

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6759203号
(P6759203)

(45) 発行日 令和2年9月23日(2020.9.23)

(24) 登録日 令和2年9月4日(2020.9.4)

(51) Int. Cl.	F 1
A 61 K 47/24	(2006.01) A 61 K 47/24
A 61 K 47/14	(2006.01) A 61 K 47/14
A 61 K 47/12	(2006.01) A 61 K 47/12
A 61 K 9/08	(2006.01) A 61 K 9/08
A 61 K 31/12	(2006.01) A 61 K 31/12

請求項の数 29 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-527546 (P2017-527546)
 (86) (22) 出願日 平成27年8月10日 (2015.8.10)
 (65) 公表番号 特表2017-524036 (P2017-524036A)
 (43) 公表日 平成29年8月24日 (2017.8.24)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2015/044501
 (87) 國際公開番号 WO2016/025401
 (87) 國際公開日 平成28年2月18日 (2016.2.18)
 審査請求日 平成30年8月8日 (2018.8.8)
 (31) 優先権主張番号 62/035,393
 (32) 優先日 平成26年8月9日 (2014.8.9)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73) 特許権者 514259727
 アバンティ・ポーラ・リピッド・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、アラバマ・35007、
 アラバスター、インダストリアル・パーク
 ・ドライブ・700
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口國際特許事務所
 (72) 発明者 ショー、ウォルター
 アメリカ合衆国、アラバマ・35243、
 バーミンガム、ドリー・リッジ・ロード・
 4621

最終頁に続く

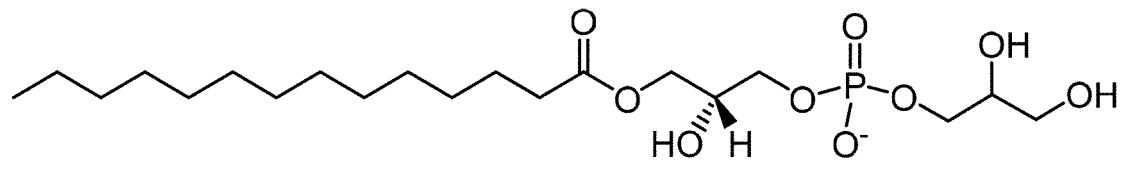
(54) 【発明の名称】 薬物及び他の物質の送達のための経口組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

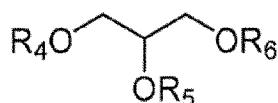
一般式 I J のリゾホスファチジル化合物、一般式 I V のモノグリセリド及び一般式 V の遊離脂肪酸

【化 1】

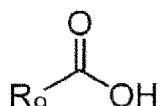


I J

10



IV



V

を含む、薬剤を可溶化するための組成物であって、

20

式中、

R₄、R₅及びR₆のうちの1つが、-C(O)-R₇であり、前記R₄、R₅及びR₆の残りのものが、HまたはR₈からそれぞれ独立に選択され、

R₇及びR₉が、それぞれ独立に、1～21個の炭素の長さの飽和または不飽和の炭素鎖であり、

R₈が、1～10個の炭素の長さの飽和または不飽和の炭素鎖である、前記組成物。

【請求項2】

前記薬剤をさらに含む、請求項1に記載の組成物。

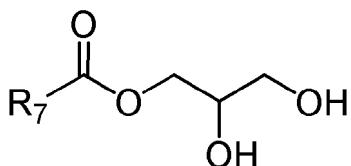
【請求項3】

R₇及びR₉が、それぞれ独立に、6～12個の炭素の長さの飽和炭素鎖、13～21個の炭素の長さの飽和炭素鎖または22個の炭素を越える長さの飽和炭素鎖である、請求項1に記載の組成物。 10

【請求項4】

モノグリセリドが、一般式IV Aを有し、

【化2】



IVA

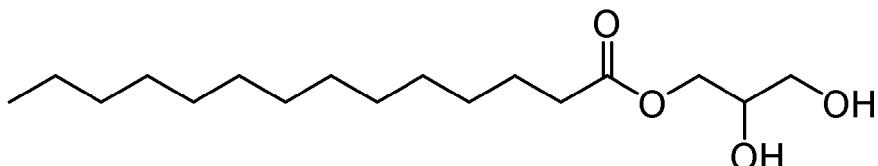
20

R₇が13～21個の炭素の長さの飽和炭素鎖である、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

モノグリセリドが、一般式IV Cを有する、

【化3】



IVC

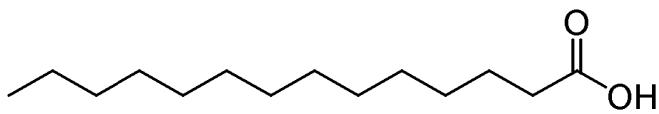
30

請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

遊離脂肪酸が、一般式VAを有する、

【化4】



VA

40

請求項1に記載の組成物。

【請求項7】

R₉が13～15個の炭素の長さの飽和炭素鎖であり、かつ

R₇が13～15個の炭素の長さの飽和炭素鎖である、

請求項1に記載の組成物。

【請求項8】

前記遊離脂肪酸及びモノグリセリドが、約2：1及び1：2の間のモル比で前記組成物中に存在する、請求項1に記載の組成物。

【請求項9】

前記遊離脂肪酸及び前記モノグリセリドが前記組成物の約70モルパーセント～99モルパーセントを占める。

50

ルパーセント含まれ、前記式 I J の化合物が前記組成物の約 30 モルパーセント～1 モルパーセント含まれる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記組成物の成分の比が 1 : 4 : 2、1 : 3 : 3、2 : 4 : 2 または 1 : 2 : 4 モルパーセント(式 I J の化合物 : モノグリセリド : 遊離脂肪酸)である、請求項 1 に記載の組成物。

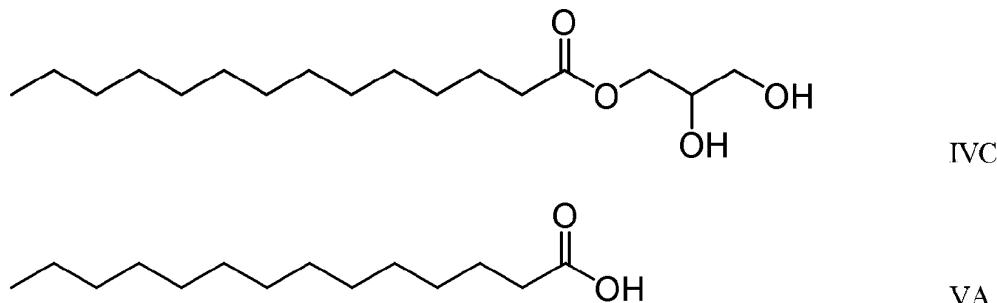
【請求項 11】

前記薬剤が、前記式 I J の化合物に対して 1 : 1 またはそれ以下のモル濃度で存在する、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記モノグリセリドが、下記一般式 I V C で表わされ、及び遊離脂肪酸が、下記一般式 V A で表わされる、

【化 5】



請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記遊離脂肪酸及びモノグリセリドが、約 2 : 1 及び 1 : 2 の間のモル比で前記組成物中に存在する、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記遊離脂肪酸及び前記モノグリセリドが前記組成物の約 70 モルパーセント～99 モルパーセント含まれ、前記式 I J の化合物が前記組成物の約 30 モルパーセント～1 モルパーセント含まれる、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記組成物の成分の比が 1 : 4 : 2、1 : 3 : 3、2 : 4 : 2 または 1 : 2 : 4 モルパーセント(式 I J の化合物 : モノグリセリド : 遊離脂肪酸)である、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記薬剤をさらに含む、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記組成物が共晶を形成する、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記薬剤が、前記式 I J の化合物に対して 1 : 1 またはそれ以下のモル濃度で存在する、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 19】

一般式 I C の化合物、一般式 I V のモノグリセリド及び一般式 V の遊離脂肪酸

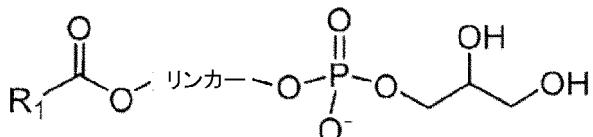
10

20

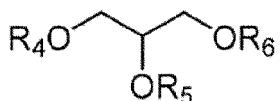
30

40

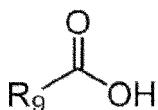
【化6】



IC



IV



V

10

を含む、薬剤を可溶化するための組成物であって、
式中、

R₁ が 1 ~ 2 1 個の炭素の長さの、飽和または不飽和の炭素鎖であり、

リンカーが、非免疫原性の、直鎖状または分枝状のポリ(デキストラン)、直鎖状または分枝状のポリ(セルロース)、直鎖状及び分枝状のポリ(エチレングリコール)、直鎖状及び分枝状のポリ(アルキレンオキシド)、直鎖状及び分枝状のポリ(ビニルピロリドン)、直鎖状及び分枝状のポリ(ビニルアルコール)、直鎖状及び分枝状のポリオキサゾリン、及び直鎖状及び分枝状のポリ(アクリロイルモルホリン)から選択される親水性ポリマーであって、ポリマーは、1 ~ 2 5 の反復単位を有し、

R₄、R₅ 及び R₆ のうちの 1 つが、-C(=O)-R₇ であり、前記 R₄、R₅ 及び R₆ の残りのものが、H または R₈ からそれぞれ独立に選択され、

