【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24年5月24日(2012.5.24)

【公表番号】特表2011-517686(P2011-517686A)
【公表日】平成23年6月16日(2011.6.16)
【年通号数】公開・登録公報2011-024
【出願番号】特願2011-504233(P2011-504233)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　47/26　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/192　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/343　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/122　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/12　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4741　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/165　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/337　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/7048　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/366　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/36　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/353　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/05　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/202　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/232　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/496　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/415　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/436　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　47/26
Ａ６１Ｋ　31/192
Ａ６１Ｋ　31/343
Ａ６１Ｋ　31/122
Ａ６１Ｋ　31/12
Ａ６１Ｋ　31/4741
Ａ６１Ｋ　31/165
Ａ６１Ｋ　31/337
Ａ６１Ｋ　37/02
Ａ６１Ｋ　31/7048
Ａ６１Ｋ　31/366
Ａ６１Ｋ　31/36
Ａ６１Ｋ　31/353
Ａ６１Ｋ　31/05
Ａ６１Ｋ　31/202
Ａ６１Ｋ　31/232
Ａ６１Ｋ　31/496
Ａ６１Ｋ　31/415
Ａ６１Ｋ　31/436

【手続補正書】

【提出日】平成24年3月30日(2012.3.30)
【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】
水に不溶性もしくは難溶性である有機化合物の溶解度を向上させる方法であって、前記有機化合物を、水および前記化合物の水溶解度を２倍以上増大させるために十分な濃度のジテルペングリコシドと混合する工程を含む方法。
【請求項２】
前記ジテルペングリコシドが、ルブソシド、ステビオシド、レバウジオシドＡ、レバウジオシドＢ、レバウジオシドＣ、レバウジオシドＤ、レバウジオシドＥ、レバウジオシドＦ、ステビオールモノシド、ズルコシドＡ、ステビオールビオシド、パニクロシド、スアビオシドＡ、スアビオシドＢ、スアビオシドＣ１、スアビオシドＤ１、スアビオシドＤ２、スアビオシドＥ、スアビオシドＦ、スアビオシドＧ、スアビオシドＨ、スアビオシドＩ、スアビオシドＪ、ゴショノシドＦ１、ゴショノシドＦ２、ゴショノシドＦ３、ゴショノシドＦ４、およびゴショノシドＦ５からなる群より選択される、請求項１記載の方法。
【請求項３】
前記ジテルペングリコシドがルブソシドである、請求項１記載の方法。
【請求項４】
前記ジテルペングリコシドがレバウジオシドＡである、請求項１記載の方法。
【請求項５】
前記ジテルペングリコシドがステビオシドである、請求項１記載の方法。
【請求項６】
前記ジテルペングリコシドがステビオールモノシドである、請求項１記載の方法。
【請求項７】
前記有機化合物が、ジテルペン、キノリンアルカロイド、フェニルアラニン由来のアルカロイド、加水分解性タンニン、フラボノイド、クルクミノイド、フェノール、キノン、マクロライド、環状ペプチド、セスキテルペンラクトン、リグナン、フラボノリグナン、脂質、およびアゾールからなる群より選択される、請求項１～６のいずれか一項記載の方法。
【請求項８】
前記有機化合物が、パクリタキセル、ドセタキセル、バッカチンＩＩＩ、１０－デアセチルバッカチンＩＩＩ、セファロマンニン、１０－デアセチルセファロマンニン、レチノイド、ギンコライド、およびフォルサコリンからなる群より選択されるジテルペンである、請求項７記載の方法。
【請求項９】
前記有機化合物がパクリタキセルである、請求項７記載の方法。
【請求項１０】
前記有機化合物が、カンプトテシン、１０－ヒドロキシカンプトテシン、メトキシカンプトテシン、９－ニトロカンプトテシン、キニーネ、キニジン、シンコニジン、およびシンコニンからなる群より選択されるキノリンアルカロイドである、請求項７記載の方法。
【請求項１１】
前記有機化合物がカンプトテシンである、請求項７記載の方法。
【請求項１２】
前記有機化合物がカプサイシンおよびジヒドロカプサイシンからなる群より選択されるフェニルアラニン由来のアルカロイドである、請求項７記載の方法。
【請求項１３】

前記化合物がカプサイシンである、請求項７記載の方法。
【請求項１４】
前記有機化合物が、没食子酸およびエラグ酸からなる群より選択される加水分解性タンニンである、請求項７記載の方法。
【請求項１５】
前記有機化合物が没食子酸である、請求項７記載の方法。
【請求項１６】
前記有機化合物が、フラボノン、フラボン、ジヒドロフラボノール、フラボノール、フラバンジオール、ロイコアントシアニジン、フラボノールグリコシド、フラボノングリコシド、イソフラボノイド、およびネオフラボノイドからなる群より選択されるフラボノイドである、請求項７記載の方法。
【請求項１７】
前記有機化合物が、ナリンゲニン、エリオジクチオール、アピゲニン、ルテオリン、ジヒドロケンフェロール、ジヒドロケルセチン、ケンフェロール、ケルセチン、ロイコペラルゴニジン、ロイコシアニジン、ルチン、ヘスペリジン、ネオヘスペリジン　ナリンギン、ダイゼイン、ゲニステイン、クメステロール、ロテノン、およびピサチンからなる群より選択されるフラボノイドである、請求項７記載の方法。
【請求項１８】
前記有機化合物がルチンである、請求項７記載の方法。
【請求項１９】
前記有機化合物が、クルクミン、デスメトキシクルクミン、およびビス－デスメトキシクルクミンからなる群より選択されるクルクミノイドである、請求項７記載の方法。
【請求項２０】
前記有機化合物がクルクミンである、請求項７記載の方法。
【請求項２１】
前記有機化合物が、トコフェロール、プロポフォール、およびジンジェロールからなる群より選択されるフェノールである、請求項７記載の方法。
【請求項２２】
前記有機化合物がアルファ－トコフェロールである、請求項７記載の方法。
【請求項２３】
前記有機化合物がプロポフォールである、請求項７記載の方法。
【請求項２４】
前記有機化合物がジンジェロールである、請求項７記載の方法。
【請求項２５】
前記有機化合物が、ユビキノン、プラストキノン、アントラキノン、フェナントラキノン、およびジアントラキノンからなる群より選択されるキノンである、請求項７記載の方法。
【請求項２６】
前記有機化合物が、コエンザイムＱ、コエンザイムＱ１０、レイン、エモジン、アリザリン、ルシジン、クリプトタンシノン、タンシノンＩ、タンシノンＩＩＡ、ジヒドロタンシノン、センノシドＡ、およびセンノシドＢからなる群より選択されるキノンである、請求項７記載の方法。
【請求項２７】
前記有機化合物がコエンザイムＱ１０である、請求項７記載の方法。
【請求項２８】
前記有機化合物がタンシノンＩＩＡである、請求項７記載の方法。
【請求項２９】
前記有機化合物が、エリスロマイシン、オレアンドマイシン、スピラマイシンＩ、スピラマイシンＩＩ、スピラマイシンＩＩＩ、タイロシン、アベルメクチン、アムホテリシンＢ、ナイスタチン、タクロリムス、およびラパマイシンからなる群より選択されるマクロ

ライドである、請求項７記載の方法。
【請求項３０】
前記有機化合物がエリスロマイシンである、請求項７記載の方法。
【請求項３１】
前記有機化合物がアムホテリシンＢである、請求項７記載の方法。
【請求項３２】
前記有機化合物がナイスタチンである、請求項７記載の方法。
【請求項３３】
前記有機化合物がラパマイシンである、請求項７記載の方法。
【請求項３４】
前記有機化合物が、シクロスポリン、ポリミキシン、チロトリシン、グラミシジン、カプレオマイシン、バンコマイシン、セファロスポリン、およびセファマイシンからなる群より選択される環状ペプチドである、請求項７記載の方法。
【請求項３５】
前記有機化合物がシクロスポリンＡである、請求項７記載の方法。
【請求項３６】
前記有機化合物が、アルテミシニン、ジヒドロアルテミシニン、およびビロバライドからなる群より選択されるセスキテルペンラクトンである、請求項７記載の方法。
【請求項３７】
前記有機化合物がアルテミシニンである、請求項７記載の方法。
【請求項３８】
前記有機化合物が、ポドフィロトキシン、４’－デメチルポドフィロトキシン、ベータ－ペルタチン、アルファ－ペルタチン、デスオキシポドフィロトキシン、ポドフィロトキソン、マタイレシノール（ｍａｔａｉｒｅｓｉｎｏｌ）、ヤテイン（ｙａｔｅｉｎ）、およびピノレジノールからなる群より選択されるリグナンである、請求項７記載の方法。
【請求項３９】
前記有機化合物がポドフィロトキシンである、請求項７記載の方法。
【請求項４０】
前記有機化合物が、シリビン、イソシリビン、およびシリクリスチンからなる群より選択されるフラボノリグナンである、請求項７記載の方法。
【請求項４１】
前記有機化合物がシリビンである、請求項７記載の方法。
【請求項４２】
前記有機化合物が魚油の成分である、請求項１～６のいずれか一項記載の方法。
【請求項４３】
前記魚油の成分が脂肪酸である、請求項４２記載の方法。
【請求項４４】
前記有機化合物が、イトラコナゾール、フルコナゾール、イサブコナゾール、ボリコナゾール、プラミコナゾール、ポサコナゾール、ラブコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、エポキシコナゾール、トリアジメノール、プロピコナゾール、メトコナゾール、シプロコナゾール、テブコナゾール、フルシラゾール、パクロブトラゾール、およびセレコキシブからなる群より選択されるアゾールである、請求項７記載の方法。
【請求項４５】
前記有機化合物がイトラコナゾールである、請求項７記載の方法。
【請求項４６】
前記有機化合物がセレコキシブである、請求項７記載の方法。
【請求項４７】
水中低溶解度を有する有機化合物の水溶液、およびジテルペングリコシドを含む組成物であって、前記ジテルペングリコシドの濃度が、前記有機化合物の水溶解度を、前記ジテルペングリコシドが欠失している以外は同じ組成における前記有機化合物の溶解度よりも

２倍以上増加させるために十分である組成物。
【請求項４８】
前記ジテルペングリコシドが、ルブソシド、ステビオシド、レバウジオシドＡ、レバウジオシドＢ、レバウジオシドＣ、レバウジオシドＤ、レバウジオシドＥ、レバウジオシドＦ、ステビオールモノシド、ズルコシドＡ、ステビオールビオシド、パニクロシド、スアビオシドＡ、スアビオシドＢ、スアビオシドＣ１、スアビオシドＤ１、スアビオシドＤ２、スアビオシドＥ、スアビオシドＦ、スアビオシドＧ、スアビオシドＨ、スアビオシドＩ、スアビオシドＪ、ゴショノシドＦ１、ゴショノシドＦ２、ゴショノシドＦ３、ゴショノシドＦ４、およびゴショノシドＦ５からなる群より選択される、請求項４７記載の組成物。
【請求項４９】
前記ジテルペングリコシドがルブソシドである、請求項４７記載の組成物。
【請求項５０】
前記ジテルペングリコシドがレバウジオシドＡである、請求項４７記載の組成物。
【請求項５１】
前記ジテルペングリコシドがステビオシドである、請求項４７記載の組成物。
【請求項５２】
前記ジテルペングリコシドがステビオールモノシドである、請求項４７記載の組成物。
【請求項５３】
前記有機化合物が、ジテルペン、キノリンアルカロイド、フェニルアラニン由来のアルカロイド、加水分解性タンニン、フラボノイド、クルクミノイド、フェノール、キノン、マクロライド、環状ペプチド、セスキテルペンラクトン、リグナン、フラボノリグナン、脂質、およびアゾールからなる群より選択される、請求項４７～５２のいずれか一項記載の組成物。
【請求項５４】
前記有機化合物が、パクリタキセル、ドセタキセル、バッカチンＩＩＩ、１０－デアセチルバッカチンＩＩＩ、セファロマンニン、１０－デアセチルセファロマンニン、ギンコライド、およびフォルサコリンからなる群より選択されるジテルペンである、請求項５３記載の組成物。
【請求項５５】
前記有機化合物がパクリタキセルである、請求項５３記載の組成物。
【請求項５６】
前記有機化合物が、カンプトテシン、１０－ヒドロキシカンプトテシン、メトキシカンプトテシン、９－ニトロカンプトテシン、キニーネ、キニジン、シンコニジン、およびシンコニンからなる群より選択されるキノリンアルカロイドである、請求項５３記載の組成物。
【請求項５７】
前記有機化合物がカンプトテシンである、請求項５３記載の組成物。
【請求項５８】
前記有機化合物が、カプサイシンおよびジヒドロカプサイシンからなる群より選択されるフェニルアラニン由来のアルカロイドである、請求項５３記載の組成物。
【請求項５９】
前記有機化合物がカプサイシンである、請求項５３記載の組成物。
【請求項６０】
前記有機化合物が、没食子酸およびエラグ酸からなる群より選択される加水分解性タンニンである、請求項５３記載の組成物。
【請求項６１】
前記有機化合物が没食子酸である、請求項５３記載の組成物。
【請求項６２】
前記有機化合物が、フラボノン、フラボン、ジヒドロフラボノール、フラボノール、フ

ラバンジオール、ロイコアントシアニジン、フラボノールグリコシド、フラボノングリコシド、イソフラボノイド、およびネオフラボノイドからなる群より選択されるフラボノイドである、請求項５３記載の組成物。
【請求項６３】
前記有機化合物が、ナリンゲニン、エリオジクチオール、アピゲニン、ルテオリン、ジヒドロケンフェロール、ジヒドロケルセチン、ケンフェロール、ケルセチン、ロイコペラルゴニジン、ロイコシアニジン、ルチン、ヘスペリジン、ネオヘスペリジン　ナリンギン、ダイゼイン、ゲニステイン、クメステロール、ロテノン、およびピサチンからなる群より選択されるフラボノイドである、請求項５３記載の組成物。
【請求項６４】
前記有機化合物がルチンである、請求項５３記載の組成物。
【請求項６５】
前記有機化合物が、クルクミン、デスメトキシクルクミン、およびビス－デスメトキシクルクミンからなる群より選択されるクルクミノイドである、請求項５３記載の組成物。
【請求項６６】
前記有機化合物がクルクミンである、請求項５３記載の組成物。
【請求項６７】
前記有機化合物が、トコフェロール、プロポフォール、およびジンジェロールからなる群より選択されるフェノールである、請求項５３記載の組成物。
【請求項６８】
前記有機化合物がアルファ－トコフェロールである、請求項５３記載の組成物。
【請求項６９】
前記有機化合物がプロポフォールである、請求項５３記載の組成物。
【請求項７０】
前記有機化合物がジンジェロールである、請求項５３記載の組成物。
【請求項７１】
前記有機化合物が、ユビキノン、プラストキノン、アントラキノン、フェナントラキノン、およびジアントラキノンからなる群より選択されるキノンである、請求項５３記載の組成物。
【請求項７２】
前記有機化合物が、コエンザイムＱ、コエンザイムＱ１０、レイン、エモジン、アリザリン、ルシジン、クリプトタンシノン、タンシノンＩ、タンシノンＩＩＡ、ジヒドロタンシノン、センノシドＡ、およびセンノシドＢからなる群より選択されるキノンである、請求項５３記載の組成物。
【請求項７３】
前記有機化合物がコエンザイムＱ１０である、請求項５３記載の組成物。
【請求項７４】
前記有機化合物がタンシノンＩＩＡである、請求項５３記載の組成物。
【請求項７５】
前記有機化合物が、エリスロマイシン、オレアンドマイシン、スピラマイシンＩ、スピラマイシンＩＩ、スピラマイシンＩＩＩ、タイロシン、アベルメクチン、アムホテリシンＢ、ナイスタチン、タクロリムス、およびラパマイシンからなる群より選択されるマクロライドである、請求項５３記載の組成物。
【請求項７６】
前記有機化合物がエリスロマイシンである、請求項５３記載の組成物。
【請求項７７】
前記有機化合物がアムホテリシンＢである、請求項５３記載の組成物。
【請求項７８】
前記有機化合物がナイスタチンである、請求項５３記載の組成物。
【請求項７９】

前記有機化合物がラパマイシンである、請求項５３記載の組成物。
【請求項８０】
前記有機化合物が、シクロスポリン、ポリミキシン、チロトリシン、グラミシジン、カプレオマイシン、バンコマイシン、セファロスポリン、およびセファマイシンからなる群より選択される環状ペプチドである、請求項５３記載の組成物。
【請求項８１】
前記有機化合物がシクロスポリンＡである、請求項５３記載の組成物。
【請求項８２】
前記有機化合物が、アルテミシニン、ジヒドロアルテミシニン、およびビロバライドからなる群より選択されるセスキテルペンラクトンである請求項５３記載の組成物。
【請求項８３】
前記有機化合物がアルテミシニンである、請求項５３記載の組成物。
【請求項８４】
前記有機化合物が、ポドフィロトキシン、４’－デメチルポドフィロトキシン、ベータ－ペルタチン、アルファ－ペルタチン、デスオキシポドフィロトキシン、ポドフィロトキソン、マタイレシノール、ヤテイン、およびピノレジノールからなる群より選択されるリグナンである、請求項５３記載の組成物。
【請求項８５】
前記有機化合物がポドフィロトキシンである、請求項５３記載の組成物。
【請求項８６】
前記有機化合物が、シリビン、イソシリビン、およびシリクリスチンからなる群より選択されるフラボノリグナンである、請求項５３記載の組成物。
【請求項８７】
前記有機化合物がシリビンである、請求項５３記載の組成物。
【請求項８８】
前記有機化合物が魚油の成分である、請求項４７～５２のいずれか一項記載の組成物。
【請求項８９】
前記魚油の成分が脂肪酸である、請求項８８記載の組成物。
【請求項９０】
前記有機化合物が、イトラコナゾール、フルコナゾール、イサブコナゾール、ボリコナゾール、プラミコナゾール、ポサコナゾール、ラブコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、エポキシコナゾール、トリアジメノール、プロピコナゾール、メトコナゾール、シプロコナゾール、テブコナゾール、フルシラゾール、パクロブトラゾールおよびセレコキシブからなる群より選択されるアゾールである、請求項５３記載の組成物。
【請求項９１】
前記有機化合物がイトラコナゾールである、請求項５３記載の組成物。
【請求項９２】
前記有機化合物がセレコキシブである、請求項５３記載の組成物。
【請求項９３】
複合体形成剤、共溶媒、界面活性剤、乳化剤、リポソームおよびナノ粒子からなる群より選択される１つ以上の薬剤をさらに含む、請求項４７～９２のいずれか一項記載の組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【発明の詳細な説明】
【発明の名称】ジテルペングリコシドを用いて有機化合物の水中溶解度を向上させる方法
【技術分野】

