

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-544239

(P2022-544239A)

(43)公表日 令和4年10月17日(2022.10.17)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K	9/28 (2006.01)	A 6 1 K	9/28	4 C 0 7 6
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32	4 C 0 8 4
A 6 1 K	9/32 (2006.01)	A 6 1 K	9/32	4 C 0 8 6
A 6 1 K	9/36 (2006.01)	A 6 1 K	9/36	
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36	
		審査請求	未請求	予備審査請求
		未請求	未請求	(全33頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-508528(P2022-508528)			(71)出願人
(86)(22)出願日	令和2年8月12日(2020.8.12)			596060697
(85)翻訳文提出日	令和4年3月9日(2022.3.9)			マサチューセッツ インスティテュート
(86)国際出願番号	PCT/US2020/045987			オブ テクノロジー
(87)国際公開番号	WO2021/030474			アメリカ合衆国マサチューセッツ州02
(87)国際公開日	令和3年2月18日(2021.2.18)			139ケンブリッジ, マサチューセッツ
(31)優先権主張番号	62/885,450			・アヴェニュー・77
(32)優先日	令和1年8月12日(2019.8.12)			(71)出願人
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			503146324
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR, GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く			ザ ブリガム アンド ウィメンズ ホスピタル インコーポレイテッド
				The Brigham and Women's Hospital, Inc.
				アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02115
				ボストン フランシス ストリート 75
				(74)代理人
				100078282
				最終頁に続く

(54)【発明の名称】 治療薬の投与のための物品及び方法

(57)【要約】

治療薬を対象に送達するための物品及び方法が記載される。これらの物品及び方法は、場合によっては、対象の結腸への治療薬の送達に有用であり得る。いくつかの実施形態において、物品は、分泌誘導剤を放出するように、例えば、腸液の放出を刺激するように構成される。物品は、いくつかの実施形態では、腸液の刺激放出が結腸による吸収に利用可能な治療薬の量を増加させるような治療薬を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の物品及び方法は、分泌誘導剤などの追加の成分なしで伝統的に投与された治療薬と比較して、対象における治療薬の吸収増加を有利に促進する。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される物品及び方法は、対象の結腸の運動性を増大させ得る。運動性の増加によって引き起こされる結腸内の流体の収縮及び移動の増加は、治療薬の溶解又は吸収を有利に促進し得る。

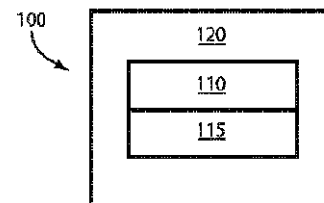


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象の結腸内で治療薬の放出のために構成される物品であって、
分泌誘導剤を含む第 1 の部分と、
前記第 1 の部分に隣接する第 2 の部分であって、治療薬を含む第 2 の部分と、
前記物品に付随する分解性コーティングと
を含む、物品。

【請求項 2】

対象の腸の一部分での治療薬の放出のために構成される物品であって、
前記対象の前記腸内に存在する腸液の量を増加させるように構成される第 1 の成分と、
前記対象の前記腸内で治療薬を放出するように構成される前記第 1 の成分に関連する第 2 の成分と
を含む、物品。

10

【請求項 3】

前記腸の前記部分が、前記対象の前記結腸である、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 4】

前記分泌誘導剤が、前記対象の前記結腸内の含水量を増加させるように構成される、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 5】

胃腸疾患を処置するための医薬品の製造における先行する請求項のいずれか一項に記載の物品。

20

【請求項 6】

前記分泌誘導剤が、胆汁酸又はその塩である、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 7】

前記分泌誘導剤が、ケノデオキシコール酸又はその塩である、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 8】

前記分解性コーティングが、Eudragit S100、Phloral、HPMC又はduocotを含む、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品。

30

【請求項 9】

前記分泌誘導剤の局所濃度が、少なくとも 3 mM である、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 10】

前記分泌誘導剤の前記局所濃度が、少なくとも 5 mM である、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 11】

前記物品が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースをさらに含む、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品。

40

【請求項 12】

前記物品が、ステアリン酸マグネシウムをさらに含む、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 13】

腸内薬物送達の方法であって、
腸が腸液を放出するために誘導されるように、対象の腸の一部分を腸分泌誘導剤に曝露することと、
前記対象の腸の一部分に治療薬を提供することと
を含み、
前記分泌誘導剤が、前記対象の腸による吸収に利用可能な前記治療薬の量を増加させる

50

、方法。

【請求項 14】

治療薬を投与するための方法であって、

対象に物品を投与することであって、ここで、前記物品が、分泌誘導剤を含む第1の部分と、前記第1の部分に隣接する第2の部分であって、前記第2の部分が前記治療薬を含む第2の部分と、前記物品に付随する分解性コーティングとを含み、前記分泌誘導剤が、前記対象の腸内に存在する腸液の量を増加させるように構成される、投与することと、

前記治療薬を物品から前記対象の腸に放出することとを含む、方法。

【請求項 15】

分泌誘導剤が、胆汁酸又はその塩である、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記分泌誘導剤が、ケノデオキシコール酸又はその塩である、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記分泌誘導剤が、回盲弁と肝弯曲部との間の距離の1/5以内で完全に溶解するように構成される、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記分泌誘導剤の局所濃度が、少なくとも3 mMである、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記分泌誘導剤の局所濃度が、少なくとも5 mMである、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記分泌誘導剤及び前記治療薬が、前記分泌誘導剤及び前記治療薬を含む錠剤、丸剤又はカプセル剤を介して経口的に導入される、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記分泌誘導剤が、前記対象において腹痛を誘導しない、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記分泌誘導剤が、前記対象の前記胃腸管の運動性を増加させるように構成される、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 23】

前記分泌誘導剤が胆汁酸又はその塩であり、前記治療薬が胆汁酸又はその塩である、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 24】

前記切片誘導剤がケノデオキシコール酸又はその塩であり、前記治療薬が胆汁酸又はその塩である、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 25】

前記分泌誘導剤の量が、5 mg に等しいかそれより多く、かつ5 g に等しいかそれより少ない、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 26】

前記物品中に存在する前記治療薬の量が、10 mg に等しいかそれより多く、かつ10 g に等しいかそれより少ない、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 27】

前記分泌誘導剤の前記物品の総重量に対する重量%が、10重量%に等しいかそれより多く、かつ95重量%に等しいかそれより少ない、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 28】

前記物品の総重量に対する前記治療薬の重量%が、10重量%に等しいかそれより多く、

10

20

30

40

50

かつ 95 重量%に等しいかそれより少ない、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 29】

前記第 1 の部分と前記第 2 の部分との比が、1 : 1 に等しいかそれより多く、かつ 1 : 9 に等しいかそれより少ない、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品又は方法。

【請求項 30】

前記第 2 の部分と前記第 1 の部分との比が、1 : 1 に等しいかそれより多く、99 : 1 に等しいかそれより少ない、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品又は方法。

【請求項 31】

前記分泌誘導剤の前記治療薬に対する質量比が 10 : 90 に等しいかそれより多く、90 : 10 に等しいかそれより少ない、先行する請求項のいずれか一項に記載の物品又は方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2019 年 8 月 12 日に提出された「治療薬の投与のための物品及び方法」と題する米国仮出願第 62 / 885, 450 号に基づく米国特許法第 119 条 (e) 項の下での優先権を主張し、その全体があらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0002】

技術分野

対象の結腸への治療薬の投与に関連する物品及び方法が一般的に記載される。

【背景技術】

【0003】

結腸への薬物の局所的かつ制御された送達は、胃腸管への医薬品の送達における課題として存続する。この問題に対処することができる新規な技術は、有害作用の可能性を低減しながら薬物の有効性を改善する立場にある。したがって、結腸への薬物送達の改善された方法が必要とされている。

【発明の概要】

30

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明の主題は、場合によっては、相互に関連する製品、特定の問題に対する代替的な解決策、並びに／又は 1 つ若しくはそれを超えるシステム及び／若しくは物品の複数の異なる使用を含む。

【0005】

一態様では、対象の結腸内で治療薬を放出するように構成される物品が提供される。いくつかの実施形態では、物品は、分泌誘導剤を含む第 1 の部分と、第 1 の部分に隣接する第 2 の部分であって、治療薬を含む第 2 の部分と、物品に付随する分解性コーティングとを含む。

40

【0006】

いくつかの実施形態では、物品は、対象の腸内に存在する腸液の量を増加させるように構成される第 1 の成分と、対象の腸内で治療薬を放出するように構成される第 1 の成分に関連する第 2 の成分とを含む。

【0007】

別の態様では、方法が提供される。いくつかの実施形態では、方法は、腸が腸液を放出するために誘導されるように、対象の腸の一部を腸分泌誘導剤に曝露することと、対象の腸の一部に治療薬を提供することとを含み、分泌誘導剤が、対象の腸による吸収に利用可能な治療薬の量を増加させる。

【0008】

50

いくつかの実施形態では、方法は、対象に物品を投与することであって、物品が、分泌誘導剤を含む第１の部分と、第１の部分に隣接する第２の部分であって、第２の部分が治療薬を含む第２の部分と、物品に付随する分解性コーティングとを含み、分泌誘導剤が、対象の腸内に存在する腸液の量を増加させるように構成される、投与することと、治療薬を物品から対象の腸に放出することを含む。

【０００９】

本発明の他の利点及び新規な特徴は、添付の図面と併せて考慮すると、本発明の様々な非限定的な実施形態の以下の詳細な説明から明らかになるであろう。本明細書及び参照により組み込まれる文書が矛盾する及び／又は矛盾する開示を含む場合、本明細書が優先されるものとする。

【００１０】

本発明の非限定的な実施形態は、添付の図面を参照して例として説明されるが、添付の図面は概略的なものであり、縮尺通りに描かれることを意図していない。図では、図示された同一又はほぼ同一の各構成要素は、通常、単一の数字で表されている。明確にするために、すべての構成要素がすべての図でラベル付けされているわけではなく、また、当業者が本発明を理解できるようにするために図解が必要でない場合、本発明の各実施形態のすべての構成要素が示されているわけではない。

【図面の簡単な説明】

【００１１】

【図１】図１は、一組の実施形態による、治療薬の制御放出のために構成される例示的な物品の概略図を示す。

【００１２】

【図２】図２は、一組の実施形態による、治療薬の制御放出のために構成される例示的な物品の概略図を示す。

【００１３】

【図３】図３は、一組の実施形態による、対象の胃腸管を通して移動する例示的な物品の概略図を示す。

【００１４】

【図４】図４は、一組の実施形態による、直腸内圧の変化対時間のプロットを示す。

【００１５】

【図５】図５は、一組の実施形態による、例示的な物品の概略図である。

【００１６】

【図６】図６は、一組の実施形態による、例示的な物品の概略図である。

【００１７】

【図７】図７Ａ～７Ｂは、一組の実施形態による、例示的な二層送達システムのインビトロ溶解プロファイルを示す。

【００１８】

【図８】図８Ａ～８Ｂは、一組の実施形態による、放出前及び放出後の例示的な二層送達システムを示す。

【００１９】

【図９】図９は、一組の実施形態による、分泌誘導剤としてのＮａＣＤＣ及び治療薬としての５－アミノサリチル酸を放出するように構成される物品の概略図を示す。

【００２０】

【図１０－１】図１０Ａ～１０Ｄは、一組の実施形態による、従来のカプセル剤及び従来の制御放出送達システム（「単層」）対本明細書に記載の物品（「二層」）の経時的な放出プロファイルを示す。

【図１０－２】同上。

【００２１】

【図１１】図１１Ａ～１１Ｂは、特定の実施形態による、従来の薬物送達システムに記載の遅延急速投与として送達されるモデル化された結腸Ｎａ－ＣＤＣ濃度、並びに一次放出

10

20

30

40

50

動態を有する遅延放出及び持続放出を示す。

【0022】

【図12】図12Aは、一組の実施形態による、ブタの腸管通過全体にわたって完全性を維持する二層送達システムの能力及び4時間後に回収された切開送達システムを示すKaplan Meyerプロットを使用したカプセル製剤と比較したCDC二層送達システムのインビボ評価を示す。

【0023】

図12Bは、一組の実施形態による、3つの直腸圧測定パターンの振幅及び矢じり形によって示される巨大収縮（平均振幅に対して正規化されたデータ）を有する非コーティングの二層送達システム又はCDCカプセル剤の直腸配置後の代表的な直腸圧測定パターンを示す。

10

【0024】

【図13】図13A～13Cは、一組の実施形態による、末期ブタモデルの小腸から回収された二層送達システムの写真画像であり、黒い矢印は、12個の送達システムのうちの1つが4時間後に崩壊し、残りは無傷のままであることを示す。

【0025】

【図14-1】図14A～14Lは、一組の実施形態による、インビトロ及びインシリコデータを使用した従来の製剤に対する二層送達システムの薬物動態評価を示す。

【図14-2】同上。

【図14-3】同上。

20

【図14-4】同上。

【図14-5】同上。

【図14-6】同上。

【0026】

【図15】図15Aは、一組の実施形態に従って、pHをpH7.4（0.2M NaOH、100rpm）に調整する前に、模擬腸液（0.2M、SIF、pH6.8）中で1時間放出を評価した、二層送達システムのインビトロ放出パターンを示す。

