えば、メタノール溶媒和物、エタノール溶媒和物、プロパノール溶媒和物、プロピレングリコール溶媒和物、又は二ナトリウム塩のこうしたいずれかの溶媒和物、特に、エタノール溶媒和物又は二ナトリウム塩のエタノール溶媒和物)、又はこれらの水和物(例えば、二ナトリウム塩の一水和物)でもよい。式(I)に含まれる、上述した「置換」基は、ハロゲン(例えば、-F、-Cl、-Br、又は-I)、-OH、 $C_1 \sim 4$ アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルコキシから独立に選択される1つ又は複数(例えば、1つ、2つ、又は3つ)の置換基で置換されていることが好ましい。このような化合物及びその調製方法は、例えば、参照により本明細書に援用されるW000/59863に記載されている。したがって、吸収促進剤は、W000/59863に記載されている「送達剤」である場合もある。式(I)の化合物の好ましい例としては、N-(5-クロロサリチロイル)-8-アミノカプリル酸、N-(10-[2-ヒドロキシベンゾイル]アミノ)デカン酸、N-(8-[2-ヒドロキシベンゾイル]アミノ)カプリル酸、前述の化合物のいずれか1種の一ナトリウム又は二ナトリウム塩、前述の化合物のいずれか1種のナトリウム塩(例えば、一ナトリウム又は二ナトリウム塩)のエタノール溶媒和物、前述の化合物のいずれか1種のナトリウム塩(例えば、一ナトリウム又は二ナトリウム塩)の一水和物、及びこれらのいずれかの組合せが挙げられる。特に好ましい式(I)の化合物は、N-(5-クロロサリチロイル)-8-アミノカプリル酸の二ナトリウム塩又はその一水和物である。

30

【0057】

更に、本発明に従って提供される医薬製剤は、薬学的に許容される還元剤と組み合わせて投与することもできるが、しかし、本段落の以下で更に指定する薬学的に許容される還元剤のいずれかと組み合わせて投与されないことが好ましい。したがって、ペプチド薬物、銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又は鉄塩/錯体、並びに薬学的に許容される錯化剤は、本明細書に記載の第1から第8の態様のいずれか1つに従って投与されるが、ただし、薬学的に許容される還元剤と組み合わせた投与は除外され、前記還元剤は、アスコルビン酸(又はアスコルビン酸塩、例えば、アスコルビン酸ナトリウム)、還元型グルタチオン(GSH)、システイン、尿酸、還元糖(例えば、還元単糖、例えば、グルコース、グリセルアルデヒド、ガラクトース、又は還元二糖、例えば、ラクトースやマルトース)、マンニトール、 α -トコフェロール、ビタミンA、 α -リボ酸、ジヒドロ- α -リボ酸(DHLA)、チオール保持化合物、チオマー(「チオール化ポリマー」とも呼ばれる。例えば、スルフヒドリル保持配位子を、ポリマー主鎖、例えば、ポリアクリル酸、カルボキシメチルセルロース

40

50

、キトサンのポリマー主鎖に固定することにより合成されるチオマー。例示的なチオマーとしては、参照により本明細書に援用されるLaffleur Fら、Future Med Chem. 2012、4(17):2205~16(doi:10.4155/fmc.12.165)に記載のチオマーが挙げられる)、前述の還元剤のいずれかの薬学的に許容される塩、及びこれらの混合物から選択されることが好ましい。したがって、ペプチド薬物、銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又は鉄塩/錯体、並びに薬学的に許容される錯化剤は、経口投与されるが、アスコルビン酸、還元型グルタチオン(GSH)、システイン、尿酸、還元糖、マンニトール、 α -トコフェロール、ビタミンA、 α -リボ酸、ジヒドロ- α -リボ酸(DHLA)、チオール保持化合物、チオマー、前述の還元剤のいずれかの薬学的に許容される塩、及びこれらの混合物から選択される薬学的に許容される還元剤と組み合わせないことが好ましい。これは、銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体を使用する場合に特に好ましい。同様に、本発明の第6の態様の医薬組成物及び本発明の第7の態様の医薬剤形は、アスコルビン酸、還元型グ

10

ルタチオン(GSH)、システイン、尿酸、還元糖、マンニトール、 α -トコフェロール、ビタミンA、 α -リボ酸、ジヒドロ- α -リボ酸(DHLA)、チオール保持化合物、チオマー、前述の還元剤のいずれかの薬学的に許容される塩、及びこれらの混合物から選択される薬学的に許容される還元剤を含まない(すなわち、含有しない)ことが好ましい。これは、医薬組成物又は医薬剤形が、銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体を含む場合に特に好ましい。好ましい実施形態において、前述の還元糖(組み合わせる投与されない又は医薬組成物若しくは医薬剤形中に含まれない)は、還元単糖又は還元二糖であるが、還元オリゴ糖(少なくとも3つの単糖単位を含む)又は還元多糖(例えば、グルコースポリマー、例えば、デンプン、デンプン誘導体(例えば、グルコースシロップ、マルトデキストリン、デキストリン、デキストロース、デキストラン)、又はセルロース(例えば、Avicel(登録商標)等の微結晶性セルロース(MCC)))等の他の還元糖も、ペプチド薬物、銅塩/錯体及び/若しくは亜鉛塩/錯体及び/若しくは鉄塩/錯体、並びに薬学的に許容される錯化剤と組み合わせる投与されてもよいし、又は、本明細書において提供される医薬組成物若しくは医薬剤形中に存在してもよい。更に好ましい実施形態において、前述の還元糖(組み合わせる投与されない又は医薬組成物若しくは医薬剤形中に含まれない)は、グルコース、グリセルアルデヒド、ガラクトース、ラクトース、及びマルトースから選択されるが、フルクトース、リボース、キシロース、ソルボース、セロビオース、還元オリゴ糖(少なくとも3つの単糖単位を含む)又は還元多糖(例えば、グルコースポリマー、例えば、デンプン、デンプン誘導体(例えば、グルコースシロップ、マルトデキストリン、デキストリン、デキストロース、デキストラン)、又はセルロース(例えば、Avicel(登録商標)等の微結晶性セルロース(MCC)))等の他の還元糖も、ペプチド薬物、銅塩/錯体及び/若しくは亜鉛塩/錯体及び/若しくは鉄塩/錯体、並びに薬学的に許容される錯化剤と組み合わせる投与されてもよいし、又は、本明細書において提供される医薬組成物若しくは医薬剤形中に存在してもよい。

20

30

【0058】

本発明によれば、除外されることが好ましい還元剤(上記段落に記載されている)以外の1種又は複数の薬学的に許容される還元剤が、ペプチド薬物、銅塩/錯体及び/若しくは亜鉛塩/錯体及び/若しくは鉄塩/錯体、並びに薬学的に許容される錯化剤と組み合わせる投与されてもよいし、又は、本発明の第6若しくは第7の態様に従う医薬組成物若しくは医薬剤形中に含まれてもよいことが更に想定される。このような他の薬学的に許容される還元剤は、例えば、N-アセチルシステイン、ヒスチジン、グリシン、アルギニン、ゼラチン、シュウ酸、フィチン酸、タンニン、没食子酸プロピル、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、メタ亜硫酸ナトリウム(「ピロ亜硫酸ナトリウム」とも呼ばれる、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$)、ポビドン(すなわち、ポリビニルピロリドン、PVP。「ポリビドン」とも呼ばれる。例えば、Washio Iら、Advanced Materials. 2006;18(13):1745~9を参照されたい。ポビドン製剤の例としては、特に、Kollidon(登録商標)30、Kollidon(登録商標)CL、Kollidon(登録商標)90F、又はKollidon(登録商標)VA64が挙げられる)、クロスポビドン、アルデヒド(例えば、ホルムアルデヒドやアセトアルデヒド等のアルデヒド($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)-CHO、又はフルフラルデヒド)、ジアルデヒド(例えば、グリオキサ

40

50

ール)、フェノール性化合物(すなわち、少なくとも1つのヒドロキシ基で置換されている少なくとも1つのフェニル環を含む化合物。例示的なフェノール性化合物としては、特に、フェノール、ポリフェノール、サリチル酸、又はサリチル酸誘導体が挙げられる。例えば、Iwasaki Yら、Toxicol In Vitro. 2011;25(7):1320~7を参照されたい)、ニリン酸(E 450)、ニリン酸二ナトリウム(disodiumdiphosphate)、ニリン酸三ナトリウム(trisodiumdiphosphate)、ニリン酸四ナトリウム(tetrasodiumdiphosphate)、ニリン酸四カリウム(tetrapotassiumdiphosphate)、ニリン酸二カルシウム(dicalciumdiphosphate)、ニリン酸二水素カルシウム(calciumdihydrogendiphosphate)、リン酸、リン酸水素二カリウム(例えば、Zhang Xら、J Colloid Interface Sci. 2013;409:1~7を参照されたい)、リン酸カルシウム(例えば、Emcompress(登録商標)等のリン酸水素カルシウム)、及び前述の薬剤のいずれかの薬学的に許容される塩から選択されるものでよい。前述の還元剤の類似体及び誘導体も、同じく使用することができる。こうした還元剤のいずれかの2種以上の混合物も使用することができる。更に、このような他の薬学的に許容される還元剤には、フルクトース、リボース、キシロース、ソルボース、セロビオース、還元オリゴ糖(少なくとも3つの単糖単位を含む)、及び還元多糖(例えば、グルコースポリマー、例えば、デンプン、デンプン誘導体(例えば、グルコースシロップ、マルトデキストリン、デキストリン、デキストロース、デキストラン)、又はセルロース(例えば、Avicel(登録商標)等の微結晶性セルロース(MCC)))から選択される還元糖も含むことができる。

【0059】

上述の通り、システイン、ヒスチジン、グリシン、アルギニン等のアミノ酸を、薬学的に許容される還元剤として使用することができるが、ゼラチン等のタンパク質及びペプチド混合物も使用することができる(例えば、Sae-leaw Tら、J Food Sci Technol. 2015:1~12; Gimenez Bら、Food Chemistry. 2009;114(3):976~83を参照されたい)。ゼラチンは、非必須アミノ酸であるグリシンが非常に多い。ゼラチンは、経口摂取後に消化管で加水分解される。ゼラチンは、ウシ、ブタ、ニワトリ、魚由来等、異なる供給源のもの及びその混合物でよい。特に、医薬グレードのゼラチンを、薬学的に許容される還元剤として使用することができる。医薬グレードのゼラチンは、例えば、軟又は硬カプセル等のゼラチンカプセルの形態でもよい。

【0060】

更に、上述の通り、例えば、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、フルフラルデヒド、又は他のアルデヒド等のアルデヒド類も、薬学的に許容される還元剤として使用することができる。微結晶性セルロース(MCC)、デンプン、 α 化デンプン、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリソルベート、及びラクトース中には、反応量のアルデヒドが一般に存在する。ポリエチレングリコール(PEG)200、400、及び600は、有意に高いレベルのホルムアルデヒド(65.2~107.0ppm)及びアセトアルデヒド(2.7~12.5ppm)を示す。Opadry II White等の、コーティング材料中に使用されるポリエチレングリコール(PEG)は、ホルムアルデヒドの発生をもたらす(Wang Gら、Pharm Dev Technol. 2008;13(5):393~9)。ヘッドスペースガスクロマトグラフィーは、医薬賦形剤中の微量の還元性アルデヒドの定量に最も一般的に使用される方法である(Li Zら、J Chromatogr A. 2006;1104(1-2):1~10)。本発明に従って使用することができる還元性アルデヒドは、例えば、Nassar MNら、Pharm Dev Technol. 2004;9(2):189~95及びWu Yら、APS PharmSciTech. 2011;12(4):1248~63に更に記載されている。更に、グリオキサール等の、薬学的に許容されるジアルデヒド類も、上述した通り、薬学的に許容される還元剤として使用することができる。グリオキサールは、ヒドロキシエチ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(HPMC)中に見出すことができる。

【0061】

しかし、本発明はまた、ペプチド薬物、銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又は鉄塩/錯体、並びに薬学的に許容される錯化剤の、いずれかの薬学的に許容される還元剤と組み合わせた投与が除外される(すなわち、薬学的に許容される還元剤であり、かつペプチド薬物、(存在する場合)銅塩/錯体、(存在する場合)亜鉛塩/錯体、(存在する場合)鉄塩/

錯体、及び錯化剤と異なる更なる化合物と組み合わせた投与が除外される)可能性に関する。本発明は同じく、第6の態様の医薬組成物又は第7の態様の医薬剤形が、薬学的に許容される還元剤である更なる化合物を含まない(すなわち、含有しない)可能性に関する。

【0062】

(i)ペプチド薬物、(ii)銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又は鉄塩/錯体、(iii)薬学的に許容される錯化剤、及び(iv)任意選択で使用される吸収促進剤は、同時/並行又は順次投与することができる。順次投与の場合では、銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又は鉄塩/錯体並びに薬学的に許容される錯化剤を最初に投与した後、(例えば、最初の投与から少なくとも約5分後、好ましくは、最初の投与から約5分～約3時間後、より好ましくは、最初の投与から約10分～約1時間後に)ペプチド薬物及び任意選択で使用される吸収促進剤を投与することができる。また、銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又は鉄塩/錯体並びに薬学的に許容される錯化剤及び任意選択で使用される吸収促進剤を最初に投与した後、(例えば、最初の投与から少なくとも約5分後、好ましくは、最初の投与から約5分～約3時間後、より好ましくは、最初の投与から約10分～約1時間後に)ペプチド薬物を投与してもよい。同時投与の場合では、(i)ペプチド薬物、(ii)銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又は鉄塩/錯体、(iii)薬学的に許容される錯化剤、及び(iv)任意選択で使用される吸収促進剤は、以下でも更に述べる通り、同じ医薬組成物として、又は2つ以上の異なる/別個の医薬組成物として、又は同じ医薬剤形の2つ以上の異なる/別個の区画に入れられて投与される場合がある。

【0063】

ペプチド薬物、銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又は鉄塩/錯体、薬学的に許容される錯化剤、及び任意選択で使用される吸収促進剤は、例えば、本発明の第6の態様に記載の通りの医薬組成物の形態で投与することができる。

【0064】

本発明の第6の態様に従う医薬組成物は、固体組成物、又は実質的に水を含有しない液体組成物であることが好ましい。このような組成物は、貯蔵安定性を向上させ、したがって、貯蔵期間の延長が可能になるため、特に有利である。実質的に水を含有しない液体組成物は、約5%(v/v)未満の水、より好ましくは約3%(v/v)未満の水、更により好ましくは約1%(v/v)未満の水、更により好ましくは約0.5%(v/v)未満の水、より一層好ましくは約0.1%(v/v)未満の水しか含有しない、更に一層好ましくは水を含有しない液体組成物であることが好ましい。第6の態様の医薬組成物は、固体組成物(例えば、錠剤又は粉末)であることが最も好ましい。固体組成物は、実質的に水を含有しない、例えば、約5%(w/w)未満の水、好ましくは約3%(w/w)未満の水、より好ましくは約1%(w/w)未満の水、更により好ましくは約0.5%(w/w)未満の水、より一層好ましくは約0.1%(w/w)未満の水しか含有しない、更に一層好ましくは水を含有しないことが更に好ましい。

【0065】

好ましくないとはいえ、本発明の第6の態様に従う医薬組成物を水性の液体組成物(例えば、水溶液)にすることも可能である。この場合では、組成物は、好ましくは対象/患者に投与する直前に調製すべきであり、貯蔵期間を延長させることは回避すべきである。

【0066】

本発明の第6の態様に従う医薬組成物は、W02013/139694に記載の通りに調製されるが、(i)銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又は鉄塩/錯体と、(ii)薬学的に許容される錯化剤とを更に含む、GLP-1ペプチドの経口組成物であってもよい。N-(8-[2-ヒドロキシベンゾイル]アミノ)カプリル酸の塩と、銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又は鉄塩/錯体と、錯化剤とが第1の種類の顆粒中に存在し、GLP-1ペプチドが第2の種類の顆粒中に存在することが好ましい。別法として、N-(8-[2-ヒドロキシベンゾイル]アミノ)カプリル酸の塩と、銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又は鉄塩/錯体とが第1の種類の顆粒中に存在し、GLP-1ペプチドが第2の種類の顆粒中に存在し、錯化剤は、第1の種類の顆粒と第2の種類の両方の顆粒中に存在する。別の代替形態としては、N-(8-[2-ヒドロキシベンゾイル]アミノ)カプリル酸の塩が第1の種類の顆粒中に存在し、銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又

は鉄塩/錯体と、GLP-1ペプチドと、錯化剤とが第2の種類の顆粒中に存在する。

【0067】

更に、第6の態様に従う医薬組成物は、例えば、US2015/0174076又はUS2003/0017195に記載されているような粘膜付着性パッチ等の、粘膜付着性デバイスの形態であってもよい。

【0068】

更に、第6の態様に従う医薬組成物は、本発明の第7の態様に記載の通り、ペプチド薬物が、(存在する場合)薬学的に許容される銅塩/錯体及び(存在する場合)薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び(存在する場合)薬学的に許容される鉄塩/錯体と物理的に隔てられている医薬剤形であることが特に好ましい。

【0069】

本発明の第7の態様に従う医薬剤形は、(例えば、物理的隔離層によって)互いに物理的に隔てられている、少なくとも2つの別個の区画を含むことが好ましい。したがって、医薬剤形は、(i)ペプチド薬物と、(ii)(存在する場合)銅塩/錯体及び(存在する場合)亜鉛塩/錯体及び(存在する場合)薬学的に許容される鉄塩/錯体との間に物理的隔離層を含むことが好ましい。ペプチド薬物は、医薬剤形の第1の区画だけに存在し、銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又は鉄塩/錯体は、医薬剤形の第2の区画だけに存在する。薬学的に許容される錯化剤は、医薬剤形の第1の区画若しくは第2の区画のいずれかに、又は医薬剤形の第1と第2の両方の区画に、又は医薬剤形の第3の区画に存在する場合がある。したがって、第7の態様に従う好ましい一実施形態において、本発明は、医薬剤形の第1の区画に存在する、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と、医薬剤形の第2の区画に存在する薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体と、医薬剤形の第1の区画及び/又は第2の区画に存在する薬学的に許容される錯化剤とを含む医薬剤形(例えば、二重カプセル剤)を提供する。第7の態様の更に好ましい実施形態において、本発明は、医薬剤形の第1の区画に存在する、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と、医薬剤形の第2の区画に存在する薬学的に許容される錯化剤と、医薬剤形の第3の区画に存在する薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体とを含む医薬剤形(例えば、複合微粒子剤形)を提供する。第7の態様の医薬剤形は、カプセル内カプセル剤(capsule inside a capsule)(二重カプセル剤とも呼ばれる)又は複合微粒子剤形であることが特に好ましい。二重カプセル剤の場合では、大きい方の外側のカプセル(この中身は最初に放出される)が、銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又は鉄塩/錯体と、薬学的に許容される錯化剤とを含有し、小さい方の内側のカプセル(この中身は後から放出される)が、ペプチド薬物を含有することが好ましい。剤形は、腸溶コーティングを有する剤形(例えば、カプセル剤、複合微粒子、錠剤)、Eudragit L30D55若しくはEudragit FS30Dでコーティングされた剤形(例えば、カプセル剤、複合微粒子、錠剤)、又は(商用名AR Caps(登録商標)として知られている)HPMCPカプセル等の耐酸性カプセル剤等、放出制御剤形であってもよい。

【0070】

本発明の第6の態様に従う医薬組成物も第7の態様に従う医薬剤形も、投与量単位当たり約0.1mg～約20mgの Cu^+ 若しくは Cu^{2+} (より好ましくは投与量単位当たり約0.1mg～約10mg、更により好ましくは投与量単位当たり約0.1mg～約5mg)に等しい量の銅塩/錯体、及び/又は投与量単位当たり約0.1mg～約50mgの Zn^{2+} (例えば、約1mg、約3mg、約5mg、約10mg、約20mg、又は約50mg)に等しい量の亜鉛塩/錯体、及び/又は投与量単位当たり約1mg～約100mgの Fe^{2+} 若しくは Fe^{3+} (より好ましくは投与量単位当たり約1mg～約50mg)の量の鉄塩/錯体を含むことが好ましい。組成物及び剤形は、好ましくは投与量単位当たり約1mg～約1000mg、より好ましくは投与量単位当たり約50mg～約500mgの量の薬学的に許容される錯化剤を更に含む。更に、組成物及び剤形が吸収促進剤を含む場合、吸収促進剤は、投与量単位当たり約10mg～約1000mg、より好ましくは投与量単位当たり約50mg～約500mgの量で含まれることが好ましい。

【0071】

医薬組成物の構成は、組成物を10ミリリットルの5%HCl溶液に加えた場合に、組成物によって酸が中和され、pHが約6より高くなるようなものであることが更に好ましい。加えて、医薬組成物の構成は、組成物を10ミリリットルの水溶液に加えた場合に、組成物によってpHが約6より高く、かつpH約9より低くなるようなものであることも好ましい。

【0072】

本明細書でいう薬学的に許容される塩は、当業界でよく知られているように、例えば、アミノ基等の、プロトン化を受けやすい孤立電子対を保有する原子を、無機若しくは有機酸でプロトン化することによって、又はカルボン酸基の生理学的に許容されるカチオンとの塩として、形成されるものでよい。例示的な塩基付加塩は、例えば、ナトリウム塩やカリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩やマグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；亜鉛塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、プロカイン塩、メグルミン塩、エチレンジアミン塩、又はコリン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジルエチレンジアミン塩、ベンザチン塩、ベネタミン(benethamine)塩等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、又はイソキノリン塩等のヘテロ環式芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、又はテトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第四級アンモニウム塩；及びアルギニン塩、リジン塩、又はヒスチジン塩等の塩基性アミノ酸塩を含む。例示的な酸付加塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩(例えば、リン酸塩、リン酸水素塩、又はリン酸二水素塩)、炭酸塩、炭酸水素塩、又は過塩素酸塩等の鉱酸；酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ペンタン酸塩、ヘキサ酸塩、ヘプタン酸塩、オクタン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、デカン酸塩、ウンデカン酸塩、オレイン酸塩、ステアリン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、ニコチン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩、又はパモ酸塩(エンボン酸塩)等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩(メシル酸塩)、エタンスルホン酸塩(エシル酸塩)、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩(イセチオン酸塩)、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、p-トルエンスルホン酸塩(トシル酸塩)、2-ナフタレンスルホン酸塩(ナブシル酸塩)、3-フェニルスルホン酸塩、又はカンファースルホン酸塩等のスルホン酸塩；及びアスパラギン酸塩やグルタミン酸塩等の酸性アミノ酸塩を含む。用語「薬学的に許容される塩」は、いずれかの溶媒和形態である対応する化合物の薬学的に許容される塩も包含すると理解される。

