

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号
特開2023-55902
(P2023-55902A)

(43)公開日 令和5年4月18日(2023.4.18)

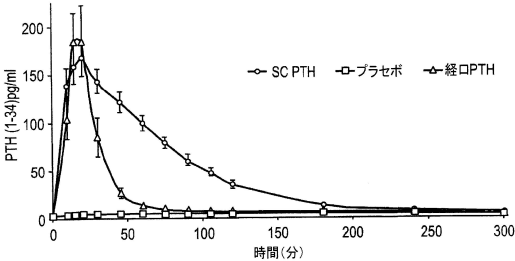
(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	38/55 (2006.01)	A 6 1 K	38/55
A 6 1 K	38/29 (2006.01)	A 6 1 K	38/29
A 6 1 K	31/195(2006.01)	A 6 1 K	31/195
A 6 1 K	38/56 (2006.01)	A 6 1 K	38/56
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
		審査請求 有	請求項の数 23 O L (全92頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-15960(P2023-15960)	(71)出願人	511277456 エンテラ バイオ エルティーディー・ イスラエル エルサレム 9 1 1 2 0 0 2 ピー・オー・ボックス 1 2 1 1 7 ハダ サー・エインーカレム, エルサレム・バ イオ・パーク
(22)出願日	令和5年2月6日(2023.2.6)	(74)代理人	110002952 弁理士法人鷲田国際特許事務所
(62)分割の表示	特願2021-128281(P2021-128281)の分割	(72)発明者	バーシュテイン グレゴリー イスラエル国 モディイン キスレヴ ス トリート 7 1 / 8
原出願日	平成28年2月9日(2016.2.9)	(72)発明者	ロスナー アリエル イスラエル国 エルサレム マコー チェ イム ストリート 1 5 / 5
(31)優先権主張番号	62/113,619	(72)発明者	シュワルツ フィリップ エム
(32)優先日	平成27年2月9日(2015.2.9)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/113,625		
(32)優先日	平成27年2月9日(2015.2.9)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/113,638		
(32)優先日	平成27年2月9日(2015.2.9)		
	最終頁に続く		最終頁に続く
(54)【発明の名称】 骨粗鬆症の治療			

(57)【要約】 (修正有)

【課題】経口投与による骨粗鬆症の治療のための医薬組成物を提供する。

【解決手段】錠剤に処方されたものであり、200μg～3000μgの範囲内の副甲状腺ホルモンまたはその断片と、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤と、SNAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)とを含む。さらに、医薬の製造における当該組成物の使用、および当該組成物を用いた骨粗鬆症の治療方法も開示する。

【選択図】図3



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

骨粗鬆症の治療に用いるための医薬組成物であって、治療を必要とする対象に経口摂取により投与するための、錠剤に処方されたものであり、

200 μ g $\sim$ 3000 μ g の範囲内の副甲状腺ホルモンまたはその断片と、

少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤と、

S N A C (8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)とを含み、

前記少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤の、前記副甲状腺ホルモンまたはその断片に対する重量比が、1:1 $\sim$ 20:1であり、

前記 S N A C の、前記副甲状腺ホルモンまたはその断片に対する重量比が、50:1 $\sim$ 1000:1であり、

前記医薬組成物の少なくとも95重量パーセントが、前記副甲状腺ホルモンまたはその断片、前記 S N A C、および前記少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤からなる、医薬組成物。

【請求項 2】

前記 S N A C の濃度が70 $\sim$ 99.4重量パーセントの範囲内である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記断片がテリパラチドを含む、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤が、少なくとも1つのトリプシン阻害剤を含む、請求項1 $\sim$ 3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記少なくとも1つのトリプシン阻害剤が、ライマメトリプシン阻害剤、アプロチニン、ダイズトリプシン阻害剤およびオボムコイドトリプシン阻害剤からなる群より選択される、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記少なくとも1つのトリプシン阻害剤が、ダイズトリプシン阻害剤を含む、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

1日1回の経口摂取による投与用である、請求項1 $\sim$ 6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記医薬組成物の経口投与後の前記副甲状腺ホルモンまたはその断片の吸収について、Cmax が30 pg/ml $\sim$ 700 pg/ml の範囲内となるように処方されている、請求項1 $\sim$ 7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

テリパラチドを含み、前記医薬組成物の経口投与後のテリパラチドの吸収について、Cmax が30 pg/ml $\sim$ 300 pg/ml の範囲内となるように処方されている、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記医薬組成物の経口投与後の前記副甲状腺ホルモンまたはその断片の吸収について、AUC のCmax に対する比が3時間以下となるように処方されている、請求項1 $\sim$ 9のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記 AUC のCmax に対する比が60分以下である、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

骨粗鬆症の治療に用いるための医薬組成物であって、治療を必要とする対象に経口摂取

10

20

30

40

50

により投与するための、錠剤に処方されたものであり、

200 μ g ~ 3000 μ g の範囲内の副甲状腺ホルモンまたはその断片と、

S N A C とを含み、

前記医薬組成物の経口投与後の前記副甲状腺ホルモンまたはその断片の吸収について、A U C の C m a x に対する比が3時間以下となるように処方されている、医薬組成物。

【請求項13】

前記A U C の C m a x に対する比が60分以下である、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記医薬組成物の経口投与後の前記副甲状腺ホルモンまたはその断片の吸収について、C m a x が30 p g / m l ~ 700 p g / m l の範囲内となるように処方されている、請求項12または13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

テリパラチドを含み、

前記医薬組成物の経口投与後のテリパラチドの吸収について、C m a x が30 p g / m l ~ 300 p g / m l の範囲内となるように処方されている、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

少なくとも1種のプロテアーゼ阻害剤をさらに含む、請求項13~15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤の、前記副甲状腺ホルモンまたはその断片に対する重量比が、1:1~20:1である、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤が、少なくとも1つのトリプシン阻害剤を含む、請求項15または16に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記少なくとも1つのトリプシン阻害剤が、ダイズトリプシン阻害剤を含む、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記S N A C の、前記副甲状腺ホルモンまたはその断片に対する重量比が、50:1~1000:1である、請求項13~19のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記S N A C の濃度が、70~99.4重量パーセントの範囲内である、請求項13~20のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記断片がテリパラチドを含む、請求項13~21のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項23】

1日1回の経口摂取による投与用である、請求項13~22のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、いくつかの態様において、経口投与による骨粗鬆症の治療のための療法、より具体的には、組成物および方法に関するが、これらに限定されるものではない。

【背景技術】

【0002】

副甲状腺ホルモン（P T H）は、84個のアミノ酸を含有するポリペプチドとして副甲状腺によって分泌される。P T Hは、骨からのカルシウムの放出（骨吸収）の促進、およ

10

20

30

40

50

び腸におけるカルシウムの吸収を促進することにより、血清カルシウムレベルを調節する。

【0003】

テリパラチドは、ヒトPTHの最初の34個のアミノ酸の組換え体（PTH（1-34））であり、骨粗鬆症の治療に用いられている。投与は、20 µgの用量で1日1回の皮下注射によるものである[Riek & Towler, Mo Med 2011, 108:118-123]。

【0004】

PTH（PTH（1-34）を含む）は、間欠的に投与された場合に限り、骨増殖を促進し、その循環レベルが3時間以内に対照レベルに戻ると報告されている[Martin, J Bone Metab 2014, 21:8-20]。対照的に、長期にわたる高いPTHレベルは、骨吸収を促進することにより骨量を減らす。

10

【0005】

ペプチド医薬の経口投与は、消化器系におけるペプチドの分解および高分子の低吸収故に問題が多い。

【0006】

米国特許出願公開第2007/0087957号には、タンパク質とオメガ-3脂肪酸とを含む、タンパク質の経口投与用の組成物、ならびにインスリンの経口投与のためのそのような組成物の使用が記載されている。

【0007】

Qi & Ping [J Microencapsulation 2004, 21:37-45] には、SNAC（8-N-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸ナトリウム）と共にインスリンを含む腸溶ミクロスフェアの投与が記載されている。腸溶ミクロスフェアは、胃および小腸の消化酵素からインスリンを保護するためのものであり、SNACは吸収を促進するためのものである。

20

【0008】

米国特許出願公開第2011/0142800号には、最大100,000 Daの分子量を有するタンパク質、プロテアーゼ阻害剤、ならびにSNAC、N-（10-〔2-ヒドロキシベンゾイル〕アミノ）デカン酸（SNAD）、8-〔N-（2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル）アミノ〕カプリル酸（4-MOAC）、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）および4-〔（4-クロロ-2-ヒドロキシベンゾイル）アミノ〕ブタン酸（4-CNAB）、ならびにそれらのナトリウム塩などの吸収促進剤を含む、タンパク質の経口投与用の組成物が記載されている。

30

【0009】

米国特許第8,110,547号には、副甲状腺ホルモン（PTH）の口腔内投与用の組成物が記載されている。この組成物は、PTHまたはその断片もしくは類似体、ならびに4-MOAC、SNAC、SNAD、5-CNACおよび4-CNABなどの送達剤を含む。

【0010】

さらなる背景技術としては、Qi et al. [Acta Pharm Sinica 2004, 39:844-848]；国際特許出願公開WO00/50386、WO01/32130、WO01/32596、WO03/045306およびWO2007/121471；日本国特許出願第2005281231号および第2006111558号；ならびに米国特許出願公開第2006/0234913号および第2013/0224300号が挙げられる。

40

【発明の概要】

【0011】

本発明のいくつかの実施形態の態様によれば、骨粗鬆症の治療に用いるための医薬組成物であって、治療を必要とする対象への経口投与用であり、

副甲状腺ホルモンまたはその断片と、

SNAC（8-N-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸ナトリウム）と

50

を含む、医薬組成物が提供される。

【0012】

本発明のいくつかの実施形態の態様によれば、骨粗鬆症を治療するための医薬の製造における組成物の使用であって、医薬は治療を必要とする対象への経口投与用であり、組成物は

副甲状腺ホルモンまたはその断片と、

S N A C (8 - N - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノカプリル酸ナトリウム) とを含む使用が提供される。

【0013】

本発明のいくつかの実施形態によれば、治療は、200～3000 μ g の範囲の量の副甲状腺ホルモンまたはその断片の経口投与を含む。

10

【0014】

本発明のいくつかの実施形態によれば、組成物および／または医薬は、1日1回の経口投与のためのものである。

【0015】

本発明のいくつかの実施形態の態様によれば、治療を必要とする対象における骨粗鬆症の治療方法であって、

副甲状腺ホルモンまたはその断片と、

S N A C (8 - N - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノカプリル酸ナトリウム) とを含む組成物を、対象に経口投与する方法が提供される。

20

【0016】

本発明のいくつかの実施形態によれば、上記方法は、200～3000 μ g の範囲の量の副甲状腺ホルモンまたはその断片を経口投与する。

【0017】

本発明のいくつかの実施形態によれば、経口投与は、1日1回行われる。

【0018】

本発明のいくつかの態様によれば、断片はテリパラチドを含む。

【0019】

本発明のいくつかの態様によれば、組成物は少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤をさらに含む。

30

【0020】

本発明のいくつかの態様によれば、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、少なくとも1つのトリプシン阻害剤を含む。

【0021】

本発明のいくつかの態様によれば、少なくとも1つのトリプシン阻害剤は、ライマメトリプシン阻害剤、アプロチニン、ダイズトリプシン阻害剤およびオボムコイドトリプシン阻害剤からなる群より選択される。

【0022】

本発明のいくつかの態様によれば、少なくとも1つのトリプシン阻害剤は、ダイズトリプシン阻害剤を含む。

40

【0023】

本発明のいくつかの態様によれば、組成物の経口投与後の副甲状腺ホルモンまたはその断片の吸収について、Cmax が 30 pg / ml ～ 700 pg / ml の範囲内となるように組成物は処方される。

【0024】

本発明のいくつかの実施形態によれば、組成物は、テリパラチドを含み、かつ組成物は、組成物の経口投与後のテリパラチドの吸収が、Cmax が 30 pg / ml ～ 300 pg / ml の範囲内となるように処方される。

【0025】

本発明のいくつかの実施形態によれば、組成物の経口投与後の副甲状腺ホルモンまたは

50

その断片の吸収について、AUCのCmaxに対する比が3時間以下となるように組成物は処方される。

【0026】

本発明のいくつかの実施形態によれば、AUCのCmaxに対する比は、60分以下である。

【0027】

本発明のいくつかの実施形態によれば、組成物は、錠剤として処方される。

【0028】

別途定義されない限り、本明細書で用いられる全ての技術用語および／または科学用語は、本発明が属する当業界における通常の知識を有する者によって一般的に理解されるものと同一意味を有する。本明細書に記載のものと類似するか、または等価な方法および材料を本発明の実施形態の実施または試験において用いることができるが、例示的な方法および／または材料を以下に記載する。矛盾する場合は、本特許明細書およびそこに含まれる定義に基づくものとする。さらに、材料、方法、および実施例は例示に過ぎず、必ずしも限定を意図するものではない。

【0029】

本発明のいくつかの態様を、ほんの一例として、添付の図面を参照して、本明細書で説明する。ここで、図面の詳細に具体的に参照するが、ここで示される詳細は一例にすぎず、本発明の実施形態の実証的考察のためのものであることを強調する。これに関して、図面と共に明細書の説明を考慮することで、当業者には本発明の実施形態をどのように実施

10

20

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1A】本発明のいくつかの実施形態による錠剤の経口投与後の、副甲状腺ホルモン（1-34）の血漿濃度を時間の関数として示すグラフである。図1A～図1Cはそれぞれ、異なる対象に関するデータを示し、対象にはそれぞれ2つの異なる時期（2週間の間隔）で錠剤を投与した。

【図1B】本発明のいくつかの実施形態による錠剤の経口投与後の、副甲状腺ホルモン（1-34）の血漿濃度を時間の関数として示すグラフである。図1A～図1Cはそれぞれ、異なる対象に関するデータを示し、対象にはそれぞれ2つの異なる時期（2週間の間隔）で錠剤を投与した。

30

【図1C】本発明のいくつかの実施形態による錠剤の経口投与後の、副甲状腺ホルモン（1-34）の血漿濃度を時間の関数として示すグラフである。図1A～図1Cはそれぞれ、異なる対象に関するデータを示し、対象にはそれぞれ2つの異なる時期（2週間の間隔）で錠剤を投与した。

【図2】本発明のいくつかの態様におけるテリパラチドの200、400、680、1400または1800 μgの経口投与、および20 μgのテリパラチドの皮下投与の後の、副甲状腺ホルモン（1-34）の最大血漿濃度（Cmax）を時間の関数として示す棒グラフである。

【図3】本発明のいくつかの態様における1800 μgのテリパラチドの経口投与後、20 μgのテリパラチドの皮下投与、またはプラセボの投与の後の、副甲状腺ホルモン（1-34）の血漿濃度を時間の関数としての示すグラフである。

40

【図4】本発明のいくつかの態様における680 μgのテリパラチドの経口投与、または20 μgのテリパラチドの皮下投与の後の、cAMPの血漿濃度を時間の関数として示すグラフである。

【図5】本発明のいくつかの態様における使用のための、例示的な単位剤形を示す図である。

【図6A】本発明のいくつかの態様における、経口投与用の、例示的なコーティング付き単位剤形を示す図である。

【図6B】本発明のいくつかの態様における、経口投与用の、例示的なコーティング付き

50

単位剤形を示す図である。

【図 6 C】本発明のいくつかの態様における、経口投与用の、例示的なコーティング付き単位剤形を示す図である。

【図 7】本発明のいくつかの態様における、経口投与用の例示的な錠剤を示す図である。

【図 8】本発明のいくつかの態様における、経口投与用の例示的なコーティング付き錠剤を示す図である。

【図 9】本発明のいくつかの態様における、経口投与用単位剤形の例示的な外層を示す図である。

【図 10】本発明のいくつかの態様における、経口投与用単位剤形の例示的な外層を示す図である。

【図 11】本発明のいくつかの態様における、経口投与用単位剤形の例示的なコアを示す図である。

【図 12】本発明のいくつかの態様における、例示的な薬物送達システムを示す図である。

【図 13】(A)は、経口投与の前の、本発明のいくつかの態様における例示的な薬物送達システムを示す図である。(B)は、胃における経口投与の後の、本発明のいくつかの態様における例示的な薬物送達システムを示す図である。(C)は、腸における経口投与の後の、本発明のいくつかの態様における例示的な薬物送達システムを示す図である。

【図 14】本発明のいくつかの態様における、例示的な薬物送達システムのケーシングを示す図である。

【図 15】時間の関数としての、S N A C の放出を示すグラフであって、重炭酸ナトリウムを含まない例示的な錠剤製剤と、重炭酸ナトリウムを含む例示的な錠剤製剤との比較である。

【図 16】150 ml の水 (H_2O) または 3 mg / ml の重炭酸ナトリウム水溶液 ($H_2O + NaCO_3$) と同時に投与した例示的な経口製剤からのテリパラチドの、(水と同時に投与した際の吸収を 100 % と定義した) 相対的吸収率を示す棒グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0031】

本発明は、そのいくつかの態様において、経口投与による骨粗鬆症の治療のための療法、およびより具体的には、これらに限定されるものではないが、経口投与による骨粗鬆症の治療のための組成物および方法に関する。

【0032】

本発明の少なくとも 1 つの実施形態を詳細に説明する前に、本発明の利用は、以下に記載されるか、または実施例により例示される詳細によって必ずしも限定されないことを理解されたい。本発明は、他の実施形態も可能であり、また、様々な方法で実施もしくは実行することができる。

【0033】

上記で考察された通り、副甲状腺ホルモン (PTH) およびその断片は、骨粗鬆症の治療において有効であることが公知であり、PTH またはその断片を皮下注射することによりその効果を得てきた。

【0034】

本発明者らはここで、経口投与の際の副甲状腺ホルモンの低い吸収率を克服するために設計された組成物を用いることにより、副甲状腺ホルモン (またはその断片) の経口投与を用いて、皮下注射または注入よりも効果的に、骨粗鬆症を治療可能であることを見出した。

【0035】

経口投与の際の S N A C (8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム) による副甲状腺ホルモンの吸収促進について調査しながら、本発明者らは、S N A C を含む組成物を用いると、骨粗鬆症の治療にとって望ましい薬物動態プロファイルを得ることができることを見出した。このような組成物の特徴は、副甲状腺ホルモンレベ

10

20

30

40

50

ルが比較的早く増加し、次いで、副甲状腺ホルモンレベルが比較的早く低下することである。本発明者らは、骨粗鬆症治療において所望の骨増殖促進が、副甲状腺ホルモンの慢性的上昇よりむしろ一過的上昇に関連するため、そのような組成物の経口投与が骨粗鬆症治療にとって特に有用ではないかと考えた。

【0036】

次に図面に参照すると、図1A～1Cは、本発明のいくつかの実施形態による例示的組成物の経口投与によりPTH（テリパラチド）の血漿レベルが増加し、そのほぼ直後に、PTHの血漿レベルが迅速に低下することを示す。図2は、PTHの血漿レベルが、経口投与された用量に比例することを示す。図3は、経口投与されたPTHが血液中に吸収される時間が、PTHが皮下的に投与される場合よりもかなり短いことを示す。図4は、吸収されるPTHが、生物学的効果を示すことを示す。

10

【0037】

これらの結果は、本明細書に記載のPTHを含む組成物の経口投与が、PTHを投与するための有効かつ便利な経路であること、ならびに例えば、骨粗鬆症を治療するために好適である特徴的な薬物動態プロファイルと関連することを示している。

【0038】

本発明のいくつかの実施形態の態様によれば、骨粗鬆症の治療における使用のための医薬組成物が提供される。

【0039】

本発明のいくつかの態様によれば、組成物は、組成物の経口投与により骨粗鬆症を治療するのに好適なものである。すなわち、組成物は、経口投与した場合、治療効果を提供する。本発明の実施形態による医薬組成物は、

20

副甲状腺ホルモンまたはその断片と、

SNAC（8-N-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸ナトリウム）とを含む。

【0040】

本発明のいくつかの実施形態の態様によれば、骨粗鬆症の治療のための医薬の製造における本発明の組成物の使用であって、前記治療は、治療を必要とする対象への医薬の経口投与により行われる使用が提供される。

【0041】

本発明のいくつかの実施形態の態様によれば、骨粗鬆症の治療を必要とする対象における骨粗鬆症を治療する方法が提供される。

30

【0042】

本発明のいくつかの態様によれば、方法は、対象に、本明細書に記載の組成物を経口投与することによって行われる。

【0043】

本明細書に記載の実施形態の態様のいずれかによるいくつかの形態において、本明細書に定義されるように、経口投与用の組成物は、1または複数の単位剤形として処方される。

【0044】

本明細書および当業界では、用語「副甲状腺ホルモン」とは、副甲状腺によって分泌される84アミノ酸のポリペプチドホルモンを指す。

40

【0045】

本明細書において副甲状腺ホルモンの「断片」とは、副甲状腺ホルモンの上記84アミノ酸の一部を含むポリペプチドを指す。好ましくは、断片は、副甲状腺ホルモンの生物活性を示す断片である。

【0046】

テリパラチドは副甲状腺ホルモン断片の一例であり、完全な副甲状腺ホルモンポリペプチドのアミノ酸1～34（すなわち、N末端部分）から構成される。用語「テリパラチド」は、本明細書では用語「PTH（1～34）」および「副甲状腺ホルモン（1～34）」

50

」と互換的に用いられる。

【0047】

ここで、簡潔にするために、用語「副甲状腺ホルモン」またはその省略形「PTH」は、別途示される場合を除いて、副甲状腺ホルモン（例えば、ヒトにおける、天然のアミノ酸配列を有するもの）、その断片、ならびに副甲状腺ホルモンまたはその断片の相同体を包含する。例えば、用語「PTH（1-84）」および「副甲状腺ホルモン（1-84）」は、本明細書では、特に、完全な84アミノ酸の副甲状腺ホルモンポリペプチドを指すが、用語「PTH（1-34）」および「副甲状腺ホルモン（1-34）」は、本明細書では、副甲状腺ホルモンの特定の断片（テリパラチド）を指す。

【0048】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、PTHはその比較的大きい分子量および／またはその極性故に、経口投与の際にはあまり吸収されない傾向があると考えられる。したがって、その吸収は、SNAC活性による促進の影響を特に受けやすい。

【0049】

方法および組成物

本明細書で用いられる語句「医薬組成物」（本明細書では、簡潔性のために「組成物」とも呼ばれる）は、副甲状腺ホルモン（PTH）（例えば、PTH（1-34）、PTH（1-84））と、SNACなどの他の化学的成分と、所望により、本明細書に記載のさらなる成分とを含む製剤を指す。医薬組成物の目的は、PTHの投与を容易にすることである。

【0050】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、経口投与の組成物は、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤をさらに含む。任意選択のプロテアーゼ阻害剤の種類および量を本明細書に詳細に記載する。

【0051】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の対応する態様の治療または方法は、少なくとも100 μgのPTH（例えば、PTH（1-34））の経口投与を含む。いくつかの態様において、治療または方法は、少なくとも200 μgのPTH（例えば、PTH（1-34））の経口投与を含む。いくつかの態様において、治療または方法は、少なくとも500 μgのPTH（例えば、PTH（1-34））の経口投与を含む。いくつかの態様において、SNACの量は、本明細書に記載のPTH（例えば、PTH（1-34））に対するSNACの比のいずれか1つに従う。いくつかの態様において、組成物は、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤をさらに含み、その量は、本明細書に記載のPTH（例えば、PTH（1-34））に対するプロテアーゼ阻害剤の比のいずれか1つに従う。

【0052】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の対応する態様の治療または方法は、20 mg以下のPTH（例えば、PTH（1-34））の経口投与を含む。いくつかの態様において、治療または方法は、10 mg以下のPTH（例えば、PTH（1-34））の経口投与を含む。いくつかの態様において、治療または方法は、5 mg以下のPTH（例えば、PTH（1-34））の経口投与を含む。いくつかの態様において、治療または方法は、3 mg（3000 μg）以下のPTH（例えば、PTH（1-34））の経口投与を含む。いくつかの態様において、治療または方法は、2000 μg以下のPTH（例えば、PTH（1-34））の経口投与を含む。いくつかの態様において、治療または方法は、1000 μg以下のPTH（例えば、PTH（1-34））の経口投与を含む。いくつかの態様において、SNACの量は、本明細書に記載のPTH（例えば、PTH（1-34））に対するSNACの比のいずれか1つに従う。いくつかの態様において、組成物は、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤をさらに含み、その量は、本明細書に記載のPTH（例えば、PTH（1-34））に対

10

20

30

40

50

するプロテアーゼ阻害剤の比のいずれか1つに従う。

【0053】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の対応する態様の治療または方法は、 $200\mu\text{g} \sim 20\text{mg}$ のPTH（例えば、PTH（1-34））の経口投与を含む。

【0054】

いくつかの態様において、治療または方法は、 $200\mu\text{g} \sim 10\text{mg}$ のPTH（例えば、PTH（1-34））の経口投与を含む。いくつかの態様において、治療または方法は、 $200\mu\text{g} \sim 5\text{mg}$ のPTH（例えば、PTH（1-34））の経口投与を含む。いくつかの態様において、治療または方法は、 $200 \sim 3000\mu\text{g}$ のPTH（例えば、PTH（1-34））の経口投与を含む。いくつかの態様において、治療または方法は、 $200 \sim 2000\mu\text{g}$ のPTH（例えば、PTH（1-34））の経口投与を含む。いくつかの態様において、治療または方法は、 $500 \sim 1000\mu\text{g}$ のPTH（例えば、PTH（1-34））の経口投与を含む。いくつかの態様において、治療または方法は、約 $750\mu\text{g}$ のPTH（例えば、PTH（1-34））の経口投与を含む。いくつかの態様において、SNACの量は、本明細書に記載のPTH（例えば、PTH（1-34））に対するSNACの比のいずれか1つに従う。いくつかの態様において、組成物は、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤をさらに含み、その量は、本明細書に記載のPTH（例えば、PTH（1-34））に対するプロテアーゼ阻害剤の比のいずれか1つに従う。

【0055】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかに記載の経口投与は、1日1～3回行われる。いくつかの態様において、（例えば、単位剤形として処方された）組成物は、1日1～3回の経口投与用である。

【0056】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかに記載の経口投与は、1日1回または2回行われる。いくつかの態様において、（例えば、単位剤形として処方された）組成物は、1日1回または2回の経口投与用である。

【0057】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかに記載の経口投与は、1日1回行われる。いくつかの態様において、（例えば、単位剤形として処方された）組成物は、1日1回の経口投与用である。

【0058】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様においては、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかに記載の経口投与は、1～3つの医薬組成物単位剤形の経口投与によって行われる。

【0059】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様においては、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかに記載の経口投与は、1～2つの医薬組成物単位剤形の経口投与によって行われる。

【0060】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様においては、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかに記載の経口投与は、1つの医薬組成物単位剤形の経口投与によって行われる。

【0061】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様においては、本明細書に記載の投与のための組成物（例えば、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる組成物単位剤形）は、少なくとも $100\mu\text{g}$ のPTH（例えば、PTH（1-3

10

20

30

40

50

4)) を含む。いくつかの態様において、組成物は、少なくとも $200\text{ }\mu\text{g}$ の PTH (例えば、PTH (1-34)) を含む。いくつかの態様において、組成物は、少なくとも $500\text{ }\mu\text{g}$ の PTH (例えば、PTH (1-34)) を含む。いくつかの態様において、SNAC の量は、本明細書に記載の PTH (例えば、PTH (1-34)) に対する SNAC の比のいずれか 1 つに従う。いくつかの態様において、組成物は、少なくとも 1 つのプロテアーゼ阻害剤をさらに含み、その量は、本明細書に記載の PTH (例えば、PTH (1-34)) に対するプロテアーゼ阻害剤の比のいずれか 1 つに従う。

【0062】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物 (例えば、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる組成物単位剤形) は、 20 mg 以下の PTH (例えば、PTH (1-34)) を含む。いくつかの態様において、組成物は、 10 mg 以下の PTH (例えば、PTH (1-34)) を含む。いくつかの態様において、組成物は、 5 mg ($3000\text{ }\mu\text{g}$) 以下の PTH (例えば、PTH (1-34)) を含む。いくつかの態様において、組成物は、 3 mg ($3000\text{ }\mu\text{g}$) 以下の PTH (例えば、PTH (1-34)) を含む。いくつかの態様において、組成物は、 $2000\text{ }\mu\text{g}$ 以下の PTH (例えば、PTH (1-34)) を含む。いくつかの態様において、組成物は、 $1000\text{ }\mu\text{g}$ 以下の PTH (例えば、PTH (1-34)) を含む。いくつかの態様において、SNAC の量は、本明細書に記載の PTH (例えば、PTH (1-34)) に対する SNAC の比のいずれか 1 つに従う。いくつかの態様において、組成物は、少なくとも 1 つのプロテアーゼ阻害剤をさらに含み、その量は、本明細書に記載の PTH (例えば、PTH (1-34)) に対するプロテアーゼ阻害剤の比のいずれか 1 つに従う。

10

20

【0063】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、組成物 (例えば、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる組成物単位剤形) は、 $200\text{ }\mu\text{g} \sim 20\text{ mg}$ の PTH (例えば、PTH (1-34)) を含む。いくつかの態様において、組成物は、 $200\text{ }\mu\text{g} \sim 10\text{ mg}$ の PTH (例えば、PTH (1-34)) を含む。いくつかの態様において、組成物は、 $200\text{ }\mu\text{g} \sim 5\text{ mg}$ の PTH (例えば、PTH (1-34)) を含む。いくつかの態様において、組成物は、 $200 \sim 3000\text{ }\mu\text{g}$ の PTH (例えば、PTH (1-34)) を含む。いくつかの態様において、組成物は、 $200 \sim 2000\text{ }\mu\text{g}$ の PTH (例えば、PTH (1-34)) を含む。いくつかの態様において、組成物は、 $500 \sim 1000\text{ }\mu\text{g}$ の PTH (例えば、PTH (1-34)) を含む。いくつかの態様において、組成物は、約 $750\text{ }\mu\text{g}$ の PTH (例えば、PTH (1-34)) を含む。いくつかの態様において、SNAC の量は、本明細書に記載の PTH (例えば、PTH (1-34)) に対する SNAC の比のいずれか 1 つに従う。いくつかの態様において、組成物は、少なくとも 1 つのプロテアーゼ阻害剤をさらに含み、その量は、本明細書に記載の PTH (例えば、PTH (1-34)) に対するプロテアーゼ阻害剤の比のいずれか 1 つに従う。

30

【0064】

副甲状腺ホルモンへの急性曝露は慢性曝露とは実質的に異なる生物学的効果をもたらす、というのもホルモンへの急性曝露により正味の骨増殖の増強が起きるが、慢性曝露により正味の骨吸収の増強が起きる (すなわち骨増殖の増強の反対) からである。骨増殖の増強は、場合により、例えば、骨粗鬆症の治療に用いることができるが、骨吸収の増強は骨粗鬆症治療において相対的に望ましくない。

40

【0065】

ここで、語句「実質的に異なる生物学的効果」とは、効果の少なくとも一部が、規模におけるよりもむしろ、種類において異なることを意味する。例えば、骨増殖の正味の増強は、実際上は、骨吸収の正味の増強の反対である。

【0066】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、本明細書に記載の組成物の

50

薬物動態プロファイルは、例えば、骨粗鬆症の治療における骨増殖の顕著かつ一貫した増強を促進するのに好適な、PTHへの急性曝露と関連する特に顕著な、および／または一貫した効果を提供することができると考えられる。

【0067】

いくつかの態様において、組成物（例えば、組成物単位剤形）は、組成物の経口投与後のPTHの吸収について、AUCのCmaxに対する比が3時間以下となるように処方される。

