

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-528701

(P2006-528701A)

(43) 公表日 平成18年12月21日(2006.12.21)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/05 (2006.01)	A 6 1 K 31/05	4 C 0 7 6
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 61 頁) 最終頁に続く

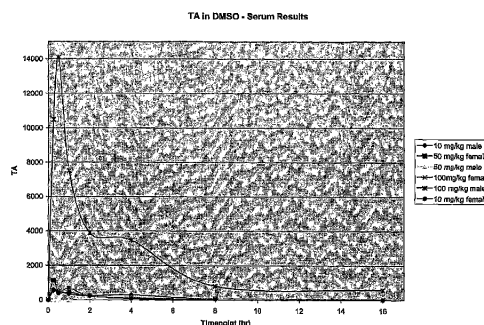
(21) 出願番号	特願2006-533316 (P2006-533316)	(71) 出願人	505431064 エリモス・ファーマシューティカルズ・エル エルシー アメリカ合衆国 テキサス 77036 ヒューストン ベルレア・ブルヴァード 9600 スイート 228
(86) (22) 出願日	平成16年5月20日 (2004. 5. 20)	(74) 代理人	100107308 弁理士 北村 修一郎
(85) 翻訳文提出日	平成18年1月19日 (2006. 1. 19)	(74) 代理人	100126930 弁理士 太田 隆司
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/016117	(74) 代理人	100114096 弁理士 ▲崎▼山 尚子
(87) 国際公開番号	W02004/112696		
(87) 国際公開日	平成16年12月29日 (2004.12.29)		
(31) 優先権主張番号	60/472, 299		
(32) 優先日	平成15年5月20日 (2003. 5. 20)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/472, 008		
(32) 優先日	平成15年5月20日 (2003. 5. 20)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/472, 188		
(32) 優先日	平成15年5月20日 (2003. 5. 20)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 疾患の治療のためのカテコールブタンの投与のための方法と組成物

(57) 【要約】

本発明は、疾患、例えば、非癌性増殖性疾患、神経変性疾患、糖尿病、高血圧など、の治療用のキット、方法及び組成物を提供する。ここで前記組成物は、種々の投与経路による、薬学的に許容可能な担体又は賦形剤中に、例えばNDGA等を含む、少なくとも1つのカテコールブタンの実質的に純粋な調合物を含む。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 つのカテコールブタンと、薬用的に許容可能な担体又は賦形剤とを含み、前記疾患が、悪性、前悪性又は良性腫瘍以外で、かつ、H I V , H P V 又は H S V 感染以外である、対象体の疾患を治療するための薬用組成物。

【請求項 2】

前記疾患が、炎症性疾患以外である請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 3】

前記疾患が、小膠細胞活性化又は刺激に関連する炎症性疾患以外である請求項 1 に記載の薬用組成物。

10

【請求項 4】

前記疾患は、非癌性増殖性疾患である請求項 1、2 又は 3 に記載の薬用組成物。

【請求項 5】

前記非癌性増殖性疾患が、乾癬である請求項 1、2 又は 3 に記載の薬用組成物。

【請求項 6】

前記疾患が、神経変性疾患、障害又は症状である請求項 1、2 又は 3 に記載の薬用組成物。

【請求項 7】

前記神経変性疾患が、パーキンソン病である請求項 6 に記載の薬用組成物。

【請求項 8】

前記神経変性疾患が、アルツハイマー病、痴呆症、記憶喪失、精神機能障害及び健忘症から成るグループから選択される請求項 6 に記載の薬用組成物。

20

【請求項 9】

前記疾患が、高血圧又は、高血圧から生じる又はそれに関連する症状である請求項 1、2 又は 3 に記載の薬用組成物。

【請求項 10】

前記疾患が、糖尿病である請求項 1、2 又は 3 に記載の薬用組成物。

【請求項 11】

前記疾患が、I I 型糖尿病、代謝症候群又はインスリン抵抗性である請求項 10 に記載の薬用組成物。

30

【請求項 12】

前記疾患が、ウイルス感染であり、前記ウイルスが、少なくとも 1 つの宿主転写因子を利用するものである請求項 1、2 又は 3 に記載の薬用組成物。

【請求項 13】

前記宿主転写因子が、S p 1 である請求項 12 に記載の薬用組成物。

【請求項 14】

前記疾患が、H B V 感染から生じる又はそれに関連する請求項 12 に記載の薬用組成物。

【請求項 15】

前記疾患が、E B V 感染から生じる又はそれに関連する請求項 1 に記載の薬用組成物。

40

【請求項 16】

前記疾患が、H T L V 感染から生じる又はそれに関連する請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 17】

前記疾患が、J C ウイルス感染から生じる又はそれに関連する請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 18】

前記疾患が、水痘帯状疱疹ウイルス感染から生じる又はそれに関連する請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 19】

50

前記疾患が、アデノウイルス感染から生じる又はそれに関連する請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 2 0】

前記疾患が、パルボウイルス感染から生じる又はそれに関連する請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 2 1】

前記組成物が、鼻腔内投与用に製剤されている請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 2 2】

前記組成物が、経口投与用に製剤されている請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 2 3】

前記組成物が、遅効性及び速効性カプセル剤から成るグループから選択される 1 つとして製剤されている請求項 2 2 に記載の薬用組成物。

【請求項 2 4】

前記組成物が、吸入用に製剤されている請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 2 5】

前記組成物が、皮下投与用に製剤されている請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 2 6】

前記組成物が、経皮投与用に製剤されている請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 2 7】

前記組成物が、閉塞有り又は無しで、動脈内投与用に製剤されている請求項 1 に記載の薬用組成物。 20

【請求項 2 8】

前記組成物が、頭蓋内投与用に製剤されている請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 2 9】

前記組成物が、脳室内投与用に製剤されている請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 3 0】

前記組成物が、静脈内投与用に製剤されている請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 3 1】

前記組成物が、口腔投与用に製剤されている請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 3 2】

前記組成物が、腹腔内投与用に製剤されている請求項 1 に記載の薬用組成物。 30

【請求項 3 3】

前記組成物が、眼内投与用に製剤されている請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 3 4】

前記組成物が、筋肉内投与用に製剤されている請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 3 5】

前記組成物が、移植用に製剤されている請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 3 6】

前記組成物が、中心静脈投与用に製剤されている請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 3 7】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、ジメチルスルホキシド (D M S O) を含む請求項 1 に記載の薬用組成物。 40

【請求項 3 8】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、リン酸緩衝生理食塩水を含む請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 3 9】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、生理食塩水を含む請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 4 0】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、脂質系製剤を含む請求項 1 に記載の薬用組 50

成物。

【請求項 4 1】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、リポソーム製剤を含む請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 4 2】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、ナノ粒子製剤を含む請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 4 3】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、ミセル製剤を含む請求項 1 に記載の薬用組成物。

10

【請求項 4 4】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、水溶性製剤を含む請求項 1 に記載の薬用組成物。

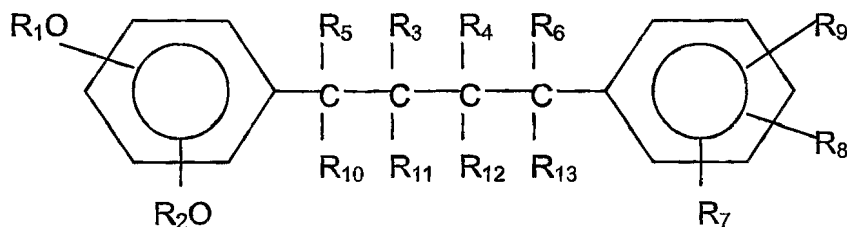
【請求項 4 5】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、生物分解性重合体を含む請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 4 6】

前記カテコールブタンが、以下の式を有する、

【化 1】



20

R_1 及び R_2 が、独立的に、-H、低級アルキル、低級アシル、アルキレン又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩であり、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} が、独立的に、-H 又は低級アルキルであり、そして、

30

R_7 、 R_8 及び R_9 が、独立的に、-H、-OH、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、又は任意の隣接する二つの基が共にジオキシアルキエンとすることができ、又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩である請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 4 7】

R_1 及び R_2 が、独立的に、-H、低級アルキル、低級アシル、又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩であり、

R_3 、 R_4 が、独立的に、低級アルキルであり、

R_5 、 R_6 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} が、独立的に、-H であり、そして

R_7 、 R_8 及び R_9 が、独立的に、-H、-OH、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩である請求項 4 6 に記載の薬用組成物。

40

【請求項 4 8】

R_1 及び R_2 が、独立的に、-H、低級アルキル、低級アシル、又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩であり、

R_3 、 R_4 が、独立的に、低級アルキルであり、

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} が、独立的に、-H であり、そして、

R_8 及び R_9 が、独立的に、-OH、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩である請求項 4 7 に記載の薬用組成物。

【請求項 4 9】

R_1 及び R_2 が、独立的に、-CH₃ 又は -(C=O)CH₂N(CH₃)₂ 又はその

50

塩である請求項 4 8 に記載の薬用組成物。

【請求項 5 0】

R_8 及び R_9 が、独立的に、 $-OCH_3$ 又は $-(C=O)CH_2N(CH_3)_2$ 又はその塩である請求項 4 8 に記載の薬用組成物。

【請求項 5 1】

R_1 及び R_2 が、独立的に、 $-CH_3$ 、 $-(C=O)CH_2N(CH_3)_2$ 又は $-(C=O)CH_2N^+H(CH_3)_2 \cdot Cl^-$ であり、そして、 R_8 及び R_9 が、独立的に、 $-OCH_3$ 、 $-O(C=O)CH_2N(CH_3)_2$ 又は、 $-O(C=O)CH_2N^+H(CH_3)_2 \cdot Cl^-$ である請求項 4 8 に記載の薬用組成物。

【請求項 5 2】

前記カテコールブタンが、NDGA ではないことを条件として、 R_1 及び R_2 が、独立的に、 $-H$ 又は $-CH_3$ であり、そして、 R_8 及び R_9 が、独立的に、 $-OH$ 又は $-OCH_3$ である請求項 4 8 に記載の薬用組成物。

【請求項 5 3】

R_1 及び R_2 が、独立的に、 $-CH_3$ であり、そして、 R_8 及び R_9 が、独立的に、 $-OCH_3$ である請求項 4 8 に記載の薬用組成物。

【請求項 5 4】

前記カテコールブタンが、NDGA である請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 5 5】

前記カテコールブタンが、NDGA 以外である請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 5 6】

請求項 1 に記載の薬用組成物を製造する方法であって、以下の工程、
 (a) 請求項 4 6 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つのカテコールブタンを提供する工程、
 (b) 請求項 3 7 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な担体又は賦形剤と提供する工程と、
 (c) 前記カテコールブタンと前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤とを組み合わせる工程、とを含む薬用組成物を製造する方法。

【請求項 5 7】

対象体の疾患を治療する方法であって、以下の工程、
 (a) 少なくとも 1 つのカテコールブタンと薬学的に許容可能な担体とを含む組成物を提供する工程と、
 (b) 前記組成物を、前記対象体に疾患組織に対する直接注入又は局所的適用以外の経路で投与する工程、を含む疾患を治療する方法。

【請求項 5 8】

前記疾患が、炎症性疾患以外である請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記疾患が、小膠細胞活性化又は刺激に関連する炎症性疾患以外である請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記疾患が、非癌性増殖性疾患である請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記非癌性増殖性疾患が、乾癬である請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記疾患が、神経変性疾患、障害又は症状である請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記神経変性疾患が、パーキンソン病である請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記神経変性疾患は、アルツハイマー病、痴呆症、記憶喪失、精神機能障害及び健忘症から成るグループから選択される請求項 5 7 に記載の方法。

10

20

30

40

50

- 【請求項 6 5】
前記疾患が、高血圧又は高血圧から生じる又はそれに関連する請求項 5 7 に記載の方法。
- 【請求項 6 6】
前記疾患が、糖尿病である請求項 5 7 に記載の方法。
- 【請求項 6 7】
前記疾患が、I I 型糖尿病、代謝症候群又はインスリン抵抗性である請求項 6 5 に記載の方法。
- 【請求項 6 8】
前記疾患が、H B V 感染から生じる又はそれに関連する請求項 5 7 に記載の方法。 10
- 【請求項 6 9】
前記疾患が、E B V 感染から生じる又はそれに関連する請求項 5 7 に記載の方法。
- 【請求項 7 0】
前記疾患が、H T L V 感染から生じる又はそれに関連する請求項 5 7 に記載の方法。
- 【請求項 7 1】
前記疾患が、J C ウイルス感染から生じる又はそれに関連する請求項 5 7 に記載の方法。
- 【請求項 7 2】
前記疾患が、水痘帯状疱疹ウイルス感染から生じる又はそれに関連する請求項 5 7 に記載の方法。 20
- 【請求項 7 3】
前記疾患が、アデノウイルス感染から生じる又はそれに関連する請求項 5 7 に記載の方法。
- 【請求項 7 4】
前記疾患が、パルボウイルス感染から生じる又はそれに関連する請求項 5 7 に記載の方法。
- 【請求項 7 5】
前記方法が、前記組成物を鼻腔内投与することを含む請求項 5 7 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 7 6】
前記方法が、前記組成物を経口投与することを含む請求項 5 7 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。 30
- 【請求項 7 7】
前記方法が、前記組成物を吸入によって投与することを含む請求項 5 7 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 7 8】
前記方法が、前記組成物を皮下投与することを含む請求項 5 7 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 7 9】
前記方法が、前記組成物を経皮投与することを含む請求項 5 7 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。 40
- 【請求項 8 0】
前記方法が、前記組成物を閉塞有り又は無しで、動脈内投与することを含む請求項 5 7 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 8 1】
前記方法が、前記組成物を頭蓋内投与することを含む請求項 5 7 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 8 2】
前記方法が、前記組成物を脳室内投与することを含む請求項 5 7 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記方法が、前記組成物を静脈内投与することを含む請求項 5 7 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記方法が、前記組成物を口腔投与することを含む請求項 5 7 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記方法が、前記組成物を腹腔内投与することを含む請求項 5 7 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記方法が、前記組成物を眼内投与することを含む 5 7 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 8 7】

前記方法が、前記組成物を筋肉内投与することを含む 5 7 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記方法が、前記組成物を移植によって投与することを含む請求項 5 7 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記方法が、前記組成物を中心静脈経由で投与することを含む請求項 5 7 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 9 0】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、ジメチルスルホキシド (D M S O) を含む請求項 7 5 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、リン酸緩衝生理食塩水を含む請求項 7 5 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、生理食塩水を含む請求項 7 5 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 9 3】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、脂質系製剤を含む請求項 7 5 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、リポソーム製剤を含む請求項 7 5 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 5】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、ナノ粒子製剤を含む請求項 7 5 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 6】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、ミセル製剤を含む請求項 7 5 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 9 7】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、水溶性製剤を含む請求項 7 5 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 8】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、生物分解性重合体を含む請求項 7 5 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 9】

前記カテコールブタンが、請求項 4 6 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の式を有する請求項

50

57に記載の方法。

【請求項100】

前記カテコールボタンが、テトラ-O-メチルNDGAである請求項99に記載の方法。

【請求項101】

前記カテコールボタンが、テトラグリシニルNDGA又はテトラ-ジメチルグリシニルNDGAである請求項99に記載の方法。

【請求項102】

前記カテコールボタンが、トリ-O-メチルNDGAを含む請求項99に記載の方法。

【請求項103】

前記カテコールボタンが、NDGAである請求項99に記載の方法。

10

【請求項104】

前記カテコールボタンが、NDGA以外である請求項99に記載の方法。

【請求項105】

前記方法が、少なくとも二つのカテコールボタンを投与することを含む請求項99に記載の方法。

【請求項106】

前記二つのカテコールボタンが、実質的に同時に投与される請求項105に記載の方法。

【請求項107】

前記二つのカテコールボタンが、異なる時間に投与される請求項105に記載の方法。

20

【請求項108】

前記二つのカテコールボタンが、トリ-O-メチルNDGA、テトラ-O-メチルNDGA及びテトラ-グリシニルNDGA、テトラ-ジメチルグリシニルNDGAから成るグループから選択される請求項105に記載の方法。

【請求項109】

前記ナノ粒子製剤が、ポリ(DL-ラクチド-co-グリコリド)、ポリビニルアルコール、d-トコフェリルポリエチレングリコール1000コハク酸塩、及びポリ(ラクチド-co-グリコリド)-モノメトキシ-ポリ(ポリエチレングリコール)から成るグループから選択される少なくとも1つを含む請求項95に記載の方法。

30

【請求項110】

前記リポソーム製剤は、ホスファチジルコリン/コレステロール/PEG-DPPE、ジステアロイルホスファチジルコリン/コレステロール/PEG-DPPE、及び1-2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン/1-2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-rac-(1-グリセロール)ナトリウム塩/コレステロール/トリオレイン/トリカプリリンから成るグループから選択される少なくとも1つを含む請求項94に記載の方法。

【請求項111】

前記方法が、前記組成物を一度以上投与する工程を含む請求項57に記載の方法。

【請求項112】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、水性製剤である請求項57に記載の方法。

40

【請求項113】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、疎水性製剤を含む請求項57に記載の方法。

【請求項114】

前記疎水性製剤が、脂質系溶媒を含む請求項113に記載の方法。

【請求項115】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、ヒマシ油、ピーナッツ油、ジメチルスルホキシド、及びその他の食物脂肪又は油から成るグループから選択される少なくとも1つを含む請求項57に記載の方法。

50

【請求項 1 1 6】

前記組成物は、錠剤、散剤、ゲルカプセル剤、液剤及び洗口液から成るグループから選択される1つの形態に製剤される請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 1 1 7】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、重合体制剤を含む請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 1 1 8】

前記重合体制剤が、生物分解性重合体制剤である請求項 1 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 1 9】

前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、一定時間に渡って、高い局所的薬剤濃度と持続的放出を許容する請求項 5 7 に記載の方法。 10

【請求項 1 2 0】

前記重合体制剤が、1, 3 - ビス(p - カルボキシフェノキシ)プロパン、セバシン酸、ポリ(エチレン - co - 酢酸ビニル)、及びポリ(ラクチド - co - グリコリド)から成るグループから選択される少なくとも1つを含む請求項 1 1 8 に記載の方法。

【請求項 1 2 1】

前記カテコールブタンが、投与前に、生理食塩水、DMSO又はエタノールに溶解される請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 1 2 2】

前記組成物が、散剤、煙霧剤、水性製剤、リポソーム製剤、ナノ粒子製剤、及び疎水性製剤から成るグループから選択される少なくとも1つである請求項 5 7 に記載の方法。 20

【請求項 1 2 3】

前記組成物が、所定時間にわたって毎日投与される請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

前記組成物が、間欠的に投与される請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

前記組成物が、前記対象体内に注入される請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

前記カテコールブタンが、水溶性化合物である請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

前記カテコールブタンが、疎水性化合物である請求項 5 7 に記載の方法。 30

【請求項 1 2 8】

前記カテコールブタンが、液剤、煙霧剤、洗口液、懸濁液、錠剤、散剤、又はゲルカプセル剤として製剤される請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

対象体のウイルス感染を治療する方法であって、請求項 1 に記載の組成物を前記対象体に投与する工程を有し、前記ウイルス感染が、HBV、EBV、HTLV、JCウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、アデノウイルス、又はパルボウイルスから生じる、又はそれに関連するものである、ウイルス感染を治療する方法。 40

【請求項 1 3 0】

前記カテコールブタンが、ヒトに対して、毎投与当たり、約10 mg / kg以上で375 mg / kg以下の範囲で投与される請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

前記範囲が、毎投与当たり、約10 mg / kg以上で250 mg / kg以下である請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

前記範囲が、毎投与当たり、約10 mg / kg以上で約200 mg / kg以下である請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

前記範囲が、毎投与当たり、約10 mg / kg以上で約150 mg / kg以下である請 50

求項 57 に記載の方法。

【請求項 134】

前記範囲が、毎投与当たり、約 10 mg / kg 以上で約 100 mg / kg 以下である請求項 57 に記載の方法。

【請求項 135】

前記範囲が、毎投与当たり、約 10 mg / kg 以上で約 75 mg / kg 以下である請求項 57 に記載の方法。

【請求項 136】

前記範囲が、毎投与当たり、約 10 mg / kg 以上で約 50 mg / kg 以下である請求項 57 に記載の方法。

【請求項 137】

前記組成物が、静脈内投与される請求項 130 ~ 136 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 138】

前記カテコールブタンが、トリ - O - NDGA 又はテトラ - O - メチル NDGA である請求項 130 ~ 136 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 139】

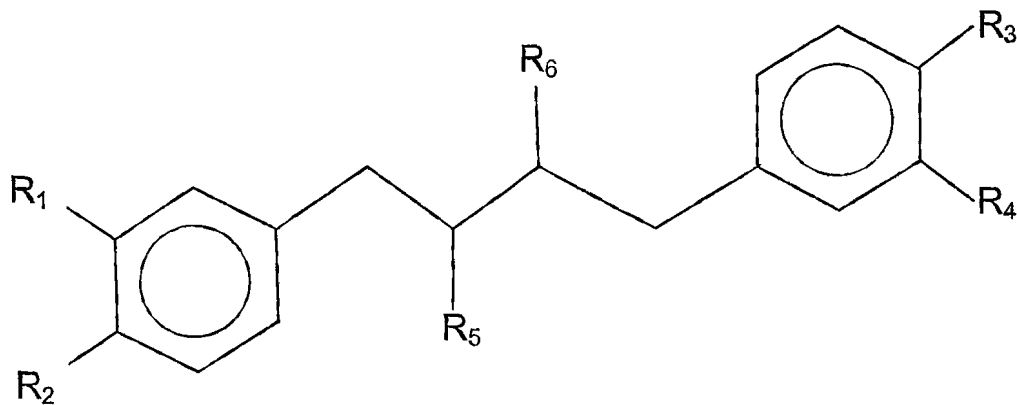
請求項 1 に記載の組成物と前記組成物の投与のための取扱指示とを含む疾患治療用のキット。

【請求項 140】

対象体の血清トリグリセリドを低減する方法であって、以下の工程、

(a) 少なくとも 1 つの NDGA 誘導体の実質的に純粋な調製物を含む組成物を提供する工程、そして (b) 前記対象体に前記組成物を有効量投与し、これによって、前記対象体における血清トリグリセリドレベルが低減される工程、ここで、前記 NDGA 誘導体は以下の式を有し、

【化 2】



ここで、R₁、R₂、R₃ 及び R₄ が、独立的に -OH、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、又はアミノ酸残基、又はその置換物又は塩であるが、夫々が同時に -OH ではなく、そして R₅、R₆ は、独立的に、-H 又は低級アルキルである、を含む血清トリグリセリドを低減する方法。

【請求項 141】

対象体の血清グルコースを低減する方法であって、以下の工程、

(a) 少なくとも 1 つの NDGA 誘導体の実質的に純粋な調製物を含む組成物を提供する工程、そして (b) 前記対象体に前記組成物を有効量投与し、これによって、前記対象体における血清グルコースレベルが低減される工程、ここで、前記 NDGA 誘導体は以下の式を有し、

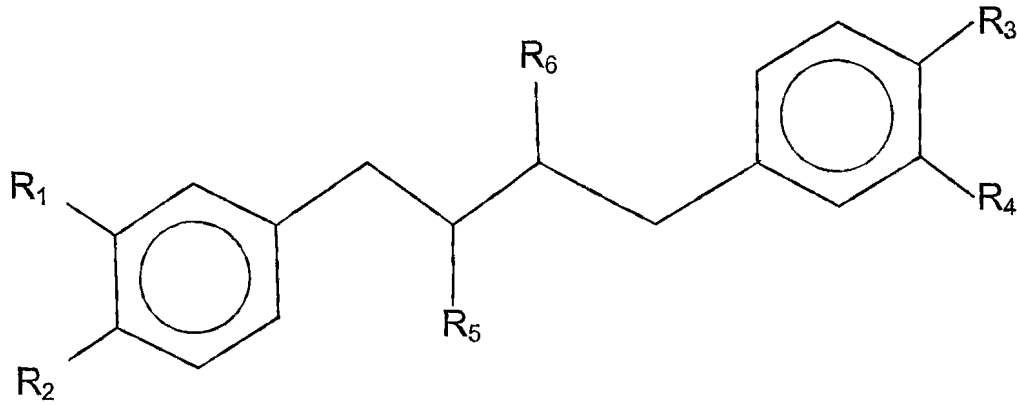
10

20

30

40

【化3】



10

ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立的に -OH、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、又はアミノ酸残基、又はその置換物又は塩であるが、夫々が同時に -OHではなく、そして R_5 、 R_6 は、独立的に、-H又は低級アルキルである、を含む血清グルコースを低減する方法。

