

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-506990
(P2015-506990A)

(43) 公表日 平成27年3月5日(2015.3.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K 47/48	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 87 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-556894 (P2014-556894)
 (86) (22) 出願日 平成24年2月17日 (2012.2.17)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年9月30日 (2014.9.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2012/000190
 (87) 国際公開番号 W02013/120229
 (87) 国際公開日 平成25年8月22日 (2013.8.22)

(71) 出願人 513211836
 ゾウシャン ハイジョンジョウ シンシェ
 ン ファーマシューティカルズ カンパニ
 ー リミテッド
 ZHOUSHAN HAIZHONGZH
 OU XINSHENG PHARMAC
 EUTICALS CO., LTD.
 中華人民共和国 316021 チョーチ
 アン ゾウシャン シンチェン ディスト
 リクト イ ダオ ロード 112
 112 Yi Dao Road, Xi
 ncheng District, Zh
 oushan, Zhejiang 31
 6021 People's Repub
 lic of China
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4, 9-ジヒドロキシ-ナフト [2, 3-b] フラン脂肪酸エステル誘導体の水性ナノ粒子懸濁液を調製する方法

(57) 【要約】

4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フラン脂肪酸エステル誘導体の水性ナノ粒子懸濁液を調製する方法を開示する。また、該組成物および本明細書に記載の方法に従って調製される水性ナノ粒子懸濁液の使用も開示する。一態様において、本発明は、式 I の化合物の水性ナノ粒子懸濁液を調製する方法を提供する。該方法は：(1) 式 I の化合物および任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類または複数種) を水混和性有機溶媒に溶解させ、有機溶液を形成すること；(2) 任意選択で、薬学的に許容され得る薬剤 (1 種類もしくは複数種) および/または任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類もしくは複数種) を水に溶解させ、水溶液を形成すること；ならびに (3) 該有機溶液と該水溶液を混合し、ナノ粒子懸濁液を形成することを含む。

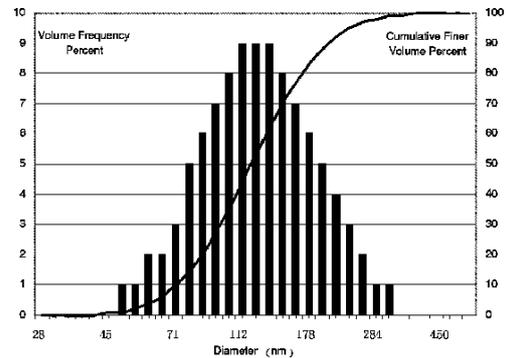


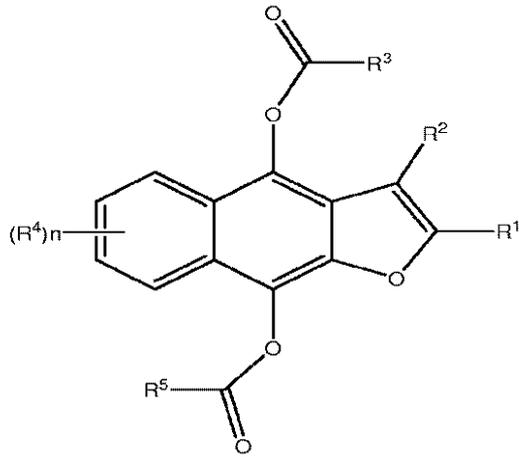
Figure 1.

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 9】



I

10

(式中 :

20

n は 0 ~ 4 であり ;

R¹ は、独立して、ハロゲン ; -NO₂ ; -CN ; -OR ; -SR ; -N⁺(R)₃ ;
 -N(R)₂ ; -C(O)R ; -CO₂R ; -C(O)C(O)R ; -C(O)CH₂C
 (O)R ; -S(O)R ; -S(O)₂R ; -C(O)N(R)₂ ; -SO₂N(R)₂
 ; -OC(O)R ; -N(R)C(O)R ; -N(R)N(R)₂ ; -N(R)C(=N
 R)N(R)₂ ; -C(=NR)N(R)₂ ; -C=NO₂ ; -N(R)C(O)N(R)
)₂ ; -N(R)SO₂N(R)₂ ; -N(R)SO₂R ; -OC(O)N(R)₂ ; ま
 たは C₁ ~ C₁₂ 脂肪族、3 ~ 14 員のカルボシクリル ; 3 ~ 14 員のヘテロシクリル ; 6
 ~ 14 員のアリール ; もしくは 5 ~ 14 員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換
 されている基であるか ; あるいは

30

R¹ と R² が、これらの介在原子と一体となって、3 ~ 14 員の炭素環、または 3 ~ 1
 4 員の複素環、または 6 ~ 14 員のアリール、または 5 ~ 14 員のヘテロアリールから選
 択される任意選択で置換されている環を形成しており ;

