

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2022-531012
(P2022-531012A)

(43)公表日 令和4年7月5日(2022.7.5)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	31/404 (2006.01)	A 6 1 K	31/404	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全56頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-565743(P2021-565743)		(71)出願人	521444125	
(86)(22)出願日	令和2年5月1日(2020.5.1)			アゾーラ セラピューティクス, インコ	
(85)翻訳文提出日	令和3年12月23日(2021.12.23)			ーポレイテッド	
(86)国際出願番号	PCT/US2020/031174			アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 0	
(87)国際公開番号	WO2020/227151			2 9 1 エンシノ バレー メドー ロード	
(87)国際公開日	令和2年11月12日(2020.11.12)			4 2 6 7	
(31)優先権主張番号	62/843,184		(74)代理人	100079108	
(32)優先日	令和1年5月3日(2019.5.3)			弁理士 稲葉 良幸	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(74)代理人	100109346	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA			弁理士 大貫 敏史	
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		(74)代理人	100117189	
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A			弁理士 江口 昭彦	
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		(74)代理人	100134120	
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,			弁理士 内藤 和彦	
	最終頁に続く		(72)発明者	デイヴィッドソン, マシュー	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 インジゴ及び／又はインジゴ誘導体を含む組成物並びにその使用の方法

(57)【要約】
A h R アゴニスト化合物、例えば、インジゴ及び／又はインジゴ誘導体、例えば、インジルビン及びイサチンを含む組成物について記載されている。前記組成物を投与することによる潰瘍性大腸炎の処置を含めた処置の方法について記載されている。一実施形態では、A h R アゴニストの固体アモルファス分散体の形態の組成物について記載されている。



FIG. 1B

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アリール炭化水素受容体アゴニスト及びポリマー親水性担体の固体分散体を含む剤形であって、アリール炭化水素受容体アゴニストは、前記分散体中で実質的にアモルファス形態である、剤形。

【請求項 2】

前記アリール炭化水素受容体アゴニストが、天然インジルビン又は合成インジルビンである、請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 3】

前記分散体が、インジルビンを約 0.5 ～ 20 重量%含む、又は、インジルビンを約 2 ～ 10 重量%含む、請求項 2 に記載の剤形。

10

【請求項 4】

前記分散体において、ポリマー親水性担体とインジルビンとの比（ポリマー親水性担体：インジルビン）が、10：1 ～ 50：1 である、請求項 2 又は 3 に記載の剤形。

【請求項 5】

前記分散体において、ポリマー親水性担体とインジルビンとの比（ポリマー親水性担体：インジルビン）が、10：1 ～ 25：1 である、請求項 2 又は 3 に記載の剤形。

【請求項 6】

前記分散体が、前記アリール炭化水素受容体アゴニストを約 0.5 ～ 20 重量%含む、請求項 1 に記載の剤形。

20

【請求項 7】

前記ポリマー親水性担体が、セルロースポリマー、セルロースコポリマー、ポリ酢酸ビニルポリマー、ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールコポリマー、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー、ポリビニルピロリドンポリマー、ポリビニルピロリドンコポリマー、ポリビニルアルコールポリマー、又はポリビニルアルコールコポリマーである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項 8】

前記セルロースポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びカルボキシメチルエチルセルロースから選択される合成セルロースポリマーである、請求項 7 に記載の剤形。

30

【請求項 9】

前記メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマーが、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルの 1：2 又は 1：1 のコポリマーである、請求項 7 に記載の剤形。

【請求項 10】

前記セルロースポリマーが、酢酸フタル酸セルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートから選択される、請求項 7 に記載の剤形。

【請求項 11】

前記ポリマー親水性担体が、pH 4.5 ～ 7.5 で溶解するか、又は可溶性となり、pH 1.5 ～ 3.5 で不溶性である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の剤形。

40

【請求項 12】

(i) 小腸、大腸又は結腸において、前記剤形から実質的に全てのインジルビンの放出；
(ii) pH 5 超であるとき、約 60 分以内に前記剤形から実質的に全てのインジルビンの放出；及び

(iii) pH 5 超であるとき、約 8 時間の期間に亘って、前記剤形から実質的に全てのインジルビンの放出；

のうち、1つ若しくは複数を達成する、請求項 2 から 10 のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項 13】

(i)、(ii) 又は (iii) が、前記剤形の外側上の腸溶性ポリマーコーティングの使用を伴わずに達成される、請求項 12 に記載の剤形。

50

【請求項 14】

(i)、(ii)又は(iii)が、前記剤形の外側上の腸溶性ポリマーコーティングの使用を伴って達成される、請求項12に記載の剤形。

【請求項 15】

前記分散体が、模擬腸液中の同じ温度で、同じ量の、結晶性インジルビンの形態のインジルビン、インジゴナチュラリス(*Indigo naturalis*)、又は、ポビドン：インジルビン(1：9)の固体分散体を含有する分散体より大きな模擬腸液中のインジルビンの溶解性を有する、請求項2から10のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項 16】

前記インジルビンが、25℃にて貯蔵されたとき、少なくとも約6カ月間、前記分散体中で実質的にアモルファス形態のままである、請求項2から10のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項 17】

前記分散体が、インジゴを含有せず、及び／又は、前記剤形が、インジゴを含有しない、請求項2から10のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項 18】

前記親水性担体が、ヒプロメロースアセートスクシネートではなく、及び／又は、前記固体分散体が、ジメチルアセトアミドからの沈殿によって生成されない、請求項1から17のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項 19】

前記親水性担体が、ポビドンではない、請求項1から18のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項 20】

潰瘍性大腸炎の処置に関して、等量のインジルビンを含むインジゴナチュラリス(*Indigo naturalis*)の経口組成物によってもたらされる治療効果と等しいか又はそれより優れた治療効果をもたらす、請求項1から19のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項 21】

インジゴナチュラリス(*Indigo naturalis*)の投与に続いて観察される副作用と比較して、観察される副作用における低減をもたらす、請求項20に記載の剤形。

【請求項 22】

局部的送達に適している、請求項1から21のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項 23】

前記局部的送達、小腸若しくは結腸への経口投与による局部的送達である、請求項22に記載の剤形。

【請求項 24】

前記局部的送達、無傷又は乱された口腔粘膜への局所送達である、請求項22に記載の剤形。

【請求項 25】

前記局部的送達、直腸又は結腸への局所送達である、請求項22に記載の剤形。

【請求項 26】

インジルビンの非治療的血中濃度を生じさせる、請求項2から25のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項 27】

約1 nM未満のインジルビンの全身的血中濃度を生じさせる、請求項2から25のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項 28】

錠剤、カプセル剤、ジェルキャップ、腸溶性コーティング錠剤、腸溶性コーティング錠剤カプセル剤、腸溶性ジェルキャップ、ミクロスフィアの収集物、ナノ粒子の収集物、懸濁剤、懸濁液のための散剤、口腔内崩壊錠剤、バツカル錠剤、口腔内溶解フィルム、ロゼンジ剤、坐剤、フォーム剤、浣腸、軟膏剤、クリーム剤、又はゲル剤である、請求項1から27のいずれか一項に記載の剤形。

10

20

30

40

50

【請求項 29】

前記インジルビンが、約 0.9 ppt 以下の 14 C 含有量を有する、請求項 2 から 28 のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項 30】

親水性ポリマー担体中にアモルファス合成インジルビンを含む固体分散体であって、前記インジルビンは、前記分散体中で実質的にアモルファス形態である固体分散体；及び製剤中約 20 重量%超の量の 1 種若しくは複数の添加剤を前記固体分散体と混合した混合物を含む、製剤。

【請求項 31】

分散体が、インジルビンを約 0.5 ～ 20 重量%含む、又は、インジルビンを約 2 ～ 10 重量%含む、請求項 30 に記載の製剤。

10

【請求項 32】

前記分散体において、ポリマー親水性担体とインジルビンとの比（ポリマー親水性担体とインジルビン）が、10：1 ～ 50：1 である、請求項 30 又は 31 に記載の製剤。

【請求項 33】

前記分散体において、ポリマー親水性担体とインジルビンとの比（ポリマー親水性担体：インジルビン）が、10：1 ～ 25：1 である、請求項 30 又は 31 に記載の製剤。

【請求項 34】

前記ポリマー親水性担体が、セルロースポリマー、セルロースコポリマー、ポリ酢酸ビニルポリマー、ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールコポリマー、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー、ポリビニルピロリドンポリマー、ポリビニルピロリドンコポリマー、ポリビニルアルコールポリマー、又はポリビニルアルコールコポリマーである、請求項 30 から 33 のいずれか一項に記載の製剤。

20

【請求項 35】

前記セルロースポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びカルボキシメチルエチルセルロースから選択される合成セルロースポリマーである、請求項 34 に記載の製剤。

【請求項 36】

前記 1 種若しくは複数の添加剤が、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、及び滑沢剤からなる群から群より選択される、請求項 30 から 35 のいずれか一項に記載の製剤。

30

【請求項 37】

錠剤、カプセル剤、ジェルキャップ、腸溶性コーティング錠剤、腸溶性コーティング錠剤カプセル剤、腸溶性ジェルキャップ、ミクロスフィアの収集物、ナノ粒子の収集物、懸濁剤、懸濁液のための散剤、口腔内崩壊錠剤、バツカル錠剤、口腔内溶解フィルム、ロゼンジ剤、坐剤、フォーム剤、浣腸、軟膏剤、クリーム剤、又はゲル剤の形態である、請求項 30 から 36 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 38】

前記インジルビンが、約 0.9 ppt 未満の 14 C 含有量を有する、請求項 30 から 37 のいずれか一項に記載の製剤。

40

【請求項 39】

胃腸炎症性疾患を処置するための、請求項 1 から 38 のいずれか一項に記載の剤形又は製剤の使用。

【請求項 40】

前記疾患が、回腸囊炎、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病、又は胃腸の移植片対宿主病である、請求項 39 に記載の使用。

【請求項 41】

5-アミノサリチル酸、又は 5-アミノサリチル酸のプロドラッグで従前に処置された対象において潰瘍性大腸炎（UC）を処置するための、炎症性腸疾患を処置するための、UC の再発を予防するための、UC を処置するための、公知の治療による処置に対して抵抗

50

性又は不耐性である対象においてＵＣの再発を予防するための、ＵＣを処置するための方法であって、

対象に請求項１から３８のいずれか一項に記載の剤形又は製剤を投与し、治療的有効量のインジルビンを提供することを含む、方法。

【請求項４２】

潰瘍性大腸炎（ＵＣ）を処置するための、又は潰瘍性大腸炎（ＵＣ）の再発を予防するための方法であって、

対象に請求項１から３８のいずれか一項に記載の剤形又は製剤を投与することを含み、それによって、前記投与することは、前記対象においてＵＣを処置する、方法。

【請求項４３】

５－アミノサリチル酸、５－アミノサリチル酸のプロドラッグ、ステロイド、抗ＴＮＦ－アルファ抗体、ヤヌスキナーゼ阻害剤、インテグリン受容体アンタゴニスト、スフィンゴシン－１－リン酸受容体モジュレーター、又はＵＣのための任意の他の公知の薬物療法による処置に対して抵抗性又は不耐性である対象において潰瘍性大腸炎（ＵＣ）を処置する方法であって、

対象に請求項１から３８のいずれか一項に記載の剤形又は製剤を投与することを含み、それによって、前記投与することは、前記対象においてＵＣを処置する、方法。

【請求項４４】

５－アミノサリチル酸、又は５－アミノサリチル酸のプロドラッグによる処置に対して抵抗性である対象において潰瘍性大腸炎（ＵＣ）を処置する方法であって、患者は、抗ＴＮＦ－アルファ抗体によって未処置であり、

対象に請求項１から３８のいずれか一項に記載の剤形又は製剤を投与することを含み、それによって、前記投与することは、前記対象におけるＵＣを処置する、方法。

【請求項４５】

前記対象が、中等度から重度のＵＣを有する、請求項４１から４４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４６】

前記対象が、軽度から中等度のＵＣを有する、請求項４１から４４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４７】

インジルビンが、０．９ｐｐｔ未満の１４Ｃ含有量を有する、インジルビン又は薬学的に許容されるその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

【０００１】 本出願は、参照により本明細書中にその全体が組み込まれている２０１９年５月３日に出版された米国仮特許出願第６２／８４３，１８４号の利益を主張するものである。

【０００２】

技術分野

【０００２】 本明細書に記載されている主題は、インジゴ及び／又はインジゴ誘導体、例えば、インジルビンを含む組成物、並びに炎症性腸疾患の処置を含めた処置の方法に関する。

【背景技術】

【０００３】

背景技術

【０００３】 インジゴナチュラリス（青黛）は、植物であるインディゴフィーラ・ティンクトリア（*Indigofera tinctoria*）、ナンバンコマツナギ（*Indigofera suffruticosa*）、アイ（*Polygonum tinctorium*）、及び／又はタイセイ（*Isatis indigotica*）

10

20

30

40

50

から調製される植物抽出物である。例示的なインジゴナチュラリス組成物は、キツネノマゴ科 (Acanthaceae) のリュウキュウアイ (Baphicacanthus cusia (Nees) Bremek) の抽出物である。インジゴナチュラリスは、アリール炭化水素受容体を活性化することが公知である複数の化合物から構成される。最適化された臨床的有効性及び安全性を伴うインジゴナチュラリスの利点を提供するオーダーメイドの組成物が望ましい。特に、インジゴナチュラリスの活性構成要素の1つ若しくは複数、例えば、インジゴ誘導体であるインジルピンを伴う経口剤形が望ましい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

【0004】 インジゴ及びインジルピンは、アリール炭化水素受容体の強力なアゴニストであることが公知である。インジゴは、アリール炭化水素受容体を活性化することにおいてインジルピンより強力でなく、同じ効果を達成するためにより多くの薬物を必要とする。両方の化合物は、乏しい水溶解及び水溶解性を有し、適切な医薬品剤形を製剤化することが困難である。また、インジルピンの限定された溶解及び溶解性は、特に、消化管への局所薬物送達を標的とするとき、薬物送達の課題を提示する。インジルピンを局所的ではあるが全身的ではなく生物が利用可能とする機序は、炎症性腸疾患の処置のために望ましい。結腸又は腸において、全身的ではなく、器官、例えば、肝臓又は肺においてA h Rを活性化する方法は、潜在的な副作用、例えば、肝酵素における変化、及び肺動脈高血圧の発生を最小化し得る。

【課題を解決するための手段】

【0005】

発明の要旨

【0005】 下記で記載及び例示した下記の態様及びその実施形態は、代表的及び例示的であり、範囲が限定的でないことを意味する。

【0006】

【0006】 第1の態様において、インジゴ、インジゴ誘導体、及びこれらの組合せから選択される化合物、及び薬学的に許容される担体を含む組成物を提供する。組成物は、インジゴナチュラリスの組成物によって実現されるものと実質的に同じである、潰瘍性大腸炎の処置に関して治療効果をもたらす。別の実施形態では、組成物は、インジゴナチュラリスの組成物によって実現される効果と比較して、潰瘍性大腸炎の処置に関して相乗的又は優れた治療効果をもたらす。さらに別の実施形態では、組成物は、インジゴナチュラリスの投与の後に観察される副作用と比較して、観察される副作用の低減をもたらす。さらに別の実施形態では、担体及びインジゴ又はインジゴ誘導体個々の組成物によって実現される効果と比較して、組成物は、潰瘍性大腸炎の処置に関して相乗効果をもたらす。

【0007】

【0007】 一実施形態では、前記組成物は、インジゴ、インジルピン、イサチン、及びこれらの組合せから選択される化合物を含む。一実施形態では、組成物は、インジゴ及びインジゴ誘導体から選択される、又はインジゴ、インジルピン、イサチン、及びこれらの組合せから選択される唯一又は単独での活性治療化合物を含む。

【0008】

【0008】 一実施形態では、前記組成物は、公知の植物抽出物であるインジゴナチュラリスではない。

【0009】

【0009】 一実施形態では、前記組成物中の化合物は、合成的に生成される。別の実施形態では、化合物は、植物抽出物から得られるか、又は化合物は、植物抽出物内若しくは植物抽出物の部分である。

【0010】

【0010】 別の実施形態では、前記組成物は、もっぱら又は単にインジゴ、インジルピン又はイサチンを含む。別の実施形態では、組成物は、もっぱら又は単にインジゴ誘導体を

10

20

30

40

50

含む。

【0011】

[0011] 別の態様において、アリール炭化水素受容体アゴニスト及びポリマー親水性担体の固体分散体を含む剤形を提供し、アリール炭化水素受容体アゴニストは、分散体中の実質的にアモルファス形態である。

【0012】

[0012] さらに別の態様において、アリール炭化水素受容体アゴニスト及びポリマー親水性担体の固体分散体（アリール炭化水素受容体アゴニストは、分散体中の実質的にアモルファス形態である）；及び製剤中の約20重量%超の量の1種若しくは複数の添加剤を混合した混合物を含む製剤を提供する。一実施形態では、1種若しくは複数の添加剤は、約25重量%超、30重量%超、35重量%超、40重量%超、45重量%超、50重量%超、55重量%超、60重量%超、65重量%超又は70重量%超の量で製剤中に存在する。

10

【0013】

[0013] 一実施形態では、アリール炭化水素受容体は、天然インジルピン又は合成インジルピンである。

【0014】

[0014] 別の実施形態では、分散体は、アリール炭化水素受容体、例えば、天然又は合成インジルピンを、約0.1～30重量%、0.5～30重量%、0.5～25重量%、0.5～20重量%、0.5～15重量%、1～25重量%、1～20重量%、2～25重量%、2～20重量%又は2～15重量%又は2～10重量%含む。

20

【0015】

[0015] 一実施形態では、分散体において、ポリマー親水性担体とインジルピンとの比が10：1～50：1である。別の実施形態では、分散体において、ポリマー親水性担体とインジルピンとの比が10：1～25：1である。

【0016】

[0016] 一部の実施形態では、ポリマー親水性担体は、セルロースポリマー、セルロースコポリマー、ポリ酢酸ビニルポリマー、ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールコポリマー、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー、ポリビニルピロリドンポリマー、ポリビニルピロリドンコポリマー、ポリビニルアルコールポリマー、又はポリビニルアルコールコポリマーである。

30

【0017】

[0017] 別の実施形態では、セルロースポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びカルボキシメチルエチルセルロースから選択される合成セルロースポリマーである。

【0018】

[0018] 一実施形態では、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマーは、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルの1：2又は1：1のコポリマーである。

【0019】

[0019] 別の実施形態では、セルロースポリマーは、酢酸フタル酸セルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートから選択される。

40

【0020】

[0020] さらに別の実施形態では、ポリマー親水性担体は、pH 4.5～7.5にて腸管中又は模擬胃液中で25℃又は30℃又は35℃の温度にて、溶解するか、又は可溶性となる。別の実施形態では、ポリマー親水性担体は、pH 4.5～7.5で溶解するか、又は可溶性となり、pH 1.5～3.5で腸管中又は模擬胃液中で25℃又は30℃又は35℃の温度にて不溶性である。

【0021】

[0021] 他の実施形態では、剤形又は製剤は、(i) 小腸、大腸及び／又は結腸におい

50

て、剤形から実質的に全てのインジルビンの放出；

(i i) pH 5 超であるとき、約 60 分以内に剤形から実質的に全てのインジルビンの放出；及び

(i i i) pH 5 超であるとき、約 8 時間の期間に亘って剤形から実質的に全てのインジルビンの放出；

のうち、1つ若しくは複数を達成する。

【 0 0 2 2 】

[0022] 他の実施形態では、(i)、(i i) 又は (i i i) の 1 つ若しくは複数は、剤形の外側上の腸溶性ポリマーコーティングの使用を伴わずに達成される。

【 0 0 2 3 】

[0023] 別の実施形態では、(i)、(i i) 又は (i i i) の 1 つ若しくは複数は、剤形の外側上の腸溶性ポリマーコーティングの使用を伴って達成される。

【 0 0 2 4 】

[0024] 他の実施形態では、分散体は、模擬腸液中の同じ温度で、同じ量の、結晶性インジルビンの形態のインジルビン、インジゴナチュラリス、又は 1 : 9 のポビドン：インジルビン固体分散体を含む分散体より大きな模擬腸液中のインジルビンの溶解性を有する。

【 0 0 2 5 】

[0025] 剤形又は製剤の他の実施形態では、インジルビンは、25℃にて貯蔵されたとき、少なくとも約 6 カ月間実質的にアモルファス形態のままである。

【 0 0 2 6 】

[0026] 剤形又は製剤の他の実施形態では、分散体は、インジゴを含有せず、及び／又は剤形は、インジゴを含有しない。

【 0 0 2 7 】

[0027] 剤形又は製剤の他の実施形態では、親水性担体は、ヒプロメロースアセテートスクシネートではなく、及び／又は固体分散体は、ジメチルアセトアミドからの沈殿によって生成されない。剤形又は製剤の他の実施形態では、ポリマー親水性担体は、ポビドンではない。

【 0 0 2 8 】

[0028] 剤形又は製剤の他の実施形態では、投与されたとき、これは、潰瘍性大腸炎の処置に関して、等量のインジルビンを含むインジゴナチュラリスの経口組成物によって実現される治療効果と等しいか又は優れた治療効果をもたらす。例えば、一実施形態では、剤形又は製剤は、インジゴナチュラリスの投与に続いて観察される副作用と比較して、観察される副作用における低減をもたらす。

【 0 0 2 9 】

[0029] 一実施形態では、剤形又は製剤は、局所的送達に適している。一実施形態では、局所的送達は、小腸若しくは結腸への経口投与による局所的送達である。別の実施形態では、局所的送達は、無傷又は乱された口腔粘膜への局所送達である。別の実施形態では、局所的送達は、直腸又は結腸への局所送達である。

