

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2023年10月5日(05.10.2023)



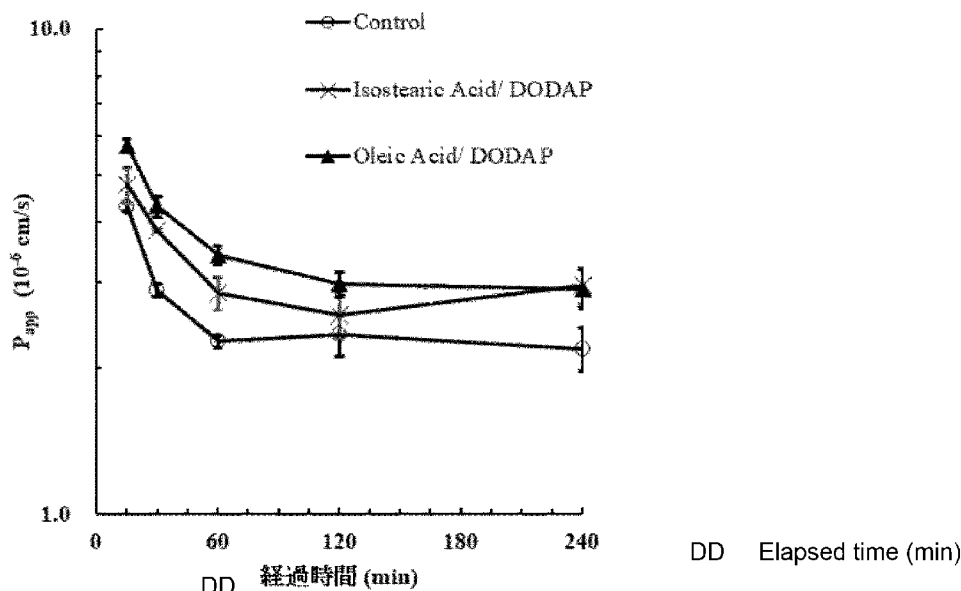
(10) 国際公開番号  
**WO 2023/191082 A1**

- (51) 国際特許分類:  
A61K 47/12 (2006.01) A61K 47/18 (2017.01)  
A61K 9/08 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2023/013657
- (22) 国際出願日: 2023年3月31日(31.03.2023)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2022-060469 2022年3月31日(31.03.2022) JP
- (71) 出願人:株式会社 メドレックス(MEDRX CO., LTD.) [JP/JP]; 〒7692712 香川県東かがわ市西山4 3 1 番地7 Kagawa (JP).
- (72) 発明者:中江 崇(NAKAE, Takashi); 〒7692712 香川県東かがわ市西山4 3 1 番地7 株式会社メドレックス内 Kagawa (JP). 三輪 泰司(MIWA, Yasushi); 〒7692712 香川県東かがわ市西山4 3 1 番地7 株式会社メドレックス内 Kagawa (JP). 濱本 英利(HAMAMOTO, Hidetoshi); 〒7692712 香川県東かがわ市西山4 3 1 番地7 株式会社メドレックス内 Kagawa (JP). 辰巳 昇(TATSUMI, Noboru); 〒7692712 香川県東かがわ市西山4 3 1 番地7 株式会社メドレックス内 Kagawa (JP). 山縣 豊(YAMAGATA, Yutaka); 〒7692712 香川県東かがわ市西山4 3 1 番地7 株式会社メドレックス内 Kagawa (JP).
- (74) 代理人:山尾 憲人, 外(YAMAOKA, Norihito et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町 8 番

(54) Title: FORMULATION HAVING IMPROVED ABSORBABILITY OF LOW-SOLUBLE AND/OR LOW-MEMBRANE-PERMEABLE DRUG

(54) 発明の名称: 低溶解性および/または低膜透過性薬物の吸収性が改善された製剤

[図8]



(57) Abstract: The present invention provides: a pharmaceutical composition containing a low-soluble and/or low-membrane-permeable drug and an ionic liquid, and being characterized in that the ionic liquid contains an anionic component and a cationic component, the anionic component is oleic acid or isostearic acid, and the cationic component is selected from cationic lipids; and a transmucosal absorption promoter or intestinal absorption promoter containing an ionic liquid, and being characterized in that the ionic liquid contains an anionic component and a cationic component, the anionic



WO 2023/191082 A1

1号 大阪梅田ツインタワーズ・ノース  
青山特許事務所 Osaka (JP).

- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

---

component is oleic acid or isostearic acid, and the cationic component is selected from cationic lipids.

(57) 要約: 本発明は、低溶解性および/または低膜透過性薬物およびイオン液体を含む医薬組成物であって、該イオン液体はアニオン成分およびカチオン成分を含み、アニオン成分はオレイン酸またはイソステアリン酸であり、カチオン成分はカチオン性脂質から選択されることを特徴とする、医薬組成物、ならびに、イオン液体を含む経粘膜吸収促進剤または消化管吸収促進剤であって、該イオン液体はアニオン成分およびカチオン成分を含み、アニオン成分はオレイン酸またはイソステアリン酸であり、カチオン成分はカチオン性脂質から選択されることを特徴とする、経粘膜吸収促進剤または消化管吸収促進剤を提供する。

## 明 細 書

発明の名称：

低溶解性および／または低膜透過性薬物の吸収性が改善された製剤

### 技術分野

[0001] 本発明は、低溶解性および／または低膜透過性薬物の吸収性が改善された製剤ならびに低溶解性および／または低膜透過性薬物の経粘膜吸収性および消化管吸収性を改善する経粘膜吸収促進剤および消化管吸収促進剤に関する。詳細には、本発明は、低溶解性および／または低膜透過性薬物およびイオン液体を含有する、低溶解性および／または低膜透過性薬物の吸収性が顕著に改善された製剤ならびにイオン液体を含有する、低溶解性および／または低膜透過性薬物の経粘膜吸収性および消化管吸収性を顕著に改善する経粘膜吸収促進剤および消化管吸収促進剤に関する。

### 背景技術

[0002] 医薬品を経口製剤として開発する場合、十分な経口吸収性が得られないと薬効評価項目の未達などにつながり、医薬品開発の遅延や中止に至る。近年、このようなりスクを評価するため、医薬品原薬特性から経口吸収性を制限する要因を推定する手法としてBCS (Biopharmaceutics Classification System) が利用されている。BCSでは、医薬品の溶解性と膜透過性に基づいて化合物が4つのクラスに分類されており、それぞれの消化管吸収特性を明らかにして製剤開発に利用するという試みがなされている。

具体的には、BCSでは、pH1.0～7.5の緩衝液250mLにおける溶解性と、消化管上皮細胞由来のCaco-2やMDCK細胞などの細胞膜の透過性、あるいは、人工膜などの透過性を使った膜吸収性とを組み合わせ、高溶解性 (High Solubility; HS) かつ高膜透過性 (High Permeability; HP) を示す化合物群をClass 1 (HS, HP)、低溶解性 (Low Solubility; LS) か

つ高膜透過性（HP）を示す化合物群をClass 2（LS, HP）、高溶解性（HS）かつ低膜透過性（Low Permeability; LP）を示す化合物群をClass 3（HS, LP）、低溶解性（LS）かつ低膜吸収性（LP）を示す化合物群をClass 4（LS, LP）と分類されている（非特許文献1）。特に、経粘膜、消化管などの吸収性が低い低溶解性および／または低膜吸収性を示す化合物は経口製剤としての応用が困難であるため、これらの化合物は用いられる剤形が限られている。

一方で、臨床現場では、侵襲性が低く、患者にとって利便性の高い経口製剤が望まれている。しかしながら、現在は、それらの化合物の吸収性が改善された経口製剤を開発する有用な方法は知られていない。

[0003] 近年、低溶解性および／または低膜透過性を示す化合物の吸収性を改善する試みとして、そのような化合物に対する吸収促進剤が検討されている。吸収促進剤は粘膜に直接作用することでその構造に変化を生じさせるなど、薬物の吸収を促進する化合物である。これまでに、界面活性剤、胆汁酸塩、細菌毒素、キレート剤、あるいは中鎖脂肪酸などを含む多数の化合物について、*in vitro*および*in vivo*試験で、生体膜透過性の低い分子の吸収改善における有効性が検討されている。経口製剤に実用化されている吸収促進剤としては、カプリン酸ナトリウム（C10）およびサルカプロザートナトリウム（SNAC）等が存在するが、これらは主にGLP-1等のタンパク質製剤に用いられるものであり、その効果は十分とはいえない。

## 先行技術文献

### 特許文献

[0004] 特許文献1：特開第2020-73533号公報

特許文献2：米国特許第10278923号

### 非特許文献

[0005] 非特許文献1：A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability, *Pharm Res.* 1995 Mar;12(3):413-20.

