(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-506821
(P2025-506821A)
(43)公表日　令和7年3月13日(2025.3.13)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　47/18　(2017.01)		Ａ６１Ｋ	47/18	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ　47/36　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/36	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ　47/38　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/38	
Ａ６１Ｋ　9/20　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	9/20	
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	45/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全90頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-550241(P2024-550241)
(86)(22)出願日　令和5年2月23日(2023.2.23)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月10日(2024.10.10)
(86)国際出願番号　PCT/IL2023/050192
(87)国際公開番号　WO2023/161934
(87)国際公開日　令和5年8月31日(2023.8.31)
(31)優先権主張番号　63/313,363
(32)優先日　令和4年2月24日(2022.2.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(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 ９１１２００２
ピー．オー．ボックス １２１１７ ハダサー・エイン－カレム，エルサレム・バイオ・パーク
(74)代理人　110002952
弁理士法人鷲田国際特許事務所
(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 ７１／８
(72)発明者　イティン コンスタンティン
イスラエル国 メヴァセレット－ジオン ハボセム ストリート ２４エー／４
(72)発明者　ガリッツァー ヒレル
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　活性薬剤の経口投与用の酸中和ポリマーを含む製剤

(57)【要約】
治療活性薬剤と、吸収促進剤と、複数のアルカリ性基を含むポリマーとを含む医薬組成物について、本明細書に記載する。組成物中のポリマーの濃度が、組成物の総重量の少なくとも１０重量パーセントである。吸収促進剤は、好ましくは、置換若しくは非置換脂肪酸又はその塩である。治療活性薬剤によって治療可能な疾患を治療する方法であって、医薬組成物を経口投与することを含む方法を、本明細書にさらに記載する。
【選択図】　図７

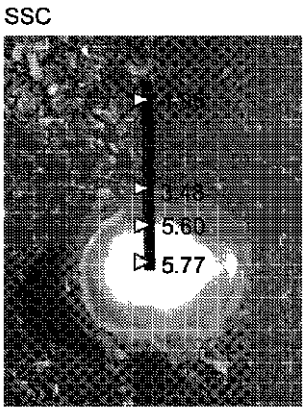


FIG. 7A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
治療活性薬剤と、吸収促進剤と、複数のアルカリ性基を含むポリマーとを含む医薬組成物であって、前記組成物中の前記ポリマーの濃度が、前記組成物の総重量の少なくとも１０重量パーセントであり、前記吸収促進剤が、置換若しくは非置換脂肪酸又はその塩である、医薬組成物。
【請求項２】
前記アルカリ性基が、カルボン酸基及び／又はアミン基である、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記アルカリ性基の少なくとも一部が、カルボン酸基である、請求項１又は２に記載の組成物。
【請求項４】
前記カルボン酸基の少なくとも一部が、薬学的に許容される塩の形態である、請求項２又は３に記載の組成物。
【請求項５】
前記カルボン酸基の少なくとも一部が、ナトリウム塩の形態である、請求項４に記載の組成物。
【請求項６】
前記吸収促進剤が、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）、ＮＡＤ（１０－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノデカン酸）、５－ＣＮＡＣ（８－Ｎ－（５－クロロサリチロイル）アミノカプリル酸）、４－ＭＯＡＣ（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－ＣＮＡＢ（４－Ｎ－（２－ヒドロキシ－４－クロロベンゾイル）アミノブタン酸）及びそれらの塩から選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項７】
前記吸収促進剤が、ＮＡＣ又はその塩を含む、請求項６に記載の組成物。
【請求項８】
前記吸収促進剤の濃度が、少なくとも５０重量パーセントである、請求項１～７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項９】
前記ポリマーの濃度が、少なくとも２０重量パーセントである、請求項１～８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１０】
前記吸収促進剤及び前記ポリマーの総濃度が、少なくとも８０重量パーセントである、請求項１～９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１１】
前記組成物中の前記アルカリ性基の濃度が、グラム当たり少なくとも０．１ミリモルである、請求項１～１０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１２】
前記ポリマーが、架橋ポリマーである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１３】
前記ポリマーが、多糖を含む、請求項１～１２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１４】
前記多糖が、デンプン誘導体及びセルロース誘導体から選択される、請求項１３に記載の組成物。
【請求項１５】
前記ポリマーが、カルボキシメチル基を含む、請求項１～１４のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１６】
前記ポリマーのｐＫａが、１．２～７．５の範囲ある、請求項１～１５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１７】
前記ポリマーが、デンプングリコール酸ナトリウム及び／又はクロスカルメロースナトリウムである、請求項１～１６のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１８】
経口投与時の前記組成物のＣｍａｘ及び／又はバイオアベイラビリティが、前記ポリマーを含まない対応する組成物のＣｍａｘ及び／又はバイオアベイラビリティより少なくとも５０％高い、請求項１～１７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１９】
前記治療活性薬剤の分子量が、０．５ｋＤａ～１００ｋＤａの範囲である、請求項１～１８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２０】
前記治療活性薬剤が、ＢＣＳクラスＩＩＩ薬剤である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２１】
前記治療活性薬剤が、ポリペプチド又は核酸である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２２】
前記ポリペプチドが、抗体、抗病原性ペプチド、抗ウイルスペプチド、血液凝固因子、Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニン、ジシテルチド、エンドモルフィン、エリスロポエチン、胃抑制ポリペプチド（ＧＩＰ）、胃抑制ポリペプチド受容体作用薬、グルカゴン、グルカゴン受容体作用薬、ＧＬＰ－１（グルカゴン様ペプチド－１）、ＧＬＰ－１受容体作用薬、ＧＬＰ－２（グルカゴン様ペプチド－２）、ＧＬＰ－２受容体作用薬、ＧＬＰ－１受容体／グルカゴン受容体デュアルアゴニスト、ＧＩＰ受容体／ＧＬＰ－１受容体デュアルアゴニスト、グルカゴン受容体／ＧＩＰ受容体／ＧＬＰ－１受容体トリプルアゴニスト、ＧＬＰ－２受容体／グルカゴン受容体デュアルアゴニスト、ＧＬＰ－２受容体／ＧＬＰ－１受容体デュアルアゴニスト、ＧＬＰ－２受容体／ＧＩＰ受容体デュアルアゴニスト、グルコセレブロシダーゼ、ゴナドトロピン、ゴナドトロピン放出ホルモン、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体作用薬、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体拮抗薬、顆粒球コロニー刺激因子、成長因子、成長ホルモン、ソマトスタチン、ソマトスタチン受容体作用薬、成長ホルモン放出ホルモン、イカチバント、インスリン、インターフェロン、インターロイキン、κオピオイド受容体作用薬、レプチン、オキシトシン、オキシトシン受容体作用薬、メラノコルチン、メラノコルチン受容体作用薬、モチリン、オメンチン、副甲状腺ホルモン又はその断片、副甲状腺ホルモン関連タンパク質、ペプチドＹＹ、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド（ＰＡＣＡＰ）、チモペンチン、チモシン、ＴＮＦ阻害剤、血管作動性腸管ペプチド、及びバソプレシン、並びにそれらの類似体から選択される、請求項２１に記載の組成物。
【請求項２３】
前記ポリペプチドが、テリパラチドを含む、請求項２２に記載の組成物。
【請求項２４】
前記抗体が、単一ドメイン抗体を含む、請求項２２に記載の組成物。
【請求項２５】
単位剤形の形態である、請求項１～２４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２６】
前記単位剤形中の前記アルカリ性基の量が、少なくとも０．０３ミリモルである、請求項２５に記載の組成物。
【請求項２７】
前記単位剤形が、少なくとも５０ｍｇの前記吸収促進剤を含む、請求項２５又は２６に

記載の組成物。
【請求項２８】
前記単位剤形が、１つ以上の錠剤を含む、請求項２５～２７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２９】
前記治療活性薬剤によって治療可能な疾患の治療に使用するためのものであり、前記治療が、前記組成物の経口投与を含む、請求項１～２８のいずれか一項に記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、米国特許法第１１９条（ｅ）の下で、内容全体が参照により本明細書に援用される２０２２年２月２４日に出願された米国仮特許出願第６３／３１３，３６３号の優先権を主張するものである。
【０００２】
本発明は、そのいくつかの実施形態において、薬物送達、より具体的であるが、限定されることなく、ペプチド及び／又はタンパク質製剤などの治療活性薬剤の経口投与のための製剤及び／又はシステムに関する。
【背景技術】
【０００３】
ペプチド及び／又はタンパク質製剤の経口投与には、消化器系におけるペプチド及び／又はタンパク質の分解、並びに大型分子の吸収不良といった問題がある。
【０００４】
Qi & Ping [J Microencapsulation 2004, 21:37-45]には、ＳＮＡＣ（ナトリウム８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）とともにインスリンを含有する腸溶性ミクロスフェアの投与が記載されている。腸溶性ミクロスフェアは、胃及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。
【０００５】
米国特許出願公開第２０１１／０１４２８００号明細書には、分子量が最大で１００，０００Ｄａのタンパク質と、プロテアーゼ阻害剤と、吸収促進剤、例えば、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）及び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）及びそれらのナトリウム塩とを含む、タンパク質の経口投与用の組成物が記載されている。
【０００６】
国際公開第００／４８５８９号パンフレットには、ヘパリン薬物の吸収を促進し、及び／又はバイオアベイラビリティを向上させるための、ＳＮＡＣ又はＳＮＡＤとの混合物であるヘパリン薬物を含む固体経口剤形が記載され、ヘパリン薬物は、胃腸（ＧＩ）管の酸性領域を通過する際に、ＳＮＡＣ又はＳＮＡＤが沈殿するのを防止することが報告されている。
【０００７】
国際公開第２０１６／１２８９７４号パンフレットには、治療活性薬剤と、ＳＮＡＣと、少なくとも１つの制酸剤化合物とを含む、経口投与用の医薬組成物、並びに治療活性薬剤とＳＮＡＣとを含むコア、並びに制酸剤化合物及びプロテアーゼ阻害剤の少なくとも１つを含む外層を含む、経口投与用の医薬組成物単位剤形が記載されている。
【０００８】
Buckley et al. [Sci Transl Med 2018, 10:eaar7047]には、ペプチド剤セマグ

ルチドとＳＮＡＣとを含む錠剤の経口投与時に、セマグルチドの吸収が胃内で起こり、この吸収は錠剤表面にごく接近したある領域に限られること、及びＳＮＡＣが、局所緩衝作用によって酵素分解を防止し、吸収を一時的に促進するに過ぎないことが報告されている。

【０００９】

カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＣＭＣ）は、クロロ酢酸によりセルロースを変性することによって調製され、架橋されても又は架橋されなくてもよい。カルボキシメチル基とセルロースとの間のエステル結合の形成によって架橋が行われるその架橋形態は、一般的に、クロスカルメロースナトリウム（ＣＣＳ）又はナトリウムクロスカルメロースと呼ばれ、医薬製剤中の超崩壊剤として使用される。

【００１０】

同様に、デンプングリコール酸ナトリウム（ＳＳＧ）は、クロロ酢酸によりデンプンを変性して、カルボキシメチル基を形成することによって調製され得る。デンプングリコール酸ナトリウムは、デンプン骨格間でリン酸基（－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｏ$^{-}$）－Ｏ－）によってさらに架橋され、超崩壊剤として使用され得る。

【００１１】

さらなる背景技術としては、Qi et al. [Acta Pharm Sinica 2004, 39:844-848]、国際公開第００／５０３８６号パンフレット、国際公開第０１／３２１３０号パンフレット、国際公開第０１／３２５９６号パンフレット、国際公開第０３／０４５３０６号パンフレット、国際公開第０３／０４５３３１号パンフレット、国際公開第２００６／０７６６９２号パンフレット、国際公開第２００７／１２１４７１号パンフレット、国際公開第２０１０／０２０９７８号パンフレット、国際公開第２０１２／０８０４７１号パンフレット、国際公開第２０１６／１２８９７０号パンフレット、国際公開第２０１６／１２８９７１号パンフレット、国際公開第２０１６／１２８９７２号パンフレット、国際公開第２０１６／１２８９７３号パンフレット、国際公開第２０１６／１２８９７４号パンフレット及び国際公開第２０１８／０３３９２７号パンフレット；特開２００５２８１２３１号公報及び特開２００６１１１５５８号公報、米国特許第８，１１０，５４７号明細書、及び米国特許出願公開第２００６／０２３４９１３号明細書、同第２００７／００８７９５７号明細書及び同第２０１３／０２２４３００号明細書が挙げられる。

【発明の概要】

【００１２】

本発明のいくつかの実施形態の一態様によれば、治療活性薬剤と、吸収促進剤と、複数のアルカリ性基を含むポリマーとを含む、医薬組成物が提供される。

【００１３】

本発明の実施形態によれば、医薬組成物中のポリマーの濃度は、医薬組成物の総重量の少なくとも１０重量パーセントである。

【００１４】

本発明の実施形態によれば、吸収促進剤は、置換若しくは非置換脂肪酸又はその塩である。

【００１５】

本発明のいくつかの実施形態の一態様によれば、治療活性薬剤によって治療可能な疾患の治療を必要とする対象の、治療活性薬剤によって治療可能な疾患を治療する方法であって、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る医薬組成物及びそれらの任意の組合せを対象に経口投与することを含む方法が提供される。

【００１６】

本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、アルカリ性基は、カルボン酸基及び／又はアミン基である。

【００１７】

本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、アルカリ性基の少なくとも一部が、カルボン酸基である。

【００１８】
カルボン酸基に関連する本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、カルボン酸基の少なくとも一部が、薬学的に許容される塩の形態である。
【００１９】
カルボン酸基に関連する本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、カルボン酸基の少なくとも一部が、ナトリウム塩の形態である。
【００２０】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、吸収促進剤は、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）、ＮＡＤ（１０－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノデカン酸）、５－ＣＮＡＣ（８－Ｎ－（５－クロロサリチロイル）アミノカプリル酸）、４－ＭＯＡＣ（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－ＣＮＡＢ（４－Ｎ－（２－ヒドロキシ－４－クロロベンゾイル）アミノブタン酸）及びそれらの塩から選択される。
【００２１】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、吸収促進剤は、ＮＡＣ又はその塩を含む。
【００２２】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、吸収促進剤の濃度が、医薬組成物の総重量の少なくとも５０重量パーセントである。
【００２３】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、ポリマーの濃度が、医薬組成物の総重量の少なくとも２０重量パーセントである。
【００２４】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、吸収促進剤及びポリマーの総濃度が、医薬組成物の総重量の少なくとも８０重量パーセントである。
【００２５】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、医薬組成物中のアルカリ性基の濃度が、グラム当たり少なくとも０．１ミリモルである。
【００２６】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、ポリマーは、架橋ポリマーである。
【００２７】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、ポリマーは、多糖を含む。
【００２８】
多糖に関連する本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、多糖は、デンプン誘導体及びセルロース誘導体から選択される。
【００２９】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、ポリマーは、カルボキシメチル基を含む。
【００３０】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、ポリマーは、１．２～７．５の範囲（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）のｐＫａによって特徴付けられる。
【００３１】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、ポリマーは、デンプングリコール酸ナトリウム及び／又はクロスカルメロースナトリウムである。
【００３２】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、経口投与時の組成物のＣｍａｘ及び／又はバイオアベイラビリティが、ポリマーを含まない対応する組成物（例えば、同じ治療活性薬剤、同じ吸収促進剤及び任意に他の成分をそれぞれ同じ量で含むが、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複数のアルカリ性基を含むポリマーを含まない組成物）のＣｍａｘ及び／又はバイオアベイラビリティより少なくとも５０％高

い。
【００３３】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、治療活性薬剤の分子量は、０．５ｋＤａ～１００ｋＤａの範囲である。
【００３４】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、治療活性薬剤は、ＢＣＳクラスＩＩＩ薬剤である。
【００３５】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、治療活性薬剤は、ポリペプチド又は核酸である。
【００３６】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、ポリペプチドは、抗体、抗病原性ペプチド、抗ウイルス性ペプチド、血液凝固因子、Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニン、ジシテルチド、エンドモルフィン、エリスロポエチン、胃抑制ポリペプチド（ＧＩＰ）、胃抑制ポリペプチド受容体作用薬、グルカゴン、グルカゴン受容体作用薬、ＧＬＰ－１（グルカゴン様ペプチド－１）、ＧＬＰ－１受容体作用薬、ＧＬＰ－２（グルカゴン様ペプチド－２）、ＧＬＰ－２受容体作用薬、ＧＬＰ－１受容体／グルカゴン受容体デュアルアゴニスト、ＧＩＰ受容体／ＧＬＰ－１受容体デュアルアゴニスト、グルカゴン受容体／ＧＩＰ受容体／ＧＬＰ－１受容体トリプルアゴニスト、ＧＬＰ－２受容体／グルカゴン受容体デュアルアゴニスト、ＧＬＰ－２受容体／ＧＬＰ－１受容体デュアルアゴニスト、ＧＬＰ－２受容体／ＧＩＰ受容体デュアルアゴニスト、グルコセレブロシダーゼ、ゴナドトロピン、ゴナドトロピン放出ホルモン、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体作用薬、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体拮抗薬、顆粒球コロニー刺激因子、成長因子、成長ホルモン、ソマトスタチン、ソマトスタチン受容体作用薬、成長ホルモン放出ホルモン、イカチバント、ブレビルチド、ソマプシタン、インスリン、インターフェロン、インターロイキン、κオピオイド受容体作用薬、レプチン、オキシトシン、オキシトシン受容体作用薬、メラノコルチン、メラノコルチン受容体作用薬、モチリン、オメンチン、副甲状腺ホルモン又はその断片、副甲状腺ホルモン関連タンパク質、ペプチドＹＹ、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド（ＰＡＣＡＰ）、チモペンチン、チモシン、ＴＮＦ阻害剤、血管作動性腸管ペプチド、及びバソプレシン、並びにそれらの類似体（それらの長時間作用型類似体を含む）から選択される。
【００３７】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、治療活性薬剤は、テリパラチドを含むポリペプチドである。
【００３８】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、治療活性薬剤は、単一ドメイン抗体を含む抗体である。
【００３９】
本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、医薬組成物は、単位剤形の形態である。
【００４０】
単位剤形に関連する本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、単位剤形中のアルカリ性基の量が、少なくとも０．０３ミリモルである。
【００４１】
単位剤形に関連する本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、単位剤形は、少なくとも５０ｍｇの吸収促進剤を含む。
【００４２】
単位剤形に関連する本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、単位剤形は、１つ以上の錠剤を含む。
【００４３】

本発明の実施形態のいずれかのいくつかによれば、医薬組成物は、治療活性薬剤によって治療可能な疾患の治療に使用するためのものであり、治療は、医薬組成物の経口投与を含む。

【００４４】

特に定義されない限り、本明細書に使用される全ての専門用語及び／又は科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似又は同等の方法及び材料が、本発明の実施形態の実施又は試験に使用可能であるが、例示的な方法及び／又は材料が以下に記載される。矛盾する場合、定義を含め、本明細書が優先される。さらに、材料、方法、及び実施例は、例示であるに過ぎず、必ずしも限定的であることは意図されていない。

【００４５】

本発明のいくつかの実施形態は、あくまでも例として、添付の図面を参照して本明細書に記載される。ここで、図面を詳細に具体的に参照すると、示される詳細は例としてのものであるに過ぎず、本発明の実施形態の例示的な説明のためのものであることが強調される。これに関して、図面とともに理解される説明は、本発明の実施形態がどのように実施され得るかを当業者に明らかにする。

【図面の簡単な説明】

【００４６】

【図１】ＳＮＡＣ濃度の関数としての、ＨＣｌ溶液（ｐＨ１．２）へＳＮＡＣを添加後に測定されたｐＨを示すグラフである。

【図２】３７℃で３分間にわたるペプシン（１５０μｇ／ｍｌ）とのインキュベーション後に残っていたヒト副甲状腺ホルモン（１－３４）（ＰＴＨ）（初期濃度０．１３５ｍｇ／ｍｌ）のパーセンテージを、ｐＨの関数として示すグラフである。

【図３Ａ】ＥＬＣ－１０－００電極（イスラエル国、ＭＲＣ社）（図３Ａ）又は細線電極ＨＩ１０８３（ＨＡＮＮＡ　ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｉｎｃ．）（図３Ｂ）を備えたＭＰ－１０３　ｐＨ計（イスラエル国、ＭＲＣ社）を用いて測定されたｐＨ値の、添加されたポリマーの濃度の関数としてのグラフであり、ＨＣｌ溶液（ｐＨ１．２）へのアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム（Ｎａ－ＣＭＣ）、デンプングリコール酸ナトリウム（ＳＳＧ）又はクロスカルメロースナトリウム（ＣＣＳ）の添加後のｐＨを示す。

【図３Ｂ】同上

【図４】２０％のデンプングリコール酸ナトリウムを含む（実線）又はデンプングリコール酸ナトリウムを含まない（破線）、９０μｇのｈＰＴＨ（１－３４）、ＳＮＡＣ及びＳＢＴＩ（ダイズトリプシン阻害剤）を含むミニ錠剤の経口投与後の時間の関数としての、ラットにおけるｈＰＴＨ（１－３４）の中央血漿中濃度のグラフである。

【図５】３０％のデンプングリコール酸ナトリウムを含む（実線）又はデンプングリコール酸ナトリウムを含まない（破線）、９０μｇのｈＰＴＨ（１－３４）及びＳＮＡＣを含むミニ錠剤の経口投与後の時間の関数としての、ラットにおけるｈＰＴＨ（１－３４）の中央血漿中濃度のグラフである。

【図６】各錠剤について４点で測定されたｐＨ値（白色の三角）とともに、室温で、０．０１ＭのＨＣｌ（ｐＨ＝２）中で膨潤後の、ポリマーデンプングリコール酸ナトリウム（ＳＳＧ；図６のＡ）、ナトリウムクロスカルメロース（ＣＣＳ；図６のＢ）、ナトリウムカルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ－Ｎａ；図６のＣ）及びアルギン酸ナトリウム（Ａｌｇ－Ｎａ；図６のＤ）で作製された錠剤の写真である。

【図７】各錠剤について４点で測定されたｐＨ値（白色の三角）とともに、室温で、ブタ胃液中で膨潤後の、ポリマーデンプングリコール酸ナトリウム（ＳＳＧ；図７のＡ）、及びナトリウムカルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ－Ｎａ；図７のＢ）で作製された錠剤の写真である。

【図８】体重約２９９グラムの雄スプラーグドーリーラット（ｎ＝７）への、０．７ｍｇのテデュグルチド（２．３４ｍｇ／Ｋｇ）、ＳＮＡＣ（１５ｍｇ）及びＳＳＧ（５．３３

ＭＧ）を含む錠剤の経口投与後の、中央テデュグルチド血漿中濃度を示すグラフである。
【図９】治療用ペプチド（０．１ｍｇ／ｋｇ）、ＳＮＡＣ及びＳＳＧを１０重量％（破線）又は３０重量％（黒色の線）含む錠剤を経口投与した後の雄イヌ（各群でｎ＝６）の、例示的な１ｋＤの治療用ペプチドの中央血漿中濃度（ＡＵＣ）を示す比較プロットである。測定されたＡＵＣ値の統計的有意性が、２つの群間で見られた（ｔ検定、ｐ＜０．０５）。
【発明を実施するための形態】
【００４７】
本発明は、そのいくつかの実施形態において、薬物送達、より具体的であるが、限定されることなく、ペプチド及び／又はタンパク質製剤などの治療活性薬剤の経口投与のための製剤及び／又はシステムに関する。
【００４８】
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、本発明は、その適用が、以下の説明に記載されるか又は実施例によって例示される詳細に必ずしも限定されないことが理解されるべきである。本発明は、他の実施形態が可能であり、又は様々な方法で実施若しくは実行することが可能である。
【００４９】
ＳＮＡＣ（ナトリウム８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）などの例示的な吸収促進剤による治療活性薬剤の吸収の促進を調べる一方、本発明者らは、治療活性薬剤の吸収を促進するこのような吸収促進剤の能力（例えば、バイオアベイラビリティ及び／又はＣｍａｘによって決定される際）が、胃の酸性環境によって悪影響を受けることを明らかにした。本発明者らは、塩基性（アルカリ性）化合物を使用して、胃酸を中和することによって経口投与後の吸収促進剤の性能を強化することに想到し、カルボキシレートなどのアルカリ性基を含むポリマーが、吸収促進剤及び治療活性薬剤を含む組成物中の治療活性薬剤のバイオアベイラビリティを向上させるだけでなく、吸収促進剤を胃酸から保護するのに特に有効であることを明らかにした。
【００５０】
本発明を実施化する一方、本発明者らは、カルボン酸基を含む例示的なポリマーが、疑似胃液（その増加は、ＳＮＡＣなどの吸収促進剤のプロトン化を低減することが可能である）中のｐＨの局所的増加を生じ、同じ吸収促進剤を含むが、このポリマーを含まない対応する組成物と比較して、治療活性薬剤の吸収をかなり促進することを示した。
【００５１】
ここで、図面を参照すると、図１は、例示的な吸収促進剤ＳＮＡＣが、（胃酸中に存在するように）ＨＣｌとの接触時にプロトン化を起こすことを示す。
【００５２】
図２は、ｐＨを約６に増加することが、ペプシンによるペプチドの分解を著しく低減することを示す。
【００５３】
図３Ａ～図３Ｂは、様々なカルボン酸基含有ポリマーが、濃度依存的にｐＨを増加させることを示す。
【００５４】
図４及び図５は、例示的なカルボン酸基含有ポリマーが、インビボのラットモデルにおける治療活性薬剤の吸収をかなり促進することを示す。
【００５５】
図６のＡ～Ｄ及び図７のＡ～Ｂは、酸性水溶液中での水和後の、様々なカルボン酸基含有ポリマーで作製された錠剤の内部の増加した局所的ｐＨを示す。
【００５６】
図８及び図９は、例示的なカルボン酸基含有ポリマーが、インビボモデルにおける治療活性薬剤の吸収をかなり促進することを示す。
【００５７】

本発明のいくつかの実施形態の一態様によれば、治療活性薬剤と、吸収促進剤と、複数のアルカリ性基を含むポリマー（これは、簡潔にするために、本明細書において「アルカリ性基含有ポリマー」又は「アルカリ性ポリマー」又は「塩基性ポリマー」又は単に「ポリマー」とも称する）とを含む医薬組成物が提供される。いくつかのこのような実施形態において、組成物は、単位剤形、例えば、錠剤又は２つ以上の錠剤（例えば、ミニ錠剤）の組合せの形態である。

【００５８】

以下に詳細に説明されるように、アルカリ性基含有ポリマーは、本明細書において酸中和ポリマーとも称する。

【００５９】

本明細書において使用される際、単数形「ａ」、「ａｎ」及び「ｔｈｅ」は、文脈上特に明記されない限り、複数の言及を含む。例えば、「ポリマー（ａ　ｐｏｌｙｍｅｒ）」又は「少なくとも１つのポリマー」という用語は、その混合物を含む複数のポリマーを含み得る。

【００６０】

本明細書において使用される際の「単位剤形」という用語は、物理的に個別の単位を説明し、各単位が、少なくとも１つの薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、又はそれらの組合せとともに、所望の治療効果を生じるように計算された所定の量の１つ以上の有効成分を含有する。好適な単位剤形の例としては、限定はされないが、錠剤、カプセル剤、トローチ剤、糖衣錠、ウエハー、サシェ、パッチ、アンプル、バイアル、充填注射器、及び１回分の計量用量ディスペンサーが挙げられる。各単位は、個別のサブユニット（例えば、各サブユニットは、錠剤、カプセル剤、トローチ剤、糖衣錠などの、本明細書に記載される形態である）を任意に含んでいてもよく、これは、互いに結合されても又は互いに別個であってもよい。

【００６１】

例えば、複数のサブユニットを含む、本発明の実施形態に係る単位剤形は、任意に、例えば、本明細書に完全に記載されているかのように参照により本明細書に援用される国際公開第２０１８／０３３９２７号パンフレットに記載されるように、コーティング及び／若しくはマトリックスによって互いに結合された個別のサブユニットを含む単位剤形の形態、又はキット（例えば、個別の剤形の包装されたセット）における一連の剤形の形態であり得る。

【００６２】

本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る医薬組成物及び／又は単位剤形は、好ましくは、例えば、本明細書により詳細に記載されるように、経口投与に好適であるように製剤化される。経口投与用に製剤化される単位剤形の例としては、限定はされないが、錠剤、カプセル剤、トローチ剤、糖衣錠、ウエハー、サシェ、アンプル、及びバイアルが挙げられる。例示的な実施形態において、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る医薬組成物及び／又は単位剤形は、錠剤又は複数のミニ錠剤として製剤化される。例示的な実施形態において、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る医薬組成物及び／又は単位剤形は、胃腸溶性コーティングを含まないか、又は他の場合、胃液に溶解可能であり、及び／若しくは胃液と接触した直後（例えば、５分未満、２分未満、若しくは１分未満以内）に組成物の内容物を放出するコーティングを含む。

【００６３】

本明細書において、「経口投与」、「経口投与すること」などの語句は、口を介した、好ましくは、嚥下などの経口摂取（例えば、口腔投与と対照的に）による任意の投与を指す。

【００６４】

本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかにおいて、組成物は、例えば、腸溶コーティング、すなわち、薬剤の放出を防止し、腸内でのみ溶解するコーティングを含

まないことによって、胃内の治療活性薬剤の吸収を可能にするように製剤化される。
【００６５】
アルカリ性基含有ポリマー：
本明細書において、「ポリマー」という用語は、少なくとも４つの繰り返し（骨格）単位（より好ましくは、少なくとも１０個の繰り返し単位、例えば、４～１，０００個、又は１０～１，０００個の繰り返し単位、より多い数の繰り返し単位も考えられる）を有する化合物を指し、繰り返し単位は、同一又は同様である。「ポリマー」という用語は、本明細書に記載される２つ以上のタイプの繰り返し単位、例えば、少なくとも４つ、又は好ましくは、少なくとも１０個の、１つのタイプの繰り返し単位、及び少なくとも４つ、又は好ましくは、少なくとも１０個の、別の異なるタイプの繰り返し単位を含むコポリマーも包含する。コポリマー中の単位は、任意の順序で配置され得る。
【００６６】
本明細書に記載されるポリマー又はコポリマーを構成する骨格（繰り返し）単位は、本明細書において同義的にモノマー単位又は単にモノマーとも称する。
【００６７】
アルカリ性基含有ポリマーは、一分子当たり複数（すなわち、少なくとも２つ）のアルカリ性基を含む。本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかにおいて、アルカリ性基含有ポリマーは、一分子当たり平均で少なくとも４つのアルカリ性基、又は少なくとも１０個のアルカリ性基、又は少なくとも２５個のアルカリ性基、又は少なくとも５０個のアルカリ性基、又は少なくとも１００個のアルカリ性基を含む。本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかにおいて、ポリマー分子当たりのアルカリ性基の平均数は、約４～約１，０００、又は約１０～約１，０００、又は約２５～約１，０００、又は約５０～約１，０００、又は約１００～約１，０００の範囲であり、より高い上限もこれらの範囲のそれぞれについて考えられる。
【００６８】
本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかにおいて、アルカリ性基含有ポリマーの平均分子量が、少なくとも１ｋＤａ、又は少なくとも２ｋＤａ、又は少なくとも３ｋＤａ、又は少なくとも５ｋＤａ、又は少なくとも１０ｋＤａである。本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかにおいて、アルカリ性基含有ポリマーの平均分子量が、約１ｋＤａから、又は約２ｋＤａから、又は約３ｋＤａから、又は約５ｋＤａから、又は約１０ｋＤａから、又は約１００ｋＤａから、又は約２００ｋＤａから、又は約３００ｋＤａから、又は約４００ｋＤａから、又は約５００ｋＤａから、又は約６００ｋＤａから、又は約７００ｋＤａから、又は約８００ｋＤａから、又は約１，０００ｋＤａから、又は約２，０００ｋＤａから、及び最大で約１０，０００ｋＤａ又はそれ以上（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）までの範囲である。
【００６９】
本明細書において、「アルカリ性基」という用語は、水溶液中のプロトンを受け取ることが可能な任意の官能基、例えば、カルボキシレート又はアミン基を包含する。これらの用語が（例えば、ｐＨによって）当該技術分野において使用されるように、適切な酸性又はアルカリ性を有する液体と接触すると、アルカリ性基が、酸性基に転化され得（プロトン化によって）、逆もまた同様である（脱プロトン化によって）ことが理解されるであろう。
【００７０】
本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれか１つのいくつかにおいて、ポリマーは、少なくとも１．２であり、任意に、１．２～７．５の範囲、任意に、１．２～５．５（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）；例えば、１．２～３又は２．５～３．５又は３～４又は３．５～４．５又は４～５又は４．５～５．５（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲であるｐＫａによって特徴付けられる。いくつかのこのような実施形態において、ｐＫａは、少なくとも２．５、又は少なくとも３、又は少なくとも３．５；例えば、２．５～５．５、又は３～５．５、又は３．５～５．５、又は

