

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-501071

(P2013-501071A)

(43) 公表日 平成25年1月10日(2013.1.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	4 H 0 4 5
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 163 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-523941 (P2012-523941)	(71) 出願人	511039371
(86) (22) 出願日	平成22年8月5日 (2010.8.5)		アイロンウッド ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成24年4月4日 (2012.4.4)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ビニー ストリート 301
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/044522		
(87) 国際公開番号	W02011/017502	(74) 代理人	100107489
(87) 国際公開日	平成23年2月10日 (2011.2.10)		弁理士 大塩 竹志
(31) 優先権主張番号	61/231, 725	(72) 発明者	フレッツェン, アンジェリカ
(32) 優先日	平成21年8月6日 (2009.8.6)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02143, サマービル, エイボン ストリート 7
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リナクロチドを含む処方物

(57) 【要約】

本発明は、リナクロチドを含む安定な組成物、ならびに上記組成物の調製および使用のための種々の方法およびプロセスに関する。本発明のリナクロチドを含む薬学的組成物は、安定化量のポリマー、安定化量の立体的に妨害されている一級アミン、安定化量のカチオン、またはこれらの組み合わせもしくは混合物を含む。本発明は、胃腸障害の処置を必要とする被験体に治療上有効な量の上記組成物を投与する工程を包含する、胃腸障害を処置するための方法が提供する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

リナクロチドと、安定化量のポリマー、安定化量の立体的に妨害されている一級アミン、もしくは安定化量のカチオン、またはこれらの組み合わせもしくは混合物とを含む薬学的組成物。

【請求項 2】

リナクロチドと、薬学的に受容可能なキャリアとを含む即時放出型の薬学的組成物。

【請求項 3】

前記組成物は、安定化量のポリマー、安定化量の立体的に妨害されている一級アミン、もしくは安定化量のカチオン、またはこれらの組み合わせもしくは混合物をさらに含む、請求項 2 に記載の組成物。

10

【請求項 4】

前記組成物は、錠剤である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5】

前記組成物は、カプセルである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6】

前記組成物は、使用環境に入って 30 分間以内に、前記リナクロチドのうちの少なくとも 80 % を放出する、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 7】

前記組成物は、使用環境に入って 15 分間以内に、前記リナクロチドのうちの少なくとも 80 % を放出する、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組成物。

20

【請求項 8】

前記組成物は、pH 4.5 を有する攪拌された緩衝溶液に入って 30 分間以内に、前記リナクロチドのうちの少なくとも 80 % を放出する、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

前記組成物は、pH 4.5 を有する攪拌された緩衝溶液に入って 15 分間以内に、前記リナクロチドのうちの少なくとも 80 % を放出する、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 10】

前記組成物は、安定化量のポリマーを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の組成物。

30

【請求項 11】

前記組成物は、該組成物の総重量に対して、0.01 ~ 10 重量 % の間のポリマーを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 12】

前記組成物は、該組成物の総重量に対して、0.01 ~ 4 重量 % の間のポリマーを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 13】

前記組成物は、該組成物の総重量に対して、0.01 ~ 2 重量 % の間のポリマーを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の組成物。

40

【請求項 14】

前記ポリマーは、ポリビニルピロリドン (PVP)、ポリビニルアルコール (PVA)、またはこれらの組み合わせもしくは混合物である、請求項 10 ~ 13 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 15】

前記ポリマーは、PVP である、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記ポリマーは、PVA である、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記組成物は、安定化量の立体的に妨害されている一級アミンを含む、請求項 1 ~ 16 の

50

いずれかに記載の組成物。

【請求項 18】

前記組成物は、100 : 1 ~ 1 : 1 の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 19】

前記組成物は、100 : 1 ~ 30 : 1 の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 20】

前記組成物は、60 : 1 ~ 30 : 1 の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の組成物。

10

【請求項 21】

前記立体的に妨害されている一級アミンは、アミノ酸である、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 22】

前記アミノ酸は、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、アラニン、またはこれらの組み合わせもしくは混合物である、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記アミノ酸はロイシンである、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記組成物は、安定化量のカチオンを含む、請求項 1 ~ 23 のいずれかに記載の組成物。

20

【請求項 25】

前記組成物は、100 : 1 ~ 1 : 1 の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む、請求項 1 ~ 24 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 26】

前記組成物は、100 : 1 ~ 40 : 1 の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む、請求項 1 ~ 24 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 27】

前記組成物は、100 : 1 ~ 60 : 1 の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む、請求項 1 ~ 24 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 28】

前記カチオンは、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、もしくはこれらの混合物である、請求項 1 ~ 27 のいずれかに記載の組成物。

30

【請求項 29】

前記カチオンは、二価金属カチオンである、請求項 1 ~ 27 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 30】

前記二価金属カチオンは、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Zn^{2+} 、もしくはこれらの混合物である、請求項 29 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 31】

前記二価金属カチオンは、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、もしくはこれらの混合物である、請求項 29 に記載の組成物。

40

【請求項 32】

前記二価金属カチオンは、 Ca^{2+} である、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記二価金属カチオンは、 Mg^{2+} である、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 34】

前記二価金属カチオンは、 Zn^{2+} である、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記組成物は、安定化量のポリマーおよび安定化量の立体的に妨害されている一級アミンを含む、請求項 1 ~ 34 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 36】

50

前記組成物は、安定化量のポリマーおよび安定化量のカチオンを含む、請求項 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記組成物は、安定化量の立体的に妨害されている一級アミンおよび安定化量のカチオンを含む、請求項 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記組成物は、安定化量のポリマー、安定化量の立体的に妨害されている一級アミン、および安定化量のカチオンを含む、請求項 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 3 9】

前記組成物は、PVP および PVA から選択される安定化量のポリマー、ならびにロイシン、イソロイシン、アラニン、およびメチオニンから選択される安定化量のアミノ酸を含む、請求項 3 5 に記載の組成物。

10

【請求項 4 0】

前記組成物は、PVP および PVA から選択される安定化量のポリマー、ならびに Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、もしくはこ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、請求項 3 6 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

前記組成物は、ロイシン、イソロイシン、アラニン、およびメチオニンから選択される安定化量のアミノ酸、ならびに Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、もしくはこ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、請求項 3 7 に記載の組成物。

20

【請求項 4 2】

前記組成物は、PVP および PVA から選択される安定化量のポリマー、ロイシン、イソロイシン、アラニン、およびメチオニンから選択される安定化量のアミノ酸、ならびに Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、もしくはこれらの混合物から選択される安定化量のカチオン請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

前記組成物は、(i) 0.01 ~ 10 重量%の間の PVP および PVA から選択されるポリマー、(ii) 100 : 1 ~ 10 : 1 の間のアミノ酸対リナクロチドのモル比でロイシン、イソロイシン、アラニン、およびメチオニンから選択されるアミノ酸、ならびに (iii) 100 : 1 ~ 10 : 1 の間のカチオン対リナクロチドのモル比で Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、もしくはこれらの混合物から選択されるカチオンを含む、請求項 4 2 に記載の組成物。

30

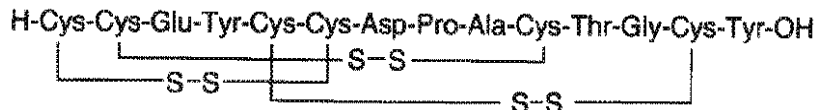
【請求項 4 4】

前記組成物は、(i) 0.01 ~ 2 重量%の PVP、(ii) 100 : 1 ~ 30 : 1 の間のロイシン対リナクロチドのモル比でロイシン、および (iii) 100 : 1 ~ 60 : 1 の間の Ca^{2+} 対リナクロチドのモル比で Ca^{2+} を含む、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

前記組成物は、以下の構造：

【化 8】



40

を有する加水分解生成物をさらに含む、請求項 1 ~ 4 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 4 6】

前記組成物は、5 重量%未満の前記加水分解生成物を含む、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記組成物は、0.05 重量% ~ 5 重量%の前記加水分解生成物を含む、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

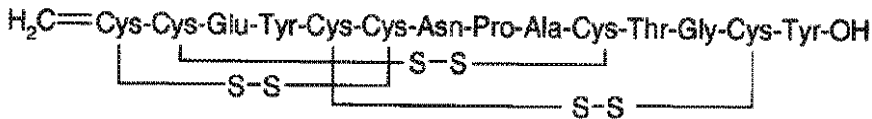
50

前記組成物は、0.05重量%～2重量%の前記加水分解生成物を含む、請求項45に記載の組成物。

【請求項49】

前記組成物は、以下の構造：

【化9】



を有するホルムアルデヒドイミン生成物をさらに含む、請求項1～48のいずれかに記載の組成物。

10

【請求項50】

前記組成物は、5重量%未満の前記ホルムアルデヒドイミン生成物を含む、請求項49に記載の組成物。

【請求項51】

前記組成物は、0.05重量%～5重量%の前記ホルムアルデヒドイミン生成物を含む、請求項49に記載の組成物。

【請求項52】

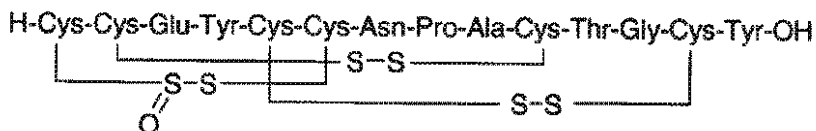
前記組成物は、0.05重量%～2重量%の前記ホルムアルデヒドイミン生成物を含む、請求項49に記載の組成物。

20

【請求項53】

前記組成物は、以下の構造：

【化10】



を有する酸化生成物をさらに含む、請求項1～52のいずれかに記載の組成物。

30

【請求項54】

前記組成物は、5重量%未満の前記酸化生成物を含む、請求項53に記載の組成物。

【請求項55】

前記組成物は、0.05重量%～5重量%の前記酸化生成物を含む、請求項53に記載の組成物。

【請求項56】

前記組成物は、0.05重量%～2重量%の前記酸化生成物を含む、請求項53に記載の組成物。

【請求項57】

前記組成物は、還元型リナクロチドをさらに含む、請求項1～52のいずれかに記載の組成物。

40

【請求項58】

前記組成物は、5重量%未満の還元型リナクロチドを含む、請求項57に記載の組成物。

【請求項59】

前記組成物は、0.05重量%～5重量%の還元型リナクロチドを含む、請求項57に記載の組成物。

【請求項60】

前記組成物は、0.05重量%～2重量%の還元型リナクロチドを含む、請求項57に記載の組成物。

【請求項61】

前記組成物は、スクランブル型リナクロチドをさらに含む、請求項1～52のいずれかに

50

記載の組成物。

【請求項 6 2】

前記組成物は、5重量%未満の前記スクランブル型リナクロチドを含む、請求項 5 7 に記載の組成物。

【請求項 6 3】

前記組成物は、0.05重量%～5重量%のスクランブル型リナクロチドを含む、請求項 5 7 に記載の組成物。

【請求項 6 4】

前記組成物は、0.05重量%～2重量%のスクランブル型リナクロチドを含む、請求項 5 7 に記載の組成物。

10

【請求項 6 5】

前記リナクロチドは、50 μ g～2 mg の濃度で前記組成物中に存在する、請求項 1～6 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6 6】

前記リナクロチドは、75 μ g、150 μ g、300 μ g、もしくは600 μ g の濃度で前記組成物中に存在する、請求項 1～6 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6 7】

前記リナクロチドは、75 μ g の濃度で前記組成物中に存在する、請求項 6 6 に記載の組成物。

【請求項 6 8】

前記リナクロチドは、150 μ g の濃度で前記組成物中に存在する、請求項 6 6 に記載の組成物。

20

【請求項 6 9】

前記リナクロチドは、300 μ g の濃度で前記組成物中に存在する、請求項 6 6 に記載の組成物。

【請求項 7 0】

前記リナクロチドは、600 μ g の濃度で前記組成物中に存在する、請求項 6 6 に記載の組成物。

【請求項 7 1】

胃腸障害を処置する方法であって、該方法は、それを必要とする被験体に、治療上有効な量の、請求項 1～7 0 のいずれかに記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

30

【請求項 7 2】

前記胃腸障害は、過敏性腸症候群、便秘型過敏性腸症候群、慢性便秘、オピオイド誘導性便秘および消化不良からなる群より選択される、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

慢性便秘を処置する方法であって、該方法は、それを必要とする患者に、治療上有効な量の、請求項 1～7 0 のいずれかに記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 7 4】

過敏性腸症候群を処置する方法であって、該方法は、それを必要とする患者に、治療上有効な量の、請求項 1～7 0 のいずれかに記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

40

【請求項 7 5】

便秘型過敏性腸症候群を処置する方法であって、該方法は、それを必要とする患者に、治療上有効な量の、請求項 1～7 0 のいずれかに記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 7 6】

オピオイド誘導性便秘を処置する方法であって、該方法は、それを必要とする患者に、治療上有効な量の、請求項 1～7 0 のいずれかに記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 7 7】

消化不良を処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療上有効な量の、請求項

50

1～70のいずれかに記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項78】

請求項1～70のいずれかに記載の組成物を作製する方法であって、該方法は、

i) リナクロチドもしくはその薬学的に受容可能な塩を含む水溶液を調製する工程；および

ii) 該水溶液を、薬学的に受容可能なキャリアに適用する工程、を包含する、方法。

【請求項79】

請求項78に記載の方法によって調製される、組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

(優先権の主張)

本願は、米国特許法 § 119 (e) の下で、2009年8月6日に提出された米国仮特許出願第61/231,725号に対する優先権を主張し、この米国仮特許出願第61/231,725号の全内容が、参照として本明細書に援用される。

【0002】

(配列表)

本願は、2010年8月4日に作製し、本明細書とともに電子出願した配列表(標題「Single__linaclootide__listing__ST25.txt」(1キロバイト))の全体を参考として援用する。

20

【0003】

(発明の分野)

本発明は、リナクロチドを含む安定な処方物、上記組成物を作製するためのプロセス、および上記組成物を使用して状態を処置するための方法に関する。

【背景技術】

【0004】

(発明の背景)

特許文献1および特許文献2は、胃腸障害の処置のために、グアニレートシクラーゼC(GC-C)レセプターのアゴニストとして作用するペプチドを開示する。開示された1つの特定のペプチドは、リナクロチドであり、これは、以下のアミノ酸配列: Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr からなる。特許文献1および特許文献2はまた、リナクロチドおよび関連ペプチドを調製するための方法を開示している。これら特許の内容は、それら全体が本明細書に参考として援用される。

30

【0005】

改善された安定性および性能特性を有する、リナクロチドおよびその薬学的に受容可能な塩の改善された処方物が未だに必要である。

【0006】

本発明は、リナクロチドのこのような改善された処方物、ならびに上記処方物を作製するためのプロセスおよび上記処方物を投与することによって胃腸障害を処置するための方法を提供しようとしている。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】米国特許第7,304,036号明細書

【特許文献2】米国特許第7,371,727号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

50

(発明の要旨)

いくつかの実施形態において、リナクロチドおよび薬学的に受容可能なキャリアを含む安定な薬学的組成物が提供される。

【0009】

いくつかの実施形態において、リナクロチドの薬学的組成物が提供され、ここで上記組成物は、安定化量のポリマー、安定化量の立体的に妨害されている (sterically hindered) 一級アミン、安定化量のカチオン、またはこれらの組み合わせもしくは混合物を含む。

【0010】

いくつかの実施形態において、リナクロチドもしくはその薬学的に受容可能な塩を含む即時放出型薬学的組成物が提供される。

10

【0011】

いくつかの実施形態において、胃腸障害の処置を必要とする被験体に、治療上有効な量の上記組成物を投与する工程を包含する、胃腸障害を処置するための方法が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0012】

(発明の詳細な説明)

リナクロチドの安定な処方物が、本明細書で提供される。さらに、胃腸障害 (過敏性腸症候群 (「IBS」) (例えば、便秘型 IBS) および / もしくは便秘 (例えば、慢性便秘) を含む) を処置するために上記組成物を使用する方法、ならびに上記組成物を作製するためのプロセスが提供される。

20

【0013】

いくつかの実施形態において、リナクロチド組成物の安定性が、上記組成物中に、適切な量のポリマー成分、立体的に妨害されている一級アミン (例えば、アミノ酸) 成分、および / もしくはカチオン (例えば、金属カチオン) 成分を含めることによって増大し得るもしくは改善され得ることが発見された。これら成分は、例えば、上記組成物内のリナクロチドの分解 (例えば、水分が引き起こす分解反応 (例えば、加水分解)、脱アミド化反応、および / もしくはマルチマー化反応に起因する) を防止、減少、および / もしくは低下させることによって、リナクロチド組成物の安定性を増大させるもしくは増強する。例えば、いくつかの実施形態において、上記組成物におけるカチオン (例えば、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+}) の適切な量の添加もしくは包含は、リナクロチドの酸化的分解に対する上記組成物の安定性を増大させることが見いだされた。さらに、いくつかの実施形態において、上記組成物における立体的に妨害されている一級アミン (例えば、ロイシン) の適切な量の包含は、リナクロチドのホルムアルデヒドイミン付加物の形成に対する上記組成物の安定性を増大させることが見いだされた。さらに、いくつかの実施形態において、上記組成物における適切な量での立体的に妨害されている一級アミン (例えば、ロイシン) およびカチオン (例えば、 Ca^{2+}) 両方の包含は、リナクロチドの加水分解生成物の形成に対する上記組成物の安定性を増大させることが見いだされた。