R² は、独立して、水素 ; ハロゲン ; -NO₂ ; -OR ; -SR ; -N⁺(R)₃ ; -
 N(R)₂ ; -C(O)R ; -CO₂R ; -C(O)C(O)R ; -C(O)CH₂C
 (O)R ; -S(O)R ; -S(O)₂R ; -C(O)N(R)₂ ; -SO₂N(R)₂ ;
 -OC(O)R ; -N(R)C(O)R ; -N(R)N(R)₂ ; -N(R)C(=NR
)N(R)₂ ; -C(=NR)N(R)₂ ; -C=NO₂ ; -N(R)C(O)N(R)
)₂ ; -N(R)SO₂N(R)₂ ; -N(R)SO₂R ; -OC(O)N(R)₂ ; また
 は C₁ ~ C₁₂ 脂肪族 ; 3 ~ 14 員のカルボシクリル ; 3 ~ 14 員のヘテロシクリル ; 6 ~
 14 員のアリール ; もしくは 5 ~ 14 員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換
 されている基であるか ; あるいは

40

R¹ と R² が、これらの介在原子と一体となって、3 ~ 14 員の炭素環、または 3 ~ 1
 4 員の複素環、または 6 ~ 14 員のアリール、または 5 ~ 14 員のヘテロアリールから選
 択される任意選択で置換されている環を形成しており ;

R³ および R⁵ は各々、独立して、C₁ ~ C₂₁ 脂肪族から選択される任意選択で置換さ
 れている基であり ;

各 R⁴ は、独立して、ハロゲン ; -NO₂ ; -CN ; -OR ; -SR ; -N⁺(R)₃
 ; -N(R)₂ ; -C(O)R ; -CO₂R ; -C(O)C(O)R ; -C(O)CH₂
 C(O)R ; -S(O)R ; -S(O)₂R ; -C(O)N(R)₂ ; -SO₂N(R)

50

$_2$; -OC(O)R ; -N(R)C(O)R ; -N(R)N(R) $_2$; -N(R)C(=NR)N(R) $_2$; -C(=NR)N(R) $_2$; -C=NO R ; -N(R)C(O)N(R) $_2$; -N(R)SO $_2$ N(R) $_2$; -N(R)SO $_2$ R ; -OC(O)N(R) $_2$;
 またはC $_1$ - $_1$ $_2$ 脂肪族 ; 3 ~ 14 員のカルボシクリル ; 3 ~ 14 員のヘテロシクリル ; 6 ~ 14 員のアリール ; もしくは 5 ~ 14 員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基であるか、あるいは :

隣接している炭素原子上の2つのR 4 基が、これらの介在原子と一体となって、3 ~ 14 員の炭素環 ; 3 ~ 14 員の複素環 ; 6 ~ 14 員のアリール環 ; または 5 ~ 14 員のヘテロアリール環から選択される任意選択で置換されている環を形成しており ;

各Rは、独立して、水素であるか、またはC $_1$ - $_1$ $_2$ 脂肪族 ; 3 ~ 14 員のカルボシクリル ; 3 ~ 14 員のヘテロシクリル ; 6 ~ 14 員のアリール ; もしくは 5 ~ 14 員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基である)

に示す式Iの化合物またはその薬学的に許容され得る塩の水性ナノ粒子懸濁液を調製する方法であって ;

(1) 式Iの化合物および任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤 (1種類または複数種) を水混和性有機溶媒に溶解させ、有機溶液を形成すること ; (2) 任意選択で、薬学的に許容され得る薬剤 (1種類もしくは複数種) および / または任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤 (1種類もしくは複数種) を水に溶解させ、水溶液を形成すること ; ならびに (3) 該有機溶液と該水溶液を混合し、粒子が約 10 nm ~ 約 5000 nm の範囲の中央粒径 (D $_{50}$) を有するナノ粒子懸濁液を形成することを含む方法。

【請求項2】

前記式Iの化合物が4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フラン脂肪族酸エステルの誘導体である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記式Iの化合物が、2 - アセチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フランオクタン酸エステル、2 - アセチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フランドデカン酸エステルおよび2 - アセチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フランヘキサン酸エステルからなる群より選択される、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

前記水混和性有機溶媒中の前記任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤が、グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、レシチン、リン脂質 (例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジリンイノシトール、スフィンゴミエリンなど)、コレステロール、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミンA、PEG - ビタミンE、PEG - グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、エチレングリコールモノ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、3 - ジアルキル (C $_1$ ~ 8) アミノ - プロピレングリコールジ脂肪酸エステル、ポリ (エチレングリコール) モノ脂肪酸エステル、ステアリン酸、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポロキサマー、ステアリン酸スクロースとジステアリン酸スクロースの混合物、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸およびその混合物を含む、請求項1 ~ 3 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

前記水混和性有機溶媒中の前記任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤が、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミンA、PEG - ビタミンE、PEG - グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、ポリ (エチレングリコール) モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル

10

20

30

40

50

、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマーおよびその混合物を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記水混和性有機溶媒が、エタノール、N - メチル - 2 - ピロリジノン、2 - ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびその混合物を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記水混和性有機溶媒が、ジメチルアセトアミド、PEG 300、PEG 400、PEG 4000、PEG 20000 およびその混合物を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 8】

