

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6247685号  
(P6247685)

(45) 発行日 平成29年12月13日(2017.12.13)

(24) 登録日 平成29年11月24日(2017.11.24)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 47/08	(2006.01)
A 61 K 47/32	(2006.01)
A 61 K 31/337	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 K 9/14	(2006.01)
A 61 K	47/08
A 61 K	47/32
A 61 K	31/337
A 61 P	35/00
A 61 K	9/14

請求項の数 46 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-512655 (P2015-512655)
(86) (22) 出願日	平成25年4月9日(2013.4.9)
(65) 公表番号	特表2015-517522 (P2015-517522A)
(43) 公表日	平成27年6月22日(2015.6.22)
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/035792
(87) 國際公開番号	W02013/172999
(87) 國際公開日	平成25年11月21日(2013.11.21)
審査請求日	平成28年4月5日(2016.4.5)
(31) 優先権主張番号	61/647,727
(32) 優先日	平成24年5月16日(2012.5.16)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	514293248 メワ・シン アメリカ合衆国ルイジアナ州70791, ザカリー, マクヒュー・ロード 4000 , ユニット ナンバー22
(73) 特許権者	514293259 マニンダー・サンデュ アメリカ合衆国ルイジアナ州70791, ザカリー, マクヒュー・ロード 4000 , ユニット ナンバー22
(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 実質的に水不溶性の薬物の送達のための医薬組成物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の工程 :

a ) 少なくとも 1 種類の実質的に水不溶性の薬理学的に有効な薬剤である第 1 有効薬剤を提供し ;

b ) 少なくとも 1 種類の相補的薬剤である第 2 の薬剤を提供し ; そして

c ) 少なくとも 1 種類のポリマーを提供し ;

d ) 該実質的に水不溶性の薬理学的に有効な薬剤を有機溶媒中で溶解させ ;

e ) 有機溶媒溶液中の第 1 有効薬剤を前記少なくとも 1 種類の相補的薬剤を含む溶液に添加し ;

f ) 前記少なくとも 1 種類のポリマーを添加し ;

g ) 該混合物をホモジナイズし ;

h ) 該混合物を超音波処理してナノ粒子を形成し ;

i ) 該混合物に対して蒸発乾燥を行う ;

を含み、プロセスの結果が可溶化されたハイブリッド薬物組成物である、実質的に水に可溶化されたハイブリッド薬物組成物を作製する方法であって、

前記少なくとも 1 種類のポリマーがポリビニルピロリドン (PVP) であり、

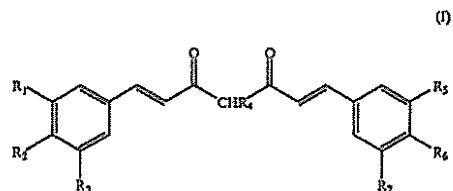
第 1 有効薬剤と相補的薬剤との重量比が 1 : 2 であり、第 1 有効薬剤とポリマーとの重量比が 1 : 1 ~ 1 : 1.5 であり、

相補的薬剤が (a) クルクミン ; (b) 式 (I) のクルクミノイド

10

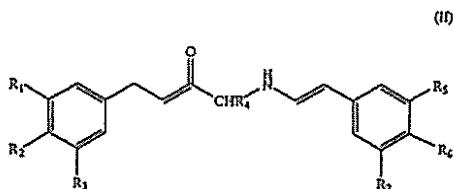
20

## 【化1】



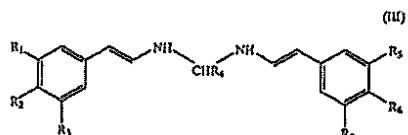
式中：R 1 は - H もしくは - OCH<sub>3</sub> であり；R 2 は - OH であり；R 3 は - H であり；R 4 は H であり；R 5 は - H もしくは - OCH<sub>3</sub> であり；R 6 は - OH であり、そして R 7 は - H であり、ここで R 1 および R 5 の一方のみが - OCH<sub>3</sub> である；(i i) R 1 は - H であり；R 2 は - OH であり；R 3 は - H もしくは - OH であり；R 4 は - H であり、R 5 は - H であり；R 6 は - OH であり；そして R 7 は - H もしくは - OH である；(i i i) R 1、R 2、および R 3 のそれぞれは - H、- OCH<sub>3</sub>、- OH、- ONa、アセチル、メチル、もしくはエチルであり；R 4 は - H、- OH、エチル、メチル、もしくはアセチルであり；そして R 5、R 6、および R 7 のそれぞれは - H、- OCH<sub>3</sub>、- OH、- ONa、アセチル、メチル、もしくはエチルであり、ここで R 4 が - H もしくは - OH である場合、R 2 および R 6 の少なくとも一方は - H もしくは - OH 以外である；(i v) R 1 は - OH、R 2 は - OH、R 3 は - OH、R 4 は - H もしくは - OH、R 5 は - OH、R 6 は - OH であり；そして R 7 は - OH である；(v) R 1 は - OCH<sub>3</sub> であり；R 2 は - OCH<sub>3</sub> であり；R 3 は - OCH<sub>3</sub> であり；R 4 は - H もしくは - OH であり；R 5 は - OCH<sub>3</sub> であり；R 6 は - OCH<sub>3</sub> であり；そして R 7 は - OCH<sub>3</sub> である；(v i) R 1 は - H であり；R 2 は - OCH<sub>3</sub> であり；R 3 は - OCH<sub>3</sub> であり；R 4 は - H もしくは - OH であり；R 5 は - H であり；R 6 は - OCH<sub>3</sub> であり；そして R 7 は - OCH<sub>3</sub> である；(v i i) R 1 は - H であり；R 2 は - OH であり；R 3 は - H であり；R 4 は - H であり；R 5 は - H もしくは - OH であり；R 6 は - OH であり；そして R 7 は - H である；(v i i i) R 1 は - H であり；R 2 は - OCH<sub>3</sub> であり；R 3 は - H であり；R 4 は - H であり；R 5 は - H もしくは - OH であり；R 6 は - OCH<sub>3</sub> であり；そして R 7 は - H もしくは - OH である；19 (c) 式 (I I) のクルクミノイド、ここで R 1 ~ R 7 に関する代替物は段落 (b) において列挙された代替物と同じである；

## 【化2】



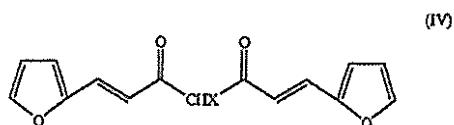
(d) 式 (I I I) のクルクミノイド、ここで R 1 ~ R 7 に関する代替物は段落 (b) において列挙された代替物と同じである；

## 【化3】



(e) 式 (I V) の化合物

## 【化4】

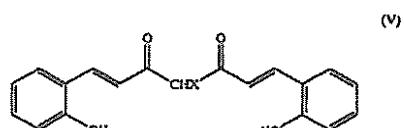


式中、Xは-Hであり、該化合物はフルフラールクルクミノイドと呼ばれる；  
(f) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、フルフラールクルクミノイドの類似体；

(g) 式(V)の化合物

10

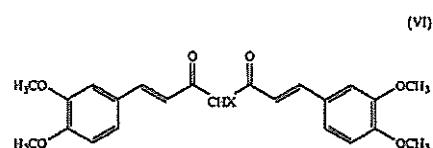
## 【化5】



式中、Xは-Hであり、該化合物はサリチルクルクミノイドと呼ばれる；(h) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、サリチルクルクミノイドの類似体；

(i) 式(VI)の化合物

## 【化6】

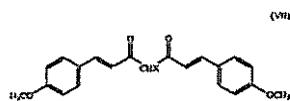


式中、Xは-Hであり、該化合物はベラトリルクルクミノイドと呼ばれる；

(j) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、ベラトリルクルクミノイドの類似体；

(k) 式(VII)の化合物、式中、Xは-Hであり、該化合物はp-アニシルクルクミノイドと呼ばれる；

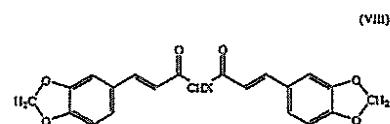
## 【化7】



(l) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、p-アニシルクルクミノイドの類似体；

(m) 式(VIII)の化合物

## 【化8】



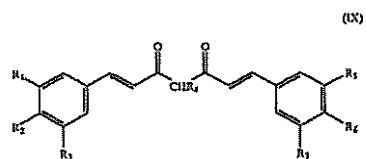
式中、Xは-Hであり、該化合物はピペロナールクルクミノイドと呼ばれる；

(n) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、ピペロナールクルクミノイドの類似体；

(o) 式(IX)のテトラヒドロクルクミノイド、ここでR1～R7に関する代替物は段落(b)において列挙された代替物と同じである；

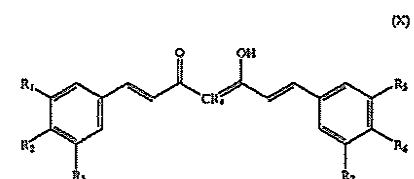
40

## 【化 9】



( p ) 式 ( X ) のクルクミノイド、ここで R 1 ~ R 7 に関する代替物は段落 ( b ) において列挙された代替物と同じである；

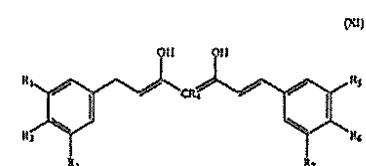
## 【化 10】



10

( q ) 式 ( XI ) のクルクミノイド

## 【化 11】

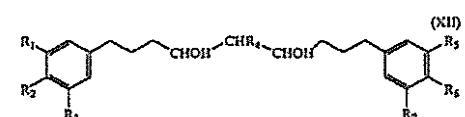


20

ここで R 1 ~ R 7 に関する代替物は段落 ( b ) において列挙された代替物と同じである；

( r ) 式 ( XII ) の還元型クルクミノイド、ここで R 1 ~ R 7 に関する代替物は段落 ( b ) において列挙された代替物と同じである；

## 【化 12】



30

( s ) メトキシ基のいずれかがエトキシ、 n - プロポキシ、およびイソプロポキシからなる群から選択される低級アルコキシ基で置き換えられている、 ( b ) ~ ( r ) において列挙された化合物の誘導体； ( t ) フェノール部分のヒドロキシ基のいずれかがアセチル、プロピオニル、ブチリル、およびイソブチリルからなる群から選択されるアシリル基で置換されている、 ( b ) ~ ( r ) において列挙された化合物の誘導体； ( u ) カルボニル ( C O ) 基の一方または両方が式 I I および I I I と類似してアミノ ( N H ) 基により置き換えられている、 ( b ) 、 ( c ) 、および ( e ) ~ ( p ) において列挙された化合物の類似体；ならびに ( v ) 該カルボニル基の酸素の一方または両方が硫黄により置き換えられてチオカルボニル基を形成している、 ( b ) 、 ( c ) 、および ( e ) ~ ( p ) において列挙された化合物の類似体；ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される、前記方法。

40

## 【請求項 2】

さらに可溶化されたハイブリッド薬物組成物を少なくとも 1 種類の医薬的に許容できる賦形剤に添加することにより医薬組成物を作製する工程を含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

第 1 有効薬剤が主な機能の薬物であり、相補的薬物が主な薬物の作用を増進する、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4】

相補的薬剤が抗酸化特性を有する、請求項 1 に記載の方法。

50

## 【請求項 5】

相補的薬剤が抗微生物薬である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 6】

相補的薬剤が抗炎症薬である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 7】

相補的薬剤が疾患の微小環境を感受性にする、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 8】

相補的薬剤が相乗的であり、第 1 有効薬剤を増強する、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 9】

相補的薬剤がハイブリッド薬物の可溶性に寄与する、請求項 1 に記載の方法。 10

## 【請求項 10】

第 1 有効薬剤が抗癌性分子である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 11】

第 1 有効薬剤が疼痛緩和分子である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 12】

第 1 有効薬剤が血圧またはコレステロール関連分子である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 13】

第 1 有効薬剤がアルツハイマー薬である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 14】

ポリマーがアルコール中で、ならびに水中で可溶性である、請求項 1 に記載の方法。 20

## 【請求項 15】

さらに可溶化されたハイブリッド薬物組成物を少なくとも 1 種類の医薬的に許容できる賦形剤に添加することにより医薬剤形を作製する工程を含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 16】

さらに追加の薬物化合物を含み、該追加の薬物化合物が同じ疾患に関する相乗作用を有する分子の別の群から選択され、さらに該追加の薬物が水溶性または水不溶性である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 17】

第 1 有効薬剤がパクリタキセル、アルブミン結合パクリタキセル、ドセタキセル、ベキサロテン、全トランス型レチノイン酸、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。 30

## 【請求項 18】

ポリマーが第 2 有効薬剤の濃度の 1 ~ 5 倍である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 19】

有機溶媒がエタノールである、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 20】

第 1 有効薬剤とポリマーの重量比が 1 : 1 ~ 1 : 10 である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 21】

第 1 有効薬剤とポリマーの重量比が 1 : 10 である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 22】

有機溶媒が C 1 ~ C 4 線状または分枝状アルコールおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。 40

## 【請求項 23】

有機溶媒および水の重量比が 0 . 5 : 1 ~ 5 : 1 である、請求項 1 に記載の方法。

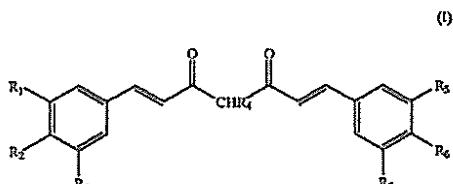
## 【請求項 24】

以下：

i ) 少なくとも 1 種類の実質的に水不溶性の薬理学的に有効な薬剤である第 1 有効薬剤；

i i ) 水不溶性または水溶性である少なくとも 1 種類の相補的薬剤である第 2 薬剤、および

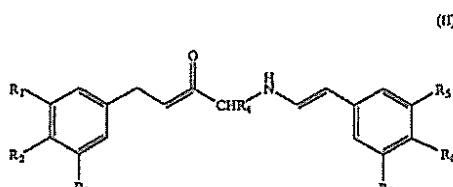
i i i ) ポリマー；  
 を含むナノ粒子組成物であって、  
 前記少なくとも 1 種類のポリマーがポリビニルピロリドン (PVP) であり、  
 第 1 有効薬剤と相補的薬剤との重量比が 1 : 2 であり、第 1 有効薬剤とポリマーとの重量  
 比が 1 : 1 ~ 1 : 15 であり、  
 相補的薬剤が (a) クルクミン；(b) 式 (I) のクルクミノイド  
 【化 1 3】



10

式中：R 1 は - H もしくは - OCH<sub>3</sub> であり；R 2 は - OH であり；R 3 は - H であり；R 4 は H であり；R 5 は - H もしくは - OCH<sub>3</sub> であり；R 6 は - OH であり、そして R 7 は - H であり、ここで R 1 および R 5 の一方のみが - OCH<sub>3</sub> である；(i i) R 1 は - H であり；R 2 は - OH であり；R 3 は - H もしくは - OH であり；R 4 は - H であり、R 5 は - H であり；R 6 は - OH であり；そして R 7 は - H もしくは - OH である；(i i i) R 1 、R 2 、および R 3 のそれぞれは - H 、 - OCH<sub>3</sub> 、 - OH 、 - ONa 、アセチル、メチル、もしくはエチルであり；R 4 は - H 、 - OH 、エチル、メチル、もしくはアセチルであり；そして R 5 、R 6 、および R 7 のそれぞれは - H 、 - OCH<sub>3</sub> 、 - OH 、 - ONa 、アセチル、メチル、もしくはエチルであり、ここで R 4 が - H もしくは - OH である場合、R 2 および R 6 の少なくとも一方は - H もしくは - OH 以外である；(i v) R 1 は - OH 、R 2 は - OH 、R 3 は - OH 、R 4 は - H もしくは - OH 、R 5 は - OH 、R 6 は - OH であり；そして R 7 は - OH である；(v) R 1 は - OCH<sub>3</sub> であり；R 2 は - OCH<sub>3</sub> であり；R 3 は - OCH<sub>3</sub> であり；R 4 は - H もしくは - OH であり；R 5 は - OCH<sub>3</sub> であり；R 6 は - OCH<sub>3</sub> であり；そして R 7 は - OCH<sub>3</sub> である；(v i) R 1 は - H であり；R 2 は - OCH<sub>3</sub> であり；R 3 は - OCH<sub>3</sub> であり；R 4 は - H もしくは - OH であり；R 5 は - H であり；R 6 は - OCH<sub>3</sub> であり；そして R 7 は - OCH<sub>3</sub> である；(v i i) R 1 は - H であり；R 2 は - OH であり；R 3 は - H であり；R 4 は - H であり；R 5 は - H もしくは - OH であり；R 6 は - OH であり；そして R 7 は - H である；(v i i i) R 1 は - H であり；R 2 は - OCH<sub>3</sub> であり；R 3 は - H であり；R 4 は - H であり；R 5 は - H もしくは - OH であり；R 6 は - OCH<sub>3</sub> であり；そして R 7 は - H もしくは - OH である；19 (c) 式 (II) のクルクミノイド、ここで R 1 ~ R 7 に関する代替物は段落 (b) において列挙された代替物と同じである；

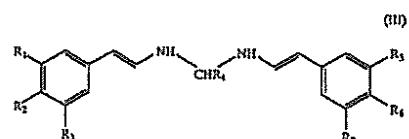
【化 1 4】



40

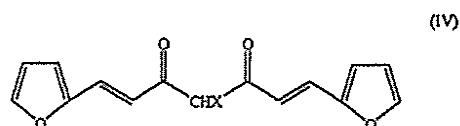
(d) 式 (III) のクルクミノイド、ここで R 1 ~ R 7 に関する代替物は段落 (b) において列挙された代替物と同じである；

## 【化15】



(e) 式 (IV) の化合物

## 【化16】



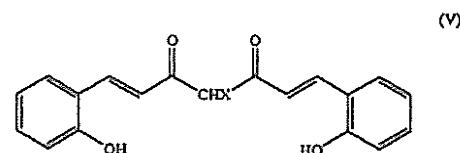
10

式中、Xは-Hであり、該化合物はフルフラールクルクミノイドと呼ばれる；

(f) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、フルフラールクルクミノイドの類似体；

(g) 式 (V) の化合物

## 【化17】

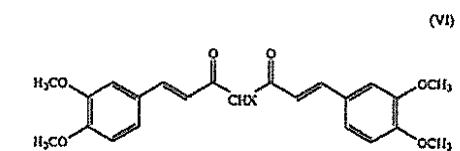


20

式中、Xは-Hであり、該化合物はサリチルクルクミノイドと呼ばれる；(h) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、サリチルクルクミノイドの類似体；

(i) 式 (VI) の化合物

## 【化18】



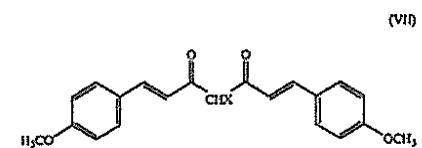
30

式中、Xは-Hであり、該化合物はベラトリルクルクミノイドと呼ばれる；

(j) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、ベラトリルクルクミノイドの類似体；

(k) 式 (VII) の化合物、式中、Xは-Hであり、該化合物はp-アニシルクルクミノイドと呼ばれる；

## 【化19】

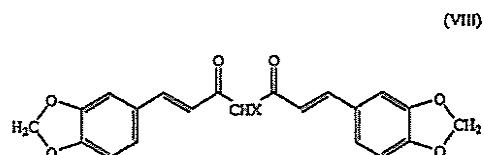


40

(l) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、p-アニシルクルクミノイドの類似体；

(m) 式 (VIII) の化合物

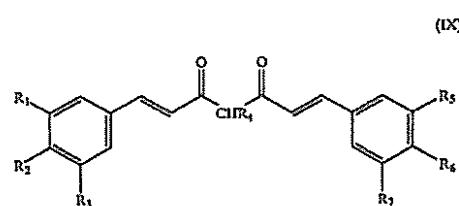
## 【化 2 0】



式中、Xは-Hであり、該化合物はピペロナールクルクミノイドと呼ばれる；  
(n) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、ピペロナールクルクミノイドの類似体；

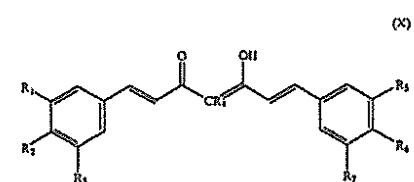
(o) 式(I X)のテトラヒドロクルクミノイド、ここでR1～R7に関する代替物は段落(b)において列挙された代替物と同じである； 10

## 【化 2 1】



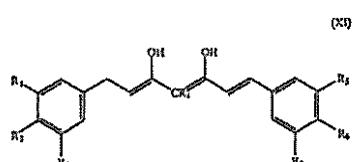
(p) 式(X)のクルクミノイド、ここでR1～R7に関する代替物は段落(b)において列挙された代替物と同じである； 20

## 【化 2 2】



(q) 式(X I)のクルクミノイド

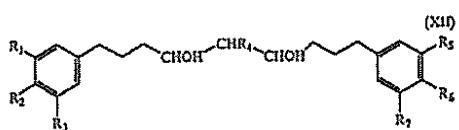
## 【化 2 3】



ここでR1～R7に関する代替物は段落(b)において列挙された代替物と同じである；

(r) 式(X I I)の還元型クルクミノイド、ここでR1～R7に関する代替物は段落(b)において列挙された代替物と同じである；

## 【化 2 4】



(s) メトキシ基のいずれかがエトキシ、n-プロポキシ、およびイソプロポキシからなる群から選択される低級アルコキシ基で置き換えられている、(b)～(r)において列挙された化合物の誘導体；(t) フェノール部分のヒドロキシ基のいずれかがアセチル、プロピオニル、ブチリル、およびイソブチリルからなる群から選択されるアシル基で置換されている、(b)～(r)において列挙された化合物の誘導体；(u) カルボニル(CO)基の一方または両方が式IIおよびIIIと類似してアミノ(NH)基により置き換えられている、(b)、(c)、および(e)～(p)において列挙された化合物の類 40

似体；ならびに( v )該カルボニル基の酸素の一方または両方が硫黄により置き換えられてチオカルボニル基を形成している、( b )、( c )、および( e )～( p )において列挙された化合物の類似体；ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される、前記組成物。

【請求項 2 5】

第1有効薬剤がパクリタキセル、ドセタキセル、ベキサロテン、全トランス型レチノイン酸、アセチルサリチル酸、レスベラトロール、ジアゼパムおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項24に記載の組成物。

【請求項 2 6】

第1有効薬剤、相補的薬剤、および橋かけのためのポリマーを含む、請求項24に記載の組成物。 10

【請求項 2 7】

第1有効薬剤が主な機能の薬物であり、相補的薬物が第1有効薬剤の作用を増進する、請求項24に記載の組成物。

【請求項 2 8】

相補的薬剤が抗酸化特性を有する、請求項24に記載の組成物。

【請求項 2 9】

相補的薬剤が抗微生物薬である、請求項24に記載の組成物。

【請求項 3 0】

相補的薬剤が抗炎症薬である、請求項24に記載の組成物。 20

【請求項 3 1】

相補的薬剤が疾患の微小環境を感受性にする、請求項24に記載の組成物。

【請求項 3 2】

相補的薬剤が相乗的であり、第1有効薬剤を増強する、請求項24に記載の組成物。

【請求項 3 3】

相補的薬剤がハイブリッド薬物の可溶性に寄与する、請求項24に記載の組成物。

【請求項 3 4】

第1有効薬剤が抗癌性分子である、請求項24に記載の組成物。

【請求項 3 5】

第1有効薬剤が疼痛緩和分子である、請求項24に記載の組成物。 30

【請求項 3 6】

第1有効薬剤が血圧またはコレステロール関連分子である、請求項24に記載の組成物。

【請求項 3 7】

第1有効薬剤がアルツハイマー薬である、請求項24に記載の組成物、

【請求項 3 8】

第1有効薬剤とポリマーの重量比が1:1～1:10である、請求項24に記載の組成物

。

【請求項 3 9】

第1有効薬剤とポリマーの重量比が1:10である、請求項24に記載の組成物。

【請求項 4 0】

請求項24に記載の組成物および少なくとも1種類の医薬的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 4 1】