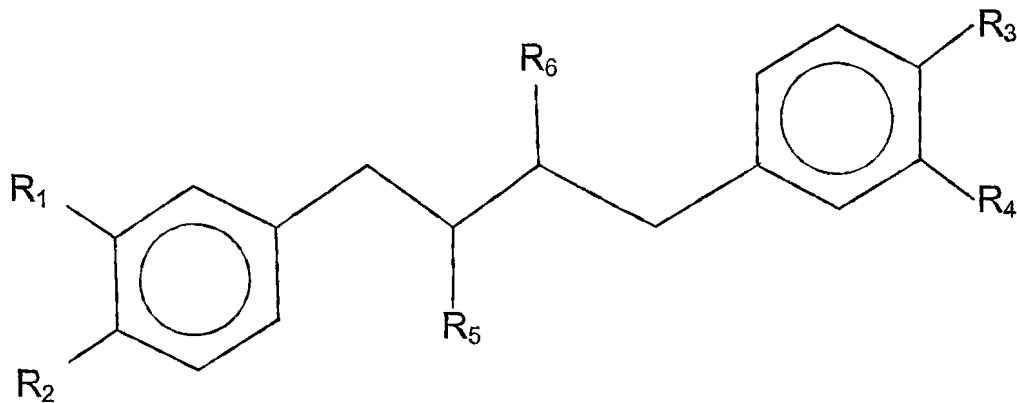
【請求項142】

対象体の血清非エステル化脂肪酸を低減する方法であって、以下の工程、

(a) 少なくとも1つのNDGA誘導体の実質的に純粋な調製物を含む組成物を提供する工程、そして (b) 前記対象体に前記組成物を有効量投与し、これによって、前記対象体における血清非エステル化脂肪酸レベルが低減される工程、ここで、前記NDGA誘導体は以下の式を有し、

20

【化4】



30

ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立的に -OH、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、又はアミノ酸残基、又はその置換物又は塩であるが、夫々が同時に -OHではなく、そして R_5 、 R_6 は、独立的に、-H又は低級アルキルである、を含む血清非エステル化脂肪酸を低減する方法。

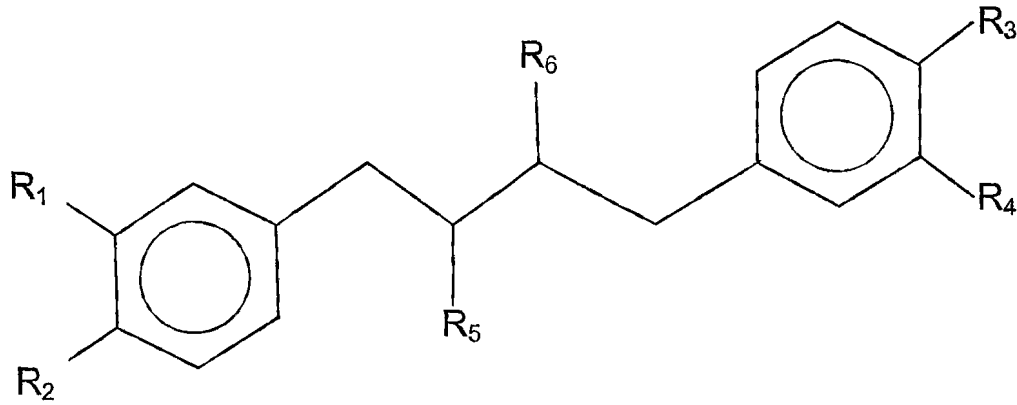
【請求項143】

対象体の低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)を低減する方法であって、以下の工程、

40

(a) 少なくとも1つのNDGA誘導体の実質的に純粋な調製物を含む組成物を提供する工程、そして (b) 前記対象体に前記組成物を有効量投与し、これによって、前記対象体におけるLDL-Cレベルが低減される工程、ここで、前記NDGA誘導体は以下の式を有し、

【化5】



10

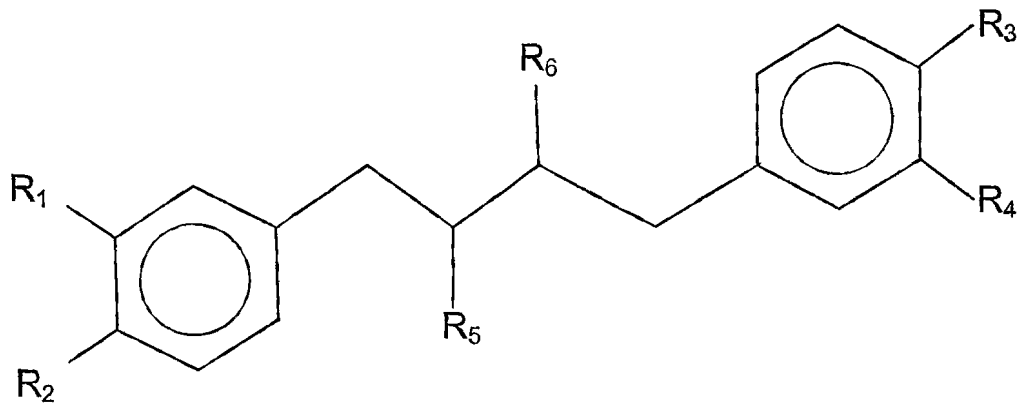
ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立的に -OH、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、又はアミノ酸残基、又はその置換物又は塩であるが、夫々が同時に -OHではなく、そして R_5 、 R_6 は、独立的に、-H又は低級アルキルである、を含む低密度リポタンパク質コレステロールを低減する方法。

【請求項144】

対象体の高血圧症を治療する方法であって、以下の工程、(a)少なくとも1つのNDGA誘導体の実質的に純粋な調製物を含む組成物を提供する工程、そして(b)前記対象体に前記組成物を有効量投与し、これによって、前記対象体の、血管収縮期および拡張期の全身性および肺性高血圧症のような高血圧症が低減される、ここで、前記NDGA誘導体は以下の式を有し、

20

【化6】



30

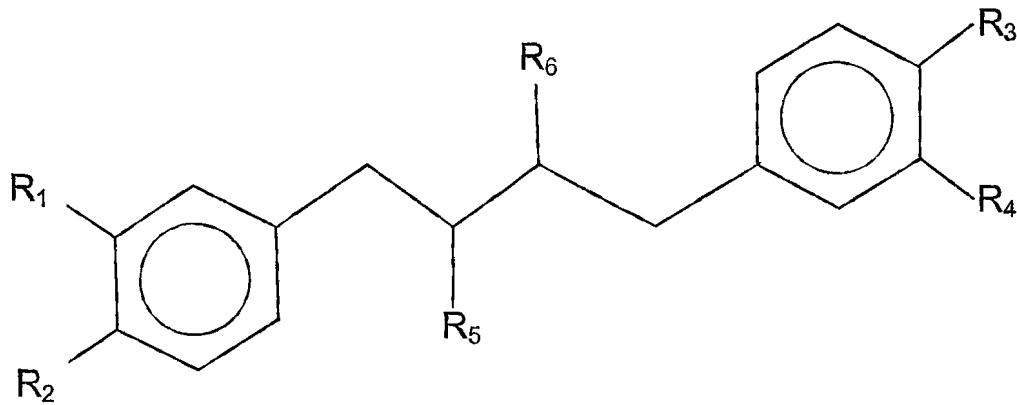
ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立的に -OH、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、又はアミノ酸残基、又はその置換物又は塩であるが、夫々が同時に -OHではなく、そして R_5 、 R_6 は、独立的に、-H又は低級アルキルである、を含む高血圧症を治療する方法。

【請求項145】

対象体のアルツハイマー病を治療する方法であって、以下の工程を有する、(a)下記の式を有する少なくとも1つのNDGA誘導体を含む組成物を提供する工程、

40

【化 7】



10

ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立的に -OH、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、又はアミノ酸残基、又はその置換物又は塩であるが、夫々が同時に -OH ではなく、そして R_5 、 R_6 は、独立的に、-H 又は低級アルキルである、そして

(b) 前記対象体に前記組成物を有効量投与する工程、を含むアルツハイマー病を治療する方法。

【請求項 146】

少なくとも 1 つの NDGA 誘導体の実質的に純粋な調製物と薬学的に許容可能な担体又は賦形剤とを含む組成物、及び前記組成物を血清トリグリセリドの低減のために投与するための取扱指示とを含み、前記組成物が血清トリグリセリドの低減用に製剤されている、キット。

20

【請求項 147】

少なくとも 1 つの NDGA 誘導体の実質的に純粋な調製物と薬学的に許容可能な担体又は賦形剤とを含む組成物、及び前記組成物を血清グルコースの低減のために投与するための取扱指示とを含み、前記組成物が血清グルコースの低減用に製剤されている、キット。

【請求項 148】

少なくとも 1 つの NDGA 誘導体の実質的に純粋な調製物と薬学的に許容可能な担体又は賦形剤とを含む組成物、及び前記組成物を血清非エステル化脂肪酸の低減のために投与するための取扱指示とを含み、前記組成物が、血清非エステル化脂肪酸の低減用に製剤されている、キット。

30

【請求項 149】

少なくとも 1 つの NDGA 誘導体の実質的に純粋な調製物と薬学的に許容可能な担体又は賦形剤とを含む組成物、及び前記組成物を高血圧症の治療のために投与するための取扱指示とを含み、前記組成物は、高血圧症の治療用に製剤されている、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、そのそれらすべての内容をここに参考文献として合体させる、2003年5月20日出願の「腫瘍の治療のためのNDGA誘導体の投与のための方法と組成物」と称する米国仮出願第60/472,188号、2003年5月20日出願の「腫瘍の治療のためのNDGA誘導体の投与のための方法と組成物」と称する米国仮出願第60/472,299号、2003年5月20日出願の「神経変性疾患、障害及び症状の治療のための方法と組成物」と称する米国仮出願第60/472,008号、2003年5月20日出願の「神経変性疾患、障害及び症状の治療のためのNDGA組成物と方法」と称する米国仮出願第60/472,144号、2003年5月20日出願の「高血圧症、糖尿病及び肥満治療のためのNDGA誘導体」と称する米国仮出願第60/472,282号、の優先権を主張する。

40

【0002】

50

発明の分野

本発明は、非限定的に、乾癬、神経変性疾患を含む疾患を治療するために、血清トリグリセリド、血清グルコース、血清非エステル型脂肪酸を低減し、インスリン感受性を改善し、高血圧を軽減するために、対象体に投与されるカテコールブタンを含有するキット、方法及び組成物に関する。本発明は、上記組成物の製造方法にも関する。そのような治療法において、単数又は複数のカテコールブタンがそれを必要とする対象体に投与される。本発明は、更に、そのような投与態様及治療に好適に製剤された単数又は複数のカテコールブタンを含む組成物にも関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

フロリッチ、エル (Frolich, L) 及びリーダラー、ピー (Riederer, P.) (1995) に記載されているように、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患は、ニューロンの伝達物質特異的損失と知性及び認識機能における進行性減少によって特徴付けられる。アルツハイマー病は、特に、痴呆、精神機能障害、記憶喪失、及び健忘症に関連している。ハーマン、シー (Hermann, C.) 他 (1991) は、その当時、アルツハイマー病の原因と病態生理が知られていないことを示した。今日、10年以上後になっても、原因はまだ知られていない。病態生理的には、アルツハイマー病患者の脳の顕微鏡検査時に、通常二種類の損傷、老人斑と神経原線維濃縮体、が存在する。これら両タイプの損傷は、痴呆症の無い老人の脳に観察されるものではあるが、それらは、ベネット、ディ・エイ (Bennet D. A.) 及びエヴァンス、ディ・エイ (Evans, D. A.) (1992) に述べられているように、アルツハイマー病を有する患者の新皮質と海馬により多く見られる。導入されるのが最も近い痴呆症の認知障害に対する最も有望な治療法は、シュナイダー、エル・エス (Schneider, L. S.) (1998) に記載されているもののような、コリン作動性に関する方法である。そのような疾患、障害及び症状の治療のためのその他の効果的な治療法が発見できることが望ましい。

【0004】

オノ、ケイ (Ono, K.) 他 (2002) は、ノルジヒドロゲアヤレチック酸 (“NDGA”) は生体外で α -アミロイド原線維 (“ f a ”) 形成を抑制したのみならず、それは、 $\text{pH } 7.5$ 、 37°C で、 f a (1-40) と “ f a ” (1-42) を投与量依存的に分解した、ことを報告している。しかし、NDGA がアルツハイマー病やその他の神経変性疾患の治療に有効であるか否かは知られていない。

【0005】

更に、たとえ NDGA が、ある種の有用な特性を持つとしても、ランバート、ジェイ・ディ (Lambert, J. D.) 他 (2002) に記載されているように、NDGA が取り出される植物である、ラレア族三配座 (tridentate) 含有ハーブの高投与量は、ヒトにおいて肝毒性と腎毒性とを引き起こしうることが報告されている。従って、NDGA が、正常組織に対する最小の毒性で、全身的に使用できるか、又は、脳に対して局所的に送達することが可能であるか否かは知られていない。

【0006】

そのような神経疾患、障害又は症状の治療のために、有効かつ安全である別の治療法が発見されることが望まれている。

【0007】

更に、糖尿病の治療のための新しい薬剤の開発にも拘わらず、これらの薬剤の多くは、副作用を有する。例えば、トログリタゾン (troglitazone) は、その肝臓毒性と、治療された患者の一部に死亡をもたらしたことにより、FDA の認可後に市場から取り除かれた。既存の抗糖尿病薬剤の問題の一部に対応する他の抗糖尿病薬剤を作り出すことが望まれている。

【0008】

米国特許 5,827,898 におけるカンダーラ (Khandwala) 他、そしてリード、エ

10

20

30

40

50

ム・ジェイ (Reed, M.J.) 他 (1999) は、げっ歯類において、血清グルコース、血清トリグリセリド、血清非エステル型脂肪酸を低減するためのノルジヒドロゲアヤレチック酸 (“NDGA”) の使用について記載している。ガウリ, エム・エス (Gowri, M.S.) 他 (1999) は、高血圧を低減するための NDGA の使用について記載している。これらの疾患又は症状における NDGA の作用機序は判っていない。もしも、カテコールブタンをヒトに対して安全に投与することができれば、これらの化合物を、高血圧又はそれに関連する症状を治療し、血清グルコース、血清トリグリセリド、および/又は血清非エステル型脂肪酸を低減するために、使用することが可能となる。

【0009】

ノルジヒドロゲアヤレチック酸 (“NDGA”) を含むカテコールブタン、及びその誘導体は、ある種の実験動物において腫瘍の成長を抑制するために使用されてきた。例えば、米国特許 5,008,294 でジョーダン (Jordan) 他は、胸腺欠損ヌード NCr マウスにおいて乳癌 MX-1 異種移植片に対して単回投与の NDGA を使用することを記載している。1つの実験において、前記マウスの腋窩領域への 14mg フラグメントのヒト乳癌の皮下移植後、1日に、その腫瘍に NDGA を投与した。ジョーダン (Jordan) 他は、更に、胸腺欠損マウスのヒト乳癌の移植の 23日後の NDGA の局所投与について記載している。それらの実験において腫瘍の成長の抑制の証拠が観察されたが、その抗腫瘍作用が望ましいものであったか否かは不明である。

【0010】

米国特許 6,417,234号及び 6,214,874号においてファン (Huang) 他は、テトラ-O-メチル NDGA 又は M₄N と命名された NDGA 誘導体と、G₄N と命名された別の NDGA 誘導体とを別々又は一緒に、HPV-16 形質転換不死化マウス上皮細胞 (C3) を移植されたマウスに腫瘍内注射することについて記載している。ファン (Huang) 他は、更に、これら NDGA 誘導体による腫瘍成長の抑制のいくつかの証拠も見出している。これらの NDGA 誘導体等のような組成物がヒトなどの他の動物に対して安全に投与可能であるか否かについては知られていない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

NDGA 誘導体である M₄N 等のある種のカテコールブタンは、ジメチルスルホキシド (“DMSO”) に溶解可能であることが判っている疎水性化合物である。DMSO 中の M₄N の化合物を腫瘍に注入したとき、その組成物は、その腫瘍組織の全部ではないにしても、大半が浸透するようであった。その1つの可能な説明は、その組成物の疎水性によってその浸透が制限されるということである。それらの有効性を改善し、その有用性を押し広げながら、抗腫瘍活性などの、それらの生物活性を維持するようにこれらの疎水性化合物の安全な全身投与のための薬剤が発見されることが望ましい。又、前記 NDGA 化合物を含むカテコールブタンが、疾患組織に対する直接注入や局所投与以外の投与経路によって安全に投与可能となることが望ましい。

【0012】

更に、前記 NDGA 化合物等のカテコールブタンが、標的組織に対する送達と、その標的組織中においてある範囲の投与レベルの維持とを容易にするように製剤されることも望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0013】

発明の要旨

従って、本発明の対象の一つは、背景に記載したもののような、従来技術の方法及び組成物の問題点に対応するような、疾患の予防又は治療のための方法と組成物とを提供することにある。

【0014】

本発明の対象のもう一つは、アルツハイマー病、パーキンソン病、痴呆症、精神機能障

10

20

30

40

50

害、記憶喪失、及び健忘症、などの神経変性疾患、障害又は症状の治療のための新規な方法と組成物とを発見することにある。

【0015】

本発明の対象の更にもう一つは、そのような治療を必要とする対象体の糖尿病の治療のための新規な方法と組成物とを提供することにある。

【0016】

本発明の対象の更にもう一つは、そのような治療を必要とする対象体の高血圧の治療のための新規な方法と組成物とを提供することにある。

【0017】

本発明の対象の更にもう一つは、高血糖の治療、血清トリグリセリドの低減、及び血中グルコースの低減、のための新規な方法と組成物を提供することにある。

【0018】

本発明の対象の更にもう一つは、標的組織に対する、前記NDGA化合物を含むカテコールブタンの分布の促進及び/又は最適化することができる、前記NDGA化合物を含むカテコールブタンを含有する単数又は複数の製剤を提供することにある。

【0019】

本発明の対象の更にもう一つは、標的組織に対する治療のための適切な諸法における、前記NDGA化合物を含む、単数又は複数のカテコールブタンを含む組成物を提供することにある。

【0020】

本発明の前記対象の一つに拠れば、動物等、例えばヒト、のような対象体の疾患を治療するための薬用組成物が提供され、前記組成物が、少なくとも1つのカテコールブタンと、薬用的に許容可能な担体又は賦形剤とを含み、前記組成物は、疾患組織に対して、直接注入又は局所的適用以外の経路によって投与されるように製剤される。

【0021】

前記対象のもう一つに拠れば、上述した組成物であって、前記疾患、障害、又は症状が、炎症性疾患以外、例えば、小膠細胞活性化又は刺激に関連する炎症性疾患以外である。

【0022】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した組成物であって、前記疾患が、非癌性増殖性疾患である。そのような増殖性疾患は、例えば、乾癬を含む。

【0023】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した組成物であって、前記疾患が、ウイルス感染、例えば、HBV感染、EBV感染、HTLV感染、JCウイルス感染、水痘带状疱疹ウイルス感染、アデノウイルス感染又はパルボウイルス感染から生じる又はそれに関連するものである。

【0024】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した組成物であって、前記疾患が、神経変性疾患、障害又は症状、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、痴呆症、記憶喪失、精神機能障害、及び健忘症である。

【0025】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した組成物であって、前記疾患が、高血圧又は、高血圧から生じる又はそれに関連する。

【0026】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した組成物であって、前記疾患が、糖尿病、例えば、II型糖尿病、代謝症候群又はインスリン抵抗性である。

【0027】

前記対象のもう一つに拠れば、上述した組成物であって、該組成物が、鼻腔内投与、経口投与、遅効性又は速効性カプセル剤を介するものを含む、吸入、皮下投与、経皮投与、動脈内投与、閉塞有り又は無しで、頭蓋内投与、脳室内投与、静脈内投与、口腔投与、腹腔内投与、眼内投与、中心静脈投与、筋肉内投与、又は移植用に製剤された組成物が提供

10

20

30

40

50

される。

【0028】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した組成物であって、前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、ジメチルスルホキシド（DMSO）、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）、生理食塩水、ヒマシ油やコーン油などの油、Cremaphor PL、及びエタノール、又はそのような単数又は複数を含有する混合物を含む。

【0029】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した組成物であって、前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、脂質系製剤、リポソーム製剤、ナノ粒子製剤、ミセル製剤、水溶性製剤、又は上述のいずれかを生物分解性重合体中に含む。

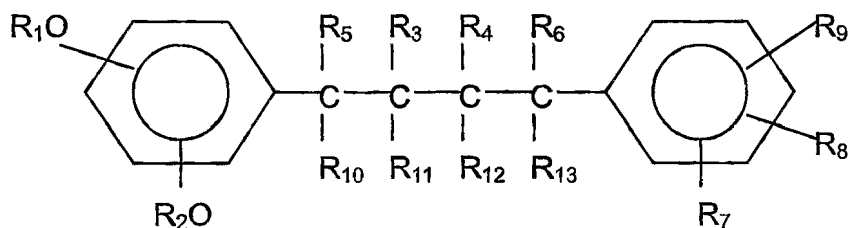
10

【0030】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した組成物であって、前記カテコールブタンが、以下の構造式を有する。

【0031】

【化8】



20

【0032】

ここで、 R_1 及び R_2 が、独立的に、 $-H$ 、低級アルキル、低級アシル、アルキレン又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩であり、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} が、独立的に、 $-H$ 又は低級アルキルであり、そして、 R_7 、 R_8 及び R_9 が、独立的に、 $-H$ 、 $-OH$ 、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、又は任意の隣接する二つの基が共にジオキシアルキエン（alkylene dioxy）とすることができ、又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩である。

【0033】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述したカテコールアミンであって、 R_1 及び R_2 が、独立的に、 $-H$ 、低級アルキル、低級アシル、又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩であり、 R_3 、 R_4 が、独立的に、低級アルキルであり、 R_5 、 R_6 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} が、独立的に、 $-H$ であり、 R_7 、 R_8 及び R_9 が、独立的に、 $-H$ 、 $-OH$ 、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩とすることができる。

30

【0034】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述したカテコールアミンであって、 R_1 及び R_2 が、独立的に、 $-H$ 、低級アルキル、低級アシル、又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩であり、 R_3 、 R_4 が、独立的に、低級アルキルであり、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} が、独立的に、 $-H$ であり、 R_8 及び R_9 が、独立的に、 $-OH$ 、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩とすることができる。

40

【0035】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述したカテコールブタンであって、 R_1 及び R_2 が、独立的に、 $-CH_3$ 又は $-(C=O)CH_2N(CH_3)_2$ 又はその塩である。

【0036】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述したカテコールブタンであって、 R_8 及び R_9 が、独立的に、 $-OCH_3$ 又は $-O(C=O)CH_2N(CH_3)_2$ 又はその塩である。

【0037】

50

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述したカテコールブタンであって、 R_1 及び R_2 が、独立的に、 $-CH_3$ 又は $-(C=O)CH_2N(CH_3)_2$ 又は、 $-(C=O)CH_2N^+H(CH_3)_2 \cdot Cl^-$ であり、そして R_8 及び R_9 が、独立的に、 $-OCH_3$ 、 $-O(C=O)CH_2N(CH_3)_2$ 又は、 $-O(C=O)CH_2N^+H(CH_3)_2 \cdot Cl^-$ である。

【0038】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述したカテコールブタンであって、該カテコールブタンが NDGA ではないことを条件として、 R_1 及び R_2 が、独立的に、 $-H$ 又は $-CH_3$ であり、 R_8 及び R_9 が、独立的に、 $-OH$ 又は $-OCH_3$ である。

