

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年1月25日(2018.1.25)

【公表番号】特表2017-504590(P2017-504590A)

【公表日】平成29年2月9日(2017.2.9)

【年通号数】公開・登録公報2017-006

【出願番号】特願2016-538745(P2016-538745)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/22 (2006.01)

A 6 1 K 9/32 (2006.01)

A 6 1 K 9/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 K 7/64 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/10 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 37/02 Z N A

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/22

A 6 1 K 9/32

A 6 1 K 9/36

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/02

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/10

A 6 1 P 1/14

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 K 7/64
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 15/00

【手続補正書】

【提出日】平成29年12月11日(2017.12.11)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

腸溶性コーティングされた錠剤を含む遅延放出組成物であって、前記錠剤が、
リナクロチド、
 Ca^{2+} 、
ヒスチジン、及び
ポリビニルアルコール(PVA)を含む、遅延放出組成物。

【請求項 2】

前記腸溶性コーティングが、メチルアクリレート-メタクリル酸コポリマー；セルロースアセテートサクシネート(CAS)；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)；PVP；PVA；ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS)；ポリビニルアセテートフタレート(PVAP)；メチルメタクリレート-メタクリル酸コポリマー；アルギン酸ナトリウム及びステアリン酸；グアーガム；カルボマー；又はそれらの混合物を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

前記腸溶性コーティングが、Eudragit(登録商標)FS30D、PlasAcryl(登録商標)、Eudragit(登録商標)S100、Eudragit(登録商標)L100、Eudragit(登録商標)L100-55、Eudragit(登録商標)L30D-55、Eudragit(登録商標)S、Eudragit(登録商標)RL30D、Eudragit(登録商標)RS30D、Eudragit(登録商標)RS、Eudragit(登録商標)EC、又はそれらの混合物を含む、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項 4】

前記腸溶性コーティングが、Eudragit(登録商標)S100から本質的になる、請求項3に記載の組成物。

【請求項 5】

前記腸溶性コーティングが、Eudragit(登録商標)S100とEudragit(登録商標)L100との混合物から本質的になる、請求項3に記載の組成物。

【請求項 6】

保護ポリマーフィルム又はサブコーティングを更に備える、請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記サブコーティングが、Opadry II(登録商標)を含む、請求項6に記載の組成物。

【請求項 8】

前記組成物が、5又は7を超えるpHで前記リナクロチドの少なくとも70%を放出する、請求項1～7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記組成物が、5又は7を超えるpHで前記リナクロチドの少なくとも80%を放出する、請求項1～8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項10】

前記組成物が、5又は7を超えるpHで30秒未満の崩壊速度を有する、請求項1～9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項11】

前記組成物が、回腸、末端回腸、又は結腸でリナクロチドを放出する、請求項1～10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】

前記組成物が、回腸又は結腸で崩壊する、請求項1～11のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項13】

前記組成物がpH感受性ポリマーを含む、請求項1～12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項14】

請求項1～13のいずれかに記載の組成物を含む、単位剤形。

【請求項15】

前記リナクロチドが、1μg～300μgの量で前記組成物中に存在する、請求項14に記載の単位剤形。

【請求項16】

i) リナクロチド基剤、前顆粒充填剤、及びプラセボ基剤を調製することと、

ii) 前記リナクロチド基剤、前顆粒充填剤、及びプラセボ基剤を錠剤に混成して圧縮することと、

iii) 腸溶性コーティングを前記錠剤に適用することと、

を含む、請求項1～13のいずれか一項に記載の組成物を作製する方法。

【請求項17】

前記前顆粒充填剤が、湿式造粒によって調製され、乾燥させた後に錠剤に混成して圧縮する、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記方法が、サブコートを前記錠剤に適用することを更に含む、請求項16又は17に記載の方法。

【請求項19】

前記サブコートが、Opadry II（登録商標）を含む、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記腸溶性コーティングが、メチルアクリレート-メタクリル酸コポリマー；セルロースアセテートサクシネート（CAS）；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）；PVP；PVA；ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）；ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）；メチルメタクリレート-メタクリル酸コポリマー；アルギン酸ナトリウム及びステアリン酸；グアガム；カルボマー；又はそれらの混合物を含む、請求項16～19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項21】