【 0 0 3 0 】

[0030] 一実施形態では、剤形又は製剤は、インジルビンの非治療的血中濃度を生じさせる。

【 0 0 3 1 】

[0031] 一実施形態では、剤形又は製剤は、約 1 n M 未満の化合物の全身的血中濃度を生じさせる。

【 0 0 3 2 】

[0032] 一実施形態では、剤形又は製剤は、錠剤、カプセル剤、ジェルキャップ、腸溶性コーティング錠剤、腸溶性コーティング錠剤カプセル剤、腸溶性ジェルキャップ、ミクロスフィアの収集物、ナノ粒子の収集物、懸濁剤、懸濁液のための散剤、口腔内崩壊錠剤、バッカル錠剤、口腔内溶解フィルム、ロゼンジ剤、坐剤、フォーム剤、浣腸、軟膏剤、

10

20

30

40

50

クリーム剤、又はゲル剤である。

【0033】

[0033] 一実施形態では、1種若しくは複数の添加剤は、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、及び滑沢剤からなる群から選択される。

【0034】

[0034] また他の実施形態では、製剤又は剤形は、経口投与に適した担体を含む。

【0035】

[0035] 一実施形態では、担体は、結腸又は胃又は小腸における化合物の大部分又は少なくとも2つの化合物の放出をもたらすポリマーである。例示的な実施形態では、ポリマーは、pH感受性ポリマーである。別の実施形態では、ポリマー溶解性は、増加するpHと共に増加する。例示的なポリマーは、一部の実施形態では、ポリビニルポリマー、セルロースポリマー、ポリビニルポリエチレングリコールコポリマー、メタクリル酸コポリマー、及びメタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマーである。コポリマーは、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルの1:2又は1:1のコポリマーでよい。セルロースポリマーは、酢酸フタル酸セルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートから選択することができる。

10

【0036】

[0036] 他の実施形態では、ポリマーは、生分解性ポリマーである。一例は、加水分解酵素又は代謝酵素の存在下で分解するポリマー、例えば、多糖類又はアゾ芳香族ポリマーである。実施形態では、多糖類は、キトサン、グアーガム、キサンタンガム、デキストラン、ペクチン、アミロース、イヌリン、コンドロイチン硫酸、及びその誘導体から選択される。他の実施形態では、アゾ芳香族ポリマーは、アクリル酸、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸メチル、スチレン、及びメタクリル酸ヒドロキシエチルからなる群から選択されるモノマーから調製される。また他の実施形態では、アゾ芳香族ポリマーは、モノマーの2つ若しくはそれより多いもののコポリマーである。

20

【0037】

[0037] 他の実施形態では、ポリマーは、生体付着性／胃保持型ポリマー又はヒドロゲルである。実施形態では、生体付着性／胃保持型ポリマーは、ポリカルボフィル、ポリウレタン、及びポリエチレンオキシドからなる群から選択される。

【0038】

[0038] 別の実施形態では、化合物又は少なくとも2つの化合物は、単独で又は担体と共に粒子又は顆粒へと製剤化される。粒子又は顆粒は、一実施形態では、化合物の遅延放出又は持続放出を達成するように調整されるサイズ分布を有する粒子又は顆粒の集団を含む。

30

【0039】

[0039] 他の実施形態では、ポリマーは、活性剤の即時放出又は遅効性放出を可能とする。一部の実施形態では、ポリマーは、アルギネート、シクロデキストリン、ポリグリコリド又はポリラクチドからなる群から選択される。

【0040】

[0040] 他の実施形態では、製剤は、腸の組織への又は腸の組織を通して血流への浸透を可能とする浸透増強剤を含有する。

40

【0041】

[0041] 他の実施形態では、担体は、直腸投与に適している。

【0042】

[0042] 他の実施形態では、担体は、局所投与に適している。例示的な局所組成物には、これらに限定されないが、ゲル剤、懸濁剤、ロゼンジ剤、クリーム剤、フォーム剤、坐剤、浣腸又は軟膏剤が含まれる。

【0043】

[0043] 別の態様において、潰瘍性大腸炎（UC）を処理するための方法は、対象に治療的有効量のインジゴ、インジルビン、イサチン、又はこれらの組合せを含む組成物を投

50

与することを含み、前記組成物は、インジゴナチュラリスではなく、それによって、投与することは、対象におけるUCを処置する。

【0044】

[0044] さらに別の態様において、対象において炎症性腸疾患を処置するための方法は、対象に治療的有効量のインジゴ、インジルビン、イサチン、又はこれらの組合せを含む組成物を投与することを含み、前記組成物は、インジゴナチュラリスではなく、それによって、投与することは、対象における炎症性腸疾患を処置する。一実施形態では、炎症性腸疾患は、クローン病ではない。

【0045】

[0045] また別の態様において、UCの再発を予防するための方法は、対象に治療的有効量のインジゴ、インジルビン、イサチン、又はこれらの組合せを含む組成物を投与することを含み、前記組成物は、インジゴナチュラリスではなく、それによって、投与することは、対象におけるUCの再発を予防する。

【0046】

[0046] また別の態様において、5-アミノサリチル酸、又は5-アミノサリチル酸のプロドラッグで従前に処置された対象においてUCを処置するための方法は、対象に治療的有効量のインジゴ、インジルビン、イサチン、又はこれらの組合せを含む組成物を投与することを含み、前記組成物は、インジゴナチュラリスではなく、それによって、投与することは、対象におけるUCを処置する。

【0047】

[0047] 別の態様において、5-アミノサリチル酸、5-アミノサリチル酸のプロドラッグ、ステロイド、小分子免疫抑制剤（例えば、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート）、抗TNF- α 抗体（例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ）、ヤヌスキナーゼ阻害剤（例えば、トファシチニブ、ペフィシチニブ）、インテグリン受容体アンタゴニスト（例えば、ベドリズマブ、エトロリズマブ、アルファ-4ベータ-7インテグリンアンタゴニスト）、抗IL-12/23抗体（ウステキヌマブ）、スフィンゴシン-1-リン酸受容体モジュレーター（例えば、オザニモド）、又はUCのための任意の他の公知の薬物療法による処置に対して抵抗性である対象において潰瘍性大腸炎（UC）を処置するための方法を提供する。この方法は、対象に治療的有効量のインジゴ、インジルビン、イサチン、又はこれらの組合せを含む組成物を投与することを含み、前記組成物は、インジゴナチュラリスではなく、それによって、投与することは、対象におけるUCを処置する。

【0048】

[0048] 別の態様において、対象に治療的有効量のインジゴ、インジルビン、イサチン、又はこれらの組合せを含む組成物を投与することを含む、5-アミノサリチル酸、又は5-アミノサリチル酸のプロドラッグによる処置に対して抵抗性である対象において軽度から中等度のUCを処置するための方法であって、患者は抗TNF- α 抗体で未処置であり、前記組成物は、インジゴナチュラリスではなく、それによって、投与することは、対象におけるUCを処置する。

【0049】

[0049] 上記の方法の実施形態では、対象は、中等度から重度のUCを有する。他の実施形態では、対象は、軽度から中等度のUCを有する。他の実施形態では、対象は、軽度から中等度のクローン病又は中等度から重度のクローン病を有する。他の実施形態では、対象は、胃腸の移植片対宿主病、回腸囊炎、又は粘膜炎を有する。

【0050】

[0050] 上記の方法の実施形態では、処置は、応答性でなくてはならない対象を、従前に失敗した治療又は無効な治療に対して再感作させる。

【0051】

[0051] 上記の例示的な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、以下の説明の研究によって明らかになる。

10

20

30

40

50

【0052】

【0052】 本方法及び組成物のさらなる実施形態などは、以下の説明、実施例、及び特許請求の範囲から明らかである。上記及び下記の記載から認識することができるように、本明細書に記載されているそれぞれ及び全ての特徴、並びにこのような特徴の2つ若しくはそれより多いもののそれぞれ及び全ての組合せは、本開示の範囲内に含まれ、ただし、このような組合せ中に含まれる特徴は、相互に不一致ではない。さらに、任意の特徴又は特徴の組合せは、本発明の任意の実施形態から特に除外し得る。特に、添付の実施例と併せて考えるとき、本発明のさらなる態様及び利点を以下の説明及び特許請求の範囲において記載する。

【図面の簡単な説明】

【0053】

図面の簡単な説明

【図1A】【0053】合成インジルビン及び親水性ポリマー、ポリビニルピロリドンの固体分散体の画像であり、ここでインジルビンは、アモルファスではない。

【図1B】【0053】合成インジルビン及び親水性ポリマー、ポリビニルピロリドンの固体分散体の画像であり、ここでインジルビンは、アモルファスではない。

【図2A】【0054】合成インジルビン及び親水性ポリマー、ポリビニルピロリドンのアモルファス固体分散体の画像である。

【図2B】【0054】合成インジルビン及び親水性ポリマー、ポリビニルピロリドンのアモルファス固体分散体の画像である。

【図3A】【0055】参照として空のゼロバックグラウンド試料ホルダーのX線ディフракトグラムである。

【図3B】【0056】比較参照として100%結晶性インジルビン（10%薬物添加試料と等しい濃度）についてのX線ディフракトグラムである。

【図3C】【0057】PVP（ポビドン）中の10%インジルビンの分散体のX線ディフракトグラムである。

【図3D】【0058】PVP中の5%インジルビンの分散体のX線ディフракトグラムである。

【図3E】【0059】ポリビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー（コポビドン）中の10%インジルビンの分散体のX線ディフракトグラムである。

【図3F】【0060】ポリビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー（コポビドン）中の5%インジルビンの分散体のX線ディフракトグラムである。

【図3G】【0061】ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMC-AS）中の10%インジルビンの分散体のX線ディフракトグラムである。

【図3H】【0062】ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMC-AS）中の5%インジルビンの分散体のX線ディフракトグラムである。

【図3I】【0063】ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）中の10%インジルビンの分散体のX線ディフракトグラムである。

【図3J】【0064】ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）中の5%インジルビンの分散体のX線ディフракトグラムである。

【図3K】【0065】酢酸フタル酸ポリビニル（PVAP）中の10%インジルビンの分散体のX線ディフракトグラムである。

【図3L】【0066】酢酸フタル酸ポリビニル（PVAP）中の5%インジルビンの分散体のX線ディフракトグラムである。

【図3M】【0067】PVAc-PVCap-PEG、（SOLUPLUS（登録商標））中の10%インジルビンの分散体のX線ディフракトグラムである。

【図4】【0068】濃度（ng/mL）に応じた、インジルビン、インジゴ及びインジゴナチュラリスについての *in vitro* でのヒトAhRの活性化における改善倍率を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0054】

詳細な記載

I. 定義

[0069] 様々な態様をこれから本明細書の下記でより完全に記載する。しかし、このような態様は、多くの異なる形態で具体化してもよく、本明細書において記載した実施形態に限定されると解釈すべきではない。むしろ、本開示は十分及び完全であり、且つその範囲を当業者に完全に伝えるために、これらの実施形態を提供する。

【0055】

[0070] 一連の値が提供される場合、その範囲の上限及び下限の間のそれぞれの介在する値及びその介在する範囲内の任意の他の記述した値又は介在する値は、本開示内に包含されることが意図される。例えば、 $1\ \mu\text{m}$ ～ $8\ \mu\text{m}$ の範囲が記述される場合、 $2\ \mu\text{m}$ 、 $3\ \mu\text{m}$ 、 $4\ \mu\text{m}$ 、 $5\ \mu\text{m}$ 、 $6\ \mu\text{m}$ 、及び $7\ \mu\text{m}$ 、並びに $1\ \mu\text{m}$ 以上の値の範囲、及び $8\ \mu\text{m}$ 以下の値の値がまた明示的に開示されることが意図される。

10

【0056】

[0071] 単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈によって明らかにそれ以外のことの指示がない限り、複数の参照対象を含む。このように、例えば、「ポリマー」への言及は、単一のポリマー、及び同じ又は異なるポリマーの2つ若しくはそれより多いものを含み、「添加剤」への言及は、単一の添加剤、及び同じ又は異なる添加剤の2つ若しくはそれより多いものを含むなどである。

20

【0057】

[0072] 単語「約」は、ある数値の直前であるとき、本開示の文脈が他を示さない限り、又はこのような解釈と不一致でない限り、一連のその値のプラス又はマイナス10%を意味し、例えば、「約50」は、45～55を意味し、「約25，000」は、22，500～27，500を意味するなどである。例えば、数値の列挙、例えば、「約49、約50、約55」において、「約50」は、先行する値及びそれに続く値の間の間隔の半分未満に及ぶ範囲、例えば、49.5超から52.5未満を意味する。さらに、「約」である値「未満」又は「約」である値「超」という語句は、本明細書において提供する用語「約」の定義を考慮して理解すべきである。

【0058】

[0073] 本開示の組成物は、開示されている構成要素を含むか、これらから本質的になるか、又はこれらからなり得る。

30

【0059】

[0074] 全ての百分率、部及び比は、局所組成物の全重量に対するものであり、行った全ての測定は、他に特定しない限り、約25℃にて行う。このように、「重量%」は、製剤又は組成物の部分の重量をその製剤又は組成物の総重量で割り、100を乗ずることによって決定した値を指す。

【0060】

[0075] 全ての百分率、部及び比は、局所組成物の全重量に対するものであり、行った全ての測定は、他に特定しない限り、約25℃にて行う。

【0061】

40

[0076] 「分散体」は、第2の材料の連続相中に本質的に均質に分散された1つの材料の粒子の混合物又は系を指す。一実施形態では、粒子は、薬物（活性剤）粒子であり、第2の材料は、メタクリル酸のポリマー、例えば、コポリマーである。

【0062】

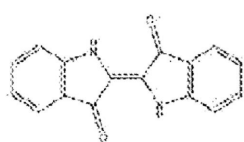
[0077] 用語「インジゴ」は、本明細書において使用する場合、一般に、「インジゴ」として同定される下記の式を有する化合物を指す。

【0063】

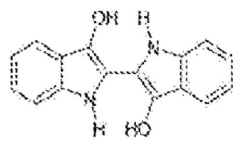
[0078] 「インジゴ誘導体」は、インジゴの誘導体、例えば、下記でロイコーインジゴ、インジルピン、メイソインジゴ、及びイサチン（インジゴ分子の半分の酸化されたバージョン）として同定される化合物によって例示されるものを指す。

50

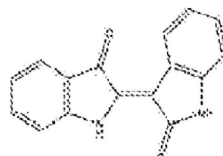
【化 1】



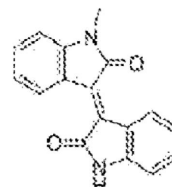
インジゴ



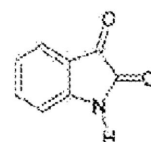
ロイコ-インジゴ



インジルビン



メイソインジゴ



イサチン

インジゴ誘導体のさらなる非限定的例は、チオインジゴ、インジゴカルミン、インジルビン-3'-モノキシム、インジルビン-5-スルホン酸又は5-クロロ-インジルビン、ブロモインジルビン-3-オキシム、5-ハロゲノインジルビン、N-エチル-インジルビン、N-メチルイソインジゴ、参照により本明細書に組み込まれている米国特許出願公開第2017/0304381号において記載されている化合物、参照により本明細書に組み込まれているHubbard, T.D. et al., Drug Metabolism and Disposition, 43:1522-1535 (2015)において記載されている化合物を含む。用語「インジゴ誘導体」は、明示的な参照が「インジゴのプロドラッグ」又は「インジゴ誘導体のプロドラッグ」に対して行わない限り、インジゴ及びインジゴ誘導体のプロドラッグを除外する。

10

【0064】

[0079] 「インジゴナチュラリス」は、インジゴ及び他のインジゴ誘導体を含有する植物抽出物を指す。この抽出物は、未精製であるか、又はインジゴ及び／又はインジゴ誘導体が濃縮されるように高度に精製し得る。植物抽出物は、種インディゴフィーラ・ティンクトリア (Indigofera tinctoria)、ナンバンコマツナギ (Indigofera suffruticosa)、アイ (Polygonum tinctorium)、タイセイ (Isatis indigotica)、リュウキュウアイ (Baphicacanthus cusia)、又はインジゴを含有する他の植物若しくは酵母若しくは細菌からでよい。

20

【0065】

[0080] 用語「阻害すること」又は「低減すること」は、障害を有する対象の処置を受けていない対照集団と比較した、障害を有する集団における障害の臨床症状を阻害するか、又は低減させる方法に関連して使用される。

30

【0066】

[0081] 語句「薬学的に許容される」は、合理的な利益／リスク比と釣り合った、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー応答、又は他の問題若しくは合併症を伴わない、本明細書において、正しい医学的判断の範囲内で、人間及び／又は他の哺乳動物の組織と接触する使用に適した、それらの化合物、塩、組成物、剤形などを指すために用いられる。いくつかの態様において、「薬学的に許容される」は、連邦政府若しくは州政府の規制当局によって承認されているか、又は哺乳動物（例えば、動物）、より特定すると、ヒトにおける使用のために米国薬局方又は他の一般に認められている薬局方において列挙されていることを意味する。

【0067】

[0082] 薬学的に許容される塩」は、薬物若しくは活性成分、又は患者に対してかなり有害な毒性学的効果をもたらさない塩の形成に適した少なくとも1個の基を有する他の成分の塩の形態を示す。A h R アゴニスト化合物、例えば、インジルビンへの言及は、その薬学的に許容される塩、並びにその溶媒和物及び水和物を包含することを意味する。薬学的に許容される塩は、薬物中の官能基の性質によって、無機酸、有機酸、塩基性アミノ酸、又は酸性アミノ酸との反応によって調製される塩を含む。適切な薬学的に許容される塩は、例えば、塩基性薬物の溶液と、塩基性薬物の薬学的に許容される塩の形態を形成することができる酸、例えば、塩酸、ヨウ素酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、リン酸、硫酸などの溶液とを混合することによって形成し得る酸付加塩を含んでもよい。塩基性薬物のための典型的なアニオンは、プロトン化した形態で

40

50

あるとき、塩化物、硫酸、臭化物、メシル酸、マレイン酸、クエン酸及びリン酸を含む。適切な薬学的に許容される塩の形態、及びこのような塩を同定するための方法は、例えば、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VHCA, 2002; P. H. Stahl and C. G. Wermuth, Edsにおいて見出される。

【0068】

[0083] 本明細書において使用する場合、語句「薬学的に許容される添加剤」及び「薬学的に許容される担体」は、対象への活性剤の投与及び対象による吸収を補助する物質を指し、患者に対してかなり有害な毒性学的効果をもたらすことなく、本明細書に記載されている組成物中に含むことができる。薬学的に許容される添加剤の非限定的例は、水、NaCl、生理食塩水、乳酸加リンゲル、通常のスクロース、通常グルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング、甘味剤、フレーバー及び着色剤などを含む。

10

【0069】

[0084] 本明細書において使用する場合、「pH感受性コーティング」は、1つのpH範囲において安定であるが、別のpH範囲において不安定、又は透過性、又は可溶性となる、カプセル剤又は錠剤に施されるか、又はこれを囲い込む層である。例えば、多くのpH感受性コーティングは、低pH（例えば、概ねpH3）にて不溶性であるが、より高いpH（例えば、pH5又は6超）にてより可溶性となる。このようなコーティングはまた、「腸溶性コーティング」と称し得る。

【0070】

20

[0085] 本明細書において使用する場合、用語「患者」又は「対象」は、本明細書において提供するような医薬組成物の投与によって処置することができる状態を患っているか、又は起こしやすい、生きている生物を指す。非限定的例は、ヒト、他の哺乳動物及び他の非哺乳動物の動物を含む。

【0071】

[0086] 「実質的に」又は「本質的に」は、一定量の殆ど全く又は完全、例えば、95%若しくはそれ超を意味する。

【0072】

[0087] 用語「処置すること」は、本明細書において、例えば、炎症性障害を処置する方法に関連して使用され、一般に、化合物又は組成物を受けていない対象に対して、対象における医学的状态（例えば、UC）の症状の頻度を低減させるか、又は対象における医学的状态（例えば、UC）の症状の開始を遅延させる化合物又は組成物の投与を含む。これは、対象の状態を改善又は安定化する様式で症状、臨床的徴候、及び状態の根底にある病態を逆転、低減、又は抑止することを含むことができる。

30

【0073】

[0088] 用語「局所組成物」は、活性インジゴ剤を含めた薬学的に許容される成分を含む材料を指し、動物又はヒト対象への投与を意図し、全身的曝露を達成するために経口的に摂取された、又は静脈内（皮下）注射による材料と対照的に、皮膚の表面又は口腔、小腸若しくは結腸の粘膜に施される。局所組成物は一般に、施された部位においてその意図する効果を有することを意図し、（例えば、経皮的な組成物による場合のように）血流又は他の組織における薬物のかなりな濃度をもたらさない。本明細書において提供するような局所組成物は、胃腸障害又は皮膚科の疾患若しくは状態と関連する症状の軽減の目的のために、胃腸障害又は皮膚科の疾患若しくは状態の処置のために、或いは胃腸障害又は皮膚科の疾患若しくは状態の予防のために投与し得る。

40

【0074】

[0089] 本開示の組成物は、開示されている構成要素を含むか、これらから本質的になるか、又はこれらからなり得る。

【0075】

[0090] ある範囲によって若しくは任意の同様の様式で特許請求することができる、群内の任意の部分範囲又は部分範囲の組合せを含めた任意のこのような群の任意の個々のメ