【０００１】
（米国以外の国において：）２００８年４月１１日出願の米国特許仮出願第６１／０４４，１７６号および２００８年９月２４日出願の米国特許仮出願第６１／０９９，８２３号の恩恵を適用可能な条約および慣例のもとで主張する。（米国において：）２００８年４月１１日出願の米国特許仮出願第６１／０４４，１７６号および２００８年９月２４日出願の米国特許仮出願第６１／０９９，８２３号の恩恵を米国において米国特許法第１１９（ｅ）条のもとで主張する。
【０００２】
本発明は、様々な薬物、農薬、化粧品、および食品の水溶液の調製において用いられる、無毒な天然の可溶化剤としてのジテルペングリコシドの新規使用に関する。
【背景技術】
【０００３】
水不溶性の重要な化合物
難水溶性は、調合薬または他の生物活性化合物の送達に対する一般的な障害であり、新規製剤処方における大きな課題である。市販の薬物の動的水溶解度の研究において、８７％は、６５μｇ／ｍＬ以上、そして７％は２０μｇ／ｍＬ以下の水溶解度を有することが判明している（非特許文献１）。薬物の最低許容水溶解度は、１ｍｇ/ｋｇ臨床用量および平均透過性に基づいて約５２μｇ／ｍＬの溶解度である（非特許文献２）。製薬産業では、調合薬処方のために増大する水不溶性医薬に対する様々な取り組みを行ってきた。一般的に用いられる方法は、１つ以上の複合体形成剤（例えば、シクロデキストリン）、共溶媒（例えば、エタノール、ポリエチレングリコール）、界面活性剤（例えば、クレモフォアＥＬ、Ｔｗｅｅｎ８０）、乳化剤（例えば、レシチン、グリセロール）、およびリポソーム、ならびにナノサスペンション技術の単独使用または併用である。この群のうちで、水不溶性薬物の溶解度を改善するための複合体形成剤の使用が増大している。複合体形成剤は、調合薬と化学量論的非共有会合を形成することによって、水溶解度を改善する。現在、製薬産業における主な複合体形成剤は、様々な形態のシクロデキストリン（「ＣＤ」、分子量約１１３５ダルトン）であり、これは水不溶性薬物と包接複合体を形成する。シクロデキストリン包接複合体形成の使用は、多くの不溶性薬物、たとえば抗真菌剤であるボリコナゾール、および抗精神病薬であるジプラシドンメシラートの可溶化に成功し、これらはスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンを複合体形成剤として使用する。最も重要なシクロデキストリンは、親α－、β－、およびγ－ＣＤならびに２つの修飾ヒドロキシプロピル－β－ＣＤおよびスルホブチルエーテル－β－ＣＤである。しかし、シクロデキストリンの使用にも欠点がある。これらの欠点のいくつかとしては、薬物分子とＣＤの包接空洞（ｉｎｃｌｕｓｉｏｎ　ｃａｖｉｔｙ）との適合性の欠如、希釈中の、形成されたＣＤ－薬物複合体の析出（例えば、胃中で）、潜在毒性および均一なＣＤの品質管理、ならびに望ましい溶解効果達成のための低複合体形成効率が挙げられる。したがって、これらの欠点を克服もしくは軽減するための、シクロデキストリンよりも優れた新規複合体形成剤が、調合薬、化粧品、農薬、および食品の配合物のために必要とされる。
【０００４】
ジテルペン。タキサンは、イチイ科のタイヘイヨウイチイ（Ｔａｘｕｓ　ｂｒｅｖｉｆｏｌｉａ）などのＴａｘｕｓ（イチイ）属の植物によって産生されるジテルペンである。タキサンとしては、パクリタキセルおよびドセタキセルが挙げられる。パクリタキセルはＴＡＸＯＬ（登録商標）という薬剤名の抗癌剤であり、ドセタキセルはＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標）の名称で使用される（非特許文献３）。パクリタキセルは、既知抗癌ジテルペノイドアルカロイドであり、水中に溶解しない。パクリタキセルの構造を図１Ｈに示す。パクリタキセルの治療用溶液は、現在、油および無水アルコールのいずれか一方または両方を含むか、あるいはパクリタキセルはアルブミンと結合する。これらの配合物のいずれも真の水溶液ではない。他のタキサンとしては、バッカチンＩＩＩ、１０－デアセチルバッカチンＩＩＩ、セファロマンニン、および１０－デアセチルセファロマンニンが挙げられる。これらのタキサンは、それらの構造中に４員オキセタン環および複雑なエステル

側鎖を有することを特徴とする。すべてのタキサン化合物は難水溶性を有する（特許文献１）。他の医学上重要であるが不溶性もしくは難溶性のジテルペンとしては、レチノイド（ビタミンＡ、レチノール（ビタミンＡ１）、デヒドロレチノール（ビタミンＡ２）、レチノイン酸、１３－シス－レチノイン酸および他のレチノール誘導体、ギンコライド、およびフォルサコリン（緑内障、鬱血性心不全、および気管支喘息の治療に有望な薬物）が挙げられる。

【０００５】

キノリンアルカロイド。キノリンアルカロイドは、それらの構造中にキノリンを有するアルカロイドであり、テルペノイドインドールアルカロイド修飾物である。カレンボク（Ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃａ　ａｃｕｍｉｎａｔａ）樹木（ヌマミズキ科）から単離されるカンプトテシンは、キノリンアルカロイドである。カンプトテシン（ＣＰＴ）は、細胞毒性アルカロイドであり、おそらくはトポイソメラーゼ１を阻害することによって、抗腫瘍特性を有すると報告されている（例えば、特許文献２参照）。カンプトテシンの構造を図１Ｆに示す。これは水に難溶性である（非特許文献４）。トポテカンおよびイリノテカンなどのカンプトテシンの半合成類似体は、認可された化学療法薬である。天然のカンプトテシンとしては、カンプトテシン、１０－ヒドロキシカンプトテシン、メトキシカンプトテシン、および９－ニトロカンプトテシンが挙げられる。天然のカンプトテシンはいずれも水溶性でない（例えば、特許文献３参照）。カンプトテシンは、薬効範囲の広い抗癌活性を有するが、難水溶性のために化学療法剤としての直接使用が制限されてきた。他のキノリンアルカロイドとしては、長年認識されてきた抗マラリア剤キニーネ、キニジン、シンコニジン、およびシンコニンが挙げられる。

【０００６】

フェニルアラニン由来のアルカロイド。フェニルアラニン由来のアルカロイドは、フェニルアラニン環構造を有するか、またはフェニルアラニン環構造由来の化合物、例えば、カプサイシンおよびジヒドロカプサイシンである。カプサイシン（ＣＡＰ）は、チリ・ペッパー由来の刺激性フェニルアラニンアルカロイドであり、神経受容体の感受性を低下させることが知られている。カプサイシンの構造を図１Ｇに示す。これは、冷水に実質的に不溶性である（非特許文献４）。

【０００７】

加水分解性タンニン。加水分解性タンニンとしては、没食子酸を含むガロタンニンおよび没食子酸を基本単位として有する化合物、ならびにエラグ酸を含むエラジタンニンおよびエラグ酸を基本単位として有する化合物が挙げられる。没食子酸の構造を図１Ａに示す。没食子酸は、抗酸化物質および血管新生阻害剤の両方であることが報告されている（例えば、特許文献４参照）。没食子酸は室温で水に難溶性であり（約１１ｍｇ／ｍｌ）、溶液は感光性である（非特許文献４）。

【０００８】

フラボノイド。フラボノイドはポリフェノール化合物であり、２－フェニルクロメン－４－オン（２－フェニル－１，４－ベンゾピロン）構造由来のフラボノイド、３－フェニルクロメン－４－オン（３－フェニル－１，４－ベンゾピロン）構造由来のイソフラボノイド、および４－フェニルクマリン（４－フェニル－１，２－ベンゾピロン）構造由来のネオフラボノイドを含む。多くのカルコンは、様々なフラボノイドを形成するための前駆体としての働きをする。フラボノイドの最も注目されるサブクラスは、フラボノン（例えば、ナリンゲニンおよびエリオジクチオール）、フラボン（例えば、アピゲニンおよびルテオリン）、ジヒドロフラボノール（例えば、ジヒドロケンフェロールおよびジヒドロケルセチン）、フラボノール（例えば、ケンフェロールおよびケルセチン）、フラバンジオールおよびロイコアントシアニジン（例えば、ロイコペラルゴニジンおよびロイコシアニジン）、水溶性カテキン（例えば、アフザレチンおよびカテキン）、中程度に可溶性のアントシアニジン（例えば、ペラルゴニジンおよびシアニジン）、ならびにフラボノールグリコシド（例えば、ルチン）およびフラボノングリコシド（例えば、ヘスペリジン、ネオヘスペリジンおよびナリンギン）を含む。イソフラボノイドとしては、例えば、化合物ダ

イゼインおよびゲニステイン（フィトエストロゲン）が挙げられる。ネオフラボノイドとしては、例えば、クメステロール、ロテノン、およびピサチンの化合物が挙げられる。フラボノールグリコシドの具体例は淡黄色化合物のルチンであり、これは一部の癌を阻害し、血友病の症状を軽減する強力な抗酸化物質である。ルチンの構造を図１Ｂに示す。ルチンは、イヌおよびネコにおける乳糜胸症の管理において獣医学的用途も有する。これらの潜在的使用全てに対する障害は、その難水溶性である（１２５μｇ／ｍｌ；非特許文献５）。

【０００９】

クルクミノイド／フェノール。クルクミノイド／フェノールは、ショウガ科の植物であるターメリック（Ｃｕｒｃｕｍａ　ｌｏｎｇａ）から得られるターメリックスパイス中で見いだされる化合物の１種である。クルクミノイドとしては、例えば、クルクミン、デスメトキシクルクミン、およびビス－デスメトキシクルクミンが挙げられる。他のフェノールとしては、例えば、トコフェロール（ビタミンＥ）、プロポフォール、およびジンジェロールが挙げられる。クルクミンは、スパイスターメリックの原料であるターメリック（Ｃｕｒｃｕｍａ　ｌｏｎｇａ）の地下茎中で見いだされる黄橙色顔料である。クルクミンの構造を図１Ｅに示す。クルクミンは、全体的な健康増進、抗炎症性および抗菌性、および消化不良の治療をはじめとするいくつかの有用な特性を有することが報告されている。（例えば、特許文献５参照）クルクミンは水に不溶性である親油性化合物である（非特許文献４）。ビタミンＥの最も強力な形態の１つであるアルファ－トコフェロールは、水中に溶解しない脂溶性フェノール化合物である。その構造を図１Ｎに示す。ジンジェロールは、ショウガ（Ｚｉｎｇｉｂｅｒ　ｏｆｆｉｃｉｎａｌｅ）の根から最初に単離された脂溶性フェノール化合物である。６－ジンジェロールの構造を図１Ｐに示す。ジンジェロール（例えば、６－ジンジェロール）は、乗り物酔いまたは妊娠により引き起こされる吐き気を軽減することができ、片頭痛も和らげることができる。

【００１０】

プロポフォールは、麻酔および催眠用の薬物である。現在、プロポフォールを使用する２つの薬物形態がある。その構造を図１Ｏに示す。プロポフォールは、水中大豆油／プロポフォール混合物の乳液として処方される。最新のジェネリック製剤は、メタ重亜硫酸ナトリウムまたはベンジルアルコールを含む。プロポフォール乳液（「記憶喪失のミルク（ｍｉｌｋ　ｏｆ　ａｍｎｅｓｉａ）」としても知られる）は、非常に不透明な白色流体である。この薬物は、２０ｍＬの乳化剤中２００ｍｇのプロポフォール（１％）として販売されている。プロポフォールの他の薬物形態は、薬物フォスプロポフォールの水溶性形態である。

【００１１】

キノン。キノンは、完全に共役した環状ジオン構造を有する化合物の一種である。この種としては、例えば、ユビキノン（コエンザイムＱ、たとえばコエンザイムＱ１０）、プラストキノン、アントラキノン（例えば、レイン、エモジン、アリザリン、およびルシジン）、フェナントラキノン（例えば、クリプトタンシノン、タンシノンＩ、タンシノンＩＩＡ、およびジヒドロタンシノン）、ならびにジアントラキノン（例えば、センノシドＡおよびＢ）が挙げられる。例えば、タンシノンＩＩＡは、タンシノンの天然の類似体の１つである。タンシノンＩＩＡの構造を図１Ｃに示す。タンシノンは、心筋細胞肥大の減衰から肥満の治療の援助まで様々な生理作用を有することが報告されている（例えば、特許文献６参照）。タンシノンＩＩＡ（ならびに他のタンシノン、たとえばタンシノンＩ）はメタノールには可溶であるが、水には不溶である。

【００１２】

別のキノンはコエンザイムＱ１０（しばしばＣｏＱ１０と略記される）、ベンゾキノンである。ＣｏＱ１０の構造を図１Ｄに示す。この油溶性ビタミン様物質は、好気的細胞呼吸における電子伝達系の構成要素である。ＣｏＱ１０は抗酸化物質として作用し、しばしば栄養補助食品として用いられる。ＣｏＱ１０に関する問題は、その水不溶性および低いバイオアベイラビリティである。化合物の粒径を減少させ、表面積を増大させる試み、油

懸濁液中にＣｏＱ１０を有するソフトゲルカプセル、固体ＣｏＱ１０とチロキサポールポリマーの水性分散液の使用、様々な可溶化剤、すなわち水素化レシチンに基づく配合物、およびシクロデキストリン、リポソームなどの担体、ナノ粒子、およびデンドリマーとの複合体形成など、いくつかの配合物が開発され、動物またはヒトに対して試験されてきた。ＣｏＱ１０を水溶液中に可溶化させることは、注射による投与をはじめとする、新規治療法として多くの用途を有し得る。

【００１３】

マイクロライド。マイクロライドは、多くは抗生物質活性を有し、典型的には１２員、１４員、もしくは１６員（使用される単位の数を反映する）の大環状ラクトン環により特徴付けられる化合物の大ファミリーであるが、２６～３８員の範囲のマイクロライド環サイズを有するさらに大きなポリエンマクロライドでもあり得る。典型的なマクロライドのいくつかの例は、ストレプトマイセス・エリスレウス（Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ ｅｒｙｔｈｒｅｕｓ）から得られるエリスロマイシン（１４員）、ストレプトマイセス・アンチバイオチカス（Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ ａｎｔｉｂｉｏｔｉｃｕｓ）から得られるオレアンドマイシン（１４員）、ストレプトマイセス・アンボファシエンス（Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ ａｍｂｏｆａｃｉｅｎｓ）から得られるスピラマイシンＩ、ＩＩ、およびＩＩＩ（１６員）、ストレプトマイセス・フラジエ（Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ ｆｒａｄｉａｅ）から得られるタイロシン（１６員）ならびにアベルメクチン（長ポリケチド鎖を有する１６員）である。ポリエンマクロライドのいくつかの例は、ストレプトマイセス・ノドサス（Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ ｎｏｄｏｓｕｓ）から得られるアムホテリシンＢ、ストレプトマイセス・ノウルセイ（Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ ｎｏｕｒｓｅｉ）から得られるナイスタチン、ストレプトマイセス・ツクバエンシス（Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ ｔｓｕｋｕｂａｅｎｓｉｓ）から得られるタクロリムス（２３員）およびラパマイシン（シロリムス；３１員）である。

【００１４】

エリスロマイシンは、マクロライド抗生物質（ポリケチド）である。その構造を図１Ｊに示す。エリスロマイシンは、ペニシリンと類似しているか又はペニシリンよりも若干広い抗菌スペクトルを有し、多くの場合、ペニシリンに対してアレルギーを有する人に用いられる。呼吸器感染症に関しては、マイコプラズマおよびレジオネラをはじめとする不定形生物により良好に適用される。

【００１５】

アムホテリシンＢは、ストレプトマイセス（Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｓｅｓ）から得られる抗生物質であるポリエン抗真菌剤であり、酵母および他の真菌を対象とする抗菌スペクトルを有する。これは、水に不溶性の黄色がかった粉末である。アムホテリシンＢの構造を図１Ｖに示す。アムホテリシンＢの適用例：（１）抗真菌剤：真菌性疾患、例えば、鵞口瘡を治療するためのアムホテリシンＢのリポソームもしくは脂質複合体形成剤の静脈内注入の使用；（２）真菌が細胞培養物を汚染するのを防止するための組織培養における使用。これは通常、単独もしくは抗生物質ペニシリンおよびストレプトマイシンと組み合わせた濃縮脂質複合体／リポソーム溶液の状態で販売される；（３）他の方法では治療不可能な寄生性原虫感染症、たとえば内臓リーシュマニア症および原発性アメーバ性髄膜脳炎における抗原虫薬としての使用；ならびに（４）広範囲の抗生物質に対して反応しない、熱があって免疫障害を持つ患者における抗生物質としての使用。アムホテリシンＢの水性配合物は、静脈内使用をはじめとする、この重要な薬物を投与するための新規方法をもたらすであろう。