４～５．５、又は４．５～５．５（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。

【００７１】

本明細書において、ポリマーの「ｐＫａ」は、酸／塩基（例えば、カルボキシレート）基の５０％が２５℃でプロトン化された、０．１ＭのＮａＣｌの水溶液中のｐＨを指す。

【００７２】

カルボン酸基は、本発明のいくつかの実施形態に係る例示的なアルカリ性基である。

【００７３】

本明細書において、「カルボキシレート」という用語は、特に示されない限り、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ⁻基（すなわち、カルボキシレートアニオン）を指し、カルボン酸基（－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ）を包含しない。適切な酸性又はアルカリ性を有する液体と接触すると、カルボン酸基が、カルボン酸基に転化され得、逆もまた同様であることが理解されるであろう。簡潔にするために、本明細書に記載されるいくつかのカルボン酸基含有化合物及び官能基（例えば、カルボキシメチル、ポリアクリル酸）は、それらがカルボン酸形態であるかのように示されるが、特に示されない限り、カルボン酸基を含むものと理解されるべきである。

【００７４】

本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係るカルボン酸基には、任意に、対イオンが伴って、塩、例えば、薬学的に許容される塩を形成し得る。本明細書に記載される化合物の塩（薬学的に許容される塩）は、或いは、化合物の合成中、例えば、反応混合物から化合物を単離する、又は化合物を再結晶化する過程で形成され得る。

【００７５】

本明細書に記載される塩によって含まれ得る好適な対イオンの例としては、限定はされないが、アンモニウム、グアニジウム、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムが挙げられる。ナトリウムは、例示的な対イオンである。

【００７６】

好適なカルボン酸基含有ポリマーの例としては、限定はされないが、アルギネート、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸及びアクリル酸及び／又はメタクリル酸のコポリマー、並びにカルボン酸基含有多糖誘導体（例えば、カルボキシメチルなどのカルボキシレート含有基による酸化又は置換によって得られる誘導体）の塩が挙げられる。

【００７７】

カルボキシレートは、任意に、単糖単位のウロン酸塩形態（例えば、アルギネート中のマンヌロネート及びグルロネートモノマー）及びアクリレート（例えば、ポリアクリル酸塩などの場合）などのカルボキシレートを含む繰り返しモノマー（骨格単位）によって含まれ得る。加えて／代替的に、カルボキシレートは、モノマー（例えば、カルボキシメチルセルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムなどの場合）の少なくとも一部に結合された置換基（例えば、ポリマーとクロロ酢酸との反応によって任意に形成され得るカルボキシメチル置換基）によって含まれ得る。加えて／代替的に、カルボキシレートは、例えば、炭素－炭素結合を破壊することによって、モノマーの少なくとも一部（骨格単位）の酸化によって、及び／又は一次炭素（例えば、酸化デンプンなどの場合）の酸化によって、形成され得る。いくつかの例示的な実施形態において、ポリマーは、酸素原子に結合されたカルボキシメチル基を含む。

【００７８】

アミンは、任意に、アミン基、例えば、２－アミノ－２－デオキシ糖（例えば、キトサン中のグルコサミン）、及びアルキレンイミン（例えば、エチレンイミン）残基（例えば、ポリエチレンイミンなどの場合）などのアミノ糖を含む繰り返しモノマー（骨格単位）によって含まれ得る、及び／又は置換基によって含まれ得る。

【００７９】

アルカリ性基含有ポリマーは、任意に、例えば、アクリル酸又はメタクリル酸モノマーを含むコポリマー中に、アルカリ性基（例えば、アクリル酸エステル、メタクリル酸エス

テル、アクリルアミド及びメタクリルアミド）を含まないモノマー（骨格単位）、及び／又は、例えば、アルカリ性基含有置換基でも置換されるポリマー（例えば、多糖）中に、アルカリ性基（例えば、メチル、エチル、ヒドロキシエチル及びヒドロキシプロピルなどの置換若しくは非置換アルキル基）を含まない置換基を含有し得る。

【００８０】

アルカリ性基は、経口投与すると、プロトン化を起こして、酸性基（例えば、カルボン酸基又はアンモニウム基）を形成し、それによって、それぞれのアルカリ性基含有ポリマーと接触している溶液のｐＨを増加させることによって、酸を中和することが可能であるようなものである。

【００８１】

何らかの特定の理論によって制約されるものではないが、本明細書に記載される酸中和ポリマーは、従来の制酸剤より好適であると考えられ、これは、ポリマーが、胃全体に容易に拡散しない大型分子であり（したがって、ポリマーの希釈を最小限に抑える）、効力のより長い期間をもたらし得るためである。本明細書に記載されるポリマーが、吸収促進剤への胃酸の流入を抑える粘性の媒体を形成し、それによって、胃酸による吸収促進剤の不活性化をさらに低減するというさらなる有利な効果（これは、一般に、従来の制酸剤にはない）を提供する。加えて／代替的に、胃全体への吸収促進剤及び／又は治療活性薬剤の拡散を抑え、それによって、治療活性薬剤の近傍の吸収促進剤のより高い局所濃度を維持することによって、吸収促進剤の効果を促進することがさらに考えられる。このように、組成物は、より長い時間にわたって治療的に有効な薬剤の吸収を促進し得（例えば、プロトン化及び／又は希釈による吸収促進剤の不活性化の速度を低下させることによって）及び／又は治療的に有効な薬剤の吸収のピーク速度を上昇させ得る（例えば、本明細書に記載されるように、活性形態の吸収促進剤のより高い局所濃度を与えることによって）。粘性の媒体のこのような形成が、胃壁への組成物の付着を促進し（例えば、柔軟な媒体と胃壁との間の接触面積を増加させることによって）、それによって、胃組織を介して吸収を促進し得ることがさらに考えられる。

【００８２】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、アルカリ性基含有ポリマーは、水と接触すると膨潤する（これらの実施形態に関して、本明細書において「水膨潤性」とも称する）。いくつかのこのような実施形態において、ポリマーは、水溶性でない。

【００８３】

本明細書において、「水と接触すると膨潤する」という語句は、３７℃で水（例えば、純水）と接触すると水中で少なくともそれ自体の重量（すなわち、物質は、少なくとも１００％の膨潤能力を有する）、及び任意に、水中でそれ自体の重量の少なくとも２倍（少なくとも２００％の膨潤能力）又はそれ自体の重量の少なくとも５倍（少なくとも５００％の膨潤能力）又はそれ自体の重量の少なくとも１０倍又はそれ自体の重量の少なくとも２０倍を吸収する物質の能力を指す。

【００８４】

「膨潤能力」とは、材料が、膨潤前のその重量の、示される重量パーセンテージの水を膨潤させることが可能であることを意味する。膨潤能力（Ｑｔ）は、式：

$$Qt = (Ws - Wd) / Ws * 100\%$$

を用いて計算され得、式中、Ｗｓが、膨潤後の重量であり、Ｗｄが、乾燥重量（膨潤前の重量）である。

【００８５】

本明細書において、「水溶性」という用語は、３７℃で水（例えば、純水）におけるリットル当たり少なくとも１グラムの溶解度を有する化合物を指す。

【００８６】

本明細書において、「非水溶性」という用語は、３７℃で水（例えば、純水）におけるリットル当たり１グラム未満の溶解度を有する化合物を指す。

【００８７】
物質の溶解度を定量的に決定するための典型的なアッセイは、「振とうフラスコ法」であり、過剰な試験物質が、容器（例えば、フラスコ又はバイアル）中である体積（例えば、１００ｍｌ）の溶媒（例えば、水）に加えられ、熱力学的平衡を達成するように所定の条件（例えば、３７℃の温度）下で振とうされる。次に、残留固体が、（例えば、ろ過及び／又は遠心分離によって）除去され、溶解された物質の濃度が、ＨＰＬＣなどの技術によって決定される。濃度は、平衡に達したことを確認するために、様々な時点で任意に決定され得る。
【００８８】
何らかの特定の理論によって制約されるものではないが、水との接触時の膨潤（例えば、胃媒体中）は、それが水の浸透を促進し、経口投与時に周囲の溶液とアルカリ性基との間の接触を最大にするため、有利であると考えられる。例えば、（例えば、ポリマーの顆粒への）水のより低い浸透度を有するポリマーは、例えば、アルカリ性基への酸の有効性の低い拡散のため、アルカリ性基の量が多い場合でさえ、胃酸の最適より遅い中和を示し得る。水溶性はまた、周囲の溶液とアルカリ性基との間の接触を最大にするのに有効であるが、膨潤より望ましくないとさらに考えられ、これは、ポリマーの溶解が、不都合なことに、局在化されていない効果（例えば、本明細書に記載される従来の制酸剤と同様）をもたらすためである。
【００８９】
本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかにおいて、ポリマーは、架橋ポリマーである。
【００９０】
ポリマーは、それぞれ共有結合される架橋部分によって、共有結合を介して架橋され得、それによって、ポリマー中の２つ以上の骨格単位を連結し、及び／又はそれぞれ静電的に結合される架橋部分（例えば、カチオンなどのイオン）によって、静電結合を介して架橋され得、それによって、ポリマー中の２つ以上の骨格単位を連結する。架橋部分の数により、架橋ポリマーの架橋度が決定される。
【００９１】
何らかの特定の理論によって制約されるものではないが、架橋は、ポリマーの「浪費」をもたらし得る（例えば、唾液及び／又は胃酸における）ポリマーの溶解を最小限に抑えるために遊離である、及び／又は吸水を促進することによって（例えば、異なるポリマー鎖間の結合を破壊し、それによって、鎖間の水分子の侵入を促進することによって）有利であると考えられる。架橋度は、膨潤能力に影響を与えることがある。例えば、不十分な架橋は、（膨潤と対照的に）溶解に関連し得る、及び／又は膨潤の減少及び／又は水の浸透の減少に関連し得る。しかしながら、過剰な架橋は、ポリマーが膨張し、水が侵入する空間を提供する能力を制限することによって、膨潤能力を低下させ得る。架橋度は、ポリマーの酸中和能力に影響を与えるべきではない。架橋度は、所望の水和レベルを提供するように、その特性に応じて、各選択されたポリマーについて選択又は予め決定され得る。
【００９２】
本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかにおいて、ポリマーは、多糖、例えば、架橋多糖を含む。ポリマーは、主に（すなわち、５０重量パーセント超の）グルコース単位から任意に構成され、これは、α（１→４）及び／又はα（１→６）グリコシド結合（例えば、デンプンなどの場合）及び／又はβ（１→４）グリコシド結合（例えば、セルロースなどの場合）などのグリコシド結合によって任意に連結され得る。
【００９３】
「単糖」という用語は、本明細書において使用される際及び当該技術分野において周知であるように、加水分解によってさらに分解することができない単一の単糖分子からなる糖の単純な形態を指す。単糖の最も一般的な例としては、グルコース（デキストロース）、フルクトース、ガラクトース、及びリボースが挙げられる。単糖は、炭水化物の炭素原子の数に従って分類され得、すなわち、３個の炭素原子を有するトリオース、例えば、グ

リセルアルデヒド及びジヒドロキシアセトン；４個の炭素原子を有するテトロース、例えば、エリトロース、トレオース及びエリトルロース；５個の炭素原子を有するペントース、例えば、アラビノース、リキソース、リボース、キシロース、リブロース及びキシルロース；６個の炭素原子を有するヘキソース、例えば、アロース、アルトロース、ガラクトース、グルコース、グロース、イドース、マンノース、タロース、フルクトース、プシコース、ソルボース及びタガトース；７個の炭素原子を有するヘプトース、例えば、マンノヘプツロース、セドヘプツロース；８個の炭素原子を有するオクトース、例えば、２－ケト－３－デオキシ－マンノ－オクトネート；９個の炭素原子を有するノノース、例えば、シアロース（ｓｉａｌｏｓｅ）；及び１０個の炭素原子を有するデコースである。

【００９４】

単糖は、多糖（セルロース及びデンプンなど）の構成単位である。

【００９５】

本明細書において使用される際の「多糖」という用語は、１０個以上の単糖単位を含む化合物を指し、これらは、本明細書において定義されるように、グリコシル結合（－Ｏ－）を介して互いに連結される。多糖中の単糖単位間のグリコシル結合は全て同じであり得、又は例えば、グルコース単位が、α（１→４）及び／又はα（１→６）グリコシド結合を介して連結されるように、２つ以上のタイプのグリコシル結合を含み得る。

【００９６】

本明細書において、「デンプン」という用語は、アミロース（α（１→４）グリコシド結合を介して連結されるグルコース単位）、及びアミロペクチン（α（１→４）及びα（１→６）グリコシド結合を介して連結されるグルコース単位）から構成される多糖を包含する。異なるタイプのデンプンは、典型的にデンプンの供給源に依存する、アミロース及びアミロペクチンの間の比率によって互いに異なる。

【００９７】

多糖に関連する実施形態のいずれかのいくつかにおいて、多糖は、デンプン誘導体及び／又はセルロース誘導体、すなわち、例えば、カルボキシメチル基で置換されることによって（例えば、その酸素原子がカルボキシメチル基に結合される）、アルカリ性（例えば、カルボキシレート）基を含むように誘導体化されたデンプン及び／又はセルロース（例えば、架橋デンプン及び／又は架橋セルロース）である。デンプングリコール酸ナトリウムは、例示的なデンプン誘導体である。クロスカルメロースナトリウムは、例示的なセルロース誘導体である。

【００９８】

本明細書において、「デンプングリコール酸ナトリウム」は、カルボキシメチル基で置換されたデンプンの任意のナトリウム塩（本明細書において定義されるような）を指し、架橋又は非架橋であり得る。それぞれの実施形態のいずれかのいくつかにおいて、デンプングリコール酸ナトリウムは、それぞれ２つ（又はそれ以上）の単糖（グルコース）単位を連結するリン酸基（－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｏ$^{-}$）－Ｏ－）によって共有結合的に架橋される。

【００９９】

本明細書において、「クロスカルメロースナトリウム」は、カルボキシメチル基で置換されたセルロースの任意のナトリウム塩（本明細書において定義されるような）を指し、カルボキシメチル基及び単糖単位の間のエステル結合によって共有結合的に架橋される。

【０１００】

カルボキシメチル基（又は任意の他のアルカリ性基）は、１つ以上の位置において単糖を置換する－Ｏ＝ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ$^{-}$アルカリ性基を形成するように、多糖を構成する１つ以上の単糖（例えば、グルコース）単位のヒドロキシ置換基の１つ以上に結合され得る。いくつかの実施形態において、カルボキシメチル基（又は任意の他のアルカリ性基）は、多糖を構成する１つ以上のグルコース単位の少なくともヒドロキシメチル基に結合される。いくつかの実施形態において、カルボキシメチル基（又は任意の他のアルカリ性基）は、多糖を構成する単糖単位の少なくとも１０％、又は少なくとも２０％、又は少

なくとも３０％、又は少なくとも４０％、又は少なくとも５０％、又は少なくとも６０％、又は少なくとも７０％、又は少なくとも８０％、又は少なくとも９０％又はほぼ全てに結合される。これらの実施形態のいくつかにおいて、１つのカルボキシメチル基（又は任意の他のアルカリ性基）は、それを含む単糖単位に結合される。これらの実施形態のいくつかにおいて、カルボキシメチル基（又は任意の他のアルカリ性基）は、グルコースのヒドロキシメチル置換基に結合される。

【０１０１】

本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかにおいて、組成物中の複数のアルカリ性基を含むポリマー（本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）の濃度が、少なくとも１０重量パーセントである。いくつかのこのような実施形態において、ポリマーの濃度は、少なくとも１５重量パーセントである。いくつかの実施形態において、ポリマーの濃度は、少なくとも２０重量パーセントである。いくつかの実施形態において、ポリマーの濃度は、少なくとも２５重量パーセントである。いくつかの実施形態において、ポリマーの濃度は、少なくとも３０重量パーセントである。いくつかの実施形態において、ポリマーの濃度は、少なくとも３５重量パーセントである。いくつかの実施形態において、ポリマーの濃度は、少なくとも４０重量パーセントである。いくつかの実施形態において、ポリマーの濃度は、少なくとも５０重量パーセントである。いくつかの実施形態において、ポリマーの濃度は、少なくとも６０重量パーセントである。いくつかの実施形態において、ポリマーの濃度は、少なくとも７０重量パーセントである。いくつかの実施形態において、ポリマーの濃度は、少なくとも８０重量パーセントである。いくつかの実施形態において、ポリマーの濃度は、少なくとも９０重量パーセントである。

【０１０２】

「重量パーセント」（又はｗ／ｗ％、又は重量％）とは、示される物質の、それを含む組成物の総重量のうちの重量を意味する。

【０１０３】

本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかにおいて、組成物中の複数のアルカリ性基を含むポリマー（本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）の濃度が、組成物の総重量の１０～９０重量パーセント、又は組成物の総重量の１０～８０、又は１０～７０、又は１０～５０、又は１０～４０、又は１０～３０、又は２０～９０、又は２０～８０、又は２０～７０、又は２０～６０、又は２０～５０、又は２０～４０、又は２０～３０、又は３０～９０、又は３０～８０、又は３０～７０、又は３０～６０、又は３０～５０、又は３０～４０、又は４０～９０、又は４０～８０、又は４０～７０、又は４０～６０、又は４０～５０、又は５０～９０、又は５０～８０、又は５０～７０、又は５０～６０、又は６０～９０、又は６０～８０、又は６０～７０、又は８０～９０、又は７０～８０、又は８０～９０重量パーセント（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。

【０１０４】

何らかの特定の理論によって制約されるものではないが、（例えば、崩壊剤としてこのようなポリマーを用いる組成物と比べて）デンプングリコール酸ナトリウム及びクロスカルメロースナトリウムなどの吸水性（例えば、水膨潤性）ポリマーの比較的高い濃度が、組成物の近傍における拡散を制限する、水溶液（例えば、胃酸）との接触時の粘性媒体の生成に関連すると考えられ、これは、より低い濃度でそれらの効果（例えば、固体組成物の分解の促進）と著しく異なる。

【０１０５】

崩壊剤としてこのようなポリマーを用いる組成物は、崩壊剤が、（例えば、ＳＮＡＣなどの水溶性成分を大部分で含む組成物と対照的に）微結晶性セルロースなどの不溶性成分も大部分で含む組成物において通常使用される点で、本発明のいくつかの実施形態に係る組成物とさらに異なる。これは、例えば、崩壊剤の機構が、内力を固体の不溶性成分に加えることを含むため、及び／又は大部分の水溶性成分が、組成物を易溶性にするためであり、それにより崩壊剤が、過剰になるであろう。

【０１０６】
本明細書に記載される多糖に関連する実施形態のいずれかのいくつかにおいて、多糖は、少なくとも０．１であり、例えば、０．１～２又は０．１～１．５又は０．１～１又は０．１～０．５又は０．１～０．３又は０．１～０．２（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である置換度によって特徴付けられる。いくつかのこのような実施形態において、置換度は、少なくとも０．２であり、例えば、０．２～２又は０．２～１．５又は０．２～１又は０．２～０．５（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、置換度は、少なくとも０．３であり、例えば、０．３～２又は０．３～１．５又は０．３～１又は０．３～０．５（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、置換度は、少なくとも０．４であり、例えば、０．４～２又は０．４～１．５又は０．４～１（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。
【０１０７】
本明細書において、「置換度」は、アルカリ性基又はその共役酸、例えば、カルボキシレート又はカルボン酸基（例えば、カルボキシメチル基）を含む官能基の、ポリマーのモノマー（骨格単位）（例えば、多糖の単糖単位）に対する比率を指す。
【０１０８】
本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかのいくつかにおいて、組成物中のポリマーのアルカリ性基の濃度が、組成物のグラム当たり少なくとも０．０３ミリモル、例えば、０．０３～５ミリモル／グラム又は０．０３～２ミリモル／グラム又は０．０３～１ミリモル／グラム又は０．０３～０．５ミリモル／グラム又は０．０３～０．２ミリモル／グラム（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、ポリマーのアルカリ性基の濃度は、組成物のグラム当たり少なくとも０．１ミリモル、例えば、０．１～５ミリモル／グラム又は０．１～２ミリモル／グラム又は０．１～１ミリモル／グラム又は０．１～０．５ミリモル／グラム（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、ポリマーのアルカリ性基の濃度は、組成物のグラム当たり少なくとも０．２ミリモル、例えば、０．２～５ミリモル／グラム又は０．２～２ミリモル／グラム又は０．２～１ミリモル／グラム又は０．２～０．５ミリモル／グラム（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、ポリマーのアルカリ性基の濃度は、組成物のグラム当たり少なくとも０．５ミリモル、例えば、０．５～５ミリモル／グラム又は０．５～２ミリモル／グラム又は０．５～１ミリモル／グラム（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、ポリマーのアルカリ性基の濃度は、組成物のグラム当たり少なくとも１ミリモル、例えば、１～５ミリモル／グラム又は１～２ミリモル／グラム（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。
【０１０９】
本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかにおいて、組成物は、単位剤形組成物であり、単位剤形中のポリマーのアルカリ性基の量（単位剤形中のポリマーの酸中和能力に相関する）は、少なくとも０．０３ミリモル、例えば、０．０３～１０ミリモル又は０．０３～３ミリモル又は０．０３～１ミリモル又は０．０３～０．３ミリモル（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、単位剤形中のアルカリ性基の量は、少なくとも０．１ミリモル、例えば、０．１～１０ミリモル又は０．１～３ミリモル又は０．１～１ミリモル（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、単位剤形中のアルカリ性基の量は、少なくとも０．３ミリモル、例えば、０．３～１０ミリモル又は０．３～３ミリモル（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、単位剤形中のアルカリ性基の量は、少なくとも１ミリモル、例えば、１～１０ミリモル（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。
【０１１０】
上述されるように、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係るアルカ

リ性基含有ポリマーは、アルカリ性基を含む２つ以上（例えば、少なくとも３つ又は少なくとも４つ）の異なるポリマー（例えば、混合物中で）を任意に含み得る。したがって、例えば、デンプングリコール酸ナトリウムは、全てのアルカリ性基含有ポリマーの一部、例えば、（本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）アルカリ性基含有ポリマーの少なくとも１０重量パーセント、又は少なくとも２０重量パーセント、又は少なくとも３０重量パーセント、又は少なくとも４０重量パーセント、又は少なくとも５０重量パーセント、又は少なくとも６０重量パーセント、又は少なくとも７０重量パーセント、又は少なくとも８０重量パーセント、又は少なくとも９０重量パーセントを占めてもよく、残りは、デンプングリコール酸ナトリウム以外の１つ以上のアルカリ性基含有ポリマーである。その代わりに又はそれに加えて、クロスカルメロースナトリウムは、全てのアルカリ性基含有ポリマーの一部、例えば、アルカリ性基含有ポリマーの少なくとも１０重量パーセント、又は少なくとも２０重量パーセント、又は少なくとも３０重量パーセント、又は少なくとも４０重量パーセント、又は少なくとも５０重量パーセント、又は少なくとも６０重量パーセント、又は少なくとも７０重量パーセント、又は少なくとも８０重量パーセント、又は少なくとも９０重量パーセント（本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）を占めてもよく、残りは、クロスカルメロースナトリウム以外の１つ以上のアルカリ性基含有ポリマーである。

【０１１１】

ポリマーが、一般に、典型的に、異なるサイズ及びわずかに異なる幾何学形状（例えば、コポリマー中のモノマーの分枝パターン及び／又は配列）を有する分子の集団を含むことが留意される。当該技術分野における標準的な慣例によれば、分子のこのような集団が、「異なるポリマー」を表すとは考えられていない。むしろ、「異なるポリマー」は、化学的相違、例えば、異なるモノマー（骨格単位）及び／又は架橋剤から構成され及び／又は異なる架橋度のポリマーを指す。

【０１１２】

治療活性薬剤の吸収に対するポリマーの影響は、本発明の実施形態に係る組成物の経口投与時の吸収を、アルカリ性基含有ポリマー以外の同じ量の他の成分を含む対応する組成物（例えば、アルカリ性基含有ポリマーが、本発明の実施形態に係る組成物の５０重量パーセント以下である場合）と比較することによって、任意に決定され得、それにより、総質量は、（アルカリ性基含有ポリマーの非存在のため）より低くなる。いくつかのこのような実施形態において、両方の組成物は、錠剤の形態であり、錠剤は、同じ断面（例えば、円形断面の直径）を有し、より低い重量を有する錠剤は、錠剤の断面に垂直な軸においてより薄い。

【０１１３】

或いは、治療活性薬剤の吸収に対するポリマーの影響は、本発明の実施形態に係る組成物の経口投与時の吸収を、アルカリ性基含有ポリマーの代わりに吸収促進剤を含む対応する組成物（例えば、対応する組成物は、全ての態様において、ポリマーの代わりのさらなる吸収促進剤の存在を除いて同一である）と比較することによって、任意に決定され得、それにより、組成物の総質量は、同じである（例えば、アルカリ性基含有ポリマーが、本発明の実施形態に係る組成物の５０重量パーセントを超える場合）。

【０１１４】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、経口投与後の組成物（すなわち、組成物中の治療活性薬剤）のＣｍａｘ及び／又はバイオアベイラビリティは、アルカリ性基含有ポリマーを有さない対応する組成物のＣｍａｘ及び／又はバイオアベイラビリティより少なくとも２０％高い（そのレベルの１２０％）。いくつかの実施形態において、Ｃｍａｘ及び／又はバイオアベイラビリティは、アルカリ性基含有ポリマーを有さない対応する組成物の経口投与後のＣｍａｘ及び／又はバイオアベイラビリティより少なくとも５０％高い（そのレベルの１５０％）。いくつかの実施形態において、Ｃｍａｘ及び／又はバイオアベイラビリティは、アルカリ性基含有ポリマーを有さない対応する組成物の経口投与後のＣｍａｘ及び／又はバイオアベイラビリティの少なく

とも２倍である（そのレベルの２００％）。いくつかの実施形態において、Ｃｍａｘ及び／又はバイオアベイラビリティは、アルカリ性基含有ポリマーを有さない対応する組成物の経口投与後のＣｍａｘ及び／又はバイオアベイラビリティの少なくとも４倍である（そのレベルの４００％）。いくつかの実施形態において、Ｃｍａｘ及び／又はバイオアベイラビリティは、アルカリ性基含有ポリマーを有さない対応する組成物の経口投与後のＣｍａｘ及び／又はバイオアベイラビリティの少なくとも６倍である（そのレベルの６００％）。いくつかの実施形態において、Ｃｍａｘ及び／又はバイオアベイラビリティは、アルカリ性基含有ポリマーを有さない対応する組成物の経口投与後のＣｍａｘ及び／又はバイオアベイラビリティの少なくとも１０倍である（そのレベルの１０００％）。

【０１１５】

Ｃｍａｘ及び／又はバイオアベイラビリティは、組成物を対象（例えば、ヒト対象）に経口投与し、血液試料を採取することによって頻繁に血液中の治療活性薬剤のレベルを決定することによって任意に決定され得る。

【０１１６】

バイオアベイラビリティは、当該技術分野において公知の標準的な技術（例えば、データ処理アルゴリズム）を用いて、（例えば、１２又は２４時間にわたる）経口投与後の曲線下面積の比率を、静脈内投与された治療活性薬剤についての同じ期間にわたる曲線下面積と比較することによって決定され得る。治療活性薬剤は、より低い用量（例えば、安全上の理由から）で注入されてもよく、曲線下面積が、投与される総量に対して正規化され得る。

【０１１７】

吸収促進剤：

本明細書に記載される実施形態のいずれかの好ましい実施形態によれば、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る組成物は、有効量の吸収促進剤、すなわち、組成物中の治療活性薬剤の吸収を促進するのに有効な量の吸収促進剤を含む。

【０１１８】

本明細書において、「吸収促進剤」という用語は、薬物の経口投与後に胃腸管から循環中への高分子薬物（例えば、少なくとも１ｋＤａの分子量を有する化合物）及び／又はＢＣＳクラスＩＩＩ薬物（例えば、本明細書に記載されるような）の吸収を促進することが知られている化合物を指す。当業者は、多くのこのような吸収促進剤を認識しているであろう。それぞれの実施形態のいずれかのいくつかにおいて、吸収促進剤は、高分子薬物の吸収を促進する化合物である。

【０１１９】

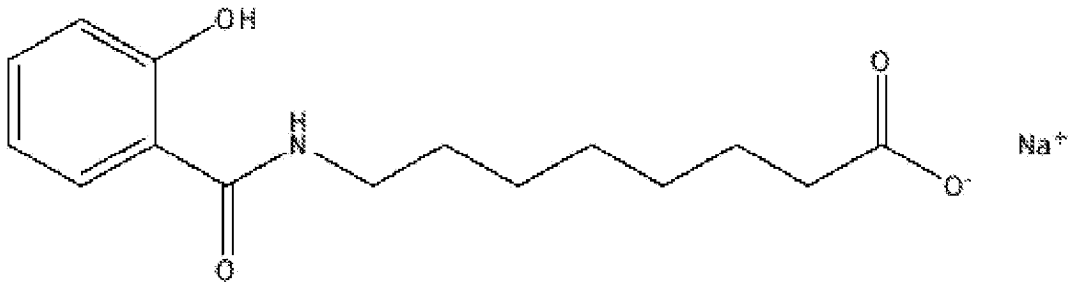
本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかにおいて、吸収促進剤は、任意に、末端Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノ基（オメガ位において、すなわち、脂肪酸のカルボン酸基から遠位の末端）を有する脂肪酸、又はその塩（例えば、一ナトリウム塩若しくは二ナトリウム塩）である。或いは、脂肪酸は、任意に、非置換脂肪酸（例えば、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、オレイン酸及び／又はステアリン酸）であり得る。

【０１２０】

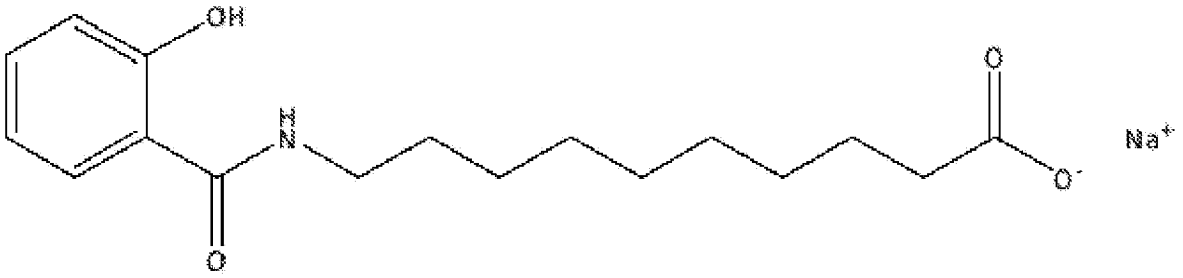
脂肪酸（置換又は非置換）は、好ましくは、４～２０個の炭素原子長、任意に、４～１８個の炭素原子長、任意に、４～１６個の炭素原子長、任意に、４～１４個の炭素原子長、任意に、４～１２個の炭素原子長及び任意に、４～１０個の炭素原子長（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかにおいて、脂肪酸は、６～２０個の炭素原子長、任意に、６～１８個の炭素原子長、任意に、６～１６個の炭素原子長、任意に、６～１４個の炭素原子長、任意に、６～１２個の炭素原子長、任意に、６～１０個の炭素原子長、及び任意に、８～１０個の炭素原子長（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。脂肪酸部分は、飽和（例えば、８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸中のカプリル酸及び１０－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノデカン酸中のデカン酸のように）又は不飽

