

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6474352号
(P6474352)

(45) 発行日 平成31年2月27日 (2019. 2. 27)

(24) 登録日 平成31年2月8日 (2019. 2. 8)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 45/00 (2006. 01) A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 29/00 (2006. 01) A 6 1 P 29/00
A 6 1 K 47/44 (2017. 01) A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 47/10 (2006. 01) A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/14 (2006. 01) A 6 1 K 47/14

請求項の数 20 (全 90 頁)

(21) 出願番号	特願2015-555630 (P2015-555630)	(73) 特許権者	515192346
(86) (22) 出願日	平成26年1月14日 (2014. 1. 14)		インファースト ヘルスケア リミテッド
(65) 公表番号	特表2016-506941 (P2016-506941A)		イギリス国, ロンドン ダブリューシー2
(43) 公表日	平成28年3月7日 (2016. 3. 7)		アール 1 ビーエイチ, 2 6 5 ストランド
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/050627	(74) 代理人	100114775
(87) 国際公開番号	W02014/117999		弁理士 高岡 亮一
(87) 国際公開日	平成26年8月7日 (2014. 8. 7)	(74) 代理人	100121511
審査請求日	平成29年1月12日 (2017. 1. 12)		弁理士 小田 直
(31) 優先権主張番号	61/752, 309	(74) 代理人	100202751
(32) 優先日	平成25年2月4日 (2013. 2. 4)		弁理士 岩堀 明代
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100191086
			弁理士 高橋 香元

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 慢性炎症及び炎症性疾患を治療する組成物と方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬組成物であって、

a) 抗炎症活性を有する治療化合物と、

b) 前記医薬組成物の 3 0 重量%～9 5 重量%の薬学的に許容可能なアジュバントであって、前記薬学的に許容可能なアジュバントは疎水性脂質であり、前記薬学的に許容可能なアジュバントは前記医薬組成物の少なくとも 3 0 重量%のハードファットを含む、薬学的に許容可能なアジュバントと、
 を含む、

乳化剤も親水性溶媒も含まず、

1 5 °C 以下の温度で固体となるように製剤化されており、且つ 2 5 °C 以上の融点を有する、

医薬組成物。

【請求項 2】

前記治療化合物は、非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D)、P P A R γ アゴニスト、核受容体結合剤、抗高脂血症剤、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記ハードファットはトリグリセリドを含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記トリグリセリドは、 $41^{\circ}\text{C} \sim 45^{\circ}\text{C}$ の融点を有する飽和 $\text{C}_{10} \sim \text{C}_{18}$ トリグリセリドの混合物を含む、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記ハードファットは、前記医薬組成物の30重量%～50重量%または前記医薬組成物の35重量%～45重量%の量である、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記薬学的に許容可能なアジュバントは、モノグリセリドをさらに含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記モノグリセリドはグリセリルモノリノレートを含む、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記薬学的に許容可能なアジュバントは、ジグリセリド、トリグリセリド、またはそれらの任意の組み合わせをさらに含む、請求項6または7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

薬学的に許容可能な溶媒をさらに含み、前記薬学的に許容可能な溶媒は前記医薬組成物の1重量%～50重量%の量であり、前記薬学的に許容可能な溶媒は、薬学的に許容可能なポリプロピレングリコール（PPG）ポリマー、薬学的に許容可能なポリエチレングリコール（PEG）ポリマー、またはそれらの任意の組み合わせである、請求項1～8のい

【請求項10】

前記PEGポリマーは、液体のPEGポリマーである、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記薬学的に許容可能なPEGポリマーは $2,000\text{ g/mol}$ 未満である、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記液体のPEGポリマーは、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG500、PEG600、PEG700、PEG800、PEG900、PEG1000、またはそれらの組み合わせである、請求項10または11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記PPGポリマーは、液体のPPGポリマーである、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記薬学的に許容可能なPPGポリマーは $2,000\text{ g/mol}$ 未満である、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記液体のPPGポリマーは、PPG100、PPG200、PPG300、PPG400、PPG500、PPG600、PPG700、PPG800、PPG900、PPG1000、またはそれらの組み合わせである、請求項13または14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記薬学的に許容可能な溶媒は、前記医薬組成物の4重量%～30重量%、前記医薬組成物の6重量%～20重量%、前記医薬組成物の8重量%～15重量%、前記医薬組成物の7重量%～13重量%、前記医薬組成物の8重量%～12重量%、または前記医薬組成物の9重量%～11重量%の量である、請求項9～15のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記乳化剤は、界面活性剤、多糖類、レクチン、およびリン脂質である、請求項1～16のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

慢性炎症の治療における使用のための請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記慢性炎症が、組織炎症、全身性炎症、自己免疫疾患または非自己免疫疾患である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記慢性炎症が、関節炎、筋疾患、血管炎、皮膚疾患、胃腸障害、心臓血管疾患、癌、薬理学的誘導炎症、感染症、組織もしくは器官の損傷、移植拒絶反応、移植片対宿主病、T h 1 媒介炎症性疾患、または慢性神経性炎症に付随する、請求項 18 に記載の医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本一部継続出願は、米国特許法第 120 条に基づき 2012 年 2 月 3 日に出願の一部継続出願である米国特許出願第 13/365,824 号の優先権を主張する。この米国特許出願は、2011 年 10 月 31 日に国際出願第 PCT/GB2011/052115 号の優先権を主張し、また、この国際出願は、2010 年 10 月 29 日に国際出願第 GB1018289.7 号の優先権を主張している。さらに、本一部継続出願は、2012 年 2 月 3 日に国際出願第 13/365,828 号、ならびに 2011 年 8 月 10 日に国際出願第 GB1113730.4 号、2011 年 8 月 10 日に国際出願の同 GB1113729.6 号、2011 年 8 月 10 日に国際出願の同 GB1113728.8 号、及び 2011 年 2 月 4 日に国際出願の同 GB1101937.9 号の優先権を主張する。これらの特許出願のそれぞれは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

20

【背景技術】**【0002】**

炎症は、例えば、細胞に対する病原体、感染、刺激物、又は損傷などの有害な刺激に反応した免疫系の活性化が関与している。獲得免疫がそれぞれの病原体に特異的であるのと比べて、ありふれた反応としての炎症は、自然免疫の機序によるものである。炎症は急性と慢性に分類できる。一般的に言って、急性炎症は顆粒球により媒介され、慢性炎症は単球やリンパ球などの単核細胞により媒介される。

30

【0003】

急性炎症は、組織の統合性を維持し、組織の修復に関与することにより有害な刺激を取り除くための身体の初期防御反応である。初期防御反応は、傷害や疾患に対する身体の自然防御系の一部であり、急性炎症がない場合には、創傷や感染は治癒されることなく、組織の進行性破壊により生物体の生存が脅かされることになるであろう。

【0004】

急性炎症の過程は、全ての組織中に既に存在する細胞、主にマクロファージ、樹状細胞、組織球、クッパー細胞、マスト細胞、血管内皮細胞、及び血管平滑筋細胞によって開始される。有害な刺激の発生時に、これらの細胞は活性化され、例えば、炎症性サイトカイン、炎症性プロスタグランジン、ロイコトリエン、ヒスタミン、セロトニン、中性プロテアーゼ、ブラジキニン、及び一酸化窒素などの炎症媒介及び感作分子を放出する。これらの炎症分子は局在血管系、免疫系、及び損傷組織部位の細胞及び無細胞成分に関連する一連の複雑な生物学的イベントを調節して、炎症反応を拡大し、十分に発達させる。これらのイベントは急性炎症反応の原因であり、典型的には、1) 組織中への血流を増加させ、それにより、この部位意外に拡大可能な紅斑（発赤と温感）を起こす（発赤応答）血管拡張；2) 組織中への血漿漏出を増やし、それにより、浮腫（腫れ）を起こす血管透過性；3) 過敏症と疼痛を引き起こす特定の感覚神経の興奮のしやすさを変更；4) 例えば、物質 P（SP）及びカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）等の神経ペプチド、プロ

40

50

スタグランジン、ならびにグルタマート等のアミノ酸などの炎症誘導分子の末梢神経終末からの放出を刺激；及び5）白血球、主として顆粒球の血管から組織への移動の増加、を特徴とする。急性炎症反応は、一定の刺激が持続されることが必要で、また、必要でなくなった場合、能動的に終結しなければならない。従って、急性炎症は有害刺激が除去されるとすぐに終わる。

【0005】

しかし、激しく長期にわたる有害刺激は、慢性炎症反応を起こし、これが組織損傷の部位に存在する細胞型の漸進的な変化に繋がる。慢性炎症は、炎症性のプロセスに由来して同時に起こる組織破壊と治癒として特徴付けることができ、最終結果として修復の媒介ではなく損傷の誘発を伴う。従って、慢性炎症は疾病である。炎症反応は身体のどこでも起こりうるので、慢性炎症は、広範囲の無関係に見える障害の病態生理学に結びつけられてきたが、背後には大きな、かつ、様々なヒト疾患群が存在している。例えば、慢性炎症は、心臓血管疾患、癌、アレルギー、肥満症、糖尿病、消化器系疾患、変性疾患、自己免疫障害、及びアルツハイマー病まで非常に多岐にわたる疾患に関与している。

10

【0006】

慢性炎症を治療しようとする試みは、限られた成果しか得られていない。これは、慢性炎症の病因が、重複機序を介して炎症を誘発するように見える種々の炎症誘導分子ならびに数多くの炎症媒介及び感作分子にも基づく複雑な反応であるという事実の一部起因している。加えて、多くの抗炎症薬は、炎症性分子の遮断の他に、内在性抗炎症分子を放出する調節ループも抑制する。例えば、NSAIDは、アラキドン酸のプロスタグランジンとロイコトリエンへの変換を触媒する重要な酵素であるシクロオキシゲナーゼの酵素活性を抑えることにより炎症を低減する。従って、NSAIDは全てのプロスタグランジンの合成を停止することにより炎症を減らす。しかし、NSAIDが炎症性プロスタグランジンの合成を停止するのみでなく、これらの化合物が抗炎症プロスタグランジンの合成も同様に停止する。従って、NSAIDが内在性抗炎症反応を停止させ、場合によっては、慢性炎症を長引かせることもあるために、限られた成果しか得られなかった。従って、慢性炎症の治療のために、炎症促進反応を抑制する化合物、組成物、使用、及び方法が強く望まれる。

20

【0007】

本明細書は、慢性炎症に罹患した個体を治療する医薬組成物及び方法を開示する。本明細書で開示する医薬組成物は実質的に脂質送達システムであり、抗炎症活性を有する治療化合物を、より効果的に炎症促進反応を抑制するように送達することを可能とする。最終成果は、慢性炎症の改善療法である。

30

【発明の概要】

【0008】

本明細書のいくつかの態様は、治療化合物と薬学的に許容可能なアジュバントとを含む医薬組成物を開示する。治療化合物は、抗炎症活性を有することができる。本明細書の他の態様は、本明細書で開示される治療化合物と、薬学的に許容可能な溶媒と、薬学的に許容可能なアジュバントとを含む医薬組成物を開示する。他の態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、薬学的に許容可能な安定化剤をさらに含む。

40

【0009】

本明細書の他の態様は、医薬組成物を調製する方法を開示し、その方法は、医薬組成物の形成を可能とする条件下で、治療化合物を薬学的に許容可能なアジュバントに接触させる工程を含む。本明細書の他の態様は、医薬組成物を調製する方法を開示し、その方法は、a) 治療化合物を薬学的に許容可能な溶媒に溶解することを可能とする条件下で、薬学的に許容可能な溶媒を治療化合物に接触させることにより溶液を形成する工程であって、治療化合物が抗炎症活性を有する工程と、b) 工程(a)で形成された溶液を、医薬組成物の形成を可能とする条件下で、薬学的に許容可能なアジュバントに接触させる工程とを含む。他の態様では、本明細書で開示される調製方法は、c) 医薬組成物から薬学的に許容可能な溶媒を除去する工程をさらに含む。

50

【0010】

本明細書の別の態様は、医薬組成物を開示し、その医薬組成物は、医薬組成物の形成を可能とする条件下で治療化合物を薬学的に許容可能なアジュバントに接触させる工程を含む方法により製造される。本明細書の他の態様は、医薬組成物を開示し、その医薬組成物は、a) 治療化合物が薬学的に許容可能な溶媒に溶解することを可能とする条件下で、薬学的に許容可能な溶媒を治療化合物に接触させることにより溶液を形成する工程であって、治療化合物が抗炎症活性を有する工程と、b) 工程(a)で形成された溶液を、医薬組成物の形成を可能とする条件下で、薬学的に許容可能なアジュバントに接触させる工程を含む方法により製造される。他の態様では、本明細書で開示される医薬組成物の製造方法は、c) 医薬組成物から前記薬学的に許容可能な溶媒を除去する工程をさらに含む。

10

【0011】

本明細書の他の態様は、慢性炎症の個体を治療する方法を開示し、その方法は、本明細書で開示される医薬組成物を、それを必要とする個体に投与する工程を含み、投与は慢性炎症に関連した症状の低減をもたらす、それによってその個体を治療する。

【0012】

本明細書の他の態様は、慢性炎症の治療用の薬物の製造における本明細書で開示される医薬組成物の使用を開示する。

【0013】

本明細書の他の態様は、慢性炎症の治療のための、本明細書で開示される医薬組成物の使用を開示する。

20

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】インフルエンザA/P R/8/34の致死の負荷に対する生存率に与える本明細書で開示される医薬組成物の効果を示す図である。イブuproフェン335 μ g = A群；対照 経口 = B群；及びイブuproフェン335 μ g o/e 経口 (BC1054) = C群。

【図2】生存マウスの肺中のTh2サイトカインのインビボレベルに与える本明細書で開示される医薬組成物の効果を示す図である。図2Aは、IL-10のインビボレベルに与える本明細書で開示される医薬組成物の効果に関するグラフを示し、図2Bは、IL-4のインビボレベルに与える本明細書で開示される医薬組成物の効果に関するグラフを示す。BC1054 経口 = A群；ビヒクル 経口 = B群；及びBC1054 脂質 経口 = C群。

30

【図3】生存マウスの肺中のTh2サイトカインのインビボレベルに与える本明細書で開示される医薬組成物の効果を示す図である。図3Aは、IL-10のインビボレベルに与える本明細書で開示される医薬組成物の効果に関するグラフを示し、図3Bは、TNF α のインビボレベルに与える本明細書で開示される医薬組成物の効果に関するグラフを示す。図3Cは、IFN- γ のインビボレベルに与える本明細書で開示される医薬組成物の効果に関するグラフを示す。BC1054 経口 = A群；ビヒクル 経口 = B群；及びBC1054 脂質 経口 = C群。

【図4】 α -コラーゲン抗体誘導関節炎 (ACAI) マウスモデルを使った、関節炎に与える本明細書で開示の医薬組成物の効果を示す図である。PBS = A群；エンブレル = B群；ビヒクルメチルセルロース = C群；40 mg/kg 親薬物 = D群；BC1054 ビヒクル = E群；BC1054 20 mg/kg = F群；及びBC1054 30 mg/kg = G群。

40

【発明を実施するための形態】

【0015】

本明細書の一部の態様では、組成物を開示する。本明細書で開示の組成物は、通常、薬学的に許容可能な組成物として投与される。本明細書で開示される場合、「薬学的に許容可能な」という用語は、個体に投与されたときに、有害反応、アレルギー反応、又はその他の不都合な、もしくは望ましくない反応を生じない分子実体又は組成物を意味する。本明細書で開示される場合、「薬学的に許容可能な組成物」という用語は「医薬組成物」と

50

同義であり、治療に有効な濃度の有効成分（例えば、本明細書で開示される治療化合物のいずれか）を意味する。本明細書で開示される医薬組成物は、医学的及び獣医学的用途において有用である。医薬組成物は、単独で個体に投与してもよく、あるいは、他の補足的な有効成分、試薬、薬剤、又はホルモンと組合せて投与してもよい。

【0016】

本明細書で開示される医薬組成物は、有効成分を処理して薬学的に許容可能な組成物にすることを促進する、薬学的に許容可能なキャリアを任意で含むことができる。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能なキャリア」という用語は「薬学的キャリア」と同義であり、投与された場合に長期的又は永続的な有害作用を実質的に有さない任意のキャリアを意味し、「薬学的に許容可能なビヒクル、安定化剤、希釈剤、添加剤、補助剤、又は賦形剤」などの用語を包含する。一般的にそのようなキャリアは、活性化合物と混合されるか、又は活性化合物を希釈もしくは封入可能であり、固形、半固形、又は液体試薬であってよい。有効成分は溶解するか、又は所望のキャリアもしくは希釈剤中の懸濁物として送達できることが理解されよう。例えば、水、食塩水、グリシン、ヒアルロン酸などの水性媒体；例えば、マンニトール、ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、グルコース、ショ糖、炭酸マグネシウムなどの固体キャリア；溶媒；分散媒；コーティング；抗菌剤及び抗真菌剤；等張性剤及び吸収遅延剤；又はその他の不活性成分を含む種々の薬学的に許容可能なキャリアのいずれかを使用できるがこれらに限定されない。薬学的に許容可能なキャリアの選択は投与方法によって変わる場合もある。薬学的に許容可能ないずれのキャリアも、有効成分と不適合でない限り、薬学的に許容可能な組成物中でのその使用が意図されている。このような医薬キャリアの特定の使用の非限定的な例は、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Howard C. Ansel et al., eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7th ed. 1999)；REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20th ed. 2000)；Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Joel G. Hardman et al., eds., McGraw-Hill Professional, 10th ed. 2001)；and Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C. Rowe et al., APhA Publications, 4th edition 2003)で見出すことができる。これらのプロトコルはルーチンの手順であって、そのいずれの修正も当業者の技量及び本明細書の教示の範囲内に十分含まれる。

【0017】

本明細書で開示される医薬組成物は、任意選択で、他の薬学的に許容可能な成分（あるいは医薬成分）を含むことができ、これらの成分としては、緩衝剤、保存剤、張度調節剤、塩、抗酸化剤、浸透圧調節剤、生理的物質、薬理学的物質、増量剤、乳化剤、湿潤剤、甘味料もしくは香料等が挙げられるが、これらに限定されない。得られる調製物が薬学的に許容可能なものとなることを条件として、様々な緩衝剤及びpH調節手段を使用して、本明細書で開示される医薬組成物を調製できる。このような緩衝剤としては、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、中性緩衝食塩水、リン酸緩衝食塩水、及びホウ酸緩衝液が挙げられるが、これらに限定されない。組成物のpHを調節するために、必要に応じて、酸又は塩基を使用できることが理解されよう。薬学的に許容可能な抗酸化剤としては、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチルヒドロキシアニソール、及びブチルヒドロキシトルエンが挙げられるが、これらに限定されない。有用な保存剤としては、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、安定化オキシクロロ組成物、及びキレート剤（例えば、DTPA又はDTPAビスアミド、カルシウムDTPA、及びCaNaDTPAビスア

10

20

30

40

50

ミドなど)が挙げられるが、これらに限定されない。医薬組成物において有用な張度調節剤としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウムなどの塩、マンニトール又はグリセリン、及びその他の薬学的に許容可能な張度調節剤が挙げられるが、これらに限定されない。医薬組成物は塩として提供することができ、限定されないが、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸などを含む多様な酸を使って形成することができる。塩は、対応する遊離塩基型と比較して、水性溶媒又はその他のプロトン性溶媒への可溶性がより高い傾向がある。薬理学の分野で既知のこれらの物質及び他の物質を医薬組成物に含めることができることが理解されよう。

【0018】

一実施形態において、本明細書で開示される医薬組成物は、抗炎症活性を有する治療化合物と、薬学的に許容可能なアジュバントとを含む。別の実施形態では、本明細書で開示される医薬組成物は、抗炎症活性を有する治療化合物と、薬学的に許容可能な溶媒と、薬学的に許容可能なアジュバントとを含む。この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、薬学的に許容可能な安定化剤をさらに含むことができる。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、薬学的に許容可能なキャリアもしくは薬学的に許容可能な成分、又は、薬学的に許容可能なキャリアと薬学的に許容可能な成分の両方をさらに含むことができる。

【0019】

本明細書のいくつかの態様の一部では、治療化合物を開示する。治療化合物は、疾患の診断、治癒、緩和、治療、もしくは予防において、薬理活性もしくはその他の直接的な作用を提供する、又は、ヒトもしくは動物の身体の構造もしくはいずれかの機能に影響を及ぼす化合物である。本明細書で開示される治療化合物は、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は塩の溶媒和物、例えば塩酸塩の形態で使用できる。加えて、本明細書で開示される治療化合物は、ラセミ体として、又は個々のエナンチオマー（R-又はS-エナンチオマーを含む）として提供できる。従って、本明細書で開示される治療化合物は、治療化合物のR-エナンチオマーのみ、S-エナンチオマーのみ、又はR-エナンチオマーとS-エナンチオマーの両方の組合せを含むことができる。本明細書で開示される治療化合物は、抗炎症活性を有することができる。

【0020】

一実施形態では、本明細書で開示される治療化合物は、炎症誘導分子のレベルを低減させることができる抗炎症活性を有する。この実施形態の一態様では、本明細書で開示される治療化合物は、物質P（SP）、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）、グルタマート、又はこれらの組合せのレベルを低減させることができる抗炎症活性を有する。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、感覚神経から放出されるSP、CGRP、グルタマート、又はこれらの組み合わせのレベルを、例えば、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%低減させることができる抗炎症活性を有する。この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、感覚神経から放出されるSP、CGRP、グルタマート、又はこれらの組合せのレベルを、例えば、約10%～約100%、約20%～約100%、約30%～約100%、約40%～約100%、約50%～約100%、約60%～約100%、約70%～約100%、約80%～約100%、約10%～約90%、約20%～約90%、約30%～約90%、約40%～約90%、約50%～約90%、約60%～約90%、約70%～約90%、約10%～約80%、約20%～約80%、約30%～約80%、約40%～約80%、約50%～約80%、又は約60%～約80%、約10%～約70%、約20%～約70%、約30%～約70%、約40%～約70%、又は約50%～約70%の範囲で低減させることができる抗炎症活性を有する。

【0021】

プロスタグランジンは、局所的炎症反応を媒介し、プロスタグランジン受容体に対する作用を通して全ての炎症性機能に関与し、また、走化性（マクロファージ、好中球、及び好酸球）、血管拡張及び痛覚過敏を含む炎症シグナル伝達を媒介する。しかし、PG媒介炎症反応は、自己制約的（炎症の消散）である。主たる消散因子は15dPGJ2と呼ばれるプロスタグランジンであり、これは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ（PPAR γ ）シグナル伝達の内在性アゴニストである。PPAR γ シグナル伝達経路は、1）マクロファージM1細胞のアポトーシスを誘導し、それによりTh1炎症性サイトカインのレベルを低下させ、2）単球のマクロファージM2細胞への分化を促進する。マクロファージM2細胞はTh2抗炎症性サイトカインを産生し放出する。

【0022】

一実施形態では、本明細書で開示される治療化合物は、炎症誘発プロスタグランジンのレベルを低減させることができる抗炎症活性を有する。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、感覚神経から放出される炎症誘発プロスタグランジンのレベルを、例えば、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%低減させることができる抗炎症活性を有する。この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、感覚神経から放出される炎症誘発プロスタグランジンのレベルを、例えば、約10%～約100%、約20%～約100%、約30%～約100%、約40%～約100%、約50%～約100%、約60%～約100%、約70%～約100%、約80%～約100%、約10%～約90%、約20%～約90%、約30%～約90%、約40%～約90%、約50%～約90%、約60%～約90%、約70%～約90%、約10%～約80%、約20%～約80%、約30%～約80%、約40%～約80%、約50%～約80%、又は約60%～約80%、約10%～約70%、約20%～約70%、約30%～約70%、約40%～約70%、又は約50%～約70%の範囲で低減させることができる抗炎症活性を有する。

【0023】

別の実施形態では、本明細書で開示される治療化合物は、15dPGJ2と実質的に同様の抗炎症活性を有する。この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される治療化合物は、15dPGJ2に対して観察される活性の、例えば、少なくとも5%、少なくとも15%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%の抗炎症活性を有する。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、15dPGJ2に対して観察される活性の、例えば、約5%～約100%、約50%～約100%、約60%～約100%、約70%～約100%、約80%～約100%、約25%～約90%、約50%～約90%、約60%～約90%、約70%～約90%、約80%～約90%、約25%～約80%、約50%～約80%、約60%～約80%、約70%～約80%、約25%～約70%、約50%～約70%、約25%～約60%、約50%～約60%、又は約25%～約50%の範囲の抗炎症活性を有する。

【0024】

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）は、遺伝子の発現を調節する転写因子として機能する核受容体タンパク質のグループに属する。全てのPPARはレチノイドX受容体（RXR）とヘテロダイマーを形成し、ペルオキシソーム増殖因子ホルモン応答エレメント（PPRE）と呼ばれる、標的遺伝子のDNA上の特異的領域に結合することが知られている。PPARは、高等生物の細胞分化、発生、及び代謝（炭水化物、脂質、タンパク質）ならびに腫瘍形成の制御において重要な役割を果たす。このファミリーには、PPAR α 、PPAR γ 、及びPPAR δ （PPAR β としても知られる）という3つのメンバーが含まれる。PPAR α は、肝臓、腎臓、心臓、筋肉、脂肪組織、その他の

10

20

30

40

50

組織において発現する。PPAR δ は多くの組織において発現するが、脳、脂肪組織、及び皮膚において発現が顕著である。PPAR γ は3つの選択的スプライシング型を含み、その各々が異なる発現パターンを有する。PPAR γ 1は、心臓、筋肉、結腸、腎臓、膵臓、及び脾臓を含む実質的に全ての組織において発現する。PPAR γ 2は主に脂肪組織において発現する。PPAR γ 3はマクロファージ、大腸、及び白色脂肪組織において発現する。PPARの内在性リガンドには遊離の脂肪酸及びエイコサノイドが含まれる。PPAR γ はPGJ2（プロスタグランジン）によって活性化され、PPAR α はロイコトリエンB4によって活性化される。

【0025】

一実施形態では、本明細書で開示される治療化合物は、PPARシグナル伝達経路を刺激することができる抗炎症活性を有する。このような治療化合物としては選択的PPARパンアゴニストが含まれる。別の実施形態では、本明細書で開示される治療化合物は、PPARの内の1つ又は2つのシグナル伝達経路を刺激することができる抗炎症活性を有する。このような治療化合物としては選択的PPARアゴニストが含まれる。

【0026】

別の実施形態では、本明細書で開示される治療化合物は、PPAR α シグナル伝達経路を刺激することができる抗炎症活性を有する。この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される治療化合物は、PPAR α シグナル伝達経路を、例えば、少なくとも5%、少なくとも15%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、又は少なくとも90%刺激する。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、PPAR α シグナル伝達経路を、例えば、約5%～約100%、約50%～約100%、約60%～約100%、約70%～約100%、約80%～約100%、約25%～約90%、約50%～約90%、約60%～約90%、約70%～約90%、約80%～約90%、約25%～約80%、約50%～約80%、約60%～約80%、約70%～約80%、約25%～約70%、約50%～約70%、約25%～約60%、約50%～約60%、又は約25%～約50%の範囲で刺激する。

【0027】

別の実施形態では、本明細書で開示される治療化合物は、PPAR δ シグナル伝達経路を刺激することができる抗炎症活性を有する。この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される治療化合物は、PPAR δ シグナル伝達経路を、例えば、少なくとも5%、少なくとも15%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、又は少なくとも90%刺激する。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、PPAR δ シグナル伝達経路を、例えば、約5%～約100%、約50%～約100%、約60%～約100%、約70%～約100%、約80%～約100%、約25%～約90%、約50%～約90%、約60%～約90%、約70%～約90%、約80%～約90%、約25%～約80%、約50%～約80%、約60%～約80%、約70%～約80%、約25%～約70%、約50%～約70%、約25%～約60%、約50%～約60%、又は約25%～約50%の範囲で刺激する。

【0028】

別の実施形態では、本明細書で開示される治療化合物は、PPAR γ シグナル伝達経路を刺激することができる抗炎症活性を有する。本明細書で開示される治療化合物は、PPAR γ の全てのアイソフォームに結合する能力を有していてもよく、又は、PPAR γ 1、PPAR γ 2、PPAR γ 3、もしくはこれらの内のいずれか2つの組合せに選択的に結合する能力を有していてもよい。この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される治療化合物は、PPAR γ シグナル伝達経路を、例えば、少なくとも5%、少なくとも15%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、又は少なくとも90%刺激する。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、PPAR γ シグナル伝達経路を、例えば、約5%～

約100%、約50%～約100%、約60%～約100%、約70%～約100%、約80%～約100%、約25%～約90%、約50%～約90%、約60%～約90%、約70%～約90%、約80%～約90%、約25%～約80%、約50%～約80%、約60%～約80%、約70%～約80%、約25%～約70%、約50%～約70%、約25%～約60%、約50%～約60%、又は約25%～約50%の範囲で刺激する。

【0029】

マクロファージは、活性化されて異なる表現型に分化し、これらの異なる表現型は、固有の細胞表面分子を発現し、別々のサイトカイン及びケモカインのセットを分泌する。古典的なM1表現型は、例えばインターロイキン6（IL-6）、IL-12、及びIL-23などのサイトカインにより誘導される炎症促進性Th1応答を支援し、別のM2表現型は、通常、IL-10により誘導される抗炎症性プロセスを支援する。M2細胞は、刺激のタイプ及びその後の表面分子とサイトカインの発現に基づいて、M2a、M2b、及びM2cというサブセットにさらに分類できる。

10

【0030】

さらに別の実施形態では、本明細書で開示される治療化合物は、M1からM2への炎症消散性の表現型変化を促進することができる抗炎症活性を有する。この実施形態の一態様では、本明細書で開示される治療化合物は、マクロファージM1細胞のアポトーシスを誘導することができる抗炎症活性を有する。この実施形態の別の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、マクロファージM2細胞の分化を促進することができる抗炎症活性を有する。この実施形態のさらに別の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、マクロファージM1細胞のアポトーシスを誘導し、マクロファージM2細胞の分化を促進させることができる抗炎症活性を有する。

20

【0031】

さらに別の実施形態では、本明細書で開示される治療化合物は、Th1及びTh2サイトカインを調節することができる抗炎症活性を有する。この実施形態の一態様では、本明細書で開示される治療化合物は、Th1細胞から放出されるインターフェロン・ガンマ（IFN γ ）、腫瘍壊死因子アルファ（TNF α ）、インターロイキン12（IL-12）、又はこれらの組合せのレベルを低減させることができる抗炎症活性を有する。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、Th1細胞から放出されるIFN γ 、TNF α 、IL-12、又はこれらの組合せのレベルを、例えば、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、又は少なくとも90%低減させることができる抗炎症活性を有する。この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、Th1細胞から放出されるIFN γ 、TNF α 、IL-12、又はこれらの組合せのレベルを、例えば、約5%～約100%、約10%～約100%、約20%～約100%、約30%～約100%、約40%～約100%、約50%～約100%、約60%～約100%、約70%～約100%、約80%～約100%、約10%～約90%、約20%～約90%、約30%～約90%、約40%～約90%、約50%～約90%、約60%～約90%、約70%～約90%、約10%～約80%、約20%～約80%、約30%～約80%、約40%～約80%、約50%～約80%、又は約60%～約80%、約10%～約70%、約20%～約70%、約30%～約70%、約40%～約70%、又は約50%～約70%の範囲で低減させることができる抗炎症活性を有する。

30

40

【0032】

この実施形態の別の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、Th2細胞から放出されるIL-10のレベルを増加させることができる抗炎症活性を有する。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、Th2細胞から放出されるIL-10のレベルを、例えば、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%

50

、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%増加させることができる抗炎症活性を有する。この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、Th2細胞から放出されるIL-10のレベルを、例えば、約5%～約100%、約10%～約100%、約20%～約100%、約30%～約100%、約40%～約100%、約50%～約100%、約60%～約100%、約70%～約100%、約80%～約100%、約10%～約90%、約20%～約90%、約30%～約90%、約40%～約90%、約50%～約90%、約60%～約90%、約70%～約90%、約10%～約80%、約20%～約80%、約30%～約80%、約40%～約80%、約50%～約80%、又は約60%～約80%、約10%～約70%、約20%～約70%、約30%～約70%、約40%～約70%、又は約50%～約70%の範囲で増加させることができる抗炎症活性を有する。

10

【0033】

この実施形態の別の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、Th1細胞から放出されるIFN γ 、TNF α 、IL-12、又はこれらの組合せのレベルを低減させ、Th2細胞から放出されるIL-10のレベルを増加させることができる抗炎症活性を有する。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、Th1細胞から放出されるIFN γ 、TNF α 、IL-12、又はこれらの組合せのレベルを、例えば、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%低減させることができ、また、Th2細胞から放出されるIL-10のレベルを、例えば、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%増加させることができる抗炎症活性を有する。この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、Th1細胞から放出されるIFN γ 、TNF α 、IL-12、又はこれらの組合せのレベルを、例えば、約5%～約100%、約10%～約100%、約20%～約100%、約30%～約100%、約40%～約100%、約50%～約100%、約60%～約100%、約70%～約100%、約80%～約100%、約10%～約90%、約20%～約90%、約30%～約90%、約40%～約90%、約50%～約90%、約60%～約90%、約70%～約90%、約10%～約80%、約20%～約80%、約30%～約80%、約40%～約80%、約50%～約80%、又は約60%～約80%、約10%～約70%、約20%～約70%、約30%～約70%、約40%～約70%、又は約50%～約70%の範囲で低減させることができ、Th2細胞から放出されるIL-10のレベルを、例えば、約10%～約100%、約20%～約100%、約30%～約100%、約40%～約100%、約50%～約100%、約60%～約100%、約70%～約100%、約80%～約100%、約10%～約90%、約20%～約90%、約30%～約90%、約40%～約90%、約50%～約90%、約60%～約90%、約70%～約90%、約10%～約80%、約20%～約80%、約30%～約80%、約40%～約80%、約50%～約80%、又は約60%～約80%、約10%～約70%、約20%～約70%、約30%～約70%、約40%～約70%、又は約50%～約70%の範囲で増加させることができる抗炎症活性を有する。

20

30

40

【0034】

本明細書で開示される治療化合物は、有機溶媒に可溶性であることを示すlog P値を有し得る。本明細書で使用される場合、「log P値」という用語は、化合物についての分配係数(P)の対数(底10)を表し、親油性の尺度である。通常、Pは、平衡状態に

50

ある2種の非混和性溶媒の混合物の2相における非イオン化合物の濃度の比として定義される。すなわち、 $\log P = \log 10(P)$ であって、 $P = [\text{非混和性溶媒1中の溶質}] / [\text{非混和性溶媒2中の溶質}]$ である。有機相及び水相に関しては、所与の水性及び有機溶媒の対について化合物の $\log P$ 値は一定であり、その値は、例えば、振盪フラスコアッセイ、HPLCアッセイ、及び2つの非混和性電解質溶液の界面（ITIES）アッセイを含む、当業者に既知のいくつかの相分配法の内の1種によって経験的に決定することができる。

【0035】

この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される治療化合物は、その化合物が有機溶媒に実質的に可溶性であることを示す $\log P$ 値を有することができる。この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される治療化合物は、その化合物が、例えば有機溶媒に少なくとも50%可溶性である、有機溶媒に少なくとも60%可溶性である、有機溶媒に少なくとも70%可溶性である、有機溶媒に少なくとも80%可溶性である、又は有機溶媒に少なくとも90%可溶性であることを示す $\log P$ 値を有することができる。この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される治療化合物は、その化合物が、例えば有機溶媒に約50%～約100%可溶性である、有機溶媒に約60%～約100%可溶性である、有機溶媒に約70%～約100%可溶性である、有機溶媒に約80%～約100%可溶性である、又は有機溶媒に約90%～約100%可溶性であることを示す $\log P$ 値を有することができる。

【0036】

この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される治療化合物は、例えば、1.1を超える、1.2を超える、1.4を超える、1.6を超える、1.8を超える、2.0を超える、2.2を超える、2.4を超える、2.6を超える、2.8を超える、3.0を超える、3.2を超える、3.4を超える、又は3.6を超える $\log P$ 値を有することができる。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、例えば、1.8～4.0、2.0～4.0、2.1～4.0、2.2～4.0、又は2.3～4.0、2.4～4.0、2.5～4.0、2.6～4.0、又は2.8～4.0の範囲の $\log P$ 値を有することができる。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、例えば、3.0～4.0、3.1～4.0、3.2～4.0、3.3～4.0、3.4～4.0、3.5～4.0、又は3.6～4.0の範囲の $\log P$ 値を有することができる。この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、例えば、2.0～2.5、2.0～2.7、2.0～3.0、又は2.2～2.5の範囲の $\log P$ 値を有することができる。

【0037】

本明細書で開示される治療化合物は、疎水性の極性表面積を有することができる。本明細書で使用される場合、「極性表面積」という用語は、化合物の構造中の全ての極性原子の表面合計を表し、疎水性の尺度である。通常は、これらの極性原子には、例えば、酸素、窒素、及びそれらの結合水素が含まれる。この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される治療化合物は、例えば、8.0 nm²未満、7.0 nm²未満、6.0 nm²未満、5.0 nm²未満、4.0 nm²未満、又は3.0 nm²未満の極性表面積を有することができる。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、例えば、3.0 nm²～6.5 nm²、3.0 nm²～6.0 nm²、3.0 nm²～5.5 nm²、3.0 nm²～5.0 nm²、3.0 nm²～4.5 nm²、3.5 nm²～6.5 nm²、3.5 nm²～6.0 nm²、3.5 nm²～5.5 nm²、3.5 nm²～5.0 nm²、3.5 nm²～4.5 nm²、4.0 nm²～6.5 nm²、4.0 nm²～6.0 nm²、4.0 nm²～5.5 nm²、又は4.0 nm²～5.0 nm²、4.0 nm²～4.5 nm²、又は4.5 nm²～5.5 nm²の範囲の極性表面積を有することができる。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される治療化合物は、例えば、2.0 nm²～6.5 nm²、2.0 nm²～6.0 nm²、2.0 nm²～5.5 nm²、2.0 nm²～5.0 nm²、2.0 nm²～4.5 nm²、2.5

$\text{nm}^2 \sim 6.5 \text{ nm}^2$ 、 $2.5 \text{ nm}^2 \sim 6.0 \text{ nm}^2$ 、 $2.5 \text{ nm}^2 \sim 5.5 \text{ nm}^2$ 、 $2.5 \text{ nm}^2 \sim 5.0 \text{ nm}^2$ 、又は $2.5 \text{ nm}^2 \sim 4.5 \text{ nm}^2$ の範囲の極性表面積を有することができる。

【0038】

本明細書で開示される治療化合物は、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）であってもよい。NSAIDは、鎮痛性、抗炎症性、及び解熱性を有する治療化合物の大きなグループに属する。NSAIDは、シクロオキシゲナーゼを遮断することにより炎症を低減させる。NSAIDとしては、アセクロフェナク、アセメタシン、アクタリット、アルコフェナク、アルミノプロフェン、アンフェナク、アロキシピリン、アミノフェナゾン、アントラフェニン、アスピリン、アザプロパゾン、ベノリラート、ベノキサプロフェン、ベンジダミン、ブチブフェン、セレコキシブ、クロルテノキサシン、サリチル酸コリン、クロメタシン、デクスケトプロフェン、ジクロフェナク、ジフルニサル、エモルファゾン、エピリゾール、エトドラク、エトリコキシブ、フェクロブゾン、フェルピナク、フェンブフェン、フェンクロフェナク、フルルビプロフェン、グラフェニン、サリチル酸ヒドロキシエチル、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、ラクチルフェネチジン、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、メチアジン酸、モフェブタゾン、モフェゾラク、ナブメトン、ナプロキセン、ニフェナゾン、ニフルミン酸、オキサメタシン、フェナセチン、ピペブゾン、プラノプロフェン、プロピフェナゾン、プロカゾン、プロチジン酸、ロフェコキシブ、サリチルアミド、サルサラート、スリンダク、スプロフェン、チアラミド、チノリジン、トルフェナム酸、バルデコキシブ、及びゾメピラックが挙げられるが、これらに限定されない。

