

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-529847

(P2005-529847A)

(43) 公表日 平成17年10月6日(2005.10.6)

(51) Int. Cl.⁷

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 31/195

A 6 1 K 31/197

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 31/27

F I

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 31/195

A 6 1 K 31/197

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 31/27

テーマコード (参考)

4 C O 7 6

4 C 2 O 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-565408 (P2003-565408)

(86) (22) 出願日 平成15年1月24日 (2003.1.24)

(85) 翻訳文提出日 平成16年9月27日 (2004.9.27)

(86) 国際出願番号 PCT/US2003/002206

(87) 国際公開番号 W02003/065982

(87) 国際公開日 平成15年8月14日 (2003.8.14)

(31) 優先権主張番号 60/351, 808

(32) 優先日 平成14年1月24日 (2002.1.24)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(31) 優先権主張番号 10/351, 291

(32) 優先日 平成15年1月23日 (2003.1.23)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503455259

キセノポート インコーポレーティッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン
タ クララ セントラル エクスプレスウ
エイ 3 4 1 0

(74) 代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74) 代理人 100108774

弁理士 橋本 一憲

(74) 代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(72) 発明者 ゼラングエ ノア

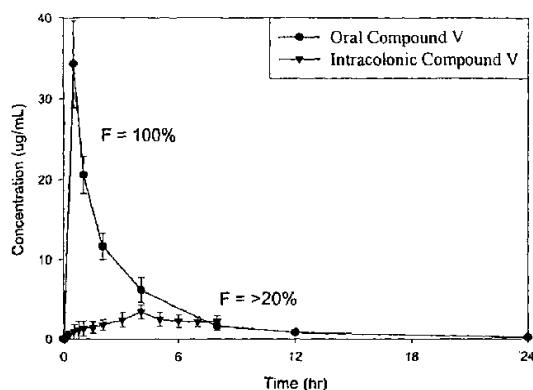
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン
マルコ グレンドラ ドライブ 3 3 3
6

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結腸トランスポーターによる治療用化合物の吸収の工作

(57) 【要約】

ヒト結腸内腔の内側を覆う上皮細胞において発現されるアクティブトランスポーターの基質である薬物などの治療用化合物を修飾する方法を開示する。ヒト結腸において発現されるトランスポーターにはナトリウム依存性マルチビタミントランスポーター (SMVT) およびモノカルボン酸トランスポーター1および4 (MCT 1および4) が挙げられる。修飾化合物は、それら自体が薬理学的に活性であってもよく、または結腸からの取り込みによる化学修飾の切断の結果、代謝されて薬理学的に活性な化合物を形成してもよい(例えば、プロドラッグ)。本明細書において開示されている修飾化合物は、持続放出性経口剤形、特に投与後約2~4時間より長い期間にわたって薬物を放出するものに使用するのに好適である。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抱合体部分に結合して抱合体を形成する薬剤を含み、抱合体の放出の持続または遅延のための薬学的担体と共に製剤化され、抱合体は、ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が薬剤単独より高い薬学的組成物。

【請求項 2】

抱合体の V_{max} が、薬剤単独の V_{max} より少なくとも2倍高い、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

抱合体の V_{max} が、薬剤単独の V_{max} より少なくとも10倍高い、請求項1記載の薬学的組成物。

10

【請求項 4】

薬剤が、ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの基質として取り込まれる能力を実質的に欠損している、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

薬学的担体がポリマー材料を含む、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

ポリマー材料が、pHの変化、酵素への暴露または圧力の変化によって分解される、請求項5記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

ポリマー材料が非分解性浸透膜である、請求項5記載の薬学的組成物。

20

【請求項 8】

薬剤が、切断可能な結合によって抱合体部分に結合して抱合体を形成する、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

抱合体が、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの基質ではない、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

抱合体が、実質的にヒト小腸を経由して受動輸送されない、請求項1記載の薬学的組成物。

30

【請求項 11】

抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が薬剤単独より高い、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

薬剤が第2の抱合体部分にさらに結合して修飾抱合体を形成し、修飾抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が抱合体単独より低い、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

薬剤が第2の抱合体部分にさらに結合して修飾抱合体を形成し、修飾抱合体は、ヒト小腸を受動輸送される能力が抱合体単独より低い、請求項1記載の薬学的組成物。

40

【請求項 14】

薬剤が第2の抱合体部分にさらに結合して修飾抱合体を形成し、修飾抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が抱合体単独より高い、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

トランスポーターが、溶質キャリアートランスポーター、促進拡散トランスポーター、アクティブトランスポーターおよびポンプからなる群から選択される、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

薬剤が、ガバペンチン、プレガバリンおよび薬学的に許容されうるそれらの塩から選択

50

される、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項17】

抱合体がガバペンチンピバロキシメチルカルバメート、ガバペンチンフェニルアセトキシメチルカルバメートまたはガバペンチンベンゾイルオキシメチルカルバメートである、請求項16記載の薬学的組成物。

【請求項18】

薬剤が、L-ドーパ、カルビドーパおよび薬学的に許容されうるそれらの塩から選択される、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項19】

トランスポーターが表1または表2に記載されているトランスポーターである、請求項1記載の薬学的組成物。 10

【請求項20】

トランスポーターが、ATB0、CAT-1、FATP4、MCT1、MCT4、NADC1、NADC2、OCTN2、PEPT1、PGT、RFC、SAT-1、SAT-6、SMVT、SUT2およびSVCT1からなる群から選択される、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項21】

トランスポーターがMCT 1およびMCT 4からなる群から選択される、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項22】

トランスポーターが、SMVT、ATB0、OCTN2、NADC1およびNADC2からなる群から選択される、請求項1記載の薬学的組成物。 20

【請求項23】

トランスポーターが、結腸の内側を覆う上皮細胞の頂端部細胞膜もしくは基底部細胞膜または両方を通して輸送に影響を与える、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項24】

トランスポーターが、結腸の内側を覆う上皮細胞の頂端部細胞膜を通して輸送に影響を与える、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項25】

抱合体部分に結合して抱合体を形成し、ヒトへの経口投与の際、ヒト結腸内に抱合体の少なくとも一部を放出する経口剤形の薬学的担体と共に製剤化される治療薬を含み、抱合体は、MCT1、MCT4およびSMVTから選択されるトランスポーターのV_{max}が薬剤単独より高い薬学的組成物。 30

【請求項26】

薬剤を抱合体部分に結合して抱合体を形成する段階であって、抱合体は、ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターのV_{max}が薬剤単独より高い段階、および

持続または遅延放出型薬学的組成物として、抱合体を薬学的担体と共に製剤化する段階を含む、薬剤を製剤化する方法。

【請求項27】

抱合体のV_{max}が、薬剤単独のV_{max}より少なくとも2倍高い、請求項26記載の方法。 40

【請求項28】

抱合体のV_{max}が、薬剤単独のV_{max}より少なくとも10倍高い、請求項26記載の方法。

【請求項29】

薬剤が、ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの基質として取り込まれる能力を実質的に欠損している、請求項26記載の方法。

【請求項30】

薬学的担体がポリマー材料を含む、請求項26記載の方法。

【請求項31】

ポリマー材料が、pHの変化、酵素への暴露または圧力の変化によって分解される、請求項30記載の方法。

【請求項 3 2】

ポリマー材料が非分解性浸透膜である、請求項30記載の方法。

【請求項 3 3】

薬剤が、切断可能な結合によって抱合体部分に結合して抱合体を形成する、請求項26記載の方法。

【請求項 3 4】

抱合体が、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの基質ではない、請求項26記載の方法。

【請求項 3 5】

抱合体が、実質的にヒト小腸を経由して受動輸送されない、請求項26記載の方法。

10

【請求項 3 6】

抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターのV_{max}が薬剤単独より高い、請求項26記載の方法。

【請求項 3 7】

薬剤が第2の抱合体部分にさらに結合して修飾抱合体を形成し、修飾抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターのV_{max}が抱合体単独より低い、請求項26記載の方法。

【請求項 3 8】

薬剤が第2の抱合体部分にさらに結合して修飾抱合体を形成し、修飾抱合体は、ヒト小腸を受動輸送される能力が抱合体単独より低い、請求項26記載の方法。

20

【請求項 3 9】

薬剤が第2の抱合体部分にさらに結合して修飾抱合体を形成し、修飾抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターのV_{max}が抱合体単独より高い、請求項26記載の方法。

【請求項 4 0】

トランスポーターが、溶質キャリアートランスポーター、促進拡散トランスポーター、アクティブトランスポーターおよびポンプからなる群から選択される、請求項26記載の方法。

【請求項 4 1】

薬剤が、ガバペンチン、プレガバリンおよび薬学的に許容されうるそれらの塩から選択される、請求項26記載の方法。

30

【請求項 4 2】

薬剤が、L-ドーパ、カルビドーパおよび薬学的に許容されうるそれらの塩から選択される、請求項26記載の方法。

【請求項 4 3】

トランスポーターが表1および表2に記載されているトランスポーターである、請求項26記載の方法。

【請求項 4 4】

トランスポーターが、ATB0、CAT-1、FATP4、MCT1、MCT4、NADC1、NADC2、OCTN2、PEPT1、PGT、RFC、SAT-1、SAT-6、SMVT、SUT2およびSVCT1からなる群から選択される、請求項26記載の方法。

40

【請求項 4 5】

トランスポーターがMCT 1およびMCT 4からなる群から選択される、請求項26記載の方法。

【請求項 4 6】

トランスポーターが、SMVT、ATB0、OCTN2、NADC1およびNADC2からなる群から選択される、請求項26記載の方法。

【請求項 4 7】

トランスポーターが、結腸の内側を覆う上皮細胞の頂端部細胞膜もしくは基底部細胞膜または両方を通過する輸送に影響を与える、請求項26記載の方法。

50

【請求項48】

トランスポーターが、ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の頂端部細胞膜を通過する輸送に影響を与える、請求項26記載の方法。

【請求項49】

抱合体部分に結合して抱合体を形成する薬剤を含み、薬剤または抱合体の放出を持続または遅延するための薬学的担体と共に製剤化された薬学的組成物を患者に経口投与する段階であって、抱合体は、ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が薬剤単独より高く、それによって抱合体が患者の結腸において担体から放出され、トランスポーターを介して循環液中に運ばれる段階を含む、薬剤を送達する方法。

10

【請求項50】

抱合体の V_{max} が薬剤単独より少なくとも2倍高い、請求項49記載の方法。

【請求項51】

抱合体の V_{max} が、薬剤単独の V_{max} より少なくとも10倍高い、請求項49記載の方法。

【請求項52】

薬剤が、ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターによって基質として取り込まれる能力を実質的に欠損している、請求項49記載の方法。

【請求項53】

薬学的担体がポリマー材料を含む、請求項49記載の方法。

【請求項54】

ポリマー材料が、pHの変化、酵素への暴露または圧力の変化によって分解される、請求項49記載の方法。

20

【請求項55】

ポリマー材料が非分解性浸透膜である、請求項49記載の方法。

【請求項56】

薬剤が、切断可能な結合によって抱合体部分に結合して抱合体を形成する、請求項49記載の方法。

【請求項57】

抱合体が、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの基質ではない、請求項49記載の方法。

30

【請求項58】

抱合体が、実質的にヒト小腸を経由して受動輸送されない、請求項49記載の方法。

【請求項59】

抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が薬剤単独より高い、請求項49記載の方法。

【請求項60】

薬剤が第2の抱合体部分にさらに結合して修飾抱合体を形成し、修飾抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が抱合体単独より低い、請求項49記載の方法。

【請求項61】

薬剤が第2の抱合体部分にさらに結合して修飾抱合体を形成し、修飾抱合体は、ヒト小腸を受動輸送される能力が抱合体単独より低い、請求項49記載の方法。

40

【請求項62】

薬剤が第2の抱合体部分にさらに結合して修飾抱合体を形成し、修飾抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が抱合体単独より高い、請求項49記載の方法。

【請求項63】

トランスポーターが、溶質キャリアートランスポーター、促進拡散トランスポーター、アクティブトランスポーターおよびポンプからなる群から選択される、請求項49記載の方法。

50

【請求項 6 4】

薬剤が、ガバペンチン、プレガバリンおよび薬学的に許容されうるそれらの塩から選択される、請求項49記載の方法。

【請求項 6 5】

抱合体がガバペンチンピバロキシメチルカルバメート、ガバペンチンフェニルアセトキシメチルカルバメートまたはガバペンチンベンゾイルオキシメチルカルバメートである、請求項49記載の方法

【請求項 6 6】

薬剤が、L-ドーパ、カルビドーパおよび薬学的に許容されうるそれらの塩から選択される、請求項49記載の方法。

【請求項 6 7】

トランスポーターが表1に記載されているトランスポーターである、請求項49記載の方法。

【請求項 6 8】

トランスポーターが、ATBO、CAT-1、FATP4、MCT1、MCT4、NADC1、NADC2、OCTN2、PEPT1、PGT、RFC、SAT-1、SAT-6、SMVT、SUT2およびSVCT1からなる群から選択される、請求項49記載の方法。

【請求項 6 9】

トランスポーターがMCT 1およびMCT 4からなる群から選択される、請求項49記載の方法。

【請求項 7 0】

トランスポーターが、SMVT、ATBO、OCTN2、NADC1およびNADC2からなる群から選択される、請求項49記載の方法。

【請求項 7 1】

ヒト結腸において発現されるトランスポーターを発現する細胞を提供する段階であって、トランスポーターが細胞の細胞膜に位置する段階、

細胞に薬剤、抱合体または抱合体部分を接触させる段階、および

薬剤、抱合体または抱合体部分がトランスポーターを介して細胞膜を通過するかどうかを判定する段階

を含む、経口送達のための薬剤、抱合体または抱合体部分をスクリーニングする方法。

【請求項 7 2】

薬剤または抱合体が、実質的に細胞膜を通して受動拡散されない、請求項71記載の方法。

【請求項 7 3】

任意で抱合体部分に結合して抱合体を形成する薬剤を含み、薬剤または抱合体の放出を持続または遅延するための薬学的担体と共に製剤化される薬学的組成物を患者に経口投与する段階であって、薬剤、抱合体部分(存在する場合)または抱合体(存在する場合)が、ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの基質であることを判定するためにスクリーニングされている段階

を含む、薬剤を送達する方法。

【請求項 7 4】

スクリーニングが、

ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターを発現する細胞を提供する段階であって、トランスポーターが提供した細胞の細胞膜に位置する段階、

提供した細胞に薬剤、抱合体または抱合体部分を接触させる段階、および

薬剤、抱合体または抱合体部分がトランスポーターを介して膜を通過するかどうかを判定する段階

によって実施された、請求項73記載の方法。

【請求項 7 5】

薬学的担体がポリマー材料を含む、請求項73記載の方法。

【請求項76】

ポリマー材料が、pHの変化、酵素への暴露または圧力の変化によって分解される、請求項73記載の方法。

【請求項77】

ポリマー材料が非分解性浸透膜である、請求項73記載の薬学的組成物。

【請求項78】

薬剤または抱合体(存在する場合)が、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの基質ではない、請求項73記載の方法。

【請求項79】

薬剤または抱合体(存在する場合)が、実質的にヒト小腸を経由して受動輸送されない、請求項73記載の方法。

【請求項80】

トランスポーターが、溶質キャリアートランスポーター、促進拡散トランスポーター、アクティブトランスポーターおよびポンプからなる群から選択される、請求項73記載の方法。

【請求項81】

トランスポーターが表1に記載されているトランスポーターである、請求項73記載の方法。

【請求項82】

トランスポーターが、ATBO、CAT-1、FATP4、MCT1、MCT4、NADC1、NADC2、OCTN2、PEPT1、PGT、RFC、SAT-1、SAT-6、SMVT、SUT2およびSVCT1からなる群から選択される、請求項73記載の方法。

【請求項83】

トランスポーターがMCT 1およびMCT 4からなる群から選択される、請求項73記載の方法。

【請求項84】

トランスポーターが、SMVT、ATBO、OCTN2、NADC1およびNADC2からなる群から選択される、請求項73記載の方法。

【請求項85】

トランスポーターが、結腸の内側を覆う上皮細胞の頂端部細胞膜もしくは基底部細胞膜または両方を通過する輸送に影響を与える、請求項73記載の方法。

【請求項86】

トランスポーターが、結腸の内側を覆う上皮細胞の頂端部細胞膜を通過する輸送に影響を与える、請求項73記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、開示内容が全ての目的のために全体の内容が参照として組み入れられている、2002年1月24日提出のUSSN 60/351,808号の非仮出願である、2003年1月23日提出の代理人明細書019282-001610USの継続出願である。

【背景技術】

【0002】

背景

薬用化合物の投与された用量の影響を延長することが望ましいことが多い。これは、例えば、循環液中の半減期が短い薬物を1日に数回投与するのではなく1回投与する場合のように、簡便性およびコンプライアンス率の改善のために実施されることがある。それはまた、短寿命化合物を頻回投与することによって生じる血中濃度の急激な上昇および低下を防ぐことによって薬物の効果を改善または毒性を低下するためにも実施することができ、

10

20

30

40

50

それによって血中濃度の持続的なプロフィールを生じることができる。経口投与される化合物が有効血中濃度および有効組織濃度で維持される時間は、いくつかの因子：代謝、排泄および分布に依存する循環液(および標的組織)中の化合物の本質的な半減期、投与方法および吸収動態によって決定される。単回経口投与として投与される化合物の滞留時間を延長する方法の1つは、腸における化合物の吸収を遅延することである。これを実施する手段は、溶解が緩徐な錠剤、生物浸食性カプセル化または商標OROS(登録商標)としてALZAコーポレーションによって販売されているものなどの浸透圧制御型放出経口剤形などの徐放性製剤化による。しかし、持続型放出組成物は、ある種の薬剤を経口投与した後にしか持続的な放出を得るのに有効ではない。

【発明の開示】

10

【0003】

請求の範囲に記載されている発明の概要

本発明は、抱合体部分に結合して抱合体を形成する薬剤を含み、抱合体の放出の持続または遅延のための薬学的担体と共に製剤化され、抱合体は、ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が薬剤単独より高い薬学的組成物を提供する。

【0004】

任意で、抱合体の V_{max} は、薬剤単独の V_{max} より少なくとも2倍または少なくとも10倍高い。任意で、薬剤は、ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの基質として取り込まれる能力を実質的に欠損している。

20

【0005】

任意で、薬学的担体は、pHの変化、酵素への暴露または圧力の変化によって分解されるポリマー材料を含む。任意で、ポリマー材料は非分解性浸透膜である。任意で、薬剤が、切断可能な結合によって抱合体部分に結合して抱合体を形成する。