前記水混和性有機溶媒溶液が、0.1 ~ 200 mg / ml の式 I の化合物および 0 ~ 500 mg / ml の薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類または複数種) を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記水混和性有機溶媒溶液が、3 ~ 50 mg / ml の式 I の化合物および 0 ~ 100 mg / ml の薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類または複数種) を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記水溶液中の前記任意選択の薬学的に許容され得る薬剤が、マンニトール、ラクトース、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、デキストレート、デキストリン、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、ゼラチン、アルギン酸およびその塩、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにその混合物から選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 11】

前記水溶液中の前記任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤が、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミン A、PEG - ビタミン E、PEG - グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、ポリ (エチレングリコール) モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルブミン

30

【請求項 12】

前記水溶液が、0 ~ 100 mg / ml のアルブミン含有生理食塩水、0 ~ 100 mg / ml のポロキサマー含有生理食塩水、0 ~ 100 mg / ml のアルブミン含有デキストロース液、および 0 ~ 100 mg / ml のポロキサマー含有デキストロース液から選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

約 1 ~ 1000 倍体積の前記水溶液を式 I の化合物の有機溶液に、攪拌またはボルテックスしながら添加し、粒子が約 10 nm ~ 約 5000 nm の範囲の中央粒径 (D50) を有するナノ粒子懸濁液を形成する、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 14】

式 I の化合物の前記有機溶液を約 1 ~ 1000 倍体積の前記水溶液に、攪拌またはボルテックスしながら添加し、粒子が約 10 nm ~ 約 5000 nm の範囲の中央粒径 (D50) を有するナノ粒子懸濁液を形成する、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

調製されるナノ粒子懸濁液が約 5000 nm 未満の中央粒径 (D50) を有する、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

調製されるナノ粒子懸濁液が約 2000 nm 未満の中央粒径 (D50) を有する、請求項

50

1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

調製されるナノ粒子懸濁液が約 500 nm 未満の中央粒径 (D50) を有する、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

調製されるナノ粒子懸濁液が約 200 nm 未満の中央粒径 (D50) を有する、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法に従って調製される式 I の化合物の水性ナノ粒子懸濁液、および任意選択で、薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

10

【請求項 20】

式 I の化合物の前記水性ナノ粒子懸濁液が：

約 0.1 ~ 20 mg/ml の式 I の化合物；

約 0 ~ 200 mg/ml の 1 種類以上の薬学的に許容され得る薬剤；

約 0 ~ 200 mg/ml の 1 種類以上の薬学的に許容され得る界面活性剤；および

約 0.1 ~ 50 体積%の水混和性の有機溶媒または溶媒混合物

を含む、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記任意選択の薬学的に許容され得る担体が、デンプンおよびその誘導体、マンニトール、ラクトース、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、デキストレート、デキストリン、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、微晶質セルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、他の適当なセルロース誘導体、ゼラチン、アルギン酸およびその塩、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスボドン、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポビドン、ベンジルフェニルホルメート、クロロブタノール、フタル酸ジエチル、ステアリン酸カルシウム、グリセリルパルミトステアレート、酸化マグネシウム、ポロキサマー、ポリビニルアルコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸亜鉛、アカシア、アクリル酸とメタクリル酸のコポリマー、グアーガムなどのガム、医薬用光沢剤、グリセリルパルミトステアレート、水添植物油、カオリン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ポリメタクリレート、塩化ナトリウム、ならびに当業者に周知の他の慣用的な充填物質から選択される、請求項 19 に記載の医薬組成物。

20

30

【請求項 22】

前記式 I の化合物が 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2, 3 - b] フラン脂肪族酸エステルの誘導体である、請求項 19 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記式 I の化合物が、2 - アセチル - 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2, 3 - b] フランオクタン酸エステル、2 - アセチル - 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2, 3 - b] フランドデカン酸エステルおよび 2 - アセチル - 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2, 3 - b] フランヘキサン酸エステルからなる群より選択される、請求項 19 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 24】

前記薬学的に許容され得る薬剤が、マンニトール、ラクトース、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、デキストレート、デキストリン、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、ゼラチン、アルギン酸およびその塩、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにその混合物から選択される、請求項 19 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記薬学的に許容され得る薬剤が、デキストロース、グルコース、塩化ナトリウムおよびその混合物から選択される、請求項 19 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

50

【請求項 26】

前記薬学的に許容され得る界面活性剤が、グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、レシチン、リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジリンイノシトール、スフィンゴミエリンなど）、コレステロール、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、エチレングリコールモノ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、3-ジアルキル（C1~8）アミノ-プロピレングリコールジ脂肪酸エステル、ポリ（エチレングリコール）モノ脂肪酸エステル、ステアリン酸、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アルブミン、ポロキサマー、ステアリン酸スクロースとジステアリン酸スクロースの混合物、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸およびその混合物から選択される、請求項19~25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 27】

前記薬学的に許容され得る界面活性剤が、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、ポリ（エチレングリコール）モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルブミン、ポロキサマーおよびその混合物から選択される、請求項19~26のいずれか1項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 28】

前記水混和性有機溶媒が、エタノール、N-メチル-2-ピロリジノン、2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびその混合物を含む、請求項19~27のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記水混和性有機溶媒が、ジメチルアセトアミド、PEG300、PEG400、PEG4000、PEG20000およびその混合物を含む、請求項19~28のいずれか1項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 30】