第1有効薬剤が5-アミノサリチル酸、アスピリン、アーテミシニン、アリピプラゾール、アザシチジン、アザチオプリン、バシトラシン、ベキサロテン遊離酸、ブデソニド、カンプトシン、カペシタビン、カルバマゼピン、カルベニシリソニナトリウム塩、セレコキシブ、シスプラチン、クロピドグレル硫酸塩、コルヒチン、コンブレタスタチン(Combrestatin)A4、クルクミン、シクロスボリンA、ダウノルビシン塩酸塩、デキサメタゾン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、ジゴキシン、ドセタキセル、エポチロンA、エルロチニブー塩酸塩、-エストラジオール、フェキソフェナジンHC1 50

、グリセオフルビン、イブプロフェン、イトラコナゾール、イベルメクチン、レナリドミド、ロイコボリンカルシウム、ロペラミドHCL、ロラタジン、酢酸メgestroール、メソトレキセート、メバスタチン、ナプロキセン、ニフェジピン、ナイスタチン、マイコスタチン、ニモジピン、オフロキサシン、オランザピン、パクリタキセル、パリペリドン、ポマリドマイド、プラバスタチンナトリウム、プレドニゾン、キニーネ、ラバマイシン、レスベラトロール、レチノイン酸( *Retinonic acid* )、リファンピシン、ラロキシフェン( *R laxifene* )hcl、スタチン、シルデナフィル( *Sildenafil* )クエン酸塩、スルファサラジン、タダラフィル、テラプレビル、サリドマイド、バルサルタン、バルデナフィル塩酸塩三水和物、ボリコナゾール、ジドブジン、およびジプラシドン塩酸塩、ならびにそれらの組み合わせからなる群に関する選択される、請求項24に記載の組成物。

【請求項42】

請求項24に記載の組成物および少なくとも1種類の医薬的に許容できる賦形剤を含む、対象の処置における使用のための局所用医薬配合物。

【請求項43】

前記の配合物が以下の形態：クリーム、ローション、ゲル、油、軟膏、坐薬、スプレー、泡状物質、リニメント剤、エアロゾル、バッカルおよび舌下錠または皮膚もしくは粘膜を通した吸収のための経皮装置からなる群から選択される形態である、請求項42に記載の局所用配合物。

【請求項44】

前記の医薬配合物が経皮パッチである、請求項42に記載の局所用医薬配合物。

【請求項45】

前記の医薬配合物がバッカル配合物である、請求項42に記載の局所用医薬配合物。

【請求項46】

第1有効薬剤が5-アミノサリチル酸、アスピリン、アーテミシニン、アリピプラゾール、アザシチジン、アザチオブリン、バシトラシン、ベキサロテン遊離酸、ブデソニド、カンプトテシン、カベシタピン、カルバマゼピン、カルベニシリンニナトリウム塩、セレコキシブ、シスプラチニン、クロピドグレル硫酸塩、コルヒチン、コンブレタスタチン( *Combrestatin* )A4、クルクミン、シクロスボリンA、ダウノルビシン塩酸塩、デキサメタゾン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、ジゴキシン、ドセタキセル、エポチロンA、エルロチニブー塩酸塩、-エストラジオール、フェキソフェナジンHCL、グリセオフルビン、イブプロフェン、イトラコナゾール、イベルメクチン、レナリドミド、ロイコボリンカルシウム、ロペラミドHCL、ロラタジン、酢酸メgestroール、メソトレキセート、メバスタチン、ナプロキセン、ニフェジピン、ナイスタチン、マイコスタチン、ニモジピン、オフロキサシン、オランザピン、パクリタキセル、パリペリドン、ポマリドマイド、プラバスタチンナトリウム、プレドニゾン、キニーネ、ラバマイシン、レスベラトロール、レチノイン酸( *Retinonic acid* )、リファンピシン、ラロキシフェン( *R laxifene* )hcl、スタチン、シルデナフィル( *Sildenafil* )クエン酸塩、スルファサラジン、タダラフィル、テラプレビル、サリドマイド、バルサルタン、バルデナフィル塩酸塩三水和物、ボリコナゾール、ジドブジン、およびジプラシドン塩酸塩、ならびにそれらの組み合わせからなる群に関する選択される、請求項1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

このPCT出願は、2012年5月16日に出願された医薬組成物と題された米国仮特許出願一連番号61/647,727の米国特許法第119条(e)の下での利益を主張し、その開示を本明細書に援用する。

【0002】

10

20

30

40

50

この発明は、TAXOL（登録商標）のような実質的に水不溶性の薬物のインピボ送達に有用な組成物および方法に関する。特定の組成および調製条件の使用は、濾過滅菌することができる異常に水溶性の配合物の再現性のある生産を可能にする。本発明に従って生成された微粒子系は、薬物のナノ粒子を含む再分散性乾燥粉末へと変換することができる。これは、結果として薬理学的有効薬剤が容易に生物学的に利用可能である独特の送達系をもたらす。

【背景技術】

【0003】

臨床活性を有すると報告されている、または卵巣、乳房、肺、食道、頭頸部領域、膀胱の癌およびリンパ腫が含まれるいくつかのヒトの癌における使用に関して承認されている、抗癌剤パクリタキセル（TAXOL（登録商標））注射用濃縮液、Bristol Myers Squibb（BMS）のような水中で事実上不溶性である多くの価値ある薬物が存在する。それは現在特定の病期の卵巣癌、および非小細胞肺癌；転移性肺癌の処置に関して；ならびに AIDS 関連カポジ肉腫に関して認可されている。

10

【0004】

パクリタキセルの使用に関する主な制限は、その乏しい可溶性であり、結果としてその BMS 配合物（TAXOL（登録商標））は Cremophor（登録商標）EL を可溶化ビヒクルとして含有する。それぞれの TAXOL（登録商標）のバイアルは Cremophor / エタノールビヒクル中に 6 mg / mL の濃度で溶解した 30 mg のパクリタキセルを含有する。静脈内投与の前に、この配合物を生理食塩水中で 1 : 10 希釈して 0.6 mg / mL のパクリタキセルを含有する最終的な投与溶液を生成しなければならない。この配合物中の Cremophor は動物 (Lorenz et al., 1987, "Histamine Release in Dogs by Cremphor (登録商標) EL (登録商標) and its derivatives: Oxethylated oleic acid is the most effective constituent". Agents Actions 7:63-67, 1987) およびヒト (Weiss et al., 1990, "Hypersensitivity reactions from Taxol", J. Clin. Oncol. 8: 1263-1268, 1990) における重篤な過敏性反応に結びつけられており、従って患者のコルチコステロイド類（デキサメタゾン）および抗ヒスタミン薬による前投薬を必要とする。その大きな希釈は結果として 1 リットルに及ぶまでの大量の注入（典型的な用量は 175 mg / m<sup>2</sup>）および 3 時間から 24 時間までの範囲の注入時間をもたらす。従って、水不溶性薬物、例えばパクリタキセルおよび同じ性質の他の薬物に関する代替のより毒性の低い配合物に関する必要性が存在する。

20

【0005】

ABRAXANE（登録商標）（米国特許第6,537,579号）は別のパクリタキセル配合物である。それはアルブミンを用いてその薬物の小さい粒子を作製してそれをより生物学的に利用可能にするが、汚染および抗原性の傾向がより大きいキャリヤーとしてのタンパク質のため、その独自の製造の問題を有する。

30

【0006】

ドセタキセルは抗癌（“抗新生物性”または“細胞毒性”）化学療法薬である。この薬物は“植物性アルカロイド”、“タキサン”および“微小管阻害剤”として分類される。その薬物は投与の時点でポリソルベートおよび 13% エタノール中で調製される。本発明のハイブリッド薬物組成物はその全てを全く必要とせず、実質的に水中で可溶性である。

40

【0007】

ベキサロテン（Bexarotene）は、少なくとも 1 種類の先行する全身療法（経口）に対して不応性である人々における皮膚 T 細胞リンパ腫の皮膚徴候の処置に関して、および他の療法後に不応性もしくは持続性疾患を有する、または他の療法（局所的）に耐えられなかった CTC-L を有する患者における皮膚病変の局所処置に関して必要であることが示されている。ベキサロテンは固体の白色粉末である。それは水中で不十分に溶解し、その可溶性は約 10 ~ 50 μM であると推定される。それは DMSO 中で 65 mg / mL で可溶性であり、エタノール中で温めて 10 mg / mL で可溶性である。本発明のハイブリッド薬物組成物はそれを全く必要とせず、実質的に水中で可溶性である。

50

## 【0008】

全トランス型レチノイン酸は急性前骨髄球性白血病において寛解を誘導することができる。その分子は水溶性ではない。本発明のハイブリッド薬物組成物は水中で可溶性である。

## 【0009】

本発明の他の薬物は、例えばアセチルサリチル酸、レスベラトロールおよびジアゼパムである。

本発明のハイブリッドはそれをより生物学的に利用可能にするために上記の物質のいずれも必要とせず、従ってより毒性が低く、より強力である。実際、本発明の技術はその薬物をより有効かつより毒性が低くすることができる。

10

## 【0010】

本発明には、taxolのような実質的に水不溶性の薬物のインピボ送達に有用な組成物および方法が含まれる。特定の組成および調製条件の使用は、濾過滅菌することができる異常に水溶性の配合物の再現性のある生産を可能にする。本発明に従って生成された微粒子系は、薬物のナノ粒子を含む再分散性乾燥粉末へと変換することができる。これは、結果として薬理学的有効薬剤の少なくとも一部が容易に生物学的に利用可能である独特の送達系をもたらす。

## 【0011】

非経口使用のための多くの薬物、特に静脈内投与される薬物は、望ましくない副作用を引き起こす。これらの薬物はしばしば水不溶性であり、従って可溶化剤、界面活性剤、溶媒、および/または乳化剤を用いて配合され、それは患者に投与された際に刺激性、アレルゲン性、または毒性である可能性がある（例えば、Briggs et al., Anesthesia 37: 10 99 (1982)、およびWaugh et al., Am. J. Hosp. Pharmacists, 48: 1520 (1991)を参照）。例えば、化学療法薬パクリタキセルは上記で言及したような様々な癌腫に対して有効である。しかし、パクリタキセルは投与と関係する毒性ならびに重大な急性および累積性の毒性、例えば骨髄抑制、好中球減少性発熱、アナフィラキシー反応、および末梢神経障害を誘発することが示されている。パクリタキセルは非常に不十分に水溶性であり、結果としてIV投与のために水を用いて配合することが事実上できない。伝統的には、パクリタキセルはポリオキシエチル化ヒマシ油（Cremophor）を一次溶媒として、高濃度のエタノールを共溶媒として含む溶液中でIV投与のために配合される。Cremophorはアナフィラキシーおよび他の過敏性反応が含まれる重篤であり得る副作用と関係しており、それはコルチコステロイド類、抗ヒスタミン剤、およびH2遮断薬による前処置を必要とする（例えばGelderblom et al., Eur. J. of Cancer, 37: 1590-1598, (2001)を参照）。同様に、ドセタキセルはアントラサイクリン耐性乳癌の処置において用いられるが、やはり重篤であり得る過敏性および体液貯留の副作用を誘発することが示されている。

20

## 【0012】

薬物配合物の投与関連副作用と関係する問題を回避するため、代替配合物が開発されてきた。例えば、ABRAXANE（登録商標）はパクリタキセルのCremophorを含まないタンパク質安定化配合物であり、それはCremophor（登録商標）EL/エタノール配合物により引き起こされる副作用を解決する、または最小限にするために開発された。類似のタンパク質含有配合物が、他のタキサン類、例えばドセタキセルおよびオルタタキセル（ortataxel）、ならびに他の薬物に関しても開発してきた。

30

## 【0013】

タンパク質は微生物増殖に関する優れた基質として役立つため、これらのタンパク質含有配合物を用いる際に直面する1つの主な難題は、微生物汚染の可能性である。例えば、微生物汚染の危険性を最小限にするため、現在のABRAXANE（登録商標）の静脈内配合物は凍結乾燥形態で保管され、それを水性媒体中で再構成した後即時（例えば1時間以内）に注射するべきである。細菌の増殖は、単回投与量を含有する容器中の不慮の汚染の結果もたらされ得る。細菌汚染はその容器からの多数回投与量の引き出しが必要であ

40

50

る場合にさらにもっと問題である。

【0014】

抗細菌剤、例えばEDTA、ペンテテート、またはサルファイトを含有する薬剤は一般的に知られており、医薬組成物において用いられている。例えば、米国特許第5,714,520号、第5,731,355号、第5,731,356号、第6,028,108号、第6,100,302号、第6,147,122号、第6,177,477号、第6,399,087号、および第6,469,069号、国際特許出願第99/39696号、および米国特許出願公開第20050004002号を参照。しかし、抗細菌剤の多くは相当に毒性である。例えば、サルファイトの薬物配合物への添加は小児集団に対して、そして硫黄に対してアレルギー性である一般集団中の小児集団に関して有害な作用を示す可能性がある。例えば、Baker et al., *Anesthesiology*, 103(4):1-17 (2005); Mirejovsky, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 58: 1047 (2001)を参照。これらの抗細菌剤の毒性はタンパク質を含有する医薬用薬物組成物の配合において重大な問題になり、それはしばしばその中の重大な微生物の増殖に対抗するためにタンパク質を含有しない配合物が必要とするよりも多くの抗微生物剤を必要とする。

【0015】

さらに、多くの抗微生物剤はタンパク質と相互作用して凝集のような安定性の問題を引き起こすことが知られている。例えば、Lam et al., *Pharm. Res.* 14:725-729 (1997)を参照。抗微生物剤のタンパク質の安定性への作用は、不十分に水溶性の医薬を組成物中で安定化するために一般にタンパク質の正しい立体配置が必要とされるため、不十分に水溶性の医薬のタンパク質含有組成物の配合において困難な問題を生じさせる。

【0016】

従って、投与の際に許容できない毒物学的作用を引き起こさない不十分に水溶性の医薬のための新しい戦略を開発する必要性が存在する。

その疾患に多数の作用経路で作用する一方でその薬物をより生物学的に利用可能にする配合物を開発する必要性が存在する。

【0017】

本明細書で引用される全ての参考文献を本明細書にそのまま援用する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0018】

【特許文献1】米国特許第6,537,579号

【特許文献2】米国特許第5,714,520号

【特許文献3】米国特許第5,731,355号

【特許文献4】米国特許第5,731,356号

【特許文献5】米国特許第6,028,108号

【特許文献6】米国特許第6,100,302号

【特許文献7】米国特許第6,147,122号

【特許文献8】米国特許第6,177,477号

【特許文献9】米国特許第6,399,087号

【特許文献10】米国特許第6,469,069号

【特許文献11】国際特許出願第99/39696号

【特許文献12】米国特許出願公開第20050004002号

【非特許文献】

【0019】

【非特許文献1】Lorenz et al., 1987, "Histamine Release in Dogs by Cremphor (登録商標) EL (登録商標) and its derivatives: Oxethylated oleic acid is the most effective constituent". *Agents Actions* 7:63-67, 1987

【非特許文献2】Weiss et al., 1990, "Hypersensitivity reactions from Taxol", *J. Clin. Oncol.* 8: 1263-1268, 1990

【非特許文献3】Briggs et al., *Anesthesia* 37: 1099 (1982)

10

20

30

40

50

【非特許文献 4】 Waugh et al., Am. J. Hosp. Pharmacists, 48: 1520 (1991)  
 【非特許文献 5】 Gelderblom et al., Eur. J. of Cancer, 37: 1590-1598, (2001)  
 【非特許文献 6】 Baker et al., Anesthesiology, 103(4):1-17 (2005)  
 【非特許文献 7】 Mirejovsky, Am. J. Health Syst. Pharm., 58: 1047 (2001)  
 【非特許文献 8】 Lam et al., Pharm. Res. 14:725-729 (1997)

【発明の概要】

【0020】

本発明は、以下の工程を含む実質的に水に可溶化されたハイブリッド薬物組成物を作製する方法を提供する：a)少なくとも1種類の実質的に水不溶性の薬理学的に有効な薬剤である第1有効薬剤を提供し；b)少なくとも1種類の補足的薬剤である第2の薬剤を提供し；そしてc)少なくとも1種類のポリマーを提供し；d)その実質的に水不溶性の薬理学的に有効な薬剤を有機溶媒中で溶解させ；e)有機溶媒溶液中の第1有効薬剤を少なくとも1種類の相補的薬剤を含む溶液に添加し；f)少なくとも1種類のポリマーを添加し；g)その混合物をホモジナイズし；h)その混合物を超音波処理してナノ粒子を形成し；i)その混合物に対して蒸発乾燥を行い、ここでそのプロセスの結果は可溶化されたハイブリッド薬物組成物である。

10

【0021】

本発明は、さらにその可溶化されたハイブリッド薬物組成物を少なくとも1種類の医薬的に許容できる賦形剤に添加することにより医薬組成物を作製する工程を含む方法を提供する。本発明はさらに、第1有効薬剤が主な機能の薬物であり、補足的薬物が主な薬物の作用を増進する方法を提供する。本発明はさらに、その補足的薬剤が抗酸化特性を有する方法を提供する。本発明はさらに、その補足的薬剤が抗微生物薬である方法を提供する。本発明はさらに、その補足的薬剤が抗炎症薬である方法を提供する。

20

【0022】

本発明はさらに、その補足的薬剤がその疾患の微小環境を感受性にする方法を提供する。本発明はさらに、その補足的薬剤が相乗的であり、その第1有効薬剤を増強する方法を提供する。本発明はさらに、その補足的薬剤がそのハイブリッド薬物の可溶性に寄与する方法を提供する。本発明はさらに、その第1有効薬剤が抗癌性分子である方法を提供する。本発明はさらに、その第1有効薬剤が疼痛緩和分子である方法を提供する。本発明はさらに、その第1有効薬剤が血圧またはコレステロール関連分子である方法を提供する。本発明はさらに、その第1有効薬剤がアルツハイマー薬である方法を提供する。

30

【0023】

本発明はさらに、そのポリマーがアルコール中で、ならびに水中で可溶性である方法を提供する。本発明はさらに、その可溶化されたハイブリッド薬物組成物を少なくとも1種類の医薬的に許容できる賦形剤に添加することにより医薬剤形を作製する工程を含む方法を提供する。本発明はさらに、さらに追加の薬物化合物を含む方法を提供し、ここでその追加の薬物化合物は同じ疾患に関する相乗作用を有する分子の別の群から選択され、さらにここでその追加の薬物は水溶性または水不溶性である。

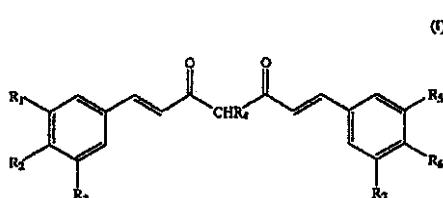
【0024】

本発明はさらに、その補足的薬剤が(a)クルクミン；(b)式(I)のクルクミノイド

40

【0025】

【化1】



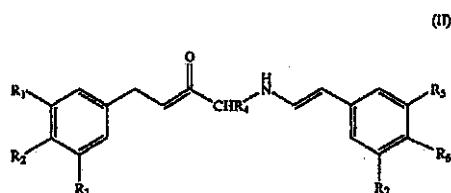
【0026】

50

式中：R<sub>1</sub>は-Hもしくは-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>2</sub>は-OHであり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>はHであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>6</sub>は-OHであり、そしてR<sub>7</sub>は-Hであり、ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>5</sub>の一方のみが-OCH<sub>3</sub>である；(i i) R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OHであり；R<sub>3</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>4</sub>は-Hであり、R<sub>5</sub>は-Hであり；R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-Hもしくは-OHである；(i i i) R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>のそれぞれは-H、-OCH<sub>3</sub>、-OH、-ONa、アセチル、メチル、もしくはエチルであり；R<sub>4</sub>は-H、-OH、エチル、メチル、もしくはアセチルであり；そしてR<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>のそれぞれは-H、-OCH<sub>3</sub>、-OH、-ONa、アセチル、メチル、もしくはエチルであり、ここでR<sub>4</sub>が-Hもしくは-OHである場合、R<sub>2</sub>およびR<sub>6</sub>の少なくとも一方は-Hもしくは-OH以外である；(i v) R<sub>1</sub>は-OH、R<sub>2</sub>は-OH、R<sub>3</sub>は-OH、R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OH、R<sub>5</sub>は-OH、R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-OHである；(v) R<sub>1</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-OCH<sub>3</sub>である；(v i) R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-Hであり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-OCH<sub>3</sub>である；(v i i) R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OHであり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>は-Hであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-Hである；(v i i i) R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>は-Hであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-Hである；または(i x) R<sub>1</sub>は-OHであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-OHであり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-Hもしくは-OHである；19  
(c)式(I I)のクルクミノイド、ここでR<sub>1</sub>～R<sub>7</sub>に関する代替物は段落(b)において列挙された代替物と同じである；

【0027】

【化2】

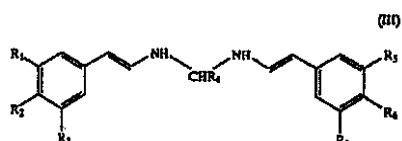


【0028】

(d)式(I I I)のクルクミノイド、ここでR<sub>1</sub>～R<sub>7</sub>に関する代替物は段落(b)において列挙された代替物と同じである；

【0029】

【化3】

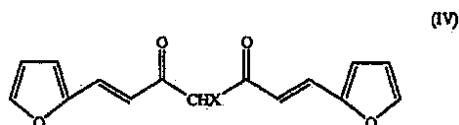


【0030】

(e)式(I V)の化合物

【0031】

## 【化4】



## 【0032】

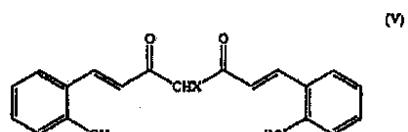
式中、Xは-Hであり、その化合物はフルフラールクルクミノイドと呼ばれる；  
(f) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、フルフラールクルクミノイドの類似体；

(g) 式(V)の化合物

10

## 【0033】

## 【化5】



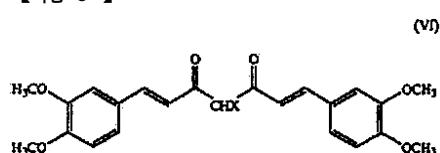
## 【0034】

式中、Xは-Hであり、その化合物はサリチルクルクミノイドと呼ばれる；(h) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、サリチルクルクミノイドの類似体；  
(i) 式(VI)の化合物