【0006】

任意で、抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの基質ではない。任意で、抱合体は、実質的にヒト小腸を経由して受動輸送されない。任意で、抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が薬剤単独より高い。任意で、薬剤は第2の抱合体部分にさらに結合して修飾抱合体を形成し、修飾抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が抱合体単独より低い。任意で、薬剤は第2の抱合体部分にさらに結合して修飾抱合体を形成し、修飾抱合体は、ヒト小腸を受動輸送される能力が抱合体単独より低い。任意で、薬剤は第2の抱合体部分にさらに結合して修飾抱合体を形成し、修飾抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が抱合体単独より高い。

30

【0007】

任意で、トランスポーターは、溶質キャリアートランスポーター、促進拡散トランスポーター、アクティブトランスポーターおよびポンプからなる群から選択される。任意で、薬剤は、ガバペンチン、プレガバリンおよび薬学的に許容されうるそれらの塩から選択される。任意で、抱合体はガバペンチンピバロキシメチルカルバメート、ガバペンチンフェニルアセトキシメチルカルバメートまたはガバペンチンベンゾイルオキシメチルカルバメートである。任意で、薬剤は、L-ドーパ、カルビドーパおよび薬学的に許容されうるそれらの塩から選択される。任意で、トランスポーターは表1または2に記載されているトランスポーターである。任意で、トランスポーターは、ATB0、CAT-1、FATP4、MCT1、MCT4、NADC1、NADC2、OCTN2、PEPT1、PGT、RFC、SAT-1、SAT-6、SMVT、SUT2およびSVCT1からなる群から選択される。任意で、トランスポーターは、結腸の内側を覆う上皮細胞の頂端部細胞膜もしくは基底部細胞膜または両方を通過する輸送に影響を与える。任意で、トランスポーターは、結腸の内側を覆う上皮細胞の頂端部細胞膜を通過する輸送に影響を与える。

40

【0008】

本発明は、さらに、抱合体部分に結合して抱合体を形成し、ヒトへの経口投与の際、ヒ

50

ト結腸内に抱合体の少なくとも一部を放出する経口剤形の薬学的担体と共に製剤化される治療薬を含み、抱合体は、MCT1、MCT4およびSMVTから選択されるトランスポーターの V_{max} が薬剤単独より高い薬学的組成物を提供する。

【0009】

本発明は、さらに、薬剤を製剤化する方法を提供する。本発明の方法は、薬剤を抱合体部分に結合して抱合体を形成する段階であって、抱合体は、ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が薬剤単独より高い段階と、持続または遅延放出型薬学的組成物として、抱合体を薬学的担体と共に製剤化する段階とを含む。

【0010】

任意で、抱合体の V_{max} は、薬剤単独の V_{max} より少なくとも2倍または少なくとも10倍高い。任意で、薬剤は、ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの基質として取り込まれる能力を実質的に欠損している。

【0011】

任意で、薬学的担体は、pHの変化、酵素への暴露または圧力の変化によって分解されるポリマー材料を含む。任意で、ポリマー材料は非分解性浸透膜である。任意で、薬剤は、切断可能な結合によって抱合体部分に結合して抱合体を形成する。

【0012】

任意で、抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの基質ではない。任意で、抱合体は、実質的にヒト小腸を経由して受動輸送されない。任意で、抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が薬剤単独より高い。

【0013】

任意で、薬剤は第2の抱合体部分にさらに結合して修飾抱合体を形成し、修飾抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が抱合体単独より低い。任意で、薬剤は第2の抱合体部分にさらに結合して修飾抱合体を形成し、修飾抱合体は、ヒト小腸を受動輸送される能力が抱合体単独より低い。任意で、薬剤は第2の抱合体部分にさらに結合して修飾抱合体を形成し、修飾抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が抱合体単独より高い。

【0014】

任意で、トランスポーターは、溶質キャリアートランスポーター、促進拡散トランスポーター、アクティブトランスポーターおよびポンプからなる群から選択される。任意で、薬剤は、ガバペンチン、プレガバリンおよび薬学的に許容されうるそれらの塩から選択される。任意で、薬剤は、L-ドーパ、カルビドーパおよび薬学的に許容されうるそれらの塩から選択される。任意で、トランスポーターは表1および2に記載されているトランスポーターである。任意で、トランスポーターは、ATB0、CAT-1、FATP4、MCT1、MCT4、NADC1、NADC2、OCTN2、PEPT1、PGT、RFC、SAT-1、SAT-6、SMVT、SUT2およびSVCT1からなる群から選択される。任意で、トランスポーターは、結腸の内側を覆う上皮細胞の頂端部細胞膜もしくは基底部細胞膜または両方を通過する輸送に影響を与える。任意で、トランスポーターは、ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の頂端部細胞膜を通過する輸送に影響を与える。

【0015】

本発明は、さらに、薬剤を送達する方法を提供する。このような方法は、抱合体部分に結合して抱合体を形成する薬剤を含み、薬剤または抱合体の放出を持続または遅延するための薬学的担体と共に製剤化された薬学的組成物を患者に経口投与する段階であって、抱合体は、ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が薬剤単独より高く、それによって抱合体が患者の結腸において担体から放出されて、トランスポーターを介して循環液中に運ばれる段階に関係する。

【0016】

任意で、抱合体の V_{max} は、薬剤単独より少なくとも2倍または少なくとも10倍高い。任

10

20

30

40

50

意で、薬剤は、ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターによって基質として取り込まれる能力を実質的に欠損している。

【0017】

任意で、薬学的担体はポリマー材料を含む。任意で、ポリマー材料は、pHの変化、酵素への暴露または圧力の変化によって分解される。任意で、ポリマー材料は非分解性浸透膜である。

【0018】

任意で、薬剤は、切断可能な結合によって抱合体部分に結合して抱合体を形成する。任意で、抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの基質ではない。任意で、抱合体は、実質的にヒト小腸を経由して受動輸送されない。任意で、抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が薬剤単独より高い。

10

【0019】

任意で、薬剤は第2の抱合体部分にさらに結合して修飾抱合体を形成し、修飾抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が抱合体単独より低い。任意で、薬剤は第2の抱合体部分にさらに結合して修飾抱合体を形成し、修飾抱合体は、ヒト小腸を受動輸送される能力が抱合体単独より低い。任意で、薬剤は第2の抱合体部分にさらに結合して修飾抱合体を形成し、修飾抱合体は、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの V_{max} が抱合体単独より高い。

20

【0020】

任意で、トランスポーターは、溶質キャリアートランスポーター、促進拡散トランスポーター、アクティブトランスポーターおよびポンプからなる群から選択される。任意で、薬剤は、ガバペンチン、プレガバリンおよび薬学的に許容されうるそれらの塩から選択される。任意で、抱合体はガバペンチンピバロキシメチルカルバメート、ガバペンチンフェニルアセトキシメチルカルバメートまたはガバペンチンベンゾイルオキシメチルカルバメートである。任意で、薬剤が、L-ドーパ、カルビドーパおよび薬学的に許容されうるそれらの塩から選択される。任意で、トランスポーターは表1に記載されているトランスポーターである。任意で、トランスポーターは、ATB0、CAT-1、FATP4、MCT1、MCT4、NADC1、NADC2、OCTN2、PEPT1、PGT、RFC、SAT-1、SAT-6、SMVT、SUT2およびSVCT1からなる群から

30

【0021】

本発明は、さらに、経口送達のための薬剤、抱合体または抱合体部分をスクリーニングする方法を提供する。本発明の方法は、ヒト結腸において発現されるトランスポーターを発現する細胞を提供する段階であって、トランスポーターが細胞の細胞膜に位置する段階と、細胞に薬剤、抱合体または抱合体部分を接触させる段階と、薬剤、抱合体または抱合体部分がトランスポーターを介して細胞膜を通過するかどうかを判定する段階とに関係する。任意で、薬剤または抱合体は、実質的に細胞膜を通過して受動拡散できない。

【0022】

本発明は、さらに、薬剤を送達する方法を提供する。本発明の方法は、任意で抱合体部分に結合して抱合体を形成する薬剤を含み、薬剤または抱合体の放出を持続または遅延するための薬学的担体と共に製剤化される薬学的組成物を患者に経口投与する段階であって、薬剤、抱合体部分(存在する場合)または抱合体(存在する場合)が、ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの基質であることを判定するためにスクリーニングされている段階に関係する。

40

【0023】

任意で、スクリーニングは、ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターを発現する細胞を提供する段階であって、トランスポーターが提供した細胞の細胞膜に位置する段階と、提供した細胞に薬剤、抱合体または抱合体部分を接触させる段階と、薬剤、抱合体または抱合体部分がトランスポーターを介して膜を通過する

50

かどうかを判定する段階とによって実施することができる。

【0024】

任意で、薬学的担体は、pHの変化、酵素への暴露または圧力の変化によって分解されるポリマー材料を含む。任意で、ポリマー材料は非分解性浸透膜である。

【0025】

任意で、薬剤または抱合体は(存在する場合)、ヒト小腸の内側を覆う上皮細胞の細胞膜において発現されるトランスポーターの基質ではない。任意で、薬剤または抱合体(存在する場合)は、実質的にヒト小腸を経由して受動輸送されない。任意で、トランスポーターは、溶質キャリアートランスポーター、促進拡散トランスポーター、アクティブトランスポーターおよびポンプからなる群から選択される。任意で、トランスポーターは表1または2に記載されているトランスポーターである。任意で、トランスポーターは、ATB0、CAT-1、FATP4、MCT1、MCT4、NADC1、NADC2、OCTN2、PEPT1、PGT、RFC、SAT-1、SAT-6、SMVT、SUT2およびSVCT1からなる群から選択される。任意で、トランスポーターは、結腸の内側を覆う上皮細胞の頂端部細胞膜もしくは基底部細胞膜または両方を通過する輸送に影響を与える。任意で、トランスポーターは、結腸の内側を覆う上皮細胞の頂端部細胞膜を通過する輸送に影響を与える。

10

【0026】

定義

「トランスポータータンパク質」は、細胞内におよび／または細胞を通過して分子を輸送する際に直接的または間接的な役割を果たすタンパク質である。この用語には、溶質キャリアートランスポーター、コトランスポーター、対向トランスポーター、ユニポーター、シンポーター、アンチポーター、ポンプ、拡散型トランスポーター、濃縮型トランスポーターおよび他のタンパク質媒介性能動輸送、エネルギー依存型輸送、促進拡散、交換機序、特殊な吸収機序が含まれる。この用語には、例えば、基質を認識し、キャリアー媒介性トランスポーターまたは受容体媒介性輸送によって細胞内への流入または細胞からの排出に影響を与える膜結合タンパク質が含まれる。これらのタンパク質はトランスポータータンパク質と呼ばれることもある。この用語には、細胞を通過するまたは細胞から流出する基質の輸送に関与する細胞内で発現されるタンパク質も含まれる。この用語には、基質を直接輸送しないが、細胞内への基質の流入または細胞を通過する基質に影響を与える受容体またはトランスポータータンパク質に近接してそれを保持する基質に結合する、細胞の表面に露出されているタンパク質または糖タンパク質も含まれる。キャリアータンパク質の例には、腸肝胆汁酸トランスポーター、ジペプチドトランスポーター、オリゴペプチドトランスポーター、単糖トランスポーター(例えば、SGLT1)、リン酸塩トランスポーター、モノカルボン酸トランスポーター、P-糖タンパク質トランスポーター、有機陰イオントランスポーター(OAT)および有機陽イオントランスポーターが挙げられる。受容体媒介性輸送タンパク質の例には、ウィルス受容体、免疫グロブリン受容体、細菌毒素受容体、植物レクチン受容体、細菌接着受容体、ビタミントランスポーターおよびサイトカイン増殖因子受容体が挙げられる。

20

30

【0027】

受動拡散による吸収は、特異的なトランスポータータンパク質によって媒介されない薬剤の取り込みを言う。実質的に受動拡散されない薬剤は、流出機序が存在しない場合には、インビトロにおける標準的な細胞の単層(例えば、Caco-2)の透過性は 5×10^{-6} cm/sec未満であり、通常 1×10^{-6} cm/sec未満である。

40

【0028】

輸送タンパク質の「基質」は、細胞内への取り込みまたは細胞の通過が少なくとも一部にはトランスポータータンパク質によって促進される化合物である。

【0029】

輸送タンパク質の「リガンド」という用語には、細胞による取り込みまたは細胞を通過する輸送を受けることなく、輸送タンパク質に結合する基質および他の化合物が含まれる。リガンドには、輸送タンパク質に結合することによって、輸送タンパク質による基質の

50

取り込みまたは細胞を通過する基質の通過を阻害または拮抗するものがある。リガンドには、輸送タンパク質に結合することによって、輸送タンパク質または別の輸送タンパク質による化合物の取り込みまたは通過を促進またはそれに作用するものがある。例えば、1つの輸送タンパク質へのリガンドの結合は、第1の輸送タンパク質に近接する第2の輸送タンパク質による基質の取り込みを促進することがある。

【0030】

「薬剤」という用語は、薬理作用を有するまたは薬理作用を有してもよい化合物を記載するために使用される。薬剤には、既知の薬物である化合物、薬理作用は同定されているが、さらに別の治療的評価を受けている化合物並びに薬理作用についてスクリーニングされる予定のコレクションおよびライブラリーのメンバーである化合物が含まれる。

10

【0031】

薬剤は、経口経路を介して投与されるとき、薬学的な作用を発揮することができる場合には「経口的に活性」である。

【0032】

「抱合体」は、薬剤とそれに結合している化学的部分を含む化合物を言い、化学的部分はそれ自体または薬剤と組み合わせて抱合体を能動輸送の基質にする。化学的部分は、患者の生体内における抱合体の取り込みおよび代謝の結果薬剤から切断されてもよい。言い換えると、部分は、薬剤に切断可能であるように結合してもまたは薬剤に切断不可能であるように結合してもよい。結合は直接(すなわち、共有)結合であっても、または結合はリンカーを介してもよい。結合／リンカーが代謝過程で切断可能である場合には、薬剤または薬剤の別の代謝物が治療実体である。結合／リンカーが代謝過程によって切断不可能である場合には、抱合体が治療実体である。最も典型的には、抱合体は、代謝的に切断可能な部分を有するプロドラッグを含み、この場合抱合体自体は薬理作用を持たないが、化学的部分が切断可能であるように結合している薬剤が薬理作用を持つ。典型的には、化学的部分は、トランスポーターを介して抱合体の取り込みを促進することによって薬剤の治療用途を促進する。従って、例えば、薬剤と抱合体部分を含む抱合体は、トランスポーターの V_{max} が薬剤単独の V_{max} より少なくとも2倍、5倍、10倍、20倍、50倍または100倍大きくてもよい。抱合体部分自体がトランスポーターの基質であっても、または薬剤と結合すると基質になってもよい(例えば、バラシクロビル、抗ウィルス薬アシクロビルのL-バリンエステルプロドラッグ)。従って、薬剤および化学的部分から形成される抱合体は、薬剤または化学部分単独より取り込み活性が高くてもよい。

20

30

【0033】

「薬理」作用は、疾病の予防または治療において有用であるまたは有用である可能性のある作用をスクリーニングシステムにおいて示すことを意味する。スクリーニングシステムはインビトロ、細胞、動物またはヒトであってもよい。薬剤は、疾病を治療する際に実際の予防的または治療的有用性を確立するためにさらなる試験が必要であることにかかわらず、薬理作用を持つと記載することができる。

【0034】

化合物のトランスポーターの V_{max} および K_m は従来により規定される。 V_{max} は、化合物の飽和濃度において1秒あたり輸送される化合物の分子数である。 K_m は、化合物が V_{max} の半分において輸送される化合物の濃度である。一般に、トランスポーターの基質には V_{max} は高い値が望ましい。低濃度の化合物の輸送には低い値の K_m が望ましく、高濃度の化合物の輸送には高い値の K_m が望ましい。 V_{max} はトランスポーター(分子／トランスポータータンパク質)の本質的な代謝回転速度および発現レベルに依存する細胞膜のトランスポーター密度によって影響される。これらの理由のために、特定のトランスポーターによって輸送される化合物の本質的な能力は、通常、化合物の V_{max} ／トランスポーターの基質であることが既知の対照化合物の V_{max} という比として表される。

40

【0035】

「持続的な放出」は、薬剤の従来製の経口投与によって達成されるものと比較して、長期にわたって全身の血液循環への薬物または活性な代謝物の治療敵または予防敵な量

50

の放出をいう。「遅延型放出」は、従来の薬物の製剤の経口投与によって達成されるものと比較して、遅延した時期に全身の血液循環への薬物または活性な代謝物の治療的または予防的に有効な量の放出をいう。

【0036】

トランスポーターは、特定の組織、例えば、結腸において発現され、この場合発現はmRNA分析、タンパク質分析、抗体組織化学または機能的輸送アッセイによって検出することができる。典型的には、検出可能なmRNA発現は同じ組織におけるβアクチンの少なくとも0.01%のレベルまたはグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ(GAPDH)mRNAの少なくとも0.2%である。好ましいトランスポーターは、望ましい組織(例えば、結腸)における発現レベルがGAPDHまたはβアクチンの発現レベルの少なくとも0.1または1または10%である。これら2つの数的指標のうち、GAPDHは、βアクチンより一定しているので好ましい。逆に、トランスポーターは、上記技法のいずれかによって発現が実験誤差を上回って検出可能でない場合には、特定の組織(例えば、小腸)において発現されない。従って、特定の組織において発現されないトランスポーターは、GAPDHまたはβアクチンの0.1%未満、通常GAPDHまたはβアクチンの0.01%未満のレベルを発現する。

【0037】

タンパク質に言及する場合の「特異的に結合する」または抗体に言及する場合の「特異的に免疫反応する」という句は、異種集団のタンパク質および他の生物学的物質の存在下におけるタンパク質の存在を決定する結合反応をいう。従って、指定された条件下において、特殊化されたりガンドは特定のタンパク質に主に結合し、試料に存在する他のタンパク質に有意な量が結合しない。タンパク質に特異的に結合する抗体などの分子は、少なくとも 10^5 M^{-1} 、 10^6 M^{-1} または 10^7 M^{-1} 、好ましくは、 $10^8 \text{ M}^{-1} \sim 10^9 \text{ M}^{-1}$ 、さらに好ましくは、約 $10^{10} \text{ M}^{-1} \sim 10^{11} \text{ M}^{-1}$ 以上の結合定数を有することが多い。さらに、トランスポーターのいくつかの基質、特にPEPT1およびMCT'sは $10 \sim 10^3 \text{ M}^{-1}$ 程度のはるかに低い親和性であるが、特異的であることを依然として示すことがある。特定のタンパク質と特異的に免疫反応する抗体を選択するために種々のイムノアッセイ様式を使用することができる。例えば、固相ELISAイムノアッセイは、タンパク質と特異的に免疫反応するモノクローナル抗体を選択するために通常使用される。例えば、特異的な免疫反応性を測定するために使用することができるイムノアッセイ様式および条件の説明についてのHarlowおよびLane(1988) Antibodies, A Laboratory Manual、Cold Spring Harbor Publications、ニューヨークを参照されたい。

