(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-522817
(P2024-522817A)
(43)公表日　令和6年6月21日(2024.6.21)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）	
Ｃ０７Ｄ	*207/335 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	207/335	ＣＳＰ	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*31/402 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/402		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*13/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｐ	*19/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02		

審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全94頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-578136(P2023-578136)
(86)(22)出願日　令和4年6月21日(2022.6.21)
(85)翻訳文提出日　令和6年1月18日(2024.1.18)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/066906
(87)国際公開番号　WO2022/268825
(87)国際公開日　令和4年12月29日(2022.12.29)
(31)優先権主張番号　21180702.9
(32)優先日　令和3年6月21日(2021.6.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　21209855.2
(32)優先日　令和3年11月23日(2021.11.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　21180708.6
最終頁に続く

(71)出願人　520486395
シナクト ファーマ エーピーエス
デンマーク国，２８４０ ホルテ，ドロンニンガーズ アレー １３６
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡 亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田 直
(74)代理人　100202751
弁理士　岩堀 明代
(74)代理人　100208580
弁理士　三好 玲奈
(74)代理人　100191086
弁理士　高橋 香元
(72)発明者　ボーセン，トーマス
最終頁に続く

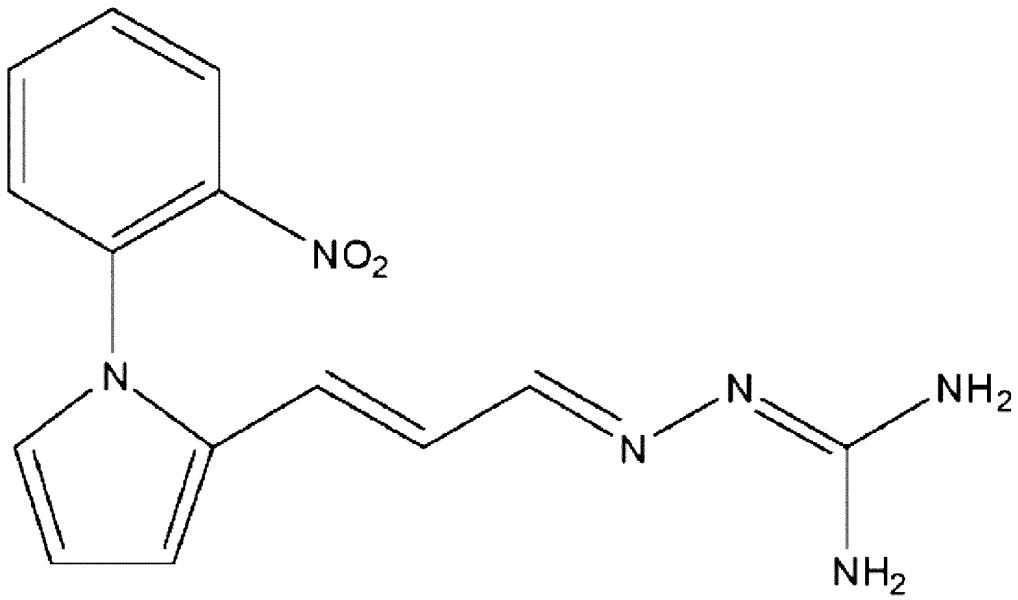
(54)【発明の名称】　フェニルピロールアミノグアニジン塩及び製剤

(57)【要約】
本開示は、フェニルピロールアミノグアニジン化合物の薬学的に許容される塩の胃内送達のための経口製剤に関する。
【選択図】なし

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式ＩのＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩；
【化１】



式Ｉ、

（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）であって、
低いｐＨにおいて高い溶解度を有する、前記薬学的に許容される塩。
【請求項２】
前記塩が、胃のｐＨにおいて高い溶解度を有する、請求項１に記載の薬学的に許容される塩。
【請求項３】
前記塩が、ｐＨ約１～３において、例えば、約ｐＨ０．５～３．５；例えば、ｐＨ約０．５～１、例えば、ｐＨ約１～１．５、例えば、ｐＨ約１．５～２、例えば、ｐＨ約２～２．５、例えば、ｐＨ約２．５～３、例えば、ｐＨ約３～３．５において、高い溶解度を有する、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。
【請求項４】
前記塩が、ｐＨ約１．２において、高い溶解度を有する、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。
【請求項５】
前記塩が、ｐＨ１．２において、高い溶解度を有する、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。
【請求項６】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の前記溶解度が、ｐＨ１．２において、少なくとも１０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１１ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１３ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１４ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１６ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１７ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１８ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１９ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少な

くとも５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも６０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも７０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも８０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも９０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１１０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１３０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１４０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１７５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５５０ｍＭである、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項７】

前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の前記溶解度が、ｐＨ１～３において、例えばｐＨ０．５～３．５において、少なくとも１０ｍＭであり、例えばｐＨ１．２において、少なくとも１０ｍＭの溶解度である、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項８】

前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の前記溶解度が、ｐＨ１～３において、例えばｐＨ０．５～３．５において、少なくとも１５ｍＭであり、例えばｐＨ１．２において、少なくとも１５ｍＭの溶解度である、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項９】

前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の前記溶解度が、ｐＨ１～３において、例えばｐＨ０．５～３．５において、１５ｍＭ以上５０ｍＭ未満であり、例えばｐＨ１．２において、１５ｍＭ以上５０ｍＭ未満の溶解度である、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項１０】

前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の前記溶解度が、ｐＨ１～３において、例えばｐＨ０．５～３．５において、５０ｍＭ以上であり、例えばｐＨ１．２において、５０ｍＭ以上の溶解度である、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項１１】

前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の前記溶解度が、ｐＨ１．２において、少なくとも２５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５０ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも７５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１００ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５０ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１７５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２００ｍｇ／ｍＬである、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項１２】

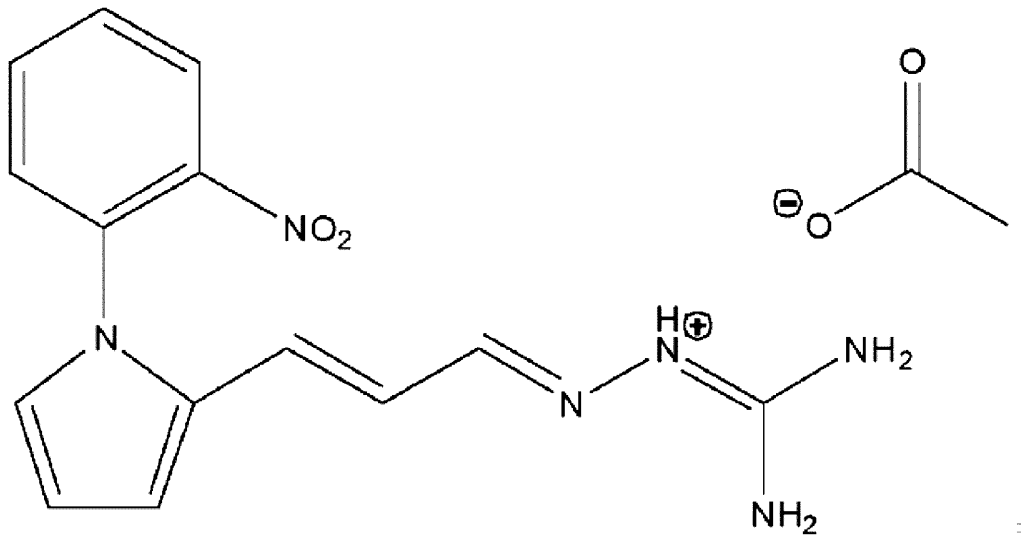
前記塩が、ｐＨ１．２などの低いｐＨにおいて、ＡＰ１１８９フマル酸塩、及び／またはＡＰ１１８９トシル酸塩、及び／またはＡＰ１１８９ナパジシル酸塩、及び／またはＡＰ１１８９エシル酸塩、及び／またはＡＰ１１８９エジシル酸塩、及び／またはＡＰ１１８９シクラミン酸塩、及び／またはＡＰ１１８９シュウ酸塩、及び／またはＡＰ１１８９（＋）－カンファー－１０－スルホン酸塩よりも高い溶解度を有する、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項１３】

前記塩が、低いｐＨ、例えばｐＨ１．２において、ＡＰ１１８９トシル酸塩よりも高い溶解度を有する、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項１４】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩が、以下からなる群から選択される、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩：
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－マンデル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン馬尿酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムベシル酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムオキソグルタル酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンギ酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジングルタル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンアジピン酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；及び
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム硝酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）。
【請求項１５】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩が、以下からなる群から選択される、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩：
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－マンデル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン馬尿酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；及び
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）。

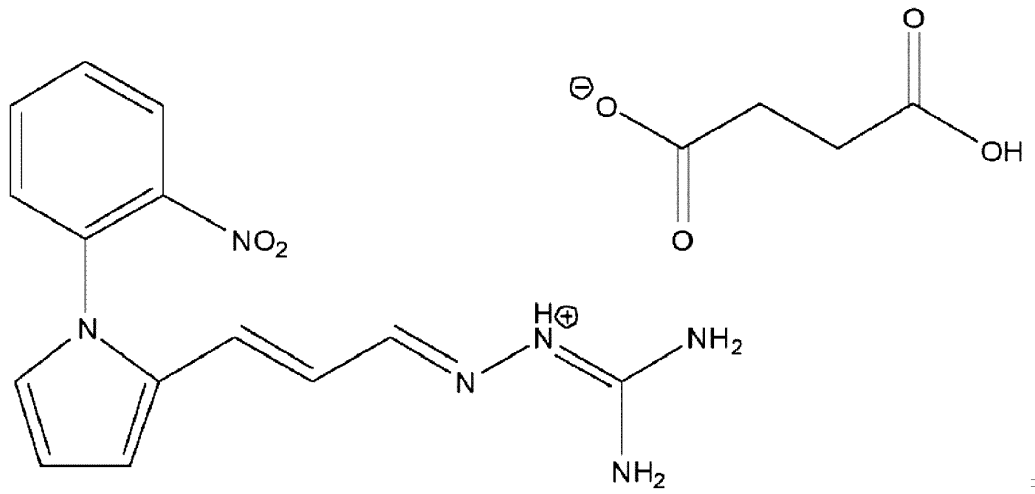
【請求項１６】
前記塩が、式ＩＩのＡＰ１１８９の酢酸塩（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩）
【化２】



式ＩＩ、

（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）である、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。
【請求項１７】
前記ＡＰ１１８９酢酸塩の前記溶解度が、Ｈ１．２において少なくとも５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも６０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも７０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも８０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも９０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも１００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも１１０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも１２０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも１３０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも１４０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも１５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも１７５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも２００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも２５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも３００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも３５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも４００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも４５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも５００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも５５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において少なくとも６００ｍＭである、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。
【請求項１８】
前記ＡＰ１１８９酢酸塩の前記溶解度が、ｐＨ１．２において、おおよそ６１７ｍＭ±２００ｍＭ、例えばｐＨ１．２において、６１７ｍＭ±１００ｍＭ、例えばｐＨ１．２において、６１７ｍＭ±５０ｍＭである、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。
【請求項１９】
前記ＡＰ１１８９酢酸塩の前記溶解度が、ｐＨ１．２において、少なくとも２５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５０ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも７５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１００ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５０ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１７５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２００ｍｇ／ｍＬである、

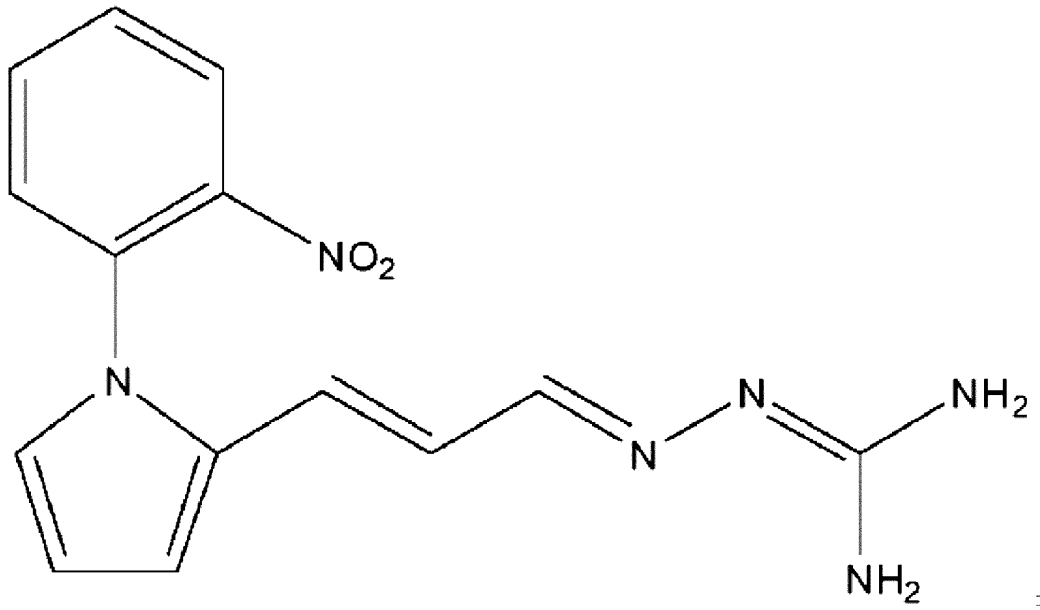
先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。
【請求項２０】
前記ＡＰ１１８９酢酸塩の前記溶解度が、ｐＨ１．２において、２２３ｍｇ／ｍＬ±１００ｍｇ／ｍＬ、例えばｐＨ１．２において、２２３ｍｇ／ｍＬ±７５ｍｇ／ｍＬ、例えばｐＨ１．２において、２２３ｍｇ／ｍＬ±５０ｍｇ／ｍＬ、例えばｐＨ１．２において、２２３ｍｇ／ｍＬ±２５ｍｇ／ｍＬである、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。
【請求項２１】
前記塩が、式ＩＩＩのＡＰ１１８９のコハク酸塩（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩）
【化３】



式ＩＩＩ

（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）である、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。
【請求項２２】
前記ＡＰ１１８９コハク酸塩の前記溶解度が、ｐＨ１．２において、少なくとも２０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも６０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも７０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも８０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも９０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１１０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１３０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１４０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１７５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５５０ｍＭである、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。
【請求項２３】
前記ＡＰ１１８９コハク酸塩の前記溶解度が、ｐＨ１．２において、５９３ｍＭ±２００ｍＭ、例えばｐＨ１．２において、５９３ｍＭ±１００ｍＭ、例えばｐＨ１．２において、５９３ｍＭ±５０ｍＭである、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容され

る塩。
【請求項２４】
前記ＡＰ１１８９コハク酸塩の前記溶解度が、ｐＨ１．２において、少なくとも２５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５０ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも７５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１００ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５０ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１７５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２００ｍｇ／ｍＬである、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。
【請求項２５】
前記ＡＰ１１８９コハク酸塩の前記溶解度が、ｐＨ１．２において、２４５ｍｇ／ｍＬ±１００ｍｇ／ｍＬ、例えばｐＨ１．２において、２４５ｍｇ／ｍＬ±７５ｍｇ／ｍＬ、例えばｐＨ１．２において、２４５ｍｇ／ｍＬ±５０ｍｇ／ｍＬ、例えばｐＨ１．２において、２４５ｍｇ／ｍＬ±２５ｍｇ／ｍＬである、先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩。
【請求項２６】
先行請求項のいずれか１項に記載の薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。
【請求項２７】
請求項２６に記載の医薬組成物と薬学的に許容される担体または賦形剤との単位剤形。
【請求項２８】
式ＩのＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩：
【化４】



式Ｉ、

（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）であって、低いｐＨにおいて高い溶解度を有する前記薬学的に許容される塩と、
任意選択により、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む経口製剤。
【請求項２９】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の前記溶解度が、ｐＨ１．２において、少なくとも１０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１１ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１３ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１４ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少な

くとも１５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１６ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１７ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１８ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１９ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも６０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも７０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも８０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも９０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１１０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１３０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１４０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１７５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５５０ｍＭである、請求項２８に記載の経口製剤。

【請求項３０】

前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の前記溶解度が、ｐＨ１～３において、例えばｐＨ０．５～３．５において、少なくとも１０ｍＭ、例えばｐＨ１．２において、少なくとも１０ｍＭである、請求項２８に記載の経口製剤。

【請求項３１】

前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の前記溶解度が、ｐＨ１～３において、例えばｐＨ０．５～３．５において、少なくとも１５ｍＭ、例えばｐＨ１．２において、少なくとも１５ｍＭである、請求項２８に記載の経口製剤。

【請求項３２】

前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の前記溶解度が、ｐＨ１～３において、例えばｐＨ０．５～３．５において、１５ｍＭ以上５０ｍＭ未満、例えばｐＨ１．２において１５ｍＭ以上５０ｍＭ未満である、請求項２８に記載の経口製剤。

【請求項３３】

前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の前記溶解度が、ｐＨ１～３において、例えばｐＨ０．５～３．５において、５０ｍＭ以上、例えばｐＨ１．２において５０ｍＭ以上である、請求項２８に記載の経口製剤。

【請求項３４】

前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の前記溶解度が、ｐＨ１．２において、少なくとも２５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５０ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも７５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１００ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５０ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１７５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２００ｍｇ／ｍＬである、請求項２８に記載の経口製剤。

【請求項３５】

前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩が、以下からなる群から選択される、請求項２８～３４のいずれか１項に記載の経口製剤：

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）

；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－マンデル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン馬尿酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムベシル酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムオキソグルタル酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンギ酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジングルタル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンアジピン酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；及び
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム硝酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）。

【請求項３６】

前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩が、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９酢酸塩）である、請求項２８～３５のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項３７】

前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩が、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９コハク酸塩）である、請求項２８～３５のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項３８】

前記経口製剤が、前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を胃区画（または胃）に送達する、例えば前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を胃区画内に主に送達する、請求項２８～３７のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項３９】

前記経口製剤が、前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を胃区画（または胃）内で放出する、例えば前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を胃区画内に主に放出する、請求項２８～３８のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項４０】

前記経口製剤が、即時放出及び／または放出遅延により胃区画内で前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を放出する、請求項２８～３９のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項４１】

前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約６５％～約８０％以上が、胃区画内で溶

液に溶出される、請求項２８～４０のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項４２】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約６５％以上、例えば約７０％以上、例えば約７５％以上、例えば約８０％以上、例えば約８５％以上、例えば約９０％以上、例えば約９５％以上が、胃区画内で溶液中に溶出される、請求項２８～４１のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項４３】
前記経口製剤が、放出遅延により胃区画内で前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を放出する、請求項２８～４２のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項４４】
前記経口製剤が、胃内保持型錠剤などの胃内保持型放出遅延製剤である、請求項２８～４３のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項４５】
前記胃内保持型錠剤が、胃内保持型二層錠剤である、請求項２８～４４のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項４６】
前記胃内保持型二層錠剤製剤が、膨潤層及び薬物放出層からなる胃膨潤系（ＧＳＳ）である、請求項４５に記載の経口製剤。
【請求項４７】
前記経口製剤が、胃区画内で前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を即時放出する、請求項２８～４２のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項４８】
前記経口製剤が、ＡＰ１１８９の胃吸収のために、例えば、胃粘液層上でのＡＰ１１８９の吸収のために、胃区画内で前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を放出する、請求項２８～４７のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項４９】
前記経口製剤が、ＡＰ１１８９の胃内送達及び／または胃内吸収のために設計されている、請求項２８～４８のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項５０】
前記経口製剤が、非アルカリ性である、請求項２８～４９のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項５１】
前記経口製剤が、固形経口製剤、例えば固形経口剤形である、請求項２８～５０のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項５２】
前記固形経口製剤が、即放性固形経口製剤である、請求項２８～５１のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項５３】
前記固形経口剤形が、即放性固形経口剤形である、請求項２８～５２のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項５４】
前記経口製剤が、錠剤である、請求項２８～５３のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項５５】
前記経口製剤が、即放性錠剤である、請求項２８～５４のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項５６】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約６５％～約８０％以上が、約５分で溶液に溶出される、請求項２８～５５のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項５７】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約８０％以上が、約１０分で溶液に溶出さ

れる、請求項２８～５６のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項５８】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約８０％以上が、約１５分で溶液に溶出される、請求項２８～５７のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項５９】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約６５％～約８０％以上が、ｐＨ約１～３において、例えば、約ｐＨ０．５～３．５；例えば、ｐＨ約０．５～１、例えば、ｐＨ約１～１．５、例えば、ｐＨ約１．５～２、例えば、ｐＨ約２～２．５、例えば、ｐＨ約２．５～３、例えば、ｐＨ約３～３．５において、約５分で溶液中に溶出される、請求項２８～５８のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項６０】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約８０％以上が、ｐＨ約１～３において、例えば、約ｐＨ０．５～３．５；例えば、ｐＨ約０．５～１、例えば、ｐＨ約１～１．５、例えば、ｐＨ約１．５～２、例えば、ｐＨ約２～２．５、例えば、ｐＨ約２．５～３、例えば、ｐＨ約３～３．５において、約１０分で溶液中に溶出される、請求項２８～５９のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項６１】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約６５％～約８０％以上が、ｐＨ約１．２において、約５分で溶液に溶出される、請求項２８～６０のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項６２】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約８０％以上が、ｐＨ約１．２において、約１０分で溶液に溶出される、請求項２８～６１のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項６３】
モノグラフ溶出試験では、ＡＰ１１８９の名目用量の約６５％～約８０％以上が、約５分で放出される、請求項２８～６２のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項６４】
モノグラフ溶出試験では、ＡＰ１１８９の名目用量の約８０％以上が、約１０分で放出される、請求項２８～６３のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項６５】
モノグラフ溶出試験では、ＡＰ１１８９の名目用量の約８０％以上が、約１５分で放出される、請求項２８～６４のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項６６】
前記経口製剤の崩壊時間が、１／２分～１０分、例えば、１／２分～１分、例えば、１～２分、例えば、２～３分、例えば、３～４分、例えば、４～５分、例えば、５分～６分、例えば、６～７分、例えば、７～８分、例えば、８分～９分、例えば、９分～１０分である、請求項２８～６５のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項６７】
T_{max}が、投与後約１～６時間、例えば投与後約１～４時間、例えば投与後約１～３時間、例えば投与後約１～２時間である、請求項２８～６６のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項６８】
T_{max}が、投与後約６時間、例えば投与後約５時間、例えば投与後約４時間、例えば投与後約３時間、例えば投与後約２．５時間、例えば投与後約２時間、例えば投与後約１時間である、請求項２８～６７のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項６９】
消失半減期が、約４～５時間である、請求項２８～６８のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項７０】
消失半減期が、約５～２５時間、例えば５～１０時間、例えば１０～１５時間、例えば

１５～２０時間、例えば２０～２５時間である、請求項２８～６９のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項７１】

曝露（C_{max}及び／またはＡＵＣ）が、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む固形経口製剤の場合、腸溶性コーティング錠剤及び／またはＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含むアルカリ性懸濁液の曝露よりも高い、請求項２８～７０のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項７２】

ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む固形経口製剤の曝露（C_{max}及び／またはＡＵＣ）が、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含むアルカリ性懸濁液の曝露と同等である、請求項２８～７１のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項７３】

ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩などのＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む固形経口製剤の相対バイオアベイラビリティが、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩などのＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含むアルカリ性懸濁液と比較して、約０．７～１．８、例えば、約０．７、例えば、約０．８、例えば、約０．９、例えば、約１．０、例えば、約１．１、例えば、約１．２、例えば、約１．３、例えば、約１．４、例えば、約１．５、例えば、約１．６、例えば、約１．７、例えば、約１．８である、請求項２８～７２のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項７４】

前記固形経口製剤のAUC_{0-24}が、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の単回用量投与後に、１０００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、１２００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、１４００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、１６００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、１８００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２０００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２５００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、３０００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、３５００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、４０００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、４５００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、５０００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、５５００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、６０００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、６５００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、７０００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、７５００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、８０００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上である、請求項２８～７３のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項７５】

前記固形経口製剤のC_{max}が、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の単回用量投与後に、１８０ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２２５ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２５０ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２７５ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、３００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、３５０ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、４００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、４５０ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、５００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、６００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、７００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、８００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、９００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、１０００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、１２００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、１４００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、１６００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、１８００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２０００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２２００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２４００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２６００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２８００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、３０００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、３２００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、３４００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、３６００ｎｇ／ｍＬ以上である、請求項２８～７４のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項７６】

ＡＰ１１８９酢酸塩を含む前記固形経口製剤の幾何平均AUC_{0-t}が、単回用量投与後に４４２３．４０（ＣＶ２０．８％）ｈ＊ｎｇ／ｍＬのAUC_{0-t}の約８０．００％～約１２５．００％以内である、請求項２８～７５のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項７７】

ＡＰ１１８９酢酸塩を含む前記固形経口製剤の用量正規化幾何平均AUC_{0-t}／Ｄが、単回用量投与後に４４．２３（ＣＶ２０．８％）ｈ＊ｎｇ／ｍＬのAUC_{0-t}の約８０．００％～約１２５．００％以内である、請求項２８～７６のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項７８】

ＡＰ１１８９コハク酸塩を含む前記固形経口製剤の幾何平均AUC_{0-t}が、単回用量投与後に３５２６．２３（ＣＶ２３．０％）ｈ＊ｎｇ／ｍＬのAUC_{0-t}の約８０．００％～約１２５．００％以内である、請求項２８～７７のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項７９】

ＡＰ１１８９コハク酸塩を含む前記固形経口製剤の用量正規化幾何平均AUC_{0-t}／Ｄが、単回用量投与後に３５．２６（ＣＶ２３．０％）ｈ＊ｎｇ／ｍＬのAUC_{0-t}の約８０．００％～約１２５．００％以内である、請求項２８～７８のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項８０】

ＡＰ１１８９酢酸塩を含む前記固形経口製剤の幾何平均$AUC_{0-infinity}$が、単回用量投与後に、４８４０．６１（ＣＶ１８．２％）ｈ＊ｎｇ／ｍＬの$AUC_{0-infinity}$の約８０．００％～約１２５．００％以内である、請求項２８～７９のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項８１】

