

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6211603号
(P6211603)

(45) 発行日 平成29年10月11日 (2017.10.11)

(24) 登録日 平成29年9月22日 (2017.9.22)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/121 (2006.01)
 A 6 1 K 31/352 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4525 (2006.01)
 A 6 1 K 47/24 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/121
 A 6 1 K 31/352
 A 6 1 K 31/4525
 A 6 1 K 47/24
 A 6 1 P 1/04

請求項の数 12 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-513962 (P2015-513962)
 (86) (22) 出願日 平成25年5月22日 (2013.5.22)
 (65) 公表番号 特表2015-518862 (P2015-518862A)
 (43) 公表日 平成27年7月6日 (2015.7.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/NZ2013/000086
 (87) 国際公開番号 W02013/176555
 (87) 国際公開日 平成25年11月28日 (2013.11.28)
 審査請求日 平成28年5月13日 (2016.5.13)
 (31) 優先権主張番号 600146
 (32) 優先日 平成24年5月22日 (2012.5.22)
 (33) 優先権主張国 ニュージーランド (NZ)

(73) 特許権者 514298140
 ハロルド・ゴードン・ケイヴ
 ニュージーランド・3024・ハミルトン
 ・プライベート・バッグ・アレクサンドラ
 ・ストリート・85・ケービーエムジー・
 センター・レベル・12内
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100064908
 弁理士 志賀 正武
 (74) 代理人 100089037
 弁理士 渡邊 隆
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クルクミンを含有する改善された複合体および組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リン脂質並びにクルクミン又はデメトキシクルクミンおよびビスデメトキシクルクミンから成る群から選択されるクルクミン誘導体を含む複合体であって、前記リン脂質の一部または全てが海産リン脂質であることを特徴とする、複合体。

【請求項 2】

前記リン脂質が D H A および / または E P A を含む、請求項 1 に記載の複合体。

【請求項 3】

前記複合体中の前記リン脂質の少なくとも一部がホスファチジルコリンを含む、請求項 1 から 2 の何れか 1 項に記載の複合体。

【請求項 4】

複合体中のリン脂質のある量が、レシチンから供給される、請求項 1 から 3 の何れか 1 項に記載の複合体。

【請求項 5】

ピペリンおよび / またはケルセチンも含む、請求項 1 から 4 の何れか 1 項に記載の複合体。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 の何れか 1 項に記載の複合体を含む、組成物。

【請求項 7】

海産物油を含む、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記海産物油が、20% w/w を超えるリン脂質を含有する、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

ポリ不飽和脂肪酸 DHA および / または EPA のさらなる供給源を含む、請求項 6 から 8 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

アジュバントを含む、請求項 6 から 9 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

ケルセチンおよび / またはピペリンを含む、請求項 6 から 10 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

請求項 1 から 5 の何れか 1 項に記載の複合体を調製する方法であって、

a) 第一の溶液を生成させるために、溶媒中である量のクルクミン又はデメトキシクルクミンおよびビスデメトキシクルクミンから成る群から選択されるクルクミン誘導体を溶解させ；

b) 第二の溶液を生成させるために、ある量の海産リン脂質と前記第一の溶液を混合し；

c) 前記複合体を生成させるために、前記第二の溶液を処理し；

d) 前記溶媒から前記複合体を分離する、
段階を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、クルクミンのバイオアベイラビリティにおける、およびこれに関する改善、およびクルクミンのバイオアベイラビリティを改善する複合体および組成物を作製する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

クルクミンは、スパイスターメリック中に存在する化合物である。クルクミンは、多くの研究において、抗酸化、抗炎症性、抗増殖性および抗血管形成活性などの薬理学的効果を有することが示されている。そのようなものとして、クルクミンは、癌、心疾患、糖尿病、クローン病および様々な神経性疾患などの疾患に対処するための標的に相当する。このため、過去 20 から 30 年間にわたりクルクミンに対する意義深い研究があった。

【0003】

クルクミンの重要な長所は、カレーなどの食物中のスパイスとして数世紀にわたり使用されている天然化合物であるがゆえに幅広く受け入れられていることである。さらなる長所は、高用量であっても副作用がほぼないことである。また、これは、調達費用が比較的安く、室温で良好に保存される。

【0004】

これらの長所にもかかわらず、まだ取り組むべき最重要課題は、動物においてバイオアベイラビリティが低いというクルクミンの周知の問題である。これは、溶解度に乏しく、ゆえに吸収性に乏しく、身体から排出されおよび / または迅速に代謝されることを含む要因の組み合わせのためであると考えられる。

【0005】

過去には、この低溶解性が少なくともインビトロ実験において克服されたが、これは、クルクミンの溶解性向上を促進する DMSO または Tween 80 などの担体を添加することによる。しかし、主に DMSO などの担体は、味を不快なものとし、製造費用および工程を付加し、クルクミンが（消費者が好む）天然産物であるという長所を損なうので、治療薬におけるこれらの担体の添加は適切な道理ではない。

【0006】

クルクミンと油を組み合わせることによって、クルクミンの全身系への取り込みが改善され得る。しかし、クルクミンは油と結合しないので、混合後に懸濁液から脱落する。クルクミンおよび油の混合物を激しく攪拌することにより、ごく一部が可溶化されるため、僅かに改善した生成物が提供され得る。しかし、クルクミンが時間経過とともに沈降するので保存可能期間は限定される。クルクミンおよび油の混合物をいかに激しく混合するかにかかわらず、生成物を遠心することにより、クルクミンおよび油の殆どが効率的に分離される。

【0007】

吸収/安定性が乏しいという問題を克服し、クルクミンの有益な効果を最大化しようと、過去数十年にわたり多くのアプローチが研究されてきた。これらには、リポソーム性またはリン脂質構造、ナノ粒子および構造類似体の調製が含まれる。Anandら、Mol. Pharmaceutics, 2007, 4(6), 807-818は、これらの様々なアプローチの優れた概説を提供する。

10

【0008】

例えば、WO2007/101551は、植物または合成起源の脂質を用いたクルクミンとのリン脂質複合体を記載する。クルクミンと脂質とのモル比が高い場合、得られる複合体中でクルクミンが約16.9%となった。しかし、得られる生成物は、粘性のあるろう状物質であった。このため、カプセル化するのは実質的に不可能となり、ゆえに、この生成物は殆ど確実に錠剤形態で提供される。錠剤は、製造の観点から複合体の送達に適切な形態であるものの、カプセル化は、特に油性の処方物に対してより魅力的な選択肢であり得る。カプセル化が容易に達成可能であるのは、得られる複合体溶液の粘性が高すぎない場合のみであることが多い。