【0038】

配列の比較のためには、典型的には、1つの配列が、試験配列を比較する基準配列として作用する。配列比較アルゴリズムを使用する場合には、試験配列および基準配列をコンピューターに入力し、必要があれば部分列の座標を指定し、配列アルゴリズムプログラムパラメーターを指定する。配列比較アルゴリズムは、次いで、指定したプログラムのパラメーターに基づいて、基準配列と比較した試験配列の配列の同一性の割合を算出する。

【0039】

比較のための配列の最適なアラインメントは、例えば、Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482(1981)の局所的相同性アルゴリズム、Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970)の相同性アラインメントアルゴリズム、Pearson&Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988)の類似性検索方法、これらのアルゴリズムのコンピューターによる実行(Wisconsin Genetics Software Package、Genetics Computer Group 575 Science Dr.、ウィスコンシン州マディソンのGAP、BESTFIT、FASTAおよびTFASTA)または目視検査(一般にAusubelら、上記を参照されたい)によって実施することができる。

【0040】

配列の同一性の割合および配列の類似性を測定するのに好適なアルゴリズムの別の例は、Altschulら、J. Mol. Biol. 215:403-410(1990)に記載されているBLASTアルゴリズムである。BLAST分析を実施するソフトウェアは、国立バイオテクノロジー情報センター(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)により公共に利用可能である。このアルゴリズムは、データ

ベース配列の同じ鎖長のワードと整列するとき、いくつかの正の値の閾値スコアTに匹敵またはこれを満足する鎖長Wの短いワードを照会配列において同定することによって相同性スコアの高い配列ペア(HSP)を最初に同定する段階に関係する。Tは隣接ワードスコア閾値と言われる(Altschulら、上記)。これらの最初の隣接ワードヒットは、それらを含むさらに長いHSPを見つける検索を開始するための種として作用する。次いで、累積配列スコアを増加することができる範囲の各配列の両方向にワードヒットを伸張させる。累積スコアは、ヌクレオチド配列については、パラメーターM(マッチしている残基対の報酬スコア、常に>0)およびN(ミスマッチの残基のペナルティスコア、常に<0)。アミノ酸配列については、累積スコアを算出するためにアミノ酸置換行列を使用する。各方向へのワードヒットの伸張は、累積アラインメントスコアが最大到達値から量Xだけ低下する場合、1つ以上の負のスコアの残基アラインメントの蓄積により、累積スコアがゼロ以下になる場合またはどちらかの配列の末端に到達する場合に停止する。核酸またはポリペプチドが本発明の範囲内にあるかどうかを同定するためには、BLASTプログラムのデフォルトパラメーターが好適である。BLASTNプログラム(ヌクレオチド配列用)は、デフォルトとしてワード長(W)11、期待値(E)10、M=5、N=-4および両鎖の比較を使用する。アミノ酸配列については、BLASTPプログラムは、デフォルトとして、ワード長(W)3、期待値(E)10およびBLOSUM62アミノ酸置換行列を使用する。TBLASTNプログラム(ヌクレオチド配列のためのタンパク質配列を使用する)は、デフォルトとして、ワード長(W)3、期待値(E)10およびBLOSUM62アミノ酸置換行列を使用する。(Henikoff&Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915(1989)を参照されたい)。

10

20

【0041】

配列の同一性の割合の算出以外に、BLASTアルゴリズムはまた、2つの配列間の類似性の統計分析を実施する(例えば、Karlin & Altschul, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 90: 5873-5787(1993)を参照されたい)。BLASTアルゴリズムによって提供される類似性の測定値は最小合計確率(smallest sum probability)(P(N))であり、2つのヌクレオチドまたはアミノ酸配列間の一致が偶然に生じる可能性の指標を提供する。例えば、基準核酸に対する試験核酸の比較における最小合計確率(smallest sum probability)が約0.1未満、さらに好ましくは約0.01未満、最も好ましくは約0.001未満である場合、核酸は基準核酸に類似していると考えられる。

【0042】

詳細な説明

ヒト結腸において発現される1つ以上のトランスポーターを介して薬剤を持続的に送達するための方法および薬学的組成物が本明細書に開示されている。本明細書に開示されている方法および薬学的組成物はヒト結腸において発現される数多くのトランスポータータンパク質を利用している。持続放出経口送達方法は、投与された薬物が、化合物を吸収することができる小腸部分に長期間にわたって滞在する場合にのみ有効である。腸壁を通過するこのような吸収は、「受動」拡散、溶質キャリアートランスポーターおよび／またはエンドサイトーシスなどの能動輸送機序または受動および能動輸送の組み合わせにより生じうる。非特異的な受動拡散によって主に吸収されるような薬剤については、腸の任意の部分が化合物を吸収するのに効果的である。従って、薬剤は、放出されると小腸および結腸の異なる場所において連続的に吸収されうる。しかし、多数の治療用化合物は腸壁を通過する受動拡散がわずかであるかまたは全くなく、その結果このような化合物の経口バイオアベイラビリティは効果的な治療には不十分である。他の治療用化合物は、小腸において発現され、結腸において発現されない1つ以上のトランスポーターによって主に輸送される。従って、このような薬剤は、持続放出型組成物が小腸に滞在する比較的短期間においてだけ取り込まれ、小腸の下流(すなわち、結腸)で放出される任意の薬剤は吸収されず、排泄される。ヒト結腸において発現されるトランスポーターの基質であるこのような薬剤を設計、選択または修飾する方法が本明細書において開示されている。従って、このような薬剤またはそれらの修飾型は、持続放出型組成物がヒト結腸を通過する比較的長期間にわたって取り込まれうる。

30

40

50

【0043】

I. ヒト結腸において発現されるトランスポーター

ヒト小腸は、胃から大腸の間にある長さ約20フィートの回旋状の管である。小腸は、十二指腸、空腸および回腸に分割される。大腸は長さ約5フィートであり、回腸から肛門まで続く。大腸は盲腸、結腸および直腸に分割される。結腸自体は4つの部分、上行、横行、下行およびS字湾曲に分割される。一般に、経口摂取された薬剤は胃に約1～6時間、小腸に約2～4時間、結腸に約8～18時間滞在する。従って、薬剤が結腸を通過するとき、薬剤の持続放出の最も長い期間が費やされる。

【0044】

ヒト結腸において発現されるトランスポーターにはヒトの他の組織では発現されないものもある。ヒト結腸において発現されるトランスポーターにはヒト小腸(例えば、有機陰イオントランスポーター)においても発現されるものもある。ヒト結腸において発現されるトランスポーターには、小腸以外のヒト組織において発現されるものもある(例えば、ポリアミントランスポーター)。トランスポーターには上皮細胞の頂端部細胞膜において発現されるものもあれば、これらの上皮細胞の基底部細胞膜において発現されるものもあれば、両方において発現されるものもある。

10

【0045】

頂端部細胞膜において発現されるトランスポーターが好ましい。表1は、ヒト結腸の内側を覆う上皮細胞の頂端部細胞膜において発現されるトランスポーターを示す。表2は、トランスポーターが頂端部または基底部細胞膜において発現されるかどうか判定されていない、ヒト結腸において発現されるトランスポーターを示す。表1および2はまた、トランスポーターがヒト以外の種の結腸において発現されるかどうかを示す。追加の種において発現されるトランスポーターが好ましい。表1および2において、発現は、トランスポーターのmRNAがグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼmRNAの少なくとも0.2%が発現されることを意味する。

20

【0046】

好ましいトランスポーターには、ATB0、CAT-1、FATP4、MCT1、MCT4(モノカルボキシレートトランスポーター)、NADC1、NADC2、OCTN2、PEPT1、PGT、RFC、SAT-1、SAT-6、SMVT(ナトリウム依存型マルチビタミントランスポーター)、SUT2およびSVCT1が挙げられる。特に好ましいトランスポーターはMCT1、MCT4、ATB0、OCTN2、NADC1およびNADC2である。いくつかの方法において、トランスポーターは、SMVT以外のヒト結腸において発現されるトランスポーターである。

30

【0047】

ポリアミントランスポーターの基質である天然薬物の例のいくつかを図5に示す。ヒト結腸において発現されるトランスポーターには、ヒト小腸および少なくとも1種の他のヒト組織において発現されるものもある(例えば、PEPT1)。

【0048】

トランスポーターのGenBank寄託番号を上記の表に示す。文脈において明記されない限り、トランスポーターへの言及にはGenBank基準に記載されているアミノ酸配列またはそれによってコードされるアミノ酸配列並びに対立遺伝子、同族体および同じトランスポーター化成を本質的に保持する誘導されたそれらの変種および断片が含まれる。通常このような変種は、例示的なGenBank核酸またはアミノ酸配列と少なくとも90%の配列の同一性を示す。

40

【0049】

II. 持続放出方法

薬理活性を有する薬剤を、結腸において発現される少なくとも1種のトランスポーターの基質であるように設計、選択または修飾する。いくつかの例において、化学的設計または候補薬剤プールからの選択の結果としての薬剤は本質的にこのようなトランスポーターの基質となりうる。他の例において、トランスポーターの基質活性を実質的に欠損している薬剤(すなわち、検出可能な活性がない)は、抱合体部分を付加することによって基質と

50

なるように修飾される。修飾された薬剤は抱合体と言われる。抱合体の抱合体部分が、投与後薬剤から分離して薬剤を放出することができる場合、抱合体はプロドラッグと言われることがある。いくつかの場合において、薬剤または抱合体の基質活性は結腸においてのみ発現されるトランスポーターに特異的であり、薬剤または抱合体は実質的に受動拡散されない。他の場合において、薬剤または抱合体は1種以上の結腸トランスポーターの基質であると同時に、小腸において発現されるトランスポーターの基質であり、および／または受動拡散されうる。さらに他の例において、薬剤または抱合体は結腸トランスポーターおよび小腸トランスポーターおよび標的組織において発現されるトランスポーターの基質である。

【0050】

10

トランスポーターの選択は、一部には、投与される抱合体の構造に依存する。典型的には、標的のトランスポーターは、投与される抱合体と構造類似性を有する天然基質を有するものである。治療的に有効であるようにするために高血中濃度を必要とする薬剤は、取り込み能力の高いトランスポーターを標的とすることを必要とするので、トランスポーターの選択はまた薬剤の剤形にも依存する。一般に、抱合体の K_M が低い(すなわち、親和性が高い)トランスポーターが一般に望ましい。

【0051】

トランスポーターの選択はまた望ましい薬物動態に依存する。薬剤または抱合体が結腸において発現されるトランスポーターの基質であるが、受動拡散の基質でないまたは小腸において発現されるトランスポーターの基質でない場合には、薬剤または抱合体は、胃および小腸を通過して大腸に流入するまで吸収されない。結腸における取り込み速度は、 V_{max} が適当なトランスポーターを選択することによってさらに制御することができる。 V_{max} が低いと、薬剤または抱合体は結腸における吸収が遅い。逆に、薬剤または抱合体が受動拡散または小腸において発現されるトランスポーターの基質である場合には、吸収は小腸および結腸の両方において生じる。薬剤または抱合体は、小腸以外の組織において発現されるトランスポーターの基質であるようにまたはそのような基質ではないように設計または選択することもできる。これは、薬剤または抱合体を特定の組織に標的化することが望ましい場合または回避されるべきである場合には有利となりうる。

20

【0052】

いくつかの例において、薬剤または抱合体の望ましい特異性は、1つのトランスポーターに対する基質特異性を単純に選択し、スクリーニングすることによって実施することができる。例えば、結腸において発現されるトランスポーターおよび小腸において発現されるトランスポーターの基質であることを薬剤または抱合体に希望する場合には、両方において発現されるトランスポーターを選択することができる。しかし、他の例において、望ましい基質特異性を与えるためには薬剤の2つの修飾が必要になる。例えば、薬剤をトランスポーターの基質にするために薬剤を1つの抱合体部分に結合することができ、薬剤を第2のトランスポーターの基質にするための第2の抱合体部分に結合することができる。または、薬剤を1つのトランスポーターの基質にするために薬剤を1つの抱合体部分に結合することができ、薬剤を第2のトランスポーターまたは受動拡散の基質にならないようにするために薬剤を第2の抱合体部分に結合することができる。例えば、極性の抱合体部分への結合は薬剤を受動拡散できなくすることができる。

30

40

【0053】

小腸および結腸を通過するとき薬剤または抱合体の徐放性を確実にするために、薬剤または抱合体を持続的放出組成物として適当な薬学的担体と共に製剤化することができる。または、薬剤または抱合体を、遅延放出型組成物として薬学的担体と共に製剤化することができる。薬剤または抱合体が胃および小腸を通過する投与後の初期の期間では、このような組成物はあったとしても比較的わずかしき薬剤または抱合体を放出しない。胃および小腸を通過させるのに十分な時間が経過した後では、薬剤は遅延放出型組成物から放出される。放出は、遅延放出型組成物が結腸を通過するとき迅速または徐々に生じうる。基質特異性およびその結果としての薬物動態学的プロファイルのために、持続放出型組成物は

50

必要ない。例えば、薬剤または抱合体が結腸においてのみ発現されるトランスポーターに特異的で、受動拡散できない場合には、それが持続放出型組成物として製剤化されているかどうかを実質的にかかわらず、薬剤または抱合体は本質的に全てが結腸に到達する。特に、選択した結腸トランスポーターが比較的低い V_{max} を有する場合には、結腸の長さ全体にわたって薬剤または抱合体が取り込まれる。

【0054】

上記方法の全てにより、薬剤または抱合体の実質的な割合が結腸に送達され、この場合、薬剤または抱合体は結腸トランスポーターによる取り込みに利用可能となる。実質的な割合は、好ましくは、投与した総薬剤または抱合体の少なくとも25%、50%または75%である。割合は、経口投与後の経時的な血中薬剤または抱合体濃度を結腸への直接投与と比較することによって測定することができる。結腸に薬物を直接投与する装置は米国特許第4,904,474号に記載されている。割合はまた、経口取り込み後の血中濃度対時間をプロットし、投与の6時間前および6時間後の血中濃度曲線下面積を比較することによっても推定することができる。6時間前の血中濃度曲線下面積は胃および小腸における取り込みのおおよその値であり、6時間後の値は結腸における取り込みの推定値である。6時間後の曲線下面積は、好ましくは、総曲線下面積の少なくとも25%、50%または75%である。または、組成物は、人工胃液および／または人工小腸液にインビトロにおいて組成物を暴露し、薬剤または抱合体がある期間後に組成物中にどの程度保持されているかを測定することによって評価することができる。これらの液の組成は、米国薬局方(第20改訂版、1980年)の1105ページに提供されている。好ましくは、薬剤または抱合体の少なくとも25%、50%または75%が人工胃液への4時間の暴露および人工小腸液への2時間の暴露後に保持される。

【0055】

持続放出型経口剤形を使用すると、抱合体または薬剤は、好ましくは、少なくとも約6時間の期間にわたって、さらに好ましくは少なくとも約8時間の期間にわたって、最も好ましくは少なくとも約12時間の期間にわたって剤形から放出される。さらに、剤形は、好ましくは、0~2時間後に抱合体の0~20%を放出し、2~12時間後に抱合体の20~50%を放出し、3~20時間後に抱合体の50~85%を放出し、5~18時間後に抱合体の75%を超える量を放出する。さらに、持続放出型経口剤形は、患者の血漿中にある濃度の抱合体を経時的に提供し、曲線は、理想的には投与した抱合体の用量に比例する曲線下面積(AUC)および最大濃度 C_{max} を有する。その C_{max} は、等価な用量の抱合体を即時放出型経口剤形で投与することにより得られる C_{max} の75%未満であり、好ましくは60%未満であり、AUCは、等価な量の抱合体を即時放出型経口剤形で投与することによって得られるAUCと実質的に同じである。好ましくは、薬剤の有効治療濃度が血中に維持される時間は、即時放出型製剤の時間と比較して少なくとも25%、50%または75%の長さである。好ましくは、薬物が血中に吸収される時間は、即時放出型製剤と比較して少なくとも25%、50%または75%の長さである。遅延放出型経口剤形では、剤形は、好ましくは、投与後少なくとも2~6時間の期間に組成物の少なくとも50または75%を放出する。例えば、投与後6~10時間の間に組成物の75%の放出が好適である。 C_{max} が生じる時間は、好ましくは、等価な用量の抱合体を即時放出型剤形で投与することによって得られる C_{max} の時間と比較して2~6時間遅い。AUCは、等価な用量の抱合体を即時放出型剤形で投与することによって得られるAUCと実質的に同じである。 C_{max} の大きさは、等価な用量の抱合体を即時放出型剤形で投与することによって得られる C_{max} と同じであっても、それより高くてもまたは低くてもよい。

【0056】

III. トランスポーターの基質である薬剤または抱合体部分を同定する方法

薬理作用を有することが既知の薬剤または薬理作用を有すると思われる薬剤を、発現されている上記の結腸トランスポーターの1つ以上の基質として作用する能力について直接スクリーニングすることができる。または、抱合体部分を基質としてスクリーニングすることができ、既知の薬理作用または有すると思われる薬理作用を有する薬剤に抱合体部分を結合することができる。このような方法では、抱合体部分をスクリーニング過程中に薬剤または他の分子に結合することができる。別の分子を使用する場合には、薬学的用途の

10

20

30

40

50

ために抱合体部分に結合することが最終的に意図されている薬剤の構造に類似させるように分子を選択することもある。スクリーニングは、トランスポーターを発現する細胞を使用してインビトロにおいて実施することができ、または結腸に薬剤または抱合体を直接送達することによってインビボにおいて実施することができる。

