

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 4 月 30 日 (2021.4.30)

【公表番号】特表 2020-510691 (P2020-510691A)

【公表日】令和 2 年 4 月 9 日 (2020.4.9)

【年通号数】公開・登録公報 2020-014

【出願番号】特願 2019-551311 (P2019-551311)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/365 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/28 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/16 (2006.01)

A 6 1 K 9/70 (2006.01)

A 6 1 K 9/52 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/365

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/28

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 9/70

A 6 1 K 9/52

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 7 1

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 17/00

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 3 月 11 日 (2021.3.11)

【手続補正１】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項１】

ミコフェノール酸（MPA）活性剤をイヌに送達する方法における使用のための改変放出組成物であって、前記改変放出組成物は、コアの少なくとも一部上にまたはコア内に少なくとも部分的に配置された前記MPA活性剤を含み、前記MPA活性剤は、ミコフェノール酸ナトリウムを含み、前記方法は、以下のスケジュール：

【表１５】

投与後の時間	放出されたMPA活性剤の%
0.5	約0.0～約1.0
2	約3.0～約10.0
2.5	約10.0～約30.0
3	約15.0～約40.0
4	約25.0～約55.0
6	約40.0～約75.0
7	約50.0～約80.0
10	約60.0～約90.0
14	約70.0～約100

にしたがって、前記イヌにおいて前記MPA活性剤が放出されるように、経口投与により、前記組成物を前記イヌの下部消化管に送達することを含む、使用のための改変放出組成物。

【請求項２】

投与後に、前記イヌが、約2500 ng/mL未満、約2000 ng/mL未満または約1500 ng/mL未満の血漿〔MPA〕 C_{max} を有する、請求項１に記載の使用のための改変放出組成物。

【請求項３】

前記イヌへの投与後に、前記イヌにおいて、約1 μ g/mL～約10 μ g/mLの血漿〔MPA〕 C_{max} が達成される、請求項１に記載の使用のための改変放出組成物。

【請求項４】

前記イヌへの投与後に、前記イヌにおいて、約1 μ g/mL～約10 μ g/mLの血漿〔MPA〕 C_{max} が約4～約24時間にわたって達成される、請求項１に記載の使用のための改変放出組成物。

【請求項５】

前記イヌへの投与後に、前記イヌにおいて、約3 μ g/mL～約5 μ g/mLの血漿〔MPA〕 C_{max} が約8～約24時間にわたって達成される、請求項１に記載の使用のための改変放出組成物。

【請求項 6】

前記イヌへの投与後に、前記イヌにおいて、約 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $6 \mu\text{g}/\text{mL}$ の血漿 [MPA] C_{max} が達成され、前記イヌにおいて、約 $2.5 \mu\text{g}/\text{mL}/\text{h}$ ～ 約 $5 \mu\text{g}/\text{mL}/\text{h}$ の前記MPA活性剤が約 4 ～ 約 10 時間にわたって放出される、請求項 1 に記載の使用のための改変放出組成物。

【請求項 7】

投与後に、前記イヌが、参照即時放出経口投与量のミコフェノール酸モフェチル (MMF) の投与後の参照イヌから得られる対応するMPA : MPA G比と比較して上昇したMPA : MPA G比を有する、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の使用のための改変放出組成物。

【請求項 8】

前記MPA : MPA G比が約 1 : 1 ～ 約 10 : 1、約 1.5 : 1 ～ 約 5 : 1 または約 2 : 1 である、請求項 7 に記載の使用のための改変放出組成物。

【請求項 9】

前記組成物が、

- a. 約 10 mm 未満の直径を有する前記コア；
- b. 前記コアの少なくとも一部上に配置され、前記MPA活性剤を含む活性層；および
- c. 前記活性層の少なくとも一部上に配置され、前記組成物の 5 wt % ～ 約 50 wt % を構成する改変放出層
を含み、
前記MPA活性剤が前記組成物の約 20 wt % ～ 約 90 wt % であり、前記改変放出層が前記組成物の約 5 wt % ～ 約 50 wt % である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の使用のための改変放出組成物。