20

【0009】

多くの研究グループが探索している異なる手段は、クルクミンをアジュバントと合わせることである。ピペリン、ケルセチンまたはオメガ-3ポリ不飽和脂肪酸、例えばドコサヘキサエン酸(DHA)および/またはエイスコサペンタエン酸(eicosapentaenoic acid)(EPA)などのような化合物は、最近、クルクミンと組み合わせ使用される場合、相乗的な治療効果を生じさせることが示されたが、正確な作用機構はまだ不明である。これらのアプローチはAnandら、2007でも概説されている。

30

【0010】

クルクミンの相乗作用は、DHAおよびEPAを含むポリ不飽和脂肪酸の比較的小さいサブセット(約8)に限定されるとも考えられているが、それは、これらの脂肪酸の炭素鎖長が20以上であるからである。これにより、身体がそれらを容易に吸収できるようになる。これは、18の炭素鎖長を有するリノール酸などの他の脂肪酸と同等である。

【0011】

例えば、Altenburgら、BMC Cancer 2011, 11;149は、多数の乳癌細胞株の阻害におけるDHAおよびクルクミンの相乗作用を記載する。ここで、阻害されている乳癌細胞株のタイプに依存して、DHAとクルクミンとの最適比がおおよそ2:1から1:1であったことが報告された。

40

【0012】

さらなる研究において、Swamyら、Nutrition and Cancer 2008, 60:S1, 81-89は、約2.5:1(DHA対クルクミン)の比で、膵臓癌細胞の一形態であるBxPC-3細胞におけるアポトーシスに対して最大効果が示されたことを報告した。

【0013】

従って、クルクミンとアジュバント、例えばDHAなどとの最適比に対して処方者に指針を与える理論的な情報があるものの、(所望される的確な治療効果に依存して異なり得る)所望の比を保持し、同時にクルクミンの不安定性、不溶性および乏吸収性、ならびに

50

好ましい粘度の要件など、組成物の他の要因の周辺の問題にも対応しようとする組成物を処方することは困難であり得ることが多い。

【 0 0 1 4 】

例えば、DHAとクルクミンとの間の所望のモル比（および濃度）を達成しようとする試みにおいて、これにより粘度がより高くなり得、同様に製造に対してカプセル化を選択することが困難となり得る。

【 0 0 1 5 】

従って、ある一定の長所にもかかわらず、クルクミンのバイオアベイラビリティおよび治療効果、クルクミンの負荷量向上能、得られる組成物の安定性ならびに好都合な剤形で薬剤を製造する簡便性／費用について改善することが依然として非常に必要とされている。

10

【 0 0 1 6 】

本発明の目的は、前述の問題の1以上に対処すること、または少なくとも公衆に有用な選択肢を提供することである。

【 0 0 1 7 】

本明細書中で引用するあらゆる特許または特許出願を含め、参考文献は全て、参照により本明細書によって組み込まれる。何らかの参考文献が先行技術を構成することを受け入れるものではない。参考文献の論考はそれらの著者が主張することを述べ、出願者は、引用する書類の正確性および適切性に疑義を唱える権利を保有する。多くの先行技術刊行物が本明細書中に対して参照されるものの、この参考文献をもって、これらの書類の何れかが、ニュージーランドにおける、または何らかの他の国における当技術分野での共通の一般的知識の一部を形成することにはならないことが明らかに理解されよう。

20

【 0 0 1 8 】

本明細書を通じて、「含む (comprise)」という語またはその変形物、例えば「含む (comprises)」または「含む (comprising)」などは、述べられる要素、整数もしくは段階または要素整数もしくは段階の群を含むことを意味するものであり、あらゆる他の要素、整数もしくは段階または要素、整数もしくは段階の群の排除を意味するものではないことを理解されたい。

【 0 0 1 9 】

本発明のさらなる態様および長所は、単なる例として与えられる次の記載から明らかになるだろう。

30

【発明の概要】

【 0 0 2 0 】

本発明の第一の態様によると、リン脂質およびクルクミンを含む複合体であって、リン脂質が海産物油由来であることを特徴とする複合体が提供される。

【 0 0 2 1 】

本発明のさらなる態様によると、リン脂質およびクルクミンを含む複合体であって、リン脂質が海産物油およびレシチン由来であることを特徴とする複合体が提供される。

【 0 0 2 2 】

本発明のさらなる態様によると、リン脂質およびクルクミンを伴う複合体を含む組成物であって、複合体中のリン脂質が海産物油由来であることを特徴とする組成物が提供される。

40

【 0 0 2 3 】

本発明のさらなる態様によると、実質的に本明細書中の上記のような複合体または組成物を調製する方法であって、

- a) 溶媒中である量のクルクミンを溶解させることによって第一の溶液を生成させ；
- b) 海産物油由来のある量のリン脂質と第一の溶液を混合することによってさらなる溶液を生成させ；
- c) 複合体を生成させるために、そのさらなる溶液を処理し；
- d) 溶媒から複合体を分離する、

50

段階を含む、方法を提供する。

【 0 0 2 4 】

本発明のさらなる態様によると、実質的に本明細書中の上記のような組成物を用いた処置の方法が提供され、その組成物は、次の状態のうち1つに対して、処置もしくは予防を行うために、または少なくとも補完処置または予防を提供するために使用される：

- ・ 癌、
- ・ 心疾患、
- ・ 糖尿病、
- ・ クローン病および
- ・ 様々な神経性疾患。

10

【 0 0 2 5 】

本発明は、驚くべきことに、および有利に、リン脂質含量が高く、DHAおよびEPAなどのポリ不飽和脂肪酸に天然に富む海産物油由来のリン脂質の巧妙な使用の恩恵を受ける。簡潔には、本発明は、

- 海産物油由来のリン脂質を用いて安定な複合体の形成を可能にし、安定な複合体を形成させることによって成分の分離を阻止し（従って、本発明はクルクミンの効果的な吸収を確実にする。）、

