

【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】平成21年7月9日 (2009.7.9)

【公表番号】特表2007-510621(P2007-510621A)

【公表日】平成19年4月26日 (2007.4.26)

【年通号数】公開・登録公報2007-016

【出願番号】特願2006-522125(P2006-522125)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 K 5/062 (2006.01)

C 0 7 K 7/50 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 43/00 1 2 3

C 0 7 K 5/062 Z N A

C 0 7 K 7/50

【手続補正書】

【提出日】平成21年5月25日 (2009.5.25)

【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】

ヒドロキシ、アミノ、カルボキシまたは前記カルボキシ基のアシル化誘導体からなる群より選択される官能基を有する薬剤の、少なくとも 2 つ の治療特性を増強するための方法であって、前記改良治療特性が以下のものからなる群より選択される：

- (a) 改善した味覚または香り
- (b) 望ましいオクタノール / 水分配係数
- (c) 改善した安定性
- (d) 高められた血液 - 脳関門通過性
- (e) 肝臓での初回通過効果の排除
- (f) 肝臓内循環の減少
- (g) 非経口製剤の無痛注射
- (h) 改善したバイオアベイラビリティ
- (i) 改善した吸収率変化
- (j) 軽減した副作用
- (k) 用量比例性
- (l) 作用部位でのプロドラッグの選択的加水分解
- (m) 制御された放出特性
- (n) 標的を定めた薬剤送達
- (o) 毒性の低下
- (p) 投与量の減少
- (q) 代謝経路の変更による作用部位に送達する薬剤の増加
- (r) 水溶液への溶解性の増加、および
- (s) 増強した効力

前記方法であって、当該方法が(a)前記薬剤をアミノ酸と、前記薬剤と前記アミノ酸の間に共有結合を形成するのに効果的な条件下で反応させること、および(b)(a)の生成物を、それを必要とする患者に投与することを含み、前記アミノ酸は天然の - L - アミノ酸であることを特徴とする方法。

【請求項2】

前記アミノ酸はThr、Hyp、Ser、Tyr、Lys、Leu、Ile、Gly、Asp、Glu、Met、Ala、Val、Pro、His、Nor、Arg、Phe、Trp、Hsr、Car、Ort、Cav、Asn、Gln、Can、Tau、Dik、GABA、Cys、Dcy及びSarである請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記アミノ酸はThr、Hyp、Ser、Tyr、Lys、Leu、Ile、Gly、Asp、Glu、Met、Ala、Val、Pro、His、Arg、Phe、Trp、Gln、Asn、またはCysである請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

前記薬剤はシクロスポリン、ロピナビル、リトナビル、セフジニル、ジロートン、ネルフィナビル、フラボキサート、カンデサルテン(Candesarten)、プロボフォール、ニソルジピン、アムロジピン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、フォシノプリル、エナラプリル、ラミプリル、ベナゼプリル、ペリンドプリル(Perinodopril)、モエキシプリル、トランドラプリル、クロモリン、アモキシリン、セフロキシム、セフトジジム、セフボドキシム、アトバコン、ガンシクロビル、ペンシクロビル、ファムシクロビル、アシクロビル、ナイアシン、ベキサロテン、プロボキシフェン、サルサレート、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、ナドロール、バルサルタン、メチルフェニデート、サルファ剤、トロバフロキサシン、5 - アミノサリチル酸、スルファサラジン、メチルプレドニソロン、メドロキシプロゲステロン、エストラムスチン、ミグリトール、メフロキン、カパシタビン(Capacitabine)、ダナゾール、エプロサルタン、バルプロ酸、ギャバペンチン、オメプラゾール、ランソプラゾール、メゲストロール、メトホルミン、タザロテン、スマトリブタン、ナラトリブタン、ゾルミトリブタン、アスピリン、オルメサルタン、シロリムス、タクロリムス、ピメクロリムス、クロピドグレル、アムホテリシン、テノフォビル、ウノプロストン、フルベストラント、セフジトレン、エファビレンツ、エブレレノン、トレプロスチニル、アデホビル、サリチル酸、ジフルニサル、フェノプロフェン、カルプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、エトドラック、スリンダック、インドメタシン、トルメチン、ケトロラック、シクロフィブリン酸、クロフィブル酸、フェノフィブル酸、サラジン、またはゲンフィプロジルまたは前記いずれかの薬剤の薬学的に受容可能な塩である請求項1乃至3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

AAがスレオニン、ヒドロキシプロリンまたはセリンである請求項1乃至4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

前記アミノ酸がスレオニンである請求項1乃至5のいずれか1項に記載の方法。

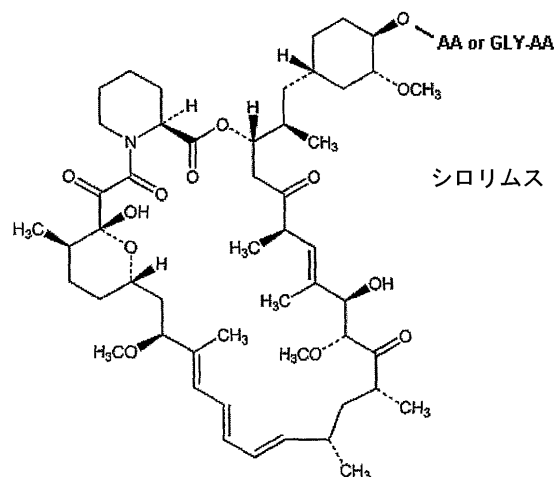
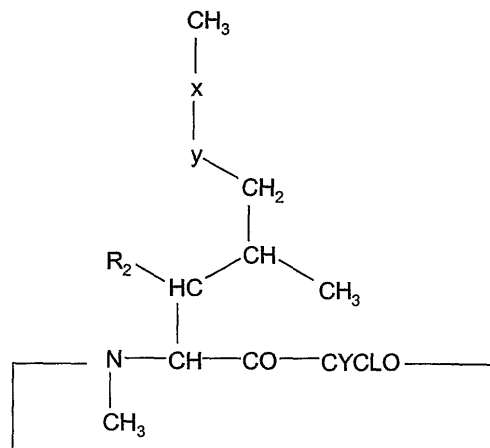
【請求項7】