【請求項 10】

組成物が、

- a. 約 10 mm 未満の直径を有する押出コアである、前記コア；
- b. 前記コア内に少なくとも部分的に配置された前記MPA活性剤；および
- c. 前記コアの少なくとも一部上に配置された改変放出層
を含み、
前記MPA活性剤が前記組成物の約 20 wt % ～ 約 90 wt % であり、前記改変放出層が前記組成物の約 5 wt % ～ 約 50 wt % である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の使用のための改変放出組成物。

【請求項 11】

前記組成物が、前記活性層上に配置された約 5 wt % ～ 約 10 wt % のシールコートをさらに含む、請求項 9 または 10 に記載の使用のための改変放出組成物。

【請求項 12】

前記イヌが、自己免疫疾患もしくは障害、IMP DH活性に関連する血液障害を有するもしくは有すると疑われるか、または移植もしくはグラフト手順を受けているか、受ける予定であるもしくは最近受けたか、またはそれらの任意の組み合わせである、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の使用のための改変放出組成物。

【請求項 13】

前記自己免疫疾患または障害が、肝炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、乾癬、IMHA またはアトピー性皮膚炎である、請求項 12 に記載の使用のための改変放出組成物。

【請求項 14】

前記イヌが摂食状態である際に、前記改変放出獣医学的組成物が投与されることを特徴とする、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の使用のための改変放出組成物。

【請求項 15】

前記イヌが絶食状態である際に、前記改変放出獣医学的組成物が投与されることを特徴とする、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の使用のための改変放出組成物。

【請求項 16】

a. 約 10 mm 未満の直径を有するコア；
b. 前記コアの少なくとも一部上に配置され、MPA 活性剤を含む活性層；
c. 前記活性層の少なくとも一部上に配置され、組成物の 5 wt %～約 50 wt %を構成する改変放出層
を含む改変放出獣医学的組成物であって、
前記 MPA 活性剤が前記組成物の約 20 wt %～約 90 wt %であり、前記改変放出層が前記組成物の約 5 wt %～約 50 wt %であり、イヌへの前記組成物の投与後に、前記イヌにおいて、MPA：代謝産物比が、即時放出参照経口投与量の MMF の投与後の参照イヌから得られる対応する MPA：代謝産物比と比較して上昇し、前記 MPA：代謝産物比が、MPA：AcMPAGを含む、改変放出獣医学的組成物。

【請求項 17】

前記活性層上に配置された約 5 wt %～約 10 wt %のシールコートを含み、請求項 16 に記載の改変放出獣医学的組成物。

【請求項 18】

a. 約 10 mm 未満の直径を有する押出コア；
b. 前記コア内に少なくとも部分的に配置された MPA 活性剤；
c. 前記 MPA 活性剤および前記コア上に配置されたシールコート；および
d. 前記シールコート層上に配置された改変放出層
を含む改変放出獣医学的組成物であって、
前記 MPA 活性剤が前記組成物の約 20 wt %～約 90 wt %であり、前記改変放出層が前記組成物の約 5 wt %～約 50 wt %であり、イヌへの前記組成物の投与後に、MPA：代謝産物比が、即時放出参照経口投与量の MMF の投与後の参照イヌから得られる対応する MPA：代謝産物比と比較して上昇し、前記 MPA：代謝産物比が、MPA：AcMPAGを含む、改変放出獣医学的組成物。

【請求項 19】

前記 MPA：代謝産物比が MPA：MPAG をさらに含む、請求項 16～18 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物。

【請求項 20】

前記 MPA 活性剤がミコフェノール酸ナトリウムを含む、請求項 16～19 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物。

【請求項 21】

免疫抑制を必要とするイヌを免疫抑制する方法における使用のための請求項 16～20 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物であって、前記方法が、前記イヌに、有効量の前記改変放出獣医学的組成物を経口投与して、前記イヌを免疫抑制することを含むことを特徴とする、改変放出獣医学的組成物。