【0073】

ペプチド薬物、銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又は鉄塩/錯体、薬学的に許容される錯化剤、並びに任意選択で使用される吸収促進剤(以下では、集合的に「投与される化合物」と呼ぶ)は、それぞれを化合物それ自体として投与してもよいし、又は、例えば、本発明の第6の態様に従う医薬組成物及び/若しくは第7の態様に従う医薬剤形の形態で、医薬として製剤化してもよい。第6の態様に従う医薬組成物及び第7の態様に従う医薬剤形も含む、医薬/医薬組成物は、担体、希釈剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、着色剤、着色料、安定剤、保存剤、酸化防止剤、及び/又は溶解性促進剤等の1種又は複数の薬学的に許容される賦形剤を任意選択で含んでもよい。詳細には、医薬/医薬組成物は、ビタミンE、ヒスチジン、微結晶性セルロース(MCC)、マンニトール、デンプン、ソルビトール、及び/又はラクトースから選択される1種又は複数の添加剤を含んでもよい。医薬組成物は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第20版に掲載されている技術等、当業者に知られている技術によって製剤化することができる。

【0074】

上で指摘した通り、医薬組成物は、例えば、分子量が約200～約5,000Daの範囲にあるポリ(エチレングリコール)を含むポリ(エチレングリコール)、エチレングリコール、プロピレングリコール、非イオン性界面活性剤、チロキサポール、ポリソルベート20、ポリソル

10

20

30

40

50

ベート80、マクロゴール-15-ヒドロキシステアレート、リン脂質、レシチン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、シクロデキストリン、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル- γ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- γ -シクロデキストリン、グルコシル- α -シクロデキストリン、グルコシル- β -シクロデキストリン、ジグルコシル- β -シクロデキストリン、マルトシル- α -シクロデキストリン、マルトシル- β -シクロデキストリン、マルトシル- γ -シクロデキストリン、マルトトリオシル- β -シクロデキストリン、マルトトリオシル- γ -シクロデキストリン、ジマルトシル- β -シクロデキストリン、メチル- β -シクロデキストリン、カルボキシアルキルチオエーテル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、酢酸ビニルコポリマー、ビニルピロリドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチルナトリウムスルホスクシネート、又はこれらのいずれかの組合せ等の、1種又は複数の溶解性促進剤を含んでよい。1種又は複数の溶解性促進剤は、少なくとも1種の非イオン性界面活性剤、より好ましくは親水性-親油性バランス(HLB)が10超(すなわち、 $HLB > 10$)である少なくとも1種の非イオン性界面活性剤を含むことが好ましい。医薬組成物は、 $HLB > 10$ である少なくとも1種の非イオン性界面活性剤と、 $HLB < 10$ である少なくとも1種の非イオン性界面活性剤とを含んでもよい。

10

20

【0075】

したがって、医薬組成物は、少なくとも1種の非イオン性界面活性剤を含むことが好ましい。詳細には、医薬組成物は、表面及び/又は界面(液体と空気、液体と液体、液体と容器、液体といずれかの固体等)に吸着可能であり、かつその親水基(「頭部」と呼ばれることもある)に荷電基を持たない物質(好ましくは、洗浄剤)を含んでよい。非イオン性界面活性剤は、洗浄剤でよく、特に、エトキシ化ヒマシ油、ポリグリコライズされた(polyglycolyzed)グリセリド、アセチル化モノグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート(例えば、ポリソルベート-20、ポリソルベート-40、ポリソルベート-60、ポリソルベート-80、超精製ポリソルベート20、超精製ポリソルベート40、超精製ポリソルベート60、超精製ポリソルベート80等。例えば、供給業者Croda社の対応するTween製品のいずれかを含む)、ポロキサマー(例えば、ポロキサマー188やポロキサマー407等)、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン誘導体(例えば、アルキル化及び/又はアルコキシ化ポリオキシエチレン誘導体等、特に、例えば、Tween-20やTween-80のようなTween製品)、例えば、ポリエチレンオキシド/ポリプロピレンオキシドブロックコポリマー等のブロックコポリマー(例えば、Pluronic/Tetronics、TritonX-100、及び/又はSynperonic PE/L44PEL)、エトキシ化ソルビタンアルカノエート(例えば、Tween-20、Tween-40、Tween-80、Brij-35等)、ラウリン酸ジグリセロール、カプリン酸ジグリセロール、カプリル酸ジグリセロール、モノカプリル酸ジグリセロール、ラウリン酸ポリグリセロール、カプリン酸ポリグリセロール、カプリル酸ポリグリセロール、又はこれらのいずれかの組合せから選択されるものでよい。本発明に従って溶解性促進剤として使用することができる非イオン性界面活性剤の更なる例としては、限定はしないが、(1.)天然又は水素化ヒマシ油及びエチレンオキシドの反応生成物(天然又は水素化ヒマシ油は、エチレンオキシドと約1:35~約1:60のモル比で反応させ、生成物からPEG成分を任意選択で除去することができる。種々のこのような界面活性剤が市販されており、例えば、BASF Corp.社(Mt. Olive, N.J.)のCREMOPHORシリーズ、例えば、PEG40水素化ヒマシ油であり、HLBが約14~16であるCREMOPHOR RH 40である)、(2.)特に、ポリオキシエチレンステアリン酸エステルを含むポリオキシエチレン脂肪酸エステル(例えば、Uniqema社のMYRJシリーズ、例えば、融点が約47℃であるMYRJ 53。MYRJシリーズの特定の化合物は、例えば、融点が約47℃であるMYRJ 53及び例えば、MYRJ 52として入手可能なステアリン酸PEG-40である)、(3.)特に、Uniqema社のTWEENシリーズ(例えば、TWEEN 60、Tween 20、Tween 80、Tween 40)

30

40

50

を含むソルビタン誘導体、(4.)ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー及び/又はブロックコポリマー及び/又はポロキサマー(例えば、BASF社のPluronic P127やPluronic F68又はCroda社のSynperonic PE/L)、(5.)ポリオキシエチレンアルキルエーテル(例えば、Uniqema社からBRIシリーズとして市販されている、例えば、ポリオキシシル10-若しくは20-セチルエーテル、又はポリオキシシル23-ラウリルエーテル、又は20-オレイルエーテル、又はポリオキシシル10-、20-、若しくは100-ステアリルエーテルのような、例えば、C12~C18アルコールのポリオキシエチレングリコールエーテル等。BRIJシリーズの特に有用な製品としては、BRIJ 58、BRIJ 76、BRIJ 78、BRIJ 35(若しくはポリオキシシル23-ラウリルエーテル)、又はBRIJ 98(若しくはポリオキシシル20オレイルエーテル)が挙げられる。これらの製品は、融点が約32℃~約43℃でありうる)、(6.)水溶性トコフェリルPEGコハク酸エステル(例えば、融点が約36℃であるEastman Chemical Co.社から入手可能なもの、例えば、TPGS、特にビタミンE-TPGS等)、(7.)PEGステロールエーテル(例えば、Chemron社(Paso Robles、Calif.)のSOLULAN C24(Choleth-24及びCetheth-24)等。更に使用することができる同様の製品は、日光ケミカルズ株式会社からNIKKOL BPS-30(ポリエトキシ化30フィトステロール)及びNIKKOL BPSH-25(ポリエトキシ化25フィトスタノール)として知られており、市販されているものである)、(8.)例えば、4、6、又は10個のグリセロール単位等の4~10個のグリセロール単位を有する、ポリグリセロール脂肪酸エステル(例えば、特に好適なものは、デカ-/ヘキサ-/テトラグリセリルモノステアレート、例えば、日光ケミカルズ株式会社のDECAGLYN、HEXAGLYN、TETRAGLYNである)、(9.)アルキレンポリオールエーテル又はエステル(例えば、GELUCIRE 44/14及び/又はGELUCIRE 50/13等のラウロイルマクロゴール-32グリセリド及び/又はステアロイルマクロゴール-32グリセリド)、(10.)飽和C₁₀~C₂₂(例えば、C₁₈)ヒドロキシ脂肪酸(任意選択で置換されていてもよい)のポリオキシエチレンモノエステル、例えば、PEG 600、900、又は660の、例えば、12-ヒドロキシステアリン酸PEGエステル等(例えば、BASF社(Ludwigshafen、ドイツ)のSOLUTOL HS 15、又は約70質量%のポリエトキシ化12-ヒドロキシステアレート及び約30質量%の非エステル化ポリエチレングリコール成分を含み(若しくははからなり)、90~110の水素化価、53~63の鹼化価、最大1の酸価、及び0.5質量%の最大含水率を有する物質)、(11.)ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン-アルキルエーテル(例えば、C₁₂~C₁₈アルコールのポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンエーテル、例えば、日光ケミカルズ株式会社からNIKKOL PBC 34として市販されている、ポリオキシエチレン-20-ポリオキシプロピレン-4-セチルエーテル等)、或いは(12.)ポリエトキシ化ジステアレート(例えば、Uniqema社からATLAS G 1821及び/又は日光ケミカルズ株式会社からNIKKOCDS-6000Pという商品名で市販されているもの)が挙げられる。

10

20

30

40

【0076】

医薬組成物は、経口投与用、特に経口投与の剤形として製剤化することが好ましい。それに応じて、投与される化合物、又は第6の態様に従う医薬組成物及び第7の態様に従う医薬剤形も含む上述の医薬組成物は、対象/患者に、経口投与、特に内服されることが最も好ましい。したがって、ペプチド薬物、銅塩/錯体及び/又は亜鉛塩/錯体及び/又は鉄塩/錯体、薬学的に許容される錯化剤、並びに任意選択で使用される吸収促進剤は、すべて経口投与されることが好ましい。

【0077】

経口投与用の剤形としては、例えば、錠剤(例えば、コーティングされている又はコーティングされていない錠剤)、カプセル剤(例えば、HPMCカプセル剤、HPMCPカプセル剤)、カプセル内カプセル剤、カプセル内ミニパッチシステム、ロゼンジ剤、トローチ剤、膣坐剤(ovule)、溶液、乳濁液、懸濁液、シロップ、エリキシル剤、復元用の粉末及び顆粒、分散性粉末及び顆粒、薬用ガム、咀嚼錠、発泡性錠剤、及び複合微粒子剤形が挙げられる。

【0078】

錠剤は、非還元糖、微結晶性セルロース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、グリシン等の賦形剤、デンプン(好ましくは、トウモロコシ、バレイ

50

ショ、又はタピオカデンプン)、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、ある特定の複合シリケート等の崩壊剤、及びポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、スクロース、アカシア等の造粒結合剤を含有してよい。加えて、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、タルク等の滑沢剤を含んでもよい。同様の種類の固体組成物を、固形カプセル剤中の充填剤としても用いることができる。この点で好ましい賦形剤としては、非還元糖、デンプン、セルロース、又は高分子量のポリエチレングリコールが挙げられる。水性懸濁液及び/又はエリキシル剤については、薬剤を、種々の甘味剤又は着香剤、着色物質又は色素、乳化剤及び/又は懸濁化剤、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン等の希釈剤、並びにこれらの組合せと組み合わせることができる。

10

【0079】

通常、個々の対象に最も適する実際の投与量は、医師が決定する。個々の特定のいずれかの対象についての詳細な用量レベル及び投与頻度は、様々となってよく、用いる個別のペプチド薬物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用持続時間、年齢、体重、全般的な健康、性別、食事、投与方式及び時間、排泄速度、薬物併用、特定の状態の重症度、並びに治療を受けている個々の対象を含む、様々な要素に応じて決まる。正確な用量は、最終的には、担当の医師又は獣医師の裁量によるところとなる。

【0080】

治療又は予防を必要とする対象等、治療を受ける対象又は患者は、動物(例えば、非ヒト動物)、脊椎動物、哺乳動物、げっ歯動物(例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス)、ネズミ(例えば、マウス)、イヌ科動物(例えば、イヌ)、ネコ科動物(例えば、猫)、ブタ類(例えば、ブタ)、ウマ科動物(例えば、ウマ)、霊長類、サル類(例えば、サルや類人猿)、サル(例えば、マーモセット、ヒヒ)、類人猿(例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、ギボン)、又はヒトでよい。本発明の状況では、経済上又は農学的に重要である動物を治療することも想定される。農学的に重要な動物の非限定的な例は、ヒツジ、ウシ、及びブタであり、一方、例えば、ネコ及びイヌは、経済上重要な動物とみなすことができる。対象/患者は、哺乳動物であることが好ましく、対象/患者は、ヒト又は非ヒト哺乳動物(例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、ネコ、ウマ、サル、類人猿、マーモセット、ヒヒ、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、ギボン、ヒツジ、ウシ、ブタ等)であることがより好ましく、対象/患者は、ヒトであることが最も好ましい。

20

30

【0081】

本明細書で使用する、障害又は疾患の「治療」という用語は、当業界でよく知られている。障害又は疾患の「治療」は、患者/対象において、障害又は疾患の疑いがある、又は診断がなされていることを意味する。障害又は疾患に罹患している疑いのある患者/対象は、通常、当業者であれば、詳細な病理学的状態に原因があると容易に判断する(すなわち、障害又は疾患を診断する)ことができる、特有の臨床的及び/又は病理学的症状を示す。

【0082】

障害又は疾患の「治療」は、例えば、障害若しくは疾患の進行を止める(例えば、症状を悪化させない)、又は(進行の停止が一過的な性質にすぎない場合において)障害若しくは疾患の進行を遅らせるものでよい。障害又は疾患の「治療」は、障害又は疾患に罹患している対象/患者の部分応答(例えば、症状の改善)又は完全応答(例えば、症状の消失)をもたらすものでもよい。したがって、障害又は疾患の「治療」は、例えば、障害若しくは疾患の進行を止め、また障害若しくは疾患の進行を遅らせるものでもよい、障害又は疾患の改善を指すともいえる。このような部分又は完全応答の後に、再発が起こる場合もある。対象/患者は、治療に対して(本明細書において上述の通りの例示的な応答等の)広範な応答を示しうると理解される。障害又は疾患の治療は、特に、(完全応答をもたらし、最終的に障害又は疾患を治癒させることが好ましい)治癒的な治療、及び(症状の軽減を始め

40

50

とする)対症的な治療を含みうる。

【0083】

本明細書で使用する、障害又は疾患の「予防」という用語も、当業界でよく知られている。例えば、障害又は疾患に罹患しやすいことが疑われる患者/対象は、特に、障害又は疾患の予防の恩恵を受ける場合がある。対象/患者は、限定はしないが遺伝的な素因を含む、障害又は疾患について、感受性又は素因を有する場合もある。このような素因は、例えば、遺伝子マーカー又は表現型指標を使用して、標準の方法又は検定によって決定することができる。本発明に従って予防される障害又は疾患は、患者/対象において診断されていない、又は診断することができない(例えば、患者/対象がいかなる臨床的又は病理学的症状も示していない)と理解される。したがって、用語「予防」は、いずれかの臨床的又は病理学的症状が担当の医師によって診断若しくは判定される前、又は診断又は判定できるようになる前の、本発明に従うペプチド薬物の使用を含む。

10

【0084】

「ペプチド薬物」という表現にあるような、「ペプチド」という用語は、あるアミノ酸のアミノ基と別のアミノ酸のカルボキシル基の間に形成されるアミド結合によって連結された、2つ以上のアミノ酸のポリマーを指す。アミノ酸残基とも呼ばれる、ペプチドに含まれるアミノ酸は、20種の標準タンパク質生成 α -アミノ酸(すなわち、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Glu、Gln、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、及びVal)から選択されるが、非タンパク質生成及び/又は非標準 α -アミノ酸(例えば、オルニチン、シトルリン、ホモリジン、ピロリジン、4-ヒドロキシプロリン等)、並びに β -アミノ酸(例えば、 β -アラニン)、 γ -アミノ酸、及び δ -アミノ酸からも選択してよい。ペプチドに含まれるアミノ酸残基は、 α -アミノ酸、より好ましくは、20種の標準タンパク質生成 α -アミノ酸(L-異性体又はD-異性体として存在する場合があります、すべてがL-異性体として存在することが好ましい)から選択されることが好ましい。ペプチドは、未修飾でもよいし、又は、例えば、そのN末端、そのC末端、及び/又はそのアミノ酸残基のいずれかの側鎖にある官能基において(特に、1つ又は複数のLys、His、Ser、Thr、Tyr、Cys、Asp、Glu、及び/又はArg残基の側鎖中の官能基において)修飾されていてもよい。このような修飾には、例えば、対応する官能基がWuts PG及びGreene TW、Greene's protective groups in organic synthesis、John Wiley & Sons、2006に記載されている保護基のいずれの結合も含まれる。このような修飾には、(ペグ化ペプチドを形成する)1つ又は複数のポリエチレングリコール(PEG)鎖の共有結合、グリコシル化、及び/又は1つ又は複数の脂肪酸(例えば、1つ又は複数の $C_8 \sim 30$ アルカン酸又はアルケン酸。脂肪酸でアシル化されたペプチドを形成する)によるアシル化も含むことができる。ペプチドに含まれるアミノ酸残基は、例えば、(直鎖状ペプチドを形成する)直鎖状分子鎖として存在してもよいし、又は(環状ペプチドに相当する)1つ又は複数の環を形成していてもよい。ペプチドは、2つ以上の同一又は異なる分子からなるオリゴマーを形成するものでもよい。

20

30

【0085】

用語「アミノ酸」とは、特に、20種の標準タンパク質生成 α -アミノ酸(すなわち、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Glu、Gln、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、及びVal)のいずれか1種を指すが、非タンパク質生成及び/又は非標準 α -アミノ酸(例えば、オルニチン、シトルリン、ホモリジン、ピロリジン、4-ヒドロキシプロリン等)、並びに β -アミノ酸(例えば、 β -アラニン)、 γ -アミノ酸、及び/又は δ -アミノ酸も指す。別段定義しない限り、「アミノ酸」は、 α -アミノ酸、より好ましくは、20種の標準タンパク質生成 α -アミノ酸(L-異性体又はD-異性体として存在する場合があります、L-異性体として存在することが好ましい)のいずれか1種を指すことが好ましい。

40

【0086】

本明細書で使用するとき、用語「錯体」とは、(単一中心原子/イオンと多座配位子間に配位結合が形成されている)キレート錯体、又は単一中心原子/イオンに配位している単座配位子から構成される配位錯体を指す。

【0087】

50

本明細書で使用する時、用語「還元糖」とは、アルデヒド基を有する開鎖形態又は遊離ヘミアセタール基を有し、したがって、還元剤として働く糖を指す。還元糖は、例えば、還元単糖(例えば、グルコース、グリセルアルデヒド、ガラクトース、フルクトース、リボース、キシロース、ソルボース)、還元二糖(例えば、ラクトース(噴霧乾燥ラクトース、 α -ラクトース、 β -ラクトース、Tabletose(登録商標)、種々のグレードのPharmatose(登録商標)、Microtose(登録商標)、若しくはFast-FloC(登録商標)等)、マルトース、セロビオース)、又は還元多糖(例えば、デンプン等のグルコースポリマー、(例えば、グルコースシロップ、マルトデキストリン、デキストリン、デキストロース、デキストランのような)デンプン誘導体、セルロース(例えば、Avicel(登録商標)等の微結晶性セルロース(MCC)))でよい。

10

【0088】

本明細書で使用する時、用語「任意選択の」、「任意選択で」、及び「～もよい(may)」は、示した特色が存在してもよいが、存在しなくてもよいことを意味する。用語「任意選択の」、「任意選択で」、又は「may」を使用するときは必ず、本発明は、具体的に両方の可能性、すなわち、対応する特色が存在すること、又は別法として、対応する特色が存在しないことに関する。例えば、組成物の成分を「任意選択」であると示す場合、本発明は、具体的に両方の可能性、すなわち、対応する成分が存在する(組成物中に含有されている)こと、又は対応する成分が組成物中に存在しないことに関する。

【0089】

本明細書で使用する時、用語「約」とは、好ましくは示した数値の $\pm 10\%$ 、より好ましくは示した数値の $\pm 5\%$ 、特に、示した厳密な数値を指す。例えば、「約100」という表現は、好ましくは90～110の範囲、特に95～105の範囲を指し、より好ましくは、100という特定の値を指す。用語「約」は、範囲の端点に関連して使用する場合、好ましくは示したその数値の下方の端点マイナス10%から、示したその数値の上方の端点プラス10%の範囲、特に、下方の端点マイナス5%から上方の端点プラス5%の範囲、より好ましくは、下方の端点と上方の端点の厳密な数値によって定められた範囲を指す。したがって、「約10～約20」という表現は、好ましくは9～22、特に9.5～21、より好ましくは10～20の範囲を指す。用語「約」は、オープンエンドの範囲の端点に関連して使用する場合、好ましくは下方の端点マイナス10%又は上方の端点プラス10%から出発する対応する範囲、特に、下方の端点マイナス5%又は上方の端点プラス5%から出発する範囲、より好ましくは、対応する端点の厳密な数値によって定められたオープンエンドの範囲を指す。例えば、「少なくとも約10%」という表現は、好ましくは少なくとも9%、特に、少なくとも9.5%、より好ましくは、少なくとも10%を指す。

20

30

【0090】

更に、本発明は具体的に、全般的及び/又は好ましい特色/実施形態のいずれかの組合せを含む、本明細書に記載の特色及び実施形態のありとあらゆる組合せに関する理解される。特に、本発明は具体的に、本明細書に記載の好ましい特色のすべての組合せに関する。

【0091】

本明細書では、特許出願及び科学文献を始めとするいくつかの文書を引用している。こうした文書の開示は、本発明の特許性について関係があるとはみなさないものの、その全体が参照により本明細書に援用される。より詳細には、参照文献として引用したすべての文書は、個々の各文書が参照により援用されることを具体的にかつ個別に示したかの如く、参照により援用される。

40

【0092】

本発明は特に、次の項目に関する。

【0093】

1. 薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体、並びに
薬学的に許容される錯化剤

50

と組み合わせて経口投与される、医薬としての使用のための、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物。

【0094】

2. 分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、及び
薬学的に許容される錯化剤

と組み合わせて経口投与される、治療における使用のための、薬学的に許容される銅塩/錯体。

【0095】

3. 分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、及び
薬学的に許容される錯化剤

と組み合わせて経口投与される、治療における使用のための、薬学的に許容される亜鉛塩/錯体。

【0096】

4. 分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、及び
薬学的に許容される錯化剤

と組み合わせて経口投与される、治療における使用のための、薬学的に許容される鉄塩/錯体。

【0097】

5. 分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、並びに

薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体

と組み合わせて経口投与される、治療における使用のための、薬学的に許容される錯化剤。

【0098】

6. 分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と、

薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体と、

薬学的に許容される錯化剤と

を含む医薬組成物。

【0099】

7. 分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と、

薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体と、

薬学的に許容される錯化剤と

を含み、ペプチド薬物が、医薬剤形内で、薬学的に許容される銅塩/錯体、薬学的に許容される亜鉛塩/錯体、及び薬学的に許容される鉄塩/錯体と物理的に隔てられている、医薬剤形。

【0100】

8. ペプチド薬物が約500Da～約4kDaの分子量を有する、項目1に従う使用のためのペプチド薬物、又は項目2に従う使用のための銅塩/錯体、又は項目3に従う使用のための亜鉛塩/錯体、又は項目4に従う使用のための鉄塩/錯体、又は項目5に従う使用のための錯化剤、又は項目6の医薬組成物、又は項目7の医薬剤形。