和（すなわち、少なくとも１つの不飽和炭素－炭素結合を含む）であり得る。
【０１２１】
好適な脂肪酸（例えば、末端Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノ基による置換のための）の例としては、限定はされないが、ブタン酸、カプリル酸及びデカン酸が挙げられる。
【０１２２】
Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノ基は、任意に、（例えば、その芳香環上で）置換又は非置換であり得る。好適な置換基としては、例えば、ハロ（任意に、クロロ）及びアルコキシ（任意に、メトキシ）が挙げられる。置換Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノ基の例としては、限定はされないが、Ｎ－（５－クロロサリチロイル）アミノ、Ｎ－（４－クロロ－２－ヒドロキシベンゾイル）アミノ、及びＮ－（２－ヒドロキシ－４－メトキシベンゾイル）アミノが挙げられる。
【０１２３】
好適な吸収促進剤の例としては、限定はされないが、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）及びＮＡＤ（１０－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノデカン酸）及びそれらの塩（例えば、一ナトリウム塩及び二ナトリウム塩）；並びにそれらの誘導体（例えば、クロロ及び／又はメトキシで置換される誘導体）、例えば、５－ＣＮＡＣ（８－Ｎ－（５－クロロサリチロイル）アミノカプリル酸）及び４－ＭＯＡＣ（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）及びそれらの塩（例えば、一ナトリウム塩及び二ナトリウム塩）が挙げられる。４－ＣＮＡＢ（４－Ｎ－（２－ヒドロキシ－４－クロロベンゾイル）アミノブタン酸）及びそれらの塩（例えば、一ナトリウム塩及び二ナトリウム塩）が、好適な吸収促進剤のさらなる例である。
【０１２４】
本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかにおいて、吸収促進剤は、その塩、例えば、ナトリウム塩の形態である。例示的な実施形態において、ナトリウム塩は、一ナトリウム塩である。
【０１２５】
本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ又はＮＡＤ、又はその塩である。いくつかのこのような実施形態において、吸収促進剤は、ＮＡＣ又はその塩である。
【０１２６】
以下に示されるように、ＮＡＤ（「ＳＮＡＤ」とも称するそのナトリウム塩として示される）の構造は、脂肪酸部分の長さのみがＮＡＣ（「ＳＮＡＣ」とも称するそのナトリウム塩として示される）のものと異なる。様々な脂肪酸長さに基づく、ＮＡＣ及びＮＡＤに関連するさらなる吸収促進剤が、当業者に容易に明らかになるであろう。
【０１２７】

【化１】



NAC



NAD

【０１２８】

何らかの特定の理論によって制約されるものではないが、多くの吸収促進剤が、溶解度が低い非イオン形態（例えば、脂肪酸などのカルボン酸）よりイオン形態（例えば、脂肪酸アニオンなどのカルボキシレートアニオン）において（吸収を促進するのに）より活性である傾向があること、及び吸収促進剤の全体的な活性が、より活性な形態の濃度に強く依存することが考えられる。例えば、溶解度が低い非イオン形態の活性は、沈殿によって低下され得る。経口投与後の溶解時のイオン形態の吸収促進剤の量が、塩の形態の吸収促進剤を提供することによって、及び／又は経口投与後の吸収促進剤の近傍の局所的ｐＨを制御することによって（例えば、本明細書に記載されるポリマーのアルカリ性基による酸の中和によって、及び／又は吸収促進剤の他の分子によってさえ）増強され得ることがさらに考えられる。

【０１２９】

本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかによれば、吸収促進剤は、イオン化可能材料（化合物）であり、これらの実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、そのイオン形態でより活性である。

【０１３０】

本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかによれば、吸収促進剤は、本明細書に記載されるように、胃酸によって不活性化され、これらの実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、イオン化可能であり、そのイオン形態においてより活性であり、吸収促進剤の少なくとも一部は、（例えば、沈殿により）胃酸と接触するときに非イオン（より活性の低い）形態である。

【０１３１】

粘性媒体の形成が、例えば、治療活性薬剤の近傍の吸収促進剤のより高い局所濃度を維持し、及び／又は（例えば、本明細書に記載されるように）胃壁への組成物の付着を促進することによって、胃酸によって不活性化されない吸収促進剤の影響を強化し得ることがさらに考えられる。

【０１３２】

それに加えて又はその代わりに、このポリマーに関連する局所的ｐＨに対する制御は、（吸収促進剤が、胃酸によって不活性化されるかどうかにかかわらず）、胃酸による不活

性化から治療活性薬剤を保護し得る。例えば、薬剤は、ポリペプチドであり、不活性化は、（例えば、本明細書における他の箇所に記載されるように）適切に酸性なｐＨの存在下でのペプシン活性に関連する。

【０１３３】

本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかによれば、吸収促進剤は、胃酸によって不活性化されない。例えば、吸収促進剤は、イオン化可能でない、及び／又はそのイオン形態とその非イオン形態が同じ活性を示す、及び／又は、胃酸との接触時により活性の低い形態に転化されない（例えば、吸収促進剤は、それ自体で酸性である）。

【０１３４】

胃酸によって不活性化されることが予想されない吸収促進剤の例としては、限定はされないが、アルキル脂肪酸エステル（例えば、ミリスチン酸イソプロピル）；リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン）；第四級アンモニウム塩、例えば、テトラアルキルアンモニウム塩（例えば、臭化セチルトリメチルアンモニウムなどのセチルトリメチルアンモニウム塩）及びアルキルピリジニウム塩（例えば、塩化セチルピリジニウムなどのセチルピリジニウム塩）；非イオン性界面活性剤、例えば、ソルビタン－脂肪酸エステル（例えば、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタントリステアレート）及びポリソルベート（すなわち、エトキシ化ソルビタン－脂肪酸エステル、例えば、ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６０及びポリソルベート８０）；並びにＮ－ドデシルカプロラクタムが挙げられる。

【０１３５】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかにおいて、（本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）組成物中の（本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）吸収促進剤の濃度は、少なくとも１０重量パーセント；例えば、１０～９０重量パーセント、又は１０～８０重量パーセント、又は１０～７０重量パーセント、又は１０～６０重量パーセント、又は１０～５０重量パーセント、又は１０～４０重量パーセント、又は１０～３０重量パーセント（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかのこのような実施形態において、吸収促進剤の濃度は、少なくとも２０重量パーセント；例えば、２０～９０重量パーセント、又は２０～８０重量パーセント、又は２０～７０重量パーセント、又は２０～６０重量パーセント、又は２０～５０重量パーセント、又は２０～４０重量パーセント（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、吸収促進剤の濃度は、少なくとも３０重量パーセント、例えば、３０～９０重量パーセント、又は３０～８０重量パーセント、又は３０～７０重量パーセント、又は３０～６０重量パーセント、又は３０～５０重量パーセント（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、吸収促進剤の濃度は、少なくとも４０重量パーセント、例えば、４０～９０重量パーセント、又は４０～８０重量パーセント、又は４０～７０重量パーセント、又は４０～６０重量パーセント（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、吸収促進剤の濃度は、少なくとも５０重量パーセント、例えば、５０～９０重量パーセント、又は５０～８０重量パーセント、又は５０～７０重量パーセント（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、吸収促進剤の濃度は、少なくとも６０重量パーセント、例えば、６０～９０重量パーセント、又は６０～８０重量パーセント（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、吸収促進剤の濃度は、少なくとも７０重量パーセント、例えば、７０～９０重量パーセント、又は７０～８０重量パーセント（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、吸収促進剤の濃度は、少なくとも８０重量パーセント、例えば、８０～９０重量パーセント（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。

【０１３６】

上記の実施形態のいずれかのいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ、ＮＡＤ、５－ＣＮＡＣ、４－ＭＯＡＣ及び／又は４－ＣＮＡＢ、又はその塩（例えば、そのナトリウム

塩）である。

【０１３７】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかにおいて、（本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）吸収促進剤及び（本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）アルカリ性基を含むポリマーの総濃度は、少なくとも８０重量パーセント（例えば、８０～１００重量パーセント（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む））である。いくつかのこのような実施形態において、（例えば、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）吸収促進剤の濃度は、少なくとも１０重量パーセント、又は少なくとも２０重量パーセント、又は少なくとも３０重量パーセント、又は少なくとも４０重量パーセント、又は少なくとも５０重量パーセント、又は少なくとも６０重量パーセント、又は少なくとも７０重量パーセントである。その代わりに又はそれに加えて、いくつかの実施形態において、（例えば、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）アルカリ性基を含むポリマーの濃度は、少なくとも１０重量パーセント、又は少なくとも２０重量パーセント、又は少なくとも３０重量パーセント、又は少なくとも４０重量パーセント、又は少なくとも５０重量パーセント、又は少なくとも６０重量パーセント、又は少なくとも７０重量パーセントである。上記の実施形態のいずれかのいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ、ＮＡＤ、５－ＣＮＡＣ、４－ＭＯＡＣ及び／又は４－ＣＮＡＢ、又はその塩（例えば、そのナトリウム塩）である。

【０１３８】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかにおいて、（本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）吸収促進剤及び（本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）アルカリ性基を含むポリマーの総濃度が、少なくとも９０重量パーセント（例えば、９０～１００重量パーセント（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む））である。いくつかのこのような実施形態において、（例えば、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）吸収促進剤の濃度は、少なくとも１０重量パーセント、又は少なくとも２０重量パーセント、又は少なくとも３０重量パーセント、又は少なくとも４０重量パーセント、又は少なくとも５０重量パーセント、又は少なくとも６０重量パーセント、又は少なくとも７０重量パーセント、又は少なくとも８０重量パーセントである。その代わりに又はそれに加えて、いくつかの実施形態において、（例えば、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）アルカリ性基を含むポリマーの濃度は、少なくとも１０重量パーセント、又は少なくとも２０重量パーセント、又は少なくとも３０重量パーセント、又は少なくとも４０重量パーセント、又は少なくとも５０重量パーセント、又は少なくとも６０重量パーセント、又は少なくとも７０重量パーセント、又は少なくとも８０重量パーセントである。上記の実施形態のいずれかのいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ、ＮＡＤ、５－ＣＮＡＣ、４－ＭＯＡＣ及び／又は４－ＣＮＡＢ、又はその塩（例えば、そのナトリウム塩）である。

【０１３９】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかにおいて、（本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）吸収促進剤及び（本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）アルカリ性基を含むポリマーの総濃度が、少なくとも９５重量パーセント（例えば、９５～１００重量パーセント（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む））である。いくつかのこのような実施形態において、（例えば、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）吸収促進剤の濃度は、少なくとも１０重量パーセント、又は少なくとも２０重量パーセント、又は少なくとも３０重量パーセント、又は少なくとも４０重量パーセント、又は少なくとも５０重量パーセント、又は少なくとも６０重量パーセント、又は少なくとも７０重量パーセント、又は少なくとも８０重量パーセントである。その代わりに又はそれに加えて、いくつかの実施形態において、（例えば、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）アルカリ性基を含むポリマーの濃度は、少なくとも１０重量パーセント、又は少なくとも２０重

量パーセント、又は少なくとも３０重量パーセント、又は少なくとも４０重量パーセント、又は少なくとも５０重量パーセント、又は少なくとも６０重量パーセント、又は少なくとも７０重量パーセント、又は少なくとも８０重量パーセントである。上記の実施形態のいずれかのいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ、ＮＡＤ、５－ＣＮＡＣ、４－ＭＯＡＣ及び／又は４－ＣＮＡＢ、又はその塩（例えば、そのナトリウム塩）である。

【０１４０】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかにおいて、（本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）吸収促進剤及び（本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）アルカリ性基を含むポリマーの総濃度が、少なくとも９８重量パーセントである。いくつかのこのような実施形態において、（例えば、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）吸収促進剤の濃度は、少なくとも１０重量パーセント、又は少なくとも２０重量パーセント、又は少なくとも３０重量パーセント、又は少なくとも４０重量パーセント、又は少なくとも５０重量パーセント、又は少なくとも６０重量パーセント、又は少なくとも７０重量パーセント、又は少なくとも８０重量パーセントである。いくつかの実施形態において、（例えば、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）アルカリ性基を含むポリマーの濃度は、少なくとも１０重量パーセント、又は少なくとも２０重量パーセント、又は少なくとも３０重量パーセント、又は少なくとも４０重量パーセント、又は少なくとも５０重量パーセント、又は少なくとも６０重量パーセント、又は少なくとも７０重量パーセント、又は少なくとも８０重量パーセントである。上記の実施形態のいずれかのいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ、ＮＡＤ、５－ＣＮＡＣ、４－ＭＯＡＣ及び／又は４－ＣＮＡＢ、又はその塩（例えば、そのナトリウム塩）である。

【０１４１】

本明細書に記載される単位剤形に関連する実施形態のいずれか１つのいくつかにおいて、単位剤形中の吸収促進剤の量が、少なくとも２５ｍｇ、例えば、２５～１０００ｍｇ又は２５～５００ｍｇ又は２５～２５０ｍｇ又は２５～１００ｍｇ又は２５～５０ｍｇ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、単位剤形中の吸収促進剤の量は、少なくとも５０ｍｇ、例えば、５０～１０００ｍｇ又は５０～５００ｍｇ又は５０～２５０ｍｇ又は５０～１００ｍｇ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、単位剤形中の吸収促進剤の量は、少なくとも７５ｍｇ、例えば、７５～１０００ｍｇ又は７５～５００ｍｇ又は７５～２５０ｍｇ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、単位剤形中の吸収促進剤の量は、少なくとも１００ｍｇ、例えば、１００～１０００ｍｇ又は１００～５００ｍｇ又は１００～２５０ｍｇ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、単位剤形中の吸収促進剤の量は、少なくとも１５０ｍｇ、例えば、１５０～１０００ｍｇ又は１５０～５００ｍｇ又は１５０～２５０ｍｇ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、単位剤形中の吸収促進剤の量は、少なくとも２００ｍｇ、例えば、２００～１０００ｍｇ又は２００～５００ｍｇ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。いくつかの実施形態において、単位剤形中の吸収促進剤の量は、少なくとも３００ｍｇ、例えば、３００～１０００ｍｇ又は３００～５００ｍｇ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）である。上記の実施形態のいずれかのいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）又はその塩（例えば、ナトリウム８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）である。

【０１４２】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、組成物中の治療活性薬剤に対する吸収促進剤の重量比が、少なくとも１：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）であり、任意に、１：１～１０００：１、又は１：１～５００：１、又は１：１～３００：１、又は１：１～２００：１、又は１：１～１００：１、又は１：１～５０

：１、又は１：１～３０：１、又は１：１～２０：１、又は１：１～１０：１、又は１：１～５：１、又は１：１～３：１、又は１：１～２：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）又はその塩（例えば、ナトリウム８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）である。

【０１４３】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、組成物中の治療活性薬剤に対する吸収促進剤の重量比が、少なくとも２：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）であり、任意に、２：１～１０００：１、又は２：１～５００：１、又は２：１～３００：１、又は２：１～２００：１、又は２：１～１００：１、又は２：１～５０：１、又は２：１～３０：１、又は２：１～２０：１、又は２：１～１０：１、又は２：１～５：１、又は２：１～３：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）又はその塩（例えば、ナトリウム８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）である。

【０１４４】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、組成物中の治療活性薬剤に対する吸収促進剤の重量比が、少なくとも３：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）であり、任意に、３：１～１０００：１、又は３：１～５００：１、又は３：１～３００：１、又は３：１～２００：１、又は３：１～１００：１、又は３：１～５０：１、又は３：１～３０：１、又は３：１～２０：１、又は３：１～１０：１、又は３：１～５：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）又はその塩（例えば、ナトリウム８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）である。

【０１４５】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、組成物中の治療活性薬剤に対する吸収促進剤の重量比が、少なくとも５：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）であり、任意に、５：１～１０００：１、又は５：１～５００：１、又は５：１～３００：１、又は５：１～２００：１、又は５：１～１００：１、又は５：１～５０：１、又は５：１～３０：１、又は５：１～２０：１、又は５：１～１０：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）又はその塩（例えば、ナトリウム８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）である。

【０１４６】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、組成物中の治療活性薬剤に対する吸収促進剤の重量比が、少なくとも１０：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）であり、任意に、１０：１～１０００：１、又は１０：１～５００：１、又は１０：１～３００：１、又は１０：１～２００：１、又は１０：１～１００：１、又は１０：１～５０：１、又は１０：１～３０：１、又は１０：１～２０：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）又はその塩（例えば、ナトリウム８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）である。

【０１４７】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、組成物中の治療活性薬剤に対する吸収促進剤の重量比が、少なくとも２０：１（吸収促進剤：治

療活性薬剤）であり、任意に、２０：１～１０００：１、又は２０：１～５００：１、又は２０：１～３００：１、又は２０：１～２００：１、又は２０：１～１００：１、又は２０：１～５０：１、又は２０：１～３０：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）又はその塩（例えば、ナトリウム８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）である。

【０１４８】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、組成物中の治療活性薬剤に対する吸収促進剤の重量比が、少なくとも３０：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）であり、任意に、３０：１～１０００：１、又は３０：１～５００：１、又は３０：１～３００：１、又は３０：１～２００：１、又は３０：１～１００：１、又は３０：１～５０：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）又はその塩（例えば、ナトリウム８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）である。

【０１４９】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、組成物中の治療活性薬剤に対する吸収促進剤の重量比が、少なくとも５０：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）であり、任意に、５０：１～１０００：１、又は５０：１～５００：１、又は５０：１～３００：１、又は５０：１～２００：１、又は５０：１～１００：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）又はその塩（例えば、ナトリウム８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）である。

【０１５０】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、組成物中の治療活性薬剤に対する吸収促進剤の重量比が、少なくとも１００：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）であり、任意に、１００：１～１０００：１、又は１００：１～５００：１、又は１００：１～３００：１、又は１００：１～２００：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）又はその塩（例えば、ナトリウム８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）である。

【０１５１】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、組成物中の治療活性薬剤に対する吸収促進剤の重量比が、少なくとも２００：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）であり、任意に、２００：１～１０００：１、又は２００：１～５００：１、又は２００：１～３００：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）又はその塩（例えば、ナトリウム８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）である。

【０１５２】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、組成物中の治療活性薬剤に対する吸収促進剤の重量比が、少なくとも３００：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）であり、任意に、３００：１～１０００：１、又は３００：１～５００：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）又はその塩（例えば、ナトリウム８－Ｎ－（

２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）である。
【０１５３】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、組成物中の治療活性薬剤に対する吸収促進剤の重量比が、少なくとも５００：１であり、任意に、５００：１～１０００：１（吸収促進剤：治療活性薬剤）（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）又はその塩（例えば、ナトリウム８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）である。
【０１５４】
治療活性薬剤：
本明細書に記載される組成物は、経口投与時の吸収が、例えば、高分子量、強い親水性（例えば、胃腸管中の脂質膜の通過を阻害する）、及び／又は胃腸管における分解（例えば、タンパク質分解による）、例えば、ペプシン及び／若しくは胃酸による胃における分解によって制限される治療活性薬剤の吸収を促進するのに特に好適である。
【０１５５】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る治療活性薬剤の分子量は、少なくとも０．５ｋＤａである。いくつかの実施形態において、分子量は、０．５～１５０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、０．５～１００ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、０．５～７５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、０．５～５０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、０．５～３０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、０．５～２０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、０．５～１０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、０．５～７．５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、０．５～５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。
【０１５６】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤の分子量は、少なくとも１ｋＤａである。いくつかの実施形態において、分子量は、１～１５０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、１～１００ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、１～７５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、１～５０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、１～３０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、１～２０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、１～１０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、１～７．５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、１～５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。
【０１５７】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤の分子量は、少なくとも２ｋＤａである。いくつかの実施形態において、分子量は

、２～１５０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、２～１００ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、２～７５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、２～５０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、２～３０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、２～２０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、２～１０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、２～７．５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、２～５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。

【０１５８】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤の分子量は、少なくとも３ｋＤａである。いくつかの実施形態において、分子量は、３～１５０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、３～１００ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、３～７５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、３～５０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、３～３０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、３～２０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、３～１０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、３～７．５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、３～５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。

【０１５９】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤の分子量は、少なくとも４ｋＤａである。いくつかの実施形態において、分子量は、４～１５０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、４～１００ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、４～７５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、４～５０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、４～３０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、４～２０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、４～１０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、４～７．５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、４～５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。

【０１６０】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤の分子量は、少なくとも５ｋＤａである。いくつかの実施形態において、分子量は、５～１５０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、５～１００ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及

び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、５～７５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、５～５０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、５～３０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、５～２０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、５～１０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、５～７．５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。

【０１６１】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤の分子量をは、少なくとも１０ｋＤａである。いくつかの実施形態において、分子量は、１０～１５０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、１０～１００ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、１０～７５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、１０～５０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、１０～３０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、１０～２０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。

【０１６２】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤の分子量は、少なくとも２０ｋＤである。いくつかの実施形態において、分子量は、２０～１５０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、２０～１００ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、２０～７５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、２０～５０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、２０～３０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。

【０１６３】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤の分子量は、少なくとも５０ｋＤａである。いくつかの実施形態において、分子量は、５０～１５０ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、５０～１００ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、５０～７５ｋＤａ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の範囲である。

【０１６４】

何らかの特定の理論によって制約されるものではないが、比較的高い分子量（例えば、少なくとも０．５ｋＤａ、少なくとも１ｋＤａ、少なくとも２ｋＤａ、少なくとも３ｋＤａ、少なくとも４ｋＤａ）を有する薬剤が、比較的小さい分子（例えば、０．５ｋＤａ未満、又は１ｋＤａ未満の分子量を有する分子）より、経口投与時に低い効率で吸収される傾向がある。したがって、それらの吸収は、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る吸収促進剤（例えば、ＮＡＣ又はその塩）の活性による促進の影響を特に受けやすいことが考えられる。

【０１６５】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、ポリペプチド又は核酸である。

【０１６６】

何らかの特定の理論によって制約されるものではないが、ポリペプチド又は核酸である薬剤は、例えば、それらの極性及び／又は比較的高い分子量故に、経口投与時に吸収されにくい傾向がある。したがって、それらの吸収は、吸収促進剤（例えば、ＮＡＣ又はその塩）の活性による促進、及び本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係るアルカリ性基含有ポリマーによる吸収促進剤活性の増加の影響を特に受けやすいことが考えられる。ポリペプチドの吸収が、ペプシンなどの酵素のｐＨ依存的活性による分解によってさらに制限されること、及びアルカリ性基含有ポリマーに関連するｐＨ増加が、（本明細書に記載されるように、吸収促進剤活性を増加させることに加えて）ペプシン活性を低下させることによって、ポリペプチドの吸収を促進し得ることがさらに考えられる。

【０１６７】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、ホルモン及び／又はサイトカイン（例えば、ホルモン）、酵素、及び／又は抗原（例えば、組成物が、ワクチンとして働く）である。いくつかの実施形態において、ホルモン及び／又はサイトカインは、ポリペプチドホルモン及び／又はサイトカイン、又はその類似体である。

【０１６８】

本明細書において、所与のポリペプチド又は核酸の「類似体」は、ポリペプチド／核酸の様々な誘導体（例えば、合成類似体）、例えば、（本明細書において定義されるような）相同体、断片（相同体の断片を含む）並びにポリペプチド／核酸又はそれらの相同体及び／又は断片の置換誘導体（例えば、安定性及び／又は半減期を促進するための置換基を含む）を包含する。好ましくは、類似体は、ポリペプチド／核酸の生物学的活性を示す。

【０１６９】

本発明の実施形態に係る治療活性薬剤として用いられ得るポリペプチド（それ自体又はその類似体）の例としては、限定はされないが、抗体（例えば、モノクローナル抗体）、抗病原性ペプチド、例えば、抗菌性ペプチド（例えば、バシトラシン、ボセプレビル、ダルババンシン、ダプトマイシン、エンフビルチド、オリタバンシン、テイコプラニン、テラプレビル、テラバンシン、バンコマイシン、及びグアバニン（ｇｕａｖａｎｉｎ））及び抗ウイルス性ペプチド（例えばブレビルチド）、血液凝固因子、Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド（ボソリチドなどのその誘導体を含む）、カルシトニン、ジシテルチド、エンドモルフィン（例えば、エンドモルフィン－１及び／又は、エンドモルフィン－２）、エリスロポエチン（例えば、ダルベポエチン）、エテルカルセチド、胃抑制ポリペプチド（ＧＩＰ）又は他のＧＩＰ受容体作用薬（例えばチルゼパチド）、グルカゴン又は他のグルカゴン受容体作用薬、ＧＬＰ－１（グルカゴン様ペプチド－１（リラグルチド、セマグルチド、タスポグルチド、アルビグルチド及びデュラグルチドなどのその誘導体を含む））、ＧＬＰ－１受容体作用薬（ＧＬＰ－１受容体／グルカゴン受容体デュアルアゴニストを含む）、例えば、エクセンディン－４（エキセナチド及びリキシセナチドを含む）、ＧＬＰ－２（グルカゴン様ペプチド－２（テデュグルチド、アプラグルチド及びグレパグルチドなどのその誘導体を含む））又は他のＧＬＰ－２受容体作用薬（ダピグルチドなどのＧＬＰ－２受容体／グルカゴン受容体又はＧＬＰ－２受容体／ＧＬＰ－１受容体デュアルアゴニスト、又はＧＬＰ－２受容体／ＧＬＰ－１受容体／グルカゴン受容体トリプルアゴニストを含む）、グルコセレブロシダーゼ、ゴナドトロピン（例えば、卵胞刺激ホルモン（コリホリトロピンアルファなどのその誘導体を含む））、ゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）又は他のＧｎＲＨ受容体作用薬（例えば、リュープロレリン、ブセレリン、ヒストレリン、ゴセレリン、デスロレリン、ナファレリン及びトリプトレリン）、ＧｎＲＨ受容体拮抗薬（例えば、デガレリクス、アシリン、セトロレリクス及びガニレリクス）、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ、例えば、フィルグラスチム）、成長因子（例えば、インスリン様成長因子１（ＩＧＦ－１）、線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）、活性依存性神経栄養因子（ダヴヌタイドを含む）、及び／又は毛様体神経栄養因子（アキソキン、毛様体神経栄養因子の断片の相同体を含む））、成長ホルモン（例えば、ソマトトロピン（別名、成長ホルモン１）及び／又は成長ホルモン２及び／又は長時間作用型アシル化ソマプシ

タン）、成長ホルモン阻害ホルモン、別名、ソマトスタチン又は他のソマトスタチン受容体作用薬（オクトレオチド、ロムルチド、ランレオチド、及びパシレオチドを含む）、成長ホルモン放出ホルモン（セルモレリン、ＣＪＣ－１２９３及びＣＪＣ－１２９５を含む）、イカチバント、インスリン、インターフェロン、インターロイキン、κオピオイド受容体作用薬、例えば、末梢制限κオピオイド受容体作用薬（例えば、ジフェリケファリン、ＣＲ６６５、ＪＴ０９及びダイノルフィン）、レプチン、オキシトシン又は他のオキシトシン受容体作用薬、メラノコルチン又は他のメラノコルチン受容体作用薬（例えば、メラニン細胞刺激ホルモン、アファメラノチド、ブレメラノチド、メラノタンＩＩ、モジメラノチド、セトメラノチド、アルサクチド、及びテトラコサクチド）、モチリン、オメンチン、副甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモン関連タンパク質（アバロパラチド、副甲状腺ホルモン関連タンパク質断片の相同体、副甲状腺ホルモン、及び長時間作用型類似体エネボパラチド（ＡＺＰ－３６０１）を含む）、ペプチドＹＹ、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド（ＰＡＣＡＰ）、チモペンチン、チモシン（例えば、チモシンα１）、ＴＮＦ阻害剤（例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ、ゴリムマブ及び／又はエタネルセプト）、血管作動性腸管ペプチド（例えば、アビプタジル）、及びバソプレシン（デスモプレシンなどのその誘導体を含む）が挙げられる。インスリン、グルカゴン、ＧＬＰ－１、ＧＬＰ－２、副甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモン関連タンパク質、エリスロポエチン、カルシトニン、胃抑制ポリペプチド、ゴナドトロピン放出ホルモン、成長ホルモン阻害ホルモン、メラノコルチン、モチリン、レプチン、ペプチドＹＹ、バソプレシン、血管作動性腸管ペプチド、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド（ＰＡＣＡＰ）、成長ホルモン、成長因子、及びＧ－ＣＳＦが、ポリペプチドホルモンの非限定的な例である。インターフェロン、インターロイキン、エリスロポエチン、オメンチン及びＧ－ＣＳＦが、ポリペプチドサイトカインの非限定的な例である。

【０１７０】

本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかによれば、ポリペプチドは、抗体、抗病原性ペプチド、血液凝固因子、Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニン、ジシテルチド、エンドモルフィン、エリスロポエチン、グルカゴン、グルカゴン受容体作用薬、ＧＬＰ－１（グルカゴン様ペプチド－１）、ＧＬＰ－１受容体作用薬（ＧＬＰ－１受容体／グルカゴン受容体デュアルアゴニストを含む）、胃抑制ポリペプチド（ＧＩＰ）、胃抑制ポリペプチド受容体作用薬（ＧＩＰ受容体／ＧＬＰ－１受容体デュアルアゴニスト及びグルカゴン受容体／ＧＩＰ受容体／ＧＬＰ－１受容体トリプルアゴニストを含む）、ＧＬＰ－２（グルカゴン様ペプチド－２）、ＧＬＰ－２受容体作用薬（ＧＬＰ－２受容体／グルカゴン受容体デュアルアゴニスト、ＧＬＰ－２受容体／ＧＬＰ－１受容体デュアルアゴニスト又はＧＬＰ－２受容体／ＧＩＰ受容体デュアルアゴニストを含む）、グルコセレブロシダーゼ、ゴナドトロピン、ゴナドトロピン放出ホルモン、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体作用薬、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体拮抗薬、顆粒球コロニー刺激因子、成長因子、成長ホルモン、ソマトスタチン、ソマトスタチン受容体作用薬、ソマプシタン、成長ホルモン放出ホルモン、イカチバント、抗ウイルスペプチド（例えば、ブレビルチド）、インスリン、インターフェロン、インターロイキン、κオピオイド受容体作用薬（例えば、末梢制限κオピオイド受容体作用薬）、レプチン、オキシトシン、オキシトシン受容体作用薬、メラノコルチン、メラノコルチン受容体作用薬、モチリン、オメンチン、副甲状腺ホルモン又はその断片又はその長時間作用型類似体、副甲状腺ホルモン関連タンパク質、ペプチドＹＹ、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド（ＰＡＣＡＰ）、チモペンチン、チモシン、ＴＮＦ阻害剤、血管作動性腸管ペプチド、及びバソプレシン、並びにそれらの類似体から選択される。

【０１７１】

本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかによれば、ポリペプチドは、例えば、アシル化ペプチドにおけるような、血漿アルブミンに対する高い親和性を有する官能基の存在等によって、比較的長い血漿中半減期を有する。このようなポリペプチドは、本明細書において長時間作用型ポリペプチド又は長時間作用型類似体とも称する。例示的な

このようなポリペプチドとしては、セマグルチド、リラグルチド、チルゼパチド、エネボパラチド（ＡＺＰ－３６０１）及びソマプシタンが挙げられる。

【０１７２】

本発明の実施形態に係る治療活性薬剤は、任意に、本明細書に記載される２つ以上の活性を示してもよく、例えば、ＧＬＰ－１受容体作用薬は、任意に、ＧＬＰ－１受容体／ＧＬＰ－２受容体デュアルアゴニスト（例えば、ダピグルチド）、ＧＩＰ受容体／ＧＬＰ－１受容体デュアルアゴニスト及び／又はグルカゴン受容体／ＧＩＰ受容体／ＧＬＰ－１受容体トリプルアゴニストであり得、ＧＬＰ－２受容体作用薬は、任意に、グルカゴン受容体／ＧＬＰ－２受容体デュアルアゴニスト及び／又はＧＩＰ受容体／ＧＬＰ－２受容体デュアルアゴニストであり得る。

【０１７３】

本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る抗体は、任意に、単一ドメイン抗体であり得る。

【０１７４】

本明細書及び当該技術分野において、「単一ドメイン抗体」（当該技術分野において「ナノボディ」としても知られている）は、モノマー可変抗体ドメイン（例えば、それぞれ可変抗体ドメインを含む４つのポリペプチド鎖を含む典型的な抗体構造と対照的に）からなる抗体断片を指す。単一ドメイン抗体は、任意に、より従来的な抗体（例えば、４本鎖抗体）又はラクダ科の動物若しくは軟骨魚類（例えば、サメ）由来の重鎖抗体の単一可変ドメインを（例えば、組換えタンパク質技術によって）複製することによって調製され得る。

【０１７５】

何らかの特定の理論によって制約されるものではないが、単一ドメイン抗体の分子量（典型的に、約１２ｋＤａ～約１５ｋＤａ）が、（本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る）吸収促進剤を用いた経口投与に特に好適であることが考えられる。