【請求項 22】

イヌにおけるイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ（IMPDH）活性を阻害するための方法における使用のための請求項 16～20 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物であって、前記方法が、前記イヌに、有効量の前記改変放出獣医学的組成物を経口投与して、IMPDH 活性を少なくとも約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 %または約 70 %阻害することを含むことを特徴とする、改変放出獣医学的組成物。

【請求項 23】

リンパ球の数および／または活性の減少を必要とするイヌにおけるリンパ球の数および／または活性を減少させるための方法における使用のための請求項 16～20 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物であって、前記方法が、前記イヌに、治療有効量の前記改変放出獣医学的組成物を経口投与することを含むことを特徴とする、改変放出獣医学的組成物。

【請求項 24】

イヌにおける炎症反応をモジュレートするための方法における使用のための請求項 16

～20のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物であって、前記方法が、前記イヌに、治療有効量の改変放出獣医学的組成物を経口投与することを含むことを特徴とする、改変放出獣医学的組成物。

【請求項25】

イヌの下部GI管を介してMPA活性剤を優先的に送達する方法における使用のための請求項16～20のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物であって、前記方法が、前記イヌに、前記改変放出獣医学的組成物を経口投与することを含むことを特徴とする、改変放出獣医学的組成物。

【請求項26】

MPA治療においてMPA代謝産物へのイヌの曝露を減少させるための方法における使用のための請求項16～20のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物であって、前記方法が、前記イヌに、前記改変放出獣医学的組成物を経口投与することを含むことを特徴とする、改変放出獣医学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

本開示のさらなる態様、実施形態、特性および利点ならびに特定の実施形態の構造および作動は、添付の図面を参照して以下で詳細に記載される。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

MPA活性剤を獣医学的被験体に送達するための方法であって、以下のスケジュール：

【表15】

投与後の時間	放出されたMPA活性剤の%
0.5	約0.0～約1.0
2	約3.0～約10.0
2.5	約10.0～約30.0
3	約15.0～約40.0
4	約25.0～約55.0
6	約40.0～約75.0
7	約50.0～約80.0
10	約60.0～約90.0
14	約70.0～約100

にしたがって、前記獣医学的被験体において前記MPA活性剤が放出されるように改変放出で、経口投与により、ミコフェノール酸(MPA)活性剤を前記獣医学的被験体の下部消化管に送達することを含む、方法。

(項目2)

M P A 活性剤を獣医学的被験体に送達するための方法であって、投与後に、前記獣医学的被験体が、参照即時放出 M P A 製剤を投与された参照獣医学的被験体から得られる血漿 [M P A] $C_{m a x}$ よりも低い血漿 [M P A] $C_{m a x}$ を有するように改変放出で、経口投与により、M P A 活性剤を前記獣医学的被験体の下部消化管に送達することを含む、方法。

(項目 3)

前記改変放出で前記 M P A 活性剤を投与された前記獣医学的被験体の前記血漿 [M P A] $C_{m a x}$ が、前記即時放出 M P A 製剤を投与された前記参照獣医学的被験体の前記前記血漿 [M P A] $C_{m a x}$ の約 90% 未満、約 80% 未満、約 70% 未満、約 60% 未満、約 50% 未満または約 40% 未満である、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記改変放出で前記 M P A 活性剤を投与された前記獣医学的被験体の前記血漿 [M P A] $C_{m a x}$ が、前記即時放出 M P A 製剤を投与された前記参照獣医学的被験体の前記前記血漿 [M P A] $C_{m a x}$ の約 80% 未満である、項目 2 または 3 に記載の方法。

(項目 5)

M P A 活性剤を獣医学的被験体に送達するための方法であって、投与後に、改変放出で前記 M P A 活性剤を送達された前記獣医学的被験体が、約 2500 ng / n L 未満、約 2000 ng / m L 未満または約 1500 ng / m L 未満の $C_{m a x}$ 血漿 [M P A] を有するように改変放出で、経口投与により、M P A 活性剤を前記獣医学的被験体の下部消化管に送達することを含む、方法。

