

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6293258号
(P6293258)

(45) 発行日 平成30年3月14日 (2018. 3. 14)

(24) 登録日 平成30年2月23日 (2018. 2. 23)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/175	(2006. 01)	A 6 1 K	31/175
A 6 1 K	31/44	(2006. 01)	A 6 1 K	31/44
A 6 1 K	9/08	(2006. 01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/107	(2006. 01)	A 6 1 K	9/107
A 6 1 K	9/127	(2006. 01)	A 6 1 K	9/127

請求項の数 16 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-502690 (P2016-502690)
(86) (22) 出願日	平成26年3月14日 (2014. 3. 14)
(65) 公表番号	特表2016-513723 (P2016-513723A)
(43) 公表日	平成28年5月16日 (2016. 5. 16)
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/028039
(87) 国際公開番号	W02014/152864
(87) 国際公開日	平成26年9月25日 (2014. 9. 25)
審査請求日	平成29年3月3日 (2017. 3. 3)
(31) 優先権主張番号	13/803, 482
(32) 優先日	平成25年3月14日 (2013. 3. 14)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	515251610 パナシア ファーマシューティカルズ、 インコーポレイテッド アメリカ合衆国 メリーランド 2087 7, デイザースバーグ, ペリー パー クウェイ 209, スイート 13
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学療法誘発認知障害の処置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも1つのチオセミカルバゾン化合物を含む、代謝拮抗剤抗癌剤での処置の結果としての化学療法誘発認知障害を処置するための組成物。

【請求項 2】

前記少なくとも1つのチオセミカルバゾン化合物が3 - アミノピリジン - 2 - カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン (PAN - 811) を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、局所的、経皮または経口で投与されることを特徴とする、請求項2に記載の組成物。

【請求項 4】

注射可能および/または注入可能な溶液である、請求項2に記載の組成物。

【請求項 5】

マイクロエマルジョンとして製剤化される、請求項2に記載の組成物。

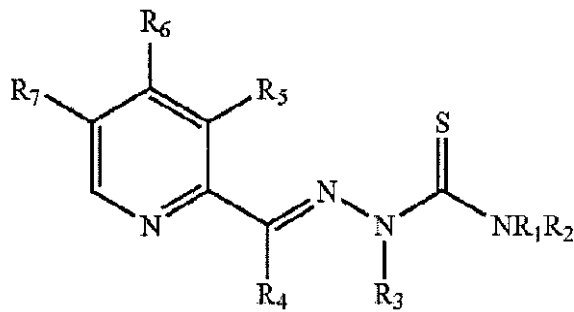
【請求項 6】

リポソームとして製剤化される、請求項2に記載の組成物。

【請求項 7】

少なくとも1つのチオセミカルバゾン化合物 (式 I) :

【化 3】



10

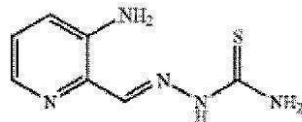
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、独立して、水素、 $C_{1\sim 8}$ アルキル、 $C_{2\sim 8}$ アルケニル、 $C_{2\sim 8}$ アルキニル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 8}$ ハロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、アミノ- $C_{1\sim 8}$ アルキル、ヒドロキシ- $C_{1\sim 8}$ アルキル、 $C_{1\sim 8}$ アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ アルキルおよび $C_{1\sim 8}$ アルカノイルからなる群から選択され、または NR_1R_2 は、N、OおよびSからなる群から選択される0、1または2個の追加の環ヘテロ原子を含んでもよい3～7員環を一緒になって形成し、 R_6 は、水素、ヒドロキシ、アミノまたは $C_{1\sim 8}$ アルキルであり、 R_5 および R_7 は、独立して、水素、ハライド、ヒドロキシ、チオール、アミノ、ヒドロキシアミノ、モノ- $C_{1\sim 8}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim 8}$ アルキル)アミノ、 $C_{1\sim 8}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 8}$ アルキル、 $C_{1\sim 8}$ アルケニルおよび $C_{2\sim 8}$ アルキニルからなる群から選択される)を含む、化学療法誘発認知障害を処置するための組成物。