前記ナノ粒子懸濁液が約5000nm未満の中央粒径(D50)を有する、請求項19~29のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記ナノ粒子懸濁液が約2000nm未満の中央粒径(D50)を有する、請求項19~30のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

前記ナノ粒子懸濁液が約500nm未満の中央粒径(D50)を有する、請求項19~31のいずれか1項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 33】

前記ナノ粒子懸濁液が約200nm未満の中央粒径(D50)を有する、請求項19~32のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

請求項19~33のいずれか1項に記載の医薬組成物の調製に使用され得るキットであって：

(a) 水混和性有機溶媒中に約0.1~200mg/mlの式Iの化合物および0~500mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類もしくは複数種）を有する有機溶液またはかかる有機溶液の調製のための成分；

(b) 約0~200mg/mlの薬学的に許容され得る薬剤（1種類もしくは複数種）

50

および約 0 ~ 200 mg / ml の薬学的に許容され得る界面活性剤（１種類もしくは複数種）を有する水溶液またはかかる水溶液の調製のための成分；ならびに

（c）該有機溶液と該水溶液を混合することにより水性ナノ粒子懸濁液を調製するため、および該有機溶液ではなく該成分がキットに備えられている場合に該有機溶液を調製するため、およびまた、該水溶液ではなく該成分がキットに備えられている場合に該水溶液を調製するための使用説明書を備えるキット。

【請求項 35】

前記式 I の化合物が 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2, 3 - b] フラン脂肪酸エステル誘導体である、請求項 34 に記載のキット。

10

【請求項 36】

前記式 I の化合物が、2 - アセチル - 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2, 3 - b] フランオクタン酸エステル、2 - アセチル - 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2, 3 - b] フラノドデカン酸エステルおよび 2 - アセチル - 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2, 3 - b] フランヘキサノ酸エステルからなる群より選択される、請求項 34 または 35 に記載のキット。

【請求項 37】

前記水混和性有機溶媒中の薬学的に許容され得る界面活性剤が、グリセロールモノ - （またはジ - ）脂肪酸エステル、レシチン、リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジイノシトール、スフィンゴミエリンなど）、コレステロール、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミン A、PEG - ビタミン E、PEG - グリセロールモノ - （またはジ - ）脂肪酸エステル、エチレングリコールモノ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、3 - ジアルキル（C1 ~ 8）アミノ - プロピレングリコールジ脂肪酸エステル、ポリ（エチレングリコール）モノ脂肪酸エステル、ステアリン酸、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポロキサマー、ステアリン酸スクロースとジステアリン酸スクロースの混合物、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸およびその混合物を含む、請求項 34 ~ 36 のいずれか 1 項に記載のキット。

20

30

【請求項 38】

前記水混和性有機溶媒中の薬学的に許容され得る界面活性剤が、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミン A、PEG - ビタミン E、PEG - グリセロールモノ - （またはジ - ）脂肪酸エステル、ポリ（エチレングリコール）モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマーおよびその混合物を含む、請求項 34 ~ 37 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 39】

前記水混和性有機溶媒が、エタノール、N - メチル - 2 - ピロリジノン、2 - ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびその混合物を含む、請求項 34 ~ 38 のいずれか 1 項に記載のキット。

40

【請求項 40】

前記水混和性有機溶媒が、ジメチルアセトアミド、PEG 300、PEG 400、PEG 4000、PEG 20000 およびその混合物を含む、請求項 34 ~ 39 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 41】

前記水溶液中の前記任意選択の薬学的に許容され得る薬剤が、マンニトール、ラクトース、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、デキストレート、デキストリン、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、ゼラチン、アル

50

ギン酸およびその塩、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにその混合物から選択される、請求項 34 ~ 40 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 42】

前記水溶液中の前記任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤が、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、ポリ（エチレングリコール）モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルブミン、ポロキサマーおよびその混合物から選択される、請求項 34 ~ 41 のいずれか 1 項に記載のキット。

10

【請求項 43】

前記水溶液が、0 ~ 100 mg/ml のアルブミン含有生理食塩水、0 ~ 100 mg/ml のポロキサマー含有生理食塩水、0 ~ 100 mg/ml のアルブミン含有デキストロス液、および 0 ~ 100 mg/ml のポロキサマー含有デキストロス液から選択される、請求項 34 ~ 42 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 44】

前記使用説明書が、約 1 ~ 1000 倍体積の前記水溶液を式 I の化合物の前記有機溶液に攪拌しながら添加するか、または式 I の化合物の該有機溶液を約 1 ~ 1000 倍体積の該水溶液に攪拌またはボルテックスしながら添加するなどの手順を記載する、請求項 34 ~ 43 のいずれか 1 項に記載のキット。

20

【請求項 45】

疾患、障害または病状に苦しんでいるか、あるいは疾患、障害または病状に易罹患性である被験体を処置する方法であって、該被験体に治療有効量の請求項 19 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物または請求項 34 ~ 44 のいずれか 1 項に記載のキットにより調製される組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 46】