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明者らは、これまでに、有機アニオンと有機カチオンからなる、常温で液体となる塩であるイオン液体（IL）を用いて低分子薬物、中分子核酸、低分子ペプチドなどの化合物を効率よく経皮吸収させる多数の経皮吸収製剤を開発しており、特性が異なる薬物に最適なイオン液体を設計できるとの知見を得ている。しかしながら、経皮吸収と消化管吸収、腸管吸収（経粘膜吸収）では薬物の吸収メカニズムが大きく異なり、経皮吸収製剤におけるイオン液体をそのまま用いても吸収性の改善は期待できないと考えられる。

[0007] そこで、本発明は、通常、経口投与で使用することが極めて困難である低溶解性および／または低膜透過性を有する薬物の経粘膜吸収性および消化管吸収性を促進するイオン液体を設計し、そのような薬物とイオン液体を含有し、薬物の吸収性が顕著に改善された経口製剤ならびに経粘膜および消化管の吸収性が低い低溶解性および／または低膜透過性を示す薬物の経粘膜吸収促進剤および消化管吸収促進剤を提供することを目的とする。

### 課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、低溶解性および／または低膜透過性薬物に対する腸管吸収促進効果および消化管吸収促進効果を発揮するための新たなイオン液体の検討を行った。イオン液体の検討において、低溶解性および／または低膜透過性薬物のモデル化合物としてPROTAC（例えば、BI-3663、VZ185）を用いた。

[0009] 本発明者らは、低溶解性および／または低膜透過性薬物を溶解し得る種々のイオン液体を調製し、それらのイオン液体と薬物を含む製剤について、人工膜透過性評価法（PAMPA法）、および、ヒト結腸癌由来の細胞株であり、小腸における腸管機能を再現した細胞モデルであるCaco2細胞を用いた膜透過性評価法などの膜透過性評価法を用いて、透過性を評価した。その結果、特定のイオン液体を用いることで、低溶解性および／または低膜透過性薬物の経粘膜および消化管の吸収性が改善されることを見出し、本発明

を完成させた。

[0010] すなわち、本発明は、以下の態様を提供するものである。

[項1] 低溶解性および／または低膜透過性薬物およびイオン液体を含む医薬組成物であって、該イオン液体はアニオン成分およびカチオン成分を含み、アニオン成分はオレイン酸またはイソステアリン酸であり、カチオン成分はカチオン性脂質から選択されることを特徴とする、医薬組成物。

[項2] 前記カチオン性脂質が、DODAP、DODMAまたはDOTMAであることを特徴とする、項1に記載の医薬組成物。

[項3] アニオン成分がオレイン酸、カチオン成分がDODAPまたはDODMAであることを特徴とする、項1または項2に記載の医薬組成物。

[項4] 低溶解性および／または低膜透過性薬物が、PROTACである、項1～項3のいずれかに記載の医薬組成物。

[項5] 項1～項4のいずれかに記載の医薬組成物を含む、経口製剤。

[項6] イオン液体を含む経粘膜吸収促進剤であって、該イオン液体はアニオン成分およびカチオン成分を含み、アニオン成分はオレイン酸またはイソステアリン酸であり、カチオン成分はカチオン性脂質から選択されることを特徴とする、経粘膜吸収促進剤（ただし、薬物は含まれない）。

[項7] 前記カチオン性脂質が、DODAP、DODMAまたはDOTMAであることを特徴とする、項6に記載の経粘膜吸収促進剤。

[項8] アニオン成分がオレイン酸、カチオン成分がDODAPまたはDODMAであることを特徴とする、項6または項7に記載の経粘膜吸収促進剤。

[項9] 低溶解性および／または低膜透過性薬物ならびに項6～項8のいずれか一項に記載の経粘膜吸収促進剤を含む製剤。

[項10] 低溶解性および／または低膜透過性薬物が、PROTACである、項9に記載の製剤。

[項11] イオン液体を含む消化管吸収促進剤であって、該イオン液体はアニオン成分およびカチオン成分を含み、アニオン成分はオレイン酸またはイ

ソステアリン酸であり、カチオン成分はカチオン性脂質から選択されることを特徴とする、消化管吸収促進剤（ただし、薬物は含まれない）。

〔項 1 2〕前記カチオン性脂質が、DODAP、DODMAまたはDOTMAであることを特徴とする、項 1 1 に記載の消化管吸収促進剤。

〔項 1 3〕アニオン成分がオレイン酸、カチオン成分がDODAPまたはDODMAであることを特徴とする、項 1 1 または項 1 2 に記載の消化管吸収促進剤。

〔項 1 4〕低溶解性および／または低膜透過性薬物ならびに項 1 1 ～項 1 3 のいずれか一項に記載の消化管吸収促進剤を含む経口製剤。

〔項 1 5〕低溶解性および／または低膜透過性薬物が、PROTACである、項 1 4 に記載の経口製剤。

## 発明の効果

[0011] 本発明によれば、経口製剤としての応用が困難である、低溶解性および／または低膜透過性薬物であっても、その吸収性が顕著に改善されることによって、経口製剤として調製することができる。また、本発明のイオン液体を含む経粘膜吸収促進剤または消化管吸収促進剤によれば、低溶解性および／または低膜透過性薬物の経粘膜または消化管吸収を促進することができる。

## 図面の簡単な説明

[0012] [図1]PAMPA法によるVZ185に対する各種イオン液体の吸収促進効果を示す。対照（Control）は、PBSを用いた。

[図2]PAMPA法によるBI-3663に対する各種イオン液体の吸収促進効果を示す。対照（Control）は、PBSを用いた。

[図3]PAMPA法によるピホナゾールに対する各種イオン液体の吸収促進効果を示す。対照（Control）は、PBSを用いた。

[図4]Caco-2細胞膜透過性試験によるVZ185に対する各種イオン液体の吸収促進効果（透過係数）を示す。対照（Control）は、Transport Buffer（A）を用いた。

[図5]Caco-2細胞膜透過性試験によるBI-3663に対する各種イオ

ン液体の吸収促進効果（透過係数）を示す。対照（Control）は、Transport Buffer（A）を用いた。

[図6]Caco-2細胞膜透過性試験によるピホナゾールに対するイオン液体（オレイン酸-DODMA）の吸収促進効果（透過係数）を示す。対照（Control）は、Transport Buffer（A）を用いた。

[図7]Caco-2細胞膜透過性試験によるリトナビルに対するイオン液体（イソステアリン酸-DODMA）の吸収促進効果（透過係数）を示す。対照（Control）は、Transport Buffer（A）を用いた。

[図8]Caco-2細胞膜透過性試験によるフロセミドに対する各種イオン液体の吸収促進効果（透過係数）を示す。吸収促進効果を透過係数で示した。対照（Control）は、Transport Buffer（A）を用いた。

### 発明を実施するための形態

[0013] 本発明は、低溶解性および／またはかつ低膜透過性薬物およびイオン液体を含有し、低溶解性および／または低膜透過性薬物の吸収性が顕著に改善された製剤ならびにイオン液体を含有し、低溶解性および／または低膜透過性薬物の経粘膜吸収性および消化管吸収性を顕著に改善する経粘膜吸収促進剤および消化管吸収促進剤に関する。

[0014] 本発明において、「低溶解性薬物」とは、pH1.0～7.5までの緩衝液250mLに対して、溶解度が製剤1単位に含まれる最大薬物含量以下の溶解度を示すものであり、例えば、BCSにおいて定義される低溶解性（Low Solubility（LS））に相当する薬物が含まれる。例えば、水1mLに対して100μg以下の溶解度を示す非水溶性薬物、溶解性が低いために注射液として用いることが困難な薬物、緩衝液や腸管液に対してもしくは小腸内での溶解性が低いか、全く溶解しない薬物も含まれる。なお、「低溶解性薬物」はその低溶解性の結果として、経粘膜および消化管からの吸収性は低くなるため、「低膜透過性薬物」としての性質を有することが

ある。そのため、本発明において、「低溶解性薬物」は、経粘膜および消化管の吸収性が低い薬物であれば、高膜透過性であってもよい。

[0015] 本発明において、「低膜透過性薬物」とは、生体膜透過性の低い薬物であるが、例えば、消化管粘膜上に存在する粘液層の透過性が悪いため消化管から吸収されにくい薬物、粘液層に存在する物質との相互作用により吸収されにくい薬物、あるいは消化管粘膜において透過性が悪いため消化管から吸収されにくい薬物、消化管粘液層が粘膜と相互作用を起こすために経口吸収されにくい薬物、あるいは胆汁酸と不溶性複合体を形成することにより難吸収性を示す薬物が挙げられる。一般的には、経口投与によりデリバリーが困難な薬物を言う。なお、本発明において、「低膜透過性薬物」は、消化管吸収性が低い薬物であれば、高溶解性であってもよい。

また、例えば生物学的利用能 (bioavailability) の低い化合物、具体的には、生物学的利用率 (extent of bioavailability) が50%以下の化合物も含まれる。生物学的利用率は以下の式により算出することができる。

生物学的利用率 (%) = 100 × (経口投与により血液中に到達した量) / (静脈投与により血液中に到達した量)

ここでいう「血液中に到達した量」は、血中濃度と横軸 (時間軸) によって囲まれた部分の面積 (薬物血中濃度-時間曲線下面積 : AUC) として求められる。

また、培養細胞 (Caco-2、MDCK、HT-29、LLC-PK1 など) 単層膜法、Immobilized Artificial Membrane chromatography (固定化人工膜クロマトグラフィー) 法、分配係数を用いる方法、リボソーム膜法、PAMPA (Parallel Artificial Membrane Permeation Assay) 法によって、透過性が低いと判断される化合物も含まれる。