50

ンバーを排除又は除外する権利を留保することによって、本開示の不足のない尺度に満たないものは、任意の理由のために特許請求することができる。さらに、任意の個々の置換基、類似体、化合物、リガンド、構造、若しくはそれらの群、又は特許請求された群の任意のメンバーを排除又は除外する権利を留保することによって、本開示の不足のない尺度に満たないものは、任意の理由のために特許請求することができる。

【0076】

[0091] 本開示を通して、様々な特許、特許出願及び公開資料を参照する。これらの特許、特許出願及び公開資料のその全体の開示は、本開示の日付の時点で当業者には公知のように現況技術をより完全に説明するために参照により本開示に組み込まれている。引用した特許、特許出願及び公開資料と本開示との間に不一致が存在する場合、本開示が優先する。

10

【0077】

[0092] 便宜のため、明細書、実施例及び特許請求の範囲において用いられる特定の用語をここで集める。他に定義しない限り、本開示において使用される全ての技術及び科学用語は、本開示が属する技術分野における当業者が一般に理解するのと同じ意味を有する。

【0078】

II. 組成物

[0093] インジゴ及び／又はインジゴ誘導体並びに許容される担体からなる組成物を提供する。一実施形態では、前記組成物は、インジゴ、インジルビン、及び／又はイサチンの1つ若しくは複数を含む。例えば、前記組成物は、インジゴ又はインジゴ誘導体、例えば、インジルビン及び／又はイサチンの1つ若しくは複数において濃縮されている抽出物でよい。代わりに、前記組成物は、合成的に製造されたインジゴ及び／又はインジゴ誘導体の1つ若しくは複数を含む。一実施形態では、前記組成物は、合成的に製造されたインジゴ及び／又はインジゴ誘導体、例えば、インジルビン、並びに親水性ポリマー担体の固体アモルファス分散体を含む。前記組成物、例示的な製剤の製造、及び *in vitro* での分析の方法をこれから記載する。

20

【0079】

[0094] 本明細書に記載されている組成物は、インジゴ又はインジゴ誘導体から選択される化合物、及び薬学的に許容される担体を含む。インジゴ誘導体は、例えば、インジルビン及びイサチンを含む。いくつかのインジゴ誘導体は、1種若しくは複数の異性体として存在する。例えば、インジルビンの(Z)異性体である(Z)-2,3'-ビインドリン-2'-3-ジオン及びインジルビンの(E)異性体である(E)-2,3'-ビインドリン-2'-3-ジオンは、これらが生物学的又は物理的特性において異なり得るにも関わらず、インジゴ誘導体と考えられる。いくつかのインジゴ誘導体は、アリアル炭化水素受容体(AhR)のアゴニストである。アリアル炭化水素受容体のいくつかのアゴニストは、異なる構造を有するが、この受容体を刺激することにおいて同様な、より大きな、若しくはより小さな効力を有し、自己免疫疾患又は自己炎症性疾患の処置のための活性医薬品として同様に挙動し得る。公知のAhRリガンドは、Hubbard、T.D.らにおけるような内在性化合物、並びに外来性化合物、例えば、タピナロフ(ベンビチモド又は3,5-ジヒドロキシ-4-イソプロピルスチルベンとしてまた公知である)及び2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ダイオキシン(TCDD)を含む。AhR活性化は、インターロイキン-22の下流の産生をもたらす、これは疾患の処置におけるこれらの化合物の活性を媒介し得ると考えられる。さらに他の化合物は、IL-22の生成を誘発し得る。実際は、ポリエチレングリコール(PEG)への連結、又は抗体のFc領域又は他の手段によるIL-22の安定化した送達は、疾患の処置における同様の生物学的効果を果たし得る。

30

40

【0080】

[0095] 一実施形態では、AhRアゴニスト化合物は、分解されるか、又はインジゴ及び／又はインジゴ誘導体若しくは他のAhRアゴニストへと代謝される、インジゴ又はイ

50

ンジゴ誘導体のプロドラッグである。このようなプロドラッグの例は、インジカン、インドキシル、ロイコーインジゴなどを含む。一実施形態では、前記組成物は、インジゴ、インジゴ誘導体、インジゴのプロドラッグ、インジゴ誘導体のプロドラッグ、及び／又は上記のいずれかの組合せを含む。別の実施形態では、前記組成物は、インジゴ誘導体のプロドラッグを除いて、インジゴ、インジゴ誘導体、インジゴのプロドラッグ、及び／又はこれらの組合せを含む。別の実施形態では、前記組成物は、インジゴ誘導体であるインジルビンのプロドラッグを除いて、インジゴ誘導体、インジゴのプロドラッグ、インジゴ誘導体のプロドラッグ、及び／又はこれらの組合せを含む。

【0081】

[0096] A h R の局所ではあるが全身的ではない活性化をもたらすインジゴ又は誘導体、例えば、インジルビンを含む組成物が意図され、本明細書に記載されている。下記に記載するインジルビンの固体アモルファス分散体を利用する組成物は、強力な A h R アゴニストによって局所及び全身的生物学的利用能を調整して、ヒト疾患の処置における安全性及び有効性を最大化することができる利点を有する。例示的な組成物を、下記の実施例 1 ～ 10 において記載する。

10

【0082】

[0097] 実施例 11 ～ 16 において記載した研究において、組成物を、合成的に製造されたインジゴ誘導体、インジルビンを使用して調製した。記載するように、合成的に製造されたインジゴ及び／又はインジゴ誘導体、例えば、インジルビン、並びに親水性ポリマー担体の固体アモルファス分散体の組成物を、調製及び分析した。実施例 11 において記載した最初の研究において、合成結晶性インジルビンを調製した。これを適切な溶媒に溶解した。親水性ポリマー担体であるポリビニルピロリドン（「PVP」又はポビドン）の溶液を調製し、薬物溶液及びポリマー溶液を、1：9 のインジルビン：PVP 重量比の重量比で合わせた。溶媒を蒸発させて、その中でインジルビンがアモルファス形態で溶解している固体分散体を形成させた。図 2 A は、固体アモルファス分散体の 1 つの画像を示し、ここで、合成インジルビンが結晶形態である図 1 A ～ 1 B のフィルムと比較して、低減した量の結晶性インジルビンが明らかである。図 2 B は、インジルビン及び PVP の別の固体アモルファス分散体の画像を示し、ここで、結晶性インジルビンは観察されないが、インジルビンが固体 PVP に溶解し、固溶体の形態であったことを示す。

20

【0083】

[0098] 実施例 12 に記載したように、他の例示的な親水性ポリマー担体であるブチル化メタクリレートコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、PVP、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMC－AS）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ポリエチレンオキシド、酢酸フタル酸ポリビニル、ポロキサマー P188、及びポリ酢酸ビニル及びポリビニルカプロラクタムをベースとするグラフトコポリマー（PVAc－PVCap－PEG）から、合成インジルビンの固体アモルファス分散体をまた調製した。固体アモルファス分散体を、色及び結晶性インジルビンの存在について観察した。PVAc－PVCap－PEG 及びポリビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマー（コポビドン）で調製した分散体は、色が紫であり、視覚により観察可能な結晶性インジルビンを有さなかったことが観察されるが、インジルビンがアモルファス形態の固体ポリマーに溶解し、固溶体の形態であったことを示す。

30

40

【0084】

[0099] 実施例 13 は、さらなる研究について記載し、ここで合成インジルビンの固体アモルファス分散体は、ポリマー溶液中の様々な溶媒を使用して、ポリエチレンオキシド、HPMCP、HPMC－AS、ブチル化メタクリレートコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー及び PVAP から調製した。実施例 13 における表 13－1 及び 13－2 は、分散体の目視検査について記載する。HPMCP、HPMC－AS、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、及び PVAP と共に調製した試料番号 1－3、1－5、1－7、及び 1－12 として同定された分散体は、低い結晶性含有量を有した。

50

これらのポリマーを、9：1のポリマー：インジルビン重量比を維持する一方で、異なる薬物／ポリマー溶媒比を使用して、さらなる研究において使用した。形成された分散体を結晶性材料の行き渡りについて調査したが、これらの評価の結果は、表13-2中にある。研究は、親水性ポリマー担体形態におけるインジルビンの固体アモルファス分散体を分析し、インジルビンが実質的にアモルファス形態であることを示す。一実施形態では、実質的にアモルファスは、分散体中の薬物が、例えば、示差走査熱量測定又はX線回折によって決定するように、結晶性インジルビン参照試料と比較したとき、少なくとも約50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%又は95%アモルファスであることを意図する。

【0085】

[0100] 実施例14の研究において、合成インジルビンを有する固体アモルファス分散体を、X線回折(XRD)による分析のために調製した。分散体を、XRD分析のためにゼロバックグラウンドケイ素試料ホルダースライド上へと流し込んだ。ゼロバックグラウンドケイ素試料ホルダーのためのディフラクトグラムを図3Aにおいて示し、結晶性合成インジルビンについて、図3Bにおいて示す。9：1のインジルビン：ポリマー重量比を伴って、5重量%及び10重量%インジルビン濃度で、PVP、PVP-AC、HPMC-AS、HPMCP、及びPVAP中の合成インジルビンの固体アモルファス分散体を調製した。結果を図3C～3Mにおいて示す。

【0086】

[0101] 10%インジルビン(図3C)又は5%インジルビン(図3D)を伴う、9：1のポリマー：薬物比でのPVP(ポビドン)中の合成インジルビンの分散体は、特に、より高い重量パーセントの薬物で、分散体中に存在する結晶性インジルビンを示す。10%インジルビン(図3E)又は5%インジルビン(図3F)を伴う、9：1のポリマー：薬物比でのポリビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー(コポビドン)中の合成インジルビンの分散体は、本質的に結晶性薬物を有さない分散体を生じさせた。すなわち、合成インジルビンは、10%及び5%インジルビンの両方においてポリビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー中の固体アモルファス分散体の形態であった。10%インジルビン(図3G)又は5%インジルビン(図3H)を伴う9：1のポリマー：薬物比でのヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMC-AS)中の合成インジルビンの分散体は、本質的に結晶性薬物を有さない分散体を生じさせた。すなわち、合成インジルビンは、10%及び5%インジルビンの両方でのHPMC-AS中の固体アモルファス分散体の形態であった。

【0087】

[0102] 図3I～3Jは、10%インジルビン(図3I)又は5%インジルビン(図3J)を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP-HP55)中の合成インジルビンの分散体についてのディフラクトグラムであり、合成インジルビンを有する分散体は、固体アモルファス分散体の形態であった。酢酸フタル酸ポリビニル(PVAP)で調製した分散体(図3K～3L)について、合成インジルビンは、特に、5%薬物添加で実質的にアモルファス形態であった(図3L)。図3Mにおいて示す9：1のポリマー：薬物比でのPVAc-PVCap-PEG中のインジルビンの分散体は、実質的にアモルファス形態である合成インジルビンを有する分散体を提供した。

【0088】

[0103] 固体分散体のいくつかは、特徴的なXRDピークを示したが、懸濁液中の結晶性インジルビンを示す。他の分散体は、特徴的なXRDピークを示したが、固体アモルファス分散体中の結晶性インジルビンの低減した程度(結晶性インジルビンに対して)を示し、アモルファス形態のいくつかのインジルビンを伴う。例えば、ポビドン分散体(図3C～3D)、10%インジルビンコポビドン分散体(図3E)、及び10%PVAP分散体(図3K)を参照されたい。親水性ポリマー担体のいくつかは、結晶性インジルビンを示すXRDピークが欠如していることによって証明されるように、実質的にアモルファスなインジルビンを有する固体アモルファス分散体を提供したが、インジルビンは懸濁液中

10

20

30

40

50

で完全にアモルファスであったことが確認される。例えば、P V A c - P V C a p - P E G（図 3 M）、5 %インジルビン P V A P（図 3 L）、H P M C P（図 3 J）、H P M C - A S（図 3 G ~ 3 H）及びコポビドン中の 5 %インジルビン（図 3 F）を有する分散体を参照されたい。

【 0 0 8 9 】

[0 1 0 4] 6つの異なる親水性担体ポリマー（ポビドン、P V A c - P V C a p - P E G、（S O L U P L U S（登録商標））、コポビドン、H P M C - A S、H P M C P及び酢酸フタル酸ポリビニル（P V A P））中の合成インジルビンのさらなる固体アモルファス分散体を、実施例 1 5に記載するようにさらなる研究のために調製した。この研究において、1 : 9又は0 . 5 : 9 . 5のインジルビン対ポリマー比を有する分散体を調製し、絶食状態の模擬腸液中へのインジルビンの放出を決定した。比較のために、インジゴナチュラリス及び結晶性合成インジルビンをまた試験した。絶食状態の模擬腸液中のインジルビンの量は、採取した液体の試料についてH P L Cによって決定した。各時点での溶液中のインジルビンの平均量を決定したが、表 1において $\mu\text{g/L}$ の単位で示し、表 2において溶液中のインジルビンの理論的最大量（質量）で除された溶液中のインジルビンの測定した量（質量）の % Q と称される百分率として示す。

10

【 0 0 9 0 】

【表 1】

表 1: 各時点での溶液中のインジルビンの量

20

時間 (分)	インジゴ ナチュラ リス ($\mu\text{g/L}$)	合成 インジル ビン ($\mu\text{g/L}$)	1:9 の ポビドン 分散物 ($\mu\text{g/L}$)	1:9 の P V A c - P V C a p - P E G 分散物 ($\mu\text{g/L}$)	1:9 の コポビドン 分散物 ($\mu\text{g/L}$)	0.5:9.5 の H P M C - A S 分散物 ($\mu\text{g/L}$)	0.5:9.5 の H P M C P - H P 5 5 分散物 ($\mu\text{g/L}$)	0.5:9.5 の P V A P 分散物 ($\mu\text{g/L}$)
5	1.2	0.02	17.7	0.99	8.85	6.28	21.51	11.52
10	1.6	0.03	18.0	1.82	9.40	10.32	24.29	13.60
20	2.0	0.03	17.8	2.60	10.35	13.29	24.22	14.14
30	2.3	0.03	18.2	3.10	10.62	13.74	24.18	14.58
60	2.8	0.04	17.9	4.11	11.83	15.11	23.74	14.48
90	3.0	0.05	18.0	4.78	12.56	15.98	23.41	14.86
120	3.2	0.07	18.2	5.13	13.18	18.13	23.36	15.32

30

【 0 0 9 1 】

40

50

【表 2】

表 2: 各試験物についての%Q でのインジルビンの量

時間 (分)	インジゴ ナチュ ラリス (%Q)	合成 インジル ビン (%Q)	1:9 の ポビドン 分散物 (%Q)	1:9 の PVAc- PVCap- PEG 分散物 (%Q)	1:9 の コポビドン 分散物 (%Q)	0.5:9.5 の HPMC- AS 分散物 (%Q)	0.5:9.5 の HPMCP 分散物 (%Q)	0.5:9.5 の PVAP 分散物 (%Q)
5	1.2	0.02	17.7	0.99	8.85	6.28	21.51	11.52
10	1.6	0.03	18.0	1.82	9.40	10.32	24.29	13.60
20	2.0	0.03	17.8	2.60	10.35	13.29	24.22	14.14
30	2.3	0.03	18.2	3.10	10.62	13.74	24.18	14.58
60	2.8	0.04	17.9	4.11	11.83	15.11	23.74	14.48
90	3.0	0.05	18.0	4.78	12.56	15.98	23.41	14.86
120	3.2	0.07	18.2	5.13	13.18	18.13	23.36	15.32

10

【0092】

20

【0105】 表 1 及び 2 におけるデータは、固体アモルファス分散体からのインジルビンの放出、又は溶解がその結晶形態でのインジルビンよりはるかに優れていたことを示す。ポビドン、HPMC-AS、HPMCP、及びPVAPを伴う固体アモルファス分散体からのインジルビンの放出は、分散体中のインジルビンの総量の18～24%であった。インジルビンの0.1%未満が、結晶性合成インジルビンから放出された。分散体の多くは、インジゴナチュラリス内に含有されるインジルビンと比較したとき、非常により良好な溶解を有する。したがって、実施形態は、組成物中又は分散体中のインジルビンの総量の少なくとも約5%、10%、12%、15%、18%、20%、22%又は25%を放出する経口剤形及び製剤を含めた組成物を意図する。他の実施形態では、組成物中又は分散体中のインジルビンの総量の少なくとも約30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%を放出する経口剤形及び製剤を含めた組成物を意図する。

30

【0093】

【0106】 別の実施形態では、ポリマーとインジルビンとの重量比（ポリマー：インジルビン）が、約5：1～99：1、6：1～99：1、7：1～99：1、8：1～99：1、10：1～99：1、12：1～99：1、5：1～75：1、6：1～75：1、7：1～75：1、8：1～75：1、10：1～75：1、12：1～75：1、5：1～50：1、6：1～50：1、7：1～50：1、8：1～50：1、10：1～50：1、12：1～50：1、5：1～30：1、6：1～30：1、7：1～30：1、8：1～30：1、10：1～30：1、12：1～30：1、7：1～25：1、8：1～25：1、9：1～25：1、9：1～20：1、10：1～25：1、10：1～20：1、12：1～25：1、12：1～20：1である、親水性ポリマー担体（「ポリマー」）及びインジルビン（合成又は天然）の固体アモルファス分散体を提供する。一実施形態では、ポリマーとインジルビンの重量比（ポリマー：インジルビン）が、約6：1～25：1、7：1～20：1、8：1～20：1、9超：1及び約30未満：1、10：1～30：1、10：1～25：1、10：1～19：1、9：1～19：1（比は9：1又は19：1である）である親水性ポリマー担体（「ポリマー」）及びインジルビン（合成又は天然）の固体アモルファス分散体を提供する。

40

【0094】

【0107】 一実施形態では、固体分散体は、組成物（例えば、剤形又は製剤）の約5～8

50

0重量%を構成し、他の実施形態では、固体分散物は、組成物（例えば、剤形又は製剤）の約6～80重量%、8～80重量%、10～80重量%、5～70重量%、8～70重量%、10～70重量%、5～60重量%、8～60重量%、10～60重量%、2～50重量%、3～50重量%、4～50重量%、5～50重量%、8～50重量%、又は10～50重量%を構成する。

【0095】

[0108] 固体アモルファス分散体は、種々の技術、例えば、フィルムを形成する実施例における溶媒蒸発アプローチによって調製することができる。溶媒の除去のための他のアプローチは、噴霧乾燥、凍結乾燥、ドラム乾燥、及び沈殿を含む。さらに他のアプローチは、溶媒を使用せず、技術、例えば、ホットメルト押出によって材料をポリマーに直接溶解する。

10

【0096】

[0109] ここで研究のために製造された合成インジルピンを、その炭素（ ^{14}C ）含有量について分析した。比較のために、天然インジルピンを抽出し、また分析した。実施例16において記載するように、 ^{14}C のパーセントは、ほぼ ^{14}C の大気中の量を有することが予想される最近まで生きていた源から単離された材料と比較して、非常に低い ^{14}C 含有量を有することが予想される化石化した炭化水素をベースとする出発材料に由来する分子中の炭素の量の尺度を提供する。 ^{14}C の半減期は5,730年であるため、試料中の ^{14}C の量はゆっくりと変化する。データは、実施例16の表16-1にある。合成インジルピンは、0.13 ^{14}C 含有量を有した。一実施形態では、本明細書において組成物の合成インジルピンは、約0.9ppt未満の ^{14}C 、約0.8ppt未満の ^{14}C 、約0.7ppt未満の ^{14}C 、約0.6ppt未満の ^{14}C 、約0.5ppt未満の ^{14}C 、約0.4ppt未満の ^{14}C 、約0.3ppt未満の ^{14}C 、約0.2ppt未満の ^{14}C を有する。一実施形態では、合成インジルピンは、約0.001～1ppt、0.001～0.9ppt、0.01～1ppt、0.01～0.9ppt、0.05～1ppt、0.05～0.9ppt、0.08～1ppt、0.08～0.9ppt、0.09～1ppt、0.1～1ppt、0.1～0.9pptの ^{14}C 含有量を有する。別の実施形態では、合成インジルピンは、10%超、20%超、30%超、40%超、50%超、60%超、70%超又は80%超の化石炭素含有量を有する。

20

【0097】

[0110] 別の研究において、実施例17において、化合物をAhR受容体の活性化について試験した。試験物は、インジルピン、インジゴ及びインジゴナチュラリスであった。それぞれを、二量体化されたAhR/ARNTに応答する遺伝子応答エレメントの後ろで発現しているルシフェラーゼを伴う、ヒトAhR及びARNTを発現しているヒトHuH7細胞から作製したレポーター細胞と共に24時間インキュベートした。結果を、試験物の濃度に応じた溶媒DMSOを単に含有する陰性対照に対する活性化倍率として図4において示す。インジルピンは、AhR受容体の強力な活性化因子である。

30

【0098】

[0111] 本明細書に記載されている分散体によって提供されるアモルファスインジルピンの改善された溶解をベースとして、合成インジルピン及び親水性ポリマー担体の分散体を含む剤形が意図される。剤形は、一実施形態では、AhRを*in vivo*で活性化するその能力において、（同じグラムの重量で）インジゴナチュラリスより20倍、30倍、40倍又は50倍より強力である。本明細書において意図される剤形は、このように、インジゴナチュラリスの用量の10分の1、20分の1、30分の1、40分の1又は50分の1であるインジルピンの用量を許容する。一実施形態では、本明細書に記載されている経口剤形上のインジルピンの用量は、0.1～30mg、0.1～25mg、0.2～30mg、0.2～25mg、0.3～30mg、0.3～25mg、0.3～20mg、0.5～30mg、0.5～25mg、又は0.5～20mgである。