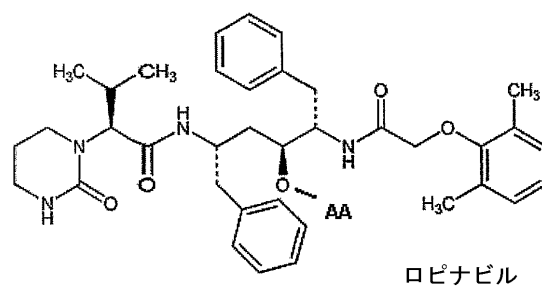
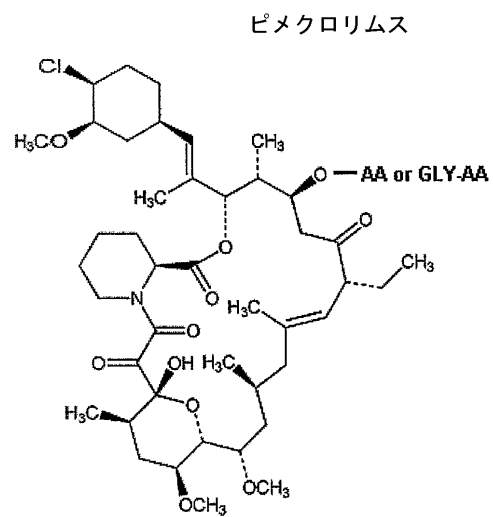
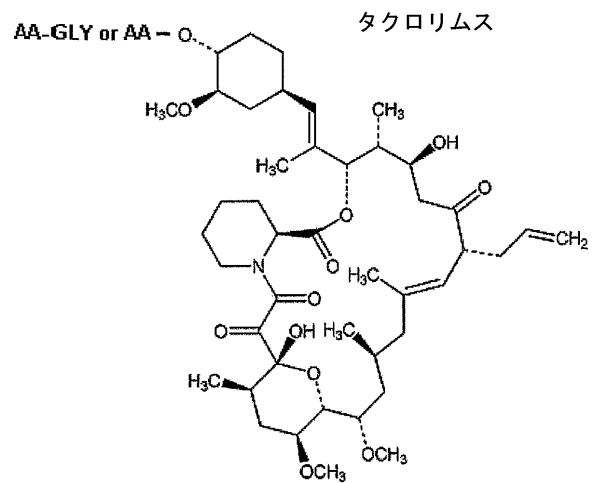
ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ又は前記カルボキシ基のアシル化誘導体からなる群から選択された官能基を有する薬剤と、 - L - アミノ酸との間の反応からの生成物であって、前記官能基と前記アミノ酸の反応から共有結合を形成するのに十分な条件下でできた生成物、又はこれらの薬学的に受容可能な塩であり、前記薬剤がシクロスポリン、ロピナビル、セフジニル、ジロートン、ネルフィナビル、フラボキサート、カンデサルテン、プロボフォール、ニソルジピン、アムロジピン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、エナラプリル、ラミプリル、フォシノプリル、ベナゼプリル、ペリンドプリル、モエキシプリル、トランドラプリル、クロモリン、アモキシリン、セファロスポリン(Cephalosporin)、セフロキシム、セフトジジム、セフボドキシム、アトバコン、ペンシクロビル、ファムシクロビル、ナイアシン、ベキサロテン、プロボキシフェン、サルサレート、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、プラ

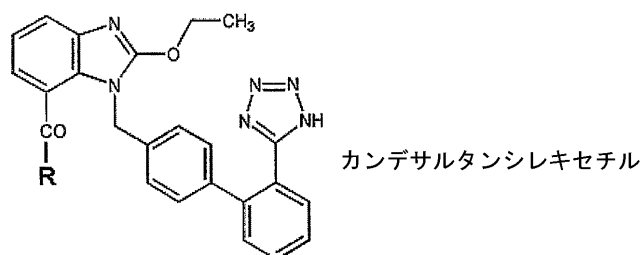
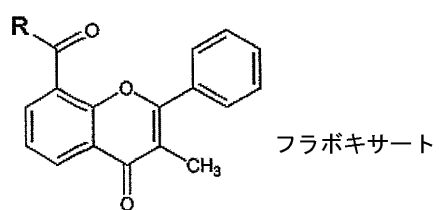
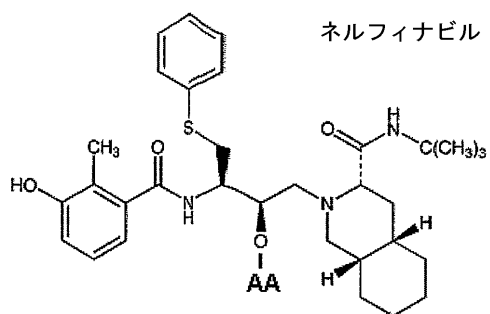
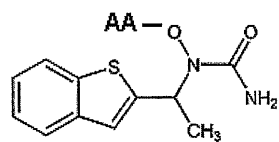
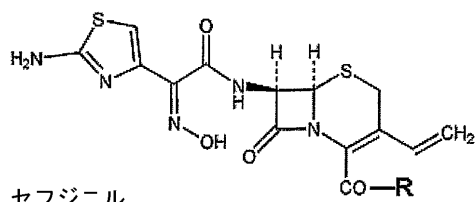
パスタチン、フルパスタチン、ナドロール、バルサルタン、メチルフェニデート、サルファ剤、スルファサラジン、トロパフロキサシン、メチルプレドニソロン、メドロキシプロゲステロン、エストラムスチン、ミグリトール、メフロキン、カバシタピン、ダナゾール、エプロサルタン、バルプロ酸、ギャパペンチン、オメプラゾール、ランソプラゾール、メゲストロール、メトホルミン、タザロテン、スマトリブタン、ナラトリブタン、ゾルミトリブタン、オルメサルタン、アスピリン、シロリムス、タクロリムス、ピメクロリムス、クロピドグレル、アムホテリシン、テノフォビル、ウノプロストン、フルベストラント、セフジトレン、エファビレンツ、エブレレノン、サリチル酸、5 - アミノサリチル酸、ジフルニサル、フェノプロフェン、カルプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、エトドラック、スリンダック、インドメタシン、トルメチン、ケトロラック、シクロフィブリン酸、クロフィブル酸、ゲンフィブロジル、フェノフィブル酸、またはサラジンからなる群から選択されたものであり、前記アミノ酸はThr、Hyp、Ser、Tyr、Lys、Leu、Ile、Gly、Asp、Glu、Met、Ala、Val、Pro、His、Nor、Arg、Phe、Trp、Hsr、Car、Ort、Cav、Asn、Gln、Can、Tau、Djk、GABA、Cys、SarまたはDcyまたは前記いずれかの薬剤の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 8】