ＡＰ１１８９酢酸塩を含む前記固形経口製剤の用量正規化幾何平均$AUC_{0-infinity}$／Ｄが、単回用量投与後に、４８．４１（ＣＶ１８．２％）ｈ＊ｎｇ／ｍＬの$AUC_{0-infinity}$の約８０．００％～約１２５．００％以内である、請求項２８～８０のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項８２】

ＡＰ１１８９コハク酸塩を含む前記固形経口製剤の幾何平均$AUC_{0-infinity}$が、単回用量投与後に、４０１３．１８（ＣＶ２０．２％）ｈ＊ｎｇ／ｍＬの$AUC_{0-infinity}$の約８０．００％～約１２５．００％以内である、請求項２８～８１のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項８３】

ＡＰ１１８９コハク酸塩を含む前記固形経口製剤の用量正規化幾何平均$AUC_{0-infinity}$／Ｄが、単回用量投与後に、４０．１３（ＣＶ２０．２％）ｈ＊ｎｇ／ｍＬの$AUC_{0-infinity}$の約８０．００％～約１２５．００％以内である、請求項２８～８２のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項８４】

前記ＡＵＣまたは前記C_{max}が、１００ｍｇのＡＰ１１８９酢酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）、請求項２８～８３のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項８５】

前記ＡＵＣまたは前記C_{max}が、５０ｍｇのＡＰ１１８９酢酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）、請求項２８～８４のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項８６】

前記ＡＵＣまたは前記C_{max}が、２００ｍｇのＡＰ１１８９酢酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）、請求項２８～８５のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項８７】

前記ＡＵＣまたは前記C_{max}が、８３ｍｇのＡＰ１１８９酢酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）、請求項２８～８６のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項８８】
前記ＡＵＣまたは前記C_{max}が、１００ｍｇのＡＰ１１８９コハク酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）、請求項２８～８７のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項８９】
前記ＡＵＣまたは前記C_{max}が、５０ｍｇのＡＰ１１８９コハク酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）、請求項２８～８８のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項９０】
前記ＡＵＣまたは前記C_{max}が、２００ｍｇのＡＰ１１８９コハク酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）、請求項２８～８９のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項９１】
前記ＡＵＣまたは前記C_{max}が、ヒト対象、例えば、健康な白人男性対象に単回用量投与後に測定される、請求項２８～９０のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項９２】
前記ＡＵＣまたは前記C_{max}が、空腹時状態での投与後に測定される、請求項２８～９１のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項９３】
前記ＡＵＣまたは前記C_{max}が、食後状態での投与後に測定される、請求項２８～９２のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項９４】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩が、１錠あたり約２５ｍｇ～約６５０ｍｇのＡＰ１１８９、例えば、約２５ｍｇ、例えば、約５０ｍｇ、例えば、約１００ｍｇ、例えば、約１５０ｍｇ、例えば、約２００ｍｇ、例えば、約２５０ｍｇ、例えば、約３００ｍｇ、例えば、約３５０ｍｇ、例えば、約４００ｍｇ、例えば、約４５０ｍｇ、例えば、約５００ｍｇ、例えば、約５５０ｍｇ、例えば、約６００ｍｇ、例えば、約６５０ｍｇの前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の投与量で存在する、請求項２８～９３のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項９５】
前記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤が、１種以上の即放性賦形剤を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項９６】
前記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤が、１種以上の充填剤を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項９７】
前記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤が、１種以上の充填剤を含み、前記充填剤が微結晶性セルロース（ＭＣＣ）である、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項９８】
前記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤が、微結晶セルロース（ＭＣＣ）、ケイ化微結晶性セルロース及びマンニトールからなる群から選択される１種以上の充填剤を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項９９】
前記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤が、１種以上の結合剤を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１００】
前記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤が、１種以上の結合剤を含み、前記結合剤が、マルトデキストリンである、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１０１】

前記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤が、１種以上の崩壊剤を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１０２】
前記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤が、１種以上の顆粒内崩壊剤を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１０３】
前記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤が、１種以上の崩壊剤を含み、前記崩壊剤が、デンプングリコール酸ナトリウムである、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１０４】
前記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤が、１種以上の湿潤剤を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１０５】
前記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤が、１種以上の湿潤剤を含み、前記湿潤剤が、ポリソルベート８０である、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１０６】
前記経口製剤が、前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩と、前記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む顆粒として製造され、前記顆粒が、圧縮されて錠剤になる、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１０７】
前記顆粒が、湿潤顆粒である、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１０８】
前記経口製剤が、前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩と、前記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む顆粒として製造され、前記顆粒が、１種以上のさらなる薬学的に許容される賦形剤と混合され、圧縮されて錠剤になる、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１０９】
前記顆粒が、約３０％～約７０％ｗ／ｗのＡＰ１１８９（遊離塩基）；例えばＡＰ１１８９の約３０～３５％ｗ／ｗ、例えば約３５～４０％ｗ／ｗ、例えば約４０～４５％ｗ／ｗ、例えば約４５～５０％ｗ／ｗ、例えば約５０～５５％ｗ／ｗ、例えば約５５～６０％ｗ／ｗ、例えば約６０～６５％ｗ／ｗ、例えば約６５～７０％ｗ／ｗ、例えば約６０～６５％ｗ／ｗ、例えば約６５～７０％ｗ／ｗを含む、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１１０】
前記顆粒が、ＡＰ１１８９（遊離塩基）の約５０％ｗ／ｗ、例えば、約５５％ｗ／ｗ、例えば、約６０％ｗ／ｗ、例えば、約６５％ｗ／ｗ、例えば、約７０％ｗ／ｗ、例えば約７５％ｗ／ｗを含む、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１１１】
前記顆粒が、約６２．４％ｗ／ｗのＡＰ１１８９（遊離塩基）を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１１２】
前記顆粒が、約６０％～約９０％ｗ／ｗの前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩、例えば、約６５％～約８５％ｗ／ｗの前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩；例えば、約６０～６５％ｗ／ｗ、例えば、約６５～７０％ｗ／ｗ、例えば、約７０～７５％ｗ／ｗ、例えば、約７０～７５％ｗ／ｗ、例えば、約７５～８０％ｗ／ｗ、例えば、約８０～８５％ｗ／ｗ、例えば、約８５～９０％ｗ／ｗの前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１１３】
前記顆粒が、約６０％ｗ／ｗ、例えば、約６５％ｗ／ｗ、例えば、約７０％ｗ／ｗ、例えば、約７５％ｗ／ｗ、例えば、約８０％ｗ／ｗ、例えば、約８５％ｗ／ｗ、例えば、約

９０％ｗ／ｗの前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１１４】
前記顆粒が、約７５％ｗ／ｗの前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩、例えばＡＰ１１８９酢酸塩を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１１５】
前記顆粒が、約７５％ｗ／ｗの前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩、例えばＡＰ１１８９コハク酸塩を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１１６】
前記顆粒が、充填剤、結合剤、崩壊剤及び湿潤剤からなる群から選択される少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１１７】
前記顆粒が、１種以上の追加の充填剤と混合される、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１１８】
前記顆粒が、錠剤中に圧縮される前に、１種以上の追加の充填剤と混合される、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１１９】
前記１種以上の追加の充填剤が、ケイ化微結晶性セルロース及びマンニトールからなる群から選択される、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１２０】
前記顆粒が、前記充填剤であるケイ化微結晶性セルロース及びマンニトールと約３：１の比で混合される、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１２１】
前記顆粒が、１種以上の流動剤または滑剤と混合される、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１２２】
前記顆粒が、滑剤と混合され、前記滑剤がステアリン酸マグネシウムである、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１２３】
前記顆粒が、錠剤に圧縮される、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１２４】
前記錠剤厚が、約１～２０ｍｍ、例えば約１～２ｍｍ、例えば約２～３ｍｍ、例えば約３～４ｍｍ、例えば約４～５ｍｍ、例えば約５～６ｍｍ、例えば約６～７ｍｍ、例えば約７～８ｍｍ、例えば約８～９ｍｍ、例えば約９～１０ｍｍ、例えば約１０～１１ｍｍ、例えば約１１～１２ｍｍ、例えば約１２～１３ｍｍ、例えば約１３～１４ｍｍ、例えば約１４～１５ｍｍ、例えば約１５～１６ｍｍ、例えば約１６～１７ｍｍ、例えば約１７～１８ｍｍ、例えば約１８～１９ｍｍ、例えば約１９～２０ｍｍである、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１２５】
前記錠剤厚が、約２ｍｍ、例えば約２．５ｍｍ、例えば約３ｍｍ、例えば約３．５ｍｍ、例えば約４ｍｍ、例えば約４．５ｍｍ、例えば約５ｍｍ、例えば約５．５ｍｍ、例えば約６ｍｍ、例えば約６．５ｍｍ、例えば約７ｍｍ、例えば約７．５ｍｍ、例えば約８ｍｍ、例えば約８．５ｍｍ、例えば約９ｍｍである、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１２６】
前記錠剤厚が、約５．５ｍｍである、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１２７】
前記錠剤が、楕円形状である、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。
【請求項１２８】

前記錠剤が、約１５．５ｘ７．１ｍｍ、例えば約１０～２０ｍｍｘ５～１０ｍｍである、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項１２９】

前記錠剤が、コーティングされている、例えばフィルムコーティングされている、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項１３０】

前記錠剤が、ヒプロメロースでコーティングされている、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項１３１】

前記錠剤が、約１～１０％、例えば約２～６％、例えば約４％の重量増加を達成するようにコーティングされている、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤。

【請求項１３２】

腎疾患の治療または予防における使用のための、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。

【請求項１３３】

前記腎疾患が、一次性ネフローゼ症候群（一次性糸球体腎症）及び二次性ネフローゼ症候群（二次性糸球体腎症）を含むネフローゼ症候群（糸球体腎症）である、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。

【請求項１３４】

前記一次性ネフローゼ症候群が、膜性糸球体腎炎（ＭＧＮ）（または膜性腎症（ＭＮ））、特発性膜性腎症（ｉＭＮ）、巣状分節性糸球体硬化症（ＦＳＧＳ）、膜性増殖性糸球体腎炎（ｍｅｍｂｒａｎｏｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｖｅ ｇｌｏｍｅｒｕｌｏｎｅｐｈｒｉｔｉｓ）（ＭＰＧＮ）（膜性増殖性糸球体腎炎（ｍｅｓａｎｇｉｏｃａｐｉｌｌａｒｙ ｇｌｏｍｅｒｕｌｏｎｅｐｈｒｉｔｉｓ））、急速進行性糸球体腎炎（ＲＰＧＮ）（三日月型ＧＮ）及び微小変化型疾患（ＭＣＤ）からなる群から選択される、請求項１３３に記載の使用のための経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。

【請求項１３５】

前記二次性ネフローゼ症候群が、基礎となる自己免疫疾患、基礎となるがん疾患、基礎となる遺伝性障害、基礎となる感染症、または以下からなる群から選択される基礎疾患：全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、糖尿病性腎症、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、アミロイドーシス、多発性骨髄腫、血管炎、がん及び遺伝性障害（先天性ネフローゼ症候群など）によって引き起こされる、請求項１３３に記載の使用のための経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。

【請求項１３６】

関節炎疾患の治療または予防における使用のための、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。

【請求項１３７】

前記関節炎疾患が、炎症性関節炎、変形性関節炎、代謝性関節炎、反応性関節炎及び感染性関節炎からなる群から選択される、先行請求項のいずれか１項に記載の使用のための経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。

【請求項１３８】

前記関節炎疾患が、関節リウマチ（ＲＡ）である、先行請求項のいずれか１項に記載の使用のための経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。

【請求項１３９】

ＭＴＸに対して適切でない応答を示す患者における関節リウマチの治療または予防において使用するための、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。

【請求項１４０】

ウイルス性疾患またはウイルス障害、例えば炎症性ウイルス性疾患または炎症性ウイルス性障害、例えばウイルス性呼吸器疾患またはウイルス性呼吸器障害（ＡＲＤＳを含む）

の治療または予防における使用のための、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。
【請求項１４１】
心血管疾患及び／またはアテローム性動脈硬化症の治療または予防における使用のための、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。
【請求項１４２】
自己免疫障害などの全身性炎症性障害の治療または予防における使用のための、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。
【請求項１４３】
前記全身性炎症性障害が、ベーチェット病、サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス、若年性特発性関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、皮膚筋炎及び多発性筋炎を含む筋炎、血管炎、巨細胞性動脈炎、強直性脊椎炎、リウマチ性多発筋痛症ならびに乾癬性関節炎からなる群から選択される、先行請求項のいずれか１項に記載の使用のための経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。
【請求項１４４】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩が、１投与量あたり、１ｍｇ～１０００ｍｇ、例えば、１～５ｍｇ、５～１０ｍｇ、１０～１５ｍｇ、１５～２０ｍｇ、２０～２５ｍｇ、２５～５０ｍｇ、５０～７５ｍｇ、７５～１００ｍｇ、１００～１２５ｍｇ、１２５～１５０ｍｇ、１５０～１７５ｍｇ、１７５～２００ｍｇ、２００～２５０ｍｇ、２５０～３００ｍｇ、３００～３５０ｍｇ、３５０～４００ｍｇ、４００～４５０ｍｇ、４５０～５００ｍｇ、５００～６００ｍｇ、６００～７００ｍｇ、７００～８００ｍｇ、８００～９００ｍｇ、または９００～１０００ｍｇの量の前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩が投与される（遊離塩基として計算）、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。
【請求項１４５】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩が、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）または１日３回（ＴＩＤ）投与される、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。
【請求項１４６】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩が、２５ｍｇ、５０ｍｇ、１００ｍｇ、２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇまたは８００ｍｇのＡＰ１１８９の投与量で毎日１回投与される、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。
【請求項１４７】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩が、５０ｍｇの投与量で毎日１回投与される、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。
【請求項１４８】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩が、８３ｍｇの投与量で毎日１回投与される、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。
【請求項１４９】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩が、１００ｍｇの投与量で毎日１回投与される、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。
【請求項１５０】
前記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩が、２００ｍｇの投与量で毎日１回投与される、先行請求項のいずれか１項に記載の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、低いｐＨにおいて溶解性が高い、例えば、ｐＨ１．２において１０ｍＭを超える溶解度を有する、ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩、

それを含む医薬組成物、及びＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む固形経口製剤に関する。

【背景技術】

【０００２】

メラノコルチン（ＭＣ）受容体（ＭＣ１Ｒ～ＭＣ５Ｒ）は、クラスＡのＧタンパク質共役型受容体（ＧＰＣＲ）のファミリーであり、それらの広い分布及びそれらが調節する生理学的過程が多様であるため、複数の条件にとって魅力的な治療標的である。ＭＣ１Ｒは、白血球上で発現するため、ＵＶ光により誘導される日焼け及び他の免疫応答を調節する。ＭＣ２Ｒは、副腎のコルチゾール産生を調節し、ＭＣ５Ｒは、外分泌腺の分泌物に関与する。ＭＣ３Ｒ及びＭＣ４Ｒは、特定の抗炎症役割に加えて、エネルギー恒常性に対して非冗長機能を発揮するのに対し、ＭＣ３Ｒ活性化は、関節炎などの関節の炎症を特に保護し、ＭＣ４Ｒは、脳の炎症における神経保護を提供する。したがって、ＭＣＲ薬物では、皮膚状態、心臓血管病理、関節の炎症、肥満及び悪液質など、複数の病理状況を標的とすることができる。

【０００３】

末梢性ＭＣ１Ｒ及びＭＣ３Ｒは、抗炎症を誘導するために薬理学的に活性化され得る。内因性アゴニストであるα－メラノサイト刺激ホルモン（αＭＳＨ）は、他の保護メディエータと同様に、免疫細胞によって放出され、炎症誘発性シグナルのバランスを取り、これにより過度の組織損傷を防ぐ。炎症の概念の解明と並行して、ＭＣ１Ｒ及びＭＣ３Ｒを標的とした治療薬は、身体自体の保護源を模倣することによって作用し、より軽い負荷の副作用を特徴とし得る。

【０００４】

コルチコトロピンまたはアドレノコルチコトロピンホルモン（ＡＣＴＨ）の使用は、１９５０年代初期以来、リウマチ性疾患に有効であることが示されているが、合成グルココルチコイドが利用可能になったときに、この使用は減少した。しかしながら、免疫細胞における末梢性ＭＣ受容体の活性化を伴うＡＣＴＨの代替的な抗炎症機構の発見により、痛風またはＲＡ（関節リウマチ）などの関節疾患の治療のための、ステロイド産生効果を有しない新規なＡＣＴＨ様分子の開発に関心が寄せられている。市販のＡＣＴＨ製剤に加えて、新規のＭＣ薬物の翻訳送達において、これまでに得られていた受容体選択性が欠如することにより制限される。

【０００５】

Ｇタンパク質共役型受容体薬物の発見における革新的アプローチは、この制限を克服する助けとなり得る。アロステリック調節は、アロステリック部位と呼ばれる受容体タンパク質の別個の部位に結合することによって、分子が内因性リガンドの効果を増強する（正の調節）または低減（負の調節）する能力にある。５つのＭＣＲの中で、アロステリック領域は、保存が少ないため、より高い選択性が予想されており、実際に、ＭＣ４Ｒにおけるアロステリック調節因子は、肥満治療のために現在開発中である。

【０００６】

治療上の重要な関心を示す別の新規概念は、バイアス型アゴニスト作用のものである。受容体が２つの特有の立体配座（すなわち、活性な立体配座及び不活性な立体配座）に存在し得るというこれまでの概念は、複数の活性立体配座が存在し得るという概念に取って代わり、それぞれの立体配座が、複数の機能的結果をもたらす別のシグナルを生成する。受容体の活性化は、線形及び静的ではなく、高度に動的かつ多次元のプロセスとして生じ、このプロセスでは、活性な立体配座の多様性が、異なる分子によって誘導され、これにより、明確な効果がもたらされ得る。

【０００７】

副腎皮質刺激ホルモン（ＡＣＴＨ）または非ステロイド産生メラノコルチンペプチドを用いたメラノコルチン療法では、実験用糸球体疾患においてタンパク尿及び糸球体損傷を軽減し、様々な糸球体症を有する患者では、ステロイド耐性患者においてさえも、ネフローゼ症候群の寛解を誘導する。

【０００８】
ＭＣＲに対して活性を有するフェニルピロールアミノグアニジン化合物は、ＷＯ２００７／１４１３４３に開示されている。
【０００９】
低分子ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－トランス－｛３－［１－（２－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピロール－２－イル］－アリリデン｝－アミノグアニジン）（または具体的にはＮ’’－［（Ｅ）－［（２Ｅ）－３－［１－（２－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピロール－２－イル］プロパ－２－エン－１－イリデン］アミノ］グアニジン）は、受容体ＭＣ１Ｒ及びＭＣ３Ｒにおいて、バイアス型アゴニストとして特徴づけられており、ＭＣ３Ｒは、カノニカルｃＡＭＰ生成を誘導しないが、初代マクロファージ内で誘発されるエフェロサイトーシス誘発性（ｐｒｏｅｆｆｅｒｏｃｙｔｉｃ）効果に関与するシグナル伝達であるＥＲＫ１／２リン酸化を引き起こす。ＡＰ１１８９は、マクロファージでのサイトカイン放出を減少させることが示されたが、メラニン生成は、メラノサイト中ではＡＰ１１８９によって誘導されなかった。ｉｎ　ｖｉｖｏでは、ＡＰ１１８９が腹膜炎における抗炎症作用を誘発し、分解段階を加速し、実験的炎症性関節炎における関節破壊の肉眼的及び組織学的パラメータを大幅に低下させることが示されている。したがって、ＡＰ１１８９は、メラニン生成に対する効果の欠如と共に抗炎症特性を有するＭＣ１Ｒ及びＭＣ３Ｒでのバイアス型二重アゴニストである。
【００１０】
胃は、表面積が小さく、通常、薬物が胃内にあまり長く留まることはないため、薬物の投与量の総吸収において、胃内での薬物の吸収は、通常、重要な要素でない。さらに、一部の薬物は、胃のｐＨによりイオン化され、あまり良く吸収されない。一部の薬物は、胃のｐＨにより分解され、その吸収が低下する。したがって、胃のｐＨ及び胃から消失する速度は、すべての経口薬物のアベイラビリティ及び曝露に影響を与え得る。
【００１１】
ＡＰ１１８９は、現在、腎疾患ｉＭＮ（特発性膜性腎症）、メトトレキサート（ＭＴＸ）と組み合わせた関節リウマチ、及びＣＯＶＩＤ１９患者の急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）における有効性について、臨床試験で調査されている。臨床で現在用いられている製剤は、アルカリ性賦形剤を含む懸濁液であり、これは以前の腸溶性コーティング錠剤製剤（小腸を標的とする）の後に行う。腸溶性コーティング錠剤は、最適以下の吸収及び低いバイオアベイラビリティを示した。
【発明の概要】
【００１２】
低ｐＨ（胃区画の低ｐＨなど）での分解を回避するために、ＡＰ１１８９は、腸溶性コーティング錠剤として、その後アルカリ性懸濁液として製剤化されている。ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩のサブセットは、胃内ｐＨを模倣するｐＨ１．２などの低ｐＨにおいて可溶性が高いことが現在示されている。例えば、ＡＰ１１８９の酢酸塩形態及びコハク酸塩形態は、低ｐＨにおいて驚くほど可溶性が高いことに対して、他の塩の形態は、低ｐＨにおいてそのような高い溶解性を示さない（例えば、ＡＰ１１８９のトシル酸塩形態）。
【００１３】
したがって、この知見に基づき、ＡＰ１１８９の酢酸塩形態及びコハク酸塩形態など、ＡＰ１１８９の特定の薬学的に許容される塩は、以前の腸溶性コーティング錠剤及び現在のアルカリ性懸濁液中で試みられているような、胃区画の低ｐＨなどの低ｐＨからの保護を必要としないことが示されている。それとは対照的に、即放性固形経口製剤が、腸溶性コーティング錠剤と比較して優れたバイオアベイラビリティを有し、かつＡＰ１１８９のアルカリ性懸濁液及びその薬学的に許容される塩より優れているかまたは同等であり、これらの塩が、低ｐＨにおいて可溶性が高いことがここでは示されている。低いｐＨ、例えばｐＨ１．２において溶解度が高いことにより、経口摂取後の胃区画での速やかな放出及び吸収が促進される。

【００１４】
ＡＰ１１８９及びその薬学的に許容される塩を、胃区画を標的とする固形経口製剤に製剤化することは、バイオアベイラビリティ及び曝露を改善し、投与を容易にするという点で、現在利用可能な製剤よりも優れている。
【００１５】
本開示の一態様は、ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）を提供することであって、ここで、上記薬学的に許容される塩は、低ｐＨにおいて高い溶解性を有する。
【００１６】
いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、胃のｐＨにおいて、例えば約０．５～３．５のｐＨにおいて、例えば約１．２のｐＨにおいて、高い溶解度を有する。
【００１７】
いくつかの実施形態では、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、少なくとも１０ｍＭ、例えばｐＨ１．２において、少なくとも１２ｍＭ、例えばｐＨ１．２において、少なくとも１５ｍＭ、例えばｐＨ１．２において、少なくとも２０ｍＭ、またはそれより高い。いくつかの実施形態では、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、少なくとも１０ｍＭである。いくつかの実施形態では、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、少なくとも１５ｍＭである。いくつかの実施形態では、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、少なくとも５０ｍＭである。
【００１８】
いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、以下からなる群から選択される：
ＡＰ１１８９の酢酸塩（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩；「ＡＰ１１８９酢酸塩」）、
ＡＰ１１８９のコハク酸塩（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩；「ＡＰ１１８９コハク酸塩」）、
ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－マンデル酸塩、「ＡＰ１１８９ＤＬ－マンデル酸塩」）、
ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン馬尿酸塩；「ＡＰ１１８９馬尿酸塩」）、
ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＬ－乳酸塩；「ＡＰ１１８９Ｌ－乳酸塩」）、
ＡＰ１１８９のベシル酸塩（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムベシル酸塩、「ＡＰ１１８９ベシル酸塩」）、
ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムオキソグルタル酸塩；「ＡＰ１１８９オキソグルタル酸塩」）、
ＡＰ１１８９のギ酸の塩（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンのギ酸塩、「ＡＰ１１８９ギ酸塩」）、
ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－乳酸塩；「ＡＰ１１８９ＤＬ－乳酸塩」）、

ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジングルタル酸塩；「ＡＰ１１８９グルタル酸塩」）、
ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンのアジピン酸塩、「ＡＰ１１８９アジピン酸塩」）、及び
ＡＰ１１８９の硝酸塩（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム硝酸塩；「ＡＰ１１８９硝酸塩」）。

【００１９】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、ＡＰ１１８９の酢酸塩（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩）、及びＡＰ１１８９のコハク酸塩（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩）から選択される。

【００２０】

本明細書に開示のＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む経口製剤を提供することも、本開示の一態様である。いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を主として胃区画に送達し、これにより、上記ＡＰ１１８９の胃吸収が可能になる。

【００２１】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む経口製剤は、固形経口剤形である。いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む経口製剤は、即放性固形経口剤形である。

【００２２】

腎疾患、関節炎疾患、ウイルス性疾患またはウイルス性障害、心血管疾患及び／またはアテローム性動脈硬化症、ならびに全身性炎症性障害などの疾患または障害の治療において使用するためのＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む経口製剤を提供することも本開示の一態様である。

【図面の簡単な説明】

【００２３】

【図１】処置による平均ＡＰ１１８９血漿中濃度対時間を示す。処置Ａ（正方形）：懸濁液中のＡＰ１１８９酢酸塩粉末。処置Ｂ（三角形）：ＡＰ１１８９酢酸塩腸溶性コーティング錠剤製剤、空腹時。処置Ｃ（円）：ＡＰ１１８９酢酸塩腸溶性コーティング錠剤製剤、食後。実施例５を参照されたい。