【0057】

いくつかの方法において、細胞に、トランスポーターをコードするDNAをトランスフェクトする。例えば、卵母細胞およびCHO細胞はトランスフェクションに好適である。他の方法では、トランスポーターを発現する天然の細胞を使用する。ヒト胚腎細胞(HEKs)およびCaCo-2細胞は、ヒト結腸においても発現される多数のトランスポータータンパク質を発現する。いくつかの方法において、この細胞だけが結腸で発現されるトランスポーターを発現する。他の方法において、細胞は、本発明のトランスポーターを他のトランスポーターと合わせて発現する。さらに他の方法において、薬剤、抱合体部分または抱合体について、異なるトランスポーターを発現する異なる細胞を対象にスクリーニングする。薬剤、抱合体部分または抱合体を、1つのトランスポーターに対する特異性またはいくつかのトランスポーターに対する基質である能力についてスクリーニングすることができる。特定のトランスポーターに対する特異性を有する薬剤、抱合体部分または抱合体は、ある組織への取り込みを制限するためまたは薬物間の相互作用を回避するために有用となりうる。多数のトランスポーターの基質である薬剤、抱合体部分または抱合体は最大の取り込みにより有用である。

10

【0058】

トランスポーターを介する通過の証拠となる化合物の内在化は、種々のレポーターのいずれかによる細胞内からの信号を検出することによって検出することができる。レポーターは蛍光団、発色団、放射性同位体などの標識のようにシンプルであってもよい。共焦点画像形成は細胞表面の蛍光と細胞内の蛍光を識別するのに十分な空間的解像度を提供するので、標識の内在化を検出するために共焦点画像形成を使用することもでき、または、共焦点画像形成は化合物の動きを経時的に追跡するために使用することができる。別の方法において、化合物の内在化は、細胞内で発現される酵素の基質であるレポーターを使用することによって検出される。複合体が内在化されると、基質は酵素によって代謝され、取り込みを示す光学的信号または放射能の崩壊を生ずる。光線の放射は市販のPMT-系機器またはCCD-系画像形成システムによってモニターすることができる。また、輸送された化合物のLC/MS検出または輸送活性を示す電気生理学的信号を使用するアッセイ方法も使用される。薬剤または抱合体を動物の結腸に直接投与し、薬剤または抱合体の血中への通過をモニターすることによって、薬剤および抱合体をインビボにおいてスクリーニングすることもできる。

20

30

【0059】

いくつかの方法において、多数の薬剤、抱合体部分または抱合体部分を同時にスクリーニングし、薬剤または抱合体部分に結合した標識を使用して各薬剤、抱合体または抱合体部分の正体を追跡する。いくつかの方法において、薬剤、抱合体または抱合体部分のトランスポーターへの結合を測定するために予備的な段階を実施する。トランスポーターに結合する薬剤、抱合体または抱合体部分が全てトランスポーターの基質ではないが、結合が観察されるということは、最初のレパートリーから候補基質の数を減らすことができることを示す。いくつかの方法において、薬剤、抱合体または抱合体部分の輸送速度は、そのトランスポーターの基準基質の輸送速度と比較して試験される。比較は、薬剤、抱合体または抱合体部分を試験基質および基準基質の存在下において同じ細胞の別個の試料における取り込みについて比較する別個の平行アッセイにおいて実施することができる。または、比較は、薬剤、抱合体または抱合体部分を試験基質および基準基質の存在下において同じ細胞に適用する競合フォーマットにおいて実施することができる。典型的には、薬剤、抱合体または抱合体部分および基準基質は各アッセイにおいて別個に標識される。

40

【0060】

このような競合アッセイにおいて、試験した薬剤、抱合体または抱合体部分の V_{max} を基

50

準基質の V_{max} と比較することができる。薬剤、抱合体部分または抱合体が、トランスポーターの基準基質の少なくとも1%、5%、10%、20%、最も好ましくは、少なくとも50%の V_{max} を有する場合、その薬剤、抱合体部分または抱合体はそのトランスポーターの基質であると考えることができる。一般に、薬剤、抱合体部分または抱合体の V_{max} が、基準基質の V_{max} と比較して高いと、なおよい。従って、トランスポーターの基準基質の V_{max} の少なくとも50%、100%、150%または200%(すなわち、2倍)の V_{max} ' sを有する薬剤、抱合体部分または抱合体をいくつかの方法においてスクリーニングする。抱合体部分が結合する薬剤自体は、トランスポーターの基質活性がほとんどまたは全く検出されないことがある(例えば、基準基質の V_{max} と比較した V_{max} は0.1%未満または1%未満)。

【0061】

10

いくつかの方法において、薬剤、抱合体部分または抱合体の V_{max} も、第2のトランスポーターの基準基質と比較して測定される。このようなスクリーニングは、その薬剤、抱合体部分または抱合体は、他方のトランスポーターではなく一方のトランスポーターの良好な基質であることを明らかにすることができる。2つのトランスポーターに対する基質の相対的な能力は、それぞれのトランスポーターに対する薬剤、抱合体部分または抱合体の V_{max} の比を比較することによって比較することができる。

【0062】

IV. スクリーニング対象の薬剤、抱合体および抱合体部分

スクリーニング対象の薬剤、抱合体または抱合体部分を構成する化合物は天然型であってもまたは合成分子であってもよい。天然起源には、海生微生物、藻類、植物および真菌などの原料が挙げられる。または、スクリーニング対象の化合物は、ペプチドもしくは小型分子を含む薬剤のコンビナトリアルライブラリー由来であってもまたは業界、例えば、化学業界、薬学業界、環境業界、農業業界、海洋業界、化粧品業界、医薬品業界およびバイオテクノロジー業界によって合成された既存の化合物レパートリー由来であってもよい。化合物には、例えば、薬剤、治療薬、環境剤、農薬または工業剤、汚染物質、化粧品、医薬品、複素環および他の有機化合物、脂質、糖質コルチコイド、抗生物質、ペプチド、糖、炭水化物並びにキメラ分子を挙げることができる。

20

【0063】

スクリーニング対象のいくつかの化合物は既知のトランスポーター基質の変種である。スクリーニング対象のいくつかの化合物は、Smith, Am. J. Physiol. 2230,974-978(1987)、Smith, Am. J. Physiol. 252, G479-G484 (1993)、Boyer, Proc. Natl. Acad. Sci. U SA 90, 435-438(1993)、Fricker, Biochem. J. 299,665-670 (1994)、Ficker, Biochem J. 299,665-670 (1994)、Ballatori, Am. J. Physiol. 278によって記載されている胆汁塩もしくは酸、ステロイド、エイコサノイドもしくは天然毒素またはそれらの類似物である。

30

【0064】

V. 薬剤の抱合体部分への結合

本発明の抱合体は、得られる共有結合がインビボによって切断可能である抱合体部分に薬剤を直接結合することによってまたは薬剤を含む2官能性リンカー前駆体を抱合体部分に共有結合することによって製造することができる。リンカー前駆体は、薬剤の少なくとも1つの反応性官能基および抱合体部分の少なくとも1つの反応性官能基に相補的な少なくとも1つの反応性官能基を含むように選択される。このような相補的な反応性基は、以下に例示するように当技術分野において既知である：

40

相補的な結合化学

第1の反応性基	第2の反応性基	結合
ヒドロキシル	カルボン酸	エステル
ヒドロキシル	ハロホルメート	炭酸
チオール	カルボン酸	チオエステル
チオール	ハロホルメート	チオカルボネート
アミン	カルボン酸	アミド
ヒドロキシル	イソシアネート	カルバメート
アミン	ハロホルメート	カルバメート
アミン	イソシアネート	尿素
カルボン酸	カルボン酸	無水物
ヒドロキシル	リン酸	リン酸塩またはリン酸エステル

10

【0065】

薬剤および抱合体部分へのリンカーの官能基の相補的な化学以外に、リンカー(使用する場合には)はまた、インビボにおいて切断可能であるように選択される。切断可能なリンカーは当技術分野において既知であり、抱合体部分に薬剤を結合するリンカーの共有結合の少なくとも一方がインビボにおいて切断可能であり、それによって全身の血液循環に利用可能となる薬剤または活性な代謝物を提供するように選択される。切断可能な共有結合を切断するのに必要な反応が、全身の血液循環に薬剤(またはその活性な代謝物)の放出を可能にする生理学的部位においてインビボにおいて実施されるようにリンカーは選択される。

20

【0066】

全身の血液循環に放出するのに有効な濃度の薬剤または活性な代謝物を提供するのに好適な切断可能なリンカーの選択は、当技術分野において既知であるように、抱合体から薬剤またはその活性な代謝物のインビボにおける切断との関連を提供するために標準的なインビトロアッセイにおいて内因性酵素を使用することによって評価することができる。使用される正確な切断機序は提供されている本発明の方法に重大ではなく、全身の血液循環への持続的な放出のための薬剤またはその活性な代謝物を提供するために、抱合体はインビボにおいていくつかの形態に切断することが認識される。

【0067】

別の方法において、抱合体部分および薬剤は、互いの相互親和性を有する部分に各々結合される(例えば、アビジンまたはストレプトアビジンとビオチンまたはヘキサヒスチジンと Ni^{2+})。別の方法において、薬剤および抱合体部分を共に固相支持体または粒状支持体に結合する。このような支持体の例には、ナノ粒子(例えば、米国特許第5,578,325号および米国特許第5,543,158号を参照されたい)、分子足場、リポソーム(例えば、Deshmuck, D. S.ら、Life Sci. 28: 239-242 (1990)およびAramaki, Y.ら、Pharm. Res.10:1228-1231(1993)を参照されたい)、タンパク質共キレート(cochleate)(安定なタンパク質-リン脂質-カルシウムが関与する、例えば、Chenら、J.Contr. Rel. 42: 263-272 (1996)を参照されたい)および包接複合体が挙げられる。これらの支持体は、他の活性な分子を結合するために使用することができる。望ましい化合物をカプセル化するためにナノ粒子などのある種の支持体を使用することもできる。切断可能な結合を介して薬剤を支持体に結合して、トランスポーターを介する取り込み後に薬剤を分離することができる。

30

40

【0068】

上記のように使用するのに好適な切断可能なリンカーの例には、1つ以上の制限部位を有する核酸またはプロテアーゼ切断部位を有するペプチドが挙げられる(例えば、米国特許第5,382,513号を参照されたい)。使用することができる他の例示的なリンカーは、全ての目的のために全体の内容が組み入れられている、国際特許出願国際公開公報02/44324号、欧州特許出願第188,256号、米国特許第4,671,958号、同第4,659,839号、同第4,414,148号、同第4,669,784号、同第4,680,338号、同第4,569,789号および同第4,589,071号にも記載されている。

【0069】

50

結腸を介する取り込みを改善することができる既存の薬物は多数ある。結腸から取り込まれうるプロドラッグに変換するのに好適な薬剤は、典型的には、プロ部分を結合することができる以下の官能基の1つ以上を含有する：一次または二次アミノ基、ヒドロキシル基、カルボン酸基、ホスホン酸基またはリン酸基。

【0070】

カルボキシル基を含有する薬物の例には、例えば、アレカプリル、カプトプリル、1-[4-カルボキシ-2-メチル-2R,4R-ペンタノイル]-2,3-ジヒドロ-2S-インドール-2-カルボン酸、エナラプリル酸、リシノプリル、N-シクロペンチル-N-[3-[(2,2-ジメチル-1-オキソプロピル)チオ]-2-メチル-1-オキソプロピル]グリシン、ピボプリル、キナプリラート、(2R,4R)-2-ヒドロキシフェニル)-3-(3-メルカプトプロピオニル)-4-チアゾリジンカルボン酸、(S)ベンズアミド-4-オキソ-6-フェニルヘキセノイル-2-カルボキシピロリジン、[2S-1[R*(R*)]]]2 α ,3 α β ,7 α β]-1[2-[[1-カルボキシ-3-フェニルプロピル]-アミノ]-1-オキソプロピル]オクタヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸、[3S-1[R*(R*)],3*]-2-[2-[[1-カルボキシ-3-フェニルプロピル]-アミノ]-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-イソキノロンカルボン酸およびチオプロニンなどのアンジオテンシン変換酵素阻害剤；セファクロル、セファドロキシル、セファマンドール、セファトリジン、セファゼドン、セファズフラール(cefazufur)、セファゾリン、セフブペラゾン、セフィキシム、セフメノキシム、セフメタゾール、セフォジジム、セフォニシド、セフォペラゾン、セフォラニド、セフォタキシム、セフォテファン、セフォティアム、セフォキシチン、セフォピミゾール、セフォピローム、セフポドキシム、セフロキサジン、セフスロジン、セフピラミド、セフタジジン(ceftazidime)、セフテゾール、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、セファセトリル、セファレキシン、セファログリシン、セファロリジン、セファロスポリン、セファノン、セファラジンおよびラタモキシフなどのセファロスポリン抗生物質；アモキシリン、アンピシリン、アパルシリン、アジドシリン、アズロシリン、ベンジルペニシリン、カルペニシリン、カルフェシリン、カリンダシリン、クロキサシリン、シクラシリン、ジクロキサシリン、エピシリン、フルクロキサシリン、ヘタシリン、メチシリン、メズロシリン、ナフシリン、オキサシリン、フェネチシリン、ピペラジリン、スルベニシリン、テモシリン(temocillin)およびチカルシリンなどのペニシリン；アルガトロバン、メラガトランおよびナブサガトランなどのトロンビン阻害剤；ザナミビルおよびBCX-1812などのインフルエンザノイラミニダーゼ阻害剤；アカメタシン、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アスピリン(アセチルサリチル酸)、4-ビフェニル酢酸、ブクロキシ酸(bucloxic acid)、カルプロフェン、シンコフェン、シンメタシン、クロメタシン、クロニキシン、ジクレノファク、ジフルニサル、エトドラク、フェンブフェン、フェンクロフェナク、フェンクロシク酸(fenclosic acid)、フェノプロフェン、フェロブフェン、フルフェナム酸、フルフェニサル、フルルビプロフィン、フルプロフェン、フルチアジン、イブフェナック、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ケトララク、ロナゾラク、ロキソプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、2-(8-メチル-10,11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ[b,f]オキセピン-2-イル)プロピオン酸、ナプロキセン、ニフルミン酸、0-(カルバモイルフェノキシ)酢酸、オキソプロジン、ピルプロフェン、プロドリク酸(prodolic acid)、サリチル酸、サリチルサリチル酸(salicylsalicylic acid)、スリンドック、スプロフェン、チアプロフェン酸、トルフェナミン酸、トルメチンおよびゾベミラクなどの非ステロイド系抗炎症剤；シプロステン、16-デオキシ-16-ヒドロキシ-16-ビニルプロスタグランジンE₂、6,16-ジメチルプロスタグランジンE₂、エポプロストステノール、メテネプロスト、ニレプロスト、プロスタサイクリン、プロスタグランジンE₁、E₂またはF_{2 α} およびトロンボキサンA₂などのプロスタグランジン、アクロソキサシン、シノキサシン、シプロフロキサシン、エノキサシン、フルメキン、ナリジクス酸(naladixic acid)、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキソリン酸、ペフロキサシン、ピペミジン酸およびピロミジン酸などのキノロン抗生物質；並びにアズトレオナム、イミペネム、メロペネムおよび関連するカルボペネム抗生物質などの他の抗生物質が挙げられる。

【0071】

アミン基を含有する代表的な薬物には、アセブタロール、アルブテロール、アルプレノロール、アテノロール、ブノロール、ブプロピオン、ブトパミン、ブトキサミン、カルブテロール、カルテロロール(cartelolol)、コルテロール、デテレノール、デキソプロパノロール、ジアセトロール、ドブタミン、エキサプロロール、エキソプレノロール、フェノテロール、フェニリポール、ラボトロール、レボブノロール、メトロール、メタプロテレノール、メトプロロール、ナドロール、パマトロール、ペンブタロール、ピンドロール、ピルブテロール、プラクトロール、プレナルテロール、プリミドロール、プリジジロール、プロカテロール、プロプラノロール、キンテレノール、リミテレノール、リトドリン、ソロトール、ソテレノール、スルフィニオロール、スルフィンテロール、スリクチジル、タザオロール、テルブタリン、チモロール、チプレノロール、チプリジル、トラモロール、チアベンダゾール、アルベンダゾール、アルブトイン、アレンドロネート、アリニジン、アリザプリド、アミロライド、アミノレックス、アプリノシド、カンベンダゾール、シメチジン、シサプリド、クロニジン、シクロベンザドール、デラビルジン、エフェガトリン、エチンチジン、フェンベンダゾール、フェンメタゾール、フルベンアゾール、フルドレックス、ガバペンチン、イカドロネート、ロベンダゾール、メベンダゾール、メタゾリン、メトクロプラミド、メチルフェニデート、メキシレチン、ネリドロネート、ノコダゾール、オクスフェンダゾール、オキシベンダゾール、オクスメチジン、パミドロネート、パーベンダゾール、プラミベキソール、プラゾシン、プレガバリン、プロカインアミド、ラニチジン、テトラヒドラゾリン、チアメニジン、チナゾリン、チオチジン、トカイニド、トラゾリン、トラマゾリン、キシロメタゾリン、ジメトキシフェネチルアミン、N-[3(R)-[2-ピペリジン-4-イル)エチル]-2-ピペリドン-1-イル]アセチル-3(R)-メチル-β-アラニン、アドレノロン、アレタミン、アミデフリン、アンフェタミン、アスパルテム、バメタン、ベタヒスチン、カルビドーパ、クロルプレナリン、クロルテルミン、ドーパミン、L-ドーパ、エピネフリン(ephrinephrine)、エトリブタミン、フェンフルラミン、メチルドーパミン、ノルエピネフリン、トカイニド、エンビロキシム、ニフェジピン、ニモジピン、トリウムテレン、ノルフロキサシンおよびピペデミン酸、1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸、1-シクロプロピル-6-フルオロ-1ならびに4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸などの類似化合物が挙げられる。

【0072】

水酸基を含有する代表的な薬物には、アリルエストレノール、シンゲストール、デヒドロエピアンドロステロン、ジエノストロール、ジエチルスチルベストール、ジメチステロン、エチネロン、エチノジオール、エストラジオール、エストロン、エチニルエストラジオール、エチステロン、リネストレノール、メストラノール、メチルテストステロン、ノルエチンドロン、ノルゲストレル、ノルビンステロン、オキソゲストン、キネストロール、テストステロンおよびチゲストールなどのステロイド系ホルモン；ドフェキサゼパム、ヒドロキシジン、ロラゼパムおよびオキサゼパムなどのトランキライザー；アセトフェナジン、カルフェナジン、フルフェナジン、ペルフェニジン(perphenyzne)およびピペラエタジンなどの精神安定薬；アクラルピシン、シタラビン、デシタビン、ダウノルピシン、ジヒドロ-5-アザシチジン、ドキシソルピシン、エピルピシン、エストラムスチン、エトポシド、フルダラビン、ゲムシタビン、7-ヒドロキシクロロプロマジン、ネララビン、ネブラノシンA、ペントスタチン、ポドフィロトキシシン、テザシタビン、トロキサシタビン、ビンブラスチン、ビンクリスチンおよびビンデシンなどの細胞増殖抑制剤；ブセリリン、ゴナドリベリン、イカチブラントおよび酢酸ロイプロレリンなどのホルモンおよびホルモン拮抗剤；テルフェナジンなどの抗ヒスタミン剤；ジフニサル、ナプロキソール、パラセタモール、サリチルアミドおよびサリチル酸などの鎮静剤；アジダムフェニコール、アジトロマイシン、カンプトテシン、セファマンドール、クロラムフェニコール、クラリスロマイシン、クラブラン酸、クリンダマイシン、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン、ゲンタマイシン、イミペナム、ラタモキセフ、メトロニダゾール、ネ