- 高レベルのリン脂質および、同様に高レベルのポリ不飽和脂肪酸、例えばDHAおよびEPAなどを提供する（海産物油リン脂質の尾部においてのように本質的に存在する。）。これは、脂肪酸レベルを向上させ、従ってクルクミンと脂肪酸との所望のモル比の達成を促し、同様にこれは、これらの脂肪酸とクルクミンとの間で見られる相乗的效果を提供するために有益である。

20

【 0 0 2 6 】

この明細書を通じて、海産物油という用語は、魚類および甲殻類などの海産生物由来の何らかの油を意味すると解釈すべきであり、この油は、ポリ不飽和脂肪酸の少なくとも1つのタイプを含有するリン脂質（単数または複数）を含む。

【 0 0 2 7 】

このような海産物油のいくつかの具体例としては、イガイ油、オキアミ油、サーモン油、イカ油などが挙げられる。海産物油の別の例は、魚卵、繰り返しになるがおそらく魚類または甲殻類由来の油であり得る。

30

【 0 0 2 8 】

上記で例示されたこれらなどの海産物油は、有益に、比較的高いリン脂質含量を有する。従って、これらは、有益に、下記でさらに論じるように、クルクミンとリン脂質および脂肪酸との好ましいモル比の達成を促すために本発明に対して使用され得る。上記で例示されるものなどの海産物油を用いることによって、本複合体はまた、有益に、海産物油由来の脂質中に存在するクルクミンとともにDHAまたはEPAなどのオメガ - 3 脂肪酸によってもたらされる相乗的治療効果も提供する。

【 0 0 2 9 】

当然のことながら、最初に（例えばアセトン沈殿により）海産物油からリン脂質を抽出し、次いで続いてクルクミンに添加して（海産物油の残存成分を差し引く。）、複合体を形成させることが可能である。このような場合において、リン脂質の沈殿後、ろう状の物質が生じ得、次にこれを希釈剤で薄め得、その後クルクミンと複合体化させる。

40

【 0 0 3 0 】

好ましくは、本組成物は海産物油を含む。これは、海産物油の成分の多くがクルクミンの治療有効性または安定性を改善し得る可能性があるので、好ましい選択肢である。例えば、イガイ油は、約91種類の様々なタイプの脂肪酸を有する。

【 0 0 3 1 】

脂肪酸DHAおよび/またはEPAとクルクミンとの間のこの相乗作用が非常に長い間知られているにもかかわらず、産業界では、クルクミンを海産物油起源のリン脂質と実際に複合体化するという本発明に至った者はいなかった。今まで、研究者らが明らかにした

50

のはDHA / オメガ3をクルクミンと組み合わせることのみであり、しかし、このような成分に富むリン脂質とクルクミンを実際に複合体化させ、それによって単一成分で2つの有益な効果を達成すること（すなわち、脂肪酸の間の相乗作用およびまたリン脂質との複合体形成から利益を得ること）は考えていなかった。

【0032】

一方で、研究者らは、最初に、クルクミンを複合体化するためにダイズレシチン油などの植物油を使用することを検討した。ダイズリン脂質は、ヒトにおいて非常によく吸収されることが知られており、高投与量でもインビボで動物において慢性効果が全く示されないの、このクルクミン複合体化の要となるものであったと考えられる。また、それは、ダイズ油に存在するリノール酸のような豊富な量のポリ不飽和脂肪酸によって、心疾患のような疾患のリスクを低下させるための魅力的な選択肢となった。けれども、大きな欠点は、植物油中の（リノール酸酸のような）短鎖の脂肪酸およびクルクミンとの相乗作用が報告されていないことである。

10

【0033】

本明細書を通じて、リン脂質という用語は、疎水性の尾部および親水性の頭部を含む何らかのタイプの脂質を意味すると解釈すべきである。本発明の文脈において、リン脂質は、クルクミンを保護するため、ミセル複合体を形成させるために使用される。

【0034】

好ましくは、海産物油は、20% w / wを超えるリン脂質を含有する。サーモン油、イガイ油、オキアミ油およびイカ油などの海産物油は全て、リン脂質含量が20%を上回ることが知られている。リン脂質レベルが高いある特に好ましい海産物油は、約65% w / wリン脂質レベルであるイガイ油である。

20

【0035】

最も好ましくは、海産物油は、およそ40% w / wのリン脂質を含有する。

【0036】

より好ましくは、リン脂質は、ホスファチジルコリン（PC）、ホスファチジン酸（PA）、ホスファチジルエタノールアミン（PE）、ホスファチジルセリン（PS）、ホスファチジルイノシトール（PI）、ホスファチジルイノシトールリン酸（PIP）、ホスファチジルイノシトール2リン酸（PIP2）およびホスファチジルイノシトール3リン酸（PIP3）からなる群から選択される。

30

【0037】

最も好ましくは、本複合体中のリン脂質の少なくとも一部はホスファチジルコリン（PC）である。これは、PCが一般に使用されるリン脂質であり、産業界でよく理解されているからである。しかし、潜在的にリン脂質の何れか1つまたは組み合わせを本発明とともに使用し得る。

【0038】

繰り返しになるが、PCおよびPIの両方を有する海産物油の良好な例としては、イガイ油、オキアミ油およびサーモン油が挙げられる。

【0039】

あるいは、リン脂質は、幅広いクラスのホスホスフィンゴ脂質から選択される。

40

【0040】

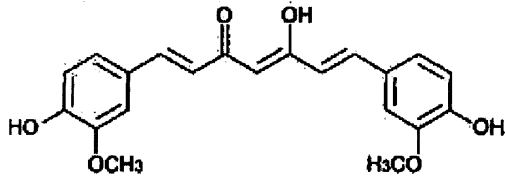
この代替的な実施形態において、リン脂質は、セラミドホスホリルコリンまたはセラミドホスホリルエタノールアミン（それぞれ、スフィンゴミエリン、SPHまたはCer-PE）およびセラミドホスホリリピッド（phosphorylipid）からなる群から選択される。

【0041】

本明細書を通じて、クルクミンという用語は、何らかのクルクミノイドを意味するものと解釈すべきである。クルクミノイドは、単純に、下記の構造で示されるようなクルクミンであり得るか、または化合物の安定性または他の薬物動態学的特性を改善する様々な化学基を有するクルクミンの誘導体であり得る。

