

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2016-190870
(P2016-190870A)

(43) 公開日 平成28年11月10日(2016.11.10)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 38/00 (2006.01)	A 61 K 37/02	4 C 076
A61P 1/14 (2006.01)	A 61 P 1/14	4 C 084
A61P 1/04 (2006.01)	A 61 P 1/04	4 H 045
A61P 1/10 (2006.01)	A 61 P 1/10	
A61P 1/00 (2006.01)	A 61 P 1/00	

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-152831 (P2016-152831)	(71) 出願人	511039371 アイアンウッド ファーマシューティカル ズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02 142, ケンブリッジ, ビニー スト リート 301
(22) 出願日	平成28年8月3日 (2016.8.3)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(62) 分割の表示	特願2014-92883 (P2014-92883) の分割 原出願日 平成21年8月14日 (2009.8.14)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	61/089, 422	(72) 発明者	アンジェリカ フレツセン アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02 143, サマービル, エイボン スト リート 7
(32) 優先日	平成20年8月15日 (2008.8.15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/273, 332		
(32) 優先日	平成21年8月3日 (2009.8.3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/231, 725		
(32) 優先日	平成21年8月6日 (2009.8.6)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】経口投与に好適なG C - C受容体アゴニストポリペプチドの安定な固体製剤

(57) 【要約】

【課題】経口投与に好適なG C - C受容体アゴニストポリペプチドの安定な固体製剤の提供。

【解決手段】経口投与に好適なリナクロチドの固体の安定な製剤およびそのような製剤を調製するための方法を、本明細書で記載する。本明細書で記載される製剤は、アミノ酸配列 C y s C y s G l u T y r C y s C y s A s n P r o A l a C y s T h r G l y C y s T y r からなるポリペプチド(「リナクロチド」)またはその薬学的に許容される塩を含む。本明細書で記載されるリナクロチド製剤は安定で、薬物を製造、貯蔵および分配するのに十分な有効期間を有する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

本願明細書の一部に記載された発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は経口投与に適したグアニル酸シクラーゼ - C 受容体アゴニストポリペプチドの固体製剤およびそのような製剤を調製するための方法に関する。

【0002】

優先権の主張

本出願は2008年8月15日に出願された米国特許出願第61/089,422号、および2009年8月3日に出願された、“Stable Solid Formulation of a GC-C Receptor Agonist Polypeptide Suitable for Oral Administration”という題目の米国特許仮出願に対し優先権を主張する。上記の出願の内容の全ては参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

多くの治療用ポリペプチドが水溶液形態で製剤化されているが、これはそれらがこの形態で最も活性であるからである。しかしながら、ほとんどのポリペプチドは水溶液中で特に安定というわけではなく、そのため、製剤はしばしば半減期が短く、冷蔵を必要とする。ポリペプチドの水溶液は凍結乾燥、噴霧乾燥または他の方法により乾燥させることができるが、そのような乾燥製剤もまた、不安定であり、ポリペプチドの水溶液に比べ活性が低い可能性がある。水溶液および乾燥製剤の両方において起こる典型的な分解機序は、凝集および酸化分解または加水分解を含む。このように、治療用ポリペプチドの多くが、水溶液であるか、乾燥されたかに関係なく、安全性が制限されているために、冷蔵条件下で貯蔵される。

【0004】

リナクロチドは、グアニル酸シクラーゼ - C (GC-C) 受容体を活性化するアミノ酸配列 Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr を有するペプチドである。リナクロチドは、経口で投与してもよく、過敏性腸症候群 (IBS) および慢性便秘 (CC) を含む胃腸障害または病状の治療に有用である。リナクロチドを含む製剤は、時間に伴う分解を避けるために冷蔵する必要がある。しかしながら、冷蔵は薬物の商品流通および患者による貯蔵の両方に対し不便である。このため、室温で少なくとも 12 ヶ月安定な固体リナクロチド製剤が必要である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目 1)

リナクロチドおよび薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物であって、(a) 乾燥剤を含む密閉容器中、25、60% 相対湿度で、前記薬学的組成物を 18 ヶ月貯蔵した後、または (b) 乾燥剤を含む密閉容器中、40、75% 相対湿度で、前記薬学的組成物を 6 ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が 10% 未満である薬学的組成物。

(項目 2)

(a) 乾燥剤を含む密閉容器中、25、60% 相対湿度で、前記薬学的組成物を 18 ヶ月貯蔵した後、または (b) 乾燥剤を含む密閉容器中、40、75% 相対湿度で、前記薬学的組成物を 6 ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少

10

20

30

40

50

が、9%、8%、7%、6%、5%または4%未満である、項目1に記載の薬学的組成物。

(項目3)

リナクロチドおよび薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物の単位剤形であって、(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60%相対湿度で、前記単位剤形を18ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75%相対湿度で、前記単位剤形を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が10%未満である、単位剤形。

(項目4)

(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60%相対湿度で、前記単位剤形を18ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75%相対湿度で、前記単位剤形を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が、9%、8%、7%、6%、5%または4%未満である、項目3に記載の単位剤形。

(項目5)

リナクロチドおよび薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物の複数の単位剤形を含む密閉容器であって、(a)25%、60%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を18ヶ月貯蔵した後、または(b)40%、75%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が10%未満である、密閉容器。

(項目6)

(a)25%、60%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を18ヶ月貯蔵した後、または(b)40%、75%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が9%、8%、7%、6%、5%または4%未満である、項目5に記載の密閉容器。

(項目7)

リナクロチドおよび薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物であって、(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60%相対湿度で、前記薬学的組成物を18ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75%相対湿度で、前記薬学的組成物を6ヶ月貯蔵した後、重量/重量に基づいて決定したリナクロチドのアッセイ値の減少が10%未満である、薬学的組成物。

(項目8)

(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60%相対湿度で、前記薬学的組成物を18ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75%相対湿度で、前記薬学的組成物を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのアッセイ値の減少が9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%未満である、項目7に記載の薬学的組成物。

(項目9)

リナクロチドおよび薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物の単位剤形であって、(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60%相対湿度で、前記単位剤形を18ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75%相対湿度で、前記単位剤形を6ヶ月貯蔵した後、重量/重量に基づいて決定したリナクロチドのアッセイ値の減少が10%未満である、単位剤形。

(項目10)

(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60%相対湿度で、前記単位剤形を18ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75%相対湿度で、前記単位剤形を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのアッセイ値の減少が9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%未満である、項目9に記載の単位剤形。

(項目11)

リナクロチドおよび薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物の複数の単位剤形を含む密閉容器であって、(a)25%、60%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を

10

20

30

40

50

18ヶ月貯蔵した後、または(b)40%、75%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を6ヶ月貯蔵した後、重量/重量に基づいて決定した前記単位剤形中のリナクロチドのアッセイ値の減少が10%未満である、密閉容器。

(項目12)

(a)25%、60%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を18ヶ月貯蔵した後、または(b)40%、75%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのアッセイ値の減少が9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%未満である、項目11に記載の密閉容器。

(項目13)

各単位剤形が50μg~2mgのリナクロチドを含む、項目3~4または9~10のいずれか一項に記載の単位剤形。

(項目14)

各単位剤形が50μg~2mgのリナクロチドを含む、項目5~6または11~12のいずれか一項に記載の密閉容器。

(項目15)

(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60%相対湿度で、前記薬学的組成物を24ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75%相対湿度で、前記薬学的組成物を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が10%未満である、項目1または2のいずれかに記載の薬学的組成物。

(項目16)

(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60%相対湿度で、前記単位剤形を24ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75%相対湿度で、前記単位剤形を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が10%未満である、項目3または4のいずれかに記載の単位剤形。

(項目17)

(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60%相対湿度で、前記薬学的組成物を24ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75%相対湿度で、前記薬学的組成物を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が10%未満である、項目5または6のいずれかに記載の密閉容器。

(項目18)

(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60%相対湿度で、前記薬学的組成物を24ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75%相対湿度で、前記薬学的組成物を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのアッセイ値の減少が10%未満である、項目7または8のいずれかに記載の薬学的組成物。

(項目19)

(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60%相対湿度で、前記単位剤形を24ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75%相対湿度で、前記単位剤形を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのアッセイ値の減少が10%未満である、項目9または10のいずれかに記載の単位剤形。

(項目20)

(a)25%、60%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を最初に24ヶ月貯蔵した後、または(b)40%、75%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのアッセイ値の減少が10%未満である、項目11または12のいずれかに記載の密閉容器。

(項目21)

薬学的に許容される担体、リナクロチドおよび(i)Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺またはAl³⁺から選択されるカチオン、または(ii)立体障害第一級アミンから選択される1つ以上の作用物質を含む薬学的組成物であって、前記作用物質が、(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60%相対湿度で、前記薬学的組成物を最初に18ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75%

10

20

30

40

50

相対湿度で、前記薬学的組成物を最初に6ヶ月貯蔵した後、前記作用物質を有しない薬学的組成物に対し、前記組成物の少なくとも1つの属性を改善し、前記属性が、リナクロチド含有量により測定されるリナクロチドの分解速度の減少、リナクロチドのクロマトグラフィー純度により測定されるリナクロチドの分解速度の減少、リナクロチド量に対するリナクロチド酸化生成物の量の減少、リナクロチド量に対するリナクロチド加水分解生成物の量の減少、またはリナクロチド量に対するリナクロチドのリナクロチドホルムアルデヒトイミン生成物の量の減少から選択される、薬学的組成物。

(項目22)

前記作用物質が、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ または Al^{3+} である、項目21に記載の薬学的組成物。

10

(項目23)

前記 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ または Al^{3+} が、酢酸マグネシウム、塩化マグネシウム、リン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酢酸亜鉛、塩化亜鉛、リン酸亜鉛、硫酸亜鉛、酢酸マンガン、塩化マンガン、リン酸マンガン、硫酸マンガン、酢酸カリウム、塩化カリウム、リン酸カリウム、硫酸カリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸アルミニウム、塩化アルミニウム、リン酸アルミニウム、または硫酸アルミニウムとして提供される、項目22に記載の薬学的組成物。

20

(項目24)

前記 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ または Al^{3+} が、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酢酸亜鉛、塩化マンガン、塩化カリウム、塩化ナトリウムまたは塩化アルミニウムとして提供される、項目23に記載の薬学的組成物。

(項目25)

前記作用物質が Mg^{2+} 、 Ca^{2+} または Zn^{2+} である、項目22に記載の薬学的組成物。

(項目26)

前記 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} または Zn^{2+} が、塩化マグネシウム、塩化カルシウムまたは酢酸亜鉛として提供される、項目25に記載の薬学的組成物。

30

(項目27)

前記作用物質が Ca^{2+} である、項目22に記載の薬学的組成物。

(項目28)

前記 Ca^{2+} が塩化カルシウムとして提供される、項目27に記載の薬学的組成物。

(項目29)

前記作用物質が立体障害第一級アミンである、項目21に記載の薬学的組成物。

(項目30)

前記立体障害第一級アミンがアミノ酸である、項目29に記載の薬学的組成物。

(項目31)

前記アミノ酸が天然アミノ酸である、項目30に記載の薬学的組成物。

40

(項目32)

前記天然アミノ酸が、ヒスチジン、フェニルアラニン、アラニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、トリプトファン、またはバリンである、項目31に記載の薬学的組成物。

(項目33)

前記天然アミノ酸がヒスチジン、フェニルアラニン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、トリプトファン、またはバリンである、項目32に記載の薬学的組成物。

(項目34)

前記天然アミノ酸がロイシン、イソロイシン、アラニンまたはメチオニンである、項目

50

3 3 に記載の薬学的組成物。

(項目 3 5)

前記天然アミノ酸がロイシンまたはメチオニンである、項目 3 4 に記載の薬学的組成物。

。

(項目 3 6)

前記天然アミノ酸がロイシンである、項目 3 5 に記載の薬学的組成物。

(項目 3 7)

前記立体障害第一級アミンが非天然アミノ酸またはアミノ酸誘導体である、項目 3 0 に記載の薬学的組成物。

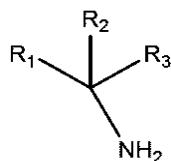
(項目 3 8)

前記非天然アミノ酸が 1 - アミノシクロヘキサンカルボン酸、ランタニンまたはテアニンである、項目 3 7 に記載の薬学的組成物。

(項目 3 9)

前記立体障害第一級アミンが下記式：

【化 8】



10

20

を有し、式中、R₁、R₂ および R₃ は独立して、H、-C(O)OH、場合により-CO₂H、-CONH₂ または 5 ~ 10 員アリールもしくはヘテロアリールで置換されたC₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシアルキル、またはC₁ ~ C₆ チオアルコキシアルキルから選択され、ここで、上記アルキルまたはアリール基のいずれも、ハロゲンまたは-NH₂ で一置換または複数置換され得、ただし、R₁、R₂ および R₃ の 2 つ以下が H であることを条件とする、項目 2 9 に記載の薬学的組成物。

(項目 4 0)

前記立体障害第一級アミンがシクロヘキシルアミンまたは 2 - メチルブチルアミンである、項目 3 9 に記載の薬学的組成物。

(項目 4 1)

前記立体障害第一級アミンが重合体アミンである、項目 2 9 に記載の薬学的組成物。

(項目 4 2)

前記重合体アミンがキトサンである、項目 4 1 に記載の薬学的組成物。

(項目 4 3)

Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺ または Al³⁺ をさらに含む、項目 2 9 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

(項目 4 4)

前記 Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺ または Al³⁺ が、酢酸マグネシウム、塩化マグネシウム、リン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酢酸亜鉛、塩化亜鉛、リン酸亜鉛、硫酸亜鉛、酢酸マンガン、塩化マンガン、リン酸マンガン、硫酸マンガン、酢酸カリウム、塩化カリウム、リン酸カリウム、硫酸カリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸アルミニウム、塩化アルミニウム、リン酸アルミニウム、または硫酸アルミニウムとして提供される、項目 4 3 に記載の薬学的組成物。

(項目 4 5)

前記 Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺ または Al³⁺ が、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酢酸亜鉛、塩化マ

40

50

ンガン、塩化カリウム、塩化ナトリウムまたは塩化アルミニウムとして提供される、項目44に記載の薬学的組成物。

(項目46)

Mg²⁺、Ca²⁺またはZn²⁺をさらに含む、項目29～42のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

(項目47)

前記Mg²⁺、Ca²⁺またはZn²⁺が、塩化マグネシウム、塩化カルシウムまたは酢酸亜鉛として提供される、項目46に記載の薬学的組成物。

(項目48)

Ca²⁺をさらに含む、項目46に記載の薬学的組成物。

10

(項目49)

前記Ca²⁺が塩化カルシウムとして提供される、項目48に記載の薬学的組成物。

(項目50)

抗酸化剤をさらに含む、項目21～49のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

(項目51)

前記抗酸化剤が、BHA、ビタミンEまたは没食子酸プロピルである、項目50に記載の薬学的組成物。

(項目52)

薬学的に許容される担体、リナクロチド、Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺またはAl³⁺から選択されるカチオン、および立体障害第一級アミンを含む薬学的組成物。

20

(項目53)

前記Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺またはAl³⁺が、酢酸マグネシウム、塩化マグネシウム、リン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酢酸亜鉛、塩化亜鉛、リン酸亜鉛、硫酸亜鉛、酢酸マンガン、塩化マンガン、リン酸マンガン、硫酸マンガン、酢酸カリウム、塩化カリウム、リン酸カリウム、硫酸カリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸アルミニウム、塩化アルミニウム、リン酸アルミニウム、または硫酸アルミニウムとして提供される、項目52に記載の薬学的組成物。

30

(項目54)

前記Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺またはAl³⁺が、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酢酸亜鉛、塩化マンガン、塩化カリウム、塩化ナトリウムまたは塩化アルミニウムとして提供される、項目53に記載の薬学的組成物。

(項目55)

前記カチオンがMg²⁺、Ca²⁺またはZn²⁺から選択される、項目52に記載の薬学的組成物。

(項目56)

前記Mg²⁺、Ca²⁺またはZn²⁺が、塩化マグネシウム、塩化カルシウムまたは酢酸亜鉛として提供される、項目55に記載の薬学的組成物。

40

(項目57)

前記カチオンがCa²⁺である、項目55に記載の薬学的組成物。

(項目58)

前記Ca²⁺が塩化カルシウムとして提供される、項目57に記載の薬学的組成物。

(項目59)

前記立体障害第一級アミンがアミノ酸である、項目52～56のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

(項目60)

前記アミノ酸が天然アミノ酸である、項目59に記載の薬学的組成物。

50

(項目 6 1)

前記天然アミノ酸が、ヒスチジン、フェニルアラニン、アラニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、トリプトファン、メチオニンまたはバリンである、項目 6 0 に記載の薬学的組成物。

(項目 6 2)

前記天然アミノ酸がヒスチジン、フェニルアラニン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、トリプトファン、またはバリンである、項目 6 1 に記載の薬学的組成物。

(項目 6 3)

前記天然アミノ酸がロイシン、イソロイシン、アラニンまたはメチオニンである、項目 6 2 に記載の薬学的組成物。

(項目 6 4)

前記天然アミノ酸がロイシンである、項目 6 3 に記載の薬学的組成物。

(項目 6 5)

前記立体障害第一級アミンが非天然アミノ酸またはアミノ酸誘導体である、項目 5 2 に記載の薬学的組成物。

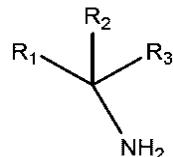
(項目 6 6)

前記非天然アミノ酸が 1 - アミノシクロヘキサンカルボン酸、ランタニンまたはテアニンである、項目 6 5 に記載の薬学的組成物。

(項目 6 7)

前記立体障害第一級アミンが下記式：

【化 9】



を有し、式中、R₁、R₂ および R₃ は独立して、H、-C(O)OH、場合により-CO₂H、-CONH₂ または 5~10員アリールもしくはヘテロアリールで置換されたC₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシアルキル、またはC₁~C₆チオアルコキシアルキルから選択され、ここで、上記アルキルまたはアリール基のいずれも、ハロゲンまたは-NH₂で一置換または複数置換され得、ただし、R₁、R₂ および R₃ の 2 つ以下がHであることを条件とする、項目 5 2 に記載の薬学的組成物。

(項目 6 8)

前記立体障害第一級アミンがシクロヘキシルアミンまたは 2 - メチルブチルアミンである、項目 6 7 に記載の薬学的組成物。

(項目 6 9)

前記立体障害第一級アミンが重合体アミンである、項目 5 2 に記載の薬学的組成物。

(項目 7 0)

前記立体障害第一級アミンがキトサンである、項目 6 9 に記載の薬学的組成物。

(項目 7 1)

薬学的に許容されるグライダント、滑沢剤またはグライダントおよび滑沢剤の両方として作用する添加物をさらに含む、項目 5 2 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

(項目 7 2)

抗酸化剤をさらに含む、項目 5 2 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

(項目 7 3)

前記抗酸化剤が、BHA、ビタミン E または没食子酸プロピルである、項目 7 2 に記載の薬学的組成物。

10

20

30

40

50

(項目 7 4)

薬学的に許容される結合剤をさらに含む、項目 5 2 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

(項目 7 5)

前記薬学的に許容される結合剤が、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、デンプン、マルトデキストリンまたはセルロースエーテルから選択される、項目 7 4 に記載の薬学的組成物。

(項目 7 6)

前記薬学的に許容される結合剤がセルロースエーテルである、項目 7 5 に記載の薬学的組成物。

10

(項目 7 7)

前記セルロースエーテルが、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択される、項目 7 6 に記載の薬学的組成物。

(項目 7 8)

薬学的に許容されるフィラーをさらに含む、項目 5 2 ~ 7 7 のいずれかに記載の薬学的組成物。

(項目 7 9)

前記薬学的に許容されるフィラーがセルロース、イソマルト、マンニトールまたは二塩基性リン酸カルシウムである、項目 7 8 に記載の薬学的組成物。

20

(項目 8 0)

前記セルロースが、マイクロファインセルロースおよび微結晶セルロースから選択される、項目 7 9 に記載の薬学的組成物。

(項目 8 1)