前記腸溶性コーティングが、Eudragit（登録商標）FS30D、PlasAcryl（登録商標）、Eudragit（登録商標）S100、Eudragit（登録商標）L100、Eudragit（登録商標）L100-55、Eudragit（登録商標）L30D-55、Eudragit（登録商標）S、Eudragit（登録商標）RL30D、Eudragit（登録商標）RS30D、Eudragit（登録商標）RS、Eudragit（登録商標）EC、又はそれらの混合物を含む、請求項16～20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

請求項 1 6 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法によって調製される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

リナクロチド又はその薬学的に許容される塩を含む遅延放出薬学的組成物を含む、胃腸障害の治療における使用のための組成物。

【請求項 2 4】

前記胃腸障害が、過敏性腸症候群（I B S）、便秘、機能性胃腸障害、胃食道逆流症、機能性胸焼け、消化不良、憩室炎、内臓痛、腹部痛、胃不全麻痺、慢性偽性腸閉塞、偽性結腸閉塞、クローン病、潰瘍性大腸炎、及び炎症性腸疾患からなる群から選択される、請求項 2 3 に記載の使用のための組成物。

【請求項 2 5】

前記胃腸障害が、便秘である、請求項 2 4 に記載の使用のための組成物。

【請求項 2 6】

前記便秘が、慢性便秘、突発性便秘、慢性突発性便秘、術後イレウスによる便秘、又はオピエート使用によって生じる便秘である、請求項 2 5 に記載の使用のための組成物。

【請求項 2 7】

前記胃腸障害が、過敏性腸症候群（I B S）である、請求項 2 4 に記載の使用のための組成物。

【請求項 2 8】

前記過敏性腸症候群が、便秘優位型過敏性腸症候群（I B S - c）、下痢優位型過敏性腸症候群（I B S - d）、又は混合型過敏性腸症候群（I B S - m）である、請求項 2 7 に記載の使用のための組成物。

【請求項 2 9】

リナクロチド又はその薬学的に許容される塩を含む遅延放出薬学的組成物を含む、痛みの治療又は緩和における使用のための組成物。

【請求項 3 0】

前記痛みが、内臓痛；憩室炎痛；骨盤；腹部痛；又は胃腸障害、性感染症、膀胱痛症候群、若しくは間質性膀胱炎に関連する痛みである、請求項 2 9 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3 1】

前記痛みが内臓痛である、請求項 2 9 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3 2】

前記内臓痛が、膀胱痛症候群、間質性膀胱炎、子宮内膜症および外陰部痛から選択される、請求項 3 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3 3】

前記遅延放出薬学的組成物が、5又は7を超えるpHで前記リナクロチドの少なくとも80%を放出する、請求項 2 3 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 3 4】

前記遅延放出薬学的組成物が、患者の回腸、末端回腸、又は結腸でリナクロチドを放出する、請求項 2 3 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 3 5】

前記遅延放出薬学的組成物が、患者の回腸または結腸へのリナクロチドの標的送達を提供する、請求項 2 3 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 3 6】

前記遅延放出薬学的組成物が、患者の回腸又は結腸で崩壊する、請求項 2 3 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 3 7】

前記遅延放出薬学的組成物が、患者の下部消化管において前記リナクロチドの少なくとも90%を放出する、請求項 2 3 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 38】

前記遅延放出薬学的組成物が、患者の下部消化管において実質的に全ての前記リナクロチドを放出する、請求項 23～32 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 39】

前記遅延放出薬学的組成物が有害事象の発生率の低下をもたらす、請求項 23～32 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 40】

前記遅延放出薬学的組成物が下痢の発生率の低下をもたらす、請求項 23～32 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 41】

前記遅延放出薬学的組成物が、等価用量の即時放出薬学的組成物と比較して、患者の上部消化管における全体の流体分泌の低下を達成する、請求項 23～32 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

いくつかの実施形態に従って、胃腸障害又は胃腸痛の治療を必要とする患者に、本明細書で開示される組成物を投与することを含む、胃腸障害又は胃腸痛の治療のための方法が提供される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

リナクロチド又はその薬学的に許容される塩を含む、遅延放出薬学的組成物。

(項目 2)

前記組成物が、遅延放出錠剤又は遅延放出カプセルである、項目 1 に記載の組成物。

(項目 3)

前記組成物が、遅延放出錠剤を含む、項目 1 に記載の組成物。

(項目 4)

