



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202428307 A

(43) 公開日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 16 日

(21) 申請案號：112138775

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 11 日

(51) Int. Cl. :

A61K47/30 (2006.01)**A61K38/12 (2006.01)****A61K47/38 (2006.01)**

(30) 優先權：2022/10/12

歐洲專利局

22200995.3

2022/10/12

世界智慧財產權組織

PCT/JP2022/038128

2022/12/28

日本

2022-211372

2023/04/19

日本

2023-068715

(71) 申請人：日商中外製藥股份有限公司 (日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)

日本

(72) 發明人：坂口真菜 SAKAGUCHI, MANA (JP)；岩田智哉 IWATA, TOMOYA (JP)；真貝太規 SHINKAI, HIROKI (JP)

(74) 代理人：洪澄文；洪茂

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 106 頁

(54) 名稱

包含胜肽、界面活性劑及聚合物的組成物

(57) 摘要

揭露了一種包含胜肽、特定種類的界面活性劑及特定種類的聚合物的組成物。

【發明摘要】

【中文發明名稱】 包含胜肽、界面活性劑及聚合物的組成物

【中文】

揭露了一種包含胜肽、特定種類的界面活性劑及特定種類的聚合物的組成物。

【指定代表圖】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 包含胜肽、界面活性劑及聚合物的組成物

【技術領域】

【0001】 本發明是關於包含胜肽、界面活性劑及聚合物的組成物。

【先前技術】

【0002】 近年，使用中分子化合物（例如：分子量500~2000），使得能夠以蛋白-蛋白交互作用抑制、致效劑（agonist）、分子伴護蛋白（molecular chaperone）為代表的艱難目標（tough target）進行藥物開發之藥物開發技術受到矚目（非專利文獻1）。

【0003】 作為影響及於醫藥組成物之治療效果的要素之一，可舉出被投予之有效成分在體內之溶解性。特別是，已知近年在藥物開發技術開發中受到矚目之中分子化合物的胜肽，其依賴於所含有之胺基酸殘基的種類及殘基數等而對於體液等水性溶劑的溶解性具有巨大的差異。

[先行技術文獻]

[非專利文獻]

【0004】 [非專利文獻1] FutureMed. Chem., 2009, 1, 1289-1310.

【發明內容】

[發明所欲解決的問題]

【0005】 在以胜肽作為有效成分之醫藥組成物中，自被投予之胜肽在體內高效率地發揮藥效的觀點而言，期望能提高胜肽的溶解性。

【0006】 迄今，未知有透過組合界面活性劑及聚合物來提高胜肽的溶解性的例子。此外，迄今未知有透過組合界面活性劑及聚合物，而在不依賴聚合物所具有的結晶化抑制作用的情形下，提高胜肽的溶解性的例子。

【0007】 本發明的課題，係提供一種包含已提高胜肽之溶解性的胜肽的組成物。

[用以解決問題的手段]

【0008】 本發明者們，察覺在包含胜肽、特定種類的界面活性劑及特定種類的聚合物的組成物中，胜肽的溶解性會提高。再者，本發明者們，察覺若依據這樣的組成物，則即使不依賴聚合物所具有的結晶化抑制作用，仍能提高胜肽的溶解性。

【0009】 本發明例如關於下述。

[1] 一種組成物，包含：固體分散體，其為包含胜肽及選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物的混合物的噴霧乾燥物；以及選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 經丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物 (polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer) ；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮。

[2] 一種為固體分散體的組成物，包含：包含胜肽及選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物的混合物的噴霧乾燥物；且其係為了與選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑併用：：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 經丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮。

[3] 一種組成物，包含：選自由下述(I)~(III)所組成的群組之1個以上的界面活性劑；且其係為了與為包含胜肽及選自由下述(IV)~(VIII)所組成的群組之1個以上的聚合物的混合物的噴霧乾燥物的固體分散體併用：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮。

[4] 一種組成物，包含：固體分散體，其包含胜肽及選自由下述(IV)及(VII)所組成的群組之1個以上的聚合物；以及選自由下述(I)~(III)所組成的群組之1個以上的界面活性劑：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[5] 一種為固體分散體的組成物，包含胜肽及選自由下述 (IV) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物；且其係為了與選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑併用：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[6] 一種組成物，包含選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑；且其係為了與包含胜肽及選自由下述 (IV) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物的固體分散體併用：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

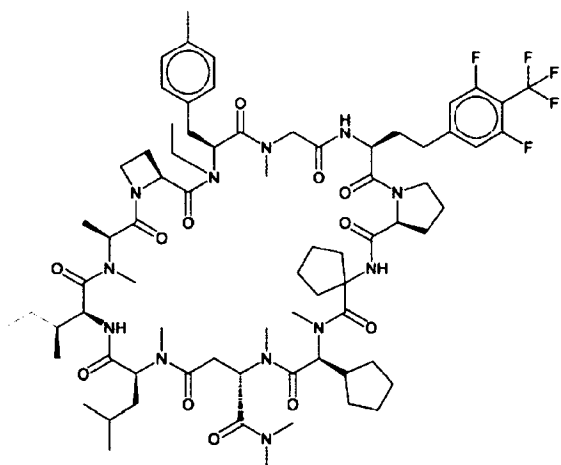
(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮。

[7] 一種組成物，包含：以下述化學式表示之胜肽 (CP02)；選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑；以及選自由下述 (IV)、(V) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物：

[化1]

(CP02)



(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

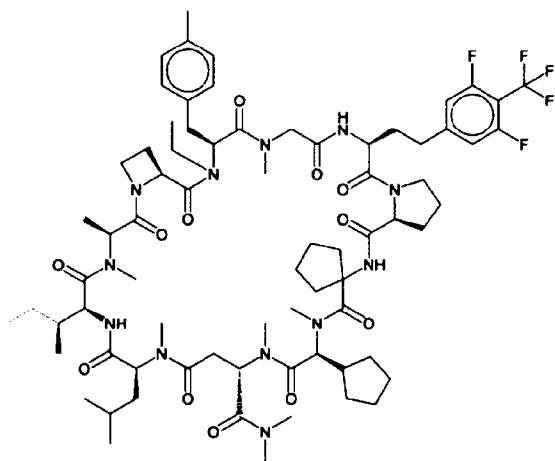
(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VII) 聚乙烷基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[8] 一種組成物，包含：以下述表示之胜肽 (CP02) 以及選自由下述 (IV)、(V) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物；且其係為了與選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑併用：

[化2]

(CP02)



(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸

酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸鉸基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

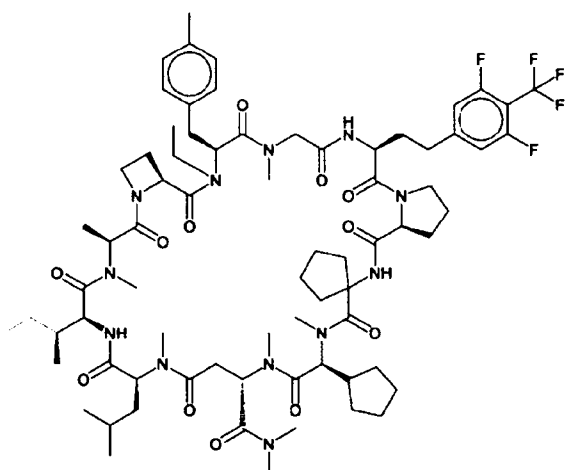
(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[9] 一種組成物，包含選自由下述(I)~(III)所組成的群組之1個以上的界面活性劑；且其係為了與以下述表示之胜肽

(CP02) 以及選自由下述(IV)、(V)、(VII)所組成的群組之1個以上的聚合物併用：

[化3]

(CP02)



(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸鉸基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[10] 一種如 [1] ~ [9] 之任一項記載的組成物，其係醫藥組成物。

[11] 如 [1] ~ [10] 之任一項記載的組成物，前述胜肽的分子量為 500g/mol 以上、 $5,000\text{g/mol}$ 以下。

[12] 如 [1] ~ [10] 之任一項記載的組成物，前述胜肽的分子量為 $1,000\text{g/mol}$ 以上、 $2,000\text{g/mol}$ 以下。

[13] 如 [1] ~ [10] 之任一項記載的組成物，前述胜肽的分子量為 $1,300\text{g/mol}$ 以上、 $1,800\text{g/mol}$ 以下。

[14] 如 [1] ~ [10] 之任一項記載的組成物，前述胜肽的分子量為 $1,400\text{g/mol}$ 以上、 $1,600\text{g/mol}$ 以下。

[15] 如 [1] ~ [14] 之任一項記載的組成物，構成前述胜肽之胺基酸殘基數為5以上、30以下。

[16] 如 [1] ~ [14] 之任一項記載的組成物，構成前述胜肽之胺基酸殘基數為9以上、15以下。

[17] 如 [1] ~ [14] 之任一項記載的組成物，構成前述胜肽之胺基酸殘基數為10以上、14以下。

[18] 如 [1] ~ [14] 之任一項記載的組成物，構成前述胜肽之胺基酸殘基數為11以上、13以下。

[19] 如 [1] ~ [14] 之任一項記載的組成物，構成前述胜肽之胺基酸殘基數為11。

〔20〕如〔1〕~〔19〕之任一項記載的組成物，前述胜肽具有環狀部。

〔21〕如〔20〕記載的組成物，構成前述環狀部之胺基酸殘基數為5以上、15以下。

〔22〕如〔20〕記載的組成物，構成前述環狀部之胺基酸殘基數為9以上、15以下。

〔23〕如〔20〕記載的組成物，構成前述環狀部之胺基酸殘基數為10以上、14以下。

〔24〕如〔20〕記載的組成物，構成前述環狀部之胺基酸殘基數為11以上、13以下。

〔25〕如〔20〕記載的組成物，構成前述環狀部之胺基酸殘基數為11。

〔26〕如〔20〕~〔25〕之任一項記載的組成物，前述環狀部係由28~55員環所構成。

〔27〕如〔20〕~〔25〕之任一項記載的組成物，前述環狀部係由31~46員環所構成。

〔28〕如〔20〕~〔25〕之任一項記載的組成物，前述環狀部係由34~43員環所構成。

〔29〕如〔20〕~〔25〕之任一項記載的組成物，前述環狀部係由34~37員環所構成。

〔30〕如〔20〕~〔25〕之任一項記載的組成物，前述環狀部係由34員環所構成。

〔31〕如〔1〕~〔30〕之任一項記載的組成物，包含於前述胜肽之N-取代胺基酸殘基數為1以上。

〔32〕如〔1〕~〔30〕之任一項記載的組成物，包含於前述胜肽之N-取代胺基酸殘基數為3以上。

〔33〕如〔1〕~〔30〕之任一項記載的組成物，包含於前述胜肽之N-取代胺基酸殘基數為4以上。

〔34〕如〔1〕~〔30〕之任一項記載的組成物，包含於前述胜肽之N-取代胺基酸殘基數為5以上。

〔35〕如〔31〕~〔34〕之任一項記載的組成物，構成前述N-取代胺基酸之主鏈的氮原子係被C₁-C₆烷基取代，前述C₁-C₆烷基亦可為與前述氮原子鍵結之碳原子及前述氮原子共同形成環。

〔36〕如〔31〕~〔34〕之任一項記載的組成物，前述N-取代胺基酸為N-甲基胺基酸或N-乙基胺基酸。

〔37〕如〔31〕~〔34〕之任一項記載的組成物，前述N-取代胺基酸為N-甲基胺基酸。

〔38〕如〔1〕~〔37〕之任一項記載的組成物，前述胜肽包含至少一個β-胺基酸骨架。

〔39〕如〔20〕~〔38〕之任一項記載的組成物，前述胜肽在前述環狀部包含至少一個β-胺基酸骨架。

〔40〕如〔1〕~〔39〕之任一項記載的組成物，包含於前述胜肽之N-非取代胺基酸殘基數為1以上。

〔41〕如〔1〕~〔39〕之任一項記載的組成物，包含於前述胜

肽之N-非取代胺基酸殘基數為2以上。

〔42〕如〔1〕~〔39〕之任一項記載的組成物，包含於前述胜肽之N-非取代胺基酸殘基數為3以上。

〔43〕如〔1〕~〔42〕之任一項記載的組成物，前述胜肽不具有吡啶基。

〔44〕如〔1〕~〔43〕之任一項記載的組成物，前述胜肽不具有取代或無取代的羥基苯基。

〔45〕如〔1〕~〔42〕之任一項記載的組成物，前述胜肽不具有吡啶基及取代或無取代的羥基苯基。

〔46〕如〔1〕~〔45〕之任一項記載的組成物，包含於前述胜肽之芳香環的個數為0~3。

〔47〕如〔1〕~〔45〕之任一項記載的組成物，包含於前述胜肽之芳香環的個數為1~3。

〔48〕如〔1〕~〔47〕之任一項記載的組成物，前述胜肽具有酸性的側鏈時，該酸性的側鏈的pKa為3.5~10。

〔49〕如〔1〕~〔47〕之任一項記載的組成物，前述胜肽具有酸性的側鏈時，該酸性的側鏈的pKa為4.5~10。

〔50〕如〔1〕~〔47〕之任一項記載的組成物，前述胜肽具有酸性的側鏈時，該酸性的側鏈的pKa為5.0~10。

〔51〕如〔1〕~〔50〕之任一項記載的組成物，前述胜肽具有鹼性的側鏈時，該鹼性的側鏈的鹼性pKa (basic pKa) 為4.0~10。

〔52〕如〔1〕~〔50〕之任一項記載的組成物，前述胜肽具有

鹼性的側鏈時，該鹼性的側鏈的鹼性 pK_a 為4.0~9.0。

〔53〕如〔1〕~〔50〕之任一項記載的組成物，前述胜肽具有鹼性的側鏈時，該鹼性的側鏈的鹼性 pK_a 為4.0~8.5。

〔54〕如〔1〕~〔50〕之任一項記載的組成物，前述胜肽具有鹼性的側鏈時，該鹼性的側鏈的鹼性 pK_a 為4.0~7.5。

〔55〕如〔1〕~〔50〕之任一項記載的組成物，前述胜肽具有鹼性的側鏈時，該鹼性的側鏈的鹼性 pK_a 為4.0~7.2。

〔56〕如〔1〕~〔55〕之任一項記載的組成物，前述胜肽的 $ClogP$ 為4以上、25以下。

〔57〕如〔1〕~〔55〕之任一項記載的組成物，前述胜肽的 $ClogP$ 為6以上、23以下。

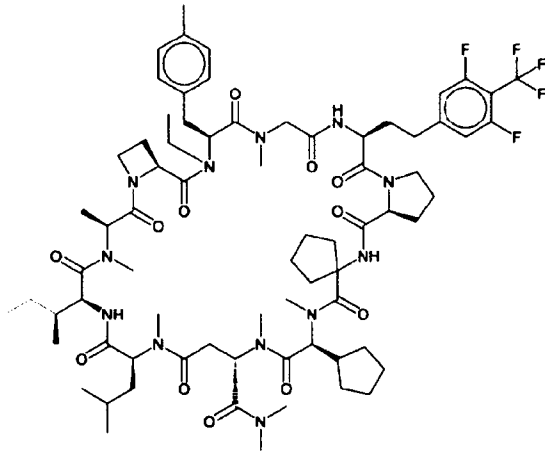
〔58〕如〔1〕~〔55〕之任一項記載的組成物，前述胜肽的 $ClogP$ 為8以上、21以下。

〔59〕如〔1〕~〔55〕之任一項記載的組成物，前述胜肽的 $ClogP$ 為9以上、20以下。

〔60〕如〔1〕~〔59〕之任一項記載的組成物，前述胜肽的 $ClogP$ 為以下述表示之胜肽（CP02）的 $ClogP$ 值以上。

[化4]

(C P 0 2)



[61] 如 [1] ~ [60] 之任一項記載的組成物，前述胜肽的 ClogP / 胺基酸殘基數為 1.0 以上、1.8 以下。

[62] 如 [1] ~ [60] 之任一項記載的組成物，前述胜肽的 ClogP / 胺基酸殘基數為 1.0 以上、1.7 以下。

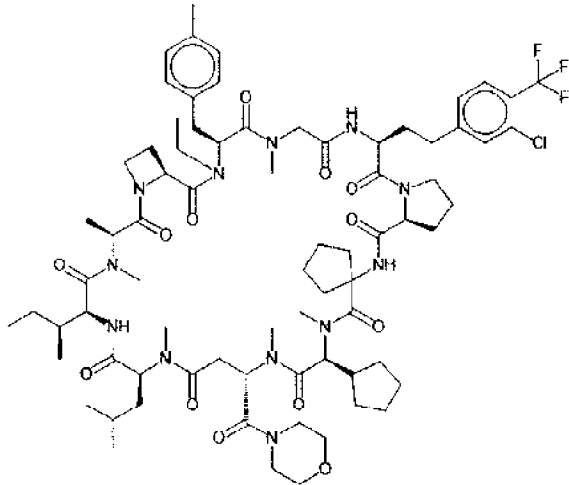
[63] 如 [1] ~ [60] 之任一項記載的組成物，前述胜肽的 ClogP / 胺基酸殘基數為 1.1 以上、1.6 以下。

[64] 如 [1] ~ [60] 之任一項記載的組成物，前述胜肽的 ClogP / 胺基酸殘基數為 1.1 以上、1.5 以下。

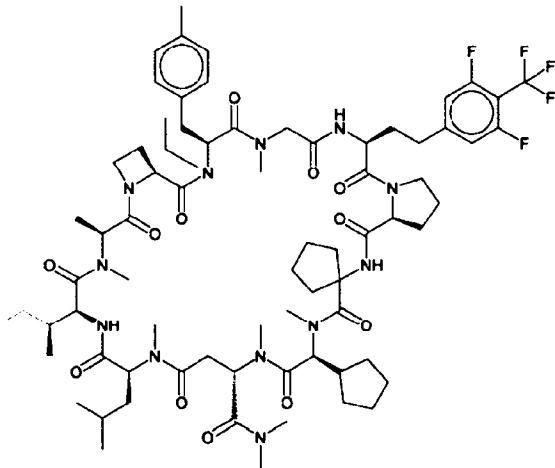
[65] 如 [1] ~ [6] 及 [10] ~ [64] 之任一項記載的組成物，前述胜肽非為以下述 (ECP1) ~ (ECP5) 所記載的胜肽。

[化5]

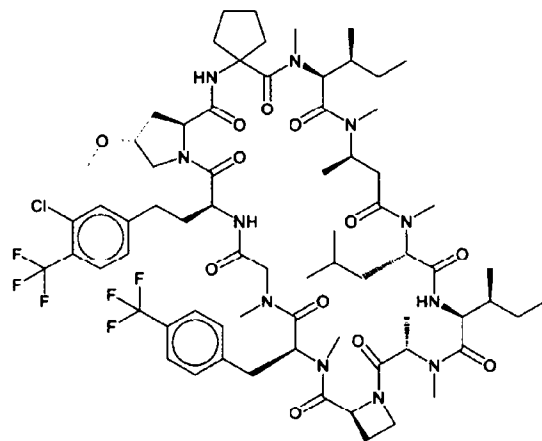
(ECP 1)



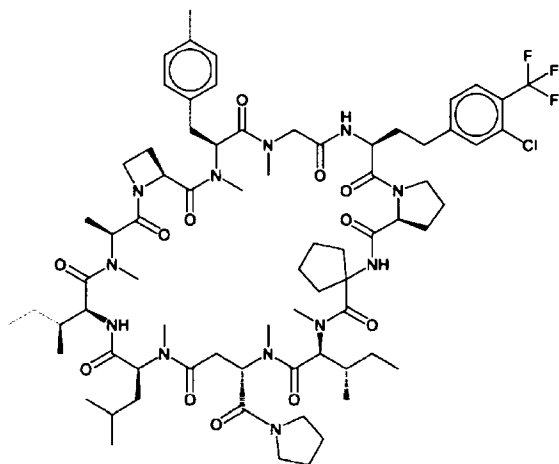
(ECP 2)



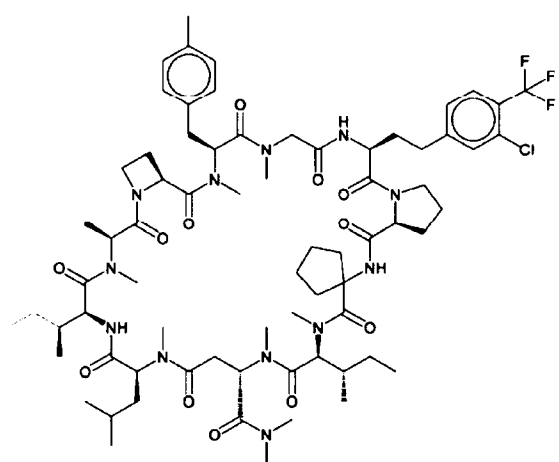
(ECP 3)



(ECP 4)



(ECP 5)



[66] 如 [1] ~ [65] 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為陰離子界面活性劑。

[67] 如 [1] ~ [65] 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為月桂基硫酸鈉。

[68] 如 [1] ~ [65] 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為兩性界面活性劑。

[69] 如 [1] ~ [65] 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為醯基肉鹼。

[70] 如 [1] ~ [65] 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為月桂醯基-L-肉鹼。

〔 71 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為非離子界面活性劑。

〔 72 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為蔗糖脂肪酸酯。

〔 73 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑圍聚氧乙烯氫化蓖麻油。

〔 74 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯。

〔 75 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 74 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為離子性聚合物。

〔 76 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 74 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為酸性聚合物。

〔 77 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為羥丙基甲基纖維素或其衍生物。

〔 78 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為羥丙基甲基纖維素或其酯。

〔 79 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為選自由醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, HPMCAS）、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯（hydroxypropyl methylcellulose phthalate, HPMCP）、羥丙基甲基醋酸順丁烯二酸酯及羥丙基甲基偏苯三酸酯所組成的群組之1個以上。

〔 80 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

〔 81 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物。

〔 82 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯及(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物。

〔 83 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸及(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物。

〔 84 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為(甲基)丙烯酸烷基酯與(甲基)丙烯酸的共聚物。

〔 85 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為甲基丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯與(甲基)丙烯酸的共聚物。

〔 86 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為選自由甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸的共聚物、及丙烯酸乙酯與甲基丙烯酸的共聚物所構成的群組之至少1個以上。

〔 87 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸的共聚物。

〔 88 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為聚乙烷基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

〔 89 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為陰離子界面活性劑，且前述聚合物為羥丙基甲基纖維素或其衍生物。

〔 90 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為月桂基硫酸鈉，且前述聚合物為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

〔 91 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為陰離子界面活性劑，且前述聚合物為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物。

〔 92 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為月桂基硫酸鈉，且前述聚合物為甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸的共聚物。

〔 93 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為兩性界面活性劑，且前述聚合物為羥丙基甲基纖維素或其衍生物。

〔 94 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為月桂醯基-L-肉鹼，且前述聚合物為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

[95] 如 [1] ~ [65] 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為兩性界面活性劑，且前述聚合物為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物。

[96] 如 [1] ~ [65] 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為月桂醯基-L-肉鹼，且前述聚合物為甲基丙烯酸甲酯與甲基丙稀酸的共聚物。

[97] 如 [1] ~ [65] 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為非離子界面活性劑，且前述聚合物為羥丙基甲基纖維素或其衍生物。

[98] 如 [1] ~ [65] 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為蔗糖脂肪酸酯，且前述聚合物為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯 (HPMCAS) 。

[99] 如 [1] ~ [65] 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為聚氧乙烯氫化蓖麻油，且前述聚合物為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯 (HPMCAS) 。

[100] 如 [1] ~ [65] 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯，且前述聚合物為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯 (HPMCAS) 。

[101] 如 [1] ~ [65] 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為陰離子界面活性劑，且前述聚合物為聚乙烯基己內醯胺-聚醋

酸乙酯-聚乙二醇接枝共聚物。

〔102〕如〔1〕~〔65〕之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為月桂基硫酸鈉，且前述聚合物為聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙酯-聚乙二醇接枝共聚物。

〔103〕如〔1〕~〔102〕之任一項記載的組成物，相對於前述胜肽的含有量之前述界面活性劑的含有量，以重量比計為0.1以上、40.0以下。

〔104〕如〔1〕~〔102〕之任一項記載的組成物，相對於前述胜肽的含有量之前述界面活性劑的含有量，以重量比計為0.1以上、15.0以下。

〔105〕如〔1〕~〔102〕之任一項記載的組成物，相對於前述胜肽的含有量之前述界面活性劑的含有量，以重量比計為0.3以上6.0以下。

〔106〕如〔1〕~〔102〕之任一項記載的組成物，相對於前述胜肽的含有量之前述界面活性劑的含有量，以重量比計為0.5以上、3.0以下。

〔107〕如〔1〕~〔106〕之任一項記載的組成物，相對於前述胜肽的含有量之前述聚合物的含有量，以重量比計為0.01以上40.0以下。

〔108〕如〔1〕~〔106〕之任一項記載的組成物，相對於前述胜肽的含有量之前述聚合物的含有量，以重量比計為0.01以上、15.0以下。

〔109〕如〔1〕～〔106〕之任一項記載的組成物，相對於前述胜肽的含有量之前述聚合物的含有量，以重量比計為0.03以上、6.0以下。

〔110〕如〔1〕～〔106〕之任一項記載的組成物，相對於前述胜肽的含有量之前述聚合物的含有量，以重量比計為0.1以上、3.0以下。

〔111〕如〔1〕～〔110〕之任一項記載的組成物，將由前述胜肽、前述界面活性劑、前述聚合物及DMSO所構成的組成物溶解於37°C、pH6.5的FaSSIF時之前述胜肽的溶解度的值，對於將由前述胜肽、前述聚合物及DMSO所構成的組成物溶解於37°C、pH6.5的FaSSIF時之前述胜肽的溶解度與將由前述胜肽、前述界面活性劑及DMSO所構成的組成物溶解於37°C、pH6.5的FaSSIF時之前述胜肽的溶解度的合計值的比值，超過1.0。

〔112〕如〔1〕～〔110〕之任一項記載的組成物，將由前述胜肽、前述界面活性劑、前述聚合物及DMSO所構成的組成物溶解於37°C、pH6.5的FaSSIF時之前述胜肽的溶解度的值，對於將由前述胜肽、前述聚合物及DMSO所構成的組成物溶解於37°C、pH6.5的FaSSIF時之前述胜肽的溶解度與將由前述胜肽、前述界面活性劑及DMSO所構成的組成物溶解於37°C、pH6.5的FaSSIF時之前述胜肽的溶解度的合計值的比值，超過1.3。

〔113〕如〔1〕～〔110〕之任一項記載的組成物，將由前述胜肽、前述界面活性劑、前述聚合物及DMSO所構成的組成物溶解

於37°C、pH6.5的FaSSIF時之前述胜肽的溶解度的值，對於將由前述胜肽、前述聚合物及DMSO所構成的組成物溶解於37°C、pH6.5的FaSSIF時之前述胜肽的溶解度與將由前述胜肽、前述界面活性劑及DMSO所構成的組成物溶解於37°C、pH6.5的FaSSIF時之前述胜肽的溶解度的合計值的比值，超過1.5。

〔114〕如〔1〕~〔113〕之任一項記載的組成物，前述胜肽為非晶質。

〔115〕如〔1〕~〔113〕之任一項記載的組成物，前述胜肽為結晶體。

〔116〕如〔1〕~〔113〕之任一項記載的組成物，前述胜肽用於溶解性提升。

〔117〕如〔116〕記載之組成物，前述胜肽的溶解性提升，係非晶狀態及結晶狀態兩者下之前述胜肽的溶解性提升。

〔118〕一種包含胜肽的組成物，其與選自由下述(I)~(III)所組成的群組之1個以上的界面活性劑及選自由下述(IV)~(VIII)所組成的群組之1個以上的聚合物共存地使用：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基

酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮。

[119] 如 [1] ~ [118] 之任一項記載的組成物，有效成分為前述胜肽。

[120] 如 [7] ~ [119] 之任一項記載的組成物，前述胜肽及前述聚合物形成固體分散體。

[121] 如 [4] ~ [6] 及 [10] ~ [120] 之任一項記載的組成物，前述固體分散體為噴霧乾燥物。

[122] 一種組成物的製造方法，包含組合下述而得到組成物的步驟：固體分散體，其為包含胜肽及選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之1個以上的聚合物的混合物的噴霧乾燥物；以及選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之1個以上的界面活性劑：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸鉸基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮。

[123] 如 [122] 記載之製造方法，更包含：從包含前述胜肽及前述聚合物的溶液去除溶劑而得到固體分散體的步驟。

[124] 如 [122] 記載之製造方法，更包含：使包含前述胜肽及前述聚合物的混合物噴霧乾燥而得到固體分散體的步驟。

[125] 一種組成物的製造方法，包含組合下述而得到組成物的步驟：固體分散體，其包含胜肽及選自由下述 (IV) 及 (VII) 所組成的群組之1個以上的聚合物；以及選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之1個以上的界面活性劑：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

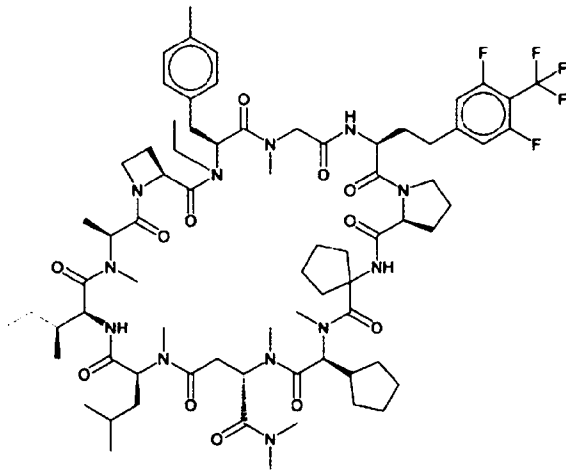
(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[126] 一種組成物的製造方法，包含組合下述而得到組成物的步驟：以下述化學式表示之胜肽 (CP02)；選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之1個以上的界面活性劑；以及選自由下述 (IV)、(V) 及 (VII) 所組成的群組之1個以上的聚合物：

[化6]

(CP02)



(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸鉍基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[127] 一種胜肽的溶解性提升方法，其透過組合下述來提升溶解性：固體分散體，其為包含胜肽及選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物的混合物的噴霧乾燥物；以及選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸鉸基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烷基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙炔吡咯啉酮。

[128] 一種胜肽的溶解性提升方法，其透過組合下述來提升溶解性：固體分散體，其包含胜肽及選自由下述 (IV) 及 (VII) 所組成的群組之1個以上的聚合物；以及選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之1個以上的界面活性劑：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