【０１７６】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）又はその断片である。

【０１７７】

本明細書において、「副甲状腺ホルモン」という用語又はその略語「ＰＴＨ」は、副甲状腺ホルモン（ヒトにおける天然のアミノ酸配列、例えば、８４－アミノ酸配列を有する）並びに副甲状腺ホルモンの断片及び／又は相同体及び／又は長時間作用型誘導体又は類似体を包含する。

【０１７８】

テリパラチドは、完全なヒト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）から構成される副甲状腺ホルモン断片の一例である。「テリパラチド」という用語は、本明細書において「ｈＰＴＨ（１－３４）」及び「ヒト副甲状腺ホルモン（１－３４）」という用語と同義的に使用される。

【０１７９】

エネボパラチド（ＡＺＰ－３６０１）は、副甲状腺ホルモン長時間作用型類似体の一例である。

【０１８０】

本明細書において、簡単にするために、「副甲状腺ホルモン」という用語又はその略語「ＰＴＨ」は、特に示されない限り、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）、その断片及び副甲状腺ホルモン若しくはその断片の相同体又は類似体（例えば、長時間作用型）を包含する。

【０１８１】

本発明の実施形態に係る治療活性薬剤として（それ自体で又はその類似体として）用いられ得る核酸の例としては、限定はされないが、アンチセンス核酸（例えば、ミラセン、エテプリルセン、ホミビルセン、ゴロディルセン、イノテルセン、ミポメルセン、ヌシネ

ルセン、トフェルセン、トミネルセン、ビルトラルセン、及びボラネソルセン）、低分子干渉ＲＮＡ（例えば、ギボシラン、インクリシラン、ルマシラン、及びパチシラン）、マイクロＲＮＡ、ＲＮＡアプタマー（例えば、ペガプタニブ）、メッセンジャーＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡワクチンの）、及びＤＮＡ（例えば、ＤＮＡワクチンの）が挙げられる。

【０１８２】

以下の基準のうちの２つ以上を示す治療活性薬剤が、（単独で投与されるとき）経口投与時に吸収されにくい傾向があることが報告されており、これは、当該技術分野において「リピンスキーのルールオブ５（Ｌｉｐｉｎｓｋｉ’ｓ　ｒｕｌｅ　ｏｆ　５）」と称する現象である：

（ｉ）５を超える窒素－水素結合及び酸素水素結合（これは、典型的に、水素結合供与体である）の総数、

（ｉｉ）５を超える窒素及び酸素原子（これは、典型的に、水素結合受容体である）の総数、

（ｉｉｉ）５を超えるオクタノール－水分配係数（ｌｏｇ　Ｐ）、及び／又は

（ｉｖ）少なくとも５００Ｄａ（０．５ｋＤａ）の分子量。

【０１８３】

上記の基準（ｉ）及び（ｉｉ）が、水素結合及び親水性に関連する一方、基準（ｉｉｉ）は、親油性に関連する。

【０１８４】

本明細書に記載されるように、単独で投与されるとき、経口投与時の吸収が悪い治療活性薬剤は、その吸収が促進されるため、本明細書に記載される組成物に含まれるのに特に好適である。

【０１８５】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、上記の基準（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）及び（ｉｖ）の少なくとも１つを満たす。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、上記の基準（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）及び（ｉｖ）の少なくとも２つを満たす。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、上記の基準（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）及び（ｉｖ）の少なくとも３つを満たす。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、上記の基準（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）及び（ｉｖ）の４つ全てを満たす。

【０１８６】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、少なくとも０．５ｋＤａの分子量に関連する本明細書に記載の実施形態のいずれか１つに基づき、治療活性薬剤の分子量は少なくとも０．５ｋＤａであり、上記の基準（ｉ）、（ｉｉ）及び（ｉｉｉ）の少なくとも１つをさらに満たす。いくつかのこのような実施形態において、治療活性薬剤は、上記の基準（ｉ）、（ｉｉ）及び（ｉｉｉ）の少なくとも２つを満たす。

【０１８７】

ジヒドロエルゴタミン及びフォンダパリヌクスは、分子量が少なくとも０．５ｋＤａの非ペプチド性薬剤の非限定的な例であり、これは、経口投与時に吸収されにくい。

【０１８８】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤の分子量は少なくとも０．５ｋＤａであり、上記の基準（ｉ）、（ｉｉ）及び（ｉｉｉ）の少なくとも１つを満たす。いくつかのこのような実施形態において、治療活性薬剤は、上記の基準（ｉ）、（ｉｉ）及び（ｉｉｉ）の少なくとも２つを満たす。いくつかのこのような実施形態において、治療活性薬剤は、上記の基準（ｉ）、（ｉｉ）及び（ｉｉｉ）の３つ全てを満たす。

【０１８９】

さらに、イオン性分子は、一般に、脂質膜を通過する能力がかなり低下しているため、経口投与時に吸収されにくい傾向がある。分子がイオン性であるか又は非イオン性である

かは、多くの場合、ｐＨに依存し、これは、胃腸管における位置に応じて変化する。一般に、より多くの治療的に活性な薬剤が、胃腸管中でイオン形態であるほど、経口投与時に吸収されにくい可能性がより高いと考えられる。

【０１９０】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、ｐＨ７．０の水溶液中でイオン性である。

【０１９１】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、ｐＨ６．０の水溶液中でイオン性である。

【０１９２】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、ｐＨ５．０の水溶液中でイオン性である。

【０１９３】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、ｐＨ４．０の水溶液中でイオン性である。

【０１９４】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、ｐＨ３．０の水溶液中でイオン性である。

【０１９５】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、ｐＨ２．０の水溶液中でイオン性である。

【０１９６】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、ｐＨ１．０の水溶液中でイオン性である。

【０１９７】

このような薬剤の例としては、限定はされないが、７．０（又はそれ以下）のｐＨで正に荷電した少なくとも１つの塩基性基（例えば、アミン基）を含む化合物が挙げられる。

【０１９８】

本明細書において、化合物は、示される条件下（例えば、示されるｐＨ値又はｐＨ値の範囲の水溶液中）において、化合物の分子集団中の分子の少なくとも５０％が荷電した少なくとも１つの官能基を含むとき、「イオン性」と見なされる。当業者は、例えば、官能基に関連するｐＫａ値を決定することによって、官能基が、分子の少なくとも５０％において荷電しているかどうかを容易に決定することが可能であろう。本明細書において定義されるイオン性化合物は、任意に、正味の負電荷、任意に、正味の正電荷を有してもよく、さらに任意で、同数の負に荷電した官能基及び正に荷電した官能基を有し、正味の電荷を生じなくてもよい。

【０１９９】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、５．０～７．０の範囲内の全てのｐＨ値において、水溶液中でイオン性である。いくつかの実施形態において、５．０～８．０の範囲内の全てのｐＨ値において、治療活性薬剤は、水溶液中でイオン性である。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、４．０～９．０の範囲内の全てのｐＨ値において、水溶液中でイオン性である。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、３．０～１０．０の範囲内の全てのｐＨ値において、水溶液中でイオン性である。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、２．０～１１．０の範囲内の全てのｐＨ値において、水溶液中でイオン性である。

【０２００】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、上記の実施形態のいずれか１つに記載のｐＨ値及び／又は範囲でイオン性であり、さらに少なくとも０．５ｋＤａの分子量に関連する本明細書に記載される実施形態のいずれか１つに従って、その分子量が少なくとも０．５ｋＤａである。

【０２０１】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、上記の実施形態のいずれか１つに記載のｐＨ値及び／又は範囲でイオン性であり、その分子量が０．５ｋＤａ未満である。
【０２０２】
分子量が０．５ｋＤａ未満である傾向があり、経口投与時に低い吸収を示すイオン性治療活性薬剤の例としては、限定はされないが、（例えば、骨粗鬆症及び関連疾患を治療するのに使用するための）ビスホスホネート、例えば、アレンドロネート、クロドロネート、エチドロネート、イバンドロネート、ネリドロネート、オルパドロネート、パミドロネート、リセドロネート、チルドロネート及びゾレドロネート；及びクロモリン（例えば、クロモリンナトリウム）が挙げられる。
【０２０３】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、米国ＦＤＡによって提供される、Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ　Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ（ＢＣＳ）によるクラスＩＩＩ薬剤であり、すなわち、治療活性薬剤は、低透過性及び高溶解度によって特徴付けられる。
【０２０４】
ＢＣＳに関して、「低透過性」という語句は、本明細書及び当該技術分野において、質量バランス測定による決定及び／又は静脈内投与との比較に基づき、（吸収促進剤の非存在下で）ヒトにおける経口投与時の所与の薬剤の吸収が９０％未満であることを指す。
【０２０５】
いくつかの実施形態において、クラスＩＩＩ治療活性薬剤の吸収は、経口投与時に（吸収促進剤の非存在下で）５０％未満である。いくつかの実施形態において、吸収は、経口投与時に（吸収促進剤の非存在下で）２０％未満である。いくつかの実施形態において、吸収は、経口投与時に（吸収促進剤の非存在下で）１０％未満である。いくつかの実施形態において、吸収は、経口投与時に（吸収促進剤の非存在下で）５％未満である。いくつかの実施形態において、吸収は、経口投与時に（吸収促進剤の非存在下で）２％未満である。いくつかの実施形態において、吸収は、経口投与時に（吸収促進剤の非存在下で）１％未満である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）又はその塩（例えば、ナトリウム８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）である。
【０２０６】
ＢＣＳに関して、「高溶解度」という語句は、本明細書及び当該技術分野において、１～７．５のｐＨ範囲にわたって２５０ｍｌ以下の水に対して溶解性である、投与用量の治療活性薬剤の量を指す。
【０２０７】
本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかにおいて、組成物は、単位剤形組成物であり、単位剤形は、少なくとも５０μｇの治療活性薬剤を含む。いくつかの実施形態において、単位剤形は、少なくとも１００μｇの治療活性薬剤を含む。いくつかの実施形態において、単位剤形は、少なくとも２００μｇの治療活性薬剤を含む。いくつかの実施形態において、単位剤形は、少なくとも５００μｇの治療活性薬剤を含む。いくつかの実施形態において、単位剤形中の吸収促進剤の量は、本明細書に記載される治療活性薬剤に対する吸収促進剤の比率のいずれか１つに従う。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）又はその塩（例えば、ナトリウム８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）である。
【０２０８】
本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかにおいて、組成物は、単位剤形組成物であり、単位剤形は、３０００μｇ以下の治療活性薬剤を含む。いくつかの実施形態において、単位剤形は、２０００μｇ以下の治療活性薬剤を含む。いくつかの実施形態に

おいて、単位剤形は、１０００μｇ以下の治療活性薬剤を含む。いくつかの実施形態において、単位剤形中の吸収促進剤の量は、本明細書に記載される治療活性薬剤に対する吸収促進剤の比率のいずれか１つに従う。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）又はその塩（例えば、ナトリウム８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）である。

【０２０９】

本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかにおいて、組成物は、単位剤形組成物であり、単位剤形は、１００～３０００μｇ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の治療活性薬剤を含む。いくつかの実施形態において、単位剤形は、２００～２０００μｇ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の治療活性薬剤を含む。いくつかの実施形態において、単位剤形は、５００～１０００μｇ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の治療活性薬剤を含む。いくつかの実施形態において、単位剤形は、１０００～３０００μｇ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の治療活性薬剤を含む。いくつかの実施形態において、単位剤形は、１５００～２５００μｇ（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）の治療活性薬剤を含む。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、副甲状腺ホルモン又はその断片である。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、テリパラチドである。いくつかの実施形態において、単位剤形中の吸収促進剤の量は、本明細書に記載される治療活性薬剤に対する吸収促進剤の比率のいずれか１つに従う。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、ＮＡＣ（８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）又はその塩（例えば、ナトリウム８－Ｎ－（２－ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリレート）である。

【０２１０】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤がポリペプチドである場合、組成物は、少なくとも１つのプロテアーゼ阻害剤を含み、例えば、プロテアーゼ阻害剤の種類、プロテアーゼ阻害剤の濃度及び／又は絶対量、及び／又は吸収促進剤及び／又は治療活性薬剤に対するプロテアーゼ阻害剤の比率のそれぞれの内容は、米国特許出願公開第２０１１／０１４２８００号明細書、及び国際公開第２０１６／１２８９７２号パンフレット及び国際公開第２０１８／０３３９２７号パンフレットのいずれかに記載されるプロテアーゼ阻害剤に関連する実施形態のいずれか１つに基づくものである。上記文献の内容（特に、プロテアーゼ阻害剤に関連する内容）は本明細書に援用される。

【０２１１】

本明細書全体を通して、「プロテアーゼ阻害剤」という用語は、プロテアーゼのタンパク質分解活性（例えば、本明細書に記載される治療活性薬剤を不活性化するタンパク質分解活性）を低下させる化合物を指す。「プロテアーゼ阻害剤」という用語は、例えば、高分子（例えば、タンパク質）及び小分子の両方、並びに天然化合物及び合成化合物の両方を包含する。

【０２１２】

本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかの実施形態において、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。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのプロテアーゼ阻害剤は、１つ以上のトリプシン阻害剤から本質的になる。

【０２１３】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つに用いられ得るトリプシン阻害剤の例としては、限定はされないが、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及びそれらの任意の組合せが挙げられる。いくつかの実施形態において、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）を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのトリプシン阻害剤（任意に、少なくとも１つのプロテアーゼ阻害剤）は、ＳＢＴＩから本質的になる。

【０２１４】

本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかの実施形態において、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。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのプロテアーゼ阻害剤は、１つ以上のセルピンから本質的になる。

【０２１５】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つに用いられ得るセルピンの例としては、限定はされないが、α１－アンチトリプシン、アンチトリプシン関連タンパク質、α１－アンチキモトリプシン、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、アンジオテンシノーゲン、センテリン、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、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤－２、扁平上皮細胞癌抗原－１（ＳＣＣＡ－１）、扁平上皮細胞癌抗原－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、プラスミノー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、α２－アンチプラスミン、補体１阻害剤、４７ｋＤａの熱ショックタンパク質（ＨＳＰ４７）、ニューロセルピン及びパンクピンが挙げられる。

【０２１６】

本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかの実施形態において、少なくとも１つのプロテアーゼ阻害剤は、少なくとも１つのシステインプロテアーゼ阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのプロテアーゼ阻害剤は、１つ以上のシステインプロテアーゼ阻害剤から本質的になる。

【０２１７】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つに用いられ得るシステインプロテアーゼ阻害剤の例としては、限定はされないが、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、及びＳＡ、シスタチンＥ／Ｍ、シスタチンＦ、及び３型シスタチン（キニノーゲンを含む）が挙げられる。

【０２１８】

本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかの実施形態において、少なくとも１つのプロテアーゼ阻害剤は、少なくとも１つのトレオニンプロテアーゼ阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのプロテアーゼ阻害剤は、１つ以上のトレオニンプロテアーゼ阻害剤から本質的になる。

【０２１９】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つに用いられ得るトレオニンプロテアーゼ阻害剤の例としては、限定はされないが、ボルテゾミブ、ＭＬＮ－５１９、ＥＲ－８０７４４６及びＴＭＣ－９５Ａが挙げられる。

【０２２０】

本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかの実施形態において、少なくとも１つのプロテアーゼ阻害剤は、少なくとも１つのアスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのプロテアーゼ阻害剤は、１つ以上のアスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤から本質的になる。

【０２２１】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つに用いられ得るアスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤の例としては、限定はされないが、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Ｄｉｔ３３、及びプロテアーゼＡ阻害剤３が挙げられる。

【０２２２】
本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかの実施形態において、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。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのプロテアーゼ阻害剤は、１つ以上のメタロプロテアーゼ阻害剤から本質的になる。
【０２２３】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つに用いられ得るメタロプロテアーゼ阻害剤の例としては、限定はされないが、アンジオテンシン－１変換酵素阻害ペプチド、抗出血因子ＢＪ４６ａ、β－カゼイン、プロテイナーゼ阻害剤ＣｅＫＩ、ヘビ毒メタロプロテイナーゼ阻害剤ＤＭ４３、カルボキシペプチダーゼＡ阻害剤、ｓｍｐＩ、ＩＭＰＩ、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ＨＳＦ、テスティカン－３、ＳＰＯＣＫ３、ＴＩＭＰ１、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、ＴＩＭＰ２、メタロプロテイナーゼ阻害剤３、ＴＩＭＰ３、メタロプロテイナーゼ阻害剤４、ＴＩＭＰ４、推定メタロプロテイナーゼ阻害剤タグ－２２５、メタロプロテアーゼの組織阻害剤、ＷＡＰ、カザール型阻害剤、免疫グロブリン、並びにクニッツ型及びＮＴＲドメイン含有タンパク質１が挙げられる。
【０２２４】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つに用いられ得るプロテアーゼ阻害剤の例としては、限定はされないが、ＡＥＢＳＦ－ＨＣｌ、ε－アミノカプロン酸、α１－抗キモトリプシン、アンチパイン、抗トロンビンＩＩＩ、α１－アンチトリプシン、ＡＰＭＳＦ（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、ベンズアミジン、キモスタチン、ＤＦＰ（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塩酸塩、ＰＭＳＦ（フェニルメチルスルホニルフルオリド）、ＴＬＣＫ（１－クロロ－３－トシルアミド－７－アミノ－２－ヘプタノン）、ＴＰＣＫ（１－クロロ－３－トシルアミド－４－フェニル－２－ブタノン）、ペンタミジンイセチオネート、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、及びヨード酢酸も挙げられる。
【０２２５】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約０．１ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約０．２ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約０．３ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約０．４ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約０．６ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約０．８ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約１ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約１．５ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約２ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約２．５ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約３ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約５ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約７ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約１０ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約１２ｍｇである

。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約１５ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約２０ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約３０ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約５０ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約７０ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約１００ｍｇである。

【０２２６】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、０．１～１ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、０．２～１ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、０．３～１ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、０．５～１ｍｇの範囲である。

【０２２７】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、０．１～２ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、０．２～２ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、０．３～２ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、０．５～２ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、１～２ｍｇの範囲である。

【０２２８】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、１～１０ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、２～１０ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、３～１０ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、５～１０ｍｇの範囲である。

【０２２９】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、１～２０ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、２～２０ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、３～２０ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、５～２０ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、１０～２０ｍｇの範囲である。

【０２３０】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、１０～１００ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、２０～１００ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、３０～１００ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、

５０～１００ｍｇの範囲である。
【０２３１】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、１０～２００ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、２０～２００ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、３０～２００ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、５０～２００ｍｇの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、１００～２００ｍｇの範囲である。
【０２３２】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の量は、少なくとも約１０カリクレイン不活性化因子単位（ｋ．ｉ．ｕ．）である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形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。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形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。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形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。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形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。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形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。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形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。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形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。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形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。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形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。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形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。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形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。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形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。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形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。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形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。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形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。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形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。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形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。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単位剤形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。
【０２３３】
本明細書及び当該技術分野において、「カリクレイン不活性化単位」（ｋ．ｉ．ｕ）は、（例えば、プロテアーゼ阻害剤の活性にとって最適なｐＨ及び溶液体積の水溶液中で）２単位のカリクレインを５０％阻害する能力を有するプロテアーゼ阻害剤の量を指す。
【０２３４】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療活性薬剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、１：１～５：１（プロテアーゼ阻害剤：治療活性薬剤）の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、５：１～１０：１の範囲である。いくつかの実施形態におい

て、治療活性薬剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、１０：１～２０：１の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、２０：１～３０：１の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、３０：１～４０：１の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、４０：１～５０：１の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、５０：１～７５：１の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、７５：１～１００：１の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、１００：１～２００：１の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、２００：１～３００：１の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、３００：１～４００：１の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、４００：１～５００：１の範囲である。いくつかの実施形態において、プロテアーゼ阻害剤は、ダイズトリプシン阻害剤である。

【０２３５】

使用及び適応：

本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかの実施形態において、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る組成物は、（本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）治療活性薬剤によって治療可能な疾患の治療に使用するためのものであり、治療は、組成物の経口投与を含む。

【０２３６】

本発明のいくつかの実施形態の一態様によれば、治療活性薬剤の経口投与によって治療可能な疾患の治療を必要とする対象の（本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）治療活性薬剤の経口投与によって治療可能な疾患を治療する方法であって、（本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る）それぞれの治療活性薬剤を含む本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る組成物を対象に経口投与することを含む方法が提供される。

【０２３７】

当業者は、どの疾患が、本明細書に記載される任意の所与の治療活性薬剤の経口投与によって治療可能であるかを決定することが可能である。

【０２３８】

本発明の実施形態に従って治療可能な疾患の例としては、限定はされないが、高血糖及び／又は糖尿病（例えば、治療活性薬剤は、インスリン様成長因子、インスリン、ＧＬＰ－１若しくはＧＬＰ－１受容体作用薬、又は血糖値を低下させる別の薬剤である）；低血糖症（例えば、治療活性薬剤は、成長ホルモン抑制ホルモン、グルカゴン、又は血糖値を増加させる別の薬剤である）；骨粗鬆症及び骨折又は骨欠損に関連する疾患（例えば、治療活性薬剤は、ＰＴＨ、副甲状腺ホルモン関連タンパク質、ＧＬＰ－２若しくはＧＬＰ－２受容体作用薬、又はカルシトニンである）；副甲状腺機能低下症（例えば、治療活性薬剤は、ＰＴＨである）；肥満（例えば、治療活性薬剤は、ペプチドＹＹ、毛様体神経栄養因子、ＧＬＰ－１又はＧＬＰ－１受容体作用薬、成長ホルモン抑制ホルモン、又は成長ホルモンである）；変形性関節症（例えば、治療活性薬剤は、ＧＬＰ－１、ＧＬＰ－１受容体作用薬及び／又はＰＴＨである）、炎症性疾患及び／又は自己免疫疾患（例えば、治療活性薬剤は、ＴＮＦ阻害剤、インターフェロン、インターロイキン、成長ホルモン、又は血管作動性腸管ペプチドである）；疼痛及び／又は尿毒症性掻痒症などの掻痒（例えば、治療活性薬剤は、エンドモルフィン及び／又はκオピオイド受容体作用薬である）；成長障害（例えば、治療活性薬剤は、成長ホルモンである）；遺伝性血管性浮腫（例えば、治療活性薬剤は、イカチバントである）；リポジストロフィー（例えば、治療活性薬剤は、レプチン又は成長ホルモン放出ホルモンである）；非アルコール性脂肪性肝炎などの脂肪肝疾患（例えば、治療活性薬剤は、成長ホルモン放出ホルモンである）；短腸症候群（例

えば、治療活性薬剤は、ＧＬＰ－２又はＧＬＰ－２受容体作用薬、又は成長ホルモンである）；ホルモン又は酵素欠損症（例えば、治療活性薬剤は、不足している本明細書に記載されるホルモン又は酵素である）；組織損傷（例えば、治療活性薬剤は、成長因子である）；組織損傷に起因する出血又は血友病などの出血障害（例えば、治療活性薬剤は、血液凝固因子又はバソプレシンである）；貧血（例えば、治療活性薬剤は、エリスロポエチンである）；白血球減少症（例えば、治療活性薬剤は、Ｇ－ＣＳＦである）；癌、子宮内膜症又は末端肥大症などの増殖性疾患又は障害（例えば、治療活性薬剤は、インターロイキン、インターフェロン、エリスロポエチン、成長ホルモン抑制ホルモン、ＧｎＲＨ、ＧｎＲＨ受容体拮抗薬又はジシテルチドである）；不妊症又は体外受精によって治療可能な他の疾患（例えば、治療活性薬剤は、ゴナドトロピン又はゴナドトロピン受容体作用薬、ＧｎＲＨ又はＧｎＲＨ受容体作用薬、又はＧｎＲＨ受容体拮抗薬である）；及び細菌又はウイルス感染症などの感染症（例えば、治療活性薬剤は、抗病原性ペプチド、抗体又はインターフェロンである）が挙げられる。

【０２３９】

何らかの特定の理論によって制約されるものではないが、本明細書に記載される組成物が、（腸ではなく）胃への吸収を促進すること、及びこれが、短腸症候群などの、腸機能に欠陥があり得る対象を治療するのに特に有利であることが考えられる。

【０２４０】

成長ホルモン及び／又はその類似体の活性が有益である好適な疾患の例としては、限定はされないが、熱傷、線維筋痛、成長ホルモン分泌不全症、心不全、炎症性及び／又は自己免疫疾患（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎及び／又は多発性硬化症）、筋肉の低下（例えば、ＡＩＤＳに関連する消耗）、肥満、短腸症候群、及び低身長及び／又は成長障害（例えば、重度の特発性低身長又はターナー症候群に関連する低身長、慢性腎不全、プラダー・ウィリ症候群、及び／又は子宮内胎児発育遅延）が挙げられる。

【０２４１】

ＧＨＲＨ及び／又はその類似体の活性、及び／又は成長ホルモンの放出の誘導が有益である好適な疾患の例としては、限定はされないが、認知機能障害（例えば、薬剤に関連するか（軽度の認知機能障害など）、プレアルツハイマー病症状（発症前アルツハイマー病）及び／又は認知症に関連する）；睡眠障害（例えば、加齢に伴う睡眠障害）；脂肪蓄積及び／又は高コレステロール血症に関連する疾患又は障害；異化／消耗性疾患；成長ホルモン分泌不全症（例えば、成長ホルモン補充療法を提供するため、及び／又は特発性低身長を治療するため）；免疫不全に関連する疾患又は障害；高いコレステロール値に関連する疾患又は障害、非ＨＤＬコレステロール値、トリグリセリド値及び／又は総コレステロール／ＨＤＬコレステロール比（例えば、レベル及び／又は比率の上昇を低減するため）；除脂肪体重及び／又は高い体幹脂肪、内臓脂肪、内臓脂肪組織、内臓脂肪組織／皮下脂肪組織比及び／又は腹囲（例えば、上記のパラメータのいずれかを改善するため）に関連する疾患又は障害；女性の生殖能力の低下（例えば、女性の不妊治療の一環として）；乳汁分泌不全；ＧＨＲＨ受容体関連腫瘍；視床下部・下垂体性小人症；創傷及び／又は熱傷（例えば、治癒を改善するため）；衰弱性の感染症（急性又は慢性）；並びに不完全な及び／又は減少した骨形成（例えば、骨粗鬆症）に関連する疾患又は障害が挙げられる。

【０２４２】

脂肪蓄積及び／又は高コレステロール血症に関連する疾患又は障害の例としては、限定はされないが、肥満（腹部肥満、任意に、代謝異常及び／又は相対的なＧＨ分泌不全症を有する）、腹部脂肪症、メタボリック・シンドローム、脂肪肥大症、脂肪萎縮症、リポジストロフィー（例えば、ＨＩＶ関連リポジストロフィー）、脂質異常症、高トリグリセリド血症、非アルコール性脂肪肝、及び非アルコール性脂肪性肝炎が挙げられる。

【０２４３】

何らかの特定の理論によって制約されるものではないが、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係るＧＨＲＨ（又はその類似体）を含む組成物が、短い期間にわたって吸収を促進し（例えば、胃への吸収を短時間促進することによって）、それによ

って、パルス状の薬物動態プロファイルをもたらし得ることが考えられる。このような薬物動態プロファイルは、それがＧＨＲＨ注入のプロファイルに類似している点で有利であり得る。

【０２４４】

本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る治療（例えば、ＧＨＲＨ又は関連薬剤を用いる）は、任意に、免疫反応を促進するため、例えば、免疫不全に関連する疾患又は障害を治療するためのものであり得る。

【０２４５】

免疫不全に関連する疾患又は障害の例としては、限定はされないが、Ｔ細胞免疫不全、老化に関連する免疫不全、ＨＩＶ感染／ＡＩＤＳに関連する免疫不全、並びに高用量化学療法及び／又は放射線療法に関連する免疫不全が挙げられる。

【０２４６】

本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る治療（例えば、ＧＨＲＨ又は関連薬剤を用いる）は、任意に、同化作用を促進するため（例えば、例えば筋肉量及び／又は筋機能を増加させるため）、例えば、異化／消耗性疾患を治療するためのものであり得る。

【０２４７】

異化／消耗性疾患の例としては、限定はされないが、急性又は慢性腎不全（例えば、急性又は慢性腎不全による衰弱）、慢性心不全（例えば、慢性心不全による衰弱）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症（例えば、成人における嚢胞性線維症による衰弱）、フレイル、熱傷、感染症（例えば、敗血症）、筋ジストロフィー、鬱血性心不全、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病又はプレアルツハイマー病症候群、及び／又は筋萎縮性側索硬化症）、ＡＩＤＳ、長期のコルチコステロイド療法、骨癒合不全、股関節骨折、外傷、又は大手術（例えば、手術後の問題）後のタンパク質栄養失調、骨粗鬆症、長期の固定化、癌関連悪液質、サルコペニア（例えば、加齢に伴うサルコペニア）、及び例えば高齢者における胃腸吸収不良（例えば、短腸症候群及び／又はクローン病）が挙げられる。

【０２４８】

ＧＬＰ－１及び／又はその類似体（例えば、ＧＬＰ－１受容体作用薬）の活性が有益である好適な疾患の例としては、限定はされないが、嗜癖（例えば、アルコール依存症及び／又は薬物乱用）、脂肪細胞機能障害、アルツハイマー病、関節炎（例えば、変形性関節症及び／又は痛風）、心血管疾患及び障害（例えば、アテローム性動脈硬化症（冠動脈疾患を含む）、狭心症、内皮機能不全、血管コンプライアンス障害、左心室肥大、高血圧症、心筋梗塞（例えば、壊死及び／又はアポトーシス）、末梢動脈疾患、末梢血管疾患、肺高血圧症、脳卒中（例えば、脳出血及び／又は虚血性脳卒中）、血栓症、一過性脳虚血発作及び／又は鬱血性心不全）、白内障、肝硬変、糖尿病（１型糖尿病及び／又は２型糖尿病、例えば、前糖尿病（空腹時血漿グルコースの低下を含む）、特発性１型糖尿病（１ｂ型）、成人潜在性自己免疫性糖尿病、早期発症２型糖尿病、若年発症非定型糖尿病、栄養失調関連糖尿病、妊娠糖尿病、及び若年発症成人型糖尿病を含む）、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、脂質異常症（高脂血、高トリグリセリド血症、増加した総コレステロール、高ＬＤＬコレステロール、及び低ＨＤＬコレステロールを含む）、摂食障害（過食症、神経性過食症、過剰な砂糖渇望、及び症候性肥満、例えば、プラダー・ウィリ及びバルデー・ビードル症候群を含む）、勃起障害、線維症、胃腸疾患及び障害（例えば、炎症性腸疾患、短腸症候群、クローン病、大腸炎、潰瘍性大腸炎及び／又は過敏性腸症候群）、肝細胞癌、高アポＢリポタンパク血症、高血糖、高インスリン血症、高尿酸血症、認知障害、グルコース代謝の障害、耐糖能異常、インスリン抵抗性（肝臓のインスリン抵抗性を含む）、間欠性跛行、ケトーシス、腎臓疾患及び障害（例えば、急性腎臓障害、慢性腎不全、糸球体硬化症、尿細管機能障害、及び／又は近位尿細管への炎症性変化）、黄斑変性症、代謝性アシドーシス、メタボリック・シンドローム、非アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎、肥満（視床下部性肥満及び単一遺伝子肥満を含む）及び関連する併存疾患（例えば、変形性関節症及び尿失禁）、骨粗鬆症、パーキンソン病

、多嚢胞性卵巣症候群、食後脂質異常症、月経前症候群、乾癬、再狭窄（例えば、血管再狭窄及び／又は血管形成後の再狭窄）、統合失調症、皮膚及び結合組織疾患及び障害、睡眠時無呼吸、外傷性脳損傷、潰瘍（例えば、足潰瘍）、内臓脂肪蓄積、及び治療剤（例えば、ステロイド及び／又は抗精神病薬）に関連する体重増加が挙げられる。

【０２４９】

ＧＬＰ－２及び／又はその類似体（例えば、ＧＬＰ－２受容体作用薬）の活性が有益である好適な疾患の例としては、限定はされないが、化学療法誘発性副作用（例えば、腹部けいれん、バクテリアルトランスロケーション、下痢、消化管出血、吸収不良、粘膜炎及び／又は嘔吐）、カルデサック症候群、消化不良、腸炎（例えば、放射線腸炎及び／又は感染性又は感染後腸炎）、炎症性腸疾患、吸収不良症候群、栄養失調（例えば、悪液質及び／又は食欲不振）、短腸症候群（例えば、外科的切除、先天的欠陥及び／又は腸への吸収の疾患に関連する低下に関連する）、小腸傷害（例えば、化学療法及び／又は毒性物質に関連する）、セリアック病（例えば、グルテン性腸症又はセリアック病に起因する）、熱帯性スプルー、低ガンマグロブリン血症性スプルー、潰瘍（例えば、消化性潰瘍、薬物誘発性潰瘍、及び／又は病原体に関連する潰瘍）、及び潰瘍性大腸炎が挙げられる。