前記疾患、障害または病状が増殖性の疾患、障害または病状である、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記疾患、障害または病状が、肥満、肥満関連の障害もしくは病状、糖尿病、代謝疾患または変性疾患から選択される、請求項 45 に記載の方法。

30

【請求項 48】

前記疾患、障害または病状がミトコンドリア機能不全と関連しているものである、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 49】

前記増殖性疾患ががんである、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 50】

前記被験体に治療有効量の第 2 の化学療法剤を投与することをさらに含む、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 51】

前記被験体が臨床的寛解状態であるか、または該被験体が手術によって処置された場合は限局的非切除疾患部を有する、請求項 49 または 50 に記載の方法。

40

【請求項 52】

前記がんが充実性腫瘍である、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 53】

放射線療法での前記がんの処置をさらに含む、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記がんが、結腸がん、肺がん、骨のがん、膵がん、胃のがん、食道がん、皮膚がん、脳がん、肝臓がん、卵巣がん、頸部がん、子宮がん、精巣がん、前立腺がん、膀胱がん、腎臓がん、神経内分泌がん、乳がん、胃がん、目のがん、鼻咽頭がん、胆嚢がん、喉頭がん

50

、口腔がん、陰茎がん、腺腫瘍、直腸がん、小腸のがん、頭頸部がん、多発性骨髄腫、結腸直腸癌、カポジ肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、平滑筋肉腫、神経膠腫、髄膜腫、髄芽腫、黒色腫、尿道がん、および膣がんからなる群より選択される、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 55】

前記がんが転移性である、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 56】

前記被験体が哺乳動物である、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 57】

前記治療有効量が約 $1 \text{ mg} / \text{m}^2$ ~ 約 $5,000 \text{ mg} / \text{m}^2$ (I.V.) または約 $1 \text{ mg} / \text{m}^2$ ~ 約 $50,000 \text{ mg} / \text{m}^2$ (P.O.) の投薬量である、請求項 54 に記載の方法。

10

【請求項 58】

前記治療有効量が約 $2 \text{ mg} / \text{m}^2$ ~ 約 $3,000 \text{ mg} / \text{m}^2$ (I.V.) または約 $10 \text{ mg} / \text{m}^2$ ~ 約 $30,000 \text{ mg} / \text{m}^2$ (P.O.) の投薬量である、請求項 57 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

技術分野

本出願は、4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フラン脂肪族酸エステルの誘導体の水性ナノ粒子懸濁液を調製する方法に関する。また、本出願は、本明細書に記載の方法に従って調製される水性ナノ粒子懸濁液の組成物に関する。さらに、本出願は、本明細書に記載の方法に従って調製される水性ナノ粒子懸濁液の使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

背景

製薬業界には、水に難溶性の医薬活性化合物が経口、注射用および他の送達経路に適した製剤に製剤化される緊要的必要性が存在している。水に難溶性の医薬活性化合物を含むナノ粒子製剤では、経口バイオアベイラビリティの改善、注射用製剤の毒性の都合のよいプロフィール（例えば、有機溶媒の使用の低減のため）、有窓血管構造が緩くなり小分子薬物粒子が直接移動して通過できることと関連する一部の特定のがん性腫瘍の受動的ターゲティング、ならびに筋肉内注射用薬物の徐放形態などの利点もたらされる。

30

【0003】

本発明者らの先の PCT 出願 (CN 2011/000357) に開示しているように、4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランの治療活性は、主に、その反応性酸素種 (ROS) を誘起する能力によるものである。そのプロドラッグである 4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランエステルの誘導体は、親薬物よりも医薬組成物において改善された安定性を有するだけでなく、意図されたものでない標的組織への不必要な曝露が回避されることにより親薬物と比べて毒性が低減される。

【0004】

しかしながら、広範な治療的用途を有する一部の 4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランエステルの誘導体は水に難溶性であり、これにより製剤化が困難となっている。そのため、依然として、種々の疾患、障害および病状の処置における使用のための 4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランエステルの誘導体の製剤を開発する必要性が存在している。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

概要

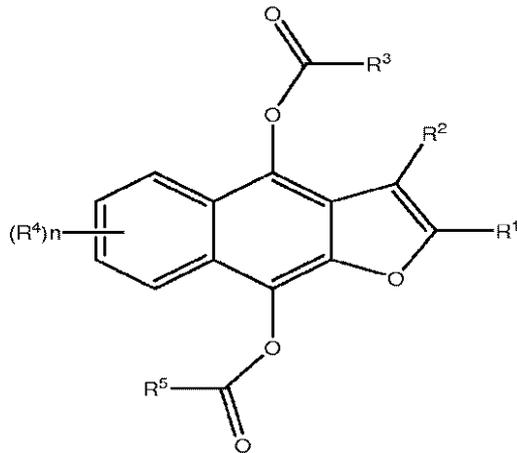
とりわけ、4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フラン脂肪族酸エステルの誘

50

導体は、式 I :

【 0 0 0 6 】

【 化 1 】



I

【 0 0 0 7 】

(式中、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は各々、本明細書において定義および説明したとおりである)