R₇ 及び R₉ が、それぞれ独立に、1 ~ 2 1 個の炭素の長さの飽和または不飽和の炭素鎖であり、

R₈ が、1 ~ 1 0 個の炭素の長さの飽和または不飽和の炭素鎖である、前記組成物。

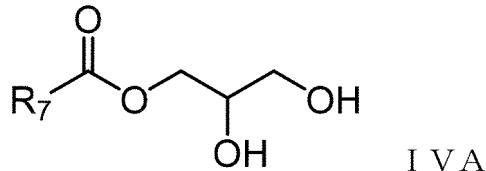
【請求項 20】

前記薬剤をさらに含む、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

モノグリセリドが、一般式 IVA を有し、R₇ が 1 3 ~ 2 1 個の炭素の長さの飽和炭素鎖である、請求項 19 に記載の組成物、

【化7】



IVA

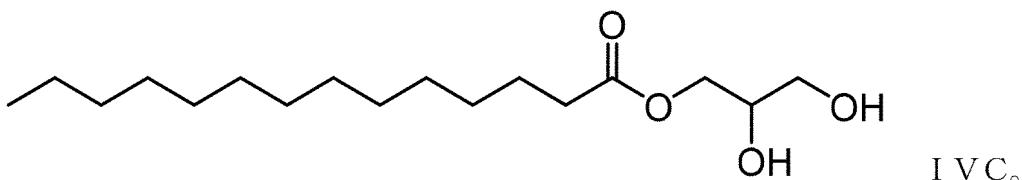
30

【請求項 22】

40

モノグリセリドが、一般式 IVC を有する、請求項 19 に記載の組成物

【化8】



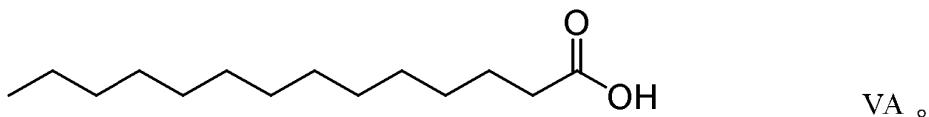
IVC。

【請求項 23】

50

遊離脂肪酸が一般式 VA を有する、請求項 22 に記載の組成物

【化9】



【請求項24】

R₁が13個の炭素の長さの飽和炭素鎖である、請求項23に記載の組成物。

【請求項25】

遊離脂肪酸とモノグリセリドが、約2:1及び1:2の間のモル比で前記組成物中に存在する、請求項24に記載の組成物。

10

【請求項26】

前記遊離脂肪酸及び前記モノグリセリドが前記組成物の約70モルパーセント～99モルパーセント含まれ、前記式ICの化合物が前記組成物の約30モルパーセント～1モルパーセント含まれる、請求項24に記載の組成物。

【請求項27】

前記組成物の成分の比が1:4:2、1:3:3、2:4:2または1:2:4モルパーセント(式ICの化合物:モノグリセリド:遊離脂肪酸)である、請求項24に記載の組成物。

【請求項28】

前記薬剤をさらに含む、請求項24に記載の組成物。

20

【請求項29】

前記薬剤が、前記式ICの化合物に対して1:1またはそれ以下のモル濃度で存在する、請求項28に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

治療剤などの活性薬剤の身体への送達は、問題となる可能性がある。経口的に投与される薬物に関しては、体循環に到達する薬剤の量は、投与された量よりもはるかに少ない可能性がある。さらに、経口的に送達される薬物は、様々な要因(例えば、腸での不十分な溶解度、分解など)が原因で、生物学的利用能が不十分であることが多い。この問題を回避しようとする多くの努力が試みられた。しかし、当技術分野は薬剤を経口送達するための改善された組成物を依然として必要としている。本開示は、活性薬剤を良好に可溶化するための、及び経口投与用に活性薬剤を製剤化するための、新規な組成物を提供する。

30

【発明の概要】

【0002】

本開示は、薬剤を可溶化するための組成物を提供する。本開示は、薬剤を経口送達するための組成物も提供する。

【0003】

一般的な態様では、本開示は、薬剤、リゾホスファチジル化合物ならびにモノグリセリド及び遊離脂肪酸の少なくとも1つを含む組成物を提供する。

40

【0004】

第1の態様では、組成物は、式Iのリゾホスファチジル化合物及び少なくとも1つの一般式IVのモノグリセリド、一般式Vの遊離脂肪酸、または一般式IVのモノグリセリドと一般式Vの遊離脂肪酸の組み合わせを含む。

【0005】

第2の態様では、組成物は、式Iのリゾホスファチジル化合物及び一般式IV Aのモノグリセリド、一般式Vの遊離脂肪酸、または一般式IV Aのモノグリセリドと一般式Vの遊離脂肪酸の組み合わせの少なくとも1つを含む。

【0006】

第3の態様では、組成物は、式Iのリゾホスファチジル化合物及び一般式IV Cのモノ

50

グリセリド、一般式 V A の遊離脂肪酸、または一般式 I V C のモノグリセリドと一般式 V A の遊離脂肪酸の組み合わせの少なくとも 1 つを含む。

【 0 0 0 7 】

第 4 の態様では、組成物は、式 I I のリゾホスファチジル化合物及び少なくとも 1 つの一般式 I V のモノグリセリド、一般式 V の遊離脂肪酸、または一般式 I V のモノグリセリドと一般式 V の遊離脂肪酸の組み合わせを含む。

【 0 0 0 8 】

第 5 の態様では、組成物は、式 I I のリゾホスファチジル化合物及び一般式 I V A のモノグリセリド、一般式 V の遊離脂肪酸、または一般式 I V A のモノグリセリドと一般式 V の遊離脂肪酸の組み合わせの少なくとも 1 つを含む。 10

【 0 0 0 9 】

第 6 の態様では、組成物は、式 I I のリゾホスファチジル化合物及び一般式 I V C のモノグリセリド、一般式 V A の遊離脂肪酸、または一般式 I V C のモノグリセリドと一般式 V A の遊離脂肪酸の組み合わせの少なくとも 1 つを含む。

【 0 0 1 0 】

第 7 の態様では、組成物は、式 I I I のリゾホスファチジル化合物及び少なくとも 1 つの一般式 I V のモノグリセリド、一般式 V の遊離脂肪酸、または一般式 I V のモノグリセリドと一般式 V の遊離脂肪酸の組み合わせを含む。

【 0 0 1 1 】

第 8 の態様では、組成物は、式 I I I のリゾホスファチジル化合物及び一般式 I V A のモノグリセリド、一般式 V の遊離脂肪酸、または一般式 I V A のモノグリセリドと一般式 V の遊離脂肪酸の組み合わせの少なくとも 1 つを含む。 20

【 0 0 1 2 】

第 9 の態様では、組成物は、式 I I I のリゾホスファチジル化合物及び一般式 I V C のモノグリセリド、一般式 V A の遊離脂肪酸または一般式 I V C のモノグリセリドと一般式 V A の遊離脂肪酸の組み合わせの少なくとも 1 つを含む。

【 0 0 1 3 】

第 10 の態様では、組成物は、式 I I のリゾホスファチジル化合物、少なくとも 1 つの式 I I または I I I のリゾホスファチジル化合物、及び少なくとも 1 つの一般式 I V のモノグリセリド、一般式 V の遊離脂肪酸、または一般式 I V のモノグリセリドと一般式 V の遊離脂肪酸の組み合わせを含む。 30

【 0 0 1 4 】

第 11 の態様では、組成物は、式 I I のリゾホスファチジル化合物、少なくとも 1 つの式 I I または I I I のリゾホスファチジル化合物、及び一般式 I V A のモノグリセリド、一般式 V の遊離脂肪酸、または一般式 I V A のモノグリセリドと一般式 V の遊離脂肪酸の組み合わせの少なくとも 1 つを含む。

【 0 0 1 5 】

第 12 の態様では、組成物は、式 I I のリゾホスファチジル化合物、少なくとも 1 つの式 I I または I I I のリゾホスファチジル化合物、及び一般式 I V C のモノグリセリド、一般式 V A の遊離脂肪酸、または一般式 I V C のモノグリセリドと一般式 V A の遊離脂肪酸の組み合わせの少なくとも 1 つを含む。 40

【 0 0 1 6 】

第 13 の態様では、組成物は、式 I J のリゾホスファチジル化合物、一般式 I V C のモノグリセリド及び一般式 V A の遊離脂肪酸を含む。

【 0 0 1 7 】

第 14 の態様では、組成物は、式 I I D のリゾホスファチジル化合物、一般式 I V C のモノグリセリド及び一般式 V A の遊離脂肪酸を含む。

【 0 0 1 8 】

第 15 の態様では、組成物は、式 I I I C のリゾホスファチジル化合物、一般式 I V C のモノグリセリド及び一般式 V A の遊離脂肪酸を含む。 50

【0019】

前述の態様のいずれかでは、組成物は共晶の形態である。

【0020】

前述の態様のいずれかでは、組成物は薬剤を可溶化するのに有用である。一実施形態では、薬剤は、不十分な水溶解度を示すものである。別の実施形態では、薬剤は、対象の治療に必要とされる用量強度が、1～7のpH範囲にわたって100mLの水溶液に可溶性でないものである。別の実施形態では、薬剤は、対象の治療に必要とされる用量強度が、1～7のpH範囲にわたって250mLの水溶液に可溶性でないものである。別の実施形態では、薬剤は、BCSクラスIIまたはIVの薬剤である。別の実施形態では、化合物はBCSクラスIIの化合物である。

10

【0021】

前述の態様のいずれかでは、組成物は薬剤をさらに含み、ここでは、薬剤は組成物中に溶解される。一実施形態では、組成物及び薬剤は共晶を形成する。一実施形態では、薬剤は、不十分な水溶解度を示すものである。別の実施形態では、薬剤は、対象の治療に必要とされる用量強度が、1～7のpH範囲にわたって100mLの水溶液に可溶性でないものである。別の実施形態では、薬剤は、対象の治療に必要とされる用量強度が、1～7のpH範囲にわたって250mLの水溶液に可溶性でないものである。別の実施形態では、薬剤は、BCSクラスIIまたはIVの薬剤である。別の実施形態では、化合物はBCSクラスIIの化合物である。

【0022】

20

前述の態様のいずれかでは、組成物は薬剤をさらに含み、組成物は対象に薬剤を経口送達するのに使用される。一実施形態では、組成物及び薬剤は共晶を形成する。一実施形態では、薬剤は、不十分な水溶解度を示すものである。別の実施形態では、薬剤は、対象の治療に必要とされる用量強度が、1～7のpH範囲にわたって100mLの水溶液に可溶性でないものである。別の実施形態では、薬剤は、対象の治療に必要とされる用量強度が、1～7のpH範囲にわたって250mLの水溶液に可溶性でないものである。別の実施形態では、薬剤は、BCSクラスIIまたはIVの薬剤である。別の実施形態では、化合物はBCSクラスIIの化合物である。

【図面の簡単な説明】

【0023】

30

【図1】クルクミン試料の示差走査熱量測定を示す図である。

【図2】リゾホスファチジルグリセロール(14:0)、モノグリセリド(14:0)及び脂肪酸(14:0)を含む脂質混合物の示差走査熱量測定を示す図である。

【図3】クルクミンとリゾホスファチジルグリセロール(14:0)、モノグリセリド(14:0)及び脂肪酸(14:0)を含む脂質混合物との混合物の示差走査熱量測定を示す図である。

【図4】リゾホスファチジルコリン(14:0)、モノグリセリド(14:0)及び脂肪酸(14:0)を含む脂質混合物の示差走査熱量測定を示す図である。

【図5】クルクミンとリゾホスファチジルコリン(14:0)、モノグリセリド(14:0)及び脂肪酸(14:0)を含む脂質混合物との混合物の示差走査熱量測定を示す図である。

40

【発明を実施するための形態】

【0024】

本明細書で定義する用語は、本発明に関連する分野の当業者に一般に理解される意味を有する。「a」、「an」及び「the」などの用語は、単数の実態のみを指すことは意図されないが、例示のために特定例が使用され得る一般的なクラスを含む。本明細書における用語は、本発明の具体的な実施形態を記載するために用いられるが、その使用は、特許請求の範囲で記載されている場合を除き、本発明の範囲を限定しない。