【0027】

図15Bは、一組の実施形態に従って、pHをpH7.4（0.2M NaOH、100rpm）に調整する前に、模擬腸液（0.2M、SIF、pH6.8）中で1時間放出を評価した、カプセル製剤のインビトロ放出パターンを示す。

30

【発明を実施するための形態】

【0028】

詳細な説明

治療薬を対象に送達するための物品及び方法が記載される。これらの物品及び方法は、場合によっては、対象の結腸への治療薬の送達に有用であり得る。いくつかの実施形態において、物品は、分泌誘導剤を放出するように、例えば、腸液の放出を刺激するように構成される。物品は、いくつかの実施形態では、腸液の刺激放出が結腸による吸収に利用可能な治療薬の量を増加させるような治療薬を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の物品及び方法は、分泌誘導剤などの追加の成分なしで伝統的に投与された治療薬と比較して、対象における治療薬の吸収増加を有利に促進する。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される物品及び方法は、対象の結腸の運動性を増大させ得る。運動性の増加によって引き起こされる結腸内の流体の収縮及び移動の増加は、治療薬の溶解又は吸収を有利に促進し得る。

40

【0029】

一態様では、対象の結腸に治療薬を放出するように構成される物品が記載される。物品は、分泌誘導剤を含む第1の部分と、治療薬を含む第2の部分と、物品に付随する分解性コーティングとを有し得る。いくつかの実施形態では、物品にはコーティングがない。いくつかの実施形態では、物品は、対象に経口的に投与され得る丸剤、錠剤、又はカプセル剤である。

50

【0030】

別の態様では、対象の腸の一部分に治療薬を放出するように構成される物品が記載される。物品は、対象の腸内に存在する腸液の量を増加させるように構成される第1の成分と、対象の腸内で治療薬を放出するように構成される第1の成分に関連する第2の成分とを含み得る。

【0031】

さらに別の態様では、腸内薬物送達のための方法が記載される。この方法は、腸が腸液を放出するように誘導されるように、腸の一部分を腸分泌誘導剤に曝露することを含む。この方法はまた、腸の一部分に治療薬を提供することを含んでよく、分泌誘導剤は、対象の腸による吸収に利用可能な治療薬の量を増加させる。

10

【0032】

さらに別の態様では、治療薬を投与方法が記載される。本方法は、分泌誘導剤と、第1の部分に隣接する第2の部分であって、治療薬を含む第2の部分と、物品に付随する分解性コーティングと、を含み得る物品を対象に投与方法を含む。分泌誘導剤は、腸内に存在する腸液の量を増加させるように構成されてよく、方法は、治療薬を物品から対象の腸に放出することを含む。

【0033】

物品の特定の実施形態は、付随する分解性コーティングを有する。いくつかの実施形態では、理論に拘束されることを望まないが、分解性コーティングは、分泌誘導剤及び治療薬が放出される対象の腸管に沿った放出位置の調整を可能にする。いくつかの実施形態では、分泌誘導剤による腸液の刺激放出は、結腸に沿った治療薬の局所溶解性を高める。

20

【0034】

本明細書で使用される「対象」は、哺乳動物（例えば、ヒト）などの任意の動物を指す。対象の非限定的な例としては、ヒト、非ヒト霊長類、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ又はげっ歯類、例えばマウス、ラット、ハムスター、鳥類、魚又はモルモットが挙げられる。本明細書に記載の実施形態は、場合によっては、ヒトでの使用を対象とし得る。いくつかの実施形態では、対象は、例えば、本明細書に記載の物品の投与時に健康上の利益を示し得る。

【0035】

本発明の特定の実施形態は、有利には、結腸における治療薬の溶解性の向上を提供する。物品がコーティングで構成される実施形態では、コーティングマトは、有利には、分泌誘導剤が結腸の所望の位置（例えば、消化管の他の望ましくない及び／又はあまり有効でない部分とは対照的に）で放出されるように構成される。特定の場合には、コーティングは、対象に腹痛を引き起こし得る方法で、胃腸（GI）管に沿った位置での分泌誘導剤の放出を防止する（例えば、実質的に阻害する）ように構成される（例えば、コーティングは、分泌誘導剤のバースト放出を防止し得る）。

30

【0036】

一組の実施形態では、分泌誘導剤は、胆汁酸、例えばケノデオキシコール酸（CDC）である。いくつかの実施形態では、適切なコーティング、例えばEudragit S100で構成されている場合、本明細書に記載の物品は、放出のための所望の位置（例えば、回腸の遠位部分）に達するまで、分泌誘導剤又は治療薬を実質的に放出しないことが有利である。いくつかの実施形態では、所望の位置に達すると、分解性コーティングは分泌誘導剤を放出して、例えば、対象の内部の位置で少なくとも3 mM又は少なくとも5 mMの分泌誘導剤の局所内部濃度を生成する。理論に束縛されることを望むものではないが、分泌誘導剤の濃度の局所的増加は、場合によっては、（追加の）腸液の放出を刺激し、それによって所望の治療薬（例えば、本明細書中に記載される物品の治療薬）の溶解性を高めることができる。特定の実施形態では、分泌誘導剤はまた、結腸の運動性を増加させて、治療薬の溶解及び／又は吸収を有利に増強し得る。いくつかの実施形態では、この治療薬は、胆汁酸又はその塩、例えばケノデオキシコール酸ナトリウム（NaCDC）であり得る。

40

50

【0037】

いくつかの実施形態では、物品は、治療薬を含む第2の部分に隣接する、分泌誘導剤を含む、第1の部分を含む。本明細書で使用される場合、部分又は層が「隣接している」と言及される場合、それは別の構成要素又は部分に直接隣接していてもよく、又は1若しくはそれを超える介在する構成要素（例えば、治療薬を含む部分及び分泌誘導剤を含む部分を含むがこれらに限定されない部分）も存在してもよい。別の部分／層に「直接隣接する」部分又は層は、介在する構成要素が存在しないことを意味する。

【0038】

図1は、治療薬の送達のために構成される物品の非限定的な例を示す。いくつかの実施形態では、物品100は、第1の部分110（例えば、分泌誘導剤を含む）と、第1の部分110に隣接する第2の部分115（例えば、治療薬を含む）とを有する。いくつかの実施形態では、コーティング120は、物品100に付随していてもよい。いくつかの実施形態では、コーティング120は、対象の内部の所望の位置に達するまで、第1の部分110及び／又は第2の部分115を保護（例えば、溶解から）するように構成されてもよい。いくつかの実施形態では、物品100において、第1の部分110は第一層であり、第2の部分115は第二層である。第1の部分110及び第2の部分115が図1に示されているが、1若しくはそれを超える追加の部分及び／又は層も物品100に存在してもよい。

10

【0039】

図1は、物品100を囲むコーティング120として示されているが、いくつかの実施形態では、コーティング120は物品100を部分的にのみ囲んでよい、又はコーティング120は存在しなくてもよい。いくつかの実施形態では、第1の部分110及び第2の部分115は、図1に示すように直接接触してもよい。いくつかの実施形態では、第1の部分110と第2の部分115とは空間的に分離されていてもよい（例えば、1若しくはそれを超える層及び／又は構成要素は、第1の部分110と第2の部分115との間に配置されてもよい）。特定の実施形態では、第1の部分110及び第2の部分115は、コーティング120の別個の又は重なり合う部分に封入されてもよい。

20

【0040】

別の実施形態では、図2を参照すると、治療薬の送達のために構成される物品の非限定的な概略例が示されている。物品200は、第1の部分210（例えば、分泌誘導剤を含む）と、第1の部分210に隣接する第2の部分215（例えば、治療薬を含む）とを備える。いくつかの実施形態では、コーティング220は、図2に示すように、第2の部分215に付随していてもよい。いくつかの実施形態では、コーティングは、第1の部分210（例えば、第1の部分210を少なくとも部分的に封入し、第1の部分210を完全に封入する）に付随していてもよい。いくつかの実施形態では、コーティング220は、第2の部分215を保護（例えば、溶解から）するが、第1の部分210の前に溶解するように構成されてもよい。いくつかの実施形態では、第1の部分210は、対象への投与前に第2の部分215及びコーティング215を取り囲んでもよい。第1の部分210及び第2の部分220が図2に示されているが、1若しくはそれを超える追加の部分及び／又はコーティングも物品200に存在してもよい。

30

40

【0041】

図2は、第2の部分215を囲むコーティング220として示されているが、説明される物品のいくつかの実施形態は、第2の部分215を部分的にのみ囲むコーティング220を有してもよい、又はコーティング220が存在しなくてもよい。いくつかの実施形態では、第1の部分210及び第2の部分215は、コーティングなしで直接接触してもよい。いくつかの実施形態では、第1の部分210と第2の部分215とは空間的に分離されていてもよい（例えば、1若しくはそれを超える部分及び／又は構成要素は、第1の部分210と第2の部分215との間に配置されてもよい）。

【0042】

いくつかの実施形態では、第1の部分（例えば、分泌誘導剤を含む）と第2の部分（例

50

例えば、治療薬を含む）との比は、1：1に等しいかそれより多く、1：2に等しいかそれより多く、1：3に等しいかそれより多く、1：4に等しいかそれより多く、1：5に等しいかそれより多く、1：10に等しいかそれより多く、1：20に等しいかそれより多く、1：30に等しいかそれより多く、1：40に等しいかそれより多く、1：50に等しいかそれより多く、1：60に等しいかそれより多く、1：70に等しいかそれより多く、1：75に等しいかそれより多く、1：80に等しいかそれより多く、1：85に等しいかそれより多く、1：90に等しいかそれより多く、1：95に等しいかそれより多く、1：96に等しいかそれより多く、1：97に等しいかそれより多く、1：98に等しいかそれより多く又は1：99に等しいかそれより多く、である。いくつかの実施形態では、第2の部分に対する第1の部分の比は、1：99に等しいかそれより少ない、1：98に等しいかそれより少ない、1：97に等しいかそれより少ない、1：96に等しいかそれより少ない、1：95に等しいかそれより少ない、1：90に等しいかそれより少ない、1：85に等しいかそれより少ない、1：80に等しいかそれより少ない、1：75に等しいかそれより少ない、1：70に等しいかそれより少ない、1：60に等しいかそれより少ない、1：50に等しいかそれより少ない、1：40に等しいかそれより少ない、1：30に等しいかそれより少ない、1：20に等しいかそれより少ない、1：10に等しいかそれより少ない、1：5に等しいかそれより少ない、1：4に等しいかそれより少ない、1：3に等しいかそれより少ない、1：2に等しいかそれより少ない、又は1：1に等しいかそれより少ない、である。上に表記された範囲の組み合わせも可能である（例えば、1：1に等しいかそれより多く、かつ1：99に等しいかそれより少ない）。他の範囲も可能である。第1の部分（例えば、分泌誘導剤を含む）及び第2の部分（例えば、治療薬を含む）の特定の比を選択することにより、治療薬の放出を有利に制御することができる。当業者であれば、本開示の教示に基づいて、第1の部分及び第2の部分の適切な比率を選択することができるであろう。

10

20

【0043】

いくつかの実施形態では、第2の部分（例えば、治療薬を含む）と第1の部分（例えば、分泌誘導剤を含む）との比は、1：1に等しいかそれより多く、1：2に等しいかそれより多く、1：3に等しいかそれより多く、1：4に等しいかそれより多く、1：5に等しいかそれより多く、1：10に等しいかそれより多く、1：20に等しいかそれより多く、1：30に等しいかそれより多く、1：40に等しいかそれより多く、1：50に等しいかそれより多く、1：60に等しいかそれより多く、1：70に等しいかそれより多く、1：75に等しいかそれより多く、1：80に等しいかそれより多く、1：85に等しいかそれより多く、1：90に等しいかそれより多く、1：95に等しいかそれより多く、1：96に等しいかそれより多く、1：97に等しいかそれより多く、1：98に等しいかそれより多く又は1：99に等しいかそれより多く、である。いくつかの実施形態では、第1の部分に対する第2の部分の比は、1：99に等しいかそれより少ない、1：98に等しいかそれより少ない、1：97に等しいかそれより少ない、1：96に等しいかそれより少ない、1：95に等しいかそれより少ない、1：90に等しいかそれより少ない、1：85に等しいかそれより少ない、1：80に等しいかそれより少ない、1：75に等しいかそれより少ない、1：70に等しいかそれより少ない、1：60に等しいかそれより少ない、1：50に等しいかそれより少ない、1：40に等しいかそれより少ない、1：30に等しいかそれより少ない、1：20に等しいかそれより少ない、1：10に等しいかそれより少ない、1：5に等しいかそれより少ない、1：4に等しいかそれより少ない、1：3に等しいかそれより少ない、1：2に等しいかそれより少ない、又は1：1に等しいかそれより少ない、である。上に表記された範囲の組み合わせも可能である（例えば、1：1に等しいかそれより多く及び1：99に等しいかそれより少ない）。他の範囲も可能である。