【００１６】

ナイスタチンは、ステロールと結合することによって、感受性真菌の細胞膜の透過性を増大させる、ストレプトマイセス・ノウルセイから得られるポリエンマクロライドである。これは、酵母およびカビに対する抗菌スペクトルを有する。これは淡黄色がかった粉末であり、水に比較的不溶性である。ナイスタチンの構造を図１Ｋに示す。現行の経口もしくは局所投与は、脂質に基づく配合物に依存する。ナイスタチン適用例としては、皮膚、

膣、粘膜および食道カンジダ感染症；ならびに真菌感染症の危険性がある患者における予防法、が挙げられる。水溶性配合物は、新規な使用および投与の経路を可能にするであろう。

【００１７】

ラパマイシンは、シロリムスとしても知られているが、臓器移植における拒絶を防止するために使用される免疫抑制剤であり、腎臓移植において特に有用である。構造を図１Ｕに示す。ラパマイシンは、当初は抗真菌剤として開発されたが、後に強力な免疫抑制および抗増殖剤として開発されたマクロライドである。最近、ラパマイシンは、癌（例えば、白血病）の治療のためのラパマイシンの哺乳動物標的（ｍＴＯＲ）の阻害剤として、研究および開発の対象になっている。ラパマイシンは水中に溶解しない。ｐｈｏｓａｌ５０ＰＧおよびＴｗｅｅｎ８０中に配合されたシロリムスを含む経口溶液剤は、現在、臓器移植における拒絶を防止するために用いられる。治療量のラパマイシンを含む水溶液は入手可能ではなかった。

【００１８】

環状ペプチド。環状ペプチドは、シリンドロカルポン・ルシダム（Ｃｙｌｉｎｄｒｏｃａｒｐｏｎ　ｌｕｃｉｄｕｍ）およびトリポクラジウム・インフラタム（Ｔｏｌｙｐｏｃｌａｄｉｕｍ　ｉｎｆｌａｔｕｍ）などの真菌によって主に産生される環状ペプチドから構成される抗生物質化合物の一種である。水不溶性である環状ペプチド化合物の例は、シクロスポリン、ポリミキシン、チロトリシン、グラミシジン、カプレオマイシン、バンコマイシン、セファロスポリン、およびセファマイシンである。シクロスポリンＡは、シクロスポリンとしても知られ、強力な免疫抑制作用を有する菌代謝物である。これは、水に不溶性の白色粉末である。シクロスポリンＡの構造を図１Ｉに示す。シクロスポリンＡは、経口および非水性組成物での注射によって投与され、現在の適用は、薬物の懸濁液および乳液に依存する。シクロスポリン適用の例としては、臓器移植において、患者の免疫系の活性を低下させるための免疫抑制剤；乾癬、重度のアトピー性皮膚炎、ならびに関節リウマチおよび関連する疾患をはじめとするいくつかの自己免疫疾患に関する使用；外傷性脳損傷などの状態における神経保護薬としての使用；ならびにいくつかの獣医学における使用、例えば、イヌにおける乾性角結膜炎（「ドライアイ」）；会陰瘻；イヌにおけるアトピー性皮膚炎；免疫介在性溶血性貧血；円盤状紅斑性狼瘡（局所使用）；ネコ喘息；ジャーマン・シェパード・パンヌス（点眼薬）；および腎臓移植が挙げられる。

【００１９】

セスキテルペンラクトン。セスキテルペンラクトンは、ラクトンを含むセスキテルペン（１５－炭素化合物）の一種である。不溶性セスキテルペンの例は、アルテミシニン（新規で非常に有効な抗マラリア化合物）、ジヒドロアルテミシニン、およびビロバライド（イチョウ（Ｇｉｎｋｇｏ　ｂｉｌｏｂａ）から単離）である。

【００２０】

アルテミシニンは、熱帯性マラリアの多剤耐性株を治療するために用いられるセスキテルペンラクトン剤である。アルテミシニンは、植物クソニンジン（Ａｒｔｅｍｉｓｉａ　ａｎｎｕａ）から単離されるが、アルテミシン酸から合成することもできる。その構造を図１Ｌに示す。アルテミシニンは難溶性であり、このことがそのバイオアベイラビリティを制限している。アルテメーテルおよびアルテスナートを包含するアルテミシニンの半合成誘導体が開発されている。しかし、これらの活性は長時間持続せず、１～２時間後に有効性が著しく減少する。この欠点に対抗するために、アルテミシニンをルメファントリン（ベンフルメトールとしても知られる）とともに投与して、合併症のない熱帯性マラリアを治療する。ルメファントリンは約３～６日の半減期を有する。このような治療は、ＡＣＴ（アルテミシニンベースの併用療法）と呼ばれる。他の例は、アルテメーテル－ルメファントリン、アルテスナート－メフロキン、アルテスナート－アモジアキン、およびアルテスナート－スルファドキシン／ピリメタミンである。最近の試みでは、ＡＣＴの有効性は９０％超であり、クロロキン耐性熱帯熱マラリア原虫に関しても３日後にマラリアから回復することが示されている。アルテミシニンの水溶液は、直接非経口投与のために非常

に望ましい。

【００２１】

リグナン。リグナンは、２つのフェニルプロパンコニフェリルアルコールモノマー単位が、側鎖の中心炭素（リグナン）または別の位置（ネオリグナン）で結合した化合物の一種である。リグナンの例は、ポドフィロトキシン（アメリカ・メイアップル（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｍａｙａｐｐｌｅ）から単離）、４’－デメチルポドフィロトキシン、ベーターペルタチン、アルファ－ペルタチン、デスオキシポドフィロトキシン、ポドフィロトキソン、マタイレシノール（ｍａｔａｉｒｅｓｉｎｏｌ）、ヤテイン（ｙａｔｅｉｎ）、およびピノレジノールである。ポドフィロトキシンは、コジロックス（ｃｏｄｙｌｏｘ）またはポドフィロックス（ｐｏｄｏｆｉｌｏｘ）としても知られ、リグナン化合物であり、アメリカ・メイアップル（Ｐｏｄｏｐｈｙｌｌｕｍ　ｐｅｌｔａｔｕｍ）の地下茎から単離される非アルカロイド毒素である。その構造を図１Ｍに示す。ポドフィロトキシンは、２分子のコニフェリルアルコールから生物学的に合成することもできる。ポドフィロトキシンは、重要な抗癌剤であるエトポシドの薬理学的前駆体である。これは、陰部疣贅を治療するためにも投与される。ポドフィロトキシンは水に難溶性であり、医薬的に有効な量を含む水溶液は入手可能ではなかった。

【００２２】

フラボノリグナン。フラボノリグナンは、フラボノイドおよびリグナンから構造的に組み合わされた化合物の一種である。これらとしては、シリビン、イソシリビン、およびシリクリスチン（キク（Ｃｏｍｐｏｓｉｔａｅ）科の植物マリアアザミ（ｍｉｌｋ　ｔｈｉｓｔｌｅ）（Ｓｉｌｙｂｕｍ　ｍａｒｉａｎｕｍ）において見られる）などの化合物が挙げられる。シリビンはシリビニンとしても知られ、マリアアザミ（Ｓｉｌｙｂｕｍ　ｍａｒｉａｎｕｍ）から抽出されるフラボノリグナンの混合物であるシリマリンの、主な活性構成成分である。シリビンの構造を図１Ｑに示す。研究から、シリビンは肝臓保護（抗肝毒性）特性およびヒト前立腺腺癌細胞、エストロゲン依存性およびエストロゲン非依存性ヒト乳癌細胞、ヒト子宮膣癌細胞、ヒト結腸癌細胞、ならびにヒト小および非小肺癌細胞の両方に対する抗癌効果を有することが示唆されている。シリマリンの不十分な水溶性およびバイオアベイラビリティのために、向上した配合物が開発された。シリマリンとホスファチジルコリン（レシチン）との複合体であるシリピド（Ｓｉｌｉｐｉｄｅ）（商標名ＳＩＬＩＰＨＯＳ（登録商標））は、シリマリンよりも約１０倍バイオアベイラビリティが高い。シリマリンのβ－シクロデキストリンとの包接複合体は、シリマリン自体よりもはるかに可溶性であることも報告されている。シリビンのグリコシドは、より良好な水溶解度およびさらに強力な肝臓保護効果を示す。しかし、薬学的に許容される量の、その本来の修飾されていない構造のシリビンの水溶液は、非経口投与のために入手可能ではなかった。

【００２３】

脂質。他の水不溶性治療化合物または化合物の混合物は、脂質、たとえば魚油中脂肪酸を含む。魚油の有用な成分のいくつか（すなわち、エイコサペンタエン酸およびドコサヘキサエン酸をはじめとするオメガ－３脂肪酸）を図１Ｒに示す。魚油は、神経保護剤として広く使用されてきた。

【００２４】

アゾール。アゾールは、少なくとも１個の他の非炭素原子、例えば、窒素、硫黄もしくは酸素を含む５員窒素複素環化合物の一種である（非特許文献６）。イトラコナゾールは、抗真菌活性を有するトリアゾールである。イトラコナゾールの構造を図１Ｓに示す。他のトリアゾール抗真菌剤としては、フルコナゾール、イサブコナゾール、ボリコナゾール、プラミコナゾール、ポサコナゾール、ラブコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、エポキシコナゾール、トリアジメノール、プロピコナゾール、メトコナゾール、シプロコナゾール、テブコナゾール、フルシラゾールおよびパクロブトラゾールが挙げられる。これらの化合物は実質的に水に不溶性である（例えば、イトラコナゾール、非特許文献４、ｐ．８９５）。イトラコナゾールは、経口投与後のバイオアベイラビリティが比

較的低い。例えば、ＳＰＯＲＡＮＯＸ（登録商標）において、シクロデキストリン複合体形成およびプロピレングリコールを用いて、静脈内注入による薬物送達にいくつかの改善がなされた。イトラコナゾールの真の水性組成物は、難水溶性によって制限されていた。

【００２５】

セレコキシブはピラゾール（希少アルカロイド）であり、シクロオキシゲナーゼ（ＣＯＸ）酵素を標的とする化合物である。セレコキシブの構造を図１Ｔに示す。医学の分野では、ピラゾールは、これらの鎮痛作用、抗炎症作用、解熱作用、抗不整脈作用、鎮静作用、筋肉弛緩作用、精神刺激作用、抗痙攣作用、モノアミンオキシダーゼ阻害作用、抗糖尿病作用および抗菌作用に関して用いられる。セレコキシブはＣＯＸ－２阻害剤である。セレコキシブは難水溶性であり、そのためにそのバイオアベイラビリティが低下する。セレコキシブの真の水溶液は報告されていない。

【００２６】

前記および多くの他の薬学的に活性な化合物はすべて水に比較的不溶性である。この化合物を水溶液に可溶性にすることができるならば、これらの薬剤の治療における潜在的使用を増大させることができるであろう。

【００２７】

ジテルペングリコシド

天然のテルペングリコシドは周知であり、様々な植物源中に存在する。これらは一般的に、少なくとも１つのグルコース又は他の単糖類（例えば、キシロースまたはガラクトース）と結合したテルペンアグリコンであり、最も一般的な形態は、モノテルペングリコシド、ジテルペングルコシド、およびトリテルペングルコシドである。これらの化合物の多くは非毒性であり、天然の甘味料であることが知られている。（特許文献７および特許文献８）。ジテルペングリコシドの例としては、ルブソシド、レバウジオシド、ステビオシド、およびステビオールモノシドが挙げられる。ルブソシドＡは、甜茶（Ｃｈｉｎｅｓｅ ｓｗｅｅｔ ｔｅａ）（Ｒｕｂｕｓ ｓｕａｖｉｓｓｉｍｕｓ；Ｒｏｓａｃｅａｅ）の葉から主に得られるジテルペングリコシドである。ルブソシドＡは、分子式$C_{32}H_{50}O_{13}$および分子量６４２．７３を有する。ルブソシドの構造を図２に示す。（非特許文献７から）。ルブソシドはまた、水、アルコールおよびアセトン酢酸エチル中、良好な溶解度を有する。図２に示す化合物は、２個のグルコース分子が結合したジテルペンアグリコンである。

【００２８】

甜茶（Ｒｕｂｕｓ ｓｕａｖｉｓｓｉｍｕｓ；Ｒｏｓａｃｅａｅ）およびステビアの葉（Ｓｔｅｖｉａ ｒｅｂａｕｄｉａｎａ；Ａｓｔｅｒａｃｅａｅ）から単離される別のジテルペングリコシドは、ステビオールモノシドである。ステビオールモノシドの構造は、ルブソシドにおけるように２つではなく（図２）、１つだけグルコース分子を有する（図５）。ステビオールモノシドは、甜茶またはステビアの葉から単離され、あるいはルブソシドの部分的酸もしくはアルカリ加水分解によって１つのグルコース分子を切断することによって得られる。ルブソシドと異なり、ステビオールモノシドは、甜茶またはステビア植物における主要なジテルペングリコシドではない。

【００２９】

ステビオシドは、ステビアの葉（Ｓｔｅｖｉａ ｒｅｂａｕｄｉａｎａ；Ａｓｔｅｒａｃｅａｅ）から単離されるジテルペングリコシドである。ステビオシドは、分子式$C_{38}H_{60}O_{18}$および分子量８０４を有する。構造を図３に示す。この図示される化合物は、３個のグルコース分子を有するジテルペンアグリコンである。純粋な形態で、これは結晶もしくは白色粉末である。ステビアの葉から単離される別のジテルペングリコシドはレバウジオシドであり、これは、レバウジオシドＡ、レバウジオシドＢ、レバウジオシドＣ、レバウジオシドＤ、レバウジオシドＥ、およびレバウジオシドＦを包含するいくつかの形態で存在する。レバウジオシドＡの構造を図４に示す。図示される化合物は、４個のグルコース分子を有するジテルペンアグリコンである。純粋な形態で、これは白色粉末である。

【００３０】
様々な数のグルコース部分を含む他のジテルペンは当該技術分野で公知である。これらの化合物としては：パニクロシドＩＶ、Ｏｈｔａｎｉ等（非特許文献８）によって同定された、スアビオシド（ｓｕａｖｉｏｓｉｄｅ）Ａ、Ｂ、$Ｃ_1$、$Ｄ_1$、$Ｄ_2$、Ｅ、Ｆ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、およびＪ（図５）、ならびにＳｅｔｏ等（非特許文献９）によって同定されたゴショノシド$Ｆ_1$～$Ｆ_5$（図６）が挙げられる。ステビオシド、レバウジオシドＡ、ルブソシド、ステビオールモノシド、ならびにスアビオシドＢ、Ｇ、Ｉ、Ｊ、およびＨなどの多くのジテルペングリコシドは甘い味がするが、他のジテルペングリコシドは無味もしくは苦い。たとえば、Ｏｈｔａｎｉ等（非特許文献８）によって示されるように、パニクロシドＩＶは無味であり、スアビオシド$Ｃ_1$は苦い味がし、スアビオシド$Ｄ_1$は無味であり、スアビオシド$Ｄ_2$は苦い味がし、スアビオシドＥは無味であり、スアビオシドＦは苦い味がする。
【００３１】
特許文献９は、調合薬および食品調理における可溶化剤としてのテルペンアルコールエトキシレートを開示する。
特許文献８は、羅漢果（Ｍｏｍｏｒｄｉｃａ ｇｒｏｓｖｅｎｏｉｒｉ）果実から単離されるトリテルペングリコシド（モグロシド）を含む抽出物を、漢方薬の丸薬、顆粒剤、錠剤、カプセルもしくは溶液剤の製造においてスクロースもしくは他の甘味料を置換するために使用したことを開示している。
【先行技術文献】
【特許文献】
【００３２】
【特許文献１】米国特許出願公開第２００７／００３２４３８号明細書
【特許文献２】米国特許第４９４３５７９号明細書
【特許文献３】米国特許出願公開第２００８／０２４２６９１号明細書
【特許文献４】国際公開第２００５／０００３３０号
【特許文献５】米国特許第６６７３８４３号明細書
【特許文献６】米国特許出願公開第２００７／０２４８６９８号明細書
【特許文献７】米国特許出願公開第２００６／０００３０５０５３号明細書
【特許文献８】中国特許第１７２３９８１号明細書
【特許文献９】米国特許出願公開第２００２／００７６４２６号明細書
【非特許文献】
【００３３】
【非特許文献１】Ｌｉｐｉｎｓｋｉ，Ｃ．ら，Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ．Ｒｅｖ．（１９９７）２３：３－２５
【非特許文献２】Ｃ．Ａ．Ｌｉｐｉｎｓｋｉ，Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｔｏｘ Ｍｅｔｈ（２００）４４：２３５－２４９
【非特許文献３】Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｎａｔｕｒａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ－Ａ Ｂｉｏｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ａｐｐｒｏａｃｈ，１９９７，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｃｈｉｃｈｅｓｔｅｒ，Ｅｎｇｌａｎｄ；ｐｐｌ８６－１８８
【非特許文献４】メルクインデックス（Ｔｈｅ Ｍｅｒｃｋ Ｉｎｄｅｘ）、１９９６年
【非特許文献５】メルクインデックス、１９６６年
【非特許文献６】Ｅｉｃｈｅｒ，Ｔ．；Ｈａｕｐｔｍａｎｎ，Ｓ．（２ｎｄ ｅｄ．２００３）．Ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ：Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｓｙｎｔｈｅｓｅｓ，ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ．Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ．ＩＳＢＮ ３５２７３０７２０６
【非特許文献７】Ｔ．Ｔａｎａｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｒｕｂｕｓｏｓｉｄｅ（ｂ－Ｄ－ｇｌｕｃｏｓｙｌ ｅｓｔｅｒ ｏｆ １３－Ｏ－ｂ－Ｄ－Ｇｌｕｃｏｓｙｌ－ｓｔｅｖｉｏｌ），ａ ｓｗｅｅｔ ｐｒｉｎｃｉｐｌｅ ｏｆ Ｒｕｂｕｓ ｃｈｉｎｇｉｉ Ｈｕ（Ｒｏｓａｃｅａｓｅ），Ａｇｒｉｃｕｌｔｕｒａｌ ａｎｄ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ

Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｖｏｌ．４５（９）、ｐｐ．２１６５－６，１９８１
【非特許文献８】１９９２，Ｐｈｙｔｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　３１（５）：１５５３－１５５９
【非特許文献９】１９８４，Ｐｈｙｔｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　２３（１２）：２８２９－２８３４

【発明の概要】

【００３４】

本発明者は、いくつかの天然のジテルペングリコシド（例えば、ルブソシド、レバウジオシドＡ、ステビオシド、およびステビオールモノシドを包含する）が、パクリタキセル、カンプトテシン、クルクミン、タンシノンＩＩＡ、カプサイシン、シクロスポリン、エリスロマイシン、ナイスタチン、イトラコナゾール、およびセレコキシブの重要な水不溶性薬物を包含するがこれらに限定されないいくつかの構造種の医薬的および医学的に重要な多くの化合物の溶解度を向上させることを見いだした。ジテルペングリコシドルブソシドの使用は、試験した化合物すべての溶解度を化合物に応じて約５倍から１０００倍超まで増加させた。加えて、少なくとも１つの化合物の光安定性が向上された。ルブソシド－パクリタキセル水溶液およびルブソシド－カンプトテシン水溶液は、癌細胞に対して細胞毒性を保持することが示された。加えて、ルブソシド－クルクミン水溶液は、その抗生物質活性を保持することが示された。ジテルペングリコシドは、非毒性であり、医薬、農業、化粧品、および食品産業において有用な、天然に存在する種類の水溶解度を向上させる化合物である。

【図面の簡単な説明】

【００３５】

【図１Ａ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えば没食子酸の構造を示す。
【図１Ｂ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばルチンの構造を示す。
【図１Ｃ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばタンシノンＩＩＡの構造を示す。
【図１Ｄ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばＣｏ－Ｑ１０の構造を示す。
【図１Ｅ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばクルクミンの構造を示す。
【図１Ｆ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばカンプトテシンの構造を示す。
【図１Ｇ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばカプサイシンの構造を示す。
【図１Ｈ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばパクリタキセルの構造を示す。
【図１Ｉ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばシクロスポリンＡの構造を示す。
【図１Ｊ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばエリスロマイシンの構造を示す。
【図１Ｋ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばナイスタチンの構造を示す。
【図１Ｌ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化さ

れることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばアルテミシニンの構造を示す。
【図１Ｍ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばポドフィロトキシンの構造を示す。
【図１Ｎ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばアルファ－トコフェロールの構造を示す。
【図１Ｏ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばプロポフォールの構造を示す。
【図１Ｐ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えば６－ジンジェロールの構造を示す。
【図１Ｑ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばシリビンの構造を示す。
【図１Ｒ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばオメガ－３脂肪酸（エイコサペンタエン酸およびドコサヘキサエン酸）の構造を示す。
【図１Ｓ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばイトラコナゾールの構造を示す。
【図１Ｔ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばセレコキシブの構造を示す。
【図１Ｕ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばラパマイシンの構造を示す。
【図１Ｖ】低い水溶解度を有することが知られ、ジテルペングリコシドを用いて可溶化されることが示された数種の化合物の代表的な化合物、例えばアムホテリシンＢの構造を示す。
【図２】甜茶から単離されたジテルペングリコシドである、ルブソシドの構造を示す。
【図３】ステビアの葉から単離されたジテルペングリコシドである、ステビオシドの構造を示す。
【図４】ステビアの葉から単離された別のジテルペングリコシドである、レバウジオシドＡの構造を示す。
【図５】キイチゴ（Ｒｕｂｕｓ）またはステビア植物から単離された、いくつかのジテルペングリコシドの構造を示す。
【図６】キイチゴまたはステビア植物から単離された、いくつかのジテルペングルコシド単離形態の構造を示す。
【図７】２０％ルブソシド水溶液（上）、１０％ルブソシド水溶液（中）、およびメタノール（下）中に溶解させたタンシノンＩＩＡを示す、高速液体クロマトグラフィーの結果を表す。
【図８】パクリタキセル（ＴＸＬ）およびカンプトテシン（ＣＰＴ）の水溶液（それぞれ、ルブソシドを用いて可溶化）の阻害活性を試験するために、ヒト膵臓癌細胞（ＰＡＮＣ－１）を用いた細胞増殖分析の結果を表す。
【図９】パクリタキセル（ＴＸＬ１００）およびカンプトテシン（ＣＰＴ７０）の水溶液（それぞれ、ルブソシドを用いて可溶化）の阻害活性を試験するためにヒト肺（Ａ５４９）および前立腺（ＰＣ３）癌細胞を用いた細胞増殖分析の結果を表す。
【図１０】いくつかの可溶化剤（５％レバウジオシド、５％ステビオシド、５％ルブソシド（水とＰＢＳとの両方）、１００％メタノール、および５％エタノール中に溶解させたクルクミンの様々な溶液に対する高速液体クロマトグラフィー分析の結果を表す。

【図１１】様々な溶媒（１０％ルブソシド（ＲＵＢ１０）、１０％ベーターシクロデキストリン（ＢＣＤ１０）、１０％ポリエチレングリコール（ＰＥＧ１０）、１０％エタノール（ＥＴＯＨ１０）、および１０％ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ１０））中に溶解させたクルクミンを用いて調製した様々な溶液に対する高速液体クロマトグラフィー分析の結果を表す。
【図１２】クルクミン（ＣＵＲ）および甜茶の抽出物であって、ルブソシド（ＲＵＢ）およびステビオールモノシド（ＳＭ）を含む抽出物の２種の濃度（１％および５％）の溶液に対する高速液体クロマトグラフィー分析の結果を表す。
【図１３】クルクミン（５）（さらにデメチオキシクルクミン（４））を含む溶液および５％ｗ／ｖの、様々なステビオールグリコシド可溶化剤（レバウジオシドＡ（１）、ステビオシド（２）、ルブソシド（３））を含む混合物に対する高速液体クロマトグラフィー分析の結果を表す。
【図１４】クルクミンおよび１０％ｗ／ｖルブソシド（ＲＵＢ１０）を含む溶液ならびにクルクミンおよび１０％ルブソシドとレバウジオシドＡとの混合物（１：１ｗ／ｗ）を含む溶液（ＣＵＲ－ＳＦＡ５Ｃ５）に対する高速液体クロマトグラフィー分析の結果を表す。
【図１５】無水エタノール溶液中に溶解させたコエンザイムＱ１０（ＣｏＱ１０）（上側のクロマトグラム）および１０％ｗ／ｖルブソシドの水溶液（下側のクロマトグラム）に対する高速液体クロマトグラフィー分析の結果を表す。
【図１６】３つのプロポフォール溶液、すなわち、水および１０％ルブソシドを含むもの；水単独を含むもの；ならびにメタノール中のものに対する高速液体クロマトグラフィー分析の結果を表す。
【図１７】２つの魚油溶液、すなわち、水単独を含むもの（ＦＯ－ＳＦＡ０）ならびに水および１０％ルブソシドを含むもの（ｗ／ｖ）（ＦＯ－ＳＦＡ１０）の高速液体クロマトグラフィー分析の結果を表す。
【図１８】３つのイトラコナゾール溶液、すなわち、１８０μｇ／ｍｌのイトラコナゾールのメタノール溶液（ＩＣＺ基準）、水単独中イトラコナゾール（ＩＣＺ－可溶化剤）、ならびに水および１０％ルブソシドを含むもの（ＩＣＺ＋可溶化剤）に対する高速液体クロマトグラフィー分析の結果を表す。
【図１９】３つのセレコキシブ溶液、すなわち、４２０μｇ／ｍｌセレコキシブのメタノール溶液（メタノール中ＣＥＬ）、水単独中セレコキシブ（水中ＣＥＬ）、ならびに水および１０％ルブソシドを含むもの（ＣＥＬ＋１０％可溶化剤）の高速液体クロマトグラフィー分析の結果を表す。
【発明を実施するための形態】
【００３６】
いくつかの重要な有機化合物は水に不溶性であるか、または溶解度が非常に低い。本発明者は、数種の化学構造から多くのこれらの治療化合物を試験し、ジテルペングリコシドベースの天然の可溶化剤が、試験した化合物すべての水溶解度を増加させることを見出した。本発明者は、水に不溶性もしくは難溶性である有機化合物の溶解度を向上させる方法であって、前記化合物を水およびジテルペングリコシドと、前記化合物の水溶解度を２倍以上増加させるために十分な濃度で混合する工程を含む方法を見いだした。いくつかの場合において有機化合物の溶解度は５倍以上増加し、他の場合においては１０倍以上、他の場合においては、２０倍以上、他の場合では５０倍以上、他の場合では１００倍以上、他の場合では１０００倍以上増加した。
【００３７】
加えて、低い水溶解度を有する有機化合物の水溶液、およびジテルペングリコシドを含む新規組成物が見いだされ、ここで、前記ジテルペングリコシドの濃度は、前記化合物の水溶解度を、前記化合物の溶解度が、前記ジテルペングリコシドが欠失している以外は同じ組成物におけるよりも２倍以上高くなるように増加させるために十分である。有機化合物の溶解度はいくつかの場合において５倍以上増加し、他の場合においては１０倍以上、

他の場合においては２０倍以上、他の場合においては５０倍以上、他の場合においては１００倍以上、他の場合においては１０００倍以上増加した。可溶化剤は、１％～１００％ｗ／ｖの濃度で使用可能である。可溶化剤溶液は、約５～約４０％ｗ／ｖの可溶化剤で特に有効であることが判明した。可溶化剤の濃度は、溶解される薬物の量を決定する。したがって、その濃度は投与される薬物の所望の投与量に依存するであろう。

【００３８】

本発明者は、新規医薬、化粧品、農薬および食品処方を調製するために、通常使用されるシクロデキストリンの代わりに、新規可溶化剤としてジテルペングリコシドを見いだした。この理論により拘束されないが、水不溶性薬物の改善された溶解度は、水溶性であるジテルペングリコシド（ｄＴＧ）－薬物複合体の形成の結果であると考えられる。ｄＴＧ－薬物複合体形成の推進力としては、ロンドン分散力（誘起双極子－誘起双極子引力）、双極子力（水素結合を包含する）、イオン（静電気）力、及び／又はＲ．Ｌｉｕ，Ｗａｔｅｒ－ｉｎｓｏｌｕｂｌｅ ｄｒｕｇ ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ，Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ｐｐ １３３－１６０，２００８，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，Ｆｌｏｒｉｄａに記載されるような疎水性効果を挙げることができる。薬物分子に応じて、ｄＴＧの可溶化能力は、各分子間複合体形成における推進力によって変わるであろう。

【００３９】

この理論によって拘束されないが、水溶液中のｄＴＧ－薬物複合体形成は、包接複合体の形成においてシクロデキストリンについて提案される類似の力によって推進され得ると考えられる。前記推進力に加えて、ファンデアワールス力（分子間もしくは同じ分子の部分間の引力または反発力）が関与し得る。ＣＤ－薬物包接複合体とｄＴＧ－薬物複合体との違いは、これらの幾何学的構造に起因し得る。ＣＤと同様に疎水性空洞を有する円を形成する代わりに、ｄＴＧは、互いに結合して骨格ネットワークを形成する親水性グルコース分子と、そして水不溶性薬物分子を有するスペーサ部位としての疎水性ジテルペンアグリコンと、均一なネットワークを形成し得る。

【００４０】

新規複合体形成剤ジテルペングリコシド（ｄＴＧ）は、複合体形成剤としてＣＤよりも優れたいくつかの利点を有する。第１に、ｄＴＧは、β－ＣＤ薬物複合体、特に大分子薬物の形成の限定因子であった空洞サイズの要件に関してそれほど厳密でない。第２に、ｄＴＧの親水性－疎水性間隔配列の可能な均一性は、環状親水性－疎水性間隔配列よりも有効であり得、したがって、より多くの薬物分子を可溶化させることができる。第３に、ｄＴＧは優れた水溶解度および水溶液中の安定性を有する。ｄＴＧの溶解度は、２５℃で６０ｇ／１００ｍＬ（水）であり、３７℃で８０ｇ／１００ｍＬ（水）である。これは、β－ＣＤ（１．８５ｇ／１００ｍＬ（水））、α－ＣＤ（１５ｇ／１００ｍＬ（水））、またはγ－ＣＤ（２３ｇ／１００ｍＬ（水））よりもはるかに高い。水溶液中で、ｄＴＧは数ヶ月間、構造的に安定であった。第４に、複合体形成剤として使用されるジテルペングリコシドのｐＨ安定性は、１．５～１１の範囲であり、ＣＤよりもはるかに広いｐＨ範囲である。第５に、ジテルペングリコシドは内部注射に関して実際的により安全であり得る。一部のジテルペングリコシドはＦＤＡによって甘味料として認可されている（例えば、レバウジオシドＡ）。アグリコンステビオールに基づいて、８ｍｇ（ルブソシド）／ｋｇ（体重）のステビオールグリコシドの１日消費量が安全であり、有害な副作用がないと推定され、７６６ｍｇ（ルブソシド）／ｋｇ体重まで（ステビオール換算で、１日に３８３ｍｇ／ｋｇ（体重）に基づく）が無影響レベルである。５０ｍｇ／ｋｇ（体重）および１００ｍｇ／ｋｇ体重の投与量で高血圧ラットにおいてステビオシド水溶液を腹腔内注射すると、有害な副作用は示されなかった（Ｙ．－Ｈ．Ｈｓｕ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｖｅ Ｅｆｆｅｃｔ ｏｆ Ｓｔｅｖｉｏｓｉｄｅ ｉｎ Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔ Ｓｔｒａｉｎｓ ｏｆ Ｈｙｐｅｒｔｅｅｎｓｉｖｅ Ｒａｔｓ．Ｃｈｉｎｅｓｅ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ（Ｔａｉｐｅｉ）２００２；ｖｏｌ．６５：１－６）。医薬投与パラダイムにおいて、５０ｍｇ／ｋｇ以下のルブソシドが、非経口適用に

ついて治療的レベルまで薬物を可溶化させるために十分であり得る。さらに、水不溶性薬物の溶解度を増大させるための複合体形成剤としてのジテルペングリコシドの形状は、急速な吸収のために薬物分子を標的細胞の二重膜に容易に暴露することによって、バイオアベイラビリティを増大させ得る。さらに、水溶液中で形成されたルブソシド－クルクミン複合体は、１１５℃までの熱および酸性からアルカリ性条件までのｐＨ変化に対して耐性を示した。最後に、２５０℃までのジテルペングリコシドの熱安定性によって、固体複合体調製における融解および他の加熱法の効果的な使用が可能になる。前述の比較、特性および本発明において示す実験データに基づいて、ｄＴＧは水不溶性薬物の可溶化において、複合体形成剤としてＣＤよりも優れていると考えられる。

【００４１】

ジテルペングリコシドを可溶化剤として使用することによって、低溶解度薬物の問題、例えば、薬物の低吸収性および低バイオアベイラビリティを軽減する方法がもたらされる。加えて、可溶化剤および薬物を粉末形態（可溶化剤－薬物複合体を含む）で使用することによって、水中に容易に溶解する固体処方、例えば、錠剤またはさらには発泡錠が可能になるであろう。可溶化剤を用いて、安定な低溶解度薬物の非アルコール性シロップを調製するか、または可溶化剤および薬物を内部に含むゼラチンカプセルを調製することができる。

【００４２】

可溶化剤および可溶化薬物を患者に対して、経口、非経口、皮下、肺内、局所（例えば、眼もしくは皮膚）、直腸および鼻内投与をはじめとする任意の好適な手段によって投与することができる。非経口注入としては、筋肉内、静脈内、動脈内、または腹腔内投与が挙げられる。溶液またはその乾燥成分（可溶化剤－薬物複合体を含む）を、たとえば徐放性皮下インプラントの形態で皮下投与することもでき、また、カプセル、散剤、もしくは顆粒剤の形態で経口投与することもできる。

【００４３】

非経口投与用の薬学的に許容される担体調製物は、滅菌した水性もしくは非水性溶液、懸濁液、および乳液を含む。水性担体としては、水、アルコール性／水性溶液、乳液または懸濁液、たとえば塩溶液および緩衝媒体が挙げられる。非経口ビヒクルとしては、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロースおよび塩化ナトリウム、乳酸加リンゲル液、または固定油が挙げられる。可溶化剤および薬物を、薬学的に許容され、かつ薬物中の活性成分と適合性である他の賦形剤と混合することができる。好適な賦形剤としては、水、塩溶液、デキストロース、グリセロールおよびエタノール、またはこれらの組み合わせが挙げられる。静脈内ビヒクルとしては、流体および栄養補給物質、電解質補給物質、たとえばリンゲルデキストロースに基づくもの等が挙げられる。代表的添加剤および他の添加剤、例えば、抗菌剤、抗酸化物質、キレート剤、不活性ガスなども存在してよい。

【００４４】

形態は、投与経路によって変わり得る。例えば、注射用組成物は、それぞれが単位用量を含むアンプルの形態で提供することができるか、または複数回投与量を含む容器の形態で提供することができる。