前記薬学的に許容されるフィラーが、 $150 \mu\text{m} \sim 1000 \mu\text{m}$ の平均直径を有する粒子を含む、項目 7 8 ~ 8 0 のいずれかに記載の薬学的組成物。

(項目 8 2)

前記薬学的組成物がフィラーを含み、リナクロチドの薬学的に許容されるフィラーに対する重量比が 1 : 2 5 ~ 1 : 2 , 5 0 0 である、項目 5 2 ~ 8 1 のいずれかに記載の薬学的組成物。

30

(項目 8 3)

リナクロチドの薬学的に許容されるフィラーに対する前記重量比が 1 : 1 0 0 ~ 1 : 2 0 0 である、項目 8 2 に記載の薬学的組成物。

(項目 8 4)

リナクロチドの薬学的に許容されるフィラーに対する前記重量比が 1 : 1 0 0 ~ 1 : 1 0 0 0 である、項目 8 3 に記載の薬学的組成物。

(項目 8 5)

前記立体障害アミンがロイシンであり、ロイシンのリナクロチドに対するモル比が少なくとも 1 0 : 1 である、項目 5 2 ~ 8 4 のいずれかに記載の薬学的組成物。

40

(項目 8 6)

ロイシンのリナクロチドに対する前記モル比が少なくとも 2 0 : 1 である、項目 8 5 記載の薬学的組成物。

(項目 8 7)

ロイシンのリナクロチドに対する前記モル比が少なくとも 3 0 : 1 である、項目 8 6 記載の薬学的組成物。

(項目 8 8)

前記カチオンが Ca^{2+} であり、 Ca^{2+} のロイシンに対するモル比が少なくとも 1 : 1 である、項目 5 2 ~ 8 7 のいずれかに記載の薬学的組成物。

(項目 8 9)

50

Ca^{2+} のロイシンに対する前記モル比が少なくとも 1.5 : 1 である、項目 88 に記載の薬学的組成物。

(項目 90)

Ca^{2+} のロイシンに対する前記モル比が少なくとも 2 : 1 である、項目 89 に記載の薬学的組成物。

(項目 91)

カチオン：立体障害第一級アミン：リナクロチドのモル比が 40 ~ 100 : 20 ~ 50 : 1 である、項目 52 ~ 84 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

(項目 92)

前記カチオンが Ca^{2+} であり、前記立体障害第一級アミンがロイシンである、項目 91 に記載の薬学的組成物。

(項目 93)

Ca^{2+} : ロイシン : リナクロチドのモル比が、100 : 30 : 1、80 : 40 : 1、80 : 30 : 1、80 : 20 : 1、60 : 30 : 1、60 : 20 : 1、50 : 30 : 1、50 : 20 : 1、40 : 20 : 1、20 : 20 : 1、10 : 10 : 1、10 : 5 : 1、5 : 10 : 1 または 5 : 5 : 1 である、項目 92 に記載の薬学的組成物。

(項目 94)

Ca^{2+} : ロイシン : リナクロチドの前記モル比が、60 : 30 : 1 である、項目 93 に記載の薬学的組成物。

(項目 95)

Ca^{2+} が CaCl_2 として提供される、項目 92 ~ 94 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

(項目 96)

項目 92 ~ 95 のいずれか一項に記載の薬学的組成物を含む単位剤形。

(項目 97)

各単位剤形が、50 μg ~ 1mg のリナクロチドを含む、項目 96 記載の単位剤形。

(項目 98)

各単位剤形がカプセルまたは錠剤であり、前記単位剤形が、67.5 μg 、100 μg 、133 μg 、150 μg 、200 μg 、266 μg 、300 μg 、400 μg 、500 μg または 600 μg のリナクロチドを含む、項目 97 に記載の単位剤形。

(項目 99)

(a) (i) リナクロチドまたはその薬学的に許容される塩、

(ii) Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ もしくは Al^{3+} から選択されるカチオン、または立体障害第一級アミンのうちの 1 つ以上、および、

(iii) 場合により、薬学的に許容される結合剤を含む水溶液を提供すること、ならびに

(b) 前記水溶液を薬学的に許容されるフィラーに塗布し、リナクロチド - コートフィラーを生成させること

を含む、リナクロチドまたはその塩を含む薬学的組成物を調製するための方法。

(項目 100)

前記水溶液が立体障害第一級アミンを含む、項目 99 に記載の方法。

(項目 101)

前記 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ または Al^{3+} が、酢酸マグネシウム、塩化マグネシウム、リン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酢酸亜鉛、塩化亜鉛、リン酸亜鉛、硫酸亜鉛、酢酸マンガン、塩化マンガン、リン酸マンガン、硫酸マンガン、酢酸カリウム、塩化カリウム、リン酸カリウム、硫酸カリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸アルミニウム、塩化アルミニウム、リン酸アルミニウム、または硫酸アルミニウムとして提供される、項目 99 に記載の方法。

(項目 102)

10

20

30

40

50

前記 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ または Al^{3+} が、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酢酸亜鉛、塩化マンガン、塩化カリウム、塩化ナトリウムまたは塩化アルミニウムとして提供される、項目 101 に記載の方法。

(項目 103)

前記カチオンが Mg^{2+} 、 Ca^{2+} または Zn^{2+} から選択される、項目 99 に記載の方法。

(項目 104)

前記 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} または Zn^{2+} が、塩化マグネシウム、塩化カルシウムまたは酢酸亜鉛として提供される、項目 103 に記載の方法。

10

(項目 105)

前記カチオンが Ca^{2+} である、項目 103 に記載の方法。

(項目 106)

前記 Ca^{2+} が塩化カルシウムとして提供される、項目 105 に記載の方法。

(項目 107)

前記立体障害第一級アミンがアミノ酸である、項目 99 に記載の方法。

(項目 108)

前記アミノ酸が天然アミノ酸である、項目 107 に記載の方法。

(項目 109)

前記天然アミノ酸が、ヒスチジン、フェニルアラニン、アラニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、トリプトファン、メチオニンまたはバリンである、項目 108 に記載の方法。

20

(項目 110)

前記天然アミノ酸がヒスチジン、フェニルアラニン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、トリプトファン、またはバリンである、項目 109 に記載の方法。

(項目 111)

前記天然アミノ酸がロイシン、イソロイシン、アラニンまたはメチオニンである、項目 110 に記載の方法。

(項目 112)

前記天然アミノ酸がロイシンである、項目 111 に記載の方法。

30

(項目 113)

前記立体障害第一級アミンが非天然アミノ酸またはアミノ酸誘導体である、項目 99 に記載の方法。

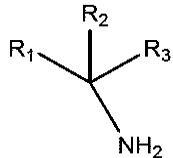
(項目 114)

前記非天然アミノ酸が 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸、ランタニンまたはテアニンである、項目 113 に記載の方法。

(項目 115)

前記立体障害第一級アミンが下記式：

【化 10】



40

を有し、式中、R₁、R₂ および R₃ は独立して、H、-C(O)OH、場合により-CO₂H、-CONH₂ または 5~10員アリールもしくはヘテロアリールで置換されたC₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシアルキル、またはC₁~C₆チオアルコキシア

50

ルキルから選択され、ここで、上記アルキルまたはアリール基のいずれも、ハロゲンまたは- NH_2 で一置換または複数置換され得、ただし、 R_1 、 R_2 および R_3 の2つ以下がHであることを条件とする、項目99に記載の方法。

(項目116)

前記立体障害第一級アミンがシクロヘキシルアミンまたは2-メチルブチルアミンである、項目115に記載の方法。

(項目117)

前記立体障害第一級アミンが重合体アミンである、項目99に記載の方法。

(項目118)

前記立体障害第一級アミンがキトサンである、項目117に記載の方法。

10

(項目119)

前記水溶液が抗酸化剤をさらに含む、項目99～118に記載の方法。

(項目120)

前記抗酸化剤が、BHA、BHT、ビタミンE、没食子酸プロピル、アスコルビン酸およびその塩またはエステル、トコフェロールおよびそのエステル、-リポ酸、または-カロテンである、項目119に記載の方法。

(項目121)

前記水溶液が、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ または Al^{3+} から選択される前記カチオンおよび前記立体障害第一級アミンの両方を含む、項目99に記載の方法。

20

(項目122)

前記 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ または Al^{3+} が、酢酸マグネシウム、塩化マグネシウム、リン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酢酸亜鉛、塩化亜鉛、リン酸亜鉛、硫酸亜鉛、酢酸マンガン、塩化マンガン、リン酸マンガン、硫酸マンガン、酢酸カリウム、塩化カリウム、リン酸カリウム、硫酸カリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸アルミニウム、塩化アルミニウム、リン酸アルミニウム、または硫酸アルミニウムとして提供される、項目121に記載の方法。

(項目123)

前記 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ または Al^{3+} が、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酢酸亜鉛、塩化マンガン、塩化カリウム、塩化ナトリウムまたは塩化アルミニウムとして提供される、項目122に記載の方法。

30

(項目124)

前記カチオンが Mg^{2+} 、 Ca^{2+} または Zn^{2+} から選択される、項目121に記載の方法。

(項目125)

前記 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} または Zn^{2+} が、塩化マグネシウム、塩化カルシウムまたは酢酸亜鉛として提供される、項目124に記載の方法。

40

(項目126)

前記カチオンが Ca^{2+} である、項目124に記載の方法。

(項目127)

前記 Ca^{2+} が塩化カルシウムとして提供される、項目126に記載の方法。

(項目128)

前記立体障害第一級アミンがアミノ酸である、項目121に記載の方法。

(項目129)

前記アミノ酸が天然アミノ酸である、項目128に記載の方法。

(項目130)

前記天然アミノ酸が、ヒスチジン、フェニルアラニン、アラニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、チロシン、トレオニン

50

、イソロイシン、トリプトファン、メチオニンまたはバリンである、項目 129 に記載の方法。

(項目 131)

前記天然アミノ酸がヒスチジン、フェニルアラニン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、トリプトファン、またはバリンである、項目 130 に記載の方法。

(項目 132)

前記天然アミノ酸がロイシン、イソロイシン、アラニンまたはメチオニンである、項目 131 に記載の方法。

(項目 133)

前記天然アミノ酸がロイシンである、項目 132 に記載の方法。

10

(項目 134)

前記立体障害第一級アミンが非天然アミノ酸またはアミノ酸誘導体である、項目 121 に記載の方法。

(項目 135)

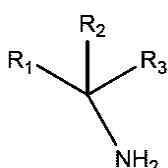
前記非天然アミノ酸が 1 - アミノシクロヘキサンカルボン酸、ランタニンまたはテアニンである、項目 134 に記載の方法。

(項目 136)

前記立体障害第一級アミンが下記式：

【化 11】

20



を有し、式中、R₁、R₂ および R₃ は独立して、H、-C(O)OH、場合により-CO₂H、-CONH₂ または 5～10員アリールもしくはヘテロアリールで置換されたC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシアルキル、またはC₁～C₆チオアルコキシアルキルから選択され、ここで、上記アルキルまたはアリール基のいずれも、ハロゲンまたは-NH₂で一置換または複数置換され得、ただし、R₁、R₂ および R₃ の 2 つ以下がHであることを条件とする、項目 121 に記載の方法。

30

(項目 137)

前記立体障害第一級アミンがシクロヘキシルアミンまたは 2 - メチルブチルアミンである、項目 136 に記載の方法。

(項目 138)

前記立体障害第一級アミンが重合体アミンである、項目 121 に記載の方法。

(項目 139)

前記立体障害第一級アミンがキトサンである、項目 138 に記載の方法。

40

(項目 140)

前記水溶液が抗酸化剤をさらに含む、項目 121～140 に記載の方法。

(項目 141)

前記抗酸化剤が、BHA、BHT、ビタミンE、没食子酸プロピル、アスコルビン酸およびその塩またはエステル、トコフェロールおよびそのエステル、-リポ酸、または-カロテンである、項目 140 に記載の方法。

(項目 142)

前記抗酸化剤が、BHA である、項目 141 に記載の方法。

(項目 143)

前記結合剤が存在し、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、デンプン、マルトデキストリンまたはセルロースエーテルから選択される、項目 99～14

50

2のいずれか一項に記載の方法。

(項目144)

前記薬学的に許容される結合剤がセルロースエーテルである、項目143に記載の方法。
。

(項目145)

前記セルロースエーテルが、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択される、項目144に記載の方法。

(項目146)

前記フィラーがセルロース、イソマルト、マンニトールまたは二塩基性リン酸カルシウムから選択される、項目99～145のいずれか一項に記載の方法。

(項目147)

前記フィラーが、マイクロファインセルロースまたは微結晶セルロースである、項目146に記載の方法。

(項目148)

前記水溶液が噴霧により前記フィラーに塗布される、項目99～147のいずれか一項に記載の方法。

(項目149)

前記水溶液が混合により前記フィラーに塗布される、項目99～147のいずれか一項に記載の方法。

(項目150)

リナクロチドの薬学的に許容されるフィラーに対する重量比が1：100～1：2500である、項目99～149のいずれか一項に記載の方法。

(項目151)

リナクロチドの薬学的に許容されるフィラーに対する前記重量比が1：100～1：1000である、項目150に記載の方法。

(項目152)

カチオン：立体障害第一級アミン：リナクロチドのモル比が40～100：20～30：1である、項目121～151のいずれか一項に記載の方法。

(項目153)

前記カチオンがCa²⁺である、項目152に記載の方法。

(項目154)

前記立体障害第一級アミンがロイシンである、項目152に記載の方法。

(項目155)

前記カチオンがCa²⁺であり、前記立体障害第一級アミンがロイシンであり、Ca²⁺：ロイシン：リナクロチドの前記モル比が、100：30：1、80：40：1、80：30：1、80：20：1、60：30：1、60：20：1、50：30：1、50：20：1、40：20：1、20：20：1、10：10：1、10：5：1または5：5：1である、項目152に記載の方法。

(項目156)

Ca²⁺：ロイシン：リナクロチドの前記モル比が、60：30：1である、項目155に記載の方法。

(項目157)

薬学的に許容されるフィラーがセルロース、イソマルト、マンニトールまたは二塩基性リン酸カルシウムから選択される、項目152～156のいずれか一項に記載の方法。

(項目158)

前記薬学的に許容されるフィラーが、マイクロファインセルロースまたは微結晶セルロースである、項目157に記載の方法。

(項目159)

10

20

30

40

50

薬学的に許容される結合剤が、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、デンブン、マルトデキストリンまたはセルロースエーテルである、項目 152～158 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 160）

前記薬学的に許容される結合剤がセルロースエーテルである、項目 159 に記載の方法。

（項目 161）

前記薬学的に許容される結合剤が、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースである、項目 160 に記載の方法。

（項目 162）

（c）コーティングをリナクロチド・コートフィラーに塗布することをさらに含む、項目 99～161 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 163）

前記コーティングが Aquacal、Eudragit または Opadry から選択される、項目 162 に記載の方法。

（項目 164）

前記リナクロチド・コートフィラーを 1 つ以上の薬学的に許容される添加物と混合させる、項目 99～163 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 165）

前記リナクロチド・コートフィラーを、それぞれ、錠剤またはカプセル中で、錠剤化またはカプセル化することをさらに含む、項目 99～164 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 166）

前記リナクロチド・コートフィラーを、カプセル中でカプセル化する、項目 165 に記載の方法。

（項目 167）

前記カプセルがゼラチンカプセルである、項目 166 に記載の方法。

（項目 168）

各カプセルまたは錠剤が 50 μg～1mg のリナクロチドを含む、項目 165～167 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 169）

各カプセルまたは錠剤が、50 μg、67.5 μg、100 μg、133 μg、150 μg、200 μg、266 μg、300 μg、400 μg、500 μg または 600 μg のリナクロチドを含む、項目 168 に記載の方法。

（項目 170）

各カプセルまたは錠剤が、67.5 μg、133 μg、150 μg、266 μg または 300 μg のリナクロチドを含む、項目 169 に記載の方法。

（項目 171）

腸運動障害、過敏性腸症候群、便秘、便秘と関連する疼痛、消化不良、胃不全麻痺、慢性偽性腸閉塞、クローン病、潰瘍性大腸炎、または炎症性腸疾患を患う患者を治療するための方法であって、有効量の、項目 1～98 のいずれか一項に記載の薬学的組成物を前記患者に投与することを含む、方法。

（項目 172）

前記過敏性腸症候群が、便秘型過敏性腸症候群または交代型過敏性腸症候群である、項目 171 に記載の方法。

（項目 173）

前記過敏性腸症候群が、便秘型過敏性腸症候群である、項目 172 に記載の方法。

（項目 174）

前記便秘が、慢性便秘、特発性便秘、術後イレウス、またはオピエート使用により引き

10

20

30

40

50

起こされる便秘である、項目 171 に記載の方法。

(項目 175)

前記便秘が慢性便秘である、項目 174 に記載の方法。

(項目 176)

前記薬学的組成物が 50 µg ~ 1 mg のリナクロチドを含む、項目 171 ~ 175 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 177)

前記薬学的組成物が、50 µg、67.5 µg、100 µg、133 µg、150 µg、200 µg、266 µg、300 µg、400 µg、500 µg または 600 µg のリナクロチドを含む、項目 176 に記載の方法。

10

(項目 178)

前記薬学的組成物が、67.5 µg、133 µg、150 µg、266 µg または 300 µg のリナクロチドを含む、項目 177 に記載の方法。

(項目 179)

前記薬学的組成物を 1 日 1 回、1 日 2 回、1 日 3 回または 1 日 4 回投与する、項目 171 ~ 178 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 180)

前記薬学的組成物を 1 日 1 回または 1 日 2 回投与する、項目 179 に記載の方法。

(項目 181)

前記薬学的組成物を 1 日 1 回投与する、項目 180 に記載の方法。

20

(項目 182)

前記薬学的組成物を 1 日 1 回、1 つまたは 2 つの錠剤またはカプセルとして投与する、項目 181 に記載の方法。

(項目 183)

前記薬学的組成物を単一の錠剤またはカプセルとして投与する、項目 182 に記載の方法。

(項目 184)

少なくとも 10 重量%、少なくとも 20 重量%、少なくとも 30 重量%、少なくとも 40 重量% または 少なくとも 50 重量% のリナクロチド加水分解生成物である組成物。

30

(項目 185)

少なくとも 60 重量%、少なくとも 70 重量%、または 少なくとも 80 重量% のリナクロチド加水分解生成物である、項目 184 に記載の組成物。

(項目 186)

少なくとも 90 重量%、少なくとも 95 重量%、または 少なくとも 98 重量% のリナクロチド加水分解生成物である、項目 185 に記載の組成物。

(項目 187)

少なくとも 10 重量%、少なくとも 20 重量%、少なくとも 30 重量%、少なくとも 40 重量% または 少なくとも 50 重量% のリナクロチド酸化生成物である組成物。

(項目 188)

少なくとも 60 重量%、少なくとも 70 重量%、または 少なくとも 80 重量% のリナクロチド酸化生成物である、項目 187 に記載の組成物。

40

(項目 189)

少なくとも 90 重量%、少なくとも 95 重量%、または 少なくとも 98 重量% のリナクロチド酸化生成物である、項目 188 に記載の組成物。

(項目 190)

少なくとも 10 重量%、少なくとも 20 重量%、少なくとも 30 重量%、少なくとも 40 重量% または 少なくとも 50 重量% のリナクロチドホルムアルデヒドイミン生成物である組成物。

(項目 191)

少なくとも 60 重量%、少なくとも 70 重量%、または 少なくとも 80 重量% のリナクロチドホルムアルデヒドイミン生成物である組成物。

50

ロチドホルムアルデヒトイミン生成物である、項目 190 に記載の組成物。

(項目 192)

少なくとも 90 重量%、少なくとも 95 重量%、または少なくとも 98 重量% のリナクロチドホルムアルデヒトイミン生成物である、項目 191 に記載の組成物。

(項目 193)

(a) リナクロチドを含む医薬製剤試料を提供すること、

(b) リナクロチド酸化生成物、リナクロチド加水分解生成物およびリナクロチドホルムアルデヒトイミン生成物からなる群より選択される前記試料中の少なくも 1 つの分解生成物の量を測定すること、

