(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6879573号
(P6879573)

(45)発行日　令和3年6月2日(2021.6.2)　(24)登録日　令和3年5月7日(2021.5.7)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/569	(2006.01)	A61K	31/569
A61K 31/19	(2006.01)	A61K	31/19
A61K 31/122	(2006.01)	A61K	31/122
A61K 31/11	(2006.01)	A61K	31/11
A61K 31/047	(2006.01)	A61K	31/047

請求項の数 18　(全 80 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-515649(P2018-515649)
(86)(22)出願日　平成28年9月22日(2016.9.22)
(65)公表番号　特表2018-528976(P2018-528976A)
(43)公表日　平成30年10月4日(2018.10.4)
(86)国際出願番号　PCT/IL2016/051056
(87)国際公開番号　WO2017/051422
(87)国際公開日　平成29年3月30日(2017.3.30)
審査請求日　令和1年9月12日(2019.9.12)
(31)優先権主張番号　62/222,934
(32)優先日　平成27年9月24日(2015.9.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　518094946
レジネラ　ファーマ　リミテッド
イスラエル国，７４１４００２　ネス　ジオナ，１８　アインシュタイン　ストリート
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡　亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田　直
(74)代理人　100202751
弁理士　岩堀　明代
(74)代理人　100191086
弁理士　高橋　香元

最終頁に続く

(54)【発明の名称】トリテルペノイドを含む組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
脳卒中又は外傷性脳損傷に起因する神経機能障害を治療するための、少なくとも１種のトリテルペン酸と少なくとも１種の中性トリテルペノイドの組み合わせ、及び薬学的に許容される担体からなる医薬組成物であって、
前記組み合わせが、
モロン酸（ＭＡ）、オレアノン酸（ＯＡ）、マスチカジエノン酸（ＭＤＡ）、イソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、（８Ｒ）－３－β，８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（ＮＦ－１）、（８Ｒ）－３－オキソ－８－ヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（ＮＦ－２）、オレアノンアルデヒド（ＮＦ－３）、チルカロル（ＮＦ－４）、２８－ヒドロキシルプ－２０（２９）－エン－３－オン（ＮＦ－Ａ）及び２８－ヒドロキシ－β－アミロン（ＮＦ－Ｂ）；または
ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、マスチカジエノール酸（ＭＬＡ）、イソマスチカジエノール酸（ＩＭＬＡ）、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、２０－ヒドロキシダマール－２４－エン－３－オン（ＮＦ－Ｐ）、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂ；または
ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４；または
ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐ；または
ＭＡ、ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－

アセチルイソマスチカジエノール酸、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４；または
ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂ；または
ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４；または
ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１及びＮＦ－２
からなる、医薬組成物。

【請求項２】
実質的に精油を含まない、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項３】
少なくとも１種のトリテルペン酸が、植物源から得られる、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項４】
少なくとも１種の中性トリテルペノイドが、植物源から得られる、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項５】
前記植物源がマスティックガムを含む、請求項３又は４に記載の医薬組成物。

【請求項６】
少なくとも１種のトリテルペン酸が、化学合成によって得られる、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項７】
少なくとも１種の中性トリテルペノイドが、化学合成によって得られる、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項８】
前記薬学的に許容される担体が少なくとも１種の油を含む、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項９】
非経口、経皮、経口及び局所からなる群から選択される経路による投与に適する形態にある、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項１０】
ＭＡ、ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂ、並びに前記薬学的に許容される担体からなる、請求項１～９に記載の医薬組成物。

【請求項１１】
ＭＡ、ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４、並びに前記薬学的に許容される担体からなる、請求項１～９に記載の医薬組成物。

【請求項１２】
ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂ、並びに前記薬学的に許容される担体からなる、請求項１～９に記載の医薬組成物。

【請求項１３】
ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４、並びに薬学的に許容される担体からなる、請求項１～９に記載の医薬組成物。

【請求項１４】

ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ｐ、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂ、並びに薬学的に許容される担体からなる、請求項１～９に記載の医薬組成物。

【請求項１５】

ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４、並びに前記薬学的に許容される担体からなる、請求項１～９に記載の医薬組成物。

【請求項１６】

ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１及びＮＦ－２、並びに前記薬学的に許容される担体からなる、請求項１～９に記載の医薬組成物。

【請求項１７】

外傷性脳損傷（ＴＢＩ）に起因する神経機能障害を治療するための、請求項１～９に記載の医薬組成物。

【請求項１８】

脳卒中に起因する神経機能障害を治療するための、請求項１～９に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、トリテルペノイドを含む組成物、及びその使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

脳卒中は、深刻な、長期障害の顕著な原因であり、米国における死因の第３位である。脳卒中による障害のための総医療費は、年間５３６億ドルと推定されている。虚血性脳卒中は、全ての脳卒中の８８％超を含み、脳血管障害の最も一般的なタイプである。脳内の虚血状態は、ニューロン死を引き起こし、恒久的な感覚運動障害につながる。現在、脳卒中患者のための即時治療が臨床現場で不可能である場合多いことが明らかである。医師は、脳卒中組織再生、並びに創傷及び組織の修復などの治療のための新たな治療戦略を緊急に必要としている。

【０００３】

ここ十年の間、脳卒中動物研究における行動評価に関する証拠の収集が増えている。機能的改善は、治療有効性の指標として信頼性があることが判明した。研究を通して、脳卒中動物研究における行動評価に関する十分な証拠が集められ、行動の改善が治療有効性研究のための信頼性のあるパラメータであることが示された。

【０００４】

頭蓋内損傷としても知られている外傷性脳損傷（ＴＢＩ）は、広範囲の症状及び障害を有する複雑な損傷である。外力が外傷的に脳を損傷するときに、ＴＢＩが生じる。ＴＢＩは、通常、損傷の重症度（軽度、中等度、及び重度）、解剖学的特徴、病理学的特徴、及び機構（閉鎖又は貫通している頭部外傷）に基づいて分類される。病変は、軸外である（頭蓋骨内であるが脳の外で発生する）か、又は軸内であり得る（脳組織内で発生する）。ＴＢＩからのダメージは、限定的かつ／又は散在的であり、それぞれ、より一般的な方法で特定の領域に制限されるか、又は拡散され得る。治療は、患者の回復期に依存する。急性期では、外傷によって引き起こされる初期のダメージを元に戻すことがほとんどできないので、医療関係者の主な目的は、患者を安定させ、さらなる損傷を防ぐことに集中することである。予後は、損傷の重症度と共に悪化する。ほとんどのＴＢＩは、軽度であり、恒久的又は長期的な障害が発生することはない。しかし、ＴＢＩの全ての重症度レベルは、著しく長期的な障害を引き起こす可能性がある。恒久的な障害は、軽度の損傷の１０％、中等度の損傷の６６％、及び重度の損傷の１００％に生じる。

【０００５】

植物及び植物生成物から誘導される様々な薬物実体は、様々な治療用途について長年にわたって開示されてきた。

【０００６】

例えば、Ｐａｒａｓｃｈｏｓらは、粗製マスティックの極性溶媒抽出によりポリマーを含まない総マスティック抽出物（ＴＭＥＷＰ）の調製、そこからの不溶性ポリマーのポリ－β－ミルセンの除去、並びにＴＭＥＷＰからの酸性及び中性画分の分離を開示している（Ｐａｒａｓｃｈｏｓら（２００７） Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．５１（２）：５５１－５５９）。

【０００７】

国際特許出願公開ＷＯ ２００５／１１２９６７は、マスティックガムの抗癌活性に関する。

【０００８】

本発明の出願者らの何人かの国際特許出願公開ＷＯ ２０１０／１００６５０は、マスティックガム画分の治療的使用に関する。

【０００９】

本発明の出願者らの何人かの国際特許出願公開ＷＯ ２０１０／１００６５１は、ポリマーミルセンの組成物に関する。

【００１０】

本発明の出願者らの何人かの国際特許出願公開ＷＯ ２０１２／０３２５２３は、マスティックガムの酸性組成物に関する。

【００１１】

国際特許出願公開ＷＯ ２００５／０９４８３７は、癌、腫瘍及び神経変性疾患を治療するために使用されるＤＮＡポリメラーゼβの阻害剤としてのマスチカジエノン酸の使用に関する。

【００１２】

Ｍａｒｎｅｒら（１９９１）は、Ｐ．ｌｅｎｔｉｓｃｕｓのガムマスティックからの様々なトリテルペノイドの同定を開示している（Ｍａｒｎｅｒら（１９９１）Ｐｈｙｔｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，３０，３７０９－３７１２)。

【００１３】

Ｇｉｎｅｒ－Ｌａｒｚａら（２００２）は、ｐｉｓｔａｃｉａ ｔｅｒｅｂｉｎｔｈｕｓ ｇａｌｌｓからの抗炎症性トリテルペンを開示している（Ｐｌａｎｔａ Ｍｅｄ（２００２），６８，３１１－３１５）。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１４】

それにもかかわらず、脳卒中及び外傷などの病態（例えば、ＴＢＩ）並びにそれに関連する副作用の治療に使用するための、再現性のある、高効率かつコスト効果的な方法によって植物から得ることができる、安全で、汎用性があり、かつ効果的な化合物及び組成物に対する必要性が依然として満たされていない。

【課題を解決するための手段】

【００１５】

以下の実施形態及びその態様は、範囲に限定されない典型的かつ例示的であることを意味するシステム、ツール及び方法に関連して説明及び図示されている。

【発明の効果】

【００１６】

いくつかの実施形態において、脳卒中及び外傷などの様々な健康関連状態の治療のためのトリテルペノイド化合物の組み合わせ、それを含む組成物及びその使用が提供される。

【００１７】

いくつかの実施形態において、多数の細胞及び組織の創傷治癒並びに再生のためのトリテルペノイド化合物の組み合わせ、それを含む組成物及びその使用が提供される。いくつかの実施形態において、少なくとも１種のトリテルペン酸及び少なくとも１種の中性トリテルペノイドの組み合わせ並びに薬学的に許容される担体を含む組成物が提供される。

【００１８】

いくつかの実施形態において、トリテルペン酸及び中性トリテルペノイドの組み合わせ；並びに薬学的に許容される担体を含む組成物が提供される。

【００１９】

いくつかの実施形態において、少なくとも１種のトリテルペン酸、少なくとも１種の中性トリテルペノイド及び薬学的に許容される担体を含むか、又はそれからなる組成物が提供される。

【００２０】

いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、マスチカジエノン酸（ＭＤＡ）、イソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）、マスチカジエノール酸（ＭＬＡ）、イソマスチカジエノール酸（ＩＭＬＡ）、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸、オレアノン酸（ＯＡ）及びモロン酸（ＭＡ）、又はそれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも１種から選択することができる。各可能性は別々の実施形態である。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、マスチカジエノン酸（ＭＤＡ）、イソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）、マスチカジエノール酸（ＭＬＡ）、イソマスチカジエノール酸（ＩＭＬＡ）、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸、オレアノン酸（ＯＡ）及びモロン酸（ＭＡ）、又はそれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも１種を含むか、又はそれからなる。

【００２１】

いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくとも２種のトリテルペン酸を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくとも３種のトリテルペン酸を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくとも４種のトリテルペン酸を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくとも５種のトリテルペン酸を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくとも６種のトリテルペン酸を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくとも７種のトリテルペン酸を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくとも８種のトリテルペン酸を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくとも９種のトリテルペン酸を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくとも１０種のトリテルペン酸を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該組成物は、２種以下のトリテルペン酸を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該組成物は、３種以下のトリテルペン酸を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該組成物は、４種以下のトリテルペン酸を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該組成物は、５種以下のトリテルペン酸を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該組成物は、６種以下のトリテルペン酸を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該組成物は、７種以下のトリテルペン酸を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該組成物は、８種以下のトリテルペン酸を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該組成物は、９種以下のトリテルペン酸を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該組成物は、１０種以下のトリテルペン酸を含むか、又はそれらからなる。

【００２２】

いくつかの実施形態において、少なくとも１種のトリテルペン酸（複数可）は、少なくともＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸、ＯＡ及びＭＡを含むか、又はそれらからなる。各可能性は別々の実施形態である。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸（複数可）は、少なくともＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチ

ルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＯＡ及びＭＡを含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸（複数可）は、少なくともＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ及びＩＭＬＡを含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、少なくともＭＤＡ及びＩＭＤＡを含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、少なくともＭＤＡを含むか、又はそれからなる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、少なくともＩＭＤＡを含む。

【００２３】

いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸、ＯＡ及びＭＡから選択される。各可能性は別々の実施形態である。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＯＡ及びＭＡから選択される。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ及びＩＭＬＡから選択される。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、ＭＤＡ及びＩＭＤＡから選択される。

【００２４】

いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸、ＯＡ及びＭＡからなる。各可能性は別々の実施形態である。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＯＡ及びＭＡからなる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ及びＩＭＬＡからなる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、ＭＤＡ及びＩＭＤＡからなる。

【００２５】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、（８Ｒ）－３－β，８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン；ＮＦ－１）、（８Ｒ）－３－オキソ－８－ヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（ＮＦ－２）、オレアノンアルデヒド（ＮＦ－３）、チルカロル（ＮＦ－４）、２８－ヒドロキシルプ－２０（２９）－エン－３－オン（ＮＦ－Ａ）、２８－ヒドロキシ－β－アミロン（ＮＦ－Ｂ）、２０－ヒドロキシダンマラ－２４－エン－３－オン（ＮＦ－Ｐ）、３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、マスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、β－アミロン、β－アミリン、ゲルマニコール、又はそれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも１種から選択することができる。各可能性は別々の実施形態である。

【００２６】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、（８Ｒ）－３－β，８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン；ＮＦ－１）、（８Ｒ）－３－オキソ－８－ヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（ＮＦ－２）、オレアノンアルデヒド（ＮＦ－３）、チルカロル（ＮＦ－４）、２８－ヒドロキシルプ－２０（２９）－エン－３－オン（ＮＦ－Ａ）、２８－ヒドロキシ－β－アミロン（ＮＦ－Ｂ）、３－β－ヒドロキシ－１

３－α－マラバリカ１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、マスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、β－アミロン、β－アミリン、ゲルマニコール、又はそれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも１種から選択することができる。各可能性は別々の実施形態である。

【００２７】

いくつかの実施形態において、２０－ヒドロキシダンマラ－２４－エン－３－オン（ＮＦ－Ｐ）は、該医薬組成物中に存在しない。

【００２８】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、（８Ｒ）－３－β，８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン、ＮＦ－１）、（８Ｒ）－３－オキソ－８－ヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（ＮＦ－２）、オレアノンアルデヒド（ＮＦ－３）、チルカロル（ＮＦ－４）、２８－ヒドロキシルプ－２０（２９）－エン－３－オン（ＮＦ－Ａ）、２８－ヒドロキシ－β－アミロン（ＮＦ－Ｂ）、２０－ヒドロキシダンマラ－２４－エン－３－オン（ＮＦ－Ｐ）、３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、マスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、β－アミロン、β－アミリン及びゲルマニコールのうちの少なくとも１種を含むか、又はそれらからなる。各可能性は別々の実施形態である。

【００２９】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、（８Ｒ）－３－β、８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン；ＮＦ－１）、（８Ｒ）－３－オキソ－８－ヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（ＮＦ－２）、オレアノンアルデヒド（ＮＦ－３）、チルカロル（ＮＦ－４）、２８－ヒドロキシルプ－２０（２９）－エン－３－オン（ＮＦ－Ａ）、２８－ヒドロキシ－β－アミロン（ＮＦ－Ｂ）、３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、マスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、β－アミロン、β－アミリン及びゲルマニコールのうちの少なくとも１種を含むか、又はそれからなる。各可能性は別々の実施形態である。

【００３０】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、２０－ヒドロキシダンマラ－２４－エン－３－オン（ＮＦ－Ｐ）を含まない。

【００３１】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、２０－ヒドロキシダンマラ－２４－エン－３－オン（ＮＦ－Ｐ）からならない。

【００３２】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくとも２種の中性トリ

テルペノイドを含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくとも３種の中性トリテルペノイドを含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくとも４種の中性トリテルペノイドを含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくとも５種の中性トリテルペノイドを含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくとも６種の中性トリテルペノイドを含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくとも７種の中性トリテルペノイドを含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、２種以下の中性トリテルペノイドを含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、３種以下の中性トリテルペノイドを含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、４種以下の中性トリテルペノイドを含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、５種以下の中性トリテルペノイドを含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、６種以下の中性トリテルペノイドを含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、７種以下の中性トリテルペノイドを含むか、又はそれらからなる。

【００３３】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ、ＮＦ－Ｐ、３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、マスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、β－アミロン、β－アミリン及びゲルマニコールのうちの少なくとも１種を含む。各可能性は別々の実施形態である。

【００３４】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐを含む。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂを含む。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４を含む。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２及びＮＦ－３を含む。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２及びＮＦ－４を含む。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－３及びＮＦ－４を含む。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４を含む。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１及びＮＦ－２を含む。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１を含む。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－２を含む。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－３を含む。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－４を含む。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－Ａを含む。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－Ｂを含む。

【００３５】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐから選択される。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ

－Ａ及びＮＦ－Ｂから選択される。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドはＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４から選択される。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１、ＮＦ－２及びＮＦ－３から選択される。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１、ＮＦ－２及びＮＦ－４から選択される。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１及びＮＦ－２から選択される。

【００３６】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ、ＮＦ－Ｐ、３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、マスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、β－アミロン、β－アミリン及びゲルマニコールから選択される。各可能性は別々の実施形態である。

【００３７】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐから選択される。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂから選択される。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４から選択される。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１、ＮＦ－２及びＮＦ－３から選択される。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１、ＮＦ－２及びＮＦ－４から選択される。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１及びＮＦ－２から選択される。

【００３８】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ、ＮＦ－Ｐ、３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、マスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、β－アミロン、β－アミリン及びゲルマニコールからなる。各可能性は別々の実施形態である。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐからなる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４からなる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１及びＮＦ－２からなる。

【００３９】

いくつかの実施形態において、ＭＡ、ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４を含むか、又は本質的にそれらからなる薬学的有効成分；並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【００４０】

いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂを含むか、又は本質的にそれらからなる薬学的有効成分；並びに及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【００４１】

いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ｐ、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂを含むか、又は本質的にそれらからなる薬学的有効成分；並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【００４２】

いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４を含むか、又は本質的にそれらからなる薬学的有効成分；並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【００４３】

いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１及びＮＦ－２を含むか、又は本質的にそれらからなる薬学的有効成分；並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【００４４】

いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４を含むか、又は本質的にそれらからなる薬学的有効成分；並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【００４５】

いくつかの実施形態において、唯一の薬学的有効成分としてＭＡ、ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ｐ、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂを含むか、又は本質的にそれらからなる薬学的有効成分；並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【００４６】

いくつかの実施形態において、唯一の薬学的有効成分としてＭＡ、ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂを含むか、又は本質的にそれらからなる薬学的有効成分；並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【００４７】

いくつかの実施形態において、唯一の薬学的有効成分としてＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ｐ、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂを含むか、又は本質的にそれらからなる薬学的有効成分；並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【００４８】

いくつかの実施形態において、唯一の薬学的有効成分としてＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂを含むか、又は本質的にそれらからなる薬学的有効成分；並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【００４９】

いくつかの実施形態において、ＭＡ、ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂから本質的になる薬学的有効成分；並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【００５０】

いくつかの実施形態において、ＭＡ、ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４から本質的になる薬学的有効成分；並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【００５１】

いくつかの実施形態において、ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジ

エノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂから本質的になる薬学的有効成分；並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【００５２】

いくつかの実施形態において、ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４から本質的になる薬学的有効成分；並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【００５３】

いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２から本質的になる薬学的有効成分；及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【００５４】

いくつかの実施形態において、唯一の薬学的有効成分としてＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂから本質的になる薬学的有効成分；並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【００５５】

いくつかの実施形態において、唯一の薬学的有効成分としてＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４から本質的になる薬学的有効成分；並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【００５６】

いくつかの実施形態において、唯一の薬学的有効成分としてＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１及びＮＦ－２から本質的になる薬学的有効成分；並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【００５７】

いくつかの実施形態において、少なくとも１種のトリテルペン酸と少なくとも１種の中性トリテルペノイドの組み合わせ、及び薬学的に許容される担体を含む組成物であって、該トリテルペン酸がＭＤＡ、ＩＭＤＡ又はその両方から選択され、該中性トリテルペノイドがＮＦ－１、ＮＦ－２、又はその両方から選択される組成物が提供される。

【００５８】

いくつかの実施形態において、該組成物はさらに、少なくとも１種の追加のトリテルペン酸を含む。いくつかの実施形態において、該追加のトリテルペン酸は、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸、ＯＡ、ＭＡ及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【００５９】

いくつかの実施形態において、該組成物はさらに、少なくとも１種の追加の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該追加の中性トリテルペノイドは、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ、ＮＦ－Ｐ及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【００６０】

いくつかの実施形態において、該組成物はさらに、少なくとも１種の追加の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該追加の中性トリテルペノイドは、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【００６１】

いくつかの実施形態において、該組成物はさらに、ＮＦ－Ｐを含む。

【００６２】

いくつかの実施形態において、該追加の中性トリテルペノイドのうちの少なくとも１種は、ＮＦ－３及びＮＦ－４から選択される。

【００６３】

いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくとも２種の追加の中性トリテルペノイドを含む。

【００６４】

いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸（複数可）は、植物源から得ることができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸のうちのいずれか１種は、植物源から得ることができる。いくつかの実施形態において、少なくとも１種のトリテルペン酸は、植物源から得ることができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイド（複数可）は、植物源から得ることができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドのいずれか１種は、植物源から得ることができる。いくつかの実施形態において、少なくとも１種の中性トリテルペノイドは、植物源から得ることができる。いくつかの実施形態において、該植物源は、マスティックガムを含むことができる。

【００６５】

いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸（複数可）は、化学合成を介して得ることができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸のうちのいずれか１種は、化学合成を介して得ることができる。いくつかの実施形態において、少なくとも１種のトリテルペン酸は、化学合成を介して得ることができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイド（複数可）は、化学合成を介して得ることができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドのいずれか１種は、化学合成を介して得ることができる。いくつかの実施形態において、少なくとも１種の中性トリテルペノイドは、化学合成を介して得ることができる。

【００６６】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される組成物及び／又は化合物の組み合わせは、予想外に驚くほど効率的な方法で治療用途に利用される様々な有益な生物学的活性を示す。より具体的には、本明細書に開示される組成物及び組み合わせは、それに関連する脳卒中及び外傷及び副作用などの病態を治療するのに活性があり、有用であることが示されている。いくつかの実施形態において、脳卒中又は外傷の治療は、病態の回復に関連付けることができる。いくつかの実施形態において、脳卒中又は外傷の治療は、病態によって引き起こされる副作用を低減又は排除することに関連付けられ得る。いくつかの実施形態において、該副作用は、障害、認識機能障害、歩行障害、視覚障害、麻痺、聴覚障害、及びコミュニケーション障害など、又はそれらの組み合わせから選択することができる。

【００６７】

いくつかの実施形態において、脳卒中又は外傷を治療する方法であって、本明細書に開示される組成物を対象に投与することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、それを必要とする対象における脳卒中又は外傷を治療する方法であって、本明細書に開示される治療有効量の組成物を対象に投与することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、本方法は、脳卒中を治療するためのものである。いくつかの実施形態において、本方法は、外傷を治療するためのものである。いくつかの実施形態において、脳卒中又は外傷を治療することは、それに関連する副作用を治療することを含むことができる。

【００６８】

いくつかの実施形態において、該組成物は、例えば、静脈性下腿潰瘍、褥瘡、糖尿病性足部潰瘍、火傷、切断傷、褥瘡性潰瘍（床ずれ）、中間層皮膚ドナー移植、皮膚移植ドナー部位、医療装置の移植部位、噛傷、凍傷の傷、刺し傷、破片の傷、皮膚切除、挫傷、感染症、創傷及び手術創を含む皮膚の創傷を治療するためのものである。

【００６９】

いくつかの実施形態において、該組成物は、組織修復を誘導又は促進するためのものである。本明細書で使用されるように、組織修復は、神経組織を含む組織再生の誘導及び促進を包含する。

【００７０】

いくつかの実施形態において、該組成物は、損傷及び傷害後の組織修復を誘導又は促進するためのものである。いくつかの実施形態において、該損傷又は傷害は、心筋梗塞、肺塞栓症、脳梗塞、末梢動脈閉塞性疾患、ヘルニア、脾臓梗塞、静脈性潰瘍、軸索切断、網膜剥離、感染症及び外科手技からなる群から選択される。

【００７１】

いくつかの実施形態において、該組成物は、動物での寿命延長を誘導又は促進するために使用される。いくつかの実施形態において、該動物は、ヒト、非ヒト哺乳類、鳥類及び魚類の群から選択される。

【００７２】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物を含むキットが提供される。

【００７３】

いくつかの実施形態において、（ａ）少なくとも１種のトリテルペン酸及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物；（ｂ）少なくとも１種の中性トリテルペノイド及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を含むキットが提供される。

【００７４】

いくつかの実施形態において、脳卒中又は外傷を治療するための組成物の調製における、少なくとも１種のトリテルペン酸及び少なくとも１種の中性トリテルペノイドの使用が提供される。

【００７５】

いくつかの実施形態において、組織再生、創傷及び組織修復などのための組成物の調製における、少なくとも１種のトリテルペン酸及び少なくとも１種の中性トリテルペノイドの使用が提供される。いくつかの実施形態において、トリテルペン酸と中性トリテルペノイドの組み合わせは、エッセンシャルオイルを実質的に含まない場合がある。

【００７６】

いくつかの実施形態において、該組成物は、非経口、経皮、経口及び局所からなる群から選択される経路による投与に適する形態であり得る。いくつかの実施形態において、該組成物は、注射による投与に適する形態であり得る。いくつかの実施形態において、該組成物は、皮下、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、動脈内、脳内、脳室内、骨内及び髄腔内からなる群から選択される経路による投与用の非経口製剤である。

【００７７】

いくつかの実施形態において、該組成物は、脳卒中又は外傷の病態に関連する機能障害を治療するために使用される。いくつかの実施形態において、該病態は、外傷又は脳卒中である。いくつかの実施形態において、該外傷又は脳卒中は、麻酔薬などの薬物への曝露に関連している。いくつかの実施形態において、該病態は脳卒中である。いくつかの実施形態において、該病態は外傷である。

【００７８】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される組成物で治療されるべき対象は、ヒト、非ヒト哺乳類及び鳥類の群から選択することができる。

【００７９】

上記の例示的態様及び実施形態に加えて、さらなる態様及び実施形態は、図面を参照して、及び以下の詳細な説明を検討することによって明らかになるであろう。

【００８０】

例示的な実施形態は、参照図面に示されている。図面に示される構成要素及び特徴の寸法は、一般に、提示の便宜及び明確化のために選択されており、必ずしも縮尺通りに示されていない。本明細書に開示される実施形態及び図面は、限定的ではなく例示的とみなされるべきであることが意図される。図面を以下にまとめる。

【図面の簡単な説明】

【００８１】

【図１】ラットにおけるｔＭＣＡＯ脳卒中モデルにおける前肢置き直し試験（ｆｏｒｅｌ

ｉｍｂ－ｐｌａｃｉｎｇ　ｔｅｓｔ）のグループＡ～Ｆ（それぞれのエントリー番号４（グループＡ）；２７（グループＢ）；３１（グループＣ）；２（グループＥ）；２６（グループＦ）における前肢配置差分スコア（ｐｌａｃｅｍｅｎｔ　ｄｅｌｔａ　ｓｃｏｒｅ）を示す棒グラフを示す。グループＤはプラセボ対照である。