【0101】

9. ペプチド薬物が約1kDa～約3kDaの分子量を有する、項目1に従う使用のためのペプチド薬物、又は項目2に従う使用のための銅塩/錯体、又は項目3に従う使用のための亜鉛塩/錯体、又は項目4に従う使用のための鉄塩/錯体、又は項目5に従う使用のための錯化剤、又は項目6の医薬組成物、又は項目7の医薬剤形。

【0102】

10. ペプチド薬物が、GLP-1、GLP-1類似体、アシル化GLP-1類似体、ジアシル化GLP-1類似体、長時間作用型のアルブミンに結合する脂肪酸で誘導体化されたGLP-1類似体、GLP-1作

10

20

30

40

50

動薬、セマグルチド、リラグルチド、エクセナチド、エキセンディン4、リキシセナチド、タスポグルチド、ラングレナチド、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)NH₂、GLP-1受容体とグルカゴン受容体の二重作動薬、オキシントモジュリン、GLP-2、GLP-2作動薬又は類似体、テデュグルチド、エルシグルチド、アミリン、アミリン類似体、プラムリンチド、ソマトスタチン類似体、オクトレオチド、ランレオチド、パシレオチド、ゴセレリン、ブセレリン、ペプチドYY、ペプチドYY類似体、グラチラマー、ロイプロリド、デスモプレシン、グリコペプチド抗生物質、バンコマイシン、テイコプラニン、テラバンシン、ブレオマイシン、ラモプラニン、デカプラニン、ボルテゾミブ、コシントロピン、セルモレリン、黄体化ホルモン放出ホルモン、カルシトニン、サケカルシトニン、ペンタガストリン、オキシトシン、ネセリチド、エンフビルチド、エプチフィバチド、シクロスボリン、グルカゴン、バイオマイシン、チロトロピン放出ホルモン、ロイシン-エンケファリン、メチオニン-エンケファリン、サブスタンスP、副甲状腺ホルモン断片、テリパラチド、PTH(1-31)、PTH(2-34)、リナクロチド、カルフィルゾミブ、イカチバント、シレンギチド、プロスタグランジンF2 α 受容体モジュレーター、PDC31、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択される、項目1に従う使用のためのペプチド薬物、又は項目2に従う使用のための銅塩/錯体、又は項目3に従う使用のための亜鉛塩/錯体、又は項目4に従う使用のための鉄塩/錯体、又は項目5に従う使用のための錯化剤、又は項目6の医薬組成物、又は項目7の医薬剤形。

10

【0103】

11. 薬学的に許容される銅塩/錯体と組み合わせて投与される、項目1又は8から10のいずれか1つに従う使用のためのペプチド薬物。

20

【0104】

12. 前記銅塩/錯体が銅(I)塩/錯体又は銅(II)塩/錯体である、項目1若しくは8から11のいずれか1つに従う使用のためのペプチド薬物、又は項目2若しくは8から10のいずれか1つに従う使用のための銅塩/錯体、又は項目5若しくは8から10のいずれか1つに従う使用のための錯化剤、又は項目6、若しくは8から10のいずれか1つの医薬組成物、又は項目7から10のいずれか1つの医薬剤形。

【0105】

13. 前記銅塩/錯体が、硫酸銅、炭酸銅、銅(II)アミノ酸錯体、銅(II)リジン錯体、グリシン銅(II)、銅(II)EDTA錯体、銅(II)キトサン錯体、クエン酸銅(II)、グルコン酸銅(II)、乳酸銅(II)、乳酸グルコン酸銅、及びオロト酸銅(II)から選択される銅(II)塩/錯体である、項目12に従う使用のためのペプチド薬物、又は項目12に従う使用のための銅塩/錯体、又は項目12に従う使用のための錯化剤、又は項目12の医薬組成物、又は項目12の医薬剤形。

30

【0106】

14. 前記銅塩/錯体が、塩化銅(I)及び酢酸銅(I)から選択される銅(I)塩/錯体である、項目12に従う使用のためのペプチド薬物、又は項目12に従う使用のための銅塩/錯体、又は項目12に従う使用のための錯化剤、又は項目12の医薬組成物、又は項目12の医薬剤形。

【0107】

15. 薬学的に許容される亜鉛塩/錯体と組み合わせて投与される、項目1又は8から10のいずれか1つに従う使用のためのペプチド薬物。

40

【0108】

16. 前記亜鉛塩/錯体が亜鉛(II)塩/錯体である、項目1、8から10、若しくは15のいずれか1つに従う使用のためのペプチド薬物、又は項目3若しくは8から10のいずれか1つに従う使用のための亜鉛塩/錯体、又は項目5若しくは8から10のいずれか1つに従う使用のための錯化剤、又は項目5、6、若しくは8から10のいずれか1つの医薬組成物、又は項目7から10のいずれか1つの医薬剤形。

【0109】

17. 前記亜鉛塩/錯体が、硫酸亜鉛、塩化亜鉛、酢酸亜鉛、酸化亜鉛、アスコルビン酸亜鉛、カプリル酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、炭酸亜鉛、オロト酸亜鉛、亜鉛

50

アミノ酸錯体、グリシン亜鉛、アルギン酸亜鉛、ピコリン酸亜鉛、ピドル酸亜鉛、亜鉛カルノシン、ウンデカン酸亜鉛、ウンデシレン酸亜鉛、亜鉛メチオニン、乳酸亜鉛、乳酸グルコン酸亜鉛から選択される亜鉛(II)塩/錯体である、項目16に従う使用のためのペプチド薬物、又は項目16に従う使用のための亜鉛塩/錯体、又は項目16に従う使用のための錯化剤、又は項目16の医薬組成物、又は項目16の医薬剤形。

【0110】

18. 薬学的に許容される鉄塩/錯体と組み合わせて投与される、項目1又は8から10のいずれか1つに従う使用のためのペプチド薬物。

【0111】

19. 前記鉄塩/錯体が鉄(II)塩/錯体又は鉄(III)塩/錯体である、項目1、8から10、若しくは18のいずれか1つに従う使用のためのペプチド薬物、又は項目4若しくは8から10のいずれか1つに従う使用のための鉄塩/錯体、又は項目5若しくは8から10のいずれか1つに従う使用のための錯化剤、又は項目6若しくは8から10のいずれか1つの医薬組成物、又は項目7から10のいずれか1つの医薬剤形。

10

【0112】

20. 前記鉄塩/錯体が、グルコン酸鉄(II)、オロト酸鉄(II)、酒石酸鉄(II)、フマル酸鉄(II)、硫酸鉄(II)、乳酸鉄(II)、乳酸グルコン酸鉄(II)、酢酸鉄(II)、炭酸鉄(II)、クエン酸鉄(II)、酸化鉄(II)、水酸化鉄(II)、アスコルビン酸鉄(II)、鉄(II)アミノ酸錯体、及び鉄ビスグリシネートから選択される鉄(II)塩/錯体である、項目19に従う使用のためのペプチド薬物、又は項目19に従う使用のための鉄塩/錯体、又は項目19に従う使用のための錯化剤、又は項目19の医薬組成物、又は項目19の医薬剤形。

20

【0113】

21. 前記鉄塩/錯体が、塩化鉄(III)、硫酸鉄(III)、酸化鉄(III)、炭酸鉄(III)、酢酸鉄(III)、リン酸鉄(III)、水酸化鉄(III)、酒石酸鉄(III)、乳酸鉄(III)、グリシン鉄(III)、鉄(III)EDTA、アスコルビン酸鉄(III)、及びクエン酸鉄(III)アンモニウムから選択される鉄(III)塩/錯体である、項目19に従う使用のためのペプチド薬物、又は項目19に従う使用のための鉄塩/錯体、又は項目19に従う使用のための錯化剤、又は項目19の医薬組成物、又は項目19の医薬剤形。

【0114】

22. 前記錯化剤が、マンニトール、ソルビトール、サッカロース、スクロース、トレハロース、リン酸カルシウム、塩基性リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二カルシウム水和物、リン酸二ナトリウム二水和物、アミノ酸、EDTA、EGTA、シトレート、錯化性ペプチド、グリシル-ヒスチジル-リジンペプチド、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸誘導体、カルボマー、カルボマー誘導体、アルギン酸ナトリウム、シリケート、カオリン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、グリセロール、ドデシル硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択される、項目1若しくは8から21のいずれか1つに従う使用のためのペプチド薬物、又は項目2、8から10、若しくは12から14のいずれか1つに従う使用のための銅塩/錯体、又は項目3、8から10、16、若しくは17のいずれか1つに従う使用のための亜鉛塩/錯体、又は項目4、8から10、若しくは19から21のいずれか1つに従う使用のための鉄塩/錯体、又は項目5、8から10、12から14、16、17、若しくは19から21のいずれか1つに従う使用のための錯化剤、又は項目6、8から10、12から14、16、17、若しくは19から21のいずれか1つの医薬組成物、又は項目7から10、12から14、16、17、若しくは19から21のいずれか1つの医薬剤形。

30

40

【0115】

23. 前記ペプチド薬物若しくは前記銅塩/錯体若しくは前記亜鉛塩/錯体若しくは前記鉄塩/錯体若しくは前記錯化剤が、吸収促進剤と組み合わせて経口投与される、又は前記医薬組成物若しくは前記医薬剤形が吸収促進剤を更に含む、項目1若しくは8から22のいずれか1つに従う使用のためのペプチド薬物、又は項目2、8から10、12から14、若しくは19から22のいずれか1つに従う使用のための銅塩/錯体、又は項目3、8から10、16、17、若しくは22

50

のいずれか1つに従う使用のための垂鉛塩/錯体、又は項目4、8から10、若しくは19から22のいずれか1つに従う使用のための鉄塩/錯体、又は項目5、8から10、12から14、16、17、若しくは19から22のいずれか1つに従う使用のための錯化剤、又は項目6、8から10、12から14、16、17、若しくは19から22のいずれか1つの医薬組成物、又は項目7から10、12から14、16、17、若しくは19から22のいずれか1つの医薬剤形。

【0116】

24. 前記吸収促進剤が、 $C_8 \sim 20$ アルカノイルカルニチン、サリチル酸、サリチル酸誘導体、3-メトキシサリチル酸、5-メトキシサリチル酸、ホモバニリン酸、 $C_8 \sim 20$ アルカン酸、クエン酸、酒石酸、脂肪酸でアシル化されたアミノ酸、 $C_8 \sim 20$ アルカノイルサルコシネート、アルキル糖、 $C_8 \sim 10$ アルキル多糖、n-オクチル-ベータ-D-グルコピラノシド、n-ドデシル-ベータ-D-マルトシド、n-テトラデシル-ベータ-D-マルトシド、トリデシル-ベータ-D-マルトシド、ラウリン酸スクロース、ミリスチン酸スクロース、パルミチン酸スクロース、スクロースココエート、モノドデカン酸スクロース、モノトリデカン酸スクロース、モノテトラデカン酸スクロース、ココグルコシド、シクロデキストリン、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、メチル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、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N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレート、ナトリウムN-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレート誘導体、チオマー、ビタミンB部分構造を有する粘膜付着性ポリマー、カルシウムをキレート化する化合物、エチレンジアミン四酢酸、エチレングリコール四酢酸、ポリアクリル酸、cremophor EL、キトサン、N,N,N-トリメチルキトサン、塩化ベンザルコニウム、ベスタチン、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、 $C_2 \sim 20$ アルカノール、 $C_8 \sim 20$ アルケノール、 $C_8 \sim 20$ アルケン酸、デキストラン硫酸、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、1-ドデシルアザシクロ-ヘプタン-2-オン、カプリロカプロイルポリオキシシルグリセリド、カプリル酸エチル、モノラウリン酸グリセリル、リゾホスファチジルコリン、メントール、 $C_8 \sim 20$ アルキルアミン、 $C_8 \sim 20$ アルケニルアミン、ホスファチジルコリン、ポロキサマー、ポリエチレングリコールモノラウリン酸エステル、ポリオキシエチレン、ポリプロピレングリコールモノラウリン酸エステル、ポリソルベート、コール酸、デオキシコレート、グリココール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム、N-ラウリルサルコシン酸塩、デシルトリメチルアンモニウムブロミド、ベンジルジメチルドデシルアンモニウムクロリド、ミリスチルトリメチルアンモニウムクロリド、ドデシルピリジニウムクロリド、デシルジメチルアンモニオプロパンスルホネート、ミリスチルジメチルアンモニオプロパンスルホネート、パルミチルジメチルアンモニオプロパンスルホネート、ChemBetaine CAS、ChemBetaine Oleyl、ノニルフェノキシポリオキシエチレン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノパルミチン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、Triton X-100、ヘキサ酸、ヘプタン酸、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸メチル、セバシン酸ジエチル、オレイン酸ナトリウム、尿素、ラウリルアミン、カプロラクタム、メチルピロリドン、オクチルピロリドン、メチルピペラジン、フェニルピペラジン、Carbopol 934P、グリチルレチン酸、ブロメライン、ピネン酸化物、リモネン、シネオール、オクチルドデカノール、フェンコン、メントン、トリメトキシプロピレンメチルベンゼン、細胞浸透性ペプチド、KLAKLAK、ポリアルギニン、ペネトラチン、HIV-1 Tat、マクロゴール-15-ヒドロキシステアレート、Solutol HS 15、CriticalSorb、タウロコレート、タウロデオキシコレート、スルホキシド、デシルメチルスルホキシド、ジメチルスルホキシド、シクロペンタデカラクトン、8-(N-2-ヒドロキシ-5-クロロ-ベンゾイル)-アミノ-カプリル酸、N-(10-[2-ヒドロキシベンゾイル]アミノ)デカン酸、ドデシル-2-N,N-ジメチルアミノプロピオネート、D- α -トコフェリルポリエチレングリコール-1000スクシネート、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択される、項目23に従う使用のためのペプチド薬物、又は項目23に従う使用のための銅塩/

錯体、又は項目23に従う使用のための亜鉛塩/錯体、又は項目23に従う使用のための鉄塩/錯体、又は項目23に従う使用のための錯化剤、又は項目23の医薬組成物、又は項目23の医薬剤形。

【0117】

25. 前記吸収促進剤が、ナトリウムラウロイルアラニネート、N-ドデカノイル-L-アラニン、ナトリウムラウロイルアスパラギネート、N-ドデカノイル-L-アスパラギン、ナトリウムラウロイルアスパラギン酸、N-ドデカノイル-L-アスパラギン酸、ナトリウムラウロイルシステイネート、N-ドデカノイル-L-システイン、ナトリウムラウロイルグルタミン酸、N-ドデカノイル-L-グルタミン酸、ナトリウムラウロイルグルタミネート、N-ドデカノイル-L-グルタミン、ナトリウムラウロイルグリシネート、N-ドデカノイル-L-グリシン、ナトリウムラウロイルヒスチジネート、N-ドデカノイル-L-ヒスチジン、ナトリウムラウロイルイソロイシネート、N-ドデカノイル-L-イソロイシン、ナトリウムラウロイルロイシネート、N-ドデカノイル-L-ロイシン、ナトリウムラウロイルメチオニネート、N-ドデカノイル-L-メチオニン、ナトリウムラウロイルフェニルアラニネート、N-ドデカノイル-L-フェニルアラニン、ナトリウムラウロイルプロリネート、N-ドデカノイル-L-プロリン、ナトリウムラウロイルセリネート、N-ドデカノイル-L-セリン、ナトリウムラウロイルトレオニネート、N-ドデカノイル-L-トレオニン、ナトリウムラウロイルトリプトファネート、N-ドデカノイル-L-トリプトファン、ナトリウムラウロイルチロシネート、N-ドデカノイル-L-チロシン、ナトリウムラウロイルバリネート、N-ドデカノイル-L-バリン、ナトリウムラウロイルサルコシネート、N-ドデカノイル-L-サルコシン、ナトリウムカプリンアラニネート、N-デカノイル-L-アラニン、ナトリウムカプリンアスパラギネート、N-デカノイル-L-アスパラギン、ナトリウムカプリンアスパラギン酸、N-デカノイル-L-アスパラギン酸、ナトリウムカプリンシステイネート、N-デカノイル-L-システイン、ナトリウムカプリングルタミン酸、N-デカノイル-L-グルタミン酸、ナトリウムカプリングルタミネート、N-デカノイル-L-グルタミン、ナトリウムカプリングリシネート、N-デカノイル-L-グリシン、ナトリウムカプリンヒスチジネート、N-デカノイル-L-ヒスチジン、ナトリウムカプリンイソロイシネート、N-デカノイル-L-イソロイシン、ナトリウムカプリンロイシネート、N-デカノイル-L-ロイシン、ナトリウムカプリンメチオニネート、N-デカノイル-L-メチオニン、ナトリウムカプリンフェニルアラニネート、N-デカノイル-L-フェニルアラニン、ナトリウムカプリンプロリネート、N-デカノイル-L-プロリン、ナトリウムカプリンセリネート、N-デカノイル-L-セリン、ナトリウムカプリントレオニネート、N-デカノイル-L-トレオニン、ナトリウムカプリントリプトファネート、N-デカノイル-L-トリプトファン、ナトリウムカプリンチロシネート、N-デカノイル-L-チロシン、ナトリウムカプリンバリネート、N-デカノイル-L-バリン、ナトリウムカプリンサルコシネート、N-デカノイル-L-サルコシン、ナトリウムオレオイルサルコシネート、ナトリウムN-デシルロイシン、ナトリウムステアロイルグルタメート、ナトリウムミリストイルグルタメート、ナトリウムラウロイルグルタメート、ナトリウムココイルグルタメート、ナトリウムココイルグリシネート、ナトリウムN-デシルロイシン、ナトリウムココイルグリシン、ナトリウムココイルグルタメート、ナトリウムラウロイルアラニネート、N-ドデカノイル-L-アラニン、ナトリウムラウロイルアスパラギネート、N-ドデカノイル-L-アスパラギン、ナトリウムラウロイルアスパラギン酸、N-ドデカノイル-L-アスパラギン酸、ナトリウムラウロイルシステイネート、N-ドデカノイル-L-システイン、ナトリウムラウロイルグルタミン酸、N-ドデカノイル-L-グルタミン酸、ナトリウムラウロイルグルタミネート、N-ドデカノイル-L-グルタミン、ナトリウムラウロイルグリシネート、N-ドデカノイル-L-グリシン、ナトリウムラウロイルヒスチジネート、N-ドデカノイル-L-ヒスチジン、ナトリウムラウロイルイソロイシネート、N-ドデカノイル-L-イソロイシン、ナトリウムラウロイルロイシネート、N-ドデカノイル-L-ロイシン、ナトリウムラウロイルメチオニネート、N-ドデカノイル-L-メチオニン、ナトリウムラウロイルフェニルアラニネート、N-ドデカノイル-L-フェニルアラニン、ナトリウムラウロイルプロリネート、N-ドデカノイル-L-プロリン、ナトリウムラウロイルセリネート、N-ドデカノイル-L-セリン、ナトリウム

ラウロイルトレオニネート、N-ドデカノイル-L-トレオニン、ナトリウムラウロイルトリプトファネート、N-ドデカノイル-L-トリプトファン、ナトリウムラウロイルチロシネート、N-ドデカノイル-L-チロシン、ナトリウムラウロイルバリネート、N-ドデカノイル-L-バリン、N-ドデカノイル-L-サルコシン、ナトリウムカプリンアラニネート、N-デカノイル-L-アラニン、ナトリウムカプリンアスパラギネート、N-デカノイル-L-アスパラギン、ナトリウムカプリンアスパラギン酸、N-デカノイル-L-アスパラギン酸、ナトリウムカプリンシステイネート、N-デカノイル-L-システイン、ナトリウムカプリングルタミン酸、N-デカノイル-L-グルタミン酸、ナトリウムカプリングルタミネート、N-デカノイル-L-グルタミン、ナトリウムカプリングリシネート、N-デカノイル-L-グリシン、ナトリウムカプリンヒスチジネート、N-デカノイル-L-ヒスチジン、ナトリウムカプリンイソロイシネート、N-デカノイル-L-イソロイシン、ナトリウムカプリンロイシネート、N-デカノイル-L-ロイシン、ナトリウムカプリンメチオニネート、N-デカノイル-L-メチオニン、ナトリウムカプリンフェニルアラニネート、N-デカノイル-L-フェニルアラニン、ナトリウムカプリンプロリネート、N-デカノイル-L-プロリン、ナトリウムカプリンセリネート、N-デカノイル-L-セリン、ナトリウムカプリントレオニネート、N-デカノイル-L-トレオニン、ナトリウムカプリントリプトファネート、N-デカノイル-L-トリプトファン、ナトリウムカプリンチロシネート、N-デカノイル-L-チロシン、ナトリウムカプリンバリネート、N-デカノイル-L-バリン、ナトリウムカプリンサルコシネート、ナトリウムオレオイルサルコシネート、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択される、脂肪酸でアシル化されたアミノ酸である、項目24に従う使用のためのペプチド薬物、又は項目24に従う使用のための銅塩/錯体、又は項目24に従う使用のための亜鉛塩/錯体、又は項目24に従う使用のための鉄塩/錯体、又は項目24に従う使用のための錯化剤、又は項目24の医薬組成物、又は項目24の医薬剤形。

【0118】

26. 前記吸収促進剤がナトリウムN-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレートである、項目23に従う使用のためのペプチド薬物、又は項目23に従う使用のための銅塩/錯体、又は項目23に従う使用のための亜鉛塩/錯体、又は項目23に従う使用のための鉄塩/錯体、又は項目23に従う使用のための錯化剤、又は項目23の医薬組成物、又は項目23の医薬剤形。

【0119】

27. 水を約5%(v/v)未満しか含有しない固体組成物又は液体組成物である、項目6、8から10、12から14、16、17、又は19から26のいずれか1つの医薬組成物。

【0120】

28. 投与量単位当たり Cu^+ 若しくは Cu^{2+} として算出して約0.1mg～約20mgの量の銅塩/錯体、及び/又は投与量単位当たり Zn^{2+} として算出して約0.1mg～約50mgの量の亜鉛塩/錯体、及び/又は投与量単位当たり Fe^{2+} 若しくは Fe^{3+} として算出して約1mg～約100mgの量の鉄塩/錯体と、

投与量単位当たり約1mg～約1000mgの量の錯化剤と、

投与量単位当たり約10mg～約1000mgの量の吸収促進剤と

を含む、項目23から27のいずれか1つの医薬組成物、又は項目23から27のいずれか1つの医薬剤形。

【0121】

29. 薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体、並びに
薬学的に許容される錯化剤

と組み合わせて経口投与される医薬の調製における、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物の使用。

【0122】

30. 薬学的に許容される錯化剤、及び
分子量が5kDa以下であるペプチド薬物

10

20

30

40

50

と組み合わせて経口投与される医薬の調製における、薬学的に許容される銅塩/錯体の使用。

【0123】

31. 薬学的に許容される錯化剤、及び
分子量が5kDa以下であるペプチド薬物

と組み合わせて経口投与される医薬の調製における、薬学的に許容される亜鉛塩/錯体の使用。

【0124】

32. 薬学的に許容される錯化剤、及び
分子量が5kDa以下であるペプチド薬物

と組み合わせて経口投与される医薬の調製における、薬学的に許容される鉄塩/錯体の使用。

【0125】

32. 薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体、並びに
分子量が5kDa以下であるペプチド薬物