【0025】

その最も一般的な実施形態では、本開示は、一般式I、IIまたはIIIのリゾホスフ

50

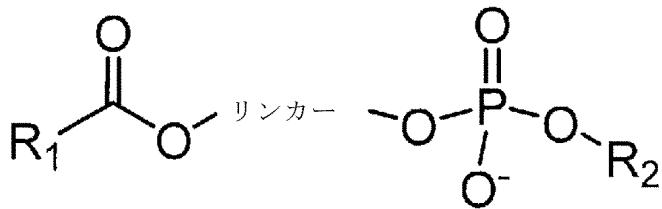
アチジル化合物、式 I V のモノグリセリド及び式 V の遊離脂肪酸を含む、薬剤を可溶化するのに適した組成物を提供する。

【0026】

リゾホスファチジル (Lysophosphatidyl) 化合物

前述の組成物の一実施形態では、リゾホスファチジル化合物は一般式 I :

【化1】



10

I

を有し、

式中、

R₁ は飽和または不飽和の炭素鎖であり、

R₂ は H、置換若しくは無置換のアシル、置換若しくは無置換のアルキル、置換若しくは無置換のアリール、置換若しくは無置換のアルケン、置換若しくは無置換のアルキンまたはアミノ酸部分であり、

リンカーは連結部である。

20

【0027】

上で述べたように、R₁ は飽和または不飽和の炭素鎖である。一実施形態では、R₁ は飽和炭素鎖である。別の実施形態では、R₁ は不飽和炭素鎖であり、R₁ が不飽和炭素鎖である場合は、炭素鎖は、1 ~ 6 個、1 ~ 4 個または 1 ~ 3 個の二重または三重結合を含み得る。一実施形態では、R₁ は不飽和炭素鎖であり、1 ~ 6 個、1 ~ 4 個または 1 ~ 3 個の二重結合を含む。そのような不飽和炭素鎖は、シスまたはトランス配置で存在してもよいし、シス及びトランス配置の混合で存在してもよい。

【0028】

別の実施形態では、R₁ は、5 個の炭素までの長さの炭素鎖、6 ~ 12 個の炭素の長さの炭素鎖、13 ~ 21 個の炭素の長さの炭素鎖及び 22 個の炭素を越える長さの炭素鎖である。特定の態様では、R₁ は 13 ~ 21 個の炭素の長さの炭素鎖である。そのような炭素鎖は、長さにかかわらず、偶数鎖長と奇数鎖長の両方を含み、飽和または不飽和であり得、一実施形態では、炭素鎖は飽和している。別の実施形態では、R₁ は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 または 30 個またはそれ以上の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、R₁ は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 または 21 個の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、R₁ は、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 または 21 個の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、R₁ は、12、13、14、15 または 16 個の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、R₁ は、13 個の炭素の炭素鎖であり、これは飽和している。

30

【0029】

本発明とともに使用するための非限定的な例示的リゾホスファチジル化合物としては、ラウロイル - リゾホスファチジル化合物、ミリストイルリゾホスファチジル化合物、パルミトイール - リゾホスファチジル化合物、ステアロイル - リゾホスファチジル化合物、アラキドイル - リゾホスファチジル化合物、オレオイル - リゾホスファチジル化合物、リノレオイルリゾホスファチジル化合物、リノレノイル - リゾホスファチジル化合物及びエルコイルリゾホスファチジル化合物が挙げられる。

40

50

【0030】

一実施形態では、R₂は置換されたアルキル鎖である。一実施形態では、R₂は1～10個の炭素の置換されたアルキル鎖である。一実施形態では、R₂は置換されたアルキル鎖、例えば、1～10個の炭素の置換されたアルキル鎖であり、ここでは、アルキル鎖は、1個または複数の、1～5個のまたは1～2個のヒドロキシ基、置換されたN基またはNH₃基によって置換される。特定の実施形態では、置換されたN基は、1～3個のC1～C6アルキル基によって置換される。別の実施形態では、R₂は、-(CH₂)₂-(N)(CH₃)₃、-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH(OH)または(CH₂)₂-NH₃である。一実施形態では、R₂はN基を含まない。一実施形態では、R₂は-(CH₂)₂-(N)(CH₃)₃ではない。

10

【0031】

一実施形態では、R₂基は式-CH₂-CH(R₃)-C=O(O⁻)のアミノ酸部分であり、式中、R₃は天然に存在するまたは天然に存在しないアミノ酸の側鎖である。特定の実施形態では、R₃は-NH₃である。

【0032】

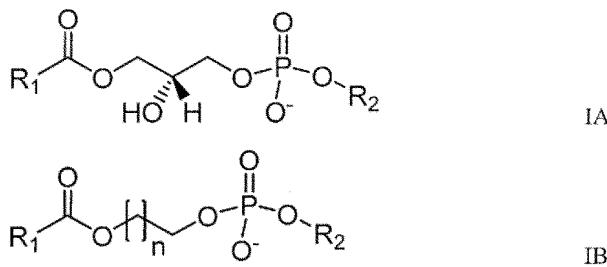
前述の一態様では、リンカーは非免疫原性の、親水性ポリマーである。代表的な親水性ポリマーとしては、限定されないが、直鎖状または分枝状のポリ(デキストラン)、直鎖状または分枝状のポリ(セルロース)、直鎖状及び分枝状のポリ(エチレングリコール)、直鎖状及び分枝状のポリ(アルキレンオキシド)、直鎖状及び分枝状のポリ(ビニルビロидン)、直鎖状及び分枝状のポリ(ビニルアルコール)、直鎖状及び分枝状のポリオキサゾリン、直鎖状及び分枝状のポリ(アクリロイルモルホリン)ならびにそれらの誘導体が挙げられる。前述の一態様では、リンカーは直鎖状のポリ(エチレングリコール)である。前述のうちのいずれかでは、ポリマーの反復単位は、1～50、より詳細には1～25、1～15、1～8または1～3まで変動し得る。

20

【0033】

前述の一態様では、リンカーはグリセロール部分または置換若しくは無置換のアルキル鎖であり、リゾホスファチジル化合物は一般式IAまたはIBの構造を有する。

【化2】



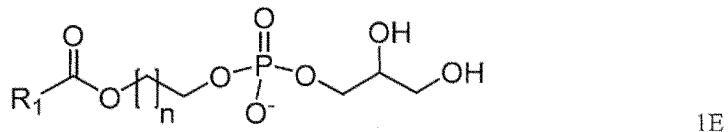
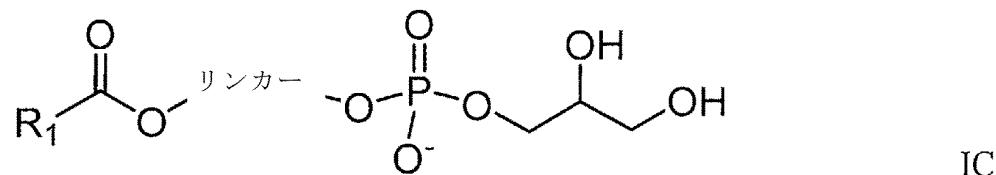
式中、R₁及びR₂は上記で定義された通りであり、nは1～20、1～10または1～6である。特定の態様では、nは1～6、1～4または1～2であり、アルキル鎖は無置換のアルキル鎖である。

【0034】

40

一実施形態では、リゾホスファチジル化合物はリゾホスファチジルグリセロールである。別の態様では、リゾホスファチジルグリセロールは1-ミリストイル-2-ヒドロキシ-sn-グリセロ-3-ホスホ-(1'-rac-グリセロール)である。代表的なリゾホスファチジルグリセロール化合物としては、以下のIC～IEに示すものが挙げられ、式中、R₁及びnは上記で定義された通りである。

【化3】



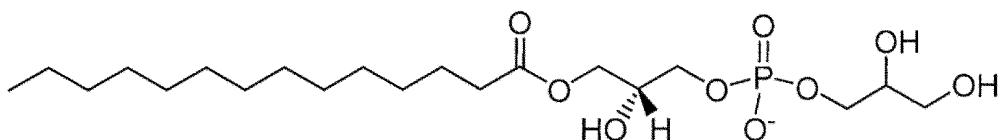
【0035】

特定の実施形態では、R₁は13個の炭素の長さの飽和炭素鎖である。

【0036】

特定の実施形態では、リゾホスファチジル化合物は構造IJ:

【化4】



を有する。

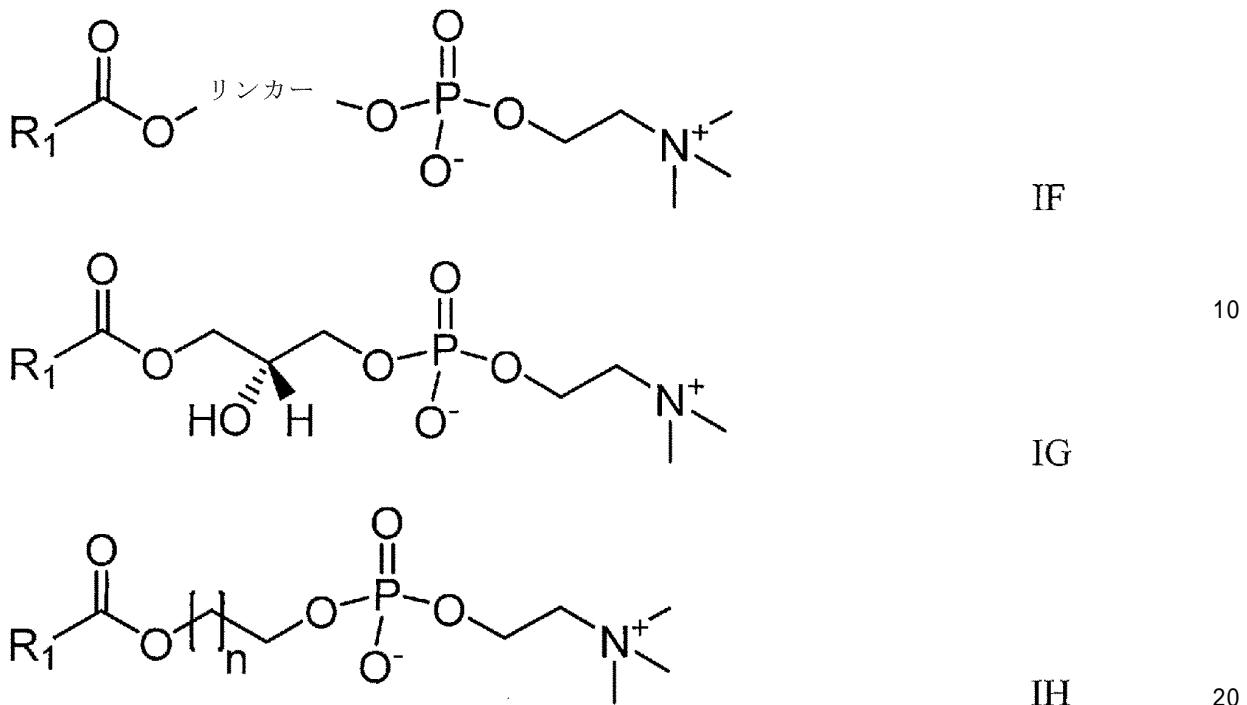
【0037】

一実施形態では、リゾホスファチジル化合物はリゾホスファチジルコリンである。別の態様では、リゾホスファチジルコリンは1-ミリストイル-2-ヒドロキシ-sn-グリセロ-3-ホスホコリンである。代表的なリゾホスファチジルコリン化合物としては、以下のIF及びIHに示すものが挙げられ、式中、R₁及びnは上記で定義された通りである。