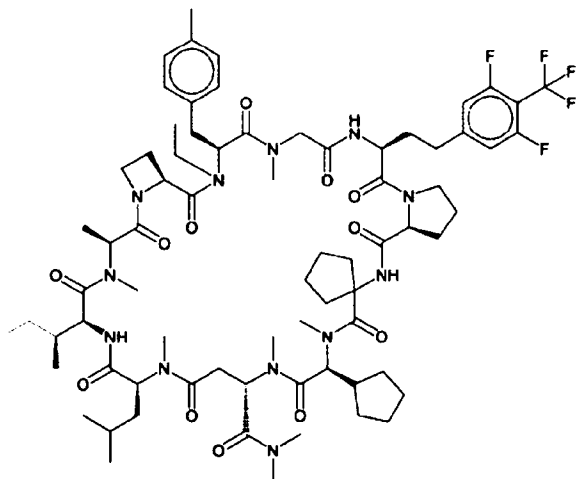
(VII) 聚乙烷基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[129] 一種胜肽的溶解性提升方法，其透過組合下述來提升溶解性：以下述化學式表示之胜肽 (CP02)、選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之1個以上的界面活性劑、以及選自由下述

(IV)、(V)及(VII)所組成的群組之1個以上的聚合物：

[化7]

(C P O 2)



(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 經丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[130] 如[127]~[129]記載之溶解性提升方法，前述胜肽的溶解性提升，係非晶狀態及結晶狀態兩者下之前述胜肽的溶解性提升。

[131] 一種選自由下述(I)~(III)所組成的群組之1個以

上的界面活性劑的用途或應用，其作為相對於存在於固體分散體中的胜肽的溶解性提升劑，所述固體分散體為包含胜肽及選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之1個以上的聚合物的混合物的噴霧乾燥物：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 經丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烷基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮。

[132] 一種選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之1個以上的界面活性劑的用途或應用，其作為相對於存在於固體分散體中的胜肽的溶解性提升劑，所述固體分散體包含胜肽及選自由下述 (IV) ~ (VII) 所組成的群組之1個以上的聚合物：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

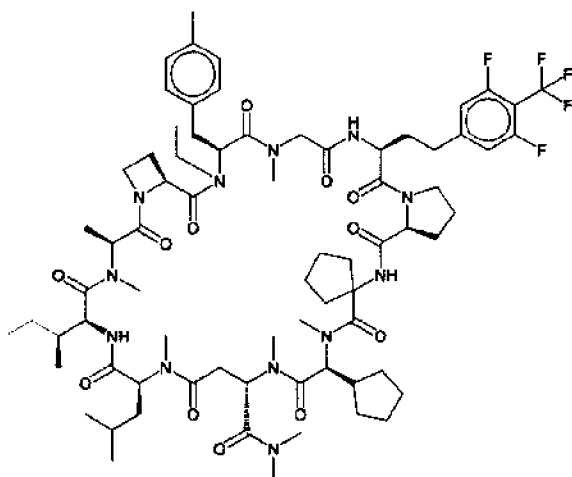
(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[133] 一種選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑以及選自由下述 (IV)、(V) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物之組合的用途或應用，其作為對於以下述化學式表示之胜肽 (CP02) 的溶解性改善劑：

[化8]

(CP02)



(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸鉸基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[134] 如 [131] ~ [133] 記載之用途或應用，前述胜肽的溶解性提升，係非晶狀態及結晶狀態兩者下之前述胜肽的溶解性提升。

[發明功效]

【0010】 根據本發明，能提供一種包含胜肽的組成物，其提高了胜肽的溶解性。

【0011】 根據本發明，能提供一種包含胜肽的組成物，其即使不依賴聚合物所具有的結晶化抑制作用，亦提高了胜肽的溶解性。

【0012】 根據本發明，能提供一種包含胜肽的組成物，其展現界面活性劑及聚合物之相乘的可溶化效果提升，從而提高了胜肽的溶解性。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

[用以實施發明的形態]

【0013】 以下將就用以實施本發明的形態進行詳細地說明。然而，本發明並非限定於以下的實施形態。

【0014】 本說明書中所謂「1個或複數個的」，意指1個或2

個以上的個數。「1個或複數個的」在關於某基的取代基之脈絡下使用時，此用語意指從1個至該基所允許的取代基之最大個數為止的個數。作為「1個或複數個的」，具體而言，例如可舉出1、2、3、4、5、6、7、8、9、10及／或較此更大的數。

【0015】 在本說明書中，表示範圍之「~」，意指包含其兩端的值，例如，「A~B」意指A以上且B以下的範圍。

【0016】 在本說明書中，用語「約」在與數值組合使用時，意指該數值的+10%及-10%的數值範圍。

【0017】 在本發明中，用語「及／或」的意義，包含適宜地組合「及」與「或」之所有組合。具體而言，例如，「A、B及／或C」包含以下7種變化：(i) A、(ii) B、(iii) C、(iv) A及B、(v) A及C、(vi) B及C、(vii) A、B及C。

【0018】 在本說明書中，「DMSO」意指二甲基亞砷。

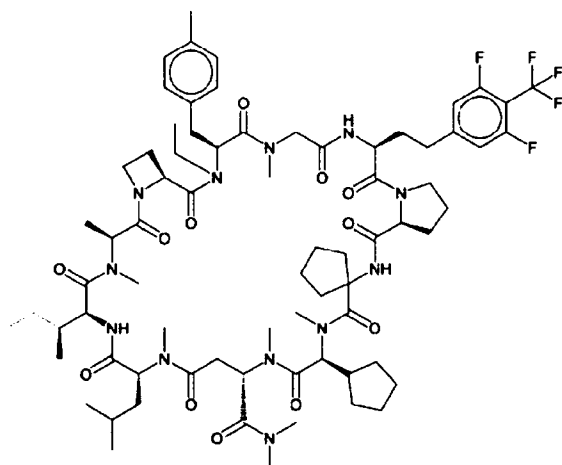
【0019】 在本說明書中，「wt/vol%」表示重量體積% (weight/volume%)。

【0020】 有關本實施形態之組成物，包含：胜肽、選自由下述(I)~(III)所組成的群組之1個以上的界面活性劑、及選自由下述(IV)~(VIII)所組成的群組之1個以上的聚合物。有關本實施形態之組成物，在一態樣中，包含：固體分散體，其為包含胜肽及選自由下述(IV)~(VIII)所組成的群組之1個以上的聚合物的混合物的噴霧乾燥物；以及選自由下述(I)~(III)所組成的群組之1個以上的界面活性劑。有關本實施形態之組成物，在一態樣中，

包含：包含胜肽及選自由下述（IV）及（VII）所組成的群組之1個以上的聚合物的固體分散體；以及選自由下述（I）~（III）所組成的群組之1個以上的界面活性劑。有關本實施形態之組成物，在一態樣中，包含：以下述化學式表示之胜肽（CP02）：

[化9]

(CP02)



；選自由下述（I）~（III）所組成的群組之1個以上的界面活性劑；以及選自由下述（IV）、（V）及（VII）所組成的群組之1個以上的聚合物。有關本實施形態之組成物，較佳為醫藥組成物。

（I）陰離子界面活性劑；

（II）兩性界面活性劑；

（III）非離子界面活性劑；

（IV）羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

（V）（甲基）丙烯酸烷基酯與選自由（甲基）丙烯酸、（甲基）丙烯酸烷基酯、（甲基）丙烯酸烷基胺基烷基酯及（甲基）丙烯酸鉸基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

（VI）共聚維酮；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮

【0021】

〔胜肽〕

本說明書中的「胜肽」，只要係由天然胺基酸及／或非天然胺基酸之醯胺鍵或酯鍵所形成的胜肽的話，則不特別限定。

【0022】 本實施形態中胜肽的分子量，雖無特別限定，但例如可為：500g/mol以上、550g/mol以上、600g/mol以上、650g/mol以上、700g/mol以上、750g/mol以上、800g/mol以上、850g/mol以上、900g/mol以上、950g/mol以上、1,000g/mol以上、1,100g/mol以上、1,200g/mol以上、1,300g/mol以上、或1,400g/mol以上，亦可為：5,000g/mol以下、4,000g/mol以下、3,000g/mol以下、2,500g/mol以下、2,000g/mol以下、1,900g/mol以下、1,800g/mol以下、1,700g/mol以下、或1,600g/mol以下。本實施形態中胜肽的分子量，雖無特別限定，但例如可為：500g/mol以上、5,000g/mol以下；700g/mol以上、4,000g/mol以下；800g/mol以上、3,000g/mol以下；900g/mol以上、2,500g/mol以下；1,000g/mol以上、2,000g/mol以下；1,200g/mol以上、1,900g/mol以下；1,300g/mol以上、1,800g/mol以下；或1,400g/mol以上、1,600g/mol以下。本實施形態中胜肽的分子量，雖無特別限定，但例如可為500g

／mol以上、5,000g／mol以下；較佳為1,000g／mol以上、2,000g／mol以下；更佳為：1,300g／mol以上、1,800g／mol以下；最佳為1,400g／mol以上、1,600g／mol以下。本說明書中的分子量，意指構成化合物分子之原子的原子量總和（單位：「g／mol」），並係透過從分子構造式所含之原子的原子量的總和來算得（單位「g／mol」）。本說明書中，有省略分子量的單位的情形。

【0023】 本說明書中所謂「胺基酸數」及「胺基酸殘基數」，意指構成胜肽之胺基酸殘基（胺基酸單元）的個數，其係切斷連結胺基酸之醯胺鍵、酯鍵、及環化部的鍵結之際產生之胺基酸單元的個數。例如，環狀部由10個胺基酸殘基構成且直鏈部由1個胺基酸殘基構成的環狀胜肽的胺基酸數及胺基酸殘基數為11。

【0024】 本實施形態中構成胜肽之胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、10以上、或11以上，亦可為：30以下、25以下、20以下、17以下、15以下、14以下、13以下、12以下、或11以下。本實施形態中構成胜肽之胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為：5以上、30以下；6以上、25以下；7以上、20以下；8以上、17以下；9以上、15以下；10以上、14以下；11以上、13以下；11以上、12以下；或11。本實施形態中構成胜肽之胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為5以上、30以下；較佳為9以上、15以下；更佳為11以上、13以下；最佳為11。

【0025】 在本說明書中，「胺基酸」包含天然胺基酸及非天

然胺基酸（亦有稱作胺基酸衍生物的情形）。此外，在本說明書中，「胺基酸殘基」包含天然胺基酸殘基及非天然胺基酸（胺基酸衍生物）殘基。

【0026】 所謂天然胺基酸，係指甘胺酸（Gly）、L-丙胺酸（Ala）、L-絲胺酸（Ser）、L-蘇胺酸（Thr）、L-纈胺酸（Val）、L-白胺酸（Leu）、L-異白胺酸（Ile）、L-苯丙胺酸（Phe）、L-酪胺酸（Tyr）、L-色胺酸（Trp）、L-組胺酸（His）、L-麩胺酸（Glu）、L-天門冬醯胺酸（Asp）、L-麩醯胺（Gln）、L-天門冬醯胺（Asn）、L-半胱胺酸（Cys）、L-甲硫胺酸（Met）、L-離胺酸（Lys）、L-精胺酸（Arg）、及L-脯胺酸（Pro）。

【0027】 非天然胺基酸（胺基酸衍生物）雖無特別限定，但可例示出： β -胺基酸、D型胺基酸、N取代胺基酸（除了Pro）、 α,α -二取代胺基酸、側鏈與天然胺基酸相異的胺基酸、羥基羧酸等。在本說明書中，非天然的N取代胺基酸意指Pro以外的N取代胺基酸。

【0028】 在本說明書中，作為胺基酸，允許為任意的立體配置。胺基酸之側鏈的選擇雖無特別設有限制，但除了氫原子之外，例如可自由地選擇自：烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基、異芳烷基、環烷基、螺環鍵結環烷基等。可分別賦予取代基，這些取代基意無限制，例如可自由地選擇自包含鹵素原子、O原子、S原子、N原子、B原子、Si原子、或P原子之任意取代基中之獨立的1個或2個以上。亦即，例示為：可經取代的烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基、環烷基等、或氧代、胺基羰基、鹵

素原子等。有關一實施形態之胺基酸，可為同一分子內具有羧基與胺基的化合物（即使是此情形，如L-脯胺酸、羥基脯胺酸般之亞胺基酸亦包含於胺基酸）。

【0029】 本說明書中所謂「烷基」，係從脂肪烴去除1個任意的氫原子而衍生的一價基，其骨架中不含有雜原子（指碳及氫原子以外的原子）或不飽和的碳-碳鍵，而具有含氫及碳原子之烴基或烴基構造的部分集合。烷基不僅為直鏈狀者，亦包含支鏈狀者。作為烷基，較佳為碳原子數1~20（ C_1-C_{20} ，以下所謂「 C_p-C_q 」意指碳原子數為 $p\sim q$ 個）的烷基，可舉出較佳為 C_1-C_{10} 烷基、更佳為 C_1-C_6 烷基。作為烷基，具體而言，可舉出：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基、異丁基（2-甲基丙基）、正戊基、二級戊基（1-甲基丁基）、三級戊基（1,1-二甲基丙基）、新戊基（2,2-二甲基丙基）、異戊基（3-甲基丁基）、3-戊基（1-乙基丙基）、1,2-二甲基丙基、2-甲基丁基、正己基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1,1,2,2-四甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基等。

【0030】 本說明書中所謂「炔基」，係具有至少1個參鍵（2個鄰接SP碳原子）之一價基。炔基不僅為直鏈狀者，亦包含支鏈狀者。作為炔基，可舉出較佳為 C_2-C_{10} 炔基、更佳為 C_2-C_6 炔基。具體而言，例如可舉出：乙炔基、1-丙炔基、炔丙基（propargyl）、3-丁炔基、戊炔基、己炔基、3-苯基-2-丙炔基、3-(2'-氟基苯基)-2-

丙炔基、2-羥基-2-丙炔基、3-(3-氟基苯基)-2-丙炔基、3-甲基-(5-苯基)-4-戊炔基等。

【0031】 本說明書中所謂「烯基」，係具有至少1個雙鍵（2個鄰接SP²碳原子）之一價基。依據雙鍵及取代部分（若存在時），雙鍵的幾何形態能為對側（E）或同側（Z）、順（cis）或反（trans）之配置。烯基不僅為直鏈狀者，亦包含支鏈狀者。作為烯基，可舉出較佳為C₂-C₁₀烯基、更佳為C₂-C₆烯基。具體而言，例如可舉出：乙烯基、丙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基（含順、反）、3-丁烯基、戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、己烯基等。

【0032】 本說明書中所謂「芳基」，意指一價的芳香族烴環及芳香族烴環基。作為芳基，可舉出較佳為C₆-C₁₀芳基。作為芳基，具體而言，例如可舉出：苯基、萘基（例如：1-萘基、2-萘基）等。

【0033】 本說明書中所謂「異芳基」，意指除了碳原子外更含有1~5個雜原子之芳香族性的環狀一價基及芳香族雜環基。環可為單環，可為與其他環的縮合環，亦可為部分為飽和者。構成異芳基的環的原子數較佳為5~10（5~10員異芳基）、更佳為5~7（5~7員異芳基）。作為異芳基，具體而言，例如可舉出：雙糠醯基（furyl）、噻吩基（thienyl）、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒吡基（pyridazinyl）、吡嗪基（pyrazinyl）、三吡基（triazinyl）、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、

吲哚基、異吲哚基、吲唑基、吡吲哚基、喹啉基、異喹啉基、吡啉基 (cinnolinyl)、喹啉基 (quinazolinyl)、喹喹啉基 (quinoxalinyl)、苯并二氧呋基 (benzodioxolyl)、吲哚嗪基 (indoliziny1)、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、三唑并吡啶基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基等。

【0034】 本說明書中所謂「芳烷基 (芳基烷基)」，意指前述定義的「烷基」之至少一個氫原子被前述定義的「芳基」取代的基。作為芳烷基，較佳為C₇-C₁₄芳烷基、更佳為C₇-C₁₀芳烷基。作為芳烷基，具體而言，例如可舉出：苯甲基、苯乙基、3-苯基丙基等。

【0035】 本說明書中所謂「異芳烷基」，意指前述定義的「烷基」之至少一個氫原子被前述定義的「異芳基」取代的基。作為異芳烷基，較佳為5~10員異芳基C₁-C₆烷基、更佳為5~10員異芳基C₁-C₂烷基。作為異芳烷基，具體而言，例如可舉出：3-噻吩基甲基、4-噻唑基甲基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-(2-吡啶基)乙基、2-(3-吡啶基)乙基、2-(4-吡啶基)乙基、2-(6-喹啉基)乙基、2-(7-喹啉基)乙基、2-(6-吲哚基)乙基、2-(5-吲哚基)乙基、2-(5-苯并呋喃基)乙基等。

【0036】 本說明書中所謂「環烷基」，意指飽和或部分飽和的環狀一價脂肪烴基，且包含單環、雙環、螺環。作為環烷基，可舉出較佳為C₃-C₈環烷基。具體而言，例如可舉出：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環〔2.2.1〕庚基、螺環

[3.3] 庚基等。

【0037】 本說明書中所謂「胺基」，狹義上意指 $-NH_2$ ，廣義上意指 $-NRR'$ ，此處的R及R'可為獨立地選擇自氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、或異芳基，或者R及R'可與它們鍵結之氮原子一起形成環。作為胺基，可舉出較佳為： $-NH_2$ 、單 C_1-C_6 烷基胺基、二 C_1-C_6 烷基胺基、4~8員環狀胺基等。

【0038】 本說明書中所謂「單烷基胺基」，意指在前述定義的「胺基」中，R為氫且R'為前述定義的「烷基」的基。作為單烷基胺基，可舉出較佳為單 C_1-C_6 烷基胺基。作為單烷基胺基，具體而言，例如可舉出：甲基胺基、乙基胺基、正丙基胺基、異丙基胺基、正丁基胺基、二級丁基胺基、三級丁基胺基等。

【0039】 本說明書中所謂「二烷基胺基」，意指在前述定義的「胺基」中，R及R'獨立地為前述定義的「烷基」。作為二烷基胺基，可舉出較佳為二 C_1-C_6 烷基胺基。作為二烷基胺基，具體而言，例如可舉出：二甲基胺基、二乙基胺基等。

【0040】 本說明書中所謂「烷基磺醯基胺基」，意指前述定義之「胺基」鍵結磺醯基的基，並可舉出較佳為 C_1-C_6 烷基磺醯基 $-NH-$ 、 $(C_1-C_6$ 烷基磺醯基 $-)_2-N-$ 等。作為胺基烷基磺醯基，具體而言，例如可舉出：甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基、雙(甲基磺醯基)胺基、雙(乙基磺醯基)胺基等。

【0041】 本說明書中所謂「胺基羰基」，意指前述定義的「胺基」鍵結羰基的基。作為胺基羰基，可舉出較佳為 $-CONH_2$ 、單 C_1-C_6

烷基胺基羰基、二C₁-C₆烷基胺基羰基、4~8員環狀胺基羰基。作為胺基羰基，具體而言，例如可舉出： $-\text{CONH}_2$ 、二甲基胺基羰基、1-吡啶基羰基、1-吡咯基羰基、1-哌啶基羰基、1-哌啶基羰基、4-咪啉基羰基、3-噁唑啉基羰基、1,1-二氧硫代咪啉基-4-基羰基、3-氧雜-8-氮雜雙環〔3.2.1〕辛烷-8-基羰基等。

【0042】 作為源自鹵素之取代基，可舉出：氟基（ $-\text{F}$ ）、氯基（ $-\text{Cl}$ ）、溴基（ $-\text{Br}$ ）、碘基（ $-\text{I}$ ）等。

【0043】 作為源自O原子的取代基，可舉出：羥基（ $-\text{OH}$ ）、氧基（ $-\text{OR}$ ）、羰基（ $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ ）、羧基（ $-\text{CO}_2\text{H}$ ）、氧基羰基（ $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ ）、羰基氧基（ $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ ）、硫基羰基（ $-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}$ ）、羰基硫基（ $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ ）、胺基羰基（ $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}$ ）、羰基胺基（ $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ ）、氧基羰基胺基（ $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ ）、磺醯基胺基（ $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}$ ）、胺基磺醯基（ $-\text{SO}_2-\text{NHR}$ ）、胺磺醯基胺基（ $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NHR}$ ）、硫基羧基（ $-\text{C}(=\text{O})-\text{SH}$ ）、羧基羰基（ $-\text{C}(=\text{O})-\text{CO}_2\text{H}$ ）等。

【0044】 作為氧基（ $-\text{OR}$ ）的例子，可舉出：烷氧基、環烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、芳基氧基、異芳基氧基、芳烷基氧基等。

【0045】 作為羰基（ $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ ）的例子，可舉出：甲醯基（ $-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ ）、烷基羰基、環烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、芳基羰基、異芳基羰基、芳烷基羰基等。

【0046】 作為氧基羰基（ $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ ）的例子，可舉出：

烷基氧基羰基、環烷基氧基羰基、烯基氧基羰基、炔基氧基羰基、芳基氧基羰基、異芳基氧基羰基、芳烷基氧基羰基等。

【0047】 作為羰基氧基 ($-O-C(=O)-R$) 的例子，可舉出：烷基羰基氧基、環烷基羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、芳基羰基氧基、異芳基羰基氧基、芳烷基羰基氧基等。

【0048】 作為硫基羰基 ($-C(=O)-SR$) 的例子，可舉出：烷基硫基羰基、環烷基硫基羰基、烯基硫基羰基、炔基硫基羰基、芳基硫基羰基、異芳基硫基羰基、芳烷基硫基羰基等。

【0049】 作為羰基硫基 ($-S-C(=O)-R$) 的例子，可舉出：烷基羰基硫基、環烷基羰基硫基、烯基羰基硫基、炔基羰基硫基、芳基羰基硫基、異芳基羰基硫基、芳烷基羰基硫基等。

【0050】 作為胺基羰基 ($-C(=O)-NHR$) 的例子，可舉出：烷基胺基羰基、環烷基胺基羰基、烯基胺基羰基、炔基胺基羰基、芳基胺基羰基、異芳基胺基羰基、芳烷基胺基羰基等。再加上，可舉出與 $-C(=O)-NHR$ 中的 N 原子鍵結之 H 原子被烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基進一步取代的化合物。

【0051】 作為羰基胺基 ($-NH-C(=O)-R$) 的例子，可舉出：烷基羰基胺基、環烷基羰基胺基、烯基羰基胺基、炔基羰基胺基、芳基羰基胺基、異芳基羰基胺基、芳烷基羰基胺基等。再加上，可舉出與 $-NH-C(=O)-R$ 中的 N 原子鍵結之 H 原子被烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基進一步取代的化合物。

【0052】 作為氧基羰基胺基 ($-NH-C(=O)-OR$) 的例子，

可舉出：烷基氧基羰基胺基、環烷基氧基羰基胺基、烯基氧基羰基胺基、炔基氧基羰基胺基、芳基氧基羰基胺基、異芳基氧基羰基胺基、芳烷基氧基羰基胺基等。再加上，可舉出與 -NH-C(=O)-OR 中的N原子鍵結之H原子被烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基進一步取代的化合物。

【0053】 作為磺醯基胺基（ $\text{-NH-SO}_2\text{-R}$ ）的例子，可舉出：烷基磺醯基胺基、環烷基磺醯基胺基、烯基磺醯基胺基、炔基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、異芳基磺醯基胺基、芳烷基磺醯基胺基等。再加上，可舉出與 $\text{-NH-SO}_2\text{-R}$ 中的N原子鍵結之H原子被烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基進一步取代的化合物。

【0054】 作為胺基磺醯基（ $\text{-SO}_2\text{-NHR}$ ）的例子，可舉出：烷基胺基磺醯基、環烷基胺基磺醯基、烯基胺基磺醯基、炔基胺基磺醯基、芳基胺基磺醯基、異芳基胺基磺醯基、芳烷基胺基磺醯基等。再加上，可舉出與 $\text{-SO}_2\text{-NHR}$ 中的N原子鍵結之H原子被烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基進一步取代的化合物。

【0055】 作為胺磺醯基胺基（ $\text{-NH-SO}_2\text{-NHR}$ ）的例子，可舉出：烷基胺磺醯基胺基、環烷基胺磺醯基胺基、烯基胺磺醯基胺基、炔基胺磺醯基胺基、芳基胺磺醯基胺基、異芳基胺磺醯基胺基、芳烷基胺磺醯基胺基等。再者，與 $\text{-NH-SO}_2\text{-NHR}$ 中的N原子鍵結之2個H原子，可獨立地被選自由烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、及芳烷基所組成的群組之取代基所取代，此外，這些2個取代基亦可形成環。

【0056】 作為源自S原子的取代基，可舉出：硫醇基(-SH)、
 硫基(-S-R)、亞磺醯基(-S(=O)-R)、磺醯基(-S(O)₂-R)、
 磺基(-SO₃H)、五氟基氫硫基(-SF₅)等。

【0057】 作為硫基(-S-R)的例子，可舉出：烷基硫基、環
 烷基硫基、烯基硫基、炔基硫基、芳基硫基、異芳基硫基、芳烷基
 硫基等。

【0058】 作為亞磺醯基(-S(=O)-R)的例子，可舉出：
 烷基亞磺醯基、環烷基亞磺醯基、烯基亞磺醯基、炔基亞磺醯基、
 芳基亞磺醯基、異芳基亞磺醯基、芳烷基亞磺醯基等。

【0059】 作為磺醯基(-S(O)₂-R)的例子，可舉出：烷
 基磺醯基、環烷基磺醯基、烯基磺醯基、炔基磺醯基、芳基磺醯基、
 異芳基磺醯基、芳烷基磺醯基等。

【0060】 作為源自N原子的取代基，可舉出：疊氮(-N₃、
 亦稱作「疊氮基」)、氰基(-CN)、一級胺基(-NH₂)、二級胺
 基(-NH-R)、三級胺基(-NR(R'))、甲脒基(-C(=NH)
 -NH₂)、經取代的甲脒基(-C(=NR)-NR'R'')、胍基(-NH-C
 (=NH)-NH₂)、經取代的胍基(-NR-C(=NR''')-NR'R'')、
 胺基羰基胺基(-NR-CO-NR'R'')等。

【0061】 作為二級胺基(-NH-R)的例子，可舉出：烷基胺
 基、環烷基胺基、烯基胺基、炔基胺基、芳基胺基、異芳基胺基、
 芳烷基胺基等。

【0062】 作為三級胺基(-NR(R'))的例子，例如可舉出：

烷基（芳烷基）胺基等，其具有各自獨立地選自烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基等中任意2個取代基的胺基，且這些任意2個取代基亦可形成環。

【0063】 作為經取代的甲脒基（ $-C(=NR)-NR'R''$ ）的例子，可為N原子上的3個取代基R、R'及R''各自獨立地選自烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基中的基，例如可舉出烷基（芳烷基）（芳基）甲脒基等。

【0064】 作為經取代的胍基（ $-NR-C(=NR''')-NR'R''$ ）的例子，可舉出：R、R'、R''及R'''各自獨立地選自烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基中的基，以及這些形成之環的基等。

【0065】 作為胺基羰基胺基（ $-NR-CO-NR'R''$ ）的例子，可舉出：R、R'及R''各自獨立地選自氫原子、烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基中的基，以及這些形成之環的基等。

【0066】 作為源自B原子的取代基，可舉出：硼烷基（ $-BR(R')$ ）、及二氧基硼烷基（ $-B(OR)(OR')$ ）等。這些2個取代基R及R'，可為各自獨立地選自烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基等中的基，或可為這些形成之環的基。具體而言，可舉出環狀硼烷基。更具體而言，可舉出頻那醇硼烷基（pinacolatoboryl）、新戊二醇硼烷基（neopentandiolatoboryl）、兒茶酚硼烷基（catecholoboryl）等。

【0067】 胺基酸的主鏈胺基，即使是非取代（ $-NH_2$ ）或被

取代（亦即： $-NHR$ 。R例如例示為可具有取代基的烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基、環烷基等，或亦可如脯胺酸般與N原子鍵結之碳鏈與 α 位的碳原子形成環）皆可。

【0068】 本實施形態之胜肽可具有環狀部，較佳為具有環狀部。換句話說，本實施形態之胜肽可為環狀胜肽，較佳為環狀胜肽。本說明書之「環狀胜肽」，係具有由4個以上的胺基酸殘基所構成之環狀構造之胜肽。作為環狀胜肽的環化態樣，可為如醯胺鍵般透過碳-氮鍵的環化、如酯鍵或醚鍵般透過碳-氧鍵的環化、如硫基醚鍵般透過碳-硫鍵的環化、如碳-碳鍵般的環化或透過雜環構築的環化等任何形態。在這些之中，較佳為藉由醯胺鍵、碳-硫鍵或碳-碳鍵等共價鍵的環化；更佳為透過醯胺鍵的環化，環化所使用之羧基、胺基等位置，可為主鏈上或側鏈上；最佳為藉由側鏈之羧基與N末端之主鏈的胺基的醯胺鍵而環化。

【0069】 本說明書中之「雜環」，意指構成環之原子中含有較佳為1~5個、更佳為1~3個雜原子的非芳香族雜環。雜環可在環中具有雙鍵及/或參鍵，環中的碳原子亦可形成氧化之羰基，也可為單環、縮合環、螺環。構成雜環的環的原子數較佳為3~12（3~12員雜環）、更佳為4~10（4~10員雜環）。作為雜環，具體而言，例如可舉出：吡啶環、氮雜環丁烷環、四氫呋喃環、四氫吡喃環、咪啉環、硫代咪啉環、吡咯啉環、4-氧代吡咯啉環、哌啶環、4-氧代哌啶環、哌啶環、吡啶啉環、咪啶啉環、嘔啶啉環、異嘔啶啉環、四氫噻啶（thiazolidine）環、異四氫噻啶環、噻二啶啉

(thiadiazolidine) 環、𤝵唑啉酮 (oxazolidone) 環、二氧環戊烷 (dioxolane)、二𤝵烷環、硫雜環丁烷 (thietane)、八氫吡啶環、6,7-二氫-吡咯并 [1,2-a] 咪唑環、或庚亞胺 (azocane) 環、4,5,6,7-四氫吡啶并 [1,5-a] 吡啶環、吡庚環 (azepane)、二氧雜環庚烷、5,9-二氧雜螺環并 [3.5] 環壬烷、或這些飽和雜環中的1個或複數個的單鍵被雙鍵或參鍵置換的環等。

【0070】 所謂胜肽的「環化」，意指形成包含4個以上的胺基酸殘基的環狀部。將鏈狀的胜肽轉換成環狀胜肽的方法，能透過 *Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations, 3rd Edition* (R. C. Larock 著) 或 *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th Edition* (M. B. Smith, J. March 著) 等所記載之方法，以透過在分子內進行鍵結形成反應來實施。鍵結形成反應後，能進一步進行官能基轉換反應。作為環狀胜肽的環化部位的鍵結，可例示出由羧酸與胺所形成之 C(O)-N 鍵；藉由氧原子的 C-O-C 鍵、C(O)-O 鍵、C(S)-O 鍵；藉由硫原子的 C(O)-S 鍵、C(S)-S 鍵、C-S-S-C 鍵、C-S-C 鍵、C-S(O)-C 鍵、C-S(O₂)-C 鍵；藉由氮原子的 C-N-C 鍵、C=N-C 鍵、N-C(O)-N 鍵、N-C(S)N 鍵、C(S)-N 鍵等。再者，可舉出鈴木反應、Heck 反應、Sonogashira 反應等將過渡金屬作為觸媒之 C-C 鍵的形成反應等。鍵結形成反應之後，作為進一步進行之官能基轉換反應，例示有氧化反應或還原反應。具體而言，例示有將硫原子氧化而轉換為亞砷