と組み合わせて経口投与される医薬の調製における、薬学的に許容される錯化剤の使用。

【0126】

33. 疾患/障害を治療又は予防する方法であって、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と、薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体と、薬学的に許容される錯化剤とを、それを必要とする対象に経口投与する工程を含む方法。

【0127】

34. 分子量が5kDa以下であるペプチド薬物を経口的に送達する方法であって、前記ペプチド薬物を、薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体、並びに薬学的に許容される錯化剤と組み合わせて、それを必要とする対象に経口投与する工程を含む方法。

【0128】

35. ペプチド薬物が約500Da～約4kDaの分子量を有する、項目29から32のいずれか1つの使用又は項目33若しくは34の方法。

【0129】

36. ペプチド薬物が約1kDa～約3kDaの分子量を有する、項目29から32若しくは35のいずれか1つの使用又は項目33から35のいずれか1つの方法。

【0130】

37. ペプチド薬物が、GLP-1、GLP-1類似体、アシル化GLP-1類似体、ジアシル化GLP-1類似体、長時間作用型のアルブミンに結合する脂肪酸で誘導体化されたGLP-1類似体、GLP-1作動薬、セマグルチド、リラグルチド、エクセナチド、エキセンディン4、リキシセナチド、タスポグルチド、ラングレナチド、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)NH₂、GLP-1受容体とグルカゴン受容体の二重作動薬、オキシントモジュリン、GLP-2、GLP-2作動薬又は類似体、テデュグルチド、エルシグルチド、アミリン、アミリン類似体、プラムリンチド、ソマトスタチン類似体、オクトレオチド、ランレオチド、パシレオチド、ゴセレリン、ブセレリン、ペプチドYY、ペプチドYY類似体、グラチラマー、ロイプロリド、デスモプレシン、グリコペプチド抗生物質、バンコマイシン、テイコプラニン、テラバンシン、ブレオマイシン、ラモプラニン、デカプラニン、ボルテゾミブ、コシントロピン、セルモレリン、黄体化ホルモン放出ホルモン、カルシトニン、サケカルシトニン、ペンタガストリン、オキシトシン、ネセリチド、エンフビルチド、エプチフィバチド、シクロスポリン、グルカゴン、バイオマイシン、チロトロピン放出ホルモン、ロイシン-エンケファリン、メチオニン-エンケファリン、サブスタンスP、副甲状腺ホルモン断片、テリパラチド、PTH(1-31)、PTH(2-34)、リナクロチド、カルフィルゾミブ、イカチバント、シレンギチド、プロスタグランジンF2α受容体モジュレーター、PDC31、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択

10

20

30

40

50

される、項目29から32のいずれか1つの使用又は項目33若しくは34の方法。

【0131】

38. 前記ペプチド薬物が、薬学的に許容される銅塩/錯体と組み合わせて投与される、項目29から32若しくは35から37のいずれか1つの使用又は項目33から37のいずれか1つの方法。

【0132】

39. 前記銅塩/錯体が銅(I)塩/錯体又は銅(II)塩/錯体である、項目29から32若しくは35から38のいずれか1つの使用又は項目33から38のいずれか1つの方法。

【0133】

40. 前記銅塩/錯体が、硫酸銅、炭酸銅、銅(II)アミノ酸錯体、銅(II)リジン錯体、グリシン銅(II)、銅(II)EDTA錯体、銅(II)キトサン錯体、クエン酸銅(II)、グルコン酸銅(II)、乳酸銅(II)、乳酸グルコン酸銅、及びオロト酸銅(II)から選択される銅(II)塩/錯体である、項目39の使用又は項目39の方法。

10

【0134】

41. 前記銅塩/錯体が、塩化銅(I)及び酢酸銅(I)から選択される銅(I)塩/錯体である、項目39の使用又は項目39の方法。

【0135】

42. 前記ペプチド薬物が、薬学的に許容される亜鉛塩/錯体と組み合わせて投与される、項目29から32若しくは35から37のいずれか1つの使用又は項目33から37のいずれか1つの方法。

【0136】

43. 前記亜鉛塩/錯体が亜鉛(II)塩/錯体である、項目29から32、35から37、若しくは42のいずれか1つの使用、又は項目33から37若しくは42のいずれか1つの方法。

20

【0137】

44. 前記亜鉛塩/錯体が、硫酸亜鉛、塩化亜鉛、酢酸亜鉛、酸化亜鉛、アスコルビン酸亜鉛、カプリル酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、炭酸亜鉛、オロト酸亜鉛、亜鉛アミノ酸錯体、グリシン亜鉛、アルギン酸亜鉛、ピコリン酸亜鉛、ピドル酸亜鉛、亜鉛カルノシン、ウンデカン酸亜鉛、ウンデシレン酸亜鉛、亜鉛メチオニン、乳酸亜鉛、乳酸グルコン酸亜鉛から選択される亜鉛(II)塩/錯体である、項目43の使用又は項目43の方法。

【0138】

45. 前記ペプチド薬物が、薬学的に許容される鉄塩/錯体と組み合わせて投与される、項目29から32若しくは35から37のいずれか1つの使用又は項目33から37のいずれか1つの方法。

30

【0139】

46. 前記鉄塩/錯体が鉄(II)塩/錯体又は鉄(III)塩/錯体である、項目29から32、35から37、若しくは45のいずれか1つの使用又は項目33から37若しくは45のいずれか1つの方法。

【0140】

47. 前記鉄塩/錯体が、グルコン酸鉄(II)、オロト酸鉄(II)、酒石酸鉄(II)、フマル酸鉄(II)、硫酸鉄(II)、乳酸鉄(II)、乳酸グルコン酸鉄(II)、酢酸鉄(II)、炭酸鉄(II)、クエン酸鉄(II)、酸化鉄(II)、水酸化鉄(II)、アスコルビン酸鉄(II)、鉄(II)アミノ酸錯体、及び鉄ビスグリシネートから選択される鉄(II)塩/錯体である、項目46の使用又は項目46の方法。

40

【0141】

48. 前記鉄塩/錯体が、塩化鉄(III)、硫酸鉄(III)、酸化鉄(III)、炭酸鉄(III)、酢酸鉄(III)、リン酸鉄(III)、水酸化鉄(III)、酒石酸鉄(III)、乳酸鉄(III)、グリシン鉄(III)、鉄(III)EDTA、アスコルビン酸鉄(III)、及びクエン酸鉄(III)アンモニウムから選択される鉄(III)塩/錯体である、項目46の使用又は項目46の方法。

【0142】

49. 前記錯化剤が、マンニトール、ソルビトール、サッカロース、スクロース、トレハロース、リン酸カルシウム、塩基性リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ニカルシウム水和物、リン酸二ナトリウム二水和物、アミノ酸、EDTA、EGTA、シトレート、錯化性ペプチド、グリシル-ヒスチジル-リジンペプチド、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸

50

誘導体、カルボマー、カルボマー誘導体、アルギン酸ナトリウム、シリケート、カオリン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、グリセロール、ドデシル硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択される、項目29から32若しくは35から48のいずれか1つの使用又は項目33から48のいずれか1つの方法。

【0143】

50. 吸収促進剤が更に経口投与される、項目29から32若しくは35から49のいずれか1つの使用又は項目33から49のいずれか1つの方法。

【0144】

51. 前記吸収促進剤が、 $C_8 \sim 20$ アルカノイルカルニチン、サリチル酸、サリチル酸誘導体、3-メトキシサリチル酸、5-メトキシサリチル酸、ホモバニリン酸、 $C_8 \sim 20$ アルカン酸、クエン酸、酒石酸、脂肪酸でアシル化されたアミノ酸、 $C_8 \sim 20$ アルカノイルサルコシネート、アルキル糖、 $C_8 \sim 10$ アルキル多糖、n-オクチル-ベータ-D-グルコピラノシド、n-ドデシル-ベータ-D-マルトシド、n-テトラデシル-ベータ-D-マルトシド、トリデシル-ベータ-D-マルトシド、ラウリン酸スクロース、ミリスチン酸スクロース、パルミチン酸スクロース、スクロースココエート、モノドデカン酸スクロース、モノトリデカン酸スクロース、モノテトラデカン酸スクロース、ココグルコシド、シクロデキストリン、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、メチル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、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N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレート、ナトリウムN-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレート誘導体、チオマー、ビタミンB部分構造を有する粘膜付着性ポリマー、カルシウムをキレート化する化合物、エチレンジアミン四酢酸、エチレングリコール四酢酸、ポリアクリル酸、cremophor EL、キトサン、N,N,N'-トリメチルキトサン、塩化ベンザルコニウム、ベスタチン、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、 $C_2 \sim 20$ アルカノール、 $C_8 \sim 20$ アルケノール、 $C_8 \sim 20$ アルケン酸、デキストラン硫酸、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、1-ドデシルアザシクロ-ヘプタン-2-オン、カプリロカプロイルポリオキシシルグリセリド、カプリル酸エチル、モノラウリン酸グリセリル、リゾホスファチジルコリン、メントール、 $C_8 \sim 20$ アルキルアミン、 $C_8 \sim 20$ アルケニルアミン、ホスファチジルコリン、ポロキサマー、ポリエチレングリコールモノラウリン酸エステル、ポリオキシエチレン、ポリプロピレングリコールモノラウリン酸エステル、ポリソルベート、コール酸、デオキシコレート、グリココール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム、N-ラウリルサルコシン酸塩、デシルトリメチルアンモニウムプロミド、ベンジルジメチルドデシルアンモニウムクロリド、ミリスチルトリメチルアンモニウムクロリド、ドデシルピリジニウムクロリド、デシルジメチルアンモニオプロパンスルホネート、ミリスチルジメチルアンモニオプロパンスルホネート、パルミチルジメチルアンモニオプロパンスルホネート、ChemBetaine CAS、ChemBetaine Oleyl、ノニルフェノキシポリオキシエチレン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノパルミチン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、Triton X-100、ヘキサ酸、ヘプタン酸、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸メチル、セバシン酸ジエチル、オレイン酸ナトリウム、尿素、ラウリルアミン、カプロラクタム、メチルピロリドン、オクチルピロリドン、メチルピペラジン、フェニルピペラジン、Carbopol 934P、グリチルレチン酸、ブロメライン、ピネン酸化物、リモネン、シネオール、オクチルドデカノール、フェンコン、メントン、トリメトキシプロピレンメチルベンゼン、細胞浸透性ペプチド、KLAKLAK、ポリアルギニン、ベネトラチン、HIV-1 Tat、マクロゴール-15-ヒドロキシステアレート、Solutol HS 15、CriticalSorb、タウロコレート、タウロデオキシコレート、スルホキシド、デシルメチルスルホキシド、ジメチルスルホキシド、シクロペンタデカラクトン、8-(N-2-ヒドロキシ-5-クロロ-ベンゾイル)-アミノ-カプリル酸、N-(10-[2-ヒドロキシベンゾイル]ア

ミノ)デカン酸、ドデシル-2-N,N-ジメチルアミノプロピオネート、D- α -トコフェリルポリエチレングリコール-1000スクシネート、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択される、項目50の使用又は項目50の方法。

【0145】

52. 前記吸収促進剤が、ナトリウムラウロイルアラニネート、N-ドデカノイル-L-アラニン、ナトリウムラウロイルアスパラギネート、N-ドデカノイル-L-アスパラギン、ナトリウムラウロイルアスパラギン酸、N-ドデカノイル-L-アスパラギン酸、ナトリウムラウロイルシステイネート、N-ドデカノイル-L-システイン、ナトリウムラウロイルグルタミン酸、N-ドデカノイル-L-グルタミン酸、ナトリウムラウロイルグルタミネート、N-ドデカノイル-L-グルタミン、ナトリウムラウロイルグリシネート、N-ドデカノイル-L-グリシン、ナトリウムラウロイルヒスチジネート、N-ドデカノイル-L-ヒスチジン、ナトリウムラウロイルイソロイシネート、N-ドデカノイル-L-イソロイシン、ナトリウムラウロイルロイシネート、N-ドデカノイル-L-ロイシン、ナトリウムラウロイルメチオニネート、N-ドデカノイル-L-メチオニン、ナトリウムラウロイルフェニルアラニネート、N-ドデカノイル-L-フェニルアラニン、ナトリウムラウロイルプロリネート、N-ドデカノイル-L-プロリン、ナトリウムラウロイルセリネート、N-ドデカノイル-L-セリン、ナトリウムラウロイルトレオニネート、N-ドデカノイル-L-トレオニン、ナトリウムラウロイルトリプトファネート、N-ドデカノイル-L-トリプトファン、ナトリウムラウロイルチロシネート、N-ドデカノイル-L-チロシン、ナトリウムラウロイルバリネート、N-ドデカノイル-L-バリン、ナトリウムラウロイルサルコシネート、N-ドデカノイル-L-サルコシン、ナトリウムカプリンアラニネート、N-デカノイル-L-アラニン、ナトリウムカプリンアスパラギネート、N-デカノイル-L-アスパラギン、ナトリウムカプリンアスパラギン酸、N-デカノイル-L-アスパラギン酸、ナトリウムカプリンシステイネート、N-デカノイル-L-システイン、ナトリウムカプリングルタミン酸、N-デカノイル-L-グルタミン酸、ナトリウムカプリングルタミネート、N-デカノイル-L-グルタミン、ナトリウムカプリングリシネート、N-デカノイル-L-グリシン、ナトリウムカプリンヒスチジネート、N-デカノイル-L-ヒスチジン、ナトリウムカプリンイソロイシネート、N-デカノイル-L-イソロイシン、ナトリウムカプリンロイシネート、N-デカノイル-L-ロイシン、ナトリウムカプリンメチオニネート、N-デカノイル-L-メチオニン、ナトリウムカプリンフェニルアラニネート、N-デカノイル-L-フェニルアラニン、ナトリウムカプリンプロリネート、N-デカノイル-L-プロリン、ナトリウムカプリンセリネート、N-デカノイル-L-セリン、ナトリウムカプリントレオニネート、N-デカノイル-L-トレオニン、ナトリウムカプリントリプトファネート、N-デカノイル-L-トリプトファン、ナトリウムカプリンチロシネート、N-デカノイル-L-チロシン、ナトリウムカプリンバリネート、N-デカノイル-L-バリン、ナトリウムカプリンサルコシネート、N-デカノイル-L-サルコシン、ナトリウムオレオイルサルコシネート、ナトリウムN-デシルロイシン、ナトリウムステアロイルグルタメート、ナトリウムミリストイルグルタメート、ナトリウムラウロイルグルタメート、ナトリウムココイルグルタメート、ナトリウムココイルグリシネート、ナトリウムN-デシルロイシン、ナトリウムココイルグリシン、ナトリウムココイルグルタメート、ナトリウムラウロイルアラニネート、N-ドデカノイル-L-アラニン、ナトリウムラウロイルアスパラギネート、N-ドデカノイル-L-アスパラギン、ナトリウムラウロイルアスパラギン酸、N-ドデカノイル-L-アスパラギン酸、ナトリウムラウロイルシステイネート、N-ドデカノイル-L-システイン、ナトリウムラウロイルグルタミン酸、N-ドデカノイル-L-グルタミン酸、ナトリウムラウロイルグルタミネート、N-ドデカノイル-L-グルタミン、ナトリウムラウロイルグリシネート、N-ドデカノイル-L-グリシン、ナトリウムラウロイルヒスチジネート、N-ドデカノイル-L-ヒスチジン、ナトリウムラウロイルイソロイシネート、N-ドデカノイル-L-イソロイシン、ナトリウムラウロイルロイシネート、N-ドデカノイル-L-ロイシン、ナトリウムラウロイルメチオニネート、N-ドデカノイル-L-メチオニン、ナトリウムラウロイルフェニルアラニネート、N-ドデカノイル-L-フェニルアラニン、ナトリウムラウロイルプロリネート、N-ドデカノイル-L-プロリン、ナトリウムラウロイルセリネート、N-ドデカノイル-L-セリン、ナトリウム

ラウロイルトレオニネート、N-ドデカノイル-L-トレオニン、ナトリウムラウロイルトリプトファネート、N-ドデカノイル-L-トリプトファン、ナトリウムラウロイルチロシネート、N-ドデカノイル-L-チロシン、ナトリウムラウロイルバリネート、N-ドデカノイル-L-バリン、N-ドデカノイル-L-サルコシン、ナトリウムカプリンアラニネート、N-デカノイル-L-アラニン、ナトリウムカプリンアスパラギネート、N-デカノイル-L-アスパラギン、ナトリウムカプリンアスパラギン酸、N-デカノイル-L-アスパラギン酸、ナトリウムカプリンシステイネート、N-デカノイル-L-システイン、ナトリウムカプリングルタミン酸、N-デカノイル-L-グルタミン酸、ナトリウムカプリングルタミネート、N-デカノイル-L-グルタミン、ナトリウムカプリングリシネート、N-デカノイル-L-グリシン、ナトリウムカプリンヒスチジネート、N-デカノイル-L-ヒスチジン、ナトリウムカプリンイソロイシネート、N-デカノイル-L-イソロイシン、ナトリウムカプリンロイシネート、N-デカノイル-L-ロイシン、ナトリウムカプリンメチオニネート、N-デカノイル-L-メチオニン、ナトリウムカプリンフェニルアラニネート、N-デカノイル-L-フェニルアラニン、ナトリウムカプリンプロリネート、N-デカノイル-L-プロリン、ナトリウムカプリンセリネート、N-デカノイル-L-セリン、ナトリウムカプリントレオニネート、N-デカノイル-L-トレオニン、ナトリウムカプリントリプトファネート、N-デカノイル-L-トリプトファン、ナトリウムカプリンチロシネート、N-デカノイル-L-チロシン、ナトリウムカプリンバリネート、N-デカノイル-L-バリン、ナトリウムカプリンサルコシネート、ナトリウムオレオイルサルコシネート、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択される、脂肪酸でアシル化されたアミノ酸である、項目51の使用又は項目51の方法。

10

20

【0146】

53. 前記吸収促進剤がナトリウムN-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレートである、項目50の使用又は項目50の方法。

【0147】

本発明はまた、以下の実施形態に関する。

【0148】

1. 薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体、並びに

薬学的に許容される錯化剤

と組み合わせて経口投与される、医薬としての使用のための、分子量が5kDa以下であるペプチド薬物。

30

【0149】

2. 分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、及び

薬学的に許容される錯化剤

と組み合わせて経口投与される、治療における使用のための、薬学的に許容される銅塩/錯体。

【0150】

3. 分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、及び

薬学的に許容される錯化剤

と組み合わせて経口投与される、治療における使用のための、薬学的に許容される亜鉛塩/錯体。

40

【0151】

4. 分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、及び

薬学的に許容される錯化剤

と組み合わせて経口投与される、治療における使用のための、薬学的に許容される鉄塩/錯体。

【0152】

5. 分子量が5kDa以下であるペプチド薬物、並びに

薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体

50

と組み合わせて経口投与される、治療における使用のための、薬学的に許容される錯化剤。

【0153】

6. 分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と、
薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体と、
薬学的に許容される錯化剤と
を含む医薬組成物。

【0154】

7. 分子量が5kDa以下であるペプチド薬物と、
薬学的に許容される銅塩/錯体及び/又は薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び/又は薬学的に許容される鉄塩/錯体と、
薬学的に許容される錯化剤と
を含み、ペプチド薬物が、医薬剤形内で、薬学的に許容される銅塩/錯体、薬学的に許容される亜鉛塩/錯体及び薬学的に許容される鉄塩/錯体と物理的に隔てられている、医薬剤形。

【0155】

8. ペプチド薬物が約500Da～約4kDaの分子量を有する、実施形態1に従う使用のためのペプチド薬物、又は実施形態2に従う使用のための銅塩/錯体、又は実施形態3に従う使用のための亜鉛塩/錯体、又は実施形態4に従う使用のための鉄塩/錯体、又は実施形態5に従う使用のための錯化剤若しくは実施形態6の医薬組成物、又は実施形態7の医薬剤形。

【0156】

9. ペプチド薬物が、GLP-1、GLP-1類似体、アシル化GLP-1類似体、ジアシル化GLP-1類似体、長時間作用型のアルブミンに結合する脂肪酸で誘導体化されたGLP-1類似体、GLP-1作動薬、セマグルチド、リラグルチド、エクセナチド、エキセンディン4、リキシセナチド、タスポグルチド、ラングレナチド、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)NH₂、GLP-1受容体とグルカゴン受容体の二重作動薬、オキシントモジュリン、GLP-2、GLP-2作動薬又は類似体、テデュグルチド、エルシグルチド、アミリン、アミリン類似体、プラムリンチド、ソマトスタチン類似体、オクトレオチド、ランレオチド、パシレオチド、ゴセレリン、ブセレリン、ペプチドYY、ペプチドYY類似体、グラチラマー、ロイプロリド、デスモプレシン、グリコペプチド抗生物質、バンコマイシン、テイコプラニン、テラバンシン、ブレオマイシン、ラモプラニン、デカプラニン、ボルテゾミブ、コシントロピン、セルモレリン、黄体化ホルモン放出ホルモン、カルシトニン、サケカルシトニン、ペントガストリン、オキシトシン、ネセリチド、エンフビルチド、エプチフィバチド、シクロスポリン、グルカゴン、バイオマイシン、チロトロピン放出ホルモン、ロイシン-エンケファリン、メチオニン-エンケファリン、サブスタンスP、副甲状腺ホルモン断片、テリパラチド、PTH(1-31)、PTH(2-34)、リナクロチド、カルフィルゾミブ、イカチバント、シレンギチド、プロスタグランジンF2α受容体モジュレーター、PDC31、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態1に従う使用のためのペプチド薬物、又は実施形態2に従う使用のための銅塩/錯体、又は実施形態3に従う使用のための亜鉛塩/錯体、又は実施形態4に従う使用のための鉄塩/錯体、又は実施形態5に従う使用のための錯化剤、又は実施形態6の医薬組成物、又は実施形態7の医薬剤形。

【0157】

10. 前記銅塩/錯体が銅(I)塩/錯体又は銅(II)塩/錯体であり、
前記銅(II)塩/錯体が、硫酸銅、炭酸銅、銅(II)アミノ酸錯体、銅(II)リジン錯体、グリシン銅(II)、銅(II)EDTA錯体、銅(II)キトサン錯体、クエン酸銅(II)、グルコン酸銅(II)、乳酸銅(II)、乳酸グルコン酸銅、及びオロト酸銅(II)から選択されることが好ましく、
前記銅(I)塩/錯体が、塩化銅(I)及び酢酸銅(I)から選択されることが好ましい、実施形態1、8、若しくは9のいずれか1つに従う使用のためのペプチド薬物、又は実施形態2、8、若しくは9のいずれか1つに従う使用のための銅塩/錯体、又は実施形態5、8、若しくは9のい