50

【化 1】



【 0 0 4 2 】

クルクミンは、ターメリックなどの天然源から単離され得るか、または一連の技術を通じて合成により調製され得る。

10

【 0 0 4 3 】

最も好ましくは、デメトキシクルクミンが使用される。C u o m o ら、J . N a t . P r o d . 2 0 1 1 , 7 4 6 6 4 - 6 6 9 において、リン脂質処方物が、クルクミンの場合よりもデメトキシ化クルクミノイドの吸収を顕著に向上させたことが示され、従って、本発明での使用に特に適用可能である。一般に使用されるさらなる代替的クルクミンは、ビスデメトキシクルクミンである。

【 0 0 4 4 】

しかし、現在公知であるにせよまたは将来開発されるにせよ、クルクミンのあらゆる他の形態を本発明の範囲から逸脱することなく本発明の一部として使用し得る。

20

【 0 0 4 5 】

好ましくは、本複合体は 1 % w / w を上回るクルクミンを含む。

【 0 0 4 6 】

好ましくは、本複合体は、1 から 1 5 % w / w の間のクルクミンを含む。

【 0 0 4 7 】

既に論じたように、より高い濃度および負荷量のクルクミンは、身体へのクルクミンの吸収を向上させるという最終目的を改善するための 1 つの戦略である。

【 0 0 4 8 】

より好ましくは、本複合体は、およそ 2 から 8 % w / w の間のクルクミンを含む。本発明の複体内で 8 % 超にクルクミンレベルを向上させることが確かに可能である。これは、本明細書中でさらに論じる。

30

【 0 0 4 9 】

本複合体中のモル比の好ましい例

最も好ましくは、本複合体中のクルクミンとポリ不飽和脂肪酸とのモル比は、約 1 : 2 から 2 0 : 1 の範囲である。

【 0 0 5 0 】

最も好ましくは、本複合体中のクルクミンとポリ不飽和脂肪酸とのモル比は、約 1 : 2 から 5 : 1 の範囲である。

【 0 0 5 1 】

A l t e n b u r g および S w a m y を参照して既に論じたように、実験が行われた癌細胞株に対して最も有効な相乗作用をもたらす最も好ましいモル比が約 2 . 5 対 1 (D H A 対クルクミン) であったことを示す報告がある。しかし、2 0 : 1 を上回るより高い比 (D H A および / または E P A などの他の脂肪酸対クルクミン) も相乗作用を示すことが明らかであるが、それほどではない。特定の治療用途 (例えば標的としようとする癌細胞のタイプ) に依存して、相乗作用を増強するモル比が変動し得る可能性は十分にある。

40

【 0 0 5 2 】

最も好ましくは、クルクミンと海産物油由来のリン脂質との比は、およそ 1 : 5 から 1 : 2 0 の間である。

【 0 0 5 3 】

このような好ましい比は、発明者により行われた試行例で効果的に作用することが分か

50

っており、クルクミンとリン脂質との適切な複合体化をもたらすことがよく示されているので有益である。例えば、W O 2 0 0 7 / 1 0 1 5 5 1 は、クルクミンとリン脂質との比が 1 : 4 という高いものである場合、安定な複合体において最大 1 6 % w / w のクルクミンが達成され得ることを実施例 4 で示すことを提供する。明らかに、リン脂質の量をこの比で増加させる場合、安定な複合体を達成し得る。

【 0 0 5 4 】

クルクミンとリン脂質との 1 : 1 0 の比がいかに特に好ましいかの例を下記で提供する。

【 0 0 5 5 】

イガイ油は、およそ 6 5 % w / w リン脂質を有し、約 2 4 % w / w E P A および 1 3 % D H A も含有し、全部で約 3 7 から 3 8 % のポリ不飽和脂肪酸であり、その大部分がリン脂質に結合する。従って、4 k g のクルクミンを 1 0 0 k g (およそ 1 0 0 L) のイガイ油に添加することであった場合、得られる複合体においておよそ 1 : 1 6 (クルクミン対リン脂質) の比が達成され得、その複合体中で約 4 0 g / L (または 4 % w / w) クルクミンを提供し得る。

【 0 0 5 6 】

研究から、(インビトロでの試行により示唆される) 身体におけるクルクミンの治療効果は僅か約 1 0 μ M (3 m g / L クルクミン) であることが示される。従って、この組成物は、大幅に過剰なクルクミンを提供し得、またこの大部分が、すでに論じられるとおりインビボで吸収され得ない。これは、発明者らにより行われた研究に基づき、添加されるクルクミンの 1 0 0 % 近くがリン脂質と複合体化可能であることを想定する。

【 0 0 5 7 】

同様に、この例は、約 1 1 : 1 の脂肪酸 (すなわち D H A および E P A を合わせたもの) とクルクミンのモル比を提供する。D H A とクルクミンとの具体的なモル比は、約 4 : 1 であり、E P A とクルクミンの場合は 8 : 1 である。上述のとおり、これは、相乗的効果をもたらすことが示される、D H A とクルクミンとの、例示される好ましいモル比内である。しかし、例えば、最も有効な相乗効果を有することが示される、約 2 . 5 : 1 D H A 対クルクミンへとこれらのモル比を向上させることも依然として好ましい。

【 0 0 5 8 】

例えば、この最も好ましいモル比は、単純に、複合体中のクルクミンの量を約 1 2 % w / w に増量する (すなわち D H A に対する比を 2 . 5 : 1 に近付ける。) ことによって達成され得る。これは、安定な複合体を達成するのに必要とされる (イガイ油により提供される) クルクミンとリン脂質との好ましい比内で「動く余地」があるので達成可能である。しかし、このように行うことにおいて、本組成物は、イガイ油由来のリン脂質中の脂肪酸量が多いために非常に粘性またはろう状になり得る。これは油性の液体とともにカプセル形態で提供することが困難であり得るが、より高い粘性ゆえに、なお、これを錠剤形態で提供し得る。

【 0 0 5 9 】

レシチンを含む複合体の好ましい実施形態

クルクミンと脂肪酸との所望のモル比の達成およびまたは維持を促し、また脂肪酸により引き起こされ得る粘性上昇に伴う問題の回避を促すために、発明者らは、特に好ましく独創的な構想に到達した。これは、複合体および / または本発明の複合体を含有する粘性が低い油性液体のカプセル化に対して特に好ましい構想である。