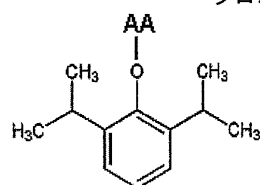
当該生成物が：



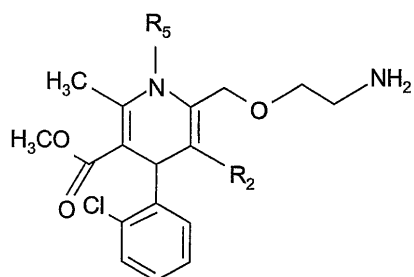




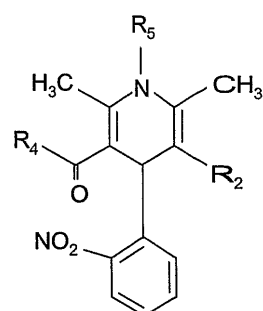
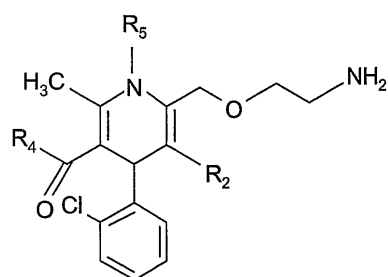
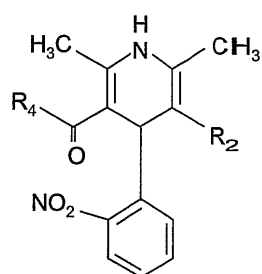
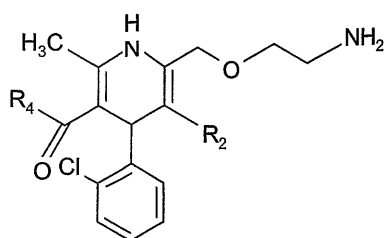
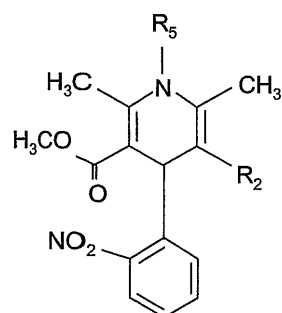
プロポフォール



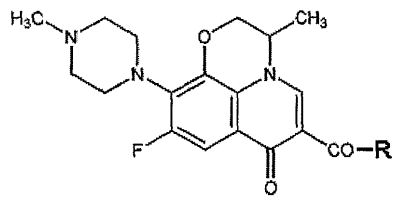
アムロジピン



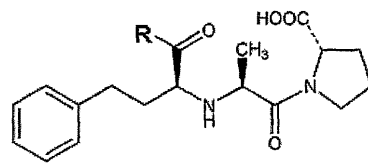
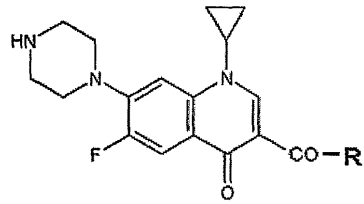
ニソルジピン



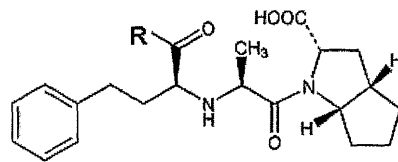
オフロキサシン



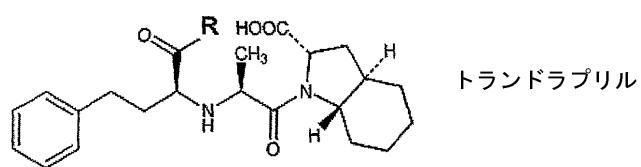
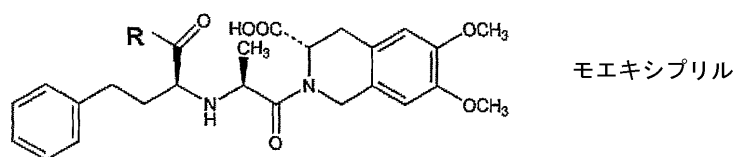
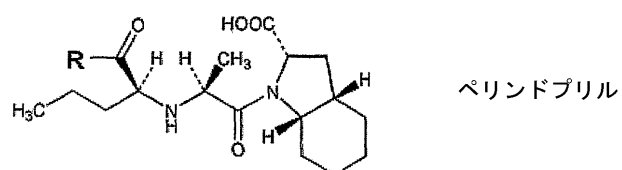
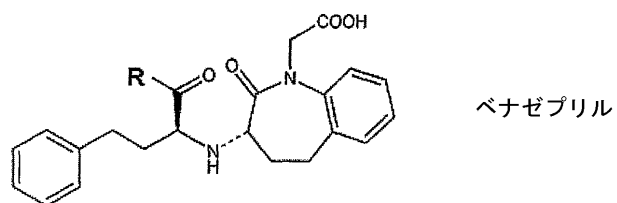
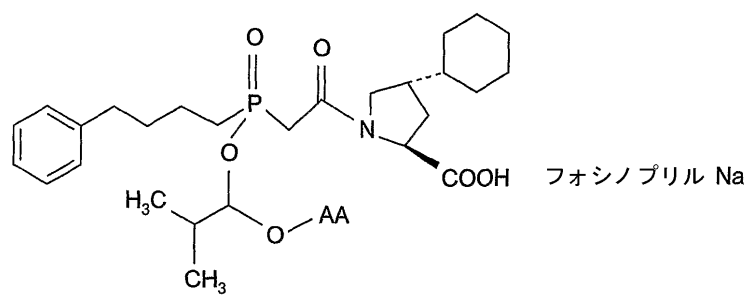
シプロフロキサシン