(項目 6)

前記投与後に、前記改変放出で前記 M P A 活性剤を投与された前記獣医学的被験体が、約 1500 ng / m L 未満の $C_{m a x}$ 血漿 [M P A] を有する、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

M P A 活性剤を獣医学的被験体に送達するための方法であって、投与後に、前記獣医学的被験体が、即時放出製剤を投与された参照獣医学的被験体の一定期間にわたる [M P A] A U C よりも少なくとも約 1.5 倍、少なくとも約 2 倍、少なくとも約 2.5 倍、少なくとも約 3 倍、少なくとも約 4 倍、少なくとも約 5 倍または少なくとも約 10 倍高い同じ一定期間にわたる [M P A] A U C を有するように改変放出で、経口投与により、M P A 活性剤を前記獣医学的被験体の下部消化管に送達することを含む、方法。

(項目 8)

前記投与後に、前記獣医学的被験体が、即時放出製剤を投与された参照獣医学的被験体の一定期間にわたる [M P A] A U C よりも少なくとも約 2 倍高い同じ一定期間にわたる [M P A] A U C を有する、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

M P A 活性剤を獣医学的被験体に送達するための方法であって、投与後に、前記獣医学的被験体において、約 1 μ g / m L ~ 約 10 μ g / m L の $C_{m a x}$ 血漿 [M P A] が達成されるように改変放出で、経口投与により、M P A 活性剤を前記獣医学的被験体の下部消化管に送達することを含む、方法。

(項目 10)

M P A 活性剤を獣医学的被験体に送達するための方法であって、投与後に、前記獣医学的被験体において、約 1 μ g / m L ~ 約 10 μ g / m L の $C_{m a x}$ 血漿 [M P A] が約 4 ~ 約 24 時間にわたって達成されるように改変放出で、経口投与により、M P A 活性剤を前記獣医学的被験体の下部消化管に送達することを含む、方法。

(項目 11)

M P A 活性剤を獣医学的被験体に送達するための方法であって、投与後に、前記獣医学的被験体において、約 3 μ g / m L ~ 約 5 μ g / m L の $C_{m a x}$ 血漿 [M P A] が約 8 ~ 約 24 時間にわたって達成されるように改変放出で、経口投与により、M P A 活性剤を前記獣医学的被験体の下部消化管に送達することを含む、方法。

(項目 12)

M P A 活性剤を獣医学的被験体に送達するための方法であって、投与後に、前記獣医学的被験体において、約 5 ～ 約 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の C m a x 血漿 [M P A] が達成され、前記獣医学的被験体において、約 2 . 5 $\mu\text{g}/\text{mL}/\text{h}$ ～ 約 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の前記 M P A 活性剤が約 4 ～ 約 1 0 時間にわたって放出されるように改変放出で、経口投与により、M P A 活性剤を前記獣医学的被験体の下部消化管に送達することを含む、方法。

(項目 1 3)

M P A 活性剤を獣医学的被験体に送達するための方法であって、投与後に、前記獣医学的被験体において、約 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の C m a x 血漿 [M P A] が達成されるように改変放出で、経口投与により、M P A 活性剤を前記獣医学的被験体の下部消化管に送達することを含む、方法。

(項目 1 4)

投与後に、前記獣医学的被験体が、参照即時放出経口投与量のミコフェノール酸モフェチル (M M F) の投与後の参照獣医学的被験体から得られる対応する M P A : 代謝産物比と比較して上昇した M P A : 代謝産物比を有する、項目 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5)

