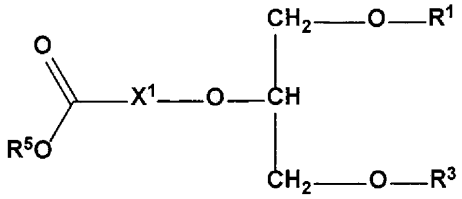
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成27年10月1日(2015.10.1)

【公表番号】特表2014-525463(P2014-525463A)
【公表日】平成26年9月29日(2014.9.29)
【年通号数】公開・登録公報2014-053
【出願番号】特願2014-528672(P2014-528672)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　31/685　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/34　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/44　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/02　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/12　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/38　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/26　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/42　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/36　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/32　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/10　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/48　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　29/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　37/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　9/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　1/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　17/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　1/16　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　19/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　21/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　13/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　15/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　37/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　11/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　17/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　9/10　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　31/685
Ａ６１Ｋ　47/34
Ａ６１Ｋ　47/44
Ａ６１Ｋ　47/02
Ａ６１Ｋ　47/12
Ａ６１Ｋ　47/38
Ａ６１Ｋ　47/26
Ａ６１Ｋ　47/42
Ａ６１Ｋ　47/36
Ａ６１Ｋ　47/32

Ａ６１Ｋ　47/10
Ａ６１Ｋ　 9/48
Ａ６１Ｐ　29/00
Ａ６１Ｐ　37/06
Ａ６１Ｐ　31/00
Ａ６１Ｐ　 9/00
Ａ６１Ｐ　 1/04
Ａ６１Ｐ　17/00
Ａ６１Ｐ　 1/16
Ａ６１Ｐ　25/00
Ａ６１Ｐ　19/00
Ａ６１Ｐ　21/00
Ａ６１Ｐ　13/12
Ａ６１Ｐ　15/00
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　37/02
Ａ６１Ｐ　43/00　　１０５
Ａ６１Ｐ　11/00
Ａ６１Ｐ　17/06
Ａ６１Ｐ　29/00　　１０１
Ａ６１Ｐ　 9/10

【手続補正書】
【提出日】平成27年8月12日(2015.8.12)
【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】
式（Ｉ）による構造を有する酸化リン脂質：



(I)

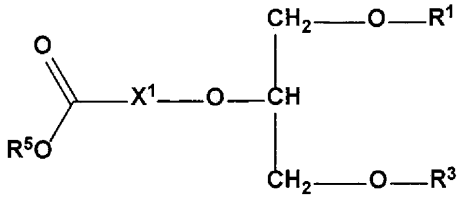
（式中、
R^1はC_{14}～C_{30}直鎖状または分枝状アルキルであり；
R^3はホスホリルエタノールアミン、ホスホリルコリン、ホスホリルエタノールアミン－Ｎ－グルタル酸、およびホスホリルセリンから選択され；
R^5は、Ｈ、負電荷、および、C_1～C_6直鎖状または分枝状アルキルから選択されるメンバーであり；かつ
X^1はC_2～C_6アルキレンである）、
熱軟化性担体、および付着防止物質を含む、薬学的組成物であって、
該付着防止物質対該酸化リン脂質の重量比が約１：５から約５：１である、薬学的組成物。
【請求項２】
前記熱軟化性担体が、約４０℃から約１００℃の融点を有する、請求項１記載の薬学的

組成物。
【請求項３】
前記熱軟化性担体が、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレングリコール誘導体、ワックス、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項１または２記載の薬学的組成物。
【請求項４】
前記熱軟化性担体がポロキサマーである、請求項３記載の薬学的組成物。
【請求項５】
前記ポロキサマーがポロキサマー１８８である、請求項４記載の薬学的組成物。
【請求項６】
前記熱軟化性担体がポリエチレングリコールである、請求項３記載の薬学的組成物。
【請求項７】
前記付着防止物質が、タルク、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、セルロース誘導体、ラクトース、ゼラチン、アルギナート、水酸化アルミニウム、酸化マグネシウム、クレー、アタパルガイト、ベントナイト、カラゲナン、コポビドン、ヘクトライト、ポリメタクリレート、ドクサートナトリウム、エリスリトール、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、デキストレート（dextrate）、デンプン、酸化鉄、カオリン、シリケート、トウモロコシ粉、糖、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸水素塩、クエン酸塩、および二酸化チタン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薬学的組成物。
【請求項８】
前記付着防止物質がタルクである、請求項７記載の薬学的組成物。
【請求項９】
前記付着防止物質対前記酸化リン脂質の前記重量比が約１：４である、請求項１～８のいずれか一項記載の薬学的組成物。
【請求項１０】
揺変剤をさらに含む、請求項１から９のいずれか一項記載の薬学的組成物。
【請求項１１】
前記揺変剤が、フュームドシリカ、珪藻土、ゴム、セルロース誘導体、デンプン、ポリマー、乳化剤、およびクレー誘導体、アタパルガイト、雲母、合成フィロケイ酸マグネシウム、層状シリケート、修飾スメクタイト、ヘクトライト、および海泡石からなる群より選択される、請求項１０記載の薬学的組成物。
【請求項１２】
前記揺変剤がフュームドシリカである、請求項１１記載の薬学的組成物。
【請求項１３】
前記熱軟化性担体と前記揺変剤を合わせた重量に対する該揺変剤の濃度が、約０．２５重量パーセントから約１０重量パーセントである、請求項１０から１２のいずれか一項記載の薬学的組成物。
【請求項１４】
前記酸化リン脂質が１－ヘキサデシル－２－（４’－カルボキシブチル）－グリセロ－３－ホスホコリン（ＶＢ－２０１）である、請求項１から１３のいずれか一項記載の薬学的組成物。
【請求項１５】
請求項１～１４のいずれか一項記載の薬学的組成物を生成するための方法であって、熱軟化性担体を熱軟化性担体の融点よりも高い温度まで加熱する段階、酸化リン脂質を付着防止物質と共に摩砕する段階、および、酸化リン脂質および付着防止物質を熱軟化性担体と接触させて、それにより薬学的組成物を得る段階を含む、方法。
【請求項１６】
請求項１～１４のいずれか一項記載の薬学的組成物を含む液体充填カプセル剤であって、該液体充填カプセル剤は固体または半固体のマトリックスを含み、該マトリックスが熱