【0068】

いくつかの態様において、AUCのCmaxに対する比は、2時間以下である。

【0069】

いくつかの態様において、AUCのCmaxに対する比は、90分以下である。

【0070】

いくつかの態様において、AUCのCmaxに対する比は、60分以下である。

【0071】

いくつかの態様において、AUCのCmaxに対する比は、50分以下である。

【0072】

いくつかの態様において、AUCのCmaxに対する比は、40分以下である。

【0073】

いくつかの態様において、AUCのCmaxに対する比は、30分以下である。

【0074】

いくつかの態様において、AUCのCmaxに対する比は、20分以下である。

【0075】

いくつかの態様において、AUCのCmaxに対する比は、15分以下である。

【0076】

いくつかの態様において、AUCのCmaxに対する比は、10分以下である。

【0077】

本明細書で用いられる用語「AUC」とは曲線下面積を指し、血液中の投与された薬剤（例えば、PTH）のレベル（例えば、血漿レベル）を投与後の時間の関数として表したものであり、本明細書に例示されるように、投与後の様々な時点で薬剤（例えば、PTH）の血漿レベルを測定することによって決定することができる。

【0078】

本明細書で用いられる用語「Cmax」とは、血液中の投与された薬剤（例えば、PTH）の最大濃度（例えば、血漿レベル）を指し、本明細書に例示されるように、投与後の様々な時点で薬剤（例えば、PTH）のレベルを測定することによって決定することができる。

【0079】

PTHは、通常、投与前に血液中にある程度存在するため、ベースラインレベルより下の面積は、AUCおよびCmaxから（例えば、各時点で測定されたレベルからベースラインレベルを差し引くことによって）除外されるため、AUCおよびCmaxはそれぞれ投与後に存在するベースラインレベルを超える増加の特徴を表す。ベースラインは、場合により、投与前のレベルを測定することにより、および／または投与後に減衰するレベルをベースラインとして（例えば、曲線適合により）決定することができる。これに代えて、またはこれに加えて、投与されたPTH種（例えば、テリパラチド）が内因性PTHと異なる実施形態においては、PTHの測定は、投与されたPTH種にとって選択的であってもよい（例えば、本明細書の実施例のセクションに記載されるアッセイを用いる）。

【0080】

AUCのCmaxに対する比（すなわち、Cmaxで除算したAUC）は、組成物の薬物動態プロファイルの性質、特に血液中のPTHのレベル（例えば、血漿レベル）を投与後の時間の関数として表す曲線の形状に依存する。短時間での鋭い増加および減少を特徴とする薬物動態プロファイルは、AUCのCmaxに対する比が相対的に低い傾向にある

10

20

30

40

50

が、より長時間にわたるより漸進的な増加および減少は、AUCのCmaxに対する比が相対的に高い傾向にある。

【0081】

したがって、いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、対応する実施形態のいずれかにより本明細書に記載されるように、AUCのCmaxに対する比が3時間以下となることは、血液中のPTHの相対的に急激な増加および低下と関連すると考えられる。

【0082】

AUCのCmaxに対する比は、場合により、組成物の複数の投与に由来するデータに基づいて算出される。そのような場合、AUCのCmaxに対する比は、好ましくは、それぞれの投与について算出され、次いで、それぞれの投与について算出された比を平均してもよい。

【0083】

同様に、Cmaxも、場合により、組成物の複数の投与に由来するデータに基づいて算出される。そのような場合、Cmax値は、好ましくは、それぞれの投与について算出され、次いで、それぞれの投与について算出されたCmax値を平均してもよい。

【0084】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、PTHの異なる投与によって得られるデータ（例えば、測定されたPTHの血液レベル）を平均化すると、単回投与後に観察されるよりも広い曲線、低いCmax値、および大きいAUCのCmaxに対する比となることが多いと考えられる。したがって、平均化されたデータについて算出されるCmax値およびAUCのCmaxに対する比（上記のように、各投与について算出される比の平均とは反対）は、投与後の組成物の効果の指標としてあまり正確ではない。

【0085】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物（例えば、組成物単位剤形）は、組成物の経口投与後のPTHの吸収について、Cmaxが30pg/ml~700pg/mlPTHとなるように処方される。いくつかの実施形態においては、Cmaxは、50pg/ml~450pg/mlPTHである。いくつかの実施形態においては、PTHは、PTH（1-84）である。いくつかの実施形態においては、PTHは、PTH（1-34）である。

【0086】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物（例えば、組成物単位剤形）は、副甲状腺ホルモン（1-34）を含み、組成物の経口投与後の副甲状腺ホルモン（1-34）の吸収について、Cmaxが30pg/ml~300pg/ml副甲状腺ホルモン（1-34）となるように処方される。いくつかの実施形態において、Cmaxは、50pg/ml~200pg/ml副甲状腺ホルモン（1-34）である。

【0087】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物（例えば、組成物単位剤形）は副甲状腺ホルモン（1-84）を含み、組成物の経口投与後のPTH（1-84）の吸収について、Cmaxが70pg/ml~700pg/ml副甲状腺ホルモン（1-84）となるように処方される。いくつかの態様において、Cmaxは、100pg/ml~450pg/ml副甲状腺ホルモン（1-84）である。

【0088】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、任意のPTH（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる断片または相同体を含む）のCmaxは、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによるPTH（1-34）および／またはPTH（1-84）のCmaxとモル等価である。そのような実施形態によるCmaxは、PTH（1-34）および／またはPTH（1-84）のCmaxに、そのような実施形態に従って投与されるPTHの分子量の、PTH（1-34）お

10

20

30

40

50

よび／またはPTH（1－84）の分子量に対する比を乗算することによって決定することができる。

【0089】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物（例えば、組成物単位剤形）は、組成物の経口投与後のPTHの吸収について、Cmaxが100pg/ml～450pg/ml PTHとなるように処方される。

【0090】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物（例えば、組成物単位剤形）はPTH（1－34）を含み、組成物の経口投与後のPTH（1－34）の吸収について、Cmaxが100pg/ml～200pg/ml PTH（1－34）となるように処方される。

10

【0091】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物（例えば、組成物単位剤形）はPTH（1－84）を含み、組成物の経口投与後のPTH（1－84）の吸収について、Cmaxが225pg/ml～450pg/ml PTH（1－84）となるように処方される。

【0092】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物（例えば、組成物単位剤形）は、組成物の経口投与後のPTHの吸収について、Cmaxが30pg/ml～225pg/ml PTHとなるように処方される。

20

【0093】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物（例えば、組成物単位剤形）はPTH（1－34）を含み、組成物の経口投与後のPTH（1－34）の吸収について、Cmaxが30pg/ml PTH～100pg/ml PTH（1－34）となるように処方される。

【0094】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物（例えば、組成物単位剤形）はPTH（1－84）を含み、組成物の経口投与後のPTH（1－84）の吸収について、Cmaxが70pg/ml～225pg/ml PTH（1－84）となるように処方される。

30

【0095】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物（例えば、組成物単位剤形）は、組成物の経口投与後のPTHの吸収について、Cmaxが200pg/ml～700pg/ml PTHとなるように処方される。

【0096】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物（例えば、組成物単位剤形）はPTH（1－34）を含み、組成物の経口投与後のPTH（1－34）の吸収について、Cmaxが200pg/ml～300pg/ml PTH（1－34）となるように処方される。

【0097】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物（例えば、組成物単位剤形）はPTH（1－84）を含み、組成物の経口投与後のPTH（1－84）の吸収について、Cmaxが450pg/ml～700pg/ml PTH（1－84）となるように処方される。

40

【0098】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物の経口投与時のPTH（例えば、PTH（1－34））のバイオアベイラビリティは、0.05～50%の範囲内である。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、0.1～15%の範囲内である。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、0.2～5%の範囲内である。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、0.5～3

50

%の範囲内である。

【0099】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、S N A CはP T Hのバイオアベイラビリティを著しく促進すると考えられる。

【0100】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物の経口投与時のP T H（例えば、P T H（1-34））のバイオアベイラビリティは、S N A Cを含まない同等の組成物（例えば、S N A Cの非存在以外は全ての特徴が同一である組成物）の経口投与時のP T H（例えば、P T H（1-34））のバイオアベイラビリティよりも、少なくとも50%高い（そのレベルが少なくとも150%である）。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、S N A Cを含まない同等の組成物の経口投与時のバイオアベイラビリティの少なくとも2倍である（そのレベルが少なくとも200%である）。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、S N A Cを含まない同等の組成物の経口投与時のバイオアベイラビリティの少なくとも4倍である（そのレベルが少なくとも400%である）。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、S N A Cを含まない同等の組成物の経口投与時のバイオアベイラビリティの少なくとも10倍である（そのレベルが少なくとも1000%である）。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、S N A Cを含まない同等の組成物の経口投与時のバイオアベイラビリティの少なくとも20倍である（そのレベルが少なくとも2000%である）。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、S N A Cを含まない同等の組成物の経口投与時のバイオアベイラビリティの少なくとも50倍である（そのレベルが少なくとも5000%である）。

10

20

【0101】

本明細書に記載の様々な実施形態により投与される薬剤のいくつかは、ポリペプチドまたはタンパク質、例えば、P T Hおよび本明細書に記載のプロテアーゼ阻害剤の多くを含む。これらのポリペプチドはいずれも、以後の用語「ポリペプチド」の定義と一致すると解釈されるべきである。

【0102】

本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる所望の薬物動態パラメータを提供する任意の製剤は、特定の医学的状態の治療において本発明の実施形態による使用に好適であり、本明細書に記載の用語「医薬組成物」、「医薬」および「薬物送達システム」によって包含される。

30

【0103】

そのような製剤は、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる所望の薬物動態パラメータを提供するものとして当業者には公知の成分または成分の組合せを含んでもよい。

【0104】

本明細書に記載の組成物および単位剤形は、いずれも、場合により、本明細書に記載の成分（例えば、P T H、S N A C、および場合により、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤）から実質的になるものでもよく、または代わりに、組成物は好適な薬学的に許容される担体もしくは添加剤をさらに含むものでもよい。

40

【0105】

以後、「生理学的に許容される担体」および「薬学的に許容される担体」は互換的に用いることができる語句であり、生物に対して顕著な刺激を引き起こさず、投与される化合物の生物活性および特性を無効化しない担体または希釈剤を指す。アジュバントは、これらの語句の下に含まれる。

【0106】

ここで、用語「添加剤」とは、活性成分の投与をさらに容易にするために医薬組成物に添加される不活性物質を指す。限定されるものではないが、添加剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖および種類のデンプン、セルロース誘導体、ゼラ

50

チン、植物油およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0107】

本明細書で用いられる用語「単位剤形」は、物理的に個別の単位であって、それぞれの単位が、少なくとも1つの薬学的に許容される担体、希釈剤、添加剤、またはその組合せと共に、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の1つまたは複数の活性成分を含有するものを表す。

【0108】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物は、固体組成物として処方される。いくつかの態様において、組成物は、錠剤として処方される。

10

【0109】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物は、主にPTH、SNAC、および任意選択の、本明細書に記載の少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤の組合せからなる、すなわち、組成物の少なくとも50重量パーセントが、PTH、SNACおよび（任意選択の）少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤からなる群より選択される成分からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも60重量パーセントが、PTH、SNACおよび（任意選択の）少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも70重量パーセントが、PTH、SNACおよび（任意選択の）少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも80重量パーセントが、PTH、SNACおよび（任意選択の）少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも90重量パーセントが、PTH、SNACおよび（任意選択の）少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも95重量パーセントが、PTH、SNACおよび（任意選択の）少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも98重量パーセントが、PTH、SNACおよび（任意選択の）少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤からなる。いくつかの態様において、組成物は錠剤として処方される。

20

【0110】

本明細書の実施例で例示されるように、限定されるものではないが、胃の中で容易に溶解し、PTHおよびSNACと、（任意選択の）プロテアーゼ阻害剤（例えば、それぞれの実施形態のいずれかにより本明細書に記載される）とを多くの割合（例えば、少なくとも50重量パーセント）で含む組成物は、吸収されたPTHレベルが速やかに増加し、そのほぼ直後に、吸収されたPTHレベルが速やかに低下するという薬物動態プロファイルを提供することができる。

30

【0111】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、PTHと、PTHの吸収を促進することができるSNACとは両方とも、経口投与の直後に（例えば、組成物が腸へ通過する前に）胃の中で利用可能になるため、胃液中への溶解、特に、相対的に迅速な溶解によって、PTHの迅速な吸収が容易になると考えられる。さらに、SNACは、プロトン化（例えば、カルボキシレート塩のカルボン酸への変換）するため、胃の酸性条件への曝露の際に不活化され、胃中での組成物が完全に溶解した直後に、PTHの吸収を促進することができるSNACはほとんどあるいは全く残存しない。そのため、胃液中への溶解、特に、相対的に迅速な溶解によって、PTHが吸収される時間に対する制御が容易になると考えられる。

40

【0112】

さらに、骨粗鬆症を治療するときに一般に望ましくない、PTHへの慢性曝露に関連する骨吸収の増強とは対照的に、PTHへの短時間の曝露は、骨粗鬆症を治療するときに一般に望ましい骨増殖の増強に関連するため、吸収されたPTHレベルが速やかに増加し、そのほぼ直後に、吸収されたPTHレベルが速やかに低下するという薬物動態プロファイルは、骨粗鬆症治療に特に有用であると考えられる。

50

【0113】

本明細書に記載の実施形態のいずれかのいくつかの実施形態においては、組成物は、胃液中に可溶性である。いくつかの実施形態においては、組成物は、60分以下で胃液中に溶解する。いくつかの実施形態においては、組成物は、50分以下で胃液中に溶解する。いくつかの実施形態においては、組成物は、40分以下で胃液中に溶解する。いくつかの実施形態においては、組成物は、30分以下で胃液中に溶解する。いくつかの実施形態においては、組成物は、20分以下で胃液中に溶解する。いくつかの実施形態においては、組成物は、15分以下で胃液中に溶解する。いくつかの実施形態においては、組成物は、10分以下で胃液中に溶解する。いくつかの実施形態においては、組成物は、5分以下で胃液中に溶解する。

10

【0114】

ここで、語句「胃液中に可溶性」、「胃液中に溶解する」などは、USP 23 Apparatus 2（パドル）による条件下（例えば、800mlの容量、50回転／分）、pH 2.0での、ペプシンを含まない疑似胃液中での溶解度を指す。溶解は、液体の底部において可視性組成物がないことを指す。しかしながら、液体中に懸濁された可視性材料は、用語「可溶性」および「溶解」により排除されない。語句「胃液中に可溶性」とは、本明細書では、6時間以内に溶解することを指す。疑似胃液と混和性の液体組成物は、本明細書では、「胃液中に可溶性」であると考えられ、その場合の溶解とは、液体組成物と、疑似胃液とが混合することである。

20

【0115】

薬物の処方および投与のための技術は「Remington's Pharmaceutical Sciences」、Mack Publishing Co., Easton, PA, latest editionに見出すことができ、本参照をもって本明細書に組込まれるものとする。

【0116】

本発明のいくつかの態様の医薬組成物は、当業界で周知のプロセスにより、例えば、従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣錠作製、粉末化、乳化、カプセル封入、捕捉または凍結乾燥プロセスにより製造することができる。

【0117】

したがって、本発明のいくつかの態様による使用のための医薬組成物は、従来の様式で処方することが可能であり、ここでは薬学的に用いることができる製剤への活性成分の加工を容易にする、添加剤および補助剤を含む1つまたは複数の生理的に許容される担体を用いることができる。

30

【0118】

医薬組成物は、活性化合物と、経口投与に好適なものとして当業界で周知の薬学的に許容される担体とを混合することにより容易に処方することができる。そのような担体は、場合により、患者による医薬組成物の経口摂取のための錠剤、-pill、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとしての処方を容易にする。経口使用のための薬学的製剤を、固体添加剤を用いて作製することが可能であり、必要に応じて得られる混合物を粉碎し、好適な補助剤を添加した後、顆粒の混合物から錠剤または糖衣錠コアを得るように処理することができる。

40

【0119】

好適な添加剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、もしくはソルビトールなどの糖などの充填剤、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース製剤、および／またはポリビニルピロリドン（PVP）などの生理的に許容されるポリマーである。必要に応じて、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩（例えば、アルギン酸ナトリウム）などの崩壊剤、および／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤を添加してもよい。

【0120】

50

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物（例えば、錠剤として処方されたもの）は、潤滑剤をさらに含む。いくつかの態様において、潤滑剤は、5重量パーセント以下、場合により、2重量パーセント以下、場合により、約1重量パーセントの濃度で含まれる。いくつかの態様において、組成物（例えば、錠剤として処方されたもの）は、PTH（本明細書に記載のもの）、SNAC、潤滑剤および場合により、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤（本明細書に記載のもの）から実質的になる。いくつかの態様において、潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

【0121】

糖衣錠コアは、場合により、好適なコーティングと共に提供される。このために、濃縮された糖溶液を用いることができ、糖溶液は場合により、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、二酸化チタン、ラッカー溶液および好適な有機溶媒または溶媒混合物を含有してもよい。活性化合物の用量の異なる組合せを同定するため、または特徴付けるために、染料または色素を錠剤または糖衣錠コーティングに添加することができる。

【0122】

経口的に用いることができる医薬組成物には、ゼラチンで作られた押し込み式カプセルや、ゼラチンと、グリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤とから作られた軟質密封カプセルが含まれる。押し込み式カプセルは、活性成分を、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、タルクやステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および場合により、安定剤との混合物として含有してもよい。軟質カプセルにおいては、活性成分を、脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体中に溶解または懸濁することができる。さらに、安定剤を添加してもよい。

【0123】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、PTHおよびSNAC（本明細書に記載のそれぞれの態様のいずれかによるもの）は、腸溶コーティングによってコーティングされる。いくつかの態様において、腸溶コーティングは、胃条件への曝露によって誘導される、SNACおよび／またはPTHの不活化を減少させることにより、PTHのバイオアベイラビリティを増加させる。

【0124】

ここで、語句「腸溶コーティング」とは、腸における条件下（例えば、少なくともpH 5.5の水性環境中および／または結腸細菌の存在下）では溶解するが、胃における条件下（例えば、pH 1～3.5の範囲内の水性環境中）では溶解しないコーティングを指す。腸溶コーティングは、場合により十二指腸、場合により空腸、場合により回腸、場合により結腸中で溶解して、コアを露出してもよい。

【0125】

腸溶コーティングに関する本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、腸溶コーティングは、少なくとも1つの腸溶ポリマーを含む。いくつかのそのような実施形態において、腸溶コーティング中の腸溶ポリマーの濃度は、少なくとも20重量パーセントである。いくつかのそのような実施形態において、腸溶コーティング中の腸溶ポリマーの濃度は、少なくとも30重量パーセントである。いくつかのそのような実施形態において、腸溶コーティング中の腸溶ポリマーの濃度は、少なくとも40重量パーセントである。いくつかのそのような実施形態において、腸溶コーティング中の腸溶ポリマーの濃度は、少なくとも50重量パーセントである。いくつかのそのような実施形態において、腸溶コーティング中の腸溶ポリマーの濃度は、少なくとも60重量パーセントである。いくつかのそのような実施形態において、腸溶コーティング中の腸溶ポリマーの濃度は、少なくとも70重量パーセントである。いくつかのそのような実施形態において、腸溶コーティング中の腸溶ポリマーの濃度は、少なくとも80重量パーセントである。いくつかのそのような実施形態において、腸溶コーティング中の腸溶ポリマーの濃度は、少なくとも90重量パーセントである。いくつかのそのような実施形態において、腸溶コーティングは、腸溶ポリマーから実質的になる。

【0126】

本明細書で用いられる用語「腸溶ポリマー」とは、pH 5.5～8の範囲内の水性溶液に可溶性である（すなわち、上記pH範囲内の少なくとも一部で可溶性である）が、pH 1～3.5の範囲内の任意のpHでは水性溶液に可溶性ではない、好ましくは、pH 1～5.5の範囲内の任意のpHでは不溶性である固体ポリマーまたはポリマーの混合物を指す。腸溶ポリマーがポリマーの混合物である時、本明細書においては、混合物中のポリマーの少なくとも一部が任意の所与の条件下で可溶性であって、可溶性ポリマーの溶解が、混合物の完全な崩壊（場合により直径1mm以下、場合により直径0.1mm以下の粒子への崩壊）をもたらす場合には、当該混合物はそのような条件下で可溶性であると考えられる。

10

【0127】

腸溶ポリマーの溶解度のpH依存性は、腸溶ポリマーが乾燥条件下（例えば、経口投与前）のみならず、胃の中でも固体コーティングの形態にあることを可能にし、腸の少なくとも一部においては可溶性とする。

【0128】

多くの腸溶ポリマーが当業界で公知であり、当業者であれば、所定のpHで、および／または腸の所定の領域中で溶解させるための好適な腸溶ポリマーを容易に選択および製造することができる。

【0129】

腸溶ポリマーの例としては、これらに限定されるものではないが、1つまたは複数の疎水性モノマーと、1つまたは複数のアニオン性モノマー（例えば、カルボン酸および／またはカルボキシレート塩基を含有するモノマー）との共重合体であって、場合により、疎水性モノマーとアニオン性モノマーとの比が約1：1であるものが挙げられる。そのような共重合体は、約pH 7ではアニオン性であり、結果として水溶性であるが、ほぼ全てのアニオン性基のプロトン化をもたらすのに十分なpHでは、比較的非イオン性かつ疎水性であり、結果として、水不溶性である。

20

【0130】

当業界で用いられるそのようなポリマーの例（例えば、Eudragit（登録商標）製品として市販されているもの）としては、これらに限定されるものではないが、アニオン性モノマーがアクリル酸および／またはメタクリル酸モノマーであり、疎水性モノマーがアクリル酸および／またはメタクリル酸モノマーのエステル（例えば、アルキルエステル）、例えば、エチルアクリレート、メチルアクリレート、エチルメタクリレートおよび／またはメチルメタクリレートモノマーである共重合体が挙げられる。例えば、ポリ（メタクリル酸-エチルアクリレート共重合体）（メタクリル酸とエチルアクリレートの比が約1：1）が、例えば、Eudragit（登録商標）L100-55として市販されている。

30

【0131】

腸溶ポリマーのさらなる例としては、これらに限定されるものではないが、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、およびセルロースアセテートトリメリテートが挙げられる。

40

【0132】

腸溶ポリマーに関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、腸溶ポリマーは、pH 5.5で水性溶液中に可溶性である。いくつかのそのような実施形態において、腸溶ポリマーの溶解は、薬物送達システムが腸、例えば、十二指腸に到達した直後に始まる。

【0133】

腸溶コーティングに関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、腸溶コーティングは、pH 5.5で水性溶液中に可溶性である。いくつ

50

かのそのような実施形態において、腸溶コーティングの溶解は、薬物送達システムが腸、例えば、十二指腸に到達した直後に始まる。

【0134】

腸溶ポリマーに関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、腸溶ポリマーは、pH 5.5で水性溶液中に可溶性ではなく、pH 6.0で水性溶液中に可溶性である。いくつかのそのような実施形態において、腸溶ポリマーの溶解は、薬物送達システムが腸、例えば、十二指腸に到達してから比較的直後に始まる。

【0135】

腸溶コーティングに関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、腸溶コーティングは、pH 5.5で水性溶液中に可溶性ではなく、pH 6.0で水性溶液中に可溶性である。いくつかのそのような実施形態において、腸溶コーティングの溶解は、薬物送達システムが腸、例えば、十二指腸に到達してから比較的直後に始まる。

10

【0136】

腸溶ポリマーに関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、腸溶ポリマーは、pH 5.5または6.0で水性溶液中に可溶性ではなく、pH 6.5で水性溶液中に可溶性である。いくつかのそのような実施形態において、腸溶ポリマーの溶解は、小腸（例えば、空腸）中では始まるが、場合により、十二指腸中では始まらない。

【0137】

腸溶コーティングに関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、腸溶コーティングは、pH 5.5または6.0で水性溶液中に可溶性ではなく、pH 6.5で水性溶液中に可溶性である。いくつかのそのような実施形態において、腸溶コーティングの溶解は、小腸（例えば、空腸）中では始まるが、場合により、十二指腸中では始まらない。

20

【0138】

腸溶ポリマーに関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、腸溶ポリマーは、pH 5.5、6.0または6.5で水性溶液中に可溶性ではなく、pH 7.0および／またはpH 7.5で水性溶液中に可溶性である。いくつかのそのような実施形態において、腸溶ポリマーの溶解は、回腸または結腸中では始まるが、場合により、十二指腸または空腸中では始まらない。

30

【0139】

腸溶コーティングに関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、腸溶コーティングは、pH 5.5、6.0または6.5で水性溶液中に可溶性ではなく、pH 7.0および／またはpH 7.5で水性溶液中に可溶性である。いくつかのそのような実施形態において、腸溶コーティングの溶解は、回腸または結腸中では始まるが、場合により、十二指腸または空腸中では始まらない。

【0140】

いくつかの態様において、腸溶ポリマーおよび／または腸溶コーティングの溶解、（例えば、本明細書に記載されるように）胃腸管における任意の所与のpHおよび／または位置で始まる場合、腸溶ポリマーおよび／または腸溶コーティングの溶解は非常に急速なプロセスである必要はないため、コーティングにより被覆された組成物が露出する、および／またはコーティングが崩壊する、および／または完全に溶解するまで、相当量の時間が経過してもよいことを理解されたい。コアが露出する、および／またはコーティングが崩壊する、および／または完全に溶解するまでの時間を、場合により、例えば、腸溶コーティングの厚さに従って制御することができ、より厚い腸溶コーティングはより長い溶解時間と関連する。

40

【0141】

本発明のいくつかの態様に関するコンテキストでの使用にとって好適な医薬組成物は、意図される目的を達成するのに有効な量のPTHを含有する組成物を含む。より具体的に

50

は、組成物は、治療有効量の PTH、すなわち、骨粗鬆症の症状を防止、軽減、または改善するのに有効な量の PTH を含むことが好ましい。さらに、S N A C の量は、（例えば、本明細書に記載の様式で）PTH の吸収を促進するのに有効な量であることが好ましく、また、プロテアーゼ阻害剤の量は、プロテアーゼによる PTH の分解を阻害するのに有効な量であることが好ましい。

【0142】

治療有効量の決定は、特に、本明細書に提供される詳細な開示を考慮すれば、当業者の能力の範囲内にある。

【0143】

本発明の方法において用いられる任意の製剤について、治療有効量または用量を、最初は *in vitro* および細胞培養アッセイから概算することができる。例えば、所望の濃度または力価を達成するための用量を動物モデルに対して処方することができる。そのような情報を用いて、ヒトにおける有用な用量を正確に決定することができる。

10

【0144】

本明細書に記載の PTH の毒性および治療効能は、*in vitro*、細胞培養物中、または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定することができる。これらの *in vitro* および細胞培養アッセイおよび動物試験から得られたデータを、ヒトにおける使用のための用量範囲を処方する際に用いることができる。用量は、用いられる剤形および用いられる投与経路に応じて変化してもよい。正確な処方および用量を、患者の条件を考慮して個々の医師が選択することができる（例えば、Fingl, et al., 1975, 「The Pharmacological Basis of Therapeutics」、Ch.1 p.1を参照）。

20

【0145】

投薬量および間隔を個別に調整して、生物学的効果を誘導または抑制するのに十分な PTH のレベル（例えば、血漿レベル）（最小有効濃度、MEC）を提供することができる。MEC は、それぞれの製剤ごとに变化するが、*in vitro* でのデータから概算することができる。MEC を達成するのに必要な用量は、個々の特徴に依存する。PTH のための検出アッセイは、当業界で公知であり、PTH の血漿濃度を決定するために用いることができる。

【0146】

治療される状態の重症度および応答性に応じて、投薬は単回または複数回の投与のものであってよく、治療の経過は数時間から数週間、または治療がもたらされるか、もしくは疾患状態の縮小が達成されるまで継続する。

30

【0147】

投与される組成物の量は、勿論、治療される対象、苦痛の重症度、投与の様式、主治医の判断などに依存する。

【0148】

本発明のいくつかの態様の組成物は、必要に応じて、活性成分を含有する1つまたは複数の単位剤形を含有してもよい、パックまたはディスペンサデバイス、例えば、FDA に認可されたキットとして提供することができる。パックは、例えば、ブリストアパックなどの、金属またはプラスチックホイルを含んでもよい。パックまたはディスペンサデバイスに、投与のための指示書を添付してもよい。また、パックまたはディスペンサデバイスに、医薬品の製造、使用または販売を規制する政府当局の規定した形態の容器と関連する通知書を収容してもよく、このような通知書は、組成物の形態またはヒトもしくは動物への投与に関する当局による認可を反映するものである。そのような通知書は、例えば、処方薬に関する米国食品医薬品局により認可されたラベルまたは認可された添付文書であってもよい。また、本発明の製剤を含む組成物を（例えば、本明細書に記載のように）製造し、適切な容器中に入れ、本明細書にさらに詳述されるように、骨粗鬆症の治療用であることを標識することもできる。

40

【0149】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、本明細書

50

に記載の態様のいずれかによる治療は、相対的に空の胃および小腸に組成物を経口投与することによって行われる。

【0150】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物の経口投与は、直近の食物摂取の少なくとも2時間後に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、直近の食物摂取の少なくとも4時間後に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、直近の食物摂取の少なくとも6時間後に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、直近の食物摂取の少なくとも8時間後に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、直近の食物摂取の少なくとも10時間後に行われる。

10

【0151】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物の経口投与は、直近の食物または飲料の摂取の少なくとも2時間後に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、直近の食物または飲料の摂取の少なくとも4時間後に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、直近の食物または飲料の摂取の少なくとも6時間後に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、直近の食物または飲料の摂取の少なくとも8時間後に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、直近の食物または飲料の摂取の少なくとも10時間後に行われる。

【0152】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物の経口投与は、朝の食事に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、朝の飲食に行われる。朝（例えば、睡眠後）における単位剤形および／または薬物送達デバイスのそのような投与は、場合により、経口投与と直近の食物（および場合により、飲料）の摂取との間にかなりの時間が経過したことを確保する上で、対象にとって最も好都合な方法であり得る。

20

【0153】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物の経口投与は、食事の少なくとも10分前に行われる（例えば、対象は投与後少なくとも10分間は食事を自制するべきである）。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、食事の少なくとも20分前に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、食事の少なくとも30分前に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、食事の少なくとも60分（1時間）前に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、食事の少なくとも2時間前に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、食事の少なくとも3時間前に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、食事の少なくとも4時間前に行われる。

30

【0154】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物の経口投与は、飲食の少なくとも10分前に行われる（例えば、対象は、投与後少なくとも10分間は飲食を自制するべきである）。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、飲食の少なくとも20分前に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、飲食の少なくとも30分前に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、飲食の少なくとも60分（1時間）前に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、飲食の少なくとも2時間前に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、飲食の少なくとも3時間前に行われる。いくつかの態様において、組成物の経口投与は、飲食の少なくとも4時間前に行われる。

40

【0155】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、胃および小腸の中の食物（および場合により、飲料）は、効率的かつ予測可能な様式でのPTHの吸収にとって有害な様式で、SNACおよび／またはPTHと相互作用し得ると考えられる。さらに、（例えば、朝の）空の胃への本明細書に記載の組成物の経口投与は、腸における様々な位置で

50

のPTHおよびSNACの放出を可能にするが、経口投与後（例えば、朝の組成物の投与後の日中）に摂取された食物は、一般に、胃腸管の中のPTHおよびSNACの「後ろ」に残存するため、摂取された食物とSNACおよび／またはPTHとの相互作用は少なくなると考えられる。

【0156】

経口投与後に組成物が胃腸管を通過する際に、治療活性剤およびSNACを、場合により、制御された様式で放出させる（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれか）ことによって、PTHの薬物動態プロファイルに対する制御を提供することができる。

【0157】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様においては、組成物は、例えば、それぞれの実施形態のいずれかにおいて本明細書に記載されるように、PTHおよびSNACの放出速度（時間の関数）が、少なくとも2つのピーク（多峰性放出速度）によって特徴付けられるように処方される。いくつかのそのような実施形態においては、多峰性放出速度は、それぞれの実施形態のいずれかに従って本明細書に記載されるような、腸溶コーティングを有する（例えば、各集団について異なる腸溶コーティングを有する）複数の粒子集団を含む単位剤形の経口投与によって行われる。