オマイシン、ノボジオシン、オーランドマイシン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、チアメニコールおよびトブラマイシンなどの抗生物質；アシクロビル、d4C、ddC、DMDC、Fd4C、FddC、FMAU、FTC、2'-フルオロ-アラ-ジデオキシイノシン、ガンシクロビル、ラミブジン、ペンシクロビル、SddC、スタブジン、5-トリフルオロメチル-2'-デオキシウリジン、ザルシタピンおよびジドブジンなどの抗ウィルス剤；EB-1053、エチドロネート、イバンドロネート、オルパドロネート、レジドロネート、YH-529およびゾネンドロネートなどのビスホスホネート；シプロキレン、エナルキレン、リトナビル、サキナビルおよびテルラキレンなどのプロテアーゼ阻害剤；アルバプロスチル、カルボプラスト、ミソプロスチルおよびプロスタシジンなどのプロスタグランジン；8-ヒドロキシクロリミプラミンおよび2-ヒドロキシイミプラミンなどの抗うつ薬；ソタロールおよびフェノルドーパムなどの抗緊張薬；ビペリジン、プロサイクリジンおよびトリヘキシフェニダールなどの抗コリン作動薬；クロモリンなどの抗アレルギー薬；ベタメタゾン、ブテノシド、クロルプレドニゾン、クロベタゾル、クロベタゾン、コルチコステロン、コルチゾン、コルトデキソン、デキサメサゾン、フルコルトロン、フルドロコルチゾン、フルメタゾン、フルニソリド、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、フルランドレノロンアセトニド、ヒドロコルチゾン、メプレドニゾン、メチルプレズニゾロン(methylpresnisolon)、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニソール、トリアムシノロンおよびトリアムシノロンアセトニドなどの糖質コルチコイド；アポモルヒネ、ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、シクラゾシン、ヒドロモルホン、ケトベミドン、レバロルファン、レボルファノール、メタゾシン、モルヒネ、ナルブフィン、ナルメフェン、ナロキソン、ナロルフィン、ナルトレキソン、オキシコドン、オキシモルホンおよびペンタゾシンなどの麻薬アゴニストならびに麻薬アンタゴニスト；アズマジンドール(asmazindol)およびシュードエピネフリンなどの刺激剤；ヒドロキシジオンおよびプロポフォルなどの麻酔薬；アセプトロール、アルブテロール、アルブレノロール、アテノロール、ベタゾロール、ブシンドロール、カルテロール、セリプロロール、セタモロール、ラベタロール、レボブネロール、メトプロロール、メチプラノロール、ナドロール、オキシプレノロール、ピンドロール、プロプラノロールおよびチモロールなどの β -受容体遮断薬；アドレナリン、メタラミノール、ミドドリン、ノルフェネフリン、オクタパミン、オキセドリン、オキシロフリン、オキシメタゾリンおよびフェニレフリンなどの α -交換神経模倣薬；バメタン、クレンブテロール、フェノテロール、ヘキソプレナリン、イソプレナリン、イソクスプリン、オルシプレナリン、レプロテロール、サルブタモールおよびテルブタリンなどの β -交換神経模倣薬；カルブテロール、ジフィリン、エトフィリン、フェノテロール、ピルブテロール、リミテロールおよびテルブタリンなどの気管支拡張薬；ジギトキシン、ドブタミン、エチレフリンおよびプレナルテロールなどの強心薬；アンホテシリンB、クロルフェネシン、ナイスタチンおよびベリマイシンなどの抗真菌薬；アセノクマロール、ジクマロール、フェンクロクモンおよびワーファリンなどの抗凝固薬；バメタン、ジピリマドール、ジプロフィリン、イソクスプリン、ピンカミンおよびニコチン酸キサンチノールなどの血管拡張薬；コンパクチン、エプタスタチン、メビノリンおよびシンバスタチンなどの抗低コレステロール血症薬；ブロムペリドール(抗精神病薬)、ジトラノール(乾癬)、エルゴタミン(片頭痛)、イベルメクチン(抗寄生虫薬)、メトロニダゾールおよびセクニダゾール(抗原生動物薬)、ナンドロロン(タンパク質同化性薬(anabolic))、プロパフェノンおよびキナジン(抗不整脈薬)、クエチアピン(CNS)、セロトニン(神経伝達物質)およびシリピン(肝障害)などの種々の薬物が挙げられる。

【0073】

ホスホン酸部分を含有する代表的な薬物には、アデフォビル、アレドロネート、AR-C69 931MX、BMS-187745、セロナプリル、CGP-24592、CGP-37849、CGP-39551、CGP-40116、シドフォビル、クロドロネート、EB-1053、エチドロネート、ファナパネル、フォスカネット、フォスフォマイシン、フォシノプリル、フォシノプリラート、イバンドロネート、ミダフォテル、ネリドロネート、オルパドロネート、パミドロネート、レシドロネート、テノフォビル、チルドロネート、WAY-126090、YH-529およびゾレンドロネートが挙げられる

。

【0074】

リン酸部分を含有する代表的な薬物には、ブクラデシン、コリンアルフォセレート(alfoscerate)、シトコリン、リン酸フルダラビン、フォソパミン、GP-668、ペリフォシン、リン酸トリシリピンおよび3TC、アシクロビル、AZT、BVDU、ddC、ddI、FMAU、FTC、ガンシクロビル、ゲムシタビン、H2G、ラミブジン、ペンシクロビル等などの活性のためにリン酸化を必要とするヌクレオシド類似物のリン酸誘導体が挙げられる。

【0075】

結腸吸収および持続放出型製剤への導入を可能にするプロドラッグに修飾するための好ましい薬物には以下の化合物が挙げられる：

アセトアミノフェン、ブプレノルフィン、ジクロフェナク、ジフルニサル、フェノプロフェン、イブプロフェン、ヨードメタシン、ケトプロフェン、メフェナム酸、メプタジノール、モルヒネ、オキシコドン、ペンタゾシン、ペチジン、トルメチンおよびトラマドールからなる群から選択される鎮痛剤および／または抗炎症剤；

カプトプリル、ジルチアゼム、メチルドーパ、メトプロロール、プラゾシン、プロプラノロール、キナプリル、ソタノールおよびチモロールからなる群から選択される抗高血圧剤；

アモキシリン、アンピシリン、アズトレナム、セファクロール、セファドロキシル、セフィキシム、セフォタキシム、セフォキシチン、セフオドキシム(cefopodoxime)、セフチゾキシム、セフトリアゾン、セフロキシム、セファレキシン、シプロフラキサシン、クリンダマイシン、エリスロマイシン、イミペネム、マンドール、メロペネム、メトロニダゾールおよびトラマイシンからなる群から選択される抗生物質；

アシクロビル、デラビルジン、ジダノシン、フォスカルネット、ガンシクロビル、インジナビル、ラミブジン、ネルフィナビル、ペンシクロビル、リトナビル、サキナビル、スタブジン、ザルシタビンおよびジドブジンからなる群から選択される抗ウィルス剤；

サルブタモールおよびテルブタリンからなる群から選択される気管支拡張剤および抗喘息剤；

メキシレチン、プロカインアミドおよびトカイニドからなる群から選択される抗不整脈剤；

バクロフェン、ベンセラニド、ブプロピオン、カルビドーパ、ガバペンチン、レボドパ、メチルフェニルデート、プラミベキソール、プレガバリン、クエチアピン、ロピニロールおよびビガバトリンからなる群から選択される中枢作用物質；

シタラビン、デシタビン、ドチェタキサール(docetaxal)、フルタミド、ゲムシタビン、パクリタキセルおよびペントスタチンからなる群から選択される細胞分裂停止剤および転移阻害剤並びに

シサプリド、メトクロパミドおよびミソプロストールからなる群から選択される消化器疾患を治療するための薬剤。

【0076】

VI. 薬学的組成物および治療方法

それ自体がトランスポーターの基質であるかまたはトランスポーターの基質である結語体部分に結合される薬剤を薬学的組成物に導入することができる。必ずではないが、通常このような薬学的組成物は経口投与用に設計される。このような組成物を経口投与すると、トランスポーターを介して腸から取り込まれ、全身の循環に入る。従って、薬学的組成物の薬剤または抱合体成分は、生体の多種多様の組織に効率的に送達されうる。

【0077】

任意で抱合体部分に結合される薬剤は、動物またはヒトへの投与のための薬学的組成物を製剤化するために通常使用される賦形剤として規定される薬学的に許容されうる無毒性の希釈剤の担体と組み合わせられる。希釈剤は、組み合わせの生物学的作用に影響を与えないように選択される。このような希釈剤の例は、蒸留水、緩衝液、生理食塩液、リン酸緩衝生理食塩液(PBS)、リンガー液、デキストロース液およびハanks液である。また、薬

10

20

30

40

50

学的組成物または製剤は他の担体、添加剤または無毒性で、治療作用がなく、免疫原性でない安定剤、賦形剤等を含んでもよい。組成物は、生理的条件に近づけるために、pH調節および緩衝剤、毒性調節剤、湿潤剤、界面活性剤等などの追加の物質を含んでもよい(例えば、薬物送達方法の簡単な総説はRemington's Pharmaceutical Science、Mace Publishing Company、ペンシルバニア州フィラデルフィア、第17版(1985)、Langer、Science 249:1527-1533(1990)を参照されたい。これらの参考文献は各々全体の内容が参照として組み入れられている)。

【0078】

経口投与の薬学的組成物は、例えば、錠剤、ピル、粉末、トローチ、サシェ、カシェ、エリキシル、懸濁液、エマルジョン、溶液またはシロップのような形態であってもよい。好適な賦形剤のいくつかの例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップおよびメチルセルロースが挙げられる。メチルおよびプロピルヒドロキシ安息香酸などの保存剤、甘味剤および矯味矯臭剤を含んでもよい。製剤に応じて、組成物は患者への投与後に作用成分の迅速的、持続的または遅延的放出を提供することができる。好ましい態様において、ポリマー材料は、持続放出型経口送達に使用される(「Medical Application of Controlled Release」LangerおよびWise(編)、CRC Press、Boca Raton, Florida (1974)、「Controlled Drug Bioavailability」Drug and Product Design and Performance, SmolenおよびBall(編)、ニューヨーク州ウィリー(1984)、RangerおよびPeppas、1983年、J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23: 61を参照されたい。またLevyら、1985、Science 228 : 190、Duringら、1989、Ann. Neurol.25:351、Howardetal、1989、J. Neurosurg 71: 105も参照されたい)。抱合体をカプセルまたは溶解が遅いポリマーに封入することによって持続放出を達成することができる。好ましいポリマーには、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロースが挙げられる(最も好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである)。他の好ましいセルロースエーテルが記載されている(Alderman、Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 1984, 5 (3) 1-9)。薬物放出に影響を与える因子は当技術分野において記載されている(Bambaら、Int. J. Pharm., 1979,2, 307)。

【0079】

別の態様において、腸溶コーティング製剤を経口持続放出投与に使用することができる。好ましいコーティング材料には、pH-依存的溶解性を有するポリマー(すなわち、pH-制御型放出)、遅延型またはpH-依存型膨潤、溶解または浸食速度のポリマー(すなわち、時間制御型放出)、酵素によって分解されるポリマー(すなわち、酵素制御型放出)および圧力の増加によって破壊される安定層を形成するポリマー(すなわち、圧力制御型放出)が挙げられる。腸溶コーティング浸透圧カプセルは所定の時間の経過後に分裂するように設計されており、低pHの胃の下流の地点において、すなわち遅延放出型組成物に特に好適である結腸において全体の用量を実質的に送達する。

【0080】

さらに別の態様において、浸透圧送達システムが経口持続放出投与に使用される(Vermaら、Drug Dev. Ind. Pharm., 2000,26 : 695-708)。好ましい態様において、OROS(商標)浸透圧装置が、経口持続送達装置に使用される(Theeuwesら、米国特許第3,845,770号、Theeuwesら、米国特許第3,916,899号)。

【0081】

抱合体または薬剤は、溶解または拡散時に、長期間にわたって、好ましくは、少なくとも6時間にわたって、さらに好ましくは、少なくとも8時間にわたって、最も好ましくは、少なくとも12時間にわたって抱合体または薬剤を放出するビーズ成分として製剤化することができる。抱合体または薬剤を放出するビーズは、抱合体と、任意選択的な潤滑剤、抗酸化剤および緩衝剤を含む薬学的に許容されうる賦形剤を含む中心の組成またはコアを有

することができる。ビーズは、径約1~2 mmの医療剤であってもよい。個々のビーズは、所定の用量の抱合体、例えば、約40 mg以下の用量の抱合体を含んでもよい。任意で、ビーズは、消化管からの排出を増強するために、非架橋材料から形成される。持続放出プロフィールを提供する放出速度制御ポリマーでビーズをコーティングすることができる。

【0082】

持続放出ビーズは、治療的に有効な抱合体投与のために錠剤の形態で製造することができる。ビーズは、例えば、アクリル樹脂をコーティングし、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの賦形剤と配合した複数のビーズを直接圧縮することによってマトリックス錠の形態に製造することができる。ビーズの製造は、錠剤の製造と同様に(Remington's Pharmaceutical Science、第17版、90章、1603~1625ページ(1985))、当技術分野において 10
開示されている(Lu、Int. J. Pharm.、1994、112、117-124、Remington's Pharmaceutical Science、第14版、p1626-1628 (1970)、Fincher、J. Pharm. Sci. 1968、57、1825-1835()および米国特許第4,083,949号)。

【0083】

または、経口持続放出ポンプを使用することができる(Langer、上記、Sefton、1987、CRC Crit Ref Biomed Eng 14: 201、Saudekら、1989、N. Engl. JMed. 321: 574を参照されたい)。

【0084】

経口持続放出投与に薬物放出脂質マトリックスを使用することもできる。例えば、Fara 20
hら、米国特許第6,375,987号およびJoachimら、米国特許第6,379,700号に開示されているように、徐放性脂質薄層(例えば、ベヘン酸グリセリルおよび/またはパルミトステアリン酸グリセリル)をコーティングする。脂質コーティング粒子は、任意で、圧縮されて錠剤を形成する。持続放出経口投与に好適な別の徐放性脂質系マトリックス材料は、Roussi 20
nら米国特許第6,171,615号に開示されているポリグリコール化した(polyglycolized)グリセリドを含む。

【0085】

経口持続放出投与に抱合体放出ワックスを使用することもできる。好適な抱合体持続放出ワックスの例は、Cainら、米国特許第3,402,240号(カルナバワックス、キャンデリラワックス、アフリカハネガヤワックスおよびオーリカリー(ouricury)ワックス)、Shtohryn 30
ら、米国特許第4,820,523号(硬化植物油、蜜蝋、カルナバワックス、パラフィン、キャンデリラワックス、地蝋およびそれらの混合物)およびWalters、米国特許第4,421,736号(パラフィンとひまし蝋(castor wax)の混合物)に開示されている。

【0086】

さらに別の変形では、徐放性システムを薬物標的に接近して配置することができ、従って全身用量の一部しか必要としない(例えば、「Medical Application of Controlled Release」、上記、2巻、p115~134(1984)を参照されたい)。Langer、1990、Science 249: 15 27-1533に考察されている他の徐放性システムを使用することもできる。

【0087】

いくつかの組成物において、剤形は、ポリマー基剤にコーティングされた抱合体を含む。ポリマーは、侵食性ポリマーまたは非侵食性ポリマーであってもよい。コーティングした 40
基剤は折りたたまれて、2層ポリマー薬物剤形を提供することができる。例えば、ポリペプチド、コラーゲン、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリオルトエステル、ポリアセチルまたはポリオルトカルボネートなどのポリマーに抱合体をコーティングし、コーティングしたポリマーを折りたたんで二層積層した剤形を提供することができる。操作時には、生物浸食性剤形は、持続放出期間にわたって抱合体を分注する制御された速度で浸食する。代表的な生物分解性ポリマーは、当技術分野において既知である生物分解性ポリ(アミド)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(エステル)、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(炭水化物)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オルトカルボネート)、ポリ(アセチル)、ポリ(無水物)、生物分解性ポリ(デヒドロピラン)およびポリ(ジオキシノン)からなる群から選 50
択されるメンバーを含む(Rosoff、徐放性薬物(Controlled Release of Drugs)、第2章、5

3～95ページ(1989)並びに米国特許第3,811,444号、同第3,962,414号、同第4,066,747号、同第4,070,347号、同第4,079,038号および同第4,093,709号)。

【0088】

いくつかの組成物において、剤形は、ポリマーを介する拡散によってまたは孔を介する流出によってまたはポリマーマトリックスの崩壊によって抱合体を放出するポリマーに導入した抱合体を含む。薬物送達ポリマー剤形は、ポリマー内またはポリマー上に均一に含有される10 mg～2500 mgの濃度を含む。剤形は、用量送達の開始時に少なくとも1箇所の露出面を含む。非露出面は、存在する場合には、抱合体の通過を不透過性にする薬学的に許容されうる材料でコーティングされる。剤形は当技術分野において既知の手法によって製造することができる。剤形を提供する例は、ポリエチレングリコールのような薬学的に許容されうる担体と既知の用量の抱合体を37℃のような高温において配合する段階と、架橋剤、例えば、オクタノエートと共にSilastic(商標)医療用等級のエラストマーに添加する段階と、次に鋳型に流し込む段階を含む。任意選択的な連続層の各々について段階を反復する。系を1時間硬化させて、剤形を提供する。剤形を製造するための代表的なポリマーは、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリビニルアセテート、ポリメタクリレート、ポリイソブチルメタクリレート、ポリアルギネート、ポリアミドおよびポリシリコンによって代表されるようなオレフィンおよびビニルポリマー、付加重合体、縮合重合体、糖質の重合体およびケイ素重合体からなる群から選択されるメンバーを含む。それらを製造するためのポリマーおよび手法は当技術分野において記載されている(Colemanら、Polymers 1990,31,1187-1231、Roerdinkら、Drug Carrier Systems 1989,9,57-10.、Leongら、Adv. Drug Delivery Rev. 1987,1,199-233、Roffら、Handbook of Common Polymers 1971, CRC Press、米国特許第3,992,518号)。