20

## 【0035】

## 【化6】



## 【0036】

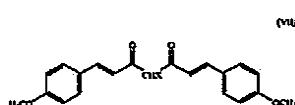
式中、Xは-Hであり、その化合物はベラトリルクルクミノイドと呼ばれる；  
(j) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、ベラトリルクルクミノイドの類似体；

30

(k) 式(VII)の化合物、式中、Xは-Hであり、その化合物はp-アニシルクルクミノイドと呼ばれる；

## 【0037】

## 【化7】



## 【0038】

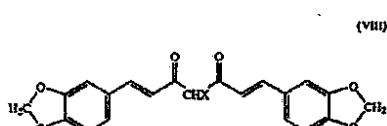
(l) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、p-アニシルクルクミノイドの類似体；

40

(m) 式(VIII)の化合物

## 【0039】

## 【化8】



## 【0040】

式中、Xは-Hであり、その化合物はピペロナールクルクミノイドと呼ばれる；  
(n) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、ピペロナールクルクミノ

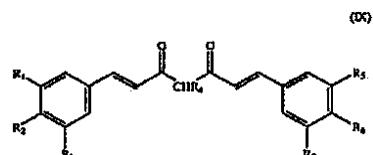
50

イドの類似体；

(o) 式 (IX) のテトラヒドロクルクミノイド、ここで R<sub>1</sub> ~ R<sub>7</sub> に関する代替物は段落 (b) において列挙された代替物と同じである；

【0041】

【化9】



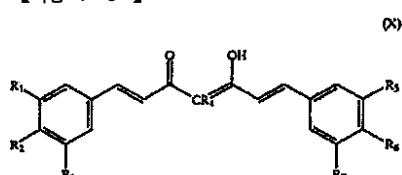
10

【0042】

(p) 式 (X) のクルクミノイド、ここで R<sub>1</sub> ~ R<sub>7</sub> に関する代替物は段落 (b) において列挙された代替物と同じである；

【0043】

【化10】



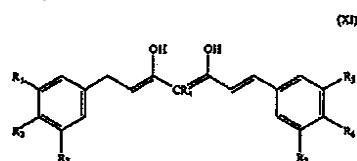
20

【0044】

(q) 式 (XI) のクルクミノイド

【0045】

【化11】



30

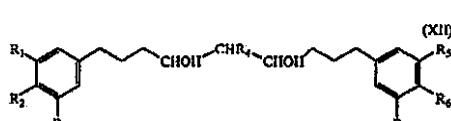
【0046】

ここで R<sub>1</sub> ~ R<sub>7</sub> に関する代替物は段落 (b) において列挙された代替物と同じである；

(r) 式 (XII) の還元型クルクミノイド、ここで R<sub>1</sub> ~ R<sub>7</sub> に関する代替物は段落 (b) において列挙された代替物と同じである；

【0047】

【化12】



40

【0048】

(s) メトキシ基のいずれかがエトキシ、n-プロポキシ、およびイソプロポキシからなる群から選択される低級アルコキシ基で置き換えられている、(b) ~ (r) において列挙された化合物の誘導体；(t) フェノール部分のヒドロキシ基のいずれかがアセチル、プロピオニル、ブチリル、およびイソブチリルからなる群から選択されるアシリル基で置換されている、(b) ~ (r) において列挙された化合物の誘導体；(u) カルボニル(CO)基の一方または両方が式IIおよびIIIと類似してアミノ(NH)基により置き換えられている、(b)、(c)、および(e) ~ (p) において列挙された化合物の類似体；ならびに(v) そのカルボニル基の酸素の一方または両方が硫黄により置き換えられてチオカルボニル基を形成している、(b)、(c)、および(e) ~ (p) において

50

列挙された化合物の類似体；ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0049】

本発明はさらに、第1有効薬剤がパクリタキセル、アルブミン結合パクリタキセル、ドセタキセル、ベキサロテン、全トランス型レチノイン酸、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される方法を提供する。本発明はさらに、そのポリマーがメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリカルボフィル、ゼラチン、アルギネート、ポリ(アクリル酸)、ポリエチレンオキシド、キトサン、それらの誘導体、およびそれらの混合物からなる群から選択される方法を提供する。本発明はさらに、そのポリマーが水溶性、アルコール溶性、有機可溶性(organic soluble)、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される方法を提供する。本発明はさらに、そのポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリビニルピロリドン(PVP)、セルロースポリマー、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される1種類以上である方法を提供する。  
10

【0050】

本発明はさらに、そのポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースである方法を提供する。本発明はさらに、そのポリマーが第2有効薬剤の濃度の1～5倍である方法を提供する。本発明はさらに、その少なくとも1種類の有機溶媒がエタノールである方法を提供する。本発明はさらに、第1有効薬剤および水溶性ポリマーの重量比が1：1～1：1.5である方法を提供する。本発明はさらに、その有機溶媒がC1～C4線状または分枝状アルコールおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される方法を提供する。本発明はさらに、その有機溶媒および水の重量比が0.5：1～5：1である方法を提供する。  
20

【0051】

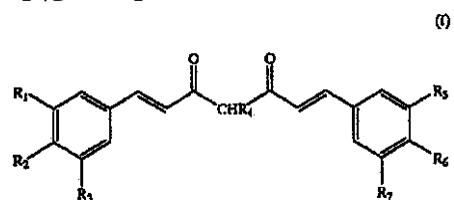
本発明は、i)少なくとも1種類の実質的に水不溶性の薬理学的に有効な薬剤である第1有効薬剤；ii)水不溶性または水溶性である少なくとも1種類の補足的薬剤である第2薬剤、およびiii)ポリマーを含む組成物を提供し、ここでその第1有効薬剤を有機溶媒中で溶解させ、その溶液を少なくとも1種類の補足的薬剤を含む溶液に添加し、そのポリマーを添加し、その混合物をホモジナイズし、次いで超音波処理してナノ粒子を形成し、それに対して蒸発乾燥を行う。  
30

【0052】

本発明はさらに、その補足的薬剤が  
(a)クルクミン；(b)式(I)のクルクミノイド

【0053】

【化13】



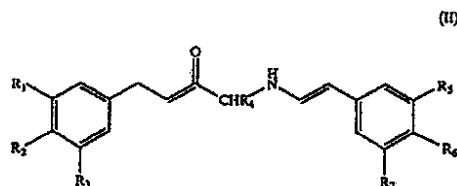
【0054】

式中：R1は-Hもしくは-OCH3であり；R2は-OHであり；R3は-Hであり；R4はHであり；R5は-Hもしくは-OCH3であり；R6は-OHであり、そしてR7は-Hであり、ここでR1およびR5の一方のみが-OCH3である；(i)R1は-Hであり；R2は-OHであり；R3は-Hもしくは-OHであり；R4は-Hであり、R5は-Hであり；R6は-OHであり；そしてR7は-Hもしくは-OHである；(ii)R1、R2、およびR3のそれぞれは-H、-OCH3、-OH、-ONa、  
40

アセチル、メチル、もしくはエチルであり；R<sub>4</sub>は-H、-OH、エチル、メチル、もしくはアセチルであり；そしてR<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>のそれぞれは-H、-OCH<sub>3</sub>、-OH、-ONa、アセチル、メチル、もしくはエチルであり、ここでR<sub>4</sub>が-Hもしくは-OHである場合、R<sub>2</sub>およびR<sub>6</sub>の少なくとも一方は-Hもしくは-OH以外である；(iv)R<sub>1</sub>は-OH、R<sub>2</sub>は-OH、R<sub>3</sub>は-OH、R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OH、R<sub>5</sub>は-OH、R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-OHである；(v)R<sub>1</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-OCH<sub>3</sub>である；(vi)R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-Hであり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-OCH<sub>3</sub>である；(vii)R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OHであり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>は-Hであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-Hである；または(ix)R<sub>1</sub>は-OHであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-OHであり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-Hもしくは-OHである；19  
10 (c)式(II)のクルクミノイド、ここでR<sub>1</sub>～R<sub>7</sub>に関する代替物は段落(b)において列挙された代替物と同じである；

【0055】

【化14】

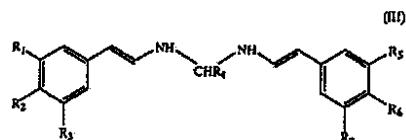


【0056】

(d)式(III)のクルクミノイド、ここでR<sub>1</sub>～R<sub>7</sub>に関する代替物は段落(b)において列挙された代替物と同じである；

【0057】

【化15】

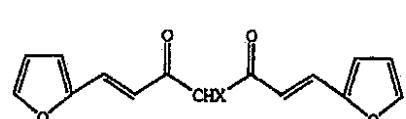


【0058】

(e)式(IV)の化合物

【0059】

【化16】



【0060】

式中、Xは-Hであり、その化合物はフルフラールクルクミノイドと呼ばれる；

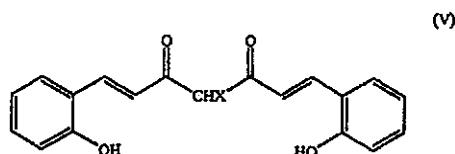
(f)Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、フルフラールクルクミノイドの類似体；

(g)式(V)の化合物

【0061】

50

## 【化17】



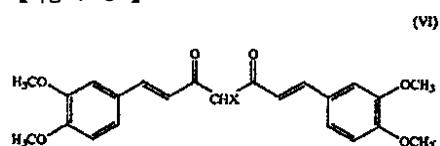
## 【0062】

式中、Xは-Hであり、その化合物はサリチルクルクミノイドと呼ばれる；(h) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、サリチルクルクミノイドの類似体；  
(i) 式(VI)の化合物

10

## 【0063】

## 【化18】



## 【0064】

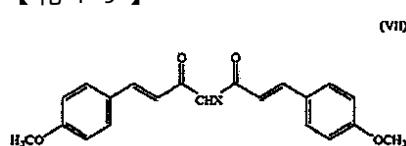
式中、Xは-Hであり、その化合物はベラトリルクルクミノイドと呼ばれる；  
(j) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、ベラトリルクルクミノイドの類似体；

20

(k) 式(VII)の化合物、式中、Xは-Hであり、その化合物はp-アニシルクルクミノイドと呼ばれる；

## 【0065】

## 【化19】



## 【0066】

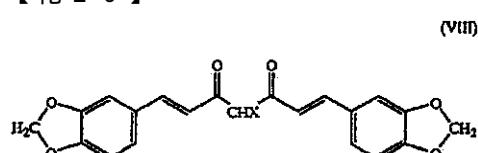
(l) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、p-アニシルクルクミノイドの類似体；

30

(m) 式(VIII)の化合物

## 【0067】

## 【化20】



## 【0068】

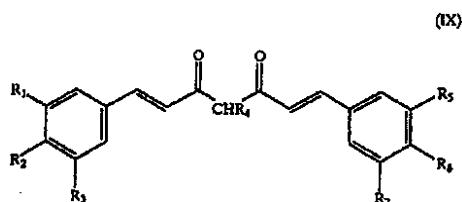
式中、Xは-Hであり、その化合物はピペロナールクルクミノイドと呼ばれる；  
(n) Xが-OH、エチル、メチル、またはアセチルである、ピペロナールクルクミノイドの類似体；

40

(o) 式(IX)のテトラヒドロクルクミノイド、ここでR1～R7に関する代替物は段落(b)において列挙された代替物と同じである；

## 【0069】

【化21】



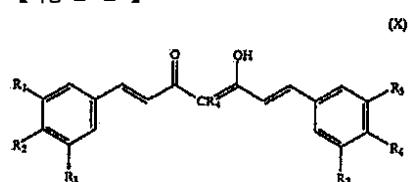
【0070】

(p)式(X)のクルクミノイド、ここでR1～R7に関する代替物は段落(b)において列挙された代替物と同じである；

10

【0071】

【化22】

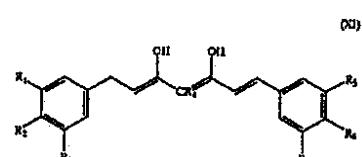


【0072】

(q)式(XI)のクルクミノイド

【0073】

【化23】



【0074】

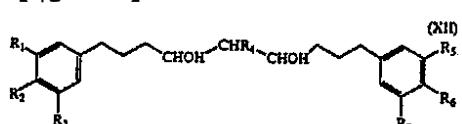
ここでR1～R7に関する代替物は段落(b)において列挙された代替物と同じである；

(r)式(XII)の還元型クルクミノイド、ここでR1～R7に関する代替物は段落(b)において列挙された代替物と同じである；

30

【0075】

【化24】



【0076】

(s)メトキシ基のいずれかがエトキシ、n-プロポキシ、およびイソプロポキシからなる群から選択される低級アルコキシ基で置き換えられている、(b)～(r)において列挙された化合物の誘導体；(t)フェノール部分のヒドロキシ基のいずれかがアセチル、プロピオニル、ブチリル、およびイソブチリルからなる群から選択されるアシリル基で置換されている、(b)～(r)において列挙された化合物の誘導体；(u)カルボニル(CO)基の一方または両方が式IIおよびIIIと類似してアミノ(NH)基により置き換えられている、(b)、(c)、および(e)～(p)において列挙された化合物の類似体；ならびに(v)そのカルボニル基の酸素の一方または両方が硫黄により置き換えられてチオカルボニル基を形成している、(b)、(c)、および(e)～(p)において列挙された化合物の類似体；ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される組成物を提供する。

40

【0077】

50

本発明はさらに、第1有効薬剤がパクリタキセル、ドセタキセル、ベキサロテン、全トランクス型レチノイン酸、アセチルサリチル酸、レスベラトロール、ジアゼパムおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される組成物を提供する。本発明はさらに、第1有効薬剤、補足的 (complementary) 薬剤、および橋かけ (bridging) のためのポリマーを含む組成物を提供する。本発明はさらに、第1有効薬剤が主な機能の薬物であり、補足的薬物が第1有効薬剤の作用を増進する組成物を提供する。本発明はさらに、その補足的薬剤が抗酸化特性を有する組成物を提供する。

## 【0078】

本発明はさらに、その補足的薬剤が抗微生物薬である組成物を提供する。本発明はさらに、その補足的薬剤が抗炎症薬である組成物を提供する。本発明はさらに、その補足的薬剤がその疾患の微小環境を感受性にする組成物を提供する。本発明はさらに、その補足的薬剤が相乗的であり、その第1有効薬剤を増強する組成物を提供する。本発明はさらに、その補足的薬剤がそのハイブリッド薬物の可溶性に寄与する組成物を提供する。本発明はさらに、その第1有効薬剤が抗癌性分子である組成物を提供する。本発明はさらに、その第1有効薬剤が疼痛緩和分子である組成物を提供する。

## 【0079】

本発明はさらに、その第1有効薬剤が血圧またはコレステロール関連分子である組成物を提供する。本発明はさらに、その第1有効薬剤がアルツハイマー薬である組成物を提供する。本発明はさらに、そのポリマーがアルコール中で、ならびに水中で可溶性である組成物を提供する。本発明はさらに、そのポリマーがポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、それらの誘導体、およびそれらの混合物からなる群から選択される組成物を提供する。本発明はさらに、そのポリマー-キャリヤーがヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリビニルピロリドン (PVP)、セルロースポリマー、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される1種類以上である組成物を提供する。本発明はさらに、そのポリマー-キャリヤーがPVPである組成物を提供する。本発明はさらに、その不十分に可溶性の薬物およびそのポリマー-キャリヤーの重量比が1:1~1:15である組成物を提供する。本発明は、本発明の組成物および少なくとも1種類の医薬的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物を提供する。本発明は、本発明の組成物および少なくとも1種類の医薬的に許容できる賦形剤を含む医薬剤形を提供する。

## 【0080】

本発明は本発明の実質的に水に可溶化されたハイブリッド薬物組成物を作製する方法を提供し、ここでその第1有効薬剤は5-アミノサリチル酸、アスピリン、アーテミシニン、アリピプラゾール、アザシチジン、アザチオプリン、バシトラシン、ベキサロテン遊離酸、ブデソニド、カンプトテシン、カペシタビン、カルバマゼピン、カルベニシリンニナトリウム塩、セレコキシブ、シスプラチニン、クロピドグレル硫酸塩、コルヒチン、コンブレタスタチン (Combrestatin) A4、クルクミン、シクロスボリンA、ダウノルビシン塩酸塩、デキサメタゾン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、ジゴキシン、ドセタキセル、エポチロンA、エルロチニブ-塩酸塩、-エストラジオール、フェキソフェナジンHCl、グリセオフルビン、イブプロフェン、イトラコナゾール、イベルメクチン、レナリドミド、ロイコボリンカルシウム、ロペラミドHCl、ロラタジン、酢酸メgestrol、メソトレキセート、メバスタチン、ナブロキセン、ニフェジピン、ナイスタチン、マイコスタチン、ニモジピン、オフロキサシン、オランザピン、パクリタキセル、パリペリドン、ポマリドマイド、プラバスタチンナトリウム、プレドニゾン、キニーネ、ラバマイシン、レスベラトロール、レチノイン酸 (Retinonic acid)、リファンピシン、ラロキシフェン (Rifaxifene) HCl、スタチン、シルデナフィル (Sildenafil) クエン酸塩、スルファサラジン、タダラフィル、テラブレビル、サリドマイド、バルサルタン、バルデナフィル塩酸塩三水和物、ポリコナゾール、ジドブジン、およびジプラシドン塩酸塩、ならびにそれらの組み合わせからなる群について選択される。

10

20

30

40

50

## 【0081】

本発明は本発明の組成物を提供し、ここでその第1有効薬剤は5-アミノサリチル酸、アスピリン、アーテミシニン、アリピプラゾール、アザシチジン、アザチオプリン、バシトラシン、ベキサロテン遊離酸、ブデソニド、カンプトテシン、カペシタビン、カルバマゼピン、カルベニシリンニナトリウム塩、セレコキシブ、シスプラチン、クロピドグレル硫酸塩、コルヒチン、コンブレタスタチン(Combrestastatin)A4、クルクミン、シクロスボリンA、ダウノルビシン塩酸塩、デキサメタゾン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、ジゴキシン、ドセタキセル、エポチロンA、エルロチニブー塩酸塩、-エストラジオール、フェキソフェナジンHCl、グリセオフルビン、イブプロフェン、イトラコナゾール、イベルメクチン、レナリドミド、ロイコボリンカルシウム、ロペラミドHCl、ロラタジン、酢酸メゲストロール、メソトレキセート、メバスタチン、ナプロキセン、ニフェジピン、ナイスタチン、マイコスタチン、ニモジピン、オフロキサシン、オランザピン、パクリタキセル、パリペリドン、ポマリドマイド、プラバスタチンナトリウム、プレドニゾン、キニーネ、ラパマイシン、レスベラトロール、レチノイン酸(Retinonic acid)、リファンピシン、ラロキシフェン(Rifaxifene)HCl、スタチン、シルデナフィル(Sildenafil)クエン酸塩、スルファサラジン、タダラフィル、テラプレビル、サリドマイド、バルサルタン、バルデナフィル塩酸塩三水和物、ボリコナゾール、ジドブジン、およびジプラシドン塩酸塩、ならびにそれらの組み合わせからなる群に関して選択される。

## 【0082】

本発明は、本発明の組成物および少なくとも1種類の医薬的に許容できる賦形剤を含む、対象の処置における使用のための局所用医薬配合物を提供する。本発明はさらに本発明の局所用配合物を提供し、ここで前記の配合物は以下の形態からなる群から選択される形態である：クリーム、ローション、ゲル、油、軟膏、坐薬、スプレー、泡状物質、リニメント剤、エアロゾル、バッカルおよび舌下錠または皮膚もしくは粘膜を通した吸収のための経皮装置。本発明はさらに本発明の局所用配合物を提供し、ここで前記の医薬配合物は経皮パッチである。本発明はさらに本発明の局所用配合物を提供し、ここで前記の医薬配合物はバッカル配合物である。

## 【0083】

本発明は本発明の方法を提供し、ここでその第1有効薬剤は5-アミノサリチル酸、アスピリン、アーテミシニン、アリピプラゾール、アザシチジン、アザチオプリン、バシトラシン、ベキサロテン遊離酸、ブデソニド、カンプトテシン、カペシタビン、カルバマゼピン、カルベニシリンニナトリウム塩、セレコキシブ、シスプラチン、クロピドグレル硫酸塩、コルヒチン、コンブレタスタチン(Combrestastatin)A4、クルクミン、シクロスボリンA、ダウノルビシン塩酸塩、デキサメタゾン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、ジゴキシン、ドセタキセル、エポチロンA、エルロチニブー塩酸塩、-エストラジオール、フェキソフェナジンHCl、グリセオフルビン、イブプロフェン、イトラコナゾール、イベルメクチン、レナリドミド、ロイコボリンカルシウム、ロペラミドHCl、ロラタジン、酢酸メゲストロール、メソトレキセート、メバスタチン、ナプロキセン、ニフェジピン、ナイスタチン、マイコスタチン、ニモジピン、オフロキサシン、オランザピン、パクリタキセル、パリペリドン、ポマリドマイド、プラバスタチンナトリウム、プレドニゾン、キニーネ、ラパマイシン、レスベラトロール、レチノイン酸(Retinonic acid)、リファンピシン、ラロキシフェン(Rifaxifene)HCl、スタチン、シルデナフィル(Sildenafil)クエン酸塩、スルファサラジン、タダラフィル、テラプレビル、サリドマイド、バルサルタン、バルデナフィル塩酸塩三水和物、ボリコナゾール、ジドブジン、およびジプラシドン塩酸塩、およびそれらの組み合わせからなる群に関して選択される。

## 【0084】

本発明はさらに、本発明の医薬組成物の投与を含む、そのような処置を必要とする患者を処置するための方法を提供する。

10

20

30

40

50

本発明は以下の図面と合わせて記載されると考えられ、ここで同じ参照番号は同じ要素を示し、ここで：

【図面の簡単な説明】

【0085】

【図1】図1は、パクリタキセルおよび水溶性パクリタキセルの活性を評価するために実施された比較試験である。Taxolハイブリッドは、インビトロで癌細胞株を用いてTaxolと比較した場合により強力である。その結果は50倍大きいインビトロ活性を示した。

【図2】図2はパクリタキセルハイブリッドの分光光度分析を示し、吸収ピークにおけるシフトを観察した。パクリタキセル、クルクミン、およびパクリタキセル-クルクミンハイブリッドの吸光度の値の分光光度グラフィックを示す。試料の吸収スペクトルを紫外-可視分光計(DU 800; Beckman Coulter、インディアナ州インディアナポリス)において200から800nmまで測定した。 10

【図3】図3はベキサロテンハイブリッドの分光光度分析を示し、吸収ピークにおけるシフトを観察した。ベキサロテン、クルクミン、およびベキサロテン-クルクミンハイブリッドの吸光度の値の分光光度グラフィックを示す。

【図4】図4はカンプトテシンハイブリッドの分光光度分析を示し、吸収ピークにおけるシフトを観察した。カンプトテシン、クルクミン、およびカンプトテシン-クルクミンハイブリッドの吸光度の値の分光光度グラフィックを示す。 20

【図5】図5はドセタキセルハイブリッドの分光光度分析を示し、吸収ピークにおけるシフトを観察した。ドセタキセル、クルクミン、およびドセタキセル-クルクミンハイブリッドの吸光度の値の分光光度グラフィックを示す。