基或磯基的反應。此外，在碳-碳鍵中，例示有將參鍵或雙鍵還原而轉換為雙鍵或單鍵的還原反應。可透過2個胺基酸在胺基酸的主鏈鍵結而透過胜肽鍵形成閉環構造，亦可透過2個胺基酸的側鏈彼此、側鏈與主鏈的鍵結等而形成在2個胺基酸間的共價鍵。

【0071】 在本說明書中，所謂環狀胜肽的「環狀部」，意指連結4個以上的胺基酸殘基而形成之環狀的部分。

【0072】 在本實施形態中，構成環狀胜肽的環狀部之胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、10以上或11以上，亦可為15以下、14以下、13以下、12以下或11以下。本實施形態之構成環狀胜肽之環狀部的胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為5以上、15以下；6以上、15以下；7以上、15以下；8以上、15以下；9以上、15以下；10以上、14以下；11以上、13以下；11以上、12以下；或11。本實施形態之構成環狀胜肽之環狀部的胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為5以上、15以下，較佳為10以上、14以下，更佳為11以上、13以下，最佳為11。

【0073】 在本實施形態中，環狀胜肽的環狀部，雖無特別限定，但例如可由28~55、28~49、31~46、34~43、34~40、34~37或34員環所構成。本實施形態之環狀胜肽的環狀部，雖無特別限定，但例如可由28~55員環所構成、較佳由31~46員環所構成、更佳由34~37員環所構成、最佳由34員環所構成。

【0074】 本說明書中所謂「N-取代胺基酸」，意指胺基酸所

含之胺基被取代，即：以-NHR（R可表示為具有取代基的烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基、環烷基，這些基中不鄰接的1或2個伸甲基可被氧原子、羰基（-CO-）或磺醯基（-SO₂-）取代，此外，亦可如脯胺酸般與N原子鍵結之碳鏈與 α 位的碳原子形成環）表示的胺基酸。

【0075】 作為本實施形態之N-取代胺基酸，雖無特別限定，但可為N-烷基胺基酸，此時與構成主鏈之氮原子鍵結之碳原子及該氮原子可共同形成環。作為本實施形態之「N-取代胺基酸」，較佳為N-C₁-C₆烷基胺基酸，此時與構成主鏈之氮原子鍵結之碳原子及該氮原子可共同形成環。作為本實施形態之「N-取代胺基酸」，更佳為N-乙基胺基酸或N-甲基胺基酸，最佳為N-甲基胺基酸。

【0076】 本實施形態之胜肽所含之N-取代胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為1以上、2以上、3以上、4以上或5以上。本實施形態之胜肽所含之N-取代胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為1以上、較佳為3以上、更佳為4以上、最佳為5以上。

【0077】 本說明書中所謂「N-非取代胺基酸」，意指胺基酸所含之胺基未被取代，即：以-NH₂表示之胺基酸。作為本說明書之「N-非取代胺基酸」，較佳地例示為「胺基酸的主鏈」所含之胺基未被取代之N-非取代胺基酸。

【0078】 本實施形態之胜肽所含之N-非取代胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為1以上、2以上或3以上。本實施形態之胜肽所含之N-非取代胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可

為1以上、較佳為2以上、更佳為3以上、最佳為3以上。

【0079】 本說明書之構成胜肽的「胺基酸殘基」，亦有單稱作「胺基酸」的情形。

【0080】 本說明書中所謂「胺基酸的側鏈」，在 α -胺基酸的情形下，意指與胺基及羧基鍵結之碳（ α -碳）鍵結之胺基與羧基以外的原子團。例如，Ala的甲基為胺基酸的側鏈。在 β -胺基酸的情形下，係指與 α -碳及／或 β -碳鍵結之原子團，與 β -碳鍵結之胺基及與 α -碳鍵結之羧基以外的原子團成為胺基酸的側鏈。此外，在 γ -胺基酸的情形下，係指與 α -碳、 β -碳及／或 γ -碳鍵結之原子團，與 γ -碳鍵結之胺基及與 α -碳鍵結之羧基以外的原子團成為胺基酸的側鏈。

【0081】 本說明書中所謂「胺基酸的主鏈」，在 α -胺基酸的情形下，意指由胺基、 α -碳及羧基所構成之鏈狀部分；在 β -胺基酸的情形下，意指由胺基、 β -碳、 α -碳及羧基所構成之鏈狀部分；以及在 γ -胺基酸的情形下，意指由胺基、 γ -碳、 β -碳、 α -碳及羧基所構成之鏈狀部分。此外，所謂「 α -胺基酸骨架」，意指由胺基、 α -碳及羧基所構成的鏈狀部分；所謂「 β -胺基酸骨架」，意指由胺基、 β -碳、 α -碳及羧基所構成之鏈狀部分；所謂「 γ -胺基酸骨架」，意指由胺基、 γ -碳、 β -碳、 α -碳及羧基所構成之鏈狀部分。在本說明書中，具有作為全體或部分構造之「 β -胺基酸骨架」的胺基酸有稱作「具有 β -胺基酸骨架的胺基酸」的情形。例如，L-天門冬醯胺酸由於具有由胺基、 β -碳、 α -碳及羧基所構成之鏈狀部分（ β -胺基酸

骨架)，該當於「具有 β -胺基酸骨架的胺基酸」。

【0082】 本實施形態之胜肽，可至少包含1個 β -胺基酸骨架，亦可至少包含1個 β -胺基酸骨架。

【0083】 在本實施形態之胜肽具有環狀部的情形下，本實施形態之胜肽，可在環狀部至少包含1個 β -胺基酸骨架，亦可在環狀部至少包含1個 β -胺基酸骨架。

【0084】 本說明書中所謂「經取代的羥基苯基」，指羥基苯基之芳香環的至少1個氫原子被取代基取代的基。該取代基雖無特別設限，但除了氫原子以外，例如可自由地選自鹵素、烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基、環烷基，這些基中未鄰接的1或2個伸甲基被氧原子、羰基（ $-\text{CO}-$ ）或磺醯基（ $-\text{SO}_2-$ ）所取代。各自可賦予取代基，這些取代基亦無限定，例如可為自包含鹵素原子、O原子、S原子、N原子、B原子、Si原子、或P原子任意之取代基中自由地選擇獨立的1個或2個以上。亦即，例示為可被取代的烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基、環烷基等，較佳之例示為鹵素，其中較佳為氟原子。雖無限定的意圖，但作為經取代的羥基苯基，可例示出3-氟基-4-羥基苯基。另外，本說明書之芳香環的氫原子，不包含羥基苯基中羥基（ $-\text{OH}$ ）的H。例如，甲氧基苯基，不包含本說明書之「經取代的羥基苯基」及「無取代的羥基苯基」之任一者。

【0085】 本說明書中所謂「無取代的羥基苯基」，意指不具有取代基的羥基苯基。此外，經取代的羥基苯基及無取代的羥基苯

基有並稱作「取代或無取代的羥基苯基」的情形。

【0086】 本說明書中所謂「不具有取代或無取代的XX基」，意指不具有經取代的XX基及無取代的XX基之任一者。

【0087】 本實施形態之胜肽，可不具有吡啶基，亦可不具有取代或無取代的羥基苯基，亦可不具有吡啶基、及取代或無取代的羥基苯基。本實施形態之胜肽，較佳為不具有吡啶基或不具有取代或無取代的羥基苯基，更佳為不具有吡啶基及取代或無取代的羥基苯基。

【0088】 本說明書中所謂「芳香環的個數」（亦有稱為「Aromatic Ring Count」（ARC）。），指環狀胜肽化合物的核酸連結部以外的胜肽部位、環狀部或環狀部的側鏈所包含的芳香環的個數，例如可數出：酚基為1個、如吡啶骨架般的二環式縮環為2個、如蔥般的三環式縮環為3個。

【0089】 本實施形態之胜肽所包含的芳香環的個數，雖無特別限定，但例如可為0~3或1~3。本實施形態之胜肽所包含的芳香環的個數，雖無特別限定，但例如可為0~3、較佳為0~3、更佳為1~3、最佳為1~3。

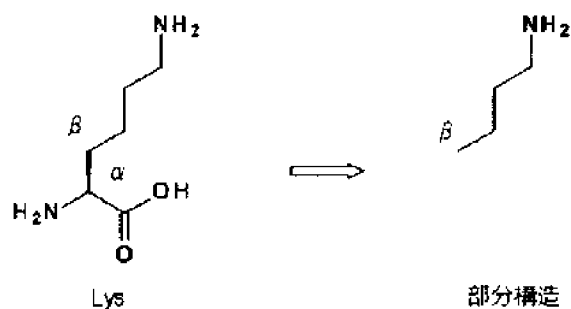
【0090】 本說明書所使用之pKa，若無特別表示，指pKa的實測值。此外，透過後述之ADMETPredictor而求得之pKa值稱作計算pKa。本說明書所使用之鹼性pKa，若無特別表示，指鹼性pKa的實測值。此外，透過後述之ADMETPredictor而求得之鹼性pKa值稱作鹼性計算pKa。

【0091】 pK_a 及鹼性 pK_a 的測定，能透過通常方法求得。例如，能透過實驗化學講座5「熱的測定及平衡」、460頁（日本化學會編、丸善株式會社發行）所記載之方法等測定。此外，欲測定之胺基酸的側鏈的 pK_a 值及鹼性 pK_a 值受到其他官能基的影響而難以求得時，為了能夠只測定目的之官能基的 pK_a 及鹼性 pK_a ，能適宜地以保護基等保護其他官能基來測定。

【0092】 本說明書中所謂「酸性的側鏈」，意指 pK_a 為10以下的側鏈；所謂「鹼性的側鏈」，意指鹼性 pK_a 為4以上的側鏈。在本說明書中， pK_a 為超過10的側鏈、鹼性 pK_a 為未滿4的側鏈，被定義為中性的側鏈。

【0093】 本說明書之胺基酸的側鏈或環狀胜肽化合物的環狀部的側鏈的計算 pK_a 及鹼性計算 pK_a ，能使用ADMETPredictor（Simulations Plus Inc.公司、ver.8.0）求得。計算 pK_a 及鹼性計算 pK_a ，係使用從側鏈 β 位（與主鏈直接連接的碳）取出側鏈部分之部分構造來計算。作為例子，Lys的情形為以下所示。若使用包含側鏈 β 位（與主鏈直接連接的碳）的部分構造計算鹼性計算 pK_a 為10.5。若以相同方式計算，作為酸，Asp的側鏈羧基的計算 pK_a 為4.3、Tyr的側差酚性羥基的計算 pK_a 為9.9、3-氟基酪胺酸（Tyr（3-F））的側差酚性羥基的計算 pK_a 為8.7、四唑的計算 pK_a 為3.7。另一方面，作為鹼，Arg的側鏈胍基的鹼性計算 pK_a 為12.7、His的咪唑基的鹼性計算 pK_a 為7.6、吡啶的鹼性計算 pK_a 為5.4。

[化10]



【0094】 在本實施形態之胜肽具有酸性的側鏈的情形下，該酸性的側鏈的pKa，雖無特別限定，但例如可為3.5以上、4.0以上、4.5以上或5.0以上，亦可為10以下。在本實施形態之胜肽具有酸性的側鏈的情形下，該酸性的側鏈的pKa，雖無特別限定，但例如可為3.5~10、4.0~10、4.5~10或5.0~10。在本實施形態之胜肽具有酸性的側鏈的情形下，該酸性的側鏈的pKa，雖無特別限定，但例如可為3.5~10、較佳為4.0~10、更佳為4.5~10、最佳為5.0~10。

【0095】 在本實施形態之胜肽具有鹼性的側鏈的情形下，該鹼性的側鏈的鹼性pKa，雖無特別限定，例如可為4.0以上、10以下、9.0以下、8.5以下、8.0以下、7.5以下或7.2以下。在本實施形態之胜肽具有鹼性的側鏈的情形下，該鹼性的側鏈的鹼性pKa，雖無特別限定，但例如可為4.0~10、4.0~9.0、4.0~8.5、4.0~8.0、4.0~7.5或4.0~7.2。在本實施形態之胜肽具有鹼性的側鏈的情形下，該鹼性的側鏈的鹼性pKa，雖無特別限定，例如可為4.0~10、較佳為4.0~8.5、更佳為4.0~7.5、最佳為4.0~7.2。

【0096】 在本說明書中，「ClogP」意指以電腦計算的分配係數。ClogP能透過Daylight Chemical Information Systems, Inc.之Daylight Version 4.9

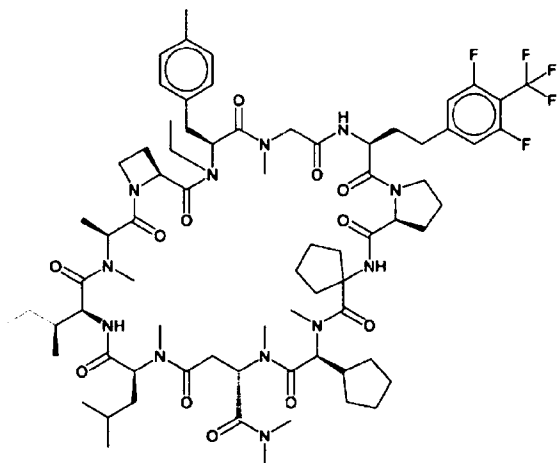
(<https://www.daylight.com/dayhtml/doc/clogp/>)所記載之原則求得。作為ClogP之計算方法的一個例子，可舉出使用Daylight Chemical Information Systems, Inc.之Daylight Version 4.95 (釋出日：2011年8月1日、ClogP演算法version5.4、資料庫version28、https://www.daylight.com/dayhtml/doc/release_notes/index.html)來計算。

【0097】 在本實施形態中，胜肽的ClogP，雖無特別限定，例如可為4以上、5以上、6以上、7以上、8以上或9以上，亦可為25以下、24以下、23以下、22以下、21以下或20以下。在本實施形態中，胜肽的ClogP，雖無特別限定，例如可為4以上、25以下；5以上、24以下；6以上、23以下；7以上、22以下；8以上、21以下或9以上、20以下。在本實施形態中，胜肽的ClogP，雖無特別限定，例如可為4以上、25以下，較佳為6以上、23以下，更佳為8以上、21以下，最佳為9以上、20以下。

【0098】 在本實施形態中，胜肽的ClogP，雖無特別限定，但例如可為下述所示之胜肽（CP02）的ClogP以上。

[化11]

(CP02)



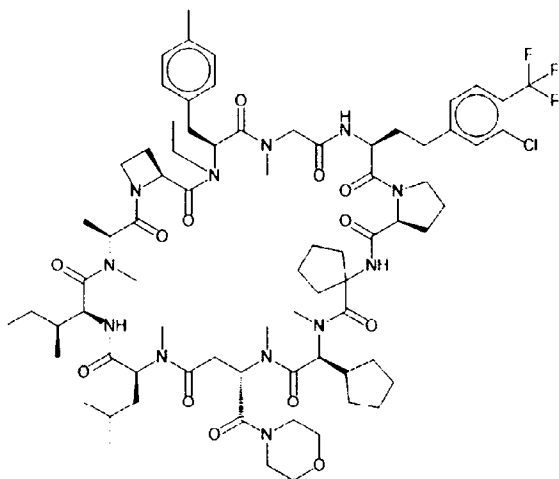
【0099】 在本說明書中，「 $ClogP$ ／胺基酸殘基數」，係透過將胜肽化合物的 $ClogP$ 除以該胜肽化合物所含之胺基酸殘基數而算出的值。例如，胜肽化合物的 $ClogP$ 為14.0、該胜肽化合物所含之胺基酸殘基數為7時，該胜肽化合物的 $ClogP$ ／胺基酸殘基數計算為2.0。

【0100】 在本實施形態中，胜肽的 $ClogP$ ／胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為1.0以上或1.1以上、1.8以下、1.7以下、1.6以下或1.5以下。在本實施形態中，胜肽的 $ClogP$ ／胺基酸殘基數，雖無特別限定，例如可為1.0以上、1.8以下；1.0以上、1.7以下；1.1以上、1.6以下；或1.1以上、1.5以下。胜肽的 $ClogP$ ／胺基酸殘基數，雖無特別限定，例如可為1.0以上、1.8以下，較佳為1.0以上、1.7以下，更佳為1.1以上、1.6以下，最佳為1.1以上、1.5以下。

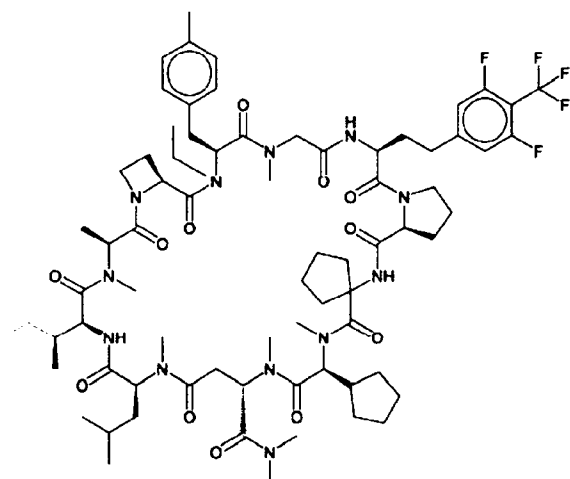
【0101】 在本實施形態中，胜肽雖無特別限定，但例如可為除下述（ECP1）～（ECP5）所記載之胜肽外。

[化12]

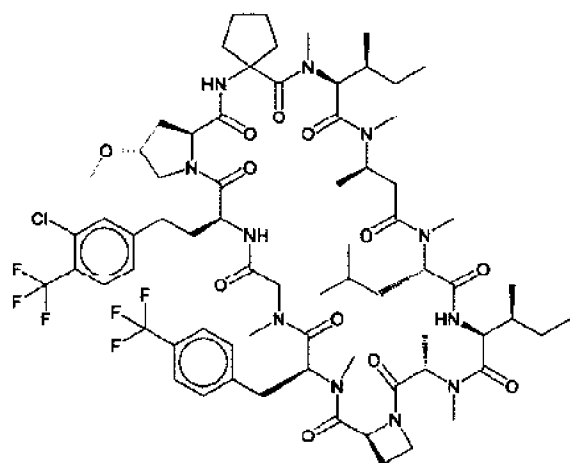
(ECP 1)



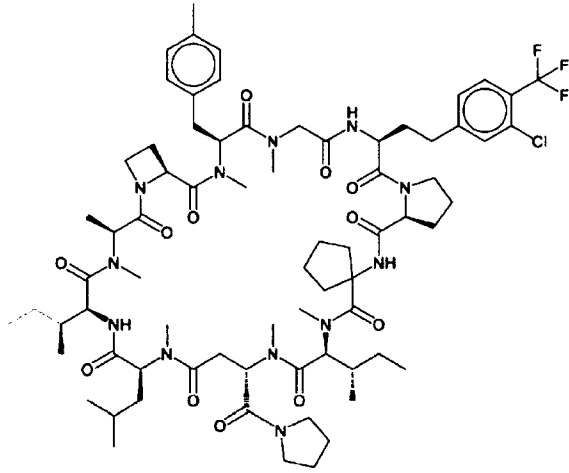
(ECP 2)



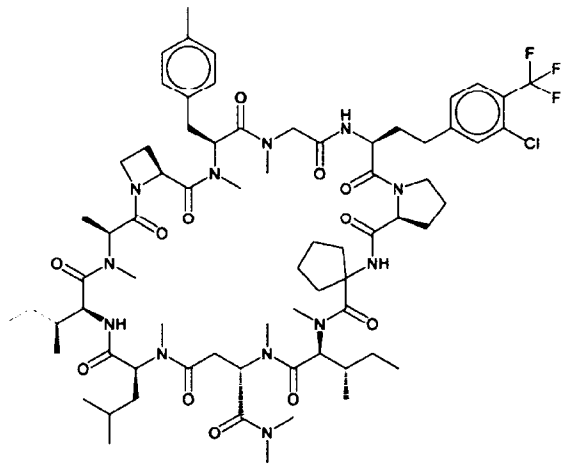
(ECP 3)



(ECP 4)



(ECP 5)



【0102】 在本實施形態中，胜肽可為非晶質。此外，在本實施形態中，胜肽亦可為結晶體。

【0103】

[界面活性劑]

在本實施形態中，界面活性劑係選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上。在本實施形態中，界面活性劑較佳為選自由下述 (I) 及 (II) 所組成的群組之 1 個以上。

(I) 陰離子界面活性劑

(II) 兩性界面活性劑

(III) 非離子界面活性劑

【0104】 在本實施形態較佳的一態樣中，界面活性劑例如可為陰離子界面活性劑、較佳為烷基硫酸鹽、更佳為月桂基硫酸鹽、最佳為月桂基硫酸鈉（亦可知為十二烷基硫酸鈉）。

【0105】 本實施形態之陰離子界面活性劑，雖無特別限定，例如能舉出：脂肪酸鹽、松香酸鹽、烷基硫酸鹽、烷基聚氧乙烯硫酸鹽、烷基萘硫酸鹽、木質素硫酸鹽及烷基磷酸鹽等，這些可單獨地使用，亦可組合複數而使用。本實施形態之陰離子界面活性劑，例如可為脂肪酸鹽、松香酸鹽、烷基硫酸鹽、烷基聚氧乙烯硫酸鹽、烷基萘硫酸鹽、木質素硫酸鹽或烷基磷酸鹽，較佳為烷基硫酸鹽，更佳為月桂基硫酸鹽，最佳為月桂基硫酸鈉。

【0106】 在本實施形態其他較佳的一態樣中，界面活性劑例如可為兩性界面活性劑、較佳為醯基肉鹼、更佳為月桂醯基肉鹼、最佳為月桂醯基-L-肉鹼。

【0107】 本實施形態之兩性界面活性劑，雖無特別限定，例如能舉出：醯基肉鹼、N-烷基 β -胺基丙酸、N-烷基磺基甜菜鹼及N-烷基羥基磺基甜菜鹼等，這些可單獨地使用，亦可組合2種以上而使用。本實施形態之兩性界面活性劑，較佳為醯基肉鹼、N-烷基 β -胺基丙酸、N-烷基磺基甜菜鹼或N-烷基羥基磺基甜菜鹼、更佳為醯基肉鹼。作為醯基肉鹼，較佳為月桂醯基肉鹼或棕櫚酸肉鹼、更佳為月桂醯基肉鹼、最佳為月桂醯基-L-肉鹼。

【0108】 本實施形態之非離子界面活性劑，雖無特別限定，但例如能舉出：烷基聚氧乙烯醚、烷基芳基聚氧乙烯醚、聚氧乙烯

脂肪酸醚、聚氧乙烯甘油脂肪酸酯、山梨醇脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯及泊洛沙姆

(Poloxamer) (聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇))、聚氧乙烯氫化蓖麻油、D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯等，這些可單獨地使用，亦可組合2種以上而使用。

【0109】 這些全部界面活性劑內，較佳為陰離子界面活性劑、更佳為月桂基硫酸鹽、最佳為月桂基硫酸鈉。

【0110】

[聚合物]

在本實施形態中，聚合物包含選自由下述(IV)~(VIII)所組成之群組。

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烷基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙炔吡咯啉酮

【0111】 有關本實施形態之一態樣的組成物，在將胜肽作為該胜肽與聚合物之混合物的噴霧乾燥物之固體分散體來含有的情形下，作為聚合物，可為選自由上述(IV)~(VII)所組成的群組之

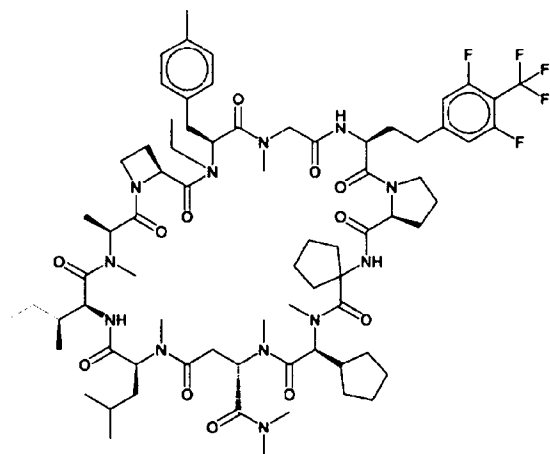
1個以上，較佳為選自由（IV）、（V）及（VII）所組成的群組之1個以上，更佳為選自由（IV）及（V）所組成的群組之1個以上，最佳為（IV）。透過使用這些聚合物，能效率地提高胜肽的溶解性。

【0112】 有關本實施形態之一態樣的組成物，在將胜肽作為該胜肽與聚合物之混合物的固體分散體來含有的情形下，作為聚合物，可為選自由上述（IV）及（VII）所組成的群組之1個以上，較佳為選自由（IV）及（VII）所組成的群組之1個以上，更佳為（IV），最佳為（IV）。透過使用這些聚合物，能效率地提高胜肽的溶解性。

【0113】 在本實施形態之一態樣中，在胜肽為以下述化學式表示之胜肽（CP02）的情形下：

[化13]

(CP02)



作為聚合物，可為選自由（IV）、（V）及（VII）所組成的群組之1個以上的聚合物，較佳為選自由（IV）及（VII）所組成的群組之1個以上，更佳為選自由（IV）及（VII）所組成的群組之1個以上，較佳為（IV）。透過使用這些聚合物，能效率地提高CP02的溶解性。

【0114】 有關本實施形態之聚合物，可單獨使用1種，亦可組合2種以上來使用。

【0115】 在本實施形態中，聚合物較佳為離子性聚合物，更佳為酸性聚合物。

【0116】 在本說明書中，所謂「離子性聚合物」，意指實質上具有離子性官能基，且在橫跨1~8之生理學上關聯pH範圍的至少一部份為至少約10%離子化的聚合物。作為離子性聚合物，例如可舉出酸性聚合物及鹼性聚合物。離子性聚合物，在離子化之pH範圍中，一般被分類微酸性聚合物及鹼性聚合物，其中酸性聚合物（或腸溶性聚合物）溶於中性或鹼性溶液。

【0117】 在本實施形態中，作為酸性聚合物，例如可舉出：醋酸纖維素鄰苯二甲酸酯、醋酸纖維素偏苯三酸酯、醋酸纖維素琥珀酸酯、甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥甲基纖維素乙基鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯（HPMCP）、醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）、羥丙基甲基醋酸順丁烯二酸酯、羥丙基甲基偏苯三酸酯、羧基甲基乙基纖維素、聚乙烯丁酸鄰苯二甲酸酯、聚乙烯醇醋酸鄰苯二甲酸酯、甲基丙烯酸／丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸／甲基丙烯酸甲基共聚物、丙烯酸與甲基丙烯酸的共聚物、(甲基)丙烯酸烷基酯與(甲基)丙烯酸的共聚物、(甲基)丙烯酸烷基酯與(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯的共聚物及(甲基)丙烯酸烷基酯與(甲基)丙烯酸銨基烷基酯的共聚物等。

【0118】 在本實施形態中，作為鹼性聚合物，例如能舉出：

胺基烷基甲基丙烯酸共聚物E、及聚醋酸乙烯二乙基胺基醋酸酯 (polyvinyl acetal diethyl aminoacetate)。

【0119】 在本實施形態之較佳的一態樣中，聚合物例如可為羥丙基甲基纖維素或其衍生物，較佳為羥丙基甲基纖維素或其酯，更佳為選自由醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯 (HPMCAS)、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯 (HPMCP)、羥丙基甲基醋酸順丁烯二酸酯及羥丙基甲基偏苯三酸酯所組成的群組之1個以上，最佳為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯 (HPMCAS)。

【0120】 羥丙基甲基纖維素作為Hypromellose而可知。在本說明書中，所謂羥丙基甲基纖維素的衍生物，意指使羥丙基甲基纖維素的羥基反應（修飾）的聚合物，例如能舉出羥丙基甲基纖維素的酯、醚、胺甲酸鹽及碳酸鹽等。在有關本實施形態之羥丙基甲基纖維素的衍生物中，在羥丙基甲基纖維素的羥基中被修飾的比例，雖無特別限定，但例如可為10%以上、20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上或80%以上。

【0121】 本實施形態之羥丙基甲基纖維素或其衍生物，雖無特別限定，較佳為羥丙基甲基纖維素或其酯，更佳為選自由醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯 (HPMCAS)、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯 (HPMCP)、羥丙基甲基醋酸順丁烯二酸酯及羥丙基甲基偏苯三酸酯所組成的群組之1個以上，最佳為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯 (HPMCAS)。

【0122】 在本實施形態之一態樣中，聚合物例如可為(甲基)

丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物，較佳為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯及(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物，更佳為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸及(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物，最佳為(甲基)丙烯酸烷基酯與(甲基)丙烯酸的共聚物。在此情形下，(甲基)丙烯酸烷基酯與(甲基)丙烯酸的共聚物，較佳為選自由甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸的共聚物及丙烯酸乙酯與甲基丙烯酸的共聚物所組成的群組之1個以上，更佳為甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸的共聚物。另外，在(甲基)丙烯酸烷基酯與(甲基)丙烯酸烷基酯的組合的情形下，該組合可為烷基酯之種類不同的組合，或者甲基丙烯酸烷基酯與丙烯酸烷基酯的組合。

【0123】 在本說明書中，「(甲基)丙烯酸」之記載，意指「丙烯酸及／或甲基丙烯酸」。

【0124】 本實施形態之(甲基)丙烯酸，雖無特別限定，較佳為甲基丙烯酸。

【0125】 在本說明書中，「(甲基)丙烯酸烷基酯」之記載，意指「丙烯酸烷基酯及／或甲基丙烯酸烷基酯」。本實施形態之(甲基)丙烯酸酯，雖無特別限定，但例如可為(甲基)丙烯酸C₁-C₆烷基酯，較佳為(甲基)丙烯酸甲酯或(甲基)丙烯酸乙酯，更佳為甲基丙

烯酸甲酯或丙烯酸乙酯，最佳為甲基丙烯酸甲酯。

【0126】 此外，本說明書中「(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯」之記載，意指「丙烯酸烷基胺基烷基酯」或「甲基丙烯酸烷基胺基烷基酯」。本實施形態之(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯，雖無特別限定，但較佳為2-(二甲基胺基)乙基(甲基)丙烯酸酯，更佳為2-(二甲基胺基)乙基甲基丙烯酸酯。