(c) 前記リナクロチド酸化生成物、前記リナクロチド加水分解生成物および / または前記リナクロチドホルムアルデヒトイミン生成物の測定量を、リナクロチド酸化生成物、リナクロチド加水分解生成物および / またはリナクロチドホルムアルデヒトイミン生成物の参考標準量と比較して、前記医薬製剤の純度を評価すること、

を含む、リナクロチドを含む医薬製剤の純度を評価する方法。

(項目 194)

(a) 参照マーカーおよびリナクロチドを含む参考試料を提供すること、

(b) 前記参考試料に対し HPLC を実施し、リナクロチドと比較した前記参考マーカーの相対保持時間を決定すること、

(c) リナクロチドを含む前記試料に対し HPLC を実施しリナクロチドと比較した不純物の相対保持時間を決定すること、

(d) 工程 (b) および (c) において決定した前記相対保持時間を比較し、前記相対保持時間が実質的に同じである場合、前記不純物は前記参考マーカーと同じであると同定すること

を含み、

前記参考マーカーはリナクロチド酸化生成物、リナクロチド加水分解生成物またはリナクロチドホルムアルデヒトイミン生成物からなる群より選択される、

リナクロチドを含む試料中で不純物を同定するための方法。

(項目 195)

(a) 公知の量の参考試料をリナクロチド試料に添加すること、

(b) 前記リナクロチド試料を HPLC にかけること、

(c) 不純物と関連する HPLC ピーク面積を同定し、測定すること、

(d) 前記参考標準と関連する HPLC ピーク面積を同定し、測定すること、

(e) 工程 (c) および (d) の結果に基づき前記リナクロチド試料中の前記不純物の量を計算すること、

を含み、

前記参考試料は、リナクロチド酸化生成物、リナクロチド加水分解生成物またはリナクロチドホルムアルデヒトイミン生成物からなる群より選択される、

リナクロチド試料中で不純物の量を決定するための方法。

(項目 196)

(a) 未知の濃度の不純物を含むリナクロチド試料を提供すること、

(b) 既知の濃度の前記不純物の試料を提供すること、

(c) 前記リナクロチド試料の少なくとも一部および前記不純物試料の少なくとも一部を HPLC にかけること、

(d) 前記リナクロチド試料および前記不純物試料から得られた前記不純物のピーカの面積を測定すること、

(e) 工程 (d) の測定値に基づき前記リナクロチド試料中の前記不純物の量を計算すること、

を含み、

前記不純物は、リナクロチド酸化生成物、リナクロチド加水分解生成物またはリナクロチドホルムアルデヒトイミン生成物からなる群より選択される、

10

20

30

40

50

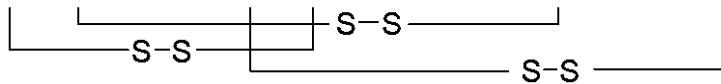
リナクロチド試料中で不純物の量を決定するための方法。

(項目197)

下記構造:

【化12】

H-Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asp-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr-OH



10

を有する加水分解生成物が、前記リナクロチドの重量と比較して2重量%未満を占める、項目1、2、15または21～95のいずれか一項に記載の薬学的組成物、項目3、4、16または96～98のいずれか一項に記載の単位剤形、または項目5、6、17または238のいずれか一項に記載の密閉容器。

(項目198)

前記加水分解生成物が、前記リナクロチドの重量と比較して1重量%未満または0.5重量%未満を占める、項目197記載の薬学的組成物、単位剤形または密閉容器。

(項目199)

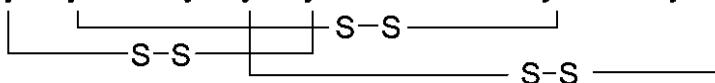
前記加水分解生成物が、前記リナクロチドの重量と比較して0.1重量%未満または0.05重量%未満を占める、項目198記載の薬学的組成物、単位剤形または密閉容器。

(項目200)

下記構造:

【化13】

H₂C=Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr-OH



20

を有するホルムアルデヒドイミン生成物が、前記リナクロチドの重量と比較して2重量%未満を占める、項目1、2、15または21～95のいずれか一項に記載の薬学的組成物、項目3、4、16または96～98のいずれか一項に記載の単位剤形、または項目5、6、17または238のいずれか一項に記載の密閉容器。

(項目201)

前記ホルムアルデヒドイミン生成物が、前記リナクロチドの重量と比較して1重量%未満または0.5重量%未満を占める、項目200記載の薬学的組成物、単位剤形または密閉容器。

(項目202)

前記ホルムアルデヒドイミン生成物が、前記リナクロチドの重量と比較して0.1重量%未満または0.05重量%未満を占める、項目201記載の薬学的組成物、単位剤形または密閉容器。

(項目203)

1542.8の分子量を有するリナクロチド酸化生成物が、前記リナクロチドの重量と比較して2重量%未満を占める、項目1、2、15または21～95のいずれか一項に記載の薬学的組成物、項目3、4、16または96～98のいずれか一項に記載の単位剤形、または項目5、6、17または238のいずれか一項に記載の密閉容器。

(項目204)

前記リナクロチド酸化生成物が、前記リナクロチドの重量と比較して1重量%未満または0.5重量%未満を占める、項目203記載の薬学的組成物、単位剤形または密閉容器。

30

40

40

50

(項目 205)

前記リナクロチド酸化生成物が、前記リナクロチドの重量と比較して0.1重量%未満または0.05重量%未満を占める、項目204記載の薬学的組成物、単位剤形または密閉容器。

(項目 206)

リナクロチドおよび薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物であって、(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60%相対湿度で、前記薬学的組成物を18ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75%相対湿度で、前記薬学的組成物を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのクロマトグラフィー純度が90%以上である薬学的組成物。

10

(項目 207)

(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60%相対湿度で、前記薬学的組成物を18ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75%相対湿度で、前記薬学的組成物を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのクロマトグラフィー純度が91%、92%、93%、94%、95%または96%以上である、項目206に記載の薬学的組成物。

(項目 208)

リナクロチドおよび薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物の単位剤形であって、(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60%相対湿度で、前記単位剤形を18ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75%相対湿度で、前記単位剤形を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのクロマトグラフィー純度が90%以上である単位剤形。

20

(項目 209)

(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60%相対湿度で、前記単位剤形を18ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75%相対湿度で、前記単位剤形を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのクロマトグラフィー純度が91%、92%、93%、94%、95%または96%以上である、項目208に記載の単位剤形。

(項目 210)

リナクロチドおよび薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物の複数の単位剤形を含む密閉容器であって、(a)25%、60%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を18ヶ月貯蔵した後、または(b)40%、75%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのクロマトグラフィー純度が90%以上である、密閉容器。

30

(項目 211)

(a)25%、60%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を18ヶ月貯蔵した後、または(b)40%、75%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのクロマトグラフィー純度が91%、92%、93%、94%、95%または96%以上である、項目210に記載の密閉容器。

(項目 212)

リナクロチドおよび薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物であって、(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60%相対湿度で、前記薬学的組成物を18ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75%相対湿度で、前記薬学的組成物を6ヶ月貯蔵した後、重量/重量に基づいて決定したリナクロチドのアッセイ値が90%以上である薬学的組成物。

40

(項目 213)

(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60%相対湿度で、前記薬学的組成物を18ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75%相対湿度で、前記薬学的組成物を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのアッセイ値が91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%以上である、項目212に記載の薬学的組成物。

50

(項目 214)

リナクロチドおよび薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物の単位剤形であって、(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25、60%相対湿度で、前記単位剤形を18ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40、75%相対湿度で、前記単位剤形を6ヶ月貯蔵した後、重量/重量に基づいて決定したリナクロチドのアッセイ値が90%以上である単位剤形。

(項目 215)

(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25、60%相対湿度で、前記単位剤形を18ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40、75%相対湿度で、前記単位剤形を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのアッセイ値が91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%以上である、項目214に記載の単位剤形。

10

(項目 216)

リナクロチドおよび薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物の複数の単位剤形を含む密閉容器であって、(a)25、60%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を18ヶ月貯蔵した後、または(b)40、75%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を6ヶ月貯蔵した後、重量/重量に基づいて決定した前記単位剤形中のリナクロチドのアッセイ値が90%以上である、密閉容器。

(項目 217)

(a)25、60%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を18ヶ月貯蔵した後、または(b)40、75%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのアッセイ値が91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%以上である、項目216に記載の密閉容器。

20

(項目 218)

各単位剤形が50μg～2mgのリナクロチドを含む、項目208～209または214～215のいずれか一項に記載の単位剤形、あるいは項目210～211または216～217のいずれか一項に記載の密閉容器。

(項目 219)

各単位剤形が、67.5μg、100μg、133μg、150μg、200μg、266μg、300μg、400μg、500μgまたは600μgのリナクロチドを含む、項目218に記載の単位剤形または密閉容器。

30

(項目 220)

(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25、60%相対湿度で、前記薬学的組成物を24ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40、75%相対湿度で、前記薬学的組成物を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのクロマトグラフィー純度が90%を超える、項目206または207のいずれかに記載の薬学的組成物。

(項目 221)

(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25、60%相対湿度で、前記単位剤形を24ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40、75%相対湿度で、前記単位剤形を6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのクロマトグラフィー純度が90%を超える、項目208または209のいずれかに記載の単位剤形。

40

(項目 222)

(a)25、60%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を最初に24ヶ月貯蔵した後、または(b)40、75%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を最初に6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのクロマトグラフィー純度が90%を超える、項目210または211のいずれかに記載の密閉容器。

(項目 223)

(a)乾燥剤を含む密閉容器中、25、60%相対湿度で、前記薬学的組成物を最初に24ヶ月貯蔵した後、または(b)乾燥剤を含む密閉容器中、40、75%相対湿度で、前記薬学的組成物を最初に6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのアッセイ値が90%

50

%を超える、項目212または213のいずれかに記載の薬学的組成物。

(項目224)

(a) 乾燥剤を含む密閉容器中、25、60%相対湿度で、前記単位剤形を最初に24ヶ月貯蔵した後、または(b) 乾燥剤を含む密閉容器中、40、75%相対湿度で、前記単位剤形を最初に6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのアッセイ値が90%を超える、項目214または215のいずれかに記載の単位剤形。

(項目225)

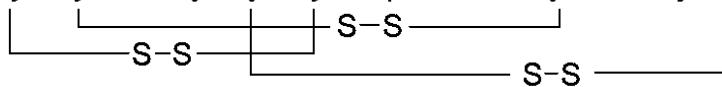
(a) 25、60%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を最初に24ヶ月貯蔵した後、または(b) 40、75%相対湿度で、乾燥剤を含む前記密閉容器を最初に6ヶ月貯蔵した後、前記リナクロチドのアッセイ値が90%を超える、項目216または217のいずれかに記載の密閉容器。

(項目226)

下記構造:

【化14】

H-Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asp-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr-OH



10

20

を有する加水分解生成物が、前記リナクロチドの重量と比較して2重量%未満を占める、項目206、207もしくは223のいずれか一項に記載の薬学的組成物、項目208、209もしくは224のいずれか一項に記載の単位剤形、あるいは項目210、211もしくは225のいずれか一項に記載の密閉容器。

(項目227)

前記加水分解生成物が、前記リナクロチドの重量と比較して1重量%未満または0.5重量%未満を占める、項目226に記載の薬学的組成物、単位剤形または密閉容器。

(項目228)

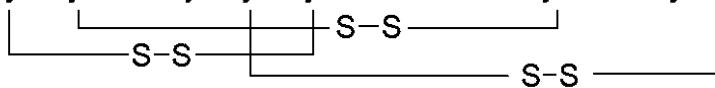
前記加水分解生成物が、前記リナクロチドの重量と比較して0.1重量%未満または0.05重量%未満を占める、項目227に記載の薬学的組成物、単位剤形または密閉容器。

(項目229)

下記構造:

【化15】

H₂C=Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr-OH



30

40

を有するホルムアルデヒドイミン生成物が、前記リナクロチドの重量と比較して2重量%未満を占める、項目206、207または223のいずれか一項に記載の薬学的組成物、項目208、209または224のいずれか一項に記載の単位剤形、あるいは項目210、211または225のいずれか一項に記載の密閉容器。

(項目230)

前記ホルムアルデヒドイミン生成物が、前記リナクロチドの重量と比較して1重量%未満または0.5重量%未満を占める、項目229に記載の薬学的組成物、単位剤形または密閉容器。

(項目231)

前記ホルムアルデヒドイミン生成物が、前記リナクロチドの重量と比較して0.1重量

50

%未満または0.05重量%未満を占める、項目230に記載の薬学的組成物、単位剤形または密閉容器。

(項目232)

1542.8の分子量を有するリナクロチド酸化生成物が、前記リナクロチドの重量と比較して2重量%未満を占める、項目206、207または223のいずれか一項に記載の薬学的組成物、項目208、209または224のいずれか一項に記載の単位剤形、あるいは項目210、211または225のいずれか一項に記載の密閉容器。

(項目233)

前記リナクロチド酸化生成物が、前記リナクロチドの重量と比較して1重量%未満または0.5重量%未満を占める、項目225に記載の薬学的組成物、単位剤形または密閉容器。

10

(項目234)

前記リナクロチド酸化生成物が、前記リナクロチドの重量と比較して0.1重量%未満または0.05重量%未満を占める、項目233に記載の薬学的組成物、単位剤形または密閉容器。

(項目235)

項目21~95のいずれか一項に記載の薬学的組成物を含む単位剤形。

(項目236)

50μg~1mgのリナクロチドを含む、項目235に記載の単位剤形。

20

(項目237)

前記単位剤形がカプセルまたは錠剤であり、各単位剤形が67.5μg、100μg、133μg、150μg、200μg、266μg、300μg、400μg、500μgまたは600μgのリナクロチドを含む、項目236に記載の単位剤形。

(項目238)

項目96~98または235~237のいずれか一項記載の複数の単位剤形を含む密閉容器。

(項目239)

便秘を伴う過敏性腸症候群(IBS-c)の治療の必要な成人患者において、便秘を伴う過敏性腸症候群(IBS-c)を治療するための方法であって、前記患者に1日1回、有効量の、項目1~95のいずれか一項に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。

30

(項目240)

前記有効量が266μgのリナクロチドである、項目239に記載の方法。

(項目241)

前記有効量が133μgのリナクロチドである、項目239に記載の方法。

(項目242)

前記治療が少なくとも1週間の期間である、項目239~241のいずれか一項記載の方法。

(項目243)

前記治療が少なくとも4週間の期間である、項目242に記載の方法。

40

(項目244)

前記治療が、腹痛の軽減、1週間中の完全に自発的な便通(CSBM)の数の増加、1週間中の自発的な便通(SBM)の数の増加、便の固さの改善、排便いきみの軽減、腹部不快感の軽減、腹部膨満の軽減またはIBS-c症状重篤度の軽減から選択される少なくとも1つの症状を改善する、項目239に記載の方法。

(項目245)

前記治療が、腹痛の軽減、腹部不快感の軽減または腹部膨満の軽減から選択される少なくとも1つの症状を改善する、項目244に記載の方法。

(項目246)

前記治療が、1週間中のCSBMの数の増加、1週間中の自発的な便通SBMの数の増

50

加、便の固さの改善または排便いきみの軽減から選択される少なくとも1つの症状を改善する、項目244に記載の方法。

(項目247)

カプセルまたは錠剤が前記薬学的組成物を含む、項目239～246のいずれか一項記載の方法。

(項目248)

慢性便秘の治療の必要な成人患者において、慢性便秘を治療するための方法であって、前記患者に1日1回、有効量の、項目1～95のいずれか一項に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。

(項目249)

前記有効量が266 μ gのリナクロチドである、項目248に記載の方法。

(項目250)

前記有効量が133 μ gのリナクロチドである、項目248に記載の方法。

(項目251)

前記治療が少なくとも1週間の期間である、項目248～250のいずれか一項記載の方法。

(項目252)

前記治療が少なくとも4週間の期間である、項目251に記載の方法。

(項目253)

前記治療が、1週間中の完全に自発的な便通(CSBM)の数の増加、1週間中の自発的な便通(SBM)の数の増加、便の固さの改善、排便いきみの軽減、腹部不快感の軽減、腹部膨満の軽減または便秘の重篤度の軽減から選択される少なくとも1つの症状を改善する、項目248に記載の方法。

(項目254)

前記治療が、腹部不快感の軽減、腹部膨満の軽減または便秘の重篤度の軽減から選択される少なくとも1つの症状を改善する、項目253に記載の方法。

(項目255)

前記治療が、1週間中のCSBMの数の増加、1週間中の自発的な便通SBMの数の増加、便の固さの改善または排便いきみの軽減から選択される少なくとも1つの症状を改善する、項目253に記載の方法。

(項目256)

カプセルまたは錠剤が前記薬学的組成物を含む、項目248～255のいずれか一項記載の方法。

(項目257)

(a) (i) リナクロチドまたはその薬学的に許容される塩、
(ii) Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺もしくはAl³⁺から選択されるカチオン、または立体障害第一級アミンのうちの1つ以上、を含む溶液を提供すること、および

(b) 前記溶液を噴霧乾燥させ、リナクロチド微粒子を生成させること

を含む、リナクロチドまたはその塩を含む薬学的組成物を調製するための方法。

(項目258)

前記溶液が水溶液である、項目257に記載の方法。

(項目259)

前記溶液が結合剤またはフィラーをさらに含む、項目257に記載の方法。

(項目260)

リナクロチド、
Ca²⁺、
ロイシン、および
ヒドロキシプロピルメチルセルロース
を含み、

10

20

30

40

50

前記リナクロチドが 100 µg ~ 600 µg の量で薬学的組成物中に存在し、Ca²⁺ : ロイシン : リナクロチドのモル比が 5 ~ 100 : 5 ~ 50 : 1 である、薬学的組成物。

(項目 261)

前記リナクロチドが 266 µg の量で存在する、項目 260 に記載の薬学的組成物。

(項目 262)

前記 Ca²⁺ が CaCl₂ として提供される、項目 260 ~ 261 に記載の薬学的組成物。

(項目 263)

前記 CaCl₂ が 1541 µg の量で存在する、項目 262 に記載の薬学的組成物。

(項目 264)

前記ロイシンが 687 µg の量で存在する、項目 260 ~ 263 に記載の薬学的組成物。

(項目 265)

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが 700 µg の量で存在する、項目 260 ~ 264 に記載の薬学的組成物。

(項目 266)

コートビーズを含む薬学的組成物であって、前記ビーズがリナクロチドを含むコーティング溶液でコートされている薬学的組成物。

(項目 267)

前記コーティング溶液が、

リナクロチド、

Ca²⁺、

ロイシン、および

ヒドロキシプロピルメチルセルロース

を含み、

前記リナクロチドが 100 µg ~ 600 µg の量で薬学的組成物中に存在し、前記 Ca²⁺ : ロイシン : リナクロチドのモル比が 5 ~ 100 : 5 ~ 50 : 1 である、項目 266 に記載の薬学的組成物。

(項目 268)

前記リナクロチドが 266 µg の量で存在する、項目 267 に記載の薬学的組成物。

(項目 269)

前記 Ca²⁺ が CaCl₂ として提供される、項目 267 ~ 268 に記載の薬学的組成物。

(項目 270)

前記 CaCl₂ が 1541 µg の量で存在する、項目 269 に記載の薬学的組成物。

(項目 271)

前記ロイシンが 687 µg の量で存在する、項目 267 ~ 270 に記載の薬学的組成物。

(項目 272)

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが 700 µg の量で存在する、項目 267 ~ 271 に記載の薬学的組成物。

(項目 273)

前記ビーズが微結晶セルロースを含む、項目 267 ~ 272 に記載の薬学的組成物。

経口投与に好適な、固体のリナクロチドの安定した製剤およびそのような製剤を調製するための方法を、本明細書で記載する。本明細書で記載される製剤は、アミノ酸配列 Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr からなるポリペプチド（「リナクロチド」）またはその薬学的に許容される塩を含有する。

【0006】

本明細書で記載されるリナクロチド製剤は、安定で、薬物を製造、貯蔵および分配する

10

20

30

40

50

のに十分な有効期間を有する。例えば、本明細書で記載される製剤は、室温貯蔵条件（例えば、25 / 60%相対湿度（R H））で少なくとも12ヶ月の有効期間を有すると予測される。さらなる実施形態では、本明細書で記載される製剤は、室温貯蔵条件（例えば、25 / 60% R H）で少なくとも18ヶ月または少なくとも24ヶ月の有効期間を有すると予測される。