【図6】図6は水不溶性薬物の可溶性、そのハイブリッド薬物の向上した可溶性を示す。可溶性でない薬物が本発明のハイブリッド薬物中で可溶性になる。

【図7】図7は水不溶性薬物の不溶性を示す。天然形態(native form)の様々な薬物の結晶であり、それは水溶性ではない。

【図8】図8はそのハイブリッド薬物の向上した可溶性を示す。そのハイブリッドは水溶性であり、そうでなければ元の薬物において見ることができる元の薬物の結晶はもはや顕微鏡下で見ることができない。 30

【図9】図9はハイブリッド薬物の図式表現であり、そのポリマーが水不溶性有効薬剤および補足的薬剤の間の橋の役目を果たす典型的な態様を示している。

【図10】図10はTaxol耐性細胞株におけるハイブリッドTaxolの細胞変性作用を示す。図10Aは侵攻性の増殖を示す、(インビトロでの)処置なしでのtaxol耐性細胞株。図10Bはハイブリッドtaxolで処置した同じ細胞株は細胞変性作用を示す。そのハイブリッドは増殖を阻害し、ならびに細胞を殺す。

【図11】図11はTaxol耐性細胞株を用いて細胞変性作用が非常に低い濃度のTaxol(5マイクログラム/ml)においてさえも観察されることを示している。

【図12】図12は癌細胞株において観察された細胞変性作用の比較を示す。ハイブリッドTaxolはTaxolよりもはるかに強力である。 40

【発明を実施するための形態】

【0086】

本発明者らは、Taxolのような実質的に水不溶性の薬物のインビボ送達に有用な組成物および方法を設計してきた。特定の組成および調製条件の使用は、濾過滅菌することができる異常に水溶性の配合物の再現性のある生産を可能にする。本発明に従って生成された微粒子系は、薬物(単数および複数)のナノ粒子を含む再分散性乾燥粉末へと変換することができる。これは、結果として薬理学的有効薬剤の一部が容易に生物学的に利用可能である独特の送達系をもたらす。

【0087】

水不溶性薬物化合物の一例はパクリタキセルであり、それは重大な不都合を有する価値ある療法薬であり、それはその低い可溶性である。本発明者らはその問題を解決し、パク 50

リタキセルを水溶性形態にするだけでなくその作用も増強した。本発明は、本発明の化合物をより強力かつより低毒性にする驚くべき利点を有する。本発明者らはこの発明において以下の驚くべきことを達成している：(a) 薬物がより低毒性であり、(b) 薬物がより強力であり、(c) 薬物が水溶性であり、従ってより生物学的に利用可能であり、そして(d) ハイブリッド薬物は相乗的であり、互いの作用を増強する。

#### 【0088】

現在、インビボでの使用に適した水不溶性薬物を作製するため、これらの化合物を毒性であり得る油、毒性であり得るアルコール類、および／または免疫原性であり得るアルブミンで処置している。これらの分子はその薬物の毒性を増大させる (add up in)。本発明者らはその問題を解決し、これらのキャリヤーのいずれも必要としない配合物を作製した。その水溶性の性質のため、その配合物はより強力かつより低毒性である。これらの要因は、そのより安価な製造コストに寄与し、投与の現場におけるコストも節約することができる。

#### 【0089】

本発明によれば、(例えば抗癌薬パクリタキセル、カンプトシン、ベキサロテン、ドセタキセル、全トランス型レチノイン酸等のような)実質的に水不溶性の薬理学的に有効な薬剤のインビボ送達に有用な組成物および方法を提供し、ここでその薬理学的に有効な薬剤は(水溶性になる)ハイブリッド薬物の形態で送達される。特に、生体適合性分散媒中のハイブリッド形成剤 (hybridizing agent) および薬理学的に有効な薬剤に対してハイブリッド形成が行われる。その手順は、ナノサイズの直径を有する粒子を生成する。本発明に従って生成された微粒子系は、水のナノ微粒子を含む再分散性乾燥粉末に変換することができる。

#### 【0090】

本発明は、例えばパクリタキセル、カンプトシン、ベキサロテン、レチノイン酸等のようなそうでなければ水溶性でないハイブリッド水溶性薬物を開発するための技術である。それは実質的に水不溶性の薬物のインビボ送達のために有用である。その活性分子は天然において活性または不活性である水溶性分子とハイブリッド形成している。その最終的な配合物は、注射用水またはいずれかの他の適合性の溶液中で再懸濁した後すぐに使用することができる。

#### 【0091】

本明細書で用いられる際、用語“対象”および“患者”は互換的に用いられている。本明細書で用いられる際、用語“患者”は動物、好ましくは哺乳類、例えば非霊長類(例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ラット等)および霊長類(例えばサルおよびヒト)、そして最も好ましくはヒトを指す。一部の態様において、その対象は非ヒト動物、例えば家畜(例えばウマ、ブタ、またはウシ)またはペット(例えばイヌまたはネコ)である。特定の態様において、その対象は高齢者である。別の態様において、その対象はヒトの成人である。別の態様において、その対象はヒトの子供である。さらに別の態様において、その対象はヒトの乳児である。

#### 【0092】

本明細書で用いられる際、用語“薬剤 (agent)”は疾患または病気の予防、処置、管理および／または診断における使用のためのあらゆる分子、化合物、方法論および／または物質を指す。本明細書で用いられる際、用語“有効量”は、結果として疾患もしくは病気およびその1種類以上の症状の発現、再発、もしくは開始の予防をもたらす、別の療法の予防作用(単数または複数)を増進もしくは向上させる、重症度、疾患もしくは病気の期間を低減する、疾患もしくは病気の1種類以上の症状を改善する、疾患もしくは病気の進行を予防する、疾患もしくは病気の後退を引き起こす、および／または別の療法の療法作用(単数または複数)を増進する、もしくは向上させるために十分である療法の量を指す。

#### 【0093】

本明細書で用いられる際、句“医薬的に許容できる”は、連邦もしくは州政府の規制当

10

20

30

40

50

局により認可されている、または米国薬局方、欧州薬局方、もしくは動物における、より詳細にはヒトにおける使用に関する他の一般に認識されている薬局方に記載されていることを意味する。

#### 【0094】

本明細書で用いられる際、用語“療法剤”は、疾患または障害を処置および／または管理する目的のために用いられるあらゆる分子、化合物、および／または物質を指す。療法剤の例には、タンパク質、免疫グロブリン（例えば多特異性 IgG、単鎖 Ig類、Ig断片、ポリクローナル抗体およびそれらの断片、モノクローナル抗体およびそれらの断片）、ペプチド（例えばペプチド受容体、セレクチン類）、結合タンパク質、生物学（biology）、化学特異的（chemospecific）薬剤、化学毒性剤（例えば抗癌剤）、化学療法、抗血管新生剤、および小分子薬（ポリフェノール類またはフェノール類）が含まれるが、それらに限定されない。10

#### 【0095】

本明細書で用いられる際、用語“療法（therapies）”および“療法（therapy）”は、疾患もしくは病気、またはその1種類以上の症状の予防、処置および／または管理において用いることができるあらゆる方法（単数または複数）、組成物（単数または複数）、および／または薬剤（単数または複数）を指すことができる。特定の態様において、用語“療法（therapy）”および“療法（therapies）”は、小分子療法を指す。20

#### 【0096】

本明細書で用いられる際、対象に対する療法の投与の文脈における用語“処置する”、“処置”、および“処置すること”は、疾患もしくは病気の進行および／または期間の低減もしくは抑制、疾患もしくは病気、例えば癌の重症度の低減もしくは改善、および／または1種類以上の療法の投与の結果もたらされるその1種類以上の症状の改善を指す。

#### 【0097】

本明細書で用いられる際、用語“水不溶性有効薬剤”または“不溶性有効薬剤”は、25の水中で5mg/ml未満、好ましくは1mg/mlより下、最も好ましくは0.1mg/ml未満の可溶性を有する有効薬剤を指す。

#### 【0098】

用語“相乗的”は、例えば、2種類以上の薬剤、例えば水不溶性有効薬剤および補足剤が、一緒にになった際に個々の化合物単独のいずれかを用いることによる療法的利益と同じまたはより大きい療法的利益を併用療法を用いてもたらすことを指す。一部の態様において、同じまたはより大きい療法的利益が、併用療法において、個々の療法に関して一般に用いられる量よりも少ない量（例えばより低い用量またはより低頻度な投与スケジュール）の医薬的に有効な化合物を用いて達成される。好ましくは、少量のハイブリッド化合物の使用は結果としてその水不溶性有効薬剤単独と関係する1種類以上の副作用の数、重症度、頻度、または期間における低減をもたらす。様々な態様において、第1および第2薬剤の組み合わせは結果として、どちらかの療法単独の投与と比較して相加的な、または相加的よりもさらに大きい結果をもたらし得る。一部の態様において、個々の療法に関して一般に用いられる量と比較してより低い量のそれぞれの医薬的に活性な化合物を併用療法の一部として用いる。3040

#### 【0099】

##### 補足的薬剤

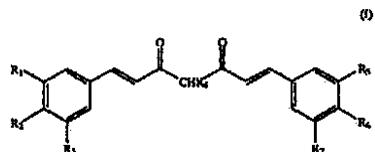
本発明の補足的薬剤は実質的に水不溶性の薬理学的に有効な薬剤とハイブリッド形成し、その実質的に水不溶性の薬理学的に有効な薬剤の水溶性を増進する。ハイブリッド形成剤の例はクルクミンである。

#### 【0100】

クルクミンは（I）の構造を有し、

#### 【0101】

## 【化25】



## 【0102】

式中、R1は- - OCH3であり；R2は- - OHであり；R3は- - Hであり；R4は- - Hであり；R5は- - OCH3であり；R6は- - OHであり、そしてR7はHである。クルクミンは化学名(E, E)1, 7-ビス(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1, 6-ヘプタジエン-3, 5-ジオンを有する。天然のクルクミンでは、炭素-炭素二重結合はトランス配置である。  
10

## 【0103】

クルクミン(ジフェルロイルメタン(diferuloyl methane))は、食品用の香味であるウコン(クルクマ・ロンガ(Curcuma longa); S. Reddy & B. B. Aggarwal, "Curcumin Is a Non-Competitive and Selective inhibitor of Phosphorylase Kinase," FEBS Lett. 341: 19-22 (1994))の主な有効構成要素である。クルクミンの動物における抗増殖特性は、そのベンゾ[a]ピレンおよび7, 12ジメチルベンズ[a]アントラセンにより誘導される腫瘍開始の阻害(M. T. Huang et al., Carcinogenesis 13:2183-2186 (1992); M. A. Azuine & S. V. Bhide, Nutr. Cancer 17: 20 77-83 (1992); M. A. Azuine & S. V. Bhide, Int. J. Cancer 51: 412-415 (1992); M. Nagabhushan & S. V. Bhide, J. Am. Coll. Nutr. 11: 192-198 (1992))、および様々な細胞型の集団の阻害(H. P. Ammon & M. A. Wahl, Planta Med. 57: 1-7 (1991); R. R. Satoskar et al., Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 24:651-654 (1986); T. N. B. Shankar et al., Indian J. Exp. Biol. 18:73-75 (1980); R. Srivastava, Agents Action 38: 298-303 (1989); H. C. Huang et al., Eur. J. Pharmacol. 221: 381-384 (1992))により実証されている。加えて、クルクミンはホルボールエステル類により引き起こされる腫瘍促進を阻害する(M. T. Huang et al., Cancer Res. 48:5941-5946 (1988); A. H. Conney et al., Adv. Enzyme Regul. 31: 385-396 (1991); Y. P. Lu et al., "Effect of Curcumin on 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate- and Ultraviolet B Light-Induced Expression of c-Jun and c-Fos in JB6 Cells and in Mouse Epidermis," Carcinogenesis 15: 2263-2270 (1994))。最近、クルクミンがpp60src(上皮成長因子に相当するもの)チロシンキナーゼをホスホリラーゼキナーゼの阻害により阻害することが示された(S. Reddy & B. B. Aggarwal (1994)、上記)。クルクミンの抗腫瘍および抗増殖特性の両方がそのホスホリラーゼキナーゼの選択的および非競合阻害により媒介され得る可能性がある(S. Reddy & B. B. Aggarwal (1994)、上記)。  
30

## 【0104】

クルクミンはI型環状AMP依存性プロテインキナーゼであり、その酵素は主にホスホリラーゼキナーゼの活性化の原因である。その阻害はATPおよび基質の両方に関して競合的である(M. Hasmeda & G. M. Polya, "Inhibition of Cyclic AMP-Dependent Protein Kinase by Curcumin," Phytochemistry 42: 599-605 (1996))。ホスホリラーゼキナーゼは今度は炎症細胞、腫瘍細胞、平滑筋細胞、および上記で論じたような他の細胞型、ならびに感染性生物の移動を増大させ、炎症反応の破壊的および増殖的続発症の両方を増大させる。  
40

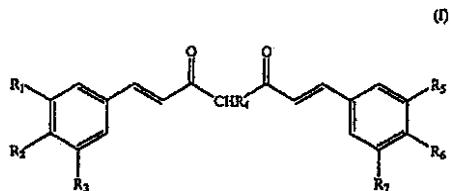
## 【0105】

クルクミン自体の代わりでの、またはクルクミンに加えてのクルクミン誘導体またはクルクミノイドの使用も本発明の範囲内である。

本発明に従う方法において用いることができるクルクミノイドの中には式(I)のクルクミノイドがあり：

## 【0106】

## 【化26】



## 【0107】

以下の代替の置換基の組み合わせを有する：

(A) R1は- - Hまたは- - OCH3であり；R2は- - OHであり；R3は- - Hであり；R4はHであり；R5は- - HまたはOCH3であり；R6は- - OHであり、そしてR7は- - Hであり、ここでR1およびR5の少なくとも一方は- - OCH3である；

(B) R1は- - Hであり；R2は- - OHであり；R3は- - Hまたは- - OHであり；R4は- - Hであり、R5は- - Hであり；R6は- - OHであり；そしてR7は- - Hまたは- - OHである；

(C) R1、R2およびR3のそれぞれは- - H、- - OCH3、- - OH、- - ONa、アセチル、メチル、またはエチルであり；R4は- - H、- - OH、エチル、メチル、またはアセチルであり；そしてR5、R6、およびR7のそれぞれは- - H、- - OCH3、- - OH、- - ONa、アセチル、メチル、またはエチルであり、ここでR4が- - Hまたは- - OHである場合、R2およびR6の少なくとも一方は- - Hまたは- - OH以外である；

(D) R1は- - OH、R2は- - OH、R3は- - OH、R4は- - Hまたは- - OH、R5は- - OH、R6は- - OHであり；そしてR7は- - OHである；

(E) R1は- - OCH3であり；R2は- - OCH3であり；R3は- - OCH3であり；R4は- - Hまたは- - OHであり；R5は- - OCH3であり；R6は- - OCH3であり；そしてR7は- - OCH3である；

(F) R1は- - Hであり；R2は- - OCH3であり；R3は- - OCH3であり；R4は- - Hまたは- - OHであり；R5は- - Hであり；R6は- - OCH3であり；そしてR7は- - OCH3である；

(G) R1は- - Hであり；R2は- - OHであり；R3は- - Hであり；R4は- - Hであり；R5は- - Hまたは- - OHであり；R6は- - OHであり；そしてR7は- - Hである；

(H) R1は- - Hであり；R2は- - OCH3であり；R3は- - Hであり；R4は- - Hであり；R5は- - Hまたは- - OHであり；R6は- - OCH3であり；そしてR7は- - Hである；または

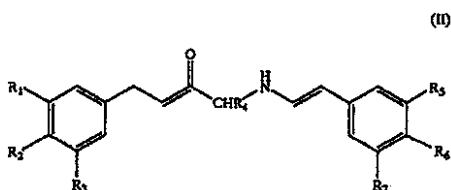
(I) R1は- - OHであり；R2は- - OCH3であり；R3は- - Hまたは- - OHであり；R4はHまたは- - OHであり；R5は- - OHであり；R6は- - OCH3であり；そしてR7は- - Hまたは- - OHである。

## 【0108】

本発明に従う方法において用いることができる追加のクルクミノイドの中には式(I)のクルクミノイドがあり：

## 【0109】

## 【化27】



## 【0110】

10

20

20

30

30

40

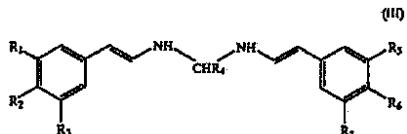
50

式中、R<sub>1</sub>～R<sub>7</sub>はクルクミンにおける通りまたは上記の代替物(A)～(I)における通りであることができる。

本発明に従う方法において用いることができるクルクミノイドの中には、式(III)のクルクミノイドもあり：

【0111】

【化28】



10

【0112】

式中、R<sub>1</sub>～R<sub>7</sub>はクルクミンにおける通りまたは上記の代替物(A)～(I)における通りであることができる。

加えて、本発明に従う方法において用いることができるクルクミノイドの中には、カルボニル(CO)基の酸素のどちらかまたは両方が硫黄で置き換えられてチオカルボニル(CS)基を形成している式(I)または(II)のクルクミノイドの類似体がある。

【0113】

本発明に従う方法において用いることができるクルクミノイドの中には、フルフラールクルクミノイド(式IV)(X=---H)；Xが---OH、エチル、メチル、またはアセチルである、フルフラールクルクミノイドの誘導体；サリチルクルクミノイド(式V)(X=---H)、Xが---OH、エチル、メチル、またはアセチルである、サリチルクルクミノイドの誘導体；ペラトリルクルクミノイド(式VI)(X=---H)；Xが---OH、エチル、メチル、またはアセチルである、ペラトリルクルクミノイドの誘導体；p-アニシルクルクミノイド(式VII)(X=---H)；Xが---OH、エチル、メチル、またはアセチルである、p-アニシルクルクミノイドの誘導体；およびピペロナールクルクミノイド(式VIII)(X=---H)；およびXが---OH、エチル、メチル、またはアセチルである、ピペロナールクルクミノイドの類似体もある(R. J. Anto et al., "Antimutagenic and Anticarcinogenic Activity of Natural and Synthetic Curcuminoids," Mutation Res. 370: 127-131 (1996))。さらに、本発明に従う方法において用いることができるクルクミノイドの中には、カルボニル(CO)基の一方もしくは両方が式IおよびIIと類似してアミノ(NH)基により置き換えられている、またはカルボニル基の酸素の一方もしくは両方が硫黄により置き換えられてチオカルボニル基を形成している、式IV～VIIIのクルクミノイドの類似体である化合物がある。

20

【0114】

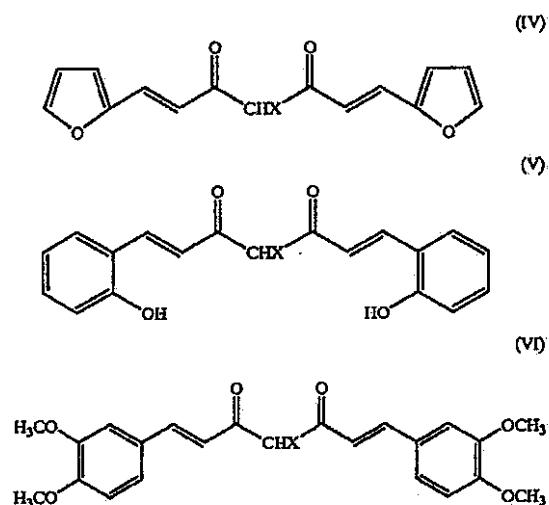
さらに、本発明に従う方法において用いることができるクルクミノイドの中には、クルクミノイドをPtO<sub>2</sub>触媒を用いた水素化により還元することにより生成される式IXのテトラヒドロクルクミノイドがあり、ここでR<sub>1</sub>～R<sub>7</sub>はクルクミンにおける通りまたは上記の代替物(A)～(I)における通りであることができる。加えて、本発明に従う方法において用いることができるクルクミノイドの中には、式IXのクルクミノイドに類似した化合物があり、ここでカルボニル(CO)基の一方もしくは両方が式IIおよびIIIと類似してアミノ(NH)基により置き換えられているか、またはここでカルボニル基の酸素の一方または両方が硫黄で置き換えられてチオカルボニル基を形成している。

30

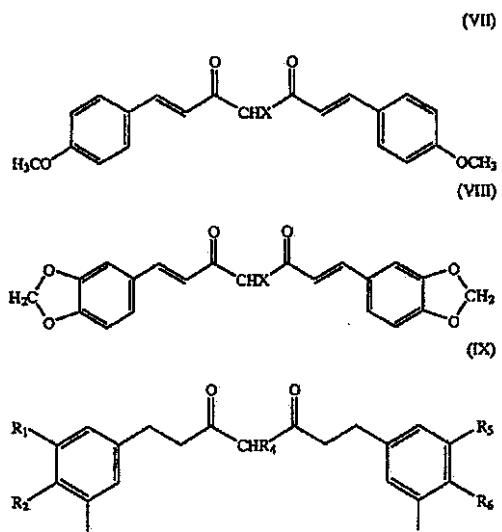
【0115】

40

## 【化 2 9】



10



20



30

## 【0 1 1 6】

(T. Osawa et al., "Antioxidative Activity of Tetrahydrocurcuminoids," Biosci. Biotech. Biochem. 59: 1609-1612 (1995))

天然クルクミンでは、二重結合のそれぞれにおける立体化学はE(トランス)であり、従ってその分子は立体化学(E, E)を有する。しかし、他の幾何異性体(Z, Z)、(Z, E)、および(E, Z)(ここでこれらの最後の2つは、その分子の非対称な性質のため、別々に存在する)を調製することもでき、これらの幾何異性体の使用は本発明の範囲内である。これには式I～IXにより表される分子のいずれかの幾何異性体が含まれ、本出願の明細書および特許請求の範囲におけるこれらの式の列挙には、その幾何異性体の1つが明確に明記されない限り、シスおよびトランス幾何異性体の両方が含まれる。

40

## 【0 1 1 7】

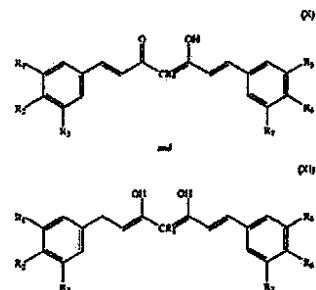
加えて、その分子の中央部分に位置するケト部分の一方または両方がエノール部分で置き換えられている上記の構造の互変異性体は本発明の範囲内である。これらには以下の分子が含まれる：(1)R<sub>1</sub>～R<sub>7</sub>がクルクミンにおける通りまたは上記の代替物(A)～(I)における通りであることができる、式Xの分子；および(2)R<sub>1</sub>～R<sub>7</sub>がクルクミンにおける通りまたは上記の代替物(A)～(I)における通りであることができる、式XIの分子。式XおよびXIにおいて、その二重結合はトランス配置であるが、上記で示したように、その二重結合の1個以上がシス配置である分子も本発明の範囲内であり；これらの式に関しても、本出願の明細書および特許請求の範囲におけるそれらの列挙には

50

、その幾何異性体の1つが明確に明記されない限り、シスおよびトランス幾何異性体の両方が含まれる。加えて、本発明に従う方法において用いることができるクルクミノイドの中には、式(X)に従うクルクミノイドの類似体があり、ここでカルボニル(CO)基はアミノ(NH)基により置き換えられているか、またはここでカルボニル基の酸素の一方または両方が硫黄で置き換えられている。