【0039】

NSAIDは、その化学的構造又は作用機序に基づいて分類することができる。NSAIDの比限定的な例には、サリチル酸誘導体NSAID、p-アミノフェノール誘導体NSAID、プロピオン酸誘導体NSAID、酢酸誘導体NSAID、エノール酸誘導体NSAID、フェナム酸誘導体NSAID、非選択的シクロオキシゲナーゼ（COX）阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ1（COX1）阻害剤、及び選択的シクロオキシゲナーゼ2（COX2）阻害剤が含まれる。NSAIDはプロフェンであってもよい。適切なサリチル酸誘導体NSAIDの例としては、アセチルサリチル酸（アスピリン）、ジフルニサル、及びサルサラートが含まれるが、これらに限定されない。適切なp-アミノフェノール誘導体NSAIDの例としては、パラセタモール及びフェナセチンが含まれるが、これらに限定されない。適切なプロピオン酸誘導体NSAIDの例としては、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、デクスケトプロフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、プラノプロフェン、及びスプロフェンが含まれるが、これらに限定されない。適切な酢酸誘導体NSAIDの例としては、アセクロフェナク、アセメタシン、アクタリット、アルコフェナク、アンフェナク、クロメタシン、ジクロフェナク、エトドラク、フェルピナク、フェンクロフェナク、インドメタシン、ケトロラク、メチアジン酸、モフェゾラク、ナブメトン、ナプロキセン、オキサメタシン、スリンダク、及びゾメピラックが含まれるが、これらに限定されない。適切なエノール酸（オキシカム）誘導体NSAIDの例としては、ドロキシカム、イソキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、ピロキシカム、及びテノキシカムが含まれるが、これらに限定されない。適切なフェナム酸誘導体NSAIDの例としては、フルフェナム酸、メフェナム酸、メクロフェナム酸、及びトルフェナム酸が含まれるが、これらに限定されない。適切な選択的COX-2阻害剤の例としては、セレコキシブ、エトリコキシブ、フィロコキシブ、ルミラコキシブ、メロキシカム、パレコキシブ、ロフェコキシブ、及びバルデコキシブが含まれるが、これらに限定されない。

【0040】

本明細書で開示される治療化合物は、PPAR γ アゴニストであってもよい。適切なP

10

20

30

40

50

PAR γ アゴニストの例としては、ベンズブロマロン、カンナビジオール、シロスタゾール、クルクミン、デルタ（9）-テトラヒドロカンナビノール、グリチルレチン酸、インドメタシン、イルベサルタン、モナシン、ミコフェノール酸、レスベラトロール、6-ショウガオール、テルミサルタン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、及びトログリタゾンなどのチアゾリジンジオン、NSAID、ならびにフィブラートが含まれるが、これらに限定されない。他の適切なPPAR γ アゴニストは、米国特許出願公開第2011/0195993号、Masson and Caumont-Bertrand, PPAR Agonist Compounds, Preparation and Uses、に記述されており、この特許はその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0041】

10

本明細書で開示される治療化合物は、核受容体結合剤であってもよい。適切な核受容体結合剤の例としては、レチノイン酸受容体（RAR）結合剤、レチノイドX受容体（RXR）結合剤、肝臓X受容体（LXR）結合剤、及びビタミンD結合剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0042】

本明細書で開示される治療化合物は、抗高脂血症剤であってもよい。抗高脂血症剤（脂質低下剤としても知られる）にはいくつかの種類がある。それらはコレステロールプロファイルに対する影響及び有害作用の両方において異なる場合がある。例えば、あるものは低密度リポタンパク質（LDL）を低減させる一方で、他のものは高密度リポタンパク質（HDL）を優先的に増加させることができる。臨床的には、薬剤の選択は、個体のコレステロールプロファイル、個体の心血管リスク、及び／又は個体の肝臓と腎臓の機能に依存する。適切な抗高脂血症剤の例としては、フィブラート、スタチン、トコトリエノール、ナイアシン、胆汁酸封鎖剤（胆汁酸レジン）、コレステロール吸収阻害剤、腓リパーゼ阻害剤、及び交感神経刺激アミンが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0043】

本明細書で開示される治療化合物は、フィブラートであってもよい。フィブラートは、脂質レベル調節特性を有する両親媒性カルボン酸のクラスに属する。これらの治療化合物は一連の代謝障害のために使用される。一非限定的例は、抗高脂血症剤としての使用であり、使用した場合、例えば、トリグリセリドとLDLのレベルを低減させるとともにHDLのレベルを増加させることができる。適切なフィブラートの例としては、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、及びフェノフィブラートが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0044】

本明細書で開示される治療化合物は、スタチンであってもよい。スタチン（又はHMG-COA還元酵素阻害剤）は、肝臓のコレステロール生成において中心的役割を果たすHMG-COA還元酵素を阻害することによりLDL及び／又はコレステロールのレベルを低減させるために使用される治療化合物のクラスに属する。コレステロールの利用可能量の減少を補うために、肝臓LDL受容体の合成が増え、血液由来のLDL粒子の排出が増加する。適切なスタチンの例としては、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、及びシンバスタチンが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0045】

本明細書で開示される治療化合物は、トコトリエノールであってもよい。トコトリエノールは、HMG-COA還元酵素阻害剤の別のクラスに属し、これを使用して、肝臓LDL受容体の上方制御を誘導することにより、及び／又は血漿LDLレベルを減少させることにより、LDL及び／又はコレステロールのレベルを低減させることができる。適切なトコトリエノールの例としては、 γ -トコトリエノール及び δ -トコトリエノールが含まれるが、これらに限定されない。

【0046】

本明細書で開示される治療化合物は、ナイアシンであってもよい。ナイアシンは、脂質

50

レベル調節特性を有する治療化合物のクラスに属する。例えば、ナイアシンは、肝臓ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2を選択的に阻害することによりLDLを減少させ、トリグリセリド合成を減少させ、受容体HM74及びHM74A又はGPR109Aを介してVLDL分泌を減少させることができる。これらの治療化合物は一連の代謝障害のために使用される。一非限定的例は、抗高脂血症剤としての使用であり、使用した場合、脂肪組織中の脂肪の分解を抑制することができる。ナイアシンは脂肪の分解を阻止するので、血液中の遊離脂肪酸の減少を引き起こし、結果として、肝臓による超低密度リポタンパク質(VLDL)とコレステロールの分泌を減少させる。VLDLのレベルを低減させることにより、ナイアシンは血液中のHDLのレベルを上昇させることもできる。適切なナイアシンの例としては、アシピモックス、ナイアシン、ニコチンアミド、及びビタミンB3が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0047】

本明細書で開示される治療化合物は、胆汁酸封鎖剤であってもよい。胆汁酸封鎖剤(胆汁酸レジンとしても知られる)は、胃腸管中の胆汁の特定の成分に結合させるために使用される治療化合物のクラスに属する。これらは、胆汁酸を封鎖することによって胆汁酸の腸肝循環を中断させ、胆汁酸が消化管から再吸収されることを防止する。胆汁酸封鎖剤は、腸に放出されるコレステロール含有胆汁酸を封鎖して、それが腸から再吸収されることを防止することにより、LDL及びコレステロールを減少させるのに特に効果的である。それに加えて、胆汁酸封鎖剤はHDLレベルを上昇させることもできる。適切な胆汁酸封鎖剤の例としては、コレステラミン、コレセベラム、及びコレステポールが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0048】

本明細書で開示される治療化合物は、コレステロール吸収阻害剤であってもよい。コレステロール吸収阻害剤は、コレステロールの腸からの吸収を阻害する治療化合物のクラスに属する。コレステロール吸収の減少は、細胞表面上のLDL受容体の発現上昇、及びこれらの細胞へのLDL-コレステロールの取り込みの増加をもたらす、これによって血漿中のLDLのレベルを減少させる。適切なコレステロール吸収阻害剤の例としては、エゼチミブ、フィステロール、ステロール、及びスタノールが含まれるが、これらに限定されない。

【0049】

30

本明細書で開示される治療化合物は、脂肪吸収阻害剤であってもよい。脂肪吸収阻害剤は、腸から脂肪の吸収を阻害する治療化合物のクラスに属する。脂肪吸収の減少はカロリー摂取を低減させる。一態様では、脂肪吸収阻害剤は、腸中のトリグリセリドを分解する酵素である腓リパーゼを阻害する。適切な脂肪吸収阻害剤の例としてはオルリスタットが挙げられるがこれに限定されない。

【0050】

本明細書で開示される治療化合物は、交感神経刺激アミンであってもよい。交感神経刺激アミンは、カテコールアミン、エピネフリン(アドレナリン)、ノルエピネフリン(ノルアドレナリン)、及び/又はドパミンのような交感神経系の伝達物質の作用を模倣する治療化合物のクラスに属する。交感神経刺激アミンは、 α -アドレナリン作動薬、 β -アドレナリン作動薬、ドパミン作動薬、モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害剤、及びCOMT阻害剤として作用できる。このような治療化合物は、特に、心停止や低血圧の治療、さらには早期分娩を遅らせることにも使用される。適切な交感神経刺激アミンの例としては、クレンブテロール、サルブタモール、エフェドリン、プソイドエフェドリン、メタンフェタミン、アンフェタミン、フェニレフリン、イソプロテレノール、ドブタミン、メチルフェニデート、リスデキサメフェタミン、カシン、カチノン、メトカチノン、コカイン、ベンジルピペラジン(BZP)、メチレンジオキシピロバレロン(MDPV)、4-メチルアミノレックス、ペモリン、フェンメトラジン、及びプロピルヘキセドリンが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0051】

50

本明細書で開示される治療化合物は、治療化合物のエステルであってもよい。治療化合物のエステルは、エステル修飾を伴わない同じ治療化合物と比較してlog P値を上昇させる。例えば、治療化合物に存在するカルボン酸又はヒドロキシル官能基によって、エステル基を治療化合物に結合させることができる。治療化合物のエステルは疎水性が増加する場合があり、従って、本明細書で開示される溶媒のより少ない量に溶解できる可能性がある。いくつかの例では、治療化合物のエステルを、本明細書で開示されるアジュバントと直接組み合わせることができ、その結果、溶媒の必要性がなくなる。治療化合物の非エステル化型が他の方法では本明細書で開示される溶媒中に混和しない場合であっても、同じ治療化合物のエステルであれば、本明細書で開示される医薬組成物の製造が可能となる場合がある。治療化合物のエステルは、その化合物を本明細書で開示されるアジュバントと組み合わせさえすれば、炎症促進反応をより効果的に阻害する形で送達することができる。一実施形態では、治療化合物は、その治療化合物のエチルエステルを形成するためにエチルエステルと反応させることができる。

10

【0052】

別の実施形態では、本明細書で開示される医薬組成物は、本明細書で開示される薬学的に許容可能な溶媒を含まない。この実施形態の一態様では、医薬組成物は、治療化合物と薬学的に許容可能なアジュバントとを含むが、本明細書で開示される薬学的に許容可能な溶媒は含まない。

【0053】

本明細書で開示される医薬組成物は、個体への日常的な投与を可能とする十分な量の治療化合物を含むことができる。この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、例えば、少なくとも5mg、少なくとも10mg、少なくとも15mg、少なくとも20mg、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも80mg、少なくとも85mg、少なくとも90mg、少なくとも95mg、又は少なくとも100mgの治療化合物であってよい。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、例えば、少なくとも5mg、少なくとも10mg、少なくとも20mg、少なくとも25mg、少なくとも50mg、少なくとも75mg、少なくとも100mg、少なくとも200mg、少なくとも300mg、少なくとも400mg、少なくとも500mg、少なくとも600mg、少なくとも700mg、少なくとも800mg、少なくとも900mg、少なくとも1,000mg、少なくとも1,100mg、少なくとも1,200mg、少なくとも1,300mg、少なくとも1,400mg、又は少なくとも1,500mgの治療化合物であってよい。この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、例えば、約5mg～約100mg、約10mg～約100mg、約50mg～約150mg、約100mg～約250mg、約150mg～約350mg、約250mg～約500mg、約350mg～約600mg、約500mg～約750mg、約600mg～約900mg、約750mg～約1,000mg、約850mg～約1,200mg、又は約1,000mg～約1,500mgの範囲であってよい。この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、例えば、約10mg～約250mg、約10mg～約500mg、約10mg～約750mg、約10mg～約1,000mg、約10mg～約1,500mg、約50mg～約250mg、約50mg～約500mg、約50mg～約750mg、約50mg～約1,000mg、約50mg～約1,500mg、約100mg～約250mg、約100mg～約500mg、約100mg～約750mg、約100mg～約1,000mg、約100mg～約1,500mg、約200mg～約500mg、約200mg～約750mg、約200mg～約1,000mg、約200mg～約1,500mg、約5mg～約1,500mg、約5mg～約1,000mg、又は約5mg～約250mgの範囲であってよい。

20

30

40

【0054】

50

本明細書のいくつかの態様は、一部で薬学的に許容可能な溶媒を開示する。溶媒は、別の固体、液体、又は気体（溶質）を溶解して溶液を生成する液体、固体、又は気体である。本明細書で開示される医薬組成物において有用な溶媒としては、薬学的に許容可能な極性非プロトン性溶媒、薬学的に許容可能な極性プロトン性溶媒、及び薬学的に許容可能な非極性溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容可能な極性非プロトン性溶媒としては、ジクロロメタン（DCM）、テトラヒドロフラン（THF）、酢酸エチル、アセトン、ジメチルホルムアミド（DMF）、アセトニトリル（MeCN）、ジメチルスルホキシド（DMSO）が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容可能な極性プロトン性溶媒としては、酢酸、ギ酸、エタノール、*n*-ブタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノール、*sec*-ブタノール、*tert*-ブタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、1, 2-プロパンジオール、メタノール、グリセロール、及び水が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容可能な非極性溶媒としては、ペンタン、シクロペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、1, 4-ジオキサン、クロロホルム、*n*-メチルピリリドン（NMP）、及びジエチルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0055】

本明細書で開示される医薬組成物は、本明細書で開示される治療化合物を溶解する上で十分な量の溶媒を含むことができる。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、溶媒を、例えば、約90%（v/v）未満、約80%（v/v）未満、約70%（v/v）未満、約65%（v/v）未満、約60%（v/v）未満、約55%（v/v）未満、約50%（v/v）未満、約45%（v/v）未満、約40%（v/v）未満、約35%（v/v）未満、約30%（v/v）未満、約25%（v/v）未満、約20%（v/v）未満、約15%（v/v）未満、約10%（v/v）未満、約5%（v/v）、又は約1%（v/v）未満含むことができる。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、溶媒を、例えば、約1%（v/v）～90%（v/v）、約1%（v/v）～70%（v/v）、約1%（v/v）～60%（v/v）、約1%（v/v）～50%（v/v）、約1%（v/v）～40%（v/v）、約1%（v/v）～30%（v/v）、約1%（v/v）～20%（v/v）、約1%（v/v）～10%（v/v）、約2%（v/v）～50%（v/v）、約2%（v/v）～40%（v/v）、約2%（v/v）～30%（v/v）、約2%（v/v）～20%（v/v）、約2%（v/v）～10%（v/v）、約4%（v/v）～50%（v/v）、約4%（v/v）～40%（v/v）、約4%（v/v）～30%（v/v）、約4%（v/v）～20%（v/v）、約4%（v/v）～10%（v/v）、約6%（v/v）～50%（v/v）、約6%（v/v）～40%（v/v）、約6%（v/v）～30%（v/v）、約6%（v/v）～20%（v/v）、約6%（v/v）～10%（v/v）、約8%（v/v）～50%（v/v）、約8%（v/v）～40%（v/v）、約8%（v/v）～30%（v/v）、約8%（v/v）～20%（v/v）、約8%（v/v）～15%（v/v）、又は約8%（v/v）～12%（v/v）の範囲の量で含むことができる。

【0056】

一実施形態では、溶媒は、薬学的に許容可能なアルコールを含むことができる。本明細書において使用される場合、「アルコール」という用語は、炭素原子に結合したヒドロキシル官能基（-OH）を含む有機分子を表し、この場合、その炭素原子は飽和している。この実施形態のいくつかの態様では、アルコールは、例えば、 C_{2-4} アルコール、 C_{1-4} アルコール、 C_{1-5} アルコール、 C_{1-7} アルコール、 C_{1-10} アルコール、 C_{1-15} アルコール、又は C_{1-20} アルコールであってよい。この実施形態の他の態様では、アルコールは、例えば1級アルコール、2級アルコール、又は3級アルコールであってよい。この実施形態の他の態様では、アルコールは、例えば、非環式アルコール、一価アルコール、多価アルコール（ポリオールあるいは糖アルコールとしても知られる）、不飽和脂肪族アルコール、脂環式アルコール、又はこれらの組み合わせであってよい。

価アルコールの例としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、及び1-ヘキサデカノールが挙げられるが、これらに限定されない。多価アルコールの例としては、グリコール、グリセロール、アラビトール、エリスリトール、キシリトール、マルチトール、ソルビトール（グルシトール）、マンニトール、イノシトール、ラクチトール、ガラクトール（イジトール）、及びイソマルトが挙げられるが、これらに限定されない。不飽和脂肪族アルコールの例としては、プロパー-2-エン-1-オール、3, 7-ジメチルオクター-2, 6-ジエン-1-オール、及びプロパー-2-イン-1-オールが挙げられるが、これらに限定されない。脂環式アルコールの例としては、シクロヘキサン-1, 2, 3, 4, 5, 6, -ヘキソール及び2-(2-プロピル)-5-メチルシクロヘキサン-1-オールが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0057】

別の実施形態では、溶媒は、薬学的に許容可能なアルコールと酸のエステルを含むことができる。適切な薬学的に許容可能なアルコールとしては本明細書で開示されているものが挙げられる。適切な酸としては、酢酸、酪酸、及びギ酸が挙げられるが、これらに限定されない。アルコールと酸のエステルとしては、酢酸メチル、酪酸メチル、ギ酸メチル、酢酸エチル、酪酸エチル、ギ酸エチル、酢酸プロピル、酪酸プロピル、ギ酸プロピル、酢酸ブチル、酪酸ブチル、ギ酸ブチル、酢酸イソブチル、酪酸イソブチル、ギ酸イソブチル、酢酸ペンチル、酪酸ペンチル、ギ酸ペンチル、及び1-ヘキサデシルアセタート、1-ヘキサデシルブチラート、及び1-ヘキサデシルホルマートが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0058】

別の実施形態では、溶媒は、薬学的に許容可能なグリコールエーテルを含んでもよい。グリコールエーテルは、エチレングリコールのアルキルエーテルベースの溶媒のグループに属する。非限定的例には、ジエチレングリコールモノメチルエーテル（2-(2-メトキシエトキシ)エタノール）、ジエチレングリコールモノエチルエーテル（2-(2-エトキシエトキシ)エタノール）、ジエチレングリコールモノプロピルエーテル（2-(2-プロポキシエトキシ)エタノール）、ジエチレングリコールモノイソプロピルエーテル（2-(2-イソプロポキシエトキシ)エタノール）、及びジエチレングリコールモノ-n-ブチルエーテル（2-(2-ブトキシエトキシ)エタノール）、が含まれる。ジエチレングリコールモノエチルエーテル（2-(2-エトキシエトキシ)エタノール）は、TRANSUTOL（登録商標）として市販されている。

30

【0059】

別の実施形態では、溶媒は、薬学的に許容可能なジオールを含んでもよい。ジオール又はダブルアルコールは、2個のヒドロキシル基（-OH基）を含む化学物質である。

【0060】

別の実施形態では、溶媒は、薬学的に許容可能なプロピレングリコールを含んでもよい。1, 2-プロパンジオール又はプロパン-1, 2-ジオールとも呼ばれるプロピレングリコールは、式： $C_3H_8O_2$ 又は $HO-CH_2-CHOH-CH_3$ の有機化合物である。

【0061】

別の実施形態では、溶媒は、薬学的に許容可能なジプロピレングリコールを含んでもよい。ジプロピレングリコールは、3種の異性体化学物質、4-オキサ-2, 6-ヘプタンジオール、2-(2-ヒドロキシプロポキシ)-プロパン-1-オール、及び2-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-プロパン-1-オール、の混合物である。

40

【0062】

別の実施形態では、溶媒は、薬学的に許容可能なポリプロピレングリコール（PPG）ポリマーを含んでもよい。PPGポリマーは、ポリプロピレンオキシド（PPO）ポリマー又はポリオキシプロピレン（POP）ポリマーとしても知られるが、プロピレンオキシドの重合によって調製され、100 g/mol から 10,000,000 g/mol までの広範囲の分子量のものが市販されている。低分子量のPPGポリマーは、液体又は低融

50

点固体であるが、高分子量のPPGポリマーは固体である。PPGポリマーとしては、PPG100、PPG200、PPG300、PPG400、PPG500、PPG600、PPG700、PPG800、PPG900、PPG1000、PPG1100、PPG1200、PPG1300、PPG1400、PPG1500、PPG1600、PPG1700、PPG1800、PPG1900、PPG2000、PPG2100、PPG2200、PPG2300、PPG2400、PPG2500、PPG2600、PPG2700、PPG2800、PPG2900、PPG3000、PPG3250、PPG3350、PPG3500、PPG3750、PPG4000、PPG4250、PPG4500、PPG4750、PPG5000、PPG5500、PPG6000、PPG6500、PPG7000、PPG7500、PPG8000、PPG8500、PPG9000、PPG9500、PPG10,000、PPG11,000、PPG12,000、PPG13,000、PPG14,000、PPG15,000、PPG16,000、PPG17,000、PPG18,000、PPG19,000、又はPPG20,000、が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0063】

別の実施形態では、溶媒は、薬学的に許容可能なポリエチレングリコール(PEG)ポリマーを含んでもよい。PEGポリマーは、ポリエチレンオキシド(PEO)ポリマー又はポリオキシエチレン(POE)ポリマーとしても知られるが、エチレンオキシドの重合によって調製され、100g/molから10,000,000g/molまでの広範囲の分子量のものが市販されている。低分子量のPEGポリマーは、液体又は低融点固体であるが、高分子量のPEGポリマーは固体である。PEGポリマーとしては、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG500、PEG600、PEG700、PEG800、PEG900、PEG1000、PEG1100、PEG1200、PEG1300、PEG1400、PEG1500、PEG1600、PEG1700、PEG1800、PEG1900、PEG2000、PEG2100、PEG2200、PEG2300、PEG2400、PEG2500、PEG2600、PEG2700、PEG2800、PEG2900、PEG3000、PEG3250、PEG3350、PEG3500、PEG3750、PEG4000、PEG4250、PEG4500、PEG4750、PEG5000、PEG5500、PEG6000、PEG6500、PEG7000、PEG7500、PEG8000、PEG8500、PEG9000、PEG9500、PEG10,000、PEG11,000、PEG12,000、PEG13,000、PEG14,000、PEG15,000、PEG16,000、PEG17,000、PEG18,000、PEG19,000、又はPEG20,000、が挙げられるがこれらに限定されない。

20

30

【0064】

別の実施形態では、溶媒は、薬学的に許容可能なグリセリドを含んでもよい。グリセリドは置換グリセロールを含み、この場合、グリセロールのヒドロキシル基の内の1個、2個、又は3個全部が脂肪酸を用いて各々エステル化され、それぞれモノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリドを生成する。これらの化合物においては、グリセロールの各ヒドロキシル基は異なる脂肪酸によりエステル化されてもよい。それに加えて、グリセリドはアセチル化されてアセチル化モノグリセリド、アセチル化ジグリセリド、及びアセチル化トリグリセリドを形成してもよい。

40

【0065】

一実施形態では、溶媒は、薬学的に許容可能な固体溶媒を含んでもよい。固体溶媒は、本明細書で開示される医薬組成物の固形投与製剤を製造する上で有用であろう。典型的には、固体溶媒は治療化合物を溶解するために融解される。薬学的に許容可能な固体溶媒としては、メントール、及び約20,000g/mol超のPEGポリマーが挙げられるがこれらに限定されない。

【0066】

本明細書のいくつかの態様は、一部で、薬学的に許容可能なアジュバントを開示する。

50

アジュバントは、他の薬剤（例えば本明細書で開示される治療化合物）の作用を改良する薬剤である。それに加えて、本明細書で開示されるアジュバントは、本明細書で開示される治療化合物を溶解する溶媒として使用してアジュバント溶液を形成することもできる。本明細書で開示されるアジュバントは、炎症促進性反応をより効果的に阻害する形での治療化合物の送達を促進する。一実施形態では、本明細書で開示されるアジュバントは、本明細書で開示される治療化合物のマクロファージへの送達を促進する。

【0067】

本明細書で開示される医薬組成物は、本明細書で開示される溶液又は本明細書で開示されるエマルションと混合する上で十分な量の、薬学的に許容可能なアジュバントを含むことができる。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、例えば、少なくとも10% (v/v)、少なくとも20% (v/v)、少なくとも30% (v/v)、少なくとも35% (v/v)、少なくとも40% (v/v)、少なくとも45% (v/v)、少なくとも50% (v/v)、少なくとも55% (v/v)、少なくとも60% (v/v)、少なくとも65% (v/v)、少なくとも70% (v/v)、少なくとも75% (v/v)、少なくとも80% (v/v)、少なくとも85% (v/v)、少なくとも90% (v/v)、少なくとも95% (v/v)、又は少なくとも99% (v/v)の量のアジュバントを含むことができる。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、例えば、約30% (v/v)～約99% (v/v)、約35% (v/v)～約99% (v/v)、約40% (v/v)～約99% (v/v)、約45% (v/v)～約99% (v/v)、約50% (v/v)～約99% (v/v)、約30% (v/v)～約98% (v/v)、約35% (v/v)～約98% (v/v)、約40% (v/v)～約98% (v/v)、約45% (v/v)～約98% (v/v)、約50% (v/v)～約98% (v/v)、約30% (v/v)～約95% (v/v)、約35% (v/v)～約95% (v/v)、約40% (v/v)～約95% (v/v)、約45% (v/v)～約95% (v/v)、又は約50% (v/v)～約95% (v/v)の範囲の量のアジュバントを含むことができる。この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、例えば、約70% (v/v)～約97% (v/v)、約75% (v/v)～約97% (v/v)、約80% (v/v)～約97% (v/v)、約85% (v/v)～約97% (v/v)、約88% (v/v)～約97% (v/v)、約89% (v/v)～約97% (v/v)、約90% (v/v)～約97% (v/v)、約75% (v/v)～約96% (v/v)、約80% (v/v)～約96% (v/v)、約85% (v/v)～約96% (v/v)、約88% (v/v)～約96% (v/v)、約89% (v/v)～約96% (v/v)、約90% (v/v)～約96% (v/v)、約75% (v/v)～約93% (v/v)、約80% (v/v)～約93% (v/v)、約85% (v/v)～約93% (v/v)、約88% (v/v)～約93% (v/v)、約89% (v/v)～約93% (v/v)、又は約90% (v/v)～約93% (v/v)の範囲の量のアジュバントを含むことができる。

【0068】

一実施形態では、アジュバントは、薬学的に許容可能な脂質であってもよい。脂質は、疎水性又は両親媒性の小分子として広く定義できる。一部の脂質の両親媒性の性質により、水性環境においてベシクル、リポソーム、又は膜などの構造を形成することが可能となる。脂質の非限定的な例としては、脂肪酸、グリセロ脂質（例えばモノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリド）、リン脂質、スフィンゴ脂質、ステロール脂質、プレノール脂質、サッカロ脂質、及びポリケチドが挙げられる。本明細書で開示される医薬組成物は、例えば、油、油ベースの液体、脂肪、脂肪酸、ワックス、脂肪酸エステル、脂肪酸塩、脂肪アルコール、グリセリド（モノ、ジ、又はトリグリセリド）、部分水解グリセロ脂質、リン脂質、グリコールエステル、スクロースエステル、オレイン酸グリセロール誘導体、中鎖トリグリセリド、又はこれらの混合物などの脂質を含むことができる。アジュバントとして有用な薬学的に許容可能な脂質のその他の例は、例えば、米国特許第6,923,988号、同6,451,339号、同6,383,471号、同6,294,1

10

20

30

40

50

92号、及び同6, 267, 985号に記載されている。これらの特許は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0069】

本明細書で開示される医薬組成物に有用な脂質は、薬学的に許容可能な脂肪酸であってもよい。脂肪酸は、飽和でも不飽和であってもよい長い非分枝炭化水素鎖を有するカルボン酸を含む。そのような配置により、極性の親水性末端、及び水に不溶の非極性疎水性末端を有する脂肪酸が形成される。天然脂肪酸のほとんどは、炭素原子数が偶数で、通常、4～24個の炭素の炭化水素鎖を有し、酸素、ハロゲン、窒素、及び硫黄を含む官能基が結合している場合もある。合成、又は非天然脂肪酸は、炭素原子数が3個～40内個の内のいずれかの数の炭化水素鎖を有することができる。二重結合が存在する場合は、シス又はトランス幾何異性のいずれかである可能性があり、これはその分子の分子立体構造に大きな影響を与える。シス二重結合は脂肪酸の鎖を曲げさせ、この効果は鎖中の二重結合が多ければ多いほどより顕著となる。天然に起こる脂肪酸のほとんどはシス配置であるが、天然の、及び部分的に水素化された脂肪と油の中にはトランス型のものも存在する。脂肪酸の例としては、カプリル酸(8:0)、ペラルゴン酸(9:0)、カプリン酸(10:0)、ウンデシル酸(11:0)、ラウリン酸(12:0)、トリデシル酸(13:0)、ミリスチン酸(14:0)、ミリストレイン酸(14:1)、ペンタデシル酸(15:0)、パルミチン酸(16:0)、パルミトレイン酸(16:1)、サピエン酸(16:1)、マルガリン酸(17:0)、ステアリン酸(18:0)、オレイン酸(18:1)、エライジン酸(18:1)、バクセン酸(18:1)、リノール酸(18:2)、リノエライジン酸(18:2)、 α -リノレン酸(18:3)、 γ -リノレン酸(18:3)、ステアリドン酸(18:4)、ノナデシル酸(19:0)、アラキジン酸(20:0)、エイコセン酸(20:1)、ジホモ- γ -リノレン酸(20:3)、ミード酸(20:3)、アラキドン酸(20:4)、エイコサペンタエン酸(20:5)、ヘンイコシル酸(21:0)、ベヘン酸(22:0)、エルカ酸(22:1)、ドコサヘキサエン酸(22:6)、トリコシル酸(23:0)、リグノセリン酸(24:0)、ネルボン酸(24:1)、ペンタコシル酸(25:0)、セロチン酸(26:0)、ヘプタコシル酸(27:0)、モンタン酸(28:0)、ノナコシル酸(29:0)、メリシン酸(30:0)、ヘントリアコンチル酸(31:0)、ラクセロン酸(32:0)、プシリン酸(33:0)、ゲダ酸(34:0)、セロプラスチン酸(35:0)、及びヘキサトリアコンチル酸(36:0)、が挙げられるがこれらに限定されない。

【0070】

本明細書で開示される医薬組成物に有用な脂質は、薬学的に許容可能な部分水添脂質であってもよい。水素添加プロセスは不飽和の脂質に水素原子を付加して二重結合を除き、部分的に又は完全に飽和した脂質にする。部分水添は酵素的というよりは化学的であり、完全に水素添加するのではなく、シス異性体の一部をトランス不飽和脂質に変換する。第1の反応工程では、1個の水素が付加され、配位不飽和の残りの炭素が触媒に結合している。第2工程では、残りの炭素に水素を付加し、飽和脂肪酸を生成する。第一工程は可逆的であり、それにより、水素は触媒上に再吸収され、二重結合が再形成される。1個のみの付加水素を有する中間体は、二重結合を持たず、自由に回転できる。従って、二重結合はシス又はトランスのいずれかとして再形成できるが、これらの内、出発物質に関係なくトランスが選択される。

【0071】

一実施形態では、アジュバントは、薬学的に許容可能な飽和又は不飽和脂肪酸であってもよい。この実施形態のいくつかの態様では、飽和又は不飽和脂肪酸は、例えば、少なくとも8個、少なくとも10個、少なくとも12個、少なくとも14個、少なくとも16個、少なくとも18個、少なくとも20個、少なくとも22個、少なくとも24個、少なくとも26個、少なくとも28個、又は少なくとも30個の炭素原子を含む。この実施形態の他の態様では、飽和又は不飽和脂肪酸は、例えば4～24個の炭素原子、6～24個の炭素原子、8～24個の炭素原子、10～24個の炭素原子、12～24個の炭素原子、1

4～24個の炭素原子、又は16～24個の炭素原子、4～22個の炭素原子、6～22個の炭素原子、8～22個の炭素原子、10～22個の炭素原子、12～22個の炭素原子、14～22個の炭素原子、又は16～22個の炭素原子、4～20個の炭素原子、6～20個の炭素原子、8～20個の炭素原子、10～20個の炭素原子、12～20個の炭素原子、14～20個の炭素原子、又は16～20個の炭素原子を含む。不飽和の場合、脂肪酸は例えば1個以上、2個以上、3個以上、4個以上、5個以上、又は6個以上の二重結合を有することができる。

【0072】

この実施形態のいくつかの態様では、薬学的に許容可能な飽和又は不飽和脂肪酸は、室温で液体である。脂肪酸の融点は、炭化水素鎖の飽和／不飽和の程度によりほぼ決定される。この実施形態のいくつかの態様では、飽和又は不飽和脂肪酸は、例えば、20℃以下、15℃以下、10℃以下、5℃以下、0℃以下、-5℃以下、-10℃以下、-15℃以下、又は-20℃以下の融点を有する。この実施形態の他の態様では、飽和又は不飽和脂肪酸は、例えば、約-20℃～約20℃、約-20℃～約18℃、約-20℃～約16℃、約-20℃～約12℃、約-20℃～約8℃、約-20℃～約4℃、約-20℃～約0℃、約-15℃～約20℃、約-15℃～約18℃、約-15℃～約16℃、約-15℃～約12℃、約-15℃～約8℃、約-15℃～約4℃、約-15℃～約0℃の範囲の融点を有する。

【0073】

別の実施形態では、アジュバントは、1種類の薬学的に許容可能な脂肪酸を含むことができる。この実施形態のいくつかの態様では、アジュバントは、パルミチン酸のみ、ステアリン酸のみ、オレイン酸のみ、リノール酸のみ、又はリノレン酸のみを含むことができる。

【0074】

別の実施形態では、アジュバントは、複数の異なる薬学的に許容可能な脂肪酸を含むことができる。この実施形態のいくつかの態様では、アジュバントは、例えば2種以上の異なる脂肪酸、3種以上の異なる脂肪酸、4種以上の異なる脂肪酸、5種以上の異なる脂肪酸、又は6種以上の異なる脂肪酸を含むことができる。

【0075】

この実施形態の他の態様では、アジュバントは、少なくともパルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、及び／又はリノレン酸、ならびにこれらのいずれかの組合せを含む2種以上の異なる薬学的に許容可能な脂肪酸を含むことができる。この実施形態の他の態様では、アジュバントは、例えば、少なくとも2：1、少なくとも3：1、少なくとも4：1、少なくとも5：1、少なくとも6：1、少なくとも7：1、少なくとも8：1、少なくとも9：1、少なくとも10：1、少なくとも15：1、又は少なくとも20：1の比率のパルミチン酸及び／又はステアリン酸及び／又はオレイン酸：リノレン酸及び／又はリノール酸を含むことができる。この実施形態のさらに他の態様では、アジュバントは、例えば、約1：1～約20：1、約2：1～約15：1、約4：1～約12：1、又は約6：1～約10：1の範囲の比率のパルミチン酸及び／又はステアリン酸及び／又はオレイン酸：リノレン酸及び／又はリノール酸を含むことができる。

【0076】

この実施形態の他の態様では、アジュバントは、少なくともパルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、及び／又はリノレン酸、ならびにこれらのいずれかの組合せを含む4種以上の異なる薬学的に許容可能な脂肪酸を含むことができる。この実施形態の他の態様では、アジュバントは、例えば、10：10：1：1、9：9：1：1、8：8：1：1、7：7：1：1、6：6：1：1、5：5：1：1、4：4：1：1、3：3：1：1、2：2：1：1、又は1：1：1：1、の比率のパルミチン酸：ステアリン酸：リノレン酸：リノール酸を含むことができる。この実施形態の他の態様では、アジュバントは、例えば、約10：10：1：1～約6：6：1：1、約8：8：1：1～約4：4：1：1、又は約5：5：1：1～約1：1：1：1、の範囲の比率のパルミチン酸

10

20

30

40

50

：ステアリン酸：リノレン酸：リノール酸を含むことができる。

【0077】

本明細書で開示される医薬組成物に有用な脂質は、薬学的に許容可能なオメガ脂肪酸であってもよい。オメガ脂肪酸の非限定的な例としては、オメガ3、オメガ6、オメガ7、及びオメガ9が挙げられる。オメガ3脂肪酸（ $n-3$ 脂肪酸あるいは $\omega-3$ 脂肪酸としても知られる）は、必須不飽和脂肪酸のファミリーであって、共通して $n-3$ 位に、すなわち脂肪酸のメチル末端から数えて3番目の結合位置に最後の炭素・炭素二重結合を有する。オメガ3脂肪酸は「必須」脂肪酸であるが、これは、それらが正常な代謝にとって不可欠であり、かつ人体によって合成できないからである。オメガ3脂肪酸としては、ヘキサデカトリエン酸（16：3）、 α -リノレン酸（18：3）、ステアリドン酸（18：4）

10

【0078】

オメガ6脂肪酸（ $n-6$ 脂肪酸あるいは $\omega-6$ 脂肪酸としても知られる）は、不飽和脂肪酸のファミリーであって、共通して $n-6$ 位に、すなわち脂肪酸のメチル末端から数えて6番目の結合位置に最後の炭素・炭素二重結合を有する。オメガ6脂肪酸としては、リノール酸（18：2）、 γ -リノレン酸（18：3）、カレンジン酸（18：3）、エイ

20

【0079】

オメガ7脂肪酸（ $n-7$ 脂肪酸あるいは $\omega-7$ 脂肪酸としても知られる）は、不飽和脂肪酸のファミリーであって、共通して $n-7$ 位に、すなわち脂肪酸のメチル末端から数えて7番目の結合位置に最後の炭素・炭素二重結合を有する。オメガ7脂肪酸としては、5-ドデセン酸（12：1）、7-テトラデセン酸（14：1）、9-ヘキサデセン酸（パ

30

【0080】

オメガ9脂肪酸（ $n-9$ 脂肪酸あるいは $\omega-9$ 脂肪酸としても知られる）は、不飽和脂肪酸のファミリーであって、共通して $n-9$ 位に、すなわち脂肪酸のメチル末端から数えて9番目の結合位置に最後の炭素・炭素二重結合を有する。オメガ9脂肪酸としては、オレイン酸（18：1）、エライジン酸（18：1）、エイコセン酸（20：1）、ミード酸（20：3）、エルカ酸（22：1）、ネルボン酸（24：1）、及びリシノール酸が

40

【0081】

本明細書で開示される医薬組成物に有用な脂質は、薬学的に許容可能な脂肪であってもよい。ハードファット又は固形脂肪としても知られているように、脂肪は、通常、室温、例えば、約20℃において固形状である任意の脂肪酸を含む。脂肪は、通常、有機溶剤に可溶性で、かつ、通常、水に不溶性の広範な化合物群から構成される。本明細書で開示される医薬組成物に有用な脂質として好適な脂肪は、トリグリセリド、グリセロールのトリ

【0082】

本明細書で開示される医薬組成物に有用な脂質は、薬学的に許容可能な油であってもよい。液体油脂としても知られる油は、通常、室温、例えば、約20℃で液体である任意の

50

脂肪酸を含む。本明細書で開示される医薬組成物に有用な脂質として適切な油は、天然油、植物油、又はグリース状の水と混和しない任意の物質であってよい。適切な天然油の例としては、鉱油、トリアセチン、オレイン酸エチル、水素化天然油、又はこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。適切な植物油の例としては、アーモンド油、ラッカセイ油、アボカド油、カノーラ油、ヒマシ油、ヤシ油、トウモロコシ油、綿実油、ブドウ種子油、ヘーゼルナッツ油、大麻油、亜麻仁油（亜麻種子油）、オリーブ油、パーム油、ピーナッツ油、ナタネ油、米糠油、ベニバナ油、ゴマ油、大豆油（soybean oil）、大豆油（soya oil）、ヒマワリ油、カカオ脂（ココアバター）、くるみ油、コムギ胚芽油、又はこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。これらの油はそれぞれ、当業者によく知られた多くの販売者により市販されている。

10

【0083】

油は典型的には様々な脂肪酸の混合物である。例えば、セイヨウアブラナの種から得られるナタネ油は、オメガ6脂肪酸とオメガ3脂肪酸の両方を、約2：1の比率で含有する。別の例として、亜麻の種子から得られる亜麻仁油は、約7%のパルミチン酸、約3.4～4.6%のステアリン酸、約18.5～22.6%のオレイン酸、約14.2～17%のリノール酸、及び約51.9～55.2%のα-リノレン酸を含有する。別の例として、テオブロマ・カカオの種子から得られるカカオ脂は、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、及びアラキドン酸由来のグリセリドを含有し、融点は34～38℃である。この実施形態のいくつかの態様では、医薬組成物は、少なくとも2種の異なる脂肪酸、少なくとも3種の異なる脂肪酸、少なくとも4種の異なる脂肪酸、少なくとも5種の異なる脂肪酸、又は少なくとも6種の異なる脂肪酸を含有する油を含む。