30

40

【0044】

いくつかの実施形態において、物品（例えば、分泌誘導剤及び治療薬を含む錠剤）は、対象に経口的に投与されてもよく、場合によっては、所望の内部位置に達するまで対象の

50

胃腸管を通して移動する。例えば、図3に概略的に示すように、治療薬を放出するように構成される物品は、対象の胃腸管に入るように対象（例えば、経口的）に投与され得る。いくつかの実施形態では、対象の結腸に到達すると、コーティングは少なくとも部分的に分解して、分泌誘導剤（*secretion inducing agent*）を含む第1の部分を出させる。分泌誘導剤は、さらなる腸液の放出を刺激する。治療薬を含む第2の部分は、いくつかの実施形態では、治療薬が対象の内部の位置で放出されるように溶解する。いくつかの実施形態では、有利には、追加の腸液の放出はまた、治療薬の溶解及び／又は溶解性を改善し、及び／又は結腸によって吸収される量を増強するのに役立ち得る。

【0045】

いくつかの実施形態では、分泌誘導剤が提供され得る。本明細書で使用される場合、分泌誘導剤は、一般に、胃腸管に沿って増加した腸液の放出を（例えば、食物などの胃腸管内に存在する異物に応答した腸液の基礎放出及び／又は腸液の基礎放出に対して）刺激する化学種を指す。このようにして、存在する腸液の量の増加は、治療薬の溶解性及び／又は吸収を増強する。いくつかの実施形態において、分泌誘導剤は、胆汁酸又はその塩である。いくつかの実施形態において、胆汁酸は、ケノデオキシコール酸（*chenodeoxycholic acid*）である。ある特定の実施形態において、この分泌誘導剤は、ケノデオキシコール酸の塩、例えば、ケノデオキシコール酸ナトリウム（*NaCDC*）である。いくつかの実施形態では、分泌誘導剤は、ピサコジル、センナ、センノシド、リナクロチド、プレカナチド、ルビプロストン、メチルナルトレキソン、ナロキセゴール、ポリエチレングリコール、ラクツロース、又はプルカロプリドを含む。いくつかの実施形態では、分泌誘導剤は、非限定的な例として、クエン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、又は胆汁酸塩などの塩であり得る。胃腸管に沿った腸液の放出を刺激する任意の化学種が分泌誘導剤として機能し得る場合、他の分泌誘導剤も可能である。

【0046】

いくつかの実施形態において、物品（例えば、錠剤、カプセル剤）の総重量に対する分泌誘導剤の重量％は、10重量％に等しいかそれより多く、15重量％に等しいかそれより多く、20重量％に等しいかそれより多く、25重量％に等しいかそれより多く、30重量％に等しいかそれより多く、40重量％に等しいかそれより多く（*greater than or equal*）、50重量％に等しいかそれより多く、60重量％に等しいかそれより多く、70重量％に等しいかそれより多く、75重量％に等しいかそれより多く、80重量％に等しいかそれより多く、90重量％に等しいかそれより多く（*greater than or equal*）、又は95重量％に等しいかそれより多く、である。いくつかの実施形態において、物品の総重量に対する分泌誘導剤の重量％は、95重量％に等しいかそれより少ない、90重量％に等しいかそれより少ない、80重量％に等しいかそれより少ない、75重量％に等しいかそれより少ない、70重量％に等しいかそれより少ない、60重量％に等しいかそれより少ない、50重量％に等しいかそれより少ない、40重量％に等しいかそれより少ない、30重量％に等しいかそれより少ない、25重量％に等しいかそれより少ない、20重量％に等しいかそれより少ない、15重量％に等しいかそれより少ない、又は10重量％に等しいかそれより少ない、である。上記参照範囲の組み合わせも可能である（例えば、10重量％に等しいかそれより多く、かつ50重量％に等しいかそれより少ない）。他の範囲も可能である。

【0047】

いくつかの実施形態において、物品（例えば、カプセル剤内、錠剤内）中に存在する分泌誘導剤の量（例えば、質量）は、5mgに等しいかそれより多く、10mgに等しいかそれより多く、20mgに等しいかそれより多く、25mgに等しいかそれより多く、30mgに等しいかそれより多く、50mgに等しいかそれより多く、60mgに等しいかそれより多く、70mgに等しいかそれより多く、75mgに等しいかそれより多く、80mgに等しいかそれより多く、90mgに等しいかそれより多く、95mgに等しいかそれより多く、100mgに等しいかそれより多く、250mgに等しいかそれより多く

、500mgに等しいかそれより多く、750mgに等しいかそれより多く、1gに等しいかそれより多く、2gに等しいかそれより多く、3gに等しいかそれより多く、4gに等しいかそれより多く、又は5gに等しいかそれより多く、である。いくつかの実施形態では、分泌誘導剤の量は、5gに等しいかそれより少ない、4gに等しいかそれより少ない、3gに等しいかそれより少ない、2gに等しいかそれより少ない、1gに等しいかそれより少ない、750mgに等しいかそれより少ない、500mgに等しいかそれより少ない、250mgに等しいかそれより少ない、100mgに等しいかそれより少ない、95mgに等しいかそれより少ない、90mgに等しいかそれより少ない、80mgに等しいかそれより少ない (less than or equal)、75mgに等しいかそれより少ない、70mgに等しいかそれより少ない、60mgに等しいかそれより少ない、50mgに等しいかそれより少ない、40mgに等しいかそれより少ない、30mgに等しいかそれより少ない、25mgに等しいかそれより少ない、20mgに等しいかそれより少ない、10mgに等しいかそれより少ない、又は5mgに等しいかそれより少ない、である。上に表記された範囲の組み合わせも可能である (例えば、5mgに等しいかそれより多く、かつ5gに等しいかそれより少ない)。他の範囲も可能である。

10

20

30

40

50

【0048】

特定の実施形態は、本明細書に記載されるように、物品に付随する治療薬を含む。いくつかの実施形態によれば、治療薬は、薬物、栄養素、微生物、インビボセンサ、及びトレーサなどの治療薬、診断剤、及び／又は増強剤の1つ又は組み合わせであり得る。いくつかの実施形態では、治療薬は、栄養補助食品、予防薬又は診断薬である。本明細書の多くは治療薬の使用を記載しているが、本明細書に列挙される他の薬剤も可能である。薬剤としては、限定されないが、対象 (例えば、ヒト又は非ヒト動物) に投与された場合、対象の結腸内に存在する腸液の量を増加させるなどの局所的及び／又は全身的作用によって所望の薬理的、免疫原性及び／又は生理学的効果を誘導する任意の合成又は天然に存在する生物学的に活性な化合物又は組成物を挙げることができる。例えば、特定の実施形態の文脈内で有用又は潜在的に有用であるのは、薬物、ワクチン、及び生物製剤と従来みなされている化合物又は化学物質である。特定のそのような薬剤は、タンパク質、ペプチド、ホルモン、核酸、遺伝子構築物などの分子を含み、医療または獣医学的治療、予防、診断、および／または疾患または病気の軽減を含むがこれらに限定されない、治療、診断、強化分野で使用することができる (例えば、ロスバスタチンのようなHMG-CoA還元酵素阻害剤 (スタチン)、メロキシカムのような非ステロイド性抗炎症薬、エシタロプラムのような選択的セロトニン再取り込み阻害剤、クロピドグレルのような抗凝血剤、プレドニゾンのようなステロイド、アリピプラゾールやリスペリドンなどの抗精神病薬、ブプレノルフィンのような鎮痛薬、ナロキソン、モンテルカスト、メマンチンなどの拮抗薬、ジゴキシンのような強心配糖体、タムスロシンのようなアルファ遮断薬、エゼチミブのようなコレステロール吸収阻害剤、コルヒチンのような代謝物、ロラタジンやセチリジンなどの抗ヒスタミン薬、ロペラミドのようなオピオイド、オメプラゾールのようなプロトンポンプ阻害剤、エンテカビル、ドルテグラビル、リルピビル、カボテグラビルなどの抗 (レトロ) ウイルス薬、ドキシサイクリン、シプロフロキサシン、アジスロマイシンなどの抗生物質、抗マラリア薬、シントロイド／レボチロキシン) ; 薬物乱用処置 (例、メタドンおよびバレニクリン) ; 家族計画 (例：ホルモン避妊薬) ; パフォーマンス向上 (例えば、カフェインのような刺激剤) ; 栄養とサプリメント (例：タンパク質、葉酸、カルシウム、ヨウ素、鉄、亜鉛、チアミン、ナイアシン、ビタミンC、ビタミンD、およびその他のビタミンまたはミネラルサプリメント) 。

【0049】

ある特定の実施形態において、治療薬は、1又は複数の特定の治療薬である。本明細書で使用される場合、「治療薬」 (又は「薬物」とも呼ばれる) という用語は、疾患、障害、又は他の臨床的に認識される状態を処置するために、又は予防目的で対象に投与され、疾患、障害、又は症状を処置及び／又は予防するために、対象の身体に臨床的に有意な効果を有する薬剤を指す。公知の治療薬の例のリストは、例えば、the United

States Pharmacopeia (USP), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill, 2001; Katzung, B. (ed.) Basic and Clinical Pharmacology, McGraw-Hill/Appleton & Lange; 8th edition (September 21, 2000); Physician's Desk Reference (Thomson Publishing)、及び／又は The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 第17版(1999)若しくはその刊行後の第18版, Mark H. Beers and Robert Berkow (eds.), Merck Publishing Group又は動物の場合は、The Merck Veterinary Manual, 9th ed., Kahn, C. A. (ed.), Merck Publishing Group, 2005; 及び米国食品医薬品局(F.D.A.)により出版された「Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence and Evaluations」(「Orange Book」)において見つけることができる。ヒト使用のために承認された薬物の例は、参照により本明細書に組み込まれる21 C.F.R. § 330.5、331~361、及び440~460の下でFDAによって列挙されている。獣医学的使用のための薬物は、参照により本明細書に組み込まれる21 C.F.R. § 500~589の下でFDAによって列挙されている。特定の
10
20
実施形態では、治療薬は小分子である。治療薬の例示的なクラスには、鎮痛薬、抗鎮痛薬、抗炎症薬、解熱薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗精神病薬、神経保護薬、抗増殖薬、例えば抗癌剤、抗ヒスタミン薬、抗片頭痛薬、ホルモン、プロスタグランジン、抗菌薬(抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗寄生虫剤を含む)、抗ムスカリン薬、抗不安薬、静菌薬、免疫抑制薬、鎮静薬、催眠薬、抗精神病薬、気管支拡張薬、抗喘息薬、心血管薬、麻酔薬、抗凝固薬、酵素の阻害剤、ステロイド薬、ステロイド性又は非ステロイド性抗炎症薬、コルチコステロイド、ドーパミン作動薬、電解質、胃腸薬、筋弛緩薬、栄養剤、ビタミン、副交感神経刺激薬、刺激薬、抗ナルコレプティック薬が含まれるが、これらに限定されない。栄養補助食品を薬物送達装置に組み込むこともできる。これらは、ビタミン、カルシウム若しくはビオチンなどのサプリメント、又は植物抽出物若しくは植物ホルモンなどの天然成分であり得る。
30

【0050】

別の実施形態では、治療薬は免疫抑制薬である。例示的な免疫抑制薬としては、グルココルチコイド、細胞増殖抑制薬(例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、及び細胞傷害性抗体など)、抗体(T細胞受容体又はIL-2受容体に対するものなど)、イムノフィリンに作用する薬物(例えば、シクロスポリン、タクロリムス、及びシロリムスなど)及び他の薬物(例えば、インターフェロン、オピオイド、TNF結合タンパク質、ミコフェノール酸、及び他の小分子、例えば、フィンゴリモド)が挙げられる。

【0051】

ある特定の実施形態において、治療薬は、ホルモン又はその誘導体である。ホルモンの非限定的な例としては、インスリン、成長ホルモン(例えば、ヒト成長ホルモン)、バソ
40
プレシン、メラトニン、チロキシン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、糖タンパク質ホルモン(例えば、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン)、エイコサノイド、エストロゲン、プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、コルチゾール、アドレナリン、及び他のステロイドが挙げられる。

【0052】

いくつかの実施形態では、治療薬は胆汁酸である。胆汁酸は、主に哺乳動物(例えばヒト)及び他の脊椎動物の胆汁中のステロイド酸として当業者に理解されている。特定の
50
実施形態では、胆汁酸は、胆汁酸塩、すなわち胆汁酸と適切なカチオン(例えば、ナトリウム、カリウムなど)との共役塩基の形態である。特定の実施形態では、胆汁酸塩は、ケノデオキシコール酸ナトリウムである。胆汁酸(又はその塩)の非限定的な例としては、ケ

ノデオキシコール酸、デオキシコール酸、タウロコール酸、グリココール酸、コール酸、タウロケノデオキシコール酸、グリコケノデオキシコール酸、デオキシコール酸及びリトコール酸が挙げられる。本開示はそのように限定されないもので、他の胆汁酸（及びその塩）も可能である。便秘を伴う過敏性腸症候群などの症状の処置を試みるためにいくつかの胆汁酸が使用されてきたが、これらの試みは高頻度の腹痛に関連していた。しかしながら、本発明者らは、即時放出層及び制御放出層からなる二層送達システムを使用する制御放出が、例えば対象の腹部収縮の減少など、腹痛の頻度を改善し得ることを認識及び理解した。いかなる理論にも束縛されることを望むものではないが、胆汁酸の崩壊後、局所的な「超生理学的」濃度は、近位結腸における有害作用を引き起こす可能性がある。超生理学的胆汁酸濃度は、G I管内の巨大な収縮及び炎症と以前に関連していた。いくつかの例では対照として使用される単層放出システムのような従来の結腸薬物送達システムは、薬物の溶解及び溶解性を損なう可能性がある。しかしながら、本開示の文脈内では、最初にC D Cの分泌前局所濃度（例えば、約5 m M）を達成する二層送達システムが、第二層からの結腸に沿った制御放出を促進し得ることが認識及び理解されている。