【図２】平均ＡＰ１１８９血漿中濃度（ｎｇ／ｍＬ）対時間を示す。１日目（円）。７日目（三角形）。１４日目（正方形）（腸溶性コーティング錠剤）。実施例６を参照されたい。

【図３】製剤（ＡＰ１１８９酢酸塩経口懸濁液、アルカリ；ＡＰ１１８９酢酸塩即放性錠剤「ＡＰ１１８９」及びＡＰ１１８９コハク酸塩即放性錠剤「ＳＰ１１８９」）に対して示されたＡＵＣ$_{0-24}$（ＡＰ１１８９の血漿中濃度）を示す。データは、１日目及び５日目にプールした。実施例８を参照されたい。

【図４】製剤（ＡＰ１１８９酢酸塩経口懸濁液、アルカリ；ＡＰ１１８９酢酸塩即放性錠剤「ＡＰ１１８９」及びＡＰ１１８９コハク酸塩即放性錠剤「ＳＰ１１８９」）に対して示されたＣｍａｘ（ＡＰ１１８９の血漿中濃度）を示す。データは、１日目及び５日目にプールした。実施例８を参照されたい。

【図５】時間０～２４時間に対するＡＰ１１８９の血漿中濃度を示す。データは、ＡＰ１１８９酢酸塩経口懸濁液、アルカリ剤；ＡＰ１１８９酢酸塩即放性錠剤「ＡＰ１１８９」、及びＡＰ１１８９コハク酸塩即放性錠剤「ＳＰ１１８９」について示す。実施例９を参照されたい。

【発明を実施するための形態】

【００２４】
定義
本文脈における「薬学的に許容される誘導体」という用語は、対象に有害ではない塩を示す、薬学的に許容される塩を含む。かかる塩としては、薬学的に許容される塩基または酸付加塩、ならびに薬学的に許容される金属塩、アンモニウム塩、及びアルキル化アンモニウム塩が含まれる。薬学的に許容される誘導体は、生物学的に活性化合物に代謝され得る化合物のエステル及びプロドラッグ、もしくは他の前駆体、または化合物の結晶形態をさらに含む。
【００２５】
ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の溶解度が、ｐＨ１．２において少なくとも１０ｍＭ、例えばｐＨ１．２において少なくとも１２ｍＭ、例えばｐＨ１．２において少なくとも１５ｍＭ、例えばｐＨ１．２において少なくとも２０ｍＭである場合、本開示によれば、低ｐＨで可溶性が高いとみなされる。
【００２６】
ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び異性体形態を含む）への言及は、そのような塩の非晶質形態及びあらゆる多形（結晶）形態を包含することを意味する。当業者であれば、ＡＰ１１８９塩の多形形態を調製する方法を知っている。ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の多形形態は、ＰＣＴ／ＥＰ２０２２／０６６８８４に開示されている。
【００２７】
本明細書に使用されている化合物の「薬学的有効量」という用語は、所与の疾患または障害及びその合併症の臨床症状を治癒、緩和、予防、そのリスクの低減、または部分的に阻止するのに十分な量を指す。これを達成するのに十分な量を「治療有効量」と定義する。目的ごとに有効な量は、疾患または損傷の重症度、ならびに対象の体重及び一般的な状態に依存するであろう。適切な投与量の決定は、すべて訓練を受けた医師または獣医師の通常の技能の範囲内である、値のマトリックスを構築し、マトリックス内の異なる点をテストすることによる日常的な実験方法を使用して達成できることが理解されよう。
【００２８】
本明細書で使用される「治療」及び「治療すること」という用語は、状態、疾患または障害と闘う目的のための対象の管理及びケアを指す。この用語は、対象が患っている所与の状態に対するすべての治療法を含むことを意図したものである。治療される対象は、好ましくは、哺乳動物、特に、ヒトである。しかしながら、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ヒツジ及びブタなどの動物の処置も本発明の範囲内である。処置を受ける対象は様々な年齢の対象であることができる。
【００２９】
本明細書で言及される「関節炎疾患」は、関節の炎症を呈する炎症性疾患である。関節炎としても知られている。
【００３０】
ｐＨは、溶液の酸性度もしくはアルカリ性度の測定値であるか、または溶液中の水素イオン濃度の負の対数尺度である。水素イオン濃度が高いほど、溶液はより酸性になり、低いｐＨで表される。水素イオン濃度が低いほど、溶液はよりアルカリ性になり、高いｐＨで表される。ｐＨスケールは、１（強酸性）～７（中性）～１４（強アルカリ性）である。
【００３１】
本明細書で言及される「おおよそ」及び「約」という用語は同義である。いくつかの実施形態では、「おおよそ」及び「約」は、列挙された量、値、または持続時間の±５％、±４．５％、±４％、±３．５％、±３％、±２．５％、±２％、±１．７５％、±１．５％、±１．２５％、±１％、±０．９％、±０．８％、±０．７％、±０．６％、±０．５％、±０．４％、±０．３％、±０．２％、±０．１％、±０．０９％、±０．０８

％、±０．０７％、±０．０６％、±０．０５％、±０．０４％、±０．０３％、±０．０２％、または±０．０１％を指す。いくつかの実施形態では、「おおよそ」及び「約」は、列挙された量、値、または持続時間の±２．５％、±２％、±１．７５％、±１．５％、±１．２５％、±１％、±０．９％、±０．８％、±０．７％、±０．６％、±０．５％を指す。いくつかの実施形態では、「おおよそ」及び「約」は、列挙された量、値、または持続時間の±１％を指す。いくつかの実施形態では、「おおよそ」及び「約」は、列挙された量、値、または持続時間の±０．５％を指す。いくつかの実施形態では、「おおよそ」及び「約」は、列挙された量、値、または持続時間の±０．１％を指す。

【００３２】

詳細な説明

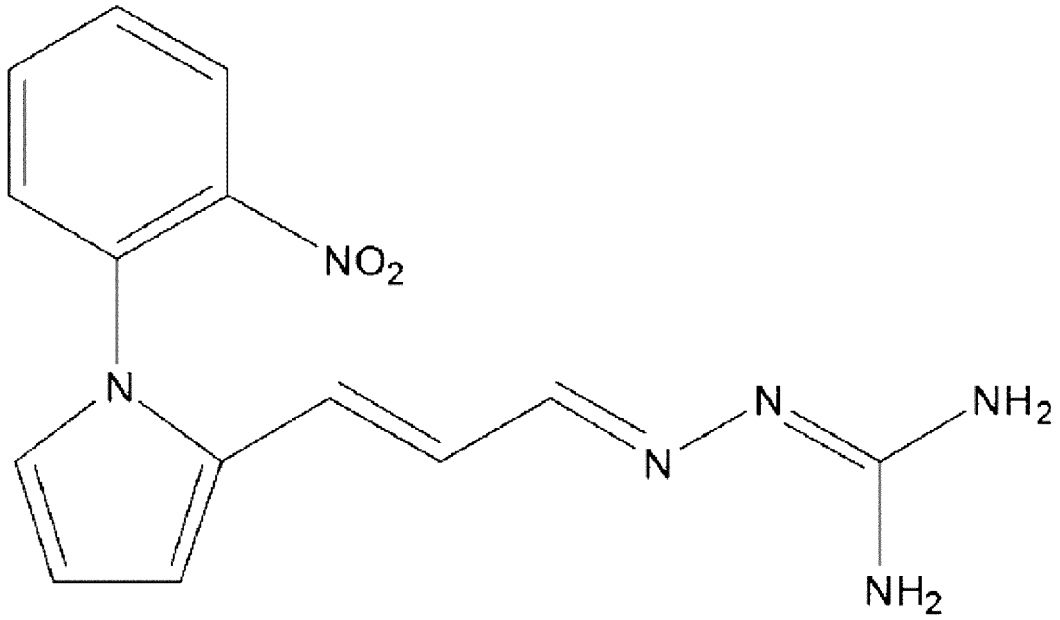
本開示の化合物

本開示は、フェニルピロールアミノグアニジン化合物の特定の塩形態を提供する。「本開示の化合物」とは、本明細書で以下に定義される化合物を意味する。

【００３３】

ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）（その互変異性体形態及び異性体形態を含む）は、式Ｉの化学構造を有する：

【化１】



式Ｉ。

【００３４】

いくつかの実施形態では、本化合物は、本明細書全体を通して特定される、Ｎ’’－［（Ｅ）－［（２Ｅ）－３－［１－（２－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピロール－２－イル］プロパ－２－エン－１－イリデン］アミノ］グアニジンまたはその薬学的に許容される塩である。

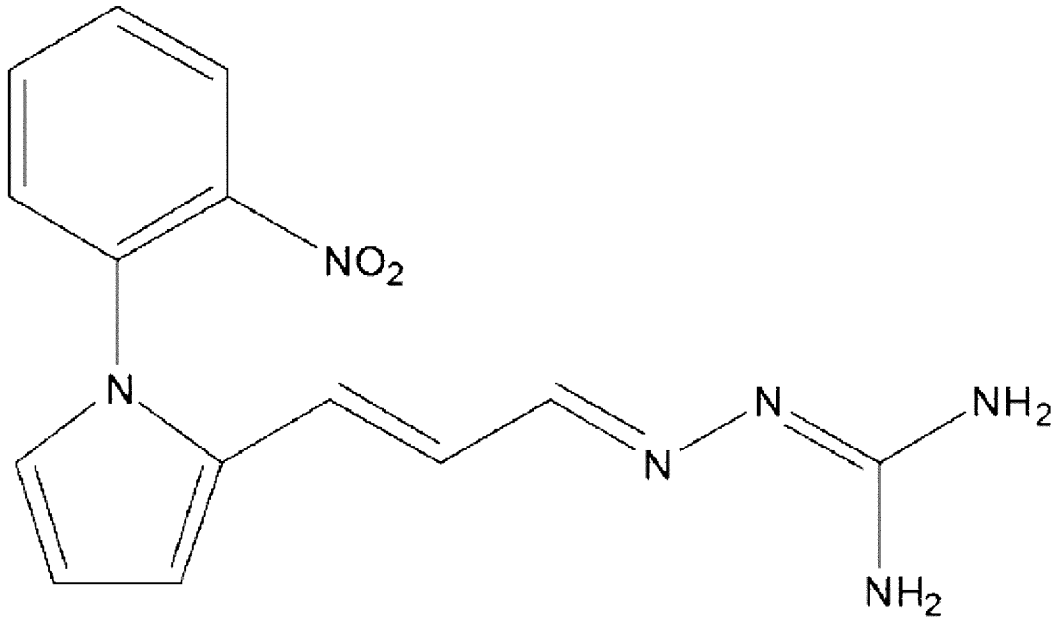
【００３５】

本開示のいくつかの実施形態では、本開示の化合物は、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩である。

【００３６】

本開示のいくつかの実施形態では、式ＩのＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩：

【化２】



式Ｉ、

（その互変異性体形態及び異性体形態を含む）が提供され、これは、低いｐＨにおいて可溶性である、例えば低いｐＨにおいて可溶性が高い。

【００３７】

本開示のいくつかの実施形態では、低ｐＨ（例えば、酸性ｐＨ）において可溶性であるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩が提供される。

【００３８】

本開示のいくつかの実施形態では、低ｐＨ（例えば酸性ｐＨ）において可溶性が高いＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩、例えば低ｐＨにおいて高い溶解度を有するＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩が提供される。

【００３９】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び異性体形態を含む）が提供され、ここで、上記薬学的に許容される塩は、低いｐＨにおいて高い溶解度を有する。

【００４０】

いくつかの実施形態では、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、低いｐＨにおいて高い溶解度を有する。

【００４１】

いくつかの実施形態では、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、胃のｐＨにおいて高い溶解度を有する。

【００４２】

いくつかの実施形態における「高溶解度」への言及は、「高可溶性」を指す。

【００４３】

本明細書における胃のｐＨは、約１～３のｐＨを有する胃（胃液、胃酸）のｐＨを指す。塩酸は、胃壁細胞によって分泌され、特定の細菌を死滅させるか、またはその成長を減少させ、それらが胃腸管に入る際にタンパク質の変性を促進させる。胃酸は、必要に応じて、例えば食後などに、産生を増加させるためにフィードバック系において制御される。胃内の他の細胞は、重炭酸塩、すなわち塩基を産生して流体を緩衝し、これによりｐＨ値の制御を確実に行う。これらの細胞は、胃酸が胃に損傷を与えるのを防ぐための粘液、すなわち粘性バリアも産生する。胃酸のｐＨは、ヒト胃内管腔内で１．５～３．５であり、

これは、プロトンポンプH^+／K^+ＡＴＰアーゼによって維持される水準である。食物が胃に入ると（ｐＨ６と同じ高さに）ｐＨレベルが上昇するが、胃酸が分泌されると、ｐＨレベルは消化全体を通じて再び低下する。

【００４４】

いくつかの実施形態では、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、１～３のｐＨにおいて、例えば０．５～３．５のｐＨにおいて可溶性である。いくつかの実施形態では、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、約１．２のｐＨにおいて可溶性である。

【００４５】

いくつかの実施形態では、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、１～３のｐＨにおいて、例えば０．５～３．５のｐＨにおいて高い溶解度を有する。

【００４６】

いくつかの実施形態では、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、約１．２のｐＨにおいて、高い溶解度を有する。

【００４７】

いくつかの実施形態では、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、ｐＨ１．２において、高い溶解度を有する。

【００４８】

いくつかの実施形態では、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、酸性条件において、高い溶解度を有する。いくつかの実施形態では、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、酸性条件において、可溶性が高い。

【００４９】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び異性体形態を含む）が提供され、これは、低ｐＨにおいて可溶性が高い。

【００５０】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、それらが低ｐＨ、例えば酸性ｐＨにおいて、例えば約１．２のｐＨにおいて、特定の濃度（ｍＭ）、またはそれより高い溶解度を有する場合、低ｐＨにおいて可溶性であるかまたは高可溶性であるとみなす。

【００５１】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び異性体形態を含む）が提供され、これらは、以下の溶解度を有する：ｐＨ１．２において、少なくとも１０ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも１１ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも１２ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも１３ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも１４ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも１５ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも１６ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも１７ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも１８ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも１９ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも２０ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも２５ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも３０ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも３５ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも４０ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも４５ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも５０ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも６０ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも７０ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも８０ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも９０ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも１００ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも１１０ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも１２０ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも１３０ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも１４０ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも１５０ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも１７５ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも２００ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも２５０ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも３００ｍＭ、ｐ

Ｈ１．２において、少なくとも３５０ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも４００ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも４５０ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも５００ｍＭ、ｐＨ１．２において、少なくとも５５０ｍＭ。

【００５２】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び異性体形態を含む）が提供され、これは、ｐＨ１～３、例えばｐＨ０．５～３．５において、少なくとも１０ｍＭの溶解度を有する。

【００５３】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び異性体形態を含む）が提供され、これは、ｐＨ１．２において、少なくとも１０ｍＭの溶解度を有する。

【００５４】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び異性体形態を含む）が提供され、これは、ｐＨ１～３、例えばｐＨ０．５～３．５において、少なくとも１５ｍＭの溶解度を有する。

【００５５】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び異性体形態を含む）が提供され、これは、ｐＨ１．２において、少なくとも１５ｍＭの溶解度を有する。

【００５６】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び異性体形態を含む）が提供され、これは、ｐＨ１～３、例えばｐＨ０．５～３．５において、１５ｍＭ以上５０ｍＭ未満の溶解度を有する。

【００５７】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び異性体形態を含む）が提供され、これは、ｐＨ１．２において、１５ｍＭ以上５０ｍＭ未満の溶解度を有する。

【００５８】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び異性体形態を含む）が提供され、これは、ｐＨ１～３、例えばｐＨ０．５～３．５において、５０ｍＭ以上の溶解度を有する。

【００５９】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び異性体形態を含む）が提供され、これは、ｐＨ１．２において、５０ｍＭ以上の溶解度を有する。

【００６０】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び異性体形態を含む）が提供され、これは、以下の溶解度を有する：ｐＨ１．２において、少なくとも２５ｍｇ／ｍＬ、ｐＨ１．２において、少なくとも５０ｍｇ／ｍＬ、ｐＨ１．２において、少なくとも７５ｍｇ／ｍＬ、ｐＨ１

．２において、少なくとも１００ｍｇ／ｍＬ、ｐＨ１．２において、少なくとも１２５ｍｇ／ｍＬ、ｐＨ１．２において、少なくとも１５０ｍｇ／ｍＬ、ｐＨ１．２において、少なくとも１７５ｍｇ／ｍＬ、ｐＨ１．２において、少なくとも２００ｍｇ／ｍＬ。

【００６１】

本発明者らは、驚くべきことに、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩のサブセットが、低いｐＨにおいて可溶性が高いことを見出した。

【００６２】

特に、本発明者らは、驚くべきことに、ＡＰ１１８９の酢酸塩、ＡＰ１１８９のコハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、及びＡＰ１１８９のアジピン酸の塩が、低ｐＨにおいて可溶性が高く、例えばｐＨ１．２において可溶性が高いことを見出した。それとは対照的に、例えば、ＡＰ１１８９のトシル酸塩は、低いｐＨにおいて顕著に可溶性が低い。

【００６３】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、ｐＨ１．２などの低いｐＨにおいて、ＡＰ１１８９フマル酸塩及び／またはＡＰ１１８９トシル酸塩及び／またはＡＰ１１８９ナパジシル酸塩、及び／またはＡＰ１１８９エシル酸塩、及び／またはＡＰ１１８９エジシル酸塩、及び／またはＡＰ１１８９サイクラミン酸塩、及び／またはＡＰ１１８９シュウ酸塩、及び／またはＡＰ１１８９（＋）－カンファー－１０－スルホン酸塩よりも高い溶解度を有する。

【００６４】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、低いｐＨ、例えばｐＨ１．２において、ＡＰ１１８９トシル酸塩よりも高い溶解度を有する。

【００６５】

ＡＰ１１８９可溶性塩

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、以下からなる群から選択される：

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－マンデル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン馬尿酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムベシル酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムオキソグルタル酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンギ酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）

；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジングルタル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンアジピン酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；及び
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム硝酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）。

【００６６】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９塩の溶解度は、ｐＨ１～３など、ｐＨ０．５～３．５など、ｐＨ１．２などの低ｐＨにおいて少なくとも１５ｍＭである。

【００６７】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、以下からなる群から選択される：
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－マンデル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン馬尿酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；及び
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）。

【００６８】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９塩の溶解度は、ｐＨ１～３など、ｐＨ０．５～３．５など、ｐＨ１．２などの低ｐＨにおいて少なくとも５０ｍＭである。

【００６９】

いくつかの実施形態では、本開示によるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、以下からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の結晶形態または多形形態である：ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩。多形形態は、ＰＣＴ／ＥＰ２０２２／０６６８８４において調製及び開示されており、その開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【００７０】

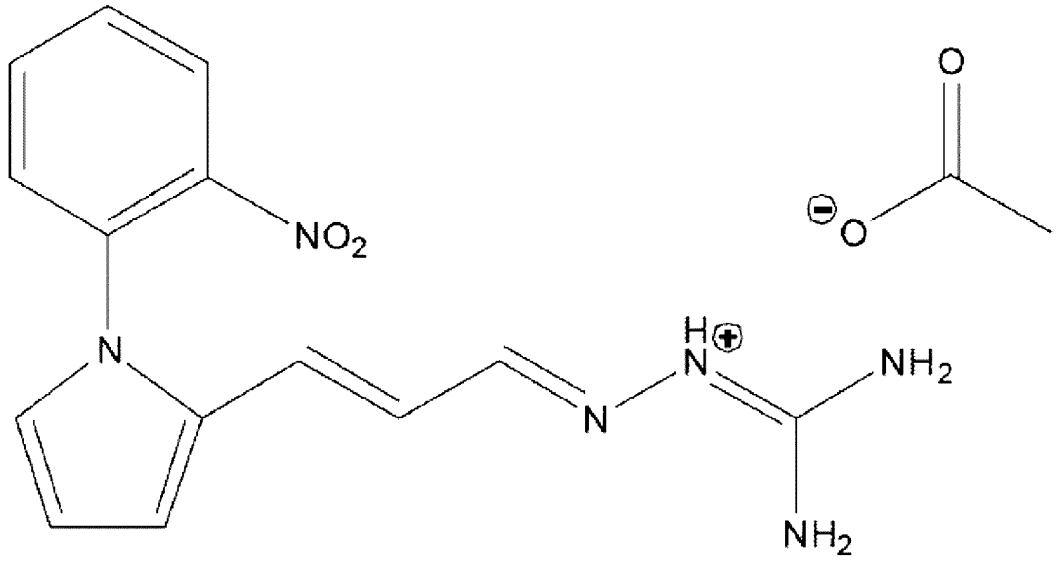
ＡＰ１１８９酢酸塩

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９酢酸塩）である。

【００７１】

本開示のいくつかの実施形態では、式ＩＩのＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の酢酸塩；

【化３】



式ＩＩ

（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）が提供される。

【００７２】

いくつかの実施形態では、上記ＡＰ１１８９酢酸塩は、低いｐＨにおいて高い溶解度、例えば約０．５～３．５のｐＨにおいて高い溶解度、例えば約１～３のｐＨにおいて高い溶解度、例えば約１．２のｐＨにおいて高い溶解度を有する。

【００７３】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩の溶解度は、Ｈ１．２において少なくとも５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも６０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも７０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも８０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも９０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１１０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１３０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１４０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１７５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも６００ｍＭである。

【００７４】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、おおよそ６１７ｍＭ±２００ｍＭである。本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、おおよそ６１７ｍＭ±１００ｍＭである。本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、おおよそ６１７ｍＭ±５０ｍＭである。

【００７５】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、少なくとも２５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５０ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも７５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１００ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５０ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１

．２において、少なくとも１７５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２００ｍｇ／ｍＬである。

【００７６】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、おおよそ２２３ｍｇ／ｍＬ±１００ｍｇ／ｍＬである。本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、おおよそ２２３ｍｇ／ｍＬ±７５ｍｇ／ｍＬである。本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、おおよそ２２３ｍｇ／ｍＬ±５０ｍｇ／ｍＬである。本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、おおよそ２２３ｍｇ／ｍＬ±２５ｍｇ／ｍＬである。

【００７７】

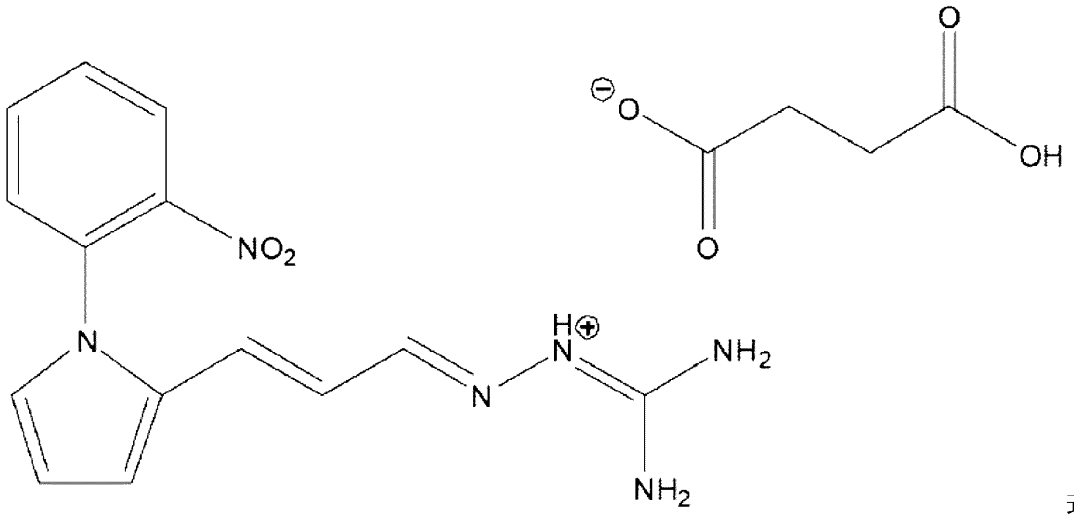
ＡＰ１１８９コハク酸塩

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＳＰ１１８９）である。

【００７８】

本開示のいくつかの実施形態では、式ＩＩＩのＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）のコハク酸塩；

【化４】



式ＩＩＩ

（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）が提供される。

【００７９】

いくつかの実施形態では、上記ＡＰ１１８９コハク酸塩は、低いｐＨにおいて高い溶解度、例えば約０．５～３．５のｐＨにおいて高い溶解度、例えば約１～３のｐＨにおいて高い溶解度、例えば約１．２のｐＨにおいて高い溶解度を有する。

【００８０】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９コハク酸塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、少なくとも２０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも６０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも７０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも８０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも９０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１１０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２０ｍＭ

、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１３０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１４０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１７５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５５０ｍＭである。

【００８１】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９コハク酸塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、おおよそ５９３ｍＭ±２００ｍＭである。本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９コハク酸塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、おおよそ５９３ｍＭ±１００ｍＭである。本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９コハク酸塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、おおよそ５９３ｍＭ±５０ｍＭである。

【００８２】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９コハク酸塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、少なくとも２５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５０ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも７５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１００ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５０ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１７５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２００ｍｇ／ｍＬである。

【００８３】

本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９コハク酸塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、おおよそ２４５ｍｇ／ｍＬ±１００ｍｇ／ｍＬである。本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９コハク酸塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、おおよそ２４５ｍｇ／ｍＬ±７５ｍｇ／ｍＬである。本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９コハク酸塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、おおよそ２４５ｍｇ／ｍＬ±５０ｍｇ／ｍＬである。本開示のいくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９コハク酸塩の溶解度は、ｐＨ１．２において、おおよそ２４５ｍｇ／ｍＬ±２５ｍｇ／ｍＬである。

【００８４】

医薬組成物

また、本開示の態様は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンの薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９）を含む医薬組成物を提供することである。

【００８５】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、以下からなる群から選択される化合物を含む：

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－マンデル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン馬尿酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデン

アミノ］－グアニジンＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムベシル酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムオキソグルタル酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンギ酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジングルタル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンアジピン酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；及び
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム硝酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）。