20

30

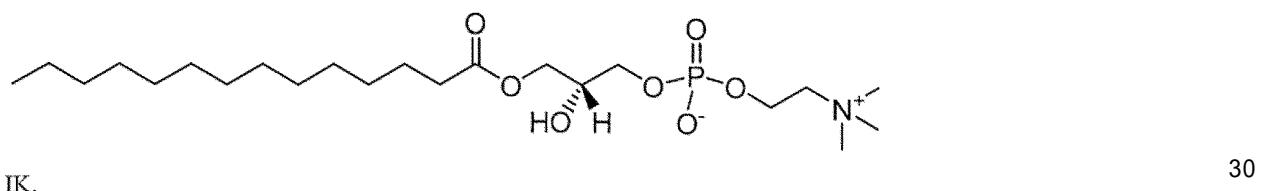
【化5】



【0038】

特定の実施形態では、R₁は13個の炭素の長さの飽和炭素鎖であり、化合物は構造IKを有する。

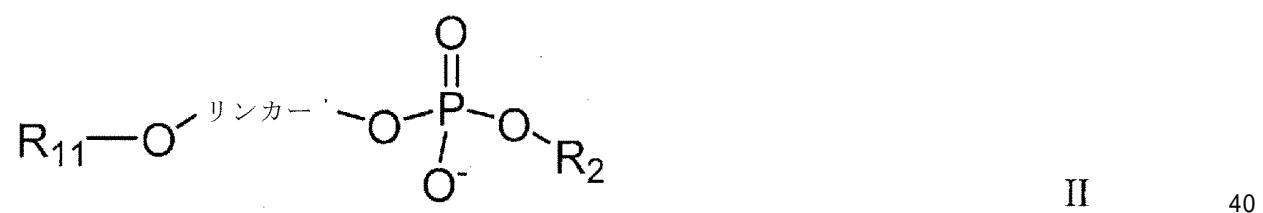
【化6】



【0039】

前述の組成物の別の実施形態では、リゾホスファチジル化合物は一般式II：

【化7】



を有し、

式中、

R₂は一般式Iにおいて上記で定義された通りであり、

R₁₁は飽和または不飽和の炭素鎖であり、

リンカーは連結部である。

【0040】

上で述べたように、R₁₁は飽和または不飽和の炭素鎖である。一実施形態では、

R₁₁は飽和炭素鎖である。別の実施形態では、R₁₁は不飽和炭素鎖であり、R₁₁が不飽和炭素鎖である場合は、炭素鎖は、1～6個、1～4個または1～3個の二重また

は三重結合を含み得る。一実施形態では、R₁₁は不飽和炭素鎖であり、1～6個、1～4個または1～3個の二重結合を含む。そのような不飽和炭素鎖は、シスまたはトランス配置で存在してもよいし、シス及びトランス配置の混合で存在してもよい。

【0041】

別の実施形態では、R₁₁は5個の炭素までの長さの炭素鎖、6～12個の炭素の長さの炭素鎖、13～21個の炭素の長さの炭素鎖及び22個の炭素を越える長さの炭素鎖である。特定の態様では、R₁₁は13～21個の炭素の長さの炭素鎖であり、そのような炭素鎖は、長さにかかわらず、偶数鎖長と奇数鎖長の両方を含み、飽和または不飽和であり得、一実施形態では、炭素鎖は飽和している。別の実施形態では、R₁₁は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29または30個またはそれ以上の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、R₁₁は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20または21個の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、R₁₁は、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20または21個の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、R₁₁は、12、13、14、15または16個の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、R₁₁は14個の炭素の炭素鎖であり、これは飽和している。

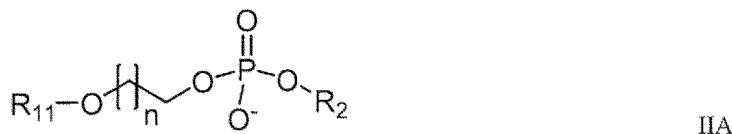
【0042】

前述の一態様では、リンカーは非免疫原性の、親水性ポリマーである。代表的な親水性ポリマーとしては、限定されないが、直鎖状または分枝状のポリ(デキストラン)、直鎖状または分枝状のポリ(セルロース)、直鎖状及び分枝状ポリ(エチレングリコール)、直鎖状及び分枝状のポリ(アルキレンオキシド)、直鎖状及び分枝状のポリ(ビニルピロリドン)、直鎖状及び分枝状のポリ(ビニルアルコール)、直鎖状及び分枝状のポリオキサゾリン、直鎖状及び分枝状のポリ(アクリロイルモルホリン)、ならびにそれらの誘導体が挙げられる。前述の一態様では、リンカーは直鎖状のポリ(エチレングリコール)である。前述のうちのいずれかでは、ポリマーの反復単位は、1～50、より詳細には1～25、1～15、1～8または1～3まで変動し得る。

【0043】

前述の一態様では、リンカーはアルキル鎖であり、リゾホスファチジル化合物は一般式IIAの構造を有する。

【化8】



式中、R₁₁及びR₂は上記で定義された通りであり、nは1～20、1～10または1～6である。

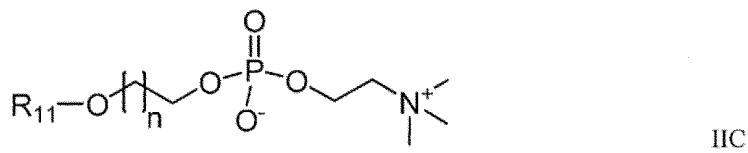
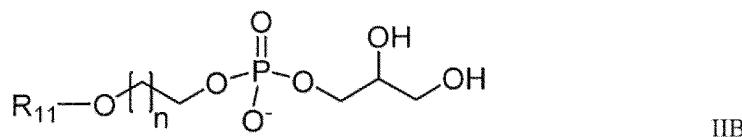
【0044】

特定の態様では、nは1～6、1～4または1～2である。式IIAの化合物は、ヒト対象を含めた対象に投与される場合、(一般式Iの化合物と比較して)リゾホスファチジル化合物が加水分解性でない、または加水分解されることに対して抵抗性であるという利点を有する。

【0045】

一般構造IIAによって表される代表的なリゾホスファチジル化合物としては、IIIB及びIIICとして以下に示すものが挙げられ、式中、R₁₁及びnは上記で定義された通りである。

【化9】

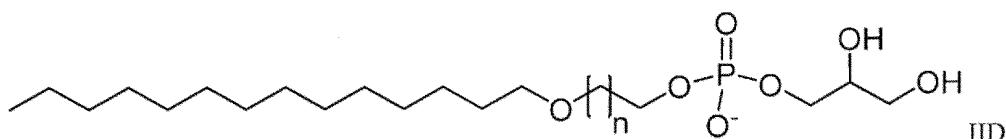


10

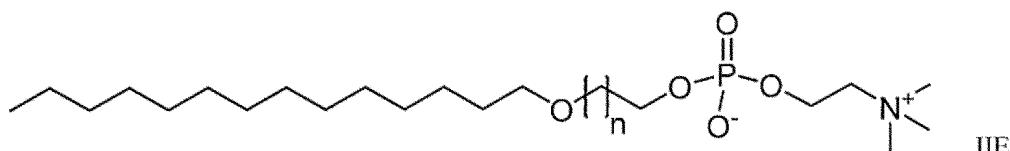
【0046】

特定の実施形態では、 R_{11} は 14 個の炭素の長さの飽和炭素鎖であり、化合物は構造 IIB または IIC :

【化10】



20



を有する。

【0047】

前述の組成物の別の実施形態では、リゾホスファチジル化合物は一般式 III :

【化11】



30

を有し、

式中、

R_2 は一般式 I において上記で定義された通りであり、

R_{10} は飽和または不飽和の炭素鎖である。

【0048】

40

上で述べたように、 R_{10} は飽和または不飽和の炭素鎖である。一実施形態では、 R_{10} は飽和炭素鎖である。別の実施形態では、 R_{10} は不飽和炭素鎖であり、 R_{10} が不飽和炭素鎖である場合は、炭素鎖は、1 ~ 6 個、1 ~ 4 個または 1 ~ 3 個の二重または三重結合を含み得る。一実施形態では、 R_{10} は不飽和炭素鎖であり、1 ~ 6 個、1 ~ 4 個または 1 ~ 3 個の二重結合を含む。そのような不飽和炭素鎖は、シスまたはトランス配置で存在してもよいし、シス及びトランス配置の混合で存在してもよい。

【0049】

別の実施形態では、 R_{10} は 5 個の炭素までの長さの炭素鎖、6 ~ 12 個の炭素の長さの炭素鎖、13 ~ 21 個の炭素の長さの炭素鎖及び 22 個の炭素を越える長さの炭素鎖である。特定の態様では、 R_{10} は 13 ~ 21 個の炭素の長さの炭素鎖である。そのような

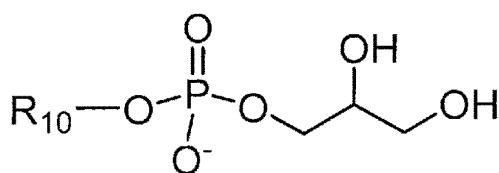
50

炭素鎖は、長さにかかわらず、偶数鎖長と奇数鎖長の両方を含み、飽和または不飽和であり得、一実施形態では、炭素鎖は飽和している。別の実施形態では、R₁₀は3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29または30個またはそれ以上の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、R₁₀は3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20または21個の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、R₁₀は10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20または21個の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、R₁₀は12、13、14、15または16個の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、R₁₀は14個の炭素の炭素鎖であり、これは飽和している。 10