20

【請求項 8】

前記少なくとも1つのチオセミカルバゾン化合物が、式II：

【化 4】



30

の化合物を含む、請求項7に記載の組成物。

【請求項 9】

静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、局所的、経皮または経口で投与されることを特徴とする、請求項7に記載の組成物。

【請求項 10】

注射可能および/または注入可能な溶液である、請求項7に記載の組成物。

【請求項 11】

マイクロエマルジョンとして製剤化される、請求項7に記載の組成物。

40

【請求項 12】

リポソームとして製剤化される、請求項7に記載の組成物。

【請求項 13】

前記代謝拮抗剤抗癌剤が、5-FUである、請求項1に記載の組成物。

【請求項 14】

前記代謝拮抗剤抗癌剤が、MTXである、請求項1に記載の組成物。

【請求項 15】

前記代謝拮抗剤抗癌剤が、5-FUである、請求項7に記載の組成物。

【請求項 16】

50

前記代謝拮抗剤抗癌剤が、MTXである、請求項7に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

化学療法は、多くの一般的な癌の患者における生存率を改善してきた。しかし、化学療法薬の最も一般的な合併症の一つは、化学療法誘発認知障害、化学療法誘発認知機能障害、化学療法後の認知障害（PCCI）、ケモフォッグ（chemo fog）またはケモブレイン（chemo brain）と名付けられた中枢神経系（CNS）に対する毒性である。ケモブレインは、癌を有して生活する人々、および、彼らをサポートしようとしている彼らの愛する人々の両者にとって非常なフラストレーションであり得る。ケモブレインは癌患者の生活の質および生活自体に深刻な影響を与え得る。この毒性は、脳症症候群と錯乱状態、発作活動、頭痛、脳血管合併症や脳卒中、失明、小脳機能障害、および脊髄症を伴った脊髄損傷を含む多くの状態で現れ得る。処置の結果として、がん生存者の一部は、化学療法の終了後に、長年にわたって続き得る認知の問題を経験するという信頼性の高い証拠がある。この認知の問題としては、注意欠陥、記憶喪失および混乱思考プロセスが挙げられる。70%の患者までが、認知困難が処置期間を十分に超えて存続することを報告している。標準化された神経心理学的評価を用いて、認知機能を測定した研究により、処置後の15～50%の生存者において、認知能力に対する化学療法の軽度から中程度の効果が見出された。長期的研究により、生存者の一部において、認知困難が化学療法の終了後に1～2年間持続し得ることが示された。横断的研究により、化学療法後4～10年間持続する認知機能障害が見出された。最近の予想的研究により、約20%の癌患者が、化学療法の前に認知機能障害を経験することが示されているが、化学療法薬は、他の処置および診断関連ファクターならびに癌の無い実験動物において有意に認知障害を引き起こす。化学療法を受けた健康なげっ歯類が、ベースライン値に比較して、中枢神経系の細胞死の上昇、酸化ストレスの上昇、ミクログリア活性の上昇、海馬の神経新生の抑制、神経栄養因子のレベルの減少、および海馬のカテコールアミンのレベルの減少を示している。化学療法誘発認知障害の病因はほとんど知られていないが、しかし、酸化ストレス、障害された血液脳関門（BBB）、神経炎症、神経新生の減少などを含むいくつかの候補メカニズムが示唆されてきている。