30

【0014】

さらに、いくつかの実施形態において、上記組成物におけるポリマー (例えば、ポリビニルピロリドンもしくはポリビニルアルコール) の適切な量の包含は、例えば、上記組成物内のリナクロチドの移動性および / もしくは反応性を低下させることによって (例えば、リナクロチドとの錯体もしくはマトリクス (例えば、ガラス質かつ / もしくは剛性のマトリクス) を (例えば、ガラス化反応によって) 形成することによって)、リナクロチドと水分子との間の水素結合形成を防止もしくは減少させることによって、ならびに / またはリナクロチドの三次元構造の完全性を高めることによって、上記組成物の安定性を増大させることが見いだされた。この点において、いくつかの実施形態において、リナクロチドと特定の量もしくは比のポリマー、立体的に妨害されている一級アミンおよびカチオンとを合わせることは、例えば、上記ポリマー、立体的に妨害されている一級アミンおよびカチオンを含まない薬学的組成物、ならびに / または同じ濃度のこれら成分を含まない薬

40

50

学的組成物と比較して、薬学的組成物内のリナクロチドの安定性の相乗効果的増強もしくは改善を引き起こすことが見いだされた。

【0015】

上記組成物に包含されるのに適切なポリマーは、例えば、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリビニルアルコール（PVA）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース、メタクリレートポリマー、シクロデキストリン、デキストラン、ポリアクリル酸、キトサン、グアールガム、キサンタンガム、ポリエチレンポリプロピレンオキシド、ポリ（ビニルスルホン酸ナトリウム）、ポリエチレングリコール、ポリ（アルギニン）、ポリカルボフィル、ポリビニルピロリドン-co-ビニルアセテート、ポロキサマー（例えば、BASFから市販されているPluronic（登録商標）製品）、またはこれらの組み合わせもしくは混合物である。いくつかの実施形態において、上記組成物は、PVP、PVA、メタクリレートポリマー、シクロデキストリン、デキストラン、ポリアクリル酸、キトサン、グアールガム、キサンタンガム、ポリエチレンポリプロピレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリ（アルギニン）、ポリカルボフィル、ポリビニルピロリドン-co-ビニルアセテート、ポロキサマー、またはこれらの組み合わせもしくは混合物から選択されるポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、PVP、PVA、もしくはこれらの混合物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、PVPを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、PVAを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、メタクリレートポリマー、シクロデキストリン、デキストラン、ポリアクリル酸、キトサン、キサンタンガム、ポリエチレンポリプロピレンオキシド、ポリ（ビニルスルホン酸ナトリウム）、ポリエチレングリコール、ポリ（アルギニン）、ポリカルボフィル、ポリビニルピロリドン-co-ビニルアセテート、ポロキサマー（例えば、BASFから市販されているPluronic（登録商標）製品）、またはこれらの組み合わせもしくは混合物を含む。

10

20

【0016】

上記組成物は、任意の安定化量のポリマーを含み得る。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.01～10重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、2.5～10重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.01～5重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.01～4重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～3重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.01～2.5重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～2.5重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～2.5重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1～2.5重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.01～2重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～2重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～2重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1～2重量%の間のポリマーを含む。

30

40

【0017】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.01～1.5重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～1.5重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～1.5重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～1.25重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.01～1重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～1重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～1重量%の間のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.01～0.5重量%の間のポリマーを含む。

50

【0018】

上記組成物に包含されるのに適切な立体的に妨害されている一級アミンは、例えば、天然に存在するアミノ酸（例えば、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン）、合成アミノ酸（例えば、ランチオニン、テアニンもしくは1-アミノシクロヘキサン）、アミノ糖（例えば、キトサンもしくはグルコサミン）、またはこれらの組み合わせもしくは混合物である。いくつかの実施形態において、上記組成物は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、もしくはこれらの混合物から選択されるアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、ロイシン、イソロイシン、アスパラギン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、システイン、アラニン、セリン、スレオニン、チロシン、プロリン、トリプトファン、またはこれらの組み合わせもしくは混合物から選択されるアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、アラニン、またはこれらの組み合わせもしくは混合物から選択されるアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、またはこれらの組み合わせもしくは混合物から選択されるアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、ロイシン、メチオニン、アラニン、またはこれらの組み合わせもしくは混合物から選択されるアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、ロイシン、メチオニン、もしくはこれらの混合物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、ロイシン、イソロイシン、もしくはこれらの混合物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、ロイシン、アラニン、もしくはこれらの混合物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、ロイシンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、イソロイシンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、メチオニンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、アラニンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、アルギニン、システイン、グリシン、リジン、プロリン、セリン、もしくはこれらの混合物から選択されるアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1-アミノシクロヘキサンを含む。

【0019】

上記組成物は、任意の安定化量の立体的に妨害されている一級アミン成分を含み得る。例えば、上記組成物は、100：1～1：100の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミン（例えば、アミノ酸）およびリナクロチドを含み得る。いくつかの実施形態において、上記組成物は、100：1～1：1の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、90：1～2：1の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、80：1～5：1の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、70：1～10：1の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、60：1～20：1の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、50：1～30：1の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、40：1～20：1の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。

【0020】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、100：1～20：1の間のモル比で立

体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、100 : 1 ~ 25 : 1 の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、100 : 1 ~ 30 : 1 の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、100 : 1 ~ 40 : 1 の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、100 : 1 ~ 50 : 1 の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、100 : 1 ~ 60 : 1 の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、100 : 1 ~ 70 : 1 の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。

10

【0021】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、少なくとも5 : 1 のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、少なくとも10 : 1 のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、少なくとも20 : 1 のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、少なくとも25 : 1 のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、少なくとも30 : 1 のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、少なくとも40 : 1 のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、5 : 1 ~ 1 : 1 の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1 : 100 ~ 1 : 1 の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む。

20

【0022】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、上記薬学的組成物（例えば、固体の経口投与形態もしくはビーズ）の総重量に対して、約0.5 ~ 約10重量%の立体的に妨害されている一級アミンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約0.5 ~ 約7重量%の立体的に妨害されている一級アミンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約0.5 ~ 約5重量%の立体的に妨害されている一級アミンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約0.5 ~ 約4重量%の立体的に妨害されている一級アミンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約0.5 ~ 約3重量%の立体的に妨害されている一級アミンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約0.5 ~ 約2重量%の立体的に妨害されている一級アミンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約0.75 ~ 約5重量%の立体的に妨害されている一級アミンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約0.75 ~ 約4重量%の立体的に妨害されている一級アミンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約0.75 ~ 約3重量%の立体的に妨害されている一級アミンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約0.75 ~ 約2重量%の立体的に妨害されている一級アミンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約1 ~ 約5重量%の立体的に妨害されている一級アミンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約1 ~ 約4重量%の立体的に妨害されている一級アミンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約1 ~ 約3重量%の立体的に妨害されている一級アミンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約1 ~ 約2重量%の立体的に妨害されている一級アミンを含む。

30

40

【0023】

任意の適切なカチオン（例えば、任意の適切な金属カチオンもしくは有機カチオン）は、上記組成物中に含まれ得る。いくつかの実施形態において、上記組成物は、カルシウム、カリウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、鉄、スズ、マンガン、クロム、コバル

50

ト、ニッケル、バリウム、ナトリウム、またはこれらの組み合わせもしくは混合物から選択される金属カチオンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、鉄、スズ、クロム、コバルト、ニッケル、バリウム、またはこれらの組み合わせもしくは混合物から選択される金属カチオンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、カルシウム、カリウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、マンガン、クロム、コバルト、ニッケル、バリウム、ナトリウム、またはこれらの組み合わせもしくは混合物から選択される金属カチオンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、アルミニウム、カルシウム、カリウム、ナトリウム、マグネシウム、マンガン、亜鉛、またはこれらの組み合わせもしくは混合物から選択される金属カチオンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、カルシウム、マグネシウム、マンガン、亜鉛、またはこれらの組み合わせもしくは混合物から選択される金属カチオンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、二価金属カチオンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、またはこれらの組み合わせもしくは混合物から選択される二価金属カチオンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、 Mg^{2+} を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、 Ca^{2+} を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、 Zn^{2+} を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、アルミニウムを含む。さらに、上記金属カチオンは、任意の適切な対イオンと共に、任意の適切な形態（例えば、任意の薬学的に受容可能な塩）で上記組成物に添加され得る。適切な金属塩としては、例えば、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、塩化亜鉛、もしくはこれらの混合物が挙げられる。いくつかの実施形態において、上記組成物は、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、酢酸亜鉛、またはこれらの任意の組み合わせもしくは混合物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、塩化マグネシウムを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、酢酸亜鉛を含む。

【0024】

適切な有機カチオンとしては、例えば、水酸化アンモニウム、D-アルギニン、L-アルギニン、t-ブチルアミン、酢酸カルシウム水和物、炭酸カルシウム、DL-リンゴ酸カルシウム、水酸化カルシウム、コリン、エタノールアミン、エチレンジアミン、グリシン、L-ヒスチジン、L-リジン、水酸化マグネシウム、N-メチル-D-グルカミン、L-オルニチン塩酸塩、水酸化カリウム、塩酸プロカイン、L-プロリン、ピリドキシン、L-セリン、水酸化ナトリウム、DL-トリプトファン、トロメタミン、L-チロシン、L-バリン、カルニチン、タウリン、クレアチンマレート、 α -ケトグルタル酸アルギニン、 α -ケトグルタル酸オルニチン、酢酸スペルミン、塩化スペルミジン、またはこれらの組み合わせもしくは混合物が挙げられる。いくつかの実施形態において、上記有機カチオンは、N-メチルD-グルカミン、コリン、アルギニン、リジン、プロカイン、トロメタミン (TRIS)、スペルミン、N-メチル-モルホリン、グルコサミン、N,N-ビス2-ヒドロキシエチルグリシン、ジアザビスクロウンデセン、クレアチン、アルギニンエチルエステル、アマンタジン、リマンタジン、オルニチン、タウリン、シトルリン、またはこれらの組み合わせもしくは混合物からなる群より選択される。

【0025】

上記組成物は、任意の安定化量のカチオンを含み得る。例えば、上記組成物は、100:1~1:100の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含み得る。いくつかの実施形態において、上記組成物は、100:1~1:1の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、90:1~2:1の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、80:1~5:1の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、70:1~10:1の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、60:1~20:1の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成

10

20

30

40

50

物は、50 : 1 ~ 30 : 1の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、40 : 1 ~ 20 : 1の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、100 : 1 ~ 20 : 1の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、100 : 1 ~ 25 : 1の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、100 : 1 ~ 30 : 1の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、100 : 1 ~ 40 : 1の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、100 : 1 ~ 50 : 1の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、100 : 1 ~ 60 : 1の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、100 : 1 ~ 70 : 1の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。

10

【0026】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、少なくとも5 : 1のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、少なくとも10 : 1のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、少なくとも20 : 1のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、少なくとも25 : 1のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、少なくとも30 : 1のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、少なくとも40 : 1のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、少なくとも60 : 1のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、5 : 1 ~ 1 : 1の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1 : 100 ~ 1 : 1の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む。

20

【0027】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、約0.5 ~ 約5重量%の上記カチオンもしくはその塩を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約0.5 ~ 約4重量%の上記カチオンもしくはその塩を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約0.5 ~ 約2重量%の上記カチオンもしくはその塩を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約0.5 ~ 約1.5重量%の上記カチオンもしくはその塩を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約0.5 ~ 約1.25重量%の上記カチオンもしくはその塩を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約0.5 ~ 約1重量%の上記カチオンもしくはその塩を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約0.6 ~ 約1.5重量%の上記カチオンもしくはその塩を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約0.6 ~ 約1.25重量%の上記カチオンもしくはその塩を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約0.6 ~ 約1重量%の上記カチオンもしくはその塩を含む。

30

【0028】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、2種以上の安定化剤を含む。例えば、上記組成物は、安定化量のポリマーおよび安定化量の立体的に妨害されている一級アミンを含み得る。さらに、上記組成物は、安定化量のポリマーおよび安定化量のカチオン（例えば、金属カチオン）を含み得る。さらに、上記組成物は、安定化量の立体的に妨害されている一級アミンおよび安定化量のカチオン（例えば、金属カチオン）を含み得る。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のポリマー、安定化量の立体的に妨害されている一級アミン、および安定化量のカチオンを含む。

40

【0029】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量（例えば、約0.1 ~ 2.5重量%）のPVP、ならびにアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、

50

リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、もしくはこれらの混合物から選択される安定化量（例えば、100：1～30：1の間もしくは60：1～30：1の間のアミノ酸対リナクロチドのモル比）のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVP、ならびにアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、もしくはこれらの混合物から選択される安定化量のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVP、ならびに安定化量のロイシン、イソロイシン、メチオニン、アラニン、またはこれらの組み合わせもしくは混合物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVPおよび安定化量のロイシンの含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVP、および安定化量のアルギニン、システイン、グリシン、リジン、プロリン、セリン、もしくはこれらの混合物を含む。

10

20

30

40

50

【0030】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量（例えば、約0.1～2.5重量%）のPVA、ならびにアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、もしくはこれらの混合物から選択される安定化量（例えば、100：1～30：1の間もしくは60：1～30：1の間のアミノ酸対リナクロチドのモル比）のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVA、ならびにアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、もしくはこれらの混合物から選択される安定化量のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVAおよび安定化量のロイシン、イソロイシン、メチオニン、アラニン、またはこれらの組み合わせもしくは混合物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVAおよび安定化量のロイシンの含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVAおよび安定化量のアルギニン、システイン、グリシン、リジン、プロリン、セリン、またはこれらの混合物を含む。

【0031】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量（例えば、約0.1～2.5重量%）のPVPおよび安定化量（例えば、100：1～30：1の間もしくは100：1～60：1の間のカチオン対リナクロチドのモル比）のカチオン（例えば、金属カチオン）を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVPおよび安定化量の二価金属カチオンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVPおよび安定化量の Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} もしくはこれらの塩、またはこれらの組み合わせもしくは混合物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVPおよび安定化量の Ca^{2+} もしくはその塩を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVPおよび安定化量の Mg^{2+} もしくはその塩を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVPおよび安定化量の Zn^{2+} もしくはこれらの塩を含む。

【0032】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量（例えば、約0.1～0.5重量%）のPVPおよび安定化量（例えば、100：1～30：1の間もしくは100：1～60：1の間のカチオン対リナクロチドのモル比）のカチオン（例えば、金属カチオン）を含む。

【0033】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量（例えば、約0.1～2.5重

量%)のPVAおよび安定化量(例えば、100:1~30:1の間もしくは100:1~60:1の間のカチオン対リナクロチドのモル比)のカチオン(例えば、金属カチオン)を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVAおよび安定化量の二価金属カチオンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVAおよび安定化量の Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} もしくはこれらの塩、またはこれらの組み合わせもしくは混合物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVAおよび安定化量の Ca^{2+} もしくはその塩を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVAおよび安定化量の Mg^{2+} もしくはその塩を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVAおよび安定化量の Zn^{2+} もしくはその塩を含む。

10

【0034】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量(例えば、約0.1~0.5重量%)のPVAおよび安定化量(例えば、100:1~30:1の間もしくは100:1~60:1の間のカチオン対リナクロチドのモル比)のカチオン(例えば、金属カチオン)を含む。

【0035】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、アラニンから選択される安定化量(例えば、100:1~30:1の間、60:1~30:1の間、もしくはさらに50:1~30:1の間のアミノ酸対リナクロチドのモル比)のアミノ酸;および Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} もしくはこれらの塩、またはこれらの組み合わせもしくは混合物から選択される安定化量(例えば、100:1~30:1の間もしくは100:1~60:1の間のカチオン対リナクロチドのモル比)の二価金属カチオンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、ロイシン、イソロイシンから選択される安定化量のアミノ酸;および Mg^{2+} 、 Ca^{2+} もしくはこれらの塩、またはこれらの組み合わせもしくは混合物から選択される安定化量の二価金属カチオンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、ロイシンもしくはメチオニンから選択される安定化量のアミノ酸;および Ca^{2+} 、 Zn^{2+} もしくはこれらの塩、またはこれらの組み合わせもしくは混合物から選択される安定化量の二価金属カチオンを含む。

20

【0036】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のロイシンおよび安定化量の Ca^{2+} もしくはその塩を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のカチオンおよび安定化量の立体的に妨害されている一級アミンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、少なくとも1.5:1、例えば、少なくとも2:1、少なくとも2.5:1、少なくとも3:1、少なくとも4:1、もしくはさらに少なくとも5:1のカチオン:立体的に妨害されている一級アミン(例えば、 Ca^{2+} :ロイシン)のモル比(例えば、1.5:1~5:1の間、例えば、2:1~4:1の間、および1.5:1~2:1の間のモル比)でカチオンおよび立体的に妨害されている一級アミンを含む。

30

【0037】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、(i)安定化量のPVPもしくはPVA、(ii)安定化量のロイシン、イソロイシン、メチオニン、アラニン、および(iii)安定化量の Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} もしくはこれらの塩、またはこれらの組み合わせもしくは混合物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVP、安定化量のロイシン、および安定化量の金属カチオンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVP、安定化量のロイシン、および安定化量の Ca^{2+} もしくはその塩を含む。