【図２】ラットにおけるｔＭＣＡＯ脳卒中モデルにおける神経学的スコア試験のグループＡ～Ｆ（表１Ａの各エントリー番号４（グループＡ）；２７（グループＢ）；３１（グループＣ）；２（グループＥ）；２６（グループＦ）における神経学的スコアリングを示す棒グラフを示す。グループＤはプラセボ対照である。

【図３Ａ】７２時間のデータポイントで正規化した、グルタミン酸処理により誘導された細胞溶解に対する「組み合わせＡ」（表１Ａ、エントリー番号２５）の効果を示すグラフを示す。図３Ａは、グルタミン酸処理の直前の７２時間のデータポイントで正規化した細胞溶解動態曲線を示す。

【図３Ｂ】７２時間のデータポイントで正規化した、グルタミン酸処理により誘導された細胞溶解に対する「組み合わせＡ」（表１Ａ、エントリー番号２５）の効果を示すグラフを示す。図３Ｂは、７２時間の時点から動態の終わりまで計算した細胞溶解動態の曲線下面積（ＡＵＣ）を示す。ビヒクル処理群と比較した＊：ｐ＜０．０５、＊＊：Ｐ＜０．０１、一方向ＡＮＯＶＡの後に、ダネットポストホック試験が続く。

【図４Ａ】７２時間のデータポイントで正規化した、グルタミン酸処理により誘導された細胞溶解に対する「組み合わせＢ」（表１Ａ、エントリー番号３１）の効果を示すグラフを示す。図４Ａは、グルタミン酸処理の直前の７２時間のデータポイントで正規化した細胞溶解動態曲線を示す。

【図４Ｂ】７２時間のデータポイントで正規化した、グルタミン酸処理により誘導された細胞溶解に対する「組み合わせＢ」（表１Ａ、エントリー番号３１）の効果を示すグラフを示す。図４Ｂは、７２時間の時点から動態の終わりまで計算した細胞溶解動態の曲線下面積（ＡＵＣ）を示す。ビヒクル処理群と比較した＊：ｐ＜０．０５、＊＊：Ｐ＜０．０１、一方向ＡＮＯＶＡの後に、ダネットポストホック試験が続く。

【発明を実施するための形態】

【００８２】

本明細書に開示されるように、驚くべきことに、トリテルペン酸と中性トリテルペノイド化合物の組み合わせは、脳卒中又は外傷の治療において高い活性を示し、機能障害などの関連副作用を改善し、及び／又は副作用から回復させるのに有効であることが見出された。また、さらに、これらの組み合わせが、組織再生、創傷及び組織修復などに有効であることが判明した。

【００８３】

トリテルペン酸と中性テルペノイド化合物の特定の組み合わせは、驚くほど強化された治療効果を示す。

【００８４】

定義

本明細書で使用する用語「複数」は、１以上、好ましくは２以上を指す。本明細書で使用する用語「相乗」は、付加的なもの以上を意味する。

【００８５】

本明細書で使用する用語「酸－塩基抽出」は、酸性有機成分（典型的には、有機カルボン酸）及び非酸性有機成分を含有する有機溶媒溶液を、１種以上の塩基性水溶液（複数可）で処理／抽出する手順を指す。その結果、酸性有機成分は、脱プロトン化され、したがって、それらの対応する脱プロトン化イオン性塩形態（典型的には、有機陰イオン性カルボキシレート）に変換され、その結果、前記塩基性水溶液に溶解する。非酸性有機成分は、脱プロトン化されず、したがって、元の有機溶液相に留まる。脱プロトン化酸はまた、特にマルチグラム量が抽出される場合は、中間油層及び／又はエマルジョン層を形成することができる。油層及び／又はエマルジョン層（存在する場合）と共に、酸性成分の脱プロトン化塩形態を含有する塩基性水溶液は、酸性化され、酸性有機成分のプロトン化酸形

態を改良する。これらのプロトン化酸形態（酸性画分）は、酸性化合物の性質に応じて、いくつかの方法で酸性化水溶液から除去することができる。酸性溶液からの酸性画分を除去するための１つのオプションは、適切な有機溶媒に再抽出することによるものである。上記のとおり、以下の実施例１Ａ及び１Ｂは、酸－塩基抽出の非限定的な例を説明する。酸性化水溶液中の酸性化合物の溶解性及び物理的形態に応じて（例えば、酸性画分が、典型的には、分離／沈殿した固体を含む場合）、酸性画分を酸性水溶液の濾過により分離することができる。

【００８６】

上述したように、塩基性水溶液（複数可）で抽出した後に残っている元の有機溶液相は、非酸性有機成分を含有する。マスティックガムの場合、これらの非酸性成分は中性トリテルペノイドからなり、混合物は中性画分と呼ばれる。以下の実施例１Ａ及び１Ｂは、マスティックガムからの特定の酸性画分及び特定の中性画分の分離のための特定の（しかし非限定的な）方法を説明する。

【００８７】

分離された酸性画分及び中性画分から、個々のトリテルペン酸及び中性トリテルペノイドを、カラムクロマトグラフィー及びＨＰＬＣなどの当技術分野で公知の方法を用いて分離することができる。本出願の導入に示したいくつかの参考文献は、マスティックガムからのトリテルペン酸及び中性トリテルペノイドの分離方法の例を含有する。

【００８８】

酸－塩基抽出のための塩基性水溶液の使用の代わりに、イオン交換樹脂の塩基性形態も同様に使用することができる。これらの場合では、イオン交換樹脂との接触時に、酸性有機成分（酸性画分－典型的には、有機カルボン酸）は、樹脂によりそれらの脱プロトン化陰イオン形態（典型的には、有機陰イオン性カルボキシレート）に捕捉される。その後、該樹脂は、初期溶液から除去され、非酸性成分が残る。その後、酸性成分（酸性画分）は、適切な酸性溶液で樹脂を処理することにより樹脂から放出される。酸－塩基抽出のためのイオン交換樹脂の使用は、特にプロセスのスケールアップに適しており、（半）連続抽出プロセスの開発に使用することができる。

【００８９】

上記の酸－塩基抽出及び他の変形の例は、多くのテキスト及び他の刊行物に見出すことができ、当業者には常識であると考えられる。有用なテキストの例としては、「フォーゲルの実用的な有機化学の教科書（Ｖｏｇｅｌ’ｓ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ）」、第５版、１９８９、（１６２～１６３ページ）が挙げられる。

【００９０】

本明細書で使用する用語「純度」は、調製物中の特定の化学化合物の含有量を指し、調製物中の他の化学化合物に対する特定の化学化合物の重量ベース当たりの重量百分率として表される。

【００９１】

本明細書で使用する「テルペン化合物」は、頭から尾の方向で、イソプレン単位（$CH_2C(CH_3)CHCH_2$）を有するイソプレン含有炭化水素を指す。一般に、テルペン炭化水素は、分子式（$(C_5H_8)_n$）を有し、それぞれ１、２、３、４、６及び８個のイソプレン単位を有するヘミテルペン（Ｃ５）、モノテルペン（Ｃ１０）、セスキテルペン（Ｃ１５）、ジテルペン（Ｃ２０）、トリテルペン（Ｃ３０）、及びテトラテルペン（Ｃ４０）を含む。テルペンはさらに、非環式又は環式として分類することができる。

【００９２】

本明細書で使用する「テルペノイド」及び「テルペノイド化合物」は、イソプレン単位に加えて、少なくとも１個の酸素原子を含有するテルペン関連化合物を互換的に指し、したがって、アルコール類、アルデヒド類、ケトン類、エーテル類、限定されないがエステル類などのそのカルボン酸誘導体などを含む。テルペノイドは、テルペンと同様に炭素原子の数に応じて細分化され、したがって、それぞれ１、２、３、４、６及び８個のイソプ

レン単位を有するヘミテルペノイド（Ｃ５）、モノテルペノイド（Ｃ１０）、セスキテルペノイド（Ｃ１５）、ジテルペノイド（Ｃ２０）、トリテルペノイド（Ｃ３０）、及びテトラテルペノイド（Ｃ４０）を含む。テルペノイド骨格は、フラグメント、一般的にはメチル基の消失又はシフトによるイソプレン単位の厳密な加算性が異なり得る。モノテルペノイドの例としては、樟脳、オイゲノール、メントール及びボルネオールが挙げられる。ジテルペノイドの例としては、フィトール、レチノール及びタキソールが挙げられる。トリテルペノイドの例としては、ベツリン酸及びラノステロールが挙げられる。テルペノイドは、非環式であるか、又は１以上の環構造を含有することができる。トリテルペノイドは、非環式であるか、又は１以上の環構造を含有することができる。環は、炭素原子のみを含有することができ、あるいは炭素原子の他に１個以上の酸素原子を含有することができる。一般的な環サイズは、３員環～１０員環の範囲にある。少なくとも２０員環までのより大きな環サイズが可能である。１個以上の環及び１個以上の環サイズが、単一のトリテルペノイド中に存在し得る。トリテルペノイドが１個以上の環を含有する場合に、環は、存在し、１個以上の非環式結合により分離することができる。あるいは、環はアニール型、架橋型、スピロ型又はこれらの型のいずれかの組み合わせの連結を介して直接連結することができる。多重のアニール型、縮合型、架橋型、又はスピロ型の環系が可能である。単独及び多重のアニール型環、架橋型環、縮合型環、スピロ型環の組み合わせが可能である。同じトリテルペノイド中で分離された環と連結された環の組み合わせが可能である。

【００９３】

本明細書で使用する「テルペン酸」は、少なくとも１個のカルボン酸官能基（ＣＯＯＨ）を含有するテルペノイド化合物を指す。テルペン酸はさらに、１以上の他の酸素含有官能基、例えば、限定されないが、ヒドロキシル、ケト、アルデヒド、エーテル（環状及び非環状）、エステル（環状及び非環状）を含有することができる。それらはまた、１個以上のＣ＝Ｃ二重結合を含有することができ、各二重結合は、他のＣ＝Ｃ結合から独立して、シス、トランス、Ｅ型、Ｚ型、並びに一置換、二置換、三置換又は四置換（ビニルＨ置換基を意味しない）の二重結合であり得る。カルボン酸基は、プロトン化形態（ＣＯＯＨ）又は脱プロトン化陰イオン形態（ＣＯＯ$^-$）で存在し得る。

【００９４】

本明細書で使用する「トリテルペン酸」は、少なくとも１個のカルボン酸基を含有するトリテルペノイド化合物を指す。トリテルペン酸はさらに、１以上の他の酸素含有官能基、例えば、限定されないが、ヒドロキシル、ケト、アルデヒド、エーテル（環状及び非環状）並びにエステル（環状及び非環状）を含有することができる。それらはまた、１以上のＣ＝Ｃ二重結合を含有することができ、各二重結合は、他のＣ＝Ｃ結合から独立して、シス型、トランス型、Ｅ型又はＺ型、並びに一置換、二置換、三置換又は四置換（ビニルＨ置換基を意味しない）の二重結合であり得る。カルボン酸基は、プロトン化形態（ＣＯＯＨ）又は脱プロトン化陰イオン形態（ＣＯＯ$^-$）で存在し得る。

【００９５】

本明細書で使用する「中性テルペノイド」は、カルボン酸基を欠くテルペノイド化合物を指す。中性トリテルペノイドは、１以上の他の酸素含有官能基、例えば、限定されないが、ヒドロキシル、ケト、アルデヒド、エーテル（環状及び非環状）並びにエステル（環状及び非環状）を含有することができる。それらはまた、１以上のＣ＝Ｃ二重結合を含有することができ、各二重結合は、他のＣ＝Ｃ結合から独立して、シス型、トランス型、Ｅ型又はＺ型、並びに一置換、二置換、三置換又は四置換（ビニルＨ置換基を意味しない）の二重結合であり得る。

【００９６】

本明細書で使用する「中性トリテルペノイド」は、カルボン酸基を欠くトリテルペノイド化合物を指す。中性トリテルペノイドは、１以上の他の酸素含有官能基、例えば、限定されないが、ヒドロキシル、ケト、アルデヒド、エーテル（環状及び非環状）並びにエステル（環状及び非環状）を含有することができる。それらはまた、１以上のＣ＝Ｃ二重結

合を含有することができ、各二重結合は、他のＣ＝Ｃ結合から独立して、シス型、トランス型、Ｅ型又はＺ型、並びに一置換、二置換、三置換又は四置換（ビニルＨ置換基を意味しない）の二重結合であり得る。

【００９７】

本明細書で使用する「テルペン酸のオリゴマー形態」は、モノマー単位が同じテルペン酸又は異なるテルペン酸のいずれかであり、任意の可能な配置で結合され、限定されないが、Ｃ－Ｃ結合、エステル基若しくはエーテル基などの任意の可能な結合又は官能基を介して一方から他方に連結されているオリゴマーテルペノイド酸を指す。

【００９８】

本明細書で使用する「トリテルペン酸のオリゴマー形態」は、モノマー単位が同じトリテルペン酸又は異なるトリテルペン酸のいずれかであり、任意の可能な配置で結合され、限定されないが、Ｃ－Ｃ結合、エステル基若しくはエーテル基などの任意の可能な結合又は官能基を介して一方から他方に連結されているオリゴマートリテルペノイド酸を指す。

【００９９】

本明細書で使用する用語「マスティック」、「マスティック樹脂」、「ガムマスティック」及び「マスティックガム」は、ウルシ科に分類される任意の樹木からの抽出液として得られる植物樹脂（オレオレジンとしても知られる）を指すために互換的に使用される。ピスタシア属、最も顕著なＰｉｓｔａｃｉａ ｌｅｎｔｉｓｃｕｓ Ｌ．及び、特に、Ｐ．ｌｅｎｔｉｓｃｕｓ Ｌ．ｃｖ．Ｃｈｉａ（ギリシャ島のキオスで栽培される）の栽培品種の木が、収率の高いガムマスティックとして知られている。他の品種には、Ｐ．ｌｅｎｔｉｓｃｕｓ Ｌ．ｖａｒ．ｅｍａｒｇｉｎａｔａ Ｅｎｇｌ．，及びＰ．ｌｅｎｔｉｓｃｕｓ Ｌ．ｖａｒ．ｌａｔｉｆｏｌｉａ Ｃｏｓｓが含まれる。さらなるピスタシアの種には、例えば、Ｐ．ａｔｌａｎｔｉｃａ、Ｐ．ｐａｌｅｓｔｉｎａ、Ｐ．ｓａｐｏｒｔａｅ、Ｐ．ｔｅｒｅｂｉｎｔｈｕｓ、Ｐ．ｖｅｒａ及びＰ．ｉｎｔｅｇｅｒｒｉｍａが含まれる。

【０１００】

本明細書で使用する用語「マスチカジエノン酸（ｍａｓｔｉｃａｄｉｅｎｏｉｃ ａｃｉｄ）」、「マスチカジエノン酸（ｍａｓｔｉｃａｄｉｅｎｏｎｉｃ ａｃｉｄ）」、「マスチカジエノン（ｍａｓｔｉｃａｄｉｅｎｏｉｃ）」及び「マスチカジエノン（ｍａｓｔｉｃａｄｉｅｎｏｎｉｃ）」は、互換的に使用することができる。

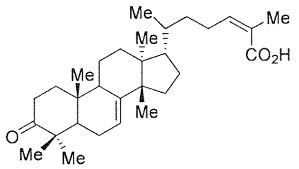
【０１０１】

頻繁に記述され、本出願において言及される化合物の分子構造に対して明確性を提供するために、本出願において使用される名称及び頭字語を有する構造のリストを以下に示す。

【０１０２】

マスチカジエノン酸は２４－Ｚ－マスチカジエノン酸を指し、本出願で使用される頭字語ＭＤＡはこの化合物を指す。２４－Ｚ－マスチカジエノン酸の化学構造は以下の通りである：

【化１】



２４－Ｚ－マスチカジエノン酸（ＭＤＡ）

【０１０３】

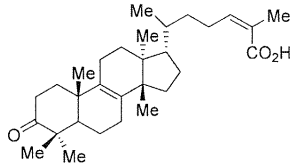
本明細書で使用する用語「イソマスチカジエノン酸（ｉｓｏｍａｓｔｉｃａｄｉｅｎｏｉｃ ａｃｉｄ）」、「イソマスチカジエノン酸（ｉｓｏｍａｓｔｉｃａｄｉｅｎｏｎｉｃ ａｃｉｄ）」、「イソマスチカジエノン（ｉｓｏｍａｓｔｉｃａｄｉｅｎｏｉｃ）」及び「イソマスチカジエノン（ｉｓｏｍａｓｔｉｃａｄｉｅｎｏｎｉｃ）」は、互換的に

使用することができる。

【０１０４】

イソマスチカジエノン酸は２４－Ｚ－イソマスチカジエノン酸を指し、本出願で使用される頭字語ＩＭＤＡはこの化合物を指す。２４－Ｚ－イソマスチカジエノン酸の化学構造は以下の通りである：

【化２】

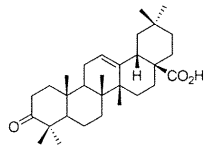


２４－Ｚ－イソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）

【０１０５】

オレアノン酸（ＯＬＮ）は、以下の分子構造を有する：

【化３】

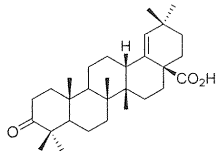


オレアノン酸（ＯＬＮ）

【０１０６】

モロン酸（ＭＯ）は、以下の分子構造を有する：

【化４】

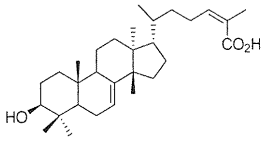


モロン酸（ＭＡ）

【０１０７】

２４－Ｚ－マスチカジエノール酸（ＭＬＡ）は以下の構造を有し、３－ヒドロキシル基はβ－配置を有する：

【化５】

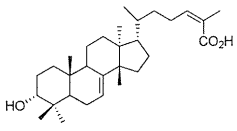


ＭＬＡ

【０１０８】

２４－Ｚ－エピマスチカジエノール酸（エピ－ＭＬＡ）は以下の構造を有し、３－ヒドロキシル基はα－配置を有する：

【化６】

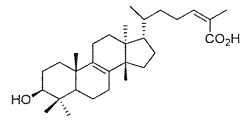


エピ－ＭＬＡ

【０１０９】

２４－Ｚ－イソマスチカジエノール酸（ＩＭＬＡ）は以下の構造を有し、３－ヒドロキシル基はβ－配置を有する：

【化７】

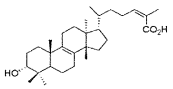


ＩＭＬＡ

【０１１０】

２４－Ｚ－エピ－イソマスチカジエノール酸（エピ－ＩＭＬＡ）は以下の構造を有し、３－ヒドロキシル基はβ－配置を有する：

【化８】

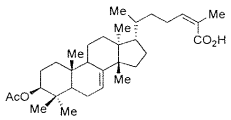


エピ－ＩＭＬＡ

【０１１１】

２４－Ｚ－３－Ｏ－アセチル－マスチカジエノール酸（３－ＯＡｃ－ＭＬＡ）は、以下の分子構造を有する：

【化９】

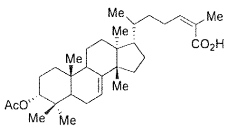


２４－Ｚ－３－Ｏ－アセチル－マスチカジエノール酸

【０１１２】

２４－Ｚ－３－Ｏ－アセチル－エピマスチカジエノール酸（３－ＯＡｃ－エピ－ＭＬＡ）は、以下の分子構造を有する：

【化１０】

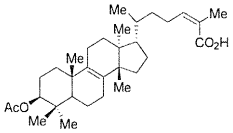


２４－Ｚ－３－Ｏ－アセチル－エピマスチカジエノール酸

【０１１３】

２４－Ｚ－３－Ｏ－アセチル－イソマスチカジエノール酸（３－ＯＡｃ－ＩＭＬＡ）は、以下の分子構造を有する：

【化１１】

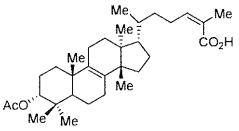


２４－Ｚ－３－Ｏ－アセチル－イソマスチカジエノール酸

【０１１４】

２４－Ｚ－３－Ｏ－アセチル－エピイソマスチカジエノール酸（３－ＯＡｃ－エピ－ＩＭＬＡ）は、以下の分子構造を有する：

【化１２】



２４－Ｚ－３－Ｏ－アセチル－エピイソマスチカジエノール酸

【０１１５】

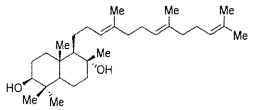
本開示の文脈において、「２４－Ｚ」が任意の上記の化合物名から省略される場合に、言及されるのはこの特定の２４－Ｚ異性体であることは理解されたい。

【０１１６】

用語「ＮＦ－１」は、スキームＩに記載の構造を有する、中性のトリテルペノイド化合物（８Ｒ）－３－β，８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（ミルハノールＣとも呼ばれる）を対象とする：

スキームＩ

【化１３】



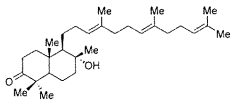
ＮＦ－１

【０１１７】

用語「ＮＦ－２」は、スキームＩＩに記載の構造を有する中性トリテルペノイド化合物（（８Ｒ）－３－オキソ－８－ヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエンを対象とする：

スキームＩＩ

【化１４】



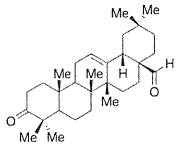
ＮＦ－２

【０１１８】

用語「ＮＦ－３」は、スキームＩＩＩに記載の構造を有する中性トリテルペノイド化合物オレアノンアルデヒドを対象とする：

スキームＩＩＩ

【化１５】



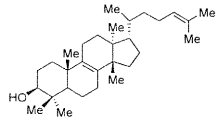
ＮＦ－３

【０１１９】

用語「ＮＦ－４」は、スキームＩＶに記載の構造を有する中性トリテルペノイド化合物チルカロル（ユーホール（Ｅｕｐｈｏｌ）のＣ－２０エピマー）を対象とする：

スキームＩＶ

【化１６】



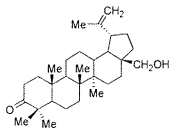
ＮＦ－４

【０１２０】

用語「ＮＦ－Ａ」は、スキームＶに記載の構造を有する中性トリテルペノイド化合物２８－ヒドロキシルプ－２０（２９）－エン－３－オン（ベツロンとも呼ばれる）を対象とする：

スキームＶ

【化１７】



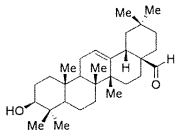
ＮＦ－Ａ

【０１２１】

用語「ＮＦ－Ｂ」は、スキームＶＩに記載の構造を有する中性トリテルペノイド化合物２８－ヒドロキシ－β－アミロン（オレアノンアルコールとも呼ばれる）を対象とする：

スキームＶＩ

【化１８】



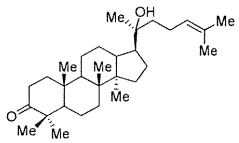
ＮＦ－Ｂ

【０１２２】

用語「ＮＦ－Ｐ」は、スキームＶＩＩに記載の構造を有する中性トリテルペノイド化合物２０－ヒドロキシダンマラ－２４－エン－３－オン（ジプテロカルポールとも呼ばれる）を対象とする：

スキームＶＩＩ

【化１９】



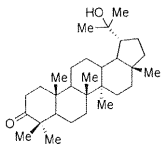
ＮＦ－Ｐ，２０－ヒドロキシダンマラ－２４－エン－３－オン（ＮＦ－Ｐ；ジプテロカルポール）

【０１２３】

マスティックガム中性画分から分離された追加の中性トリテルペノイドは、以下のものである：

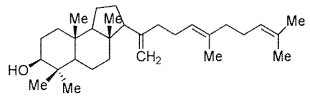
名称：３－β－２０－ジヒドロキシルパン

【化２０】



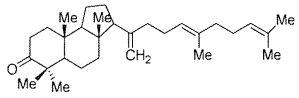
名称：３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン

【化２１】



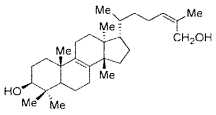
名称：３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン

【化２２】



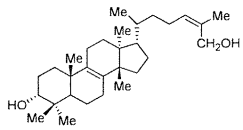
名称：イソマスチカジエンジオール

【化２３】



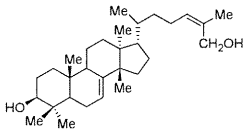
名称：エピ－イソマスチカジエンジオール

【化２４】



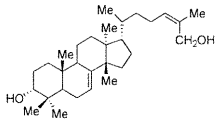
名称：マスチカジエンジオール

【化２５】



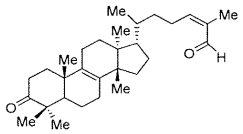
名称：エピ－マスチカジエンジオール

【化２６】



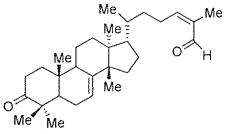
名称：イソマスチカジエノン酸アルデヒド

【化２７】



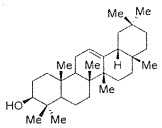
名称：マスチカジエノン酸アルデヒド

【化２８】



名称：β－アミリン

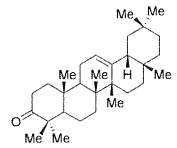
【化２９】



β－アミリン

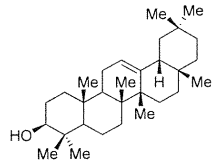
名称：β－アミロン

【化３０】



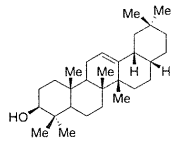
β－アミロン
名称：ゲルマニコール

【化３１】



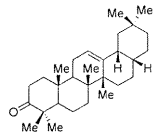
ゲルマニコール
名称：２８－ノル－β－アミリン

【化３２】



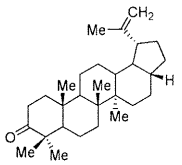
２８－ノル－β－アミリン
名称：２８－ノル－β－アミロン

【化３３】



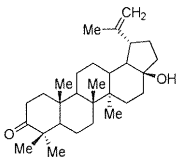
２８－ノル－β－アミロン
名称：３－オキソ－２８－ノルルプ－２０（２９）－エン（２８－ノル－ベツロン）

【化３４】



名称：３－オキソ－２８－ノル－１７－ヒドロキシ－２０（２９）－エン（２８－ノル－１７－ヒドロキシベツロン）

【化３５】



【０１２４】

本明細書で使用する用語「精油」は、植物の葉、茎、花若しくは小枝、又は同じ化学的属性を有する合成化合物由来の揮発油を指す。精油は、通常、植物の匂い又は香味を保有する。各植物精油又はその誘導体は、天然源から抽出するか、又は合成することができる。化学精油は、一般的に、トリテルペン及びトリテルペノイドと比較して分子量が低いモノテルペンとセスキテルペンの混合物又はそのようなテルペノイドの対応する混合物を主要な構成要素として含有する。特に、この基は、アルコール若しくはアルデヒド部分を含

む飽和及び不飽和の非環式モノテルペン又はセスキテルペン、少なくとも１個の酸素化置換基又は側鎖を含有するベンゼノイド芳香族化合物、又は、一般に、１以上の酸素化置換基を保有する６員環を有するモノ炭素環テルペンを含む。マスティック樹脂は、そのような化合物を約２～４％含有する。本明細書で使用する「精油」は、さらに、ラセミ混合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、水和物、塩、溶媒和物、代謝産物、類似体、及び同族体を含むそれらの誘導体を含む。