10

【0053】

いくつかの実施形態では、治療薬は、約2500ダルトン未満、約2000ダルトン未満、約1500ダルトン未満、約1000ダルトン未満、約750ダルトン未満、約500ダルトン未満、又は約400ダルトン未満の分子量を有する小分子薬物である。場合により、治療薬は、200ダルトン～400ダルトン、400ダルトン～1000ダルトン、又は500ダルトン～2500ダルトンの分子量を有する小分子薬物である。

20

【0054】

いくつかの実施形態では、治療薬は、胆汁酸、プロバイオティクス、多糖類（例えば、Reglemers（商標））、糞便由来化合物、グリカン、抗原模倣物、Casヌクレアーゼ、核酸、ペプチド、タンパク質、バクテリオファージ、改変細菌、DNA、mRNA、ヒト成長ホルモン、モノクローナル抗体、アダリムマブ、エピネフリン、GLP-1受容体作動薬、セマグルチド、リラグルチド、デュラグリチド、エクセナチド、第V I I I因子、小分子薬物、プログレスチン、ワクチン、サブユニットワクチン、組換えワクチン、多糖類ワクチン、および結合型ワクチン、トキシイドワクチン、インフルエンザワクチン、帯状疱疹ワクチン、前肺炎球菌ワクチン、MMRワクチン、破傷風ワクチン、肝炎ワクチン、H I VワクチンA d 4 e n v C l a d e C、H I VワクチンA d 4 - m G a g、DNAワクチン、RNAワクチン、エタネルセプト、インフリキシマブ、フィルガストリム、酢酸グラチラマー、リツキシマブ、ベバシズマブ、ナノ粒子にカプセル化された任意の分子、エピネフリン、リゾチーム、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、他の酵素、セルトリズマブベゴル、ウステキヌマブ、イクセキズマブ、ゴリムマブ、プロダルマブ、グセルクマブ、セキキヌマブ、オマリズマブ、TNF- α 阻害剤、インターロイキン阻害剤、ベドリズマブ、オクトレオチド、テリペラチド、C R I S P R - C a s 9、アンチセンスオリゴヌクレオチド、およびオンダンセトロンなどの活性医薬品からなる群から選択される。特定の実施形態では、治療薬は、多価不飽和脂肪酸（例えば、酪酸、プロピオン酸）、オメガ-3脂肪酸（例えば、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸）、ビスマス塩、例えば（塩基性没食子酸ビスマス）、又は多糖を含み得る。

30

40

【0055】

特定の実施形態は、治療システムを含み得る。治療システムの非限定的な例としては、L i a l d a（登録商標）、M e z a v a n t（登録商標）、M e s a v a n c（登録商標）、Z a c o l N M X（登録商標）、U C E R I S（登録商標）、R i f a m y c i n S V M M X（登録商標）、M e t h y l e n e B l u e M M X（登録商標）、P e n t a s a（登録商標）、P L G Aナノ粒子、リポソーム、E U D R A T E C（登録商標）C O L及び自己微小乳化薬物送達システム（S M E D D S）が挙げられる。他の治療システムも可能であり得る。

【0056】

いくつかの実施形態において、物品（例えば、錠剤、カプセル剤）の総重量に対する治

50

療薬の重量%は、10重量%に等しいかそれより多く、15重量%に等しいかそれより多く、20重量%に等しいかそれより多く、25重量%に等しいかそれより多く、30重量%に等しいかそれより多く、40重量%に等しいかそれより多く (greater than or equal)、50重量%に等しいかそれより多く、60重量%に等しいかそれより多く、70重量%に等しいかそれより多く、75重量%に等しいかそれより多く、80重量%に等しいかそれより多く、90重量%に等しいかそれより多く (greater than or equal)、又は95重量%に等しいかそれより多く、である。いくつかの実施形態において、物品の総重量に対する治療薬の重量%は、95重量%に等しいかそれより少ない、90重量%に等しいかそれより少ない、80重量%に等しいかそれより少ない、75重量%に等しいかそれより少ない、70重量%に等しいかそれより少ない、60重量%に等しいかそれより少ない、50重量%に等しいかそれより少ない、40重量%に等しいかそれより少ない、30重量%に等しいかそれより少ない、25重量%に等しいかそれより少ない、20重量%に等しいかそれより少ない、15重量%に等しいかそれより少ない、又は10重量%に等しいかそれより少ない、である。上記参照範囲の組み合わせも可能である (例えば、10重量%に等しいかそれより多く、かつ50重量%に等しいかそれより少ない)。他の範囲も可能である。

10

【0057】

いくつかの実施形態において、物品 (例えば、カプセル剤内、錠剤内) 中に存在する治療薬の量 (例えば、質量) は、10mgに等しいかそれより多く、20mgに等しいかそれより多く、25mgに等しいかそれより多く、30mgに等しいかそれより多く、50mgに等しいかそれより多く、60mgに等しいかそれより多く、70mgに等しいかそれより多く、75mgに等しいかそれより多く、80mgに等しいかそれより多く、90mgに等しいかそれより多く、95mgに等しいかそれより多く、100mgに等しいかそれより多く、250mgに等しいかそれより多く、500mgに等しいかそれより多く、750mgに等しいかそれより多く、1gに等しいかそれより多く、2gに等しいかそれより多く、3gに等しいかそれより多く、4gに等しいかそれより多く、5gに等しいかそれより多く、6gに等しいかそれより多く、7gに等しいかそれより多く、8gに等しいかそれより多く、9gに等しいかそれより多く、又は10gに等しいかそれより多く、である。いくつかの実施形態では、分泌誘導剤の量は、10gに等しいかそれより少ない、9gに等しいかそれより少ない、8gに等しいかそれより少ない、7gに等しいかそれより少ない、6gに等しいかそれより少ない、5gに等しいかそれより少ない、4gに等しいかそれより少ない、3gに等しいかそれより少ない、2gに等しいかそれより少ない、1gに等しいかそれより少ない、750mgに等しいかそれより少ない、500mgに等しいかそれより少ない、250mgに等しいかそれより少ない、100mgに等しいかそれより少ない、95mgに等しいかそれより少ない、90mgに等しいかそれより少ない、80mgに等しいかそれより少ない (less than or equal)、75mgに等しいかそれより少ない、70mgに等しいかそれより少ない、60mgに等しいかそれより少ない、50mgに等しいかそれより少ない、40mgに等しいかそれより少ない、30mgに等しいかそれより少ない、25mgに等しいかそれより少ない、20mgに等しいかそれより少ない、又は10mgに等しいかそれより少ない、である。上に表記された範囲の組み合わせも可能である (例えば、10mgに等しいかそれより多く、かつ10gに等しいかそれより少ない)。他の範囲も可能である。

20

30

40

【0058】

いくつかの実施形態では、分泌誘導剤の治療薬に対する質量比は、10:90に等しいかそれより多く、20:80に等しいかそれより多く、30:70に等しいかそれより多く、40:60に等しいかそれより多く、50:50に等しいかそれより多く、60:40に等しいかそれより多く、70:30に等しいかそれより多く、80:20に等しいかそれより多く、又は90:10に等しいかそれより多く、である。いくつかの実施形態では、分泌誘導剤の治療薬に対する質量比は、90:10に等しいかそれより少ない、80:20に等しいかそれより少ない、70:30に等しいかそれより少ない、60:40に

50

等しいかそれより少ない、50：50に等しいかそれより少ない、40：60に等しいかそれより少ない、30：70に等しいかそれより少ない、20：80に等しいかそれより少ない、又は10：90に等しいかそれより少ない、である。上に表記された範囲の組み合わせも可能である（例えば、10：90に等しいかそれより多く、かつ30：70に等しいかそれより少ない）。他の範囲も可能である。

【0059】

いくつかの実施形態では、コーティングは、物品に付随され得る。特定の実施形態では、コーティングは、分解性及び／又は侵食性である（例えば、生理学的条件下で胃腸液によって）。例示的な一組の実施形態では、分解性コーティングはEudragit S100を含む。胃腸管の所望の部分（非限定的な例として、回腸の遠位部分又は結腸の遠位部分など）に分泌誘導剤を放出するように構成される任意の適切なコーティングを使用することができる。適切な分解性コーティングの非限定的な例としては、Eudragit S、Phloral、CODES、及びDuocoatが挙げられる。いくつかの実施形態において、コーティングは、侵食性コーティングであり、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）を含む。他の侵食性コーティングも可能である。

【0060】

本明細書に記載の物品のいくつかの実施形態は、追加の成分（例えば、賦形剤、コーティング）を含むことができる。いくつかの実施形態では、追加の成分は、分泌産生又は治療能力と無関係であり得る。追加の成分は、場合によっては、物品の安定性（例えば、錠剤、カプセル剤など。）、物品の溶解性を助ける、及び／又は胃腸管の所望の部分に治療薬を送達する物品の能力を高めることができる（例えば、分解性及び／又は侵食性コーティングとして）。いくつかの実施形態では、追加の成分は、ステアリン酸マグネシウムを含む。いくつかの実施形態では、追加の成分は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。いくつかの実施形態では、追加の成分は、Aerosil（登録商標）200 Pharmaを含む。

【0061】

いくつかの実施形態では、追加の成分（例えば、賦形剤）は、物品の周囲又は内部にマトリックス（すなわち、物品の成分と一緒に保持するように、例えば物品の成分を錠剤に保持するように設計された周囲材料）を形成するのを補助することができる。いくつかの実施形態では、追加の成分は、成分の放出を制御するのに役立ち得る。適切なマトリックス形成及び／又は放出制御剤の非限定的な例としては、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギネート、植物由来ガム、キトサン、ゼラチン、ペクチン、カラガン、ポリアクリレート、ポリエチレンオキシド、及びデンプンが挙げられる。疎水性マトリックス形成剤及び／又は放出制御剤の例としては、ワックス、脂肪酸、脂肪アルコール及びエステル、グリセロールエステル、ポリエステルアミド、エチルセルロース、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリチオウレタン、ポリビニルブチラル、ポリ乳酸、ポリ（ラクチド-コ-グリコリド）、酢酸セルロース、及び酢酸酪酸セルロースが挙げられる。分泌誘導剤又は治療薬の送達を補助し得る他のさらなる成分も可能である。

【0062】

いくつかの実施形態では、第1の部分、第2の部分、及び／又は追加の成分は、親水化剤を含んでもよい。適切な親水化剤の非限定的な例としては、シクロデキストリン、界面活性剤、固体緩衝剤（例えば、クエン酸ナトリウム／クエン酸）が挙げられる。本開示はそのように限定されないので、親水化剤の他の例も可能である。

【0063】

いくつかの実施形態は、胃腸管の運動性を改善又は増強することができる。本明細書に記載されるように、運動性は、胃腸（GI）管の内容物を混合し推進する筋肉の収縮を指す。いくつかの実施形態では、胆汁酸などの分泌誘導剤は、胃腸分泌の増加に加えて、結腸の運動性を増加させ得る。結腸の運動性の増加は、治療薬の混合の改善をもたらし、したがって治療薬の溶解及び／又は吸収を改善し得る。

【0064】

本明細書に記載の物品は、物品を胃腸管に投与するのに適した任意の形態に構成され得る。いくつかの実施形態では、物品は、錠剤、丸剤、又はカプセル剤に構成される。いくつかの実施形態では、分解性コーティングが物品に関連付けられる。本開示はそのように限定されないで、物品の他の形態が胃腸管へ投与するために適切であり得る。

【0065】

いくつかの実施形態において、方法及び物品は、対象（例えば、経口的に）に投与される。特定の実施形態では、システムは、経口的、直腸、経膈的、経鼻的、又は尿管に投与され得る。特定の実施形態では、対象の内部の位置（例えば、胃腸管）に到達すると、コーティングの少なくとも一部分は、分泌誘導剤が対象の内部に位置する組織と接触するように分解する。いくつかの実施形態では、組織との接触は、腸液の放出を刺激する。いくつかの実施形態では、対象の内部の位置は、結腸、十二指腸、回腸、空腸、胃又は食道である。上記及び本明細書に記載されるように、いくつかの実施形態では、治療薬は、対象の内部に位置する組織の貫通中及び／又は貫通後に放出され得る。いくつかの実施形態では、分泌誘導剤は、非限定的な例として、盲腸又は上行結腸の他の部分に沿うのみなど、胃腸管に沿った所望の部分においてのみ分泌を促進する。いくつかのそのような実施形態では、そのような標的分泌は、胃腸管全体に沿うのではなく、治療薬の放出を有利に一時的に開始し得る。いくつかの実施形態では、治療薬の放出は、G I管又は結腸の所望の部分のみに沿って選択的に放出され得る。

【0066】

ある特定の実施形態において、物品及び方法は、胃腸管において投与される。例えば、いくつかの実施形態において、分泌誘導剤及び／又は治療薬は、対象の結腸において放出されるように構成される。場合によっては、分泌誘導剤は、回盲弁と肝弯曲部との間の距離の1/5以内に放出される。本開示はそのように限定することを意図していないので、胃腸管に沿った他の領域も可能である。