40

【0038】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVP、安定化量のロイシン、および安定化量の Mg^{2+} もしくはその塩を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVP、安定化量のロイシン、および安定化量の Zn^{2+} もしくはその塩を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量のPVA、安定化

50

量のロイシン、および安定化量の Ca^{2+} もしくはその塩を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量の PVA、安定化量のロイシン、および安定化量の Mg^{2+} もしくはその塩を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、安定化量の PVA、安定化量のロイシン、および安定化量の Zn^{2+} もしくはその塩を含む。

【0039】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、(i) 0.01~5 重量%の間のポリマー、(ii) 100:1~10:1の間の一級アミン対リナクロチドのモル比で立体的に妨害されている一級アミン（例えば、アミノ酸）、および(iii) 100:1~40:1の間のカチオン対リナクロチドのモル比でカチオン（例えば、金属カチオン）を含む。

いくつかの実施形態において、上記組成物は、(i) 0.1~3 重量%の間のポリマー、(ii) 100:1~30:1の間（例えば、60:1~30:1の間もしくはさらに50:1~30:1の間）の一級アミン対リナクロチドのモル比で立体的に妨害されている一級アミン（例えば、アミノ酸）、および(iii) 100:1~60:1の間のカチオン対リナクロチドのモル比でカチオン（例えば、金属カチオン）を含む。

【0040】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、(i) PVPおよびPVAから選択される、0.01~5 重量%の間のポリマー、(ii) 100:1~10:1の間のアミノ酸対リナクロチドのモル比でロイシン、イソロイシン、アラニン、およびメチオニンから選択されるアミノ酸、ならびに(iii) 100:1~40:1の間のカチオン対リナクロチドのモル比で Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、および Zn^{2+} から選択される金属カチオンを含む。

【0041】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、(i) PVPおよびPVAから選択される、0.1~3 重量%の間のポリマー、(ii) 100:1~30:1の間（例えば、60:1~30:1の間）のアミノ酸対リナクロチドのモル比でロイシン、イソロイシン、アラニン、およびメチオニンから選択されるアミノ酸、ならびに(iii) 100:1~60:1の間のカチオン対リナクロチドのモル比で Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、および Zn^{2+} から選択される金属カチオンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、(i) 0.01~5 重量%の間（例えば、0.1~3 重量%の間もしくはさらに0.1~2.5 重量%の間）のPVPもしくはPVA、(ii) 100:1~30:1の間（例えば、60:1~30:1の間もしくはさらに50:1~30:1の間）のロイシン対リナクロチドのモル比でロイシン、ならびに(iii) 100:1~60:1の間の Ca^{2+} 対リナクロチドのモル比で Ca^{2+} を含む。

【0042】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、(i) 0.01~5 重量%の間（例えば、0.1~3 重量%の間もしくはさらに0.1~2.5 重量%の間）のPVP、PVAもしくはHPMC、(ii) 60:1~10:1の間（例えば、50:1~10:1の間もしくはさらに40:1~20:1の間）のロイシン対リナクロチドのモル比でロイシン、ならびに(iii) 100:1~40:1の間（例えば、80:1~40:1の間もしくは70:1~50:1の間）の Ca^{2+} （もしくはその塩）対リナクロチドのモル比で Ca^{2+} （もしくはその塩）を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、(i) 0.01~5 重量%の間（例えば、0.1~3 重量%の間もしくはさらに0.1~2.5 重量%の間）のHPMC、(ii) 60:1~10:1の間（例えば、50:1~10:1の間もしくはさらに40:1~20:1の間）のロイシン対リナクロチドのモル比でロイシン、ならびに(iii) 100:1~40:1の間（例えば、80:1~40:1の間もしくは70:1~50:1の間）の Ca^{2+} （もしくはその塩）対リナクロチドのモル比で Ca^{2+} （もしくはその塩）を含む。

【0043】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、(i) 0.01~0.5 重量%の間のポリマー、(ii) 100:1~10:1の間の一級アミン対リナクロチドのモル比で立体的に妨害されている一級アミン（例えば、アミノ酸）、および(iii) 100:1~40:1の間のカチオン対リナクロチドのモル比でカチオン（例えば、金属カチオン）を含む。

的に妨害されている一級アミン（例えば、アミノ酸）、ならびに（*i i i*）100：1～40：1の間のカチオン対リナクロチドのモル比でカチオン（例えば、金属カチオン）を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、（*i*）0.01～5重量%の間のポリマー、（*i i*）100：1～50：1の間の一級アミン対リナクロチドのモル比で立体的に妨害されている一級アミン（例えば、アミノ酸）、ならびに（*i i i*）100：1～40：1の間のカチオン対リナクロチドのモル比でカチオン（例えば、金属カチオン）を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、（*i*）PVPおよびPVAから選択される、0.01～0.5重量%の間のポリマー、（*i i*）100：1～10：1の間のアミノ酸対リナクロチドのモル比でロイシン、イソロイシン、アラニン、およびメチオニンから選択されるアミノ酸、ならびに（*i i i*）100：1～40：1の間のカチオン対リナクロチドのモル比で Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、および Zn^{2+} から選択される金属カチオンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、（*i*）PVPおよびPVAから選択される、0.01～5重量%のポリマー、（*i i*）100：1～50：1の間のアミノ酸対リナクロチドのモル比でロイシン、イソロイシン、アラニン、およびメチオニンから選択されるアミノ酸、ならびに（*i i i*）100：1～40：1の間のカチオン対リナクロチドのモル比で Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、および Zn^{2+} から選択される金属カチオンを含む。

10

【0044】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、リナクロチド（例えば、0.1～1重量%の間、0.1～0.5重量%の間、もしくは0.2～0.4重量%の間のリナクロチド）、1.2～1.8重量%の間の濃度で Ca^{2+} もしくはその塩、0.5～0.9重量%の間の濃度でロイシン、および必要に応じて、0.5～0.9重量%の間（例えば、0.6～0.75重量%の間）のHPMCを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、リナクロチド（例えば、0.1～1重量%の間、0.1～0.5重量%の間もしくは0.2～0.4重量%の間のリナクロチド）、1.4～1.65重量%の間の濃度で Ca^{2+} もしくはその塩、0.5～0.8重量%の間の濃度でロイシン、および必要に応じて、0.5～0.9重量%（例えば、0.6～0.75重量%の間）のHPMCを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、リナクロチド（例えば、0.1～1重量%の間、0.1～0.5重量%の間もしくは0.2～0.4重量%の間のリナクロチド）、1.45～1.65重量%の間の濃度で Ca^{2+} もしくはその塩、0.6～0.75重量%の間の濃度でロイシン、および必要に応じて、0.5～0.9重量%の間（例えば、0.6～0.75重量%の間）のHPMCを含む。

20

30

【0045】

いくつかの実施形態において、上記薬学的組成物は、リナクロチド、70：1～10：1の間のロイシン対リナクロチドのモル比でロイシン、および100：1～30：1の間の Ca^{2+} もしくはその塩対リナクロチドのモル比で Ca^{2+} もしくはその塩を含む。さらなる実施形態において、上記組成物は、100：1～40：1の間のモル比で Ca^{2+} もしくはその塩およびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、60：1～20：1の間のモル比でロイシンおよびリナクロチドを含み、かつ100：1～40：1の間のモル比で Ca^{2+} もしくはその塩およびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、40：1～20：1の間のモル比でロイシンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、40：1～20：1の間のモル比でロイシンおよびリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1.5：1～5：1の間のモル比で Ca^{2+} もしくはその塩およびロイシンを含む。なおさらなる実施形態において、上記組成物は、使用環境に入ってから15分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも60%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、使用環境に入ってから15分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも70%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、使用環境に入ってから15分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも80%を放出する。いくつかのさらなる実施形態におい

40

50

て、上記組成物は、 $100\mu\text{g} \sim 300\mu\text{g}$ の間のリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約 $266\mu\text{g}$ のリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約 $133\mu\text{g}$ のリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースをさらに含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、カプセル剤である。いくつかの実施形態において、上記組成物は、錠剤である。

【0046】

いくつかの実施形態において、上記薬学的組成物は、リナクロチド、 $70:1 \sim 10:1$ の間のロイシン対リナクロチドのモル比でロイシン、および $1.5:1 \sim 5:1$ の間の Ca^{2+} もしくはその塩対ロイシンのモル比で Ca^{2+} もしくはその塩を含む。さらなる実施形態において、上記組成物は、 $50:1 \sim 10:1$ の間のロイシン対リナクロチドのモル比でロイシンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、 $40:1 \sim 20:1$ の間のロイシン対リナクロチドのモル比でロイシンを含む。

10

【0047】

上記組成物はまた、任意の適切な薬学的に受容可能なキャリアもしくは媒体も含み得る。適切な薬学的に受容可能なキャリアとしては、例えば、任意の溶媒、分散剤、pH緩衝剤、コーティング、吸収促進剤、制御放出剤 (controlled release agent)、および1種以上の不活性賦形剤 (例えば、充填剤、デンプン、ポリオール、顆粒化剤、微結晶性セルロース、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤) などが挙げられる。さらに、上記組成物は、任意の所望のさらなる成分、添加剤、および/もしくは種を含み得る。例えば、界面活性添加剤、分散添加剤、湿潤剤、懸濁剤、可溶化剤、緩衝剤、崩壊剤、保存剤、着色剤、矯味矯臭剤などである。いくつかの実施形態において、上記組成物は、リナクロチドと相互作用する1種以上のイオン種を含む。

20

【0048】

上記組成物はまた、任意の適切なpH緩衝剤を含み得る。いくつかの実施形態において、上記pH緩衝剤は、リナクロチドの等電点を達成するのに十分な量で上記組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、任意の所望のpHを有し得る。いくつかの実施形態において、上記組成物は、 $\text{pH} 2 \sim 5$ (例えば、 $\text{pH} 2 \sim 4.5$ 、 $\text{pH} 2 \sim 4$ 、 $\text{pH} 2.5 \sim 4$ 、 $\text{pH} 2.5 \sim 3.5$ 、 $\text{pH} 2.5 \sim 3$ 、もしくはさらに $\text{pH} 3$) を有する。

30

【0049】

上記組成物はまた、任意の1種以上の充填剤を含み得る。適切な充填剤としては、デンプン、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フルクトース、メチルセルロース、デキストレート (dextrate)、デキストロース、ラクチトール、マルトース、スクロース、ソルビトール、イソマルト (isomalt)、化デンプン、リン酸水素カルシウム、微結晶性セルロース、マンニトール、ゼラチン、トレハロース、エリスリトール (erythritol)、マルチトール、ラクトース、グルコース、もしくはこれらの組み合わせ、もしくはこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、上記充填剤は、イソマルトである。いくつかの実施形態において、上記充填剤は、ゼラチンである。いくつかの実施形態において、上記充填剤は、マンニトールである。いくつかの実施形態において、上記充填剤は、化デンプンである。いくつかの実施形態において、上記充填剤は、微結晶性セルロースである。いくつかの実施形態において、上記組成物は、錠剤充填剤および顆粒充填剤を含む。

40

【0050】

上記組成物は、任意の適切な濃度の充填剤を含み得る。いくつかの実施形態において、例えば、上記組成物は、上記組成物の総重量に対して、 $0.1 \sim 95$ 重量%の濃度で1種以上の充填剤を含む。いくつかの実施形態において、例えば、上記組成物は、上記組成物の総重量に対して、 $1 \sim 90$ 重量%の充填剤の濃度で1種以上の充填剤を含む。いくつかの実施形態において、例えば、上記組成物は、上記組成物の総重量に対して、 $10 \sim 90$

50

重量%の充填剤の濃度で1種以上の充填剤を含む。いくつかの実施形態において、例えば、上記組成物は、上記組成物の総重量に対して、20～90重量%の充填剤の濃度で1種以上の充填剤を含む。いくつかの実施形態において、例えば、上記組成物は、上記組成物の総重量に対して、30～80重量%の充填剤の濃度で1種以上の充填剤を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、上記組成物の総重量に対して、少なくとも20重量%（例えば、少なくとも40重量%、少なくとも60重量%、もしくは少なくとも80重量%）の濃度で1種以上の充填剤を含む。

【0051】

適切な崩壊剤としては、例えば、寒天、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボピドン、ボピドン、ボラクリリンカリウム、グリコール酸でんぷんナトリウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、他のデンプン、化デンプン、クレイ、他のアルギン、他のセルロース、ガム、およびこれらの混合物が挙げられる。いくつかの実施形態において、上記崩壊剤は、クロスボピドンである。いくつかの実施形態において、上記崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウムである。

10

【0052】

適切な滑沢剤としては、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、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、落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ごま油、オリーブ油、コーン油および大豆油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、SYL O I D（登録商標）シリカゲル（A E R O S I L 2 0 0, W. R. Grace Co., Baltimore, MD USA）、合成シリカの凝固したエアロゾル（Evonik Degussa Co., Plano, TX USA）、発熱性の二酸化ケイ素（C A B - O - S I L, Cabot Co., Boston, MA USA）、およびこれらの混合物が挙げられる。

20

【0053】

適切な凝固防止添加剤（anti-caking additive）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、およびこれらの混合物が挙げられる。

【0054】

例えば、上記リナクロチド組成物のための保存剤として使用され得る適切な抗菌添加剤としては、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、セチルピリジニウムクロリド、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、チメロサル、チモホルム（t h y m o）、およびこれらの混合物が挙げられる。

30

【0055】

適切なコーティング添加剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、フタル酸酢酸セルロース、エチルセルロース、ゼラチン、製薬用糊薬、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、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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、カルナウバ蠟、微結晶性蠟、およびこれらの混合物が挙げられる。いくつかの実施形態において、コーティング添加剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、フタル酸酢酸セルロース、エチルセルロース、ゼラチン、製薬用糊薬、ヒドロキシプロピルセルロース、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、カルナウバ蠟、微結晶性蠟、およびこれらの混合物から選択される。特定の実施形態において、上記リナクロチド組成物に適した添加剤は、スクロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、クロスボピドンもしくはB H Aのうちの1種以上を含む。特定の実施形態

40

50

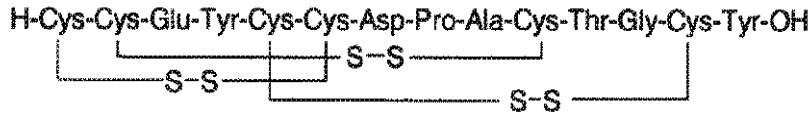
において、上記リナクロチド組成物に適したコーティング添加剤は、ステアリン酸マグネシウム、クロスポピドンもしくはBHAのうちの1種以上を含む。

【0056】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、リナクロチドおよび加水分解生成物（例えば、以下の構造：

【0057】

【化1】



10

を含むかもしくは有する加水分解生成物）を含む。

【0058】

上記組成物は、任意の所望の濃度の上記加水分解生成物を含み得る。いくつかの実施形態において、上記組成物は、10重量%未満の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、7重量%未満の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、6重量%未満の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、5重量%未満の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、4重量%未満の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、3重量%未満の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、2重量%未満の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1重量%未満の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.01～10重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～7重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～5重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.05～5重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～5重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1～5重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～4重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～4重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1～4重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～3重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～3重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1～3重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～2.5重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～2.5重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1～2.5重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.05～2重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～2重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～2重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1～2重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～1.5重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～1.5重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～1重量%の間の上記加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～1重量%の間の上記加水分解生成物を含む。

20

30

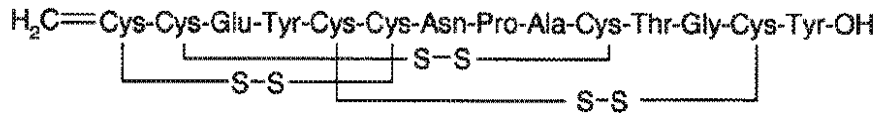
40

【0059】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、リナクロチドおよびホルムアルデヒドイ

50

【化 2】



【 0 0 6 1 】

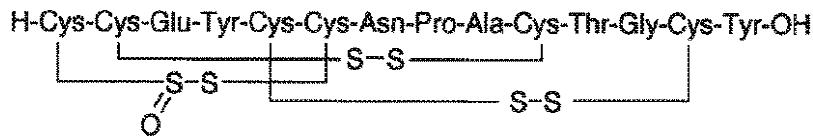
[illegible]

【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、リナクロチドおよび酸化生成物（例えば、以下の構造：

【 0 0 6 3 】

【 化 3 】



10

を含むかもしくは有する酸化生成物)を含む。

【 0 0 6 4 】

代わりに、もしくはさらに、上記組成物は、リナクロチド、および上に示された構造を有するが、上記 6 個の示されたシステインル硫黄のうちの 1 個以上に酸化が起きている酸化生成物を含む。上記組成物は、任意の所望の濃度の上記酸化生成物を含み得る。いくつかの実施形態において、上記組成物は、10 重量%未満の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、7 重量%未満の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、6 重量%未満の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、5 重量%未満の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、4 重量%未満の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、3 重量%未満の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、2 重量%未満の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1 重量%未満の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.01 ~ 10 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.01 ~ 7 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.01 ~ 5 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.05 ~ 5 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5 ~ 5 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1 ~ 5 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1 ~ 4 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5 ~ 4 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1 ~ 4 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1 ~ 3 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5 ~ 3 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1 ~ 3 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1 ~ 2.5 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5 ~ 2.5 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1 ~ 2.5 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.05 ~ 2 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1 ~ 2 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5 ~ 2 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1 ~ 2 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1 ~ 1.5 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5 ~ 1 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1 ~ 1 重量%の間の上記酸化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5 ~ 1 重量%の間の上記酸化生成物を含む。