10

20

【0089】

いくつかの組成物において、剤形は複数の小型のピルを含む。小型の持続放出ピルは、24時間までの長期間にわたって持続放出抱合体送達プロフィールを達成するために種々の持続放出を提供するための数多くの個々の用量を提供する。マトリックスは、多糖、寒天、アガロース、天然ゴム、アルギン酸ナトリウムを含むアルカリ性アルギン酸塩、カラゲナン、フコイダン、ファーセララン、ラミナラン、イバラノリ(hypnea)、アラビアゴム、ガティゴム、カラヤゴム、トラガカントゴム、イナゴマメゴム、ペクチン、アミロペクチン、ゼラチンおよび親水性コロイドからなる群から選択される親水性ポリマーを含む。親水性マトリックスは、4～50の複数の小型ピルを含み、各小型ピルは10 ng、0.5mg、1 mg、1.2 mg、1.4 mg、1.6 mg、5.0 mg等の用量集団を含む。小型ピルは、厚さ0.001mmから10 mmまでの放出速度制御壁を備えて結合物体を持続放出する。代表的な壁形成材料には、トリステアリン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、ジパルミチン酸グリセリル、ラウリン酸(laureate)グリセリル、グリセリルジデセノエートおよびグリセリルトリデノエートからなる群から選択されるトリグリセリルエステルが挙げられる。他の壁形成材料は酢酸ポリビニル、フタル酸塩、フタル塩メチルセルロースおよび微孔性オレフィンを含む。小型ピルを製造する手法は米国特許第4,434,153号、同第4,721,613号、同第4,853,229号、同第2,996,431号、同第3,139,383号および同第4,752,470号に開示されている。

30

【0090】

いくつかの組成物において、剤形は、抱合体を含む治療用組成物の周囲を囲む半透性の壁を備える浸透圧剤形を含む。患者に使用する際には、均質組成物を含む浸透圧剤形は、半透性の壁の濃度勾配に応答して半透性の壁から剤形内に流体を吸収する。剤形内の治療用組成物は浸透圧エネルギーを発生し、24時間以内の長期間にわたって(または30時間以内の場合もある)剤形の出口を介して治療用組成物を投与することができ、制御された持続的な抱合体の放出を提供する。これらの送達プラットフォームは、即時放出型製剤の濃度上昇プロフィールとは異なって、本質的にゼロに近い送達プロフィールを提供することができる。

40

【0091】

いくつかの組成物において、剤形は、コンパートメントを囲み、流体に対して透過性で

50

、コンパートメント内に存在する抱合体に対して実質的に不透過性の半透性ポリマー組成物を含む壁と、コンパートメント内の抱合体を含有する層組成物と、剤形から抱合体組成物層を押し出すためにサイズが膨張するための流体を吸収(imbibing)および吸収(absorbing)する浸透圧製剤を含むコンパートメント内のプッシュ層と、抱合体組成物を放出するための壁内の少なくとも1つの通路を備える別の浸透圧剤形を含む。本発明の方法は、プッシュ層を膨張させる半透性壁の透過性および半透性壁の浸透圧によって決定される流体吸収速度で半透性壁を介して流体を吸収し、それによって最大24時間という長期間にわたって(または場合によっては最大30時間以内)出口通路を介して患者に剤形から抱合体を送達することによって抱合体を送達する。ヒドロゲル層組成物は、平均分子量1,000,000のポリエチレンオキサイド、分子量2,000,000のポリエチレンオキサイド、分子量4,000,000のポリエチレンオキサイド、分子量5,000,000のポリエチレンオキサイド、分子量7,000,000のポリエチレンオキサイドおよび平均分子量1,000,000~8,000,000のポリプロピレンオキサイドからなる群から選択される1,000,000~8,000,000のポリアルキレンオキサイドまたはカルボキシメチルセルロースナトリウムまたはカルボキシメチルセルロースカリウムなどの平均分子量10,000~6,000,000の10mg~1000 mgのアルカリ性カルボキシメチルセルロースからなる群から選択されるメンバーなどの10 mg~1000 mgのヒドロゲルを含むことができる。ヒドロゲル膨張層は、本発明の製造では0.0 mg~350 mg、本発明の製造では0.1 mg~250 mgの平均分子量7,500~4,500,000のヒドロキシアルキルセルロース(例えば、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシブチルセルロースまたはヒドロキシペンチルセルロース); 塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸カリウム(potassium acid phosphate)、酒石酸、クエン酸、ラフィノース、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、尿素、イノシトール、スクロース、グルコースおよびソルビトールからなる群から選択される1 mg~50 mgの浸透圧剤; 酸化第二鉄などの0~5 mgの着色剤; 本発明の製造では0 mg~30 mg、0.1 mg~30 mgの、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルペンチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルブチルセルロースからなる群から選択される平均分子量9,000~225,000のヒドロキシプロピルアルキルセルロース; アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシキノン、ブチルヒドロキシアニソール、ヒドロキシクマリン(comarin)、ブチル化ヒドロキシトルエン、セファラム(cephalm)、没食子酸エチル、没食子酸プロピル、没食子酸オクチル、没食子酸ラウリル、プロピル-ヒドロキシベンゾエート、トリヒドロキシブチロフェノン、ジメチルフェノール、ジブチルフェノール、ビタミンE、レシチンおよびエタノールアミンからなる群から選択される0.00~1.5 mgの抗酸化剤; ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸マグネシウム、パルミチン酸カルシウム、スベリン酸ナトリウム、ラウリン酸カリウム、脂肪酸の塩、アクリル酸の塩、芳香族酸の塩、ステアリン酸、オレイン酸、パルミチン酸、脂肪酸または脂環式酸または芳香族酸の塩の混合物、脂肪酸または脂環式酸または芳香族酸からなる群から選択される0.0 mg~7 mgの潤滑剤を含む。

【0092】

浸透圧剤形において、半透性の壁は、流体に対して透過性で、抱合体に対して不透過性の組成物を含む。壁は無毒性で、セルロースアクリレート、セルロースジアクリレート、セルローストリアセテート、セルロースアセテート、セルロースジアセテートおよびセルローストリアセテートからなる群から選択されるポリマーを含む。壁は、75wt%(重量パーセント)~100wt%のセルロース性壁形成ポリマーを含むか、または壁は0.01wt%~80wt%のポリエチレングリコールまたはヒドロキシプロピルセルロースもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのヒドロキシプロピルアルキルセルロースからなる群から選択される1wt%~25wt%のセルロースエーテルをさらに含んでもよい。壁を含む全ての成分の総重量パーセントは100wt%に等しい。内部コンパートメントは、抱合体を含有する組成物を単独で含むか、または膨張性ヒドロゲル組成物と共に層状の位置を含む。コンパートメント内の膨張性ヒドロゲル組成物は、半透性の壁を介して流体を吸収し、ヒドロゲルをコン

パートメント内で膨張させて占有させることによって寸法が増し、薬物組成物が剤形から押し出される。剤形は、剤形の外部と内側コンパートメントを接続する通路を壁に備える。本発明が提供する浸透圧駆動性剤形は、最大約24時間の期間にわたってほぼ0の放出速度で剤形から患者に抱合体を送達する。

【0093】

本明細書において使用する「通路」という表現は、剤形のコンパートメントから抱合体を一定量放出するのに好適な手段および方法を含む。出口手段は、抱合体の浸透圧制御放出を提供する、開口部(orifice)、穴(bore)、開口部(aperture)、多孔性要素、中空線維、キャピラリー管、チャネル、多孔性オーバーレイまたは多孔性要素を含む通路を少なくとも1つ備える。通路は、形状のある少なくとも1つの制御放出通路を作製するために、使用する流体環境において壁を浸食するまたは壁から浸出される材料を含む。1つの通路または多数の通路を形成するために好適な代表的な材料は、壁に浸出性ポリ(グリコール)酸またはポリ(乳酸)ポリマー、ゼラチン状フィラメント、ポリ(ビニルアルコール)、浸出性多糖、塩および酸化物を含む。1つの孔通路または2つ以上の孔通路は、ソルビトールなどの浸出性化合物を壁から浸出させることによって形成することができる。通路は、剤形から一定量の抱合体を放出するために、丸、三角形、四角形および楕円形などの制御放出形状を有する。剤形は、壁の1箇所面のまたは2箇所以上の面に1つ以上の通路が間隔をおいて構成されうる。「流体環境」という表現は、消化管を含む、患者におけるものと同様の水性の流体または生体液を示す。通路および通路を形成するための装置は、米国特許第3,845,770号、同第3,916,899号、同第4,063,064号、同第4,088,864号および同第4,816,263号に開示されている。浸出によって形成される通路は、米国特許第4,200,098号および同第4,285,987号に開示されている。錠剤などの固形組成物を調製するためには、主な作用成分を薬学的賦形剤と混合して、本発明の化合物の均質な混合物を含有する固形の予備処方組成物を形成する。このような予備処方組成物を均質と言う場合には、錠剤、ピルおよびカプセルなどの有効性が等しい単位剤形に組成物を容易に分割することができるように作用成分が組成物全体に均一に分散されていることが意味される。次いで、例えば、0.1 mg〜約2 gの作用剤を含有する上記の種類の単位剤形にこの固形の予備処方製剤を分割する。

【0094】

組成物を予防的治療および／または治療的治療のために投与することができる。治療量は、疾病状態もしくは症状を治療するまたは疾病もしくは任意の他の望ましくない症状を任意の方法で予防、妨害、遅延もしくは回復させるのに十分な量である。予防的な用途では、特定の疾病または感染症に罹患しやすい患者またはそのリスクのある患者に組成物を投与する。従って、「予防的に有効な」は、疾病状態またはその症状を予防、妨害または遅延するのに十分な量である。どちらの場合も、組成物に含有される化合物の正確な量は患者の健康状態および体重に依存する。

【0095】

薬学的組成物の適当な用量は、十分に確立されているいくつかのプロトコールのいずれか1つにより容易に決定される。例えば、生物作用剤の体重1キログラムあたりの最大耐用量を設定するために動物試験(例えば、マウス、ラット)が通常使用される。一般に、試験される動物種の少なくとも1種は哺乳類である。動物試験の結果から推定して、例えばヒトなどの他の種において使用するための用量を設定することができる。

【0096】

薬学的組成物の成分は、好ましくは、純度が高く、有害であると思われる不純物を実質的に含有しない(例えば、少なくとも国際食品(National Food)(NF)等級であり、一般に分析等級であり、さらに典型的には少なくとも薬学的等級である)。所定の化合物を使用前に合成する必要がある範囲において、得られる生成物は、典型的には、合成または精製過程中に存在する可能性のある、毒性である可能性のある任意の物質、特に任意の内毒素を実質的に含有しない。経口投与の必要性のための組成物は、通常、GMP条件下において製造される。

【0097】

実施例

I. トランスポーター発現のPCR分析

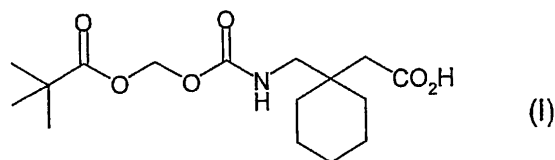
独自のトランスポーターDNA配列を増幅するためにオリゴヌクレオチドプライマーを設計した。全てのプライマーはアニーリング温度が55℃より高く、生成物を配列決定して特異性を証明した。トランスポーターの発現は、リアルタイムPCR (Cepheid Smartcycler PCR装置、MJ Research Opticon PCR装置およびPerkin-Elmer SYBR-グリーン試薬、全てのプロトコールは製造業者の仕様による)を使用したPCR(ポリメラーゼ連鎖反応)増幅によって定量した。1本鎖cDNAは、Thermoscript(Stratagene)逆転写酵素キットを使用したヒトmRNA(Clontech、BioChainおよびStratageneから購入)から作製した。上記に掲載したプライマーセットを使用してリアルタイムPCRを実施して、トランスポーターmRNAsの断片を増幅した。また、各組織におけるGAPDHまたはβアクチンレベルを測定することによって総mRNA量を正規化した。既知のプラスミドコピー数の増幅から誘導される校正因子を使用して、サイクル閾値をもとめ、転写数を算出することによって転写物の量を測定した。異なる組織を比較するために、全てのデータは、GAPDHまたはβアクチン転写物レベルの割合として表す。

10

【0098】

II. 抱合体の合成

1. ピバロキシメチルガバペンチンカルバメートの製造



20

p-ニトロフェノール(4.2g、30 mmol)を無水テトラヒドロフラン(300 mL)に溶解し、激しく攪拌した。この溶液に、クロロメチルクロロホルメート(2.7 mL、30 mmol)、次いでトリエチルアミン(4.2 mL、30 mmol)を添加した。白色の沈殿物(塩酸トリエチルアミン)が即座に形成され、反応液を30分間攪拌した。次いで、沈殿物をろ過によって除去し、揮発性有機成分を減圧下で除去して、黄色または黄褐色の油状物質を得た。この残渣をジクロロメタン(250 mL)に溶解し、未反応のp-ニトロフェノールを除去するために飽和炭酸ナトリウム水(200 mL)で2回洗浄し、1N HCl(200 mL)で1回、飽和炭酸水素ナトリウムで1回、最後に飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で乾燥して、分析的に純粋なクロロメチルp-ニトロフェニルカルボネートを優れた収率(90~99%)で淡黄色の油状物質として得た。化合物はLC-MSに不安定であった。

30

¹H NMR (CDCl₃, 400

MHz): 5.86 (s, 2H), 7.44 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.33 (d, J = 9 Hz, 2H)

【0099】

クロロメチルp-ニトロフェニルカルボネート(4.7 g、20 mmol)を無水アセトン(250 mL)に溶解した。これに、ヨウ化ナトリウム(4.5 g、30 mmol)および無水炭酸水素ナトリウム(3.4 g、40 mmol)を添加した。反応液を60℃までの温度で激しく攪拌しながら12~24時間加熱し、その間反応の進行は¹H NMRで追跡した。終了時に、固形物質をろ過によって除去し、溶媒を減圧下除去して、黄色の油状物質を得た。この残渣をジクロロメタン(200 mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム(200 mL)および水(100 mL)で2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、揮発性化合物を減圧下除去して、淡黄色の油状物質を得、放置して固化させて、ヨードメチルp-ニトロフェニルカルボネートの暗黄色の結晶を得た。化合物はLC-MSに不安定であることがわかった。

40

^1H NMR (CDCl_3 , 400

MHz): 6.06 (s, 2H), 7.42 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.30 (d, $J = 9$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100

MHz): 155.1, 151.0, 146.0, 125.8, 125.7, 121.9, 33.5

【0100】

ピバリン酸 (1.0g、10 mmol) を水 (20 ml) に溶解した。これに、酸化銀 (1.6g、7 mmol) を添加した。混合物を 60°C において4時間振盪し、大量の灰色の沈殿物を得た。混合物を蒸留水 (350 ml) に注ぎ、沸騰させて灰色の物質を溶解した。熱い溶液をろ過して、未反応の銀酸化物を除去した。減圧下水を除去して、パールホワイトまたは銀白色の固形物を得た。この物質はヨウ化ナトリウム水溶液と迅速に反応して、淡黄色の沈殿物を形成し、これは銀イオンの存在を示す (収率：40～80%)。

10

【0101】

ヨードメチル p-ニトロフェニルカルボネート (325 mg、1.0 mmol) を無水トルエン (15 ml) に溶解した。ピバリン酸銀 (270 mg、1.3 mmol) を添加し、反応液を 60°C において12時間攪拌した。反応混合物をろ過して、過剰の固形物を除去し、ジクロロメタン (100 ml) に注ぎ、飽和炭酸ナトリウム (100 ml) で2回、1N HCl (100 ml) で1回、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100 ml) で1回、飽和塩化ナトリウム (50 ml) で1回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、揮発性成分を減圧下で除去して黄色の油状物質を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:EtOAc=8:1) で精製して、ピバロキシメチル p-ニ

20

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 1.25 (s, 9H), 5.88 (s, 2H), 7.40 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.29 (d, $J = 9$

Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): 177.0, 155.3, 151.6, 145.8, 125.6, 121.9, 83.1, 39.1,

27.0

【0102】

細かく砕いた塩酸ガバペンチン (100 mg、0.5 mmol) を窒素雰囲気下で無水ジクロロメタン (25 mL) に入れた丸底フラスコに入れた。塩化トリメチルシリル (750 μL 、0.6 mmol) を添加し、次にトリエチルアミン (1.4 mL、1.0 mmol) を添加し、ガバペンチンがほとんど溶解するまで、反応液を15～30分間攪拌した。次いで、ピバロキシメチル p-ニトロフェニルカルボネート (150 mg、0.5 mmol) を添加し、終了するまで (LC-MSによってモニターした)、反応液を室温において18時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 mL) に注ぎ、1N HCl で2回洗浄した。次いで、有機層を減圧下乾燥して、生成物のピークを同定するためのイオンスプレー質量分析計を使用して逆相HPLCによって精製した。生成物を含有する分画をプールし、 -78°C に凍結し、凍結乾燥して、ガバペンチンピバロキシメチルカルバメート (化合物 I) 透明な油状物質を得た。MS (ESI) m/z 328.36 ($\text{M}-\text{H}^-$)、330.32 ($\text{M}+\text{H}^+$)、352.33 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。

30

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 1.21 (s, 9H), 1.3-1.5 (m, 10H), 2.32

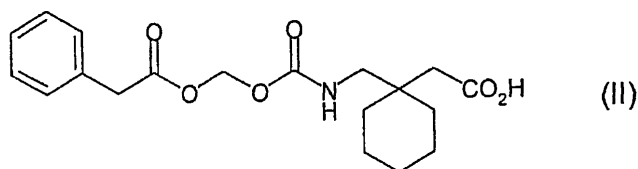
(s, 2H), 3.26 (s, 2H), 5.33 (m, 1H), 5.73 (s, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 178.0, 176.8,

