

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成25年9月12日 (2013.9.12)

【公表番号】特表2013-501071(P2013-501071A)

【公表日】平成25年1月10日 (2013.1.10)

【年通号数】公開・登録公報2013-002

【出願番号】特願2012-523941(P2012-523941)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 P 1/14 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/32

A 6 1 P 1/14

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/10

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/02

C 0 7 K 7/08 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成25年8月2日 (2013.8.2)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

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

【請求項 2】

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

【請求項 3】

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

【請求項 4】

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

【請求項 5】

前記組成物は、使用環境に入って30分間または15分間以内に、前記リナクロチドのうちの少なくとも80%を放出する、請求項1～4のいずれかに記載の組成物。

【請求項6】

前記組成物は、pH4.5を有する攪拌された緩衝溶液に入って30分間または15分間以内に、前記リナクロチドのうちの少なくとも80%を放出する、請求項1～5のいずれかに記載の組成物。

【請求項7】

前記組成物は、該組成物の総重量に対して、0.01～10重量%の間、0.01～4重量%の間、または0.01～2重量%の間のポリマーを含む、請求項1～6のいずれかに記載の組成物。

【請求項8】

前記ポリマーは、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリビニルアルコール(PVA)、またはこれらの組み合わせもしくは混合物である、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

前記組成物は、100:1～1:1の間、100:1～30:1の間、または60:1～30:1の間のモル比で立体的に妨害されている一級アミンおよびリナクロチドを含む、請求項1～8のいずれかに記載の組成物。

【請求項10】

前記立体的に妨害されている一級アミンは、アミノ酸である、請求項1～9のいずれかに記載の組成物。

【請求項11】

前記アミノ酸は、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、アラニン、またはこれらの組み合わせもしくは混合物である、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

前記組成物は、安定化量のカチオンを含む、請求項1～11のいずれかに記載の組成物。

【請求項13】

前記組成物は、100:1～1:1の間、100:1～40:1の間、または100:1～60:1の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む、請求項1～12のいずれかに記載の組成物。

【請求項14】

前記カチオンは、カルシウム、マグネシウム、マンガン、亜鉛、カリウム、ナトリウム、もしくはこれらの混合物である、請求項1～13のいずれかに記載の組成物。

【請求項15】

前記カチオンは、二価金属カチオンである、請求項1～14のいずれかに記載の組成物。

【請求項16】

前記二価金属カチオンは、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Zn^{2+} 、もしくはこれらの混合物である、請求項15のいずれかに記載の組成物。

【請求項17】

前記組成物は、(i)安定化量のポリマーおよび安定化量の立体的に妨害されている一級アミン、(ii)安定化量のポリマーおよび安定化量のカチオン、(iii)安定化量の立体的に妨害されている一級アミンおよび安定化量のカチオン、または(iv)安定化量のポリマー、安定化量の立体的に妨害されている一級アミン、および安定化量のカチオンを含む、請求項1～16のいずれかに記載の組成物。

【請求項18】

前記組成物は、PVPおよびPVAから選択される安定化量のポリマー、ならびにロイシン、イソロイシン、アラニン、およびメチオニンから選択される安定化量のアミノ酸を含む、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

前記組成物は、PVPおよびPVAから選択される安定化量のポリマー、ならびに Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、もしくはこれらの混合物から選択される安定化量のカチオンを

含む、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記組成物は、ロイシン、イソロイシン、アラニン、およびメチオニンから選択される安定化量のアミノ酸、ならびに Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、もしくはこれらの混合物から選択される安定化量のカチオンを含む、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記組成物は、PVP および PVA から選択される安定化量のポリマー、ロイシン、イソロイシン、アラニン、およびメチオニンから選択される安定化量のアミノ酸、ならびに Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、もしくはこれらの混合物から選択される安定化量のカチオンを含む、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記組成物は、(i) 0.01 ~ 10 重量% の間の PVP および PVA から選択されるポリマー、(ii) 100 : 1 ~ 10 : 1 の間のアミノ酸対リナクロチドのモル比でロイシン、イソロイシン、アラニン、およびメチオニンから選択されるアミノ酸、ならびに (iii) 100 : 1 ~ 10 : 1 の間のカチオン対リナクロチドのモル比で Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、もしくはこれらの混合物から選択されるカチオンを含む、請求項 21 に記載の組成物。