【0127】 此外，本說明書中所謂「(甲基)丙烯酸銨基烷基酯」的記載，意指「丙烯酸銨基烷基酯」或「甲基丙烯酸銨基烷基酯」。本實施形態之(甲基)丙烯酸銨基烷基酯，雖無特別限定，但例如可為(甲基)丙烯醯氧基烷基三烷基氯化銨（[(甲基)丙烯醯氧基烷基]三烷基氯化銨），較佳為丙烯酸乙基三甲基氯化銨（[2-(甲基)丙烯醯氧基]乙基]三甲基氯化銨）。

【0128】 在有關本實施形態之(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物中，源自(甲基)丙烯酸烷基酯的單元與源自選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的單元的比率，雖無特別限定，但莫耳比例如可為10：90~90：10、20：80~80：20、30：70~70：30、40：60~60：40或45：55~55：45，較佳為40：60~60：40。

【0129】 在有關本實施形態之(甲基)丙烯酸烷基酯與選自

由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物中，數平均分子量雖無特別限定，但例如可為 $10,000\text{g/mol}$ 以上、 $10,000,000\text{g/mol}$ 以下； $30,000\text{g/mol}$ 以上、 $3,000,000\text{g/mol}$ 以下；或 $100,000\text{g/mol}$ 以上、 $1,000,000\text{g/mol}$ 以下。

【0130】 共聚維酮(亦可知為Copolyvidone)，1-乙基-2-吡咯酮與醋酸乙基的共聚物，其含有量比以重量基準計為約3:2。

【0131】 聚乙基己內醯胺-聚醋酸乙基-聚乙二醇接枝共聚物，係由聚乙基己內醯胺、聚乙基醋酸及聚乙二醇所構成的接枝共聚物之固體分散體用的載體聚合物。在有關本實施形態之聚乙基己內醯胺-聚醋酸乙基-聚乙二醇接枝共聚物中，聚乙基己內醯胺、聚乙基醋酸及聚乙二醇的含有量比，雖無特別限定，但能例示為以重量基準計為13:57:30。作為這樣的聚乙基己內醯胺-聚醋酸乙基-聚乙二醇接枝共聚物，例如能舉出Soluplus (登錄商標、BASF公司)等。

【0132】 有關本實施形態之聚乙基己內醯胺-聚醋酸乙基-聚乙二醇接枝共聚物之數平均分子量，雖無特別限定，但例如可為 $10,000\text{g/mol}$ 以上、 $10,000,000\text{g/mol}$ 以下； $30,000\text{g/mol}$ 以上、 $3,000,000\text{g/mol}$ 以下； $10,000\text{g/mol}$ 以上、 $1,000,000\text{g/mol}$ 以下；或 $30,000\text{g/mol}$ 以上、 $300,000\text{g/mol}$ 以下。

【0133】 聚乙基吡咯啉酮(亦可知為Povidone、PVP或Polyvidone)係N-乙基-2-吡咯啉酮的聚合物。

【0134】 在這些全部聚合物之內，較佳為羥丙基甲基纖維素或其衍生物，更佳為選自由醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯（HPMCP）、羥丙基甲基醋酸順丁烯二酸酯及羥丙基甲基偏苯三酸酯所組成的群組之1個以上，最佳為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

【0135】

〔界面活性劑及聚合物的組合〕

在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為陰離子界面活性劑，且聚合物可為羥丙基甲基纖維素或其衍生物。

【0136】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為月桂基硫酸鈉，且聚合物可為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

【0137】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為陰離子界面活性劑，且聚合物可為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物。

【0138】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為月桂基硫酸鈉，且聚合物可為甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸的共聚物。

【0139】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為兩性界面活性劑，且聚合物可為羥丙基甲基纖維素或其衍生物。

【0140】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為月桂醯基-L-肉鹼，且聚合物可為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

【0141】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為兩性界面活性劑，且聚合物可為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物。

【0142】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為月桂醯基-L-肉鹼，且聚合物可為甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸的共聚物。

【0143】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為非離子界面活性劑，且前述聚合物可為羥丙基甲基纖維素或其衍生物。

【0144】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為蔗糖脂肪酸酯，且前述聚合物可為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

【0145】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為聚氧乙烯氫化蓖麻油，且前述聚合物可為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

【0146】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯，且前述聚合物可為醋酸羥丙

基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

【0147】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為陰離子界面活性劑，且前述聚合物可為聚乙烷基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

【0148】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為月桂基硫酸鈉，且前述聚合物可為聚乙烷基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

【0149】

〔組成物〕

在有關本實施形態之組成物中，胜肽與界面活性劑的含有量比率雖無特別限定，但相對於胜肽的含有量之界面活性劑的含有量，例如可為以重量比計為0.1以上、40以下，較佳為0.1以上、15.0以下，更佳為0.3以上、6.0以下，最佳為0.5以上、3.0以下。

【0150】 在有關本實施形態之組成物中，胜肽與聚合物的含有量比率雖無特別限定，但相對於胜肽的含有量之聚合物的含有量，例如可為以重量比計為0.01以上、40以下，較佳為0.01以上、15.0以下，更佳為0.03以上、6.0以下，最佳為0.1以上、3.0以下。

【0151】 在有關本實施形態之組成物為醫藥組成物的情形下，該醫藥組成物在不減損本發明之效果的範圍內，可包含作為醫藥而容許的其他成分。作為其他成分，例如可舉出：安定化劑、防腐劑、抗氧化劑、崩解劑、賦形劑、黏合劑、流動化劑、滑澤劑等。作為安定化劑，例示為：磷脂酸、抗壞血酸、甘油、鯨蠟醇(cetanol)

等。作為防腐劑，例示為：對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯等。作為抗氧化劑，例示為：丁基羥基甲苯、丁基羥基苯甲醚、五倍子酸丙酯、沒食子酸丙酯等。作為崩解劑，例示為：羧甲基纖維素鈣（*carmellose calcium*）、交聯羧甲基纖維素鈉（*croscarmellose sodium*）、交聯聚維酮、低取代度羥丙基纖維素等。作為賦形劑，例示為：玉米澱粉等澱粉類、乳糖、葡萄糖、D-甘露醇等。作為黏合劑，例示為：蔗糖、明膠、阿拉伯膠粉末、甲基纖維素等。作為流動化劑、滑澤劑，例示為：輕質無水矽酸、含水二氧化矽酸、硬脂酸鎂、滑石等。

【0152】 有關本實施形態之組成物為醫藥組成物時，該醫藥組成物的形狀雖無特別限定，但典型者為固体。該醫藥組成物，例如可使用散劑、微粒劑、顆粒劑、錠劑、被覆錠劑、膠囊劑等劑型來成型。

【0153】 有關本實施形態之組成物為醫藥組成物時，該醫藥組成物可為經口投予，亦可為非經口投予。此外，由於該醫藥組成物會提高胜肽的溶解性，故較佳為經口投予。

【0154】 有關本實施形態之組成物為醫藥組成物時，該醫藥組成物所投予的對象雖無特別限定，但可為人及非人動物。作為非人動物，例如可舉出：犬、猴、迷你豬、兔、大鼠及小鼠。

【0155】 有關本實施形態之組成物為醫藥組成物時，該醫藥組成物的投予量雖無特別限定，但例如可為使每對象體重（*kg*）之胜肽的投予用量成為 0.1 mg/kg 以上、 1000 mg/kg 以下來投予。

胜肽的投予用量，例如可為： $1\text{ mg}/\text{kg}$ 以上、 $500\text{ mg}/\text{kg}$ 以下； $1\text{ mg}/\text{kg}$ 以上、 $100\text{ mg}/\text{kg}$ 以下； $1\text{ mg}/\text{kg}$ 以上、 $50\text{ mg}/\text{kg}$ 以下； $3\text{ mg}/\text{kg}$ 、以上 $30\text{ mg}/\text{kg}$ 以下； $10\text{ mg}/\text{kg}$ 以上、 $30\text{ mg}/\text{kg}$ 以下； $0.1\text{ mg}/\text{kg}$ 以上、 $10\text{ mg}/\text{kg}$ 以下； $1\text{ mg}/\text{kg}$ 以上、 $5\text{ mg}/\text{kg}$ 以下； $10\text{ mg}/\text{kg}$ 以上、 $100\text{ mg}/\text{kg}$ 以下； $15\text{ mg}/\text{kg}$ 以上、 $50\text{ mg}/\text{kg}$ 以下； $20\text{ mg}/\text{kg}$ 以上、 $40\text{ mg}/\text{kg}$ 以下； $25\text{ mg}/\text{kg}$ 以上、 $35\text{ mg}/\text{kg}$ 以下； $3\text{ mg}/\text{kg}$ ；或 $30\text{ mg}/\text{kg}$ 。

【0156】 有關本實施形態之組成物，能透過慣用的方法進行任意劑型的成型來製造。

【0157】

〔組成物的評價及用途〕

有關本實施形態之組成物所包含之胜肽的溶解度，例如，能透過對於成為溶解對象之液體添加組成物以測定培養後之胜肽的溶解量來評價。作為成為溶解對象的溶液，雖無特別限定，但在組成物為經口投予之形態的醫藥組成物的情形下，例如可為消化液或模擬消化液而調製之人工溶液（人工消化液）。作為人工消化液，例如可為人工腸液及／或人工胃液。作為人工腸液，例如能舉出：**FaSSIF**系列（空腹時小腸、**Biorelevant**公司）、**FeSSIF**系列（攝食時小腸、**Biorelevant**公司）、**Fasscof**系列（空腹時大腸、**Biorelevant**公司）及**Fesscof**系列（攝食時大腸、**Biorelevant**公司）等。作為人工胃液，例如能舉出**FaSSGF**系列（空腹時胃、**Biorelevant**公司）等。胜肽之溶解量的測定，能透過所屬技術領

域中通常知識者通常進行的方法來進行，例如可透過使用光電二極體陣列偵測器（**photodiode array detector**）之超高效能液相層析法，以內標準法算出。

【0158】 在有關本實施形態之組成物中，作為胜肽之溶解度的具體評價的一個例子，例如可為：將組成物或對照的組成物添加至37°C、pH6.5的FaSSIF，培養並藉由過濾將未溶解之胜肽去除後，透過使用光電二極體陣列偵測器之超高效能液相層析法，以內標準法算出胜肽之溶解度。例如，在組成物為由胜肽、界面活性劑、聚合物及DMSO所組成的組成物的情形下，作為對象之組成物，例如可為由胜肽、聚合物及DMSO所組成的組成物以及由胜肽、界面活性劑及DMSO所組成的組成物。此時，在使胜肽、界面活性劑、聚合物及DMSO所組成的組成物溶解於37°C、pH6.5的FaSSIF情形下之胜肽的溶解度的值，對於在使由胜肽、聚合物及DMSO所組成的組成物溶解於37°C、pH6.5的FaSSIF情形下之胜肽的溶解度以及使由胜肽、界面活性劑及DMSO所組成的組成物溶解於37°C、pH6.5的FaSSIF的情形下之胜肽的溶解度的合計值的比值越高，能評價為溶解度提高。例如，若此比值超過1.0、超過1.1、超過1.2、超過1.3、超過1.4、超過1.5、超過1.6、超過1.7、超過1.8、超過1.9、超過2.0、超過2.1、超過2.2或超過2.3，則可評價為溶解度提高。

【0159】 有關本實施形態之組成物，透過包含胜肽、界面活性劑及聚合物，對於體液之胜肽的溶解性會提高。有關本實施形態

之組成物，在使胜肽、界面活性劑、聚合物及DMSO所組成的組成物溶解於37°C、pH6.5的FaSSIF情形下之胜肽的溶解度的值，對於在使由胜肽、聚合物及DMSO所組成的組成物溶解於37°C、pH6.5的FaSSIF情形下之胜肽的溶解度以及使由胜肽、界面活性劑及DMSO所組成的組成物溶解於37°C、pH6.5的FaSSIF的情形下之胜肽的溶解度的合計值的比值，較佳為超過1.0、更佳為超過1.3、再佳為超過1.5。

【0160】 有關本實施形態之組成物，能作為將胜肽作為有效成分的醫藥品來使用。

【0161】 有關本實施形態之組成物，可將胜肽及聚合物作為固體分散體來含有。換句話說，在有關本實施形態之組成物中，胜肽及聚合物可形成固體分散體。

【0162】 有關本實施形態之組成物，亦可將胜肽及聚合物，作為包含胜肽及聚合物的混合物的噴霧乾燥物之固體分散體來含有。換句話說，在有關本實施形態之組成物中，胜肽及聚合物，可形成透過噴霧乾燥而得到的固體分散體。此外，有關本實施形態之組成物之胜肽及聚合物，可為源自包含胜肽及聚合物之固體分散體。換句話說，有關本實施形態之組成物之胜肽及聚合物，可從包含胜肽及聚合物之固體分散體來供給。再換句話說，有關本實施形態之組成物之胜肽及聚合物，可為從包含胜肽及聚合物之固體分散體所含包含之物以及組成物中之該固體分散體游離之物。

【0163】 在有關本實施形態之固體分散體中，較佳為分散對

象物質在聚合物中均一地分散。此外，在有關本揭露之固體分散體中，較佳為分散對象物質在聚合物中以細微的單位分散，更佳為以分子級分散。

【0164】 有關本實施形態之固體分散體，係指作為目的之複數種類的物質（例如上述之胜肽及聚合物），在共同分散之狀態下存在之半固體或固體狀的物質。上述複數種類的物質，從溶解性提升的觀點而言，較佳為在通常固體分散體中均一地分散、以細微的單位均一地分散，更佳為以細微的單位均一地分散，最佳為以分子級均一地分散。

【0165】 形成固體分散體的方法並無特別限定，可舉出：透過從前期溶解複數種類的物質之溶液去除一定量或全部溶劑來形成的方法，或將一定量的溶劑漸漸加入固體狀之複數種類的物質來混合的方法等。具體而言，例如可舉出：噴霧乾燥法、冷凍乾燥法、沉澱法、熔融擠出法、混合粉碎法等，較佳為噴霧乾燥法或冷凍乾燥法，更佳為噴霧乾燥法或冷凍乾燥法，最佳為噴霧乾燥法。透過使用噴霧乾燥法，能使固體分散體中之物質成為更均一地分散的狀態，從而能更加提升固體分散體中所含之物質（例如：胜肽）的溶解性。作為上述溶劑，只要是能溶解前期複數種類的物質的話即可，例如可舉出：水、醇類（例如：甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、及丁醇）、酮類（例如：丙酮、甲基乙基酮及甲基異丁基酮）、酯類（例如：醋酸乙酯及乙酸丙酯）、乙腈、二氯甲烷、甲苯、1,1,1-三氯乙烷、及四氫呋喃等。溶劑可單獨地使用1種，亦可作為混合2

種以上的混合溶劑來使用。

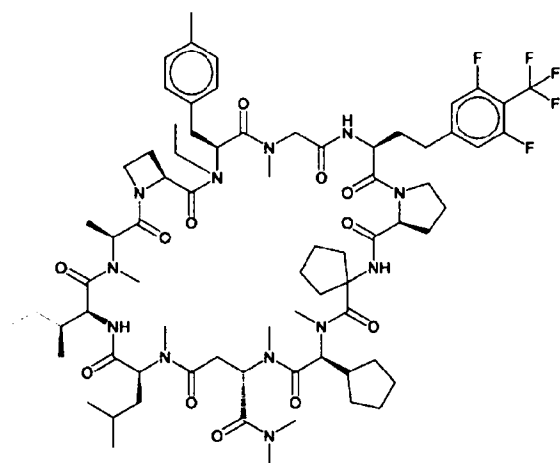
【0166】

〔其他的實施形態〕

本發明之其他的實施形態係組成物，其包含胜肽及選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之1個以上的聚合物，且係為了與選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之1個以上的界面活性劑併用。本實施形態之一態樣係固體分散體之組成物，其包括包含胜肽及選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之1個以上的聚合物的混合物的噴霧乾燥物，且係為了與選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之1個以上的界面活性劑併用。本實施形態之一態樣係包含固體分散體的組成物，其包含胜肽及選自由下述 (IV) 及 (VII) 所組成的群組之1個以上的聚合物，且係為了與選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之1個以上的界面活性劑併用。本實施形態之一態樣係組成物，其包含以下述化學式表示之胜肽 (CP02)：

[化14]

(CP02)



以及選自由下述 (IV)、(V)、及 (VII) 所組成的群組之1

個以上的聚合物，且係為了與選自由下述（I）~（III）所組成的群組之1個以上的界面活性劑併用。在這些情形下，作為為了與界面活性劑併用的組成物，能使用除了未含有界面活性劑之上文中所說明之物。此外，作為併用之界面活性劑，能使用上文中所說明之物。有關本實施形態之組成物，可為固體分散體。此外，有關本實施形態之組成物，可將胜肽及聚合物作為包含胜肽及聚合物的混合物之噴霧乾燥物來含有。此外，有關本實施形態之組成物，較佳為醫藥組成物。

（I）陰離子界面活性劑；

（II）兩性界面活性劑；

（III）非離子界面活性劑；

（IV）羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

（V）（甲基）丙烯酸烷基酯與選自由（甲基）丙烯酸、（甲基）丙烯酸烷基酯、（甲基）丙烯酸烷基胺基烷基酯及（甲基）丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

（VI）共聚維酮；

（VII）聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

（VIII）聚乙烯吡咯啉酮

【0167】 本發明之其他的實施形態係組成物，其包含選自由下述（I）~（III）所組成的群組之1個以上的界面活性劑，且係為了與胜肽、及選自由下述（IV）~（VIII）所組成的群組之1個以上

的聚合物併用。在此情形下，作為胜肽、界面活性劑、聚合物及固體分散體，能使用上文所說明之物。此外，有關本實施形態之組成物，較佳為醫藥組成物。

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 經丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸鉍基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

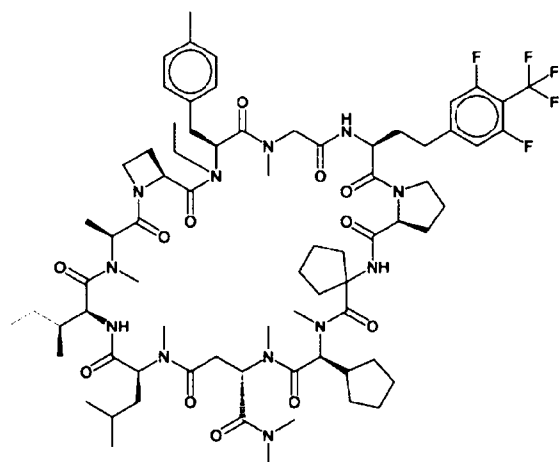
(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮

【0168】 本發明之其他的實施形態係胜肽的溶解性提升方法，其透過將胜肽、選自由下述(I)~(III)所組成的群組之1個以上的界面活性劑與選自由下述(IV)~(VIII)所組成的群組之1個以上的聚合物組合，從而提升胜肽的溶解性。本實施形態之一態樣的胜肽的溶解性提升方法，其透過將胜肽及選自由下述(IV)~(VIII)所組成的群組之1個以上的聚合物的混合物的噴霧乾燥物之固體分散體，與選自由下述(I)~(III)所組成的群組之1個以上的界面活性劑組合，從而提升胜肽的溶解性。本實施形態之一態

樣係胜肽的溶解性提升方法，其透過將包含胜肽及選自由下述(IV)及(VII)所組成的群組之1個以上的聚合物的固體分散體，與選自由下述(I)~(III)所組成的群組之1個以上的界面活性劑組合，從而提升胜肽的溶解性。本實施形態之一態樣係胜肽的溶解性提升方法，其透過組合以下述化學式表示之胜肽(CP02)：

[化15]

(CP02)



、選自由下述(I)~(III)所組成的群組之1個以上的界面活性劑、以及選自由下述(IV)、(V)及(VII)所組成的群組之1個以上的聚合物，從而提升胜肽的溶解性。在這些情形下，作為胜肽、界面活性劑、聚合物及固體分散體，能使用上文所說明之物。

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)

丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸鉍基

烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

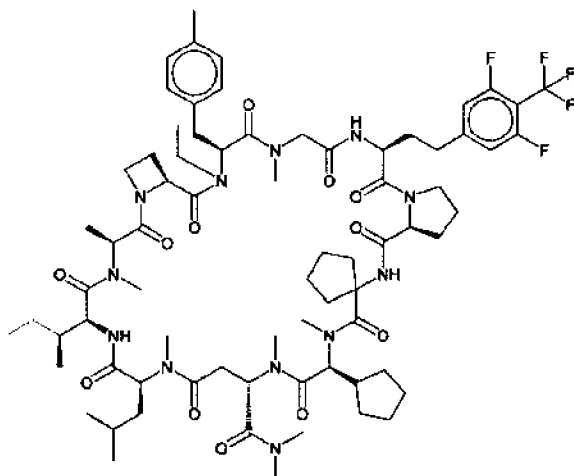
(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮

【0169】 本發明之其他的實施形態係組成物的製造方法，其包括將胜肽、選自由下述(I)~(III)所組成的群組之1個以上的界面活性劑、選自由下述(IV)~(VIII)所組成的群組之1個以上的聚合物混合而得到組成物的步驟(混合步驟)。本實施形態之一態樣係組成物的製造方法，其包含：將包含胜肽及選自由下述(IV)~(VIII)所組成的群組之1個以上的聚合物之混合物的噴霧乾燥物之固體分散體，與選自由下述(I)~(III)所組成的群組之1個以上的界面活性劑組合而得到組成物的步驟(組合步驟)。本實施形態之一態樣係組成物的製造方法，其包括：將包含胜肽及選自由下述(IV)及(VII)所組成的群組之1個以上的聚合物之固體分散體，與選自由下述(I)~(III)所組成的群組之1個以上的界面活性劑組合而得到組成物的步驟(組合步驟)。本實施形態之一態樣係組成物的製造方法，其包括：將以下述化學式表示之胜肽(CP02)：

[化16]

(CP02)



、選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑、選自由下述 (IV)、(V) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物組合而得到組成物的步驟 (混合步驟)。在這些情形下，作為胜肽、界面活性劑、聚合物及固體分散體，能使用上文所說明之物。透過有關本實施形態之製造方法製造之組成物，可為有關本發明之一實施形態的組成物。在這些情形下，所謂組合胜肽、界面活性劑及聚合物，包含：將胜肽及聚合物、包含胜肽及聚合物之混合物的噴霧乾燥物之固體分散體、或包含胜肽及聚合物之固體分散體與界面活性劑混合；作為 1 個錠劑而成形；一起封入 1 個膠囊；溶解於 1 個溶劑；其他透過任何手段使它們成為共存的狀態等。

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯

酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸鉍基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

【0170】 組合步驟，可透過所屬技術領域中具有通常知識者通常進行的方法來進行，例如可為對於界面活性劑添加胜肽及聚合物的方法或以其相反地方式進行的方法等。此外，在組合步驟中，除了界面活性劑、胜肽及聚合物，組成物可進一步組合可含有之其他成分。作為該其他成分，例如能舉出上述之安定化劑、防腐劑、抗氧化劑、崩解劑、賦形劑、黏合劑、流動化劑、滑澤劑等。

【0171】 在一態樣中，在組合步驟之前，可進一步包括：包含胜肽及聚合物之固體分散體形成的步驟（固體分散體形成步驟）。在固體分散體形成步驟中，關於固體分散體之形成方法，能舉出上述之方法。

[實施例]

【0172】 本發明之內容雖透過以下之實施例進一步說明，但本發明並不限定於其內容。除了特別記載之外，起始物質、起始原料、溶劑、及試劑係從商業上供給業者取得，或使用公知之方法合成。本說明書中的醋酸羥丙甲纖維素琥珀酸酯（**Hypromellose acetate succinate**）（醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯、**HPMCAS**、羥丙基甲基纖維素或其衍生物之一）係透過信越化學工業（**Shin-Etsu A Q O A T L F**）而取得並使用。甲基丙烯酸甲酯與甲

基丙烯酸的共聚物之Eudragit L100，係透過Evonik取得。陰離子界面活性劑之月桂基硫酸鈉（SLS），係使用BASF公司的產品或FUJIFILM和光純藥製的十二烷基硫酸鈉。兩性界面活性劑之月桂醯基-L-肉鹼（LC），係以鹽酸鹽的形態透過Sinochem Japan公司取得。聚乙烯吡咯啉酮（PVP K30）、共聚維酮（Kollidon VA64）及聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物（Soluplus），係透過BASF公司取得而使用。非離子界面活性劑之蔗糖脂肪酸酯（DK ester），係透過第一工業製藥公司取得DK ester SS而使用。非離子界面活性劑之聚氧乙烯氫化蓖麻油60（HCO60），係透過日光化學公司取得而使用。非離子界面活性劑之D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯（Vitamin E TPGS），係透過Sigma-Aldrich公司取得而使用。人空腹時之小腸模擬液之FaSSIF，係將透過Biorelevant公司取得之SIF粉，溶解於使牛膽酸（taurocholic acid）成為3mmol/L、卵磷脂成為0.75mmol/L之包含氯化鈉之磷酸緩衝液，並將pH調整至6.5來使用。

【0173】

〔製造例1〕環狀胜肽及其結晶的製造

本實施例中使用之環狀胜肽CP01~CP04以下述表1表示。這些化合物係依循國際公開公報第2021/090855號所記載之方法來合成。

此外，本說明書中有CP02的C型結晶之記載，係對應於國際公開第2022/234864號所記載之胜肽的C型結晶（水合物結晶）之物

CP03 : (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-環戊基-8-[2-[3,5-三氟基-4-(三氟基甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-27-異丁基-N,N,4,19,22,26,32,35-八甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-2-[[4-(三氟基甲基)苯基]甲基]螺環[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一參環[34.5.1.010,14]四十二-38-烯-17,1'-環戊烷]-23-羧基醯胺

CP04 :

(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-環戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟基甲基)苯基]乙基]-N,N,2,14,18,21,24,36-八甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一氧代-13-丙基-38-[[4-(三氟基甲基)苯基]甲基]螺環[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一肆環[37.5.1.04,8.026,30]四十五-42-烯-23,1'-環丁烷]-17-羧基醯胺

【0175】

[ClogP]

CP01 : 14.899

CP02 : 14.504

CP03 : 15.204

CP04 : 15.127

[分子量]

CP01 : 1478.2

CP02 : 1437.7

CP03 : 1547.7

CP04 : 1553.8

【0176】

〔製造例2〕固體分散體的製造

（製造例2-1）使用HPMCAS之固體分散體的製造

將胜肽及HPMCAS，以胜肽及HPMCAS成為1：2的重量比且作為固體濃度成為12wt/vol%而添加至丙酮或四氫呋喃，以調製均一的懸浮液。將此懸浮液噴霧乾燥，從而得到固體分散體。

【0177】

（製造例2-2）使用Eudragit L100之固體分散體的製造

將胜肽及Eudragit L100，以胜肽及Eudragit L100成為1：2的重量比且作為固體濃度成為8wt/vol%添加至乙醇，以調製均一的溶液。將此懸浮液噴霧乾燥，從而得到固體分散體。

【0178】

〔評價例〕溶解度及固體狀態的評價

（評價例1-1）

將各參考例、實施例及比較例所得到之樣品粉末，在下述條件下實施X射線繞射測定。

測定裝置：D8 Discover、2D VÅNTEC-500 solid state detector（Bruker公司製）

射線源：CuK α

管電壓 · 管電流：40kV · 40mA或50KV · 1000 μ A

測定範圍：5~31

曝光時間：40~600秒

【0179】

（評價例1-2）溶解度試驗的實施

在37°C下實施各實施例、比較例及參考例所得到之各樣品的溶解度試驗，透過光電二極體陣列偵測器之超高效能液相層析法，以內標準法在算出各條件下的溶解度。

【0180】

〔實施例、比較例及參考例〕醫藥組成物的調製及評價

（實施例1、比較例1-1、1-2、參考例1）

將表2所示之組成的DMSO溶液（50 μ L）各自冷凍乾燥，調製環狀胜肽CP02非晶質化的粉末，將所得的各樣品加入FaSSIF（50 μ L），以4小時振盪後將其過濾並測定溶解度。這些結果表示於表3。此外，算出其與作為可溶化效果之指標的參考例1之溶解度差，這些結果亦表示於表3。比較算出之比較例的溶解度差的和與實施例的溶解度差，以推算可溶化效果的提升量。

【0181】 由比較例1-1及比較例1-2的結果可知，HPMCAS及SLS各自單獨顯示出7.2 μ g/mL及231.4 μ g/mL的可溶化效果。另一方面，由實施例1的結果可知，透過組合SLS及HPMCAS，與各自單獨地添加時之效果合計值比較，顯示出82.6 μ g/mL之最高可溶化效果，從而觀察到約1.3倍的相乘效果。

的和與實施例的溶解度差，以推算可溶化效果的提升量。由比較例5-1及比較例5-3的結果可知，HPMCAS及SLS各自單獨顯示出 $19.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 及 $157.1\mu\text{g}/\text{mL}$ 的可溶化效果。另一方面，由實施例5-1的結果可知，透過組合SLS及HPMCAS，與各自單獨地添加時之效果合計值比較，顯示出 $117.0\mu\text{g}/\text{mL}$ 之高可溶化效果，從而觀察到約1.7倍的相乘效果。

【0194】 此外，由比較例5-2的結果可知，LC單獨顯示出 $70.6\mu\text{g}/\text{mL}$ 的可溶化效果。另一方面，由實施例5-2的結果可知，透過組合LC及HPMCAS，與各自單獨地添加時之效果合計值比較，顯示出 $113.7\mu\text{g}/\text{mL}$ 之高可溶化效果，從而觀察到約2.3倍的相乘效果。

【0195】 此外，由比較例5-4的結果可知，Eudragit L100單獨顯示出 $48.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 的可溶化效果。另一方面，由實施例5-3的結果可知，透過組合SLS及Eudragit L100，與各自單獨地添加時之效果合計值比較，顯示出 $112.9\mu\text{g}/\text{mL}$ 之高可溶化效果，從而觀察到約1.5倍的相乘效果。

【0196】 再者，將溶解度測定之固體殘渣供粉末X射線繞射測定，在全部條件下皆未確認到繞射峰(peak)，故殘渣為非晶質。由本結果可知，添加HPMCAS或Eudragit L100之溶解性提升，非因結晶化抑制作用，而能確認係因將選自由HPMCAS及Eudragit L100所組成的群組之任一聚合物，與選自由SLS及LC所組成的群組之1個界面活性劑組合，從而增大可溶化效果。

(實施例9-1~3、比較例9-2~4、參考例9)

將表15所示之組成的DMSO溶液(50 μ L)各自冷凍乾燥，調製環狀胜肽CP01非晶質化的粉末，將所得的各樣品加入FaSSIF(50 μ L)，以4小時振盪後將其過濾並測定溶解度。這些結果表示於表16。此外，算出其與作為可溶化效果之指標的參考例9之溶解度差，這些結果亦表示於表16。比較算出之比較例的溶解度差的和與實施例的溶解度差，以推算可溶化效果的提升量。