前記代謝産物が M P A G、A c M P A G または両方を含む、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記代謝産物が M P A G を含み、前記 M P A : M P A G 比が約 1 : 1 ～ 約 1 0 : 1 である、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記 M P A : M P A G 比が約 1 . 5 : 1 ～ 約 5 : 1 である、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記 M P A : M P A G 比が約 2 : 1 である、項目 1 6 または 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記代謝産物が A c M P A G を含み、前記 M P A : A c M P A G 比が約 5 0 : 1 ～ 約 2 5 0 : 1 である、項目 1 4 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0)

前記 M P A : A c M P A G 比が約 1 0 0 : 1 ～ 約 2 0 0 : 1 である、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記 M P A : A c M P A G 比が約 1 5 0 : 1 である、項目 1 9 または 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

a. 約 1 0 m m 未満の直径を有するコア；
b. 前記コアの少なくとも一部上に配置され、前記 M P A 活性剤を含む活性層；および
c. シールコート層上に配置され、前記組成物の 5 w t % ～ 約 5 0 w t % を構成する改変放出層
を含む改変放出組成物で、前記 M P A 活性剤を前記獣医学的被験体に投与し、
前記 M P A 活性剤が前記組成物の約 2 0 w t % ～ 約 9 0 w t % であり、前記改変放出層が
前記組成物の約 5 w t % ～ 約 5 0 w t % である、項目 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3)

前記改変放出獣医学的組成物が、前記活性層上に配置された約 5 w t % ～ 約 1 0 w t % のシールコートをさらに含む、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

a. 約 1 0 m m 未満の直径を有する押出コア；
b. 前記コア内に少なくとも部分的に配置された前記 M P A 活性剤；および
c. シールコート層上に配置された改変放出層
を含む改変放出獣医学的組成物で、前記 M P A 活性剤を前記獣医学的被験体に投与し、

前記M P A 活性剤が前記組成物の約 2 0 w t % ～ 約 9 0 w t % であり、前記改変放出層が前記組成物の約 5 w t % ～ 約 5 0 w t % である、項目 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記改変放出獣医学的組成物が、前記活性層上に配置された約 5 w t % ～ 約 1 0 w t % のシールコートをさらに含む、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記改変放出層が、セルロースポリマー、アクリレートポリマー、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースポリマー、ポリ(ビニルアクリレート)(P V A) ポリマーまたはそれらの任意の組み合わせを含む、項目 2 4 または 2 5 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記改変放出層が前記組成物の約 1 5 w t % ～ 約 3 5 w t % を構成する、項目 2 4 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8)

前記改変放出層がエチルセルロースを含む、項目 2 4 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9)

前記エチルセルロースが、水性または溶媒蒸着エチルセルロース速度制御ポリマーを含む、項目 2 4 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 0)

前記改変放出層がメタクリレートポリマーを含む、項目 2 4 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 1)

前記改変放出層が約 1 0 w t % ～ 約 3 0 w t % のメタクリレートポリマーを含む、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記メタクリレートポリマーが E U D R A G I T ポリマーを含む、項目 3 0 または 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記メタクリレートポリマーが E U D R A G I T R S 1 0 0 および R L 1 0 0 の一方または両方を含む、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記メタクリレートポリマーが約 9 0 : 1 0 の比で E U D R A G I T R S 1 0 0 : R L 1 0 0 を含む、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記改変放出獣医学的組成物が、前記改変放出層上に配置された保護層をさらに含む、項目 2 2 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 6)

前記保護層がメタクリレートポリマーを含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記メタクリレートポリマーが E U D R A G I T L 1 0 0 を含む、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記保護層が前記組成物の約 8 w t % ～ 約 1 5 w t % を構成する、項目 3 5 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 9)

前記M P A 活性剤がミコフェノール酸ナトリウムを含む、項目 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 0)

前記コアが押出され、前記組成物が約50wt%～約90wt%の前記MPA活性剤を含み、約10wt%～約30wt%の押出助剤；約1wt%～約10wt%の結合剤；放出賦形剤；充填剤および超崩壊剤の1つまたはそれよりも多くを必要に応じてさらに含む、項目24～39のいずれか一項に記載の方法。