40

【0099】

[0112] 一実施形態では、製剤又は経口剤形は、親水性ポリマー担体中のアモルファス

50

合成インジルピン（インジルピンは、分散体中で実質的にアモルファス形態である）；及び製剤の約20重量%超の量の1種若しくは複数の添加剤を含む固体分散体からなり、固体分散体とブレンドし、ブレンドを形成させる。1種若しくは複数の添加剤は、約25重量%超、30重量%超、35重量%超、40重量%超、45重量%超、50重量%超、55重量%超、60重量%超、65重量%超又は70重量%超の量で製剤中に存在する。添加剤は、結合剤、崩壊剤、充填剤、香味剤、流動促進剤、滑沢剤、pH修正剤、顔料、及び／又は界面活性剤を含み得る。

【0100】

【0113】 使用のために意図される結合剤は、アルギン酸、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、グアーガム、硬化植物油、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、液体グルコース、マルトデキストリン、ポリメタクリレート、ポビドン、アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウム、デンプン、及び／又はゼインを含む。

10

【0101】

【0114】 崩壊剤には、これらに限定されないが、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン（架橋ポリビニルピロリドン）、メチルセルロース、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン、及びアルギン酸ナトリウムが含まれる。

20

【0102】

【0115】 充填剤は、糖、例えば、ラクトース、マンニトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、圧縮糖デキストレート、デキストラン、デキストリン、デキストロース、マルトデキストリン、キシリトール；セルロース、例えば、微結晶性セルロース、粉末セルロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、アルファ化デンプン；鉱物塩、例えば、炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム；及びポロキサマー、例えば、ポリエチレンオキシドを含む。

【0103】

【0116】 流動促進剤は、例えば、二酸化ケイ素、タルク、及びトウモロコシデンプンを含む。

30

【0104】

【0117】 滑沢剤は、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリル、硬化植物油、軽油、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク、及びステアリン酸亜鉛を含む。

【0105】

【0118】 pH修正剤は、酸、例えば、クエン酸、酢酸、アスコルビン酸、乳酸、酒石酸、アスパラギン酸、コハク酸、リン酸など；塩基、例えば、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、リン酸三ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウムなど；並びに酸及び前記酸の塩の混合物を一般に含む緩衝液を含む。

40

【0106】

【0119】 1種若しくは複数の添加剤は、20～90重量%、20～85重量%、20～80重量%、20～75重量%、20～70重量%、20～65重量%、20～60重量%、20～55重量%、20～50重量%、20～45重量%、20～40重量%、30～90重量%、30～85重量%、30～80重量%、30～75重量%、30～70重量%、30～65重量%、30～60重量%、30～55重量%、30～50重量%、30～45重量%、30～40重量%、40～90重量%、40～85重量%、40～80重量%、40～75重量%、40～70重量%、40～65重量%、40～60重量%、

50

40～55重量%又は40～50重量%で剤形又は製剤中に存在する。

【0107】

[0120] 上記に基づいて、剤形又は製剤は、

(i) 小腸、大腸及び／又は結腸において、剤形から実質的に全てのインジルビンの放出；

(ii) pH5超であるとき、約60分以内に剤形から実質的に全てのインジルビンの放出；及び

(iii) pH5超のpHであるとき、約8時間の期間に亘って剤形から実質的に全てのインジルビンの放出；

のうちの、1つ若しくは複数を達成することを認識することができる。他の実施形態では、(i)、(ii)又は(iii)の1つ若しくは複数は、剤形の外側上の腸溶性ポリマーコーティングの使用を伴わずに達成される。別の実施形態では、(i)、(ii)又は(iii)の1つ若しくは複数は、剤形の外側上の腸溶性ポリマーコーティングの使用を伴って達成される。

【0108】

[0121] 一部の実施形態では、分散体は、模擬腸液中の同じ温度での、同じ量の結晶性インジルビンの形態のインジルビン、インジゴナチュラリス、又は1：9のポビドン：インジルビン固体分散体を含む分散体より大きな模擬腸液中のインジルビンの溶解性を有する。剤形又は製剤の他の実施形態では、インジルビンは、25℃にて貯蔵されたとき、少なくとも約6カ月間実質的にアモルファス形態のままである。

【0109】

[0122] 剤形又は製剤の他の実施形態では、分散体は、インジゴを含有せず、及び／又は剤形は、インジゴを含有しない。剤形又は製剤の他の実施形態では、親水性担体は、ヒプロメロースアセテートスクシネートではなく、及び／又は固体分散体は、ジメチルアセトアミドからの沈殿によって生成されない。剤形又は製剤の他の実施形態では、ポリマー親水性担体は、ポビドンではない。

【0110】

[0123] 剤形又は製剤の他の実施形態では、投与されたとき、これは、潰瘍性大腸炎の処置に関して、等量のインジルビンを含むインジゴナチュラリスの経口組成物によって実現される治療効果と等しいか又はそれより優れた治療効果をもたらす。例えば、一実施形態では、剤形又は製剤は、インジゴナチュラリスの投与に続いて観察される副作用と比較して、観察される副作用における低減をもたらす。

【0111】

[0124] 他の実施形態では、インジゴ、インジルビン、イサチン、及びこれらの組合せから選択される化合物、並びに薬学的に許容される担体を含む組成物を提供し、前記組成物は、UCの処置に関して、インジゴナチュラリスの組成物によって実現されるのと実質的に同じである治療効果をもたらす。あるいは、前記組成物は、インジゴナチュラリスの組成物によって実現される治療効果と比較して、UCの処置に関して優れた効果又は優れた治療効果を実現し得る。あるいは、前記組成物は、インジゴナチュラリスの投与に続いて観察される副作用と比較して、観察される副作用における低減を実現し得る。インジゴナチュラリスの経口投与によって観察される副作用の例は、例えば、肺動脈高血圧、肝機能不全、頭痛、悪心、下痢、嘔吐、腸重積、虚血性大腸炎でよい。あるいは、前記組成物は、UCの処置に関して、担体及びインジゴ、インジルビン、又はイサチン個々の組成物によって実現される治療効果と比較して優れた治療効果をもたらす。一実施形態では、前記組成物の効果は、インジゴナチュラリスと比較したとき、前記組成物が同じ投与経路を介して、及び／又は本質的に同じ用量の活性化合物の少なくとも1つ、例えば、インジゴ若しくはインジルビン若しくは別のインジゴ誘導体で投与されるとき確認される。

【0112】

[0125] 一実施形態では、前記組成物中の化合物、例えば、インジゴ、インジルビン、及び／又はイサチンは、合成的に生成されるか、又は合成的に合成される。別の実施形態

では、前記組成物中の化合物、例えば、インジゴ、インジルピン、及び／又はイサチンは、植物抽出物から単離され、及び／又は1種若しくは複数の化合物からなる精製された抽出物を得る植物抽出物の加工からもたらされる。すなわち、加工技術は、天然又は未加工の抽出物から、特に望ましい化合物以外の本質的に全ての他の化合物を除去する。化合物は、合成的に生成されても、又は植物抽出物の加工技術から得られても、薬学的に許容される担体と合わせ、対象への投与のための組成物を提供する。

【0113】

[0126] 一実施形態では、インジゴナチュラリスではなく、且つインジゴ及び／又はインジゴ誘導体からなる組成物を意図する。これらの組成物中で、インジゴ及び／又はインジゴ誘導体は、植物から合成的に生成され、抽出され、及び／又は単離されるか、又は発酵若しくはバイオリクターによって作製し得る。インジゴ及び／又はインジゴ誘導体の化学合成及び生合成は、例えば、Ensley et al., Science, 167 (1983)に記載されている。抽出物がインジゴ及び／又はインジゴ誘導体の1つ若しくは複数の濃縮される植物の加工は、インジゴナチュラリスではなく、且つインジゴ及び／又はインジゴ誘導体からなる組成物の生成の別のアプローチである。

10

【0114】

[0127] 単一の化合物を含む組成物は、一部の実施形態では、前記組成物の全重量に対して単一の化合物を、約0.001~15重量%、0.001~10重量%、0.001~5重量%、0.01~15重量%、0.01~10重量%、0.01~5重量%、0.05~15重量%、0.05~10重量%、0.05~5重量%、0.1~15重量%、0.1~10重量%、0.1~5重量%、0.2~15重量%、0.2~10重量%、0.2~5重量%、0.3~15重量%、0.3~10重量%、0.3~5重量%、0.4~15重量%、0.4~10重量%、0.4~5重量%、0.5~15重量%、0.5~10重量%、0.5~5重量%、0.6~15重量%、0.6~10重量%、0.6~5重量%、0.7~15重量%、0.7~10重量%、0.7~5重量%、0.8~15重量%、0.8~10重量%、0.8~5重量%、0.9~15重量%、0.9~10重量%、0.9~5重量%、1~15重量%、1~10重量%、又は1~5重量%含む。治療化合物は、インジゴ又はインジゴ誘導体でよい。

20

【0115】

[0128] 他の実施形態では、前記組成物は、インジゴ、インジルピン、及び／又はイサチンから選択される少なくとも2つの化合物を含む。一部の実施形態では、前記化合物は、前記組成物中に活性剤（治療）化合物の重量に基づいて下記の重量パーセントの1つで存在する（例えば、組成物の総重量に基づかない）：

30

[0129] (i) 約55~95%のインジルピン、5~45%のインジゴ、及び0~40%のイサチン；

[0130] (ii) 約40~80%のインジルピン、20~60%のインジゴ、及び0~40%のイサチン；

[0131] (iii) 約20~60%のインジルピン、40~80%のインジゴ、及び0~40%のイサチン；

[0132] (iv) 約0~40%のインジルピン、55~95%のインジゴ、及び5~45%のイサチン；

40

[0133] (v) 約0~40%のインジルピン、40~80%のインジゴ、及び20~60%のイサチン；

[0134] (vi) 約0~40%のインジルピン、20~60%のインジゴ、及び40~80%のイサチン；

[0135] (vii) 約5~45%のインジルピン、0~40%のインジゴ、及び55~95%のイサチン；

[0136] (viii) 約20~60%のインジルピン、0~40%のインジゴ、及び40~80%のイサチン；又は

[0137] (ix) 約40~80%のインジルピン、0~40%のインジゴ、及び20~

50

60%のイサチン。

【0116】

[0138] インジゴ、インジルビン、及び／又はイサチンを含むいくつかの組成物において、化合物の少なくとも1つは、インジゴナチュラリス中の重量による量より少なくとも10重量%、15重量%、20重量%、若しくは25重量%多い量で、又はインジゴナチュラリス中に存在する量に対して少なくとも10%、15%、20%、若しくは25%多い量で組成物中に存在する。インジゴ、インジルビン、及び／又はイサチンを含むいくつかの組成物において、前記化合物の少なくとも1つは、インジゴナチュラリス中の重量による量より少なくとも10重量%、15重量%、20重量%、若しくは25重量%少ない量で、又はインジゴナチュラリス中に存在する量に対して少なくとも約10%、15%、20%、若しくは25%少ない量で組成物中に存在する。

10

【0117】

[0139] 一実施形態では、前記組成物中の活性剤は、インジルビン及びインジゴ；又はインジルビン及びイサチン；又はインジゴ及びイサチンを含むか、これらから本質的になるか、又はこれらからなる。インジルビン及びインジゴが、前記組成物中に存在するとき、インジルビンとインジゴとの比（インジルビン：インジゴ）は、約1：100～10：1、1：30～30：1、1：25～25：1、1：20～20：1、1：15～15：1、1：10～10：1であり得る。インジルビン及びイサチンが、前記組成物中に存在するとき、インジルビンとイサチンとの比（インジルビン：イサチン）は、約1：30～30：1、1：25～25：1、1：20～20：1、1：15～15：1、1：10～10：1であり得る。インジゴ及びイサチンが、前記組成物中に存在するとき、インジゴとイサチンとの比（インジゴ：イサチン）は、約1：30～30：1、1：25～25：1、1：20～20：1、1：15～15：1、1：10～10：1であり得る。あるいは、活性剤の様々な組合せにおいて、第1の活性剤と第2の活性剤との比（第1の活性剤：第2の活性剤）が、約100：1～1：10、10：1～50：1、15：1～50：1、20：1～50：1、25：1～50：1、15：1～45：1、20：1～45：1、25：1～45：1、30：1～45：1、20：1～30：1、20：1～35：1、20：1～40：1、又は30：1～35：1であり得る。別の実施形態では、第1の活性剤と第2の活性剤との比（第1の活性剤：第2の活性剤）は、約10：1、11：1、12：1、13：1、14：1、15：1、16：1、17：1、18：1、19：1、20：1、21：1、22：1、23：1、24：1、25：1、26：1、27：1、28：1、29：1、30：1、31：1、32：1、33：1、34：1、35：1、36：1、37：1、38：1、39：1、40：1、41：1、42：1、43：1、44：1、45：1、46：1、47：1、48：1、49：1、50：1、51：1、52：1、53：1、54：1、55：1、56：1、57：1、58：1、59：1、60：1又は100：1である。

20

30

【0118】

[0140] 別の実施形態では、前記組成物は、インジゴ、インジルビン、及びイサチンから選択される少なくとも2つの化合物、並びに薬学的に許容される担体を含み、前記組成物は、インジゴナチュラリスではない。一部の実施形態では、前記組成物中の活性剤の全重量に対する第1の活性剤の重量パーセントは、約25～99重量%、25～98重量%、25～96重量%、25～95重量%、25～90重量%、25～85重量%、25～75重量%、25～70重量%、25～65重量%、25～60重量%、25～55重量%、25～50重量%、25～45重量%、25～40重量%、又は25～35重量%である。他の実施形態では、組成物中の活性剤の全重量に対する第2の活性剤の重量パーセントは、約25～99重量%、25～98重量%、25～96重量%、25～95重量%、25～90重量%、25～85重量%、25～75重量%、25～70重量%、25～65重量%、25～60重量%、25～55重量%、25～50重量%、25～45重量%、25～40重量%、又は25～35重量%である。

40

【0119】

50

[0141] 本明細書に記載されている組成物のいずれかにおいて、インジゴ及びインジゴ誘導体は、ホウ素、H 3又は放射性部分で置換し得る。

【0120】

[0142] 本明細書に記載されている組成物のいずれかにおいて、インジゴ及び／又はインジゴ誘導体は、固体の形態でよい。この固体は、高結晶質であるか、又は溶液から晶出したか若しくは固体へと蒸発させた無機及び有機の材料に結合していてもよい。この材料は、粉末へと加工し得る。粉末は、均一又は広範に分布した平均粒径を有し得る。粒径は、ナノメートルスケール、マイクロメートルスケール又はそれより大きくてもよい。均一な粒径の粉末は、それらの結晶構造、表面積、共結晶又はアイソフォームに基づいて異なる溶解性又は生物学的利用能を有し得る。この相対的な生物学的利用能又はその欠如は、疾患を有する患者を処置することにおいて、これらの薬剤をより有効な、より有効でない、又はより安全な若しくはより安全でないものとし得る。特に、より大きな粒径又は低減した表面積は、より可溶性でなく、したがって、より生物が利用可能でなくともよく、局所活性及び有効性を維持する一方で、より少ない全身的曝露、したがって、より良好な安全性をもたらす。特に、これらの粒子から作製された製剤で患者を処置することは、より生物が利用可能な粒子、例えば、インジゴナチュラリスにおいて見出し得るものと比較して、肝臓毒性の低減、セロトニンレベルの低減又は肺における減圧、又は肺動脈高血圧を発生する機会の低減をもたらし得る。

10

【0121】

[0143] インジゴ及び／又はインジゴ誘導体の固体粒子は、約5000nm未満、3000nm未満、2000nm未満又は1500nm未満の平均粒径を有することができる。他の実施形態では、インジゴ及び／又はインジゴ誘導体の固体粒子は、約1500nm、2000nm、2500nm、3000nm又は5000nmと等しいか若しくはそれより多い平均粒径を有することができる。一部の実施形態では、粒子の約60%超、70%超、75%超、80%超、85%超又は90%超は、約1500nm超、2000nm超、2500nm超、3000nm超又は5000nm超である。一部の実施形態では、粒子の約60%超、70%超、75%超、80%超、85%超又は90%超は、約1500nm未満、2000nm未満、2500nm未満、3000nm未満又は5000nm未満である。一部の実施形態では、粒子は、表面安定剤を任意選択で含むことができるか、又は表面安定剤を除外し得る。

20

30

【0122】

[0144] 一部の実施形態では、インジゴ及び／又はインジゴ誘導体は、炭酸カルシウム、セルロース、有機樹脂、無機樹脂、粘土又はゼオライトを含有する粒子に結合するか、又は混合することができる。一部の実施形態では、インジゴ及びインジゴ誘導体は、炭酸カルシウム又はセルロースが非含有でよい。

【0123】

[0145] 一部の実施形態では、固体粉末は、同じ粒子又は粒子の同じ集団中で、複数の活性剤、例えば、インジゴ及び／又は1種若しくは複数のインジゴ誘導体を含有する。一部の実施形態では、固体粉末は、インジゴ又は特定のインジゴ誘導体の活性剤をそれぞれが含む別個の粒子の混合物を含有する。一部の実施形態では、粒子は、少なくとも約95%、96%、97%、98%若しくは99%純粋であるか、又は99.9%超純粋である。固体粒子は、それぞれ同じ平均粒径を有することができるか、又は異なる平均粒径を有することができる。他の実施形態では、固体粒子は、選択した溶媒（例えば、水若しくはエタノール）中で同じ溶解性を有し得るか、又は同じ生物学的利用能を有し得る。

40

【0124】

[0146] 一部の実施形態では、組成物は、同じ量の所与の活性剤（例えば、インジゴ又はインジゴ誘導体）を含有するインジゴナチュラリスと溶解性又は生物学的利用能が異なる。溶解性におけるこの差異は、水、低pH水、又は特定の製剤溶媒、例えば、エタノール、n-メチルピロリドン、ポリエチレングリコール、若しくはジメチルスルホキシドを含めた溶媒において見出し得る。溶解性又は生物学的利用能におけるこの差異は、粒子表

50

面積、粒径、粒子形状、汚染物質、粒子の純度及び／又は疎水性、又は所与の製剤中に含まれる添加剤であり得る。

【0125】

【0147】 インジゴ及びインジゴ誘導体は、一部の実施形態では、インジゴナチュラリスにおいて見出される不純物が非含有であり得るか、又は実質的に低減していてもよい。場合によって、不純物は、アレルゲン又は毒素であり得る。一部の実施形態では、不純物は、インジゴ、インジルピン、イサチン、インドスピシン又は3-ニトロプロピオネートであり得る。一部の実施形態では、不純物は、無機であり得るか、又は重金属、例えば、ヒ素、カドミウム、鉛若しくは水銀であり得る。不純物はまた、殺有害生物剤、二酸化ケイ素、石灰石、セルロース、水、又は炭酸カルシウムであり得る。一実施形態では、インディ

10

【0126】

【0148】 インジゴ及び／又はインジゴ誘導体は、一部の実施形態では、1グラム当たりインジゴナチュラリスより少ないバイオバーデンを有し得ることがまた意図される。例えば、インジゴ及び／又はインジゴ誘導体は、インジゴナチュラリスの調製物より低減した細菌数、低減した酵母数、低減したカビ数、低減した大腸菌(e-coli)数及び／又は低減したサルモネラ数を有し得る。一部の実施形態では、インジゴ及び／又はインジゴ誘導体は、微生物の成長に対してより抵抗性であり得る。一部の実施形態では、インジゴ及び／又はインジゴ誘導体は、1グラム当たり約15,000未満、25,000未満、35,000未満又は50,000未満のコロニー形成単位を有し得る。一部の実施形態では、インジゴ及び／又はインジゴ誘導体は、無菌であり得る。一部の実施形態では、インジゴ及び／又はインジゴ誘導体は、長期に亘る細菌及び／又は微生物の成長を阻害する保存剤を含み得る。

20

【0127】

【0149】 インジゴ及び／又はインジゴ誘導体は、インジゴナチュラリスと色が異なり得、より濃青色、明るい青色又は黒っぽくあり得る。一部の実施形態では、インジゴ及び／又はインジゴ誘導体は、紫色がかった、赤色がかった、オレンジ色がかった、ピンク色がかった、又は茶色がかった色であり得る。一部の実施形態では、インジゴは、色がより明るく、白色又は透明である。インジゴ及び／又はインジゴ誘導体は、それらの還元型へと還元し得、それらの色を変化させるか、或いはそれらをより有色でないか、又はそれどころか無色若しくは白色とする。一部の実施形態では、インジゴ及び／又はインジゴ誘導体は、ナノメートル範囲の粒径を有し得るか、又はインジゴナチュラリスにおいて見出されるもの、又は合成的調製から精製されたきたと比較してそれらの色を変化させる独特の構造を有し得る。

30

【0128】

【0150】 インジゴナチュラリスを含有する組成物は、大便、尿又は他の体液若しくは表面の色を変化させ得る。これは処置を受けている患者にとって望ましくないことがある。さらなる染料又は着色剤を、大便、尿又は体液の色を正常化するために、インジゴナチュラリス又はインジゴ及び／又はインジゴ誘導体を含有する製剤に加え得る。一例では、赤みを帯びた染料、例えば、ビートの根の抽出物又はFD&C赤色3号を、大便の色を青色又は緑色を帯びたものにするよりむしろ茶色に保持するために、インジゴナチュラリスに加え得る。

40

【0129】

【0151】 一実施形態では、インジゴ及び／又はインジゴ誘導体は、ベーターガラクトシダーゼ活性又はルシフェラーゼ活性における読み出しを伴うヒトアリアル炭化水素受容体及びアリアル炭化水素核内輸送体タンパク質を使用して酵母のアリアル炭化水素受容体によって測定して、ヒトアリアル炭化水素受容体について、約10nM未満、8nM未満、6nM未満、5nM未満、4nM未満、3nM未満、2nM未満、1nM未満、0.5nM未満、0.2nM未満又は0.1nM未満の最大半量有効濃度(EC50)を有する。