【0209】 由比較例9-1的結果可知，SLS單獨顯示出200.8 μ g/mL的可溶化效果。此外，由比較例9-5的結果可知，Soluplus單獨顯示出6.1 μ g/mL的可溶化效果。再者，由實施例9-1的結果可知，透過組合SLS及Soluplus，與各自單獨地添加時之效果合計值比較，顯示出33.1 μ g/mL之高可溶化效果，從而觀察到約1.2倍的相乘效果。

【0210】 另一方面，由比較例9-2~4的結果可知，在使用將胜肽及聚合物的DMSO溶液冷凍乾燥而得到之固體分散體的情形下，PVP K30、Kollidone VA64、Eudragit L100未顯示可溶化效果。此外，由比較例9-6~8的結果可知，在使用將胜肽及聚合物的DMSO溶液冷凍乾燥而得到之固體分散體的情形下，即使是將SLS與PVP K30、Kollidone VA64或Eudragit L100組合，與各自單獨地添加時之效果合計值比較，溶解度甚至為輕微的下降，從而無法觀察到可溶化的相乘效果。

【0211】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種組成物，包含：固體分散體，其為包含胜肽及選自由下述（IV）~（VIII）所組成的群組之1個以上的聚合物的混合物的噴霧乾燥物；以及選自由下述（I）~（III）所組成的群組之1個以上的界面活性劑：

（I）陰離子界面活性劑；

（II）兩性界面活性劑；

（III）非離子界面活性劑；

（IV）羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

（V）（甲基）丙烯酸烷基酯與選自由（甲基）丙烯酸、（甲基）丙烯酸烷基酯、（甲基）丙烯酸烷基胺基烷基酯及（甲基）丙烯酸鉍基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

（VI）共聚維酮；

（VII）聚乙烷基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物（polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer）；

（VIII）聚乙炔吡咯啉酮。

【請求項2】一種組成物，包含：固體分散體，其包含胜肽及選自由下述（IV）及（VII）所組成的群組之1個以上的聚合物；以及選自由下述（I）~（III）所組成的群組之1個以上的界面活性劑：

（I）陰離子界面活性劑；

（II）兩性界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

【請求項4】如請求項1或2記載之組成物，其中構成前述胜肽的胺基酸殘基數為5以上、30以下。

【請求項5】如請求項1或2記載之組成物，其中包含於前述胜肽的N-取代胺基酸殘基數為1以上。

【請求項6】如請求項1~5之任一項記載之組成物，其中前述界面活性劑為月桂基硫酸鈉。

【請求項7】如請求項1~5之任一項記載之組成物，其中前述界面活性劑為月桂醯基-L-肉鹼 (lauroyl-L-carnitine)。

【請求項8】如請求項1~7之任一項記載之組成物，其中前述聚合物為羥丙基甲基纖維素或其衍生物。

【請求項9】如請求項1~7之任一項記載之組成物，其中前述聚合物為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯 (hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, HPMCAS)。

【請求項10】如請求項1~7之任一項記載之組成物，其中前述聚合物為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物。

【請求項11】如請求項1~5之任一項記載之組成物，其中前述聚合物為甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸的共聚物。

【請求項12】如請求項1~5之任一項記載之組成物，其中前述界面活性劑為陰離子界面活性劑，且前述聚合物為羥丙基甲基纖維素或其衍生物。

【請求項13】如請求項1~5之任一項記載之組成物，其中前述界面活性劑為陰離子界面活性劑，且前述聚合物為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物。

【請求項14】如請求項1~5之任一項記載之組成物，其中前述界面活性劑為兩性界面活性劑，且前述聚合物為羥丙基甲基纖維素或其衍生物。

【請求項15】如請求項1~5之任一項記載之組成物，其中前述界面活性劑為兩性界面活性劑，且前述聚合物為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個單體的共聚物。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 包含胜肽、界面活性劑及聚合物的組成物

【技術領域】

【0001】 本發明是關於包含胜肽、界面活性劑及聚合物的組成物。

【先前技術】

【0002】 近年，使用中分子化合物（例如：分子量500~2000），使得能夠以蛋白-蛋白交互作用抑制、致效劑（agonist）、分子伴護蛋白（molecular chaperone）為代表的艱難目標（tough target）進行藥物開發之藥物開發技術受到矚目（非專利文獻1）。

【0003】 作為影響及於醫藥組成物之治療效果的要素之一，可舉出被投予之有效成分在體內之溶解性。特別是，已知近年在藥物開發技術開發中受到矚目之中分子化合物的胜肽，其依賴於所含有之胺基酸殘基的種類及殘基數等而對於體液等水性溶劑的溶解性具有巨大的差異。

[先行技術文獻]

[非專利文獻]

【0004】 [非專利文獻1] FutureMed. Chem., 2009, 1, 1289-1310.

【發明內容】

[發明所欲解決的問題]

【0005】 在以胜肽作為有效成分之醫藥組成物中，自被投予之胜肽在體內高效率地發揮藥效的觀點而言，期望能提高胜肽的溶解性。

【0006】 迄今，未知有透過組合界面活性劑及聚合物來提高胜肽的溶解性的例子。此外，迄今未知有透過組合界面活性劑及聚合物，而在不依賴聚合物所具有的結晶化抑制作用的情形下，提高胜肽的溶解性的例子。

【0007】 本發明的課題，係提供一種包含已提高胜肽之溶解性的胜肽的組成物。

[用以解決問題的手段]

【0008】 本發明者們，察覺在包含胜肽、特定種類的界面活性劑及特定種類的聚合物的組成物中，胜肽的溶解性會提高。再者，本發明者們，察覺若依據這樣的組成物，則即使不依賴聚合物所具有的結晶化抑制作用，仍能提高胜肽的溶解性。

【0009】 本發明例如關於下述。

[1] 一種組成物，包含：固體分散體，其為包含胜肽及選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物的混合物的噴霧乾燥物；以及選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 經丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物 (polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer) ；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮。

[2] 一種為固體分散體的組成物，包含：包含胜肽及選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物的混合物的噴霧乾燥物；且其係為了與選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑併用：：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 經丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮。

[3] 一種組成物，包含：選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑；且其係為了與為包含胜肽及選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物的混合物的噴霧乾燥物的固體分散體併用：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮。

[4] 一種組成物，包含：固體分散體，其包含胜肽及選自由下述 (IV) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物；以及選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[5] 一種為固體分散體的組成物，包含胜肽及選自由下述 (IV) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物；且其係為了與選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑併用：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[6] 一種組成物，包含選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑；且其係為了與包含胜肽及選自由下述 (IV) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物的固體分散體併用：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

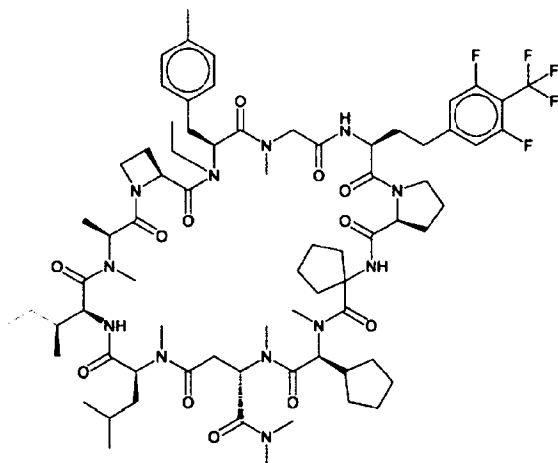
(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮。

[7] 一種組成物，包含：以下述化學式表示之胜肽 (CP02)；選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑；以及選自由下述 (IV)、(V) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物：

[化 1]

(CP02)



(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

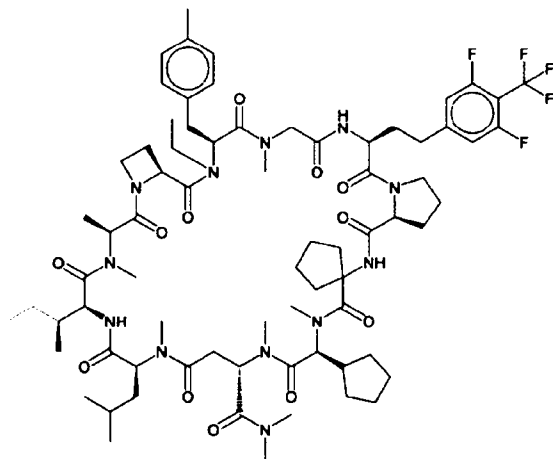
(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[8] 一種組成物，包含：以下述表示之胜肽 (CP02) 以及選自由下述 (IV)、(V) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物；且其係為了與選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑併用：

[化2]

(CP02)



(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸

酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸鉸基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

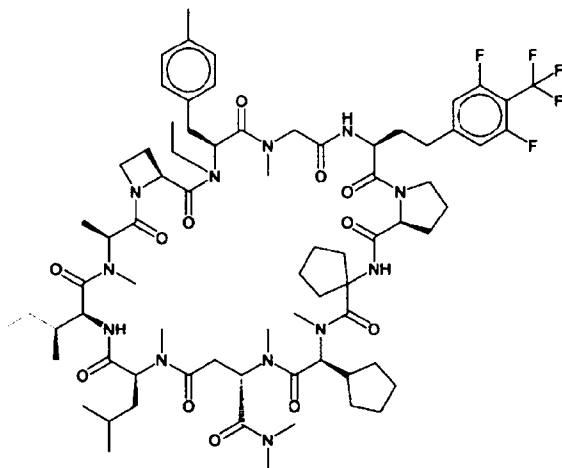
(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[9] 一種組成物，包含選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑；且其係為了與以下述表示之胜肽

(CP02) 以及選自由下述 (IV)、(V)、(VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物併用：

[化3]

(CP02)



(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸鉸基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[10] 一種如 [1] ~ [9] 之任一項記載的組成物，其係醫藥組成物。

[11] 如 [1] ~ [10] 之任一項記載的組成物，前述胜肽的分子量為 500g/mol 以上、5,000g/mol 以下。

[12] 如 [1] ~ [10] 之任一項記載的組成物，前述胜肽的分子量為 1,000g/mol 以上、2,000g/mol 以下。

[13] 如 [1] ~ [10] 之任一項記載的組成物，前述胜肽的分子量為 1,300g/mol 以上、1,800g/mol 以下。

[14] 如 [1] ~ [10] 之任一項記載的組成物，前述胜肽的分子量為 1,400g/mol 以上、1,600g/mol 以下。

[15] 如 [1] ~ [14] 之任一項記載的組成物，構成前述胜肽之胺基酸殘基數為 5 以上、30 以下。

[16] 如 [1] ~ [14] 之任一項記載的組成物，構成前述胜肽之胺基酸殘基數為 9 以上、15 以下。

[17] 如 [1] ~ [14] 之任一項記載的組成物，構成前述胜肽之胺基酸殘基數為 10 以上、14 以下。

[18] 如 [1] ~ [14] 之任一項記載的組成物，構成前述胜肽之胺基酸殘基數為 11 以上、13 以下。

[19] 如 [1] ~ [14] 之任一項記載的組成物，構成前述胜肽之胺基酸殘基數為 11。

〔 20 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 19 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽具有環狀部。

〔 21 〕 如 〔 20 〕 記載的組成物，構成前述環狀部之胺基酸殘基數為 5 以上、15 以下。

〔 22 〕 如 〔 20 〕 記載的組成物，構成前述環狀部之胺基酸殘基數為 9 以上、15 以下。

〔 23 〕 如 〔 20 〕 記載的組成物，構成前述環狀部之胺基酸殘基數為 10 以上、14 以下。

〔 24 〕 如 〔 20 〕 記載的組成物，構成前述環狀部之胺基酸殘基數為 11 以上、13 以下。

〔 25 〕 如 〔 20 〕 記載的組成物，構成前述環狀部之胺基酸殘基數為 11。

〔 26 〕 如 〔 20 〕 ~ 〔 25 〕 之任一項記載的組成物，前述環狀部係由 28~55 員環所構成。

〔 27 〕 如 〔 20 〕 ~ 〔 25 〕 之任一項記載的組成物，前述環狀部係由 31~46 員環所構成。

〔 28 〕 如 〔 20 〕 ~ 〔 25 〕 之任一項記載的組成物，前述環狀部係由 34~43 員環所構成。

〔 29 〕 如 〔 20 〕 ~ 〔 25 〕 之任一項記載的組成物，前述環狀部係由 34~37 員環所構成。

〔 30 〕 如 〔 20 〕 ~ 〔 25 〕 之任一項記載的組成物，前述環狀部係由 34 員環所構成。

〔 31 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 30 〕 之任一項記載的組成物，包含於前述胜肽之N-取代胺基酸殘基數為1以上。

〔 32 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 30 〕 之任一項記載的組成物，包含於前述胜肽之N-取代胺基酸殘基數為3以上。

〔 33 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 30 〕 之任一項記載的組成物，包含於前述胜肽之N-取代胺基酸殘基數為4以上。

〔 34 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 30 〕 之任一項記載的組成物，包含於前述胜肽之N-取代胺基酸殘基數為5以上。

〔 35 〕 如 〔 31 〕 ~ 〔 34 〕 之任一項記載的組成物，構成前述N-取代胺基酸之主鏈的氮原子係被C₁-C₆烷基取代，前述C₁-C₆烷基亦可為與前述氮原子鍵結之碳原子及前述氮原子共同形成環。

〔 36 〕 如 〔 31 〕 ~ 〔 34 〕 之任一項記載的組成物，前述N-取代胺基酸為N-甲基胺基酸或N-乙基胺基酸。

〔 37 〕 如 〔 31 〕 ~ 〔 34 〕 之任一項記載的組成物，前述N-取代胺基酸為N-甲基胺基酸。

〔 38 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 37 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽包含至少一個β-胺基酸骨架。

〔 39 〕 如 〔 20 〕 ~ 〔 38 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽在前述環狀部包含至少一個β-胺基酸骨架。

〔 40 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 39 〕 之任一項記載的組成物，包含於前述胜肽之N-非取代胺基酸殘基數為1以上。

〔 41 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 39 〕 之任一項記載的組成物，包含於前述胜

肽之 N-非取代胺基酸殘基數為 2 以上。

〔 42 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 39 〕 之任一項記載的組成物，包含於前述胜肽之 N-非取代胺基酸殘基數為 3 以上。

〔 43 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 42 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽不具有吡啶基。

〔 44 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 43 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽不具有取代或無取代的羥基苯基。

〔 45 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 42 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽不具有吡啶基及取代或無取代的羥基苯基。

〔 46 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 45 〕 之任一項記載的組成物，包含於前述胜肽之芳香環的個數為 0~3。

〔 47 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 45 〕 之任一項記載的組成物，包含於前述胜肽之芳香環的個數為 1~3。

〔 48 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 47 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽具有酸性的側鏈時，該酸性的側鏈的 pK_a 為 3.5~10。

〔 49 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 47 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽具有酸性的側鏈時，該酸性的側鏈的 pK_a 為 4.5~10。

〔 50 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 47 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽具有酸性的側鏈時，該酸性的側鏈的 pK_a 為 5.0~10。

〔 51 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 50 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽具有鹼性的側鏈時，該鹼性的側鏈的鹼性 pK_a (basic pK_a) 為 4.0~10。

〔 52 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 50 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽具有

鹼性的側鏈時，該鹼性的側鏈的鹼性 pK_a 為 4.0~9.0。

〔 53 〕 如〔 1 〕 ~〔 50 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽具有鹼性的側鏈時，該鹼性的側鏈的鹼性 pK_a 為 4.0~8.5。

〔 54 〕 如〔 1 〕 ~〔 50 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽具有鹼性的側鏈時，該鹼性的側鏈的鹼性 pK_a 為 4.0~7.5。

〔 55 〕 如〔 1 〕 ~〔 50 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽具有鹼性的側鏈時，該鹼性的側鏈的鹼性 pK_a 為 4.0~7.2。

〔 56 〕 如〔 1 〕 ~〔 55 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽的 $ClogP$ 為 4 以上、25 以下。

〔 57 〕 如〔 1 〕 ~〔 55 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽的 $ClogP$ 為 6 以上、23 以下。

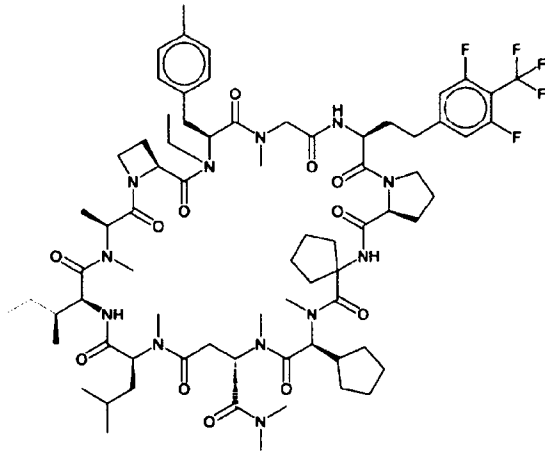
〔 58 〕 如〔 1 〕 ~〔 55 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽的 $ClogP$ 為 8 以上、21 以下。

〔 59 〕 如〔 1 〕 ~〔 55 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽的 $ClogP$ 為 9 以上、20 以下。

〔 60 〕 如〔 1 〕 ~〔 59 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽的 $ClogP$ 為以下述表示之胜肽（CP02）的 $ClogP$ 值以上。

[化4]

(C P 0 2)



[61] 如 [1] ~ [60] 之任一項記載的組成物，前述胜肽的 ClogP / 胺基酸殘基數為 1.0 以上、1.8 以下。

[62] 如 [1] ~ [60] 之任一項記載的組成物，前述胜肽的 ClogP / 胺基酸殘基數為 1.0 以上、1.7 以下。

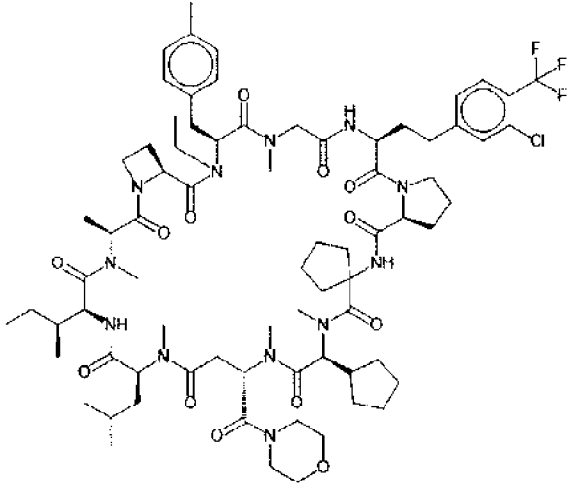
[63] 如 [1] ~ [60] 之任一項記載的組成物，前述胜肽的 ClogP / 胺基酸殘基數為 1.1 以上、1.6 以下。

[64] 如 [1] ~ [60] 之任一項記載的組成物，前述胜肽的 ClogP / 胺基酸殘基數為 1.1 以上、1.5 以下。

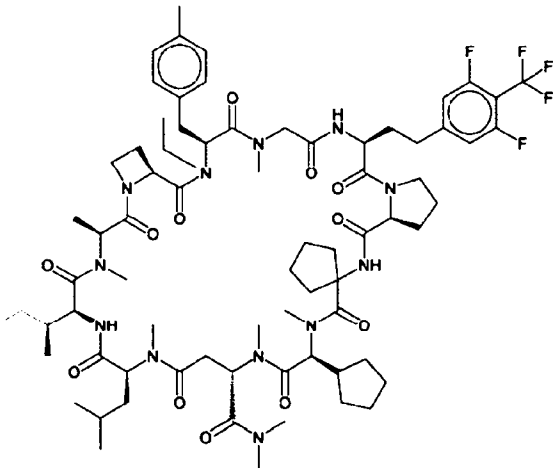
[65] 如 [1] ~ [6] 及 [10] ~ [64] 之任一項記載的組成物，前述胜肽非為以下述 (ECP1) ~ (ECP5) 所記載的胜肽。

[化5]

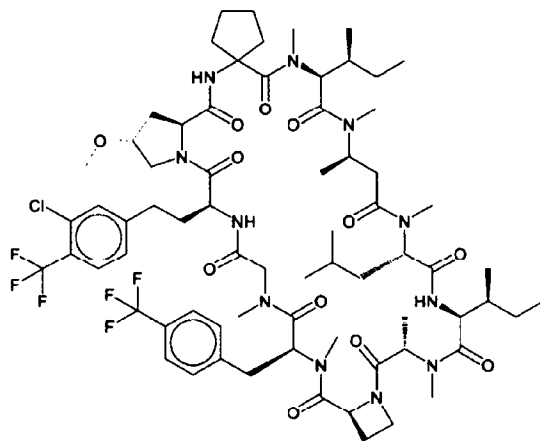
(ECP 1)



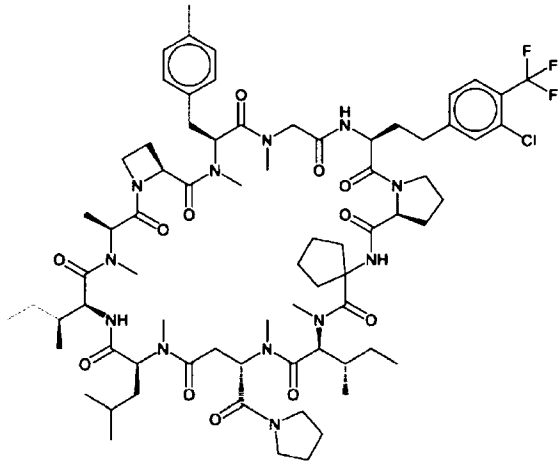
(ECP 2)



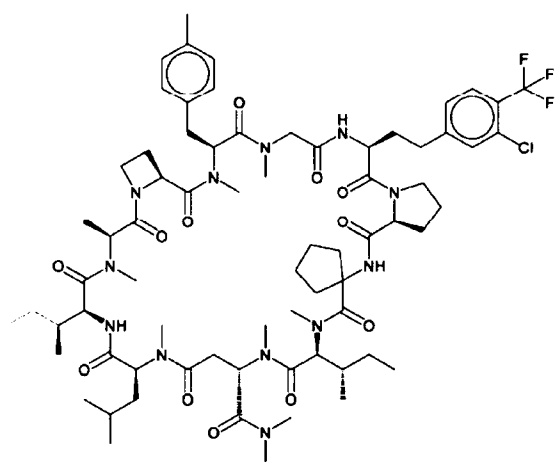
(ECP 3)



(ECP 4)



(ECP 5)



[66] 如 [1] ~ [65] 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為陰離子界面活性劑。

[67] 如 [1] ~ [65] 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為月桂基硫酸鈉。

[68] 如 [1] ~ [65] 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為兩性界面活性劑。

[69] 如 [1] ~ [65] 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為醯基肉鹼。

[70] 如 [1] ~ [65] 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為月桂醯基-L-肉鹼。

〔 71 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為非離子界面活性劑。

〔 72 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為蔗糖脂肪酸酯。

〔 73 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑圍聚氧乙烯氫化蓖麻油。

〔 74 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為 D- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯。

〔 75 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 74 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為離子性聚合物。

〔 76 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 74 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為酸性聚合物。

〔 77 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為羥丙基甲基纖維素或其衍生物。

〔 78 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為羥丙基甲基纖維素或其酯。

〔 79 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為選自由醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯 (hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, HPMCAS)、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯 (hydroxypropyl methylcellulose phthalate, HPMCP)、羥丙基甲基醋酸順丁烯二酸酯及羥丙基甲基偏苯三酸酯所組成的群組之 1 個以上。

〔 80 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

〔 81 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物。

〔 82 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯及(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物。

〔 83 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸及(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物。

〔 84 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為(甲基)丙烯酸烷基酯與(甲基)丙烯酸的共聚物。

〔 85 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為甲基丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯與(甲基)丙烯酸的共聚物。

〔 86 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為選自由甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸的共聚物、及丙烯酸乙酯與甲基丙烯酸的共聚物所構成的群組之至少 1 個以上。

〔 87 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸的共聚物。

〔 88 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 76 〕 之任一項記載的組成物，前述聚合物為聚乙烷基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

〔 89 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為陰離子界面活性劑，且前述聚合物為羥丙基甲基纖維素或其衍生物。

〔 90 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為月桂基硫酸鈉，且前述聚合物為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

〔 91 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為陰離子界面活性劑，且前述聚合物為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物。

〔 92 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為月桂基硫酸鈉，且前述聚合物為甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸的共聚物。

〔 93 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為兩性界面活性劑，且前述聚合物為羥丙基甲基纖維素或其衍生物。

〔 94 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為月桂醯基-L-肉鹼，且前述聚合物為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

〔 95 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為兩性界面活性劑，且前述聚合物為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物。

〔 96 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為月桂醯基-L-肉鹼，且前述聚合物為甲基丙烯酸甲酯與甲基丙稀酸的共聚物。

〔 97 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為非離子界面活性劑，且前述聚合物為羥丙基甲基纖維素或其衍生物。

〔 98 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為蔗糖脂肪酸酯，且前述聚合物為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯 (HPMCAS) 。

〔 99 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為聚氧乙烯氫化蓖麻油，且前述聚合物為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯 (HPMCAS) 。

〔 100 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯，且前述聚合物為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯 (HPMCAS) 。

〔 101 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 65 〕 之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為陰離子界面活性劑，且前述聚合物為聚乙烯基己內醯胺-聚醋

酸乙酯-聚乙二醇接枝共聚物。

〔102〕如〔1〕~〔65〕之任一項記載的組成物，前述界面活性劑為月桂基硫酸鈉，且前述聚合物為聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙酯-聚乙二醇接枝共聚物。

〔103〕如〔1〕~〔102〕之任一項記載的組成物，相對於前述胜肽的含有量之前述界面活性劑的含有量，以重量比計為0.1以上、40.0以下。

〔104〕如〔1〕~〔102〕之任一項記載的組成物，相對於前述胜肽的含有量之前述界面活性劑的含有量，以重量比計為0.1以上、15.0以下。

〔105〕如〔1〕~〔102〕之任一項記載的組成物，相對於前述胜肽的含有量之前述界面活性劑的含有量，以重量比計為0.3以上6.0以下。

〔106〕如〔1〕~〔102〕之任一項記載的組成物，相對於前述胜肽的含有量之前述界面活性劑的含有量，以重量比計為0.5以上、3.0以下。

〔107〕如〔1〕~〔106〕之任一項記載的組成物，相對於前述胜肽的含有量之前述聚合物的含有量，以重量比計為0.01以上40.0以下。

〔108〕如〔1〕~〔106〕之任一項記載的組成物，相對於前述胜肽的含有量之前述聚合物的含有量，以重量比計為0.01以上、15.0以下。

〔 109 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 106 〕 之任一項記載的組成物，相對於前述胜肽的含有量之前述聚合物的含有量，以重量比計為 0.03 以上、6.0 以下。

〔 110 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 106 〕 之任一項記載的組成物，相對於前述胜肽的含有量之前述聚合物的含有量，以重量比計為 0.1 以上、3.0 以下。

〔 111 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 110 〕 之任一項記載的組成物，將由前述胜肽、前述界面活性劑、前述聚合物及 DMSO 所構成的組成物溶解於 37°C、pH6.5 的 FaSSIF 時之前述胜肽的溶解度的值，對於將由前述胜肽、前述聚合物及 DMSO 所構成的組成物溶解於 37°C、pH6.5 的 FaSSIF 時之前述胜肽的溶解度與將由前述胜肽、前述界面活性劑及 DMSO 所構成的組成物溶解於 37°C、pH6.5 的 FaSSIF 時之前述胜肽的溶解度的合計值的比值，超過 1.0。

〔 112 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 110 〕 之任一項記載的組成物，將由前述胜肽、前述界面活性劑、前述聚合物及 DMSO 所構成的組成物溶解於 37°C、pH6.5 的 FaSSIF 時之前述胜肽的溶解度的值，對於將由前述胜肽、前述聚合物及 DMSO 所構成的組成物溶解於 37°C、pH6.5 的 FaSSIF 時之前述胜肽的溶解度與將由前述胜肽、前述界面活性劑及 DMSO 所構成的組成物溶解於 37°C、pH6.5 的 FaSSIF 時之前述胜肽的溶解度的合計值的比值，超過 1.3。

〔 113 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 110 〕 之任一項記載的組成物，將由前述胜肽、前述界面活性劑、前述聚合物及 DMSO 所構成的組成物溶解

於 37°C、pH6.5 的 FaSSIF 時之前述胜肽的溶解度的值，對於將由前述胜肽、前述聚合物及 DMSO 所構成的組成物溶解於 37°C、pH6.5 的 FaSSIF 時之前述胜肽的溶解度與將由前述胜肽、前述界面活性劑及 DMSO 所構成的組成物溶解於 37°C、pH6.5 的 FaSSIF 時之前述胜肽的溶解度的合計值的比值，超過 1.5。

〔 114 〕 如〔 1 〕 ~〔 113 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽為非晶質。

〔 115 〕 如〔 1 〕 ~〔 113 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽為結晶體。

〔 116 〕 如〔 1 〕 ~〔 113 〕 之任一項記載的組成物，前述胜肽用於溶解性提升。

〔 117 〕 如〔 116 〕 記載之組成物，前述胜肽的溶解性提升，係非晶狀態及結晶狀態兩者下之前述胜肽的溶解性提升。

〔 118 〕 一種包含胜肽的組成物，其與選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑及選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物共存地使用：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基

酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮。

[119] 如 [1] ~ [118] 之任一項記載的組成物，有效成分為前述胜肽。

[120] 如 [7] ~ [119] 之任一項記載的組成物，前述胜肽及前述聚合物形成固體分散體。

[121] 如 [4] ~ [6] 及 [10] ~ [120] 之任一項記載的組成物，前述固體分散體為噴霧乾燥物。

[122] 一種組成物的製造方法，包含組合下述而得到組成物的步驟：固體分散體，其為包含胜肽及選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物的混合物的噴霧乾燥物；以及選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮。

[123] 如 [122] 記載之製造方法，更包含：從包含前述胜肽及前述聚合物的溶液去除溶劑而得到固體分散體的步驟。

[124] 如 [122] 記載之製造方法，更包含：使包含前述胜肽及前述聚合物的混合物噴霧乾燥而得到固體分散體的步驟。

[125] 一種組成物的製造方法，包含組合下述而得到組成物的步驟：固體分散體，其包含胜肽及選自由下述 (IV) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物；以及選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