(項目41)

前記改変放出獣医学的組成物がバッファーをさらに含む、項目22～40のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

前記コアが、約5mm未満、約4mm未満、約3mm未満の直径を有するか、または約2mmの直径を有する、項目22～41のいずれか一項に記載の方法。

(項目43)

前記改変放出獣医学的組成物が、溶解性錠剤、カプセル、糖衣錠、スラリー、サシェ、チュアブル錠、頬側もしくは舌下溶解性フィルムもしくはストリップ、懸濁液またはそれらの任意の組み合わせに含まれる、項目22～42のいずれか一項に記載の方法。

(項目44)

前記獣医学的被験体が、自己免疫疾患もしくは障害、IMP DH活性に関連する血液障害を有するかもしくは有すると疑われるか、または移植もしくはグラフト手順を受けているか、受ける予定であるかもしくは最近受けたか、またはそれらの任意の組み合わせである、項目1～43のいずれか一項に記載の方法。

(項目45)

前記自己免疫疾患または障害が、肝炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、乾癬、IMHAまたはアトピー性皮膚炎である、項目44に記載の方法。

(項目46)

前記獣医学的被験体が摂食状態である際に、前記改変放出獣医学的組成物を投与する、項目1～45のいずれか一項に記載の方法。

(項目47)

前記獣医学的被験体が絶食状態である際に、前記改変放出獣医学的組成物を投与する、項目1～45のいずれか一項に記載の方法。

(項目48)

摂食中に、前記改変放出獣医学的組成物を前記獣医学的被験体に投与する、項目1～45のいずれか一項に記載の方法。

(項目49)

前記改変放出獣医学的組成物が食物上に振り掛けられているか、または食物と混合されている、項目48に記載の方法。

(項目50)

前記獣医学的被験体がイヌ、ネコまたは霊長類である、項目1～49のいずれか一項に記載の方法。

(項目51)

前記獣医学的被験体がイヌである、項目50に記載の方法。

(項目52)

前記獣医学的被験体がネコである、項目50に記載の方法。

(項目53)

前記獣医学的被験体が霊長類である、項目50に記載の方法。

(項目54)

a. 約10mm未満の直径を有するコア；
b. 前記コアの少なくとも一部上に配置され、MPA活性剤を含む活性層；
c. シールコート層上に配置され、組成物の5wt%～約50wt%を構成する改変放出層
を含む改変放出獣医学的組成物であって、
前記MPA活性剤が前記組成物の約20wt%～約90wt%であり、前記改変放出層が

前記組成物の約 5 w t %～約 5 0 w t %であり、獣医学的被験体への前記組成物の投与後に、前記獣医学的被験体において、M P A：代謝産物比が、参照経口投与量の M M F の投与後の参照獣医学的被験体から得られる対応する M P A：代謝産物比と比較して上昇する、改変放出獣医学的組成物。

(項目 5 5)

前記活性層上に配置された約 5 w t %～約 1 0 w t %のシールコートをさらに含む、項目 5 4 に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 5 6)

a. 約 1 0 m m未満の直径を有する押出コア；
b. 前記コア内に少なくとも部分的に配置された M P A 活性剤；
c. 前記 M P A 活性剤および前記コア上に配置されたシールコート；および
d. 前記シールコート層上に配置された改変放出層
を含む改変放出獣医学的組成物であって、

前記 M P A 活性剤が前記組成物の約 2 0 w t %～約 9 0 w t %であり、前記改変放出層が前記組成物の約 5 w t %～約 5 0 w t %であり、獣医学的被験体への前記組成物の投与後に、M P A：代謝産物比が、経口投与量の M M F の投与後の参照獣医学的被験体から得られる対応する M P A：代謝産物比と比較して上昇する、改変放出獣医学的組成物。

(項目 5 7)

前記活性層上に配置された約 5 w t %～約 1 0 w t %のシールコートをさらに含む、項目 5 6 に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 5 8)