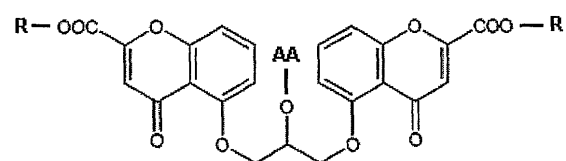
エナラプリル



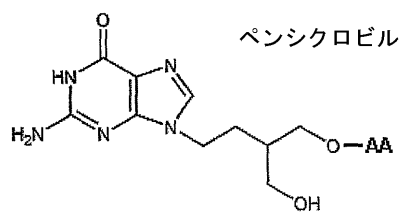
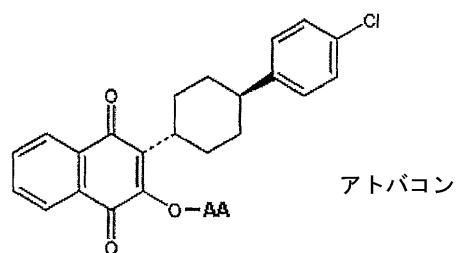
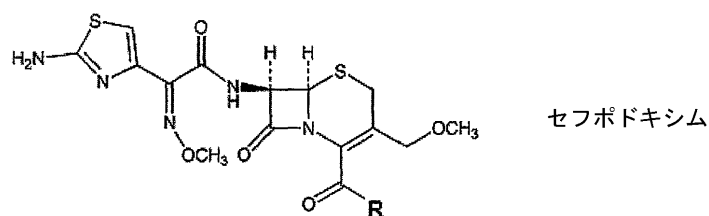
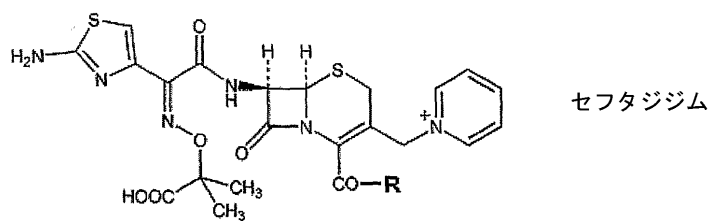
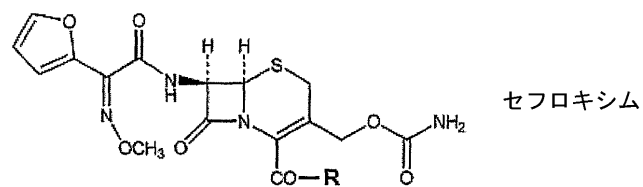
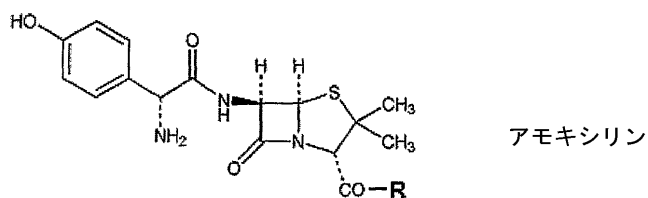
ラミプリル

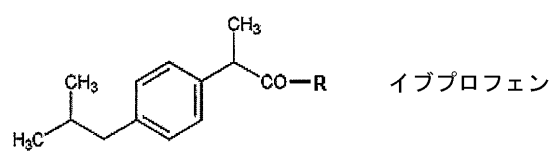
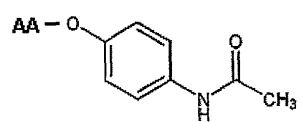
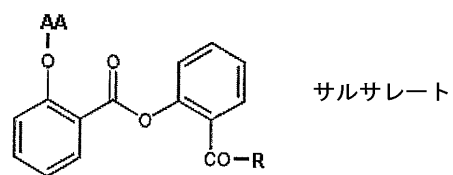
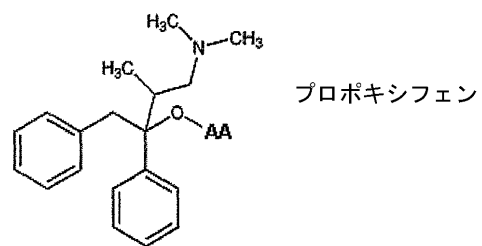
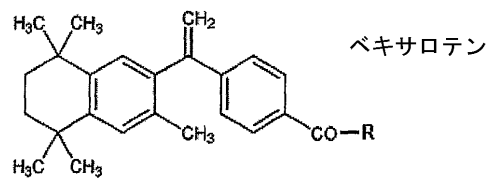
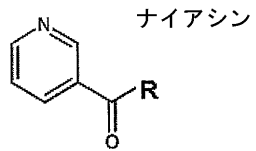