【００８６】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、以下からなる群から選択される化合物を含む：
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－マンデル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン馬尿酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；及び
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）。

【００８７】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９酢酸塩）を含む。

【００８８】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９コハク酸塩、「ＳＰ１１８９」）を含む。

【００８９】

用語「組成物」及び「医薬組成物」は、本明細書において互換的に使用され得る。

【００９０】

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン（ＡＰ１１８９）の薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の単

位剤形を提供することも本開示の態様である。

【００９１】

いくつかの実施形態では、単位剤形は、以下からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を含む：ＡＰ１１８９の酢酸塩、ＡＰ１１８９のコハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩。

【００９２】

いくつかの実施形態では、単位剤形は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９酢酸塩）を含む医薬組成物を含む。

【００９３】

いくつかの実施形態では、単位剤形は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＳＰ１１８９）を含む医薬組成物を含む。

【００９４】

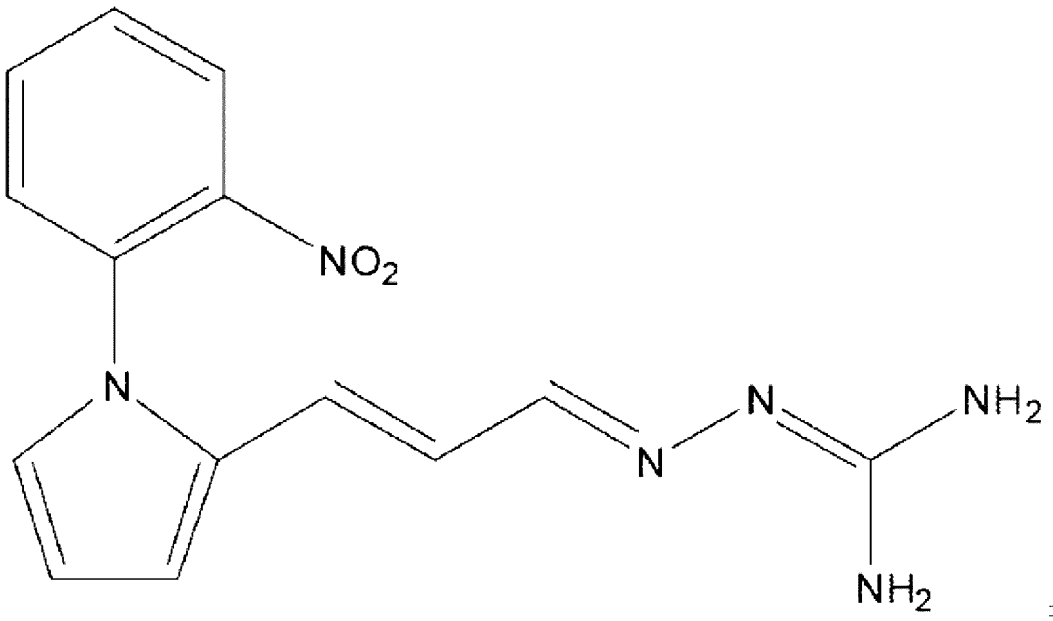
経口製剤

本開示の一態様は、低ｐＨにおいて可溶性である、例えば、低ｐＨにおいて高い溶解度を有する、可溶形態のＡＰ１１８９またはその薬学的に許容される塩を含む経口製剤を提供することである。

【００９５】

本開示の一態様は、式ＩのＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩：

【化５】



式Ｉ、

（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）を含む経口製剤を提供することであって、ここで、上記薬学的に許容される塩は、低いｐＨにおいて可溶性であり、例えば、低いｐＨにおいて高い溶解度を有する。

【００９６】

また、開示されるのは、ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－

１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）であって、低いｐＨにおいて可溶性であり、例えば、低いｐＨにおいて高い溶解度を有する薬学的に許容される塩と、少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤と、を含む経口製剤である。

【００９７】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）を含み、上記薬学的に許容される塩は、以下の溶解度を有する：ｐＨ１．２において、少なくとも１０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１１ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１３ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１４ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１６ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１７ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１８ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１９ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも６０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも７０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも８０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも９０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１１０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１３０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１４０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１７５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５５０ｍＭ。

【００９８】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）を含み、ここで、上記薬学的に許容される塩は、ｐＨ１．２において、少なくとも１０ｍＭ；例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において１５ｍＭ以上５０ｍＭ未満の溶解度、例えば、５０ｍＭ以上の溶解度を有する。

【００９９】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、ＡＰ１１８９（（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン）の薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）を含み、ここで、上記薬学的に許容される塩は、以下の溶解度を有する：ｐＨ１．２において、少なくとも２５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５０ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも７５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１００ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５０ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１７５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２００ｍｇ／ｍＬ。

【０１００】

本開示の一態様はまた、以下からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容さ

れる塩：
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－マンデル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン馬尿酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムベシル酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムオキソグルタル酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンギ酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジングルタル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンアジピン酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；及び
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム硝酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
と、任意選択により、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む経口製剤を提供することである。

【０１０１】

本開示の一態様はまた、以下からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩：
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－マンデル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン馬尿酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；及び
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；

と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む経口製剤を提供することである。

【０１０２】

本開示の一態様はまた、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９酢酸塩）と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む経口製剤を提供することである。

【０１０３】

本開示の一態様はまた、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＳＰ１１８９）と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む経口製剤を提供することである。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を胃区画（または胃）に送達する。いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、主として、または大部分は、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を胃区画（または胃）に送達する。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、胃区画内で、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を放出する。いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、主として、または大部分は、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を胃区画（または胃）内で放出する。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、即時放出により、放出遅延により、バースト放出により、または主にもしくは大部分が胃区画内で上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を放出するいずれかの手段により、胃区画内で上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を放出する。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、胃区画内でＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約６５％～約８０％以上を送達する及び／または放出する。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約６５％以上、胃区画内でＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の、例えば、約７０％以上、例えば、約７５％以上、例えば、約８０％以上、例えば、約８５％以上、例えば、約９０％以上、例えば、約９５％以上を送達及び／または放出する。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、胃区画内で、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を即時放出する。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、上記ＡＰ１１８９の胃吸収のために、胃区画内で、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を放出する。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、胃粘液層上での上記ＡＰ１１８９の吸収のために、胃区画内で上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を放出する。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、胃送達用に設計されている。

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、胃放出用に設計されている。

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、胃吸収用に設計されている。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、非アルカリ性である。いくつかの実施形態

では、上記経口製剤は、懸濁液ではない。いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、アルカリ性懸濁液ではない。いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、腸溶性コーティング錠剤ではない。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、固形経口製剤である。

好ましい実施形態では、上記経口製剤は、固形経口製剤である。

【０１１５】

本開示の一態様は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムの薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）と、少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤と、を含む固形経口製剤を提供することであり、ここで、上記薬学的に許容される塩は、低ｐＨにおいて、可溶性であるかまたは可溶性が高く、

例えば、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、以下の溶解度を有する：ｐＨ１．２において、少なくとも１０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１１ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１３ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１４ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１６ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１７ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１８ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１９ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも６０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも７０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも８０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも９０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１１０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１３０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１４０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１７５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも３５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも４５０ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５００ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５５０ｍＭ；

または、例えば、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、以下の溶解度を有する：ｐＨ１．２において、少なくとも２５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも５０ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも７５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１００ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１２５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５０ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１７５ｍｇ／ｍＬ、例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも２００ｍｇ／ｍＬ。

【０１１６】

本開示の一態様は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムの薬学的に許容される塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む固形経口製剤を提供することであって、上記薬学的に許容される塩は、ｐＨ１．２において、少なくとも１０ｍＭの溶解度；例えば、ｐＨ１．２において、少なくとも１５ｍＭ、例えば、ｐＨ１．２において溶解度１５以上５０ｍＭ未満、例えば、溶解度５０ｍＭ以上、を有する。

【０１１７】
本開示のいくつかの実施形態では、以下からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩：
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－マンデル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン馬尿酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムベシル酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムオキソグルタル酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンギ酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジングルタル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンアジピン酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；及び
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム硝酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）、
と、任意選択により、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む固形経口製剤が提供される。
【０１１８】
本開示の一態様は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９酢酸塩）と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む固形経口製剤を提供することである。
【０１１９】
本開示の一態様はまた、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＳＰ１１８９）と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む固形経口製剤を提供することである。
【０１２０】
いくつかの実施形態では、上記固形経口製剤は、固形経口剤形である。
【０１２１】
いくつかの実施形態では、上記固形経口製剤は、胃区画内での放出を標的とするＡＰ１

１８９の薬学的に許容される塩を含む放出遅延固形経口製剤である。
【０１２２】
いくつかの実施形態では、上記固形経口製剤は、即放性固形経口製剤である。
【０１２３】
いくつかの実施形態では、上記固形経口剤形は、即放性固形経口剤形である。
【０１２４】
いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、錠剤である。いくつかの実施形態では、上記固形経口製剤は、錠剤である。いくつかの実施形態では、上記固形経口剤形は、錠剤である。
【０１２５】
本開示の一態様はまた、以下からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩：
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－マンデル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン馬尿酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムベシル酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムオキソグルタル酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンギ酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジングルタル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンアジピン酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；及び
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム硝酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、錠剤などの固形経口剤形を提供することである。
【０１２６】
好ましい実施形態では、本開示は、以下からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩：
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－マンデル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン馬尿酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；及び
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、錠剤などの固形経口剤形を提供する。

【０１２７】

本開示の一態様は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９酢酸塩）と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、錠剤などの固形経口剤形を提供することである。

【０１２８】

本開示の一態様は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＳＰ１１８９）と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、錠剤などの固形経口剤形を提供することである。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含み、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約６５％～約８０％以上が胃区画内の溶液に溶解している固形経口製剤、固形経口剤形または錠剤が提供される。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含み、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約６５％以上、例えば、約７０％以上、例えば、約７５％以上、例えば、約８０％以上、例えば、約８５％以上、例えば、約９０％以上、例えば、約９５％以上が胃区画内で溶液中に溶出している、固形経口製剤、固形経口剤形または錠剤が提供される。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、胃区画内での放出を標的とする本明細書に開示のＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む放出遅延錠剤である。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、胃内保持型放出遅延製剤である。いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、胃内保持型錠剤である。いくつかの実施形態では、上記胃内保持型錠剤は、胃内保持型二層錠剤製剤である。いくつかの実施形態では、上記胃内保持型二層錠剤製剤は、膨潤層及び薬物放出層からなる胃膨潤系などの、胃膨潤系（ＧＳＳ）である。

【０１３３】

本開示の一態様は、以下からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩：
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－マンデル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン馬尿酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムベシル酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムオキソグルタル酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンギ酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジングルタル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンアジピン酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；及び
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム硝酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む胃内保持型放出遅延固形経口製剤、剤形または錠剤を提供することである。

【０１３４】

本開示の一態様は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９酢酸塩）と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む胃内保持型放出遅延固形経口製剤、剤形または錠剤を提供することである。

【０１３５】

本開示の一態様は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＳＰ１１８９）と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む胃内保持型放出遅延固形経口製剤、剤形または錠剤を提供することである。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤は、即放性錠剤である。いくつかの実施形態では、上記固形経口製剤は、即放性錠剤である。

【０１３７】

本開示の一態様は、以下からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩：
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；

（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－マンデル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン馬尿酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムベシル酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムオキソグルタル酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンギ酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジングルタル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンアジピン酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；及び
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム硝酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む即放性固形経口製剤、例えば即放性固形経口剤形、例えば即放性錠剤を提供することである。

【０１３８】

本開示の一態様は、以下からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩：
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＤＬ－マンデル酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジン馬尿酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジンＬ－乳酸の塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）；
と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む即放性固形経口製剤、例えば即放性固形経口剤形、例えば即放性錠剤を提供することである。

【０１３９】

本開示の一態様は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９酢酸塩）と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む即放性固形経口製剤、例えば即放性固形経口剤形、例えば即放性錠剤を提供

することである。
【０１４０】
本開示の一態様は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（その互変異性体形態及び立体異性体形態を含む）（ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＳＰ１１８９）と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む即放性固形経口製剤、例えば即放性固形経口剤形、例えば即放性錠剤を提供することである。
【０１４１】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約６５％～約８０％以上が、約５分で溶液に溶出される。
【０１４２】
いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、またはＡＰ１１８９の硝酸塩を含む経口製剤、例えば、固形経口製剤、例えば、即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩の約６５％～約８０％以上が、約５分で溶液に溶出される。
【０１４３】
いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、またはＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩を含む経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩の約６５％～約８０％以上が、約５分で溶液に溶出される。
【０１４４】
いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩の約６５％～約８０％以上が、約５分で溶液に溶出される。
【０１４５】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約６５％～約８０％以上が、ｐＨ約１～３、例えば、ｐＨ約０．５～３．５；例えば、ｐＨ約０．５～１、例えば、ｐＨ約１～１．５、例えば、ｐＨ約１．５～２、例えば、ｐＨ約２～２．５、例えば、ｐＨ約２．５～３、例えば、ｐＨ約３～３．５において、約５分で溶液に溶出される。
【０１４６】
いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約６５～約８０％以上が、ｐＨ約１～３、例えば、ｐＨ約０．５～３．５；例えばｐＨ約０．５～１、例えばｐＨ約１～１．５、例えばｐＨ約１．５～２、例えばｐＨ約２～２．５、例えばｐＨ約２．５～３、例えば、ｐＨ約３～３．５において、約５分で溶液に溶出される。
【０１４７】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩の約６５～約８０％以上が、ｐＨ約１～３、例えば、ｐＨ約０．５～３．５；例えばｐＨ約０．５～１、例えばｐＨ約１～１．５、例えばｐＨ約１．５～２、例えばｐＨ約２～２．５、例えばｐＨ約２．５～３、例えば、ｐＨ約３～３．５において、約５分で溶液に溶出される。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約６５％～約８０％以上が、ｐＨ約１．２において、約５分で溶液に溶出される。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約６５～約８０％以上が、ｐＨ約１．２において、約５分で溶液に溶出される。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩の約６５～約８０％以上が、ｐＨ約１．２において、約５分で溶液に溶出される。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、モノグラフ溶出試験では、ＡＰ１１８９の名目用量の約６５％～約８０％以上が、約５分で放出される。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む経口製剤、例えば、固形経口製剤、例えば、即放性固形経口製剤が提供され、ここで、モノグラフ溶出試験では、ＡＰ１１８９の名目用量の約６５％～約８０％以上が、約５分で放出される。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩を含む経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、モノグラフ溶出試験では、ＡＰ１１８９の名目用量の約６５％～約８０％以上が、約５分で放出される。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約６５％～約８０％以上が、ｐＨ１（０．１ＮＨＣｌ）において、約５分で溶液に溶出される。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約６５％～約８０％以上が、ｐＨ１において、約５分で溶液に溶出される。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約６５～約８０％以上が、ｐＨ１において、約５分で溶液に溶出される。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩の約６５～約８０％以上が、ｐＨ１において、約５分で溶液に溶出される。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約８０％以上が、約１０分で溶液に溶出される。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約８０％以上が、約１５分で溶液に溶出される。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約８０％以上が、約１０分で、例えば、約１５分で溶液に溶出される。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩の約８０％以上が、約１０分で溶液に溶出される。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩の約８０％以上が、約１５分で溶液に溶出される。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約８０％以上が、ｐＨ約１～３、例えば、ｐＨ約０．５～３．５；例えば、ｐＨ約０．５～１、例えば、ｐＨ約１～１．５、例えば、ｐＨ

約１．５～２、例えば、ｐＨ約２～２．５、例えば、ｐＨ約２．５～３、例えば、ｐＨ約３～３．５において、約１０分で溶液に溶出され、
例えば、ｐＨ約１～３において、例えば、ｐＨ約０．５～３．５；例えば、ｐＨ約０．５～１、例えば、ｐＨ約１～１．５、例えば、ｐＨ約１．５～２、例えば、ｐＨ約２～２．５、例えば、ｐＨ約２．５～３、例えば、ｐＨ約３～３．５において、約１５分で溶液に溶出される。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約８０％以上が、ｐＨ約１～３、例えば、ｐＨ約０．５～３．５；例えば、ｐＨ約０．５～１、例えば、ｐＨ約１～１．５、例えば、ｐＨ約１．５～２、例えば、ｐＨ約２～２．５、例えば、ｐＨ約２．５～３、例えば、ｐＨ約３～３．５において、約１０分で溶液に溶出され、
例えば、ｐＨ約１～３において、例えば、ｐＨ約０．５～３．５；例えば、ｐＨ約０．５～１、例えば、ｐＨ約１～１．５、例えば、ｐＨ約１．５～２、例えば、ｐＨ約２～２．５、例えば、ｐＨ約２．５～３、例えば、ｐＨ約３～３．５において、約１５分で溶液に溶出される。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩の約８０％以上が、ｐＨ約１～３、例えば、ｐＨ約０．５～３．５；例えば、ｐＨ約０．５～１、例えば、ｐＨ約１～１．５、例えば、ｐＨ約１．５～２、例えば、ｐＨ約２～２．５、例えば、ｐＨ約２．５～３、例えば、ｐＨ約３～３．５において、約１０分で溶液に溶出される。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約８０％以上が、ｐＨ約１．２において、約１０分で、ｐＨ約１．２において、約１５分で溶液に溶出される。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約８０％以上が、ｐＨ約１．２において、約１０分で、例えば、ｐＨ約１．２において、約１５分で溶液に溶出される。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩の約８０以上％が、ｐＨ約１．２で、約１０分で溶液に溶出される。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩

を含む経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、モノグラフ溶出試験では、ＡＰ１１８９の名目用量の約８０％以上が、約１０分で放出される。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む経口製剤、例えば、固形経口製剤、例えば、即放性固形経口製剤が提供され、ここで、モノグラフ溶出試験では、ＡＰ１１８９の名目用量の約８０％以上が、約１０分で放出される。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩を含む経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、モノグラフ溶出試験では、ＡＰ１１８９の名目用量の約８０％以上が、約１０分で放出される。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約８０％以上が、ｐＨ約１において、約１０分で、例えば、ｐＨ約１において、約１５分で溶液に溶出される。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約８０％以上が、ｐＨ約１において、約１０分で、例えば、ｐＨ約１において、約１５分で溶液に溶出される。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩の約８０以上％が、ｐＨ約１において、約１０分で溶液に溶出される。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、上記経口製剤、例えば固形経口製剤の崩壊時間は、１／２分～１０分、例えば、１／２分～１分、例えば、１～２分、例えば、２～３分、例えば、３～４分、例えば、４～５分、例えば、５分～６分、例えば、６～７分、例えば、７～８分、例えば、８分～９分、例えば、９分～１０分である。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、上記経口製剤、例えば固形経口製剤の崩壊時間が、１／２分～１０分

、例えば、１／２分～１分、例えば、１～２分、例えば、２～３分、例えば、３～４分、例えば、４～５分、例えば、５分～６分、例えば、６～７分、例えば、７～８分、例えば、８分～９分、例えば、９分～１０分である。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤、例えば即放性固形経口製剤が提供され、ここで、上記経口製剤、例えば固形経口製剤の崩壊時間が、１／２分～１０分、例えば、１／２分～１分、例えば、１～２分、例えば、２～３分、例えば、３～４分、例えば、４～５分、例えば、５分～６分、例えば、６～７分、例えば、７～８分、例えば、８分～９分、例えば、９分～１０分である。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤、例えば固形経口製剤は、投与後約１～６時間、例えば投与後約１～４時間、例えば投与後約１～３時間、例えば投与後約１～２時間のT_{max}を提供する。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤、例えば固形経口製剤は、投与後約６時間、例えば投与後約５時間、例えば投与後約４時間、例えば投与後約３時間、例えば投与後約２．５時間、例えば投与後約２時間、例えば投与後約１時間のT_{max}を提供する。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む、経口製剤、例えば固形経口製剤が提供され、ここで、T_{max}は、投与後約１～４時間、例えば、投与後約１～３時間、例えば、投与後約１～２時間である。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩を含む経口製剤、例えば、固形経口製剤が提供され、ここで、T_{max}は、投与後約１～４時間、例えば、投与後約１～３時間、例えば、投与後約１～２時間である。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤、例えば固形経口製剤の消失半減期は、約５～２５時間、例えば５～１０時間、例えば１０～１５時間、例えば１５～２０時間、例えば２０～２５時間である。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤、例えば、固形経口製剤の消失半減期は、約４～約５時間である。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、上記経口製剤、例えば固形経口製剤の消失半減期は、約１５時間、例えば約１６時間、例えば約１７時間、例えば約１８時間、例えば約１９時間、例えば約２０時間、例えば約２１時間、例えば約２２時間、例えば約２３時間、例えば約２４時間、例えば約２５時間である。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、曝露量（C_{max}及び／またはＡＵＣ）は、ＡＰ１１８９またはその薬学的に許容される塩を含む固形経口製剤の場合、腸溶性コーティング錠剤及び／またはＡＰ１１８９もしくはその薬学的に許容される塩を含むアルカリ性懸濁液の場合の曝露量よりも高い。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９またはその薬学的に許容される塩を含む固形経

口製剤の曝露量（C_{max}及び／またはＡＵＣ）は、ＡＰ１１８９またはその薬学的に許容される塩を含むアルカリ性懸濁液の曝露量と同等である。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、曝露量（C_{max}及び／またはＡＵＣ）は、ＡＰ１１８９酢酸塩もしくはＡＰ１１８９コハク酸塩を含む固形経口製剤の場合、腸溶性コーティング錠剤及び／またはＡＰ１１８９酢酸塩もしくはＡＰ１１８９コハク酸塩を含むアルカリ性懸濁液の場合の曝露量よりも高い。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩を含む固形経口製剤の曝露量（C_{max}及び／またはＡＵＣ）は、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩を含むアルカリ性懸濁液の曝露量と同等である。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩など、本明細書に開示のＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む固形経口製剤の相対バイオアベイラビリティは、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含むアルカリ性懸濁液と比較して、約０．７～１．８、例えば、約０．７、例えば、約０．８、例えば、約０．９、例えば、約１．０、例えば、約１．１、例えば、約１．２、例えば、約１．３、例えば、約１．４、例えば、約１．５、例えば、約１．６、例えば、約１．７、例えば、約１．８である。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩を含むアルカリ性懸濁液と比較して、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩を含む固形経口製剤の相対的バイオアベイラビリティは、約０．７～１．８、例えば、約０．７、例えば、約０．８、例えば、約０．９、例えば、約１．０、例えば、約１．１、例えば、約１．２、例えば、約１．３、例えば、約１．４、例えば、約１．５、例えば、約１．６、例えば、約１．７、例えば、約１．８である。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、本開示の固形経口製剤のAUC_{0-24}は、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の単回用量投与後、例えば、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の単回用量投与後；
例えば、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩の単回用量投与後、
１０００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、１２００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、１４００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、１６００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、１８００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２０００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２５００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、３０００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、３５００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、４０００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、４５００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、５０００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、５５００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、６０００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、６５００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、７０００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、７５００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、８０００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ以上である。

【０１９２】

AUC_{0-t}は、本明細書では、時間ゼロ（投与前）から、最後の定量可能な濃度の時

間までの濃度－時間曲線下面積として定義され、線形台形法を使用して計算された。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩を含む固形経口製剤の幾何平均AUC_{0-t}は、単回用量投与後に４４２３．４０（ＣＶ２０．８％）ｈ＊ｎｇ／ｍＬのAUC_{0-t}の約８０．００％～約１２５．００％以内である。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９コハク酸塩を含む固形経口製剤の幾何平均AUC_{0-t}は、単回用量投与後に３５２６．２３（ＣＶ２３．０％）ｈ＊ｎｇ／ｍＬのAUC_{0-t}の約８０．００％～約１２５．００％以内である。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩を含む固形経口製剤の用量正規化幾何平均AUC_{0-t}／Ｄは、単回用量投与後に４４．２３（ＣＶ２０．８％）ｈ＊ｎｇ／ｍＬのAUC_{0-t}の約８０．００％～約１２５．００％以内である。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９コハク酸塩を含む固形経口製剤の用量正規化幾何平均AUC_{0-t}／Ｄは、単回用量投与後に３５．２６（ＣＶ２３．０％）ｈ＊ｎｇ／ｍＬのAUC_{0-t}の約８０．００％～約１２５．００％以内である。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、AUC_{0-t}は、０～２４時間である。

【０１９８】

$AUC_{0-infinity}$ $AUC_{0-\infty}$は、本明細書では$AUC_{0-t}+AUC_{t-\infty}$として定義され、ここで、$AUC_{t-\infty}=Ct/k_e$であり、ここで、Ｃｔは、最後の定量可能な濃度ｔの時点での測定濃度、k_eは、終末相血漿中消失速度定数である。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩を含む固形経口製剤の幾何平均$AUC_{0-infinity}$は、単回用量投与後に４８４０．６１（ＣＶ１８．２％）ｈ＊ｎｇ／ｍＬの$AUC_{0-infinity}$の約８０．００％～約１２５．００％以内である。

【０２００】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９コハク酸塩を含む固形経口製剤の幾何平均$AUC_{0-infinity}$は、単回用量投与後に４０１３．１８（ＣＶ２０．２％）ｈ＊ｎｇ／ｍＬの$AUC_{0-infinity}$の約８０．００％～約１２５．００％以内である。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩を含む固形経口製剤の用量正規化幾何平均$AUC_{0-infinity}$／Ｄは、単回用量投与後に４８．４１（ＣＶ１８．２％）ｈ＊ｎｇ／ｍＬの$AUC_{0-infinity}$の約８０．００％～約１２５．００％以内である。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９コハク酸塩を含む固形経口製剤の用量正規化幾何平均$AUC_{0-infinity}$／Ｄは、単回用量投与後に４０．１３（ＣＶ２０．２％）ｈ＊ｎｇ／ｍＬの$AUC_{0-infinity}$の約８０．００％～約１２５．００％以内である。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、上記ＡＵＣは、１００ｍｇのＡＰ１１８９酢酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）。いくつかの実施形態では、上記ＡＵＣは、５０ｍｇのＡＰ１１８９酢酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）。いくつかの実施形態では、上記ＡＵＣは、２００ｍｇのＡＰ１１８９酢酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）。いくつかの実施形態では、上記ＡＵＣは、８３ｍｇのＡＰ１１８９酢酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、上記ＡＵＣは、１００ｍｇのＡＰ１１８９コハク酸塩の単回

