

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成27年8月20日(2015.8.20)

【公表番号】特表2015-518855(P2015-518855A)

【公表日】平成27年7月6日(2015.7.6)

【年通号数】公開・登録公報2015-043

【出願番号】特願2015-513324(P2015-513324)

【国際特許分類】

C 0 7 C 279/24 (2006.01)

A 6 1 K 31/17 (2006.01)

A 6 1 K 31/385 (2006.01)

A 6 1 K 31/522 (2006.01)

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/192 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 K 31/4188 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/155 (2006.01)

C 0 7 D 339/04 (2006.01)

C 0 7 D 473/04 (2006.01)

C 0 7 D 211/60 (2006.01)

C 0 7 D 213/66 (2006.01)

C 0 7 D 209/20 (2006.01)

C 0 7 D 495/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 279/24

A 6 1 K 31/17

A 6 1 K 31/385

A 6 1 K 31/522

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/192

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 31/4188

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 1/02

A 6 1 K 31/155

C 0 7 D 339/04 C S P

C 0 7 D 473/04

C 0 7 D 211/60

C 0 7 D 213/66

C 0 7 D 209/20

C 0 7 D 495/04 1 0 3

【手続補正書】

【提出日】平成27年6月1日(2015.6.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

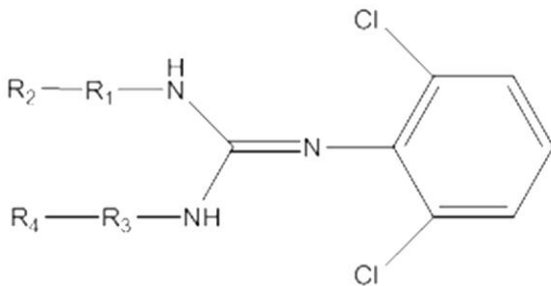
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物：

【化1】

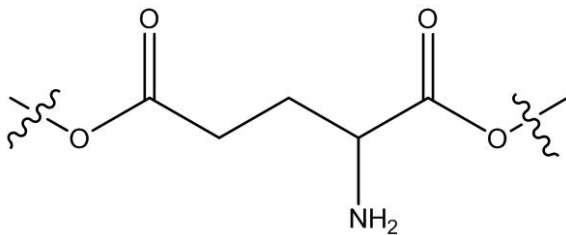


式I

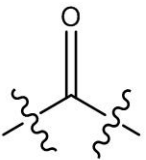
又はその薬学上許容される塩、水和物、多形体、溶媒和物、プロドラッグ、鏡像異性体、又はその立体異性体であって、