【0007】

いくつかの実施形態では、リナクロチド参照標準に対し高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）により決定される重量 / 重量に基づくアッセイ法で評価すると、パッケージ試料を加速条件（40 / 75% R H）で貯蔵した場合、3ヶ月後に、組成物中のリナクロチドの元の量の95%以上が残っている製剤が記載されている。さらなる実施形態では、パッケージ試料を加速条件（40 / 75% R H）で貯蔵した場合、少なくとも6ヶ月後に、組成物中のリナクロチドの元の量の90%以上が残っている。他の実施形態では、パッケージ試料を加速条件（40 / 75% R H）で貯蔵した場合、少なくとも3ヶ月の過程にわたり、HPLCにより面積%として決定されるリナクロチドのクロマトグラフィー純度が95%以上のままである製剤が記載されている。さらなる実施形態では、パッケージ試料を加速条件（40 / 75% R H）で貯蔵した場合、少なくとも6ヶ月の過程にわたり、HPLCにより面積%により決定されるリナクロチドのクロマトグラフィー純度が90%以上のままである。このように、例えば、リナクロチドの酸化生成物、リナクロチドの加水分解生成物またはリナクロチドのホルムアルデヒド - 媒介イミン生成物（「ホルムアルデヒトイミン生成物」）などの他の生成物への分解を受けるリナクロチドは約10%以下である。

10

20

30

40

【0008】

1つの実施形態では、本発明は、リナクロチドを含む薬学的組成物であって、乾燥剤を含む密閉容器中、25、60%相対湿度で、薬学的組成物を18ヶ月または24ヶ月貯蔵した後、リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が10%未満である薬学的組成物を含む。さらなる実施形態では、乾燥剤を含む密閉容器中、25、60%相対湿度で、薬学的組成物を18ヶ月または24ヶ月貯蔵した後、リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が9%、8%、7%、6%、5%、4%または2%未満である。別の実施形態では、本発明は、リナクロチドを含む薬学的組成物であって、乾燥剤を含む密閉容器中、40、75%相対湿度で、薬学的組成物を3ヶ月または6ヶ月貯蔵した後、リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が10%未満である薬学的組成物を含む。さらなる実施形態では、乾燥剤を含む密閉容器中、40、75%相対湿度で、薬学的組成物を3ヶ月または6ヶ月貯蔵した後、リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が9%、8%、7%、6%、5%、4%または2%未満である。

30

【0009】

1つの実施形態では、本発明はリナクロチドを含む薬学的組成物の単位剤形であって、乾燥剤を含む密閉容器中、25、60%相対湿度で、単位剤形を18ヶ月または24ヶ月貯蔵した後、リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が10%未満である単位剤形を含む。さらなる実施形態では、乾燥剤を含む密閉容器中、25、60%相対湿度で、単位剤形を18ヶ月または24ヶ月貯蔵した後、リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が9%、8%、7%、6%、5%、4%または2%未満である。別の実施形態では、本発明はリナクロチドを含む薬学的組成物の単位剤形であって、乾燥剤を含む密閉容器中、40、75%相対湿度で、単位剤形を3ヶ月または6ヶ月貯蔵した後、リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が10%未満である単位剤形を含む。さらなる実施形態では、乾燥剤を含む密閉容器中、40、75%相対湿度で、単位剤形を3ヶ月または6ヶ月貯蔵した後、リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が9%、8%、7%、6%、5%、4%または2%未満である。

40

【0010】

1つの実施形態では、本発明は、リナクロチドを含む薬学的組成物の複数の単位剤形を含む密閉容器であって、25、60%相対湿度で、乾燥剤を含む密閉容器を18ヶ月ま

50

たは 24 ヶ月貯蔵した後、リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が 10 % 未満である密閉容器を含む。さらなる実施形態では、25%、60% 相対湿度で、乾燥剤を含む密閉容器を 18 ヶ月または 24 ヶ月貯蔵した後、リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が 9%、8%、7%、6%、5%、4% または 2% 未満である。別の実施形態では、本発明は、リナクロチドを含む薬学的組成物の複数の単位剤形を含む密閉容器であって、40%、75% 相対湿度で、乾燥剤を含む密閉容器を 3 ヶ月または 6 ヶ月貯蔵した後、リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が 10 % 未満である密閉容器を含む。さらなる実施形態では、40%、75% 相対湿度で、乾燥剤を含む密閉容器を 3 ヶ月または 6 ヶ月貯蔵した後、リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が 9%、8%、7%、6%、5%、4% または 2% 未満である。

10

【0011】

1つの実施形態では、本発明はリナクロチドを含む薬学的組成物であって、乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60% 相対湿度で、薬学的組成物を 18 ヶ月または 24 ヶ月貯蔵した後、重量 / 重量に基づいて決定したリナクロチドのアッセイ値の減少が 10 % 未満である薬学的組成物を含む。さらなる実施形態では、乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60% 相対湿度で、薬学的組成物を 18 ヶ月または 24 ヶ月貯蔵した後、重量 / 重量に基づいて決定したリナクロチドのアッセイ値の減少が 9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% または 1% 未満である。別の実施形態では、本発明はリナクロチドを含む薬学的組成物であって、乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75% 相対湿度で、薬学的組成物を 3 ヶ月または 6 ヶ月貯蔵した後、重量 / 重量に基づいて決定したリナクロチドのアッセイ値の減少が 10 % 未満である薬学的組成物を含む。さらなる実施形態では、乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75% 相対湿度で、薬学的組成物を 3 ヶ月または 6 ヶ月貯蔵した後、リナクロチドのクロマトグラフィー純度の減少が 9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% または 1% 未満である。

20

【0012】

1つの実施形態では、本発明はリナクロチドを含む薬学的組成物の単位剤形であって、乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60% 相対湿度で、単位剤形を 18 ヶ月または 24 ヶ月貯蔵した後、重量 / 重量に基づいて決定したリナクロチドのアッセイ値の減少が 10 % 未満である単位剤形を含む。さらなる実施形態では、乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60% 相対湿度で、単位剤形を 18 ヶ月または 24 ヶ月貯蔵した後、重量 / 重量に基づいて決定したリナクロチドのアッセイ値の減少が 9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% または 1% 未満である。別の実施形態では、本発明はリナクロチドを含む薬学的組成物の単位剤形であって、乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75% 相対湿度で、単位剤形を 3 ヶ月または 6 ヶ月貯蔵した後、重量 / 重量に基づいて決定したリナクロチドのアッセイ値の減少が 10 % 未満である単位剤形を含む。さらなる実施形態では、乾燥剤を含む密閉容器中、40%、75% 相対湿度で、単位剤形を 3 ヶ月または 6 ヶ月貯蔵した後、重量 / 重量に基づいて決定したリナクロチドのアッセイ値の減少が 9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% または 1% 未満である。

30

【0013】

1つの実施形態では、本発明は、リナクロチドを含む薬学的組成物の複数の単位剤形を含む密閉容器であって、乾燥剤を含む密閉容器中、25%、60% 相対湿度で、密閉容器を 18 ヶ月または 24 ヶ月貯蔵した後、重量 / 重量に基づいて決定したリナクロチドのアッセイ値の減少が 10 % 未満である密閉容器を含む。さらなる実施形態では、25%、60% 相対湿度で、乾燥剤を含む密閉容器を 18 ヶ月または 24 ヶ月貯蔵した後、重量 / 重量に基づいて決定したリナクロチドのアッセイ値の減少が 9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% または 1% 未満である。別の実施形態では、本発明は、リナクロチドを含む薬学的組成物の複数の単位剤形を含む密閉容器であって、40%、75% 相対湿度で、乾燥剤を含む密閉容器を 3 ヶ月または 6 ヶ月貯蔵した後、重量 / 重量に基づいて決定したリナクロチドのアッセイ値の減少が 10 % 未満である密閉容器を含む。さらなる実施形態では、40%、75% 相対湿度で、乾燥剤を含む密閉容器を 3 ヶ月または 6 ヶ月貯蔵

40

50

した後、重量 / 重量に基づいて決定したリナクロチドのアッセイ値の減少が 9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %または 1 %未満である。

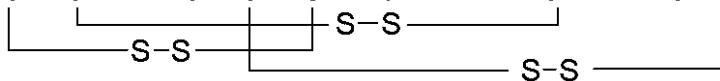
【0014】

いくつかの実施形態では、リナクロチドおよび下記：

【0015】

【化1】

H-Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asp-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr-OH



10

【0016】

を含む加水分解生成物を含む薬学的組成物が提供される。

【0017】

いくつかの実施形態では、加水分解生成物は組成物の約 15 重量 %未満、組成物の約 10 重量 %未満、組成物の約 7 重量 %未満、または組成物の約 5 重量 %未満を占める。他の実施形態では、加水分解生成物は組成物の約 0.01 重量 %～約 15 重量 %、組成物の約 0.05 重量 %～約 10 重量 %、組成物の約 0.05 重量 %～約 7 重量 %、または組成物の約 0.05 重量 %～約 5 重量 %を占める。さらなる実施形態では、リナクロチドおよび加水分解生成物を含む薬学的組成物を投与することを含む、胃腸障害の治療を必要とする患者において胃腸障害を治療する方法が提供される。

20

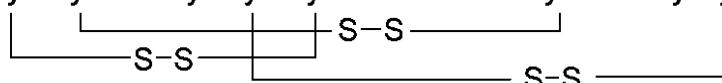
【0018】

いくつかの実施形態では、リナクロチドおよび下記：

【0019】

【化2】

H₂C=Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr-OH



【0020】

を含むホルムアルデヒドイミン生成物を含む薬学的組成物が提供される。

30

【0021】

いくつかの実施形態では、ホルムアルデヒドイミン生成物は組成物の約 15 重量 %未満、組成物の約 10 重量 %未満、組成物の約 7 重量 %未満、または組成物の約 5 重量 %未満を占める。他の例示的な実施形態では、ホルムアルデヒドイミン生成物は組成物の約 0.01 重量 %～約 15 重量 %、組成物の約 0.05 重量 %～約 10 重量 %、組成物の約 0.05 重量 %～約 7 重量 %、または組成物の約 0.05 重量 %～約 5 重量 %を占める。さらなる実施形態では、リナクロチドおよびホルムアルデヒドイミン生成物を含む薬学的組成物を投与することを含む、胃腸障害の治療を必要とする患者において胃腸障害を治療する方法が提供される。

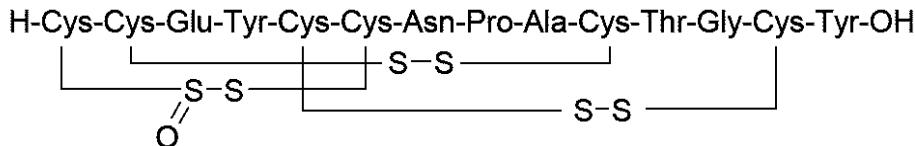
40

【0022】

いくつかの実施形態では、リナクロチドおよびリナクロチド酸化生成物を含む薬学的組成物が提供される。1つの実施形態では、リナクロチド酸化生成物は 1542.8 の分子量を有し、リナクロチド内の 6 つのシスティニルの硫黄の 1 つに単一酸素原子を附加したものとして形成する可能性が最も高い。その生成物の 1 つの可能性のある構造を下記：

【0023】

【化3】



【0024】

に示すが、当業者であれば、酸素原子は他の5つの硫黄原子のいずれにも結合され得ることを認識するであろう。

【0025】

別の実施形態では、2つ以上の酸素原子をリナクロチドに付加させてもよく、これにより、その分子量が、付加される酸素原子あたり16AU増加するであろう。

10

【0026】

いくつかの実施形態では、リナクロチド酸化生成物は組成物の約15重量%未満、組成物の約10重量%未満、組成物の約7重量%未満、または組成物の約5重量%未満を占める。他の例示的な実施形態では、リナクロチド酸化生成物は組成物の約0.01重量%～約15重量%、組成物の約0.05重量%～約10重量%、組成物の約0.05重量%～約7重量%、または組成物の約0.05重量%～約5重量%を占める。さらなる実施形態では、リナクロチドおよびリナクロチド酸化生成物を含む薬学的組成物を投与することを含む、胃腸障害の治療を必要とする患者において胃腸障害を治療する方法が提供される。

20

【0027】

重量/重量に基づくアッセイ値（「重量/重量アッセイ」）は、例えば、HPLCにより、試料中のリナクロチドの量を、リナクロチド参照標準と比較することにより決定し得る。本明細書で使用されるように、室温または加速条件で貯蔵した後、特定の時間点（例えば、加速条件下[40/75%RH]での3ヶ月もしくは6ヶ月の貯蔵、または室温条件下[25/60%RH]での12、18もしくは24ヶ月の貯蔵）での、組成物中のリナクロチドの重量を、初期時間（例えば、薬学的組成物を臨床使用または患者使用のために発売した時（発売日））での組成物中のリナクロチドの重量と比較し、重量/重量アッセイ値を提供する。例えば、加速条件（40/75%RH）で特定の時間貯蔵した後、組成物中のリナクロチドの重量を測定し、発売日の試料中に存在したリナクロチドの重量と比較する。別の実施例では、室温条件（25/60%RH）で特定の時間貯蔵した後、組成物中のリナクロチドの重量を測定し、発売日の試料中に存在したリナクロチドの重量と比較する。このように、「パッケージ試料を加速条件（40/75%RH）で貯蔵した場合少なくとも6ヶ月後に、組成物中のリナクロチドの元の量の90%以上が残っている」という表現は、加速条件での少なくとも6ヶ月の貯蔵後、HPLCにより決定した、重量/重量に基づくアッセイ法において測定した組成物中のリナクロチドの重量が、初期時間（例えば、リナクロチド組成物の発売日）に存在する組成物中のリナクロチドの量の90%以上であること意味する。

30

【0028】

リナクロチドのクロマトグラフィー純度は、本明細書で記載される条件下HPLCを実施することにより評価し得る。リナクロチドピーク下面積を測定し、溶媒ピークおよび任意のポリペプチドに関連しないピーク（すなわち、プラセボにおいて観察され得る賦形剤に関連するピーク）を排除した全てのピーク下の総面積と比較する。本明細書で使用されるように、室温または加速条件で貯蔵した後、特定の時間点（例えば、加速条件下[40/75%RH]での3ヶ月もしくは6ヶ月の貯蔵、または室温条件下[25/60%RH]での12、18もしくは24ヶ月の貯蔵）での、組成物中のリナクロチドのクロマトグラフィー純度を、初期時間（例えば、薬学的組成物を臨床使用または患者使用のために発売した時（発売日））での組成物中のリナクロチドのクロマトグラフィー純度と比較し、クロマトグラフィー純度値を提供する。例えば、加速条件（40/75%RH）で特定の時間貯蔵した後、組成物中のリナクロチドのクロマトグラフィー純度を測定し、

40

50

発売日の組成物中のリナクロチドのクロマトグラフィー純度と比較する。別の実施例では、室温条件(25 / 60% RH)で特定の時間貯蔵した後、組成物中のリナクロチドのクロマトグラフィー純度を測定し、発売日の組成物中のリナクロチドのクロマトグラフィー純度と比較する。

【0029】

本開示は、(a) (i) リナクロチドまたはその薬学的に許容される塩、(ii) Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺もしくはAl³⁺から選択されるカチオン、および/または立体障害第一級アミン(例えば、ロイシン)、ならびに、場合により、(iii) 薬学的に許容される結合剤を含む溶液、例えば水溶液(「コーティング溶液」)を提供すること、および(b) コーティング溶液を薬学的に許容されるフィラーに塗布し、ポリペプチド-コートフィラーを生成させる(例えば、薬学的に許容されるフィラーをコーティング溶液で噴霧、混合またはコーティングすることによる)ことを含む、リナクロチドまたはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を調製するための方法を特徴とする。方法は場合により、(i) ポリペプチド-コートフィラーを薬学的に許容されるグライダント、薬学的に許容される滑沢剤またはグライダントおよび滑沢剤の両方として作用する薬学的に許容される添加物と混合すること、(ii) ポリペプチド-コートフィラーをポリペプチド-コートされていないフィラーと混合すること、(iii) ポリペプチド-コートフィラーを他の添加物と混合すること、(iv) 薬学的に許容されるコーティング添加物をポリペプチド-コートフィラーに塗布することのうちの1つ以上を含むことができる。最終的な薬学的組成物はカプセル(例えば、ゼラチンカプセル)に入れることができ、または錠剤を形成するために使用することができる。

【0030】

Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺またはAl³⁺から選択されるカチオンが貯蔵中にリナクロチドの酸化生成物の形成を抑制するのに有用であることが見出されている。立体障害第一級アミン、例えばロイシンが貯蔵中にリナクロチドのホルムアルデヒドイミン付加物(「ホルムアルデヒドイミン生成物」)の形成を抑制するのに有用であることもまた見出されている。このように、Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺またはAl³⁺から選択されるカチオン(例えば、Zn²⁺、Mg²⁺またはCa²⁺から選択される二価カチオン)、および/または立体障害第一級アミン、例えば、アミノ酸を含むリナクロチド製剤は、薬物を製造、貯蔵および分配するのに十分な有効期間を有する(クロマトグラフィー純度によりおよび/または重量/重量アッセイ法により測定されるように)。さらに、立体障害アミンのみが存在すると、貯蔵中のリナクロチドの加水分解生成物の形成が増加する可能性があるが、立体障害第一級アミンとカチオンの組み合わせ、例えば、ロイシンとCa²⁺の組み合わせにより、貯蔵中のリナクロチドの加水分解生成物ならびにリナクロチドの酸化生成物の形成が抑制され、重量/重量アッセイ法および/またはクロマトグラフィー純度により決定される全体の安定性がよりいっそう大きくなる。

【0031】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体、リナクロチドおよびMg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺またはAl³⁺、および立体障害第一級アミンから選択される1つ以上の作用物質を含み、作用物質が、前記作用物質を有しない薬学的組成物に対し、組成物の少なくとも1つの属性を改善する、薬学的組成物が提供される。さらなる実施形態では、作用物質はMg²⁺、Ca²⁺またはZn²⁺である。さらなる実施形態では、作用物質はCa²⁺である。いくつかの実施形態では、カチオンは、限定はされないが、酢酸マグネシウム、塩化マグネシウム、リン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酢酸亜鉛、塩化亜鉛、リン酸亜鉛、硫酸亜鉛、酢酸マンガン、塩化マンガン、リン酸マンガン、硫酸マンガン、酢酸カリウム、塩化カリウム、リン酸カリウム、硫酸カリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸アルミニウム、塩化アルミニウム、リン酸アルミニウム、または硫酸アルミニウムとして提供される。さら

なる実施形態では、カチオンは、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酢酸亜鉛、塩化マンガン、塩化カリウム、塩化ナトリウムまたは塩化アルミニウムとして提供される。他の実施形態では、カチオンは塩化カルシウム、塩化マグネシウムまたは酢酸亜鉛として提供される。

【0032】

別の実施形態では、作用物質は立体障害第一級アミンである。さらなる実施形態では、立体障害第一級アミンはアミノ酸である。まだその上さらなる実施形態では、アミノ酸は天然アミノ酸である。よりさらなる実施形態では、天然アミノ酸は、ヒスチジン、フェニルアラニン、アラニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、トリプトファン、メチオニンおよびバリンからなる群より選択され、まだその上さらに、天然アミノ酸はロイシン、イソロイシン、アラニンまたはメチオニンであり、別の実施形態では、天然アミノ酸はロイシンまたはメチオニンであり、その上さらに、天然アミノ酸はロイシンである。別の実施形態では、立体障害第一級アミンは非天然アミノ酸またはアミノ酸誘導体（例えば、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸、ランチオニンまたはテアニン）である。さらなる実施形態では、立体障害第一級アミンはシクロヘキシリルアミン、2-メチルブチルアミンまたはキトサンである。