腸溶性又は機能性コーティングを更に備える、項目 1～3 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 5)

腸溶性コーティング及び保護ポリマーフィルム又はサブコーティングを更に備える、項目 1～3 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 6)

前記腸溶性コーティングが、メチルアクリレート-メタクリル酸コポリマー（例えば、Eudragit（登録商標））；セルロースアセテートサクシネート（CAS）；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）；ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）；ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）；メチルメタクリレート-メタクリル酸コポリマー；アルギン酸ナトリウム及びステアリン酸；グアーガム；並びにカルボマーから選択される、項目 4 又は 5 に記載の組成物。

(項目 7)

前記腸溶性コーティングが、Eudragit（登録商標）FS30D、Plasacyl（登録商標）、Eudragit（登録商標）S100、Eudragit（登録商標）L100、Eudragit（登録商標）L100-55、Eudragit（登録商標）L30D-55、Eudragit（登録商標）S、Eudragit（登録商標）RL30D、Eudragit（登録商標）RS30D、Eudragit（登録商標）

標) R S、E u d r a g i t (登録商標) E C、又はそれらの混合物を含む、項目 4 又は 5 に記載の組成物。

(項目 8)

前記サブコーティングが、O p a d r y I I (登録商標)を含む、項目 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 9)

前記組成物が、5 又は 7 を超える pH で前記リナクロチドの少なくとも 70 % を放出する、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 10)

前記組成物が、5 又は 7 を超える pH で前記リナクロチドの少なくとも 80 % を放出する、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 11)

前記組成物が、5 又は 7 を超える pH で 30 秒未満の崩壊速度を有する、項目 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 12)

前記組成物が、回腸、末端回腸、又は結腸でリナクロチドを放出する、項目 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 13)

前記組成物が、回腸又は結腸で崩壊する、項目 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 14)

前記組成物が、ポリマー、安定化量の立体障害第一級アミン、若しくは安定化量のカチオン、又はそれらの組み合わせ若しくは混合物を更に含む、項目 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 15)

前記組成物が、ポリマーを含む、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 16)

前記組成物が、前記組成物の総重量に対して 0.01 ~ 30 重量%のポリマーを含む、項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 17)

前記組成物が、前記組成物の総重量に対して 1 ~ 25 重量%のポリマーを含む、項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 18)

前記組成物が、前記組成物の総重量に対して 1 ~ 10 重量%のポリマーを含む、項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 19)

前記組成物が、前記組成物の総重量に対して 2 ~ 4 重量%のポリマーを含む、項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 20)

前記ポリマーが、ポリビニルピロリドン (PVP)、ポリビニルアルコール (PVA)、又はそれらの組み合わせ若しくは混合物である、項目 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 21)

前記組成物が、安定化量の立体障害第一級アミンを含む、項目 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 22)

前記組成物が、400 : 1 ~ 1 : 1 の立体障害第一級アミン対リナクロチドのモル比を備える、項目 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 23)

前記組成物が、200 : 1 ~ 50 : 1 の立体障害第一級アミン対リナクロチドのモル比

を備える、項目 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 4)

前記立体障害第一級アミンが、アミノ酸である、項目 2 3 に記載の組成物。

(項目 2 5)

前記アミノ酸が、ヒスチジン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、アラニン、又はそれらの組み合わせ若しくは混合物である、項目 2 4 に記載の組成物。

(項目 2 6)

前記組成物が、安定化量のカチオンを含む、項目 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 7)

前記組成物が、300 : 1 ~ 1 : 1 のカチオン対リナクロチドのモル比を備える、項目 2 6 に記載の組成物。

(項目 2 8)

前記組成物が、250 : 1 ~ 30 : 1 のカチオン対リナクロチドのモル比を備える、項目 2 6 に記載の組成物。

(項目 2 9)

前記カチオンが、カルシウム、マグネシウム、マンガン、亜鉛、カリウム、ナトリウム、又はそれらの混合物である、項目 2 6 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 3 0)

前記カチオンが、二価金属カチオンである、項目 2 6 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 3 1)

前記二価金属カチオンが、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Zn^{2+} 、又はそれらの混合物である、項目 3 0 に記載の組成物。

(項目 3 2)

前記組成物が、ポリマー、安定化量の立体障害第一級アミン、及び安定化量のカチオンを含む、項目 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 3 3)