【0067】

いくつかの実施形態は、胃腸管に分泌誘導剤を放出するように構成される。分泌誘導剤は、いくつかの実施形態では、分泌誘導剤の非存在下と比較して、分泌誘導剤が存在する腸液が多くなるように、追加の腸液（例えば、水、酵素、ホルモン、タンパク質など）の放出を刺激する。本明細書に記載されるように、腸液は、結腸を裏打ちする腺からの透明から淡黄色の水様分泌物を表す。分泌誘導剤によって引き起こされるさらなる分泌は、治療薬の溶解性又は利用可能性を高めて、対象によってより良好に利用され得る。いくつかの実施形態では、分泌誘導剤の結果として放出される追加の分泌物は、G I管の近位部分で誘導される分泌物と比較してより多くの水を含み得る。いくつかのこのような実施形態では、これは、治療薬の溶解及び／又は溶解性を有利に高めることができる。いくつかの実施形態では、分泌誘導剤の結果として放出される追加の分泌物は、G I管の近位部分で誘導される分泌物と比較して、より少ない消化酵素を含み得る。これにより、有利には、近位G I管内の消化酵素に起因して通常は分解し得る治療薬が、G I管に沿ってより長く持続し、G I管に沿ってさらに治療効果を提供することが可能になり得る。いくつかの実施形態では、追加の腸液の放出は、正のフィードバックループが提供されるように、より多くの分泌誘導剤の放出を促進し得る。例えば、理論に拘束されることを望むものではないが、場合によっては、分泌誘導剤は、腸液の放出を促進することができ、次いで、さらなる分泌誘導剤の放出を促進することができ、次いで、さらなる腸液の放出を（例えば、分泌誘導剤なしの腸液の放出と比較して）促進することができる。

【0068】

特定の実施形態では、分泌誘導剤は、少なくとも3 mMの局所濃度で胃腸管に沿って存在し得る。いくつかの実施形態において、分泌誘導剤の局所濃度は、少なくとも5 mMである。すなわち、いくつかの実施形態では、分解性コーティングは、分泌誘導剤を放出して、例えば対象の内部位置で少なくとも3 mM又は少なくとも5 mMの分泌誘導剤の局所内部濃度を生じさせる。いくつかの実施形態では、分泌誘導剤は、少なくとも3 mM、少

なくとも 5 mM、少なくとも 10 mM、少なくとも 15 mM、少なくとも 20 mM、少なくとも 30 mM、又は少なくとも 50 mM の局所内部濃度が生じるように放出される。いくつかの実施形態において、分泌誘導剤は、100 mM に等しいかそれより少ない、50 mM に等しいかそれより少ない、30 mM に等しいかそれより少ない、20 mM に等しいかそれより少ない、15 mM に等しいかそれより少ない、10 mM に等しいかそれより少ない、又は 5 mM に等しいかそれより少ない局所内部濃度が生じるように放出される。本明細書に記載されるように、「局所濃度」は、物品の近くの位置における単位体積当たりの物質の量を指す。例えば、胃腸管全体に沿った分泌誘導剤の濃度は、実質的に 3 mM 未満であってもよいが、分泌誘導剤を放出する物品付近における分泌誘導剤の濃度は、3 mM に等しいかそれより多くであってもよい。

10

【0069】

物品の特定の実施形態は、丸剤、錠剤、又はカプセル剤など、対象に経口的に投与するのに適した形態に構成される。いくつかの実施形態では、物品のサイズは、000、00、0、1、2、3、又は 4 などの当技術分野で知られている標準的なカプセル剤サイズに一致し得る（例えば、収まり得る）。

【0070】

特定の実施形態では、治療薬を放出するように構成される物品は、少なくとも 10 mm、少なくとも 12 mm、少なくとも 14 mm、少なくとも 15 mm、少なくとも 18 mm、少なくとも 19 mm、少なくとも 21 mm、少なくとも 23 mm、又は少なくとも 26 の最大断面寸法（例えば直径）を有し得る。いくつかの実施形態では、治療薬を放出するように構成される物品は、最大 27 mm、最大 24 mm、最大 22 mm、最大 20 mm、最大 18 mm、最大 16 mm、最大 15 mm、又は最大 10 mm の最大断面寸法を有し得る。

20

【0071】

いくつかの実施形態は、腹痛及び／又は他の有害作用を排除、低減、又は最小化するように構成され得る。例えば、いくつかの分泌誘導剤（例えば胆汁酸）は、胃腸管に沿った特定の位置で放出されると、腹部（abdominal）の不快感を引き起こすことがある。伝統的なカプセル剤は、場合によっては、CDC のバースト放出をもたらし得る（例えば、対象において大規模な相収縮をもたらす、腹痛をもたらす。しかしながら、本明細書中に記載されるように、いくつかの実施形態において、記載される送達システムは、分泌誘導剤が胃腸管の特定の部分においてのみ放出されるように分泌誘導剤の放出を好都合に制御することができ、それにより、腹痛が軽減又は排除される。このようにして、対象に対する腹痛を回避又は緩和することができる。

30

例示的な実施形態

【0072】

一態様では、対象の結腸内で治療薬を放出するように構成される物品が記載される。いくつかの実施形態では、物品は、分泌誘導剤を含む第 1 の部分と、第 1 の部分に隣接する第 2 の部分とを含み、第 2 の部分は治療薬を含む。物品の特定の実施形態はまた、分解性コーティングで構成されてもよい。

【0073】

特定の態様では、対象の腸の一部分に治療薬を放出するように構成される物品が記載される。物品のいくつかの実施形態は、対象の腸内に存在する腸液の量を増加させるように構成される第 1 の成分と、対象の腸内で治療薬を放出するように構成される第 1 の成分に関連する第 2 の成分とを含む。

40

【0074】

別の態様では、腸内薬物送達の方法が記載される。この方法は、腸が腸液を放出するように誘導されるように、対象の腸の一部分を腸分泌誘導剤に曝露することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、分泌誘導剤が対象の腸による吸収に利用可能な治療薬の量を増加させるように、対象の腸の一部分に治療薬を提供する。

【0075】

50

さらに別の態様では、治療薬を含む物品を対象に投与する方法が記載される。いくつかの実施形態において、方法は、対象に物品を投与する工程、及び対象の小腸に物品から治療薬を放出する工程を含む。本方法の特定の実施形態は、分泌誘導剤を含む第1の部分と、治療薬を含む、第1の部分に隣接する第2の部分と、物品に付随する分解性コーティングと、を含む物品を使用する。いくつかの実施形態では、分泌誘導剤は、対象の小腸内に存在する腸液の量を増加させるように構成される。

【実施例】

【0076】

以下の実施例は、本発明の特定の実施形態を例示することを意図しているが、本発明の全範囲を例示するものではない。

実施例1

【0077】

この実施例は、特定の実施形態による、治療薬の送達のための例示的な錠剤の作製及び試験を記載する。

【0078】

システムは、2層コア及びEurdragit S100コーティングを有する物品（例えば、錠剤）からなる。第1の持続放出の層は、81% Na-CD C、17%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（MW：120,000）及び2%ステアリン酸マグネシウムを含む。第2のブースト放出の層は、98% Na-CD C及び2%ステアリン酸マグネシウムを含む。二層錠剤（直径10mm）を、Nato li製のNP-RD 10A打錠機（力20,000N）を使用して圧縮した。各丸剤は、98mgのブースター層及び400mgのNa-CD Cの持続放出層を含有する。製造業者の推奨に従って、錠剤をEurdragit S100コーティングでコーティングした。簡潔には、Eudragit S100、ステアリン酸マグネシウム及びクエン酸トリエチルを、水、アセトン及びイソプロパノールからなる溶媒混合物に溶解し、均質化することによって、Eudragit S100コーティング溶液を調製した。Erweka AR403パンコーターを使用して錠剤をスプレーコーティングした。

【0079】

1gのNa-CD Cをゼラチンカプセルに充填することによって調製したカプセル剤を使用して対照実験を行った。カプセル剤を、Eudragit S100を使用して浸漬コーティングによってコーティングした。

【0080】

溶解実験は、Hanson Vision溶解試験システムを用いて行った。800mLのリン酸緩衝液（0.2M、pH6.8製剤、37°C、50rpmで攪拌）中で溶解を評価した。2時間後、pHを7.4（2M NaOH）に変更した。

【0081】

送達システムの放出動態を、臨床基準製品（図7A～図7BのEudragit S100でコーティングした1gのNa-CD Cカプセル剤）と比較して評価した。胃腸管放出の通過をシミュレートするために、リン酸緩衝液（pH6.8）中で2時間及びpH7.4で評価した。臨床基準製品からのNa-CD C放出は2時間後にプラトーに達する。送達システムからの薬物放出は、2時間後に検出可能であり、最初の30分以内に合計70mgのNa-CD Cが放出される。その後、制御されたNa-CD C放出は、20時間にわたって0次速度論に従う。送達システム内の膨潤性HPMCは、pH非依存性放出機構（図8）を促進し、システムへの培地の流入が、コーティング層を通るCa-CD Cの拡散を促進する膨潤を誘導することを示す。

実施例2

【0082】

この実施例は、特定の実施形態による、治療薬の送達のための例示的な錠剤の作製及び試験を記載する。

【0083】

図7は、1gのNa-CDC (Eudragit S100コーティング)で充填したカプセル剤のインビトロ溶解プロファイルを示す。図10Aは、0.5gのNa-CDC (Eudragit S100コーティング)を含む送達システムのインビトロ溶解プロファイルを示す。pHの前に模擬胃液 (SGF、1時間) 及び0.2Mリン酸緩衝液 (「腸液」、pH 6.8、1時間) に浸漬したシステムを、さらに1時間後に7.4 (2M NaOH) に調整した。単層送達システムは、「ブースター層」なしの「治療薬物層」 (0.5gのNaCDC/HPMC) のみを含有する製剤の放出プロファイルを実証する。B) カプセル剤 (A)、C) 2送達システム (二層) 及びD) 2単層送達システムのブタにおけるインビボ薬物動態プロファイルは、インビボでの持続放出を実証している。単層群と比較して二層群でのケノデオキシコール酸 (CDC A) 血清レベルの上昇は、特定の 10
実施形態による溶解の増加を実証する。Hanson (カリフォルニア州チャツワース) Vision溶解試験システム (37°C、100rpmで攪拌) を使用して、インビトロ溶解実験 (図10A) を行った。送達システムを800mLの模擬胃液 (SGF、酵素なし、USP) に1時間さらした後、システムを模擬腸液に1時間移した (SIF、酵素なし、pH 6.8)。1時間後、pHを7.4 (2M NaOH) に調整した。

実施例3

【0084】

以下の実施例は、本明細書に記載の物品の投与を実証する。

【0085】

理論に束縛されることを望むものではないが、伝統的なカプセル剤からのケノデオキシ 20
コール酸 (CDC) のバースト放出は、患者が腹痛として感じる大きな収縮を引き起こす可能性がある。これは、3mMを超える濃度のヒトの胆汁酸について以前に示された。

【0086】

50mL生理食塩水とともに伝統的なCDC「カプセル剤」及び二層「送達システム」 (例えば、本明細書に記載の物品) を直腸に配置した後、直腸内圧を測定した。カプセル 30
剤は、1gのNaCDC (「カプセル剤」) である。本明細書に記載の二層「送達システム」は、0.5gのNaCDCを使用した。図4に示すように、ブタの大きな収縮は、カプセル剤を受けているブタで観察されたが、送達システムを受けているブタ又は送達システムを受けていないブタでは観察されなかった (対照)。

実施例4

【0087】

以下の実施例は、本明細書に記載される様々な物品の例示的な構成を実証する。

【0088】

図5～6は、本明細書に記載のように製造された例示的なカプセル剤を示す。

【0089】

第1の部分は、分泌誘導剤として約98%のNaCDC、並びに追加の成分又は賦形剤 40
としてそれぞれ約2%及び0.5%のステアリン酸マグネシウム及びAerosil (登録商標) 200 Pharmaを含み得る。第2の部分は、約88%のNaCDC、10%のHPMC、2%のステアリン酸マグネシウム、及び0.5%のAerosil (登録商標) 200 Pharmaを含み得る。いくつかの実施形態では、NaCDCの総量は500mgである。いくつかの実施形態において、物品 (例えば、丸剤) の重量は、約557mgである。

【0090】

図8A～8Bは、本明細書に記載の例示的物品の写真である。図9は、Na-CDC層 及び5-アミノサリチル酸層を含む例示的な物品の概略図である。

【0091】

図10Aは、従来のカプセル剤 (図7A) 対本明細書に記載の本発明の物品におけるNaCDC (g) の溶解対の時間のプロットである。

【0092】

図10B～Dは、従来のカプセル剤 (図7A) 及び従来の制御放出システム (単層) 対 50

本明細書に記載の本発明の物品におけるNaCDCの薬物動態プロファイル対時間のプロットである。

実施例5

【0093】

以下の実施例は、本明細書に記載される様々な物品を使用した例示的なインビボでのブタ研究を記載する。

【0094】

全ての手順は、マサチューセッツ工科大学の動物に関する技術委員会によって承認されたプロトコルに従って実施した。体重約30～50kgの12匹の別個の雌Yorkshireブタをインビボでの評価のために無作為に割り当てた。一晚の絶食後、動物を5mg/kgのテラゾール（チレタミン／ゾラゼパム）、2mg/kgのキシラジン及び0.04mg/kgのアトロピンで鎮静させた。気管内挿管を行い、その後イソフルラン（酸素中1～3%）で麻酔を維持した。薬物動態研究のために、内視鏡誘導を伴う食道オーバーチューブ（US Endoscopy、Mentor、OH）を使用することによって、送達システムを小腸内に配置した。カテーテルの配置が不可能な場合には、中心静脈カテーテルを通して、又は哺乳動物の出血を通して血液をサンプリングした。