【００４５】

本出願に関して、水に不溶性である化合物とは、１ｍＬの水中に１００μｇ未満溶解する化合物である。水に難溶性である化合物とは、１ｍＬの水中に２０ｍｇ未満であるが、１００μｇを超えて溶解する化合物である。最後に、一般的には、低い水溶解度を有する化合物とは、１ｍＬの水中に２０ｍｇ未満溶解する化合物である。

【００４６】

低溶解度を有する様々な種類の有機化合物の代表的化合物の構造を図１Ａから１Ｖに示す。これらの化合物および天然のジテルペングリコシドであるルブソシドを用いた実験データのいくつかのまとめを表１に示す。対照実験からの結果を含む、これらの実験の詳細を以下に示す。

【００４７】
【表１】

表1：天然のジテルペングリコシド可溶化剤（ルブソシド）を含む水溶液中の医薬／生物活性化合物

化合物	分子量	種類	天然の可溶化剤（% w/v）	可溶化剤を含まない水中の溶解度[1]（μg／mL）	可溶化剤を含む水中の溶解度（μg／mL）	溶解度増加係数
没食子酸	170	加水分解性タンニン	40	11,000	106,000	9.6
ルチン	610	フラボノイド	10	125	1750	14
クルクミン	348	クルクミノイド／フェノール	5	0.6	171	285
タンシノンIIA	294	キノン	20	0.01	127	12700
コエンザイムQ10	863	キノン	10	0.1	111	1110
カプサイシン	305	フェニルアラニン由来のアルカロイド	10	57	4,920	86
カンプトテシン	348	キノリンアルカロイド	20	0.4	143	357
パクリタキセル	853	タキサン／ジテルペン	20	不溶性	232	662
アムホテリシンB	924	ポリエンマクロライド	10	82	200	2.2
シクロスポリン	1202	環状ペプチド	10	9	250	27
エリスロマイシン	733	マクロライド	10	459	5,333	11
ラパマイシン（シロリムス）	914	マクロライド	10	2.6	240	92
ナイスタチン	926	ポリエンマクロライド	10	66	1,100	16
アルテミシニン	282	セスキテルペンラクトン	10	55	280	5
ポドフィロトキシン	414	リグナン	10	120	919	7.7
シリビン（シリビニン）	482	フラボノリグナン	10	難溶性	150	多
6－ジンジェロール	294	フェノール	10	不溶性	150	多

プロポフォール	178	フェノール	10	158	11,700	74
アルファートコフェロール（VE）	430	フェノール	25	不溶性	13,250	多
魚油	n/a	脂質	10	不溶性	定性的	適用不能
イトラコナゾール	705	トリアゾール	10	不溶性	21	多
セレコキシブ	381	ピラゾール	10	不溶性	488	多

脚注1．溶解度値は、公開された材料安全データシート(Material Safety Data Sheets)またはメルクインデックス(1996年)から得られる。

（実施例１）
材料および方法
可溶化剤源
ルブソシド：ルブソシドを、Ｎａｔｕｒａｌ Ｐｌａｎｔｓ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ Ｆａｃｔｏｒｙ，Ｇｕｉｌｉｎ Ｓ＆Ｔ Ｎｅｗ Ｔｅｃｈ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｓａｎｌｉｄｉａｎ Ｃａｍｐｕｓ ｏｆ Ｇｕａｎｇｘｉ Ｎｏｒｍａｌ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ（中国広西壮族自治区桂林）から購入した甜茶の葉（Ｒｕｂｕｓ ｓｕａｖｉｓｓｉｍｕｓ；Ｒｏｓａｃｅａｅ）から抽出した。ルブソシドは分子式$C_{32}H_{50}O_{13}$および分子量６４２．７３を有する。まず、風乾された葉を、約１：１０～約１：２０の範囲の重量対体積比で水を用いて沸騰させた。この抽出から、粗乾燥抽出物（原料葉から２０～３０％乾燥重量の収率）を得、これは、約５重量％～約１５重量％のルブソシドを含んでいた。乾燥抽出物を次いで約１：４～約１：５の範囲の重量対体積比になるように水で復元した。この濃縮抽出物中、エラジタンニンが部分的に析出し、これを濾過によって除去した。ルブソシドは溶液中に残留していた。ルブソシドを含む溶液を、次いでマクロ多孔性樹脂（Ｄｏｗｅｘ Ｏｐｔｉｐｏｒｅ Ｌ４９３ポリマー吸着剤、平均孔径４６オングストロームのスチレン－ジビニルベンゼンポリマー；Ｔｈｅ Ｄｏｗ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙ、ミシガン州ミッドランド）を用いたカラムクロマトグラフィーに供した。カラムをエタノールで溶出して、約６０％のルブソシドおよび約１％のステビオールモノシドを含む精製された抽出物を得た。この抽出物の一部を下記実施例１６で使用した。続いて、精製された抽出物を第２のカラムにかけて、固定吸着剤としてシリカゲル（シリカゲル、２００～３００メッシュ、Ｎａｔｌａｎｄ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル）を用いて抽出物をさらに精製した。カラムを混合溶媒（８：２ｖ／ｖ比のクロロホルム：メタノール）で溶出した。この第２カラムからの抽出物は、少なくとも８０％の純度のルブソシドであり、乾燥して粉末にした。最後に、このルブソシドを豊富に含む抽出物（＞８０％ｗ／ｗ）を、約６０℃から約８０℃の範囲の温度に加熱することによって無水メタノール中に溶解させた。溶液を次いで冷却して、ルブソシドを再結晶させた。純粋なルブソシド（ＨＰＬＣで測定して＞９９％の純度）を得るためには、この再結晶プロセスを繰り返す必要があり得る。ルブソシドの構造を質量分析およびＮＭＲによって確認した。ジテルペングリコシドであるルブソシドは、６４２ダルトンの分子量を有し、白色結晶もしくは粉末である。結晶性粉末は約－８０℃から１００℃を超える範囲の温度で安定である。水中で、ルブソシド自体は２５℃で約４００ｍｇ／ｍｌ、３７℃で８００ｍｇ／ｍｌの溶解度を有し、これは、多くの一般的な水溶性化合物よりも高い（例えば、塩化ナトリウムは３６０ｍｇ／ｍｌ（水）の溶解度を有する）。
【００４８】
ステビオシド：ステビオシドは、ステビアの葉（Ｓｔｅｖｉａ ｒｅｂａｕｄｉａｎａ

；Ａｓｔｅｒａｃｅａｅ）から単離されるジテルペングリコシドである。ステビオシドは、分子式$C_{38}H_{60}O_{18}$および分子量８０４を有する。構造を図４に示す。ステビオシドはＣｈｒｏｍａｄｅｘ　Ｉｎｃ．（カリフォルニア州アーバイン）から購入した。

【００４９】

レバウジオシドＡ：レバウジオシドＡは、ステビアの葉（Ｓｔｅｖｉａ　ｒｅｂａｕｄｉａｎａ；Ａｓｔｅｒａｃｅａｅ）から単離されるジテルペングリコシドである。その構造を図５に示す。レバウジオシドＡはＣｈｒｏｍａｄｅｘ　Ｉｎｃ．（カリフォルニア州アーバイン）から購入した。

【００５０】

ステビオールモノシド：ステビオールモノシドは、ルブソシドと同源である甜茶の葉（Ｒｕｂｕｓ　ｓｕａｖｉｓｓｉｍｕｓ；Ｒｏｓａｃｅａｅ）から単離されるジテルペングリコシドである。ステビオールモノシドの構造は、ルブソシド（図２）におけるように２個ではなく、１個だけグルコース部分を有する（図６）。ステビオールモノシドは、甜茶から単離することができ、または、ルブソシドの酸加水分解により１つのグルコース単位を切断することによって得ることができる。

【００５１】

溶解度について試験した化合物：難溶性（１１ｍｇ／ｍｌ）からほぼ不溶性（０．０１μｇ／ｍｌ）までの範囲の水溶解度を有する２２種類の生物活性化合物および医薬化合物を使用した。すべての化合物は、（特に記載しない限り）ＨＰＬＣに基づいて９８％を超える純度を有することが判明した。没食子酸はＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ（ミズーリ州セント・ルイス）から購入し、難水溶性である（１１ｍｇ／ｍｌ）（メルクインデックス、１９９６年）。タンシノンＩＩＡはＳｈａｎｇｈａｉ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｔｒａｄｉｔｉｏｎａｌ　Ｃｈｉｎｅｓｅ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ（中国、上海）から購入し、ほぼ不溶性である。ルチン、ククルミン、カプサイシン、カンプトテシン、およびパクリタキセルはすべてＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓから購入した。アルテミシニン、ポドフィロトキシン、シリビン（シリビニン）、およびラパマイシン（シロリムス）はＬＫＴ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（ミネソタ州セント・ポール）から購入した。ジンジェロールは、Ｃｈｒｏｍａｄｅｘ　Ｉｎｃ．（カリフォルニア州アーバイン）から購入した。メルクインデックス（１９９６年）によれば、これらの化合物の溶解度は次のとおりである。ルチン（ほぼ不溶性）、クルクミン（不溶性）、カプサイシン（非常に難溶性）、カンプトテシン（不溶性）、およびパクリタキセル（不溶性）。材料安全データシートによれば、アルテミシニン、ポドフィロトキシン、シリビン（シリビニン）、およびラパマイシン（シロリムス）の水溶解性は、それぞれ、不溶性、ほぼ不溶性、難溶性、および不溶性である。ジンジェロールは、水中に溶解しないショウガ油である。

【００５２】

３つの抗真菌化合物（アムホテリシンＢ、シクロスポリン、ナイスタチン）および抗菌化合物（エリスロマイシン）を試験した。これらの４つの抗菌性化合物は、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ（ミズーリ州セント・ルイス）から購入し、ほぼ不溶性である。さらに、３つの脂溶性化合物を試験した。コエンザイムＱ１０をＭＰ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌｓ　Ｉｎｃ．（オハイオ州ソロン）から購入した。アルファ－トコフェロール（ビタミンＥ）およびプロポフォールをＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ（ミズーリ州セント・ルイス）から購入した。魚油を地方の栄養食品店（Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｎｕｔｒｉｔｉｏｎ　Ｃｅｎｔｅｒ、ルイジアナ州バトン・ルージュ）から購入した。水不溶性セレコキシブをＬＣ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（マサチューセッツ州ウォーバン）から購入し、別の水不溶性化合物イトラコナゾールをＬＫＴ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（ミネソタ州セント・ポール）から購入した。

【００５３】

溶解度試験法：低溶解度を有する化合物を選択し、複数の遠心分離管中に量りとった。各試験管に、既知量の試験される可溶化剤を添加した。対照試験管は化合物だけのままで

あった。特に記載しない限り、同じ体積（１ｍＬ）の脱イオン蒸留水を各試験管に添加した。別法として、指定の割合の試験される可溶化剤を含有する水溶液（例えば、５％ｗ／ｖまたは１０％ｗ／ｖ）を別々に調製した。これらの場合には、可溶化剤水溶液を、低溶解度化合物を含む試験管に直接添加した。試験管を次に短時間ボルテックスし、次いで特に記載しない限り、６０分間５０℃で超音波処理した。超音波処理後、試験管を、２５℃に設定されたインキュベータ中、８０ｒｐｍの速度のオービタルシェーカー上に、少なくとも２４時間置いた。試験管を次に４０００ｒｐｍで１０分間遠心分離した。上清溶液を０．２μｍまたは０．４５μｍフィルタに通し、低溶解度化合物、および場合によっては可溶化化合物の濃度について、ＨＰＬＣまたはＵＶ－Ｖｉｓ分光光度計によって分析した。

【００５４】

ＨＰＬＣおよびＵＶ－Ｖｉｓ分光光度計分析：可溶化剤の非存在下もしくは存在下で様々な化合物を含む溶液を、溶媒送達ポンプユニット、オートサンプラー（Ｗａｔｅｒｓ　７１７　ｐｌｕｓ）、ＥＭＤ　１０００　Ｍａｓｓ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒ（Ｗａｔｅｒｓ）と連結したＵＶ－Ｖｉｓダイオードアレイ検出器（Ｗａｔｅｒｓ　２９９６　Ｐｈｏｔｏｄｉｏｄｅ　Ａｒｒａｙ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒ、１９０～８００ｎｍ）、および蒸発光散乱検出器（Ｗａｔｅｒｓ　２４２０　ＥＬＳＤ）から構成されるＨＰＬＣで分析した。システムはコンピュータ制御され、Ｅｍｐｏｗｅｒソフトウェアを用いて結果を分析した。既知濃度の化合物を使用して較正曲線を作製し、溶液中に溶解した化合物の濃度を定量化するために使用した。ジテルペングリコシドのいくつかについてのＨＰＬＣ法のさらに詳しい説明は、Ｇ．　Ｃｈｏｕ　ｅｔ　ａｌ，“Ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｖｅ　ａｎｄ　ｆｉｎｇｅｒｐｒｉｎｔ　ａｎａｌｙｓｅｓ　ｏｆ　Ｃｈｉｎｅｓｅ　ｓｗｅｅｔ　ｔｅａ　ｐｌａｎｔ（Ｒｕｂｕｓ　ｓｕａｖｉｓｓｉｍｕｓ　Ｓ．Ｌｅｅ），”Ｊ．Ａｇｒｉｃ．Ｆｏｏｄ　Ｃｈｅｍ．，ｖｏｌ．５７，ｐｐ．１０７６－８３（２００９）で見いだされる。

【００５５】

ルチンをＵＶ－Ｖｉｓ分光光度計（Ｂｅｃｋｍａｎｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）で、４１１ｎｍの波長で分析した。ピーク面積の比を用いて、可溶化剤の非存在下もしくは存在下での水溶解度の増加を計算した。

【００５６】

（実施例２）

ルチンの水溶解度に対するルブソシドの影響

淡黄色化合物であるルチンは、一部の癌を阻害し、血友病の症状を軽減する強力な抗酸化物質である。これは、難水溶性を有することが知られている（表１；１２５μｇ／ｍｌ；メルクインデックス、１９９６年）。１００ｍｇのルブソシドの存在下で１４倍多いルチンが水溶液中に溶解し、したがって、ルチンの溶解度が約１．７５ｍｇ／ｍｌまで増加する（表２）。

【００５７】

【表２】

表2. ルブソシド(RUB)の存在下でのルチン溶解度

複合体	吸収(411nm)	溶解度増加係数
ルチン	0.281	1
ルチンーRUB	3.086	14

（実施例３）

タンシノンＩＩＡの水溶解度に対するルブソシドの影響

タンシノンＩＩＡは、タンシノンの天然の類似体の１つである。タンシノンＩＩＡ（ならびにタンシノンＩ、ジヒドロタンシノン、およびクリプトタンシノンなどの他のタンシ

ノン）はメタノール中に可溶性であるが、水に不溶性である。１００ｍｇ／ｍｌ濃度のルブソシド（１０％ｗ／ｖ）の存在下で、タンシノンＩＩＡは溶液中に溶解した。２８１ｎｍの波長でＨＰＬＣを用いて濃度を測定し、タンシノンＩＩＡは約２７．５０分で溶出された。１００ｍｇ／ｍｌのルブソシド中のタンシノンＩＩＡの濃度は、約５３．２８μｇ／ｍｌであった（図７、中央のクロマトグラム）。２００ｍｇ／ｍｌの濃度のルブソシド（２０％ｗ／ｖ）の存在下で、溶液中のタンシノンＩＩＡ濃度は約１２７．７２μｇ／ｍｌであった。（図７、上側のクロマトグラム）ルブソシドは存在しないが、無水メタノールを溶媒として使用して、標準タンシノンＩＩＡ溶液を約１７０μｇ／ｍｌにした（図７、下側のクロマトグラム）。

【００５８】

（実施例４）

没食子酸の水溶解度に対するルブソシドの影響

没食子酸は、抗酸化物質および血管新生阻害剤の両方であると報告されている（例えば、国際公開第２００５／０００３３０号参照）。没食子酸は室温で低い水溶解度（１１ｍｇ／ｍｌ）を有し、溶液は感光性である（メルクインデックス、１９９６年）。没食子酸水溶液は数時間以内に緑色に変化する。１：１モル比または１：３．７７重量比の没食子酸：ルブソシドで、溶液中に溶解する没食子酸の量は、ルブソシドの量が増加するにつれて増加した。例えば、２５℃で、１０６ｍｇの没食子酸が４００ｍｇルブソシドの存在下で１ｍｌの水中に溶解し、ただの水中に溶解する没食子酸の量よりも９．６倍増加した。３７℃で、２１２ｍｇの没食子酸が、８００ｍｇルブソシドの存在下で水１ｍｌ中に溶解し、１９．３倍の増加であった。加えて、没食子酸－ルブソシド溶液は、没食子酸－水だけの溶液よりも数日間長く透明なままであり、その後、徐々に緑色に変化し、このことは光安定性が若干増加したことを示す。

【００５９】

（実施例５）

クルクミンの水溶解度に対するルブソシドの影響

クルクミンは、スパイスターメリックの原料であるターメリックの地下茎において見いだされる黄橙色顔料である。クルクミンは、水に不溶性の親油性化合物である（表１；メルクインデックス、１９９６年）。水に添加した場合、溶液は無色透明である。しかし、ルブソシド（１００ｍｇ／ｍｌ）の存在下で、黄橙色クルクミンは溶解し、溶液を橙色（７．０より高いｐＨ）または黄色（７．０より低い酸性ｐＨ）に変化させる。ＨＰＬＣ分析は、１１６μｇのクルクミンが１００ｍｇルブソシドの存在下で１ｍｌの水中に溶解し（表３）、水溶解度において１９３倍増加したことを示した。