前記組成物が、PVP 及び PVA から選択される安定化量のポリマー；ヒスチジン、ロイシン、イソロイシン、アラニン、及びメチオニンから選択される安定化量のアミノ酸；並びに Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、又はそれらの混合物から選択される安定化量のカチオンを含む、項目 3 2 に記載の組成物。

(項目 3 4)

前記組成物が、(i) PVP 及び PVA から選択される 0.01 ~ 30 重量%のポリマー、(ii) 400 : 1 ~ 1 : 1 のアミノ酸対リナクロチドのモル比で、ヒスチジン、ロイシン、イソロイシン、アラニン、及びメチオニンから選択されるアミノ酸、並びに (iii) 300 : 1 ~ 1 : 1 のカチオン対リナクロチドのモル比で、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、又はそれらの混合物から選択されるカチオンを含む、項目 3 3 に記載の組成物。

(項目 3 5)

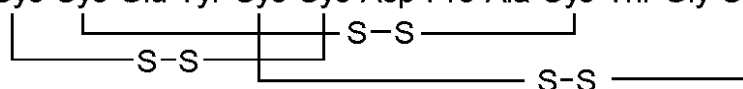
前記組成物が、(i) 1 ~ 10 重量%の PVA、(ii) 400 : 1 ~ 50 : 1 のヒスチジン対リナクロチドのモル比のヒスチジン、及び (iii) 300 : 1 ~ 30 : 1 の Ca^{2+} 対リナクロチドのモル比の Ca^{2+} を含む、項目 3 3 に記載の組成物。

(項目 3 6)

前記組成物が、

【化 1 1】

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



の構造を有する加水分解生成物を更に含む、項目 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の組成物。

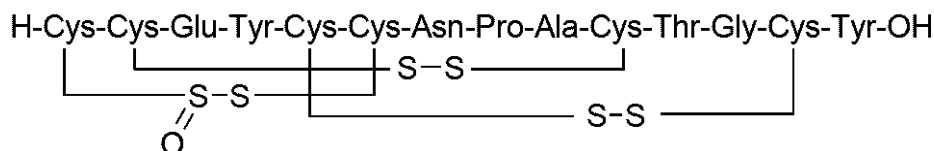
(項目 3 7)

前記組成物が、5 重量 % 未満の前記加水分解生成物を含む、項目 3 6 に記載の組成物。

(項目 3 8)

前記組成物が、

【化 1 2】



の構造を有する酸化生成物を更に含む、項目 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 3 9)

前記組成物が、5 重量 % 未満の前記酸化生成物を含む、項目 3 8 に記載の組成物。

(項目 4 0)

前記組成物が、還元型リナクロチドを更に含む、項目 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の組成物。

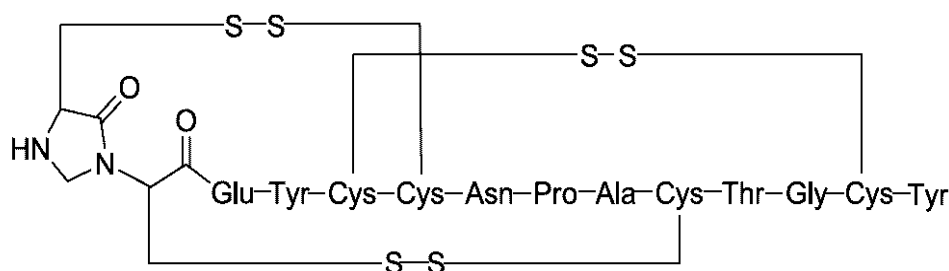
(項目 4 1)

前記組成物が、5 重量 % 未満の前記還元型リナクロチドを含む、項目 4 0 に記載の組成物。

(項目 4 2)