前記 M P A：代謝産物比が M P A：M P A Gである、項目 5 4～5 7 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 5 9)

前記 M P A：M P A G比が、前記参照獣医学的被験体への前記参照経口投与量の M M F の投与後に得られる M P A：M P A G比と比較して少なくとも約 1. 5 倍高い、項目 5 7 に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 6 0)

前記 M P A：代謝産物比が M P A：A c M P A Gである、項目 5 4～5 9 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 6 1)

前記改変放出層が、セルロースポリマー、アクリレートポリマー、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースポリマー、ポリ（ビニルアクリレート）（P V A）ポリマーまたはそれらの任意の組み合わせを含む、項目 5 4～6 0 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 6 2)

前記改変放出層が前記組成物の約 1 5 w t %～約 3 0 w t %を構成する、項目 5 4～6 1 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 6 3)

前記改変放出層がエチルセルロースを含む、項目 6 1 または 6 2 に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 6 4)

前記エチルセルロースが、水性エチルセルロース速度制御ポリマーを含む、項目 6 3 に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 6 5)

前記改変放出層がメタクリレートポリマーを含む、項目 6 1 または 6 2 に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 6 6)

約 1 0 w t %～約 3 0 w t %のメタクリレートポリマーを含む、項目 6 5 に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 6 7)

前記メタクリレートポリマーが EUDRAGIT ポリマーを含む、項目 6 5 または 6 6 に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 6 8)

前記メタクリレートポリマーが EUDRAGIT RS 100 および RL 100 の一方または両方を含む、項目 6 7 に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 6 9)

前記メタクリレートポリマーが約 90 : 10 の比で EUDRAGIT RS 100 : RL 100 を含む、項目 6 8 に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 7 0)

前記改変放出層上に配置された保護層をさらに含む、項目 5 4 ~ 6 9 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 7 1)

前記保護層がメタクリレートポリマーを含む、項目 7 0 に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 7 2)

前記メタクリレートポリマーが EUDRAGIT RS 30D および RL 30D の一方または両方を含む、項目 7 1 に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 7 3)

前記メタクリレートポリマーが約 90 : 10 の比で RS 30D : RL 30D を含む、項目 7 2 に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 7 4)

前記保護層が前記組成物の約 8 wt % ~ 約 15 wt % を構成する、項目 7 0 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 7 5)

前記 MPA 活性剤がミコフェノール酸ナトリウムを含む、項目 5 4 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 7 6)

前記コアが押出され、約 50 wt % ~ 約 90 wt % の前記 MPA 活性剤を含み、約 10 wt % ~ 約 30 wt % の押出助剤；約 1 wt % ~ 約 10 wt % の結合剤；放出賦形剤；充填剤および超崩壊剤の 1 つまたはそれよりも多くを必要に応じてさらに含む、項目 5 6 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 7 7)

バッファーをさらに含む、項目 5 4 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 7 8)

前記獣医学的被験体へのその経口投与後に、前記 MPA 活性剤の少なくとも大部分を獣医学的被験体の下部消化管に放出するように構成されている、項目 5 4 ~ 7 7 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 7 9)

前記獣医学的被験体へのその単回投与後に、前記 MPA 活性剤を放出して、獣医学的被験体において約 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ の C_{max} 血漿 [MPA] を達成するように構成されている、項目 5 4 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 8 0)

前記獣医学的被験体へのその経口投与後に、前記活性剤を放出して、獣医学的被験体において前記活性剤の約 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ の血漿 [MPA] を約 4 ~ 約 24 時間にわたって達成するように構成されている、項目 5 4 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 8 1)

前記獣医学的被験体へのその経口投与後に、前記活性剤を放出して、獣医学的被験体に

において約 $3 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～約 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ の血漿 [MPA] を約 8 ～約 24 時間にわたって達成するように構成されている、項目 54 ～80 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 82)