【0158】

いくつかの実施形態においては、多峰性放出速度は、血液中のPTHレベルが最適な範囲にある（例えば、有益な効果を示すには十分に高いが、毒性レベルには達しない）間欠的な制御期間と関連する、例えば、放出速度における各ピークは、最適な範囲でのレベルの間欠的な期間と関連する。そのような薬物動態プロファイルは、場合により、例えば、異なる時間での複数用量の経口投与時のプロファイルを模倣してもよい。

【0159】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、複数の制御期間における吸収を達成するための単回経口投与の使用は、SNACを含むPTHの複数回の経口投与の使用と比較して、骨粗鬆症の治療におけるSNACを含むPTHの使用にとって有利であると考えられる。これは投与の全てを（例えば、本明細書に記載のように）相対的に空の胃へ実施するのは現実的ではないためである。

【0160】

プロテアーゼ阻害剤：

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、組成物は少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤をさらに含む。

【0161】

本明細書を通して、用語「プロテアーゼ阻害剤」とは、プロテアーゼのタンパク質分解活性、例えば、本明細書に記載のPTHを不活化するタンパク質分解活性を低下させる化合物を指す。用語「プロテアーゼ阻害剤」は、例えば、高分子（例えば、タンパク質）と低分子の両方、ならびに天然の化合物と合成化合物の両方を包含する。

【0162】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、少なくとも1つのトリプシン阻害剤を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、1つまたは複数のトリプシン阻害剤から実質的になる。

【0163】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおいて用いることができるトリプシン阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、ライマメトリプシン阻害剤、アプロチニン、ダイズトリプシン阻害剤、オボムコイドトリプシン阻害剤およびその任意の組合せが挙げられる。いくつかの態様において、少なくとも1つのトリプシン阻害剤は、ダイズトリプシン阻害剤（SBTI）が挙げられる。いくつかの態様において、少なくとも1つのトリプシン阻害剤（場合により、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤）は、SB

10

20

30

40

50

TI から実質的になる。

【0164】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、少なくとも1つのセルピンを含む。いくつかの態様において、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、1つまたは複数のセルピンから実質的になる。

【0165】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおいて用いることができるセルピンの例としては、これらに限定されるものではないが、アルファ1-抗トリプシン、抗トリプシン関連タンパク質、アルファ1-抗キモトリプシン、カリスタチン、プロテインC阻害剤、コルチゾール結合グロブリン、チロキシン結合グロブリン、アンギオテンシノゲン、セン
10 テリン、プロテインZ関連プロテアーゼ阻害剤、バスピン、単球/好中球エラスターゼ阻害剤、プラスミノゲン活性化因子阻害剤-2、扁平上皮癌抗原-1 (SCCA-1)、扁平上皮癌抗原-2 (SCCA-2)、マスピン、プロテイナーゼ阻害剤6 (PI-6)、メグシン、セルピンB8 (PI-8)、セルピンB9 (PI-9)、ボマピン、ユコピン、フルピン/ヘッドピン、抗トロンビン、ヘパリンコファクターII、プラスミノゲン活性化因子阻害剤1、グリア由来ネキシン、色素上皮由来因子、アルファ2-抗プラスミン、補体1阻害剤、47kDa熱ショックタンパク質 (HSP47)、ニューロセルピンおよびパンクピンが挙げられる。

【0166】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、少なくとも1つのプロ
20 テアーゼ阻害剤は、少なくとも1つのシステインプロテアーゼ阻害剤を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、1つまたは複数のシステインプロテアーゼ阻害剤から実質的になる。

【0167】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおいて用いることができるシステインプロ
テアーゼ阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、1型シスタチン、2型シスタチン、ヒトシスタチンC、D、S、SNおよびSA、シスタチンE/M、シスタチンF、および3型シスタチン (キミノゲンを含む) が挙げられる。

【0168】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、少なくとも1つのプロ
30 テアーゼ阻害剤は、少なくとも1つのトレオニンプロテアーゼ阻害剤を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、1つまたは複数のトレオニンプロテアーゼ阻害剤から実質的になる。

【0169】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおいて用いることができるトレオニンプロ
テアーゼ阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、ボルテゾミブ、MLN-519、ER-807446およびTMC-95Aが挙げられる。

【0170】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、少なくとも1つのプロ
40 テアーゼ阻害剤は、少なくとも1つのアスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、1つまたは複数のアスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤から実質的になる。

【0171】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおいて用いることができるアスパラギン酸
プロテアーゼ阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、 α_2 -マクログ
ロブリン、ペプスタチンA、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤11、アスパラギン酸プロ
テアーゼ阻害剤1、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤2、アスパラギン酸プロテアー
ゼ阻害剤3、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤4、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤
5、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤6、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤7、アス
50 パラギン酸プロテアーゼ阻害剤8、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤9、ペプシン阻害

剤 D i t 3 3、およびプロテアーゼ A 阻害剤 3 が挙げられる。

【0172】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、少なくとも1つのメタロプロテアーゼ阻害剤を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、1つまたは複数のメタロプロテアーゼ阻害剤から実質的になる。

【0173】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおいて用いることができるメタロプロテアーゼ阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、アングiotenシン-1変換酵素阻害ペプチド、抗出血因子 B J 4 6 a、ベーターカゼイン、プロテイナーゼ阻害剤 C e K I、ペノムメタロプロテイナーゼ阻害剤 D M 4 3、カルボキシペプチダーゼ A 阻害剤、s m p I、I M P I、アルカリプロテイナーゼ、ラテキシン、カルボキシペプチダーゼ阻害剤、抗出血因子 H S F、テストカン-3、S P O C K 3、T I M P 1、メタロプロテイナーゼ阻害剤 1、メタロプロテイナーゼ阻害剤 2、T I M P 2、メタロプロテイナーゼ阻害剤 3、T I M P 3、メタロプロテイナーゼ阻害剤 4、T I M P 4、推定メタロプロテイナーゼ阻害剤 t a g - 2 2 5、メタロプロテアーゼの組織阻害剤、W A P、K a z a l 阻害剤、免疫グロブリン、ならびに K u n i t z および N T R ドメイン含有タンパク質 1 が挙げられる。

【0174】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおいて用いることができるプロテアーゼ阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、A E B S F - H C l、ε-アミノカブロン酸、α1-抗キモトリプシン、アンチパイン、抗トロンビン I I I、α1-抗トリプシン、A P M S F (4-アミジノフェニル-メタンスルホニル-フルオリド)、スプロチニン、ベンザミジン、キモスタチン、D F P (ジイソプロピルフルオロ-ホスフェート)、ロイペプチン、4-(2-アミノエチル)-ベンゼンスルホニルフルオリドヒドロクロリド、P M S F (フェニルメチルスルホニルフルオリド)、T L C K (1-クロロ-3-トシルアミド-7-アミノ-2-ヘプタノン)、T P C K (1-クロロ-3-トシルアミド-4-フェニル-2-ブタノン)、ペンタミジンイソチオネート、ペプスタチン、グアニジウム、α2-マクログロブリン、亜鉛のキレート剤、およびヨード酢酸も挙げられる。

【0175】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約 0.1 m g である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約 0.2 m g である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約 0.3 m g である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約 0.4 m g である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約 0.6 m g である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約 0.8 m g である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約 1 m g である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約 1.5 m g である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約 2 m g である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約 2.5 m g である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約 3 m g である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約 5 m g である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約 7 m g である。いくつかの

10

20

30

40

50

50

50

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、10～100mgの範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤

の量は、20～100mgの範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、30～100mgの範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、50～100mgの範囲内である。

【0181】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、10～200mgの範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、20～200mgの範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、30～200mgの範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、50～200mgの範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、100～200mgの範囲内である。

10

【0182】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約10カリクレイン不活化因子単位(k.i.u.)である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約12k.i.u.である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約15k.i.u.である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約20k.i.u.である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約30k.i.u.である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約40k.i.u.である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約50k.i.u.である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約70k.i.u.である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約100k.i.u.である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約150k.i.u.である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約200k.i.u.である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約300k.i.u.である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約500k.i.u.である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約700k.i.u.である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約1000k.i.u.である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約1500k.i.u.である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約3000k.i.u.である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約4000k.i.u.である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約5000k.i.u.である。

20

30

40

【0183】

本明細書および当業界では、「カリクレイン不活化因子単位」(k.i.u.)とは、(例えば、プロテアーゼ阻害剤の活性にとって最適なpHおよび溶液量の水性溶液中で)2単位のカリクレインを50%阻害する能力を示すプロテアーゼ阻害剤の量を指す。

【0184】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、プロテア

50

ーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、1：1～5：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、5：1～10：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、10：1～20：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、20：1～30：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、30：1～40：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、40：1～50：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、50：1～75：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、75：1～100：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、100：1～200：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、200：1～300：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、300：1～400：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、400：1～500：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤はダイズトリプシン阻害剤である。

10

20

30

40

50

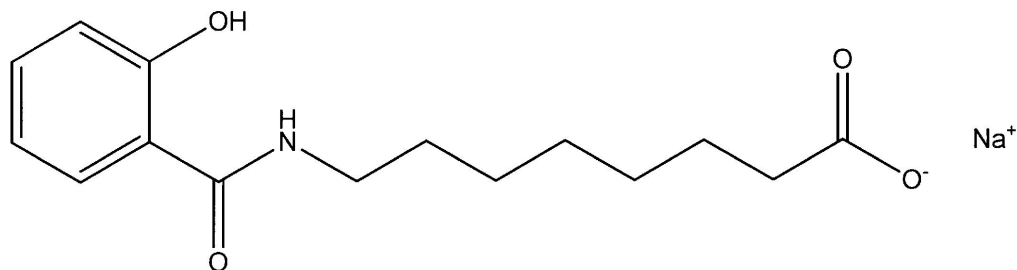
【0185】

S N A C：

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおける態様のいくつかにおいては、S N A Cを、場合により、S N A D（10-N-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノデカン酸ナトリウム）などの類似化合物で置き換えてもよい。以下に示される通り、S N A Dの構造は、脂肪酸部分の長さにおいてのみS N A Cの構造と異なる。

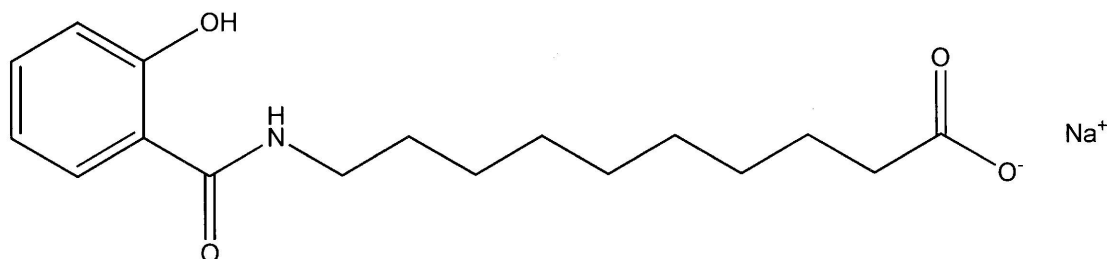
【0186】

【化 1】



SNAC

10



SNAD

20

【0187】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、SNACを、場合により、SNACのカプリル酸部分の長さが少なくとも炭素原子数6個、例えば、長さが炭素原子数6～20個、場合により長さが炭素原子数6～18個、場合により長さが炭素原子数6～16個、場合により長さが炭素原子数6～14個、場合により長さが炭素原子数6～12個、および場合により長さが炭素原子数6～10個である別の脂肪酸部分で置換した類似化合物で置き換えてもよい。脂肪酸部分は、飽和（例えば、SNACにおいてはカプリル酸、SNADにおいてはデカン酸）または不飽和（すなわち、少なくとも1個の不飽和炭素-炭素結合を含む）であってもよい。

【0188】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の組成物中のSNACの濃度は、2.5～99.4重量パーセントの範囲内である。上記実施形態のいくつかにおいて、SNACの濃度は、2.5～10重量パーセントの範囲内である。上記実施形態のいくつかにおいて、SNACの濃度は、8～15重量パーセントの範囲内である。上記実施形態のいくつかにおいて、SNACの濃度は、10～20重量パーセントの範囲内である。上記実施形態のいくつかにおいて、SNACの濃度は、15～30重量パーセントの範囲内である。上記実施形態のいくつかにおいて、SNACの濃度は、20～40重量パーセントの範囲内である。上記実施形態のいくつかにおいて、SNACの濃度は、30～50重量パーセントの範囲内である。上記実施形態のいくつかにおいて、SNACの濃度は、40～60重量パーセントの範囲内である。上記実施形態のいくつかにおいて、SNACの濃度は、50～70重量パーセントの範囲内である。上記実施形態のいくつかにおいて、SNACの濃度は、2.5～10重量パーセントの範囲内である。上記実施形態のいくつかにおいて、SNACの濃度は、2.5～10重量パーセントの範囲内である。上記実施形態のいくつかにおいて、SNACの濃度は、70～99.4重量パーセントの範囲内である。

30

40

【0189】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、SNACのPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、5：1～10：1（SNAC：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、比は約7.5：1である。いくつかの態様において、組成物はプロテアーゼ阻害剤をさらに含む。組成物がプロテアーゼ

50

阻害剤を含む上記実施形態のいくつかにおいて、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、1：1～5：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲にあり、場合により、約3：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、5：1～10：1の範囲にあり、場合により、約7.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、10：1～20：1の範囲にあり、場合により、約15：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、20：1～30：1の範囲にあり、場合により、約25：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、30：1～40：1の範囲にあり、場合により、約35：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、40：1～50：1の範囲にあり、場合により、約45：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、50：1～75：1の範囲にあり、場合により、約62.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、75：1～100：1の範囲にあり、場合により、約87.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、100：1～200：1の範囲にあり、場合により、約150：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、200：1～300：1の範囲にあり、場合により、約250：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、300：1～400：1の範囲にあり、場合により、約350：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、400：1～500：1の範囲にあり、場合により、約450：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤はダイズトリプシン阻害剤である。

10

20

【0190】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、SNACのPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、10：1～20：1（SNAC：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、比は約15：1である。上記実施形態のいくつかにおいて、組成物はプロテアーゼ阻害剤をさらに含む。組成物がプロテアーゼ阻害剤を含む上記実施形態のいくつかにおいて、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、1：1～5：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲にあり、場合により、約3：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、5：1～10：1の範囲にあり、場合により、約7.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、10：1～20：1の範囲にあり、場合により、約15：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、20：1～30：1の範囲にあり、場合により、約25：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、30：1～40：1の範囲にあり、場合により、約35：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、40：1～50：1の範囲にあり、場合により、約45：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、50：1～75：1の範囲にあり、場合により、約62.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、75：1～100：1の範囲にあり、場合により、約87.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、100：1～200：1の範囲にあり、場合により、約150：1である。いくつかの態

30

40

50

様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、200：1～300：1の範囲にあり、場合により、約250：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、300：1～400：1の範囲にあり、場合により、約350：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、400：1～500：1の範囲にあり、場合により、約450：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤はダイズトリプシン阻害剤である。

【0191】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、SNACのPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、20：1～30：1（SNAC：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、比は約25：1である。上記実施形態のいくつかにおいて、組成物はプロテアーゼ阻害剤をさらに含む。組成物がプロテアーゼ阻害剤を含む上記実施形態のいくつかにおいて、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、1：1～5：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲にあり、場合により、約3：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、5：1～10：1の範囲にあり、場合により、約7.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、10：1～20：1の範囲にあり、場合により、約15：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、20：1～30：1の範囲にあり、場合により、約25：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、30：1～40：1の範囲にあり、場合により、約35：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、40：1～50：1の範囲にあり、場合により、約45：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、50：1～75：1の範囲にあり、場合により、約62.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、75：1～100：1の範囲にあり、場合により、約87.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、100：1～200：1の範囲にあり、場合により、約150：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、200：1～300：1の範囲にあり、場合により、約250：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、300：1～400：1の範囲にあり、場合により、約350：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、400：1～500：1の範囲にあり、場合により、約450：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤はダイズトリプシン阻害剤である。

【0192】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、SNACのPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、30：1～50：1（SNAC：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、比は約40：1である。上記実施形態のいくつかにおいて、組成物はプロテアーゼ阻害剤をさらに含む。組成物がプロテアーゼ阻害剤を含む上記実施形態のいくつかにおいて、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、1：1～5：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲にあり、場合により、約3：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、5：1～10：1の範囲にあり、場合により、約7.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、10：1～20：1の範囲にあり、場合により、約15：1である。いくつかの態様において、プロ

10

20

30

40

50

テアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、20：1～30：1の範囲にあり、場合により、約25：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、30：1～40：1の範囲にあり、場合により、約35：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、40：1～50：1の範囲にあり、場合により、約45：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、50：1～75：1の範囲にあり、場合により、約62.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、75：1～100：1の範囲にあり、場合により、約87.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、100：1～200：1の範囲にあり、場合により、約150：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、200：1～300：1の範囲にあり、場合により、約250：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、300：1～400：1の範囲にあり、場合により、約350：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、400：1～500：1の範囲にあり、場合により、約450：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤はダイズトリプシン阻害剤である。
【0193】

10

20

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、SNACのPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、50：1～100：1（SNAC：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、比は約75：1である。いくつかの態様において、組成物はプロテアーゼ阻害剤をさらに含む。組成物がプロテアーゼ阻害剤を含む上記実施形態のいくつかにおいて、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、1：1～5：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲にあり、場合により、約3：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、5：1～10：1の範囲にあり、場合により、約7.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、10：1～20：1の範囲にあり、場合により、約15：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、20：1～30：1の範囲にあり、場合により、約25：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、30：1～40：1の範囲にあり、場合により、約35：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、40：1～50：1の範囲にあり、場合により、約45：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、50：1～75：1の範囲にあり、場合により、約62.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、75：1～100：1の範囲にあり、場合により、約87.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、100：1～200：1の範囲にあり、場合により、約150：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、200：1～300：1の範囲にあり、場合により、約250：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、300：1～400：1の範囲にあり、場合により、約350：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、400：1～500：1の範囲にあり、場合により、約450：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤はダイズトリプシン阻害剤である。

30

40

50

【0194】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、SNACのPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、100：1～200：1（SNAC：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、比は約150：1である。いくつかの態様において、組成物はプロテアーゼ阻害剤をさらに含む。組成物がプロテアーゼ阻害剤を含む上記実施形態のいくつかにおいて、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、1：1～5：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲にあり、場合により、約3：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、5：1～10：1の範囲にあり、場合により、約7.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、10：1～20：1の範囲にあり、場合により、約15：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、20：1～30：1の範囲にあり、場合により、約25：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、30：1～40：1の範囲にあり、場合により、約35：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、40：1～50：1の範囲にあり、場合により、約45：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、50：1～75：1の範囲にあり、場合により、約62.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、75：1～100：1の範囲にあり、場合により、約87.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、100：1～200：1の範囲にあり、場合により、約150：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、200：1～300：1の範囲にあり、場合により、約250：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、300：1～400：1の範囲にあり、場合により、約350：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、400：1～500：1の範囲にあり、場合により、約450：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤はダイズトリプシン阻害剤である。

10

20

30

【0195】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、SNACのPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、200：1～300：1（SNAC：PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、比は約250：1である。いくつかの態様において、組成物はプロテアーゼ阻害剤をさらに含む。組成物がプロテアーゼ阻害剤を含む上記実施形態のいくつかにおいて、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、1：1～5：1（プロテアーゼ阻害剤：PTH）の範囲にあり、場合により、約3：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、5：1～10：1の範囲にあり、場合により、約7.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、10：1～20：1の範囲にあり、場合により、約15：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、20：1～30：1の範囲にあり、場合により、約25：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、30：1～40：1の範囲にあり、場合により、約35：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、40：1～50：1の範囲にあり、場合により、約45：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、50：1～7

40

50

5 : 1 の範囲にあり、場合により、約 62.5 : 1 である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、75 : 1 ~ 100 : 1 の範囲にあり、場合により、約 87.5 : 1 である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、100 : 1 ~ 200 : 1 の範囲にあり、場合により、約 150 : 1 である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、200 : 1 ~ 300 : 1 の範囲にあり、場合により、約 250 : 1 である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、300 : 1 ~ 400 : 1 の範囲にあり、場合により、約 350 : 1 である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、400 : 1 ~ 500 : 1 の範囲にあり、場合により、約 450 : 1 である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤はダイズトリプシン阻害剤である。

10

【0196】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、SNAC の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、300 : 1 ~ 500 : 1（SNAC : PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、比は約 400 : 1 である。いくつかの態様において、組成物はプロテアーゼ阻害剤をさらに含む。組成物がプロテアーゼ阻害剤を含む上記実施形態のいくつかにおいて、プロテアーゼ阻害剤の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、1 : 1 ~ 5 : 1（プロテアーゼ阻害剤 : PTH）の範囲にあり、場合により、約 3 : 1 である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、5 : 1 ~ 10 : 1 の範囲にあり、場合により、約 7.5 : 1 である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、10 : 1 ~ 20 : 1 の範囲にあり、場合により、約 15 : 1 である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、20 : 1 ~ 30 : 1 の範囲にあり、場合により、約 25 : 1 である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、30 : 1 ~ 40 : 1 の範囲にあり、場合により、約 35 : 1 である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、40 : 1 ~ 50 : 1 の範囲にあり、場合により、約 45 : 1 である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、50 : 1 ~ 75 : 1 の範囲にあり、場合により、約 62.5 : 1 である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、75 : 1 ~ 100 : 1 の範囲にあり、場合により、約 87.5 : 1 である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、100 : 1 ~ 200 : 1 の範囲にあり、場合により、約 150 : 1 である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、200 : 1 ~ 300 : 1 の範囲にあり、場合により、約 250 : 1 である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、300 : 1 ~ 400 : 1 の範囲にあり、場合により、約 350 : 1 である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、400 : 1 ~ 500 : 1 の範囲にあり、場合により、約 450 : 1 である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤はダイズトリプシン阻害剤である。

20

30

40

【0197】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、SNAC の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、500 : 1 ~ 1000 : 1（SNAC : PTH）の範囲内である。いくつかの態様において、比は約 750 : 1 である。いくつかの態様において、組成物はプロテアーゼ阻害剤をさらに含む。組成物がプロテアーゼ阻害剤を含む上記実施形態のいくつかにおいて、プロテアーゼ阻害剤の PTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、1 : 1 ~ 5 : 1（プロテアーゼ阻害剤

50

：PTH）の範囲にあり、場合により、約3：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、5：1～10：1の範囲にあり、場合により、約7.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、10：1～20：1の範囲にあり、場合により、約15：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、20：1～30：1の範囲にあり、場合により、約25：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、30：1～40：1の範囲にあり、場合により、約35：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、40：1～50：1の範囲にあり、場合により、約45：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、50：1～75：1の範囲にあり、場合により、約62.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、75：1～100：1の範囲にあり、場合により、約87.5：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、100：1～200：1の範囲にあり、場合により、約150：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、200：1～300：1の範囲にあり、場合により、約250：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、300：1～400：1の範囲にあり、場合により、約350：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤のPTH（例えば、PTH（1-34））に対する重量比は、400：1～500：1の範囲にあり、場合により、約450：1である。いくつかの態様において、プロテアーゼ阻害剤はダイズトリプシン阻害剤である。

10

20

30

40

50

【0198】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約0.1mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約0.2mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約0.3mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約0.4mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約0.6mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約0.8mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約1mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約1.5mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約2mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約2.5mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約3mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約5mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約7mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約10mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約12mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約15mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約20mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約30mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のSNACの量は、少なくとも約50mgである。いくつか

の態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、少なくとも約 70 mg である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、少なくとも約 100 mg である。いくつかの態様において、P T H（例えば、P T H（1-34））の量は、本明細書に記載の、S N A C の P T H（例えば、P T H（1-34））に対する比のいずれか 1 つに従う。いくつかの態様において、組成物は少なくとも 1 つのプロテアーゼ阻害剤をさらに含み、その量は、本明細書に記載の、プロテアーゼ阻害剤の P T H（例えば、P T H（1-34））に対する比のいずれか 1 つに従う量である。

【0199】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、0.1~1 mg の範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、0.2~1 mg の範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、0.3~1 mg の範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、0.5~1 mg の範囲内である。

10

【0200】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、0.1~2 mg の範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、0.2~2 mg の範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、0.3~2 mg の範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、0.5~2 mg の範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、1~2 mg の範囲内である。

20

【0201】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、1~10 mg の範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、2~10 mg の範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、3~10 mg の範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、5~10 mg の範囲内である。

30

【0202】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、1~20 mg の範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、2~20 mg の範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、3~20 mg の範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、5~20 mg の範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、10~20 mg の範囲内である。

【0203】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、10~100 mg の範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、20~100 mg の範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、30~100 mg の範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、50~100 mg の範囲内である。

40

【0204】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、10~200 mg の範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、20~200

50

10

20

30

40

50

50

50

50

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のS N A Cの量は、10～2000mgの範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のS N A Cの量は、20～2000mgの範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のS N A Cの量は、30～2000mgの範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のS N A Cの量は、50～2000mgの範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のS N A Cの量は、100～2000mgの範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のS N A Cの量は、200～2000mgの範囲内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中のS N A Cの量は、500～2000mgの範囲内である。

内である。いくつかの態様において、本明細書に記載の投与用の組成物中の S N A C の量は、1 0 0 0 ~ 2 0 0 0 m g の範囲内である。

【0 2 0 9】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、組成物の少なくとも 5 0 重量パーセントが S N A C からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも 6 0 重量パーセントが S N A C からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも 7 0 重量パーセントが S N A C からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも 8 0 重量パーセントが S N A C からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも 9 0 重量パーセントが S N A C からなる。

【0 2 1 0】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、塩である S N A C の割合が多い組成物は、胃液などの水性溶液中で容易に溶解する傾向があると考えられ、これは本発明のいくつかの態様において望ましい。

【0 2 1 1】

対応する実施形態のいずれか 1 つおよびその任意の組合せにおいて、本明細書に記載の望ましい薬物動態特性を提供し得る、例示的組成物および／または方法またはそれを用いる治療を次に記載する。

【0 2 1 2】

保護剤：

本明細書に記載の実施形態の態様のいずれかによるいくつかの形態において、方法または治療は、保護剤の経口投与をさらに含む。

【0 2 1 3】

本明細書に記載の実施形態の態様のいずれかによるいくつかの形態において、P T H の経口投与用の組成物は、保護剤をさらに含む。いくつかの態様において、組成物を、（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる）1 つまたは複数の単位剤形として処方する。単位剤形は、固体状および／または液体状を含む、経口投与にとって好適な任意の形態で処方することができる。いくつかの態様において、単位剤形は、固体単位剤形である。態様のいくつかにおいては、組成物を錠剤として処方する。

【0 2 1 4】

ここで、用語「保護剤」とは、胃腸管中で酵素および／または酸に対して P T H および／または S N A C を保護することができる薬剤を指す。例えば、プロテアーゼ阻害剤は、プロテアーゼの活性から P T H を保護することができ、制酸剤は、胃酸（例えば、酸誘導性変性）から S N A C および／または P T H を保護すること（例えば、S N A C のカルボキシレート塩からカルボン酸形態への変換を減少させること）ができる。

【0 2 1 5】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、組成物は、少なくとも 1 つの（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる）制酸化合物を含む。いくつかのそのような実施形態において、組成物は、少なくとも 1 つの（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる）プロテアーゼ阻害剤をさらに含む。

【0 2 1 6】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、P T H および S N A C を含む組成物は、S N A C を可溶性のカルボキシレート塩から不溶性のカルボン酸へと変換する、胃酸との接触時の S N A C の不活化によって著しい影響を受けると考えられる。S N A C の不活化は、P T H の吸収を減少させることによって、組成物の効能を低下させる可能性がある。さらに、P T H をタンパク質分解から保護するために用いられるプロテアーゼ阻害剤もまた、胃酸との接触時に少なくとも部分的に不活化されて、当該組成物の効能をさらに低下させ得る。さらに、プロテアーゼがプロテアーゼ阻害剤により阻害される前に、P T H の多くがプロテアーゼによって不活化されるため、プロテアーゼ阻害剤が消化器系において P T H をプロテアーゼ活性に対して保護する能力は制限されることが考えられる。

10

20

30

40

50

。

【0217】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、組成物は、保護剤（場合により、制酸化合物）が、S N A Cと治療活性剤（および場合により、存在する任意のさらなる成分）との間に均一に分散されるような、均一な混合物の形態にある。

【0218】

本発明者らは、保護剤の放出が、保護剤が保護しようとする化合物の放出よりも前になる、例えば、S N A Cおよび／またはP T Hが胃酸へ曝露される前に、経口投与された組成物の近傍の酸度を低下させるために制酸剤を放出する、および／またはP T Hのプロテアーゼへの曝露の前に、プロテアーゼを阻害するためのプロテアーゼ阻害剤を放出するように、単位剤形をさらに設計した。

10

【0219】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、組成物を、コアと外層とを含む単位剤形として処方する。コアはP T HおよびS N A Cを含み、そして外層は少なくとも1つの保護剤を含む。

【0220】

本明細書に記載のいずれかの実施形態のいくつかにおいて、保護剤は、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる、プロテアーゼ阻害剤である。

【0221】

本明細書に記載のいずれかの実施形態のいくつかにおいて、保護剤は、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる、制酸化合物である。

20

【0222】

本明細書に記載のいずれかの実施形態のいくつかにおいて、単位剤形は、（本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる）制酸化合物である少なくとも1つの保護剤と、（本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる）プロテアーゼ阻害剤である少なくとも1つの保護剤とを含む。

【0223】

本明細書を通して、用語「制酸化合物」とは、胃酸（例えば、水性溶液中のH C l）を中和することができる薬学的に許容される任意の化合物を指し、1モルの制酸化合物が少なくとも0.5モルのH C lを中和することができることが好ましく、少なくとも1モルのH C lを中和することができることがより好ましい。本明細書に記載のP T H、S N A Cおよびプロテアーゼ阻害剤は、それらが本発明のいくつかの態様において、胃酸を中和するいくらかの能力を示し得る場合であっても、語句「制酸化合物」の範囲から除外される。

30

【0224】

1つまたは複数の制酸化合物に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおいて用いることができる、（本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる）制酸化合物の例としては、これらに限定されるものではないが、炭酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、クエン酸カルシウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、グルコン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、グルコン酸カリウム、クエン酸カリウム、水酸化カリウム、炭酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、炭酸アルミニウム、グルコン酸アルミニウム、クエン酸アルミニウム、および水酸化アルミニウムが挙げられる。

40

【0225】

単位剤形は、これらに限定されるものではないが、少なくとも1つの軸に沿って、実質的に長方形（実質的に正方形も含む）、実質的に円形および／または実質的に卵形の横断面を有する任意の3次元形状を含む、経口投与される医薬剤形にとって好適な任意の形状であってもよい。例えば、単位剤形は、3つの軸に沿って実質的に長方形の横断面（場合により、角が丸型の形状）を有する、実質的に箱のような形状や、1つの軸に沿って実質

50

的に円形および／または実質的に卵形の横断面を有し、2つの軸に沿って実質的に長方形の横断面（場合により、角が丸型の形状）を有する実質的に円筒の形状や、3つの軸に沿って実質的に円形および／または卵形の横断面を有する実質的に球形もしくは卵形の形状であってもよい。

【0226】

本明細書に記載のいくつかの実施形態のいずれか1つにおいて、外層は、1つまたは複数のプロテアーゼ阻害剤と、1つまたは複数の制酸化合物とを含む。いくつかのそのような実施形態において、外層は、1つまたは複数のプロテアーゼ阻害剤と、1つまたは複数の制酸化合物とから実質的になる。あるいは、いくつかのそのような実施形態において、外層は、1つまたは複数の添加剤と、プロテアーゼ阻害剤および制酸化合物との組合せを含む。