20

30

40

【 0 0 6 5 】

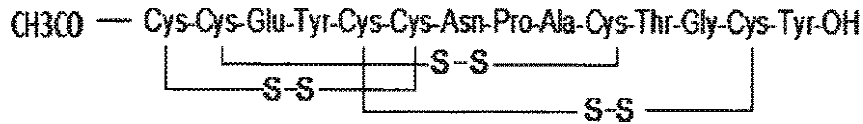
いくつかの実施形態において、上記組成物は、リナクロチド、およびアセチル化生成物

50

(例えば、以下：

【0066】

【化4】



を含むかもしくは有するアセチル化生成物)を含む。

【0067】

上記組成物は、任意の所望の濃度の上記アセチル化生成物を含み得る。いくつかの実施形態において、上記組成物は、10重量%未満の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、7重量%未満の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、6重量%未満の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、5重量%未満の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、4重量%未満の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、3重量%未満の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、2重量%未満の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1重量%未満の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.01~10重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~7重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~5重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5~5重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1~5重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~4重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5~4重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1~4重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~3重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5~3重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1~3重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~2.5重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5~2.5重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1~2.5重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~2重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5~2重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1~2重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~1.5重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5~1.5重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~1重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5~1重量%の間の上記アセチル化生成物を含む。

【0068】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、リナクロチドおよび任意の所望の濃度のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、10重量%未満のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、7重量%未満のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、6重量%未満のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、5重量%未満のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、4重量%未満のマルチマーを含む。いくつかの

実施形態において、上記組成物は、3重量%未満のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、2重量%未満のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1重量%未満のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.01~10重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~7重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~5重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5~5重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1~5重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~4重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5~4重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1~4重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~3重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5~3重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1~3重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~2.5重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5~2.5重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1~2.5重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~2重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5~2重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1~2重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~1.5重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5~1.5重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~1重量%の間のマルチマーを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5~1重量%の間のマルチマーを含む。

【0069】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、有効量のリナクロチドおよび任意の所望の量の還元型(reduced form)リナクロチドを含む。本明細書で使用される場合、用語「還元型リナクロチド」は、システインアミノ酸の間にジスルフィド結合を有さないリナクロチドを表す。いくつかの実施形態において、上記組成物は、10重量%未満の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、7重量%未満の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、6重量%未満の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、5重量%未満の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、4重量%未満の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、3重量%未満の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、2重量%未満の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1重量%未満の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.01~10重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~7重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~5重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5~5重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1~5重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~4重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5~4重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1~4重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1~3重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5~3重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1~3重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの

10

20

30

40

50

実施形態において、上記組成物は、0.1～2.5重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～2.5重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1～2.5重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～2重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～2重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1～2重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～1.5重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～1.5重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～1重量%の間の還元型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～1重量%の間の還元型リナクロチドを含む。

10

【0070】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、有効量のリナクロチドおよび任意の所望の量のスクランブル型 (scrambled form) リナクロチドを含む。本明細書で使用される場合、用語「スクランブル型リナクロチド」は、Cys₁とCys₁₀との間、Cys₁とCys₁₃との間、Cys₁とCys₅との間、Cys₁とCys₂との間、Cys₂とCys₆との間、Cys₂とCys₁₃との間、Cys₂とCys₅との間、Cys₅とCys₆との間、および/もしくはCys₅とCys₁₀の間にジスルフィド結合を有するリナクロチドを表す。いくつかの実施形態において、上記組成物は、10重量%未満のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、7重量%未満のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、6重量%未満のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、5重量%未満のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、4重量%未満のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、3重量%未満のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、2重量%未満のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1重量%未満のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.01～10重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～7重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～5重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～5重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1～5重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～4重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～4重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1～4重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～3重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～3重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1～3重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～2.5重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～2.5重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1～2.5重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～2重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～2重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、1～2重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～1.5重

20

30

40

50

量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～1.5重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1～1重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.5～1重量%の間のスクランブル型リナクロチドを含む。

【0071】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、約10重量%未満の総分解生成物 (degradant) 濃度を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約8重量%未満の総分解生成物濃度を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約7重量%未満の総分解生成物濃度を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約6.5重量%未満の総分解生成物濃度を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約6重量%未満の総分解生成物濃度を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約5.5重量%未満の総分解生成物濃度を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約5重量%未満の総分解生成物濃度を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約4重量%未満の総分解生成物濃度を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約3重量%未満の総分解生成物濃度を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約2.5重量%未満の総分解生成物濃度を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約2重量%未満の総分解生成物濃度を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約1重量%未満の総分解生成物濃度を含む。

10

【0072】

上記組成物は、任意の有効量のリナクロチドを含み得る。いくつかの実施形態において、例えば、上記組成物は、0.05 μg ～6 mgのリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、例えば、上記組成物は、0.1 μg ～6 mgのリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、例えば、上記組成物は、25 μg ～6 mgのリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、25 μg ～2 mgのリナクロチド、例えば、50 μg ～1 mgのリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、50 μg ～2 mgのリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、例えば、上記組成物は、0.1 μg ～90 μg のリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、例えば、上記組成物は、0.1 μg ～45 μg のリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、例えば、上記組成物は、0.1 μg ～25 μg のリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.05 μg 、0.1 μg 、0.25 μg 、0.5 μg 、0.75 μg 、1 μg 、1.5 μg 、2 μg 、2.5 μg 、3 μg 、3.5 μg 、4 μg 、4.5 μg 、5 μg 、7.5 μg 、10 μg 、15 μg 、20 μg 、25 μg 、30 μg 、35 μg 、40 μg 、45 μg 、50 μg 、60 μg 、75 μg 、90 μg 、100 μg 、150 μg 、200 μg 、250 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 もしくは1 mgのリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、100 μg ～600 μg のリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、50 μg 、100 μg 、150 μg 、200 μg 、300 μg 、400 μg 、500 μg もしくは600 μg のリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、75 μg 、150 μg 、300 μg 、もしくは600 μg のリナクロチドを含む。

20

30

40

【0073】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、75 μg のリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約133 μg のリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、150 μg のリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約266 μg のリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、300 μg のリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、600 μg のリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1 μg 、0.25 μg 、0.5 μg 、もしくは0.75 μg のリナクロチ

50

ドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、 $0.1 \mu\text{g}$ のリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、 $0.25 \mu\text{g}$ のリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、 $0.5 \mu\text{g}$ のリナクロチドを含む。いくつかの実施形態において、例えば、上記組成物は、 $0.05 \mu\text{g} \sim 25 \mu\text{g}$ のリナクロチドを含む。

【0074】

上記組成物は、任意の所望の形態（例えば、経口投与のための任意の所望の固体形態）であり得る。適切な固体投与形態の例としては、錠剤、カプセル剤、ゼラチン状カプセル、サシェ、ペレット、カプレット剤、顆粒剤、ロゼンジおよびバルク粉末が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、上記組成物は、ペレット、カプレット剤、顆粒剤、ロゼンジおよびバルク粉末から選択される形態であり得る。

10

【0075】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、即時放出型組成物（例えば、即時放出錠剤もしくは即時放出カプセル剤）である。上記即時放出型組成物は、任意の所望の溶解速度を有し得る。いくつかの実施形態において、上記組成物は、使用環境に入ってから30分以内に上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも80%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、使用環境に入ってから30分以内に上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも85%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、使用環境に入ってから30分以内に上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも90%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、使用環境に入ってから30分以内に上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも95%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、使用環境に入ってから15分以内に上記組成物中に含まれるリナクロチドのうちの少なくとも50%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、使用環境に入ってから15分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも60%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、使用環境に入ってから15分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも70%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、使用環境に入ってから15分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも80%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、使用環境に入ってから15分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも85%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、使用環境に入ってから15分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも90%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、使用環境に入ってから15分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも95%を放出する。

20

30

【0076】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、 $\text{pH} 4.5$ を有する攪拌された緩衝溶液（例えば、リン酸緩衝溶液）に入ってから30分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも80%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は $\text{pH} 4.5$ を有する攪拌された緩衝溶液に入ってから30分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも85%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、 $\text{pH} 4.5$ を有する攪拌された緩衝溶液に入ってから30分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも90%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、 $\text{pH} 4.5$ を有する攪拌された緩衝溶液に入ってから30分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも95%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、 $\text{pH} 4.5$ を有する攪拌された緩衝溶液に入ってから15分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも50%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、 $\text{pH} 4.5$ を有する攪拌された緩衝溶液に入ってから15分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも60%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、 $\text{pH} 4.5$

40

50

0

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、上記組成物は、0.1N HCLの攪拌された溶液に入
て5分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも95%を放
出する。上記溶液は、50rpmでUSP Apparatus II (Paddle)、
または100rpmでUSP Apparatus Iなどを使用して攪拌され得る。
【0078】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、pH 6.8を有する攪拌された緩衝溶液
に入て30分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも8
0%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、pH 6.8を有する攪拌
された緩衝溶液に入て30分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのう
ちの少なくとも85%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、pH 6. 10
8を有する攪拌された緩衝溶液に入て30分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナ
クロチドのうちの少なくとも90%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成
物は、pH 6.8を有する攪拌された緩衝溶液に入て30分以内に、上記組成物中に含
まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも95%を放出する。いくつかの実施形態にお
いて、上記組成物は、pH 6.8を有する攪拌された緩衝溶液に入て15分以内に、上
記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも80%を放出する。いく
つかの実施形態において、上記組成物は、pH 6.8を有する攪拌された緩衝溶液に入
て15分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも85%を放
出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、pH 6.8を有する攪拌された緩
衝溶液に入て15分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少な
くとも90%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、pH 6.8を有
する攪拌された緩衝溶液に入て15分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロ
チドのうちの少なくとも95%を放出する。上記緩衝溶液は、50rpmでUSP Appa
ratus II (Paddle)、または100rpmでUSP Apparatus
Iなどを使用して攪拌され得る。

【0079】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、酵素を含まない擬似腸液の攪拌された溶
液に入て30分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なく
とも80%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、酵素を含ま
ない擬似腸液の攪拌された溶液に入て30分以内に、上記組成物中に含まれる上
記リナクロチドのうちの少なくとも85%を放出する。いくつかの実施形態におい
て、上記組成物は、酵素を含まない擬似腸液の攪拌された溶液に入て30分以内に、
上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも90%を放出する。いく
つかの実施形態において、上記組成物は、酵素を含まない擬似腸液の攪拌された溶
液に入て30分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なく
とも95%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、酵素を含ま
ない擬似腸液の攪拌された溶液に入て15分以内に、上記組成物中に含まれる上
記リナクロチドのうちの少なくとも80%を放出する。いくつかの実施形態におい
て、上記組成物は、酵素を含まない擬似腸液の攪拌された溶液に入て15分以
内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも85%を放
出する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、酵素を含まない擬似腸
液の攪拌された溶液に入て15分以内に、上記組成物中に含まれる上記リナクロ
チドのうちの少なくとも90%を放出する。いくつかの実施形態において、上記組成
物は、酵素を含まない擬似腸液の攪拌された溶液に入て15分以内に、上記組成
物中に含まれる上記リナクロチドのうちの少なくとも95%を放出する。上記溶液
は、50rpmでUSP Apparatus II (Paddle)、または100rpmでUSP Appa
ratus Iなどを使用して攪拌され得る。

【0080】

上記組成物は、任意の適切な様式において(例えば、Handbook of Pha
rmaceutical Excipients, American Pharmace
utical Association (最新版); Pharmaceutical D

10

20

30

40

50

osage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) 最新版 (Marcel Dekker, Inc. が発行)、ならびに Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553 - 1593 (最新版) に記載されるように) 調製され得る。例えば、上記組成物は、(a) 溶液 (例えば、リナクロチドまたはその薬学的に受容可能な塩、ならびに安定化量のポリマー、立体的に妨害されている一級アミンおよび/またはカチオン成分ならびに必要に応じて他の賦形剤を含む水溶液) を提供する工程; (b) 上記水溶液を薬学的に受容可能な充填剤に適用して、リナクロチドコーティングされた充填剤を (例えば、上記薬学的に受容可能な充填剤に該コーティング溶液をスプレー、混合、もしくはコーティングすることによって) 生成する工程; ならびに、必要に応じて (c) 上記リナクロチドコーティングされた充填剤を錠剤へと圧縮する工程を包含する方法を使用して、調製され得る。上記方法は、必要に応じて、(i) 上記リナクロチドコーティングされた充填剤と、薬学的に受容可能な滑剤、薬学的に受容可能な滑沢剤、もしくは滑剤かつ滑沢剤の両方として作用する薬学的に受容可能な添加剤とをブレンドする工程; (ii) 上記リナクロチドコーティングされた充填剤と、リナクロチドコーティングされていない充填剤とをブレンドする工程、(iii) 上記リナクロチドコーティングされた充填剤と、他の添加剤とをブレンドする工程; (iv) 薬学的に受容可能なコーティング添加剤を、上記リナクロチドコーティングされた充填剤に適用する工程; および、必要に応じて (v) 上記リナクロチドコーティングされた充填剤を錠剤に圧縮する工程のうちの 1 つ以上を含み得る。上記最終的薬学的組成物は、任意の適切な処方物 (例えば、カプセル剤 (例えば、ゼラチンカプセル剤) もしくは錠剤) 中に入れられ得る。

10

20

30

40

50

【0081】

上記組成物はまた、上記 GC - C レセプターのアゴニストでの処置に応答性である疾患、障害、もしくは状態を処置するために使用され得る。上記組成物は、患者 (例えば、哺乳動物もしくはヒト) における任意の胃腸障害および/もしくは状態、またはこれらと関連する炎症もしくは疼痛を処置するために使用され得る。適切なこのような胃腸障害および状態としては、過敏性腸症候群、便秘型過敏性腸症候群 (constipation - predominant irritable bowel syndrome)、消化不良 (機能的消化不良もしくは非潰瘍性消化不良が挙げられる)、胃腸運動障害、機能的胃腸障害、胃食道逆流症 (GERD)、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、機能的胸焼け (functional heartburn)、胃不全麻痺、慢性偽性腸閉塞 (すなわち結腸偽性閉塞症)、ならびに便秘と関連する障害および状態 (例えば、慢性便秘、オピオイド誘導性便秘、術後便秘 (術後イレウス)、および神経障害と関連する便秘、またはこれらの症状の組み合わせ (例えば、過敏性腸症候群および慢性便秘の組み合わせ) が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、1 種以上の胃腸の障害もしくは状態と診断された患者 (例えば、哺乳動物もしくはヒト) において胃腸障害を処置するための方法が提供され、ここで上記方法は、有効量の上記組成物を上記患者に投与する工程を包含する。

【0082】

別の実施形態において、腸運動を増大させるための方法を必要とする患者において腸運動を増大させるための方法が提供され、上記方法は、有効量の上記組成物を上記患者に投与する工程を包含する。腸運動は、消化プロセスの間に胃・腸管を通して食物を移動させるために、胃、腸、結腸および直腸の自動調整された衝突 (dissention) および収縮を包含する。

【0083】

例示的实施形態において、上記方法は、それを必要とする患者に治療上有効な量の上記薬学的組成物を投与する工程を包含し得る。

【0084】

被験体の所望の結果 (例えば、所望の処置および/もしくは症状寛解) を達成するため

に必要とされるリナクロチドもしくはその薬学的に受容可能な塩を含む有効量の組成物は、いくつかの理解されている要因（例えば、処置されている障害の正体および重篤度、ならびに上記処置されている患者の年齢、体重など）に依存する。

【0085】

上記薬学的組成物の投与が疾患もしくは障害の有効な治療レジメンである被験体もしくは患者は、好ましくは、ヒトであるが、任意の動物（臨床試験もしくはスクリーニングもしくは活性実験の状況にある実験動物を含む）であり得る。従って、当業者によって容易に理解され得るように、本明細書に記載される方法、化合物および組成物は、例えば、獣医学的使用のために、任意の動物（特に、哺乳動物であり、ヒト、齧歯類および非齧歯類（例えば、ネコもしくはイヌ被験体）、家畜（例えば、ウシ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、およびブタ被験体が挙げられるが、これらに限定されない）、野生動物（野生にしようが動物園にしようが）、研究用動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、イヌ、ネコなど）、トリ種（例えば、ニワトリ、シチメンチョウ、鳴禽など）が挙げられるが、これらに限定されない）への投与に特に適している。