20

【0084】

本明細書で開示される医薬組成物に有用な脂質は、薬学的に許容可能なグリセロ脂質であってもよい。グリセロ脂質は、モノ、ジ、及びトリ置換されたグリセロールから主に構成される。グリセロ脂質の1つのグループはグリセリドであり、これはグリセロールのヒドロキシル基のうちの1つ、2つ、又は3つ全部がそれぞれ本明細書で開示の脂肪酸を用いてエステル化されて、それぞれモノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリドを生じたものである。これらの化合物においては、グリセロールの各ヒドロキシル基は異なる脂肪酸によりエステル化されてもよい。それに加えて、グリセリドはアセチル化されてアセチル化モノグリセリド、アセチル化ジグリセリド、及びアセチル化トリグリセリドを形成してもよい。グリセロ脂質の1つのグループは、グリセロールのヒドロキシル基のうちの1つ、2つ、又は3つ全部がグリコシド結合を介して結合された糖残基を有する。

30

【0085】

本明細書で開示される医薬組成物に有用な脂質は、薬学的に許容可能な部分水解グリセロ脂質であってもよい。この実施形態の一態様では、薬学的に許容可能な部分水解グリセロ脂質は、モノ、ジ、及びトリグリセリドの混合物に部分加水分解されたトリグリセリドである。

【0086】

本明細書で開示される医薬組成物に有用な脂質は、薬学的に許容可能なグリコール脂肪酸エステルであってもよい。薬学的に許容可能なグリコール脂肪酸エステルは、グリコールのモノエステル、グリコールのジエステル、又はグリコールのトリエステルであってよい。グリコール脂肪酸エステルとしては、エチレングリコール脂肪酸エステル、ジエチレングリコール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、及びジプロピレン脂肪酸エステル、が挙げられるがこれらに限定されない。グリコール脂肪酸エステルの非限定的例には、例えば、エチレングリコールカプリラート、エチレングリコールペラルゴナート、エチレングリコールカプラート、エチレングリコールウンデシラート、エチレングリコールラウラート、エチレングリコールトリデシラート、エチレングリコールミリスタート、エチレングリコールミリストラート、エチレングリコールペンタデシクラート、エチレングリコールパルミタート、エチレングリコールパルミトレアート、エチレングリコールサピエナート、エチレングリコールマルガラート、エチレングリコールステアラール

40

50

ト、エチレングリコールパルミトステアラート、エチレングリコールオレアート、エチレングリコールエライダート、エチレングリコールバッシナート、エチレングリコールリノレアート、エチレングリコールリノエライダート、エチレングリコール α -リノレナート、エチレングリコール γ -リノレナート、エチレングリコールステアリドナート、エチレングリコールカップリルオカプラート、エチレングリコールジカップリルオカプラート、ジエチレングリコールカプリラート、ジエチレングリコールペラルゴナート、ジエチレングリコールカプラート、ジエチレングリコールウンデシラート、ジエチレングリコールラウラート、ジエチレングリコールトリデシラート、ジエチレングリコールミリスタート、ジエチレングリコールミリストラート、ジエチレングリコールペンタデシクラート、ジエチレングリコールパルミタート、ジエチレングリコールパルミトレアート、ジエチレングリコールサピエナート、ジエチレングリコールマルガラート、ジエチレングリコールステアラート、ジエチレングリコールパルミトステアラート、ジエチレングリコールオレアート、ジエチレングリコールエライダート、ジエチレングリコールバッシナート、ジエチレングリコールリノレアート、ジエチレングリコールリノエライダート、ジエチレングリコール α -リノレナート、ジエチレングリコール γ -リノレナート、ジエチレングリコールステアリドナート、ジエチレングリコールカップリルオカプラート、ジエチレングリコールジカップリルオカプラート、プロピレングリコールカプリラート、プロピレングリコールペラルゴナート、プロピレングリコールカプラート、プロピレングリコールウンデシラート、プロピレングリコールラウラート、プロピレングリコールトリデシラート、プロピレングリコールミリスタート、プロピレングリコールミリストラート、プロピレングリコールペンタデシクラート、プロピレングリコールパルミタート、プロピレングリコールパルミトレアート、プロピレングリコールサピエナート、プロピレングリコールマルガラート、プロピレングリコールステアラート、プロピレングリコールパルミトステアラート、プロピレングリコールオレアート、プロピレングリコールエライダート、プロピレングリコールバッシナート、プロピレングリコールリノレアート、プロピレングリコールリノエライダート、プロピレングリコール α -リノレナート、プロピレングリコール γ -リノレナート、プロピレングリコールステアリドナート、プロピレングリコールカップリルオカプラート、プロピレングリコールジカップリルオカプラート、ジプロピレングリコールカプリラート、ジプロピレングリコールペラルゴナート、ジプロピレングリコールカプラート、ジプロピレングリコールウンデシラート、ジプロピレングリコールラウラート、ジプロピレングリコールトリデシラート、ジプロピレングリコールミリスタート、ジプロピレングリコールミリストラート、ジプロピレングリコールペンタデシクラート、ジプロピレングリコールパルミタート、ジプロピレングリコールパルミトレアート、ジプロピレングリコールサピエナート、ジプロピレングリコールマルガラート、ジプロピレングリコールステアラート、ジプロピレングリコールパルミトステアラート、ジプロピレングリコールオレアート、ジプロピレングリコールエライダート、ジプロピレングリコールバッシナート、ジプロピレングリコールリノレアート、ジプロピレングリコールリノエライダート、ジプロピレングリコール α -リノレナート、ジプロピレングリコール γ -リノレナート、ジプロピレングリコールステアリドナート、ジプロピレングリコールカップリルオカプラート、ジプロピレングリコールジカップリルオカプラート、又はこれらのいずれかの組み合わせ、が挙げられる。

【0087】

本明細書で開示される医薬組成物に有用な脂質は、薬学的に許容可能なポリエーテル脂肪酸エステルであってもよい。薬学的に許容可能なポリエーテル脂肪酸エステルは、ポリエーテルのモノ脂肪酸エステル、ポリエーテルのジ脂肪酸エステル、又はポリエーテルのトリ脂肪酸エステルであってよい。ポリエーテル脂肪酸エステルとしては、PEG脂肪酸エステル、PEGグリセリル脂肪酸、PEG脂肪酸エステルグリセリド、PPG脂肪酸エステル、PPGグリセリル脂肪酸、及びPPG脂肪酸エステルグリセリド、が挙げられるがこれらに限定されない。PEG又はPPGの分子量は、例えば、5～20,000であってよい。ポリエーテル脂肪酸エステルの非限定的例としては、例えば、PEGカプリラ

ート、PEGペラルゴナート、PEGカプラー、PEGウンデシラー、PEGラウ
 ート、PEGトリデシラー、PEGミリスター、PEGミリストラート、PEGペン
 タデシクラー、PEGパルミター、PEGパルミトレアート、PEGサピエナート、
 PEGマルガラート、PEGステアラート、PEGパルミトステアラート、PEGオレア
 ート、PEGエライダート、PEGバッシナート、PEGリノレアート、PEGリノエラ
 イダート、PEG α -リノレナート、PEG γ -リノレナート、PEGステアリドナート
 、PEGカプリロカプラー、PEGジカプリロカプラー、PEGグリセリルカプリラ
 ート、PEGグリセリルペラルゴナート、PEGグリセリルカプラー、PEGグリセリ
 ルウンデシラー、PEGグリセリルラウラー、PEGグリセリルトリデシラー、P
 EGグリセリルミリスター、PEGグリセリルミリストラート、PEGグリセリルペン
 タデシクラー、PEGグリセリルパルミター、PEGグリセリルパルミトレアート、
 PEGグリセリルサピエナート、PEGグリセリルマルガラート、PEGグリセリルス
 テアラート、PEGグリセリルパルミトステアラート、PEGグリセリルオレアート、P
 EGグリセリルエライダート、PEGグリセリルバッシナート、PEGグリセリルリノレア
 ート、PEGグリセリルリノエライダート、PEGグリセリル α -リノレナート、PEG
 グリセリル γ -リノレナート、PEGグリセリルスステアリドナート、PEGグリセリルカ
 プリロカプラー、PEGグリセリルジカプリロカプラー、カプリロイルPEGグリセ
 リド、ペラルゴノイルPEGグリセリド、カプロイルPEGグリセリド、ウンデシロイル
 PEGグリセリド、ラウロイルPEGグリセリド、トリデシロイルPEGグリセリド、ミ
 リストイルPEGグリセリド、ミリストロイルPEGグリセリド、ペンタデシクロイルP
 EGグリセリド、パルミトイルPEGグリセリド、パルミトレオイルPEGグリセリド、
 サピエノイルPEGグリセリド、マルガロイルPEGグリセリド、ステアロイルPEGグ
 リセリド、パルミトステアロイルPEGグリセリド、オレオイルPEGグリセリド、エラ
 イドイルPEGグリセリド、バッシノイルPEGグリセリド、リノレオイルPEGグリセ
 リド、リノエライドイルPEGグリセリド、 α -リノレノイルPEGグリセリド、 γ -リ
 ノレノイルPEGグリセリド、ステアリドノイルPEGグリセリド、カプリロカプロイル
 PEGグリセリド、ジカプリロカプロイルPEGグリセリド、PPGカプリラー、PP
 Gペラルゴナート、PPGカプラー、PPGウンデシラー、PPGラウラー、PP
 Gトリデシラー、PPGミリスター、PPGミリストラート、PPGペンタデシクラ
 ート、PPGパルミター、PPGパルミトレアート、PPGサピエナート、PPGマル
 ガラート、PPGステアラート、PPGパルミトステアラート、PPGオレアート、PP
 Gエライダート、PPGバッシナート、PPGリノレアート、PPGリノエライダート、
 PPG α -リノレナート、PPG γ -リノレナート、PPGステアリドナート、PPGカ
 プリロカプラー、PPGジカプリロカプラー、PPGグリセリルカプリラー、PP
 Gグリセリルペラルゴナート、PPGグリセリルカプラー、PPGグリセリルウンデシ
 ラート、PPGグリセリルラウラー、PPGグリセリルトリデシラー、PPGグリセ
 リルミリスター、PPGグリセリルミリストラート、PPGグリセリルペンタデシクラ
 ート、PPGグリセリルパルミター、PPGグリセリルパルミトレアート、PPGグリ
 セリルサピエナート、PPGグリセリルマルガラート、PPGグリセリルスステアラート、
 PPGグリセリルパルミトステアラート、PPGグリセリルオレアート、PPGグリセリ
 ルエライダート、PPGグリセリルバッシナート、PPGグリセリルリノレアート、PP
 Gグリセリルリノエライダート、PPGグリセリル α -リノレナート、PPGグリセリル
 γ -リノレナート、PPGグリセリルスステアリドナート、PPGグリセリルカプリロカプ
 ラート、PPGグリセリルジカプリロカプラー、カプリロイルPPGグリセリド、ペラ
 ルゴノイルPPGグリセリド、カプロイルPPGグリセリド、ウンデシロイルPPGグリ
 セリド、ラウロイルPPGグリセリド、トリデシロイルPPGグリセリド、ミリス
 トイルPPGグリセリド、ミリストロイルPPGグリセリド、ペンタデシクロイルPPGグリ
 セリド、パルミトイルPPGグリセリド、パルミトレオイルPPGグリセリド、サピ
 エノイルPPGグリセリド、マルガロイルPPGグリセリド、ステアロイルPPGグリ
 セリド、パルミトステアロイルPPGグリセリド、オレオイルPPGグリセリド、エラ
 イドイルP

10

20

30

40

50

PGグリセリド、バッシノイルPPGグリセリド、リノレオイルPPGグリセリド、リノエライドイルPPGグリセリド、 α -リノレノイルPPGグリセリド、 γ -リノレノイルPPGグリセリド、ステアリドノイルPPGグリセリド、カプリロカプロイルPPGグリセリド、ジカプリロカプロイルPPGグリセリド、又はこれらのいずれかの組み合わせ、が挙げられる。

【0088】

市販の薬学的に許容可能なポリエーテル脂肪酸エステルとしては、カプリロカプロイルマクロゴール-8グリセリド(LABRASOL(登録商標))、プロピレングリコールモノパルミトステアラート(MONOSTEOL(登録商標))、グリセリルジベヘナート(COMPRI TOL(登録商標) 888)、グリセリンベヘナート(COMPRI TOL(登録商標) EATO)、ベヘノイルポリオキシルー8グリセリド(COMPRI TOL(登録商標) HD5ATO)、トリグリセリンジイソステアラート(PLUROL(登録商標) Diisostearique)、PEG-8蜜蝋(APIFIL(登録商標))、ラウロイルマクロゴール-32グリセリド(GELUCIRE 44/14)、ステアロイルマクロゴール-32グリセリド(GELUCIRE 50.13)、プロピレングリコールジカプリロカプラート(LABRAFAC(登録商標) PG)、ポリグリセリン-3ジオレアート(PLUROL(登録商標) Oleique CC 497)、プロピレングリコールモノラウラート(I型)(LAUROGLYCOL(登録商標) FCC)、プロピレングリコールモノラウラート(II型)(LAUROGLYCOL(登録商標) 90)、プロピレングリコールモノカプリラート(I型)(CAPRYOL(登録商標) PGM C)、プロピレングリコールモノカプリラート(II型)(CAPRYOL(登録商標) 90)、リノレオイルマクロゴール-6グリセリド(LABRAFIL(登録商標) M2125CS)、オレオイルマクロゴール-6グリセリド(LABRAFIL(登録商標) M1944CS)、ラウロイルマクロゴール-6グリセリド(LABRAFIL(登録商標) M2130CS)、グリセリンジパルミトステアラート(Biogapress Vegetal BM297ATO)、グリセリンジステアラート(I型)(PRECIROL(登録商標) ATO 5)、及びグリセリンモノリノレアート(MAISINE(登録商標) 35-1)、が挙げられるがこれらに限定されない。

【0089】

本明細書で開示される医薬組成物に有用な脂質は、薬学的に許容可能な脂質の混合物であってもよい。薬学的に許容可能な脂質の混合物の例としては、本明細書で開示の1種又は複数種のグリセロ脂質の混合物、本明細書で開示の1種又は複数種のグリコール脂肪酸エステルの混合物、本明細書で開示の1種又は複数種のポリエーテル脂肪酸エステルの混合物、本明細書で開示の1種又は複数種のグリセリドの混合物が挙げられるがこれらに限定されない。

【0090】

この実施形態のいくつかの態様では、薬学的に許容可能な脂質の混合物は、例えば、約33℃、約34℃、約35℃、約36℃、約37℃、約38℃、約39℃、約40℃、約41℃、約43℃、約43℃、約44℃、約45℃、約45℃、約47℃、約48℃、約49℃、約50℃の融点を有するモノ、ジ、及び／又はトリグリセリドの混合物を含む。この実施形態のいくつかの態様では、薬学的に許容可能な脂質の混合物は、例えば、約30℃～約44℃、約30℃～約45℃、約30℃～約46℃、約30℃～約47℃、約30℃～約48℃、約30℃～約49℃、約30℃～約50℃、約32℃～約44℃、約32℃～約45℃、約32℃～約46℃、約32℃～約47℃、約32℃～約48℃、約32℃～約49℃、約32℃～約50℃、約34℃～約44℃、約34℃～約45℃、約34℃～約46℃、約34℃～約47℃、約34℃～約48℃、約34℃～約49℃、約34℃～約50℃、約36℃～約44℃、約36℃～約45℃、約36℃～約46℃、約36℃～約47℃、約36℃～約48℃、約36℃～約49℃、約36℃～約50℃、約38℃～約44℃、約38℃～約45℃、約38℃～約46℃、約38℃～約47℃、約38℃～約48℃、約38℃～約49℃、約38℃～約50℃、約40℃～約44℃、約4

0℃～約45℃、約40℃～約46℃、約40℃～約47℃、約40℃～約48℃、約40℃～約49℃、約40℃～約50℃、約42℃～約44℃、約42℃～約45℃、約42℃～約46℃、約42℃～約47℃、約42℃～約48℃、約42℃～約49℃、又は約42℃～約50℃の融点を有するモノ、ジ、及び／又はトリグリセリドの混合物を含む。

【0091】

この実施形態の他の態様では、薬学的に許容可能な脂質の混合物は、例えば、約33℃、約34℃、約35℃、約36℃、約37℃、約38℃、約39℃、約40℃、約41℃、約43℃、約43℃、約44℃、約45℃、約45℃、約47℃、約48℃、約49℃、約50℃の融点を有するPEG脂肪酸エステルの混合物を含む。この実施形態のいくつかの態様では、薬学的に許容可能な脂質の混合物は、例えば、約30℃～約44℃、約30℃～約45℃、約30℃～約46℃、約30℃～約47℃、約30℃～約48℃、約30℃～約49℃、約30℃～約50℃、約32℃～約44℃、約32℃～約45℃、約32℃～約46℃、約32℃～約47℃、約32℃～約48℃、約32℃～約49℃、約32℃～約50℃、約34℃～約44℃、約34℃～約45℃、約34℃～約46℃、約34℃～約47℃、約34℃～約48℃、約34℃～約49℃、約34℃～約50℃、約36℃～約44℃、約36℃～約45℃、約36℃～約46℃、約36℃～約47℃、約36℃～約48℃、約36℃～約49℃、約36℃～約50℃、約38℃～約44℃、約38℃～約45℃、約38℃～約46℃、約38℃～約47℃、約38℃～約48℃、約38℃～約49℃、約38℃～約50℃、約40℃～約44℃、約40℃～約45℃、約40℃～約46℃、約40℃～約47℃、約40℃～約48℃、約40℃～約49℃、約40℃～約50℃、約42℃～約44℃、約42℃～約45℃、約42℃～約46℃、約42℃～約47℃、約42℃～約48℃、約42℃～約49℃、又は約42℃～約50℃の融点を有するPEG脂肪酸エステルの混合物を含む。

【0092】

この実施形態の他の態様では、薬学的に許容可能な脂質の混合物は、例えば、約33℃、約34℃、約35℃、約36℃、約37℃、約38℃、約39℃、約40℃、約41℃、約43℃、約43℃、約44℃、約45℃、約45℃、約47℃、約48℃、約49℃、約50℃の融点を有するモノ、ジ、及び／又はトリグリセリドならびにPEG脂肪酸エステルの混合物を含む。この実施形態のいくつかの態様では、薬学的に許容可能な脂質の混合物は、例えば、約30℃～約44℃、約30℃～約45℃、約30℃～約46℃、約30℃～約47℃、約30℃～約48℃、約30℃～約49℃、約30℃～約50℃、約32℃～約44℃、約32℃～約45℃、約32℃～約46℃、約32℃～約47℃、約32℃～約48℃、約32℃～約49℃、約32℃～約50℃、約34℃～約44℃、約34℃～約45℃、約34℃～約46℃、約34℃～約47℃、約34℃～約48℃、約34℃～約49℃、約34℃～約50℃、約36℃～約44℃、約36℃～約45℃、約36℃～約46℃、約36℃～約47℃、約36℃～約48℃、約36℃～約49℃、約36℃～約50℃、約38℃～約44℃、約38℃～約45℃、約38℃～約46℃、約38℃～約47℃、約38℃～約48℃、約38℃～約49℃、約38℃～約50℃、約40℃～約44℃、約40℃～約45℃、約40℃～約46℃、約40℃～約47℃、約40℃～約48℃、約40℃～約49℃、約40℃～約50℃、約42℃～約44℃、約42℃～約45℃、約42℃～約46℃、約42℃～約47℃、約42℃～約48℃、約42℃～約49℃、又は約42℃～約50℃の融点を有するモノ、ジ、及び／又はトリグリセリドならびにPEG脂肪酸エステルの混合物を含む。

【0093】

市販の薬学的に許容可能な脂質の混合物としては、PEG-6ステアラートとエチレングリコールパルミトステアラートとPEG-32ステアラートの混合物（TEFOSE（登録商標）1500；TEFOSE（登録商標）63）、トリセテアレス-4ホスファートとエチレングリコールパルミトステアラートとジエチレングリコールパルミトステアラートの混合物（SEDEFOS（登録商標）75）、グリセロールモノステアラートと

PEG-75ステアラートの混合物 (GELOT (登録商標))、セチルアルコールとエトキシ化脂肪族アルコールの混合物 (セテス-2-、ステアレス-20) (EMULCIRE (登録商標))、約33℃の融点を有する飽和C₁₀~C₁₈トリグリセリド (GELUCIRE (登録商標) 33/01) の混合物、約39℃の融点を有する飽和C₁₀~C₁₈トリグリセリドの混合物 (GELUCIRE (登録商標) 39/01)、約43℃の融点を有する飽和C₁₀~C₁₈トリグリセリドの混合物 (GELUCIRE (登録商標) 43/01)、グリセロールモノステアレート40-55 (I型) とジグリセリドの混合物 (GELCOL (登録商標) Mono and Diglycerides)、ならびに中鎖トリグリセリドの混合物 (LABRAFLAC (登録商標) Lipophile WL1349)、が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0094】

本明細書のいくつかの態様は、一部に、薬学的に許容可能な安定化剤を開示する。安定化剤は、使用される特定の溶媒との望ましくない反応の結果として起こる可能性のある治療化合物のエステル形成を減少させるか又は排除する。安定化剤としては、水、脂肪酸成分と酢酸を含む犠牲酸、酢酸エチル、酢酸ナトリウム/酢酸 (E262)、モノグリセリド、アセチル化モノグリセリド、ジグリセリド、アセチル化モノグリセリド、アセチル化ジグリセリド、脂肪酸、及び脂肪酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0095】

一実施形態では、薬学的に許容可能な安定化剤は、薬学的に許容可能な乳化剤を含むことができる。乳化剤 (エマルジェントとしても知られる) は、液体分散相と液体連続相とを含むエマルジョンを、その動力学的安定性を上昇させることにより安定化させる物質である。従って、本明細書で開示される医薬組成物を作るために使用される溶媒とアジュバントとが通常だと混ざらないという状況において、本明細書で開示される乳化剤を使用して均質かつ安定なエマルジョンが作られる。乳化剤としては、界面活性剤、多糖類、レクチン、及びリン脂質が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0096】

この実施形態の一態様では、乳化剤は界面活性剤を含むことができる。本明細書で使用される場合、「界面活性剤」は、天然又は合成両親媒性化合物を意味する。界面活性剤は、非イオン性、双性イオン性、又はイオン性であってよい。界面活性剤に非限定的例には、ポリソルベート20 (TWEEN (登録商標) 20)、ポリソルベート40 (TWEEN (登録商標) 40)、ポリソルベート60 (TWEEN (登録商標) 60)、ポリソルベート61 (TWEEN (登録商標) 61)、ポリソルベート65 (TWEEN (登録商標) 65)、ポリソルベート80 (TWEEN (登録商標) 80)、及びポリソルベート81 (TWEEN (登録商標) 81) などのポリソルベート；ポロキサマー124 (PLURONIC (登録商標) L44)、ポロキサマー181 (PLURONIC (登録商標) L61)、ポロキサマー182 (PLURONIC (登録商標) L62)、ポロキサマー184 (PLURONIC (登録商標) L64)、ポロキサマー188 (PLURONIC (登録商標) F68)、ポロキサマー237 (PLURONIC (登録商標) F87)、ポロキサマー338 (PLURONIC (登録商標) L108)、及びポロキサマー407 (PLURONIC (登録商標) F127) などのポロキサマー (ポリエチレン・ポリプロピレン共重合体)；BRIJ (登録商標) 30及びBRIJ (登録商標) 35などのポリオキシエチレングリコールドデシルエーテル；2-ドデコキシエタノール (LUBROL (登録商標) -PX)；ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル (TRITON (登録商標) X-100)；ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)；3-[(3-コールアミドプロピル) ジメチルアンモニウム] -1-プロパンスルホナート (CHAPS)；3-[(3-コールアミドプロピル) ジメチルアンモニウム] 2-ヒドロキシー-1-プロパンスルホナート (CHAPSO)；スクロースモノラウレート；ならびにナトリウムコラートが含まれる。界面活性物質賦形剤の他の非限定的な例は、例えば、Ansel (1999) (上述)；Gennaro (2000) (上述)；Hardman (2001) (上述)；及びRowe (2003) (上述) において見出すことができる。これ

30

40

50

らの文献の各々はその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0097】

この実施形態の一態様では、乳化剤は多糖類を含むことができる。多糖類の非限定的な例としては、グアーガム、寒天、アルギン酸、カルゲン、デキストラン（例えば、デキストラン1K、デキストラン4K、デキストラン40K、デキストラン60K、及びデキストラン70K）、デキストリン、グリコーゲン、イヌリン、デンプン、デンプン誘導体（例えば、ヒドロキシメチルデンプン、ヒドロキシエチルデンプン、ヒドロキシプロピルデンプン、ヒドロキシブチルデンプン、及びヒドロキシペンチルデンプン）、ヘタスターチ、セルロース、フィコール、メチルセルロース（MC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（HEMC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；ポリビニル酢酸（PVA）；18以下のK値、18超もしくは95以下のK値、又は95超のK値を有するポリビニルピロリドン（PVP）（ポビドンとしても知られる）、例えばPVP12（KOLLIDON（登録商標）12）、PVP17（KOLLIDON（登録商標）17）、PVP25（KOLLIDON（登録商標）25）、PVP30（KOLLIDON（登録商標）30）、PVP90（KOLLIDON（登録商標）90）；及びポリエチレンイミン（PEI）が含まれる。

10

【0098】

この実施形態の一態様では、乳化剤はレクチンを含むことができる。レクチンは糖結合タンパク質であり、糖部分に対して高い特異性を有する。レクチンは、結合する糖部分によって分類することができ、マンノース結合レクチン、ガラクトース／N-アセチルガラクトサミン結合レクチン、N-アセチルグルコサミン結合レクチン、N-アセチルノイラミン結合レクチン、N-アセチルノイラミン酸結合レクチン、及びフコース結合レクチンが含まれるが、これらに限定されない。界面活性剤の非限定的な例には、コンカナバリンA、レンチルレクチン、スノードロップレクチン、ロイン（Ro i n）、ピーナッツ凝集素、ジャカリン、ヘアリーヴェッチレクチン、コムギ胚芽凝集素、ニワトコレクチン、イヌエンジュ白血球凝集素、イヌエンジュ赤血球凝集素、ハリエニシダ凝集素、及びヒロチャワンタケレクチンが含まれる。

20

【0099】

この実施形態の一態様では、乳化剤はリン脂質を含むことができる。通常、リン脂質の構造は疎水性の尾部と親水性の頭部を含み、その性質は両親媒性である。大部分のリン脂質は、ジグリセリドと、リン酸基と、コリンのような単純な有機分子とを含有するが、このルールの1つの例外がスフィンゴミエリンであり、これは、グリセロールではなくスフィンゴシン由来である。リン脂質としては、ジアシルグリセリド及びリンスフィンゴ脂質が挙げられるが、これらに限定されない。ジアシルグリセリドの非限定的な例としては、ホスファチジン酸（ホスファチダート）（PA）、ホスファチジルエタノールアミン（セファリン）（PE）、ホスファチジルコリン（レシチン）（PC）、ホスファチジルセリン（PS）、ならびに、ホスファチジルイノシトール（PI）、ホスファチジルイノシトールリン酸（PIP）、ホスファチジルイノシトール二リン酸（PIP2）、及びホスファチジルイノシトール三リン酸（PIP3）を含むホスホイノシチドが含まれる。リンスフィンゴ脂質の非限定的な例としては、セラミドホスホリルコリン（スフィンゴミエリン）（SPH）、セラミドホスホリルエタノールアミン（スフィンゴミエリン）（Cer-PE）、及びセラミドホスホリルグリセロールが含まれる。

30

40

【0100】

一実施形態では、薬学的に許容可能な安定化剤は薬学的に許容可能な乳化剤を含有しない。

【0101】

別の実施形態においては、医薬組成物は薬学的に許容可能な乳化剤を含有しない。

【0102】

本明細書で開示される医薬組成物は、本明細書で開示される治療化合物が、炎症促進反

50

応をより効果的に阻害するように、細胞型、組織、器官、又は身体領域により効果的に送達又は標的化されることを可能とする送達システムとして作用する。この阻害は慢性炎症の治療の改善をもたらす。例えば、本明細書で開示される医薬組成物は、本明細書で開示される治療化合物のマクロファージへの送達を促進できる。この選択的体内分布を達成する1つの可能な機序として、本明細書で開示される医薬組成物を、カイロミクロンの活性を利用するように設計できることがある。カイロミクロンは比較的大きなリポタンパク質粒子であり、75 nm～1,200 nmの直径を有する。カイロミクロンは、トリグリセリド（85～92%）、リン脂質（6～12%）、コレステロール（1～3%）、及びアポリポタンパク質（1～2%）を含んでおり、食事由来の脂質を腸から身体の他の部位へと輸送する。カイロミクロンは、5つの主要リポタンパク質群の内の1つであり、残りは

10

【0103】

消化の間、脂肪酸とコレステロールは、胃腸管内で、リパーゼを含む膵液の作用と胆汁酸塩による乳化により処理されてミセルを生成する。これらのミセルは、脂質が、遊離脂肪酸として、小腸の吸収細胞（腸細胞として知られる）により吸収されることを可能とする。エンテロサイトに入ると、トリグリセリドとコレステロールは新生のカイロミクロンに組み込まれる。新生カイロミクロンは主にトリグリセリド（85%）から構成され、少しのコレステロール及びコレステリルエステルを含む。主たるアポリポタンパク質成分はアポリポタンパク質B-48（APOB48）である。これらの新生カイロミクロンは、

20

【0104】

リンパ液及び血液中を循環する間、カイロミクロンは構成成分をHDLと交換する。HDLは新生カイロミクロンにアポリポタンパク質C-II（APOC2）及びアポリポタンパク質E（APOE）を付与することによって、成熟カイロミクロン（単に「カイロミクロン」と呼ばれる場合が多い）に変換する。APOC2はリポタンパク質リパーゼ（LPL）活性の補因子である。貯蔵トリグリセリドが分配されると、カイロミクロンはHDLにAPOC2を返し（ただしAPOEは維持する）、それによりカイロミクロンレムナントとなる（この時点でわずか30～50 nmとなっている）。APOB48とAPOEは、エンドサイトーシスによりリポタンパク質（VLDL、LDL、及びHDL）に分解する、肝臓中のカイロミクロンレムナントの存在を確認するのに重要である。これらのリポタンパク質はコンピテント細胞（例えば肝細胞、脂肪細胞、及びマクロファージなどを含む）により処理され貯蔵される。従って、理論に制約されることは望まないが、本明細書で開示される医薬組成物は、経口投与時に、胃腸管中に存在する間にミセルに処理されて、腸細胞により吸収され、新生カイロミクロンに組み入れられ、肝臓によって取り込まれるカイロミクロンレムナントに結合されたまま残り、最終的には炎症性組織中に存在するマクロファージに供給される。

30

【0105】

別の例として、本明細書で開示される医薬組成物は、本明細書で開示される治療化合物の樹状細胞への送達を促進できる。本明細書で開示の医薬組成物の選択的体内分布を達成する1つの可能な機序として、樹状細胞のエンドサイトーシス／食作用活性を利用することがある。樹状細胞は、哺乳類免疫系の一部を構成する免疫細胞である。樹状細胞の主機能は、抗原物質を処理し、免疫系の他の細胞に対し、樹状細胞表面上に処理抗原物質を提示することである。従って、樹状細胞は、抗原提示細胞として機能し、自然免疫と獲得免疫との間のメッセンジャーとしての役割を果たす。樹状細胞は、外部環境と接触している組織、例えば、皮膚（ランゲルハンス細胞と呼ばれる特殊な樹状細胞型が存在する）及び鼻、肺、胃、及び腸の内壁に存在する。これらの細胞は、血液の未成熟の状態にも認めることができる。一旦活性化されると、樹状細胞はリンパ節に移動し、そこで、T細胞及びB細胞と相互作用して獲得免疫反応を開始し、実行する。脂質粒子を飲食及び貪食する樹

40

50

状細胞は、樹状細胞の環境モニタリング及び抗原提示プロセスの一部として知られている。理論に制約されることを望むものではないが、局所又は吸入投与時には、本明細書で開示の医薬組成物は皮膚又は鼻、肺、胃、及び腸の内壁中に侵入し、樹状細胞飲食／食食され、最終的に、炎症組織中に存在するT細胞及び／又はB細胞中に挿入されうる。

【0106】

本明細書のいくつかの態様は、一部で、本明細書で開示される医薬組成物を調製する方法を開示する。本明細書で開示される方法は、本明細書で開示される薬学的に許容可能なアジュバントと、本明細書で開示される治療化合物とを、その治療化合物がその薬学的に許容可能なアジュバント中に溶解される条件下で接触させ、それによって本明細書で開示される医薬組成物を形成する工程を含む。

10

【0107】

本明細書のいくつかの態様は、一部で、本明細書で開示される医薬組成物を調製する方法を開示する。本明細書で開示される方法は、a) 本明細書で開示される薬学的に許容可能な溶媒と、本明細書で開示される治療化合物とを、その治療化合物がその薬学的に許容可能な溶媒中に溶解できる条件下で接触させ、それによって溶液を形成する工程；及び、b) 工程(a)で形成された溶液と、本明細書で開示される薬学的に許容可能なアジュバントとを、医薬組成物の形成を可能とする条件下で接触させる工程を含む。本明細書で開示される調製方法は、医薬組成物から薬学的に許容可能な溶媒を除去する工程(c)をさらに含むことができる。

20

【0108】

方法の工程(a)において薬学的に許容可能な溶媒と接触させられる治療化合物の量は任意の所望の量であってよい。使用される治療化合物の量を決定するために用いられる因子としては、医薬組成物において望まれる治療化合物の最終的な量、溶液中の治療化合物の望ましい濃度、治療化合物の疎水性、治療化合物の疎油性、接触工程(a)が実施される温度、及び接触工程(a)が実施される時間が挙げられるが、これらに限定されない。

【0109】

方法の工程(a)において使用される薬学的に許容可能な溶媒の容量は、任意の所望の容量であってよい。使用される薬学的に許容可能な溶媒の容量を決定するために用いられる因子としては、望まれる医薬組成物の最終的な量、溶液中の治療化合物の望ましい濃度、治療化合物の疎水性、及び治療化合物の疎油性が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0110】

この実施形態のいくつかの態様では、工程(a)において溶媒と接触させられる治療化合物の量は、例えば、少なくとも10mg、少なくとも20mg、少なくとも30mg、少なくとも40mg、少なくとも50mg、少なくとも60mg、少なくとも70mg、少なくとも80mg、少なくとも90mg、少なくとも100mg、少なくとも200mg、少なくとも300mg、少なくとも400mg、少なくとも500mg、少なくとも600mg、少なくとも700mg、少なくとも800mg、少なくとも900mg、少なくとも1,000mg、少なくとも1,100mg、少なくとも1,200mg、少なくとも1,300mg、少なくとも1,400mg、又は少なくとも1,500mgであってよい。この実施形態の他の態様では、工程(a)において溶媒と接触させられる治療化合物の量は、例えば約10mg～約100mg、約50mg～約150mg、約100mg～約250mg、約150mg～約350mg、約250mg～約500mg、約350mg～約600mg、約500mg～約750mg、約600mg～約900mg、約750mg～約1,000mg、約850mg～約1,200mg、又は約1,000mg～約1,500mgの範囲であってよい。この実施形態の他の態様では、工程(a)において溶媒に溶解される治療化合物の量は、例えば約10mg～約250mg、約100mg～約500mg、約10mg～約750mg、約100mg～約1,000mg、約10mg～約1,500mg、約50mg～約250mg、約50mg～約500mg、約50mg～約750mg、約50mg～約1,000mg、約50mg～約1,500mg

40

50

【 0 1 1 1 】

20

【 0 1 1 2 】

50

mg/mL～約1, 000mg/mL、約250mg/mL～約1, 000mg/mL、約500mg/mL～約1, 000mg/mL、約750mg/mL～約1, 000mg/mL、約100mg/mL～約750mg/mL、約250mg/mL～約750mg/mL、約500mg/mL～約750mg/mL、約100mg/mL～約500mg/mL、約250mg/mL～約500mg/mL、約0.00001mg/mL～約0.0001mg/mL、約0.00001mg/mL～約0.001mg/mL、約0.00001mg/mL～約0.01mg/mL、約0.00001mg/mL～約0.1mg/mL、約0.00001mg/mL～約1mg/mL、約0.001mg/mL～約0.01mg/mL、約0.001mg/mL～約0.1mg/mL、約0.001mg/mL～約1mg/mL、約0.001mg/mL～約10mg/mL、又は約0.001mg/mL～約100mg/mLの範囲であってよい。

10

【0113】

方法の工程(b)において使用される薬学的に許容可能なアジュバントの容量は、任意の所望の容量であってよい。使用される薬学的に許容されるアジュバントの容量を決定するために用いられる因子としては、医薬組成物の望まれる最終的な量、医薬組成物における治療化合物の望ましい濃度、使用される溶媒：アジュバントの比、ならびに溶媒とアジュバントの混和性が挙げられるが、これらに限定されない。

【0114】

この実施形態のいくつかの態様では、溶液：アジュバントの比は、例えば、少なくとも5：1、少なくとも4：1、少なくとも3：1、少なくとも2：1、少なくとも0：1、少なくとも1：1、少なくとも1：2、少なくとも1：3、少なくとも1：4、少なくとも1：5、少なくとも1：6、少なくとも1：7、少なくとも1：8、少なくとも1：9、少なくとも1：10、少なくとも1：15、少なくとも1：20、又は少なくとも1：25であってよい。この実施形態の他の態様では、溶液：アジュバントの比は、例えば、約5：1～約1：25、約4：1～約1：25、約3：1～約1：25、約2：1～約1：25、約0：1～約1：25、約1：1～約1：25、約1：2～約1：25、約1：3～約1：25、約1：4～約1：25、約1：5～約1：25、約5：1～約1：20、約4：1～約1：20、約3：1～約1：20、約2：1～約1：20、約0：1～約1：20、約1：1～約1：20、約1：2～約1：20、約1：3～約1：20、約1：4～約1：20、約1：5～約1：20、約5：1～約1：15、約4：1～約1：15、約3：1～約1：15、約0：1～約1：15、約2：1～約1：15、約1：1～約1：15、約1：2～約1：15、約1：3～約1：15、約1：4～約1：15、約1：5～約1：15、約5：1～約1：12、約4：1～約1：12、約3：1～約1：12、約2：1～約1：12、約0：1～約1：12、約1：1～約1：12、約1：2～約1：12、約1：3～約1：12、約1：4～約1：12、約1：5～約1：12、約1：6～約1：12、約1：7～約1：12、約1：8～約1：12、約5：1～約1：10、約4：1～約1：10、約3：1～約1：10、約2：1～約1：10、約0：1～約1：10、約1：1～約1：10、約1：2～約1：10、約1：3～約1：10、約1：4～約1：10、約1：5～約1：10、約1：6～約1：10、約1：7～約1：10、又は約1：8～約1：10、の範囲であってよい。

20

30

40

【0115】

工程(b)は、治療化合物を含む溶液が医薬組成物を形成することを可能とするために、室温で実施することができる。しかし、方法の他の実施形態では、工程(b)は室温よりも高い温度で実施できる。この実施形態のいくつかの態様では、工程(b)は、例えば、21℃より高い温度、25℃より高い温度、30℃より高い温度、35℃より高い温度、37℃より高い温度、40℃より高い温度、42℃より高い温度、45℃より高い温度、50℃より高い温度、55℃より高い温度、又は60℃より高い温度で実施できる。この実施形態のいくつかの態様では、工程(a)は、例えば、約20℃～約30℃、約25℃～約35℃、約30℃～約40℃、約35℃～約45℃、約40℃～約50℃、約45℃～約55℃、又は約50℃～約60℃の温度で実施できる。特定のケースでは、工程(c)

50

b) は、治療化合物を薬学的に許容可能な溶媒に完全に溶解させるために、室温よりも低い温度で実施できる。しかしながら、方法の他の実施形態では、工程 (b) は、室温よりも低い温度、例えば 10℃未満、5℃超、0℃超、-10℃超、又は-20℃超で実施できる。工程 (b) における接触は、例えば、攪拌、反転、超音波処理、又はボルテックス処理により、溶液と薬学的に許容可能なアジュバントとを混合することを含むことができる。この混合は、医薬組成物が形成されるまで、例えば、少なくとも 1 秒、少なくとも 5 秒、少なくとも 10 秒、少なくとも 20 秒、少なくとも 30 秒、少なくとも 45 秒、少なくとも 60 秒、又はそれより長く行うことができる。