いずれか1つに従う使用のための錯化剤、又は実施形態6、8、若しくは9のいずれか1つの医薬組成物、又は実施形態7から9のいずれか1つの医薬剤形。

【0158】

11. 前記亜鉛塩/錯体が、硫酸亜鉛、塩化亜鉛、酢酸亜鉛、酸化亜鉛、アスコルビン酸亜鉛、カプリル酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、炭酸亜鉛、オロト酸亜鉛、亜鉛アミノ酸錯体、グリシン亜鉛、アルギン酸亜鉛、ピコリン酸亜鉛、ピドル酸亜鉛、亜鉛カルノシン、ウンデカン酸亜鉛、ウンデシレン酸亜鉛、亜鉛メチオニン、乳酸亜鉛、及び乳酸グルコン酸亜鉛から選択されることが好ましい亜鉛(II)塩/錯体である、実施形態1、8、若しくは9のいずれか1つに従う使用のためのペプチド薬物、又は実施形態3、8、若しくは9のいずれか1つに従う使用のための亜鉛塩/錯体、又は実施形態5、8、若しくは9のいずれか1つに従う使用のための錯化剤、又は実施形態6、8、若しくは9のいずれか1つの医薬組成物、又は実施形態7から9のいずれか1つの医薬剤形。

10

【0159】

12. 前記鉄塩/錯体が鉄(II)塩/錯体又は鉄(III)塩/錯体であり、
前記鉄(II)塩/錯体が、グルコン酸鉄(II)、オロト酸鉄(II)、酒石酸鉄(II)、フマル酸鉄(II)、硫酸鉄(II)、乳酸鉄(II)、乳酸グルコン酸鉄(II)、酢酸鉄(II)、炭酸鉄(II)、クエン酸鉄(II)、酸化鉄(II)、水酸化鉄(II)、アスコルビン酸鉄(II)、鉄(II)アミノ酸錯体、及び鉄ビスグリシネートから選択されることが好ましく、
前記鉄(III)塩/錯体が、塩化鉄(III)、硫酸鉄(III)、酸化鉄(III)、炭酸鉄(III)、酢酸鉄(III)、リン酸鉄(III)、水酸化鉄(III)、酒石酸鉄(III)、乳酸鉄(III)、グリシン鉄(III)、鉄(III)EDTA、アスコルビン酸鉄(III)、及びクエン酸鉄(III)アンモニウムから選択されることが好ましい、実施形態1、8、若しくは9のいずれか1つに従う使用のためのペプチド薬物、又は実施形態4、8、若しくは9のいずれか1つに従う使用のための鉄塩/錯体、又は実施形態5、8、若しくは9のいずれか1つに従う使用のための錯化剤、又は実施形態6、8、若しくは9のいずれか1つの医薬組成物、又は実施形態7から9のいずれか1つの医薬剤形。

20

【0160】

13. 前記錯化剤が、マンニトール、ソルビトール、サッカロース、スクロース、トレハロース、リン酸カルシウム、塩基性リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二カルシウム水和物、リン酸二ナトリウム二水和物、アミノ酸、EDTA、EGTA、シトレート、錯化性ペプチド、グリシル-ヒスチジル-リジンペプチド、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸誘導体、カルボマー、カルボマー誘導体、アルギン酸ナトリウム、シリケート、カオリン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、グリセロール、ドデシル硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態1若しくは8から12のいずれか1つに従う使用のためのペプチド薬物、又は実施形態2若しくは8から10のいずれか1つに従う使用のための銅塩/錯体、又は実施形態3、8、9、若しくは11のいずれか1つに従う使用のための亜鉛塩/錯体、又は実施形態4、8、9、若しくは12のいずれか1つに従う使用のための鉄塩/錯体、又は実施形態5若しくは8から12のいずれか1つに従う使用のための錯化剤、又は実施形態6若しくは8から12のいずれか1つの医薬組成物、又は実施形態7から12のいずれか1つの医薬剤形。

30

40

【0161】

14. 前記ペプチド薬物若しくは前記銅塩/錯体若しくは前記亜鉛塩/錯体若しくは前記鉄塩/錯体若しくは前記錯化剤が、吸収促進剤と組み合わせて経口投与される、又は前記医薬組成物若しくは前記医薬剤形が吸収促進剤を更に含む、実施形態1若しくは8から13のいずれか1つに従う使用のためのペプチド薬物、又は実施形態2、8から10、若しくは13のいずれか1つに従う使用のための銅塩/錯体、又は実施形態3、8、9、11、若しくは13のいずれか1つに従う使用のための亜鉛塩/錯体、又は実施形態4、8、9、12、若しくは13のいずれか1つに従う使用のための鉄塩/錯体、又は実施形態5若しくは8から13のいずれか1つに従う使用のための錯化剤、又は実施形態6若しくは8から13のいずれか1つの医薬組成物、又は実施形態7から13のいずれか1つの医薬剤形。

50

【0162】

15. 前記吸収促進剤が、 $C_8 \sim 20$ アルカノイルカルニチン、サリチル酸、サリチル酸誘導体、3-メトキシサリチル酸、5-メトキシサリチル酸、ホモバニリン酸、 $C_8 \sim 20$ アルカン酸、クエン酸、酒石酸、脂肪酸でアシル化されたアミノ酸、 $C_8 \sim 20$ アルカノイルサルコシネート、アルキル糖、 $C_8 \sim 10$ アルキル多糖、n-オクチル-ベータ-D-グルコピラノシド、n-ドデシル-ベータ-D-マルトシド、n-テトラデシル-ベータ-D-マルトシド、トリデシル-ベータ-D-マルトシド、ラウリン酸スクロース、ミリスチン酸スクロース、パルミチン酸スクロース、スクロースココエート、モノドデカン酸スクロース、モノトリデカン酸スクロース、モノテトラデカン酸スクロース、ココグルコシド、シクロデキストリン、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、メチル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、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N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレート、ナトリウムN-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレート誘導体、チオマー、ビタミンB部分構造を有する粘膜炎着性ポリマー、カルシウムをキレート化する化合物、エチレンジアミン四酢酸、エチレングリコール四酢酸、ポリアクリル酸、cremophor EL、キトサン、N,N,N-トリメチルキトサン、塩化ベンザルコニウム、ベスタチン、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、 $C_2 \sim 20$ アルカノール、 $C_8 \sim 20$ アルケノール、 $C_8 \sim 20$ アルケン酸、デキストラン硫酸、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、1-ドデシルアザシクロ-ヘプタン-2-オン、カプリロカプロイルポリオキシシルグリセリド、カプリル酸エチル、モノラウリン酸グリセリル、リゾホスファチジルコリン、メントール、 $C_8 \sim 20$ アルキルアミン、 $C_8 \sim 20$ アルケニルアミン、ホスファチジルコリン、ポロキサマー、ポリエチレングリコールモノラウリン酸エステル、ポリオキシエチレン、ポリプロピレングリコールモノラウリン酸エステル、ポリソルベート、コール酸、デオキシコレート、グリココール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム、N-ラウリルサルコシン酸塩、デシルトリメチルアンモニウムブロミド、ベンジルジメチルドデシルアンモニウムクロリド、ミリスチルトリメチルアンモニウムクロリド、ドデシルピリジニウムクロリド、デシルジメチルアンモニオプロパンスルホネート、ミリスチルジメチルアンモニオプロパンスルホネート、パルミチルジメチルアンモニオプロパンスルホネート、ChemBetaine CAS、ChemBetaine Oleyl、ノニルフェノキシポリオキシエチレン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノパルミチン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、Triton X-100、ヘキササン酸、ヘプタン酸、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸メチル、セバシン酸ジエチル、オレイン酸ナトリウム、尿素、ラウリルアミン、カプロラクタム、メチルピロリドン、オクチルピロリドン、メチルピペラジン、フェニルピペラジン、Carbopol 934P、グリチルレチン酸、プロメライン、ピネン酸化物、リモネン、シネオール、オクチルドデカノール、フェンコン、メントン、トリメトキシプロピレンメチルベンゼン、細胞浸透性ペプチド、KLAKLAK、ポリアルギニン、ペネトラチン、HIV-1 Tat、マクロゴール-15-ヒドロキシステアレート、Solutol HS 15、CriticalSorb、タウロコレート、タウロデオキシコレート、スルホキシド、デシルメチルスルホキシド、ジメチルスルホキシド、シクロペンタデカラクトン、8-(N-2-ヒドロキシ-5-クロロ-ベンゾイル)-アミノ-カプリル酸、N-(10-[2-ヒドロキシベンゾイル]アミノ)デカン酸、ドデシル-2-N,N-ジメチルアミノプロピオネート、D- α -トコフェリルポリエチレングリコール-1000スクシネート、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択され、

10

20

30

40

50

前記脂肪酸でアシル化されたアミノ酸が、ナトリウムラウロイルアラニネート、N-ドデカノイル-L-アラニン、ナトリウムラウロイルアスパラギネート、N-ドデカノイル-L-アスパラギン、ナトリウムラウロイルアスパラギン酸、N-ドデカノイル-L-アスパラギン酸、ナトリウムラウロイルシステイネート、N-ドデカノイル-L-システイン、ナトリウムラウロイルグルタミン酸、N-ドデカノイル-L-グルタミン酸、ナトリウムラウロイルグルタミネ

50

デカノイル-L-グルタミン、ナトリウムカプリングリシネート、N-デカノイル-L-グリシン、ナトリウムカプリンヒスチジネート、N-デカノイル-L-ヒスチジン、ナトリウムカプリンイソロイシネート、N-デカノイル-L-イソロイシン、ナトリウムカプリンロイシネート、N-デカノイル-L-ロイシン、ナトリウムカプリンメチオニネート、N-デカノイル-L-メチオニン、ナトリウムカプリンフェニルアラニネート、N-デカノイル-L-フェニルアラニン、ナトリウムカプリンプロリネート、N-デカノイル-L-プロリン、ナトリウムカプリンセリネート、N-デカノイル-L-セリン、ナトリウムカプリントレオニネート、N-デカノイル-L-トレオニン、ナトリウムカプリントリプトファネート、N-デカノイル-L-トリプトファン、ナトリウムカプリンチロシネート、N-デカノイル-L-チロシン、ナトリウムカプリンバリネート、N-デカノイル-L-バリン、ナトリウムカプリンサルコシネート、ナトリウム
10
オレオイルサルコシネート、及びこれらの薬学的に許容される塩から選択されることが好ましい、実施形態14に従う使用のためのペプチド薬物、又は実施形態14に従う使用のための銅塩/錯体、又は実施形態14に従う使用のための亜鉛塩/錯体、又は実施形態14に従う使用のための鉄塩/錯体、又は実施形態14に従う使用のための錯化剤、又は実施形態14の医薬組成物、又は実施形態14の医薬剤形。

【0163】

本発明は、例証となる以下の図によっても説明される。

【図面の簡単な説明】

【0164】

【図1】異なるリラグルチド製剤をSprague Dawleyラットに経口投与後のペプチド薬物
20
あるリラグルチドの薬物動態を示すグラフである(実施例2を参照されたい)。

【図2】硫酸銅(II)によるキモトリプシンの濃度依存性阻害を示すグラフである(実施例9を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。

【図3】グルコン酸銅(II)によるトリプシンの濃度依存性阻害を示すグラフである(実施例10を参照されたい)。x軸は最終溶液中のグルコン酸銅濃度(mg/ml)を示し、y軸はトリプシン阻害百分率を示す。

【図4】ビスグリシン亜鉛(II)によるトリプシンの濃度依存性阻害を示すグラフである(実施例11を参照されたい)。x軸は最終溶液中のビスグリシン亜鉛濃度(mg/ml)を示し、y軸はトリプシン阻害百分率を示す。

【図5】グルコン酸鉄(II)によるトリプシンの濃度依存性阻害を示すグラフである(実施例12を参照されたい)。x軸は最終溶液中のグルコン酸鉄の濃度(mg/ml)を示し、y軸はトリプシン阻害百分率を示す。
30

【図6】3種の異なる銅塩によるキモトリプシンの阻害を示すグラフである(実施例13を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。

【図7】キモトリプシン活性に対する銅とのプレインキュベーションの影響を示すグラフである(実施例14を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。

【図8】グルコン酸銅、EDTA、ラウリン酸スクロース、及びこれらの組合せによるキモトリプシン阻害を示すグラフである(実施例17を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。
40

【図9】グルコン酸銅、EDTA、カプリル酸ナトリウム、及びこれらの組合せによるキモトリプシン阻害を示すグラフである(実施例18を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。

【図10】グルコン酸銅、カプリル酸ナトリウム、及びTween 20+/-EDTAによるキモトリプシン阻害を示すグラフである(実施例19を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。

【図11】グルコン酸銅、リジン銅、及びグルコン酸鉄によるトリプシン阻害を示すグラフである(実施例20を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。

【図12】グルコン酸銅、ラウリルグルタメート、及びこれらの組合せによるトリプシン
50

阻害を示すグラフである(実施例21を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。

【図13】グルコン酸鉄、ラウリルグルタメート、及びこれらの組合せによるトリブシン阻害を示すグラフである(実施例22を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。

【図14】グルコン酸銅、ラウリルグルタメート、及びこれらの組合せによるキモトリブシン阻害を示すグラフである(実施例23を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。

【図15】グルコン酸鉄、ラウリルグルタメート、及びこれらの組合せによるキモトリブシン阻害を示すグラフである(実施例24を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。 10

【図16】グルコン酸鉄、カプリルグルコシド、及びこれらの組合せによるトリブシン阻害を示すグラフである(実施例25を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。

【図17】硫酸銅、酒石酸銅、及びオロト酸亜鉛によるトリブシン阻害を示すグラフである(実施例26を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。

【図18】グルコン酸銅、ベータ-シクロデキストリン、及びこれらの組合せによるキモトリブシン阻害を示すグラフである(実施例27を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。

【図19】グルコン酸銅、及びグルコン酸銅+硫酸マンガンの組合せによるトリブシン阻害を示すグラフである(実施例28を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。 20

【図20】グルコン酸銅+SiO₂の組合せ、及びグルコン酸鉄+SiO₂の組合せによるトリブシン阻害を示すグラフである(実施例29を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。

【図21】グルコン酸銅+リン酸三ナトリウムの組合せ、及びグルコン酸鉄+リン酸三ナトリウムの組合せによるキモトリブシン阻害を示すグラフである(実施例30を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。

【図22】グルコン酸銅、EDTA、及びこれらの組合せによるキモトリブシン阻害を示すグラフである(実施例31を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。 30

【図23】グルコン酸銅、グルコン酸鉄、及びこれらの組合せによるトリブシン阻害を示すグラフである(実施例33を参照されたい)。x軸は時間(分)を示し、y軸は405nmでの吸光度を示す。

【発明を実施するための形態】

【0165】

ここで、本発明を以下の実施例を参照して説明するが、実施例は、例証にすぎず、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

【実施例】

【0166】

(実施例1)

種々の吸収促進剤と種々の微量元素の適合性についてのin vitro試験

デスモプレシン酢酸塩、硫酸亜鉛、又は塩化鉄(III)、及び種々の吸収促進剤からなる固体乾燥粉末混合物を調製し、2mlの精製水に溶解させた。目視検査を行って、透明な溶液であるか、又は目に見える沈殿があるかを観察した。これらの実験の結果を次の表に要約する。

【0167】

【表 1】

ペプチド	微量元素 (5 mg/ml)	吸収促進剤 (10 mg/ml)	水性媒体への溶解 (2 ml)
デスモプレシン	ZnSO ₄	カプリン酸ナトリウム	沈殿
デスモプレシン	ZnSO ₄	カプリル酸ナトリウム	沈殿
デスモプレシン	ZnSO ₄	ラウロイルサルコシネート	沈殿
デスモプレシン	ZnSO ₄	コール酸	沈殿
デスモプレシン	ZnSO ₄	コール酸ナトリウム	沈殿
デスモプレシン	ZnSO ₄	ドデシル硫酸ナトリウム	透明な溶液
デスモプレシン	ZnSO ₄	ラウロイルカルニチンHCl	透明な溶液
デスモプレシン	ZnSO ₄	ラウリン酸スクロース	透明な溶液
デスモプレシン	ZnSO ₄	n-ドデシル-b-D-マルトシド	透明な溶液
デスモプレシン	ZnSO ₄	n-オクチル-b-D-グルコピラ ノシド	透明な溶液
デスモプレシン	ZnSO ₄	キトサン	沈殿
デスモプレシン	ZnSO ₄	Labrasol	透明な溶液
デスモプレシン	ZnSO ₄	クエン酸	透明な溶液
デスモプレシン	FeCl ₃	カプリン酸ナトリウム	沈殿
デスモプレシン	FeCl ₃	カプリル酸ナトリウム	沈殿
デスモプレシン	FeCl ₃	ラウロイルサルコシネート	沈殿
デスモプレシン	FeCl ₃	コール酸	沈殿
デスモプレシン	FeCl ₃	コール酸ナトリウム	沈殿
デスモプレシン	FeCl ₃	ドデシル硫酸ナトリウム	透明な溶液
デスモプレシン	FeCl ₃	ラウロイルカルニチンHCl	透明な溶液
デスモプレシン	FeCl ₃	ラウリン酸スクロース	透明な溶液
デスモプレシン	FeCl ₃	n-ドデシル-b-D-マルトシド	透明な溶液
デスモプレシン	FeCl ₃	n-オクチル-b-D-グルコピラ ノシド	透明な溶液
デスモプレシン	FeCl ₃	キトサン	沈殿
デスモプレシン	FeCl ₃	Labrasol	透明な溶液

【0168】

この表において使用する透明な溶液という用語は、目に見える明確な沈殿又は凝集が認められなかったことを指す。透明な溶液という用語は、黄色がかった又は橙色がかった溶

液等の、わずかに色の付いた透明な溶液も包含する。

【0169】

これらの結果は、非イオン性及び双性イオン性吸収促進剤が、二価及び三価の微量元素と適合することを示している。

【0170】

(実施例2)

リラグルチド製剤のSprague Dawleyラットへの腸管内投与後の薬物動態プロファイル

微量元素、錯化剤及び吸収促進剤を含むリラグルチド製剤を、蒸留水に溶解させ、麻酔したラットに、0.4ml/kgの体積(最終濃度6mg/ml)で回腸内に投与した。投与から0、30、60、90、120、180、及び240分後の時点で、尾の血管から血液を採取した。市販のリラグルチドキット(AB Biolabs社、米国、カタログ番号CEK 0130-03)を使用して、リラグルチド血漿濃度を決定した。微量元素なしでリラグルチドとドデシル硫酸ナトリウム(SDS)とを含む製剤を対照(LIRA-SDS)として用いた。 10

【0171】

対照:

LIRA-SDS

6mg/mlのリラグルチド

20mg/mlのSDS

【0172】

組成:

LIRA001

6mg/mlのリラグルチド

10mg/mlのTRIS

10mg/mlのZnSO₄

20mg/mlのSDS

【0173】

組成:

LIRA002

6mg/mlのリラグルチド

5mg/mlのTRIS

40mg/mlのアスコルビン酸ナトリウム

5mg/mlのFeCl₃

20mg/mlのSDS

【0174】

組成:

LIRA003

6mg/mlのリラグルチド

1mg/mlのCuSO₄

20mg/mlのSDS

【0175】

組成:

LIRA004

6mg/mlのリラグルチド

40mg/mlのマニトール(<0.1%の還元糖不純物を有する医薬グレード)

5mg/mlのZnSO₄

20mg/mlのSDS

5mg/mlのTRIS

【0176】

これらの組成物の観察された薬物動態特性を次の表に要約する。

【0177】

10

20

30

40

50

【表 2】

	AUC _(0-t) (ng/ml×分)	Cmax (ng/ml)	Tmax (分)
LIRA-SDS	1304 ± 298	12 ± 1	40～90
LIRA001	30720 ± 15848	232.8 ± 149.5	60～120
LIRA002	11796 ± 3192	66.5 ± 21.5	60～240
LIRA003	16575 ± 11291	116.4 ± 85.4	30～120
LIRA004	17430 ± 9124	111.9 ± 65.4	60～240

10

【0178】

更に、LIRA001及びLIRA002並びにLIRA-SDS(対照)について得られた薬物動態プロファイルを図1に図示する。

【0179】

これらの結果は、本発明による経口GLP-1ペプチド製剤に銅塩/錯体、亜鉛塩/錯体、又は鉄塩/錯体を加えると、対照に比べて、経口での生物学的利用能が最高で23倍向上することを示している。経口GLP-1ペプチド製剤中の亜鉛の存在は、驚くべきことに、高い生物学的利用能をもたらす。

20

【0180】

(実施例3)

PTH(1-34)製剤のSprague Dawleyラットへの腸管内投与後の薬物動態プロファイル

テリパラチド(PTH1-34)を、麻酔したラットに、1ml/kgの体積(最終濃度0.024mg/mlのテリパラチド)で皮下投与した。TER001及びTER002は、麻酔したラットに、0.4ml/kgの体積(最終濃度0.24mg/mlのテリパラチド)で回腸内に投与した。投与から0、10、20、40、60、90、120、及び180分後の時点で、尾の血管から血液を採取した。市販のpTH(1-34)ヒトELISAキット(Biovendor社、EU、カタログ番号RS-1163.0001)を使用して、テリパラチド血漿濃度を決定した。

30

【0181】

組成：

TER001

0.38mg/mlのPTH(1-34)

30mg/mlのラウロイルカルニチンHCl

7.5mg/mlのTRIS

5mg/mlのZnSO₄

5mg/mlのマニトール(<0.1%の還元糖不純物を有する医薬グレード)

(最終pH=5.3)

40

【0182】

組成：

TER002

0.38mg/mlのPTH(1-34)

30mg/mlのラウロイルカルニチンHCl

30mg/mlのTRIS

5mg/mlのZnSO₄

5mg/mlのマニトール(<0.1%の還元糖不純物を有する医薬グレード)

(最終pH=8.3)

【0183】

50

これらの組成物の観察された薬物動態特性を次の表に要約する。

【0184】

【表3】

	AUC _(0-t) (ng/ml×分)	Cmax (ng/ml)	Tmax (分)	F (%)	半減期(分)
PTH(1~34)皮下	136 ± 32	2.8 ± 0.8	10	100 ± 23	44 ± 8
TER001	94 ± 38	1.1 ± 0.4	10~90	11 ± 4	86 ± 13
TER002	82 ± 29	1.1 ± 0.4	10~40	10 ± 3	66 ± 1

10

【0185】

このように、PTH(1-34)、吸収促進剤、亜鉛微量元素、及び錯化剤を含む本発明による組成物によって、かなりの経口での生物学的利用能、及び半減期の増大によって示される持続的な薬物動態プロファイルが得られた。

【0186】

(実施例4)

SNAC及び微量元素を含むGLP-1ペプチド製剤

20

GLP-1ペプチド、錯化剤(リン酸二ナトリウム二水和物)、吸収促進剤であるN-(8-[2-ヒドロキシベンゾイル]アミノ)カプリル酸(SNAC)、及び種々の微量元素又は金属塩を含む組成物を調製し、2mlの精製水に溶解させ、目視で検査した。これらの実験の結果を次の表に要約する。