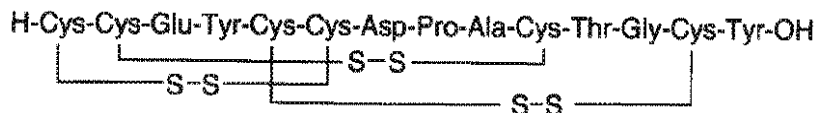
【請求項 23】

前記組成物は、(i) 0.01 ~ 2 重量% の PVP、(ii) 100 : 1 ~ 30 : 1 の間のロイシン対リナクロチドのモル比でロイシン、および (iii) 100 : 1 ~ 60 : 1 の間の Ca^{2+} 対リナクロチドのモル比で Ca^{2+} を含む、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記組成物は、以下の構造：

【化 8】



を有する加水分解生成物をさらに含む、請求項 1 ~ 23 のいずれかに記載の組成物。

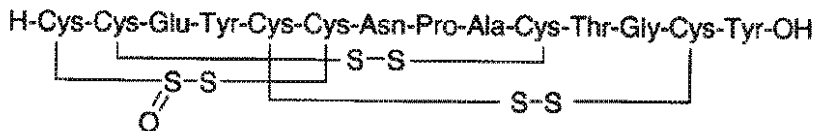
【請求項 25】

前記組成物は、5 重量% 未満、0.05 重量% ~ 5 重量%、または 0.05 重量% ~ 2 重量% の前記加水分解生成物を含む、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記組成物は、以下の構造：

【化 10】



を有する酸化生成物をさらに含む、請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 27】

前記組成物は、5 重量% 未満、0.05 重量% ~ 5 重量%、または 0.05 重量% ~ 2 重量% の前記酸化生成物を含む、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記組成物は、還元型リナクロチドをさらに含む、請求項 1 ~ 27 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 29】

前記組成物は、5 重量% 未満、0.05 重量% ~ 5 重量%、または 0.05 重量% ~ 2 重量% の還元型リナクロチドを含む、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記組成物は、スクランブル型リナクロチドをさらに含む、請求項 1 ～ 29 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 31】

前記組成物は、5 重量%未満、0.05 重量%～5 重量%、または 0.05 重量%～2 重量%の前記スクランブル型リナクロチドを含む、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記リナクロチドは、50 μ g ～ 2 mgの濃度で前記組成物中に存在する、請求項 1 ～ 31 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 33】

前記リナクロチドは、75 μ g、150 μ g、300 μ g、もしくは 600 μ gの濃度で前記組成物中に存在する、請求項 1 ～ 31 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 34】

胃腸障害を処置するための、請求項 1 ～ 33のいずれかに記載の組成物。

【請求項 35】

前記胃腸障害は、過敏性腸症候群、便秘型過敏性腸症候群、慢性便秘、オピオイド誘導性便秘および消化不良からなる群より選択される、請求項 34 に記載の組成物。

【請求項 36】

請求項 1 ～ 35 のいずれかに記載の組成物を作製する方法であって、該方法は、

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

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

【請求項 37】

請求項 36 に記載の方法によって調製される、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

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

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目 1)

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

(項目 2)

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

(項目 3)

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

(項目 4)

前記組成物は、錠剤である、項目 1 ～ 3 のいずれかに記載の組成物。

(項目 5)

前記組成物は、カプセルである、項目 1 ～ 3 のいずれかに記載の組成物。

(項目 6)

前記組成物は、使用環境に入って 30 分間以内に、前記リナクロチドのうちの少なくとも

80%を放出する、項目1～5のいずれかに記載の組成物。

(項目7)

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

(項目8)

前記組成物は、pH4.5を有する攪拌された緩衝溶液に入って30分間以内に、前記リナクロチドのうちの少なくとも80%を放出する、項目1～5のいずれかに記載の組成物

。

(項目9)

前記組成物は、pH4.5を有する攪拌された緩衝溶液に入って15分間以内に、前記リナクロチドのうちの少なくとも80%を放出する、項目1～5のいずれかに記載の組成物

。

(項目10)

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

(項目11)

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

(項目12)

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

(項目13)

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

(項目14)

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

(項目15)

前記ポリマーは、PVPである、項目14に記載の組成物。

(項目16)