【0116】

特定の実施形態では、本明細書で開示の医薬組成物の形成後に、急速冷却工程を使ってその組成物の温度を下げるることができる。例えば、急速冷却工程は、室温より高い温度を使って治療化合物を薬学的に許容可能な溶媒中に完全に溶解可能とする、及び／又は治療化合物を含む溶液に医薬組成物を形成可能とする方法の場合に使用できる。この実施形態のいくつかの態様では、急速冷却工程は、例えば、約 30℃/20 分、約 25℃/20 分、約 20℃/20 分、約 15℃/20 分、約 30℃/15 分、約 25℃/15 分、約 20℃/15 分、約 15℃/15 分、約 30℃/10 分、約 25℃/10 分、約 20℃/10 分、約 15℃/10 分、約 30℃/5 分、約 25℃/5 分、約 20℃/5 分、約 15℃/5 分の温度低下を生ずる。この実施形態の他の態様では、急速冷却工程は、例えば、約 20℃～約 30℃/20 分、約 20℃～約 30℃/15 分、約 20℃～約 30℃/10 分、約 20℃～約 30℃/5 分、約 15℃～約 25℃/20 分、約 15℃～約 25℃/15 分、約 15℃～約 25℃/10 分、約 15℃～約 25℃/5 分、約 10℃～約 20℃/20 分、約 10℃～約 20℃/15 分、約 10℃～約 20℃/10 分、又は約 10℃～約 20℃/5 分の温度低下を生ずる。

【0117】

この実施形態のさらなる態様では、急速冷却工程は、例えば、約 2.0℃/分、約 1.9℃/分、約 1.8℃/分、約 1.7℃/分、約 1.6℃/分、約 1.5℃/分、約 1.4℃/分、約 1.3℃/分、約 1.2℃/分、約 1.1℃/分、約 1.0℃/分、約 0.9℃/分、約 0.8℃/分、約 0.7℃/分、約 0.6℃/分、約 0.5℃/分、約 0.4℃/分、約 0.3℃/分、約 0.2℃/分、又は約 0.1℃/分の温度低下を生ずる。この実施形態のさらなる態様では、急速冷却工程は、例えば、約 0.1℃～約 0.4℃/分、約 0.2℃～約 0.6℃/分、約 0.4℃～約 0.8℃/分、約 0.6℃～約 1.0℃/分、約 0.8℃～約 1.2℃/分、約 1.0℃～約 1.4℃/分、約 1.2℃～約 1.6℃/分、約 1.4℃～約 1.8℃/分、約 1.6℃～約 2.0℃/分、約 0.1℃～約 0.5℃/分、約 0.5℃～約 1.0℃/分、約 1.0℃～約 1.5℃/分、約 1.5℃～約 2.0℃/分、約 0.5℃～約 1.5℃/分、又は約 1.0℃～約 2.0℃/分の温度低下を生ずる。

【0118】

いくつかの実施形態では、工程 (a) もしくは工程 (b) 又はその両方で用いられる室温より高い温度は、医薬組成物から溶媒を除去するために使用できる。他の実施形態では、医薬組成物からの溶媒除去には、別の工程 (c) が必要である。工程 (c) において、医薬組成物からの溶媒の除去は、当該技術分野において既知の種々の手順の内の 1 つを使用して達成することができ、これらの手順としては蒸発、透析、蒸留、凍結乾燥、及び濾過が挙げられるがこれらに限定されない。これらの除去手順は、周囲大気条件下、低圧下、又は真空下、及び室温又は加熱が必要な温度で行うことができる。

【0119】

一実施形態では、工程 (c) は、本明細書で開示される医薬組成物からの薬学的に許容可能な溶媒の完全なる除去を行うことができる。この実施形態のいくつかの態様では、工程 (c) は、本明細書で開示される医薬組成物からの薬学的に許容可能な溶媒の、例えば、少なくとも 5%、少なくとも 10%、少なくとも 15%、少なくとも 20%、少なくとも 25%、少なくとも 30%、少なくとも 35%、少なくとも 40%、少なくとも 45%

、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも93%、少なくとも95%、少なくとも97%、又は少なくとも99%の除去を行うことができる。

【0120】

工程(c)は、本明細書で開示される薬学的に許容可能な溶媒の蒸発を可能とする温度で行われ、従って、蒸発温度は溶媒に依存する。本明細書で開示される溶媒の蒸発温度に影響する因子としては、使用される特定の溶媒、存在する溶媒の量、存在する特定の治療化合物、存在する特定のアジュバント、存在する治療化合物の安定性、存在する治療化合物の反応性、使用される特定の気圧、完全な蒸発のために望まれる時間が挙げられるが、これらに限定されない。一般的に、蒸発工程が、例えば、1気圧のような大気圧で実施される場合には、医薬組成物は加熱を要する。しかしながら、高真空条件下では、蒸発工程は室温よりも低い温度、例えば22℃より低い温度で行うことができる。

10

【0121】

一実施形態では、本明細書で開示される医薬組成物からの溶媒の除去は、大気圧で、かつ、室温より高い温度で実施できる。この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される医薬組成物からの溶媒の除去は、大気圧で、かつ、例えば、25℃より高い温度、30℃より高い温度、35℃より高い温度、40℃より高い温度、45℃より高い温度、50℃より高い温度、55℃より高い温度、60℃より高い温度、65℃より高い温度、70℃より高い温度、80℃より高い温度、又は25℃より高い温度で実施できる。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される医薬組成物からの溶媒の除去は、大気圧で、かつ、例えば、約25℃～約100℃、約25℃～約95℃、約25℃～約90℃、約25℃～約85℃、約25℃～約80℃、約25℃～約75℃、約25℃～約70℃、約25℃～約65℃、又は約25℃～約60℃の範囲の温度で実施できる。

20

【0122】

別の実施形態では、本明細書で開示される医薬組成物からの溶媒の除去は、真空下で、かつ、室温より低い温度で実施できる。この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される医薬組成物からの溶媒の除去は、真空下で、かつ、例えば、20℃より低い温度、18℃より低い温度、16℃より低い温度、14℃より低い温度、12℃より低い温度、10℃より低い温度、8℃より低い温度、6℃より低い温度、4℃より低い温度、2℃より低い温度、又は0℃より低い温度で実施できる。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される医薬組成物からの溶媒の除去は、真空下で、かつ、例えば、約-20℃～約20℃、約-20℃～約18℃、約-20℃～約16℃、約-20℃～約14℃、約-20℃～約12℃、約-20℃～約10℃、約-20℃～約8℃、約-20℃～約6℃、約-20℃～約4℃、約-20℃～約2℃、約-20℃～約0℃、約-15℃～約20℃、約-10℃～約20℃、約-5℃～約20℃、約0℃～約20℃、約-10℃～約20℃、約-10℃～約18℃、約-10℃～約16℃、約-10℃～約14℃、約-10℃～約12℃、約-10℃～約10℃、約-10℃～約8℃、約-10℃～約6℃、約-10℃～約4℃、約-10℃～約2℃、又は約-10℃～約0℃の範囲の温度で実施できる。

30

40

【0123】

本明細書で開示される医薬組成物における本明細書で開示される治療化合物の最終濃度は、任意の所望の濃度であってよい。この実施形態の一態様では、医薬組成物中の治療化合物の最終濃度は、治療的有効量であってよい。この実施形態の他の態様では、医薬組成物中の治療化合物の最終濃度は、例えば、少なくとも0.00001mg/mL、少なくとも0.0001mg/mL、少なくとも0.001mg/mL、少なくとも0.01mg/mL、少なくとも0.1mg/mL、少なくとも1mg/mL、少なくとも10mg/mL、少なくとも25mg/mL、少なくとも50mg/mL、少なくとも100mg/mL、少なくとも200mg/mL、少なくとも500mg/mL、少なくとも700mg/mL、少なくとも1,000mg/mL、又は少なくとも1,200mg/mLで

50

あってよい。この実施形態の他の態様では、溶液中の本明細書で開示される治療化合物の濃度は、例えば、最大1, 000mg/mL、最大1, 100mg/mL、最大1, 200mg/mL、最大1, 300mg/mL、最大1, 400mg/mL、最大1, 500mg/mL、最大2, 000mg/mL、最大2, 000mg/mL、又は最大3, 000mg/mLであってよい。この実施形態の他の態様では、医薬組成物中の治療化合物の最終濃度は、例えば、約0.00001mg/mL～約3, 000mg/mL、約0.0001mg/mL～約3, 000mg/mL、約0.01mg/mL～約3, 000mg/mL、約0.1mg/mL～約3, 000mg/mL、約1mg/mL～約3, 000mg/mL、約250mg/mL～約3, 000mg/mL、約500mg/mL～約3, 000mg/mL、約750mg/mL～約3, 000mg/mL、約1, 000mg/mL～約3, 000mg/mL、約100mg/mL～約2, 000mg/mL、約250mg/mL～約2, 000mg/mL、約500mg/mL～約2, 000mg/mL、約750mg/mL～約2, 000mg/mL、約1, 000mg/mL～約2, 000mg/mL、約100mg/mL～約1, 500mg/mL、約250mg/mL～約1, 500mg/mL、約500mg/mL～約1, 500mg/mL、約750mg/mL～約1, 500mg/mL、約1, 000mg/mL～約1, 500mg/mL、約100mg/mL～約1, 200mg/mL、約250mg/mL～約1, 200mg/mL、約500mg/mL～約1, 200mg/mL、約750mg/mL～約1, 200mg/mL、約1, 000mg/mL～約1, 200mg/mL、約100mg/mL～約1, 000mg/mL、約250mg/mL～約1, 000mg/mL、約500mg/mL～約1, 000mg/mL、約750mg/mL～約1, 000mg/mL、約100mg/mL～約750mg/mL、約250mg/mL～約750mg/mL、約500mg/mL～約750mg/mL、約100mg/mL～約500mg/mL、約250mg/mL～約500mg/mL、約0.00001mg/mL～約0.0001mg/mL、約0.00001mg/mL～約0.001mg/mL、約0.00001mg/mL～約0.01mg/mL、約0.00001mg/mL～約1mg/mL、約0.001mg/mL～約0.01mg/mL、約0.001mg/mL～約0.1mg/mL、約0.001mg/mL～約1mg/mL、約0.001mg/mL～約10mg/mL、又は約0.001mg/mL～約100mg/mLの範囲であってよい。

10

20

30

【0124】

本明細書で開示される方法を使用して製造される医薬組成物は、局所的、腸内又は非経口投与経路を使った局所又は全身送達用に処方できる。さらに、本明細書で開示される治療化合物は、単独で医薬組成物に処方しても、又は本明細書で開示の1種又は複数種の他の治療化合物と一緒に単一医薬組成物として処方してもよい。

【0125】

本明細書で開示される方法を使用して製造される医薬組成物は、液体製剤又は固形もしくは半固形製剤であってよい。本明細書で開示の製剤は、例えば、オイル又は固相などの单相を形成するように製造できる。あるいは、本明細書で開示の製剤は、例えば、エマルションなどの2相を形成するように製造できる。このような投与を意図した本明細書で開示の医薬組成物は、医薬組成物の製造用に当技術分野で既知の任意の方法により調製できる。局所投与に好適な半固形製剤には、軟膏、クリーム剤、膏薬、及びゲルが含まれるがこれらに限定されない。

40

【0126】

液体製剤は、所望の温度範囲内で液体状態を維持する油やその他の脂肪酸のような様々な脂質を使用して形成することができる。一実施形態では、本明細書で開示される医薬組成物は室温において液体である。この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、例えば、約25℃以上の温度、約23℃以上の温度、約21℃以上の温度、約19℃以上の温度、約17℃以上の温度、約15℃以上の温度、約12℃以上の温度、約10℃以上の温度、約8℃以上の温度、約6℃以上の温度、約4℃以上の温度、

50

又は約0℃以上の温度で液体であるように処方できる。

【0127】

液体及び半固形製剤では、本明細書で開示される治療化合物の濃度は、約50mg/mL～約1,000mg/mLであってよい。この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される治療化合物の治療有効量は、例えば、約50mg/mL～約100mg/mL、約50mg/mL～約200mg/mL、約50mg/mL～約300mg/mL、約50mg/mL～約400mg/mL、約50mg/mL～約500mg/mL、約50mg/mL～約600mg/mL、約50mg/mL～約700mg/mL、約50mg/mL～約800mg/mL、約50mg/mL～約900mg/mL、約50mg/mL～約1,000mg/mL、約100mg/mL～約200mg/mL、約100mg/mL～約300mg/mL、約100mg/mL～約400mg/mL、約100mg/mL～約500mg/mL、約100mg/mL～約600mg/mL、約100mg/mL～約700mg/mL、約100mg/mL～約800mg/mL、約100mg/mL～約900mg/mL、約100mg/mL～約1,000mg/mL、約200mg/mL～約300mg/mL、約200mg/mL～約400mg/mL、約200mg/mL～約500mg/mL、約200mg/mL～約600mg/mL、約200mg/mL～約700mg/mL、約200mg/mL～約800mg/mL、約200mg/mL～約900mg/mL、約200mg/mL～約1,000mg/mL、約300mg/mL～約400mg/mL、約300mg/mL～約500mg/mL、約300mg/mL～約600mg/mL、約300mg/mL～約700mg/mL、約300mg/mL～約800mg/mL、約300mg/mL～約900mg/mL、約300mg/mL～約1,000mg/mL、約400mg/mL～約500mg/mL、約400mg/mL～約600mg/mL、約400mg/mL～約700mg/mL、約400mg/mL～約800mg/mL、約400mg/mL～約900mg/mL、約400mg/mL～約1,000mg/mL、約500mg/mL～約600mg/mL、約500mg/mL～約700mg/mL、約500mg/mL～約800mg/mL、約500mg/mL～約900mg/mL、約500mg/mL～約1,000mg/mL、約600mg/mL～約700mg/mL、約600mg/mL～約800mg/mL、約600mg/mL～約900mg/mL、又は約600mg/mL～約1,000mg/mL、であってよい。

10

20

30

【0128】

液体及び半固形製剤では、本明細書で開示される治療化合物の量は、約0.01重量%～約45重量%であってよい。この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される治療化合物の量は、例えば、約0.1重量%～約45重量%、約0.1重量%～約40重量%、約0.1重量%～約35重量%、約0.1重量%～約30重量%、約0.1重量%～約25重量%、約0.1重量%～約20重量%、約0.1重量%～約15重量%、約0.1重量%～約10重量%、約0.1重量%～約5重量%、約1重量%～約45重量%、約1重量%～約40重量%、約1重量%～約35重量%、約1重量%～約30重量%、約1重量%～約25重量%、約1重量%～約20重量%、約1重量%～約15重量%、約1重量%～約10重量%、約1重量%～約5重量%、約5重量%～約45重量%、約5重量%～約40重量%、約5重量%～約35重量%、約5重量%～約30重量%、約5重量%～約25重量%、約5重量%～約20重量%、約5重量%～約15重量%、約5重量%～約10重量%、約10重量%～約45重量%、約10重量%～約40重量%、約10重量%～約35重量%、約10重量%～約30重量%、約10重量%～約25重量%、約10重量%～約20重量%、約10重量%～約15重量%、約15重量%～約45重量%、約15重量%～約40重量%、約15重量%～約35重量%、約15重量%～約30重量%、約15重量%～約25重量%、約15重量%～約20重量%、約20重量%～約45重量%、約20重量%～約40重量%、約20重量%～約35重量%、約20重量%～約30重量%、約20重量%～約25重量%、約25重量%～約45重量%、約25重量%～約40重量%、約25重量%～約35重量%、又は約25重量%～約30重量%、であ

40

50

ってよい。

【0129】

一実施形態では、液体製剤は、治療化合物、グリコールエーテル、部分水添脂肪、油、及びアルコールを含む。この実施形態の一態様では、液体製剤は、約15重量%～約35重量%の治療化合物、約5重量%～約25重量%のグリコールエーテル、約15重量%～約40重量%の部分水添脂肪、約15重量%～約40重量%の油、及び約1重量%～約15重量%のアルコールを含む。この実施形態の別の態様では、液体製剤は、約20重量%～約30重量%の治療化合物、約10重量%～約20重量%のグリコールエーテル、約20重量%～約35重量%の部分水添脂肪、約20重量%～約35重量%の油、及び約2重量%～約10重量%のアルコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、液体製剤は、約23重量%～約27重量%の治療化合物、約13重量%～約17重量%のグリコールエーテル、約25重量%～約30重量%の部分水添脂肪、約25重量%～約30重量%の油、及び約4重量%～約8重量%のアルコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、液体製剤は、約24重量%～約26重量%の治療化合物、約14重量%～約16重量%のグリコールエーテル、約26重量%～約28重量%の部分水添脂肪、約26重量%～約28重量%の油、及び約5重量%～約7重量%のアルコールを含む。この実施形態の他の態様では、油は菜種油又はカカオ脂である。

10

【0130】

別の実施形態では、液体製剤は、治療化合物、グリコールエーテル、グリセリルモノリノレート、油、及びアルコールを含む。この実施形態の一態様では、液体製剤は、約15重量%～約35重量%の治療化合物、約5重量%～約25重量%のグリコールエーテル、約15重量%～約40重量%のグリセリルモノリノレート、約15重量%～約40重量%の油、及び約1重量%～約15重量%のアルコールを含む。この実施形態の別の態様では、液体製剤は、約20重量%～約30重量%の治療化合物、約10重量%～約20重量%のグリコールエーテル、約20重量%～約35重量%のグリセリルモノリノレート、約20重量%～約35重量%の油、及び約2重量%～約10重量%のアルコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、液体製剤は、約23重量%～約27重量%の治療化合物、約13重量%～約17重量%のグリコールエーテル、約25重量%～約30重量%のグリセリルモノリノレート、約25重量%～約30重量%の油、及び約4重量%～約8重量%のアルコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、液体製剤は、約24重量%～約26重量%の治療化合物、約14重量%～約16重量%のグリコールエーテル、約26重量%～約28重量%のグリセリルモノリノレート、約26重量%～約28重量%の油、及び約5重量%～約7重量%のアルコールを含む。この実施形態の他の態様では、油は菜種油又はカカオ脂である。

20

30

【0131】

別の実施形態では、液体製剤は、イブプロフェン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、グリセリルモノリノレート、油、及びアルコールを含む。この実施形態の一態様では、液体製剤は、約15重量%～約35重量%のイブプロフェン、約5重量%～約25重量%のジエチレングリコールモノエチルエーテル、約15重量%～約40重量%のグリセリルモノリノレート、約15重量%～約40重量%の油、及び約1重量%～約15重量%のアルコールを含む。この実施形態の別の態様では、液体製剤は、約20重量%～約30重量%のイブプロフェン、約10重量%～約20重量%のジエチレングリコールモノエチルエーテル、約20重量%～約35重量%のグリセリルモノリノレート、約20重量%～約35重量%の油、及び約2重量%～約10重量%のアルコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、液体製剤は、約23重量%～約27重量%のイブプロフェン、約13重量%～約17重量%のジエチレングリコールモノエチルエーテル、約25重量%～約30重量%のグリセリルモノリノレート、約25重量%～約30重量%の油、及び約4重量%～約8重量%のアルコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、液体製剤は、約24重量%～約26重量%のイブプロフェン、約14重量%～約16重量%のジエチレングリコールモノエチルエーテル、約26重量%～約28重量%のグリセリ

40

50

ルモノリノレート、約 2.6 重量%～約 2.8 重量%の油、及び約 5 重量%～約 7 重量%のアルコールを含む。この実施形態の他の態様では、イブプロフェンはイブプロフェンの塩の遊離酸であってよい。この実施形態の他の態様では、油は菜種油又はカカオ脂である。

【0132】

一実施形態では、液体製剤は、治療化合物、アルコールのエステル、及び油を含む。この実施形態の一態様では、液体製剤は、約 1 重量%～約 10 重量%の治療化合物、約 1 重量%～約 10 重量%のアルコールのエステル、及び約 80 重量%～約 98 重量%の油を含む。この実施形態の別の態様では、液体製剤は、約 2 重量%～約 8 重量%の治療化合物、約 1 重量%～約 7 重量%のアルコールのエステル、及び約 85 重量%～約 97 重量%の油を含む。この実施形態のさらに別の態様では、液体製剤は、約 3 重量%～約 7 重量%の治療化合物、約 2 重量%～約 6 重量%のアルコールのエステル、及び約 87 重量%～約 95 重量%の油を含む。この実施形態のさらに別の態様では、液体製剤は、約 4 重量%～約 6 重量%の治療化合物、約 3 重量%～約 5 重量%のアルコールのエステル、及び約 90 重量%～約 92 重量%の油を含む。この実施形態の他の態様では、油は菜種油又はカカオ脂である。

10

【0133】

別の実施形態では、液体製剤は、治療化合物、酢酸エチル、及び油を含む。この実施形態の一態様では、液体製剤は、約 1 重量%～約 10 重量%の治療化合物、約 1 重量%～約 10 重量%の酢酸エチル、及び約 80 重量%～約 98 重量%の油を含む。この実施形態の別の態様では、液体製剤は、約 2 重量%～約 8 重量%の治療化合物、約 1 重量%～約 7 重量%の酢酸エチル、及び約 85 重量%～約 97 重量%の油を含む。この実施形態のさらに別の態様では、液体製剤は、約 3 重量%～約 7 重量%の治療化合物、約 2 重量%～約 6 重量%の酢酸エチル、及び約 87 重量%～約 95 重量%の油を含む。この実施形態のさらに別の態様では、液体製剤は、約 4 重量%～約 6 重量%の治療化合物、約 3 重量%～約 5 重量%の酢酸エチル、及び約 90 重量%～約 92 重量%の油を含む。この実施形態の他の態様では、油は菜種油又はカカオ脂である。

20

【0134】

別の実施形態では、液体製剤は、イブプロフェン、酢酸エチル、及び油を含む。この実施形態の一態様では、液体製剤は、約 1 重量%～約 10 重量%のイブプロフェン、約 1 重量%～約 10 重量%の酢酸エチル、及び約 80 重量%～約 98 重量%の油を含む。この実施形態の別の態様では、液体製剤は、約 2 重量%～約 8 重量%のイブプロフェン、約 1 重量%～約 7 重量%の酢酸エチル、及び約 85 重量%～約 97 重量%の油を含む。この実施形態のさらに別の態様では、液体製剤は、約 3 重量%～約 7 重量%のイブプロフェン、約 2 重量%～約 6 重量%の酢酸エチル、及び約 87 重量%～約 95 重量%の油を含む。この実施形態のさらに別の態様では、液体製剤は、約 4 重量%～約 6 重量%のイブプロフェン、約 3 重量%～約 5 重量%の酢酸エチル、及び約 90 重量%～約 92 重量%の油を含む。この実施形態の他の態様では、イブプロフェンはイブプロフェンの塩の遊離酸であってよい。この実施形態の他の態様では、油は菜種油又はカカオ脂である。

30

【0135】

一実施形態では、本明細書で開示の固形又は半固形製剤は、水のような親水性の溶媒なしで処方される。このような製剤は、脂質と治療化合物の共結晶を形成する。言い方を換えれば、このような製剤は、親水性溶媒を必要とするリポソームエマルション及び／又はミセル状粒子を形成しない。

40

【0136】

一実施形態では、固形製剤は、治療化合物、ハードファット、部分水添脂肪、及びポリエチレングリコールを含む。この実施形態の一態様では、固形製剤は、約 1 重量%～約 30 重量%の治療化合物、約 8 重量%～約 70 重量%のハードファット、約 2 重量%～約 65 重量%の部分水添脂肪、及び約 1 重量%～約 15 重量%のポリエチレングリコールを含む。この実施形態の別の態様では、固形製剤は、約 10 重量%～約 30 重量%の治療化合物、約 20 重量%～約 50 重量%のハードファット、約 10 重量%～約 30 重量%の部分

50

水添脂肪、及び約 5 重量%～約 15 重量%のポリエチレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、固形製剤は、約 20 重量%～約 30 重量%の治療化合物、約 30 重量%～約 50 重量%のハードファット、約 10 重量%～約 30 重量%の部分水添脂肪、及び約 7 重量%～約 13 重量%のポリエチレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、固形製剤は、約 20 重量%～約 30 重量%の治療化合物、約 35 重量%～約 50 重量%のハードファット、約 15 重量%～約 25 重量%の部分水添脂肪、及び約 7 重量%～約 13 重量%のポリエチレングリコールを含む。この実施形態のさらなる態様では、固形製剤は、約 23 重量%～約 27 重量%の治療化合物、約 41 重量%～約 47 重量%のハードファット、約 18 重量%～約 22 重量%の部分水添脂肪、及び約 9 重量%～約 11 重量%のポリエチレングリコールを含む。この実施形態の他の態様では、ポリエチレングリコールは、例えば、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG500、PEG600、又はPEG700である。

10

【0137】

別の実施形態では、固形製剤は、治療化合物、モノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、グリセリルモノリノレート、及びポリエチレングリコールを含む。この実施形態の一態様では、固形製剤は、約 1 重量%～約 30 重量%の治療化合物、約 8 重量%～約 70 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約 2 重量%～約 65 重量%のグリセリルモノリノレート、及び約 1 重量%～約 15 重量%のポリエチレングリコールを含む。この実施形態の別の態様では、固形製剤は、約 10 重量%～約 30 重量%の治療化合物、約 20 重量%～約 50 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約 10 重量%～約 30 重量%のグリセリルモノリノレート、及び約 5 重量%～約 15 重量%のポリエチレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、固形製剤は、約 20 重量%～約 30 重量%の治療化合物、約 30 重量%～約 50 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約 10 重量%～約 30 重量%のグリセリルモノリノレート、及び約 7 重量%～約 13 重量%のポリエチレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、固形製剤は、約 20 重量%～約 30 重量%の治療化合物、約 35 重量%～約 50 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約 15 重量%～約 25 重量%のグリセリルモノリノレート、及び約 7 重量%～約 13 重量%のポリエチレングリコールを含む。この実施形態のさらなる態様では、固形製剤は、約 23 重量%～約 27 重量%の治療化合物、約 41 重量%～約 47 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約 18 重量%～約 22 重量%のグリセリルモノリノレート、及び約 9 重量%～約 11 重量%のポリエチレングリコールを含む。この実施形態の他の態様では、ポリエチレングリコールは、例えば、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG500、PEG600、又はPEG700である。

20

30

【0138】

別の実施形態では、固形製剤は、イブプロフェン、モノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、グリセリルモノリノレート、及びポリエチレングリコールを含む。この実施形態の一態様では、固形製剤は、約 1 重量%～約 30 重量%のイブプロフェン、約 8 重量%～約 70 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約 2 重量%～約 65 重量%のグリセリルモノリノレート、及び約 1 重量%～約 15 重量%のポリエチレングリコールを含む。この実施形態の別の態様では、固形製剤は、約 10 重量%～約 30 重量%のイブプロフェン、約 20 重量%～約 50 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約 10 重量%～約 30 重量%のグリセリルモノリノレート、及び約 5 重量%～約 15 重量%のポリエチレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、固形製剤は、約 20 重量%～約 30 重量%のイブプロフェン、約 30 重量%～約 50 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約 10 重量%～約 30 重量%のグリセリルモノリノレート、及び約 7 重量%～約 13 重量%のポリエチレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、固形製剤は、約 20 重量%～約 30 重量%のイブプロフェン、約 35 重量%～

40

50

約 50 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドと PEG 脂肪酸エステル混合物、約 15 重量%～約 25 重量%のグリセリルモノリノレアート、及び約 7 重量%～約 13 重量%のポリエチレングリコールを含む。この実施形態のさらなる態様では、固形製剤は、約 23 重量%～約 27 重量%のイブプロフェン、約 41 重量%～約 47 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドと PEG 脂肪酸エステル混合物、約 18 重量%～約 22 重量%のグリセリルモノリノレアート、及び約 9 重量%～約 11 重量%のポリエチレングリコールを含む。この実施形態の他の態様では、ポリエチレングリコールは、例えば、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG500、PEG600、又は PEG700 である。

【0139】

別の実施形態では、固形製剤は、治療化合物、ハードファット、部分水添脂肪、ポリエチレングリコール、及びプロピレングリコールを含む。この実施形態の一態様では、固形製剤は、約 1 重量%～約 30 重量%の治療化合物、約 8 重量%～約 70 重量%のハードファット、約 2 重量%～約 65 重量%の部分水添脂肪、約 1 重量%～約 15 重量%のポリエチレングリコール、及び約 1 重量%～約 15 重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の別の態様では、固形製剤は、約 10 重量%～約 30 重量%の治療化合物、約 20 重量%～約 50 重量%のハードファット、約 10 重量%～約 30 重量%の部分水添脂肪、約 5 重量%～約 15 重量%のポリエチレングリコール、及び約 5 重量%～約 15 重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、固形製剤は、約 20 重量%～約 30 重量%の治療化合物、約 30 重量%～約 50 重量%のハードファット、約 10 重量%～約 30 重量%の部分水添脂肪、約 7 重量%～約 13 重量%のポリエチレングリコール、及び約 7 重量%～約 13 重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、固形製剤は、約 20 重量%～約 30 重量%の治療化合物、約 35 重量%～約 50 重量%のハードファット、約 15 重量%～約 25 重量%の部分水添脂肪、約 7 重量%～約 13 重量%のポリエチレングリコール、及び約 7 重量%～約 13 重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらなる態様では、固形製剤は、約 23 重量%～約 27 重量%の治療化合物、約 41 重量%～約 47 重量%のハードファット、約 18 重量%～約 22 重量%の部分水添脂肪、9 重量%～約 11 重量%のポリエチレングリコール、及び約 9 重量%～約 11 重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の他の態様では、ポリエチレングリコールは、例えば、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG500、PEG600、又は PEG700 である。

【0140】

別の実施形態では、固形製剤は、治療化合物、モノ、ジ、トリグリセリドと PEG 脂肪酸エステル混合物、グリセリルモノリノレアート、ポリエチレングリコール、及びプロピレングリコールを含む。この実施形態の一態様では、固形製剤は、約 1 重量%～約 30 重量%の治療化合物、約 8 重量%～約 70 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドと PEG 脂肪酸エステル混合物、約 2 重量%～約 65 重量%のグリセリルモノリノレアート、約 1 重量%～約 15 重量%のポリエチレングリコール、及び約 1 重量%～約 15 重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の別の態様では、固形製剤は、約 10 重量%～約 30 重量%の治療化合物、約 20 重量%～約 50 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドと PEG 脂肪酸エステル混合物、約 10 重量%～約 30 重量%のグリセリルモノリノレアート、約 5 重量%～約 15 重量%のポリエチレングリコール、及び約 5 重量%～約 15 重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、固形製剤は、約 20 重量%～約 30 重量%の治療化合物、約 30 重量%～約 50 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドと PEG 脂肪酸エステル混合物、約 10 重量%～約 30 重量%のグリセリルモノリノレアート、約 7 重量%～約 13 重量%のポリエチレングリコール、及び約 7 重量%～約 13 重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、固形製剤は、約 20 重量%～約 30 重量%の治療化合物、約 35 重量%～約 50 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドと PEG 脂肪酸エステル混合物、約 15 重量%～約 25 重量%のグリセリルモノリノレアート、7 重量%～約 13 重量%のポリエチレングリコール、

10

20

30

40

50

及び約7重量%～約13重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらなる態様では、固形製剤は、約23重量%～約27重量%の治療化合物、約41重量%～約47重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約18重量%～約22重量%のグリセリルモノリノレアート、約9重量%～約11重量%のポリエチレングリコール、及び約9重量%～約11重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の他の態様では、ポリエチレングリコールは、例えば、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG500、PEG600、又はPEG700である。

【0141】

別の実施形態では、固形製剤は、イブプロフェン、モノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、グリセリルモノリノレアート、ポリエチレングリコール、及びプロピレングリコールを含む。この実施形態の一態様では、固形製剤は、約1重量%～約30重量%のイブプロフェン、約8重量%～約70重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約2重量%～約65重量%のグリセリルモノリノレアート、約1重量%～約15重量%のポリエチレングリコール、及び約1重量%～約15重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の別の態様では、固形製剤は、約10重量%～約30重量%のイブプロフェン、約20重量%～約50重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約10重量%～約30重量%のグリセリルモノリノレアート、約5重量%～約15重量%のポリエチレングリコール、及び約5重量%～約15重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、固形製剤は、約20重量%～約30重量%のイブプロフェン、約30重量%～約50重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約10重量%～約30重量%のグリセリルモノリノレアート、約7重量%～約13重量%のポリエチレングリコール、及び約7重量%～約13重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、固形製剤は、約20重量%～約30重量%のイブプロフェン、約35重量%～約50重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約15重量%～約25重量%のグリセリルモノリノレアート、7重量%～約13重量%のポリエチレングリコール、及び約7重量%～約13重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらなる態様では、固形製剤は、約23重量%～約27重量%のイブプロフェン、約41重量%～約47重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約18重量%～約22重量%のグリセリルモノリノレアート、約9重量%～約11重量%のポリエチレングリコール、及び約9重量%～約11重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の他の態様では、ポリエチレングリコールは、例えば、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG500、PEG600、又はPEG700である。

【0142】

別の実施形態では、半固形製剤は、治療化合物、ハードファット、部分水添脂肪、ポリエチレングリコール、及びプロピレングリコールを含む。この実施形態の一態様では、半固形製剤は、約15重量%～約55重量%の治療化合物、約7重量%～約20重量%のハードファット、約20重量%～約50重量%の部分水添脂肪、約7重量%～約20重量%のポリエチレングリコール、及び約1重量%～約8重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の別の態様では、半固形製剤は、約20重量%～約50重量%の治療化合物、約8重量%～約18重量%のハードファット、約25重量%～約45重量%の部分水添脂肪、約8重量%～約18重量%のポリエチレングリコール、及び約2重量%～約6重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、半固形製剤は、約20重量%～約50重量%の治療化合物、約10重量%～約16重量%のハードファット、約25重量%～約45重量%の部分水添脂肪、約10重量%～約16重量%のポリエチレングリコール、及び約2重量%～約6重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、半固形製剤は、約20重量%～約50重量%の治療化合物、約11重量%～約15重量%のハードファット、約30重量%～約40重量%の部分水添脂肪、約11重量%～約15重量%のポリエチレングリコール、及び約3重量%～約5重量%

のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、半固形製剤は、約 25 重量%～約 44 重量%の治療化合物、約 12 重量%～約 14 重量%のハードファット、約 32 重量%～約 39 重量%の部分水添脂肪、約 12 重量%～約 14 重量%のポリエチレングリコール、及び約 4 重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の他の態様では、ポリエチレングリコールは、例えば、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG500、PEG600、又はPEG700である。

【0143】

別の実施形態では、半固形製剤は、治療化合物、モノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステルの混合物、グリセリルモノリノレアート、ポリエチレングリコール、及びプロピレングリコールを含む。この実施形態の一態様では、半固形製剤は、約 15 重量%～約 55 重量%の治療化合物、約 7 重量%～約 20 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステルの混合物、約 20 重量%～約 50 重量%のグリセリルモノリノレアート、約 7 重量%～約 20 重量%のポリエチレングリコール、及び約 1 重量%～約 8 重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の別の態様では、半固形製剤は、約 20 重量%～約 50 重量%の治療化合物、約 8 重量%～約 18 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステルの混合物、約 25 重量%～約 45 重量%のグリセリルモノリノレアート、約 8 重量%～約 18 重量%のポリエチレングリコール、及び約 2 重量%～約 6 重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の別の態様では、半固形製剤は、約 20 重量%～約 50 重量%の治療化合物、約 10 重量%～約 16 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステルの混合物、約 25 重量%～約 45 重量%のグリセリルモノリノレアート、約 10 重量%～約 16 重量%のポリエチレングリコール、及び約 2 重量%～約 6 重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、半固形製剤は、約 20 重量%～約 50 重量%の治療化合物、約 11 重量%～約 15 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステルの混合物、約 30 重量%～約 40 重量%のグリセリルモノリノレアート、約 11 重量%～約 15 重量%のポリエチレングリコール、及び約 3 重量%～約 5 重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、半固形製剤は、約 25 重量%～約 44 重量%の治療化合物、約 12 重量%～約 14 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステルの混合物、約 32 重量%～約 39 重量%のグリセリルモノリノレアート、約 12 重量%～約 14 重量%のポリエチレングリコール、及び約 4 重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の他の態様では、ポリエチレングリコールは、例えば、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG500、PEG600、又はPEG700である。

【0144】

別の実施形態では、半固形製剤は、イブプロフェン、モノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステルの混合物、グリセリルモノリノレアート、ポリエチレングリコール、及びプロピレングリコールを含む。この実施形態の一態様では、半固形製剤は、約 15 重量%～約 55 重量%のイブプロフェン、約 7 重量%～約 20 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステルの混合物、約 20 重量%～約 50 重量%のグリセリルモノリノレアート、約 7 重量%～約 20 重量%のポリエチレングリコール、及び約 1 重量%～約 8 重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の別の態様では、半固形製剤は、約 20 重量%～約 50 重量%のイブプロフェン、約 8 重量%～約 18 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステルの混合物、約 25 重量%～約 45 重量%のグリセリルモノリノレアート、約 8 重量%～約 18 重量%のポリエチレングリコール、及び約 2 重量%～約 6 重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の別の態様では、半固形製剤は、約 20 重量%～約 50 重量%のイブプロフェン、約 10 重量%～約 16 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステルの混合物、約 25 重量%～約 45 重量%のグリセリルモノリノレアート、約 10 重量%～約 16 重量%のポリエチレングリコール、及び約 2 重量%～約 6 重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、半固形製剤は、約 20 重量%～約 50 重量%のイブプロフェン、約 11 重量%～約 15 重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステルの混合物、約

30重量%～約40重量%のグリセリルモノリノレアート、約11重量%～約15重量%のポリエチレングリコール、及び約3重量%～約5重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、半固形製剤は、約25重量%～約44重量%のイブプロフェン、約12重量%～約14重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約32重量%～約39重量%のグリセリルモノリノレアート、約12重量%～約14重量%のポリエチレングリコール、及び約4重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の他の態様では、ポリエチレングリコールは、例えば、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG500、PEG600、又はPEG700である。

【0145】

別の実施形態では、半固形製剤は、治療化合物、ハードファット、部分水添脂肪、ポリエチレングリコール、及びプロピレングリコールを含む。この実施形態の一態様では、半固形製剤は、約10重量%～約35重量%の治療化合物の遊離酸、約1重量%～約30重量%の治療化合物の塩、約7重量%～約20重量%のハードファット、約20重量%～約50重量%の部分水添脂肪、約7重量%～約20重量%のポリエチレングリコール、及び約1重量%～約8重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の別の態様では、半固形製剤は、約15重量%～約30重量%の治療化合物の遊離酸、約1重量%～約25重量%の治療化合物の塩、約10重量%～約16重量%のハードファット、約25重量%～約45重量%の部分水添脂肪、約10重量%～約16重量%のポリエチレングリコール、及び約2重量%～約6重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、半固形製剤は、約15重量%～約30重量%の治療化合物の遊離酸、約1重量%～約25重量%の治療化合物の塩、約11重量%～約15重量%のハードファット、約30重量%～約40重量%の部分水添脂肪、約11重量%～約15重量%のポリエチレングリコール、及び約3重量%～約5重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、半固形製剤は、約20重量%～約24重量%の治療化合物の遊離酸、約5重量%～約20重量%の治療化合物の塩、約12重量%～約14重量%のハードファット、約32重量%～約39重量%の部分水添脂肪、約12重量%～約14重量%のポリエチレングリコール、及び約4重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の他の態様では、ポリエチレングリコールは、例えば、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG500、PEG600、又はPEG700である。

【0146】

別の実施形態では、半固形製剤は、治療化合物、モノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、グリセリルモノリノレアート、ポリエチレングリコール、及びプロピレングリコールを含む。この実施形態の一態様では、半固形製剤は、約10重量%～約35重量%の治療化合物の遊離酸、約1重量%～約30重量%の治療化合物の塩、約7重量%～約20重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約20重量%～約50重量%のグリセリルモノリノレアート、約7重量%～約20重量%のポリエチレングリコール、及び約1重量%～約8重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の別の態様では、半固形製剤は、約15重量%～約30重量%の治療化合物の遊離酸、約1重量%～約25重量%の治療化合物の塩、約10重量%～約16重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約25重量%～約45重量%のグリセリルモノリノレアート、約10重量%～約16重量%のポリエチレングリコール、及び約2重量%～約6重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、半固形製剤は、約15重量%～約30重量%の治療化合物の遊離酸、約1重量%～約25重量%の治療化合物の塩、約11重量%～約15重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約30重量%～約40重量%のグリセリルモノリノレアート、約11重量%～約15重量%のポリエチレングリコール、及び約3重量%～約5重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、半固形製剤は、約20重量%～約24重量%の治療化合物の遊離酸、約5重量%～約20重量%の治療化合物の塩、約12重量%～約14重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとP

EG脂肪酸エステル混合物、約32重量%～約39重量%のグリセリルモノリノレート、約12重量%～約14重量%のポリエチレングリコール、及び約4重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の他の態様では、ポリエチレングリコールは、例えば、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG500、PEG600、又はPEG700である。

【0147】

別の実施形態では、半固形製剤は、イブプロフェン、モノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、グリセリルモノリノレート、ポリエチレングリコール、及びプロピレングリコールを含む。この実施形態の一態様では、半固形製剤は、約10重量%～約35重量%のイブプロフェンの遊離酸、約1重量%～約30重量%のイブプロフェンの塩、約7重量%～約20重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約20重量%～約50重量%のグリセリルモノリノレート、約7重量%～約20重量%のポリエチレングリコール、及び約1重量%～約8重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の別の態様では、半固形製剤は、約15重量%～約30重量%のイブプロフェンの遊離酸、約1重量%～約25重量%のイブプロフェンの塩、約10重量%～約16重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約25重量%～約45重量%のグリセリルモノリノレート、約10重量%～約16重量%のポリエチレングリコール、及び約2重量%～約6重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、半固形製剤は、約15重量%～約30重量%のイブプロフェンの遊離酸、約1重量%～約25重量%のイブプロフェンの塩、約11重量%～約15重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約30重量%～約40重量%のグリセリルモノリノレート、約11重量%～約15重量%のポリエチレングリコール、及び約3重量%～約5重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態のさらに別の態様では、半固形製剤は、約20重量%～約24重量%のイブプロフェンの遊離酸、約5重量%～約20重量%のイブプロフェンの塩、約12重量%～約14重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、約32重量%～約39重量%のグリセリルモノリノレート、約12重量%～約14重量%のポリエチレングリコール、及び約4重量%のプロピレングリコールを含む。この実施形態の他の態様では、ポリエチレングリコールは、例えば、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG500、PEG600、又はPEG700である。

【0148】

本明細書で開示される固形又は半固形製剤は、脂肪酸のような様々なアジュバントの融点異なるのを利用する。固形又は半固形剤形の形成は、本明細書で開示される医薬組成物を含む脂肪酸のそれぞれの濃度を調節することにより可能となる。例えば、リノレン酸は約-11℃の融点(T_m)を有し、リノール酸は約-5℃のT_mを有し、オレイン酸は約16℃のT_mを有し、パルミチン酸は約61～62℃のT_mを有し、ステアリン酸は約67～72℃のT_mを有する。パルミチン酸、ステアリン酸、又はオレイン酸の割合を増加させると組成物全体としての融点が増加し、一方で、逆にリノール酸及びリノレン酸の割合を増加させると、組成物の融点が低下する。このように、添加されるアジュバント成分の種類と量を制御することにより、本明細書で開示される医薬組成物は、室温では実質的に固形状又は半固形状であるが摂取され体温に達すると融けるように作ることができる。得られる融解組成物は容易にミセルを形成し、それが腸により吸収され、カイロミクロンに組み入れられ、最終的にはマクロファージにより吸収される。固形剤形は、粉末、顆粒、錠剤、カプセル、又は坐剤であってよい。

【0149】

一実施形態では、本明細書で開示される医薬組成物は、室温で固形である。この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、例えば、約35℃以下の温度、約33℃以下の温度、約31℃以下の温度、約29℃以下の温度、約27℃以下の温度、約25℃以下の温度、約23℃以下の温度、約21℃以下の温度、約19℃以下の温度、約17℃以下の温度、約15℃以下の温度、約12℃以下の温度、約10℃以下の

温度、約 8℃以下の温度、約 6℃以下の温度、約 4℃以下の温度、又は約 0℃以下の温度で固形であるように処方できる。

【0150】

この実施形態の他の態様では、開示される医薬組成物は、例えば、5℃以上、10℃以上、15℃以上、22℃以上、23℃以上、24℃以上、25℃以上、26℃以上、27℃以上、28℃以上、29℃以上、30℃以上、31℃以上、32℃以上、33℃以上、34℃以上、又は35℃以上の融点を有する。この実施形態の別の態様では、開示される医薬組成物は、例えば、約5℃～約24℃、約10℃～約24℃、約22℃～約24℃、約23℃～約25℃、約24℃～約26℃、約25℃～約27℃、約26℃～約28℃、約27℃～約29℃、約28℃～約30℃、約29℃～約31℃、約30℃～約32℃、約31℃～約33℃、約32℃～約34℃、又は約33℃～約35℃の範囲の融点を有する。この実施形態の他の態様では、開示される医薬組成物は、例えば、約22℃～約26℃、約24℃～約28℃、約26℃～約30℃、約28℃～約32℃、又は約30℃～約34℃の範囲の融点を有する。

10

【0151】

本明細書のいくつかの態様は、一部で、慢性炎症の個体の治療方法を開示する。一実施形態では、方法は、本明細書で開示される医薬組成物をそれを必要とする個体に投与する工程を含み、投与は慢性炎症に関連する症状を低減させ、それによってその個体を治療する。

【0152】

本明細書のいくつかの態様は、一部で、慢性炎症に罹患した個体の治療方法を開示する。本明細書で使用される場合、「治療する」という用語は、個体における慢性炎症の臨床的症状を低減もしくは取り除くこと、又は個体における慢性炎症の臨床症状の開始を遅延もしくは防止することを意味する。例えば「治療する」という用語は、慢性炎症により特徴付けられる状態の症状を、例えば、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも100%低減させることを意味してもよい。慢性炎症に関連する実際の症状はよく知られており、様々な因子を考慮に入れて当業者が決定することができ、それらの因子としては、慢性炎症の部位、慢性炎症の原因、慢性炎症の重症度、及び／又は慢性炎症により影響を受けている組織もしくは器官が挙げられるが、これらに限定されない。当業者であれば、特定の種類の慢性炎症に関連する特有の症状又は指標を理解し、個体が本明細書で開示される治療の対象となり得るか否かを判断する方法を理解するであろう。

20

30

【0153】

慢性炎症の症状には、浮腫、充血、紅斑、紫斑、圧痛、こわばり感、膨れ、発熱、悪寒、鼻詰まり、頭が重い感じ、呼吸障害、体液貯留、血餅、食欲不振、心拍数増加、肉芽腫形成、繊維索性炎、膿、非粘性漿液、又は潰瘍及び疼痛が挙げられるがこれらに限定されない。慢性炎症に関連する実際の症状はよく知られており、様々な因子を考慮に入れて当業者が判断することができ、それらの因子としては、炎症の部位、炎症の原因、炎症の重症度、影響を受ける組織もしくは器官、及び随伴障害が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0154】

慢性炎症の特異的なパターンは、例えば、炎症が上皮表面に発生する場合、又は化膿菌が関与する場合などの身体に現れる特定の状況の間に認められる。例えば、肉芽性炎は、限定的であるが、結核、ハンセン病、サルコイドーシス及び梅毒などの多くの疾患から生ずる肉芽腫形成に起因する炎症である。化膿性炎は、大量の膿を生じる炎症で、この炎症は好中球、死細胞、及び体液から構成される。ブドウ球菌などの化膿菌による感染は、この種の炎症に特徴的なものである。漿液性炎は、非粘性漿液の大量の浸出から生じた炎症で、通常、漿膜の中皮細胞により産生されるが、血漿に由来する場合もある。皮膚疱疹は

50

このパターンの炎症の実例である。潰瘍性炎症は、上皮表面組織の壊死性損失により下層を露出し、潰瘍を形成することに起因する炎症である。

【0155】

慢性炎症の症状は、種々の疾患や障害の背後にある無関係の広範な障害群に関連づけることができる。免疫系がアレルギー反応と軽い筋疾患の両方の形で現れる慢性炎症性疾患に関与している場合が多く、多くの免疫系障害は異常な炎症を生じる。慢性炎症プロセスに病気の原因がある非免疫疾患には、癌、アテローム性動脈硬化症、及び虚血性心疾患が含まれる。症状として慢性炎症を示す障害の非限定的例としては、アクネ、酸逆流／胸焼け、加齢性黄斑変性（AMD）、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、貧血、虫垂炎、動脈炎、関節炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、自己免疫障害、龟头炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、水疱性類天疱瘡、火傷、滑液包炎、癌、早期分娩、心臓炎、セリアック病、蜂窩織炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、絨毛羊膜炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、硬変、大腸炎、うっ血性心不全、結膜炎、シクロホスファミド誘導膀胱炎、嚢胞性繊維症、膀胱炎、感冒、涙腺炎、認知症、皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性潰瘍、消化器系疾患、湿疹、肺気腫、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、線維筋痛症、繊維症、結合織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、心臓疾患、心臓弁機能不全、肝炎、化膿性汗腺炎、ハンチントン病、高脂血症、脾炎、高血圧、回腸炎、感染、炎症性腸疾患、炎症性心肥大、炎症性神経障害、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、間質性腎炎、虹彩炎、虚血、虚血性心臓疾患、角膜炎、角結膜炎、喉頭炎、ループス腎炎、乳房炎、乳様突起炎、髄膜炎、代謝症候群（症候群X）、片頭痛、多発性硬化症、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、非アルコール性脂肪性肝炎、肥満症、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨軟骨炎、骨減少症、骨髄炎、骨粗鬆症、骨炎、耳炎、脾炎、パーキンソン病、耳下腺炎、骨盤内炎症性疾患、尋常性天疱瘡、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、静脈炎、胸膜炎、肺炎、多嚢胞性腎炎、直腸炎、前立腺炎、乾癬、歯髓炎、腎盂腎炎、門脈炎、腎不全、再灌流傷害、網膜炎、リウマチ熱、鼻炎、耳管炎、サルコイドーシス、唾液腺炎、副鼻腔炎、痙攣性結腸、狭窄、口内炎、脳卒中、手術合併症、滑膜炎、腱炎、腱症、腱鞘炎、血栓性静脈炎、扁桃炎、外傷、外傷性脳損傷、移植拒絶反応、膀胱三角部炎、結核、腫瘍、尿道炎、滑液包炎、ぶどう膜炎、腔炎、血管炎、及び外陰炎、が挙げられるがこれらに限定されない。また、Eric R. First, Application of Botulinum Toxin to the Management of Neurogenic Inflammatory Disorders, 米国特許第6,063,768号、も参照されたい。この特許は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0156】

一実施形態では、慢性炎症は組織炎症を含む。組織炎症は、特定の組織又は器官に限定された慢性炎症である。この実施形態の態様では、組織炎症には、例えば、皮膚炎症、筋炎、腱炎、靱帯炎、骨の炎症、軟骨の炎症、肺炎症、心炎、肝炎、脾炎、腎炎、膀胱炎、胃炎、小腸炎、神経炎症、及び脳炎、が含まれる。

【0157】

別の実施形態では、慢性炎症は全身性炎症を含む。関与するプロセスは組織炎症と同じであるが、全身性炎症は特定の組織に限定されず、實際上、身体全体に及び、内皮及びその他の器官系に関与する。それが感染に起因する場合、敗血症という用語が適用され、用語の菌血症は特に細菌性敗血症に、用語のウイルス血症は特にウイルス性敗血症に適用される。血管拡張及び臓器不全は、広範囲にわたる感染に関連する重大な問題で、敗血症ショックや死亡に繋がる場合がある。

【0158】

別の実施形態では、慢性炎症は関節炎を含む。関節炎は、滑膜の炎症による身体の関節の損傷を伴う一群の状態を含む。これには、変形性関節症、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎などの脊椎関節症、反応性関節炎（ライター症候群）、乾癬性関節

炎、炎症性腸疾患に付随する腸炎性関節炎、ウィップル病とベーチェット病、化膿性関節炎、痛風（痛風関節炎、結晶性滑膜炎、代謝性関節症）、偽痛風（カルシウムピロリン酸沈着症）、及びスチル病、が挙げられるがこれらに限定されない。関節炎は、単一関節（単関節炎）、2つ～4つの関節（少関節炎）、又は5つ以上の関節（多発性関節炎）で発症し、自己免疫疾患の場合も、又は非自己免疫疾患の場合もある。

【0159】

別の実施形態では、慢性炎症は自己免疫障害を含む。自己免疫疾患は、それぞれの疾患の臨床病理学的特徴に応じて、全身性自己免疫障害と器官特異的自己免疫障害に大きく分けられる。全身性自己免疫疾患としては、全身性エリテマトーデス（SLE）、シェーグレン症候群、強皮症、関節リウマチ、及び多発性筋炎が挙げられるがこれらに限定されない。局所自己免疫疾患は、内分泌学的（真性糖尿病1型、橋本甲状腺炎、アジソン病、など）、皮膚科学的（尋常性天疱瘡）、血液学的（自己免疫性溶血性貧血）、神経性（多発性硬化症）である場合も、又は体組織の、事実上あらゆる限局性腫瘤を随伴する場合もある。自己免疫障害の種類としては、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、アジソン病、アレルギー又は感受性、筋萎縮性側索硬化症、抗リン脂質抗体症候群（APS）、関節炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性膵炎、水疱性類天疱瘡、セリアック病、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、1型真性糖尿病（IDDM）、子宮内膜症、線維筋痛症、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群（GBS）、橋本甲状腺炎、化膿性汗腺炎、特発性血小板減少性紫斑病、炎症性腸疾患、間質性膀胱炎、ループス（円板状エリテマトーデス、薬剤誘発性エリテマトーデス、ループス腎炎、新生児ループス、亜急性皮膚エリテマトーデス及び全身性エリテマトーデス）、モルフェア、多発性硬化症（MS）、重症筋無力症、筋疾患、ナルコレプシー、神経性筋強直症、尋常性天疱瘡、悪性貧血、原発性胆汁性肝硬変、再発性播種性脳脊髄炎（多相性播種性脳脊髄炎）、リウマチ熱、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、腱鞘炎、血管炎、及び白斑症、が挙げられるがこれらに限定されない。また、D. Van Schaack & Kenneth L. Tong, Treatment of Autoimmune Disorder with a Neurotoxin, 米国特許出願公開第2006/138059号、を参照されたい。この特許は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0160】

別の実施形態では、慢性炎症は筋疾患を含む。筋疾患は免疫系が筋肉成分を不適切に攻撃する場合に発生し、筋肉の炎症を引き起こす。筋疾患には、炎症性筋疾患と自己免疫筋疾患が含まれる。筋疾患としては、皮膚筋炎、封入体筋炎、及び多発性筋炎が挙げられるがこれらに限定されない。

【0161】

別の実施形態では、慢性炎症は血管炎を含む。血管炎は、白血球移動及びその結果の損傷に起因するリンパ管や静脈（静脈炎）、動脈（動脈炎）及び毛細管などの血管を含む血管壁の炎症を特徴とする様々な障害群である。炎症は、どのような大きさの欠陥にも、身体のどこにでも発症可能である。炎症は、動脈と静脈の片方にも、両方にも発生し得る。炎症は局所的で、血管内の単一の部位で発症する場合もあり、又は特定の器官もしくは組織全体に散らばった炎症の領域を伴って広範囲に広がる場合もあり、又は身体内の2つ以上の器官系にわたり発症することさえある。血管炎としては、バージャー病（閉塞性血栓性血管炎）、脳血管炎（中枢神経系血管炎）、チャージ・ストラウス動脈炎、クリオグロブリン血症、本態性クリオグロブリン血症性血管炎、巨細胞性（側頭）動脈炎、ゴルフー血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、過敏性血管炎（アレルギー性血管炎）、川崎病、顕微鏡的多発動脈炎／顕微鏡的多発血管炎、結節性多発動脈炎、リウマチ性多発筋痛症（PMR）、リウマチ性血管炎、高安動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、及び全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ（RA）、再発性多発軟骨炎、ベーチェット病、又はその他の結合組織障害などの結合組織障害に続発する血管炎、ウイルス感染に続発する血管炎、が挙げられるがこれらに限定されない。

【0162】

別の実施形態では、慢性炎症は皮膚疾患を含む。皮膚疾患としては、尋常性挫瘡を含むアクネ、水疱性類天疱瘡、アトピー性皮膚炎や慢性光線過敏性皮膚炎を含む皮膚炎；アトピー性湿疹、接触湿疹、乾燥性湿疹、脂漏性皮膚炎、発汗障害、円盤状皮膚疾患、静脈性湿疹、疱疹状皮膚炎、神経皮膚炎、及び自家感作性皮膚炎などの湿疹；ならびに、うっ滯性皮膚炎、化膿性汗腺炎、扁平苔癬；尋常性乾癬、爪乾癬、滴状乾癬、頭部乾癬、インバース乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、及び乾癬性関節炎を含む乾癬；酒さ、モルフェアなどの強皮症、が挙げられるがこれらに限定されない。

【0163】

別の実施形態では、慢性炎症は胃腸障害を含む。胃腸障害としては、過敏性腸疾患、クローン病や潰瘍性直腸炎などの潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患、左側結腸炎、全大腸炎、及び劇症大腸炎、が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0164】

別の実施形態では、慢性炎症は心臓血管疾患を含む。LDLコレステロールが動脈壁中に内に埋め込まれると、LDLは免疫反応を引き起こすことがある。慢性炎症は最終的には動脈を損傷し、破裂させることがある。心血管疾患は、心臓そのもの及び／又は心臓に出入りする血管系、特に静脈及び動脈で発症する多くの特定の疾患のいずれかである。60種を越える心血管障害があり、それらには、高血圧、心内膜炎、心筋炎、心臓弁機能不全、うっ血性心不全、心筋梗塞、糖尿病性心疾患；動脈炎、静脈炎、血管炎などの血管炎症；動脈硬化や狭窄などの動脈閉塞症；炎症性心肥大、末梢動脈疾患、塞栓症、解離、偽動脈瘤、血管奇形、血管性母斑、血栓症、血栓性静脈炎、静脈瘤、脳卒中、が挙げられるがこれらに限定されない。心臓で発症する心血管障害の症状としては、胸部痛、又は胸部不快感（狭心症）、片腕もしくは両腕、左肩、首、顎、又は背中の痛み、息切れ、眩暈、心拍数増、悪心、異常心拍、疲労感、が挙げられるが、これらに限定されない。脳で発症する心血管障害の症状としては、顔面、腕、もしくは脚の突然の痺れもしくは脱力（特に身体の片側での）、話すこともしくは話を理解することについての突然の混乱もしくは困難、片方もしくは両方の目で見ることについての突然の困難、突然のめまい、歩行困難、又はバランスもしくは協調の喪失、突然の原因不明の重度頭痛が挙げられるが、これらに限定されない。脚、骨盤及び／又は腕で発症する心血管障害の症状には、跛行（筋肉の疼痛、うずき又は筋痙攣）、及び足又はつま先の、特に夜間の冷たい感覚又はまひ感、が挙げられるがこれらに限定されない。

20

30

【0165】

別の実施形態では、慢性炎症は癌を含む。炎症は腫瘍の周辺の微小環境を調整し、増殖、生存及び移動に寄与する。例えば、繊維素性炎症は、血管透過性の大きな増加に起因し、この透過性の増加により線維素が血管を通過するのを可能とする。癌細胞などの適切な凝血促進性刺激が存在する場合には、線維素性滲出物が沈着する。これは漿膜腔中でよく認められ、そこでは、漿膜間で線維素性滲出物の癒痕への変換が起こり、それらの機能を制限する場合がある。別の例では、癌はNF- κ B誘導炎症性癌などの炎症性癌である。

【0166】

別の実施形態では、慢性炎症は薬理的誘導炎症を含む。特定の薬剤又は外因性化学物質は炎症を発症することが知られている。例えば、ビタミンA欠乏は、炎症反応が増加する原因となる。コカインやエクスタシーなどの特定の違法薬物は、炎症と密接に関連する転写因子（例えば、NF- κ B）を活性化することにより、それらの有害な作用の一部を実行することがある。

40

【0167】

別の実施形態では、慢性炎症は感染症を含む。感染微生物は、循環系又はリンパ系を介して隣接組織の境界から脱出して、身体中の他の部分に広がることできる。急性炎症の活動が微生物を含まない場合は、微生物は近くのリンパ管を介してリンパ系へのアクセスを確保できる。リンパ管の感染症はリンパ管炎として知られ、リンパ節の感染症はリンパ節炎として知られている。病原体は血流からリンパ排水を介して循環系にアクセスを確保

50

できる。感染症としては、細菌性膀胱炎、細菌性脳炎、流行性インフルエンザ、ウイルス性脳炎、及びウイルス性肝炎（A、B及びC）、が挙げられるがこれらに限定されない。

【0168】

別の実施形態では、慢性炎症は組織又は器官損傷を含む。組織又は器官損傷には、火傷、裂傷、創傷、穿刺、又は外傷、が挙げられるがこれらに限定されない。

【0169】

別の実施形態では、慢性炎症は移植拒絶反応を含む。移植拒絶反応は、移植器官又は組織が移植患者の身体により受け入れられない場合に、移植患者の免疫系が移植臓器又は組織を攻撃するために発生する。獲得免疫反応である移植拒絶反応は、T細胞媒介及び体液性免疫（抗体）機序の両方により媒介される。移植拒絶反応は、超急性拒絶反応、急性拒絶反応、又は慢性拒絶反応に分類できる。移植器官又は組織の慢性拒絶反応は、よく理解されていない慢性炎症及び移植組織に対する免疫反応に起因する。「移植拒絶反応」という用語には、移植片対宿主病（GVHD）も含まれる。GVHDは同種骨髄移植のよくある合併症であり、この場合、移植骨髄中の機能性免疫細胞は移植患者を「異物」と認識し、免疫的攻撃を開始する。この現象は、特定の状況下の輸血の場合にも同様に起こる場合がある。GVHDは、急性型と慢性型に分けられる。急性と慢性GVHDは、異なる免疫細胞サブセット、異なるサイトカインプロファイル、幾分異なる宿主標的を必要とするように見え、また、治療に対し異なる反応をするように見える。

【0170】

別の実施形態では、慢性炎症はTh1媒介炎症性疾患を含む。正しく機能している免疫系では、免疫反応は、免疫攻撃に対処するように適合され、良好にバランスがとれた炎症促進性のTh1反応と抗炎症Th2反応を生じるはずである。一般的に言って、炎症促進性のTh1反応が開始されると、身体はTh2反応に誘導された抗炎症反応を利用してTh1反応に対抗する。この対抗する反応には、例えば、IGEの促進とアトピーの好酸球反応に関連するIL-4、IL-5、及びIL-13、及び抗炎症反応を有するIL-10などのTh2型サイトカインの放出が含まれる。Th1媒介炎症性疾患は、Th1細胞により生成され、慢性炎症の原因となる過度の炎症促進反応を伴う。Th1介在疾患は、ウイルスにより、細菌により、又は化学的に（例えば、環境因子により）誘導される場合がある。例えば、Th1介在疾患を引き起こすウイルスは、慢性又は急性感染症の原因となることがあり、またこれが呼吸器疾患又はインフルエンザの原因となることがある。

【0171】

別の実施形態では、慢性炎症は慢性神経性炎症を含む。慢性神経性炎症は、SP又はCGRPなどの炎症分子の放出により開始及び／又は維持される炎症反応を意味する。これらの炎症分子は、末梢感覚神経終末から放出される（すなわち、これらの神経の正常な求心性の脊髄へのシグナル伝達と対照的な、遠心性機能）。慢性神経性炎症には、1次炎症と2次神経性炎症の両方が含まれる。本明細書で使用する場合、「1次」神経性炎症という用語は、1次感覚神経終末（C及びAデルタ線維など）からの物質の放出により開始されるか、又はそれに起因する組織炎症（炎症症状）を意味する。本明細書で使用する場合、「2次」神経性炎症という用語は、感覚神経終末を刺激し、神経から炎症性メディエーターを放出させるペプチド又はサイトカインなどの炎症性メディエーターの非神経細胞源（例えば、血管床由来又はマスト細胞もしくは免疫細胞由来などの組織間質由来溢血）により開始される組織炎症を意味する。慢性神経性炎症に対する両方の型（1次と2次）の真の効果は、末梢感覚神経線維の感作により維持される炎症状態を有することである。生じた慢性神経性炎症の生理的な結果は、例えば、皮膚痛覚（異痛症、痛覚過敏）、関節痛及び／又は関節炎、内臓痛及び機能不全、肺機能不全（喘息、COPD）、ならびに膀胱機能障害（疼痛、過活動膀胱）などを生じる当該組織に依存する。

【0172】

組成物又は化合物は個体に投与される。個体は、通常、ヒトである。通常、従来の慢性炎症治療の候補である全ての個体は、本明細書で開示の慢性炎症治療の候補である。通常、手術前の評価には、手順の全ての関連リスクと利益を開示した入念なインフォームドコ

10

20

30

40

50

ンセントに加えて、定型的な病歴調査と身体検査が含まれる。

【0173】

本明細書で開示される医薬組成物は、治療有効量の治療化合物を含むことができる。本発明で使用する場合、「有効量 (effective amount)」という用語は、「治療有効量 (therapeutically effective amount)」、「有効量 (effective dose)」、又は「治療有効量 (therapeutically effective dose)」と同義であり、慢性炎症の治療に関連して使用される場合、本明細書で開示される治療化合物の所望の治療効果を達成するために必要な最小用量を意味し、慢性炎症に付随する症状を低減するのに十分な用量を含む。慢性炎症の治療における本明細書で開示される治療化合物の有効性は、状態に関連する1種又は複数種の臨床症状、及び／又は生理的な指標に基づいて、個体における改善を観察することにより判定できる。また、慢性炎症の改善は、併用療法の必要性の低減によっても示すことができる。

10

【0174】

特定の慢性炎症に関し個体に投与する本明細書で開示される治療化合物の適切な有効量は、慢性炎症のタイプ、慢性炎症の部位、慢性炎症の原因、慢性炎症に重症度、所望の軽減の程度、所望の軽減の期間、使われる特定の治療化合物、使われる治療化合物の排出速度、使われる治療化合物の薬力学、組成物に含まれる他の化合物の性質、特定の製剤、特定の投与経路、特定の特性、患者の病歴と、例えば、年齢、体重、総体的な健康などのリスク因子、又はこれらの任意の組み合わせ、などの種々の因子を考慮して当業者により決定できるがこれらに限定されない。さらに、治療化合物の反復投与が行われる場合は、有効量の治療化合物は、限定されないが、投与頻度、治療化合物の半減期、又はこれらの任意の組み合わせなどの因子に依存する。有効量の明細書で開示される治療化合物は、ヒトへの投与の前のインビトロアッセイや動物モデルを使ったインビボ投与調査から推定できることは当業者には理解されている。

20

【0175】

この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される治療化合物の治療有効量は、慢性炎症に関連する症状を、例えば、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも100%低減させる。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される治療化合物の治療有効量は、慢性炎症に関連する症状を、例えば、最大で10%、最大で15%、最大で20%、最大で25%、最大で30%、最大で35%、最大で40%、最大で45%、最大で50%、最大で55%、最大で60%、最大で65%、最大で70%、最大で75%、最大で80%、最大で85%、最大で90%、最大で95%、又は最大で100%低減させる。この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示される治療化合物の治療有効量は、慢性炎症に関連する症状を、例えば、約10%～約100%、約10%～約90%、約10%～約80%、約10%～約70%、約10%～約60%、約10%～約50%、約10%～約40%、約20%～約100%、約20%～約90%、約20%～約80%、約20%～約70%、約20%～約60%、約20%～約50%、約20%～約40%、約30%～約100%、約30%～約90%、約30%～約80%、約30%～約70%、約30%～約60%、又は約30%～約50%低減する。

30

40

【0176】

この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示される治療化合物の治療有効量は、通常、約0.001mg/kg/日～約100mg/kg/日の範囲である。この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示される治療化合物の有効量は、例えば、少なくとも0.001mg/kg/日、少なくとも0.01mg/kg/日、少なくとも0.1mg/kg/日、少なくとも1.0mg/kg/日、少なくとも5.0mg/kg/日

50

、少なくとも10mg/kg/日、少なくとも15mg/kg/日、少なくとも20mg/kg/日、少なくとも25mg/kg/日、少なくとも30mg/kg/日、少なくとも35mg/kg/日、少なくとも40mg/kg/日、少なくとも45mg/kg/日、又は少なくとも50mg/kg/日であってよい。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される治療化合物の有効量は、例えば、約0.001mg/kg/日～約10mg/kg/日、約0.001mg/kg/日～約15mg/kg/日、約0.001mg/kg/日～約20mg/kg/日、約0.001mg/kg/日～約25mg/kg/日、約0.001mg/kg/日～約30mg/kg/日、約0.001mg/kg/日～約35mg/kg/日、約0.001mg/kg/日～約40mg/kg/日、約0.001mg/kg/日～約45mg/kg/日、約0.001mg/kg/日～約50mg/kg/日、約0.001mg/kg/日～約75mg/kg/日、又は約0.001mg/kg/日～約100mg/kg/日の範囲であってよい。この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示される治療化合物の有効量は、例えば、約0.01mg/kg/日～約10mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約15mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約20mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約25mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約30mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約35mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約40mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約45mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約50mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約75mg/kg/日、又は約0.01mg/kg/日～約100mg/kg/日の範囲であってよい。この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示される治療化合物の有効量は、例えば、約0.1mg/kg/日～約10mg/kg/日、約0.1mg/kg/日～約15mg/kg/日、約0.1mg/kg/日～約20mg/kg/日、約0.1mg/kg/日～約25mg/kg/日、約0.1mg/kg/日～約30mg/kg/日、約0.1mg/kg/日～約35mg/kg/日、約0.1mg/kg/日～約40mg/kg/日、約0.1mg/kg/日～約45mg/kg/日、約0.1mg/kg/日～約50mg/kg/日、約0.1mg/kg/日～約75mg/kg/日、又は約0.1mg/kg/日～約100mg/kg/日の範囲であってよい。

【0177】

この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される治療化合物の有効量は、例えば、約1mg/kg/日～約10mg/kg/日、約1mg/kg/日～約15mg/kg/日、約1mg/kg/日～約20mg/kg/日、約1mg/kg/日～約25mg/kg/日、約1mg/kg/日～約30mg/kg/日、約1mg/kg/日～約35mg/kg/日、約1mg/kg/日～約40mg/kg/日、約1mg/kg/日～約45mg/kg/日、約1mg/kg/日～約50mg/kg/日、約1mg/kg/日～約75mg/kg/日、又は約1mg/kg/日～約100mg/kg/日の範囲であってよい。この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示される治療化合物の有効量は、例えば、約5mg/kg/日～約10mg/kg/日、約5mg/kg/日～約15mg/kg/日、約5mg/kg/日～約20mg/kg/日、約5mg/kg/日～約25mg/kg/日、約5mg/kg/日～約30mg/kg/日、約5mg/kg/日～約35mg/kg/日、約5mg/kg/日～約40mg/kg/日、約5mg/kg/日～約45mg/kg/日、約5mg/kg/日～約50mg/kg/日、約5mg/kg/日～約75mg/kg/日、又は約5mg/kg/日～約100mg/kg/日の範囲であってよい。

【0178】

投与量、は一回用量でも、累積量（連続投薬）でもよく、当業者により容易に決定できる。例えば、慢性炎症の治療には、本明細書で開示される有効量の医薬組成物の1回のみの投与を含めることができる。あるいは、慢性炎症の治療には、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、数日ごとに1回、又は1週間に1回などの期間の範囲にわたって行われる有効量の医薬組成物の複数回の投与を含めることができる。投与のタイミングは、個体

の症状の重症度などの因子に応じて、個体ごとによって変わる。例えば、本明細書で開示の医薬組成物の有効量は、不確定期間、又は個体がそれ以上治療の必要がなくなるまで、1日1回、個体に投与できる。当業者なら、治療の全過程にわたり個体の状態をモニターし、それに従って投与する医薬組成物の有効量を調節できることをわかるであろう。

【0179】

本明細書で開示の慢性炎症の治療方法に従って、本明細書で開示される治療化合物を投与する種々の投与経路が使用可能である。例えば、治療する慢性炎症の種類、治療する慢性炎症の部位、使われる特定の治療化合物又は組成物、又は組成物中に含まれるその他の化合物、ならびに、個体の病歴、リスク因子及び症状に応じて、種々の手段のいずれかにより医薬組成物を個体に投与できる。従って、局所、腸内、又は非経口の投与経路が本明細書で開示の慢性炎症の治療に好適であり得、このような経路は本明細書で開示の治療化合物又は組成物の局所及び全身送達の両方を包含する。吸入、局所、鼻腔内、舌下、注射、点滴注入、直腸、及び／又は腔経路での使用が意図される本明細書で開示される単一の治療化合物、又は本明細書で開示の2種以上の治療化合物を含む組成物は、医薬組成物の製造用として当技術分野で既知のいずれかの方法により調製できる。

【0180】

一実施形態では、個体への投与時に、本明細書で開示される治療化合物を含む医薬組成物は、本明細書で開示のアジュバントを除いた以外は同一である医薬組成物中に含まれる治療化合物の体内分布とは異なる治療化合物の体内分布を生じる。

【0181】

別の実施形態では、個体への投与時に、本明細書で開示の医薬組成物の治療化合物は、マクロファージに送達される。マクロファージは、炎症反応の制御に関与すると考えられている鍵となる細胞型の1つである。得られたマクロファージ中に存在する抗炎症活性を有する高レベルの治療化合物は、慢性炎症の効果的治療をもたらす。この実施形態の一態様では、個体に投与時に、本明細書で開示される医薬組成物の治療有効量の治療化合物がマクロファージに優先的に送達される。この実施形態の他の態様では、個体に投与時に、本明細書で開示される医薬組成物の治療化合物がマクロファージに実質的に送達される。この実施形態のさらに他の態様では、個体に投与時にマクロファージに送達される、本明細書で開示される医薬組成物の治療化合物の量は、投与される医薬組成物中に含まれる治療化合物の合計量の、例えば、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも100%である。この実施形態のさらに他の態様では、マクロファージに送達される本明細書で開示の医薬組成物の治療化合物の量は、投与される医薬組成物中に含まれる治療化合物の合計量の、例えば、約5%～約100%、約10%～約100%、約15%～約100%、約20%～約100%、約25%～約100%、約30%～約100%、約35%～約100%、約40%～約100%、約45%～約100%、約50%～約100%、約5%～約90%、約10%～約90%、約15%～約90%、約20%～約90%、約25%～約90%、約30%～約90%、約35%～約90%、約40%～約90%、約45%～約90%、約50%～約90%、約5%～約80%、約10%～約80%、約15%～約80%、約20%～約80%、約25%～約80%、約30%～約80%、約35%～約80%、約40%～約80%、約45%～約80%、約50%～約80%、約5%～約70%、約10%～約70%、約15%～約70%、約20%～約70%、約25%～約70%、約30%～約70%、約35%～約70%、約40%～約70%、約45%～約70%、又は約50%～約70%の範囲である。

【0182】

別の実施形態では、個体への投与時に、本明細書で開示の医薬組成物の治療化合物は、樹状細胞に送達される。樹状細胞は、自然免疫と獲得免疫との間の相互作用を調整すると

考えられている鍵となる細胞型の1つである。得られた樹状細胞中に存在する抗疼痛活性を有する高レベルの治療化合物は、臨床的に効果的な慢性炎症の治療をもたらす。この実施形態の一態様では、個体に投与時に、本明細書で開示される医薬組成物の治療有効量の治療化合物が優先的に樹状細胞に送達される。この実施形態の他の態様では、個体に投与時に、本明細書で開示される医薬組成物の治療化合物が樹状細胞に実質的に送達される。この実施形態のさらに他の態様では、個体に投与時に、樹状細胞に送達される本明細書で開示の医薬組成物の治療化合物の量は、投与される医薬組成物中に含まれる治療化合物の合計量の、例えば、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも100%である。この実施形態のさらに他の態様では、樹状細胞に送達される本明細書で開示の医薬組成物の治療化合物の量は、投与される医薬組成物中に含まれる治療化合物の合計量の、例えば、約5%～約100%、約10%～約100%、約15%～約100%、約20%～約100%、約25%～約100%、約30%～約100%、約35%～約100%、約40%～約100%、約45%～約100%、約50%～約100%、約5%～約90%、約10%～約90%、約15%～約90%、約20%～約90%、約25%～約90%、約30%～約90%、約35%～約90%、約40%～約90%、約45%～約90%、約50%～約90%、約5%～約80%、約10%～約80%、約15%～約80%、約20%～約80%、約25%～約80%、約30%～約80%、約35%～約80%、約40%～約80%、約45%～約80%、約50%～約80%、約5%～約70%、約10%～約70%、約15%～約70%、約20%～約70%、約25%～約70%、約30%～約70%、約35%～約70%、約40%～約70%、約45%～約70%、又は約50%～約70%の範囲である。

【0183】

別の実施形態では、個体に投与時に、本明細書で開示される医薬組成物は胃刺激を低減させる。この実施形態の一態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、胃刺激を実質的に低減させる。さらに別の実施形態では、個体に投与時に、本明細書で開示される医薬組成物は、薬学的に許容可能なアジュバントを含まないこと以外は同一である本明細書で開示の医薬組成物の場合と比較して、胃刺激を低減させる。この実施形態の一態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、薬学的に許容可能なアジュバントを含まないこと以外は同一である本明細書で開示の医薬組成物の場合と比較して、胃刺激を実質的に低減させる。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、胃刺激を、例えば、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも100%低減させる。この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示の医薬組成物は、胃刺激を、例えば、約5%～約100%、約10%～約100%、約15%～約100%、約20%～約100%、約25%～約100%、約30%～約100%、約35%～約100%、約40%～約100%、約45%～約100%、約50%～約100%、約5%～約90%、約10%～約90%、約15%～約90%、約20%～約90%、約25%～約90%、約30%～約90%、約35%～約90%、約40%～約90%、約45%～約90%、約50%～約90%、約5%～約80%、約10%～約80%、約15%～約80%、約20%～約80%、約25%～約80%、約30%～約80%、約35%～約80%、約40%～約80%、約45%～約80%、約50%～約80%、約5%～約70%、約10%～約70%、約15%～約70%、約20%～約70%、約25%～約70%、約30%～約70%、約35%～約70%、約40%～約70%、約45%～約70%、又は約50%～約70%の範

10

20

30

40

50

围で低減させる。

【0184】

別の実施形態において、個体に投与時に、本明細書で開示される医薬組成物は、腸刺激を低減させる。この実施形態の一態様では、本明細書で開示される医薬組成物は腸刺激を実質的に低減させる。さらに別の実施形態では、個体に投与時に、本明細書で開示される医薬組成物は、薬学的に許容可能なアジュバントを含まないこと以外は同一である本明細書で開示の医薬組成物の場合と比較して、腸刺激を低減させる。この実施形態の一態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、薬学的に許容可能なアジュバントを含まないこと以外は同一である本明細書で開示の医薬組成物の場合と比較して、腸刺激を実質的に低減させる。この実施形態の他の態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、薬学的に許容可能なアジュバントを含まないこと以外は同一である医薬組成物の場合と比較して、腸刺激を、例えば、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、又は少なくとも100%低減させる。この実施形態のさらに他の態様では、本明細書で開示の医薬組成物は、薬学的に許容可能なアジュバントを含まないことを除いて同一の本明細書で開示の医薬組成物に比した場合に、腸刺激を、例えば、約5%～約100%、約10%～約100%、約15%～約100%、約20%～約100%、約25%～約100%、約30%～約100%、約35%～約100%、約40%～約100%、約45%～約100%、約50%～約100%、約5%～約90%、約10%～約90%、約15%～約90%、約20%～約90%、約25%～約90%、約30%～約90%、約35%～約90%、約40%～約90%、約45%～約90%、約50%～約90%、約5%～約80%、約10%～約80%、約15%～約80%、約20%～約80%、約25%～約80%、約30%～約80%、約35%～約80%、約40%～約80%、約45%～約80%、約50%～約80%、約5%～約70%、約10%～約70%、約15%～約70%、約20%～約70%、約25%～約70%、約30%～約70%、約35%～約70%、約40%～約70%、約45%～約70%、又は約50%～約70%低減させる。

【0185】

本明細書で開示される医薬組成物は、他の治療化合物と組合せて個体に投与して、全体的な治療効果を高めることもできる。適応症を治療するために複数の化合物を使用することは、有益な効果を高めるとともに副作用の存在を低減させることができる。