軟化性担体および付着防止物質を含む、液体充填カプセル剤。
【請求項１７】
約２０ｍｇ～約８０ｍｇのＶＢ－２０１を含む、請求項１６記載のカプセル剤。
【請求項１８】
熱軟化性担体；
約１ｍｇから約１００ｍｇのＶＢ－２０１；
約１：５から５：１（付着防止物質：ＶＢ－２０１）の重量比の付着防止物質；および
該熱軟化性担体と揺変剤を合わせた重量に対して約０．２５重量パーセントから約１０重量パーセントの濃度の該揺変剤
を含む、液体充填カプセル剤。
【請求項１９】
４０ｍｇのＶＢ－２０１；
４０ｍｇの付着防止物質；
１２ｍｇの揺変剤；および
３８８ｍｇの熱軟化性担体
を含む、請求項１６記載の液体充填カプセル剤。
【請求項２０】
４０ｍｇのＶＢ－２０１；
４０ｍｇのタルク；
１２ｍｇのフュームド二酸化ケイ素；および
３８８ｍｇのポロキサマー１８８
を含む、請求項１９記載の液体充填カプセル剤。
【請求項２１】
４０ｍｇのＶＢ－２０１；
１０ｍｇの付着防止物質；
４ｍｇの揺変剤；および
３９６ｍｇの熱軟化性担体
を含む、請求項１６記載の液体充填カプセル剤。
【請求項２２】
４０ｍｇのＶＢ－２０１；
１０ｍｇのタルク；
４ｍｇのフュームド二酸化ケイ素；および
３９６ｍｇのポロキサマー１８８
を含む、請求項２１記載の液体充填カプセル剤。
【請求項２３】
８０ｍｇのＶＢ－２０１；
８０ｍｇの付着防止物質；
１２ｍｇの揺変剤；および
３８８ｍｇの熱軟化性担体
を含む、請求項１６記載の液体充填カプセル剤。
【請求項２４】
８０ｍｇのＶＢ－２０１；
８０ｍｇのタルク；
１２ｍｇのフュームドシリカ；および
３８８ｍｇのポロキサマー１８８
を含む、請求項２３記載の液体充填カプセル剤。
【請求項２５】
８０ｍｇのＶＢ－２０１；
２０ｍｇの付着防止物質；
４ｍｇの揺変剤；および