【0039】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述したカテコールブタンであって、 R_1 と R_2 が、独立的に、 $-CH_3$ であり、そして、 R_8 及び R_9 が、独立的に、 $-OCH_3$ である。

【0040】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述したカテコールブタンであって、該カテコールブタンが NDGA である。

【0041】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述したカテコールブタンであって、該カテコールブタンが NDGA 以外である。

【0042】

前記対象の更にもう一つに拠れば、カテコールブタンを含有する薬用組成物を製造する方法が提供され、前記方法は、(a) 上述したカテコールブタンを提供する工程と、(b) 上述した薬学的に許容可能な担体又は賦形剤とを提供する工程と、(c) 前記カテコールブタンと前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤とを組み合わせる工程とを含む。

【0043】

前記対象の更にもう一つに拠れば、対象体の疾患を治療する方法が提供され、前記治療法は、上述した薬用組成物を提供する工程と、前記組成物を対象体、例えば、そのような治療を必要とする対象体に投与する工程とを含む。

【0044】

前記対象のもう一つに拠れば、上述した治療法であって、前記疾患が、炎症性疾患以外、例えば、小膠細胞活性化又は刺激に関連する炎症性疾患以外である。

【0045】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療法であって、前記疾患が、乾癬等の非癌性増殖性疾患である。

【0046】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療法であって、前記疾患が、パーキンソン病、アルツハイマー病、痴呆症、記憶喪失、精神機能障害、及び健忘症のような、神経変性疾患、障害又は症状、又は脳卒中又は外傷性脳損傷である。

【0047】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療法であって、前記疾患は、高血圧又は、高血圧から生じる又はそれに関連する。

【0048】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療法であって、前記疾患が、タイプ I 又は II 型糖尿病、代謝症候群又はインスリン抵抗性のような糖尿病である。

【0049】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療法であって、前記治療が、対象体の低密度リポ蛋白質コレステロール (LDL-C) を低減するものである。

【0050】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療法であって、前記治療が、対象体の血清トリグリセリドを低減するものである。

【0051】

10

20

30

40

50

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療法であって、前記治療が、対象体の血清グルコースを低減するものである。

【0052】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療法であって、前記治療が、対象体の非エステル化脂肪酸を低減するものである。

【0053】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療法であって、前記疾患が、例えば、HBV感染、EBV感染、HTLV感染、JCウイルス感染、水痘帯状疱疹ウイルス感染、アデノウイルス感染、又はパルボウイルス感染のような、ウイルス感染から生じる又はそれに関連するものである。

【0054】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記組成物が、鼻腔内投与、経口投与、遅効性又は速効性カプセル剤を介するものを含む、吸入、皮下投与、経皮投与、動脈内投与、閉塞有り又は無しで、頭蓋内投与、脳室内投与、静脈内投与、口腔投与、腹腔内投与、眼内投与、中心静脈投与、筋肉内投与又は移植用に製剤される。

【0055】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、ジメチルスルホキシド(DMSO)、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)、生理食塩水、油、エタノール、及びそのようないずれかの組み合わせを含む。

【0056】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記薬学的に許容可能な担体または賦形剤が、脂質系製剤、リポソーム製剤、ナノ粒子製剤、ミセル製剤、水溶性製剤、又は上述のいずれかを生物分解性重合体中に含む。

【0057】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記カテコールブタンが上記式を有する。

【0058】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記カテコールブタンが、テトラ-O-メチルNDGAである。

【0059】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記カテコールブタンが、テトラ-ジメチルグリシニルNDGAである。

【0060】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記カテコールブタンが、トリ-O-メチルNDGAである。

【0061】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記カテコールブタンが、NDGAである。

【0062】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記カテコールブタンが、NDGA以外である。

【0063】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記方法が、少なくとも二つのカテコールブタンを投与する工程を含む。

【0064】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記二つのカテコールブタンが、実質的に同時に投与される。

【0065】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記二つのカテコールブタンが、異なる時間に投与される。

10

20

30

40

50

【0066】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記二つのカテコールブタンが、テトラ-O-メチルNDGA、トリ-O-メチルNDGA及びテトラ-ジメチルグリシニルNDGAから成るグループから選択される。

【0067】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記ナノ粒子製剤が、ポリ(DL-ラクチド-co-グリコリド)、ポリビニルアルコール、d-トコフェリルポリエチレングリコール1000コハク酸塩、及びポリ(ラクチド-co-グリコリド)-モノメトキシ-ポリ(ポリエチレングリコール)から成るグループから選択される少なくとも1つを含む。

10

【0068】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記リポソーム製剤が、ホスファチジルコリン/コレステロール/PEG-DPPE、ジステアロイルホスファチジルコリン/コレステロール/PEG-DPPE、及び1-2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン/1-2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-rac-(1-グリセロール)ナトリウム塩/コレステロール/トリオレイン/トリカプリリンから成るグループから選択される少なくとも1つを含む。

【0069】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記方法が、前記組成物を一度以上投与する工程を含む。

20

【0070】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、水性製剤である。

【0071】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、疎水性製剤である。

【0072】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記疎水性製剤が、脂質系溶媒を含む。

【0073】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、ヒマシ油、ピーナツ油、ジメチルスルホキシド(DMSO)、及びその他の食事性脂肪又は油から成るグループから選択される少なくとも1つを含む。

30

【0074】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記組成物が、錠剤、散剤、ゲルカプセル剤、液剤及び洗口液から成るグループから選択される少なくとも1つの形態に製剤される。

【0075】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、重合体制剤を含む。

40

【0076】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記重合体制剤が、生物分解性重合体制剤である。

【0077】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記薬学的に許容可能な担体又は賦形剤が、一定時間に渡って、高い局所的薬剤濃度と持続的放出を許容する。

【0078】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記重合体制剤が、1,3-ビス(p-カルボキシフェノキシ)プロパン、セバシン酸、ポリ(エチレン-co-酢酸ビニル)及びポリ(ラクチド-co-グリコリド)から成るグループから選択され

50

る少なくとも1つを含む。

【0079】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記カテコールブタンが、投与前に、食塩水、DMSO又はエタノールに溶解される。

【0080】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記組成物が、散剤、煙霧剤、水性製剤、リポソーム製剤、ナノ粒子製剤、及び疎水性製剤から成るグループから選択される少なくとも1つである。

【0081】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記組成物が、所定時間 10
間に渡って対象体に毎日投与される。

【0082】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記組成物が、間欠的に投与される。

【0083】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記カテコールブタンが、前記対象体内に注入される。

【0084】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記カテコールブタンが、水溶性化合物である。 20

【0085】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記カテコールブタンが、疎水性化合物である。

【0086】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記カテコールブタンが、液剤、煙霧剤、洗口液、懸濁液、錠剤、散剤、又はゲルカプセル剤として製剤される。

【0087】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記カテコールブタンが、ヒトに対して、毎投与当たり、約10mg/kg以上で約375mg/kg以下の範囲 30
で投与される。

【0088】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記範囲は、毎投与当たり、約10mg/kg以上で約250mg/kg以下の範囲で投与される。

【0089】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記範囲が、毎投与当たり、約10mg/kg以上で約200mg/kg以下である。

【0090】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記範囲が、毎投与当たり、約10mg/kg以上で約150mg/kg以下である。 40

【0091】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記範囲が、毎投与当たり、約10mg/kg以上で約100mg/kg以下である。

【0092】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記範囲が、毎投与当たり、約10mg/kg以上で約75mg/kg以下である。

【0093】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記範囲が、毎投与当たり、約10mg/kg以上で約50mg/kg以下である。

【0094】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記組成物が、例えば静脈内投与などで、全身投与される。

【0095】

前記対象の更にもう一つに拠れば、上述した治療方法であって、前記カテコールブタンが、トリ - O - NDGA 又はテトラ - O - メチル NDGA である。

【0096】

前記対象の更にもう一つに拠れば、疾患治療用のキットが提供され、これは、上述した薬用組成物と前記組成物の投与の取扱指示とを含む。

【0097】

本発明のその他の対象、特徴及び利点は、本記載を読むことによって当業者に明らかとなるであろう。そのような他の対象、特徴及び利点も、本発明によって実施されるものと理解される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0098】

図面の簡単な説明

図1は、異なる時点において異なる投与量の M_4N を与えられた犬における M_4N 血清濃度を示している。

【0099】

図2は、脳疾患、障害または症状の治療のための脳への前記 NDGA 誘導体の送達の種々の態様の具体例の略図である。 M_4N は、親水性 NDGA を示し、 G_4N は親油性 NDGA を示す。OD は脳血液関門の浸透性崩壊を示す。SC は、皮下投与を示す。IP は腹腔内投与を示す。IM は、筋肉内投与を示す。

【0100】

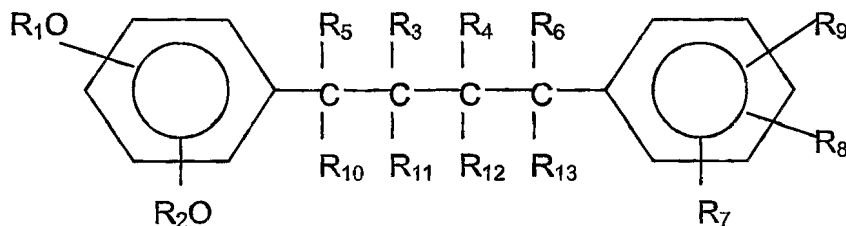
図3は、疾患の治療のための、脳以外の組織への前記 NDGA 誘導体の送達の種々の態様の具体例の略図である。 M_4N は、親水性 NDGA を示し、 G_4N は親油性 NDGA を示す。SC は、皮下投与を示す。IP は腹腔内投与を示す。IM は、筋肉内投与を示す。

【0101】

発明の開示

本発明等は、下記の式(式I)のカテコールブタンを発見した。

【化9】



【0102】

ここで、 R_1 及び R_2 が、独立的に、-H、低級アルキル、低級アシル、アルキレン又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩であり、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} が、独立的に、-H 又は低級アルキルであり、 R_7 、 R_8 及び R_9 が、独立的に、-H、-OH、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、又は任意の隣接する二つの基が共にジオキシアルキエンであってもよく、又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩である、が腫瘍、HIV、HSV 及び HPV 以外の疾患、例えば、高血圧、糖尿病、神経変性疾患、障害又は症状、及びその他のウイルス感染の治療のために有用である。そのようなカテコールブタンを、薬剂的に許容可能な担体又は賦形剤と組み合わせて、多様な投与経路用に製剤可能な薬用組成物を作り出すことができる。

【0103】

選択的に、本発明の一実施例において、治療される前記疾患は、肥満以外である。更に選択的に、治療される前記疾患は、小膠細胞活性化又は刺激に関連する炎症性疾患以外で

ある。

【0104】

本発明者は、NDGA誘導体等のカテコールブタンは、腫瘍の成長を抑制する作用のみならず、その他の代謝性疾患、障害又は症状の治療にも多面発現性の作用を有するという驚くべき発見をした。したがって、本発明は、血中グルコース、血清トリグリセリド、及び血清非エステル型脂肪酸を低減し、インスリン感受性を増大させる方法及び組成物を提供し、前記組成物は、それぞれ、そのような治療を必要とする動物、特にヒト、に投与される場合、少なくとも1つのカテコールブタン(式I)又はNDGA誘導体(式II)(いずれかの単数又は複数の前記NDGA誘導体又はNDGA、「NDGA化合物」)の實質的に純粋な調製物を含有し、ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立的に、-OH、低級アルコキシ、例えば、-OCH₃、低級アシルオキシ、例えば、-O(C=O)CH₃、又はアミノ酸残基、又はその置換物又は塩であるが、それぞれが同時に-OHではなく、そして R_5 、 R_6 が、独立的に、-H又はアルキルである。本発明の一実施例において、 R_5 及び R_6 が、共に、-H又はアルキル、例えば、低級アルキル、例えば、-CH₃又は-CH₂CH₃、とすることができる。前記NDGA化合物は、II型真性糖尿病等の糖尿病治療のために有用である。

10

【0105】

本発明者は、更に、前記NDGA化合物を含むカテコールブタンは、血圧の低減に効果的であり、かつ、血管収縮期および拡張期の全身性および肺性高血圧症などの、高血圧症の治療に有用であるということも見出した。本発明者は、又、前記NDGA化合物は、摂食量の抑制に有効であり、肥満の治療のために対象体に投与することができる、ということも見出した。

20

【0106】

本発明者は、更に、前記NDGA誘導体等の前記NDGA化合物を含むカテコールブタンは、神経変性疾患、障害又は症状の治療にも有効であることを発見した。従って、本発明は、NDGA誘導体を含有する組成物、及びそのような組成物を神経変性疾患、障害又は症状、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、痴呆、精神機能障害、記憶喪失、健忘症及び注意欠陥等の治療のために使用する方法にも関する。

【0107】

本発明の一実施形態において、前記カテコールブタンは、上記式を有し、 R_1 及び R_2 が、独立的に、-H、低級アルキル、低級アシル、又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩であり、 R_3 、 R_4 が、独立的に、低級アルキルであり、 R_5 、 R_6 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} が、独立的に、-Hであり、そして R_7 、 R_8 及び R_9 は、独立的に、-H、-OH、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩である。

30

【0108】

本発明の更に別の実施形態において、前記薬用組成物は上記式を有し、ここで、 R_1 及び R_2 が、独立的に、-H、低級アルキル、低級アシル、又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩であり、 R_3 、 R_4 が、独立的に、低級アルキルであり、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} が、独立的に、-Hであり、 R_8 及び R_9 は、独立的に、-OH、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩である。

40

【0109】

本発明の更に別の実施形態において、前記薬用組成物は上記式を有し、ここで、 R_1 及び R_2 が、独立的に、-CH₃又は-(C=O)CH₂N(CH₃)₂又はその塩である。

【0110】

本発明の更に別の実施形態において、前記薬用組成物は上記式を有し、ここで、 R_8 及び R_9 が、独立的に、-OCH₃又は-O(C=O)CH₂N(CH₃)₂又はその塩である。

50

【0111】

本発明の更に別の実施形態において、前記薬用組成物は上記式を有し、ここで、 R_1 及び R_2 とは、独立的に、 $-CH_3$ 、 $-(C=O)CH_2N(CH_3)_2$ 又は、 $-(C=O)CH_2N^+H(CH_3)_2 \cdot Cl^-$ であり、そして R_8 及び R_9 が、独立的に、 $-OCH_3$ 、 $-O(C=O)CH_2N(CH_3)_2$ 又は $-O(C=O)CH_2N^+H(CH_3)_2 \cdot Cl^-$ である。

【0112】

本発明の更に別の実施形態において、前記薬用組成物は上記式を有し、ここで、前記カテコールブタンが NDGA ではないことを条件として、 R_1 及び R_2 が、独立的に、 $-H$ 又は $-CH_3$ であり、そして R_8 及び R_9 が、独立的に、 $-OH$ 又は $-OCH_3$ である。

10

【0113】

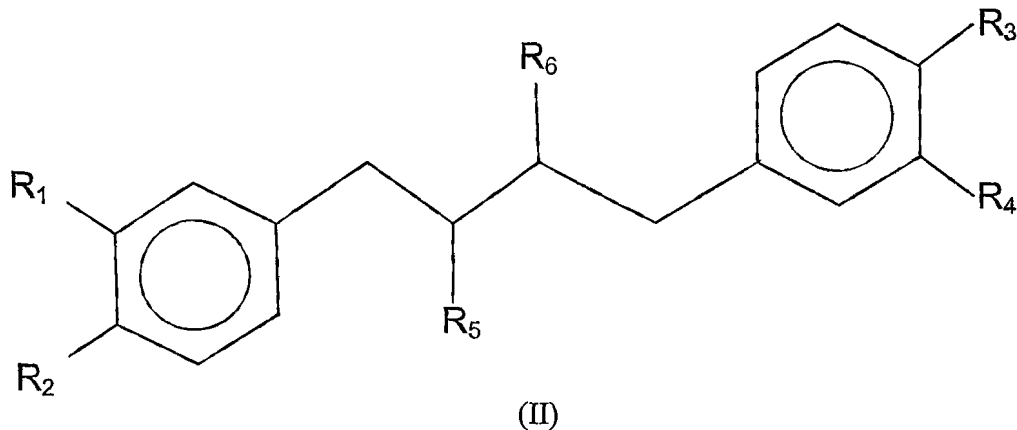
本発明の更に別の実施形態において、前記薬用組成物は上記式を有し、ここで、 R_1 及び R_2 が、独立的に、 $-CH_3$ であり、 R_8 及び R_9 が、独立的に、 $-OCH_3$ である。

【0114】

本発明の更に別の実施形態において、前記カテコールブタンは NDGA である。本発明の更に別の実施形態において、前記カテコールブタンは NDGA 以外である。

【0115】

【化10】



20

30

【0116】

本発明者は、少なくとも1つのNDGA誘導体の実質的に純粋な調合物を含む組成物が腫瘍、HIV感染、HSV感染又はHPV感染以外の疾患の治療に有効であるという驚くべき発見をした。本発明に適用可能な前記疾患は、乾癬、神経変性疾患、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、痴呆、精神機能障害、記憶喪失、又は健忘症を含む。また、本発明は、疾患、例えば、高血圧症、糖尿病、HBV、EBV、JCウイルス感染、HTLV、水痘帯状疱疹ウイルス感染、アデノウイルス感染、又はパルボウイルス感染のような他のウイルス感染にも利用可能である。ここでの前記NDGA化合物は、上述の式を有し、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立的に $-OH$ 、 $-OCH_3$ のような低級アルコキシ、 $-O(C=O)CH_3$ のような低級アシルオキシ、又はアミノ酸残基、又はその置換物又は塩であるが、夫々が同時に $-OH$ ではなく、そして R_5 、 R_6 が、独立的に、 $-H$ 又はアルキル、例えば、 $-CH_3$ 又は $-CH_2CH_3$ のような低級アルキル、を表す。一実施形態において、 R_5 及び R_6 が、共に、 $-H$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2CH_3$ とすることができる。

40

【0117】

本発明者等は、前記NDGA化合物を含む、適当な製剤形態の本発明のカテコールブタンが、鼻腔内投与によってそのような治療を必要とする単数又は複数の対象体に安全に投与することができることを発見した。選択的に、そのようなカテコールブタン又はNDGA化合物又は、吸入によって投与することができる。更に選択的に、そのようなカテコールブタン又はNDGA化合物は、経口、口腔、又は眼内投与することができる。更に、前

50

記カテコールブタン又はNDGA化合物は、例えば、濯ぐ - そして - 吐く治療 (rinse-and-spit) における、洗口剤として、一日に単数又は複数回投与することができる。

【0118】

本発明者等は、更に、前記カテコールブタン又はNDGA化合物は、リポソーム系製剤、ナノ粒子製剤、又は、ミセル製剤として、追加的に、安全に全身的に、例えば、中心静脈への注射等による静脈内、又は腹腔内、間質内、皮下、経皮、筋肉内、動脈内、頭蓋内、又は脳室内によって投与することができるということを発見した。

【0119】

更に、前記カテコールブタン又はNDGA化合物を、そのような治療を必要とする対象体用に、生体内分解性高分子中に埋め込まれた、リポソーム系製剤、ナノ粒子製剤又は、ミセル製剤、又は任意の製剤に製剤することが可能である。例えば、脳への移植が、脳又は神経変性疾患、障害又は症状の治療のために使用することができる。

10

【0120】

本発明の一実施形態において、ここに記載の目的のための投与経路は、非経口 (parenteral) 投与以外によるものであり、ここで、非経口投与とは、静脈内、動脈内、筋肉内、皮下、経皮、及び腹腔内投与を意味する。

【0121】

本発明は、更に、上述した、非限定的に、乾癬、神経変性疾患、高血圧症、糖尿病、及びウイルス性疾患など非癌性増殖性疾患を含む上述した疾患の治療のための、カテコールブタン又はNDGA化合物を含有する薬用組成物に関し、ここで、前記組成物は、例えば、錠剤、親水性又は疎水性のいずれかである液剤、凍結乾燥から生じるものなどの散剤、煙霧剤、の形態で、又は、水性水溶性組成物、疎水性組成物、リポソーム組成物、ミセル組成物、例えば Tween 80 又はジブロック共重合体をベースとするもの、ナノ粒子組成物、重合体組成物、シクロデキストリン錯体組成物、エマルジョン、「リポコア (lipocores)」と称される脂質系ナノ粒子、の形態で、上述の送達又は投与用に製剤される。

20

【0122】

本発明は、更に、本発明の前記薬用組成物を製造する方法を提供し、前記方法は、前記カテコールブタン又はNDGA化合物を実質的に純粋な形態で製造又は提供する工程と、前記組成物を薬学的に許容可能な担体又は賦形剤と組み合わせる工程と、前記組成物を、所望の投与形態に適合するように製剤する工程とを含む。

30

【0123】

本発明は、更に、非限定的に、鼻腔内投与、吸入、経口投与、静脈内投与、腹腔内投与、及びその他の非経口投与、又は、洗口剤等、を含む上述した投与のために製剤される組成物である、疾患の治療のための、上述した組成物又は製剤と、そのような投与のための取扱指示とを含む、キットを提供する。

【0124】

特に別の定義がされない限り、ここに使用される全ての技術及び科学用語は、本発明が属する技術の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本発明は、以下の特定の意味に鑑みてより良く理解されるであろう。

【0125】

定義
ここでの使用において「活性剤」、「化合物」及び「薬剤」という用語は、NDGA及びNDGA誘導体を含む単数又は複数のカテコールブタンを意味する。

40

【0126】

ここでの使用において「ジオキシアルキレン」という用語は、ジオキシメチレン (又は置換メチレン)、又はジオキシエチレン (又は置換エチレン) を意味する。

【0127】

ここで、前記カテコールブタンに関する式中のR基の1つに言及して使用される「アミノ酸残基又はその置換物又は塩」という用語は、非限定的に、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒス

50

チジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニールアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、5 - ヒドロキシリジン、4 - ヒドロキシプロリン、チロキシン、3 - メチルヒスチジン、 α - N - メチルリジン、 β - N, N, N - トリメチルリジン、アミノアジピン酸、 α - カロキシグルタミン酸、ホスホセリン、ホスホトレオニン、ホスホチロシン、N - メチルアルギニン、N - アセチルリジン、及びN, N - ジメチル置換アミノ酸残基又はその塩、例えば塩化物塩を含む、アミノ酸残基、置換アミノ酸残基、またはアミノ酸残基の塩又は置換アミノ酸残基の塩である。

【0128】

「低級アルキル」という用語は、C1 - C6アルキルを意味する。

10

【0129】

「低級アシル」という用語は、C1 - C6アシルを意味する。

【0130】

「NDGA化合物」という用語は、NDGAおよび/又はNDGA誘導体、を別々又は総称的に意味する。

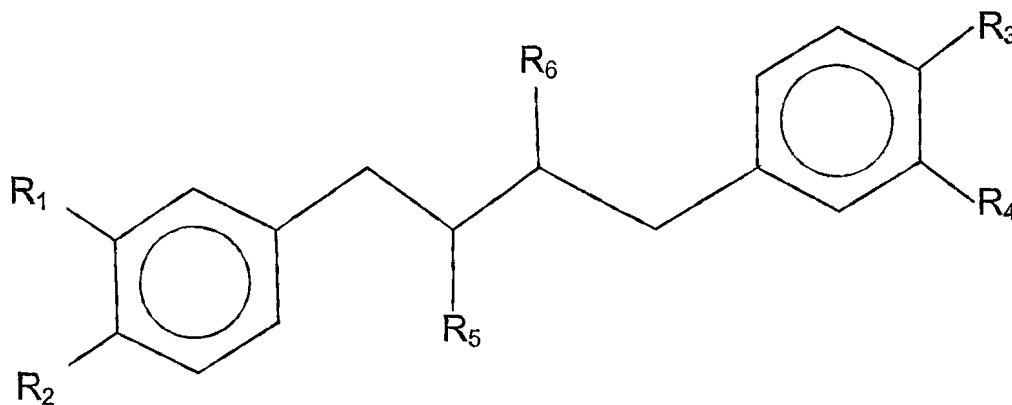
【0131】

「NDGA誘導体」という用語は、それぞれが下記の式を有するNDGAの誘導体を意味する。

【0132】

【化11】

20



30

【0133】

ここで、R₁、R₂、R₃及びR₄が、独立的に-OH、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、又はアミノ酸残基又はその置換物又は塩であるが、夫々が同時に-OHではなく、R₅、R₆が、独立的に、-H又は低級アルキルのようなアルキルである。前記用語は、例えば、R₁、R₂、R₃、及びR₄が、それぞれ-OCH₃、又は、それぞれが-O(C=O)CH₃であり、そしてR₅、R₆が、それぞれが-H又は-低級アルキルである組成物を含む。本発明の一実施形態において、R₅、R₆が、それぞれ-CH₃又は-CH₂CH₃である。