【0086】

いくつかの実施形態において、成人のヒトのためのリナクロチドの有効用量範囲は、経口的に $25 \mu\text{g} \sim 6 \text{mg}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記用量範囲は、経口的に $25 \mu\text{g} \sim 2 \text{mg}$ / 日である。いくつかの実施形態において、成人のヒトのための上記用量範囲は、経口的に $50 \mu\text{g} \sim 1 \text{mg}$ / 日（例えば、 $50 \mu\text{g}$ 、 $100 \mu\text{g}$ 、 $150 \mu\text{g}$ 、 $200 \mu\text{g}$ 、 $250 \mu\text{g}$ 、 $300 \mu\text{g}$ 、 $350 \mu\text{g}$ 、 $400 \mu\text{g}$ 、 $450 \mu\text{g}$ 、 $500 \mu\text{g}$ 、 $550 \mu\text{g}$ 、 $600 \mu\text{g}$ 、 $650 \mu\text{g}$ 、 $700 \mu\text{g}$ 、 $750 \mu\text{g}$ 、 $800 \mu\text{g}$ 、 $850 \mu\text{g}$ 、 $900 \mu\text{g}$ 、 $950 \mu\text{g}$ もしくは 1mg ）である。いくつかの実施形態において、上記用量範囲は、経口的に $100 \mu\text{g} \sim 600 \mu\text{g}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記用量は、経口的に $50 \mu\text{g}$ 、 $100 \mu\text{g}$ 、 $150 \mu\text{g}$ 、 $200 \mu\text{g}$ 、 $300 \mu\text{g}$ 、 $400 \mu\text{g}$ 、 $500 \mu\text{g}$ もしくは $600 \mu\text{g}$ リナクロチド / 日である。いくつかの実施形態において、上記用量は、経口的に $50 \mu\text{g}$ リナクロチド / 日である。いくつかの実施形態において、上記用量は、経口的に $100 \mu\text{g}$ リナクロチド / 日である。いくつかの実施形態において、上記用量は、経口的に $150 \mu\text{g}$ リナクロチド / 日である。いくつかの実施形態において、上記用量は、経口的に $200 \mu\text{g}$ リナクロチド / 日である。いくつかの実施形態において、上記用量は、経口的に $300 \mu\text{g}$ リナクロチド / 日である。いくつかの実施形態において、上記用量は、経口的に $400 \mu\text{g}$ リナクロチド / 日である。いくつかの実施形態において、上記用量は、経口的に $500 \mu\text{g}$ リナクロチド / 日である。いくつかの実施形態において、上記用量は、経口的に $600 \mu\text{g}$ リナクロチド / 日である。いくつかの実施形態において、上記有効な小児のリナクロチド用量範囲は、経口的に $0.05 \mu\text{g} \sim 2 \text{mg}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記有効な小児のリナクロチド用量範囲は、経口的に $0.05 \mu\text{g} \sim 100 \mu\text{g}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記有効な小児のリナクロチド用量範囲は、経口的に $0.1 \mu\text{g} \sim 90 \mu\text{g}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記有効な小児のリナクロチド用量範囲は、経口的に $0.1 \mu\text{g} \sim 50 \mu\text{g}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記有効な小児のリナクロチド用量範囲は、経口的に $0.1 \mu\text{g} \sim 25 \mu\text{g}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記有効な小児のリナクロチド用量範囲は、経口的に $0.1 \mu\text{g} \sim 10 \mu\text{g}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記有効な小児のリナクロチド用量範囲は、経口的に $0.1 \mu\text{g} \sim 5 \mu\text{g}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記有効な小児のリナクロチド用量範囲は、経口的に $0.1 \mu\text{g} \sim 1 \mu\text{g}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記有効な小児のリナクロチド用量範囲は、経口的に $0.1 \mu\text{g} \sim 0.5 \mu\text{g}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記有効な小児のリナクロチド用量範囲は、経口的に $0.1 \mu\text{g}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記有効な小児のリナクロチド用量範囲は、経口的に $0.25 \mu\text{g}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記有効な小児のリナクロチド用量範囲は、経口的に $0.5 \mu\text{g}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記有効な小児のリナクロチド用量範囲は、経口的に 3

10

20

30

40

50

・ $5 \mu\text{g}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記有効な小児のリナクロチド用量範囲は、経口的に $15 \mu\text{g}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記有効な小児のリナクロチド用量範囲は、経口的に $45 \mu\text{g}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記有効な小児のリナクロチド用量範囲は、経口的に $60 \mu\text{g}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記有効な小児のリナクロチド用量範囲は、経口的に $90 \mu\text{g}$ / 日である。いくつかの実施形態において、上記単位投与形態および 1 日用量は、等しい。いくつかの実施形態において、上記単位投与形態は、その日の任意の時間に食品と共に、その日の任意の時間に食品を伴わずに、一晩の絶食後に食品と共に（例えば、朝食と一緒に）投与される。いくつかの実施形態において、上記単位投与形態は、1 日に 1 回、1 日に 2 回もしくは 1 日に 3 回投与される。いくつかの実施形態において、1 個、2 個もしくは 3 個の単位投与形態は、リナクロチドの一日経口用量を含む。患者に投与される化合物の正確な量は、主治医の責任である。しかし、上記の使用される用量は、多くの要因（患者の年齢および性別、処置されているまさにその障害、およびその重篤度が挙げられる）に依存する。

10

【0087】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、単一療法として投与される。いくつかの実施形態において、上記組成物は、有効量のリナクロチドから本質的になる。いくつかの実施形態において、上記組成物は、有効量のリナクロチドからなる。

【0088】

他の実施形態において、上記組成物は、併用療法の一部として投与される。例えば、組成物は、上記本発明の化合物が有用である疾患もしくは状態の処理、予防、抑制、および/もしくは改善において使用される他の薬物もしくは治療と組み合わせて使用され得る。上記リナクロチドは、他の投薬法と一緒に共投与されても、共処方され（*co-formulated*）てもよい。一実施形態において、上記リナクロチド組成物は、胃腸障害を処置するために使用される他の投薬法（制酸剤（*acid suppressing agent*）（例えば、ヒスタミン-2 レセプターアゴニスト（*H2A*）および/もしくはプロトンポンプインヒビター（*PPi*））が挙げられるが、これらに限定されない）と一緒に共投与され得る。

20

【0089】

このような他の薬物は、ある経路によってかつその結果一般的に使用される量で、本発明の化合物と同時期に、もしくはこれと逐次的に投与され得る。本発明の化合物が 1 種以上の他の薬物と同時期に使用される場合、本発明の化合物に加えて、このような他の薬物を含む薬学的単位投与形態が、使用され得る。よって、本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物に加えて、1 種以上の他の活性成分も含む薬学的組成物を含む。

30

【0090】

いくつかの方法は、上記リナクロチド組成物の生物活性を評価するために使用され得、これらとしては、イムノアッセイ（例えば、酵素結合イムノソルベントアッセイ）、ラジオイムノアッセイ、イムノラジオメトリックアッセイ、ゲル電気泳動（例えば、*SDS-PAGE*）、高速液体クロマトグラフィー（*HPLC*）、および/もしくは高性能キャピラリー電気泳動（*HPCE*）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、上記組成物の生物活性は、リナクロチドを固定する工程、リナクロチドとグアニレートシクラーゼ C（*GCC*）とをインキュベートする工程、*GCC* 結合リナクロチドと *GCC* に対する抗体とをインキュベートする工程、*GCC* 抗体結合リナクロチドと *GCC* 抗体に対する蛍光標識された抗体とをインキュベートする工程、およびプレートリーダーを使用して蛍光強度を測定することによって、上記 *GCC* 抗体に結合したリナクロチドを検出する工程を包含する方法によって、評価される。次いで、薬物濃度は、上記溶液の蛍光読み取り値に基づいて計算され得る。

40

【0091】

例えば、上記リナクロチド組成物の生物活性は、以下の方法を使用して評価および定量され得るが、他の方法もまた利用可能である。上記組成物を、*pH* 4.5 を有する 60 m

50

1 のリン酸緩衝液を含むメスフラスコに加え、上記フラスコを 60 分間にわたって振盪する。次いで、上清のうちの 0.2 ml を取り出し、GCC でコーティングされている 96 ウェルプレートの 1 個以上のウェルに加える。上記プレートを密封し、37 で 2 時間にわたってインキュベートする。インキュベーションの最後に、上記サンプルを除去し、上記プレートをリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で洗浄する。次いで、結合したリナクロチドを、1 時間にわたって室温で、ブロッキング緩衝液中、フルオレセインイソシアネート (FITC) で標識した GCC (例えば、Sigma-Aldrich Inc. から入手可能) とともにインキュベートする。インキュベーション後、上記ウェルを PBS で洗浄する。最終生成物の蛍光強度を、例えば、プレートリーダーを使用することによって検出する。次いで、上記リナクロチド濃度を、上記溶液の蛍光読み取り値に基づいて計算する。

10

【0092】

(定義)

本明細書で使用される場合、別段示されなければ、「リナクロチド」とは、Cys₁ Cys₂ Glu₃ Tyr₄ Cys₅ Cys₆ Asn₇ Pro₈ Ala₉ Cys₁₀ Thr₁₁ Gly₁₂ Cys₁₃ Tyr₁₄ というアミノ酸配列 (「リナクロチド」)、ならびにその任意の薬学的に受容可能な塩もしくは水和物、任意のその単離かつ精製された形態、またはそのジスルフィド形態からなるペプチドを表す。「ジスルフィド形態」のリナクロチドとは、以下のシステイニルアミノ酸の間のジスルフィド結合のうちの 1 つ、2 つもしくは 3 つを有するリナクロチドとして本明細書で定義される：Cys₁ と Cys₆ との間のジスルフィド結合、Cys₂ と Cys₁₀ との間のジスルフィド結合、および / もしくは Cys₅ と Cys₁₃ との間のジスルフィド結合。例えば、ジスルフィド形態のリナクロチドは、Cys₁ と Cys₆ との間のジスルフィド結合および Cys₂ と Cys₁₀ との間のジスルフィド結合を含み得る。さらに、ジスルフィド形態のリナクロチドは、Cys₁ と Cys₆ との間のジスルフィド結合および Cys₅ と Cys₁₃ との間のジスルフィド結合を含み得る。さらに、ジスルフィド形態のリナクロチドは、Cys₂ と Cys₁₀ との間のジスルフィド結合および Cys₅ と Cys₁₃ との間のジスルフィド結合を含み得る。

20

【0093】

本明細書で使用される場合、別段示されなければ、用語「単離かつ精製された」とは、例えば、HPLC を使用するクロマトグラフィー純度によって測定される場合、少なくとも 95 % 純粋 (例えば、少なくとも 96 % 純粋、少なくとも 97 % 純粋、少なくとも 98 % 純粋、もしくはさらに少なくとも 99 % 純粋) を意味する。

30

【0094】

用語「～から放出される」とは、上記組成物からのリナクロチドの放出に言及する場合、別段示されなければ、上記リナクロチドがもはや組成物形態の中に残っていないことを意味するために、本明細書で使用される。

【0095】

本明細書で使用される場合、別段示されなければ、「安定化剤」とは、安定化量で上記組成物中に含まれる上記組成物のポリマー、立体的に妨害されている一級アミン (例えば、アミノ酸)、もしくはカチオン (例えば、金属カチオン) 成分を表す。例えば、ポリマー安定化剤は、安定化量で上記組成物中に含まれるポリマーである。同様に、立体的に妨害されている一級アミン安定化剤は、安定化量で上記組成物中に含まれる立体的に妨害されている一級アミンである。さらに、カチオン安定化剤は、安定化量で上記組成物中に含まれるカチオンである。

40

【0096】

本明細書で使用される場合、別段示されなければ、「安定化量」とは、上記組成物内のポリマー、立体的に妨害されている一級アミン (例えば、アミノ酸)、もしくはカチオン成分の濃度であって、上記成分が、同じ成分の安定化量を有さない類似組成物と比較した場合、上記組成物中のリナクロチドの安定性を増大させる濃度を表す。

50

【 0 0 9 7 】

本明細書で使用される場合、別段示されなければ、用語「使用環境に入る」とは、上記組成物と、これが投与される患者の唾液、胃液、もしくは腸液との接触、または唾液、胃液、もしくは腸液を模倣することが意図された流体（例えば、pH 4.5を有する攪拌された緩衝溶液、攪拌された0.1N HCL溶液、pH 6.8を有する攪拌された緩衝溶液、または酵素を含まない擬似腸液の攪拌された溶液）との接触を意味する。

【 0 0 9 8 】

本明細書で使用される場合、別段示されなければ、用語「攪拌される」とは、溶液に言及するために使用される場合、上記溶液が、50rpmでUSP Apparatus II、または100rpmでUSP Apparatus Iなどを使用して攪拌されることを意味する。

10

【 0 0 9 9 】

本明細書で使用される場合、別段示されなければ、「治療上有効な量」とは、ある様子、障害もしくは状態を処置するために哺乳動物に投与される場合、処置（以下に定義されるとおり）をもたらすに十分であるリナクロチドもしくはその薬学的に受容可能な塩の量を意味する。上記「治療上有効な量」は、上記化合物、上記疾患およびその重篤度、ならびに処置されるべき哺乳動物の年齢、性別、体重、身体的状態および応答性に依存して変わる。例えば、リナクロチド、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは水和物の治療上有効な量は、胃腸障害（過敏性腸症候群、便秘型過敏性腸症候群、慢性便秘、オピオイド誘導性便秘および／もしくは消化不良が挙げられる）を処置するのに有効な量であり得る。

20

【 0 1 0 0 】

本明細書で使用される場合、別段示されなければ、「薬学的に受容可能な」とは、動物もしくはヒトにおいてインビボでの使用に関して生物学的にもしくは薬理的に適合性であることを意味し、好ましくは、動物における使用に関して、そして、より具体的にはヒトにおける使用に関して、連邦政府もしくは州政府の規制当局によって承認されているか、または米国薬局方もしくは他の一般的に認知された薬局方に列挙されていることを意味する。

【 0 1 0 1 】

本明細書で使用される場合、別段示されなければ、用語「処置する」とは、その全ての動詞形態において、被験体における障害の少なくとも1つの症状を軽減、改善、予防、および／もしくは管理することを意味するために本明細書において使用され、上記障害としては、例えば、胃腸障害（例えば、過敏性腸症候群、便秘型過敏性腸症候群、慢性便秘、オピオイド誘導性便秘、消化不良、もしくはこれらの症状の組み合わせ）が挙げられる。本発明の意味の中で、用語「処置する」とはまた、疾患の始まり（すなわち、疾患の臨床的発現前の期間）を停止、遅延させること、および／または疾患を発症もしくは悪化させるリスクを低下させることを示す。用語「処置」とは、上に定義されるように、「処置する」という行為を意味する。

30

【 0 1 0 2 】

本明細書で使用される場合、別段示されなければ、用語「添加剤」とは、薬学的に受容可能な添加剤を表す。薬学的に受容可能な添加剤としては、結合剤、崩壊剤、分散添加剤、滑沢剤、滑剤、抗酸化剤、コーティング添加剤、希釈剤、界面活性剤、矯味矯臭添加剤、湿潤剤、吸収促進添加剤、制御放出添加剤、凝固防止添加剤、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、これらに限定されない。

40

【 0 1 0 3 】

本明細書で使用される場合、別段示されなければ、「賦形剤」とは、任意の薬学的に受容可能な添加剤、充填剤、結合剤もしくは作用物質である。

【 0 1 0 4 】

本明細書で使用される場合、別段示されなければ、「ストレスのかかった状態」とは、40 および75%相対湿度（RH）を指す。

50

【0105】

本明細書で使用される場合、別段示されなければ、用語「約」および「およそ」とは、当業者によって決定される場合に、特定の値についての許容可能な誤差範囲内を意味し、これは、一部は、その値がどのように測定されるかもしくは決定されるか（すなわち、測定システムの制限）に依存する。例えば、「約」は、当該分野の実務によれば、1標準偏差の範囲内、もしくは1標準偏差より大きい値の範囲内を意味する。あるいは、「約」は、上記組成物に関して、最大20%、好ましくは、最大10%の範囲のプラスもしくはマイナスを意味し得る。あるいは、特に、生物学的システムもしくはプロセスに関して、上記用語は、ある値の規模内（好ましくは5倍以内、そして、より好ましくは2倍以内）を意味し得る。特定の値は、本願および特許請求の範囲において記載されており、別段示されなければ、用語「約」は、上記特定の値の許容可能な誤差範囲内を意味する。

10

【0106】

本明細書で言及される全ての重量百分率（すなわち、「重量%」および「wt%」およびw/w）は、別段示されなければ、上記薬学的組成物の総重量に対して測定される。

【0107】

用語「～から本質的になる」およびその変形は、上記組成物に言及するために使用される場合、上記組成物が、リナクロチドおよび他の所望の薬学的に不活性な添加剤、賦形剤、および/もしくは成分（例えば、ポリマー、立体的に妨害されている一級アミン、カチオン、充填剤、結合剤、キャリア、賦形剤、希釈剤、崩壊添加剤、滑沢剤、溶媒、分散剤、コーティング添加剤、吸収促進添加剤、加水分解生成物、ホルムアルデヒドイミン生成物、酸化生成物、アセチル化生成物、脱アミド化生成物、マルチマー、制御放出添加剤、凝固防止添加剤、抗菌添加剤、保存剤、甘味添加剤、着色剤、矯味矯臭剤、乾燥剤、可塑剤、染料など）を含み、他の活性な薬学的成分を含まないことを意味するために本明細書で使用される。

20

【実施例】

【0108】

以下の実施例は、本発明の例示に過ぎず、本発明によって包含される多くのバリエーションおよび等価物が、本開示をよめば当業者に明らかになるように、本発明の範囲を限定するとはいかようにも解釈されるべきではない。