【 0 0 6 0 】

好ましくは、本複合体は、ある量のレシチンを含む。

【 0 0 6 1 】

本明細書を通じて、レシチンという用語は、リン酸、コリン、脂肪酸、グリセロール、糖脂質および / またはトリグリセリドなどの他の成分と一緒にリン脂質を含む動物または植物組織由来の物質の何らかの混合物を意味するものと解釈すべきである。レシチンという用語は、同様に、本明細書を通じて、それが本発明の海産物油とは異なる物質であり、

10

20

30

40

50

リン脂質源を提供するがDHAおよびEPAなどのオメガ-3脂肪酸を欠いているものであるということが理解されるべきである。

【0062】

このような実施形態において、当然のことながら、リン脂質の全体量は同じままであり得（例えば好ましくは1：100から1：5の間のクルクミン対リン脂質）、一方でレシチンは、クルクミンに対するこの好ましい比についてリン脂質の一部を提供している。

【0063】

発明者らは、レシチンを組み込んだ際にクルクミンとリン脂質とのモル比が過度に変化しないので、リン脂質およびクルクミンとの本複合体の安定性が妨げられなかったことを見出した。

【0064】

同様に、レシチンからおよび海産物油リン脂質からのリン脂質により維持される複合体および組成物中でクルクミンの量を増量させ得る。

【0065】

結果として、複合体中で脂肪酸量が増量されないで、複体内でクルクミンと脂肪酸（海産物油リン脂質由来）とのモル比を向上させることができるようになる。これにより、処方者がクルクミンと脂肪酸とのモル比を向上させることができるようになるだけでなく、脂肪酸に起因する粘度の好ましくない上昇も回避される。

【0066】

従って、レシチンを含むことによって、巧みに、さらなるオメガ3脂肪酸の添加という欠点（すなわち粘度上昇）なく、複合体の安定性およびクルクミンの保護のための欠くことのできないリン脂質源が依然として提供される。ゆえに、レシチン添加によって、複合体および/または組成物の粘性に過度に影響を与えることなく、クルクミンと脂肪酸とのモル比を所望のレベルまで有利に向上させることができるようになる。

【0067】

好ましくは、本組成物中のレシチンと海産物油との比は1：3から3：1の間である。最も好ましくは、本組成物中のレシチンと海産物油との比はおよそ2：1である。

【0068】

好ましい実施形態において、レシチンは植物レシチン油である。例えば、植物レシチン油は、発明者らが、本発明に特に適用できると考える、ダイズレシチン油またはヒマワリレシチン油であり得る。これは、ヒマワリレシチン油およびダイズレシチン油の両方が、脳機能に対する健康補助食品としてコリンを提供するからである。

【0069】

しかし、他のレシチン源も本発明の範囲内である。

【0070】

発明者らは、粘性が不利におよび不必要に上昇することを回避するために、レシチンが、粉末形態とは別物である、液体形態で最良に提供されることを予見する。

【0071】

好ましくは、本組成物は希釈剤を含む。

【0072】

発明者らは、WO2007/101551で明らかにされるように、海産物油およびレシチンにより提供されるリン脂質の量が、クルクミン濃度が最大5%w/w、潜在的にはより高いものである、安定な複合体を維持するのに十分であることを予見する。また、約5%w/wを上回る、これらのより高いクルクミン濃度では、海産物油リン脂質の一部の代わりに本組成物にレシチンが添加されても、本複合体の粘性がカプセル化にとって実際的であるものを超えて上昇し得る。

【0073】

好ましくは、本組成物は希釈剤を含む。これは、カプセル化に実際的なレベルに粘度を維持しながら、およびクルクミンと脂肪酸との所望のモル比も有利に達成しながら、本複合体中のクルクミン濃度をWO2007/101551で論じられる濃度へとより容易に

10

20

30

40

50

上昇させ得るため、レシチン添加よりも特に好都合な特性である。この巧妙なアプローチは、クルクミンとリン脂質との比を 1 : 5 を上回るところに押し上げることができるゆえに、リン脂質量がイガイ油またはレシチンの何れかにより容易に提供され得るという、知識および発明者により行われた予備的な試験に依存する。従って、ある量のレシチン（例えば 1 部のレシチン）を希釈剤で置き換えることによって、本組成物の全体的な粘性を低下させ得るが、本複合体は依然として安定なままであり得る。

【 0 0 7 4 】

例えば、1 : 1 : 1（希釈剤：レシチン：イガイ油）のおおよその比が発明者により予測される。しかし、当然のことながら、処方者が複合体中でクルクミンを安定に維持する限り、希釈剤とレシチンおよびイガイ油との代替的な比または量を使用し得る。これは、単純な試行を通じて判定することが容易であり、従って本発明の範囲を超えるものとみなされるべきものではない。

10

【 0 0 7 5 】

好ましくは、希釈剤はオレイン酸である。オレイン酸などの希釈剤の長所は、それが、本組成物の残余として同じ油性ベースを提供するが、有利にリン脂質を欠き、従って他の成分に対して粘性が低くなることである。当然ではあるが、他のタイプの希釈剤が可能であり得るが、発明者らは、オメガ 6 に富むものは心疾患と関連付けられているため、オメガ 6 に富むものを含まないものを好む。

【 0 0 7 6 】

好ましくは、本組成物の粘度は、35 で、S p i n d l e 2 1 上で 1 . 5 r p m で測定して 5 0 0 0 c P を下回る。

20

【 0 0 7 7 】

好ましくは、本組成物にさらなる成分が組み込まれ得る。これらの成分は、複合体に必ずしも結合する必要はないが、安定性の向上を促し得るか、または例えば本組成物の治療効果を向上させるためにアジュバントとして添加され得る。

【 0 0 7 8 】

好ましくは、本組成物は、オメガ 3 脂肪酸のさらなる供給源を含む。例えば、本組成物に個別に D H A を添加し得る。癌の処置または予防に対する様々な科学研究において、D H A はクルクミンとともに相乗的に作用することが示されている。この相乗作用がクルクミンの他の治療用途に対しても明らかになる可能性がある。

30

【 0 0 7 9 】

好ましくは、本組成物はケルセチンを含む。

【 0 0 8 0 】

好ましくは、本組成物はピペリンを含む。

【 0 0 8 1 】

ケルセチンおよびピペリンは両者とも、クルクミンに対するアジュバントであること、例えば治療効果改善のためにクルクミンの吸収または効力を向上させることが知られている。