50

【0130】

[0152] 場合によって、ヒトアリアル炭化水素受容体の活性化に対するインジゴ及び／又はインジゴ誘導体の2つの最大半量有効濃度（EC50）は、相加的な様式で又は相乗的機序において低減し、単一のインジゴ及び／又はインジゴ誘導体の相加的な応答から予測されるものより大きな低減である。

【0131】

[0153] インジゴ及びインジゴ誘導体は、例示的なキナーゼ及び転写因子阻害剤である。上記の組成物は、キナーゼ又は転写因子をまた阻害する薬剤を含むことができる。これらのキナーゼ又は転写因子は、これらに限定されないが、リン酸化型又は非リン酸化型であることを含めた翻訳後に修飾された若しくは修飾されていない形態であり得る。これらは、遊離であるか、又は複合体の部分として他の酵素若しくは補助因子と会合し得る。一実施形態では、薬剤は、約100 μM未満、50 μM未満、25 μM未満、10 μM未満、5 μM未満又は1 μM未満の最大半量有効濃度（IC50）にて、シグナル伝達性転写因子（STAT）、例えば、STAT3、ヤヌスキナーゼ（JAK）、例えば、JAK2、細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）、例えば、ERK2を含むマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）、チロシンタンパク質キナーゼ、例えば、C-srcチロシンキナーゼ、カゼインキナーゼ、例えば、カゼインキナーゼ1、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）、例えば、CDK1、CDK2若しくはCDK5、又はグリコーゲンシンターゼキナーゼ（GSK）、例えば、GSK3Bの阻害剤でよい。

【0132】

[0154] インジゴ及び／又はインジゴ誘導体はまた、急速分裂細胞に対して細胞毒性であり得る。本明細書において記述した組成物は、約100 μM未満、50 μM未満、25 μM未満、10 μM未満、5 μM未満又は1 μM未満の最大半量有効濃度（IC50）で、急速分裂細胞、例えば、CD4+T細胞に対して細胞毒性である薬剤を含むことができる。

【0133】

[0155] 記述したように、前記組成物はまた、必要としている人への投与を容易にする担体又は薬学的に許容されるビヒクル又は添加剤を含む。一実施形態では、前記組成物は、局部的送達のために製剤化される。局部的送達は、組織、例えば、皮膚（例えば、局所送達による）、器官、又は消化管（例えば、経口送達、直腸送達による）への局所送達を含む。一実施形態では、局部的送達は、無傷又は乱された粘膜組織に対するものである。別の実施形態では、局部的送達は、口腔粘膜に対するものである。一実施形態では、局部的送達は、小腸、食道、胃、口腔粘膜、直腸又は結腸に対するものである。例えば、錠剤、カプセル剤、ジェルキャップ、腸溶性コーティング錠剤、腸溶性コーティング錠剤カプセル剤、腸溶性ジェルキャップ、ミクロスフィアの収集体、ナノ粒子の収集体、懸濁剤、懸濁液のための散剤、口腔内崩壊錠剤、バツカル錠剤、口腔内溶解フィルム、ロゼンジ剤、坐剤、フォーム剤、浣腸、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤などを含めたいくつかの異なる形態をとることができる望ましい組成物によって担体は変化することを当業者は認識する。適切な製剤に関する情報は、例えば、「Remington: The Science and Practice of Pharmacology,」 22nd edition, (Pharmaceutical Press, 2013)において見出される。

【0134】

[0156] 一実施形態では、前記組成物は、化合物の結腸送達を達成する1種若しくは複数の担体を含む。結腸放出のために設計された組成物は、化合物の放出を、主に胃腸管の他の部分に対して結腸を標的とする下記の特徴の1つを用いてもよい：

- (1) 回盲部までの管腔内容物の一般に増加するpHプロファイル；
- (2) 経口的に投与された組成物の相対的に一定の小腸の通過時間；及び
- (3) 結腸における内在性細菌の存在 (M. Ashford et al., J. Drug Targeting, 2: 241-258 (1994))。

【0135】

10

20

30

40

50

[0157] 結腸における局所的送達のために製剤化される経口剤形は、一実施形態では、pH感受性ポリマーの形態の担体を含む。pHは、胃におけるpH1～2から、遠位小腸における概ねpH7.5まで、胃腸管の長さに沿って変化する。次いで、pHは、小腸末端から結腸まで低下し、結腸において再び徐々に増加する。したがって、pH感受性である担体、例えば、pH感受性コーティング膜又はpH感受性ポリマー親水性担体を含む組成物は、結腸における化合物の放出を達成することができる。塩基性pHにて分解し、且つ酸性pHにて未変化なままであるpH感受性ポリマーは、化合物を胃及び近位小腸の酸性pHから保護する。次いで、これらのポリマーは、回腸末端のより塩基性のpHにおいて分解し、したがって、結腸への標的化された薬物送達をもたらす。ポリメタクリレートベースとするポリマー、例えば、Eudragit（登録商標）L及びEudragit（登録商標）Sは、この目的のために頻繁に使用されてきており、それぞれは、それが溶解するそれ自体独特のpH値を有する。これらの2つのポリマーは、異なる比で混合されて、最適化された溶解速度を有するコーティングが形成されている。さらに、これらのポリマーを有するコーティングは、相対的に厚くなるように設計されてそれらの溶解を延長し、制御された又は延長された薬物放出をもたらす。一実施形態では、ポリマー親水性担体は、腸管中又は模擬胃液中で25℃又は30℃又は35℃の温度にて、溶解するか、又は4.5～7.5のpHにて可溶性となるpH感受性ポリマーである。別の実施形態では、ポリマー親水性担体は、4.5～7.5のpHで、溶解するか、又は可溶性となり、腸管中又は模擬胃液中で25℃又は30℃又は35℃の温度にてpH1.5～3.5で不溶性である。

10

20

[0136]

[0158] 一実施形態では、組成物は、小腸における滞留時間に概ね対応する期間のインジゴ化合物及び／又はインジゴ誘導体化合物の遅延放出を達成する担体を含む。例示的な組成物は、単一の腸溶性ポリマー層又は複数の腸溶性ポリマーコーティング層を有するものである。複数の腸溶性ポリマーコーティング層を有する組成物は、このような完全な溶解が近位結腸内で実質的に起こる量で、pH6.8～7.2で溶解を始める腸溶性ポリマーからなる最外側層、及びpH5.0～6.3で溶解を始める腸溶性ポリマーの内側コーティング層を含み得る。このように、最外側コーティング層の機能は、剤形が胃腸管から遠位小腸へと移行するにつれ治療剤の放出を防止することであり、内側コーティング層の機能は、剤形が近位結腸に達するまで治療剤の放出をさらに遅延させることである。このような組成物の例は、欧州特許第0825854号において詳述されている。

30

[0137]

[0159] 例示的なpH感受性ポリマーは、酢酸フタル酸セルロース；酢酸トリメリット酸セルロース；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート；酢酸フタル酸ポリビニル；ヒプロメロースアセテートスクシネート；フタル酸ヒプロメロース；ポリ（メタクリル酸、メタクリル酸メチル）1：1；ポリ（メタクリル酸、アクリル酸エチル）1：1、ポリ（メタクリル酸、メタクリル酸メチル）1：2、並びに1：10～1：2の比のポリ（メタクリル酸、メタクリル酸メチル）1：1及びポリ（メタクリル酸、メタクリル酸メチル）1：2の混合物を含む。これらのpH感受性ポリマーは、様々なpHでの溶解を可能とする異なるグレードで作製し得る。例えば、HPMCは、モノコハク酸及び酢酸エステル of それらの相対量において変化し、それらに様々なpHでの独特の安定性及び溶解特性を与える、HPMCASF912、HPMCAS716及びHPMCAS126を含めた異なるグレードで利用可能である。

40

[0138]

[0160] あるいは、これらのpH感受性ポリマーはまた、剤形自体中に組み込み得る。一例では、ポリマーを使用してAhRアゴニストを溶解することができ、固体懸濁液の形態をもたらし得る。別の例では、AhRアゴニストは、インジルピンであり得る。別の例では、AhRアゴニストは、これらのpH感受性ポリマーの1つに溶解したとき、部分的又は完全にアモルファスの固体懸濁液であり得る。一例では、これは、AhRアゴニスト

50

を胃の低 pH によって分解されることから保護し、全身的吸着を制限し得る。pH 感受性ポリマーを含めた親水性ポリマーでできている固体分散体の形態であるとき、薬物生成物は、経口的に投与されたとき、同じ親水性ポリマー又は pH 感受性ポリマーで単にコーティングされたものからの投与量より改善されたより良好な分散及び溶解を提供する。親水性ポリマー又は pH 感受性ポリマーに溶解したこれらの固体懸濁液は、錠剤又はカプセル剤の形態であり得、これは、固体懸濁液中に使用されるポリマーと同じ又は異なる組成物のものであり得る単一の腸溶性ポリマー層又は複数の腸溶性ポリマーコーティング層でそれに続いてコーティングされる。

【0139】

[0161] 結腸を標的とした送達はまた、結腸に常在する好気性及び嫌気性微生物、例えば、それぞれ、エシェリシア属 (*Escherichia*) 及びクロストリジウム属 (*Clostridium*) の種に依存することによって達成することができる。これらの細菌は、一連の反応を触媒することができるいくつかの加水分解酵素及び還元代謝酵素を含有する。多糖類、例えば、キトサン、グアーガム、ペクチンなどは、これらの多糖類が胃及び腸の酵素に抵抗性であるため、結腸を標的とする剤形中の放出速度制御構成要素として用いることができるが、結腸における嫌気性細菌によって代謝される。結腸における酵素分解のために調整されたポリマーの改質は、別のアプローチであり、グアーガムのアセチル誘導体、アゾ芳香族ポリマーは、結腸酵素による分解の影響を受けやすいポリマーの例である。これらのポリマーを使用して、インジゴ及び／又はインジゴ誘導体をコーティングして、結腸における薬物放出を依然として可能とする一方で、これらを胃及び小腸におけるペプチダーゼによる分解から保護することができる。

【0140】

[0162] 結腸を標的とする薬物送達への別のアプローチは、薬物を補足し、薬物を結腸において放出するように薬物をポリマーマトリックス中に包埋することを含む。これらのマトリックスは、pH 感受性又は生分解性でよい。徐放性製剤は、一定の時間の後で結腸において放出される薬物をベースとする。このアプローチは、3～4時間に変化することが公知である、小腸を通る通過時間によって決まる。結腸特異的送達を達成する pH 感受性ポリマー及び徐放性アプローチの組合せ、例えば、インジゴ又はインジゴ誘導体化合物のコアを2つの pH 感受性層の間にはさまれた親水性層のポリマー層中に封入することをまた使用し得る。

【0141】

[0163] 生体付着性組成物は、局部的送達のための別のアプローチである。生体付着性組成物は、製剤が器官、この場合は、結腸内で、長期間接触を続けることを可能とする。これらの系のための生体付着性構成要素として探索されてきたポリマーのいくつかは、ポリカルボフィル、ポリウレタン、及びポリエチレンオキシドを含む。

【0142】

[0164] 多粒子系は、単一単位系と比較してより小さな粒径を有し、これらは胃腸管をより容易に通過するため、結腸により急速に到達することができることを研究は示していた。ミクロスフィアは、結腸送達のために薬物を添加することができる多粒子系の一例である。一例は、架橋されたキトサン又は多糖類ペクチンと混合されて、ミクロスフィアを形成するインジゴ又はインジゴ誘導体化合物のコアであり、ミクロスフィアは次いで、商品名 EUDRAGIT (登録商標) で入手可能な pH 感受性ポリマーでコーティングされる。

【0143】

[0165] 多糖類をベースとする担体は、インジゴ又はインジゴ誘導体化合物の結腸特異的送達を達成する別のオプションである。例は、固体マトリックス錠剤を形成させる化合物と共に製剤化されるキサンタンガム及びグアーガムを含む。担体としての多糖類の組合せはまた、結腸特異的送達を達成するのに有効である。セルロースは、経口的に投与されるとき、全身的に吸収されないため、セルロース誘導体は、単独で又は多糖類と組み合わせて使用し得る。非腸溶性セルロースエステル、例えば、酢酸セルロースは、水中で不溶

性であり、それらの溶解性はpHと無関係である。これらは、不溶性、透過性コーティング中で使用することができる。腸溶性セルロースエステル、例えば、酢酸フタル酸セルロース（CAP）及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）は、pH依存性である溶解性を有する。これらは、高度に酸性条件において不溶性であるが、pHが特定の範囲に達するとき、これらは溶解する。ポリマーが溶解するpHは、エステル化の程度によって変化する。炭水化物混合物のいくつかの例は、ペクチン-HPMC、キトサン-HPMC、キトサン-ペクチン、グアーガム-キトサン、及びデキストラン-キトサンを含む。

【0144】

[0166] さらなる実施形態は、インジゴ化合物及び／又はインジゴ誘導体化合物が胃において放出されることを防止し、且つ特定の解剖学的領域を横切った又は通る吸収、保持又は分散又は溶解性を最大化又は最小化する、単一の担体又は担体の組合せを含み得る。例は、炎症の領域、特定の細胞型又は粘膜へと接着性となる部分、膨潤又はゲル化によって生物学的利用能を延長させる部分、小腸若しくは結腸の管腔へと又は小腸若しくは結腸の管腔を通る局所又は全身的浸透を増加させる部分、活性剤の性質を増進又は防止する部分、及び結腸における変化に曝露されたとき溶解性を増加させる部分を含む。部分のいくつかは、小腸若しくは結腸に特有のpH、時間又は酵素活性によって活性化し得る。

【0145】

[0167] 一部の実施形態では、炎症性病変を標的とする担体は、パルミチン酸アスコルビルでできているヒドロゲル、ポリマー又は繊維を含み得る。

【0146】

[0168] いくつかの実施形態は、溶解性又は安定性を増加させるために担体を含み得る。例示的な担体は、界面活性剤、例えば、tween-80、及び錯化剤、例えば、シクロデキストリン及び共溶媒、例えば、ペンタノールを含む。

【0147】

[0169] 本明細書に記載されている組成物はまた、相対的に少量、例えば、約10%（w/w）未満の、これらに限定されないが、pH修正剤、保存剤、増粘剤、ゲル形成剤、乳化剤、抗酸化剤、芳香剤などを含めた1種若しくは複数の補助的添加剤を含有し得る。組込みに適した化合物は、例えば、R.C. Rowe, et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients (4th Ed.), Pharmaceutical Press, London, 2003において見出し得る。

【0148】

[0170] 本明細書に記載されている組成物はまた、粘度を変化させるか、又は組成物をゲル化する薬剤を含み得る。例は、セルロースエーテル、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロースなど；ビニルアルコール；ビニルピロリドン；天然ガム、例えば、カラヤガム、イナゴマメガム、グアーガム、ゲランガム、キサンタンガム、アラビアゴム、トラガカントガム、カラギーナン、ペクチン、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムなど、及びメタクリレート、例えば、Rohm Pharmaから商品名Eudragit（登録商標）で入手可能なものを含む。他のゲル化剤は、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンコポリマー（ポロキサマー）、例えば、商品名「Lutrol（登録商標）」で入手可能なものなどを含む。他のゲル化剤は、カルボキシル基を非含有であるもの、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、有機／冷たい水溶性セルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、エチルセルロース、エチル（ヒドロキシエチル）セルロースである。

【0149】

[0171] 本明細書に記載されている組成物はまた、抗酸化剤を含有し得る。抗酸化剤の量は、存在する場合、典型的には、前記組成物の約0.005%～約3.0重量%の範囲である。例示的な範囲は、約0.01%～約2.5重量%の抗酸化剤、約0.05%～約

2重量%の抗酸化剤、及び約0.1%～約1.5重量%の抗酸化剤を含む。適切な抗酸化剤は、例えば、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、第三級ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、 α -トコフェロール、メタ重亜硫酸ナトリウムなどを含む。

【0150】

[0172] 本明細書に記載されている組成物は、典型的には、前記組成物の約0.01重量%～約2.0重量%の範囲の量で1種若しくは複数の保存剤をさらに含有し得る。例示的な保存剤は、例えば、フェノキシエタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、ベンジルアルコールなどを含む。

【0151】

[0173] 多種多様な方法は、上記の組成物を調製するために使用し得る。大まかに言って、前記組成物は、薬学的に有効で洗練された組成物をもたらすのに十分な温度及び時間、構成要素と一緒に合わせることによって調製し得る。用語「一緒に合わせることは、本明細書において使用する場合、ほぼ同じときに組成物の構成要素の全てと一緒に合わせ、混合し得ることを意味する。用語「一緒に合わせることはまた、様々な構成要素が1つ若しくは複数の順序で合わさり、所望の生成物を提供することを意味する。製剤は、最終剤形の形態によって、重量／重量（w／w）又は重量／容量（w／v）ベースで調製することができる。

【0152】

[0174] 前記組成物は、医学の状況における使用のために、又は消費者への直接の小売流通のためにパッケージ化し得る（すなわち、製造品又はキット）。このような物品は、患者に製品を治療のためにどのように使用するかを助言する様式でラベル化及びパッケージ化される。このような指示は、処置の期間、投薬スケジュール、注意、食事に関する勧告、又は避けるべき食物若しくは医薬品などを含む。これらの指示は、絵、書面での説明書、又はこれらの組合せの形態であり得る。これらは、包装の側面上に印刷されるか、インサートであるか、又は小売市場に適切な情報交換の任意の他の形態であり得る。

【0153】

[0175] 前記組成物は、投与量単位形態で好都合に提示し得、製剤分野で周知の方法のいずれかによって調製し得る。例えば、前記組成物は、適当な容器、例えば、いたずら防止のボトル、ホイル裏打ちブリスターパック、持効性ジャー、又は製剤の単位投与量を分注するための装置、例えば、組成物の制御された所定の投与量を分注するボトル又はスポイト中に入れることができる。

【0154】

[0176] 前記方法及び前記組成物は、1つ若しくは複数の他の治療、例えば、1種若しくは複数の治療剤、手術及び／又は放射線と組み合わせて任意選択で使用することができる。他の実施形態では、本明細書において提供する方法及び組成物は、1種若しくは複数の治療剤と組み合わせて使用される。

【0155】

[0177] 処置の方法

[0178] 本明細書に記載されている組成物（例えば、剤形又は製剤）のいずれかを使用した処置のための方法が意図される。一態様において、処置のための方法は、胃腸炎症性疾患、例えば、潰瘍性大腸炎又はクローン病を有する対象に関する。

【0156】

[0179] したがって、潰瘍性大腸炎（UC）を処置するための方法を提供する。この方法は、対象に治療的有効量のインジゴ、インジルピン、イサチン、又はこれらの組合せを含む組成物を投与することを含み、組成物は、インジゴナチュラリスではなく、それによって、投与することは、対象におけるUCを処置する。

【0157】

[0180] 一実施形態では、UCを有する対象は、これらに限定されないが、5-アミノサリチル酸、5-アミノサリチル酸のプロドラッグ、ステロイド、抗TNF- α 抗

10

20

30

40

50

体、ヤヌスキナーゼ阻害剤（例えば、ペフィシチニブ、トファシチニブ）、インテグリン受容体アンタゴニスト、例えば、ベドリズマブ（アルファ-4 B 7 インテグリンアンタゴニスト）、スフィンゴシン-1-リン酸受容体モジュレーター、例えば、オザニモド、及び／又はUCのための任意の他の公知の薬物療法（例えば、Ko, C. et al., *Gastroenterology*, 156(3):748-764 (2019)）を含めた公知の治療による処置に対して抵抗性又は不耐性である。

【0158】

[0181] 別の実施形態では、UCを有する対象は、5-アミノサリチル酸、又は5-アミノサリチル酸のプロドラッグ、例えば、スルファサラジンで従前に処置されている。

【0159】

[0182] 別の実施形態では、対象は、軽度から中等度のUCを有する。別の実施形態では、対象は、中等度から重度のUCを有する。軽度から中等度のUCは、American Gastroenterological Associationによって1日当たり4～6回より少ない排便、軽度又は中等度の直腸出血、全身症状の非存在、全体的な低い炎症性の負担、及び高い炎症活動を示唆する特徴の非存在として定義される（Ko, C. et al., *Gastroenterology*, 156(3):748-764 (2019)）。

【0160】

[0183] したがって、5-アミノサリチル酸、又は5-アミノサリチル酸のプロドラッグで従前に処置された対象において潰瘍性大腸炎（UC）を処置するための、炎症性腸疾患を処置するための、UCの再発を予防するための、UCを処置するための、公知の治療による処置に対して抵抗性又は不耐性である対象においてUCの再発を予防するための、UCを処置するための方法がそれぞれ意図され、本明細書に記載のような剤形又は製剤（組成物）を必要としている対象に投与することを含み、治療的有効量のアリアル炭化水素受容体アゴニスト、例えば、インジルピンを提供する。

【0161】

[0184] より一般に、対象において炎症性腸疾患を処置するための、又は胃腸炎症性疾患を処置するための方法を提供する。この方法は、対象に治療的有効量のインジゴ、インジルピン、イサチン、又はこれらの組合せを含む組成物を投与することを含み、組成物は、インジゴナチュラリスではなく、それによって、投与することは、対象における炎症性腸疾患を処置する。一実施形態では、炎症性腸疾患は、クローン病ではない。

【0162】

[0185] 一実施形態では、8週間の処置の後で臨床応答を達成及び／又は維持するのに必要とされる薬物化合物の量は、1日当たり0.5グラム未満のインジゴナチュラリスである。