10

【0227】

本明細書に記載のいくつかの実施形態のいずれか1つにおいて、外層は、1つまたは複数のプロテアーゼ阻害剤を含み、制酸化合物を含まない。いくつかのそのような実施形態において、外層は、1つまたは複数のプロテアーゼ阻害剤から実質的になる。あるいは、いくつかのそのような実施形態において、外層は、1つまたは複数の添加剤と、プロテアーゼ阻害剤との組合せを含む。

【0228】

本明細書に記載のいくつかの実施形態のいずれか1つにおいて、外層は、1つまたは複数の制酸化合物を含み、プロテアーゼ阻害剤を含まない。いくつかのそのような実施形態において、外層は、1つまたは複数の制酸化合物から実質的になる。あるいは、いくつかのそのような実施形態において、外層は、1つまたは複数の添加剤と、制酸化合物との組合せを含む。

20

【0229】

本明細書を通して、語句「含まない」は、示される物質の微量（例えば、0.1重量パーセント未満、場合により0.05重量パーセント未満、場合により0.02重量パーセント未満、および場合により0.01重量パーセント未満）の存在ならびに示される物質の完全な非存在を包含する。

【0230】

本明細書に記載のいくつかの実施形態のいずれか1つにおいて、外層におけるPTHの濃度（重量パーセンテージとして）は、コアにおけるPTHの濃度よりも低い。本明細書に記載のいくつかの実施形態のいずれか1つにおいて、外層におけるPTHの濃度は（重量パーセンテージとして）、コアにおけるPTHの濃度の50%未満である。いくつかの態様において、外層における濃度は、コアにおける濃度の20%未満である。いくつかの態様において、外層における濃度は、コアにおける濃度の10%未満である。いくつかの態様において、外層における濃度は、コアにおける濃度の5%未満である。いくつかの態様において、外層における濃度は、コアにおける濃度の2%未満である。いくつかの態様において、外層における濃度は、コアにおける濃度の1%未満である。いくつかの態様において、外層はPTHを含まない。

30

【0231】

本明細書に記載のいくつかの実施形態のいずれか1つにおいて、外層におけるSNACの濃度（重量パーセンテージとして）は、コアにおけるSNACの濃度よりも低い。本明細書に記載のいくつかの実施形態のいずれか1つにおいて、外層におけるSNACの濃度は（重量パーセンテージとして）、コアにおけるSNACの濃度の50%未満である。いくつかの態様において、外層における濃度は、コアにおける濃度の20%未満である。いくつかの態様において、外層における濃度は、コアにおける濃度の10%未満である。いくつかの態様において、外層における濃度は、コアにおける濃度の5%未満である。いくつかの態様において、外層における濃度は、コアにおける濃度の2%未満である。いくつかの態様において、外層はSNACを含まない。いくつかの態様において、外層はPTH

40

50

を含まず、S N A C を含まない。

【 0 2 3 2 】

本明細書に記載のいくつかの実施形態のいずれか 1 つにおいて、外層は、コアの全表面を被覆する。

【 0 2 3 3 】

本明細書に記載のいくつかの実施形態のいずれか 1 つにおいて、外層は、コアの全表面を被覆しない。外層がコアの全表面を被覆しないいくつかの態様において、外層は、それぞれの接続されていない層がコアの表面の異なる領域を被覆する、複数の接続されていない層（例えば、2 層、3 層、4 層、または 4 つを超える層）に分かれている。そのような実施形態において、語句「外層」とは、そのような接続されていない層の全てを集合的に指す。いくつかの態様において、外層は、コアの反対側を被覆する 2 つの接続されていない層に分かれている。外層がコアの全表面を被覆しない代替的な実施形態において、外層は単一の連続層の形態にある。

【 0 2 3 4 】

本明細書に記載のいずれか 1 つのいくつかの実施形態において、外層は、コアの表面積の少なくとも 3 0 % を被覆する。いくつかの態様において、外層は、コアの表面積の少なくとも 4 0 % を被覆する。いくつかの態様において、外層は、コアの表面積の少なくとも 5 0 % を被覆する。いくつかの態様において、外層は、コアの表面積の少なくとも 6 0 % を被覆する。いくつかの態様において、外層は、コアの表面積の少なくとも 7 0 % を被覆する。いくつかの態様において、外層は、コアの表面積の少なくとも 8 0 % を被覆する。いくつかの態様において、外層は、コアの表面積の少なくとも 9 0 % を被覆する。

【 0 2 3 5 】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、外層中のプロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物は、外層にわたって均一に分布する。

【 0 2 3 6 】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、外層中のプロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物は、外層にわたって不均一に分布する。

【 0 2 3 7 】

いくつかのそのような実施形態において、プロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物は、粒子（例えば、プロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物を含有するミクロスフェア）内にあり、外層は粒子間に材料（例えば、充填剤および／または結合剤）をさらに含む。

【 0 2 3 8 】

これに代えて、またはこれに加えて、態様のいくつかにおいては、外層は、外層内のそれぞれの層が異なる組成物を有する、2 つ以上の層（例えば、同心層）を含む。例えば、外層は、場合により、プロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物の一方を含む第 1 の層、プロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物の他方を含む第 2 の層、ならびに場合により、異なる阻害剤および／または制酸化合物をそれぞれ含む、1 つまたは複数のさらなる層を含んでもよい。

【 0 2 3 9 】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、コアは、P T H および S N A C に加えて、1 つまたは複数のプロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物をさらに含む。

【 0 2 4 0 】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、コアは、P T H および S N A C、または P T H、S N A C およびプロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物の組合せから実質的になる。

【 0 2 4 1 】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、コアは、1 つまたは複数の添加剤と、P T H および S N A C（および場合により、プロテアーゼ阻

害剤および／または制酸化合物)との組合せを含む。

【0242】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、コアは、PTH、SNACおよび1つまたは複数の制酸化合物を含む。いくつかの態様において、コアは、PTH、SNACおよび制酸化合物の組合せから実質的になる。あるいは、いくつかの態様において、コアは、1つまたは複数の添加剤と、PTH、SNACおよび制酸化合物との組合せを含む。

【0243】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、コアは、PTH、SNACおよび1つまたは複数のプロテアーゼ阻害剤を含む。いくつかの態様において、コアは、PTH、SNACおよびプロテアーゼ阻害剤の組合せから実質的になる。あるいは、いくつかの態様において、コアは、1つまたは複数の添加剤と、PTH、SNACおよびプロテアーゼ阻害剤との組合せを含む。

10

【0244】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、コア中のPTHおよび／またはSNACは、コア全体にわたって均一に分布する。

【0245】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、コア中のPTHおよび／またはSNACは、コア全体にわたって不均一に分布する。

【0246】

いくつかのそのような実施形態において、PTHおよび／またはSNACは、粒子(例えば、PTHおよび／またはSNACを含有するミクロスフェア)内にあり、コアは、粒子間に材料(例えば、充填剤および／または結合剤)を含む。

20

【0247】

これに代えて、またはこれに加えて、いくつかの態様において、コアは、コア内のそれぞれの部分が異なる組成物を有する、(例えば、同心的に構成される)内側部分と外側部分とを含む。例えば、コアは、場合により、PTHを含む外側部分およびSNACを含む内側部分や、またはその逆を含んでもよい。

【0248】

本明細書に記載のいくつかの実施形態のいずれか1つにおいて、単位剤形は、本明細書に記載の外層の外表面を被覆するコーティング、および場合により、(外層がコア全体を被覆しない実施形態においては、)外層によって被覆されていないコア表面の領域もさらに含む。いくつかの態様において、コーティングは、胃腸管の少なくとも一部で溶解する材料から形成される。

30

【0249】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、コーティングは、腸溶コーティング(例えば、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる腸溶コーティング)である。

【0250】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、コーティングは、胃における条件下で(例えば、水性環境であり、場合により、pHが低いときのみ)溶解し、それによって、外層を露出する。そのようなコーティングを、場合により、単位剤形の外見を変化させるため(例えば、美的増強および／または標識のため)、風味付けおよび／または風味の遮蔽のため、および／または(例えば、機械的傷害、空気、光および／または液体から)外層および／またはコアを保護するために適合させる。

40

【0251】

胃腸系における単位剤形の溶解は、最初は外層の溶解(場合により、コーティングが存在する場合はその溶解後)を主に含み、それにより、コアからのPTHおよびSNACの放出の前に、外層中のプロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物を放出する。

【0252】

50

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、単位剤形は、錠剤として処方される。いくつかの態様において、単位剤形は、多層錠剤（例えば、3層錠剤）として処方され、ここでは外層が上層と下層とを形成し、コアが上層と下層との間に挟まれた中間層として処方される。例示的な錠剤を、本明細書の図7および図8に示す。本明細書に記載の多層錠剤のいずれかを、場合により、これらに限定されるものではないが、Shende et al. [Int J Drug Delivery 2012, 4:418-426]（この内容は参照により本明細書に組込まれる）に記載された技術を含む、多層錠剤（例えば、3層錠剤）を製造するための当業界で公知の任意の技術に従って製造することができる。

【0253】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、単位剤形は、PTH、SNAC、および本明細書に記載の少なくとも1つの保護剤（プロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物）との組合せから主としてなる、すなわち、単位剤形の少なくとも50重量パーセントは、PTH、SNACおよび少なくとも1つの保護剤からなる群より選択される成分からなる。いくつかの態様において、単位剤形の少なくとも60重量パーセントは、PTH、SNACおよび少なくとも1つの保護剤からなる。いくつかの態様において、単位剤形の少なくとも70重量パーセントは、PTH、SNACおよび少なくとも1つの保護剤からなる。いくつかの態様において、単位剤形の少なくとも80重量パーセントは、PTH、SNACおよび少なくとも1つの保護剤からなる。いくつかの態様において、単位剤形の少なくとも90重量パーセントは、PTH、SNACおよび少なくとも1つの保護剤からなる。いくつかの態様において、単位剤形の少なくとも95重量パーセントは、PTH、SNACおよび少なくとも1つの保護剤からなる。いくつかの態様において、単位剤形の少なくとも98重量パーセントは、PTH、SNACおよび少なくとも1つの保護剤からなる。いくつかの態様において、単位剤形は、錠剤として処方される。

【0254】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の外層およびコアは、PTH、SNAC、および本明細書に記載の少なくとも1つの保護剤（プロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物）の組合せから主としてなる、すなわち、外層およびコアの総重量の少なくとも50重量パーセントは、PTH、SNACおよび少なくとも1つの保護剤からなる群より選択される成分からなる。いくつかの態様において、外層およびコアの総重量の少なくとも60重量パーセントは、PTH、SNACおよび少なくとも1つの保護剤からなる。いくつかの態様において、外層およびコアの総重量の少なくとも70重量パーセントは、PTH、SNACおよび少なくとも1つの保護剤からなる。いくつかの態様において、外層およびコアの総重量の少なくとも80重量パーセントは、PTH、SNACおよび少なくとも1つの保護剤からなる。いくつかの態様において、外層およびコアの総重量の少なくとも90重量パーセントは、PTH、SNACおよび少なくとも1つの保護剤からなる。いくつかの態様において、外層およびコアの総重量の少なくとも95重量パーセントは、PTH、SNACおよび少なくとも1つの保護剤からなる。いくつかの態様において、外層およびコアの総重量の少なくとも98重量パーセントは、PTH、SNACおよび少なくとも1つの保護剤からなる。いくつかの態様において、外層およびコアは、錠剤の一部として処方される。いくつかの態様において、錠剤は、多層錠剤（例えば、3層錠剤）である。

【0255】

ここで、図面を参照すれば、図5の(A)～(C)は、本発明のいくつかの関連する実施形態による、例示的な単位剤形100の、横断面における構造を示す。単位剤形100は、コア110と、外層120とを含む。図5の(A)～(C)に示される実施形態の違いは、図5の(A)は、外層120がコア110の全部を被覆する例示的実施形態であり、図5の(B)は、外層120が、コア110の異なる領域を被覆し、（外層120がコア110の全部を被覆しないように）接続されていない層に分かれている例示的実施形態であり、そして図5の(C)は、外層120が、コア110の全部を被覆しない単一の連

続層である例示的实施形態であるという点にある。単位剤形 100 は、場合により、（図 5 の（A）～（C）に示されるように）少なくとも 1 つの軸に沿った横断面において実質的に長方形である。しかしながら、横断面は、異なる形状（例えば、実質的に円形および／または実質的に卵形）を有してもよく、図 5 の（A）～（C）に記載される形状が限定を意図するものではないことを理解されたい。

【0256】

外層 120 は、外層の組成に関する本明細書に記載の実施形態の 1 つのいずれかによる、1 つまたは複数のプロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物を含み、場合により、1 つまたは複数の（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）プロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物から実質的になる。あるいは、外層 120 は、1 つまたは複数の添加剤と、（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）プロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物との組合せを含む。

10

【0257】

いくつかの態様において、外層 120 は、1 つまたは複数の（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）プロテアーゼ阻害剤を含み、場合により、制酸化合物を含まず、場合により、1 つまたは複数の（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）プロテアーゼ阻害剤から実質的になる。あるいは、外層 120 は、1 つまたは複数の添加剤と、（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）プロテアーゼ阻害剤との組合せを含む。

【0258】

いくつかの態様において、外層 120 は、1 つまたは複数の（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）制酸化合物を含み、場合によってはプロテアーゼ阻害剤を含まず、場合によっては 1 つまたは複数の制酸化合物から実質的になる。あるいは、外層 120 は、1 つまたは複数の添加剤と、（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）制酸化合物との組合せを含む。

20

【0259】

いくつかの態様において、外層 120 中の PTH の濃度（重量パーセンテージとして）は、（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）コア 110 中の PTH の濃度より低い。いくつかの態様において、外層 120 は、PTH を含まない。

【0260】

いくつかの態様において、外層 120 中の SNAC の濃度（重量パーセンテージとして）は、（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）コア 110 中の SNAC の濃度より低い。いくつかの態様において、外層 120 は、SNAC を含まない。いくつかの態様において、外層 120 は、PTH を含まず、SNAC を含まない。

30

【0261】

図 6A～図 6C は、本発明のいくつかの関連する実施形態による例示的な単位剤形 200 の横断面の構造を示す。図 6A～図 6C に示される単位剤形 200 は、それぞれ、図 5 の（A）～（C）に示されるように、（本明細書に記載の対応する実施形態のいずれか 1 つにおける）単位剤形 100 に対応し、単位剤形 200 がコーティング 230 をさらに含む点で単位剤形 100 と異なる。単位剤形 200 は、コア 210 と、外層 220 とを含み、対応する実施形態のいずれか 1 つにおいて、本明細書に記載の単位剤形 100 のコア 110 と、外層 120 とにそれぞれ対応する。

40

【0262】

図 6A～図 6C に示される実施形態の違いは、図 6A は、外層 220 がコア 210 の全部を被覆する例示的实施形態であり、図 6B は、外層 220 がコア 210 の異なる領域を被覆し、（外層 220 がコア 210 の全部を被覆しないように）接続されていない層に分かれる例示的实施形態であり、そして図 6C は、外層 220 がコア 210 の全部を被覆しない単一の連続層である例示的实施形態であるという点にある。

【0263】

単位剤形 200 は、場合により、少なくとも 1 つの軸に沿った横断面において（図 6A

50

～図 6 C に示されるように) 実質的に長方形である。しかしながら、横断面は、異なる形状 (例えば、実質的に円形および／または実質的に卵形) を有してもよく、図 6 A ～図 6 C に示される形状が限定を意図するものではないことを理解されたい。

【0264】

コーティング 230 は、コーティングに関する本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つによる組成物を有し、場合により、(例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる) 胃腸管の少なくとも一部において溶解する材料から形成される。

【0265】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、コーティング 230 は、本明細書に記載の (例えば、対応する実施形態の 1 つによる) 腸溶コーティングである。

【0266】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、コーティング 230 は、(例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる) 胃における条件下で溶解し、それによって、外層 220 を露出する。コーティング 230 を、場合により、例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つに従って、単位剤形 200 の外見を変化させるため (例えば、美的増強および／または標識のため)、風味付けおよび／または風味の遮蔽のため、および／または (例えば、機械的傷害、空気、光および／または液体から) 外層 220 および／またはコア 210 を保護するために適合させる。

【0267】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、コーティング 230 は、(例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる) 腸溶コーティングであり、外層 220 は、1 つまたは複数の (例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる) プロテアーゼ阻害剤を含み、コア 210 は、PTH および SNAC、および場合により、1 つまたは複数の (例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる) プロテアーゼ阻害剤を含む。いくつかのそのような実施形態において、単位剤形 200 は、(例えば、場合により、図 8 に示したような) 錠剤として処方される。

【0268】

コーティング 230 が腸溶コーティングである実施形態において、胃腸管での単位剤形 200 の溶解は、腸での腸溶コーティング 230 の溶解、およびその後の主として外層 220 の溶解を含み、それによって、コア 210 からの PTH および SNAC の放出の前に、外層中のプロテアーゼ阻害剤が放出される。

【0269】

コーティング 230 が腸溶コーティングである実施形態のいずれかのいくつかにおいて、外層 220 および／またはコア 210 は、制酸剤を含まない。

【0270】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、コーティング 230 は、(例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる) 胃条件下で溶解するコーティングであり、外層 220 は、1 つまたは複数の (例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる) 制酸化合物を含み、コア 210 は PTH および SNAC、および場合により、1 つまたは複数の (例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる) 制酸化合物を含む。そのような実施形態において、胃腸管での単位剤形 200 の初期溶解は主に、胃でのコーティング 230 および外層 220 の溶解を含み、それによって、コア 210 から PTH および SNAC が放出される前に、外層中から制酸化合物が放出されて、胃の (例えば、単位剤形近傍の) 酸度が低下する。

【0271】

コーティング 230 が胃条件下で溶解するコーティングである実施形態のいずれか 1 つのいくつかの態様において、外層 220 および／またはコア 210 は、プロテアーゼ阻害剤を含まない。

【0272】

10

20

30

40

50

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、単位剤形200は、コーティング付きの錠剤として処方される。いくつかの態様において、単位剤形200はコーティング付きの多層錠剤（例えば、3層錠剤）として処方され、ここでは外層220が上層と下層とを形成し、コア210が上層と下層との間に挟まれた中間層として処方される。例示的なコーティング付きの錠剤を、図8に示す。本明細書に記載のコーティング付きの多層錠剤のいずれかを、場合により、多層錠剤を製造するための当業界で公知の任意の技術を用いて製造した後、当業界で公知の任意の錠剤コーティング技術を用いて錠剤をコーティングすることができる。

【0273】

図7は、錠剤300の形態の、本発明のいくつかの態様による例示的な単位剤形の構造を示す。錠剤300は、コア310と外層320とを含み、本明細書において対応する実施形態（例えば、図5の（B）に関するもの）のいずれか1つにおいて記載される、単位剤形100のコア110と外層120とにそれぞれが対応する。

【0274】

錠剤300の横断面は、場合により、（図7に示すように）実質的に円形または実質的に卵形の横断面である。しかしながら、錠剤は、異なる形状を有してもよく、図7に示される形状は限定を意図するものではないことを理解されたい。

【0275】

外層320は、錠剤300の、表面（例えば、円形または卵形の面）上に層330を含み、裏面（例えば、円形または卵形の面）上に層340を含む。層330および340は、場合により、接続されておらず、このとき外層320は、図5の（B）中の外層120に対応する、2つの接続されていない層に分かれている。

【0276】

外層320は、場合により、コア310の表面積の少なくとも50%、場合により、コア310の少なくとも60%、場合により、少なくとも70%、場合により、少なくとも80%、および場合により、少なくとも90%を被覆する。

【0277】

外層320は、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれか1つによる外層120について記載されたように、1つまたは複数のプロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物を含む。いくつかの態様において、外層320は、1つまたは複数の（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の1つによる）制酸化合物を含む。

【0278】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、外層320は、プロテアーゼ阻害剤を含まない。場合により、外層320は、1つまたは複数の制酸化合物から実質的になる。あるいは、外層320は、1つまたは複数の添加剤と、制酸化合物（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の1つによる）との組合せを含む。

【0279】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、外層320は、1つまたは複数の（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の1つによる）制酸化合物に加えて、1つまたは複数のプロテアーゼ阻害剤を含む。場合により、外層320は、1つまたは複数のプロテアーゼ阻害剤と、1つまたは複数の制酸化合物とから実質的になる。あるいは、外層320は、1つまたは複数の添加剤と、プロテアーゼ阻害剤および（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の1つによる）制酸化合物との組合せを含む。

【0280】

コア310は、錠剤のPTHと、SNACとを含み、場合により、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれか1つに記載のコア110について記載されたような、1つまたは複数のプロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物をさらに含む。いくつかの態様において、コア310は、1つまたは複数の（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の1つによる）制酸化合物を含む。

10

20

30

40

50

【0281】

胃腸系での錠剤300の初期溶解は、主に、外層320の溶解を含み、それによって、コア310からのPTHおよびSNACの放出の前に、外層中のプロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物が放出される。

【0282】

図8は、コーティング付きの錠剤400の形態の、本発明のいくつかの態様による例示的な単位剤形の、横断面の構造を示す。錠剤400は、（本明細書に記載の対応する実施形態のいずれか1つにおける）錠剤300に対応するが、錠剤400が、腸溶コーティング430をさらに含むという点で異なる。錠剤400は、コア410、外層420、および腸溶コーティング430を含み、本明細書において対応する実施形態（例えば、図6Bに関するもの）のいずれか1つにおいて記載される、単位剤形200のコア210、外層220およびコーティング230にそれぞれが対応する。

10

【0283】

腸溶コーティング430は、場合により、腸溶コーティングに関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つによる腸溶コーティングであってもよく、（例えば、対応する実施形態の1つによる）コーティング230に関するものなどである。

【0284】

錠剤400の横断面は、場合により、（図8に示されるような）実質的に円形または実質的に卵形の横断面を有する。しかしながら、錠剤は、異なる形状を有してもよく、図8に示される形状は限定を意図するものではないことを理解されたい。

20

【0285】

外層420は、錠剤400の表面（例えば、円形または卵形の面）上に層440を含み、裏面（例えば、円形または卵形の面）上に層450を含む。層440および450は、場合により、接続されておらず、このとき外層420は、図6B中の外層220に対応する、2つの接続されていない層に分かれている。

【0286】

外層420は、場合により、コア410の表面の少なくとも50%、場合により、コア410の表面の少なくとも60%、場合により、少なくとも70%、場合により、少なくとも80%、および場合により、少なくとも90%を被覆する。

【0287】

外層420は、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれか1つによる外層120および／または外層220について記載されたように、1つまたは複数のプロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物を含む。本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、外層420は、制酸化合物を含まない。場合により、外層420は、1つまたは複数の阻害剤から実質的になる。あるいは、外層420は、1つまたは複数の添加剤と、プロテアーゼ阻害剤との組合せを含む。

30

【0288】

コア410は、錠剤のPTHと、SNACとを含み、場合により、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれか1つによるコア110および／またはコア210について記載されたような、1つまたは複数のプロテアーゼ阻害剤および／または制酸化合物をさらに含む。いくつかの態様において、コア410は、1つまたは複数のプロテアーゼ阻害剤を含む。いくつかの態様において、コア410は、制酸化合物を含まない。

40

【0289】

胃腸系での錠剤400の溶解は、腸での腸溶コーティング430の溶解、およびその後の主として外層420の溶解を含み、それによって、コア410からのPTHおよびSNACの放出の前に、外層中のプロテアーゼ阻害剤が放出される。

【0290】

図9は、本発明の実施形態のいずれか1つのいくつかによる例示的な外層500の組成を示す。外層500は、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれか1つにおける、本明細書に記載の任意の外層（例えば、外層120、220、320および／または420

50

）に対応し、本明細書に記載のコアに面する内面 5 1 0 と、本明細書に記載のコーティングおよび／または本明細書に記載の単位剤形の表面に面する外面 5 2 0 とを有する。外層 5 0 0 は、長方形で表した第 1 の化合物 5 3 0（場合によっては単一の化合物であり、他の場合には化合物の組合せである）と、円で表した第 2 の化合物 5 4 0（場合によっては単一の化合物であり、他の場合には化合物の組合せである）とを含む。場合により、さらなる化合物（図示しない）も、外層 5 0 0 に含まれていてもよい。

【0291】

化合物 5 3 0 および 5 4 0 の分布は、場合によっては不均一であり、図 9 に示されるように、化合物 5 3 0 が内面 5 1 0 の近くよりも外面 5 2 0 の近くにより集中する、および／または化合物 5 4 0 が外面 5 2 0 の近くよりも内面 5 1 0 の近くにより集中してもよい。したがって、面 5 1 0 と 5 2 0 との間に濃度勾配が存在する。いくつかの態様において、外層 5 0 0 の溶解は、化合物 5 3 0 の溶解が、化合物 5 4 0 の溶解に先行する結果となる。

10

【0292】

上記の代わりに、化合物 5 3 0 および 5 4 0 の分布は均一であり、面 5 1 0 と 5 2 0 との間に濃度勾配は存在しない。

【0293】

本明細書に記載のいずれかの実施形態のいくつかにおいて、化合物 5 3 0 は、1 つまたは複数の（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）制酸化合物であり、化合物 5 4 0 は、1 つまたは複数の（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）プロテアーゼ阻害剤および／または添加剤である。

20

【0294】

本明細書に記載のいずれかの実施形態のいくつかにおいて、化合物 5 3 0 は、1 つまたは複数の（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）プロテアーゼ阻害剤であり、化合物 5 4 0 は、1 つまたは複数の（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）制酸化合物および／または添加剤である。

【0295】

図 1 0 は、本発明の実施形態のいずれか 1 つのいくつかによる例示的な外層 6 0 0 の組成を示す。外層 6 0 0 は、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれか 1 つにおける、本明細書に記載の任意の外層（例えば、外層 1 2 0、2 2 0、3 2 0、4 2 0 および／または 5 2 0）に対応し、本明細書に記載のコアに面する内面 6 1 0 と、本明細書に記載のコーティングおよび／または本明細書に記載の単位剤形の表面に面する外面 6 2 0 とを有する。外層 6 0 0 は、長方形で表した第 1 の化合物 6 3 0（場合によっては単一の化合物であり、他の場合には化合物の組合せである）と、円で表した第 2 の化合物 6 4 0（場合によっては単一の化合物であり、他の場合には化合物の組合せである）とを含む。場合により、さらなる化合物（図示しない）も、外層 6 0 0 に含まれていてもよい。

30

【0296】

図 1 0 に示されるように、化合物 6 3 0 および 6 4 0 の分布は、場合によっては不均一であり、単位剤形表面の 1 つまたは複数の領域の近傍（例えば、図 1 0 の右手側）において、単位剤形表面の他の領域の近傍（例えば、図 1 0 の左手側）よりも多くの化合物 6 3 0 が集中する、および／または単位剤形表面の 1 つまたは複数の領域の近傍（例えば、図 1 0 の左手側）において、単位剤形表面の他の領域の近傍（例えば、図 1 0 の右手側）よりも多くの化合物 6 4 0 が集中する。したがって、外層 6 0 0 の平面に濃度勾配が存在する。

40

【0297】

上記の代わりに、化合物 6 3 0 および 6 4 0 の分布は均一であり、外層 6 0 0 の平面に濃度勾配は存在しない。

【0298】

本明細書に記載のいずれかの実施形態のいくつかにおいて、化合物 6 3 0 は、1 つまたは複数の（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）制酸化合物であり

50

、化合物 640 は、1 つまたは複数の（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）プロテアーゼ阻害剤および／または添加剤である。

【0299】

本明細書に記載のいずれかの実施形態のいくつかにおいて、化合物 630 は、1 つまたは複数の（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）プロテアーゼ阻害剤であり、化合物 640 は、1 つまたは複数の（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）制酸化合物および／または添加剤である。

【0300】

図 11 は、本発明の実施形態のいずれか 1 つのいくつかによる例示的なコア 700 の組成を示す。コア 700 は、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれか 1 つにおける、本明細書に記載の任意のコア（例えば、コア 110、210、310 および／または 410）に対応し、場合により、本明細書に記載の任意の外層と組み合わせてもよい。

【0301】

図 11 に示されるように、コア 700 中での 1 つまたは複数の化合物の分布は、場合によっては不均一であり、1 つまたは複数の化合物は、間質材料 720 によって少なくとも部分的に分離された粒子 710 の内部に集中している。

【0302】

粒子 710 は、場合により、間質材料 720 における PTH および／または SNAC の濃度よりも高い濃度で、（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）PTH および／または SNAC を含む。粒子 710 は、組成の異なる、異種粒子（例えば、SNAC を含む 1 種と、PTH を含む 1 種と）を含んでもよい。粒子 710 は、場合により、顆粒および／またはミクロスフェアの形態にある。

【0303】

間質材料 720 は、場合により、PTH および／または SNAC を含まない。間質材料 720 は、場合により、充填剤および／または結合剤などの、1 つまたは複数の（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態の 1 つによる）添加剤を含み、場合により、1 つまたは複数の添加剤から実質的になる。

【0304】

上記の代わりに、コア 700 中の化合物の分布は均一である。

【0305】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載のコア（例えば、コア 110、210、310 および 410 のいずれか 1 つ）の少なくとも 50 重量パーセントは、SNAC からなる。いくつかの態様において、本明細書に記載のコア（例えば、コア 110、210、310 および 410 のいずれか 1 つ）の少なくとも 60 重量パーセントは、SNAC からなる。いくつかの態様において、本明細書に記載のコア（例えば、コア 110、210、310 および 410 のいずれか 1 つ）の少なくとも 70 重量パーセントは、SNAC からなる。いくつかの態様において、本明細書に記載のコア（例えば、コア 110、210、310 および 410 のいずれか 1 つ）の少なくとも 80 重量パーセントは、SNAC からなる。いくつかの態様において、本明細書に記載のコア（例えば、コア 110、210、310 および 410 のいずれか 1 つ）の少なくとも 90 重量パーセントは、SNAC からなる。

【0306】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、塩である SNAC の割合が大きい組成物（例えば、本明細書に記載の単位剤形および／またはコア）は、胃液などの水性溶液中で容易に溶解する傾向があると考えられ、これは本発明のいくつかの態様において望ましい。

【0307】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、単位剤形（例えば、単位剤形 100、単位剤形 200、および錠剤 300 のいずれか 1 つ）は、（本明細書で定義される）胃液に溶解する。いくつかのそのような実施形態において、単位

10

20

30

40

50

剤形は、腸溶コーティングを含まず、それによって、胃液への溶解を容易にする。いくつかの態様において、単位剤形は、60分以内に胃液に溶解する。いくつかの態様において、単位剤形は、50分以内に胃液に溶解する。いくつかの態様において、単位剤形は、40分以内に胃液に溶解する。いくつかの態様において、単位剤形は、30分以内に胃液に溶解する。いくつかの態様において、単位剤形は、20分以内に胃液に溶解する。いくつかの態様において、単位剤形は、15分以内に胃液に溶解する。いくつかの態様において、単位剤形は、10分以内に胃液に溶解する。いくつかの態様において、単位剤形は、5分以内に胃液に溶解する。

【0308】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、単位剤形（例えば、単位剤形100、単位剤形200、および錠剤300のいずれか1つ）は、胃液に溶解しない。

10

【0309】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、単位剤形は、当該単位剤形の経口投与後のPTHの吸収を特徴付けるPTHのバイオアベイラビリティが、本明細書に記載の外層を含まない、上記の単位剤形のコアからなる単位剤形組成物の経口投与後のPTHのバイオアベイラビリティよりも、少なくとも10%高くなるように処方される。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、コアの経口投与時のバイオアベイラビリティよりも少なくとも20%高い（レベルは少なくとも120%である）。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、コアの経口投与時のバイオアベイラビリティよりも少なくとも50%高い（レベルは少なくとも150%である）。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、コアの経口投与時のバイオアベイラビリティの少なくとも2倍である（レベルは少なくとも200%である）。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、コアの経口投与時のバイオアベイラビリティの少なくとも4倍である（レベルは少なくとも400%である）。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、コアの経口投与時のバイオアベイラビリティの少なくとも10倍である（レベルは少なくとも1000%である）。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、コアの経口投与時のバイオアベイラビリティの少なくとも20倍である（レベルは少なくとも2000%である）。