【 0 0 8 2 】

好ましくは、アジュバントの一部または全てがリン脂質とともに同時に複合体化される。下記で論じるように、ケルセチンおよびピペリンは、好ましくは、溶媒中での溶解前に、および海産物油由来のリン脂質（およびいくつかの実施形態において好ましくはレシチン / 希釈剤）の添加前に、クルクミンと一緒に添加される。このようにして、ケルセチンは、クルクミンと同様にリン脂質と複合体化できると考えられる。

40

【 0 0 8 3 】

製造方法

本発明のさらなる態様によると、実質的に本明細書中の上記のような組成物を調製する方法が提供され、本方法は、

a) 第一の溶液を生成させるために、溶媒中である量のクルクミンを溶解させ；

b) 第二の溶液を生成させるために、海産物油由来のある量のリン脂質と第一の溶液を

50

混合し；

- c) 複合体を生成させるために、第二の溶液を処理し；
- d) 溶媒から複合体を分離する、
段階を含む。

【0084】

本発明で使用する溶媒は、使用されるクルクミンのタイプまたは量、および組成物または複合体に対して意図されるリン脂質および／または他の成分のタイプまたは量に依存して変動し得る。従って、溶媒の正確な組成は、限定するものとみなすべきものではない。

【0085】

第一の構成成分が天然の植物または動物に基づく抽出物である好ましい実施形態は、次のリストからの1以上の溶媒を利用し得るが、しかし、当然のこととして、このリストは網羅的なものではなく、従って、限定するものとみなすべきものではない。

- ・ヘキサン
- ・ベンゼン
- ・トルエン
- ・ジエチルエーテル
- ・クロロホルム
- ・酢酸
- ・ブタノール
- ・イソプロパノール
- ・プロパノール
- ・エタノール
- ・メタノール
- ・ギ酸
- ・ジメチルスルホキシド，
- ・アセトン。

【0086】

好ましくは、溶媒はプロトン性溶媒である。この明細書を通じて、プロトン性溶媒という用語は、酸素に結合している（すなわちヒドロキシル基）かまたは窒素に結合している（すなわちアミン基）水素原子を有する何らかの溶媒を意味するものと解釈すべきである。上記リストから、プロトン性溶媒としては、酢酸、ブタノール、イソプロパノール、エタノール、メタノールおよびギ酸が挙げられる。

【0087】

最も好ましくは、溶媒はエタノールである。

【0088】

好ましくは、段階a)は、およそ40から50部体積の溶媒を約1部のクルクミンに混合することを含む。

【0089】

この比によって、クルクミンが適切に溶解し、混合過程中的沈殿を阻止することを確実にすることを促す。この過程は、より高温で溶解段階を行うことによって促進され得る。

【0090】

エタノールなどの溶媒は、食品グレードの品質のエタノールがこれなどの処理技術のために市販されているので有利であり得る。

【0091】

多くの方法を通じて、複合体を生成させるために、第二の溶液を処理する段階を達成し得る。リン脂質および薬物または化合物、例えばWO2007/101551で実証されているものなどを用いて、ミセル複合体を生成させるための多くの公知の技術がある。また複合体の生成なしでは、クルクミンおよびリン脂質は不安定であり、急速に分離する。

10

20

30

40

50

これは、保存可能期間の安定性に対する問題であるだけでなく、背景技術で述べられるように、これによってクルクミンのバイオアベイラビリティも低下する。吸収を改善するために、複合体を形成することを含む技術によって、身体での吸収改善のためにクルクミンのリン脂質への結合の維持を促す。

【0092】

好ましくは、段階c)は、蒸発による分離を含む。

【0093】

好ましくは、段階c)は、溶媒の沸点よりも高いが、第二の溶液の残りの成分の沸点よりも低い温度まで第二の溶液の温度を上昇させるために第二の溶液を加熱することを含む。

10

【0094】

好ましくは、段階c)は、圧力容器中で第二の溶液を加熱することを含む。

【0095】

最も好ましくは、大気圧を下回る気圧で第二の溶液を加熱する。これにより、溶媒および流体の沸点が低下し、より低い温度で効率的に蒸発が起こるようになる。

【0096】

いくつかの実施形態において、室温で溶媒の蒸発を促進するために、圧力容器中の圧力を十分に低下させ得、それにより加熱の必要性がなくなる。

【0097】

いくつかの実施形態において、溶媒および流体の沸点を上昇させるために、圧力容器中の圧力を上昇させ得、それにより、溶媒を蒸発させるために加熱レベルを上げることが必要となる。

20

【0098】

段階a)から段階c)が、例えば30分間の還流時間を含むこともまた有益である。還流は、溶媒中でクルクミンを溶解する過程において続いてリン脂質を溶液に添加した後に起こり得る。これらの段階中、エタノールは「沸騰して除去される」が、一方で圧力容器中には依然として含有され、蒸発したエタノールが、この間中、循環方式で再び溶液に戻るようになる。この還流は複合体の形成に有用である。

【0099】

製造方法の特に好ましい実施形態において、本方法は、

30

a) 第一の溶液を生成させるために、エタノール中である量のクルクミンを溶解させ；

b) 第二の溶液を生成させるために、リン脂質を含有するある量の海産物油と第一の溶液を混合し；

c) リン脂質とクルクミンとの間の複合体を得るために、第二の溶液からエタノールを沸騰除去する、

段階を含む。

【0100】

いくつかの実施形態において、クルクミン、エタノールおよび、海産物油由来のリン脂質と一緒に合わせ、この第二の溶液を形成させるために混合することによって、段階a)およびb)を同時に行う。

40

【0101】

さらなる好ましい実施形態として、段階b)は、ある量のレシチンを第一の溶液に添加することを含む。この実施形態において、レシチンと海産物油との最も好ましい比はおおよそ2:1である。

【0102】

さらなる好ましい実施形態として、段階b)は、ある量の希釈剤を第一の溶液に添加することを含む。当然ではあるが、レシチンおよび/または希釈剤の添加は、異なる段階で添加され得、本発明の結果への顕著な影響はない。

【0103】

いくつかの好ましい実施形態において、沸騰させる段階を大気圧以上で行い得、それに

50

よって、エタノールの沸点を上回るためにさらなる溶液が加熱される。

【0104】

好ましい実施形態において、蒸発器を通じて、沸騰除去されるエタノールを集め、回収する。

【0105】

いくつかの好ましい実施形態において、さらなる溶液を含有する容器中の圧力を低下させることによって沸騰させる段階を行い得、圧力低下によってエタノールの有効沸点が低下する。