i . ペプチド (「C y s¹ - I M D」) 又はその薬学的に許容される塩であって、前記ペプチドが、

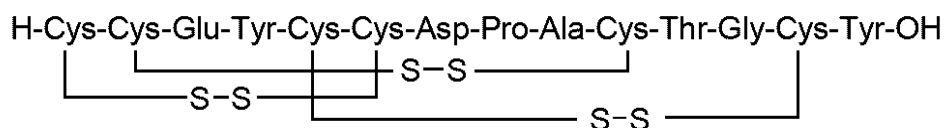
【化 1 3】



のアミノ酸構造を含む、ペプチド、

i i . 加水分解ペプチド (「A s p⁷」) 又はその薬学的に許容される塩であって、前記ペプチドが、

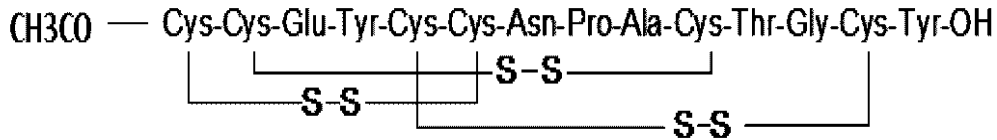
【化 1 4】



のアミノ酸構造を含む、加水分解ペプチド、

i i i . アセチル化ペプチド (「C y s¹ - N - アセチル」) 又はその薬学的に許容される塩であって、前記ペプチドが、

【化 1 5】

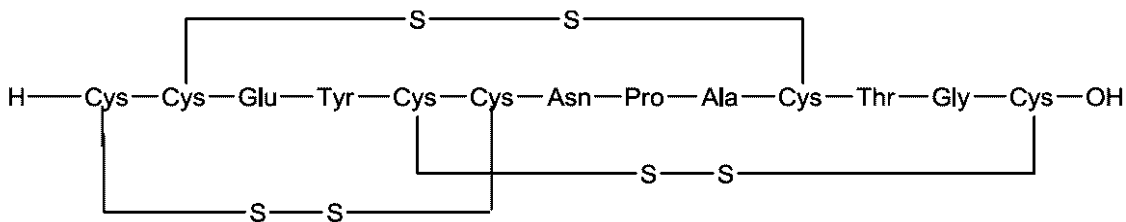


の amino 酸構造を含む、アセチル化ペプチド、

i v . リナクロチド三硫化物ペプチド又はその薬学的に許容される塩であって、前記ペプチドが、Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr の amino 酸配列を含み、更なる硫黄原子が、6 個のシステイニル硫黄のうちのいずれか 1 つに結合していてもよい、リナクロチド三硫化物ペプチド、

v . ペプチド (「Des - Tyr¹⁴」) 又はその薬学的に許容される塩であって、前記ペプチドが、

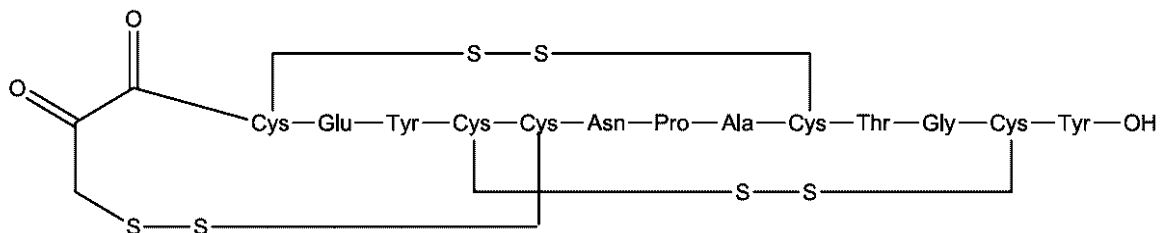
【化 1 6】



の amino 酸構造を含む、ペプチド、並びに

v i . ペプチド (「Cys¹ - - ケトンペプチド」) 又はその薬学的に許容される塩若しくは水和物であって、前記ペプチドが、

【化 1 7】



の amino 酸構造を含む、ペプチドから選択される、1 つ以上のペプチドを更に含む、項目 1 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

(項目 4 3)

前記リナクロチドが、1 µg ~ 2 mg の濃度で前記組成物中に存在する、項目 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 4 4)

前記リナクロチドが、25 µg、36 µg、50 µg、72 µg、75 µg、100 µg、145 µg、150 µg、290 µg、300 µg、又は 600 µg の濃度で前記組成物中に存在する、項目 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 4 5)

前記リナクロチドが、25 µg の濃度で前記組成物中に存在する、項目 4 4 に記載の組成物。

(項目 4 6)

前記リナクロチドが、50 µg の濃度で前記組成物中に存在する、項目 4 4 に記載の組

成物。

(項目 4 7)

前記リナクロチドが、75 μ g の濃度で前記組成物中に存在する、項目 4 4 に記載の組成物。

(項目 4 8)