【0109】

別段示されなければ、以下の試験を実施例の節において使用した：

1) リナクロチド組成物の安定性。 安定性評価のために、リナクロチド組成物（理論上0.15mg、実際は、0.135mg）を、乾燥剤入りのHDPEボトルに入れ、40/75%RH（「ストレスのかかった状態」）の下で貯蔵した。リナクロチドの量を、最初に、およびストレスのかかった状態での貯蔵の3ヶ月後、6ヶ月後、9ヶ月後、12ヶ月後もしくは18ヶ月後にアッセイした。上記リナクロチドの濃度を分析し、以下の移動相勾配でHPLC法を使用して分析および定量した：移動相A：76%の水および24%のアセトニトリルおよび0.1%のトリフルオロ酢酸を含む溶媒中に、50mMの過塩素酸ナトリウム；移動相B：5%の水および95%のアセトニトリルおよび0.1%のトリフルオロ酢酸を含む溶媒中に、50mMの過塩素酸ナトリウム；流速：0.6ml/分；カラム：YMC Pro C18, 150mm x 3mm ID, 3μmもしくは等価；カラム温度：40；蛍光検出：励起：274nm；発光：303nm；注入体積：100μl。

40

【0110】

2) 上記薬学的組成物における総分解生成物の分析： 分解生成物の分析を、以下の条件を使用するHPLC法を使用して行った：移動相A：水：アセトニトリル 98：2（0.1%（v/v）のトリフルオロ酢酸を含む）；移動相B：水：アセトニトリル 5：95（0.1%（v/v）のトリフルオロ酢酸を含む）；流速：0.6ml/分；カラム：YMC Pro C18, 150mm x 3mm ID, 3μmもしくは等価物；カラム温度：40；UV検出：励起：220nm；注入体積：50μl。上記組成物中の

50

分解生成物のパーセンテージでの量を、HPLCクロマトグラム中の全てピークの面積を定量して「総ピーク面積」を得、各分解生成物のピーク面積を上記層ピーク面積で除算することによって計算した。

【0111】

3) 溶解試験： 上記組成物の溶解能を、USP Apparatus II (Paddle, 50 rpm) を使用して、リン酸緩衝液 (pH 4.5) 中で評価した。

【0112】

(実施例1：リナクロチド即時放出 (IR) 錠剤)

1000 g の HCl 溶液 (0.0001 N, pH 4) を容器中に秤量し、PVP (50 % の理論的重量)、リナクロチド、塩化カルシウム、およびロイシンを、透明なコーティング溶液が得られるまで、混合しながら上記 HCl 溶液に添加した。イソマルトおよび PVP (50 % の理論的重量) を上記流動床 (Glatt GCGP 3.1, Glatt, Ramsey NJ) のボウルに入れ、上記粉末を流動化することによって2分間混合した。上記コーティング溶液を、上記流動化した粉末の上に10 g / 分の速度で上からスプレーした。上記顆粒を、40 の製品温度において20分にわたって乾燥させた。上記顆粒を、外に出し、20メッシュ手篩を通してふるいにかけた。上記リナクロチド顆粒、イソマルト、およびクロスボピドンを秤量し、20メッシュ手篩を通して一緒にふるいにかかけ、V-ブレンダーシェル (Patterson-Kelly (East Stroudsburg, Pennsylvania) から市販されている) へと入れ、20分間にわたって混合した。タルクを秤量し、20メッシュ手篩を通してふるいにかかけ、上記V-ブレンダーへ添加し、3分間にわたって混合した。ステアリン酸マグネシウムを秤量し、20メッシュ手篩を通してふるいにかかけ、上記V-ブレンダーに添加し、3分間にわたって混合した。上記ブレンドを外に出し、錠剤プレスのホッパーに添加した。上記リナクロチド錠剤を重量200 mg および硬度4~6 kpで圧縮した。得られた異なる強度のリナクロチドIR錠剤の組成を、表1および表2に示す。

【0113】

【表1】

表1:リナクロチドIR錠剤、0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
イソマルト	134.1	670.5
クロスボピドン	10	50
ステアリン酸マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 1 1 4 】

【 表 2 】

表2:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成 (mg/錠剤)						
	0.05	0.75	0.15	0.14	0.3	0.6	0.9
リナクロチド	0.05	0.75	0.15	0.14	0.3	0.6	0.9
イソマルト	17	25	50	46.7	100	200	300
ロイシン	0.12	0.18	0.36	0.34	0.72	1.44	2.16
塩化カルシウム	0.27	0.41	0.82	0.77	1.64	3.28	4.92
PVP K30 LP	0.7	1.1	2.2	2.05	4.4	8.8	13.2
イソマルト	44.7	67.05	134.1	137.5	268.1	536.2	804.3
クロスホピドン	3.3	5	10	10	20	40	60
ステアリン酸 マグネシウム	0.5	0.75	1.5	1.5	3	6	9
タルク	0.3	0.5	1	1	2	4	6
合計	67	100	200	200	800	1600	2400

10

20

表 3 に示されるように、表 1 に示される組成物の安定性および溶解能を評価した。

【 0 1 1 5 】

【 表 3 】

表3:リナクロチドIR錠剤の安定性および溶解能

条件	リナクロチド (μg /錠剤)	(pH 4.5)での溶解%			総分解%
		15 分	30 分	45 分	
最初	133.4	79	98	98	1.96
40°C/75% RH, 1 ヶ月	135	82	97	98	2.74
40°C/75% RH, 3 ヶ月	127.8	64	84	85	4.19
40°C/75% RH, 6 ヶ月	124	81	81	81	5.48

30

40

(実施例 2)

表 4 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、実施例 1 に記載されるのと同じ様式で調製した。上記リナクロチド I R 錠剤 (0 . 1 3 5 m g / 2 0 0 m g , 乾燥剤入り H D P E ボトル) の溶解および安定性を、表 5 に示されるように、4 0 / 7 5 % R H において評価した。

【 0 1 1 6 】

【表 4】

表4 リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【0117】

【表 5】

表5:リナクロチドIR錠剤の安定性および溶解能

条件	総リナクロチド (μ g/錠剤)	(pH 4.5)での溶解%			総分解%
		15 分	30 分	45 分	
最初	140.1	84.6	97	97	2.35
40°C /75% RH, 1ヶ月	141.3	93.1	95	95	2.74
40°C/75% RH, 3ヶ月	136.1	49	85	87	3.54

(実施例 3)

表 6 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、実施例 1 に記載される様式で調製した。リナクロチド I R 錠剤 (0.135mg/200mg, 乾燥剤入り H D P E ボトル) の溶解および安定性を、表 7 に示されるように、40 / 75 % R H において評価した。

【0118】

10

20

30

40

【表 6】

表6:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
リン酸水素カルシウム	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポピドン	10	50
ステアリン酸マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【0119】

【表 7】

表7:リナクロチドIR錠剤の安定性および溶解能

条件	総リナクロチド (μ g/錠剤)	(pH 4.5)での溶解%			総分解%
		15 分	30 分	45 分	
最初	144.3	78	89	94	2.46
40°C/75, 1ヶ月	136	50	81	86	5.53

(実施例 4)

表 8 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、実施例 1 に記載される様式で調製した。リナクロチド I R 錠剤 (0.15 mg / 200 mg) の溶解および安定性を、表 9 に示されるように、40 / 75 % RH において評価した。

【0120】

10

20

30

【表 8】

表8:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
微結晶性セルロース	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスボピドン	10	50
ステアリン酸マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【0121】

【表 9】

表9:リナクロチドIR錠剤の安定性および溶解能

条件	乾燥剤 (g)	総リナクロチド (μ g/錠剤)	(pH 4.5)での溶解%			総分解%
			15 分	30 分	45 分	
最初	N/A	145.4	80	95	94	2.65
40°C/75, 1ヶ月	5	132	70	84	85	2.56
40°C/75, 3ヶ月	5	121	73	86	85	8.88

(実施例 5)

表 10 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、実施例 1 に記載される様式で調製した。リナクロチド I R 錠剤 (0.15mg/200mg) の溶解および安定性を、表 11 に示されるように、40 / 75 % RH において評価した。

【0122】

10

20

30

40

【表 1 0】

表10:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
マンニトール	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム 二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスボピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【0 1 2 3】

【表 1 1】

表11:リナクロチドIR錠剤の安定性および溶解能

条件	乾燥剤	総リナクロチド (μ g/錠剤)	(pH 4.5)での溶解%			総分解%
	g		15 分	30 分	45 分	
最初	N/A	146.5	84	96	98	1.66

(実施例 6)

表 1 2 に示される成分を含むリナクロチド I R カプセル剤を、実施例 1 に記載されるものに類似のプロセスを使用して調製したが、錠剤プレスは使用しなかった。

【0 1 2 4】

10

20

30

【表 1 2】

表12. リナクロチドビーズ(600 μ g/225mg)

成分	% W/W	量/単位(mg)
リナクロチド	0.267	0.600
HPMC(Methocel E5 Premium LV)	0.7	1.575
塩化カルシウム二水和物	1.54	3.47
ロイシン	0.68	1.54
微結晶性セルロース, NF (Gelphere CP305 ビーズ)	96.8	217.8
塩酸, NF (36.5-38%)	-----	-----
精製水, USP	-----	-----
合計	100.0	225.0

10

20

上記リナクロチドIRカプセル剤(45ccボトル中に35カプセル剤, 2g乾燥剤入り)の安定性および溶解を、表13に示されるように、40 / 75 % RHにおいて評価した。

【0 1 2 5】

【表 1 3】

表13. リナクロチドカプセル剤(150 μ g)の安定性

カプセル剤	条件	アッセイ	総分解%	溶解%	
				15 分	30 分
150 μ g、サイズ2のゼラチンカプセル剤のビーズ	最初	100.4	1.77	86	94
	40/75, 1ヶ月	97.4	1.77		
	40/75, 2ヶ月	97.8	2.79	90	94
	40/75, 3ヶ月	98	3.46		
	40/75, 6ヶ月	92.3	7.98	71	78

30

40

(実施例7)

表14に示される成分を含むリナクロチドIR錠剤を、実施例1に記載されるように調製した。

【0 1 2 6】

【表 1 4】

表14:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム 二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
イソマルト	134.1	670.5
クロスカルメロース ナトリウム	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

上記リナクロチドIR錠剤の安定性および溶解を、表15に示されるように、40 / 75 % RHにおいて評価した。

【0127】

10

20

30

【表 1 5】

表15: 150 μ gの錠剤、60ccボトル中35錠、5gの乾燥剤入り。

崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウムを使用

時間	アッセイ*	最初の アッセイ%	総分解	溶解(正規化)		
				15 分	30 分	45 分
最初	77.2	100	2.27	100	100	100
40/75, 1ヶ月	74.3	96.2	2.09			
40/75, 2ヶ月	78.8	102	2.15			
40/75, 3ヶ月	76.8	99.5	1.52	90	90	93
30/65, 3ヶ月	77.3	100.1	1.19			

10

20

(実施例 8)

表 1 6 に示される成分を含むリナクロチド I R カプセル剤を、実施例 6 に記載されるものに類似のプロセスを使用して調製し得る。

【 0 1 2 8 】

【表 1 6】

表16

成分	重量(g)	重量%
リナクロチド	2.94	0.3
イソマルト	909	90.9
ロイシン	22.9	2.29
塩化カルシウム二水和物	25.7	2.57
PVP	40	4
0.0001N HCl	1000*	
ゼラチンカプセル	18,000	
合計	999.94	100.0

30

40

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 9)

表 1 7 に示される成分を含むリナクロチド I R カプセル剤を、実施例 6 に記載されるものに類似のプロセスを使用して調製し得る。

【 0 1 2 9 】

【表 17】

表17

成分	重量(g)	重量%
リナクロチド	8.8	0.3
イソマルト	2805	93.5
ロイシン	20.6	0.69
塩化カルシウム二水和物	46.2	1.54
PVP	120	4
0.0001N HCl	1000*	
ゼラチンカプセル	18,000	
合計	3000.6	100.03

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 10)

表 18 に示される成分を含むリナクロチド I R カプセル剤を、実施例 6 に記載されるものに類似のプロセスを使用して調製し得る。

【 0 1 3 0 】

【表 18】

表18

成分	重量(g)	重量%
リナクロチド	2.94	0.3
マンニトール	933	93.3
ロイシン	11.5	1.15
塩化カルシウム 二水和物	12.9	1.29
PVP	40	4
0.0001N HCl	1000*	
ゼラチンカプセル	18,000	
合計	1000.34	100.0

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 11)

表 19 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 3 1 】

10

30

40

【表 19】

表19:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
PVA	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 1 2)

表 2 0 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、粒状充填剤として α 化デンプンを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 3 2 】

10

20

【表 2 0】

表20:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
α 化デンプン	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム 二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスボピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 1 3)

表 2 1 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、粒状充填剤としてトレハロースを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 3 3 】

10

20

【表 2 1】

表21:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
トレハロース	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスボビドン	10	50
ステアリン酸マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 1 4)

表 2 2 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、粒状充填剤としてエリスリトールを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 3 4 】

10

20

【表 2 2】

表22:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
エリスリトール	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 1 5)

表 2 3 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、粒状充填剤としてマルチトールを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 3 5 】

10

20

【表 2 3】

表23: リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
マルチトール	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 1 6)

表 2 4 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、粒状充填剤としてラクトースを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 3 6 】

10

20

【表 2 4】

表24:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
ラクトース	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 17)

表 2 5 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、粒状充填剤としてグルコースを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【0 1 3 7】

10

20

【表 2 5】

表25:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
グルコース	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポピドン	10	50
ステアリン酸マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 1 8)

表 2 6 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてイソロイシンを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 3 8 】

10

20

【表 2 6】

表26:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
イソロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポピドン	10	50
ステアリン酸マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 19)

表 2 7 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてアスパラギンを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【0139】

【表 2 7】

表27:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
アスパラギン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 20)

表 28 に示される成分を含むリナクロチド IR 錠剤を、安定化剤としてグルタミンを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【0140】

【表 28】

表28:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
グルタミン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 21)

表 29 に示される成分を含むリナクロチド IR 錠剤を、安定化剤としてグルタミン酸を使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【0141】

10

20

30

【表 2 9】

表29:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
グルタミン酸	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスボピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 2 2)

表 3 0 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてヒスチジンを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 4 2 】

【表 3 0】

表30:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ヒスチジン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスボピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 2 3)

表 3 1 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてグリシンを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 4 3 】

【表 3 1】

表31:リナクロチドIR錠剤, 0. 15mg/200mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
グリシン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 2 4)

表 3 2 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてシステインを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 4 4 】

10

20

30

【表 3 2】

表32:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
システイン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 2 5)

表 3 3 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてアラニンを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 4 5 】

【表 3 3】

表33:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
アラニン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 2 6)

表 3 4 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてセリンを使用し

て、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 4 6 】

【 表 3 4 】

表34:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
セリン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 2 7)

表 3 5 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてスレオニンを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 4 7 】

10

20

30

【表 3 5】

表35:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
スレオニン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 2 8)

表 3 6 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてチロシンを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 4 8 】

【表 3 6】

表36:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
チロシン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 29)

表 37 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてプロリンを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【0149】

【表 37】

表37:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
プロリン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 30)

表 38 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてトリプトファンを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【0150】

10

20

30

【表 3 8】

表38:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
トリプトファン	0.36	1.8
塩化カルシウム二水和物	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスボピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 3 1)

表 3 9 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤として K C l を使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 5 1 】

10

20

【表 3 9】

表39:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カリウム	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 3 2)

表 4 0 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤として N a C l を使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 5 2 】

10

20

【表 4 0】

表40:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化ナトリウム	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスボピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 3 3)

表 4 1 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤として M g C l ₂ を使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 5 3 】

【表 4 1】

表41:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化マグネシウム	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスボピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 3 4)

表 4 2 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤として $ZnCl_2$ を使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 5 4 】

【表 4 2】

表42:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化亜鉛	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 3 5)

表 4 3 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤として $BaCl_2$ を使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 5 5 】

10

20

30

【表 4 3】

表43:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化バリウム	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 3 6)

表 4 4 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤として $MnCl_2$ を使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【0 1 5 6】

【表 4 4】

表44:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化マンガン	0.82	4.1
PVP K30 LP	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 37)

表 45 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてポロキサマーを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【0157】

【表 45】

表45:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
ポロキサマー(Pluronic(登録商標))	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 38)

表 46 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてゼラチンを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【0158】

10

20

30

【表 4 6】

表46:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
ゼラチン	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスホピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 3 9)

表 4 7 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてキトサンを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【0 1 5 9】

10

20

【表 4 7】

表47:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
キトサン	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 4 0)

表 4 8 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてシクロデキストランを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 6 0 】

【表 4 8】

表48:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
シクロデキストリン	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 4 1)

表 4 9 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてグアールガムを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 6 1 】

【表 4 9】

表 49: リナクロチド I R 錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
グアールガム	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスボビドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 4 2)

表 5 0 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてキサンタンガムを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 6 2 】

10

20

30

【表 5 0】

表50:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
キサントガム	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 4 3)

表 5 1 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてデキストランを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 6 3 】

【表 5 1】

表51:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
デキストラン	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 4 4)

表 5 2 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてデキストリンを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 6 4 】