[0016] 本発明において、「低溶解性および/または低膜透過性薬物」とは、上記「低溶解性薬物」および「低膜透過性薬物」の両方の性質を有する薬物を意

味し、例えば、BCSのClass 4に分類される化合物（例えば、PROTAC）が挙げられる。なお、小腸内での溶解性が低く、結果として、経粘膜および消化管から吸収されにくい「低溶解性薬物」、そして、高溶解性であっても、消化管吸収性が低い「低膜透過性薬物」も存在することから、「低溶解性および／または低膜透過性薬物」には、「低溶解性薬物」または「低膜透過性薬物」も含まれる。その例としては、それらに限定されるものではないが、BI-3663、VZ185、ACBI1、ビホナゾール、ヒドロクロロチアジド、フロセミド、アセタゾラミド、スルファメトキサゾール、クロロチアジド、エナラプリラット、メベンダゾール、ビホナゾール、メトトレキセート、アムホテリシンB、リトナビル等が挙げられる。

本発明において、低溶解性および／または低膜透過性薬物の経口吸収性の高低は、特に限定されるべきものではない。経粘膜または消化管での吸収性が低いために、経口投与での十分な薬理効果が得られない薬物は、経口吸収性を高くすることで期待する薬理効果を得ることができる。また、経粘膜または消化管での吸収性が低いにも関わらず、経口投与での十分な薬理効果が得られる薬物は、さらに経口吸収性を高くすることで薬物の投与量を減らすことができ、副作用を低減することができる。

[0017] 本発明において、「イオン液体」とは、アニオン成分とカチオン成分から形成される常温粘稠液状の塩であって、融点が100℃以下のもの、または、「水和イオン液体」のことをいう。「水和イオン液体」とは、イオン液体と少量の水分子からなるイオン液体をいう。イオン液体は、アニオン成分とカチオン成分を等モル量または過剰量で室温または加温下で混合することにより、調製することができる。アニオン成分とカチオン成分の過剰量は、好ましくは10倍モル量以内である。

[0018] 本発明において、「アニオン成分」とは、有機アニオンであり、例えば乳酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、安息香酸、レブリン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、オクタン酸、デカン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、アラキド

ン酸、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸、リノール酸、リノレン酸、アジピン酸、セバシン酸などの有機酸が挙げられる。本発明において、アニオン成分は、オレイン酸およびイソステアリン酸などの長鎖脂肪酸が好ましい。

[0019] 本発明において、「カチオン成分」とは、有機カチオンであり、例えばカチオン性脂質、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、アルギニン、リジン、メグルミン、トロメタモールなどの有機アミン、有機4級アンモニウムカチオン、塩基性アミノ酸、アミノ糖が挙げられる。本発明において、カチオン成分は、カチオン性脂質が好ましい。

カチオン性脂質は、大別して疎水性部と親水性部から構成されており、疎水性部は脂肪酸残基やステロール残基等の疎水性基、親水性部はアミノ基またはアンモニウム基等のカチオン性基である。特に、疎水性部に疎水性基を2つ、親水性部にアミノ基またはアンモニウム基等のカチオン性基を1つ含む構造（2鎖型カチオン性脂質）が多く知られている。

[0020] 本発明においてカチオン性脂質としては、DODAP（1，2-ジオレオイル-3-ジメチルアミノプロパン）、DODMA（1，2-ジオレオイル-3-ジメチルアミノプロパン）、DOTMA（1，2-ジ-*o*-オクタデセニル-3-トリメチルアンモニウムプロパン）、DLinDAP（1，2-ジリノレオイル-3-ジメチルアミノプロパン）またはその塩等が挙げられる。

[0021] 本発明のイオン液体は、上記アニオン成分とカチオン成分の組合せからなるが、2種以上の混合イオン液体（アニオン成分またはカチオン成分のみが相違する場合のイオン液体も含む）として用いてもよい。また、イオン液体に対して、水を含んでも良い。

[0022] 本発明において、「経粘膜吸収促進剤」とは、低溶解性および／または低膜透過性薬物など、消化管以外の口腔粘膜、直腸、膣、鼻粘膜、肺などの、粘膜からの吸収性が低い薬物の経粘膜吸収性を向上させる剤を意味する。

[0023] 本発明において、「消化管吸収促進剤」とは、低溶解性および／または低

膜透過性薬物など、消化管吸収性が低く経口投与が有効でない薬物の消化管吸収性を向上させる剤を意味する。

[0024] 本発明における製剤は、薬学的に許容される担体と組み合わせて含有していてもよい。担体としては、例えば、賦形剤、被膜剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、希釈剤、分散剤、緩衝剤、浸透圧調整剤、pH調整剤、乳化剤、防腐剤、安定剤、酸化防止剤、着色剤、紫外線吸収剤、保湿剤、増粘剤、活性増強剤、抗炎症剤、殺菌剤、矯味剤、矯臭剤等が挙げられる。

これらの担体は、それぞれ単独で用いてもよく、また、2種以上を適当な量で組み合わせて用いてもよい。

[0025] また、水溶性包囲剤を有するカプセル状とすることができる。この水溶性包囲剤とは、カプセルの皮膜となるものであり、この水溶性包囲剤で内容液を密封することで、内容液の酸化防止等の品質保持能を奏し、カプセルとして成形できる。

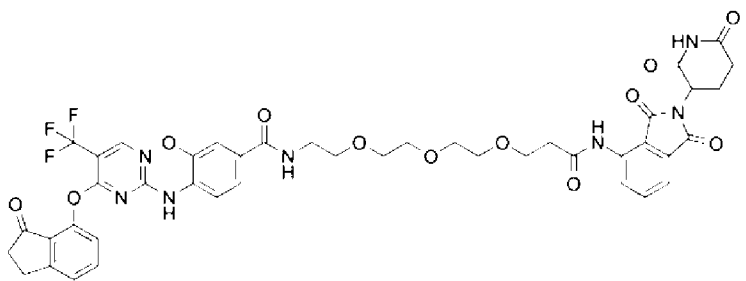
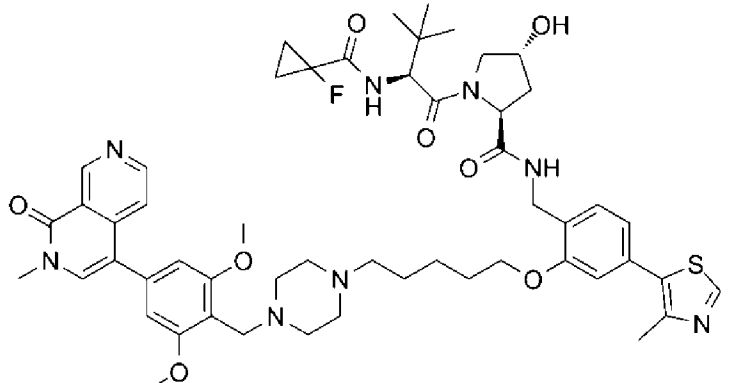
[0026] カプセルとして成形する際に、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の水溶性高分子を用いて成形してもよい。

## 実施例

[0027] 以下に実施例を示すが、これらは本発明をより良く理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0028] 以下の実施例において使用する低溶解性および／または低膜透過性薬物であるB1-3663およびVZ185の物性および構造は、下表のとおりであるが、本発明の対象とする薬物はこれらの化合物に限定されるものではない。

[表1]

	分子量	溶解性	Log P (計算値)	標的タンパク質
BI-3663	918	< 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$	3.6	PTK2
VZ185	995	85 $\mu\text{g}/\text{ml}$	5.0	BRD7/BRD9
化学構造				
BI-3663				
VZ185				

[0029] また、以下の実施例において使用した薬物、ビホナゾール、リトナビル、フロセミドは東京化成工業株式会社より購入した。

[0030] 実施例 1 : Caco-2 細胞膜透過性試験による薬物の膜透過性の評価 (1)  
 )

低溶解性および／または低膜透過性薬物の腸管吸収効果を促進させるイオン液体を検討するために、種々のイオン液体を調製し、それらのイオン液体と低溶解性および／または低膜透過性薬物を含む組成物において、薬物の膜透過性を評価した。具体的には、低溶解性および／または低膜透過性のモデル薬物として、PROTACであるVZ185を用いて、種々のイオン液体を含む組成物について以下の手順にしたがってCaco-2膜透過性試験により薬物の膜透過性を評価した。対照としては、イオン液体の代わりに、EDTA、吸収促進剤として使用されているSNAC、カプリル酸ナトリウム

、オレイン酸ナトリウム、インスリンの粘膜吸収を促進すると報告されているCAGEおよび乳酸を用いた。

[0031] (1) Transport Bufferの調製

水酸化ナトリウム (0.4 g) を水 (100 mL) に溶解し、0.1 N NaOH溶液を調製した。MES (2-モルホリノエタンスルホン酸、1.493 g) およびD-グルコース (2.453 g) をHBSS (+) (フェノールレッド不含) (600 mL) に溶解し、0.1 N NaOH溶液を用いてpH6.5に調整した後、HBSS (+) (フェノールレッド不含) をさらに加えて700 mLとした。0.22  $\mu$ mメンブレンフィルターにて濾過滅菌し、これをTransport Buffer (A) とした。

次いで、HEPES (1.192 g)、D-グルコース (1.752 g) およびBSA (1.25 g) をHBSS (+) (フェノールレッド不含) (400 mL) に溶解し、0.1 N NaOH溶液を用いてpH7.4に調整した後、HBSS (+) (フェノールレッド不含) をさらに加えて500 mLとした。0.22  $\mu$ mメンブレンフィルターにて濾過滅菌し、これをTransport Buffer (B) とした。