【０２５０】

本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る治療（例えば、ＧＨＲＨ、成長ホルモン、ＧＬＰ－１、ＧＬＰ－２、又は関連薬剤を用いる）は、任意に、脂質及び／又は身体構造に関連するパラメータを改善するためのものであり得る。このような改善の例としては、限定はされないが、コレステロール値、非ＨＤＬコレステロール値、トリグリセリド値及び／又は総コレステロール／ＨＤＬコレステロール比の減少、除脂肪体重の増加、並びに体幹脂肪、内臓脂肪、内臓脂肪組織、内臓脂肪組織／皮下脂肪組織比及び／又は腹囲の減少が挙げられる。

【０２５１】

化学療法に関連する疾患については、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る、化学療法剤は、例えば、アルトレタミン、ブレオマイシン、ブスルファン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クリサンタスパーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エトポシド、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、イダルビシン、イホスファミド、イリノテカン、リポソームドキソルビシン、ロイコボリン、ロムスチン、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、ペントスタチン、プロカルバジン、ラルチトレキセド、ストレプトゾシン、テガフール－ウラシル、テモゾロミド、チオテパ、チオグアニン、トポテカン、トレオスルファン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、及び／又はビノレルビンであり得る。

【０２５２】

κオピオイド受容体及び／又はκオピオイド受容体作用薬の活性（例えば、末梢活性）が有益である好適な疾患の例としては、限定はされないが、鬱血性心不全、浮腫（例えば、鬱血性心疾患及び／又は不適切抗利尿ホルモン分泌に関連する）、緑内障、高血圧症、腸閉塞（例えば、術後腸閉塞及び／又はオピオイド誘発性腸機能障害）、炎症（例えば、自己免疫性炎症、喉の炎症及び／又はＮＳＡＩＤなどの薬物に関連する炎症）、低カリウム血症、低ナトリウム血症、肝硬変、ネフローゼ症候群、疼痛（例えば、急性疼痛、慢性疼痛、皮膚痛覚、痛覚過敏、神経因性疼痛、眼痛、体性痛、咽喉痛、及び／又は内臓痛）、掻痒、及び咳が挙げられる。

【０２５３】

本発明のそれぞれの実施形態のいずれかに従って治療可能な神経因性疼痛の例としては、限定はされないが、糖尿病性疼痛、化学療法誘発性疼痛、片頭痛、神経侵襲転移性癌性疼痛、三叉神経痛、ウイルス性疼痛（例えば、帯状疱疹に関連する疼痛）、並びに外傷及び／又は外科手術に関連する神経因性疼痛が挙げられる。

【０２５４】
本発明のそれぞれの実施形態のいずれかに従って治療可能な眼痛の例としては、限定はされないが、化学熱傷、結膜炎、角膜剥離及び／又は刺激、角膜潰瘍、上強膜炎、眼部帯状疱疹、間質性角膜炎、虹彩炎（例えば、急性虹彩炎）、乾性角結膜炎、眼球裂傷、眼窩蜂巣炎、眼窩底骨折、眼窩偽腫瘍、天疱瘡、レーザー屈折矯正角膜切除術、強膜炎、強膜角膜炎、トラコーマ及び／又はブドウ膜炎に関連する疼痛が挙げられる。
【０２５５】
本発明のそれぞれの実施形態のいずれかに従って治療可能な咽喉痛の例としては、限定はされないが、気管支炎（例えば、急性気管支炎）、熱傷（例えば、咽頭熱傷）、癌（例えば、喉頭癌）、風邪、接触潰瘍、歯肉炎（例えば、急性壊死性潰瘍性歯肉炎）、単純ヘルペス病変、インフルエンザ、単核球症、喉頭炎（例えば、急性喉頭炎）、扁桃周囲膿瘍、咽頭炎、鼻炎（例えば、アレルギー性鼻炎）、副鼻腔炎（例えば、急性副鼻腔炎）、及び／又は扁桃炎に関連する疼痛が挙げられる。
【０２５６】
本発明のそれぞれの実施形態のいずれかに従って治療可能な疼痛のさらなる例としては、限定はされないが、関節炎（例えば、関節リウマチ及び／又は変形性関節症）、癌（例えば、癌性突出痛）、肝硬変、月経困難症、子宮内膜症、胃腸疾患又は障害（例えば、胆管結石、胆嚢炎、大腸炎、憩室炎、消化不良、食道炎、胆石、胃炎、胃腸炎、胃食道逆流症、胃十二指腸潰瘍、炎症性腸疾患、腸閉塞、過敏性腸症候群、膵炎、穿孔性潰瘍、潰瘍性大腸炎）、肝膿瘍、肝炎、間質性膀胱炎、腎臓結石、閉経（例えば、ホットフラッシュ）、卵巣嚢胞、乳腺炎、骨盤内炎症性疾患、腹膜炎、急性腎炎（例えば、急性急性腎炎）、前立腺炎、腎盂腎炎（例えば、急性腎盂腎炎）、外科手術（例えば、関節形成術）若しくは他の医療処置、例えば、生検（例えば、虫垂切除術、子宮頸部生検、胆嚢摘出術、結腸切除術、結腸切除、結腸内視鏡検査、結腸瘻造設術、膀胱鏡検査、子宮内膜生検、胃切除術、ヘルニア修復、子宮摘出術、子宮鏡検査、結腸直腸切開外科手術、骨盤腹腔鏡検査、前立腺切除術、脾臓摘出術、卵管結紮術、及び／又は精管切除術の後）、毒素（例えば、昆虫毒）、尿路結石、及び／又は子宮けいれんに関連する疼痛が挙げられる。
【０２５７】
本発明のそれぞれの実施形態のいずれかに従って治療可能な掻痒の例としては、限定はされないが、肛門掻痒（例えば、痔に関連する）、薬物誘発性掻痒（例えば、μオピオイド誘発性掻痒）、眼掻痒（例えば、結膜炎に関連する）、耳掻痒、尿毒症性掻痒症（例えば、血液透析を受けている対象における）、及び胆汁鬱滞（例えば、原発性胆汁性胆管炎、妊娠性肝内胆汁鬱滞症、慢性胆汁鬱滞性肝疾患、尿毒症、悪性胆汁鬱滞及び／又は黄疸に関連する）に関連する掻痒、動物（例えば、昆虫）刺咬若しくは刺傷及び／又は皮膚疾患若しくは障害（例えば、皮膚炎（アトピー性及び接触皮膚炎を含む）、扁平苔癬、慢性単純性苔癬、シラミ寄生症、真性赤血球増加症、乾癬、疥癬、甲状腺機能亢進症、足白癬、じんましん及び／又は膣炎）が挙げられる。
【０２５８】
骨折に関連する病状に関して、「治療する」及び「治療」という用語は、例えば、少なくとも部分的に、骨折（例えば、介入なしで治癒しない骨癒合不全）を実質的に治癒させること、骨折が治癒する速度を実質的に上昇させること、骨折の症状（例えば、疼痛、身体の一部の機能喪失、骨形成の欠陥）の出現を実質的に改善又は予防すること、及び例えば、病状に起因して起こる骨折の可能性を防止又は低下させること（例えば、予防）を包含する。本明細書に記載される骨折の治療は、任意に、骨の固定（例えば、ギプスを用いた）及び／又は外科手術などの、骨折の標準的な治療と組み合わせて行われ得る。
【０２５９】
骨折に関連する病態の例としては、限定はされないが、骨癒合不全、疲労骨折に関連するあらゆる病状（任意に、病態は、疲労骨折自体である）が挙げられ、本明細書及び当該技術分野において、「骨癒合不全」という語句は、骨折が存在し、骨折が介入なしで治癒するという合理的な予測が立たない病状を指す。

【０２６０】
当業者は、骨癒合不全の存在を容易に決定することができる。
【０２６１】
癒合不全に関連する実施形態のいずれかに係るいくつかの実施形態において、骨癒合不全は、骨折が生じてから６か月後に骨折部位がくっつかないこと、及び／又は４週間間隔で骨折部位における仮骨形成の進行がないことに基づいて決定される（例えば、Giannotti et al. [Clin Cases Miner Bone Metab 2013, 10:116-120]の記載に基づく）。
【０２６２】
本明細書及び当該技術分野において、「疲労骨折」という語句は、長期にわたり繰り返されるストレス（例えば、ランニング及び／又はジャンプによる）によって引き起こされる骨折を指す。
【０２６３】
いくつかの実施形態において、疲労骨折折に関連する病状を治療することは、既存の疲労骨折が治癒する速度を上昇させることを含む。
【０２６４】
いくつかの実施形態において、疲労骨折に関連する病状を治療することは、例えば、疲労骨折しやすい対象において、疲労骨折が起こる可能性を低下させることを含む。疲労骨折しやすい対象の例としては、限定はされないが、運動選手、ランナー、兵士及びその他のかなりの運動を課される人が挙げられる。
【０２６５】
本明細書において、「骨欠損」という語句は、外傷による骨の喪失（例えば、骨折による骨の断片の喪失）、外科手術（例えば、癌細胞を除去するための、骨の外科的除去）、骨の再吸収、後天性の病状（例えば、後天性の病状による、骨の一部の再吸収による消失）及び／又は先天性の病態（例えば、骨構造における１つ以上の欠陥に関連する、先天的の骨の奇形）、骨結合させることを意図した骨とインプラント（限定はされないが、例えば、ボルト又はネジを介して、骨に固定されたインプラントを含むもの）との間の間隙を含む、骨の一部のあらゆる喪失を包含する。
【０２６６】
骨の再吸収に関連する病状の例としては、限定はされないが、炎症性疾患（例えば、歯周炎）に関連する骨吸収が挙げられ、これは、炎症の部位の近傍における骨の再吸収、及び喪失歯に関連する歯槽骨の再吸収を含み得る。
【０２６７】
本明細書において、「骨結合」及び「骨結合された」という用語は、生きた骨とインプラントとの間の（例えば、介在する結合組織がない）直接的な構造的接続の形成を指し、これは、限定はされないが、当該技術分野において「骨結合」としても知られているプロセスである、インプラント（例えば、多孔質インプラント）への骨の成長を含む。
【０２６８】
骨欠損に関連する病状に関して、「治療する」及び「治療」という用語は、例えば、少なくとも部分的に骨欠損を実質的に治癒させること（例えば、骨の再生により、喪失した骨の少なくとも一部の置換すること）、骨欠損が治癒する速度（例えば、骨の再生の速度）を実質的に上昇させること、骨欠損の症状（例えば、疼痛、身体の一部の機能喪失、骨形成の欠陥）の出現を実質的に改善又は予防すること、及び、例えば、骨吸収による骨欠損の形成といった、骨欠損形成を防止又は成果（例えば、予防）させることを包含する。本明細書に記載される骨欠損の治療は、任意に、それぞれの骨欠損の標準的な治療と組み合わせて行われ得る。
【０２６９】
本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係るいくつかの実施形態において、病状は、歯槽骨の再吸収である。これらの実施形態のいくつかにおいて、方法又は治療は、歯槽骨を保存及び／又は再生するためのものである。歯槽骨の再吸収の例としては、限定はされないが、喪失歯に関連する再吸収及び炎症（例えば、歯周炎）に関連する再

吸収が挙げられる。

【０２７０】

いくつかの実施形態において、方法又は治療は、歯科インプラント（例えば、人工歯、クラウン、歯科ブリッジ及び／又は固定された義歯を含むか又は支持する歯科インプラント）の周囲にある歯槽骨を保存及び／又は再生するためのものであり、例えば、歯科インプラントを所定の場所に保持し、それによって、インプラントの有用性及び／又は歯科インプランテーションの成功の可能性を増加させるためのものである。いくつかの実施形態において、方法又は治療は、例えば、歯槽骨（例えば、喪失歯及び／又は歯周炎に起因する骨の再吸収に関連する骨欠損によって特徴付けられる歯槽骨）の再生を促進するために、歯科インプラントのインプランテーション後に行われる。代替的な又はさらなる実施形態において、方法又は治療は、歯科インプラントのインプランテーションまでにかなりの時間がかかると予測される場合、例えば、（例えば、歯が喪失したときに）歯槽骨吸収を予防するか又は低下させることによって歯槽骨を保存するために、歯科インプラントのインプランテーションの前に行われる。

【０２７１】

本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係るいくつかの実施形態において、骨欠損は、頭蓋骨（頭蓋又は下顎骨）中にある。いくつかの実施形態において、骨欠損は、頭蓋冠骨欠損である。

【０２７２】

何らかの特定の理論によって制約されるものではないが、頭蓋骨（例えば、頭蓋冠）中の骨は、骨欠損の不十分な治癒の影響を特に受けやすいと考えられ、骨成長の促進が有利であろう。

【０２７３】

本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係るいくつかの実施形態において、方法及び／又は治療は、例えば、骨（例えば、頭蓋冠骨）とインプラントとの間の間隙における骨成長を促進することによって、インプラントの骨結合を促進することを含む。病状は、任意に、インプラントの骨結合が有益であるあらゆる病状であり得る。

【０２７４】

骨結合が促進され得るインプラントの例としては、限定はされないが、人工歯根、骨移植片（例えば、骨の同種移植片）、顎先インプラント、頭蓋顔面のプロテーゼ（例えば、人工の耳、目及び／又は鼻）、骨に固定された義肢、骨に固定された補聴器、及び人工関節（例えば、股関節及び／又は膝置換のための）が挙げられる。

【０２７５】

本明細書において、「インプラント」という用語は、その少なくとも一部が対象中に設置されるあらゆるデバイスを指し、人工のデバイス及び移植組織を包含し、合成材料、自家移植片（例えば、腸骨稜又は顎などの、対象の異なる領域から採取された骨）、同種移植片（例えば、対象以外の個体、任意に、死体から採取された骨）、異種移植片（例えば、異なる種に由来する骨、任意に、ウシの骨若しくはサンゴ）又はそれらの任意の組合せを含み得る。インプラント（例えば、骨結合されることが意図されたインプラント）に含まれ得る合成材料の例としては、限定はされないが、ヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、リン酸三カルシウム、ポリマー（例えば、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート））、セラミック及び金属（例えば、チタン）が挙げられる。

【０２７６】

ＰＴＨを用いた、骨粗鬆症及び／又は骨折若しくは骨欠損に関連する病態の治療に関連する本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る経口投与は、１日１～４回行われる。いくつかのこのような実施形態において、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る経口投与は、１日１～３回行われる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る経口投与は、１日１回又は２回

行われる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る経口投与は、１日１回行われる。

【０２７７】

ＰＴＨを用いた、骨折又は骨欠損に関連する病態の治療に関連する本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、１日１回又はそれ以下で行われる。いくつかのこのような実施形態において、経口投与は、２日に１回行われる。いくつかのこのような実施形態において、経口投与は、週に２回行われる。いくつかのこのような実施形態において、経口投与は、週に１回又はそれ以下で行われる。

【０２７８】

１日１回又はそれ以下の頻度での経口投与に関連する本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、治療は、予防的治療（骨折及び／又は骨欠損を予防するか、又はその可能性及び／若しくはサイズを低下させるため）であり、すなわち、対象は、治療時に骨折及び／又は骨欠損を必ずしも有しているわけではない。

【０２７９】

いくつかの実施形態において、予防的治療は、例えば、疲労骨折しやすい対象（例えば、本明細書に記載されるような）における疲労骨折のためのものである。

【０２８０】

いくつかの実施形態において、予防的治療は、例えば、（本明細書に記載されるような）歯槽骨吸収を受けやすい対象における、歯槽骨の再吸収に関連する歯槽骨欠損を予防するか又は低減するためのものである。歯周炎に罹患した対象及び／又は歯を喪失した対象は、歯槽骨吸収を受けやすい対象の非限定的な例である。

【０２８１】

何らかの特定の理論によって制約されるものではないが、予防的な適用のために、比較的低い投与量（例えば、比較的低い頻度の経口投与によって行われる際）が、高い投与量より好適であると考えられる。

【０２８２】

（本明細書に記載されるような）経口投与用の組成物は、治療活性薬剤の頻回投与が望ましい適応症のために特に好都合であり得る。

【０２８３】

ＰＴＨを用いた、副甲状腺機能低下症の治療に関連する本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る経口投与は、１日に少なくとも２回（例えば、１日２～６回）行われる。いくつかのこのような実施形態において、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る経口投与は、１日に少なくとも３回（例えば、１日３～６回）行われる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る経口投与は、１日に少なくとも４回（例えば、１日４～６回）行われる。

【０２８４】

何らかの特定の理論によって制約されるものではないが、本明細書におけるそれぞれの実施形態のいずれかに記載されるようにＰＴＨの頻回投与は、体内のＰＴＨレベルの比較的安定な増加を提供することが考えられ、これは、副甲状腺機能低下症の治療において有利である。

【０２８５】

何らかの特定の理論によって制約されるものではないが、本発明のいくつかの実施形態に係る組成物が、迅速な吸収（例えば、腸に達する前に、胃組織を介した吸収に関連する）によって特徴付けられることが考えられ、これは、特定の用途のために、例えば、（ＧＨＲＨ若しくはＰＴＨ等の）パルス状の薬物動態プロファイルを得るために、又は疼痛及び／若しくは掻痒などの急性の耐え難い病態若しくは症状の治療のために、特に有利である。

【０２８６】

いくつかの実施形態において、急速投与は、６０分以下、又は５０分以下、又は４０分

以下、又は３０分以下、又は２０分以下、又は１５分以下、又はさらには１０分以下の、経口投与時の組成物の平均Ｔｍａｘによって特徴付けられる。

【０２８７】

本明細書において使用される際、「Ｔｍａｘ」という用語は、投与から、血液中の投与される薬剤の最高濃度（例えば、血漿中レベル）が生じる時点までの時間を指し、本明細書において例示されるように、投与後の様々な時点で薬剤のレベルを測定することによって決定され得る。

【０２８８】

いくつかの実施形態において、組成物（例えば、組成物単位剤形）は、組成物の経口投与後の治療活性薬剤の吸収が、３時間以下のＡＵＣ対Ｃｍａｘの比率によって特徴付けられるように、製剤化される。いくつかの実施形態において、ＡＵＣ対Ｃｍａｘの比率は、２時間以下である。いくつかの実施形態において、ＡＵＣ対Ｃｍａｘの比率は、９０分以下である。いくつかの実施形態において、ＡＵＣ対Ｃｍａｘの比率は、６０分以下である。いくつかの実施形態において、ＡＵＣ対Ｃｍａｘの比率は、５０分以下である。いくつかの実施形態において、ＡＵＣ対Ｃｍａｘの比率は、４０分以下である。いくつかの実施形態において、ＡＵＣ対Ｃｍａｘの比率は、３０分以下である。いくつかの実施形態において、ＡＵＣ対Ｃｍａｘの比率は、２０分以下である。いくつかの実施形態において、ＡＵＣ対Ｃｍａｘの比率は、１５分以下である。いくつかの実施形態において、ＡＵＣ対Ｃｍａｘの比率は、１０分以下である。

【０２８９】

本明細書において使用される際、「ＡＵＣ」という用語は、投与後の時間の関数としての、血液中の投与される薬剤のレベル（例えば、血漿中レベル）を表す曲線下面積を指し、本明細書において例示されるように、投与後の様々な時点で薬剤の血漿中レベルを測定することによって決定され得る。

【０２９０】

本明細書において使用される際、「Ｃｍａｘ」という用語は、血液中の投与される薬剤の最高濃度（例えば、血漿中レベル）を指し、本明細書において例示されるように、投与後の様々な時点で薬剤のレベルを測定することによって決定され得る。

【０２９１】

ＡＵＣ対Ｃｍａｘの比率（すなわち、ＡＵＣをＣｍａｘで除算した値）は、組成物の薬物動態プロファイルの性質、特に、投与後の時間の関数としての、血液中の治療活性薬剤のレベル（例えば、血漿中レベル）を表す曲線の形状に依存するであろう。短期間内の急激な増加及び減少によって特徴付けられる薬物動態プロファイルは、ＡＵＣ対Ｃｍａｘの比較的低い比率を有する傾向があるが、より広い期間にわたるより漸進的な増加及び減少によって特徴付けられる薬物動態プロファイルは、ＡＵＣ対Ｃｍａｘの比較的高い比率を有する傾向があるであろう。

【０２９２】

したがって、何らかの特定の理論によって制約されるものではないが、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に、３時間以下であるＡＵＣ対Ｃｍａｘの比率が、血液中の治療活性薬剤のレベルの比較的急激な増加及び減少に関連すると考えられる。

【０２９３】

ＡＵＣ対Ｃｍａｘの比率は、任意に、組成物の複数回投与からのデータに基づいて計算される。このような場合、ＡＵＣ対Ｃｍａｘの比率は、好ましくは、各投与について計算され、次に、各投与について計算される比率が平均され得る。

【０２９４】

同様に、Ｃｍａｘ及び／又はＴｍａｘは、任意に、組成物の複数回投与からのデータに基づいて計算される。このような場合、Ｃｍａｘ及び／又はＴｍａｘ値は、好ましくは、各投与について計算され、次に、各投与について計算されるＣｍａｘ及び／又はＴｍａｘ値が平均され得る。

【０２９５】
何らかの特定の理論によって制約されるものではないが、治療活性薬剤の異なる投与からのデータ（例えば、治療活性薬剤の測定された血中濃度）を平均すると、多くの場合、単回の投与後に観察されるものより広い曲線、より低いＣｍａｘ値、及びＡＵＣ対Ｃｍａｘのより大きい比率が得られると考えられる。したがって、平均されたデータについて計算されたＣｍａｘ値及びＡＵＣ対Ｃｍａｘの比率は、（上述されるような、各投与について計算された比率の平均とは対照的に、）投与後の組成物の影響のより精度の低い指標である。
【０２９６】
組成物の製剤化：
本明細書に記載される組成物及び単位剤形のそれぞれが、任意に、上述される機能的成分（例えば、（それぞれ、本明細書のそれぞれの項のいずれかにおける本明細書に記載される実施形態のいずれかに係る）治療活性薬剤、吸収促進剤、及びアルカリ性基含有ポリマー）から本質的になる、或いは、組成物は、好適な薬学的に許容される担体及び／又は賦形剤をさらに含む。
【０２９７】
以後、同義的に使用され得る「生理学的に許容される担体」及び「薬学的に許容される担体」という語句は、生物に顕著な刺激を引き起こさず、機能的成分（例えば、治療活性薬剤）の活性（例えば、生物学的活性）及び特性を抑制しない担体又は希釈剤を指す。アジュバントは、これらの語句に含まれる。
【０２９８】
本明細書において、「賦形剤」という用語は、有効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。賦形剤の例としては、限定はされないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖及びデンプンのタイプ（例えば、非変性デンプンのタイプ）、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油及びポリエチレングリコールが挙げられる。
【０２９９】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、組成物は、固体組成物、例えば、固体単位剤形として製剤化される。いくつかの実施形態において、組成物は、錠剤又は錠剤の組合せ（例えば、複数のミニ錠剤）として製剤化される。いくつかの実施形態において、組成物は、本明細書に記載されるように、カプセル剤として製剤化され、これは、例えば、複数のミニ錠剤及び／又は粉末を含み、胃液に（例えば、胃内ｐＨで）溶解可能であるか、或いは胃液に接触すると直ぐに（例えば、５分未満、又は２分未満又は１分未満以内で）カプセル剤の内容物を放出するコーティングを有する。
【０３００】
製剤の成分（限定はされないが、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかのアルカリ性基含有ポリマー、吸収促進剤及び治療活性薬剤のいずれか２つ以上を含む）は、任意に、均一に混合されてもよく、又は組成物全体にわたって不均一に分配されてもよい。
【０３０１】
薬物の製剤化及び投与のための技術は、参照により本明細書に援用される、“Remington’s Pharmaceutical Sciences,” Mack Publishing Co., Easton, PA, 最新版に見出され得る。
【０３０２】
本発明のいくつかの実施形態の医薬組成物及び単位剤形は、当該技術分野において周知の方法によって、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、粉末化、乳化、カプセル封入、捕捉又は凍結乾燥プロセスによって製造され得る。
【０３０３】
ここで、本発明のいくつかの実施形態に従って使用するための医薬組成物及び単位剤形

は、有効成分の、薬学的に使用され得る製剤への処理を容易にする、賦形剤及び助剤を含む１つ以上の生理学的に許容される担体を用いて、従来の方法で製剤化され得る。

【０３０４】

医薬組成物及び単位剤形は、経口投与に好適であるように、当該技術分野において周知の薬学的に許容される担体と、活性化合物を組み合わせることによって容易に製剤化され得る。このような担体は、任意に、患者への経口投与のための、錠剤（ミニ錠剤を含む）、ペレット、丸薬、糖衣錠、カプセル剤、粉末、顆粒、エリキシル剤、チンキ剤、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液、乳剤などとしての医薬組成物の製剤化を容易にする。経口使用のための薬理学的製剤は、固体賦形剤を用いて作製され得、任意に、得られた混合物を粉砕し、必要に応じて好適な助剤を添加した後、顆粒の混合物を処理して、錠剤又は糖衣錠コアを得る。経口投与に好適な医薬組成物及び単位剤形としては、限定はされないが、速放性、時間制御放出、持続放出、及び遅延放出医薬品剤形が挙げられる。それぞれの実施形態のいずれかのいくつかにおいて、経口投与用に製剤化される医薬組成物は、固体組成物、例えば、錠剤、カプセル剤、粉末又は顆粒である。

【０３０５】

好適な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、又はソルビトールを含む糖などの充填剤、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル－セルロースなどのセルロース製剤；及び／又はポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）などの生理学的に許容されるポリマーである。必要に応じて、タルク又はステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤が添加され得る。

【０３０６】

本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、本明細書に記載される組成物又は単位剤形（例えば、錠剤として製剤化される）のいずれか１つは、滑沢剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、滑沢剤は、５重量パーセント以下、任意に、２重量パーセント以下、任意に、約１重量パーセントの濃度で含まれる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される組成物又は単位剤形（例えば、錠剤として製剤化される）は、治療活性薬剤（本明細書に記載されるような）、吸収促進剤、滑沢剤、アルカリ性基含有ポリマー、及び任意のプロテアーゼ阻害剤（本明細書に記載されるような）から本質的になる。いくつかの実施形態において、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

【０３０７】

本明細書に記載される組成物又は単位剤形（例えば、錠剤として製剤化される）は、その代わりに又はそれに加えて、添加剤及び／又はさらなる薬剤、例えば、酸化防止剤、溶媒、臭気吸収剤、キレート剤、保存剤、増粘剤、着色料又は着色剤（顔料、真珠層、水溶性染料）、分散剤、充填剤、着香剤及び殺菌剤を含み得る。

【０３０８】

糖衣錠コアには、任意に、好適なコーティングが提供される。このために、濃縮された糖溶液が使用されてもよく、これは、任意に、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、ラッカー液及び好適な有機溶媒又は溶媒混合物を含有し得る。染料又は顔料が、識別のため又は活性化合物用量の異なる組合せを特徴付けるために、錠剤又は糖衣錠コーティングに添加され得る。

【０３０９】

経口で使用され得る医薬組成物は、ゼラチンで作製される押し込み型カプセル剤、並びにゼラチン及び可塑剤、例えば、グリセロール又はソルビトール、プルラン、又はＨＰＭＣで作製される軟質の密封カプセル剤を含む。押し込み型カプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、タルク又はステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤及び、任意に、安定剤と混合して有効成分を含有し得る。軟カプセル剤において、有効成分は、脂肪油、流動パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体に溶解又は懸濁され得る。さらに、安定剤が添加され得る。

【０３１０】
本明細書に記載される実施形態のいずれかのいくつかにおいて、本明細書に記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに係る医薬組成物及び／又は単位剤形は、胃腸溶性コーティングを含まないか、又は他の場合、胃腸管中（例えば、胃液中）で溶解可能であり、及び／若しくは胃液と接触した直後（例えば、５分以下、又は２分以下、又は１分以下/以内）に内容物を放出するコーティングを含む。
【０３１１】
本発明のいくつかの実施形態に関して使用するのに好適な医薬組成物は、治療活性薬剤が意図される目的を達成するのに有効な量で含まれる組成物を含む。より特定的に、組成物は、好ましくは、治療有効量の治療活性薬剤、すなわち、治療される対象の疾患の症状を予防、軽減若しくは改善するか又は生存期間を延長するのに有効な量の治療活性薬剤を含む。さらに、吸収促進剤の量は、好ましくは、（例えば、本明細書に記載される方法で）治療活性薬剤の吸収を促進するのに有効である。（存在する場合）プロテアーゼ阻害剤の量は、好ましくは、プロテアーゼによる治療活性薬剤（例えば、ポリペプチド剤）の分解を阻害するのに有効である。
【０３１２】
治療有効量の決定は、特に、本明細書に示される詳細な開示を考慮すれば、当業者の能力の十分範囲内である。
【０３１３】
本発明の方法において使用される任意の製剤について、治療有効量又は用量は、最初にインビトロ及び細胞培養アッセイから推定され得る。例えば、所望の濃度又は力価を達成するための用量が、動物モデルにおいて配合され得る。このような情報を用いて、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定することができる。
【０３１４】
本明細書に記載される治療活性薬剤の毒性及び治療効果は、インビトロで、細胞培養物又は実験動物中で、標準的な薬学的手順によって決定され得る。これらのインビトロ及び細胞培養アッセイ及び動物試験から得られたデータを用いて、ヒトにおける使用のための投与量の範囲を配合することができる。投与量は、用いられる剤形及び用いられる投与経路に応じて変化し得る。正確な配合及び投与量は、患者の状態を考慮して個々の医師によって選択され得る（例えば、Fingl et al., 1975, in “The Pharmacological Basis of Therapeutics”, Ch. 1 p.1を参照）。
【０３１５】
投与量及び間隔は、生物学的効果を誘導又は抑制するのに十分な治療活性薬剤のレベル（例えば、血漿中レベル）を提供するように個別に調整され得る（最小有効濃度、ＭＥＣ）。ＭＥＣは、各製剤について変化するが、インビトロデータから推定され得る。ＭＥＣを達成するのに必要な投与量は、個々の特徴に依存する。検出アッセイを用いて、血漿中濃度を決定することができる。
【０３１６】
治療される病態の重症度及び応答性に応じて、投与は、単回又は複数回の投与のものであってよく、治療の経過は、数時間から数週間又は治癒がもたらされるか若しくは病状の縮小が達成されるまで継続する。
【０３１７】
投与される組成物の量は、当然ながら、治療される対象、苦痛の重症度、投与の様式、処方医師の判断などに依存する。
【０３１８】
各投与は、任意に、単一剤形、又は複数の単位剤形を用いて行われ得る。複数の単位剤形が、任意に、あくまでも便宜上（例えば、２つ又は３つの単位剤形が使用される）、或いは、国際公開第２０１８／０３３９２７号パンフレットに記載されるそれぞれの実施形態のいずれかに従って、吸収の変動性を低下させるために使用されることがあり、例えば、少なくとも３つ又は少なくとも４つの単位剤形が使用される（例えば、３～１０又は４

～１０（それらの間の任意の中間値及び部分範囲を含む）。

【０３１９】

本発明のいくつかの実施形態の組成物は、必要に応じて、ＦＤＡに認可されたキットなどのパック又はディスペンサーデバイス中で提供されることがあり、これは、有効成分を含有する１つ以上の単位剤形を含有し得る。パックは、例えば、ブリスターパックなど、金属又はプラスチック箔を含み得る。パック又はディスペンサーデバイスには、投与のための説明書が添付され得る。パック又はディスペンサーにはまた、医薬品の製造、使用又は販売を規制する行政機関によって規定される形態の容器に関連する通知書が添付されてもよく、この通知書は、組成物の形態又はヒト若しくは動物への投与に関する機関による認可を反映するものである。このような通知書は、例えば、処方薬については米国食品医薬品局により認可されたラベル又は認可された添付文書のものであり得る。本発明の製剤を含む組成物はまた、本明細書においてさらに詳述されるように、（例えば、本明細書に記載されるように）調製され、適切な容器中に入れられ、適応疾患の治療用であると標識され得る。