40

155.9, 80.6, 39.2, 38.2, 34.3, 27.3, 26.2, 21.7

【0103】

2. ガバペンチンフェニルアセトキシメチルカルバメートの製造

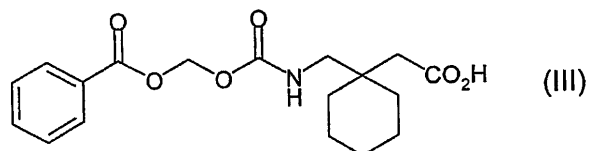


上記のプロトコールに準じ、ピバリン酸をフェニル酢酸に替えて、ガバペンチンフェニルアセトキシメチルカルバメート (化合物II) を得た。MS (ESI) m/z 362.4 ($M-H^-$)、364.4 ($M+H^+$)。

【0104】

10

3. ガバペンチンベンゾイルオキシメチルカルバメート

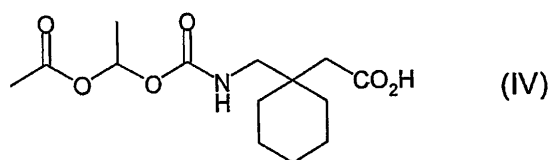


上記のプロトコールに準じ、ピバリン酸を安息香酸に替えて、ガバペンチンベンゾイルオキシメチルカルバメート (化合物III) を得た。MS (ESI) m/z 348.4 ($M-H^-$)、350.4 ($M+H^+$)。

【0105】

20

4. ガバペンチンアセトキシエチルカルバメートの製造



p-ニトロフェノール (1.39g、10 mmol) およびピリジン (0.81g、10 mmol) のジクロロメタン (60 mL) 溶液を含有する氷冷中の反応混合物に、1-クロロエチルクロロフォルメート (1.2 mL、11 mmol) を添加した。混合物を 0°C において 30 分間攪拌し、次いで室温において 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去後、残渣をエーテルに溶解し、水、0.5% (v/v) NaHCO_3 水溶液および水で洗浄した。エーテル層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で留去して、1-クロロエチル-p-ニトロフェニルカルボネートであるオフホワイトの固形物 (2.4g、97%) を得た。

30

^1H

NMR (CDCl_3): 1.93 (d, 3H, CH_3), 6.55 (q, 1H, CH), 7.42 (d, 2H, aromatic), 8.28 (d, 2H, aromatic)

【0106】

1-クロロエチル-p-ニトロフェニルカルボネート (0.5 g、2 mmol) および NaI (0.6 g、4 mmol) の無水アセトン溶液を含有する混合物を 40°C において 3 時間攪拌し、次にろ過し、エーテルで洗浄した。減圧下ろ液を留去し、得られた 1-ヨードエチル-p-ニトロフェニルカルボネート (480 mg、72%) をそのまま使用した。

40

【0107】

NaHCO_3 (0.336 g、4 mmol)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (0.68 g、2 mmol)、酢酸 (0.122 g、2 mmol)、水 (5 mL) およびジクロロメタン (10 mL) を含有する混合物を室温において 1 時間攪拌した。1-ヨードエチル-p-ニトロフェニルカルボネート (0.674 g、2 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を添加し、反応混合物を 16 時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下留去した。ヘキサン：酢酸エチル (95:5) で溶出するシリカゲルで、得られた残渣をクロマトグラフィーすることにより、 α -アセトキシエ

50

チル-p-ニトロフェニルカルボネート生成物(0.11 g, 21%)が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.58 (d, 3H, CH_3), 2.11 (s, 3H, Ac), 6.84 (q, 1H,

CH), 7.39 (d, 2H, aromatic), 8.26 (d, 2H, aromatic)

【0108】

または、 α -アセトキシエチル-p-ニトロフェニルカルボネートは、以下の手法によって1-クロロエチル-p-ニトロフェニルカルボネートから直接製造してもよい。1-クロロエチル-p-ニトロフェニルカルボネート(0.5 g, 2 mmol)および酢酸水銀(1.5 g, 4.4 mmol)の混合物の酢酸(15 mL)溶液を室温において24時間攪拌した。減圧下において酢酸を除去した後、残渣をエーテルに溶解し、水、0.5%(v/v) NaHCO_3 水溶液および水で洗浄した。エーテル層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して乾燥した。ヘキサン：酢酸エチル(95:5)で溶出するシリカゲルで、得られた残渣をクロマトグラフィーすることにより、不純物のないカルボネート生成物(0.45 g, 84%)を得た。

10

【0109】

ガバペンチン(633 mg, 3.7 mmol)およびトリエチルアミン(1.03 mL, 7.4 mmol)を含有する混合物のジクロロメタン(20 mL)溶液に、トリメチルクロロシラン(0.93 mL, 7.4 mmol)を添加し、透明になるまで混合物を攪拌した。 α -アセトキシエチル-p-ニトロフェニルカルボネート(1 g, 3.7 mmol)を含有するジクロロメタン(10 mL)溶液を添加し、30分間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 (20 mL)で洗浄し、有機層を分離した。水層をさらにエーテル(3×10 mL)で抽出し、有機層を合わせて MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮した。ヘキサン：酢酸エチル(4:1)で溶出するシリカゲルで、得られた残渣をクロマトグラフィーすることにより、不純物を含まない望ましいガバペンチンアセトキシエチルカルバメート(化合物IV)(700 mg, 63%)を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.27-1.60 (m, 10H cyclohexyl), 1.55 (d, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, Ac), 2.38

(s, 2H, CH_2), 3.25 (m, 2H, CH_2), 5.31 (t, 1H, OH), 6.81 (q, 1H, CH); MS (ESI) m/z 302.2

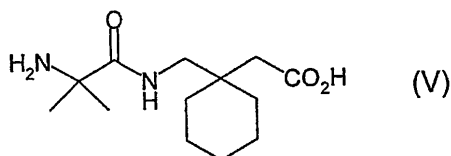
($\text{M}+\text{H}^+$)

酸の形態は、水(5 mL)に溶解し、等モル量の0.5 N NaHCO_3 を添加し、次に凍結乾燥することによって対応するナトリウム塩に定量的に変換される。

30

【0110】

5. α -アミノイソブチリルガバペンチンの製造



40 mLのバイアルに、N-Boc- α -アミノイソ酪酸(5 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.24g, 6 mmol)、N-ヒドロキシスキシンイミド(0.7g, 6 mmol)およびアセトニトリド(20 mL)を添加した。反応混合物を22~25°Cにおいて4時間振盪した。沈殿したジシクロヘキシルウレアをろ過して除去した。ろ液に、塩酸ガバペンチン(1.04 g, 6 mmol)および水酸化ナトリウム(0.4 g, 10 mmol)の水溶液(30 mL)を添加した。反応液を22~25°Cにおいて16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、0.5 M クエン酸水溶液(2×100 mL)および水(2×100 mL)で洗浄した。有機相を分離し、乾燥し(MgSO_4)、ろ過し、減圧下において濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸(40 mL)に溶解し、22~25°Cで2時間放置した。溶媒を減圧下除去した。残渣を水(4 mL)に溶解し、0.25 μm のナイロン膜でろ過してから、分取用HPLC(Phenomenex 250×21.2 mm, 5 μm LUNA C18カラム、100%水で5分間次いで0.05%トリフルオロ酢酸を含有する水に0~60%アセトニトリルを加えた溶液を20 mL/minの流速で20分間)で精製した。不純物を含まない分画を合わせて、溶媒を減圧下除去して、生成物 α -アミノイソブチリルガバペンチン(化合物V)を白色の固形物(収率~7

40

50

0%)として得た。

MS (ESI) m/z 255.26 ($M-H^-$)、257.28 ($M+H^+$)。

【0111】

III. HEK細胞において天然に発現されるトランスポーターの輸送分析

HEKは腎臓由来の細胞系統であるが、それらは結腸と同一のトランスポーターのいくつかを発現し、結腸発現型トランスポーターの基質を同定する予備的なスクリーニングとして使用することができる。

pHアッセイプロトコール：

細胞：HEKピーク

緩衝液：

緩衝液1

1mM $CaCl_2$

1mM $MgCl_2$

150mM NaCl

3mM KCl

1mM NaH_2PO_4

5mM グルコース

50mM 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸 (HEPES)

pH 7.4

10

緩衝液2

上記と同様であるが、50mM HEPESを50mM 2-[(2-アミノ-2-オキシエチル)-アミノ]エタンスルホン酸 (ACES)に替える。

pH 6.7

20

緩衝液3

120mM KCl

30mM NaCl

0.2mM $MgSO_4$

1mM CaCl

1mM NH_4PO_4

5mM グルコース

10mM HEPES

10mMピペラジン-1,4-ビス(2-エタンスルホン酸) (PIPES)

種々のpHに調節

30

【0112】

96穴の底が透明の黒色のプレートに100,000/ウェルの細胞を接種して終夜放置し、室温において100 μ Lの緩衝液1で2回洗浄した。

【0113】

細胞に、1 μ Mの2,7-ビス-(2-カルボキシエチル)-5-カルボキシフルオロセインアセトキシメチルエステル (BCECF AM) (50:50ジメチルスルホキシド:Pluronic(商標)界面活性剤混合物)の緩衝液1の溶液を50 μ L/ウェルの量を添加して、37°Cにおいて15分間放置した。

40

【0114】

後のプロトコールは室温において実施した。

【0115】

細胞を50 μ L/ウェルの緩衝液2で2回洗浄した。1回目の読み取りは、50 μ L緩衝液/ウェルを用いて、2種類の蛍光励起/放射波長セット440/535および490/535において緩衝液2中でFLEXステーションにおいて取った。50 μ L/ウェルに対して0.5 mMのフロレチンの緩衝液2の溶液をウェルに添加し、次に室温において5分間インキュベーションした。2回目の読み取りは上記の状況においてFLEXステーションにおいて行った(T0)。次いで、50 μ L/ウェ

50

ルに対して最終濃度の2倍の基質の緩衝液2溶液を添加した。3回目の読み取りは上記の状況においてFLEXステーションにおいて行った(T1)。次いで、アッセイ溶液を除去した。検量線は、10 μ M ナイジェリシンを用いてpH 9.7、8.4、7.4、7.0、6.5、6.0、5.5および5.0において緩衝液3を用いて作製した。

【0116】

算出

各ウェルについて、A、BおよびCの値は、T0およびT1のデータ並びに以下の式：

A=励起／放射波長440/535において測定した蛍光-バックグラウンド

B=励起／放射波長490/535において測定した蛍光-バックグラウンド

C=B/A

10

を使用して算出した。

【0117】

T0およびT1データのC値を使用して、T0と比較したT1における蛍光の低下の割合を求めた。次いで、これらの値をT0に正規化して、データは特異的な乳酸塩応答の割合として表した。

【0118】

次いで、正規化したCの低下の割合を算出し、pHに対してプロットした。

【0119】

図1は、トランスポーター阻害剤フロレチンの存在下および非存在下におけるHEK細胞による化合物Iの取り込みを示す。フロレチンは化合物Iの取り込みを実質的に阻害することがわかり、取り込みはトランスポーター媒介性であることを示している。MCTトランスポーターは、適当な基質特異性を有し、HEK細胞(および結腸)において発現されるので、候補であると思われる。

20

【0120】

IV. PEPT1およびPEPT2発現細胞系統を用いたインビトロにおける化合物輸送アッセイ

(a)放射性標識したGly-Sar取り込みの阻害

PCT出願国際公報第01/20331号に記載されているように、ラットおよびヒトPEPT1およびPEPT2を発現するCHO細胞系統を作製した。PCT出願国際公報第01/20331号に記載されているように、競合的阻害様式において放射性標識基質取り込みアッセイを使用して、ガバペンチン含有ジペプチドをペプチドトランスポーターとの相互作用について評価した。ラットおよびヒトPEPT1およびPEPT2をトランスフェクトしたアフリカツメガエル卵母細胞において輸送による電流も測定した。

30

【0121】

(b)アフリカツメガエル卵母細胞における起電性輸送の分析

RNA作製

ラットおよびヒトPEPT1およびPEPT2トランスポーターcDNAsを、アフリカツメガエル β -アクチン遺伝子の5'および3'非翻訳配列を含有する改変したpGEMプラスミドにサブクローニングした。これらの配列はRNAの安定性および発現を増加する。プラスミドcDNAを鎖状化し、インビトロにおける転写の鋳型として使用した(Epicentre Technologies転写キット、4:1メチル化:非-メチル化グアノシン三リン酸(GTP))。

40

【0122】

アフリカツメガエル卵母細胞の単離

アフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)カエルをトリカイン(1.5 g/mLの脱イオン水溶液)に15分間浸すことによって麻酔した。卵母細胞を切除し、カエルリンガー液(90 mM NaCl、2 mM KCl、1 mM MgCl₂、10 mM Na HEPES, pH 7.45、CaCl₂を含有しない)中で1mg/mLコラゲナーゼ(Worthington 3型)を用いて振盪しながら80~100分間消化した。卵母細胞を6回洗浄し、緩衝液を、CaCl₂(1.8 mM)を含有するカエルリンガー液に交換した。残りの卵母細胞は適宜切除した。細胞を16°Cにおいてインキュベーションし、各卵母細胞に10~20 μ gRNAの45 μ L溶液を注入した。

【0123】

50

電気生理学的測定

標準的な2-電極電気生理学セットアップを使用して(Geneclamp 500増幅器、Digidata 1320/PCLAMPソフトウェア並びにADInstrumentsハードウェアおよびソフトウェアを信号獲得のために使用した)、注入後2~14日目に輸送電流を測定した。電極(2~4mΩ)は、Sutter Instrumentピューラーを使用してマイクロ製造し、3 M KClを充填した。バス(bath)は直接接地した(トランスポーター電流は0.3μA未満であった)。バスの流動は自動灌流システムによって制御した(ALA Scientific Instruments、ソレノイドバルブ)。

【0124】

トランスポーターの薬理学については、卵母細胞を-60 mV~-90 mVで固定し、PowerLabソフトウェアおよびADInstrumentsデジタイザーを使用して連続電流測定値を得た。電流信号は20 Hzで低域フィルター処理し、4~8 Hzにおいて得た。バスおよび薬物を含有する溶液は全て、CaCl₂を含有するカエルリンガー液であった。誘導電流が新たな定常状態レベルに達するまで薬物を10~30秒間適用し、その後ベースライン電流が、薬物適用前のレベルに戻るまで対照溶液を適用した。電流の差(薬物適用中のピーク電流からベースラインを引いたもの)は、起電性輸送によって生じる電荷の動きの総量を反映しており、輸送速度に直接比例する。記録は60分までの期間にわたって1つの卵母細胞で実施されるので、30~40の別個の化合物を卵母細胞あたり試験することができる。化合物に起因する電流は飽和性であり、放射性標識競合実験に匹敵する基質濃度で半最大値を示した。異なるレベルの輸送活性を発現する卵母細胞の結果を比較するために、試験化合物の結果を正規化するための共通の基準としてグリシル-サルコシン(1 mM)を使用した。この正規化手法を使用して、異なる卵母細胞について試験した異なる化合物のV_{max}(すなわち最大誘導電流)を比較することができた。

10

20

【0125】

1 mM濃度の化合物Vは、PEPT1をトランスフェクトした卵母細胞において基準基質Gly-Sarの50%のV_{max}で輸送され、ヒトPEPT1をトランスフェクトした卵母細胞において基準基質Gly-Sarの66%のV_{max}で輸送されることが見出された。化合物VのV_{max}は、ラットまたはヒトPEPTをトランスフェクトした卵母細胞について試験したとき、PEPT阻害剤Lys(ε-デンシル)-Leuの存在下ではGly-Sarの5%未満であった。

【0126】

V. SMVTおよびATB0+輸送活性を測定する実験方法

30

ATB0+は、結腸および肺において発現される特異性が広いアミノ酸トランスポーターである。ATB0+は、Na/Cl結合γアミノ酪酸(GABA)およびグリシントランスポーターファミリーに属する。このトランスポーターは、遺伝的にコードされる20種のアミノ酸のうち、中性アミノ酸および正に荷電したアミノ酸を全て輸送するが、酸性アミノ酸(Asp、Glu)を輸送しない。SMVTトランスポーターはナトリウム依存性マルチビタミントランスポーターSLC5A6をいい、ヒト腸、特に胃、空腸、回腸、回盲弁、盲腸および上行結腸において発現される。

【0127】

1. トランスポータークローニング

肝臓または腸mRNAから作製したヒトcDNAからヒトATB0+ (SLC6A14)およびSMVT (SLC5A6)を増幅した。Genbank配列(AF151978およびNM-021095)に対して遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマーを増幅した。アフリカツメガエルβ-グロビン遺伝子の5'および3'未翻訳領域を含有するように操作した哺乳類発現ベクターpcDNA3(pM0と名づける)の改変型に増幅したPCR産物をクローニングした。全てのクローンを完全に配列決定し、HEK293細胞に一時的にトランスフェクションすることにより機能について試験した。放射性標識した³Hグリシンおよび³Hピオチンを使用して、ATB0+およびSMVT機能をそれぞれ評価した(以下の方法)。

40

【0128】

2. アフリカツメガエル卵母細胞の発現および電気生理学

プラスミドcDNAの鎖状化およびT7ポリメラーゼ(Epicentre Ampliscribeキット)を使用

50

して卵母細胞発現のcRNAを作製した。以前に記載されているように(Collinsら、PNAS 13: 5456-5460(1997))アフリカツメガエル卵母細胞を調製維持し、10~30 ng RNAを注入した。2-電極電圧-クランプ(Axon Instruments)を使用して2~6日後に輸送電流を測定した。全ての実験は、改良型卵母細胞リンガー液(90 mM NaCl、2 mM KCl、1.8 mM CaCl_2 、1 mM MgCl_2 、および10 mM Na HEPES、pH 7.4、 Na^+ を含有しない溶液において、90mMの塩化コリンをNaClに替えた)を使用して実施した。卵母細胞の膜電位は-60 mVに保持し、電流の追跡はPowerLabソフトウェア(AD Instruments)を使用した。7種類の濃度全ての用量-応答が各化合物について実施された。グリシン(ATB0+は3mM)またはビオチン(SMVTは0.5mM)誘導性の最大電流に最高濃度における電流応答を正規化した。Hill係数を1に固定した非線形回帰曲線適合ソフトウェア(Prism)を使用して半値濃度を算出した。電流が過剰発現されたトランスポーター特異的であることを確実にするために、全ての化合物を未注入の卵母細胞に対して試験した。ATB0+およびSMVTは共に輸送のために Na^+ を必要とするので、本発明者らは Na^+ を含有しない溶液に化合物を適用することによる輸送特異性を確認した。