に示すものまたはその薬学的に許容され得る塩である。

【 0 0 0 8 】

一態様において、本発明は、式 I の化合物の水性ナノ粒子懸濁液を調製する方法を提供する。該方法は：(1) 式 I の化合物および任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類または複数種) を水混和性有機溶媒に溶解させ、有機溶液を形成すること；(2) 任意選択で、薬学的に許容され得る薬剤 (1 種類もしくは複数種) および / または任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類もしくは複数種) を水に溶解させ、水溶液を形成すること；ならびに (3) 該有機溶液と該水溶液を混合し、ナノ粒子懸濁液を形成することを含む。

【 0 0 0 9 】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載の方法に従って調製される、式 I の化合物の水性ナノ粒子懸濁液を提供する。

【 0 0 1 0 】

また別の態様において、本発明は、式 I の化合物の水性ナノ粒子懸濁液を調製するために使用され得るキットを提供する。該キットは：(1) 水混和性有機溶媒中の式 I の化合物および任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類もしくは複数種) の有機溶液、またはかかる溶液の調製のための成分；(2) 水中の任意選択で、薬学的に許容され得る薬剤 (1 種類もしくは複数種) および / または任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類もしくは複数種) の水溶液、またはかかる溶液の調製のための成分；ならびに (3) どのようにして該有機溶液と該水溶液を混合してナノ粒子懸濁液を形成するかに関する、また、完成状態の溶液 (1 種類もしくは複数種) ではなく該成分がキットに備えられている場合、どのようにして該有機溶液および / または該水溶液を調製するかに関する使用説明書を備えたものである。

【 0 0 1 1 】

さらなる一態様において、本発明は、本明細書に記載の方法に従って調製される水性ナノ粒子懸濁液および任意選択で、薬学的に許容され得る担体 (1 種類または複数種) を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 2 】

別のさらなる一態様において、本発明は：
約 0 . 1 ~ 2 0 m g / m l の式 I の化合物；

10

20

30

40

50

約 0 ~ 200 mg / ml の薬学的に許容され得る薬剤（1種類または複数種）；

約 0 ~ 200 mg / ml の薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類または複数種）；

および

約 0 . 1 ~ 50 体積 % の水混和性の有機溶媒または溶媒混合物

を含む水性ナノ粒子懸濁液を提供する。

【0013】

また別のさらなる一態様において、本発明は：

約 0 . 1 ~ 20 mg / ml の 2 - アセチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フラン脂肪族酸エステル；約 0 ~ 200 mg / ml の薬学的に許容され得る薬剤（1種類または複数種）；

約 0 ~ 200 mg / ml の薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類または複数種）；
および

約 0 . 1 ~ 50 体積 % の水混和性の有機溶媒または溶媒混合物

を含む水性ナノ粒子懸濁液を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】図1は、実施例12に記載の方法に従って調製したナノ粒子懸濁液 NS - V I I I - 4 . 00 の粒子分布を示す。

【図2A】図2は、実施例13に記載の I C R マウスでのナノ粒子懸濁液 NS - I - 4 の薬物動態試験におけるマウス血漿中の化合物 I の濃度、酸化型薬物および酸化型活性代謝産物の時間的推移を示す。2A, 化合物 I の濃度の時間的推移；2B, 2 - アセチル - ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン（スキーム1に示す酸化型薬物）の濃度の時間的推移；2C, 2 - (1 - ヒドロキシ) エチル - ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン（スキーム1に示す酸化型活性代謝産物）の濃度の時間的推移。

【図2B】図2は、実施例13に記載の I C R マウスでのナノ粒子懸濁液 NS - I - 4 の薬物動態試験におけるマウス血漿中の化合物 I の濃度、酸化型薬物および酸化型活性代謝産物の時間的推移を示す。2A, 化合物 I の濃度の時間的推移；2B, 2 - アセチル - ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン（スキーム1に示す酸化型薬物）の濃度の時間的推移；2C, 2 - (1 - ヒドロキシ) エチル - ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン（スキーム1に示す酸化型活性代謝産物）の濃度の時間的推移。

【図2C】図2は、実施例13に記載の I C R マウスでのナノ粒子懸濁液 NS - I - 4 の薬物動態試験におけるマウス血漿中の化合物 I の濃度、酸化型薬物および酸化型活性代謝産物の時間的推移を示す。2A, 化合物 I の濃度の時間的推移；2B, 2 - アセチル - ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン（スキーム1に示す酸化型薬物）の濃度の時間的推移；2C, 2 - (1 - ヒドロキシ) エチル - ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン（スキーム1に示す酸化型活性代謝産物）の濃度の時間的推移。

【図3A】図3は、ヌードマウス H C T 1 1 6 腫瘍異種移植片モデルにおける化合物 I の抗がん有効性試験の結果を示す。3A, 3つの異なる投薬群の処置期間に対する腫瘍体積；3B, 3つの異なる投薬群の腫瘍を有するヌードマウスから単離した腫瘍の写真。