【背景技術】

【0002】

酸化ストレスは、代謝拮抗剤、有糸分裂阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤およびパクリタキセルなどの特定のタイプの抗癌剤によって引き起こされる認知障害において重要な役割を果たしている。これらの化学療法剤が、それらの抗癌効果について酸化的メカニズムに依存することは知られていない。代謝拮抗薬のなかで、メトトレキサート（MTX）、5-フルオロウラシル（5-FU、広く使用されている化学療法剤）およびシトシンアラビノシドは、CNSの毒性を引き起こす可能性が最も高い。5-FUは、急性および遅発性神経毒性の両方を引き起こし得る。急性神経毒性は脳症小脳症候群または発作として現れる。5-FUによる急性神経毒性は用量に関連し、そして、一般的に自己制限的である。5-FUは、容易に血液脳関門を通過し、細胞増殖を妨害する。臨床的に適切な濃度の5-FUは、中枢神経系（CNS）前駆細胞と非分裂オリゴデンドロサイトの両方に対して、インビトロおよびインビボの両方で毒性であった。5-FUの短期全身投与は、急性CNS損傷と、オリゴデンドロサイトにおける変化した転写調節と広範囲のミエリン病理に関連するCNSのミエリン化管に対する遅延損害を徐々に悪化させる症候群の両方を引き起こした。機能分析によりまた、聴覚系におけるインパルス伝導の待ち時間に対する化学療法の遅延型効果の最初の証明が提供され、癌の処置に関連するミエリン損傷の非侵襲的な分析の可能性が提供された。フルオロウラシルがレバミソールと併用して投与されたときの遅延神経毒性が報告されており、亜急性多病巣性白質脳障害のこの形態は、免疫媒介される。5-FUがCNS酸化ストレスを増加させる報告はまだ見出されていないが、

5 - F Uは、細胞内の酸化ストレスを介してラット心筋細胞においてアポトーシスを誘発し、肝癌患者の血漿中の酸化ストレスを上昇させ、および骨髄細胞におけるグルタチオンを減少させることが示されている。別の代謝拮抗剤であるM T Xは、同様に、血液脳関門を通過し得る。このM T Xは、脳脊髄液における酸化ストレスの上昇と、小児急性リンパ芽球性白血病のM T X処置患者における執行機能障害をもたらした。最近の観察によりまた、メチオニンについての遺伝的多型は、M X T誘発中枢神経系毒性の強力な危険因子であることが示されている。

【 0 0 0 3 】

酸化ストレスは、化学療法誘発認知障害や神経変性疾患のための共通の経路であり得た。酸化ストレスは、D N Aの1本鎖および2本鎖切断を引き起こし得、神経細胞におけるD N A損傷の最も多い原因である。酸化的損傷は、外来作用物質への暴露を介して生じるか、または内因性のメカニズムに起因し得る。酸化的損傷は、アルツハイマー病およびパーキンソン病のような多数の神経変性疾患に関連していた。軽度認知障害を呈する患者は、末梢血白血球と脳の両方において酸化的D N A損傷のより高いレベルを示す。多くの化学療法剤は、酸化的ストレスのD N A損傷効果を活用するが、しかしながら、酸化ストレスの影響が異常細胞に限定されていない。酸化的損傷の証拠は、化学療法で処置された乳癌患者の末梢血リンパ球で見られてきた。また、化学療法の患者は、低下したD N A修復能力を示した。化学療法処置は、上昇したレベルの非タンパク質結合鉄、上昇したレベルのフリーラジカル、および減少した抗酸化能力と関連しており、すべてのファクターが酸化ストレスを増加させることが示唆される。M T X処置は、ラジカル損傷を防止し得る防御因子を阻害することが提案される。その結果、細胞膜内の多価不飽和脂肪酸鎖は、反応性酸素種による攻撃をより受けやすい。これらの最初の攻撃は、他の脂質ペルオキシラジカルを形成する信号を送り、細胞膜損傷のカスケードをトリガーする。