【0186】

本発明のいくつかの態様は、以下のように記載することもできる：

1. a) 抗炎症活性を有する治療化合物と、b) 薬学的に許容可能なアジュバントとを含む医薬組成物。
2. 薬学的に許容可能な溶媒をさらに含む実施形態1に記載の医薬組成物。
3. a) 抗炎症活性を有する治療化合物と、b) 薬学的に許容可能な溶媒と、c) 薬学的に許容可能なアジュバントとを含む医薬組成物。
4. a) 抗炎症活性を有する治療化合物と、b) 薬学的に許容可能な溶媒と、c) 薬学的に許容可能なアジュバントとを含み、薬学的に許容可能な溶媒と薬学的に許容可能なアジュバントとの比が約0：1～約1：25の範囲である医薬組成物。
5. 薬学的に許容可能な溶媒と薬学的に許容可能なアジュバントとの比が約0：1～約1：25の範囲である実施形態2又は3に記載の医薬組成物。
6. 抗炎症活性が炎症誘導分子のレベルを減らす実施形態1～5に記載の医薬組成物。
7. 炎症誘導分子が、物質P（SP）、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）、グルタマート、又はこれらの組み合わせを含む実施形態1～6に記載の医薬組成物。
8. 抗炎症活性が、SP、CGRP、グルタマート、又はこれらの組み合わせのレベルを少なくとも10%減らす実施形態7に記載の医薬組成物。
9. 抗炎症活性が、炎症誘導プロスタグランジンのレベルを減らす実施形態1～8に記載の医薬組成物。

10. 炎症誘発性プロスタグランジンのレベルが少なくとも10%減らされる実施形態9に記載の医薬組成物。
11. 抗炎症活性が、PPARシグナル伝達経路を刺激する実施形態1～10に記載の医薬組成物。
12. PPARシグナル伝達経路が少なくとも10%刺激される実施形態11に記載の医薬組成物。
13. 抗炎症活性が、マクロファージM1細胞のアポトーシスを誘導する、もしくは、マクロファージM2細胞の分化を促進する、又はこれらの両方を行う実施形態1～12に記載の医薬組成物。
14. 抗炎症活性が、Th1細胞から放出されるインターフェロン・ガンマ（IFN γ ）、腫瘍壊死因子アルファ（TNF α ）、インターロイキン12（IL-12）、もしくはこれらの組合せのレベルを減少させ、Th2細胞から放出されるIL-10のレベルを増加させ、又はこれらの両方を行う実施形態1～13に記載の医薬組成物。 10
15. Th1細胞から放出されるIFN γ 、TNF α 、IL-12、又はこれらの組み合わせのレベルが、少なくとも10%減らされる実施形態14に記載の医薬組成物。
16. Th2細胞から放出されるIL-10のレベルが、少なくとも10%増加される実施形態14に記載の医薬組成物。
17. 治療化合物が、有機溶媒に可溶性であることを示すlog P値を有する実施形態1～16に記載の医薬組成物。
18. 治療化合物が、1.0より高いlog P値を有する実施形態1～17に記載の医薬組成物。 20
19. 治療化合物が、2.0より高いlog P値を有する実施形態1～17に記載の医薬組成物。
20. 治療化合物が、疎水性の極性表面積を有する実施形態1～19に記載の医薬組成物。
21. 治療化合物が、8.0nm²未満の極性表面積を有する実施形態1～20に記載の医薬組成物。
22. 治療化合物が、6.0nm²未満の極性表面積を有する実施形態1～20に記載の医薬組成物。
23. 治療化合物が、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を含む実施形態1～22に記載の医薬組成物。 30
24. NSAIDが、サリチル酸誘導体NSAID、p-アミノフェノール誘導体NSAID、プロピオン酸誘導体NSAID、酢酸誘導体NSAID、エノール酸誘導体NSAID、フェナム酸誘導体NSAID、非選択的シクロオキシゲナーゼ（COX）阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ1（COX1）阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ2（COX2）阻害剤、又はこれらの組み合わせを含む実施形態23に記載の医薬組成物。
25. 治療化合物が、PPAR γ アゴニストを含む実施形態1～24に記載の医薬組成物。
26. PPAR γ アゴニストが、モナシン、イルベサルタン、テルミサルタン、ミコフェノール酸、レスベラトロール、デルタ（9）-テトラヒドロカンナビノール、カンナビジオール、クルクミン、シロスタゾール、ベンズブロマロン、6-ショウガオール、グリチルレチン酸、チアゾリジンジオン、NSAID、フィブラート、又はこれらの組合せを含む実施形態25に記載の医薬組成物。 40
27. 治療化合物が、核受容体結合剤を含む実施形態1～26に記載の医薬組成物。
28. 核受容体結合剤が、レチノイン酸受容体（RAR）結合剤、レチノイドX受容体（RXR）結合剤、肝臓X受容体（LXR）結合剤、ビタミンD結合剤、又はこれらの組合せを含む実施形態27に記載の医薬組成物。
29. 治療化合物が、抗高脂血症剤を含む実施形態1～28に記載の医薬組成物。
30. 抗高脂血症剤が、フィブラート、スタチン、トコトリエノール、ナイアシン、胆汁酸封鎖剤（胆汁酸レジン）、コレステロール吸収阻害剤、腓リパーゼ阻害剤、交感神経刺 50

激アミン、又はこれらの組合せを含む実施形態 29 に記載の医薬組成物。

31. フィブラートが、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、又はこれらの組合せを含む実施形態 29 に記載の医薬組成物。

32. スタチンが、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、又はこれらの組合せを含む実施形態 29 に記載の医薬組成物。

33. ナイアシンが、アシピモックス、ナイアシン、ニコチンアミド、ビタミン B3、又はこれらの組合せを含む実施形態 29 に記載の医薬組成物。

34. 胆汁酸封鎖剤が、コレステラミン、コレセベラム、コレステポール、又はこれらの組み合わせを含む実施形態 29 に記載の医薬組成物。

10

35. コレステロール吸収阻害剤が、エゼチミブ、フィトステロール、ステロール、スタノール、又はこれらの組合せを含む実施形態 29 に記載の医薬組成物。

36. 脂肪吸収阻害剤が、オルリスタットを含む実施形態 29 に記載の医薬組成物。

37. 交感神経刺激アミンが、クレンブテロール、サルブタモール、エフェドリン、プソイドエフェドリン、メタンフェタミン、アンフェタミン、フェニレフリン、イソプロテレノール、ドブタミン、メチルフェニデート、リスデキササンフェタミン、カシン、カチノン、メトカチノン、コカイン、ベンジルピペラジン (BZP)、メチレンジオキシピロバレロン (MDPV)、4-メチルアミノレックス、ペモリン、フェンメトラジン、プロピルヘキセドリン、又はこれらの組合せを含む実施形態 29 に記載の医薬組成物。

20

38. 治療化合物が、治療化合物のエステルを含む実施形態 1~37 に記載の医薬組成物。

39. 治療化合物が、実施形態 23~37 に記載の治療化合物のエステルを含む実施形態 1~38 に記載の医薬組成物。

40. 薬学的に許容可能な溶媒が、約 20% (v/v) 未満である実施形態 1~39 に記載の医薬組成物。

41. 薬学的に許容可能な溶媒が、薬学的に許容可能な極性非プロトン性溶媒、薬学的に許容可能な極性プロトン性溶媒、薬学的に許容可能な非極性溶媒、又はこれらの組み合わせを含む実施形態 1~40 に記載の医薬組成物。

42. 薬学的に許容可能な溶媒が、薬学的に許容可能なアルコールを含む実施形態 1~41 に記載の医薬組成物。

30

43. 薬学的に許容可能なアルコールが、非環式アルコール、一価アルコール、多価アルコール、不飽和脂肪族アルコール、脂環式アルコール、又はこれらの組合せを含む実施形態 42 に記載の医薬組成物。

44. 薬学的に許容可能なアルコールが、C₁₋₂₀ アルコールを含む実施形態 42 に記載の医薬組成物。

45. 薬学的に許容可能なアルコールが、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、1-ヘキサデカノール、又はこれらの組合せを含む実施形態 42 に記載の医薬組成物。

46. 薬学的に許容可能な溶媒が、薬学的に許容可能なアルコールと酸との薬学的に許容可能なエステルを含む実施形態 1~45 に記載の医薬組成物。

40

47. 薬学的に許容可能なエステルが、酢酸メチル、酪酸メチル、ギ酸メチル、酢酸エチル、酪酸エチル、ギ酸エチル、酢酸プロピル、酪酸プロピル、ギ酸プロピル、酢酸ブチル、酪酸ブチル、ギ酸ブチル、酢酸イソブチル、酪酸イソブチル、ギ酸イソブチル、酢酸ペンチル、酪酸ペンチル、ギ酸ペンチル、及び 1-ヘキサデシルアセタート、1-ヘキサデシルブチラート、1-ヘキサデシルホルマート、又はこれらの組合せを含む実施形態 46 に記載の医薬組成物。

48. 薬学的に許容可能な溶媒が、薬学的に許容可能なグリコールエーテル、薬学的に許容可能なジオール、薬学的に許容可能なプロピレングリコール、薬学的に許容可能なジプロピレングリコール、薬学的に許容可能なポリプロピレングリコール (PPG) ポリマー

50

、薬学的に許容可能なポリエチレングリコール（PEG）ポリマー、又はこれらの任意の組み合わせを含む実施形態1～47に記載の医薬組成物。

49．薬学的に許容可能なグリコールエーテルが、ジエチレングリコールモノメチルエーテル（2-（2-メトキシエトキシ）エタノール）、ジエチレングリコールモノエチルエーテル（2-（2-エトキシエトキシ）エタノール）、ジエチレングリコールモノプロピルエーテル（2-（2-プロポキシエトキシ）エタノール）、ジエチレングリコールモノイソプロピルエーテル（2-（2-イソプロポキシエトキシ）エタノール）、ジエチレングリコールモノ-n-ブチルエーテル（2-（2-ブトキシエトキシ）エタノール）、又はこれらの任意の組み合わせを含む実施形態48に記載の医薬組成物。

50．薬学的に許容可能なポリプロピレングリコール（PPG）ポリマー又は薬学的に許容可能なポリエチレングリコール（PEG）ポリマーが、約2,000 g/mol未満である実施形態48に記載の医薬組成物。

51．薬学的に許容可能なポリプロピレングリコール（PPG）ポリマー又は薬学的に許容可能なポリエチレングリコール（PEG）ポリマーが、約2,000 g/mol超である実施形態48に記載の医薬組成物。

52．薬学的に許容可能な溶媒が、薬学的に許容可能なグリセリドを含む実施形態1～51に記載の医薬組成物。

53．薬学的に許容可能なグリセリドが、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、アセチル化モノグリセリド、アセチル化ジグリセリド、アセチル化トリグリセリド、又はこれらの組合せを含む実施形態52に記載の医薬組成物。

54．薬学的に許容可能な溶媒が20℃において液体であるか、又は薬学的に許容可能な溶媒が20℃において固体である実施形態1～53に記載の医薬組成物。

55．薬学的に許容可能な固体溶媒がメントールを含む実施形態54に記載の医薬組成物。

56．アジュバントが少なくとも80%（v/v）である実施形態1～55に記載の医薬組成物。

57．薬学的に許容可能なアジュバントが、20℃において液体である実施形態1～56に記載の医薬組成物。

58．薬学的に許容可能なアジュバントが、20℃において固体である実施形態1～56に記載の医薬組成物。

59．薬学的に許容可能なアジュバントが、薬学的に許容可能な脂質を含む実施形態1～58に記載の医薬組成物。

60．薬学的に許容可能な脂質が、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、又はこれらの組み合わせを含む実施形態59に記載の医薬組成物。

61．薬学的に許容可能な脂質が、2種以上の飽和又は不飽和脂肪酸を含む実施形態59又は60に記載の医薬組成物。

62．2種以上の飽和又は不飽和脂肪酸が、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、又はこれらの組み合わせを含む実施形態61に記載の医薬組成物。

63．不飽和脂肪酸が、20℃以下の融点を有するか、又は不飽和脂肪酸が20℃において固体である実施形態60～62に記載の医薬組成物。

64．不飽和脂肪酸がオメガ脂肪酸を含む実施形態60～62に記載の医薬組成物。

65．薬学的に許容可能な脂質が、薬学的に許容可能な油を含む実施形態59に記載の医薬組成物。

66．薬学的に許容可能な油が、アーモンド油、ラッカセイ油、アボカド油、カノーラ油、ヒマシ油、ヤシ油、トウモロコシ油、綿実油、ブドウ種子油、ヘーゼルナッツ油、大麻油、亜麻仁油、オリーブ油、パーム油、ピーナッツ油、ナタネ油、米糠油、ベニバナ油、ゴマ油、大豆油（soybean oil）、大豆油（soya oil）、ヒマワリ油、カカオ脂、クルミ油、コムギ胚芽油、又はこれらの組合せを含む請求項65に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

67. 薬学的に許容可能な脂質が、薬学的に許容可能なグリセロ脂質、薬学的に許容可能なグリコール脂肪酸エステル、薬学的に許容可能なポリエーテル脂肪酸エステル、薬学的に許容可能な脂質の混合物、又はこれらの任意の組み合わせを含む実施形態59に記載の医薬組成物。

68. 医薬組成物が、薬学的に許容可能な安定化剤をさらに含む実施形態1～67に記載の医薬組成物。

69. 薬学的に許容可能な安定化剤は、水、脂肪酸成分と酢酸とを含む犠牲酸、酢酸エチル、酢酸ナトリウム／酢酸、モノグリセリド、アセチル化モノグリセリド、ジグリセリド、アセチル化ジグリセリド、脂肪酸、脂肪酸塩、又はこれらの組合せを含む実施形態68に記載の医薬組成物。

10

70. 薬学的に許容可能な安定化剤が、薬学的に許容可能な乳化剤を含む実施形態68に記載の医薬組成物。

71. 薬学的に許容可能な乳化剤が、界面活性剤、多糖類、レクチン、リン脂質、又はこれらの組合せを含む実施形態70に記載の医薬組成物。

72. 医薬組成物が、薬学的に許容可能な乳化剤を含まない実施形態1～69に記載の医薬組成物。

73. 医薬組成物を調製する方法であって、医薬組成物の形成を可能とする条件下で、治療化合物を薬学的に許容可能なアジュバントに接触させる工程を含む方法。

74. 医薬組成物を調製する方法であって、a) 治療化合物が薬学的に許容可能な溶媒に溶解することを可能とする条件下で、薬学的に許容可能な溶媒を治療化合物に接触させる工程であって、治療化合物が抗炎症活性を有する工程と、b) 工程(a)で形成された溶液を、医薬組成物の形成を可能とする条件下で、薬学的に許容可能なアジュバントに接触させる工程とを含む方法。

20

75. 医薬組成物を調製する方法であって、a) 治療化合物が薬学的に許容可能な溶媒に溶解することを可能とする条件下で、薬学的に許容可能な溶媒を治療化合物に接触させることにより溶液を形成する工程であって、治療化合物が抗炎症活性を有する工程と、b) 工程(a)で形成された溶液を、医薬組成物の形成を可能とする条件下で、薬学的に許容可能なアジュバントに接触させる工程とを含み、薬学的に許容可能な溶媒と薬学的に許容可能なアジュバントとの比が約0:1～約1:25の範囲である方法。

76. 治療化合物が、有機溶媒に可溶性であることを示すlog P値を有する実施形態73～75に記載の方法。

30

77. 治療化合物が、1.0より高いlog P値を有する実施形態73～76に記載の方法。

78. 治療化合物が、2.0より高いlog P値を有する実施形態73～76に記載の方法。

79. 治療化合物が、疎水性の極性表面積を有する実施形態73～78に記載の方法。

80. 治療化合物が、8.0nm²未満の極性表面積を有する実施形態73～79に記載の方法。

81. 治療化合物が、6.0nm²未満の極性表面積を有する実施形態73～79に記載の方法。

40

82. 治療化合物が、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)を含む実施形態73～81に記載の方法。

83. NSAIDが、サリチル酸誘導体NSAID、p-アミノフェノール誘導体NSAID、プロピオン酸誘導体NSAID、酢酸誘導体NSAID、エノール酸誘導体NSAID、フェナム酸誘導体NSAID、非選択的シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ1(COX1)阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ2(COX2)阻害剤、又はこれらの組み合わせを含む実施形態82に記載の方法。

84. 治療化合物が、PPAR γ アゴニストを含む実施形態73～83に記載の方法。

85. PPAR γ アゴニストが、モナシン、イルベサルタン、テルミサルタン、ミコフェノール酸、レスベラトロール、デルタ(9)-テトラヒドロカンナビノール、カンナビジ

50

オール、クルクミン、シロスタゾール、ベンズブロマロン、6-ショウガオール、グリチルレチン酸、チアゾリジンジオン、NSAID、フィブラート、又はこれらの組合せを含む実施形態84に記載の方法。

86. 治療化合物が、核受容体結合剤を含む実施形態73~85に記載の方法。

87. 核受容体結合剤が、レチノイン酸受容体(RAR)結合剤、レチノイドX受容体(RXR)結合剤、肝臓X受容体(LXR)結合剤、ビタミンD結合剤、又はこれらの組合せを含む実施形態86に記載の方法。

88. 治療化合物が、抗高脂血症剤を含む実施形態73~87に記載の方法。

89. 抗高脂血症剤が、フィブラート、スタチン、トコトリエノール、ナイアシン、胆汁酸封鎖剤(胆汁酸レジン)、コレステロール吸収阻害剤、腓リパーゼ阻害剤、交感神経刺激アミン、又はこれらの組合せを含む実施形態88に記載の方法。

10

90. フィブラートが、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィプロジル、フェノフィブラート、又はこれらの組合せを含む実施形態89に記載の方法。

91. スタチンが、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、又はこれらの組合せを含む実施形態89に記載の方法。

92. ナイアシンが、アシピモックス、ナイアシン、ニコチンアミド、ビタミンB3、又はこれらの組合せを含む実施形態89に記載の方法。

93. 胆汁酸封鎖剤が、コレステラミン、コレセベラム、コレステポール、又はこれらの組み合わせを含む実施形態89に記載の方法。

20

94. コレステロール吸収阻害剤が、エゼチミブ、フィトステロール、ステロール、スタノール、又はこれらの組合せを含む実施形態89に記載の方法。

95. 脂肪吸収阻害剤が、オルリスタットを含む実施形態89に記載の方法。

96. 交感神経刺激アミンが、クレンブテロール、サルブタモール、エフェドリン、プソイドエフェドリン、メタンフェタミン、アンフェタミン、フェニレフリン、イソプロテレノール、ドブタミン、メチルフェニデート、リスデキササンフェタミン、カシン、カチノン、メトカチノン、コカイン、ベンジルピペラジン(BZP)、メチレンジオキシピロバレロン(MDPV)、4-メチルアミノレックス、ペモリン、フェンメトラジン、プロピルヘキセドリン、又はこれらの組合せを含む実施形態89に記載の方法。

30

97. 治療化合物が、治療化合物のエステルを含む実施形態73~96に記載の方法。

98. 治療化合物が、実施形態76~97に記載の治療化合物のエステルを含む実施形態73~97に記載の方法。

99. 薬学的に許容可能な溶媒が、約20%(v/v)未満である実施形態74~98に記載の方法。

100. 薬学的に許容可能な溶媒が、薬学的に許容可能な極性非プロトン性溶媒、薬学的に許容可能な極性プロトン性溶媒、薬学的に許容可能な非極性溶媒、又はこれらの組み合わせを含む実施形態74~99に記載の方法。

101. 薬学的に許容可能な溶媒が、薬学的に許容可能なアルコールを含む実施形態74~100に記載の方法。

40

102. 薬学的に許容可能なアルコールが、非環式アルコール、一価アルコール、多価アルコール、不飽和脂肪族アルコール、脂環式アルコール、又はこれらの組合せを含む実施形態101に記載の方法。

103. 薬学的に許容可能な溶媒が、C₁₋₂₀アルコールを含む実施形態101に記載の方法。

104. 薬学的に許容可能なアルコールが、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、1-ヘキサデカノール、又はこれらの組合せを含む実施形態101に記載の方法。

105. 薬学的に許容可能な溶媒が、薬学的に許容可能なアルコールと酸との薬学的に許容可能なエステルを含む実施形態101に記載の方法。

50

106. 薬学的に許容可能なエステルが、酢酸メチル、酪酸メチル、ギ酸メチル、酢酸エチル、酪酸エチル、ギ酸エチル、酢酸プロピル、酪酸プロピル、ギ酸プロピル、酢酸ブチル、酪酸ブチル、ギ酸ブチル、酢酸イソブチル、酪酸イソブチル、ギ酸イソブチル、酢酸ペンチル、酪酸ペンチル、ギ酸ペンチル、及び1-ヘキサデシルアセタート、1-ヘキサデシルブチラート、1-ヘキサデシルホルマート、又はこれらの組合せを含む実施形態105に記載の方法。

107. 薬学的に許容可能な溶媒が、薬学的に許容可能なポリエチレングリコール (PEG) ポリマーである実施形態74~106に記載の方法。

108. 薬学的に許容可能なポリエチレングリコール (PEG) ポリマーが、約2,000 g/mol未満である実施形態107に記載の方法。

109. 薬学的に許容可能なポリエチレングリコール (PEG) ポリマーが、約2,000 g/mol超である実施形態107に記載の方法。

110. 薬学的に許容可能な溶媒が、薬学的に許容可能なグリセリドを含む実施形態74~109に記載の方法。

111. 薬学的に許容可能なグリセリドが、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、アセチル化モノグリセリド、アセチル化ジグリセリド、アセチル化トリグリセリド、又はこれらの組合せである実施形態110に記載の方法。

112. 薬学的に許容可能な溶媒が、20℃において液体である実施形態74~111に記載の方法。

113. 薬学的に許容可能な溶媒が、20℃において固体である実施形態74~111に記載の方法。

114. 薬学的に許容可能な溶媒がメントールである実施形態113に記載の方法。

115. 薬学的に許容可能なアジュバントが少なくとも80% (v/v)である実施形態73~114に記載の方法。

116. 薬学的に許容可能なアジュバントが、20℃において液体である実施形態73~115に記載の方法。

117. 薬学的に許容可能なアジュバントが、20℃において固体である実施形態73~115に記載の方法。

118. 薬学的に許容可能なアジュバントが、薬学的に許容可能な脂質を含む実施形態73~117に記載の方法。

119. 薬学的に許容可能な脂質が、薬学的に許容可能な飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、又はこれらの組み合わせを含む実施形態118に記載の方法。

120. 薬学的に許容可能な脂質が、2種以上の薬学的に許容可能な飽和又は不飽和脂肪酸を含む実施形態118又は119に記載の方法。

121. 2種以上の飽和又は不飽和脂肪酸が、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、又はこれらの組み合わせを含む実施形態120に記載の方法。

122. 薬学的に許容可能な不飽和脂肪酸が、20℃以下の融点を有する実施形態119~121に記載の方法。

123. 薬学的に許容可能な不飽和脂肪酸が、20℃において固体である実施形態119~121に記載の方法。

124. 薬学的に許容可能な不飽和脂肪酸がオメガ脂肪酸を含む実施形態119~123に記載の方法。

125. 薬学的に許容可能な脂質が、薬学的に許容可能な油を含む実施形態118~124に記載の方法。

126. 薬学的に許容可能な油が、アーモンド油、ラッカセイ油、アボカド油、カノーラ油、ヒマシ油、ヤシ油、トウモロコシ油、綿実油、ブドウ種子油、ヘーゼルナッツ油、大麻油、亜麻仁油、オリーブ油、パーム油、ピーナッツ油、ナタネ油、米糠油、ベニバナ油、ゴマ油、大豆油 (soybean oil)、大豆油 (soya oil)、ヒマワリ油、クルミ油、コムギ胚芽油、又はこれらの組合せを含む実施形態125に記載の方法。

10

20

30

40

50

127. 工程 (b) で、薬学的に許容可能な溶媒と薬学的に許容可能なアジュバントとの比が約 0 : 1 ~ 約 1 : 25 の範囲である実施形態 74 又は 76 ~ 126 に記載の方法。

128. 工程 (a) が、薬学的に許容可能な安定化剤を、薬学的に許容可能な溶媒及び治療化合物に接触させる工程をさらに含む実施形態 73 ~ 127 に記載の方法。

129. 薬学的に許容可能な安定化剤が、水、脂肪酸成分と酢酸とを含む犠牲酸、酢酸エチル、酢酸ナトリウム／酢酸、モノグリセリド、アセチル化モノグリセリド、ジグリセリド、アセチル化ジグリセリド、脂肪酸、脂肪酸塩、又はこれらの組合せを含む実施形態 128 に記載の方法。

130. 薬学的に許容可能な安定化剤が、薬学的に許容可能な乳化剤を含む実施形態 128 又は 129 に記載の方法。

10

131. 薬学的に許容可能な乳化剤が、界面活性剤、多糖類、レクチン、リン脂質、又はこれらの組合せを含む実施形態 130 に記載の方法。

132. 医薬組成物が、薬学的に許容可能な乳化剤を含まない実施形態 73 ~ 129 に記載の方法。

133. 薬学的に許容可能な溶媒を医薬組成物から除去する工程をさらに含む実施形態 74 ~ 132 に記載の方法。

134. 少なくとも 5 % の薬学的に許容可能な溶媒が医薬組成物から除去される実施形態 133 に記載の方法。

135. 本明細書で開示される医薬組成物からの溶媒の除去が、20℃未満の温度で実施される実施形態 133 又は 134 に記載の方法。

20

136. 医薬組成物が実施形態 1 ~ 72 の記載に従って作られる実施形態 73 ~ 135 に記載の方法。

137. 慢性炎症の個体を治療する方法であって、実施形態 1 ~ 72 に記載の医薬組成物を、それを必要とする個体に投与する工程を含み、投与が慢性炎症に関連する症状の低減をもたらす、それによってその個体を治療する方法。

138. 慢性炎症の治療用の薬物の製造における実施形態 1 ~ 72 に記載の医薬組成物の使用。

139. 慢性炎症の治療のための実施形態 1 ~ 72 に記載の医薬組成物の使用。

140. 慢性炎症が、アクネ、酸逆流／胸焼け、加齢性黄斑変性 (AMD)、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、貧血、虫垂炎、動脈炎、関節炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、自己免疫障害、亀頭炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、水疱性類天疱瘡、火傷、滑液包炎、癌、早期分娩、心臓炎、セリアック病、蜂窩織炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、絨毛羊膜炎、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、硬変、大腸炎、うっ血性心不全、結膜炎、シクロホスファミド誘導膀胱炎、嚢胞性繊維症、膀胱炎、感冒、涙腺炎、認知症、皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性潰瘍、消化器系疾患、湿疹、肺気腫、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、線維筋痛症、繊維症、結合織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、心臓疾患、心臓弁機能不全、肝炎、化膿性汗腺炎、ハンチントン病、高脂血症、膵炎、高血圧、回腸炎、感染、炎症性腸疾患、炎症性心肥大、炎症性神経障害、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、間質性腎炎、虹彩炎、虚血、虚血性心臓疾患、角膜炎、角結膜炎、喉頭炎、ループス腎炎、乳房炎、乳様突起炎、髄膜炎、代謝症候群 (症候群 X)、片頭痛、多発性硬化症、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、非アルコール性脂肪性肝炎、肥満症、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨軟骨炎、骨減少症、骨髄炎、骨粗鬆症、骨炎、耳炎、膵炎、パーキンソン病、耳下腺炎、骨盤内炎症性疾患、尋常性天疱瘡、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、静脈炎、胸膜炎、肺炎、多嚢胞性腎炎、直腸炎、前立腺炎、乾癬、歯髄炎、腎盂腎炎、門脈炎、腎不全、再灌流傷害、網膜炎、リウマチ熱、鼻炎、耳管炎、サルコイドーシス、唾液腺炎、副鼻腔炎、瘻性結腸、狭窄、口内炎、脳卒中、手術合併症、滑膜炎、腱炎、腱症、腱鞘炎、血栓性静脈炎、扁桃炎、外傷、外傷性脳損傷、移植拒絶反応、膀胱三角部炎、結核、腫瘍、尿道炎、滑液包炎、ぶどう膜炎、腔炎、血管炎、又は外陰炎、に関連する実施形態 137 に記載の方法又は実施形態 1

30

40

50

38もしくは139に記載の使用。

141. 慢性炎症が組織炎症である実施形態137に記載の方法又は実施形態138もしくは139に記載の使用。

142. 慢性炎症が全身性炎症である実施形態137に記載の方法又は実施形態138もしくは139に記載の使用。

143. 慢性炎症が関節炎である実施形態137に記載の方法又は実施形態138もしくは139に記載の使用。

144. 関節炎が、単関節炎、少関節炎、又は多発性関節炎である実施形態140又は143に記載の方法又は使用。

145. 関節炎が、自己免疫疾患又は非自己免疫疾患である実施形態140又は143に記載の方法又は使用。 10

146. 関節炎が、変形性関節症、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、化膿性関節炎、脊椎関節症、痛風、偽痛風、又はスチル病である実施形態140又は143に記載の方法又は使用。

147. 脊椎関節症が、強直性脊椎炎、反応性関節炎（ライター症候群）、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患に付随する腸炎性関節炎、ウィップル病又はベーチェット病である実施形態146に記載の方法又は使用。

148. 慢性炎症が自己免疫障害である実施形態137に記載の方法又は実施形態138もしくは139に記載の使用。

149. 自己免疫障害が、全身性自己免疫障害又は器官特異的自己免疫障害である実施形態140又は148に記載の方法又は使用。 20

150. 自己免疫障害が、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、アジソン病、アレルギー、抗リン脂質抗体症候群（APS）、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、水疱性類天疱瘡、セリアック病、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、1型真性糖尿病（IDDM）、子宮内膜症、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群（GBS）、橋本甲状腺炎、化膿性汗腺炎、特発性血小板減少性紫斑病、炎症性腸疾患、間質性膀胱炎、ループス（円板状エリテマトーデス、薬剤誘発性エリテマトーデス、ループス腎炎、新生児ループス、亜急性皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス）、モルフェア、多発性硬化症（MS）、重症筋無力症、筋疾患、ナルコレプシー、神経性筋強直症、尋常性天疱瘡、悪性貧血、原発性胆汁性肝硬変、再発性播種性脳脊髄炎、リウマチ熱、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、腱鞘炎、血管炎、又は白斑症、である実施形態140又は148に記載の方法又は使用。 30

151. 慢性炎症が筋疾患である実施形態137に記載の方法又は実施形態138もしくは139に記載の使用。

152. 筋疾患が、皮膚筋炎、封入体筋炎、又は多発性筋炎である実施形態137又は148に記載の方法又は使用。

153. 慢性炎症が血管炎である実施形態137に記載の方法又は実施形態138もしくは139に記載の使用。

154. 血管炎が、バージャー病、動脈炎、脳血管炎、チャーク・ストラウス動脈炎、クリオグロブリン血症、本態性クリオグロブリン血症性血管炎、巨細胞性動脈炎、ゴルファー血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、過敏性血管炎、川崎病、静脈炎、顕微鏡的多発動脈炎／多発血管炎、結節性多発動脈炎、リウマチ性多発筋痛症（PMR）、リウマチ性血管炎、高安動脈炎、血栓性静脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、又は結合組織障害に続発する血管炎、もしくはウイルス感染に続発する血管炎、である実施形態140又は153に記載の方法又は使用。 40

155. 慢性炎症が皮膚疾患関連である実施形態137に記載の方法又は実施形態138もしくは139に記載の使用。

156. 皮膚疾患が、皮膚炎、湿疹、うっ滞性皮膚炎、化膿性汗腺炎、乾癬、酒さ又は強皮症、である実施形態140又は155に記載の方法又は使用。

157. 湿疹が、アトピー性湿疹、接触湿疹、乾燥性湿疹、脂漏性皮膚炎、発汗障害、円 50

盤状皮膚疾患、静脈性湿疹、疱疹状皮膚炎、神経皮膚炎、又は自家感作性皮膚炎、である実施形態156に記載の方法又は使用。

158. 乾癬が、尋常性乾癬、爪乾癬、滴状乾癬、頭部乾癬、インバース乾癬、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症、である実施形態156に記載の方法又は使用。

159. 慢性炎症が胃腸障害関連である実施形態137に記載の方法又は実施形態138もしくは139に記載の使用。

160. 胃腸障害が、過敏性腸疾患又は炎症性大腸炎である実施形態140又は159に記載の方法又は使用。

161. 炎症性大腸炎が、クローン病又は潰瘍性大腸炎である実施形態160に記載の方法又は使用。

162. 慢性炎症が心臓血管疾患関連である実施形態137に記載の方法又は実施形態138もしくは139に記載の使用。

163. 心臓血管疾患が、高血圧、心臓弁機能不全、うっ血性心不全、心筋梗塞、糖尿病性心疾患、血管炎症、動脈閉塞症、末梢動脈疾患、動脈瘤、塞栓症、解離、偽動脈瘤、血管奇形、血管性母斑、血栓症、血栓性静脈炎、血栓性静脈炎、静脈瘤、又は脳卒中、である実施形態140又は162に記載の方法又は使用。

164. 慢性炎症が癌関連である実施形態137に記載の方法又は実施形態138もしくは139に記載の使用。

165. 慢性炎症が薬理学的誘導炎症関連である実施形態137に記載の方法又は実施形態138もしくは139に記載の使用。

166. 慢性炎症が感染症関連である実施形態137に記載の方法又は実施形態138もしくは139に記載の使用。

167. 感染症が、細菌性膀胱炎、細菌性脳炎、流行性インフルエンザ、ウイルス性脳炎、ウイルス性肝炎A、ウイルス性肝炎B、又はウイルス性肝炎C、である実施形態140又は166に記載の方法又は使用。

168. 慢性炎症が、組織又は器官損傷関連である実施形態137に記載の方法又は実施形態138もしくは139に記載の使用。

169. 慢性炎症が移植拒絶反応又は移植片対宿主病関連である実施形態137に記載の方法又は実施形態138もしくは139に記載の使用。

170. 慢性炎症が、Th1媒介炎症性疾患関連である実施形態137に記載の方法又は実施形態138もしくは139に記載の使用。

171. 慢性炎症が、慢性神経性炎症関連である実施形態137に記載の方法又は実施形態138もしくは139に記載の使用。

172. 個体への投与時に、実施形態1～72に記載の治療化合物を含む医薬組成物が、薬学的に許容可能なアジュバントを含まないこと以外は同一である医薬組成物中に含まれる治療化合物の体内分布とは異なる治療化合物の体内分布を生じる実施形態137もしくは140～171に記載の方法又は実施形態138～171に記載の使用。

173. 個体への投与時に、マクロファージに送達される実施形態1～72に記載の医薬組成物の治療化合物の量が、投与される医薬組成物中に含まれる治療化合物の合計量の少なくとも5%である実施形態137もしくは140～172に記載の方法又は実施形態138～172に記載の使用。

174. 個体への投与時に、実施形態1～72に記載の医薬組成物の治療化合物が、薬学的に許容可能なアジュバントを含まない実施形態1～72に記載の医薬組成物に比べて、腸刺激を少なくとも5%低減させる実施形態137もしくは140～173に記載の方法又は実施形態138～173に記載の使用。

175. 個体への投与時に、実施形態1～72に記載の医薬組成物の治療化合物が、薬学的に許容可能なアジュバントを含まない実施形態1～72に記載の医薬組成物に比べて、胃刺激を少なくとも5%低減させる実施形態137もしくは140～171に記載の方法又は実施形態138～174に記載の使用。

176. a) 約10重量%～約30重量%の、抗炎症活性を有する非ステロイド性抗炎症

10

20

30

40

50

薬（NSAID）、b）約20重量%～約50重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステルの混合物、c）約10重量%～約30重量%のグリセリルモノリノレート、及びd）約5重量%～約15重量%のPEGを含む固形医薬組成物。

177. NSAIDが医薬組成物の約20重量%～約30重量%である実施形態176に記載の固形医薬組成物。

178. モノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステルの混合物が、医薬組成物の約35重量%～約45重量%である実施形態176又は177に記載の固形医薬組成物。

179. グリセリルモノリノレートが医薬組成物の約15重量%～約25重量%である実施形態176～178のいずれか1つに記載の固形医薬組成物。

180. PEGが医薬組成物の約7重量%～約13重量%である実施形態176～179のいずれか1つに記載の固形医薬組成物。

10

181. NSAIDが医薬組成物の約23重量%～約27重量%、モノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステルの混合物が医薬組成物の約41重量%～約47重量%、グリセリルモノリノレートが医薬組成物の約18重量%～約22重量%、及びPEGが医薬組成物の約9重量%～約11重量%である実施形態176～180のいずれか1つに記載の固形医薬組成物。

182. 固形医薬組成物が約5重量%～約15重量%のプロピレングリコールをさらに含む実施形態176～181のいずれか1つに記載の固形医薬組成物。

183. NSAIDが医薬組成物の約23重量%～約27重量%、モノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステルの混合物が医薬組成物の約41重量%～約47重量%、グリセリルモノリノレートが医薬組成物の約18重量%～約22重量%、PEGが医薬組成物の約9重量%～約11重量%、及びプロピレングリコールが医薬組成物の約9重量%～約11重量%である実施形態176～182のいずれか1つに記載の固形医薬組成物。

20

184. a）約15重量%～約35重量%の、抗炎症活性を有する非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、b）約5重量%～約25重量%のジエチレングリコールモノエチルエーテル、c）約15重量%～約40重量%のグリセリルモノリノレート、及びd）約15重量%～約40重量%の油を含む液体医薬組成物。

185. NSAIDが医薬組成物の約20重量%～約30重量%である実施形態184に記載の液体医薬組成物。

186. ジエチレングリコールモノエチルエーテルが医薬組成物の約10重量%～約20重量%である実施形態184又は185に記載の液体医薬組成物。

30

187. グリセリルモノリノレートが医薬組成物の約20重量%～約35重量%である実施形態184～186のいずれか1つに記載の液体医薬組成物。

188. 油が医薬組成物の約20重量%～約35重量%である実施形態184～187のいずれか1つに記載の液体医薬組成物。

189. NSAIDが医薬組成物の約23重量%～約27重量%、ジエチレングリコールモノエチルエーテルが医薬組成物の約13重量%～約17重量%、グリセリルモノリノレートが医薬組成物の約25重量%～約30重量%、及び油が医薬組成物の約25重量%～約30重量%である実施形態184～188のいずれか1つに記載の液体医薬組成物。

190. 液体医薬組成物が約2重量%～約10重量%のアルコールをさらに含む実施形態184～189のいずれか1つに記載の液体医薬組成物。

40

191. アルコールが、エタノール、n-ブタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノール、sec-ブタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、1, 2-プロパンジオール、又はメタノールである実施形態190に記載の液体医薬組成物。

192. NSAIDが医薬組成物の約23重量%～約27重量%、ジエチレングリコールモノエチルエーテルが医薬組成物の約13重量%～約17重量%、グリセリルモノリノレートが医薬組成物の約25重量%～約30重量%、油が医薬組成物の約25重量%～約30重量%、及びアルコールが医薬組成物の約4重量%～約8重量%である実施形態184～191のいずれか1つに記載の液体医薬組成物。

193. a）約20重量%～約50重量%の、抗炎症活性を有する非ステロイド性抗炎症

50

薬（NSAID）、b）約8重量%～約18重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、c）約25重量%～約45重量%のグリセリルモノリノレート、d）約8重量%～約18重量%のPEG、及びe）約2重量%～約6重量%のプロピレングリコールを含む半固形医薬組成物。

194. モノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物が、医薬組成物の約10重量%～約16重量%である実施形態193に記載の半固形医薬組成物。

195. PEGが医薬組成物の約10重量%～約16重量%である実施形態193又は194に記載の半固形医薬組成物。

196. NSAIDが医薬組成物の約25重量%～約44重量%、モノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物が医薬組成物の約12重量%～約14重量%、グリセリルモノリノレートが医薬組成物の約32重量%～約39重量%、PEGが医薬組成物の約12重量%～約14重量%、及びプロピレングリコールが医薬組成物の約3重量%～約5重量%である実施形態193～195のいずれか1つに記載の半固形医薬組成物。

197. a）約15重量%～約30重量%の、抗炎症活性を有する非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の遊離酸、b）約1重量%～約25重量%の抗炎症活性を有する非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の塩、c）約8重量%～約18重量%のモノ、ジ、トリグリセリドとPEG脂肪酸エステル混合物、d）約25重量%～約45重量%のグリセリルモノリノレート、e）約8重量%～約18重量%のPEG、及びf）約2重量%～約6重量%のプロピレングリコールを含む半固形医薬組成物。