前記獣医学的被験体へのその経口投与後に、前記活性剤を放出して、獣医学的被験体において約 $5 \sim 6 \mu\text{g}/\text{mL}$ の C_{max} 血漿 [MPA] を達成し、約 2.5 ～約 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ を約 4 ～約 10 時間にわたって送達するように構成されている、項目 54 ～81 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 83)

前記組成物の投与後に、前記獣医学的被験体において約 $6 \mu\text{g}/\text{mL}$ の C_{max} 血漿 [MPA] を達成するように構成されている、項目 82 に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 84)

前記コアが、約 5 mm 未満、約 4 mm 未満、約 3 mm 未満の直径を有するか、または約 2 mm の直径を有する、項目 54 ～83 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物。

(項目 85)

溶解性錠剤、カプセル、糖衣錠、スラリー、サシェ、チュアブル錠、頬側もしくは舌下溶解性フィルムもしくはストリップ、懸濁液またはそれらの任意の組み合わせに含まれる、項目 54 ～84 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物またはその任意の組み合わせ。

(項目 86)

免疫抑制を必要とする獣医学的被験体を免疫抑制する方法であって、前記獣医学的被験体に、有効量の項目 54 ～85 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物またはその任意の組み合わせを経口投与して、前記獣医学的被験体を免疫抑制することを含む、方法。

(項目 87)

獣医学的被験体におけるイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ (IMP DH) 活性を阻害するための方法であって、前記獣医学的被験体に、有効量の項目 54 ～85 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物またはその任意の組み合わせを経口投与することを含む、方法。

(項目 88)

前記 IMP DH 活性を少なくとも約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 % または約 70 % 阻害する、項目 87 に記載の方法。

(項目 89)

リンパ球の数および／または活性の減少を必要とする獣医学的被験体におけるリンパ球の数および／または活性を減少させるための方法であって、前記獣被験体に、治療有効量の項目 54 ～85 の一項に記載の改変放出獣医学的組成物またはその任意の組み合わせを経口投与することを含む、方法。

(項目 90)

獣医学的被験体における炎症反応をモジュレートするための方法であって、前記獣被験体に、治療有効量の項目 54 ～85 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物を経口投与することを含む、方法。

(項目 91)

獣医学的被験体の下部 GI 管を介して MPA 活性剤を優先的に送達する方法であって、前記獣被験体に、項目 54 ～85 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物またはその任意の組み合わせを経口投与することを含む、方法。

(項目 92)

MPA 治療において MPA 代謝産物への獣医学的被験体の曝露を減少させるための方法であって、前記獣被験体に、項目 54 ～85 のいずれか一項に記載の改変放出獣医学的組成物またはその任意の組み合わせを経口投与することを含む、方法。

(項目 9 3)

前記獣医学的被験体がイヌ、ネコまたは霊長類である、項目 8 6 ～ 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 4)

前記獣医学的被験体が摂食状態である際に、前記組成物を投与する、項目 8 6 ～ 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 5)

前記獣医学的被験体が絶食状態である際に、前記組成物を投与する、項目 8 6 ～ 9 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 6)

前記組成物を食物と共に投与する、項目 8 6 ～ 9 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 7)

前記組成物が前記食物上に振り掛けられているか、または前記食物と混合されている、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 9 8)

前記組成物を水と共にまたは溶液として投与する、項目 8 6 ～ 9 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 9)

前記組成物を 1 日 1 回投与する、項目 1 ～ 5 3 または 8 6 ～ 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 0)

前記組成物を 1 日 2 回、1 日 3 回、1 日 4 回またはそれを超えて投与する、項目 1 ～ 5 3 または 8 6 ～ 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 1)

前記組成物を 1 日 1 回未満投与する、項目 1 ～ 5 3 または 8 6 ～ 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 2)

前記獣医学的被験体における M P A 活性剤の濃度が、参照投与量の即時放出 M P A 製剤を投与された参照獣医学的被験体と比較して増加する、項目 1 ～ 5 3 または 8 6 ～ 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

図面のいくつかの図の簡単な説明