10

【0033】

他の実施形態では、薬学的に許容される担体、リナクロチド、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ または Al^{3+} から選択されるカチオン（例えば、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} または Ca^{2+} から選択される二価カチオン）、および立体障害第一級アミンを含む薬学的組成物が提供される。1つの実施形態では、カチオンは Ca^{2+} である。別の実施形態では、カチオンは Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ または Al^{3+} のうちの2つまたは3つの混合物（例えば、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} または Ca^{2+} のうちの2つまたは3つの混合物）である。さらなる実施形態では、薬学的組成物は、薬学的に許容される結合剤および/または薬学的に許容されるグライダント、滑沢剤またはグライダントおよび滑沢剤の両方として作用する添加物ならびに/または抗酸化剤をさらに含む。さらなる実施形態では、立体障害第一級アミンはアミノ酸である。まだその上さらなる実施形態では、アミノ酸は天然アミノ酸である。よりさらなる実施形態では、天然アミノ酸は、ヒスチジン、フェニルアラニン、アラニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、トリプトファン、メチオニンおよびバリンからなる群より選択され、まだその上さらに、天然アミノ酸はロイシン、イソロイシン、アラニンまたはメチオニンであり、別の実施形態では、天然アミノ酸はロイシンまたはメチオニンであり、その上さらに、天然アミノ酸はロイシンである。別の実施形態では、立体障害第一級アミンは1つを超える立体障害第一級アミンの混合物とすることができます。例えば、立体障害第一級アミンは2つ以上の立体障害第一級アミンの混合物、例えば、2つ以上のアミノ酸の混合物とすることができる。

20

30

【0034】

いくつかの場合では、担体に塗布する水溶液中のカチオン：立体障害第一級アミン：リナクロチド（例えば、 Ca^{2+} ：ロイシン：リナクロチド）のモル比は5～100：5～50：1である。カチオン：立体障害第一級アミン（例えば、 Ca^{2+} ：ロイシン）のモル比は、2：1以上（例えば、5：1～2：1）であることが所望され得る。このように、いくつかの場合では、担体に塗布するカチオン：立体障害第一級アミン：リナクロチド（例えば、 Ca^{2+} ：ロイシン：リナクロチド）のモル比は100：50：1、100：30：1、80：40：1、80：30：1、80：20：1、60：30：1、60：20：1、50：30：1、50：20：1、40：20：1、20：20：1、10：10：1、10：5：1または5：10：1である。結合剤、例えば、メチルセルロースが担体に塗布されるリナクロチド溶液中に存在する場合、0.5重量%～2.5重量%（例えば、0.7%～1.7%または0.7%～1%または1.5%～0.7%）で存在

40

50

することができる。

【0035】

所定の重量のフィラー（例えば、微結晶セルロース）に塗布されるリナクロチドの重量は約0.02:100～約2.67:100で変動し得る。このように、約0.05mg～約6.0mgのリナクロチドを225mgのフィラーに塗布することができる。さらなる実施形態では、所定の重量のフィラーに塗布されるリナクロチドの重量は、約0.05mg～約2.0mgのリナクロチド（例えば、225mgのフィラーに対し、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7mgのペプチド）である。

【0036】

様々な実施形態では、立体障害第一級アミンはアミノ酸（例えば、天然アミノ酸またはヒスチジン、フェニルアラニン、アラニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、メチオニン、アスパラギン、チロシン、トレオニン、ロイシン、イソロイシン、トリプトファン、またはバリンから選択される天然アミノ酸）である。他の場合では、立体障害第一級アミンは非天然アミノ酸またはアミノ酸誘導体（例えば、ランチオニン、テアニンまたは1-アミノシクロヘキサン）である。他の場合では、立体障害第一級アミンはアミノ糖（例えば、キトサンまたはグルコサミン）である。

10

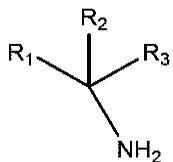
【0037】

いくつかの場合では、立体障害第一級アミンは下記式：

【0038】

【化4】

20



【0039】

を有し、式中、R₁、R₂およびR₃は独立して、H、-C(O)OH、場合により-CO₂H、-CONH₂または5～10員アリールもしくはヘテロアリールで置換されたC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシアルキル、またはC₁～C₆チオアルコキシアルキルから選択され、ここで、上記アルキルまたはアリール基のいずれも、ハロゲンまたは-NH₂で一置換または複数置換され得、ただし、R₁、R₂およびR₃の2つ以下がHであることを条件とする。さらなる実施形態では、R₁、R₂およびR₃の1つ以下がHであることを条件とする。

30

【0040】

本明細書で使用されるとき、「アルキル」という用語は、飽和直鎖または分枝鎖の一価炭化水素基を示す。別記しない限り、アルキル基は1～20個の炭素原子（例えば、1～20個の炭素原子、1～10個の炭素原子、1～8個の炭素原子、1～6個の炭素原子、1～4個の炭素原子または1～3個の炭素原子）を含む。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが挙げられるが、それらに限定されない。

40

【0041】

C_n～m「アルコキシアルキル」およびC_n～m「チオアルコキシアルキル」という用語は、1つ以上のアルコキシまたはチオアルコキシ基で置換されたアルキルを意味し、場合によっては、アルキル基およびアルコキシ基、またはアルキル基とチオアルコキシ基の炭素の合わせた総数は、場合によっては、nとmの間の値である。例えば、C₄～₆アルコキシアルキルはアルキル部分とアルコキシ部分に分けられた計4～6個の炭素を有し、例えば、-CH₂OCH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₃または-CH₂CH₂CH₂OCH₃とすることができます。

【0042】

50

本明細書で使用されるとき、単独で、またはより大きな部分の一部として使用される「アリール」（「アリール環」または「アリール基」などの場合）という用語は、炭素環系を示し、この系中の少なくとも1つの環が芳香族であり、分子の残りに対して单一の結合点を有する。別記しない限り、アリール基は単環式、二環式または三環式であり得、6～18個の環員を含有する。アリール環の例としては、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、テトラリン、フルオレニル、およびアントラセニルが挙げられるが、それらに限定されない。

【0043】

「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルコキシ」において見られるような、単独で、またはより大きな部分の一部として使用される「ヘテロアリール」（または「複素環式芳香族」または「ヘテロアリール基」または「芳香族複素環」）という用語は、環系を示し、この系中の少なくとも1つの環が芳香族であり、1つ以上のヘテロ原子を含有し、系中の各環が3～7個の環員を含有し、分子の残りに対して单一の結合点を有する。別記しない限り、ヘテロアリール環系は、単環式、二環式または三環式であり得、計5～14個の環員を含む。1つの実施形態では、ヘテロアリール系中の環は全て芳香族である。ヘテロアリール環が1つ以上の芳香族または非芳香族炭素環または複素環、またはそれらの組み合わせと縮合されたヘテロアリールラジカルもまた、ラジカルまたは結合点がヘテロアリール環中にある限り、この定義に含まれる。二環6.5複素環式芳香族系は、本明細書で使用されるように、例えば、第2の5員環に縮合され、ラジカルまたは結合点が6員環上にある6員複素環式芳香族環である。

10

20

30

【0044】

ヘテロアリール環としは、下記単環：2-フラニル、3-フラニル、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、N-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、テトラゾリル（例えば、5-テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば、2-トリアゾリルおよび5-トリアゾリル）、2-チエニル、3-チエニル、ピラゾリル（例えば、2-ピラゾリル）、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、および下記二環：ベンズイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾピラジニル、ベンゾピラノニル、インドリル（例えば、2-インドリル）、ブリニル、キノリニル（例えば、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル）、およびイソキノリニル（例えば、1-イソキノリニル、3-イソキノリニル、または4-イソキノリニル）が挙げられるが、それらに限定されない。

40

【0045】

様々な場合において、抗酸化剤は、BHA（ブチルヒドロキシアニソール）、BHT（ブチルヒドロキシトルエン）、ビタミンE、没食子酸プロピル、アスコルビン酸およびその塩またはエステル、トコフェロールおよびそのエステル、-リポ酸、-カロテンから選択され、薬学的に許容される結合剤は、ポリビニルアルコールまたはポリビニルピロリドンであり、薬学的に許容される結合剤は、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン、アルファ化ジャガイモデンプン、コメデンプン、コムギデンプンおよびデンブングリコール酸ナトリウム（sodium starch glycolate））、マルトデキストリンまたはセルロースエーテル（例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース）から選択され、薬学的に許容されるフィラーはセルロース（例えば、マイクロファインセルロースまたは微結晶セルロース、例えば、Celphe CP-305またはAvi

50

c e l) であり、薬学的に許容されるフィラーは糖または糖アルコール（例えば、マンニトール、イソマルト、ソルビトール、デキストロース、キシリトール、スクロースおよびラクトース）であり、フィラーは 50 μm ~ 1000 μm の平均直径を有する粒子を含み、滑沢剤および／またはグライダントは、タルク、ロイシン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびポリビニルアルコールから選択され、滑沢剤および／またはグライダントは、ステアリン酸カルシウム、鉱物油、植物油、ポリエチレングリコール（PEG）、例えば、室温で液体または固体であるPEG）、安息香酸ナトリウム、およびラウリル硫酸ナトリウムから選択される。

【0046】

いくつかの場合では、製剤を調製するための方法において使用されるリナクロチド溶液は 7 未満の pH（例えば、1 ~ 3 の pH または約 1.5 ~ 約 2.5 の pH）を有する。pH は例えば、リン酸を用いて調節することができる。いくつかの場合では、溶液は緩衝化されている。様々な薬学的に許容される緩衝液（例えば、リン酸緩衝液）を使用することができる。

【0047】

いくつかの場合では、製剤を調製するための方法において使用されるリナクロチド溶液はカチオン（例えば、CaCl₂）および立体障害第一級アミン（例えば、ロイシン）の両方を含む。

【0048】

いくつかの場合では、リナクロチド溶液は CaCl₂ およびロイシンを含み、結合剤はメチルセルロースであり、フィラーは微結晶セルロースであり、グライダントおよび／または滑沢剤はタルクまたはロイシンを含む。

【0049】

本明細書で記載された方法のいずれかにより調製された薬学的組成物もまた提供される。

【0050】

別の態様では、薬学的に許容される担体、リナクロチドおよび（i）Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺ または Al³⁺ から選択されるカチオン、または（ii）立体障害第一級アミンから選択される 1 つ以上の作用物質を含む薬学的組成物が開示される。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は少なくとも 1 つのカチオンおよび少なくとも 1 つの立体障害第一級アミンを含む。

【0051】

様々な胃腸障害を治療するために薬学的組成物を使用する方法もまた記載される。

【図面の簡単な説明】

【0052】

【図 1】HPLC によるリナクロチドの分析の一例を示す図である。図 1 で、「酸化」はリナクロチド酸化生成物を示し、「ホルムアルデヒドイミン」はリナクロチドホルムアルデヒドイミン生成物を示し、「加水分解」はリナクロチド加水分解生成物を示す。

【発明を実施するための形態】

【0053】

この図は、例として提供したものであり、本発明の範囲を制限するものではない。

【0054】

リナクロチドを含む経口組成物は、様々な胃腸障害を治療するために使用することができる。様々な実施形態では、患者は胃腸障害を患っており、患者は消化管運動障害、慢性偽性腸閉塞、偽性結腸閉塞、クローン病、十二指腸胃逆流、消化不良、機能性消化不良、非潰瘍性消化不良、機能性胃腸障害、機能性胸焼け、胃食道逆流症（GERD）、胃不全麻痺、過敏性腸症候群、術後イレウス、潰瘍性大腸炎、慢性便秘、便秘、便秘と関連する疼痛、ならびに便秘と関連する障害および病状（例えば、オピエート鎮痛剤の使用に関連する便秘、術後便秘、および神経障害と関連する便秘、ならびに本明細書で記載される他の病状および障害）からなる群より選択される障害を患っており、患者は、消化管運動障

10

20

30

40

50

害、慢性偽性腸閉塞、偽性結腸閉塞、クローン病、十二指腸胃逆流、消化不良、機能性消化不良、非潰瘍性消化不良、機能性胃腸障害、機能性胸焼け、胃食道逆流症（G E R D）、胃不全麻痺、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群（例えば、下痢型過敏性腸症候群（d - I B S）、便秘型過敏性腸症候群（c - I B S）および／または交代型過敏性腸症候群（a - I B S））、術後イレウス、潰瘍性大腸炎、慢性便秘、便秘、便秘と関連する疼痛、ならびに便秘と関連する障害および病状（例えば、オピエート鎮痛剤の使用に関連する便秘、術後便秘、および神経障害と関連する便秘、ならびに本明細書で記載される他の病状および障害）を患っており、患者はローマ基準（R o m e C r i t e r i a）（例えば、R o m e I I ）に従い、機能性胃腸障害と診断されており、患者はローマ基準（例えば、R o m e I I ）に従い、過敏性腸症候群（例えば、（例えば、下痢型 - I B S、便秘型 - I B S および／または交代型 - I B S））と診断されている。10

【0055】

成人のためのリナクロチドの用量範囲は一般に、経口で、1日あたり25 μg～6mgである。さらなる実施形態では、用量範囲は経口で、1日あたり25 μg～2mgである。いくつかの実施形態では、成人に対する用量範囲は経口で、1日あたり50 μg～1mg（例えば、50 μg、67.5 μg、100 μg、133 μg、150 μg、200 μg、250 μg、266 μg、300 μg、350 μg、400 μg、450 μg、500 μg、550 μg、600 μg、650 μg、700 μg、750 μg、800 μg、850 μg、900 μg、950 μgまたは1mg）である。さらなる実施形態では、用量範囲は経口で1日あたり、100 μg～600 μgである。他の実施形態では、用量は、経口で1日あたり、50 μg、67.5 μg、100 μg、133 μg、150 μg、200 μg、266 μg、300 μg、400 μg、500 μgまたは600 μgのリナクロチドである。1つの実施形態では、リナクロチド組成物がそのような投与量で、またはそのような投与量の倍数として有効である別々の単位、単位剤形、（例えば、錠剤、カプセル、サシェ）で提供される。ある実施形態では、単位剤形および1日用量は等しい。様々な実施形態では、単位剤形は、食物と共に一日のいずれかの時間で、食物なしで一日のいずれかの時間で、一晩絶食後食物と共に（例えば、朝食と共に）投与される。様々な実施形態では、単位剤形は1日に1回、1日に2回、または1日に3回投与される。単位剤形は場合により他の添加物を含み得る。いくつかの実施形態では、1つ、2つまたは3つの単位剤形は経口用1日用量のリナクロチドを含む。患者に投与される化合物の正確な量は主治医の責任であろう。しかしながら、使用した用量は、患者の年齢および性別、治療される正確な障害、およびその重篤度を含む多くの因子に依存する。20

【0056】

1つの実施形態では、便秘を伴う過敏性腸症候群（I B S - c）の治療が必要な成人患者に1日1回、有効量の、本明細書で記載される薬学的組成物を投与することを含む、当該治療の必要な成人患者において、便秘を伴う過敏性腸症候群（I B S - c）を治療するための方法が提供される。様々な実施形態では、薬学的組成物は1日あたり、単位用量あたり、133 μgまたは266 μgのリナクロチドを含む。他の実施形態では、薬学的組成物は、少なくとも1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週間、2週間、3週間、4週間またはそれを超える期間投与される。いくつかの実施形態では、リナクロチド組成物を用いた治療は、腹痛の軽減、1週間中の完全に自発的な便通（C S B M）の数の増加、1週間中の自発的な便通（S B M）の数の増加、便の固さの改善、排便いきみの軽減、腹部不快感の軽減、腹部膨満の軽減またはI B S - c 症状重篤度の軽減から選択される少なくとも1つの症状を改善する。30

【0057】

1つの実施形態では、慢性便秘の治療が必要な患者に1日1回、有効量の、本明細書で記載される薬学的組成物を投与することを含む、当該治療の必要な成人患者において、慢性便秘を治療するための方法が提供される。様々な実施形態では、薬学的組成物は1日あたり、単位用量あたり、133 μgまたは266 μgのリナクロチドを含む。他の実施形態では、薬学的組成物は、少なくとも1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週間、2週間、3週間、4週間またはそれを超える期間投与される。いくつかの実施形態では、リナクロチド組成物を用いた治療は、腹痛の軽減、1週間中の完全に自発的な便通（C S B M）の数の増加、1週間中の自発的な便通（S B M）の数の増加、便の固さの改善、排便いきみの軽減、腹部不快感の軽減、腹部膨満の軽減またはI B S - c 症状重篤度の軽減から選択される少なくとも1つの症状を改善する。40

週間、3週間、4週間またはそれを超える期間投与される。いくつかの実施形態では、リナクロチド組成物を用いた治療は、1週間中の完全に自発的な便通（CSBM）の数の増加、1週間中の自発的な便通（SBM）の数の増加、便の固さの改善、排便いきみの軽減、腹部不快感の軽減、腹部膨満の軽減または便秘の重篤度の軽減から選択される少なくとも1つの症状を改善する。

【0058】

各便通における便の固さは、7点ブリストル大便形状スケール（Bristol Stool Form Scale、BSS）により観察し得る（1=硬い塊、2=塊の多いソーセージ状、3=亀裂ソーセージ状、4=滑らかなソーセージ状、5=柔らかい塊、6=泥状、7=水様）。排便いきみは、7点イースオブパッセージスケール（Ease of Passage Scale）により観察し得る（1=手による摘便／浣腸の必要性、2=重篤な排便いきみ、3=中程度の排便いきみ、4=軽度の排便いきみ、5=排便いきみなし、6=切迫、7=失禁）。CSBMは、SBM後の完全に空になった感覚（はい／いいえ）により測定し得る。腹部不快感、腹部膨満および便秘の重篤度は、例えば、5点順序スケールを用いて測定し得る（1=なし、2=軽度、3=中度、4=重度、5=非常に重度）。

【0059】

本発明のカチオンは、薬学的に許容される塩、すなわち、適切な対イオンを有するカチオンとして提供し得る。本発明において使用し得る薬学的に許容される塩の例としては、酢酸マグネシウム、塩化マグネシウム、リン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酢酸亜鉛、塩化亜鉛、リン酸亜鉛、硫酸亜鉛、酢酸マンガン、塩化マンガン、リン酸マンガン、硫酸マンガン、酢酸カリウム、塩化カリウム、リン酸カリウム、硫酸カリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸アルミニウム、塩化アルミニウム、リン酸アルミニウム、または硫酸アルミニウムが挙げられるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩としては、塩化カルシウム、炭酸カルシウム、酢酸カルシウム、塩化マグネシウム、酢酸マグネシウム、酢酸亜鉛および塩化亜鉛が挙げられる。さらなる実施形態では、使用し得る、薬学的に許容される塩は塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび酢酸亜鉛である。

【0060】

本明細書で使用されるとき、「結合剤」という用語は、本発明の実施において使用し得る、任意の薬学的に許容される結合剤を示す。薬学的に許容される結合剤の例としては、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプンおよびアルファ化デンプン（例えば、Colorcon, Ltd.により販売されているSTAR CH 1500（登録商標）およびSTAR CH 1500 LM（登録商標））または他のデンプン）、マルトデキストリン、ゼラチン、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカント末、グアーゴム、セルロースおよびその誘導体（例えば、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース（例えば、FMC Corporation, Marcus Hook, PA, USAにより販売されているAVICEL（商標）、例えば、AVICEL-PH-101（商標）、AVICEL-PH-103（商標）およびAVICEL-PH-105（商標））、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン（例えば、ポリビニルピロリドンK30）、およびそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。

【0061】

本明細書で使用されるとき、「フィラー」という用語は、本発明の実施において使用し得る、任意の薬学的に許容されるフィラーを示す。薬学的に許容されるフィラーの例としては、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒または粉末）、二塩基性リン酸カルシウム

10

20

30

40

50

、三塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウム（例えば、顆粒または粉末）、微結晶セルロース（例えば、Avicel PH101またはCellulphere CP-305）、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン（例えば、Starch 1500）、アルファ化デンプン、ラクトース、グルコース、フルクトース、ガラクトース、トレハロース、スクロース、マルトース、イソマルト、ラフィノース、マルチトール、メレジトース、スタキオース、ラクチトール、パラチニット、キシリトール、ミオイノシトール、およびそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。