R¹及びR³はそれぞれ独立してD、-CH₃、-OCH₃、H、-OCD₃を表し、

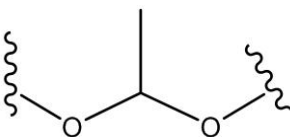
【化2】



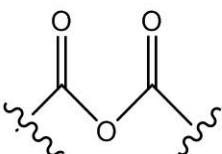
【化3】



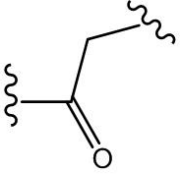
【化4】



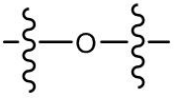
【化5】



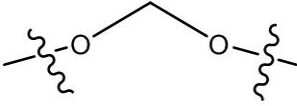
【化 6】



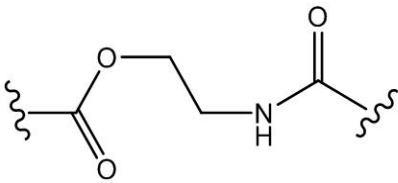
【化 7】



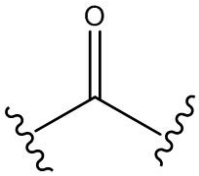
【化 8】



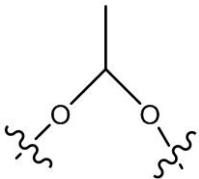
【化 9】



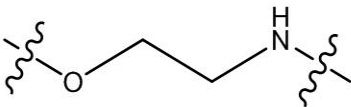
【化 10】



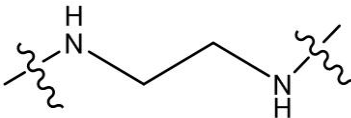
【化 11】



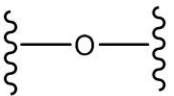
【化 12】



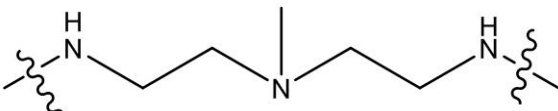
【化 13】



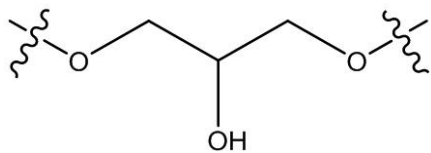
【化 14】



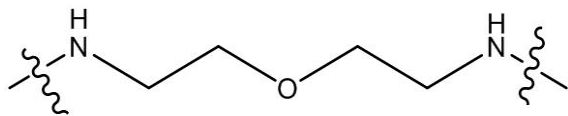
【化 15】



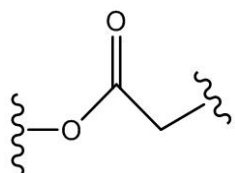
【化 1 6】



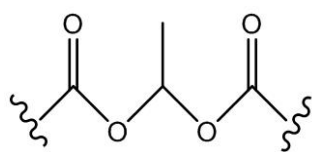
【化 1 7】



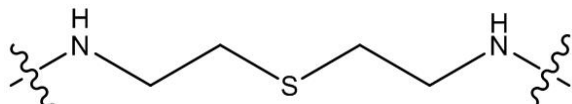
【化 1 8】



【化 1 9】

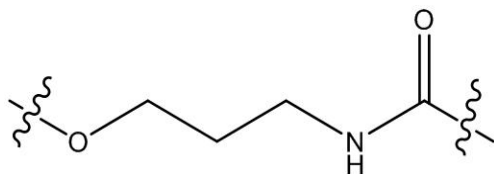


【化 2 0】

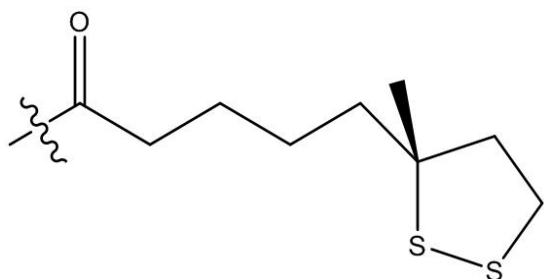


又は

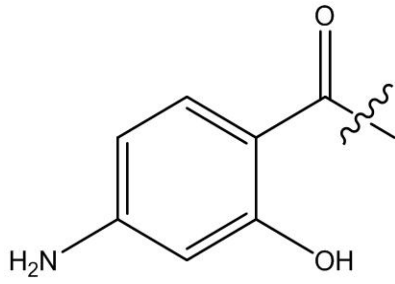
【化 2 1】

R² 及び R⁴ はそれぞれ独立して以下を表し、

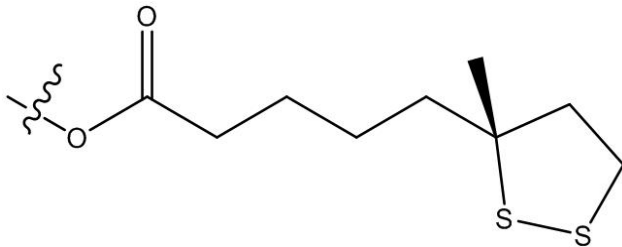
【化 2 2】



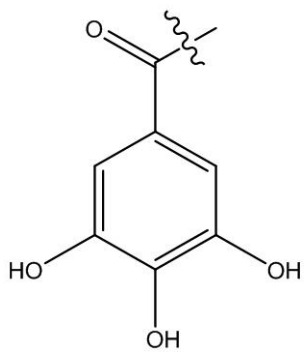
【化 2 3】



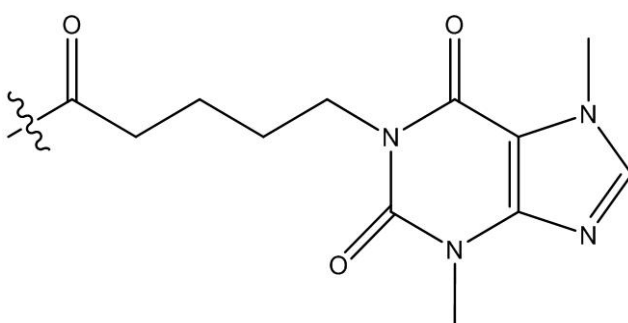
【化 2 4】



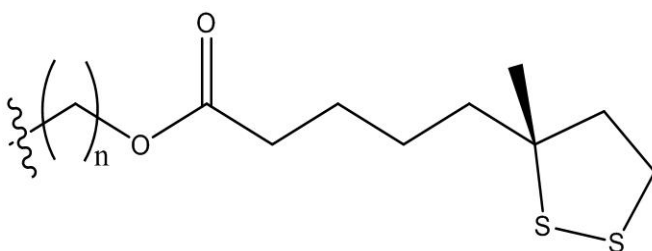
【化 2 5】



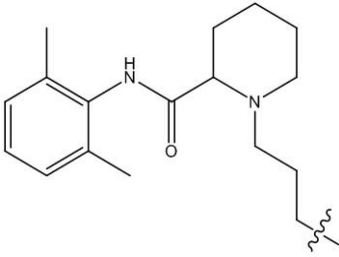
【化 2 6】



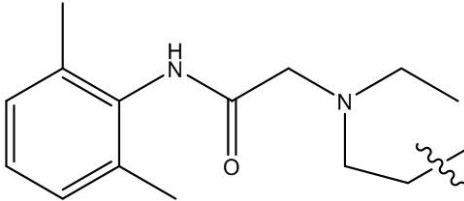
【化 2 7】



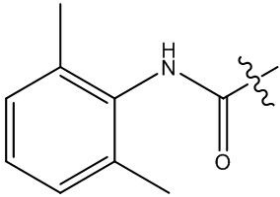
【化 2 8】



【化 2 9】



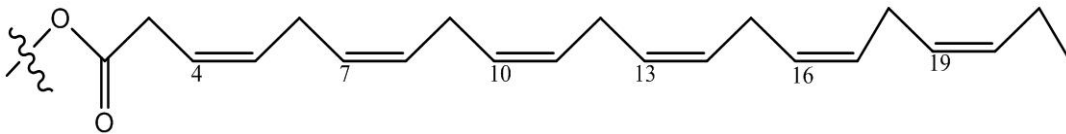
【化 3 0】



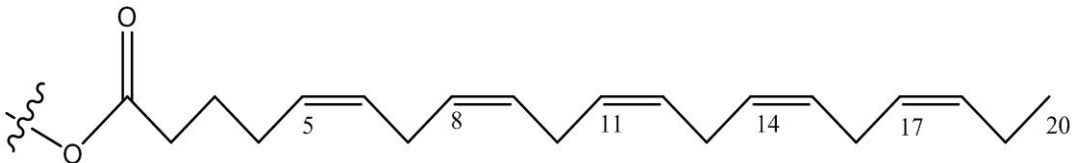
【化 3 1】



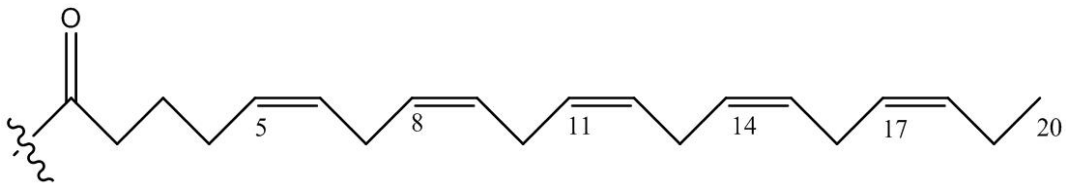
【化 3 2】



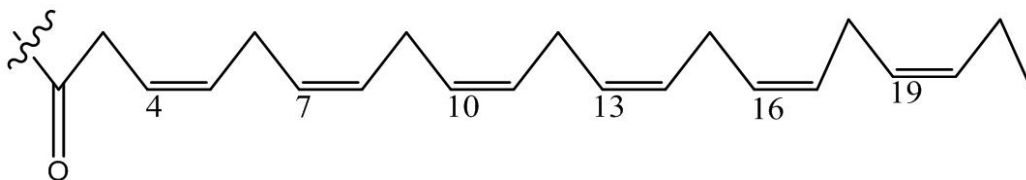
【化 3 3】



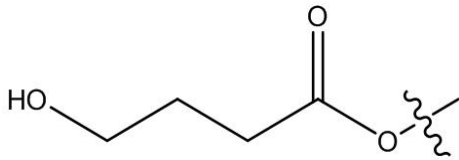
【化 3 4】



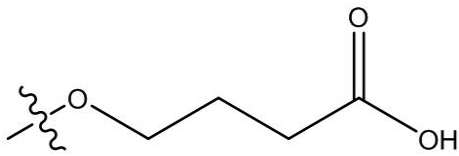
【化 3 5】



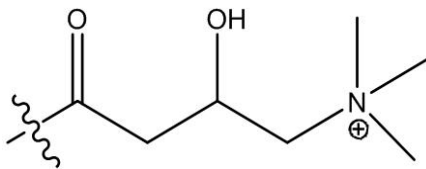
【化 3 6】



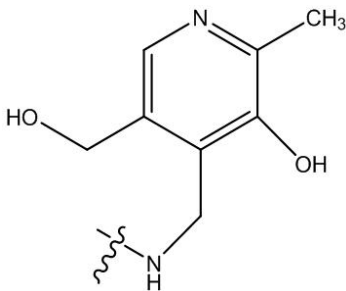
【化 3 7】



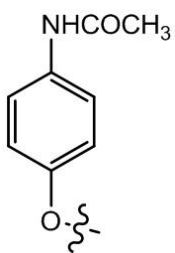
【化 3 8】



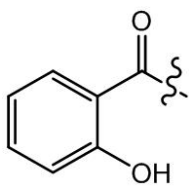
【化 3 9】



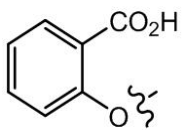
【化 4 0】



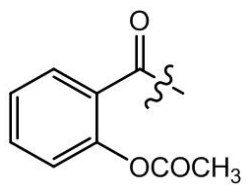
【化 4 1】



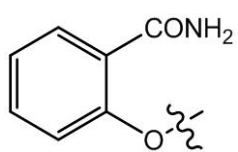
【化 4 2】



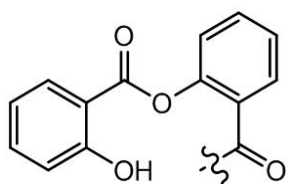
【化 4 3】



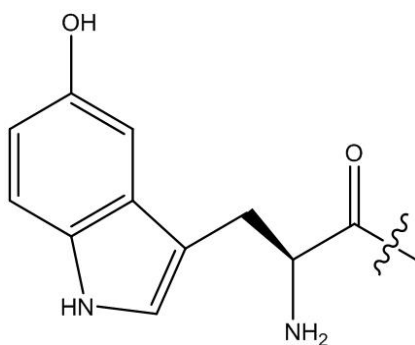
【化 4 4】



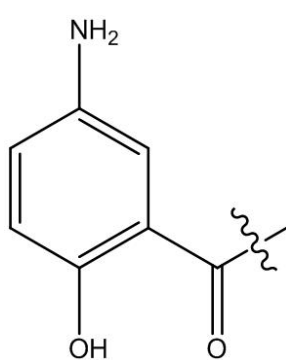
【化 4 5】



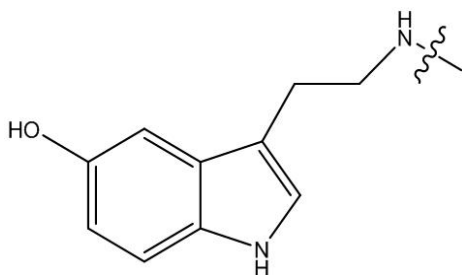
【化 4 6】



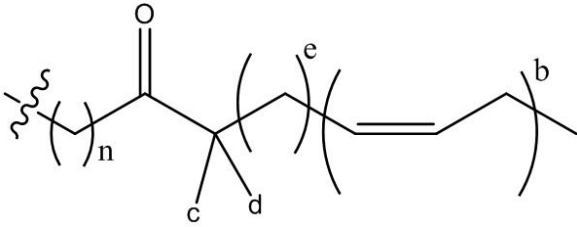
【化 4 7】



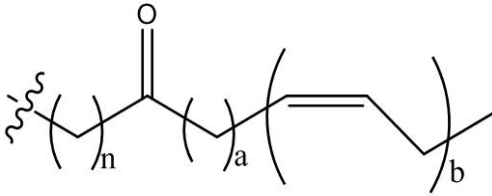
【化 4 8】



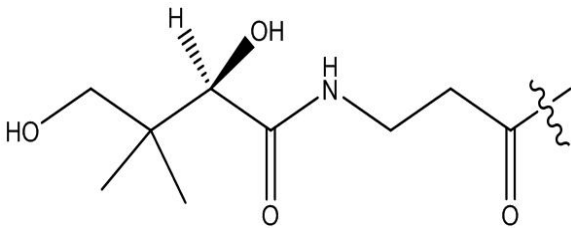
【化 4 9】



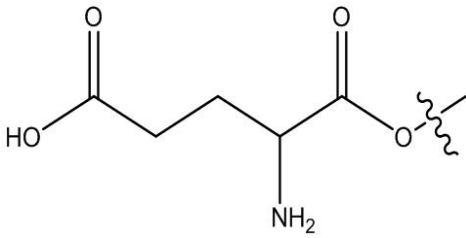
【化 5 0】



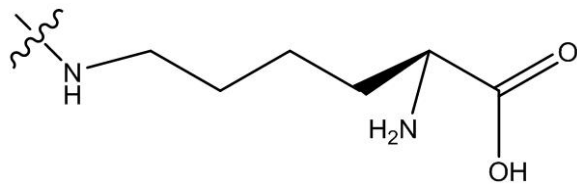
【化 5 1】



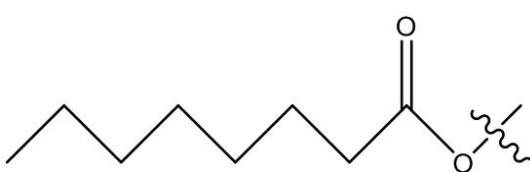
【化 5 2】



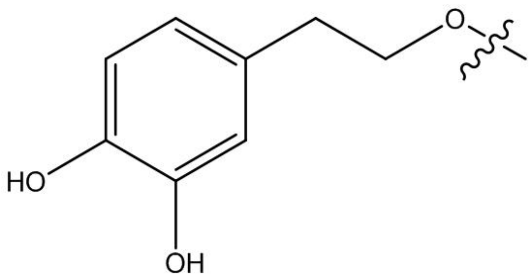
【化 5 3】



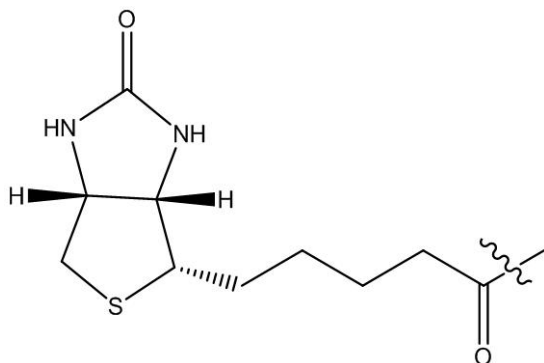
【化 5 4】



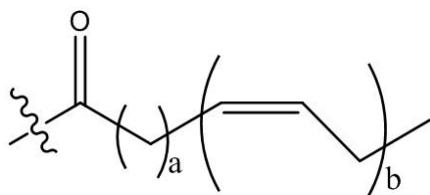
【化 5 5】



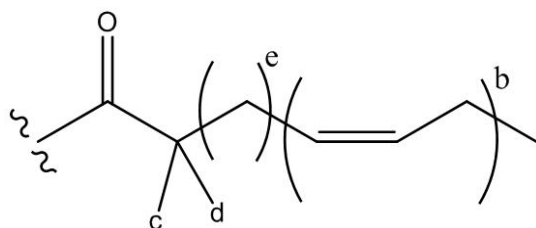
【化 5 6】



【化 5 7】



【化 5 8】



各 a は独立して 2、3 又は 7；

各 b は独立して 3、5、又は 6；

各 e は独立して 1、2、又は 6；

各 c 及び d はそれぞれ独立して H、D、-OH、-OD、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 又は $-COCH_3$ ；

各 n は独立して 1、2、3、4 又は 5 である。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物及び薬学上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 3】

前記医薬組成物は、必要とする患者に経口投与、遅延放出又は持続放出、経粘膜、シロップ、局所、非経口投与、注射、皮下、経口溶液、直腸投与、口腔投与又は経皮投与により投与する有効量を用いて、根本的な病因を治療するために処方されることを特徴とする請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

根本的な病因として粘膜炎を治療する方法であって、請求項 3 の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含むことを特徴とする方法。

【請求項 5】

前記根本的な病因としての粘膜炎は、消化管ライニング及び口腔内の痛みを伴う炎症及び潰瘍の形成に関する粘液疾患から選択されることを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記医薬組成物は、さらに 2 - (2、6 - ジクロロフェニル) グアニジン及び R リボ酸、アセチルシステイン、カプリル酸、サルサレートからなる群から選択されるカルボン酸化合物との分子複合体を含むことを特徴とする請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記カルボン酸化合物は、R - リボ酸である請求項 6 に記載の分子複合体。

【請求項 8】

前記カルボン酸化合物は、アセチルシステインである請求項 6 に記載の分子複合体。

【請求項 9】

前記カルボン酸化合物は、カプリル酸である請求項 6 に記載の分子複合体。

【請求項 10】

前記カルボン酸化合物は、サルサレートである請求項 6 に記載の分子複合体。

【請求項 11】

前記医薬組成物はさらに、2 - (2, 6 - ジクロフェニル) グアニジンとシステアミン、N - (2, 6 - ジメチルフェニル) アセトアミド、メサラジン及びペントキシフィリンからなる群から選択される化合物との分子複合体を含むことを特徴とする請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記医薬組成物はさらに、2 - (2, 6 - ジクロロフェニル) グアニジンとシステアミンの分子複合体を含むことを特徴とする請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記医薬組成物はさらに、2 - (2, 6 - ジクロロフェニル) グアニジンと N - (2, 6 - ジメチルフェニル) アセトアミドの分子複合体を含むことを特徴とする請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記医薬組成物はさらに、2 - (2, 6 - ジクロロフェニル) グアニジンとメサラジンの分子複合体を含むことを特徴とする請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記医薬組成物はさらに、2 - (2, 6 - ジクロロフェニル) グアニジンとペントキシフィリンの分子複合体を含むことを特徴とする請求項 2 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】粘膜炎の治療のための組成物及び方法

【技術分野】

【0001】

本出願は、平成 25 年 5 月 19 日に提出された国際出願番号 PCT / IB 2013 / 054098 (発明の名称「粘膜炎の治療のための組成物及び方法」、国際公開番号 WO / 2013 / 175377) の国内移行出願である。本国際出願はさらに、平成 24 年 5 月 23 日に提出されたインド国特許出願番号 2057 / CHE / 2012 の優先権を主張する。優先権出願の全開示は、あらゆる目的のために依拠され、参照により本出願に組み込まれる。

【0002】

本開示は、一般に、粘膜炎の治療のための化合物及び組成物に関する。特に、本発明は、化合物、結晶、多形体、エステル、塩、立体異性体、鏡像異性体、水和物、プロドラッグ、又はそれらの混合物の医薬的に許容される用量で対象を治療することに関する。

【背景技術】

【0003】

口腔衛生は、口腔粘膜炎の予防において非常に重要な考慮されるべきである。几帳面な事前処理と併せて歯周、歯科及び X 線評価、及び必要に応じて、少なくとも 3 週間、粘膜毒性療法の開始前に修復歯科処置を行うことは、全ての粘膜炎の発生率と持続時間を減少させることが示されてきた。

【0004】

癌治療中の口腔粘膜炎の予防及び治療は未解決の問題のままである。口腔衛生の正確な前処理評価、及び伝統的なうがい薬を使用している機械的クリーニングは、口腔粘膜炎の発症を予防するのに有効であると思われる。ベンジダミン、イミダゾール抗生物質、抗真菌トリアゾールとポビドンヨードのようないくつかの治療薬は、口腔粘膜炎を低減することにおいて有効性の臨床的証拠を示している。

【0005】

口腔粘膜炎は、非外科的癌治療における主な合併症の1つである。これは、いくつかの化学療法剤について、頭頸部領域の放射線治療について、及びいくつかの放射性化学療法組み合わせ治療についての、主な用量制限毒性を表す。多くの批評及び臨床研究が、粘膜炎の予防又は治療のための最良の臨床プロトコルを定義するために、公開されているが、総意は得られていない。

【0006】

分析した薬剤の予防的又は治療的使用、登録した患者数、及び研究デザイン（ランダム化の有無）は、ほとんどの研究について指定されている。口腔衛生の正確な治療前評価、治療中の症状の頻繁な見直し、口腔内の機械的クリーニングを得るための伝統的なうがい薬の使用、及びベンジダミン、イミダゾール抗生物質、抗真菌剤トリアゾール、ポビドンヨード、ケラチノサイト増殖因子、ビタミンEなどいくつかの薬剤の投与は、粘膜炎の強度を減少させるように見える。寒冷療法、低エネルギーヘリウムネオンレーザー又は放射線場から口腔を排除することを併用する近代的な放射線治療技術の使用のような物理的なアプローチは、粘膜炎の発症を予防するのに有効であることが示されている。それにもかかわらず、口腔粘膜炎の予防及び治療の共通プロトコルがまだ得られていない。

【0007】

急性病理学に対応することは、しばしばその病気の根本的な病理学及び徴候に対処することに依存する。粘膜炎の治療のための新規組成物が当技術分野において現在必要である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

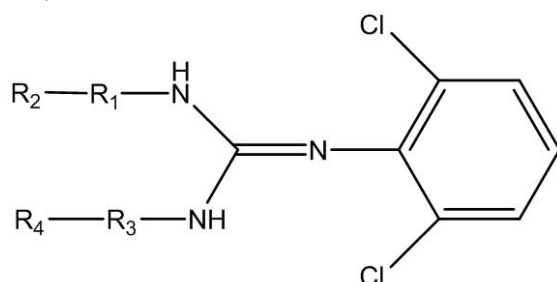
本発明は化合物、それら化合物を含む組成物、及びそれらを粘膜炎の影響を治療、予防、及び/又は、改善するために用いる方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、本明細書において、式I又は薬学上許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、鏡像異性体もしくは立体異性体を含む組成物を提供する。本発明はまた、1つ以上の式Iの化合物、又はその中間体を含む医薬組成物、及び1つ以上の薬学上許容可能な担体、溶媒又は希釈剤を提供する。これらの組成物は、粘膜炎及びそれに関連する合併症の治療に用いることができる。

【化1】

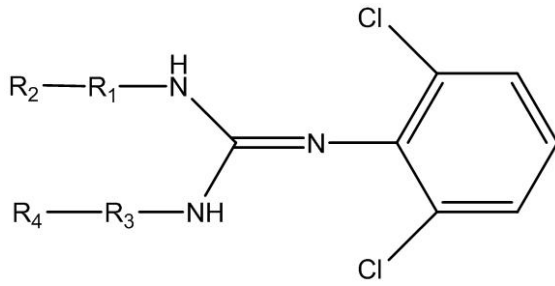


式 I

【0010】

特定の態様において、本発明は、式Iの化合物及び組成物又は薬学上許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、鏡像異性体、又は立体異性体に関する。