【 0 0 0 4 】

現在、化学療法誘発認知障害のための立証された処置法はない。いくつかの努力は、化学療法薬で誘発される神経毒性経路を遮断することよりむしろ認知障害を修正することに焦点が当てられてきた。認知障害の修正としては、エリスロポエチン（赤血球の産生を促進する糖タンパク質）、メチルフェニデート（カテコールアミン状態を調整する）、モダフィニル（カテコールアミン、ノルエピネフリン、ドーパミンおよびヒスタミンを放出する）、ドネペジル（コリンエステラーゼ阻害剤）、およびフルオキセチン（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）が挙げられる。上記とは対照的に、抗酸化処置は、処置のための有望な戦略であろう。抗酸化物質および抗酸化サプリメントを多く含む食品の消費は、ヒトおよびげっ歯類の老化や病気に関連する認知機能低下の速度を遅くするようである。いくつかの前臨床研究により、抗酸化剤処置は、化学療法の前および化学療法の間に投与される場合には、化学療法誘発酸化ストレスおよび認知障害を阻止することが示された。例えば、ドキソルビシン処置前の - グルタミルシステインエチルエステルによる健常マウスの全身処置が、酸化的ストレスのマーカー、すなわち、タンパク質の酸化および脂質の過酸化を有意に減少させた。ただし、この研究では、動作については評価されなかった。抗酸化物質である硫酸亜鉛（Z n S O 4）による脳室内の前処置は、全身カルムスチン（B C N U）処置によって誘発される短期記憶障害を防止した。具体的には、B C N U処置は、ラットにおいて放射状迷路の学習および想起の間により多くのエラーを引き起こし、他方、B C N U前のZ n S O 4による処置は、学習および記憶のこれらの障害を防止した。また、B C N U処置によって誘発された海馬細胞死および炎症が、Z n S O 4で前処置したラットで防止された。抗癌剤に起因する認知障害の酸化防止剤による低減の別のケースは、シクロホスファミドとドキソルビシンを受けたラットが、化学療法の間に抗酸化物質N - アセチルシステインで処置した場合、短期記憶障害がなかったことである。欠損のある癌生存者の29プラセボ対照無作為化対照試験の最近のレビューにより、実行機能、選択的注意および記憶において、イチョウ（G i n k g o b i l o b a）の最も大きな利益が見出されることが、心理テストを比較することにより、確認された。

【 0 0 0 5 】

まとめると、この情報は、化学療法の前およびその間の抗酸化剤による処置が、化学療法の直後の認知欠損の発生を防止することを示唆している。アルキル化剤、抗腫瘍抗生物質、およびトポイソメラーゼII阻害剤は、それらが処置作用についてフリーラジカルの生成に依存するが、乳癌および肺癌患者における抗酸化サプリメントのヒト試験では、生存率の上昇が証明された。1965年から2003年11月のMEDLINE（登録商標）とCANCERLIT（登録商標）データベースを調査することにより、酸化防止剤および他の栄養素は、アルキル化剤（例えば、シスプラチン）、抗腫瘍抗生物質（例えば、ドキソルビシン）およびトポイソメラーゼII阻害剤（例えば、エトポシド）の化学療法または放射線療法に干渉しないこと、そして、死滅を上昇させ、生存率を上昇させ得ることが見出された。何ら立証された処置が存在しないため、化学療法誘発認知障害を適切に処置するための方法の必要性がある。本発明は、まさにそのような方法を提供する。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

発明の要旨

本発明は、化学療法誘発認知障害を処置する方法に関する。

【0007】

本発明の1つの実施形態は、必要とする患者に少なくとも1つのチオセミカルバゾン化合物を投与することによって、化学療法誘発認知障害を処置する方法に関する。

【0008】

本発明の別の実施形態は、必要とする患者に、3-アミノピリジン-2-カルボキシアリデヒドチオセミカルバゾンまたはそのプロドラッグを含む組成物を投与することによって、化学療法誘発認知障害を処置する方法に関する。

20

【0009】

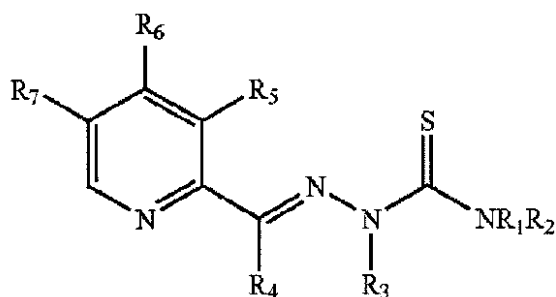
本発明の別の実施形態は、必要とする患者に、3-アミノピリジン-2-カルボキシアリデヒドチオセミカルバゾンを含む組成物を投与することによって、化学療法誘発認知障害を処置する方法であって、投与のステップが静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、局所的、経皮または経口である、方法に関する。