用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）。いくつかの実施形態では、上記ＡＵＣは、５０ｍｇのＡＰ１１８９コハク酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）。いくつかの実施形態では、上記ＡＵＣは、２００ｍｇのＡＰ１１８９コハク酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、上記ＡＵＣは、ヒトの対象、例えば、健康な男性白人の対象に単回用量投与した後に測定される。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、上記ＡＵＣは、空腹時状態で、ヒトの対象、例えば、健康な男性白人の対象に単回用量投与した後に測定される。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、空腹時状態は、最低１０時間の一晩の空腹を含む。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、上記ＡＵＣは、食後状態で、ヒトの対象、例えば、健康な男性白人の対象に単回用量投与した後に測定される。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、食後状態は、高脂肪の標準的朝食を、投与の３０分前及びＰＫの投与前血液サンプルの採取後に摂取することを包含する。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の単回用量投与後、例えば、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の単回用量投与後；

例えば、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩の単回用量投与後、固形経口製剤のC_{max}は、１８０ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２２５ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２５０ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２７５ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、３００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、３５０ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、４００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、４５０ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、５００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、６００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、７００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、８００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、９００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、１０００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、１２００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、１４００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、１６００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、１８００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２０００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２２００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２４００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２６００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、２８００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、３０００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、３２００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、３４００ｎｇ／ｍＬ以上、例えば、３６００ｎｇ／ｍＬ以上である。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩を含む固形経口製剤の幾何平均C_{max}は、単回用量投与後に３０２．７０（ＣＶ３１．１％）ｎｇ／ｍＬのC_{max}の約８０．００％～約１２５．００％以内である。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９コハク酸塩を含む固形経口製剤の幾何平均C_{max}は、単回用量投与後に２５５．９３（ＣＶ１８．６％）ｎｇ／ｍＬのC_{max}の約８０．００％～約１２５．００％以内である。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９酢酸塩を含む固形経口製剤の用量正規化幾何平均$C_{max}／D$は、単回用量投与後に３．０３（ＣＶ３１．１％）ｎｇ／ｍＬ／ｍｇのＣ

ｍａｘ／Ｄの約８０．００％～約１２５．００％以内である。
【０２１４】
いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９コハク酸塩を含む固形経口製剤の用量正規化幾何平均Ｃｍａｘ／Ｄは、単回用量投与後に２．５６（ＣＶ１８．６％）ｎｇ／ｍＬ／ｍｇのＣｍａｘ／Ｄの約８０．００％～約１２５．００％以内である。
【０２１５】
いくつかの実施形態では、上記ＡＵＣは、１００ｍｇのＡＰ１１８９酢酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）。いくつかの実施形態では、上記ＡＵＣは、５０ｍｇのＡＰ１１８９酢酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）。いくつかの実施形態では、上記ＡＵＣは、２００ｍｇのＡＰ１１８９酢酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）。いくつかの実施形態では、上記ＡＵＣは、８３ｍｇのＡＰ１１８９酢酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）。
【０２１６】
いくつかの実施形態では、上記ＡＵＣは、１００ｍｇのＡＰ１１８９コハク酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）。いくつかの実施形態では、上記ＡＵＣは、５０ｍｇのＡＰ１１８９コハク酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）。いくつかの実施形態では、上記ＡＵＣは、２００ｍｇのＡＰ１１８９コハク酸塩の単回用量投与後に測定される（遊離塩基として計算）。
【０２１７】
いくつかの実施形態では、上記Ｃｍａｘは、ヒトの対象、例えば、健康な男性白人の対象に単回用量投与した後に測定される。
【０２１８】
いくつかの実施形態では、上記Ｃｍａｘは、空腹時状態で、ヒトの対象、例えば、健康な男性白人の対象に単回用量投与した後に測定される。
【０２１９】
いくつかの実施形態では、上記Ｃｍａｘは、食後状態で、ヒトの対象、例えば、健康な男性白人の対象に単回用量投与した後に測定される。
【０２２０】
いくつかの実施形態では、固形経口剤形は、１錠あたり約２５ｍｇ～約６５０ｍｇ、例えば、約２５ｍｇ、例えば、約５０ｍｇ、例えば、約１００ｍｇ、例えば、約１５０ｍｇ、例えば、約２００ｍｇ、例えば、約２５０ｍｇ、例えば、約３００ｍｇ、例えば、約３５０ｍｇ、例えば、約４００ｍｇ、例えば、約４５０ｍｇ、例えば、約５００ｍｇ、例えば、約５５０ｍｇ、例えば、約６００ｍｇ、例えば、約６５０ｍｇのＡＰ１１８９の投与量で、ＡＰ１１８９の薬学的に許容可能な塩を含む（ＡＰ１１８９の遊離塩基として計算）。
【０２２１】
いくつかの実施形態では、固形経口剤形は、１錠あたり約２５ｍｇ～約６５０ｍｇ、例えば、約２５ｍｇ、例えば、約５０ｍｇ、例えば、約１００ｍｇ、例えば、約１５０ｍｇ、例えば、約２００ｍｇ、例えば、約２５０ｍｇ、例えば、約３００ｍｇ、例えば、約３５０ｍｇ、例えば、約４００ｍｇ、例えば、約４５０ｍｇ、例えば、約５００ｍｇ、例えば、約５５０ｍｇ、例えば、約６００ｍｇ、例えば、約６５０ｍｇのＡＰ１１８９の投与量で、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む（ＡＰ１１８９遊離塩基として計算）。
【０２２２】
いくつかの実施形態では、固形経口剤形は、１錠あたり約２５ｍｇ～約６５０ｍｇ、例えば、約２５ｍｇ、例えば、約５０ｍｇ、例えば、約１００ｍｇ、例えば、約１５０ｍｇ

、例えば、約２００ｍｇ、例えば、約２５０ｍｇ、例えば、約３００ｍｇ、例えば、約３５０ｍｇ、例えば、約４００ｍｇ、例えば、約４５０ｍｇ、例えば、約５００ｍｇ、例えば、約５５０ｍｇ、例えば、約６００ｍｇ、例えば、約６５０ｍｇのＡＰ１１８９の投与量で、ＡＰ１１８９酢酸塩を含む（ＡＰ１１８９の遊離塩基として計算）。明確にするために、約１００ｍｇのＡＰ１１８９を含む錠剤は、約１２０ｍｇのＡＰ１１８９酢酸塩を含む。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、固形経口剤形は、１錠あたり約２５ｍｇ、例えば約５０ｍｇ、例えば約１００ｍｇ、例えば約１５０ｍｇ、例えば１錠あたり約２００ｍｇの投与量で、ＡＰ１１８９酢酸塩を含む。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、固形経口剤形は、１錠あたり約２５ｍｇ～約６５０ｍｇ、例えば、約２５ｍｇ、例えば、約５０ｍｇ、例えば、約１００ｍｇ、例えば、約１５０ｍｇ、例えば、約２００ｍｇ、例えば、約２５０ｍｇ、例えば、約３００ｍｇ、例えば、約３５０ｍｇ、例えば、約４００ｍｇ、例えば、約４５０ｍｇ、例えば、約５００ｍｇ、例えば、約５５０ｍｇ、例えば、約６００ｍｇ、例えば、約６５０ｍｇのＡＰ１１８９の投与量で、ＡＰ１１８９コハク酸塩を含む（ＡＰ１１８９の遊離塩基として計算）。明確にするために、約１００ｍｇのＡＰ１１８９を含む錠剤は、約１４０ｍｇのＡＰ１１８９コハク酸塩を含む。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、固形経口剤形は、１錠あたり約２５ｍｇ、例えば、約５０ｍｇ、例えば、約１００ｍｇ、例えば、約１５０ｍｇ、例えば、１錠あたり約２００ｍｇの投与量で、ＡＰ１１８９コハク酸塩を含む。

【０２２６】

本開示の一態様は、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤、
例えば１種以上の胃内保持型賦形剤、例えば１種以上の即放性賦形剤と、を含む、固形経口製剤を提供することである。

【０２２７】

本開示の一態様は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（ＡＰ１１８９酢酸塩）と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む固形経口製剤を提供することである。

【０２２８】

本開示の一態様は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（ＡＰ１１８９酢酸塩）と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤、例えば、１種以上の胃内保持型賦形剤と、を含む固形経口製剤を提供することである。

【０２２９】

本開示の一態様は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウム酢酸塩（ＡＰ１１８９酢酸塩）と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤、例えば、１種以上の即放性賦形剤と、を含む固形経口製剤を提供することである。

【０２３０】

本開示の一態様は、（Ｅ）－Ｎ－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル－アリリデンアミノ］－グアニジニウムコハク酸塩（ＡＰ１１８９コハク酸塩）と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤、例えば、１種以上の即放性賦形剤と、

を含む固形経口製剤を提供することである。

【０２３１】

本開示の即放性固形経口製剤などの固形経口製剤を、当業者に知られている任意の手段によって製剤化して、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の即放性を提供することができる。

【０２３２】

本開示の即放性固形経口製剤などの固形経口製剤を、当業者に知られている任意の手段によって製剤して、胃区画内で、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の即放性を提供することができる。

【０２３３】

いくつかの実施形態では、本開示の経口製剤、例えば固形経口製剤は、上記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤を含む。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、上記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤は、充填剤を含む。いくつかの実施形態では、上記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤は、１種以上の充填剤を含む。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、上記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤は、微結晶性セルロース（ＭＣＣ）である充填剤を含む。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、上記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤は、微結晶性セルロース（ＭＣＣ）、ケイ化微結晶性セルロース及びマンニトールからなる群から選択される充填剤を含む。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、上記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤は、１種以上の結合剤を含む。

【０２３８】

いくつかの実施形態では、上記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤は、マルトデキストリンである１種以上の結合剤を含む。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、上記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤は、１種以上の崩壊剤を含む。

【０２４０】

いくつかの実施形態では、上記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤は、１種以上の粒間崩壊剤を含む。

【０２４１】

いくつかの実施形態では、上記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤は、デンプングリコール酸ナトリウムである１種以上の崩壊剤を含む。

【０２４２】

いくつかの実施形態では、上記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤は、１種以上の湿潤剤を含む。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、上記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤は、ポリソルベート８０である１種以上の湿潤剤を含む。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、上記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤は、１種以上の流動剤または滑剤を含む。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、上記少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤は、ステアリン酸マグネシウムである１種以上の流動剤または滑剤を含む。

【０２４６】
いくつかの実施形態では、経口製剤は、最初に、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む顆粒として製造され、その顆粒は、その後錠剤に圧縮される。
【０２４７】
いくつかの実施形態では、顆粒は、湿潤顆粒である。
【０２４８】
いくつかの実施形態では、経口製剤は、最初に、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩と、１種以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む顆粒として製造され、その顆粒は、その後錠剤に圧縮される。
【０２４９】
いくつかの実施形態では、経口製剤は、最初に、上記ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩と、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む顆粒として製造され、その顆粒は、さらに１種以上の薬学的に許容される賦形剤（または充填剤）と混合され、その後、錠剤に圧縮される。
【０２５０】
いくつかの実施形態では、顆粒は、約３０％～約７０％ｗ／ｗのＡＰ１１８９（遊離塩基）；例えば約３０～３５％ｗ／ｗ、例えば約３５～４０％ｗ／ｗ、例えば約４０～４５％ｗ／ｗ、例えば約４５～５０％ｗ／ｗ、例えば約５０～５５％ｗ／ｗ、例えば約５５～６０％ｗ／ｗ、例えば約６０～６５％ｗ／ｗ、例えば約６５～７０％ｗ／ｗ、例えば約６０～６５％ｗ／ｗ、例えば約６５～７０％ｗ／ｗのＡＰ１１８９（遊離塩基）を含む。
【０２５１】
いくつかの実施形態では、顆粒は、約５０％ｗ／ｗ、例えば約５５％ｗ／ｗ、例えば約６０％ｗ／ｗ、例えば約６５％ｗ／ｗ、例えば約７０％ｗ／ｗ、例えば約７５％ｗ／ｗのＡＰ１１８９（遊離塩基）を含む。
【０２５２】
いくつかの実施形態では、顆粒は、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩；例えば、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩；例えば、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩など、約６０％～約９０％ｗ／ｗのＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩、例えば、約６５％～約８５％ｗ／ｗ；例えば、約６０～６５％ｗ／ｗ、例えば、約６５～７０％ｗ／ｗ、例えば、約７０～７５％ｗ／ｗ、例えば、約７０～７５％ｗ／ｗ、例えば、約７５～８０％ｗ／ｗ、例えば、約８０～８５％ｗ／ｗ、例えば、約８５～９０％ｗ／ｗのＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む。
【０２５３】
いくつかの実施形態では、顆粒は、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩；例えば、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩；例えば、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩の、約６０％ｗ／ｗ、例えば、約６５％ｗ／ｗ、例えば、約７０％ｗ／ｗ、例えば、約７５％ｗ／ｗ、例えば、約８０％ｗ／ｗ、例えば、約８５％ｗ／ｗ、例えば、約９０％ｗ／ｗを含む。
【０２５４】
いくつかの実施形態では、顆粒は、例えば、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ

１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択される、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の約７５％ｗ／ｗを含む。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、顆粒は、約７５％ｗ／ｗのＡＰ１１８９酢酸塩を含む。

【０２５６】

いくつかの実施形態では、顆粒は、約７５％ｗ／ｗのＡＰ１１８９コハク酸塩を含む。

【０２５７】

いくつかの実施形態では、顆粒は、約６２．４％ｗ／ｗのＡＰ１１８９（遊離塩基）を含む。

【０２５８】

いくつかの実施形態では、顆粒は、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤を含む。

【０２５９】

いくつかの実施形態では、顆粒は、充填剤、結合剤、崩壊剤及び湿潤剤からなる群から選択される少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤を含む。

【０２６０】

いくつかの実施形態では、顆粒は、ＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩など、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩、ならびに充填剤、結合剤、崩壊剤及び湿潤剤からなる群から選択される少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤を含む。

【０２６１】

いくつかの実施形態では、顆粒は、ＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩、ならびに充填剤、結合剤、崩壊剤及び湿潤剤からなる群から選択される少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤を含む。

【０２６２】

いくつかの実施形態では、顆粒は、充填剤、結合剤、崩壊剤及び湿潤剤を含む。

【０２６３】

いくつかの実施形態では、顆粒は、１種以上のさらなる充填剤と混合される。

【０２６４】

いくつかの実施形態では、顆粒は、錠剤中に圧縮される前に、１種以上のさらなる充填剤と混合される。

【０２６５】

いくつかの実施形態では、顆粒は、１種以上の追加の充填剤及び１種以上の流動剤または滑剤と混合される。

【０２６６】

いくつかの実施形態では、顆粒は、錠剤に圧縮する前に、１種以上の追加の充填剤及び１種以上の流動剤または滑剤と混合される。

【０２６７】

いくつかの実施形態では、１種以上の追加の充填剤は、ケイ化微結晶性セルロース及びマンニトールからなる群から選択される。

【０２６８】

いくつかの実施形態では、顆粒は、充填剤であるケイ化微結晶性セルロース及びマンニトールと約３：１の比で混合される。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、１種以上の流動剤または滑剤は、ステアリン酸マグネシウム

である。
【０２７０】
いくつかの実施形態では、顆粒は、錠剤に圧縮される。
【０２７１】
いくつかの実施形態では、錠剤厚は、約１～２０ｍｍ、例えば約１～２ｍｍ、例えば約２～３ｍｍ、例えば約３～４ｍｍ、例えば約４～５ｍｍ、例えば約５～６ｍｍ、例えば約６～７ｍｍ、例えば約７～８ｍｍ、例えば約８～９ｍｍ、例えば約９～１０ｍｍ、例えば約１０～１１ｍｍ、例えば約１１～１２ｍｍ、例えば約１２～１３ｍｍ、例えば約１３～１４ｍｍ、例えば約１４～１５ｍｍ、例えば約１５～１６ｍｍ、例えば約１６～１７ｍｍ、例えば約１７～１８ｍｍ、例えば約１８～１９ｍｍ、例えば約１９～２０ｍｍである。
【０２７２】
いくつかの実施形態では、錠剤厚は、約２ｍｍ、例えば約２．５ｍｍ、例えば約３ｍｍ、例えば約３．５ｍｍ、例えば約４ｍｍ、例えば約４．５ｍｍ、例えば約５ｍｍ、例えば約５．５ｍｍ、例えば約６ｍｍ、例えば約６．５ｍｍ、例えば約７ｍｍ、例えば約７．５ｍｍ、例えば約８ｍｍ、例えば約８．５ｍｍ、例えば約９ｍｍである。
【０２７３】
いくつかの実施形態では、錠剤厚は、約５．５ｍｍである。
【０２７４】
いくつかの実施形態では、錠剤は、楕円形状である。
【０２７５】
いくつかの実施形態では、錠剤は、楕円形状に圧縮される。いくつかの実施形態では、錠剤は、楕円形状である。
【０２７６】
いくつかの実施形態では、錠剤は、約１５．５ｘ７．１ｍｍである。いくつかの実施形態では、錠剤は、約１０～２０ｍｍｘ５～１０ｍｍである。
【０２７７】
いくつかの実施形態では、錠剤は、コーティングされている。いくつかの実施形態では、錠剤は、フィルムコーティングされている。
【０２７８】
いくつかの実施形態では、錠剤は、ヒプロメロースでコーティングされている。
【０２７９】
いくつかの実施形態では、錠剤は、約４％の重量増加を達成するようにコーティングされている。いくつかの実施形態では、錠剤は、約２～６％、例えば２～３％、例えば３～４％、例えば４～５％、例えば５～６％の重量増加を達成するようにコーティングされている。
【０２８０】
いくつかの実施形態では、錠剤は、約１％の、例えば約２％の、例えば約３％の、例えば約４％の、例えば約５％の、例えば約６％の、例えば約７％の、例えば約８％の、例えば約９％の、例えば約１０％の重量増加を達成するようにコーティングされている。
【０２８１】
投与量
本開示によれば、本開示の化合物を含む経口製剤は、治療を必要とする固体に薬学的に有効な用量で投与される。化合物の治療有効量は、所与の疾患及びその合併症の臨床症状を治癒する、予防する、リスク軽減する、緩和するまたは部分的に阻止するのに十分な量である。特定の治療目的に有効な量は、障害の重症度及び種類、ならびに対象の体重及び一般的な状態に依存するであろう。化合物は、１日に１回または数回、例えば、１～８回／日、例えば、１～６回／日、例えば、１～５回／日、例えば、１～４回／日、例えば、１～３回／日、例えば、１～２回／日、例えば、２～４回／日、例えば、２～３回／日投与され得る。あるいは、化合物は、１日１回未満、例えば１日１回、２日に１回など、例えば３日に１回、４日に１回など、例えば、５日に１回、６日に１回など、例えば、毎週

１回、投与され得る。
【０２８２】
いくつかの実施形態では、本開示の化合物を含む経口製剤は、治療有効量、例えば１ｍｇ～１０００ｍｇのＡＰ１１８９／日の量（遊離塩基として計算）で投与される。
【０２８３】
いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、１日あたり、１ｍｇ～１０００ｍｇ、例えば、１～５ｍｇ、５～１０ｍｇ、１０～１５ｍｇ、１５～２０ｍｇ、２０～２５ｍｇ、２５～５０ｍｇ、５０～７５ｍｇ、７５～１００ｍｇ、１００～１２５ｍｇ、１２５～１５０ｍｇ、１５０～１７５ｍｇ、１７５～２００ｍｇ、２００～２５０ｍｇ、２５０～３００ｍｇ、３００～３５０ｍｇ、３５０～４００ｍｇ、４００～４５０ｍｇ、４５０～５００ｍｇ、５００～６００ｍｇ、６００～７００ｍｇ、７００～８００ｍｇ、８００～９００ｍｇ、または９００～１０００ｍｇの量で投与される。本明細書に示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩のすべての投与量は、特に明示しない限り、遊離塩基として計算される。
【０２８４】
いくつかの実施形態では、「１日あたり」とは、投与量を１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）及び／または１日３回（ＴＩＤ）など、１日あたり１回の投与量で与えるか、または複数の投与量で与えることを意味する。
【０２８５】
いくつかの実施形態では、本開示の経口製剤は、毎日１回投与される。
【０２８６】
いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、１投与量あたり、１ｍｇ～１０００ｍｇ、例えば、１～５ｍｇ、５～１０ｍｇ、１０～１５ｍｇ、１５～２０ｍｇ、２０～２５ｍｇ、２５～５０ｍｇ、５０～７５ｍｇ、７５～１００ｍｇ、１００～１２５ｍｇ、１２５～１５０ｍｇ、１５０～１７５ｍｇ、１７５～２００ｍｇ、２００～２５０ｍｇ、２５０～３００ｍｇ、３００～３５０ｍｇ、３５０～４００ｍｇ、４００～４５０ｍｇ、４５０～５００ｍｇ、５００～６００ｍｇ、６００～７００ｍｇ、７００～８００ｍｇ、８００～９００ｍｇ、または９００～１０００ｍｇの量で投与される。
【０２８７】
いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、毎日１回２５ｍｇ、毎日１回５０ｍｇ、毎日１回１００ｍｇ、毎日１回２００ｍｇ、毎日１回３００ｍｇ、毎日１回４００ｍｇ、毎日１回５００ｍｇ、毎日１回６００ｍｇ、毎日１回７００ｍｇ、毎日１回８００ｍｇ、毎日１回９００ｍｇまたは毎日１回１０００ｍｇの量で投与される。
【０２８８】
いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、毎日１回５０ｍｇの量で投与される。
【０２８９】
いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、毎日２回（ＢＩＤ）５０ｍｇまたは毎日３回（ＴＩＤ）５０ｍｇの量で投与される。
【０２９０】
いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、毎日１回１００ｍｇの量で投与される。
【０２９１】
いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、毎日２回（ＢＩＤ）１００ｍｇまたは毎日３回（ＴＩＤ）１００ｍｇの量で投与される。
【０２９２】
いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、毎日１回２００ｍｇの量で投与される。
【０２９３】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、毎日２回（ＢＩＤ）２００ｍｇまたは毎日３回（ＴＩＤ）２００ｍｇの量で投与される。

【０２９４】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９またはその薬学的に許容される塩は、毎日１回４００ｍｇの量で投与される。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、毎日２回（ＢＩＤ）４００ｍｇまたは毎日３回（ＴＩＤ）２００ｍｇの量で投与される。

【０２９６】

いくつかの実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩の毎日の投与量は、複数の剤形及び／または投与に分割される。

【０２９７】

別の実施形態では、ＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩は、０．１～０．５ｍｇ／ｋｇ体重、例えば、０．５ｍｇ～１ｍｇ／ｋｇ体重、例えば、１～２ｍｇ／ｋｇ体重、例えば、２～３ｍｇ／ｋｇ体重、例えば、３～５ｍｇ／ｋｇ体重、例えば、５～１０ｍｇ／ｋｇ体重、例えば、１０～１５ｍｇ／ｋｇ体重、例えば、１５～２０ｍｇ／ｋｇ体重、例えば、２０～２５ｍｇ／ｋｇ体重、例えば、２５～３０ｍｇ／ｋｇ体重の量で投与される。

【０２９８】

医療的使用

本開示の一態様は、疾患または障害の治療に使用するための、ｐＨ１．２において可溶性であるかまたは高可溶性として本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩、例えばＡＰ１１８９酢酸塩、ＡＰ１１８９コハク酸塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－マンデル酸の塩、ＡＰ１１８９の馬尿酸の塩、ＡＰ１１８９のＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のベシル酸塩、ＡＰ１１８９のオキソグルタル酸塩、ＡＰ１１８９のギ酸の塩、ＡＰ１１８９のＤＬ－乳酸の塩、ＡＰ１１８９のグルタル酸の塩、ＡＰ１１８９のアジピン酸の塩、及びＡＰ１１８９の硝酸塩からなる群から選択されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩、特にＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩を含む、本明細書に開示の経口製剤を提供することである。

【０２９９】

本開示の一態様は、対象における疾患または障害の治療に使用するための、ｐＨ１．２において可溶性であるかまたは高可溶性として本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む、本明細書に開示される経口製剤を提供することであり、ここで、治療される対象は、哺乳動物である。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、家畜である。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ヒツジ及びブタからなる群から選択される。

【０３００】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、腎疾患、関節炎疾患、ウイルス性疾患もしくはウイルス性障害、心血管疾患及び／またはアテローム性動脈硬化症、ならびに全身性炎症性障害からなる群から選択される。

【０３０１】

腎疾患

本開示の態様としては、腎疾患の治療または予防に使用するための、本開示による経口製剤、医薬組成物、または単位剤形を提供することである。

【０３０２】

また、腎疾患を治療または予防する必要のある対象において、腎疾患を治療または予防する方法であって、対象に治療有効量の本開示の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形を投与する、方法も開示される。

【０３０３】

また、腎疾患の治療または予防のための医薬品の製造に使用するための、本開示による

経口製剤、医薬組成物、または単位剤形の使用も開示されている。

【０３０４】

本開示のいくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩、例えばＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩と、本明細書に開示される少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、腎疾患の治療または予防に使用するための経口製剤、例えば固形経口製剤が提供される。