【化 2】



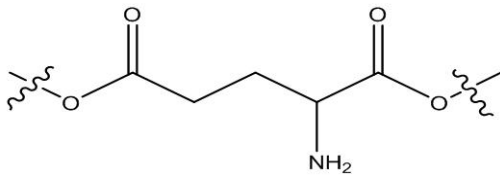
式 I

【 0 0 1 1 】

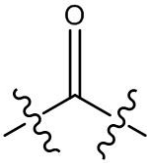
ここで、

R¹、R³ は各々独立してD、-CH₃、-OCH₃、H、-OCD₃を表し、

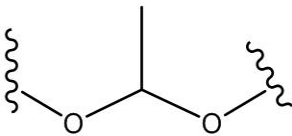
【化 3】



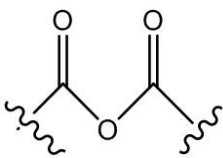
【化 4】



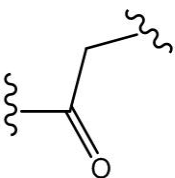
【化 5】



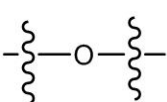
【化 6】



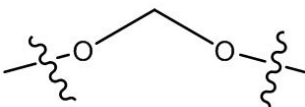
【化 7】



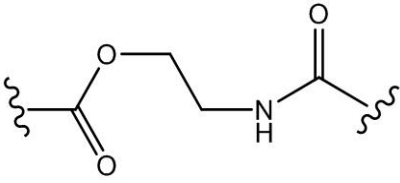
【化 8】



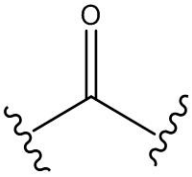
【化 9】



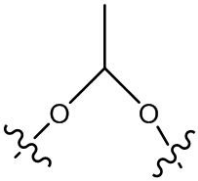
【化 1 0】



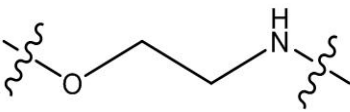
【化 1 1】



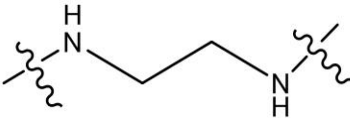
【化 1 2】



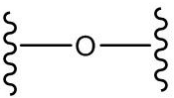
【化 1 3】



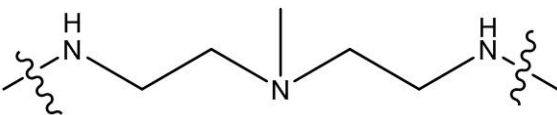
【化 1 4】



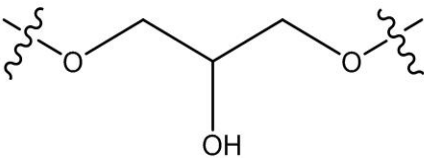
【化 1 5】



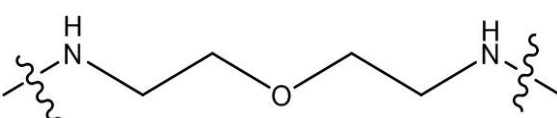
【化 1 6】



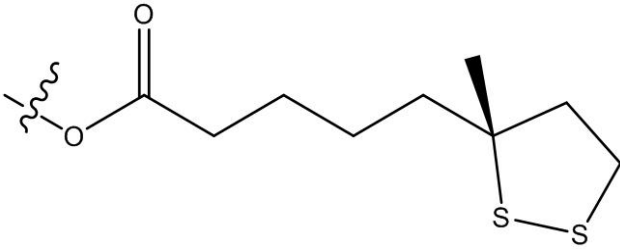
【化 1 7】



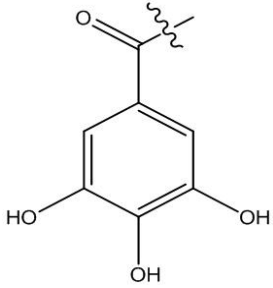
【化 1 8】



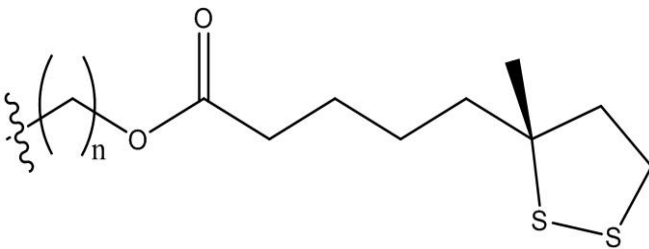
【化 2 6】



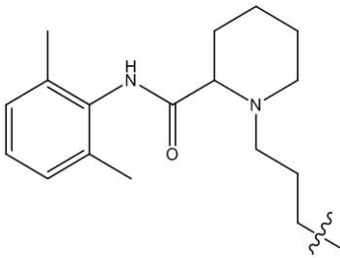
【化 2 7】



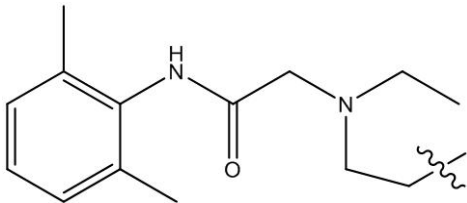
【化 2 8】



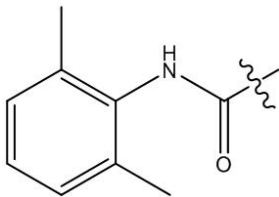
【化 2 9】



【化 3 0】



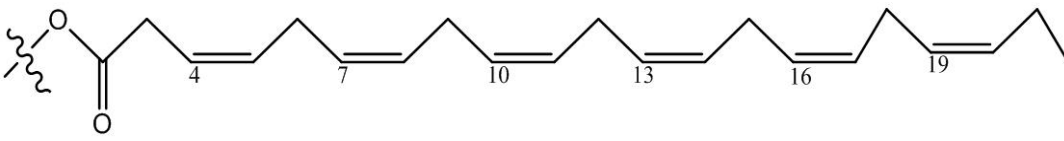
【化 3 1】



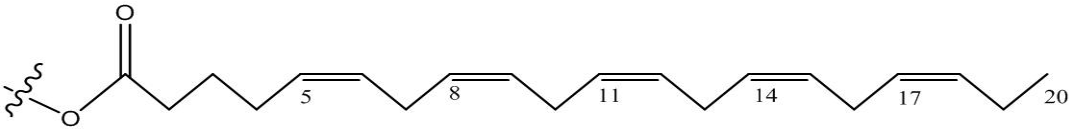
【化 3 2】



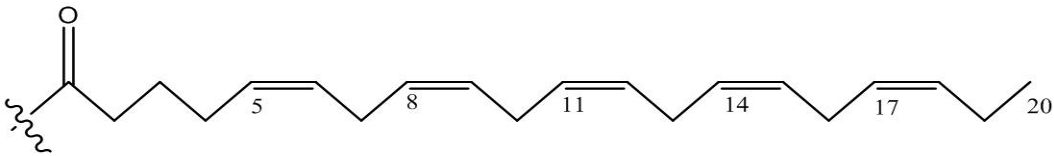
【化 3 3】



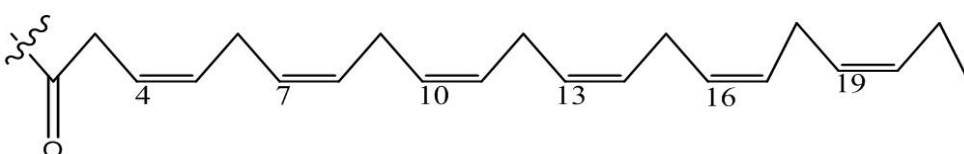
【化 3 4】



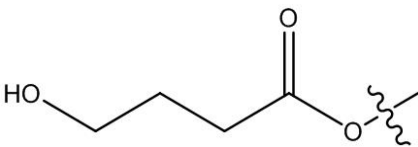
【化 3 5】



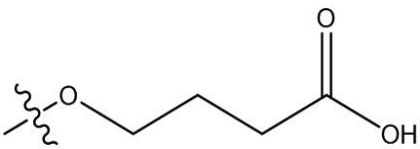
【化 3 6】



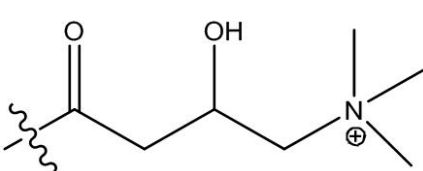
【化 3 7】



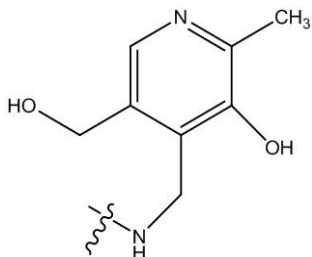
【化 3 8】



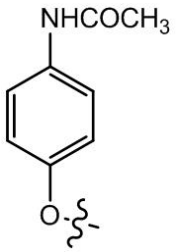
【化 3 9】



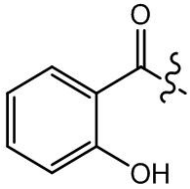
【化 4 0】



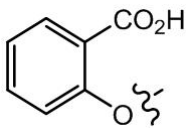
【化 4 1】



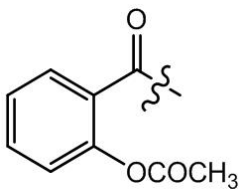
【化 4 2】



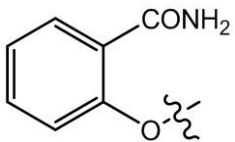
【化 4 3】



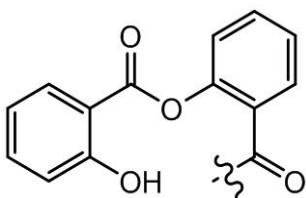
【化 4 4】



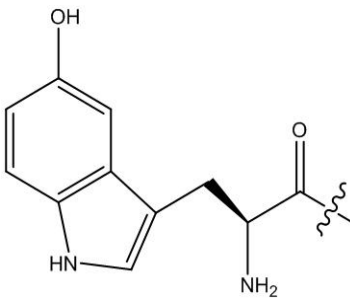
【化 4 5】



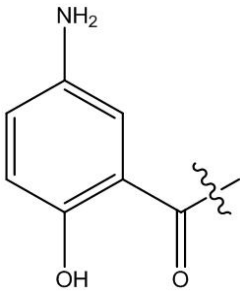
【化 4 6】



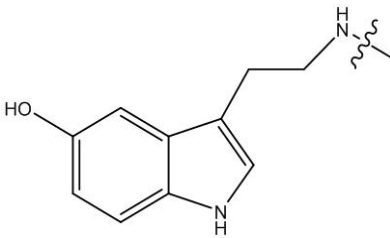
【化 4 7】



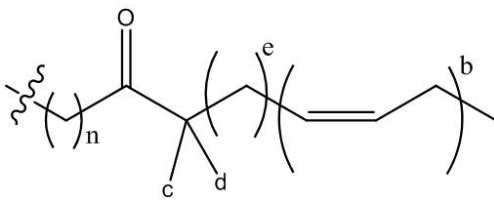
【化 4 8】



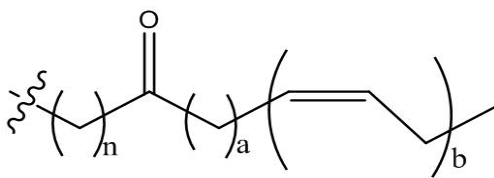
【化 4 9】



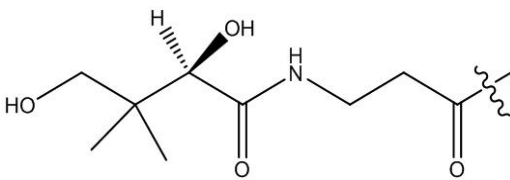
【化 5 0】



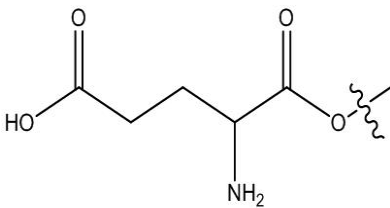
【化 5 1】



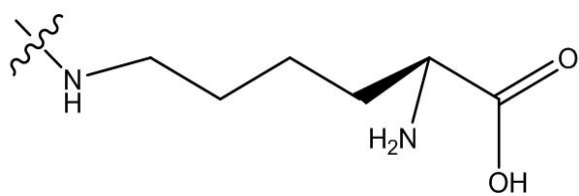
【化 5 2】



【化 5 3】



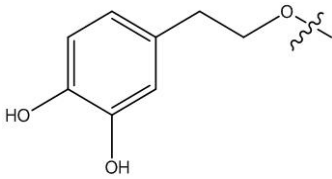
【化 5 4】



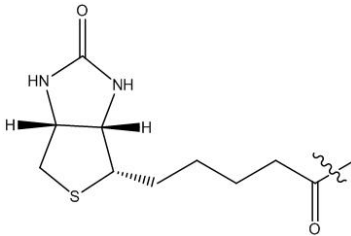
【化 5 5】



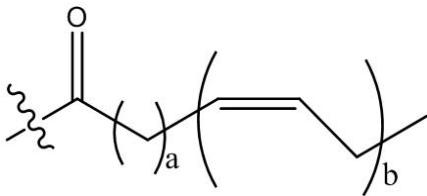
【化 5 6】



【化 5 7】

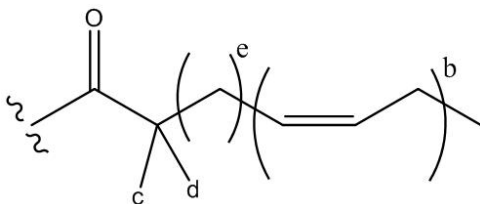


【化 5 8】



又は

【化 5 9】



a は独立して 2、3 又は 7；

各 b は独立して 3、5 又は 6；

e は独立して 1、2 又は 6；

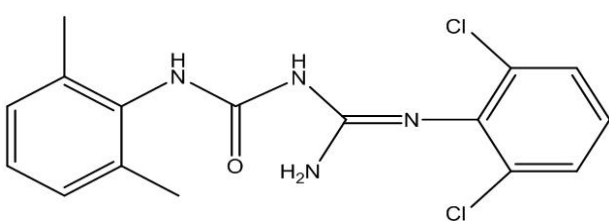
c 及び d は、それぞれ独立して H、D、-OH、-OD、C₁-C₆-アルキル、-NH₂ 又は COCH₃；

n は独立して 1、2、3、4 又は 5 である。

【0012】

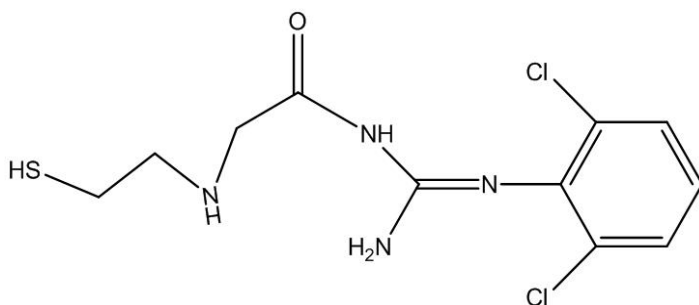
例示的な実施形態では、式 I の化合物の例は以下に示されるものである。：

【化 6 0】



(1 - 1)

【化 6 1】



(1 - 2)

【 0 0 1 3 】

本願はまた、本明細書で開示の医薬組成物のいずれかで構成されるキットを提供する。キットは、粘膜炎やその関連合併症の治療で使用するための指示を含むことができる。

【 0 0 1 4 】

本願はまた、薬学上許容される担体及び本明細書の組成物のいずれかを含む医薬組成物を開示している。いくつかの態様では、医薬組成物は、全身投与、経口投与、徐放性、経口投与、注射、皮下投与、又は経皮投与のために処方される。

【 0 0 1 5 】

ここで、本願はさらに、本明細書に記載の医薬組成物を含むキットを提供する。キットはさらに粘膜炎又はその関連合併症の治療における使用のための指示書を含んでもよい。

【 0 0 1 6 】

本明細書に記載の組成物はいくつかの用途を有する。本出願は、例えば、代謝状態、重度の疾患又は障害から現れる中等度から重度の疼痛又はその関連合併症；肝臓、がん、血液、整形外科、循環器、腎、皮膚、神経性又は眼合併症に苦しむ患者を治療する方法を提供する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 7 】

例示的な実施形態が、図面とともに非限定的に例示のために示される。図中、同様の参照番号は同様の要素を指す。

【 図 1 】 式 I のための ^{13}C - NMR 結果を示している。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 8 】

定義

本明細書で使用する場合、以下の用語及び語句は以下に示す意味を有するものとする。別段の定義がない限り、本明細書で用いるすべての技術用語及び科学用語は、当業者に一般に理解されるものと同じ意味を有する。

【 0 0 1 9 】

本発明の化合物は、薬学上許容される塩の形態で存在することができる。本発明の化合物はまた、薬学上許容可能なエステル形態（すなわち、プロドラッグとして使用される式 I の酸のメチル及びエチルエステル）中に存在することができる。本発明の化合物はまた、可溶性、例えば水溶性、であり得る。可溶性は、製造プロセスの過程で影響を受けることができ、又は、例えば初期において無水化合物であった式 I（水和）の吸湿性の結果として、起こり得る。