【図3B】図3は、ヌードマウス H C T 1 1 6 腫瘍異種移植片モデルにおける化合物 I の抗がん有効性試験の結果を示す。3A, 3つの異なる投薬群の処置期間に対する腫瘍体積；3B, 3つの異なる投薬群の腫瘍を有するヌードマウスから単離した腫瘍の写真。

【発明を実施するための形態】

【0015】

定義

本明細書で用いる場合、特に記載のない限り、以下の定義が適用されるものとする。

【0016】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書で用いる場合、直鎖（すなわち、非分枝鎖）または分枝鎖の置換または非置換の炭化水素鎖であって、完全飽和状態であるか、もしくは1つ以上の不飽和単位を含むもの、または単環式炭化水素もしくは二環式炭化水

10

20

30

40

50

素であって、完全飽和状態であるか、もしくは1つ以上の不飽和単位を含むが、芳香族（本明細書では「炭素環」、「脂環式」または「シクロアルキル」とも称する）ではなく、分子の残部に対して単一の結合点を有するものを意味する。

【0017】

用語「脂肪族酸」または「脂肪族カルボン酸」は、本明細書で用いる場合、脂肪族基を有するカルボン酸を意味する。

【0018】

本明細書で用いる用語「水」は、純水、例えばイオン化水を意味する。

【0019】

用語「水溶液」には、限定されないが、水、生理食塩水溶液、デキストロース液、1種類以上の薬学的に許容され得る薬剤を含有している上記の水溶液、および1種類以上の薬学的に許容され得る界面活性剤を含有している上記の水溶液が包含される。

10

【0020】

用語「D10」、「D50」、および「D90」は、それぞれ、微粒子の累積体積が全粒子の全体積の10%、50%および90%に達する粒子直径をいう。

【0021】

本明細書および特許請求の範囲で用いる場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、本文中にそうでないことを明示していない限り、複数に対する言及を包含している。したがって、例えば、「化合物（a compound）」に対する言及は複数のかかる化合物を包含している。

20

【0022】

語句「薬学的に許容され得る」は、本明細書において、正しい医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症がなく人間および動物の組織との接触における使用に適しており、妥当な便益/リスク比に見合う化合物、物質、組成物および/または投薬形態を示すために用いている。

【0023】

本明細書で用いる場合、用語「プロドラッグ」は、インビボで親薬物に変換される薬剤を意味する。一部の特定の実施形態において、プロドラッグは親薬物よりも投与が容易である。また、一部の特定の実施形態では、プロドラッグは、親薬物よりも医薬組成物における安定性が改善されたものであり得る。一部の特定の実施形態では、プロドラッグは、意図されたものでない標的組織への不必要な曝露が回避されることにより親薬物と比べて毒性が低減されたものである。

30

【0024】

用語「投与する」、「投与すること」または「投与」は、本明細書で用いる場合、患者への化合物または組成物のいずれかの直接投与をいう。

【0025】

語句「非経口投与」および「非経口投与される」は、本明細書で用いる場合、経腸および経表面投与以外の通常、注射による投与様式を意味し、限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、包内、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、脊髄内および胸骨内注射および輸液が挙げられる。

40

【0026】

語句「全身投与」、「全身投与される」、「末梢投与」および「末梢投与される」は、本明細書で用いる場合、中枢神経系への直接投与以外の化合物、薬物または他の物質の投与であって、患者の系内に入り、したがって代謝および他の同様のプロセスに供されるような投与（例えば、皮下投与）を意味する。

【0027】

用語「待期療法的」は、疾患の症状および/または治療レジメンの副作用の軽減に重点が置かれており、治癒的でない処置をいう。

【0028】

本明細書で用いる場合、用語「治療有効量」は、治療レジメンの一部として投与した場

50

合、所望の生物学的応答が誘発される物質（例えば、治療用薬剤、組成物および/または製剤）の量を意味する。一部の実施形態において、物質の治療有効量は、疾患、障害および/もしくは病状に苦しんでいるか、または疾患、障害および/もしくは病状に易罹患性である被験体に投与した場合、該疾患、障害および/または病状が処置されるのに十分な量である。当業者には認識されようが、物質の有効量は、例えば、所望の生物学的エンドポイント、送達する物質、標的細胞または組織などの要素に応じて異なり得る。例えば、疾患、障害および/または病状を処置するための製剤中の化合物の有効量は、疾患、障害および/または病状の1つ以上の症状または特徴が緩和、改善、軽減、抑止、予防される、その発症が遅延される、その重篤度が低減される、および/またはその発生率が低減される量である。一部の実施形態において、治療有効量は単回用量で投与される；一部の実施形態では、治療有効量を送達するのに反復単位用量が必要とされる。

10

【0029】

本明細書で用いる場合、用語「処置する」、「処置」、または「処置すること」は、疾患、障害および/または病状の1つ以上の症状または特徴を一部または完全に緩和、改善、軽減、抑止、予防するため、その発症を遅延させる、その重篤度を低減させるため、および/またはその発生率を低減させるために使用される任意の方法をいう。処置は、疾患、障害および/または病状の徴候を示していない被験体に施されることがあり得る。一部の実施形態では、処置は、疾患、障害および/または病状のごく初期の徴候を示している被験体に、該疾患、障害および/または病状と関連する病態の発現リスクを低下させる目的で施され得る。