【0095】

これらのインビボ実験からの血清中のCDC Aを、超高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（UPLC-MS/MS）を使用して分析した。分析は、Waters Xevo（登録商標）TQ-S質量分析計（Waters Corporation、マサチューセッツ州ミルフォード）と位置合わせしたWaters ACQUITY UPLC（登録商標）-I-Classシステムで実施した。液体クロマトグラフィ分離を、Acquity UPLC（登録商標）HSS T3（50mm×2.1mm、粒径1.8μm）カラムで50℃にて行った。移動相は、0.1%ギ酸水溶液、10mMギ酸アンモニウム溶液（移動相A）及びアセトニトリル：10mMギ酸アンモニウム、0.1%ギ酸溶液（95：5 v/v）からなっていた（移動相B）。移動相は、時間及び溶媒勾配組成物を用いて0.6mL/分の連続流速を有した。

【0096】

CDC Aの分析のために、初期組成、95%移動相Aを1.00分間保持し、その後、組成を1.80分まで2%移動相Aに直線的に変更した。2%移動相A及び98%移動相Bの組成は、3.00分まで一定に保持した。組成物は、3.50分で80%移動相Aに直線的に変化し、実行が完了するまで95%移動相Aに直線的に戻り、4.50分で終了し、カラム平衡化のために残った。合計運転時間は4.50分であった。CDC Aを定量するために使用した質量電荷遷移（m/z）は、391.452>391.591であった。内部標準として、d-4 CDC A、395.38>396.07m/z 転移を定量に使用した。

【0097】

試料の導入及びイオン化は、正イオン化モードでのエレクトロスプレーイオン化（ESI）によって行った。データ取得及び分析には、Waters MassLynx 4.1ソフトウェアを使用した。500μg/mLの濃度のメタノール中でストック溶液を調製した。1.25～5000ng/mLの範囲の検体を含まないブランク血清で12点校正曲線を準備した。100μLの各血清試料を200μLのアセトニトリル中250ng/mL内部標準でスパイクして、タンパク質沈殿を誘発した。試料をボルテックスし、10分間超音波処理し、13,000rpmで10分間遠心分離した。200μLの上清を、200μLの水を含む96ウェルプレートにピペットで入れた。最後に、分析のために10.00μLをUPLC-ESI-MSシステムに注入した。1つの血清試料が失われ（72h、単層）、本発明者らは、この群に第4の動物を含めた。

【0098】

次いで、Agilent 6120B質量分析計を備えたAgilent（カリフォルニア州サンタクララ）1260 Infinity II HPLCシステムを利用して

、C D C A濃度を分析した。データ処理及び分析を、O p e n L a b C D S C h e m S t a t i o n (A g i l e n t) を使用して行った。55℃に維持された2.7μm粒子を有するA g i l e n t 4.6×50mm E C C - 18 P o r o s h e l l カラムを使用して定組成分離を達成した。移動相は、0.850mL/分の流速を用いて6分間かけて、20%の10mM酢酸アンモニウム水溶液(緩衝化されていない)及び80%メタノールからなった。勾配分離は、5分間の実行時間(実行後3分)にわたって達成された。注入量は5μLであり、選択された紫外線(UV)検出波長は5Hzの取得速度で210nmであった。ESI乾燥ガス流速及び温度は、10L/分及び350℃であった。CDC及びCA内部標準のSIMを、それぞれ、2.00のゲイン、70のフラグメンター、391.40m/z及び408.60m/zの質量電荷比を監視する負モード電子スプレーイオン化を使用して分析した。

10

【0099】

インビボでの二層システムの崩壊を、ブタにおける最終手順でプロファイリングした。鎮静及びイソフルランによる挿管後、剣状突起から恥骨への腹側正中線切開を用いて開腹術を行った。次いで、送達システムを十二指腸への切開を通して配置し、4時間後に回収した。一連の無関係な異なる実験を最終処置中に同時に行ったが、物理的にも薬理的にもGI管に干渉しなかった。

【0100】

送達システムのインビボ崩壊特性を理解するために、最終手順中にブタの腸管通過後に放出システムを回収した。SI(12)に入れた91.6%(11システム)の放出システムは、移植後4時間で回収するまで無傷のままであった(図12A~12B、図13;部分的に崩壊したシステムについては図13Bを参照されたい。)

20

実施例6

【0101】

以下の実施例は、直腸運動性を評価するための本明細書に記載の様々な物品の例示的な直腸圧測定法を記載する。

【0102】

直腸運動性に対する胆汁酸製剤の効果を分析した。したがって、フォーリーカテーテルを通して注入した約120mLの生理食塩水で直腸を洗浄した。1つの非コーティングのCDCカプセル剤又は1つの非コーティング二層送達システムを50mLの生理食塩水と共に直腸に適用した後、測定を開始した。対照群ではCDCを適用しなかった。測定は、マイクロ圧力センサ(MPRLS、Honeywell Charlotte、NC)に接続された空気膨張バルーン(PVCチューブ)の直腸内配置によって行った。サンプリング周波数は30Hzとした。補助信号(呼吸)をフィルタリングし、直腸運動性を識別するために、0.1Hzのカットオフ周波数で超低帯域通過有限インパルス応答(FIR)フィルタを使用した(MATLAB(登録商標)、MathWorks、ナティック、マサチューセッツ州)。

30

【0103】

結腸CDC送達の臨床的課題は、患者における顕著な腹部痙攣及び疼痛である。この症状は、近位結腸内の局所的な超生理学的CDCレベルによって引き起こされる大きな収縮に起因すると仮定された。したがって、処置を受けていない対照と比較して、非コーティングのCDCカプセル剤及び二層システムを配置した後に直腸圧測定を行った。直腸適用の約15分後、結腸内の圧力変動を測定することによって、CDCカプセル剤を受けている全てのブタにおいて大きな収縮を繰り返した(図12C)。図12Dは、ローパスフィルタによる統合されてフィルタリングされた結腸圧力変動を示す。二層システムを受けた群では、1つの大きな収縮のみが観察された。対照群では、大きな収縮は観察されなかった。

40

実施例7

【0104】

以下の実施例は、本明細書に記載される様々な物品の例示的なインビトロ及びインシリ

50

コ研究を記載する。

【0105】

溶解実験は、Hanson（カリフォルニア州チャツワース）Vision Elite 8 溶解試験システム（37℃、100rpmで攪拌）を使用して行った。送達システムを800mLの模擬胃液（SGF、酵素なし、USP）に1時間曝露した後、模擬腸液に1時間移した（SIF、酵素なし、pH6.8）。1時間後、pHを7.4（2M NaOH）に調整した。別の一連の実験では、CDCカプセル剤及び二層丸剤をSIF（pH6.8、1時間）に1時間曝露した後、それらをSIF（pH7.4）に移した。これらの実験は、他の点では同一の条件下、50rpmで行った。

【0106】

薬物動態インシリコのシミュレーションのために、MathWorksのSymbiology（ナティック、マサチューセッツ州）を使用して、5区画の胃腸モデルを生成した（設定については補足の図2を参照のこと）。モデル化した区画は、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸及びS状結腸であった。すべての反応について一次速度論を仮定した。パラメトリックデータについては、post-hoc Duncan試験後の一元配置ANOVAを使用した。p ≤ 0.05を統計学的に有意とみなした。

【表1】

部分	体積 [mL]	半通過時間[時間]	速度[時間 ⁻¹] (=K)
盲腸 (CAE)	50	1	0.693
上行結腸 (AC)	203	2.5	0.277
横行結腸 (TC)	198	2.9	0.239
下行結腸 (DC)	160	5.5	0.126
S状結腸 (SC)	250	12.1	0.057
一次速度論及び2mMの平均胆汁酸濃度を仮定する: $K_{abs(0-5)} = 0.323 \text{ h}^{-1}$			
$V_d = 25.81 \text{ L / Kg}$ (1600 L / 62 Kg) 推定ブタ体重: 40 Kg			
$Cl = 25 \text{ L / h} \rightarrow k_{eli} = 0.024218939 \text{ h}^{-1}$			

【0107】

Eudragit S100のpH誘発崩壊後、CDCはカプセル製剤から0.5時間の半減期で直ちに完全に放出された（100回／分（rpm）、図14A；ラグタイム：1.5時間）。同一の条件下で、二層システムは一次速度論に従ってCDCを放出し、半減期は約2.5時間であった（図14；ラグタイム：2時間）。持続放出動態を有する従来の結腸薬物送達システムの対照として役立つ単層システムは、約6時間の半減期でCDCを放出した（図14G；ラグタイム：2時間）。

【0108】

重要なことに、50rpmで放出実験を行った場合、最初に約150mgのCDCを放出する二相性の放出パターンは、pH誘発崩壊後3時間以内に放出されることが観察された（図15A）。一次速度論に従って、二層錠剤は、その後16時間にわたってCDCを放出した（約80%のCDCが放出された）。同一の条件下（例えば、50rpm）で、カプセル製剤は0.5時間以内にその全ペイロードを放出した（図15B）。

【0109】

局所結腸CDCレベルをよりよく理解するための、生理学的特性及び送達システムのインビトロ薬物動態プロファイルに基づく6区画の薬物動態インシリコモデル。16.2（6.2時間）、5.0（7時間）及び2.2mM（7時間）の局所的な結腸ピーク濃度が、二層製剤及び単層製剤についてそれぞれカプセル剤について観察された（図14B、図14E及び図14H）。モデル化された全身CDCレベルは、それぞれ19.3時間（1696ng/mL）、21.6時間（1694.7ng/mL）及び27.45時間（1

477 ng/mL)後に c_{max} に達した(図14C、図14F及び図14I)。送達システムの腸内配置後のインビボ血清CDCAレベルは、モデル化されたレベルと一致し、 c_{max} は、カプセル剤、二層及び単層についてそれぞれ 1182 ± 296.43 (24時間)、 3895.93 ± 2725.87 (24時間)及び 1409.40 ± 1825.31 (72時間)であった(図14C、F及びI)。CDCAを受けていないブタにおいて対照実験を行った。最大CDCAレベルは、この群では 87.36 ± 107.63 であった(図14C、F及びL)。

【0110】

従来の製剤に対する二層送達システムの薬物動態評価を図14で行う。1gのCDCAカプセル剤(図14A)のインビトロ放出パターン、14Dの二層送達システム、14Gの単層送達システム(模擬胃液(SGF、1時間)、模擬腸液(0.2M、SIF、pH6.8、1時間)及びSIF(0.2M、pH7.4)に、それぞれ暴露される従来の持続放出送達システムの制御としての役割を果たす(100rpm))。インシリコ薬物動態モデルを使用して、結腸における経時的なCDCAレベルを理解した。図14Bでは、1gのCDCAカプセル剤が示され、図14Eでは、二層送達システム(2×)が使用され、図14Hでは、単層送達システム(2×)が示されている。比較のために、図14Kは、分泌的、運動促進的、異なる運動促進効果に以前に関連しており、藻類学的胆汁酸レベルと比較して示される結腸CDCAレベルを示す。薬物動態モデルを使用して、ブタの全身胆汁酸レベル(破線)を予測し、C)1gのCDCAカプセル剤、F)二層送達システム(2×)及びI)単層送達システム(2×、 $n=4$)の全身レベル(実線、LC-MS)と比較して示した。結果は、特に明記しない限り、 $n=3 \pm SD$ の平均として示される(* $p \leq 0.05$)。

【0111】

本発明のいくつかの実施形態を本明細書で説明及び例示してきたが、当業者は、本明細書に記載の機能を実行し、及び／又は結果及び／又は1若しくはそれを超える利点を得るための様々な他の手段及び／又は構造を容易に想像し、そのような変形及び／又は修正の各々は、本発明の範囲内にあると考えられる。より一般的には、当業者は、本明細書に記載のすべてのパラメータ、寸法、材料、及び構成が例示的であることを意味し、実際のパラメータ、寸法、材料、及び／又は構成が、本発明の教示が使用される特定の1つ又は複数の用途に依存することを容易に理解するであろう。当業者は、本明細書に記載の本発明の特定の実施形態に対する多くの均等物を認識するか、又は日常的な実験のみを使用して確認することができるであろう。したがって、前述の実施形態は例としてのみ提示されており、添付の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内で、本発明は具体的に記載及び特許請求されたものとは別の方法で実施され得ることを理解されたい。本発明は、本明細書に記載の個々の特徴、システム、物品、材料、及び／又は方法に関する。さらに、2又はそれを超えるそのような特徴、システム、物品、材料、及び／又は方法の任意の組み合わせは、そのような特徴、システム、物品、材料、及び／又は方法が互いに矛盾しない場合、本発明の範囲内に含まれる。

【0112】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される不定冠詞「a」及び「an」は、そうでないことが明確に示されない限り、「少なくとも1つの」を意味すると理解されるべきである。