【 0 0 2 0 】

同じ分子式を有していながらも、性質や原子の結合の過程、空間配置が異なる化合物を「異性体」と呼ぶ。原子の空間配置が異なる異性体を「立体異性体」と呼ぶ。ジアステレオマーは 1 つ以上の鏡像異性体ではないキラル中心において逆の構成をもつ立体異性体である。1 つ以上の互いに重複不可能な鏡像である不斉中心をもつ立体異性体を「光学異性体」と呼ぶ。例えば、化合物が 1 つの不斉中心をもつとき、もし炭素原子が 4 つの異なる基と結合したとすると、1 組の光学異性体ができる。光学異性体は、その不斉中心（複数の

場合もある)の絶対的な構成により特徴づけられ、またCahn、Ingold、及びPrelogのR-及びS-配列規則により、あるいは分子が偏光面を回転させ、右旋性又は左旋性を選定する方法(+)又は(-)-異性体のそれぞれ)により記述される。キラル化合物は、単体の光学異性体として、又はその混合物として存在することができる。均等な割合の光学異性体を含む混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0021】

ここで使用される代謝の先天性異常を指す用語「代謝状態」(又は遺伝的代謝状態)は1つ以上の代謝経路の欠陥に起因する遺伝性疾患であり;具体的には、酵素の機能が影響を受け、欠損しているか、又は完全に機能性を欠いている。

【0022】

ここで使用される用語「多形」は当該分野で認識されており、所定の化合物の一つの結晶構造を指す。

【0023】

ここで用いられるフレーズ「非経口的管理」と「非経口的に投与される」は腸内及び注射のような局所投与以外の投与様式を指しており、非限定的に、静脈内、筋肉内、胸腔内、血管内、心膜内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内及び胸骨内の注射及び注入を含む。

【0024】

本発明の方法により治療される「患者」、「被験体」又は「宿主」はヒト又は非ヒト動物のいずれかを意味し、例えば霊長類、哺乳動物、脊椎動物などである。

【0025】

語句「薬学上許容される」は当該分野で認識されているものである。特定の実施形態において、この用語は、適切な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又はその他の問題又は合併症などがなく、哺乳動物、ヒト及び動物の組織と接触する使用に適し、又は妥当な利益/リスク比に見合う組成物、ポリマー及び他の材料及び/又は投薬形態を含む。

【0026】

語句「薬学上許容される担体」は、当該技術分野で認識されたものであり、例えば、身体の一つの器官又は部分から、身体別の器官又は部分へと、任意の対象物を運搬及び輸送することに関する液体又は固体充填剤、希釈剤、溶媒又はカプセル化材料として、薬学上許容される物質、組成物又は媒体を含む。各担体は、患者に無害で、他の主題組成物の成分と適合するという意味で「許容可能」でなければならない。特定の実施形態では、薬学上許容される担体は非発熱性である。薬学上許容される担体として提供され得る物質のいくつかの例は、:(1)例えばラクトース、グルコース及びスクロースなどの糖類;(2)トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなどのデンプン;(3)カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロースなどのセルロース及びその誘導体;(4)トラガント粉末;(5)モルト;(6)ゼラチン;(7)タルク;(8)カカオバター及び坐剤ワックス;(9)落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及び大豆油などの油;(10)プロピレングリコールなどのグリコール類;(11)グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールなどのポリオール;(12)オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル;(13)寒天;(14)水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムのような緩衝剤;(15)アルギン酸;(16)発熱物質を含まない水;(17)等張生理食塩水;(18)リンゲル溶液;(19)エチルアルコール;(20)リン酸緩衝液;と(21)その他の非毒性の親和性の物質は、医薬製剤に用いられる。

【0027】

用語「プロドラッグ」は、生理的条件下で、本発明の治療的に活性な薬剤に変換される化合物を包含することを意図している。プロドラッグを製造するための一般的な方法は、所望の分子を明らかにするために、生理的条件下で加水分解され、選択した部分を含むことである。他の実施形態において、プロドラッグは宿主動物の酵素活性によって変換される

。

【0028】

用語「予防的又は治療的」処置は、当該技術分野で認識されており、対象組成物のうちの1つ又は複数の宿主への投与が含まれる。望ましくない状態の臨床症状（例えば、宿主動物の疾患又は他の望ましくない状態）以前に処置されるならば、処置は予防的であり、望ましくない状態に発展することから宿主を保護することである。一方、望ましくない状態の臨床状態以後に投与される場合、処置は治療的である。すなわち、それは、既存の望ましくない状態又は副作用を減少、改善、又は安定させることを意図する。

【0029】

本明細書で使用される「予測する」という用語は、将来の定義された時間ウィンドウ（予測ウィンドウ）内で異常や合併症及び/又は末端血小板凝集又は障害及び/又は死（すなわち、死亡率）に罹るであろう患者の疾患に関連する確率を評価することをいう。死亡率は、中枢神経系又は合併症によって引き起こされ得る。予測窓は、被験体が予測された確率に従って前記合併症の一つ又は複数を進捗させている区間である。予測窓は、本発明の方法による分析時の被験体の全体の余寿命とすることができる。

【0030】

「治療する」という用語は、当該技術分野で認識されており、疾患、障害及び/又は症状の素因を持ちうるが、まだそれを有すると診断されていない動物で発生する疾患、障害又は状態の予防；疾患、障害又は状態を阻害する、すなわちその進行を妨げる、及び疾患、障害、又は状態を軽減する、すなわち疾患、障害及び/又は状態の退行を引き起こすことを含む。疾患又は状態を治療することには、対象の粘膜炎症又は粘膜障害のような、あるいは消化管ライニング及び口腔内の痛みを伴う炎症及び潰瘍形成のような状態を、たとえ投与する薬剤が状態の原因に対処しなくとも、薬剤を投与することによる治療をするように、基礎となる病態生理が影響を受けていない場合でも、特定の疾患又は状態の少なくとも1つの症状を寛解させることを含む。本明細書で使用される用語「治療すること」、「治療する」又は「治療」とは、治癒、予防（例えば、予防）、予防の補助や緩和治療が含まれる。

【0031】

語句「治療有効量」は当該分野で認識される用語である。特定の実施形態において、この用語は、任意の医学的治療に適用可能な妥当な利益/リスク比でいくらかの所望の効果を生じる本明細書に開示される塩又は組成物の量を指す。特定の実施形態において、この用語は、一定期間医学的症狀を排除又は軽減するのに必要又は十分な量を意味する。有効量は、処置される疾患又は状態、投与される特定の標的化構築物、対象の大きさ、又は疾患もしくは状態の重症度などの要因に応じて変化し得る。当業者は、過度の実験を必要とすることなく、特定の組成物の有効量を経験的に決定することができる。

【0032】

特定の実施形態において、本明細書に記載の医薬組成物は、予防的又は治療的処置の一部として、治療有効量で当該医薬組成物が患者に送達されるように処方される。被験体へと投与される組成物の所望の量は、対象組成物からの塩及び組成物の送達速度並びに薬剤の吸収、不活化及び排泄率に依存する。投薬量の値はまた、状態の重症度を軽減するために変化し得ることに留意すべきである。さらに、任意の特定の対象について、特定の投薬レジメンは、個体の要求及び投与する又は組成物の投与を監督する人の専門的判断に従って経時的に調整すべきであることを理解されたい。典型的には、投薬は当業者に公知の技術を用いて決定される。

【0033】

また、最適な濃度及び/又は量、又は任意の特定の塩又は組成物の量は、治療パラメータの変動に適応するように調整することができる。このような治療パラメータは、例えば、治療部位、患者のタイプ、ヒト又は非ヒト、大人又は子供、及び疾患又は状態の性質、等の製剤が配置される臨床的使用状況を含む。

【0034】

特定の実施態様において、本明細書において提供される本発明の組成物の用量は、治療組成物又は他のカプセル化物質の血漿中濃度を参照することによって決定することができる。例えば、最大血漿濃度（ C_{max} ）及び時間0から無限までの血漿濃度 - 時間曲線下面積を用いてもよい。

【0035】

医薬組成物又は他の物質に関して使用される場合、用語「徐放」は当該分野で認識されている。例えば、物質の全量が一度に生物学的に利用可能にされるポーラス型投与とは対照的に、時間をかけて物質を放出する対象組成物は持続放出特性を示し得る。例えば、特定の実施形態では、身体の血液、髄液、粘液分泌物、リンパ液などを含む体液との接触の際、持続又は延長した期間にわたって（ポーラスからの放出と比較して）、一つ又は複数の許容される賦形剤が、その中で組み合わせた任意の材料、例えば、治療的及び/又は生物学的に活性な塩及び/又は組成物の同時放出を伴う、緩やかな又は遅延分解（加水分解など）を受ける。この放出は、本明細書に開示される治療薬のいずれかの治療的有効量の持続的送達をもたらし得る。

【0036】

語句「全身投与」、「全身に投与」、「末梢投与」、「末梢に投与」は当該分野で認識されており、疾患が治療される場所から離れた場所での対象組成物、治療薬又は他の物質の投与を含む。疾患のための薬剤の投与は、例えば、皮下投与によるような、患者の組織内に入り代謝などの過程に従うような中枢神経系に直接投与するものでなければ、薬剤が次第に全身的に分布していくような場合でも、「局所（local）」又は「局所（topical）」又は「局所（region）」投与と呼ばれることがある。

【0037】

語句「治療有効量」は当該分野で認識される用語である。特定の実施形態において、この用語は、任意の医学的治療に適用可能な妥当な利益/リスク比でいくらかの所望の効果を生じる本明細書に開示される塩又は組成物の量を指す。特定の実施形態において、この用語は、排除又は一定期間医学的症候を軽減することに必要又は十分な量を意味する。有効量は、疾患又は状態は、処置される特定の標的構築物は、対象の大きさ、又は疾患もしくは状態の重症度を投与さなどの要因に応じて変化し得る。当業者は、経験的に、過度の実験を必要とすることなく、特定の組成物の有効量を決定することができる。

【0038】

本開示はまた、本明細書に開示される組成物のプロドラッグ、ならびに薬学上許容される当該プロドラッグの塩を考慮する。

【0039】

本出願はまた、全身、局所又は経口投与用に処方することができる薬学上許容される担体及び式Iの化合物の組成物を含む医薬組成物を開示する。医薬組成物は経口投与、経口服液剤、注射剤、皮下投与、又は経皮投与用に処方することができる。医薬組成物は、薬学上許容される安定剤、希釈剤、界面活性剤、充填剤、結合剤、及び潤滑剤のうち少なくとも一つをさらに含むことができる。

【0040】

多くの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、患者に式Iもしくは予防的又は治療的処置の一部としての組成物の化合物の治療有効量を送達するのに十分な量で送達されるように開示された化合物及び組成物（式I）を組み込む。式I又はその薬学上許容される塩の所望の濃度は、吸収、不活化及び排泄率、薬物ならびに本発明の組成物からの塩及び組成物の送達速度に依存するであろう。投薬量の値はまた、状態の重症度を軽減するために変化し得ることに留意すべきである。さらに、任意の特定の対象について、特定の投薬レジメンは、個体の必要性及び投与する又は組成物の投与を監督する人の専門的判断に従って経時的に調整すべきであることを理解されたい。典型的には、投薬は当業者に公知の技術を用いて決定される。

【0041】

また、最適な濃度及び/又は量又は式Iのいずれかの特定の化合物の量は、治療パラメー

タの変動に適応するように調整することができる。このような治療パラメータは、例えば、製剤が配置された、臨床的使用は、治療部位は、患者のタイプ、例えば、ヒト又は非ヒト、大人又は子供、及び疾患又は状態の性質が含まれる。

【0042】

式Iの任意の化合物の濃度及び/又は量は、適切な検査を用いて該当する材料の濃度及び/又は量の範囲をスクリーニングすることによる、ラット等の動物におけるルーチンスクリーニングにより容易に識別することが出来る。公知の方法はまた、本明細書に開示される治療用製剤の投与の前後に、局所組織濃度、塩又は組成物の拡散速度、及び局所血流を検定するために利用可能である。T. E. ロビンソンら、1991、神経科学の微小透析、技術、7号、第1章で参照されるように、そのような方法の1つはマイクロダイアリシスである。ロビンソンによって検討された方法は次のように簡単に適用することができる。微小透析ループは、試験動物内の本来の場所に置かれる。透透析液は、ループを通して圧送される。例えば、本明細書に開示されるもののような式Iの化合物は、ループに隣接して注入されると、放出された薬物は、当該箇所の局所組織濃度に比例して透析液中に回収される。塩又は組成物の拡散の進行は、塩又は組成物の既知の濃度を用いて、適切な校正手順により決定することができる。

【0043】

特定の実施形態において、本明細書において提供される式Iの本発明の化合物の用量は、治療組成物又は他のカプセル化物質の血漿中濃度を参照することによって決定することができる。例えば、最大血漿濃度(C_{max})及び時間0から無限までの血漿濃度-時間曲線下面積を用いてもよい。

【0044】

一般に、本出願で詳述した方法を実施する際に、式Iの化合物の有効投与量は、約0.01mg/kg/日から100mg/kg/日の範囲であり、例えば、単回投与又は分割投与で約0.01mg/kg/日から50mg/kg/日の範囲である。式Iの化合物は、単回投与において、例えば、0.2/kg/日、0.5mg/kg/日、1.0mg/kg/日、5mg/kg/日、10mg/kg/日、20mg/kg/日、30mg/kg/日、又は40mg/kg/日未満で投与され得る。式Iの化合物はまた、0.1から1000mgの間、5mgから80mgの間、又は、一日あたり1.0、9.0、12.0、20.0、50.0、75.0、100、300、400、500、800、1000、2000、5000mg未満でヒト患者に投与され得る。特定の実施形態において、本明細書の組成物は、同じ治療上の利益のために必要な式Iの化合物の95%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、又は10%未満である量で投与される。

【0045】

本明細書に記載の式Iの化合物の有効量は、疾患を阻害又は予防することができる該塩又は組成物の一つの量を意味する。

【0046】

有効量は、神経損傷、又は脱髄及び/又は反応性酸化ニトロソ化種の上昇、及び/又は生理学上のホメオスタシスの異常の結果生じる合併症の重症度を、そのような合併症のリスクがある患者において、禁止、治療、緩和、改善、停止、抑制、遅延、又は逆向、あるいは軽減するのに十分な量であり得る。このようにこれらの方法は、必要に応じて、医学的治療(急性)、及び/又は予防(防止)投与の両方が含まれる。投与される組成物の量及びタイミングは、もちろん、治療される対象、苦痛の重症度、投与様式、及び処方する医師の判断に依存する。したがって、患者間の変動性により、上記の投与量は指針であり、医師が患者のために適切と考える治療を達成するために薬剤の投与量を滴定し得る。治療の所望の程度を考慮して、医師は、患者の年齢、既存の疾患の存在、ならびに他の疾患の存在などの様々な要因のバランスをとらなければならない。

【0047】

本願によって提供される組成物は、経口、局所、非経口、例えば、静脈内、皮下又は髄

内投与を含む、従来の種々の経路によって処置を必要とする対象に投与することができる。さらに、組成物は、薬物が水の使用を必要とせず口の中で溶解させる、すなわち、直腸坐剤、又は「フラッシュ」製剤を使用するように、鼻腔内に投与してもよい。さらに、組成物は、制御放出剤形、部位特異的薬物送達、経皮薬物送達パッチ（アクティブ/パッシブ）媒介薬物送達、定位注射によって、又はナノ粒子による治療を必要とする対象に投与することができる。