【表 5 2】

表52:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
デキストリン	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスボピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 4 5)

表 5 3 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてポリエチレンポリプロピレンオキシドを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 6 5 】

10

20

30

【表 5 3】

表53:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
ポリエチレンポリプロピレン オキシド	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 4 6)

表 5 4 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてポリアクリル酸を使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 6 6 】

10

20

【表 5 4】

表54:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
ポリアクリル酸	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスボピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 4 7)

表 5 5 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてヒドロキシルプロピルセルロースを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【0 1 6 7】

10

20

【表 5 5】

表55:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
ヒドロキシプロピルセル ロース	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスボピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 4 8)

表 5 6 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてメチルセルロースを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 6 8 】

10

20

【表 5 6】

表56:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
メチルセルロース	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 4 9)

表 5 7 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてヒドロキシルプロピルメチルセルロースを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 6 9 】

10

20

【表 5 7】

表57:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
ヒドロキシプロピル メチルセルロース	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 5 0)

表 5 8 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてポリ (ビニルスルホン酸ナトリウム) を使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 7 0 】

10

20

【表 5 8】

表58:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
ポリ(ビニルスルホン酸ナトリウム)	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスボピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 5 1)

表 5 9 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてポリエチレングリコールを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 7 1 】

10

20

【表 5 9】

表59:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
ポリエチレングリコール	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスボピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 5 2)

表 6 0 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてポリ(アルギニン)を使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 7 2 】

10

20

【表 6 0】

表60:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
ポリ(アルギニン)	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポビドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 5 3)

表 6 1 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてポリカルボフィルを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 7 3 】

10

20

【表 6 1】

表61:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
ポリカルボフィル	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスポピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 5 4)

表 6 2 に示される成分を含むリナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてポリビニルピロリドン - c o - ビニルアセテートを使用して、実施例 1 に記載されるように調製し得る。

【 0 1 7 4 】

10

20

【表 6 2】

表62:リナクロチドIR錠剤, 0.15mg/200mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.15	0.75
イソマルト	50	250
ロイシン	0.36	1.8
塩化カルシウム	0.82	4.1
ポリビニルピロリドン-co- ビニルアセテート	2.2	11
α 化デンプン	134.1	670.5
クロスホピドン	10	50
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	7.5
タルク	1	5
0.0001N HCl*	—	1100*
総乾燥重量	200.13	1000.7

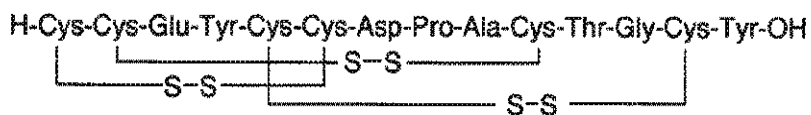
* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 5 5 : リナクロチド加水分解生成物の単離および調製)

リナクロチド加水分解生成物は、7 位の A s n (リナクロチドの番号付けは、N 末端の C y s において 1 で始まる) から A s p への変換として生じる。その構造は、以下に示される：

【0 1 7 5】

【化 5】



リナクロチド加水分解生成物を、標準的な固相ペプチド合成技術を使用して、正体の確認のために独立して合成した。上記リナクロチド加水分解生成物はまた、当該分野で公知の他の方法によって(例えば、クロマトグラフィー技術を使用するリナクロチド調製物からの単離によって、もしくはリナクロチド加水分解生成物(C y s C y s G l u T y r C y s C y s A s p P r o A l a C y s T h r G l y C y s T y r)をコードする核酸の組換え発現、必要に応じて、続いて、そのジスルフィド結合を形成するためのシステイン残基を酸化することによって)、調製されうる。

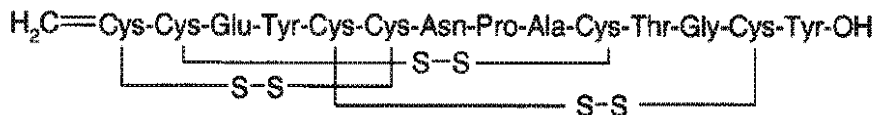
【0 1 7 6】

(実施例 5 6 : 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)

ホルムアルデヒドイミン生成物は、ホルムアルデヒド媒介反応を介して、N 末端の C y s (C y s 1) へのイミンの付加の結果生じる。上記生成物の提唱される構造は、以下に記載される：

【0 1 7 7】

【化 6】



リナクロチドホルムアルデヒドイミン生成物を、リナクロチドとホルムアルデヒド（１：５ モル比）とを無水エタノール中で室温において４日間反応させることによって、正体の確認のために独立して合成した。上記ホルムアルデヒドイミン生成物はまた、当該分野で公知の他の方法によって（例えば、クロマトグラフィー技術を使用するリナクロチド調製物からの単離によって、または化学的ペプチド合成もしくはリナクロチドをコードする核酸の組換え発現、続いて、本明細書に記載されるようにもしくは当該分野で公知の他の方法によってホルミル化し、必要に応じて、続いて、そのジスルフィド結合を形成するために上記システイン残基を酸化することによって）調製されうる。

10

【 0 1 7 8 】

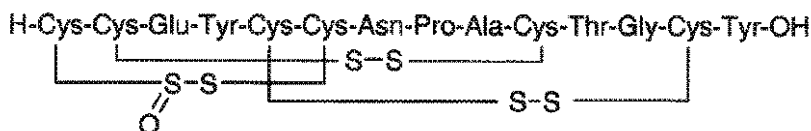
（実施例 5 7：リナクロチド酸化生成物の単離および調製）

リナクロチド酸化生成物は、分子量 1 5 4 2 . 8 を有する。上記酸化生成物は、リナクロチド中の 6 個のシステニル硫黄のうちの 1 個に 1 個の酸素原子が付加する結果としておそらく形成する。上記生成物の 1 つの考えられる構造は、以下に示されるが、当業者は、上記酸素原子が他の 5 個の硫黄のうちのいずれかに結合し得ることを認識する：

20

【 0 1 7 9 】

【化 7】



リナクロチド酸化生成物を、リナクロチドと過酸化水素（３％ 水溶液）とを室温もしくは 4 0 において最大 2 4 時間にわたって反応させることにより、生成した。得られた生成物を、上記酸化生成物で 1 ～ 1 0 % まで富化する。上記リナクロチド酸化生成物をまた、当該分野で公知の他の方法によって（例えば、クロマトグラフィー技術を使用するリナクロチド調製物からの単離によって、または化学ペプチド合成もしくはリナクロチドをコードする核酸の組換え発現、続いて、ジスルフィド結合を形成するためのシステイン残基の酸化、続いて、リナクロチドと過酸化水素もしくは類似の酸化試薬とを反応させて、上記リナクロチド酸化生成物を形成することによって）、調製されうる。

30

【 0 1 8 0 】

（実施例 5 8）

表 6 3 に示される安定化剤対リナクロチドのモル比を有する組成物を調製しうる。

【 0 1 8 1 】

【表 6 3】

表63－安定化剤対リナクロチドのモル比

成分	モル比*	モル比 40	モル比 60	モル比 60	モル比 60
	20				
	mg/g	mg/g	mg/g	mg/g	mg/g
リナクロチド	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
ロイシン	1.3	2.6	3.9	5.1	6.4
塩化カルシウム 二水和物	1.4	2.9	4.3	5.8	7.2
PVP K30 LP	11	11	11	11	11
イソマルト	253.2	250.4	247.7	245	242.3
イソマルト	670.5	670.5	670.5	670.5	670.5
クロスボピドン	50	50	50	50	50
ステアリン酸 マグネシウム	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
タルク	5	5	5	5	5
0.0001N HCl**	1100*	1100*	1100*	1100*	1100*
総乾燥重量	1000.7	1000.7	1000.7	1000.7	1000.7

* モル比20は、CaCl₂対リナクロチドのモル比が20であること、

およびロイシン対リナクロチドのモル比が20であることを意味する。

** 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 5 9)

表 6 4 に示される充填剤対リナクロチドのモル比を有する組成物を調製し得る。

【 0 1 8 2 】

10

20

30

【表 6 4】

表64－異なるレベルの錠剤充填剤を有するリナクロチド錠剤

成分	20% 充填剤	40% 充填剤	60% 充填剤	80% 充填剤	90% 充填剤
	mg/g	mg/g	mg/g	mg/g	mg/g
リナクロチド	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
イソマルト	50	50	50	50	50
ロイシン	0.36	0.36	0.36	0.36	0.36
塩化カルシウム 二水和物	0.82	0.82	0.82	0.82	0.82
PVP K30 LP	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
イソマルト	14.5	38.8	90.1	233.5	700
クロスボピドン	3.35	4	5	5.3	22.7
ステアリン酸 マグネシウム	0.5	0.6	0.7	0.8	3.4
タルク	0.3	0.4	0.5	0.5	2.3
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—
総錠剤重量	72.2	97.3	149.5	293.1	782

* 水を製造プロセスの間に除去する。

(実施例 60：小児適用のためのリナクロチド即時放出 (IR) 錠剤)

1000 g の HCl 溶液 (0.0001 N, pH 4) を、容器中に秤量し、ポリビニルピロリドン (PVP) (理論上の重量の 50%)、リナクロチド、塩化カルシウム、およびロイシンを、透明なコーティング溶液が得られるまで、混合しながら上記 HCl 溶液に添加した。イソマルトおよび PVP (理論上の重量の 50%) を、流動床 (Glatt GCGP 3.0, Glatt, Ramsey NJ) のボウルに入れ、上記粉末を流動化することによって 2 分間混合した。上記コーティング溶液を、上記流動化した粉末の上に 10 g / 分の速度で上からスプレーした。上記顆粒を、40 の製品温度において 20 分にわたって乾燥させた。上記顆粒を、外に出し、20 メッシュ手篩を介してふるいにかけた。上記リナクロチド顆粒、イソマルト、およびクロスカルメロースナトリウムを秤量し、20 メッシュ手篩を通して一緒にふるいにかけ、V - ブレンダーシェル (Patterson - Kelly, East Stroudsburg, Pennsylvania) へと入れ、20 分間にわたって混合した。タルクを秤量し、20 メッシュ手篩を通してふるいにかけ、上記 V - ブレンダーに添加し、3 分間にわたって混合した。ステアリン酸マグネシウムを秤量し、20 メッシュ手篩を介してふるいにかけ、上記 V - ブレンダーに添加し、3 分間にわたって混合した。上記ブレンドを外に出し、錠剤プレスのホッパーに加えた。上記リナクロチド錠剤を、重量 75 mg および硬度 4 ~ 6 k p で圧縮した。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を、表 6 5 および 6 6 に示す。

【0183】

【表 6 5】

表65:リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
イソマルト(粉末)	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
PVP K30 LP	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスカルメロースナトリウム	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5.1
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 1 8 4 】

【表 6 6】

表66:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
イソマルト(粉末)	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
PVP K30 LP	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト(粒状化)	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスカルメロースナトリウム	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 6 1)

表 6 7 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、錠剤充填剤として 化デ

10

20

30

40

50

ンブンおよび崩壊剤としてクロスボピドンを使用して、実施例 60 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 68 に示す。

【 0 1 8 5 】

【表 6 7】

表67:リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤)	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
イソマルト(粉末)	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
PVP K30 LP	2	26.7
α 化デンプン	20.27	270.3
クロスボピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 1 8 6 】

10

20

【表 6 8】

表68:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
イソマルト(粉末)	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
PVP K30 LP	2	4	14	2	6	12	2
α 化デンプン	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスボピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

10

20

(実施例 6 2)

表 6 9 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、粒状充填剤としてリン酸水素カルシウムおよび崩壊剤としてクロスボピドンを使用して、実施例 6 0 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 7 0 に示す。

【 0 1 8 7 】

30

【表 6 9】

表69 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
リン酸水素カルシウム	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
PVP K30 LP	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 1 8 8 】

【表 7 0】

表70:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
リン酸水素カルシウム	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
PVP K30 LP	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 6 3)

表 7 1 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、粒状充填剤として微結晶

10

20

30

40

50

性セルロースを使用して、実施例 6 2 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を表 7 2 に示す。

【 0 1 8 9 】

【表 7 1】

表 71 リナクロチド IR 錠剤, 0. 0005mg/75mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
微結晶性セルロース	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
PVP K30 LP	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 1 9 0 】

10

20

【表 7 2】

表72:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
微結晶性セルロース	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
PVP K30 LP	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスボピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

10

20

(実施例 6 4)

表 7 3 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、粒状充填剤としてマンニトールを使用して、実施例 6 2 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を表 7 4 に示す。

30

【0 1 9 1】

【表 7 3】

表73 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
PVP K30 LP	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスホピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 1 9 2 】

【表 7 4】

表74:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
PVP K30 LP	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスホピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 6 5)

表 7 5 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤として P V A を

10

20

30

40

50

使用して、実施例 6 4 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を表 7 6 に示す。

【 0 1 9 3 】

【 表 7 5 】

表 75 リナクロチド I R 錠剤, 0. 0005mg / 75mg

成分	重量 / 錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール (PVA)	2	26.7
イソマルト (粒状化)	20.27	270.3
クロスボビドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

10

20

【 0 1 9 4 】

【表 7 6】

表76:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 6 6)

表 7 7 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、粒状充填剤としてトレハロースを使用して、実施例 6 5 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 7 8 に示す。

【 0 1 9 5 】

【表 7 7】

表77 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
トレハロース	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール(PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【0196】

【表 7 8】

表78:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
トレハロース	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例67)

表79に示される成分を含む小児用リナクロチドIR錠剤を、安定化剤としてヒドロキ

10

20

30

40

50

シプロピルメチルセルロースを使用して、実施例 65 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を、表 80 に示す。

【 0 1 9 7 】

【表 79】

表79 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポビドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 1 9 8 】

10

20

【表 8 0】

表80:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ヒドロキシプロピルメチルセル ロース(HPMC)	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 6 8)

表 8 1 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、粒状充填剤としてエリスリトールを使用して、実施例 6 6 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 8 2 に示す。

【 0 1 9 9 】

【表 8 1】

表81 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
エリスリトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール(PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポビドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 0 0 】

【表 8 2】

表82:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7 日間 供給	1 ヶ月 供給	3 ヶ月 供給	6 ヶ月 供給	1 年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
エリスリトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポビドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 6 9)

表 8 3 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、粒状充填剤としてマルチ

10

20

30

40

50

トールを使用して、実施例 6 8 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を、表 8 4 に示す。

【 0 2 0 1 】

【表 8 3】

表83 リナクロチドIR錠剤, 0. 0005mg／75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マルチトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール (PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポビドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 0 2 】

10

20

【表 8 4】

表84:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マルチトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

10

20

(実施例 7 0)

表 8 5 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、粒状充填剤としてラクトースを使用して、実施例 6 9 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 8 6 に示す。

【 0 2 0 3 】

【表 8 5】

表85 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
ラクトース	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール(PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスボピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 0 4】

【表 8 6】

表86:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
ラクトース	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスボピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 7 1)

表 8 7 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、粒状充填剤としてグルコ

10

20

30

40

50

ースを使用して、実施例 70 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を、表 88 に示す。

【 0 2 0 5 】

【表 87】

表87 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
グルコース	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール (PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポビドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 0 6 】

10

20

【表 8 8】

表88:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
グルコース	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスボピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 7 2)

表 8 9 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてイソロイシンを使用して、実施例 6 5 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 9 0 に示す。

【 0 2 0 7 】

【表 8 9】

表89 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
イソロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール(PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 0 8 】

【表 9 0】

表90:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
イソロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 7 3)

表 9 1 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてアスパラ

ギンを使用して、実施例 7 2 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を、表 9 2 に示す。

【 0 2 0 9 】

【 表 9 1 】

表91 リナクロチドIR錠剤, 0. 0005mg／75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
アスパラギン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール (PVA)	2	26.7
イソマルト (粒状化)	20.27	270.3
クロスボビドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

10

20

【 0 2 1 0 】

【表 9 2】

表92:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
アスパラギン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポビドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 7 4)

表 9 3 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてグルタミンを使用して、実施例 7 3 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 9 4 に示す。

【 0 2 1 1 】

【表 9 3】

表93 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
グルタミン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール(PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【0 2 1 2】

【表 9 4】

表94 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
グルタミン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 7 5)

表 9 5 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてグリシン

を使用して、実施例 7 4 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を、表 9 6 に示す。

【 0 2 1 3 】

【表 9 5】

表95 リナクロチドIR錠剤, 0. 0005mg／75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
グリシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール (PVA)	2	26.7
イソマルト (粒状化)	20.27	270.3
クロスボビドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

10

20

【 0 2 1 4 】

【表 9 6】

表96:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
グリシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 7 6)

表 9 7 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてヒスチジンを使用して、実施例 7 5 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 9 8 に示す。

【 0 2 1 5 】

【表 9 7】

表97 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ヒスチジン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール (PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 1 6 】

【表 9 8】

表98 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ヒスチジン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 7 7)

表 9 9 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてチロシンを使用して、実施例 7 6 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 0 0 に示す。

【 0 2 1 7 】

【表 9 9 】

表99 リナクロチドIR錠剤, 0. 0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
チロシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール (PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスボピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 1 8 】

10

20

【表 100】

表100:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
チロシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

10

20

(実施例 78)