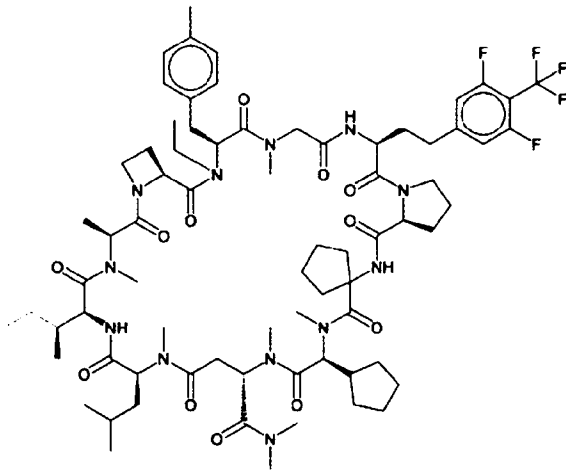
(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[126] 一種組成物的製造方法，包含組合下述而得到組成物的步驟：以下述化學式表示之胜肽 (CP02)；選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑；以及選自由下述 (IV)、(V) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物：

[化6]

(CP02)



(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸鉍基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[127] 一種胜肽的溶解性提升方法，其透過組合下述來提升溶解性：固體分散體，其為包含胜肽及選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物的混合物的噴霧乾燥物；以及選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烷基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙炔吡咯啉酮。

[128] 一種胜肽的溶解性提升方法，其透過組合下述來提升溶解性：固體分散體，其包含胜肽及選自由下述 (IV) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物；以及選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

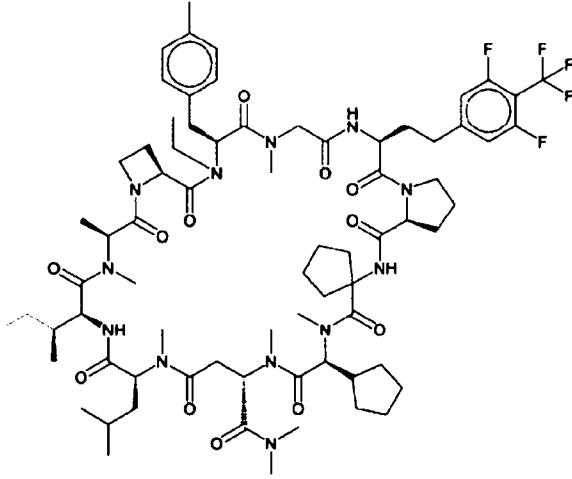
(VII) 聚乙烷基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[129] 一種胜肽的溶解性提升方法，其透過組合下述來提升溶解性：以下述化學式表示之胜肽 (CP02)、選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑、以及選自由下述

(IV)、(V) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物：

[化7]

(C P O 2)



(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 經丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[130] 如 [127] ~ [129] 記載之溶解性提升方法，前述胜肽的溶解性提升，係非晶狀態及結晶狀態兩者下之前述胜肽的溶解性提升。

[131] 一種選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以

上的界面活性劑的用途或應用，其作為相對於存在於固體分散體中的胜肽的溶解性提升劑，所述固體分散體為包含胜肽及選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物的混合物的噴霧乾燥物：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 經丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烷基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮。

[132] 一種選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑的用途或應用，其作為相對於存在於固體分散體中的胜肽的溶解性提升劑，所述固體分散體包含胜肽及選自由下述 (IV) ~ (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物：

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

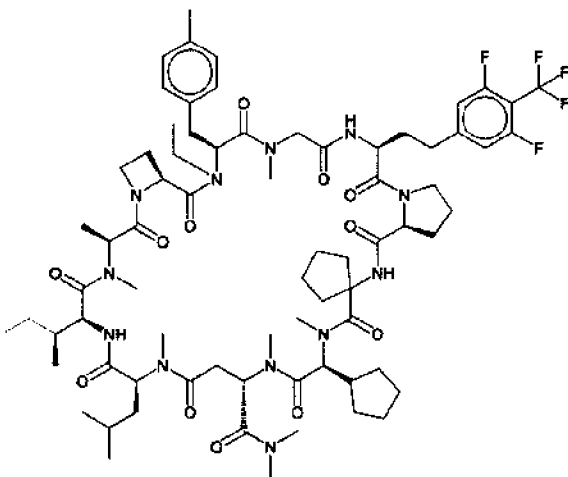
(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[133] 一種選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑以及選自由下述 (IV)、(V) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物之組合的用途或應用，其作為對於以下述化學式表示之胜肽 (CP02) 的溶解性改善劑：

[化8]

(CP02)



(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸鉸基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[134] 如 [131] ~ [133] 記載之用途或應用，前述胜肽的溶解性提升，係非晶狀態及結晶狀態兩者下之前述胜肽的溶解性提升。

[發明功效]

【0010】 根據本發明，能提供一種包含胜肽的組成物，其提高了胜肽的溶解性。

【0011】 根據本發明，能提供一種包含胜肽的組成物，其即使不依賴聚合物所具有的結晶化抑制作用，亦提高了胜肽的溶解性。

【0012】 根據本發明，能提供一種包含胜肽的組成物，其展現界面活性劑及聚合物之相乘的可溶化效果提升，從而提高了胜肽的溶解性。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

[用以實施發明的形態]

【0013】 以下將就用以實施本發明的形態進行詳細地說明。然而，本發明並非限定於以下的實施形態。

【0014】 本說明書中所謂「1個或複數個的」，意指1個或2

個以上的個數。「1個或複數個的」在關於某基的取代基之脈絡下使用時，此用語意指從1個至該基所允許的取代基之最大個數為止的個數。作為「1個或複數個的」，具體而言，例如可舉出1、2、3、4、5、6、7、8、9、10及／或較此更大的數。

【0015】 在本說明書中，表示範圍之「~」，意指包含其兩端的值，例如，「A~B」意指A以上且B以下的範圍。

【0016】 在本說明書中，用語「約」在與數值組合使用時，意指該數值的+10%及-10%的數值範圍。

【0017】 在本發明中，用語「及／或」的意義，包含適宜地組合「及」與「或」之所有組合。具體而言，例如，「A、B及／或C」包含以下7種變化：(i) A、(ii) B、(iii) C、(iv) A及B、(v) A及C、(vi) B及C、(vii) A、B及C。

【0018】 在本說明書中，「DMSO」意指二甲基亞砷。

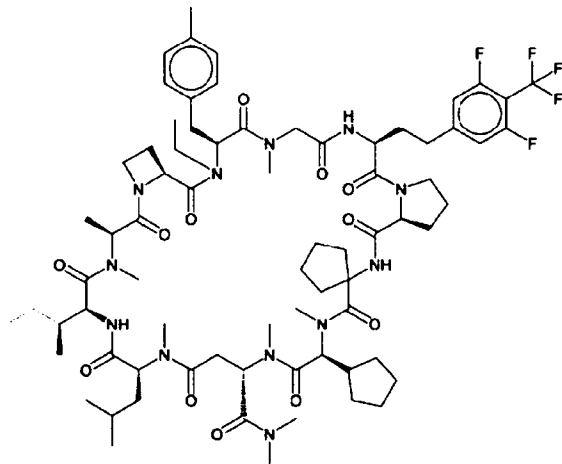
【0019】 在本說明書中，「wt/vol%」表示重量體積% (weight/volume%)。

【0020】 有關本實施形態之組成物，包含：胜肽、選自由下述(I)~(III)所組成的群組之1個以上的界面活性劑、及選自由下述(IV)~(VIII)所組成的群組之1個以上的聚合物。有關本實施形態之組成物，在一態樣中，包含：固體分散體，其為包含胜肽及選自由下述(IV)~(VIII)所組成的群組之1個以上的聚合物的混合物的噴霧乾燥物；以及選自由下述(I)~(III)所組成的群組之1個以上的界面活性劑。有關本實施形態之組成物，在一態樣中，

包含：包含胜肽及選自由下述 (IV) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物的固體分散體；以及選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑。有關本實施形態之組成物，在一態樣中，包含：以下述化學式表示之胜肽 (CP02)：

[化9]

(CP02)



；選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑；以及選自由下述 (IV)、(V) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物。有關本實施形態之組成物，較佳為醫藥組成物。

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 經丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮

【0021】

〔胜肽〕

本說明書中的「胜肽」，只要係由天然胺基酸及／或非天然胺基酸之醯胺鍵或酯鍵所形成的胜肽的話，則不特別限定。

【0022】 本實施形態中胜肽的分子量，雖無特別限定，但例如可為：500g/mol以上、550g/mol以上、600g/mol以上、650g/mol以上、700g/mol以上、750g/mol以上、800g/mol以上、850g/mol以上、900g/mol以上、950g/mol以上、1,000g/mol以上、1,100g/mol以上、1,200g/mol以上、1,300g/mol以上、或1,400g/mol以上，亦可為：5,000g/mol以下、4,000g/mol以下、3,000g/mol以下、2,500g/mol以下、2,000g/mol以下、1,900g/mol以下、1,800g/mol以下、1,700g/mol以下、或1,600g/mol以下。本實施形態中胜肽的分子量，雖無特別限定，但例如可為：500g/mol以上、5,000g/mol以下；700g/mol以上、4,000g/mol以下；800g/mol以上、3,000g/mol以下；900g/mol以上、2,500g/mol以下；1,000g/mol以上、2,000g/mol以下；1,200g/mol以上、1,900g/mol以下；1,300g/mol以上、1,800g/mol以下；或1,400g/mol以上、1,600g/mol以下。本實施形態中胜肽的分子量，雖無特別限定，但例如可為500g

／mol 以上、5,000g／mol 以下；較佳為 1,000g／mol 以上、2,000g／mol 以下；更佳為：1,300g／mol 以上、1,800g／mol 以下；最佳為 1,400g／mol 以上、1,600g／mol 以下。本說明書中的分子量，意指構成化合物分子之原子的原子量總和（單位：「g／mol」），並係透過從分子構造式所含之原子的原子量的總和來算得（單位「g／mol」）。本說明書中，有省略分子量的單位的情形。

【0023】 本說明書中所謂「胺基酸數」及「胺基酸殘基數」，意指構成胜肽之胺基酸殘基（胺基酸單元）的個數，其係切斷連結胺基酸之醯胺鍵、酯鍵、及環化部的鍵結之際產生之胺基酸單元的個數。例如，環狀部由 10 個胺基酸殘基構成且直鏈部由 1 個胺基酸殘基構成的環狀胜肽的胺基酸數及胺基酸殘基數為 11。

【0024】 本實施形態中構成胜肽之胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為 5 以上、6 以上、7 以上、8 以上、9 以上、10 以上、或 11 以上，亦可為：30 以下、25 以下、20 以下、17 以下、15 以下、14 以下、13 以下、12 以下、或 11 以下。本實施形態中構成胜肽之胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為：5 以上、30 以下；6 以上、25 以下；7 以上、20 以下；8 以上、17 以下；9 以上、15 以下；10 以上、14 以下；11 以上、13 以下；11 以上、12 以下；或 11。本實施形態中構成胜肽之胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為 5 以上、30 以下；較佳為 9 以上、15 以下；更佳為 11 以上、13 以下；最佳為 11。

【0025】 在本說明書中，「胺基酸」包含天然胺基酸及非天

然胺基酸（亦有稱作胺基酸衍生物的情形）。此外，在本說明書中，「胺基酸殘基」包含天然胺基酸殘基及非天然胺基酸（胺基酸衍生物）殘基。

【0026】 所謂天然胺基酸，係指甘胺酸（Gly）、L-丙胺酸（Ala）、L-絲胺酸（Ser）、L-蘇胺酸（Thr）、L-纈胺酸（Val）、L-白胺酸（Leu）、L-異白胺酸（Ile）、L-苯丙胺酸（Phe）、L-酪胺酸（Tyr）、L-色胺酸（Trp）、L-組胺酸（His）、L-麩胺酸（Glu）、L-天門冬醯胺酸（Asp）、L-麩醯胺（Gln）、L-天門冬醯胺（Asn）、L-半胱胺酸（Cys）、L-甲硫胺酸（Met）、L-離胺酸（Lys）、L-精胺酸（Arg）、及L-脯胺酸（Pro）。

【0027】 非天然胺基酸（胺基酸衍生物）雖無特別限定，但可例示出： β -胺基酸、D型胺基酸、N取代胺基酸（除了Pro）、 α, α -二取代胺基酸、側鏈與天然胺基酸相異的胺基酸、羥基羧酸等。在本說明書中，非天然的N取代胺基酸意指Pro以外的N取代胺基酸。

【0028】 在本說明書中，作為胺基酸，允許為任意的立體配置。胺基酸之側鏈的選擇雖無特別設有限制，但除了氫原子之外，例如可自由地選擇自：烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基、異芳烷基、環烷基、螺環鍵結環烷基等。可分別賦予取代基，這些取代基意無限制，例如可自由地選擇自包含鹵素原子、O原子、S原子、N原子、B原子、Si原子、或P原子之任意取代基中之獨立的1個或2個以上。亦即，例示為：可經取代的烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基、環烷基等、或氧代、胺基羰基、鹵

素原子等。有關一實施形態之胺基酸，可為同一分子內具有羧基與胺基的化合物（即使是此情形，如L-脯胺酸、羥基脯胺酸般之亞胺基酸亦包含於胺基酸）。

【0029】 本說明書中所謂「烷基」，係從脂肪烴去除1個任意的氫原子而衍生的一價基，其骨架中不含有雜原子（指碳及氫原子以外的原子）或不飽和的碳-碳鍵，而具有含氫及碳原子之烴基或烴基構造的部分集合。烷基不僅為直鏈狀者，亦包含支鏈狀者。作為烷基，較佳為碳原子數1~20（ C_1-C_{20} ，以下所謂「 C_p-C_q 」意指碳原子數為 $p\sim q$ 個）的烷基，可舉出較佳為 C_1-C_{10} 烷基、更佳為 C_1-C_6 烷基。作為烷基，具體而言，可舉出：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基、異丁基（2-甲基丙基）、正戊基、二級戊基（1-甲基丁基）、三級戊基（1,1-二甲基丙基）、新戊基（2,2-二甲基丙基）、異戊基（3-甲基丁基）、3-戊基（1-乙基丙基）、1,2-二甲基丙基、2-甲基丁基、正己基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1,1,2,2-四甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基等。

【0030】 本說明書中所謂「炔基」，係具有至少1個參鍵（2個鄰接SP碳原子）之一價基。炔基不僅為直鏈狀者，亦包含支鏈狀者。作為炔基，可舉出較佳為 C_2-C_{10} 炔基、更佳為 C_2-C_6 炔基。具體而言，例如可舉出：乙炔基、1-丙炔基、炔丙基（propargyl）、3-丁炔基、戊炔基、己炔基、3-苯基-2-丙炔基、3-(2'-氟基苯基)-2-

丙炔基、2-羥基-2-丙炔基、3-(3-氟基苯基)-2-丙炔基、3-甲基-(5-苯基)-4-戊炔基等。

【0031】 本說明書中所謂「烯基」，係具有至少1個雙鍵（2個鄰接SP²碳原子）之一價基。依據雙鍵及取代部分（若存在時），雙鍵的幾何形態能為對側（E）或同側（Z）、順（cis）或反（trans）之配置。烯基不僅為直鏈狀者，亦包含支鏈狀者。作為烯基，可舉出較佳為C₂-C₁₀烯基、更佳為C₂-C₆烯基。具體而言，例如可舉出：乙烯基、丙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基（含順、反）、3-丁烯基、戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、己烯基等。

【0032】 本說明書中所謂「芳基」，意指一價的芳香族烴環及芳香族烴環基。作為芳基，可舉出較佳為C₆-C₁₀芳基。作為芳基，具體而言，例如可舉出：苯基、萘基（例如：1-萘基、2-萘基）等。

【0033】 本說明書中所謂「異芳基」，意指除了碳原子外更含有1~5個雜原子之芳香族性的環狀一價基及芳香族雜環基。環可為單環，可為與其他環的縮合環，亦可為部分為飽和者。構成異芳基的環的原子數較佳為5~10（5~10員異芳基）、更佳為5~7（5~7員異芳基）。作為異芳基，具體而言，例如可舉出：雙糠醯基（furyl）、噻吩基（thienyl）、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒吡基（pyridazinyl）、吡嗪基（pyrazinyl）、三吡基（triazinyl）、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、

吲哚基、異吲哚基、吲唑基、吡吲哚基、喹啉基、異喹啉基、吡啉基 (cinnolinyl)、喹啉基 (quinazolinyl)、喹喹啉基 (quinoxalinyl)、苯并二氧呋基 (benzodioxolyl)、吲哚嗪基 (indoliziny1)、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、三唑并吡啶基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基等。

【0034】 本說明書中所謂「芳烷基 (芳基烷基)」，意指前述定義的「烷基」之至少一個氫原子被前述定義的「芳基」取代的基。作為芳烷基，較佳為 C₇-C₁₄ 芳烷基、更佳為 C₇-C₁₀ 芳烷基。作為芳烷基，具體而言，例如可舉出：苯甲基、苯乙基、3-苯基丙基等。

【0035】 本說明書中所謂「異芳烷基」，意指前述定義的「烷基」之至少一個氫原子被前述定義的「異芳基」取代的基。作為異芳烷基，較佳為 5~10 員異芳基 C₁-C₆ 烷基、更佳為 5~10 員異芳基 C₁-C₂ 烷基。作為異芳烷基，具體而言，例如可舉出：3-噻吩基甲基、4-噻唑基甲基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-(2-吡啶基)乙基、2-(3-吡啶基)乙基、2-(4-吡啶基)乙基、2-(6-喹啉基)乙基、2-(7-喹啉基)乙基、2-(6-吲哚基)乙基、2-(5-吲哚基)乙基、2-(5-苯并呋喃基)乙基等。

【0036】 本說明書中所謂「環烷基」，意指飽和或部分飽和的環狀一價脂肪烴基，且包含單環、雙環、螺環。作為環烷基，可舉出較佳為 C₃-C₈ 環烷基。具體而言，例如可舉出：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環〔2.2.1〕庚基、螺環

〔 3.3 〕 庚基等。

【0037】 本說明書中所謂「胺基」，狹義上意指 $-NH_2$ ，廣義上意指 $-NRR'$ ，此處的R及R'可為獨立地選擇自氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、或異芳基，或者R及R'可與它們鍵結之氮原子一起形成環。作為胺基，可舉出較佳為： $-NH_2$ 、單 C_1-C_6 烷基胺基、二 C_1-C_6 烷基胺基、4~8員環狀胺基等。

【0038】 本說明書中所謂「單烷基胺基」，意指在前述定義的「胺基」中，R為氫且R'為前述定義的「烷基」的基。作為單烷基胺基，可舉出較佳為單 C_1-C_6 烷基胺基。作為單烷基胺基，具體而言，例如可舉出：甲基胺基、乙基胺基、正丙基胺基、異丙基胺基、正丁基胺基、二級丁基胺基、三級丁基胺基等。

【0039】 本說明書中所謂「二烷基胺基」，意指在前述定義的「胺基」中，R及R'獨立地為前述定義的「烷基」。作為二烷基胺基，可舉出較佳為二 C_1-C_6 烷基胺基。作為二烷基胺基，具體而言，例如可舉出：二甲基胺基、二乙基胺基等。

【0040】 本說明書中所謂「烷基磺醯基胺基」，意指前述定義之「胺基」鍵結磺醯基的基，並可舉出較佳為 C_1-C_6 烷基磺醯基 $-NH-$ 、 $(C_1-C_6$ 烷基磺醯基 $-)_2-N-$ 等。作為胺基烷基磺醯基，具體而言，例如可舉出：甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基、雙(甲基磺醯基)胺基、雙(乙基磺醯基)胺基等。

【0041】 本說明書中所謂「胺基羰基」，意指前述定義的「胺基」鍵結羰基的基。作為胺基羰基，可舉出較佳為 $-CONH_2$ 、單 C_1-C_6

烷基胺基羰基、二C₁-C₆烷基胺基羰基、4~8員環狀胺基羰基。作為胺基羰基，具體而言，例如可舉出： $-\text{CONH}_2$ 、二甲基胺基羰基、1-吡啶基羰基、1-吡咯基羰基、1-哌啶基羰基、1-哌啶基羰基、4-咪啉基羰基、3-噁唑啉基羰基、1,1-二氧硫代咪啉基-4-基羰基、3-氧雜-8-氮雜雙環〔3.2.1〕辛烷-8-基羰基等。

【0042】 作為源自鹵素之取代基，可舉出：氟基（ $-\text{F}$ ）、氯基（ $-\text{Cl}$ ）、溴基（ $-\text{Br}$ ）、碘基（ $-\text{I}$ ）等。

【0043】 作為源自O原子的取代基，可舉出：羥基（ $-\text{OH}$ ）、氧基（ $-\text{OR}$ ）、羰基（ $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ ）、羧基（ $-\text{CO}_2\text{H}$ ）、氧基羰基（ $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ ）、羰基氧基（ $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ ）、硫基羰基（ $-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}$ ）、羰基硫基（ $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ ）、胺基羰基（ $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}$ ）、羰基胺基（ $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ ）、氧基羰基胺基（ $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ ）、磺醯基胺基（ $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}$ ）、胺基磺醯基（ $-\text{SO}_2-\text{NHR}$ ）、胺磺醯基胺基（ $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NHR}$ ）、硫基羧基（ $-\text{C}(=\text{O})-\text{SH}$ ）、羧基羰基（ $-\text{C}(=\text{O})-\text{CO}_2\text{H}$ ）等。

【0044】 作為氧基（ $-\text{OR}$ ）的例子，可舉出：烷氧基、環烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、芳基氧基、異芳基氧基、芳烷基氧基等。

【0045】 作為羰基（ $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ ）的例子，可舉出：甲醯基（ $-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ ）、烷基羰基、環烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、芳基羰基、異芳基羰基、芳烷基羰基等。

【0046】 作為氧基羰基（ $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ ）的例子，可舉出：

烷基氧基羰基、環烷基氧基羰基、烯基氧基羰基、炔基氧基羰基、芳基氧基羰基、異芳基氧基羰基、芳烷基氧基羰基等。

【0047】 作為羰基氧基 ($-O-C(=O)-R$) 的例子，可舉出：烷基羰基氧基、環烷基羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、芳基羰基氧基、異芳基羰基氧基、芳烷基羰基氧基等。

【0048】 作為硫基羰基 ($-C(=O)-SR$) 的例子，可舉出：烷基硫基羰基、環烷基硫基羰基、烯基硫基羰基、炔基硫基羰基、芳基硫基羰基、異芳基硫基羰基、芳烷基硫基羰基等。

【0049】 作為羰基硫基 ($-S-C(=O)-R$) 的例子，可舉出：烷基羰基硫基、環烷基羰基硫基、烯基羰基硫基、炔基羰基硫基、芳基羰基硫基、異芳基羰基硫基、芳烷基羰基硫基等。

【0050】 作為胺基羰基 ($-C(=O)-NHR$) 的例子，可舉出：烷基胺基羰基、環烷基胺基羰基、烯基胺基羰基、炔基胺基羰基、芳基胺基羰基、異芳基胺基羰基、芳烷基胺基羰基等。再加上，可舉出與 $-C(=O)-NHR$ 中的 N 原子鍵結之 H 原子被烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基進一步取代的化合物。

【0051】 作為羰基胺基 ($-NH-C(=O)-R$) 的例子，可舉出：烷基羰基胺基、環烷基羰基胺基、烯基羰基胺基、炔基羰基胺基、芳基羰基胺基、異芳基羰基胺基、芳烷基羰基胺基等。再加上，可舉出與 $-NH-C(=O)-R$ 中的 N 原子鍵結之 H 原子被烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基進一步取代的化合物。

【0052】 作為氧基羰基胺基 ($-NH-C(=O)-OR$) 的例子，

可舉出：烷基氧基羰基胺基、環烷基氧基羰基胺基、烯基氧基羰基胺基、炔基氧基羰基胺基、芳基氧基羰基胺基、異芳基氧基羰基胺基、芳烷基氧基羰基胺基等。再加上，可舉出與 -NH-C(=O)-OR 中的 N 原子鍵結之 H 原子被烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基進一步取代的化合物。

【0053】 作為磺醯基胺基 ($\text{-NH-SO}_2\text{-R}$) 的例子，可舉出：烷基磺醯基胺基、環烷基磺醯基胺基、烯基磺醯基胺基、炔基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、異芳基磺醯基胺基、芳烷基磺醯基胺基等。再加上，可舉出與 $\text{-NH-SO}_2\text{-R}$ 中的 N 原子鍵結之 H 原子被烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基進一步取代的化合物。

【0054】 作為胺基磺醯基 ($\text{-SO}_2\text{-NHR}$) 的例子，可舉出：烷基胺基磺醯基、環烷基胺基磺醯基、烯基胺基磺醯基、炔基胺基磺醯基、芳基胺基磺醯基、異芳基胺基磺醯基、芳烷基胺基磺醯基等。再加上，可舉出與 $\text{-SO}_2\text{-NHR}$ 中的 N 原子鍵結之 H 原子被烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基進一步取代的化合物。

【0055】 作為胺磺醯基胺基 ($\text{-NH-SO}_2\text{-NHR}$) 的例子，可舉出：烷基胺磺醯基胺基、環烷基胺磺醯基胺基、烯基胺磺醯基胺基、炔基胺磺醯基胺基、芳基胺磺醯基胺基、異芳基胺磺醯基胺基、芳烷基胺磺醯基胺基等。再者，與 $\text{-NH-SO}_2\text{-NHR}$ 中的 N 原子鍵結之 2 個 H 原子，可獨立地被選自由烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、及芳烷基所組成的群組之取代基所取代，此外，這些 2 個取代基亦可形成環。

【0056】 作為源自 S 原子的取代基，可舉出：硫醇基 (-SH)、
硫基 (-S-R)、亞磺醯基 (-S(=O)-R)、磺醯基 (-S(O)₂-R)、
磺基 (-SO₃H)、五氟基氫硫基 (-SF₅) 等。

【0057】 作為硫基 (-S-R) 的例子，可舉出：烷基硫基、環
烷基硫基、烯基硫基、炔基硫基、芳基硫基、異芳基硫基、芳烷基
硫基等。

【0058】 作為亞磺醯基 (-S(=O)-R) 的例子，可舉出：
烷基亞磺醯基、環烷基亞磺醯基、烯基亞磺醯基、炔基亞磺醯基、
芳基亞磺醯基、異芳基亞磺醯基、芳烷基亞磺醯基等。

【0059】 作為磺醯基 (-S(O)₂-R) 的例子，可舉出：烷
基磺醯基、環烷基磺醯基、烯基磺醯基、炔基磺醯基、芳基磺醯基、
異芳基磺醯基、芳烷基磺醯基等。

【0060】 作為源自 N 原子的取代基，可舉出：疊氮 (-N₃、
亦稱作「疊氮基」)、氰基 (-CN)、一級胺基 (-NH₂)、二級胺
基 (-NH-R)、三級胺基 (-NR(R'))、甲脒基 (-C(=NH)
-NH₂)、經取代的甲脒基 (-C(=NR)-NR'R'')、胍基 (-NH-C
(=NH)-NH₂)、經取代的胍基 (-NR-C(=NR''')-NR'R'')、
胺基羰基胺基 (-NR-CO-NR'R'') 等。

【0061】 作為二級胺基 (-NH-R) 的例子，可舉出：烷基胺
基、環烷基胺基、烯基胺基、炔基胺基、芳基胺基、異芳基胺基、
芳烷基胺基等。

【0062】 作為三級胺基 (-NR(R')) 的例子，例如可舉出：

烷基（芳烷基）胺基等，其具有各自獨立地選自烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基等中任意 2 個取代基的胺基，且這些任意 2 個取代基亦可形成環。

【0063】 作為經取代的甲脒基（ $-C(=NR)-NR'R''$ ）的例子，可為 N 原子上的 3 個取代基 R、R' 及 R'' 各自獨立地選自烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基中的基，例如可舉出烷基（芳烷基）（芳基）甲脒基等。

【0064】 作為經取代的胍基（ $-NR-C(=NR''')-NR'R''$ ）的例子，可舉出：R、R'、R'' 及 R''' 各自獨立地選自烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基中的基，以及這些形成之環的基等。

【0065】 作為胺基羰基胺基（ $-NR-CO-NR'R''$ ）的例子，可舉出：R、R' 及 R'' 各自獨立地選自氫原子、烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基中的基，以及這些形成之環的基等。

【0066】 作為源自 B 原子的取代基，可舉出：硼烷基（ $-BR(R')$ ）、及二氧基硼烷基（ $-B(OR)(OR')$ ）等。這些 2 個取代基 R 及 R'，可為各自獨立地選自烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基等中的基，或可為這些形成之環的基。具體而言，可舉出環狀硼烷基。更具體而言，可舉出頻那醇硼烷基（pinacolatoboryl）、新戊二醇硼烷基（neopentandiolatoboryl）、兒茶酚硼烷基（catecholoboryl）等。

【0067】 胺基酸的主鏈胺基，即使是非取代（ $-NH_2$ ）或被

取代（亦即： $-NHR$ 。R 例如例示為可具有取代基的烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基、環烷基等，或亦可如脯胺酸般與 N 原子鍵結之碳鏈與 α 位的碳原子形成環）皆可。

【0068】 本實施形態之胜肽可具有環狀部，較佳為具有環狀部。換句話說，本實施形態之胜肽可為環狀胜肽，較佳為環狀胜肽。本說明書之「環狀胜肽」，係具有由 4 個以上的胺基酸殘基所構成之環狀構造之胜肽。作為環狀胜肽的環化態樣，可為如醯胺鍵般透過碳-氮鍵的環化、如酯鍵或醚鍵般透過碳-氧鍵的環化、如硫基醚鍵般透過碳-硫鍵的環化、如碳-碳鍵般的環化或透過雜環構築的環化等任何形態。在這些之中，較佳為藉由醯胺鍵、碳-硫鍵或碳-碳鍵等共價鍵的環化；更佳為透過醯胺鍵的環化，環化所使用之羧基、胺基等位置，可為主鏈上或側鏈上；最佳為藉由側鏈之羧基與 N 末端之主鏈的胺基的醯胺鍵而環化。

【0069】 本說明書中之「雜環」，意指構成環之原子中含有較佳為 1~5 個、更佳為 1~3 個雜原子的非芳香族雜環。雜環可在環中具有雙鍵及／或參鍵，環中的碳原子亦可形成氧化之羰基，也可為單環、縮合環、螺環。構成雜環的環的原子數較佳為 3~12（3~12 員雜環）、更佳為 4~10（4~10 員雜環）。作為雜環，具體而言，例如可舉出：吡啶環、氮雜環丁烷環、四氫呋喃環、四氫吡喃環、咪啉環、硫代咪啉環、吡咯啉環、4-氧代吡咯啉環、哌啶環、4-氧代哌啶環、哌啶環、吡啶啉環、咪啶啉環、嘔啶啉環、異嘔啶啉環、四氫噻啶（thiazolidine）環、異四氫噻啶環、噻二啶啉

(thiadiazolidine) 環、噁唑啉酮 (oxazolidone) 環、二氧環戊烷 (dioxolane)、二噁烷環、硫雜環丁烷 (thietane)、八氫吡啶環、6,7-二氫-吡咯并 [1,2-a] 咪唑環、或庚亞胺 (azocane) 環、4,5,6,7-四氫吡啶并 [1,5-a] 吡啶環、吡庚環 (azepane)、二氧雜環庚烷、5,9-二氧雜螺環并 [3.5] 環壬烷、或這些飽和雜環中的 1 個或複數個的單鍵被雙鍵或參鍵置換的環等。