【０３０５】

いくつかの実施形態では、上記腎疾患は、タンパク尿を呈する。いくつかの実施形態では、上記腎疾患は、タンパク質尿性腎疾患である。

【０３０６】

いくつかの実施形態では、上記腎疾患は、糸球体疾患である。

【０３０７】

いくつかの実施形態では、上記腎疾患は、ネフローゼ症候群（糸球体腎症）である。

【０３０８】

いくつかの実施形態では、上記腎疾患は、一次性ネフローゼ症候群（一次性糸球体腎症）である。

【０３０９】

いくつかの実施形態では、上記一次性ネフローゼ症候群は、膜性糸球体腎炎（ＭＧＮ）（または膜性腎症（ＭＮ））である。

【０３１０】

いくつかの実施形態では、上記一次性ネフローゼ症候群は、巣状分節性糸球体硬化症（ＦＳＧＳ）である。

【０３１１】

いくつかの実施形態では、上記一次性ネフローゼ症候群は、膜性増殖性糸球体腎炎（ＭＰＧＮ）（膜血管毛細血管性糸球体腎炎（ｍｅｓａｎｇｉｏｃａｐｉｌｌａｒｙ ｇｌｏｍｅｒｕｌｏｎｅｐｈｒｉｔｉｓ））である。

【０３１２】

いくつかの実施形態では、上記膜性増殖性糸球体腎炎（ＭＰＧＮ）は、１型ＭＰＧＮ及び２型ＭＰＧＮから選択される。

【０３１３】

いくつかの実施形態では、上記一次性ネフローゼ症候群は、急速進行性糸球体腎炎（ＲＰＧＮ）（半月体性ＧＮ）である。

【０３１４】

いくつかの実施形態では、上記一次性ネフローゼ症候群は、微小変化型疾患（ＭＣＤ）である。

【０３１５】

いくつかの実施形態では、上記腎疾患は、二次性ネフローゼ症候群（二次性糸球体腎症）である。

【０３１６】

いくつかの実施形態では、上記二次性ネフローゼ症候群は、基礎となる自己免疫疾患、基礎となるがん疾患、基礎となる遺伝性障害、または以下からなる群から選択される基礎疾患：全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、糖尿病性腎症、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、アミロイドーシス、多発性骨髄腫、血管炎、がん及び遺伝性障害（先天性ネフローゼ症候群など）によって引き起こされる。

【０３１７】

いくつかの実施形態では、上記二次性ネフローゼ症候群は、糖尿病性腎症、感染、例えば、尿路感染、例えば、ＨＩＶ、梅毒、肝炎（Ａ型肝炎、Ｂ型肝炎及びＣ型肝炎など）、レンサ球菌感染後、尿路住血吸虫症及びエボラからなる群から選択される感染によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、上記二次性ネフローゼ症候群は、薬物誘導性である。

【０３１８】
いくつかの実施形態では、上記腎疾患は、炎症性腎疾患である。
【０３１９】
いくつかの実施形態では、上記腎疾患は、糸球体腎炎（ＧＮ）である。いくつかの実施形態では、上記糸球体腎炎は、ＩｇＡ腎症（ベルジェ病）、ＩｇＭ腎症、感染後糸球体腎炎及び菲薄基底膜病からなる群から選択される。
【０３２０】
いくつかの実施形態では、上記腎疾患は、特発性膜性腎症（ｉＭＮ）である。
【０３２１】
いくつかの実施形態では、特発性膜性腎症（ｉＭＮ）の治療または予防に使用するための、本開示による経口製剤、医薬組成物、または単位剤形が提供される。
【０３２２】
関節炎疾患
本開示の態様としては、関節炎疾患の治療または予防に使用するための、本開示による経口製剤、医薬組成物、または単位剤形を提供することである。
【０３２３】
また、関節炎疾患を治療または予防する必要のある対象において、関節炎疾患を治療または予防する方法であって、対象に治療有効量の本開示の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形を投与する、方法も開示される。
【０３２４】
また、関節炎疾患の治療または予防のための医薬品の製造に使用するための、本開示による経口製剤、医薬組成物、または単位剤形の使用も開示されている。
【０３２５】
いくつかの実施形態では対象における関節炎疾患の治療に使用するための、ｐＨ１．２において可溶性であるかまたは高可溶性である本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩を含む、本明細書に開示される経口製剤が提供され、ここで、治療される対象は、哺乳動物である。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、家畜である。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ヒツジ及びブタからなる群から選択される。
【０３２６】
本開示のいくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩、例えばＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩と、任意選択により、本明細書に開示される少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、関節炎疾患の治療または予防に使用するための経口製剤、例えば固形経口製剤が提供される。
【０３２７】
一実施形態において、関節炎疾患は、関節の炎症を有する自己免疫疾患及び／または炎症性疾患である。
【０３２８】
一実施形態において、関節炎疾患は、炎症性関節炎、変形性関節炎、代謝性関節炎、反応性関節炎及び感染性関節炎からなる群から選択される。
【０３２９】
一実施形態において、関節炎疾患は、炎症性関節炎である。
【０３３０】
一実施形態において、炎症性関節炎は、慢性関節リウマチ（ＲＡ）、乾癬性関節炎及び強直性脊椎炎からなる群から選択される。
【０３３１】
一実施形態において、炎症性関節炎は、慢性関節リウマチ（ＲＡ）である。
【０３３２】
一実施形態において、慢性関節リウマチは、重度の活動ＲＡである（ＣＤＡＩ＞２２）。一実施形態において、慢性関節リウマチは、ＣＤＡＩ＞２２を有するＲＡである。

【０３３３】
一実施形態において、慢性関節リウマチは、５．１を超えるＤＡＳ２８スコアを有するＲＡである。
【０３３４】
一実施形態において、慢性関節リウマチは、若年性関節リウマチ（ＪＲＡ）である。
【０３３５】
一実施形態において、変形性関節炎は、変形性関節症である。
【０３３６】
一実施形態において、代謝性関節炎は、痛風性関節炎である。
【０３３７】
一実施形態において、反応性関節炎及び／または感染性関節炎は、Ｃ型肝炎、クラミジア、淋病、サルモネラｓａｌｍｏｎｅｌｌａまたは赤痢菌のうちの１つ以上への感染に関連する関節炎である。
【０３３８】
一実施形態において、関節炎疾患は、全身性炎症性疾患の一部としての関節炎である。
【０３３９】
一実施形態において、全身性炎症性疾患の一部としての関節炎、例えば、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、スティル病、及びリウマチ性多発筋痛症からなる群から選択される炎症性疾患。
【０３４０】
いくつかの実施形態では、関節リウマチの治療または予防に使用するための、本開示による経口製剤、医薬組成物、または単位剤形が提供される。
【０３４１】
いくつかの実施形態では、関節リウマチの治療または予防に使用するための、ＭＴＸ（メトトレキサート）と組み合わせた、本開示による経口製剤、医薬組成物、または単位剤形が提供される。
【０３４２】
いくつかの実施形態では、ＭＴＸ（メトトレキサート）に対して適切でない応答を示す患者（例えば、ＭＴＸの治療に対する応答が低下した患者、例えば、ＭＴＸの非応答者）における関節リウマチの治療または予防に使用するための、単独でまたはＭＴＸと組み合わせた、本開示による経口製剤、医薬組成物、または単位剤形が提供される。
【０３４３】
ウイルス性疾患またはウイルス性障害
本開示の態様として、ウイルス性疾患またはウイルス性障害の治療または予防に使用するための、本開示による経口製剤、医薬組成物、または単位剤形を提供することである。
【０３４４】
また、ウイルス性疾患またはウイルス性障害を治療または予防する必要のある対象において、ウイルス性疾患またはウイルス性障害を治療または予防する方法であって、対象に治療有効量の本開示の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形を投与する、方法も開示される。
【０３４５】
また、ウイルス性疾患またはウイルス性障害の治療または予防のための医薬品の製造に使用するための、本開示による経口製剤、医薬組成物、または単位剤形の使用も開示されている。
【０３４６】
本開示のいくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩、例えばＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩と、本明細書に開示される少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、ウイルス性疾患またはウイルス性障害の治療または予防に使用するための経口製剤、例えば固形経口製剤が提供される。

【０３４７】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス性障害は、症候性ウイルス性疾患または症候性ウイルス性障害である。
【０３４８】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス性障害は、炎症、例えば過炎症を伴う症候性ウイルス性疾患またはウイルス性障害である。
【０３４９】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス性障害は、１つ以上の臓器において、炎症、例えば過炎症を伴う症候性ウイルス性疾患またはウイルス性障害である。１つ以上の臓器における炎症は、局所的炎症とも称され得る。
【０３５０】
いくつかの実施形態では、上記１つ以上の臓器は、肺、呼吸器、腎臓、肝臓、膵臓、脾臓、外分泌腺、内分泌腺、リンパ節、脳、心臓、筋肉、骨髄、皮膚、骨格、膀胱、生殖器（卵管（ｐｈａｌｌｏｐｉａｎ　ｔｕｂｅｓ）など）、眼、耳、血管系、胃腸管（小腸、結腸、直腸、肛門管など）、及び前立腺からなる群から選択される。
【０３５１】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス性障害は、炎症性ウイルス性疾患またはウイルス性障害である。
【０３５２】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス障害は、ウイルス性下気道感染症などのウイルス性呼吸器感染症である。
【０３５３】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス性障害は、ウイルス性呼吸器疾患または障害である。
【０３５４】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス性障害は、肺のウイルス性疾患またはウイルス性障害である。
【０３５５】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス障害は、呼吸器系における、例えば肺及び／または気道における炎症を伴うウイルス性疾患またはウイルス性障害である。
【０３５６】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス性障害は、１つ以上の呼吸器症状を伴うウイルス性疾患またはウイルス性障害である。一実施形態では、上記１つ以上の呼吸器症状は、咳、乾性咳、呼吸困難、酸素障害、呼吸器疾患、呼吸機能不全、呼吸不全、呼吸器症候群及び急性呼吸器疾患（ＡＲＤ）からなる群から選択される。
【０３５７】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス性障害は、重症疾患である。重症疾患は、呼吸困難、呼吸頻度の増加、血中酸素飽和度の低下及び／または肺浸潤を呈する。
【０３５８】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス性障害は、重大疾患である。重大疾患は、呼吸不全、敗血症性ショック、及び／または多臓器機能不全（ＭＯＤ）もしくは多臓器不全（ＭＯＦ）を呈する。
【０３５９】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス性障害は、ウイルス性肺炎である。
【０３６０】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス性障害は、ウイルス性細気管支炎である。

【０３６１】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス性障害は、呼吸不全を伴うウイルス性疾患またはウイルス性障害である。
【０３６２】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス障害は、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）である。
【０３６３】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス性障害は、ウイルス誘導性ＡＲＤＳなどの、ウイルス性急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）である。
【０３６４】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス性障害は、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）を有する症候性ＣＯＶＩＤ－１９である。
【０３６５】
いくつかの実施形態では、ＡＲＤＳ、例えば、ウイルス性ＡＲＤＳの治療または予防に使用するための、本開示による経口製剤、医薬組成物、または単位剤形が提供される。
【０３６６】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス性障害は、全身炎症性窮迫症候群（ＳＩＤＳ）及び／または敗血症を伴うウイルス性疾患またはウイルス性障害である。
【０３６７】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス性障害は、肺機能不全を伴うウイルス性疾患またはウイルス性障害である。
【０３６８】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス障害は、サイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）及び／またはサイトカインストーム（高サイトカイン血症）を伴うウイルス性疾患またはウイルス障害である。
【０３６９】
いくつかの実施形態では、上記ウイルス性疾患またはウイルス性障害は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）（多くの場合、ＣＯＶＩＤ－１９ウイルスと称される）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ、ＭＥＲＳ－ＣｏＶ、デングウイルス及びインフルエンザウイルス（Ａ型、Ｂ型及びＣ型など）からなる群から選択されるウイルス感染によって引き起こされる。
【０３７０】
心血管疾患及び／またはアテローム性動脈硬化症
本開示の態様として、心血管疾患及び／またはアテローム性動脈硬化症の治療または予防に使用するための、本開示による経口製剤、医薬組成物、または単位剤形を提供することである。
【０３７１】
また、心血管疾患及び／またはアテローム性動脈硬化症を治療または予防する必要のある対象において、心血管疾患及び／またはアテローム性動脈硬化症を治療または予防する方法であって、対象に治療有効量の本開示の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形を投与する、方法も開示される。
【０３７２】
また、心血管疾患及び／またはアテローム性動脈硬化症の治療または予防のための医薬品の製造に使用するための、本開示による経口製剤、医薬組成物、または単位剤形の使用も開示されている。
【０３７３】
本開示のいくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩、例えばＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩と、本明細書に開示される少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、心血管疾患及び／または

アテローム性動脈硬化症の治療または予防に使用するための経口製剤、例えば固形経口製剤が提供される。

【０３７４】

いくつかの実施形態では、上記心血管疾患は、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、例えば、狭心症及び心筋梗塞（一般に心臓発作として知られている）；脳卒中、心不全、高血圧性心疾患、リウマチ性心疾患、心筋症、心調律異常、先天性心疾患、心臓弁膜症、心炎、大動脈瘤、末梢動脈疾患、血管疾患、血栓塞栓性疾患、及び静脈血栓症からなる群から選択される。

【０３７５】

いくつかの実施形態では、上記心血管疾患は、アテローム性動脈硬化性心血管疾患である。

【０３７６】

いくつかの実施形態では、上記アテローム性動脈硬化性心血管疾患は、冠動脈疾患、脳卒中（脳血管疾患）、及び末梢動脈疾患からなる群から選択される。

【０３７７】

いくつかの実施形態では、上記心血管疾患は、血管炎症である。

【０３７８】

全身性炎症性障害

本開示の態様としては、全身性炎症性障害の治療または予防に使用するための、本開示による経口製剤、医薬組成物、または単位剤形を提供することである。

【０３７９】

また、全身性炎症性障害を治療または予防する必要のある対象において、全身性炎症性障害を治療または予防する方法であって、対象に治療有効量の本開示の経口製剤、医薬組成物、または単位剤形を投与する、方法も開示される。

【０３８０】

また、全身性炎症性障害の治療または予防のための医薬品の製造に使用するための、本開示による経口製剤、医薬組成物、または単位剤形の使用も開示されている。

【０３８１】

本開示のいくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰ１１８９の薬学的に許容される塩、例えばＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩と、本明細書に開示される少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、全身性炎症性障害の治療または予防に使用するための経口製剤、例えば固形経口製剤が提供される。

【０３８２】

神経系を巻き込む可能性がある全身性障害としては、炎症性及び自己免疫性の病態機構が推定される様々な疾患が挙げられ、その中でも、ベーチェット病、サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス、若年性特発性関節炎、強皮症、及びシェーグレン症候群が挙げられる。この疾患群は、自然免疫系の遺伝学的に定義された調節異常を伴う全身性炎症性障害ならびに自己抗体及び自己反応性Ｔ細胞などの適応免疫の変化を特徴とする全身性自己免疫障害を含む。

【０３８３】

いくつかの実施形態では、上記全身性炎症性障害は、自己免疫障害である。

【０３８４】

いくつかの実施形態では、上記全身性炎症性障害は、ベーチェット病、サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス、若年性特発性関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、筋炎、例えば、皮膚筋炎及び多発性筋炎、血管炎、巨細胞性動脈炎、強直性脊椎炎、リウマチ性多発筋痛症ならびに乾癬性関節炎からなる群から選択される。

【実施例】

【０３８５】

実施例１：ＡＰ１１８９塩の溶解度

方法

ＡＰ１１８９酢酸塩、トシル酸塩、フマル酸塩、及びコハク酸塩の溶解度を、ｐＨ１．２、４．５及び６．８の０．２Ｍ緩衝液、またはｐＨ１．２及び４．５の０．５Ｍ緩衝液中で評価した。その量の塩を緩衝液中に懸濁させ、周囲温度で２４時間撹拌した後、上清をサンプリングし、ＨＰＬＣによってＡＰ１１８９の含量について分析した。

【０３８６】

酢酸塩の形成のための例示的手順

０．９当量の酢酸を、撹拌しながら、３－［１－（２－ニトロフェニル）－１－Ｈ－ピロール－２－イル］－プロパナール及び炭酸水素アミノグアニジンを含むエタノールにゆっくりと添加した。５０～５５℃で１時間加熱し、さらに０．１１当量の酢酸を添加し、この混合物を少なくとも２時間加熱還流した。この懸濁液を６０℃まで冷却させて、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルを添加した。冷却し、２～５℃で１０～１６時間維持した。濾過し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで洗浄し、その後エタノールから再結晶させた。

【０３８７】

この手順により、ＸＲＰＤパターン１に対応するＡＰ１１８９酢酸塩の多形が産生される（表１ｂの「形態Ａ」）。

【０３８８】

ＡＰ１１８９のコハク酸塩の形成のための例示的手順

２－プロパノール：水　９０：１０ｖ／ｖをＡＰ１１８９酢酸塩に加えて、スラリーを調製した。２－プロパノール：水　９０：１０ｖ／ｖを１．１当量のコハク酸に加えた。この対イオンスラリーを酢酸塩のスラリーに添加した。温度サイクルを、周囲温度で４時間の保持期間及び４０℃で４時間の保持期間を用いて、周囲と４０℃との間で約１８時間行った。次いでスラリー全体をブシュナー濾過により単離し、脱イオン水で洗浄した。この固形物を、周囲温度で真空乾燥させた。

【０３８９】

この手順により、ＸＲＰＤパターン１に対応するＡＰ１１８９コハク酸塩の多形が産生された（表１ｂの「形態Ｂ」）。

【０３９０】

ＸＲＰＤパターン１を有するＡＰ１１８９のトシル酸塩を、メタノールから結晶化することによって調製した。

【０３９１】

ＸＲＰＤパターン１を有するＡＰ１１８９のフマル酸塩（表１ｂの「形態Ｄ」）を、イソプロピルアルコール：水　９０：１０ｖ／ｖからの結晶化により調製した。

【０３９２】

結果

試験の結果を、表１ａ及び表１ｂに示す。

【表１】

表１ａ：０．２Ｍ緩衝液を用いた熱力学的溶解度の結果

試験化合物	緩衝液	初期pH	２４時間pH	塩または遊離塩基投入濃度(mM)	24時間での溶解度(mM 遊離塩)
酢酸塩	pH1.2	3.74 →1.24	3.44 →1.23	210*	134.10
	pH4.5	4.52	4.54	74	2.23
	pH6.8	6.85	6.81	69	1.18
トシル酸塩	pH1.2	1.22	1.26	31	0.31
	pH4.5	4.91→4.45	4.47	34	0.17
	pH6.8	6.77	6.87	30	-‡
フマル酸塩	pH1.2	1.35→1.18	1.29	38	10.90
	pH4.5	4.47	4.48	39	2.73
	pH6.8	6.61→11.24 →6.84	6.65→6.74	39	0.86
コハク酸塩	pH1.2	1.62→1.21	1.36→1.26	89*	>36.26**
	pH4.5	4.48	4.56	36	4.26
	pH6.8	6.61→6.80	6.42→7.03→6.82	41	0.78

→：塩酸または水酸化ナトリウムを用いてｐＨを調整

＊：推定投入濃度

＊＊：完全可溶性、スラリーを維持するには、投入材料は十分でなかった

‡：検出されず

【０３９３】

ｐＨ１．２のコハク酸塩実験では、懸濁液を維持するための実験時に利用可能な材料が不十分であった。

【０３９４】

【表２】

表１ｂ：０．５Ｍ緩衝液を用いた熱力学的溶解度の結果

試験化合物	緩衝液	初期pH	２４時間pH	溶解度(mM遊離塩)
酢酸塩(形態Ａ)	pH1.2	4.06→1.16	3.73→1.24	243.85
	pH4.5	4.60	4.60	1.05
フマル酸塩（形態Ｄ）	pH 1.2	1.46→1.19	1.23	7.84
	pH4.5	4.55	4.50	1.64
コハク酸塩（形態Ｂ）	pH 1.2	2.06→1.30	2.23→1.26	98.20
	pH4.5	4.58	4.54	1.71

【０３９５】

結論

試験化合物は、特に低ｐＨにおいて、著しく異なる溶解度を示した。具体的には、酢酸

塩及びコハク酸塩は、ｐＨ１．２において高い溶解度を示し、これは、胃送達のための即放性医薬製剤における使用など、低ｐＨにおいて高い溶解度が望ましい用途において、これらの化合物が使用できる可能性を示す。

【０３９６】

実施例２：ＡＰ１１８９塩のさらなる溶解性試験

ＡＰ１１８９酢酸塩及びＡＰ１１８９コハク酸塩の溶解度

材料及び方法

１０．０ｍＬの緩衝液ｐＨ１．２を含む別個のバイアルに、３．４ｇのＡＰ１１８９コハク酸塩及び２．９ｇのＡＰ１１８９酢酸塩を加えた（塩１つあたり１つの測定）。ＡＰ１１８９酢酸塩溶液及びＡＰ１１８９コハク酸塩溶液について、ｐＨを、それぞれ３．９及び２．２に測定した。その結果、濃塩酸を用いてｐＨを両溶液中で１．２に調整した。いずれのサンプル調製物も、試料希釈剤（アセトニトリル：水　１：１ｖ／ｖ）で５００倍に希釈した。

【０３９７】

これらの希釈サンプル調製物を、調製後５時間以内にＨＰＬＣにより分析し、曲線下面積から、それぞれＡＰ１１８９酢酸塩及びＡＰ１１８９コハク酸塩の標準溶液と比較することにより、ＡＰ１１８９の含量を測定した。

【０３９８】

平衡溶解度は、また、ＷＨＯ Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ Ｒｅｐｏｒｔ Ｓｅｒｉｅｓ １０１９，２０１９ ａｎｎｅｘ ４：Ｐｒｏｔｏｃｏｌ ｔｏ ｃｏｎｄｕｃｔ ｅｑｕｉｌｉｂｒｉｕｍ ｓｏｌｕｂｉｌｉｔｙ ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｐｕｒｐｏｓｅ ｏｆ Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ－ｂａｓｅｄ ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ａｃｔｉｖｅ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｉｎｇｒｅｄｉｅｎｔｓ ｆｏｒ ｂｉｏｗａｉｖｅｒ に記載されている手順に従って、ｐＨ４．５及びｐＨ６．８で評価した。

【０３９９】

結果

両バイアル中のサンプル材料を、希釈前に完全に溶解させた。ｐＨ１．２での試験化合物の溶解度を表２に示す。ｐＨ４．５及びｐＨ６．８での試験化合物の溶解度を表３に示し、すべての純度が９２％～９５％以内であることを見出した。

【０４００】

表２．ｐＨ１．２のサンプル中のＡＰ１１８９酢酸塩及びＡＰ１１８９コハク酸塩の測定濃度。ＨＰＬＣの純度も表に含む。第１の純度の結果は、ロットのＣｏＡｓから得られ、第２の純度の結果は、溶解度実験で測定した。

【０４０１】

【表３】

サンプル	pH 1.2(時間)	HPLC純度
AP1189酢酸塩	>617 mM(5時間) >223mg/mL	99.3%→92.5%
AP1189コハク酸塩	>593mM(0.5時間) >245mg/mL	99.4%→91.9%

【０４０２】

表３．ｐＨ４．５及び６．８緩衝溶液中、３７℃でのＡＰ１１８９酢酸塩及びＡＰ１１８９コハク酸塩の平衡溶解度（標準偏差を含む）のまとめ。ＨＰＬＣの純度も表に含む。第１の純度の結果は、ロットのＣｏＡｓから得られ、第２の純度の結果は、溶解度実験で測定した。

【表４】

サンプル	pH4.5(時間)	pH 6.8(時間)
AP1189酢酸塩	3.2mM±0.0mM(22時間) 284mg±3mg/250mL 99.3%→91.9%	2.4mM±0.0mM(22時間) 216 mg±2mg/250mL 99.3%→94.5%
AP1189コハク酸塩	3.6mM±0.0mM(22時間) 370mg±3mg/250mL 99.4%→92.2%	2.5mM±0.1mM(22時間) 261mg±13mg/250mL 99.4%→93.7%

【０４０３】

【表５】

追加のＡＰ１１８９塩の溶解性

AP1189塩形態	対イオンの慣用名及び／または組織名	溶解度 HCl/KCl 緩衝液 0.5M pH1.2	結晶化された塩形態
ナパジシル酸(形態III、形態IV)	ナフタレン－１，５－ジスルホン酸	<15mM	2-プロパノール:水90:10％v/v(形態III)またはTHF(形態IV)
エシル酸塩(形態V)	エタンスルホン酸	<15mM	メチルエチルケトン
エジシル酸塩(形態VII)	エタン－1,2－ジスルホン酸	<15mM	メチルエチルケトン
硝酸塩(形態X)	硝酸		THF
シクラミン酸塩(形態XI、XII)	シクロヘキシルスルファミン酸	<15mM	THF (形態XI)またはアセトン(形態XII)
ベシル酸塩(形態XIV)	ベンゼンスルホン酸	15mM 以上 50mM 未満	2-プロパノール:水80:20%v/v
シュウ酸塩(形態XV、XVI、XVII)	シュウ酸	<15mM	2-プロパノール:水80:20%v/v(形態XV)またはアセトン(形態XVI)またはTHF(形態XVII)
(+) －カンファー-10-スルホン酸(形態XVIII)	(+) －カンファー-10-スルホン酸	<15mM	2-プロパノール:水80:20 %v/v
オキソグルタル酸塩(形態XIXI)	2-オキソグルタル酸、ケトグルタル酸、2-オキソペンタン二酸	15mM 以上 50mM 未満	アセトン
DL-マンデル酸(形態XX)	ヒドロキシ(フェニル)酢酸	≧50mM	メチルエチルケトン
馬尿酸(形態XXII)	N-ベンゾイルグリシン	≧50mM	メチルエチルケトン
ギ酸(形態XXIII)	ギ酸	15mM 以上 50mM 未満	アセトン
L-乳酸(形態XXIV)	2-ヒドロキシプロパン酸	≧50mM	アセトン
DL-乳酸(形態XXV)	2-ヒドロキシプロパン酸	15mM 以上 50mM 未満	2-プロパノール:水80:20%v/v
グルタル酸(形態XXVI)	グルタール酸	15mM 以上 50mM 未満	アセトン
アジピン酸(形態XXIX)	ヘキサン二酸	15mM 以上 50mM 未満	2-プロパノール:水80:20%v/v