【0010】

本発明は、さらに、式I：

30

【化1】



40

（式中、R、R₁、R₂、R₃およびR₄は、独立して、水素、C1～8アルキル、C2～8アルケニル、C2～8アルキニル、C3～8シクロアルキル、C1～8ハロアルキル、C6～10アリール、アミノ-C1～8アルキル、ヒドロキシ-C1～8アルキル、C1～8アルコキシ（alkoxy）-C1～8アルキルおよびC1～8アルカノイルからなる群から選択され、またはNR₁R₂は、N、OおよびSからなる群から選択される0、1または2個の追加の環ヘテロ原子を含んでもよい3～7員環を一緒になって形成し、R₆は、水素、ヒドロキシ、アミノまたはC1～8アルキルであり、R₅およびR₇は、独立して、水素、ハライド、ヒドロキシ、チオール、アミノ、ヒドロキシアミノ、モノ

50

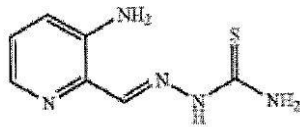
- C 1 ~ 8 アルキルアミノ、ジ (C 1 ~ 8 アルキル) アミノ、C 1 ~ 8 アルコキシ、C 1 ~ 8 アルキル、C 1 ~ 8 アルケニルおよび C 2 ~ 8 アルキニルからなる群から選択される。)

の化合物またはその類似体の化合物を含む組成物を投与することによって、化学療法誘発末認知障害を処置する方法を含む。

【 0 0 1 1 】

本発明は、さらに、式 I I :

【 化 2 】



10

の化合物またはその類似体の化合物を含む組成物を投与することによって、化学療法誘発認知障害を処置する方法を含む。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 2 】

発明の詳細な説明

20

簡単な目的および例示の目的のために、本発明の原理は、その種々の例示的な実施形態を参照することによって記載される。本発明の好ましい実施形態が特に本明細書に開示されているが、同じ原理が他のシステムに等しく適用可能であり、他のシステムで実施し得、そして、そのような変形は、本発明の範囲から離れるものではない改変の範囲内であることを、当業者は容易に認識するであろう。本発明の開示された実施形態を詳細に説明する前に、本発明は他の実施形態が可能であるので、本発明は、示される任意の特定のアレンジメントの詳細にその適用が限定されるものではないことを理解すべきである。本明細書で使用される専門用語は、説明の目的のためであり、制限の目的のためではない。さらに、特定の方法及び、多くの場合、特定の順序で本明細書に提示される特定のステップを参照して説明されるが、当業者によって理解されるように、これらのステップは任意の順序で実行されてもよく、そして、それらの方法は、本明細書に開示されたステップの特定の構成に限定されるものではない。

30

【 0 0 1 3 】

本発明は、患者にチオセミカルバゾン化合物を含む組成物を投与する工程を含む、化学療法誘発認知障害の処置のための方法に関する。本発明の方法に有用なチオセミカルバゾン化合物の合成のための手段は当技術分野において周知である。このような合成スキームは、米国特許第 5, 281, 715 号、第 5, 767, 134 号、第 4, 447, 427 号、第 5, 869, 676 号および第 5, 721, 259 号に記載されており、これらのその全体が参照により本明細書に組み込まれる。PAN-811 の類似体の化学構造が、米国特許第 7, 456, 179 号および米国特許出願公開第 2009/0275587 号、第 2006/0194810 号および第 2006/0160826 号に記載されており、それらの各々が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【 0 0 1 4 】

本発明によって要件とされる医薬組成物は、典型的には、本発明の方法において有用な化合物および薬学的に許容され得る担体を含む。本明細書で使用される場合に「薬学的に許容され得る担体」としては、生理学的に適合性である任意のおよび全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などが挙げられる。担体のタイプは、意図する投与経路に基づいて選択され得る。種々の実施形態では、担体は、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、局所、経皮または経口投与に適しているものである。薬学的に許容され得る担体としては、滅菌水溶液もしくは分散液、および滅菌注射用溶

50

液もしくは分散液の即時調製用の滅菌粉末が挙げられる。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は当技術分野において周知である。任意の従来の媒体または薬剤が活性化合物と不適合でない限り、本発明の医薬組成物におけるそれらの使用が意図される。また補助的な活性化合物も組成物に組み込むことができる。