【0118】

【化30】



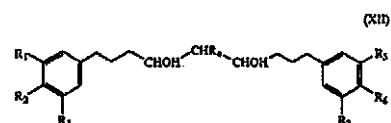
10

【0119】

加えて、式XIIにより表されるクルクミンの還元型誘導体は本発明の範囲内であり、ここでR1～R7はクルクミンにおける通りまたは上記の代替物(A)～(I)における通りであることができる。

【0120】

【化31】



20

【0121】

メトキシ基のいずれかが低級アルコキシ基、例えばエトキシ、n-プロポキシ、またはイソプロポキシで置き換えられているクルクミンまたはクルクミノイドの誘導体も、本発明の範囲内である。加えて、その構造中のフェノール性ヒドロキシ基のいずれかがアシル置換基、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、またはイソブチリルでアシル化されているクルクミンまたはクルクミノイドの誘導体は、本発明の範囲内である(Sreejayan & M. N. Rao, "Curcuminoids as Potent Inhibitors of Lipid Peroxidation," J. Pharm. Pharmacol. 46: 1013-1016 (1994))。

30

【0122】

また、加えて、存在する-OH基の1個以上の水素がアルカリ金属、好ましくはナトリウムにより置き換えられているクルクミンまたはクルクミノイドの誘導体も、本発明の範囲内である。クルクミン中の-OH基の水素がナトリウムで置き換えられている場合、その結果はクルクミン酸ナトリウムである。

【0123】

#### 有効薬剤

本明細書で用いられる際、“有効薬剤”には、何らかの薬理学的な、しばしば有益な作用を提供する薬剤、薬物、化合物、組成物またはそれらの混合物が含まれる。その作用は療法的作用、例えば処置作用または予防作用であつてよい。これには飼料、飼料栄養補助剤、栄養素、薬物、ワクチン、ビタミン、および他の有益な薬剤が含まれる。本明細書で用いられる際、“有効薬剤”には、患者において局所的または全身性作用をもたらすあらゆる生理学的または薬理学的に有効な物質が含まれる。送達することができる有効薬剤には、例えば抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗てんかん剤(antiepileptics)、鎮痛剤、抗炎症剤、気管支拡張薬、およびウイルスが含まれ、それは以下に作用する薬物を含むがそれらに限定されない無機および有機化合物であり得る：末梢神経、アドレナリン作動性受容体、コリン作動性受容体、骨格筋、心血管系、平滑筋、血液循環系、

40

50

シナプス部位、神経効果器連結部位、内分泌およびホルモン系、免疫学的な系、生殖系、骨格系、オータコイド系、消化および排泄系、ヒスタミン系および中枢神経系。適切な薬剤は、例えば以下の薬剤から選択され得る：多糖類、ステロイド類、催眠薬および鎮静薬、精神賦活薬、精神安定薬、抗痙攣薬、筋弛緩薬、抗パーキンソン病薬、抗炎症薬、筋収縮剤 (muscle contractant)、抗微生物薬、抗マラリア薬、避妊薬が含まれるホルモン剤、交感神経作用剤 (sympathomimetic)、ポリペプチド、および生理学的作用を誘発することができるタンパク質、利尿薬、脂質調節剤、抗アンドロゲン剤、駆虫薬、新生物形成薬 (neoplastics)、抗新生物薬、血糖降下剤、栄養剤および栄養補助剤、成長補助剤、脂肪、抗腸炎剤 (antienteritis agent)、電解質、ワクチンおよび診断剤、タンパク質、免疫グロブリン類 (10 例えば多特異性 Ig 類、単鎖 Ig 類、Ig 断片、ポリクローナル抗体およびそれらの断片、モノクローナル抗体およびそれらの断片)、ペプチド (例えばペプチド受容体、セレクチン類)、結合タンパク質、生物学、化学特異的薬剤、化学毒性剤 (例えば抗癌剤)、化学療法、抗血管新生剤、および小分子薬。

#### 【0124】

この発明において有用な有効薬剤の例には以下の薬剤が含まれるが、それらに限定されない：5-アミノサリチル酸、アスピリン、アーテミシニン、アリピプラゾール (99%)、アザシチジン (ビダーザ (Vidaza))、アザチオプリン、バシトラシン、ベキサロテン遊離酸、ブデソニド (例えば 98% のもの)、カンプトテシン、カベシタビン、カルバマゼピン、カルベニシリンニナトリウム塩、セレコキシブ、シスプラチン、クロビドグレル硫酸塩、コルヒチン、コンブレタスタチン (Combrestastatin) A4、クルクミン (2cc、注射用)、シクロスボリン A、ダウノルビシン塩酸塩、デキサメタゾン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、ジゴキシン、ドセタキセル、エポチロン A、エルロチニブー塩酸塩、-エストラジオール、フェキソフェナジン HCl、グリセオフルビン、イブプロフェン、イトラコナゾール、イベルメクチン、レナリドミド、ロイコボリンカルシウム、ロペラミド HCl、ロラタジン、酢酸メgestrol、メソトレキセート、メバスタチン (最低 95% HPLC)、ナプロキセン、ニフェジピン、ナイスタチン、マイコスタチン、ニモジピン、オフロキサシン、オランザピン、パクリタキセル (タキサス・ブレビフォリア (Taxus Brevifolia) からのもの)、パリペリドン、ポマリドマイド、プラバスタチンナトリウム、プレドニゾン、キニーネ、ラパマイシン、レスペラトロール、レチノイン酸 (Retinonic acid) (97%)、リファンピシン、ラロキシフェン (Rifaxifene) HCl、スタチン、シルデナafil (Sildenafil) クエン酸塩、スルファサラジン、タダラafil (シアリス (Cialis))、テラブレビル、サリドマイド、バルサルタン (99%)、バルデナafil 塩酸塩三水和物、ボリコナゾール、ジドブジン、およびジプラシドン塩酸塩。 (20 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100)

#### 【0125】

この発明において有用な有効薬剤の例には以下の薬剤が含まれるが、それらに限定されない：パクリタキセル、アルブミン結合パクリタキセル、ドセタキセル、ベキサロテン、全トランス型レチノイン酸；呼吸適応症に関する有効物質、例えばボセンタン、ホルモテロール、ロラタジン (loratidine)、サルメテロール、ステロイド類およびそれらの塩類、例えばブデソニド、テストステロン、メチルテストステロン、プロゲステロン、ジヒドロエピアンドロステロン、メドロキシプロゲステロン、エストロゲン、フルニソリド、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、コルチコイド、モメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン等；ペプチド類、例えばサイクロスボリンおよび他の水不溶性ペプチド；レチノイド類、例えば全シスレチノイン酸、全トランスレチノイン酸、13-トランスレチノイン酸、および他のビタミン A およびベータカルテン誘導体；ビタミン D、E、および K ならびに水不溶性前駆体ならびにそれらの誘導体；プロスタグランジン類およびロイコトリエン類ならびにプロスタサイクリン (エポプロステノール (epoprostanol)) が含まれるこれらの活性化剤および阻害剤、ならびにプロスタグランジン類 E1 および E2；テトラヒドロ (40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100)

カンナビノール、メタドン、ニコチン、アンフェタミン；肺界面活性剤脂質、脂溶性抗酸化剤；抗感染および化学療法薬、例えばアシクロビル、アドリアマイシン、アルベンダゾール、アンホテリシンB、アンプレナビル、アジスロマイシン、セフジニル、セフィキシム(ceftixime)、セフタジジム、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、ジダノシン、ジリスロマイシン、エファビレンツ、ガンシクロビル、ゲンタマイシン、イトラコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、メフロキン、メトロニダゾール、ミコナゾール、ネルフィナビル、ノルフロキサシン、リトナビル、サクイナビル、テノホビル、ボリコナゾール；中枢神経系作用剤、例えばクロザピン、クロナゼパム、エンタカポン、フルフェナジンデカン酸塩、フルボキサミン、イミプラミン、ミダゾラム、オランザピン、パロキセチン、セルトラリン、スルピリド、トリアゾラム、ザレプロン；エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、酒石酸エルゴタミン、エルゴロイド、エルゴタミン、フェンタニル；トリプタン類およびそれらの塩類、例えばスマトリプタン、ゾルミトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン等；ロイコトリエン受容体拮抗薬、例えばザフィルルカスト(zafirlukast)、モンテルカスト、およびジレウトン；鎮痛薬、例えばセレコキシブ、ジクロフェナク、イブプロフェン、ナブメトン、トラマドール；心血管適応症に関する有効薬剤、例えばアレンドロネート、アミオダロン、カンデサルタン、カルベジロール、クロピドグレル、ジピリダモール(dipyridamol)、エプロサルタン(eposartan)、フェロジピン、フロセミド、イスラジピン、メトラゾン、プロパフェノン、キナブリル、ラミプリル、スピロノラクトン、トランドラプリル、バルサルタン；スタチン類、例えばセリバスタチン(cerivastatin)、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロバスタチン；腫瘍学および免疫抑制において用いられる有効物質、例えばアザチオプリン(azathioprin)、カルボプラチンIV、シスプラチン、ドセタキセル、エポトシド、フルオロウラシル、イリノテカン、レトロゾール、メルファラン、ミトタン、パクリタキセル、ビメコロリムス、シロリムス、タクロリムス、バルルビシン；他の有効物質：アシトレチン、アミノグルテチミド(aminoglutamide)、アンフェタミン、アトバクオン、バクロフェン、ベナゼブリル(benzephril)、ベンゾナテート、ビカルタミド(bicalutamide)、ブロピオノン、ブスルファン、ブテナフィン、カルシフェジオール、カルシポトリエン(calciptriene)、カルシトリオール、カンプトテシン(camptothecean)、カルバマゼピン(carbamazepine)、カロテン、クロルフェニラミン、コレカルシフェロール、シロスタゾール、シメチジン、シンナリジン、シサブリド、セチリジン(citrizine)、クレマスチン、クロミフェン、クロミプラミン、コデイン、ダントロレン、デクスクロルフェニラミン(dexchlorpheniramine)、ジクマロール、ジゴキシン、ジヒドロタキステロール、ドネペジル、ドロナビノール、エルゴカルシフェロール、エチニルエストラジオール、エトドラク、エトポシド、ダナゾール、ファモチジン、フェノフィブレート、フェンタニール、フェキソフェナジン、フィナステリド、フルコナゾール、フルルビプロフェン、フォリトロピン、ホスフェニトイントン(fosphenytoin)、フラゾリドン、ガバペンチン、ゲムフィブロジル、グリベンクラミド、グリビジド、グリブリド、グリメビリド(glymepride)、グリセオフルビン、ハロファントリン、イルベサルタン、硝酸イソソルビド、イソトレチノイン、イベルメクチン、ケトロラック、ラモトリギン、ランソプラゾール、レフルノミド、リシノブリル、ロペラミド、L-チロキシン(thyroxine)、ミフェブリストン、メgestrol、メトキサレン、ミグリトール、ミノキシジル、ミトキサントロン、モダフィニル、ニモジピン、ナルブフィン、ニフェジピン、ニソルジピン、ニルタミド(nilutamide)、ニトロフラントイントン、ニザチジン、オメブラゾール、オブレルベキン、エストラジオール(osteadiol)、オキサプロジン、パクリタキセル、パリカルシトール、ペンタゾシン、ピオグリタゾン、ピゾチフェン(pizofetin)、プロブコール、プロポフォール、プロソイドエフェドリン、ピリドスチグミン、ラベプラゾール、ラロキシフェン、ロフェコキシブ、レパグリニド、リフ

アブチン、リファベンチン、リメキソロン、ロシグリタゾン、シブトラミン、シルデナフィル、タクリン、タモキシフェン、タムスロシン、*t a r g r e t i n*、タザロテン、テルミサルタン、テニポシド、テルビナフィン、テラゾシン(*t e r z o s i n*)、サリドマイド、チアガビン、チクリドピン(*t i c l i d o p i n e*)、チロフィバン、チザニジン、トピラメート、トポテカン、トレミフェン、トレチノイン、トログリタゾン、トロバフロキサシン、ベンラファキシン、ベルテポルフィン(*v e r t o p o r f i n*)、ビガバトリン、ゾルピデム、ゾピクロン、およびそれらの組み合わせ。その有効薬剤は様々な形態、例えば荷電もしくは非荷電分子、分子複合体の構成要素、または薬理学的に許容可能な塩類であることができる。その有効薬剤は天然存在分子であることができ、またはそれらは組み替えで生成することができ、またはそれらは1個以上のアミノ酸が付加もしくは削除された天然存在もしくは組み替えで生成された有効薬剤の類似体であることができる。10

#### 【 0 1 2 6 】

本発明の有効薬剤は、医薬用キャリヤーまたは賦形剤と組み合わせることができる。そのようなキャリヤーまたは賦形剤は、単に患者に送達される粉末中の有効薬剤の濃度を低減することができる場合の增量剤の役目を果たすことができ、または矯味のため、および/またはその粉末の安定性および/または分散性を向上させるための処理の前に有効薬剤に添加することができる。他の態様において、その賦形剤は、有効薬剤なしで、例えば臨床試験においてプラセボとして経肺経路を介して送達することができる。そのような賦形剤には以下のものが含まれるが、それらに限定されない：(a)炭水化物、例えば単糖類、例えばフルクトース、ガラクトース、グルコース、D-マンノース、ソルボース等；二糖類、例えばラクトース、トレハロース、セロビオース等；シクロデキストリン類、例えば2-ヒドロキシプロピル-β-ベータ-シクロデキストリン；および多糖類、例えばラフィノース、マルトデキストリン類、デキストラン類等；(b)アミノ酸類、例えばアラニン、プロリン(*p r a l i n e*)、グリシン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、リジン、ロイシン、トリ-ロイシン等；(c)有機酸および塩基から調製された有機塩類、例えばクエン酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、グルコン酸マグネシウム、トロメタミン塩酸塩等；(d)ペプチドおよびタンパク質、例えばアスパルテーム、ヒト血清アルブミン、ゼラチン等；(e)アルジトール類、例えばマンニトール、キシリトール等；(f)生分解性ポリマー、例えばポリビニルピロリドンまたはセルロース誘導体、ならびに(g)フッ素化および非フッ素化化合物、例えば飽和および不飽和脂質、非イオン性界面活性剤、非イオン性プロックコポリマー、イオン性界面活性剤ならびにそれらの組み合わせが含まれる界面活性剤。賦形剤の好ましい群には、ラクトース、トレハロース、ラフィノース、マルトデキストリン類、グリシン、アラニン、プロリン、ロイシン、トリ-ロイシン、クエン酸ナトリウム、ヒト血清アルブミン、マンニトール、ならびに好ましくは約40より大きいゲル～液晶相転移を有する天然および合成源の両方からのリン脂質が含まれる。好ましいリン脂質は比較的長鎖(すなわちC16～C22)の飽和脂質であり、より好ましくは飽和リン脂質、最も好ましくは16:0または18:0のアシル鎖長(パルミトイルおよびステアロイル)を有する飽和ホスファチジルコリン類を含む。典型的なリン脂質には、ホスホグリセリド類、例えばジパルミトイロホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン(*d i s t e r o y l p h o s p h a t i d y l c h o l i n e*)、ジアラキドイルホスファチジルコリン、ジベヘノイルホスファチジルコリン、ジホスファチジルグリセロール、短鎖ホスファチジルコリン類、長鎖飽和ホスファチジルエタノールアミン類、長鎖飽和ホスファチジルセリン類、長鎖飽和ホスファチジルグリセロール類、アスピリン、カンプトテシン、レスベラトロール、スタチン、ポリフェノール類、フェノール類、レシチン類、および長鎖飽和ホスファチジルイノシトール類が含まれる。30

#### 【 0 1 2 7 】

##### ポリマー

本発明のポリマーは、例えばアルコール中ならびに水中で可溶性である群から選択され40

10

20

30

40

50

る。本発明のポリマーは、例えば水溶性ポリマーである。水溶性ポリマーは以下のポリマーから選択されるが、それらに限定されない：メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリカルボフィル、ゼラチン、アルギメント、ポリ(アクリル酸)、ポリエチレンオキシドおよびキトサンまたはそれらの誘導体。

#### 【0128】

水溶性ポリマーの例には例えば以下のものが含まれる：ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、1,000～4,000,000の分子量を有するヒプロメロース、2,000～2,000,000の分子量を有するヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニルポリマー類、キトサン類、マンナン類、ガラクトマンナン類、キサンタン類、カラギーナン類、アミロース、アルギン酸、それらの塩類および誘導体、ペクチン、アクリレート類、メタクリレート類、アクリレート/メタクリレートコポリマー類、ポリ酸無水物、ポリアミノ酸類、ポリ(メチルビニルエーテル/マレイン酸無水物)ポリマー類、ポリビニアルコール類、グルカン類、スクレオグルカン類、カルボキシメチルセルロースおよびそれらの誘導体、エチルセルロース、メチルセルロース、または一般に用いられる水溶性セルロース誘導体。3,000～2,000,000の分子量を有するヒプロメロースが好ましい。その水溶性ポリマーの層1または層3中の含有量は一般にそれぞれの層の重量に関して5～90W/W%、好ましくは10～85W/W%、より好ましくは20～80W/W%である。その水溶性ポリマーの層2中の含有量は一般にその層の重量に対して5～90W/W%、好ましくは10～85W/W%である。

#### 【0129】

その水溶性ポリマーキャリヤーには、それが不十分に可溶性の薬物の可溶性を向上させるために一般的に用いられる限り、あらゆるキャリヤーが含まれてよい。本発明の1態様によれば、それには医薬的に許容できる水溶性ポリマー、具体的には以下のポリマーからなる群から選択される1種類以上が含まれてよい：ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC、例えば、約10,000～1,500,000の重量平均分子量を有するHPMC)、ポリエチレングリコール(PEG、例えば、3,000～9,000の重量平均分子量を有するPEG)、ポリビニルピロリドン(PVP、例えば、2,500～2,500,000の重量平均分子量を有するPVP)、セルロース、およびそれらの組み合わせ、より具体的にはHPMC。

#### 【0130】

好ましい態様において、そのポリマーはPVPである。

本発明の1態様によれば、その不十分に可溶性の薬物およびそのポリマーの重量比は1:1～1:15、好ましくは1:1～1:10、最も好ましくは1:1～1:5であってよい。

#### 【0131】

##### ハイブリッド薬物

本明細書で用いられる際、用語“ハイブリッド薬物”は、その水不溶性有効薬剤、補足的薬剤、およびポリマーが例えばイオン結合、物理的な力、例えばファンデルワールスもしくは疎水性相互作用、水素結合、封入(encapsulation)、包埋(emulsion)、および/またはそれらの組み合わせにより連結されていることを意味する。典型的な態様において、そのポリマーはその水不溶性有効薬剤およびその補足剤の間の架橋の役目を果たす。

#### 【0132】

本発明の組成物および方法は、taxolのような実質的に水不溶性の薬物のインピボ送達に有用である。特定の組成および調製条件の使用は、濾過滅菌することができる異常に水溶性のハイブリッド薬物配合物の再現性のある生産を可能にする。本発明に従って生成されたハイブリッド薬物系は、薬物(単数または複数)のナノ粒子を含む再分散性乾燥

10

20

30

40

50

粉末へと変換することができる。これは、結果として薬理学的有効薬剤の一部が容易に生物学的に利用可能である独特の送達系をもたらす。本発明は、実質的に水不溶性の薬物のインピボ送達のために有用である。その活性分子は天然において活性または不活性である水溶性分子とハイブリッド形成している。その最終的な配合物は、注射用水またはいずれかの他の適合性の溶液中で再懸濁した後すぐに使用することができる。

#### 【0133】

##### ナノ粒子

用語“ナノ粒子”は、本明細書で用いられる際、約1ナノメートル(nm)～約1000nmの平均直径を有する粒子を記述する。特定の分子実体または化合物のナノ粒子は、同じ分子実体または化合物のより大きな形態の物理化学的特性とは著しく異なる物理化学的特性を示す。好ましくは、本発明のナノ粒子は約100nm以下、より好ましくは50nm未満、さらにもっと好ましくは約30nm未満の直径を有する。

10

#### 【0134】

“ナノ粒子”は、例えば約1ミクロン(マイクロメートル)未満の平均粒径の固体粒子である。1ミクロンは1,000ナノメートル(nm)である。

“安定化された”ナノ粒子は、安定化物質でコートされており、安定化コーティングを有しない本発明の化合物のナノ粒子に関して低減した凝集に関する傾向および分散の喪失を有するナノ粒子である。

#### 【0135】

ナノスプレーは、ナノ粒子を含有するスプレーまたはナノ粒子を生成するスプレーである。ナノ分散物は、ナノ粒子を含有する分散物である。ナノ懸濁液は、ナノ粒子を含有する懸濁液である。

20

#### 【0136】

特定の限定的でない態様において、医薬組成物は、例えば少なくとも約0.1%の有効成分またはナノ粒子、例えば複合ナノ粒子、またはナノカプセルを含んでいてよい。他の態様において、その有効成分またはナノ粒子、複合ナノ粒子、またはナノカプセルは、その単位の重量の約2%～約75%、または例えば約25%～約60%、およびそれにおいて派生し得るあらゆる範囲を含むことができる。本明細書で列挙した数からの派生し得る範囲の限定的でない例において、約5mg/kg/体重～約100mg/kg/体重、約5マイクログラム/kg/体重～約500ミリグラム/kg/体重等の範囲を投与することができる。

30

#### 【0137】

本発明のナノ粒子、ナノゲル、複合ナノ粒子、ナノ分散物、またはナノカプセルを用いた処置の有効性を増大させるため、これらのナノ粒子、複合ナノ粒子、またはナノカプセルを特定の疾患または病気の処置において有効な他の療法と組み合わせることが望ましい可能性がある。

#### 【0138】

その再分散性粉末中またはその水性分散物中に存在するナノ粒子の直径の大きさは、例えば動的光散乱機器、例えばZetasizer Nano ZS (Malvern Instruments、英国)を用いる光散乱測定により確かめることができる。その粒径は、体積分布によるか、または数分布によるかのどちらかで決定することができる。本明細書で記載される方法は一般に500nm未満の直径のナノ粒子をもたらす。そのナノ粒子は400～500nm、300～400nm、200～300nm、100～200nm、50～100nm、10～50nmまたは1～5nmの範囲の直径のものであることができる。本明細書で開示される方法の、および再分散性粉末の特定の態様において、そのナノ粒子は約100nm未満、好ましくは約50nm未満、より好ましくは約30nm未満、より好ましくは約5～約50nmの範囲の直径を有する。そのマイクロエマルジョン液滴は典型的には直径30nm未満である。

40

#### 【0139】

本発明の再分散性粉末中に、または水性分散物中に存在するナノ粒子は微粒子形態であ

50

る。これは、そのナノ粒子が、水不溶性有機化合物があらゆる封入形態、ビーズ、キャリヤー、母材、または類似の送達剤内に取り囲まれておらず、その中に組み込まれておらず、その中に包埋されておらず、その中に含有されておらず、それと会合してもいよいよ、水不溶性有機化合物からなる分離した個々の凝集していない粒子実体であることを意味する。

#### 【0140】

本発明の方法の、および再分散性粉末の特定の態様において、そのナノ粒子は少なくとも約50重量%のその水不溶性有機化合物を含む。他の態様において、そのナノ粒子は少なくとも約80重量%のその水不溶性有機化合物を含む。他の態様において、そのナノ粒子は本質的にその水不溶性有機化合物からなる。再分散性粉末を調製するための方法の特定の態様において、そのナノ粒子はその再分散性粉末の少なくとも約5%を構成する。水性分散物を調製するための方法の特定の態様において、そのナノ粒子はその水性分散物の少なくとも約0.5%を構成する。別の態様において、そのナノ粒子はその水性分散物の少なくとも約5.0%を構成する。