【0113】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される「及び／又は」という語句は、そのように結合された要素、すなわち、場合によっては結合的に存在し、他の場合には選言的に存在する要素の「いずれか又は両方」を意味すると理解されるべきである。「及び／又は」節によって具体的に特定される要素以外に、そうではないと明確に示されない限り、具体的に特定される要素に関連するか否かにかかわらず、他の要素が必要に応じて存在してもよい。したがって、非限定的な例として、「A及び／又はB」への言及は、「含む(compri-
sing)」などのオープンエンド言語と組み合わせて使用される場合、一実施形態

では、BなしのA（必要に応じてB以外の要素を含む）；別の実施形態では、AなしのB（A以外の要素を必要に応じて含む）；さらに別の実施形態では、（必要に応じて他の要素を含む）A及びBの両方に等を指すことができる。

【0114】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、「又は」は、上記で定義された「及び／又は」と同じ意味を有すると理解されるべきである。例えば、リスト内の項目を分離する場合、「又は」又は「及び／又は」は、包括的であると解釈されるべきであり、すなわち、要素の数又はリストのうちの少なくとも1つを含むが、1つより多くも含み、必要に応じて、追加の列挙されていない項目も含む。「～のうちの1つのみ（only one of）」又は「～のうちの正確に1つ（exactly one of）」、又は特許請求の範囲で使用される場合、「～からなる（consisting of）」などの反対に明確に示された用語のみが、いくつかの要素又は要素のリストのうちの正確に1つの要素の包含を指す。一般に、本明細書で使用する「又は」という用語は、「いずれか」、「1つ」、「1つのみ」、又は「正確に1つ」などの排他的な用語が先行する場合、排他的な選択肢（すなわち、「一方又は他方であるが両方ではない」）を示すものとしてのみ解釈されるものとする。「consisting essentially of（本質的に～からなる）」は、特許請求の範囲で使用される場合、特許法の分野で使用するその通常の意味を有するものとする。

【0115】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合1またはそれを超える要素のリストに関連して「少なくとも1つの」という語句は、要素のリスト内のうちのいずれか1またはそれを超える要素から選択される少なくとも1つの要素を意味するが、要素のリスト内に具体的に列挙されたありとあらゆる要素の少なくとも1つを必ずしも含まず、要素のリスト内の要素の任意の組み合わせを除外しないことを理解されたい。この定義はまた、具体的に特定された要素に関連するか否かにかかわらず、「少なくとも1つの」という語句が指す要素のリスト内で具体的に特定された要素以外の要素が必要に応じて存在し得ることを可能にする。したがって、非限定的な例として、「A及びBのうちの少なくとも一方」（又は、同等に、「A又はBのうちの少なくとも1つ」、又は同等に、「A及び／又はBのうちの少なくとも1つ」）は、一実施形態では、Bが存在しない（及びB以外の要素を必要に応じて含む）少なくとも1つの、必要に応じて1つ超を含むA；別の実施形態では、Aが存在しない（及び必要に応じてA以外の元素を含む）少なくとも1つの、必要に応じて1つ超のB；さらに別の実施形態では、少なくとも1つの、必要に応じて1つ超を含むA、及び少なくとも1つの、必要に応じて1つ超を含むB（及び必要に応じて他の要素を含む）等を指すことができる。

【0116】

いくつかの実施形態は、方法として具体化されてもよく、その様々な例が記載されている。方法の一部として実行される動作は、任意の適切な方法で順序付けられてもよい。したがって、図示されている順序とは異なる順序で動作が実行される実施形態を構築することができ、これは、説明されている動作とは異なる（例えば、多かれ少なかれ）動作を含むことができ、及び／又はいくつかの動作を同時に実行することを含むことができるが、動作は、上記で具体的に説明された実施形態では順次実行されるものとして示されている。

【0117】

クレーム要素を修飾するための特許請求の範囲における「第1」、「第2」、「第3」などの序数の用語の使用は、それ自体では、1つのクレーム要素の他の要素に対する優先順位、優先順位、若しくは順序、又は方法の動作が実行される時間的順序を意味するものではなく、単に、クレーム要素を区別するために、ある名称を有する1つのクレーム要素を同じ名称を有する別の要素から区別するためのラベルとして（ただし、序数の用語の使用のために）使用される。

【0118】

特許請求の範囲及び上記の明細書において、「含む (comprising)」、「含む (including)」、「運ぶ (carrying)」、「有する (having)」、「含有する (containing)」、「含む (involving)」、「保持する (holding)」などのすべての移行句は、オープンエンドである、すなわち、含むが限定されないことを意味すると理解されるべきである。米国特許庁特許審査便覧セクション 2111.03 に記載されているように、「からなる (consisting of)」及び「から本質的になる (consisting essentially of)」という移行句のみが、それぞれ限定的又は準限定的な移行句であるものとする。