【０１２５】

本明細書で使用する「実質的に含まない」は、本発明による調製物又は医薬組成物が、一般的に、記載の物質を約５％未満含有することを意味する。例えば、約３％未満、１％未満、０．５％未満、０．１％未満。

【０１２６】

本明細書で使用する用語「から本質的になる」は、特定の病態を治療する製剤又は方法における唯一の活性医薬成分が、特定の実施形態又は特許請求の範囲において具体的に列挙した治療成分であることを意味する。賦形剤及び／又は滑剤などの他の成分の存在は、除外されない。追加の他の薬学的活性剤の存在も、後者が前記病態に対して実際に影響を及ぼさない限り、除外されない。

【０１２７】

本明細書で使用する「治療有効量」は、実質的に、所望の治療効果を誘発するか、促進するか又はもたらす医薬成分の量を指す。

【０１２８】

本明細書で使用する「薬学的に許容される担体」は、共に製剤化される医薬成分の送達及び／又は薬物動態学的特性を増強するために使用されるが、それ自身の治療効果を有しておらず、対象における任意の望ましくない若しくは有害な作用又は有害な反応も誘発しないか、又は引き起こさない希釈剤又はビヒクルを指す。

【０１２９】

本明細書で使用する「薬学的に許容される疎水性担体」は、組成物が溶解若しくは懸濁された疎水性の非極性希釈剤又はビヒクルを指す。

【０１３０】

本明細書で使用する用語「外傷」は、関連組織のいかなる種類の外傷を苦しめるダメージに関する。いくつかの実施形態において、外傷は、外部源からの物理的な害によって引き起こされる生物への損傷又はダメージである。外傷は、長期の身体障害又は死をもたらす可能性があり、感覚を鈍らせるか、又は穿通し得る。

【０１３１】

いくつかの実施形態において、外傷は頭部に関連する。いくつかの実施形態において、外傷は脳に関連する。いくつかの実施形態において、外傷は頭蓋内損傷である。いくつかの実施形態において、外傷は外傷性脳損傷（ＴＢＩ）である。外力が外傷的に脳を損傷するときに、ＴＢＩが生じ得る。ＴＢＩは、損傷の重症度（軽度、中等度、及び重度）、解剖学的特徴、病理学的特徴、及び機構（閉鎖又は貫通している頭部外傷）に基づいて分類される。病変は、軸外（頭蓋骨内であるが脳の外で発生する）又は軸内（脳組織内で発生する）であり得る。ＴＢＩからのダメージは、限定的かつ／又は散在的であり、それぞれ、より一般的な方法で特定の領域に制限されるか、又は拡散され得る。

【０１３２】

本明細書で使用する用語「約」は、本明細書に記載の数値を参照して、記載値±１０％と理解されるべきである。

【０１３３】

トリテルペン酸及び中性トリテルペノイドを含む組成物

いくつかの実施形態において、本発明は、特定のトリテルペン酸及び中性トリテルペノイドを含むか、又はそれらからなる組成物を提供し、これらの組成物は、脳卒中後に引き起こされる障害の治療に、かつ創傷治癒並びに多数の細胞及び組織の再生を促進するのに予想外の相乗治療効果を有することが示されている。

【０１３４】
いくつかの実施形態において、本発明は、特定のトリテルペン酸及び中性トリテルペノイドを含むか、又はそれらからなる組成物を提供し、これらの組成物は、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）などの外傷によって引き起こされるか、又は外傷後の障害の治療において予想外の相乗治療効果を有することが示されている。
【０１３５】
トリテルペン酸及び中性トリテルペノイド化合物は、例えば、マスティックガムなどの植物源から得ることができるか、又は化学合成反応の生成物であり得る。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸及び中性トリテルペノイドのいずれか１種は、生化学反応の生成物又は微生物によって生成される生成物であり得る。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸及び中性トリテルペノイドのいずれか１種は、発酵プロセスの生成物であり得る。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸及び中性トリテルペノイドのいずれか１種は、化学合成と生化学反応の組み合わせによって生成することができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸及び中性トリテルペノイドのいずれか１種は、化学合成と発酵プロセスの組み合わせによって生成することができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸及び中性トリテルペノイドのいずれか１種は、上記のオプションのうちのいずれかの組み合わせによって生成することができる。生化学反応又は微生物プロセスの場合には、生化学剤及び微生物剤は、天然に存在する薬剤であり得るか、又は天然に存在しない改変剤であり得る。これらの薬剤の改変は、例えば、遺伝子工学などの現代の生化学的方法を用いて達成することができる。天然に存在しない前記生化学剤及び微生物剤は、合成生物学の方法を使用して作製することもできる。
【０１３６】
本発明は、トリテルペン酸（複数可）及び中性トリテルペノイド（複数可）を含む開示される医薬組成物の予想外の生物学的及び薬学的特性に関する。トリテルペン酸（複数可）及び中性トリテルペノイド（複数可）の組み合わせは、トリテルペン酸のみ又は中性トリテルペノイドのみを使用することによって得ることができない全体的な薬学的活性をもたらす。
【０１３７】
いくつかの実施形態において、該組成物は、一部が化学的に合成され、一部が植物源に由来する化合物の組み合わせに対応し得る。
【０１３８】
いくつかの実施形態において、該組成物は、各化合物が、独立して、植物源に由来するか、又は上記の化学合成、生化学反応、又は微生物プロセス（例えば、発酵）の生成物であり得る化合物の組み合わせに対応し得る。
【０１３９】
いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書に詳述するように、治療活性を有する少なくとも１種のトリテルペン酸及び少なくとも１種の中性トリテルペノイドを含む組み合わせを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、治療活性を有する少なくとも１種のトリテルペン酸及び少なくとも１種の中性トリテルペノイドを含む組み合わせ、並びに薬学的に許容される担体を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、少なくとも１種のトリテルペン酸、少なくとも１種の中性トリテルペノイド及び薬学的に許容される担体を含む組成物が提供される。
【０１４０】
いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、マスチカジエノン酸（ＭＤＡ）、イソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）、マスチカジエノール酸（ＭＬＡ）、イソマスチカジエノール酸（ＩＭＬＡ）、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸、オレアノン酸（ＯＡ）及びモロン酸（ＭＡ）、又はそれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも１種から選択することができる。各可能性は別々の実施形態である。

【０１４１】
いくつかの実施形態において、ＭＤＡが該トリテルペン酸の１種である場合、ＭＤＡは、トリテルペン酸の総重量の約２～８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＭＤＡは、トリテルペン酸の総重量の約１０～７０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＭＤＡは、トリテルペン酸の総重量の約１５～６０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＭＤＡは、トリテルペン酸の総重量の約２０～５０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＭＤＡは、トリテルペン酸の総重量の約２０～４０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＭＤＡは、トリテルペン酸の総重量の約４０～５０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＭＤＡは、トリテルペン酸の総重量の約５０％を含むことができる。

【０１４２】
いくつかの実施形態において、ＩＭＤＡが該トリテルペン酸の１種である場合、ＩＭＤＡは、トリテルペン酸の総重量の約２～８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＩＭＤＡは、トリテルペン酸の総重量の約１０～７０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＩＭＤＡは、トリテルペン酸の総重量の約１５～６０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＩＭＤＡは、トリテルペン酸の総重量の約２０～５０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＩＭＤＡは、トリテルペン酸の総重量の約２０～４０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＩＭＤＡは、トリテルペン酸の総重量の約４０～５０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＩＭＤＡは、トリテルペン酸の総重量の約５０％を含むことができる。

【０１４３】
いくつかの実施形態において、ＭＬＡが該トリテルペン酸の１種である場合、ＭＬＡは、トリテルペン酸の総重量の約０～８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＭＬＡは、トリテルペン酸の総重量の約０～７０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＭＬＡは、トリテルペン酸の総重量の約０～２５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＭＬＡは、トリテルペン酸の総重量の約０～１５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＭＬＡは、トリテルペン酸の総重量の約８％を含むことができる。

【０１４４】
いくつかの実施形態において、ＩＭＬＡが該トリテルペン酸の１種である場合、ＩＭＬＡは、トリテルペン酸の総重量の約０～８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＩＭＬＡは、トリテルペン酸の総重量の約０～７０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＩＭＬＡは、トリテルペン酸の総重量の約０～２５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＩＭＬＡは、トリテルペン酸の総重量の約０～１５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＩＭＬＡは、トリテルペン酸の総重量の約８％を含むことができる。

【０１４５】
いくつかの実施形態において、ＭＡが該トリテルペン酸の１種である場合、ＭＡは、トリテルペン酸の総重量の約０～８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＭＡは、トリテルペン酸の総重量の約０～７０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＭＡは、トリテルペン酸の総重量の約０～４０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＭＡは、トリテルペン酸の総重量の約０～３０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＭＡは、トリテルペン酸の総重量の約５～２０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＭＡは、トリテルペン酸の総重量の約１２～１５％を含むことができる。

【０１４６】
いくつかの実施形態において、ＯＡが該トリテルペン酸の１種である場合、ＯＡは、トリテルペン酸の総重量の約０～８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＯＡは、トリテルペン酸の総重量の約０～７０％を含むことができる。いくつかの実施

形態において、ＯＡは、トリテルペン酸の総重量の約０～５０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＯＡは、トリテルペン酸の総重量の約５～３５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＯＡは、トリテルペン酸の総重量の約１０～２５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、ＭＡは、トリテルペン酸の総重量の約１８～２０％を含むことができる。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸が該トリテルペン酸の１種である場合、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約０～８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約０～７０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約０～２５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約０～１５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約４～７％を含むことができる。

【０１４８】

いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸が該トリテルペン酸の１種である場合、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約０～８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約０～７０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約０～２５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約０～１５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約４～７％を含むことができる。

【０１４９】

いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチル－エピマスチカジエノール酸が該トリテルペン酸の１種である場合、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約０～８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約０～７０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約０～２５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約０～１５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約４～７％を含むことができる。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸が該トリテルペン酸の１種である場合、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約０～８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約０～７０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約０～２５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約０～１５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸は、トリテルペン酸の総重量の約４～７％を含むことができる。

【０１５１】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、（８Ｒ）－３－β，８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン；ＮＦ－１）、（８Ｒ）－３－オキソ－８－ヒドロキシポ

リポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（ＮＦ－２）、オレアノンアルデヒド（ＮＦ－３）、チルカロル（ＮＦ－４）、２８－ヒドロキシルプ－２０（２９）－エン－３－オン（ＮＦ－Ａ）、２８－ヒドロキシ－β－アミロン（ＮＦ－Ｂ）、２０－ヒドロキシダマール－２４－エン－３－オン（ＮＦ－Ｐ）、３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、β－アミロン、β－アミリン、ゲルマニコール、又はそれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも１種から選択することができる。各可能性は別々の実施形態である。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、（８Ｒ）－３－β，８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン；ＮＦ－１）、（８Ｒ）－３－オキソ－８－ヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（ＮＦ－２）、オレアノンアルデヒド（ＮＦ－３）、チルカロル（ＮＦ－４）、２８－ヒドロキシルプ－２０（２９）－エン－３－オン（ＮＦ－Ａ）、２８－ヒドロキシ－β－アミロン（ＮＦ－Ｂ）、２０－ヒドロキシダマール－２４－エン－３－オン（ＮＦ－Ｐ）、３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、マスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、β－アミロン、β－アミリン、ゲルマニコール、又はそれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも１種から選択することができる。各可能性は別々の実施形態である。

【０１５３】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、（８Ｒ）－３－β，８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン；ＮＦ－１）、（８Ｒ）－３－オキソ－８－ヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（ＮＦ－２）、オレアノンアルデヒド（ＮＦ－３）、チルカロル（ＮＦ－４）、２８－ヒドロキシルプ－２０（２９）－エン－３－オン（ＮＦ－Ａ）、２８－ヒドロキシ－β－アミロン（ＮＦ－Ｂ）、３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、β－アミロン、β－アミリン、ゲルマニコール、又はそれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも１種から選択することができる。各可能性は別々の実施形態である。

【０１５４】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、（８Ｒ）－３－β，８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン；ＮＦ－１）、（８Ｒ）－３－オキソ－８－ヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（ＮＦ－２）、オレアノンアルデヒド（ＮＦ－３）、チルカロル（ＮＦ－４）、２８－ヒドロキシルプ－２０（２９）－エン－３－オン（ＮＦ－Ａ）、２８－ヒドロキシ－β－アミロン（ＮＦ－Ｂ）、３－β－ヒドロキシ－１

３－α－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、マスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、β－アミロン、β－アミリン、ゲルマニコール、又はそれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも１種から選択することができる。各可能性は別々の実施形態である。

【０１５５】

いくつかの実施形態において、ＮＦ－１が該中性トリテルペノイドの１種である場合、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－１の量は、約０％～約８０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－１の量は、約０％～約５０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－１の量は、約５％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－１の量は、約９％～約１３％の範囲であり得る。

【０１５６】

いくつかの実施形態において、ＮＦ－２が該中性トリテルペノイドの１種である場合、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－２の量は、約０％～約８０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－２の量は、約０％～約５０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－２の量は、約５％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－２の量は、約９％～約１３％の範囲であり得る。

【０１５７】

いくつかの実施形態において、ＮＦ－３が該中性トリテルペノイドの１種である場合、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－３の量は、約０％～約８０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－３の量は、約０％～約５０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－３の量は、約５％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－３の量は、約９％～約１３％の範囲であり得る。

【０１５８】

いくつかの実施形態において、ＮＦ－４が該中性トリテルペノイドの１種である場合、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－４の量は、約０％～約８０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－４の量は、約０％～約５０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－４の量は、約５％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－４の量は、約９％～約１３％の範囲であり得る。

【０１５９】

いくつかの実施形態において、ＮＦ－Ｐが該中性トリテルペノイドの１種である場合、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ｐの量は、約０％～約５０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ｐの量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ｐの量は、約０％～約７％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ｐの量は、約６％～約７％の範囲であり得る。

【０１６０】

いくつかの実施形態において、ＮＦ－Ａが該中性トリテルペノイドの１種である場合、

中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ａの量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ａの量は、約０％～約１５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ａの量は、約０％～約６％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ａの量は、約４％～約６％の範囲であり得る。

【０１６１】

いくつかの実施形態において、ＮＦ－Ｂが該中性トリテルペノイドの１種である場合、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ｂの量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ｂの量は、約０％～約１５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ｂの量は、約０％～約６％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ｂの量は、約４％～約６％の範囲であり得る。

【０１６２】

いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、該組成物の全有効成分の約１％～約８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、該組成物の全有効成分の約１０％～約８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、該組成物の全有効成分の約２０％～約８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、該組成物の全有効成分の約３０％～約７０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、該組成物の全有効成分の約３５％～約６５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、該組成物の全有効成分の約４０％～約６０％を含むことができる。

【０１６３】

いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約０．０１％～約８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約０．０１％～約５０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約０．０１％～約１０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約０．１％～約１０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約０．５％～約４％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約１％～約３．５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約１．５％～約３％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約１．７５％～約２．７５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約２％～約２．５％を含むことができる。

【０１６４】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、該組成物の全有効成分の約１％～約８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、該組成物の全有効成分の約１０％～約８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、該組成物の全有効成分の約２０％～約８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、該組成物の全有効成分の約３０％～約７０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、該組成物の全有効成分の約３５％～約６５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、該組成物の全有効成分の約４０％～約６０％を含むことができる。

【０１６５】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約０．０１％～約８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは

、全組成物の約０．０１％～約５０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約０．０１％～約１０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約０．１％～約１０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約０．５％～約４％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約１％～約３．５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約１．５％～約３％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約１．７５％～約２．７５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約２％～約２．５％を含むことができる。

【０１６６】

いくつかの実施形態において、該組み合わせは、トリテルペン酸としてＭＤＡ及びＩＭＤＡのうちの少なくとも１種、並びに中性トリテルペノイドとしてＮＦ－１及びＮＦ－２のうちの少なくとも１種を含む。

【０１６７】

いくつかの実施形態において、該組み合わせは、トリテルペン酸としてＭＤＡ及びＩＭＤＡのうちの少なくとも１種、並びに中性トリテルペノイドとしてＮＦ－１及びＮＦ－２のうちの少なくとも１種を含むことができる。

【０１６８】

いくつかの実施形態において、該組み合わせは、トリテルペン酸として少なくともＭＤＡ及び中性トリテルペノイドとして少なくともＮＦ－１を含むことができる。

【０１６９】

いくつかの実施形態において、該組み合わせは、トリテルペン酸として少なくともＭＤＡ及び中性トリテルペノイドとして少なくともＮＦ－２を含むことができる。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、該組み合わせは、トリテルペン酸として少なくともＩＭＤＡ及び中性トリテルペノイドとして少なくともＮＦ－１を含むことができる。

【０１７１】

いくつかの実施形態において、該組み合わせは、トリテルペン酸として少なくともＩＭＤＡ及び中性トリテルペノイドとして少なくともＮＦ－２を含むことができる。

【０１７２】

いくつかの実施形態において、該組み合わせは、トリテルペン酸として少なくともＭＤＡ及びＩＭＤＡ並びに中性トリテルペノイドとして少なくともＮＦ－１及びＮＦ－２を含むことができる。

【０１７３】

いくつかの実施形態において、該組み合わせは、トリテルペン酸として少なくともＭＤＡ及びＩＭＤＡ並びに中性トリテルペノイドとして少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４を含むことができる。いくつかの実施形態において、該組み合わせは、トリテルペン酸として少なくともＭＤＡ及びＩＭＤＡ並びに中性トリテルペノイドとして少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ、ＮＦ－Ｐを含むことができる。いくつかの実施形態において、該組み合わせは、トリテルペン酸として少なくともＭＤＡ及びＩＭＤＡ並びに中性トリテルペノイドとして少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、及びＮＦ－Ｂを含むことができる。いくつかの実施形態において、該組み合わせは、トリテルペン酸として少なくともＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＤＡ及びＩＭＬＡ並びに中性トリテルペノイドとして少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４を含むことができる。いくつかの実施形態において、該組み合わせは、トリテルペン酸として少なくともＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＤＡ及びＩＭＬＡ並びに中性トリテルペノイドとして少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐを含むことができる。いくつかの実施形態において、該組み合わせは、トリテルペン酸として少なくともＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＤＡ及びＩＭＬＡ並

びに中性トリテルペノイドとして少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂを含むことができる。そのような組成物は、予想外に相乗効果を示し、それによって、該化合物の組み合わせは、脳卒中及び／又は外傷などの病態の治療、並びに組織再生、創傷並びに組織修復に顕著に改善された治療効果を示す。

【０１７４】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１及び少なくとも１種の追加の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－２及び少なくとも１種の追加の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２及び少なくとも１種の追加の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該追加の中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、該追加の中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂからなる群から選択される。各可能性は別々の実施形態である。いくつかの実施形態において、該追加の中性トリテルペノイドは、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ、及びＮＦ－Ｐからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、該追加の中性トリテルペノイドは、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、該追加の中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、該追加の中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、該追加の中性トリテルペノイドは、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、該追加の中性トリテルペノイドは、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、該追加の中性トリテルペノイドは、ＮＦ－３及びチルカロルＮＦ－４から選択される。これらの化合物のいくつかの様々な組み合わせは、脳卒中及び外傷などの様々な機能障害の治療に、並びに皮膚創傷の治癒及び組織修復の促進に予想外の相乗効果を示す。

【０１７５】

いくつかの実施形態において、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐのうちの少なくとも１種に加えて、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸、ＯＡ及びＭＡのうちの少なくとも１種を含む組成物が提供される。各可能性は本発明の別々の実施形態である。

【０１７６】

いくつかの実施形態において、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂのうちの少なくとも１種に加えて、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸、ＯＡ及びＭＡのうちの少なくとも１種を含む組成物が提供される。各可能性は本発明の別々の実施形態である。

【０１７７】

いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４のうちの少なくとも１種に加えて、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＯＡ及びＭＡのうちの少なくとも１種を含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４のうちの少なくとも１種に加えて、ＭＤＡ及びＩＭＤＡのうちの少なくとも１種を含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐのうちの少なくとも

１種に加えて、ＭＤＡ及びＩＭＤＡのうちの少なくとも１種を含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂのうちの少なくとも１種に加えて、ＭＤＡ及びＩＭＤＡのうちの少なくとも１種を含む。いくつかの実施形態において、該組成物はさらに、薬学的に許容される担体を含むことができる。各可能性は本発明の別々の実施形態である。

【０１７８】

いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸、ＯＡ及びＭＡのうちの少なくとも１種に加えて、ＮＦ－１及びＮＦ－２のうちの少なくとも１種；並びにＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐのうちの少なくとも１種を含む組成物が提供される。

【０１７９】

いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸、ＯＡ及びＭＡのうちの少なくとも１種に加えて、ＮＦ－１及びＮＦ－２のうちの少なくとも１種；並びにＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂのうちの少なくとも１種を含む組成物が提供される。

【０１８０】

いくつかの実施形態において、ＮＦ－１、ＮＦ－２を含み、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸のうちの少なくとも１種；ＯＡ、ＭＡ、並びにＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐのうちの少なくとも１種を含む組成物が提供される。

【０１８１】

いくつかの実施形態において、ＮＦ－１、ＮＦ－２を含み、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸のうちの少なくとも１種；ＯＡ、ＭＡ、並びにＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂのうちの少なくとも１種を含む組成物が提供される。

【０１８２】

いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＯＡ及びＭＡのうちの少なくとも１種、並びにＮＦ－３及びＮＦ－４のうちの少なくとも１種に加えて、ＮＦ－１及びＮＦ－２のうちの少なくとも１種を含む組成物が提供される。

【０１８３】

いくつかの実施形態において、マスチカジエノン酸ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＯＡ及びＭＡのうちの少なくとも１種、並びにＮＦ－３及びＮＦ－４のうちの少なくとも１種に加えて、ＮＦ－１及びＮＦ－２を含む組成物が提供される。

【０１８４】

いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ及びＩＭＬＡのうちの少なくとも１種、並びにＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐのうちの少なくとも１種に加えて、ＮＦ－１及びＮＦ－２のうちの少なくとも１種を含む組成物が提供される。

【０１８５】

いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ及びＩＭＬＡのうちの少なくとも１種、並びにＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂのうちの少なくとも１種に加えて、ＮＦ－１及びＮＦ－２のうちの少なくとも１種を含む組成物が提供される。

【０１８６】
いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ及びＩＭＬＡのうちの少なくとも１種、並びにＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐのうちの少なくとも１種に加えて、ＮＦ－１及びＮＦ－２を含む組成物が提供される。
【０１８７】
いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ及びＩＭＬＡのうちの少なくとも１種、並びにＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂのうちの少なくとも１種に加えて、ＮＦ－１及びＮＦ－２を含む組成物が提供される。
【０１８８】
いくつかの実施形態において、マスチカジエノン酸ＭＤＡ及びＩＭＤＡのうちの少なくとも１種に加えて、ＮＦ－１及びＮＦ－２のうちの少なくとも１種；並びにＮＦ－３及びＮＦ－４のうちの少なくとも１種を含む組成物が提供される。
【０１８９】
いくつかの実施形態において、ＭＤＡ及びＩＭＤＡのうちの少なくとも１種に加えて、ＮＦ－１及びＮＦ－２；並びにＮＦ－３及びＮＦ－４のうちの少なくとも１種を含む組成物が提供される。
【０１９０】
いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＯＡ及びＭＡのうちの少なくとも１種、並びにＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐのうちの少なくとも１種に加えて、ＮＦ－１及びＮＦ－２のうちの少なくとも１種を含む組成物が提供される。
【０１９１】
いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＯＡ及びＭＡのうちの少なくとも１種、並びにＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂのうちの少なくとも１種に加えて、ＮＦ－１及びＮＦ－２のうちの少なくとも１種を含む組成物が提供される。
【０１９２】
いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＯＡ及びＭＡのうちの少なくとも１種、並びにＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐのうちの少なくとも１種に加えて、ＮＦ－１及びＮＦ－２を含む組成物が提供される。
【０１９３】
いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＯＡ及びＭＡのうちの少なくとも１種、並びにＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂのうちの少なくとも１種に加えて、ＮＦ－１及びＮＦ－２を含む組成物が提供される。
【０１９４】
いくつかの実施形態において、マスチカジエノン酸ＭＤＡ及びＩＭＤＡのうちの少なくとも１種に加えて、ＮＦ－１及びＮＦ－２のうちの少なくとも１種；並びにＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐのうちの少なくとも１種を含む組成物が提供される。
【０１９５】
いくつかの実施形態において、マスチカジエノン酸ＭＤＡ及びＩＭＤＡのうちの少なくとも１種に加えて、ＮＦ－１及びＮＦ－２のうちの少なくとも１種；並びにＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂのうちの少なくとも１種を含む組成物が提供される。
【０１９６】
いくつかの実施形態において、ＭＤＡ及びＩＭＤＡのうちの少なくとも１種並びにＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐのうちの少なくとも１種に加えて、Ｎ

Ｆ－１及びＮＦ－２を含む組成物が提供される。
【０１９７】
いくつかの実施形態において、ＭＤＡ及びＩＭＤＡのうちの少なくとも１種並びにＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂのうちの少なくとも１種に加えて、ＮＦ－１及びＮＦ－２を含む組成物が提供される。
【０１９８】
いくつかの実施形態において、ＭＤＡ及びＩＭＤＡのうちの少なくとも１種に加えて、ＮＦ－１及びＮＦ－２を含む組成物が提供される。
【０１９９】
いくつかの実施形態において、該組成物は、１５以下のトリテルペノイドを含むことができる。いくつかの実施形態において、該組成物は、１４以下のトリテルペノイドを含むことができる。いくつかの実施形態において、該組成物は、１３以下のトリテルペノイドを含むことができる。いくつかの実施形態において、該組成物は、１２以下のトリテルペノイドを含むことができる。いくつかの実施形態において、該組成物は、１１以下のトリテルペノイドを含むことができる。いくつかの実施形態において、該組成物は、１０以下トリテルペノイドを含むことができる。いくつかの実施形態において、該組成物は、多くて９以下トリテルペノイドを含むことができる。いくつかの実施形態において、該組成物は、８以下のトリテルペノイドを含むことができる。いくつかの実施形態において、該組成物は、７以下のトリテルペノイドを含むことができる。いくつかの実施形態において、該組成物は、６以下のトリテルペノイドを含むことができる。
【０２００】
いくつかの実施形態において、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐのうちの少なくとも１種に加えて、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸のうちの少なくとも１種；ＯＡ及びＭＡを含む組み合わせが提供される。各可能性は本発明の別々の実施形態である。いくつかの実施形態において、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂのうちの少なくとも１種に加えて、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸のうちの少なくとも１種；ＯＡ及びＭＡを含む組み合わせが提供される。各可能性は本発明の別々の実施形態である。いくつかの実施形態において、該組み合わせは、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４のうちの少なくとも１種に加えて、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＯＡ及びＭＡのうちの少なくとも１種を含む。いくつかの実施形態において、該組み合わせは、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４の少なくとも１種に加えて、ＭＤＡ及びＩＭＤＡのうちの少なくとも１種を含む。いくつかの実施形態において、該組み合わせは、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐのうちの少なくとも１種に加えて、ＭＤＡ及びＩＭＤＡのうちの少なくとも１種を含む。いくつかの実施形態において、該組み合わせは、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂのうちの少なくとも１種に加えて、ＭＤＡ及びＩＭＤＡのうちの少なくとも１種を含む。いくつかの実施形態において、該組み合わせはさらに、薬学的に許容される担体を含むことができる。
【０２０１】
いくつかの実施形態において、該組成物はさらに、３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジ

ヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエンからなる群から選択される少なくとも１種の中性トリテルペノイドを含む。各可能性は本発明の別々の実施形態である。

【０２０２】

いくつかの実施形態において、該組成物はさらに、３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、マスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエンからなる群から選択される少なくとも１種の中性トリテルペノイドを含む。各可能性は本発明の別々の実施形態である。

【０２０３】

いくつかの実施形態において、２種以上のトリテルペン酸を含む組成物において、そのような組成物中に存在する場合、ＩＭＤＡ及びＭＤＡは、約１：１ｗ／ｗの比で存在する。

【０２０４】

いくつかの実施形態において、２種以上のトリテルペン酸を含む組成物において、そのような組成物中に存在する場合、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡは、それぞれ約１：１：０．２：０．２（５：５：１：１）ｗ／ｗの比で存在する。

【０２０５】

いくつかの実施形態において、そのような組成物中に存在する場合、ＩＭＤＡ、ＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４は、それぞれ約１：１：０．５：０．５：０．５：０．３３（６：６：３：３：３：２）ｗ／ｗの比で存在する。

【０２０６】

いくつかの実施形態において、そのような組成物中に存在する場合、ＩＭＤＡ、ＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ｐ、ＮＦ－Ａ、及びＮＦ－Ｂは、それぞれ約１：１：０．５：０．５：０．５：０．３３：０．３３：０．２５：０．２５（１２：１２：６：６：６：４：４：３：３）ｗ／ｗの比で存在する。

【０２０７】

いくつかの実施形態において、そのような組成物中に存在する場合、ＩＭＤＡ、ＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、及びＮＦ－Ｂは、それぞれ約１：１：０．５：０．５：０．５：０．３３：０．２５：０．２５（１２：１２：６：６：６：４：４：３：３）ｗ／ｗの比で存在する。

【０２０８】

いくつかの実施形態において、そのような組成物中に存在する場合、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４は、それぞれ約１：１：１：０．６７（３：３：３：２）ｗ／ｗの比で存在する。

【０２０９】

いくつかの実施形態において、そのような組成物中に存在する場合、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ｐ、ＮＦ－Ａ、及びＮＦ－Ｂは、それぞれ約１：１：１：０．６７：０．６７：０．５：０．５（６：６：６：４：４：３：３）の比で存在する。

【０２１０】

いくつかの実施形態において、そのような組成物中に存在する場合、ＩＭＤＡ、ＭＤＡ、ＮＦ－１及びＮＦ－２は、それぞれ約１：１：０．５：０．５（２：２：１：１）ｗ／ｗの比で存在する。

【０２１１】

いくつかの実施形態において、そのような組成物中に存在する場合、ＩＭＤＡ、ＭＤＡ、ＯＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチル－イソマスチカジエ

ノール酸、ＮＦ－１及びＮＦ－２は、それぞれ約２：２：０．７５：０．７５：１．５：１：１：１：０．６７ｗ／ｗの比で存在する。

【０２１２】

いくつかの実施形態において、そのような組成物中に存在する場合、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、及びＮＦ－Ｂは、それぞれ約１：１：１：０．６７：０．５：０．５（６：６：６：４：４：３：３）の比で存在する。

【０２１３】

いくつかの実施形態において、該組成物はさらに、β－アミロン、β－アミリン及びゲルマニコールからなる群から選択される少なくとも１種の中性トリテルペノイドを含む。各可能性は本発明の別々の実施形態である。

【０２１４】

いくつかの実施形態において、該組成物はさらに、オレアノール酸、ウルソン酸及びウルソール酸からなる群から選択される少なくとも１種のトリテルペン酸を含むことができる。各可能性は本発明の別々の実施形態である。

【０２１５】

いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸（複数可）は、植物源から得ることができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸のうちのいずれか１種は、植物源から得ることができる。いくつかの実施形態において、少なくとも１種のトリテルペン酸は、植物源から得ることができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイド（複数可）は、植物源から得ることができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドのうちのいずれか１種は、植物源から得ることができる。いくつかの実施形態において、少なくとも１種の中性トリテルペノイドは、植物源から得ることができる。いくつかの実施形態において、該植物源は、マスティックガムを含むことができる。

【０２１６】

いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸及び／又は中性トリテルペノイドのうちのいずれか１種は、天然源から分離され得るか、又は化学合成の生成物であり得る。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸及び／又は中性トリテルペノイドは、天然源から分離され得るか、又は化学合成の生成物であり得る。

【０２１７】

いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸及び中性トリテルペノイドのうちのいずれか１種は、生化学反応の生成物又は微生物によって生成される生成物であり得る。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸及び中性トリテルペノイドのうちのいずれか１種は、発酵プロセスの生成物であり得る。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸及び中性トリテルペノイドのうちのいずれか１種は、化学合成と生化学反応の組み合わせによって生成することができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸及び中性トリテルペノイドのうちのいずれか１種は、化学合成と発酵プロセスの組み合わせによって生成することができる。いくつかの実施形態において、トリテルペン酸及び中性トリテルペノイドのうちのいずれか１種は、上記のオプションのいずれかの組み合わせによって生成することができる。生化学反応又は微生物プロセスの場合には、生化学剤及び微生物剤は、天然に存在する物質であるか、又は天然に存在しない改変剤であり得る。これらの薬剤の改変は、例えば、遺伝子工学などの現代の生化学的方法を用いて達成することができる。天然に存在しない前記生化学剤及び微生物剤は、合成生物学の方法を使用して作製することもできる。

【０２１８】

いくつかの実施形態において、天然源から得ることは、天然源から分離すること含むことができる。いくつかの実施形態において、該天然源からの分離は、個々の化合物（複数可）又は化合物のグループ（複数可）としての分離を含むことができる。いくつかの実施形態において、該天然源は、樹脂、ガム、葉、枝、根、花、種子、芽、樹皮、ナッツ及び根からなる群から選択される植物材料を含むことができる。各可能性は別々の実施形態である。いくつかの実施形態において、該天然源は、少なくとも１種の植物から抽出された

樹脂を含むことができる。いくつかの実施形態において、該天然源は、マスティックガムを含むことができる。

【０２１９】

いくつかの実施形態において、該天然源は、少なくとも１種の植物を含むことができる。いくつかの実施形態において、該植物は、ウルシ科に分類することができる。いくつかの実施形態において、該植物は、カイノキ属（複数可）及び／又はＳｃｈｉｎｕｓ属に分類される少なくとも１種の植物を含むことができる。いくつかの実施形態において、カイノキ属は、Ｐ．ｌｅｎｔｉｓｃｕｓ、Ｐ．ａｔｌａｎｔｉｃａ、Ｐ．ｐａｌｅｓｔｉｎａ、Ｐ．ｓａｐｏｒｔａｅ、Ｐ．ｔｅｒｅｂｉｎｔｈｕｓ、Ｐ．ｖｅｒａ、Ｐ．ｉｎｔｅｇｅｒｒｉｍａ、及びＰ．ｌｅｎｔｉｓｃｕｓ　Ｌからなる群から選択される種を含むことができる。各可能性は別々の実施形態である。いくつかの実施形態において、カイノキ属は、Ｐｉｓｔａｃｉａ　Ｌｅｎｔｉｓｃｕｓ　Ｌ．種を含むことができる。いくつかの実施形態において、Ｓｃｈｉｎｕｓは、コショウボク（Ｓ．ｍｏｌｌｅ）種を含むことができる。いくつかの実施形態において、カイノキ属は、Ｐｉｓｔａｃｉａ　Ｌｅｎｔｉｓｃｕｓ　ｖａｒ．Ｃｈｉａ種を含むことができる。

【０２２０】

いくつかの実施形態において、該トリテルペノイドは、

（ａ）マスティックガムを極性有機溶媒で処理する工程；

（ｂ）前記極性有機溶媒に可溶性画分を分離する工程；

（ｃ）必要に応じて、前記極性有機溶媒を除去する工程；

（ｄ）工程（ｂ）又は（ｃ）で得られた可溶性画分を非極性有機溶媒で処理する工程；

（ｅ）前記非極性有機溶媒中の可溶性画分を分離する工程；

（ｆ）必要に応じて、前記非極性有機溶媒を除去する工程；

（ｇ）工程（ｆ）で得られた画分を第１の有機溶媒に溶解する工程；

（ｈ）中性トリテルペノイドを含有する第１の有機溶液に加えて、脱プロトン化塩形態のトリテルペン酸及び中間油相又はエマルジョン相を含有する塩基性水性画分を得るために、工程（ｇ）又は（ｅ）で得られた溶液を塩基性水溶液で処理する工程；

（ｉ）第１の有機溶液から前記塩基性水性画分及び中間油相／エマルジョン相を分離する工程；

（ｊ）工程（ｉ）で得られた塩基性水性画分及びエマルジョンを酸で酸性化する工程；

（ｋ）工程（ｊ）で得られた酸性画分を第２の有機溶媒で抽出する工程；

（ｌ）必要に応じて、工程（ｋ）で得られた有機画分と乾燥剤とを接触させる工程；

（ｍ）工程（ｊ）、（ｋ）又は（ｌ）のいずれかで得られた画分から第２の有機溶媒、乾燥剤及び／又は過剰の酸を除去することで、分離された酸性画分を提供する工程；

（ｎ）工程（ｉ）から第１の有機溶液を取得し、必要に応じて、それと乾燥剤とを接触させる工程；並びに

（ｏ）第１の有機溶媒及び乾燥剤を除去することで、分離された中性画分を提供する工程、

のうちの１以上を含むか、又はそれらからなるプロセスによって得ることができる。

【０２２１】

個々のトリテルペン酸は、工程（ｍ）で得られた分離酸性画分からクロマトグラフィー分離によって得ることができる。個々の中性トリテルペノイドは、工程（ｏ）で得られた分離中性画分からクロマトグラフィー分離によって得ることができる。

【０２２２】

次いで、所望の医薬組成物を得るために、個々に得られたトリテルペン酸及び中性トリテルペノイドは、必要に応じて混合することができる。

【０２２３】

いくつかの実施形態において、少なくとも１種のトリテルペン酸と少なくとも１種の中性トリテルペノイドの組み合わせ、及び薬学的に許容される担体を含む組成物であって、該トリテルペン酸がＭＤＡ、ＩＭＤＡ又はその両方から選択され、該中性トリテルペノイ

ドがＮＦ－１、ＮＦ－２、又はその両方から選択される組成物が提供される。
【０２２４】
いくつかの実施形態において、該組成物はＭＤＡを含む。いくつかの実施形態において、該組成物はＩＭＤＡを含む。いくつかの実施形態において、該組成物はＭＤＡ及びＩＭＤＡを含む。
【０２２５】
いくつかの実施形態において、該組成物はさらに、少なくとも１種の追加のトリテルペン酸を含む。いくつかの実施形態において、該追加のトリテルペン酸は、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸、ＯＡ、ＭＡ及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。
【０２２６】
いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくとも２種の追加のトリテルペン酸を含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくとも３種の追加のトリテルペン酸を含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくとも４種の追加のトリテルペン酸を含む。
【０２２７】
いくつかの実施形態において、該組成物はさらに、少なくとも１種の追加の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該追加の中性トリテルペノイドは、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ、ＮＦ－Ｐ及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。
【０２２８】
いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくとも２種の追加の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくとも３種の追加の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくとも４種の追加の中性トリテルペノイドを含む。
【０２２９】
いくつかの実施形態において、該組成物はさらに、少なくとも１種の追加の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該追加の中性トリテルペノイドは、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。
【０２３０】
いくつかの実施形態において、該組成物はさらに、ＮＦ－Ｐを含む。いくつかの実施形態において、該追加の中性トリテルペノイドのうちの少なくとも１種は、ＮＦ－３、ＮＦ－４又はその両方から選択される。
【０２３１】
いくつかの実施形態において、薬学的有効成分としてＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４、並びに薬学的に許容される担体から本質的になる医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、薬学的有効成分としてＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐ；並びに薬学的に許容される担体から本質的になる医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、薬学的有効成分としてＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂ；並びに薬学的に許容される担体から本質的になる医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、薬学的有効成分としてＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐ；並びに薬学的に許容される担体から本質的になる医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、薬学的有効成分としてＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂ；並びに薬学的に許容される担体から本質的になる医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、薬学的有効成分としてＭＡ、ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカ

ジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４；並びに薬学的に許容される担体から本質的になる医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、薬学的有効成分としてＭＡ、ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐ；並びに薬学的に許容される担体から本質的になる医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、薬学的有効成分としてＭＡ、ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂ；並びに薬学的に許容される担体から本質的になる医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、ＭＡ、ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂ；並びに薬学的に許容される担体から本質的になる薬学的有効成分を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、ＭＡ、ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４；並びに薬学的に許容される担体から本質的になる薬学的有効成分を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂ；並びに薬学的に許容される担体から本質的になる薬学的有効成分を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、ＯＡ、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４；並びに薬学的に許容される担体から本質的になる薬学的有効成分を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２；並びに薬学的に許容される担体から本質的になる薬学的有効成分を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、唯一の薬学的有効成分としてＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂ；並びに薬学的に許容される担体から本質的になる薬学的有効成分を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、唯一の薬学的有効成分としてＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４；並びに薬学的に許容される担体から本質的になる薬学的有効成分を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、唯一の薬学的有効成分としてＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＮＦ－１及びＮＦ－２；並びに薬学的に許容される担体から本質的になる薬学的有効成分を含む医薬組成物が提供される。

【０２３２】

トリテルペン酸、中性トリテルペノイド、追加のトリテルペン酸及び／又は追加の中性トリテルペノイドのうちのいずれか１種は、マスティックガムなどの天然源から分離することができるか、又は化学合成の生成物であり得る。

【０２３３】

いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸、ＯＡ、ＭＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ）、及びＮＦ－Ｐのうちのいずれか１種は、化学合成の生成物であり得る。いくつかの実施形態において、少なくとも１種のトリテルペン酸のうちのいずれか１種及び少なくとも１種の中性トリテルペノイドは、化学合成の生成物であり得る。

【０２３４】

いくつかの実施形態において、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸、ＯＡ、

ＭＡ、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂのうちのいずれか１種は、化学合成の生成物であり得る。いくつかの実施形態において、少なくとも１種のトリテルペン酸及び少なくとも１種の中性トリテルペノイドのうちのいずれか１種は、化学合成の生成物であり得る。

【０２３５】

本発明の組成物を得るのに有用な植物種には、限定されないが、カイノキ属のものが含まれる。カイノキ属の有用種には、限定されないが、Ｐ．ｌｅｎｔｉｓｃｕｓ、Ｐ．ｌｅｎｔｉｓｃｕｓ Ｌ．ｌａｔｉｆｏｌｉｕｓ Ｃｏｓｓ．、Ｐ．ｌｅｎｔｉｓｃｕｓ ｖａｒ．Ｃｈｉａ、Ｐ．ａｔｌａｎｔｉｃａ、Ｐ．ｐａｌｅｓｔｉｎａ、Ｐ．ｓａｐｏｒｔａｅ、Ｐ．ｔｅｒｅｂｉｎｔｈｕｓ、Ｐ．ｖｅｒａ及びＰ．ｉｎｔｅｇｅｒｒｉｍａが含まれる。

【０２３６】

トリテルペン酸及び中性トリテルペノイドの正確な化学構造を決定する分析方法には、核磁気共鳴（例えば、^{1}Ｈ－ＮＭＲ及び^{13}Ｃ－ＮＭＲ）、様々な質量分析法（例えば、ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ）、ＨＰＬＣ、液体クロマトグラフィー－質量分析法（ＬＣ－ＭＳ；ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ、ＵＶ－ＶＩＳ分光法、ＩＲ及びＦＴ－ＩＲ分析法）などの組み合わせ法並びに当技術分野で周知の他の方法が含まれる。

【０２３７】

いくつかの実施形態において、該組成物には、少なくとも１種のトリテルペン酸及び少なくとも１種の中性トリテルペノイドが含まれる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、マスチカジエノン酸（ＭＤＡ）、イソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）、マスチカジエノール酸（ＭＬＡ）、イソマスチカジエノール酸（ＩＭＬＡ）、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸、オレアノン酸（ＯＡ）、モロン酸（ＭＡ）、又はそれらの任意の組み合わせを含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（ＮＦ－１）、（８Ｒ）－３－オキソ－８－ヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（ＮＦ－２）、オレアノンアルデヒド（ＮＦ－３）、チルカロル（ＮＦ－４）、２８－ヒドロキシルプ－２０（２９）－エン－３－オン（ＮＦ－Ａ）、２８－ヒドロキシ－β－アミロン（ＮＦ－Ｂ）、２０－ヒドロキシダマール－２４－エン－３－オン（ＮＦ－Ｐ）又はそれらの任意の組み合わせを含むことができる。

【０２３８】

いくつかの実施形態において、該組成物には、少なくとも１種のトリテルペン酸及び少なくとも１種の中性トリテルペノイドが含まれる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、マスチカジエノン酸（ＭＤＡ）、イソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）、マスチカジエノール酸（ＭＬＡ）、イソマスチカジエノール酸（ＩＭＬＡ）、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸、オレアノン酸（ＯＡ）、モロン酸（ＭＡ）、又はそれらの任意の組み合わせを含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（ＮＦ－１）、（８Ｒ）－３－オキソ－８－ヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン（ＮＦ－２）、オレアノンアルデヒド（ＮＦ－３）、チルカロル（ＮＦ－４）、２８－ヒドロキシルプ－２０（２９）－エン－３－オン（ＮＦ－Ａ）、２８－ヒドロキシ－β－アミロン（ＮＦ－Ｂ）又はそれらの任意の組み合わせを含むことができる。

【０２３９】

いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸、少なくともマスチカジエノン酸（ＭＤＡ）及びイソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、少なくともマスチカジエノン酸（ＭＤＡ）、イソマス

チカジエノン酸（ＩＭＤＡ）、マスチカジエノール酸（ＭＬＡ）及びイソマスチカジエノール酸（ＩＭＬＡ）を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１及びＮＦ－２を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐを含むことができる。

【０２４０】

いくつかの実施形態において、該少なくとも１種のトリテルペン酸は、マスチカジエノン酸（ＭＤＡ）であるか、又はそれからなる。いくつかの実施形態において、該少なくとも１種のトリテルペン酸は、イソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）であるか、又はそれからなる。いくつかの実施形態において、該少なくとも１種のトリテルペン酸は、マスチカジエノン酸（ＭＤＡ）及びイソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）からなり得る。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、少なくともマスチカジエノン酸（ＭＤＡ）及びイソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、少なくともマスチカジエノン酸（ＭＤＡ）、イソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）、マスチカジエノール酸（ＭＬＡ）及びイソマスチカジエノール酸（ＩＭＬＡ）を含むことができる。

【０２４１】

いくつかの実施形態において、該少なくとも１種の中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１であるか、又はそれからなる。いくつかの実施形態において、該少なくとも１種の中性トリテルペノイドは、ＮＦ－２であるか、又はそれからなる。いくつかの実施形態において、該少なくとも１種の中性トリテルペノイドは、ＮＦ－１及びＮＦ－２からなり得る。いくつかの実施形態において、該少なくとも１種の中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１及びＮＦ－２を含むことができる。いくつかの実施形態において、該少なくとも１種の中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４を含むことができる。いくつかの実施形態において、該少なくとも１種の中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂを含むことができる。いくつかの実施形態において、該少なくとも１種の中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐを含むことができる。

【０２４２】

いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、少なくともマスチカジエノン酸（ＭＤＡ）及びイソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、少なくともマスチカジエノン酸（ＭＤＡ）、イソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）、マスチカジエノール酸（ＭＬＡ）及びイソマスチカジエノール酸（ＩＭＬＡ）を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、少なくともマスチカジエノン酸（ＭＤＡ）、イソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸（３－ＯＡｃ－ＭＬＡ）及び３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸（３－ＯＡｃ－ＩＭＬＡ）を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、少なくともマスチカジエノン酸（ＭＤＡ）、イソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸（３－ＯＡｃ－エピ－ＭＬＡ）及び３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸（３－ＯＡｃ－エピ－ＩＭＬＡ）を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、少なくともマスチカジエノン酸（ＭＤＡ）、イソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸（３－ＯＡｃ－ＭＬＡ）、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸（３－ＯＡｃ－ＩＭＬＡ）、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸（３－ＯＡｃ－エピ－ＭＬＡ）及び３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸（３－ＯＡｃ－エピ－ＩＭＬＡ）を含むことができる。いくつかの実施形態において、中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１及びＮＦ－２を含むことができる。い

くつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂを含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２及びＮＦ－４を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２及びＮＦ－３を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－３及びＮＦ－４を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１及びＮＦ－３を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１及びＮＦ－４を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－２及びＮＦ－３を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－２及びＮＦ－４を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂを含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂを含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－２、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂを含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１及びＮＦ－Ａを含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－２及びＮＦ－Ａを含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１及びＮＦ－Ｂを含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－２及びＮＦ－Ｂを含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２及びＮＦ－Ａを含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２及びＮＦ－Ｂを含むことができる。

【０２４３】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、７以下の中性トリテルペノイドから本質的になる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、６以下の中性トリテルペノイドから本質的になる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、５以下の中性トリテルペノイドから本質的になる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、４以下の中性トリテルペノイドから本質的になる。

【０２４４】

いくつかの実施形態において、該追加の中性トリテルペノイドは、６以下の中性トリテルペノイドから本質的になる。いくつかの実施形態において、該追加的な中性トリテルペノイドは、５以下の中性トリテルペノイドから本質的になる。いくつかの実施形態において、該追加的な中性トリテルペノイドは、４以下の中性トリテルペノイドから本質的になる。いくつかの実施形態において、該追加的な中性トリテルペノイドは、３以下の中性トリテルペノイドから本質的になる。いくつかの実施形態において、該追加的な中性トリテルペノイド２以下の中性トリテルペノイドから本質的になる。

【０２４５】

いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、８以下のトリテルペン酸から本質的になる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、７以下のトリテルペン酸から本質的になる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、６以下のトリテルペン酸から本質的になる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、５以下のトリテルペン酸から本質的になる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、４以下のトリテルペン酸から本質的になる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、３以下のトリテルペン酸から本質的になる。いくつかの実施形態において、該

トリテルペン酸は、２以下のトリテルペン酸から本質的になる。

【０２４６】

いくつかの実施形態において、該組成物は、１５以下のトリテルペノイドから本質的になる。いくつかの実施形態において、該組成物は、１４以下のトリテルペノイドから本質的になる。いくつかの実施形態において、該組成物は、１３以下のトリテルペノイドから本質的になる。いくつかの実施形態において、該組成物は、１２以下のトリテルペノイドから本質的になる。いくつかの実施形態において、該組成物は、１１以下のトリテルペノイドから本質的になる。いくつかの実施形態において、該組成物は、１０以下のトリテルペノイドから本質的になる。いくつかの実施形態において、該組成物は、９以下のトリテルペノイドから本質的になる。いくつかの実施形態において、該組成物は、８以下のトリテルペノイドから本質的になる。いくつかの実施形態において、該組成物は、７以下のトリテルペノイドから本質的になる。いくつかの実施形態において、該組成物は、６以下のトリテルペノイドから本質的になる。そのような組成物は、予想外に相乗効果を示し、それによって、該化合物の組み合わせは、脳卒中の治療、創傷治癒並びに多数の細胞及び組織の再生に著しく改善された治療効果を示す。

【０２４７】

いくつかの実施形態において、該組成物は、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、ＯＡ、ＭＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸及び３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸から選択される少なくとも２種のトリテルペン酸を含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、ＯＡ、ＭＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸及び３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸から選択される少なくとも２種のトリテルペン酸を含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ及びＩＭＬＡから選択される少なくとも２種のトリテルペン酸を含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、及びＭＬＡから選択される少なくとも２種のトリテルペン酸を含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ及びＩＭＬＡから選択される少なくとも２種のトリテルペン酸を含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくともＭＤＡ及びＩＭＤＡを含む。

【０２４８】

いくつかの実施形態において、該組成物は、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、ＯＡ、ＭＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸及び３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸から選択される少なくとも３種のトリテルペン酸を含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、ＯＡ、ＭＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸及び３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸から選択される少なくとも３種のトリテルペン酸を含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ及びＩＭＬＡから選択される少なくとも３種のトリテルペン酸を含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくともＭＤＡ、ＩＭＤＡ、及びＭＬＡを含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくともＭＤＡ、ＩＭＤＡ及びＩＭＬＡを含む。

【０２４９】

いくつかの実施形態において、該組成物は、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、ＯＡ、ＭＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルエピマスチカジエノール酸、３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸及び３－Ｏ－アセチルエピイソマスチカジエノール酸から選択される少なくとも４種のトリテルペン酸を含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ、ＩＭＬＡ、ＯＡ、ＭＡ、３－Ｏ－アセチルマスチカジエノール酸及び３－Ｏ－アセチルイソマスチカジエノール酸から選択される少なくとも４種のトリテルペン酸を含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくともＭＤＡ、ＩＭＤＡ、ＭＬＡ及びＩＭＬＡを含む。

【０２５０】
いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ、ＮＦ－Ｐ、３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、β－アミロン、β－アミリン及びゲルマニコールから選択される少なくとも２種の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ、３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、マスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、β－アミロン、β－アミリン及びゲルマニコールから選択される少なくとも２種の中性トリテルペノイドを含む。各可能性は別々の実施形態である。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐから選択される少なくとも２種の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂから選択される少なくとも２種の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４から選択される少なくとも２種の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２及びＮＦ－３から選択される少なくとも２種の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２及びＮＦ－４から選択される少なくとも２種の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくともＮＦ－１及びＮＦ－２を含む。

【０２５１】
いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ、ＮＦ－Ｐ、３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、β－アミロン、β－アミリン及びゲルマニコールから選択される少なくとも３種の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ、３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、マスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、β－アミロン、β－アミリン及びゲルマニコールから選択される少なくとも３種の中性トリテルペノイドを含む。各可能性は別々の実施形態である。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐから選択される少なくとも３種の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該組成物

は、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂから選択される少なくとも３種の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４から選択される少なくとも３種の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２及びＮＦ－３を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２及びＮＦ－４を含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－３及びＮＦ－４を含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくともＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４を含む。

【０２５２】

いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ、ＮＦ－Ｐ、３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、マスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、β－アミロン、β－アミリン及びゲルマニコールから選択される少なくとも４種の中性トリテルペノイドを含む。各可能性は別々の実施形態である。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ、３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン、２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン、２８－オキソ－ルペン－３－オン、２８－ノル－β－アミロン、イソマスチカジエノン酸アルデヒド、イソマスチカジエンジオール、マスチカジエンジオール、オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）、３－β－２０－ジヒドロキシルパン、マスチカジエノン酸アルデヒド、３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン、β－アミロン、β－アミリン及びゲルマニコールから選択される少なくとも４種の中性トリテルペノイドを含む。各可能性は別々の実施形態である。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ及びＮＦ－Ｂから選択される少なくとも４種の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３、ＮＦ－４、ＮＦ－Ａ、ＮＦ－Ｂ及びＮＦ－Ｐから選択される少なくとも４種の中性トリテルペノイドを含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、少なくともＮＦ－１、ＮＦ－２、ＮＦ－３及びＮＦ－４を含む。