【０３２０】

追加の定義：

本明細書において、「ポリペプチド」という用語は、ペプチド結合又はその類似体によって、及び任意に、ペプチド結合自体のみによって連結された少なくとも４つのアミノ酸残基を含む（本明細書に記載されるような）ポリマーを指す。いくつかの実施形態において、ポリペプチドは、少なくとも１０個のアミノ酸残基又はその類似体を含む。いくつかの実施形態において、ポリペプチドは、少なくとも２０個のアミノ酸残基又はその類似体を含む。いくつかの実施形態において、ポリペプチドは、少なくとも３０個のアミノ酸残基又はその類似体を含む。いくつかの実施形態において、ポリペプチドは、少なくとも５０個のアミノ酸残基又はその類似体を含む。「ポリペプチド」という用語は、天然ポリペプチド（例えば、分解産物、合成的に合成されたポリペプチド及び／又は組換えポリペプチド）を、限定はされないが、天然タンパク質、天然タンパク質の断片及び置換誘導体及び天然タンパク質の相同体及び／又はその断片及び／又は置換誘導体、並びにペプチド模倣薬（典型的に、合成的に合成されたポリペプチド）及びポリペプチド類似体であるペプトイド及びセミペプトイドを含めて包含し、これは、例えば、ポリペプチドを体内でより安定にするか又は細胞により浸透しやすくするような修飾を有し得る。このような修飾としては、限定はされないが、Ｎ末端修飾、Ｃ末端修飾、ペプチド結合修飾、骨格修飾、及び残基修飾が挙げられる。ペプチド模倣化合物を調製するための方法は、当該技術分野において周知であり、例えば、本明細書に完全に記載されたかのように参照により援用される、Quantitative Drug Design, C.A. Ramsden Gd., Chapter 17.2, F. Choplin Pergamon Press (1992)において規定されている。これに関するさらなる詳細は、本明細書に示される。

【０３２１】

ポリペプチド内のペプチド結合（－ＣＯ－ＮＨ－）は、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が、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が、炭素原子上に天然に存在する「ノルマル」側鎖である）で置換され得る。

【０３２２】

これらの修飾は、ポリペプチド鎖に沿った結合のいずれかで及びさらには同時にいくつか（２～３つ）の結合で生じ得る。

【０３２３】
天然の芳香族アミノ酸、Ｔｒｐ、Ｔｙｒ及びＰｈｅは、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又はＯ－メチル－Ｔｙｒのハロゲン化誘導体などの非天然芳香族アミノ酸で置換され得る。
【０３２４】
本発明のいくつかの実施形態のポリペプチド（例えば、本明細書に記載される治療活性薬剤）は、１つ以上の修飾アミノ酸又は１つ以上の非アミノ酸モノマー（例えば脂肪酸、複合糖質など）も含み得る。
【０３２５】
「アミノ酸（ａｍｉｎｏ　ａｃｉｄ）」又は「アミノ酸（ａｍｉｎｏ　ａｃｉｄｓ）」という用語は、２０個の天然アミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、ホスホセリン及びホスホトレオニンを含む、インビボで翻訳後修飾されたアミノ酸、並びに限定はされないが、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、ノルロイシン及びオルニチンを含む他の異常アミノ酸を含むことが理解される。さらに、「アミノ酸」という用語は、Ｄ－及びＬ－アミノ酸の両方を含む。
【０３２６】
以下の表Ａ及びＢは、本発明のいくつかの実施形態とともに使用され得る、天然アミノ酸（表Ａ）、及び非従来的又は修飾アミノ酸（例えば、合成、表Ｂ）を列挙する。
【０３２７】

【表１】

表Ａ

アミノ酸	*三文字略語*	*一文字記号*
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
上記のいずれかのアミノ酸	Ｘａａ	Ｘ

【０３２８】

【表２－１】

表Ｂ

非従来的アミノ酸	*コード*	*非従来的アミノ酸*	*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－（ｐ－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

【表２－２】

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－メチルアスパルテート	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
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

【表２－３】

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
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－ｔ－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

【表２－４】

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	

（表Ｂの続き）

【０３２９】
本発明のいくつかの実施形態のポリペプチド（例えば、本明細書に記載される治療活性薬剤）は、好ましくは、直鎖形態で用いられるが、環化がポリペプチドの特徴を大きく妨げない場合、ポリペプチドの環状形態も用いられ得ることが理解されるであろう。
【０３３０】
本明細書に記載される実施形態のいずれか１つのいくつかの実施形態において、ポリペプチドは、本明細書において定義されるように、水溶性である。
【０３３１】
水溶性ポリペプチドは、好ましくは、１つ以上の非天然又は天然の極性アミノ酸を含み、これは、限定はされないが、ヒドロキシル含有側鎖のためポリペプチドの水溶性を増加させることが可能なセリン及びトレオニンを含む。任意に、例えば、ポリペプチド中の１つ以上のアミノ酸を極性アミノ酸で置換することによって、親ポリペプチドより水溶性になるように、ポリペプチドの相同体が選択される。
【０３３２】
本発明のいくつかの実施形態のポリペプチド（例えば、本明細書に記載される治療活性薬剤）は、ペプチド合成の技術分野の当業者に公知である任意の技術によって合成され得る。固相ペプチド合成については、多くの技術の概要が、J. M. Stewart and J. D. Young, Solid Phase Peptide Synthesis, W. H. Freeman Co. (San Francisco), 1963及びJ. Meienhofer, Hormonal Proteins and Peptides, vol. 2, p. 46, Academic Press (New York), 1973に見出され得る。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。
【０３３３】
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つ以上のアミノ酸又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又はカルボキシル基のいずれかが、好適な保護基によって保護される。次に、保護された又は誘導体化されたアミノ酸は、アミド結合を形成するのに好適な条件下で、好適に保護された相補的な（アミノ又はカルボキシル）基を有する、配列中の次のアミノ酸を付加することによって、不活性固体支持体に結合されるか又は溶液中で用いられ得る。次に、この新たに付加されたアミノ酸残基から保護基が除去され、続いて、（好適に保護された）次のアミノ酸が付加されること繰り返される。全ての所望のアミノ酸が、適切な配列に連結された後、任意の残存する保護基（及び任意の固相支持体）が、連続的又は同時に除去されて、最終的なポリペプチド化合物が得られる。この一般的な手順の単純な変更によって、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と（キラル中心をラセミ化しない条件下で）カップリングして、脱保護の後、ペンタペプチドを形成することなどによって、成長鎖に一度に２つ以上のアミノ酸を付加することが可能である。ペプチド合成のさらなる説明が、米国特許第６，４７２，５０５号明細書に開示されている。
【０３３４】
本発明のいくつかの実施形態のポリペプチド化合物（例えば、本明細書に記載される治

療活性薬剤）を調製する好ましい方法は、固相ペプチド合成を含む。
【０３３５】
大規模なポリペプチド合成が、Andersson et al. [Biopolymers 2000;55:227-250]によって記載されている。
【０３３６】
「核酸」という用語は、リボ核酸（ＲＮＡ）若しくはデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）又はその模倣体のモノマー単位の一本鎖又は二本鎖オリゴマー又はポリマーを指す。この用語は、天然塩基、糖及び共有結合性ヌクレオシド間結合（例えば、骨格）から構成される核酸並びにそれぞれの天然部分と同様に機能する非天然部分を有する核酸を含む。
【０３３７】
本発明のいくつかの実施形態の教示に従って設計される核酸は、酵素合成又は固相合成などの、当該技術分野において公知の任意の核酸合成方法に従って生成され得る。固相合成を実行するための機器及び試薬は、例えば、Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ社から市販されている。このような合成のための任意の他の手段も用いられてもよく、核酸の実際の合成は、当業者の能力の十分に範囲内であり、固相化学、例えばシアノエチルホスホロアミダイト、続いて、脱保護、脱塩及び例えば、自動化トリチルオン法若しくはＨＰＬＣによる精製を用いる、例えば、“Molecular Cloning:A laboratory Manual” Sambrook et al., (1989)；“Current Protocols in Molecular Biology” Volumes I-III Ausubel, R. M., ed. (1994)；Ausubel et al., “Current Protocols in Molecular Biology”, John Wiley and Sons, Baltimore, Maryland (1989)；Perbal, “A Practical Guide to Molecular Cloning”, John Wiley & Sons, New York(1988)及び“Oligonucleotide Synthesis” Gait, M. J., ed. (1984)に詳述される確立された方法によって達成され得る。
【０３３８】
本発明のいくつかの実施形態の核酸は、上述される配列改変を有する、特異的にハイブリダイズ可能な、少なくとも８、少なくとも１３、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２２、少なくとも２５、少なくとも３０又は少なくとも４０の塩基からなるものである。
【０３３９】
本発明のいくつかの実施形態の核酸は、２００以下、又は５０以下（例えば、８～５０）、又は２５以下（例えば、１３～２５）の塩基長である。
【０３４０】
本発明のいくつかの実施形態の核酸は、３’－５’ホスホジエステル結合において結合された、プリン及びピリミジン塩基からなる複素環ヌクレオシドを含み得る。
【０３４１】
好ましくは、使用される核酸は、以下に広く記載されるように、骨格、ヌクレオシド間結合又は塩基のいずれかにおいて修飾されるものである。
【０３４２】
本発明のいくつかの実施形態に従って有用な好ましい核酸の具体例としては、修飾骨格又は非天然ヌクレオシド間結合を含有する核酸が挙げられる。修飾骨格を有する核酸としては、米国特許第４，４６９，８６３号明細書、同第４，４７６，３０１号明細書、同第５，０２３，２４３号明細書、同第５，１７７，１９６号明細書、同第５，１８８，８９７号明細書、同第５，２６４，４２３号明細書、同第５，２７６，０１９号明細書、同第５，２７８，３０２号明細書、同第５，２８６，７１７号明細書、同第５，３２１，１３１号明細書、同第５，３９９，６７６号明細書、同第５，４０５，９３９号明細書、同第５，４５３，４９６号明細書、同第５，４５５，２３３号明細書、同第５，４６６、６７７号明細書、同第５，４７６，９２５号明細書、同第５，５１９，１２６号明細書、同第５，５３６，８２１号明細書、同第５，５４１，３０６号明細書、同第５，５５０，１１１号明細書、同第５，５６３，２５３号明細書、同第５，５７１，７９９号明細書、同第５，５８７，３６１号明細書、及び同第５，６２５，０５０号明細書に開示されるように

、骨格中にリン原子を保持するものが挙げられる。

【０３４３】

好ましい修飾核酸骨格としては、例えば、通常の３’－５’結合を有する、ホスホロチオネート、キラルホスホロチオネート、ホスホロジチオエート、ホスホトリエステル、アミノアルキルホスホトリエステル、メチル及び他のアルキルホスホネート（３’－アルキレンホスホネート及びキラルホスホネートを含む）、ホスフィネート、ホスホロアミダート（３’－アミノホスホロアミダート及びアミノアルキルホスホロアミダートを含む）、チオノホスホロアミダート、チオノアルキルホスホネート、チオノアルキルホスホトリエステル、及びボラノホスフェート、これらの２’－５’結合された類似体、並びにヌクレオシド単位の隣接対が３’－５’から５’－３’又は２’－５’から５’－２’に結合された逆の極性を有するものが挙げられる。様々な塩、混合塩及び遊離酸形態も使用され得る。

【０３４４】

或いは、リン原子を中に含まない修飾核酸骨格は、短鎖アルキル又はシクロアルキルヌクレオシド間結合、混合ヘテロ原子及びアルキル又はシクロアルキルヌクレオシド間結合、又は１つ以上の短鎖ヘテロ原子又は複素環ヌクレオシド間結合によって形成される骨格を有する。これらとしては、米国特許第５，０３４，５０６号明細書、同第５，１６６，３１５号明細書、同第５，１８５，４４４号明細書、同第５，２１４，１３４号明細書、同第５，２１６，１４１号明細書、同第５，２３５，０３３号明細書、同第５，２６４，５６２号明細書、同第５，２６４，５６４号明細書、同第５，４０５，９３８号明細書、同第５，４３４，２５７号明細書、同第５，４６６，６７７号明細書、同第５，４７０，９６７号明細書、同第５，４８９，６７７号明細書、同第５，５４１，３０７号明細書、同第５，５６１，２２５号明細書、同第５，５９６，０８６号明細書、同第５，６０２，２４０号明細書、同第５，６１０，２８９号明細書、同第５，６０２，２４０号明細書、同第５，６０８，０４６号明細書、同第５，６１０，２８９号明細書、同第５，６１８，７０４号明細書、同第５，６２３，０７０号明細書、同第５，６６３，３１２号明細書、同第５，６３３，３６０号明細書、同第５，６７７，４３７号明細書、及び同第５，６７７，４３９号明細書に開示されるように、モルホリノ結合（一部がヌクレオシドの糖部分から形成された）を有するもの；シロキサン骨格；スルフィド、スルホキシド及びスルホン骨格；ホルムアセチル及びチオホルムアセチル骨格；メチレンホルムアセチル及びチオホルムアセチル骨格；アルケン含有骨格；スルファメート骨格；メチレンイミノ及びメチレンヒドラジノ骨格；スルホネート及びスルホンアミド骨格；アミド骨格；並びに混合されたＮ、Ｏ、Ｓ及びCH_2成分部分を有する他のものが挙げられる。

【０３４５】

本発明のいくつかの実施形態に従って使用され得る他の核酸は、糖及びヌクレオシド間結合の両方において修飾されたものである、すなわち、ヌクレオチド単位の骨格が、新規な基で置換される。塩基単位は、適切なポリヌクレオチド標的との相補性のために維持される。このような核酸模倣体の例としては、ペプチド核酸（ＰＮＡ）が挙げられる。ＰＮＡは、糖骨格がアミド含有骨格、特に、アミノエチルグリシン骨格で置換された核酸を指す。塩基は、保持され、骨格のアミド部分のアザ窒素原子に直接又は間接的に結合される。ＰＮＡ化合物の調製を教示する米国特許としては、限定はされないが、米国特許第５，５３９，０８２号明細書、同第５，７１４，３３１号明細書、及び同第５，７１９，２６２号明細書が挙げられ、これらはそれぞれ、参照により本明細書に援用される。本発明のいくつかの実施形態において使用され得る他の骨格修飾は、米国特許第６，３０３，３７４号明細書に開示されている。

【０３４６】

本発明のいくつかの実施形態の核酸は、塩基修飾又は置換も含み得る。本明細書において使用される際、「非修飾」又は「天然」塩基は、プリン塩基アデニン（Ａ）及びグアニン（Ｇ）、及びピリミジン塩基チミン（Ｔ）、シトシン（Ｃ）及びウラシル（Ｕ）を含む。修飾塩基としては、限定はされないが、他の合成及び天然塩基、例えば、５－メチルシトシン（５－ｍｅ－Ｃ）、５－ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン

、２－アミノアデニン、６－メチル並びにアデニン及びグアニンの他のアルキル誘導体、２－プロピル並びにアデニン及びグアニンの他のアルキル誘導体、２－チオウラシル、２－チオチミン及び２－チオシトシン、５－ハロウラシル及びシトシン、５－プロピニルウラシル及びシトシン、６－アゾウラシル、シトシン及びチミン、５－ウラシル（プソイドウラシル）、４－チオウラシル、８－ハロ、８－アミノ、８－チオール、８－チオアルキル、８－ヒドロキシル並びに他の８－置換アデニン及びグアニン、５－ハロ、特に、５－ブロモ、５－トリフルオロメチル並びに他の５－置換ウラシル及びシトシン、７－メチルグアニン及び７－メチルアデニン、８－アザグアニン及び８－アザアデニン、７－デアザグアニン及び７－デアザアデニン及び３－デアザグアニン及び３－デアザアデニンが挙げられる。他の塩基としては、米国特許第３，６８７，８０８号明細書に開示されるもの、The Concise Encyclopedia Of Polymer Science and Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J. I., ed. John Wiley & Sons, 1990に開示されるもの、Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613によって開示されるもの、及びSanghvi, Y. S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, pages 289-302、Crooke, S. T. and Lebleu, B. , ed., CRC Press, 1993によって開示されるものが挙げられる。このような塩基は、本発明のいくつかの実施形態に従うオリゴマー化合物の結合親和性を増加させるのに特に有用である。これらとしては、５－置換ピリミジン、６－アザピリミジン及びＮ－２、Ｎ－６及びＯ－６置換プリン（２－アミノプロピルアデニン、５－プロピニルウラシル及び５－プロピニルシトシンを含む）が挙げられる。５－メチルシトシン置換が、核酸二本鎖安定性を０．６～１．２℃も増加させることが示されており［Sanghvi YS et al. (1993) Antisense Research and Applications, CRC Press, Boca Raton 276-278］、これは本発明において好ましい塩基置換であり、２’－Ｏ－メトキシエチル糖修飾と組み合わされる場合に特に好ましい。さらに他の塩基置換としては、米国特許第８５８６３０３号明細書、同第８６１４０７２号明細書、同第８８７１４６９号明細書及び同第９０６２３３６号明細書（全て、Benner et alによるもの）に開示される非標準塩基が挙げられる。例えば、Benner et alが示した非標準ｄＺ：ｄＰ核酸塩基対は、ＤＮＡポリメラーゼによってＤＮＡに組み込まれて、複数の非標準ヌクレオチドを有するアンプリコンが得られる。

【０３４７】

本明細書において、所与のポリペプチド又は核酸の「相同体」は、所与のポリペプチド又は核酸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又は核酸を指す。いくつかの実施形態において、所与のポリペプチド／核酸の相同体は、所与のポリペプチド／核酸と治療活性をさらに共有する。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対応する残基と一致する、第１のポリペプチド配列におけるアミノ酸残基のパーセンテージ、又は第１の核酸と比較される第２の核酸配列の対応するヌクレオチドと一致する、第１の核酸配列におけるヌクレオチドのパーセンテージを指す。一般に、ポリペプチド／核酸は、最大の相同性が得られるようにアライメントされる。例えば、手動によるアライメント、コンピュータ支援配列アライメント及びそれらの組合せを含む、同一性の程度を評価するためのアミノ酸又はヌクレオチド配列の比較を行うための様々な手法が当該技術分野において公知である。配列アライ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、コンピュータに実装されるもの）が、広く利用可能であるか、又は当業者によって作製され得る。代表的なアルゴリズムとしては、例えば、Ｓｍｉｔｈ及びＷａｔｅｒｍａｎの局所的相同性アルゴリズム（Adv. Appl. Math., 1981, 2:482）、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ及びＷｕｎｓｃｈの相同性アライメントアルゴリズム（J. Mol. Biol., 1970, 48:443）、Ｐｅａｒｓｏｎ及びＬｉｐｍａｎの類似性検索法（Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 1988, 85:2444）、及び／又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、the Wisconsin Genetics Software Package Release 7.0, Genetics Co

mputer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.中の、ＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＦＡＳＴＡ、及びＴＦＡＳＴＡ）が挙げられる。こ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及びギャップ付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が使用され得る。或いは、実務者は、自身の実験及び／又は他の要件に応じて、非デフォルトパラメータを使用してもよい（例えば、ＵＲＬがｗｗｗ(dot)ncbi(dot)nlm(dot)nih(dot)govであるウェブサイトを参照）。

【０３４８】

本明細書において、「アミン」及び「アミノ」という用語はそれぞれ、－ＮＲ’Ｒ’’基を指し、式中、Ｒ’及びＲ’’がそれぞれ、本明細書において定義されるように、水素又は置換若しくは非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、（その環炭素を介してアミン窒素に結合された）ヘテロ脂環、アリール、又は（その環炭素を介してアミン窒素に結合された）ヘテロアリールである。或いは、Ｒ’及びＲ’’が、任意に、（本明細書において定義されるような）ヘテロ脂環環を形成するように結合され得る。任意に、Ｒ’及びＲ’’及びＲ’’’が、水素又は１～４個の炭素原子を含むアルキルである。任意に、Ｒ’及びＲ’’の少なくとも１つが、水素であり、任意に、両方が水素である。置換される場合、Ｒ’及びＲ’’が（例えば）カルボニル、Ｃ－カルボキシ又はアミド（これらの基は本明細書において定義される通り）にならないように、アミンの窒素原子に結合したＲ’及びＲ’’炭化水素部分の炭素原子はオキソで置換されない。

【０３４９】

本明細書全体を通して使用される際、「アルキル」という用語は、直鎖状及び分枝鎖状基を含む任意の飽和脂肪族炭化水素を指す。好ましくは、アルキル基は、１～２０個の炭素原子を有する。数値範囲、例えば、「１～２０」が、本明細書に記載されるときはいつでも、それは、基、この場合は炭化水素が、１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子など、２０個を含む最大２０個の炭素原子を含有し得ることを示唆している。より好ましくは、アルキルは、１～１０個の炭素原子を有する中型アルキルである。最も好ましくは、特に示されない限り、アルキルは、１～４個の炭素原子を有する低級アルキルである。アルキル基は、置換又は非置換であり得る。置換される場合、置換基は、例えば、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホネート、スルフェート、シアノ、ニトロ、アジド、ホスホニル、ホスフィニル、オキソ、イミン、オキシム、ヒドラゾン、カルボニル、チオカルボニル、尿素基、チオ尿素基、Ｏ－カルバミル、Ｎ－カルバミル、Ｏ－チオカルバミル、Ｎ－チオカルバミル、Ｓ－チオカルバミル、Ｃ－アミド、Ｎ－アミド、Ｃ－カルボキシ、Ｏ－カルボキシ、スルホンアミド、グアニル、グアニジニル、ヒドラジン、ヒドラジド、チオヒドラジド、及びアミノであり得、これらの用語は、本明細書において定義されている通りである。

【０３５０】

本明細書において、「アルケニル」という用語は、直鎖状及び分枝鎖状基を含む、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含む不飽和脂肪族炭化水素を表す。好ましくは、アルケニル基は、２～２０個の炭素原子を有する。より好ましくは、アルケニルは、２～１０個の炭素原子を有する中型アルケニルである。最も好ましくは、特に示されない限り、アルケニルは、２～４個の炭素原子を有する低級アルケニルである。アルケニル基は、置換又は非置換であり得る。置換アルケニルは、１つ以上の置換基を有してもよく、各置換基は、独立して、例えば、アルキニル、シクロアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホネート、スルフェート、シアノ、ニトロ、アジド、ホスホニル、ホスフィニル、オキソ、イミン、オキシム、ヒドラゾン、カルボニル、チオカルボニル、尿素基、チオ尿素基、Ｏ－カルバミ

ル、Ｎ－カルバミル、Ｏ－チオカルバミル、Ｎ－チオカルバミル、Ｓ－チオカルバミル、Ｃ－アミド、Ｎ－アミド、Ｃ－カルボキシ、Ｏ－カルボキシ、スルホンアミド、グアニル、グアニジニル、ヒドラジン、ヒドラジド、チオヒドラジド、及びアミノであり得る。

【０３５１】

本明細書において、「アルキニル」という用語は、直鎖状及び分枝鎖状基を含む、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含む不飽和脂肪族炭化水素を表す。好ましくは、アルキニル基は、２～２０個の炭素原子を有する。より好ましくは、アルキニルは、２～１０個の炭素原子を有する中型アルキニルである。最も好ましくは、特に示されない限り、アルキニルは、２～４個の炭素原子を有する低級アルキニルである。アルキニル基は、置換又は非置換であり得る。置換アルキニルは、１つ以上の置換基を有してもよく、各置換基は、独立して、例えば、シクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホネート、スルフェート、シアノ、ニトロ、アジド、ホスホニル、ホスフィニル、オキソ、イミン、オキシム、ヒドラゾン、カルボニル、チオカルボニル、尿素基、チオ尿素基、Ｏ－カルバミル、Ｎ－カルバミル、Ｏ－チオカルバミル、Ｎ－チオカルバミル、Ｓ－チオカルバミル、Ｃ－アミド、Ｎ－アミド、Ｃ－カルボキシ、Ｏ－カルボキシ、スルホンアミド、グアニル、グアニジニル、ヒドラジン、ヒドラジド、チオヒドラジド、及びアミノであり得る。

【０３５２】

「シクロアルキル」基は、飽和又は不飽和の全炭素単環又は縮合環（すなわち、炭素原子の隣接対を共有する環）基を指し、環の１つ以上が、完全に共役されたπ電子系を有さない。シクロアルキル基の例は、限定はされないが、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプタトリエン、及びアダマンタンである。シクロアルキル基は、置換又は非置換であり得る。置換される場合、置換基は、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホネート、スルフェート、シアノ、ニトロ、アジド、ホスホニル、ホスフィニル、オキソ、イミン、オキシム、ヒドラゾン、カルボニル、チオカルボニル、尿素基、チオ尿素基、Ｏ－カルバミル、Ｎ－カルバミル、Ｏ－チオカルバミル、Ｎ－チオカルバミル、Ｓ－チオカルバミル、Ｃ－アミド、Ｎ－アミド、Ｃ－カルボキシ、Ｏ－カルボキシ、スルホンアミド、グアニル、グアニジニル、ヒドラジン、ヒドラジド、チオヒドラジド、及びアミノであり得、これらの用語は、本明細書において定義される通りである。シクロアルキル基が不飽和である場合、それは、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合及び／又は少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含み得る。

【０３５３】

「アリール」基は、完全に共役されたπ電子系を有する全炭素単環又は縮合環多環（すなわち、炭素原子の隣接対を共有する環）を指す。アリール基の例は、限定はされないが、フェニル、ナフタレニル及びアントラセニルである。アリール基は、置換又は非置換であり得る。置換される場合、置換基は、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホネート、スルフェート、シアノ、ニトロ、アジド、ホスホニル、ホスフィニル、オキソ、イミン、オキシム、ヒドラゾン、カルボニル、チオカルボニル、尿素基、チオ尿素基、Ｏ－カルバミル、Ｎ－カルバミル、Ｏ－チオカルバミル、Ｎ－チオカルバミル、Ｓ－チオカルバミル、Ｃ－アミド、Ｎ－アミド、Ｃ－カルボキシ、Ｏ－カルボキシ、スルホンアミド、グアニル、グアニジニル、ヒドラジン、ヒドラジド、チオヒドラジド、及びアミノであり得、これらの用語は、本明細書において定義される通りである。

【０３５４】

「ヘテロアリール」基は、環中に、例えば、窒素、酸素及び硫黄などの１つ以上の原子を有し、さらに、完全に共役されたπ電子系を有する、単環又は縮合環（すなわち、原子の隣接対を共有する環）を指す。ヘテロアリール基の例としては、限定はされないが、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン及びプリンが挙げられる。ヘテロアリール基は、置換又は非置換であり得る。置換される場合、置換基は、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホネート、スルフェート、シアノ、ニトロ、アジド、ホスホニル、ホスフィニル、オキソ、イミン、オキシム、ヒドラゾン、カルボニル、チオカルボニル、尿素基、チオ尿素基、Ｏ－カルバミル、Ｎ－カルバミル、Ｏ－チオカルバミル、Ｎ－チオカルバミル、Ｓ－チオカルバミル、Ｃ－アミド、Ｎ－アミド、Ｃ－カルボキシ、Ｏ－カルボキシ、スルホンアミド、グアニル、グアニジニル、ヒドラジン、ヒドラジド、チオヒドラジド、及びアミノであり得、これらの用語は、本明細書において定義される通りである。

【０３５５】

「ヘテロ脂環」基は、環中に、窒素、酸素及び硫黄などの１つ以上の原子を有する、単環又は縮合環基を指す。環は、１つ以上の二重結合も有し得る。しかしながら、環は、完全に共役されたπ電子系を有さない。ヘテロ脂環は、置換又は非置換であり得る。置換される場合、置換基は、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホネート、スルフェート、シアノ、ニトロ、アジド、ホスホニル、ホスフィニル、オキソ、イミン、オキシム、ヒドラゾン、カルボニル、チオカルボニル、尿素基、チオ尿素基、Ｏ－カルバミル、Ｎ－カルバミル、Ｏ－チオカルバミル、Ｎ－チオカルバミル、Ｓ－チオカルバミル、Ｃ－アミド、Ｎ－アミド、Ｃ－カルボキシ、Ｏ－カルボキシ、スルホンアミド、グアニル、グアニジニル、ヒドラジン、ヒドラジド、チオヒドラジド、及びアミノであり得、これらの用語は、本明細書において定義されている通りである。代表例は、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリンなどである。

【０３５６】

「アジド」基は、－Ｎ＝Ｎ$^{+}$＝Ｎ$^{-}$基を指す。

【０３５７】

「アルコキシ」基は、本明細書において定義されるように、－Ｏ－アルキル、－Ｏ－アルケニル、－Ｏ－アルキニル、－Ｏ－シクロアルキル、及び－Ｏ－ヘテロ脂環基のいずれかを指す。

【０３５８】

「アリールオキシ」基は、本明細書において定義されるように、－Ｏ－アリール及び－Ｏ－ヘテロアリール基の両方を指す。

【０３５９】

「ヒドロキシ」基は、－ＯＨ基を指す。

【０３６０】

「チオヒドロキシ」又は「チオール」基は、－ＳＨ基を指す。

【０３６１】

「チオアルコキシ」基は、本明細書において定義されるように、－Ｓ－アルキル、－Ｓ－アルケニル、－Ｓ－アルキニル、－Ｓ－シクロアルキル、及び－Ｓ－ヘテロ脂環基のいずれかを指す。

【０３６２】

「チオアリールオキシ」基は、本明細書において定義されるように、－Ｓ－アリール及び－Ｓ－ヘテロアリール基の両方を指す。

【０３６３】
「カルボニル」又は「アシル」基は、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ’基を指し、式中、Ｒ’が、上記のように定義される。
【０３６４】
「チオカルボニル」基は、－Ｃ（＝Ｓ）－Ｒ’基を指し、式中、Ｒ’が、本明細書において定義されるとおりである。
【０３６５】
「Ｃ－カルボキシ」基は、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ’基を指し、式中、Ｒ’が、本明細書において定義されるとおりである。
【０３６６】
「Ｏ－カルボキシ」基は、Ｒ’Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－基を指し、式中、Ｒ’が、本明細書において定義されるとおりである。
【０３６７】
「カルボン酸」基は、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ基を指す。
【０３６８】
「オキソ」基は、＝Ｏ基を指す。
【０３６９】
「イミン」基は、＝Ｎ－Ｒ’基を指し、式中、Ｒ’が、本明細書において定義されるとおりである。
【０３７０】
「オキシム」基は、＝Ｎ－ＯＨ基を指す。
【０３７１】
「ヒドラゾン」基は、＝Ｎ－ＮＲ’Ｒ’’基を指し、式中、Ｒ’及びＲ’’のそれぞれが、本明細書において定義されるとおりである。
【０３７２】
「ハロ」基は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。
【０３７３】
「スルフィニル」基は、－Ｓ（＝Ｏ）－Ｒ’基を指し、式中、Ｒ’が、本明細書において定義されるとおりである。
【０３７４】
「スルホニル」基は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｒ’基を指し、式中、Ｒ’が、本明細書において定義されるとおりである。
【０３７５】
「スルホネート」基は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｏ－Ｒ’基を指し、式中、Ｒ’が、本明細書において定義されるとおりである。
【０３７６】
「スルフェート」基は、－Ｏ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｏ－Ｒ’基を指し、式中、Ｒ’が、本明細書において定義されるとおりである。
【０３７７】
「スルホンアミド（ｓｕｌｆｏｎａｍｉｄｅ）」又は「スルホンアミド（ｓｕｌｆｏｎａｍｉｄｏ）」基は、本明細書において定義されるように、Ｓ－スルホンアミド及びＮ－スルホンアミド基の両方を包含する。
【０３７８】
「Ｓ－スルホンアミド」基は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’基を指し、式中、Ｒ’及びＲ’’のそれぞれが、本明細書において定義されるとおりである。
【０３７９】
「Ｎ－スルホンアミド」基は、Ｒ’Ｓ（＝Ｏ)$_2$－ＮＲ’’－基を指し、式中、Ｒ’及びＲ’’のそれぞれが、本明細書において定義されるとおりである。
【０３８０】
「Ｏ－カルバミル」基は、－ＯＣ（＝Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’基を指し、式中、Ｒ’及びＲ’’の