10

#### 【0141】

本発明の方法の、および再分散性粉末の特定の態様において、その有効分子はその粉末の総重量の0.05%~90%で存在する。

本明細書で記載される本発明の方法は、水不溶性有機化合物のナノ粒子を提供し、それは未処理の形態の、すなわちその可溶性または溶解速度を増大させるための粒径の低減または他の処置を一切経ていない形態の同じ化合物と比較して著しく増大した可溶性および溶解速度を有する。これは、その有効薬剤または他の重要な構成要素が通常は不溶性である、または最高でも不十分に可溶性である多様な消費者製品の調製に非常に好都合である。従って、例えば不十分に可溶性の薬物を含む医薬組成物に関して；農業用組成物、例えば不十分に可溶性の農薬、不十分に可溶性の保存剤を含む加工食品、および不十分に可溶性の有効成分を含む化粧品に関して、製造および送達の解決策を提供することができる。本発明は、そのような化合物を未処理の形態と比較して比較的高い濃度で提供する手段を提供し、相乗作用も提供する。

20

#### 【0142】

従って、1態様において、その水不溶性有機化合物の可溶性は、未処理の形態の、すなわち本発明により調製されたナノ粒子の形態ではないその水不溶性有機化合物の可溶性よりも少なくとも約5~90倍大きい。別の態様において、その水不溶性有機化合物の可溶性は、未処理の形態のその水不溶性有機化合物の可溶性よりも少なくとも約10倍大きい。別の態様において、そのナノ粒子の分散速度は未処理の形態のその水不溶性有機化合物の溶解速度よりも少なくとも約5倍大きい。さらに別の態様において、そのナノ粒子の溶解速度は未処理の形態のその水不溶性有機化合物の溶解速度よりも少なくとも約10~90倍大きい。

30

#### 【0143】

従って、例えば、1ミリグラムの水不溶性有機化合物が溶解するために5分間を必要とする場合、そのナノ粒子には同じ濃度で1分間しか必要とされない。加えて、その可溶性(水のグラムに対する物質のグラム)もその粒子の大きさを減少させると増大する。

40

#### 【0144】

特定の態様において、その水不溶性有機化合物は非晶質または部分的に非晶質の形態である。非晶質形態は非晶質ではない形態と比較して増大した可溶性を有し得る。不十分に可溶性の分子の非晶質形態を用いることは、現実的な利点であり得る。非晶質物質は通常それらの結晶性の対応物よりも著しく高い可溶性を示し、より高い溶解速度を有し、そして薬物実体の場合インビボでのより高い生物学的利用能を有する。X線回折測定および示差走査熱量測定(DSC)での測定をそのナノ粒子に対して実施して非晶質または結晶性物質の存在を明らかにすることができる。

#### 【0145】

再分散性粉末を調製するための方法の1態様において、そのプロセスはさらに、そのナ

50

ノ粒子を結晶化し、それにより結晶性ナノ粒子を提供する工程を含む。別の態様において、その結晶化はナノ粒子を時間経過させること（aging）により実施される。X線回折測定をそのナノ粒子に対して実施して結晶度を明らかにすることができる。

#### 【0146】

##### 溶媒

本発明の方法において用いられる有機溶媒に関して特に制限は存在しない。適切な溶媒には、例えば、アルコール類、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、2-プロパノール、n-ブタノール、2-ブタノール、C1-C4線状または分枝状アルコール類；芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、およびキシレン、置換されたトルエン類、置換されたキシレン類；ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、トリクロロエタン、テトラクロロエタン、ジクロロプロパン、クロロホルム、4塩化炭素；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン；ケトン類、例えばアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、アルキルアセテート、例えば酢酸エチル、n-プロピルアセテート、イソプロピルアセテート、n-ブチルアセテート、イソブチルアセテート；アルキルニトリル類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル；アミド類、例えばN,N-ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシド。アルコール類が好ましい。メタノール、エタノール、または2-プロパノールがより好ましい。その有機溶媒は単独で、または組み合わせて用いることができる。好ましい態様において、その溶媒は1~4炭素アルコール類である。

10

#### 【0147】

##### 配合物

本発明の化合物は、経腸的に、または非経口で投与することができる。例えば標準的な参考文献であるGennaro et al, Remington's Pharmaceutical Sciencesにおいて記載されているような医薬的に適切な補助物質と混合する。その化合物は圧縮して固体投薬単位、例えば丸剤、錠剤にすることができる、またはカプセルもしくは坐剤へと加工することができる。医薬的に適切な液体を用いて、その化合物を、例えば注射製剤もしくは点眼剤として、またはスプレーとしての使用のために、例えば鼻内スプレーとしての使用のために、溶液、懸濁液、エマルジョンの形態で適用することもできる。

20

#### 【0148】

30

投薬単位、例えば錠剤を作製するため、一般に用いられる添加剤、例えば增量剤、着色剤、ポリマー性結合剤等が考えられる。一般に、その有効化合物の機能に干渉しないあらゆる医薬的に許容できる添加剤を用いることができる。それと共にその組成物を投与することができる適切なキャリヤーには、適切な量で用いられるラクトース、デンプン、セルロース誘導体等、またはそれらの混合物が含まれる。

#### 【0149】

##### 剤形

本発明の組成物は、凝集、空気懸濁冷却（air suspension chilling）、空気懸濁乾燥、ボーリング、コアセルベーション、コーティング、粉碎、圧縮、低温ペレット化（cryopelletization）、封入、押し出し成形、湿式造粒、乾式造粒、ホモジナイゼーション、包接化合物形成（inclusion complexation）、凍結乾燥、融解、マイクロカプセル化、混合、成形（molding）、パンコーティング、溶媒脱水、超音波処理、球形化、噴霧冷却、噴霧凝結、噴霧乾燥、または当該技術で既知の他のプロセスにより処理することができる。その組成物は、ミニカプセル、カプセル、錠剤、植込錠、トローチ、ロゼンジ（ミニ錠剤）、一時的または永久的な懸濁液、胚珠（ovule）、坐剤、カシェ剤、咀嚼錠、急速または高速溶解錠、発泡錠、バッカルまたは舌下固体、顆粒、薄膜、散布物（sprinkle）、ペレット、ビーズ、丸剤、散剤、摩碎処理物（triturate）、血小板、細片または小さい袋（sachet）の形態で提供することができる。組成物は“乾燥シロップ”として投与することもでき、ここでその完成した剤形を舌の上に直接置き、飲み込み、また

40

50

はその後に飲み物もしくは飲料を飲む。これらの形態は当該技術で周知であり、適切に包装される。その組成物は経口、経鼻、バッカル、眼、尿道、経粘膜、経膣、局所または直腸送達のために配合することができる。

【0150】

その医薬組成物は、1種類以上の腸溶性コーティング、シールコーティング、薄膜コーティング、バリアコーティング、圧縮コーティング、速崩壊性コーティング、または酵素分解性コーティングでコートすることができる。多数のコーティングを所望の性能のために適用することができる。さらに、その剤形は即時放出、拍動性放出、制御放出、延長放出、遅延放出、標的化放出、同期放出、または標的化遅延放出のためにデザインすることができる。放出／吸収制御のために、固体キャリヤーを様々な構成要素のタイプおよびレベルまたはコートの厚さで、有効成分を用いて、または用いずに作製することができる。そのような多様な固体キャリヤーを剤形中にブレンドして所望の性能を達成することができる。これらの用語の定義は当業者には既知である。加えて、その剤形の放出プロファイルはポリマー性母材組成物、コートされた母材組成物、多粒子組成物、コートされた多粒子組成物、イオン交換樹脂に基づく組成物、浸透に基づく組成物、または生分解性ポリマー組成物により影響を及ぼされ得る。理論により束縛されることを望むわけではないが、その放出は好都合な拡散、溶解、浸食、イオン交換、浸透またはそれらの組み合わせにより達成され得る。

【0151】

カプセルとして配合された場合、そのカプセルは硬または軟ゼラチンカプセル、デンブンカプセル、またはセルロース性カプセルであることができる。カプセルに限定されないが、そのような剤形をさらに例えばシールコーティング、腸溶性コーティング、延長放出コーティング、または標的化遅延放出コーティングでコートすることができる。これらの様々なコーティングは当該技術で既知であるが、明確にするため、以下の簡潔な記述を提供する：シールコーティング、または分離層によるコーティング：厚さ20ミクロンまでの薄層を、粒子の多孔性の低減のため、粉塵を低減するため、化学保護のため、矯味のため、臭いを低減するため、胃腸刺激を最小限にするため等が含まれる様々な理由のために適用することができる。その分離作用はそのコーティングの厚さに比例する。水溶性セルロースエーテル類がこの適用に関して好ましい。H P M C およびエチルセルロースの組み合わせ、またはE u d r a g i t E 1 0 0 が矯味適用に関して特に好ましい可能性がある。他で列挙された伝統的な腸溶性コーティング材料も分離層を形成するために適用することができる。

【0152】

延長放出コーティングは延長された期間にわたる送達を達成するためにデザインされている。延長放出コーティングは、例えばエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、アクリル酸エステル類、またはカルボキシメチルセルロースナトリウムで形成されたpHに依存しないコーティングである。当業者は、コーティング材料および／またはコーティング厚の選択に応じて、小腸および大腸の両方への、小腸のみへの、または大腸のみへの送達を達成するために、様々な延長放出剤形を容易にデザインすることができる。

【0153】

腸溶性コーティングは、そのキャリヤーまたは組成物に適用される、それと組み合わせられる、それと混合される、または他の方法でそれに添加される医薬的に許容できる賦形剤の混合物である。そのコーティングは、そのキャリヤーまたは組成物の圧縮または成形または押し出し成形された錠剤、ゼラチンカプセル、および／またはペレット、ビーズ、顆粒または粒子に適用されてよい。そのコーティングは、水性分散液により、または適切な溶媒中で溶解させた後に適用されてよい。追加の添加剤およびそれらのレベル、ならびに一次コーティング材料（単数または複数）の選択は、以下の特性に依存するであろう：1. 胃中での溶解および崩壊に対する耐性；2. 胃中にある間の胃液および薬物／キャリヤー／酵素に対する不透過性；3. 標的の腸の部位において急速に溶解または崩壊する能

10

20

30

40

50

力；4. 貯蔵の間の物理的および化学的安定性；5. 非毒性；6. コーティングとしての容易な適用（支持体になじみやすい）；ならびに7. 経済的な実用性。

【0154】

本発明の組成物の剤形は、腸溶性コーティングされた遅延放出経口剤形として、すなわち下部胃腸管中での放出に影響を及ぼすために腸溶性コーティングを利用する本明細書で記載されるような医薬組成物の経口剤形として配合することもできる。その腸溶性コーティングされた剤形は、それら自体がコーティングされている、またはコーティングされていない有効成分および／または他の組成物の構成要素の顆粒、ペレット、ビーズまたは粒子を含有する圧縮または成形または押し出し成形された（コーティングされている、またはコーティングされていない）錠剤／型（mold）であることができる。その腸溶性コーティングされた経口剤形は、それら自体がコーティングされている、またはコーティングされていないその固体キャリヤーまたは組成物の顆粒、ペレット、ビーズまたは粒子を含有する（コーティングされている、またはコーティングされていない）カプセルであつてもよい。

10

【0155】

遅延放出は一般に、その放出が遅延放出改造（alterations）がなかった場合に成し遂げられていたであろう位置よりも遠位の下部胃腸管中のいくつかの一般に予測可能な位置で成し遂げられ得るような送達を指す。放出の遅延のための好ましい方法はコーティングである。あらゆるコーティングは、その腸溶性コーティングが約5より下のpHにおいて胃腸液中で溶解しないが、pH約5以上で溶解するような十分な厚さに適用されるべきである。pH依存性の可溶性プロフィールを示すあらゆる陰イオン性ポリマーを、下部胃腸管への送達を達成するために、本発明の実施において腸溶性コーティングとして用いることができるが予想される。本発明における使用のためのポリマーは陰イオン性カルボン酸ポリマーである。

20

【0156】

精製laccとも呼ばれるシェラックは、昆虫の樹脂性分泌物から得られた精製された製品である。このコーティングはpH>7の媒体中で溶解する。

着色剤、脱粘着剤（detackifiers）、界面活性剤、消泡剤、潤滑剤、安定剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、酸／塩基を可塑剤に加えてそのコーティングに添加して、コーティング性能およびコーティングされた製品を向上させることができる。

30

【0157】

本発明の方法の実施において、本発明の組み合わせを哺乳類種、例えばイヌ、ネコ、ヒト等に投与することができ、それ自体として一般に用いられる全身用剤形、例えば錠剤、カプセル、エリキシル剤または注射液中に組み込むことができる。上記の剤形には、必要なキャリヤー物質、賦形剤、潤滑剤、緩衝剤、抗細菌剤、增量剤（例えばマンニトール）、抗酸化剤（重亜硫酸ナトリウムのアスコルビン酸）等も含まれるであろう。

【0158】

投与される用量は、その患者の年齢、体重および健康状態、ならびに投与経路、剤形および計画および所望の結果に従って注意深く調節しなければならない。

40

本発明の医薬組成物は、1日1～4回の1回または分割量での剤形で投与することができる。患者を低い用量の組み合わせで開始し、高い用量の組み合わせへと徐々に上げていくことが賢明である可能性がある。

【0159】

有効医薬成分の一方または両方を含有し、残りの部分は許容される製薬の実施に従う他の物質の生理的に許容できるキャリヤーである、例えば総重量約1～2000mgの様々な大きさの錠剤を調製することができる。これらの錠剤は、分割量を提供するために刻み目を入れることができる。ゼラチンカプセルを同様に配合することができる。

【0160】

液体配合物は、茶さじ1～4杯での所望の投与量を提供するために、有効物質の1種類

50

または組み合わせを医薬投与に許容可能な一般に用いられる液体ビヒクル中で溶解または懸濁させることにより調製することもできる。

【0161】

剤形を患者に例えれば1日あたり1回、2回、3回、4回、5回、6回、または他の用量の計画で投与することができる。

その投薬スケジュールをより細かく制御するため、その有効物質を同時または注意深く協調させた時間において個々の投薬単位で別々に投与することができる。血中レベルは制御された投与スケジュールにより構築および維持されるため、同じ結果がその2種類の物質の同時存在により達成される。そのそれぞれの物質を、別々の単位剤形で、上記で記載した方法と類似の方法で個々に配合することができる。

10

【0162】

その組成物の配合において、上記で記載した量のその有効物質を、受け入れられた医薬的実施に従って、特定のタイプの単位剤形において生理的に許容できるビヒクル、キャリヤー、賦形剤、結合剤、保存剤、安定剤、香味等と共に調合することができる。

【0163】

錠剤中に組み込むことができる補助剤の説明的なものは以下のものである：結合剤、例えばトラガカントガム、アカシア、トウモロコシデンプンまたはゼラチン；賦形剤、例えばリン酸二カルシウムまたはセルロース；崩壊剤、例えばトウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸等；潤滑剤、例えばステアリン酸またはステアリン酸マグネシウム；甘味剤、例えばスクロース、アスパルテーム、ラクトースまたはサッカリン；香味剤、例えばオレンジ、ペパーミント、ウィンターグリーンまたはサクランボの油。単位剤形がカプセルである場合、それは上記のタイプの物質に加えて液体キャリヤー、例えば脂肪油を含有していてよい。様々な他の物質がコーティングとして、または他の方法でその投薬単位の物理的形態を改変するために存在していてよい。例えば、錠剤またはカプセルはシェラック、糖または両方でコートされていてよい。エリキシル剤のシロップは有効化合物、キャリヤーとしての水、アルコール等、可溶化剤としてのグリセロール、甘味剤としてのスクロース、保存剤としてのメチルおよびプロピルパラベン類、染料および香味、例えばサクランボまたはオレンジを含有していてよい。

20

【0164】

本発明の1態様には、開示されたナノ粒子、複合ナノ粒子、ナノ懸濁液、またはナノカプセルを対象に投与することにより、特定の疾患または病気を処置、予防、または診断する方法が含まれる。多くの場合において、そのナノ粒子、複合ナノ粒子、もしくはナノカプセルは単独で投与され、または医薬組成物内に含ませることができる。医薬組成物の有効量は一般に、その疾患または病気の程度を改善する、低減する、最小化する、または制限するために十分な量として定義される。その疾患または病気の排除、根絶、または治癒を含め、より厳密な定義を適用することができる。

30

【0165】

“ナノ粒子”は、例えば約1ミクロン（マイクロメートル）未満の平均直径の固体粒子である。1ミクロンは1,000ナノメートル（nm）である。

“安定化された”ナノ粒子は、安定化物質でコートされており、安定化コーティングを有しない本発明の化合物のナノ粒子に関して低減した凝集に関する傾向および分散の喪失を有するナノ粒子である。

40

【0166】

ナノスプレーは、ナノ粒子を含有するスプレーまたはナノ粒子を生成するスプレーである。ナノ分散物は、ナノ粒子を含有する分散物である。ナノ懸濁液は、ナノ粒子を含有する懸濁液である。

【0167】

本明細書において有用な液体配合物は、その有効構成要素（単数または複数）を含有する溶媒、溶液、懸濁液、マイクロ懸濁液、ナノ懸濁液、エマルジョン、マイクロエマルジョン、ゲルを含んでいてよく、または融解物さえも含んでいてよい。一部の態様において

50

、そのナノ粒子、ナノファイバー、またはナノフィブリルは、顆粒、粉末、懸濁液、溶液、溶解可能な薄膜、マット、織物（w e b s）、錠剤、または放出可能な形態、特に放出可能な剤形の形態である、またはその内部にある、もしくはその上にあることができる。他の特定の有用な形態は、使用前にそれに希釈液を添加する濃縮物である。その製品は、後で使用前にそれに液体を添加する容器の内側表面上に噴霧することもでき、そのナノ粒子、ナノファイバー、またはナノフィブリルがその液体中に放出される。

【0168】

局所用配合物は本発明の好ましい態様である。局所用配合物はあらゆる適切な形態をとることができる。一般に、それらは、それらが流出することなく所望の領域に標的化され得るために、ある程度のレベルの粘性を示すことが好ましい。従って、一般に本発明の組成物をクリーム、ゲル、軟膏、およびパッチとして配合することが好ましい。

10

【0169】

ポロキサマー類は本発明の好ましい配合物において用いることができる。それらは、2種類のポリオキシエチレン（P O E）の親水性分子の間にサンドイッチされた疎水性ポリオキシプロピレン（P O P）分子からなるコポリマーである。

【0170】

油も本発明において用いることができる。投与前に、ビヒクル、例えばポリオキシエチル化ヒマシ油を通常は生理食塩水で希釈してエマルジョンを形成する。

パッカル配合物も用いることができる。療法剤の経粘膜送達は、粘膜は比較的透過性であり、薬物の体循環への急速な取り込みを可能にし、初回通過代謝を避けることを可能にするため、一般的な投与形態である。経粘膜製品は、粘膜接着剤を用いて経鼻経路および／または経口／パッカル経路を介して投与されるようにデザインすることができる。これらの薬物送達系の開発において、その装置／配合物の粘膜接着は重要な要素である。用語‘粘膜接着’は、一般に生体膜のムチン層に接着する物質に関して用いられる。粘膜接着性ポリマーは、異なる粘膜を通した薬物の全身および局所送達を達成するための努力において、多くの異なる剤形で利用されてきた。これらの剤形には、錠剤、パッチ、テープ、薄膜、半固体および粉末が含まれる。粘膜接着性ポリマーの役目を果たすため、そのポリマーは、多数の水素結合形成基を有していて主に陰イオン性であるような物理化学的特長、粘液／粘膜組織表面を濡らすための適切な表面特性ならびに粘膜の網状構造または組織の凹部に浸透するための十分な柔軟性および長さ（分子量）を有するべきである。多様なポリマーのクラス、例えばカルボマー類（ポリアクリル酸類）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）ならびに天然存在ポリマー、例えばヒアルロン酸およびキトサンが可能性のある粘膜接着剤として報告してきた。

20

【0171】

適切な配合物の調製は当業者の技術の範囲内であり、あらゆるそのような配合物中に含まれるための適切な賦形剤には、例えばゲル化剤、増粘剤、浸透増進剤、保存剤、例えば抗生物質および抗真菌薬、ならびに化粧用成分、例えば香気および着色剤が含まれる。

【0172】

適切なゲル化剤には以下のものが含まれる：水溶性のセルロース由来のポリマー、例えばヒドロキシアルキルセルロースポリマー類（例えば、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース）、カルボキシメチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースおよびメチルセルロース、カルボマー（例えばカルボポール）；ならびにカラギーナン類。ゲル化剤はあらゆる適切な量、例えば1～5%（w / w）で添加することができる。好ましいゲル化剤はセルロース由来のものであり、最も好ましくはヒドロキシアルキルセルロース、特にヒドロキシエチルセルロースである。

30

【0173】

適切な保存剤は当業者には明らかであると考えられ、それにはパラベン類（メチル、エチル、プロピルおよびブチル）、安息香酸およびベンジルアルコールが含まれる。ただその目的のために用いられる保存剤は、一般にその最終的な局所配合物の1%（w / w）以

40

50

下を形成するであろう。

【0174】

適切な浸透増進剤には、イソプロピルアルコール、スルホキシド類（例えばジメチルスルホキシド、DMSO）、アゾン類（例えばラウロカプラム）、ピロリドン類（例えば2-ピロリドン）、アルカノール類（例えばdecamp、およびグリコール類（例えばブロピレングリコール）が含まれる。

【0175】

本発明の医薬組成物には、本発明のナノ粒子、複合ナノ粒子、ナノ懸濁液、またはナノカプセルが含まれ得る。

特定の限定的でない態様において、医薬組成物は、例えば少なくとも約0.1%の有効成分またはナノ粒子、例えば複合ナノ粒子、またはナノカプセルを含んでいてよい。他の態様において、その有効成分またはナノ粒子、複合ナノ粒子、またはナノカプセルは、その単位の重量の約2%～約75%、または例えば約25%～約60%、およびそれにおいて派生し得るあらゆる範囲を含むことができる。本明細書で列挙した数からの派生し得る範囲の限定的でない例において、約5mg/kg/体重～約100mg/kg/体重、約5マイクログラム/kg/体重～約500ミリグラム/kg/体重等の範囲を投与することができる。

【0176】

その組成物には、1種類以上の有効成分またはナノ粒子、複合ナノ粒子、ナノ懸濁液、またはナノカプセルの酸化を遅延させる様々な抗酸化剤も含まれていてよい。微生物の活動の予防は、保存剤、例えば以下のものが含まれるがそれらに限定されない様々な抗細菌および抗真菌剤によりもたらされ得る：パラベン類（例えば、メチルパラベン類、プロピルパラベン類）、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールまたはそれらの組み合わせ）。好ましい態様において、ハイブリッド薬物の補足的分子は抗酸化および抗微生物の性質のものである。

【0177】

本発明のナノ粒子、ナノゲル、複合ナノ粒子、ナノ懸濁液、またはナノカプセルを用いた処置の有効性を増大させるため、これらのナノ粒子、複合ナノ粒子、またはナノカプセルを特定の疾患または病気の処置において有効な他の療法と組み合わせることが望ましい可能性がある。