【0048】

組成物は、単一用量又は複数用量のいずれかで、単独で、又は薬学上許容される担体、媒体又は希釈剤と組み合わせて投与することができる。適切な医薬担体、媒体及び希釈剤は、不活性な固体希釈剤又は充填剤、滅菌水溶液及び種々の有機溶媒が挙げられる。所望であれば、これらの医薬組成物は、例えば、香料、結合剤、賦形剤などの追加成分を含むことができる。従って、経口投与のために、例えば、L-アルギニン、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸カルシウムのような種々の賦形剤を含む錠剤は、デンプン、アルギン酸、及びある種の複合ケイ酸塩などの様々な崩壊剤と、ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチン及びアカシアのような結合剤と共に使用することが出来る。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクのような滑沢剤が錠剤化の目的にしばしば有用である。同様のタイプの固体組成物はまた、軟及び硬充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として用いることもできる。このための適切な材料には、ラクトース又は乳糖及び高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。水性懸濁液又はエリキシルが経口投与に望ましい場合、その中の必須の活性成分は、種々の甘味剤又は香味剤、着色物質又は色素、必要に応じて、乳化剤又は懸濁化剤を、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン及びそれらの組み合わせなどの希釈剤と共に組み合わせてもよい。医薬分野でよく知られているように、式Iの化合物はまた種々の賦形剤の腸溶性コーティングを含んでもよい。

【0049】

非経口投与の場合、組成物の溶液の調製は、（例えば）ゴマ油中もしくはピーナッツ油中、水性プロピレングリコール中、又は滅菌水溶液中で行うことができる。このような水溶液は必要な場合に適当に緩衝されるべきであり、液体希釈剤は最初に十分な生理食塩水又はグルコースで等張にされる。これらの特定の水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下及び腹腔内投与に特に適している。これに関連して、使用される無菌水性媒体は全て当業者に公知の標準技術によって容易に入手可能である。

【0050】

製剤（例えばタブレット）は、例えば、10～100、50～250、150～500 mg、あるいは350～800 mg、例えば、10、50、100、300、500、700、800 mgの本明細書で開示の式Iの化合物、例えば式Iの化合物、又は式Iの化合物の薬学上許容される塩を含み得る。

【0051】

一般に、本明細書に記載される組成物は経口的に投与してもよいし、非経口的（例えば、静脈内、筋肉内、皮下又は髄内）に投与してもよい。局所（topical）投与は、患者が経口投与を妨げる胃腸障害を患っている場合、又は薬剤が細胞や臓器の表面に塗布されるのが最適であると主治医により決定される場合を指すこともある。例えば、局所（local）投与は、高用量が標的組織又は器官に所望される場合を示しうる。口腔投与のための活性組成物は、従来の様式で処方された錠剤又はトローチの形態を取ることができる。

【0052】

投与量は、炎症及び脂質障害の特性、年齢、健康及び体重を含めた患者の種類、同時治療の種類、もしあれば、処置と治療の比の頻度に依存する。

【0053】

例示的には、投与される活性成分の用量レベルは次のとおりである（宿主体重に対して）。筋肉内、0.1 から約200 mg/kg；静脈内、1から約500 mg/kg；経

口的、5から約1000mg/kg；鼻腔内点滴注入、5から約1000mg/kg；エアゾル、5から約1000mg/kg。

【0054】

濃度の点から表現すると、真皮、鼻腔内、咽喉頭内、気管支、腔、直腸、又は眼に対する局所的使用のために、組成物の約0.01から約50重量%の濃度で、；好ましくは、組成物の約1から約20重量%、；非経口用途には組成物の約0.05から約50重量%の濃度で、；好ましくは、約5から約20重量%の濃度で存在できる。

【0055】

本発明の組成物は、好ましくは、適切な量の活性成分を含有し、例えば錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、坐剤、滅菌非経口溶液又は懸濁液、懸濁液の無菌非経口溶液、及び経口のような単位容量形態でヒト及び動物への投与のために存在する。経口投与のために、固体又は液体の単位容量形態を調製することができる。

【0056】

上述のように、錠剤の核は一つ又は複数の親水性ポリマーを含む。適切な親水性ポリマーとしては、限定はしないが、水膨潤性セルロース誘導体、ポリアルキレングリコール、熱可塑性ポリアルキレンオキシド、アクリルポリマー、親水コロイド、粘土、ゲル化デンプン、膨潤型架橋ポリマー、及びそれらの混合物が含まれる。適当な水膨潤性セルロース誘導体の例としては、限定はしないが、カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシイソプロピルセルロース、ヒドロキシブチルセルロース、ヒドロキシフェニルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシペンチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルブチルセルロース、及びヒドロキシプロピルエチルセルロース、及びこれらの混合物が挙げられる。適切なポリアルキレングリコールの例としては、ポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。適当な熱可塑性ポリアルキレンオキシドの例としては、ポリ（エチレンオキシド）が挙げられるが、これらに限定されない。適切なアクリルポリマーの例としては、ノベオン・ケミカルズから市販されているCARBOPOLTM、メタクリレートジビニルベンゼンカリウム共重合体、ポリメチルメタクリレート、高分子量の架橋アクリル酸単一重合体及び共重合体が挙げられるが、これらに限定されない。適切な親水コロイドの例としては、アルギン酸塩、寒天、グアーガム、ローカストビーンガム、カップカラギーナン、イオタカラギーナン、タラ、アラビアゴム、トラガカント、ペクチン、キサンタンガム、ジェランガム、マルトデキストリン、ガラクトマンナン、プスツラン、ラミナリン、スクレログルカン、アラビアゴム、イヌリン、ペクチン、ゼラチン、ウィーラン、ラムサン、ズーグラン、メチラン、キチン、シクロデキストリン、キトサン、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。適切な粘土の例としては、限定されないが、例えば、ベントナイト、カオリン、及びラボナイトなどのスメクタイト；三ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム；及びそれらの混合物が挙げられる。適当なゲル化デンプンの例としては、例えば、酸加水分解デンプン、ナトリウムデンプングリコレート及びその誘導体などの膨潤性デンプン、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。適切な膨潤性架橋ポリマーの例としては、これらに架橋ポリビニルピロリドン、架橋寒天と架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0057】

担体は、錠剤の製剤のために一つ以上の適切な賦形剤を含むことができる。好適な賦形剤の例としては、充填剤、吸着剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、流動促進剤、放出調節剤、超崩壊剤、酸化防止剤、及びこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0058】

適切な結合剤としては、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの乾燥結合剤；アカシア、アルギン酸塩、寒天、グアーガム、ローカストビーン、カラギーナン、カルボキシメチルセルロース、タラ、アラビアゴム、トラガカント、ペクチン

、キサンタン、ジェラン、ゼラチン、マルトデキストリン、ガラクトマンナン、ブスツラン、ミナリン、スクレログルカン、イヌリン、ウィーラン、ラムサン、ズーグラン、メチラン、キチン、シクロデキストリン、キトサン、ポリビニルピロリドン、セルロース、ショ糖、及びデンプンなどの親水コロイドを含む水溶性ポリマーなどの湿式結合剤；及びそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。適切な崩壊剤としては、制限されないが、ナトリウム糊グリコレート、交差結合ポリビニルピロリドン、交差結合カルボキシメチルセルロース、デンプン、微結晶性セルロース、及びそれらの混合物が含まれる。

【0059】

適切な潤滑剤としては、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸、タルク、グリセリドワックス及びそれらの混合物などの、長鎖脂肪酸とそれらの塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。適切な流動促進剤としては、コロイド状二酸化ケイ素が挙げられるが、これらに限定されない。適切な放出調節賦形剤としては、不溶性食用物質、pH依存性ポリマー、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0060】

放出調節賦形剤として使用するのに適した不溶性食用物質としては、水不溶性ポリマーと低融点疎水性材料、それらのコポリマー、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。適当な水不溶性ポリマーの例としては、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ポリカプロラクトン、酢酸セルロース及びその誘導体、アクリレート、メタクリレート、アクリル酸共重合体、それらのコポリマー、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。適当な低融点疎水性材料としては、その脂肪、脂肪酸エステル、リン脂質、ワックス、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。適切な脂肪の例としては、これらに限定されないが、例えばココアバター、水素化パーム核油、水素化綿実油、水素化ヒマワリ油、水素添加大豆油、遊離脂肪酸及びそれらの塩、及びそれらの混合物のような水素化植物油。好適な脂肪酸エステルの例としては、限定されないが、ショ糖脂肪酸エステル、モノ -、ジ -、及びトリグリセリド、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、トリステアリン酸グリセリル、グリセリlaurylate、グリセリルミリステート、グリコ - 932、ラウロイルマクロゴール - 32グリセリド、ステアロイルマクロゴール - 32グリセリド、及びこれらの混合物が挙げられる。適切なリン脂質の例としては、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセレン、ホスファチジルenositol、phosphotidic酸、及びこれらの混合物が挙げられる。好適なワックスの例としては、カルナバワックス、鯨ロウ、ミツロウ、キャンデリラワックス、セラックワックス、マイクロクリスタリンワックス、パラフィンワックスが挙げられるが、これらに限定されない。；チョコレートのような脂肪含有混合物及びそれらの混合物。超崩壊剤の例としては、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム及びクロスポビドン(クロスポビドン)が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、錠剤コアは、超崩壊剤の約5重量%まで含んでいる。

【0061】

酸化防止剤の例としては、トコフェロール、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、エデト酸、及びエデト酸塩、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。防腐剤の例としては、クエン酸、酒石酸、乳酸、リンゴ酸、酢酸、安息香酸、ソルビン酸、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0062】

一実施形態では、即時放出コーティングは、少なくとも50ミクロンの平均厚さ、例えば、約50ミクロンから約2500ミクロン；約250ミクロンから約1000ミクロンを有する。実施形態において、即時放出コーティングは、典型的には、特定の層の重量と体積により測定して、約0.9g/cc以上の密度に圧縮される。

【0063】

一実施形態では、即時放出コーティングは、第1の部分及び第2部分を含み、それらの少なくとも一方は、第2の薬学上活性な薬剤を含有する。一実施形態では、各部分は錠剤の中心軸で互いに接触する。一実施形態では、第1の部分は第1の薬学上活性な薬剤を含み、第2の部分は第2の薬学上活性な薬剤を含む。

【0064】

一実施形態では、第1の部分は第1の薬学上活性な薬剤を含み、第2の部分は第2の薬学上活性な薬剤を含有する。一実施形態では、部分の一方は第3の薬学上活性な薬剤を含有する。一実施形態では、部分の一方は、錠剤の核中に含まれるものと同じ薬学上活性な薬剤の第2の即時放出部分を含む。

【0065】

一実施形態では、外側コーティング部分は、コーティングされた錠剤核への添加前に材料の乾燥ブレンドとして調製される。別の実施形態において、外側コーティング部分は、医薬活性剤を含む乾燥した顆粒に含まれている。

【0066】

上述の異なる薬物放出機構を有する製剤は、単一又は複数の単位を含む最終剤形に組み合わせることができる。複数のユニットの例は、固体又は液体形態で、錠剤、ビーズ、又は顆粒を含む多層錠剤、カプセル剤などが挙げられる。典型的に、即時放出製剤は、例えばゼラチンカプセル中のような、カプセル化することができる圧縮錠剤、ゲル、フィルム、コーティング、液体及び粒子を含む。コーティングやカバー又は組み合わせられた薬剤を調製するための多くの方法は、当技術分野で知られている。

【0067】

即時放出剤は、単位容量形態、すなわち、タブレット、複数の薬剤含有ビーズ、顆粒又は粒子、又はコーティングされたコア容量形態の外層には、従来の医薬賦形剤とともに、活性剤の治療有効量が含まれている。即時放出用量単位は、コーティングされていてもいなくてもよく、又は遅延放出容量単位（複数の場合もあり）とともに混合されていてもいなくてもよい（即時放出薬物含有顆粒、粒子又はビーズのカプセル化された混合物中、及び遅延放出薬含有顆粒又はビーズ中）。

【0068】

例えば、「レミントン - 薬学の科学と実践」、第20回、Lippincott WilliamsとWilkins、ボルチモア、メリーランド州、2000年で説明したように延長放出製剤は一般に、拡散又は浸透圧システムとして調製される。拡散システムは、典型的には、染色技術分野においてよく知られるリザーバとマトリックスの二種類のいずれかの機器で構成されている。マトリックスデバイスは、一般に、錠剤の形にゆっくり溶解するポリマー担体と薬物を圧縮することにより調製される。

【0069】

即時放出部分は、持続放出コア上に即時放出層を導入するか、コーティング又は圧縮処理又は拡張及び即時放出ビーズを含有するカプセルのような複数の単位系を用いるかのいずれかの方法により、持続放出システムに追加することができる。

【0070】

遅延放出投薬処方物は、胃の酸性環境で不溶性であるが小腸の中性環境に可溶性であるポリマーのフィルムで固体剤形をコーティングすることによって作成する。遅延放出用量単位は選択された被覆材料で薬剤又は薬剤含有組成物をコーティングすることによって、調製することができる。薬物含有組成物は、カプセルに組み込むための錠剤、「被覆コア」剤形中の内部コアとして使用するための錠剤、又は錠剤又はカプセルのいずれかに組み込むために複数の薬物含有ビーズ、粒子又は顆粒であってもよい。

【0071】

パルス放出剤形は反復投与せずに複数の投薬プロファイルを模倣するものであり、典型的には、例えば、従来の剤形として提示される薬物（溶液又は即時薬物放出、又は従来の固体剤形として）に比べて投与頻度が少なくとも半分以下になる。パルス放出プロファイルは、放出のない期間遅延時間）、又は迅速な薬物放出に続く減少放出によって特徴付けら

れる。

【0072】

各剤形は、活性剤の治療有効量を含む。一日二回投与特性を模倣する剤形の一実施形態では、剤形中の活性剤の合計量の約30重量%から70重量%、好ましくは40重量%から60重量%初期パルスにおいて放出される。次いで、剤形中の活性剤の合計量の約70重量%から30重量%、好ましくは60重量%から40重量%が第二パルスにおいて放出される。一日二回の投薬特性を模倣する剤形については、第二のパルスは、投与後、好ましくは、約3時間から14時間未満、より好ましくは約5時間から12時間放出している。

【0073】

他の投与形態は、圧縮錠剤又は薬剤含有即時放出用量単位、遅延放出用量単位及び任意の第2の遅延放出用量単位を有するカプセルを含んでいる。この剤形で、即時放出用量単位は、期用量を提供するために経口投与直後、実質的に薬物を放出する複数のビーズ、顆粒、粒子を含む。遅延放出投薬単位は、第二の用量を提供するために、経口投与後約3時間から14時間まで薬物を放出する、複数のコーティングされたビーズ又は顆粒を含む。

【0074】

経皮（例えば、局所）投与の目的のために、無菌の水性又は部分的な水性希釈溶液（通常、約0.1%から5%濃度で）を調製することができるが、それ以外では上記の非経口溶液に類似したものを調製することができる。