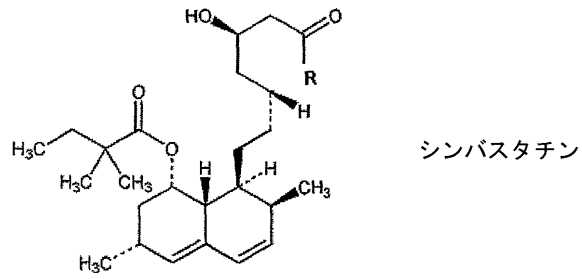
### クロモリン



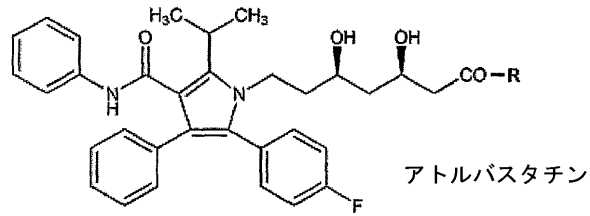




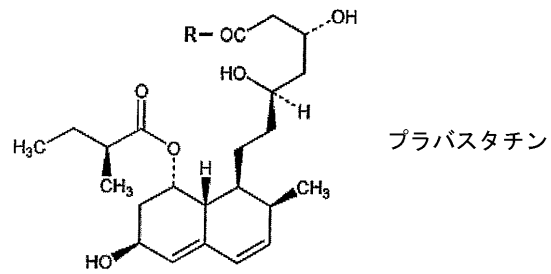




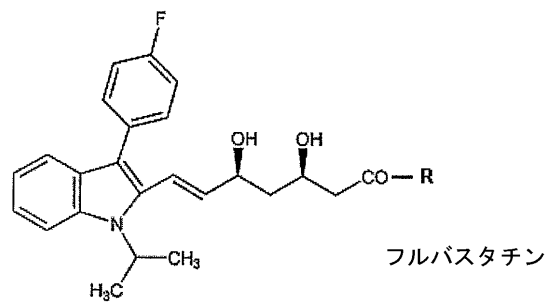
シンバスタチン



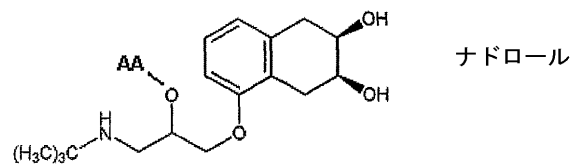
アトルバスタチン



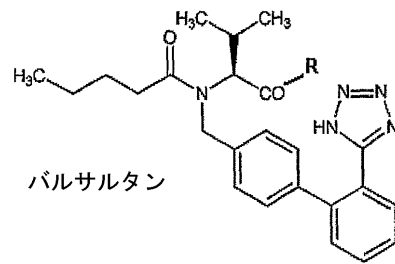
プラバスタチン



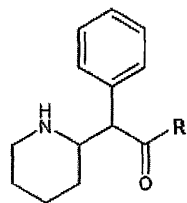
フルバスタチン



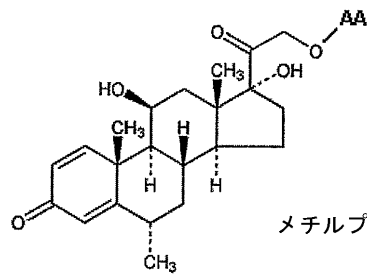
ナドロール



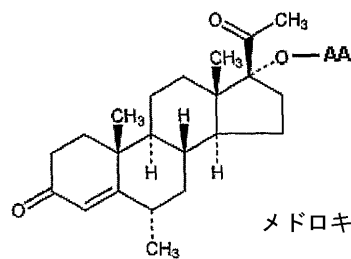
バルサルタン



メチルフェニデート

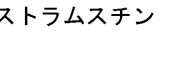


メチルプレドニソロン



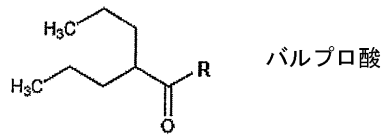
メドロキシプロゲステロン

エストラムスチン

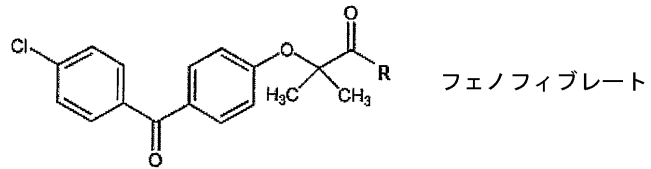


The chemical structure of Estramustine is shown. It consists of an estrane steroid nucleus with a 17β-estradiol moiety at C-17 and a 17β-(2-chloroethyl)carbamate moiety at C-17. The structure is labeled with 'AA' at the C-17 position, indicating the site of attachment for the estradiol moiety. The carbamate group is attached to the C-17 position via an oxygen atom, and the nitrogen atom of the carbamate is substituted with a 2-chloroethyl group.

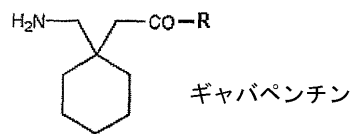
CC1(CCNCC1)C(OC(=O)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C(=C3)C(F)(F)F)N=C(C(F)(F)F)C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5[illegible]CCCC1=NC(=C(C=C1)C(=C(C=C2)C(=O)R)C=C2C3=CC=CC=C3C(=O)O)CN1Cc1ccc(cc1)C(=O)O