【0062】

リナクロチドでコーティングするために特に使用し得る薬学的に許容されるフィラーの例としては、タルク、微結晶セルロース（例えば、Avicel PH101またはCellulphere CP-305）、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、ラクトース、グルコース、フルクトース、ガラクトース、トレハロース、スクロース、マルトース、イソマルト、二塩基性リン酸カルシウム、ラフィノース、マルチトール、メレジトース、スタキオース、ラクチトール、パラチニット、キシリトール、マンニトール、ミオイノシトール、およびそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0063】

本明細書で使用されるとき、「添加物」という用語は任意の薬学的に許容される添加物を示す。薬学的に許容される添加物としては、崩壊剤、分散添加物、滑沢剤、グライダント、抗酸化剤、コーティング添加物、希釈剤、界面活性剤、香味添加物、湿潤剤、吸収促進添加物、放出制御添加物、固化阻止添加物、抗菌剤（例えば、保存剤）、着色剤、乾燥剤、可塑剤および染料が挙げられるが、それらに限定されない。

20

【0064】

本明細書で使用されるとき、「賦形剤」は任意の薬学的に許容される添加物、フィラー、結合剤または作用物質である。

【0065】

本明細書で使用されるとき、「精製リナクロチド」は、90%以上純粋または95%以上純粋なリナクロチドまたは薬学的に許容されるその塩である。いくつかの実施形態では、本明細書で記載される方法および組成物中で使用されるリナクロチドは精製されている。リナクロチド純度は、例えば、実施例21で記載されているように逆相HPLCを用い、リナクロチドのクロマトグラフィー純度により、測定することができる。リナクロチドアッセイ法(w/w)は、例えば、実施例21に記載されているように、逆相HPLCを使用することにより、参照標準を用いた外部較正による定量を用いて、決定することができる。

30

【0066】

1つの態様では、薬学的組成物は、リナクロチドまたはその薬学的に許容される塩を含む溶液を、薬学的に許容されるフィラー上に噴霧し、リナクロチド-コートフィラーを生成させることにより調製し得る。1つの実施形態では、方法は、(a)(i)リナクロチドまたはその薬学的に許容される塩、(ii)Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺またはAl³⁺から選択されるカチオン、および/または立体障害第一級アミン（例えば、ロイシン）、ならびに、場合により、(iii)薬学的に許容される結合剤を含む溶液、例えば水溶液（「コーティング溶液」）を提供すること、および(b)コーティング溶液を薬学的に許容されるフィラーに塗布し、ポリペプチド-コートフィラーを生成させる（例えば、薬学的に許容されるフィラーをコーティング溶液で噴霧、混合またはコーティングすることによる）ことを含む。方法は場合により、(i)ポリペプチド-コートフィラーを薬学的に許容されるグライダント、薬学的に許容される滑沢剤またはグライダントおよび滑沢剤の両方として作用する薬学的に許容される添加物と混合すること、(ii)ポリペプチド-コートフィラーをポリペプチド-コートされていないフィラーと混合すること、(iii)ポリペプチド-コートフィラーを他の添加物と混合する

40

50

こと、ならびに (i v) 薬学的に許容されるコーティング添加物をポリペプチド - コートフィラーに塗布することのうちの 1 つ以上を含むことができる。最終的な薬学的組成物はカプセル (例えば、ゼラチンカプセル) に入れることができ、または錠剤を形成するために使用することができる。

【0067】

別の実施形態では、薬学的組成物は、薬物の微粒子 (例えば、マイクロカプセルまたはマイクロスフェア) を調製するために使用される技術である、噴霧乾燥により調製される。噴霧乾燥させたペプチドは一般に、溶解のときにその生物学的活性を保持し、均一粒子サイズおよび球状を含む有用な物理的特性を有し得る。さらに、噴霧乾燥により調製された微粒子はしばしば、自由流動性であり、これは、錠剤形成およびカプセル充填などの医薬品製造過程に役立つ。噴霧乾燥過程はまた、臨床的製造および商業的製造のために容易に拡大し得るので有用である。

【0068】

このように、本開示は、(a) (i) リナクロチドまたはその薬学的に許容される塩、および (ii) Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ または Al^{3+} から選択されるカチオン、および / または立体障害第一級アミン (例えば、ロイシン) を含む溶液、例えば水溶液または有機溶液を提供すること、および (b) リナクロチド含有溶液を噴霧乾燥させ微粒子を生成させることを含む、リナクロチドまたはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を調製するための方法を特徴とする。リナクロチド含有溶液は場合により、ポリマー、例えば、本明細書で記載される結合剤のうちの 1 つ以上、脂質またはリン脂質、および / またはフィラー、例えばマンニトールを含むことができる。方法は、場合により、(i) リナクロチド微粒子を薬学的に許容されるグライダント、薬学的に許容される滑沢剤またはグライダントおよび滑沢剤の両方として作用する薬学的に許容される添加物と混合する工程、(ii) 微粒子をフィラーと混合する工程、および / または (iii) 微粒子を他の添加物と混合する工程のうちの 1 つ以上の追加の工程を含むことができる。最終的な薬学的組成物はカプセル (例えば、ゼラチンカプセル) に入れることができ、または錠剤を形成するために使用することができる。

【0069】

他の実施形態では、薬学的組成物は、(i) リナクロチドまたはその薬学的に許容される塩、および (ii) Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ または Al^{3+} から選択されるカチオン、および / または立体障害第一級アミン (例えば、ロイシン) を含む溶液、例えば水溶液または有機溶液の噴霧凍結乾燥、超臨界流体処理または凍結乾燥により調製される。

【0070】

いくつかの実施形態では、リナクロチド組成物は経口投与のための固体形態で提供される。そのような形態の例としては、錠剤、サシェ、ペレット、カプセルまたは粉末が挙げられるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態では、組成物は、単位剤形、例えば、錠剤、カプセル、サシェまたはペレットを製造するために使用することができる。経口投与される組成物は、例えば、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、潤滑添加物、界面活性添加物または分散添加物、香味添加物、および湿潤剤を含むことができる。経口投与される製剤、例えば錠剤は、場合により、コートすることができ、または切れ目を付けることができ、その中のリナクロチドを持続放出、遅延放出または制御放出させるように製剤化させることができる。リナクロチドは他の薬剤と同時投与させることができ、または同時に製剤化することができる。1つの実施形態では、リナクロチド組成物は胃腸障害を治療するために使用される他の薬剤と同時投与することができる。リナクロチド組成物はまた、胃腸管以外の障害、例えば、うっ血性心不全および良性前立腺肥大を治療するために使用することができる。

【0071】

組成物は、例えば、様々な追加の溶媒、分散剤、コーティング、吸収促進添加物、放出制御添加物、および 1 つ以上の不活性添加物 (例えば、デンプン、ポリオール、顆粒化添

10

20

30

40

50

加物、微結晶セルロース、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊添加物、などが挙げられる)などを含むことができる。所望であれば、開示した組成物の錠剤は標準水性または非水性技術によりコートし得る。組成物はまた、例えば、固化阻止添加物、保存剤、甘味添加物、着色剤、香味剤、乾燥剤、可塑剤、染料などを含むことができる。

【0072】

好適な崩壊剤としては、例えば、寒天-寒天、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、他のデンプン類、アルファ化デンプン、粘土、他のアルギン類、他のセルロース類、ゴム類、およびそれらの混合物が挙げられる。

10

【0073】

好適な滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱物油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール類、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、硬化植物油(例えば、ピーナツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油)、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリル酸エチル、寒天、シロイドシリカゲル(AEROSIL 200, W.R. Grace Co., Baltimore, MD USA)、合成シリカの凝固エアロゾル(Evonik Degussa Co., Plano, TX USA)、焼成二酸化ケイ素(pyrogenic silicon dioxide)(CAB-O-SIL, Cabot Co., Boston, MA USA)およびそれらの混合物が挙げられる。

20

【0074】

好適なグライダントとしては、例えば、ロイシン、コロイド状二酸化ケイ素、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、デンプン、タルク、および三塩基性リン酸カルシウムが挙げられる。

【0075】

好適な固化阻止添加物としては、例えば、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、およびそれらの混合物が挙げられる。

30

【0076】

例えば、リナクロチド組成物のための保存剤として使用し得る、好適な抗菌添加物としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、安息香酸、ベンジルアルコール、ブチルパラベン、塩化セチルピリジニウム、クレゾール、クロロブタノール、デヒドロ酢酸、エチルパラベン、メチルパラベン、フェノール、フェニルエチルアルコール、フェノキシエタノール、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、ソルビン酸カリウム、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ソルビン酸、チメルソル(thimerisol)、チモ(thymo)、およびそれらの混合物が挙げられる。

【0077】

好適なコーティング添加物としては、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ゼラチン、製薬用グレーズ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアセテートフタレート、シェラック、スクロース、二酸化チタン、カルナウバワックス、マイクロクリスタリンワックス、およびそれらの混合物が挙げられる。好適な保護コーティングとしてはAquacoat(例えば、Aquacoatエチルセルロース水性分散物、15%w/w、FMC Biopolymer、ECD-30)、Eudragit(例えば、Eudragit E PO PE-EL、Roehm Pharma Polymers)およびOpadry(例えば、Opadry AMB分散物、20%w/w、Colorcon)が挙げられる。

40

【0078】

50

ある実施形態では、リナクロチド組成物のための好適な添加物としては、スクロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、クロスopolビドンまたはBHAのうちの1つ以上が挙げられる。

【0079】

ある実施形態では、「95%」という用語は95.0%であり得、「90%」という用語は90.0%であり得、「10%」という用語は10.0%であり得、「9%」という用語は9.0%であり得、「8%」という用語は8.0%であり得、「7%」という用語は7.0%であり得、「6%」という用語は6.0%であり得、「5%」という用語は5.0%であり得、「4%」という用語は4.0%であり得、「3%」という用語は3.0%であり得、「2%」という用語は2.0%であり得、「1%」という用語は1.0%であり得る。

10

【0080】

ある実施形態では、リナクロチド組成物は単位剤形で提供される。いくつかの実施形態では、単位剤形はカプセル、錠剤、サシェ、ペレットまたは粉末である。1つのそのような実施形態では、単位剤形はカプセルまたは錠剤である。そのような単位剤形は、容器、例えば、限定されないが、紙または段ボール箱、ガラスまたはプラスチック瓶またはジャー、再封可能な袋（例えば、異なる容器に入れるために「詰め替え」錠剤を保持するため）、または治療スケジュールに従いパックから取り出すための個々の用量を有するブリストーパックに含ませ得る。単一剤形を提供するために、1つを超える容器を単一パッケージ内で共に使用できることは実現可能である。例えば、錠剤またはカプセルを1つの瓶に入れることができ、それを今度は1つの箱に入れる。いくつかの実施形態では、単位剤形は、乾燥剤をさらに含む1つの容器内で提供される。さらなる実施形態では、単位剤形、例えば、ある量の錠剤またはカプセルは、乾燥剤を含む1つの容器、例えば、瓶、ジャーまたは再封可能な袋で提供される。さらなる実施形態では、単位剤形を含む容器は投与または投薬指示と共にパッケージされる。ある実施形態では、リナクロチド組成物はキット中で提供される。本明細書で記載されたリナクロチド組成物および併用療法薬は、各々が個々にパッケージまたは製剤化されている単回または複数回用量の2つ以上の作用物質、または一緒にパッケージまたは製剤化されている単回または複数回用量の2つ以上の作用物質を含む、1つのキットとしてパッケージすることができる。このようにリナクロチド組成物は第1の容器中に存在することができ、キットは場合により、1つ以上の作用物質を第2の容器中に含むことができる。1つ以上の容器が1つのパッケージ内に入れられ、パッケージは場合により投与または投薬指示を含むことができる。

20

30

【実施例】

【0081】

実施例

下記実施例は本発明の單なる例示にすぎず、本発明に包含される多くの変更物および等価物は本開示を読むと当業者には明らかとなるので、いかなる意味においても本発明の範囲を制限するものと解釈されるべきではない。

【0082】

リナクロチドまたはその薬学的に許容される塩は、当技術分野において公知の標準技術、例えば、化学合成または組換え発現、その後の標準技術による精製を用いて、生成および精製され得る。

40

【0083】

製剤化スキームA

コーティング溶液の調製

約32g～42gの精製水を塩酸と混合し、1.5～2.0のpHを有する溶液を生成させる。カチオンは、使用する場合、所望の濃度を提供する量で溶液に添加し、透明溶液を生成させるのに十分な時間溶液を混合する。立体障害第一級アミンは、使用する場合、所望の濃度を提供する量で溶液に添加し、透明溶液を生成させるのに十分な時間溶液を混合する。他の添加物、例えば、抗酸化剤を、所望であれば、その後添加する。溶液のpH

50

を試験し、必要であれば、塩酸を添加して、1.5～2.0のpHを有する溶液を生成させる。その後、結合剤を溶液に添加し、混合物をその後十分な時間攪拌し、透明溶液を達成する。所望の量のリナクロチドを溶液に添加し、30～100分間混合し、コーティング溶液を提供する。

【0084】

活性ビーズの調製

約30～36gの乾燥微結晶セルロースビーズをミニカラム流動床コーティング装置（*Mini Column Fluid Bed Coater*）に添加する。微結晶セルロースビーズを、積層前に流動化させ、加熱する。次に、コーティング溶液をビーズに積層させる。噴霧温度を、入口温度、噴霧速度、噴霧圧、および空気体積を制御することにより、24～55で制御する。全コーティング溶液をビーズに積層させた後、ビーズを乾燥させる。この過程の生成物を活性ビーズと呼ぶ。

10

【0085】

保護コーティングを有する活性ビーズの調製

約35gの活性ビーズをミニカラム流動床コーティング装置に添加する。活性ビーズを、*Aqua coat*（例えば、*Aqua coat*エチルセルロース水性分散物、15%w/w、*FMC Biopolymer*、*ECD-30*）、*Eudragit*（例えば、*Eudragit E PO PE-EL*、*Roehm Pharma Polymers*）または*Opadry*（例えば、*Opadry AMB*分散物、20%w/w、*Colorcon*）でコートする前に流動化させ、加熱する。次に、コーティング溶液をビーズに積層させる。噴霧温度を、入口温度、噴霧速度、噴霧圧、および空気体積を制御することにより、24～55で制御する。全コーティング溶液をビーズに積層させた後、ビーズを乾燥させる。

20

【0086】

製剤化スキームB

コーティング溶液の調製

約8.3kgの精製水を塩酸と混合し、1.5～2.0のpHを有する溶液を生成させる。カチオンは、使用する場合、所望の濃度を提供する量で溶液に添加し、透明溶液を生成させるのに十分な時間溶液を混合する。立体障害第一級アミンは、使用する場合、所望の濃度を提供する量で溶液に添加し、透明溶液を生成させるのに十分な時間溶液を混合する。他の添加物、例えば、抗酸化剤を、所望であれば、その後添加する。その後、結合剤を溶液に添加し、溶液を十分な時間混合し、透明溶液を達成する。溶液のpHを試験し、必要であれば、塩酸を添加して、1.5～2.0のpHを有する溶液を生成させる。これが溶液1である。約8.3kgの精製水を塩酸と混合し、1.5～2.0のpHを有する溶液を生成させる。所望の量のリナクロチドを溶液に添加し、10～30分間混合する。溶液のpHを試験し、必要であれば、塩酸を添加して、1.5～2.0のpHを有する溶液を生成させる。これが溶液2である。溶液1および溶液2をその後、共に混合する。溶液のpHを試験し、必要であれば、塩酸を添加して、1.5～2.0のpHを有する溶液を生成させる。これがコーティング溶液である。

30

【0087】

活性ビーズの調製

約24.19kgの微結晶セルロースビーズを*Glatt GPCG-30 Fluid Bed*の*Wurster Column*に添加する。微結晶セルロースビーズを流動化させ、加熱し、45～47の温度を生成させる。次に、コーティング溶液をビーズに積層させる。生成物噴霧温度を、入口温度、噴霧速度、噴霧圧、および空気体積を制御することにより、37～47で制御する。全コーティング溶液をビーズに積層させた後、ビーズを37～47の生成物乾燥温度を用いて乾燥させる。この過程の生成物を活性ビーズと呼ぶ。

40

【0088】

実施例1～15：リナクロチド製剤の調製

50

実施例 1 ~ 15 のリナクロチド製剤を、本質的には、製剤スキーム A で記載されるように生成し、ここで、表 1 は、カチオン、立体障害第一級アミン、結合剤、リナクロチドおよびビーズの量を提供し、一方、表 2 はビーズをコートした条件を提供する。

【 0 0 8 9 】

【表1-1】

【表1】

実施例	カチオン量 []*	アミン量 []	結合剤量	リナクロチド の量**	ビーズ量
1	CaCl ₂ ·2H ₂ O 0.6740g [60]	ロイシン 0.2005g [20]	ヒプロメロース 1.019g	0.1282g	Celphere CP-305 33.38g
2	CaCl ₂ ·2H ₂ O 0.6740g [60]	ロイシン 0.3007g [30]	ヒプロメロース 0.3063g	0.1329g	Celphere CP-305 33.87g
3	CaCl ₂ ·2H ₂ O 0.2247g [20]	ロイシン 1.002g [100]	ヒプロメロース 0.0656g	0.1282g	Celphere CP-305 33.86g
4	CaCl ₂ ·2H ₂ O 1.123g [100]	ロイシン 0.2005g [20]	ヒプロメロース 1.969g	0.1282g	Celphere CP-305 32.36g
5	CaCl ₂ ·2H ₂ O 0.4493g [40]	ロイシン 0.4009g [40]	ヒプロメロース 0.5425g	0.1282g	Celphere CP-305 33.78g
6	MgCl ₂ ·6H ₂ O 0.2590g [10]	ロイシン 0.3341g [20]	ヒプロメロース 0.6636g	0.2100g	Celphere CP-305 33.83g
7	ZnAc·2H ₂ O 0.2796g [10]	ロイシン 0.3341g [20]	ヒプロメロース 0.6636g	0.2100g	Celphere CP-305 33.82g
8	N/A	ロイシン 0.8944g [27]	ヒプロメロース 0.6636g	0.4387g	Celphere CP-305 33.40g
9	CaCl ₂ ·2H ₂ O 0.3745g [10]	N/A	ヒプロメロース 0.6636g	0.4227g	Celphere CP-305 33.83g
10	N/A	N/A	ヒプロメロース 0.6811g	0.2114g	Celphere CP-305 34.28g

【表1-2】

実施例	カチオン量 []*	アミン量 []	結合剤量	リナクロチド の量**	ビーズ量
11	N/A	N/A	ヒプロメロース 0.6636g	0.4227g	Celphere CP-305 34.13g
12	CuCl ₂ ·2H ₂ O 0.4342g [10]	N/A	ヒプロメロース 0.6636g	0.4227g	Celphere CP-305 33.79g
13	ZnAc. 2H ₂ O 0.5590g [10]	N/A	ヒプロメロース 0.6636g	0.4227g	Celphere CP-305 33.68g
14	MgCl ₂ ·6H ₂ O 0.5178g [10]	N/A	ヒプロメロース 0.6636g	0.4227g	Celphere CP-305 33.72g
15	N/A	メチオニン 0.0380g [1]	ヒプロメロース 0.6636g	0.4387g	Celphere CP-305 34.08g

【0091】

* 「カチオン」は実施例で使用される塩に含まれる二価カチオンを示し、「アミン」は立体障害第一級アミンを示し、[]はカチオンおよび／またはアミンのリナクロチドに対するモル比を示す。