３９６ｍｇの熱軟化性担体
を含む、請求項１６記載の液体充填カプセル剤。
【請求項２６】
８０ｍｇのＶＢ－２０１；
２０ｍｇのタルク；
４ｍｇのフュームド二酸化ケイ素；および
３９６ｍｇのポロキサマー１８８
を含む、請求項２５記載の液体充填カプセル剤。
【請求項２７】
炎症性疾患または炎症性障害の処置において用いるための、請求項１から１４のいずれか一項記載の薬学的組成物または請求項１６から２６のいずれか一項記載の液体充填カプセル剤。
【請求項２８】
前記炎症性疾患または前記炎症性障害が、内因性の酸化脂質に関連する、請求項２７記載の薬学的組成物または液体充填カプセル剤。
【請求項２９】
前記炎症性疾患または前記炎症性障害が、特発性炎症性疾患または特発性炎症性障害、慢性炎症性疾患または慢性炎症性障害、急性炎症性疾患または急性炎症性障害、自己免疫疾患または自己免疫障害、感染性疾患または感染性障害、炎症性悪性疾患または炎症性悪性障害、炎症性移植関連疾患または炎症性移植関連障害、炎症性変性疾患または炎症性変性障害、過敏症に関連する疾患または障害、炎症性心血管疾患または炎症性心血管障害、炎症性脳血管疾患または炎症性脳血管障害、末梢血管疾患または末梢血管障害、炎症性腺性疾患または炎症性腺性障害、炎症性胃腸疾患または炎症性胃腸障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害、炎症性肝疾患または炎症性肝障害、炎症性神経疾患または炎症性神経障害、炎症性筋骨格疾患または炎症性筋骨格障害、炎症性腎疾患または炎症性腎障害、炎症性生殖疾患または炎症性生殖障害、炎症性全身性疾患または炎症性全身性障害、炎症性結合組織疾患または炎症性結合組織障害、炎症性腫瘍、壊死、炎症性インプラント関連疾患または炎症性インプラント関連障害、炎症性加齢過程、免疫不全疾患または免疫不全障害、増殖性疾患または増殖性障害、および炎症性肺疾患または炎症性肺障害からなる群より選択される、請求項２７記載の薬学的組成物または液体充填カプセル剤。
【請求項３０】
前記疾患または前記障害が、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患、アテローム性動脈硬化症、および動脈の炎症からなる群より選択される、請求項２９記載の薬学的組成物または液体充填カプセル剤。
【請求項３１】
前記酸化リン脂質がＶＢ－２０１であり、かつ、前記薬学的組成物または前記液体充填カプセル剤が、ヒト対象に経口投与された場合に約１，０００ｎｇ／ｍＬから約１，６００ｎｇ／ｍＬのＶＢ－２０１の平均最大血漿濃度（C_{max}）を提供する、請求項１から１４のいずれか一項記載の薬学的組成物または請求項１６から２６のいずれか一項記載の液体充填カプセル剤。
【請求項３２】
ヒト対象に経口投与された場合に、約５時間（ｈ）から約１０ｈの、ＶＢ－２０１の平均最大血漿濃度までの時間中央値（median time）（T_{max}）を提供する、請求項３１記載の薬学的組成物または液体充填カプセル剤。
【請求項３３】
ヒト対象に経口投与された場合に、約４５，０００から約７０，０００ｎｇ ｈ／ｍＬまでの平均曲線下面積（AUC_{∞}）を有する血漿濃度時間曲線を提供する、請求項３１または３２記載の薬学的組成物または液体充填カプセル剤。
【請求項３４】
ヒト対象に経口投与された場合に約３２から約４２時間の間の平均終末相半減期（t_{1}

$_{/2}$）を提供する、請求項３１から３３のいずれか一項記載の薬学的組成物または液体充填カプセル剤。
【請求項３５】
ヒト対象に約４０ｍｇのＶＢ－２０１の単一経口用量で経口投与された場合に、約１，０００ｎｇ／ｍＬから約１，６００ｎｇ／ｍＬのＶＢ－２０１の平均最大血漿濃度（C_{max}）と、約５時間から約１０時間の、ＶＢ－２０１の平均最大血漿濃度までの時間中央値（T_{max}）とを提供する、ＶＢ－２０１を含む薬学的製剤。
【請求項３６】
ヒト対象に約４０ｍｇのＶＢ－２０１の単一経口用量で経口投与された場合に、約４５，０００から約７０，０００ｎｇ ｈ／ｍＬまでの平均曲線下面積（AUC_{∞}）を有する血漿濃度時間曲線と、約３２から約４２時間の間の平均半減期（$t_{1/2}$）とを提供する、請求項３５記載の薬学的製剤。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００６７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００６７】
特に記載がないかぎり、本明細書において用いられるすべての技術および/または科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本発明の態様の実施または試験において、本明細書に記載のものと類似または同等の方法および材料を用いうるが、例示的な方法および/または材料を以下に記載する。矛盾する場合は、定義を含む本特許明細書が支配する。加えて、材料、方法、および実施例は例示にすぎず、必ずしも制限を意図するものではない。
[本発明1001]
式（I）による構造を有する酸化リン脂質を含み、熱軟化性担体をさらに含む、薬学的組成物：



(I)

式中、
R^1はC_{14}～C_{30}直鎖状または分枝状アルキルであり；
R^3はホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン、ホスファチチルエタノールアミン（phosphatitylethanolamine）-N-グルタル酸、およびホスファチジルセリンから選択され；
R^5は、H、負電荷、および、C_1～C_6直鎖状または分枝状アルキルから選択されるメンバーであり；かつ
X^1はC_2～C_6アルキレンである。
[本発明1002]
前記熱軟化性担体が、約40℃から約100℃の融点を有する、本発明1001の薬学的組成物。
[本発明1003]
前記熱軟化性担体が、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレングリコール誘導体、ワックス、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、本発明1001または1002の薬学的組成物。
[本発明1004]
前記熱軟化性担体がポロキサマーである、本発明1003の薬学的組成物。