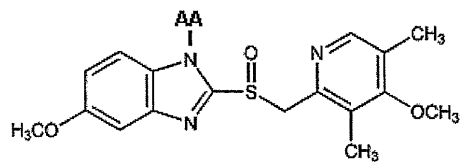
バルプロ酸



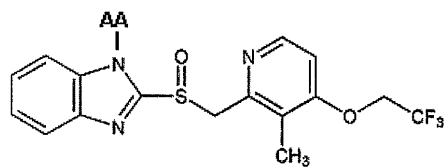
フェノフィブレート



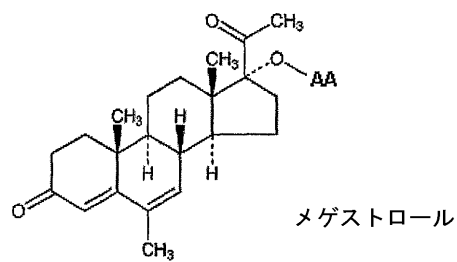
ギャバペンチン



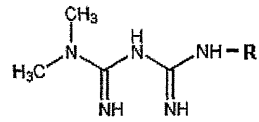
オメプラゾール



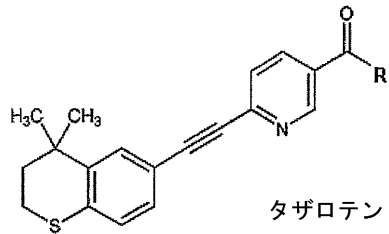
ランソプラゾール



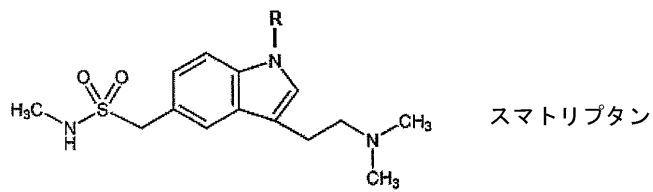
メゲストロール



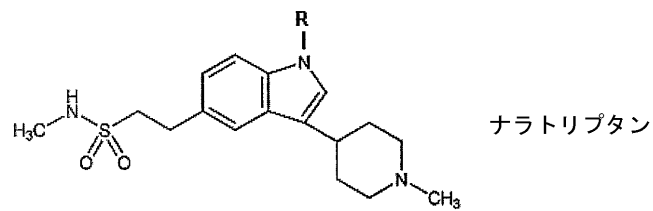
メトホルミン



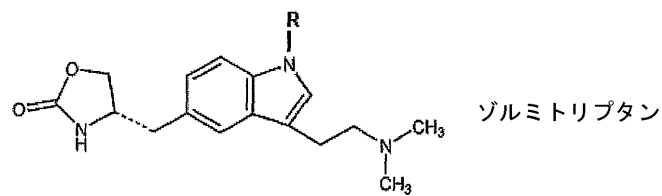
タザロテン



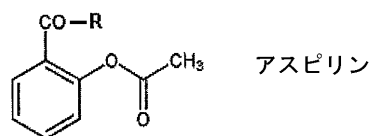
スマトリプタン



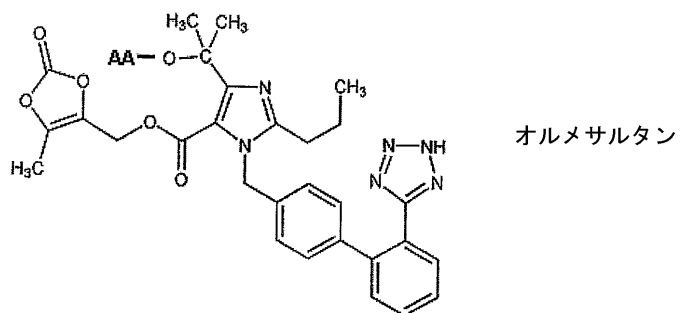
ナラトリプタン



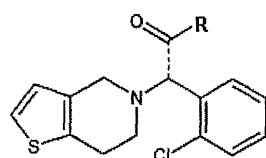
ゾルミトリプタン



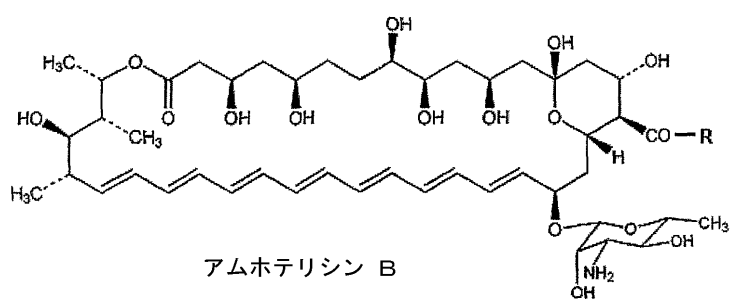
アスピリン



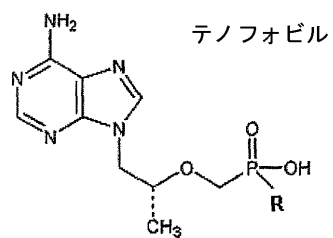
オルメサルタン



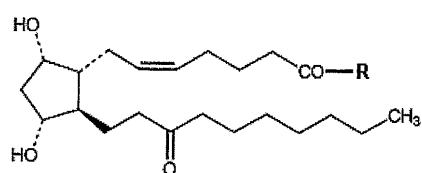
クロピドグレル



アムホテリシン B

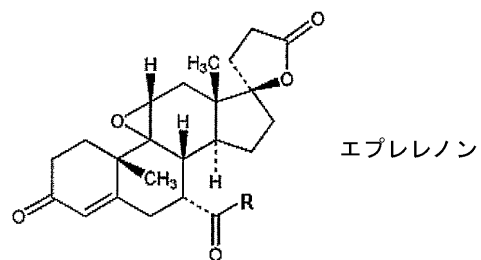
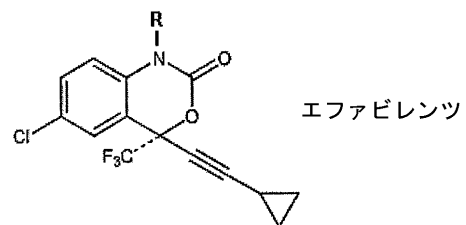
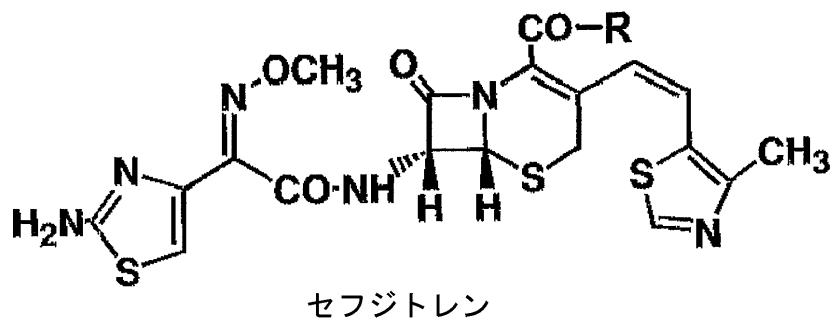
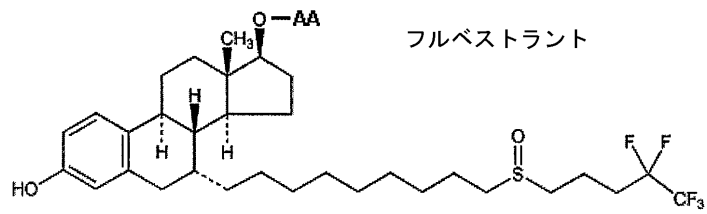


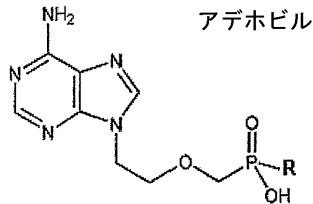
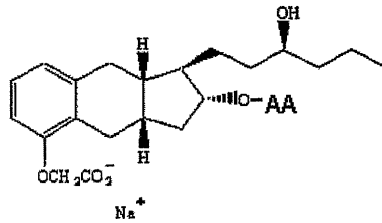
テノフォビル



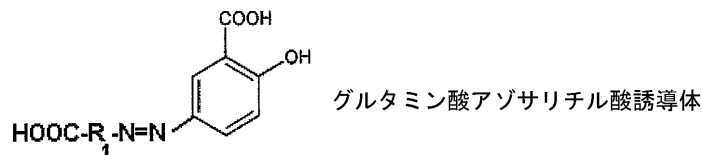
ウノプロストン







$R_8N = N-AA_5-COOH$ 、  
 スルホ薬剤アゾ誘導体、  
 $R_8NH-CO-AA_5NH_2$ 、  
 サルファ薬剤アミド誘導体又は



又はこれらの薬学的に受容可能な塩であり、ここで、  
 AAはカルボキシ基上にヒドロキシ基がないアミノ酸であり、前記アシル基を介して結合しており、

RはAA<sub>3</sub>又はOAA<sub>6</sub>、

CYCLOは、シクロスポリン分子の位置2-11における残留物；

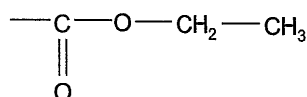
x-yはCH=CH又はCH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>；

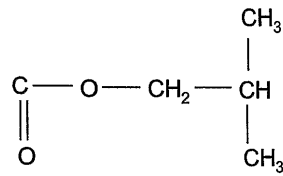
R<sup>2</sup>はOAA又はOGlyAA；

AA<sub>1</sub>はカルボキシ基上にヒドロキシ基がないアミノ酸であり、前記アシル基を介して結合しており；

AA<sub>6</sub>は、前記ヒドロキシ基より少ないヒドロキシ基を側鎖に有するアミノ酸残留物であり、  
 ここでAA<sub>6</sub>はその側鎖ヒドロキシ基を介して結合されているエステルによって結合している；

R<sub>2</sub>は





又は



であり、ここで

R<sub>4</sub>はAA<sub>3</sub>又はOAA<sub>6</sub>；

R<sub>5</sub>はAA<sub>2</sub>；

AA<sub>2</sub>はカルボキシ基上により少ないヒドロキシ基を有するアミノ酸残留物であり、前記アシル基を介して結合しており；

AA<sub>3</sub>は水素原子又はアミノ基がより少ないアミノ酸であり、前記アシル基を介して結合しており；

R<sub>3</sub>はエチル；

R<sub>1</sub>はカルボキシ基とアミノ基がないアミノ酸；

R<sub>6</sub>はAA<sub>1</sub>；

R<sub>7</sub>はO-AA<sub>1</sub>；

AA<sub>5</sub>はアミノ基及びカルボキシ基のないアミノ酸；

R<sub>8</sub>は一般クラスのサルファ剤のスルファニルアミド成分；

R<sub>9</sub>はAA<sub>3</sub>又はOAA<sub>6</sub>、及び

AA、AA<sub>1</sub>、AA<sub>2</sub>、AA<sub>3</sub>及びAA<sub>5</sub>はそれぞれL - アミノ酸であり、Thr、Hyp、Ser、Tyr、Lys、Leu、Ile、Gly、Asp、Glu、Met、Val、Pro、His、Nor、Arg、Phe、Trp、Hsr、Car、Ort、Cys、Cav、Asn、Gln、Can、Tau、Djk、GABA、Dcy 又はSar、及びAA<sub>6</sub>はThr、Hyp、Ser又はTyrから選択されたL - アミノ酸である請求項7に記載の生成物。