** このおよび下記全ての実施例におけるリナクロチドの量は、リナクロチド医薬品原薬（A P I）の各製造ロットに対して提供された分析証明において列挙されているように、ペプチド含有量およびクロマトグラフィー純度に基づき決定する。

【0092】

10

20

30

【表2】

【表2】

実施例	生成物噴 霧温度 (° C)	入口温度 (° C)	噴霧速度 (mL/分)	噴霧圧 (psig)	気流
1	34.0-37.0	55.7-57.7	0.33-0.40	20	低
2	27.4-32.3	37.01- 42.1	0.40	22	低
3	32.6-34.7	60.0-60.1	0.33-0.40	20	低
4	35.3-39.3	58.9-59.2	0.40	18	低
5	27.8-27.9	58.7-59.8	0.35-0.33	20	低
6	32.1-38.3	42.0-53.4	0.39-0.75	22	低
7	31.7-39.3	50.0-52.5	0.27-0.57	22	低
8	33.3-41.3	50.5-57.0	0.57-0.65	22	低
9	33.2-40.0	49.5-58.7	0.82-1.00	20	低
10	42.5	59.5	0.49	22	低
11	39.7	52.0	0.66	22	低
12	36.6-40.0	47.2-54.8	0.65-0.75	20-22	低
13	32.4	57.4	0.65	22	低
14	34.0	49.0	0.75	20	低
15	24.1-39.9	48.5-55.9	0.39-0.65	22-23	低

10

20

30

【0093】

実施例16：リナクロチド製剤の調製

実施例16のリナクロチド製剤を、本質的には、製剤スキームBで記載されるように生成し、ここで、表3は、カチオン、立体障害第一級アミン、結合剤、リナクロチドおよびビーズの量を提供し、一方、表4はビーズをコートした条件を提供する。

【0094】

【表3】

【表3】

実施例	カチオン量 []	アミン量 []	結合剤量	リナクロチド 量	ビーズ量
16	CaCl ₂ ·2H ₂ O 385.1 g [60]	ロイシン 171.8 g [30]	ヒプロメロー ス 175.0 g	73.5 g	Celphere CP-305 24.19 kg

40

【0095】

【表4】

【表4】

実施例	生成物噴霧 温度(° C)	入口温度 (° C)	噴霧速度 (g/分)	噴霧圧 (bar)	処理空気 体積 (cfm)	生成物乾燥温 度(° C)
16	64.9-65.1	80	150	2.0	515-564	54.9-55.0

【0096】

10

実施例17：リナクロチド製剤の調製

実施例17のリナクロチド製剤を、製剤が22.96mgのブチルヒドロキシアニソール(BHA)を含むことを除き、本質的には製剤スキームAで記載されるように生成し、ここで、表5は、カチオン、立体障害第一級アミン、結合剤、リナクロチドおよびビーズの量を提供し、一方、表6はビーズをコートした条件を提供する。

【0097】

【表5】

【表5】

実施例	カチオン量 []	アミン量 []	結合剤量	リナクロチ ド量	ビーズ量
17	CaCl ₂ ·2H ₂ O 0.3745g [20]	N/A	ヒプロメロース 0.6636g	0.2100g	Celphere CP-305 33.99g

【0098】

20

【表6】

【表6】

実施例	生成物噴 霧温度 (° C)	入口温度 (° C)	噴霧速度 (mL/分)	噴霧圧 (psig)	気流
17	33.5-34.8	47.7-48.6	0.56-0.74	26	低

【0099】

30

実施例18：リナクロチド製剤を含むカプセルの調製

40

活性ビーズ上のリナクロチド含有量は、実施例21で記載されるように、または他の等価の方法により測定し得る。

【0100】

50

経口投与に好適なカプセルを形成するために、適切な量の活性ビーズを使用してゼラチンカプセル(例えば、サイズ2ゼラチンカプセル)を充填する。適切な量の活性ビーズは1つのカプセルあたり、±5%の範囲を有する50μg~2mgのリナクロチドを含み得る。いくつかの実施形態では、活性ビーズ上のリナクロチドの適切な量は、50μg、67.5μg、100μg、133μg、150μg、200μg、266μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、2mg、4mgまたは6mgとし得る。特定の実施形態では、活性ビーズ上のリナク

ロチドの適切な量は、67.5 µg、100 µg、133 µg、150 µg、200 µg、266 µg、300 µg、400 µg、500 µg、600 µgである。さらに特定の実施形態では、活性ビーズ上のリナクロチドの適切な量は、1つのカプセルあたり、67.5 µg、133 µg、150 µg、266 µgまたは300 µgである。

【0101】

別の実施形態では、所望の数のゼラチンカプセルを充填するために適切な量の活性ビーズを容器に入れる。1つ以上の薬学的に許容されるフィラーまたは他の薬学的に許容される添加物を、所望であれば、容器に添加し得る。いくつかの実施形態では、フィラーまたは添加物はタルク、ロイシン、微結晶セルロースまたはマンニトールである。容器の中身を混合し、混合物を使用して、ゼラチンカプセルを、適切な量の、リナクロチドを含む活性ビーズで充填させる（例えば、±5%の範囲を有する、1つのカプセルあたり50 µg～2 mgのリナクロチド）。

10

【0102】

別の実施形態では、適切な量の活性ビーズを使用してゼラチンカプセルを充填し、1つ以上の薬学的に許容されるフィラーまたは他の薬学的に許容される添加物をゼラチンカプセルに添加する。

【0103】

実施例19：リナクロチド製剤を含むカプセルの調製

コーティング溶液の調製

最初に、41.98 gの精製水を1.13 gの塩酸と混合し、1.5～2.0のpHを有する溶液を生成させた。次に、7.49 gの塩化カルシウム二水和物および6.68 gのロイシンを溶液に添加し、これをその後、30分間混合し、透明溶液を生成させた。pHを試験し、1.70 gの塩酸を添加し、1.5～2.0のpHを有する溶液を生成させた。次に、13.27 gのヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、Dow Chemical Company、Midland、MI）を溶液に添加し、混合物を60分間攪拌し、透明溶液を達成した。次に、4.39 gのリナクロチドを溶液に添加し、90分間混合した。溶液のpHは1.73であった。これをコーティング溶液とした。

20

【0104】

活性ビーズの調製

30

674.5 gの微結晶セルロースビーズ（Cellphere CP-305；旭化成株式会社（東京；日本））をGlatte GPCG-2 Fluid BedのWurster Columnに添加した。微結晶セルロースビーズを60の生成物温度で30分間、流動化させ、加熱した。次に、コーティング溶液をビーズに積層させた。生成物温度を、80の入口温度、5.0～11 g/分の噴霧速度、2.0 barの噴霧圧、および40～50 m³ hの空気体積により、45～49で制御した。全コーティング溶液をビーズに積層させた後、ビーズを46.9～50.9の生成物温度を用いて10分間乾燥させた。この過程の生成物を活性ビーズと呼んだ。

【0105】

上記で記載されるように調製した製剤から抽出したリナクロチドの逆相液体クロマトグラフィーは、抽出リナクロチドおよびリナクロチド参照標準は、同じ保持時間を示すこと、製剤化過程の結果有意の純度変化はなかったことを証明した。

40

【0106】

カプセルを形成するために、49.50 gの活性ビーズを透明袋に添加した。次に、60メッシュスクリーンを通して選別した0.25 gのロイシンを袋に添加した。袋を縛り、全ての材料を混合するために125回転混合した。次に、60メッシュスクリーンを通して選別した0.25 gのタルクを袋に添加した。袋を縛り、全ての材料を混合するために125回転混合した。全ての材料が混合されるとすぐに、混合物を使用して、±5%の範囲を有する227 mg/カプセルの標的重量でサイズ2ゼラチンカプセルを充填した。

【0107】

50

実施例 20：リナクロチド製剤を含むカプセルの調製

実施例 16 に従い活性ビーズを調製した。活性ビーズをリナクロチド含有量に対して試験した。活性ビーズのアッセイ法に基づき、MG2 Futura カプセル化機を用いて、適切な量の活性ビーズ (96 mg ~ 123 mg) をサイズ 2 ハードゼラチンカプセルに充填し、300 µg のリナクロチド濃度を達成した。

【0108】

実施例 15 に従い活性ビーズを調製した。活性ビーズをリナクロチド含有量に対して試験した。活性ビーズのアッセイ法に基づき、MG2 Futura カプセル化機を用いて、適切な量の活性ビーズ (48 mg ~ 62 mg) をサイズ 2 ハードゼラチンカプセルに充填し、150 µg のリナクロチド濃度を達成した。

10

【0109】

実施例 21：リナクロチド含有量および純度の測定

リナクロチド含有量および純度、ならびにリナクロチド関連物質の測定値は、逆相勾配液体クロマトグラフィーにより、Agilent Series 1100 LC システムを使用し、Chemstation Rev A.09.03 ソフトウェアまたは等価物を用いて決定し得る。YMC Pro (商標) C18 カラム (寸法: 3.0 × 150 mm、3.5 µm、120 ; Waters Corp., Milford, MA) または等価物を使用し、40 で維持する。移動相 A (MPA) は 0.1% トリフルオロ酢酸を有する水から構成され、一方移動相 B (MPB) は 95% アセトニトリル: 0.1% トリフルオロ酢酸を有する 5% 水から構成される。リナクロチドおよびその関連物質の溶出は 0% から 47% の MPB の勾配で 28 分、続いて 100% の MPB までの傾斜で 4 分、100% MPB で 5 分保持し、カラムを洗浄して達成する。カラムの再平衡化を 1 分で 0% MPB に戻し、続いて 100% MPA で 10 分保持することにより実施する。流速は 0.6 mL / 分であり、検出は 220 nm の UV で達成する。

20

【0110】

分析のための試料を、リナクロチドカプセルの中身を 0.1N HCl に添加し、20 µg リナクロチド / mL の標的濃度を得ることにより調製する。この溶液 100 µL をカラム上に注入する。

【0111】

調製した試料中のリナクロチド濃度を、同様に調製した外部リナクロチド標準に対して決定することにより、リナクロチド含有量を測定する。

30

【0112】

HPLC によるリナクロチドの分析の一例を図 1 に示すが、ここで、「酸化」はリナクロチド酸化生成物を示し、「ホルムアルデヒドイミン」はリナクロチドホルムアルデヒドイミン生成物を示し、「加水分解」はリナクロチド加水分解生成物を示す。

【0113】

実施例 22：リナクロチド製剤安定性試験

実施例 1 ~ 15 および 17 の製剤では、ゼラチンカプセルを約 225 mg の活性ビーズで充填した。5 つの充填カプセルをプラスチック瓶に入れた。瓶は 1 ~ 2 g の乾燥剤を含み、誘導密封させた。瓶を 6 ヶ月 40 °C / 75% RH で貯蔵した。

40

【0114】

リナクロチド含有量および純度、ならびにリナクロチド関連物質の量を、本質的に実施例 21 で記載されるように、または等価の方法により測定した。結果を表 7 に示す。

【0115】

【表7-1】

【表7】

実施例	アッセイ [w/w] 最初からの%	HPLCによる面積%			
		リナクロチド (最初から の%)	酸化	加水分解	ホルムアルデ ヒドロimin
1	107.56	96.88 (99.13)	0.11	0.24	0.19
3	98.87	97.36 (99.42)	0.07	0.52	0.15
4	95.67	95.61 (97.83)	0.10	0.16	0.24
5	103.41	95.87 (98.68)	0.07	0.25	0.24

10

20

【0116】

【表7-2】

実施例	アッセイ [w/w] 最初からの%	HPLCによる面積%			
		リナクロチド (最初から の%)	酸化	加水分解	ホルムアルデ ヒドロimin
6	99.46	93.64 (95.51)	0.14	0.70	0.55
7	98.64	93.44 (95.36)	0.45	1.45	0.63
8	92.81	88.20 (94.90)	0.37	1.85	0.49
9	93.53	93.81 (96.55)	0.2	0.41	1.06
10	77.12	84.85 (87.77)	0.37	0.29	4.45
11	85.73	89.09 (91.63)	1.18	0.49	1.38
12	33.60	41.98 (43.15)	ND	ND	ND
13	87.69	91.91 (94.01)	1.98	0.74	0.86
14	86.94	90.59 (92.70)	0.25	0.54	1.23
15	87.71	87.54 (93.24)	0.24	0.66	1.67
17	98.94	93.65 (95.16)	ND	0.32	0.73

【0117】

実施例16の製剤では、ゼラチンカプセルを約113mgの総ビーズで充填した。35の充填カプセルをプラスチック瓶に入れた。瓶は2gの乾燥剤を含み、誘導密封させた。瓶を1ヶ月40°C/75%RHで貯蔵した。

【0118】

リナクロチド含有量および純度、ならびにリナクロチド関連物質の量を、本質的に実施例21で記載されるように、または等価の方法により測定し得る。結果を表8に示す。

【0119】

10

20

30

40

【表8】

【表8】

実施例	アッセイ [w/w] 最初からの%	HPLCによる面積%			
		リナクロチド (最初から の%)	酸化	加水分解	ホルムアルデ ヒドイミン
16	97.01	97.12 (99.79)	<0.1	<0.1	0.34

10

20

30

40

【0120】

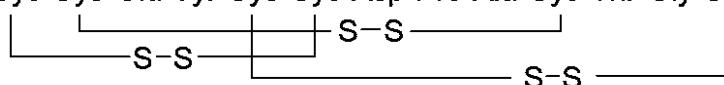
実施例23：リナクロチド加水分解生成物の単離および調製

7位のAsnをAsp（リナクロチドの番号付けはN末端Cysの1から開始する）に変換するとリナクロチド加水分解生成物が生じる。その構造を下記に示す。

【0121】

【化5】

H-Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asp-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr-OH



【0122】

リナクロチド加水分解生成物は、標準固相ペプチド合成技術を用いて、同一性の確認のために独立して合成されている。リナクロチド加水分解生成物はまた、当技術分野で知られている他の方法により、例えば、クロマトグラフィー技術を用いたリナクロチド調製物からの単離により、またはリナクロチド加水分解生成物（Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asp Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr）をコードする核酸の組換え発現により、場合により、続いてシステイン残基を酸化させてジスルフィド結合を形成させることにより調製し得る。

【0123】

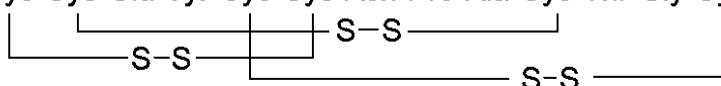
実施例24：リナクロチドホルムアルデヒドイミン生成物の単離および調製

ホルムアルデヒド媒介反応を介してN-末端Cys（Cys1）にイミンを付加すると、ホルムアルデヒドイミン生成物が生じる。生成物の提案された構造を下記に示す。

【0124】

【化6】

$\text{H}_2\text{C}=\text{Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr-OH}$



【0125】

リナクロチドホルムアルデヒドイミン生成物は、無水エタノール中室温で、4日間、リナクロチドをホルムアルデヒド（1:5モル比）と反応させることにより、同一性の確認のために独立して合成されている。ホルムアルデヒドイミン生成物はまた、当技術分野で知られている他の方法により、例えば、クロマトグラフィー技術を用いたリナクロチド調製物からの単離により、または化学的ペプチド合成またはリナクロチドをコードする核酸の組換え発現、続く本明細書で記載されるホルミル化により、または当技術分野で知られている他の方法により、場合により、続いてシステイン残基を酸化させてジスルフィド結合を形成させることにより調製し得る。

【0126】

50

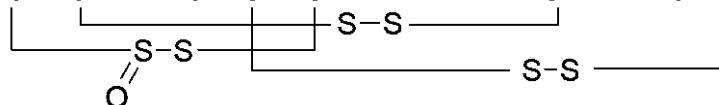
実施例 25：リナクロチド酸化生成物の単離および調製

リナクロチド酸化生成物は 1542.8 の分子量を有する。酸化生成物は、単一酸素原子をリナクロチド中の 6 つのシステイニルの硫黄の 1 つに付加すると形成する可能性が最も高い。生成物の 1 つの可能性のある構造を下記に示すが、当業者であれば、酸素原子は他の 5 つの硫黄のいずれにも結合され得ることを認識するであろう。

【0127】

【化7】

H-Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr-OH



10

【0128】

この同定を裏付けるために、リナクロチドを過酸化水素（3 % 水溶液）と室温または 40 で最大 24 時間まで反応させることにより、リナクロチド酸化生成物を生成させている。得られた生成物は 1 ~ 10 % 酸化生成物が豊富である。リナクロチド酸化生成物はまた、当技術分野で知られている他の方法により、例えば、クロマトグラフィー技術を用いたリナクロチド調製物からの単離により、または化学的ペプチド合成またはリナクロチドをコードする核酸の組換え発現、続いてシステイン残基を酸化させてジスルフィド結合を形成させることにより、続いて、リナクロチドを過酸化水素または同様の酸化試薬と反応させ、リナクロチド酸化生成物を形成させることにより、調製し得る。

20

【0129】

実施例 26：リナクロチド錠剤製剤

流動床造粒

リナクロチド、CaCl₂、ロイシンおよびポリビニルピロリドン（PVP）K30を0.0001N HClに溶解し、コーティング溶液を形成させた（表9を参照されたい）。イソマルトを流動床のボウルに添加した。イソマルト粉末を流動化させながら、薬物溶液を、生成物温度を約 40 として、約 10 g / 分の速度で上面噴霧させ、粉末をコーティング溶液でコートした。噴霧を終了すると、リナクロチド顆粒を 30 分間乾燥させ、生成物を放出させた。

30

【0130】

【表9】

【表9】

実施例	カチオン量 []	アミン量 []	結合剤量	リナクロチ ド量	フィラー量
26A	CaCl ₂ ·2H ₂ O 15.4 g [60]	ロイシン 6.9 g [30]	PVP K30 40 g	3.08 g	イソマルト 935 g

40

【0131】

リン酸二カルシウムまたはAvicelもまた、流動床造粒のためのフィラーとして使用した。

【0132】

湿式造粒

リナクロチドの重量を量り、搅拌しながら 250 g の 0.1 N HCl (pH 1.7) に溶解し、溶液 1 を形成させた（表 10 を参照されたい）。CaCl₂ およびロイシンの重量を量り、搅拌しながら 100 g の 0.1 N HCl に溶解し、溶液 2 を形成させた。溶液 1 および溶液 2 を共に、搅拌しながら混合し、コーティング溶液を形成させた。Avicel

50

ice1を高せん断造粒機のボウルに添加した。500 rpmで混合しながら、コーティング溶液をAvicel中に添加した。溶液の添加を終了すると、顆粒を混合し、1分間せん断した。得られた湿式顆粒を流動床のボウルに添加し、15分間乾燥させ、その後、リナクロチド顆粒を放出させた。

【0133】

【表10】

【表10】

実施例	カチオン量 []	アミン量 []	結合剤量	リナクロチ ド量	フィラー量
26B	CaCl ₂ ·2H ₂ O 7.68 g [60]	ロイシン 3.42 g [30]	N/A	1.54g	イソマルト 488 g

【0134】

湿式造粒製剤化では、CaCl₂およびロイシンのリナクロチドに対するモル比をそれぞれ、60～100、30～50の範囲で調節した。また、スクロースを一例では添加した。表11を参照されたい。

【0135】

【表11】

【表11】

実施例	濃度(リナクロチド/フ ィラー)	フィラ ー	CaCl ₂ :ロイシン:リナク ロチド	スコ ース	HCl
26C	600 μg/225mg	Avicel	60:30:1	なし	0.1N
26D	600 μg/225mg	Avicel	80:40:1	なし	0.1N
26E	600 μg/225mg	Avicel	100:50:1	なし	0.1N
26F	600 μg/225mg	Avicel	60:30:1	5%	0.1N

【0136】

錠剤製剤

リナクロチド顆粒を下記賦形剤と混合し(表12を参照されたい)、圧縮して約4kpの硬度を有する錠剤とした。

【0137】

10

20

30

【表12】

【表12】

成分 機能	150 μ g のリナクロチドを有する 200mg の錠剤中の 重量	300 μ g のリナクロチドを有する 400mg の錠剤中の重量	600 μ g のリナクロチドを有する 800mg の錠剤中の重量	1200 μ g のリナクロチドを有する 1600mg の錠剤中の重量
リナクロチド 顆粒 API	53.4 mg	106.8 mg	213.6 mg	427.2 mg
イソマルト 錠剤フィラー	134.1 mg	268.2 mg	536.4 mg	1072.8 mg
クロスポビド ン 崩壊剤	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
ステアリン酸 マグネシウム 滑沢剤	1.5 mg	3 mg	6 mg	12 mg
タルク グライダント	1 mg	2 mg	4 mg	8 mg
乾燥材料の総 量	200 mg	400 mg	800 mg	1600 mg