20

【0310】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、保護剤は、SNACを保護することによってバイオアベイラビリティを有意に増加させ、それによって、PTHの吸収を促進するのに利用可能な活性SNACの残存量を増加させる、および／またはPTHを保護し、それによって、吸収時に活性を維持するPTHの量を増加させると考えられる。

30

【0311】

制酸化合物を含む組成物に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、組成物は、主としてPTH、SNAC、および本明細書に記載の少なくとも1つの制酸化合物の組合せからなる。すなわち、組成物の少なくとも50重量パーセントが、PTH、SNACおよび少なくとも1つの制酸化合物からなる群より選択される成分からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも60重量パーセントが、PTH、SNACおよび少なくとも1つの制酸化合物からなる群より選択される成分からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも70重量パーセントが、PTH、SNACおよび少なくとも1つの制酸化合物からなる群より選択される成分からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも80重量パーセントが、PTH、SNACおよび少なくとも1つの制酸化合物からなる群より選択される成分からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも90重量パーセントが、PTH、SNACおよび少なくとも1つの制酸化合物からなる群より選択される成分からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも95重量パーセントが、PTH、SNACおよび少なくとも1つの制酸化合物からなる群より選択される成分からなる。いくつかの態様において、組成物

40

50

の少なくとも 98 重量パーセントが、PTH、SNAC および少なくとも 1 つの制酸化合物からなる群より選択される成分からなる。いくつかの態様において、組成物は錠剤として処方される。

【0312】

制酸化合物を含む組成物に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、組成物は、場合により、少なくとも 1 つのプロテアーゼ阻害剤をさらに含み、組成物の少なくとも 50 重量パーセントが、PTH、SNAC、少なくとも 1 つの制酸化合物および少なくとも 1 つのプロテアーゼ阻害剤からなる群より選択される成分からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも 60 重量パーセントが、PTH、SNAC、少なくとも 1 つの制酸化合物および少なくとも 1 つのプロテアーゼ阻害剤からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも 70 重量パーセントが、PTH、SNAC、少なくとも 1 つの制酸化合物および少なくとも 1 つのプロテアーゼ阻害剤からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも 80 重量パーセントが、PTH、SNAC、少なくとも 1 つの制酸化合物および少なくとも 1 つのプロテアーゼ阻害剤からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも 90 重量パーセントが、PTH、SNAC、少なくとも 1 つの制酸化合物および少なくとも 1 つのプロテアーゼ阻害剤からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも 95 重量パーセントが、PTH、SNAC、少なくとも 1 つの制酸化合物および少なくとも 1 つのプロテアーゼ阻害剤からなる。いくつかの態様において、組成物の少なくとも 98 重量パーセントが、PTH、SNAC、少なくとも 1 つの制酸化合物および少なくとも 1 つのプロテアーゼ阻害剤からなる。いくつかの態様において、組成物は錠剤として処方される。

10

20

【0313】

制酸化合物を含む組成物に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、組成物は、組成物の経口投与時の PTH のバイオアベイラビリティが、少なくとも 1 つの制酸化合物を含まずに PTH および SNAC を含む組成物（例えば、制酸化合物の非存在以外は当該組成物と同じ組成物）の経口投与時の PTH のバイオアベイラビリティよりも、少なくとも 10 % 高くなるように処方される。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、少なくとも 1 つの制酸化合物を含まずに PTH および SNAC を含む組成物の経口投与時のバイオアベイラビリティよりも少なくとも 20 % 高い（レベルは少なくとも 120 % である）。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、少なくとも 1 つの制酸化合物を含まずに PTH および SNAC を含む組成物の経口投与時のバイオアベイラビリティよりも少なくとも 50 % 高い（レベルは少なくとも 150 % である）。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、少なくとも 1 つの制酸化合物を含まずに PTH および SNAC を含む組成物の経口投与時のバイオアベイラビリティの少なくとも 2 倍（レベルは少なくとも 200 %）である。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、少なくとも 1 つの制酸化合物を含まずに PTH および SNAC を含む組成物の経口投与時のバイオアベイラビリティの少なくとも 4 倍（レベルは少なくとも 400 %）である。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、少なくとも 1 つの制酸化合物を含まずに PTH および SNAC を含む組成物の経口投与時のバイオアベイラビリティの少なくとも 10 倍（レベルは少なくとも 1000 %）である。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、少なくとも 1 つの制酸化合物を含まずに PTH および SNAC を含む組成物の経口投与時のバイオアベイラビリティの少なくとも 20 倍（レベルは少なくとも 2000 %）である。

30

40

【0314】

制酸剤は、単一の組成物中で全ての成分を組み合わせることを必要とすることなく、PTH および SNAC と組み合わせて有利に用いることができる。

【0315】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる方法または治療は、対象に、本明細書で定義した少なくとも 1 つの制酸化合物（例えば、本明細書に記載の少なくとも 1 つの制酸化合物

50

物)、および／または少なくとも1つの胃酸分泌阻害剤を含む制酸組成物と、(例えば、対応する実施形態のいずれかにより本明細書に記載される) PTHおよびSNACを含む組成物とを同時投与することをさらに含む。

【0316】

本明細書で用いられる語句「胃酸分泌阻害剤」とは、胃への酸の分泌を減少させる任意の薬剤を指すが、それは既に分泌された酸に対する効果を有する必要はない。制酸組成物に関する本明細書に記載の実施形態のいずれかにおいて用いることができる胃酸分泌阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、シメチジン、ファモチジン、ニザチジンおよびラニチジンなどのH₂受容体アンタゴニスト、ならびにオメプラゾール、ランソプラゾール、デクスランソプラゾール、エソメプラゾール、ラベプラゾールおよびイ

10

【0317】

制酸組成物の同時投与に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、制酸組成物は、場合により、当業界で公知の任意の制酸組成物(例えば、市販の制酸組成物)である。

【0318】

制酸組成物の同時投与に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、同時投与は、PTHおよびSNACを含む組成物の前、またはそれと同時に、制酸組成物を投与することを含む。

【0319】

PTHおよびSNACを含む組成物と同時に制酸組成物を投与する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおける態様のいくつかにおいては、制酸組成物は、本明細書に定義される少なくとも1つの(例えば、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる)制酸化合物を含む。

20

【0320】

少なくとも1つの胃酸分泌阻害剤を含む制酸組成物の同時投与に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、同時投与は、(例えば、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる) PTHおよびSNACを含む組成物の投与前に、制酸組成物を投与することを含む。

【0321】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、本明細書に定義される制酸化合物(胃酸を中和することができる化合物)は、一般に、胃および／またはその領域における酸度をすぐに低下させるのに有効である(酸の中和は、比較的迅速な化学反応として起こるためである)が、胃へのさらなる酸の分泌に対する長期的効果は限られている。したがって、PTHおよびSNACを含む組成物と同時に、またはその直前(例えば、90分以内)に投与された場合に特に有効であると考えられる。

30

【0322】

さらに、胃酸分泌阻害剤は一般に、比較的長期間にわたって胃の酸度を低下させるのに有効である(胃酸分泌の長期的阻害のためである)が、胃に既に存在する酸に対しては顕著な効果を発揮しないため、投与直後には酸度に対する効果が限られている。したがって、PTHおよびSNACを含む組成物の前に投与された場合に特に有効であると考えられる。

40

【0323】

ここで、用語「同時的」とは、別の事象(例えば、PTHおよびSNACを含む組成物の投与)の5分前から5分後までの時間以内であり、態様のいくつかにおいては、他の事象の1分前から1分後までの時間以内に実施した事象(例えば、制酸組成物の投与)を指す。

【0324】

いくつかの態様において、同時的な同時投与は、2つの組成物を同時に嚥下することによって行われる。

50

【0325】

少なくとも1つの制酸組成物の同時投与に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、PTHおよびSNACを含む組成物の投与前の制酸組成物の投与は、PTHおよびSNACを含む組成物の投与前の5日以内に制酸組成物を投与することを含む。いくつかの態様において、制酸組成物は、PTHおよびSNACを含む組成物の投与前の4日以内に投与される。いくつかの態様において、制酸組成物は、PTHおよびSNACを含む組成物の投与前の3日以内に投与される。いくつかの態様において、制酸組成物は、PTHおよびSNACを含む組成物の投与前の2日以内に投与される。いくつかの態様において、制酸組成物は、PTHおよびSNACを含む組成物の投与前の1日（24時間）以内に投与される。いくつかの態様において、制酸組成物はプロトンポンプ阻害剤を含む。

10

【0326】

少なくとも1つの制酸組成物の同時投与に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、制酸組成物は、PTHおよびSNACを含む組成物投与の少なくとも約1日（例えば、少なくとも約24時間）前、例えば、PTHおよびSNACを含む組成物投与の約1日～約5日（例えば、約2日～約4日、場合により、約3日）前に投与される。いくつかの態様において、制酸組成物は、プロトンポンプ阻害剤を含む。

【0327】

PTHおよびSNACを含む組成物投与の少なくとも12時間前に、場合により、制酸組成物を投与する本明細書に記載のいずれかの実施形態のいくつかにおいては、制酸組成物はプロトンポンプ阻害剤を含む。

20

【0328】

少なくとも1つの制酸組成物の同時投与に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、PTHおよびSNACを含む組成物の投与前の制酸組成物の投与は、PTHおよびSNACを含む組成物の投与から16時間前以内に制酸組成物を投与することを含む。いくつかの態様において、制酸組成物は、PTHおよびSNACを含む組成物の投与から12時間前以内に投与される。いくつかの態様において、制酸組成物は、PTHおよびSNACを含む組成物の投与から10時間前以内に投与される。いくつかの態様において、制酸組成物は、PTHおよびSNACを含む組成物の投与から8時間前以内に投与される。いくつかの態様において、制酸組成物は、PTHおよびSNACを含む組成物の投与から6時間前以内に投与される。いくつかの態様において、制酸組成物は、PTHおよびSNACを含む組成物の投与から4時間前以内に投与される。いくつかの態様において、制酸組成物はH₂受容体アンタゴニストを含む。

30

【0329】

少なくとも1つの制酸組成物の同時投与に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、制酸組成物は、PTHおよびSNACを含む組成物投与の少なくとも約2時間、例えば、PTHおよびSNACを含む組成物投与の約2時間～約10時間（例えば、2～8時間、2～6時間、2～4時間）前に投与される。いくつかの態様において、制酸組成物は、H₂受容体アンタゴニストまたはプロトンポンプ阻害剤を含む。いくつかの態様において、制酸組成物は、H₂受容体アンタゴニストを含む。

40

【0330】

制酸組成物の投与は、場合によりPTHおよびSNACを含む組成物投与の少なくとも2時間前であるが、12時間前未満に投与される本明細書に記載のいずれかの実施形態のいくつかにおいては、制酸組成物は、H₂受容体アンタゴニストを含む。

【0331】

少なくとも1つの制酸組成物の同時投与に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、PTHおよびSNACを含む組成物の投与前の制酸組成物の投与は、PTHおよびSNACを含む組成物の90分前以内に制酸組成物を投

50

与することを含む。いくつかの態様において、制酸組成物は、PTHおよびSNACを含む組成物投与の60分前以内に投与される。いくつかの態様において、制酸組成物は、PTHおよびSNACを含む組成物投与の30分前以内に投与される。いくつかの態様において、制酸組成物は、PTHおよびSNACを含む組成物投与の20分前以内に投与される。いくつかの態様において、制酸組成物は、PTHおよびSNACを含む組成物投与の10分前以内に投与される。いくつかの態様において、制酸組成物は、（本明細書に定義される）制酸化合物を含む。

【0332】

少なくとも1つの制酸組成物の同時投与に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、PTHおよびSNACを含む組成物は、制酸化合物が存在しないということを除いて、PTH、SNACおよび制酸化合物を含む本明細書に記載の組成物のいずれか1つと実質的に同じである。

10

【0333】

いくつかの態様において、PTHおよびSNACを含む組成物および／または制酸組成物は、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤（例えば、本明細書に記載の1つまたは複数のプロテアーゼ阻害剤）をさらに含む。

【0334】

いくつかの態様において、PTHおよびSNACを含む組成物および／または制酸組成物は、単位剤形として処方される。単位剤形を、固体状および／または液体状などの、経口投与にとって好適な任意の形態で処方することができる。いくつかの態様において、単位剤形（例えば、PTHおよびSNACを含む組成物の単位剤形）は、固体単位剤形である。いくつかの態様において、単位剤形（例えば、PTHおよびSNACを含む組成物の単位剤形）は、錠剤として処方される。

20

【0335】

いくつかの態様において、PTHおよびSNACを含む組成物および／または制酸組成物（例えば、固体状）は、それぞれ、（本明細書で定義される）胃液に溶解する。いくつかの態様においては、組成物はそれぞれ、60分以内に胃液に溶解する。いくつかの態様において、組成物はそれぞれ、50分以内に胃液に溶解する。いくつかの態様において、組成物はそれぞれ、40分以内に胃液に溶解する。いくつかの態様において、組成物はそれぞれ、30分以内に胃液に溶解する。いくつかの態様において、組成物はそれぞれ、20分以内に胃液に溶解する。いくつかの態様において、組成物はそれぞれ、15分以内に胃液に溶解する。いくつかの態様において、組成物はそれぞれ、10分以内に胃液に溶解する。いくつかの態様において、組成物はそれぞれ、5分以内に胃液に溶解する。

30

【0336】

いくつかの態様において、治療活性剤およびSNACを含む組成物も、（例えば、固体状の）制酸組成物も、（本明細書で定義される）胃液に溶解しない。

【0337】

少なくとも1つの制酸組成物の同時投与に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、同時投与後のPTHの吸収を特徴付けるPTHのバイオアベイラビリティは、制酸組成物を同時投与せずに、PTHおよびSNACを含む組成物を経口投与した後のPTHのバイオアベイラビリティよりも、少なくとも10%高くなる。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、制酸組成物を同時投与しない場合のバイオアベイラビリティよりも少なくとも20%高い（レベルは少なくとも120%である）。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、制酸組成物を同時投与しない場合のバイオアベイラビリティよりも少なくとも50%高い（そのレベルの1少なくとも50%である）。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、制酸組成物を同時投与しない場合のバイオアベイラビリティの少なくとも2倍（レベルは少なくとも200%）である。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、制酸組成物を同時投与しない場合のバイオアベイラビリティの少なくとも4倍（レベルは少なくとも400%）である。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、制酸組成物を同時

40

50

投与しない場合のバイオアベイラビリティの少なくとも10倍（レベルは少なくとも1000%）である。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、制酸組成物を同時投与しない場合のバイオアベイラビリティの少なくとも20倍（レベルは少なくとも2000%）である。

【0338】

本明細書に記載の制酸化合物のいずれか1つまたは複数を、制酸化合物を用いる本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおいて用いることができる。

【0339】

いくつかの態様において、少なくとも1つの制酸化合物は、炭酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、クエン酸カルシウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、グルコン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、グルコン酸カリウム、クエン酸カリウム、水酸化カリウム、炭酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム、酸化マグネシウムおよび水酸化マグネシウムからなる群より選択される。

10

【0340】

いくつかの態様において、少なくとも1つの制酸化合物は、炭酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、クエン酸カリウム、水酸化カリウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、炭酸アルミニウム、および水酸化アルミニウムからなる群より選択される。

20

【0341】

いくつかの態様において、少なくとも1つの制酸化合物は、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、重炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、炭酸アルミニウム、および水酸化アルミニウムからなる群より選択される。

【0342】

いくつかの態様において、少なくとも1つの制酸化合物は、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムからなる群より選択される。

【0343】

制酸化合物に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の方法または治療の対応する実施形態のいずれかに従って投与される制酸化合物の（例えば、本明細書に記載の単位剤形のコア中および／または本明細書に記載の単位剤形中の）総量は、少なくとも1つの制酸化合物が少なくとも0.00001モル当量の塩基を含むような量とする。いくつかの態様において、少なくとも1つの制酸化合物は、少なくとも0.00003モル当量の塩基を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つの制酸化合物は、少なくとも0.0001モル当量の塩基を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つの制酸化合物は、少なくとも0.0003モル当量の塩基を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つの制酸化合物は、少なくとも0.001モル当量の塩基を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つの制酸化合物は、少なくとも0.002モル当量の塩基を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つの制酸化合物は、少なくとも0.003モル当量の塩基を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つの制酸化合物は、少なくとも0.005モル当量の塩基を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つの制酸化合物は、少なくとも0.01モル当量の塩基を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つの制酸化合物は、0.03モル当量以下の塩基を含む。

30

40

【0344】

ここで、1モル当量の塩基とは、1モルのHCl（例えば、水性溶液中の）を中和することができる塩基性化合物（例えば、本明細書に記載の制酸化合物）の量を指す。本明細書に記載の制酸化合物中の塩基のモル当量を決定する際に、それぞれのモルの水酸化物イ

50

オンおよび／または重炭酸イオンは、1モルのHClを中和することができると考えられ、それぞれのモルの炭酸イオンは、2モルのHClを中和することができると考えられ、それぞれのモルのクエン酸イオン（完全に脱プロトン化されている場合）は、3モルのHClを中和することができると考えられる。

【0345】

制酸化合物に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の方法または治療の対応する実施形態のいずれかに従って投与される制酸化合物の（例えば、本明細書に記載の単位剤形のコア中および／または本明細書に記載の単位剤形中の）総量は、少なくとも0.5mgである。いくつかの態様において、制酸化合物の量は、少なくとも1mgである。いくつかの態様において、制酸化合物の量は、少なくとも2mgである。いくつかの態様において、制酸化合物の量は、少なくとも5mgである。いくつかの態様において、制酸化合物の量は、少なくとも10mgである。いくつかの態様において、制酸化合物の量は、少なくとも25mgである。いくつかの態様において、制酸化合物の量は、少なくとも50mgである。いくつかの態様において、制酸化合物の量は、少なくとも100mgである。いくつかの態様において、制酸化合物の量は、少なくとも200mgである。いくつかの態様において、制酸化合物の量は、少なくとも300mgである。いくつかの態様において、制酸化合物の量は、少なくとも400mgである。いくつかの態様において、制酸化合物の量は、少なくとも500mgである。いくつかの態様において、制酸化合物の量は、少なくとも750mgである。いくつかの態様において、制酸化合物の量は、少なくとも1グラムである。

10

20

【0346】

ケーシング：

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、PTHおよびSNACを含む組成物（本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによるもの）は、ケーシングと、ケーシング内に含有されるPTHおよびSNACを含む組成物とを含む薬物送達システムの一部を形成する。

【0347】

本発明のそのような実施形態によるケーシングは、連結される少なくとも2つの構成要素、および胃条件下で上記構成要素の連結を維持するための少なくとも1つの固定部を含み、ケーシングは、固定部の除去時に、ケーシングに裂け目が形成される（breached）ように構成される。

30

【0348】

ここで、用語「ケーシング」とは、内容積を封入し、周囲の環境から内容積を分離する構造を指す。用語「ケーシング」は、周囲の環境から内容積を分離する能力が維持されるという条件で、形状を容易に変化させる変形可能な構造（例えば、柔らかい物質から形成される、例えば、ソフトポーチの形態のケーシング）、ならびに剛性構造などの、任意の形状の構造を包含する。

【0349】

ここで、用語「固定部」とは、胃条件下で上記構成要素の連結を維持する上記機能を実施するのに好適な構造および化学組成を特徴とするケーシングの構成要素を指す。ケーシングは、場合により、1つの固定部または複数の固定部（例えば、2つの固定部、3つの固定部、4つの固定部、4つを超える固定部）を含んでもよい。胃条件下で上記構成要素の連結を維持することにより、固定部は、場合により、特に、腸での放出を可能にしながら、胃での放出を防止することにより、組成物中のPTHの放出に対する制御を提供する。

40

【0350】

簡単にするために、固定部は、本明細書を通して単数形で（例えば、「固定部（retainer）」、「当該固定部（the Retainer）」と）記載される。単数形の使用は、これが明示的に示されない限り、ただ1つの固定部が存在すること、および／またはただ1つの固定部が任意の所与の記載によって呼ばれることを意味するものと

50

解釈されるべきではない。むしろ、逆の指示がない場合、本明細書に記載の実施形態のいずれか1つによる（単数形の）固定部の記載は、ケーシング中の任意の1つまたは複数の固定部、および場合により、（ケーシングが1つを超える固定部を有する実施形態においては）ケーシング中のそれぞれの固定部を指すと解釈されるべきである。

【0351】

ここで、連結される上記の少なくとも2つの構成要素も、簡潔にするために、「ケーシング構成要素」と本明細書で呼ばれる。語句「ケーシング構成要素」のこの使用は、いかなる意味でもケーシングが他の構成要素を含まないことを意図するものではない。例えば、ケーシングは、本明細書では「ケーシング構成要素」と呼ばれない、少なくとも1つの構成要素、例えば、本明細書に記載の固定部を含む。

10

【0352】

ここで、語句「連結」とは、2つ以上の物体が、物理的接触、重なり、および／または近接の形態にある状態を指す。

【0353】

連結した構成要素は、場合により、単一の構成要素の異なる部分でもよく、これら異なる部分は、固定部の除去時に互いに分離することができるものである。例えば、いくつかの態様において、連結した構成要素は、可撓性構成要素の異なる端部を形成し、可撓性構成要素はそれ自体が折り畳まれており、（例えば、固定部の除去時の）ケーシングの裂け目の形成は、可撓性構成要素の折り広げによって端部を分離することで実施することができる。

20

【0354】

いくつかの態様において、連結とは、連結したケーシング構成要素が互いに連結されるようなものである。

【0355】

いくつかの態様において、連結したケーシング構成要素は、カプセル殻を形成する。ケーシング構成要素を、場合により、薬学的使用のためのカプセル殻を形成させるのに好適である当業界で公知の任意の物質から形成することができる。いくつかの態様において、ケーシングは、例えば、2つのケーシング構成要素を含み、それぞれのケーシング構成要素がはめ込まれてカプセル殻を形成するときには、それぞれのケーシング構成要素がカプセル殻の半分である。いくつかの態様において、ケーシングは、はめ込まれてカプセル殻を形成する、2つを超えるケーシング構成要素（例えば、3または4つのケーシング構成要素）を含む。

30

【0356】

連結を、場合により、1つまたは複数の固定部により維持するためのメカニズムの一例としては、これらに限定されるものではないが、ケーシング構成要素、場合により、それぞれのケーシング構成要素に結合したもの（例えば、複数のケーシング構成要素が同じ固定部に結合して連結されるようなもの）、ケーシング構成要素、場合により、それぞれのケーシング構成要素の移動を遮断するもの（例えば、ケーシング構成要素は連結されている必要はないが、互いに分離しないように物理的に拘束されているもの）、およびケーシング構成要素のクランピングが挙げられる。

40

【0357】

ここで、用語「クランピング」とは、ある物体を別の物体に対して圧迫する圧力を印加することによって、物体と一緒に保持する作用を指す。

【0358】

クランピングは、例えば、別のケーシング構成要素の表面に対して垂直方向にケーシング構成要素を反対に動かすことにより（例えば、反対の方向に、すなわち、表面に対してケーシング構成要素を圧迫することにより）、および／または別のケーシング構成要素の表面に対して平行方向にケーシング構成要素を反対に動かす（例えば、スライドさせる）ことにより（例えば、2つの構成要素の間の摩擦を増加させることにより）、ケーシング構成要素の連結を維持することができる。

50

【0359】

本明細書に記載のいずれかの実施形態のいくつかにおいて、固定部は、ケーシング構成要素を接着させることにより、少なくとも2つのケーシング構成要素の連結を（例えば、カプセル殻の形態で）維持する接着剤（例えば、のり）である。場合により、接着剤は、ケーシング構成要素間の境界面に存在する。これに代えて、またはこれに加えて、接着剤は、ケーシング構成要素に、ケーシング構成要素間の境界面以外の位置で、例えば、ケーシングの外表面および内表面（例えば、カプセル殻表面）で接着する。

【0360】

ここで、用語「裂け目」および「裂け目の形成」およびその変形は、ケーシングの内容積を、周囲の環境に接続し、ケーシング内に含有されるPTHの漏出を可能にするのに十分に大きい、ケーシング中の開口部の形成を指す。

10

【0361】

いくつかの態様において、ケーシングの固定部の除去時のケーシングにおける裂け目の形成は、ケーシング中で形成される裂け目の面積が、ケーシングにおける裂け目形成前のケーシングの表面積の少なくとも10%となるようなものである。いくつかの態様において、ケーシング中で形成される裂け目の面積は、ケーシングにおける裂け目形成前のケーシングの表面積の少なくとも20%である。いくつかの態様において、ケーシング中で形成される裂け目の面積は、ケーシングにおける裂け目形成前のケーシングの表面積の少なくとも30%である。いくつかの態様において、ケーシング中で形成される裂け目の面積は、ケーシングにおける裂け目形成前のケーシングの表面積の少なくとも40%である。いくつかの態様において、ケーシング中で形成される裂け目の面積は、ケーシングにおける裂け目形成前のケーシングの表面積の少なくとも50%である。

20

【0362】

ここで、固定部の「除去」は、ケーシングが、固定部が存在しないという点でのみ変化する仮説的状況を指す。そのような状況は現実世界の物理的プロセスというよりも、むしろ仮説的であるが、本発明の多くの実施形態によるケーシングの構造を記載するには有用である。

【0363】

固定部は、ケーシングにおける裂け目形成、場合により、固定部の除去時に起こるものと実質的に同程度の裂け目形成をもたらす様式で、部分的に分解されるか、またはさもなければ除去されることなく変化してもよいことを理解されたい。そのような事例が本明細書で記載される場合、固定部の部分的分解および／または変化は、固定部の「除去」とは呼ばない。

30

【0364】

本明細書に記載のいずれかの実施形態のいくつかにおいて、固定部の除去時のケーシングにおける裂け目の形成は、ケーシング構成要素の分離によって行われる。

【0365】

本明細書に記載のいずれかの実施形態のいくつかにおいて、固定部は、ケーシングを一体化させる部分を形成するため、固定部自体の非存在（すなわち、ケーシング構成要素の移動などの、ケーシングにおけるいかなるさらなる変化を伴わないもの）によって、ケーシングの裂け目が形成される。いくつかの態様においては、ケーシングにおけるさらなる裂け目形成が、ケーシング構成要素の分離によって行われる。

40

【0366】

本明細書に記載のいずれかの実施形態のいくつかにおいて、固定部自体の非存在（すなわち、ケーシング構成要素の移動などの、ケーシングにおけるいかなるさらなる変化を伴わないもの）はケーシングの裂け目を形成しないが、むしろ固定部の除去は、ケーシング構成要素の分離によって、ケーシングにおける裂け目形成をもたらす。

【0367】

本明細書に記載のいずれかの実施形態のいくつかにおいて、固定部自体の非存在（すなわち、ケーシング構成要素の移動などの、ケーシングにおけるいかなるさらなる変化も伴

50

わないもの)は、ケーシングにおける裂け目形成前のケーシングの表面積の30%以上となる裂け目を形成しない(例えば、裂け目が形成されないか、またはケーシング表面積の30%未満の裂け目が形成される)。いくつかの態様において、固定部自体の非存在は、ケーシングにおける裂け目形成前のケーシングの表面積の20%以上となる裂け目をケーシングに形成しない。いくつかの態様において、固定部自体の非存在は、ケーシングにおける裂け目形成前のケーシングの表面積の10%以上となる裂け目をケーシングに形成しない。いくつかの態様において、固定部自体の非存在は、ケーシングにおける裂け目形成前のケーシングの表面積の5%以上となる裂け目をケーシングに形成しない。いくつかの態様において、固定部自体の非存在は、ケーシングにおける裂け目形成前のケーシングの表面積の2%以上となる裂け目をケーシングに形成しない。

10

【0368】

場合により、ケーシング構成要素のそれぞれは、ケーシング中の他のケーシング構成要素のそれぞれと連結される。

【0369】

あるいは、ケーシング構成要素を、複数のセット(例えば、2つのセット、3つのセット、4つのセット、または4つを超えるセット)に分割することができ、それぞれのセットの中のケーシング構成要素のそれぞれを、同じセット中の他のケーシング構成要素のそれぞれと連結するが、他のセットのケーシング構成要素とは連結する必要はない。いずれか1つのケーシング構成要素は、1つのそのようなセットまたは1つを超えるそのようなセットに属してもよい。例えば、ケーシングが3つのケーシング構成要素、構成要素I、IIおよびIIIを含み、構成要素IIが構成要素IおよびIIIと連結するが、構成要素IおよびIIIが互いに連結しない場合、ケーシングは、一方のセットが構成要素IおよびIIからなり、他方のセットが構成要素IIおよびIIIからなる、2セットのケーシング構成要素を有すると考えることができる。

20

【0370】

場合により、固定部(場合により、ケーシング中のそれぞれの固定部)は、1セットのケーシング構成要素の連結を維持する(ケーシング構成要素のそれぞれは、セット中の他のケーシング構成要素のそれぞれと連結される)。

【0371】

上記に代えて、いずれか1つの固定部は、場合により、2セット以上の(本明細書に記載の)ケーシング構成要素の連結を維持してもよい。

30

【0372】

場合により、連結したいずれか1セットのケーシング構成要素は、単一の固定部によって連結を維持される。

【0373】

上記に代えて、2つ以上の固定部は、場合により、一緒に作用して、同じセットのケーシング構成要素の連結を維持する。

【0374】

2つ以上の固定部が同じセットのケーシング構成要素の連結を維持するいくつかの態様において、ケーシングは、ケーシングが上記固定部のいずれか1つの除去時に裂け目が形成されるように構成される。

40

【0375】

2つ以上の固定部が同じセットのケーシング構成要素の連結を維持するいくつかの態様において、ケーシングは、ケーシングが一方の固定部の除去時には裂け目は形成されないが、むしろ、2つ以上の上記固定部の除去時にのみ裂け目が形成され、場合により、上記固定部のそれぞれの除去時にのみ裂け目が形成されるように構成される。

【0376】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、薬物送達システムは、内力が固定部の除去時にケーシング構成要素の分離を誘導するように構成される。

50

【0377】

ここで、用語「内力」とは、ケーシングおよび／またはケーシング内の物質などの、薬物送達システムの1つまたは複数の構成要素によって印加される力を指す。例えば、張力および／または圧縮下の構成要素は、力を、近隣の構成要素または物質に印加することができ、場合により、そのような力がケーシング構成要素の分離を誘導するように、薬物送達システムを構成することができる。

【0378】

ここで、ケーシング構成要素の分離を「誘導する」とは、力が固定部の除去時にケーシング構成要素の分離を引き起こす傾向があることを意味する。場合により、固定部は、分離を誘導する力を妨害するように構成される（妨害は、固定部が除去されるまで、または力の妨害を止めるまで行われる）。

10

【0379】

薬物送達システムにおいて内力は、場合により、任意の時間内（例えば、薬物送達システムの製造時から始まる時間）に存在してもよく、または代わりに、内力は、ある特定の条件下で（例えば、胃腸管中などの水性液体への曝露時に）のみ存在する。内力は、場合により、ケーシングの少なくとも一部および／またはケーシング内に含有される物質によって印加されてもよい。

【0380】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、薬物送達システムは、内力が固定部の除去時にケーシング構成要素の分離を誘導するように構成される。むしろ、ケーシング構成要素の分離は、例えば、無作為の移動、腸での流体の流動、蠕動、および／または他の外力によって誘導される。

20

【0381】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、固定部は、固定部の少なくとも一部がケーシングの周囲の環境に曝露されるように、ケーシングの外表面の一部を形成する。

【0382】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、固定部は、少なくとも2つのケーシング構成要素の外表面に接着され、場合により、ケーシングの外表面の一部を形成し、それによって、ケーシング構成要素の連結を維持する。