[本発明1005]
前記ポロキサマーが、約2000から約18000ダルトンの分子量を有する、本発明1004の薬学的組成物。
[本発明1006]
前記ポロキサマーが、約7000から10000ダルトンの分子量を有する、本発明1005の薬学的組成物。
[本発明1007]
前記ポロキサマーが、約40から約90重量パーセントのポリエチレングリコールを含む、本発明1004から1006のいずれかの薬学的組成物。
[本発明1008]
前記ポロキサマーがポロキサマー188である、本発明1004の薬学的組成物。
[本発明1009]
前記熱軟化性担体が、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、またはそれらのコポリマーである、本発明1003の薬学的組成物。
[本発明1010]
前記熱軟化性担体がポリエチレングリコールである、本発明1009の薬学的組成物。
[本発明1011]
前記ポリエチレングリコールが、約2000から約8000ダルトンの分子量を有する、本発明1010の薬学的組成物。
[本発明1012]
前記ポリエチレングリコールが、約6000ダルトンの分子量を有する、本発明1011の薬学的組成物。
[本発明1013]
付着防止物質（anti-adherent agent）をさらに含む、本発明1001から1012のいずれかの薬学的組成物。
[本発明1014]
前記付着防止物質が、タルク、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、セルロース誘導体、ラクトース、ゼラチン、アルギナート、水酸化アルミニウム、酸化マグネシウム、クレー、アタパルガイト、ベントナイト、カラゲナン、コポビドン、ヘクトライト、ポリメタクリレート、ドクキュートナトリウム、エリスリトール、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、デキストレート（dextrate）、デンプン、酸化鉄、カオリン、シリケート、トウモロコシ粉、糖、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸水素塩、クエン酸塩、および二酸化チタンからなる群より選択される、本発明1013の薬学的組成物。
[本発明1015]
前記付着防止物質がタルクである、本発明1014の薬学的組成物。
[本発明1016]
前記付着防止物質対前記酸化リン脂質の重量比が約1：5から約5：1である、本発明1013から1015のいずれかの薬学的組成物。
[本発明1017]
前記付着防止物質対前記酸化リン脂質の前記重量比が約1：4から約1：1である、本発明1016の薬学的組成物。
[本発明1018]
前記付着防止物質対前記酸化リン脂質の前記重量比が約1：1である、本発明1017の薬学的組成物。
[本発明1019]
前記付着防止物質対前記酸化リン脂質の前記重量比が約1：4である、本発明1017の薬学的組成物。
[本発明1020]
前記薬学的組成物中の前記付着防止物質の濃度が、該薬学的組成物の全重量に対して約

1から約30重量パーセントの範囲内である、本発明1013から1019のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1021]

揺変剤、ゲル化剤、またはそれらの組み合わせをさらに含む、本発明1001から1020のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1022]

揺変剤をさらに含む、本発明1001から1020のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1023]

前記揺変剤が、フュームドシリカ、珪藻土、ゴム、セルロース誘導体、デンプン、ポリマー、乳化剤、およびクレー誘導体、アタパルガイト、雲母、合成フィロケイ酸マグネシウム、層状シリケート、修飾スメクタイト、ヘクトライト、および海泡石からなる群より選択される、本発明1022の薬学的組成物。

[本発明1024]

前記揺変剤がフュームドシリカである、本発明1023の薬学的組成物。

[本発明1025]

前記熱軟化性担体と前記揺変剤を合わせた重量に対する該揺変剤の濃度が、約0.25重量パーセントから約10重量パーセントである、本発明1021から1024のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1026]

液体充填組成物である、本発明1001から1025のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1027]

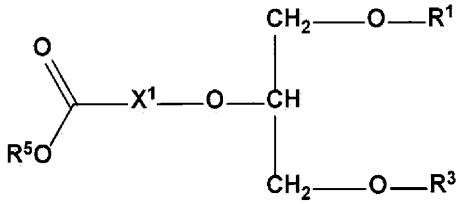
前記酸化リン脂質が1-ヘキサデシル-2-(4'-カルボキシブチル)-グリセロ-3-ホスホコリン（VB-201）である、本発明1001から1026のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1028]

前記酸化リン脂質がVB-208、VB-219、またはVB-221である、本発明1001から1026のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1029]

式（I）による構造を有する酸化リン脂質と熱軟化性担体とを含む薬学的組成物を生成するための方法であって、該熱軟化性担体を該熱軟化性担体の融点よりも高い温度まで加熱する段階、および、該酸化リン脂質を該熱軟化性担体と接触させて、それにより該薬学的組成物を得る段階を含む、方法：



(I)