【0134】

40

ここで、前記カテコールブタン又はNDGA化合物に言及する「実質的に純粋な」化合物とは、本発明の前記カテコールブタン又はNDGA化合物ではない化合物(以下、「非NDGA物質」)を実質的に含まないものを意味する。実質的に含まないとは、少なくとも50%、好ましくは少なくとも70%、更に好ましくは少なくとも80%、更に好ましくは少なくとも90%が非NDGA物質を含まないことを意味する。

【0135】

ここでの使用に適した「緩衝剤」は、トリス、リン酸、イミダゾール、重炭酸塩、等の当該技術における任意の従来の緩衝剤を含む。

【0136】

ここでの使用において、「治療」、「治療する」等の用語は、所望の薬理学および/又

50

は生理学的効果を得ることを意味する。前記効果は、症状、疾患又はその徴候を完全又は部分的に防止する意味において予防的なものであってよく、及び/又は、症状又は疾患及び/又はその症状又は疾患に起因する有害作用の部分的又は完全な治癒の意味において治療的なものであってもよい。従って、「治療」は、哺乳動物、特にヒト、の症状又は疾患の任意の治療をカバーし、(a)そのような症状または疾患を生まれつき有するかもしれないが、まだそれ有するものと診断されたことのない対象体においてそのような症状又は疾患が発生することを防止すること、(b)そのような症状又は疾患の抑制、例えば、その発達の阻止、そして(c)そのような症状又は疾患の緩和、軽減又は改善、例えば、そのような症状又は疾患の緩解、を含む。

【0137】

「薬剤的に許容可能な担体」とは、任意の従来タイプの、非毒性固体、半固体、液体充填剤、希釈剤、カプセル剤化剤、又は補助製剤を意味する。「薬剤的に許容可能な担体」は、使用される投与量及び濃度で受容者に対して非毒性であり、前記製剤のその他の成分と互換性のものである。例えば、本発明のカテコールブタン又はNDGA化合物を含有する製剤用の担体は、酸化剤や、そのようなものに対して有害であることが知られているその他の化合物を含まない。適当な担体は、非限定的に、水、ブドウ糖、グリセロール、生理食塩水、エタノール、緩衝剤、ジメチルスルホキシド、Cremaphor EI、及びこれらの組み合わせ、を含む。前記担体は、湿潤剤又は乳化剤又はpH-緩衝剤、等の追加の物質を含むことができる。必要であれば、酸化防止剤、湿潤剤、粘度安定化剤、その他類似の物質を添加することができる。

10

20

【0138】

ここで、薬剤的に許容可能な塩は、例えば、塩酸塩やリン酸塩などの無機酸塩、又は、酢酸、マンデル酸、シュウ酸、酒石酸等の有機酸によって形成される酸付加塩(ポリペプチドの遊離アミノ基で形成される)を含む。前記遊離カルボキシル基で形成される塩は、例えば、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、又は水酸化鉄などの無機塩、及び、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、2-エチルアミノエタノール及びヒスチジンなどの有機塩から導くこともできる。

【0139】

「薬剤的に許容可能な賦形剤」という用語は、容易に大衆にとって入手可能な、当該技術において従来のもなどの、溶媒(vehicle)、アジュバント、又は希釈剤、又はその他の補助物質、を含む。例えば、薬学的に許容可能な補助物質には、pH調整及び緩衝剤、緊張調整剤、安定化剤、湿潤剤等を含む。

30

【0140】

ここで、互換的に使用される「対象体」、「ホスト」及び「患者」は、本発明の組成物によって治療される動物を称し、非限定的に、猿、ヒト、ネコ、イヌ、ウマ、げっ歯類、ウシ、ブタ、羊、ヤギ、哺乳家畜動物、哺乳スポーツ動物、哺乳ペット動物を含む。

【0141】

本発明を更に記載する前に、本発明は、ここに記載される実施形態に限定されるものではなく、勿論、改変可能である、と理解される。又、ここで使用される用語は、特定の実施形態を記載する目的のものであって、本発明の範囲は貼付のクレームによってのみ限定されるものであることから、限定を意図するものではないことも理解される。

40

【0142】

ある範囲の値が提供される場合、特に明確に記載されていない限り、その範囲の上限と下限との間の、下限の単位の1/10までの各中間値、及び、その記載におけるいずれかの他の記載又は介入値が本発明の範囲に含まれると理解される。これらのより小さな範囲の上限及び下限は、その記載の範囲から特に具体的に除外されている限界値を除き、独立的にその小さな範囲に含まれ、従って、本発明の範囲に含まれる。記載の範囲がそれらの限界値の一方又は両方を含む場合、それらの含まれる限界値の一方又は両方を除く範囲も、本発明に含まれる。

【0143】

50

特許、特許出願、及び定期刊行物の記事を含む、ここに記載する全ての刊行物は、それらもここに参考文献として合体させるその中において引用されている文献を含めて、その全体がここに参考文献として合体される。

【0144】

ここでの使用において、“a”、“an”、“the”の単数形は、文脈からそうでないことが明らかである場合を除き、複数形も含むものであることが銘記されなければならない。したがって、例えば、“a compound”（「化合物」）は、複数のそのような化合物を含み、“the NDGA Compound”（「NDGA化合物」）は、単数又は複数のNDGA化合物と、当業者に知られているそれらの均等物とに対する言及を含む。

【0145】

ここに記載の刊行物は、本出願の出願前にそれらを開示することを唯一の目的として提供されるものである。ここに記載のいずれも、本発明が前の発明によってそのような刊行物よりも以前のものである権利を有さないことの自白として解釈されてはならない。更に、提供される刊行物の日付は、独立的に確認を必要するかもしれない実際の公開日とは異なっているかもしれない。

【0146】

以下に記載する発明は、例示的にのみ提供されるものであって、いかなる意味においても本発明を限定するものと解釈されるものではない。

【0147】

カテコールブタンの調製

本発明のカテコールブタンは、任意の従来方法によって調製することができる。例えば、そのような化合物は、米国特許5,008,294号に記載されているように調製することができる。

【0148】

NDGA化合物の調製

前記NDGA化合物及びその製剤は、任意の従来式の方法によって製造することができる。例えば、前記NDGA化合物は、米国特許5,008,294号（ジョーダン（Jordan）他、1991年4月16日発行）、米国特許6,291,524号（ファン（Huang）他、2001年9月18日発行）、フー、ジェイ・アール（Hwu, J.R.）（1998）又はマクドナルド、アール・ダブリュ（McDonald, R.W.）他（2001）に記載されているように製造することができる。

【0149】

本発明の一実施形態において、NDGA化合物、テトラ-O-メチルNDGA、メソ-1,4-ビス(3,4-ジメトキシフェニル)-2,3-ジメチルブタン、又はM₄Nとしても知られている、は、以下のように製造される。反応フラスコ内で、メタノール中にNDGAと水酸化カリウムとを含む溶液を製造する。次に、この反応フラスコに硫酸ジメチルを添加し、反応を進行させる。反応を水によって最終的に終わらせ、生成物を沈殿させる。この沈殿物を、濾過によって分離し、真空炉内で乾燥させる。次に、この化合物を、塩化メチレンとトルエンの溶液に溶解させ、その後、アルミナカラムを通して精製する。溶媒を、回転蒸発によって除去し、固形物をイソプロパノール中で再懸濁させ、濾過によって分離する。濾液を真空炉内で乾燥させる。得られたテトラ-O-メチルNDGA（M₄N）を、前記濾液をイソプロパノール中で還流させることによって結晶化させ、結晶を濾過によって分離する。

【0150】

本発明のいくつかの実施形態において、メソ1,4-ビス[3,4-(ジメチルアミノアセトキシ)フェニル]-(2R,3S)-ジメチルブタンとしても知られているG₄Nや、時として、テトラグリシナルNDGAとしても知られているテトラ-ジメチルグリシニルNDGA、等の本発明のある種のNDGA化合物、又は、その塩酸塩、及びアミノ酸置換物を有する類似の化合物、も、例えば、米国特許6,417,234に記載されているもののような従来方法によって調製することができる。

10

20

30

40

50

【0151】

組成物

本発明は、更に、前記NDGA化合物を含む前記カテコールブタンと、薬剂的に許容可能な担体又は賦形剤とを含有する薬用組成物を含む組成物をも提供する。これらの組成物は、前記カテコールブタン又はNDGA化合物の所望の利用法に応じて選択可能な緩衝剤を含むことができ、更に、その意図される利用法に適したその他の物質も含むことができる。当業者は、意図される利用法に適した、多種多様なものが知られている緩衝剤を、容易に選択することができる。いくつかの場合、前記組成物は、多様なものが知られている薬剂的に許容可能な賦形剤を含むことができる。ここでの利用法に適した薬学的に許容可能な賦形剤は、例えば、エイ・ジェンナーロ (A. Gennaro) (1995) ; アンセル, エイチ・シー (Ansel, H.C.) 他 (1999) ; およびキッベ, エイ・エイチ (Kibbe, A.H.) (2000) を含む、種々の刊行物に記載されている。

10

【0152】

ここでの前記組成物は、想定される投与形態に応じて製剤される。従って、もしも組成物が鼻腔内又は吸入によって投与されることが意図される場合、例えば、前記組成物を、そのような目的のために、従来行われているように、散剤又は煙霧剤に変えることができる。例えば、経口又は非経口投与などのその他の製剤も、従来と同様に使用される。

【0153】

ここでの投与用の組成物は、液剤、懸濁剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、持効性製剤又は散剤の形態とすることができる。

20

【0154】

治療法

本発明の前記NDGA化合物を含む前記カテコールブタン組成物は、乾癬、神経変性疾患、症状又は障害、高血圧症、糖尿病等の非癌性増殖性疾患を有する対象体に対する治療を提供することが望まれる状況、そして、HIV, HPV又はHSV以外のウイルス性疾患、例えば、HBV、EBV、HTLV、水痘帯状疱疹ウイルス感染、JCウイルス感染、アデノウイルス感染、又はパルボウイルス感染等に対して治療を提供することが望まれる状況に、治療剤として使用される。

【0155】

本発明の方法によって、ヒト及びヒト以外の動物を含む、多様な動物ホストを治療することが可能である。一般に、それらのホストは、「哺乳類 (mammal)」又は「哺乳類のもの (mammalian)」であり、ここで、これらの用語は、食肉目 (例えば、犬と猫)、げっ歯目 (例えば、モルモット、マウス及びラット)、及び、ウシ、ヤギ、馬、羊、ウサギ、ブタ、霊長類 (例えば、ヒト、チンパンジー及びサル) を含むその他の哺乳類を含む、哺乳類のものに含まれる生物である。多くの実施形態において、前記ホストはヒトとされる。動物モデルは、ヒトの疾患の治療用のモデルの提供などの、実験調査のために興味深い。更に、本発明は、獣医的ケアにも適用可能である。

30

【0156】

製剤、投与量、及び投与経路

上述したように、有効量の前記活性物質が前記ホストに投与され、ここで、「有効量」とは、所望の結果を作り出すのに十分な投与量を意味する。いくつかの実施例において、前記所望の結果は、神経変性疾患、高血圧症、糖尿病、及びウイルス感染の低減又は進行の抑制である。

40

【0157】

通常、本発明の前記組成物は、前記活性成分、即ち、ここに記載の前記NDGA化合物を含む前記カテコールブタン、を、約1%以上約99%まで、含むことになり、選択的に、本発明は、前記活性成分を約5%以上約90%まで含むことになる。適当な投与量は、投与されるべき適切な投与量は、例えば、対象体の一般的健康状態、対象体の年齢、疾患または症状の状態、対象体の体重、損傷の寸法等、治療されるべき対象体に依存する。一般に、約0.1mg~約500mg以下を子供に投与することができ、そして、より一般

50

的には、約0.1mg～約5グラム以下を、成体に対して投与することができる。前記活性剤は、単回の投与、より一般的には、複数回の投与で投与することができる。所与の薬剤の好適投与量は、種々の手段によって当業者によって容易に決定することができる。その他好適な投与量は、用量反応曲線を形成するルーチンの試みを介して当業者によって容易に決定可能である。薬剤の量は、勿論、使用される特定の薬剤に応じて異なるであろう。

【0158】

投与量と同様、活性剤の投与の頻度は、年齢、体重、疾患状態、健康状態及び患者の反応性に基づき、介護人によって決定されるであろう。従って、これらの薬剤は、毎日、毎週、毎月、或いは従来式決定によって、単数又は複数回数投与することができる。これら薬剤は、数日間、数週間、数ヶ月間、間欠的に投与し、その後は、3ヶ月間や6ヶ月間などの一定期間が経過するまで、投与されず、更に、その後、再び、数日間、数週間、数ヶ月間、投与することができる。

10

【0159】

本発明の前記カテコールブタン又は活性剤は、種々の治療投与のための製剤に組み込むことができる。より具体的には、本発明のカテコールブタンは、適当な、薬学的に許容可能な担体、又は希釈剤と組み合わせて薬用組成物に製剤することができ、錠剤、カプセル剤、散剤、煙霧剤、リポソーム、ナノ粒子、顆粒剤、軟膏剤、液剤、座薬、注射、吸入剤、煙霧剤等、固体、半固体、液体、又は気体形状で製剤中に製剤することができる。

【0160】

従って、前記活性剤の投与は、経口、口腔、直腸、鼻腔内、静脈内、動脈内、導管内、脳室内、頭蓋内、間質内、経皮等の様々な方法で、あるいは、吸入又は移植、によって達成することができる。

20

【0161】

具体的には、ナノ粒子、ミセル及びリポソーム製剤を、非経口投与と鼻腔内投与を含む、全身投与によって、更に、薬剤標的化、薬剤の生物学的利用能の増強、薬剤の生理活性及び安定性の保護などのために、経口投与、局所投与、経皮投与で、吸入又は移植を介して、投与することができる。ここでのナノ粒子結合薬剤は、生体内において延長された薬剤保持を達成することが期待される。

【0162】

医薬品投与形態において、前記活性剤は、それらの薬学的に許容可能な塩の形態で投与することができ、又は、単体あるいは、その他の適当な薬学的に許容可能な活性化合物との会合、組み合わせ形態でとすることができる。以下の方法及び賦形剤は、単なる例示的なものであり、いかなる意味においても限定的なものではない。

30

【0163】

経口投与のために、前記活性剤は、単体で、又は、適当な添加物、例えば、ラクトース、マンニトール、コーンスターチ又はポテトスターチなどの従来添加剤、結晶セルロース、セルロース誘導体、アラビアゴム、コーンスターチ、又はゼラチンなどの結合剤、コーンスターチ、ポテトスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の崩壊剤、タルクやステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、そして所望の場合、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤、及び香料、と組み合わせて、使用して、錠剤、散剤、顆粒剤、又はカプセル剤を製造することができる。洗口剤用として、その調製物は、例えば、エプスタイン、ジェイ・ビー (Epstein, J.B.) 他 (2002) 及びピッテン、エフ (Pitten, F.) 他 (2003) に記載されているように、従来方法によって作成することができる。

40

【0164】

溶媒 (vehicle)、アジュバント、担体又は希釈剤などの薬学的利用可能な賦形剤は、従来のものである。適当な賦形溶媒は、例えば、水、生理食塩水、ブドウ糖、グリセロール、エタノールなど、そしてそれらの組み合わせである。更に、所望の場合、前記溶媒は、pH調節および緩衝剤、張度調節剤、安定化剤、湿潤剤、又は乳化剤などの補助物質を少量含むことができる。そのような投与形態を調製するための実際の方法は、当業者に知

50

られているか、又は明らかであろう。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, イートン、ペンシルベニア、第17版、1985を参照。投与される前記組成物又は製剤は、いずれの場合も、治療される対象体において望ましい状態を達成するのに適切な薬剤を一定量含むことになる。

【0165】

前記活性剤は、それらを、水溶液又は、コーン油、ひまし油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸又はプロピレングリコールのエステル、等の植物又はその他類似の油等の非水性溶液中に、所望の場合は、可溶化剤、等張剤、懸濁剤、乳化剤、安定化剤、保存剤などの従来式添加物と共に、溶解、懸濁又は乳化することによって、注射用の製剤に製剤することができる。

10

【0166】

前記活性剤は、吸入によって投与される煙霧剤製剤に利用することができる。本発明の前記化合物は、ジクロロジフロロメタン、プロパン、窒素のような加圧された許容可能な噴霧剤に製剤することができる。

【0167】

更に、前記活性剤は、乳化基材や水溶性基材などの種々の基材と混合することによって座薬にすることができる。本発明の前記化合物は、座薬を介して直腸投与することができる。前記座薬は、体温では溶けるが、室温では固体状態の、ココアバター、カーボワックス、ポリエチレングリコール、等の溶媒を含むことができる。

20

【0168】

シロップ、エリキシル、及び懸濁剤等の経口又は直腸投与用の単位投与形態を提供することができる。ここで、例えば、茶さじ一杯、匙一杯、錠剤又は座薬などの各投与単位は、単数又は複数の阻害剤を含有する前記組成物を所定量含有する。同様に、注射又は静脈内投与用の単位投与形態は、前記阻害剤（単数又は複数）を、組成物中に、滅菌水、通常の生理食塩水、又は、別の薬学的に許容可能な担体中の溶液として含むことができる。

【0169】

ここでの使用において「単位用量形態」という用語は、ヒト及び動物の対象体用の単位用量として適切な身体的な別個の単位を規定するものであり、各単位が、薬学的に許容可能な希釈剤、担体又は溶媒との組み合わせで、所望の作用を作り出すのに十分であると計算された所定量の本発明の化合物を含有している。本発明の新規な単位用量形態の仕様は、使用される特定の化合物、達成されるべき作用、ホスト内の、各化合物に関連する薬物動態学、に依存する。

30

【0170】

本発明は、前記活性剤を複数又は単位用量含むキットを含む。そのようなキットにおいて、複数又は単位用量の前記カテコールブタン又は前記NDGA誘導体を含む組成物を含む容器に加えて、対象病理状態の治療に於ける薬剤の使用法及び付随する有用性を記載した説明書を備えた情報添付文書が含まれる。

【0171】

ここでの記載は、NDGA, NDGA化合物又は誘導体に言及するものではあるが、これらは本発明のある種のカテコールブタンの具体例を例示するものである、と理解される。

40

【0172】

ナノ粒子（“NP”）の調製

本発明は、NP製剤としてNDGA化合物を含むカテコールブタンの製剤を含む。ここでの使用に適した様々なNP製剤を、投与方法に応じて製造することができる。前記NP製剤は、分子量、共重合体比率、薬剤添加（drug loading）、マイクロ粒子寸法、多孔度、製造条件、を制御することによって、所望の薬剤放出プロファイルに基づいて、異なるものとするすることができる。前記NP製剤は、又、製造工程に使用される重合体、安定化剤、及び界面活性剤に基づいても、異なるものとするすることができる。異なる賦形剤によっても、薬剤吸収、体内での薬剤分布、血漿中での薬剤の残留率、に対して異なる影響を与え

50

ることができる。当業者は、所望の性質又は特性を決定することができ、従って、使用される適切なNP製剤を決定することができるであろう。

【0173】

前記NPの重合体マトリクスは、生体適合性、生物利用能、物理的強度及び処理の容易性、の要件を満たさなければならない。この目的のために最も良く知られている重合体は、生物分解性ポリ(ラクチド-co-グリコリド) (“PLGA”)である。

【0174】

ここでのNPは、任意の従来方法によって製造することができる。一実施形態において、NPは、例えばロックマン、ピー・アール(Lockman, P.R.)他(2002)に記載されているようにして製造することができる。製造方法の種類は、例えば、エマルジョン重合、界面重合、脱溶媒和蒸発、溶剤析出、を含む。

10

【0175】

ここでのNPを製造するエマルジョン重合法において、この重合法は、例えば、クロイター、ジェイ(Kreuter, J.) (1994)に記載されているように、単一の単量体単位から重合体の鎖を構築することからなる。重合は、例えば、高エネルギー照射、UV光またはヒドロキシリオンを使用することによって、フリーラジカル又はイオン形成のいずれかによる、惹起後に、室温で自発的に起こる。重合が完了すると、溶液を濾過し中和する。重合体は約 $100 \sim 10^7$ の重合体分子からなるミセルと小滴を形成する。この方法において、界面活性剤と安定化剤は一般に不要である。又、この方法は、水相ではなく、有機相中で達成することができる。

20

【0176】

ここでのNPは、例えば、クーリ、エイ・エル(Khoury, A.L.)他(1986)に記載されているような界面重合法によっても製造することができる。この方法において、単量体を使用して重合体を形成し、水及び有機相が、高トルク機械的攪拌下での均質化、乳化、又は微少溶液操作によって互いに混合される時に重合が起こる。例えば、前記NDGA化合物などのカテコールブタンを含有するポリアルキルシアノアクリレートのナノカプセル剤を、親油性NDGA化合物と前記単量体とを、有機相中で組み合わせ、この組み合わせを油中で溶解し、絶え間なく攪拌しながら、この混合物をゆっくりと、小管を通して水相に添加することによって製造することができる。これにより、前記単量体は、陰イオン重合によって $200 \sim 300$ nmのカプセル剤を自然に形成することができる。この方法の1変形例は、例えば、フェッシ、エイチ(Fessi, H.)他(1989)に記載されているように、前記単量体と前記薬剤とを含む前記有機相に、安息香酸ベンジルと、アセトンと、リン脂質との溶剤混合物を添加するものである。これによって、薬剤がカプセル剤化され、それが標的組織に到達するまで分解に対して保護された製剤が作り出される。

30

【0177】

アルブミンやゼラチンなどの巨大分子を、NPの製造において油変性及び脱溶媒和工程に使用することができる。油エマルジョン変性工程において、大きな巨大分子は、均質化によって有機相に捕捉される。一旦捕捉されると、前記巨大分子は、絶え間ない攪拌を受けている水相にゆっくりと導入される。次に、二つの非混和性相の導入によって形成されるナノ粒子を、アルデヒド等との架橋化、又は熱変性によって硬化させることができる。

40

【0178】

或いは、巨大分子は、「脱溶媒和」によってもNPを形成することができる。この脱溶媒和工程において、巨大分子は、溶媒中に溶解され、その中で巨大分子は、膨潤したコイル状配位内に配置される。次に、膨潤した巨大分子を、pH、電荷、等の環境を変化させることによって、又は、エタノールなどの脱溶媒和剤を使用することによって、堅いコイルを形成するように誘導する。その後、巨大分子を、アルデヒドへの架橋化によって固定し硬化させる。誘導体が新たに形成された粒子内に捕捉されるように、架橋化の前に前記NDGA化合物は前記巨大分子に対して吸着又は結合することができる。

【0179】

固体脂質NPを、高圧均質化によって作り出すことができる。固体脂質NPは、殺菌、

50

オートクレーブ消毒可能であり、制御された放出を提供する固体のマトリクスを有するという利点を有する。

【0180】

本発明は、更に、異なる薬剤添加法でのNPを含む。NPは、その中に薬剤が均質に分散した固体コロイド状NPとすることができる。NPは、吸着等によって、NPの外側に薬剤が結合された固体NPとすることができる。NPは、その中に薬剤が捕捉されたナノカプセル剤とすることができる。NPは、更に、その内部に、適切な組織への標的投与のための細胞表面リガンドと共に薬剤が均質に分散された固体コロイド状NPとすることができる。