30

【0383】

いくつかの態様において、外表面での固定部の存在は、例えば、ある特定の環境において、固定部がケーシング構成要素の連結を維持するのを止める（例えば、本明細書に記載のように、固定部の少なくとも一部の溶解に起因する）ように、固定部を環境に対して感受性にする。

【0384】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、固定部は、（本明細書で定義される）腸溶ポリマーを含む。

【0385】

腸溶ポリマーの溶解度のpH依存性により、腸溶ポリマーは、胃、ならびに乾燥条件下（例えば、経口投与の前）は固体物質として働くことができるが、腸の少なくとも一部では溶解する。したがって、腸溶ポリマーを含む固定部の構造は、胃腸管内のケーシングの位置によって影響される。

40

【0386】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、腸溶ポリマーは、pH 5.5の水性溶液に可溶性である。いくつかのそのような実施形態において、腸溶ポリマーの溶解は、薬物送達システムが腸、例えば、十二指腸に到達した直後に行われる。

【0387】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、腸溶ポリ

50

マーは、pH 5.5 の水性溶液に可溶性ではなく、pH 6.0 の水性溶液に可溶性である。いくつかのそのような実施形態において、腸溶ポリマーの溶解は、薬物送達システムが腸、例えば、十二指腸に到達してから比較的直後に行われる。

【0388】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、腸溶ポリマーは、pH 5.5 または 6.0 の水性溶液に可溶性ではなく、pH 6.5 の水性溶液に可溶性である。いくつかのそのような実施形態において、腸溶ポリマーの溶解は、小腸（例えば、空腸）では行われるが、場合により、十二指腸では行われない。

【0389】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、腸溶ポリマーは、pH 5.5、6.0 または 6.5 のいずれかの水性溶液にも可溶性ではなく、pH 7.0 および／または pH 7.5 の水性溶液に可溶性である。いくつかのそのような実施形態において、腸溶ポリマーの溶解は、回腸または結腸では行われ、場合により、十二指腸または空腸では行われない。

【0390】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、固定部は、腸溶ポリマーから実質的になる。そのような実施形態において、全固定部は、腸条件下で潜在的に可溶性である。しかしながら、そのような固定部は、固定部の部分的溶解時に、例えば、全固定部が溶解するかなり前に機能性を失う（例えば、ケーシング構成要素の連結を維持する機能を失う）ようにすることができる。

【0391】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、固定部は、腸溶ポリマーならびに腸溶ポリマー以外の少なくとも1つの物質（例えば、胃腸管中で任意の pH で水不溶性である物質）を含む。いくつかのそのような実施形態において、固定部中の腸溶ポリマーおよび他の物質は、固定部中の腸溶ポリマーの溶解が、固定部が機能性を失うように（例えば、ケーシング構成要素の連結を維持する機能が失われるように）構成される。

【0392】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、固定部は2つ以上の接続されていない部分に（例えば、分解によって）分離されることにより、その機能性を失う（例えば、ケーシング構成要素の連結を維持する能力を失う）、例えば、あるケーシング構成要素に結合した固定部の一部が、別のケーシング構成要素に結合した固定部の一部との接続を止める。

【0393】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、固定部は、（2つ以上の接続されていない部分に分解される必要はないが）裂け目が形成されるように分解されることで、その機能性を失う（例えば、ケーシング構成要素の連結を維持する能力を失う）。例えば、固定部がケーシングを一体化させる部分を形成する場合、固定部自体に形成される裂け目によって、ケーシング中の裂け目が形成される。

【0394】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、例えば、固定部が、（その分解の前に）ケーシング構成要素に接着されている場合、固定部は、1つまたは複数のケーシング構成要素から（例えば、分解によって）切り離されることで、その機能性を失う（例えば、ケーシング構成要素の連結を維持する能力を失う）。

【0395】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、固定部は、（例えば、分解によって）変形することで、例えば、ケーシング構成要素の連結を維持するのに必要な形状（例えば、ケーシング構成要素をクランピングするのに好適な形状）を失うことによって、その機能性を失う（例えば、ケーシング構成要素の連結を維持する能力を失う）。

10

20

30

40

50

【0396】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、ケーシングは、管状構造を含む。

【0397】

ここで、語句「管状構造」とは、外表面、内容積を取り囲む内表面、および管状構造の実質的に反対側にあり、内容積を管状構造の周囲に接続する2つの開口部を有する構造（例えば、開いた円筒またはその位相的等価物）を指す。場合により、管状構造は、2つの開口部間の軸に対して垂直な平面である横断面が実質的に円形および／または実質的に卵形である。しかしながら、代替的な形状も、語句「管状構造」によって包含される。

【0398】

場合により、管状構造の2つの開口部は、ケーシングを形成するようにキャップが付けられている。

【0399】

ここで、用語「ふたをする」とは、存在するある構造（本明細書では「キャップ」とも呼ばれる）が、他の構造（例えば、管状構造）の開口部を覆うことで、開口部を閉じることを指す。キャップは、場合により、本明細書に記載の固定部および／またはケーシング構成要素であってもよい。場合により、キャップは、開口部を取り囲む凹面を有し、管状構造の末端はキャップの凹面の内部と嵌合する。

【0400】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、本明細書に記載の管状構造の少なくとも1つの開口部は、固定部によってふたをされている。いくつかのそのような実施形態において、固定部の除去は、管状構造の開口部を露出することによってケーシングに裂け目を形成する。いくつかの態様において、管状構造の2つの開口部は、固定部（例えば、2つの別々の固定部）によって、それぞれがふたをされている。

【0401】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、ケーシングは、管状構造に折り畳まれた可撓性シートを含む、（例えば、本明細書に記載される）可撓性構成要素を含む。

【0402】

ここで、語句「可撓性シート」とは、3次元構造であって、その一次元は、シートを管状構造に折り畳むのに十分な薄さであるものを指す。

【0403】

管状構造に折り畳まれた可撓性シートに関する実施形態においては、管状構造に折り畳む際に連結されるようになるシートの異なる側は、本明細書では、連結された異なるケーシング構成要素であると考えられる。

【0404】

場合により、ケーシング構成要素の分離は、可撓性シートを折り広げる（例えば、それによる、管状構造の破壊）により行われる。

【0405】

上記に加えて、または上記の代わりに、ケーシング構成要素の分離は、可撓性シートの折り広げ以外の機構、例えば、管状構造の開口部のを露出（例えば、管状構造をふたしている1つまたは2つのキャップの少なくとも部分的な移動）により行われる。

【0406】

管状構造に折り畳まれた可撓性シートに関する実施形態においては、管状構造のそれぞれの末端は、（例えば、本明細書に記載の）固定部によってふたがされている。場合により、ケーシング構成要素の分離は、管状構造をふたしている一方の固定部および／または両方の固定部の除去時の可撓性シートの折り広げによって行われる。

【0407】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、薬物送達

10

20

30

40

50

システムは、水との接触によって膨張する物質をさらに含み、当該物質はケーシング内に含有され、ケーシングは、ケーシングが水性液体（例えば、胃および／または腸の中の液体）と接触したときに、物質が膨張するように構成される。場合により、物質の膨張を用いて、本明細書に記載の内力を発生させることができる。水と接触して膨張することにより、物質は、場合によっては P T H および S N A C を含む組成物の放出に対する制御、特に時間依存的様式での放出を容易にすることができ、例えば、膨張の程度（および、場合により、内力）は、水性液体への曝露時間（例えば、経口投与からの時間）と相関する。

【0408】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、ケーシングは、少なくとも一部において透水性であり、水性液体との接触時に、水がケーシングに浸透し、水との接触によって膨張する物質の膨張を引き起こす。いくつかの態様において、ケーシングは、水との接触によって膨張する物質と隣接する部分において透水性である。いくつかの態様において、ケーシングは、水との接触によって膨張する物質に隣接するケーシングの一部においてのみ透水性であり、ケーシングの他の部分は非透水性である。

10

【0409】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、ケーシングの透水性部分は、水の透過を可能にする少なくとも 1 つの穿孔を含有する。いくつかの態様において、当該部分は、複数の穿孔を含む。穿孔は、好ましくは、水の透過を可能にするが、ケーシング内の物質（例えば、水との接触によって膨張する物質、P T H、S N A C）の漏出を防止するには十分に小さいサイズのものである。薬物送達システムにおいて小さい穿孔を形成させるための技術は、当業界で公知であり、例えば、レーザー穿孔が挙げられる。

20

【0410】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおけるいくつかの態様において、ケーシングは、水との接触によって膨張する物質を含む第 1 区画と、P T H および S N A C を含む組成物を含む第 2 区画とを含有する。いくつかの態様において、固定部の除去時のケーシングにおける裂け目の形成は、ケーシング構成要素の分離によって行われ、ケーシング構成要素の分離が第 2 区画を含有する領域中に裂け目が形成されるように、すなわち、P T H および S N A C を含む組成物の近くに裂け目が形成されるように、ケーシングは構成される。

30

【0411】

いくつかの態様において、第 1 区画および第 2 区画は、2 つの区画の内容物（例えば、水との接触によって膨張する物質と、P T H および S N A C を含む組成物と）の接触を制限するか防止する障壁によって分離される。いくつかの態様において、障壁は、水との接触によって膨張する物質の膨張時に移動可能である。いくつかの態様において、障壁は、物質の膨張時に第 1 区画が膨張し、第 2 区画が縮小することによって、P T H および S N A C を含む組成物を圧縮するように移動する。

【0412】

いくつかの態様においては、第 2 区画中の P T H および S N A C を含む組成物が、ケーシングに裂け目が形成される前に、水との接触によって膨張する物質、ケーシングの透水性部分、または（場合により、ケーシングの外表面上にある）固定部と接触しないように、ケーシングは構成される。いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、そのような実施形態は、P T H および／または S N A C と、制御放出のために用いられる特定の化学的および／または物理的特性を提供する物質（例えば、水との接触によって膨張する物質、ケーシングの透水性部分、および／または胃腸管の位置に感受性である固定部）との潜在的な不適合性を回避するのに特に好適である。

40

【0413】

いくつかの態様において、P T H および S N A C を含む組成物の圧縮は、ケーシングにおいて第 2 区画を取り囲む少なくとも一部に対する内力をもたらす。場合により、そのような内力は、比較的大きい裂け目（例えば、本明細書に記載のサイズの裂け目）の突然の

50

形成を容易にし、それにより、PTHおよびSNACの迅速な放出を可能にする。

【0414】

いくつかの態様において、PTHおよびSNACを含む組成物の圧縮は、固定部の除去時に裂け目がケーシング中で形成される領域、例えば、固定部に隣接する領域への、PTHおよびSNACを含む組成物の移動をもたらす。場合により、PTHおよびSNACを含む組成物のそのような移動は、一旦、裂け目が形成されたら、PTHおよびSNACの迅速な放出を容易にする。

【0415】

水との接触時に膨張し、薬物送達システムにおける使用にとって好適である様々な物質は、当業界で公知であり、場合により、本発明の実施形態において用いることができる。そのような物質は、当業界では一般的に「崩壊剤」と呼ばれる。薬物送達システムにおける使用にとって好適な「崩壊剤」（用語「超崩壊剤」を含む）として当業界で公知の任意の物質は、本明細書では語句「水との接触によって膨張する物質」によって包含される。そのような物質の例としては、これらに限定されるものではないが、ポビドン、クロスポビドン、クロスカルメロース（例えば、クロスカルメロースナトリウム）、カルボキシメチルセルロース（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、小麦デンプン、タピオカデンプン、コメデンプン）、加工デンプン（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム）および二酸化シリコン（例えば、コロイド性二酸化シリコン）が挙げられる。

【0416】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、水との接触によって膨張する物質は、37℃で水不溶性である。水との接触時に膨張する水不溶性物質の例としては、これらに限定されるものではないが、クロスポビドンおよびクロスカルメロースなどの架橋親水性ポリマー、ならびにデンプンおよびその誘導体が挙げられる。水不溶性は、場合により、ケーシング内の物質の膨張度を低下させる可能性のある、ケーシングからの物質の（例えば、本明細書に記載の穿孔を介する）漏出を減少させるのに有益であり得る。

【0417】

本明細書で考察される通り、固定部の少なくとも一部を除いて、ケーシングの様々な部分、例えば、本明細書に記載の対応する実施形態によるケーシング構成要素および障壁、ならびに固定部の部分（例えば、本明細書に記載の腸溶ポリマーを含むが、腸溶ポリマーからなるものではない固定部）は、様々な物質から製造してもよく、このような物質には、比較的不活性な物質も含まれる。

【0418】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、ケーシングのそのような部分は、ポリマー物質を含み、場合により、ポリマー物質からなる。いくつかの態様において、ポリマー物質は、疎水性ポリマー物質である。疎水性ポリマー物質の例としては、これらに限定されるものではないが、エチルセルロースおよび他の疎水性セルロースエーテル、ポリ酢酸ビニル、ポリエチレン、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（エチルメタクリレート）、ポリ（メチルアクリレート）、ポリ（エチルアクリレート）およびその共重合体（例えば、ポリ（エチレン-酢酸ビニル共重合体）、ポリ（エチルアクリレート-メチルメタクリレート共重合体））が挙げられる。

【0419】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、疎水性ポリマー物質は、pH7.0において、水不溶性であり、且つ20重量パーセントを超える水（物質の重量に対する吸収される水の重量）を吸収しないことを特徴とする。いくつかの態様において、疎水性ポリマー物質は、pH7.0で10重量パーセントを超える水を吸収しないことを特徴とする。いくつかの態様において、疎水性ポリマー物質は、pH7.0で5重量パーセントを超える水を吸収しないことを特徴とする。いくつかの態様にお

いて、疎水性ポリマー物質は、 $pH 7.0$ で2重量パーセントを超える水を吸収しないことを特徴とする。いくつかの態様において、疎水性ポリマー物質は、 $pH 7.0$ で1重量パーセントを超える水を吸収しないことを特徴とする。

【0420】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、疎水性ポリマー物質は、例えば、水素結合およびイオン結合などの非共有結合を形成する能力の欠損（この欠損は、典型的には、疎水性に関連する）故に、比較的不活性である傾向にあると考えられる。

【0421】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、ケーシングは、 $pH 7.0$ で水不溶性である少なくとも1つの物質（例えば、ポリマー物質）から形成されるが、任意の例外は、 $pH 7.0$ で水溶性である、本明細書に記載の任意の腸溶ポリマーである。 $pH 7.0$ で水不溶性である上記物質は、場合により、7.0を超える pH でのみ可溶性である腸溶ポリマーであってもよいことを理解されたい。そのような実施形態において、ケーシングのそのような部分は、ポリマー物質を含み、場合により、ポリマー物質からなる。

【0422】

場合により、物質は、水不溶性ポリマーと水溶性ポリマーとの混合物を含み、その場合、混合物は、水性溶液中にゆっくりとしか溶解しない（例えば、混合物中の水溶性ポリマーのパーセンテージが小さい場合）。そのような物質は、本明細書では、1グラム未満が $37^{\circ}C$ で24時間以内に（穏やかに攪拌しながら）1リットルの水性溶液に溶解する場合、水不溶性であると考えられる。

【0423】

本明細書に記載の薬物送達システムは、場合によっては、所望の薬物動態を提供するように処方することができ、例えば、ケーシングの適切な構成、固定部の形状および／または厚さ、固定部に含まれる腸溶ポリマーの pH 依存性、水との接触によって膨張する物質の量および／または種類、および／または本明細書に記載のケーシングの透水性部分の透水性を選択することで、達成することができる。

【0424】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様においては、一旦ケーシングが破壊されたら、 PTH の吸収が迅速に起こるように、薬物送達システムを処方する。 PTH および $SNA C$ の迅速な放出によって、胃腸管での放出位置の制御が可能になることを理解されたい。これは、製剤は胃腸管内を移動するため、製剤からの少しずつの放出は、一般に、腸管の長い部分での PTH および $SNA C$ の放出をもたらすためである。

【0425】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、本明細書に記載のいくつかの態様による薬物送達システムは、裂け目が、場合によっては薬物送達システム中の PTH および $SNA C$ の全量の迅速な放出（およびその後の吸収）を可能にするのに十分に大きい場合、 PTH および $SNA C$ の迅速な放出、ならびに（ケーシングの破壊前の制御された遅延の後の） PTH の吸収を達成するのに特に好適であると考えられる。一方、徐々に崩壊および／または溶解するコーティングおよび／または組成物の使用などの、代替的な方法（例えば、胃ではなく腸において薬剤を放出させるための方法）では、徐々に崩壊／溶解するコーティング、および／または徐々に崩壊／溶解する、 PTH および $SNA C$ を含む組成物による、小さい開口部からの比較的ゆっくりとした PTH および $SNA C$ の放出となる。

【0426】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、薬物送達システムからの放出の迅速性とは、薬物送達システムの経口投与後の PTH の吸収について、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかに記載のように、 AUC の C_{max} に対する比が3時間以下であることを指す。

【0427】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、薬物送達システムは、本明細書に記載のケーシングを使用せずにPTHおよびSNACを含む組成物の内容物を投与する場合と比較して、（例えば、バイオアベイラビリティにより反映されるように）PTHの送達の効能を増強する。効能の増強は、例えば、PTH、SNACおよび／またはプロテアーゼ阻害剤の胃条件からの保護に起因するものであってもよい。

【0428】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様においては、薬物送達システムの経口投与後のPTHの吸収は、薬物送達システムのケーシングなしの（本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる）PTHおよびSNACを含む組成物、すなわち、薬物送達システムのケーシング内と同じ組成物、の経口投与後のPTHのバイオアベイラビリティよりも少なくとも20%高くなる（レベルは少なくとも120%となる）ように、薬物送達システムを処方する。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、ケーシングを使用せずに経口投与したときのバイオアベイラビリティよりも少なくとも50%高い（レベルは少なくとも150%である）。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、ケーシングを使用せずに経口投与したときのバイオアベイラビリティの少なくとも2倍（レベルは少なくとも200%）である。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、ケーシングを使用せずに経口投与したときのバイオアベイラビリティの少なくとも2倍（レベルは少なくとも200%）である。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、ケーシングを使用せずに経口投与したときのバイオアベイラビリティの少なくとも4倍（レベルは少なくとも400%）である。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、ケーシングを使用せずに経口投与したときのバイオアベイラビリティの少なくとも10倍（レベルは少なくとも1000%）である。いくつかの態様におけるバイオアベイラビリティは、ケーシングを使用せずに経口投与したときのバイオアベイラビリティの少なくとも20倍（レベルは少なくとも2000%）である。

10

20

【0429】

コーティング付きの粒子：

本明細書に記載の実施形態の態様のいずれかによるいくつかの形態において、（本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる）PTHおよびSNACを含む組成物は、複数の固体粒子を含む薬物送達システムの一部を形成する。固体粒子は、PTHおよびSNACを含む組成物を含むコアと、（本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる）腸溶コーティングとを含む。いくつかの態様において、コーティングは、コアの表面全体を被覆する。

30

【0430】

いくつかの実施形態において、腸溶コーティングは、例えば、腸溶ポリマーに関する本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる、（本明細書に定義される）腸溶ポリマーを含む。

【0431】

胃腸管において腸溶コーティングの溶解が始まる位置は、対応する実施形態のいずれかに関連して本明細書に記載される、腸溶コーティングおよび／または腸溶ポリマーのpH依存性に基づいて制御することができる。

40

【0432】

腸溶ポリマーおよび／または腸溶コーティングの溶解が、（例えば、本明細書に記載されるように）胃腸管における任意の所与のpHおよび／または位置で始まる場合、腸溶ポリマーおよび／または腸溶コーティングの溶解が非常に急速なプロセスである必要はないため、コアが露出する、および／またはコーティングが崩壊する、および／または完全に溶解するまで、相当量の時間が経過してもよい。コアが露出する、および／またはコーティングが崩壊する、および／または完全に溶解するまでの時間を、場合により、例えば、腸溶コーティングの厚さに従って制御することができ、より厚い腸溶コーティングは、よ

50

り長い溶解時間と関連する。

【0433】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、腸溶コーティングの完全な溶解は、腸溶コーティングが溶解するpH（例えば、本明細書に記載のように、pH 5.5、6.0、6.5または7.0）の水性溶液に付された少なくとも10分後に行われる。いくつかの態様において、腸溶コーティングの完全な溶解は、そのような水性溶液に付された少なくとも30分後に行われる。いくつかの態様において、腸溶コーティングの完全な溶解は、そのような水性溶液に付された少なくとも60分後に行われる。いくつかの態様において、腸溶コーティングの完全な溶解は、そのような水性溶液に付された少なくとも1200分後に行われる。

10

【0434】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、薬物送達システムは、一緒に保持される複数の粒子、例えば、共にカプセル内に封入される、および／または結合材料により結合されるものを含む。いくつかのそのような実施形態において、カプセル（例えば、ゼラチンカプセル）および／または結合材料を、胃における条件下で（例えば、低いpHおよび／または胃における酵素的タンパク質分解への感受性のために）分解するように選択することによって、粒子を放出させ、粒子が胃腸管を通して個別に移動することを可能せしめる。

【0435】

粒子は、場合により、錠剤、顆粒およびミクロスフェアを含む、様々な形態のいずれであってもよい。コーティング付きの錠剤は、一般に、少量（例えば、1～4個）の固体粒子を含む薬物送達システムの実施形態において、好適な形態の固体のコーティング付きの粒子であり、コーティング付きのミクロスフェアは、一般に、多量（例えば、少なくとも10個、100個、1,000個）の固体粒子を含む薬物送達システムの実施形態において、好適な形態の固体のコーティング付きの粒子である。

20

【0436】

錠剤、ミクロスフェア、およびさらなる粒子型は、公知の方法、例えば、ミクロスフェアを製造するための球形化法、および錠剤を製造するための圧縮法を用いて製造することができる。さらに、これらに限定されるものではないが、噴霧コーティング、浸漬コーティングなどの、いくつかのコーティング技術が当業者には公知である。

30

【0437】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、薬物送達システムは、固体粒子（対応する実施形態のいずれかによる本明細書に記載の固体粒子）の集団を複数含み、それぞれの集団は、そのコア中のPTHおよび／またはSNACの異なる放出プロファイルを特徴とする。

【0438】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、それぞれが異なる放出プロファイルを示す複数の集団の、単一の薬物送達システムによる経口投与は、異なる用量のPTH（のSNACを伴う）の投与の効果を模倣することができると考えられる。

【0439】

ここで、用語「集団」は、個々の固体粒子ならびに複数の固体粒子、例えば、少なくとも2個の固体粒子、少なくとも5個の固体粒子、少なくとも10個の固体粒子、少なくとも20個の固体粒子、少なくとも50個の固体粒子、少なくとも100個の固体粒子、少なくとも200個の固体粒子、少なくとも500個の固体粒子、少なくとも1,000個の固体粒子、または少なくとも10,000個の固体粒子を包含する。したがって、例えば、固体粒子に含まれる複数の集団は、場合により、2つの異なる固体粒子からなり、それぞれの固体粒子が集団を代表するものでもよい。あるいは、複数の集団の一部または全てが、複数の粒子を含んでもよい。

40

【0440】

2個以上の固体粒子を含む集団に関する本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様の

50

いくつかにおいて、個々の集団の固体粒子は、実質的に類似する、例えば、同じ技術によって製造される。

【0441】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、薬物送達システムは、固体粒子の2種の集団を含む。

【0442】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、薬物送達システムは、固体粒子の少なくとも3種の集団を含む。いくつかの態様において、薬物送達システムは、固体粒子の正確に3種の集団を含む。

【0443】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、薬物送達システムは、固体粒子の少なくとも4種の集団を含む。いくつかの態様において、薬物送達システムは、固体粒子の正確に4種の集団を含む。

【0444】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、固体粒子の少なくとも1種の集団は、1～3個の固体粒子を含む。いくつかの態様において、固体粒子の少なくとも1種の集団は、1または2個の固体粒子を含む。いくつかの態様において、固体粒子の少なくとも1種の集団は、1個の固体粒子を含む。

【0445】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、固体粒子のそれぞれの集団は、1～3個の固体粒子からなる。いくつかの態様において、固体粒子のそれぞれの集団は、1または2個の固体粒子からなる。いくつかの態様において、固体粒子のそれぞれの集団は、1個の固体粒子からなる。

【0446】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、固体粒子の少なくとも1種の集団は、少なくとも4個の固体粒子を含む。いくつかの態様において、固体粒子の少なくとも1種の集団は、少なくとも10個の固体粒子を含む。いくつかの態様において、固体粒子の少なくとも1種の集団は、少なくとも30個の固体粒子を含む。いくつかの態様において、固体粒子の少なくとも1種の集団は、少なくとも100個の固体粒子を含む。

【0447】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、固体粒子のそれぞれの集団は、少なくとも4個の固体粒子を含む。いくつかの態様において、固体粒子のそれぞれの集団は、少なくとも10個の固体粒子を含む。いくつかの態様において、固体粒子のそれぞれの集団は、少なくとも30個の固体粒子を含む。いくつかの態様において、固体粒子のそれぞれの集団は、少なくとも100個の固体粒子を含む。

【0448】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、固体粒子のそれぞれの集団は、固体粒子の異なる構造によって特徴づけられる。

【0449】

1つの集団中の固体粒子は、同一の構造を有する必要はなく、むしろ、構造を規定する変数（例えば、コーティングの厚さ、粒径および／またはコーティングおよび／またはコア中の成分の濃度）は場合により、統計的な分布（正規分布および／またはポアソン分布などであるが、これらに限定されるものではない）と適合してもよく、ここで、集団を特徴付ける固体粒子の「構造」は、最も高い確率、すなわち、最頻値（例えば、変数の最頻値によって定義されるもの）の構造を指すことを理解することが重要である。したがって、例えば、粒子のコーティングの厚さの最頻値が0.1mm、標準偏差が0.05mmである分布によって表される第1の集団、およびコーティングの厚さの最頻値が0.5mm、標準偏差が0.2mmである分布によって表される第2の集団の場合、これらの集団は、集団の分布が場合によっては重複し得るものの、異なる構造（コーティングの厚さが0

10

20

30

40

50

．1 mmの構造、およびコーティングの厚さが0．5 mmの構造）によって特徴づけられる。

【0450】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、薬物送達システム中の固体粒子（全ての集団中の粒子を含む）の構造は、多峰性であり（すなわち、2つ以上のピークを有し）、それぞれの最頻値は固体粒子の異なる集団と関連する。

【0451】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、集団は、異なるコーティングを特徴とする。いくつかのそのような実施形態において、集団は、異なる腸溶コーティングを特徴とする。コーティング（例えば、腸溶コーティング）は、場合により、任意の態様、例えば、コーティングの組成（例えば、腸溶ポリマーの濃度および／または種類）および／またはコーティングの寸法（例えば、厚さ）において異なっている。 10

【0452】

いくつかの態様において、集団は、腸溶コーティングの厚さの違いを特徴とする。いくつかの態様において、コーティングの厚さの違いを特徴とするそれぞれの集団中の腸溶コーティングは、同じ成分から構成される（例えば、異なる集団の腸溶コーティングは、その厚さにおいてのみ異なる）。

【0453】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、一般的なコーティングの特性、特にコーティングの厚さは、粒子からのPTH（およびSNAC）の放出プロファイルを制御するために特に好適であると考えられる。例えば、一方の集団においては比較的薄いコーティングを用いて、この集団からは比較的迅速な放出を得、また、別の集団においては、比較的厚いコーティングを用いて、この集団からは比較的遅い放出を得る。 20

【0454】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、pH 6での時間の関数としてのPTHの放出速度（すなわち、単位時間あたりに放出されるPTHの量）が、少なくとも2つのピークを特徴とする（すなわち、時間の関数としての放出速度が多峰性関数である）ように、薬物送達システムを処方する。そのような実施形態において、それぞれのピークは、場合により、別々の用量のPTH（SNACを伴う）を有効に表す、即ち、薬物送達システムが異なる時間で少なくとも2つの用量を放出すると考えることができる。 30

【0455】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、pH 7での時間の関数としてのPTHの放出速度（すなわち、単位時間あたりに放出されるPTHの量）が、少なくとも2つのピークを特徴とする（すなわち、時間の関数としての放出速度が多峰性関数である）ように、薬物送達システムを処方する。

【0456】

pH 6および／またはpH 7での放出速度は、場合により、緩衝剤としてのクエン酸塩（場合により、0．1 M）を含む、37℃の水性溶液（場合により、1リットル）に薬物送達システムを入れ、穏やかに攪拌すること（場合により、USPパドル法II（USP 23）に従って、50回転／分）によって決定する。 40

【0457】

いくつかの態様において、任意の所与の条件下（例えば、pH 6および／またはpH 7）での多峰性の放出速度は、異なる腸溶コーティングの（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる）厚さを特徴とする集団を用いて得られ、腸溶コーティング（例えば、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによるもの）はそのような条件下（例えば、pH 6および／またはpH 7）で可溶性である。そのような実施形態において、より厚いコーティングを有する粒子は、場合により、より薄いコーティングを有する粒子よりも溶解するのに多くの時間がかかり、比較的薄いコーティングを特徴とする集 50

団は、放出速度において比較的早いピークと関連するが、比較的厚いコーティングを特徴とする集団は、放出速度においてより遅いピークと関連する。

【0458】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、固体粒子からの放出速度が多峰性である薬物送達システムの経口投与は、固体粒子からの放出の効果を模倣するために特に好適であり、このようなシステムは、複数回の投与に伴う不都合を回避しながら、異なる時間にPTH（およびSNAC）を複数回経口投与する効果を模倣すると考えられる。例えば、二峰性の放出は、2回の経口投与の効果を模倣することができ、第1のピークは1回目の経口投与に対応し、第2の（後の）ピークは2回目（後の）経口投与の効果を模倣する。同様に、三峰性（3つのピーク）の放出は、3回の経口投与の効果を模倣することができ、以下同様である。

10

【0459】

さらに、ピークでの放出レベルと比較して、2つのピークを分離するトラフにおける放出レベルが低いほど、薬物送達システムの経口投与は異なる時間でのPTH（SNACを伴う）の複数回の経口投与の効果をより効率的に模倣すると考えられる。

【0460】

さらに、そのような薬物送達システムは、別々の一過的な用量のPTHを提供することにより、（PTHを連続的に徐々に放出することから予想されるような、一般には、骨粗鬆症治療に望ましくない骨吸収の増強ではなく）骨粗鬆症の治療にとって好適なPTHの骨増殖促進効果を増強すると考えられる。

20

【0461】

時間の関数として示した、少なくとも2つのピークを特徴とする放出速度に関する本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、少なくとも2つのピークはトラフによって分離され、当該トラフは、当該トラフによって分離される2つのピークのレベルの75%未満である。いくつかの態様において、少なくとも2つのピークはトラフによって分離され、当該トラフは、当該トラフによって分離される2つのピークのレベルの50%未満である。いくつかの態様において、少なくとも2つのピークはトラフによって分離され、当該トラフは、当該トラフによって分離される2つのピークのレベルの25%未満である。いくつかの態様において、少なくとも2つのピークはトラフによって分離され、当該トラフは、当該トラフによって分離される2つのピークのレベルの10%未満である。

30

【0462】

時間の関数として示した、少なくとも2つのピークを特徴とする放出速度に関する本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、少なくとも2つのピークは、少なくとも30分離れている。いくつかの態様において、2つのピークは、少なくとも60分離れている。いくつかの態様において、2つのピークは、少なくとも2時間離れている。いくつかの態様において、2つのピークは、少なくとも4時間離れている。いくつかの態様において、2つのピークは、少なくとも6時間離れている。

【0463】

異なる腸溶コーティングを特徴とする集団に関する本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、異なる腸溶コーティングの少なくとも一部は、異なるpH依存的溶解度プロファイルの特徴とする。いくつかの態様において、薬物送達システム中のそれぞれの集団は、他の集団とは異なるpH依存的溶解度プロファイルの特徴とする。