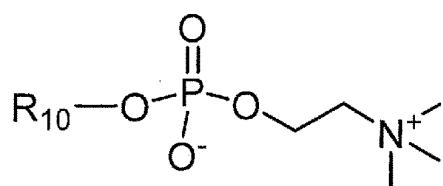
【0050】

一般構造III Iによって表される代表的なリゾホスファチジル化合物としては、以下のIII IA及びIII IBに示すものが挙げられ、式中、R₁₀は上記で定義された通りである。

【化12】



III A

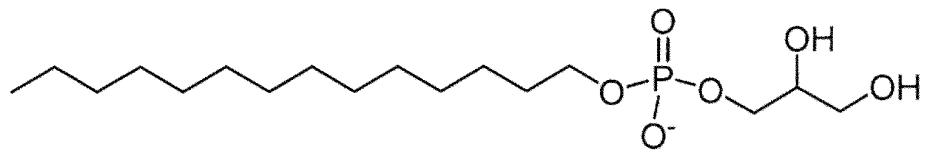


IIIB

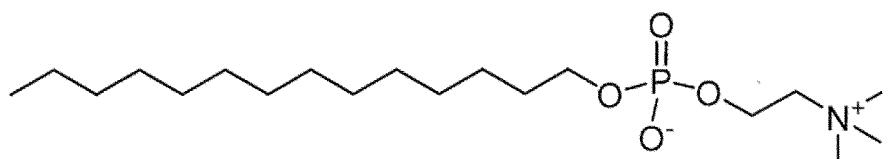
【0051】

特定の実施形態では、R₁₀は14個の炭素の長さの飽和炭素鎖であり、化合物は、構造III ICまたはIII ID: 30

【化13】



IIIC



IIID

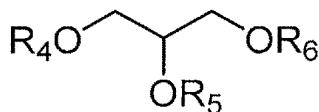
を有する。

【0052】

モノグリセリド

モノグリセリドは、正確に1つの脂肪酸分子とエステル結合を形成したグリセロール分子から構成される。モノグリセリドは、アシルグリセロール及びモノアシルグリセロールとも呼ばれる。本開示で使用するためのモノグリセリドは、一般式IV: 40

【化14】



IV

を有し、

式中、 R_4 、 R_5 及び R_6 のうちの 1 つは $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_7$ であり、残りのものは H または R_8 からそれぞれ独立に選択され、ここでは、 R_7 は飽和または不飽和の炭素鎖であり、 R_8 は 1 ~ 10 個の炭素の長さの飽和または不飽和の炭素鎖である。

【0053】

10

上で述べたように、 R_7 は飽和または不飽和の炭素鎖である。一実施形態では、 R_7 は飽和炭素鎖である。別の実施形態では、 R_7 は不飽和炭素であり、 R_7 が不飽和炭素鎖である場合は、炭素鎖は、1 ~ 6 個、1 ~ 4 個または 1 ~ 3 個の二重または三重結合を含み得る。一実施形態では、 R_7 は不飽和炭素鎖であり、1 ~ 6 個、1 ~ 4 個または 1 ~ 3 個の二重結合を含む。そのような不飽和の炭素鎖は、シスまたはトランス配置で存在してもよいし、シス及びトランス配置の混合で存在してもよい。

【0054】

別の実施形態では、 R_7 は 5 個の炭素までの長さの炭素鎖、6 ~ 12 個の炭素の長さの炭素鎖、13 ~ 21 個の炭素の長さの炭素鎖及び 22 個の炭素を越える長さの炭素鎖である。特定の態様では、 R_7 は 13 ~ 21 個の炭素の長さの炭素鎖である。そのような炭素鎖は、長さにかかわらず、偶数鎖長と奇数鎖長の両方を含み、飽和または不飽和であり得、一実施形態では、炭素鎖は飽和している。別の実施形態では、 R_7 は 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 または 30 個またはそれ以上の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、 R_7 は 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 または 21 個の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、 R_7 は 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 または 21 個の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、 R_7 は 12、13、14、15 または 16 個の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、 R_7 は 13 個の炭素の炭素鎖であり、これは飽和している。

20

【0055】

一実施形態では、 R_4 、 R_5 及び R_6 のうちの 1 つは $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_7$ であり、残りのものは H である。一実施形態では、 R_4 、 R_5 及び R_6 のうちの 1 つは $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_7$ であり、残りのものは、独立に、H または 1 ~ 4 個若しくは 1 ~ 2 個の炭素の長さの飽和炭素鎖である。

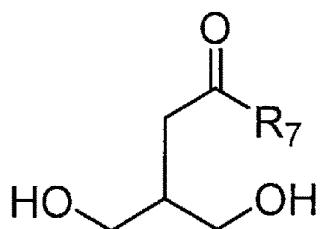
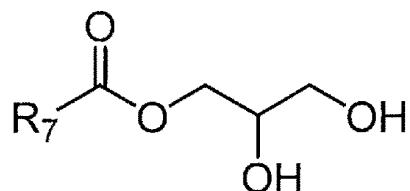
【0056】

30

モノアシルグリセロールは、グリセロール部分のエステル結合の位置に応じて、1 - モノアシルグリセロールまたは 2 - モノアシルグリセロールのいずれかである。一実施形態では、モノグリセリドは 1 - モノアシルグリセロールである。それぞれ一般式 IVA 及び IVB を有する、代表的な 1 - モノアシルグリセロール及び 2 - モノアシルグリセロールを以下に示し、式中、 R_7 は上記で定義された通りである。

40

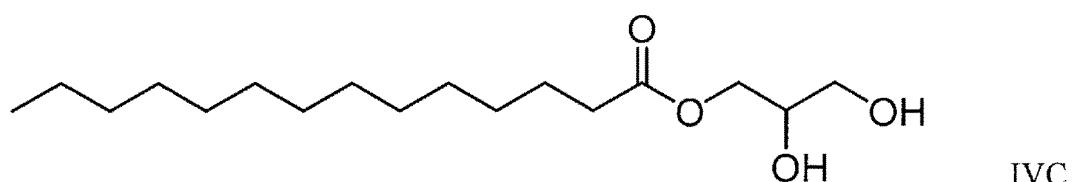
【化15】



【0057】

特定の実施形態では、R₇は13個の炭素の長さの飽和炭素鎖である。特定の実施形態では、モノグリセリド化合物は構造IV Cを有する。

【化16】



【0058】

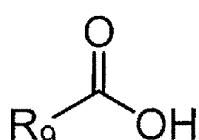
本発明とともに使用するための非限定的な例示的モノグリセリド化合物としては、限定されないが、エステル型脂肪酸がラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペントデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、ステアリドン酸、バクセン酸、リノール酸、リノエライジン酸、-リノレン酸及び-リノレン酸であるモノグリセリドが挙げられる。

【0059】

遊離脂肪酸

本開示で使用するための遊離脂肪酸は、一般式V

【化17】



を有し、

式中、R₉は飽和または不飽和の炭素鎖である。

【0060】

上で述べたように、R₉は飽和または不飽和の炭素鎖である。一実施形態では、R₉は飽和炭素鎖である。別の実施形態では、R₉は不飽和炭素鎖であり、R₉が不飽和炭素鎖である場合は、炭素鎖は、1~6個、1~4個または1~3個の二重または三重結合を含み得る。一実施形態では、R₉は不飽和炭素鎖であり、1~6個、1~4個または1~3個の二重結合を含む。そのような不飽和炭素鎖は、シスまたはトランス配置で存在しても

10

20

30

40

50

よいし、シス及びトランス配置の混合で存在してもよい。

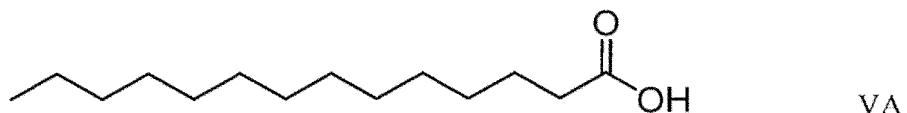
【0061】

別の実施形態では、R₉は5個の炭素までの長さの炭素鎖、6～12個の炭素の長さの炭素鎖、13～21個の炭素の長さの炭素鎖及び22個の炭素を越える長さの炭素鎖である。特定の態様では、R₉は13～21個の炭素の長さの炭素鎖である。そのような炭素鎖は、長さにかかわらず、偶数鎖長と奇数鎖長の両方を含み、飽和または不飽和であり得、一実施形態では、炭素鎖は飽和している。別の実施形態では、R₉は3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29または30個またはそれ以上の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、R₉は3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20または21個の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、R₉は10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20または21個の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、R₉は12、13、14、15または16個の炭素の炭素鎖であり、これらは、飽和または不飽和である。別の実施形態では、R₉は13個の炭素の炭素鎖であり、これは飽和している。

【0062】

特定の実施形態では、R₉は13個の炭素の長さの飽和炭素鎖である。一実施形態では、脂肪酸化合物は構造VAを有する。

【化18】



【0063】

本開示とともに使用するための非限定的な例示的遊離脂肪酸としては、限定されないが、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、ステアリドン酸、バクセン酸、リノール酸、リノエライジン酸、-リノレン酸及び-リノレン酸が挙げられる。

【0064】

組成物

第1の実施形態では、組成物は、式Iのリゾホスファチジル化合物及び少なくとも1つの一般式IVのモノグリセリド、一般式Vの遊離脂肪酸、または一般式IVのモノグリセリドと一般式Vの遊離脂肪酸の組み合わせを含む。

【0065】

第2の実施形態では、組成物は、式Iのリゾホスファチジル化合物及び一般式IVAのモノグリセリド、一般式Vの遊離脂肪酸、または一般式IVAのモノグリセリドと一般式Vの遊離脂肪酸の組み合わせの少なくとも1つを含む。

【0066】

第3の実施形態では、組成物は、式Iのリゾホスファチジル化合物及び一般式IVCのモノグリセリド、一般式VAの遊離脂肪酸、または一般式IVCのモノグリセリドと一般式VAの遊離脂肪酸の組み合わせの少なくとも1つを含む。

【0067】

前述の第1から第3の実施形態では、式Iのリゾホスファチジル化合物は、式IA若しくはIBの化合物またはこれらの組み合わせでもよい。前述の第1から第3の実施形態では、式Iのリゾホスファチジル化合物は、式IC、ID、IE、IJの化合物、またはこれらの組み合わせでもよい。さらに、前述の第1から第3の実施形態では、式Iのリゾホ