【0163】

[0186] 一実施形態では、処置することは、約8週間又は約10週間より長い期間であり、臨床応答及び／又は臨床的寛解を達成及び／又は維持する。

【0164】

[0187] 別の実施形態では、インジゴ及び／又はインジゴ誘導体を処置又は投与することは、臨床的寛解の維持のためである。

【0165】

[0188] 別の実施形態では、約3倍超であるインジゴとインジルピンの比を、組成物中で投与し、約8週間の処置の後で臨床応答を達成及び／又は維持する。

【0166】

[0189] 別の実施形態では、約6mg超の用量のインジゴを投与して、臨床応答を達成し、及び／又は臨床的寛解を維持する。

【0167】

[0190] 別の実施形態では、約2mg超の用量のインジゴを8週間毎日投与し、臨床応答を達成し、及び／又は臨床的寛解を維持する。

【0168】

10

20

30

40

50

[0191] さらに別の実施形態では、約 2 mg 超の用量のインジルピンを 8 週間毎日投与し、臨床応答を達成し、及び／又は臨床的寛解を維持する。

【0169】

[0192] さらに別の実施形態では、約 0.66 mg 未満の用量のインジルピンを 8 週間毎日投与し、臨床応答を達成し、及び／又は臨床的寛解を維持する。

【0170】

[0193] 別の実施形態では、インジゴナチュラリスの組成物を投与することが意図され、インジゴは、0.3 重量%超の濃度で組成物中に存在し、及び／又はインジルピンは、0.1 重量%超の濃度で組成物中に存在し、臨床応答を達成及び／又は維持する。

【0171】

[0194] 一実施形態では、剤形又は製剤は、非治療的血中濃度のインジルピンを生じさせる。一実施形態では、剤形又は製剤は、約 1 nM 未満の化合物の全身的血中濃度を生じさせる。

【0172】

[0195] 一部の実施形態では、臨床応答は、8 週間の処置における、又は 8 週間の処置の前の、又は 8 週間の処置の後の単一の測定であるか、又は他の実施形態では、測定の集積であり、ここで、測定は、これらに限定されないが、 ≥ 1 ポイントの直腸出血についてのサブスコア、又は直腸出血についての 0 若しくは 1 の絶対的サブスコアにおける付随的な減少を伴う ≥ 3 ポイント及び $\geq 30\%$ の Mayo スコアにおけるベースラインからの減少として定義される Mayo スコア上の臨床応答、個々のサブスコア > 1 がなく、0 の直腸出血サブスコアを伴う Mayo スコア ≤ 2 として定義される臨床的寛解、重症度の内視鏡的指標における改善、100 $\mu\text{g/g}$ 未満のレベルへの大便中のカルプロテクチンの低減、過敏性腸疾患の短い調査票によって測定されるような生活の質における改善、結腸粘膜中の炎症性免疫細胞、例えば、CD8 + T 細胞、Th17 細胞又は好中球の低減、全身的若しくは結腸の炎症性サイトカイン、例えば、TNF α 又は IL-17 の低減、全身的若しくは結腸の抗炎症性サイトカイン、例えば、IL-10 又は IL-22 の増加、全身的若しくは結腸の補体因子、例えば、C5a の低減、又は腸若しくは結腸の微生物叢の正常化を含む。

【0173】

[0196] 別の実施形態では、インドール、インドール-3-アルデヒド、トリプタントリン、ボツリン、ベータ-シトステロール、ダウコステロール、インジカント、及びアントラニル酸の 1 つ若しくは複数を含まない、インジゴ及び／又はインジゴ誘導体を含む組成物を投与し、臨床応答を達成及び／又は維持することを意図する。

【0174】

[0197] さらに別の実施形態では、コンパニオン診断薬をインジゴ及び／又はインジゴ誘導体を含む組成物と一緒に提供することを意図し、ここで、診断薬は、非治療的血中濃度を達成するために、組成物の用量を滴定するのに有用である指標を提供する。

【0175】

[0198] さらに別の実施形態では、臨床応答を達成及び／又は維持するためにもっぱらインジルピンの E-立体異性体を含む組成物を提供することを意図する。

【0176】

[0199] さらに別の実施形態では、臨床応答を達成及び／又は維持するためにもっぱらインジルピンの Z-立体異性体を含む組成物を提供することを意図する。

【0177】

[0200] さらに別の実施形態では、インジルピンの E-立体異性体及び Z-立体異性体の混合物を含む組成物を提供することが意図される。

【0178】

[0201] また別の態様において、UC の再発を予防するための方法を提供する。この方法は、対象に治療的有効量のインジゴ、インジルピン、イサチン、又はこれらの組合せを含む組成物を投与することを含み、ここで、組成物は、インジゴナチュラリスではなく、

10

20

30

40

50

それによって、投与することは、対象におけるUCの再発を予防する。

【0179】

[0202] 潰瘍性大腸炎（UC）は、円周方向様式及び連続的様式で結腸及び直腸に影響を与える、不明な病因の慢性再発寛解型炎症性腸疾患である。関与の程度によって、UCは、直腸炎、直腸S状結腸炎、左側大腸炎又は全大腸炎として分類される。一般の症状は、血性下痢、便意切迫及び腹痛を含む。UCは、メサラミン、グルココルチコイド、アザチオプリン、抗腫瘍壊死因子（TNF）剤（インフリキシマブ及びアダリムマブ）、5-アミノサリチレート薬物（例えば、Delzicol、Asacol、Pentasaなど）、コルチコステロイド、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、例えば、トファシチニブ、ペフィシチニブ及びフィルゴチニブ、他の免疫抑制剤及び他の生物学的作用物質で処置されることが多い。

10

【0180】

[0203] UC対象における炎症は典型的には粘膜に限定され、直腸から近位に広がる。別の炎症性腸疾患であるクローン病は、胃腸管の任意の部分における貫壁性炎症によって特性決定される。一実施形態では、本明細書に記載されている組成物は、炎症性腸疾患を処置するために意図される。別の実施形態では、本明細書に記載されている組成物は、クローン病ではない炎症性腸疾患を処置するために意図される。

【0181】

[0204] 本明細書に記載されている組成物は、他の炎症状態、例えば、化膿性汗腺炎（HS）を処置するために意図されることを認識されたい。HSは、アポクリン腺がある皮膚の濾胞毛包脂腺ユニットの濾胞性部分が関与する慢性炎症性皮膚状態である。患者は再発性小結節、洞管形成、膿瘍、及び／又は瘢痕を示し得る。疾患は、脇の下、鼠径部、殿部及び乳房下を含めた、アポクリン腺又は毛包が存在するどこにでも顕在化し得る。症状は、有痛性であり、不快な臭いをしばしば発し得る膿汁で満たされた丘疹、囊腫又は小結節を含み得る。炎症性皮膚状態を処置するために、組成物は、様々な実施形態では、毎日少なくとも1回、又は毎日少なくとも2回、3回若しくは4回、皮膚へと施される局所組成物である。一実施形態では、局所製剤は、約4～12週間の期間、毎日少なくとも1回施される。

20

【0182】

[0205] 他の実施形態では、前記組成物が、軽度から中等度のクローン病又は中等度から重度のクローン病を有する対象の処置において使用するために意図される。他の実施形態では、前記組成物は、胃腸の移植片対宿主病、回腸囊炎、又は粘膜炎を有する対象の処置において使用することが意図される。

30

【0183】

[0206] UC、IBD又は他の炎症性障害を処置するための投薬スケジュールは、認識することができるように、製剤中の薬物化合物の用量、障害の重症度、及び患者の健康を含めた医術において周知の要因によって決まる。一部の実施形態では、方法は、前記組成物を毎日少なくとも約1回、毎日少なくとも約2回、毎日少なくとも約3回、又は毎日1回、毎日2回又は毎日3回投与することを含む。一実施形態では、前記組成物は、少なくとも約1週間、2週間、4週間、6週間、8週間、10週間、12週間、16週間、20週間、24週間、52週間の期間又は慢性的に投与される。

40

【0184】

[0207] 他の例では、全身的曝露をもたらす製剤を使用して、他の自己免疫疾患又は自己炎症性疾患を処置し得る。これらには、これらに限定されないが、強直性脊椎炎、アトピー性皮膚炎、アルツハイマー病、セリアック病、グレーブス病、ループス、多発性硬化症、乾癬、関節リウマチ、シェーグレン症候群、1型及び2型糖尿病、白斑、又はAmerican Autoimmune Related Diseases Associationによってaarda.orgにおいて見ることができるその自己免疫疾患リストにおいて同定された疾患のいずれかが含まれる。

【0185】

[0208] 他の例では、製剤は、口腔疾患又は口腔症状を伴う疾患、例えば、細菌関連疾

50

患、例えば、梅毒、ベーチェット病、慢性アフタ性口内炎、多形性紅斑、好酸球性食道炎、MAGIC症候群、粘膜類天疱瘡、粘膜尋常性天疱瘡、スウィート症候群又はウェゲナー肉芽腫症を処置し得る。

【0186】

[0209] 他の例では、前記組成物（例えば、剤形及び製剤）を使用して、放射線療法又は化学療法と関連する粘膜の合併症、例えば、慢性出血性放射線直腸炎、下痢症、口腔乾燥症、粘膜炎、又は皮膚炎を処置又は予防し得る。他の例では、組成物（例えば、剤形及び製剤）を使用して、臓器移植、例えば、胃腸の移植片対宿主病に関連する合併症を処置又は予防し得る。

【0187】

[0210] 他の例では、薬物化合物への長期間の全身的曝露を最小化するために、処置の開始のためにより高い用量を投与し、維持のためにより低い用量を投与する。一例では、開始用量は、約8週間、又は患者の症状が寛解し、及び／又は寛解となるまで摂取され、それに続いて開始用量より少ない維持用量が投与される。一部の実施形態では、患者は、疾患における発赤に対応する期間、用量を増加し得、次いで、より低い維持用量に戻る。

【0188】

[0211] 他の例では、経口剤形、又は経口剤形を含有するジャーは、いつ用量を摂取すればよいか、又は飲み忘れた薬の場合、又はいつ医薬品が残り少なくなるかについてスマートフォンのアプリケーション又はテキストメッセージを介して患者、薬剤師又は医師に警告する、服薬遵守管理システムの部分として作動するセンサーを含み得る。

【0189】

[0212] 他の例では、患者に与えられる投与量、又は使用についての患者の適格性は、有効なアリアル炭化水素シグナル伝達のために必要とされるアリアル炭化水素受容体又は他の細胞構成要素のリガンド結合ドメインにおける多形について患者を遺伝子型同定又はスクリーニングした後で決定される。

【実施例】

【0190】

[0213] 実施例

[0214] 下記の実施例は事実上例示的であり、限定的であることを決して意図しない。

【0191】

実施例 1

例示的な組成物

[0215] 50mgのインジゴを、インジゴナチュラリスから抽出し、経口送達のためにゼラチンカプセル剤中にステアリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロースと共に入れる。

【0192】

実施例 2

例示的な組成物

[0216] 化合物インジゴ及びインジルピンは、合成的に調製する。化合物を60:40の重量比で合わせ、固体コアへと押圧し、これを経口送達のために腸溶性ポリマーでコーティングする。

【0193】

実施例 3

例示的な組成物

[0217] 250mgのタピナロフを合成し、2gの5-ASAと合わせ、エチルセルロースの持続放出ポリマーと共に固体コアへと押圧し、次いで、材料を経口投与のための酢酸フタル酸ポリビニルでできているpH感受性コーティングでコーティングする。

【0194】

実施例 4

例示的な組成物

10

20

30

40

50

[0218] 500mgのイサチンを、1.5グラムの硬化植物性油中で合成的に調製し、直腸投与のために長楕円形の円柱へと押圧する。

【0195】

実施例 5

例示的な組成物

[0219] 1gのデキストロース、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン及びステアリン酸マグネシウム中の1mgのインジルビンのE-異性体を混合し、経口投与のためのロゼンジ剤を生成する。

【0196】

実施例 6

例示的な組成物

[0220] コポビドンでできているアモルファス固体懸濁液の形態の2mgの合成インジルビンを、シェーグレン症候群又は好酸球性食道炎の処置のために、デキストロース、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン及びステアリン酸マグネシウムでできている500mgのロゼンジ剤中へと混合する。

【0197】

実施例 7

例示的な組成物

[0221] ホットメルト押出によって作製したポリ酢酸ビニル及びポリビニルカプロラクタムをベースとするグラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG、SOLUPLUS（登録商標））でできている部分的アモルファス固体懸濁液の形態の0.25mgの合成インジルビンを、自己免疫性萎縮性胃炎又は胃潰瘍の処置のために、胃へとインジルビンをゆっくりと放出する膨潤可能な胃内滞留型錠剤中に混合する。

【0198】

実施例 8

例示的な組成物

[0222] 水性媒体中への沈殿、それに続く真空オープン中の脱水によって作製したヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）でできている完全にアモルファスな固体懸濁液の形態の5mgの合成インジルビンを、クローン病又はセリアック病の処置のために腸溶錠へと圧縮する。

【0199】

実施例 9

例示的な組成物

[0223] ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP HP55）でできているアモルファス固体懸濁液の形態の0.5mgの合成インジルビンを、20ミクロンの粒子へと噴霧乾燥し、添加剤を有する錠剤へと圧縮し、これが続いてメタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー（EUDRAGIT（登録商標）L100-55）でコーティングし、潰瘍性大腸炎の処置のための結腸を標的とする遅延放出錠剤を形成させる。

【0200】

実施例 10

例示的な組成物

[0224] 10mgの合成インジルビンは、ポビドン及びHPMC HP55の1:1混合物でできているアモルファス固体懸濁液の形態で作製し、微粒子化し、次いで、エアロゾル化した泡に懸濁させ、直腸炎又は遠位大腸炎の処置のために直腸中に挿入し、泡を付着させることができる送達装置中に入れる。

【0201】

比較例 1

ポリビニルピロリドン中のインジルビンのアモルファス固体分散体

[0225] 合成結晶性インジルビンを、文献（Wang, C. et al., Tetrahedron, 73: 2780-2785 (2017); Bergman, J. et al., J. Heterocyclic Chemistry, 1-10 (20

10

20

30

40

50

14)); Klock, C. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21: 2692-2696 (2011)) に記載されているように調製し、50℃へと温めることによってテトラヒドロフランに溶解し、1mg/mLの濃度でインジルピンを有する溶液を形成した。別々に、ポリビニルピロリドン (PLASDONE (商標) K29/32) を、80/20のエタノール/水混合物に溶解し、4.5% PVPポリマー溶液を形成させた。

【0202】

[0226] 固体分散体1：インジルピン溶液及びポリマー溶液を混合し、1：9のインジルピン：PVP重量比を伴う混合物を提供した。溶媒をロータリーエバポレーションによって50℃にて除去した。このように得られたフィルムは色が透明であったが、インジルピンが固体PVPに溶解しなかったことを示し、結晶性薬物が観察された。フィルムの画像を、図1Aにおいて示す。

10

【0203】

[0227] 固体分散体2：インジルピン溶液及びポリマー溶液を混合し、1：9のインジルピン：PVP比を伴う混合物を提供した。溶媒をロータリーエバポレーションによって50℃にて最初の重量の45%に低減させた。混合物をペトリ皿に入れ、真空下で50℃にて乾燥させた。このように得られたフィルムは色が透明であったが、インジルピンが固体PVPに溶解しなかったことを示し、結晶性薬物が観察された。フィルムの画像を、図1Bにおいて示す。

【0204】

実施例11

20

ポリビニルピロリドン中のインジルピンのアモルファス固体分散体

[0228] 合成結晶性インジルピンを、比較例1に記載したように調製した。これを50℃へと温めることによってテトラヒドロフランに溶解し、1mg/mLの濃度でインジルピンを有する溶液を形成させた。

【0205】

[0229] 固体分散体3：ポリビニルピロリドン (「PVP」；PLASDONE (商標) K29/32) を95%エタノールに溶解し、15% PVPポリマー溶液を形成させた。インジルピン溶液及びポリマー溶液を混合し、1：9のインジルピン：PVP重量比を伴う混合物を提供した。溶媒をロータリーエバポレーションによって50℃にて最初の重量の45%に低減させた。混合物をペトリ皿に入れ、真空下で50℃にて乾燥させた。このように得られたフィルムは色が紫色がかったが、いくらかのインジルピンが固体PVPに溶解し、固溶体の形態であったことを示す。

30

【0206】

[0230] 固体分散体4：PVP (PLASDONE (商標) K29/32) を無水メタノールに溶解し、15% PVPポリマー溶液を形成させた。インジルピン溶液及びポリマー溶液を混合し、1：9のインジルピン：PVP重量比を伴う混合物を提供した。溶媒をロータリーエバポレーションによって50℃にて最初の重量の45%に低減させた。混合物をペトリ皿に入れ、真空下で50℃にて乾燥させた。このように得られたフィルムは色が紫色がかったが、いくらかのインジルピンが固体PVPに溶解し、固溶体の形態であったことを示す。フィルムの画像を、図2Aにおいて示す。

40

【0207】

[0231] 固体分散体5：PVP (PLASDONE (商標) K29/32) を無水メタノールに溶解し、15% PVPポリマー溶液を形成させた。インジルピン溶液及びポリマー溶液を混合し、1：9のインジルピン：PVP比を伴う混合物を提供した。溶媒を50℃にてロータリーエバポレーションによって除去した。このように得られたフィルムは、紫色であり、結晶性インジルピンは観察されなかったが、インジルピンが固体PVPに溶解し、固溶体の形態であったことを示す。フィルムの画像を、図2Bにおいて示す。

【0208】

実施例12

インジルピンのアモルファス固体分散体

50

[0232] 合成結晶性インジルビンを、比較例 1 に記載したように調製した。これを 50℃へと温めることによってテトラヒドロフランに溶解し、1 mg/mL の濃度でインジルビンを有する溶液を形成させた。

【0209】

[0233] 下記に列挙するポリマーを無水メタノールの別々に溶解し、15%ポリマー溶液を形成させた。インジルビン溶液及びポリマー溶液を混合し、1:9のインジルビン:ポリマー比を伴う混合物を提供した。溶媒をロータリーエバポレーションによって50℃にて除去した。ポリマーは、ブチル化メタクリレートコポリマー (EUDRAGIT (登録商標) EPO)、メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー (1:1) (EUDRAGIT (登録商標) L100-55)、PVP (KOLLIDON (登録商標) VA74)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (HPMC-AS912F)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP-HP55)、ポリエチレンオキシド (POLYOX (商標) WSR-N10)、酢酸フタル酸ポリビニル (PHTHALAVIN (商標))、ポロキサマー P188 (KOLLIPHOR P188) 及びポリ酢酸ビニル及びポリビニルカプロラクタムをベースとするグラフトコポリマー (PVAc-PVCap-PEG、SOLUPLUS (登録商標)) であった。

10

【0210】

[0234] このように得られたフィルムを、色及び結晶性インジルビンの存在について観察した。PVAc-PVCap-PEG及びポリビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー (コポビドン) と共に調製したフィルムは、色が紫色であり、結晶性インジルビンは観察されなかったが、インジルビンがアモルファス形態の固体ポリマーに溶解し、固溶体の形態であったことを示す。

20

【0211】

実施例 13

インジルビンのアモルファス固体分散体

[0235] 研究は、アモルファス分散体形成に対する溶媒の影響を評価するように設計した。高度の結晶化を有した実施例 12 からのポリマーを、様々な溶媒系に可溶化した (表 13-1 において同定)。次いで、ポリマー溶液を、インジルビンのテトラヒドロフラン溶液に加え、溶媒系 (概ね 90% のテトラヒドロフラン及び 10% のポリマー溶解溶媒からなる) 中の 9:1 のポリマー:インジルビン比を生じさせた。フィルムを溶液から流し込み、ロータリーエバポレーションによって乾燥させ、次いで、結晶性薬物物質の存在/不存在について調査した。ポリマー、溶媒系、及び結晶性薬物についての目視検査からの観察を、表 13-1 において記載する。

30

【0212】

40

50

【表 13-1】

表 13-1

試料 番号	ポリマー	溶媒	固体分散体の説明
1-1	Polyox WSR N10	アセトニトリル	分散物に亘るインジルビン薬物物質の 重度の再結晶化。
1-2	Polyox WSR N10	塩化メチレン	分散物に亘るインジルビン薬物物質の重度 の再結晶化。Polyox/ACN 調製物に対し て、分散物の中心において存在するより 小さな結晶、及び分散物の周辺部分に おけるより重度の再結晶化。
1-3	HPMCP HP55	アセトン:メタノール (1:1)	インジルビン薬物物質は、分散物の中心に おいて再結晶化したように見えない。薬物 物質再結晶化のまれな実例が、分散物の 周辺部分において見られる。
1-4	HPMCP-HP55	酢酸エチル: メタノール(1:1)	インジルビン薬物物質は、分散物の中心に おいて再結晶化したように見えない。分散 物周辺部分における再結晶化は、 HPMCP/アセトンメタノール試料中より行き 渡っている。
1-5	HPMC-AS	アセトン	周辺部分におけるより重度の再結晶化を 伴う、分散物の中心におけるインジルビン 薬物物質の軽度の再結晶化。
1-6	Eudragit L100- 55	アセトン	周辺部分におけるより重度の再結晶化を 伴う、分散物の中心におけるインジルビン 薬物物質の僅かな再結晶化。
1-7	Eudragit L100- 55	メタノール	インジルビン薬物物質は、分散物の中心に おいて再結晶化したように見えない。薬物 物質再結晶化のまれな実例が、分散物の 周辺部分において見られる。
1-8	Eudragit L100- 55	イソプロパノール	分散物に亘るインジルビン薬物物質の重度 の再結晶化。
1-9	Eudragit EPO	アセトン	周辺部分におけるより重度の再結晶化を 伴う、分散物の中心におけるインジルビン 薬物物質の僅かな再結晶化。
1-10	Eudragit EPO	メタノール	周辺部分におけるより重度の再結晶化を 伴う、分散物の中心におけるインジルビン 薬物物質の僅かな再結晶化。
1-11	Eudragit EPO	イソプロパノール	周辺部分におけるより重度の再結晶化を 伴う、分散物の中心におけるインジルビン 薬物物質の中等度の再結晶化。
1-12	酢酸フタル酸ポ リビニル	メタノール	周辺部分におけるより重度の再結晶化を 伴う、分散物の中心におけるインジルビン 薬物物質の僅かな再結晶化。