【0187】

【表 4】

GLP-1ペプチド 1.8 mg/ml	吸収促進剤(20 mg)	微量元素 (2 mg)	精製水への溶解
リラグルチド	SNAC	ZnSO ₄	沈殿
リラグルチド	SNAC	酢酸亜鉛	沈殿
リラグルチド	SNAC	ZnCl ₂	沈殿
リラグルチド	SNAC	オロト酸亜鉛	透明な溶液
リラグルチド	SNAC	ピコリン酸亜鉛	透明な溶液
リラグルチド	SNAC	亜鉛カルノシン	透明な溶液
リラグルチド	SNAC	CuSO ₄	沈殿
リラグルチド	SNAC	グルコン酸銅	黄色がかった透明な 溶液
リラグルチド	SNAC	オロト酸銅	透明な溶液
リラグルチド	SNAC	塩化Fe(III)	沈殿
リラグルチド	SNAC	鉄グルコネート	橙色の透明な溶液
リラグルチド	SNAC	ビスグリシン鉄	褐色がかった透明な 溶液

【0188】

これらの結果は、SNACの溶解性に関して有機塩を含む微量元素との良好な適合性を示しているが、無機塩は、沈殿を生じる。

【0189】

(実施例5)

リラグルチドのSprague Dawleyラットへの腸管内投与後の薬物動態プロファイル

リラグルチド製剤を、麻酔したラットに、0.4ml/kgの体積(最終濃度6mg/ml)で回腸内に投与した。麻酔は、ヒプノルム/ドルミカム混合物を用いて導入した。麻酔の深さを確認した後、動物を仰向けにし、腹部の皮膚において3~5cmの長さの正中切開を行った。

【0190】

盲腸を露出させ、小腸の遠位部を腹腔から引っ張り出し、5cmの距離に印の付いたPE管を使用して、カテーテルの導入に好都合な場所の位置を測定した。リンパ組織が蓄積している区域以外、かつ血管の外部で、糞便のない場所における盲腸から5cmの距離において、腸にカテーテルの先端を貫入させ、カテーテルを回腸管腔内に下流に向かって挿入し、結紮によって固定した。

【0191】

引っ張られた小腸の部分を腹腔内に戻し、2mlの滅菌食塩水を腸に勢いよく流しかけ、金属の創傷クリップで二層にして腹腔を閉じた。投与から0、30、60、120、180、及び240分後の時点で、尾の血管から血液を採取した。市販のリラグルチドキット(AB Biolabs社、米国、カタログ番号CEK 0130-03)を使用して、リラグルチド血漿濃度を決定した。結果を更に下の表に要約する。

【0192】

参照製剤

6mg/mlのリラグルチド

50mg/mlのSNAC

【0193】

LIRA026

6mg/mlのリラグルチド

50mg/mlのSNAC

35mgのポリソルベート20

1.9mg/mlのオロト酸銅(II)

1.9mg/mlのマンニトール

【0194】

LIRA027

6mg/mlのリラグルチド

50mg/mlのSNAC

35mgのポリソルベート20

2.0mg/mlのグリシン銅(II)

2.0mg/mlのマンニトール

【0195】

LIRA029

6mg/mlのリラグルチド

50mg/mlのSNAC

35mgのポリソルベート20

4.0mg/mlのオロト酸亜鉛(II)

4.0mg/mlのマンニトール

【0196】

LIRA033

6mg/mlのリラグルチド

50mg/mlのSNAC

35mgのポリソルベート20

3.5mg/mlのピコリン酸亜鉛(II)

3.5mg/mlのマンニトール

【0197】

結果:

【0198】

【表5】

10

20

30

製剤	$\Delta AUC_{(0-180)}$ (ng/ml×分)	Cmax (ng/ml)	Tmax (分)	向上比率
参照	4907 ± 2921	40.5 ± 14.4	60~120	-
LIRA026	14276 ± 8207	85.3 ± 41.2	60~180	2.9 - 倍
LIRA027	19627 ± 15401	123.5 ± 87.8	30~120	4.0 - 倍
LIRA029	5717 ± 3207	43.0 ± 18.7	60~240	1.2 - 倍
LIRA033	10511 ± 4980	71.3 ± 27.5	30~120	2.1 - 倍

40

【0199】

これらの結果は、リラグルチド等のペプチド薬物を銅又は亜鉛塩/錯体及び錯化剤と組

50

み合わせて含有する、本発明による組成物が、経口での生物学的利用能の有利な増大を示すことを示している。

【0200】

(実施例6)

リラグルチドのビーグル犬への経口投与後の薬物動態プロファイル

リラグルチド(10mg/イヌ)を含む硬カプセル剤を、舌の根元に直接のせて経口投与した。投与したカプセル剤は、シリンジによって3mlの水で流し込んで、薬物が確実に正しく嚥下されるようにし、食道クリアランスが確実に完了するようにした。経口投与の0、15、30、60、90、120、及び180分前及び後の時点で、静脈穿刺によって橈側皮静脈から血液を採取した。

10

【0201】

2mlの血液を、K3EDTAを含有するGreiner Bio-oneチューブ(Greiner社、オーストリア)にサンプリングした。血液サンプルを遠心分離(10分、3500rpm、4℃)し、およそ600µlの血漿を採取した。市販のリラグルチドEIAキット(Peninsula Laboratories International社、米国、カタログ番号S-1502.0001)を使用して、リラグルチド血漿濃度を決定する。製剤LIRA042は、最も良好な薬物動態プロファイルを示した。投与から60分後に、10~15ng/mlに達するリラグルチド血漿濃度が現れ、研究の終わりまで持続した。PKデータを更に下の表に要約する。

【0202】

参照製剤

20

HPMCカプセル剤

10mgのリラグルチド

200mgのSNAC

【0203】

LIRA042

HPMCカプセル剤

10mgのリラグルチド

200mgのSNAC

200mgのソルビトール

1mgのグリシン銅(II)

30

19mgのマンニトール

【0204】

LIRA043

HPMCカプセル剤

10mgのリラグルチド

200mgのSNAC

200mgのクエン酸ナトリウム

1mgのグリシン銅(II)

19mgのマンニトール

【0205】

40

LIRA045

HPMCカプセル剤

10mgのリラグルチド

200mgのSNAC

100mgのTRIS

100mgのポリソルベート20

2mgのグリシン銅(II)

38mgのマンニトール

【0206】

LIRA046

50

HPMCカプセル剤
 10mgのリラグルチド
 200mgのSNAC
 100mgのTRIS
 100mgのポリソルベート20
 5mgのグリシン銅(II)
 95mgのマンニトール

【0207】

LIRA047

HPMCカプセル剤

10mgのリラグルチド

200mgのSNAC

100mgのTRIS

100mgのポリソルベート20

10mgのグリシン銅(II)

190mgのマンニトール

【0208】

LIRA048

HPMCカプセル剤

10mgのリラグルチド

200mgのSNAC

100mgのTRIS

100mgのポリソルベート20

10mgのピコリン酸亜鉛(II)

【0209】

リラグルチドのビーグル犬への経口投与後のPKプロファイル:

【0210】

【表6】

製剤	$\Delta AUC_{(0-180)}$ (ng/ml×分)	Cmax (ng/ml)	Tmax (分)	向上比率
参照(n=2)	46.5	1.1	60	-
LIRA042	1866	16.7	90	40 - 倍
LIRA043	167	2.3	90	3.6 - 倍
LIRA045	167	3.0	60	3.6 - 倍
LIRA046	90	2.8	180	1.9 - 倍
LIRA047	341	4.1	120	7.3 - 倍
LIRA048	147	4.9	180	3.2 - 倍

【0211】

これらの結果は、銅又は亜鉛塩/錯体、錯化剤、及びSNACを含む本発明による組成物が、SNAC単独と比べて、経口投与後のGLP-1ペプチド(リラグルチド)吸収の数倍の向上を示すことを実証している。

【0212】

(実施例7)

非ヒト霊長類における、経口PTH(1-34)製剤を用いたin vivo研究

PTH(1-34)を含むカプセル製剤を、体重4～5kgの雌のカニクイマカクザル(*Macaca fascicularis*))に経口投与した。投与前に1回(0分)、投与後15分、30分、60分、90分、120分、180分、及び240分の時点で、ヘパリン化シリンジを用いて、PTH(1-34)分析用の血液採取を行った。各サンプルは末梢静脈から採取する。各血液チューブを引き抜いた後、数回穏やかに反転させて、抗凝固剤が確実に混合されるようにする。サンプルを、3～5℃で10分間3,000gで遠心分離する。市販の高感度テリパラチドELISAキット(Immutopics Inc. 社、米国、カタログ番号60-3900)を使用して、テリパラチド血漿濃度を決定する。

【 0 2 1 3 】

10

参照製剤

HPMCカプセル剤

2.5mgのPTH(1-34)

100mgのSNAC

【 0 2 1 4 】

TER071

HPMCカプセル剤

2.5mgのPTH(1-34)

0.5mgのオロト酸銅(II)

9.5mgのマンニトール

20

100mgのTRIS

100mgのSNAC

【 0 2 1 5 】

TER073

HPMCカプセル剤

2.5mgのPTH(1-34)

1mgのオロト酸銅(II)

19mgのマンニトール

100mgのTRIS

100mgのSNAC

30

【 0 2 1 6 】

TER075

HPMCカプセル剤

2.5mgのPTH(1-34)

1mgのオロト酸銅(II)

19mgのマンニトール

100mgの塩化コリン

100mgのSNAC

【 0 2 1 7 】

TER077

40

HPMCカプセル剤

2.5mgのPTH(1-34)

1mgのグリシン銅(II)

19mgのマンニトール

100mgの塩化コリン

100mgのSNAC

【 0 2 1 8 】

TER084

HPMCカプセル剤

2.5mgのPTH(1-34)

50

3mgのグリシン銅(II)
 27mgのマンニトール
 200mgの塩化コリン
 200mgのSNAC
 【0219】
 【表7】

製剤	AUC	向上比率
参照製剤(n=4)	18725	-
TER071 (n=3)	43256	2.3 - 倍
TER073 (n=1)	70650	3.8 - 倍
TER075 (n=1)	45975	2.5 - 倍
TER077 (n=1)	42547	2.3 - 倍
TER084 (n=1)	65250	3.5 - 倍

10

【0220】

20

これらの結果は、本発明による組成物、特に、テリパラチド(PTH(1-34))等のペプチド薬物を銅塩/錯体及び錯化剤と組み合わせて含有する組成物が、吸収のかなりの増大を示し、したがって、経口での生物学的利用能の向上を示すことを示している。

【0221】

(実施例8)

オクトレオチド製剤のSprague Dawleyラットの近位空腸への投与後の薬物動態プロファイル

製剤OCT002、OCT003、及びOCT004を、麻酔したラットに、0.4ml/kgの体積で近位空腸内に投与する5～10分前に、オクトレオチドストック溶液に溶解させた。各製剤の最終オクトレオチド濃度は、0.36mg/kgであった。投与から0、10、20、40、60、90、及び120分後の時点で、尾の血管から血液を採取した。市販のオクトレオチドキット(Peninsula Laboratories International, Inc.社、米国、カタログ番号S-1342.0001)を使用して、オクトレオチド血漿濃度を決定した。

30

【0222】

OCT002

0.89mg/mlのオクトレオチド

50mg/mlのSNAC

50mg/mlのポリソルベート20

2.5mg/mlのビスグリシン銅(II)

2.5mg/mlのソルビトール

40

【0223】

OCT003

0.89mg/mlのオクトレオチド

100mg/mlのラウリン酸スクロース

2.5mg/mlのビスグリシン銅(II)

2.5mg/mlのCuSO₄五水和物

5mg/mlのソルビトール

【0224】

OCT004

0.89mg/mlのオクトレオチド

50

100mg/mlのSMEDDS(50mg/mlのLabrasol、40mg/mlのポリソルベート20、及び10mg/mlのグリセロール)

2.5mg/mlのビスグリシン銅(II)

2.5mg/mlのCuSO₄五水和物

【0225】

結果:

製剤OCT004は、最も良好な薬物動態プロファイルを有し、平均C_{max}は6.1ng/mlであり、相対生物学的利用能は9.3%であった一方、製剤OCT003は、7.7%の相対生物学的利用能及び4.5ng/mlのC_{max}に達した。製剤OCT002の効果はより低く、相対生物学的利用能は2.2%であった。すべての製剤が、薬物動態パラメーターの低いばらつきを示した。オクトレオチドのデータを次の表に要約する。

【0226】

オクトレオチド製剤のPKプロファイル:

【0227】

【表8】

	$\Delta AUC_{(0-120)}$ (ng/ml×分)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (分)	F (%)
参照(皮下)	14126 ± 2727	148 ± 36	90	100 ± 19
OCT002	106 ± 65	1.2 ± 0.6	20~40	2.2 ± 1.3
OCT003	389 ± 63	4.5 ± 0.7	10~20	7.7 ± 1.2
OCT004	472 ± 77	6.1 ± 1.2	10~40	9.3 ± 1.5

【0228】

このように、ペプチド薬物、銅微量元素、錯化剤としての少なくとも1種のポリオールを含み、SMEDDS製剤又は古典的な浸透促進剤等の浸透促進剤を更に含む組成物によって、皮下投与に対する強力な経口での生物学的利用能が低いばらつきで得られたことが実証された。

【0229】

(実施例9)

硫酸銅(II)によるキモトリプシンの濃度依存性阻害

ストック溶液:

CuSO₄・5H₂Oを、10mM TRIS緩衝液pH7で、10mM、5mM、2.5mM、1.25mMに希釈したもの
ベンゾイル-チロシンp-ニトロアニリド(BTPNA):アセトン中0.5mg/mLのBTPNA

【0230】

研究:

- (1)100 µlの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 µlのキモトリプシンストック+50 µlのBTPNA
- (2)80 µlの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+20 µlのCuSO₄ストック(10mM)+50 µlのキモトリプシンストック+50 µlのBTPNA
- (3)80 µlの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+20 µlのCuSO₄希釈物(5mM)+50 µlのキモトリプシンストック+50 µlのBTPNA
- (4)80 µlの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+20 µlのCuSO₄ストック(2.5mM)+50 µlのキモトリプシンストック+50 µlのBTPNA
- (5)80 µlの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+20 µlのCuSO₄希釈物(1.25mM)+50 µlのキモトリプシンストック+50 µlのBTPNA

最終銅濃度:1mM、0.5mM、0.25mM、0.125mM。

吸光度を405nmで直接測定した。
値を補正した(ブランクの減算)。

【0231】

結果:

硫酸銅は、タンパク質分解酵素であるキモトリプシンを用量依存的に阻害する(図2も参照されたい)。

【0232】

(実施例10)

グルコン酸銅(II)によるトリプシンの濃度依存性阻害

ストック溶液:

50mM TRIS pH7中100mg/mlのグルコン酸銅。pHをpH7に調整した。ストック溶液を次の濃度に希釈した:50mg/ml、25mg/ml、12.5mg/ml、5mg/ml、6.25mg/ml、3.125mg/ml、2.5mg/ml、1.25mg/ml、0.625mg/ml、0.313mg/ml、0.156mg/ml、及び0.078mg/ml

0.1mg/mlのトリプシン

0.5mg/mLのベンゾイル-アルギニンp-ニトロアニリド(BAPNA)

【0233】

研究:

100 μ lの50mM TRIS pH7+50 μ Lのトリプシンストック+50 μ LのBAPNAストック

100 μ lの銅溶液(上述の希釈に従う)+50 μ Lのトリプシンストック+50 μ LのBAPNAストック

吸光度を15分後に405nmで測定した。

値を補正した(ブランクの減算)。

【0234】

結果:

グルコン酸銅は、タンパク質分解酵素であるトリプシンを用量依存的に阻害する(図3を参照されたい)。

【0235】

(実施例11)

ビスグリシン亜鉛(II)によるトリプシンの濃度依存性阻害

ストック溶液:

50mM TRIS pH7中100mg/mlのビスグリシン亜鉛。pHをpH7に調整した。ストック溶液を次の濃度に希釈した:50mg/ml及び25mg/ml

0.1mg/mlのトリプシン

0.5mg/mLのベンゾイル-アルギニンp-ニトロアニリド(BAPNA)

【0236】

研究:

100 μ lの50mM TRIS pH7+50 μ Lのトリプシンストック+50 μ LのBAPNAストック

100 μ lの亜鉛溶液(上述の希釈に従う)+50 μ Lのトリプシンストック+50 μ LのBAPNAストック

吸光度を15分後に405nmで測定した。

値を補正した(ブランクの減算)。

【0237】

結果:

高濃度において、ビスグリシン亜鉛は、タンパク質分解酵素であるトリプシンを用量依存的に阻害する(図4も参照されたい)。

【0238】

(実施例12)

グルコン酸鉄(II)によるトリプシンの濃度依存性阻害

ストック溶液:

50mM TRIS pH7中10mg/mlのグルコン酸鉄。pHをpH7に調整した。ストック溶液を次の濃

10

20

30

40

50

度に希釈した:5mg/ml、2.5mg/ml、1.25mg/ml、及び0.625mg/ml
0.1mg/mlのトリプシン
0.5mg/mLのベンゾイル-アルギニンp-ニトロアニリド(BAPNA)

【0239】

研究:

100 μ lの50mM TRIS pH7+50 μ Lのトリプシンストック+50 μ LのBAPNAストック
100 μ lの鉄溶液(上述の希釈に従う)+50 μ Lのトリプシンストック+50 μ LのBAPNAス
トック

吸光度を405nmで直接測定した。

値を補正した(ブランクの減算)。

10

【0240】

結果:

グルコン酸鉄は、タンパク質分解酵素であるトリプシンを用量依存的に阻害する(図5を参照されたい)。

【0241】

(実施例13)

3種の異なる銅塩によるキモトリプシンの阻害

ストック溶液:

10mMのCuSO₄及びグルコン酸銅ストック溶液を、10mM TRIS緩衝液pH7で、1:1に希釈した
ベンゾイル-チロシンp-ニトロアニリド(BTPNA):アセトン中0.5mg/mLのBTPNA

20

【0242】

研究:

(1)100 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

(2)80 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+20 μ lのCuSO₄希釈物(5mM)+50 μ lのキモトリプ
シンストック+50 μ lのBTPNA

(3)80 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+20 μ lのグルコン酸銅希釈物(5mM)+50 μ lのキモ
トリプシンストック+50 μ lのBTPNA

(4)100 μ lのビスグリシンCuストック(0.5mM)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lの
BTPNA

最終銅濃度:0.5mMの(CuSO₄及びグルコン酸銅)、0.25mMのビスグリシン銅

30

値を補正した(ブランクの減算)

【0243】

結果:

3種の異なる銅塩を試験し、すべて、同様のキモトリプシン阻害プロファイルを示した(図6を参照されたい)。

【0244】

(実施例14)

キモトリプシン活性に対する銅とのプレインキュベーションの影響

ストック溶液:

10mMのCuSO₄ストック溶液を、10mM TRIS緩衝液pH7で、1:1に希釈した
ベンゾイル-チロシンp-ニトロアニリド(BTPNA):アセトン中0.5mg/mL

40

【0245】

研究:

(1)30 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+20 μ lのCuSO₄希釈物(5mM)+100 μ lのキモトリプ
シンストック:30分のインキュベーションの後、50 μ lのBTPNAを加える

(2)30 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+100 μ lのキモトリプシンストック:30分のイン
キュベーションの後、20 μ lのCuSO₄希釈物(5mM)+50 μ lのBTPNAを加える

上記の設定で3回の独立した実験を実施した。

最終銅濃度:0.5mM

値を補正した(ブランクの減算)

50

【0246】

結果:

銅及びキモトリプシンのプレインキュベーションによって、キモトリプシン阻害活性が増大する(図7を参照されたい)。

【0247】

(実施例15)

ビスグリシン鉄(II)及びグルコン酸銅によるキモトリプシン阻害

ストック溶液:

10mM TRIS緩衝液pH7中に1.86mMの鉄を含有するビスグリシン鉄(II)溶液を調製した

10mM TRIS緩衝液pH7中に2.0mMの銅を含有するグルコン酸Cu(II)溶液を調製した

ベンゾイル-チロシンp-ニトロアニリド(BTPNA):アセトン中0.5mg/mLのBTPNA

10

【0248】

研究:

(1)100 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

(2)100 μ lのビスグリシン鉄(II)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

(3)100 μ lのグルコン酸銅(II)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

吸光度を405nmで直接測定した。

値を補正した(ブランクの減算)。各時点における(1)の吸光度値を100%として設定することによって、阻害率を算出した。

20

【0249】

結果:

ビスグリシン鉄及びグルコン酸銅は、次の表に示す阻害率データに反映される通り、キモトリプシンを阻害することができる。

【0250】

【表9】

			阻害率%					分
			0	15	30	45	60	
金属イオン濃度	mM							
対照	0 mg/ml	0.92	0	0	0	0	0	
ビスグリシンFe	0.06 mg/ml	0.92	0	69	62	56	52	
グルコン酸Cu	0.065 mg/ml	1.0	0	82	84	82	79	

30

【0251】

(実施例16)

ビスグリシン鉄(II)及びビスグリシン銅(II)によるキモトリプシン阻害

ストック溶液:

10mM TRIS緩衝液pH7中に0.46mMの鉄を含有するビスグリシン鉄(II)溶液を調製した

10mM TRIS緩衝液pH7中に0.46mMの銅を含有するビスグリシンCu(II)溶液を調製した

ベンゾイル-チロシンp-ニトロアニリド(BTPNA):アセトン中0.5mg/mLのBTPNA

40

【0252】

研究:

(1)100 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

(2)100 μ lのビスグリシン鉄(II)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

(3)100 μ lのビスグリシン銅(II)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

吸光度を405nmで直接測定した。

値を補正した(ブランクの減算)。各時点における(1)の吸光度値を100%の分解として設定することによって、阻害率(%)を算出した。

50

【0253】

結果:

ビスグリシン鉄及びビスグリシン銅は、次の表に示す阻害率データに反映される通り、キモトリプシンを阻害することができる。

【0254】

【表10】

			阻害率%				分
			0	10	20	30	
	金属イオン濃度	mM	0	10	20	30	
ビスグリシン銅	0.015 mg/ml	0.23	0	36	36	35	
ビスグリシン鉄	0.015 mg/ml	0.23	0	35	31	24	
対照	0 mg/ml	0.23	0	0	0	0	

10

【0255】

(実施例17)

グルコン酸銅、EDTA、ラウリン酸スクロース、及びこれらの組合せによるキモトリプシン阻害

20

ストック溶液:

10mM TRIS pH7中のラウリン酸スクロース4mg/mlを調製した

10mM TRIS緩衝液pH7中のグルコン酸銅10mMを調製した

10mM TRIS緩衝液pH7中のEDTA 5mMを調製した

ベンゾイル-チロシンp-ニトロアニリド (BTPNA): アセトン中0.5mg/mLのBTPNA

0.1mg/mlのキモトリプシン

【0256】

研究:

(1) 100 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

(2) 50 μ lのラウリン酸スクロース+50 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

30

(3) 25 μ lのEDTA+75 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

(4) 25 μ lのグルコン酸銅+75 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

(5) 25 μ lのEDTA+50 μ lのラウリン酸スクロース+25 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

(6) 25 μ lのEDTA+25 μ lのグルコン酸銅+50 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

(7) 50 μ lのラウリン酸スクロース+25 μ lのグルコン酸銅+25 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

40

(8) 25 μ lのEDTA+25 μ lのグルコン酸銅+50 μ lのラウリン酸スクロース(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

吸光度を405nmで直接測定した。

値を補正した(ブランクの減算)。pHは実験後にpH7であると確認された。

【0257】

結果:

グルコン酸銅及びEDTA、並びにグルコン酸銅+EDTAの組合せ、EDTA+ラウリン酸スクロースの組合せ、及びグルコン酸銅+EDTA+ラウリン酸スクロースの組合せは、キモトリプシンを阻害することができる(図8を参照されたい)。

50

【0258】

(実施例18)

グルコン酸銅、EDTA、カプリル酸ナトリウム、及びこれらの組合せによるキモトリプシン阻害

ストック溶液:

10mM TRIS pH7中のカプリル酸ナトリウム4mg/mlを調製した

10mM TRIS緩衝液pH7中のグルコン酸銅10mMを調製した

10mM TRIS緩衝液pH7中のEDTA 5mMを調製した

ベンゾイル-チロシンp-ニトロアニリド (BTPNA):アセトン中0.5mg/mLのBTPNA

0.1mg/mlのキモトリプシン

10

【0259】

研究:

(1)100 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

(2)50 μ lのカプリル酸ナトリウム+50 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

(3)25 μ lのEDTA+75 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

(4)25 μ lのグルコン酸銅+75 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

(5)25 μ lのEDTA+50 μ lのカプリル酸ナトリウム+25 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

20

(6)25 μ lのEDTA+25 μ lのグルコン酸銅+50 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

(7)50 μ lのカプリル酸ナトリウム+25 μ lのグルコン酸銅+25 μ lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA(混濁、測定できず)

(8)25 μ lのEDTA+25 μ lのグルコン酸銅+50 μ lのカプリル酸ナトリウム(10mM TRIS、pH=7)+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNA

吸光度を405nmで直接測定した。

値を補正した(ブランクの減算)。pHは実験後にpH7であると確認された。

【0260】

30

結果:

グルコン酸銅及びEDTA、並びにグルコン酸銅+EDTAの組合せ、EDTA+カプリル酸ナトリウム(C8)の組合せ、及びグルコン酸銅+EDTA+カプリル酸ナトリウム(C8)の組合せは、キモトリプシンを阻害することができる(図9を参照されたい)。

【0261】

(実施例19)

グルコン酸銅、カプリル酸ナトリウム、及びTween 20+/-EDTAによるキモトリプシン阻害ストック溶液:

10mM TRIS pH7中1mg/mLのグルコン酸Cu(II)(銅含有率=14%)、0.14mg/mlの銅

10mM TRIS緩衝液pH7中のEDTA 5mMを調製した

40

カプリル酸ナトリウム(C8):10mM TRIS pH7中1mg/mL

Tween 20(1):10mM TRIS pH7中1mg/mL

Tween 20(2):10mM TRIS pH7中2mg/mL

10mM TRIS pH7中0.1mg/mlのキモトリプシン

ベンゾイル-チロシンp-ニトロアニリド (BTPNA):アセトン中0.5mg/mLのBTPNA

【0262】

研究:

(1)50 μ lの銅ストック+20 μ lのC8+20 μ lのTween 20(1)+20 μ lのEDTA+50 μ lのキモトリプシンストック+50 μ lのBTPNAストック

(2)50 μ lの銅ストック+20 μ lのC8+20 μ lのTween 20(2)+20 μ lのEDTA+50 μ lのキモトリ

50

プシンストック+50 μ LのBTPNAストック

(3)50 μ Lの銅ストック+20 μ LのC8+20 μ LのTween 20(1)+20 μ Lの緩衝液+50 μ Lのキモトリプシンストック+50 μ LのBTPNAストック

(4)50 μ Lの銅ストック+20 μ LのC8+20 μ LのTween 20(2)+20 μ Lの緩衝液+50 μ Lのキモトリプシンストック+50 μ LのBTPNAストック

(5)25 μ LのEDTA+25 μ Lのグルコン酸銅+50 μ Lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ Lのキモトリプシンストック+50 μ LのBTPNA

(6)50 μ Lのカプリル酸ナトリウム+25 μ Lのグルコン酸銅+25 μ Lの緩衝液(10mM TRIS、pH=7)+50 μ Lのキモトリプシンストック+50 μ LのBTPNA(混濁、測定できず)

(7)25 μ LのEDTA+25 μ Lのグルコン酸銅+50 μ Lのカプリル酸ナトリウム(10mM TRIS、pH=7)+50 μ Lのキモトリプシンストック+50 μ LのBTPNA 10

【0263】

結果:

グルコン酸銅、Tween 20、及びカプリル酸ナトリウムの溶液にEDTAを加えると、キモトリプシン阻害に対して正の効果がある(図10も参照されたい)。

【0264】

(実施例20)

グルコン酸銅、リジン銅、及びグルコン酸鉄によるトリプシン阻害

ストック溶液:

ベンゾイル-アルギニンp-ニトロアニリド(BAPNA):50mM TRIS pH7中0.5mg/ml(遠心分離し、上清をストック溶液として使用した) 20

トリプシン:50mM TRIS pH7中0.2mg/mL

10mM TRIS pH7中1mg/mLのグルコン酸鉄(鉄含有率=12%)、0.12mg/mlの鉄

10mM TRIS pH7中1mg/mLのグルコン酸銅(銅含有率=14%)、0.14mg/mlの銅

10mM TRIS pH7中12mg/mLのリジン銅(銅含有率=3%)、0.12mg/mlの銅

溶液を遠心分離(して白色沈殿物を除去)し、青色の透明な上清を実験に使用した

【0265】

研究:

100 μ Lのそれぞれの塩溶液+50 μ Lのトリプシンストック+50 μ LのBAPNAストック

【0266】

結果:

使用した濃度において、トリプシンは、グルコン酸銅(II)、グルコン酸鉄(II)、及びリジン銅(II)によって阻害されうる(図11を参照されたい)。

【0267】

(実施例21)

グルコン酸銅、ラウリルグルタメート、及びこれらの組合せによるトリプシン阻害

最終濃度:

pH7、50mM TRISで実験を実施した。

0.025mg/mlのトリプシン、0.125mg/mLのベンゾイル-アルギニンp-ニトロアニリド(BAPNA)。ラウリルグルタメート:0.25mg/ml、銅含有量(グルコン酸銅(II)として):0.035mg/ml 40

【0268】

研究:

50 μ Lのラウリルグルタメートストック(又は緩衝液)+50 μ Lのグルコン酸銅ストック(又は緩衝液)+50 μ Lのトリプシンストック+50 μ LのBAPNAストック

405nmでの吸光度測定

【0269】

結果:

トリプシンは、グルコン酸銅及びラウリルグルタメートによって阻害することができ、ラウリルグルタメートとグルコン酸銅の組合せは、ラウリルグルタメート又はグルコン酸 50

銅単独より、より強力なトリプシン阻害剤系である(図12を参照されたい)。

【0270】

(実施例22)

グルコン酸鉄、ラウリルグルタメート、及びこれらの組合せによるトリプシン阻害
最終濃度:

pH7、50mM TRISで実験を実施した。

0.025mg/mlのトリプシン、0.125mg/mLのベンゾイル-アルギニンp-ニトロアニリド(BAPNA)。ラウリルグルタメート:0.25mg/ml、鉄(グルコン酸鉄として):0.03mg/ml。

【0271】

研究:

50 μ Lのラウリルグルタメートストック(又は緩衝液)+50 μ Lのグルコン酸鉄ストック(又は緩衝液)+50 μ Lのトリプシンストック+50 μ LのBAPNAストック

405nmでの吸光度測定

【0272】

結果:

トリプシンは、グルコン酸鉄及びラウリルグルタメートによって阻害することができ、ラウリルグルタメートとグルコン酸鉄の組合せは、ラウリルグルタメート又はグルコン酸鉄単独より、より強力なトリプシン阻害剤系である(図13を参照されたい)。

【0273】

(実施例23)

グルコン酸銅、ラウリルグルタメート、及びこれらの組合せによるキモトリプシン阻害
最終濃度:

pH7、50mM TRISで実験を実施した。

0.025mg/mlのキモトリプシン、0.05mg/mLのベンゾイル-チロシンp-ニトロアニリド(BTPNA)。ラウリルグルタメート:0.25mg/ml、銅(グルコン酸銅として):0.035mg/ml。

【0274】

研究:

50 μ Lのラウリルグルタメートストック(又は緩衝液)+50 μ Lのグルコン酸銅ストック(又は緩衝液)+50 μ Lのトリプシンストック+50 μ LのBTPNAストック

405nmでの吸光度測定

【0275】

結果:

キモトリプシンは、グルコン酸銅によって阻害することができ、ラウリルグルタメートとグルコン酸銅の組合せは、ラウリルグルタメート又はグルコン酸銅単独より、より強力なキモトリプシン阻害剤系である(図14を参照されたい)。

【0276】

(実施例24)

グルコン酸鉄、ラウリルグルタメート、及びこれらの組合せによるキモトリプシン阻害
最終濃度:

pH7、50mM TRISで実験を実施した。

0.025mg/mlのキモトリプシン、0.05mg/mLのベンゾイル-チロシンp-ニトロアニリド(BTPNA)。ラウリルグルタメート:0.25mg/ml、鉄(グルコン酸鉄として):0.03mg/ml。

【0277】

研究:

50 μ Lのラウリルグルタメートストック(又は緩衝液)+50 μ Lのグルコン酸鉄ストック(又は緩衝液)+50 μ Lのトリプシンストック+50 μ LのBTPNAストック

405nmでの吸光度測定

【0278】

結果:

キモトリプシンは、グルコン酸鉄によって阻害することができ、ラウリルグルタメート

10

20

30

40

50

とグルコン酸鉄の組合せは、ラウリルグルタメート又はグルコン酸鉄単独より、より強力なキモトリプシン阻害剤系である(図15を参照されたい)。

【0279】

(実施例25)

グルコン酸鉄、カプリルグルコシド、及びこれらの組合せによるトリプシン阻害最終濃度:

pH7、50mM TRISで実験を実施した。

0.025mg/mlのトリプシン、0.125mg/mLのベンゾイル-アルギニンp-ニトロアニリド(BAPNA)。カプリルグルコシド:0.25mg/ml、鉄(グルコン酸鉄として):0.03mg/ml。

【0280】

研究:

50 μ Lのカプリルグルコシド(又は緩衝液)+50 μ Lのグルコン酸鉄ストック(又は緩衝液)+50 μ Lのトリプシンストック+50 μ LのBAPNAストック

405nmでの吸光度測定

【0281】

結果:

トリプシンは、グルコン酸鉄、及びグルコン酸鉄+カプリルグルコシドの組合せによって阻害されうる(図16を参照されたい)。

【0282】

(実施例26)

硫酸銅、酒石酸銅、及びオロト酸亜鉛によるトリプシン阻害ストック溶液:

硫酸銅ストック溶液:1mg/mlの硫酸銅を50mM TRIS pH7に溶解させた。

酒石酸銅ストック溶液:1mg/mlの酒石酸銅を50mM TRIS pH7に分散させ、5分間緩やかに攪拌した。その後、懸濁液を3,000rpmで10分間遠心分離して、不溶性塩を分離した。上清をストック溶液として実験に使用した。

オロト酸亜鉛ストック溶液:1mg/mlのオロト酸亜鉛を50mM TRIS pH7に分散させ、5分間緩やかに攪拌した。その後、懸濁液を3,000rpmで10分間遠心分離して、不溶性塩を分離した。上清をストック溶液として実験に使用した。

【0283】

研究:

100 μ Lのそれぞれの塩溶液ストック+50 μ Lのトリプシンストック+50 μ LのBAPNAストック

対照:100 μ Lの50mM TRIS pH7+50 μ Lのトリプシンストック+50 μ LのBAPNAストック

pH7、50mM TRISで実験を実施した。

プロテアーゼ及び基質の最終濃度は、0.025mg/mlのトリプシン、0.125mg/mLのベンゾイル-アルギニンp-ニトロアニリド(BAPNA)であった

405nmでの吸光度測定

【0284】

結果:

トリプシンは、硫酸銅によって強力に阻害されうる。水への溶解性が不十分であるにもかかわらず、酒石酸銅及びオロト酸亜鉛は、in vitroでトリプシン阻害特性を示す(図17を参照されたい)。

【0285】

(実施例27)

グルコン酸銅、ベータ-シクロデキストリン、及びこれらの組合せによるキモトリプシン阻害

ストック溶液:

0.1mg/mlのキモトリプシン

1mg/mLのベンゾイル-チロシンp-ニトロアニリド(BTPNA)

10

20

30

40

50

1mg/mlのベータ-シクロデキストリン
2.5mMのグルコン酸銅(II)

【0286】

研究:

100 μ lの50mM TRIS pH7+50 μ Lのキモトリプシンストック+50 μ LのBTPNAストック
50 μ lのベータ-シクロデキストリン+50 μ lの50mM TRIS pH7+50 μ Lのキモトリプシン
ストック+50 μ LのBTPNAストック
50 μ lのグルコン酸銅+50 μ lの50mM TRIS pH7+50 μ Lのキモトリプシンストック+50 μ Lの
BTPNAストック

50 μ lのグルコン酸銅+50 μ lのベータ-シクロデキストリン+50 μ Lのキモトリプシン
ストック+50 μ LのBTPNAストック

10

【0287】

結果:

キモトリプシンは、グルコン酸銅、及びグルコン酸銅+ベータ-シクロデキストリンの組
合せによって阻害されうる(図18を参照されたい)。

【0288】

(実施例28)

グルコン酸銅、及びグルコン酸銅+硫酸マンガンの組合せによるトリプシン阻害
ストック溶液:

0.1mg/mlのトリプシン

20

0.5mg/mLのベンゾイル-アルギニンp-ニトロアニリド(BAPNA)

1mg/mlのグルコン酸銅(II)

1mg/mlの硫酸マンガン(II)

【0289】

研究:

50mM TRIS緩衝液中pH7で実験を実施した。

プロテアーゼ及び基質の最終濃度は、0.25mg/mlのトリプシン、0.125mg/mLのBAPNAであ
った。

100 μ lの50mM TRIS pH7+50 μ Lのトリプシンストック+50 μ LのBAPNAストック

50 μ lのグルコン酸銅+50 μ lの50mM TRIS pH7+50 μ Lのトリプシンストック+50 μ LのBAPN
Aストック

30

50 μ lの硫酸マンガン+50 μ lのグルコン酸銅+50 μ Lのトリプシンストック+50 μ LのBAPNA
ストック

405nmでの吸光度測定。すべての溶液中の最終pHは、pH7であると観察された。

【0290】

結果:

トリプシンは、グルコン酸銅、及びグルコン酸銅と硫酸マンガンの組合せによって阻害
されうる(図19を参照されたい)。

【0291】

(実施例29)

グルコン酸銅+SiO₂の組合せ、及びグルコン酸鉄+SiO₂の組合せによるトリプシン阻害
ストック溶液:

0.1mg/mlのトリプシン

0.5mg/mLのベンゾイル-アルギニンp-ニトロアニリド(BAPNA)

3mg/mlのSiO₂-50mM TRIS pH7に懸濁し、遠心分離し、上清を実験に使用した。

1mg/mlのグルコン酸銅(II)

1mg/mlのグルコン酸鉄(II)

【0292】

研究:

100 μ lの50mM TRIS pH7+50 μ Lのトリプシンストック+50 μ LのBAPNAストック

50

50 μ l の SiO_2 + 50 μ l の 50mM TRIS pH7 + 50 μ l の トリプシンストック + 50 μ l の BAPNA ストック

50 μ l の グルコン酸銅 + 50 μ l の SiO_2 + 50 μ l の トリプシンストック + 50 μ l の BAPNA ストック
50 μ l の グルコン酸鉄 + 50 μ l の SiO_2 + 50 μ l の トリプシンストック + 50 μ l の BAPNA ストック
405nm での吸光度測定。すべての溶液中の最終 pH は、pH7 であると観察された。

50mM TRIS 緩衝液中 pH7 で実験を実施した。

【0293】

結果：

トリプシンは、グルコン酸銅 + SiO_2 の組合せ、及びグルコン酸鉄 + SiO_2 の組合せによって阻害されうる (図20を参照されたい)。

10

【0294】

(実施例30)

グルコン酸銅 + リン酸三ナトリウムの組合せ、及びグルコン酸鉄 + リン酸三ナトリウムの組合せによるキモトリプシン阻害

ストック溶液：

0.1mg/ml のキモトリプシン

アセトン中 0.5mg/mL のベンゾイル-チロシン p-ニトロアニリド (BTPNA)

2.5mg/ml のリン酸三ナトリウム

1mg/ml のグルコン酸銅 (II)

1mg/ml のグルコン酸鉄 (II)

20

【0295】

研究：

100 μ l の 50mM TRIS pH7 + 50 μ l のキモトリプシンストック + 50 μ l の BTPNA ストック

50 μ l の グルコン酸銅 + 50 μ l の リン酸三ナトリウム + 50 μ l のキモトリプシンストック + 50 μ l の BTPNA ストック

50 μ l の グルコン酸鉄 + 50 μ l の リン酸三ナトリウム + 50 μ l のキモトリプシンストック + 50 μ l の BTPNA ストック

50mM TRIS 緩衝液中 pH7 で実験を実施した。

405nm での吸光度測定。対照溶液中の最終 pH は、pH7 であると観察された。他のすべての溶液中の pH は、7~7.5 であった。

30

【0296】

結果：

キモトリプシンは、グルコン酸銅 + リン酸三ナトリウムの組合せ、及びグルコン酸鉄 + リン酸三ナトリウムの組合せによって阻害されうる (図21を参照されたい)。

【0297】

(実施例31)

グルコン酸銅、EDTA、及びこれらの組合せによるキモトリプシン阻害

ストック溶液：

0.1mg/ml のキモトリプシン

アセトン中 0.5mg/mL のベンゾイル-チロシン p-ニトロアニリド (BTPNA)

2.5mM のグルコン酸銅 (II)

1.25mM の EDTA

40

【0298】

研究：

100 μ l の 50mM TRIS pH7 + 50 μ l のキモトリプシンストック + 50 μ l の BTPNA ストック

50 μ l の グルコン酸銅 + 50 μ l の 10mM TRIS pH7 + 50 μ l のキモトリプシンストック + 50 μ l の BTPNA ストック

50 μ l の EDTA + 50 μ l の 10mM TRIS pH7 + 50 μ l のキモトリプシンストック + 50 μ l の BTPNA ストック

50 μ l の グルコン酸銅 + 50 μ l の EDTA + 50 μ l のキモトリプシンストック + 50 μ l の BTPNA スト

50

ック

10mM TRIS緩衝液中pH7で実験を実施した。

405nmでの吸光度測定。対照溶液中の最終pHは、pH7であると観察された。

【0299】

結果：

キモトリプシンは、EDTA及びグルコン酸銅によって阻害されうる。グルコン酸銅とEDTAの組合せは、EDTA又はグルコン酸銅のみより、より強力な阻害剤系である(図22を参照されたい)。

【0300】

(実施例32)

ソルビトールの存在下でのビスグリシンCu(II)の溶解性

ストック溶液：

蒸留水中の80mg/mLのソルビトールの溶液を調製した

24mgの銅塩を500 μ lの蒸留水に加えることによって、ビスグリシンCu(II)の過飽和溶液を調製した

(1)250 μ lの過飽和銅溶液に、250 μ lの蒸留水を加えた

(2)250 μ lの過飽和銅溶液に、250 μ lのソルビトール溶液を加えた

【0301】

研究：

分散体(1)と(2)の両方を、室温で2,000rpmで5分間遠心分離した。その後、上清の吸光度を450nmで測定した。蒸留水及びソルビトール溶液のブランク値は同じであり、測定値から減算した。蒸留水中の銅及びソルビトール溶液中の銅による較正曲線を作成し、線形挙動を実証した。

【0302】

結果：

ソルビトールの存在下でのビスグリシン銅の溶解性は、ビスグリシン銅の蒸留水への溶解性に比べて増大した(+50%)。

【0303】

(実施例33)

グルコン酸銅、グルコン酸鉄、及びこれらの組合せによるトリプシン阻害

ストック溶液：

0.1mg/mlのトリプシン

0.5mg/mLのベンゾイル-アルギニンp-ニトロアニリド(BAPNA)

1mg/mlのグルコン酸銅(II)

1mg/mlのグルコン酸鉄(II)

【0304】

研究：

120 μ lの50mM TRIS pH7+50 μ lのトリプシンストック+50 μ lのBAPNAストック

80 μ lのグルコン酸銅+40 μ lの50mM TRIS pH7+50 μ lのトリプシンストック+50 μ lのBAPNAストック

40 μ lのグルコン酸銅+80 μ lの50mM TRIS pH7+50 μ lのトリプシンストック+50 μ lのBAPNAストック

80 μ lのグルコン酸鉄+40 μ lの50mM TRIS pH7+50 μ lのトリプシンストック+50 μ lのBAPNAストック

40 μ lのグルコン酸鉄+80 μ lの50mM TRIS pH7+50 μ lのトリプシンストック+50 μ lのBAPNAストック

80 μ lのグルコン酸鉄+40 μ lのグルコン酸銅+50 μ lのトリプシンストック+50 μ lのBAPNAストック

40 μ lのグルコン酸鉄+80 μ lのグルコン酸銅+50 μ lのトリプシンストック+50 μ lのBAPNAストック

50mM TRIS緩衝液中pH7で実験を実施した。

405nmでの吸光度測定

【0305】

結果:

トリプシンは、グルコン酸銅、グルコン酸鉄、及びこれらのいずれかの組合せによって阻害されうる。グルコン酸鉄とグルコン酸銅の組合せは、最も強力な阻害剤系である(図23を参照されたい)。

【0306】

(実施例34)

テリパラチド製剤の近位空腸への投与後の薬物動態プロファイル

テリパラチド製剤を、麻酔したラットに、0.4ml/kgの体積(最終濃度0.42mg/mlのテリパラチド)で近位空腸内に投与した。投与から0、10、20、40、60、90、120、及び180分後の時点で、尾の血管から血液を採取した。市販の高感度テリパラチドELISAキット(Immutopics Inc.社、米国、カタログ番号60-3900)を使用して、テリパラチド血漿濃度を決定した。

【0307】

TER092

0.42mg/mlのテリパラチド

60mg/mlのラウリン酸スクロース

5mg/mlのグルコン酸銅(II)

(最終製剤のpH=4.4)

【0308】

TER093

0.42mg/mlのテリパラチド

60mg/mlのラウリン酸スクロース

5mg/mlのグルコン酸鉄(II)

(最終製剤のpH=4.5)

【0309】

TER095

0.42mg/mlのテリパラチド

40mg/mlのSNAC

20mg/mlのSDS

2.5mg/mlのEDTA

5mg/mlのグリシン銅(II)

(最終製剤のpH=7.0)

【0310】

結果: 製剤TER095は、急速に吸収され、最も高いC_{max}及びAUCを示した。製剤TER092及びTER093は、よりゆっくりと吸収され、消失半減期がより長かった。結果を次の表に示す。

【0311】

薬物動態パラメーター:

【0312】

【表11】

	AUC ₍₀₋₁₈₀₎ (ng/ml×分)	C _{max} (ng/ml)	半減期(分)
TER092	17898 ± 8328	0.173 ± 0.085	71.4 ± 13.6
TER093	15327 ± 11588	0.174 ± 0.119	61.4 ± 26.2
TER095	48307 ± 16335	0.670 ± 0.164	56.9 ± 9.6