10

【0129】

3.安定な細胞システムの構築および IC_{50} 測定

エレクトロポレーション、G418における選択およびFACS(flow-activated cell sorting, Cytomation)を使用したシングルセルソーティングによってCHOK1の安定なクローンを得た。ATB0+またはSMVTを発現する安定なクローンは、放射性標識基質の取り込みの増強によって同定した。細胞の取り込み検討では、安定なCHOK1クローンを、ポリリジンをコーティングした96ウェルマイクロタイタープレートに接種し、2~3日間増殖させた。細胞を実験溶液(放射性標識化合物と非放射性標識化合物の組み合わせ)と共に室温において30分間インキュベーションし、4回洗浄し、シンチレーション溶液中で溶解した。マイクロタイターシンチレーションプレートリーダー(Perkin Elmer)において放射性標識分子の蓄積を測定した。曲線適合ソフトウェア(Prism)を使用して阻害定数(IC_{50} s)を測定した。

20

【0130】

4.LC/MS/MSによる取り込みの測定

SMTVまたはATB0+を安定に発現する細胞において未標識化合物の取り込みを測定した。ポリリジンをコーティングした96-ウェルマイクロタイタープレートに100,000細胞/ウェルの密度で細胞を平板培養し、平板培養の24~48時間後にアッセイした。試験化合物(最終濃度0.1~3 mM)をハンス緩衝生理食塩液(HBSS)に添加し、試験溶液の0.1 mLを各ウェルに添加した。細胞に20~60分かけて試験化合物を取り込ませた。試験溶液を吸引し、細胞を氷冷したHBSSで4回洗浄した。次いで、細胞を50%エタノール溶液(0.04 mL/ウェル)中で溶解し、10分間超音波処理した。超音波処理後、溶解物の0.03 mLを取り出し、試験化合物の濃度を分析用LC/MS/MSで測定した。トランスポーターの発現または Na^+ の非存在下における輸送を欠損する対照細胞と比較することによって、トランスポーター特異的取り込みを求めた。

30

【0131】

5. 結果

選択した化合物のhSMVT発現細胞におけるインビトロ輸送データ

化合物	IC_{50} (μM)	% Max. (ビオチン)
ガバペンチン	>500	0
化合物 I	450	21
化合物 IV	80	ND
化合物 V	320	36

40

試験化合物濃度0.5 mMにおけるトランスポーターを発現する卵母細胞の最大%応答（ジオチンと比較して）。ND-測定されなかった

【0132】

VI.Caco-2の一般的なスクリーニングプロトコール

Caco-2細胞はヒト結腸由来であり、数多くの結腸発現トランスポーターを天然に発現する。この細胞を使用して、トランスポーターを発現する結腸によって輸送される能力について薬剤または抱合体をスクリーニングすることができる。特異的なPEPT1およびPEPT2阻害剤Lys(ε-ダンシル)-Leuの存在下および非存在下において薬剤または抱合体をスクリーニングすることによって、PEPT1および／またはPEPT1が薬剤または抱合体の輸送を媒介するトランスポーターであるかどうかを判定することができる。PEPT1および／またはPEPT1の役割は、Lys(ε-ダンシル)-Leuの存在下における輸送の低下によって示される。 10

【0133】

1.方法

1. Caco-2細胞を12ウェルまたは24ウェルトランスウェルプレートにおいて平板培養し、19～30日間分化させてからスクリーニングした。21日目に細胞は最適になる。
2. Lys(ε-ダンシル)-Leuを含有する試験化合物またはLys(ε-ダンシル)-Leuを含有しない試験化合物の希釈液をアッセイ緩衝液pH 6.0において調製した。
 - a. 化合物の濃度は、一般に、Lys(ε-ダンシル)-Leuを含有する場合またはLys(ε-ダンシル)-Leuを含有しない場合において1 mMである。
 - b. マーカーとして20 μMヨウ化プロピジウム 20
3. 消費された培地を頂端部および基底部チャンバーから吸引した。頂端部チャンバーに、Lys(ε-ダンシル)-Leuを含有する試験化合物またはLys(ε-ダンシル)-Leuを含有しない試験化合物の500 μLを添加した(24ウェルトランスウェルプレートあたり125 μL)。
4. 基底部チャンバーに、HBSS緩衝液pH7.4を添加した(12ウェル様式では1.5 mL、24ウェル様式では875 μL)。
5. 各経過時点において、基底部チャンバーから50 μLをサンプリングし、LC/MSプレート(Nunc、PP丸底)に移した。
6. 最後の時点において、外科用メスまたはカミソリの刃を使用して膜をトランスウェルから取り出した。膜を緩衝液で洗浄して、過剰の化合物を除去し、50/50%メタノール／水溶液の125 μLまたは500 μL容量に入れた。平板を5分間超音波処理した。超音波処理後、 30
7. 試料を入れたプレートを、一般に、PepT1緩衝液pH 6.0で1:2または1:4希釈した。
8. 試料を操作時まで-20℃において凍結した。

【0134】

2.結果

図2は、PEPT1/PEPT2阻害剤Lys(ε-ダンシル)-Leuの存在下および非存在下におけるガバペンチン抱合体化合物Vの輸送を比較している。Caco-2細胞への化合物Vの輸送はLys(ε-ダンシル)-Leuによって阻害され、PEPT1および／またはPEPT2は輸送を媒介することを示していることを結果は示している。これらのトランスポーターは結腸において発現されるので、化合物Vは結腸から取り込まれうる。 40

【0135】

VII.ラット結腸による化合物の取り込み

放出が結腸投与によって延長されえない化合物の例はガバペンチンである。ガバペンチンは、通常、適応症に応じて1日あたり3～4回経口投与される。小腸では、この薬物は、大型の中性アミノ酸のトランスポーターである、比較的特異的な促進型交換機序によって吸収される。この特定のトランスポーターは小腸にだけ存在し、小腸における物質の滞在時間は短く(通常数時間のみ)、むしろ可変的であるので、上記の種類の持続放出型製剤であっても単回投与されたガバペンチンに十分な暴露時間を提供することができない。ガバペンチンは非特異的な受動的機序によっては吸収されないと思われ、ガバペンチン特異的 50

トランスポーターは結腸に存在しないので、結腸放出の延長は利用可能な選択肢ではない。この例は、ガバペンチンのある種の抱合体またはプロドラッグは結腸における輸送機序の基質となり、従って持続放出型製剤として送達されうること示している。

【0136】

1. 投与プロトコール

ラットは市販品を購入し、上行結腸および頸静脈に事前にカニューレを挿入した。動物は実験時間中覚醒させておいた。動物は全て終夜および投与後4時間まで絶食させた。プロドラッグは、1 kgあたり25 mgのガバペンチンに相当する用量を溶液として(水溶液またはポリエチレングリコール400溶液)カニューレを介して直接結腸に投与した。8時間間隔で頸動脈カニューレから血液試料(0.5 mL)を採取し、プロドラッグのさらなる変換を防止するためにアセトニトリル/メタノールを添加して速やかに失活させた。添付の試料分析に関する概要に記載するように血液試料を分析した。

10

【0137】

2. 結腸で吸収される薬物の試料調製

1. ブランクの1.5 mLエッペンドルフ管に、アセトニトリル/メタノールの50/50混合物300 μ Lおよび内部標準としてのp-クロロフェニルアラニン20 μ Lを添加する。
2. 異なる経過時点にラット血液を採取し、100 μ Lの血液を速やかにエッペンドルフ管に添加し、攪拌して混合した。
3. ガバペンチン標準液(0.04、0.2、1、5、25、100 μ g/mL)の10 μ Lをブランクのラットの血液90 μ Lに添加して最終検量線標準液(0.004、0.02、0.1、0.5、2.5、10 μ g/mL)を作製した。次いで、アセトニトリル/メタノールの50/50混合物の300 μ Lを各管に添加し、次にp-クロロフェニルアラニン20 μ Lを添加した。
4. 試料を攪拌し、14,000 rpmで10分間遠心分離した。
5. 上清を取り、LC/MS/MS分析に供した。

20

【0138】

LC/MS/MS分析

Shimadzu 10ADVPバイナリーポンプおよびオートサンプラー(CTC Analytics AG、高スループットスクリーニング(High Throughput Screening)-PAL)を備えたAPI 2000 LC/MS/MS質量分析装置を分析に使用した。Zorbax XDB C8 4.6*150 mmカラムを分析中45°Cまでの温度に加熱した。移動相は0.1%ギ酸(A)および0.1%ギ酸を添加したアセトニトリル(B)であった。濃度勾配条件は以下のものである：5%Bを1分間、次いで3分間で98%Bにし、これを2.5分間維持。次いで5%を2分間。TurboIonSprayをAPI 2000に使用した。分析は陽イオンモードで実施し、172/137のMRM遷移を使用してガバペンチン分析に使用した(化合物Iは330/198、化合物IIIは350/198、化合物IIは364/198)。20 μ Lの試料を注入した。ピークはAnalyst 1.1定量化ソフトウェアによって積分した。

30

【0139】

3. 結果

図3Aは、化合物I、IIおよびIIIの結腸による取り込みを比較している。取り込みは、血漿ガバペンチン濃度から求める。ガバペンチンは有意に取り込まれないが、プロドラッグは取り込まれてガバペンチンに変換され、化合物Iが最もよく取り込まれることがわかる。プロドラッグの取り込みは約1時間後にピークとなり、次いで徐々に低下する。薬物動態学的パラメーターを図3Bに示す。「F」は経口アベイラビリティを示す。これらの結果は、抱合体部分は化合物Iに存在し、親ガバペンチン分子に存在せず、プロドラッグを、結腸において発現されるトランスポーターの基質にしていることを示している。

40

【0140】

図4は、経口投与および結腸内投与後の化合物Vの血漿への取り込みを比較している。経口投与により、迅速にピークに達し、次の24時間で低下することがわかる。結腸投与では、経口投与より遅い時間に(約5時間)低いピークに達する。経口投与および結腸投与のレベルは約7時間経過時に交差する。この実験は、結腸による取り込みは、薬物の血漿への取り込みの持続的な適度なレベルを達成するのに有用であることを示している。

50

【0141】

上記の例は例示的に過ぎず、本発明を規定するものではない。むしろ、他の形態が当業者に容易に明らかになる。本発明の範囲は、本発明から由来している任意の特許の特許請求の範囲に含まれる。従って、本発明の範囲は、上記の明細書を参照することによって決定されるべきではなく、むしろ、公布されている特許請求の範囲および等価物の全ての範囲を参照することによって決定されるべきである。本部から明らかにそうでない限り、本発明の要素、特徴、限定または態様は各々互いに任意の組み合わせで使用する事ができる。

【0142】

本願に引用されている公報、参照文献および特許書類は全て、個々の公報または特許書類各々が個別に記載されているのと同じ程度に全ての目的のために全体の内容が参照として組み入れられている。 10

【0143】

【表1】

遺伝子の名称	SLC 名称	Genbank	***ヒトにおいて発現されるが、 他の種では発現されない ***
ATBO		XM_010112	
BAT		AF141289	***
CAT-1	SLC7A1	XM_029358	
CAT-2	SLC7A2	NM_003046	***
CNT1	SLC28A1	NM_004213	***
CNT2	SLC28A2	NM_004212	***
CNT3		NM_022127	***
FATP4	SLC27A4	XM_005658	
GLUT-2	SLC2A2	NM_000340	***
GLUT-3	SLC2A3	NM_006931	***
GLUT-5	SLC2A5	NM_003039	***
MCT1	SLC16A1	NM-003051	
MCT4	SLC16A4	NM-004207	
NADC1		NM_003984	
NADC2		NM_022444	
NPT-4	SLC17A4	XM_030208	***
OCT_3	SLC22A3	NM-021977	***
OCTN1	SLC22A4	NP_003050	***
OCTN2	SLC22A5	O76082	
PEPT1	SLC15A1	NM_005073	
PGT	SLC21A2	U70867	
RBAT	SLC3A1	L11696	***
RFC	SLC19A1	U19720	
SAT-1	SLC26A1	AF297659	
SAT-3	SLC26A3	XM_004952	
SAT-6	SLC26A6	AF416721	
SERT	SLC6A4	XM_047486	***
SGLT-1	SLC5A1	M24847	***
SMVT	SLC5A6	AF081571	
SUT1	SLC13A4	NM_012450	***
SUT2	SLC26A2	XM_003788	
SVCT1	SLC23A2	AF170911	
SVCT2	SLC23A1	AF164142	***

20

30

40

【0144】

【表 2】

4F2HC	SLC3A2	AB018010	
AE1	SLC4A1AP	XM_031667	
AE2	SLC4A2	NM_003040	
CAT-4/LAT4	SLC7A4	XM_036892	
ENT1	SLC29A1	AF079117	
ENT2	SLC29A2	NM_001532	
ENT3	SLC29A3	AF326987	
GLUT-1	SLC2A1	NM_006516	***
GLUT-8	SLC2A8	XM_011828	
GLUT-13	SLC2A13	NM_052885	
GLUT-14	SLC2A14	XM_016498	
LAT1	SLC7A5	AF104032	
LAT2	SLC7A8	NM_012244	***
MCT11	SLC16A10	NM_018593	***
MCT2	SLC16A7	NM-004731	***
MCT5	SLC16A5	NM-004696	
MCT6	SLC16A6	NM-004695	
MCT7	SLC16A7	NM-004694	
NAATB	SLC1A5	U53347	
NaMI-1		L38500	
NNaI-2		XP_089960	
NNT-5		NM_014037	
NNT-a		BC006252	***
NNT-xt3		NM_020208	***
nSGLT-2		AY044906	
nSGLT-3		AL109659	
OAT-B	SLC21A9	AB026256	
OAT-D	SLC21A11	AB031050	
OAT-E	SLC21A12	AB031051	
ORCTL2	SLC22A1L	AF037064	
OST-1		NM_012264	
OST-2		BI770976	
OST-4		AI640188	
PHT1	SLC15A3	W53019	
PHT2		AB020598	
SAT-2	SLC26A2	NM_000112	
SGLT-2		AF307340	
SGLT-3		NM_006933	
SGLT-4	SLC5A4	SLC5A4	***
XCT	SLC7A11	NM_014331	***
Y+LAT1	SLC7A6	D87432	***
Y+LAT2	SLC7A7	NM_003982	***

10

20

30

【図面の簡単な説明】

【0145】

【図 1】 トランスポーター阻害剤フロレチンの存在下および非存在下における HEK 細胞による化合物 I の取り込みを示す。

【図 2】 PEPT1/PEPT2 阻害剤 Lys (ε-ダンシル)-Leu の存在下および非存在下におけるガバペンチン抱合体化合物 V の輸送を比較する。

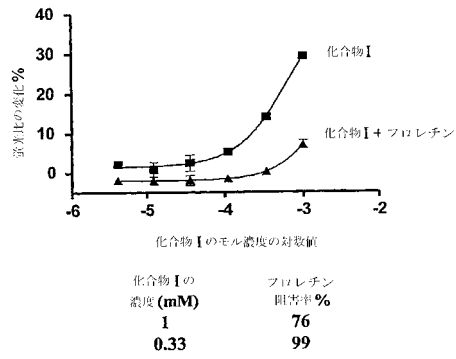
【図 3】 A は化合物 I、II および III の結腸による取り込みを比較する。取り込みはガバペンチンの血漿濃度から求められる。B は薬物動態学的パラメーターを示す。

【図 4】 経口投与および結腸内投与後の化合物の血漿への取り込みを比較する。

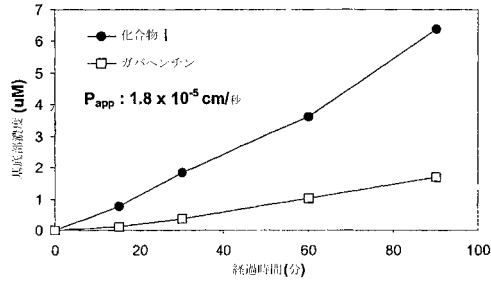
【図 5】 ポリアミントランスポーターの基質である天然型薬物の例を示す。

40

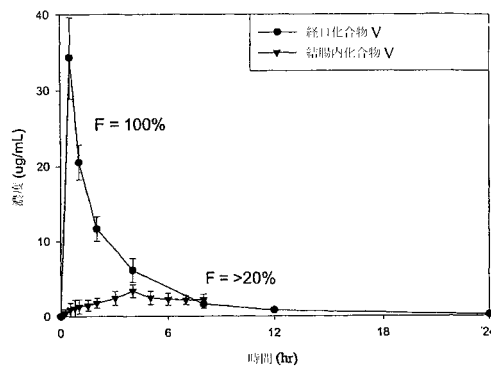
【図 1】



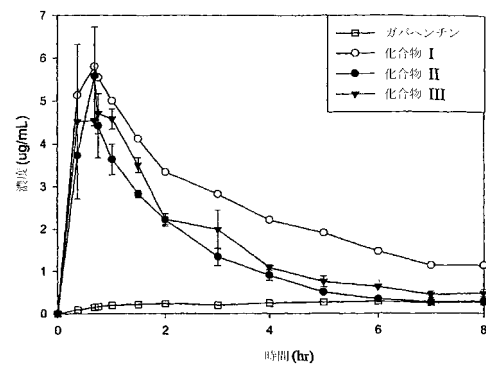
【図 2】



【図 4】



【図 3】



A

ガバペンチンまたはフロドラックをラットに経腸内投与
した後の血漿中のガバペンチンの薬物動態学的パラメーター

処理	Cmax (ug/mL)	Tmax (hr)	半減期 (hr)	AUC(0-8) (ug.hr/mL)	F (%)
ガバペンチン	0.3	6.0	ND	1.8	2.7
化合物 I	5.8	0.5	3.4	20.6	38.9
化合物 II	5.7	0.6	1.7	11.1	17.6
化合物 III	5.3	0.7	2.4	13.6	22.5

B

【図 5】

化合物	IC50 (μM)	IC50 (μM)	IC50 (μM)
スヘルミジン	70	510	800
フロレチン	580	1500	1900
スヘルミジン	1600	4300	6200
スヘルミジン	680	1600	4400
スヘルミジン	48	120	170
スヘルミジン	80	1500	2400

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷ F I テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 A 6 1 P 43/00 1 2 3

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN, GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 クンディー ケネス シー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 レッドウッド シティ サミー リッジ プレイス 4 5

(72)発明者 ギャロップ マーク エイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ロス アルトス オレンジ アベニュー 5 1 1

F ターム(参考) 4C076 AA95 BB01 BB07 BB29 CC41 CC42 EE41 EE59
4C206 AA01 AA02 FA44 FA45 FA56 MA05 MA72 NA13 NA15