[0032] (2) 試験溶液の調製

VZ185 (1.5 mg) を1% TWEEN80 (1.5 mL) と混合し、1 mg/mLのVZ185溶液を調製した。アニオン成分である各有機酸 (0.05 mmol) およびカチオン成分である各カチオン性脂質 (0.05 mmol) をTransport Buffer (A) (4.98 mL) と混合し、それぞれの成分が10 mM含まれるイオン液体組成物を調製した。また、対照として、EDTA、SNAC、カプリル酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、CAGE (コリンゲラネート) および乳酸それぞれ、0.05 mmolの量をTransport Buffer (A) (4.98 mL) と混合し、10 mMの対照組成物を調製した。

1 mg/mLのVZ185溶液 (25  $\mu$ L) およびイオン液体組成物または対照組成物 (475  $\mu$ L) を混合し、50  $\mu$ g/mLの薬物-イオン液体

組成物または薬物-対照組成物を調製した。

次いで、Caco-2細胞を24well Transwell上に3週間培養した後に、各ウェルのApical側に50µg/mLの薬物-イオン液体組成物(100µL)、Basolateral側にTransport Buffer(B)(600µL)を添加した後、37°C、5% CO<sub>2</sub>インキュベーターにてインキュベートした。15、30、60、120および240分後に各ウェルのBasolateral側より200µLのサンプルを採取し、これを試験溶液とした。サンプルを採取した後の各ウェルにTransport Buffer(B)(200µL)を添加した後、再度37°C、5% CO<sub>2</sub>インキュベーターにてインキュベートした。

また、薬物-イオン液体組成物の代わりに薬物-対照組成物を用いて、同様の方法にしたがって、対照溶液を調製した。

#### [0033] (3) 細胞膜の完全性評価

経上皮電気抵抗(TEER)およびLucifer Yellowを用いて、Caco-2細胞膜の完全性の確認を行った。

(3-1) 以下のCaco-2膜透過性評価の操作終了前後に、経上皮電気抵抗(TEER)を測定した。具体的には、各ウェルのApical側にTransport Buffer(A)(100µL)を、Basolateral側にTransport Buffer(B)(600µL)を添加した後、Millicell ERS-2(Merck Millipore Corporation, Darmstadt, Germany)を用いて各ウェルのTEER値を測定した。

(3-2) 以下のCaco-2膜透過性評価の操作終了後に、Lucifer Yellowの透過性を測定した。具体的には、Lucifer Yellow CH Dipotassium Salt(5.2mg)をTransport Buffer(A)(100mL)に溶解し、100µMのLucifer Yellow溶液を調製し、次いで、各ウェルのApical側に100µMのLucifer Yellow溶液(100µL)

を、Basolateral側にTransport Buffer (B) (600  $\mu$ L) を添加した後37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>インキュベーターにてインキュベートし、60分後、各ウェルのBasolateral側より200  $\mu$ Lのサンプルを採取し、これを蛍光強度測定用サンプルとし、蛍光強度測定用サンプル(100  $\mu$ L)とアセトニトリル(400  $\mu$ L)を混合し、4 $^{\circ}$ C、3,000 $\times$ gで5分間遠心分離した後、上清中のLucifer Yellow濃度を下表の条件でHPLC-FLを用いて測定した。

[表2]

HPLCシステム	LC-2010C HT (島津製作所)
蛍光検出器	RF-10A XL (島津製作所)
インジェクション量	10 $\mu$ L
流速	1 mL/min
励起波長 (Ex)	428 nm
蛍光波長 (Em)	538 nm
分析時間	1.5分
溶離液	H <sub>2</sub> O/アセトニトリル= 1:1

## [0034] (4) 膜透過性評価

ドネペジル塩酸塩(10 mg)をメタノール(100 mL)に溶解して、100  $\mu$ g/mLのドネペジル塩酸塩溶液を調製した。100  $\mu$ g/mLのドネペジル塩酸塩溶液を正確に1 mL量り、メタノールを加えて正確に100 mLとし、これをIS標準原液とした。IS標準原液を正確に2 mL量り、アセトニトリルを加えて正確に200 mLとし、これをIS-アセトニトリル溶液(10 ng/mLドネペジル/アセトニトリル溶液)とした。

試験溶液または対照溶液(100  $\mu$ L)およびIS-アセトニトリル溶液(400  $\mu$ L)を混合し、4 $^{\circ}$ C、3,000 $\times$ gで10分間遠心分離した後、上清中の薬物濃度を下表の条件でLC-MS/MSを用いて測定した。

[表3]

HPLCシステム	LC-2040C (島津製作所)
質量分析計	LCMS8050 (島津製作所)
カラム	ACQUITY UPLC CSH C18 (2.1×50 mm I.D., 1.7 μm)
カラム温度	40℃
インジェクション量	5 μL
流速	0.5 mL/min
分析時間	12分
溶離液	A液：0.1%ギ酸水溶液 B液：0.1%ギ酸/アセトニトリル

[表4]

## タイムプログラム

時間(分)	A液 (%)	B液 (%)
0	97	3
1	97	3
3.5	70	30
3.6	10	90
6.5	10	90
6.6	97	3

[表5]

## 多重反応モニタリング (MRM) の設定条件

プリカーサーイオン	プロダクトイオン
996.15	309.15
919.00	442.95

[0035] 結果は、表6に示す。TEER値は $>1000\Omega$ 、Lucifer Yellow値は $<1\%$ を基準値とし、膜の完全性評価の指標とした。膜透過性については、測定された薬物濃度より、下記計算式にしたがって膜透過係数 ( $P_{app}$ ) ( $\times 10^6 \text{ cm}^2/\text{s}$ ) を算出した。

(計算式)

$$\text{膜透過係数 } (P_{app}) = (dQ/dt) \times \{1 / (A \times C_0)\}$$

$dQ/dt$ : Basolateral側の累積透過量

$A$ : Transwellの膜面積 ( $0.33 \text{ cm}^2$ )

$C_0$  : A p i c a l 側の初期濃度

[表6]

対照	TEER	Lucifer Yellow(%)	$P_{app}(x10^{-6}cm/s)$	
			0.5h時点	4h時点
EDTA	225	2.2%	0.8	1.2
SNAC	210	4.3%	0.7	0.7
カプリル酸ナトリウム	620	2.9%	1.0	4.4
オレイン酸ナトリウム	100	0.1%	0.0	0.0
CAGE	375	2.0%	1.5	0.3
乳酸	550	0.5%	2.5	0.7
イオン液体	TEER	Lucifer Yellow(%)	$P_{app}(x10^{-6}cm/s)$	
			0.5h時点	4h時点
デカン酸-DODAP (5 mM) <sup>1</sup>	1900	0.1%	6.6	1.3
イソステアリン酸-DODAP (5 mM) <sup>1</sup>	2500	0.1%	11.2	2.2
オレイン酸-DODAP (5 mM) <sup>1</sup>	5465	0.0%	8.8	1.1
オレイン酸-アルギニン	3560	0.1%	2.7	0.3
オレイン酸-アルギニンメチル	670	0.4%	9.8	1.4
オレイン酸-ヒスチジンメチル	4550	0.0%	2.3	0.9
オレイン酸-グリシンエチル	1660	0.1%	3.8	0.5
オレイン酸-メチルグリシンエチル	3400	0.1%	2.8	0.5
オレイン酸-セリンメチル	6660	0.0%	2.8	0.4
オレイン酸-メグルミン (1 : 2) <sup>2</sup>	3515	0.1%	3.6	0.6
オレイン酸-トロメタモール	4750	0.1%	2.4	0.4
乳酸-コリン	2150	0.3%	2.4	0.9
乳酸-トリエタノールアミン	1360	0.2%	4.6	1.1
乳酸-N, N-ジメチルグリシン エチル	400	0.9%	4.7	1.7
乳酸-プロリンメチル	400	0.6%	2.1	2.0
基準値	>1000 Ω	<1%		

<sup>1</sup> : それぞれ成分が、半量である、5 mM含まれるイオン液体組成物。

<sup>2</sup> : 10 mMのオレイン酸と20 mMのメグルミンが含まれるイオン液体組成物。

[0036] 本試験結果より、イオン液体群は対照群と比較してTEER値が高く、Lucifer Yellow透過率が低いにも関わらず、 $P_{app}$ が高い傾向にあり、特にデカン酸-DODAP、オレイン酸-DODAP、イソステアリン酸-DODAPのイオン液体については、薬物の透過係数が顕著に高く、長鎖脂肪酸とカチオン性脂質の組み合わせのイオン液体の透過促進効果が有意であることが示唆された。

[0037] 実施例2：Caco-2細胞膜透過性試験による薬物の膜透過性の評価（2）

実施例1の結果より、長鎖脂肪酸とカチオン性脂質の組み合わせのイオン液体の透過促進効果が有意であることが示唆されたことから、アニオン成分としてDHA（C22）、EPA（C20）、アラキドン酸（C20）、イソステアリン酸（C18）、リノール酸（C18）、リノレン酸（C18）、カチオン成分としてDODAP、DODMAおよびDOTMAを組み合わせる種々のイオン液体について、Caco-2膜透過性および細胞膜の完全性について評価した。具体的には、実施例1の方法と同様の方法にしたがって、薬物の膜透過性を評価した。対照として、イオン液体の代わりに、実施例1で調製したTransport Buffer（A）を用いた。