【請求項9】

AA<sub>1</sub>、AA<sub>2</sub>、AA<sub>3</sub>、AA<sub>4</sub>及びAA<sub>5</sub>がそれぞれThr、Ser、Tyr、Lys、Leu、Ile、Gly、Asp、Glu、Met、Ala、Val、Pro、His、Arg、Phe、Trp、Gln、Asn、Cys 又はSerである請求項8に記載の生成物。

【請求項10】

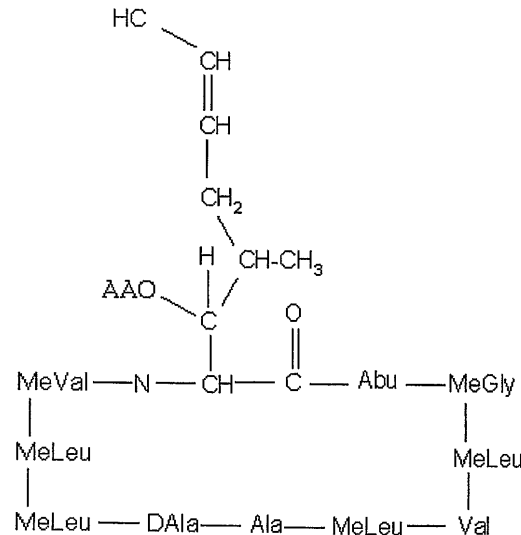
AA<sub>1</sub>、AA<sub>2</sub>、AA<sub>3</sub>、AA<sub>4</sub>、AA<sub>5</sub>及びAA<sub>6</sub>がそれぞれスレオニン、ヒドロキシブリン又はセリンである請求項9に記載の方法。

【請求項11】

AA<sub>1</sub>、AA<sub>2</sub>、AA<sub>3</sub>、AA<sub>4</sub>、AA<sub>5</sub>及びAA<sub>6</sub>がThrである請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

当該化合物が、式：



を有することを特徴とする請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 13】

治療的に有効な量の請求項 8 乃至 12 のいずれか 1 項に記載の化合物と、その薬学的に受容できる塩を具える医薬成分。

【請求項 14】

ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ又は前記カルボキシ基のアシル化誘導体からなる群から選択された官能基を有する薬剤のバイオアベイラビリティを強化する方法において、前記薬剤が、シクロスポリン、ロピナビル、セフジニル、ジロートン、ネルフィナビル、フラボキサート、カンデサルテン（Candesarten）、プロボフォール、ニソルジピン、アムロジピン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、フォシノプリル、エナラプリル、ラミプリル、ベナゼプリル、モエキシプリル、トランドラプリル、クロモリン、アモキシリン、セフロキシム、セフトジジム、セフボドキシム、アトバコン、ガンシクロビル、ペンシクロビル、ファムシクロビル、アシクロビル、ナイアシン、ベキサロテン、プロボキシフェン、サルサレート、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、ナドロール、バルサルタン、メチルフェニデート、メチルプレドニソン、サルファ剤、スルファサラジン、メドロキシプロゲステロン、エストラムスチン、5 - アミノサリチル酸、ミグリトール、メフロキン、ダナゾール、エプロサルタン、ジバルブロックス、フェノフィブレート、ギャバペンチン、オメブラゾール、ランソプラゾール、メゲストロール、メトホルミン、タザロテン、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、アスピリン、オルメサルタン、シロリムス、タクロリムス、ピメクロリムス、クロピドグレル、アムホテリシン、テノフォビル、ウノプロストン、フルベストラント、セフジトレン、エファビレンツ、エブレレノン、トレプロスチニルまたはアデホビルからなる群から選択されたものであり、前記方法が、前記薬剤と前記アミノ酸との間に共有結合を形成するのに有効な条件下で前記薬剤を前記アミノ酸と反応させるステップと、前記生成物をそれを必要としている患者に投与するステップとを具え、前記 L - アミノ酸が、Thr、Hyp、Ser、Tyr、Lys、Leu、Ile、Gly、Asp、Glu、Met、Ala、Val、Pro、His、Nor、Ara、Phe、Trp、Hsr、Car、Ort、Cav、Asn、Gln、Can、Tau、Djk、GABA、Cys、Sar又はDcyからなる群から選択されたものであることを特徴とする方法。

【請求項 15】

ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ又は前記カルボキシ基のアシル化誘導体からなる群から選択された官能基を有する薬剤の水溶液中の溶解度を強化する方法において、前記薬剤が、ロピナビル、セフジニル、アムロジピン、ニソルジピン、ジロートン、ネルフィナビル

、フラボキサート、カンデサルタン、クロモリン（ナトリウム）、アトバコン、ナイアシ  
シン、ベキサロテン、プロボキシフェン、サルサレート、アセトアミノフェン、イブプロ  
フェン、バルサルタン、メチルフェニデート、メチルプレドニソロン、メドロキシプロゲ  
ステロン、セファロスポリン系抗生物質、エストラムスチン、ミグリトール、メフロキン  
、ダナゾール、エプロサルタン、ジバルブレックス、フェノフィブレート、ギャバベンチ  
ン、メゲストロール、メトホルミン、タザロテン、アスピリン、オルメサルタン、クロピ  
ドグレル、アムホテリシン、テノフォビル、ウノプロストン、フルベストラント、セフジ  
トレン、エファピレンツ、エプレレノン、トレプロスチニル、アデホビル及びサラジンか  
らなる群から選択されたものであり、前記方法が、前記薬剤と前記アミノ酸との間に共有  
結合を形成するのに有効な条件下で前記薬剤を前記アミノ酸と反応させるステップと、前  
記生成物をそれを必要としている患者に投与するステップとを具え、前記L - アミノ酸が  
、Thr、Hyp、Ser、Tyr、Lys、Leu、Ile、Gly、Asp、Glu、Met、Ala、Val、Pro、His、Nor  
、Ara、Phe、Trp、Hsr、Car、Ort、Cav、Asn、Gln、Can、Tau、Djk、GABA、Cys、Sar又は  
Dcyからなる群から選択されたものであることを特徴とする方法。

【請求項 16】

前記アミノ酸はThr、Hyp、Ser、Tyr、Lys、Leu、Ile、Gly、Asp、Glu、Met、Ala、Val、P  
ro、His、Arg、Phe、Trp、Gln、Asn又はCysである請求項 14 または 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記アミノAAがスレオニン、ヒドロキシプロリンまたはセリンである請求項 14 または 1  
5 に記載の方法。