【０２５３】

いくつかの実施形態において、トリテルペン酸と中性トリテルペノイドの組み合わせは、精油を実質的に含まない場合がある。

【０２５４】

いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、該組成物の全有効成分の約１％～約８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、該組成物の全有効成分の約１０％～約８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、該組成物の全有効成分の約２０％～約８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、該組成物の全有効成分の約３０％～約７０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、該組成物の全有効成分の約３５％～約６５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、該組成物の全有効成分の約４０％～約６０％を含むことができる。

【０２５５】

いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約０．０１％～約８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約０．０１％～約５０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテル

ペン酸は、全組成物の約０．０１％～約１０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約０．１％～約１０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約０．５％～約４％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約０．１％～約０．５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約０．１％～約１．０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約０．１％～約２％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約１％～約３．５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約１．５％～約３％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約１．７５％～約２．７５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該トリテルペン酸は、全組成物の約２％～約２．５％を含むことができる。

【０２５６】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、該組成物の全有効成分の約１％～約８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、該組成物の全有効成分の約１０％～約８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、該組成物の全有効成分の約２０％～約８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、該組成物の全有効成分の約３０％～約７０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、該組成物の全有効成分の約３５％～約６５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、該組成物の全有効成分の約４０％～約６０％を含むことができる。

【０２５７】

いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約０．０１％～約８０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約０．０１％～約５０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約０．０１％～約１０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約０．１％～約１０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約０．５％～約４％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約０．１％～約０．５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約０．１％～約１．０％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約０．１％～約２％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約１％～約３．５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約１．５％～約３％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約１．７５％～約２．７５％を含むことができる。いくつかの実施形態において、該中性トリテルペノイドは、全組成物の約２％～約２．５％を含むことができる。

【０２５８】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための組成物は、本明細書に記載の治療有効量の少なくとも１種のトリテルペン酸及び少なくとも１種の中性トリテルペノイド、並びに薬学的に許容される担体を含む。いくつかの実施形態において、該担体は疎水性である。

【０２５９】

いくつかの実施形態において、該薬学的に許容される担体は、疎水性担体を含むことができる。いくつかの実施形態において、該疎水性担体は、少なくとも１種の油を含むことができる。いくつかの実施形態において、該油は、鉱油、植物油及びそれらの組み合わせからなる群から選択することができる。いくつかの実施形態において、該植物油は、綿実油、オリーブ油、アーモンド油、カノーラ油、ヤシ油、トウモロコシ油、ブドウ種子油、

ピーナッツ油、サフラン油、ゴマ油、大豆油、及びそれらの組み合わせからなる群から選択することができる。いくつかの実施形態において、該植物油は、「ＮＦ」（国民医薬品）グレードの生成物、又は「ＵＳＦ」（米国薬局方）グレードの生成物のいずれかとして入手することができる市販品である。いくつかの実施形態において、該鉱物油は、軽質鉱油であり得る。いくつかの実施形態において、該疎水性担体は、少なくとも１種のワックスを含むことができる。いくつかの実施形態において、該疎水性担体は、少なくとも１種の油と少なくとも１種のワックスの組み合わせを含むことができる。

【０２６０】

用語「鉱油」は、石油の蒸留から得られる無色透明、ほぼ無臭、及び無味の液体を指す。鉱油は、白色油、白色鉱物油、流動ワセリン、流動パラフィン又は白色パラフィン油とも呼ばれ得る。いくつかの実施形態において、該鉱油は、「ＮＦ」（国民医薬品集）グレードの生成物又は「ＵＳＰ」（米国薬局方）グレードの生成物のいずれかとして得ることができる市販品の軽鉱油である。本発明で使用するための鉱油は、芳香族化合物及び他の不飽和化合物を含まないことが好ましい。

【０２６１】

薬学的に許容される担体は、代替的に又は加えて、油代替品を含むことができる。油代替品には、少なくとも１０個の炭素原子を有するアルカン（例えば、イソヘキサデカン）、安息香酸エステル類、脂肪族エステル、面皰を生じない（ｎｏｎｃｏｍｏｄｏｇｅｎｉｃ）エステル、揮発性シリコーン化合物（例えば、シクロメチコン）、及び揮発性シリコーン代替物が含まれる。安息香酸エステルの例としては、C_{12}～C_{15}のアルキルベンゾエート、イソステアリルベンゾエート、２－エチルヘキシルベンゾエート、ジプロピレングリコールベンゾエート、オクチルドデシルベンゾエート、ステアリルベンゾエート、及びベヘニルベンゾエートが挙げられる。脂肪族エステルの例としては、C_{12}～C_{15}のアルキルオクトノエート（ｏｃｔｏｎｏａｔｅ）及びジオクチルマレエートが挙げられる。面皰を生じないエステルの例としては、イソノナン酸イソノニル、イソノナン酸イソデシル、ジイソステアリルダイマージリノール酸、プロピオン酸アラキジル、及びイソノナン酸イソトリデシルが挙げられる。

【０２６２】

シクロメチコンは、スプレーディスペンサーからの吐出に適する組成物の作製を補助するために担体中に含めることができる蒸発シリコーンである。さらに、その蒸発特性により、シクロメチコンは、それが噴霧される表面、例えば、創傷部位上で製剤を保持し、固定するのを補助することができる。

【０２６３】

該疎水性担体はさらに、少なくとも１種のワックスを含むことができる。ワックスには、例えば、蜜蝋、植物ワックス、サトウキビワックス、鉱物ワックス、及び合成ワックスが含まれる。植物ワックスには、例えば、カルナバ、キャンデリラ、オウリキュリー及びホホバワックスが含まれる。鉱物ワックスには、例えば、パラフィンワックス、亜炭ワックス、マイクロクリスタリンワックス及びオゾケライトが含まれる。合成ワックスには、例えば、ポリエチレンワックスが含まれる。

【０２６４】

トリテルペン酸と中性トリテルペノイドの異なる組み合わせの様々な製剤及びその調製を、本明細書に開示する。本発明の医薬組成物は、その意図した目的を達成する任意の手段によって投与することができる。例えば、投与は、例えば、皮下、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、動脈内、子宮内、尿道内、心臓内、脳内、脳室内、腎内、肝内、腱内、骨内、鞘内、経皮、膣、直腸、吸入、鼻腔内、眼、耳及び頬側の投与経路などの、例えば、経口、非経口、局所、経皮経路によるものであり得る。

【０２６５】

該投与は、加えて、例えば、経皮的にそれらの送達を補助するために、エレクトロポレーション、又は超音波処理などの技術又は手段を含むことができる。使用することができる他の技術には、例えば、高周波の又は加圧式スプレー塗布が含まれる。

【０２６６】
投与される投薬量は、対象の年齢、健康状態、及び体重、併用治療の使用、もしあれば、治療の頻度、及び所望の効果の性質に依存し得る。任意の単位剤形における本発明のトリテルペノイド量は、治療上有効な量を含み、レシピエント対象、投与の経路及び頻度に依存して変化し得る。
【０２６７】
いくつかの実施形態において、ＭＡが該組成物中の成分の１種である場合、全組成物のうちのＭＡの量は、約０％～約１５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＭＡの量は、約０％～約７．５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＭＡの量は、約０％～約２．５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＭＡの量は、約０％～約１％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＭＡの量は、約０％～約０．３％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＭＡの量は、約０．３％であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＭＡの量は、約０％～約５０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＭＡの量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＭＡの量は、約０％～約８％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＭＡの量は、約６％～約８％の範囲であり得る。
【０２６８】
いくつかの実施形態において、ＯＡが該組成物中の成分の１種である場合、全組成物のうちのＯＡの量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＯＡの量は、約０％～約１０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＯＡの量は、約０％～約５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＯＡの量は、約０％～約１％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＯＡの量は、約０％～約０．５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＯＡの量は、約０．５％であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＯＡの量は、約０％～約５０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＯＡの量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＯＡの量は、約０％～約１１％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＯＡの量は、約９％～約１１％の範囲であり得る。
【０２６９】
いくつかの実施形態において、ＭＤＡが該組成物中の成分の１種である場合、全組成物のうちのＭＤＡの量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＭＤＡの量は、約０％～約１０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＭＤＡの量は、約０％～約５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＭＤＡの量は、約０％～約２．５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＭＤＡの量は、約０．５％～約１％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＭＤＡの量は、約０％～約５０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＭＤＡの量は、約５％～約３５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＭＤＡの量は、約１０％～約２６％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＭＤＡの量は、約２０％～約２６％の範囲であり得る。
【０２７０】
いくつかの実施形態において、ＩＭＤＡが該組成物中の成分の１種である場合、全組成物のうちのＩＭＤＡの量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＩＭＤＡの量は、約０％～約１０％の範囲であり得る。いくつ

かの実施形態において、全組成物のうちのＩＭＤＡの量は、約０％～約５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＩＭＤＡの量は、約０％～約２．５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＩＭＤＡの量は、約０．６％～約１％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＩＭＤＡの量は、約０％～約５０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＩＭＤＡの量は、約５％～約３５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＩＭＤＡの量は、約１２％～約２６％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＩＭＤＡの量は、約２０％～約２６％の範囲であり得る。

【０２７１】

いくつかの実施形態において、ＭＬＡが該組成物中の成分の１種である場合、全組成物のうちのＭＬＡの量は、約０％～約１０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＭＬＡの量は、約０％～約３％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＭＬＡの量は、約０％～約１％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＭＬＡの量は、約０％～約０．５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＭＬＡの量は、約０％～約０．２％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＭＬＡの量は、約０．２％であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＭＬＡの量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＭＬＡの量は、約０％～約１５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＭＬＡの量は、約０％～約４％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＭＬＡの量は、約４％であり得る。

【０２７２】

いくつかの実施形態において、ＩＭＬＡが該組成物中の成分の１種である場合、全組成物のうちのＩＭＬＡの量は、約０％～約１０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＩＭＬＡの量は、約０％～約３％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＩＭＬＡの量は、約０％～約１％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＩＭＬＡの量は、約０％～約０．５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＩＭＬＡの量は、約０％～約０．２％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＩＭＬＡの量は、約０．２％であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＩＭＬＡの量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＩＭＬＡの量は、約０％～約１５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＩＭＬＡの量は、約０％～約４％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＩＭＬＡの量は、約４％であり得る。

【０２７３】

いくつかの実施形態において、３－ＯＡｃ－ＭＬＡが該組成物中の成分の１種である場合、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－ＭＬＡの量は、約０％～約１５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－ＭＬＡの量は、約０％～約５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－ＭＬＡの量は、約０％～約３％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－ＭＬＡの量は、約０％～約１％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－ＭＬＡの量は、約０％～約０．２％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－ＭＬＡの量は、約０．２％であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－ＭＬＡの量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－ＭＬＡの量は、約０％～約１５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３

－ＯＡｃ－ＭＬＡの量は、約０％～約１０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－ＭＬＡの量は、約０％～約５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－ＭＬＡの量は、約３％であり得る。

【０２７４】

いくつかの実施形態において、３－ＯＡｃ－ＩＭＬＡが該組成物中の成分の１種である場合、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－ＩＭＬＡの量は、約０％～約１５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－ＩＭＬＡの量は、約０％～約５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－ＩＭＬＡの量は、約０％～約３％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－ＩＭＬＡの量は、約０％～約１％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－ＩＭＬＡの量は、約０％～約０．２％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－ＩＭＬＡの量は、約０．２％であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－ＩＭＬＡの量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－ＩＭＬＡの量は、約０％～約１５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－ＩＭＬＡの量は、約０％～約１０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－ＩＭＬＡの量は、約０％～約５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－ＩＭＬＡの量は、約３％であり得る。

【０２７５】

いくつかの実施形態において、３－ＯＡｃ－エピ－ＭＬＡが該組成物中の成分の１種である場合、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－エピ－ＭＬＡの量は、約０％～約１５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－エピ－ＭＬＡの量は、約０％～約５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－エピ－ＭＬＡの量は、約０％～約３％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－エピ－ＭＬＡの量は、約０％～約１％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－エピ－ＭＬＡの量は、約０％～約０．２％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－エピ－ＭＬＡの量は、約０．２％であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－エピ－ＭＬＡの量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－エピ－ＭＬＡの量は、約０％～約１５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－エピ－ＭＬＡの量は、約０％～約１０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－エピ－ＭＬＡの量は、約０％～約５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－エピ－ＭＬＡの量は、約３％であり得る。

【０２７６】

いくつかの実施形態において、３－ＯＡｃ－エピ－ＩＭＬＡが該組成物中の成分の１種である場合、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－エピ－ＩＭＬＡの量は、約０％～約１５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－エピ－ＩＭＬＡの量は、約０％～約５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－エピ－ＩＭＬＡの量は、約０％～約３％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－エピ－ＩＭＬＡの量は、約０％～約１％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－エピ－ＩＭＬＡの量は、約０％～約０．２％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちの３－ＯＡｃ－エピ－ＩＭＬＡの量は、約０．２％であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－エピ－ＩＭ

ＬＡの量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－エピ－ＩＭＬＡの量は、約０％～約１５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－エピ－ＩＭＬＡの量は、約０％～約１０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－エピ－ＩＭＬＡの量は、約０％～約５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対する３－ＯＡｃ－エピ－ＩＭＬＡの量は、約３％であり得る。

【０２７７】

いくつかの実施形態において、マスチカジエノン酸（ＭＤＡ）の量は、約０．０５％～約２０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、イソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）の量は、約０．０５％～約２０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、オレアノン酸（ＯＡ）の量は、約０．０５％～約２０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、マスチカジエノン酸（ＭＤＡ）の量は、約０．１％～約１０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、イソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）の量は、約０．１％～約１０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、オレアノン酸（ＯＡ）の量は、約０．１％～約１０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、マスチカジエノン酸（ＭＤＡ）の量は、約０．５％～約１２％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、イソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）の量は、約０．５％～約１２％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、オレアノン酸（ＯＡ）の量は、約０．５％～約１２％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、マスチカジエノン酸（ＭＤＡ）の量は、約０．５％～約１５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、イソマスチカジエノン酸（ＩＭＤＡ）の量は、約０．５％～約１５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、オレアノン酸（ＯＡ）の量は、約０．５％～約１５％の範囲であり得る。

【０２７８】

いくつかの実施形態において、ＮＦ－１が該組成物中の成分の１種である場合、全組成物のうちのＮＦ－１の量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－１の量は、約０％～約１０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－１の量は、約０％～約５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－１の量は、約０％～約１％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－１の量は、約０．５％であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－１の量は、約０％～約５０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－１の量は、約５％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－１の量は、約９％～約１３％の範囲であり得る。

【０２７９】

いくつかの実施形態において、ＮＦ－２が該組成物中の成分の１種である場合、全組成物のうちのＮＦ－２の量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－２の量は、約０％～約１０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－２の量は、約０％～約５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－２の量は、約０％～約１％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－２の量は、約０．５％であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－２の量は、約０％～約５０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－２の量は、約５％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－２の量は、約９％～約１３％の範囲であり得る。

【０２８０】

いくつかの実施形態において、ＮＦ－３が該組成物中の成分の１種である場合、全組成

物のうちのＮＦ－３の量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－３の量は、約０％～約１０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－３の量は、約０％～約５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－３の量は、約０％～約１％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－３の量は、約０．５％であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－３の量は、約０％～約５０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－３の量は、約５％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－３の量は、約９％～約１３％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－３の量は、約１０～１２％の範囲であり得る。

【０２８１】

いくつかの実施形態において、ＮＦ－４が該成物中の成分の１種である場合、全組成物のうちのＮＦ－４の量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－４の量は、約０％～約１０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－４の量は、約０％～約５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－４の量は、約０％～約１％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－４の量は、約０．３３％であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－４の量は、約０％～約５０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－４の量は、約２．５％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－４の量は、約６％～約９％の範囲であり得る。

【０２８２】

いくつかの実施形態において、ＮＦ－Ｐが該組成物中の成分の１種である場合、全組成物のうちのＮＦ－Ｐの量は、約０％～約１５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－Ｐの量は、約０％～約７．５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－Ｐの量は、約０％～約２．５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－Ｐの量は、約０％～約１％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－Ｐの量は、約０％～約０．３３％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－Ｐの量は、約０．３３％であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ｐの量は、約０％～約５０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ｐの量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ｐの量は、約０％～約７％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ｐの量は、約６％～約７％の範囲であり得る。

【０２８３】

いくつかの実施形態において、ＮＦ－Ａが該組成物中の成分の１種である場合、全組成物のうちのＮＦ－Ａの量は、約０％～約１０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－Ａの量は、約０％～約３％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－Ａの量は、約０％～約１％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－Ａの量は、約０％～約０．５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－Ａの量は、約０％～約０．２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－Ａの量は、約０．２５％であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ａの量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ａの量は、約０％～約１５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ａの量は、約０％～約６％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテル

ペノイドの総量に対するＮＦ－Ａの量は、約４％～約６％の範囲であり得る。
【０２８４】
いくつかの実施形態において、ＮＦ－Ｂが該組成物中の成分の１種である場合、全組成物のうちのＮＦ－Ｂの量は、約０％～約１０％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－Ｂの量は、約０％～約３％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－Ｂの量は、約０％～約１％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－Ｂの量は、約０％～約０．５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－Ｂの量は、約０％～約０．２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、全組成物のうちのＮＦ－Ｂの量は、約０．２５％であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ｂの量は、約０％～約２５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ｂの量は、約０％～約１５％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ｂの量は、約０％～約６％の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、トリテルペノイドの総量に対するＮＦ－Ｂの量は、約４％～約６％の範囲であり得る。
【０２８５】
いくつかの実施形態において、該薬学的に許容される担体は、疎水性担体を含むことができる。いくつかの実施形態において、該疎水性担体は、少なくとも１種の油を含むことができる。いくつかの実施形態において、該油は、鉱油、植物油及びそれらの組み合わせからなる群から選択することができる。いくつかの実施形態において、該植物油は、綿実油、オリーブ油、アーモンド油、カノーラ油、ヤシ油、トウモロコシ油、ブドウ種子油、ピーナッツ油、サフラン油、ゴマ油、大豆油、及びそれらの組み合わせからなる群から選択することができる。いくつかの実施形態において、該鉱物油は軽質鉱油であり得る。いくつかの実施形態において、該疎水性担体は、少なくとも１種のワックスを含むことができる。いくつかの実施形態において、該疎水性担体は、少なくとも１種の油と少なくとも１種のワックスの組み合わせを含むことができる。
【０２８６】
いくつかの実施形態において、該薬学的に許容される担体は、リン脂質であり得る。
【０２８７】
いくつかの実施形態において、該組成物は、非経口、経皮、経口及び局所からなる群から選択される経路による投与に適する形態であり得る。
【０２８８】
いくつかの実施形態において、該組成物は、局所投与に適する形態であり得る。いくつかの実施形態において、該組成物は、経口投与に適する形態であり得る。いくつかの実施形態において、該組成物は非経口投与に適する形態である。いくつかの実施形態において、該組成物は、注射による投与に適する形態であり得る。いくつかの実施形態において、該組成物は、皮下、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、動脈内、脳内、脳室内、骨内及び髄腔内からなる群から選択される経路による投与のための非経口製剤である。
【０２８９】
いくつかの実施形態において、該組成物は、皮下経路による投与のための非経口製剤であり得る。
【０２９０】
いくつかの実施形態において、該組成物は、筋肉内経路による投与のための非経口製剤であり得る。
【０２９１】
様々な実施形態において、該組成物は、経皮、膣、直腸、吸入、鼻腔内、眼、耳及び頬側からなる群から選択される経路による投与用に製剤化することができる。
【０２９２】
いくつかの実施形態において、該医薬組成物は、カプセル、錠剤、リポソーム、座薬、懸濁液、軟膏、クリーム、ローション、溶液、エマルジョン、フィルム、セメント、粉末

、接着剤、エアゾール及びスプレーからなる群から選択される形態であり得る。いくつかの実施形態において、該カプセルは、硬ゼラチンカプセル及び軟ゼラチンカプセルからなる群から選択することができる。いくつかの実施形態において、該エマルジョンは、ナノエマルジョン又はマイクロエマルジョンである。

【０２９３】

いくつかの実施形態において、該製剤は、包接複合体、ナノエマルジョン、マイクロエマルジョン、粉末、脂質ラフト、脂質微粒子、デンドリマー及びリポソームのうちの少なくとも１種を含むことができる。いくつかの実施形態において、該包接複合体は、少なくとも１種のシクロデキストリンを含むことができる。いくつかの実施形態において、少なくとも１種のシクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンを含むことができる。いくつかの実施形態において、ナノエマルジョンは、８００ｎｍ未満の平均粒径を有する液滴を含むことができる。いくつかの実施形態において、該液滴は、５００ｎｍ未満の平均粒径を有する液滴を含むことができる。いくつかの実施形態において、該液滴は、２００ｎｍ未満の平均粒径を有する液滴を含むことができる。いくつかの実施形態において、該粉末は、噴霧乾燥粉末を含むことができる。いくつかの実施形態において、該リポソームは、多重膜小胞を含むことができる。いくつかの実施形態において、該マイクロエマルジョンは、非イオン性界面活性剤を含むことができる。いくつかの実施形態において、該非イオン性界面活性剤は、ポリオキシルヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ポリソルベート）、ポロキサマー、ビタミンＥ誘導体、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンステアリン酸、又は飽和ポリグリコール化グリセリド、又はそれらの組み合わせからなる群から選択することができる。

【０２９４】

いくつかの実施形態において、該組成物は、コーティングの形態で製品上に配置することができる。いくつかの実施形態において、該製品は、該組成物が容器内に配置することができる容器を含むことができる。いくつかの実施形態において、該製品は、布地物品、おむつ、創傷包帯、医療装置、針又は複数の針、微小針又は複数の微小針、注入装置及びスプレーディスペンサーからなる群から選択することができる。いくつかの実施形態において、該製品は、複数の微小針を含むことができる。いくつかの実施形態において、該医療装置は、人工関節、人工臓器又はその構成要素、弁、カテーテル、チューブ、ステント、人工膜、ペースメーカ、センサー、内視鏡、撮像装置、ポンプ、ワイヤ及びインプラントからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、該インプラントは、心臓インプラント、蝸牛インプラント、角膜インプラント、頭蓋インプラント、歯科インプラント、顎顔面インプラント、臓器インプラント、整形外科用インプラント、血管インプラント、関節インプラント及び乳房インプラントからなる群から選択される。

【０２９５】

いくつかの実施形態において、該組成物は、エレクトロポレーション、超音波処理、高周波、加圧スプレー及びそれらの組み合わせからなる群から選択される手段による投与に適切であり得る。

【０２９６】

本発明の医薬組成物は、それ自体当業者に知られている方法で、例えば、従来の混合、顆粒化、糖衣錠生成、ソフトゲルカプセル封入、溶解、抽出、又は凍結乾燥プロセスによって製造することができる。経口使用のための医薬組成物は、固体及び半固体賦形剤並びに適切な防腐剤、及び／又は抗酸化剤と活性化合物を組み合わせることによって得ることができる。必要に応じて、得られた混合物を粉砕し、処理することができる。必要であれば、得られた顆粒の混合物は、錠剤、ソフトゲル、カプセル、又は糖衣錠コアを得るために、適切な助剤を添加した後に使用することができる。

【０２９７】

適切な賦形剤は、特に、糖類、例えば、ラクトース又はスクロース、マンニトール又はソルビトールなどの充填剤；セルロース調製物及び／又はリン酸カルシウム、例えば、リン酸三カルシウム又はリン酸水素カルシウム；並びに、例えば、トウモロコシデンプン、

コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、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ナトリウム、及び／又はポリビニルピロリドンを用いるデンプンペーストなどの結合剤である。所望であれば、上記のデンプン、またカルボキシメチル－デンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、又はアルギン酸若しくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤を添加してよい。補助剤は、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウム、及び／又はポリエチレングリコールなどの流動調節剤及び滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸又はその塩である。糖衣錠コアは、所望であれば、胃液に耐性のある適切なコーティング剤と共に提供される。この目的のために、濃縮糖溶液を使用することができ、必要に応じて、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶液及び適切な有機溶媒又は溶媒混合物を含有することができる。胃液に耐性のあるコーティング剤を生成するために、アセチルセルロースフタレート又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの適切なセルロース調製物の溶液が使用される。例えば、識別のため、又は活性化合物の投与の組み合わせを特徴付けるために、染料又は顔料を、錠剤又は糖衣錠コーティングに添加してよい。

【０２９８】

経口使用のための他の医薬組成物には、ゼラチンで作られたプッシュフィットカプセル、並びにゼラチン及びグリセロール又はソルビトールなどの可塑剤で作られた軟質密閉カプセルが含まれる。

【０２９９】

非経口投与のための製剤には、必要に応じて、活性化合物の懸濁液及び微粒子分散液が含まれる。いくつかの実施形態において、油性の注射用懸濁液を投与することができる。適切な親油性溶媒又はビヒクルには、脂肪油、例えば、ゴマ油、又は合成脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エチル、トリグリセリド、ポリエチレングリコール－４００、クレモフォール、又はシクロデキストリンが含まれる。注射用懸濁液は、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、及び／又はデキストランを含む、懸濁液の粘性を高める物質を含有してよい。必要に応じて、該懸濁液はまた、安定剤を含有してよい。

【０３００】

医薬組成物はまた、有効成分を含むリポソームを用いて調製することができる。当技術分野で知られているように、リポソームは、一般的に、リン脂質又は他の脂質物質から誘導される。リポソームは、水性媒体中に分散しているモノ又はマルチラメラ水和液晶によって形成される。リポソームを形成できる任意の非毒性の、生理学的に許容され、代謝可能な脂質を使用することができる。一般に、好ましい脂質は、天然及び合成の両方のリン脂質及びホスファチジルコリン（レシチン）である。例えば、Ｐｒｅｓｃｏｔｔ，Ｅｄ．、細胞生物学の方法（Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ）、ＸＩＶ巻、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、ニューヨーク州ニューヨーク（１９７６）及び米国特許第７，０４８，９４３号に開示されているように、リポソームを形成する方法は、当技術分野で知られている。

【０３０１】

局所投与のための製剤には、軟膏が含まれる。適切な担体には、植物油又は鉱油、白色ワセリン、分岐鎖の脂肪又は油、動物性脂肪及びワックスが含まれる。好ましい担体は、有効成分が可溶性であるものである。安定剤、湿潤剤及び酸化防止剤はまた、所望であれば、同様に、色又は香りを付与する薬剤を含むことができる。軟膏は、例えば、アーモンド油などの植物油中の有効成分の溶液を暖かい軟パラフィンと混合し、その混合物を冷却することによって製剤化することができる。

【０３０２】

該医薬組成物は、製剤を経口、非経口又は局所的な使用を容易にするために、水中油型エマルジョン又はマイクロエマルジョンを含むことができる。そのようなエマルジョン／マイクロエマルジョンは、一般的に、脂質、界面活性剤、必要に応じて、保湿剤、及び水