10

20

30

【0138】

イソマルト、デンプン1500またはリン酸二カルシウムもまた、上記製剤化に基づき、錠剤フィラーとして使用した（表13を参照されたい）。

【0139】

【表13】

【表13】

造粒	フィラー	CaCl ₂ :ロイシン:リナクロチド	錠剤フィラー
流動床	イソマルト	60:30:1	イソマルト
			デンプン 1500
			リン酸二カルシウム
流動床	Avicel	60:30:1	デンプン 1500
湿式造粒	Avicel	100:50:1	デンプン 1500
湿式造粒	Avicel	60:30:1 + 5% スクロース	デンプン 1500

40

【0140】

50

40 および 75 % 相対湿度で 2 週間貯蔵した後、表 13 で記載される錠剤は全て、リナクロチドのアッセイ値が 90 % を超えることを示した。

【0141】

実施例 27 ~ 53：リナクロチド製剤の調製

実施例 27 ~ 53 のリナクロチド製剤を本質的には製剤スキーム A および実施例 1 ~ 15 で記載されるように生成させた。リナクロチドコーティング溶液は 0.7 % の結合剤 (w / v) を含有し、実施例 1 ~ 15 で記載されるように、コーティング溶液を Cephene CP-305 ビーズ上に噴霧させた。表 14 はカチオン、アミンおよび / または他の賦形剤の型をリナクロチドに対するそれらのモル比、ならびに使用した結合剤の型と共に提供し、一方、表 15 はビーズをコートした条件を提供する。

10

【0142】

【表 14 - 1】

【表 14】

実施例	カチオン	アミン	モル比	結合剤	添加物
27	CaCl ₂ ・2H ₂ O	--	20:0:1	ヒプロメロース	--
28	MnCl ₂ ・4H ₂ O	--	20:0:1	ヒプロメロース	--
29	KCl	--	20:0:1	ヒプロメロース	--
30	AlCl ₃ ・6H ₂ O	--	20:0:1	ヒプロメロース	--
31	CaCl ₂ ・2H ₂ O	ロイシン	60:30:1	ヒプロメロース	--
32	アルギン酸 Ca	ロイシン	60:30:1	ヒプロメロース	--

20

30

【0143】

【表14-2】

実施例	カチオン	アミン	モル比	結合剤	添加物
33	CaHPO ₄	ロイシン	60:30:1	ヒプロメロース	--
34	ステアリン酸 Ca	ロイシン	60:30:1	ヒプロメロース	--
35	CaSO ₄ ・2H ₂ O	ロイシン	60:30:1	ヒプロメロース	--
36	Zn(OAc) ₂	ロイシン	60:30:1	ヒプロメロース	--
37	CaCl ₂ ・2H ₂ O	イソロイシン	60:30:1	ヒプロメロース	--
38	CaCl ₂ ・2H ₂ O	バリン	60:30:1	ヒプロメロース	--
39	CaCl ₂ ・2H ₂ O	メチオニン	60:30:1	ヒプロメロース	--
40	CaCl ₂ ・2H ₂ O	フェニルアラニン	60:30:1	ヒプロメロース	--
41	--	ヒスチジン	0:20:1	ヒプロメロース	--
42	--	トリプトファン	0:20:1	ヒプロメロース	--
43	CaCl ₂ ・2H ₂ O	-- (Vit. E)	0:20:1:20	ヒプロメロース	Vitamin E
44	--	1-アミノシクロヘキサンカルボン酸	0:20:1	ヒプロメロース	--
45	--	シクロヘキシルアミン	0:20:1	ヒプロメロース	--
46	--	2-メチルブチルアミン	0:20:1	ヒプロメロース	--
47	--	キトサン	0:20:1	ヒプロメロース	--

【0144】

【表14-3】

実施例	カチオン	アミン	モル比	結合剤	添加物
48	CaCl ₂ ・2H ₂ O	ロイシン	60:30:1	ポリビニルビロ リドン	--
49	CaCl ₂ ・2H ₂ O	ロイシン	60:30:1	メチルセルロー ス (Methocel A15)	--
50	CaCl ₂ ・2H ₂ O	ロイシン	60:30:1	ヒドロキシプロ ピルセルロース	--
51	NaCl	--	20:0:1	ヒプロメロース	--
52	CaCl ₂ ・2H ₂ O	ロイシン	60:30:1	ゼラチン	--
53	CaCl ₂ ・2H ₂ O	グリシン	60:30:1	ヒプロメロース	--

【0145】

* 「カチオン」は実施例で使用される塩に含有されるカチオンを示し、「アミン」は立体障害第一級アミンを示し、[モル比]はカチオン：アミン：リナクロチド：添加物（該当する場合）のモル比を示す。

【0146】

10

20

【表15】

【表15】

実施例	生成物噴霧温度(°C)	入口温度(°C)	噴霧速度(g/分)	噴霧圧(psig)	気流
27	25.1-35.1	37.0-50.1	0.44-0.62	20	低
28	24.1-35.8	37.3-50.9	0.30-0.61	18-20	低
29	28.1-34.7	37.6-47.8	0.50-0.63	18	低
30	29.8-35.0	33.9-50.2	0.32-0.47	20	低
31	25.5-35.1	34.6-50.4	0.40-0.61	20	低
33	30.4-35.2	38.7-51.0	0.48-0.52	20	低
35	29.9-34.9	37.8-50.4	0.37-0.76	20	低
36	29.9-35.4	38.0-50.1	0.38-0.50	21	低
37	27.3-34.9	36.2-50.1	0.45-0.54	20	低
38	27.6-36.2	36.9-47.3	0.43-0.66	20	低
39	30.1-35.8	40.6-47.1	0.30-0.48	20	低
40	31.7-37.5	41.3-51.0	0.40-0.67	18	低
41	29.4-36.2	41.7-49.5	0.48-0.53	20	低
42	31.0-38.6	42.4-51.2	0.52-0.64	20	低
44	31.0-37.6	39.5-48.8	0.40-0.46	18	低
45	28.7-36.5	37.1-49.2	0.49-0.61	18	低
46	28.6-35.2	37.1-47.2	0.39-0.53	18	低
47	33.4-38.7	40.6-48.5	0.48-0.47	18-26	低
48	31.6-36.1	41.6-46.7	0.36-0.72	18	低
49	28.5-36.5	36.8-48.1	0.45-0.51	18	低
50	27.9-36.4	37.1-48.6	0.35-0.60	18	低
51	29.3-37.9	36.7-49.2	0.42-0.55	18	低
52	29.8-36.3	36.1-49.1	0.44-0.54	18	低
53	28.9-35.8	36.5-47.7	0.45-0.52	18	低

【0147】

処理問題は、実施例32(アルギン酸カルシウム)、34(ステアリン酸カルシウム)および43(CaCl₂:ビタミンE)では、ビーズ上への噴霧中に経験した。このように、コーティング溶液をCephalexinビーズと混合し、ビーズをトレイ上で乾燥させた。

【0148】

実施例54:リナクロチド製剤安定性試験

実施例27~53の製剤では、ゼラチンカプセルを約225mgの活性ビーズ(600

10

20

30

40

50

μ g リナクロチド / カプセル) で充填した。5 つの充填カプセルをプラスチック瓶に入れた。瓶は 1 g の乾燥剤を含み、誘導密封させた。瓶を 3 ヶ月または 6 ヶ月 40 °C / 75 % R H で貯蔵した。

【 0 1 4 9 】

リナクロチド含有量 (μ g / mg) およびクロマトグラフィー純度 % (% C P) を、本質的には実施例 21 で記載されるように、または等価の方法により測定した。結果を表 16 A (3 ヶ月安定性) または表 16 B (6 ヶ月安定性) で提供する。

【 0 1 5 0 】

【表16A】

【表16A】

実施例	アッセイ [w/w] 最初からの% *	% CP	% CP [最初からの%]
27	96.30	93.98 %	98.07
28	96.82	93.59 %	96.07
29	101.56	92.71 %	95.40
30	109.06	93.07 %	95.76
31	103.59	95.98 %	99.12
32	66.53	82.66 %	85.27
33	96.81	91.94 %	93.55
34	30.75	55.47 %	56.88
35	101.37	93.07 %	95.02
36	105.27	91.49 %	93.45
37	109.22	95.73 %	97.99
38	99.24	95.79 %	97.59
39	95.22	95.76 %	97.82
40	102.98	95.68 %	97.60
41	110.92	94.03 %	96.30
42	120.05	88.57 %	91.65
43	58.51	70.99 %	74.06
44	98.83	93.84 %	96.88
45	91.72	90.07 %	93.71
46	90.17	89.45 %	91.67
47	105.70	88.59 %	91.31
48	106.92	95.11 %	97.62
49	96.48	94.62 %	96.60
50	112.30	95.86 %	98.98
51	102.92	91.80 %	99.79
52	108.12	83.10 %	86.80
53	104.22	95.25 %	97.95

【0151】

* アッセイ法に対する値の変動 [w / w 最初からの%] は、小規模で製造されたこれらカプセルロットに対する含量均一性の不完全な制御を反映する。

【0152】

実施例32、34および43に対する、処理中に遭遇した困難およびその結果得られた

10

20

30

40

50

改良処理手順（以上を参照されたい）は、これらの試料で観察されたより低い安定性を説明することができるであろうと考えられる。

【0153】

【表16B-1】

【表16B】

実施例	アッセイ [w/w] 最初からの%	HPLCによる面積%			
		リナクロチド (最初から の%)	酸化	加水分解	ホルムアルデ ヒドイミン
27	91.58	89.68 (93.58)	0.09	0.60	1.59
28	93.36	88.44 (90.78)	0.24	0.41	1.55
29	93.73	87.79 (90.34)	0.18	0.53	1.82
30	108.63	93.93 (96.65)	0.39	1.11	0.44
31	94.53	86.83 (89.67)	-	0.41	0.98
32	69.28	73.15 (75.46)	0.97	1.93	1.69
33	88.91	85.96 (87.46)	0.97	3.86	0.17
34	77.37	70.42 (72.21)	0.67	0.99	1.78
35	95.34	88.85 (90.71)	0.39	1.80	0.33
36	102.83	87.27 (89.14)	3.31	1.86	0.21
37	99.33	87.23 (89.29)	-	0.59	0.25
38	93.97	86.27 (87.89)	-	0.42	0.45

【0154】

【表16B-2】

実施例	アッセイ [w/w] 最初からの%	HPLC による面積%			
		リナクロチド (最初から の%)	酸化	加水分解	ホルムアルデ ヒドリン
39	87.78	85.23 (87.07)	—	0.40	0.31
40	94.36	86.28 (88.01)	—	0.46	0.41
41	104.28	90.04 (92.22)	0.33	1.61	0.52
42	117.92	76.85 (79.52)	0.14	1.21	0.10
43	54.21	59.54 (62.12)	5.92	4.44	1.83
44	92.56	90.24 (93.17)	0.16	1.47	0.54
45	76.23	79.57 (82.78)	0.17	0.87	1.22
46	73.07	78.92 (80.88)	0.51	0.66	0.65
47	97.65	82.73 (85.27)	0.92	0.60	2.68
48	93.94	85.24 (87.49)	0.05	0.69	0.20
49	51.65	63.46 (64.79)	0.96	0.58	2.24
50	104.75	92.61 (95.62)	—	0.38	0.48
51	94.15	88.19 (92.01)	—	0.58	1.35
52	100.06	72.81 (75.62)	0.06	0.49	0.41

【0155】

【表16B-3】

実施例	アッセイ [w/w] 最初からの%	HPLC による面積%			
		リナクロチド (最初から の%)	酸化	加水分解	ホルムアルデ ヒドロimin
53	95.74	89.80 (92.35)	0.06	0.36	1.40

10

20

30

【0156】

6ヶ月時点での実施例27～53のクロマトグラフィー純度値は、非定型に、低く、特にこれらの試料に対する3ヶ月時点に関して低いようにみえる。安定化または不安定化効果に対する相対的な傾向は、内部参照実験としての実施例27および実施例31と比較することにより確立することができ、これらでは、クロマトグラフィー純度値が、実施された他の研究において一貫して観察されたものより約6～8%低い（例えば、実施例2および9を参照されたい）。同じ製剤に対し、表16Aで提供した3ヶ月データは、より典型的なクロマトグラフィー純度値を示す。このように、6ヶ月での低いクロマトグラフィー純度値は、これらの特定の貯蔵条件に対する6ヶ月の不十分な乾燥剤能力に起因する可能性がある。この仮定は、観察された、水分への曝露を示す不純物ピークにより裏付けられる。

【0157】

実施例55：25°C/60%RHで24ヶ月のリナクロチド製剤安定性試験

実施例8～15および17の製剤では、ゼラチンカプセルを約225mgの活性ビーズで充填した。5つの充填カプセルをプラスチック瓶に入れた。瓶は1gの乾燥剤を含み、誘導密封させた。瓶を25°C/60%RHで24ヶ月間貯蔵した。

【0158】

リナクロチド含有量および純度ならびにリナクロチド関連物質の量を、本質的には実施例21で記載されるように、または等価の方法により測定した。結果を表17で提供する。

【0159】

【表17】

【表17】

実施例	アッセイ [w/w] 最初からの%	HPLC による面積%				
		リナクロチド (最初から の%)	酸化	加水分解	ホルムアルデ ヒドリミン	
8	94.36	94.58 (101.7)	0.21	1.26	0.53	10
9	94.08	95.09 (97.86)	0.14	0.36	0.93	
10	80.80	87.82 (90.84)	0.38	0.26	3.77	
10a ¹⁾	89.29	91.55 (94.95)	0.50	0.39	1.60	20
10b ²⁾	88.41	91.19 (95.02)	0.44	0.34	1.61	
10c ³⁾	72.35	72.36 (75.76)	0.30	0.26	19.13	
11	87.50	90.25 (92.82)	1.03	0.42	1.94	
12	62.82	66.77 (68.62)	2.20	1.24	2.11	30
13	90.59	93.79 (95.93)	1.21	0.65	0.77	
14	91.41	94.88 (97.09)	0.18	0.47	0.65	
15	90.91	90.31 (96.18)	0.17	0.56	1.64	40
17	91.45	92.92 (96.81)	0.71	0.56	0.73	

【0160】

¹⁾ 実施例10に関し、Aquacoat (Aquacoatエチルセルロース水性分散物、15%w/w、FMC Biopolymer、ECD-30) の追加の保護コーティングを有する。

²⁾ 実施例10に関し、Opadry (Opadry AMB分散物、20%w/w、Colorcon) の追加の保護コーティングを有する。

³⁾ 実施例10に関し、Eudragit (Eudragit E PO, Degussa 50

a, Roehm Pharma Polymers; SLS, Stearic Acid) の追加の保護コーティングを有する。

【0161】

実施例56：リナクロチド錠剤製剤および安定性試験

活性リナクロチド顆粒を、本質的には実施例26で記載されるように、表18で記載される試薬を用い、流動床造粒により製造した。リナクロチド顆粒を表19で記載される賦形剤と混合し、圧縮して約4kPの硬度を有する錠剤とした。

【0162】

35の錠剤を5gの乾燥剤を有する60ccの瓶にパッケージし、40°C/75%RHで最大3ヶ月間、または30°C/65%RHで最大3ヶ月間貯蔵した。

10

【0163】

リナクロチド含有量および純度ならびにリナクロチド関連物質の量を、本質的には実施例21で記載されるように、または等価の方法により測定した。結果を表20で提供する。

【0164】

【表18】

【表18】

成分	機能	顆粒、150μgリナクロチド /53.7mg顆粒
リナクロチド	API	0.15 mg
マンニトール、USP	顆粒フィラー	50 mg
ロイシン、USP	安定化剤	0.64 mg
CaCl ₂ ·2H ₂ O、USP	安定化剤	0.72 mg
PVP K30、USP	結合剤	2.2 mg
HCl溶液(pH 2.5)	---	---

20

【0165】

【表19】

【表19】

成分	機能	錠剤(200mg総重量)
リナクロチド顆粒	活性	53.4
イソマルト、USP	錠剤フィラー	134.1
クロスカルメロースナトリウム、USP	崩壊剤	10
ステアリン酸マグネシウム、USP	滑沢剤	1.5
タルク、USP	グライダント	1.0

40

【0166】

【表20】

【表20】

条件	時間	アッセイ法における 変化%	全分解
40°C/75 % RH	最初	100	2.27
40°C/75 % RH	1ヶ月	96.2	2.09
40°C/75 % RH	2ヶ月	102	2.15
40°C/75 % RH	3ヶ月	99.5	1.52
30°C/65 % RH	3ヶ月	100.1	1.19

【0167】

実施例57：リナクロチドカプセル製剤

実施例57のリナクロチド製剤を本質的には実施例16で記載されるように製造した。表21は完全なリナクロチドビーズ薬物層溶液に対する、コーティング溶液成分およびそれらの理論的重量 (mg/g) および (kg/バッチ) を提供する。表22はリナクロチド活性ビーズの調製のための成分および理論的重量 (mg/g) および (kg/バッチ) を提供する。リナクロチド製剤を本質的には実施例20で記載されるように、ハードゼラチンカプセル、サイズ2 (重量61mg) でカプセル化した。150μgのリナクロチドカプセルは56mgのリナクロチドビーズ (600μgリナクロチド / 225mgビーズ) を含み、一方、300μgのリナクロチドカプセルは113mgのリナクロチドビーズ (600μgリナクロチド / 225mgビーズ) を含んだ。

【0168】

【表21】

【表21】

成分	機能	理論的重量 (mg/g)	理論的重量 (kg/バッ チ)
リナクロチド	API	2.67	0.067
CaCl ₂ ・2H ₂ O、USP、EP、BP、JP	安定化剤	15.41	0.385
L-ロイシン、USP	安定化剤	6.87	0.172
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、USP (Methocel E5 Premium LV)	結合剤	7.00	0.175
精製水、USP	---	---	16.666
HCl (36.5-38.0)、NF	---	---	0.114

【0169】

10

20

30

40

【表 2 2】

【表 2 2】

成分	機能	理論的重量(mg/g)	理論的重量(kg/パック)
リナクロチドビーズ薬物層溶液	コーティング溶液	31.95	0.799
微結晶セルロース球 NF (Celphere CP-305)	ビーズ	968.05	24.201
総計: リナクロチドビーズ、600 μ g/225mg)	活性ビーズ	1000	25.000

10

【図 1】

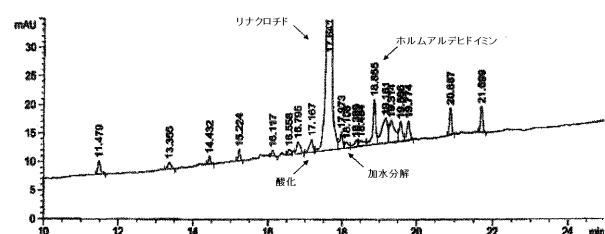


FIGURE 1 OF 1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 K 7/08 (2006.01)	C 0 7 K 7/08	Z N A

(72)発明者 スティーブン ウィトウスキー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 7 6 , メルローズ, ラウレル ストリート 17
1

(72)発明者 アルフレド グロシー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 5 , サマービル, テン ヒルズ ロード 1 0
2

(72)発明者 チャオ ホン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 3 , サマービル, クレイギー ストリート 7
4 , アパートメント 3 1

(72)発明者 マヘンドラ デディーヤ

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 9 7 0 - 3 2 1 9 , ポモナ, リー コート 1

(72)発明者 モー ユン

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 1 7 2 5 , コーマック, フェアフィールド ウェイ 6 0
, アパートメント 1

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA53 BB01 CC16 CC29 DD23Q DD37S DD41Q DD49Q DD51Q
 DD59S DD67 EE06 EE16 EE31 EE32 EE37Q EE38 FF05 FF09
 FF13 FF36 FF51 FF63 FF65
 4C084 AA01 AA02 BA01 BA08 BA18 BA26 MA05 MA35 MA37 NA03
 NA05 ZA661 ZA681 ZA691 ZA721 ZC022 ZC412
 4H045 AA30 BA16 EA25 FA33 FA74 GA21

【外国語明細書】

2016190870000001.pdf