【0187】

実施例

次の非限定的実施例は、現時点考えられる代表的実施形態のより完全な理解を容易にするために、例証の目的のみで提供される。これらの実施例は、本明細書に記載の、前記化合物類、アルコール類、脂質、医薬組成物、医薬組成物の調製方法、又は慢性炎症もしくは慢性炎症に関連する疾患の治療方法もしくは治療ための使用に関するものを含むいずれの実施形態をも制限するものと解釈されるべきではない。

【0188】

実施例1

医薬組成物液体製剤

本実施例は、本明細書で開示する医薬組成物の液体製剤としての作製方法を示す。

【0189】

最初に、治療化合物を1, 200 mg/mLの濃度で直接アジュバントに溶解するために、2, 400 mgのイブプロフェンを2.0 mLの菜種油に直接接触させた。しかし、イブプロフェンが不溶のまま残され、事実上測定できるほどは溶解しなかった。混合物を20秒間ボルテックスにより混合した場合も、不溶のまま残されたので、20℃又は37℃で接触、及び/又は20℃又は37℃で24時間のインキュベーションを行った。イブプロフェンが3.6のlog P値を有し、このような高いlog P値が、油などのアジュバント中へ化合物が容易に溶解する指標であることを考えると、イブプロフェンの菜種油中への不溶性は驚くべきことであった。

【0190】

イブプロフェンの高いlog P値にもかかわらず、イブプロフェンを直接油中に溶解できなかった。次に、治療薬を溶媒に溶解して最初に化合物を含む溶液を生成することを試みた。第1ステップとして、治療化合物が存在しない条件下で油などのアジュバント中への溶媒の混和性に関する実験を行った。これらの実験では、0.5 mLのエタノールを10種の異なる容量の菜種油と接触させた（表1）。各混合物を22℃と37℃で試験した。この場合、一緒に混合する前に、最初にエタノールと油を水浴中で加熱した。20秒間ボルテックス混合による混合を試み、直後、又は24時間後の目視評価の前に容器を静置した。各混合物を評価してエタノールと菜種油が不混和層を形成するか、又は均一混合物を形成するかを判定した。結果を表1にまとめている。1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、及び1:6の溶媒:アジュバント比では、インキュベーションの直後又は

24時間後に22℃又は37℃で不混和層を形成し、エタノールと油はこれらの比ではうまく混合されないことを示した。しかし、1：7を越える溶媒：アジュバント比では、全ての試験条件下で均一混合物が形成された。

【表1】

治療化合物を含まない液体配合物						
成分			温度			
溶媒 (mL)	アジュバ ント (mL)	比	22℃		37℃	
			直後	24時間後	直後	24時間後
0.5	0.5	1：1	IL	IL	IL	IL
0.5	1.0	1：2	IL	IL	IL	IL
0.5	1.5	1：3	IL	IL	IL	IL
0.5	2.0	1：4	IL	IL	IL	IL
0.5	2.5	1：5	IL	IL	IL	IL
0.5	3.0	1：6	IL	IL	IL	IL
0.5	3.5	1：7	HM	HM	HM	HM
0.5	4.0	1：8	HM	HM	HM	HM
0.5	4.5	1：9	HM	HM	HM	HM
0.5	5.0	1：10	HM	HM	HM	HM
IL、不混和層 HM、均一混合物						

【0191】

均質混合物の形成に適したアルコールと脂質の比が決定されると、次に、アジュバントと接触させる前に、最初に治療化合物を溶媒と接触させるかどうかを決定した。これらの実験を行うために、1,000mg又は1,200mgのイブプロフェンを0.5mLのエタノール中に溶解した。次に、得られたアルコール溶液を2種の異なる溶媒：アジュバント比（1：2と1：9）で菜種油と接触させた。各混合物を20℃と37℃で試験した。この場合、一緒に混合する前に、最初にエタノール溶液と油を水浴中で加熱した。20秒間ボルテックス混合による混合を試み、直後、又は24時間後の目視評価の前に容器を静置した。各混合物を評価してエタノール溶液と菜種油が不混和層を形成するか、又は均一混合物を形成するかを判定した。結果を表2にまとめている。治療化合物が存在しない状況と対照的に、イブプロフェンがエタノール中に存在する場合、1：2を越える溶媒：アジュバント比の場合の全ての試験条件下でエタノールと油が均一混合物を形成するのを可能とした。理論に束縛されるのを望むものではないが、治療化合物が、アジュバントと溶媒の相互作用の仕方に何らかの影響を与えることができ、その結果として、治療化合物が存在しない場合には起こらない方式で均一混合物が形成されるように見えるという理由で、この観察は極めて意外なものであった。加えて、結果は、治療化合物を臨床的に有用な濃度で処方することができることを示す。

【表 2】

治療化合物を含む液体配合物							
成分				温度			
化合物 (m g)	溶媒 (m L)	アジュバ ント (m L)	比	2 2℃		3 7℃	
				直後	2 4 時間後	直後	2 4 時間後
5 0 0	0 . 5	1 . 0	1 : 2	HM	HM	HM	HM
6 0 0	0 . 5	1 . 0	1 : 2	HM	HM	HM	HM
5 0 0	0 . 5	4 . 5	1 : 9	HM	HM	HM	HM
6 0 0	0 . 5	4 . 5	1 : 9	HM	HM	HM	HM
I L、不混和層 HM、均一混合物							

10

【0 1 9 2】

実施例 2

医薬組成物液体製剤

本実施例は、本明細書で開示する医薬組成物の液体製剤としての作製方法を示す。

【0 1 9 3】

ゲムフィブロジルを使って本明細書で開示の医薬組成物を調製するために、次の配合物を調査した。これらの実験では、6 0 0 m g のゲムフィブロジルを種々の容量の溶媒としてのエタノールと接触させ、3 7℃に暖め、その後、得られた溶液を種々の容量のアジュバントとしての亜麻仁油と接触させ、3 7℃に暖めた（表 3）。各配合物を評価し、エタノールと亜麻仁油が不混和層、又は透明な均一混合物を形成するか否かを判定し、さらに、ゲムフィブロジルが溶液から結晶化するか否かを判定した。結果を表 3 にまとめている。

20

【0 1 9 4】

上記実施例 1 と同様に、単独の油中にゲムフィブロジルが不溶のまま残され、事実上測定できるほどは溶解しなかった。0 . 2 m L のエタノールを含む配合物は、ゲムフィブロジルを完全に溶解することはできなかった。さらに、0 . 3 m L のエタノールを含む配合物はゲムフィブロジルを溶解することができたが、3 時間以内に治療化合物が溶液から晶出し始め、4 8 時間以内に完全に結晶化した。試験した他の全ての配合物はゲムフィブロジルを溶解でき、本明細書で開示の医薬組成物を形成できた。しかし、3 週間後もゲムフィブロジルが完全に溶解したままであったという観点からは、0 . 5 m L のエタノールを含む配合物のみが安定な医薬組成物であるように思われた。

30

【表 3】

治療化合物を含む液体配合物					
成分				温度	
化合物 (m g)	溶媒 (m L)	アジュバント (m L)	比	22℃	
				直後	3週間後
600	0	1.0	—	IM	N/A
600	0.2	—	—	IM	N/A
600	0.3	0.6	1:2	CR	CR
600	0.4	0.4	1:1	HM	CR
600	0.4	0.8	1:2	HM	CR
600	0.5	1.0	1:2	HM	HM
HM、透明な均一混合物 CR、結晶化 IM、不混和性					

【0195】

実施例 3

医薬組成物液体製剤

本実施例は、本明細書で開示する医薬組成物の液体製剤としての作製方法を示す。

【0196】

イブプロフェンを使って本明細書で開示の医薬組成物を調製するために、次の方法を実施した。約 4 g のイブプロフェンを 3.6 mL の溶媒としての酢酸エチルと接触させて、その後、得られた溶液を 76.4 mL のアジュバントとしての菜種油と接触させた。得られた医薬組成物は、約 1:21 の溶媒:アジュバント比であった。次に、この医薬組成物を丸底フラスコ中に入れ、低圧下でロータリーエバポレーターに供した。温度を低温に保持し、一定重量になるまで継続して蒸発させた。失われた全量は、合計重量の 3.65% であった。得られた液体はもはや特徴的酢酸エチル臭/味を保持しておらず、医薬組成物から酢酸エチルのほとんどが除去されたことを示した。

【0197】

イブプロフェンを使って本明細書で開示の医薬組成物を調製するために、次の方法を実施した。約 2 g のイブプロフェンを 1.2 mL の溶媒としてのジエチレングリコールモノエチルエーテル (2-(2-エトキシエトキシ)エタノール)、アジュバントとしての 2.2 mL のグリセリルモノリノレアート (MAISINE (登録商標) 35-1 (Gattefosse))、及び 2.2 mL の菜種油と接触させて、その後、得られた混合物を 0.46 mL のイソプロパノールと接触させた。混合物を容器に加えて約 40℃~約 50℃ に加熱し、混合物中の全成分が溶解するまで攪拌後、30℃ に冷却した。得られた医薬組成物は、約 1:3.67 の溶媒:アジュバント比であった。次に、この医薬組成物を分取し、それぞれが約 200 mg のイブプロフェンを含む 10 個の液体カプセルを作製した。

【0198】

実施例 4

医薬組成物固形製剤

本実施例は、本明細書で開示する医薬組成物の固形製剤としての作製方法を示す。

【0199】

脂肪酸は室温で液体の場合も固体の場合もあるので、固形配合物の製造における各脂肪酸の可能性を評価するために種々の脂肪酸の調査を行った。これを理解することにより、各脂肪酸の相対比率を調節して、多様な固形配合物の開発が可能になるであろう。最初の実験として、リノレン酸、リノール酸、パルミチン酸、及びステアリン酸を評価し、これ

らの脂肪酸の1つを使用して、22℃（室温条件をシミュレート）で固形又は半固形であるが、37℃（摂取後の身体内部温度条件をシミュレート）では融解するように処方可能な本明細書で開示の医薬組成物を調製できるか否かを判断した。

【0200】

4種の異なる試験用配合物を調製し、22℃で固形投与配合物を形成し、37℃で懸濁液を形成することなく均一溶液に融解する能力に関して評価した（表4）。200mgのイブプロフェンを400mgのメントールに溶解し、その後、得られた溶液を200mgのステアリン酸（ T_m ：約67～72℃）と混合し、60℃で30分間加熱して均一溶液を形成することにより、配合物1を調製した。配合物1は、22℃に冷却時に直ちに固化した。配合物1は、37℃で一晩インキュベート後も固体のままであった。200mgのイブプロフェンを400mgのメントールに溶解し、その後、得られた溶液を200mgの
10
パルミチン酸（ T_m ：約61～62℃）と混合し、60℃で30分間加熱して均一溶液を形成することにより、配合物2を調製した。配合物2は、22℃に冷却後、約1時間で固化した。37℃で一晩のインキュベーションにより、配合物2は完全に融解し、透明な均質の液体になった。しかし、配合物2は、22℃に冷却後、約1時間で再度固化した。200mgのイブプロフェンを400mgのメントールに溶解し、その後、得られた溶液を200mgのリノール酸（ T_m ：約-5℃）と混合し、37℃で2時間加熱して均一溶液を形成することにより、配合物3を調製した。配合物3は、22℃で72時間冷却後でも液体のままであった。200mgのイブプロフェンを400mgのメントールに溶解し、その後、得られた溶液を200mgのリノレン酸（ T_m ：約-11℃）と混合し、37℃
20
で2時間加熱して均一溶液を形成することにより、配合物4を調製した。配合物4は、22℃で72時間冷却後でも液体のままであった。

【表4】

治療化合物を含む固形配合物						
成分				温度		
化合物 (mg)	溶媒 (mg)	アジュバント (mg)	比	22℃	37℃	
				冷却直後	24時間後	72時間後
200	400	200 (ステアリン酸)	2：1	固体	固体	—
200	400	200 (パルミチン酸)	2：1	固体	液体	—
200	400	200 (リノール酸)	2：1	液体	液体	液体
200	400	200 (リノレン酸)	2：1	液体	液体	液体

【0201】

これらのデータに基づいて、本明細書で開示の医薬組成物の固形剤形を作製できる。例えば、医薬組成物は、22℃で固形又は半固形であるが、37℃で適切な透明溶液（懸濁液ではなく）に融解するように処方される（表5）。
40

【表 5】

医薬組成物の固形配合物	
化合物	6 0 0 m g イブプロフェン
溶媒	5 0 0 m g メタノール
アジュバント	2 0 0 0 m g パルミチン酸
	2 0 0 0 m g ステアリン酸
	2 5 0 m g リノレン酸、
	2 5 0 m g リノール酸
比	1 : 9
容量	5 m L
濃度	1 2 0 m g / m L

10

【0 2 0 2】

イブプロフェンを使って本明細書で開示の固形医薬組成物を調製するために、次の方法を実施した。約 1 5 g のイブプロフェンを、溶媒としての約 9 . 0 m L のジエチレングリコールモノエチルエーテル（2 - （2 - エトキシエトキシ）エタノール）、アジュバントとしての約 3 3 g の飽和 C₁₀ ~ C₁₈ トリグリセリドの混合物を含む 3 7 °C ~ 4 1 °C の融点を有する蠟状固形物（G E L U C I R E（登録商標）3 9 / 0 1（G a t t e f o s s e））、及び約 3 . 6 m L のイソプロパノールに接触させた。混合物を容器に加え、約 4 0 °C ~ 約 5 0 °C に加熱し、混合物の全成分が溶解するまで攪拌し、約 3 0 °C に冷却した後、分取して型中に注ぎ込み、室温に冷却した。得られた医薬組成物は、約 1 : 3 . 6 7 の溶媒：アジュバント比であった。この医薬組成物から、それぞれが約 2 0 0 m g のイブプロフェンを含む 7 5 個の固形錠剤を作製した。

20

【0 2 0 3】

イブプロフェンを使って本明細書で開示の固形医薬組成物を調製するために、次の方法を実施した。約 2 0 g のイブプロフェンを、溶媒としての約 1 2 . 0 m L のジエチレングリコールモノエチルエーテル（2 - （2 - エトキシエトキシ）エタノール）、アジュバントとしての約 1 6 g の飽和 C₁₀ ~ C₁₈ トリグリセリドの混合物を含む 4 1 °C ~ 4 5 °C の融点を有する蠟状固形物（G E L U C I R E（登録商標）4 3 / 0 1（G a t t e f o s s e））、及び 1 6 g のグリセリルモノリノレート（M A I S I N E（登録商標）3 5 - 1（G a t t e f o s s e））、ならびに、約 3 . 6 m L のイソプロパノールに接触させた。混合物を容器に加え、約 4 0 °C ~ 約 5 0 °C に加熱し、混合物の全成分が溶解するまで攪拌し、約 3 0 °C に冷却した後、分取して型中に注ぎ込み、室温に冷却した。得られた医薬組成物は、約 1 : 2 . 6 7 の溶媒：アジュバント比であった。この医薬組成物から、それぞれが約 2 0 0 m g のイブプロフェンを含む 1 0 0 個の固形錠剤を作製した。

30

【0 2 0 4】

イブプロフェンを使って本明細書で開示の固形医薬組成物を調製するために、次の方法を実施した。約 8 0 g のイブプロフェン、約 1 5 2 g の飽和 C₁₀ ~ C₁₈ トリグリセリドの混合物を含む 4 1 °C ~ 4 5 °C の融点を有する蠟状固形物（G E L U C I R E（登録商標）4 3 / 0 1（G a t t e f o s s e））、及び約 7 2 m L のグリセリルモノリノレート（M A I S I N E（登録商標）3 5 - 1（G a t t e f o s s e））、ならびに、約 3 2 m L の P E G 4 0 0 を容器に加え、約 5 0 °C ~ 約 6 0 °C に加熱して、混合物の全成分が溶解するまで攪拌した。加熱混合物を約 4 0 °C に冷却した後、分取して型中に注ぎ込み、室温まで冷却した。この医薬組成物から、それぞれが約 2 0 0 m g のイブプロフェンを含む 4 0 0 個の固形錠剤を作製した。

40

【0 2 0 5】

イブプロフェンを使って本明細書で開示の固形医薬組成物を調製するために、次の方法を実施した。約 1 . 1 g のイブプロフェンナトリウム塩、約 1 . 9 g の飽和 C₁₀ ~ C₁

50

8 トリグリセリドの混合物を含む41℃～45℃の融点を有する蠟状固形物（GELUCIRE（登録商標）43/01（Gattefosse））、及び約0.9mLのグリセリルモノリノレアート（MAISINE（登録商標）35-1（Gattefosse））、約0.4mLのPEG400、ならびに、約0.3mLのプロピレングリコールを容器に加え、約50℃～約60℃に加熱して、混合物の全成分が溶解するまで攪拌した。加熱混合物を約40℃に冷却した後、分取して型中に注ぎ込み、室温まで冷却した。この医薬組成物から、それぞれが約200mgのイブプロフェンを含む5個の固形錠剤を作製した。

【0206】

イブプロフェンを使って本明細書で開示の固形医薬組成物を調製するために、次の方法を実施した。約5gのイブプロフェンナ遊離酸、約5gのイブプロフェンナトリウム塩、約3gの飽和C₁₀～C₁₈トリグリセリドの混合物を含む41℃～45℃の融点を有する蠟状固形物（GELUCIRE（登録商標）43/01（Gattefosse））、及び約8mLのグリセリルモノリノレアート（MAISINE（登録商標）35-1（Gattefosse））、約3mLのPEG400、ならびに、約1mLのプロピレングリコールを容器に加え、約50℃～約60℃に加熱して、混合物の全成分が溶解するまで攪拌した。加熱混合物を約40℃に冷却した後、分取して型中に注ぎ込み、室温まで冷却した。この医薬組成物から、それぞれが約200mgのイブプロフェンを含む50個の固形錠剤を作製した。

【0207】

実施例5

医薬組成物半固形製剤

本実施例は、本明細書で開示する医薬組成物の局所投与に有用な半固形製剤としての作製方法を示す。

【0208】

イブプロフェンを使って本明細書で開示の半固形医薬組成物を調製するために、次の方法を実施した。約1gのイブプロフェン遊離酸、約0.2gのイブプロフェンナトリウム塩、約0.6gの飽和C₁₀～C₁₈トリグリセリドの混合物を含む41℃～45℃の融点を有する蠟状固形物（GELUCIRE（登録商標）43/01（Gattefosse））、及び約1.6mLのグリセリルモノリノレアート（MAISINE（登録商標）35-1（Gattefosse））、約0.6mLのPEG400、ならびに、約0.15mLのプロピレングリコールを容器に加え、約50℃～約60℃に加熱して、混合物の全成分が溶解するまで攪拌した。加熱混合物を室温に冷却し、適切な容器中に分取した。この医薬組成物から、約400mg/mLのイブプロフェン濃度の半固形軟膏を作製した。

【0209】

イブプロフェンを使って本明細書で開示の半固形医薬組成物を調製するために、次の方法を実施した。約5gのイブプロフェンナ遊離酸、約5gのイブプロフェンナトリウム塩、約3gの飽和C₁₀～C₁₈トリグリセリドの混合物を含む41℃～45℃の融点を有する蠟状固形物（GELUCIRE（登録商標）43/01（Gattefosse））、及び約8mLのグリセリルモノリノレアート（MAISINE（登録商標）35-1（Gattefosse））、約3mLのPEG400、ならびに、約1mLのプロピレングリコールを容器に加え、約50℃～約60℃に加熱して、混合物の全成分が溶解するまで攪拌した。加熱混合物を室温に冷却し、適切な容器中に分取した。この医薬組成物から、約650mg/mLのイブプロフェン濃度の半固形軟膏を作製した。

【0210】

実施例6

腸びらん動物モデル

本明細書で開示の医薬組成物が胃刺激を低減するか否かを判断するために、腸びらんマウスモデルを使って、いくつかの実験を行った。

【0211】

スプラグドローラットをそれぞれ5匹の動物を含む7つの実験群に分割した。一晚絶食後、動物を7種の異なる処理の内の1つで調査した。A群は対照とし、各マウスは1%メチルセルロース/0.5%ポリソルベート80ビヒクルのみの経口投与を受けた。B群は対照とし、各マウスは、溶媒/アジュバントビヒクルのみ（10%のエタノールと90%の亜麻仁油の経管栄養）の経口投与を受けた。C群は対照とし、各マウスは150mg/kgのアスピリンの経口投与を受けた。D群は対照とし、各マウスは1%メチルセルロース/0.5%ポリソルベート80中に懸濁させた100mg/kgのイブプロフェンの経口投与を受けた。E群は、実験群で、各マウスは、100mg/kgのイブプロフェン、10%のエタノール及び90%の亜麻仁油を含む本明細書で開示の医薬組成物（BC1054-100）の投与を受けた。F群は対照とし、各マウスは1%メチルセルロース/0.5%ポリソルベート80中に懸濁させた100mg/kgのイブプロフェンの経口投与を受けた。G群は、実験群で、各マウスは、200mg/kgのイブプロフェン、10%のエタノール及び90%の亜麻仁油を含む本明細書で開示の医薬組成物（BC1054-200）の投与を受けた。処理の4時間後動物を屠殺し、胃の出血の程度と粘膜のびらん性病変の重症度を調べた。胃刺激を以下のようにスコア化した：0、病変なし；1、充血；2、1つ又は2つの軽度の病変；3、3つ以上の軽度の病変又は重度の病変；及び4、非常に重度の病変。C群に比べて50%（アスピリン治療対照群＝100%に設定）以上のスコアは、胃刺激に対する陽性スコアと見なした。

【0212】

結果を表6に示す。D群（100mg/kgのイブプロフェン処理対照群）とF群（200mg/kgのイブプロフェン処理対照群）は、C群（アスピリン処理対照群）で誘導される場合のそれぞれ75%と95%の重症度の胃病変を形成した。しかし、E群（BC1054-100処理実験群）とG群（BC1054-200処理実験群）は、C群（アスピリン処理対照群）に付随する胃病変のそれぞれ20%と40%の重症度の胃病変を生じた。これらの結果は、本明細書で開示の医薬組成物が、治療化合物が粘膜の病変を生じさせ、さらに、胃刺激を引き起こす程度を低減することを示す。

【表6】

腸びらんアッセイの結果		
群	平均潰瘍スコア	%アスピリンびらん
A	0	0
B	0	0
C	4	(100)
D	3	75 ¹
E	0.8	20
F	3.8	95 ¹
G	1.6	40
¹ 胃びらんに対する陽性スコア		

【0213】

実施例7

呼吸器炎症動物モデル

呼吸器炎症の治療における本明細書で開示の医薬組成物の有効性を評価するために、ウイルス誘導インフルエンザマウスモデルを使って実験を行った。

【0214】

C57BLK/6雌マウス（6～7週齢）を、各10匹の動物を含む3つの実験群に分けた。1日目に、動物は、ハロタン誘導麻酔下で致死用量（合計50μL、25μL/鼻

孔)のインフルエンザA／PR／8／34の鼻腔内投与を受けた。ウイルス感染後3日目に、動物は、3つの処理の内の1つを受けた。A群は対照とし、各マウスは10 μ LのDMSO (アジュバントなし)中に溶解した335.6 μ gのイブプロフェンを経口投与された。B群は対照とし、各マウスは、溶媒／アジュバントビヒクルのみ(10%のエタノールと90%の亜麻仁油の経管栄養)を経口投与された。C群は、実験群で、各マウスは、335.6 μ gのイブプロフェン、10%のエタノール及び90%の亜麻仁油を含む本明細書で開示の医薬組成物(BC1054)を投与された。マウスへの335.6 μ gのイブプロフェンの用量は、ヒトに対する20 mg/kg/日、又は1200 mg/日(イブプロフェンの最大標準用量)と同等である。屠殺する6日目まで毎日、動物の体重を測定し、感染の兆候をモニターした。図1は、溶媒／アジュバントビヒクルのみの経口投与(B群)が80%の死亡率であり、イブプロフェンのみの経口投与(A群)が60%の死亡率であったことを明示する。しかし、BC1054の単回経口投与は死亡率をただの20%にまで低減させた。

【0215】

IL-10とIL-4のレベルを決定するために、IL-10又はIL-4キャプチャー抗体でコートした96ウェルプレートを使ってELISAを行った。屠殺マウスから集めた肺を、4℃でホモジナイズし、上清を回収して、必要になるまで-70℃で貯蔵した。ELISAプレートに加える直前に、解凍試料を30秒間ボルテックスした。各ウェル内に60 μ Lのアッセイ希釈液を分注することによって、プレート内で試料と標準との両方を用いた系列希釈を行った。プレートを密閉し、室温で2時間インキュベートした。IL-4については、各ウェルに60 μ Lのワーキングディテクター(working detector)(検出抗体+SAV-HRP試薬)を加えた。プレートを密閉し、室温で1時間インキュベートした。IL-10については、各ウェルにアッセイ希釈液を加えて60 μ Lの検出抗体を希釈した。プレートを洗浄し、アッセイ希釈液で60 μ LのSAV-HRP酵素を希釈し、プレートに加えた。プレートを密閉し、室温で20分間インキュベートした。その後、プレートを10回洗浄した。各ウェルに60 μ Lの基質溶液を加え、プレートを暗所、室温で30分間インキュベートした。各ウェルに60 μ Lの停止液を加え、450 nmでの吸光度を読み取った。IL-10及びIL-4の濃度は、pg/mg肺組織として表した。これらの結果は、本明細書で開示の医薬組成物が呼吸器炎症の治療に効果的であることを示す。

【0216】

結果は、A群(イブプロフェン処理対照群)及びB群(溶媒／アジュバントビヒクル処理対照群)対照由来の動物がそれぞれ、2600 pg/mg及び2000 pg/mgのIL-10を示したことを示す(図2A)。しかし、C群(BC1054処理実験群)は、対照動物で認められるものより3倍高い6000 pg/mgのIL-10濃度を示した。また、これらの結果は、A群(イブプロフェン処理対照群)及びB群(溶媒／アジュバントビヒクル処理対照群)対照由来の動物がそれぞれ、6900 pg/mg及び5400 pg/mgのIL-4を、C群(BC1054処理実験群)が8300 pg/mgのIL-4濃度示したことを示す(図2B)。まとめると、相乗的なIL-10レベルの増加及びIL-4レベルの増加により、BC1054に対し観察された少なくとも一部の効力は、Th1からTh2反応への切り替えを誘導することによるものであったことが示唆される。

【0217】

さらなる実験を行って、BC1054の投与時にどの細胞型がサイトカインを放出するように刺激されたかを判定した。C57BLK/6雌マウス(6~7週齢)を、各10匹の動物を含む3つの実験群に分けた。1日目に、動物は、ハロタン誘導麻酔下で致死用量(合計50 μ L、25 μ L/鼻孔)のインフルエンザH1N1の鼻腔内投与を受けた。ウイルス感染後3日目に、動物は、3つの処理の内の1つを受けた。A群は対照とし、各マウスは10 μ LのDMSO (アジュバントなし)中に溶解した335.6 μ gのイブプロフェンを経口投与された。B群は対照とし、各マウスは、溶媒／アジュバントビヒクルの

み（10%のエタノールと90%の亜麻仁油の経管栄養）（イブプロフェンなし）を経口投与された。C群は、実験群で、各マウスは、335.6 μ gのイブプロフェン、10%のエタノール及び90%の亜麻仁油を含む本明細書で開示の医薬組成物（BC1054）を投与された。致命的感染のマウスから集めた肺を、4℃でホモジナイズし、上清を回収して貯蔵し、ELISAを使って、IL-10、TNF α 及びIFN γ のレベルを測定した。

【0218】

結果は、A群（イブプロフェン処理対照群）とC群（BC1054処理実験群）の動物が増加したIL-10レベルを示したことを示す（図3A）。しかし、これらのIL-10の増加は、非常に異なった薬力学的効果に関連し、炎症性サイトカイン低減のパターンは、IL-10源及び生存に与える効果との関連性を浮き彫りにする。例えば、A群（イブプロフェン処理対照群）動物で、TNF α （マクロファージ関連サイトカイン）はそれほど顕著に阻害されなかった（図3B）が、一方、IFN γ （リンパ球由来サイトカイン）のレベルは、C群（BC1054処理実験群）動物に比べて、この群で顕著に低下した（図3C）。このサイトカイン放出パターンは、不良転帰に関連していた。しかし、C群（BC1054処理実験群）動物では、TNF α レベルは大きく低下したが（図3B）、一方、IFN γ レベルはほとんど影響を受けなかった（図3C）。これは、本明細書で開示の医薬組成物が、リンパ球誘導IL-10ではなく、マクロファージ誘導IL-10レベルを介してH1N1誘導致死に対してある程度の保護効果を示すことを立証している。

【0219】

実施例8

炎症性腸疾患動物モデル

炎症性腸疾患の治療における本明細書で開示の医薬組成物の有効性を評価するために、TBS誘導大腸炎マウスモデルを使って実験を行った。

【0220】

C57BI/6雄マウス（6～7週齢）を、少なくとも各10匹の動物を含む7つの実験群に分けた。0日目に、イソフルラン麻酔下で、50%のエタノール中の100 μ LのTNBS（4mg）の直腸内投与により、B～G群由来のマウスに対し大腸炎を誘導した。動物に対し、－1日目～5日目に、1日1回又は1日3回、7つの異なる処理の内の1つを投与した。A群は対照とし、各マウスはエタノールビヒクルのみを経口投与された。B群は対照とし、各マウスは1%メチルセルロースビヒクルのみを経口投与された。C群は対照とし、各マウスは、溶媒/アジュバントビヒクルのみ（10%のエタノールと90%の亜麻仁油の経管栄養）を経口投与された。D群は対照とし、各マウスは3mg/kgのプレドニゾロンを経口投与された。E群は対照とし、各マウスは、1%メチルセルロース（1mL/kg）（アジュバントなし）中に懸濁させた20mg/kgのイブプロフェンを経口投与された。F群は、実験群で、各マウスは、20mg/kgのイブプロフェン、10%のエタノール及び90%の亜麻仁油を含む本明細書で開示の医薬組成物（BC1054-20）を投与された。G群は、実験群で、各マウスは、30mg/kgのイブプロフェン、10%のエタノール及び90%の亜麻仁油を含む本明細書で開示の医薬組成物（BC1054-30）を投与された。全動物を毎日計量し、下痢及び/又は血便の存在を目視評価した。3日目と5日目に、ビデオ内視鏡検査を使って、全動物の大腸炎重症度を評価した。ビデオ内視鏡検査では、画像を取得して、大腸炎重症度を盲検観察者による目視で以下のように0～4段階でスコア化した：0、正常；1、血管の質の低下；2、血管の質の低下と脆弱性；3、脆弱性とびらん；及び4、潰瘍と出血。5日目の内視鏡検査の後で、動物を屠殺し、結腸を取り出し、その長さとし、重さを測定した。血清試料を採取し、結腸を10%ホルマリンで固定した。追加の結腸組織の一部分を採取し、秤量し、液体窒素中で急速凍結した。

【0221】

これらの実験の結果を表7に示す。B群（TNBS処理対照群）は、A群（未処理エタノール対照群）に比較した場合、平均体重変化に統計的に有意な差異が認められた。他の

全ての群の比較では、平均体重変化の差異は認められなかった。B群（TNBS処理対照群）は、A群（未処理エタノール対照群）と比較した場合、平均結腸長さに統計的に有意な減少が認められた。さらに、D群（プレドニゾロン処理対照群）、F群（BC1054-20処理実験群）及びG群（BC1054-30処理実験群）は、B群（TNBS処理対照群）に比べて、全て平均結腸長さの統計的に有意な増加を示した。B群（TNBS処理対照群）は、A群（未処理エタノール対照群）と比較した場合、平均結腸重量の統計的に有意な増加を示した。他の全ての群の比較では、平均結腸重量の有意な差異は認められなかった。内視鏡検査大腸炎スコアに関しては、D群（プレドニゾロン処理対照群）は、B群（TNBS処理対照群）と比較した場合、3日目と5日目の両方で統計的に有意に小さい平均大腸炎スコアを示した。類似の方法で、F群（BC1054-20処理実験群）及びG群（BC1054-30処理実験群）は、B群（TNBS処理対照群）に比べて、5日目に統計的に有意に小さい平均大腸炎スコアを示した。これらの結果は、本明細書で開示の医薬組成物が炎症性腸疾患の治療に効果的であることを示す。

【表7】

炎症性腸疾患からの結果					
群	平均 動物の体重	平均 結腸の長さ	平均 結腸の重量	内視鏡検査による 大腸炎重症度スコア	
				3日目	5日目
A	23.93 g	8.5 cm	215 mg	0.2	0
B	21.98 g ¹	7.3 cm ²	295 mg ⁶	3.1	2.7
C	23.64 g	7.8 cm	239 mg	2.9	2.4
D	23.33 g	8.4 cm ³	267 mg	2.3 ⁷	1.7 ⁸
E	23.82 g	7.9 cm	267 mg	2.7	2.2
F	23.69 g	8.4 cm ⁴	258 mg	2.6	1.9 ⁹
G	24.25 g	7.9 cm ⁵	284 mg	2.4	1.4 ¹⁰
¹ A群に比べて統計的に有意な差異（p=0.029） ² A群に比べて統計的に有意な差異（p=0.001） ³ B群に比べて統計的に有意な差異（p=0.001） ⁴ B群に比べて統計的に有意な差異（p=0.001） ⁵ B群に比べて統計的に有意な差異（p=0.034） ⁶ A群に比べて統計的に有意な差異（p=0.009） ⁷ B群に比べて統計的に有意な差異（p=0.005） ⁸ B群に比べて統計的に有意な差異（p=0.002） ⁹ B群に比べて統計的に有意な差異（p=0.045） ¹⁰ B群に比べて統計的に有意な差異（p=0.002）					

【0222】

実施例9

全身性関節炎動物モデル

関節炎の治療における本明細書で開示の医薬組成物の有効性を評価するために、関節リウマチなどの全身性関節炎を模倣するαコラーゲン抗体誘導関節炎（ACAI A）マウスモデルを使って実験を行った。

【0223】

雄BALB/cマウスを、それぞれ10匹の動物を含む8つの群に分けた。関節炎症状を誘導するために、調査0日目（調査開始日）に、4種類のII型αコラーゲンモノクローナル抗体（ARTHRITOMAB（登録商標）、BD Biosciences）の反応混液の2mgを含む200μLの抗体溶液を全8つの群のマウスに静脈内注射し、続けて、3日目に、50μgのリポ多糖体（LPS）を含む溶液の200μLを腹腔内注射

した。3日目から8日目まで毎日と、その後、10日目と12日目に、肢の厚さ（プレチスモグラフィ）及び関節炎スコアを測定した。また、同じ動物に対し、0日目から11日目まで毎日、6種の処理の内の1つを受けさせた。A群は対照とし、各マウスはリン酸緩衝食塩水（PBS）ビヒクルのみを経口投与された。B群は対照とし、各マウスは10mg/kgのPBS中のエタネルセプト（エンブレル（登録商標）、Wyeth）を腹腔内に投与された。C群は対照とし、各マウスは1%メチルセルロースビヒクルのみを経口投与された。D群は対照とし、各マウスは、1%メチルセルロース（1mL/kg）（アジュバントなし）中に懸濁させた40mg/kgのイブプロフェンを経口投与された。E群は対照とし、各マウスは、溶媒/アジュバントビヒクルのみ（10%のエタノールと90%亜麻仁油の経管栄養）を経口投与された。F群は、実験群で、各マウスは、20mg/kgのイブプロフェン、10%のエタノール及び90%の亜麻仁油を含む本明細書で開示の医薬組成物（BC1054-20）を投与された。G群は、実験群で、各マウスは、30mg/kgのイブプロフェン、10%のエタノール及び90%の亜麻仁油を含む本明細書で開示の医薬組成物（BC1054-30）を経口投与された。実験全体（12日間）を通して、動物の臨床兆候（動物の健康状態の全般的な所見）及び体重を毎日検査した。全関節炎スコアは、下記の等級を使って個々の肢の関節炎スコアを合計することにより決定する：0＝関節炎の兆候なし、1＝軽度だが明確な足首/手首（ankle/wrist）の発赤及び腫れ、又は影響を受けた指の数にかかわらず、個々の指に限定された明白な発赤もしくは腫れ、2＝中程度から重度の足首/手首（ankle/wrist）の発赤及び腫れ、3＝指を含む肢全体の発赤及び腫れ、4＝最大限に炎症を起こした複数の関節を含む肢。

10

20

【0224】

この実験の結果を図4に示す。予想されたように、B群（エタネルセプト処理対照群）の動物が最も良好な結果を示し、12日目に約1.6mmの最も小さい肢の厚さであった。2つの医薬組成物、F群（BC1054-20処理実験群）とG群（BC1054-30処理実験群）の動物は、次に良好な結果を示し、G群のマウスは1.7mmのみの肢の厚さであり、F群のマウスは約1.73mmの肢の厚さであった。陰性対照のA群（PBSビヒクル処理対照群）、C群（メトキシセルロースビヒクル処理対照群）、及びE群（溶媒アジュバントビヒクル処理対照群）、ならびにD群（イブプロフェン処理対照群）の動物は、かなり悪い結果であり、1.9mmの肢の厚さで、F群とG群の動物の場合を越える値であった。これらの結果は、本明細書で開示の医薬組成物が関節炎の治療に効果的であったことを示す。

30

【0225】

実施例10

全身性関節炎動物モデル

関節炎の治療における本明細書で開示の医薬組成物の有効性を評価するために、関節リウマチなどの全身性関節炎を模倣するαコラーゲン抗体誘導関節炎（ACAAIA）マウスモデルを使って実験を行った。

【0226】

雄BALB/cマウスを、それぞれ10匹の動物を含む8つの群に分けた。関節炎症状を誘導するために、調査0日目（調査開始日）に、4種類のII型αコラーゲンモノクローナル抗体（ARTHRITOMAB（登録商標）、BD Biosciences）の反応混液の2mgを含む200μLの抗体溶液を全8つの群のマウスに静脈内注射し、続けて、3日目に、100μgのリポ多糖体（LPS）を含む溶液の200μLを腹腔内注射した。各群は、以下の0日目～11日目にわたり毎日行われる対照又は試験処理に供された。群1：マウス（1M）を1%のメチルセルロースを含むビヒクル調製物の1日3回経口投与処理を行った。群2：マウス（2M）を10mg/kgのエタネルセプト（エンブレル（登録商標）、Wyeth）を含む陽性対照調製物で1日1回腹腔内投与処理した。群3：マウス（3M）をイブプロフェンと菜種油（BC1054LF-RO）を含む20mg/kgの試験液体配合物で1日1回経口投与処理した。群4：マウス（4M）をイ

40

50

ブプロフェンと菜種油（BC1054LF-RO）を含む20mg/kgの試験液体配合物で1日3回経口投与処理した。群5：マウス（5M）をイブプロフェンとグリセリルモノリノレート（MAISINE（登録商標）35-1、Gattefosse）（BC1054LF-MA）を含む20mg/kgの試験液体配合物で1日3回経口投与処理した。群6：マウス（6M）をイブプロフェンとカカオ脂（BC1054LF-TO）を含む20mg/kgの試験固形配合物で1日3回経口投与処理した。群7：マウス（7M）を20mg/kgのイブプロフェンを含む対照調製物1の1日3回経口投与処理を行った。及び、群8：マウス（8M）をイブプロフェンと、飽和C₁₀～C₁₈トリグリセリドの混合物を含む37℃～41℃の融点を有する蠟状固形物（GELUCIRE（登録商標）39/01、Gattefosse）（BC1054LF-GE）を含む20mg/kgの試験固形配合物で1日3回経口投与処理した（表8）。投与量は各動物の体重が平均20gであるという仮定の下に計算した。陽性対照（2M）を200μL投与した動物を除いて、100μLの固定容量を各マウスに投与した。

【表8】

試験群と投与レベルの構成						
群	群のサイズ	処理	投与量	容量	経路	投与計画
1M	10	ビークル	N/A	5ml/kg	PO	1日3回
2M	10	エタネルセプト	10mg/kg	10ml/kg	IP	1日1回
3M	10	BC1054LF-RO	20mg/kg	5ml/kg	PO	1日1回
4M	10	BC1054LF-RO	20mg/kg	5ml/kg	PO	1日3回
5M	10	BC1054LF-MA	20mg/kg	5ml/kg	PO	1日3回
6M	10	BC1054SF-TO	20mg/kg	5ml/kg	PO	1日3回
7M	10	イブプロフェン	20mg/kg	5ml/kg	PO	1日3回
8M	10	BC1054SF-GE	20mg/kg	5ml/kg	PO	1日3回
IP＝腹腔内 PO＝経口 N/A＝該当なし						