【0178】

上記で記載したような配合物は、長期間の間、すなわち疾患もしくは病気に関する可能性が残っている、または症状が続いている限り投与することができる。

包装／処置キット

本発明は、本発明に従う方法を好都合かつ有効に実施するためのキットに関する。そのようなキットは、固体の経口形態、例えば錠剤またはカプセルの送達に適している可能性がある。そのようなキットには、いくつかの単位投与量が含まれ得る。そのようなキットには、それらの意図される使用の順序で方向付けられた投与量を含有するための手段が含まれることができる。それらの意図される使用の順序で投与量を含有するための手段の1つの例は、カードである。そのようなキットの1つの例は“プリスター・パック”である。プリスター・パックは包装産業において周知であり、医薬単位剤形を包装するために広く用いられている。所望であれば、そのプリスターはチャイルドプルーフプリスター、すなわち子供は開けるのが難しいが成人は容易に開けることができるプリスターの形態であることができる。所望であれば、記憶を助けるものを、例えば処置スケジュールにおけるその投与量を投与することができる日および日の区分を示す数、文字、もしくは他の印の形態で、またはカレンダー用の特徴および/またはカレンダー用の挿入物を用いて提供することができ、例えばAM用量が“正午”およびPM用量と共に包装され；またはAM用量がPM用量と共に包装される。あるいは、その医薬有効投与量と類似しているかまたは異なっているかのどちらかの形態のプラセボ投与量、またはビタミンもしくは食事栄養補助剤が含まれることができる。

10

20

30

40

50

## 【0179】

1 観点において、その包装、キットまたは容器は“プリスター包装”（プリスター・パックまたはバブルパックとも呼ばれる）を含む。1 観点において、そのプリスター包装は2以上の分離した区画：この発明のA m投与量、およびこの発明のP M投与量、またはこの発明の正午投与量からなる。このプリスター包装は2つの別々の物質要素：その製品の形状の透明なプラスチックの空洞およびそのプリスター・ボードの裏打ちで構成されている。次いでこれらの2つの要素をヒートシーリングプロセルを用いて組み合わせ、それはその製品を吊るす、または陳列することを可能にする。“プリスター包装”的典型的なタイプには以下のものが含まれる：端面シールプリスター包装、ギャングラン（gang run）プリスター包装、モック（mock）プリスター包装、双向（interactive）プリスター包装、スライドプリスター包装。10

## 【0180】

プリスター・パック、クラムシェル、またはトレイは、品物のために用いられる包装の形態である；従って、本発明は、本発明の組成物（例えば、（本発明の薬物の多成分の組み合わせ）有効成分の組み合わせ）を含む、プリスター・パック、クラムシェル、またはトレイを提供する。プリスター包装、クラムシェルまたはトレイを、再閉鎖可能でなく、従つて包装が既に開封されていた場合に消費者が分かることができるようにデザインすることができる。それらは製品の不正変更（tampering）が考慮すべき事柄である販売用の品物、例えば本発明の医薬品を包装するために用いられる。1 観点において、本発明のプリスター包装は、ホイルラミネートにより覆われた、本発明の組み合わせを含む、錠剤、丸剤等を収容するための盛り上がった領域（“プリスター”）を有する、成形されたPVC基材を含む。錠剤、丸剤等を、裏のホイルを剥がすことによるか、またはプリスターを押して錠剤にそのホイルを破らせることによるかのどちらかでそのパックから取り出す。1 観点において、プリスター包装の専門化された形態はストリップパックである。20

## 【0181】

1 観点において、プリスター包装は、本発明の成分の組み合わせを含む組成物がカードおよび透明なPVCの間に収容される包装の方法も含む。そのPVCは、その物品（丸剤、錠剤、ゲルタブ（gel tab）等）を容易に見ることができ、そして調べることができるように透明であることができ；そして1 観点において、それがその物品をぴったり収容し、購入の際に開封する余地を有し得るように、型の周りに真空成形することができる。1 観点において、そのカードは明るい色が付けられており、そして内側の物品（丸剤、錠剤、ゲルタブ等）に応じてデザインされ、そしてそのPVCを接着剤を配置した、予め形成したタブを用いてカードに固定する。その接着剤は、上記パックをペグに掛けることができるよう十分に強いが、この方法で接合部を破って開いてその物品を利用することができるよう十分に弱いことができる。時々、大きな物品または複数が封入された丸剤、錠剤、ゲルタブ等に関して、そのカードは利用のための穴の開いた窓（window）を有する。1 観点において、例えば本発明の丸剤、錠剤、ゲルタブ等のような物品のために、より安全なプリスター包装が用いられ、それらは、情報提供カードを内側に有して、縁で一緒にかみあわせた2枚の真空成形PVCシートを含み得る。30

## 【0182】

1 観点において、プリスター包装は、少なくとも2つの構成要素（例えば、本発明の薬物の多成分の組み合わせである）：生成物（例えば本発明の医薬的組み合わせ）を収める熱成形“プリスター”、および次いで前面上に接着性コーティングを有する印刷されたカードである“プリスター・カード”を含む。組立てプロセスの間、最も一般的にはPVCで作製されたプリスター構成要素を、プリスター機械を用いてプリスター・カードに取り付ける。この機械は、プリスターのフランジ領域に熱を導入し、それはその特定の領域のカード上の糊を活性化し、最終的にPVGプリスターを印刷されたプリスター・カードに固定する。その熱成形PVGプリスターおよび印刷されたプリスター・カードは好きな小ささまたは大きさであることができる。従来のプリスター包装は、通常のヒートシール工具を用いて（例えばAERGO 8 DUO（登録商標）、SCA Consumer Pack 4050

aging, Inc.、イリノイ州ディカルブを用いて) 密封することもできる。このヒートシール工具を用いる代替の観点は、一般的なタイプの熱成形包装を密封することができる。

#### 【0183】

本明細書で論じられる際、本発明の製品は、本発明の療法薬の組み合わせの包装を、単独でまたは組み合わせで、“プリスター包装”として、または蓋付きプリスター包装、蓋付きプリスターもしくはプリスターカードもしくは小包、もしくは収縮包装が含まれる複数のパケット (packettes) として含むことができる。

#### 【0184】

1 観点において、例えば患者の口の中で即時に溶解するようデザインされた薬物の調製のために、積層したアルミホイルプリスター包装を用いる。この典型的なプロセスは、プリスター・パックのアルミニウム (例えば *alufoil*) の積層したトレイ部分中に (例えば測定された用量により) 分配された、水溶液 (複数可) として調製された本発明の薬物の組み合わせを有することを含む。次いでこのトレイを凍結乾燥して、そのプリスター・パケットの形状を取る錠剤を形成する。トレイおよび蓋両方の *alufoil* ラミネートが、いかなる高度に吸湿性のおよび / または影響を受けやすい個々の用量も完全に保護する。1 観点において、そのパックはチャイルドプルーフの剥離開封安全ラミネートを組み込んでいる。1 観点において、そのシステムは *alufoil* のパケット中にデザインをエンボス加工することにより錠剤に識別マークを与え、それは錠剤によりそれらが水性状態から固体状態に変化する際に取り込まれる。1 観点において、例えば硬い硬度のアルミニウム (例えば *alufoil*) 蓋材料 (lidding material) を用いて、個々の“プッシュスルー (push-through)” プリスター・パック / パケットを用いる。1 観点において、ハーメチックシールした高バリアアルミニウム (例えば *alufoil*) ラミネートを用いる。1 観点において、キットまたはプリスター・パックが含まれる本発明の製品のいずれも、ホイル積層およびストリップパック、ステイックパック、小さい袋 (sachet) およびポーチ (pouches)、高バリア包装のためのホイル、紙、および薄膜を組み合わせる剥離可能および剥離不能な積層を用いる。

#### 【0185】

前記の単位投与量を含有するための他の手段にはボトルおよびバイアルが含まれることができ、ここでそのボトルまたはバイアルは記憶を助けるもの、例えば前記の単位投与量 (単数または複数) を投与するための印刷されたラベルを含む。そのラベルは、患者がいつ投与量を飲むか、またはいつ投与量を飲んだかを思い出すのをさらに助けるためのカレンダーまたはデイマインダー (day minder) 上に設置するための取り外し可能な備忘ステッカーも含有することができる。

#### 【0186】

本発明は以下の実施を参照してさらに詳細に説明されるであろうが、本発明がそれに限定されるとは考えられないことは理解されるべきである。

#### 【実施例】

#### 【0187】

##### 実施例 1 - ハイブリッドパクリタキセル

この実施例はハイブリッドパクリタキセルの配合物を提供する。簡潔には、パクリタキセルを別個の容器中で有機溶媒、例えばエタノール中で溶解させ、その溶液を別個の容器中のエタノール中の別のクルクミン、クルクミノイド、またはクルクミン誘導体の溶液に添加し、それは以下のものからなる群から選択される：(a) クルクミン；(b) 式 (I) のクルクミノイド、式中：R<sub>1</sub> は -H もしくは -OCH<sub>3</sub> であり；R<sub>2</sub> は -OH であり；R<sub>3</sub> は -H であり；R<sub>4</sub> は H であり；R<sub>5</sub> は -H もしくは -OCH<sub>3</sub> であり；R<sub>6</sub> は -OH であり、そして R<sub>7</sub> は -H であり、ここで R<sub>1</sub> および R<sub>5</sub> の一方のみが -OCH<sub>3</sub> である；(i) R<sub>1</sub> は -H であり；R<sub>2</sub> は -OH であり；R<sub>3</sub> は -H もしくは -OH であり；R<sub>4</sub> は -H であり、R<sub>5</sub> は -H であり；R<sub>6</sub> は -OH であり；そして R<sub>7</sub> は -H もしくは -OH である；(ii) R<sub>1</sub> 、R<sub>2</sub> 、および R<sub>3</sub> のそれぞれは -H 、 -OCH<sub>3</sub> 、

10

20

30

40

50

- OH、- ONa、アセチル、メチル、もしくはエチルであり；R<sub>4</sub>は-H、- OH、エチル、メチル、もしくはアセチルであり；そしてR<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>のそれぞれは-H、-OCH<sub>3</sub>、- OH、- ONa、アセチル、メチル、もしくはエチルであり、ここでR<sub>4</sub>が-Hもしくは-OHである場合、R<sub>2</sub>およびR<sub>6</sub>の少なくとも一方は-Hもしくは-OH以外である；(i v) R<sub>1</sub>は-OH、R<sub>2</sub>は-OH、R<sub>3</sub>は-OH、R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OH、R<sub>5</sub>は-OH、R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-OHである；(v) R<sub>1</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-OCH<sub>3</sub>である；(vi) R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-Hであり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-OCH<sub>3</sub>である；(vii) R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>は-Hであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-Hである；(viii) R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-OHであり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-Hもしくは-OHである。これらの構成要素を、均一な調製物が準備が整うまで完全に混合する。適切な量の別のポリマーを添加して、その反応を完了させる。その混合物を低いRPMで10分間ホモジナイズして粗製のエマルジョンを形成し、次いで高圧ホモジナイザー中に移す。その調製物を20分間超音波処理してその反応およびナノ粒子の形成を完了させる。結果として得られた系をロータリーエバポレーター中に移し、その有機溶媒を40で低減した圧力(30mmHg)において20~30分間で急速に除去する。次いでその分散物をさらに48時間凍結乾燥させる。結果として得られたケーキは、滅菌水または生理食塩水の添加により容易に元の分散物へと再構成することができ、それは抗微生物剤(単数または複数)を含有していてよい。

#### 【0188】

調製することができる組成物の典型的な配合を下記で提供する(パクリタキセルの濃度のみを提供する)：

配合物1：エタノール中5mgのパクリタキセル；エタノール中10mg/mlの第2パートナー；25mgのポリマー

配合物2：500mgのパクリタキセル；1000mgの第2パートナー；2.5グラムのポリマー

配合物3：5mg/mlのパクリタキセル；56mg/mlのヒトアルブミン；0.5mg/mlのソルビン酸カリウム

結果：その生成物は、通常のパイロット規模および通常の実験室設備を用いて少量で作製された。

#### 【0189】

試験：その薬物配合物の水溶性を、分光光度計および顕微鏡観察により試験し、その同じものの写真を添付した。

活性：その薬物配合物の活性を、BxPcおよびSKOVのような癌細胞株ならびに正常細胞株を用いた組織培養において試験した。SKOVにおいて、SKOVにおけるその薬物配合物の活性は50%より大きくより高かった。図1参照。

#### 【0190】

##### 実施例2 - ドセタキセルハイブリッド

水溶性ドセタキセルハイブリッド薬物を調製し、500mgのドセタキセルを別個の容器中のエタノール中の以下のものからなる群から選択される1グラムの第2パートナー中に溶解させる：(a) クルクミン；(b) 式(I)のクルクミノイド、式中：R<sub>1</sub>は-Hもしくは-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>2</sub>は-OHであり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>はHであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>6</sub>は-OHであり、そしてR<sub>7</sub>は-Hであり、

10

20

30

40

50

ここで  $R_1$  および  $R_5$  の一方のみが  $-OCH_3$  である； (i i)  $R_1$  は  $-H$  であり；  $R_2$  は  $-OH$  であり；  $R_3$  は  $-H$  もしくは  $-OH$  であり；  $R_4$  は  $-H$  であり、  $R_5$  は  $-H$  であり；  $R_6$  は  $-OH$  であり； そして  $R_7$  は  $-H$  もしくは  $-OH$  である； (i i i)  $R_1$ 、  $R_2$ 、 および  $R_3$  のそれぞれは  $-H$ 、  $-OCH_3$ 、  $-OH$ 、  $-ONa$ 、 アセチル、 メチル、 もしくはエチルであり；  $R_4$  は  $-H$ 、  $-OH$ 、 エチル、 メチル、 もしくはアセチルであり； そして  $R_5$ 、  $R_6$ 、 および  $R_7$  のそれぞれは  $-H$ 、  $-OCH_3$ 、  $-OH$ 、  $-ONa$ 、 アセチル、 メチル、 もしくはエチルであり、 ここで  $R_4$  が  $-H$  もしくは  $-OH$  である場合、  $R_2$  および  $R_6$  の少なくとも一方は  $-H$  もしくは  $-OH$  以外である； (i v)  $R_1$  は  $-OH$ 、  $R_2$  は  $-OH$ 、  $R_3$  は  $-OH$ 、  $R_4$  は  $-H$  もしくは  $-OH$ 、  $R_5$  は  $-OH$ 、  $R_6$  は  $-OH$  であり； そして  $R_7$  は  $-OH$  である； (v)  $R_1$  は  $-OCH_3$  であり；  $R_2$  は  $-OCH_3$  であり；  $R_3$  は  $-OCH_3$  であり；  $R_4$  は  $-H$  もしくは  $-OH$  であり；  $R_5$  は  $-OCH_3$  であり；  $R_6$  は  $-OCH_3$  であり； そして  $R_7$  は  $-OCH_3$  である； (v i)  $R_1$  は  $-H$  であり；  $R_2$  は  $-OCH_3$  であり；  $R_3$  は  $-OCH_3$  であり；  $R_4$  は  $-H$  もしくは  $-OH$  であり；  $R_5$  は  $-H$  であり；  $R_6$  は  $-OCH_3$  であり； そして  $R_7$  は  $-OCH_3$  である； (v i i)  $R_1$  は  $-H$  であり；  $R_2$  は  $-OH$  であり；  $R_3$  は  $-H$  であり；  $R_4$  は  $-H$  であり；  $R_5$  は  $-H$  もしくは  $-OH$  であり；  $R_6$  は  $-OH$  であり； そして  $R_7$  は  $-H$  である； (v i i i)  $R_1$  は  $-H$  であり；  $R_2$  は  $-OCH_3$  であり；  $R_3$  は  $-H$  であり；  $R_4$  は  $-H$  であり；  $R_5$  は  $-H$  もしくは  $-OH$  であり；  $R_6$  は  $-OCH_3$  であり； そして  $R_7$  は  $-H$  である； または (i x)  $R_1$  は  $-OH$  であり；  $R_2$  は  $-OCH_3$  であり；  $R_3$  は  $-H$  もしくは  $-OH$  であり；  $R_4$  は  $-H$  もしくは  $-OH$  であり；  $R_5$  は  $-OH$  であり；  $R_6$  は  $-OCH_3$  であり； そして  $R_7$  は  $-H$  もしくは  $-OH$  である。これらの構成要素を、 均一な調製物が準備が整うまで完全に混合する。適切な量の別のポリマーを添加して、 その反応を完了させる。その混合物を低い RPM で 10 分間ホモジナイズして粗製のエマルジョンを形成し、 次いで高圧ホモジナイザー中に移す。その調製物を 20 分間超音波処理してその反応およびナノ粒子の形成を完了させる。結果として得られた系をロータリーエバボレーター中に移し、 その有機溶媒を 40 で低減した圧力 (30 mmHg) において 20 ~ 30 分間で急速に除去する。次いでその分散物をさらに 48 時間凍結乾燥させる。結果として得られたケーキは、 滅菌水または生理食塩水の添加により容易に元の分散物へと再構成することができ、 それは抗微生物剤 (単数または複数) を含有していてよい。

【 0 1 9 1 】

### 実施例 3 - ベキサロテンハイブリッド

<sub>3</sub> である； ( v i i ) R<sub>1</sub> は - H であり； R<sub>2</sub> は - OH であり； R<sub>3</sub> は - H であり； R<sub>4</sub> は - H であり； R<sub>5</sub> は - H もしくは - OH であり； R<sub>6</sub> は - OH であり；そして R<sub>7</sub> は - H である； ( v i i i ) R<sub>1</sub> は - H であり； R<sub>2</sub> は - OCH<sub>3</sub> であり； R<sub>3</sub> は - H であり； R<sub>4</sub> は - H であり； R<sub>5</sub> は - H もしくは - OH であり； R<sub>6</sub> は - OCH<sub>3</sub> であり；そして R<sub>7</sub> は - H である；または ( i x ) R<sub>1</sub> は - OH であり； R<sub>2</sub> は - OCH<sub>3</sub> であり； R<sub>3</sub> は - H もしくは - OH であり； R<sub>4</sub> は - H もしくは - OH であり； R<sub>5</sub> は - OH であり； R<sub>6</sub> は - OCH<sub>3</sub> であり；そして R<sub>7</sub> は - H もしくは - OH である。これらの構成要素を、均一な調製物が準備が整うまで完全に混合する。適切な量の別のポリマーを添加して、その反応を完了させる。その混合物を低い RPM で 10 分間ホモジナイズして粗製のエマルジョンを形成し、次いで高圧ホモジナイザー中に移す。その調製物を 20 分間超音波処理してその反応およびナノ粒子の形成を完了させる。結果として得られた系をロータリー-エバポレーター中に移し、その有機溶媒を 40 で低減した圧力 ( 30 mmHg ) において 20 ~ 30 分間で急速に除去する。次いでその分散物をさらに 48 時間凍結乾燥させる。結果として得られたケーキは、滅菌水または生理食塩水の添加により容易に元の分散物へと再構成することができ、それは抗微生物剤（単数または複数）を含有していてよい。  
。

#### 【 0192 】

##### 実施例 4 カンプトテシンハイブリッド

水溶性カンプトテシンハイブリッド薬物を調製し、500 mg のカンプトテシンを別個の容器中のエタノール中の以下のものからなる群から選択される 1 グラムの第 2 パートナー中に溶解させる： ( a ) クルクミン； ( b ) 式 ( I ) のクルクミノイド、式中： R<sub>1</sub> は - H もしくは - OCH<sub>3</sub> であり； R<sub>2</sub> は - OH であり； R<sub>3</sub> は - H であり； R<sub>4</sub> は H であり； R<sub>5</sub> は - H もしくは - OCH<sub>3</sub> であり； R<sub>6</sub> は - OH であり、そして R<sub>7</sub> は - H であり、ここで R<sub>1</sub> および R<sub>5</sub> の一方のみが - OCH<sub>3</sub> である； ( i i ) R<sub>1</sub> は - H であり； R<sub>2</sub> は - OH であり； R<sub>3</sub> は - H もしくは - OH であり； R<sub>4</sub> は - H であり、 R<sub>5</sub> は - H であり； R<sub>6</sub> は - OH であり；そして R<sub>7</sub> は - H もしくは - OH である； ( i i i ) R<sub>1</sub> 、 R<sub>2</sub> 、および R<sub>3</sub> のそれぞれは - H 、 - OCH<sub>3</sub> 、 - OH 、 - ONa 、アセチル、メチル、もしくはエチルであり； R<sub>4</sub> は - H 、 - OH 、エチル、メチル、もしくはアセチルであり；そして R<sub>5</sub> 、 R<sub>6</sub> 、および R<sub>7</sub> のそれぞれは - H 、 - OCH<sub>3</sub> 、 - OH 、 - ONa 、アセチル、メチル、もしくはエチルであり、ここで R<sub>4</sub> が - H もしくは - OH である場合、 R<sub>2</sub> および R<sub>6</sub> の少なくとも一方は - H もしくは - OH 以外である； ( i v ) R<sub>1</sub> は - OH 、 R<sub>2</sub> は - OH 、 R<sub>3</sub> は - OH 、 R<sub>4</sub> は - H もしくは - OH 、 R<sub>5</sub> は - OH 、 R<sub>6</sub> は - OH であり；そして R<sub>7</sub> は - OH である； ( v ) R<sub>1</sub> は - OCH<sub>3</sub> であり； R<sub>2</sub> は - OCH<sub>3</sub> であり； R<sub>3</sub> は - OCH<sub>3</sub> であり； R<sub>4</sub> は - H もしくは - OH であり； R<sub>5</sub> は - H であり； R<sub>6</sub> は - OCH<sub>3</sub> であり；そして R<sub>7</sub> は - OCH<sub>3</sub> である； ( v i i ) R<sub>1</sub> は - H であり； R<sub>2</sub> は - OH であり； R<sub>3</sub> は - H であり； R<sub>4</sub> は - H であり； R<sub>5</sub> は - H もしくは - OH であり； R<sub>6</sub> は - OH であり；そして R<sub>7</sub> は - H である； ( v i i i ) R<sub>1</sub> は - H であり； R<sub>2</sub> は - OCH<sub>3</sub> であり； R<sub>3</sub> は - H であり； R<sub>4</sub> は - H であり； R<sub>5</sub> は - H もしくは - OH であり； R<sub>6</sub> は - OCH<sub>3</sub> であり；そして R<sub>7</sub> は - H である；または ( i x ) R<sub>1</sub> は - OH であり； R<sub>2</sub> は - OCH<sub>3</sub> であり； R<sub>3</sub> は - H もしくは - OH であり； R<sub>4</sub> は - H もしくは - OH であり； R<sub>5</sub> は - OH であり； R<sub>6</sub> は - OCH<sub>3</sub> であり；そして R<sub>7</sub> は - H もしくは - OH である。これらの構成要素を、均一な調製物が準備が整うまで完全に混合する。適切な量の別のポリマーを添加して、その反応を完了させる。その混合物を低い RPM で 10 分間ホモジナイズして粗製のエマルジョンを形成し、次いで高圧ホモジナイザー中に移す。その調製物を 20 分間超音波処理してその反応およびナノ粒子の形成を完了させる。結果として得られた系をロータリー-エバポレーター中に移し、その有機溶媒を 40 で低減した圧力 ( 30 mmHg ) において 20 ~ 30 分間で急速に除去する。次いでその分散物をさらに 48 時間凍結乾燥させる