【0075】

式I、又は他の活性剤の1種以上の化合物の一定量を含む様々な医薬組成物を調製する方法は公知であるか、又は当業者には、本開示に照らして明らかであろう。医薬組成物を調製する方法の例については、レミントンの製薬科学、マック出版社、イーストン、ペンシルバニア、第19版（1995）を参照。

【0076】

さらに、特定の実施形態では、本出願の主題の組成物は、おそらく凍結乾燥、又は噴霧乾燥のような別の適切な乾燥技術が使用される。主題の組成物は、一回投与してもよいし、又は組成物の放出速度及び所望の投薬量に部分的に依存して、時間間隔を変化させることで投与される容量を多数の少用量に分割してもよい。

【0077】

本明細書で提供される方法において有用な製剤は、経口、経鼻、局所（口腔及び舌下を含む）、直腸、膺、エアロゾル及び/又は非経口投与に好適な方法を含む。製剤は、好都合には単位剤形で提供してもよく、薬学の分野で周知の任意の方法によって調製することができる。対象に応じて変えることができる単一用量を製造するために担体材料と組み合わせることができる本発明の組成物の量は、治療の対象、及び特定の投与様式に依存する。

【0078】

これらの製剤又は組成物を調製する方法は、担体と共に本発明の組成物に結合させる工程と、任意に、1種以上の補助成分を含む。一般に、製剤は、対象の組成物を、均一かつ密接に、液体担体、又は微粉固体担体、又はその両方とともに合成し、必要であれば対製品を成形することによって、調製される。

【0079】

本明細書に記載の式Iの化合物は、吸入又はエアロゾル製剤で投与することができる。吸入剤又はエアロゾル製剤は、そのような補助剤、診断薬、造影剤、又は吸入治療に有用な治療薬として1つ以上の薬剤を含んでもよい。最後のエアロゾル製剤は、製剤の総重量と比較して薬剤の、例えば0.005から90% w/w、例えば0.005から50% w/w、0.005から5% w/w、又は0.01から1.0% w/wを含有し得る。

【0080】

経口投与のための固体剤形（カプセル剤、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤等）において、対象の組成物は、1つ以上の薬学上許容される担体及び/又は以下のいずれかと混合される。：（1）例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール

ル及び/又はケイ酸などの充填剤又は増量剤；(2)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び/又はアカシアなどの結合剤；(3)グリセロールなどの保湿剤；(4)例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；(5)パラフィンなどの難溶化剤；(6)第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；(7)アセチルアルコール及びグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤；(8)カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤；(9)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物などの吸収剤；(10)着色剤。カプセル、錠剤及び丸薬の場合、医薬組成物はまた、緩衝剤を含んでもよい。同様のタイプの固体組成物はまた、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として、高分子量ポリエチレングリコール等と同様に、ラクトース又は乳糖を用いることができる。

【0081】

経口投与用の液体剤形は、薬学上許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシル剤が含まれる。本発明の組成物に加えて、液体剤形は、当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、例えば水又は他の溶媒、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1、3-ブチレングリコール、油(特に、綿実油、トウモロコシ油、ピーナッツ油、ヒマワリ油、大豆油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、及びそれらの混合物などの可溶化剤及び乳化剤を含むことができる。

【0082】

懸濁液は、本発明の組成物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガカント、ならびにそれらの混合物のような懸濁剤を含有してもよい。

【0083】

直腸又は膣投与のための製剤は、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、座薬ワックス、又はサリチル酸塩を含む1つ以上の適切な非刺激性の担体と本発明の組成物を混合することによって調製され得る坐剤として提供することができる。そして、それらは室温で固体であるが、体温で液体となり、したがって、適切な体腔で融解してカプセル化された化合物(複数の場合もある)及び組成物(複数の場合もある)を放出する。経膣投与に適した処方物はまた、適切であることが当該技術分野で知られているような担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、又はスプレー製剤が含まれる。

【0084】

経皮投与用の剤形としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ、及び吸入剤が含まれる。本発明の組成物は、薬学上受容可能な担体と、又は必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝剤、又は噴射剤とともに無菌条件下で混合してもよい。経皮投与のためには、複合体は、所望の水溶性及び輸送特性を達成するために、親油性及び親水性基を含んでもよい。

【0085】

軟膏、ペースト、クリーム及びゲルは、対象の組成物に加えて、例えば動物性及び植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、又はそれらの混合物などの他の担体を含み得る。粉末及びスプレーは、対象の組成物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、又はそれらの混合物などの賦形剤を含み得る。スプレーは、さらに、例えばブタン及びプロパンなどのクロロフルオロ炭化水素及び揮発性非置換炭化水素などの通常の噴射剤を

含有してもよい。

【0086】

経皮パッチを介して、単一の組成物又は複数の組成物を送達する方法は当技術分野で知られている。典型的なパッチ及びパッチ配達の方法は、米国特許番号6974588、6564093、6312716、6440454、6267983、6239180、及び6103275に述べられている。

【0087】

別の実施形態では、経皮パッチは次のものを含み得る：ポリ塩化ビニル-ポリウレタン複合材料を100重量部、及びスチレン-エチレン-ブチレン-スチレン共重合体を2から10重量部含む樹脂組成物で形成された複合膜を含む複合フィルム、その複合フィルムの一方の側に第一の接着剤層、及び第一の接着剤層を介して複合フィルムの方の面に付着したポリアルキレンテレフタレートフィルム、飽和ポリエステル樹脂を含み、ポリアルキレンテレフタレートフィルムの表面に形成されたプライマー層、プライマー層上に積層された医薬品を含むスチレン-ジエン-スチレンブロック共重合体を含む第二の接着剤層。上記基材シートの製造方法は、カレンダー処理により、複合フィルムに樹脂組成物を成形して前記樹脂組成物を調製し、その後接着剤を用いて複合フィルムの方の面にポリアルキレンテレフタレートフィルムを接着することを含む。これにより、基材シートを形成し、ポリアルキレンテレフタレートフィルムレフタル酸塩フィルムにそのために付着させる上記の樹脂構成を準備することを含む。

【0088】

パッチの別のタイプは、例えば、薬学上許容される接着剤に直接薬物を組み込み、ポリエステル下地膜などの適切な裏打ち部材上に薬物含有接着剤を積層するものを含む。薬物は接着性に影響を及ぼさない濃度で存在し、同時に必要な臨床用量を送達するようにする。

【0089】

経皮パッチは、受動的又は能動的であってもよい。ニコチン、エストロゲン及びニトログリセリンパッチのような現在利用可能な受動的経皮薬物送達システムは、小分子薬物を送達する。新しく開発されたタンパク質及びペプチド薬剤の多くは、受動的経皮パッチを介して送達されるには余りにも大きく、大分子薬物のために、電気アシスト（イオントフォレーシス）などの技術を用いて送達することができる。

【0090】

イオントフォレーシスは、電流の印加によって膜を通してイオン化された物質のフラックスを向上させるために使用される技術である。イオントフォレーシス膜の一例は、Theeuwesへの米国特許第5080646に記載されている。皮膚を横切って分子輸送を強化したことによる、イオントフォレーシスの主要なメカニズムは、(a) 同じ電荷の電極から荷電イオンをはじき、(b) 電界が印加されたときに応答して荷電細孔を通して対イオンの優先的な通過を発生する電気浸透溶剤の対流運動をさせ、(c) 電流の印加による皮膚透過性を増加させることである。

【0091】

いくつかの形態では、キットの形で投与することが望ましい場合があり、分割されたボトル又は分割ホイルパッケージのような別々の組成物を含むための容器を含み得る。典型的には、キットは別々の成分の投与のための指示を含む。別個の組成物が異なる剤形（例えば、経口及び非経口）及び異なる期間により投与されるほうが好適な場合、又は処方する医師により組み合わせの中の個々の組成物を滴定することが望まれる場合にキット形態は特に有利である。

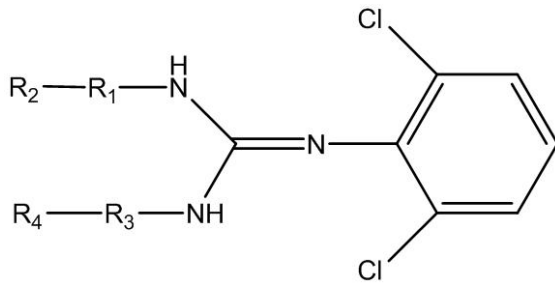
【0092】

このようなキットの例は、いわゆるプリスターパックである。プリスターパックは、包装産業で周知であり、広く医薬単位剤形（錠剤、カプセル等）の包装に使用される。プリスターパックは、典型的には、透過性のプラスチック材料のホイルで覆われた比較的剛性の高いシートにより構成されている。

【0093】

粘膜炎の治療のための方法及び組成物。とりわけ、本明細書中の式 I の化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、粘膜炎を治療する方法が提供される。