【0227】

試験0日目の関節炎誘導の直前と、その後の、3～7、9、10、及び12日目（試験終了日）に全マウスの関節炎の発症及び臨床検査をモニターした。関節炎発症にアクセスするために、関節炎スコアと肢の厚さ（プレチスモグラフィ）測定値の両方を取得した。関節炎スコアは、次に示す昇順で0～4段階を使った関節炎反応の重症度の目視評価をベースにした：グレード0＝関節炎反応なし、グレード1＝軽度だが明確な足首／手首（ankle/wrist）の発赤及び腫れ、又は影響を受けた指の数にかかわらず、個々の指に限定された明白な発赤もしくは腫れ、グレード2＝中程度から重度の足首／手首（ankle/wrist）の発赤及び腫れ、グレード3＝指を含む肢全体の発赤及び腫れ、グレード4＝最大限に炎症を起こした複数の関節を含む肢。肢の厚さは、足蹠の真上の

及び踵骨の下部の両方の後肢をダイヤルキャリパー（クロプリン社、ミュンヘン、ドイツ）を使って測定した。肢の厚さ測定値の平均値を求め、必要に応じ、チューキー事後解析を使った分散分析によるデータ解析を適用して処理効果の有意性を判定した。

【0228】

臨床検査には、体重の変化、皮膚、毛、眼、粘膜の状態、分泌と排出の発生（例えば、下痢）、及び自律神経活動（例えば、流涙、流涎、立毛、瞳孔の大きさ、異常呼吸パターン）が含まれる。歩行、姿勢及び取り扱いに対する応答の変化、ならびに、異常行動、振戦、痙攣、睡眠及び昏睡も記録された。試験終了時に血清を収集した。

【0229】

関節炎発生率が全群で3日目から増加した。1M群動物では、発生率は7日目に最大に達し、9匹／10匹の動物が関節炎反応を示した。この比率は、試験の終わりまで相対的に一定のままであった。エタネルセプト処理2M群のマウスでは、発生率は6日目に最大となり、9匹／10匹の動物が徴候を示したが、12日までに1匹／10匹に減少した。BC1054LS-ROを1日1回又は3回受けた3M群と4M群の動物での関節炎の最大発生率は、7日目（それぞれ、9匹／10匹と7匹／10匹）であったが、この比率は、両群共12日目までに4匹／10匹マウスに減少した。6日目に最大関節炎発生率を示したBC1054LS-MAを受けた5M群動物は、8匹／10匹の動物が罹患したが、発生率は変動し、試験の最後まで6～8匹の間の動物数であった。6日目までに、BC1054SF-TOを受けた6M群動物の9匹／10匹の動物が関節炎を示したが、これもまた変動し、12日目に7匹／10匹で終わった。7M群動物では、6日目に最大発生率を記録し、8匹／10匹の動物が罹患したが、この比率は、試験の終わりまで相対的に一定のままであった。BC1054LS-GEを受けた8M群のマウスは、6日目に最大発生率を示し、9匹／10匹の動物が関節炎の徴候を示したが、12日までに4匹／10匹に減少した。

【0230】

LPS投与に関連する臨床的徴候は、全群で3日目のLPS追加投与後に発生した。これらは、全群で12日目までに消滅した。この試験中の死亡、又は、ビヒクル処理群と試験項目処理群との間での体重の有意な差異は発生しなかった。

【0231】

平均肢の厚さの結果を表9に示す。1M群動物（ビヒクル処理）の平均後肢厚さは、0日目に1.72±0.01であった。厚さは増加し、9日目に最大となり、2.33±0.15であったが、12日目に2.17±0.11で終わった。エタネルセプト処理2M群マウスでの、平均後肢厚さは、0日目に1.70±0.02で始まった。この厚さは増加し、6日目に最大となり、1.96±0.05であったが、その後減少して、12日目に1.77±0.02まで戻った。エタネルセプト処理は、陽性対照マウスに比べて、9、10、及び12日目に肢体積を有意に減らした。BC1054LS-ROを1日1回受けた3M群動物では、0日目の後肢厚さは1.71±0.02であった。7日までに、この群の腫れは最大1.96±0.05で、その後、相対的に一定のままであった。BC1054LS-ROの投与後の6日目と9日目に平均肢腫れの有意な減少があった。BC1054LS-ROを1日3回受けた4M群の平均後肢厚さは、10日目に1.97±0.08に増加し（0日目の1.70±0.03から）、10日目以降、試験の終わりまで、肢体積は相対的に一定のままであった。BC1054LS-ROの1日3回投与は、6、7及び9日目のビヒクル処理マウス（1M群）に比べて平均肢の厚さを有意に減少させた。BC1054LS-MAで処理した5M群マウスは、7日目に最大肢体積が最大となり（0日目の1.69±0.02から1.97±0.05に）、ビヒクル処理1M群動物と比較すると、この群は、6日目と9日目に有意に測定値が減少した。BC1054LS-TOで処理した6M群動物では、平均後肢厚さは、0日目に1.74±0.01で始まった。この厚さは増加し、7日目に最大となり、2.05±0.10であったが、その後減少して、12日目に1.94±0.06まで戻った。BC1054LS-TO処理動物（6M群）と、ビヒクル対照（対照1M群）動物との間で有意差は記録されなかった。イブ

プロフェンを受けた群（7M群）では、0日目の後肢厚さは 1.71 ± 0.02 であった。7日までに、この群の腫れは最大 2.15 ± 0.10 で、その後、12日目に 2.02 ± 0.08 に減少した。この群をビヒクル対照1M群と比較した場合、有意差は観察されなかった。BC1054LS-GEで処理した8M群動物は、後肢厚さのわずかな増加を示し、0日目の 1.72 ± 0.02 から7日目の 1.85 ± 0.06 になった。この値は相対的に一定のままであり、12日目に 1.77 ± 0.03 で終わった。BC1054LS-GEの投与は、6、7、9、10及び12日目に、ビヒクル対照（1M群）に比べて、動物（8M群）の肢の腫れの有意な減少を生じた。

【表9】

平均後肢厚さ											
群	N	処理	平均後肢厚さ (mm)								
			0	3	4	5	6	7	9	10	12
1M	10	ビークル	1.72 ± 0.01	1.72 ± 0.02	1.63 ± 0.02	1.69 ± 0.02	2.03 ± 0.09	2.26 ± 0.13	2.33 ± 0.15	2.32 ± 0.15	2.17 ± 0.11
2M	10	エタネルセプト	1.70 ± 0.02	1.73 ± 0.03	1.64 ± 0.02	1.63 ± 0.02	1.96 ± 0.05	1.95 ± 0.04	$1.88 \pm 0.03^*$	$1.80 \pm 0.04^*$	$1.77 \pm 0.02^*$
3M	10	BC1054LS-RO	1.71 ± 0.02	1.75 ± 0.02	1.68 ± 0.02	1.71 ± 0.03	$1.78 \pm 0.03^*$	1.96 ± 0.05	$1.91 \pm 0.08^*$	1.94 ± 0.10	1.90 ± 0.08
4M	10	BC1054LS-RO	1.70 ± 0.03	1.70 ± 0.01	1.61 ± 0.02	1.65 ± 0.03	$1.75 \pm 0.03^*$	$1.89 \pm 0.07^*$	$1.91 \pm 0.09^*$	1.97 ± 0.08	1.93 ± 0.07
5M	10	BC1054LS-MA	1.69 ± 0.02	1.73 ± 0.02	1.66 ± 0.02	1.67 ± 0.02	$1.79 \pm 0.04^*$	1.97 ± 0.05	$1.92 \pm 0.06^*$	1.96 ± 0.07	1.91 ± 0.06
6M	10	BC1054SF-TO	1.74 ± 0.01	1.72 ± 0.03	1.64 ± 0.01	1.70 ± 0.03	1.91 ± 0.06	2.05 ± 0.10	1.96 ± 0.09	1.99 ± 0.07	1.94 ± 0.06
7M	10	イブプロフェン	1.71 ± 0.02	1.72 ± 0.01	1.64 ± 0.02	1.71 ± 0.02	1.90 ± 0.05	2.15 ± 0.10	2.08 ± 0.11	2.07 ± 0.11	2.02 ± 0.08
8M	10	BC1054SF-GE	1.72 ± 0.02	1.71 ± 0.02	1.63 ± 0.01	1.67 ± 0.03	$1.78 \pm 0.03^*$	$1.85 \pm 0.06^*$	$1.73 \pm 0.04^*$	$1.83 \pm 0.03^*$	$1.77 \pm 0.03^*$

【0232】

上記の知見からわかるように、BC1054LS-ROの1日1回の投与を受けた3M群動物、BC1054LS-ROの1日3回の投与を受けた4M群動物、BC1054LS-MAの1日3回の投与を受けた5M群動物、BC1054SF-GEの1日3回の投与を受けた8M群動物で有意な抗関節炎活性が観察された。

【0233】

実施例11

慢性炎症治療のケーススタディ

片方の膝の反応性関節炎と診断された47歳の女性を、 20 mg/kg のイブプロフェン、10%のエタノール、及び90%の菜種油（ 1200 mg 1日1回）を含む本明細書で開示の医薬組成物（BC1054）で3日間治療し、1日後に腫れ及び疼痛が消滅し始め、3日後に完全に改善したことが明らかになった。効果的でない標準的イブプロフェン治療はその後中止した。3ヶ月の経過観察で、反応性関節炎の徴候が観察されなかった。

【0234】

50歳の男性が、足関節のメゾンヌーブ骨折後に慢性炎症性足関節と診断された。患者は、疼痛を抑えるための 10 mg のジクロフェナクの1日3回の8ヶ月間の服用に加えて、 500 mg のパラセタモールと 30 mg のコデインを1日2回服用していた。その患者は、 20 mg/kg のイブプロフェン、10%のエタノール、及び90%の菜種油（ 600 mg 1日2回）を含む本明細書で開示の医薬組成物（BC1054）を5日間にわたり服用し、2日後に疼痛の大きな改善があったこと、3日後にその疼痛が完全に制圧されたことを明らかにした。その後、その患者はコデイン、パラセタモール及びジクロフェナク

の服用を中止し、2ヶ月後の経過観察でも患者は疼痛がない状態である。

【0235】

ストレス関連湿疹であると診断された33歳の女性は、腕と胸の中等度の湿疹に急性の発赤があった。20mg/kgのイブプロフェン、10%のエタノール及び90%の亜麻仁油（1200mg 1日1回）を含む本明細書で開示の医薬組成物（BC1054）を7日間投与した。数時間後、病変は痒みを停止し、1日後、病変の腫れの顕著な改善が報告された。2、3日後、湿疹病変紅斑は消散し、7日後、病変は完全に消失した。以前には患者は皮膚軟化剤及びヒドロコルチゾンクリーム剤を使ったことがあったが、これは病変を悪化させ、抗生物質治療が必要になる場合も多かった。患者は、BC1054治療に対する反応は素早く、かつ完全であり、前に行った薬理学的治療に対し著しい改善があった、と述べた。

10

【0236】

両膝の顕著な腫れと重篤な疼痛を伴う反応性変形性関節症と診断された85歳の男性。この患者は、1年間、関節炎を鎮めるためにプレドニゾロンとNSAIDを処方されていたが効果が得られなかった。加えて、患者は毎日グルコサミンを服用していた。かなりの薬理学的介入にもかかわらず、患者は定期的に発赤し、移動にかなりの制約を生じた。この患者は、20mg/kgのイブプロフェン、10%のエタノール及び90%の亜麻仁油（400mg 1日3回）を含む本明細書で開示の医薬組成物（BC1054）の投与を10日間受け、3日目までにかなりの改善を、また、投与期間の完了後に完全な解消を経験した。患者は、動きやすさが正常に戻ったことを報告し、1か月検診で寛解のままであった。

20

【0237】

片方の膝が6ヶ月間、反応性変形性関節症である38歳の男性（疼痛と腫れ）。その期間の間、患者は広範な薬効範囲の薬理学的療法（疼痛を鎮めるためのNSAIDと一緒に、プレドニゾロン、ヒュミラ、及びスルファサラジン）を試みた。スルファサラジンのみが何らかの目に見えるほどの効果を示したが、患者はその副作用を嫌ったために、スルファサラジンを止めることを要求した。スルファサラジンなしの2週後、患者は反応性関節炎の発赤を経験し、20mg/kgのイブプロフェン、10%のエタノール、及び90%の菜種油（600mg 1日2回）を含む本明細書で開示の医薬組成物（BC1054）による4日間の治療を開始して、関節炎の完全寛解を経験した。薬剤なしの2週後、関節炎は再度発赤し始め、患者は別のBC1054による4日間の治療を受け、再度完全寛解を経験した。今回も、1週後に再度関節炎が発赤した。これに対処するために、患者は最終的な10日間のBC1054治療を受けた。その後、先回の検査によると、関節炎は11ヶ月間、寛解のままであった。

30

【0238】

高コレステロール血症（LDL：4.35mmol/L）と診断された49歳の男性が、20mg/kgのイブプロフェン、10%のエタノール及び90%の亜麻仁油（600mg 1日2回）を含む本明細書で開示の医薬組成物（BC1054）の7日間の投与を受けた。治療の5日後、患者のLDLレベルは正常化して3.89mmol/Lになった。LDLレベルの正常化は、先回の検査での測定によると、BC1054投与の停止後、2ヶ月間継続した。

40

【0239】

新たに高コレステロール血症（LDL：4.31mmol/L）と診断された60歳の男性が、LDLレベルを正常範囲内に下げるために、20mg/kgのイブプロフェン、10%のエタノール及び90%の亜麻仁油（1200mg 1日1回）を含む本明細書で開示の医薬組成物（BC1054）の1クルールの投与を受けた。治療の5日後、患者のLDLレベルは3.36mmol/Lに低下した。患者は1ヶ月間経過観察を受けたが、さらなるBC1054投与をしなかったにもかかわらず、LDLは正常範囲内であった。

【0240】

実施例12

50

慢性炎症治療

62歳の女性が関節硬直と腫れを訴え、関節リウマチと診断される。医師は、関節硬直と腫れは慢性炎症によるものと判断する。女性は、本明細書で開示のような1日2回服用のイブプロフェンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。あるいは、女性は、本明細書で開示のようなアスピリンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。あるいは、女性は、本明細書で開示のような1日3回服用のナプロキセンを含む医薬組成物の1日2回の経口投与により治療される。女性の状態はモニターされ、治療の約3日後、女性は関節硬直と腫れが減少したことを知らせる。1か月後と3ヶ月後の検査時に、女性は、治療領域の関節硬直と腫れの減少が継続していることを知らせる。慢性炎症におけるこの減少は、本明細書で開示の医薬組成物を使った治療の成功を示す。類似のタイプの本明細書で開示の医薬組成物の経口投与は、例えば、変形性関節症、若年性特発性関節炎、化膿性関節炎、脊椎関節症（強直性脊椎炎、反応性関節炎（ライター症候群）、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患に付随する腸炎性関節炎、ウィップル病又はベーチェット病を含む）、滑膜炎、痛風、偽痛風、又はスチル病、ならびに滑液包炎、リウマチ熱、又は腱鞘炎、などの単関節炎、少関節炎、又は多発性関節炎のいずれかに付随する慢性炎症に罹患している患者の治療に使用される。類似の方法で、例えば、サリチル酸誘導体NSAID、p-アミノフェノール誘導体NSAID、プロピオン酸誘導体NSAID、酢酸誘導体NSAID、エノール酸誘導体NSAID、フェナム酸誘導体NSAID、非選択的シクロオキシゲナーゼ（COX）阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ1（COX1）阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ2（COX2）阻害剤、又はフィブラートの内のいずれかを医薬組成物に処方して、上述の患者に投与される。

10

20

【0241】

58歳の男性が呼吸困難を訴え、慢性閉塞性肺疾患（COPD）と診断される。医師は慢性炎症による呼吸困難であると判断する。男性は、本明細書で開示のような1日2回服用のイブプロフェンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。あるいは、男性は、本明細書で開示のような1日3回服用のアスピリンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。あるいは、男性は、本明細書で開示のような1日2回服用のナプロキセンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。男性の状態はモニターされ、治療の約3日後、男性は呼吸能力の改善があったことを知らせる。1か月後と3ヶ月後の検査時に、男性は、呼吸改善状態が継続していることを知らせる。この慢性炎症症状の減少は、本明細書で開示の医薬組成物を使った治療の成功を示している。類似のタイプの本明細書で開示の医薬組成物の経口投与は、喘息、細気管支炎、気管支炎、肺気腫、喉頭炎、咽頭炎、胸膜炎、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎、又はその他のいずれかのタイプの慢性呼吸器疾患に付随する慢性炎症を罹患している患者の治療に使用される。類似の方法で、例えば、サリチル酸誘導体NSAID、p-アミノフェノール誘導体NSAID、プロピオン酸誘導体NSAID、酢酸誘導体NSAID、エノール酸誘導体NSAID、フェナム酸誘導体NSAID、非選択的シクロオキシゲナーゼ（COX）阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ1（COX1）阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ2（COX2）阻害剤、又はフィブラートの内のいずれかを医薬組成物に処方して、上述の患者に投与される。

30

【0242】

40

67歳の男性が筋痛を訴え、皮膚筋炎と診断される。医師は、慢性炎症による痛みと判断する。男性は、本明細書で開示のような1日2回服用のイブプロフェンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。あるいは、男性は、本明細書で開示のような1日3回服用のアスピリンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。あるいは、男性は、本明細書で開示のような1日2回服用のナプロキセンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。男性の状態はモニターされ、治療の約3日後、男性は痛みの低減があったことを知らせる。1か月後と3ヶ月後の検査時に、男性は、筋肉の動きと痛みの低減が継続していることを知らせる。この慢性炎症症状の減少は、本明細書で開示の医薬組成物を使った治療の成功を示している。類似のタイプの本明細書で開示の医薬組成物の経口投与は、封入体筋炎、重症筋無力症、多発性筋炎又はいずれか他のタイプの炎症性筋疾患、ならびに

50

、筋膜炎、結合織炎、筋炎、神経性筋強直症、腱症、又は腱炎、に付随する慢性炎症を罹患している患者の治療に使用される。類似の方法で、例えば、サリチル酸誘導体NSAID、p-アミノフェノール誘導体NSAID、プロピオン酸誘導体NSAID、酢酸誘導体NSAID、エノール酸誘導体NSAID、フェナム酸誘導体NSAID、非選択的シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ1(COX1)阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ2(COX2)阻害剤、又はフィブラートの内のいずれかを医薬組成物に処方して、上述の患者に投与される。

【0243】

73歳の女性が呼吸時の喘鳴を訴え、チャグ・ストラウス動脈炎と診断される。医師は、喘鳴は慢性炎症によると判断する。女性は、本明細書で開示のような1日2回服用のイブプロフェンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。あるいは、女性は、本明細書で開示のような1日3回服用のアスピリンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。あるいは、女性は、本明細書で開示のような1日2回服用のナプロキセンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。女性の状態はモニターされ、治療の約3日後、女性はもはや喘鳴が起こらないことを知らせる。1か月後と3ヶ月後の検査時に、女性は、呼吸時の喘鳴がその時点でも起こらないことを知らせる。この慢性炎症症状の減少は、本明細書で開示の医薬組成物を使った治療の成功を示している。類似のタイプの本明細書で開示の医薬組成物の経口投与は、例えば、バージャー病、脳血管炎、クリオグロブリン血症、本態性クリオグロブリン血症性血管炎、巨細胞性動脈炎、ゴルファー血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、過敏性血管炎、川崎病、顕微鏡的多発動脈炎/多発血管炎、結節性多発動脈炎、リウマチ性多発筋痛症(PMR)、リウマチ性血管炎、高安動脈炎、又はウェゲナー肉芽腫症、ならびに、動脈炎、心臓炎、心内膜炎、心臓疾患、高血圧、炎症性心肥大、虚血性心疾患、心筋炎、心膜炎、静脈炎、門脈炎、又は血栓性静脈炎、などのいずれかの血管炎に付随する慢性炎症を罹患している患者の治療に使用される。類似の方法で、例えば、サリチル酸誘導体NSAID、p-アミノフェノール誘導体NSAID、プロピオン酸誘導体NSAID、酢酸誘導体NSAID、エノール酸誘導体NSAID、フェナム酸誘導体NSAID、非選択的シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ1(COX1)阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ2(COX2)阻害剤、又はフィブラートの内のいずれかを医薬組成物に処方して、上述の患者に投与される。

【0244】

37歳の男性が皮膚の発赤を訴え、酒さと診断される。医師は、発赤が慢性炎症によるものと判断する。男性は、本明細書で開示のような1日2回服用のイブプロフェンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。あるいは、男性は、本明細書で開示のような1日3回服用のアスピリンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。あるいは、男性は、本明細書で開示のような1日2回服用のナプロキセンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。男性の状態はモニターされ、治療の約3日後、男性は皮膚の発赤が減少したことを知らせる。1か月後と3ヶ月後の検査時に、男性は、皮膚の改善と発赤の減少状態が継続していることを知らせる。この慢性炎症症状の減少は、本明細書で開示の医薬組成物を使った治療の成功を示している。類似のタイプの本明細書で開示の医薬組成物の経口投与は、アクネ、子宮頸管炎、皮膚炎、湿疹(アトピー性湿疹、接触湿疹、乾燥性湿疹、脂漏性皮膚炎、発汗障害、円盤状皮膚疾患、静脈性湿疹、疱疹状皮膚炎、神経皮膚炎、又は自家感作性皮膚炎を含む)、子宮内膜炎、歯肉炎、舌炎、化膿性汗腺炎、角膜炎、角結膜炎、乳房炎、乾癬(尋常性乾癬、爪乾癬、滴状乾癬、頭部乾癬、インバース乾癬、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症を含む)、強皮症、うっ滞性皮膚炎、口内炎、扁桃炎、膈炎、白斑症、又は外陰炎、に付随する慢性炎症を罹患している患者の治療に使用される。類似の方法で、例えば、サリチル酸誘導体NSAID、p-アミノフェノール誘導体NSAID、プロピオン酸誘導体NSAID、酢酸誘導体NSAID、エノール酸誘導体NSAID、フェナム酸誘導体NSAID、非選択的シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ1(COX1)阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ2(COX2)阻害剤、又はフィブラートの内のいずれかを医薬組成物に処方して、上述の患者に投与される。

C O X 2) 阻害剤、又はフィブラートの内のいずれかを医薬組成物に処方して、上述の患者に投与される。

【0245】

33歳の女性が腹痛と下痢を訴え、クローン病と診断される。医師は、腹痛と下痢が慢性炎症によるものと判断する。女性は、本明細書で開示のような1日2回服用のイブプロフェンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。あるいは、女性は、本明細書で開示のような1日3回服用のアスピリンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。あるいは、女性は、本明細書で開示のような1日2回服用のナプロキセンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。女性の状態はモニターされ、治療の約3日後、女性は腹痛が減少し、もはや下痢がないことを知らせる。1か月後と3ヶ月後の検査時に、女性は、腹痛と下痢の減少状態が継続していることを知らせる。この慢性炎症症状の減少は、本明細書で開示の医薬組成物を使った治療の成功を示している。類似のタイプの本明細書で開示の医薬組成物の経口投与は、例えば、潰瘍性大腸炎（潰瘍性直腸炎、左側結腸炎、全大腸炎及び劇症大腸炎を含む）、いずれかの過敏性腸疾患、ならびに、大腸炎、腸炎、小腸結腸炎、胃炎、胃腸炎、代謝症候群（症候群X）、痙性結腸、又はいずれか他の胃腸障害、などの炎症性腸疾患のいずれかに付随する慢性炎症を罹患している患者の治療に使用される。類似の方法で、例えば、サリチル酸誘導体NSAID、p-アミノフェノール誘導体NSAID、プロピオン酸誘導体NSAID、酢酸誘導体NSAID、エノール酸誘導体NSAID、フェナム酸誘導体NSAID、非選択的シクロオキシゲナーゼ（COX）阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ1（COX1）阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ2（COX2）阻害剤、又はフィブラートの内のいずれかを医薬組成物に処方して、上述の患者に投与される。

10

20

【0246】

46歳の男性が発熱、関節痛、及び疲労を訴え、全身性エリテマトーデスと診断される。医師は、これらの症状が慢性炎症によるものと判断する。男性は、本明細書で開示のような1日2回服用のイブプロフェンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。あるいは、男性は、本明細書で開示のような1日3回服用のアスピリンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。あるいは、男性は、本明細書で開示のような1日2回服用のナプロキセンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。男性の状態はモニターされ、治療の約3日後、男性は健康の改善があり、発熱が消散し、関節の疼痛が減少し、疲労状態にないことを知らせる。1か月後と3ヶ月後の検査時に、男性は、関節痛の改善状態、及び発熱又は疲労のない状態が継続していることを知らせる。この慢性炎症症状の減少は、本明細書で開示の医薬組成物を使った治療の成功を示している。類似のタイプの本明細書で開示の医薬組成物の経口投与は、限定されないが、抗リン脂質抗体症候群（APS）、水疱性類天疱瘡、シャーガス病、円板状エリテマトーデス、薬剤誘発性エリテマトーデス、グッドパスチャー症候群、ギラン・バレー症候群、特発性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、新生児ループス、悪性貧血、リウマチ性多発筋痛症、関節リウマチ、強皮症、シェーグレン症候群、亜急性皮膚エリテマトーデス、又はウェゲナー肉芽腫症、などのその他のいずれかの全身性自己免疫疾患に付随する慢性炎症を罹患している患者の治療に使用される。類似の方法で、例えば、サリチル酸誘導体NSAID、p-アミノフェノール誘導体NSAID、プロピオン酸誘導体NSAID、酢酸誘導体NSAID、エノール酸誘導体NSAID、フェナム酸誘導体NSAID、非選択的シクロオキシゲナーゼ（COX）阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ1（COX1）阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ2（COX2）阻害剤、又はフィブラートの内のいずれかを医薬組成物に処方して、上述の患者に投与される。

30

40

【0247】

58歳の男性が、うつ状態、冷え症、体重増、もの忘れ、及び便秘を訴え、橋本甲状腺炎と診断される。医師は、これらの症状が慢性炎症によるものと判断する。男性は、本明細書で開示のような1日2回服用のイブプロフェンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。あるいは、男性は、本明細書で開示のような1日3回服用のアスピリンを含む

50

医薬組成物の経口投与により治療される。あるいは、男性は、本明細書で開示のような1日2回服用のナプロキセンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。男性の状態はモニターされ、治療の約3日後、男性は訴えていた全ての症状の低減があったことを知らせる。1か月後と3ヶ月後の検査時に、男性は、その時点でも、うつ状態、冷え症、体重増、もの忘れ、及び便秘がないことを知らせる。この慢性炎症症状の減少は、本明細書で開示の医薬組成物を使った治療の成功を示している。類似のタイプの本明細書で開示の医薬組成物の経口投与は、限定されないが、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎（原発性胆汁性肝硬変を含む）、自己免疫性内耳疾患、セリアック病、クローン病、1型真性糖尿病、子宮内膜症、巨細胞性動脈炎、グレーブス病、間質性膀胱炎、ループス腎炎、多発性硬化症、モルフェア、尋常性天疱瘡、再発性播種性脳脊髄炎、硬化性胆管炎、潰瘍性大腸炎又は白斑症、などの他のいずれかの局所性自己免疫障害に付随する慢性炎症を罹患している患者の治療に使用される。類似の方法で、例えば、サリチル酸誘導体NSAID、p-アミノフェノール誘導体NSAID、プロピオン酸誘導体NSAID、酢酸誘導体NSAID、エノール酸誘導体NSAID、フェナム酸誘導体NSAID、非選択的シクロオキシゲナーゼ（COX）阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ1（COX1）阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ2（COX2）阻害剤、又はフィブラートの内のいずれかを医薬組成物に処方して、上述の患者に投与される。

10

【0248】

59歳の女性が関節硬直と腫れを訴え、反応性関節炎と診断される。医師は、関節硬直と腫れは慢性炎症によるものと判断する。女性は、本明細書で開示のような1日2回服用のイブプロフェンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。あるいは、女性は、本明細書で開示のような1日3回服用のアスピリンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。あるいは、女性は、本明細書で開示のような1日2回服用のナプロキセンを含む医薬組成物の経口投与により治療される。女性の状態はモニターされ、治療の約3日後、女性は関節硬直と腫れが減少したことを知らせる。1か月後と3ヶ月後の検査時に、女性は、治療領域の関節硬直と腫れの減少が継続していることを知らせる。この慢性炎症症状の減少は、本明細書で開示の医薬組成物を使った治療の成功を示している。類似のタイプの本明細書で開示の医薬組成物の経口投与は、例えば、変形性関節症、若年性特発性関節炎、化膿性関節炎、脊椎関節症（強直性脊椎炎、反応性関節炎（ライター症候群）、乾癆性関節炎、炎症性腸疾患に付随する腸炎性関節炎、ウィップル病又はベーチェット病を含む）、滑膜炎、痛風、偽痛風、又はスチル病、ならびに滑液包炎、リウマチ熱、又は腱鞘炎、などの単関節炎、少関節炎、又は多発性関節炎のいずれかに付随する慢性炎症に罹患している患者の治療に使用される。類似の方法で、例えば、サリチル酸誘導体NSAID、p-アミノフェノール誘導体NSAID、プロピオン酸誘導体NSAID、酢酸誘導体NSAID、エノール酸誘導体NSAID、フェナム酸誘導体NSAID、非選択的シクロオキシゲナーゼ（COX）阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ1（COX1）阻害剤、選択的シクロオキシゲナーゼ2（COX2）阻害剤、又はフィブラートの内のいずれかを医薬組成物に処方して、上述の患者に投与される。

20

30

【0249】

最後に、特定の実施形態に言及することにより本明細書の態様が強調されているが、これらの開示実施形態は、本明細書で開示の主題の原理を例示したものに過ぎないことは、当業者に容易に認識されるであろうことを理解されたい。従って、開示主題は、本明細書で記載の特定の方法、プロトコル、及び／又は試薬、などに決して限定されないことを理解されたい。従って、開示主題又は開示主題の代替構成物に対する種々の修正もしくは変更を、本明細書の趣旨から逸脱することなく本明細書の教示に従って行うことができる。最後に、本明細書に使用される用語は、特定の実施形態のみを説明する目的のためであり、本発明の範囲を制限することを意図していない。本発明の範囲は請求項によってのみ規定される。従って、本発明は、示し、説明された通りの形態に正確に限定されるものではない。

40

50

【0250】

本発明の特定の実施形態が本明細書に記載されており、これには、発明者らに既知の本発明を実施するための最良の形態が含まれる。むしろ、これらの記載された実施形態に対する変更は、前出の記載を読めば当業者には明らかになるであろう。発明者は、当業者が必要に応じてこのような変更を採用することを予期しており、また、発明者らは、本明細書で具体的に記載された方法とは別の方法で本発明が実施されることは考慮している。従って、本発明は、適用法で認められている本明細書に添付の請求項に記載の主題の全ての変形物及び等価物を含む。さらに、本明細書で特に指示がない限り、又は別の理由で文脈と明確に矛盾することがない限り、その全ての可能な変形物としての上述の実施形態のいずれの組み合わせも本出願に包含される。

10

【0251】

本発明の代替実施形態、要素、又はステップのグループ分けは、本発明を限定するものと解釈されるべきではない。各グループのメンバーは、本明細書で開示のその他のグループメンバーを参照しても、個別に、又はそれらと任意に組み合わせて請求されてもよい。グループの1つ又は複数のメンバーが、利便性、及び／又は特許性の理由で、グループに含められるか、又はグループから除去される場合があることが想定される。いずれかのこのような包含又は除去が発生する場合、本明細書は、修正され、従って、添付の請求項で使われる全てのマーカッシュグループの記載要件を満たすグループが含まれると見なされる。

【0252】

20

別段の指示がない限り、本明細書及び請求項で使われる特性、項目、量、パラメータ、性質、期間、などを表す全ての数字は、全ての場合において、「約」という語で修飾されているものとして理解されるべきである。本明細書で使用する場合、用語の「約」は、そのように限定された、特性、項目、量、パラメータ、性質、期間が、表示された特性、項目、量、パラメータ、性質、期間の値より、プラス又はマイナス10%高い又は低い範囲を包含することを意味する。従って、特に指示がない限り、明細書及び添付請求項に記載の数値パラメータは変わってもよい近似値である。控えめに言っても、また、請求項の範囲に対する均等論の適用を限定しようとするものでもないが、各々の数値表示は、少なくとも、報告された有効桁数を考慮に入れて、及び通常の丸め技術を適用することによって解釈しなければならない。本発明の広い範囲を記載する数値範囲及び値は近似値であるにもかかわらず、具体例な実施例に記載の数値範囲及び値は可能な限り正確に報告されている。しかしながら、いずれの数値範囲及び値も、標準偏差に起因して必然的に生じ、それらの各試験測定で認められる一定の固有誤差を含む。本明細書における値の範囲の記載は、その範囲内に入るそれぞれ別々の値を個別に参照する省略表現法として機能することを意図しているに過ぎない。本明細書で特に指示がない限り、数値範囲のそれぞれの個別値は、あたかもそれが個別に本明細書中に記述されているかのように明細書中に組み込まれる。

30

【0253】

本発明（特に、次の請求項の文脈において）を記載する文脈において使用される用語の「a」、「an」、「the」は、別段の指示がない限り、又は文脈と明らかに矛盾することがない限り、単数形及び複数形の両方を包含すると解釈されるべきである。本明細書で特に指示がない限り、又は別の理由で文脈と明らかに矛盾することがない限り、全ての本明細書記載の方法は、任意の適切な順番で実行できる。本明細書で提供されるいずれかの及び全ての例、又は例示的表現（例えば、「such as」）の使用は、本出願をより明らかにする意図によるものに過ぎず、別に請求される本出願の範囲に制限を課すものではない。明細書中のどの用語も、本出願の実施に必須のいずれかの非請求要素を示すものと解釈されるべきではない。

40

【0254】

本明細書で開示の具体的実施形態は、～から構成される（consisting of）、又は本質的に～から構成される（consisting essentially of）

50

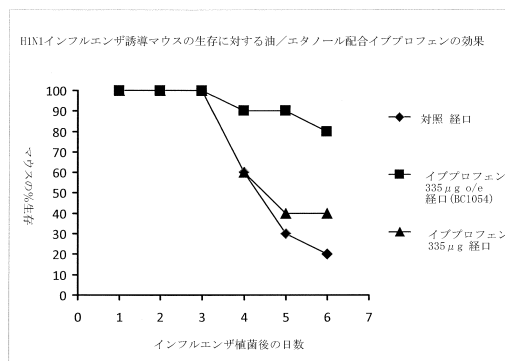
f) という言い方を使って請求項中でさらに制限できる。請求項で使用する場合、出願時の使用であっても、又は補正時に追加するのであっても、移行語の「～から構成される (consisting of)」は、請求項に指定されていない全ての要素、工程、又は成分を排除する。移行語の「本質的に～から構成される (consisting essentially of)」は、請求項の範囲を、特定の材料又は工程、及び基本的で新しい特徴に実質的に影響しないものに限定する。そのように請求された本発明の実施形態は、本質的に又は明示的に記載され、本明細書で使用可能とされる。

【0255】

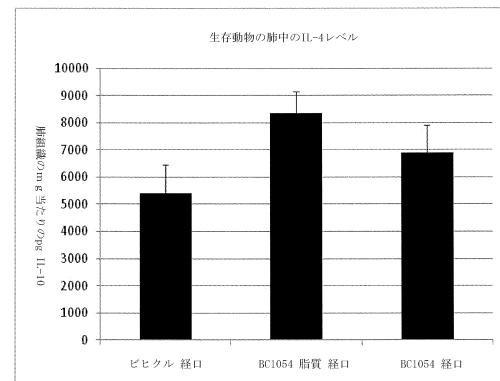
本明細書で言及され、特定された全ての特許、特許公報、及び他の出版物は、例えば、このような出版物に記載され、本発明との関係で使用可能な組成物及び方法を説明し、開示するために、個別に、明示的に参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。これらの出版物は、単に本出願の出願日に先行してそれらが開示されているという理由で提示されている。この点に関するいずれも、本発明者らが、先行発明又は何らかの他の理由でこのような開示に先行する権利がないことを容認すると解釈されるべきではない。これらの文書の内容に関する日付又は表現は、出願者らに入手可能な情報に基づいており、これらの文書の日付又は内容の正確さに関して何ら承認するものではない。

10

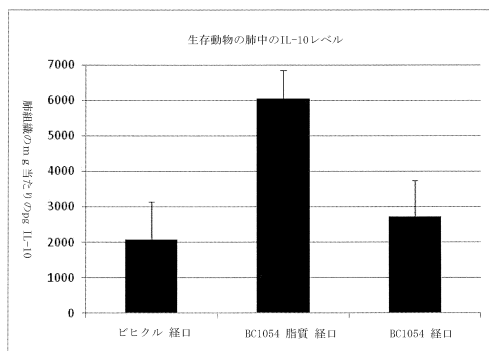
【図 1】



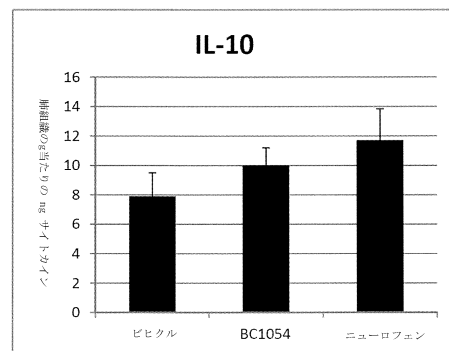
【図 2 B】



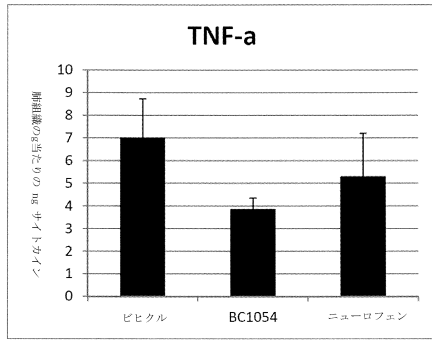
【図 2 A】



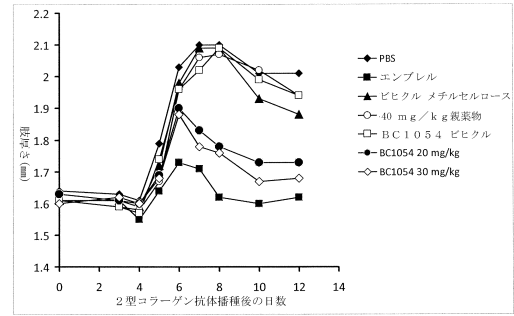
【図 3 A】



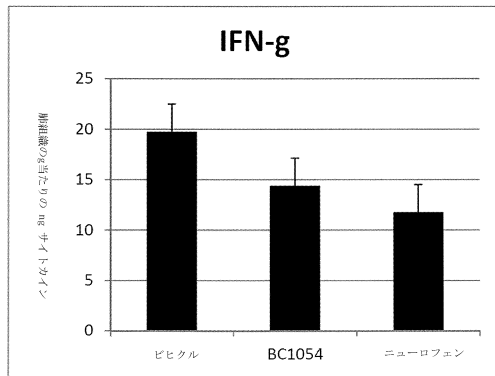
【図 3 B】



【図 4】



【図 3 C】



フロントページの続き

- (72)発明者 ブリュウ, ジョン
イギリス国, ロンドン イーシー2ワイ 8エーディー, 45 ビーチ ストリート, セントラル
ポイント, バイオコペア リミテッド
- (72)発明者 バニスター, ロビン マーク
イギリス国, ロンドン イーシー2ワイ 8エーディー, 45 ビーチ ストリート, セントラル
ポイント, バイオコペア リミテッド
- (72)発明者 カパロス-ワンダーレイ, ウィルソン
イギリス国, ロンドン イーシー2ワイ 8エーディー, 45 ビーチ ストリート, セントラル
ポイント, バイオコペア リミテッド
- (72)発明者 ディリー, スザンヌ ジェーン
イギリス国, ロンドン イーシー2ワイ 8エーディー, 45 ビーチ ストリート, セントラル
ポイント, バイオコペア リミテッド
- (72)発明者 プレグエズエオス マテオ, オルガ
イギリス国, ロンドン イーシー2ワイ 8エーディー, 45 ビーチ ストリート, セントラル
ポイント, バイオコペア リミテッド
- (72)発明者 ストロフ, グレゴリー アラン
イギリス国, ロンドン イーシー2ワイ 8エーディー, 45 ビーチ ストリート, セントラル
ポイント, バイオコペア リミテッド

審査官 菊池 美香

- (56)参考文献 特表2008-539230 (JP, A)
特表2000-515130 (JP, A)
国際公開第2012/104655 (WO, A2)
特表2008-521807 (JP, A)
特表2002-511099 (JP, A)
特開平03-135925 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 45/00
A61K 47/10
A61K 47/14
A61K 47/44
A61P 29/00
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)