それぞれが、本明細書において定義されるとおりである。
【０３８１】
「Ｎ－カルバミル」基は、Ｒ’ＯＣ（＝Ｏ）－ＮＲ’’－基を指し、式中、Ｒ’及びＲ’’のそれぞれが、本明細書において定義されるとおりである。
【０３８２】
「Ｏ－チオカルバミル」基は、－ＯＣ（＝Ｓ）－ＮＲ’Ｒ’’基を指し、式中、Ｒ’及びＲ’’のそれぞれが、本明細書において定義されるとおりである。
【０３８３】
「Ｎ－チオカルバミル」基は、Ｒ’ＯＣ（＝Ｓ）ＮＲ’’－基を指し、式中、Ｒ’及びＲ’’のそれぞれが、本明細書において定義されるとおりである。
【０３８４】
「Ｓ－チオカルバミル」基は、－ＳＣ（＝Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’基を指し、式中、Ｒ’及びＲ’’のそれぞれが、本明細書において定義されるとおりである。
【０３８５】
「アミド」又は「アミド」基は、本明細書において定義されるように、Ｃ－アミド及びＮ－アミド基を包含する。
【０３８６】
「Ｃ－アミド」基は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’基を指し、式中、Ｒ’及びＲ’’のそれぞれが、本明細書において定義されるとおりである。
【０３８７】
「Ｎ－アミド」基は、Ｒ’Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ’’－基を指し、式中、Ｒ’及びＲ’’のそれぞれが、本明細書において定義されるとおりである。
【０３８８】
「尿素基」は、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ’’Ｒ’’’基を指し、式中、Ｒ’、Ｒ’’及びＲ’’のそれぞれが、本明細書において定義されるとおりである。
【０３８９】
「チオ尿素基」は、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃ（＝Ｓ）－ＮＲ’’Ｒ’’’基を指し、式中、Ｒ’、Ｒ’’及びＲ’’のそれぞれが、本明細書において定義されるとおりである。
【０３９０】
「ニトロ」基は、－ＮＯ$_2$基を指す。
【０３９１】
「シアノ」基は、－Ｃ≡Ｎ基を指す。
【０３９２】
「ホスホニル」又は「ホスホネート」という用語は、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ’）（ＯＲ’’）基を表し、Ｒ’及びＲ’’が、上記に定義されるとおりである。
【０３９３】
「ホスフェート」という用語は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ’）（ＯＲ’’）基を表し、Ｒ’及びＲ’’のそれぞれが、上記に定義されるとおりである。
【０３９４】
「ホスフィニル」という用語は、－ＰＲ’Ｒ’’基を表し、Ｒ’及びＲ’’のそれぞれが、上記に定義されるとおりである。
【０３９５】
「ヒドラジン」という用語は、－ＮＲ’－ＮＲ’’Ｒ’’’基を表し、Ｒ’、Ｒ’’、及びＲ’’、上記に定義されるとおりである。
【０３９６】
本明細書において使用される際、「ヒドラジド」という用語は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ’ＮＲ’’Ｒ’’’基を表し、式中、Ｒ’、Ｒ’’及びＲ’”が、本明細書において定義されるとおりである。
【０３９７】
本明細書において使用される際、「チオヒドラジド」という用語は、－Ｃ（＝Ｓ）－Ｎ

Ｒ’ＮＲ’’Ｒ’’’基を表し、式中、Ｒ’、Ｒ’’及びＲ’’’が、本明細書において定義されるとおりである。

【０３９８】

「グアニジニル」基は、－ＲａＮＣ（＝ＮＲｄ）－ＮＲｂＲｃ基を指し、式中、Ｒａ、Ｒｂ、Ｒｃ及びＲｄのそれぞれが、Ｒ’及びＲ’’について本明細書において定義されるとおりであり得る。

【０３９９】

「グアニル」又は「グアニン」基は、ＲａＲｂＮＣ（＝ＮＲｄ）－基を指し、式中、Ｒａ、Ｒｂ及びＲｄが、本明細書において定義されるとおりである。

【０４００】

本明細書に記載される実施形態のいずれかについて、本明細書に記載される化合物（治療活性薬剤、吸収促進剤及びポリマーを含む）のそれぞれが、塩、例えば、薬学的に許容される塩の形態、及び／又はプロドラッグの形態であり得る。

【０４０１】

本明細書において使用される際、「薬学的に許容される塩」という語句は、親化合物及びその対イオンの荷電種を指し、これは、典型的に、投与される化合物の生物学的活性及び特性を抑制せずに、親化合物の溶解度特性を調節し、及び／又は親化合物による生物への顕著な刺激を低減するのに使用される。或いは、本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される塩は、化合物の合成中、例えば、反応混合物から化合物を単離する又は化合物を再結晶化する過程で形成され得る。

【０４０２】

本発明の実施形態のいくつかに関して、本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される塩は、任意に、酸付加塩及び／又は塩基付加塩であり得る。

【０４０３】

酸付加塩は、薬学的に許容される塩を形成する選択された酸に由来する少なくとも１つの対イオンと組み合わせて、正荷電形態である（例えば、塩基性基がプロトン化されている）化合物の少なくとも１つの塩基性（例えば、アミン及び／又はグアニジニル）基を含む。したがって、本明細書に記載される化合物の酸付加塩は、化合物の１つ以上の塩基性基と１当量以上の酸との間に形成される複合体であり得る。

【０４０４】

塩基付加塩は、薬学的に許容される塩を形成する選択された塩基に由来する少なくとも１つの対イオンと組み合わせて、負荷電形態である（例えば、酸性基が脱プロトン化されている）化合物の少なくとも１つの酸性（例えば、カルボン酸）基を含む。したがって、本明細書に記載される化合物の塩基付加塩は、化合物の１つ以上の酸性基と１当量以上の塩基との間に形成される複合体であり得る。

【０４０５】

化合物における荷電基と塩における対イオンとの間の化学量論的割合に応じて、酸付加塩及び／又は塩基付加塩は、モノ付加塩又はポリ付加塩のいずれかであり得る。

【０４０６】

「モノ付加塩」という語句は、本明細書において使用される際、付加塩が、１モル当量の化合物当たり１モル当量の対イオンを含むように、対イオンと化合物の荷電形態との間の化学量論比が１：１である塩を指す。

【０４０７】

「ポリ付加塩」という語句は、本明細書において使用される際、付加塩が、１モル当量の化合物当たり２モル当量以上の対イオンを含むように、対イオンと化合物の荷電形態との間の化学量論比が、１：１を超え、例えば、２：１、３：１、４：１などである塩を指す。

【０４０８】

薬学的に許容される塩の例は、限定はされないが、アンモニウムカチオン又はグアニジウムカチオン及びその酸付加塩、及び／又はカルボキシレートアニオン及びその塩基付加

塩であろう。
【０４０９】
塩基付加塩は、薬学的に許容される塩を形成する、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウムなどのカチオン対イオンを含み得る。
【０４１０】
酸付加塩は、様々な有機及び無機酸、例えば、限定はされないが、塩酸付加塩をもたらす塩酸、臭化水素酸付加塩をもたらす臭化水素酸、酢酸付加塩をもたらす酢酸、アスコルビン酸付加塩をもたらすアスコルビン酸、ベシル酸付加塩をもたらすベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸付加塩をもたらすカンファースルホン酸、クエン酸付加塩をもたらすクエン酸、マレイン酸付加塩をもたらすマレイン酸、リンゴ酸付加塩をもたらすリンゴ酸、メタンスルホン酸（メシル酸）付加塩をもたらすメタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸付加塩をもたらすナフタレンスルホン酸、シュウ酸付加塩をもたらすシュウ酸、リン酸付加塩をもたらすリン酸、ｐ－トルエンスルホン酸付加塩をもたらすトルエンスルホン酸、コハク酸付加塩をもたらすコハク酸、硫酸付加塩をもたらす硫酸、酒石酸付加塩をもたらす酒石酸及びトリフルオロ酢酸付加塩をもたらすトリフルオロ酢酸を含み得る。これらの酸付加塩のそれぞれは、モノ付加塩又はポリ付加塩のいずれかであり得、これらの用語は、本明細書において定義されている通りである。
【０４１１】
本明細書において使用される際、「プロドラッグ」という用語は、体内で活性化合物（例えば、上述される式の化合物）に転化される化合物を指す。プロドラッグは、典型的に、例えば、吸収を促進することによって、投与を容易にするように設計される。プロドラッグは、例えば、エステル基で修飾された活性化合物を含んでもよく、例えば、化合物のヒドロキシル基のいずれか１つ以上が、アシル基、任意に（Ｃ$_{1～4}$）－アシル（例えば、アセチル）基によって修飾されて、エステル基を形成し、及び／又は化合物のカルボン酸基のいずれか１つ以上が、アルコキシ又はアリールオキシ基、任意に（Ｃ$_{1～4}$）－アルコキシ（例えば、メチル、エチル）基によって修飾されて、エステル基を形成する。
【０４１２】
さらに、本明細書に記載される化合物（治療活性薬剤、吸収促進剤及びポリマーを含む）（その塩を含む）のそれぞれは、その溶媒和物又は水和物の形態であり得る。
【０４１３】
「溶媒和物」という用語は、溶質（本明細書に記載される複素環化合物）及び溶媒によって形成される、可変の化学量論の複合体（例えば、ジ－、トリ－、テトラ－、ペンタ－、ヘキサ－など）を指し、溶媒は、溶質の生物学的活性を妨げない。
【０４１４】
「水和物」という用語は、溶媒が水である、上記に定義される溶媒和物を指す。
【０４１５】
本明細書に記載される化合物は、多形として使用され得、本実施形態は、化合物の任意の同形及びそれらの任意の組合せをさらに包含する。
【０４１６】
本明細書に記載される化合物及び構造は、特定の立体異性体が特に示されない限り、本明細書に記載される化合物のエナンチオマー及びジアステレオマーを含む任意の立体異性体を包含する。
【０４１７】
本明細書において使用される際、「エナンチオマー」という用語は、互いの完全な反転／鏡映（鏡像）によってのみその対応物に対して重ね合わせることができる化合物の立体異性体を指す。エナンチオマーは、右手及び左手のように互いを指すため「対掌性」を有すると述べられる。エナンチオマーは、それ自体が対掌性を有する環境（あらゆる生物系など）に存在する場合を除いて同一の化学的及び物理的特性を有する。本実施形態に関して、化合物は、１つ以上のキラル中心を示してもよく、それぞれ、（Ｒ）又は（Ｓ）配置及び任意の組合せを示し、本発明のいくつかの実施形態に係る化合物は、（Ｒ）又は（Ｓ

）配置を示す任意のそれらのキラル中心を有し得る。
【０４１８】
「ジアステレオマー」という用語は、本明細書において使用される際、互いにエナンチオマーでない立体異性体を指す。ジアステレオマー体（ｄｉａｓｔｅｒｅｏｍｅｒｉｓｍ）は、化合物の２つ以上の立体異性体が、同等の（関連する）立体中心の全てではないが１つ以上で異なる配置を有し、互いに鏡像でない場合に生じる。２つのジアステレオマーが、１つのみの立体中心において互いに異なる場合、それらは、エピマーである。各立体中心（不斉中心）は、２つの異なる配置、ひいては２つの異なる立体異性体をもたらす。本発明に関して、本発明の実施形態は、立体配置の任意の組合せで生じる複数のキラル中心を有する化合物、すなわち、任意のジアステレオマーを包含する。
【０４１９】
本出願から満了までの特許の存続期間中、多くの関連する治療活性薬剤及び治療活性薬剤による疾患の多くの関連する治療が、開発されることが予想されるが、「治療活性薬剤」及び「．．．治療活性薬剤によって治療可能な疾患」という語句の範囲は、全てのこのような新しい技術を推測的に含むことが意図される。
【０４２０】
本明細書において使用される際、「約」という用語は、±１０％を指す。
【０４２１】
「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「有する（ｈａｖｉｎｇ）」という用語及びそれらの活用形は、「～を含むが、これらに限定されない」を意味する。
【０４２２】
「からなる」という用語は、「～を含み、これらに限定される」を意味する。
【０４２３】
「から本質的になる」という用語は、さらなる成分、工程及び／又は部分が、権利請求される組成物、方法又は構造の基本的な及び新規な特徴を実質的に変更しない場合に限り、組成物、方法又は構造が、さらなる成分、工程及び／又は部分を含み得ることを意味する。
【０４２４】
本出願全体を通して、本発明の様々な実施形態が、範囲の形式で示されることがある。範囲の形式での記載が、便宜上及び簡潔にするためのものであるに過ぎず、本発明の範囲に対する変更不可能な限定として解釈されるべきではないことが理解されるべきである。したがって、範囲の記載は、全ての可能な部分範囲並びにその範囲内の個々の数値を具体的に開示したと見なされるべきである。例えば、１～６などの範囲の記載は、１～３、１～４、１～５、２～４、２～６、３～６などの部分範囲、並びにその範囲内の個々の数値、例えば、１、２、３、４、５、及び６を具体的に開示したと見なされるべきである。これは、範囲の幅にかかわらず適用される。
【０４２５】
数値範囲が本明細書に示される場合は常に、示される範囲内の任意の引用された数値（分数又は整数）を含むことを意味する。第１指示数と第２指示数との「間の範囲」及び第１指示数「から」第２指示数「の範囲」という語句は、同義的に使用され、第１及び第２指示数並びにその間の全ての分数及び整数を含むことを意味する。
【０４２６】
本明細書において使用される際、「方法」という用語は、所与の作業を実現するための手法、手段、技法及び手順を指し、限定はされないが、化学、薬理学、生物学、生化学及び医学の分野の当業者によって公知の手法、手段、技法及び手順、又は当業者によって公知の手法、手段、技法及び手順から容易に開発可能な手法、手段、技法及び手順を含む。
【０４２７】
本明細書において使用される際、「治療する」という用語は、病態の進行を抑制すること、実質的に阻害すること、減速させること又は食い止めること、病態の臨床若しくは審

美的症状を実質的に改善すること、又は病態の臨床若しくは審美的症状の出現を実質的に防止することを含む。

【０４２８】

明確にするために、別個の実施形態の文脈において記載される本発明の特定の特徴はまた、単一の実施形態において組み合わせて提供され得ることが理解される。逆に、簡潔にするために、単一の実施形態の文脈において記載される本発明の様々な特徴はまた、別々に、又は任意の好適な部分組合せで、又は本発明の任意の他の記載される実施形態において好適であるとして提供され得る。様々な実施形態の文脈において記載される特定の特徴は、実施形態がそれらの要素なしで動作不能でない限り、それらの実施形態の必須の特徴と見なされない。

【０４２９】

上記で詳細に説明され、下記の特許請求の範囲内で権利請求される本発明の様々な実施形態及び態様は、以下の実施例において実験的裏付けを示す。

【実施例】

【０４３０】

ここで、以下の実施例が言及されるが、これらは、上記の説明とともに、本発明のいくつかの実施形態を非限定的に例示する。

【０４３１】

材料及び方法

材料：

クロスカルメロースナトリウム（Ｐａｒｔｅｃｋ（登録商標）ＣＣＳ；架橋形態；ＣＡＳ　Ｎｏ．７４８１１－６５－７）を、Ｍｅｒｃｋ社から入手した。

アルギン酸ナトリウム（ＣＡＳ　Ｎｏ．９００５－３８－３）、平均ＭＷ３００～３５０ｋＤａ、室温における粘度３５０～５００ｍＰａ（非架橋）を、Ｃａｒｌ　Ｒｏｔｈ社から入手した。

カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＣＭＣ）、ＣＡＳ　Ｎｏ．９００４－３２－４（非架橋）、低粘度（室温で４３ｍＰａ）を、Ｍｅｒｃｋ社又はＡｓｈｌａｎｄ社から入手した。

デンプングリコール酸ナトリウムタイプＡ（Ｐｒｉｍｏｊｅｌ（登録商標）、架橋形態、ＣＡＳ　Ｎｏ．９０６３－３８－１）、平均ＭＷ２，０００ｋＤａ、室温における粘度は２００ｍＰａ未満を、ＤＦＥ　Ｐｈａｒｍａ社から入手した。

【０４３２】

ｐＨ計を用いたｐＨ測定：

被検物質を、１、２、４、１０、２０、５０、１００及び１５０ｍｇ／ｍｌの濃度で、様々な体積の０．１ＭのＨＣｌ溶液（ｐＨ１．２）に溶解させた。ｐＨが安定したままの状態を確実にするために、溶解の直後及び最大で２６時間後までに、溶液ｐＨを、ＥＬＣ－１０－００電極（イスラエル国、ＭＲＣ社）又は細線電極ＨＩ１０８３（ＨＡＮＮＡ　ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｉｎｃ．）を備えたＭＰ－１０３　ｐＨ計（イスラエル国、ＭＲＣ社）を用いて測定した。実験期間中に得られた最も高いｐＨ値を、各物質の酸中和能力を比較するために記録した。

【０４３３】

他のｐＨ測定を、好適な比色ｐＨ指示薬溶液を試験媒体に加えることによって行った。

【０４３４】

実施例１

疑似胃液のｐＨに対する塩基性ポリマーの影響

胃液及び胃液中のＳＮＡＣの挙動に対する塩基性ポリマーの影響を、疑似胃液としてＨＣｌ溶液を用いて調べた。

【０４３５】

ＳＮＡＣ及び塩基性ポリマーアルギン酸ナトリウム、非架橋（Ｎａ－ＣＭＣ）及び架橋（クロスカルメロースナトリウム、ＣＣＳ）形態のカルボキシメチルセルロースナトリウ

ム、及びデンプングリコール酸ナトリウム（ＳＳＧ）を、１、２、４、１０、２０、５０、１００及び１５０ｍｇ／ｍｌの濃度で様々な体積の０．１ＭのＨＣｌ溶液（ｐＨ１．２）に溶解し、溶液ｐＨを、上記の「材料及び方法」の項に記載されるように、ＥＬＣ－１０－００電極（イスラエル国、ＭＲＣ社）を備えたＭＰ－１０３　ｐＨ計（イスラエル国、ＭＲＣ社）を用いて測定した。

【０４３６】

図１に示されるように、ＨＣｌ溶液（ｐＨ１．２）への添加後、ＳＮＡＣは、迅速に溶解し、ｐＨを濃度依存的に上昇させ、溶解の５分後のｐＨは、１０ｍｇ／ｍｌのＳＮＡＣの添加後に約１．５であり、２０ｍｇ／ｍｌのＳＮＡＣの添加後に６．５であり、１００ｍｇ／ｍｌのＳＮＡＣの添加後に約７．５であった。

【０４３７】

これらの結果は、ＳＮＡＣのかなりの割合が、胃内条件下で、塩から対応するカルボン酸（ＮＡＣ）に転化されることを示し、カルボン酸（ＮＡＣ）は、塩よりかなり水に溶解しにくく、有効な透過促進剤でない。

【０４３８】

１３．５μｇ／ｍｌのヒト副甲状腺ホルモン（１－３４）（ｈＰＴＨ（１－３４））を、１５０μｇ／ｍｌのペプシンとともに、様々なｐＨ値でインキュベートし、残っているｈＰＴＨ（１－３４）のパーセンテージを決定することによって、ペプシンによるペプチドタンパク質分解に対するｐＨの影響を決定した。３７℃で１５０μｇ／ｍｌのペプシンへの添加後に残っているｈＰＴＨ（１－３４）の量を、異なるｐＨ値を有する媒体中で決定し、その後、即時（１０秒）のボルテックス及び４℃で３分間、４０００ＲＣＦでの遠心分離を行った。以下の媒体を使用した：０．０１ＭのＨＣｌ及びＮａＣｌから調製された疑似胃液（ｐＨ２）；フタル酸緩衝液（ｐＨ４又は５）；及びリン酸緩衝液（ｐＨ６又は７）。

【０４３９】

図２に示されるように、ｈＰＴＨ（１－３４）のタンパク質分解は、ｐＨが約ｐＨ６以上に増加したときに阻害された。

【０４４０】

統合すると、上記の結果は、ＳＮＡＣが、吸収促進剤の活性な塩形態の少なくとも一部の損失を犠牲にして、ｐＨを増加させることによって、胃内条件下でのペプシンによるペプチド分解を阻害し得ることを示す。

【０４４１】

吸収促進剤の活性形態の損失を低減させながら、ｐＨの有益な増加を得るために、カルボン酸基を含有する様々な濃度の異なるポリマー（アルギン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びクロスカルメロースナトリウム）を０．１ＭのＨＣｌ溶液（ｐＨ１．２）へ添加した後のｐＨに対する影響も評価した。図３Ａは、ＥＬＣ－１０－００電極（イスラエル国、ＭＲＣ社）を備えたＭＰ－１０３　ｐＨ計（イスラエル国、ＭＲＣ社）を用いて測定されたｐＨ値を示し、図３Ｂは、細線電極ＨＩ１０８３（ＨＡＮＮＡ　ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｉｎｃ．）を備えたＭＰ－１０３　ｐＨ計（イスラエル国、ＭＲＣ社）を用いて測定されたｐＨ値を示す。

【０４４２】

図３Ａ及び３Ｂに示されるように、試験したポリマーのそれぞれが濃度依存的なｐＨの増加を示し、試験したより高い濃度において約４～４．５のｐＨ値が得られた。

【０４４３】

アルギン酸ナトリウム、Ｎａ－ＣＭＣ、ＣＣＳ及びデンプングリコール酸ナトリウム試験粉末は、水性媒体への添加後に（様々な粘度の）ゲルを形成し、このようなゲル中のポリマーの分散は、不均一であり得る。ポリマーの酸中和能力がゲル中のポリマーの濃度によって決定されるかどうかを評価するために、粉末形態のポリマーを酸性媒体に加えて混合しない予備調査を実施した。ｐＨ値は、好適なｐＨ指示薬溶液を用いて測定した。

【０４４４】

粉末形態のポリマーは、局所的な酸中和効果をもたらした。デンプングリコール酸ナトリウムは、強い酸中和を伴い迅速に溶解し、クロスカルメロースナトリウムは、より弱い酸中和を伴い迅速に溶解し、カルボキシメチルセルロースナトリウムは、十分に溶解しなかったが、いくらかの酸中和を示し、アルギン酸ナトリウムは、酸中和をほとんど示さなかった（データは示されていない）。

【０４４５】

これらの結果は、試験したポリマーの中で、デンプングリコール酸ナトリウム（及びある程度は、クロスカルメロースナトリウム）が、粉末形態で特に強い局所的な酸中和効果を有するため、ＳＮＡＣなどの吸収促進剤を含む腸溶コーティングされていない製剤に特に好適であることを示す。

【０４４６】

何らかの特定の理論によって制約されるものではないが、カルボキシメチルセルロースナトリウム及びアルギン酸ナトリウムの限られた効果は、ポリマーマトリックスへの水の遅い浸透に関連し、一方で、デンプングリコール酸ナトリウムの特に有効な酸中和は、少なくとも部分的に、その迅速な吸水率（膨潤）に関連すると考えられる。

【０４４７】

デンプングリコール酸ナトリウム及びクロスカルメロースナトリウムが、最も強い局所的な酸中和能力を示したため、さらなる実験を、これらポリマーを用いて行った。

【０４４８】

ポリマーの最大酸中和能力を評価するために、錠剤の形態に圧縮された各ポリマーを用いて実験を繰り返した。

【０４４９】

予備調査において、平たい丸形の１００ｍｇの錠剤を、６ｍｍのパンチ及び２トンの圧縮力を用いて、デンプングリコール酸ナトリウム又はクロスカルメロースナトリウムから形成し、錠剤を、様々なｐＨレベル（１．２、１．５又は２．０）の４０ｍｌのＨＣｌ溶液に入れた（静的溶解）。水浴を用いて、３７℃の温度を維持した。得られたｐＨ値を、好適なｐＨ指示薬溶液を用いて測定した。

【０４５０】

デンプングリコール酸ナトリウムの錠剤とクロスカルメロースナトリウムの錠剤は、異なる膨潤パターンを示したが、いずれも、ＨＣｌ溶液において同等の中和強度を示した（データは示されていない）。デンプングリコール酸ナトリウムの錠剤は、試験した各初期ｐＨについて、クロスカルメロースナトリウムの錠剤がもたらすよりも強い酸中和をもたらした（局所的な酸中和の有効性は、初期ｐＨがより高い場合により高かった）。

【０４５１】

これらの結果は、胃液のｐＨを少なくとも約４まで増加させるためには、デンプングリコール酸ナトリウムとクロスカルメロースナトリウムが同等の有効性を有し得るが、胃液のｐＨを少なくとも約５まで増加させるためには、デンプングリコール酸ナトリウムがクロスカルメロースナトリウムよりも有効であることを示す。これは、デンプングリコール酸ナトリウムが、クロスカルメロースナトリウムよりも酸中和に有効であることを示す。

【０４５２】

さらなる試験において、１００ｍｇのデンプングリコール酸ナトリウム錠剤を、８ｍｍの丸パンチ及び１．５トンの圧縮力を用いて調製した。錠剤を、５０ｍｌの０．０１ＭのＨＣｌ溶液（ｐＨ２．０、３７℃）を含む秤量ボートにおいて振とうせずに溶解させ、局所的ｐＨを測定した。

【０４５３】

指示薬を溶液に加えることによる、錠剤近傍のｐＨの測定は、局所的ｐＨが約７であることを示した。

【０４５４】

これらの結果は、デンプングリコール酸ナトリウムが、局所的ｐＨを、ｐＨ５（ＳＮＡＣのｐＫａ）をはるかに超える値まで増加させ、それによって、ＳＮＡＣ及び吸収促進剤

となる関連化合物の作用に有効な濃度でのＳＮＡＣの溶解を促進し、さらには（低いｐＨでのみ活性である）ペプシンによるペプチド分解を阻害することを示す。

【０４５５】

何らかの特定の理論によって制約されるものではないが、観察されたｐＨ増加の局所的な性質が、ポリマー溶解（湿潤時の水和及び弛緩）時に生じる粘性ゲルに関連し、粘性ゲルが、より高いｐＨを有する局所的な領域の外側からの酸の輸送を制限すると考えられる。この不均一性のため、局所的ｐＨの決定が、全体としての媒体のｐＨよりも重要なパラメータを示すとさらに考えられる。例えば、全体としての媒体のｐＨの一般により小さい増加（図３Ａ～Ｂ）は、酸が有効に中和される錠剤の近位の領域のｐＨ、及びｐＨがより影響を受けない遠位領域のｐＨの平均を反映するものとして説明され得る。

【０４５６】

さらなる試験において、１００ｍｇの錠剤を、８ｍｍの丸パンチ及び２トンの圧縮力を用いて、様々なポリマー（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム及びアルギン酸ナトリウム）から形成した。局所的ｐＨに対する錠剤の影響を、０．０１ＭのＨＣｌ溶液（ｐＨ２．０、３７℃）に錠剤を入れたときに比較した。ｐＨを、指示薬を溶液に加えることによって測定した。

【０４５７】

デンプングリコール酸ナトリウム錠剤は、迅速に膨潤し、崩壊し、強い局所的な酸中和効果を生じ、クロスカルメロースナトリウム錠剤はまた、迅速に崩壊したが、より弱い局所的な酸中和効果を生じ、カルボキシメチルセルロースナトリウム錠剤は、ゆっくりと膨潤し、いくらかの局所的な酸中和を示し、アルギン酸ナトリウム錠剤は、無傷のままであり、局所的な酸中和をほとんど示さなかった（データは示されていない）。

【０４５８】

さらに、アニオン性基を有さないポリマーであるヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）を用いて調製された対照錠剤を同様に試験したところ、ｐＨに対する観察可能な影響を示さなかった。

【０４５９】

錠剤の漸進的な水和故に、膨潤したマトリックス中のポリマーの酸中和効果は、不均一であり得る。したがって、錠剤マトリックスの異なる位置におけるｐＨを、以下のように、さらなるセットの実験において評価した。

【０４６０】

２００ｍｇの錠剤を、１０ｍｍの丸パンチ及び１トンの圧縮力を用いて、アルギン酸ナトリウム、Ｎａ－ＣＭＣ、ＣＣＳ又はデンプングリコール酸ナトリウム（ＳＳＧ）から調製した。各錠剤を、１００ｍｌの０．０１ＭのＨＣｌ溶液（ｐＨ２．０、室温）を含む皿の中心に配置し、水和後、局所的ｐＨを、図６のＡ（ＳＳＧについて）、Ｂ（ＣＣＳについて）、Ｃ（Ｎａ－ＣＭＣ；ＣＭＣ－Ｎａについて）及びＤ（アルギン酸ナトリウム；Ａｌｇ－Ｎａについて）に示されるように、膨潤した錠剤マトリックスの以下の４つの異なる点で測定した。（ｉ）形成されたゲル境界の外部のＨＣｌ溶液中（膨潤したマトリックスの表面から約２～３ｃｍ）、（ｉｉ）膨潤したマトリックスの表面、（ｉｉｉ）膨潤したマトリックスの表面と中心との間の中間の位置（表面及び中心のそれぞれから約０．５～１ｃｍ）、及び（ｉｖ）膨潤したマトリックスの中心。錠剤の内部の局所的ｐＨの測定は、（「材料及び方法」項に記載されるように、）細線電極を備えたｐＨ計を用いることによって可能になった。

【０４６１】

図６のＡ～Ｄに示されるように、ＳＳＧ錠剤は、迅速に膨潤し、崩壊し、膨潤したマトリックスの中心においてｐＨ５．７に達する強い局所的な酸中和効果を生じた（図６のＡ）。ＣＣＳ錠剤も、迅速に膨潤し、わずかに弱い局所的な酸中和効果を生じた（図６のＢ）。ＣＭＣ－Ｎａ錠剤は、ゆっくりと膨潤し、強い局所的な酸中和を示し（図６のＣ）、Ａｌｇ－Ｎａ錠剤は、最も遅い膨潤速度及びＣＣＳと同様の局所的な酸中和を示した（図

６のＤ）。全ての試験されたポリマーについて、膨潤したマトリックスの中心において測定されたｐＨ値は他の領域より高く、これは、ポリマーの濃度依存的酸中和能力をさらに裏付ける。

【０４６２】

これらの２つのセットの実験の結果は、全ての試験したアルカリ性ポリマーについて、マトリックスの内部の局所的ｐＨの増加が、ｐＨ値が最大で約５～６に至ることを示す。このようなｐＨ値は、ＳＮＡＣのｐＫａが約５であるときに、ＳＮＡＣを溶解可能な塩の形態に維持するために望ましいｐＨと一致している。したがって、このｐＨ増加は、ＳＮＡＣの沈殿を減少させ、その結果、ＳＮＡＣ（及び他の吸収促進剤）が吸収促進剤として作用するために必要とされる、ＳＮＡＣが高濃度に溶解された状態を達成する。局所的ｐＨの増加はまた、（低いｐＨでのみ活性である）ペプシンによるペプチド分解を阻害する。これらの結果は、アルカリ性（塩基性）ポリマーが、酸性溶液における限られた拡散を示し、したがって主に局所的にｐＨに影響を与えることによって、ｐＨに対するより強い及び／又はより持続的な効果をもたらし得ることをさらに示す。

【０４６３】

さらに別のセットの実験において、高い局所的ｐＨを生じる高速膨潤ポリマーの一例であるＳＳＧ、及び高い局所的ｐＨを生じる低速膨潤ポリマーの一例であるＣＭＣ－Ｎａを、（麻酔した成体雌家畜ブタ（sus scrofa domesticus））から内視鏡的に採取した）ブタ胃液中でさらに試験した。２００ｍｇの錠剤を、１０ｍｍの丸パンチ及び１トンの圧縮力を用いて、各ポリマーから調製した。各錠剤を、室温で１００ｍｌのブタ胃液を含む皿の中心に配置し、水和（湿潤）後、図６のＡ～Ｄに示されるデータについて上述したように、膨潤した錠剤マトリックスの（ｉ）～（ｉｖ）の４つの異なる点で局所的ｐＨを測定した。結果を、ＳＳＧについて図７のＡ及びＣＭＣ－Ｎａについて図７のＢに示し、それぞれ図６のＡ及びＣに示されるものと同様である。

【０４６４】

統合すると、上記の結果は、アルカリ性基含有ポリマー、特に、デンプングリコール酸ナトリウム及びクロスカルメロースナトリウムが、局所領域内（例えば、胃内）で酸を有効に中和し、それによって、このような領域内における、ＳＮＡＣのプロトン化及び不活性化、並びにペプシンによるペプチドの分解を低減し得ることを示す。この現象は、ポリマー、ＳＮＡＣ及びペプチド又はポリペプチドが共局在化している場合（例えば、単一の剤形内）特に重要であり、ペプチド又はポリペプチドの持続的なＳＮＡＣ誘発性吸収を可能にする。

【０４６５】

実施例２

インビボのラットモデルにおけるペプチド吸収に対するデンプングリコール酸ナトリウムの影響

薬物吸収を促進するデンプングリコール酸ナトリウム（ＳＳＧ）の能力を、インビボラットモデルにおいて、モデルペプチド薬としてテリパラチド（ｈＰＴＨ（１－３４））及びモデル吸収促進剤としてＳＮＡＣを用いて評価した。