【0070】 所謂胜肽的「環化」，意指形成包含 4 個以上的胺基酸殘基的環狀部。將鏈狀的胜肽轉換成環狀胜肽的方法，能透過 *Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations, 3rd Edition* (R. C. Larock 著) 或 *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th Edition* (M. B. Smith, J. March 著) 等所記載之方法，以透過在分子內進行鍵結形成反應來實施。鍵結形成反應後，能進一步進行官能基轉換反應。作為環狀胜肽的環化部位的鍵結，可例示出由羧酸與胺所形成之 C(O)-N 鍵；藉由氧原子的 C-O-C 鍵、C(O)-O 鍵、C(S)-O 鍵；藉由硫原子的 C(O)-S 鍵、C(S)-S 鍵、C-S-S-C 鍵、C-S-C 鍵、C-S(O)-C 鍵、C-S(O₂)-C 鍵；藉由氮原子的 C-N-C 鍵、C=N-C 鍵、N-C(O)-N 鍵、N-C(S)N 鍵、C(S)-N 鍵等。再者，可舉出鈴木反應、Heck 反應、Sonogashira 反應等將過渡金屬作為觸媒之 C-C 鍵的形成反應等。鍵結形成反應之後，作為進一步進行之官能基轉換反應，例示有氧化反應或還原反應。具體而言，例示有將硫原子氧化而轉換為亞砷

基或磯基的反應。此外，在碳-碳鍵中，例示有將參鍵或雙鍵還原而轉換為雙鍵或單鍵的還原反應。可透過2個胺基酸在胺基酸的主鏈鍵結而透過胜肽鍵形成閉環構造，亦可透過2個胺基酸的側鏈彼此、側鏈與主鏈的鍵結等而形成在2個胺基酸間的共價鍵。

【0071】 在本說明書中，所謂環狀胜肽的「環狀部」，意指連結4個以上的胺基酸殘基而形成之環狀的部分。

【0072】 在本實施形態中，構成環狀胜肽的環狀部之胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、10以上或11以上，亦可為15以下、14以下、13以下、12以下或11以下。本實施形態之構成環狀胜肽之環狀部的胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為5以上、15以下；6以上、15以下；7以上、15以下；8以上、15以下；9以上、15以下；10以上、14以下；11以上、13以下；11以上、12以下；或11。本實施形態之構成環狀胜肽之環狀部的胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為5以上、15以下，較佳為10以上、14以下，更佳為11以上、13以下，最佳為11。

【0073】 在本實施形態中，環狀胜肽的環狀部，雖無特別限定，但例如可由28~55、28~49、31~46、34~43、34~40、34~37或34員環所構成。本實施形態之環狀胜肽的環狀部，雖無特別限定，但例如可由28~55員環所構成、較佳由31~46員環所構成、更佳由34~37員環所構成、最佳由34員環所構成。

【0074】 本說明書中所謂「N-取代胺基酸」，意指胺基酸所

含之胺基被取代，即：以-NHR（R可表示為具有取代基的烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基、環烷基，這些基中不鄰接的1或2個仲甲基可被氧原子、羰基（-CO-）或磺醯基（-SO₂-）取代，此外，亦可如脯胺酸般與N原子鍵結之碳鏈與α位的碳原子形成環）表示的胺基酸。

【0075】 作為本實施形態之N-取代胺基酸，雖無特別限定，但可為N-烷基胺基酸，此時與構成主鏈之氮原子鍵結之碳原子及該氮原子可共同形成環。作為本實施形態之「N-取代胺基酸」，較佳為N-C₁-C₆烷基胺基酸，此時與構成主鏈之氮原子鍵結之碳原子及該氮原子可共同形成環。作為本實施形態之「N-取代胺基酸」，更佳為N-乙基胺基酸或N-甲基胺基酸，最佳為N-甲基胺基酸。

【0076】 本實施形態之胜肽所含之N-取代胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為1以上、2以上、3以上、4以上或5以上。本實施形態之胜肽所含之N-取代胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為1以上、較佳為3以上、更佳為4以上、最佳為5以上。

【0077】 本說明書中所謂「N-非取代胺基酸」，意指胺基酸所含之胺基未被取代，即：以-NH₂表示之胺基酸。作為本說明書之「N-非取代胺基酸」，較佳地例示為「胺基酸的主鏈」所含之胺基未被取代之N-非取代胺基酸。

【0078】 本實施形態之胜肽所含之N-非取代胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為1以上、2以上或3以上。本實施形態之胜肽所含之N-非取代胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可

為 1 以上、較佳為 2 以上、更佳為 3 以上、最佳為 3 以上。

【0079】 本說明書之構成胜肽的「胺基酸殘基」，亦有單稱作「胺基酸」的情形。

【0080】 本說明書中所謂「胺基酸的側鏈」，在 α -胺基酸的情形下，意指與胺基及羧基鍵結之碳（ α -碳）鍵結之胺基與羧基以外的原子團。例如，Ala的甲基為胺基酸的側鏈。在 β -胺基酸的情形下，係指與 α -碳及／或 β -碳鍵結之原子團，與 β -碳鍵結之胺基及與 α -碳鍵結之羧基以外的原子團成為胺基酸的側鏈。此外，在 γ -胺基酸的情形下，係指與 α -碳、 β -碳及／或 γ -碳鍵結之原子團，與 γ -碳鍵結之胺基及與 α -碳鍵結之羧基以外的原子團成為胺基酸的側鏈。

【0081】 本說明書中所謂「胺基酸的主鏈」，在 α -胺基酸的情形下，意指由胺基、 α -碳及羧基所構成之鏈狀部分；在 β -胺基酸的情形下，意指由胺基、 β -碳、 α -碳及羧基所構成之鏈狀部分；以及在 γ -胺基酸的情形下，意指由胺基、 γ -碳、 β -碳、 α -碳及羧基所構成之鏈狀部分。此外，所謂「 α -胺基酸骨架」，意指由胺基、 α -碳及羧基所構成的鏈狀部分；所謂「 β -胺基酸骨架」，意指由胺基、 β -碳、 α -碳及羧基所構成之鏈狀部分；所謂「 γ -胺基酸骨架」，意指由胺基、 γ -碳、 β -碳、 α -碳及羧基所構成之鏈狀部分。在本說明書中，具有作為全體或部分構造之「 β -胺基酸骨架」的胺基酸有稱作「具有 β -胺基酸骨架的胺基酸」的情形。例如，L-天門冬醯胺酸由於具有由胺基、 β -碳、 α -碳及羧基所構成之鏈狀部分（ β -胺基酸

骨架)，該當於「具有 β -胺基酸骨架的胺基酸」。

【0082】 本實施形態之胜肽，可至少包含1個 β -胺基酸骨架，亦可至少包含1個 β -胺基酸骨架。

【0083】 在本實施形態之胜肽具有環狀部的情形下，本實施形態之胜肽，可在環狀部至少包含1個 β -胺基酸骨架，亦可在環狀部至少包含1個 β -胺基酸骨架。

【0084】 本說明書中所謂「經取代的羥基苯基」，指羥基苯基之芳香環的至少1個氫原子被取代基取代的基。該取代基雖無特別設限，但除了氫原子以外，例如可自由地選自鹵素、烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基、環烷基，這些基中未鄰接的1或2個伸甲基被氧原子、羰基（-CO-）或磺醯基（-SO₂-）所取代。各自可賦予取代基，這些取代基亦無限定，例如可為自包含鹵素原子、O原子、S原子、N原子、B原子、Si原子、或P原子任意之取代基中自由地選擇獨立的1個或2個以上。亦即，例示為可被取代的烷基、烯基、炔基、芳基、異芳基、芳烷基、環烷基等，較佳之例示為鹵素，其中較佳為氟原子。雖無限定的意圖，但作為經取代的羥基苯基，可例示出3-氟基-4-羥基苯基。另外，本說明書之芳香環的氫原子，不包含羥基苯基中羥基（-OH）的H。例如，甲氧基苯基，不包含本說明書之「經取代的羥基苯基」及「無取代的羥基苯基」之任一者。

【0085】 本說明書中所謂「無取代的羥基苯基」，意指不具有取代基的羥基苯基。此外，經取代的羥基苯基及無取代的羥基苯

基有並稱作「取代或無取代的羥基苯基」的情形。

【0086】 本說明書中所謂「不具有取代或無取代的XX基」，意指不具有經取代的XX基及無取代的XX基之任一者。

【0087】 本實施形態之胜肽，可不具有吡啶基，亦可不具有取代或無取代的羥基苯基，亦可不具有吡啶基、及取代或無取代的羥基苯基。本實施形態之胜肽，較佳為不具有吡啶基或不具有取代或無取代的羥基苯基，更佳為不具有吡啶基及取代或無取代的羥基苯基。

【0088】 本說明書中所謂「芳香環的個數」（亦有稱為「Aromatic Ring Count」（ARC）。），指環狀胜肽化合物的核酸連結部以外的胜肽部位、環狀部或環狀部的側鏈所包含的芳香環的個數，例如可數出：酚基為1個、如吡啶骨架般的二環式縮環為2個、如蔥般的三環式縮環為3個。

【0089】 本實施形態之胜肽所包含的芳香環的個數，雖無特別限定，但例如可為0~3或1~3。本實施形態之胜肽所包含的芳香環的個數，雖無特別限定，但例如可為0~3、較佳為0~3、更佳為1~3、最佳為1~3。

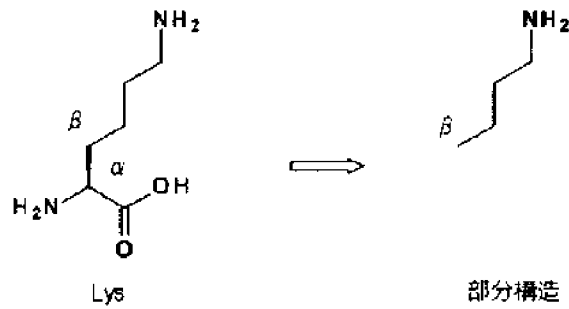
【0090】 本說明書所使用之pKa，若無特別表示，指pKa的實測值。此外，透過後述之ADMETPredictor而求得之pKa值稱作計算pKa。本說明書所使用之鹼性pKa，若無特別表示，指鹼性pKa的實測值。此外，透過後述之ADMETPredictor而求得之鹼性pKa值稱作鹼性計算pKa。

【0091】 pK_a 及鹼性 pK_a 的測定，能透過通常方法求得。例如，能透過實驗化學講座 5「熱的測定及平衡」、460 頁（日本化學會編、丸善株式會社發行）所記載之方法等測定。此外，欲測定之胺基酸的側鏈的 pK_a 值及鹼性 pK_a 值受到其他官能基的影響而難以求得時，為了能夠只測定目的之官能基的 pK_a 及鹼性 pK_a ，能適宜地以保護基等保護其他官能基來測定。

【0092】 本說明書中所謂「酸性的側鏈」，意指 pK_a 為 10 以下的側鏈；所謂「鹼性的側鏈」，意指鹼性 pK_a 為 4 以上的側鏈。在本說明書中， pK_a 為超過 10 的側鏈、鹼性 pK_a 為未滿 4 的側鏈，被定義為中性的側鏈。

【0093】 本說明書之胺基酸的側鏈或環狀胜肽化合物的環狀部的側鏈的計算 pK_a 及鹼性計算 pK_a ，能使用 ADMET Predictor（Simulations Plus Inc. 公司、ver.8.0）求得。計算 pK_a 及鹼性計算 pK_a ，係使用從側鏈 β 位（與主鏈直接連接的碳）取出側鏈部分之部分構造來計算。作為例子，Lys 的情形為以下所示。若使用包含側鏈 β 位（與主鏈直接連接的碳）的部分構造計算鹼性計算 pK_a 為 10.5。若以相同方式計算，作為酸，Asp 的側鏈羧基的計算 pK_a 為 4.3、Tyr 的側鏈酚性羥基的計算 pK_a 為 9.9、3-氟基酪胺酸（Tyr（3-F））的側鏈酚性羥基的計算 pK_a 為 8.7、四唑的計算 pK_a 為 3.7。另一方面，作為鹼，Arg 的側鏈胍基的鹼性計算 pK_a 為 12.7、His 的咪唑基的鹼性計算 pK_a 為 7.6、吡啶的鹼性計算 pK_a 為 5.4。

[化 10]



【0094】 在本實施形態之胜肽具有酸性的側鏈的情形下，該酸性的側鏈的pKa，雖無特別限定，但例如可為3.5以上、4.0以上、4.5以上或5.0以上，亦可為10以下。在本實施形態之胜肽具有酸性的側鏈的情形下，該酸性的側鏈的pKa，雖無特別限定，但例如可為3.5~10、4.0~10、4.5~10或5.0~10。在本實施形態之胜肽具有酸性的側鏈的情形下，該酸性的側鏈的pKa，雖無特別限定，但例如可為3.5~10、較佳為4.0~10、更佳為4.5~10、最佳為5.0~10。

【0095】 在本實施形態之胜肽具有鹼性的側鏈的情形下，該鹼性的側鏈的鹼性pKa，雖無特別限定，例如可為4.0以上、10以下、9.0以下、8.5以下、8.0以下、7.5以下或7.2以下。在本實施形態之胜肽具有鹼性的側鏈的情形下，該鹼性的側鏈的鹼性pKa，雖無特別限定，但例如可為4.0~10、4.0~9.0、4.0~8.5、4.0~8.0、4.0~7.5或4.0~7.2。在本實施形態之胜肽具有鹼性的側鏈的情形下，該鹼性的側鏈的鹼性pKa，雖無特別限定，例如可為4.0~10、較佳為4.0~8.5、更佳為4.0~7.5、最佳為4.0~7.2。

【0096】 在本說明書中，「ClogP」意指以電腦計算的分配係數。ClogP能透過Daylight Chemical Information Systems, Inc.之Daylight Version 4.9

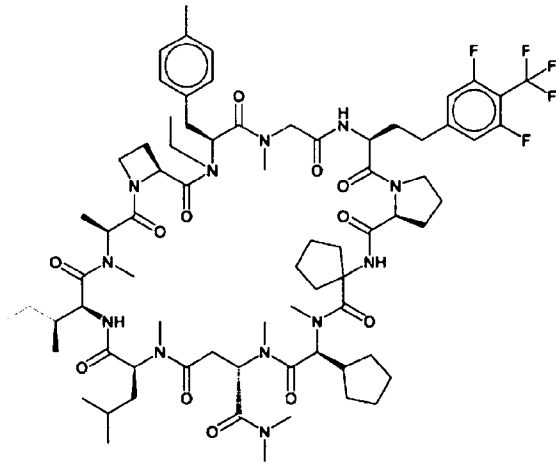
(<https://www.daylight.com/dayhtml/doc/clogp/>) 所記載之原則求得。作為 ClogP 之計算方法的一個例子，可舉出使用 Daylight Chemical Information Systems, Inc. 之 Daylight Version 4.95 (釋出日：2011 年 8 月 1 日、ClogP 演算法 version 5.4、資料庫 version 28、https://www.daylight.com/dayhtml/doc/release_notes/index.html) 來計算。

【0097】 在本實施形態中，胜肽的 ClogP，雖無特別限定，例如可為 4 以上、5 以上、6 以上、7 以上、8 以上或 9 以上，亦可為 25 以下、24 以下、23 以下、22 以下、21 以下或 20 以下。在本實施形態中，胜肽的 ClogP，雖無特別限定，例如可為 4 以上、25 以下；5 以上、24 以下；6 以上、23 以下；7 以上、22 以下；8 以上、21 以下或 9 以上、20 以下。在本實施形態中，胜肽的 ClogP，雖無特別限定，例如可為 4 以上、25 以下，較佳為 6 以上、23 以下，更佳為 8 以上、21 以下，最佳為 9 以上、20 以下。

【0098】 在本實施形態中，胜肽的 ClogP，雖無特別限定，但例如可為下述所示之胜肽 (CP02) 的 ClogP 以上。

[化 11]

(CP02)



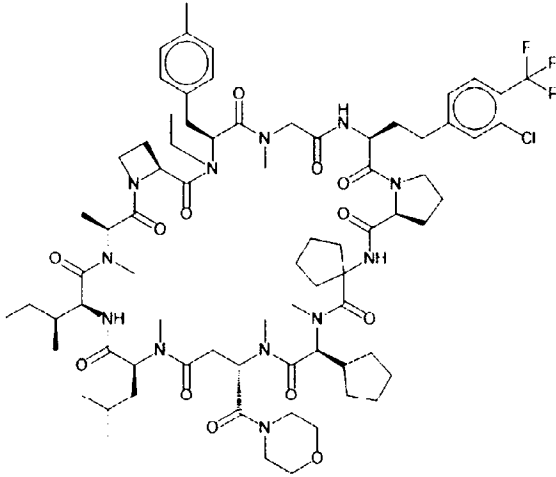
【0099】 在本說明書中，「 $ClogP$ / 胺基酸殘基數」，係透過將胜肽化合物的 $ClogP$ 除以該胜肽化合物所含之胺基酸殘基數而算出的值。例如，胜肽化合物的 $ClogP$ 為 14.0、該胜肽化合物所含之胺基酸殘基數為 7 時，該胜肽化合物的 $ClogP$ / 胺基酸殘基數計算為 2.0。

【0100】 在本實施形態中，胜肽的 $ClogP$ / 胺基酸殘基數，雖無特別限定，但例如可為 1.0 以上或 1.1 以上、1.8 以下、1.7 以下、1.6 以下或 1.5 以下。在本實施形態中，胜肽的 $ClogP$ / 胺基酸殘基數，雖無特別限定，例如可為 1.0 以上、1.8 以下；1.0 以上、1.7 以下；1.1 以上、1.6 以下；或 1.1 以上、1.5 以下。胜肽的 $ClogP$ / 胺基酸殘基數，雖無特別限定，例如可為 1.0 以上、1.8 以下，較佳為 1.0 以上、1.7 以下，更佳為 1.1 以上、1.6 以下，最佳為 1.1 以上、1.5 以下。

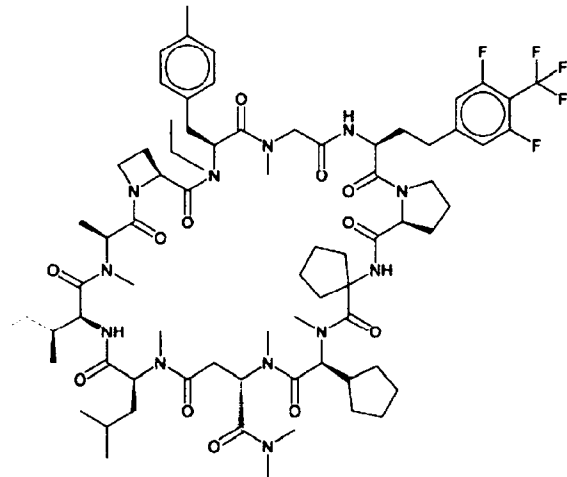
【0101】 在本實施形態中，胜肽雖無特別限定，但例如可為除下述 (ECP1) ~ (ECP5) 所記載之胜肽外。

[化 12]

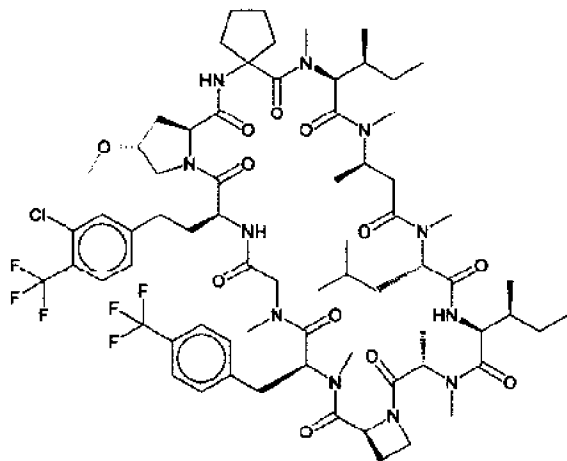
(E C P 1)



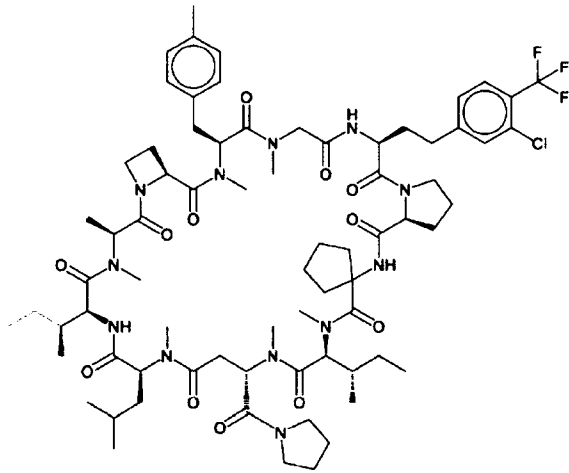
(E C P 2)



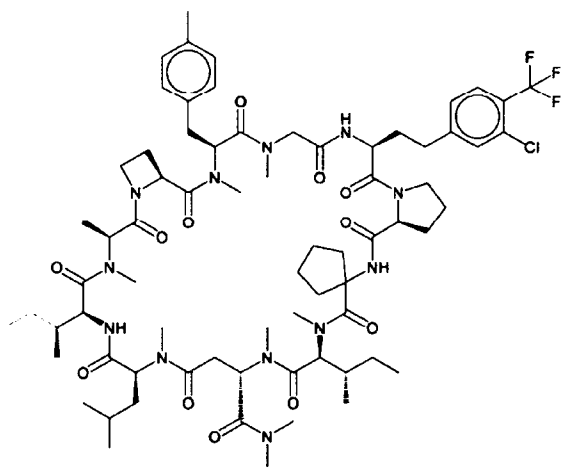
(E C P 3)



(ECP 4)



(ECP 5)



【0102】 在本實施形態中，胜肽可為非晶質。此外，在本實施形態中，胜肽亦可為結晶體。

【0103】

[界面活性劑]

在本實施形態中，界面活性劑係選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上。在本實施形態中，界面活性劑較佳為選自由下述 (I) 及 (II) 所組成的群組之 1 個以上。

(I) 陰離子界面活性劑

(II) 兩性界面活性劑

(III) 非離子界面活性劑

【0104】 在本實施形態較佳的一態樣中，界面活性劑例如可為陰離子界面活性劑、較佳為烷基硫酸鹽、更佳為月桂基硫酸鹽、最佳為月桂基硫酸鈉（亦可知為十二烷基硫酸鈉）。

【0105】 本實施形態之陰離子界面活性劑，雖無特別限定，例如能舉出：脂肪酸鹽、松香酸鹽、烷基硫酸鹽、烷基聚氧乙烯硫酸鹽、烷基萘硫酸鹽、木質素硫酸鹽及烷基磷酸鹽等，這些可單獨地使用，亦可組合複數而使用。本實施形態之陰離子界面活性劑，例如可為脂肪酸鹽、松香酸鹽、烷基硫酸鹽、烷基聚氧乙烯硫酸鹽、烷基萘硫酸鹽、木質素硫酸鹽或烷基磷酸鹽，較佳為烷基硫酸鹽，更佳為月桂基硫酸鹽，最佳為月桂基硫酸鈉。

【0106】 在本實施形態其他較佳的一態樣中，界面活性劑例如可為兩性界面活性劑、較佳為醯基肉鹼、更佳為月桂醯基肉鹼、最佳為月桂醯基-L-肉鹼。

【0107】 本實施形態之兩性界面活性劑，雖無特別限定，例如能舉出：醯基肉鹼、N-烷基 β-胺基丙酸、N-烷基磺基甜菜鹼及 N-烷基羥基磺基甜菜鹼等，這些可單獨地使用，亦可組合 2 種以上而使用。本實施形態之兩性界面活性劑，較佳為醯基肉鹼、N-烷基 β-胺基丙酸、N-烷基磺基甜菜鹼或 N-烷基羥基磺基甜菜鹼、更佳為醯基肉鹼。作為醯基肉鹼，較佳為月桂醯基肉鹼或棕櫚酸肉鹼、更佳為月桂醯基肉鹼、最佳為月桂醯基-L-肉鹼。

【0108】 本實施形態之非離子界面活性劑，雖無特別限定，但例如能舉出：烷基聚氧乙烯醚、烷基芳基聚氧乙烯醚、聚氧乙

脂肪酸醚、聚氧乙烯甘油脂肪酸酯、山梨醇脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯及泊洛沙姆

(Poloxamer) (聚 (乙二醇) - 嵌段 - 聚 (丙二醇) - 嵌段 - 聚 (乙二醇)) 、 聚氧乙烯氫化蓖麻油、D- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯等，這些可單獨地使用，亦可組合 2 種以上而使用。

【0109】 這些全部界面活性劑內，較佳為陰離子界面活性劑、更佳為月桂基硫酸鹽、最佳為月桂基硫酸鈉。

【0110】

[聚合物]

在本實施形態中，聚合物包含選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成之群組。

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基) 丙烯酸烷基酯與選自由 (甲基) 丙烯酸、(甲基) 丙烯酸烷基酯、(甲基) 丙烯酸烷基胺基烷基酯及 (甲基) 丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烷基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙炔吡咯啉酮

【0111】 有關本實施形態之一態樣的組成物，在將胜肽作為該胜肽與聚合物之混合物的噴霧乾燥物之固體分散體來含有的情形下，作為聚合物，可為選自由上述 (IV) ~ (VII) 所組成的群組之

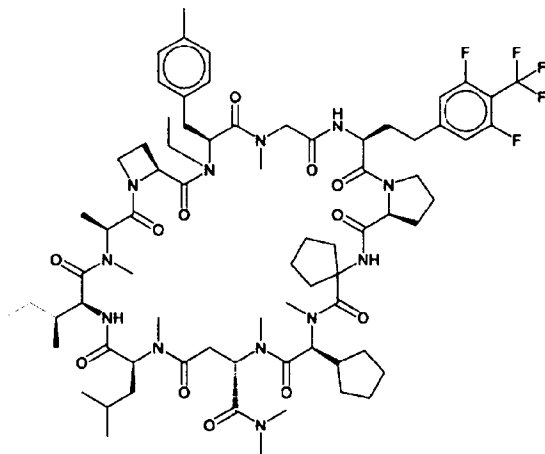
1個以上，較佳為選自由（IV）、（V）及（VII）所組成的群組之1個以上，更佳為選自由（IV）及（V）所組成的群組之1個以上，最佳為（IV）。透過使用這些聚合物，能效率地提高胜肽的溶解性。

【0112】 有關本實施形態之一態樣的組成物，在將胜肽作為該胜肽與聚合物之混合物的固體分散體來含有的情形下，作為聚合物，可為選自由上述（IV）及（VII）所組成的群組之1個以上，較佳為選自由（IV）及（VII）所組成的群組之1個以上，更佳為（IV），最佳為（IV）。透過使用這些聚合物，能效率地提高胜肽的溶解性。

【0113】 在本實施形態之一態樣中，在胜肽為以下述化學式表示之胜肽（CP02）的情形下：

[化13]

(CP02)



作為聚合物，可為選自由（IV）、（V）及（VII）所組成的群組之1個以上的聚合物，較佳為選自由（IV）及（VII）所組成的群組之1個以上，更佳為選自由（IV）及（VII）所組成的群組之1個以上，最佳為（IV）。透過使用這些聚合物，能效率地提高CP02的溶解性。

【0114】 有關本實施形態之聚合物，可單獨使用 1 種，亦可組合 2 種以上來使用。

【0115】 在本實施形態中，聚合物較佳為離子性聚合物，更佳為酸性聚合物。

【0116】 在本說明書中，所謂「離子性聚合物」，意指實質上具有離子性官能基，且在橫跨 1~8 之生理學上關聯 pH 範圍的至少一部份為至少約 10% 離子化的聚合物。作為離子性聚合物，例如可舉出酸性聚合物及鹼性聚合物。離子性聚合物，在離子化之 pH 範圍中，一般被分類微酸性聚合物及鹼性聚合物，其中酸性聚合物（或腸溶性聚合物）溶於中性或鹼性溶液。

【0117】 在本實施形態中，作為酸性聚合物，例如可舉出：醋酸纖維素鄰苯二甲酸酯、醋酸纖維素偏苯三酸酯、醋酸纖維素琥珀酸酯、甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥甲基纖維素乙基鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯（HPMCP）、醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）、羥丙基甲基醋酸順丁烯二酸酯、羥丙基甲基偏苯三酸酯、羧基甲基乙基纖維素、聚乙烯丁酸鄰苯二甲酸酯、聚乙烯醇醋酸鄰苯二甲酸酯、甲基丙烯酸／丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸／甲基丙烯酸甲基共聚物、丙烯酸與甲基丙烯酸的共聚物、(甲基)丙烯酸烷基酯與(甲基)丙烯酸的共聚物、(甲基)丙烯酸烷基酯與(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯的共聚物及(甲基)丙烯酸烷基酯與(甲基)丙烯酸胺基烷基酯的共聚物等。

【0118】 在本實施形態中，作為鹼性聚合物，例如能舉出：

胺基烷基甲基丙烯酸共聚物E、及聚醋酸乙烯二乙基胺基醋酸酯
(polyvinyl acetal diethyl aminoacetate) 。

【0119】 在本實施形態之較佳的一態樣中，聚合物例如可為羥丙基甲基纖維素或其衍生物，較佳為羥丙基甲基纖維素或其酯，更佳為選自由醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯（HPMCP）、羥丙基甲基醋酸順丁烯二酸酯及羥丙基甲基偏苯三酸酯所組成的群組之1個以上，最佳為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

【0120】 羥丙基甲基纖維素作為Hypromellose而巳知。在本說明書中，所謂羥丙基甲基纖維素的衍生物，意指使羥丙基甲基纖維素的羥基反應（修飾）的聚合物，例如能舉出羥丙基甲基纖維素的酯、醚、胺甲酸鹽及碳酸鹽等。在有關本實施形態之羥丙基甲基纖維素的衍生物中，在羥丙基甲基纖維素的羥基中被修飾的比例，雖無特別限定，但例如可為10%以上、20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上或80%以上。

【0121】 本實施形態之羥丙基甲基纖維素或其衍生物，雖無特別限定，較佳為羥丙基甲基纖維素或其酯，更佳為選自由醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯（HPMCP）、羥丙基甲基醋酸順丁烯二酸酯及羥丙基甲基偏苯三酸酯所組成的群組之1個以上，最佳為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

【0122】 在本實施形態之一態樣中，聚合物例如可為(甲基)

丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物，較佳為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯及(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物，更佳為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸及(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物，最佳為(甲基)丙烯酸烷基酯與(甲基)丙烯酸的共聚物。在此情形下，(甲基)丙烯酸烷基酯與(甲基)丙烯酸的共聚物，較佳為選自由甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸的共聚物及丙烯酸乙酯與甲基丙烯酸的共聚物所組成的群組之 1 個以上，更佳為甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸的共聚物。另外，在(甲基)丙烯酸烷基酯與(甲基)丙烯酸烷基酯的組合的情形下，該組合可為烷基酯之種類不同的組合，或者甲基丙烯酸烷基酯與丙烯酸烷基酯的組合。

【0123】 在本說明書中，「(甲基)丙烯酸」之記載，意指「丙烯酸及／或甲基丙烯酸」。

【0124】 本實施形態之(甲基)丙烯酸，雖無特別限定，較佳為甲基丙烯酸。

【0125】 在本說明書中，「(甲基)丙烯酸烷基酯」之記載，意指「丙烯酸烷基酯及／或甲基丙烯酸烷基酯」。本實施形態之(甲基)丙烯酸酯，雖無特別限定，但例如可為(甲基)丙烯酸C₁-C₆烷基酯，較佳為(甲基)丙烯酸甲酯或(甲基)丙烯酸乙酯，更佳為甲基丙

烯酸甲酯或丙烯酸乙酯，最佳為甲基丙烯酸甲酯。

【0126】 此外，本說明書中「(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯」之記載，意指「丙烯酸烷基胺基烷基酯」或「甲基丙烯酸烷基胺基烷基酯」。本實施形態之(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯，雖無特別限定，但較佳為2-(二甲基胺基)乙基(甲基)丙烯酸酯，更佳為2-(二甲基胺基)乙基甲基丙烯酸酯。

【0127】 此外，本說明書中所謂「(甲基)丙烯酸銨基烷基酯」的記載，意指「丙烯酸銨基烷基酯」或「甲基丙烯酸銨基烷基酯」。本實施形態之(甲基)丙烯酸銨基烷基酯，雖無特別限定，但例如可為(甲基)丙烯醯氧基烷基三烷基氯化銨（[(甲基)丙烯醯氧基烷基]三烷基氯化銨），較佳為丙烯酸乙基三甲基氯化銨（[2-(甲基)丙烯醯氧基]乙基]三甲基氯化銨）。

【0128】 在有關本實施形態之(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物中，源自(甲基)丙烯酸烷基酯的單元與源自選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的單元的比率，雖無特別限定，但莫耳比例如可為10：90~90：10、20：80~80：20、30：70~70：30、40：60~60：40或45：55~55：45，較佳為40：60~60：40。

【0129】 在有關本實施形態之(甲基)丙烯酸烷基酯與選自

由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物中，數平均分子量雖無特別限定，但例如可為 $10,000\text{g}/\text{mol}$ 以上、 $10,000,000\text{g}/\text{mol}$ 以下； $30,000\text{g}/\text{mol}$ 以上、 $3,000,000\text{g}/\text{mol}$ 以下；或 $100,000\text{g}/\text{mol}$ 以上、 $1,000,000\text{g}/\text{mol}$ 以下。

【0130】 共聚維酮(亦可知為Copolyvidone)，1-乙烯基-2-吡咯酮與醋酸乙烯基的共聚物，其含有量比以重量基準計為約3:2。

【0131】 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物，係由聚乙烯基己內醯胺、聚乙烯基醋酸及聚乙二醇所構成的接枝共聚物之固體分散體用的載體聚合物。在有關本實施形態之聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物中，聚乙烯基己內醯胺、聚乙烯基醋酸及聚乙二醇的含有量比，雖無特別限定，但能例示為以重量基準計為13:57:30。作為這樣的聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物，例如能舉出Soluplus（登錄商標、BASF公司）等。

【0132】 有關本實施形態之聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物之數平均分子量，雖無特別限定，但例如可為 $10,000\text{g}/\text{mol}$ 以上、 $10,000,000\text{g}/\text{mol}$ 以下； $30,000\text{g}/\text{mol}$ 以上、 $3,000,000\text{g}/\text{mol}$ 以下； $10,000\text{g}/\text{mol}$ 以上、 $1,000,000\text{g}/\text{mol}$ 以下；或 $30,000\text{g}/\text{mol}$ 以上、 $300,000\text{g}/\text{mol}$ 以下。

【0133】 聚乙烯吡咯啉酮（亦可知為Povidone、PVP或Polyvidone）係N-乙烯基-2-吡咯啉酮的聚合物。

【0134】 在這些全部聚合物之內，較佳為羥丙基甲基纖維素或其衍生物，更佳為選自由醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯（HPMCP）、羥丙基甲基醋酸順丁烯二酸酯及羥丙基甲基偏苯三酸酯所組成的群組之1個以上，最佳為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

【0135】

〔界面活性劑及聚合物的組合〕

在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為陰離子界面活性劑，且聚合物可為羥丙基甲基纖維素或其衍生物。

【0136】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為月桂基硫酸鈉，且聚合物可為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

【0137】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為陰離子界面活性劑，且聚合物可為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物。

【0138】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為月桂基硫酸鈉，且聚合物可為甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸的共聚物。

【0139】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為兩性界面活性劑，且聚合物可為羥丙基甲基纖維素或其衍生物。

【0140】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為月桂醯基-L-肉鹼，且聚合物可為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

【0141】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為兩性界面活性劑，且聚合物可為(甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸胺基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物。

【0142】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為月桂醯基-L-肉鹼，且聚合物可為甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸的共聚物。

【0143】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為非離子界面活性劑，且前述聚合物可為羥丙基甲基纖維素或其衍生物。

【0144】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為蔗糖脂肪酸酯，且前述聚合物可為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

【0145】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為聚氧乙烯氫化蓖麻油，且前述聚合物可為醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯（HPMCAS）。

【0146】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯，且前述聚合物可為醋酸羥丙

基甲基纖維素琥珀酸酯 (HPMCAS)。

【0147】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為陰離子界面活性劑，且前述聚合物可為聚乙烷基己內醯胺-聚醋酸乙酯-聚乙二醇接枝共聚物。

【0148】 在本實施形態之較佳的一態樣中，界面活性劑可為月桂基硫酸鈉，且前述聚合物可為聚乙烷基己內醯胺-聚醋酸乙酯-聚乙二醇接枝共聚物。

【0149】

〔組成物〕

在有關本實施形態之組成物中，胜肽與界面活性劑的含有量比率雖無特別限定，但相對於胜肽的含有量之界面活性劑的含有量，例如可為以重量比計為0.1以上、40以下，較佳為0.1以上、15.0以下，更佳為0.3以上、6.0以下，最佳為0.5以上、3.0以下。

【0150】 在有關本實施形態之組成物中，胜肽與聚合物的含有量比率雖無特別限定，但相對於胜肽的含有量之聚合物的含有量，例如可為以重量比計為0.01以上、40以下，較佳為0.01以上、15.0以下，更佳為0.03以上、6.0以下，最佳為0.1以上、3.0以下。

【0151】 在有關本實施形態之組成物為醫藥組成物的情形下，該醫藥組成物在不減損本發明之效果的範圍內，可包含作為醫藥而容許的其他成分。作為其他成分，例如可舉出：安定化劑、防腐劑、抗氧化劑、崩解劑、賦形劑、黏合劑、流動化劑、滑澤劑等。作為安定化劑，例示為：磷脂酸、抗壞血酸、甘油、鯨蠟醇(cetanol)

等。作為防腐劑，例示為：對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯等。作為抗氧化劑，例示為：丁基羥基甲苯、丁基羥基苯甲醚、五倍子酸丙酯、沒食子酸丙酯等。作為崩解劑，例示為：羧甲基纖維素鈣（carmellose calcium）、交聯羧甲基纖維素鈉（croscarmellose sodium）、交聯聚維酮、低取代度羥丙基纖維素等。作為賦形劑，例示為：玉米澱粉等澱粉類、乳糖、葡萄糖、D-甘露醇等。作為黏合劑，例示為：蔗糖、明膠、阿拉伯膠粉末、甲基纖維素等。作為流動化劑、滑澤劑，例示為：輕質無水矽酸、含水二氧化矽酸、硬脂酸鎂、滑石等。

【0152】 有關本實施形態之組成物為醫藥組成物時，該醫藥組成物的形狀雖無特別限定，但典型者為固体。該醫藥組成物，例如可使用散劑、微粒劑、顆粒劑、錠劑、被覆錠劑、膠囊劑等劑型來成型。

【0153】 有關本實施形態之組成物為醫藥組成物時，該醫藥組成物可為經口投予，亦可為非經口投予。此外，由於該醫藥組成物會提高胜肽的溶解性，故較佳為經口投予。

【0154】 有關本實施形態之組成物為醫藥組成物時，該醫藥組成物所投予的對象雖無特別限定，但可為人及非人動物。作為非人動物，例如可舉出：犬、猴、迷你豬、兔、大鼠及小鼠。

【0155】 有關本實施形態之組成物為醫藥組成物時，該醫藥組成物的投予量雖無特別限定，但例如可為使每對象體重（kg）之胜肽的投予用量成為 0.1 mg/kg 以上、 1000 mg/kg 以下來投予。

胜肽的投予用量，例如可為：1 mg / kg 以上、500 mg / kg 以下；1 mg / kg 以上、100 mg / kg 以下；1 mg / kg 以上、50 mg / kg 以下；3 mg / kg、以上 30 mg / kg 以下；10 mg / kg 以上、30 mg / kg 以下；0.1 mg / kg 以上、10 mg / kg 以下；1 mg / kg 以上、5 mg / kg 以下；10 mg / kg 以上、100 mg / kg 以下；15 mg / kg 以上、50 mg / kg 以下；20 mg / kg 以上、40 mg / kg 以下；25 mg / kg 以上、35 mg / kg 以下；3 mg / kg；或 30 mg / kg。

【0156】 有關本實施形態之組成物，能透過慣用的方法進行任意劑型的成型來製造。

【0157】

〔組成物的評價及用途〕

有關本實施形態之組成物所包含之胜肽的溶解度，例如，能透過對於成為溶解對象之液體添加組成物以測定培養後之胜肽的溶解量來評價。作為成為溶解對象的溶液，雖無特別限定，但在組成物為經口投予之形態的醫藥組成物的情形下，例如可為消化液或模擬消化液而調製之人工溶液（人工消化液）。作為人工消化液，例如可為人工腸液及／或人工胃液。作為人工腸液，例如能舉出：FaSSIF系列（空腹時小腸、Biorelevant公司）、FeSSIF系列（攝食時小腸、Biorelevant公司）、Fasscof系列（空腹時大腸、Biorelevant公司）及Fesscof系列（攝食時大腸、Biorelevant公司）等。作為人工胃液，例如能舉出FaSSGF系列（空腹時胃、Biorelevant公司）等。胜肽之溶解量的測定，能透過所屬技術領

域中通常知識者通常進行的方法來進行，例如可透過使用光電二極體陣列偵測器（**photodiode array detector**）之超高效能液相層析法，以內標準法算出。

【0158】 在有關本實施形態之組成物中，作為胜肽之溶解度的具體評價的一個例子，例如可為：將組成物或對照的組成物添加至 37°C、pH6.5 的 FaSSIF，培養並藉由過濾將未溶解之胜肽去除後，透過使用光電二極體陣列偵測器之超高效能液相層析法，以內標準法算出胜肽之溶解度。例如，在組成物為由胜肽、界面活性劑、聚合物及 DMSO 所組成的組成物的情形下，作為對象之組成物，例如可為由胜肽、聚合物及 DMSO 所組成的組成物以及由胜肽、界面活性劑及 DMSO 所組成的組成物。此時，在使胜肽、界面活性劑、聚合物及 DMSO 所組成的組成物溶解於 37°C、pH6.5 的 FaSSIF 情形下之胜肽的溶解度的值，對於在使由胜肽、聚合物及 DMSO 所組成的組成物溶解於 37°C、pH6.5 的 FaSSIF 情形下之胜肽的溶解度以及使由胜肽、界面活性劑及 DMSO 所組成的組成物溶解於 37°C、pH6.5 的 FaSSIF 的情形下之胜肽的溶解度的合計值的比值越高，能評價為溶解度提高。例如，若此比值超過 1.0、超過 1.1、超過 1.2、超過 1.3、超過 1.4、超過 1.5、超過 1.6、超過 1.7、超過 1.8、超過 1.9、超過 2.0、超過 2.1、超過 2.2 或超過 2.3，則可評價為溶解度提高。

【0159】 有關本實施形態之組成物，透過包含胜肽、界面活性劑及聚合物，對於體液之胜肽的溶解性會提高。有關本實施形態

之組成物，在使胜肽、界面活性劑、聚合物及DMSO所組成的組成物溶解於37°C、pH6.5的FaSSIF情形下之胜肽的溶解度的值，對於在使由胜肽、聚合物及DMSO所組成的組成物溶解於37°C、pH6.5的FaSSIF情形下之胜肽的溶解度以及使由胜肽、界面活性劑及DMSO所組成的組成物溶解於37°C、pH6.5的FaSSIF的情形下之胜肽的溶解度的合計值的比值，較佳為超過1.0、更佳為超過1.3、再佳為超過1.5。

【0160】 有關本實施形態之組成物，能作為將胜肽作為有效成分的醫藥品來使用。

【0161】 有關本實施形態之組成物，可將胜肽及聚合物作為固體分散體來含有。換句話說，在有關本實施形態之組成物中，胜肽及聚合物可形成固體分散體。

【0162】 有關本實施形態之組成物，亦可將胜肽及聚合物，作為包含胜肽及聚合物的混合物的噴霧乾燥物之固體分散體來含有。換句話說，在有關本實施形態之組成物中，胜肽及聚合物，可形成透過噴霧乾燥而得到的固體分散體。此外，有關本實施形態之組成物之胜肽及聚合物，可為源自包含胜肽及聚合物之固體分散體。換句話說，有關本實施形態之組成物之胜肽及聚合物，可從包含胜肽及聚合物之固體分散體來供給。再換句話說，有關本實施形態之組成物之胜肽及聚合物，可為從包含胜肽及聚合物之固體分散體所含包含之物以及組成物中之該固體分散體游離之物。

【0163】 在有關本實施形態之固體分散體中，較佳為分散對

象物質在聚合物中均一地分散。此外，在有關本揭露之固體分散體中，較佳為分散對象物質在聚合物中以細微的單位分散，更佳為以分子級分散。

【0164】 有關本實施形態之固體分散體，係指作為目的之複數種類的物質（例如上述之胜肽及聚合物），在共同分散之狀態下存在之半固體或固體狀的物質。上述複數種類的物質，從溶解性提升的觀點而言，較佳為在通常固體分散體中均一地分散、以細微的單位均一地分散，更佳為以細微的單位均一地分散，最佳為以分子級均一地分散。

【0165】 形成固體分散體的方法並無特別限定，可舉出：透過從前期溶解複數種類的物質之溶液去除一定量或全部溶劑來形成的方法，或將一定量的溶劑漸漸加入固體狀之複數種類的物質來混合的方法等。具體而言，例如可舉出：噴霧乾燥法、冷凍乾燥法、沉澱法、熔融擠出法、混合粉碎法等，較佳為噴霧乾燥法或冷凍乾燥法，更佳為噴霧乾燥法或冷凍乾燥法，最佳為噴霧乾燥法。透過使用噴霧乾燥法，能使固體分散體中之物質成為更均一地分散的狀態，從而能更加提升固體分散體中所含之物質（例如：胜肽）的溶解性。作為上述溶劑，只要是能溶解前期複數種類的物質的話即可，例如可舉出：水、醇類（例如：甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、及丁醇）、酮類（例如：丙酮、甲基乙基酮及甲基異丁基酮）、酯類（例如：醋酸乙酯及乙酸丙酯）、乙腈、二氯甲烷、甲苯、1,1,1-三氯乙烷、及四氫呋喃等。溶劑可單獨地使用1種，亦可作為混合2

個以上的聚合物，且係為了與選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑併用。在這些情形下，作為為了與界面活性劑併用的組成物，能使用除了未含有界面活性劑之上文中所說明之物。此外，作為併用之界面活性劑，能使用上文中所說明之物。有關本實施形態之組成物，可為固體分散體。此外，有關本實施形態之組成物，可將胜肽及聚合物作為包含胜肽及聚合物的混合物之噴霧乾燥物來含有。此外，有關本實施形態之組成物，較佳為醫藥組成物。

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸銨基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮

【0167】 本發明之其他的實施形態係組成物，其包含選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑，且係為了與胜肽、及選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之 1 個以上

的聚合物併用。在此情形下，作為胜肽、界面活性劑、聚合物及固體分散體，能使用上文所說明之物。此外，有關本實施形態之組成物，較佳為醫藥組成物。

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 經丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸鉍基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

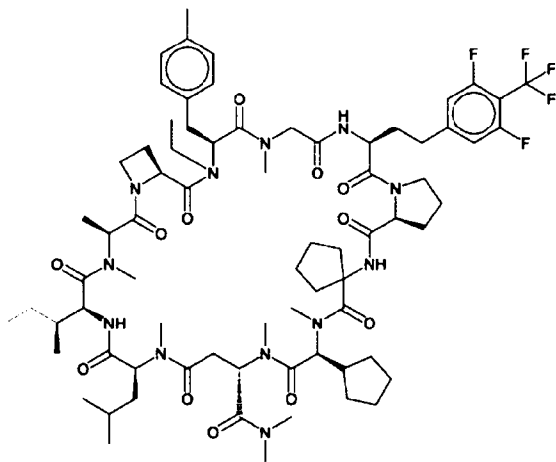
(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮

【0168】 本發明之其他的實施形態係胜肽的溶解性提升方法，其透過將胜肽、選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑與選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物組合，從而提升胜肽的溶解性。本實施形態之一態樣的胜肽的溶解性提升方法，其透過將胜肽及選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物的混合物的噴霧乾燥物之固體分散體，與選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑組合，從而提升胜肽的溶解性。本實施形態之一態

樣係胜肽的溶解性提升方法，其透過將包含胜肽及選自由下述 (IV) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物的固體分散體，與選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑組合，從而提升胜肽的溶解性。本實施形態之一態樣係胜肽的溶解性提升方法，其透過組合以下述化學式表示之胜肽 (CP02)：

[化 15]

(CP02)



、選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑、以及選自由下述 (IV)、(V) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物，從而提升胜肽的溶解性。在這些情形下，作為胜肽、界面活性劑、聚合物及固體分散體，能使用上文所說明之物。

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)

丙烯酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸鉍基

烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VI) 共聚維酮；

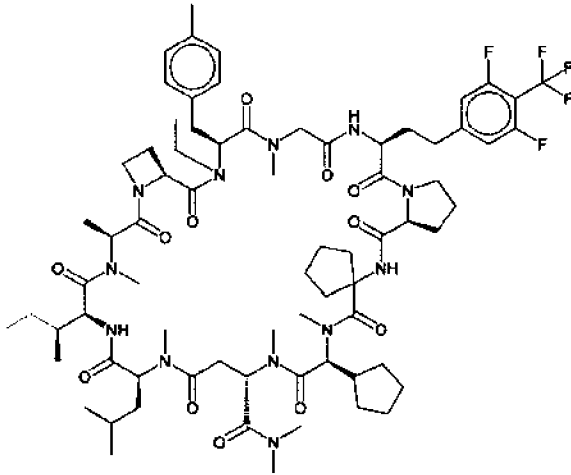
(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；

(VIII) 聚乙烯吡咯啉酮

【0169】 本發明之其他的實施形態係組成物的製造方法，其包括將胜肽、選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑、選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物混合而得到組成物的步驟 (混合步驟)。本實施形態之一態樣係組成物的製造方法，其包含：將包含胜肽及選自由下述 (IV) ~ (VIII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物之混合物的噴霧乾燥物之固體分散體，與選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑組合而得到組成物的步驟 (組合步驟)。本實施形態之一態樣係組成物的製造方法，其包括：將包含胜肽及選自由下述 (IV) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物之固體分散體，與選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑組合而得到組成物的步驟 (組合步驟)。本實施形態之一態樣係組成物的製造方法，其包括：將以下述化學式表示之胜肽 (CP02)：

[化 16]

(CP02)



、選自由下述 (I) ~ (III) 所組成的群組之 1 個以上的界面活性劑、選自由下述 (IV)、(V) 及 (VII) 所組成的群組之 1 個以上的聚合物組合而得到組成物的步驟 (混合步驟)。在這些情形下，作為胜肽、界面活性劑、聚合物及固體分散體，能使用上文所說明之物。透過有關本實施形態之製造方法製造之組成物，可為有關本發明之一實施形態的組成物。在這些情形下，所謂組合胜肽、界面活性劑及聚合物，包含：將胜肽及聚合物、包含胜肽及聚合物之混合物的噴霧乾燥物之固體分散體、或包含胜肽及聚合物之固體分散體與界面活性劑混合；作為 1 個錠劑而成形；一起封入 1 個膠囊；溶解於 1 個溶劑；其他透過任何手段使它們成為共存的狀態等。

(I) 陰離子界面活性劑；

(II) 兩性界面活性劑；

(III) 非離子界面活性劑；

(IV) 羥丙基甲基纖維素或其衍生物；

(V) (甲基)丙烯酸烷基酯與選自由(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯

酸烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基胺基烷基酯及(甲基)丙烯酸鉸基烷基酯所組成的群組之至少一個的單體的共聚物；

(VII) 聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

【0170】 組合步驟，可透過所屬技術領域中具有通常知識者通常進行的方法來進行，例如可為對於界面活性劑添加胜肽及聚合物的方法或以其相反地方式進行的方法等。此外，在組合步驟中，除了界面活性劑、胜肽及聚合物，組成物可進一步組合可含有之其他成分。作為該其他成分，例如能舉出上述之安定化劑、防腐劑、抗氧化劑、崩解劑、賦形劑、黏合劑、流動化劑、滑澤劑等。

【0171】 在一態樣中，在組合步驟之前，可進一步包括：包含胜肽及聚合物之固體分散體形成的步驟（固體分散體形成步驟）。在固體分散體形成步驟中，關於固體分散體之形成方法，能舉出上述之方法。

[實施例]

【0172】 本發明之內容雖透過以下之實施例進一步說明，但本發明並不限定於其內容。除了特別記載之外，起始物質、起始原料、溶劑、及試劑係從商業上供給業者取得，或使用公知之方法合成。本說明書中的醋酸羥丙甲纖維素琥珀酸酯（**Hypromellose acetate succinate**）（醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯、**HPMCAS**、羥丙基甲基纖維素或其衍生物之一）係透過信越化學工業（**Shin-Etsu A Q O A T L F**）而取得並使用。甲基丙烯酸甲酯與甲

基丙烯酸之共聚物之 Eudragit L100，係透過 Evonik 取得。陰離子界面活性劑之月桂基硫酸鈉（SLS），係使用 BASF 公司的產品或 FUJIFILM 和光純藥製的十二烷基硫酸鈉。兩性界面活性劑之月桂醯基-L-肉鹼（LC），係以鹽酸鹽的形態透過 Sinochem Japan 公司取得。聚乙烯吡咯啉酮（PVP K30）、共聚維酮（Kollidon VA64）及聚乙烯基己內醯胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物（Soluplus），係透過 BASF 公司取得而使用。非離子界面活性劑之蔗糖脂肪酸酯（DK ester），係透過第一工業製藥公司取得 DK ester SS 而使用。非離子界面活性劑之聚氧乙烯氫化蓖麻油 60（HCO60），係透過日光化學公司取得而使用。非離子界面活性劑之 D- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯（Vitamin E TPGS），係透過 Sigma-Aldrich 公司取得而使用。人空腹時之小腸模擬液之 FaSSIF，係將透過 Biorelevant 公司取得之 SIF 粉，溶解於使牛膽酸（taurocholic acid）成為 3 mmol/L、卵磷脂成為 0.75 mmol/L 之包含氯化鈉之磷酸緩衝液，並將 pH 調整至 6.5 來使用。

【0173】

〔製造例 1〕環狀胜肽及其結晶的製造

本實施例中使用之環狀胜肽 CP01~CP04 以下述表 1 表示。這些化合物係依循國際公開公報第 2021/090855 號所記載之方法來合成。

此外，本說明書中有 CP02 的 C 型結晶之記載，係對應於國際公開第 2022/234864 號所記載之胜肽的 C 型結晶（水合物結晶）之物

CP03 : (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-環戊基-8-[2-[3,5-三氟基-4-(三氟基甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-27-異丁基-N,N,4,19,22,26,32,35-八甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-2-[[4-(三氟基甲基)苯基]甲基]螺環[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一參環[34.5.1.0^{10,14}]四十二-38-烯-17,1'-環戊烷]-23-羧基醯胺

CP04 :

(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-環戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟基甲基)苯基]乙基]-N,N,2,14,18,21,24,36-八甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一氧代-13-丙基-38-[[4-(三氟基甲基)苯基]甲基]螺環[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一肆環[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]四十五-42-烯-23,1'-環丁烷]-17-羧基醯胺

【0175】

[ClogP]

CP01 : 14.899

CP02 : 14.504

CP03 : 15.204

CP04 : 15.127

[分子量]

CP01 : 1478.2

CP02 : 1437.7

CP03 : 1547.7

CP04 : 1553.8

【0176】

〔製造例2〕固體分散體的製造

（製造例2-1）使用HPMCAS之固體分散體的製造

將胜肽及HPMCAS，以胜肽及HPMCAS成為1：2的重量比且作為固體濃度成為12wt/vol%而添加至丙酮或四氫呋喃，以調製均一的懸浮液。將此懸浮液噴霧乾燥，從而得到固體分散體。

【0177】

（製造例2-2）使用Eudragit L100之固體分散體的製造

將胜肽及Eudragit L100，以胜肽及Eudragit L100成為1：2的重量比且作為固體濃度成為8wt/vol%添加至乙醇，以調製均一的溶液。將此懸浮液噴霧乾燥，從而得到固體分散體。

【0178】

〔評價例〕溶解度及固體狀態的評價

（評價例1-1）

將各參考例、實施例及比較例所得到之樣品粉末，在下述條件下實施X射線繞射測定。

測定裝置：D8 Discover、2D VÅNTEC-500 solid state detector（Bruker公司製）

射線源：CuK α

管電壓 · 管電流：40kV · 40mA 或 50KV · 1000 μ A

測定範圍：5~31

曝光時間：40~600秒

【0179】

（評價例1-2）溶解度試驗的實施

在37°C下實施各實施例、比較例及參考例所得到之各樣品的溶解度試驗，透過光電二極體陣列偵測器之超高效能液相層析法，以內標準法在算出各條件下的溶解度。

【0180】

〔實施例、比較例及參考例〕醫藥組成物的調製及評價

（實施例1、比較例1-1、1-2、參考例1）

將表2所示之組成的DMSO溶液（50 μ L）各自冷凍乾燥，調製環狀胜肽CP02非晶質化的粉末，將所得的各樣品加入FaSSIF（50 μ L），以4小時振盪後將其過濾並測定溶解度。這些結果表示於表3。此外，算出其與作為可溶化效果之指標的參考例1之溶解度差，這些結果亦表示於表3。比較算出之比較例的溶解度差的和與實施例的溶解度差，以推算可溶化效果的提升量。

【0181】 由比較例1-1及比較例1-2的結果可知，HPMCAS及SLS各自單獨顯示出7.2 μ g/mL及231.4 μ g/mL的可溶化效果。另一方面，由實施例1的結果可知，透過組合SLS及HPMCAS，與各自單獨地添加時之效果合計值比較，顯示出82.6 μ g/mL之最高可溶化效果，從而觀察到約1.3倍的相乘效果。

的和與實施例的溶解度差，以推算可溶化效果的提升量。由比較例 5-1 及比較例 5-3 的結果可知，HPMCAS 及 SLS 各自單獨顯示出 $19.5\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 及 $157.1\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 的可溶化效果。另一方面，由實施例 5-1 的結果可知，透過組合 SLS 及 HPMCAS，與各自單獨地添加時之效果合計值比較，顯示出 $117.0\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 之高可溶化效果，從而觀察到約 1.7 倍的相乘效果。

【0194】 此外，由比較例 5-2 的結果可知，LC 單獨顯示出 $70.6\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 的可溶化效果。另一方面，由實施例 5-2 的結果可知，透過組合 LC 及 HPMCAS，與各自單獨地添加時之效果合計值比較，顯示出 $113.7\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 之高可溶化效果，從而觀察到約 2.3 倍的相乘效果。

【0195】 此外，由比較例 5-4 的結果可知，Eudragit L100 單獨顯示出 $48.5\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 的可溶化效果。另一方面，由實施例 5-3 的結果可知，透過組合 SLS 及 Eudragit L100，與各自單獨地添加時之效果合計值比較，顯示出 $112.9\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 之高可溶化效果，從而觀察到約 1.5 倍的相乘效果。

【0196】 再者，將溶解度測定之固體殘渣供粉末 X 射線繞射測定，在全部條件下皆未確認到繞射峰 (peak)，故殘渣為非晶質。由本結果可知，添加 HPMCAS 或 Eudragit L100 之溶解性提升，非因結晶化抑制作用，而能確認係因將選自由 HPMCAS 及 Eudragit L100 所組成的群組之任一聚合物，與選自由 SLS 及 LC 所組成的群組之 1 個界面活性劑組合，從而增大可溶化效果。

(實施例 9-1~3、比較例 9-2~4、參考例 9)

將表 15 所示之組成的 DMSO 溶液 (50 μ L) 各自冷凍乾燥，調製環狀胜肽 CP01 非晶質化的粉末，將所得的各樣品加入 FaSSIF (50 μ L)，以 4 小時振盪後將其過濾並測定溶解度。這些結果表示於表 16。此外，算出其與作為可溶化效果之指標的參考例 9 之溶解度差，這些結果亦表示於表 16。比較算出之比較例的溶解度差的和與實施例的溶解度差，以推算可溶化效果的提升量。

【0209】 由比較例 9-1 的結果可知，SLS 單獨顯示出 200.8 μ g / mL 的可溶化效果。此外，由比較例 9-5 的結果可知，Soluplus 單獨顯示出 6.1 μ g / mL 的可溶化效果。再者，由實施例 9-1 的結果可知，透過組合 SLS 及 Soluplus，與各自單獨地添加時之效果合計值比較，顯示出 33.1 μ g / mL 之高可溶化效果，從而觀察到約 1.2 倍的相乘效果。

【0210】 另一方面，由比較例 9-2~4 的結果可知，在使用將胜肽及聚合物的 DMSO 溶液冷凍乾燥而得到之固體分散體的情形下，PVP K30、Kollidone VA64、Eudragit L100 未顯示可溶化效果。此外，由比較例 9-6~8 的結果可知，在使用將胜肽及聚合物的 DMSO 溶液冷凍乾燥而得到之固體分散體的情形下，即使是將 SLS 與 PVP K30、Kollidone VA64 或 Eudragit L100 組合，與各自單獨地添加時之效果合計值比較，溶解度甚至為輕微的下降，從而無法觀察到可溶化的相乘效果。

【0211】

無