10

20

30

40

【0213】

[0236] 試料 1-3、1-5、1-7、及び 1-12 は、低い結晶性含有量を有した。これらのポリマー及び溶媒は、9:1 のポリマー:インジルビン比を維持する一方で、20/80 又は 50/50 のポリマー溶媒/テトラヒドロフラン比を使用したさらなる研究において使用した。これらの材料から流し込んだフィルムを結晶性材料の行き渡りについて調査したが、これらの評価の結果は、表 13-2 にある。

【0214】

50

【表 13-2】

表 13-2

試料番号	ポリマー	溶媒	固体分散体の説明
1-3	HPMCP HP55	20%アセトン: メタノール (1:1)、80%THF	インジルビン薬物物質は、分散物の中心において再結晶化したように見えない。分散物の周辺部分における薬物物質結晶は、10%ポリマー溶媒調製物において見られるものより小さくよりまれである。
1-3	HPMCP HP55	20%アセトン: メタノール (1:1)、50%THF	インジルビン薬物物質は、分散物の中心において再結晶化したように見えない。分散物の周辺部分における薬物物質結晶は、10%ポリマー溶媒調製物と比較して小さく非常にまれであり、20%ポリマー溶媒調製物より僅かに少ない再結晶化を伴う。
1-5	HPMC-AS	20%アセトン 80%THF	インジルビン薬物物質は、分散物の中心において再結晶化したように見えない。分散物の周辺部分における薬物物質結晶は、10%ポリマー溶媒調製物において見られるものより小さくよりまれである。
1-5	HPMC-AS	50%アセトン 50%THF	インジルビン薬物物質は、分散物の中心において再結晶化したように見えない。分散物の周辺部分における薬物物質結晶は、10%及び 20%ポリマー溶媒調製物と比較して非常に小さく非常にまれである。
1-7	Eudragit L100-55	20%メタノール 80%THF	インジルビン薬物物質は、分散物の中心において再結晶化したように見えない。分散物の周辺部分における薬物物質結晶は、10%ポリマー溶媒調製物において見られるものよりかなり小さい。
1-7	Eudragit L100-55	50%メタノール 50%THF	インジルビン薬物物質は、分散物の中心において再結晶化したように見えない。分散物の周辺部分における薬物物質結晶は、20%ポリマー溶媒調製物において見られるものより大きくより多数である。
1-12	酢酸フタル酸 ポリビニル	20%メタノール 80%THF	インジルビン薬物物質は、分散物の中心において再結晶化したように見えない。分散物の周辺部分における薬物物質結晶は、10%ポリマー溶媒調製物において見られるものより小さくより少数である。
1-12	酢酸フタル酸 ポリビニル	50%メタノール 50%THF	インジルビン薬物物質は、分散物の中心において再結晶化したように見えない。分散物の周辺部分における薬物物質結晶は、20%ポリマー溶媒調製物において見られるものより大きくより多数であるが、10%ポリマー溶媒調製物において見られるものより小さくより少数である。

10

20

30

40

【0215】

実施例 14

インジルビンの固体アモルファス分散体の X 線回折

[0237] 合成インジルビンを有する固体分散体を、X 線回折 (XRD) による分析のために調製した。固体分散体のフィルムを、ゼロバックグラウンドケイ素試料ホルダースライド上へと直接流し込んだ。インジルビン：ポビドン分散体のフィルムを、実施例 11、固体分散体 5 に記載されているテトラヒドロフラン／メタノール溶媒和／蒸発調製技術を使用して、10%及び5%のインジルビン添加で調製した。この研究のための全ての他のインジルビン分散体は、実施例 13 において記載したように 5%又は10%の薬物添加で

50

調製した。全てのフィルムをX線回折によって分析したが、ディフラクトグラムを図3C～3Mにおいて示す。図3Aは、ゼロバックグラウンドホルダーについてのX線ディフラクトグラムであり、図3Bは、1mg/mLでのテトラヒドロフラン中の未希釈の合成インジルビンについてのX線ディフラクトグラムであり、ゼロバックグラウンドホルダーに滴下で添加し、完全に乾燥させ、100%結晶性薬物物質を有する10%インジルビン添加分散体の予想される結果を示す。下記の表は、ディフラクトグラムの特性をまとめたものである。

【0216】

【表14-1】

表 14-1: 空のゼロバックグラウンド試料ホルダーについての XRD ディフラクトグラムの分析(図 3A)

番号	2 シータ (deg)	d(オンゲ ストローム)	高さ (cps)	FWHM(deg)	積分強度 (cps deg)	積分幅 (deg)	非対称 因子
1	3.31(3)	26.7(2)	643(15)	7.34(12)	7313(271)	11.4(7)	5(12)
2	9.51(2)	9.29(2)	98(6)	1.32(3)	139(5)	1.42(13)	1.53(11)
3	14.56(7)	6.08(3)	48(4)	4.2(4)	412(93)	9(3)	2.0(10)
4	23.7(2)	3.75(3)	16(2)	4.5(7)	123(34)	8(3)	2.9(10)
5	36.98(14)	2.429(9)	42(4)	5.5(4)	246(35)	5.8(13)	0.6(3)

10

【0217】

【表14-2】

表 14-2: 100%結晶性インジルビン(10%薬物添加試料と等しい濃度)についての XRD ディフラクトグラムの分析(図 3B)

番号	2 シータ (deg)	d(オンゲ ストローム)	高さ(cps)	FWHM(deg)	積分強度 (cps deg)	積分幅 (deg)	非対称 因子
1	8.422(3)	10.490(4)	1075(19)	0.147(2)	182(5)	0.169(7)	1.17(9)
2	9.29(3)	9.52(3)	106(6)	1.46(7)	177(5)	1.68(15)	1.17(9)
3	11.00(18)	8.04(13)	66(5)	0.28(4)	21(3)	0.32(7)	1.17(9)
4	11.150(4)	7.929(3)	294(10)	0.159(8)	54(3)	0.183(15)	1.17(9)
5	14.626(7)	6.051(3)	363(11)	0.214(7)	118.9(19)	0.327(15)	1.3(2)
6	16.967(4)	5.2215(13)	318(10)	0.174(3)	65.5(11)	0.206(10)	1.02(10)
7	18.50(4)	4.792(9)	30(3)	0.21(3)	6.6(12)	0.22(6)	1.2(8)
8	23.78(3)	3.739(4)	28(3)	0.80(7)	46.3(19)	1.7(3)	2.8(6)
9	25.684(13)	3.4657(17)	16(2)	0.25(4)	4.9(7)	0.30(9)	3(4)
10	34.420(10)	2.6035(7)	35(3)	0.34(6)	23.4(11)	0.68(10)	0.5(3)
11	36.78(3)	2.4415(19)	27(3)	3.09(7)	89(2)	3.3(5)	0.98(15)

30

【0218】

40

50

【表 1 4 - 3】

表 14-3: PVP 分散物中の 10%インジルビンの XRD ディフракogramの分析(図 3C)

番号	2 シータ (deg)	d(オンゲ ストローム)	高さ(cps)	FWHM(deg)	積分強度 (cps deg)	積分幅 (deg)	非対称 因子
1	8.429(4)	10.481(5)	441(12)	0.142(4)	67(2)	0.152(10)	1.54(15)
2	9.51(3)	9.30(3)	92(6)	1.33(6)	131(4)	1.42(13)	1.54(15)
3	10.98(5)	8.05(3)	58(4)	0.21(5)	13(5)	0.23(11)	1.54(15)
4	11.186(4)	7.903(3)	448(12)	0.161(11)	77(6)	0.172(17)	1.54(15)
5	14.624(4)	6.0524(17)	413(12)	0.202(4)	117.2(17)	0.284(12)	1.00(9)
6	15.190(19)	5.828(7)	21(3)	0.26(5)	7.8(13)	0.37(11)	1.00(9)
7	16.958(8)	5.224(2)	132(7)	0.158(9)	29.9(8)	0.227(18)	0.69(18)
8	18.609(5)	4.7644(11)	46(4)	0.199(9)	10.4(4)	0.23(3)	4.5(7)
9	23.678(9)	3.7546(13)	33(3)	0.27(2)	9.9(11)	0.30(6)	0.5(3)

10

【0 2 1 9】

【表 1 4 - 4】

表 14-4: PVP 分散物中の 5%インジルビンの XRD ディフракogramの分析(図 3D)

番号	2 シータ (deg)	d(オンゲ ストローム)	高さ (cps)	FWHM(deg)	積分強度 (cps deg)	積分幅 (deg)	非対称 因子
1	9.59(4)	9.22(4)	197(8)	2.51(8)	952(39)	4.8(4)	3.0(3)
2	11.12(6)	7.95(4)	108(6)	2.12(19)	446(62)	4.1(8)	1.1(3)
3	14.04(13)	6.30(6)	65(5)	4.6(5)	474(93)	7.3(19)	1.1(11)
4	22.20(10)	4.001(18)	79(5)	10.12(16)	1144(73)	14.5(19)	0.50(3)
5	37.49(4)	2.397(3)	41(4)	6.2(3)	506(45)	12(2)	3.2(6)

20

【0 2 2 0】

【表 1 4 - 5】

表 14-5: THF/メタノールからのポリビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー(コポビドン)分散物中の
10%インジルビンの XRD ディフракogramの分析(図 3E)

30

番号	2 シータ (deg)	d(オンゲ ストローム)	高さ (cps)	FWHM(deg)	積分強度 (cps deg)	積分幅 (deg)	非対称 因子
1	9.59(5)	9.22(5)	137(7)	3.74(14)	1013(57)	7.4(8)	5.0(7)
2	11.10(4)	7.96(3)	62(5)	0.41(9)	54(13)	0.9(3)	0.5(3)
3	12.6(8)	7.0(4)	60(4)	18.1(10)	2238(76)	37(4)	0.5(5)
4	14.67(5)	6.035(18)	44(4)	1.01(18)	95(19)	2.1(6)	3.7(11)
5	21.86(11)	4.06(2)	27(3)	5.5(2)	175(10)	6.4(11)	0.51(12)

【0 2 2 1】

【表 1 4 - 6】

表 14-6: THF/メタノールからのポリビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー(コポビドン)分散物中の
5%インジルビンの XRD ディフракogramの分析(図 3F)

40

番号	2 シータ (deg)	d(オンゲ ストローム)	高さ (cps)	FWHM(deg)	積分強度 (cps deg)	積分幅 (deg)	非対称 因子
1	9.3(2)	9.48(19)	117(6)	6.8(5)	1698(189)	14(2)	1.3(3)
2	20.75(16)	4.28(3)	120(6)	8.5(4)	1675(157)	14(2)	0.74(10)

【0 2 2 2】

50

【表 14-7】

表 14-7: THF 及びメタノール/アセトンからの HPMC-AS912 分散物中の 10%インジルビンの
分散物の X 線回折ディフラクトグラムの分析(図 3G)

番号	2 シータ (deg)	d(オング ストローム)	高さ (cps)	FWHM(deg)	積分強度 (cps deg)	積分幅 (deg)	非対称 因子
1	8.4(2)	10.5(3)	146(7)	6.3(3)	1710(575)	12(4)	0.50(11)
2	24(20)	3.7(17)	51(4)	276(1013)	21207(396)	413(41)	1(3534)

【0223】

10

【表 14-8】

表 14-8: THF 及びメタノール/アセトンからの HPMC-AS912 分散物中の 5%インジルビンの分散物の
X 線回折ディフラクトグラムの分析(図 3H)

番号	2 シータ (deg)	d(オング ストローム)	高さ(cps)	FWHM(deg)	積分強度 (cps deg)	積分幅 (deg)	非対称 因子
1	-2.12(9)	0	71932(155)	9.09(18)	901981(960024)	13(13)	3(91940)
2	9.28(7)	9.52(7)	345(11)	3.4(4)	1812(524)	5.3(17)	0.61(15)
3	18.97(19)	4.67(4)	264(9)	10.6(8)	4135(481)	16(2)	1.37(16)
4	36.86(12)	2.436(7)	131(7)	12.3(8)	2420(196)	18(2)	4(7)

20

【0224】

【表 14-9】

表 14-9: THF 及びアセトン/メタノールからの HPMCP(HP55)中の 10%インジルビンの分散物の
X 線回折の分析(図 3I)

番号	2 シータ (deg)	d(オング ストローム)	高さ(cps)	FWHM(deg)	積分強度 (cps deg)	積分幅 (deg)	非対称 因子
1	2.09(14)	42(3)	759(16)	6.2(3)	8228(808)	10.8(13)	2(113374)
2	8.8(11)	10.0(11)	43(4)	13(2)	1170(381)	27(11)	3(992)
3	9.15(5)	9.65(5)	199(8)	10(5)	3963(2011)	20(11)	4(4062)
4	20(3)	4.5(5)	153(7)	15(12)	2363(61)	15.5(11)	1.17(10)

30

【0225】

【表 14-10】

表 14-10: THF 及びアセトン/メタノールからの HPMCP(HP55)中の 5%インジルビンの分散物の
X 線回折の分析(図 3J)

番号	2 シータ (deg)	d(オング ストローム)	高さ(cps)	FWHM(deg)	積分強度 (cps deg)	積分幅(deg)	非対称 因子
1	-	0(32)	0.0000(5)	185(117629331)	0(133)	254(19170079)	1(1772500)
2	1.57(3)	56.3(11)	1820(25)	2.50(7)	5213(139)	2.9(8)	1(182624)
3	8.80(4)	10.04(4)	279(10)	3.49(4)	1085(10)	3.88(17)	1.32(5)
4	19.32(2)	4.589(5)	212(8)	8.67(6)	2221(16)	10.5(5)	0.84(6)

40

【0226】

50

【表 14-11】

表 14-11: THF/メタノールからの酢酸フタル酸ポリビニル(PVAP)中の 10%インジルビンの分散物の
X 線回折の分析(図 3K)

番号	2 シータ (deg)	d(オン グ ストローム)	高さ(cps)	FWHM(deg)	積分強度 (cps deg)	積分幅 (deg)	非対称 因子
1	8.372(4)	10.553(5)	174(8)	0.140(11)	34(3)	0.20(2)	0.50(4)
2	9.260(15)	9.542(15)	101(6)	0.99(4)	141(4)	1.39(12)	0.50(4)
3	11.146(2)	7.9316(16)	259(9)	0.113(6)	41.1(13)	0.159(11)	0.50(4)
4	14.585(8)	6.068(3)	264(9)	0.155(8)	64.1(13)	0.243(14)	1.5(4)
5	16.926(8)	5.234(3)	37(4)	0.166(14)	7.1(5)	0.19(3)	0.85(18)
6	18.598(10)	4.767(3)	21(3)	0.25(3)	6.2(9)	0.29(8)	3(3)

10

【0227】

【表 14-12】

表 14-12: THF/メタノールからの酢酸フタル酸ポリビニル(PVAP)中の 5%インジルビンの分散物の

X 線回折の分析(図 3L)

番号	2 シータ (deg)	d(オン グ ストローム)	高さ (cps)	FWHM(deg)	積分強度(cps deg)	積分幅(deg)	非対称因 子
1	10(2477)	9(7)	51(4)	713(26885569)	71128(267692357)	1394(5247074)	5(159999)
2	15(872)	6(5)	83(5)	713(192264)	115040(890131)	1394(10876)	5(402782)

20

【0228】

【表 14-13】

表 14-13: THF からの PVAc-PVCap-PEG、(SOLUPLUS®)中の 10%インジルビンの分散物の

X 線回折の分析(図 3M)

番号	2 シータ (deg)	d(オン グ ストローム)	高さ(cps)	FWHM(deg)	積分強度 (cps deg)	積分幅 (deg)	非対称 因子
1	7.8(15)	11.4(19)	34212(107)	57(310)	2187192(343148)	64(10)	1(5)
2	8.40(9)	10.52(11)	820(17)	6.5(3)	5964(970)	7.3(13)	0.73(8)

30

【0229】

実施例 15

固体アモルファス分散体からのインジルビンの放出

[0238] 1 : 9 又は 0.5 対 9.5 のインジルビン対ポリマー比を伴う、6つの異なる親水性担体ポリマーであるポビドン、PVAc-PVCap-PEG、(SOLUPLUS (登録商標))、コポビドン、HPMC-AS、HPMCP及び酢酸フタル酸ポリビニル(PVAP)中の合成インジルビンの固体アモルファス分散体を、実施例 13において記載するように調製した。比較のために、インジゴナチュラリス及び結晶性合成インジルビンをまた試験した。全ての試験物を 2mg の全インジルビンに規準化し、3mM のタウロコレート、0.75mM のリン脂質、148mM のナトリウム、106mM のクロリド、及び 29mM のホスフェート、pH 6.5 からなる 500mL の絶食状態の模擬腸液 (FaSSIF) 媒体に加えた。各試験物の 6つの複製物を、下記の試験条件下でアセスメントした：各時点における 5mL の試料採取を伴う、USP #2 パドルで 100RPM にて 37℃ にて混合、及び 10µm のフィルターを通る濾過。溶液中のインジルビンの量を、インジルビンに対して特異的な HPLC 方法で決定したが、インジゴ又は様々なポリマ

40

50

ーからの干渉を示さなかった。各時点での溶液中のインジルビンの平均量を決定したが、表 1 において $\mu\text{g}/\text{L}$ の単位で、表 2 において溶液中のインジルビンの理論的最大量（質量）で除された溶液中のインジルビンの測定した量（質量）の % Q と称される百分率として示す。

【0230】

実施例 16

合成対天然インジルビンからの炭素含有量の比較

[0239] PCL5 とのイサチンの反応、それに続くトルエン中のオキシインドールとのそれに続く反応から作製されたインジルビンの合成試料は、後処理に続いて HPLC によって 97% 超純粋であるインジルビンをもたらした。リュウキュウアイ (*Baphicacanthus cusia*) から抽出した天然起源のインジルビンはまた、同じ HPLC 方法を利用して 97% 超純粋であった。合成及び天然インジルビンの両方を、1 兆分の 1 (ppt) でそれらの ^{14}C 炭素含有率パーセントについて分析した。データを規準化し、ASTM D6866 手順と一致する化石炭素含有率パーセントの単位として提示した。ほぼ ^{14}C の大気中の量を有することが予想される最近まで生きていた源から単離した材料と比較して、 ^{14}C のパーセントは、非常に低い ^{14}C 含有量を有することが予想される化石化した炭化水素をベースとする出発材料が起源である分子中の炭素の量の尺度を提供する。 ^{14}C の半減期は 5,730 年であるため、試料中の ^{14}C の量は、ゆっくりと変化する。データは、表 16-1 にある。

【0231】

【表 16-1】

表 16-1

試料	化石炭素含有量		^{14}C 含有量	
	%	エラー	ppt ^{14}C	エラー
合成インジルビン	87%	3%	0.13	0.03
天然インジルビン	0%	3%	1.00	0.03

【0232】

[0240] したがって、一実施形態では、このデータは、化石化した炭化水素出発材料に由来する合成インジルビン及び ^{14}C 含有量をベースとする天然由来のインジルビンを区別するための明らかな方法を提供する。一態様において、合成インジルビンは、約 0.9 ppt 未満の ^{14}C の ^{14}C 含有量を有する。別の態様において、合成インジルビンは、10% 超の化石炭素含有量を有する。

【0233】

実施例 17

In vitro での AhR 活性化アッセイ

[0241] インジルビン、インジゴ及びインジゴナチュラリスを、二量体化された AhR / ARNT に応答する遺伝子応答エレメントの後ろで発現しているルシフェラーゼを伴う、ヒト AhR 及び ARNT を発現しているヒト HuH7 細胞から作製したレポーター細胞と共に 24 時間インキュベートした。インキュベーションの後、培地を吸引し、検出試薬を加え、それに続いて DMSO の陰性対照と比較した相対的発光単位の測定を行った。データを、図 4 において示す。

【0234】

実施例 18

経口組成物による UC の処置

[0242] 軽度、中等度又は重度の UC を有する患者を、研究のために募集する。募集さ

れた患者を、親水性ポリマー担体中の合成インジルビンの固体アモルファス分散体から作製された固体経口剤形（コホート1）又は植物抽出物インジゴナチュラリス（コホート2）による処置のために2群に無作為化する。両方のコホートは、500mgの1日用量（コホート1：500mgの合成インジルビン；コホート2：500mgのインジゴナチュラリス）について、それぞれの処置を経口的に1日2回12週間自己投与する。ベースラインにおける並びに第2週、第4週、第8週及び第12週における部分的及び全体的Mayoスコア、軟性S状結腸鏡検査、カルプロテクチン、及び炎症性腸疾患の短い調査票（SIBDQ）を使用して対象を疾患活性について評価する。Mayoスコアリングシステムを下記に記載する。

【0235】

[0243] コホート1における全ての患者は、12週間後に、少なくとも3のスコア化されたMayoにおける変化、及びベースライン来院からの少なくとも約30%の変化として定義されるUCの臨床的寛解を達成する。