【化 6 2】

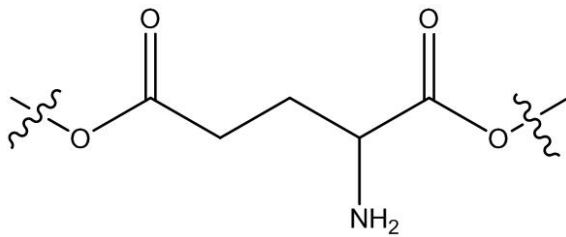


式 I

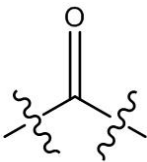
【0094】

R¹、R³ は各々独立して D、-CH₃、-OCH₃、H、-OCD₃ を表し、

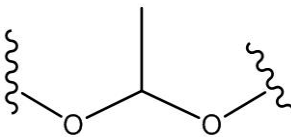
【化 6 3】



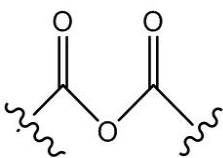
【化 6 4】



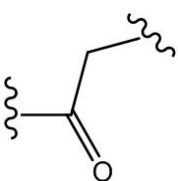
【化 6 5】



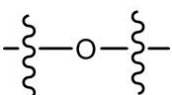
【化 6 6】



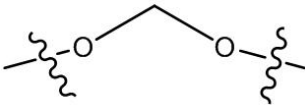
【化 6 7】



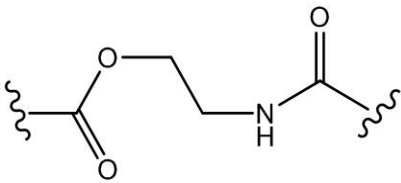
【化 6 8】



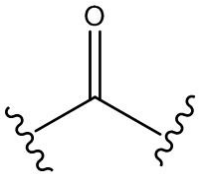
【化 6 9】



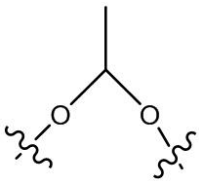
【化 7 0】



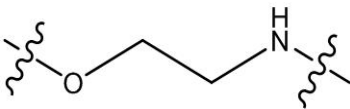
【化 7 1】



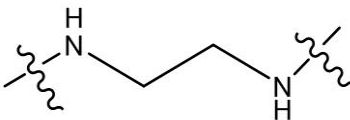
【化 7 2】



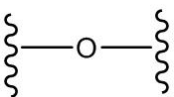
【化 7 3】



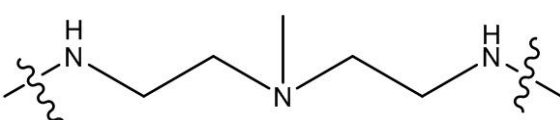
【化 7 4】



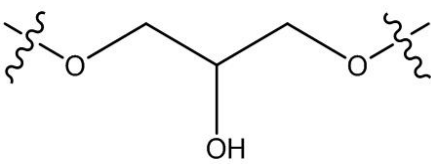
【化 7 5】



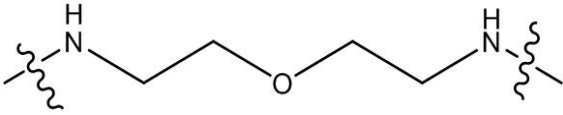
【化 7 6】



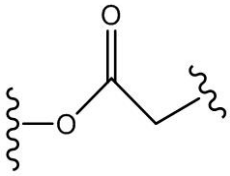
【化 7 7】



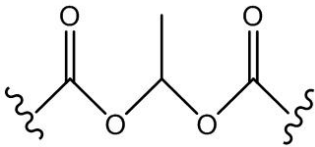
【化 7 8】



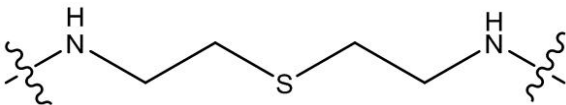
【化 7 9】



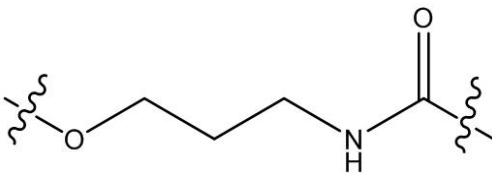
【化 8 0】



【化 8 1】

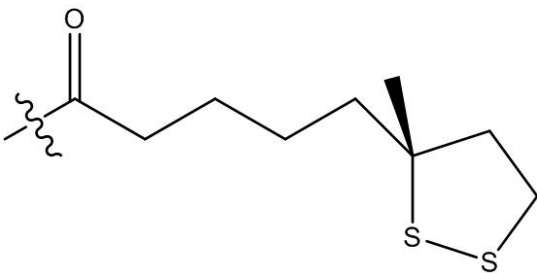


【化 8 2】

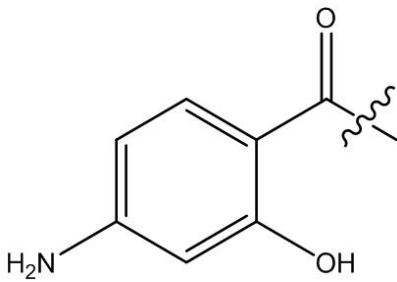


R^2 、 R^4 は各々独立して以下を表し、

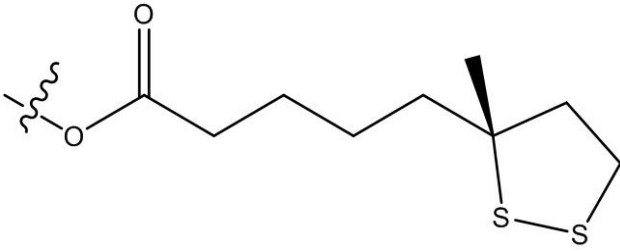
【化 8 3】



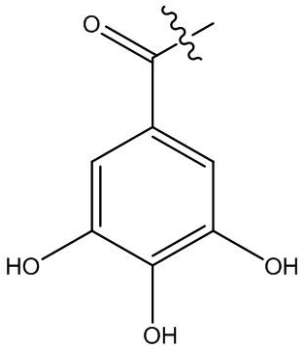
【化 8 4】



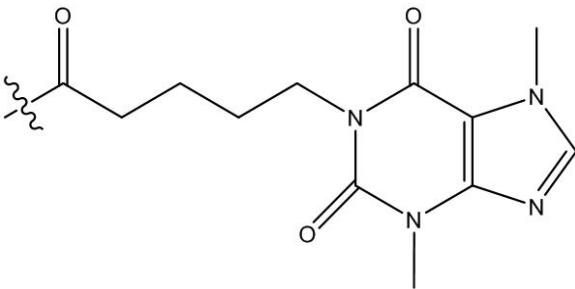
【化 8 5】



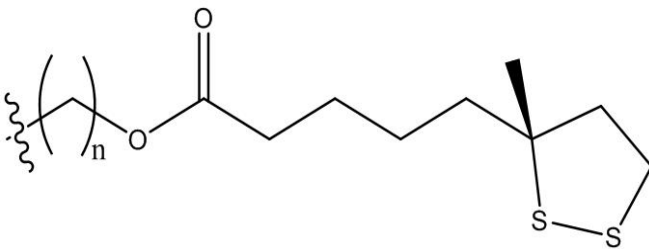
【化 8 6】



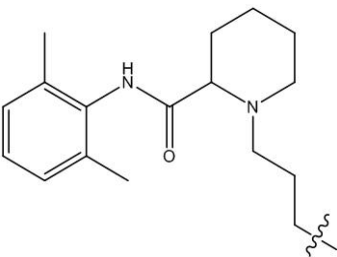
【化 8 7】



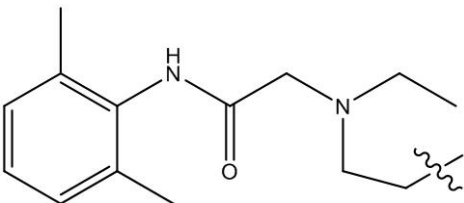
【化 8 8】



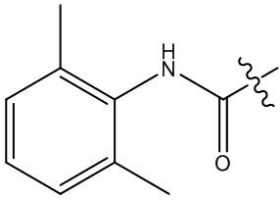
【化 8 9】



【化 9 0】



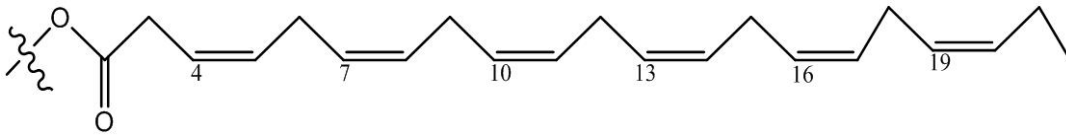
【化 9 1】



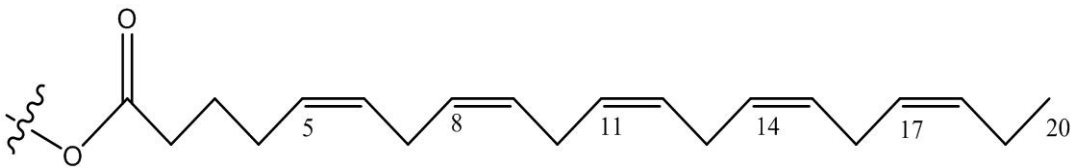
【化 9 2】



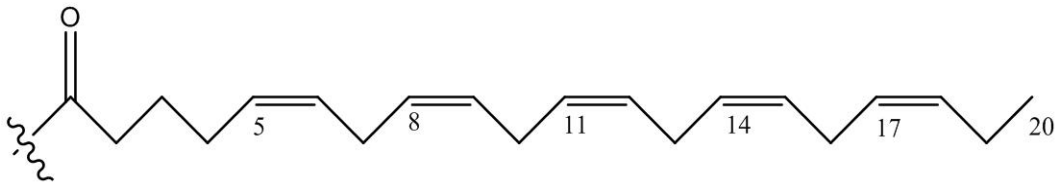
【化 9 3】



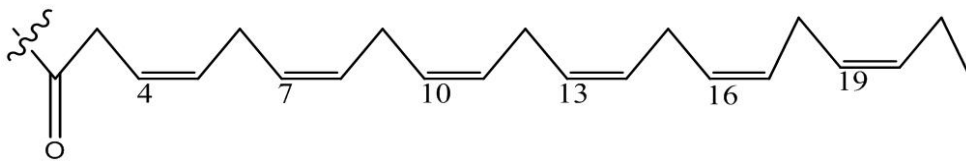
【化 9 4】



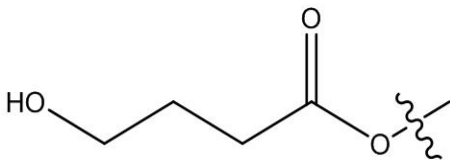
【化 9 5】



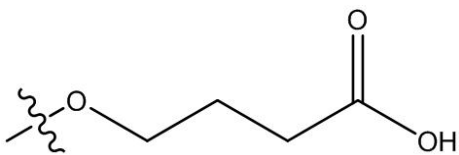
【化 9 6】



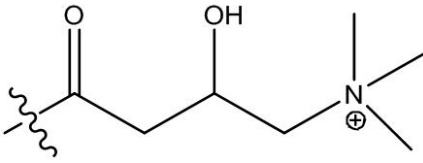
【化 9 7】



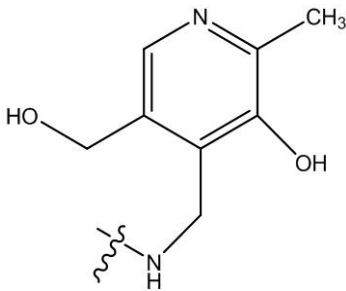
【化 9 8】



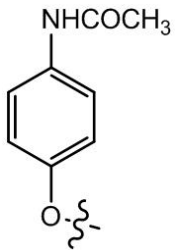
【化 9 9】



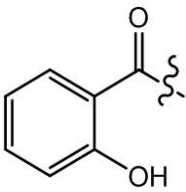
【化 1 0 0】



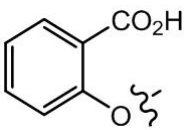
【化 1 0 1】



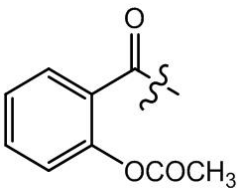
【化 1 0 2】



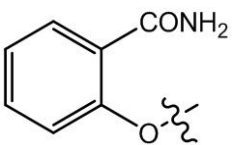
【化 1 0 3】



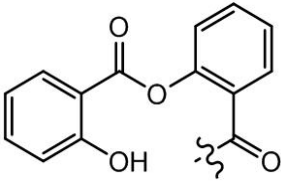
【化 1 0 4】



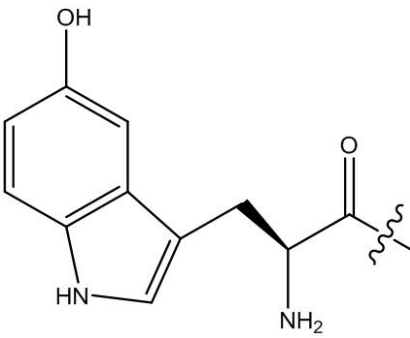
【化 1 0 5】



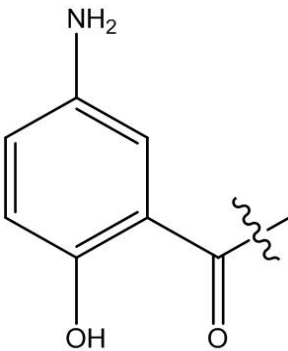
【化 1 0 6】



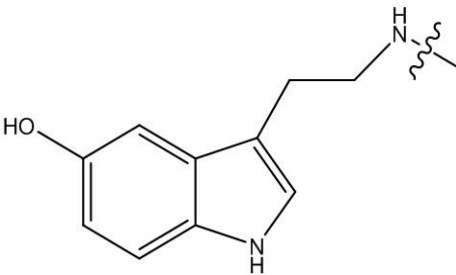
【化 1 0 7】



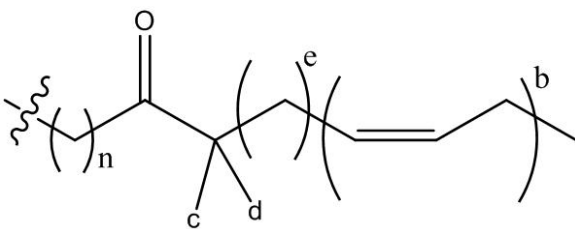
【化 1 0 8】



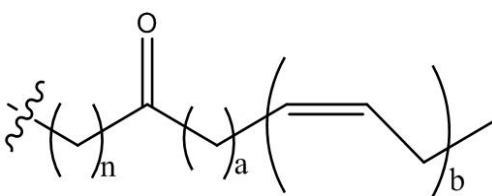
【化 1 0 9】



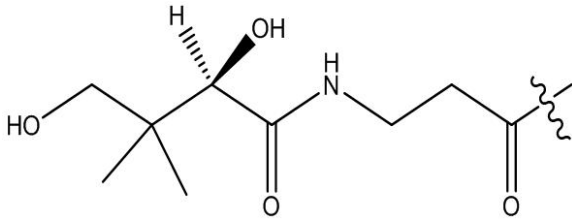
【化 1 1 0】



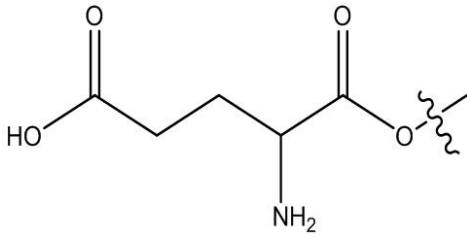
【化 1 1 1】



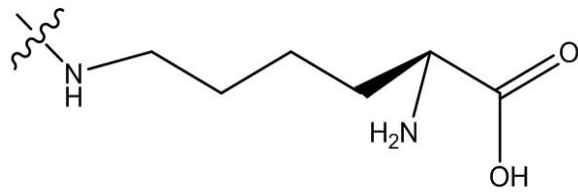
【化 1 1 2】



【化 1 1 3】



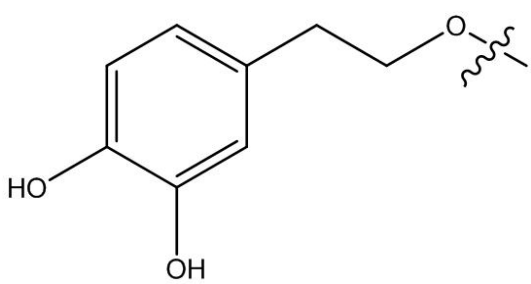
【化 1 1 4】



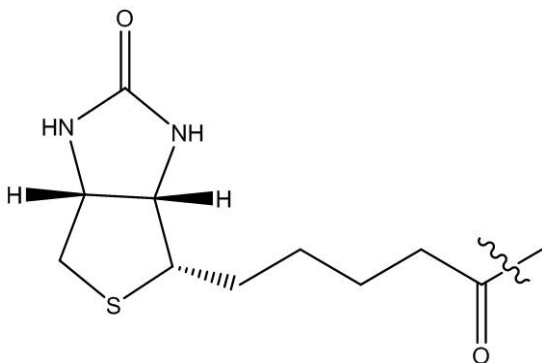
【化 1 1 5】



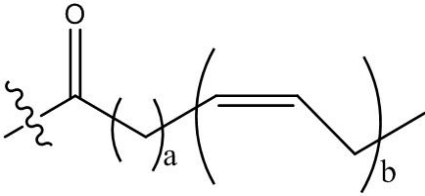
【化 1 1 6】



【化 1 1 7】

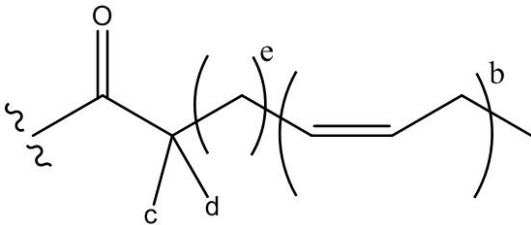


【化 1 1 8】



又は

【化 1 1 9】



a は独立して 2、3 又は 7；

各 b は独立して 3、5 又は 6；

e は独立して 1、2 又は 6；

c 及び d は、それぞれ独立して H、D、-OH、-OD、C₁-C₆-アルキル、-NH₂ 又は COCH₃；

n は独立して 1、2、3、4 又は 5 である。

式 I の化合物の使用方法：

本発明はまた、消化管ライニング及び口腔内の痛みを伴う炎症及び潰瘍形成のような粘膜炎、粘液性疾患の治療のための方法を含む。高血圧症、神経因性疼痛、オピオイド解毒、睡眠多汗症、獣医麻酔薬、治療不安、パニック障害、下肢静止不能症候群、持続放出形態における ADHD の治療。不眠症だけでなく、更年期症状の緩和のための治療。注意欠陥多動性障害 (ADHD) の治療、トゥレット症候群 (特にチックについて) の治療。麻薬、アルコール、及びニコチン (喫煙) の長期使用に伴う禁断症状の治療。頻脈及び高血圧だけでなく、発汗、温・冷紅潮、及び落ち着きのなさの減少のような交感神経系の応答を減少させることによるオピオイド禁断症状の治療。偏頭痛及び閉経に関連するほてりの治療。ストレス、睡眠障害を含む精神障害、及び心的外傷後ストレス障害、境界性人格障害、及び他の不安障害によって引き起こされる過覚醒の治療。穏やかな鎮静剤としての治療、及び手術又は手順の前に前投薬として使用することができる。心臓発作、術後及び難治性疼痛時の疼痛の治療のために。

製作方法

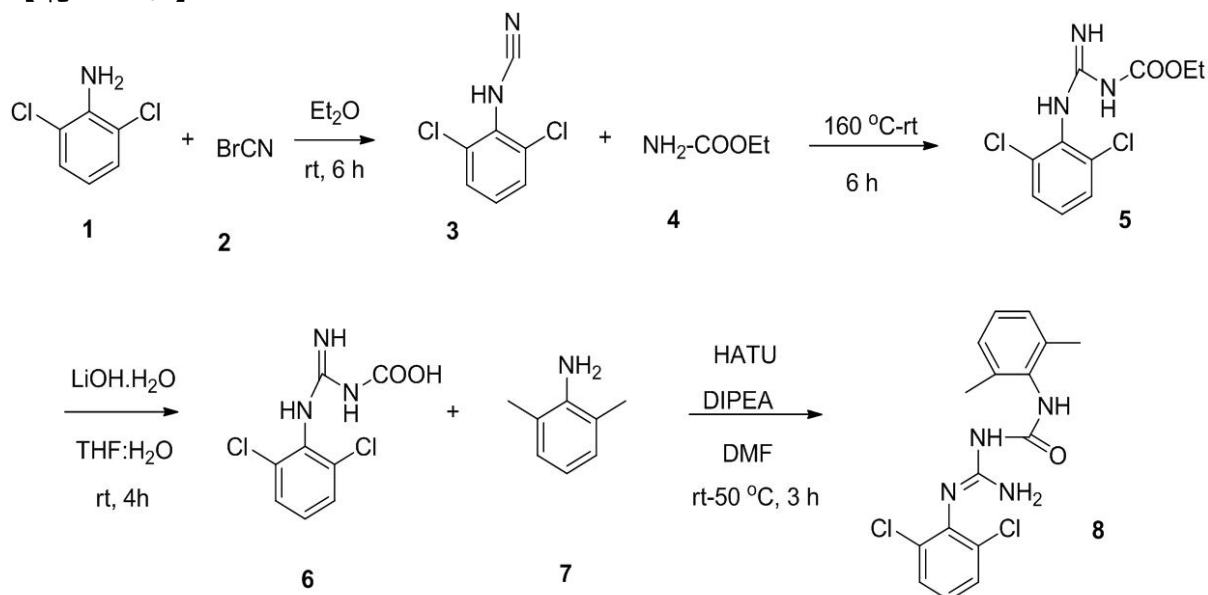
【実施例 1】

【0095】

式 I の化合物を作成する上で有用な合成経路の例を以下に示し、スキーム 1、スキーム 2 において概括的に論じる。

スキーム 1：

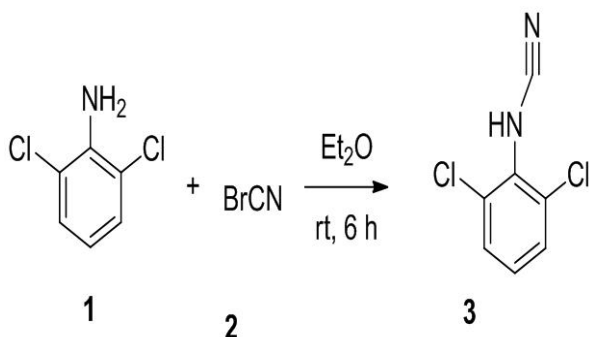
【化 1 2 0】



【0096】

ステップ - 1 : 化合物 3 の合成 :