40

【0464】

ここで、「pH依存的溶解度プロファイル」とは、物質（例えば、腸溶コーティング）が本明細書で定義されるように水溶性であるpH値を指す。

【0465】

異なるpH依存的溶解度プロファイルの特徴とする腸溶コーティングに関する本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、腸溶コーティングは、それぞれの腸溶コーティングが（本明細書で定義される）水溶性を示す最も低いpH値（5～8の

50

範囲内)の違いを特徴とする。いくつかの態様において、それぞれの腸溶コーティングが水溶性を示す最も低いpH値(5~8の範囲内)の違いは、少なくとも0.2pH単位である(例えば、1つの腸溶コーティングはpH6.0で水溶性であり、別の腸溶コーティングは少なくともpH6.2までの範囲で水不溶性である)。いくつかの態様において、それぞれの腸溶コーティングが水溶性である最も低いpH値の違いは、少なくとも0.5pH単位である(例えば、1つの腸溶コーティングはpH6.0で水溶性であり、別の腸溶コーティングは少なくともpH6.5までの範囲で水不溶性である。いくつかの態様において、それぞれの腸溶コーティングが水溶性である最も低いpH値の違いは、少なくとも1pH単位である(例えば、1つの腸溶コーティングはpH5.5で水溶性であり、別の腸溶コーティングは少なくともpH6.5までの範囲で水不溶性である。いくつかの態様において、それぞれの腸溶コーティングが水溶性である最も低いpH値の違いは、少なくとも1.5pH単位である(例えば、1つの腸溶コーティングはpH5.5で水溶性であり、別の腸溶コーティングは少なくともpH7.0までの範囲で水不溶性である)。

10

【0466】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、各腸溶コーティングが水溶性を示す最も低いpH値(5~8の範囲内)の違いによって特徴付けられる集団は、コアの内容物(PTHおよびSNAC)を、経口投与後の異なる時間に放出する。これは、経口投与された物は、典型的には、数時間にわたり、胃腸管において徐々に増加するpH、即ち、胃における高い酸性のpHから始まり、次いで、腸に近い部分の弱酸性のpH、そして後半の、腸の遠い部分の中性に近いpHに晒される。さらに、それぞれの集団について、コア内容物の放出は、徐々に増加するpHが、それぞれの腸溶コーティングが水溶性である最も低いpH値(5~8の範囲内)に到達した時間および位置で主に行われると考えられる。

20

【0467】

異なるpH依存的溶解度プロファイルを特徴とする集団に関する本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、薬物送達システムは、(例えば、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる)腸溶コーティングの厚みの違いによって特徴付けられる腸溶コーティングを有する集団をさらに含む。

【0468】

異なるpH依存的溶解度プロファイルを特徴とする集団に関する本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、集団は、(例えば、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる)腸溶コーティングの厚みを実質的に同じとする腸溶コーティングを特徴とするものである。

30

【0469】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様においては、経口投与後の時間の関数として表されるPTHの吸収(例えば、薬物動態プロファイル)が、血中PTHレベルの少なくとも2つのピークによって特徴付けられるように、薬物送達システムを処方する。

【0470】

そのような実施形態において、最初の2つのピークのそれぞれまでの時間を、それぞれ、第1のTmaxおよび第2のTmaxと定義することができる。

40

【0471】

本明細書で用いられる用語「Tmax」とは、投与から、血液中の薬剤(例えば、PTH)の最大濃度(例えば、血漿レベル)が達成されるまでにかかる時間を指す。

【0472】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、第1のTmaxは30分以下であり、第2のTmaxは少なくとも60分である。いくつかの態様において、第2のTmaxは少なくとも2時間である。いくつかの態様において、第2のTmaxは少なくとも4時間である。いくつかの態様において、第2のTmaxは少なくとも6時間である。いくつかの態様において、第2のTmaxは少なくとも8時間である

50

。

【0473】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、第1のTmaxは60分以下であり、第2のTmaxは少なくとも2時間（120分）である。いくつかの態様において、第2のTmaxは少なくとも4時間である。いくつかの態様において、第2のTmaxは少なくとも6時間である。いくつかの態様において、第2のTmaxは少なくとも8時間である。

【0474】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、第1のTmaxは2時間以下であり、第2のTmaxは少なくとも4時間である。いくつかの態様において、第2のTmaxは少なくとも6時間である。いくつかの態様において、第2のTmaxは少なくとも8時間である。

10

【0475】

少なくとも2つのピークを特徴とする薬物動態プロファイルに関する本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、少なくとも2つのピークはトラフによって分離され、当該トラフは、当該トラフによって分離される2つのピークのレベルの75%未満である。いくつかの態様において、少なくとも2つのピークはトラフによって分離され、当該トラフは、当該トラフによって分離される2つのピークのレベルの50%未満である。いくつかの態様において、少なくとも2つのピークはトラフによって分離され、当該トラフは、当該トラフによって分離される2つのピークのレベルの25%未満である。いくつかの態様において、少なくとも2つのピークはトラフによって分離され、当該トラフは、当該トラフによって分離される2つのピークのレベルの10%未満である。

20

【0476】

少なくとも2つのピークを特徴とする薬物動態プロファイルに関する本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、少なくとも2つのピークは、少なくとも30分離れている。いくつかの態様において、2つのピークは、少なくとも60分離れている。いくつかの態様において、2つのピークは、少なくとも2時間離れている。いくつかの態様において、2つのピークは、少なくとも4時間離れている。いくつかの態様において、2つのピークは、少なくとも6時間離れている。

【0477】

30

その他の定義：

本明細書で用いられる用語「骨粗鬆症」とは、骨量および骨密度の低下を特徴とする医学的状态を指し、例えば、原発性1型骨粗鬆症（一般に、閉経と関連する）、原発性2型骨粗鬆症（一般に、加齢、例えば、75歳以上の年齢と関連する）および続発性骨粗鬆症（一般に、慢性疾患もしくは障害、および／または糖質コルチコイドなどの薬剤の長期的使用と関連する）を包含する。骨粗鬆症の有無を、医学界で用いられる任意の基準に従って決定することができる。場合により、骨粗鬆症は、世界保健機関の基準に従って定義され、例えば、二重エネルギーX線吸収測定法により測定した、平均ピーク骨量（若く健康な成人における平均）から2.5標準偏差以上低い骨塩密度の病態をいう。

【0478】

40

本明細書で用いられる用語「ポリペプチド」は、本来の（native）ポリペプチド（例えば、分解産物、合成法により合成されたポリペプチドおよび／または組換えポリペプチド）を含み、これらに限定されるものではないが、本来のタンパク質、本来のタンパク質の断片および本来のタンパク質の相同体および／またはその断片が挙げられる。さらには、ペプチド模倣物（典型的には、合成法によって合成したポリペプチド）およびポリペプチド類似体であるペプトイドおよびセミペプトイドなどの、例えば、ポリペプチド（例えば、PTHおよび／またはプロテアーゼ阻害剤）を、体内中でより安定にするか、または細胞に浸透しやすくするような修飾を有するものも包含する。そのような修飾としては、これらに限定されるものではないが、N末端修飾、C末端修飾、ペプチド結合修飾、骨格修飾、および残基修飾が挙げられる。ペプチド模倣化合物を製造するための方法は、

50

当業界で周知であり、例えば、Quantitative Drug Design, C.A. Ramsden Gd., Chapter 17.2, F. Choplin Pergamon Press (1992)に特定されている。この文献の記載は、ここに完全に記載されたのと同様に、本参照を持って本願に組込まれたものとする。これに関するさらなる詳細は、本明細書で後述する。

【0479】

ポリペプチド（例えば、PTHおよび／またはプロテアーゼ阻害剤）内のペプチド結合（ $-CO-NH-$ ）を、例えば、Nメチル化アミド結合（ $-N(CH_3)-CO-$ ）、エステル結合（ $-C(=O)-O-$ ）、ケトメチレン結合（ $-CO-CH_2-$ ）、スルフィニルメチレン結合（ $-S(=O)-CH_2-$ ）、 α -アザ結合（ $-NH-N(R)-CO-$ ）（式中、Rは、任意のアルキル（例えば、メチル）である）、アミン結合（ $-CH_2-NH-$ ）、スルフィド結合（ $-CH_2-S-$ ）、エチレン結合（ $-CH_2-CH_2-$ ）、ヒドロキシエチレン結合（ $-CH(OH)-CH_2-$ ）、チオアミド結合（ $-CS-NH-$ ）、オレフィン二重結合（ $-CH=CH-$ ）、フッ素化オレフィン二重結合（ $-CF=CH-$ ）、レトロアミド結合（ $-NH-CO-$ ）、ペプチド誘導体（ $-N(R)-CH_2-CO-$ ）（式中、Rは、炭素原子上に天然に存在する「通常の」側鎖である）に置換してもよい。

10

【0480】

これらの修飾は、ポリペプチド鎖に沿った結合のどこで生じてもよく、同時に複数（2～3個）の結合を生じてよい。

【0481】

天然の芳香族アミノ酸であるTrp、TyrおよびPheを、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸（Tic）、ナフチルアラニン、Pheの環メチル化誘導体、Pheのハロゲン化誘導体またはO-メチル-Tyrなどの非天然芳香族アミノ酸に置換してもよい。

20

【0482】

本発明のいくつかの態様のポリペプチド（例えば、本明細書に記載のPTHおよび／またはプロテアーゼ阻害剤）はまた、1つもしくは複数の修飾アミノ酸または1つもしくは複数の非アミノ酸モノマー（例えば、脂肪酸、複合糖質など）を含んでもよい。

【0483】

用語「アミノ酸」または「複数のアミノ酸」は、20種の天然に存在するアミノ酸、*in vivo*で翻訳後修飾を受けたアミノ酸である、ヒドロキシプロリン、ホスホセリンおよびホストレオニンなど、ならびに他の異常アミノ酸、これらに限定されるものではないが、2-アミノアジピン酸、ヒドロキシリシン、イソデスモシン、ノルバリン、ノルロイシンおよびオルニチンなどを含むと理解されたい。さらに、用語「アミノ酸」は、D-アミノ酸とL-アミノ酸の両方を含む。

30

【0484】

以下の表1および表2は、本発明のいくつかの態様と共に用いることができる、天然に存在するアミノ酸（表1）、および非在来性（*non-conventional*）または修飾されたアミノ酸（例えば、合成物、表2）を列挙する。

【0485】

40

【表 1】

表 1

アミノ酸	三文字略記	一文字略記
アラニン	Ala	A
アルギニン	Arg	R
アスパラギン	Asn	N
アスパラギン酸	Asp	D
システイン	Cys	C
グルタミン	Gln	Q
グルタミン酸	Glu	E
グリシン	Gly	G
ヒスチジン	His	H
イソロイシン	Ile	I
ロイシン	Leu	L
リシン	Lys	K
メチオニン	Met	M
フェニルアラニン	Phe	F
プロリン	Pro	P
セリン	Ser	S
トレオニン	Thr	T
トリプトファン	Trp	W
チロシン	Tyr	Y
バリン	Val	V
上記の任意のアミノ酸	Xaa	X

【0486】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2

非在来性アミノ酸	コード	非在来性アミノ酸	コード
オルニチン	Orn	ヒドロキシプロリン	Hyp
α -アミノ酪酸	Abu	アミノノルボルニル-カルボキシレート	Norb
D-アラニン	Dala	アミノシクロプロパン-カルボキシレート	Cpro
D-アルギニン	Darg	N-(3-グアニジノプロピル)グリシン	Narg
D-アスパラギン	Dasn	N-(カルバミルメチル)グリシン	Nasn
D-アスパラギン酸	Dasp	N-(カルボキシメチル)グリシン	Nasp
D-システイン	Dcys	N-(チオメチル)グリシン	Ncys
D-グルタミン	Dgln	N-(2-カルバミルエチル)グリシン	Ngln
D-グルタミン酸	Dglu	N-(2-カルボキシエチル)グリシン	Nglu
D-ヒスチジン	Dhis	N-(イミダゾリルエチル)グリシン	Nhis
D-イソロイシン	Dile	N-(1-メチルプロピル)グリシン	Nile
D-ロイシン	Dleu	N-(2-メチルプロピル)グリシン	Nleu
D-リシン	Dlys	N-(4-アミノブチル)グリシン	Nlys
D-メチオニン	Dmet	N-(2-メチルチオエチル)グリシン	Nmet
D-オルニチン	Dorn	N-(3-アミノプロピル)グリシン	Norn
D-フェニルアラニン	Dphe	N-ベンジルグリシン	Nphe
D-プロリン	Dpro	N-(ヒドロキシメチル)グリシン	Nser
D-セリン	Dser	N-(1-ヒドロキシエチル)グリシン	Nthr
D-トレオニン	Dthr	N-(3-インドリルエチル)グリシン	Nhtrp
D-トリプトファン	Dtrp	N-(<i>p</i> -ヒドロキシフェニル)グリシン	Ntyr
D-チロシン	Dtyr	N-(1-メチルエチル)グリシン	Nval
D-バリン	Dval	N-メチルグリシン	Nmgly
D-N-メチルアラニン	Dnmala	L-N-メチルアラニン	Nmala
D-N-メチルアルギニン	Dnmarg	L-N-メチルアルギニン	Nmarg
D-N-メチルアスパラギン	Dnmasn	L-N-メチルアスパラギン	Nmasn
D-N-メチルアスパラテート	Dnmasp	L-N-メチルアスパラギン酸	Nmasp
D-N-メチルシステイン	Dnmcys	L-N-メチルシステイン	Nmcys
D-N-メチルグルタミン	Dnmgln	L-N-メチルグルタミン	Nmgln
D-N-メチルグルタメート	Dnmglu	L-N-メチルグルタミン酸	Nmglu
D-N-メチルヒスチジン	Dnmhis	L-N-メチルヒスチジン	Nmhis
D-N-メチルイソロイシン	Dnmile	L-N-メチルイソロイシン	Nmile
D-N-メチルロイシン	Dnmleu	L-N-メチルロイシン	Nmleu

【 0 4 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

D-N-メチルリシン	Dnmlys	L-N-メチルリシン	Nmlys
D-N-メチルメチオニン	Dnmmet	L-N-メチルメチオニン	Nmmet
D-N-メチルオルニチン	Dnmorn	L-N-メチルオルニチン	Nmorn
D-N-メチルフェニルアラニン	Dnmphe	L-N-メチルフェニルアラニン	Nmphe
D-N-メチルプロリン	Dnmpro	L-N-メチルプロリン	Nmpro
D-N-メチルセリン	Dnmser	L-N-メチルセリン	Nmser
D-N-メチルトレオニン	Dnmthr	L-N-メチルトレオニン	Nmthr
D-N-メチルトリプトファン	Dnmtrp	L-N-メチルトリプトファン	Nmtrp
D-N-メチルチロシン	Dnmtyr	L-N-メチルチロシン	Nmtyr
D-N-メチルバリン	Dnmval	L-N-メチルバリン	Nmval
L-ノルロイシン	Nle	L-N-メチルノルロイシン	Nmnle
L-ノルバリン	Nva	L-N-メチルノルバリン	Nmnva
L-エチルグリシン	Etg	L-N-メチル-エチルグリシン	Nmetg
L-t-ブチルグリシン	Tbug	L-N-メチル-t-ブチルグリシン	Nmtbug
L-ホモフェニルアラニン	Hphe	L-N-メチル-ホモフェニルアラニン	Nmhphe
α -ナフチルアラニン	Anap	N-メチル- α -ナフチルアラニン	Nmanap
ペニシラミン	Pen	N-メチルペニシラミン	Nmpen
γ -アミノ酪酸	Gabu	N-メチル- γ -アミノブチレート	Nmgabu
シクロヘキシルアラニン	Chexa	N-メチル-シクロヘキシルアラニン	Nmchexa
シクロペンチルアラニン	Cpen	N-メチル-シクロペンチルアラニン	Nmcpen
α -アミノ- α -メチルブチレート	Aabu	N-メチル- α -アミノ- α -メチルブチレート	Nmaabu
α -アミノイソ酪酸	Aib	N-メチル- α -アミノイソブチレート	Nmaib
D- α -メチルアルギニン	Dmarg	L- α -メチルアルギニン	Marg
D- α -メチルアスパラギン	Dmasn	L- α -メチルアスパラギン	Masn
D- α -メチルアスパルテート	Dmasp	L- α -メチルアスパルテート	Masp
D- α -メチルシステイン	Dmcys	L- α -メチルシステイン	Mcys
D- α -メチルグルタミン	Dmgln	L- α -メチルグルタミン	Mgln
D- α -メチルグルタミン酸	Dmglu	L- α -メチルグルタメート	Mglu
D- α -メチルヒスチジン	Dmhis	L- α -メチルヒスチジン	Mhis
D- α -メチルイソロイシン	Dmile	L- α -メチルイソロイシン	Mile
D- α -メチルロイシン	Dmleu	L- α -メチルロイシン	Mleu
D- α -メチルリシン	Dmlys	L- α -メチルリシン	Mlys
D- α -メチルメチオニン	Dmmet	L- α -メチルメチオニン	Mmet
D- α -メチルオルニチン	Dmorn	L- α -メチルオルニチン	Morn
D- α -メチルフェニルアラニン	Dmphe	L- α -メチルフェニルアラニン	Mphe
D- α -メチルプロリン	Dmpro	L- α -メチルプロリン	Mpro
D- α -メチルセリン	Dmser	L- α -メチルセリン	Mser
D- α -メチルトレオニン	Dmthr	L- α -メチルトレオニン	Mthr
D- α -メチルトリプトファン	Dmtrp	L- α -メチルトリプトファン	Mtrp

【 0 4 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

D- α -メチルチロシン	Dmtyr	L- α -メチルチロシン	Mtyr
D- α -メチルバリン	Dmval	L- α -メチルバリン	Mval
N-シクロブチルグリシン	Ncbut	L- α -メチルノルバリン	Mnva
N-シクロヘプチルグリシン	Nchep	L- α -メチルエチルグリシン	Metg
N-シクロヘキシルグリシン	Nchex	L- α -メチル- <i>t</i> -ブチルグリシン	Mtbug
N-シクロデシルグリシン	Ncdec	L- α -メチル-ホモフェニルアラニン	Mhphe
N-シクロドデシルグリシン	Ncdod	α -メチル- α -ナフチルアラニン	Manap
N-シクロオクチルグリシン	Ncoct	α -メチルペニシラミン	Mpen
N-シクロプロピルグリシン	Ncpro	α -メチル- γ -アミノブチレート	Mgabu
N-シクロウンデシルグリシン	Ncund	α -メチル-シクロヘキシルアラニン	Mchexa
N-(2-アミノエチル)グリシン	Naeg	α -メチル-シクロペンチルアラニン	Mcpen
N-(2,2-ジフェニルエチル)グリシン	Nbhm	N-(N-(2,2-ジフェニルエチル)カルバミルメチル-グリシン	Nnbhm
N-(3,3-ジフェニルプロピル)グリシン	Nbhe	N-(N-(3,3-ジフェニルプロピル)カルバミルメチル-グリシン	Nnbhe
1-カルボキシ-1-(2,2-ジフェニルエチルアミノ)シクロプロパン	Nmbc	1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸	Tic
ホスホセリン	pSer	ホスホトレオニン	pThr
ホスホチロシン	pTyr	O-メチル-チロシン	
2-アミノアジピン酸		ヒドロキシリシン	

10

20

【0489】

30

本発明のいくつかの態様のポリペプチド（例えば、本明細書に記載のPTHおよび／またはプロテアーゼ阻害剤）は、好ましくは直鎖状で用いられるが、環化することによってポリペプチドの特徴が大幅に妨害されない場合、環状のポリペプチドを用いることもできることを理解されたい。

【0490】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおけるいくつかの態様において、ポリペプチド（例えば、PTHおよび／またはプロテアーゼ阻害剤）は水溶性である。

【0491】

本明細書を通して、用語「可溶性」とは、37℃の特定の溶媒中で少なくとも1グラム／リットルの溶解度を有する化合物を指す。

40

【0492】

例えば、用語「水溶性」とは、別のpHが明示的に示されない限り、pH7の水性溶液中で少なくとも1グラム／リットルの溶解度を有する化合物を指す。

【0493】

水溶性ポリペプチドは、好ましくは、1種または複数種の（非天然または天然の）極性アミノ酸を含み、極性アミノ酸としては、これらに限定されるものではないが、ヒドロキシル基含有側鎖によってポリペプチドの水溶性を増加させることができるセリンおよびトレオニンなどが挙げられる。例えば、ポリペプチド中の1つまたは複数のアミノ酸を極性アミノ酸で置換することで、場合によっては、親ポリペプチドよりも水溶性が高くなるように、ポリペプチドの相同体を選択する。

50

【0494】

本発明のいくつかの態様のポリペプチド（例えば、本明細書に記載のPTHおよび／またはプロテアーゼ阻害剤）を、ペプチド合成の当業者には公知である任意の技術によって合成することができる。固相ペプチド合成については、多くの技術の概要を、J. M. Stewart and J. D. Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, W. H. Freeman Co. (San Francisco), 1963およびJ. Meienhofer, *Hormonal Proteins and Peptides*, vol. 2, p. 46, Academic Press (New York), 1973に見出すことができる。古典的溶液合成については、G. Schroder and K. Lupke, *The Peptides*, vol. 1, Academic Press (New York), 1965を参照されたい。

【0495】

一般に、これらの方法は、成長しているポリペプチド鎖への、1つもしくは複数のアミノ酸または好適に保護されたアミノ酸の連続的付加を含む。通常、最初のアミノ酸のアミノ基またはカルボキシル基のいずれかを、好適な保護基によって保護する。次いで、アミド結合の形成に適した環境下で、好適に保護された相補的な基（アミノ基またはカルボキシル基）を有する、配列中の次のアミノ酸を付加することにより、保護された、または誘導体化されたアミノ酸を、不活性固体支持体に結合するか、または溶液中で用いることができる。次いで、この新しく付加されたアミノ酸残基から保護基を除去した後、次のアミノ酸（好適に保護されたもの）を付加し、これらを繰り返す。全ての所望のアミノ酸を適切な配列に連結した後、任意の残存する保護基（および任意の固相支持体）を連続的または同時的に除去して、最終ポリペプチド化合物を得る。この一般的な手順の単純な改変により、伸長鎖に1回に1個を超えるアミノ酸を付加することも可能である、例えば、保護されたトリペプチドを、適切に保護されたジペプチドに（キラル中心をラセミ化しない条件下で）カップリングし、脱保護の後、ペンタペプチドを形成させるといったことができる。ペプチド合成のさらなる記載は、米国特許第6,472,505号に開示されている。

【0496】

本発明のいくつかの態様のポリペプチド化合物（例えば、本明細書に記載のPTHおよび／またはプロテアーゼ阻害剤）を製造する好ましい方法は、固相ペプチド合成を含む。

【0497】

大規模ポリペプチド合成は、Andersson et al. [*Biopolymers* 2000; 55:227-250] に記載されている。

【0498】

ここで、所与のポリペプチドの「相同体」（例えば、PTH（1-84）またはその断片）は、所与のポリペプチドに対して少なくとも80%の相同性、好ましくは少なくとも90%の相同性、より好ましくは少なくとも95%の相同性、より好ましくは少なくとも98%の相同性を示すポリペプチドを指す。いくつかの態様において、所与のポリペプチドの相同体は、さらに所与のポリペプチドと同様の治療活性を有する。相同性のパーセンテージは、第1のポリペプチドと比較される第2のポリペプチド配列のアミノ酸残基に対して対応する、第1のポリペプチド配列中のアミノ酸残基のパーセンテージを指す。一般に、最大の相同性が得られるようにポリペプチドのアライメントを行う。同一性の程度を評価するためのアミノ酸またはヌクレオチド配列の比較を実施するための様々な戦略が当業界で公知であり、例えば、手動によるアラインメント、コンピュータ援用配列アラインメントおよびその組合せなどが挙げられる。配列のアラインメントを実施するためのいくつかのアルゴリズム（一般には、コンピュータに実装されるもの）は、広く利用可能であるか、または当業者によって作製することができる。代表的なアルゴリズムとしては、例えば、SmithおよびWatermanの部分的相同性アルゴリズム (*Adv. Appl. Math.*, 1981, 2: 482)、NeedlemanおよびWunschの相同性アラインメントアルゴリズム (*J. Mol. Biol.*, 1970, 48: 443)、PearsonおよびLipmanの類似性検索法 (*Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 1988, 85: 2444)、および／またはこれらのアルゴリズムのコンピュータによる実行（例えば、Wisconsin G

enetics Software Package Release 7.0, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.中のGAP、BESTFIT、FASTA、およびTFASTA)が挙げられる。そのようなアルゴリズムを組み込んだ、容易に入手可能なコンピュータプログラムとしては、例えば、BLASTN、BLASTP、ギャップ付BLAST、PILEUP、CLUSTALWなどが挙げられる。BLASTおよびギャップ付BLASTプログラムを用いる場合、それぞれのプログラムのデフォルトパラメータを用いることができる。実務者は、代わりに、彼もしくは彼女の経験および／またはその他の要件に応じて、非デフォルトパラメータを用いてもよい(例えば、URLがwww(dot)ncbi(dot)nml(dot)nihgovであるウェブサイトを参照されたい)。

【0499】

本明細書で用いられる用語「約」とは、±10%を指す。

【0500】

用語「含む(comprises)」、「含む(comprising)」、「含む(includes)」、「含む(including)」、「有する(having)」およびその同根語は、「限定されるものではないが、含む(including but not limited to)」を意味する。

【0501】

用語「からなる(consisting of)」は、「含み、限定される(including and limited to)」を意味する。

【0502】

用語「実質的になる(consisting essentially of)」は、組成物、方法または構造が、追加の成分、ステップ、および／または部分を含んでいてもよいが、当該追加の成分、ステップ、および／または部分が、特許請求の範囲に記載された組成物、方法、または構造の基本的および新規な特徴を物質的に変化させない場合に限られることを意味する。

【0503】

本明細書で用いられる単語「例示的」は、「例、実例または例示として役立つこと」を意味する。「例示的」と記載される任意の実施形態は、他の実施形態よりも好ましい、もしくはは有利であると解釈する、および／または他の実施形態の特徴の導入を排除する必要はない。

【0504】

本明細書で用いられる単語「場合により」は、「いくつかの態様では提供され、他の実施形態では提供されない」ことを意味する。本発明の任意の特定の実施形態は、そのような特徴が矛盾しない限り、複数の「任意選択の」特徴を含んでもよい。

【0505】

本明細書で用いられる場合、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈が別途明確に記述しない限り、複数の参照を含む。例えば、用語「プロテアーゼ阻害剤(aprotease inhibitor)」および／または制酸化合物(antacid compound)は、複数の化合物(その混合物も)を含んでもよい。

【0506】

本出願の全体を通して、本発明の様々な実施形態を範囲の形で提示することができる。範囲の形の記載は、単なる便宜上および簡潔さのためであり、本発明の範囲の変更不可能な限定と解釈すべきではないことを理解されたい。したがって、ある範囲の記述は、その範囲に含まれる全ての部分範囲のみならず、範囲内の個々の数値をも具体的に開示するものと見なすべきである。例えば、1から6などの範囲の記述は、1から3、1から4、1から5、2から4、2から6、3から6などの部分範囲のみならず、その範囲内の個々の数値、例えば1、2、3、4、5、および6を具体的に開示するものと見なすべきである。これは、範囲の幅とは無関係に適用される。

【0507】

数値範囲が本明細書で示される場合は、示される範囲内の任意の引用された数値(分数

10

20

30

40

50

または整数) が常に含まれるものとする。第 1 指示数と第 2 指示数との「間の範囲」、さらには、第 1 指示数「から」第 2 指示数「の範囲」という文言は、本明細書では同義に使用され、第 1 および第 2 の指示数と、それらの間の全ての分数および整数を含むものとする。

【0508】

本明細書で使用される「方法」という用語は、所与の仕事を実現するための手法、手段、技法、および手順を意味し、化学、薬理学、生物学、生化学、および医学の分野の当業者に公知の手法、手段、技法、および手順、または当該当業者が公知の手法、手段、技法、および手順から容易に開発可能な手法、手段、技法、および手順を含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0509】

本明細書で用いられる用語「治療する」は、病態の進行を無効化する、実質的に阻害する、減速させる、または逆転させることであって、病態に伴う臨床症状または審美的症状の実質的な改善、または病態に伴う臨床症状または審美的症状の出現の実質的な防止を含む。

【0510】

本発明の特徴であって、明確にするために個別の実施形態のとして記載したものは、組み合わせて 1 つの実施形態としても提供可能であることを理解されたい。逆に、簡潔にするために 1 つの実施形態として記載した本発明の様々な特徴を、個別に、または任意の適切な部分組合せで、または本発明で記載した他の実施形態との適切な組み合わせとして提供することもできる。様々な実施形態に関連して記載された特徴は、その特徴なしでは実施形態が動作不能でない限り、それらの実施形態の必須要件とは見なさない。

20

【0511】

上記で詳細に説明し、下記の請求の範囲内で請求する発明の様々な実施形態および態様について、以下の実施例で実験的裏付けを示す。

【0512】

実施例

次に、以下の実施例に参照するが、これらは上記説明と共に本発明の実施形態の一部を詳細に示すものであるが、本発明を限定するものではない。

【0513】

材料

8-アミノカプリル酸を、Alfa-Aesar 社から入手した。

ステアリン酸マグネシウムを、Sigma-Aldrich 社から入手した。

O-アセチルサリチロイルクロリドを、Sigma-Aldrich 社から入手した。

ダイズトリブシン阻害剤 (SBTI) を、Sigma-Aldrich 社から入手した。

30

。 テリパラチドを、Bachem 社から購入した。

重炭酸ナトリウムを、Merck 社から入手した。

SNAC (8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル) アミノカプリル酸ナトリウム) は、O-アセチルサリチロイルクロリドと 8-アミノカプリル酸とを反応させることによって製造した。

40

【実施例 1】

【0514】

経口投与された副甲状腺ホルモン (PTH) の薬物動態プロファイル

薬物動態試験設計：

非盲検比較薬物動態試験を、3 カ月間にわたって健康なボランティアに対して実施した。各ボランティアは、2 回の来院のたびに、0.75 mg のテリパラチド、即ち、組換え型の副甲状腺ホルモン (1-34) を含有する同じ経口錠剤を与えられた。

【0515】

製剤は、テリパラチド (0.75 mg)、SNAC (8-N-(2-ヒドロキシベンゾ

50

イル) アミノカプリル酸ナトリウム)、ダイズトリプシン阻害剤 (S B T I) および少量のステアリン酸マグネシウムから構成されていた。

【0516】

8時間の絶食後の朝に錠剤を投与し、その直後に150mlの水を投与した。それぞれの来院時には、薬物投与の3時間後に標準食を提供した。患者は、アルコール飲料もカフェイン入り飲料も飲食しなかった。2回の来院の間には2週間あった。

【0517】

副甲状腺ホルモン (1-34) (PTH (1-34)) 濃度を決定するために、血液試料 (それぞれ4ml) を、各来院中の所定の時点で前腕静脈から留置カテーテルを介して抜き取った。それぞれの試料採取の後に、カニユーレを1.5mlの生理食塩水でフラッシュした。さらに、試料の希釈を回避するために、次の試料採取の前には、1mlの血液を抜き取り、廃棄した。血液試料の採取を以下の時点に行った：ベースライン (投与前)、投与後10分、15分、20分、30分、45分、60分、75分、90分、105分、2時間、3時間、4時間および5時間。それぞれの血液試料を、EDTA (エチレンジアミン四酢酸) を含有する単一のチューブ中に収集し、氷上に置いた。採血から15分以内に、試料を4℃で10分間遠心分離し (2500回転/分)、血漿を分離し、2つまたは3つのアリコートに分割した。各アリコートを、適切に標識したポリプロピレンチューブに移し、分析を待つ間、約-20℃で保存した。PTH (1-34) レベルは、ヒト血漿または血清中の完全なPTH (1-34) 測定用のIDS-iSYS自動化アッセイを用いて測定した。アッセイの結果は、内因性PTHなどのPTH (1-84) のレベルを含まない。