前記ポリマーは、PVAである、項目14に記載の組成物。

(項目17)

前記組成物は、安定化量の立体的に妨害されている一級アミンを含む、項目1～16のいずれかに記載の組成物。

(項目18)

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

(項目19)

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

(項目20)

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

(項目21)

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

(項目22)

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

(項目23)

前記アミノ酸はロイシンである、項目 2 2 に記載の組成物。

(項目 2 4)

前記組成物は、安定化量のカチオンを含む、項目 1 ~ 2 3 のいずれかに記載の組成物。

(項目 2 5)

前記組成物は、1 0 0 : 1 ~ 1 : 1 の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む、項目 1 ~ 2 4 のいずれかに記載の組成物。

(項目 2 6)

前記組成物は、1 0 0 : 1 ~ 4 0 : 1 の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む、項目 1 ~ 2 4 のいずれかに記載の組成物。

(項目 2 7)

前記組成物は、1 0 0 : 1 ~ 6 0 : 1 の間のモル比でカチオンおよびリナクロチドを含む、項目 1 ~ 2 4 のいずれかに記載の組成物。

(項目 2 8)

前記カチオンは、カルシウム、マグネシウム、マンガン、亜鉛、カリウム、ナトリウム、もしくはこれらの混合物である、項目 1 ~ 2 7 のいずれかに記載の組成物。

(項目 2 9)

前記カチオンは、二価金属カチオンである、項目 1 ~ 2 7 のいずれかに記載の組成物。

(項目 3 0)

前記二価金属カチオンは、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Zn^{2+} 、もしくはこれらの混合物である、項目 2 9 のいずれかに記載の組成物。

(項目 3 1)

前記二価金属カチオンは、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、もしくはこれらの混合物である、項目 2 9 に記載の組成物。

(項目 3 2)

前記二価金属カチオンは、 Ca^{2+} である、項目 2 9 に記載の組成物。

(項目 3 3)

前記二価金属カチオンは、 Mg^{2+} である、項目 2 9 に記載の組成物。

(項目 3 4)

前記二価金属カチオンは、 Zn^{2+} である、項目 2 9 に記載の組成物。

(項目 3 5)

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

(項目 3 6)

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

(項目 3 7)

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

(項目 3 8)

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

(項目 3 9)

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

(項目 4 0)

前記組成物は、PVP および PVA から選択される安定化量のポリマー、ならびに Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、もしくはこれらの混合物から選択される安定化量のカチオンを含む、項目 3 6 に記載の組成物。

(項目 4 1)

前記組成物は、ロイシン、イソロイシン、アラニン、およびメチオニンから選択される安定化量のアミノ酸、ならびに Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、もしくはこれらの混合物から選択される安定化量のカチオンを含む、項目 37 に記載の組成物。

(項目 42)

前記組成物は、PVP および PVA から選択される安定化量のポリマー、ロイシン、イソロイシン、アラニン、およびメチオニンから選択される安定化量のアミノ酸、ならびに Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、もしくはこれらの混合物から選択される安定化量のカチオンを含む、項目 38 に記載の組成物。

(項目 43)

前記組成物は、(i) 0.01 ~ 10 重量% の間の PVP および PVA から選択されるポリマー、(ii) 100 : 1 ~ 10 : 1 の間のアミノ酸対リナクロチドのモル比でロイシン、イソロイシン、アラニン、およびメチオニンから選択されるアミノ酸、ならびに (iii) 100 : 1 ~ 10 : 1 の間のカチオン対リナクロチドのモル比で Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、もしくはこれらの混合物から選択されるカチオンを含む、項目 42 に記載の組成物。

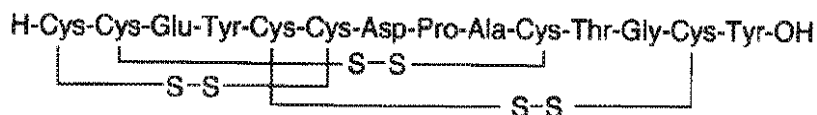
(項目 44)

前記組成物は、(i) 0.01 ~ 2 重量% の PVP、(ii) 100 : 1 ~ 30 : 1 の間のロイシン対リナクロチドのモル比でロイシン、および (iii) 100 : 1 ~ 60 : 1 の間の Ca^{2+} 対リナクロチドのモル比で Ca^{2+} を含む、項目 42 に記載の組成物。