【０４０４】
実施例３：ＡＰ１１８９酢酸塩及びＡＰ１１８９コハク酸塩の錠剤の溶出
溶出実験では、ＡＰ１１８９酢酸塩をベースにした粉末製剤の溶出挙動を、ＡＰ１１８９の酢酸塩及びＡＰ１１８９のコハク酸塩をベースにして製造された２００ｍｇ錠剤についての溶出挙動と比較する。
【０４０５】
材料及び方法
錠剤：ＲＤＴ２１０１－６－Ｔ３－Ｃ１、ＡＰ１１８９酢酸塩（２００ｍｇ　ＡＰ１１８９酢酸塩、１６７ｍｇ　ＡＰ１１８９当量）
錠剤：ＲＤ２１０３－２－Ｔ１－Ｃ１、ＡＰ１１８９コハク酸塩（２００ｍｇ　ＡＰ１１８９酢酸塩当量、１６７ｍｇ　ＡＰ１１８９）
粉末：ＡＰ１１８９酢酸塩（２００ｍｇ　ＡＰ１１８９酢酸塩）＋Ｓｙｒｓｐｅｎｄ（登録商標）ＳＦ　Ａｌｋａ、水５０ｍｌに懸濁。
【０４０６】
溶出実験を、ＵＳＰ２パドル装置において、３７℃で行った。溶出媒体は、５００ｍｌの０．１Ｎ　ＨＣｌ＋水５０ｍｌから構成され、錠剤の添加後にチャンバに添加される。回転速度：５０ｒｐｍ。サンプリング時点：５、１０、１５、３０、４５、及び６０分
【０４０７】
結果
３つの生成物は、胃条件を模した酸性条件に曝露された際にほぼ同一の挙動を示した。これらはすべて、即放性生成物であった。５分で、６５～８０％のＡＰＩが溶出した。１０分の時点で、３つの生成物はすべて、おおよそ８０％のそれらの最大溶出に達していた。１００％未満の放出は、ＨＰＬＣ配列での分析前の溶出サンプルが不安定であることによるものであると同定された。
【０４０８】
結論
それぞれコハク酸または酢酸塩をベースとするＡＰ１１８９の２つのプロトタイプ錠剤は、粉末製剤と比較して、ほぼ同一の溶出特性を示した。
【０４０９】
実施例４：酸性条件でのフェニルピロールアミノグアニジン化合物の分解
酸性条件は、イミン部分の加水分解による分解など、ＷＯ２００７／１４１３４３に開示されているアミノグアニジン誘導体を分解する可能性が高い。
【０４１０】
Ｏｒａ－Ｓｗｅｅｔ及びＯｒａ－Ｓｗｅｅｔ　ＳＦでのＡＰ１１８９の安定性を試験した。おおよそ３．７５ｍｇのＡＰ１１８９を５ｍｌのＯｒａ－ＳｗｅｅｔまたはＯｒａ－Ｓｗｅｅｔ　ＳＦに懸濁させ、この懸濁液をＨＰＬＣによって分析した。Ｏｒａ－ＳｗｅｅｔまたはＯｒａ－Ｓｗｅｅｔ　ＳＦからＰＡ１１８９ピークまで、干渉は観察されなかった。しかしながら、ＲＲＴ０．８８では、急激な分解ピークが観察され（総面積の５．１％超）、このことはＡＰ１１８９が、Ｏｒａ－ｓｗｅｅｔ及びＯｒａ－Ｓｗｅｅｔ　ＳＦ中では不安定であることを示す。
【０４１１】
Ｏｒａ－Ｓｗｅｅｔ　ＳＦ中でのＡＰ１１８９の安定性をさらに特定するために、簡単な試験を行った。
【０４１２】
懸濁液を２０ｍｇ／ｍｌ及び３．５ｍｇ／ｍｌの濃度（それぞれ４００ｍｇ及び１５ｍｇの製剤）で作り、初期（Ｔ＝０）及びＴ＝１時間の時間間隔で、ＨＰＬＣにより分析した。その結果は、ＡＰ１１８９が１時間以内にＯｒａ－Ｓｗｅｅｔ　ＳＦ中で分解することを示しており、これは、そのｐＨ（ｐＨ４．２５）に相当し得る：

【表６】

サンプル名	初期	T=1 時間
20 mg/ml	<LOQ	0.26% (RRT0.87)
3.5 mg/ml	-	1.74% (RRT0.87)

【０４１３】

さらに、ＡＰ１１８９がＯｒａ　Ｓｗｅｅｔ　ＳＦ中で不安定であるという発見に加えて、代替的なアルカリ性ビヒクル（ｐＨ＞７．０）であるＳｙｒｓｐｅｎｄ　ＳＦ　Ａｌｋａを使用して、ＡＰ１１８９を懸濁させた。懸濁液の分散性及び物理的安定性を評価するために、最低（１５ｍｇ）及び最高（４００ｍｇ）の投与強度で実験を行った。懸濁液の化学的安定性を、ＨＰＬＣにより各３０分間隔で９０分間評価した。結果は、ＡＰＩが９０分間にわたってＳｙｒｓｐｅｎｄ　ＳＦ　Ａｌｋａ中で安定であることを示す（室温）：

【表７】

投与強度 (mg)	総不純物(面積%)			
	初期	T= 30 分	T=60 分	T=90分
15	0.89*	0.94*	0.88*	0.87*
400	0.45	0.45	0.45	0.45

＊総面積の0.5%を超える個々の不純物はない。

【０４１４】

ＡＰ１１８９の強制分解試験でも、低ｐＨにおける分解が実証されており、２４時間以内に少なくとも２０％の分解が生じた。急速なｐＨ依存性分解も、本明細書の実施例２及び３で実証されている。

【０４１５】

したがって、ＡＰ１１８９の分解からの保護は、ＡＰ１１８９酢酸塩をアルカリ性媒体（Ｓｙｒｓｐｅｎｄ（登録商標）ＳＦ　Ａｌｋａ懸濁液）に懸濁することによって、また腸溶性コーティング錠剤によって胃酸から保護することによって試みられてきた（以下の実施例を参照）。

【０４１６】

実施例５：腸溶性コーティング錠剤は、単回投与においては、ＡＰ１１８９の吸収が低くなる

ＡＰ１１８９が酸環境中で分解されるという発見（実施例４参照）に基づき、ＡＰ１１８９を胃酸から保護する試みを、腸溶コーティング錠剤の製剤によって行った。腸溶性コーティングは、胃環境におけるその溶出または崩壊を防ぎ、それによって薬物を胃の酸性度から保護する経口医薬品に適用されるポリマーバリアである。薬物は、胃後（通常は腸管の上部）に放出される。

【０４１７】

材料及び方法

経口懸濁液用のＡＰ１１８９酢酸塩粉末を、個々のバイアルに供給し、各バイアルには、２００ｍｇを入れた。ＡＰ１１８９酢酸塩粉末を、ビヒクル（Ｓｙｒｓｐｅｎｄ（登録商標）ＳＦ　Ａｌｋａ）に分散させ、経口懸濁液として投与した。アルカリ性賦形剤は、酸による分解からＡＰＩを保護するように選択した。

【０４１８】

湿式造粒後に圧縮及びコーティングを行うことによって製造した１００ｍｇの腸溶性コーティングＡＰ１１８９錠剤は、表４に列記した成分を含んでいた。

【０４１９】
【表８】

表４：１００ｍｇの腸溶性コーティングＡＰ１１８９錠剤中の成分。

	成分（商品名）	パーセント式錠剤あたりの量（％ｗ／ｗ）	（ｍｇ）
顆粒内	AP1189,酢酸塩	30.645	122.58
	無水リン酸水素カルシウム（Ａ－圧縮粉末）	37.105	148.42
	微結晶性セルロース(Avicel PH101)	20.00	80.00
	クロスポビドン(Kollidon CL)	5.00	20.00
	ヒドロキシプロピルセルロース(Klucel EXF)	5.00	20.00
造粒液	ラウリル硫酸ナトリウム(Empicol LXN)	1.00	4.00
	滅菌水**	N/A	N/A
超顆粒	ステアリン酸マグネシウム(Ligamed)	1.25	5.00
	コア錠剤合計	100.00	400.00
腸溶性コーティング	テアクリル-EZE II Yellow (493Z210006)	N/A	48.00
	滅菌水	N/A	N/A
	合計	N/A	448.00

【０４２０】
処置は、割り当てられた処置順序に従って、空腹時状態では経口懸濁液として投与し、食後または空腹時状態で腸溶性コーティング錠剤として投与した。ＡＰ１１８９錠剤を、室温で２４０ｍＬの静止ミネラル水と共に与えた。対象には、立位または半臥位のまま投与し、試験手順または臨床的に示される場合を除いて、投与後４時間にわたり平坦に寝かせなかった。
【０４２１】
この試験は、２１．６～２８．７ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する２２～３８歳の健康な男性ボランティア８名に対して行った。各対象は、少なくとも７日間のウォッシュアウトを挟んで、３回、２００ｍｇのＡＰ１１８９を単回経口投与された。各対象は、以下の治療の各々をランダムな順序で受けた：
・治療Ａ：空腹時状態で、２００ｍｇに相当するＡＰ１１８９経口懸濁液（アルカリ性）、
・治療Ｂ：空腹時状態で、経口経路により２００ｍｇのＡＰ１１８９に相当する１錠あたり１００ｍｇのＡＰ１１８９で投与される２つの腸溶性コーティング錠剤、
・治療Ｃ：食後状態（高脂肪朝食）での経口経路による２００ｍｇのＡＰ１１８９に相当する１錠あたり１００ｍｇのＡＰ１１８９で投与される２つの腸溶性コーティング錠剤
【０４２２】
各治療期間で、ＡＰ１１８９（及び存在する場合にはその同定された代謝産物）を以下の時点で測定するために血液サンプルを採取した：投与前、次いで投与後０．２５時間、０．５０時間、０．７５時間、１．００時間、１．５０時間、２．００時間、３．００時

間、４．００時間、６．００時間、８．００時間、１２．００時間、１６．００時間、２４．００時間、３６．００時間、４８．００時間、７２．００時間、９６．００時間及び１２０．００時間（Ｎ＝５７）。

【０４２３】

結果

図１は、処置による平均ＡＰ１１８９血漿中濃度対時間を示す。ＰＫの結果に関して、８名のうちの３名の対象は、空腹時状態での錠剤での投与後に、測定可能なＡＰ１１８９濃度を有しなかったのに対し、懸濁後には、すべての対象が、測定可能なレベルを示した。

【０４２４】

腸溶性コーティング錠剤では、平均C_{max}は、経口懸濁液と比較して、９．２減少した（６３．８４ｎｇ／ｍＬ対５８９．４０ｎｇ／ｍＬ）。AUC_{0-t}で表される全体の曝露量も、５．６分の１減少した（平均AUC_{0-t}は、懸濁液で約８４０１ｎｇ．ｈ／ｍＬ、対して錠剤では１５０１ｎｇ．ｈ／ｍＬであった）。$AUC_{0-\infty}$は、錠剤を用いて２名の対象でのみ測定できた。AUC_{0-t}中央値に基づく相対バイオアベイラビリティは、１０％であり、高い個体間のばらつき（１０４％）を有していた。中央値t_{max}は、錠剤により遅延した（４時間対２時間）。個々の値は、懸濁液では、投与後１．５～３時間、錠剤では、投与後３～４時間であった。$t_{1/2}$の平均値は、懸濁液では約１９．８時間、錠剤では１７．０時間であった（８名のうち４名の対象でのみ測定した）。個体間のばらつきは、２つの製剤では少なく、ＣＶ％が２１％未満であった。C_{max}及びAUC_{0-t}については、ＣＶ％で表される個体間のばらつきは、懸濁液（約１９％）では低いが、錠剤（１１６～１４２％）では非常に高かった。懸濁液では、平均Ｖｄ／Ｆは、約６６７Ｌであり、ＣＬ／Ｆは、約２３Ｌ／ｈであり、個体間ばらつきは、２０％程度であった。

【０４２５】

空腹時状態では、C_{max}は、食後状態よりも約３分の１低かった（６３．８４ｎｇ／ｍＬ対１９４．９５ｎｇ／ｍＬ）。AUC_{0-t}で表される全体的な曝露も低かった（空腹時状態では１５０１．２２ｎｇ．ｈ／ｍＬ、対して食後状態では３５５０．０８ｎｇ．ｈ／ｍＬ）。$AUC_{0-\infty}$は、空腹時状態において２名の対象でのみ測定できた。AUC_{0-t}中央値に基づく相対的バイオアベイラビリティは、７１８％であり、高い個体間のばらつき（９０％）を有していた。

【０４２６】

中央値t_{max}は、食後状態において遅延している（１２時間対４時間）。個々の値は、空腹時状態では投与後３～４時間であり、食後状態では投与後４～２４時間であった。$t_{1/2}$の平均値は、空腹時状態（８名のうち４名のみ）では、錠剤で約１７．０時間であり、食後状態では、錠剤で１９．６時間であった。投与条件を問わず、個体間のばらつきは少なく、ＣＶ％は２２％未満であった。C_{max}及びAUC_{0-t}については、ＣＶ％で表される個体間のばらつきは、空腹時状態では非常に高い（１１６～１４２％）が、食後状態では中程度（４３～４５％）であった。食後状態では、平均Ｖｄ／Ｆは、約１２９７Ｌであり、ＣＬ／Ｆは、約５０Ｌ／ｈであり、個体間ばらつきは、２５％程度であった。

【０４２７】

腸溶性コーティング錠剤を食後状態で使用した場合、平均C_{max}は、空腹時状態での経口懸濁液と比較して３分の１減少した（１９４．９５ｎｇ／ｍＬ対５８９．４０ｎｇ／ｍＬ）。AUC_{0-t}によって表される全体の曝露量も、２．４分の１減少した（平均AUC_{0-t}は、空腹時状態での懸濁液で約８４０１ｎｇ．ｈ／ｍＬ、対して食後状態での錠剤で３５５０ｎｇ．ｈ／ｍＬであった）。$AUC_{0-\infty}$は、１．９分の１低下した（平均$AUC_{0-\infty}$は、空腹時状態での懸濁液で約８８１２ｎｇ．ｈ／ｍＬ、対して食後状態での錠剤で４５２２ｎｇ．ｈ／ｍＬであった）。AUC_{0-t}中央値に基づく相対バイオアベイラビリティは、４０％であり、高い個体間のばらつき（５３％）を有していた。中

央値t_{max}は、空腹時状態での懸濁液と比較して、食後状態での錠剤では遅延していた（１２時間対２時間）。個々の値は、懸濁液では、投与後１．５～３時間、錠剤では、投与後４～２４時間であった。$t_{1/2}$の平均値は、懸濁液では約１９．８時間、錠剤では１９．６時間であった。個体間のばらつきは、２つの製剤では少なく、ＣＶ％が２２％未満であった。C_{max}及びAUC_{0-t}については、懸濁液（約１９％）ではＣＶ％で表される個体間のばらつきは少なかったが、食後状態では、錠剤で中程度であった（２６～４５％）。

【０４２８】

結論

ＡＰ１１８９酢酸塩曝露（C_{max}及びＡＵＣ）は、腸溶性コーティング錠剤製剤で、空腹時状態において経口懸濁液と比較して大きく減少し、t_{max}は遅延した（４時間対２時間）。ＡＵＣ０－ｔに基づくと、相対的バイオアベイラビリティは、空腹時状態で懸濁液と腸溶性コーティング錠剤との間で１０％であった。空腹時状態では、形式統計から、バイオアベイラビリティは、経口懸濁液と比較して、錠剤では、統計的に、有意に低下することが判明した。食物摂取量は、錠剤製剤の投与後にＡＰ１１８９曝露を有意に増加させ、その際、C_{max}では２．４倍、AUC_{0-t}では３．９倍であった。さらに、t_{max}は遅延した（１２時間対４時間）。ＡＰ１１８９　２００ｍｇの単回用量を、懸濁液、空腹時状態での錠剤、または食後状態での錠剤として、健康な男性対象に投与することは、非常に良好に耐容性であった。

【０４２９】

腸溶性コーティング錠剤の投与からのデータは、懸濁液からのデータと比較して、曝露量が低くばらつきが大きいこと、及び対象内及び対象間の両方において、予測できない程度で、バイオアベイラビリティが高いことを示した。

【０４３０】

これらの発見は、ＡＰ１１８９を腸溶性コーティング錠剤製剤に製剤化することにより、最適以下の吸収、したがってＡＰＩの低いバイオアベイラビリティがもたらされることを実証する。

【０４３１】

実施例６：腸溶性コーティング錠剤は、反復投与では、ＡＰＩの吸収が少ない

材料及び方法

１００ｍｇの腸溶性コーティングされたＡＰ１１８９錠剤を実施例５に記載のとおり調製し、表５に列記される成分を含む同様の方法でプラセボ錠剤を製造した：

表５：１００ｍｇの腸溶性コーティングされたＡＰ１１８９錠剤に対するプラセボ錠剤中の成分。

【表９】

	成分（商品名）	パーセント式錠剤あたりの量（％ｗ／ｗ）	(mg)
顆粒内	無水リン酸水素カルシウム（Ａ－圧縮粉末）	57.40	264.04
	微結晶性セルロース(Avicel PH101)	30.35	139.61
	クロスポビドン(Kollidon CL)	5.00	23.00
	ヒドロキシプロピルセルロース(Klucel EXF)	5.00	23.00
造粒液	ラウリル硫酸ナトリウム(Empicol LXN)	1.00	4.60
	滅菌水*	N/A	N/A
超顆粒	ステアリン酸マグネシウム(Ligamed)	1.25	5.75
	コア錠剤合計	100.00	460.00
腸溶性コーティング**	Acryl-EZE II 黄色(493Z210006)		55.20
	滅菌水*		N/A
	合計		515.20

【０４３２】

本試験は、１９．６～２７．４ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する２０～３９歳の１２名の対象に対して実施した。各対象は、－８日目に単回の４００ｍｇモキシフロキサシンの経口投与を受け、その後、１４日の繰り返しでｑ．ｄ．ＡＰ１１８９酢酸塩（２００ｍｇ、２錠）またはプラセボを腸溶性コーティング錠剤投与期間として受けた。血液サンプルは、以下の時点で採取した：

－モキシフロキサシンの測定では、投与前－８日目、次いで、投与後、１．０時間、２．０時間、３．０時間、４．０時間及び５．０時間（Ｎ＝６）、

－－１日目（投与前の１４日目の条件を完全に模倣するため）、次いで、投与後０．５時間、１．０時間、１．５時間、２．０時間、２．５時間、３．０時間、４．０時間、５．０時間、６．０時間、８．０時間、１０．０時間、１２．０時間、及び１６．０時間（Ｎ＝１４）。

－ＡＰ１１８９（及び存在する場合にはその同定された代謝物）の測定：

・１日目：投与前、次いで、投与後０．５時間、１．０時間、１．５時間、２．０時間、２．５時間、３．０時間、４．０時間、５．０時間、６．０時間、８．０時間、１０．０時間、１２．０時間、及び１６．０時間、

・２日目～６日目：投与前、

・７日目：投与前、次いで、投与後１．０時間、２．０時間、３．０時間、４．０時間、６．０時間、８．０時間及び１２．０時間、

・８日目～１３日目：投与前、

・１４日目：投与前、次いで、投与後０．５時間、１．０時間、１．５時間、２．０時間、２．５時間、３．０時間、４．０時間、５．０時間、６．０時間、８．０時間、１０．０時間、１２．０時間、及び１６．０時間、

・１５日目：１４日目投与後２４．０時間及び３６．０時間、
・１６日目：１４日投与後４８．０時間、
・１７日目、１８日目及び１９日目：１４日目投与後７２．０時間、９６．０時間及び１２０．０時間（Ｎ＝５３）。

【０４３３】

結果

平均ＡＰ１１８９血漿中濃度を図２に示す。すべての対象について、１日目には、投与前サンプルには定量可能なＡＰ１１８９は含まなかった。投与前のサンプルはいずれも、失われなかった。１日目に、３名の対象について、投与後に測定可能な濃度はなかった。他の対象については、１時間～１２時間で最初の定量可能な濃度が観察された。これらの対象について、濃度は、投与後２４時間（次回の投与の時間）までで測定可能であった。７日目に、１名の対象について、投与後に測定可能な濃度はなかった。他の対象については、０～１２時間で第１の定量可能な濃度が観察された。２名の対象は、投与前及び投与後１２時間でのみ測定可能な濃度を有していた。６名の対象では、濃度は、投与後２４時間（次回の投与の時間）までで測定可能であった。１４日目に、０～１０時間で最初の定量可能な濃度が観察された。濃度は、１名の対象で１６時間、３名の対象で２４時間、２名の対象で３６時間、１名の対象で４８時間、及び最後の対象で７２時間まで測定可能であった。

【０４３４】

結論

２００ｍｇのＡＰ１１８９酢酸塩腸溶錠剤製剤の投与後に、ＰＫは、非常に予測不可能であった。モキシフロキサシンのＰＫは、文献に記載されているものと一致していた。ＡＰ１１８９酢酸塩２００ｍｇを食後状態で錠剤として、健康な男性対象に複数回投与することは、耐容性が良かった。

【０４３５】

実施例７：Ａ１１８９酢酸塩及びＡＰ１１８９コハク酸塩の即放性錠剤

材料及び方法

２００ｍｇの錠剤について例示されているように、ＡＰ１１９０酢酸塩及びＡＰ１１８９コハク酸塩の即放性錠剤を製造した。圧縮ステップにおける顆粒及び賦形剤の量を調節することにより、他の用量の錠剤を実質的に同様に製造することができる。

【０４３６】

造粒を、１Ｌの高せん断ミキサー中で同様に行い、乾燥棚中、４０℃で乾燥させた。

【０４３７】

ＡＰ１１８９塩を、充填剤（微結晶性セルロース）、結合剤（マルトデキストリン）、ポリソルベート８０、及びデンプングリコール酸ナトリウムと混合し、造粒が得られるまで精製水で濡らした。

【０４３８】

【表１０】

表６：ＡＰ１１８９塩を有する造粒バッチ組成物

構成成分	AP1189酢酸塩	AP1189コハク酸塩
	バッチ:RD2101-6	バッチ:RD2103-2
	g(%)	g(%)
AP1189酢酸塩	150(75)	-
AP1189コハク酸塩	-	151.06(75.53)
微結晶性セルロース	29.5(14.75)	28.44(14.22)
マルトデキストリン	20(10)	20(10)
デンプングリコール酸ナトリウム	0.5(0.25)	0.5(0.25)
ポリソルベート80	0.2(0.10)	0.2(0.10)
精製水	78.40(N/A)	80.00(N/A)
合計	200(100)	200(100)

【０４３９】

ＡＰ１１８９錠剤の圧縮

ＡＰ１１８９顆粒を、Ｔｕｒｂｕｌａミキサーで、充填剤であるケイ化微結晶性セルロース及びマンニトールと混合した。ステアリン酸マグネシウムを添加し、混合を継続した。すべての圧縮を、１５．５ｘ７．１楕円形状の工具を使用して、Ｄｉａｆシングルパンチプレスで行った。

【０４４０】

【表１１】

表７：バッチ組成物及び圧縮からのインプロセスデータ

塩	AP1189酢酸塩	AP1189コハク酸塩
バッチ番号	RD2101-6-T3	RD2103-2-T1
強度(AP1189酢酸塩として宣言)	200mg	200mg
AP1189顆粒	174.20g/67.00%	156.05g/60.00%
ケイ化微結晶セルロース	62.40g/24.00%	76.05g/29.25%
マンニトール	20.80g/8.00%	25.40g/9.75%
ステアリン酸マグネシウム	2.60g/1.0%	2.61g/1.0%
バッチサイズ	260g/650錠剤	260g/506錠剤
圧縮設定	5 1/2	6 2/3
圧縮速度	36錠剤／分	41錠剤／分
錠剤重量/RSD	405.28mg/0.20%	512.90mg/0.25%
錠剤厚	5.48mm	6.48mm
硬度	84.3N	99.0N

【０４４１】

フィルムコーティング

二酸化チタンを含有する白色の標準的なヒプロメロースフィルムで錠剤をフィルムコーティングした（表８）。フィルムを使用して、おおよそ４％の重量増加を達成し、均一な色を確保した。

【０４４２】

【表１２】

表８：フィルム組成物

Opadry 03F180011白色	30g
精製水	270g
合計	300g

【０４４３】

表９は、フィルムコーティングプロセスにおいて測定されたプロセスパラメータ及び実際の重量増加を示す。すべての錠剤は、均一な色で良好かつ滑らかに見えた。

【０４４４】

【表１３】

表９：フィルムコーティングのプロセスパラメータ

塩	AP1189酢酸塩	AP1189コハク酸塩
バッチ番号	RD2101-6-T3-C1	RD2103-2-T1-C1
強度(塩基としてのAP1189)	166.7mg	166.7mg
公称強度(酢酸塩として)	200mg	200mg
入口空気温度(℃)	55.0	55.3
出口空気温度(℃)	44.7	42.4
コーティング溶液の噴霧速度(g/分)	3.4	3.4
バッチサイズ(ｇコア錠剤)	200g	220g
コーティング溶液の量(g)	103.0	105.9
コーティング錠剤重量(mg)	418.29	537.88
重量増加 (%)	3.5	4.1
崩壊時間	<1分	1分20秒

【０４４５】

分析結果

これらのバッチを、アッセイ、不純物、含量均一性、溶出及び崩壊について試験した。結果を表１０に示す。

【０４４６】

【表１４】

表１０：ＡＰ１１８９即放性錠剤からの分析結果

塩	AP1189酢酸塩	AP1189コハク酸塩
バッチ番号	RD2101-6-T3-C1	RD2103-2-T1-C1
強度(塩基としてのAP1189)	166.7mg	166.7mg
外観	白色楕円錠剤	白色楕円錠剤
アッセイ	163.82mg 98.4%	165.75mg 99.45%
CoU(n=10) Rel.std.dev%: AV値(<15):	170.7mg 4.04% 10.8	162.1mg 1.62% 5.0
不純物(面積%):	最大:0.41% 合計1.16%	最大:2.42%* 合計5.15%*
溶出: 5分: 10分: 15分:	 68.6% 79.9% 81.9%	 73.3% 82.2% 83.8%
崩壊:	<1分	１分２０秒