[0038] 結果は、下表7に示す。膜の完全性については、TEER値は $>1000 \Omega$ 、Lucifer Yellow値は $<1\%$ が望ましい値であることから、これらの値を基準値とし、基準値を超えるものを良好とした。膜透過性については、測定された薬物濃度より、実施例1の計算式にしたがって膜透過係数（ $P_{app}$ ）（ $\times 10^6 \text{ cm} / \text{ s}$ ）を算出した。

[表7]

	TEER	Lucifer Yellow (%)	P <sub>app</sub> (x10 <sup>-6</sup> cm/s)	
			0.5h時点	4h時点
対照(Transport Buffer(A))	5075	0.02%	0.3	0.4
DHA-DODAP	6340	0.02%	0.4	0.1
EPA-DODAP	6030	0.01%	0.8	0.2
アラキドン酸-DODAP	5760	0.01%	1.5	0.3
イソステアリン酸*-DODMA	5850	0.01%	34.4	5.4
イソステアリン酸**-DODAP	5750	0.01%	5.0	1.6
イソステアリン酸**-DODMA	5360	0.01%	6.8	1.3
リノール酸-DODAP	5920	0.10%	0.2	0.1
リノレン酸-DODAP	6240	0.01%	0.6	0.2
乳酸-DODMA	6160	0.02%	0.9	0.2
乳酸-DOTMA	850	0.02%	1.1	0.5
基準値	>1000 Ω	<1%		

\* : イソステアリン酸 (分岐) 、 \*\* : イソステアリン酸 (直鎖)

[0039] 本試験結果より、いずれのイオン液体も対照に比べて透過係数が高く、膜透過が促進されており、特に、イソステアリン酸とカチオン性脂質の組合せが有意であることが示された。

[0040] 実施例3：人工膜透過性評価（PAMPA）法による薬物の膜透過性の評価  
（1）

各種イオン液体製剤についてPAMPA法により、低溶解性および／または低膜透過性薬物の膜透過性を評価した。本実験では、低溶解性および／または低膜透過性薬物としてVZ185およびBI-3663を用い、イオン液体として、イソステアリン酸-DODMA、イソステアリン酸-DODAPおよびオレイン酸-DODMAを用いた。対照として、PBSを用いた。

具体的には、Parallel Artificial Membrane Permeability Assay-Skin Kit (BioAssay Systems社製)を用いて、以下の手順にしたがって薬物の膜透過性を評価した。

[0041] (1) リン酸緩衝液（PBS）の調製

Phosphate Buffered Saline Tablet (Sigma) 1個を水200mLに溶解して、PBSを調製した。

## [0042] (2) 試験溶液の調製

VZ185 (1.5 mg) を1% TWEEN80 (1.5 mL) と混合して、1 mg/mL のVZ185 溶液を調製した。アニオン成分である各有機酸 (0.025 mmol) およびカチオン成分であるカチオン性脂質 (0.025 mmol) を、(1) で調製したPBS (4.98 mL) と混合して、それぞれの成分が5 mM含まれるイオン液体組成物を調製した。1 mg/mL のVZ185 溶液 (25  $\mu$ L) およびイオン液体組成物 (475  $\mu$ L) を混合して、これを50  $\mu$ g/mL の薬物-イオン液体組成物を調製した。また、対照として、PBS (475  $\mu$ L) に1 mg/mL のVZ185 溶液 (25  $\mu$ L) を混合して、50  $\mu$ g/mL の薬物-対照溶液を調製した。

次いで、各ドナーウェルに4%レシチン/ドデカン溶液 (5  $\mu$ L) を添加し静置した。各アクセプターウェルにPBS (300  $\mu$ L) を添加し、そして、各ドナーウェルに50  $\mu$ g/mL の薬物-イオン液体組成物 (200  $\mu$ L) を添加した後、37°Cの恒温槽にてインキュベートした。30分、240分および1440分後に各アクセプターウェルより300  $\mu$ L サンプルングし、これを試験溶液とした。サンプルング後の各アクセプターウェルにPBS (300  $\mu$ L) を添加した後、再度37°Cの恒温槽にてインキュベートした。なお、B1-3663についても、同様の方法にしたがって、試験溶液を調製した。

また、薬物-イオン液体組成物の代わりに薬物-対照溶液を用いて、同様の方法にしたがって、対照溶液を調製した。

## [0043] (3) 試験方法

ドネペジル塩酸塩 (10 mg) をメタノール (100 mL) に溶解して、100  $\mu$ g/mL のIS 溶液を調製した。100  $\mu$ g/mL のIS 溶液を正確に1 mL 量り、メタノールを加えて正確に100 mL とし、これをIS 標準原液とした。IS 標準原液を正確に2 mL 量り、アセトニトリルを加えて正確に200 mL とし、これをIS-アセトニトリル溶液 (10 ng/mL ドネペジル/アセトニトリル溶液) とした。

試験溶液または対照溶液（100  $\mu$ L）およびIS-アセトニトリル溶液（400  $\mu$ L）を混合し、4℃、3,000 $\times$ gで10分間遠心分離した後、上清中の薬物濃度を下表の条件でLC-MS/MSを用いて測定した。

[表8]

HPLCシステム	LC-2040C（島津製作所）
質量分析計	LCMS8050（島津製作所）
カラム	ACQUITY UPLC CSH C18 (2.1 $\times$ 50 mm I.D., 1.7 $\mu$ m)
カラム温度	40℃
インジェクション量	5 $\mu$ L
流速	0.5 mL/min
分析時間	12分
溶離液	A液：0.1%ギ酸水溶液 B液：0.1%ギ酸/アセトニトリル

[表9]

## タイムプログラム

時間(分)	A液 (%)	B液 (%)
0	97	3
1	97	3
3.5	70	30
3.6	10	90
6.5	10	90
6.6	97	3

[表10]

## 多重反応モニタリング (MRM) の設定条件

薬物	プリカーサーイオン	プロダクトイオン
VZ185	996.15	309.15
BI-3663	919.00	442.95

[0044] 結果は、図1および図2に示す。本試験結果より、イオン液体を用いることによってVZ185およびBI-3663の吸収性は顕著に改善されることが示された。

[0045] 実施例4：人工膜透過性評価（PAMPA）法による薬物の膜透過性の評価  
(2)

各種イオン液体製剤についてPAMPA法により、低溶解性および/また

は低膜透過性薬物の膜透過性を評価した。本実験では、低溶解性および／または低膜透過性薬物としてビホナゾールを用い、イオン液体として、イソステアリン酸-DODMA、イソステアリン酸-DODAPおよびオレイン酸-DODMAを用いた。対照として、PBSを用いた。

具体的には、実施例3と同様の方法にしたがって、Parallel Artificial Membrane Permeability Assay-Skin Kit (BioAssay Systems社製)を用いて、ビホナゾールの膜透過性を評価した。

[0046] 結果は、図3に示す。本試験結果より、イオン液体を用いることによってビホナゾールの吸収性は顕著に改善されることが示された。

[0047] 実施例5：Caco-2細胞膜透過性試験による薬物の膜透過性の評価（3）

各種イオン液体製剤についてCaco-2細胞膜透過性試験により、低溶解性および／または低膜透過性薬物の膜透過性を評価した。本実験では、低溶解性および／または低膜透過性薬物としてVZ185を用い、イオン液体として、オレイン酸-DODMAおよびオレイン酸-DODAPを用いた。対照として、Transport Buffer (A)を用いた。

具体的には、実施例1の方法に準じて、VZ185の膜透過性を評価した。

[0048] 結果は、図4に示す。本試験結果より、オレイン酸-DODMAおよびオレイン酸-DODAPが、顕著な消化管吸収促進効果を奏すること、そして、それらのイオン液体を用いることによってVZ185の吸収性は顕著に改善されることが示された。

[0049] 実施例6：Caco-2細胞膜透過性試験による薬物の膜透過性の評価（4）

各種イオン液体製剤についてCaco-2細胞膜透過性試験により、低溶解性および／または低膜透過性薬物の膜透過性を評価した。本実験では、低溶解性および／または低膜透過性薬物としてBI-3663を用い、イオン

液体として、イソステアリン酸-DODMA、オレイン酸-DODMAおよびオレイン酸-DODAPを用いた。対照として、Transport Buffer (A)を用いた。

具体的には、実施例1の方法に準じて、B1-3663の膜透過性を評価した。

[0050] 結果は、図5に示す。本試験結果より、イソステアリン酸-DODMA、オレイン酸-DODMAおよびオレイン酸-DODAPが、顕著な消化管吸収促進効果を奏すること、そして、それらのイオン液体を用いることによってB1-3663の吸収性は顕著に改善されることが示された。

[0051] 実施例7：Caco-2細胞膜透過性試験による薬物の膜透過性の評価（5）

各種イオン液体製剤についてCaco-2細胞膜透過性試験により、低溶解性および／または低膜透過性薬物の膜透過性を評価した。本実験では、低溶解性および／または低膜透過性薬物としてビホナゾールを用い、イオン液体として、オレイン酸-DODMAを用いた。対照として、Transport Buffer (A)を用いた。

具体的には、実施例1の方法に準じて、ビホナゾールの膜透過性を評価した。

[0052] 結果は、図6に示す。本試験結果より、オレイン酸-DODMAが、顕著な消化管吸収促進効果を奏すること、そして、そのイオン液体を用いることによってビホナゾールの吸収性は顕著に改善されることが示された。