【0181】

NPの寸法は、所与の投与態様に対するそれらの有効性に関連しているかもしれない。NPは通常、約10nm～約1000nmの範囲であり、選択的に、NPは、約30nm～約800nmの範囲であり、一般的には、約60nm～約270nmの範囲であり、更に一般的には、約80nm～約260nmの範囲、又は約90nm～約230nm、又は約100nm～約195nmである。重合中に使用される溶液のpH、惹起トリガー（熱、放射線、等）の量、前記単量体単位の濃度、等、複数の要因がNPのサイズに影響を与え、それらの全ては、当業者によって調節可能である。NPの寸法決定は、光散乱を使用した光子相関分光法によって行うことができる。

【0182】

多糖類NPやアルブミンNP等のここでのNPは、選択的に、脂質コーティングによってコーティングすることができる。例えば、多糖類NPを、ジパルミトイルホスファチジルコリン及びコレステロールコーティングを含むもの等の、脂質二重層有り又は無しで、リン酸塩（陰イオン性）及び四級アンモニウム（陽イオン性）リガンドと架橋化することができる。その他の重合体/安定化剤は、非限定的に、大豆油、マルトデキストリン、ポリブチルシアノアクリレート、ブチルシアノアクリレート/デキストラン70kDa、ポリソルベート85、ポリブチルシアノアクリレート/デキストラン70kDa、ポリソルベート85、ステアリン酸、ポリメチルメチルアクリレートを含む。

【0183】

NPに対する吸着によるものなどの、NDGA化合物などのカテコールブタンを含有する前記NP調製物は、脳、心臓、及び、肝臓、脾臓及び骨髄などの細網内皮細胞（“RES”）含有器官、に、疾患の治療のために静脈投与することができる。これらのNP製剤の細網内皮細胞による望ましくない取り込みを回避するために、前記NPを、界面活性剤によってコーティングしたり、あるいは、磁力反応性材と共に製造したりすることができる。

【0184】

従って、選択的に、界面活性剤を前記NPと組み合わせて使用することができる。例えば、ポリブチルシアノアクリレートNPを、デキストラン-70,000安定化剤と、界面活性剤としてのポリソルベート80と共に使用することができる。その他の界面活性剤は、非限定的に、ポリソルベート20,40又は60、ポロキサマー188、脂質コーティング-ジパルミトイルホスファチジルコリン、エピクロン（Epikuron）200、ポロキサマー338、ポラキサミン（polaxamine）908、ポロキサマー407、を含む。例えば、NPの、肝臓、脾臓、肺、骨髄のRES内への取り込みを減少させるための界面活性剤としてポラキサミン（polaxamine）908を使用することができる。

【0185】

前記磁力反応性材は、前記NPを製造するための前記組成物に組み込むことが可能なマグネタイト（ Fe_3O_4 ）とすることができる。これらの磁力反応性NPは、磁石によって外部から案内することが可能である。

【0186】

別実施形態において、ここでのNPは、ムー、エル（Mu, L.）及びフェン、エス・エス（Feng, S.S.）(2003)に記載されているように、ポリ（ラクチド-co-グリコリド）

10

20

30

40

50

(“PLGA”)とd-トコフェリルグリコール1000コハク酸塩(ビタミンE TPGS又はTPGS)とのブレンドを使用して製造することができる。後者は、マトリクス剤であることに加えて、乳化剤としても作用することができる。

【0187】

ミセル形成担体の調製

本発明は、ミセル形成担体に製剤される、前記NDGA化合物を含むカテコールブタンを含み、ここで、前記ミセルは、従来の方法によって作られる。そのようなものの具体例は、例えば、リギンズ、アール・ティ(Liggins, R.T.)及びバート、エイチ・エム(Burt, H.M.)(2002)、ツァン、エックス(Zhang, X.)他(1996)及びチャーチル、ジェイ・アール(Churchill, J.R.)及びハッチンソン、エウ・ジー(Hutchinson, F.G.)(1988)に記載されている。そのような方法の1つにおいて、親水性(ポリエーテル)セグメントと疎水性(ポリエステル)セグメントとを有する両親媒性重合体であるポリエーテル-ポリエステルブロック共重合体がミセル形成担体として使用される。

【0188】

別のタイプのミセルは、例えば、トゥザール、ゼット(Tuzar, Z.)及びクラトクヴィル、ピー(Kratochvil, P)(1976)及びウィルヘルム、エム(Wilhelm, M.)他(1991)に記載されているように、親水性セグメントと疎水性セグメントとの両方を有するABタイプのブロック共重合体によって形成され、それらの両親媒性により、水系媒体中においてミセル構造を形成することが知られているものである。これらの重合体系ミセルは、そのミセル内部コア内部に取り込まれる疎水性の薬剤の高い含有率にも拘わらず、満足できる水性安定性を維持することができる。約<200nmのサイズ範囲のこれらのミセルは、非選択的なRES捕集を減少させるのに有効であり、高い浸透性と保持率を示す。

【0189】

更に、例えば、ポリ(DL-ラクチド)-b-メトキシポリエチレングリコール(MePEG:PDLLA)ジブロック共重合体を、MePEG1900と5000を使用して製造することができる。触媒としてオクチル酸スズ(0.25%)を使用して、160で3時間反応を進行させることができる。しかし、もしも、反応を約6時間進行させることが許容されるのであれば130の低い温度を使用することが可能であり、もしも、反応が約2時間だけ行われる場合は、190の高い温度を使用することが可能である。

【0190】

一実施形態において、N-イソプロピルアクリルアミド(“IPAAm”)(興人、東京、日本)とジメチルアクリルアミド(“DMAAm”)(和光純薬工業、東京、日本)を、コホリ、エフ(Kohori, F.)他(1998)の方法を使用して、ラジカル重合法でヒドロキシ-末端ポリ(IPAAm-co-DMAAm)を製造するために使用することができる。得られた共重合体は、冷水に溶解させ、10,000及び20,000分子量カットオフの二つの限外濾過膜を通して濾過することができる。前記重合体溶液は、先ず、20,000分子量カットオフの膜を通して濾過される。次に、この濾液を10,000分子量カットオフの膜を通して再度濾過する。その結果、低分子量、中分子量、高分子量の三つの分子量画分を得ることができる。次に、前記中分子量画分のポリ(IPAAm-co-DMAAm)の末端ヒドロキシル基からのD,L-ラクチドの開環重合によってブロック共重合体を合成することができる。その結果得られるポリ(IPAAm-co-DMAAm)-b-ポリ(D,L-ラクチド)共重合体を、コホリ、エフ(Kohori, F.)他(1999)に記載されているようにして精製することができる。

【0191】

前記NDGA化合物などのカテコールブタンは、透析法によって、同時に調製されるミセル内部コアとミセル内に添加することができる。例えば、NDGA化合物の塩化物塩を、N,N-ジメチルアセタミド(“DMAC”)中に溶解し、トリエチルアミン(“TEA”)を添加することができる。ポリ(IPAAm-co-DMAAm)-b-ポリ(D,L-ラクチド)ブロック共重合体をDMACに溶解し、蒸留水を添加することができる。NDGA化合物の溶液と前記ブロック共重合体溶液を室温で混合し、その後、12,000

10

20

30

40

50

0 - 14, 000分子量カットオフの透析膜 (Spectra/Por (登録商標) 2, spectrum Medical Indus., CA, U.S.A.) を25 で使用して、蒸留水に対する透析を行うことができる。NDGA化合物を取り込んだポリ (IPAAm-co-DMAAm) - b - ポリ (D, L - ラクチド) ミセルを、コホリ, エフ (Kohri, F) 他 (1999) に記載されているように、20mm孔径の精密濾過膜 (ANODISCTM, Whatman International) での濾過によって精製することができる。

【0192】

NDGA化合物を含有する多小胞リポソームの調製

多小胞リポソーム (“MLV”) を、例えば、マントリプルガダ, エス (Mantripragada, S.) (2002) に記載されている二重乳化法などの、任意の公知の方法によって調製することができる。簡単に説明すると、前記二重乳化法において、先ず「油中水」エマルジョンが、少なくとも1つのトリグリセリド等の中性脂肪を含有するリン脂質を、投与単数又は複数の揮発性有機溶剤中に溶解させ、この脂質成分を、非混合性の第1水性成分と、疎水性NDGA化合物などの親水性カテコールブタンに添加することによって作られる。次に、この混合物を、乳化して油水中エマルジョンを形成し、その後、第2の非混合性水性成分と混合し、その後、機械混合して、前記第2水性成分中に懸濁した状態の溶剤小球を形成し、水中油中水エマルジョンを形成する。前記溶剤小球は、その中に溶解した前記NDGA化合物などの、カテコールブタンを備える複数の水性小滴を含んだものとなる。次に、一般的に、蒸発、減圧、又はその懸濁液上又は中にガス流を通過させることによって、前記有機溶剤を前記小球から除去する。溶剤が完全に除去されると、前記小球は、DepoFoam粒子などのMLVとなる。前記中性脂肪がこの工程から省略される場合、前記MLVの代わりに、従来式の多重層小胞又は単層小胞が形成される。

【0193】

経口投与用の、NDGA化合物などのカテコールブタンの製剤

G₄N等のような、NDGA化合物などの一部のカテコールブタンは、水溶性親水性化合物である。本発明は、薬学的に許容可能な担体又は賦形剤中の親水性化合物の製剤と、その化合物の水溶液形態などの、経口製剤などの投与を含み、或いは、前記化合物は、凍結乾燥して散剤として投与したり、錠剤にしたり、又は前記化合物はカプセル剤化することも可能である。

【0194】

ここでの前記錠剤は、腸内コーティング錠剤とすることができる。ここでの製剤は、持続効性、遅効性又は速効性製剤とすることができる。

【0195】

前記経口製剤中に含まれるNDGA化合物などの前記カテコールブタンの量は、対象体に投与される所望の投与量に応じて調整することができる。そのような調整は、当業者の技量範囲内である。

【0196】

M₄N等のような、NDGA化合物などの一部のカテコールブタンは、疎水性又は親油性化合物である。腸内での親油性化合物の吸収は、前記化合物の水性腸管流体内への溶解の速度又は程度を高めることが可能な薬学的に許容可能な担体を使用することによって改善することができる。脂質担体は、例えば、スタッチリック, エム (Stuchlik, M.) 及びザック, エス (Zak, S.) (2001) に記載されているように公知である。ここでの製剤は、経口液として投与することができ、或いは、種々のタイプのカプセル剤にカプセル剤化することができる。

【0197】

本発明は、一実施形態において、そのような化合物のトリアクリルグリセロール中での溶解による経口投与用に製剤される前記親油性NDGA化合物を含有する製剤を含み、次に、前記製剤は、経口投与用にカプセル剤化される。トリアクリルグリセロールは、グリセロール分子に連結した長鎖および/又は中鎖脂肪酸を有する分子である。前記長鎖脂肪酸は、約C14からC24の範囲であり、これらは一般的な脂肪内に見られる。前記中鎖

脂肪酸は、約 C 6 から C 1 2 の範囲であり、これらはココナツ油又はヤシ核油中に見られる。ここでの使用に適したトリアクリルグリセロールは、同じグリセロール分子上にエステル化された、短鎖又は中鎖脂肪酸又はそれらの両方の混合物を含む構造脂質を含む。

【 0 1 9 8 】

本発明の別実施形態において、単数又は複数の界面活性剤を、NDGA化合物と脂質担体とを含むカテコールブタンの混合物に対して、薬剤が油ノ界面活性剤の細かい小滴中に存在するように添加することができる。前記界面活性剤は、胃腸流体内での希釈時に前記油性製剤を分散するように作用することができる。

【 0 1 9 9 】

本発明は、更に、親水性界面活性剤及び油からなるマイクロエマルジョン形態としてのNDGA化合物を含むカテコールブタンの経口投与用製剤を含む。前記マイクロエマルジョン粒子は、安定化された油と薬剤を含有する界面活性剤ミセルとすることができる

10

【 0 2 0 0 】

NDGA化合物を含むカテコールブタンの、固体脂質ナノ粒子調合物としての製剤も経口投与用に適している。固体脂質ナノ粒子は、例えば、スタッチリック、エム (Stuchlik, M) 及びザック、エス (Zak, S.) (2001) に記載されているような、任意の従来方法で作成することができる。

【 0 2 0 1 】

一実施形態において、前記固体脂質ナノ粒子は、昇温での溶解された脂質の均質化による高温均質化工程によって調製することができる。この工程において、前記固体脂質は、溶解され、NDGA化合物等のカテコールブタンがその溶解した脂質中に溶解される。次に、予め加熱された分散媒体を、その薬剤添加脂質溶解物と混合させ、この組み合わせを、均質化剤と混合して粗製の前エマルジョンを形成する。次に、脂質の溶解点以上の温度で高圧均一化を行い、油ノ水ナノエマルジョンを製造する。このナノエマルジョンを室温にまで冷却して固体脂質ナノ粒子を形成する。

20

【 0 2 0 2 】

本発明の別実施形態において、前記固体脂質ナノ粒子は、低温均質化工程によって調製することができる。この工程において、脂質を溶解し、NDGA化合物などのカテコールブタンをこの溶解した脂質中で溶解させる。次に、その薬剤添加脂質を、液体窒素又はドライアイス中で固化させる。この固体薬剤 - 脂質を、粉碎機内で粉碎して 50 - 100 μm の粒子を形成する。次に、脂質粒子を低温の水性分散媒体中に分散させ、室温又はそれ以下で均質化して固体脂質ナノ粒子を形成する。

30

【 0 2 0 3 】

本発明は、更に、NDGA化合物などの親油性カテコールブタンの、経口投与用のリポソーム又はミセルとしての製剤を含む。これらの製剤は、任意の従来方法によって製造することができる。ミセルは、通常、疎水性薬剤が、単分子層上で疎水性領域と結合している脂質単分子膜小胞である。リポソームは、通常、リン脂質二分子膜小胞である。親油性NDGA化合物などの親油性カテコールブタンは、通常、これらの小胞の中心に位置する。

【 0 2 0 4 】

動脈内投与

本発明は、脳血液関門崩壊 ("BBBD") を伴う、又は伴わない、例えば、ドゥーリトル、エヌ・ディ (Doolittle, N.D.) 他 (2000) 及びクラフェシー、ティ・エフ (Cloughesy, T.F.) 他 (1997) に記載されているような、そして、ドロウガス、ジェイ・ジー (Drougas, J.G.) 他 (1998) 及びデサイ、ディ・シー (Desai, D.C.) 他 (2001) に記載されているような、肝動脈化学閉塞療法等における、閉塞有り又は無しで、従来の動脈内投与用の、前記NDGA化合物を含むカテコールブタンの製剤を含む。簡単な説明すると、NDGA化合物が閉塞によって、動脈内投与される場合、標的部にいたる主動脈にカテーテルが挿入され、NDGA化合物がカテーテルを通して与えられる。NDGA化合物を標的部位により長い時間保持するために、動脈の塞栓形成が、ポリビニルアルコールのみ、又

40

50

は、そのコイルとの組み合わせ、を使用して行われる。NDGA化合物の動脈内送達は、水溶性組成物に限られる。G₄N等の水溶性NDGA化合物、M₄N等の疎水性NDGA化合物のリポソーム製剤、又は、疎水性のNDGA化合物のナノ粒子製剤が、このタイプの送達に特に適している。ここでの薬剤又物質は、動脈内注射に先立って、食塩水に溶解させることができ、そのような注射の前に、ヘパリン処理と鎮静処理を行うことができる。

【0205】

従来技術のような脳血液関門(“BBB”)の浸透性破壊を、例えば、ドゥーリトル、エヌ・ディ(Doolittle, N.D.)他(2000)、サトー、エス(Sato, S.)他、Acta Neurochir (Wien) 140: 1135-1141, disc 1141-1132 (1998)及びバッタチャージェー、エイ・ケイ(Bhattacharjee, A.K.)他 Brain Res Protocol 8: 126-131 (2001)に記載されているように、ここでの薬剤の動脈内送達に併用することができる。そのような処置を使用して、好ましくは動脈内送達の直前に、薬剤の中樞神経系(“CNS”)内への移送を増大させることができる。そのような崩壊のために、カテーテルが、脳へといたる、通常は、浅側頭動脈である、動脈内に挿入され、BBBがマンニトール溶液によって崩壊される。この侵襲性処置は、通常、患者が全身麻酔されている状態で行われる。このような治療は、抗痙攣薬および/又はアトロピンの事前の水和及び投与を必要するかもしれない。

10

【0206】

鼻腔内投与用のNDGA化合物の製剤

本発明は、鼻腔内投与用の、NDGA化合物によって例示されるカテコールブタンの製剤と、その鼻腔内投与とを含む。鼻腔内投与は、静脈内投与によって達成可能であるよりも、脳内での活性剤の濃度を有利に高めることができる。又、この投与形態は、その薬剤を受ける対象体の肝臓と腸とにおける初回通過代謝の問題を回避するものである。

20

【0207】

吸収可能な活性剤の量は、部分的には、血清タンパク質、糖タンパク質、脂質及び電解質の約95%の水溶液から成る粘液中での薬剤の溶解度に依存する。一般に、活性剤の親油性が増加するにつれて、CSFの薬剤濃度も増加する。例えば、ミン、エイ(Minn, A.)他(2002)を参照。

【0208】

前記親水性NDGA化合物は、生理食塩水、リン酸緩衝液、又はリン酸緩衝生理食塩水などの薬学的に許容可能な担体中で溶解可能である。一実施形態において、例えば、カオ、エイチ・ディ(Kao, H.D.)他(2000)に記載されているように、pH7.4の0.05Mリン酸緩衝液を、前記担体として使用することができる。

30

【0209】

本薬剤の鼻腔内投与は、それらの薬剤の投与時に、対象体の位置を調節することによって最適化することができる。例えば、患者の頭部を、直立-90度、仰臥90度、仰臥45度、又は仰臥70度に様々に位置させて最大の効果を得ることができる。

【0210】

前記NDGA化合物の組成物の担体は、薬学的に許容可能で、その組成物の活性物質と適合可能な任意の材料とすることができる。担体が液体である場合、それは、鼻流体に対して、低張又は等張のものであって、約4.5~約7.5のpH内のものとすることができる。担体が粉体形態である場合、それも、許容可能なpH範囲内である。

40

【0211】

鼻腔内投与用の担体組成物は、選択的に、活性物質の鼻膜をわたって、そして嗅覚神経経路を経由した脳内への吸収を高めることが可能な親油性物質を含むことができる。そのような親油性物質の具体例は、非限定的に、ガングリオシド、及びホスファチジルセリンを含む。例えばミセル形態などの、前記組成物中には、単数又は複数の親油性アジュバントを含ませることができる。

【0212】

前記疾患、障害、又は症状の治療のための対象体への投与用の鼻腔内投与用の活性物質

50

の前記薬用組成物は、例えば、U.S. 6,180,603に記載されているような、従来方法によって製剤することができる。例えば、ここでの前記組成物は、散剤、顆粒、溶液、煙霧剤、液滴、ナノ粒子又はリポソームとして製剤することができる。前記活性物質に加えて、前記組成物は、適当なアジュバント、緩衝剤、保存剤、塩、を含むことができる。点鼻薬等の溶液は、酸化防止剤、緩衝剤、等を含むことができる。

【0213】

移植による投与

前記NDGA化合物によって例示されるここでのカテコールブタンは、前記NDGA化合物を含有する生物分解性ポリマーの移植などの、外科的移植によって治療のために対象体に投与することができる。一実施例において、この治療法は、例えば、フレミング、エイ・ビー (Fleming, A.B.) 及びソールツマン、ダブリュ・エム (Saltzman, W.M.), *Pharmacokinetics of the Carmustine Implant*, *Clin. Pharmacokinetics*, 41: 403-419 (2002) に記載されているようにして、行うことができる。

10

【0214】

したがって、ここで前記生物分解性重合体は、ホスト組織に対する毒性又は有害作用無く間質流体中に溶解する、任意の重合体又は共重合体とすることが出来る。好ましくは、前記重合体又は、この重合体がそれから合成される単量体は、ヒトへの投与がFDAによって認可されているものである。溶解の速度を制御するために、ある単量体の他の単量体に対する比率を増加させる等、解重合の動態を制御するために、互いに異なる溶解特性の単量体を有する共重合体が好ましい。

20

【0215】

一実施形態において、前記重合体は、フレミング、エイ・ビー (Fleming, A.B.) 及びソールツマン、ダブリュ・エム (Saltzman, W.M.), *Pharmacokinetics of the Carmustine Implant*, *Clin. Pharmacokinetics*, 41: 403-419 (2002) 及びブレム、エイチ (Brem, H.) 及びガビキアン、ピー (Gabikian, P.) (2001) に記載されているように、1,3-ビス-(p-カルボキシフェノキシ)プロパン及びセバシン酸 [p-(CPP:SA)] の共重合体である。別実施形態において、前記重合体は、フー、ジェイ (Fu, J.) 他 (2002) に記載されているように、ポリエチレングリコール ("PEG") とセバシン酸との共重合体である。

【0216】

重合体投与システムは、ここでの疎水性NDGA化合物と親水性NDGA化合物との両方の投与に適用できる。これらNDGA化合物は、前記生物分解性重合体と組み合わせられ、外科移植される。一部の重合体組成物は、ここでの静脈内又は吸入療法にも使用可能である。

30

【0217】

吸入による投与

前記NDGA化合物によって例示される前記カテコールブタンは、吸入による肺への投与によって、全身のおよび/又は局所的に投与することが出来る。薬剤の吸入投与は、大きな全身毒性を引き起こすことなく肺組織における高薬剤濃度を達成する方法として、又、薬剤の全身循環を達成する方法として、十分に受け入れられている。そのような製剤を製造するための技術は、従来のものである。肺疾患に対する有効性は、このように投与された疎水性NDGA化合物と親水性NDGA化合物とのいずれかで見ることができる。

40

【0218】

吸入を介した肺投与のために、ここでのNDGA化合物は、乾燥散剤、水溶液、リポソーム、ナノ粒子、又は重合体に製剤することができ、例えば、煙霧剤として投与できる。親水性製剤は、肺胞表面を介して、全身投与のために血液流に取り込むことができる。

【0219】

一実施形態において、ここでの活性物質を含有する前記重合体は、フー、ジェイ (Fu, J.) 他 (2002) に記載されているように作られ、使用される。例えば、ここでの重合体は、セバシン酸とポリエチレングリコール ("PEG") の重合体、又は、ポリ(乳酸-co

50

- グリコール) 酸 (“ P L G A ”)、又は、ポリエチレンイミン (“ P E I ”) とポリ - L - リジン (“ P L L ”) の重合体、とすることができる。

【 0 2 2 0 】

別実施形態において、吸入投与用の N D G A 化合物は、チョイ, ダブリュ・エス (Choi, W.S.) 他 (2001) に記載されているように、噴霧化の前に生理食塩水又はエタノール中に分解され、投与される。

【 0 2 2 1 】

更に別の実施形態において、ここでの薬剤は、例えば、パットン, ジェイ・エス (Patton, J.S.) 他, Inhaled Insulin, Adv. Drug Deliv. Rev., 35: 235-247 に記載されているように、任意の従来方法で乾燥散剤として投与される場合も有効である。

10

【 0 2 2 2 】

本発明は、前記 N D G A 化合物を、例えば、ゴнда, アイ (Gonda, I.) 他 (1998) に記載されているように、例えば、SmartMist™ や AERx™ 等の薬剤投与装置に埋め込まれたマイクロプロセッサの補助で、投与することを含む。

【 0 2 2 3 】

本開示を読了したあと、当業者は、本発明の製剤の投与によって治療および/又は緩和されるかもしれないその他の病状および/又は症候を認識するであろう。

【 実施例 】

【 0 2 2 4 】

以下の例は、当業者に、本発明をいかに調製し使用するかの完全な開示及び説明を提供するものであって、本発明者等が、自らの発明であると見なす範囲を限定するものではなく、下記の実験が全てであるとか、行われた実験はこれらのみであるとかを表すことを意図するものでもない。使用されている数字 (例えば、量、温度、等) については正確なものとなるように努力が払われているが、一部との実験上のエラーと誤差については考慮されるべきである。特に銘記されないかぎり、部は重量部であり、分子量は、重量平均分子量であり、温度は、摂氏単位であり、圧力は大気圧又はそれに近いものである。