【0015】

治療用組成物は、典型的には、製造および貯蔵の条件下で無菌かつ安定でなければならない。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、リポソーム、または高い薬物濃度に適した他の指示された構造物として製剤化され得る。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールなど）およびそれらの適切な混合物を含有する溶媒または分散媒であってもよい。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合には必要な粒子サイズの維持によって、および界面活性剤の使用によって、維持され得る。多くの場合において、組成物中に、等張剤、例えば、糖、ポリアルコール（例えば、マンニトール、ソルビトールなど）、または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の持続的吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸塩およびゼラチンを組成物中に含むことによってもたらされ得る。さらに、化合物は、時間放出製剤、例えば、徐放性ポリマーを含む組成物で投与され得る。活性化合物は、インプラントおよびマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤などの、急速な放出に対して化合物を保護するであろう担体を用いて調製され得る。生分解性生体適合性ポリマー、例えばエチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸およびポリ乳酸とポリグリコール酸とのコポリマー（PLG）などを用いることができる。そのような製剤の調製のための多くの方法は、一般に当業者に知られている。

【0016】

無菌の注射用溶液は、上記に列挙した成分の一つまたは組合せとともに必要量の活性化合物を、必要に応じて、適切な溶媒中に組み込み、次いで濾過滅菌によって調製され得る。一般に、分散液は、基本的な分散媒および上記に列挙したもののからの他の必要な成分を含む滅菌ビヒクル中に活性化合物を組み込むことによって調製される。滅菌注射溶液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は真空乾燥および凍結乾燥であり、凍結乾燥により、その予め滅菌濾過した溶液から活性成分と任意のさらなる所望の成分の粉末が得られる。

【0017】

投与経路に応じて、化合物は、薬剤を不活性化し得る酵素、酸および他の自然条件の作用から保護するために、材料中でコーティングされてもよい。例えば、化合物は、酵素阻害剤とともに同時投与される適当な担体または希釈剤で、またはリポソームなどの適当な担体で、対象に投与され得る。薬学的に許容され得る希釈剤としては、生理食塩水および水性緩衝溶液が挙げられる。酵素阻害剤としては、膵臓トリプシン阻害剤、ジイソプロピルフルオロホスフェート（DEP）およびトラシロールが挙げられる。リポソームとしては、従来のリポソームのみならず、水中油中水型エマルジョンが挙げられる。分散液はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびそれらの混合物、ならびに油中で調製され得る。通常の保存および使用条件下で、これらの調製物は、微生物の増殖を防止するために保存剤を含有してもよい。

【0018】

組成物中の活性薬剤（すなわち、1つまたはそれを超えるチオセミカルバゾン）は、好ましくは、治療有効量で組成物中に製剤化される。「治療有効量」は、必要な投与形態および期間で、所望の治療結果を達成し、それによって特定の疾患状態の治療のコースに影響を与えるのに有効な量を指す。活性薬剤の治療有効量は、個体の疾患の状態、年齢、性別および体重、ならびに個体において所望の応答を誘発する薬剤の能力などのファクターに応じて変動してもよい。投与計画は、最適な治療応答を提供するように調整されてもよい。治療有効量はまた、薬剤の任意の毒性または有害な効果を治療的に有益な効果が上回る量である。別の実施形態では、活性薬剤は、予防有効量で組成物中に製剤化される。「

「予防有効量」は、必要な投与形態および時間で、所望の予防結果を達成するのに有効な量を指す。典型的には、予防用量は疾患前または疾患の初期段階で対象において使用されるため、予防有効量は治療有効量よりも少ないであろう。

【0019】

組成物中の活性化合物の量は、個体の疾患状態、年齢、性別および体重などのファクターに応じて変動してもよい。投与計画は、最適な治療応答を提供するように調整されてもよい。例えば、単回ボラスを投与してもよく、いくつかの分割用量を経時的に投与してもよく、または治療状況の緊急性によって示されるように、用量を比例的に減少または増加させてもよい。投与の容易性および投与形態の均一性のために、単位投与形態で非経口用組成物を製剤化することが特に有利である。本明細書において使用される単位投与形態は、処置すべき哺乳動物対象のための均一投与形態として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体とともに、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性化合物を含有する。本発明の単位投与形態の仕様は、(a) 活性化合物のユニークな特徴および達成されるべき特定の治療効果、および(b) 個体における感受性の処置のためにそのような活性化合物を配合する分野に固有の制限によって、決定され、そして、直接的に依存している。