10

20

30

40

50

。結果として得られたケーキは、滅菌水または生理食塩水の添加により容易に元の分散物へと再構成することができ、それは抗微生物剤（単数または複数）を含有していてよい。

【0193】

実施例5 全トランスレチノイン酸ハイブリッド

水溶性全トランスレチノイン酸（ATRA）ハイブリッド薬物を調製し、500mgのATRAを別個の容器中のエタノール中の以下のものからなる群から選択される1グラムの第2パートナー中に溶解させる：（a）クルクミン；（b）式（I）のクルクミノイド、式中：R<sub>1</sub>は-Hもしくは-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>2</sub>は-OHであり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>はHであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>6</sub>は-OHであり、そしてR<sub>7</sub>は-Hであり、ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>5</sub>の一方のみが-OCH<sub>3</sub>である；（i i）R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OHであり；R<sub>3</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>4</sub>は-Hであり、R<sub>5</sub>は-Hであり；R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-Hもしくは-OHである；（i i i）R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>のそれぞれは-H、-OCH<sub>3</sub>、-OH、-ONa、アセチル、メチル、もしくはエチルであり；R<sub>4</sub>は-H、-OH、エチル、メチル、もしくはアセチルであり；そしてR<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>のそれぞれは-H、-OCH<sub>3</sub>、-OH、-ONa、アセチル、メチル、もしくはエチルであり、ここでR<sub>4</sub>が-Hもしくは-OHである場合、R<sub>2</sub>およびR<sub>6</sub>の少なくとも一方は-Hもしくは-OH以外である；（i v）R<sub>1</sub>は-OH、R<sub>2</sub>は-OH、R<sub>3</sub>は-OH、R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OH、R<sub>5</sub>は-OH、R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-OHである；（v）R<sub>1</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-OCH<sub>3</sub>である；（v i）R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-Hであり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-OCH<sub>3</sub>である；（v i i）R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OHであり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>は-Hであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-Hである；（v i i i）R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>は-Hであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-Hもしくは-OHである。これらの構成要素を、均一な調製物が準備が整うまで完全に混合する。適切な量の別のポリマーを添加して、その反応を完了させる。その混合物を低いRPMで10分間ホモジナイズして粗製のエマルジョンを形成し、次いで高圧ホモジナイザー中に移す。その調製物を20分間超音波処理してその反応およびナノ粒子の形成を完了させる。結果として得られた系をロータリーエバボレーター中に移し、その有機溶媒を40で低減した圧力（30mHg）において20～30分間で急速に除去する。次いでその分散物をさらに48時間凍結乾燥させる。結果として得られたケーキは、滅菌水または生理食塩水の添加により容易に元の分散物へと再構成することができ、それは抗微生物剤（単数または複数）を含有していてよい。

【0194】

実施例6 アセチルサリチル酸ハイブリッド

水溶性アセチルサリチル酸ハイブリッド薬物を調製し、500mgのアセチルサリチル酸を別個の容器中のエタノール中の以下のものからなる群から選択される1グラムの第2パートナー中に溶解させる：（a）クルクミン；（b）式（I）のクルクミノイド、式中：R<sub>1</sub>は-Hもしくは-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>2</sub>は-OHであり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>はHであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>6</sub>は-OHであり、そしてR<sub>7</sub>は-Hであり、ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>5</sub>の一方のみが-OCH<sub>3</sub>である；（i i）R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OHであり；R<sub>3</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>4</sub>は-Hであり、R<sub>5</sub>は-Hであり；R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-Hもしくは-OHである；（i i i）R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>のそれぞれは-H、-OCH<sub>3</sub>、-OH、-ONa、アセチ

10

20

30

40

50

ル、メチル、もしくはエチルであり；R<sub>4</sub>は-H、-OH、エチル、メチル、もしくはアセチルであり；そしてR<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>のそれぞれは-H、-OCH<sub>3</sub>、-OH、-ONa、アセチル、メチル、もしくはエチルであり、ここでR<sub>4</sub>が-Hもしくは-OHである場合、R<sub>2</sub>およびR<sub>6</sub>の少なくとも一方は-Hもしくは-OH以外である；(iv)R<sub>1</sub>は-OH、R<sub>2</sub>は-OH、R<sub>3</sub>は-OH、R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OH、R<sub>5</sub>は-OH、R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-OHである；(v)R<sub>1</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-OCH<sub>3</sub>である；(vi)R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-Hであり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-OCH<sub>3</sub>である；(vii)R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OHであり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>は-Hであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-Hである；(viii)R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>は-Hであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-Hである；または(ix)R<sub>1</sub>は-OHであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-OHであり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-Hもしくは-OHである。これらの構成要素を、均一な調製物が準備が整うまで完全に混合する。適切な量の別のポリマーを添加して、その反応を完了させる。その混合物を低いRPMで10分間ホモジナイズして粗製のエマルジョンを形成し、次いで高圧ホモジナイザー中に移す。その調製物を20分間超音波処理してその反応およびナノ粒子の形成を完了させる。結果として得られた系をロータリーエバボレーター中に移し、その有機溶媒を40で低減した圧力(30mmHg)において20～30分間で急速に除去する。次いでその分散物をさらに48時間凍結乾燥させる。結果として得られたケーキは、滅菌水または生理食塩水の添加により容易に元の分散物へと再構成することができ、それは抗微生物剤(単数または複数)を含有しているよい。

#### 【0195】

##### 実施例7 レズベラトロールハイブリッド

水溶性レズベラトロールハイブリッド薬物を調製し、500mgのレズベラトロールを別個の容器中のエタノール中の以下のものからなる群から選択される1グラムの第2パートナー中に溶解させる：(a)クルクミン；(b)式(I)のクルクミノイド、式中：R<sub>1</sub>は-Hもしくは-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>2</sub>は-OHであり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>はHであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>6</sub>は-OHであり、そしてR<sub>7</sub>は-Hであり、ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>5</sub>の一方のみが-OCH<sub>3</sub>である；(i)R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OHであり；R<sub>3</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>4</sub>は-Hであり、R<sub>5</sub>は-Hであり；R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-Hもしくは-OHである；(ii)R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>のそれぞれは-H、-OCH<sub>3</sub>、-OH、-ONa、アセチル、メチル、もしくはエチルであり；R<sub>4</sub>は-H、-OH、エチル、メチル、もしくはアセチルであり；そしてR<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>のそれぞれは-H、-OCH<sub>3</sub>、-OH、-ONa、アセチル、メチル、もしくはエチルであり、ここでR<sub>4</sub>が-Hもしくは-OHである場合、R<sub>2</sub>およびR<sub>6</sub>の少なくとも一方は-Hもしくは-OH以外である；(iv)R<sub>1</sub>は-OH、R<sub>2</sub>は-OH、R<sub>3</sub>は-OH、R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OH、R<sub>5</sub>は-OH、R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-OHである；(v)R<sub>1</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-OCH<sub>3</sub>である；(vi)R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-Hであり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-OCH<sub>3</sub>である；(vii)R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OHであり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>は-Hであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-OHである；(viii)R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-OCH<sub>3</sub>である；または(ix)R<sub>1</sub>は-OHであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>は-Hであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-OHである；(viii)R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-OCH<sub>3</sub>である；

り；R<sub>4</sub>は-Hであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-Hである；または(i x)R<sub>1</sub>は-OHであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-OHであり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-Hもしくは-OHである。これらの構成要素を、均一な調製物が準備が整うまで完全に混合する。適切な量の別のポリマーを添加して、その反応を完了させる。その混合物を低いRPMで10分間ホモジナイズして粗製のエマルジョンを形成し、次いで高圧ホモジナイザー中に移す。その調製物を20分間超音波処理してその反応およびナノ粒子の形成を完了させる。結果として得られた系をロータリーエバポレーター中に移し、その有機溶媒を40で低減した圧力(30mmHg)において20～30分間で急速に除去する。次いでその分散物をさらに48時間凍結乾燥させる。結果として得られたケーキは、滅菌水または生理食塩水の添加により容易に元の分散物へと再構成することができ、それは抗微生物剤(単数または複数)を含有していてよい。

#### 【0196】

##### 実施例8 ジアゼパムハイブリッド

水溶性ジアゼパムハイブリッド薬物を調製し、500mgのジアゼパムを別個の容器中のエタノール中の以下のものからなる群から選択される1グラムの第2パートナー中に溶解させる：(a) クルクミン；(b) 式(I)のクルクミノイド、式中：R<sub>1</sub>は-Hもしくは-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>2</sub>は-OHであり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>はHであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>6</sub>は-OHであり、そしてR<sub>7</sub>は-Hであり、ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>5</sub>の一方のみが-OCH<sub>3</sub>である；(i i) R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OHであり；R<sub>3</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>4</sub>は-Hであり、R<sub>5</sub>は-Hであり；R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-Hもしくは-OHである；(i i i) R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>のそれぞれは-H、-OCH<sub>3</sub>、-OH、-ONa、アセチル、メチル、もしくはエチルであり；R<sub>4</sub>は-H、-OH、エチル、メチル、もしくはアセチルであり；そしてR<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>のそれぞれは-H、-OCH<sub>3</sub>、-OH、-ONa、アセチル、メチル、もしくはエチルであり、ここでR<sub>4</sub>が-Hもしくは-OHである場合、R<sub>2</sub>およびR<sub>6</sub>の少なくとも一方は-Hもしくは-OH以外である；(i v) R<sub>1</sub>は-OH、R<sub>2</sub>は-OH、R<sub>3</sub>は-OH、R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OH、R<sub>5</sub>は-OH、R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-OHである；(v) R<sub>1</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-OCH<sub>3</sub>である；(v i i) R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OHであり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>は-Hであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>6</sub>は-OHであり；そしてR<sub>7</sub>は-Hである；(v i i i) R<sub>1</sub>は-Hであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-Hであり；R<sub>4</sub>は-Hであり；R<sub>5</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-Hである；または(i x) R<sub>1</sub>は-OHであり；R<sub>2</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>4</sub>は-Hもしくは-OHであり；R<sub>5</sub>は-OHであり；R<sub>6</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり；そしてR<sub>7</sub>は-Hもしくは-OHである。これらの構成要素を、均一な調製物が準備が整うまで完全に混合する。適切な量の別のポリマーを添加して、その反応を完了させる。その混合物を低いRPMで10分間ホモジナイズして粗製のエマルジョンを形成し、次いで高圧ホモジナイザー中に移す。その調製物を20分間超音波処理してその反応およびナノ粒子の形成を完了させる。結果として得られた系をロータリーエバポレーター中に移し、その有機溶媒を40で低減した圧力(30mmHg)において20～30分間で急速に除去する。次いでその分散物をさらに48時間凍結乾燥させる。結果として得られたケーキは、滅菌水または生理食塩水の添加により容易に元の分散物へと再構成することができ、それは抗微生物剤(単数または複数)を含有していてよい。

#### 【0197】

10

20

30

40

50

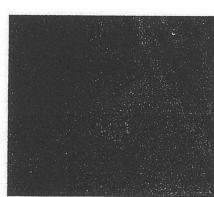
本発明を詳細に、その具体的な実施例に関して記載してきたが、当業者には、それにおいてその精神および範囲から逸脱することなく様々な変更および修正を行うことができるることは明らかであろう。

【図1】



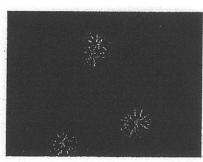
パクリタキセル

細胞毒性活性



可溶性パクリタキセル

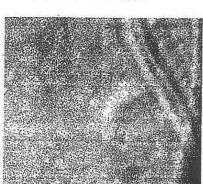
可溶性：パクリタキセルおよび水溶性パクリタキセル配合物の顕微鏡画像



パクリタキセルの結晶

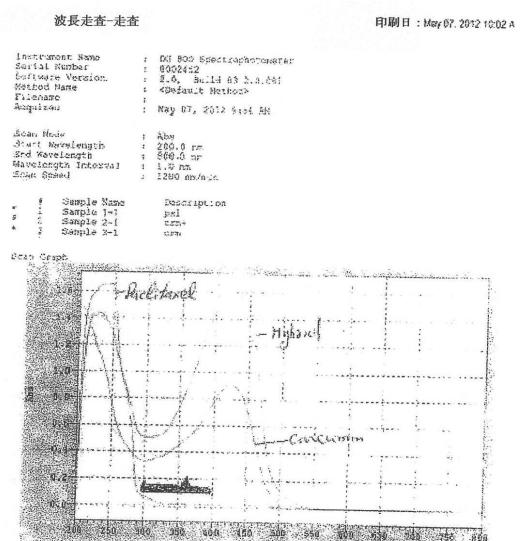


増殖培地中のパクリタキセル



水溶性パクリタキセル

【図2】



Paclitaxel:パクリタキセル

Hybrid:ハイブリッド

Curcumin:クルクミン

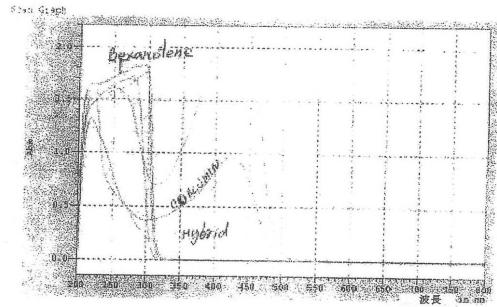
【図3】

波長走査-走査  
印刷日 : May 07, 2012 10:21 AM

Instrument Name : BD 800 Spectrophotometer  
Serial Number : 8001452  
Software Version : 2.0, Build 80 2.0.081  
Method Name : <Default Method>  
Filename : May 07, 2012 10:15 AM  
Acquired : May 07, 2012 10:15 AM

Scan Mode : Abs  
Start Wavelength : 200.0 nm  
End Wavelength : 800.0 nm  
Wavelength Interval : 1.0 nm  
Scan Speed : 1200 nm/min

Sample Name Description  
Sample 1-1 DMS  
Sample 2-1 DMS  
Sample 3-1 DMS  
Sample 4-1 DMS  
Sample 5-1 curc  
Sample 6-1 curc  
Sample 7-1 curc



Bexarotene:ベキサロテン

Hybrid:ハイブリッド

Curcumin:クルクミン

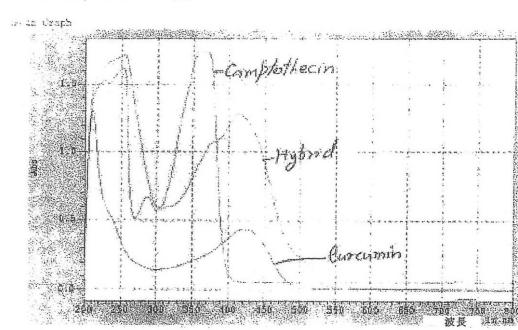
【図4】

波長走査-走査  
印刷日 : May 07, 2012 10:34 AM

Instrument Name : BD 800 Spectrophotometer  
Serial Number : 8002452  
Software Version : 2.0, Build 80 2.0.081  
Method Name : <Default Method>  
Filename : May 07, 2012 10:34 AM  
Acquired : May 07, 2012 10:34 AM

Scan Mode : Abs  
Start Wavelength : 200.0 nm  
End Wavelength : 800.0 nm  
Wavelength Interval : 1.0 nm  
Scan Speed : 1200 nm/min

Sample Name Description  
Sample 1-1 paper  
Sample 2-1 curc  
Sample 3-1 curc



Camptothecin:カンプトシン

Hybrid:ハイブリッド

Curcumin:クルクミン

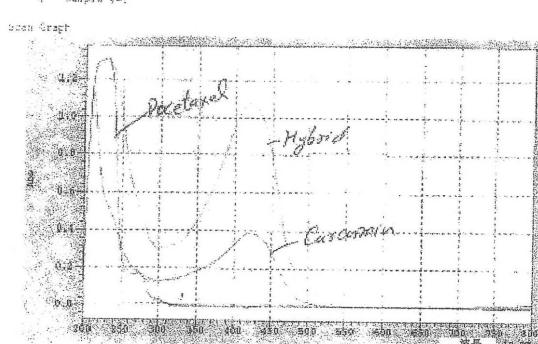
【図5】

波長走査-走査  
印刷日 : 07. 2012 10:47 AM

Instrument Name : BD 800 Spectrophotometer  
Serial Number : 8002452  
Software Version : 2.0, Build 80 2.0.081  
Method Name : <Default Method>  
Filename : May 07, 2012 10:47 AM

Scan Mode : Abs  
Start Wavelength : 200.0 nm  
End Wavelength : 800.0 nm  
Wavelength Interval : 1.0 nm  
Scan Speed : 1200 nm/min

Sample Name Description  
Sample 1-1 DMS  
Sample 2-1 DMS  
Sample 3-1 DMS  
Sample 4-1 DMS

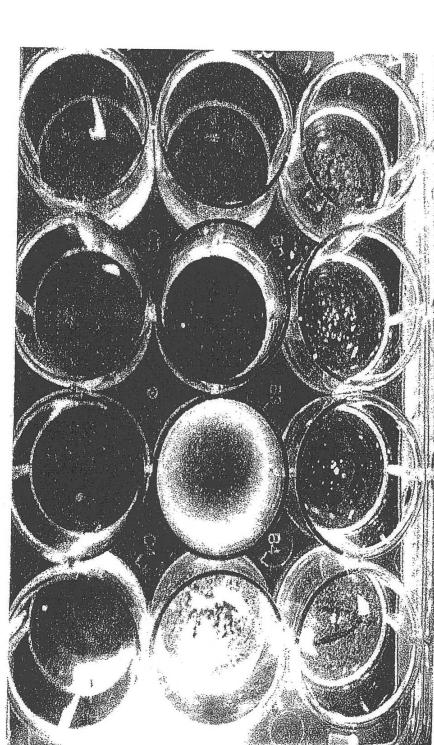


Docetaxel ドセタキセル

Hybrid:ハイブリッド

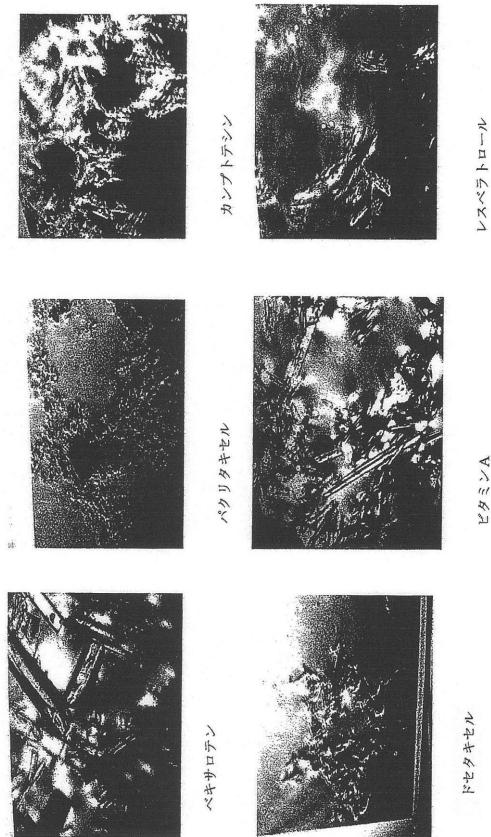
Curcumin:クルクミン

【図6】



可溶性でない薬物  
A. カンプトシン、B. ドセタキセル、C. ハクリタキセル、D. ベキサロテン、E. ビタミンA、F. レスベラトロール  
同じ薬物の水溶性ハイブリッド  
A. カンプトシン、B. ドセタキセル、C. ハクリタキセル、D. ベキサロテン、E. ビタミンA、F. レスベラトロール

【図7】



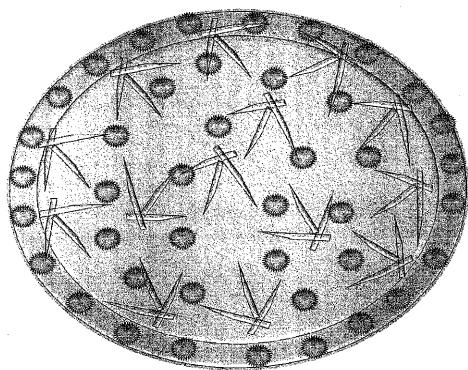
【図8】



可溶性ハイブリッド葉物

【図9】

Figure 9

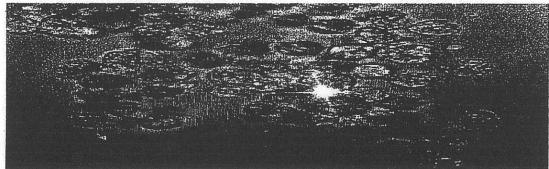


【図10】

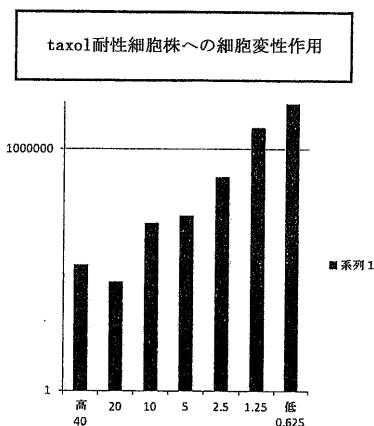
10A-未処理のtaxol耐性細胞株



10B-ハイブリッドTaxolのTaxol耐性細胞株への細胞変性作用

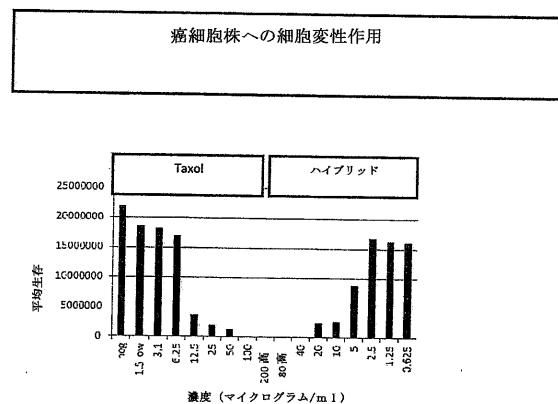


【図11】



ハイブリッドのマイクログラム／m l

【図12】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	47/42	(2017.01)	A 6 1 K 47/42
A 6 1 K	9/107	(2006.01)	A 6 1 K 9/107
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K 9/06
A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K 9/12
A 6 1 K	9/02	(2006.01)	A 6 1 K 9/02

(74)代理人 100101373

弁理士 竹内 茂雄

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100187540

弁理士 國枝 由紀子

(72)発明者 メワ・シン

アメリカ合衆国ルイジアナ州 70791, ザカリ-, マクヒュー・ロード 4000, ユニット  
ナンバー 22

(72)発明者 マニンダー・サンデュ

アメリカ合衆国ルイジアナ州 70791, ザカリ-, マクヒュー・ロード 4000, ユニット  
ナンバー 22

審査官 横山 敏志

(56)参考文献 特表2005-529127 (JP, A)

特表2009-542763 (JP, A)

特表2009-507825 (JP, A)

特表2010-505877 (JP, A)

特表2007-507489 (JP, A)

特表2012-503603 (JP, A)

国際公開第2010/033692 (WO, A1)

Molecular Pharmaceutics, 2009年, Vol.6, No.3, pp.928-939

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 47/00 - 47/69

A 6 1 K 9/00 - 9/72

A 6 1 K 31/00 - 33/44

A 6 1 P 1/00 - 43/00

CAPplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTplus/JMEDplus/JST7580(JDreamIII)