式中、

R^1はC_{14}～C_{30}直鎖状または分枝状アルキルであり；

R^3は、ホスファチジルエタノールアミン、 ホスファチジルコリン、ホスファチチルエタノールアミン-N-グルタル酸、およびホスファチジルセリンから選択され；

R^5は、H、負電荷、および、C_1～C_6直鎖状または分枝状アルキルから選択されるメンバーであり；かつ

X^1はC_2～C_6アルキレンである。

[本発明1030]

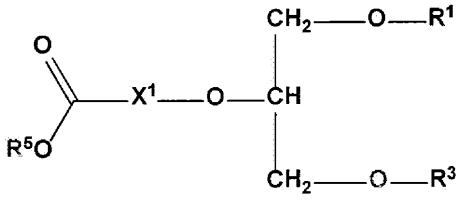
前記熱軟化性担体が、約40℃から約100℃の融点を有する、本発明1029の方法。

[本発明1031]

前記熱軟化性担体が、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレングリコール誘導体、ワックス、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される、本発明1029または本発明1030の方法。

[本発明1032]
前記熱軟化性担体がポロキサマーである、本発明1031の方法。
[本発明1033]
前記ポロキサマーが、約2000から約18000ダルトンの分子量を有する、本発明1032の方法。
[本発明1034]
前記ポロキサマーが、約7000から約10000ダルトンの分子量を有する、本発明1033の方法。
[本発明1035]
前記ポロキサマーが、約40から約90重量パーセントのポリエチレングリコールを含む、本発明1032の方法。
[本発明1036]
前記ポロキサマーがポロキサマー188である、本発明1032の方法。
[本発明1037]
前記熱軟化性担体が、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、およびそれらのコポリマーから選択されるメンバーである、本発明1029の方法。
[本発明1038]
前記熱軟化性担体がポリエチレングリコールである、本発明1037の方法。
[本発明1039]
前記ポリエチレングリコールが、約2000から約8000ダルトンの分子量を有する、本発明1038の方法。
[本発明1040]
前記ポリエチレングリコールが、約6000から約8000ダルトンの分子量を有する、本発明1039の方法。
[本発明1041]
前記酸化リン脂質を前記熱軟化性担体と接触させる前に、該酸化リン脂質を付着防止物質と共に摩砕する段階をさらに含む、本発明1029から1040のいずれかの方法。
[本発明1042]
前記付着防止物質が、タルク、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、セルロース誘導体、ラクトース、ゼラチン、アルギナート、水酸化アルミニウム、酸化マグネシウム、クレー、アタパルガイト、ベントナイト、カラゲナン、コポビドン、ヘクトライト、ポリメタクリレート、ドキュセートナトリウム、エリスリトール、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、デキストレート、デンプン、酸化鉄、カオリン、シリケート、トウモロコシ粉、糖、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸水素塩、クエン酸塩、および二酸化チタンから選択されるメンバーである、本発明1041の方法。
[本発明1043]
前記付着防止物質がタルクである、本発明1042の方法。
[本発明1044]
前記付着防止物質を前記酸化リン脂質と共に約1：5から約5：1の重量比で摩砕する、本発明1041から1043のいずれかの方法。
[本発明1045]
前記付着防止物質を前記酸化リン脂質と共に約1：4から約1：1の付着防止物質：酸化リン脂質の重量比で摩砕する、本発明1044の方法。
[本発明1046]
前記付着防止物質を前記酸化リン脂質と共に約1：1の重量比で摩砕する、本発明1045の方法。
[本発明1047]
前記付着防止物質を前記酸化リン脂質と共に約1：4の重量比で摩砕する、本発明1045の方法。