前記リナクロチドが、100 μ g の濃度で前記組成物中に存在する、項目 4 4 に記載の組成物。

(項目 4 9)

前記リナクロチドが、150 μ g の濃度で前記組成物中に存在する、項目 4 4 に記載の組成物。

(項目 5 0)

前記リナクロチドが、290 μ g の濃度で前記組成物中に存在する、項目 4 4 に記載の組成物。

(項目 5 1)

腸溶性コーティングされた錠剤を含む遅延放出組成物であって、前記錠剤が、リナクロチド、 Ca^{2+} 、ヒスチジン、及び

ポリビニルアルコール (PVA) を含む、遅延放出組成物。

(項目 5 2)

前記腸溶性コーティングが、メチルアクリレート - メタクリル酸コポリマー (例えば、Eudragit (登録商標)) ; セルロースアセテートサクシネート (CAS) ; ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP) ; PVP ; PVA ; ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS) ; ポリビニルアセテートフタレート (PVAP) ; メチルメタクリレート - メタクリル酸コポリマー ; アルギン酸ナトリウム及びステアリン酸 ; グアーガム ; カルボマー ; 又はそれらの混合物を含む、項目 5 1 に記載の組成物。

(項目 5 3)

前記腸溶性コーティングが、Eudragit (登録商標) FS30D、PlasAcryl (登録商標)、Eudragit (登録商標) S100、Eudragit (登録商標) L100、Eudragit (登録商標) L100-55、Eudragit (登録商標) L30D-55、Eudragit (登録商標) S、Eudragit (登録商標) RL30D、Eudragit (登録商標) RS30D、Eudragit (登録商標) RS、Eudragit (登録商標) EC、又はそれらの混合物を含む、項目 5 1 又は 5 2 に記載の組成物。

(項目 5 4)

腸溶性コーティング及び保護ポリマーフィルム又はサブコーティングを更に備える、項目 5 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 5 5)

前記サブコーティングが、Opadry II (登録商標) を含む、項目 5 4 に記載の組成物。

(項目 5 6)

前記組成物が、5 又は 7 を超える pH で前記リナクロチドの少なくとも 70 % を放出する、項目 5 1 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 5 7)

前記組成物が、5 又は 7 を超える pH で前記リナクロチドの少なくとも 80 % を放出する、項目 5 1 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 5 8)

前記組成物が、5 又は 7 を超える pH で 30 秒未満の崩壊速度を有する、項目 5 1 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 5 9)

前記組成物が、回腸、末端回腸、又は結腸でリナクロチドを放出する、項目 5 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 6 0)

前記組成物が、回腸又は結腸で崩壊する、項目 5 1 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 6 1)

項目 5 1 に記載の薬学的組成物を含む、単位剤形。

(項目 6 2)

前記リナクロチドが、 $1\mu\text{g} \sim 300\mu\text{g}$ の量で前記薬学的組成物中に存在する、項目 6 1 に記載の単位剤形。

(項目 6 3)

i) リナクロチド基剤、前顆粒充填剤、及びプラセボ基剤を調製することと、

i i) 前記リナクロチド基剤、前顆粒充填剤、及びプラセボ基剤を錠剤に混成して圧縮することと、を含む、項目 1 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の組成物を作製する方法。

(項目 6 4)

前記前顆粒充填剤が、湿式造粒によって調製され、乾燥させた後に錠剤に混成して圧縮する、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 6 5)

前記方法が、サブコートを前記錠剤に適用することを更に含む、項目 6 3 及び 6 4 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記サブコートが、Opadry II (登録商標) を含む、項目 6 5 に記載の方法。

(項目 6 7)

前記方法が、腸溶性又は機能性コーティングを前記錠剤に適用することを更に含む、項目 6 3 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 8)

前記腸溶性コーティングが、メチルアクリレート - メタクリル酸コポリマー (例えば、Eudragit (登録商標)) ; セルロースアセテートサクシネート (CAS) ; ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP) ; PVP ; PVA ; ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS) ; ポリビニルアセテートフタレート (PVAP) ; メチルメタクリレート - メタクリル酸コポリマー ; アルギン酸ナトリウム及びステアリン酸 ; グアーガム ; カルボマー ; 又はそれらの混合物を含む、項目 6 7 に記載の組成物。

(項目 6 9)