[0053] 実施例8：Caco-2細胞膜透過性試験による薬物の膜透過性の評価（6）

各種イオン液体製剤についてCaco-2細胞膜透過性試験により、低溶解性および／または低膜透過性薬物の膜透過性を評価した。本実験では、低溶解性および／または低膜透過性薬物としてリトナビル（水にほとんど溶けない低溶解性薬物）を用い、イオン液体として、イソステアリン酸-DODMAを用いた。対照として、Transport Buffer (A)を用

いた。

具体的には、実施例1の方法に準じて、リトナビルの膜透過性を評価した。

[0054] 結果は、図7に示す。本試験結果より、イソステアリン酸-DODMAが、顕著な消化管吸収促進効果を奏すること、そして、そのイオン液体を用いることによってリトナビルの吸収性は顕著に改善されることが示された。

[0055] 実施例9：Caco-2細胞膜透過性試験による薬物の膜透過性の評価（7）

各種イオン液体製剤についてCaco-2細胞膜透過性試験により、低溶解性および／または低膜透過性薬物の膜透過性を評価した。本実験では、低溶解性および／または低膜透過性薬物としてフロセミド（水にほとんど溶けない低溶解性薬物）を用い、イオン液体として、イソステアリン酸-DODAPおよびオレイン酸-DODAPを用いた。対照として、Transport Buffer (A)を用いた。

具体的には、実施例1の方法に準じて、フロセミドの膜透過性を評価した。

[0056] 結果は、図8に示す。本試験結果より、イソステアリン酸-DODAPおよびオレイン酸-DODAPが、顕著な消化管吸収促進効果を奏すること、そして、それらのイオン液体を用いることによってフロセミドの吸収性は顕著に改善されることが示された。

[0057] 上記試験結果より、イオン液体を用いることによって低溶解性および／または低膜透過性薬物の吸収性が顕著に改善されることが示された。

### 産業上の利用可能性

[0058] 本発明によれば、経口製剤としての応用が困難である、低溶解性および／または低膜透過性薬物であっても、その吸収性が顕著に改善されることによって、経口製剤として調製することができる。また、本発明のイオン液体を含む経粘膜吸収促進剤または消化管吸収促進剤によれば、低溶解性および／または低膜透過性薬物の経粘膜または消化管吸収を促進することができる。

## 請求の範囲

- [請求項1] 低溶解性および／または低膜透過性薬物およびイオン液体を含む医薬組成物であって、該イオン液体はアニオン成分およびカチオン成分を含み、アニオン成分はオレイン酸またはイソステアリン酸であり、カチオン成分はカチオン性脂質から選択されることを特徴とする、医薬組成物。
- [請求項2] 前記カチオン性脂質が、DODAP、DODMAまたはDOTMAであることを特徴とする請求項1に記載の組成物。
- [請求項3] アニオン成分がオレイン酸、カチオン成分がDODAPまたはDODMAであることを特徴とする請求項1または2に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 低溶解性および／または低膜透過性薬物が、PROTACである、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む、経口製剤。
- [請求項6] イオン液体を含む経粘膜吸収促進剤であって、該イオン液体はアニオン成分およびカチオン成分を含み、アニオン成分はオレイン酸またはイソステアリン酸であり、カチオン成分はカチオン性脂質から選択されることを特徴とする、経粘膜吸収促進剤（ただし、薬物は含まれない）。
- [請求項7] 低溶解性および／または低膜透過性薬物ならびに請求項6に記載の経粘膜吸収促進剤を含む製剤。
- [請求項8] イオン液体を含む消化管吸収促進剤であって、該イオン液体はアニオン成分およびカチオン成分を含み、アニオン成分はオレイン酸またはイソステアリン酸であり、カチオン成分はカチオン性脂質から選択されることを特徴とする、消化管吸収促進剤（ただし、薬物は含まれない）。
- [請求項9] 前記カチオン性脂質が、DODAP、DODMAまたはDOTMA