を含む。適切な脂質には、水中油型エマルジョン／マイクロエマルジョン、例えば、脂肪酸グリセリドのエステルを作るのに有用であることが一般的に知られるものが含まれる。適切な界面活性剤には、脂質がエマルジョン中の油成分として使用される水中油型エマルジョン／マイクロエマルジョンを作るのに有用であることが一般的に知られるものが含まれる。例えば、エトキシル化ヒマシ油、リン脂質、及びエチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーなどの非イオン性界面活性剤が好ましい場合がある。適切な湿潤剤には、使用される場合、例えば、プロピレングリコール又はポリエチレングリコールが含まれる。

【０３０３】

該医薬組成物は、カラギーナン、キサンタンガム、カラヤガム、アカシアガム、ローカストビーンガム、グアーガムなどのゲル形成ポリマーから形成されたヒドロゲルなどのゲルの形態で製剤化することができる。ヒドロゲルは、有効成分を含む水中油型エマルジョンと組み合わせることができる。

【０３０４】

該医薬組成物は、ポリメチルメタクリレート（ＰＭＭＡ）又はリン酸カルシウムを含むものなどのセメントの形態で製剤化することができる。いくつかの実施形態において、該医薬組成物は、粉末の形態で製剤化することができる。

【０３０５】

いくつかの実施形態において、本発明は、それを必要とする対象における脳卒中を治療する治療用途及び方法を提供する。本発明は、それを必要とする対象における外傷を治療する治療用途及び方法を提供する。いくつかの実施形態において、それを必要とする対象における脳卒中後の機能障害を治療する方法であって、少なくとも１種のトリテルペン酸と少なくとも１種の中性トリテルペノイドの組み合わせを含む治療有効量の組成物を対象に投与することを含む方法が提供される。

【０３０６】

いくつかの実施形態において、本発明は、治療用途並びに組織修復及び創傷治癒を誘発する方法を提供する。

【０３０７】

該組成物を投与する工程は、経口、局所、非経口及び経皮を含む任意の許容される経路を含むことができ、例えば、非経口投与は、静脈内、筋肉内、皮下、皮内、腹腔内、動脈内、子宮内、尿道内、心臓内、脳内、脳室内、腎臓内、肝臓内、腱内、骨内、鞘内、経皮、膣、直腸、吸入、鼻腔内、眼、耳及び頬側の投与経路を含む。

【０３０８】

本明細書に開示する機能障害を治療する方法は、外傷、脳卒中及び創傷などの病態に罹患している対象にとって特に都合がよい。

【０３０９】

いくつかの実施形態において、本方法は、脳卒中を防ぐために、又は創傷治癒を促進するために、対象への医療装置の移植前後に行うことができる。いくつかの実施形態において、本方法は、脳卒中の影響／結果を治療するために、又は創傷治癒を促進するために、対象への医療装置の移植前後に行うことができる。医療装置には、人工関節、人工臓器又はその構成要素、弁、カテーテル、チューブ、ステント、人工膜、ペースメーカ、センサー、内視鏡、撮像装置、ポンプ、ワイヤ及びインプラントが含まれるが、これらに限定されない。インプラントには、心臓インプラント、蝸牛インプラント、角膜インプラント、頭蓋インプラント、歯科インプラント、顎顔面インプラント、臓器インプラント、整形外科用インプラント、血管インプラント、関節インプラント及び乳房インプラントが含まれるが、これらに限定されない。

【０３１０】

いくつかの実施形態において、本発明は、慢性非治癒創傷の治療に効果的かつ経済的であり得る。当業者に知られているように、創傷治癒を促進することにおける特定の治療の有効性は、経時的に創傷の長さ、幅及び深さによって測定される閉鎖の速度、上皮化率、

肉芽組織の形成及び組織引張強度を含む様々な基準によって評価することができる。

【０３１１】

いくつかの実施形態において、該医療装置は、特定の場合において、対象の自己細胞を含み得る臓器インプラントである。

【０３１２】

いくつかの実施形態において、該接触工程は、エレクトロポレーション、超音波処理、高周波、加圧スプレー及びそれらの組み合わせからなる群から選択される手段を含む。

【０３１３】

いくつかの実施形態において、該接触工程は、間質液と組成物との間の接触の確立を含む。間質液と組成物との間の接触は、針、微小針、又は複数の針若しくは微小針を含む装置で真皮を穿孔し、かつ／又は裂くことによって達成することができる。そのような針又は微小針は、好ましくは、非中空であり、例えば、櫛又はブラシ状の装置上に複数で作られてよい。

【０３１４】

本発明の方法は、ヒト及び非ヒト哺乳類における適用に適している。

【０３１５】

本発明の方法は、本明細書に記載の組み合わせを含む組成物を組み込む製品の使用を包含することができる。

【０３１６】

他の場合では、該医薬組成物は、治療を必要とする身体部位、例えば、創傷部位に該組成物を送達する針、注射器又はスプレーディスペンサーなどの送達機器に組み込むことができる。

【０３１７】

製品は、布地物品、おむつ、創傷包帯、医療装置、針、微小針、注入装置及びスプレーディスペンサーを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、該製品は、複数の微小針を含む。医療装置及びインプラントは、本明細書の上記で説明したとおりである。

【０３１８】

以下の実施例は、本発明の特定の実施形態をより完全に説明するために提示される。しかし、それらは、決して、本発明の広い範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。当業者なら、本発明の範囲から逸脱することなく、本明細書に開示される原理の多くの変形及び変更を考案することができる。

【０３１９】

実施例

マスティックガムからのトリテルペン酸及び中性トリテルペノイドの分離：

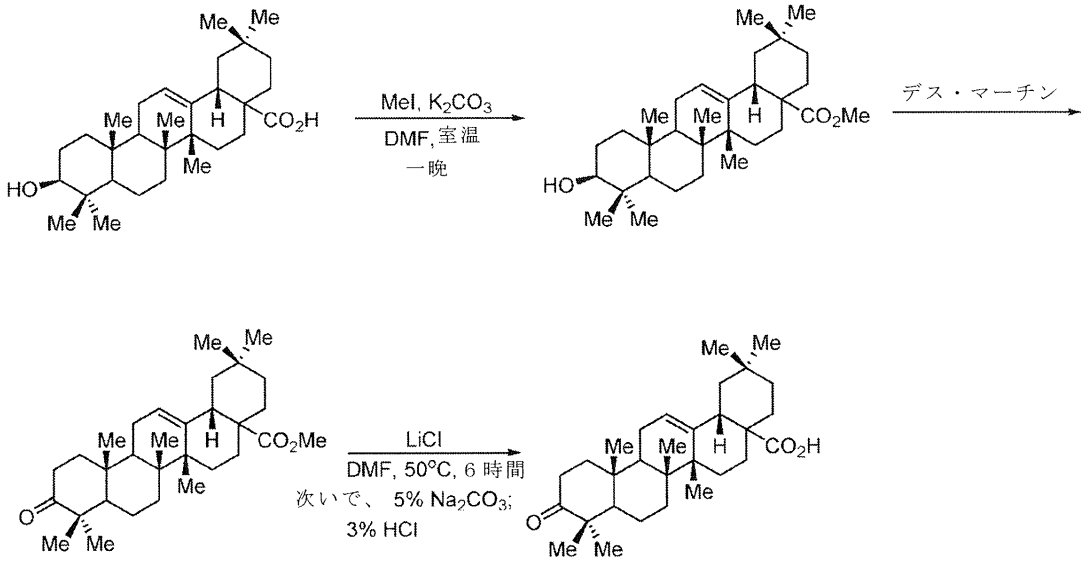
本出願に開示される組成物の多くは、個々のトリテルペン酸（複数可）及び中性トリテルペン（複数可）を一緒に混合することによって調製される。これらの個々のトリテルペン酸（複数可）及び中性トリテルペノイドは、マスティックガムなどの天然源から抽出されるか、又は化学合成の生成物であり得る。これらの個々の化合物の実際の源は、これらの個々の化合物を用いて調製される調製医薬組成物の特性に影響を及ぼさない。したがって、いくつかの個々のトリテルペン酸及び個々の中性トリテルペンの分離並びに合成のために下記の手順が唯一の限定される実施例であること、及び当業者が、これらの個々の化合物を得るために、異なる分離手順及び合成手順を使用することができることを理解されたい。

【０３２０】

本発明は、トリテルペン酸（複数可）及び中性トリテルペノイド（複数可）を含む開示される医薬組成物の予想外の生物学的及び薬学的特性に関する。トリテルペン酸（複数可）及び中性トリテルペノイド（複数可）の組み合わせは、トリテルペン酸のみ又は中性トリテルペノイドのみを使用することによって得ることができない全体的な薬学的活性をもたらす。

【０３２１】
実施例１Ａ－マスティックガムの分離された酸性画分の調製
５０グラム量のマスティックガムに、無水エタノール（８００ＭＬ）を添加し、混合物を２４時間放置した。この混合物を、１５０ｒｐｍで３０分間振盪し、２時間放置した。得られたエタノール溶液を３Ｌの丸底フラスコの中にデカントして、不溶性物質を分けた。この不溶性物質に新鮮なエタノール４００ＭＬを添加し、混合物を再び１５０ｒｐｍで３０分間振盪し、３０分間放置した。得られたエタノール溶液をデカントし、第１のエタノール溶液に添加した。この工程を、２００ＭＬの無水エタノールを使用してもう一度繰り返した。これにより、１．４Ｌのエタノール溶液が得られた。エタノールを、ロータリーエバポレーターを用いて蒸発させ、ｎ－ヘキサン（１．２Ｌ）を残留物質に添加し、混合物を４時間、１５０ｒｐｍで振盪した。次いで、これを４時間放置し、ヘキサン溶液を３Ｌの三角フラスコにデカントし、不溶性物質を分けた。残りの不溶性物質に、８００ＭＬの新鮮なヘキサンを添加し、混合物を１５０ｒｐｍで６時間振盪し、１２時間放置した。このヘキサン溶液を、最初の１．２Ｌのヘキサン溶液を含有する３Ｌの三角フラスコにデカントして入れた。このヘキサンをクリーンな３Ｌの丸底フラスコ中で蒸発させ、約３０グラムの抽出物を得た（収率は、典型的には、使用したマスティックガムの古さ及び粒径に応じて５０～７０％の範囲である）。
【０３２２】
その後、得られた抽出物質を、ジエチルエーテル（５００ＭＬ）に溶解し、５％炭酸ナトリウム水溶液（１００ＭＬで４回）で抽出し、塩基性水層と油／エマルジョン層を、注意深くジエチルエーテル層から分離した。次いで、このジエチルエーテル層を、さらに０．４Ｎの水酸化ナトリウム水溶液（１００ＭＬで３回）で抽出し、塩基性水層と油／エマルジョン層を再び注意深くジエチルエーテル層から分離した。（この残りのジエチルエーテル層を、ジエチルエーテル層番号Ｉと呼び、本明細書において以下の実施例１Ｂで使用する）。（油／エマルジョン層を含む）２つの塩基性水性抽出物を、１０％塩酸水溶液をゆっくり添加することによってｐＨ１～２まで別々に酸性化し、その後、新鮮なジエチルエーテル（２００ＭＬで３回）で抽出した。このようにして得られたエーテル画分を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。硫酸ナトリウムを濾過した後、ロータリーエバポレーターを用いてジエチルエーテルを除去した。この手順により、白色固体としてマスティックガムの分離された酸性画分を約１５グラム得て、これは、エタノール／ヘキサン抽出後に得られた中間体抽出物に基づいて約５０％の収率に相当した。本明細書で上述したマスティックガムから得られたこの特定の分離酸性画分を、「酸性混合物１」と呼ぶ。
【０３２３】
最初の５０グラムのマスティックガムに基づくと、この酸性画分の収率は約３０％である。マスティックガムからのこの特定の酸性画分の典型的な収率は、約２５％～約３５％の範囲である。いずれかの理論又は機構に束縛されることなく、収率のこれらの変動は、マスティックガムの組成物中の自然の（例えば、季節的な）変動が原因で発生し得、また、マスティックガムの古さ及び保管条件によって影響を受ける可能性がある。
【０３２４】
実施例１Ｂ：マスティックガムの中性画分の分離
実施例１Ａで得られたジエチルエーテル層番号１を、クリーンな分液漏斗に移し、水（２００ＭＬ）及びブライン（１５０ＭＬ）で洗浄した。次いで、それを無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。硫酸ナトリウムを濾過により除去し、ジエチルエーテルを、ロータリーエバポレーターを用いて蒸発させた。これにより、白色からオフホワイトの粘着性固体として分離された中性画分約１５グラムが得られた（３５～４０℃超では、非常に粘稠な液体になる）。これは、実施例１Ａに示したエタノール／ヘキサン抽出後に得られた抽出物に基づくと、約５０％の収率である。本明細書に記載のマスティックガムから得られたこの特定の分離中性画分を、「中性混合物１」と呼ぶ。最初の５０グラムのマスティックガムに基づくと、この中性画分（「中性混合物１」）の収率は、約３０％である。マスティックガムからのこの中性画分の典型的な収率は、約２５～約３５％の範囲である。

【０３２５】
本明細書に記載のこの特定の酸－塩基性抽出物の質量バランスは、エタノール／ヘキサン抽出手順の後に得られた中間体抽出物に基づくと、典型的には９０％超、多くの場合、９５％超である。したがって、分離中性画分（「中性混合物１」）に対する分離酸性画分（「酸性混合物１」）の比率は、通常、１：１に近い（かつ、ほぼ常に０．８：１．２～１．２：０．８の範囲内である）。
【０３２６】
分離酸性画分及び分離中性画分からの個々のトリテルペン酸並びに中性トリテルペノイドの分離は、当業者に公知の標準的なカラムクロマトグラフィー及びＨＰＬＣの方法を用いて達成することができる。
【０３２７】
他の抽出プロトコルを用いて、トリテルペン酸及び／又は中性トリテルペノイドの分離のために後で使用することができる適切な植物材料からの異なる分離酸性画分及び分離中性画分を得ることができることは理解されたく、かつ当業者には明らかである。
【０３２８】
実施例２－トリテルペン酸及びいくつかの中性トリテルペノイドの合成
合成Ａ：オレアノン酸の調製
オレアノン酸を、オレアノール酸から３つの工程で得た。
【化３６】



【０３２９】
オレアノール酸を、最初に、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）中のヨウ化メチル及び炭酸カリウムで処理することにより対応するメチルエステルに変換した。オレアノール酸メチルエステルのオレアノン酸メチルエステルへの酸化を、ジクロロメタン（ＤＣＭ）中のデス・マーチンペルヨージナン試薬を用いて行った。ＴＨＦ水溶液中の水酸化リチウムでのオレアノン酸メチルエステルの加水分解は、所望のオレアノン酸の酸性化時に生じた。
【０３３０】
オレアノン酸メチルエステル：オレアノール酸（３．６６ｇ、１．０当量）をＤＭＦ（２０．０容量）に溶解した。K_2CO_3（３．３ｇ、３．０当量）を添加し、混合物を１０分間撹拌し、次いで、ヨウ化メチル（０．７５ｍｌ、１．５当量）を添加した。反応混合を、室温で一晩行った（ＴＬＣ上での完全変換）。K_2CO_3を反応混合物から濾過して取り除き、反応物を氷水に注いだ。白色固体を濾過して取り除き、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、所望の生成物（３．６２ｇ、９６．０％）を得た。
【０３３１】
メチルエステルの加水分解：乾燥ＤＭＦ（３０ｍｌ）中のオレアノン酸メチルエステル（１．０ｇ）に乾燥ＬｉＣｌ（２００ｍｇ）を添加し、混合物を６時間、５０℃、窒素下

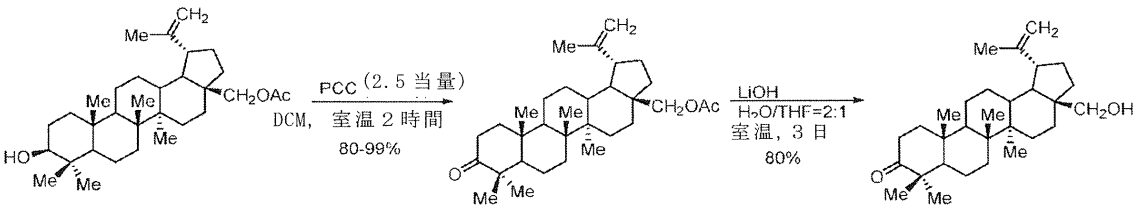
で撹拌した。室温まで冷却する際に、この反応混合物を、５％のNa_2CO_3溶液（２０ｍｌ）の添加によりクエンチし、一晩撹拌した。次いで、３％ＨＣｌ水溶液を、ｐＨ＝２になるまで添加し、混合物をジエチルエーテル（５０ｍｌで３回）で抽出した。合わせたエーテル層を、０．５％ＨＣｌで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。ジエチルエーテルを蒸発させ、白色固体（０．７３ｇ）としてオレアノン酸を得た。

【０３３２】

合成Ｂ：ＮＦ－Ａ（ベツロン）の調製

ＮＦ－Ａを、２つの工程でベツリン－２８－アセテートから合成した。

【化３７】



【０３３３】

最初に、３－ヒドロキシル基を、ジクロロメタン中のＰＣＣで対応するケトンに酸化した。この後に、Ｃ－２８アセテート基の加水分解が続き、所望のＮＦ－Ａ（ベツロン）を得た。

【０３３４】

酸化工程：２８－アセチルベツリン（３．２ｇ、１．０当量）をＤＣＭ（４０．０容量）に溶解した。混合物を氷浴で冷却し、次いで、ＰＣＣ（２．１３ｇ、１．５当量）を添加した。反応混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。混合物をシリカゲル上で濃縮し、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ（９５：５→９０：１０→８５：１５）で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を白色粉末（２．８５～３．１５ｇ、８０．０～９９％）として得た。

【０３３５】

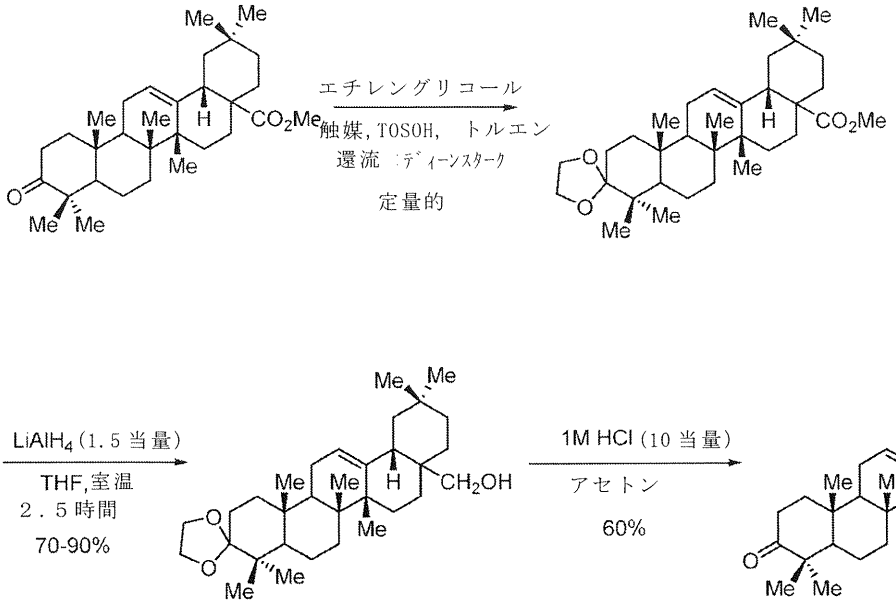
アセテートの加水分解：出発材料（１．１４ｇ、１．０当量）を$THF:H_2O$（２：１、４０．０容量）の混合物に溶解し、次いで、ＬｉＯＨ一水和物（０．５７ｇ、１０．０当量）を添加した。反応を、室温で３日間行った。ＴＨＦを蒸発させた。混合物をＥｔＯＡｃで抽出し（３回）、有機層を合わせ、$MgSO_4$上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。粗生成物を、９：１のヘキサン：ＥｔＯＡｃで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色粉末（８０％）を得た。回収した出発材料をもう一度加水分解し、総収量１．０４ｇ（９１．０％）を得た。

【０３３６】

合成Ｃ：ＮＦ－Ｂの調製（オレアノンアルコール；２８－ヒドロキシ－β－アミロン）

ＮＦ－Ｂを、３つの段階でオレアノン酸メチルエステルから合成した。

【化３８】



【０３３７】

最初に、オレアノン酸メチルエステル（上記の合成Ａ参照）の３－オキソ基を、溶媒としてトルエンを用いる標準的なディーン・スタークセットアップを使用し、エチレングリコール及び触媒のｐ－ＴｏｓＯＨ（ｐ－トルエンスルホン酸）を用いて、対応するアセタールに変換した。次に、メチルエステル基を、ＴＨＦ中の水素化アルミニウムリチウムを用いて、対応するアルコールに還元した。アセトン中の希釈したＨＣｌ水溶液でのアセタールの加水分解により、所望のＮＦ－Ｂ（オレアノンアルコール）を得た。

【０３３８】

アセタール形成：オレアノン酸メチルエステル（１．４ｇ、１．０当量）をトルエン（２０．０容量）に溶解し、次いで、ＴｓＯＨ（０．００６ｇ、０．０１当量）及びエチレングリコール（０．４６ｇ、２．５当量）を添加した。反応は、ディーンスタークコンデンサーの下で３時間還流した。ＴＬＣは、出発材料の完全な変換を示した。反応物を室温まで冷却し、$NaHCO_3$飽和溶液でクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃでの抽出を行った（３回）。有機層を水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を灰色固体として得て、さらに精製することなく次の工程で使用した（１．４２ｇ）。

【０３３９】

エステルの還元：ＬＡＨ（０．８６ｇ、２．５当量）を無水ＴＨＦ（２０．０容量）に懸濁し、０℃まで冷却した。出発材料（３．８５ｇ、１．０当量）を無水ＴＨＦ（２５．０容量）に溶解し、懸濁液に滴加した。添加後、混合物を室温まで温め、２時間撹拌した（ＴＬＣ上での完全変換）。反応混合物を、「１－２－３方法」によりクエンチした。得られたスラリーを、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、さらに精製することなく次の工程で使用した（３．５ｇ）。

【０３４０】

「１－２－３方法」：

１．H_2Oを反応混合物に添加する。ＬＡＨの量（ｇ）と同量（ｍＬ）の水

２．混合物に１５％のＮａＯＨを添加する。ＬＡＨの量（ｇ）の２倍の量（ｍＬ）の１５％のＮａＯＨ

３．H_2Oを混合物に添加する。ＬＡＨの量（ｇ）の３倍の量（ｍＬ）の水

【０３４１】

アセタール加水分解：出発材料（３．５ｇ、１．０当量）を、アセトン（１２．０容量）及び１ＭのＨＣｌ（１０．０容量）の混合物に懸濁した。反応混合物を３時間還流した（ＴＬＣ上での完全変換）。反応混合物を、$NaHCO_3$飽和溶液でｐＨ８までクエンチ

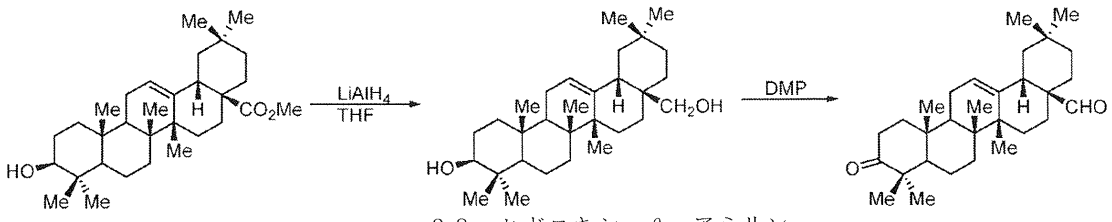
し、ＥｔＯＡｃで抽出し（３回）、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーを介して精製し、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ（９８：２→９５：５→９３：７）で溶出し、ＭｅＯＨで粉砕した（１ｇの粗生成物／５ｍＬのＭｅＯＨ）。沈殿物を濾過して取り除き、真空乾燥させて、白色固体（２．６３ｇ）として所望の生成物を得た。

【０３４２】

合成Ｄ及びＥ：オレアノールアルコールの調製（別名エリトロジオール；２８－ヒドロキシ－β－アミリン）及びＮＦ－３（オレアノンアルデヒド）

オレアノールアルコール（別名エリトロジオール）は、ＴＨＦ中の水素化アルミニウムリチウムでのオレアノール酸メチルエステル（合成Ａ参照）の還元により、最も容易に合成されることが判明した（オレアノール酸の直接還元によりこの化合物を調製する試みでは、反応時間を延長した後、大過剰の水素化アルミニウムリチウムを使用しても、収率が非常に低かった）。

【化３９】



２８－ヒドロキシ－β－アミリン（オレアノールアルコール；エリトロジオール）

オレアノンアルデヒド

【０３４３】

その後、オレアノンアルデヒド（ＮＦ－３）を、デス・マーチンペルヨージナン試薬を用いて酸化することによりオレアノールアルコールから合成した。

【０３４４】

２８－ヒドロキシ－β－アミリン（エリトロジオール）：ＬＡＨ（１．２ｇ、３．０当量）を、無水ＴＨＦ（１０．０容量）に懸濁し、０℃まで冷却した。出発材料（５．０ｇ、１．０当量）を無水ＴＨＦ（１５．０容量）に溶解し、懸濁液に滴加した。添加後、混合物を室温に到達させ、さらに２時間撹拌した（ＴＬＣ上での完全変換）。反応を、「１－２－３方法」（合成Ｃ参照）によりクエンチした。得られたスラリーを、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物をさらに精製することなく次の工程に使用した（４．６０ｇ）。

【０３４５】

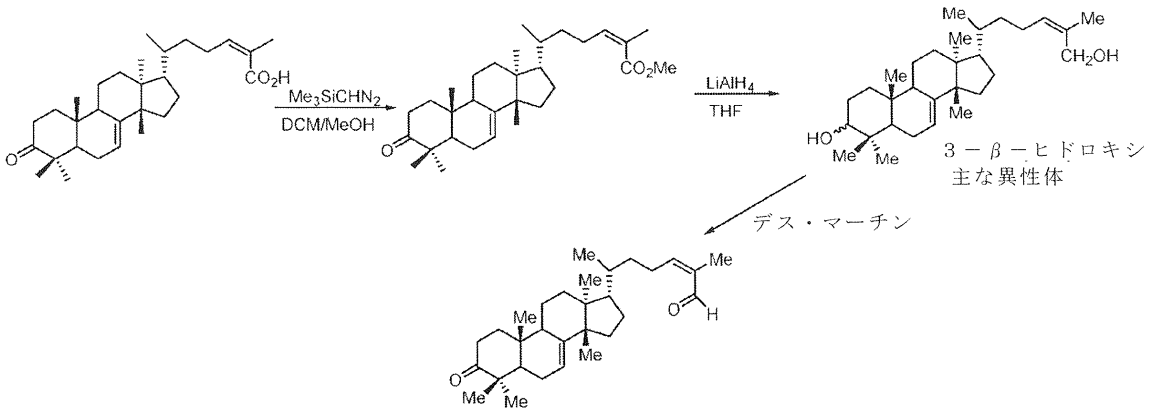
オレアノンアルデヒド（ＮＦ－３）：２８－ヒドロキシ－β－アミリン（２．８ｇ、１．０当量）を、ＤＣＭ（２０．０容量）に溶解し、次いで、ＤＭＰ（５．３６ｇ、２．０当量）を添加した。反応を１時間行った。粗生成物を、シリカゲル上で濃縮し、ヘキサン、次いで、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ（９９：１→９：１）で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色の固体（０．６０ｇ）としてオレアノンアルデヒドを得た。