20

【 0 2 2 5 】

例 1 : テトラ - O - メチル - N D G A の調製用バッチの調製

ここで M₄N と称されるテトラ - O - メチル - N D G A を、N D G A を、例えば、水酸化カリウム等の塩基の存在下で、過剰硫酸ジメチルと反応させることによって合成した。その生成物を、生成物の沈殿を引き起こす水の添加によって分離した。反応生成物を、塩基性アルミナのプラグを通過させて、微量フェノール不純物、主として、種々のジ - O - メチル及びトリ - O - メチル - 置換 N D G A、を取り除いた。反応混合物の溶液を前記アルミナプラグに通過させた後、溶媒を回転蒸発装置で除去し固体生成物を得た。これを、2 - プロパノールで粉碎 (trituated) し、真空炉で乾燥し、粗製テトラ - O - メチル - N D G A を得た。2 - プロパノールからの結晶化によって、99.66% 以上の純度のテトラ - O - メチル - N D G A を得た。

30

【 0 2 2 6 】

工程 1 : テトラ - O - メチル - N D G A の粗製製剤の合成

機械式攪拌装置、冷却器、不活性雰囲気用の入口を備えた 22 L のフラスコを冷却浴として使用されるタブ内にセットした。このフラスコを、アルゴン雰囲気下に置き、これに 484.3 グラムの N D G A (Western Engineering & Research Co, El Paso, TX) と 4850 mL のエタノールとを入れ、攪拌した。この攪拌されたスラリーに、1210 mL の脱イオン水中の 387.5 グラムの水酸化カリウムの溶液を添加した。この反応混合物を含むフラスコを、氷浴を使用して冷却し、硫酸ジメチル (1210 mL) をゆっくりと (滴下) 添加した。添加は、発熱を避けるように制御した。この添加の最後において、温度は約 13 °C であった。反応の pH をモニタし、50% KOH 溶液を、塩基性 pH を維持すべくその日の間、一部分、添加した: 50% KOH 溶液の全 1400 mL を添加した。過剰塩基の反応混合物は、pH 指示片の使用による検出で約 12 の pH を示した。溶液は塩基性 pH では暗色であったが、中性又は酸性 pH では淡色に変化した。

40

50

【0227】

その日の最後に、追加の600 mLの硫酸ジメチルを添加し、その反応混合物を一晩攪拌させた。翌朝、反応物はまだ塩基性であったが、反応は約90%進行していた。

【0228】

前記反応混合物を、4850 mLの脱イオン水の添加によって急冷し、生成物を沈殿させた。この生成物を、濾過によって分離し、濾滓を、水で完全に洗浄し、その生成物を真空炉で50℃にて約65時間乾燥し、539.5 gの粗製生成物を得た。この生成物を750 mLの塩化メチレン中で溶解し、この溶液に375 mLのトルエンを添加した。この溶液を、2215 gの塩基性アルミナの短いカラムに通した。前記アルミナを、12,000 mLの塩化メチレン/トルエン溶液(2:1)で溶出させた。溶媒の回転蒸発装置上での真空での除去によって固体残滓が得られた。これを、1 Lの2-プロパノールによって粉砕(triturated)した。得られたスラリーを濾過して固体生成物を分離した。これを真空炉で50℃、高真空状態で約21時間乾燥させ、426.7 g(74%収率)の粗製テトラ-O-メチル-NDGAを得た。

10

【0229】

工程2:テトラ-O-メチル-NDGAの結晶化

機械式攪拌装置、冷却器、不活性雰囲気用の入口を備えた3 Lのフラスコを加熱マントルにセットした。このフラスコに415.5 gの前記生成物を入れた。このフラスコに1245 mLの2-プロパノールを入れ、攪拌した混合物を加熱し、穏やかな還流を与え、溶液を得た。熱を止め、混合物を一晩冷却させた。結晶生成物を濾過によって分離し、濾過ケーキを200 mLの低温2-プロパノールで洗浄した。この生成物を真空炉内で、50℃にて高真空状態で404.7 g(NDGAからの70.5%総収率)まで乾燥させた。

20

【0230】

例2:NDGA化合物を含有するPLGANANO粒子の調製

前記NDGA化合物は、任意の従来方法によってナノ粒子製剤として製剤できる。例えば、前記ナノ粒子は、ランプレヒト, エイ(Lamprecht, A.)他(2001a)及びランプレヒト, エイ(Lamprecht, A.)他(2001b)に記載されているように、下記のようにして調製可能である。

【0231】

生物分解性重合体 ポリ[DL-ラクチド-co-グリコリド]50/50(PLGA)(分子量5,000又は20,000)は、和光(大阪、日本)から購入可能である。約40 mgのNDGA化合物を、250 mgの重合体 ポリ[DL-ラクチド-co-グリコリド]50/50(PLGA)(分子量5,000又は20,000)を含有する4 mLの塩化メチレンに溶解することができる。その後、この溶液を、8 mLの水性ポリビニルアルコール溶液(1%)に注ぎ、超音波化装置(Ultrasonic DisruptorモデルUR-200P;トミー精工、東京、日本)によって氷浴中で3分間均質化した。塩化メチレンは、減圧下で蒸発させることができ、重合体を沈殿させることができる。非カプセル剤化薬剤と遊離の界面活性剤からナノ粒子を遠心分離(14,000 g、5分間)によって分離することができる。ナノ粒子は、再分散され、そして、凍結乾燥前に蒸留水中で三回、遠心分離することができる。経口投与前に、ナノ粒子は、pH6.8のリン酸緩衝液中で再分散させることができる。

30

40

【0232】

前記ナノ粒子の、粒径分布、表面電位を、光レーザー粒径解析装置(photolaser particle analyzer) LPA3100(大塚電子、大阪、日本)とZetasizer II(Malvern Instruments, ウースターシャー州、英国)とをそれぞれ使用して分析することができる。ナノ粒子の外形態は、JEOL JSM-T330A走査型顕微鏡(東京、日本)によって分析することができる。

【0233】

例3:NDGA化合物を有するPLGA/ビタミンE TPGSナノ粒子の調製

50

PLGAと別のマトリクス剤、d-トコフェリルポリエチレングリコール1000コハク酸塩(ビタミンE TP GS又はTP GS)とを含むNPを、ムー、エル(Mu, L.)及びフェン、エス・エス(Feng, S.S.) (2003)に記載されているように、改変の水中油の単一エマルジョン溶媒蒸発/抽出法で製造することができる。この方法において、既知量の重合体質量と、NDGA化合物とを塩化メチレン(ジクロロメタン)に添加する。前記重合体、例えば、ポリ-(DL-ラクチド-co-グリコリド(PLGA; L/G = 50/50, MW 40,000 - 75,000; L/G = 75/25, MW 90,000 - 120,000)及びL/G = 85/15, MW 90,000 - 120,000)を、Sigma(USA)から購入することができる。ビタミンE TP GSは、Eastman Chemical, USAから入手可能である。全ての原料が溶解されるように前記混合物を攪拌する。次に、有機相の溶液を、乳剤有り又は無しで、攪拌された水溶液にゆっくり注ぎ、同時に50Wパルスモード(Misonix, USA)で超音波処理する。形成されたo/wエマルジョンを、一晚、磁気攪拌装置で室温(22)にて、ゆっくりと攪拌して前記有機相を蒸発させることができる。得られたサンプルは、10,000rpm、10分間、16(Eppendorfモデル5810R, Eppendorf, ハンブルグ、ドイツ)等での遠心分離によって収集することができる。一部のサンプルについては脱イオン水で1回又は2回洗浄することができる。調製された懸濁液を、凍結乾燥(Alpha-2, Martin Christ Freeze Dryers, ドイツ)し、ナノ粒子の細かい粉体を得て、これを真空乾燥器に入れ、そこに保存することができる。

10

【0234】

20

例4: NDGA化合物を含有するリポソームの調製

前記親油性薬剤等のNDGA化合物は、従来方法によって持効性リポソーム中にカプセル剤化することができる。そのような方法のひとつは、例えば、シャルマ、ユー・エス(Sharma, U.S.)他(1997)に記載されている。

【0235】

持効性リポソームは、延長された血液循環時間を有する。それらは、通常、高位相-転移Tm脂質、高コレステロール含有率で、ホスファチジルイノシトール、モノシアロガングリオシド(GM₁)や、ポリエチレングリコール(PEG)頭部基を有する合成リン脂質等の、リポソーム表面への血漿タンパク質の接近に対する立体障害を提供する、成分から構成される。

30

【0236】

一例において、ホスファチジルコリン("PC"):コレステロール("Chol"):ジバルミトイルホスファチジルエタノールアミンに結合したポリエチレングリコール("PEG-DPPE")を、9:5:1のモル比で含むリポソームを調製することができる。前記脂質を最初、クロロホルム中で混合し、脂質の薄膜を、溶媒の蒸発によって製造することができる。次に、これらの脂質を、NaCl(145mM)、トリス[ヒドロキシメチル]-2-アミノエタン-スルホン酸(TESS:10mM)及びエチレンジアミン四酢酸(EDTA:0.1mM)緩衝液、pH7.2中からなる緩衝液で水和する。次に、リポソームを、0.08µmのポリカーボネートフィルタを介して複数回抽出することができる。

40

【0237】

別の例において、ジステアロイルホスファチジルコリン("DSPC"):Chol:PEG-DSPPEをモル比9:5:1で含むリポソームを、マッデン、ティ・ディ(Madden, T.D.)他(1990)に記載されているような「遠隔添加(remote loading)」法によって調製することができる。この遠隔装填法は、高濃度のNDGA化合物をリポソーム水性コア内にカプセル剤化することを可能にする。簡単に説明すると、脂質の薄膜を、硫酸アンモニウム(250mM, pH5.5)中で水和することができる。脂質懸濁液を、0.08µmのポリカーボネートフィルタを通して60で抽出し、等張のスクロースに対して一晚、透析して遊離の硫酸アンモニウムを除去することができる。親水性NDGA化合物を、10%(w/v)のスクロース中で水和し、予め形成されたりポソームと、65

50

で1時間インキュベートすることができる。製剤を、等張のスクロースに対して透析して、カプセル剤化されていない薬剤の僅かな残り画分を除去することができる。この方法によって、初発のNDGA化合物の90%以上のカプセル剤化収率を得ることができる。

【0238】

ベレスティ, エイ (Belesti, A) 他 (1999) 及びアヴゴウスタキス, ケイ (Avgoustakis, K.) 他 (2002) に記載されているように、触媒としてオクチル酸スズを使用した真空下での溶融重合法によって、モル比の異なる、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)-モノメトキシ-ポリ(ポリエチレングリコール) (PLGA-mPEG) 共重合体を調製することができる。

【0239】

例5: NDGA化合物の鼻腔内製剤の調製

前記NDGA化合物は、例えば、マーティン, イー (Marttin, E.) 他 (1997) に記載されるもののような任意の従来方法によって鼻腔内投与用の乾燥散剤又は煙霧剤として製剤することができる。

【0240】

一実施例において、前記NDGA化合物は、MQ水、即ち、Millipore (Etten-Leur, オランダ) のMilli-Q UFプラス超純粋水システムによって濾過された水に、無作為化メチル化-シクロデキストリン ("RAMEB") (置換度1.8) (Wacker, Burghausen, ドイツ)、マンニトール、又はグルコース、を含む溶液として製剤される。この製剤は、スプレー又は点鼻薬として投与することができる。前記液体製剤中のNDGA化合物の投与量は、約1mg/ml~約1500mg/ml、又は、選択的に約10mg/ml~約1200mg/ml、更には選択的に、約100mg/ml~約1000mg/ml、更には選択的に、約200mg/ml~約800mg/ml、又は、これの範囲内に属する任意の値、とすることができる。これらの液体製剤は、鼻孔内に噴霧したり、点鼻薬として投与したりすることができる。

【0241】

別実施例において、本発明は、前記NDGA化合物と、種々の量の、RAMEB、ラクトース、又はマンニトールをMQ水中に溶解させ、その混合物を、例えば、一晚、凍結乾燥させることによって調製される、NDGA化合物の凍結乾燥散剤製剤を含む。

【0242】

例6: 生物分解性重合体移植片の調製

ここでのNDGA化合物は、移植のために生物分解性重合体に組み入れることができる。そのような生物分解性重合体は、例えば、フレミング, エイ・ビー (Fleming, A.B.) 及びソールツマン, ダブリュ・エム (Saltzman, W.M.) (2002) に記載されているもののような、任意の従来方法によって製造することができる。この生物分解性重合体の単数又は複数のウエハを、所望の化合物の投与量に応じて、一度に移植することができる。前記重合体の生物分解性マトリクスは、ポリフェプロサン (polifeprosan) 20、1、3-ビス-(p-カルボキシフェノキシ)プロパンとセバシン酸 [p(CCP:SA)] の共重合体を20:80のモル比で含むものとするすることができる。前記重合体を移植用に形成するために、p(CPP:SA)とここでの化合物を、ジクロロメタン中で同時に溶解し、噴霧乾燥させて、約1µm~約20µmの寸法範囲の球状粒子を形成することが出来る。その結果得られる「微小球体 (microsphere)」を圧縮成形して、任意のサイズ、例えば、直径が約1.4mmで厚みが約1mmのウエハを形成することができる。これらのウエハ、小さな空隙に取り囲まれた密につめられた微小球体から成る均質構造を有する。NDGA化合物の濃度は、例えば、3.8%活性化合物など、治療される対象体に適切な任意の量にすることができる。

【0243】

例7: PLGA-mPEGナノ粒子の調製

前記NDGA化合物を含有するPLGA-mPEGナノ粒子を、ソン, シー・エックス (Song, C.X.) 他 (1997) によって記載されている二重エマルジョン法を少し改変した方

10

20

30

40

50

法を使用して調製することができる。ここで、NDGA化合物の水溶液を、プローブ超音波処理 (Bioblock Scientific, モデル75038) を使用して、前記共重合体が溶解されたジクロロメタン中で乳化することができる。この水/油エマルジョンを、コール酸ナトリウムの水溶液に移し、その混合物をプローブ超音波処理することができる。結果形成された水/油/水エマルジョンを、有機相の蒸発が完了するまで、室温でゆっくりと攪拌することができる。このようにして作られたナノ粒子は、遠心分離によって精製し、脱イオン化され蒸留された水で再構成することができる。次に、これらのナノ粒子を、例えば、1.2 μmのフィルタ (Millex AP, Millipore) 等を通して濾過することができる。

【0244】

例8：NDGA化合物を含有するプルロニックミセルの調製

10

プルロニックは、トリブロックPEO-PPG-PEO共重合体であり、PEOはポリ(エチレン酸化物)を表しPPGはポリ(プロピレン酸化物)を表す。疎水性の中央のPPGブロックはミセルコアを形成し、側方のPEOブロックは、ミセルを細網内皮系("RES")による認識から保護する、シェル又はコロナを形成する。プルロニック共重合体は、BASF Corp.及びICIから市販されている。前記NDGA化合物を、例えば、ラポポート, エヌ・ワイ (Rapoport, N.Y.) 他 (1999) に記載されているもののような任意の従来方法でプルロニックミセルに導入することができる。

【0245】

簡単に説明すると、例えば、G₄N等の前記NDGA化合物は、PBSやRPMI培地に溶解させ、その後、67kHzで作動する超音波処理浴中での短い、例えば15秒間、の超音波処理を行うことができる。この溶液は、約2時間37°Cで保存し、これにより、溶解されていない薬剤を、1000Dカットオフ膜を通して、37°Cで約12時間、PBS又はRPMI培地に対する透析によって除去することができる(透析は、10wt%と20wt%のプルロニック溶液に対してのみ行われる)。

20

【0246】

例9：移植によるNDGA化合物の投与

前記NDGA化合物の移植は、従来方法によって行うことができる。一実施例において、移植は、ブレム, エイチ (Brem, H.) 及びガビキアン, ピー (Gabikian, P.) (2001) に記載されているように行われる。更に、脳脊髄液の漏出を無くし、感染のリスクを低減するために、硬膜を水密に閉じるべきである。又、神経学的妥協 (neurological compromise) のために必要であれば、術前抗痙攣薬と高投与量ステロイドを使用することも望ましい。更に、ステロイド療法を、術後少なくとも2週間続けることが望ましい。

30

【0247】

例10：吸入を介したエタノール中のNDGA化合物の投与

ここでのNDGA化合物は、乾燥散剤や水溶液を含む、任意の従来製の薬剤を使用して吸入を介して投与することができる。前者は、安定性、微生物の成長に対する低い感受性、及び、ひと吹き当たりの高い質量、の利点を有する。水溶液は、より良好な再現性を提供し、凝集塊の問題を回避する。

【0248】

一実施例において、ある種の前記NDGA化合物が、チョイ, ダブリュ・エス (Choi, W.S.) 他 (2001) に記載の方法によって投与される。特定の化合物及びその溶解性に応じて、前記化合物を、例えば、約1mg/ml~約1000mg/ml、又は、その任意の中間値、例えば、約2mg/ml~約800mg/ml、約4mg/ml~約100mg/ml、又は、約5mg/ml~約50mg/ml、等のエタノール中の適当な濃度で製剤することができる。最大の深い肺投与のために、1-3μmの粒径の煙霧剤粒子を作り出すことができる。前記化合物のエタノール中のより良好な溶解性のためには、ここでの化合物をまず凍結乾燥し、その後、必要であれば、又は望ましいのであれば、H₃PO₄等で酸性化することができる。その結果得られる組成物のpHを、望ましいのであれば、NaOHによってpH7.4等に調節することができる。その後、得られる組成物を凍結乾燥させ、エタノール中に懸濁させ、超音波処理し、攪拌し、適当なサブミクロン粒径の

40

50

粒子を製造することができる。次に、煙霧化された化合物を、コンプレッサ（空気噴流）、超音波式又は計量投与量吸入器などの標準的な市販の噴霧器を使用して投与することができる。一例は、PARI PRONEBコンプレッサとの組み合わせの、PARI LC Jet + 噴霧器（PARI Respiratory Equipment, モントレー、カルフォルニア州）である。約9 mlの量を前記噴霧器の貯蔵器に投入し、約10分間まで、噴霧することができる。

【0249】

別実施例において、吸入用の製剤は、ワン, ディ・エル (Wang, D.L.) 他 (2000) に記載されているように調製することができる。例えば、粉末化されたNDGA化合物を、10:90 (v/v) ポリエチレングリコール300:0.5% (w/v) のアスコルビン酸と0.5% (w/v) のホスファチジルコリンとを含有する、100%エタノールに溶解させることができる。次に、この薬剤を、Pari LC-plus 噴霧器 (Pari, Richmond, VA) を使用して噴霧化し、このようにして発生された煙霧剤に治療対象体を、その薬剤の投与量、達成されることが望まれる濃度、に応じて、異なる時間、晒すことができる。そのような時間は、約5分間、10分間、15分間以上とすることができる。

10

【0250】

例11: 特定設計された吸入装置を使用したNDGA化合物の投与

前記NDGA化合物は、吸入の目的のためのその他多数の薬学的に許容可能な担体に製剤することができる。この例において、ここでの化合物のいくつかを、エンク, エイ・エイチ (Enk, A.H.) 他 (2000) に記載の方法によって投与することができる。そのような化合物は、約5%のグルコースと2%のヒトアルブミンとを含有する溶液に溶解することができる。次に、特別に設計された吸入装置を使用して吸入を行うことができる (Jetair, Fa, ホイヤー, ドイツ)。

20

【0251】

例12: 口部損傷の治療のための洗口剤としてのNDGA誘導体の投与

口腔に対するNDGA誘導体の投与は、例えば、アームストロング, ダブリュ・ビー (Armstrong, W.B.) 他 (2000) に記載されているもののような、従来技術である賦形剤を使用した洗口剤としての使用に関する。NDGA誘導体を、使用の直前に、例えば、Roxane Saliva Substitute (Roxane Laboratories, コロンバス, オハイオ) 等の適当な投与と流体中に再構成された散剤として分散させる。次に、患者は、薬剤混合物を吐き出すか、飲み込む前に、NDGA誘導体懸濁液を約1分間口の中に保持する。この手順が、口腔へのNDGA誘導体の局所投与のために、少なくとも一日に一回、行われる。

30

【0252】

或いは、口腔へのNDGA誘導体の投与は、エプスタイン, ジェイ・ビー (Epstein, J.B.) 他 (2001) に記載されているもののような洗口剤を利用するものとしてすることができる。簡単に説明すると、前記NDGA誘導体を、約0.1%のアルコールとソルビトールとを含有する洗口剤に調製する。患者は、例えば、一回の濯ぎにつき約5 ml等の、適当な量を与えられ、これで口の中を約1分間濯ぎ、その後、吐き出す。この手順が、口腔へのNDGA誘導体の局所投与のために、少なくとも一日に一回、行われる。

40

【0253】

例13: ヒトにおける安全性の研究

この例において、本発明者等は、ヒトにおけるNDGA誘導体投与の、頭部及び頸部癌の治療としての安全性及び有効性を明白に示した。この例は、患者年齢範囲、疾患発達段階、及び二つの異なる治療法にわたる二つの別々の臨床試験の結果を記載するものである。この例によって以下が示された(1) M₄Nは、毎週約495 mgまでの投与量を三週間、又は、一日につき20 mgで、5日間まで、で、薬剤関連毒性無く、投与可能である。この毎日のM₄Nの投与は、M₄Nを一日当たり20 mgの投与量で5日間までの、併用療法有り又は無しで行うことができ、その後、病巣の外科的切除が行われる。(2) これらの治療法の両方が、これらの治療を完了した患者における壊死の誘発の点において80%以上の有効性を提供した。(3) US以外での試験(ex-US study)の長期経過追跡

50

において、患者の64%が、疾患がない状態に維持され、又、NDGA誘導体暴露に対する長期作用も無かった。

【0254】

US第I相腫瘍内頭部及び頸部癌試験

第I相臨床試験が、US INDのもとで完了された。平均対象体年齢は、66歳(53~82歳)であった。8名の男性対象体と1名の女性対象体が参加した。平均体重は139ポンド(102~219ポンド)であって。すべての患者は、難治の頭部及び頸部癌と診断されていた。

【0255】

9名の患者に、M4Nの腫瘍内投与で、毎週、三週間、5mg/cm³腫瘍体積(2名の対象体)、10mg/cm³腫瘍体積(2名の対象体)、15mg/cm³腫瘍体積(3名の対象体)、及び20mg/cm³腫瘍体積(2名の対象体)、を投与した。週に495mgまで三週間の投与量を投与した。 10

【0256】

3名の対象体はプロトコルによって研究を完了した。2名の対象体は、試験中に、試験投薬と関連する可能性が低いと考えられる原因で死亡した。1名の対象体は、プロトコルの要件を満たすために移動することが出来なかったために、M₄Nの3回の投与後に、同意を撤回した。1名は、偶発的な神経周囲投与に関連する注射時の重篤な放散痛を経験した後、同意を撤回した。1名が、その腫瘍が安全な2回目の投与を可能とするには頸動脈に余りにも近いと見なされたために、1回の投与後に撤退された。1名は、腫瘍の進行の結果、撤回された。その他の点では投与に関連する有害事象は僅かなものであり、注射時における軽い又は中程度の痛みを含むものであった(4名の対象体)。M₄N投与が原因とされるその他の有害事象は無かった。散発的で、そして非再現性の軽いLFTの上昇が2名の対象体で見られ、これらは、まだ治療中に解消した。血液パラメータには、薬剤を原因とする変化は見られなかった。 20

【0257】

6件の重篤な有害事象(SAE)が4名の対象体で報告された。これら重篤な有害事象は、上室性頻脈(1名の対象体における2つの別々の場合での2つの発症)、肺炎、脱水、および腫瘍の進行からの死亡(1名の対象体)、及び研究の19日後の死亡(原因不明)を含むものであった。全症例において、SAEは、そのような投薬との関係が低い、又は無関係であると見なされた。 30

【0258】

三回の投与を受けた6名の対象体の内の5名において、注射後に薬剤に関連する腫瘍の壊死が起こった。腫瘍の回りの健全な組織には損傷はなかった。瘻孔の形成が、腫瘍が完全な厚さであったところで発生した。腫瘍は、又、やわらかくなった、又は、「平らに延びた」ことも銘記されたが、縁部における残りの腫瘍が成長し続け、このことは全身投与がより適切であるかもしれないということを示唆した。3回の投与を完了した前記6名の対象体のうちの3名において、腫瘍の体積減少が放射線によって確認された。投与量は、一般的に良好に許容された。