(項目 45)

前記組成物は、以下の構造：

【化 8】



を有する加水分解生成物をさらに含む、項目 1 ~ 44 のいずれかに記載の組成物。

(項目 46)

前記組成物は、5 重量% 未満の前記加水分解生成物を含む、項目 45 に記載の組成物。

(項目 47)

前記組成物は、0.05 重量% ~ 5 重量% の前記加水分解生成物を含む、項目 45 に記載の組成物。

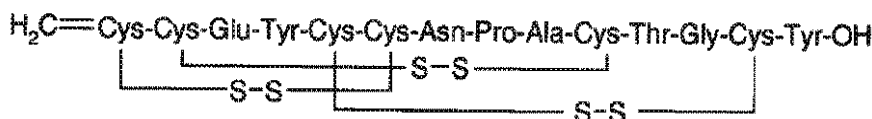
(項目 48)

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

(項目 49)

前記組成物は、以下の構造：

【化 9】



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

(項目 50)

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

(項目 51)

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

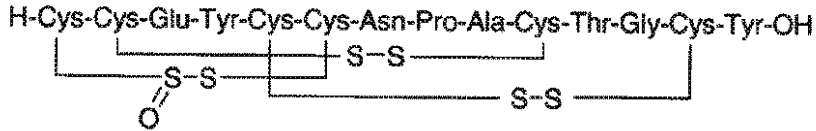
(項目52)

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

(項目53)

前記組成物は、以下の構造：

【化10】



を有する酸化生成物をさらに含む、項目1～52のいずれかに記載の組成物。

(項目54)

前記組成物は、5重量%未満の前記酸化生成物を含む、項目53に記載の組成物。

(項目55)

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

(項目56)

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

(項目57)

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

(項目58)

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

(項目59)

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

(項目60)

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

(項目61)

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

(項目62)

前記組成物は、5重量%未満の前記スクランブル型リナクロチドを含む、項目57に記載の組成物。

(項目63)

前記組成物は、0.05重量%～5重量%のスクランブル型リナクロチドを含む、項目57に記載の組成物。

(項目64)

前記組成物は、0.05重量%～2重量%のスクランブル型リナクロチドを含む、項目57に記載の組成物。

(項目65)

前記リナクロチドは、50μg～2mgの濃度で前記組成物中に存在する、項目1～64のいずれかに記載の組成物。

(項目66)

前記リナクロチドは、75 μ g、150 μ g、300 μ g、もしくは600 μ gの濃度で前記組成物中に存在する、項目1～64のいずれかに記載の組成物。

(項目67)

前記リナクロチドは、75 μ gの濃度で前記組成物中に存在する、項目66に記載の組成物。

(項目68)

前記リナクロチドは、150 μ gの濃度で前記組成物中に存在する、項目66に記載の組成物。

(項目69)

前記リナクロチドは、300 μ gの濃度で前記組成物中に存在する、項目66に記載の組成物。

(項目70)

前記リナクロチドは、600 μ gの濃度で前記組成物中に存在する、項目66に記載の組成物。

(項目71)

胃腸障害を処置する方法であって、該方法は、それを必要とする被験体に、治療上有効な量の、項目1～70のいずれかに記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目72)

前記胃腸障害は、過敏性腸症候群、便秘型過敏性腸症候群、慢性便秘、オピオイド誘導性便秘および消化不良からなる群より選択される、項目71に記載の方法。

(項目73)

慢性便秘を処置する方法であって、該方法は、それを必要とする患者に、治療上有効な量の、項目1～70のいずれかに記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目74)

過敏性腸症候群を処置する方法であって、該方法は、それを必要とする患者に、治療上有効な量の、項目1～70のいずれかに記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目75)

便秘型過敏性腸症候群を処置する方法であって、該方法は、それを必要とする患者に、治療上有効な量の、項目1～70のいずれかに記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目76)

オピオイド誘導性便秘を処置する方法であって、該方法は、それを必要とする患者に、治療上有効な量の、項目1～70のいずれかに記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目77)

消化不良を処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療上有効な量の、項目1～70のいずれかに記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目78)

項目1～70のいずれかに記載の組成物を作製する方法であって、該方法は、

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

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

(項目79)

項目78に記載の方法によって調製される、組成物。