[本発明1048]
前記薬学的組成物中の前記付着防止物質の最終濃度が約1から約30重量パーセントである、本発明1041から1047のいずれかの方法。
[本発明1049]
前記熱軟化性担体を揺変剤、ゲル化剤、またはそれらの組み合わせと混合する段階をさらに含む、本発明1029から1048のいずれかの方法。
[本発明1050]
前記熱軟化性担体を揺変剤と混合する段階をさらに含む、本発明1029から1048のいずれかの方法。
[本発明1051]
該熱軟化性担体を前記酸化リン脂質と接触させる前に、前記熱軟化性担体を前記揺変剤と混合する前記段階を行う、本発明1050の方法。
[本発明1052]
前記揺変剤が、フュームドシリカ、珪藻土、ゴム、セルロース誘導体、デンプン、ポリマー、乳化剤、およびクレー誘導体、アタパルガイト、雲母、合成フィロケイ酸マグネシウム、層状シリケート、修飾スメクタイト、ヘクトライト、および海泡石からなる群より選択される、本発明1050または本発明1051の方法。
[本発明1053]
前記揺変剤がフュームドシリカである、本発明1052の方法。
[本発明1054]
前記熱軟化性担体と前記揺変剤を合わせた重量に対する該揺変剤の濃度が、約0.25重量パーセントから約10重量パーセントである、本発明1050から1053のいずれかの方法。
[本発明1055]
前記薬学的組成物をカプセルシェルに充填して、それによりカプセル剤を形成する段階をさらに含む、本発明1029から1054のいずれかの方法。
[本発明1056]
前記熱軟化性担体の融点よりも高い温度で前記充填を実施し、前記薬学的組成物が、該融点未満に冷却されると固体または半固体のマトリックスを形成する、本発明1055の方法。
[本発明1057]
前記カプセル剤が、ゼラチン、プルラン、デンプン、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）からなる群より選択されるシェル材料を含む、本発明1055または1056の方法。
[本発明1058]
前記シェル材料がゼラチンである、本発明1057の方法。
[本発明1059]
前記酸化リン脂質が1-ヘキサデシル-2-(4'-カルボキシブチル)-グリセロ-3-ホスホコリン（VB-201）である、本発明1029から1058のいずれかの方法。
[本発明1060]
前記酸化リン脂質がVB-208、VB-219、またはVB-221である、本発明1029から1058のいずれかの方法。
[本発明1061]
本発明1055から1060のいずれかの方法によって調製した、液体充填カプセル剤。
[本発明1062]
式（I）による構造を有する酸化リン脂質を含み、固体または半固体のマトリックスをさらに含み、該マトリックスが熱軟化性担体を含む、液体充填カプセル剤：



(I)

式中、
R^1はC_{14}～C_{30}直鎖状または分枝状アルキルであり；
R^3は、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン、ホスファチチルエタノールアミン-N-グルタル酸、およびホスファチジルセリンから選択され；
R^5は、H、負電荷、および、C_1～C_6直鎖状または分枝状アルキルから選択されるメンバーであり；かつ
X^1はC_2～C_6アルキレンである。

[本発明1063]
前記熱軟化性担体が、約40℃から約100℃の範囲内の融点を有する、本発明1062のカプセル剤。

[本発明1064]
前記熱軟化性担体が、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレングリコール誘導体、ワックス、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、本発明1062または本発明1063のカプセル剤。

[本発明1065]
前記ポリアルキレングリコールが、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、およびそれらのコポリマーからなる群より選択される、本発明1064のカプセル剤。

[本発明1066]
前記熱軟化性担体がポロキサマーである、本発明1065のカプセル剤。

[本発明1067]
前記ポロキサマーが、約2000から約18000ダルトンの範囲内の分子量を有する、本発明1066のカプセル剤。

[本発明1068]
前記ポロキサマーが、約7000から約10000ダルトンの範囲内の分子量を有する、本発明1067のカプセル剤。

[本発明1069]
前記ポロキサマーが、約40から約90重量パーセントのポリエチレングリコールを含む、本発明1066から1068のいずれかのカプセル剤。

[本発明1070]
前記ポロキサマーがポロキサマー188である、本発明1066のカプセル剤。

[本発明1071]
前記熱軟化性担体がポリエチレングリコールである、本発明1065のカプセル剤。

[本発明1072]
前記ポリエチレングリコールが、約2000から約8000ダルトンの範囲内の分子量を有する、本発明1071のカプセル剤。

[本発明1073]
前記ポリエチレングリコールが、約6000ダルトンから約8000ダルトンの分子量を有する、本発明1072のカプセル剤。

[本発明1074]
ゼラチン、プルラン、デンプン、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）からなる群より選択されるシェル材料を含む、本発明1062から1073のいずれかのカプセル剤。