【 0 3 1 3 】

(実施例35)

経口投与用のロイプロリド酢酸塩製剤

LEU007

HPMCカプセル剤

3.5mgのロイプロリド酢酸塩

300mgのカプリル酸ナトリウム

200mgのクエン酸ナトリウム

10mgのグルコン酸銅(II)

【 0 3 1 4 】

LEU008

ARカプセル剤(耐酸性カプセル剤)

3.5mgのロイプロリド

100mgのドデシル硫酸ナトリウム

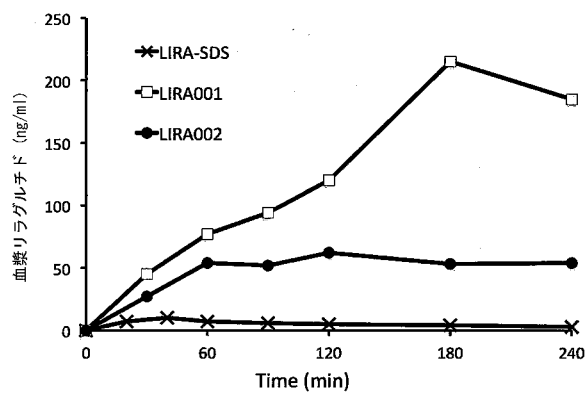
100mgのマンニトール

10mgのグルコン酸銅(II)

5mgのEDTA

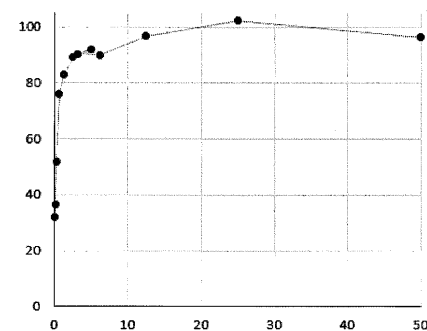
10

【 図 1 】



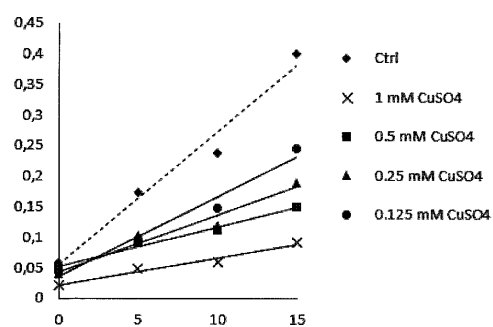
【 図 3 】

Fig. 3



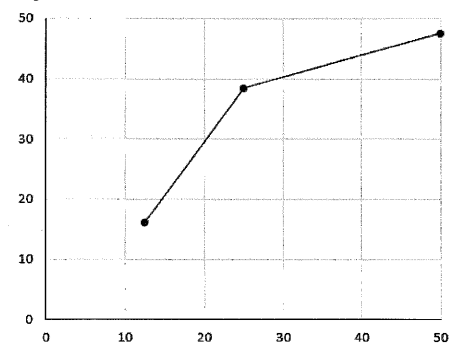
【 図 2 】

Fig. 2



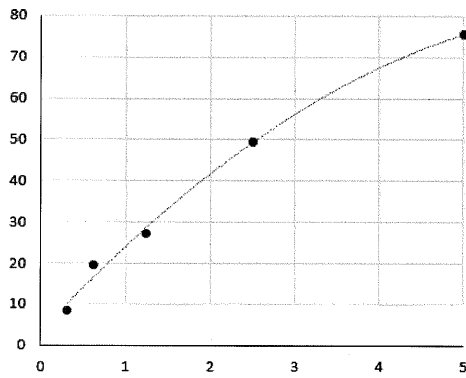
【 図 4 】

Fig. 4

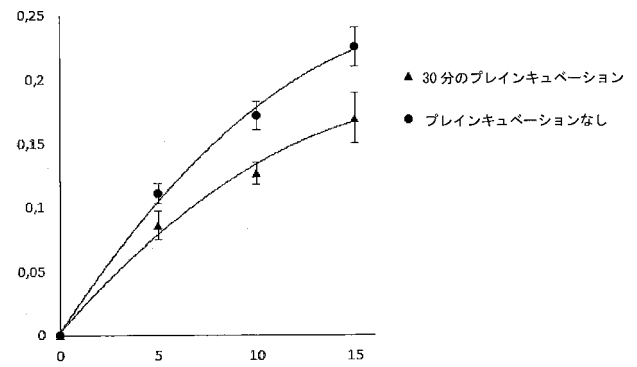


【 図 5 】

Fig. 5

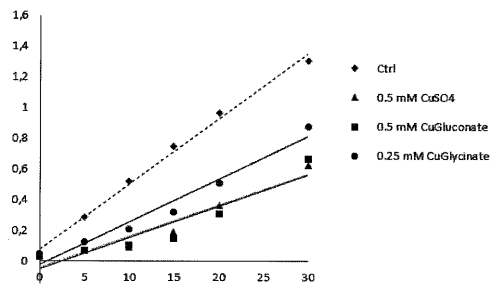


【 図 7 】



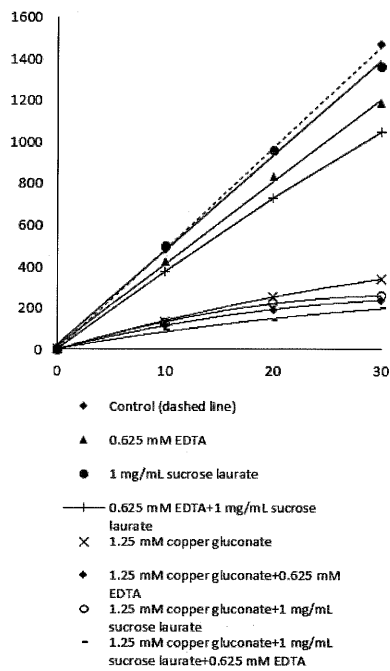
【 図 6 】

Fig. 6



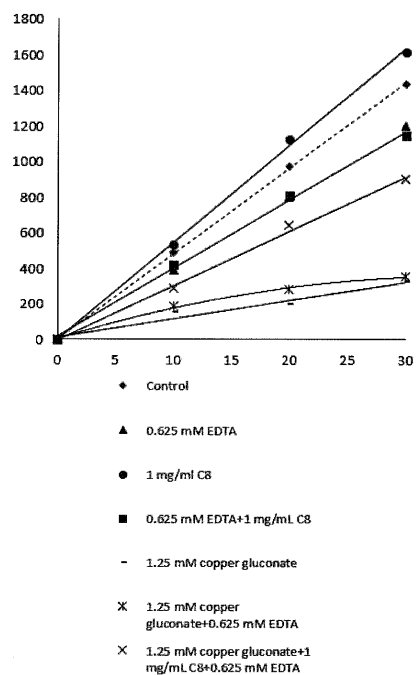
【 図 8 】

Fig. 8



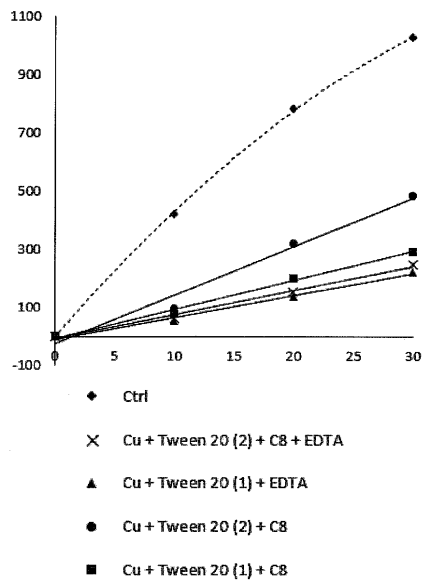
【 図 9 】

Fig. 9



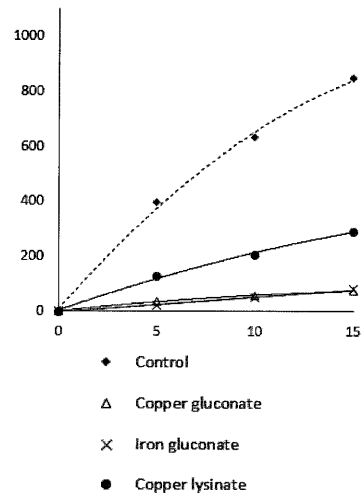
【図 10】

Fig. 10



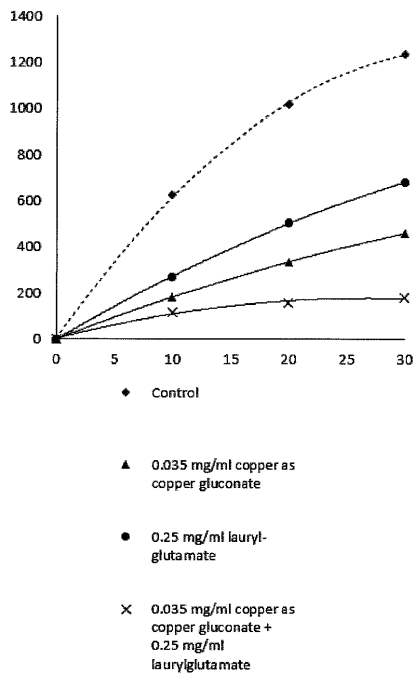
【図 11】

Fig. 11



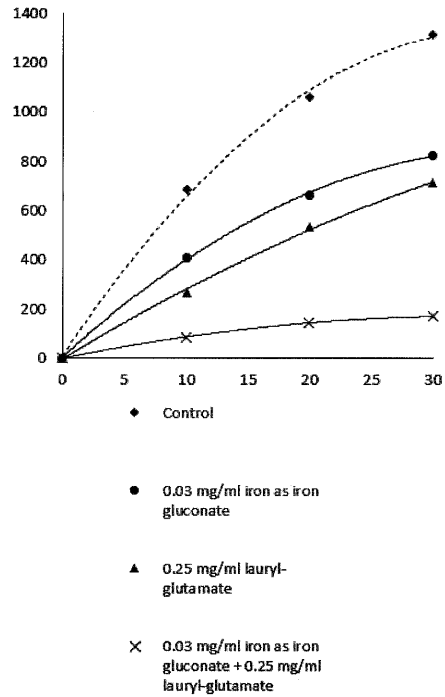
【図 12】

Fig. 12



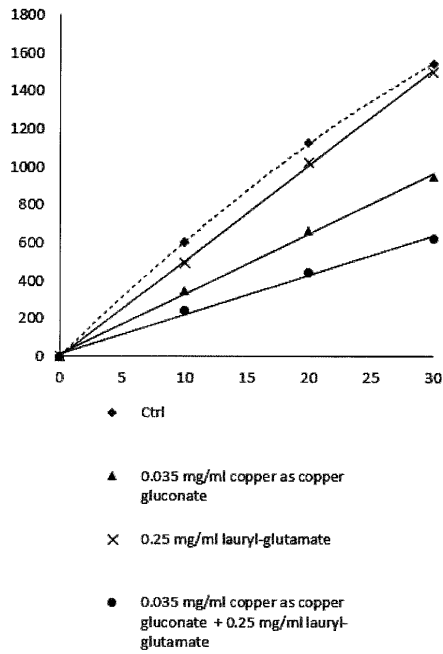
【図 13】

Fig. 13



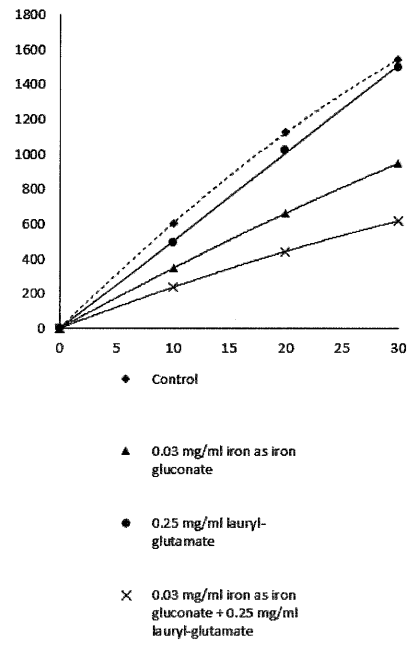
【図 14】

Fig. 14



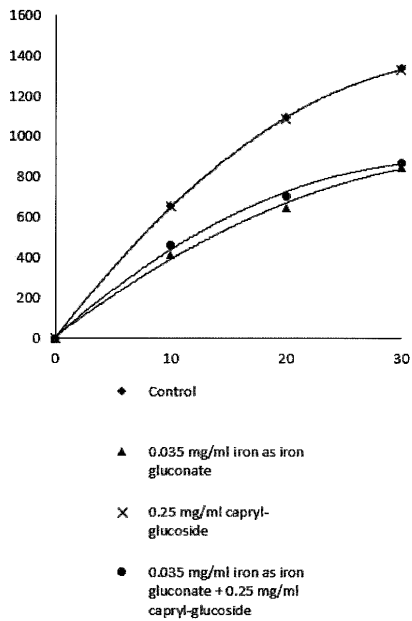
【図 15】

Fig. 15



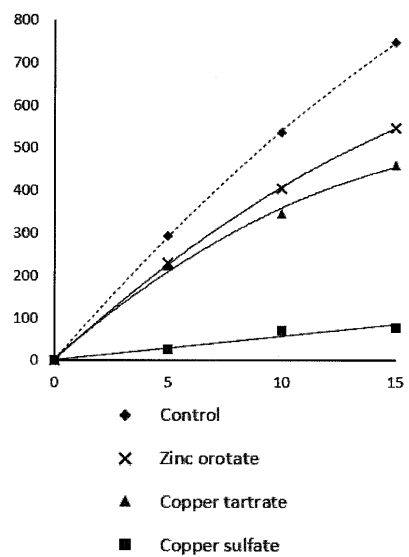
【図 16】

Fig. 16



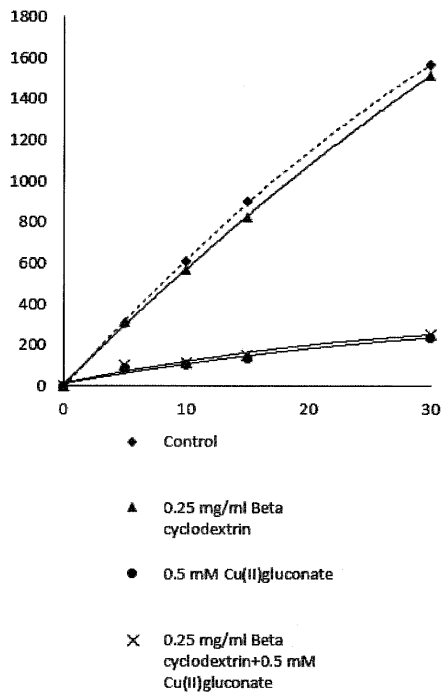
【図 17】

Fig. 17



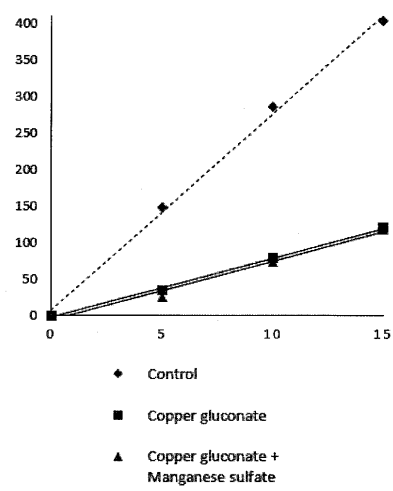
【図 18】

Fig. 18



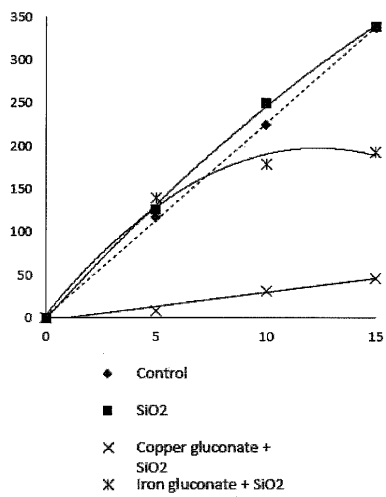
【図 19】

Fig. 19



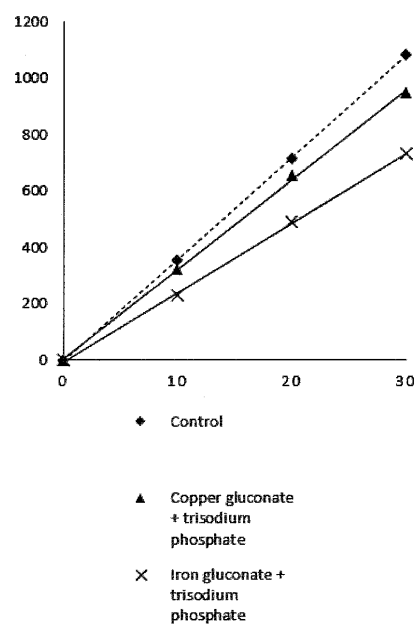
【図 20】

Fig. 20



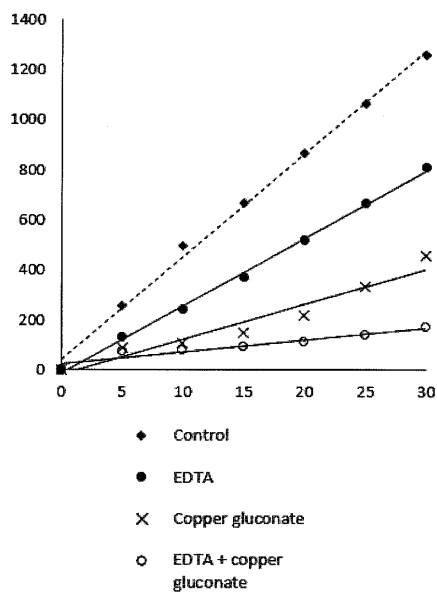
【図 21】

Fig. 21



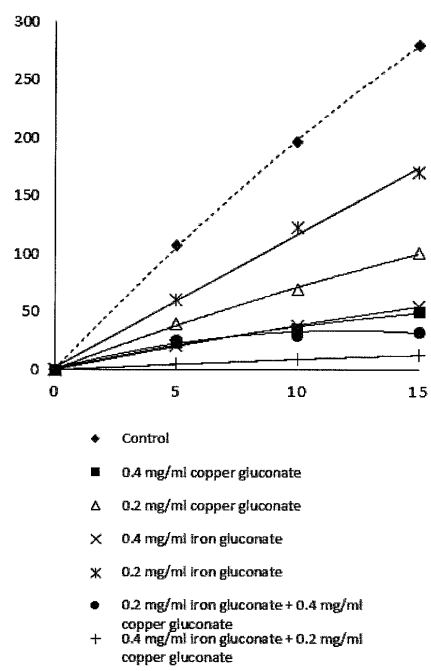
【図 2 2】

Fig. 22



【図 2 3】

Fig. 23



【配列表】

2018529749000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2016/074110

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/074110

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K38/02 A61K38/03 A61K38/04 A61K38/26 A61K38/29
 ADD. A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/031632 A1 (MO YUN [US] ET AL) 29 January 2015 (2015-01-29) examples 30,31,32,35; tables 62,63,66,67,72,73 -----	1,3,5-8, 16,17, 23-29
X	US 6 248 360 B1 (CHOI SEUNG-HO [US] ET AL) 19 June 2001 (2001-06-19) column 3, paragraph 3 column 6, lines 1-4; claims 1,8,9,12-14,16 ----- -/--	1-6,8, 10,12, 16,17, 19,23-28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2016

Date of mailing of the international search report

21/12/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Escolar Blasco, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/074110

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KARINE FABIO ET AL: "Heat-Stable Dry Powder Oxytocin Formulations for Delivery by Oral Inhalation", AAPS PHARMSCITECH, vol. 16, no. 6, 17 March 2015 (2015-03-17), pages 1299-1306, XP055242360, DOI: 10.1208/s12249-015-0314-0 page 1300, left-hand column, paragraph 3; table II page 1305, left-hand column, paragraph 1 -----	1-6,8, 16,17, 23-26
Y	KYEONGSOON PARK ET AL: "Oral protein delivery: Current status and future prospect", REACTIVE AND FUNCTIONAL POLYMERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 71, no. 3, 3 October 2010 (2010-10-03), pages 280-287, XP028138579, ISSN: 1381-5148, DOI: 10.1016/J.REACTFUNCTPOLYM.2010.10.002 [retrieved on 2010-10-08] page 285, right-hand column - page 286, left-hand column page 281, left-hand column, paragraph 2 -----	1-29
Y	EP 2 540 291 A1 (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER [US]) 2 January 2013 (2013-01-02) paragraphs [0029] - [0031]; examples 1,2,4 -----	1-29
Y	RENATE WIENINGER-RUSTEMEYER ET AL: "Trypsin activity in the small intestine of rats after application of copper and zinc", BIOLOGICAL TRACE ELEMENT RESEARCH., vol. 2, no. 4, 1 December 1980 (1980-12-01), pages 247-254, XP055326772, US ISSN: 0163-4984, DOI: 10.1007/BF02783823 page 253, paragraph 3 -----	1-29
A	JAI PRAKASH ET AL: "Selective Inactivation of Serine Proteases by Nonheme Iron Complexes", INORGANIC CHEMISTRY, vol. 50, no. 9, 2 May 2011 (2011-05-02), pages 3934-3945, XP055326826, EASTON, US ISSN: 0020-1669, DOI: 10.1021/ic102320j abstract page 3943, left-hand column, paragraph 2 -----	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/074110

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2015031632 A1	29-01-2015	CA 2770334 A1 US 2015031632 A1 WO 2011019819 A1	17-02-2011 29-01-2015 17-02-2011
US 6248360 B1	19-06-2001	ES 2365386 T3 RU 2282462 C2 US 6248360 B1 ZA 200210289 B	03-10-2011 27-08-2006 19-06-2001 19-12-2003
EP 2540291 A1	02-01-2013	AU 2012203469 A1 BR 102012017032 A2 CA 2781269 A1 CN 102846660 A EP 2540291 A1 KR 20130002273 A RU 2012125248 A US 2013004590 A1	17-01-2013 04-08-2015 28-12-2012 02-01-2013 02-01-2013 07-01-2013 27-12-2013 03-01-2013

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/42	(2017.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 38/12	(2006.01)	A 6 1 K 38/12	
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02	
C 0 7 K 14/605	(2006.01)	C 0 7 K 14/605	Z N A

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA

(72)発明者 マルティン・ヴェルレ

オーストリア・6 7 0 0・ブルーデンツ・パシュヴェーク・1 5

Fターム(参考) 4C076 AA12 BB01 CC17 CC41 DD22 DD24 DD25 DD26 DD27 DD38
DD41 DD42 DD43 DD51 DD55 DD59 DD60 DD65 DD67 EE09
EE32 EE36 EE37 EE41 FF34 FF68
4C084 AA03 BA01 BA03 BA08 BA09 BA17 BA23 BA26 MA52 NA10
NA11 ZA832
4H045 AA10 AA20 AA30 BA10 BA53 BA55 BA63 CA40 DA30 EA20