【請求項 18】

病原性微生物を原因とする哺乳動物の感染症を治療する方法であって、当該方法が、治療を必要とする前記哺乳動物に、セフジニル分子のカルボン酸官能基をエステル又はアミド形成条件下でアミノ酸又はそのアシル化誘導体と反応させて、その生成物を単離することによって調整した治療上有効量の化合物を投与するステップを具えることを特徴とする方法。

【請求項 19】

プロポフォールの水溶液中でのより長い麻酔作用を持つ安全プロフィールを高める方法であって、プロポフォール分子のヒドロキシ官能性をアミノ酸またはそのアシル化誘導体と、エステル形成条件下で反応させること、およびその生成物を単離することを含む、前記方法。

【請求項 20】

カルボキシ基またはアシル化基を有するキノロン系構成物質の水溶液中での溶解性を高める方法であって、キノロン系抗生物質のカルボン酸官能性をアミノ酸またはそのアシル化誘導体と、エステルまたはアミド形成条件下で反応させること、およびその生成物を単離することを含む、前記方法。

【請求項 21】

患者投与時の、カルボキシル基またはアシル化基を有するキノロン系抗生物質のバイオアベイラビリティを高める方法であって、キノロン系抗生物質のカルボン酸官能性をアミノ酸またはそのアシル化誘導体と、エステルまたはアミド形成条件下で反応させること、その生成物を単離すること、および前記生成物を患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 22】

カルボキシ基またはアシル化基を有するACEインヒビターの水溶液中での溶解性を高める方法であって、ACEインヒビター分子のカルボン酸官能性をアミノ酸またはそのアシル化誘導体と、エステルまたはアミド形成条件下で反応させること、およびその生成物を単離することを含む、前記方法。

【請求項 23】

患者投与時の、カルボキシ基またはアシル化基を有するACEインヒビターのバイオアベイラビリティを高める方法であって、ACEインヒビター分子のカルボン酸官能性をアミノ酸またはそのアシル化誘導体と、エステルまたはアミド形成条件下で反応させること、

その生成物を単離すること、および前記生成物を患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 24】

アモキシリン、セフロキシム、セフトジジムおよびセフボドキシムからなる群から選択した薬剤が有毒である微生物に感染した患者を治療する方法において、当該方法が、エステル又はアミド形成条件下で前記薬剤をアミノ酸又はそのアシル化誘導体と反応させて、その生成物を単離することによって調整した治療上有効量の生成物を前記患者に投与するステップを具えることを特徴とする方法。

【請求項 25】

イブプロフェンの胃刺激性を軽減する方法であって、イブプロフェン分子のカルボン酸官能性をアミノ酸またはそのアシル化誘導体と、エステルまたはアミド形成条件下で反応させること、および生成物をそれを必要とする患者に投与すること、前記生成物が生ずる胃刺激性はイブプロフェンに比べ小さくなることを含む、前記方法。

【請求項 26】

プロトンポンプインヒビターの水溶液中での溶解性を高める方法であって、プロトンポンプインヒビターのアミン官能性をアミノ酸のカルボン酸部分又はそのアシル化誘導体と、アミド形成条件下で反応させること、およびその生成物を単離することを含む、前記方法。

【請求項 27】

患者投与時のプロトンポンプインヒビターのバイオアベイラビリティを高める方法であって、プロトンポンプインヒビターのアミン官能性をアミノ酸のカルボン酸部分又はそのアシル化誘導体と、アミド形成条件下で反応させること、その生成物を単離すること、および前記生成物を患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 28】

選択的 5 - H T 受容体アゴニストの水溶液中での溶解性を高める方法であって、選択的 5 - H T 受容体アゴニスト分子のアミン官能性をアミノ酸のカルボン酸部分又はそのアシル化誘導体と、アミド形成条件下で反応させること、およびその生成物を単離することを含む、前記方法。

【請求項 29】

患者投与時の選択的 5 - H T 受容体アゴニストのバイオアベイラビリティを高める方法であって、選択的 5 - H T 受容体アゴニストのアミン官能性をアミノ酸のカルボン酸部分と、アミド形成条件下で反応させること、その生成物を単離すること、および前記生成物を患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 30】

哺乳動物に投与されたアスピリンにより胃の中に生じる胃刺激性を軽減する方法であって、アスピリン分子のカルボン酸官能性をアミノ酸またはそのアシル化誘導体と、アミドまたはエステル形成条件下で反応させること、および形成された生成物を前記哺乳動物に投与することを含み、アスピリンに関連して胃刺激性が軽減される、前記方法。

【請求項 31】

免疫抑制剤の水溶液中での溶解性を高める方法であって、免疫抑制剤のヒドロキシ官能性をアミノ酸またはそのアシル化誘導体と、エステル形成条件下で反応させること、およびその生成物を単離することを含む、前記方法。

【請求項 32】

患者投与時の免疫抑制剤のバイオアベイラビリティを高める方法であって、免疫抑制剤のヒドロキシ官能性をアミノ酸またはそのアシル化誘導体と、エステル形成条件下で反応させること、その生成物を単離すること、および前記生成物を患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 33】

スルファ剤の水溶液中での溶解性を高める方法であって、スルファ剤のアミンをアミノ酸またはそのアシル化誘導体と、アゾまたはアミド形成条件下で反応させること、およびその生成物を単離することを含む、前記方法。

## 【請求項 34】

患者投与時のスルファ剤のバイオアベイラビリティを高める方法であって、スルファ剤のアミンをアミノ酸またはそのアシル化誘導体と、アゾまたはアミド形成条件下で反応させること、その生成物を単離すること、および患者に前記生成物を投与することを含む、前記方法。

## 【請求項 35】

患者投与時に透明な液体のスルファ剤を含む静脈注射製剤を提供する方法であって、スルファ剤のアミンをアミノ酸またはそのアシル化誘導体と、アゾまたはアミド形成条件下で反応させること、その生成物を単離すること、および患者に前記生成物を非経口的に投与することを含む、前記方法。

## 【請求項 36】

OH官能基を有するヌクレオシド類似体の水溶液中の溶解性を高める方法において、前記ヌクレオシド類似体のヒドロキシル官能基を、エステル形成条件下でアミノ酸又はそのアシル化誘導体を反応させ、その生成物を単離させることを特徴とする方法。

## 【請求項 37】

OH官能基を有するヌクレオシド類似体の水溶液中の溶解性を高める方法において、前記ヌクレオシド類似体のヒドロキシル官能基を、エステル形成条件下でアミノ酸又はそのアシル化誘導体を反応させ、その生成物を単離させ、前記生成物を患者に投与することを経験とする方法。