[本発明1075]
前記シェル材料がゼラチンである、本発明1074のカプセル剤。

[本発明1076]
前記マトリックスが付着防止物質をさらに含む、本発明1062から1075のいずれかのカプセル剤。
[本発明1077]
前記付着防止物質が、タルク、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、セルロース誘導体、ラクトース、ゼラチン、アルギナート、水酸化アルミニウム、酸化マグネシウム、クレー、アタパルガイト、ベントナイト、カラゲナン、コポビドン、ヘクトライト、ポリメタクリレート、ドキュセートナトリウム、エリスリトール、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、デキストレート、デンプン、酸化鉄、カオリン、シリケート、トウモロコシ粉、糖、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸水素塩、クエン酸塩、および二酸化チタンからなる群より選択される、本発明1076のカプセル剤。
[本発明1078]
前記付着防止物質がタルクである、本発明1077のカプセル剤。
[本発明1079]
前記付着防止物質対前記酸化リン脂質の重量比が約1：5から約5：1の範囲内である、本発明1077または本発明1078のカプセル剤。
[本発明1080]
前記付着防止物質対前記酸化リン脂質の前記重量比が約1：4から約1：1の範囲内である、本発明1079のカプセル剤。
[本発明1081]
前記付着防止物質対前記酸化リン脂質の前記重量比が約1：1である、本発明1080のカプセル剤。
[本発明1082]
前記付着防止物質対前記酸化リン脂質の前記重量比が約1：4である、本発明1080のカプセル剤。
[本発明1083]
前記マトリックス中の前記付着防止物質の濃度が、約1から約30重量パーセントの範囲内である、本発明1076から1082のいずれかのカプセル剤。
[本発明1084]
前記マトリックスが、揺変剤、ゲル化剤、またはそれらの組み合わせをさらに含む、本発明1062から1083のいずれかのカプセル剤。
[本発明1085]
前記マトリックスが揺変剤をさらに含む、本発明1062から1083のいずれかのカプセル剤。
[本発明1086]
前記揺変剤が、フュームドシリカ、珪藻土、ゴム、セルロース誘導体、デンプン、ポリマー、乳化剤、およびクレー誘導体、アタパルガイト、雲母、合成フィロケイ酸マグネシウム、層状シリケート、修飾スメクタイト、ヘクトライト、および海泡石からなる群より選択される、本発明1085のカプセル剤。
[本発明1087]
前記揺変剤がフュームドシリカである、本発明1086のカプセル剤。
[本発明1088]
前記熱軟化性担体と前記揺変剤を合わせた重量に対する該揺変剤の濃度が、約0.25重量パーセントから約10重量パーセントである、本発明1085から1087のいずれかのカプセル剤。
[本発明1089]
約1mgから約100mgの酸化リン脂質を含む、本発明1062から1088のいずれかのカプセル剤。
[本発明1090]

前記酸化リン脂質が1-ヘキサデシル-2-(4'-カルボキシブチル)-グリセロ-3-ホスホコリン（VB-201）である、本発明1062から1089のいずれかのカプセル剤。
[本発明1091]
前記酸化リン脂質がVB-208、VB-219、またはVB-221である、本発明1062から1089のいずれかのカプセル剤。
[本発明1092]
20mgのVB-201を含む、本発明1090のカプセル剤。
[本発明1093]
40mgのVB-201を含む、本発明1090のカプセル剤。
[本発明1094]
60mgのVB-201を含む、本発明1090のカプセル剤。
[本発明1095]
80mgのVB-201を含む、本発明1086のカプセル剤。
[本発明1096]
サイズ0のカプセル剤である、本発明1062から1095のいずれかのカプセル剤。
[本発明1097]
熱軟化性担体；
約1mgから約100mgのVB-201；
約1：5から5：1（付着防止物質：VB-201）の重量比の付着防止物質；および
該熱軟化性担体と揺変剤を合わせた重量に対して約0.25重量パーセントから約10重量パーセントの濃度の該揺変剤
を含む、液体充填カプセル剤。
[本発明1098]
熱軟化性担体；
約1mgから約100mgのVB-201；
約1：5から5：1（タルク：VB-201）の重量比のタルク；および
該熱軟化性担体と揺変剤を合わせた重量に対して約0.5重量パーセントから約5重量パーセントの濃度の該揺変剤
を含む、本発明1097の液体充填カプセル剤。
[本発明1099]
ポロキサマーおよびポリエチレングリコールから選択され、該ポリエチレングリコールが約6000から約8000の分子量を有する、熱軟化性担体；
約20mgから約100mgのVB-201；
約1：4から約1：1（タルク：VB-201）の重量比のタルク；ならびに
該熱軟化性担体と揺変剤を合わせた重量に対して約0.5重量パーセントから約5重量パーセントの濃度の該揺変剤
を含む、本発明1098の液体充填カプセル剤。
[本発明1100]
前記熱軟化性担体がポロキサマー188である、本発明1097から1099のいずれかの液体充填カプセル剤。
[本発明1101]
前記揺変剤がフュームド二酸化ケイ素である、本発明1097から1100のいずれかの液体充填カプセル剤。
[本発明1102]
20mgのVB-201；
20mgの付着防止物質；
12mgの揺変剤；および
388mgの熱軟化性担体
を含む、本発明1062の液体充填カプセル剤。
[本発明1103]

20mgのVB-201；
20mgのタルク；
12mgのフュームドシリカ；および
388mgのポロキサマー188
を含む、本発明1102の液体充填カプセル剤。
[本発明1104]
40mgのVB-201；
40mgの付着防止物質；
12mgの揺変剤；および
388mgの熱軟化性担体
を含む、本発明1062の液体充填カプセル剤。
[本発明1105]
40mgのVB-201；
40mgのタルク；
12mgのフュームド二酸化ケイ素；および
388mgのポロキサマー
を含む、本発明1104の液体充填カプセル剤。
[本発明1106]
40mgのVB-201；
10mgの付着防止物質；
4mgの揺変剤；および
396mgの熱軟化性担体
を含む、本発明1062の液体充填カプセル剤。
[本発明1107]
40mgのVB-201；
10mgのタルク；
4mgのフュームド二酸化ケイ素；および
396mgのポロキサマー188
を含む、本発明1106の液体充填カプセル剤。
[本発明1108]
80mgのVB-201；
80mgの付着防止物質；
12mgの揺変剤；および
388mgの熱軟化性担体
を含む、本発明1062の液体充填カプセル剤。
[本発明1109]
80mgのVB-201；
80mgのタルク；
12mgのフュームドシリカ；および
388mgのポロキサマー188
を含む、本発明1108の液体充填カプセル剤。
[本発明1110]
80mgのVB-201；
20mgの付着防止物質；
4mgの揺変剤；および
396mgの熱軟化性担体
を含む、本発明1062の液体充填カプセル剤。
[本発明1111]
80mgのVB-201；
20mgのタルク；