【0020】

本発明の化合物は、該化合物がその中で唯一の活性薬剤である医薬組成物に製剤化され得る。あるいは、医薬組成物は、追加の活性薬剤を含有し得る。例えば、本発明の2つまたはそれを超える化合物を組み合わせ使用してもよい。

【0021】

195,24 Daの分子量を有する3-アミノピリジン-2-カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン(以下、「PAN-811」)は、いくつかの神経変性モデルにおいて強力な神経保護活性を証明してきた。PAN-811は、DNA合成に必要な鍵となる酵素であるリボヌクレオチド還元酵素を阻害するその能力によりもともと癌治療のために開発された。本発明者らの以前の研究により、PAN-811は、0.45 μ の濃度で虚血性神経変性を十分にブロックし、1.2 μ の濃度で低酸素誘発神経細胞死を完全に停止させることが証明された(Jiangら、2006)。PAN-811は、動脈閉塞後1時間でラットあたり50 μ gの用量で、脳室内に投与された(i.c.v.)。連続した脳切片の染色およびコンピュータ支援定量分析により、PAN-811は、PAN-811処置ラットで梗塞体積を59%減少させることが証明された。本発明者らはまた、PAN-811の単回静脈内(i.v.)ボラス注射の効果を調べた。75%以上の脳血流の減少を伴う2時間の中大脳動脈閉塞(MCAo)により、梗塞形成、脳浮腫および有意な数の早死がもたらされた。PAN-811処置により、2mg/kgの用量で最大50%の保護で、用量依存的に梗塞体積が減少した。PAN-811処置(2mg/kg)はまた、脳浮腫の体積の70%の減少をもたらした。したがって、PAN-811処置群の死亡率は、まとめて44%減少した(Jiangら、2008)。機能的に、PAN-811は、グルタミン酸誘発興奮性細胞毒性、 Ca^{2+} 流入に関連したベラトリディン誘発ナトリウムチャネルの開口、およびスタウロスポリン誘発アポトーシスを防ぐのみならず、多くの状態で酸化ストレス誘発神経細胞死をブロックする。PAN-811は、1 μ と低い濃度で、過酸化水素誘発LDH放出をインピトロで78%抑制し(未処置/ H_2O_2 傷害(insulted)群と比較して、 $P < 0.01$)、10 μ の濃度で、約0.55 μ のEC50で、最大の保護(未処置および H_2O_2 傷害群と比較して、90%)を達成した(Panら、2009)。PAN-811はまた、細胞内の反応性酸素種の抑制を介して、ヒトのアルツハイマー病に由来し年齢にマッチした嗅神経上皮細胞の酸化的ストレス誘発細胞死を阻害した。重要なことは、PAN-811は、無細胞系においてフリーラジカルスカベンジャーとして明らかにされ、そこで安定なフリーラジカルのジフェニルピクリルヒドラジルの500 μ を70%減少させた。まとめると、PAN-811は、強力な抗酸化剤および神経保護剤として明らかにされた。

【0022】

ケモブレインにおける酸化ストレスの重要な役割、およびまた P A N - 8 1 1 の強力な抗酸化および神経保護効果に基づき、本発明者らは、P A N - 8 1 1 が化学療法誘発認知障害またはケモブレインの治療薬剤であることを発見した。P A N - 8 1 1 は、代謝拮抗剤（シタラビン、グルダラビン、フルオロウラシル、メルカプトプリン、メトトレキサート、チオグアニン、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素）、有糸分裂阻害剤（ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン）、トポイソメラーゼ阻害剤（トポテカン、イリノテカン）、パクリタキセル、ドセタキセルおよびアスパラギナーゼのみならず、アルキル化剤（ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、シスプラチン、カルボプラチン、イホサミド、メクロレタミン、メルファラン、チオテパ、ダカルバジン、プロカルバジン）、抗腫瘍抗生物質（ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキソルピシン、イダルビシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、プリカマイシン）、トポイソメラーゼ II 阻害剤（エトポシド、テニポシド）および放射線療法によっても引き起こされる化学療法誘発認知障害を阻害するはずである。