【化 1 2 1】



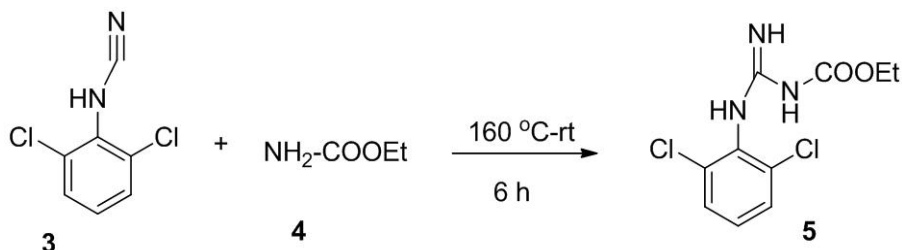
【0097】

Et₂O (25 ml) 中の臭化シアン 2 (3.31 g、31.26 mmol) の溶液を Et₂O (50 ml) 中の化合物 1 (50 mmol) の攪拌溶液にゆっくりと加え、室温で 6 時間攪拌し続けた。反応混合物に水を添加し、2 層を分離した。有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、化合物 3 を得るために蒸発させた。

【0098】

ステップ - 2 : 化合物 5 の合成 :

【化 1 2 2】



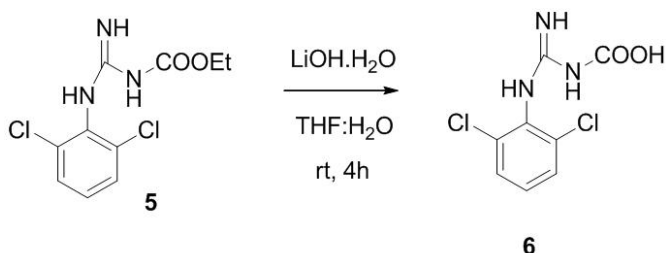
【0099】

化合物 3 (2.86 mmol) 及び化合物 4 (520 mg、2.86 mmol) の混合物を 160 で予熱した油浴中で室温まで加熱した。得られた固体をジクロロメタンに取り、10% NaOH 溶液で洗浄した。有機層を濃縮し、得られた残渣を、化合物 5 を得るために、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにかけた。

【0100】

ステップ - 3 : 化合物 6 の合成 :

【化 1 2 3】



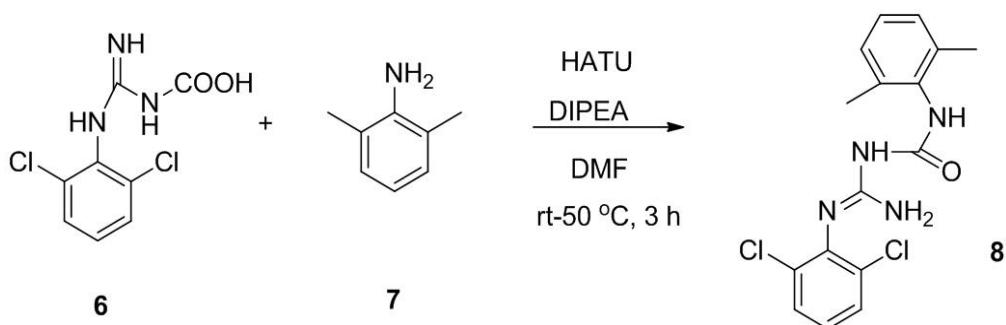
【0101】

化合物 5 (1 mmol) を RB に取り、THF、水 (1 : 1、4 + 4 ml)、及び水酸化リチウム水和物 2 mmol を室温に加え、室温で 4 時間反応混合物を攪拌した。TLC によって示されるように反応が完了した後、混合物を 10% クエン酸水溶液で酸性化し、酢酸エチルを加えた。層を分離し、有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、化合物 6 を産出するために、溶媒を除去した。

【0102】

ステップ - 4 : 化合物 8 の合成 :

【化 1 2 4】



【0103】

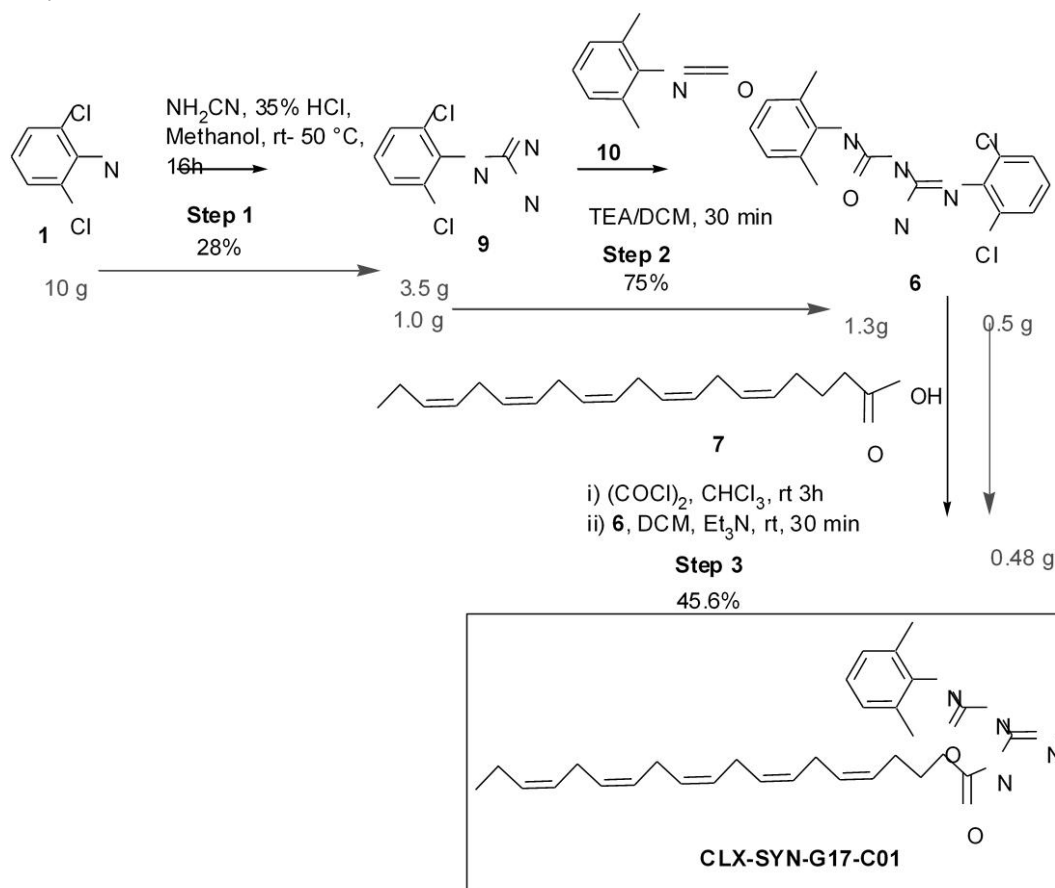
50 mL のバイアルに、磁気スピナー、化合物 7 (0.125 g、0.38 mmol)、酸 6 (0.109 g、0.57 mmol)、DMF (1.912 ml)、及びジイソプロピルエチルアミン (0.334 ml、1.91 mmol) を装填した。攪拌しながら、HATU (0.291 g、0.76 mmol) を添加し、反応物を 3 時間 50 °C まで加温した。次いで、反応物を水で希釈し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、セライトベッドを通して濾過し、生成物を得るために真空中でコーンし、それをシリカゲルを介して精製し、最終化合物 8 を得た。MF : C₁₆H₁₆Cl₂N₄O ; Mol. 重量 : 350.07 ; 元素分析 : C、54.71 ; H、4.59 ; Cl、20.19 ; N、15.95 ; O、4.56。

【実施例 2】

【0104】

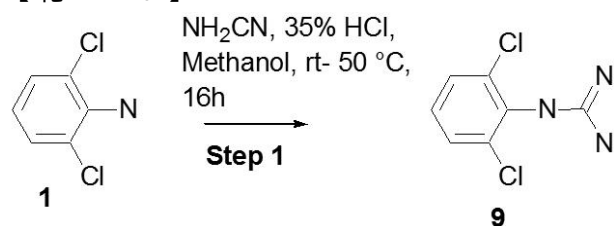
スキーム 2 :

【化 1 2 5】



N - (2、6 - ジクロロ - フェニル) - グアニジン (化合物 9) の合成 :

【化 1 2 6】



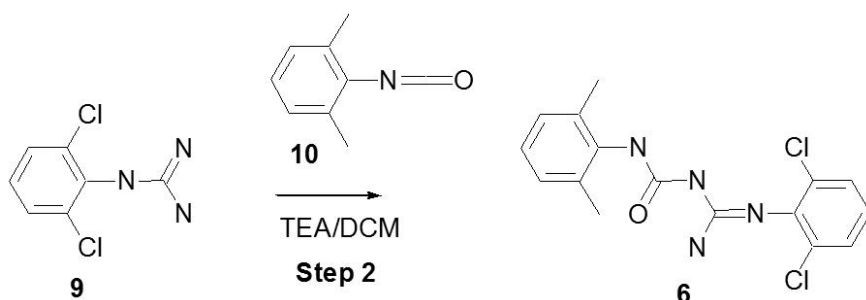
【 0 1 0 5】

メタノール (40 mL) 中の 2、6 - ジクロロ - フェニルアミン 1 (10 g、0.061 mol) の攪拌溶液に、35% HCl (6.5 mL)、次いで N₂ 大気下でシアナミド (3.89 g、0.091 mol) を室温でゆっくりと加えた。得られた混合物を 50 に加熱し、同温度で 16 時間維持した。完了後、揮発物を真空下で除去した後に蒸発乾固した。ガム状残渣を H₂O (200 mL) に溶解し、溶液を 10% NaOH 水溶液 (50 mL) で pH を 14 に調整した。濾過により得られた沈殿物を H₂O (100 mL)、次いでヘキサン (3 × 50 mL) で洗浄した。粗製残留物をトルエン (2 × 50 mL) で共蒸留し、ジイソプロピルエーテル (3 × 50 mL) で洗浄し、白色固体として 3.5 g (28% 収率) の化合物 9 を得た。質量 : 203.9 (M⁺ + H)。

【 0 1 0 6】

ステップ 2 : 3 - [N' - (2、6 - ジクロロフェニル) カルバムイミドイル] - 1 - (2、6 - ジメチルフェニル) ウレア (化合物 6) の合成 :

【化 1 2 7】



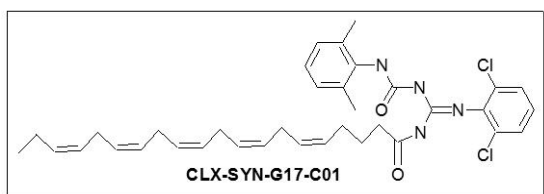
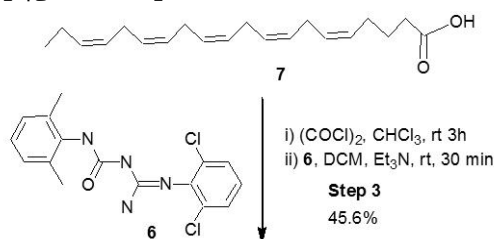
【0107】

DCM (10 mL) 中の化合物 9 (1 g、0.0049 mol) の攪拌溶液に化合物 10 (0.72 g、0.0049 mol) を 0 で添加し、さらに 10 分間同じ温度で、次いで室温で 20 分間攪拌した。反応を TLC によってモニターした。完了後、反応液を濾過し、DCM (2 × 5 mL)、次いでヘキサン (2 × 10 mL) で洗浄し、白色固体として化合物 6 を 1.3 g (75.53% 収率) を得た。質量: 350.8 (M⁺ + H)。

【0108】

ステップ 3: N - { [(2 , 6 - ジクロロフェニル) イミノ] ({ [(2 , 6 - ジメチルフェニル) カルバモイル] アミノ }) メチル } イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - p e n t a e n a m i d e (C L X - S Y N - G 1 7 - C 0 1) の合成:

【化 1 2 8】



【0109】

乾燥 CHCl₃ (15 mL) 中の EPA 7 (0.5 g、0.00165 mol) の攪拌溶液にオキシクロリド (0.21 mL、0.00248 mol) を 0 で加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニターした。完了後、揮発物を真空下で除去した後に蒸発乾固した。粗製酸塩化物を乾燥 DCM (25 mL) 中に溶解し、0 に冷却し、次いで、化合物 6 (0.69 g、0.00198 mol)、次いでトリエチルアミン (0.46 mL、0.00331 mol) を滴下した。得られた混合物を 0.5 時間室温で攪拌した。完了後、揮発物を真空下で除去した後に蒸発乾固した。粗製油状化合物をコンビフラッシュによって精製し、ヘキサン中 15% 酢酸エチルで溶出し、淡黄色の液体として 0.48 g (45.61% 収率) の CLX-SYN-G17-C01 を得た。質量: 635.3 (M⁺ + H)。

同等物

【0110】

本開示は、とりわけ、中等度から重度の疼痛及びその関連症の治療のための化合物及び方法を提供する。本開示の特定の実施形態が議論されてきたが、上記明細書は例示的であり、制限的ではない。本明細書中の構成及び方法の多くの変形が、この明細書を参照することにより、当業者には明らかとなるだろう。請求の構成及び方法の全ての範囲は請求項に加え、同等物、及び明細書、その変形とともに参照され、決定されるべきである。

引用による補充

【 0 1 1 1 】

上記に列挙した事柄も含む、本明細書中で言及した出版物及び特許すべては、あたかも、個々の出版あるいは特許が明確に及びそれぞれ参照によって組込まれるために示されたかのように、参照によってそれらの全体中に組込まれる。対立があった場合、本明細書中のあらゆる定義を含む、本願が支配する。