【０３４６】

合成Ｆ：マスチカジエノン酸アルデヒドの調製

マスチカジエノン酸アルデヒドを、３つの工程でマスチカジエノン酸から調製した。マスチカジエノン酸のメチルエステルを、ジエチルエーテル中のジアゾメタンを使用して、又はジクロロメタン（ＤＣＭ）／メタノール中のトリメチルシリルジアゾメタンを用いることによって調製した。水素化リチウムアルミニウムでのメチルエステルの還元により、マスチカジエンジオールが得られた。次いで、このジオールを、デス・マーチンペルヨージナン試薬による酸化によって、マスチカジエノン酸アルデヒドに変換した。

【化４０】



【０３４７】

マスチカジエノン酸メチルエステル：ＭＤＡ（１ｇ、１．０当量）をＤＣＭ（１０．０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１０．０ｍｌ）の混合物に溶解し、ＤＣＭ中のＴＭＳジアゾメタンの２Ｍ溶液（４．４ｍｌ、４．０当量）を３０分以内に滴加した。溶液の色は淡黄色に変わり、反応混合物を３０分間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ上で監視した（４：１のヘキサン：ＥＡ、ｐＡＡ染色溶液で可視化）。

【０３４８】

黄色がかった色が消失するまで、数滴のＡｃＯＨの添加により反応をクエンチした。混合物を濃縮し、ＥＡに溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮し、所望のＭＤＡ－メチルエステル（１．０２ｇ）を得た。生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。

【０３４９】

マスチカジエンジオール：ＬＡＨ（０．２１ｇ、１０．０当量）を無水ＴＨＦ（２０．０容量）に懸濁し、０℃まで冷却した。ＭＤＡ（０．２５ｇ、１．０当量）を無水ＴＨＦ（２５．０容量）に溶解し、１５分以内に懸濁液に滴加した。添加後、混合物を室温まで温め、２時間撹拌した（ＴＬＣ上での完全変換）。反応混合物を、「１－２－３方法」によりクエンチした。得られたスラリーを、セライトを通してろ過した。濾液を濃縮し、適切な溶離剤混合物（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ）で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、マスチカジエンジオール（１１０ｍｇ）を得た。２．５ｇスケールでの同じ反応により、１．７ｇの生成物を得た。主生成物としての３－β異性体と共に、異性体の混合物が得られた（α／β比は約５：１）。これらの異性体を、分取ＨＰＬＣによりさらに分離することができる。

【０３５０】

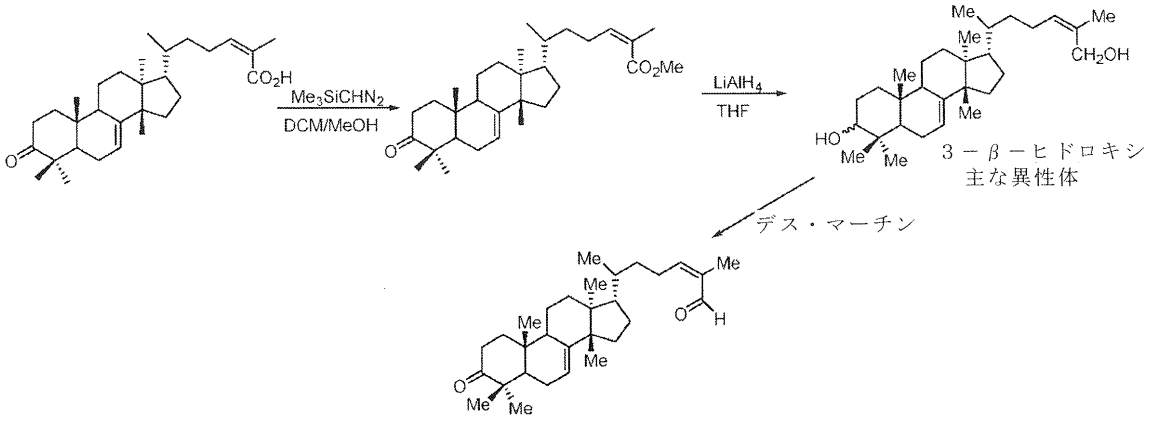
マスチカジエノン酸アルデヒド：マスチカジエンジオール（０．４５ｇ、１．０当量）をＤＣＭ（２０．０容量）に溶解し、次いで、ＤＭＰ（０．９５ｇ、２．２当量）を添加した。反応は２時間行った。粗生成物をシリカゲル上で濃縮し、ヘキサン、次いで、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ（９９：１→９：１)で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体（０．３ｇ）として所望の生成物を得た。

【０３５１】

合成Ｇ：イソマスチカジエノン酸アルデヒドの調製

イソマスチカジエノン酸アルデヒドを、上記合成Ｅでマスチカジエノン酸アルデヒドに使用するのと同じ反応の順番を使用して、イソマスチカジエノン酸から合成した。

【化４１】



【０３５２】

イソマスチカジエノン酸メチルエステル：ＩＭＤＡ（１ｇ、１．０当量）をＤＣＭ（１０．０ｍｌ）及びＭｅＯＨ（１０．０ｍｌ）の混合物に溶解し、ＴＭＳジアゾメタンの２Ｍ溶液（４．４ｍｌ、４．０当量）を３０分以内に滴加した。溶液の色は淡黄色に変わり、反応混合物を３０分間撹拌した。反応の進行を、ＴＬＣ上で監視した（４：１のヘキサン：ＥＡ、ｐＡＡ染色溶液で可視化）。

【０３５３】

黄色がかった色が消失するまで、数滴のＡｃＯＨの添加により反応をクエンチした。混合物を、濃縮し、ＥＡに溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮し、所望のＩＭＤＡメチルエステル（１．０２ｇ）を得た。生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。

【０３５４】

イソマスチカジエンジオール：ＬＡＨ（０．２１ｇ、１０．０当量）を無水ＴＨＦ（２０．０容量）に懸濁し、０℃まで冷却した。ＭＤＡ（０．２５ｇ、１．０当量）を無水ＴＨＦ（２５．０容量）に溶解し、１５分以内に懸濁液に滴加した。添加後、混合物を室温まで温め、２時間撹拌した（ＴＬＣ上での完全変換）。反応混合物を、「１－２－３方法」によりクエンチした。得られたスラリーを、セライトを通してろ過した。濾液を濃縮し、適切な溶離剤混合物（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ）で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、イソマスチカジエンジオール（０．１６ｇ、６５．０％）を得た。２．５ｇスケールでの同じ反応により、１．５５ｇの生成物（６１％）を得た。主生成物としての３－β異性体と共に、異性体の混合物が得られた（α／β比は約５：１）。これらの異性体を、分取ＨＰＬＣによりさらに分離することができる。

【０３５５】

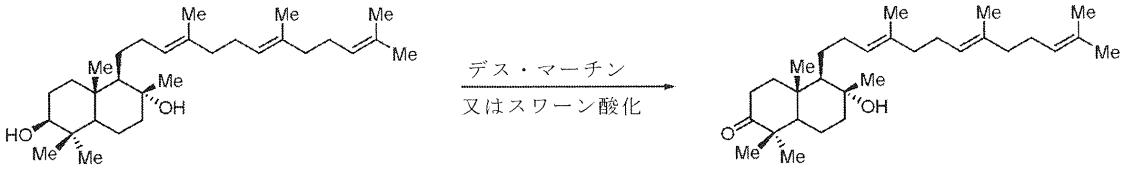
イソマスチカジエノン酸アルデヒド：イソマスチカジエンジオール（０．４５ｇ、１．０当量）をＤＣＭ（２０．０容量）に溶解し、次いで、ＤＭＰ（０．９５ｇ、２．２当量）を添加した。反応を２時間行った。粗生成物をシリカゲル上で濃縮し、ヘキサン、次いで、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ（９９：１→９：１)で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体（０．４ｇ）として所望の生成物を得た。

【０３５６】

合成Ｈ：ＮＦ－２（（８Ｒ）－３－オキソ－８－ヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン）の調製

ＮＦ－２を、デス・マーチンペルヨージナン試薬を用いて、ケトンへの第２級ヒドロキシル基の酸化により、ＮＦ－１から調製した。

【化４２】



【０３５７】

ＮＦ－２（（８Ｒ）－３－オキソ－８－ヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン）：ＮＦ－１（０．９０ｇ、１．０当量）をＤＣＭ（２０．０容量）に溶解し、次いで、ＤＭＰ（１．９０ｇ、２．２当量）を添加した。反応を２時間行った。粗生成物をシリカゲル上で濃縮し、ヘキサン、次いで、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ（９：１→３：１）で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体（０．７２ｇ）として所望の生成物を得た。

【０３５８】

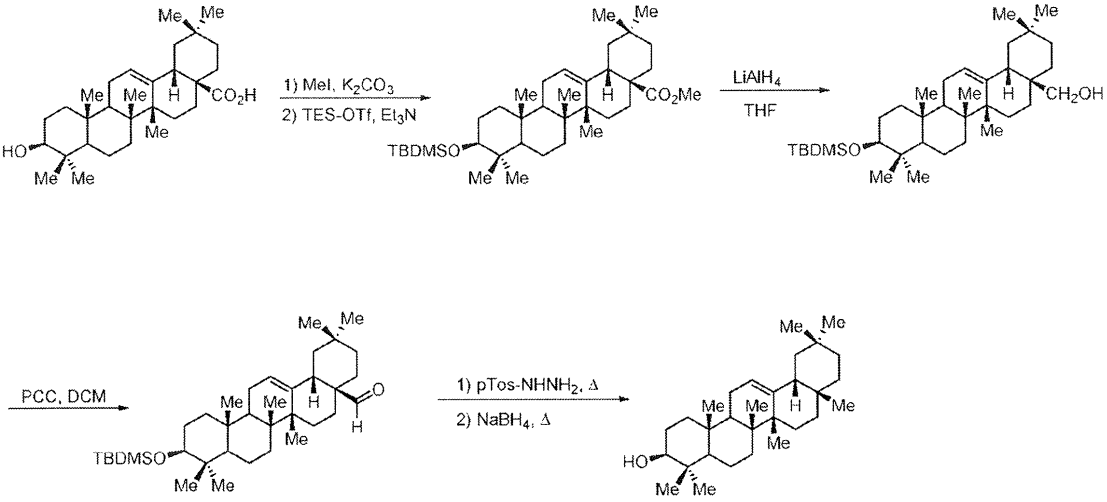
この反応に適する他の酸化方法は、スワーン酸化、ＤＣＭ中のクロロクロム酸ピリジニウム及びオッペナウアー酸化である。

【０３５９】

合成Ｉ：β－アミリンの調製

β－アミリンを、オレアノール酸から５つの工程で調製した。

【化４３】



【０３６０】

最初に、３－ヒドロキシル基を、ＴＥＳ－トリフラート（ＴＥＳ＝トリエチルシリル）を用いてＴＥＳエーテルとして保護した。この後に、水素化アルミニウムリチウムを用いた対応するアルコールへのメチルエステルの還元が続き、モノ保護ジオールを得た。遊離ヒドロキシル基を、ＰＣＣ（クロロクロム酸ピリジニウム）を用いてアルデヒドに酸化した。アルデヒド基を、３工程のワンポットシーケンスでβ－アミリンに変換した。最初の工程は、トシルヒドラジドの形成であった。溶媒系を変更する際に、水素化ホウ素ナトリウムを用いて還流することによりヒドラジドを還元し、同時に、ＴＥＳ保護基を除去して、所望のβ－アミリンを直接形成させた。

【０３６１】

オレアノール酸メチルエステル：

オレアノール酸（５．０ｇ、１．０当量）をＤＭＦ（２０．０容量）に溶解した。K_2CO_3（４．５４ｇ、３．０当量）を添加し、混合物を５～１０分間撹拌し、次いで、Ｃ

H_3I（２．０当量）を添加した。反応混合を、室温で一晩行った（ＴＬＣ上での完全変換）。K_2CO_3を反応混合物から濾過して取り除きし、反応物を氷水に注いだ。白色固体を濾過して取り除き、水で洗浄し、減圧下で乾燥させた。粗生成物を、いかなる精製をすることなく次の工程で使用した（５．１ｇ）。

【０３６２】

３－ヒドロキシル基のＴＥＳ保護：

オレアノール酸メチルエステル（５．１ｇ、１．０当量）を、ＴＥＡ（９．９ｍｌ、６．６当量）を含有するＤＣＭ（２０．０容量）に溶解した。混合物を１５分間撹拌し、ＴＥＳＯＴｆ（８．０ｍｌ、３．３当量）を滴加した。完了するまで、反応混合物を室温で一晩撹拌した（ＴＬＣ　４：１のヘキサン：ＥＡ）。この混合物を１ＭのＨＣｌで希釈し、ＤＣＭで抽出した（２回）。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。粗混合物を、カラムクロマトグラフィーにより精製し（９８：２のヘキサン：ＥＡ）、白色固体（６．６ｇ）として所望の生成物を得た。

【０３６３】

エステルの還元：

ＬＡＨ（１．２９ｇ、２．５当量）を無水ＴＨＦ（２０．０容量）に懸濁し、０℃まで冷却した。出発材料（６．６１ｇ、１．０当量）を無水ＴＨＦ（２５．０容量）に溶解し、懸濁液に滴加した。添加後、混合物を室温まで温め、２時間撹拌した（ＴＬＣ上での完全変換）。反応を「１－２－３法」によりクエンチした（合成Ｃ参照）。得られたスラリーを、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、さらに精製することなく次の工程に使用した（４．５５ｇ）。

【０３６４】

アルコール酸化：

モノ保護ジオール（１．０ｇ、１．０当量）をＤＣＭ（２０．０容量）に溶解し、０℃まで冷却した。それにＰＣＣ（０．５８ｇ、１．５当量）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ上で監視した（９：１のヘキサン：ＥＡ）。反応物をSiO_2上で濃縮し、ヘキサン：ＥＡで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、純粋な生成物（０．７６ｇ）を得た。

【０３６５】

β－アミリンへのＴＥＳ－アルデヒド中間体のワンポット変換（ヒドラジド形成；還元；ＴＥＳ切断）：

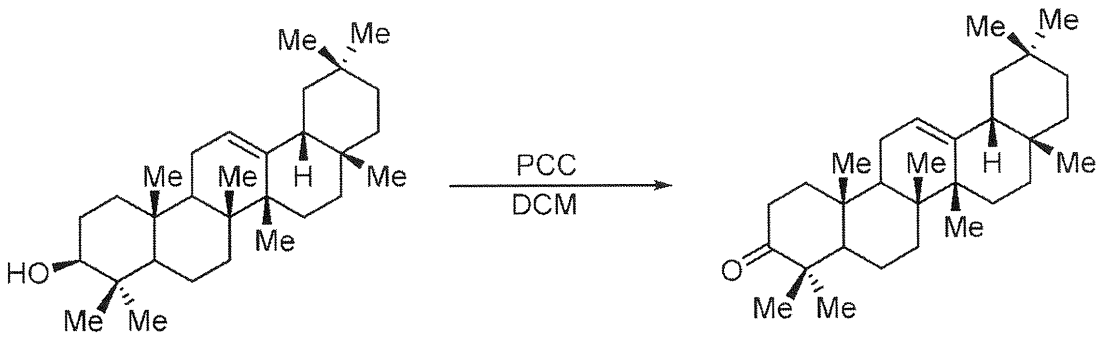
出発材料（０．６２ｇ、１．０当量）をＥｔＯＨ（２６．０容量）に懸濁し、ｐ－トルエンスルホニルヒドラジド（０．２５ｇ、１．２当量）を添加し、混合物を一晩還流した。反応の進行をＴＬＣ上で監視した（７：３のヘキサン：ＥＡ）。ＥｔＯＨを濃縮し、残留物をＴＨＦ（３３．０容量）及び水（５．０容量）及び$NaBH_4$（０．４２ｇ、１０．０当量）に溶解した。反応を、一晩室温で継続し、次いで、２時間、還流した。反応物を冷却し、水とＥＡの間に分配し、層を分離し、水層をＥＡで２回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、粗残留物を得た。粗反応混合物を、ヘキサン：ＥＡで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体（１００ｍｇ）としてβ－アミリンを得た。

【０３６６】

合成Ｊ：β－アミロンの調製

β－アミロンを、クロロクロム酸ピリジニウム（ＰＣＣ）を用いて対応するケトンへのヒドロキシル基の酸化によりβ－アミリンから調製した。他の適切な方法は、デス・マーチン試薬又はスワーン酸化である。

【化４４】



【０３６７】

ＰＣＣ酸化による場合：β－アミリン（１００ｍｇ、１．０当量）をＤＣＭ（２０．０容量）に溶解し、０℃まで冷却した。それにＰＣＣ（７６ｍｇ、１．５当量）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ上で監視した（６：１のヘキサン：ＥＡ）。反応をSiO_2上で濃縮し、ヘキサン：ＥＡ（６０：１→２０：１）で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、純粋な生成物（６３ｍｇ）を得た。

【０３６８】

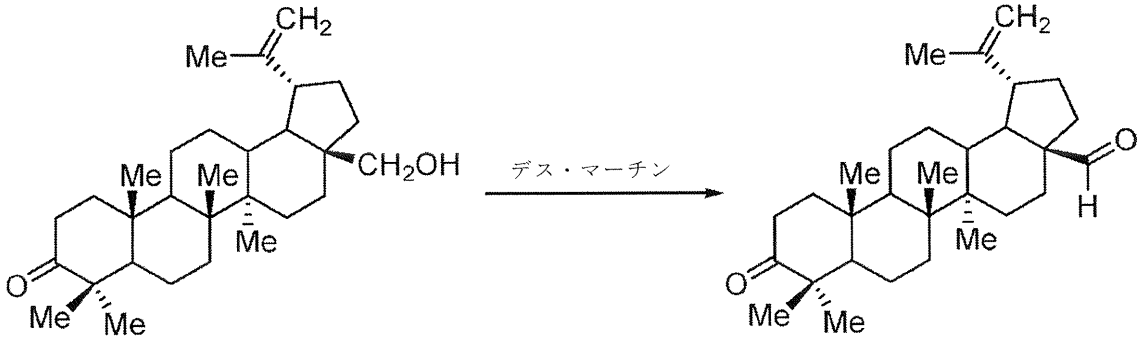
デス・マーチン試薬による場合：出発材料（１００ｍｇ、１．０当量）をＤＣＭ（２０．０容量）に溶解し、次いで、ＤＭＰ（０．９５ｇ、２．２当量）を添加した。反応を２時間行った。粗生成物をシリカゲル上で濃縮し、純粋な生成物を得るためにヘキサン：ＥＡ（６０：１→２０：１）で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色の固体（０．６７ｇ）として所望の生成物を得た。

【０３６９】

合成Ｋ：２８－オキソ－ルペン－３－オンの調製

２８－オキソ－ルペン－３－オンを、デス・マーチンペルヨージナンを用いた対応するアルデヒドへの２８－ヒドロキシル基の酸化により、ＮＦ－Ａ（ベツロン、合成Ｂ参照）から合成した。

【化４５】



【０３７０】

出発材料（１．０ｇ、１．０当量）をＤＣＭ（２０．０容量）に溶解し、次いで、ＤＭＰ（２．２０ｇ、２．２当量）を添加した。反応を２時間行った。粗生成物をシリカゲル上で濃縮し、ヘキサン、次いで、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ（９９：１→９：１)で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体（０．７４ｇ）として所望の生成物を得た。

【０３７１】

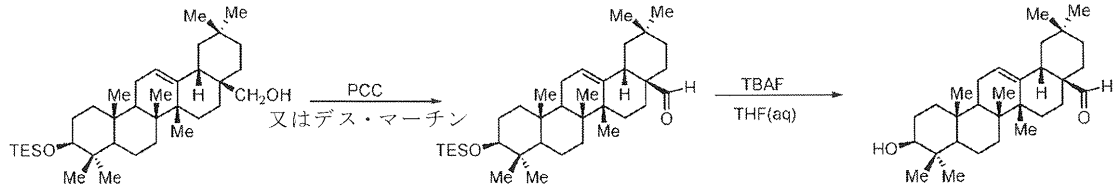
この反応に適する他の酸化方法は、スワーン酸化、ＤＣＭ中のクロロクロム酸ピリジニウムである。

【０３７２】

合成Ｌ：オレアノールアルデヒドの調製

オレアノールアルデヒドを、β－アミリンの合成Ｉからのモノ保護ジオール中間体から２つの工程で調製した。

【化４６】



【０３７３】

遊離ヒドロキシル基を、ＰＣＣ又はデス・マーチンペルヨージナンを用いて対応するアルデヒドに酸化した。この後に、ＴＨＦ水溶液中のＴＢＡＦでＴＥＳ基を除去し、所望のオレアノールアルデヒドを得た。

【０３７４】

ＰＣＣ酸化による場合：モノ保護ジオール（１．０ｇ、１．０当量）をＤＣＭ（２０．０容量）に溶解し、０℃まで冷却した。それにＰＣＣ（０．５８ｇ、１．５当量）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ上で監視した（９：１のヘキサン：ＥＡ）。反応をSiO_2上で濃縮し、ヘキサン：ＥＡで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、純粋な生成物（０．７６ｇ）を得た。

【０３７５】

デス・マーチン酸化による場合：モノ保護ジオール（１．０ｇ、１．０当量）をＤＣＭ（２０．０倍容量）に溶解し、次いで、ＤＭＰ（２．２０ｇ、２．２当量）を添加した。反応を２時間行った。反応の進行をＴＬＣ上で監視した（９：１のヘキサン：ＥＡ）。反応混合物をSiO_2上で濃縮し、ヘキサン：ＥＡで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、純粋な生成物（０．６９ｇ）を得た。

【０３７６】

ＴＥＳ基の除去：（１５０ｍｇ、１．０当量）をＴＨＦ（１５．０容量）に溶解し、０℃まで冷却した。それにＴＢＡＦ（１１３ｍｇ、２．０当量）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応の進行をＴＬＣ上で監視した（４：１のヘキサン：ＥＡ）。反応物をSiO_2上で濃縮し、ヘキサン：ＥＡ（９：１→６：１）で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、純粋な生成物（８６ｍｇ）を得た。

【０３７７】

本出願に見られるいくつかのトリテルペノイドの合成のためのいくつかの適切な参考文献は、

Ｄ．ＢａｒｔｏｎらのＪ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９５６，４１５０、
Ｖ．ＤｏｍｉｎｇｏらのＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．７４，６１５１，２００９．
Ｖ．ＤｏｍｉｎｇｏらのＯｒｇ．Ｂｉｏｍｏｌ．Ｃｈｅｍ．１１，５５９，２０１３．
Ｊ．ＪｕｓｔｉｃｉａらのＥｕｒ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１０，１７７８，２００４．

である。

【０３７８】

実施例３－医薬組成物及び製剤の調製

表１に示す医薬組成物を、必要量のトリテルペン酸（複数可）及び中性トリテルペノイド（複数可）を混合し、適切な溶媒（例えば、ジエチルエーテル）に溶解し、その後、必要量の薬学的に許容される担体を添加することによって調製した。次いで、均質な透明溶液が得られるまで、混合物を振盪又は攪拌し、適切な溶媒（例えば、ジエチルエーテル）を、真空（例えば、回転蒸発器）を用いて除去した。これにより、所望の薬学的組成物を得た。

【０３７９】

表１Ａは、溶媒としてジエチルエーテルを、薬学的に許容される担体として医薬等級（ＮＦグレード）の綿実油（約９００ｐｐｍのＢＨＴで安定化した）を用いて調製した医薬組成物を示す。

【０３８０】

表１Ａ
【表１】

化合物／エントリー	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	酸性－1	中性－2									
2	酸性－1	NF-1	NF-2	NF-3	NF-4	NF-A	NF-B	NF-P			
3	酸性－1	NF-1	NF-2	NF-3	NF-4	NF-A	NF-B				
4	酸性－1	NF-1	NF-2	NF-3	NF-4						
5	酸性－1	NF-1	NF-2	NF-3							
6	酸性－1	NF-1	NF-2								
7	酸性－1	NF-1									
8	酸性－1	NF-2									
9	酸性－1	NF-3									
10	酸性－2	中性－1									
11	酸性－2	中性－2									
12	酸性－2	NF-1	NF-2	NF-3	NF-4	NF-A	NF-B	NF-P			
13	酸性－2	NF-1	NF-2	NF-3	NF-4	NF-A	NF-B				
14	酸性－2	NF-1	NF-2	NF-3	NF-4						
15	酸性－2	NF-1	NF-2	NF-3							
16	酸性－2	NF-1	NF-2								
17	酸性－2	NF-1	NF-3								
18	酸性－2	NF-1	NF-4								
19	酸性－2	NF-1									
20	酸性－2	NF-2									
21	酸性－2	NF-3									
22	酸性－2	NF-4									
23	酸性－2	NF-A									
24	酸性－2	NF-B									
25	MDA	IMDA	NF-1	NF-2	NF-3	NF-4	NF-A	NF-B			
26	MDA	IMDA	NF-1	NF-2	NF-3	NF-4	NF-A	NF-B	NF-P		
27	MDA	IMDA	NF-1	NF-2	NF-3	NF-4	NF-A	NF-B	NF-P	MLA	IMLA
28	MDA	IMDA	NF-1	NF-2	NF-A	NF-B	NF-P				
29	MDA	IMDA	NF-1	NF-2	NF-A	NF-B					
30	MDA	IMDA	NF-3	NF-4	NF-A	NF-B					
31	MDA	IMDA	NF-1	NF-2	NF-3	NF-4					
32	MDA	IMDA	NF-1	NF-2	NF-3						
33	MDA	IMDA	NF-1	NF-2	NF-4						
34	MDA	IMDA	NF-1	NF-2							
35	MDA	IMDA	NF-1								
36	MDA	IMDA	NF-2								
37	MDA	IMDA	NF-3								
38	MDA	IMDA	NF-4								

39	MDA	IMDA	OA	MA	NF-1	NF-2					
40	MDA	IMDA	OA	MA	NF-1						
41	MDA	IMDA	OA	MA	NF-2						
42	MDA	IMDA	OA	MA	NF-3	NF-4	NF-A	NF-B	NF-P		
43	MDA	IMDA	OA	MA	NF-3	NF-4					
44	MDA	IMDA	OA	NF-1	NF-2						
45	MDA	IMDA	OA	NF-1							
46	MDA	IMDA	OA	NF-2							