【図面】

【図 1】

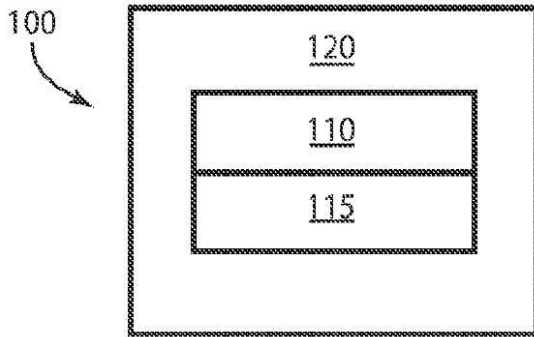


FIG. 1

【図 2】

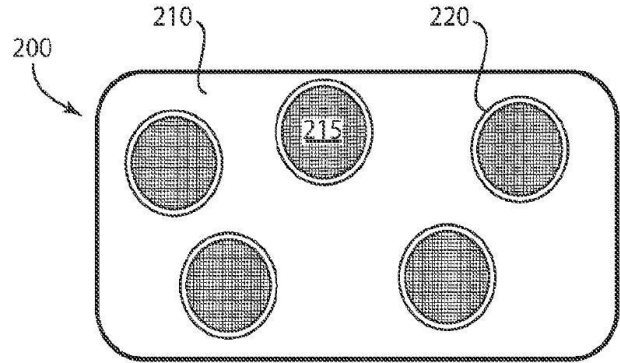


FIG. 2

10

20

30

40

50

【図 3】

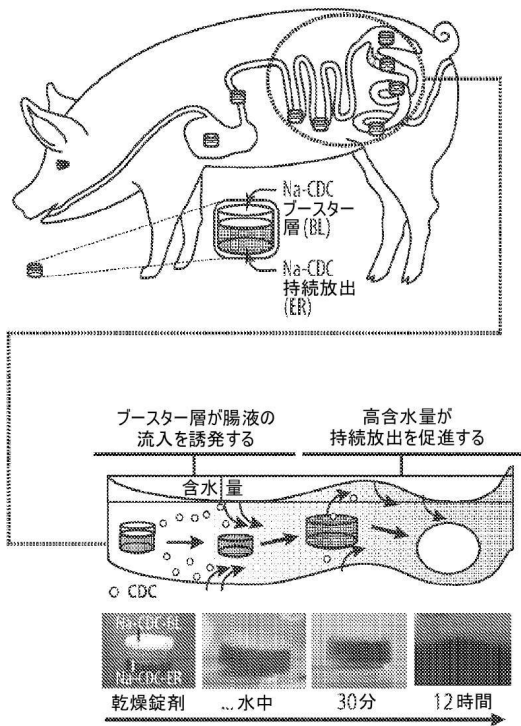


FIG. 3

【図 4】

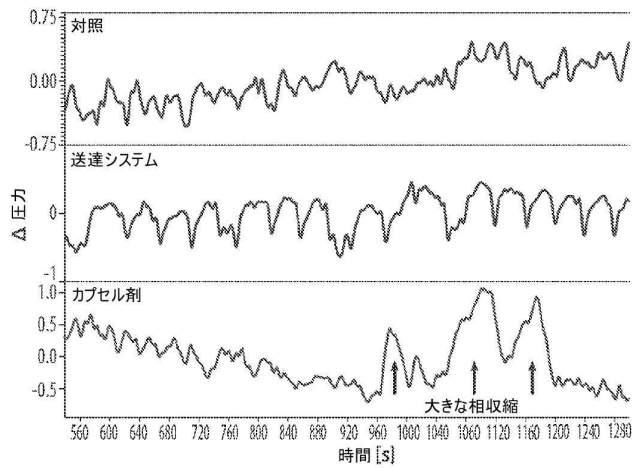


FIG. 4

【図 5】

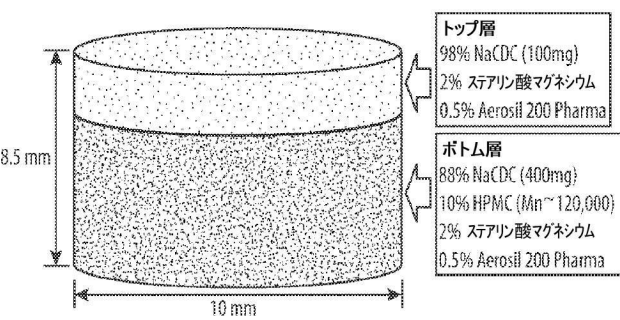


FIG. 5

【図 6】

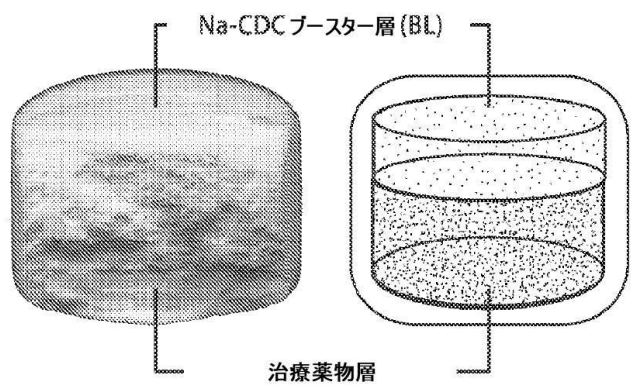


FIG. 6

10

20

30

40

50

【図 7】

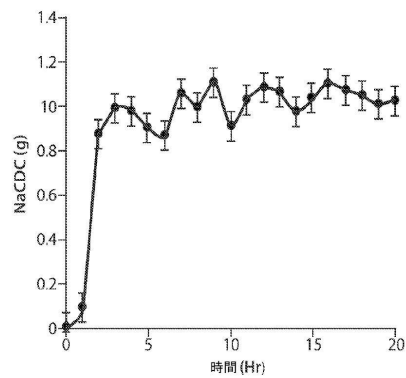


FIG. 7A

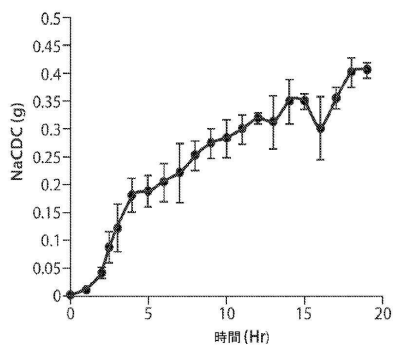


FIG. 7B

【図 8】

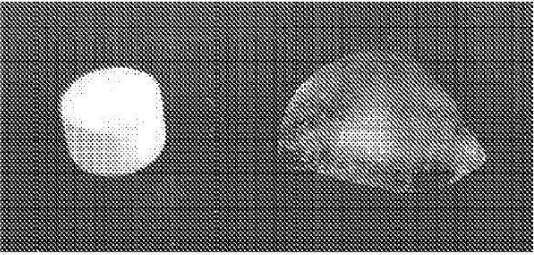


FIG. 8A

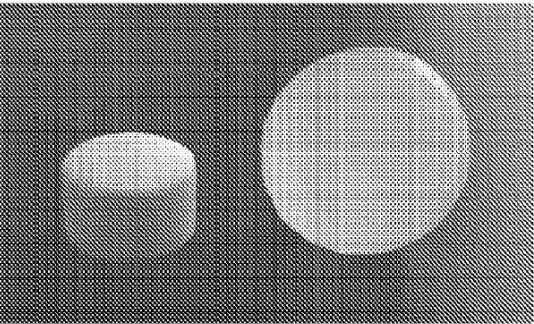


FIG. 8B

【図 9】

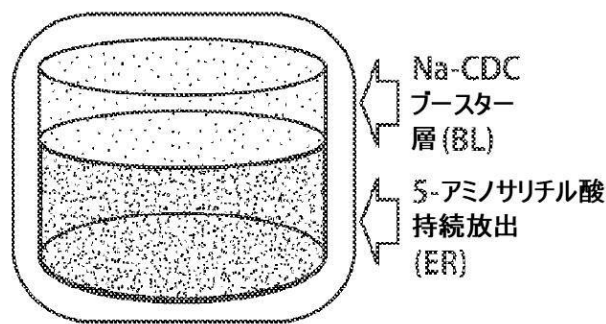


FIG. 9

【図 10 - 1】

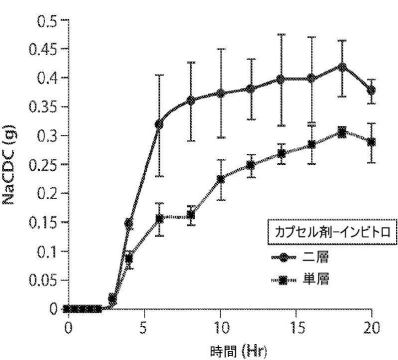


FIG. 10A

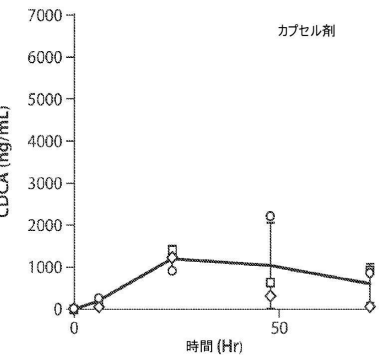


FIG. 10B

【図 10-2】

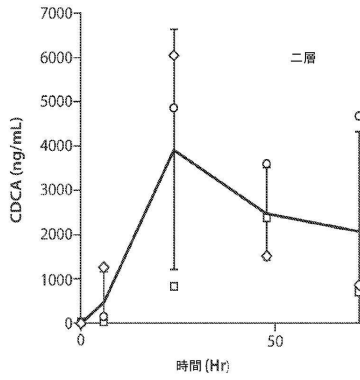


FIG. 10C

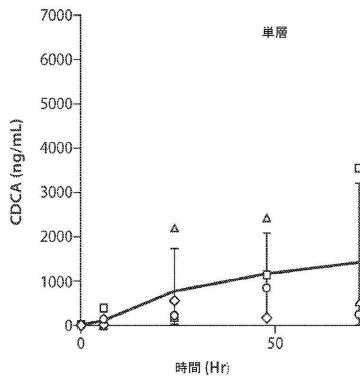


FIG. 10D

【図 12】

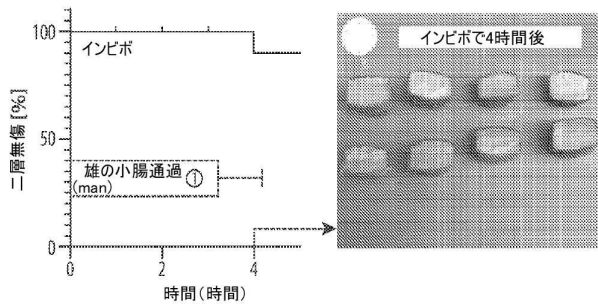


FIG. 12A

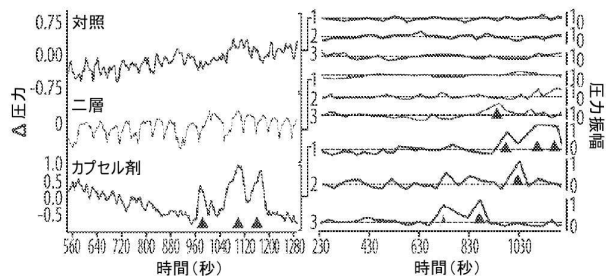


FIG. 12B

【図 11】

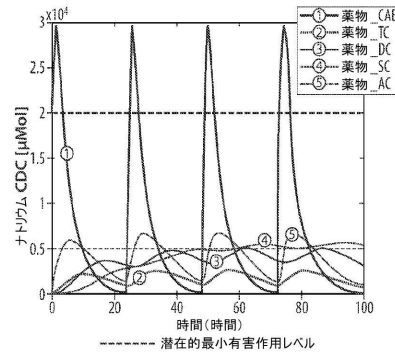


FIG. 11A

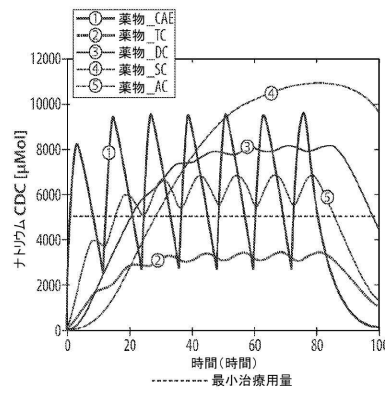


FIG. 11B

【図 13】

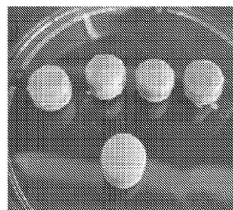


FIG. 13A

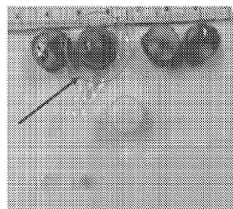


FIG. 13B

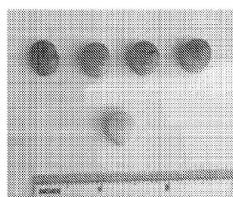


FIG. 13C

10

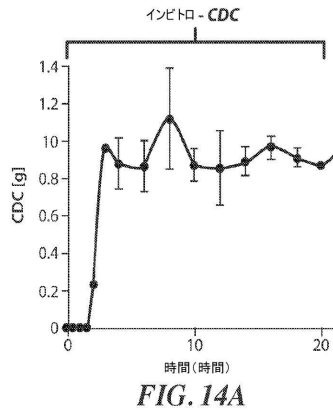
20

30

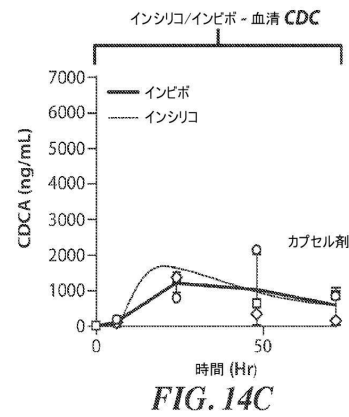
40

50

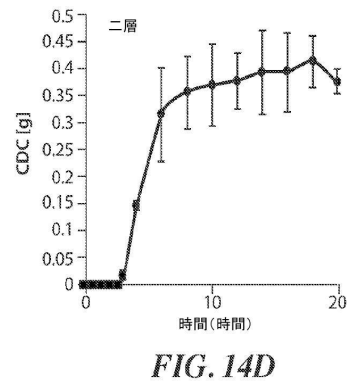
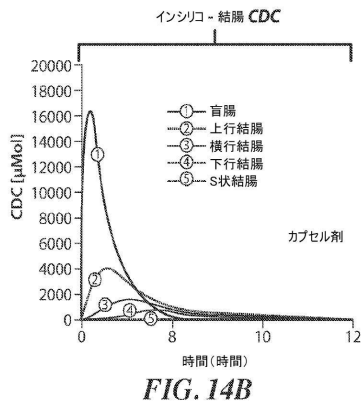
【図 14-1】



【図 14-2】

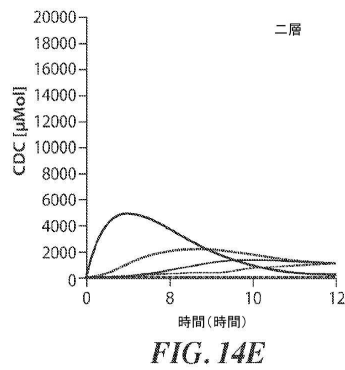


10

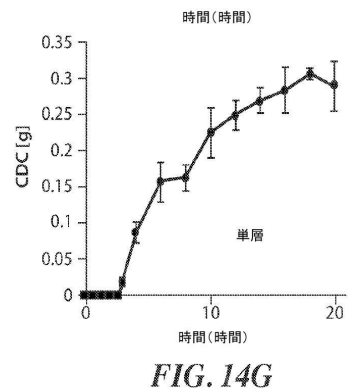


20

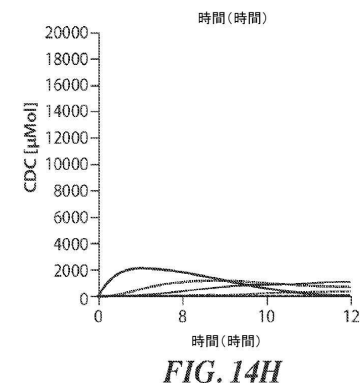
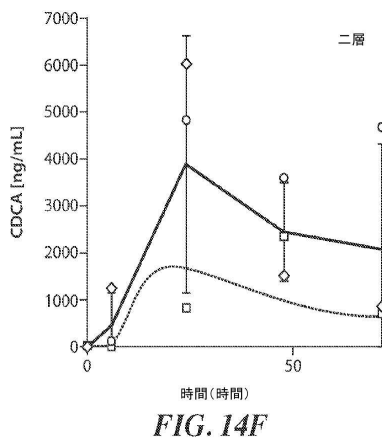
【図 14-3】



【図 14-4】



30



40

50

【図 14-5】

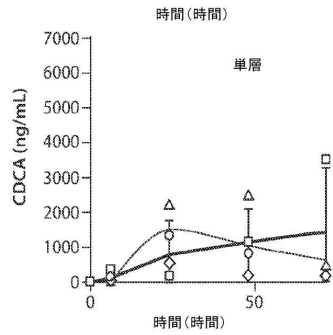


FIG. 14I

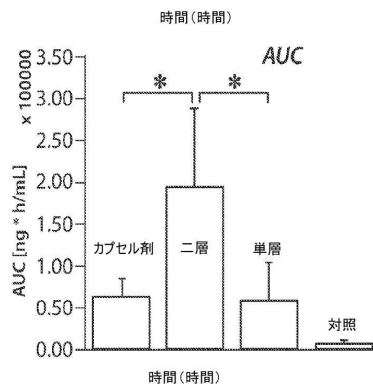


FIG. 14J

【図 14-6】

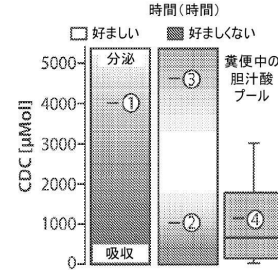


FIG. 14K

10

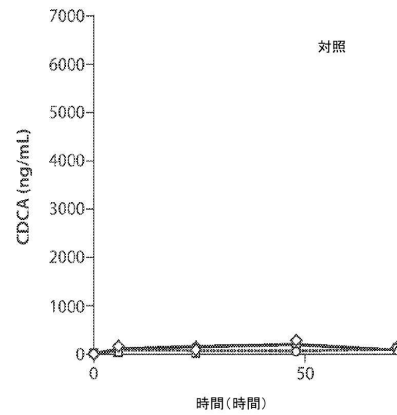


FIG. 14L

20

【図 15】

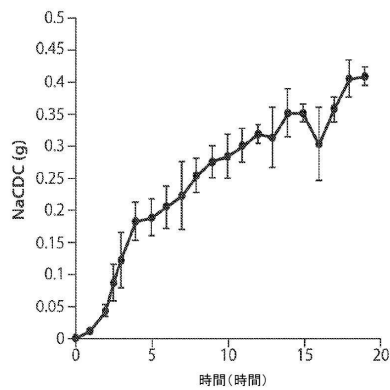


FIG. 15A

30

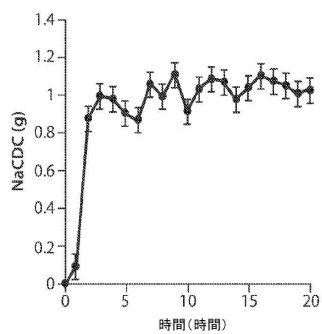


FIG. 15B

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 20/45987

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC - A61K 31/375; A61K 33/00; A61K 33/04 (2020.01)
 CPC - A01N 1/0226; A61K 31/198; A61K 31/375

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)
 See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2016/0235745 A1 (Satiogen Pharmaceuticals, Inc.) 18 August 2016 (18.08.2016); entire document, especially abstract, [0003]-[0007], [0070], [0072]-[0073], [0161], [0168], [0175]	1-3, 13-14
A	US 9,907,755 B2 (Therablome, LLC) 06 March 2018 (06.03.2018); entire document	1-3, 13-14
A	US 2010/0015224 A1 (Singh et al.) 21 January 2010 (21.01.2010); entire document	1-3, 13-14
A	US 2016/0228490 A1 (The University of North Carolina at Chapel Hill) 11 August 2016 (11.08.2016); entire document	1-3, 13-14

☐ 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
 21 October 2020

Date of mailing of the international search report

18 NOV 2020

Name and mailing address of the ISA/US
 Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
 Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Lee Young

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 20/45987

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-12, 15-31
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 K	31/575	(2006.01)	A 6 1 K	31/575	
A 6 1 K	45/06	(2006.01)	A 6 1 K	45/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	9/24	(2006.01)	A 6 1 K	9/24	

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,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 トラベルソ, カルロ ジョヴァンニ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 9, ニュートン, ビーコン ストリート 1 0 1 3,
ユニット 1

(72)発明者 コルゼニク, ジョシュア

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 6 8, ワバン, パイン リッジ ロード 1 8 4

(72)発明者 ランガー, ロバート エス.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 9, ニュートン, モントベール ロード 9 8

(72)発明者 スタイガー, クリストフ ウィンフリード ジョハネス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 0, ケンブリッジ, リージェント ストリート 4 6

F ターム (参考) 4C076 AA40 AA45 AA53 AA95 BB01 CC16 DD41J DD41M DD47J EE10J

EE11J EE12J EE32J EE32M EE38J FF25 FF31 FF67

4C084 AA20 MA35 MA37 MA52 NA06 NA12 NA13 ZA661 ZA662 ZC751

4C086 AA01 AA02 DA11 GA13 MA03 MA05 MA35 MA37 MA52 NA06

NA12 NA13 ZA66