【0518】

結果：

以下の表3および図1A~1Cに示されるように、投与された副甲状腺ホルモン (1-34) の薬物動態プロファイルは、血漿レベルの急激な増加、次いで、迅速な低下を特徴とし、副甲状腺ホルモン (1-34) のピーク濃度 (Cmax) が投与から20分以内に生じた。その中でさらに示されるように、Cmaxは、所与の対象において異なる投与間でも比較的一定であった。図1A~1Cにさらに示されるように、副甲状腺ホルモン (1-34) レベルは、錠剤投与から60分以内にベースラインレベルに戻った。

【0519】

【表3】

表3: 2回のテリパラチド経口投与後の3人の対象に関する薬物動態データ

対象	1回目の投与後の Tmax(分)	2回目の投与後の Tmax(分)	1回目の投与後の Cmax (ピコグラム/ml)	2回目の投与後の Cmax (ピコグラム/ml)
A	15	20	195	283
B	10	20	124	116
C	10	20	35	36

【0520】

図1A~1C、特に、図1Bおよび図1Cにさらに示されるように、PTH血漿レベルのピークは非常に狭いため、Tmaxのわずかな (例えば、10分から20分の) 変動でも、ほとんど重ならない異なる薬物動態曲線となる。

【0521】

この結果は、異なる測定の前平均化されたデータとは対照的に、個々の測定値に由来するデータの重要性を示している。異なる測定値を平均化すると、たとえ単一の対象における異なる測定値であっても、血漿レベルの増加および低下の迅速性を正確に表わしていない、より広く、より低い曲線となる。

【実施例 2】

【0522】

経口投与による副甲状腺ホルモン（PTH）の第Ⅰ相臨床試験

テリパラチド（副甲状腺ホルモン（1-34））を含む例示的な経口製剤の第Ⅰ相臨床試験を、ハダサ・クリニカル・リサーチ・センター（Hadasah Clinical Research Center）で行った。試験を通して42人の健康なボランティアが含まれていた。

【0523】

製剤は、テリパラチド（200、400、680、1400または1800 μg）、S N A C（8-N-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸ナトリウム）、ダイズトリプシン阻害剤およびステアリン酸マグネシウムから構成されていた。

【0524】

8時間の一晚の絶食後の朝に錠剤を投与し、その直後に150 mlの水を投与した。それぞれの来院時には、薬物投与の3時間後に標準食を提供した。患者は、アルコール飲料もカフェイン入り飲料も飲食しなかった。

【0525】

副甲状腺ホルモンの濃度を決定するために、所定の時点に、血液試料（それぞれ4 ml）を前腕静脈から留置カテーテルを介して抜き取った。それぞれの試料採取の後に、カニューレを1.5 mlの生理食塩水でフラッシュした。さらに、試料の希釈を回避するために、次の試料採取の前には、1 mlの血液を抜き取り、廃棄した。血液試料の採取を以下の時点に行った：ベースライン（投与前）、投与後15分、30分、45分、60分、75分、90分、105分、2時間、3時間、4時間および5時間。それぞれの血液試料を、EDTA（エチレンジアミン四酢酸）を含有する単一のチューブ中に収集し、氷上に置いた。採血から15分以内に、試料を4℃で10分間遠心分離し（2500回転/分）、血漿を分離し、2つまたは3つのアリコートに分割した。各アリコートを、適切に標識したポリプロピレンチューブに移し、分析を待つ間、約-20℃で保存した。PTHレベルは、ヒト血漿または血清中の完全なPTH測定用のIDS-iSYS自動化アッセイを用いて測定した。

【0526】

テリパラチドの経口投与は、上記したように、200、400、680、1400または1800 μgの用量で実施した。それぞれの経口投与用量に関するPTH（1-34）のCmaxを、20 μgのテリパラチドの皮下注射に関するPTH（1-34）のCmaxと比較した。

【0527】

図2に示されるように、経口投与後のPTH（1-34）のCmaxは、用量に比例し、およそ750 μgのテリパラチドの経口投与が、20 μgのテリパラチドの皮下投与と同等のCmaxをもたらした。

【0528】

図3に示されるように、1800 μgのテリパラチドの経口投与と、20 μgのテリパラチドの皮下投与とは、類似したCmax値を特徴とするが、薬物動態プロファイルにおける主な違いは、皮下投与に比べて、経口投与では投与後に、PTHレベルがかなり迅速に低下することであった。個々の投与に関する薬物動態プロファイルは、図3に示される曲線よりも狭く、高い曲線を特徴とするが、異なる測定からのデータを平均すると、（実施例1で考察された通り）Tmaxのわずかな変化のために、より広く、より低い曲線となるからであることを理解されたい。

【0529】

さらに、投与したPTHの生物活性を確認するために、PTH活性の公知のマーカーであるcAMPの血漿レベルを決定した。cAMPの血漿レベルは、上記のように、680 μgのテリパラチドの経口投与後または20 μgのテリパラチドの皮下注射後に測定した。

【0530】

図4に示されるように、680 μ gのテリパラチドの経口投与および20 μ gのテリパラチドの皮下投与は、血漿cAMPレベルを同程度に増加させた。この結果は、経口投与されたPTHが生物活性を示すことを確認するものである。

【0531】

これらの結果は、PTHの経口投与が、PTHレベルの生物活性の増加をもたらし、その増加期間は皮下投与によって得られるよりも短いことを示している。

【0532】

PTHへの慢性曝露は、PTHへの間欠的曝露に対し反対の効果（骨吸収の増強）を有するため、短期間の血液中のPTHレベルの増大は、骨増殖を増強するのに有利であり得る。

【実施例3】

【0533】

副甲状腺ホルモンおよび膨潤性物質を含有するケーシング

本発明のいくつかの態様による活性成分である、副甲状腺ホルモンおよびSNAC（8-N-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸ナトリウム）（それ自体、または本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかに記載の医薬組成物として処方されたもの）を封入するケーシングを含む薬物送達システムは、場合により、図12に示されるように組み立てられる。

【0534】

第1のケーシング構成要素（A）に、水との接触によって膨張する物質（B）、次いで、障壁（C）、および場合により顆粒形態の、活性成分（副甲状腺ホルモンおよびSNAC）（D）を充填する。次いで、第2のケーシング構成要素（E）を、第1のケーシング構成要素（A）と接触させ、それにより、（B）、（C）および（D）を封入する。次いで、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる腸溶ポリマーの層（図示しない）を、ケーシング構成要素（A）および（E）の外表面の少なくとも一部上に形成する。構成要素（A）および（E）のそれぞれの少なくとも一部への層の接着は、構成要素（A）と（B）の分離を防止する。組み立ては、活性成分（D）がケーシング構成要素（A）および／または（E）ならびに障壁（C）以外の薬物送達システムの任意の物質と接触しないように実施してもよい。

【0535】

図13の（A）～（C）は、本発明のいくつかの態様による薬物送達システム（場合により、上記のように、および図12に示したように組み立てられたもの）からの活性成分（副甲状腺ホルモンおよびSNAC）の放出機構を示す。

【0536】

図13の（A）は、投与前の本発明のいくつかの態様による薬物送達システムを示す。薬物送達システムは、少なくとも一部（場合により、穿孔部分）が透水性である第1のケーシング構成要素1320、ならびに第1のケーシング構成要素1320と接触する第2のケーシング構成要素1310を含む。第2のケーシング構成要素1310は、好ましくは、非透水性である。構成要素1310と1320とが接触する領域は、構成要素1310と1320の両方の外表面に接着した、（本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる）腸溶ポリマーの層1330によりコーティングされ、それによって、構成要素1310と1320の互いの分離を防止する。ケーシング1310および1320により封入されるのは、水との接触によって膨張する物質1340、障壁1350、および場合により、顆粒状の活性成分（副甲状腺ホルモンおよびSNAC）1360である。

【0537】

図13の（B）は、経口投与後に胃内容物と接触した後の、図13の（A）に示される薬物送達システムを示す。薬物送達システムは、上記と同じ構成要素を含むが、ケーシング構成要素1320を介した（場合により、構成要素1320中の1つまたは複数の穿孔を介した）胃中の水性液体の浸透によって、物質1340が膨張している点で異なる。物

質 1 3 4 0 の膨張の結果として、障壁 1 3 5 0 は活性成分 1 3 6 0 の方向に向かって移動し、場合により、活性成分 1 3 6 0 は、ケーシング構成要素 1 3 1 0 に向かって移動する、および／または障壁 1 3 5 0 の移動によって圧縮される（例えば、活性成分 1 3 6 0 の近くの空隙の容量が減少する）。物質 1 3 4 0 の膨張は、場合により、ケーシング構成要素 1 3 1 0 に加えられる力をもたらし、その力は、障壁 1 3 5 0 の移動および活性成分 1 3 6 0 （例えば、活性成分 1 3 6 0 の圧縮への抵抗）によって伝達される。腸溶ポリマーは胃の酸性環境では溶解しないため、腸溶ポリマーの層 1 3 3 0 は実質的に無傷のまま残存する。腸溶ポリマーの層 1 3 3 0 は、例え、上述したようなケーシング構成要素 1 3 1 0 に加えられる任意の力が存在する場合であっても、構成要素 1 3 1 0 と 1 3 2 0 の互いの分離を防止し続ける。

10

【0538】

図 1 3 の（C）は、経口投与後に腸内容物と接触した後の図 1 3 の（A）および（B）に示される薬物送達システムを示す。腸溶ポリマーの層は、軽度酸性または非酸性の腸内環境（例えば、少なくとも pH 5.5）における腸溶ポリマーの溶解の結果として破裂するが、場合によっては、ケーシング構成要素 1 3 1 0 に加えられる上記の力によってこの破裂はさらに容易になる。破裂時に、層はもはやケーシング構成要素の互いの分離を防止しない。ケーシング構成要素は分離し、活性成分である副甲状腺ホルモンおよび S N A C はケーシングから迅速に放出される。

【0539】

ケーシング構成要素の分離ならびに副甲状腺ホルモンおよび S N A C の放出の前には、副甲状腺ホルモンおよび S N A C は、場合により、ケーシング構成要素 1 3 1 0 および／または 1 3 2 0 ならびに障壁 1 3 5 0 を除く薬物送達システムの任意の物質と接触しない。

20

【0540】

ケーシング構成要素 1 3 1 0、1 3 2 0、（A）および／または（E）は、場合により、pH 7.0 で水不溶性であるポリマー物質、場合により、エチルセルロースなどの疎水性ポリマー物質から構成される。上記に加えて、または上記の代わりに、ケーシング構成要素 1 3 1 0、1 3 2 0、（A）および／または（E）は、pH 7.0 で水不溶性であるポリマー、場合により、少量の親水性ポリマーと混合された疎水性ポリマーから構成され、その混合物は水性溶液中にゆっくりとしか溶解しない。

30

【0541】

物質 1 3 4 0 および／または物質（B）は、場合により、薬学的使用にとって好適な崩壊剤として当業界で認識される物質である。

【0542】

障壁 1 3 5 0 および／または障壁（C）は、場合により、pH 7.0 で水不溶性であるポリマー物質、場合により、エチルセルロースなどの疎水性ポリマー物質から構成される。上記に加えて、または上記の代わりに、障壁 1 3 5 0 および／または障壁（C）は、pH 7.0 で水不溶性であるポリマー、場合により、少量の親水性ポリマーと混合された疎水性ポリマーから構成され、その混合物は、水性溶液中にゆっくりとしか溶解しない。

【0543】

上記の（例えば、層 1 3 3 0 の）腸溶ポリマーは、場合により、ポリ（メタクリル酸－エチルアクリレート共重合体）（場合により、メタクリル酸とエチルアクリレートの比は約 1 : 1）であり、例えば、E u d r a g i t（登録商標）L 1 0 0－5 5 である。

40

【0544】

pH 7.0 で水不溶性である上記のポリマー物質またはポリマーは、場合により、7.0 を超える pH（例えば、結腸中）で溶解する腸溶ポリマーから構成される。

【0545】

活性成分は、場合により、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかに記載の量の S N A C と、治療有効量の副甲状腺ホルモンとを含み、副甲状腺ホルモンは、場合により、副甲状腺ホルモン（1－34）（例えば、テリパラチド）であり、場合により、本明細

50

書に記載の対応する実施形態のいずれかに記載の量で含まれる。

【実施例 4】

【0546】

管状構造に折り畳まれたシートから形成される、副甲状腺ホルモンを含有するケーシング

図 14 は、本発明のいくつかの態様によるケーシングの構造を示す。

【0547】

ポリマーシート (A) は、管状構造に折り畳まれる。キャップ (B) は、(本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる) 腸溶ポリマーを含み、場合により、腸溶ポリマーから実質的になり、管状構造の両端に結合し、それにより、密閉されたケーシングを形成して、管状構造のシート (A) への折り広がり防止する。キャップの結合は、場合により、接着剤により行われる。これに代えて、またはこれに加えて、結合は、シート (A) によるキャップの内表面に印加される圧力と関係する摩擦、場合により、シートの折り畳みに対する抵抗と関係する圧力によって行われる。

【0548】

活性成分である副甲状腺ホルモンおよび SNAC (8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル) アミノカプリル酸ナトリウム) (図示しない) をケーシングに入れるが、これは、場合により両方のキャップの結合の前に行い、場合により、1つのキャップの結合の後で、第2のキャップの結合前に行う。

【0549】

腸内環境における一方または両方のキャップ (B) 中の腸溶ポリマーの部分的および/または完全な溶解の際に、シート (A) の折り広げが生じ、それにより、副甲状腺ホルモンおよび SNAC はケーシングから迅速に放出される。

【0550】

シート (A) は、場合により、pH 7.0 で水不溶性であるポリマー物質、場合により、エチルセルロースなどの疎水性ポリマー物質から構成される。上記に加えて、または上記の代わりに、シート (A) は、pH 7.0 で水不溶性であるポリマー、場合により、少量の親水性ポリマーと混合した疎水性ポリマーから構成され、このような混合物は、水性溶液中にゆっくりとしか溶解しない。

【0551】

上記の腸溶ポリマーは、場合により、ポリ(メタクリル酸-エチルアクリレート共重合体) (場合により、メタクリル酸とエチルアクリレートの比は約 1:1) であり、例えば、Eudragit (登録商標) L100-55 である。

【0552】

pH 7.0 で水不溶性である上記のポリマー物質またはポリマーは、場合により、7.0 を超える pH (例えば、結腸中) で溶解する腸溶ポリマーから構成される。

【0553】

活性成分は、場合により、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかに記載の量の SNAC と、治療有効量の副甲状腺ホルモンとを含み、副甲状腺ホルモンは、場合により、副甲状腺ホルモン (1-34) (例えば、テリパラチド) であり、場合により、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかに記載の量で含まれる。

【実施例 5】

【0554】

副甲状腺ホルモンおよび SNAC を含む組成物の放出プロファイルに対する、制酸剤の効果

同量の SNAC、トリプシン阻害剤およびテリパラチド (副甲状腺ホルモン (1-34)) を有する 2つの錠剤製剤を製造した。一方の製剤は、上記に加えて 100mg の重炭酸ナトリウムを含有し、他方の製剤は、重炭酸ナトリウムを含有しない。錠剤は共に均一な混合物の形態にあった。

【0555】

各錠剤製剤を、50回転／分のUSP23 Apparatus 2（パドル）に準拠した、100mlの疑似胃緩衝剤（ペプシンを含まない）、pH2.0、37℃における溶出試験に付した。各試料からの放出されたSNACの量を、Cosmosil（商標）5C18-MS-II（4.6ID×250mm）カラムを有するHPLC装置を用いてクロマトグラフィーにより決定した。移動相は50%アセトニトリルおよび50%リン酸溶液（0.1%）からなるものであった。流量は1ml／分であり、注入容量は25μlであった。放出されたSNACの量を、製剤中のSNACの量のパーセンテージとして算出した。

【0556】

図15に示されるように、重炭酸ナトリウムは、錠剤中のSNACの溶出をかなり促進し、SNACの可溶性画分を保持させた。

10

【0557】

これらの結果は、重炭酸ナトリウムなどの制酸剤を含む製剤が、経口投与PTHにより骨粗鬆症を治療する場合に、吸収促進剤SNACの効果をかなり増強することができることを示している。

【実施例6】

【0558】

経口投与される副甲状腺ホルモン（PTH）の薬物動態プロファイルに対する、制酸剤の効果

非盲検比較薬物動態試験を、10人の健康なボランティアに対して実施した。異なる来院時に、各ボランティアは、0.75mgのテリパラチド、即ち、組換え型の副甲状腺ホルモン（1-34）（PTH（1-34））を含有する同じ経口錠剤を与えられた。1回目の来院において、錠剤を150mlの水と共に投与したが、2回目の来院において、錠剤を150mlの3mg／ml重炭酸ナトリウム水溶液と共に投与した。

20

【0559】

製剤は、テリパラチド（0.75mg）、SNAC（8-N-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸ナトリウム）、ダイズトリプシン阻害剤（SBTI）および少量のステアリン酸マグネシウムから構成されていた。

【0560】

8時間の絶食後の朝に錠剤を投与した。それぞれの来院時には、薬物投与の3時間後に標準食を提供した。患者は、アルコール飲料もカフェイン入り飲料も飲食しなかった。2回の来院の間には2週間あった。

30

【0561】

PTH（1-34）濃度を決定するために血液試料を抜き取り、上記の実施例1に記載の手順を用い、IDS-iSYS自動化アッセイでPTH（1-34）レベルを測定した。相対的吸収量を、AUC（曲線下面積）パラメータに基づいて決定した。

【0562】

図16に示されるように、重炭酸ナトリウム溶液との同時投与は、経口投与された製剤からのPTH（1-34）の吸収を、製剤と水との同時投与と比較して、約35%増加させた。

40

【0563】

これらの結果は、制酸剤との同時投与が、骨粗鬆症の治療のために経口投与されたPTHの吸収を促進するSNACの能力を増強することを示している。

【0564】

本発明について、その特定の実施形態と併せて記述してきたが、当業者には多くの代替、修飾、および変法が明らかであることは明確である。したがって、添付の特許請求の範囲の精神およびその広い範囲に含まれる、上述のような全ての代替、修飾、および変法は、本発明に包括されることを意図する。

【0565】

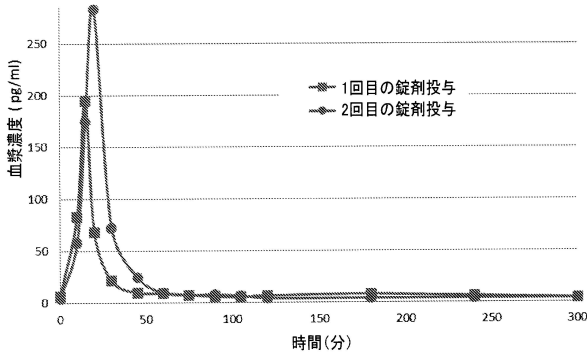
本明細書で述べた全ての刊行物、特許、および特許出願は、当該刊行物、特許、または

50

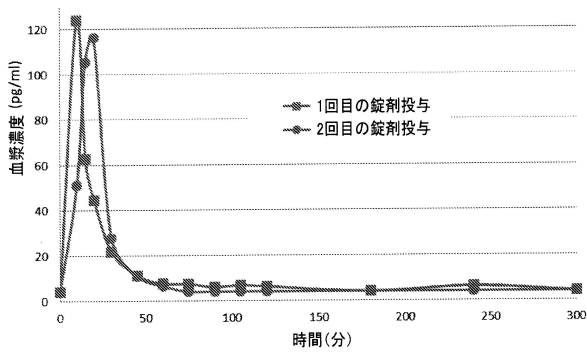
特許出願について具体的かつ個別に記載した場合と同様に、参照によりそれらが完全に本明細書に組み込まれるものとする。さらに、本願におけるいかなる参考文献の引用または記載も、そのような参考文献が本願に対する従来技術として存在することの自認と解釈すべきではない。セクションの見出しの使用についても、それらを必ずしも限定として解釈すべきではない。

【図面】

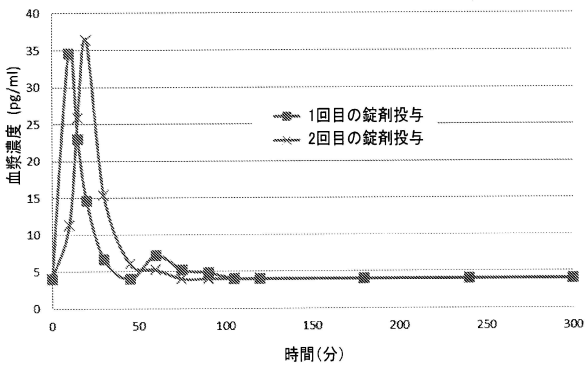
【図 1 A】



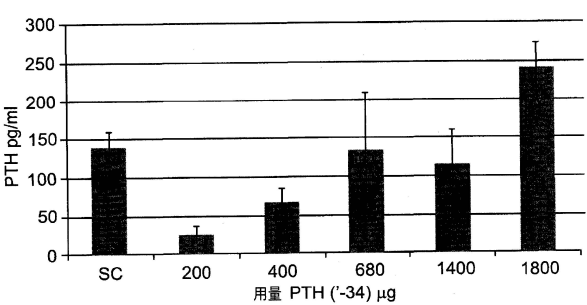
【図 1 B】



【図 1 C】



【図 2】



10

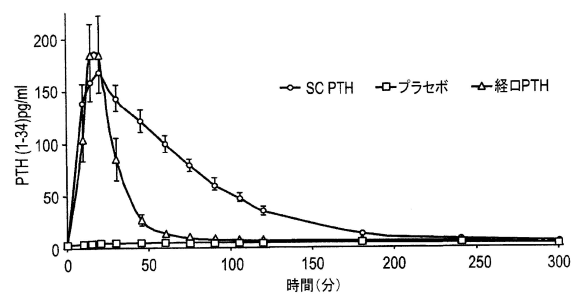
20

30

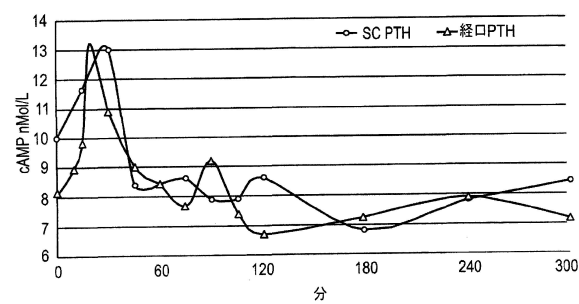
40

50

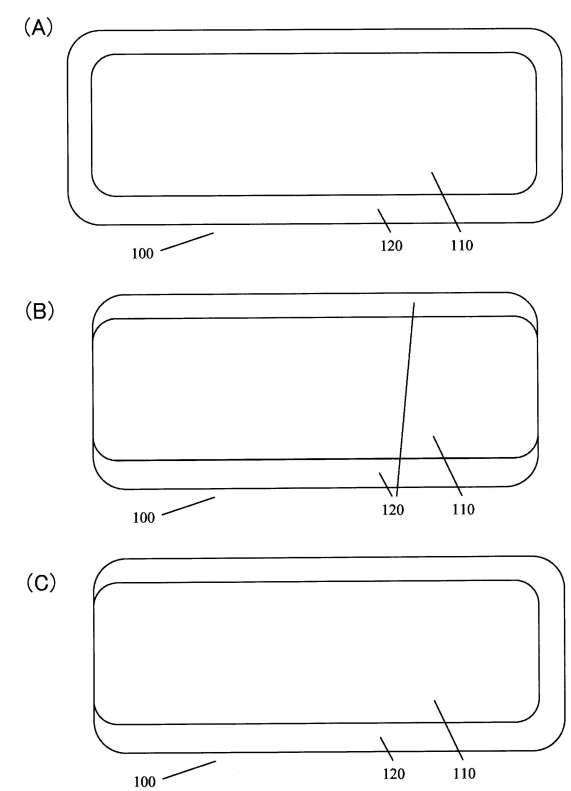
【図 3】



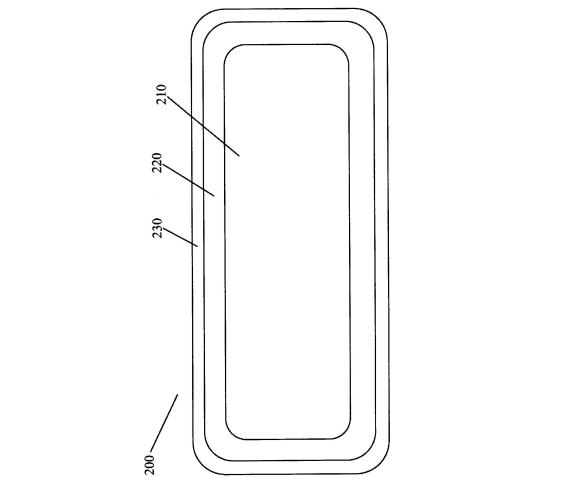
【図 4】



【図 5】



【図 6 A】



10

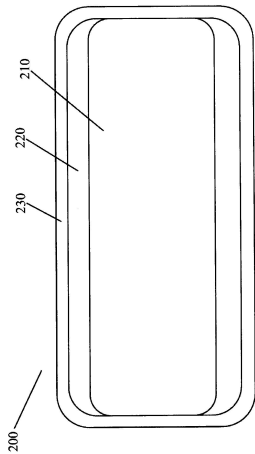
20

30

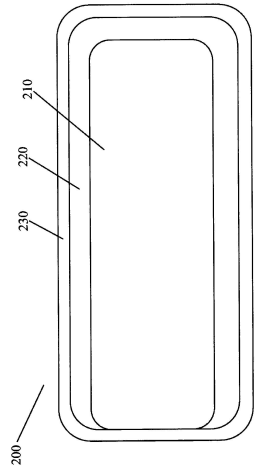
40

50

【図 6 B】

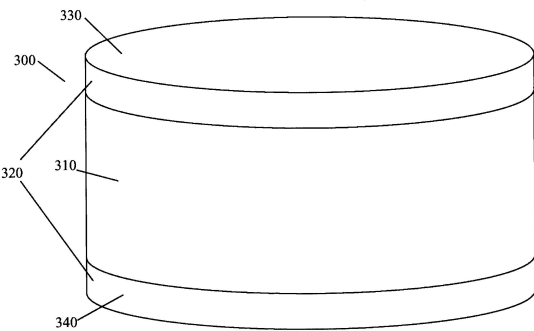


【図 6 C】

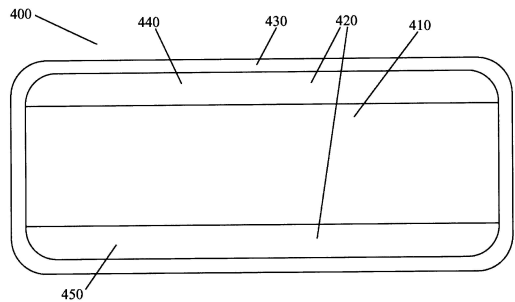


10

【図 7】

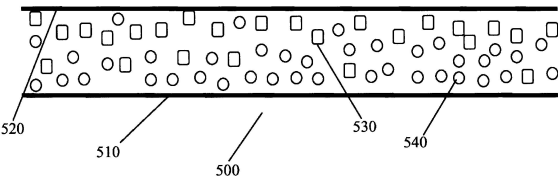


【図 8】

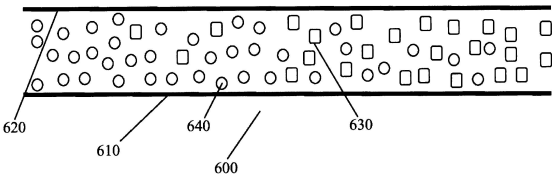


20

【図 9】



【図 10】

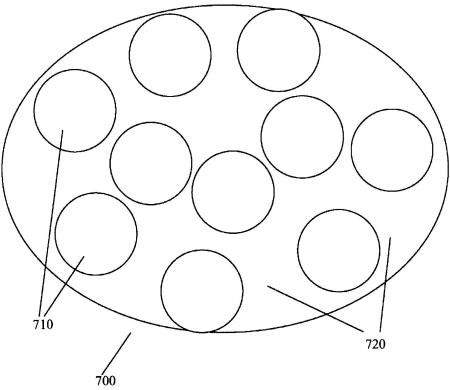


30

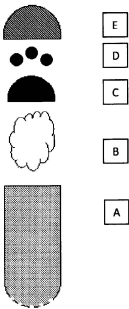
40

50

【図 1 1】

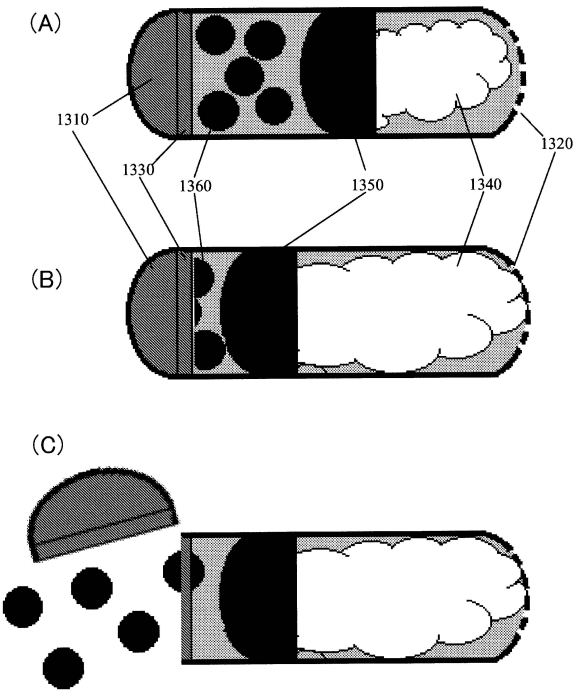


【図 1 2】

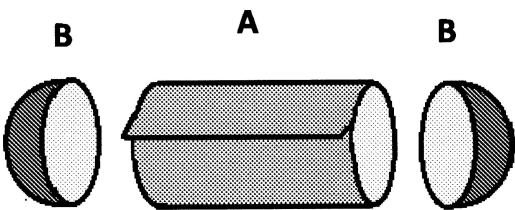


10

【図 1 3】



【図 1 4】



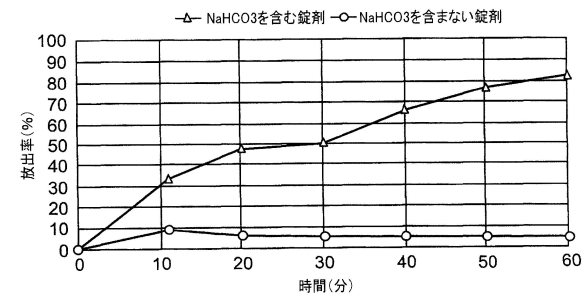
20

30

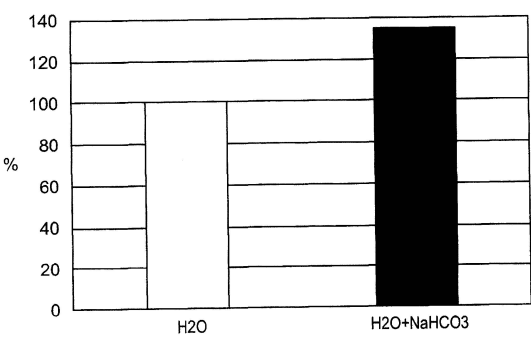
40

50

【図 15】



【図 16】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P

43/00

1 2 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/113,673

(32)優先日 平成27年2月9日(2015.2.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/113,604

(32)優先日 平成27年2月9日(2015.2.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/113,629

(32)優先日 平成27年2月9日(2015.2.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/113,600

(32)優先日 平成27年2月9日(2015.2.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

イスラエル国 エルサレム ディビット アルロイー ストリート 5 ビルディング 1 アパートメント 3 5

(72)発明者 ガリッツァー ヒレル

イスラエル国 ヤド ビンヤミン スラヴ ストリート 4 3