【0236】

実施例19

経口組成物によるUCの処置

[0244] 軽度、中等度又は重度のUCを有する患者を、研究のために募集する。募集された患者を、合成インジゴ及びインジルビンの組成物（コホート1）又は500mgの植物抽出物インジゴナチュラリス（コホート2）による処置のために2群に無作為化する。両方のコホートは、500mgの1日用量（コホート1：300mgのインジゴ及び200mgのインジルビン；コホート2：500mgのインジゴナチュラリス）について、それぞれの処置を経口的に1日2回12週間自己投与する。ベースラインにおける並びに第2週、第4週、第8週及び第12週における部分的及び全体的Mayoスコア、軟性S状結腸鏡検査、カルプロテクチン、及び炎症性腸疾患の短い調査票（SIBDQ）を使用して対象を疾患活性について評価する。Mayoスコアリングシステムを下記に記載する。

【0237】

[0245] コホート1における全ての患者は、12週間後に、少なくとも3のスコア化されたMayoにおける変化、及びベースライン来院からの少なくとも約30%の変化として定義されるUCの臨床的寛解を達成する。

【0238】

10

20

30

40

50

【表 19】

潰瘍性大腸炎活性のアセスメントのための Mayo スコアリングシステム*	
排便回数†	
0=この患者にとって正常な排便回数	
1=正常な状態より 1～2 回多い排便	
2=正常な状態より 3～4 回多い排便	
3=正常な状態より 5 回以上多い排便	
サブスコア、0～3	10
直腸からの出血‡	
0=血液なし	
1=2 回に 1 回未満で排便に少量の血液	
2=殆どの場合、排便で明らかな血液	
3=血液のみが出る	
サブスコア、0～3	
内視鏡検査による所見	20
0=正常又は不活性な疾患	
1=軽度の疾患(紅斑、血管透見像減少、軽度の脆弱性)	
2=中等度の疾患(顕著な紅斑、血管透見像消失、脆弱性)	
3=重度の疾患(自然出血、潰瘍)	
サブスコア、0～3	
医師の総合評価§	
0=正常	
1=軽度の疾患	30
2=中等度の疾患	
3=重度の疾患	
サブスコア、0～3	
*Mayo スコアは 0～12 の範囲であり、より高いスコアはより重度の疾患を示す。	
†各患者はその患者自身の対照としての役割を果たし、排便回数の異常性の程度を確立する。	
‡毎日の出血スコアは、ある日の最も重度の出血を表す。	
§医師の総合評価は、3 つの他の観察、例えば、身体的所見及び患者のパフォーマンスステータスを認める。	
	40

【0239】

[0246] いくつかの例示的な態様及び実施形態を上記で考察してきた一方で、当業者は特定の修正、並べ換え、付加及びそのサブコンビネーションを認識する。したがって、下記の添付の特許請求の範囲及びこの後で紹介する特許請求の範囲は、それらの真の精神及び範囲内であるとして全てのこのような修正、並べ換え、付加及びサブコンビネーションを含むと解釈されることが意図される。

【図面】
【図 1 A】



FIG. 1A

【図 1 B】

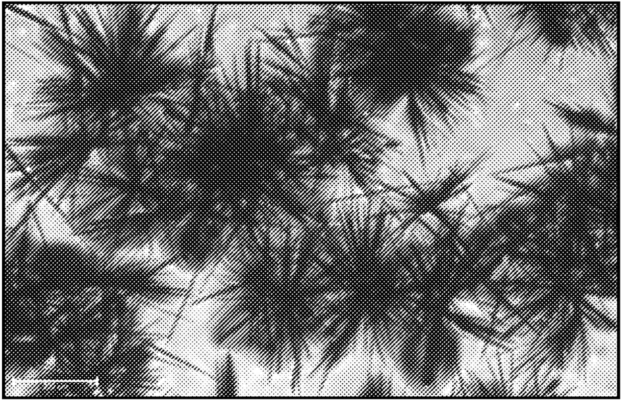


FIG. 1B

10

【図 2 A】

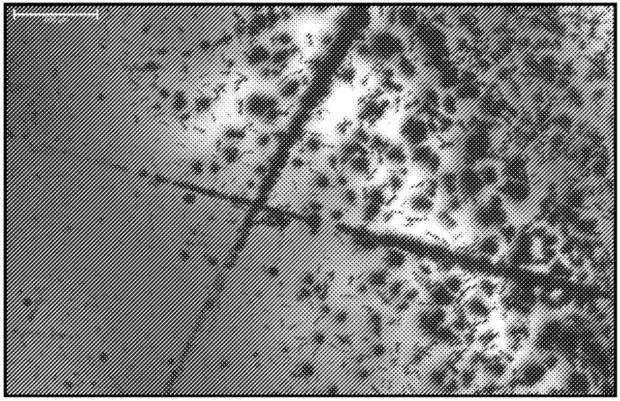


FIG. 2A

【図 2 B】

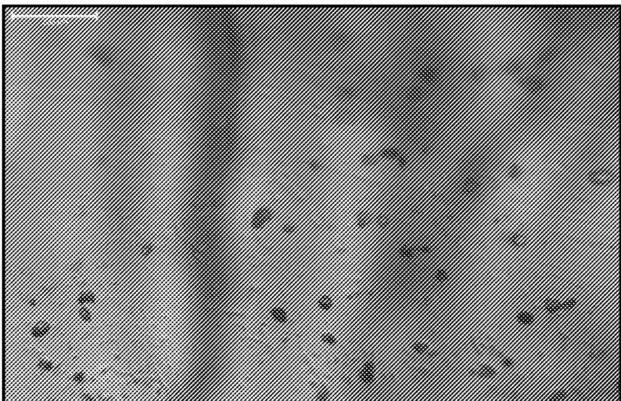


FIG. 2B

20

30

40

50

【 図 3 A 】

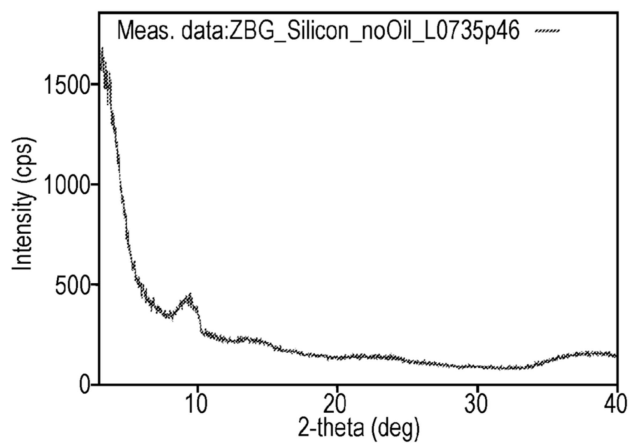


FIG. 3A

【 図 3 B 】

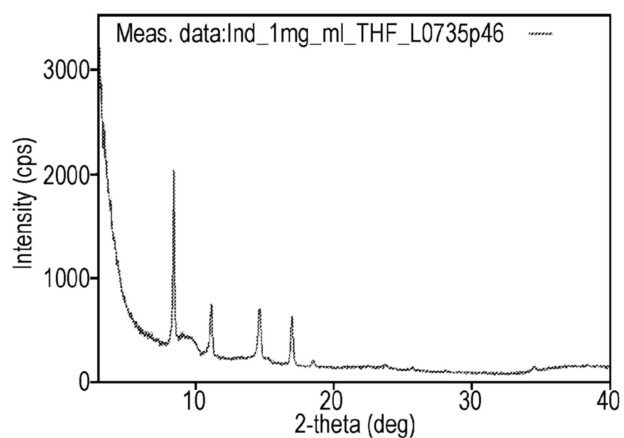


FIG. 3B

10

【 図 3 C 】

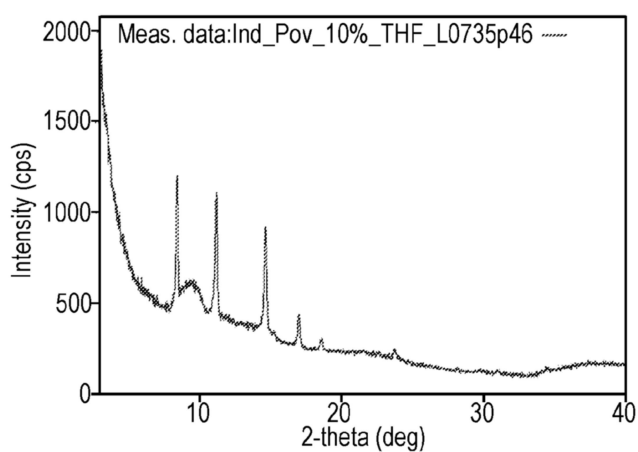


FIG. 3C

【 図 3 D 】

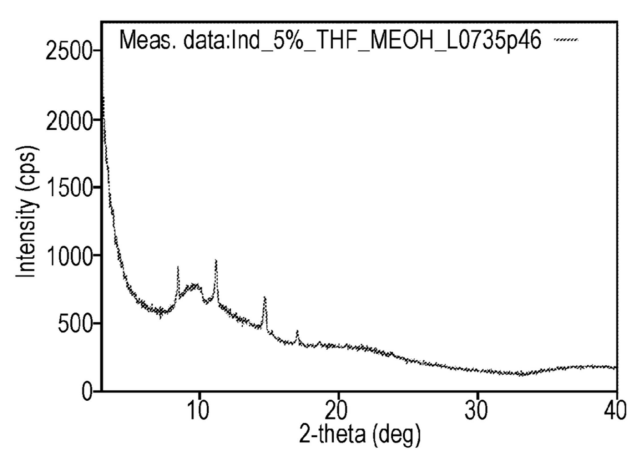


FIG. 3D

20

30

40

50

【 図 3 E 】

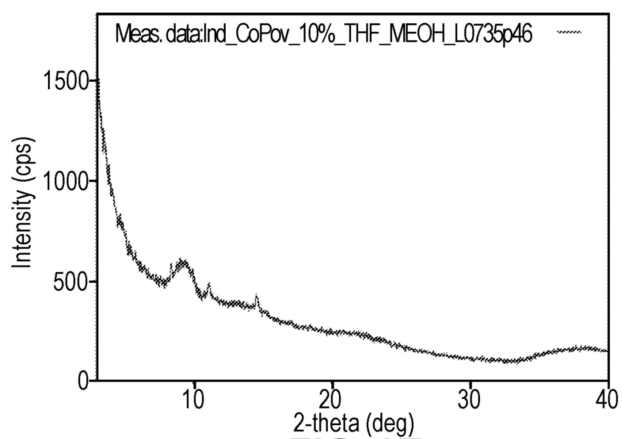


FIG. 3E

【 図 3 F 】

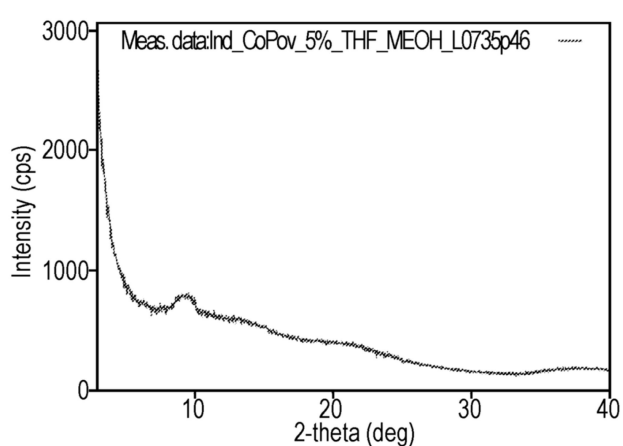


FIG. 3F

10

【 図 3 G 】

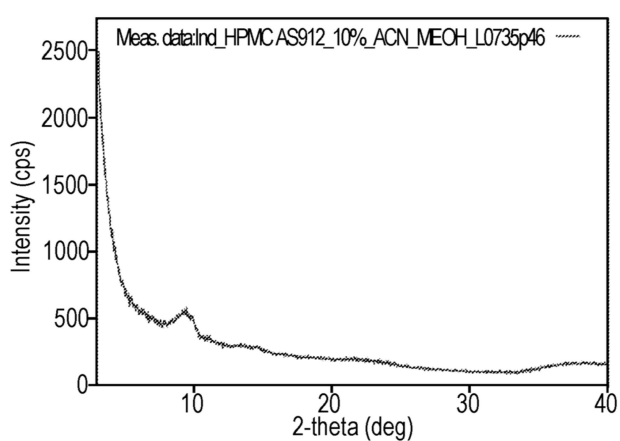


FIG. 3G

【 図 3 H 】

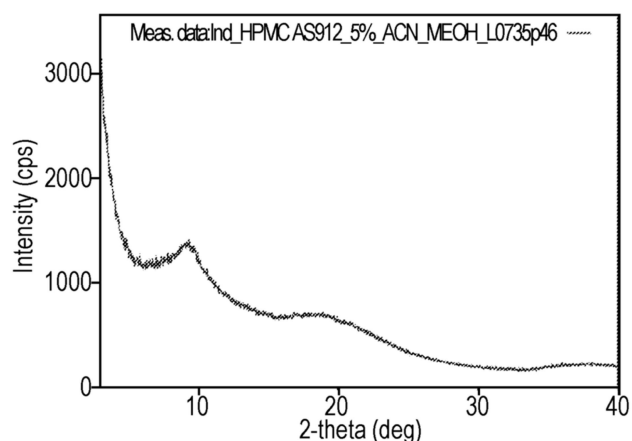


FIG. 3H

20

30

40

50

【 図 3 I 】

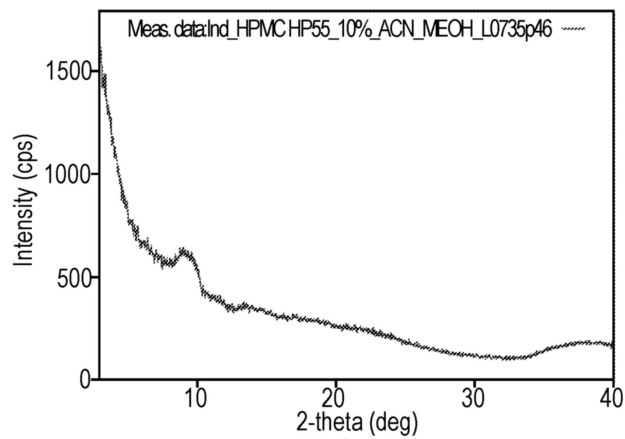


FIG. 3I

【 図 3 J 】

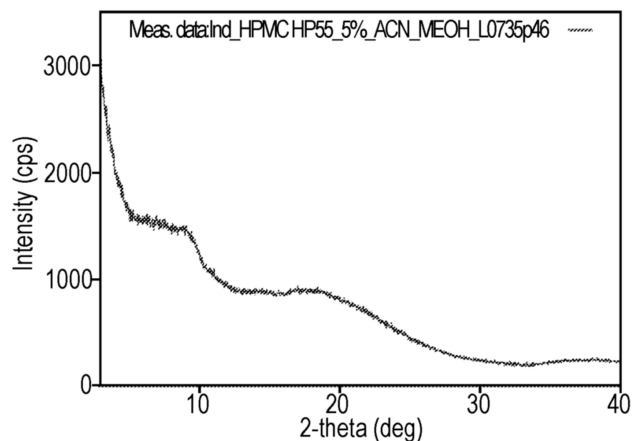


FIG. 3J

10

【 図 3 K 】

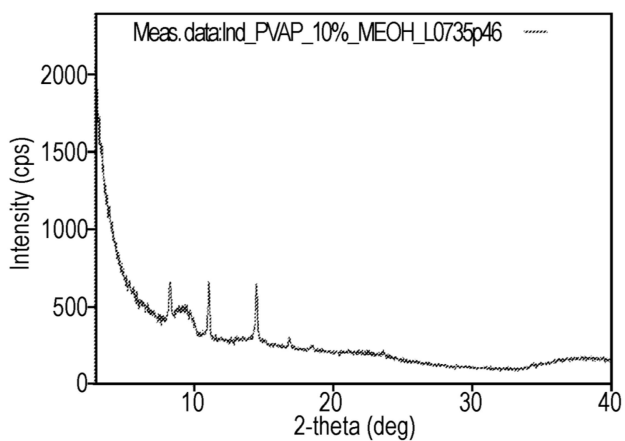


FIG. 3K

【 図 3 L 】

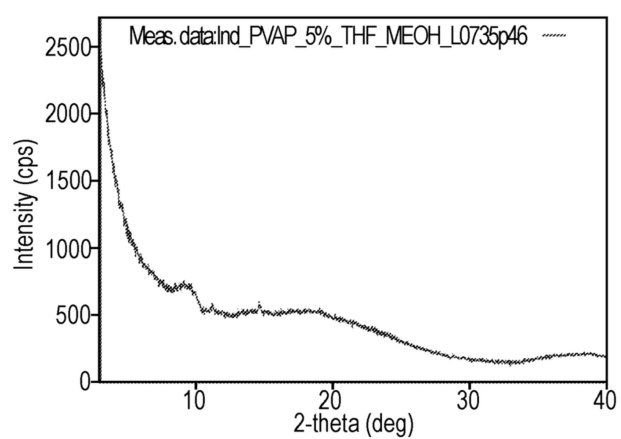


FIG. 3L

20

30

40

50

【 図 3 M 】

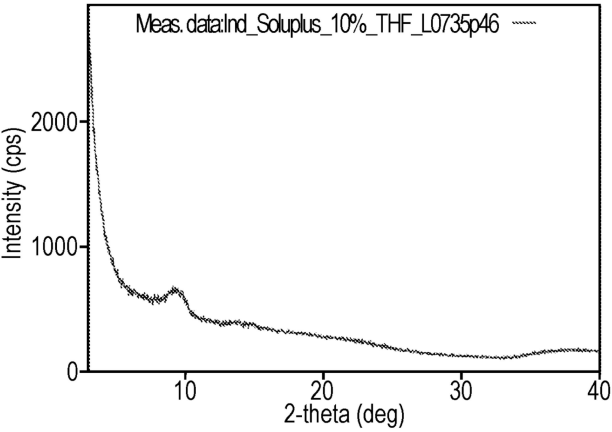


FIG. 3M

【 図 4 】

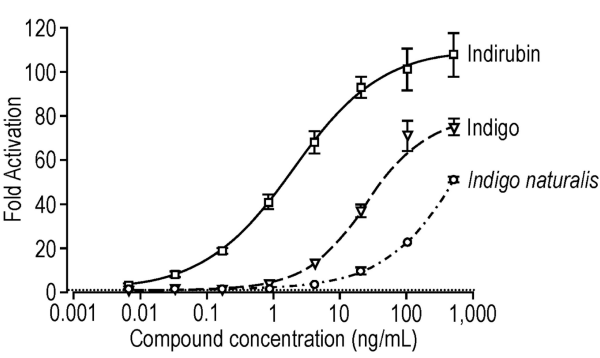


FIG. 4

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/031174

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/14 A61K9/28 A61K31/404 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/095659 A2 (PHOSPHOREX INC [US]) 25 June 2015 (2015-06-25)	1-47
Y	the whole document claims 1-33; examples 1-2 -----	1-47
Y	WO 2013/192493 A1 (PHOSPHOREX INC [US]) 27 December 2013 (2013-12-27) the whole document claims 1-34; examples 1-4 ----- -/-	1-47
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 July 2020		Date of mailing of the international search report 24/07/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Felder, Christian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/031174

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	S.-A KIM ET AL: "Antitumor Activity of Novel Indirubin Derivatives in Rat Tumor Model", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 13, no. 1, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 253-259, XP055066134, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1154 the whole document -----	1-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/031174

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015095659 A2	25-06-2015	CN 106029065 A EP 3082803 A2 JP 2017500343 A US 2017014383 A1 WO 2015095659 A2	12-10-2016 26-10-2016 05-01-2017 19-01-2017 25-06-2015
WO 2013192493 A1	27-12-2013	CA 2914782 A1 CN 104602675 A CN 110123763 A EP 2863897 A1 EP 3597178 A1 JP 6382187 B2 JP 2015520241 A JP 2018199685 A JP 2020073564 A US 2015110878 A1 US 2019054174 A1 WO 2013192493 A1	27-12-2013 06-05-2015 16-08-2019 29-04-2015 22-01-2020 29-08-2018 16-07-2015 20-12-2018 14-05-2020 23-04-2015 21-02-2019 27-12-2013

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70	
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 9/107(2006.01)	A 6 1 K 9/107	
A 6 1 K 9/02 (2006.01)	A 6 1 K 9/02	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,
TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

	アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 0 2 9 1, ヴェニス, ガーフィールド アベニュー 1 0 3 4
(72)発明者	サイキ, ジュリー
	アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 0 2 9 1, ヴェニス, ガーフィールド アベニュー 1 0 3 4
(72)発明者	アンドレアソン, ヨハン
	アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 0 2 9 1, ヴェニス, ガーフィールド アベニュー 1 0 3 4
(72)発明者	ファベロ, マイケル デイビッド
	アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 6 1 5 タンパ スウィートウォーター ドライブ 4 4 2 1
(72)発明者	グリーン, マシュー ベンジャミン
	アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 6 2 9 タンパ ダブリュー. オビスポ ストリート 3 7 0 7
F ターム (参考)	4C076 AA01 AA06 AA09 AA22 AA24 AA31 AA36 AA45 AA53 AA72 BB01 BB22 BB29 CC16 EE01 EE06 EE07 EE09 EE10 EE11 EE12 EE16 EE31 FF67
	4C084 AA17 MA13 MA21 MA22 MA28 MA31 MA32 MA35 MA37 MA41 MA52 MA57 NA05 NA06 NA13 ZA68
	4C086 AA01 AA02 BC13 MA02 MA05 MA13 MA21 MA22 MA28 MA31 MA35 MA37 MA41 MA52 MA57 NA05 NA06 NA13 ZA68