10

20

30

40

50

スファチジル化合物は、式 I F、I G、I H、I K の化合物またはこれらの組み合わせでもよい。さらに、前述の第 1 から第 3 の実施形態では、式 I のリゾホスファチジル化合物は、式 I C、I D、I E、I J、I F、I G、I H、I K の化合物またはこれらの組み合わせでもよい。さらに、前述の第 1 から第 3 の実施形態では、式 I のリゾホスファチジル化合物は、式 I C、I D、I E、I J、I H の化合物またはこれらの組み合わせでもよい。さらにまた、前述の第 1 から第 3 の実施形態では、式 I のリゾホスファチジル化合物は式 I J の化合物でもよい。

【 0 0 6 8 】

前述の第 1 から第 3 の実施形態では、組成物は、リゾホスファチジル化合物、モノグリセリド及び遊離脂肪酸を含む。前述の第 1 から第 3 の実施形態では、リゾホスファチジル化合物のアルキル鎖 (R₁) は、遊離脂肪酸のアルキル鎖 (R₉) 及びモノグリセリドのアルキル鎖 (R₄、R₅ 及び R₆ のうちの 1 つ) と等しい長さのものである。

【 0 0 6 9 】

第 4 の実施形態では、組成物は、式 I I のリゾホスファチジル化合物及び少なくとも 1 つの一般式 I V のモノグリセリド、一般式 V の遊離脂肪酸、または一般式 I V のモノグリセリドと一般式 V の遊離脂肪酸の組み合わせを含む。

【 0 0 7 0 】

第 5 の実施形態では、組成物は、式 I I のリゾホスファチジル化合物及び一般式 I V A のモノグリセリド、一般式 V の遊離脂肪酸、または一般式 I V A のモノグリセリドと一般式 V の遊離脂肪酸の組み合わせの少なくとも 1 つを含む。

【 0 0 7 1 】

第 6 の実施形態では、組成物は、式 I I のリゾホスファチジル化合物及び一般式 I V C のモノグリセリド、一般式 V A の遊離脂肪酸、または一般式 I V C のモノグリセリドと一般式 V A の遊離脂肪酸の組み合わせの少なくとも 1 つを含む。

【 0 0 7 2 】

前述の第 4 から第 6 の実施形態では、式 I I のリゾホスファチジル化合物は、式 I I A の化合物でもよい。さらに、前述の第 4 から第 6 の実施形態では、式 I I のリゾホスファチジル化合物は、式 I I B、I I C の化合物またはこれらの組み合わせでもよい。さらにまた、前述の第 4 から第 6 の実施形態では、式 I I のリゾホスファチジル化合物は、式 I I D または I I E の化合物でもよい。さらにまた、前述の第 4 から第 6 の実施形態では、式 I I のリゾホスファチジル化合物は、式 I I D の化合物でもよい。さらにまた、前述の第 4 から第 6 の実施形態では、式 I I のリゾホスファチジル化合物は式 I I E の化合物でもよい。

【 0 0 7 3 】

前述の第 4 から第 6 の実施形態では、組成物は、リゾホスファチジル化合物、モノグリセリド及び遊離脂肪酸を含む。前述の第 4 から第 6 の実施形態では、リゾホスファチジル化合物のアルキル鎖 (R₁₁) は、遊離脂肪酸のアルキル鎖 (R₉) 及びモノグリセリドのアルキル鎖 (R₄、R₅ 及び R₆ のうちの 1 つ) と等しい長さである。

【 0 0 7 4 】

第 7 の実施形態では、組成物は、式 I I I のリゾホスファチジル化合物及び少なくとも 1 つの一般式 I V のモノグリセリド、一般式 V の遊離脂肪酸、または一般式 I V のモノグリセリドと一般式 V の遊離脂肪酸の組み合わせを含む。

【 0 0 7 5 】

第 8 の実施形態では、組成物は、式 I I I のリゾホスファチジル化合物及び一般式 I V A のモノグリセリド、一般式 V の遊離脂肪酸、または一般式 I V A のモノグリセリドと一般式 V の遊離脂肪酸の組み合わせの少なくとも 1 つを含む。

【 0 0 7 6 】

第 9 の実施形態では、組成物は、式 I I I のリゾホスファチジル化合物及び一般式 I V C のモノグリセリド、一般式 V A の遊離脂肪酸、または一般式 I V C のモノグリセリドと一般式 V A の遊離脂肪酸の組み合わせの少なくとも 1 つを含む。

10

20

30

40

50

【0077】

前述の第7から第9の実施形態では、式I I Iのリゾホスファチジル化合物は、式I I I A、I I I Bの化合物またはこれらの組み合わせでもよい。さらに、前述の第7から第9の実施形態では、式I I Iのリゾホスファチジル化合物は、式I I I CまたはI I I Dの化合物でもよい。さらに、前述の第7から第9の実施形態では、式I I Iのリゾホスファチジル化合物は、式I I I Cの化合物でもよい。さらに、前述の第7から第9の実施形態では、式I I Iのリゾホスファチジル化合物は、式I I I Dの化合物でもよい。

【0078】

前述の第7から第9の実施形態では、組成物は、リゾホスファチジル化合物、モノグリセリド及び遊離脂肪酸を含む。前述の第7から第9の実施形態では、リゾホスファチジル化合物のアルキル鎖(R_{10})は、遊離脂肪酸のアルキル鎖(R_9)及びモノグリセリドのアルキル鎖(R_4 、 R_5 及び R_6 のうちの1つ)と等しい長さである。10

【0079】

第10の実施形態では、組成物は、式Iのリゾホスファチジル化合物、少なくとも1つの式I IまたはI I Iのリゾホスファチジル化合物、及び少なくとも1つの一般式I Vのモノグリセリド、一般式Vの遊離脂肪酸、または一般式I Vのモノグリセリドと一般式Vの遊離脂肪酸の組み合わせを含む。

【0080】

第11の実施形態では、組成物は、式Iのリゾホスファチジル化合物、少なくとも1つの式I IまたはI I Iのリゾホスファチジル化合物、及び一般式I V Aのモノグリセリド、一般式Vの遊離脂肪酸、または一般式I V Aのモノグリセリドと一般式Vの遊離脂肪酸の組み合わせの少なくとも1つを含む。20

【0081】

第12の実施形態では、組成物は、式Iのリゾホスファチジル化合物、少なくとも1つの式I IまたはI I Iのリゾホスファチジル化合物、及び一般式I V Cのモノグリセリド、一般式V Aの遊離脂肪酸、または一般式I V Cのモノグリセリドと一般式V Aの遊離脂肪酸の組み合わせの少なくとも1つを含む。

【0082】

前述の第10から第12の実施形態では、組成物は、式Iのリゾホスファチジル化合物及び式I Iのリゾホスファチジル化合物、式Iのリゾホスファチジル化合物及び式I I Iのリゾホスファチジル化合物、または式Iのリゾホスファチジル化合物及び式I I及びI I Iのリゾホスファチジル化合物を含むことができる。30

【0083】

前述の第10から第12の実施形態では、式Iのリゾホスファチジル化合物は、(i)式I A若しくはI Bの化合物またはこれらの組み合わせ、(ii)式I C、I D、I E、I J、I F、I G、I H、I Kの化合物またはこれらの組み合わせ、(iii)式I C、I D、I E、I Jの化合物またはこれらの組み合わせ、(iv)式I F、I G、I H、I Kの化合物またはこれらの組み合わせ、または(v)式I Jの化合物でもよい。

【0084】

前述の第10から第12の実施形態では、式I Iのリゾホスファチジル化合物は、(i)式I I Aの化合物、(ii)式I I B、I I Cの化合物またはこれらの組み合わせ、(iii)式I I DまたはI I Eの化合物、(iv)式I I Dの化合物、または(v)式I I Eの化合物でもよい。40

【0085】

前述の第10から第12の実施形態では、式I I Iのリゾホスファチジル化合物は、(i)式I I I A、I I I Bの化合物またはこれらの組み合わせ、(ii)式I I I CまたはI I I Dの化合物、(iii)式I I I Cの化合物、または(iv)式I I I Dの化合物でもよい。

【0086】

前述の第10から第12の実施形態では、組成物は、式I Jのリゾホスファチジル化合50

物及び式 I I D のリゾホスファチジル化合物、式 I J のリゾホスファチジル化合物及び式 I I I C のリゾホスファチジル化合物、または式 I J のリゾホスファチジル化合物、式 I I D のリゾホスファチジル化合物及び式 I I I C のリゾホスファチジル化合物を含む。

【 0 0 8 7 】

前述の第 1 0 から第 1 2 の実施形態では、組成物は、上記の組み合わせでの少なくとも 1 つのリゾホスファチジル化合物、モノグリセリド及び遊離脂肪酸を含む。前述の第 1 0 から第 1 2 の実施形態では、リゾホスファチジル化合物のアルキル鎖 (R₁、R₁₀ または R₁₁) は、遊離脂肪酸のアルキル鎖 (R₉) 及びモノグリセリドのアルキル鎖 (R₄、R₅ 及び R₆ のうちの 1 つ) と等しい長さのものである。

【 0 0 8 8 】

第 1 3 の実施形態では、組成物は、式 I J のリゾホスファチジル化合物、一般式 I V C のモノグリセリド及び一般式 V A の遊離脂肪酸を含む。

【 0 0 8 9 】

第 1 4 の実施形態では、組成物は、式 I I D のリゾホスファチジル化合物、一般式 I V C のモノグリセリド及び一般式 V A の遊離脂肪酸を含む。

【 0 0 9 0 】

第 1 5 の実施形態では、組成物は、式 I I I C のリゾホスファチジル化合物、一般式 I V C のモノグリセリド及び一般式 V A の遊離脂肪酸を含む。

【 0 0 9 1 】

第 1 6 の実施形態では、組成物は、式 I J のリゾホスファチジル化合物及び式 I I D または I I I C の少なくとも 1 つのリゾホスファチジル化合物、一般式 I V C のモノグリセリド及び一般式 V A の遊離脂肪酸を含む。

【 0 0 9 2 】

第 1 7 の実施形態では、組成物は、式 I J のリゾホスファチジル化合物及び式 I I D のリゾホスファチジル化合物、一般式 I V C のモノグリセリド及び一般式 V A の遊離脂肪酸を含む。

【 0 0 9 3 】

第 1 8 の実施形態では、組成物は、式 I J のリゾホスファチジル化合物及び式 I I I C のリゾホスファチジル化合物、一般式 I V C のモノグリセリド及び一般式 V A の遊離脂肪酸を含む。

【 0 0 9 4 】

第 1 9 の実施形態では、組成物は、式 I J のリゾホスファチジル化合物ならびに式 I I D 及び I I I C のリゾホスファチジル化合物、一般式 I V C のモノグリセリド及び一般式 V A の遊離脂肪酸を含む。