【0259】

例14：M4Nの14日間の静脈内注入後のビーグル犬での安全性の研究 40

この実験において、オス及びメスのビーグル犬に対するジメチルスルホキシド(DMSO)の最大耐容量(MTD)を測定した。この例は、M₄Nが、犬に対して、四時間にわたる静脈内注入で、DMSO賦形剤とともに、100mg/kgまで、安全に投与されたことを示している。これらの製剤で、最小の毒性で、14,000ng/ml M₄N以下の血中レベルが達成された。

【0260】

M4N-CET グループの血管アクセスポート(Vascular Access Port: VAP)移植外科手術

VAPをビーグル犬に対して、注入カテコールの先端が、上大静脈の準位に位置するよ 50

うに移植した。犬は、外科手術の日に、鎮痛剤と抗生物質とによって、又、手術後は、抗生物質および/又は鎮痛剤によって予防的に処理された(適切な場合には、Gene Logic Inc. SOP Nos. 324.0.2、325.0.1及び326.0.2によって)。その他の処置が、スタッフの獣医による推奨により、提供された。カテーテルラインを、研究指導者によって適切であると見なされた頻度で、術後の回復期間中に、生理食塩水によって洗浄した。

【0261】

VAPが、M₄N-DMSOの注入を受けるように指定された犬に移植されたが、DMSOは、動物内のVAPに付着した注入カテーテルに適合しないことがわかった。従って、M₄N-DMSOグループ動物には、4時間の時間にわたり30分間毎に、非-VAP頸静脈を介して、8回の静脈内注射によってM₄N-DMSOが投与された。この送達頻度は、注入ポンプを使用した試験物の送達を模したものであった。

10

【0262】

【表1】

グループ名称と投与量レベル

治療	犬の数	投与量 レベル (mg/kg)	注入速度 (mL/kg/hr)	注入量 (mL)	持続時間
M ₄ N-DMSO ^a	1M, 1F	0		M (0.17) , F (0.12)	4時間
		10		M (0.16) , F (0.13)	4時間
		50		M (0.83) , F (0.66)	4時間
		100		M (1.78) , F (1.35)	4時間
M ₄ N-DMSO ^b	1M, 1F	200		M (4.1) , F (2.8)	~1時間

20

30

- a. 4時間に渡り30分間毎、8回の静脈内注射
b. 潜在的毒性を測定するための追加動物、Mは3回の注射、Fは2回の注射を受けた。

【0263】

DMSOグループにおける犬は、頸静脈注入期間全体と、最後(8回目)の注入後の少なくとも1時間とに観察した。

40

【0264】

毒物動態学(TK)解析のための血液サンプルの収集

前記DMSOグループ動物からの血液を、下記の時点、即ち、M₄N-DMSOの最終注入後の、投与前、0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8及び16時間後、SD1, SD3, SD6及びSD8に頭部静脈を介して収集した。両動物グループから収集された血液サンプルを、血漿及び血清のTK解析のために処理した。

【0265】

TK解析

前記血漿及び血清サンプルを、TK解析のために本提供者が指定した研究所である、MedTox Laboratoriesに送った。M₄N血漿及び血清濃度-時間データのTK解析を、MedTo

50

x Laboratoriesによる確証方法 (M 2 0 0 4 0 6) を使用して行い、非コンパートメント法によって分析し、毒物動態学的パラメータ (データによって可能である場合)、但し、C m a x , T m a x 及び A U C に必ずしも限定されるものではない、の推定値を得た。

【 0 2 6 6 】

研究日 1 (S D 1) :

M₄ N - D M S O グループ

オス犬：D M S O 注入に対して、軽度の紅斑、軽いそう痒、で反応した以外は、正常であった。最後の注入終了後直ぐに正常に挙動した。メス犬：オス犬と類似の反応。最後の注入終了後直ぐに振る舞いは正常になった。

4 匹の犬全部がそのそれぞれの賦形剤処理の注入に生き残った。それらはすべて治療後、健康で正常に挙動した。 10

【 0 2 6 7 】

研究日 3 (S D 3) :

M₄ N - D M S O グループ

オス犬：この犬によるなんら有害な臨床反応はなかった。予想されたように、頸静脈の沿った注射部位にいくらかの炎症があった。

メス犬：この犬によるなんら有害な臨床反応はなかった。予想されたように、頸静脈の沿った注射部位にいくらかの炎症があった。

4 匹の犬全部がそのそれぞれの試験物治療に生き残った。それらはすべて治療後、健康で正常に挙動した。 20

【 0 2 6 8 】

研究日 6 (S D 6) :

M₄ N - D M S O グループ

オス犬：この犬は、最初の 3 回の投与間隔 (投与の間に 1 / 2 時間) において非 - V A P 頸静脈を介して M₄ N - D M S O をうまく静脈内注射された。前の投与日と同様、この犬も各注射後において、なんら有害な臨床的徴候又は症候群を示さなかった。4 回目の注射に先立って、技術者は、注射部位の周りに「卵のサイズ」の腫れに気づいた。皮下投与ミスの可能性は、それは、3 回目の注射中に容易に検出されたであろうため、除外することができた。それは、注射部位を通して血液がゆっくりと血管外放出した結果の血腫である可能性が最も高かった。この動物は、三回目の注射後、それ以上の投与を受けなかったが、但し、血液サンプルは収集され、三回目の注射投与後の血液収集の正確な時点は明確に記録された。血腫は、2 時間以内に無くなり、注射部位領域をゆっくりマッサージしても動物に炎症を起こさせることはなかった。 30

メス犬：この犬は、4 時間にわたる 8 回反復投与全体において M₄ N - D M S O をうまく注射された。前の投与日と同様、この犬もなんら有害な臨床的徴候又は症候群を示さなかった。

【 0 2 6 9 】

研究日 8 (S D 8) :

M₄ N - D M S O グループ

オスとメスの両方の犬が全投与を受けた。この高投与量に対するそれらの反応は、前の投与日に示されたものに類似していた。両方の犬が嘔吐の無い、いくらかの悪心反応を示し、それは通常よりも傾眠であったことからより多くの消化管炎症があったと思われる。しかし、両方の犬が、全高投与量の投与療法に生き残り、投与の完了後には回復したようであった。 40

【 0 2 7 0 】

M₄ N - D M S O グループのための追加投与 (2 0 0 m g / k g)

M₄ N - D M S O を 1 0 0 m g / K g 投与された動物はなんら有害な臨床的徴候又は症候群を示さなかったので、2 匹の予備の犬 (オス 1 匹とメス 1 匹) に、M₄ N - D M S O を 2 0 0 m g / K g 投与した。2 0 0 m g / K g では、メス犬は、8 回の投与の最初のあとに既に呼吸困難 (鼻からの泡立ち) を経験し、直ぐに虚脱したが、2 回目の投与時では 50

回復することができ。2回目の投与後、その反応は、類似していたが、更に深刻であった。従って、スタッフ獣医はこのメス犬を安楽死させることを提案した。オス犬は、それよりも僅かに耐性を示したが、類似の呼吸困難と虚脱症候群を示した。この動物は全部で3回の投与を受けたが、スタッフ獣医はそれ以上の投与を停止することを提案した。

この追加投与のためには投与後のTK解析は行われず、当日に収集された全ての投与前血液サンプルは破棄された。

【0271】

【表2】

M₄N-DMSO-血清結果 (ng/mL)

動物 No./ 性別	投与量	投与 前	15分	30分	1時間	2時間	4時間	8時間	16 時間
10831F	10mg/kg	<2	594.98	398.95	436.92	238.20	97.92	43.80	38.39
10832M	10mg/kg	<2	516.8	533.07	348.7	252.86	317.13	78.87	56.27
10831F	50mg/kg	3.49	1136.51	474.95	673.4	241	144	101	58.8
10832M	50mg/kg	19.91	NR	NR	NR	234.15	79.11	65.79	45.8
10831F	100mg/kg	21.47	8688.10	8163.68	7696.48	2624.2	1021.05	459.82	222.22
10832M	100mg/kg	38.22	10477	14088	7498.88	3878.86	3468.19	814.24	593.83

10

20

【0272】

一般に、4時間の異なる投与レベルのM₄N-DMSOの反復静脈内投与によって、極度に高い血清濃度となった。表2に報告されている血清濃度データは、検出範囲に対応するための血清の全身希釈後の結果である。これらの結果は、一般的に、M₄N-DMSOの血清濃度が、初期の時点において高く、最後の注射の30分後にピークに達したことを示している。試験物の血清濃度は、その後の15時間で低下した。このグループからの血清濃度に基づき、反復静脈内投与による投与時の、M₄N-DMSOの半減期間は、約1.5~2時間であった。このMTD相におけるM₄N-DMSOの投与前血清濃度から、血液中において試験物の僅かな増大があったが、この保持は一般に最高の血清濃度の0.3%以下であったことが銘記される。

30

【0273】

この研究のMTD相の目的は、オスとメスのビーグル犬に対するジメチルスルホキシド(DMSO)の最大耐容量を判断することにあつた。M₄N-DMSOの反復注射を受けた動物グループは、100mg/kgで、注射部位でのいくらかの炎症と、僅かな悪心を示した。しかし、両方の動物は、200mg/kgのM₄N-DMSOの2又は3回の注射後は虚脱した。このグループからのTK解析は、M₄N-DMSOの半減期が1.5~2時間の範囲であることを示唆している。このMTD相における試験物の僅かな増大があったが、この保持は一般に最高の血清濃度の0.3%以下であった。結論として、この研究のMTD相は、重篤な有害臨床徴候及び症候群をもたらした投与量が同定され、したがって、この相の目的が達成されたことで成功であった。

40

【0274】

例15：NDGA誘導体治療後のアミロイド蓄積の検出

NDGA誘導体が、アルツハイマー病の特徴である、アミロイドとして知られているタンパク質沈着物の形成を抑制する能力を、例えば、米国特許5,164,295号に記載されているもののような、アミロイド形成の生体内マウスモデルを使用して測定することができる。簡単に説明すると、CD系のマウスに、皮下注射によってAgNO₃と、静脈内注射によって、アミロイド増強因子とを投与する。次に、これらの処理された動物に、

50

単数又は複数のNDGA誘導体を適当な製剤として毎日投与し、投与は、特定のNDGA誘導体に応じて、例えば、6日間など、とする。6日間の終わりに、実験を終わらせ、動物を頸部脱臼によって犠牲にする。脾臓、肝臓及び腎臓を固定し、パラフィン包埋する。このパラフィンの断片を、コンゴレッドで染色し、偏光下で観察する。画像解析を行ってアミロイドによって占有された脾臓の割合を測定する。NDGA誘導体を与えられたこれらの動物では、未処理の対照と比較してアミロイドによって占有されている脾臓の割合が低いことによって示されるように、アミロイド形成が減少していた。

【0275】

例16：NDGA誘導体の生体外での神経保護能力の測定

NDGA誘導体が、神経細胞を、神経毒性アルツハイマーのA β アミロイド原線維から保護する能力を、例えば、デフェリーチェ, エフ・ジー (DeFelice, F.G.) 他 (2001) に記載されているもののような、生体外モデルを使用して測定することができる。アミロイド原線維は、水性緩衝液中に全長A β ペプチドを溶解することによって生体外で形成される。次に、この原線維溶液は、E18ラット海馬神経細胞の初代培養に添加される。最後に、NDGA誘導体の適当量を、培養培地に添加し、細胞を、標準条件下で5日間インキュベートする。その実験の結果を、顕微鏡検査によって観察する。NDGA誘導体を与えられた前記培地は、アミロイド原線維神経毒性に対して保護され、長い分岐した神経突起を有する大きな細胞体を含んでいるのに対して、未保護の培地は、顕著な神経細胞の退化と、細胞死を示す。

10

【0276】

例17：NDGA誘導体の生体外でのA β 細胞毒性に対する細胞保護能力

NDGA誘導体が、細胞を、細胞毒性アルツハイマーのA β アミロイド原線維から保護する能力を、例えば、クラーク, ダブリュ・イー (Klunk, W.E.) 他 (1998) に記載されているもののような、生体外モデルを使用して測定することができる。アミロイド原線維は、蒸留脱イオン水中にA β ペプチドを溶解し、7日間、37 $^{\circ}$ Cでインキュベートすることによって生体外で形成される。次に、この原線維溶液を、ラットのクロム親和性細胞腫PC12細胞と組み合わせ、培養培地に適当量のNDGA誘導体を添加する。24時間後、細胞の生存性を、3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド(MTT)アッセイを使用して評価する。アミロイド原線維細胞毒性に対して保護するNDGA誘導体を与えられた培地は、未保護のサンプルよりも、560nmの光をより多く吸収する。

20

30

【0277】

例18：NDGA誘導体治療後の生体外でのA β -アミロイド原線維形成

NDGA誘導体が、A β -アミロイドペプチドからのA β -アミロイド原線維の形成を抑制する能力を、ハウレット, ディ・アール (Howlett, D.R.) 他 (1999) に記載されているもののような、アミロイド原線維形成の生体外モデルを使用して測定することができる。簡単に説明すると、A β -アミロイドペプチドとNDGA誘導体とをPBS中で希釈し、37 $^{\circ}$ Cにてマイクロタイタープレートでインキュベートする。ペプチド/NDGA誘導体インキュベート物のアリコットを、酢酸ウラニルで染色し、その後、透過型電子顕微鏡観察によって調べる。NDGA誘導体での処理によってA β -アミロイド原線維形成が阻止されたサンプルは、未処理の対照よりも遥かに短い原線維を示す。

40

【0278】

例19：NDGA誘導体処理後のアルツハイマー病関連炎症とプラーク関連病理の検出

NDGA誘導体の、炎症と、アルツハイマー病関連プラークの形成とを抑制する能力を、リム, ジー・ピー (Lim, G.P.) 他 (2001) に記載されているものなどの、アルツハイマー病進行の生体内マウスモデルを使用して測定することができる。10ヶ月齢のオスとメスのトランスジェニックAPPswマウス(Tg2576)を、処理グループにランダムに分け、マウス固型飼料とNDGA誘導体を添加したマウス固型飼料とのいずれか一方を給飼する。6ヵ月後、これらのマウスに、生理食塩水と、プロテアーゼインヒビター、ロイペプチンとアプロチニンとを含有するHEPES緩衝液とを還流する。これらの動物が

50

らの脳領域を、切開し、液体窒素中で瞬間凍結する。

【0279】

海馬から切り取った半脳クリオスタット断片を、アミロイドペプチド原線維に対する抗体、又は、げっ歯類小膠細胞マーカーとして作用するホスホチロシン (PT) に対する抗体とインキュベートする。一次抗体に続いて、二次ビオチン標識ヤギ抗ラビット抗体を使用して、反応シグナルを追加免疫する。サンプルに化学発光物質を添加し、写真用乳剤を使用してシグナルを可視化する。最終画像を、顕微鏡検査で観察し、H I H 画像ソフトウェアによって解析する。NDGA 誘導体によって保護された脳組織は、炎症及び濃縮した免疫染色 (ブランク) の領域の不在によって、易損性の組織から明白に識別可能である。

10

【0280】

例 20 : I I 型糖尿病のラットモデルにおける、NDGA 誘導体の使用による、血清グルコース、トリグリセリド及び非エステル型脂肪酸の低減

NDGA 誘導体が、血清グルコース、トリグリセリド及び非エステル型脂肪酸を低減する能力を、I I 型糖尿病のラットモデルにおいて、リード, エム・ジェイ (Reed, M.J.) 他 (1999) に記載されているものなどの従来方法によって測定する。この方法において、6 週齢のオス Sprague-Dawley ラットに、約 20% の脂肪と、46% の炭水化物と、20% のタンパク質 (w/v) とを含む高脂肪食餌 (Harlan Teklad, Madison, WI, USA) を給飼する。この食餌の 2 週間後、動物を、ケタミン (約 65 mg/kg) とキシラジン (約 7 mg/kg) 等によって、麻酔をかけ、尾静脈にストレプトゾトシン (約 0.19 mmol/kg) を注射する。ストレプトゾトシン注射後の 3 日間、糖尿病の動物を食物と水に対する自由な接近を許容する。次の日から初めてその後の 3 日間、即ち、実験日 1 - 4 に、糖尿病の動物を以下のように処理する。午前中に食物を取り除く (例えば 0700 時において)、動物に、適当な賦形剤中に溶解させた少なくとも 1 つの NDGA 誘導体を、経口強制飼養 (oral gavage) を介して二回 (例えば、1100 時と 1600 時) 投与し、その後食物を動物に対して戻す (例えば、1700 時)。

20

【0281】

動物からの血液を、薬剤の投与後、約 3 時間、尾のミルクング (tail-milking) によって毎日サンプリングした。除去した血清を、血清分離管 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, N.J., USA) 中の遠心分離によって分離し、種々のパラメータを、市販の酵素比色定量アッセイ、例えば、グルコース (トリンダー (Trinder) 法, Sigma Diagnostics, Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo., USA)、インスリン (R I A, Linco Research, St. Charles, Mo., USA)、グリセロール及びトリグリセリド (G P O - トリンダー法, Sigma) 及び非エステル型脂肪酸、を使用して分析する。NDGA 誘導体媒介、グルコース、トリグリセリド及び非エステル型脂肪酸低減の程度を、その結果得られる呈色強度の分光計測によって可視化する。

30

【0282】

次に、インスリン媒介性のグルコース堆積を、投与の 5 日目に測定することができる。食物を午前中、例えば 0700 時、に取り除き、動物に少なくとも 1 つの NDGA 誘導体を 0930 時に投与する。1000 時に、動物を、ペントバルビタールナトリウム (65 mg/kg i.p.) 等によって麻酔をかけ、カニューラ (内径 0.064 cm, Braintree Scientific, Braintree, MA, USA) を、頸静脈に配置する。動物に、エピネフリン (0.08 mg/kg \cdot 分⁻¹) とプロプラノロール (1.7 mg/kg \cdot 分⁻¹) を 1 時間、その後、追加として、グルコース (0.22 mmol/kg \cdot 分⁻¹) とインスリン (30 pmol/kg \cdot 分⁻¹) とを 4 時間、注入する。麻酔を維持するために必要であれば、ペントバルビタールナトリウムを i.p. で再注射する。血液サンプルを、注入の最終的な時間の間に、例えば、30 分毎などで、周期的に採取する。これらの条件下において、グルコースとインスリンとの濃度は、最後の時間の注入中、定常状態である。各動物によって達成される定常状態グルコース濃度が、その全身のインスリン媒介性のグルコース処置の度合いである。

40

50

【0283】

分離された脂肪細胞による基礎及びインスリン誘導性のグルコース除去も、従来方法などによって測定することができる。例えば、正常ラットからの副睾丸脂肪を除去し、缺によって細かく切り刻み、プラスチック製フラスコ内の2%ウシ血清アルブミン(“BSA”)、3mmol/lグルコース、及び1mgコラゲナーゼ/mlを含むKrebs重炭酸塩緩衝液に入れる。コラゲナーゼ消化を、施回シェーカー内で37にて1時間行う。次に、細胞を、新しい2%のBSAを含むKrebs緩衝液中で三回洗浄、浮遊法(floatation)によって下部浮遊物(infranatant)から分離させる。分離された脂肪細胞(2%リポクリット(lipocrit))を、インスリン(8nmol/l)の不在下及び存在下で、2%のBSA、NDGA誘導体(約30 μ mol/l)及びトレーサー(300nmol/l)量のD-[U-¹⁴C]-グルコースを含む200 μ lのKrebs緩衝液中で、90分間インキュベートする。細胞懸濁液を、40rpmで連続振とうさせながら、37の水浴中で1時間インキュベートし、その後、200 μ lの細胞懸濁液を、200 μ lのシリコン油を含むマイクロ遠心分離管に添加する。このマイクロ遠心分離管の遠心分離によってアッセイを終わらせる。前記脂肪細胞と取り込まれたグルコースとを含む前記管の上澄み層を、シンチレーション瓶に入れ、前記脂肪細胞に関連する放射活性の量(及び、前記インキュベーション培地中の総放射活性)を液体シンチレーションによって測定する。

【0284】

分離された脂肪細胞を、2%の四酸化オスミウムで固定し、生理食塩水中で洗浄、希釈する。100 μ lのアリコット中の細胞を、対数増幅チャネライザ(channelyser)を備える、400 μ mの開口のCoulter電子細胞計数装置(モデルZB:Coulter Electronics, Inc. Hialeah, FL, USA)を使用して計数する。

【0285】

NDGA誘導体によって処理されたラットの血清グルコースは、対照ラットのそれよりも低いことが判った。また、NDGA誘導体を受けたラットの血清トリグリセリド濃度も、対照ラットのそれよりも低いことが判った。

更に、NDGA誘導体を受けたラットの血清非エステル型脂肪酸濃度も、対照ラットのそれよりも低いことが判った。

【0286】

例21:NDGA誘導体によって誘導される血圧の低減

NDGA誘導体の収縮期血圧を低減させる能力をガウリ, エム・エス(Gowri, M.S.)他(1999)に記載されているもののような、フルクトース誘導性高血圧症のラットモデルで測定することができる。このシステムにおいて、オスのSprague-Dawleyラットを、それらの総カロリーの60%をフルクトースとして提供する食餌状態にする。この高フルクトース食餌を、例えば、11日間などの所定期間与え、その間に、ラットを血圧測定の手順に順応させる。

【0287】

この食餌期間の終わりに、これらのラットの血圧を測定し、ラットを二つのグループ、一方は単数又は複数のNDGA誘導体によって処理されたもの、他方は、対照として使用されたもの、に分けることができる。両グループを、前記高フルクトース食餌に維持する。一方のグループに、gelucire等の適当な賦形剤中に溶解されたNDGA誘導体(約80mg/kgで一日二回)を強制飼養する。他方のグループは、前記賦形剤のみで、同様に処理する。収縮期血圧を、直接動脈カニューレ挿入によって得られるものと類似することが示されている方法である、意識状態での、外部予熱無しのtail-cuff法によって、処理前と、処理の4日後とに測定する。測定は、30に維持された環境気温で行われる。連続読取値の平均を、その日の各ラット(rate)の収縮期血圧の測定値として使用する。最終血圧測定を、NDGA誘導体又は溶媒の最後の午前中投与後の、午後に行う。

【0288】

この実験における一部のラットについて、食物除去の4時間後に、尾静脈血液を取り除

き、遠心分離し、凍結し、その後、血漿グルコース、インスリン及びトリグリセリド濃度をアッセイすることができる。血漿遊離脂肪酸濃度も、市販キット (Waro Chemicals, Inc., Richmond, VA, USA) を使用した ACS - ACOD 法によって酵素的に分析される。その結果を、平均値として表し、NDGA 誘導体処理グループと対照との間の差の有意性を、差異 (ANOVA) 分析の一方方向分析によって測定することができる。

【0289】

その結果は、NDGA 誘導体処理グループと対照グループとの間のベースライン血圧は類似しているが、それらは、NDGA 誘導体処理が始まった後、劇的に分岐するものであることがわかった。対照グループの血圧は増加し続けるのに対して、NDGA 誘導体処理グループの血圧は、ベースライン以下に低下する。

10

【0290】

その結果は、又、処理グループと対照グループの血漿グルコースは類似しているが、処理ラットのインスリン、遊離脂肪酸、及びトリグリセリドレベルは、対照ラットよりも遥かに低い、ことも示した。

【0291】

例 22 : 高コレステロール患者における血清トリグリセリド及び LDL コレステロールの低下に対する NDGA 誘導体

高コレステロール血症患者の集団における血清トリグリセリドと LDL コレステロールを低減させる NDGA 誘導体の能力を、ブランキ, エイ (Branchi, A.) 他 (1999) に記載されているもののような、方法を使用して測定する。この研究において、二つの連続試験において、LDL コレステロールレベルが 160 mg / dl 以上で、血清トリグリセリドレベルが 400 mg / dl 以下、であるものなどの、高コレステロール血症患者を研究のために選択する。糖尿病、甲状腺機能低下症、腎不全症及び肝臓疾患を有する患者は除外する。研究に入る前に、全ての患者は、低脂肪低コレステロール食に、三ヶ月以上従わなければならない、脂質代謝に影響を与える薬剤の使用を控えることが求められる。