前記腸溶性コーティングが、Eudragit (登録商標) FS30D、PlasAcryl (登録商標)、Eudragit (登録商標) S100、Eudragit (登録商標) L100、Eudragit (登録商標) L100-55、Eudragit (登録商標) L30D-55、Eudragit (登録商標) S、Eudragit (登録商標) RL30D、Eudragit (登録商標) RS30D、Eudragit (登録商標) RS、Eudragit (登録商標) EC、又はそれらの混合物を含む、項目 6 7 又は 6 8 に記載の組成物。

(項目 7 0)

項目 6 3 に記載の方法によって調製される、組成物。

(項目 7 0)

胃腸障害の治療を必要とする患者に、治療有効量の項目 1 ~ 6 0 又は 7 0 のいずれか一項に記載の組成物を投与することを含む、胃腸障害を治療する方法。

(項目 7 1)

前記胃腸障害が、過敏性腸症候群 (IBS) 、便秘、機能性胃腸障害、胃食道逆流症、機能性胸焼け、消化不良、憩室炎、内臓痛、腹部痛、胃不全麻痺、慢性偽性腸閉塞、偽性

結腸閉塞、クローン病、潰瘍性大腸炎、及び炎症性腸疾患からなる群から選択される、項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 2)

前記胃腸障害が、便秘である、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 3)

前記便秘が、慢性便秘、突発性便秘、慢性突発性便秘、術後イレウスによる便秘、又はオピエート使用によって生じる便秘である、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 4)

前記胃腸障害が、過敏性腸症候群 (I B S) である、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 5)

前記過敏性腸症候群が、便秘優位型過敏性腸症候群 (I B S - c)、下痢優位型過敏性腸症候群 (I B S - d)、又は混合型過敏性腸症候群 (I B S - m) である、項目 7 4 に記載の方法。

(項目 7 6)

前記胃腸障害が、消化不良である、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 7)

前記胃腸障害が、胃不全麻痺である、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 8)

前記胃不全麻痺が、突発性、糖尿病性、又は術後胃不全麻痺である、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 7 9)

前記胃腸障害が、慢性偽性腸閉塞である、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 8 0)

前記胃腸障害が、クローン病である、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 8 1)

前記胃腸障害が、潰瘍性大腸炎である、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 8 2)

前記胃腸障害が、炎症性腸疾患である、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 8 3)

前記胃腸障害が、内臓痛である、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 8 4)

前記胃腸障害が、憩室炎である、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 8 5)

前記胃腸障害が、腹部痛である、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 8 6)

障害の治療を必要とする患者に、治療有効量の項目 1 ~ 6 0 又は 7 0 のいずれか一項に記載の組成物を投与することを含む、障害を治療する方法。

(項目 8 7)

前記障害が、結腸直腸癌 / 局所転移性結腸直腸癌、胃癌、腸ポリープ、胃腸管癌、上皮細胞の癌若しくは前癌成長若しくは転移成長、又は結腸直腸組織のポリープから選択される癌である、項目 8 6 に記載の方法。

(項目 8 8)

痛みの治療又は緩和を必要とする患者に、治療有効量の項目 1 ~ 6 0 又は 7 0 のいずれか一項に記載の組成物を投与することを含む、痛みを治療又は緩和する方法。

(項目 8 9)

前記痛みが、内臓痛 ; 憩室炎痛 ; 骨盤 ; 腹部痛 ; 又は胃腸障害、性感染症、膀胱痛症候群、若しくは間質性膀胱炎に関連する痛みである、項目 8 8 に記載の方法。

(項目 9 0)

患者に項目 1 ~ 6 0 又は 7 0 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、前記患者における腸運動を増加させるための方法。

(項目 9 1)

生物試料又は有機体を項目 1 ～ 6 0 又は 7 0 のいずれか一項に記載の組成物と接触させることを含む、前記生物試料又は有機体におけるグアニル酸シクラーゼ C (G C - C) 受容体活性を増加させる方法。

(項目 9 2)

i) リナクロチド又はその薬学的に許容される塩を含む水溶液を調製することと、

i i) 前記水溶液を薬学的に許容される担体に適用することと、を含む、項目 1 ～ 6 0 又は 7 0 のいずれか一項に記載の組成物を作製する方法。

(項目 9 3)

項目 9 2 に記載の方法によって調製される、組成物。