【０４６６】

製剤を、表１に示される組成を用いて調製した。全ての物質は、乾燥粉末形態であり、乳鉢及び乳棒を用いて幾何学的に混合した。その後、ミニ錠剤を、２ｍｍのパンチ及び０．５トン／ｃｍ^{2}に設定された金型を用いて、混合物から調製した。

【０４６７】

【表３】

表１：異なる試験群においてラットに投与される（９０μｇのｈＰＴＨ（１－３４）、約１４．４ｍｇのＳＮＡＣ、及び約０．１５ｍｇのステアリン酸マグネシウムを含む）例示的な製剤の組成

製剤	ダイズトリプシン阻害剤（ｍｇ）	デンプングリコール酸ナトリウム（ｍｇ）	総用量重量（ｍｇ）	ラットの数
ＳＮＡＣ＋ＳＢＴＩ＋２０％のＳＳＧ	約０．５	３．６	１８．６	６
ＳＮＡＣ＋３０％のＳＳＧ	０	４．３７	１８．９	５
ＳＮＡＣ＋ＳＢＴＩ	約０．５	０	１５．０	７
ＳＮＡＣ	０	０	１４．６	８

【０４６８】

雄ウィスターラット（２５０～３００グラム）を、（表１に記載される）異なる製剤を投与する群に分けた。実験前夜及び実験中に食物を与えず、実験前の１時間及び実験中には水を与えなかった。ラットへのミニ錠剤の投与を、特注の胃内強制飼養チューブを用いて行った。血液を、所定の時点で頬から採取した。血漿を分離し、血漿又は細胞培養培地中でのｈＰＴＨ（１－３４）の決定のための市販のＥｌｉｓａキット（米国、オハイオ州アセンズ、Ｑｕｉｄｅｌ　Ｃｏｒｐ．製；Ｃａｔ．Ｎｏ．６０－３９００）によってｈＰＴＨ（１－３４）を定量した。

【０４６９】

図４及び以下の表２に示されるように、ＳＢＴＩを含む例示的な製剤中に２０％のデンプングリコール酸ナトリウムを含めることは、デンプングリコール酸ナトリウムを含まない対応する製剤と比較して、約１．５倍高い中央Ｃｍａｘ及びＡＵＣ（曲線下面積）をもたらした。

【０４７０】

図５及び以下の表２に示されるように、例示的な製剤（ＳＢＴＩを含まない）中に３０％のデンプングリコール酸ナトリウムを含めることは、デンプングリコール酸ナトリウムを含まない対応する製剤と比較して、約４倍高い中央Ｃｍａｘ及びＡＵＣ（曲線下面積）をもたらした。

【０４７１】

図４及び図５にさらに示されるように、デンプングリコール酸ナトリウムは、排出相中にｈＰＴＨ（１－３４）の血漿中レベルを増加させ、これは、持続的吸収を表す。

【０４７２】

【表４】

表２：雄ウィスターラットへのｈＰＴＨ（１－３４）製剤の経口投与後の、例示的な製剤の薬物動態パラメータ（中央値と範囲）

製剤	Ｃｍａｘ（ｐｇ／ｍｌ）	ＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）（分*ｐｇ／ｍｌ）	Ｔｍａｘ（分）	ラットの数
ＳＮＡＣ＋ＳＢＴＩ＋２０％のＳＳＧ	１０２５（１５４－２９９０）	２３１８２（３７３１－６２８５６）	１０（５－３０）	6
ＳＮＡＣ＋３０％のＳＳＧ	１６３３（３３０－２０６５２）	３８０１５（７００１－４１４１０６）	２０（１０－４５）	5
ＳＮＡＣ＋ＳＢＴＩ	７３９（９２－１２４０）	１４１５１（１９４９－３４０４６）	１５（５－１５）	7
ＳＮＡＣ	４５６（２１２－１５９０）	８４７４（４４１６－２５３１１）	１０（１０－３０）	8

【０４７３】

これらの結果は、実施例１のものを裏付け、ＳＮＡＣなどの吸収促進剤と共投与されたポリペプチドの吸収を著しく増加させ、プロテアーゼ阻害剤の存在下及び非存在下で、薬物動態プロファイルを調節するデンプングリコール酸ナトリウムの能力を確認する。

【０４７４】

実施例３

インビボのブタモデルにおけるペプチド吸収に対するデンプングリコール酸ナトリウムの影響

薬物吸収を促進するデンプングリコール酸ナトリウム（ＳＳＧ）の能力を、モデルペプチド薬としてテリパラチド（ｈＰＴＨ（１－３４））及びモデル吸収促進剤としてＳＮＡＣを用いて、インビボのブタモデルにおいてさらに評価した。このモデルは、ヒトに使用するための従来の寸法を有する単位剤形の試験を可能にする。

【０４７５】

２５％のＳＳＧを含む又は含まない製剤を、表３に示される組成を用いて調製した。全ての物質は、乾燥粉末形態であり、乳鉢及び乳棒を用いて幾何学的に混合された。その後、錠剤を、手動のプレスを用いて、混合物から調製した。

【０４７６】

得られた錠剤を、異なる来院時に雌シンクレアミニブタ（１８～２０ｋｇ）に経口投与した。ブタに、実験前夜及び実験中に食物を与えず、実験前の１時間及び実験中に水を与えなかった。投与は、約３０ｍｌの水を伴う経口投与用の特注のデバイスによって容易にされた。血液を、所定の時点で内在カニューレを通して頸静脈から採取した。血漿を分離し、ｈＰＴＨ（１－３４）を、血漿又は細胞培養培地中でのｈＰＴＨ（１－３４）の決定のための市販のＥｌｉｓａキット（米国、オハイオ州アセンズ、Ｑｕｉｄｅｌ　Ｃｏｒｐ．製；Ｃａｔ＃　６０－３９００）を用いて定量した。

【０４７７】

【表５】

表３：２５％のＳＳＧを含む又は含まない、テリパラチド（ｈＰＴＨ（１－３４））、ＳＮＡＣ及びステアリン酸マグネシウムを含む、ブタに投与される例示的な製剤の組成物

製剤	ｈＰＴＨ（１－３４）（ｍｇ）	ＳＮＡＣ（ｍｇ）	ステアリン酸Ｍｇ（ｍｇ）	ＳＳＧ（ｍｇ）	総重量（ｍｇ）
ＳＮＡＣ１個の錠剤（８ｍｍ）	１	１６６	０．１７	－－－	１６７
ＳＮＡＣ＋ＳＳＧ１個の錠剤（８ｍｍ）	１	１６６	０．１７	５５	２２２
ＳＮＡＣ２２個の錠剤（２ｍｍ）	１	１６６	０．１７	－－－	１６７
ＳＮＡＣ＋ＳＳＧ２２個の錠剤（２ｍｍ）	１	１６６	０．１７	５５	２２２

【０４７８】

表４に示されるように、デンプングリコール酸ナトリウムを含有する製剤は、デンプングリコール酸ナトリウムを含まない対応する製剤よりも高いＣｍａｘ及びＡＵＣ値を一貫して生じ、血漿中レベルは、排出相中にも高く保たれる。

【０４７９】

これらの結果は、吸収促進剤の存在下でポリペプチドの吸収を促進するアルカリ性基含有ポリマーの能力をさらに裏付ける。

【０４８０】

【表６】

表４：雌シンクレアミニブタへの経口投与後の例示的な製剤のテリパラチド（ｈＰＴＨ（１－３４））薬物動態パラメータ（中央値±ＳＥＭ）（ａ．ウィルコクソンの符号順位検定による、対応する群との比較、ｐ＜０．０５）

製剤	ｈＰＴＨ（１－３４）（ｍｇ）	Ｃｍａｘ（ｐｇ／ｍｌ）	ＡＵＣ（０－ｌａｓｔ）（分*ｐｇ／ｍｌ）	Ｎ（ブタ）
ＳＮＡＣ１個の錠剤（８ｍｍ）	１	約９５	約１４８０	６
ＳＮＡＣ＋ＳＳＧ１個の錠剤（８ｍｍ）	１	約１６０	約５４９０[a]	６
ＳＮＡＣ２２個の錠剤（２ｍｍ）	１	約３３	約５００	４
ＳＮＡＣ＋ＳＳＧ２２個の錠剤（２ｍｍ）	１	約５８	約１３００	４

【０４８１】

実施例４

インビボモデルにおける、ＧＬＰ－２吸収に対するデンプングリコール酸ナトリウムの影響

テデュグルチドは、ペプチド２（ＧＬＰ－２）のような内因性グルカゴンよりもかなり高い、代謝分解に対する安定性を有する市販の３３－アミノ酸ペプチドである。これは、短腸症候群のための治療薬として臨床的に使用される。テデュグルチドを用いて現在実施されている方法としては、皮下（ＳＣ）注射が挙げられるが、これは、胃腸管におけるその不安定性及び胃腸管からの不浸透性によりこの薬物の経口（ＰＯ）バイオアベイラビリティが低いためである。

【０４８２】

テデュグルチドの経口バイオアベイラビリティに対する、例示的な吸収促進剤としてのＳＮＡＣ、及び例示的なアルカリ性ポリマーとしてのＳＳＧの影響を試験した。

【０４８３】

製剤を、０．７ｍｇのテデュグルチド（２．３４ｍｇ／Ｋｇ）、１５ｍｇのＳＮＡＣ、０．２ｍｇのステアレート及び５．３３ｍｇのＳＳＧを用いて調製した。全ての物質は、乾燥粉末形態であり、幾何学的に混合された。その後、ミニ錠剤を、２ｍｍのパンチ及び１トン／ｃｍ^{2}に設定された金型を用いて、混合物から調製した。

【０４８４】

試験を、体重約２９９グラム（２９０～３２０グラム）の７匹の雄スプラーグドーリー（ＳＤ）ラットにおいて行った。動物に、投与前の１２～１５時間は食物を与えなかった。投与の１時間前に飲料水の供給を撤去し、投与の１時間後に戻した。ミニ錠剤を、水を用いずに、固体剤形投与に適合された先端を有する柔軟な胃内強制飼養チューブによって

投与した。その後、血液試料を、所定の時点で採取し、血漿を分離し、必要な補正後に、血漿中の内因性ＧＬＰ－２の検出のためのＥＬＩＳＡキット（Ａｂｃａｍ社、Ｃａｔ．Ｎｏ．ａｂ２２２８６３）を、製造業者の方法のＶｅｒｓｉｏｎ　７に従って使用し、テデュグルチドのレベルを定量した。

【０４８５】

テデュグルチドの血漿中濃度の、時間の関数としての得られたプロファイルを図８に示した。これは、ＳＮＡＣと緩衝ポリマー（ＳＳＧ）との組合せを用いて、テデュグルチドの経口送達が可能になり得ることを実証している。

【０４８６】

実施例５

インビボモデルにおける、κオピオイド受容体作用薬の吸収に対するデンプングリコール酸ナトリウムの影響

薬物吸収を促進するデンプングリコール酸ナトリウム（ＳＳＧ）の能力を、インビボのイヌモデルにおいて、例示的な市販の末梢制限κオピオイド受容体作用薬（約１ｋＤａ）及びモデル吸収促進剤としてＳＮＡＣを用いて評価した。

【０４８７】

３０％のＳＳＧを含む又は含まない製剤を、表５に示される組成を用いて調製した。全ての物質は乾燥粉末形態であり、幾何学的に混合された。その後、試験錠剤を、８ｍｍのパンチ及び手動の単発式パンチ打錠機に設置された金型を用いて調製した。対照錠剤は、５ｍｍのパンチ及び０．７トン／ｃｍ^{2}で手動のプレスに設置された金型を用いて調製した。

【０４８８】

【表７】

表５：３０％のＳＳＧを含む又は含まない、「ペプチド」と示される例示的なκオピオイド受容体作用薬（約１ｋＤａ）、ＳＮＡＣ及び賦形剤を含む、イヌに投与される例示的な製剤の組成物

製剤	ペプチド（％）	ＳＮＡＣ（％）	賦形剤（％）	ＳＳＧ（％）	ＨＥＣ（％）
対照	０．８	９２	２	――	５
試験	０．６	６８	２	３０	――

【０４８９】

試験を、６匹の雄イヌ（８～１１ｋｇ、８～９月齢）を用いて行った。イヌに、自由飲水の下で一晩絶食させ（約１４～１８時間）、投与の４時間後に給餌した。３匹のイヌには、胃内強制飼養チューブによって対照錠剤を投与し、３匹の他のイヌには、試験錠剤を投与した。１０ｍｌの水を、強制飼養チューブによって与えた。５％のＨＥＣ（ヒドロキシエチルセルロース；緩衝能力を有さないポリマー）を、製剤と同様の溶解速度を維持するために、対照錠剤に加えた。

【０４９０】

その後、血液試料を、所定の時点で採取し、血漿を分離し、ペプチドへの全身曝露の検出のためのＥＬＩＳＡキットなどの当該技術分野において許容される方法によって、ペプチドの血漿中レベルを定量した。

【０４９１】

得られたデータを表６に示し、この表は、錠剤にＳＳＧを含めることが、対照と比較して、ＡＵＣ値の有意な増加をもたらしたことを示す。両方の試験群において得られたＴｍａｘは同様であり（５５分に対して５０分）、これは、両方の群における製剤の同等の溶解速度を示す。

【０４９２】

【表８】

表６

群	錠剤中の ＳＳＧ含量	ＡＵＣ （分*μｇ／ｍｌ）	Ｔｍａｘ （分）
対照	０％^{w}／$_{w}$のＳＳＧ	１．４	５５
試験	３０％^{w}／$_{w}$のＳＳＧ	３．５	５０

ＳＳＧ－デンプングリコール酸ナトリウム。ＡＵＣ値を、０．１ｍｇ／ｋｇの用量に調整した。各群においてＮ＝３匹の雄イヌ。統計的有意差が、２つの群間で見られた（Ｔ検定、Ｐ＜０．０５）。

【０４９３】

ＳＮＡＣをアルカリ性ポリマーと組み合わせることの、送達されたペプチドの全身曝露に対する影響をさらに理解するために、さらなる試験を１２匹のイヌにおいて行った。２つの群のそれぞれにおける６匹のイヌに、表７に示されるように、ＳＮＡＣと同時に処方された同じ約１ｋＤａの治療用ペプチド及び異なる量のＳＳＧを含有する錠剤を経口投与した。錠剤を、上述されるように調製した。試験を、上述されるように行い、得られたデータを以下の表８及び図９に示す。

【０４９４】

【表９】

表７

製剤	ペプチド（％）	ＳＮＡＣ（％）	賦形剤（％）	ＳＳＧ（％）
１	０．８	８７	２．６	１０
２	０．６	６８	２	３０

表８

製剤	錠剤中のＳＳＧ含量（ｗ／ｗ）	ＡＵＣ（ｍｉｎ*μｇ／ｍｌ）
１	１０％	１．６
２	３０％	２．８

ＳＳＧ－デンプングリコール酸ナトリウム。各群のＮ＝６匹の雄イヌ。
統計的有意差が、２つの群間で見られた（Ｔ検定、Ｐ＜０．０５）。

【０４９５】
表８及び図９から分かるように、全身曝露（ＡＵＣ）は、より高いＳＳＧ含量を含む錠剤（製剤２）においてより高かった。

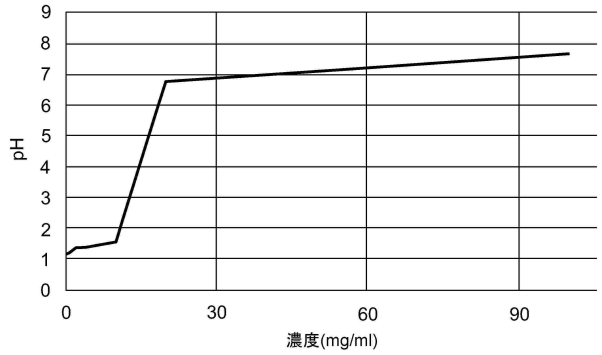
【０４９６】
これらのデータは、ＳＮＡＣ及び本明細書に記載されるアルカリ性ポリマー（ＳＳＧなど）の組合せが、ペプチド及びタンパク質などの治療活性薬剤の、本来なら制限される経口送達のための新規な手法を表すること、さらには、治療活性薬剤の経口バイオアベイラビリティを著しく改善するという知見を、さらに裏付けるものである。

【０４９７】
本発明が、その特定の実施形態とともに説明されてきたが、多くの代替、変更及び変形が、当業者に明らかであることは明白である。したがって、添付の特許請求の範囲の趣旨及び広い範囲に含まれる全てのこのような代替、変更及び変形を包含することが意図される。

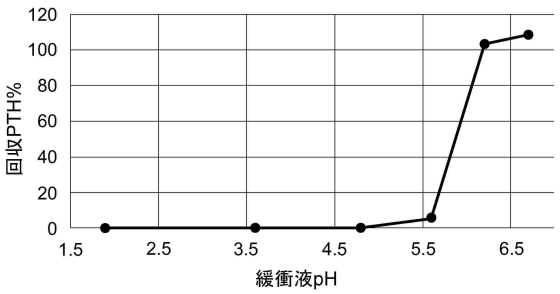
【０４９８】
本明細書において言及される全ての刊行物、特許及び特許出願は、各個々の刊行物、特許又は特許出願が、参照により本明細書に援用されると言及される際に具体的に且つ個別に示されたかのように、全体が参照により本明細書に援用されることが本出願人の意図である。さらに、本出願におけるいずれかの参考文献の引用又は特定は、このような参考文献が本発明の先行技術として利用可能であることの承認として解釈されるべきではない。項の見出しが使用される限り、それらは必ずしも限定的であると解釈されるべきではない。さらに、本出願のあらゆる優先権書類は、全体が参照により本明細書に援用される。

【図面】

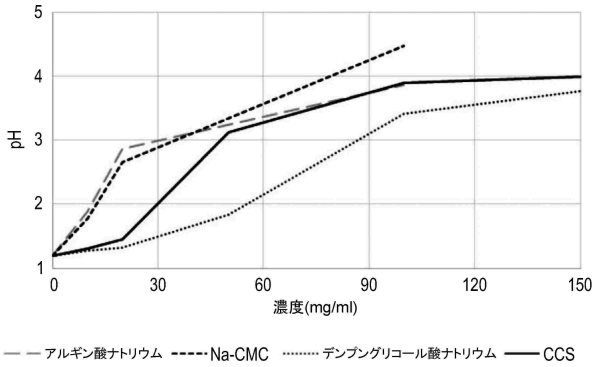
【図１】



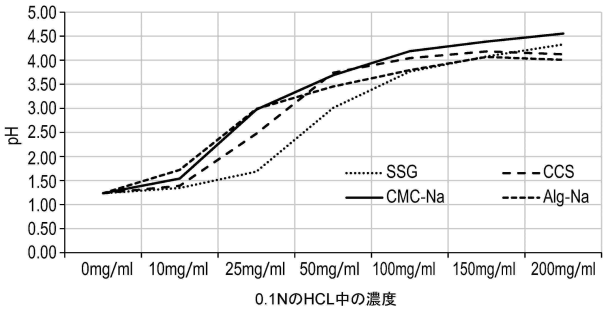
【図２】



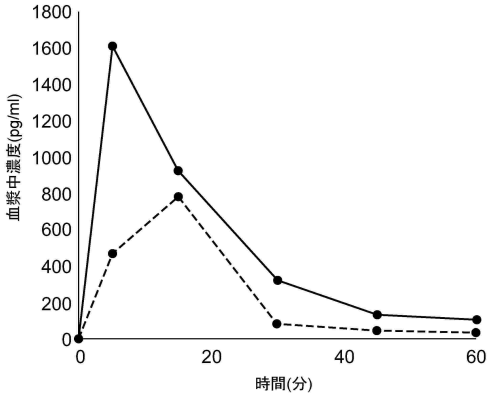
【図３Ａ】



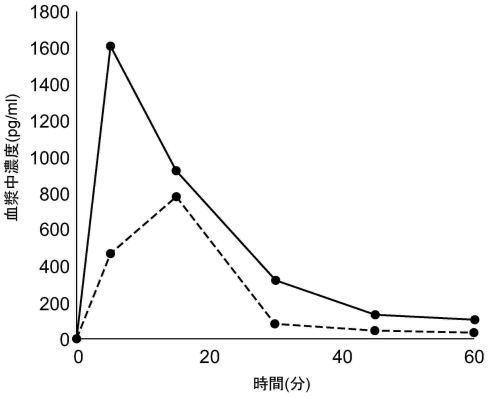
【図３Ｂ】



【図４】



【図５】



【図】

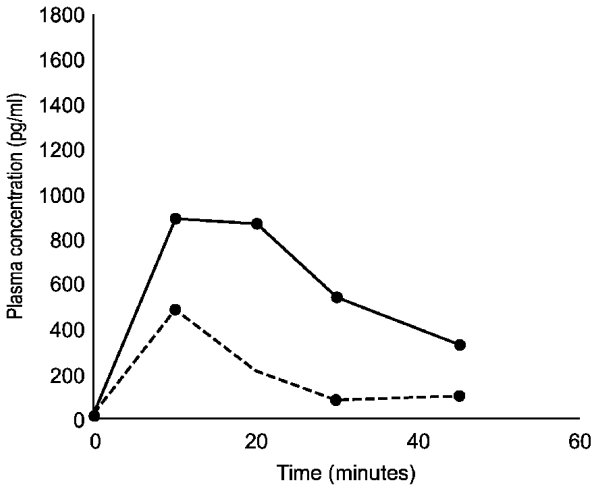
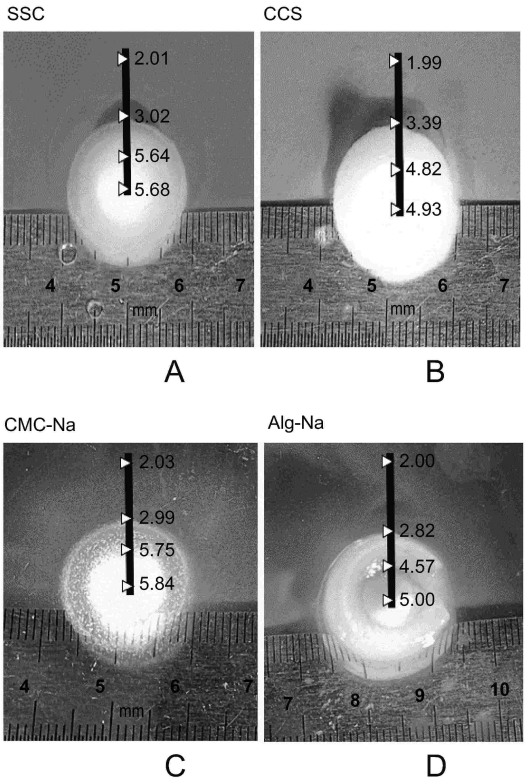
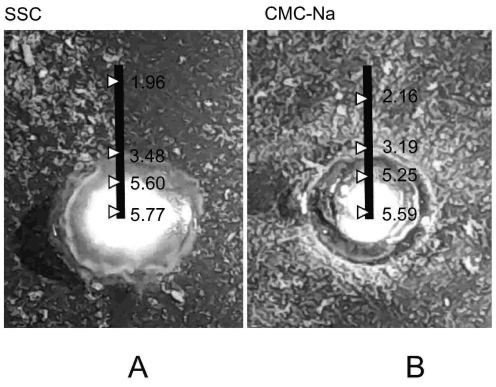


FIG. 5

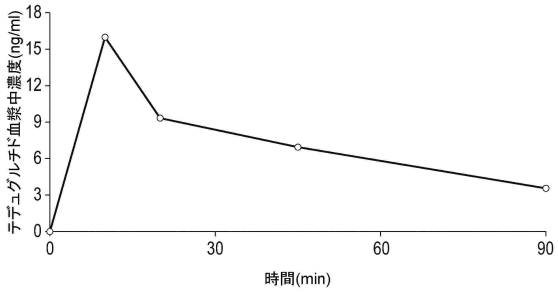
【図６】



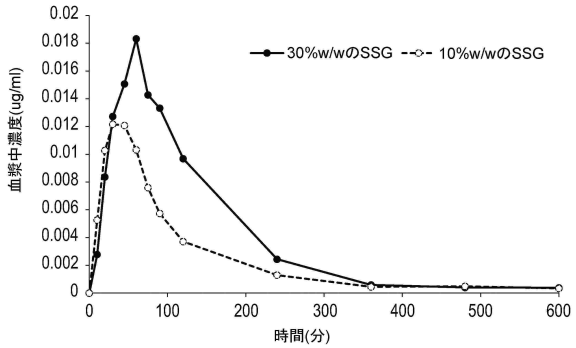
【図７】


SSC
CMC-Na
1.96
3.48
5.60
5.77
2.16
3.19
5.25
5.59
A
B

【図８】


テデュグルチド血漿中濃度(ng/ml)
18
15
12
9
6
3
0
0
30
60
90
時間(min)

【図９】


血漿中濃度(ug/ml)
0.02
0.018
0.016
0.014
0.012
0.01
0.008
0.006
0.004
0.002
0
30%w/wのSSG
10%w/wのSSG
0
100
200
300
400
500
600
時間(分)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IL2023/050192

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 38/00(2023.01)i; ***A61K 38/29***(2023.01)i; ***A61K 39/00***(2023.01)i; ***A61K 47/12***(2023.01)i; ***A61K 9/20***(2023.01)i; ***A61K 47/36***(2023.01)i; ***A61K 47/38***(2023.01)i; ***A61K 9/00***(2023.01)i; ***A61P 43/00***(2023.01)i; ***A61P 5/00***(2023.01)i
CPC: A61K 38/00; A61K 38/29; A61K 39/00; A61K 47/12; A61K 9/2013; A61K 9/205; A61K 9/2054; A61K 47/36; A61K 47/38; A61K 9/0053; A61P 43/00; A61P 5/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 38/00; A61K 38/29; A61K 39/00; A61K 47/12; A61K 9/20; A61K 47/36; A61K 47/38; A61K 9/00; A61P 43/00; A61P 5/00
CPC: A61K 38/00; A61K 38/29; A61K 39/00; A61K 47/12; A61K 9/2013; A61K 9/205; A61K 9/2054; A61K 47/36; A61K 47/38; A61K 9/0053; A61P 43/00; A61P 5/00

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

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

Databases consulted: Esp@cenet, Google Patents, PubMed, Google Scholar, PatBase, Orbit Search terms used: absorption enhancer, NAC, SNAC, 8-N-(2-hydroxybenzoyl)aminocaprylate, NAD, SNAD, 5-CNAC, 4-MOAC, 4-CNAB, sodium starch glycolate, croscarmellose sodium, sodium alginate, sodium carboxymethylcellulose, basic polymer, alkaline polymer, stomach, gastric fluid, oral, stomach acid, neutraliz*, acid-neutralizing, antacid, degradation, protect*, BCS Class III, polypeptide, nucleic acid, parathyroid hormone, PTH, teriparatide, GLP-2, kappa opioid receptor agonist, antibody, hormone, single-domain antibody

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016128974 A1 (ENTERA BIO LTD [IL])18 August 2016 (2016-08-18) Abstract, p. 2 lines 23-26, p. 3 lines 1-4, p. 4 line 28 - p. 5 line 2, p. 7 lines 3-18, p. 9 lines 3-25, p. 30 lines 28-29, p. 68 lines 9-12, p. 69 lines 8-12, p.70 lines 8-18, claims 1, 7-11, 15 and 19	1-29
Y	WO 2006084164 A2 (EMISPHERE TECH INC [US]; LIAO JUN [US]; LIU PUCHUN [US]; DINH STEVEN [US]; SINGH BRAHMA [US]; MAJURU SHINGAI [US]; BHARGAVA PRATEEK N) 10 August 2006 (2006-08-10) Para. [7]-[08], [95], [106]- [109], [112], [120], [140], claim 1	1-29

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
25 April 2023	**27 April 2023**
Name and mailing address of the ISA/IL **Israel Patent Office** **Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jerusalem, 9695101,** **Israel** **Israel** Telephone No. **972-73-3927201** Email: **petoffice@justice.gov.il**	Authorized officer **BERMAN ZAKEN Yael** Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IL2023/050192

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018033927 A1 (ENTERA BIO LTD [IL]) 22 February 2018 (2018-02-22) Whole document	1-29

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IL2023/050192

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2016128974 A1	18 August 2016	WO 2016128974 A1	18 August 2016
		BR 112017017112 A2	03 April 2018
		CA 2975578 A1	18 August 2016
		CA 2975676 A1	18 August 2016
		CA 2975710 A1	18 August 2016
		CA 3011654 A1	18 August 2016
		CA 3011657 A1	18 August 2016
		CN 107427481 A	01 December 2017
		CN 113694190 A	26 November 2021
		CN 113713090 A	30 November 2021
		CN 113730556 A	03 December 2021
		CN 114949185 A	30 August 2022
		EP 3256113 A1	20 December 2017
		EP 3256113 A4	14 November 2018
		EP 3256114 A1	20 December 2017
		EP 3256114 A4	21 November 2018
		EP 3256149 A1	20 December 2017
		EP 3256149 A4	14 August 2019
		EP 3256152 A1	20 December 2017
		EP 3256152 A4	14 November 2018
		EP 3256153 A1	20 December 2017
		EP 3256153 A4	21 November 2018
		HK 1247822 A1	05 October 2018
		HK 1247823 A1	05 October 2018
		HK 1247835 A1	05 October 2018
		HK 1247838 A1	05 October 2018
		HK 1247843 A1	05 October 2018
		IL 253802 B	01 June 2022
		IL 253803 B	30 June 2021
		IL 253804 B	01 May 2022
		IL 283258 A	29 July 2021
		IL 292218 A	01 June 2022
		IL 292417 A	01 June 2022
		JP 2018504444 A	15 February 2018
		JP 6925969 B2	25 August 2021
		JP 2018504445 A	15 February 2018
		JP 6925970 B2	25 August 2021
		JP 2021176913 A	11 November 2021
		JP 2021176914 A	11 November 2021
		MX 2017010220 A	21 February 2018
		US 2018021272 A1	25 January 2018
		US 10583177 B2	10 March 2020
		US 2018028622 A1	01 February 2018
		US 2018036234 A1	08 February 2018
		US 2018036382 A1	08 February 2018
		US 2018050096 A1	22 February 2018
		US 2020138913 A1	07 May 2020
		WO 2016128970 A1	18 August 2016
		WO 2016128971 A1	18 August 2016
		WO 2016128972 A1	18 August 2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IL2023/050192

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		WO 2016128973 A1	18 August 2016
WO 2006084164 A2	10 August 2006	WO 2006084164 A2	10 August 2006
		WO 2006084164 A3	23 November 2006
		WO 2006084164 A9	01 March 2007
		WO 2006084164 A8	18 October 2007
		EP 1843755 A2	17 October 2007
		EP 1843755 A4	03 February 2010
		EP 1843755 B1	01 April 2015
		ES 2540929 T3	14 July 2015
		JP 2008528636 A	31 July 2008
		JP 5175553 B2	03 April 2013
		US 2008153779 A1	26 June 2008
		US 2019216729 A1	18 July 2019
WO 2018033927 A1	22 February 2018	WO 2018033927 A1	22 February 2018
		AU 2017311698 A1	04 April 2019
		BR 112019003136 A2	21 May 2019
		CA 3033259 A1	22 February 2018
		CN 109862906 A	07 June 2019
		EP 3500291 A1	26 June 2019
		EP 3500291 A4	11 March 2020
		JP 2019524836 A	05 September 2019
		JP 2022126766 A	30 August 2022
		KR 20190039768 A	15 April 2019
		MX 2019001850 A	15 May 2019
		NZ 751668 A	29 July 2022
		SG 11201901070Y A	28 March 2019
		US 2019209657 A1	11 July 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
A61K	*38/29*	*(2006.01)*	A61K	38/29		
A61P	*19/10*	*(2006.01)*	A61P	19/10		
A61K	*38/26*	*(2006.01)*	A61K	38/26		
A61P	*1/00*	*(2006.01)*	A61P	1/00		
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61K	*48/00*	*(2006.01)*	A61K	48/00		
A61K	*38/02*	*(2006.01)*	A61K	38/02		

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,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,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,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

イスラエル国 ヤド ビンヤミン スラヴ ストリート ４３

(72)発明者 シュワルツ フィリップ エム

イスラエル国 エルサレム ダヴィッド アルロイ ストリート ５ ビルディング １ アパートメント ３５

Ｆターム（参考） 4C076 AA36 BB01 CC29 DD41 DD52N EE32 EE38 FF34

4C084 AA03 AA13 AA17 BA03 BA44 CA53 DB32 DB35 MA05 MA35 MA52 NA11 ZA661 ZA662 ZA971 ZA972 ZC412