20

【0292】

選択された患者は、例えば、約 1, 5, 10, 20, 40 及び 50 mg / 日から成るグループから選択される投与量で、二ヶ月間、NDGA 誘導体の毎日の治療を受け、血液サンプルが、一晚の絶食後の次の朝に収集される。次に、血液を遠心分離し、高密度リポタンパク質 (HDL) が、リポタンパク質を含有するアポ - B を、リンタングステン酸 / Mg^{2+} (Boehringer Mannheim Italia, S.p.A., Minano, Italy) で沈殿させることによって分離される。総及び HDL コレステロールを、Ames-Bayer Diagnostics (ORCQ-Tournai, ベルギー) によって製造されているもののような、コレステロールオキシダーゼ法を使用して測定し、そして、血清トリグリセリドレベルを、グリセロールリン酸技術 (Kallestad-Pasteur Diagnostici, ミラノ、イタリア) を使用して測定する。治療投与量の NDGA 誘導体は、血清トリグリセリド濃度を大幅に低下させることがわかる。

30

【0293】

例 23 : 冠状動脈心臓疾患を予防するための低密度リポタンパク質コレステロール (LDL - C) 及びトリグリセリド (TG) の低減のための NDGA 誘導体

冠状動脈心臓疾患の予防のためのガイドラインは、治療の主要標的として、血漿低密度リポタンパク質コレステロール ("LDL - C") のレベルを低下させることを必要としてきた。更に、最近の証拠は、高いレベルのトリグリセリド ("TG") が、CHD に対する追加の独立的なリスクファクタを構成するものであることを示している。従って、CHD のリスクの可能な限り最大の低減を達成するために、LDL - C レベルと TG レベルとの両方を低減させるための治療を標的とすることが有用である。

40

【0294】

ヒトにおける冠状動脈心臓疾患の予防作用としての NDGA 誘導体による LDL - C 及び TG の低減は、エイ・ジー・オルソン (A.G. Olsson) 他 (2003) に記載されているものに類似の方法によって評価することができる。簡単に説明すると、心臓血管系疾患と異脂血症 (2 連続機会において、4 mmol / L 以上、又は 155 mg / dl 以上の血漿 L

50

LDL-C濃度を有するものとして定義される)を有する35~75歳の成人患者を、NDGA誘導体によって治療する。

【0295】

治療される患者は、適当な溶媒中に含まれたNDGA誘導体の一日一回の経口治療を受ける。患者の改善を、4, 8, 12, 26および52週間後に、絶食(12時間)血液脂質レベルと臨床実験室値を測定することによってモニタする。所定レベルのLDL-Cおよび/又はTGが8週間で達成されない場合には、NDGA誘導体の投与量を12週間後に増加させることができる。血中のLDL-C濃度は、Friedewaldの式を使用して算出される。TG濃度は、Technicon DAX-96分析装置によって酵素的に測定される。NDGA誘導体は、血漿LDL-C及び血清TGを低減させるものであることがわかる。

10

【0296】

参考文献

- [003] アンセル, エイチ・シー (Ansel, H.C.) 他 (1999). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems eds.*, 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins.
- [004] アームストロング, ダブリュ・ビー (Armstrong, W.B.) 他 (2000). *Clinical modulation of oral leukoplakia and protease activity by Bowman-Birk inhibitor concentrate in a Phase IIa chemoprevention trial*. *Clin. Cancer Res.* 6: 4684-4691.
- [005] アヴゴウスタキス, ケイ (Avgoustakis, K.) 他 (2002). *PLGA-mPEG nanoparticles of cisplatin: in vitro nanoparticle degradation, in vitro drug release and in vivo drug residence in blood properties*. *J. Controlled Release*, 79: 123-135.
- [006] ベレトウシ, エイ (Beletsi, A.) 他 (1999). *Effect of preparative variables on the properties of PLGA-mPEG copolymers related to their application in controlled drug delivery*, *Int. J. Pharm.* 182: 187-197.
- [007] ベネット, ディ・エイ (Bennet D.A.) およびエヴァンス, ディ・エイ (Evans, D.A.) (1992). *Alzheimer's disease*, *Dis. Mon.* 38(1): 1-64.
- [008] ブランキ, エイ (Branchi, A.) 他 (1999). *Lowering effects of four different statins on serum triglyceride level*. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 55: 499-502.
- [009] ブレム, エイチ (Brem, H.) およびガビキアン, ピー (Gabikian, P.) (2001), *Biodegradable polymer implants to treat brain tumors*. *J. Control. Rel.* 74: 63-67.
- [010] チョイ, ダブリュ・エス (Choi, W.S.) 他 (2001), *Inhalation delivery of proteins from ethanol suspensions*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98(20): 11103-11107.
- [011] チャーチル, ジェイ・アール (Churchill, J.R.) およびハッチンソン, エフ・ジー (Hutchinson, F.G.) (1988). *Biodegradable amphipathic copolymers*. *US* 4,745,160.
- [012] クラフェシー, ティ・エフ (Cloughesy, T.F.) 他 (1997), *J. Neurooncol.* 35: 121-131.
- [013] デフェリーチェ, エフ・ジー (DeFelice, F.G.) 他 (2001). *Inhibition of Alzheimer's disease β -amyloid aggregation, neurotoxicity, and in vivo deposition by nitrophenols: implications for Alzheimer's therapy*. *FASEB J.* 15: 1297-1299.
- [014] デサイ, ディ・シー (Desai, D.C.) 他 (2001) *Serum pancreastatin levels predict response to hepatic artery chemoembolization and somatostatin analogue therapy in metastatic neuroendocrine tumors*. *Reg Peptides* 96: 113-117.
- [015] ドゥーリトル, エヌ・ディ (Doolittle, N.D.) 他 (2000), *Cancer* 88(3): 637-647.
- [016] ドロウガス, ジェイ・ジー (Drougas, J.G.) 他 (1998) *Hepatic artery chemoembolization for management of patients with advanced metastatic carcinoid tumors*. *Am. J. Surg.* 175: 408-412.
- [017] エプスタイン, ジェイ・ビー (Epstein, J.B.) 他 (2001). *Oral topical dox*

20

30

40

50

epin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. *Oral Oncol.* 37: 632-637.

[0 1 8] エプスタイン, ジェイ・ビー (Epstein, J.B.) 他 (2002) Fluconazole mouth rinses for oral candidiasis in post-irradiation, transplant, and other patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 93(6): 671-675.

[0 1 9] フェッシ, エイチ (Fessi, H.) 他 (1989), Nanocapsule formulation by interfacial deposition following solvent displacement. *Int. J. Pharm.*, 55: R1-R4.

[0 2 0] フレミング, エイ・ビー (Fleming, A.B.) およびソールツマン, ダブリュ・エム (Saltzman, W.M.) (2002), Pharmacokinetics of the Carmustine Implant. *Clin. Pharmacokinet.*, 41(6): 403-419.

[0 2 1] フロリッチ, エル (Frolich, L.) およびリーダラー, ピー (Riederer, P.) (1995). Free radical mechanisms in dementia of Alzheimer type and the potential for antioxidative treatment, *Arneimittelforschung* 45(3A): 443-446.

[0 2 2] フー, ジェイ (Fu, J.) 他 (2002), New Polymeric Carriers for Controlled Drug Delivery Following Inhalation or Injection. *Biomaterials*, 23: 4425-4433.

[0 2 3] ジェンナーロ, エイ (Gennaro, A.) (1995), "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 19th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins.

[0 2 4] ゴンダ, アイ (Gonda, I.) 他 (1998). Inhalation delivery systems with compliance and disease management capabilities. *J. Control. Rel.* 53: 269-274.

[0 2 5] ガウリ, エム・エス (Gowri, M.S.) 他 (1999). Masoprocol lowers blood pressure in rats with fructose-induced hypertension. *Am. J. Hypertension* 12: 744-746.

[0 2 6] ヘラー, ジェイ・ディ (Heller, J.D.) 他 (2001). Tetra-O-methyl nordihydroguaiaretic acid induces G2 arrest in mammalian cells and exhibits tumoricidal activity in vivo. *Cancer Res.* 61: 5499-5504.

[0 2 7] ハーマン, シー (Hermann, C.) 他 (1991). Diagnostic and pharmacological approaches in Alzheimer's disease, *Drugs Aging* 1(2): 144-162.

[0 2 8] ハウレット, ディ・アール (Howlett, D.R.) 他 (1999). Inhibition of fibril formation in β -amyloid peptide by a novel series of benzofurans. *Biochem. J.* 340: 283-289.

[0 2 9] フー, ジェイ・アール (Hwu, J.R.) 他 (1998). Antiviral activities of methylated nordihydroguaiaretic acids. 1. Synthesis, structure identification, and inhibition of Tat-regulated HIV transactivation. *J. Med. Chem.* 41(16): 2994-3000.

[0 3 0] カオ, エイチ・ディ (Kao, H.D.) 他 (2000). Enhancement of the Systemic and CNS Specific Delivery of L-Dopa by the Nasal Administration of Its Water Soluble Prodrugs, *Pharmaceut. Res.*, 17(8): 978-984.

[0 3 1] クーリ, エイ・アイ (Khouri, A.I.) 他 (1986), Development of a new process for the manufacture of polyisobutyl-cyanoacrylate nanoparticles, *Int. J. Pharm.*, 28: 125.

[0 3 2] キッベ, エイ・エイチ (Kibbe, A.H.) (2000). Handbook of Pharmaceutical Excipients, eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

キム, イー・エイチ (Kim, E.H.) 他 (2004). Roscovitine sensitizes gliomas cells to TRAIL-mediated apoptosis by downregulation of survivin and XIAP. *Oncogene* 23: 446-456.

[0 3 3] クランク, ダブリュ・イー (Klunk, W.E.) 他 (1998). Chrysamine-G, a lipophilic analogue of Congo Red, inhibits A β -induced toxicity in PC12 cells. *Life Sciences* 63(20): 1807-1814.

[0 3 4] コホリ, エフ (Kohori, F.) 他 (1998). Preparation and characterization of thermally responsive block copolymer micelles comprising poly(N-isopropylacry

10

20

30

40

50

- lamide-b-D, L-lactide). *J. Control. Rel.* 55: 87-98.
- [0 3 5] コホリ , エフ (Kohori, F.) 他 (1999). Control of adriamycin cytotoxic activity using thermally responsive polymeric micelles composed of poly(N-isopropylacrylamide-co-N,N-dimethylacrylamide)-b-poly(D, L-lactide). *Colloids Surfaces B : Biointerfaces* 16: 195-205.
- [0 3 6] クロイター , ジェイ (Kreuter, J.) (1994), Nanoparticles, In *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*; Swarbrick, J.; Boylan, J.C. Eds.; Marcel Dekker (New York, 1994), pp.165-190.
- [0 3 7] ランバート , ジェイ・ディ (Lambert, J.D.) 他 (2002). Nordihydroguaiaretic acid: hepatotoxicity and detoxification in the mouse. *Toxicol* 40(12): 1701-1708. 10
- [0 3 8] ランプレヒト , エイ (Lamprecht, A.) 他 (2001a), Biodegradable Nanoparticles for Targeted Drug Delivery in Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *J. Pharmacol. Experimental Therapeutics*, 299: 775-781.
- [0 3 9] ランプレヒト , エイ (Lamprecht, A.) 他 (2001b), Design of rolipram loaded nanoparticles: comparison of two preparation methods. *J. Control. Rel.*, 71: 297-306.
- [0 4 0] リッグインズ , アール・ティ (Liggins, R.T.) およびバート , エイチ・エム (Burt, H.M.) (2002). Polyether-polyester diblock copolymers for the preparation of paclitaxel loaded polymeric micelle formulations. *Adv. Drug Del. Rev.* 54: 191-202. 20
- [0 4 1] リム , ジー・ピー (Lim, G.P.) 他 (2001). The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J. Neuroscience*, 21(21): 8370-8377.
- [0 4 2] ロックマン , ピー・アール (Lockman, P.R.) 他 (2002), Nanoparticle Technology for Drug Delivery Across the Blood-Brain Barrier. *Drug Development Indus. Pharmacy*, 28(1): 1-13.
- [0 4 3] ロガンゾ , エフ (Loganzo, F.) 他 (2003). HTI-286, a synthetic analogue of the tripeptide hemiasterlin, is a potent antimicrotubule agent that circumvents p-glycoprotein-mediated resistance in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 63: 1838-1845. 30
- [0 4 4] マッデン , ティ・ディ (Madden, T.D.) 他 (1990). *Chem. Phys. Lipids* 53: 37-46.
- [0 4 5] マントリプルガダ , エス (Mantriprgada, S.) (2002). A lipid based depot (DepoFoam (登録商標) technology) for sustained release drug delivery. *Prog Lipid Res.* 41: 392-406.
- [0 4 6] マーティン , イー (Marttin, E.) 他 (1997). Nasal absorption of dihydroergotamine from liquid and powder formulations in rabbits. *J. Pharm. Sci.* 86(7): 802-807.
- [0 4 7] マクドナルド , アール・ダブリュ (McDonald, R.W.) (2001). Synthesis and anticancer activity of nordihydroguaiaretic acid (NDGA) and analogues. *Anti-Cancer Drug Des.* 16: 261-270. 40
- [0 4 8] ミン , エイ (Minn, A.) 他 (2002). Drug transport into the mammalian brain: the nasal pathway and its specific metabolic barrier. *J. Drug Target*, 10: 285-296.
- [0 4 9] ムー , エル (Mu, L.) およびフェン , エス・エス (Feng, S.S.) (2003). A novel controlled release formulation for the anticancer drug paclitaxel (Taxol (登録商標)): PLGA nanoparticles containing vitamin E TPGS. *J. Control. Rel.* 86: 33-48.
- [0 5 0] オルソン , エイ・ジー (Olsson, A.G.) 他 (2003). *Clin. Ther.* 25(1): 119- 50

38.

[0 5 1] オノ, ケイ (Ono K.) 他 (2002). Nordihydroguaiaretic acid potently breaks down pre-formed Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *J. Neurochem.* 81(3): 434-440.

[0 5 2] ピッテン, エフ (Pitten, F.) 他 (2003). Do cancer patients with chemotherapy-induced leucopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blind, block-randomized, controlled study. *J. Hosp. Infect.* 53(4): 283-291.

[0 5 3] ラポポート, エヌ・ワイ (Rapoport, N.Y.) 他 (1999). Micellar delivery of doxorubicin and its paramagnetic analog, ruboxyl, to HL-60 cells: effect of micelle structure and ultrasound on the intracellular drug uptake. 10

[0 5 4] リード, エム・ジェイ (Reed, M.J.) 他 (1999). Effect of masoprocol on carbohydrate and lipid metabolism in a rat model of Type II diabetes. *Diabetologia* 42: 102-106.

[0 5 5] シュナイダー, エル・エス (Schneider, L.S.) (1998). New therapeutic approaches to cognitive impairment, *J. Clin. Psychiatry* 59 Suppl 11: 8-13.

[0 5 6] シャルマ, ユー・エス (Sharma, U.S.) 他 (1997). Liposome-mediated therapy of intracranial brain tumors in a rat model. *Pharm. Res.* 14(8): 992-998.

[0 5 7] ソン, シー・エックス (Song, C.X.) 他 (1997). Formulation and characterization of biodegradable nanoparticles for intravascular local drug delivery, *J. Controlled Release* 43: 197-212. 20

[0 5 8] スタッチリック, エム (Stuchlik, M.) およびザック, エス (Zak, S.) (2001). Lipid-Based Vehicle for Oral Delivery, *Biomed. Papers* 145(2): 17-26.

[0 5 9] トゥザール, ゼット (Tuzar, Z.) およびクラトクヴィル, ピー (Kratochvil, P.) (1976). Block and graft copolymer micelles in solution. *Adv. Colloid Interface Sci.* 6: 201-232.

[0 6 0] ウックン, エフ・エム (Uckun, F.M.) 他 (1999) Treatment of therapy-refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia with an apoptosis-inducing CD19-directed tyrosine kinase inhibitor. *Clin. Cancer Res.* 5: 3906-3913.

[0 6 1] ワン, ディ・エル (Wang, D.L.) 他 (2000). Topical Delivery of 13-cis-Retinoic Acid by Inhalation Up-Regulates Expression of Rodent Lung but not Liver Retinoic Acid Receptors. *Clin. Cancer Res.* 6: 3636-3645. 30

[0 6 2] ウィルヘルム, エム (Wilhelm, M.) 他 (1991). Poly(styrene-ethylene oxide) block copolymer micelle formation in water: a fluorescence probe study. *Macromolecules* 24: 1033-1040.

[0 6 3] ツァン, エックス (Zhang, X.) 他 (1996). Development of amphiphilic diblock copolymers as micellar carriers of taxol. *Int. J. Pharm.* 132: 195-206.

【図面の簡単な説明】

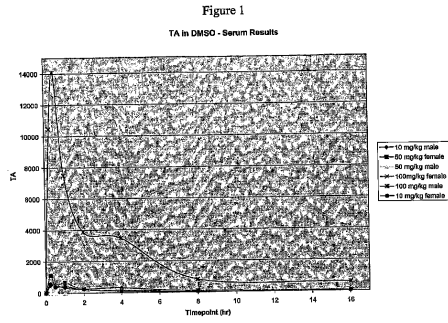
【 0 2 9 7 】

【図 1】異なる時点において異なる投与量の M₄N を与えられた犬における M₄N 血清濃度を示す図 40

【図 2】脳疾患、障害または症状の治療のための脳への前記 NDGA 誘導体の送達の種々の態様の具体例の略図であり、M₄N は親水性 NDGA、G₄N は親油性 NDGA を表し、OD は脳血液関門の浸透性崩壊を表し、SC は、皮下投与、IP は腹腔内投与、IM は筋肉内投与を表す。

【図 3】疾患の治療のために、脳以外の組織への前記 NDGA 誘導体の送達の種々の態様の具体例の略図であり、M₄N は親水性 NDGA、G₄N は親油性 NDGA を表し、SC は皮下投与、IP は腹腔内投与、IM は筋肉内投与を表す。

【 図 1 】



【 図 2 】

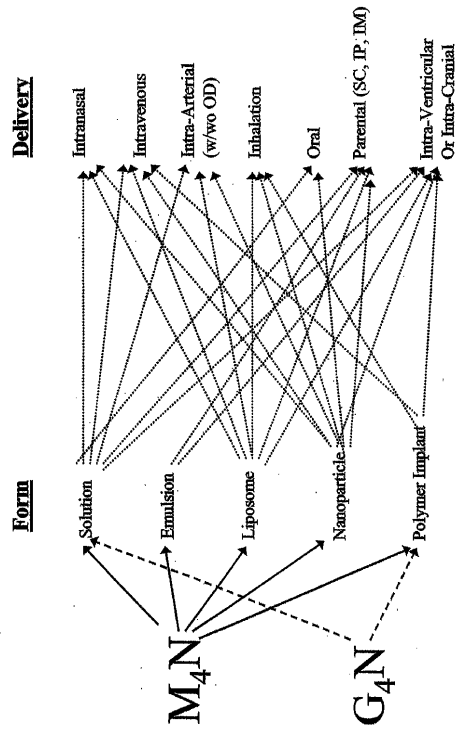


Figure 2

【 図 3 】

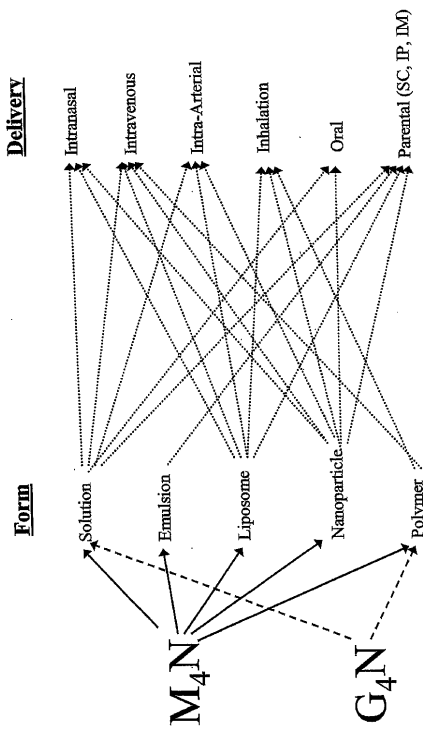


Figure 3

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/16117
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : A 61K 31/05, 9/127, 9/14, 9/48 US CL : 514/734, 424/450, 434, 43, 489 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) U.S. : 514/734, 424/450, 434, 43, 489		
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) Please See Continuation Sheet.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 5,827,898 A (KHANDWALA et al) 27 October 1998 (27.10.1998), abstract, col. 6, line 10 through col. 10, line 14, col. 12, lines 35-67, col. 13, lines 40-52, col. 14, line 20 through col. 16, line 2.	1-37, 44-59, 66-67, 75-78, 83, 85, 87-90, 97-99, 97-99, 103-104, 112, 115-119, 121-122, 126-128 and 141 38-43, 60-65, 68-74, 79-82, 84, 86, 91-96, 100-102, 105-111, 113-114, 120, 123-126, 129-140 and 142-149
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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	"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	
"B" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 26 January 2005 (26.01.2005)	Date of mailing of the international search report 15 FEB 2005	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Gollamudi S. Kishore, Ph.D Telephone No. (571) 272-1600	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US04/16117

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 6,039,955 A (SINNOTT et al) 21 March 2000 (21.03.2000) abstract, columns 3-5 and examples.	1-36, 44-51, 53-54, 56-61, 65, 68-74, 76, 79, 99-100, 102-106, 112, 116-118, 122, 126-129 and 144 40-43, 68-69, 71, 73-89, 91-96, 105-108, 111-115, 120-125, 129-139, 146-149
X --- Y	US 6,545,019 B2 (POSMANTUR et al) 08 April 2003 (08.04.2003) abstract, columns 2 and 3 and claims.	1-36, 46-48, 54, 56-58, 62-64, 99, 103 and 145 40-43, 75-89, 91-96, 105-108, 114-115, 120, 122-125, 130-139 and 146-149
X --- Y	US 3,934,034 A (MANNING) 20 January 1976 (20.01.1976) abstract, columns 1-3 and examples.	1-36, 40, 43-58, 76, 93, 96, 99-104, 112-114, 116-119, 122, 126-128, 130-136, 138, 140 and 142-143
Y	WO 96/40090 A (UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA) 19 December 1996 (19.12.1996) abstract, pages 19-23 and claims.	40-43, 93-96, 114-115, 120 and 122

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US04/16117

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

West:

Search terms: catecholic butane, NDGA, liposomes, micelles, microsphere, microparticles, nanospheres, nanoparticles, glucose, diabetes, viral, virus, HBV, HTLV, HIV, varicella-zoster, adenovirus, parvovirus, Alzheimer, hyperlipidemia, cholesterol.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 K 9/127 (2006.01)	A 6 1 K 9/127	
A 6 1 K 47/44 (2006.01)	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/28 (2006.01)	A 6 1 K 47/28	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	

- (31)優先権主張番号 60/472,144
(32)優先日 平成15年5月20日(2003.5.20)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/472,282
(32)優先日 平成15年5月20日(2003.5.20)
(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72)発明者 ヘラー, ジョナサン
アメリカ合衆国 ノース・カロライナ 27607 ローリー デュプリン・ロード 1406
(72)発明者 フレイザー, ニール
アメリカ合衆国 ノース・カロライナ 27511 ケアリー グレイフライアーズ・レーン 109
(72)発明者 コリンズ, エイミー・エル・ツイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94611 オークランド ガーヴィン・ドライブ 5955

Fターム(参考) 4C076 AA11 AA19 AA30 AA36 AA53 BB01 BB13 BB14 BB16 BB21
BB22 BB24 BB25 CC01 CC09 CC11 CC18 CC21 DD57 DD63
EE53
4C206 AA01 AA02 CA19 KA01 MA01 MA02 MA04 MA05 MA36 MA44
MA55 MA57 MA63 MA72 MA76 MA78 MA79 MA86 NA14 ZA02
ZA15 ZA16 ZA42 ZA89 ZB33 ZC35