【０３８１】

上記のように調製した３－ＯＡｃ－ＭＬＡ、３－ＯＡｃ－ＩＭＬＡ、３－Ａｃ－エピ－ＭＬＡ及び３－ＯＡｃ－エピ－ＩＭＬＡを含有する追加の製剤を、表１Ｂに示す。

【０３８２】

表１Ｂ

【表２】

エントリー	A	B	C	D	E	F	G	H	I
47	MDA	IMDA	3-OAc-MLA	3-OAc-IMLA	OA	NF-1	NF-2	NF-3	NF-4
48	MDA	IMDA	3-OAc-MLA	3-OAc-IMLA	OA	NF-1	NF-2	NF-A	NF-B
49	MDA	IMDA	3-OAc-MLA	3-OAc-IMLA	OA	NF-1	NF-2		
50	MDA	IMDA	3-OAc-MLA	3-OAc-IMLA	NF-1	NF-2			
51	MDA	IMDA	3-OAc-MLA	3-OAc-IMLA	NF-1	NF-2	NF-3	NF-4	
52	MDA	IMDA	3-OAc-MLA	3-OAc-IMLA	NF-1	NF-2	NF-A	NF-B	
53	MDA	IMDA	3-OAc-MLA	3-OAc-IMLA	OA	MA	NF-1	NF-2	
54	MDA	IMDA	3-OAc-MLA	3-OAc-IMLA	NF-1	NF-4			
55	MDA	IMDA	3-OAc-MLA	3-OAc-IMLA	NF-1	NF-3			
56	MDA	IMDA	3-OAc-MLA	3-OAc-IMLA	NF-2	NF-4			
57	MDA	IMDA	3-OAc-MLA	3-OAc-IMLA	NF-2	NF-3			
58	MDA	IMDA	3-OAc-MLA	3-OAc-IMLA	NF-1	NF-2	NF-3		
59	MDA	IMDA	3-OAc-MLA	3-OAc-IMLA	NF-1				
60	MDA	IMDA	3-OAc-MLA	3-OAc-IMLA	NF-2				
61	MDA	IMDA	3-OAc-エピ-MLA	3-OAc-エピ-IMLA	OA	NF-1	NF-2	NF-3	NF-4
62	MDA	IMDA	3-OAc-エピ-MLA	3-OAc-エピ-IMLA	NF-1	NF-2	NF-3	NF-4	
63	MDA	IMDA	3-OAc-エピ-MLA	3-OAc-エピ-IMLA	OA	NF-1	NF-2		
64	MDA	IMDA	3-OAc-エピ-MLA	3-OAc-エピ-IMLA	NF-1	NF-2			
65	MDA	IMDA	3-OAc-エピ-MLA	3-OAc-エピ-IMLA	NF-1	NF-2	NF-3		
66	MDA	IMDA	3-OAc-エピ-MLA	3-OAc-エピ-IMLA	NF-1	NF-4			
67	MDA	IMDA	3-OAc-エピ-MLA	3-OAc-エピ-IMLA	NF-1	NF-3			
68	MDA	IMDA	3-OAc-エピ-MLA	3-OAc-エピ-IMLA	NF-2	NF-3			
69	MDA	IMDA	3-OAc-エピ-MLA	3-OAc-エピ-IMLA	NF-2	NF-4			
70	MDA	IMDA	3-OAc-エピ-MLA	3-OAc-エピ-IMLA	NF-1				
71	MDA	IMDA	3-OAc-エピ-MLA	3-OAc-エピ-IMLA	NF-2				

【０３８３】

実施例４－ラットｔＭＣＡＯ脳卒中モデルにおける中性トリテルペノイド及びトリテルペン酸の組み合わせの相乗効果

中大脳動脈閉塞（ＭＣＡＯ）モデルは、ラットにおける脳卒中のための信頼性の高いモデルであり、ヒトの病態を模倣している。一般的には、局所虚血は限局性脳梗塞をもたらし、ラットにおける中大脳動脈閉塞（ＭＣＡＯ）によって誘発される。ＭＣＡの閉塞はニューロン喪失による感覚運動皮質の損傷につながるが、このダメージのレベルは、梗塞サイズの組織学的評価及び様々な行動試験によって評価することができる。

【０３８４】

一過性中大脳動脈（ｔＭＣＡＯ）閉塞を、Ｒ．Ｓｃｈｍｉｄ－Ｅｌｓａｅｓｓｅｒら、

Ｓｔｒｏｋｅ．１９９８；２９（１０）：２１６２－２１７０に記載の方法に従って行った。本明細書に記載の実験については、動物を、ケタミン／キシラジン溶液を使用して麻酔する。次いで、動物の首を剃り、首の皮膚で正中切開を行い、下部組織をざっくりと切断する。右総頸動脈（ＣＣＡ）を正中頚部切開により露出させ、周囲の神経及び筋膜から－その分岐から頭蓋底まで慎重に切断した。次いで、ＥＣＡ（外頸動脈）の後頭動脈枝を分離し、これらの枝を切断し、凝固させた。ＥＣＡを、さらに遠位方向に切断し、末端舌及び上顎動脈枝と共に凝固させ、次いで、分割した。ＩＣＡ（内頸動脈動脈）を、分離し、隣接する迷走神経から注意深く切り離し、翼口蓋動脈を、５－０ナイロン縫合糸でその起点近くを結紮した。次に、結集させたＥＣＡ断端の周りに４－０絹縫合糸をゆるく結び、４ｃｍ長の４－０モノフィラメントナイロン縫合糸（挿入前に、縫合糸の先端を火炎で平滑末端化し、縫合糸をポリリジンでコーティングした）を、近位ＥＣＡを通してＩＣＡに、それからウィリス動脈輪に挿入し、効果的にＭＣＡを閉塞した。手術創を閉じ、動物をケージに戻し、麻酔から回復させた。閉塞後２時間の時点でラットを再麻酔し、再灌流を可能にするためにモノフィラメントを取り除き、手術創を閉じ、ラットをケージに戻した。

【０３８５】

閉塞後２時間の再灌流直前に、「除外基準についてのニューロスコア（Ｃｈｅｎ　Ｊ．ら　Ｓｔｒｏｋｅ．２００１；３２（４）：１００５－１０１１）」を用いて、動物の神経学的評価を行った。１０以上の全体的なスコアを有する動物のみを研究に含めた。

【０３８６】

再灌流直後、脳卒中誘発後３時間の時点で、皮下注射により組成物Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ及びＦでラットを処置した。この実験を、以下に指定した合計６８匹のラットに行った。

【０３８７】

前肢及び後肢置き直し試験

前肢置き直し試験については、審査官が、卓上近くでラットを保持し、ウィスカ、視覚、触覚、又は固有受容刺激に応じて卓上に前肢を置き直すラットの能力をスコア化する。同様に、後肢置き直し試験については、審査官が、触覚及び固有受容刺激に応じて卓上に後肢を置き直すラットの能力を評価する。感覚入力の各モードについて別々のサブスコアを得て、合計スコアを得るために加えた（前肢置き直し試験については：０＝正常、１２＝最大障害；後肢置き直し試験については：０＝正常；６＝最大障害）。スコアをハーフポイント単位で与える（下記参照）。典型的には、脳卒中後の最初の月の間に、四肢置き直し行動がゆっくりと着実に回復する。

前肢置き直し試験（０～１２）：
ウィスカでの置き直し（０～２）；
視覚での置き直し（前方（０～２）、横（０～２））
触覚での置き直し（背側（０～２）、外側（０～２））
固有受容での置き直し（０～２）

【０３８８】

（ａ）手術前、（ｂ）脳卒中誘発後１５日目及び（ｃ）脳卒中誘発後５８日目に、評価を行った。５８日目と１５日目の間の前肢置き直し試験における差異（ｐ＜０．０１）を図１に示す。グループＡ、Ｂ、Ｃ、Ｅ及びＦにおける差異の高い値は、プラセボグループＤと比較したトリテルペノイド処置グループにおいて顕著な治癒及び脳卒中後の神経機能の回復を示した。

【０３８９】

神経学的スコア化（ニューロスコア）：

（ａ）手術前、（ｂ）脳卒中誘発後１５日目及び（ｃ）脳卒中後５８日目に、改変した神経学的評価スケール（ｍＮＲＳ）、又はニューロスコアを行った。５８日目と１５日目の間のニューロスコアの差異（ｐ＜０．０１）を図２に示す。グループＡ、Ｂ、Ｃ、Ｅ及びＦにおける差異の高い値は、プラセボグループＤと比較したトリテルペノイド処置グループにおいて顕著な治癒及び脳卒中後の神経機能の回復を示した。

【０３９０】
ｔＭＣＡＯ脳卒中モデルで使用した組成物
「酸性混合物１」は、実施例１Ａに従って調製されるマスティックガムの分離酸性画分を意味する。「酸性混合物１」は、主な化合物として以下のものを含有する：
ＭＡ：モロン酸（１２～１５％）
ＯＡ：オレアノン酸（１８～２０％）
ＭＤＡ：２４－Ｚ－マスチカジエノン酸（２０～２２％）
ＩＭＤＡ：２４－Ｚ－イソマスチカジエノン酸（２２～２６％）
３－β－ＯＡｃ－２４－Ｚ－マスチカジエノール酸（４～７％）
３－β－ＯＡｃ－２４－Ｚ－イソマスチカジエノール酸（４～７％）。
【０３９１】
「酸性混合物１」は、さらに、少量、典型的には、５％未満のいくつかの他のトリテルペン酸を含有する。「酸性混合物１」が含有し得る可能性あるトリテルペン酸は、
ＭＬＡ：３－β－マスチカジエノール酸
ＩＭＬＡ：３－β－イソマスチカジエノール酸
ジヒドロマスチカジエノン酸
ジヒドロイソマスチカジエノン酸
である。
【０３９２】
「酸性混合物２」は％（重量／重量）で以下の化合物を含有する：
ＭＡ：モロン酸（１５％）
ＯＡ：オレアノン酸（１５％）
ＭＤＡ：２４－Ｚ－マスチカジエノン酸（２５％）
ＩＭＤＡ：２４－Ｚ－イソマスチカジエノン酸（３０％）
３－β－ＯＡｃ－２４－Ｚ－マスチカジエノール酸（８％）
３－β－ＯＡｃ－２４－Ｚ－イソマスチカジエノール酸（７％）
【０３９３】
表２において、「酸性混合物１（２．５％）」は、綿実油中の、実施例１Ａで分離した酸性画分の２．５％（ｗ／ｗ）の製剤を意味する。同様に、「酸性混合物２（２．５％）」は、上記で定義した「酸性混合物２」の２．５％（ｗ／ｗ）の製剤を意味する。
【０３９４】
「中性混合物１」は、実施例１Ａ、Ｂに従って調製した中性画分である。
【０３９５】
「中性混合物２」は以下の中性トリテルペノイドを含有する：
ＮＦ－１：（８Ｒ）－３－β，８－ジヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン
ＮＦ－２：（８Ｒ）－３－オキソ－８－ヒドロキシポリポダ－１３Ｅ，１７Ｅ，２１－トリエン
ＮＦ－３：オレアノンアルデヒド
ＮＦ－４：チルカロル
ＮＦ－Ｐ：ジプテロカルポール（２０－ヒドロキシダンマラ－２４－エン－３－オン）
ＮＦ－Ａ：（ベツロン）、２８－ヒドロキシルプ－２０（２９）－エン－３－オン
ＮＦ－Ｂ：オレアノンアルコール；（２８－ヒドロキシ－β－アミロン）
３－β－ヒドロキシ－１３－α－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン
２０－ヒドロキシ－ルパン－３－オン
２８－ノル－１７－ヒドロキシルペン－３－オン
２８－オキソ－ルペン－３－オン
２８－ノル－β－アミロン
イソマスチカジエノン酸アルデヒド
イソマスチカジエンジオール

マスチカジエンジオール
オレアノールアルデヒド（２８－オキソ－β－アミリン）
３－β－２０－ジヒドロキシルパン
マスチカジエノン酸アルデヒド
３－オキソ－マラバリカ－１４（２６），１７Ｅ，２１－トリエン
β－アミロン
β－アミリン
ゲルマニコール

【０３９６】

ｔＭＣＡＯモデルに使用する異なる組成物中の各化合物／画分の濃度（綿実油中）を、表２に示す。表３は、グループあたりの動物の数及び投与を示す。

【０３９７】

表２

【表３】

グループ（エントリー番号、表１Ａ）	投与される画分／化合物（複数可）	濃度（％ｗ／ｗ）
A (4)	酸性混合物１ + NF-(1,2,3,4)	酸性混合物１：2.5% NF-(1,2,3)：0.5% それぞれ NF-4:0.33%
B (27)	MDA+ IMDA + NF-(1,2,3,4, P,A,B) + MLA+ IMLA	MDA, IMDA: 1% それぞれ NF-(1,2,3)：0.5% それぞれ NF-(4, P)：0.33% それぞれ NF-(A,B)：0.25% それぞれ MLA, IMLA: 0.2% それぞれ
C (31)	MDA+ IMDA+ NF-(1,2,3,4)	MDA, IMDA: 1% それぞれ. NF-(1,2,3)：0.5% それぞれ NF-4:0.33%
D（n.a.）	プラセボ	綿実油（ＢＨＴ安定剤を含む）
E (2)	酸性混合物１ + NF-(1,2,3,4,P,A,B)	酸性混合物１：2.5%; NF(1,2,3)：0.50% それぞれ. NF(4, P)：0.33% それぞれ. NF(A,B)：0.25% それぞれ
F (26)	MDA+ IMDA+ NF-(1,2,3,4, P,A,B)	MDA; IMDA 1% それぞれ NF-(1,2,3)：0.5% それぞれ NF-(4, P)：0.33% それぞれ NF-(A,B)：0.25% それぞれ

【０３９８】

表３

【表４】

グループ（表１Ａの番号）	ラットの数（ｎ）	投与（週に２回）	処置期間（日）
A (4)	n=13	50μｌ／ラット	58
B (27)	n=12	50μｌ／ラット	58
C (31)	n=10	50μｌ／ラット	58
D (n.a.)	n=11	50μｌ／ラット	58
E (2)	n=13	50μｌ／ラット	58
F (26)	n=9	50μｌ／ラット	58

【０３９９】

異なるグループのラットには、２５μＬの指定した試験品を週２回皮下注射した。最初の注射を、脳卒中誘発後３時間の時点で施した。本明細書で使用する用語「製剤Ｘ」は、本明細書及び表２に記載のグループＸに含まれるラットに投与される製剤を指し、Ｘは、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ又はＦである。

【０４００】

結果及び結論

グループＡ～Ｆに含まれるラットを、再灌流直後に始める週２回の皮下注射により、少なくとも１種のトリテルペン酸と少なくとも１種の中性トリテルペノイドの組み合わせを含む組成物Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｅ及びＦ、又はプラセボ組成物Ｄで５８日間処置した。研究の間、神経及び体性感覚機能を、行動試験のケージの中で監視した。

【０４０１】

神経学的機能のいくつかの自発的な脳卒中の回復を、脳卒中誘発後５８日間の経過観察期間中に観察した。少なくとも１種のトリテルペン酸と少なくとも１種の中性トリテルペノイドの組み合わせを含む全ての試験組成物を、プラセボグループ（グループＤ）と比較して向上した神経機能の回復を示した。テルペノイド化合物の組み合わせを含む組成物の効果を比較した場合、組成物Ａ及びＣは、組成物Ｂ、Ｅ及びＦと比較してより強い効果を示した（図１）。

【０４０２】

感覚運動機能はまた、少なくとも１種のトリテルペン酸及び少なくとも１種の中性トリテルペノイドを含む組成物の各１種での処置後に改善された。組成物Ａでの処置は、プラセボ（グループＤ）（図２）と比較して最大の差を示した。プラセボ処置グループＤと比較して向上した感覚運動機能の改善が、組成物Ｂ、Ｃ、Ｅ及びＦについても観察されたが、該改善は、組成物Ｆ及びＣについてより顕著であった。予想外にも、少なくとも１種のトリテルペン酸及び少なくとも１種の中性トリテルペノイドを含む異なる組成物の投与による観察された処置効果は、時間と共に増し、手術後５８日に向かってより顕著であった。

【０４０３】

一般的なラットの健康は、それらの全てが同じ割合で体重が増加し、それらの間に有意差はなかったので、全てのグループで同一であった。

【０４０４】

これらの知見を考慮して、本発明に開示されるような分子の様々な組み合わせの組成物は、脳卒中の治療に有効であり、脳卒中を患った対象のダメージを受けた運動機能を回復させ、体性感覚欠損を改善する可能性を有すると結論付けることができる。

【０４０５】

実施例５－グルタミン酸誘発性神経毒性モデル

虚血性又は出血性脳卒中、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）及び他の脳損傷は、患者が受ける可能性がある最も壊滅的な事象の１つである。それらは、原因が異なるにもかかわらず、免疫抑制、フリーラジカル媒介毒性、脳／ニューロンのダメージ、感染症、サイトカイン媒

介性細胞傷害、炎症及びグリア細胞の活性化を含む同じ複雑な病態生理の周囲で癒合するように思われる。これら全ては、認知及び／又は身体欠陥をもたらす。

【０４０６】

異なる脳ダメージ後の興奮性神経毒性は、主に、過剰なグルタミン酸の放出と、その後のＣａ２＋の過剰な流入から生じ、主に、Ｎ－メチル－Ｄ－アスパラギン酸（ＮＭＤＡ）グルタミン酸受容体によって媒介される。グルタミン酸の放出は、興奮毒性を誘発し、虚血、炎症、てんかん、及び神経変性疾患を含む多数の神経疾患の病態生理に寄与している。

【０４０７】

グルタミン酸興奮毒性は、広い範囲の神経障害におけるニューロン死の重要なメカニズムである。十分に確立されたモデルを用いて、本発明の組成物の潜在的な神経保護効果を評価するために、皮質ニューロンの初代培養物におけるグルタミン酸誘発性興奮毒性を実行した。

【０４０８】

実験手順

使用した組成物

表１Ａ、エントリー番号２５、本明細書では「組み合わせＡ」と呼ぶ。

表１Ａ、エントリー番号３１、本明細書では「組み合わせＢ」と呼ぶ。

表１Ａから抜粋：

【表５】

エントリー	A	B	C	D	E	F	G	H	I
25	MDA	IMDA	NF-1	NF-2	NF-3	NF-4	NF-A	NF-B	
31	MDA	IMDA	NF-1	NF-2	NF-3	NF-4			

【０４０９】

細胞培養

皮質を、Ｅ１９のスプラーグ・ドーリーラットの胚から採取した。組織を、酵素的及び機械的に解離し、均質な細胞懸濁液を得、２００μＬのニューロン用培地に、４枚の９６ウェルプレートのウェルあたり２００００個で細胞を播種した。

【０４１０】

グルタミン酸誘発神経毒性：

２００μＬの増殖培地に初代皮質ニューロンを播種後６日目（ＤＩＶ６）に、核酸の非存在下で非蛍光性であり、ＤＮＡに結合すると強い蛍光を示す、細胞不透過性及び高親和性の核酸染色色素である細胞溶解プローブを含有する培地９０μＬと増殖培地の半分を交換することによって、ニューロン上に試験化合物を塗布した。次いで、油中の２０倍濃縮化合物１０μＬをこれらの細胞に添加した。タイムラプス画像取得を、処理中の獲得開始ができなかったコンピュータネットワーク問題後の最初の処理後２０時間の時点で開始した。その時点から実験の終わりまで、ニューロン培養の時間経過画像（４時間毎に１枚の画像）を位相コントラスト及び細胞溶解監視のための蛍光で取得した。これを、それぞれ各試験化合物及び対照を含む４枚の異なるプレートで並行して行った。

【０４１１】

播種後９日目（ＤＩＶ９）に、増殖培地の半分を、細胞溶解プローブを含有する９０μＬの培地と交換し、６日目に調製した同じ２０倍濃縮化合物１０μＬを細胞に添加した。ＤＩＶ１０に、前処理したプレートの半分（２プレート）を１００μＭのグルタミン酸／１０μＭのグリシンで処理し、１０μＬの２１倍濃縮グルタミン酸溶液を添加することにより興奮毒性を誘発した。１枚のグルタミン酸処理プレート及びグルタミン酸処理をしていないプレートに、さらに、同じスケジュールに従ってＤＩＶ１１及びＤＩＶ１４に試験化合物での処理を行った（細胞上に１０μＬの濃縮化合物を添加した培地の半分の交換）

。細胞を、最終処理後２４時間のＤＩＶ１５まで経過観察した。実験の終了時に、細胞溶解プローブが全ての細胞を標識するように、全ての培養物を透過処理して、全細胞計数を可能にした。経時的な細胞溶解を総細胞数に対して有理化し、経時的に溶解細胞の割合を得た。全ての実験を、同じ実験セッションで３回実施した。

【０４１２】

処理プロトコル：

試験化合物を、２つの処理スケジュールを用いて試験した：

グルタミン酸処理前９６及び２４時間の時点での２回の前処理

グルタミン酸処理を行わないが、他のプレートのグルタミン酸処理前９６及び２４時間の時点での２回の前処理

【０４１３】

アッセイのエンドポイント／分析

ＤＩＶ６～ＤＩＶ１５の経時的（速度論的）な細胞溶解ニューロンの割合。監視期間が非常に長い時、場合によって、毒性処理が培養物表面からの死細胞剥離を誘発することができるので、細胞透過処理後の終了時に測定したこの期間中の最大細胞溶解は１００％を超えた。この場合においては、監視中に達した最大値（最後の１００％細胞溶解値よりも高い）を１００％とみなした。初代培養物では、経時的な自発的ニューロン損失がある。最初のデータポイントを０％の細胞溶解とみなしたため、監視期間中に現れた唯一の細胞死は均一性のためとみなした。

【０４１４】

特異的なグルタミン酸効果の評価のために、いくつかの表現は、以前の細胞溶解事象の干渉なしに、グルタミン酸の効果を特異的に評価するために、新たな０％細胞溶解としてグルタミン酸適用前のデータポイントを使用する。固定した時点のグラフも動態解析から抽出し、細胞溶解動態曲線下面積（ＡＵＣ）を、７２時間の時点から動態解析の終わりまで計算した。

【０４１５】

結果：

図３Ａ～図３Ｂに示す通り、組み合わせＡは、０．０２５～０．５％の用量依存的にグルタミン酸の興奮毒性作用を効果的に減少させた（図３Ａ～Ｂ）。

【０４１６】

図４Ａ～図Ｂに示す通り、組み合わせＢは、０．０５～０．５％のグルタミン酸興奮毒性作用における用量依存的減少を示した。

【０４１７】

結論：

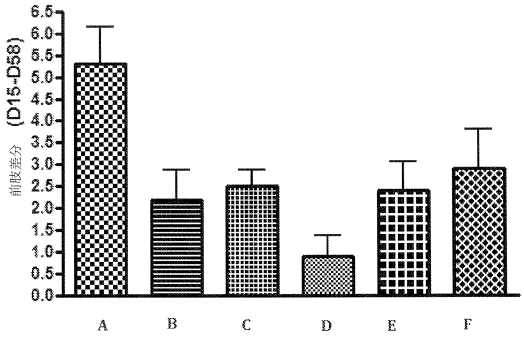
両方の組み合わせについて０．０２５％（組み合わせＡの場合）及び０．０５％（組み合わせＢの場合）の間の濃度から０．５％の濃度までの組み合わせＡ又は組み合わせＢの投与によって、１００μＭのグルタミン酸によって誘発される興奮毒性傷害を、部分的に、有意に回復させることができた。

【０４１８】

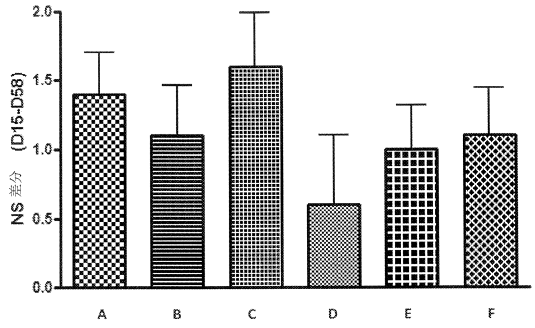
実施例６－ラットにおける創傷治癒

実施例４のｔＭＣＡＯモデルで使用したラットについては、外科的創傷治癒を、実施例４で使用した試験製剤の創傷治癒の可能性の指標として使用した。

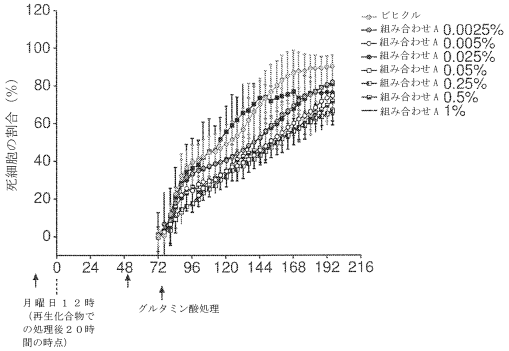
【図１】



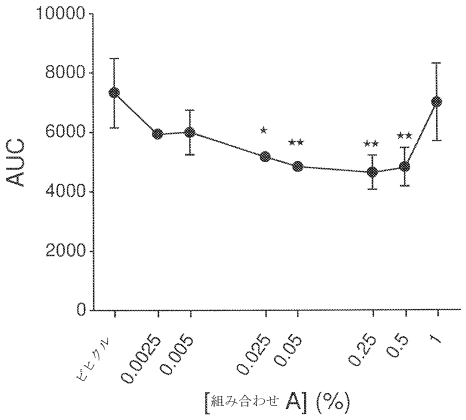
【図２】



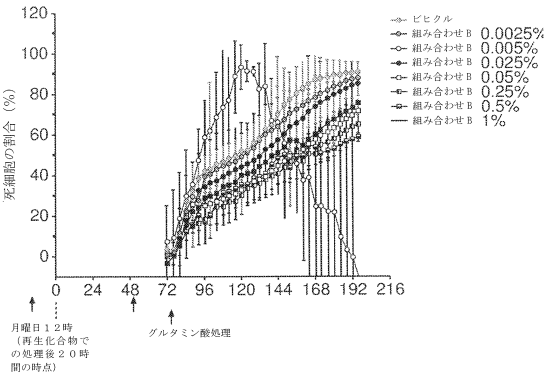
【図３Ａ】



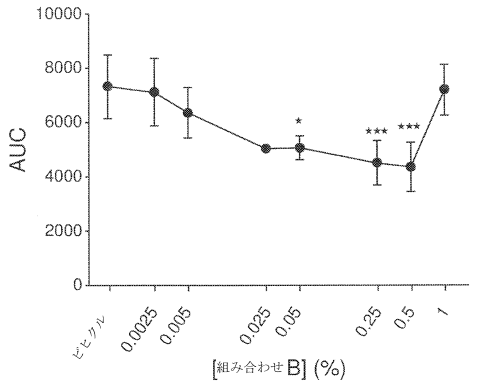
【図３Ｂ】



【図４Ａ】



【図４Ｂ】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P	43/00	121
A61P 9/10	***(2006.01)***	A61P	9/10	
A61P 25/28	***(2006.01)***	A61P	25/28	
A61K 36/22	***(2006.01)***	A61K	36/22	
A61K 47/44	***(2017.01)***	A61K	47/44	

(72)発明者 ハザン, ザディク
イスラエル国, ３０９００ ジクロン ヤアコヴ, シムタット ハシャクド ４
(72)発明者 アダムスキー, コンスタンティン
イスラエル国, ７０５３７０４ ゲデラ, ４ ハージット ストリート
(72)発明者 ルカセン, アンドレ シー. ビー.
イスラエル国, ７６３０５ レホヴォット, １１／２３ カーメル ストリート
(72)発明者 ノヴァク, ヌリット
イスラエル国, ７４００４４５ ネス ジオナ, アパートメント １, ハクラミン １７

審査官 福山 則明

(56)参考文献 国際公開第２００３／０９２７１２（WO, A1）
国際公開第２０１０／１００６５０（WO, A1）
特表２０１３－５３６８７７（JP, A）
Phytochemistry, １９９１年, Vol. 30, No. 11, p. 3709-3712

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31／００－３１／８０
A61P 1／００－４３／００
A61K 47／００－４７／６９
A61K 36／００－３６／９０６８
JSTPlus／JMEDPlus／JST7580（JDreamIII）
CAplus／REGISTRY／MEDLINE／EMBASE／BIOSIS／WPIDS（STN）