＊使用したＡＰ１１８９コハク酸塩のバッチの純度は同等であった

【０４４７】

溶出結果は、８５％程度の安定化をもたらす傾向がある。これは、ＨＰＬＣ分析中の酸環境におけるＡＰ１１８９の不安定性に起因し得る。

【０４４８】

同様に、５０ｍｇ　ＡＰ１１８９錠剤を製造した（下記表１１～１２参照）：

【０４４９】

【表１５】

表１１：ＡＰ１１８９塩を有する造粒バッチ組成物

構成成分	AP1189酢酸塩	AP1189コハク酸塩
	g(%)	g(%)
AP1189酢酸塩	150(75)	-
AP1189コハク酸塩	-	153.58(76.79)
微結晶性セルロース	29.3(14.65)	25.72(12.86)
マルトデキストリン	20(10)	20(10)
デンプングリコール酸ナトリウム	0.5(0.25)	0.5(0.25)
ポリソルベート80	0.2(0.10)	0.2(0.10)
精製水	79.80(N/A)	79.80(N/A)
合計	200(100)	200(100)

【表１６】

表１２：圧縮用のバッチ組成物

塩	AP1189酢酸塩	AP1189コハク酸塩
強度(AP1189として宣言)	50mg	50mg
AP1189顆粒	105.35g/21.07%	113.64g/22.73%
ケイ化微結晶セルロース	292.25g/58.45%	286.02g/57.20%
マンニトール	97.40g/19.48%	94.34g/19.07%
ステアリン酸マグネシウム	5.00g/1.0%	5.00g/1.0%
バッチサイズ	500g	500g

【０４５０】

結論：

ＡＰ１１８９酢酸塩及びＡＰ１１８９コハク酸塩をそれぞれ含有する即放性錠剤の製造するためのプロセスを実証することに成功した。

【０４５１】

実施例８：ＡＰ１１８９酢酸塩及びコハク酸塩の即放性製剤のバイオアベイラビリティ

ＡＰ１１８９酢酸塩及びコハク酸塩の即放性製剤の薬物動態学的プロファイルを、以下に詳細に評価した。

【０４５２】

材料及び方法

試験項目
・水中でＳｙｒＳｐｅｎｄ　ＳＦ　Ａｌｋａ（登録商標）に懸濁するためのＡＰ１１８９酢酸塩（２００ｍｇ）
・ＡＰ１１８９酢酸塩（ＡＰ１１８９錠剤、２００ｍｇ、バッチＲＤ２１０１－６－Ｔ３－Ｃ１）
・ＡＰ１１８９コハク酸塩（ＳＰ１１８９錠剤、２００ｍｇ、バッチＲＤ２１０３－２－Ｔ１－Ｃ１）
【０４５３】
用量製剤の調製
Ｓｙｒｓｐｅｎｄ　ＳＦ　ＡＬＫＡ製剤（懸濁液）を、２００ｍｇ　ＡＰ１１８９酢酸塩を３．１５グラムのＳｙｒｓｐｅｎｄ　ＳＦ　ＡＬＫＡ　Ｕｎｆｌａｖｏｒｅｄ（Ｆａｇｒｏｎアイテム番号３３７３６－１０４）と混合することによって各回分量について調製した。水５０ｍＬを室温で添加し、懸濁液を手で激しく振とうした。調製済みの製剤は、調製後９０分以内に投与した。調製物はいずれも、ガラス容器中で調製した。
【０４５４】
動物
この試験は、１０匹の雌ゲッチンゲン系ＳＰＦミニブタ（Ｅｌｌｅｇａａｒｄ　Ｇｏｔｔｉｎｇｅｎ　Ｍｉｎｉｐｉｇｓ　Ａ／Ｓ，Ｄｅｎｍａｒｋ）で行った。最初に、９匹の動物を本試験に割り当てた。試験の９日目に、内部株から１匹の追加の動物を割り当てた。動物は３～４ヶ月齢であり、到着時の体重は７．５～９ｋｇであった。１５日間の処置前期間（５日間の馴化期間を含む）を設けた。
【０４５５】
収容、食餌
本試験は、温度２１℃±３℃の濾過空気中で行った。室内は、１２時間光と１２時間暗とのサイクルを与えるように照明を行った。
【０４５６】
ＳＤＳミニブタ食餌（ＳＭＰ（Ｅ）ＳＱＣ）（Ｓｐｅｃｉａｌ　Ｄｉｅｔｓ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｗｉｔｈａｍ　Ｅｓｓｅｘ，ＣＭ８　３ＡＤ，Ｕ．Ｋ．）を、１動物１食あたりおおよそ１２５ｇの量で毎日２回提供した。動物を合理的に成長させるために、食餌の量をわずかに調節した。動物は、国内産の高質の飲料水を自由に摂取することができた。
【０４５７】
動物のランダム化及び割り当て
到着日に、動物に、ランダム化スキームを使用して最後の番号を付与した。
【０４５８】
処置
群、用量レベル及び動物数は、以下の第１３表に示した。
【０４５９】

【表１７】

表１３：処置スケジュール

動物番号	群	処置日数	用量*、ＡＰ１１８９当量ｍｇ／動物（投与形態）
1	1	5	200(懸濁液、AP1189酢酸塩)
2	1	5	200(懸濁液、AP1189酢酸塩)
3	1	5	200(懸濁液、AP1189酢酸塩)
4	2	5	200 (1錠剤AP1189)
5	2	5	200 (1錠剤AP1189)
6	2	5	200 (1錠剤AP1189)
7	3	5	200 (1錠剤SP1189)
8	3	2#	200 (1錠剤SP1189)
9	3	5	200 (1錠剤SP1189)
10	4	2#	200 (1錠剤SP1189)

＊－名目用量（ｍｇ）（ＡＰ１１８９酢酸塩と同等ｍｇ）

＃－動物Ｎｏ８は、試験の第２日に倫理的な理由で終了させ、完全なＰＫプロファイルを確保するために、動物Ｎｏ１０と交換したが、これも早期に終了させた。

【０４６０】

処置は５日間であった。最初の処置日を、第１日と指定した。

【０４６１】

第１群の動物については、毎日の投与量を、５０ｍＬ／動物の一定容量で強制経口投与により５日間経口投与した。懸濁液中の試験製剤の投与後、約１０ｍＬの水道水を与えた。

【０４６２】

第２群及び第３群の動物については、錠剤製剤中で毎日の投与量を経口投与した。１錠投与後、水道水６０ｍＬ（錠剤の通過を確保するためにシリンジ中１０ｍＬ、強制経口投与により５０ｍＬ）を投与した。５日間、動物は１錠／日を受けた。

【０４６３】

結果

図３には、３つの異なる製剤がＡＵＣに及ぼす効果の比較を示す。図４には、３つの異なる製剤がc_{max}に及ぼす効果の比較を示す。

【０４６４】

結論

製剤が投与されているかにかかわらず、ＡＰ１１８９への曝露は、すべての投与動物について確認した。ＡＰ１１８９懸濁液の曝露（C_{max}及びAUC_{0-24}）は、ＡＰ１１８９（ＡＰ１１８９酢酸塩）錠剤及びＳＰ１１８９（ＡＰ１１８９コハク酸塩）錠剤両方よりも低いように見えた。いずれの製剤についても、T_{max}は、投与後１時間または２時間のいずれかで見出され、消失半減期は、約４～５時間と推定された。これらの発見

は、胃区画を標的とするＡＰ１１８９酢酸塩またはＡＰ１１８９コハク酸塩の即放性固形経口製剤が、ＡＰ１１８９の高い吸収を促進することを実証している。

【０４６５】

実施例９：ヒトにおけるバイオアベイラビリティ比較試験

単一施設非盲検３部薬動態系（ＰＫ）試験を実施した。１２名の健康な白人男性の対象を無作為に割り付けた。各対象は、３回の異なるときに、無作為の順序で、それぞれ以下の単回経口用量で受けた：

－治療Ａ：空腹時状態で８３ｍｇのＡＰ１１８９に相当する懸濁液用１００ｍｇのＡＰ１１８９粉末、

－治療Ｂ：空腹時状態で１００ｍｇのＡＰ１１８９に相当する２つの５０ｍｇのＡＰ１１８９錠剤（ＡＰ１１８９酢酸塩）、

－治療Ｃ：空腹時状態で１００ｍｇのＡＰ１１８９に相当する２つの５０ｍｇのＳＰ１１８９錠剤（ＡＰ１１８９コハク酸塩）。

【０４６６】

各試験期間で、ＡＰ１１８９測定のためのＰＫ目的において、すべての対象から血液サンプルを、以下の時点で採取した：投与前、次いで、投与後、０．２５時間、０．５時間、０．７５時間、１．０時間、１．５時間、２．０時間、３．０時間、４．０時間、６．０時間、８．０時間、１２．０時間、１６．０時間、２４．０時間、３６．０時間、４８．０時間、７２．０時間、９６．０時間及び１２０．０時間。

【０４６７】

２回（各投与形態に対してｎ＝８）の投与ラウンド後、血漿サンプルをＡＰ１１８９について分析した。ＰＫパラメータの導出は、Ｐｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（登録商標）（Ｖｅｒｓｉｏｎ　Ｐｈｏｅｎｉｘ　８．１－Ｃｅｒｔａｒａ－Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ－ＵＳＡ）を使用して行った。非区画分析（ＮＣＡ）アプローチを選択した。結果を、本明細書では以下の表１４及び１５に示し、図５に提示する。

【０４６８】

治療Ａ群の３名の対象（ＡＰ１１８９酢酸塩を含む懸濁液を受ける）が悪心を経験し、対象のうちの１名が投与後に嘔吐した。これらの効果は、治療Ｂ群及びＣ群では観察されなかった。

【０４６９】

以下のＡＰ１１８９のＰＫパラメータを、各治療期間の１日目に、ＡＰ１１８９を受けた各対象について得た：

t_{lag}　吸収が開始する前の時間も、濃度－時間データから直接得られ、これは最初の定量可能な血漿中濃度の直前の時点であった。

C_{max}　血漿中で測定された観察された最大濃度は、濃度－時間データから直接得られた。

C_{max}／Ｄ　C_{max}を用量で除算した値

t_{max}　C_{max}が明らかになった時点、Ｐｈｏｅｎｉｘ（登録商標）ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（登録商標）による血漿中薬物濃度対時間データの検査によって同定された。

AUC_{0-t}　時間ゼロ（投与前）から最後の定量可能な濃度の時間までの濃度－時間曲線下面積を、線形台形法を使用して計算した（ＬＯＱより高い濃度が少なくとも３つ必要であった）。

AUC_{0-t}／Ｄ　AUC_{0-t}を用量で除算した値

k_e　終末相血漿中消失速度定数は、血漿中濃度－時間プロファイルの終末相の対数線形回帰分析から推定した。終末相に含まれる点の数は、血漿中濃度－時間プロファイルの半対数プロットの目視検査によって決定した。回帰には、最後に測定されたデータ点を含み、C_{max}を除いた最小３つのデータ点を利用できるようにするものとする。信頼できる値とみなすには、データポイント（r^2）を通る回帰直線の適合性（ｇｏｏｄｎｅｓｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｆｉｔ）の決定係数が０．９０以上必要であった。信頼性の低い消失速度定数では、導出パラメータ（$t_{1/2}$、ＡＵＣ外挿、Ｖｄ／ＦまたはＣＬ／Ｆ）の決定は

行われなかった（したがって、計算不可能とみなした－ＮＣ）。

$t_{1/2}$ 見かけ終末相消失半減期を$\ln 2/k_e$（ここで、k_eは先に定義した消失速度定数である）として計算した。

$AUC_{0-\infty}$ 時間０から無限までのＡＵＣは、$AUC_{0-\infty}=AUC_{0-t}+AUC_{t-\infty}$として計算した。ここで、$AUC_{0-t}$は、時間ゼロ（投与前）から線形台形法を使用して計算された最後の定量可能な濃度の時間までの濃度－時間曲線下面積であり、$AUC_{t-\infty}=Ct/k_e$であり、Ｃｔは、最後の定量可能な濃度ｔの時点での測定された濃度であった。ＡＵＣは、ＬＯＱを超える濃度が少なくとも３つある場合にのみ計算した。$AUC_{0-\infty}$の外挿部分は、信頼できる値とみなされるには２０％未満でなければならなかった。

$AUC_{0-\infty}/D$ $AUC_{0-\infty}$を用量で除算した値

ＣＬ／Ｆ 単位時間あたりに薬物が除去された中央区画の見かけの体積は、次式を使用して推定した：ＣＬ／Ｆ＝用量／$AUC_{0-\infty}$

Ｖｄ／Ｆ ：終末相消失期に基づく見かけの分布体積。この推定は、バイオアベイラビリティ（Ｆ、１の割合）を考慮せず、したがって、血管外経路を介して薬物を投与する際に、この値によって公称的に除算されたものである。$Vd/F=CL/F/k_e$

F_{rel} 溶液と比較した錠剤製剤の相対的なバイオアベイラビリティは、各製剤の投与後に得られた個々の用量正規化$AUC_{0-\infty}$値の比によって得た（溶液は、参照製剤である）。

【０４７０】

【表１８】

表１４：治療による主要なＰＫパラメータの概要：

治療		t_{lag}* (h)	t_{max}* (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)
A	N	8	8	8	8	8
	平均	0.00	2.00	257.27	3192.50	3705.07
	SD	0.09	1.02	41.319	590.14	675.55
	CV%	0.00-0.25	1.00-4.00	16.1	18.5	18.2
	GM		1.86	254.48	3143.82	3650.17
B	N	8	8	8	8	8
	平均	0.25	3.00	314.52	4500.78	4905.81
	SD	0.13	0.62	97.709	937.86	894.26
	CV%	0.00-0.25	1.50-3.00	31.1	20.8	18.2
	GM		2.49	302.70	4423.40	4840.61
C	N	8	8	8	8	8
	平均	0.25	2.00	260.28	3605.80	4084.24
	SD	0.12	0.88	48.448	827.97	825.53
	CV%	0.00-0.25	1.50-4.00	18.6	23.0	20.2
	GM		2.25	255.93	3526.23	4013.18

治療		$t_{1/2}$ (h)	Vd/F (L)	CL/F (L/h)
A	N	8	8	8
	平均	21.46	696.70	23.09
	SD	5.46	125.70	4.31
	CV%	25.5	18.0	18.7
	GM	20.89	685.44	22.74
B	N	8	8	8
	平均	20.58	629.30	20.92
	SD	2.65	170.45	3.38
	CV%	12.9	27.1	16.2
	GM	20.43	609.00	20.66
C	N	8	8	8
	平均	19.64	703.86	25.35
	SD	3.08	95.92	4.93
	CV%	15.7	13.6	19.5
	GM	19.42	698.27	24.92

＊それぞれ平均及びＣＶ％の代わりに、中央値及び最小－最大。

【０４７１】

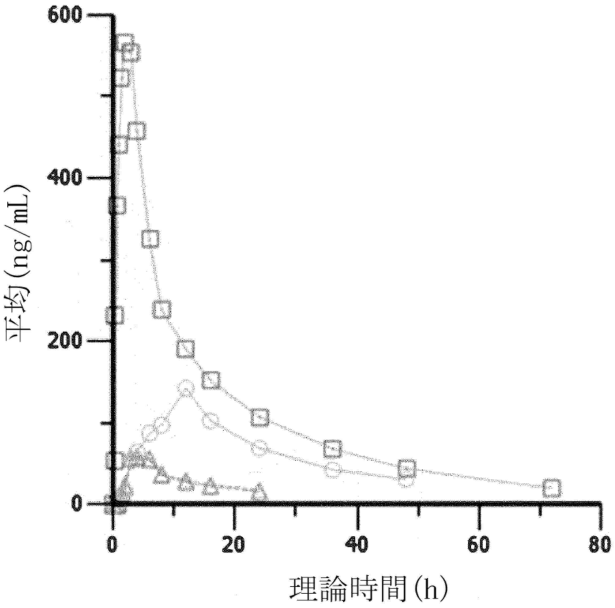
【表１９】

表１５：ＰＫパラメータの用量正規化及び治療によるＦｒｅｌの概要：

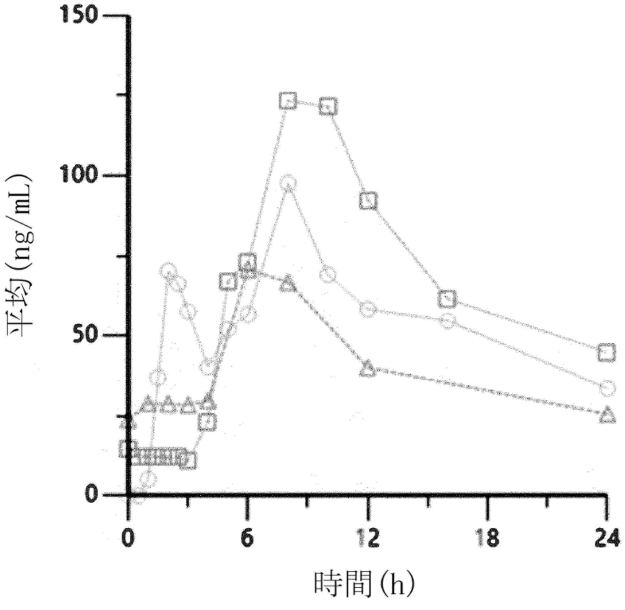
治療		C_{max}/D (ng/mL/mg)	AUC_{0-t}/D (h*ng/mL/mg)	$AUC_{0-\infty}$/D (h*ng/mL/mg)	Frel
A	N	8	8	8	-
	平均	3.10	38.46	44.64	-
	SD	0.50	7.11	8.14	-
	CV%	16.1	18.5	18.2	-
	GM	3.07	37.88	43.98	-
B	N	8	8	8	4
	平均	3.15	45.01	49.06	1.01
	SD	0.98	9.38	8.94	0.21
	CV%	31.1	20.8	18.2	20.8
	GM	3.03	44.23	48.41	1.00
C	N	8	8	8	4
	平均	2.60	36.06	40.84	0.94
	SD	0.48	8.28	8.26	0.08
	CV%	18.6	23.0	20.2	8.4
	GM	2.56	35.26	40.13	0.93

【図面】

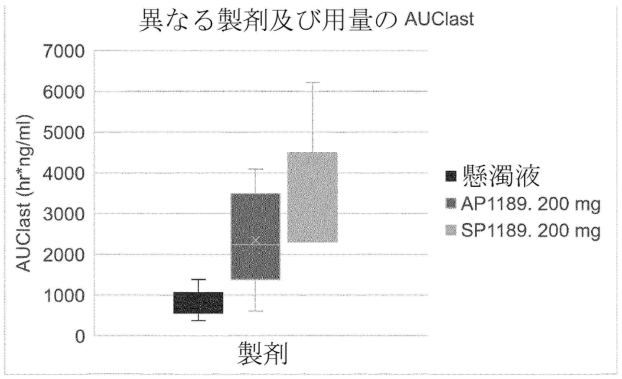
【図１】



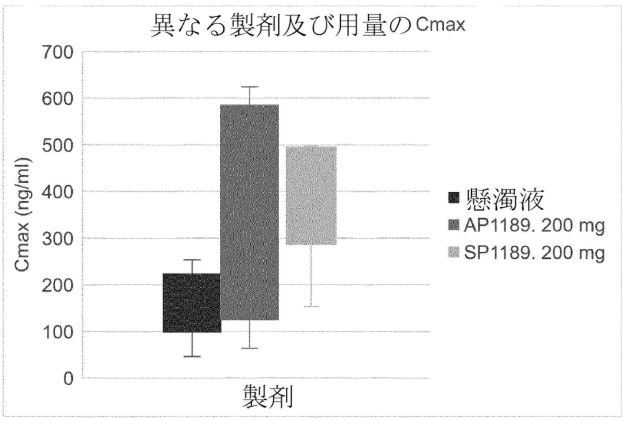
【図２】



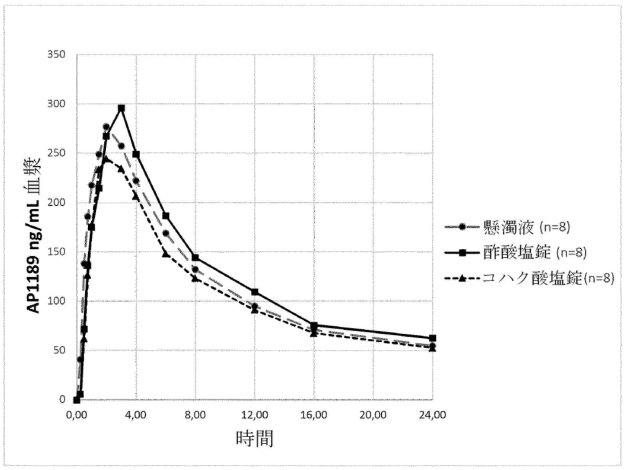
【図３】


異なる製剤及び用量の AUClast
AUClast (hr*ng/ml)
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
製剤
懸濁液
AP1189. 200 mg
SP1189. 200 mg

【図４】


異なる製剤及び用量のCmax
Cmax (ng/ml)
700
600
500
400
300
200
100
0
製剤
懸濁液
AP1189. 200 mg
SP1189. 200 mg

【図５】


AP1189 ng/mL 血漿
350
300
250
200
150
100
50
0
0,00
4,00
8,00
12,00
16,00
20,00
24,00
時間
懸濁液 (n=8)
酢酸塩錠 (n=8)
コハク酸塩錠(n=8)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/066906

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P9/10 A61P11/00 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/02
A61P29/00 A61P31/12 A61P37/06 C07C51/00 C07C233/83
C07C309/29 C07D207/42 A61K31/402 A61P43/00 A61P35/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07D C07C A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/229297 A1 (SYNACT PHARMA APS [DK]) 19 November 2020 (2020-11-19) claims 1,17-22, 24-42,46,47,54-59; examples 1-2 page 38, paragraph 2 -----	1-150
X	WO 2019/243625 A1 (SYNACT PHARMA APS [DK]) 26 December 2019 (2019-12-26) claims 1,5,13,14,37-44 examples oral administration; page 29 formulation; page 32 page 30, paragraph 4 page 6, paragraph 3 - page 7, paragraph 1 ----- -/--	1-150

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 September 2022	04/10/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Strack, Eberhard

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/066906

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2021/198223 A1 (SYNACT PHARMA APS [DK]) 7 October 2021 (2021-10-07) examples; summary; claims 1-96 -----	1-150

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/066906

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020229297 A1	19-11-2020	AU 2020273479 A1	23-12-2021
		CA 3139000 A1	19-11-2020
		CN 113795250 A	14-12-2021
		DK 3773558 T3	19-09-2022
		EP 3773558 A1	17-02-2021
		IL 287904 A	01-01-2022
		JP 2022531906 A	12-07-2022
		KR 20220006551 A	17-01-2022
		LT 3773558 T	12-09-2022
		SG 11202111821S A	29-11-2021
		US 2022211666 A1	07-07-2022
		WO 2020229297 A1	19-11-2020
WO 2019243625 A1	26-12-2019	AU 2019289563 A1	04-02-2021
		BR 112020024284 A2	23-02-2021
		CA 3102466 A1	26-12-2019
		CN 112292125 A	29-01-2021
		DK 3743064 T3	08-11-2021
		EP 3743064 A1	02-12-2020
		EP 3970717 A1	23-03-2022
		ES 2899200 T3	10-03-2022
		HU E056300 T2	28-02-2022
		IL 279497 A	31-01-2021
		JP 7124130 B2	23-08-2022
		JP 2021528395 A	21-10-2021
		KR 20210023829 A	04-03-2021
		LT 3743064 T	25-11-2021
		PL 3743064 T3	10-01-2022
		PT 3743064 T	09-11-2021
		SG 11202011614W A	28-01-2021
		SI 3743064 T1	31-12-2021
		US 2021121418 A1	29-04-2021
		WO 2019243625 A1	26-12-2019
		ZA 202006987 B	30-03-2022
WO 2021198223 A1	07-10-2021	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*31/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１	
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12		
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00		
Ａ６１Ｐ	*37/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	１０１	
Ａ６１Ｐ	*17/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06		
Ａ６１Ｐ	*21/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		
Ａ６１Ｐ	*19/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00		
Ａ６１Ｐ	*25/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/08		
Ａ６１Ｋ	*9/22*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/02		
Ａ６１Ｋ	*9/24*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/22		
Ａ６１Ｋ	*47/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/24		
Ａ６１Ｋ	*47/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12		
Ａ６１Ｋ	*47/38*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/04		
Ａ６１Ｋ	*47/10*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38		
Ａ６１Ｋ	*47/36*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10		
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/36		
Ａ６１Ｋ	*9/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26		
			Ａ６１Ｋ	9/28		

(32)優先日　令和3年6月21日(2021.6.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

デンマーク国，２１００　コペンハーゲン　オー，２．ティーヴィー．リプケスゲイド　２５
(72)発明者　ジョナッセン，トーマス，エンゲルブレット，ノードキルド
デンマーク国，２８４０　ホルテ，パイル　アレー　２０
(72)発明者　ホイガード，ベント
デンマーク国，３４５０　アレロッド，モアルヴァンゲット　５

Ｆターム（参考）　4C076　AA38 AA40 AA44 BB01 BB04 CC01 CC04 CC07 CC09 CC11 CC15 CC17 CC18 CC35 DD22 DD38 DD41 DD42 DD43 EE23X EE31 EE32H EE38 EE38B FF04 FF06 FF31 FF33 FF57 GG12 GG14 GG16
4C086　AA01 AA02 AA03 BC05 GA13 GA14 MA01 MA04 MA35 MA52 NA12 NA13 ZA08 ZA21 ZA36 ZA45 ZA59 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB08 ZB11 ZB15 ZB33 ZC54