【００６０】

【表３】

表3. ルブソシド(RUB)の存在下でのクルクミン溶解度

複合体	μg／ml (426nmでのHPLC－UV)	溶解度増加係数
クルクミン	0.6	1
クルクミン－RUB	116	193

別の実験では、１０％ｗ／ｖのルブソシド水溶液をまず調製した。１０ｍｌのルブソシド溶液を１０ｍｇのクルクミン（Ｃａｙｍａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ、ミシガン州アナーバー）に添加し、混合し、６０分間６０℃で超音波処理した。この溶液を次いで、１１５℃、１気圧で３０分間、加圧滅菌処理した。加圧滅菌処理された溶液をインキュベータ中、３７℃で７２時間置いた。溶液への露光は常に最小限にした。溶液を次いで、０．４５μｍナイロンフィルタを通して濾過し、すでに記載したようにしてＨＰＬＣ分析によって分析した。この溶液中のクルクミンは、４６２μｇ／ｍｌであった。この高い濃度は、おそらくは追加の加熱ステップに起因するものであった。

【００６１】
別の実験では、５％ｗ／ｖのルブソシド水溶液をまず調製した。１０ｍｌのルブソシド溶液を１０ｍｇのクルクミン（Ｃａｙｍａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ、ミシガン州アナーバー）に添加し、混合し、６０分間６０℃で超音波処理した。この溶液を次いで、１１５℃、１気圧で３０分間、加圧滅菌処理した。加圧滅菌処理された溶液をインキュベータ中、３７℃で７２時間置いた。溶液への露光は常に最小限にした。溶液を次いで、０．４５μｍナイロンフィルタを通して濾過し、すでに記載したようにしてＨＰＬＣ分析によって分析した。この溶液中のクルクミンは、１７１μｇ／ｍｌであり、溶解度の増加は２８５倍であった。
【００６２】
（実施例６）
カンプトテシンの水溶解度に対するルブソシドの影響
カンプトテシン（ＣＰＴ）は、カンレンボク（Ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃａ　ａｃｃｕｍｉｎａｔａ）から最初に単離された細胞毒性アルカロイドである。これは難水溶性である（表１；メルクインデックス、１９９６年）。ルブソシドの存在下で、ＣＰＴは水に可溶性であった。水溶液中のＣＰＴの濃度を、ＨＰＬＣを用いて測定した。７０ｍｇ（１０９ｍＭ）ルブソシドを用いて、５０μｇ／ｍｌ（０．１４４ｍＭ）のＣＰＴを溶液中に溶解させた。（表４）この溶液中のＣＰＴ：ルブソシドのモル比は１：７５７であり、重量比は１：１４００であった。この溶液は、室温で少なくとも２週間安定であった。表３に示すように、ＣＰＴの高い溶解度（１４３．７μｇ／ｍｌ）は、２００ｍｇのルブソシドを用いた場合に得られた。
【００６３】
【表４】

表4. ルブソシド(RUB)の存在下でのカンプトテシン(CPT)溶解度

複合体	CPTの溶解度（μg／ml）	溶解度増加係数
CPT	0.4	1
CPT+70mg RUB	50.3	125.75
CPT+200mg RUB	143.7	359.25

（実施例７）
カプサイシンの水溶解度に対するルブソシドの影響
カプサイシン（ＣＡＰ）は、チリ・ペッパー由来の刺激性フェニルアラニンアルカロイドであり、冷水に実質的に不溶性である（表１；メルクインデックス、１９９６年）。しかし、ルブソシドの存在下で、水中に溶解するカプサイシンの量は、ルブソシドの量が増加するにつれて増加した。カプサイシン単独では、水中に５７μｇ／ｍｌの濃度でしか溶解しなかった（表５）。ルブソシドの存在下で、１ｍｌの水中に溶解するカプサイシンの量は、２０ｍｇおよび１００ｍｇのルブソシドの存在下では、それぞれ５８９μｇおよび４９２０μｇまで増加した。
【００６４】

【表５】

表5. ルブソシド(RUB)の存在下でのカプサイシン(CAP)溶解度

複合体	溶解度（μg／ml）	溶解度増加係数
CAP+0 RUB	57	1
CAP+20mg RUB	589	10
CAP+100mg RUB	4920*	86
CAP+200mg RUB	4920*	>86
CAP+400mg RUB	4920*	>86

* 溶液中のカプサイシンの合計量は5000μgであった。

（実施例８）

パクリタキセルの水溶解度に対するルブソシドの影響

パクリタキセルは水に不溶性の既知抗癌ジテルペノイドアルカロイドである。（表１；メルクインデックス、１９９６年）しかし、ルブソシドの存在下で、水中に溶解するパクリタキセルの量は、他の添加剤なしで、ルブソシドの濃度が増加するにつれて増加した。パクリタキセルは、２０ｍｇのルブソシドが存在する場合に水溶液中で検出可能であった（０．３５μｇ／ｍｌ；表６）。１００ｍｇ、２００ｍｇ、および４００ｍｇのルブソシドの存在下で、１ｍｌの水中に溶解するパクリタキセルの量は、それぞれ、１０μｇ、２３２μｇ、および３５１μｇであった。したがって、パクリタキセルの溶解度は、ルブソシドの存在下で８７７倍まで増加した。溶液は、室温で少なくとも２週間安定であった。

【００６５】

【表６】

表6. ルブソシド(RUB)の存在下でのパクリタキセル(Taxol)溶解度

複合体	溶解度（μg／ml）	溶解度増加係数
Taxol+20mg RUB	0.35	1
Taxol+100mg RUB	10	29
Taxol+200mg RUB	232	662
Taxol+400mg RUB	351	1003

（実施例９）

パクリタキセルおよびカンプトテシンによる癌細胞への細胞毒性に対するルブソシドの影響

微小管阻害剤であるパクリタキセル、およびトポイソメラーゼＩ阻害剤であるカンプトテシン（ＣＰＴ）は、化学療法剤として広く使用されてきた。しかし、これらの薬剤は、パクリタキセルの場合は難溶性を克服するために複合体形成によるか、またはＣＰＴの場合は修飾された構造においてのいずれかで送達しなければならない。処方成分は、パクリタキセルについては毒性および副作用を生じるので、その治療用量範囲が制限され、一方、ＣＰＴ自体はその難溶性のために十分に開発されていなかった。現在、パクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標））注射剤は、精製ＣＲＥＭＯＰＨＯＲ（登録商標）ＥＬ（ポリオキシエチル化ヒマシ油）および無水アルコール（４９．７％）を含有する無色透明から淡黄色の粘稠性溶液である。ＣＰＴは、不活性成分マンニトールおよび酒石酸を含むトポテカン（半合成誘導体）塩酸塩溶液の形態で提供される。他の添加剤成分または共溶媒なしで、パクリタキセルおよびＣＰＴの両方の水溶液を調製するための唯一の可溶化剤として、ルブソシドを使用した。２つの薬物それぞれの水溶液は透明であり、非粘稠密性で、水溶液中で安定であった。

【００６６】

パクリタキセルおよびカンプトテシンをＳｉｇｍａ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ（ミズーリ州セント・ルイス）から購入した。両化合物は、９５％以上の純度を有していた。パクリタ

キセルの水溶液を調製するために、約２ｍｇのパクリタキセルを、１００ｍｇ／ｍｌのルブソシドを含有する溶液中に量りとった。溶液を６０分間６９℃で超音波処理し、次いで、２５℃の振とうインキュベータ中に４８時間入れた。溶液を次いで４，０００×ｇで遠心分離し、０．２μｍナイロンフィルタを用いて上清を濾過した。この溶液をＨＰＬＣによって分析し、これは１００ｍｇ／ｍｌのルブソシドの存在下で、１７μｇ／ｍｌのパクリタキセルを含んでいた。試料をＴＸＬ１００と表示した。カンプトテシンの水溶液を調製するために、約５ｍｇのカンプトテシンを、７０ｍｇ／ｍｌのルブソシドを含有する溶液中に量りとった。溶液を６０分間６９℃で超音波処理し、次いで、２５℃の振とうインキュベータ中に４８時間入れた。溶液を次いで４，０００×ｇで遠心分離し、０．２μｍナイロンフィルタを用いて上清を濾過した。この水溶液をＨＰＬＣによって分析し、これは７０ｍｇ／ｍｌのルブソシドの存在下で１０μｇ／ｍｌのカンプトテシンを含んでいた。この試料をＣＰＴ７０と表示した。

【００６７】

細胞増殖の阻害をＭＴＴアッセイによって分析した。９６穴プレートの各ウェルは、10^4細胞／１００μｌの細胞培養増殖培地を含んでいた。細胞をプレート上に播種し、３７℃のインキュベータ中に一晩入れた。翌日、化合物処理を開始した。１０％のＦＢＳ（ウシ胎仔血清）と、試験化合物またはビヒクルと、細胞培養増殖培地とを含むリン酸緩衝塩溶液（ＰＢＳ）を用いた一連の希釈を各ウェルについて行い、最終体積を２００μｌとした。各処理は、１カラム中８ウェルであった。試験化合物の添加前に、ウェルのそれぞれにおいて存在する培地を完全に、かつ細胞を喪失しないように慎重に吸引した。水性試料の一連の希釈を、培地を添加して２０μｌ～０．０７８μｌの範囲で行い、それぞれのウェルについて最終体積を２００μｌにした。プレートを３７℃のインキュベータ中に７２時間置いた。染色当日に、ＭＴＴ溶液（３ｍｇチアゾリルブルーテトラゾリウムブロミド／ｍｌ（ＰＢＳ）を調製した。各ウェルに、２５μｌのＭＴＴ溶液を直接添加した。プレートを次いで９０～１２０分間インキュベートした。その後、ウェルを完全かつ慎重に吸引した。最後に、５０μｌのＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）を各ウェルに添加した。プレートをマイクロプレートリーダーにて６５０ｎｍで読み取った。対照としてビヒクル処理を用いて、細胞増殖を対照の％として計算した。

【００６８】

IC_{50}（モル濃度）の計算は次のとおりであった。ＴＸＬ：ＴＸＬの試料濃度は１７μｇ／ｍｌ＝１７ｎｇ／μｌであり、パクリタキセルの分子量は８５４である。したがって、培地中、１μｌ／ｍｌのＴＸＬ溶液は、１７ｎｇ（ＴＸＬ）／ｍｌ（培地）に等しく、これは分子量８５４に基づいて１９．９ｎＭに等しい。IC_{50}値をμｌ／ｍｌで表し、パクリタキセルについて１μｌ／ｍｌ＝１９．９ｎＭの前記変換係数に基づいてモル濃度に変換した。例えば、０．２４μｌ／ｍｌのIC_{50}＝４．８ｎＭ（ＰＡＮＣ－１　ＴＸＬ１００）、０．６９μｌ／ｍｌのIC_{50}＝１３．７ｎＭ（ＰＣ３　ＴＸＬ１００）、および３．７６μｌ／ｍｌのIC_{50}＝７４．８ｎＭ（Ａ５４９　ＴＸＬ１００）。

【００６９】

ＣＰＴ：ＣＰＴの試料濃度は１０μｇ／ｍｌ＝１０ｎｇ／μｌであり、カンプトテシンの分子量は３４８である。したがって、１μｌ／ｍｌの培地中ＣＰＴ溶液は１０ｎｇ（ＣＰＴ）／ｍｌ（培地）に等しく、これは分子量３４８に基づいて２８．７ｎＭに等しかった。IC_{50}値をμｌ／ｍｌで表し、カンプトテシンについて１μｌ／ｍｌ＝２８．７ｎＭの前記変換係数に基づいてモル濃度に変換した。たとえば、１．９１μｌ／ｍｌのIC_{50}＝５４．９ｎＭ（ＰＡＮＣ－１　ＣＰＴ７０）、１．０３μｌ／ｍｌのIC_{50}＝２９．６ｎＭ（ＰＣ３　ＣＰＴ７０）、および４．９３μｌ／ｍｌのIC_{50}＝１４１．５ｎＭ（Ａ５４９　ＣＴＰ７０）。

【００７０】

パクリタキセルの水溶液およびＣＰＴの水溶液を、ＭＴＴアッセイを用いて３つのヒト癌細胞系に対して試験した（図８および９）。すべての癌細胞系は、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）（バージニア州マナッサ

ス）から入手した。パクリタキセルは、４．９ｎＭ（０．２４μｌ／ｍｌ）、１３．７ｎＭ（０．６９μｌ／ｍｌ）、または７４．８ｎＭ（３．７６μｌ／ｍｌ）の濃度で、ＰＡＮＣ－１（ヒト膵臓）、ＰＣ３（ヒト前立腺）、またはＡ５４９（ヒト肺）癌細胞の増殖をそれぞれ５０％阻害することが判明した。ＣＰＴはその本来の構造で、ＰＡＮＣ－１、ＰＣ３またはＡ５４９細胞に対して、それぞれ、５４．９ｎＭ（１．９１μｌ／ｍｌ）、２９．６ｎＭ（１．０３μｌ／ｍｌ）、または１４１．５ｎＭ（４．９３μｌ／ｍｌ）のIC_{50}値（５０％阻害）を示した。

【００７１】

これらのIC_{50}値（ほとんどは０．１μＭ未満）は、有効な化学療法剤にとって重要である。微小管阻害剤として、３１．２ｎＭおよび５０ｎＭのＰＣ３細胞について報告されているIC_{50}値と比較して、クレモフォアまたはアルコールを含まないこのパクリタキセルの新規処方は、既存の処方の２倍強力であった。Ｒ．Ｄａｎｅｓｉ，ｅｔ ａｌ．，“Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ ｉｎｈｉｂｉｔｓ ｐｒｏｔｅｉｎ ｉｓｏｐｒｅｎｙｌａｔｉｏｎ ａｎｄ ｉｎｄｕｃｅｓ ａｐｏｐｔｏｓｉｓ ｉｎ ＰＣ－３ ｈｕｍａｎ ｐｒｏｓｔａｔｅ ｃａｎｃｅｒ ｃｅｌｌｓ．”Ｍｏｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１９９５ Ｊｕｎ；４７（６）：１１０６－１１；およびＥ．Ｋ．Ｒｏｗｉｎｓｋｙ，ｅｔ ａｌ．，“Ｔａｘｏｌ：Ａ Ｎｏｖｅｌ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎａｌ Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｔｕｂｕｌｅ Ａｇｅｎｔ．”Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ，Ｖｏｌ．８２，Ｎｏ．１５，１２４７－１２５９，１９９０を参照。その現行の薬物処方中のパクリタキセルは、ＭＤＡ－Ｍ２３１乳癌細胞の５０％を破壊するためには１μＭよりも多くなければならず、一方、他の複合処方は、この有効性を改善しないようであった。Ａ．Ｏ．Ｎｏｒｎｏｏ，ｅｔ ａｌ．，“Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ－ｆｒｅｅ ｉｎｔｒａｖｅｎｏｕｓ ｍｉｃｒｏｅｍｕｌｓｉｏｎｓ ｆｏｒ ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ Ｉ：ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ，ｃｙｔｏｔｏｘｉｃｉｔｙ ａｎｄ ｈｅｍｏｌｙｓｉｓ．”Ｉｎｔ Ｊ Ｐｈａｒｍ．２００８ Ｆｅｂ １２；３４９（１－２）：１０８－１６を参照。

【００７２】

ＣＰＴ溶液は、試験した３つの癌細胞系全てに対して高度に細胞毒性であり、特にＰＡＮＣ－１に対して強力であることが示された。これらのIC_{50}値は、様々なヒト癌細胞系に対してＣＰＴについて報告されている値（１０ｎＭ～３．５μＭ）の下限であった。Ｋ．Ｋａｃｚｉｒｅｋ ｅｔ ａｌ．，“Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ Ａｃｔｉｖｉｔｙ ｏｆ Ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉｎ ａｎｄ Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ ｉｎ Ｎｅｗｌｙ Ｅｓｔａｂｌｉｓｈｅｄ Ｃｏｎｔｉｎｕｏｕｓ Ｈｕｍａｎ Ｍｅｄｕｌｌａｒｙ Ｔｈｙｒｏｉｄ Ｃａｒｃｉｎｏｍａ Ｃｅｌｌ Ｌｉｎｅｓ．”Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ ＆ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ Ｖｏｌ．８９，Ｎｏ．５ ２３９７－２４０１（２００４）を参照。

【００７３】

（実施例１０）

様々な天然の可溶化剤中のクルクミンの濃度

５％（ｗ／ｖ）の様々な可溶化剤を含むクルクミンの一連の飽和水溶液を次のようにして調製した。まず、約２ｍｇのクルクミン（試薬等級、Ｃａｙｍａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙ、ミシガン州アナーバー）を、それぞれ、５％ｗ／ｖのルブソシド（前述のようにして単離）（ＳＦＡと表示）；５％ステビオシド（ＣｈｒｏｍａＤｅｘ、カリフォルニア州アーバイン）（ＳＦＢと表示）；または５％レバウジオシドＡ（ＣｈｒｏｍａＤｅｘ、カリフォルニア州アーバイン）（ＳＦＣと表示）を含む１ｍＬの水溶液中に量りとった。６０℃で６０分間超音波処理した後、溶液を４，０００×ｇで遠心分離し、０．２ナイロンフィルタで濾過した後、ＨＰＬＣ分析した。約２ｍｇの同クルクミンを、１×ＰＢＳ（ＨｙＣｌｏｎｅ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．、ユタ州ローガン）中５％ｗ／ｖのルブソシド溶液中に量りとった。約２ｍｇの同クルクミンを、ブランク対照として、５％ｖ／ｖの水性エタノール溶液中に量りとった。さらに、２１６μｇ／ｍＬの