【 0 0 9 5 】

前述の第 1 から第 1 9 の実施形態では、組成物は共晶を形成することができる。

【 0 0 9 6 】

化合物における薬剤の可溶化

本開示の組成物は薬剤の可溶化に適している。

【 0 0 9 7 】

第 2 0 の実施形態では、組成物は薬剤をさらに含み、ここでは、薬剤は上記の実施形態 1 ~ 1 9 の組成物のいずれか 1 つに可溶化される。

【 0 0 9 8 】

第 2 1 の実施形態では、組成物は薬剤をさらに含み、ここでは、薬剤は上記の実施形態 1 3 の組成物に可溶化される。

【 0 0 9 9 】

第 2 2 の実施形態では、組成物は薬剤をさらに含み、ここでは、薬剤は上記の実施形態 1 4 の組成物に可溶化される。

【 0 1 0 0 】

第 2 3 の実施形態では、組成物は薬剤をさらに含み、ここでは、薬剤は上記の実施形態

10

20

30

40

50

15の組成物に可溶化される。

【0101】

第24の実施形態では、組成物は薬剤をさらに含み、ここでは、薬剤は上記の実施形態16の組成物に可溶化される。

【0102】

第25の実施形態では、組成物は薬剤をさらに含み、ここでは、薬剤は上記の実施形態17の組成物に可溶化される。

【0103】

第26の実施形態では、組成物は薬剤をさらに含み、ここでは、薬剤は上記の実施形態18の組成物に可溶化される。

10

【0104】

第27の実施形態では、組成物は薬剤をさらに含み、ここでは、薬剤は上記の実施形態19の組成物に可溶化される。

【0105】

前述の第20から第27の実施形態では、薬剤は、不十分な水溶解度を示すものでもよい。前述の第20から第27の実施形態では、薬剤は、対象の治療に必要とされる用量強度が、1~7のpH範囲にわたって100mlの水溶液に可溶性でないものでもよい。

【0106】

前述の第20から第27の実施形態では、薬剤は、対象の治療に必要とされる用量強度が、1~7のpH範囲にわたって250mlの水溶液に可溶性でないものでもよい。前述の第20から第27の実施形態では、薬剤はBCSクラスIまたはIVの薬剤でもよい。前述の第20から第27の実施形態では、薬剤はBCSクラスI-IIの化合物でもよい。前述の第20から第27の実施形態では、組成物及び薬剤は共晶を形成することができる。

20

【0107】

薬剤の経口投与用化合物

本開示の組成物は薬剤の経口送達に適している。

【0108】

第28の実施形態では、組成物は薬剤をさらに含み、ここでは、薬剤は上記の実施形態1~19の組成物のいずれか1つに可溶化され、組成物は対象に薬剤を経口送達するのに使用される。

30

【0109】

第29の実施形態では、組成物は薬剤をさらに含み、ここでは、薬剤は上記の実施形態13の組成物中に溶解され、組成物は対象に薬剤を経口送達するのに使用される。

【0110】

第30の実施形態では、組成物は薬剤をさらに含み、ここでは、薬剤は上記の実施形態14の組成物中に溶解され、組成物は対象に薬剤を経口送達するのに使用される。

【0111】

第31の実施形態では、組成物は薬剤をさらに含み、ここでは、薬剤は上記の実施形態15の組成物中に溶解され、組成物は対象に薬剤を経口送達するのに使用される。

40

【0112】

第32の実施形態では、組成物は薬剤をさらに含み、ここでは、薬剤は上記の実施形態16の組成物中に溶解され、組成物は対象に薬剤を経口送達するのに使用される。

【0113】

第33の実施形態では、組成物は薬剤をさらに含み、ここでは、薬剤は上記の実施形態17の組成物中に溶解され、組成物は対象に薬剤を経口送達するのに使用される。

【0114】

第34の実施形態では、組成物は薬剤をさらに含み、ここでは、薬剤は上記の実施形態18の組成物中に溶解され、組成物は対象に薬剤を経口送達するのに使用される。

【0115】

50

第35の実施形態では、組成物は薬剤をさらに含み、ここでは、薬剤は上記の実施形態19の組成物中に溶解され、組成物は対象に薬剤を経口送達するのに使用される。

【0116】

前述の第28から第35の実施形態では、薬剤は、不十分な水溶解度を示すものでもよい。前述の第28から第35の実施形態では、薬剤は、対象の治療に必要とされる用量強度が、1～7のpH範囲にわたって100mlの水溶液に可溶性でないものでもよい。前述の第28から第35の実施形態では、薬剤は、対象の治療に必要とされる用量強度が、1～7のpH範囲にわたって250mlの水溶液に可溶性でないものでもよい。前述の第28から第35の実施形態では、薬剤はBCSクラスIIまたはIVの薬剤でもよい。前述の第28から第35の実施形態では、薬剤はBCSクラスIIの化合物でもよい。前述の第28から第35の実施形態では、組成物及び薬剤は共晶を形成することができる。

10

【0117】

薬剤を経口送達するための組成物は、組成物及び/または薬剤の生物学的利用能を改善する補助的な薬剤と組み合わせて使用することができる。一実施形態では、補助的な薬剤は小腸排出トランスポーターの阻害剤(すなわち、小腸排出阻害剤)である。代表的な小腸排出トランスポーターとしては、限定されないが、MDR1(P-糖タンパク質、P-gp、ABC B1)、BCRP(ABC G2)、及びMRP2(ABC C2)などのABCファミリーのトランスポーターが挙げられる。一実施形態では、小腸排出阻害剤は、ベラパミル、シクロスボリンA、シクロスボリンD、エリスロマイシン、キニーネ、フルフエナジン、レセルピン、プロゲステロン、タモキシフェン、ミトタン、アナマイシン、ビリコダル、エラクリダール、タリキダル及びゾスキダルからなる群から選択される。補助的な薬剤は、組成物の一部でも良い。補助的な薬剤は、組成物から分離してもよい。一実施形態では、補助的な薬剤は、本開示の組成物の前に投与される。一実施形態では、補助的な薬剤は本開示の組成物と同時にまたは本開示の組成物の後に投与される。

20

【0118】

したがって、第28から第35の実施形態では、組成物は補助的な薬剤とともに投与され得る。

【0119】

成分比

上述したように、モノグリセリドの遊離(非エステル型の)脂肪酸及びエステル型脂肪酸ならびにリゾホスファチジル成分は、飽和または不飽和であり得る。組成物の遊離脂肪酸が飽和している場合は、脂肪酸塩を形成するために、十分な量の一価の及び二価の陽イオンを場合により加えることができる。一実施形態では、陽イオンは、脂肪酸のモル量のおよそ2分の1のモル濃度で存在する。適切な陽イオンとしては、ナトリウムイオン及びカルシウムイオンが挙げられる。さらに、本開示のリゾホスファチジル化合物及びモノグリセリド化合物は塩としても存在可能である。

30

【0120】

一実施形態では、遊離脂肪酸及びモノグリセリドは、約2:1～1:2の間(1:1などのそれらの間のいかなる部分範囲も含める)のモル比で組成物中に存在する。一実施形態では、遊離脂肪酸及びモノグリセリドは組成物の約70モル～99モルパーセント含まれ、リゾホスファチジル化合物は組成物の約30モルパーセント～1モルパーセント含まれる。上記のモルパーセンテージは、組成物の脂質成分に関して表される。

40

【0121】

組成物の例示的実施形態では、遊離脂肪酸及びモノグリセリドは、約2:1のモル比で組成物中に存在し、リゾホスファチジル化合物は約5～20モルパーセント含まれる。組成物の別の例示的実施形態では、遊離脂肪酸及びモノグリセリドは、約2:1のモル比で組成物中に存在し、リゾホスファチジル化合物は約10～18モルパーセント含まれる。組成物の例示的実施形態では、遊離脂肪酸及びモノグリセリドは、それぞれ一般式VA及びIVCのものであり、約2:1のモル比で組成物中に存在し、一般式IJのリゾホスファチジル化合物は約5～20または10～18モルパーセント含まれる。

50

【0122】

一実施形態では、組成物の成分比は約1:4:2(リゾホスファチジル化合物:モノグリセリド:遊離脂肪酸)である。別の実施形態では、組成物の成分比は約1:3:3(リゾホスファチジル化合物:モノグリセリド:遊離脂肪酸)である。さらに別の実施形態では、組成物の成分比は約1:2:4(リゾホスファチジル化合物:モノグリセリド:遊離脂肪酸)である。別の実施形態では、組成物の成分比は約2:4:2(リゾホスファチジル化合物:モノグリセリド:遊離脂肪酸)である。

【0123】

成分の特定の範囲に関する前述の議論は、本明細書に記載の実施形態のすべてに適用される。具体的な実施形態では、成分の特定の範囲に関する議論は上記の第1から第19の実施形態に適用される。具体的な実施形態では、成分の特定の範囲に関する議論は上記の第13から第19の実施形態に適用される。具体的な実施形態では、成分の特定の範囲に関する議論は上記の第13の実施形態に適用される。具体的な実施形態では、成分の特定の範囲に関する議論は上記の第14の実施形態に適用される。具体的な実施形態では、成分の特定の範囲に関する議論は上記の第15の実施形態に適用される。具体的な実施形態では、成分の特定の範囲に関する議論は上記の第16の実施形態に適用される。具体的な実施形態では、成分の特定の範囲に関する議論は上記の第17の実施形態に適用される。具体的な実施形態では、成分の特定の範囲に関する議論は上記の第18の実施形態に適用される。具体的な実施形態では、成分の特定の範囲に関する議論は上記の第19の実施形態に適用される。

10

20

【0124】**薬剤**

本開示の組成物は、任意の薬剤の経口送達を提供するのに使用することができる。一実施形態では、薬剤は治療剤である。そのような治療剤は、様々な疾患または状態、例えば、限定されないが、心臓、アレルギー、感染または癌関連疾患または状態を治療及び/または予防するのに使用することができる。

【0125】

一実施形態では、薬剤は脂溶性である。一実施形態では、薬剤は、低溶解度、低透過性またはこれらの組み合わせを有するものである。一実施形態では、薬剤は、BCSクラスI I、クラスI I IまたはクラスI Vの化合物である。代表的なBCSクラスI I、クラスI I I及びI Vの化合物としては、限定されないが、アシクロビル、アミロライド、アモキシシリン、アテノロール、アトロピン、ビスホスホネート、ビジソミド、カプトブリル、セファゾリン、セチリジン、シメチジン、シプロフロキサシン、クロキサリシン、ジクロキサリシン、エリスロマイシン、ファモチジン、アンホテリシン、クロルタリドンクロロチアジド、コリスチン、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、メベンダゾール、メトトレキサート及びネオマイシンが挙げられる。一実施形態では、薬剤はクルクミンである。