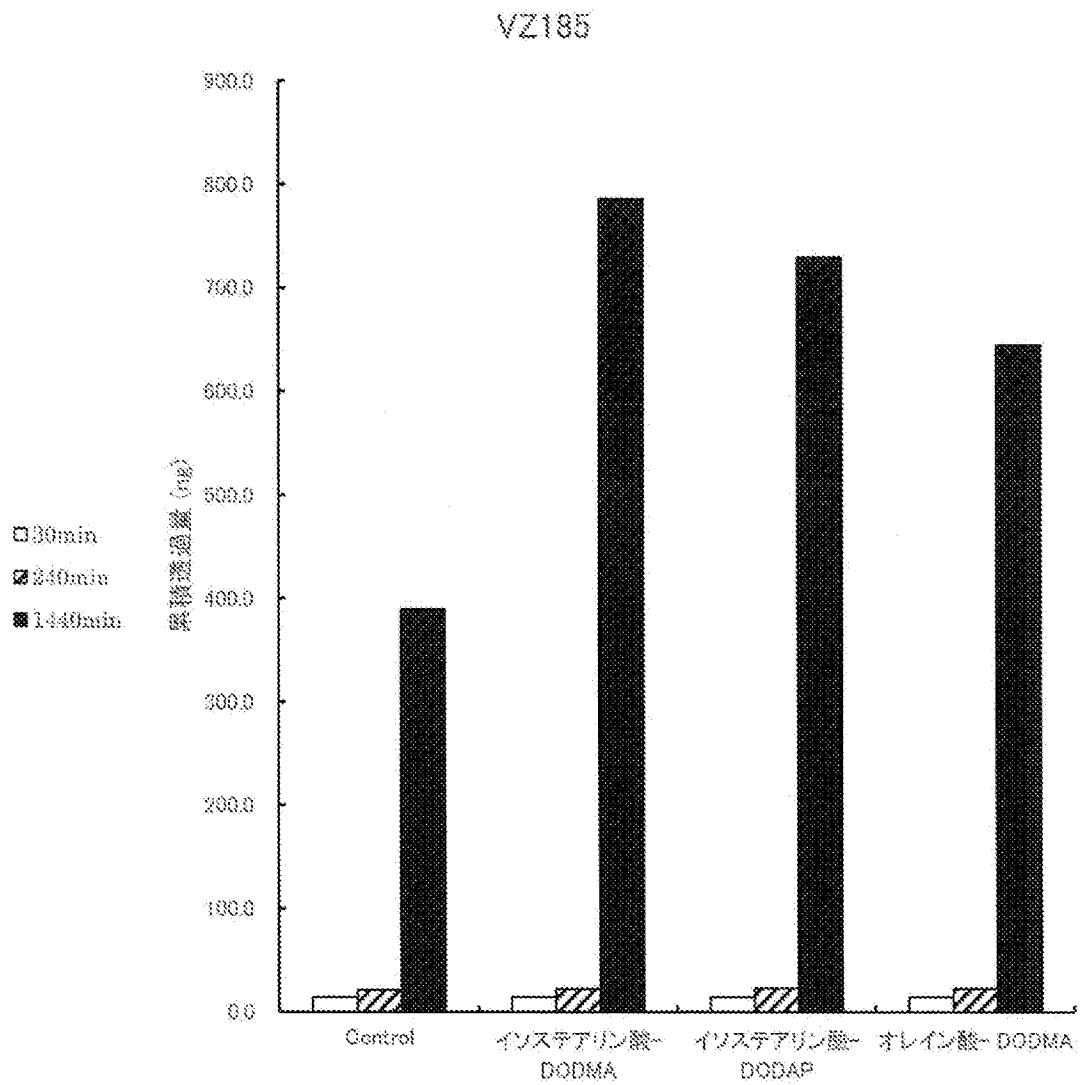
であることを特徴とする、請求項 8 に記載の消化管吸収促進剤。

[請求項10] アニオン成分がオレイン酸、カチオン成分がDODAPまたはDODMAであることを特徴とする、請求項 8 または 9 に記載の消化管吸収促進剤。

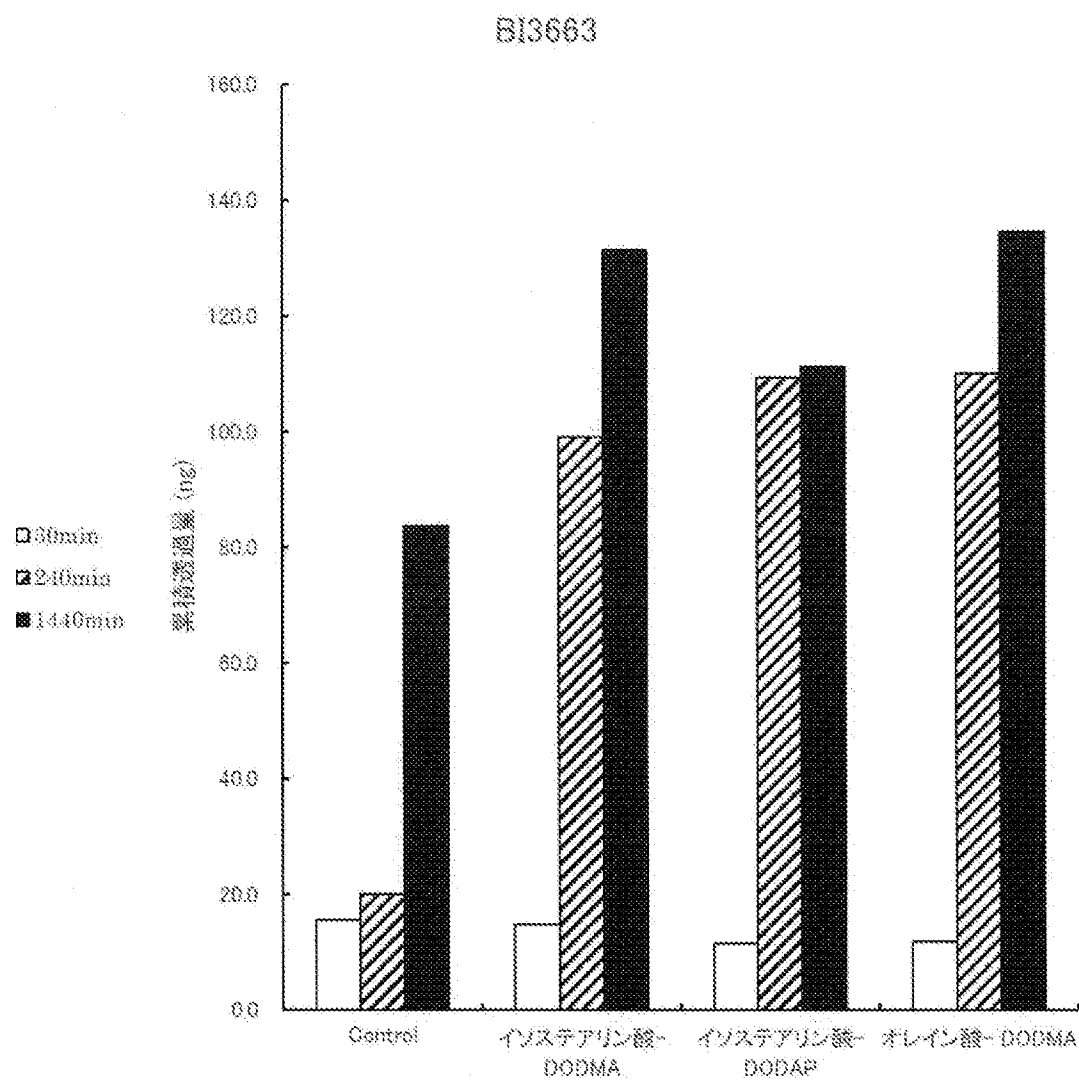
[請求項11] 低溶解性および／または低膜透過性薬物ならびに請求項 8 ～ 10 のいずれか一項に記載の消化管吸収促進剤を含む経口製剤。

[請求項12] 低溶解性および／または低膜透過性薬物が、PROTACである、請求項 11 に記載の経口製剤。

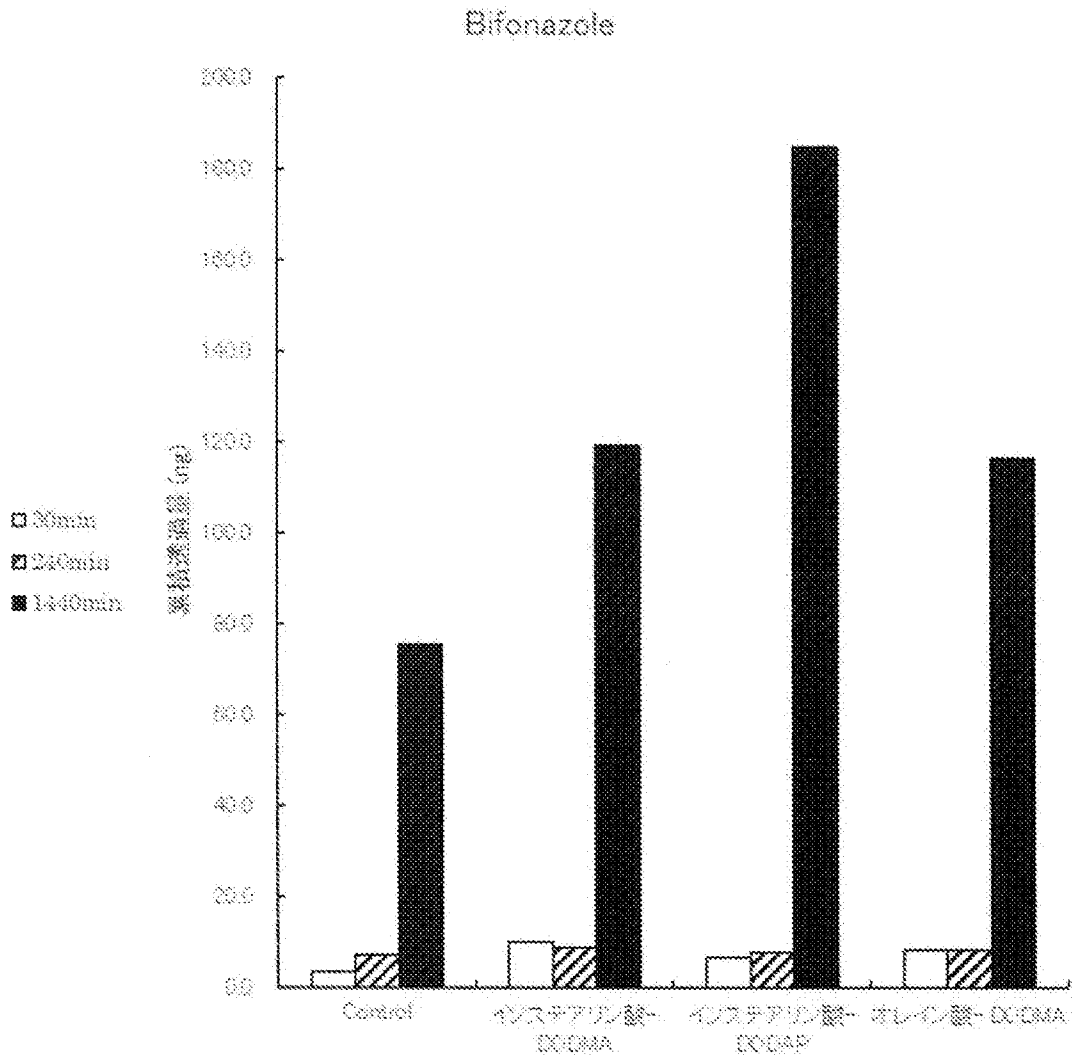
[図1]



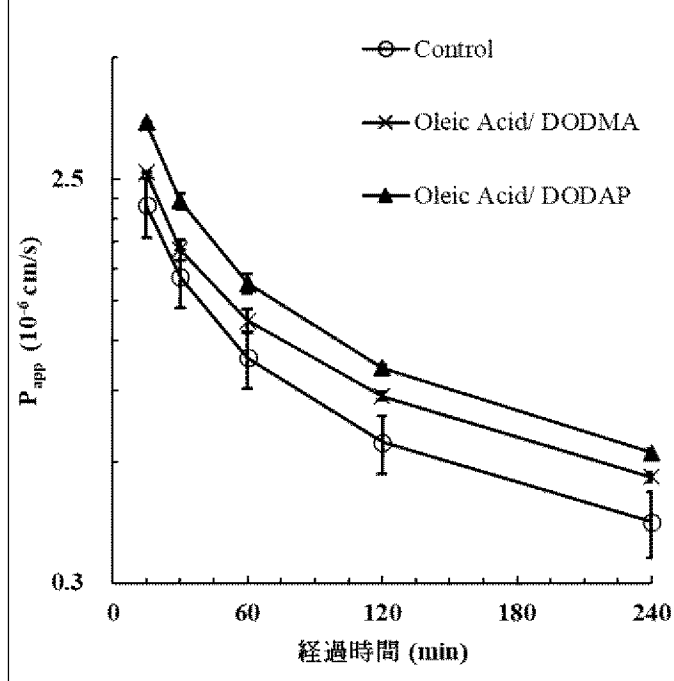
[図2]



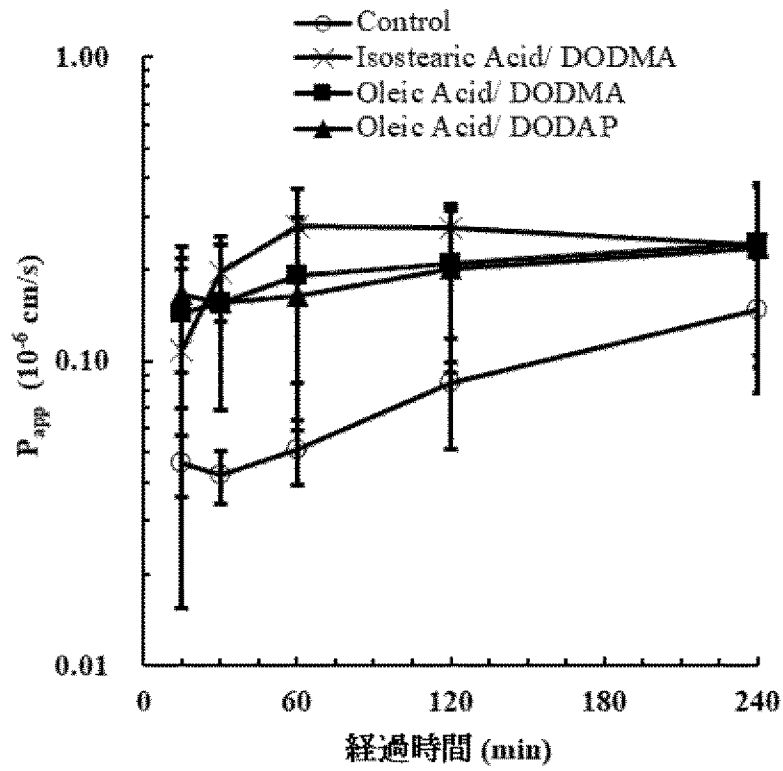
[図3]