【0106】

真空にすることによって蒸発の温度を低下させることは、油が変敗する機会を減少させるので有利である。油は、熱、光および酸素への曝露に感受性がある。真空の使用によって、油の変性に対する熱のおよび酸素の寄与の両方が減少する。

10

【0107】

好ましくは、段階c)は、1から2時間にわたり40から50 前後でスロー真空 (slow vacuum) を適用し、次いで全エタノールが沸騰除去されるまで完全真空にすることを含む。

【0108】

いくつかの実施形態において、エタノールを蒸発させて除去するために、圧力低下およびさらなる溶液の加熱の組み合わせを利用し得る。

【0109】

20

真空にすることにより蒸発温度を低下させることは、油が変敗する機会を減少させるので有利である。油は、熱、光および酸素への曝露に感受性がある。真空の使用によって、油の変性に対する熱のおよび酸素の寄与の両方が減少する。

【0110】

いくつかの実施形態において、圧力を上昇させ得、それによりエタノールの沸点が上昇し、それによりエタノールを蒸発させるために加熱度を高くすることが必要になる。

【0111】

当然のことながら、さらなる溶液が含有される圧力容器内の圧力を増減することによって蒸発速度を調節し得る。

【0112】

30

好ましい実施形態において、圧力容器中の真空圧力は1から20 torrの範囲である。

【0113】

本発明の長所：

- 海産物油リン脂質とクルクミンを複合体化することによって、クルクミンが複合体により保護されるのでバイオアベイラビリティが改善される。

- リン脂質と複合体化することによって、油と組み合わせてクルクミンが単純に添加される（複合体化しない）場合に見られる分離を防ぐ。

- 海産物油からリン脂質を得ることによって、複合体中のクルクミンと脂質との好ましいモル比を達成できるようになる。

40

- 海産物油由来リン脂質を用いることによって、クルクミンとのオメガ3脂肪酸の間で見られる相乗効果が有益に維持される。オメガ3脂肪酸は海産物油リン脂質中に存在する。

- 治療組成物中で使用される海産物油が広く一般から受容され、信頼性が良好である。

- 海産物油由来リン脂質の一部の代わりにレシチンを添加することによって、有益に、海産物油由来リン脂質の脂肪酸に起因する、対応する粘性上昇なく、クルクミンと脂肪酸とのモル比を特定の好ましい比（例えば、2.5 : 1 DHA対クルクミン）に上昇させることができるようになる。これは、複合体中のクルクミン濃度を約2% w/wより上に上昇させるために特に有益であり得、カプセルに処方することが依然として可能である。

- 海産物油および/またはレシチンの何れかの一部の代わりにさらなる希釈剤を添加す

50

ることは、処方者が 8 %を上回りレシチン濃度をさらに上昇させ、またカプセル化法に対して使用可能な粘性を依然として維持することに役立ち得る。

- 本発明はまた、約 20 %クルクミンまで濃度を向上させることによって、安定な複合体の提供およびクルクミンと脂肪酸とのより高いモル比をもたらす。しかし、このような実施形態において、最も好ましい選択肢は、組成物の粘性がより高いため、錠剤化することである。

【0114】

本発明のさらなる態様は、単に例として与える次の記載から、および添付の図面を参照して、明らかになる。

【図面の簡単な説明】

10

【0115】

【図1】図1は、本発明による組成物を調製するある好ましい方法の流れ図である。

【図2】図2は、本発明による組成物を調製するある好ましい方法のさらなるより詳細な流れ図である。

【発明を実施するための形態】

【0116】

図1は、本発明による特に好ましい組成物を作製する全体的な段階を説明する流れ図である。図1のボックス1は、様々な成分、例えばクルクミン、エタノール、海産物油およびレシチンなどを合わせる段階を示す。当然のことながら、本発明の範囲から逸脱することなく何らかの順序で組み合わせることを行い得る。

20

【0117】

図1のボックス2は、様々な成分を均一に分布させるためにさらなる溶液が混合される混合段階を示す。当然のことながら、この段階は、ボックス1の合わせる段階および/または段階3の還流/蒸発と組み合わせられ得る。均一な混合を確実にするために還流/蒸発段階3の前に一定時間にわたり混合段階2を行い得る。

【0118】

図1のボックス3は還流/蒸発段階を示す。次のものを含む多くの方法で還流/蒸発を達成し得る：

- ・ 溶媒が蒸発して除去されるまで、混合したさらなる溶液を周囲圧力で沸騰させること；
- ・ 混合したさらなる溶液を、高温、周囲圧力を上回る圧力で沸騰させること；
- ・ 混合したさらなる溶液を、低温、周囲圧力を下回る圧力で沸騰させること。

30

【0119】

当然のことながら、さらなる溶液の沸騰は、さらなる流体中に含有される1以上の流体の沸騰を含み得る。例えば、このような温度/圧力を溶媒のみが沸騰除去されるように調節し得るので、溶媒の沸点は、さらなる流体中の他の流体よりも実質的に低いものであり得る。

【0120】

蒸発速度を調節するために、手動でまたは調節系によるかの何れかで蒸発段階を調節し得る。

40

【0121】

図2は、上記方法のより詳細な流れ図を示す。

【0122】

一般的には、使用しようとするクルクミンは最初に粉末である。粉末を溶媒中で溶解し得、得られた溶液を少なくとも1以上のさらなる化合物に添加し得る。1以上のさらなる化合物が粉末化合物を含む場合、他の化合物と合わせる前に溶媒中でこれらも溶解させ得る。粘性のある流体をより滑らかにするため、溶媒を特に粘性のある流体とも合わせ得る。

【0123】

いくつかの実施形態において、少なくとも第一の構成要素と少なくとも1つのさらなる

50

構成要素のうち少なくとも１つとの間の結合度を確認するために、還流／蒸発段階中に流体の試料を採取し、試料を遠心することを含む、さらなる段階が含まれ得る。当然のことながら、結合が起こらなかった場合、遠心の結果、形成する第一の構成要素の沈殿が起こる。強い結合が起こった場合は、遠心中に沈殿はほぼ形成されない。