4mgのフュームド二酸化ケイ素；および
396mgのポロキサマー188
を含む、本発明1110の液体充填カプセル剤。
[本発明1112]
炎症性疾患または炎症性障害の処置において用いるための、本発明1001から1028のいずれかの薬学的組成物または本発明1062から1111のいずれかの液体充填カプセル剤。
[本発明1113]
それを必要としている対象に、本発明1001から1028のいずれかの薬学的組成物または本発明1062から1111のいずれかの液体充填カプセル剤を投与する段階を含む、炎症性疾患または炎症性障害を処置する方法。
[本発明1114]
前記炎症性疾患または前記炎症性障害が、内因性の酸化脂質に関連する、本発明1113の方法。
[本発明1115]
前記炎症性疾患または前記炎症性障害が、特発性炎症性疾患または特発性炎症性障害、慢性炎症性疾患または慢性炎症性障害、急性炎症性疾患または急性炎症性障害、自己免疫疾患または自己免疫障害、感染性疾患または感染性障害、炎症性悪性疾患または炎症性悪性障害、炎症性移植関連疾患または炎症性移植関連障害、炎症性変性疾患または炎症性変性障害、過敏症に関連する疾患または障害、炎症性心血管疾患または炎症性心血管障害、炎症性脳血管疾患または炎症性脳血管障害、末梢血管疾患または末梢血管障害、炎症性腺性疾患または炎症性腺性障害、炎症性胃腸疾患または炎症性胃腸障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害、炎症性肝疾患または炎症性肝障害、炎症性神経疾患または炎症性神経障害、炎症性筋骨格疾患または炎症性筋骨格障害、炎症性腎疾患または炎症性腎障害、炎症性生殖疾患または炎症性生殖障害、炎症性全身性疾患または炎症性全身性障害、炎症性結合組織疾患または炎症性結合組織障害、炎症性腫瘍、壊死、炎症性インプラント関連疾患または炎症性インプラント関連障害、炎症性加齢過程、免疫不全疾患または免疫不全障害、増殖性疾患または増殖性障害、および炎症性肺疾患または炎症性肺障害からなる群より選択される、本発明1113の方法。
[本発明1116]
前記疾患または前記障害が、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患、アテローム性動脈硬化症、および動脈の炎症からなる群より選択される、本発明1115の方法。
[本発明1117]
前記酸化リン脂質がVB-201であり、かつ、前記薬学的組成物または前記液体充填カプセル剤が、ヒト対象に経口投与された場合に約1,000ng/mLから約1,600ng/mLのVB-201の平均最大血漿濃度（C_{max}）を提供する、本発明1001から1028のいずれかの薬学的組成物または本発明1062から1111のいずれかの液体充填カプセル剤。
[本発明1118]
ヒト対象に経口投与された場合に、約5時間（h）から約10hの、VB-201の平均最大血漿濃度までの時間中央値（median time）（T_{max}）を提供する、本発明1117の薬学的組成物または液体充填カプセル剤。
[本発明1119]
ヒト対象に経口投与された場合に、約45,000から約70,000ng h/mLまでの平均曲線下面積（AUC_{∞}）を有する血漿濃度時間曲線を提供する、本発明1117または1118の薬学的組成物または液体充填カプセル剤。
[本発明1120]
ヒト対象に経口投与された場合に約32から約42時間の間の平均終末相半減期（$t_{1/2}$）を提供する、本発明1117から1119のいずれかの薬学的組成物または液体充填カプセル剤。
[本発明1121]
ヒト対象に約40mgのVB-201の単一経口用量で経口投与された場合に、約1,000ng/mLから約1,600ng/mLのVB-201の平均最大血漿濃度（C_{max}）と、約5時間から約10時間の、VB-201

の平均最大血漿濃度までの時間中央値（T_{max}）とを提供する、VB-201を含む薬学的製剤。

[本発明1122]

ヒト対象に約40mgのVB-201の単一経口用量で経口投与された場合に、約45,000から約70,000ng h/mLまでの平均曲線下面積（AUC_{∞}）を有する血漿濃度時間曲線と、約32から約42時間の間の平均半減期（$t_{1/2}$）とを提供する、本発明1121の薬学的製剤。