表 101 に示される成分を含む小児用リナクロチド IR 錠剤を、安定化剤としてリジンを使用して、実施例 77 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を、表 102 に示す。

【0219】

【表 101】

表101 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
リジン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール (PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【0220】

【表 102】

表102 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
リジン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例79)

表103に示される成分を含む小児用リナクロチドIR錠剤を、安定化剤としてシスチ

ンを使用して、実施例 78 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を、表 104 に示す。

【 0 2 2 1 】

【 表 1 0 3 】

表103 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
シスチン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール (PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポビドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

10

20

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 2 2 】

【表 104】

表104 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
シスチン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポビドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 80)

表 105 に示される成分を含む小児用リナクロチドIR錠剤を、安定化剤としてアラニンを使用して、実施例 79 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチドIR錠剤の組成を、表 106 に示す。

【0223】

【表 105】

表105 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
アラニン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール(PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【0224】

【表 106】

表106:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
アラニン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 81)

表107に示される成分を含む小児用リナクロチドIR錠剤を、安定化剤としてセリン

10

20

30

40

50

を使用して、実施例 80 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を、表 108 に示す。

【 0 2 2 5 】

【 表 1 0 7 】

表107 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
セリン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール(PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスカルメロースナトリウム	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

10

20

【 0 2 2 6 】

【表 108】

表108:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
セリン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスカルメロースナトリウム	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 82)

表 109 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてスレオニンを使用して、実施例 81 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 110 に示す。

【0227】

【表 1 0 9】

表109 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
スレオニン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール(PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポビドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 2 8】

【表 1 1 0】

表110:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
スレオニン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポビドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 8 3)

表 1 1 1 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてプロリ

10

20

30

40

50

ンを使用して、実施例 8 2 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を、表 1 1 2 に示す。

【 0 2 2 9 】

【 表 1 1 1 】

表111 リナクロチドIR錠剤, 0. 0005mg／75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
プロリン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール (PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

10

20

【 0 2 3 0 】

【表 1 1 2】

表112 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
プロリン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスホピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 8 4)

表 1 1 3 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてトリプトファンを使用して、実施例 8 3 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 1 4 に示す。

【 0 2 3 1】

【表 1 1 3】

表113 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
トリプトファン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルアルコール (PVA)	2	26.7
イソマルト (粒状化)	20.27	270.3
クロスポビドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【0 2 3 2】

【表 1 1 4】

表114:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度 (μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
トリプトファン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポビドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計 (mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 8 5)

表 1 1 5 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてロイシ

10

20

30

40

50

ンおよび塩化カリウムを使用して、実施例 8 4 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 1 6 に示す。

【 0 2 3 3 】

【 表 1 1 5 】

表115 リナクロチドIR錠剤, 0. 0005mg／75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カリウム	0.003	0.04
ポリビニルアルコール(PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスボビドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

10

20

【 0 2 3 4 】

【表 1 1 6】

表116 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カリウム	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスボピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

10

20

(実施例 8 6)

表 1 1 7 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤として塩化ナトリウムを使用して、実施例 8 5 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 1 8 に示す。

【 0 2 3 5 】

【表 1 1 7】

表117 リナクロチドIR錠剤、0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化ナトリウム	0.003	0.04
ポリビニルアルコール(PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポビドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 3 6 】

【表 1 1 8】

表118 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化ナトリウム	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポビドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 8 7)

表 1 1 9 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤として塩化マ

グネシウムを使用して、実施例 8 6 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を、表 1 2 0 に示す。

【 0 2 3 7 】

【表 1 1 9】

表119 リナクロチドIR錠剤, 0. 0005mg／75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化マグネシウム	0.003	0.04
ポリビニルアルコール (PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポビドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

10

20

【 0 2 3 8 】

【表 1 2 0】

表120 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化マグネシウム	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 8 8)

表 1 2 1 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤として塩化鉄を使用して、実施例 8 7 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 2 2 に示す。

【 0 2 3 9 】

【表 1 2 1】

表121 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化鉄	0.003	0.04
ポリビニルアルコール (PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 4 0 】

【表 1 2 2】

表122 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度 (μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化鉄	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計 (mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 8 9)

表 1 2 3 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤として塩化銅

10

20

30

40

50

を使用して、実施例 88 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を、表 124 に示す。

【 0 2 4 1 】

【 表 1 2 3 】

表123 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化銅	0.003	0.04
ポリビニルアルコール (PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポビドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

10

20

【 0 2 4 2 】

【表 1 2 4】

表124 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化銅	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 9 0)

表 1 2 5 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤として塩化亜鉛を使用して、実施例 8 9 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 2 6 に示す。

【 0 2 4 3 】

【表 1 2 5】

表125 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化亜鉛	0.003	0.04
ポリビニルアルコール (PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 4 4】

【表 1 2 6】

表126:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化亜鉛	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 9 1)

表 1 2 7 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤として塩化ア

10

20

30

40

50

ルミニウムを使用して、実施例 90 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を、表 128 に示す。

【 0 2 4 5 】

【 表 1 2 7 】

表127 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化アルミニウム	0.003	0.04
ポリビニルアルコール (PVA)	2	26.7
イソマルト (粒状化)	20.27	270.3
クロスボピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

10

20

【 0 2 4 6 】

【表 1 2 8】

表128:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化アルミニウム	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポビドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 9 2)

表 1 2 9 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤として塩化バリウムを使用して、実施例 9 1 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 3 0 に示す。

【 0 2 4 7 】

【表 1 2 9】

表129 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化バリウム	0.003	0.04
ポリビニルアルコール (PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 4 8】

【表 1 3 0】

表130 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化バリウム	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 9 3)

表 1 3 1 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤として塩化マ

ンガンを使用して、実施例 9 2 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を、表 1 3 2 に示す。

【 0 2 4 9 】

【表 1 3 1】

表131 リナクロチド 表11 リナクロチドIR錠剤, 0. 0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化マンガン	0.003	0.04
ポリビニルアルコール (PVA)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

10

20

【 0 2 5 0 】

【表 1 3 2】

表132 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化マンガン	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルアルコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポビドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 9 4)

表 1 3 3 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤として P l u r o n i c を使用して、実施例 6 4 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 3 4 に示す。

【 0 2 5 1】

【表 1 3 3】

表133 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
Pluronic(登録商標)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 5 2】

【表 1 3 4】

表134 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
Pluronic(登録商標)	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 9 5)

表 1 3 5 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてゼラチ

10

20

30

40

50

ンを使用して、実施例 9 4 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 3 6 に示す。

【 0 2 5 3 】

【 表 1 3 5 】

表135 リナクロチドIR錠剤, 0. 0005mg／75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ゼラチン	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスボビドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 5 4 】

10

20

【表 1 3 6】

表136:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ゼラチン	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポビドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 9 6)

表 1 3 7 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてキトサンを使用して、実施例 9 5 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 3 8 に示す。

【 0 2 5 5 】

【表 1 3 7】

表137 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
キトサン	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 5 6 】

【表 1 3 8】

表138 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
キトサン	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 9 7)

表 1 3 9 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてシクロ

10

20

30

40

50

デキストリンを使用して、実施例 9 6 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を、表 1 4 0 に示す。

【 0 2 5 7 】

【 表 1 3 9 】

表139 リナクロチドIR錠剤, 0. 0005mg／75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
シクロデキストリン	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスボピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

10

20

【 0 2 5 8 】

【表 1 4 0】

表140 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド ²	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
シクロデキストリン	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 9 8)

表 1 4 1 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてグアールガムを使用して、実施例 9 7 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 4 2 に示す。

【 0 2 5 9 】

【表 1 4 1】

表141 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
グアールガム	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【0 2 6 0】

【表 1 4 2】

表142 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
グアールガム	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 9 9)

表 1 4 3 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてキサン

10

20

30

40

50

タンガムを使用して、実施例 98 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を、表 144 に示す。

【 0 2 6 1 】

【 表 1 4 3 】

表143 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
キサントガム	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスボピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 6 2 】

10

20

【表 1 4 4】

表144 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
キサンタンガム	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

10

20

(実施例 1 0 0)

表 1 4 5 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてデキストランを使用して、実施例 9 9 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 4 6 に示す。

【 0 2 6 3 】

【表 1 4 5】

表145 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
デキストラン	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 6 4】

【表 1 4 6】

表146:異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
デキストラン	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 1 0 1)

表 1 4 7 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてデキス

10

20

30

40

50

トリンを使用して、実施例 100 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を、表 148 に示す。

【 0 2 6 5 】

【 表 1 4 7 】

表147 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
デキストリン	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポビドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 6 6 】

10

20

【表 1 4 8】

表148 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
デキストリン	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスボビドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 1 0 2)

表 1 4 9 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてポリエチレンポリプロピレンオキシドを使用して、実施例 1 0 1 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 5 0 に示す。

【 0 2 6 7】

【表 1 4 9】

表149 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリエチレンポリプロピレンオキシド	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 6 8】

【表 1 5 0】

表150 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリエチレンポリプロピレンオ キシド	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 1 0 3)

表 1 5 1 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてポリアクリル酸を使用して、実施例 1 0 2 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 5 2 に示す。

【 0 2 6 9 】

【 表 1 5 1 】

表 151 リナクロチド I R 錠剤, 0. 0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリアクリル酸	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスボピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 7 0 】

10

20

【表 1 5 2】

表152 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリアクリル酸	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポビドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 1 0 4)

表 1 5 3 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてヒドロキシプロピルセルロースを使用して、実施例 1 0 3 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 5 4 に示す。

【 0 2 7 1 】

【表 1 5 3】

表153 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスボピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【0 2 7 2】

【表 1 5 4】

表154 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスボピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

10

20

30

40

50

(実施例 1 0 5)

表 1 5 5 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてメチルセルロースを使用して、実施例 1 0 4 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 5 6 に示す。

【 0 2 7 3 】

【 表 1 5 5 】

表155 リナクロチドIR錠剤, 0. 0005mg／75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
メチルセルロース	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポビドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 7 4 】

【表 1 5 6】

表156 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
メチルセルロース	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスボピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 1 0 6)

表 1 5 7 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてポリ(ビニルスルホン酸ナトリウム)を使用して、実施例 1 0 5 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 5 8 に示す。

【 0 2 7 5 】

【表 1 5 7】

表157 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量/錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリ(ビニルスルホン酸ナトリウム)	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスホピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 7 6 】

【表 1 5 8】

表158 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリ(ビニルスルホン酸ナトリウム)	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスホピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

10

20

30

40

50

(実施例 107)

表 159 に示される成分を含む小児用リナクロチド IR 錠剤を、安定化剤としてポリエチレングリコールを使用して、実施例 106 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド IR 錠剤の組成を、表 160 に示す。

【0277】

【表 159】

表159 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリエチレングリコール	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスボピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【0278】

【表 1 6 0】

表160 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリエチレングリコール	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 1 0 8)

表 1 6 1 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてポリカルボフィルを使用して、実施例 1 0 7 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 6 2 に示す。

【 0 2 7 9 】

【表 1 6 1】

表161 リナクロチドIR錠剤, 0.0005mg/75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリカルボフィル	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスボピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 8 0 】

【表 1 6 2】

表162 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7 日間 供給	1 ヶ月 供給	3 ヶ月 供給	6 ヶ月 供給	1 年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリカルボフィル	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスボピドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

(実施例 1 0 9)

表 1 6 3 に示される成分を含む小児用リナクロチド I R 錠剤を、安定化剤としてポリビ

ニルピロリドン - c o - ビニルアセテートを使用して、実施例 1 0 8 に記載されるように調製し得る。得られた異なる強度のリナクロチド I R 錠剤の組成を、表 1 6 4 に示す。

【 0 2 8 1 】

【 表 1 6 3 】

表163 リナクロチドIR錠剤、0.0005mg／75mg

成分	重量／錠剤	理論上の重量
	(mg)	mg/g
リナクロチド	0.0005	0.007
マンニトール	48	640
ロイシン	0.001	0.013
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.04
ポリビニルピロリドン-co-ビニルアセテート	2	26.7
イソマルト(粒状化)	20.27	270.3
クロスポピドン	3.75	50
ステアリン酸マグネシウム	0.6	7.5
タルク	0.38	5
0.0001N HCl*	—	—
総乾燥重量	75	1000

* 水を製造プロセスの間に除去する。

【 0 2 8 2 】

10

20

【表 1 6 4】

表164 異なる強度のリナクロチドIR錠剤

成分	錠剤組成物の強度(μg)						
	0.5	1	3.5	15	45	90	180
	単一 用量	単一 用量	7日間 供給	1ヶ月 供給	3ヶ月 供給	6ヶ月 供給	1年 供給
リナクロチド	0.0005	0.001	0.0035	0.015	0.045	0.09	0.18
マンニトール	48	96	336	48	144	288	46.3
ロイシン	0.001	0.002	0.007	0.04	0.12	0.24	0.46
塩化カルシウム二水和物	0.003	0.006	0.021	0.09	0.27	0.54	1.04
ポリビニルピロリドン-co-ビ ニルアセテート	2	4	14	2	6	12	2
イソマルト	20.27	40.54	141.89	20.27	60.81	121.6	43.75
クロスポビドン	3.75	7.5	26.25	3.75	11.25	22.5	5
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.2	4.2	0.6	1.8	3.6	0.75
タルク	0.38	0.76	2.66	0.38	1.14	2.28	0.5
0.0001N HCl*	—	—	—	—	—	—	—
合計(mg)	75	150	525	75	225	450	100

10

20

30

本発明は、本明細書に記載される特定の実施形態によって範囲が限定されないはずである。実際に、本発明の種々の改変は、本明細書に記載される改変に加えて、前述の説明および添付の図面から当業者に明らかである。このような改変は、添付の特許請求の範囲内に入ることが意図される。さらに、全ての値は近似値であり、説明のために提供されることが理解されるべきである。

【0 2 8 3】

全ての特許、特許出願、刊行物、生成物説明、およびプロトコルは、本明細書全体を通じて引用され、これらのの開示は、全ての目的でそれらの全体が本明細書に参考として援用される。

【配列表】

[2013501071000001.app](#)

【手続補正書】

【提出日】平成24年4月13日(2012.4.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

[2013501071000001.app](#)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/044522

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K38/00 A61K9/50 A61K9/16 A61K9/20 A61K9/48
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>ANDRESEN ET AL: "Effect of 5 Days Linaclotide on Transit and Bowel Function in Females With Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA LNKD- DOI:10.1053/J.GASTRO.2007.06.067, vol. 133, no. 3, 1 September 2007 (2007-09-01), pages 761-768, XP022246622, ISSN: 0016-5085 page 761 - page 762</p> <p>----- -/-</p>	2,71-79

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March 2011

Date of mailing of the international search report

06/04/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schifferer, Hermann

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/044522

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VIOLA ANDRESEN, MICHAEL CAMILLERI: "Linacotide Acetate", DRUGS OF THE FUTURE, vol. 33, no. 7, 1 July 2008 (2008-07-01), pages 570-576, XP002576431, ISSN: 0377-8282 the whole document	2,71-79
X	----- MICROBIA, FOREST: "Microbia and Forst Laboratories Announce Preliminary Results of Linacotide Phase 2B Studies", COMMUNICATIONS OF MICROBIA, 4 March 2008 (2008-03-04), pages 1-4, XP002576432, Cambridge the whole document	2,71-79
X	----- CAMILLERI M ET AL: "Challenges to the Therapeutic Pipeline for Irritable Bowel Syndrome: End Points and Regulatory Hurdles", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA LNKD- DOI:10.1053/J.GASTRO.2008.09.005, vol. 135, no. 6, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 1877-1891, XP025779383, ISSN: 0016-5085 [retrieved on 2008-10-09] page 1888, right-hand column, line 55 - lines 60, citation 75	2,71-79
X,P	----- WO 2010/065751 A2 (SYNERGY PHARMACEUTICALS INC [US]; SHAILUBHAI KUNWAR [US]; COMISKEY STE) 10 June 2010 (2010-06-10) paragraph [0110]	1-16, 24-31, 33,71-79
E	----- WO 2011/019819 A1 (FOREST LAB HOLDINGS LTD; MO YUN [US]; DEDHIYA MAHENDRA [US]; CHHETTRY) 17 February 2011 (2011-02-17) table 26 examples 1, 15 claims 1-47	1-79

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/044522

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010065751 A2	10-06-2010	US 2010221329 A1	02-09-2010
WO 2011019819 A1	17-02-2011	NONE	

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 P 1/10 (2006.01)	A 6 1 P	1/10		
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20		
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02		
C 0 7 K 7/08 (2006.01)	C 0 7 K	7/08	Z N A	

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

(72) 発明者 ウィトウスキー, スティーブン
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 1 7 1

(72) 発明者 グロシー, アルフレド
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partment 3 1

(72) 発明者 デディーヤ, マヘンドラ
アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 9 7 0, 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partment 1

F ターム(参考) 4C076 AA37 BB01 DD23 DD27 DD41 DD51 DD67 EE06 EE16 FF33
4C084 AA02 AA03 BA01 BA08 BA18 BA26 CA59 MA05 MA35 MA52
NA03 ZA661 ZA662 ZA721 ZA722
4H045 AA10 AA30 BA16 BA32 EA20 FA10