【 0 1 2 4 】

（実施例）

次の実施例を参照することによって本発明をさらに記載する。しかしこれらの実施例は、限定するものと解釈してはならない。

【 0 1 2 5 】

（実施例１）製造方法

この実施例において、添加される各成分の量は、実施例２で説明されるように「重量による」量に基づく。

段階１：真空タンクにおいて、４０から５０部のエタノールをある量のクルクミン、ケルセチンおよびピペリンと混合する。

段階２：混合は、全成分が溶解されるまで、還流下で、およそ４０から５０の温度で行う。

段階３：ある量のイガイ油およびレシチンを最初に一緒に予混合し、次いで段階２により生成される溶液に添加する。

段階４：還流３０分後、スロー真空（slow vacuum）下で、４０から５０前後で１から２時間、次いで全エタノールが沸騰除去され、蒸発器中で回収されるまで完全真空下で、段階３からの混合物をさらに混合するが、クルクミンは複合体としてリン脂質に結合したままとなる。

【 0 1 2 6 】

（実施例２） - 本発明の代表的な組成

【表１】

表１

成分	相対量
デメトキシクルクミン	3.76%w/w
イガイ油	31.9%w/w
植物油レシチン	63.9%w/w
ピペリン	0.04%w/w
ケルセチン	0.2%w/w
合計	およそ 100%

【 0 1 2 7 】

（実施例３）

安定性におけるクルクミン - リン脂質複合体を形成することの有効性を説明するために、次の実験を行った。

【 0 1 2 8 】

ブレンダーを用いて４重量％クルクミン粉末を５００ｍＬのイガイ油と直接混合することによって、対照組成物を作製した。ブレンダー中で混合物を２０分間激しく混合した。

【 0 1 2 9 】

次に、実施例１（製造方法）および実施例２（実施例組成物）で概説する方法に従い、および本発明に従い、比較実験組成物（４％クルクミン）を作製した。

【 0 1 3 0 】

対照および実験組成物の両方をＩＥＣ ＤＰＲ ６０００遠心機に入れ、５，４００Ｇに１時間、供した。対照混合物のそれぞれについて、得られた沈殿物の重量を測定した。

【 0 1 3 1 】

この結果から、対照組成物が可溶性クルクミンとして僅か０．３重量％を有したことが

10

20

30

40

50

示された。これは、0.2から0.5% w/wの間のクルクミンの可溶化の既知の比と相関する。逆に、実験組成物は沈殿物を全く生じさせず、このことから、4% w/wクルクミン全てがイガイ油またはレシチン由来の何れかのリン脂質に結合していたことが示される。

【0132】

(実施例4)

発明者らは、海産物油およびレシチンの両方を有する組成物と、海産物油のみを有する組成物を比較した。クルクミンの濃度は両組成物に対して4% w/wに維持された。レシチンを有する組成物において複合体の安定性には影響がなかったことが分かった。これは、クルクミン負荷量を4% w/w超に増量した場合でも、レシチン含有組成物に対して、好都合なカプセル化技術が依然として達成され得ることを意味した。

10

【0133】

本発明の態様は単なる例として記載されるものであり、当然のことながら、本発明の範囲から逸脱することなく、それに対して改変および付加がなされ得る。

【図1】

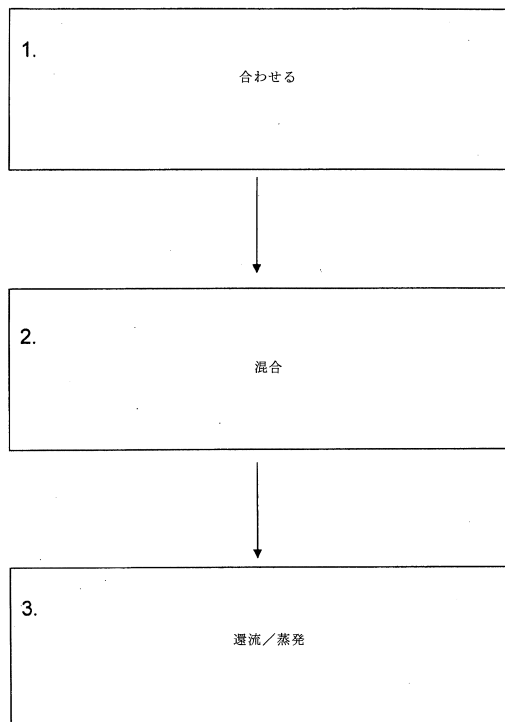


図1

【図2】

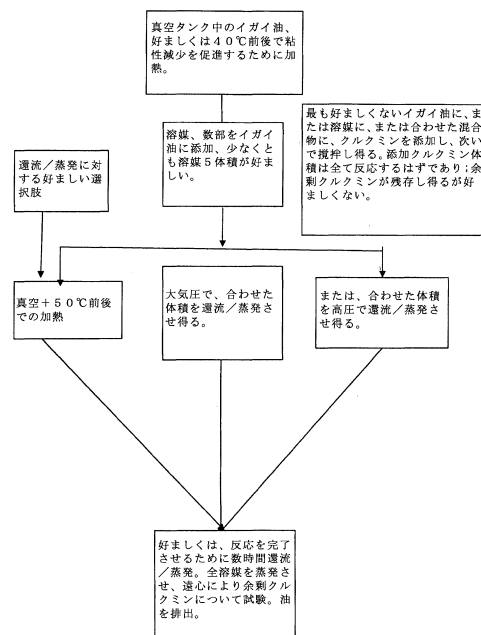


図2

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00
A 6 1 K 47/22 (2006.01)		A 6 1 K 47/22

(72)発明者 ハロルド・ゴードン・ケイヴ
 ニュージーランド・3024・ハミルトン・プライベート・バッグ・アレクサンドラ・ストリート
 ・85・ケーピーエムジー・センター・レベル・12内

審査官 井関 めぐみ

(56)参考文献 特表2009-529506(JP,A)
 特表2009-543873(JP,A)
 molecular pharmaceuticals, 2007年, Vol.4, No.6, p.807-818

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 1 2 1
 A 6 1 K 3 1 / 3 5 2
 A 6 1 K 3 1 / 4 5 2 5
 A 6 1 K 4 7 / 2 2
 A 6 1 K 4 7 / 2 4
 A 6 1 P 1 / 0 4
 A 6 1 P 3 / 1 0
 A 6 1 P 9 / 0 0
 A 6 1 P 2 5 / 0 0
 A 6 1 P 3 5 / 0 0
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
 C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)