【 0 0 2 3 】

特定の例示的な実施形態を参照して本発明を記載したが、当業者は、本発明の範囲から逸脱することなく、記載した本発明の実施形態に種々の改変を行うことができる。本明細書で使用される用語および記載は、例示のみによって記述されたものであって、制限を意味するものではない。特に、本発明を例により記載したが、種々の組成物および方法が本明細書に記載された本発明の概念を実施することになるであろう。本発明を種々の用語および特定の実施形態で記載し開示したが、本発明の範囲がそれらによって限定されることを意図するものではなく、またそれがそれらによって限定されるとみなされるべきではなく、それによって限定されるものではなく、本明細書の開示によって示唆され得るそのような他の改変または実施形態も、特にここに添付される特許請求の範囲の幅と範囲内にあるとして、特に保有される。次の特許請求の範囲およびその同等物に定義されているように、これらおよび他の変形も本発明の範囲内で可能であることを当業者は認識するであろう。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目 1)

少なくとも 1 つのチオセミカルバゾン化合物またはその類似体を含む組成物を患者に投与するステップを含む、化学療法誘発認知障害を処置する方法。

(項目 2)

前記少なくとも 1 つのチオセミカルバゾン化合物が 3 - アミノピリジン - 2 - カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン (P A N - 8 1 1) を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記投与するステップが静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、局所的、経皮または経口である、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記組成物が注射可能および / または注入可能な溶液である、項目 2 に記載の方法。

(項目 5)

前記組成物はマイクロエマルジョンとして製剤化される、項目 2 に記載の方法。

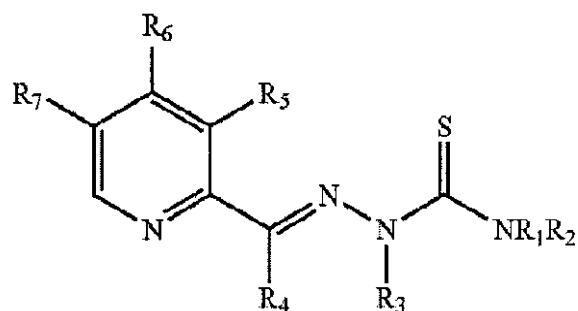
(項目 6)

前記組成物はリポソームとして製剤化される、項目 2 に記載の方法。

(項目 7)

少なくとも 1 つのチオセミカルバゾン化合物 (式 I) :

【化 3】



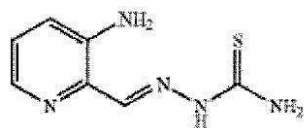
10

またはその類似体を含む組成物を患者に投与することを含む、化学療法誘発認知障害を処置する方法。

(項目 8)

前記少なくとも 1 つのチオセミカルバゾン化合物が、式 I I :

【化 4】



20

の化合物またはその類似体を含む、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

前記投与するステップが静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、局所的、経皮または経口である、項目 7 に記載の方法。

(項目 10)

前記組成物が注射可能および / または注入可能な溶液である、項目 7 に記載の方法。

30

(項目 11)

前記組成物はマイクロエマルジョンとして製剤化される、項目 7 に記載の方法。

(項目 12)

前記組成物はリポソームとして製剤化される、項目 7 に記載の方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ガンバリ, ホッセイン エー.

アメリカ合衆国 メリーランド 2 0 8 5 4, ポトマック, トービン サークル 9 4 6 0

(72)発明者 ジアン, ジ - ガン

アメリカ合衆国 メリーランド 2 0 8 7 8, ゲイザースバーグ, ウィナース ドライブ 1
5 7 1 0

審査官 横山 敏志

(56)参考文献 特開平06 - 1 2 8 2 3 0 (J P , A)

特表2007 - 5 2 7 8 5 4 (J P , A)

特表2012 - 5 1 1 5 1 3 (J P , A)

米国特許第05180831 (U S , A)

国際公開第2012 / 1 4 9 2 6 7 (W O , A 1)

CNS Drug Reviews, 2 0 0 6 年, Vol.12, No.1, pp.77-90

Metab. Brain Dis., 2 0 0 8 年, Vol.23, pp.325-333

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)