クルクミンの濃度のメタノール溶液（分析等級、ＣｈｒｏｍａＤｅｘ）を参考試料として調製した。

【００７４】

ＨＰＬＣ条件は、Ｐｒｅｖａｉｌ　Ｃ１８カラム（４．６ｍｍ×２５０ｍｍ、５μｍ）の使用、アセトニトリル（Ａ）および０．２％水中リン酸（Ｂ）から構成される移動相ならびに２０～８０％のＡで０～４５分の勾配溶出、２１５ｎｍ（可溶化剤について）および２６１ｎｍ（クルクミンについて）の二重検出波長、および１．０ｍＬ／分の流速での実施を含んでいた。クロマトグラムは、図１０において示される２１５ｎｍおよび２６１ｎｍの複合波長で作製した。クルクミンの定量化は、外部標準較正法を用いて実施した。

【００７５】

５％クルクミンの水性エタノール溶液（対照；可溶化剤を含まない）は、ベースラインしか示さず、ＨＰＬＣ条件下で検出可能な成分は１つも示さなかった（図１０）。可溶化剤を含まない１００％メタノール溶液は、クルクミンが３６分の保持時間を有することを示した。ＳＦＡ溶液（水およびＰＢＳ）は、３６分でクルクミン、および２０分でルブソシドを示し、一方、いくつかの他の小さなピークは、クルクミン化合物の不純物由来のものであった（試薬等級は９０％を超える純度を有するとされ、クルクミノイドなどのクルクミンの天然の類似体として不純成分を含む）。ＳＦＢ溶液は、３６分でクルクミン、および１７分でステビオシドを示し、一方、いくつかの他の小さなピークは、クルクミンの不純物由来であった。ＳＦＣ溶液は３６分でクルクミン、および１７分より若干前にレバウジオシドＡを示し、一方、いくつかの他の小さなピークは、クルクミンの不純物由来であった。

【００７６】

溶液のそれぞれにおけるクルクミンの定量化によって、５％ｖ／ｖの水性エタノール溶液は検出可能なクルクミンを溶液中に溶解させなかったが、無水メタノール溶液は調製された溶液中に２１６μｇ／ｍＬのクルクミンを溶解させたことが示された（表７）。５％ルブソシド溶液は１３６μｇ／ｍＬのクルクミンを水溶液中に溶解させたが、ＰＢＳ水溶液中では２３．４μｇ／ｍＬのクルクミンしか検出されなかった。５％ステビオシド水溶液は１３８μｇ／ｍＬのクルクミンを水溶液中に溶解させた。５％レバウジオシドＡ水溶液は１２２μｇ／ｍＬのクルクミンを水溶液中に溶解させた。所定の条件下でのクルクミンの可溶化の点で、ルブソシドおよびステビオシドは同様に最も有効であり、レバウジオシドＡは若干有効性が低かった。ＰＢＳ溶液を使用することにより、ＰＢＳを含まない水溶液と比較して、クルクミン濃度が減少した。

【００７７】

【表７】

表7:HPLC分析を用いて測定された、可溶化天然化合物を含む様々な溶液またはアルコール溶液中のクルクミン濃度

クルクミン溶液試料	クルクミン濃度 μg／mL
5%エタノール溶液、可溶化剤なし	0.0
5%水中ルブソシド	136.0
5%PBS溶液中ルブソシド	23.4
5%水中ステビオシド	138.0
5%水中レバウジオシドA	122.0
100%メタノール標準、可溶化剤なし	216.0

（実施例１１）

Ａ．可溶化剤としてのステビオールグリコシド

図５に示すような可溶化剤としての様々なステビオールグリコシドを５％（ｗ／ｖ）含むクルクミンの一連の飽和水溶液が同様の方法で調製され、分析される。手順は次のとお

りである。まず、約２ｍｇのクルクミン（試薬等級、Ｃａｙｍａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙ、ミシガン州アナーバー）を１ｍＬ水溶液（それぞれ、５％ｗ／ｖの図５中の化合物のうちの１つ、たとえばステビオールモノシド、レバウジオシドＢ、レバウジオシドＣ、ズルコシドＡ、ステビオールビオシド、パニクロシドＩＶ、スアビオシドＡ、スアビオシドＢ、スアビオシドＣ１、スアビオシドＤ１、スアビオシドＤ２、スアビオシドＥ、スアビオシドＦ、スアビオシドＧ、スアビオシドＨ、スアビオシドＩ、およびスアビオシドＪを含む）中に量りとる。６０℃で６０分間超音波処理した後、溶液を４，０００×ｇで遠心分離し、０．２ナイロンフィルタで濾過した後、ＨＰＬＣ分析する。約２ｍｇの同クルクミンをブランク対照として５％ｖ／ｖの水性エタノール溶液中に量りとる。さらに、２１６μｇ／ｍＬのクルクミンの濃度のメタノール溶液（分析等級、ＣｈｒｏｍａＤｅｘ、カリフォルニア州アーバイン）を参考試料として調製する。

【００７８】

ＨＰＬＣ条件は、Ｐｒｅｖａｉｌ　Ｃ１８カラム（４．６ｍｍ×２５０ｍｍ、５μｍ）の使用、アセトニトリル（Ａ）および０．２％水中リン酸（Ｂ）から構成される移動相ならびに２０～８０％Ａで０～４５分の勾配溶出、２１５ｎｍ（可溶化剤について）および２６１ｎｍ（クルクミンについて）の二重検出波長、ならびに１．０ｍＬ／分の流速での実施を含む。クロマトグラムを２１５ｎｍおよび２６１ｎｍの複合波長で作製する。クルクミンの定量化を、外部標準較正法を用いて実施する。

Ｂ．可溶化剤としての他のジテルペングリコシド

図６に示すような５％（ｗ／ｖ）の様々なジテルペングリコシドを可溶化剤として含むクルクミンの一連の飽和水溶液を同様の方法で調製し、分析する。手順は次のとおりである。まず、約２ｍｇのクルクミン（試薬等級、Ｃａｙｍａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙ、ミシガン州アナーバー）を、それぞれ５％ｗ／ｖの図６中の化合物、たとえば、ゴショノシドＦ$_1$、ゴショノシドＦ$_2$、ゴショノシドＦ$_3$、ゴショノシドＦ$_4$、およびゴショノシドＦ$_5$のうちの１つを含む１ｍＬ水溶液中に量りとる。６０℃で６０分間超音波処理した後、溶液を４，０００ｇで遠心分離し、０．２ナイロンフィルタで濾過した後、ＨＰＬＣ分析する。約２ｍｇの同クルクミンをブランク対照として５％ｖ／ｖの水性エタノール溶液中に量りとる。さらに、２１６μｇ／ｍＬのクルクミンの濃度のメタノール溶液（分析等級、ＣｈｒｏｍａＤｅｘ、カリフォルニア州アーバイン）を参考試料として調製する。

【００７９】

ＨＰＬＣ条件は、Ｐｒｅｖａｉｌ　Ｃ１８カラム（４．６ｍｍ×２５０ｍｍ、５μｍ）の使用、アセトニトリル（Ａ）および０．２％水中リン酸（Ｂ）からなる移動相ならびに２０～８０％Ａで０～４５分の勾配溶出、２１５ｎｍ（可溶化剤について）および２６１ｎｍ（クルクミンについて）の二重検出波長、ならびに１．０ｍＬ／分の流速での実施を含む。クロマトグラムを２１５ｎｍおよび２６１ｎｍの複合波長で作製した。クルクミンの定量化を、外部標準較正法を用いて実施する。

【００８０】

（実施例１２）

天然の可溶化因子を含む抗真菌剤水溶液

３つの広く用いられている水不溶性抗真菌剤、アムホテリシンＢ、シクロスポリンＡ（シクロスポリンとしても知られる）、およびナイスタチン（Ｓｉｇｍａ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ、ミズーリ州セント・ルイス）を、１０％ｗ／ｖルブソシド水溶液を用いる溶解度試験のために選択した。１０％ｗ／ｖルブソシド（前述のようにして単離）水溶液を調製した。アムホテリシンＢ（２．０ｍｇ）、シクロスポリンＡ（２．０ｍｇ）、およびナイスタチン（２．２ｍｇ）をそれぞれ遠心分離管中に量りとった。次いで、１０ｍＬ、７ｍＬ、または２ｍＬのルブソシド可溶化水溶液を別々の試験管中の各化合物に添加した。各溶液を５０℃で６０分間超音波処理し、続いて暗所にて、シェーカー上、２５℃で１２時間インキュベーションした。

【００８１】

全ての化合物は完全に溶液中に溶解したようであった。アムホテリシンＢ溶液は、１０％の可溶化水溶液中２００μｇ／ｍｌを含み、シクロスポリンＡ水溶液は、１０％の可溶化水溶液中２５０μｇ／ｍｌを含み、そしてナイスタチン水溶液は１０％の可溶化水溶液中１，１００μｇ／ｍｌを含んでいた。

【００８２】

【表８】

表8. 10%w／vルブソシド(SFA)水溶液中の水性薬剤濃度

化合物	水溶液 μg／ml	10%ルブソシド μg／ml
アムホテリシンB（黄色溶液）	82	200
シクロスポリンA（無色溶液）	9	250
ナイスタチン（淡黄色溶液）	66	1,000

前記事項は、アムホテリシンＢおよびルブソシドの水溶液が可能であることを示す。この調製物は、実質的に非毒性であり、経口、静脈内、および他の投与方法で使用するための、現行のリポソーム処方を置換もしくは補足するための新規処方を調製できる。同じことは、シクロスポリンおよびナイスタチンについても当てはまるであろう。

【００８３】

（実施例１３）

エリスロマイシンの可溶化剤としてのルブソシド

エリスロマイシンは難水溶性であり、水溶解度は４５９μｇ／ｍＬである。エリスロマイシンを水中に可溶化できるかどうかを試験するために、１０％ｗ／ｖルブソシド（前述のようにして単離）水溶液をまず調製した。エリスロマイシン（１６．０ｍｇ）を遠心分離管中に量りとった。次いで、３ｍＬのルブソシド可溶化水溶液を化合物に添加した。溶液を５０℃で６０分間超音波処理し、続いて暗所にて、シェーカー上、２５℃で４８時間インキュベーションを行った。エリスロマイシンは、１０％ｗ／ｖルブソシドの存在下で水溶液中に完全に溶解した。均一濃度溶離においてアセトニトリル（Ａ）および０．０１ＭのＫ$_2$ＨＰＯ$_4$（Ｂ）から構成される移動相を用いるＬｕｎａ　Ｃ１８カラム（４．６ｍｍ×２５０ｍｍ、５μｍ）を使用した、４１０ｎｍの波長でエリスロマイシンを検出する高速液体クロマトグラフィーを用いて、この水溶液をエリスロマイシン濃度について分析した。ルブソシド溶液中のエリスロマイシンの濃度は５．３３３ｍｇ／ｍＬであった。

【００８４】

（実施例１４）

クルクミン可溶化における、通常使用される医薬溶媒およびルブソシドを含む賦形剤の比較

１０％ｖ／ｖ水性エタノール（ＥｔＯＨ１０）、１０％ｖ／ｖ水性ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ１０）、１０％ポリエチレングリコール４００（ＰＥＧ１０）、１０％ｗ／ｖベーターシクロデキストリン（ＢＣＤ１０）、および１０％ｗ／ｖルブソシド（ＲＵＢ１０）の溶液を調製した。クルクミン（約２．０ｍｇ）を、様々な可溶化剤を含む各試験管中に量りとった。５０℃で６０分の超音波処理の後、これらの溶液を２５℃で一晩インキュベートした。溶液をクルクミン濃度について分析し、結果を図１１に示す。ＨＰＬＣ分析を２１５ｎｍおよび４２５ｎｍの波長で実施した。Ｐｒｅｖａｉｌ　Ｃ１８カラム（４．６ｍｍ×２５０ｍｍ、５μｍ）を使用し、移動相は、アセトニトリル（Ａ）および０．２％リン酸（Ｂ）から構成されていた。これらの条件下では、クルクミンは約３５．５０分で溶出した。図１１に示すように、検出可能なクルクミンを含む溶液は１０％ルブソシド溶液だけであり、これは約２３２μｇ／ｍｌのクルクミンを含んでいた。同じ重量／

体積比におけるルブソシド－クルクミン複合体とβ－ＣＤ－クルクミン複合体（検出可能なクルクミンを含まない）との差は、ルブソシド（約６０ｇ／１００ｍＬ（水））およびβ－ＣＤ（１．８５ｇ／１００ｍＬ（水））の水溶解度における差によって説明できる。
【００８５】
（実施例１５）
ステビオールグリコシドの混合物の存在下でのクルクミンの溶解度
１．ステビオールグリコシドを含む甜茶抽出物
５８％ｗ／ｗルブソシドおよび約１％ｗ／ｗステビオールモノシド（実施例１において記載したようにして調製）から構成される８．６２％ｖ／ｖ水性甜茶抽出物の溶液（５ｍｌ）を調製した。最終溶液は、５％ｖ／ｖルブソシドを含んでいた。クルクミン（約２．０ｍｇ）を、５％ルブソシド可溶化溶液を含む試験管中に量りとった。５０℃で６０分の超音波処理の後、この溶液を２５℃で一晩インキュベートした。この５％溶液および１％溶液（４：１　水：５％ＲＵＢ溶液）をＨＰＬＣにてクルクミン濃度について分析し、結果を図１２に示す。ＨＰＬＣ分析を２１５ｎｍおよび４２５ｎｍの波長で実施した。Ｐｒｅｖａｉｌ　Ｃ１８カラム（４．６ｍｍ×２５０ｍｍ、５μｍ）を使用し、移動相はアセトニトリル（Ａ）および０．２％リン酸（Ｂ）から構成されていた。これらの条件下では、クルクミンは約３５．５０分で溶出した。図１２において、ルブソシドピークをＲＵＢによって示し、ステビオールモノシドピークをＳＭによって示し、クルクミンピークをＣＵＲによって示す。５％ＲＵＢ（ルブソシド）溶液中、クルクミン濃度は約５１μｇ／ｍｌと測定された。一方、１％溶液においては、クルクミンは無視できた。
２．約５％ｗ／ｖのステビオールグリコシドの混合物を含むステビアの葉の抽出物
ステビアの葉の抽出物を購入し（Ｓｍａｒｔｅｒ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、フロリダ州ジャクソンビル）、前述のようにしてＨＰＬＣを用いてその組成を測定した。この抽出物から、５５．８０％ｗ／ｗレバウジオシドＡ、４３．４２％ｗ／ｗステビオシド、０．７５％ｗ／ｗルブソシド、および０．０４％ｗ／ｗステビオールモノシドを含むステビオールグリコシドの５％ｗ／ｖ混合物を含有するように溶液を調製した。クルクミン（約２．０ｍｇ）を、可溶化ステビオールグリコシドの５％混合物を含む試験管中に量りとった。５０℃で６０分の超音波処理の後、溶液を２５℃で一晩インキュベートした。この溶液をＨＰＬＣにてクルクミン濃度について分析した。ＨＰＬＣ分析を２１５ｎｍおよび４２５ｎｍの波長で実施した。Ｐｒｅｖａｉｌ　Ｃ１８カラム（４．６ｍｍ×２５０ｍｍ、５μｍ）を使用し、移動相はアセトニトリル（Ａ）および０．２％リン酸（Ｂ）から構成されていた。図１３に示すように、これらの条件下で、以下の化合物が相対時間で溶出した。化合物１：レバウジオシドＡ（１７．２１２分）；化合物２：ステビオシド（１７．５５７分）；化合物３：ルブソシド（２０．７２１分）；化合物４：デメチオキシクルクミン（３４．８０７分）；および化合物５：クルクミン（３５．５９２分）。５％混合ステビオールグリコシド水溶液中、クルクミンは約５１μｇ／ｍＬと検出された。
３．ルブソシド対ルブソシドとレバウジオシドＡとの混合物
１０％ｗ／ｖルブソシド水溶液を前述のようにして調製した。別に、ルブソシドとレバウジオシドＡとの１：１重量比の混合物の１０％ｗ／ｖ水溶液を調製した。１０ｍｌのルブソシド溶液および１０ｍｌの混合物溶液を、それぞれ１０ｍｇクルクミン（Ｃａｙｍａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ、ミシガン州アナーバー）とともに２つの別々のバイアルに添加し、十分に混合し、６０分間６０℃で超音波処理した。２つの溶液を次いで１１５℃および１気圧で３０分間加圧滅菌処理した。加圧滅菌処理された溶液を３７℃のインキュベータ中に７２時間入れた。溶液への露光は常に最小限にした。次いで、溶液を０．４５μｍナイロンフィルタを通して濾過し、ＨＰＬＣで分析し、クロマトグラムを図１４に示した。１０％ルブソシド水溶液中のクルクミンは４６２μｇ／ｍｌであり、１０％混合物溶液中のクルクミンは５３１μｇ／ｍｌであった。このことは、ルブソシドとレバウジオシドＡとの混合物は、ルブソシドだけよりも多くの量のクルクミンを可溶化させることを示す。
【００８６】