30

【0126】

一実施形態では、薬剤は、不十分な水溶解度を示すものでもよい。一実施形態では、薬剤は、対象の治療に必要とされる用量強度が、1~7のpH範囲にわたって100m1の水溶液に可溶性でないものでもよい。一実施形態では、薬剤は、対象の治療に必要とされる用量強度が、1~7のpH範囲にわたって250m1の水溶液に可溶性でないものでもよい。

40

【0127】

一実施形態では、組成物及び薬剤は共晶を形成する。

【0128】

一実施形態では、薬剤は、リゾホスファチジル化合物に対して1:1のモル濃度(1:1(薬剤:リゾホスファチジル化合物))で存在する。別の実施形態では、薬剤は、リゾホスファチジル化合物に対して1:1未満のモル濃度で存在する。さらに別の実施形態では、薬剤は、リゾホスファチジル化合物に対して0.8:1のモル濃度で存在する。さら

50

に別の実施形態では、薬剤は、リゾホスファチジル化合物に対して0.5:1のモル濃度で存在する。さらに別の実施形態では、薬剤は、リゾホスファチジル化合物に対して0.1:1のモル濃度で存在する。

【0129】

例示的製剤としては、成分が1:4:2:1(リゾホスファチジル化合物:モノグリセリド:遊離脂肪酸:薬剤)のモル比で存在する組成物が挙げられる。追加的な例示的製剤としては、成分が1:4:2:0.8(リゾホスファチジル化合物:モノグリセリド:遊離脂肪酸:薬剤)のモル比で存在する組成物が挙げられる。さらに追加的な例示的製剤としては、成分が1:4:2:0.5(リゾホスファチジル化合物:モノグリセリド:遊離脂肪酸:薬剤)のモル比で存在する組成物が挙げられる。

10

【0130】

一実施形態では、薬剤は、リゾホスファチジル化合物に対して1:1を越えるモル濃度(薬剤:リゾホスファチジル化合物)で存在する。さらに別の実施形態では、薬剤は、リゾホスファチジル化合物に対して2:1のモル濃度で存在する。さらに別の実施形態では、薬剤は、リゾホスファチジル化合物に対して5:1のモル濃度で存在する。さらに別の実施形態では、薬剤は、リゾホスファチジル化合物に対して10:1のモル濃度で存在する。

【0131】

組成物は本明細書に記載のいかなる組成物でもよい。一実施形態では、組成物は、上記の第1から第19の実施形態の組成物である。別の実施形態では、組成物は、上記の第13から第19の実施形態の組成物である。具体的な実施形態では、組成物は、上記の第13の実施形態の組成物である。具体的な実施形態では、組成物は、上記の第14の実施形態の組成物である。具体的な実施形態では、組成物は、上記の第15の実施形態の組成物である。具体的な実施形態では、組成物は、上記の第16の実施形態の組成物である。具体的な実施形態では、組成物は、上記の第17の実施形態の組成物である。具体的な実施形態では、組成物は、上記の第18の実施形態の組成物である。具体的な実施形態では、組成物は、上記の第19の実施形態の組成物である。

20

【0132】

組成物の調製方法

本開示の組成物は、当技術分野において知られている様々な方法によって調製することができる。一実施形態では、本開示の組成物は、適切な量の粉末状の個々の成分を秤量すること、成分を一緒に混合すること、成分を水性緩衝液に溶解すること、成分を超音波処理すること、及び混合物を凍結乾燥することによって調製される。一実施形態では、混合物の脂質成分は、1:4:2モルパーセント(リゾホスファチジル化合物:モノグリセリド:遊離脂肪酸)の比で存在する。一実施形態では、超音波処理ステップは、50~70度の温度で30分~5時間行われる。

30

【0133】

得られた凍結乾燥粉末を、マトリックス(例えば、食用ワックスなどの中にニート粉末として施すことができ、または液体若しくは食品物質と混合することができる。さらに、組成物を食料品、例えば、限定されないが、バー、粉末、クッキーなどに形成することができる。

40

【実施例】

【0134】

リゾホスファチジルグリセロールを含む本開示の組成物(図2~3)を、クルクミンとともに、適切な量の粉末状の個々の成分(式I Jのリゾホスファチジル化合物、式I V Cのモノグリセリド、及び式V Aの遊離脂肪酸)を秤量し、これらの成分を一緒に混合することによって調製した。得られた組成物を水に溶解し、60度で60分間超音波処理した。得られた混合物を凍結乾燥して粉末状にした。

【0135】

リゾホスファチジルコリン含有組成物(式I Kのリゾホスファチジル化合物、式I V C

50

のモノグリセリド、及び式VAの遊離脂肪酸）（図4及び5）を同じ方法で調製した。

【0136】

以下の実施例では、混合物の成分は、1:4:2:0.8のモルパーセント比（リゾホスファチジル化合物：モノグリセリド：遊離脂肪酸：クルクミン）で存在する。

【0137】

組成物を示差走査熱量測定にかけた。結果を図1～5に示す。

【0138】

図1はクルクミン試料の示差走査熱量測定を示し、これは、185.12セルシウス度での相転移を示す。図2は、リゾホスファチジルグリセロール（14:0）、モノグリセリド（14:0）及び脂肪酸（14:0）（モル比1:4:2）を含む脂質混合物の示差走査熱量測定を示し、これは、55.71セルシウス度での相転移を示す。図3は、クルクミンとリゾホスファチジルグリセロール（14:0）、モノグリセリド（14:0）及び脂肪酸（14:0）（モル比1:4:2）を含む脂質混合物との混合物の示差走査熱量測定を示し、これは、56.27セルシウス度での単一相転移を示す。混合物の単一相転移は、組成物が共晶であることを示す。
10

【0139】

図4は、リゾホスファチジルコリン（14:0）、モノグリセリド（14:0）及び脂肪酸（14:0）（モル比1:4:2）を含む脂質混合物の示差走査熱量測定を示し、これは、26.74セルシウス度での相転移を示す。図5は、クルクミンとリゾホスファチジルコリン（14:0）、モノグリセリド（14:0）及び脂肪酸（14:0）（モル比1:4:2）を含む脂質混合物との混合物示差走査熱量測定を示す。クルクミンを含むリゾホスファチジルグリセロール含有組成物を使用する先の結果と異なり、リクルクミンを含むリゾホスファチジルコリン含有組成物は26.35及び152.86セルシウス度での相転移を示し、これは、組成物が共晶でなかったことを示す。
20

【図1】

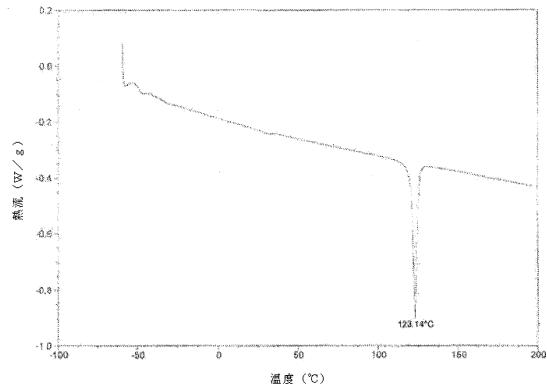


図1

【図2】

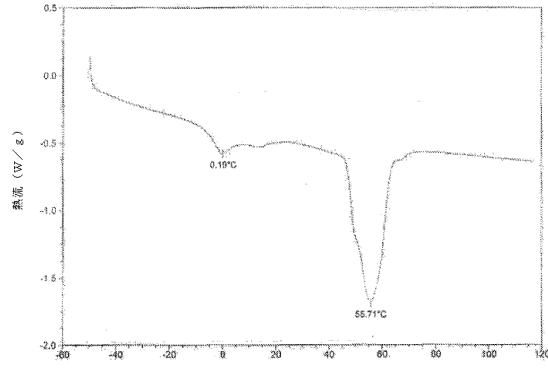


図2

【図3】

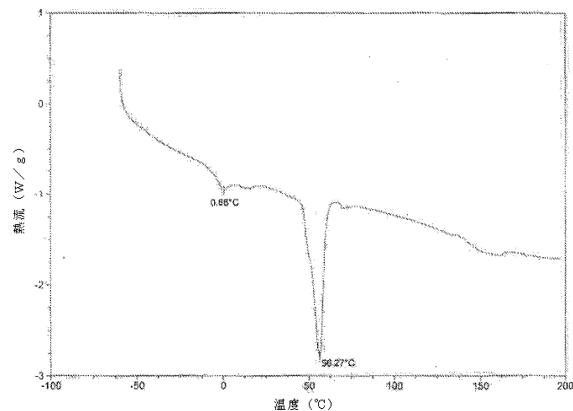


図3

【図4】

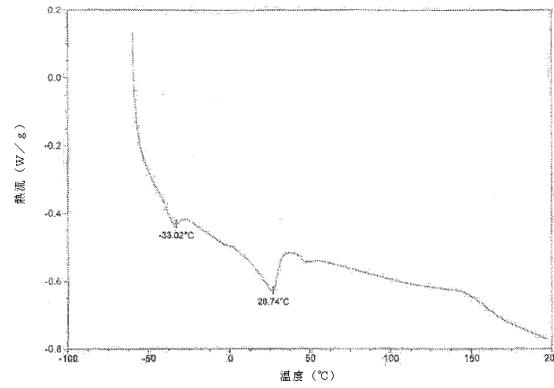


図4

【図5】

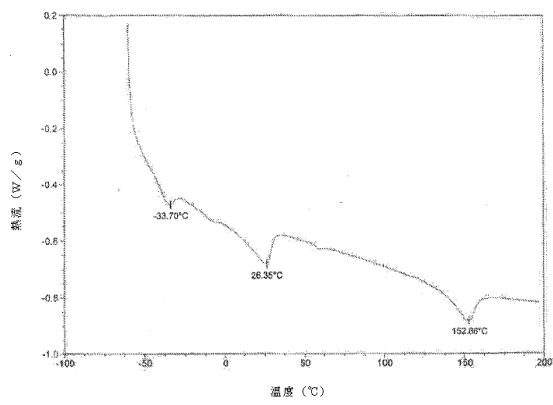


図5

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 バージェス, スティーブン・ダブリュ
アメリカ合衆国、アラバマ・35043、チャルシー、トウェルブ・オーツ・サークル・150

(72)発明者 リー, シエンロン
アメリカ合衆国、アラバマ・35226、バーミンガム、キャッスルヒル・ドライブ・196

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献 特表2014-516969 (JP, A)
特開平01-274830 (JP, A)
特表昭62-502891 (JP, A)
特開平03-127731 (JP, A)
特表2003-503440 (JP, A)
特開昭58-152812 (JP, A)
国際公開第2008/029909 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 47 / 24
A 6 1 K 9 / 08
A 6 1 K 47 / 12
A 6 1 K 47 / 14
A 6 1 K 31 / 12
A 6 1 P 43 / 00
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)