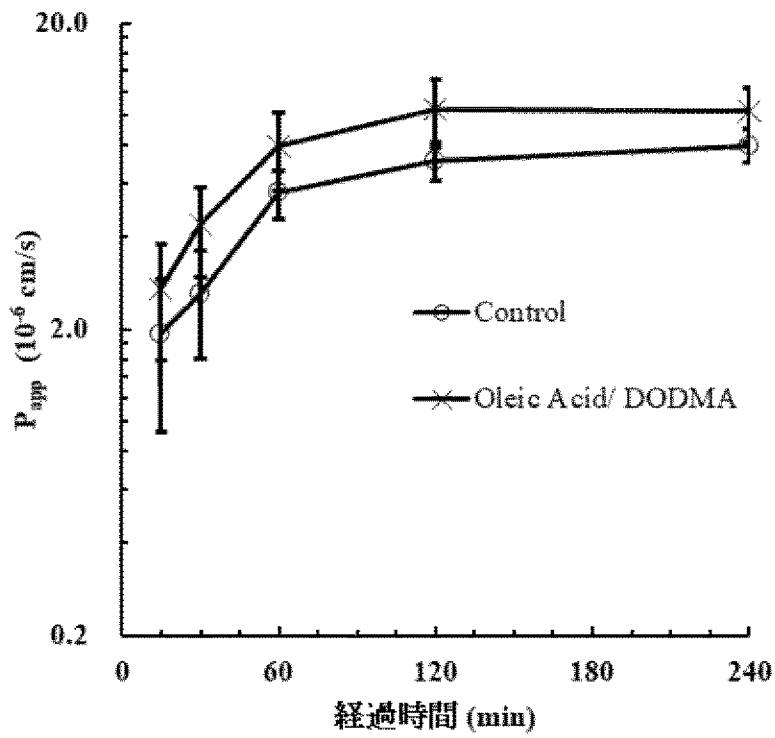
[図4]



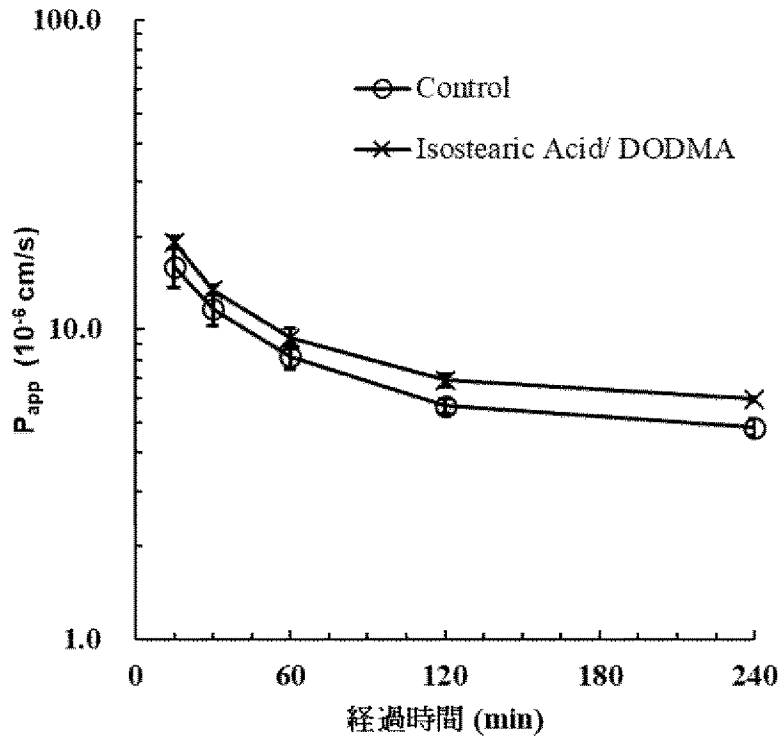
[図5]



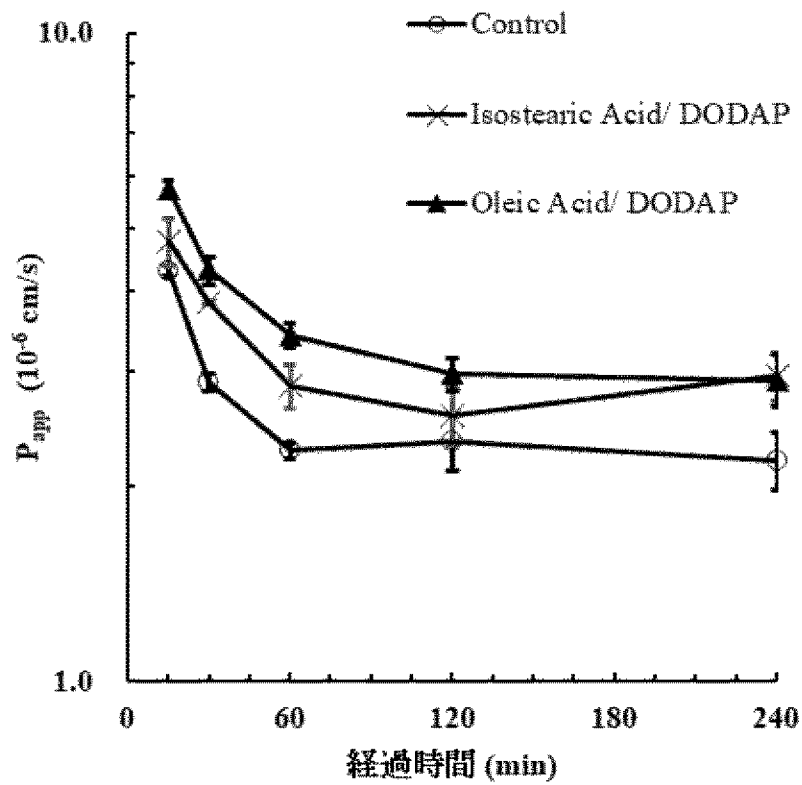
[図6]



[図7]



[図8]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/013657

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
A61K 47/12(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 47/18(2017.01)i FI: A61K47/12; A61K47/18; A61K9/08		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K47/12; A61K9/08; A61K47/18		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN); JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/192861 A1 (KYUSHU UNIV.) 30 September 2021 (2021-09-30) paragraphs [0053]-[0054], [0057]	1
Y		4
A		2-3, 5-12
Y	JP 2018-531983 A (YALE UNIV.) 01 November 2018 (2018-11-01) claims 1-18, 24, paragraph [0025]	4
A	JP 2021-503468 A (PRES. AND FELL. OF HARVARD COLLEGE) 12 February 2021 (2021-02-12)	1-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>07 June 2023</b>		Date of mailing of the international search report <b>20 June 2023</b>
Name and mailing address of the ISA/JP <b>Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan</b>		Authorized officer  Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No. <b>PCT/JP2023/013657</b>
---

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2021/192861	A1	30 September 2021	EP 4130013 A1 paragraphs [0050], [0054] CN 115298190 A KR 10-2022-0159986 A	
<hr/>					
JP	2018-531983	A	01 November 2018	US 2017/0121321 A1 claims 1-18, 24, paragraph [0049] WO 2017/079267 A1 EP 3370715 A1 CN 108366992 A KR 10-2018-0097530 A	
<hr/>					
JP	2021-503468	A	12 February 2021	US 2020/0289421 A1 WO 2019/099837 A1 EP 3709974 A1 CN 111918644 A	
<hr/>					

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 47/12(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 47/18(2017.01)i FI: A61K47/12; A61K47/18; A61K9/08		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K47/12; A61K9/08; A61K47/18 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2023年 日本国実用新案登録公報 1996-2023年 日本国登録実用新案公報 1994-2023年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN); JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y A	WO 2021/192861 A1 (国立大学法人九州大学) 30.09.2021 (2021-09-30) [0053]-[0054], [0057]	1 4 2-3, 5-12
Y	JP 2018-531983 A (イェール ユニバーシティ) 01.11.2018 (2018-11-01) 請求項1-18、請求項24, [0025]	4
A	JP 2021-503468 A (プレジデント・アンド・フェロウズ・オブ・ハーバード・カレッジ) 12.02.2021 (2021-02-12)	1-12
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
07.06.2023	20.06.2023	
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官）  山村 祥子 4C 9217  電話番号 03-3581-1101 内線 3439	

国際調査報告  
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/013657

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2021/192861	A1	30.09.2021	EP	4130013	A1	
				[0050], [0054]			
				CN	115298190	A	
				KR	10-2022-0159986	A	
-----							
JP	2018-531983	A	01.11.2018	US	2017/0121321	A1	
				クレーム1-18, クレーム 24, [0049]			
				WO	2017/079267	A1	
				EP	3370715	A1	
				CN	108366992	A	
				KR	10-2018-0097530	A	
-----							
JP	2021-503468	A	12.02.2021	US	2020/0289421	A1	
				WO	2019/099837	A1	
				EP	3709974	A1	
				CN	111918644	A	
-----							