（実施例１６）
コエンザイムＱ１０、魚油、およびプロポフォールの水溶解度に対するルブソシドの影響
１０％ｗ／ｖルブソシド（前述のようにして単離）水溶液を調製した。ＣｏＱ１０（２．０ｍｇ）、魚油（１０ｍｇ）、およびプロポフォール（１０ｍｇ）をそれぞれ別の遠心分離管中に量りとった。次に、１０ｍＬのルブソシド可溶化水溶液を各試験管に添加した。可溶化剤を含まないさらなる水試料を魚油およびプロポフォールについて調製した。溶液を５０℃で６０分間超音波処理し、続いて、２５℃で７２時間インキュベーションした。アルコールＣｏＱ１０溶液を標準として用いるＨＰＬＣを使用して、ＣｏＱ１０－ルブソシド溶液を測定した。プロポフォールメタノール基準溶液およびプロポフォール水溶液（ルブソシドを含まない）と比較して、ＨＰＬＣにてプロポフォール－ルブソシド水溶液を分析した。魚油水溶液（ルブソシドを含まない）と比較して、ＨＰＬＣにて魚油－ルブソシド水溶液を分析した。図１５は、２７５ｎｍの波長で検出された標準的ＣｏＱ１０－無水エタノール溶液およびＣｏＱ１０－ルブソシド水溶液（１０％ｗ／ｖルブソシド）のクロマトグラムを示す。Ｐｒｅｖａｉｌ　Ｃ１８カラム（４．６ｍｍ×２５０ｍｍ、５μｍ）をこの分析に使用した。移動相は、メタノール（Ａ）および無水エタノール（Ｂ）から構成されていた。ＣｏＱ１０は１４．５５分で溶出し、ルブソシドは２．７５分で溶出した。ルブソシド水溶液試料中のＣｏＱ１０の濃度は１１１．４μｇ／ｍＬであった。
【００８７】
図１６は、プロポフォールに関するＨＰＬＣ分析の結果を示す。１０％ｖ／ｗのルブソシドの存在下での水溶液中のプロポフォールの濃度は１１．７ｍｇ／ｍＬまたは１．１７％ｗ／ｖであった（図１６）。これは、プロポフォールメタノール溶液に匹敵した。対照的に、ルブソシドを含まないプロポフォール水溶液は測定可能なプロポフォールを含んでいなかった。図１７は、魚油溶液の結果を示す。可溶化剤として１０％ｗ／ｖのルブソシドの存在下での魚油では、ルブソシドを含まない魚油水試料と比較して、より多くの成分が溶解した（図１７）。図１７中の囲み部分は、２つの試料の差を示し、魚油を含む純水溶液（ＦＯ－ＳＦＡ０）と比較して、ルブソシドは、さらなる未同定成分を水溶液（ＦＯ－ＳＦＡ１０）中に溶解させたことを示す。
【００８８】
（実施例１７）
アルテミシニン、ポドフィロトキシン、アルファ－トコフェロール、シリビン、ラパマイシン、およびジンジェロールの水溶解度に対するルブソシドの影響
１０％ｗ／ｖのルブソシド（前述のようにして単離）水溶液を調製した。５ミリグラムアルテミシニン、ポドフィロトキシン、シリビン、ラパマイシン、またはジンジェロールを別々の遠心分離管中に量りとった。次いで、５ｍＬのルブソシド可溶化水溶液を各試験管に添加した。溶液を５０℃で６０分間超音波処理し、続いて、２５℃で７２時間インキュベーションした。別に、２５％ｗ／ｖのステビアの葉抽出物（実施例１５で記載したとおり）水溶液を調製した。５００ミリグラムのアルファ－トコフェロールを遠心分離管中に量りとった。次いで、１０ｍＬのステビア葉抽出物可溶化水溶液を添加した。溶液を５０℃で６０分間超音波処理し、続いて、２５℃で７２時間インキュベーションした。可溶化水溶液中のこれらの化合物をＨＰＬＣで分析し、標準溶液と比較した。１０％ｗ／ｖのルブソシドの存在下で、水溶液は著しい量の試験化合物：２８０μｇ／ｍＬのアルテミシニン、９１９μｇ／ｍＬのポドフィロトキシン、１５０μｇ／ｍＬのシリビン、２４０μｇ／ｍＬのラパマイシン、および１５０μｇ／ｍＬの６－ジンジェロールを含んでいた。２５％ｗ／ｖのステビア葉抽出物の存在下で、１３，２５０μｇ／ｍＬのアルファ－トコフェロールが溶液中に溶解した。
【００８９】
（実施例１８）
ルブソシド水溶液中のクルクミンの殺菌活性
クルクミンの殺菌活性を、ＡＯＡＣ殺菌性および洗浄性消毒剤試験（Ｇｅｒｍｉｃｉｄ

ａｌ ａｎｄ Ｄｅｔｅｒｇｅｎｔ Ｓａｎｉｔｉｚｅｒ Ｔｅｓｔ）の改変法によって決定した。以下の攻撃生物（ｃｈａｌｌｅｎｇｅ ｏｒｇａｎｉｍｓ）を、トリプチカーゼ大豆ブロス中で２４時間、３７℃で増殖させた。黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ）（グラム陽性）ＡＴＣＣ２９７４０（Ｎｅｗｂｏｕｌｄ３０５）、ストレプトコッカス・アガラクチエ（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ａｇａｌａｃｔｉａｅ）（グラム陽性）ＡＴＣＣ２７９５６（ＭｃＤｏｎａｌｄ ４４）、ストレプトコッカス・ジスガラクチエ（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｄｙｓｇａｌａｃｔｉａｅ）（グラム陽性）ＡＴＣＣ２７９５７、ストレプトコッカス・ウベリス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｕｂｅｒｉｓ）（グラム陽性）ＡＴＣＣ２７９５８、大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）（グラム陰性）ＡＴＣＣ２５９２２、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（グラム陰性）ＡＴＣＣ２７８５３、ならびにエンテロバクター・エロゲネス（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ ａｅｒｏｇｅｎｅｓ）（グラム陰性）（２１６ＲＦ）および肺炎桿菌（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）（グラム陰性）（Ａ３７ＲＲ）の臨床型乳房炎単離株は、Ｌｏｕｉｓｉａｎａ Ｓｔａｔｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｈｉｌｌ Ｆａｒｍ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｓｔａｔｉｏｎ乳牛群から入手した。

【００９０】

細菌培養。２４時間細菌培養のそれぞれのアリコートを標準化して０．５ＭｃＦａｒｌａｎｄ標準の濁度にし、これは１ｍｌあたり約１５０×10^6コロニー形成単位（ｃｆｕ）に相当する。０．０２ｍｌのこの培養物を含むアリコートを、クルクミン－ルブソシド溶液の１．９８ｍｌアリコートに添加した。３０秒後および１０分後に再度、１ｍｌアリコートを微生物／クルクミン混合物から取り出し、９ｍｌの中和剤（Ｌｅｔｈｅｅｎブロス、Ｄｉｆｃｏ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、ミシガン州デトロイト、１％チオ硫酸ナトリウムを含むように変更した）に添加した。この溶液を十分に混合し、塩溶液中１：１０００に希釈し、試験される各微生物について２連のＬｅｔｈｅｅｎアガー（Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ、メリーランド州コッキーズビル）プレート上に０．１ｍｌを播種した。プレートを３７℃で２４時間インキュベーションした後に、結果として得られたコロニーを計数した。

【００９１】

第１の実験。試験化合物は可溶化クルクミン水溶液であった。第１バッチのクルクミン試料（バッチ番号ＣＵＲ－ＳＦＡ５－０２１２０９）として、１００ｍＬの５％ｗ／ｖのルブソシド水溶液を調製した。この可溶化溶液を２４ｍｇのクルクミン（Ｃａｙｍａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ、ミシガン州アナーバー）に添加し、混合し、６０分間６０℃で超音波処理した。溶液を暗所で保持した。溶液は６．５のｐＨ値を有し、これを０．４５μｍナイロンフィルタを通して濾過し、ＨＰＬＣで分析した。この溶液中のクルクミンは１５８μｇ／ｍｌであった。

【００９２】

希釈の結果、培地中のクルクミン溶液の実際のｐＨは６．１であった。この実験において、グラム陰性緑膿菌およびストレプトコッカス・ジスガラクチエの９９．９９％および４３．７５％増殖阻害が、クルクミンとの共存培養の３０秒以内に起こり、グラム陽性ストレプトコッカス・アガラクチエおよび黄色ブドウ球菌の９１．７％および３９．３３％増殖阻害が、クルクミンとの共存培養内の３０秒以内で起こった。しかし、グラム陽性ストレプトコッカス・ウベリスおよび大腸菌、ならびに２つのグラム陰性エンテロバクター・エロゲネスおよび肺炎桿菌において、細菌増殖の阻害は観察されなかった（表９）。１０分の共存培養では、次の細菌において増殖の阻害が観察された：緑膿菌、９９．９９％、ストレプトコッカス・アガラクチエ９９．７％、大腸菌９８．５４％、ストレプトコッカス・ジスガラクチエ４７．９２％、および黄色ブドウ球菌２６．６７％。他の３つの細菌では、増殖阻害はなかった。

【００９３】

【表９】

表9. 30秒および10分暴露後のクルクミン水溶液pH6. 5の殺菌作用の評価

		30秒		10分	
微生物	攻撃 spc×10^6	回収されたcfu数	減少率（%）	回収されたcfu数	減少率（%）
黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）ATCC29740	150×10^6	910,000	39.33	1,100,000	26.67
ストレプトコッカス・アガラクチエ（*Streptococcus agalactiae*）ATCC27956	10×10^6	8,300	91.7	300	99.7
ストレプトコッカス・ウベリス（*Staphylococcus uberis*）ATCC27958	40×10^6	830,000	0	540,000	0
大腸菌（*Escherichia coli*）ATCC25922	110×10^6	1,400,000	0	16,000	98.54
緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）ATCC27853	130×10^6	100	99.99	0	>99.99
エンテロバクター・エロゲネス（*Enterobacter aerogenes*）（A216RF）	96×10^6	1,700,000	0	1,300,000	0
肺炎桿菌（*Klebsiella pneumoniae*）（A37RR）	37×10^6	590,000	0	500,000	0
ストレプトコッカス・ジスガラクチエ（*Streptococcus dysgalactiae*）ATCC27957	48×10^6	270,000	43.75	250,000	47.92

第２の実験。第２の実験に関して、細菌培養は前述のとおりであった。クルクミン試料（バッチ番号ＣＵＲ－ＳＦＡ５－０３１２０９）を次のようにして作製した。まず、１００ｍＬの５％ｗ／ｖルブソシド水溶液を調製した。この可溶化溶液を２４ｍｇのクルクミン（Ｃａｙｍａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ、ミシガン州アナーバー）に添加し、混合し、６０分間６０℃で超音波処理した。次いで、この溶液を１１５℃、１気圧で３０分間、加圧滅菌処理した。加圧滅菌処理された溶液をインキュベータ中、３７℃で７２時間保持し、暗所で保持した。適切な量のリン酸緩衝塩溶液粉末を添加することによって、溶液をｐＨ７．４に調節し、次いで、０．４５μｍナイロンフィルタを通して濾過し、ＨＰＬＣで分析した。この溶液中のクルクミン濃度は１５７μｇ／ｍｌであった。

【００９４】

培養した溶液は、可溶化クルクミン水溶液のＰＢＳ調節の結果として７．４のｐＨを有していた。６．１のｐＨを有するクルクミン／ルブソシド溶液とは対照的に、この７．４のｐＨを有するクルクミン／ルブソシド溶液は、３０秒以内で、８つの細菌全てに対して阻害活性を保持し、６０％～９４％の範囲で１０分にわたって持続した。結果を表１０に

示す。これらの結果は、可溶化クルクミン溶液の殺菌剤としての使用におけるｐＨの重要性を示す。

【００９５】

【表１０】

表10. 30秒および10分暴露後のクルクミン水溶液pH7. 4の殺菌作用の評価

		30秒		10分	
微生物	攻撃 spc×10^6	回収されたcfu数	減少率（%）	回収されたcfu数	減少率（%）
黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）ATCC29740	840×10^6	1,900,000	77.38	1,100,000	86.9
ストレプトコッカス・アガラクチエ（*Streptococcus agalactiae*）ATCC27956	120×10^6	270,000	77.5	110,000	90.83
ストレプトコッカス・ウベリス（*Staphylococcus uberis*）ATCC27958	370×10^6	210,000	94.32	480,000	87.03
大腸菌（*Escherichia coli*）ATCC25922	970×10^6	3,100,000	68.04	2,600,000	73.20
緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）ATCC27853	2,980×10^6	2,900,000	90.27	2,100,000	92.95
エンテロバクター・エロゲネス（*Enterobacter aerogenes*）（A216RF）	770×10^6	1,400,000	81.82	600,000	92.2
肺炎桿菌（*Klebsiella pneumoniae*）（A37RR）	820×10^6	800,000	90.24	1,200,000	85.37
ストレプトコッカス・ジスガラクチエ（*Streptococcus dysgalactiae*）ATCC27957	250×10^6	＜100,000	＞60	＜100,000	＞60

実験３。クルクミンの最小阻止濃度（実験２から）を、標準的液体希釈法によって決定した。２ｍｌ試験管分のＭｕｅｌｌｅｒ　Ｈｉｎｔｏｎブロスを調製し、各生物について９本の試験管を使用した。２ｍｌのストッククルクミン混合物（１５７μｇ／ｍｌ）を第１の試験管に添加して、クルクミンの１：２希釈を行った。２ｍｌアリコートを試験管１から取り出し、試験管２に添加して、さらなる１：２希釈を行い、その結果、合計して１：４希釈となった。このパターンを８本の試験管全部に関して繰り返し、最後の試験管はクルクミンを添加せず、対照試験管とした。希釈ステップ後、０．０１ｍｌ体積（約１００，０００ｃｆｕ）のインキュベーション管中の標準化濃度の生物を、増殖の阻害を示す濁りがないことについて観察した。目に見える増殖がない試験管を二次培養して、増殖が単に阻害されたに過ぎないのか、それとも生物が実際に破壊されたのかを究明した。

【００９６】

ＭＩＣは細菌（表１１）によって１９μｇ／ｍｌ（ストレプトコッカス・アガラクチエに対して）から７８μｇ／ｍｌ（黄色ブドウ球菌、ストレプトコッカス・ウベリス、およびエンテロバクター・エロゲネスに対して）まで変化した。

【００９７】

【表１１】

表11. ルブソシド水溶液中のクルクミンの最小阻止濃度(MIC)および最小殺菌濃度(MBC)

微生物	MIC（μg／ml）	MBC（μg／ml）
黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*) ATCC29740	78.5	＞78.5
ストレプトコッカス･アガラクチエ(*Streptococcus agalactiae*) ATCC27956	19.0	39.25
ストレプトコッカス･ウベリス(*Staphylococcus uberis*) ATCC27958	78.5	＞78.5
大腸菌(*Escherichia coli*) ATCC25922	39.25	＞78.5
緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*) ATCC27853	39.25	＞78.5
エンテロバクター･エロゲネス(*Enterobacter aerogenes*) (A216RF)	78.5	＞78.5
肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*) (A37RR)	39.25	78.5
ストレプトコッカス･ジスガラクチエ(*Streptococcus dysgalactiae*) ATCC27957	39.25	39.25

（実施例１９）

イトラコナゾールおよびセレコキシブの水溶解度に対するルブソシドの影響

１０％ｗ／ｖのルブソシド（前述のようにして単離）水溶液を調製した。６ミリグラムおよび２．５ｍｇのイトラコナゾールをそれぞれ２つの別個の試験管中に量りとった。これらの２つの試料中に、５ｍＬのルブソシド水溶液および５ｍＬの蒸留脱イオン水をそれぞれ添加した。約６．７ｍｇおよび３．７ｍｇのセレコキシブを２つの別個の試験管中にそれぞれ量りとった。これらの２つの試料中に、５ｍＬのルブソシド水溶液および５ｍＬの蒸留脱イオン水をそれぞれ添加した。溶液を５０℃で６０分間超音波処理し、続いて水浴中８０℃で３０分間インキュベーションし、次いで２５℃で２４時間インキュベーションした。溶液を、０．４５μｍフィルタで濾過した後、定量化用標準溶液としてメタノール溶液中の各化合物（イトラコナゾール、１８０μｇ／ｍＬ；およびセレコキシブ、４２０μｇ／ｍＬ）を用いて、ＨＰＬＣにて分析した。

【００９８】

３つのイトラコナゾール（ＩＣＺ）試料のＨＰＬＣ－ＰＤＡによるクロマトグラムを図１８に示す。Ｌｕｎａ　Ｃ１８カラムをＨＰＬＣ分析のために使用した。移動相は、アセトニトリル（Ａ）および水（Ｂ）から構成されていた。すべてのクロマトグラムは、２６０ｎｍで得られた。図１８において、「ＩＣＺ＋可溶化剤」は、１０％ルブソシドの存在下でのイトラコナゾールの水溶液である。「ＩＣＺ－可溶化剤」は、ルブソシドを含まないイトラコナゾールの水溶液である。「ＩＣＺ基準」は、１８０μｇ／ｍｌのイトラコナ

ゾールのメタノール溶液である。１０％ｗ／ｖのルブソシドの存在下で、水溶液（ｐＨ＝４．０９）中のイトラコナゾールは２１μｇ／ｍＬであり、一方、ルブソシドを含まない水溶液中のイトラコナゾールは検出されなかった（図１８）。

【００９９】

３つのセレコキシブ（ＣＥＬ）試料のＨＰＬＣ－ＰＤＡによるクロマトグラムを図１９に示す。Ｌｕｎａ　Ｃ１８カラムをＨＰＬＣ分析に使用し、移動相は、メタノール（Ａ）および水（Ｂ）から構成されていた。全てのクロマトグラムは２５４ｎｍで得られた。図１９において、「ＣＥＬ＋１０％可溶化剤」は、１０％ｗ／ｖの可溶化剤（ルブソシド）の存在下でのセレコキシブの水試料であり、「水中ＣＥＬ」は、可溶化剤を含まないセレコキシブの水試料であり、「メタノール中ＣＥＬ」は、標準として用いられた４２０μｇ／ｍＬのセレコキシブメタノール溶液である。１０％ｗ／ｖのルブソシドの存在下で、水溶液中のセレコキシブは４８８μｇ／ｍＬであり、一方、ルブソシドを含まない水溶液中のセレコキシブは検出されなかった（図１９）。

【０１００】

米国特許仮出願第６１／０４４，１７６号および第６１／０９９，８２３号をはじめとする、本明細書において言及される全ての文献の全開示は、参考として本明細書で援用される。しかし、矛盾する場合については、本明細書が支配する。