20

【0030】

表現「単位用量」は、本明細書で用いる場合、処置対象の被験体に適切な物理的に個々に独立した単位の製剤をいう。しかしながら、本発明の製剤の1日の総使用量は、担当医師により正しい医学的判断の範囲内で決定されることは理解されよう。任意の特定の被験体または生物体に対する具体的な有効用量レベルは、さまざまな要素、例えば、処置対象の障害および該障害の重篤度；使用される具体的な活性化合物の活性；使用される具体的な組成物；被験体の年齢、体重、一般健康状態、性別および食生活；投与期間、および使用される具体的な活性化合物の排出速度；処置期間；使用される具体的な化合物（1種類もしくは複数種）と併用もしくは同時使用される薬物および/またはさらなる治療、または医療技術分野で周知の同様の要素に依存し得る。具体的な単位用量は、治療用薬剤の治療有効量を含むものであってもそうでなくてもよい。

30

【0031】

疾患、障害および/または病状「に苦しんでいる」個体は、疾患、障害および/または病状が診断された個体および/またはその1つ以上の症状を示している個体である。

【0032】

疾患、障害および/または病状「に易罹患性である」個体は、疾患、障害および/または病状は診断されていない個体である。一部の実施形態において、疾患、障害および/または病状に易罹患性である個体は該疾患、障害および/または病状の症状を示している個体であり得る。一部の実施形態では、疾患、障害および/または病状に易罹患性である個体は該疾患、障害および/または病状の症状を示していない個体であり得る。一部の実施形態では、疾患、障害および/または病状に易罹患性である個体は該疾患、障害および/または病状を発症する個体である。一部の実施形態では、疾患、障害および/または病状に易罹患性である個体は該疾患、障害および/または病状を発症しない個体である。

40

【0033】

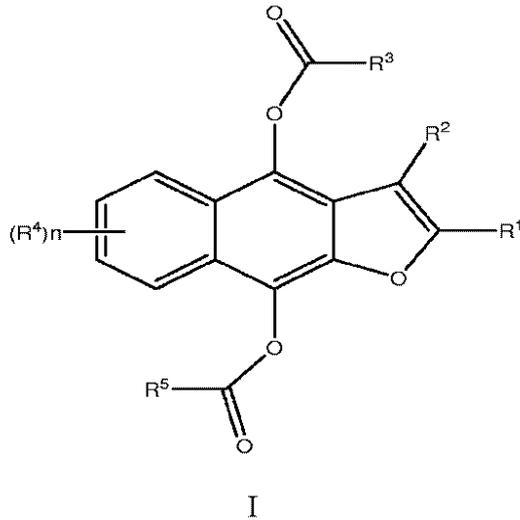
詳細説明

ナノ粒子懸濁液を調製する方法

とりわけ、本発明は、式I：

【0034】

【化2】



10

【0035】

(式中:

nは0~4であり;

R¹は、独立して、ハロゲン; -NO₂; -CN; -OR; -SR; -N⁺(R)₃; -N(R)₂; -C(O)R; -CO₂R; -C(O)C(O)R; -C(O)CH₂C(O)R; -S(O)R; -S(O)₂R; -C(O)N(R)₂; -SO₂N(R)₂; -OC(O)R; -N(R)C(O)R; -N(R)N(R)₂; -N(R)C(=NR)N(R)₂; -C(=NR)N(R)₂; -C=NO₂; -N(R)C(O)N(R)₂; -N(R)SO₂N(R)₂; -N(R)SO₂R; -OC(O)N(R)₂; またはC₁~₁₂脂肪族、3~14員のカルボシクリル; 3~14員のヘテロシクリル; 6~14員のアリール; もしくは5~14員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基であるか; あるいは

20

R¹とR²が、これらの介在原子と一体となって、3~14員の炭素環、または3~14員の複素環、または6~14員のアリール、または5~14員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている環を形成しており;

30

R²は、独立して、水素; ハロゲン; -NO₂; -OR; -SR; -N⁺(R)₃; -N(R)₂; -C(O)R; -CO₂R; -C(O)C(O)R; -C(O)CH₂C(O)R; -S(O)R; -S(O)₂R; -C(O)N(R)₂; -SO₂N(R)₂; -OC(O)R; -N(R)C(O)R; -N(R)N(R)₂; -N(R)C(=NR)N(R)₂; -C(=NR)N(R)₂; -C=NO₂; -N(R)C(O)N(R)₂; -N(R)SO₂N(R)₂; -N(R)SO₂R; -OC(O)N(R)₂; またはC₁~₁₂脂肪族; 3~14員のカルボシクリル; 3~14員のヘテロシクリル; 6~14員のアリール; もしくは5~14員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基であるか; あるいは

40

R¹とR²が、これらの介在原子と一体となって、3~14員の炭素環、または3~14員の複素環、または6~14員のアリール、または5~14員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている環を形成しており;

R³およびR⁵は各々、独立して、C₁~₂₁脂肪族から選択される任意選択で置換されている基であり;

各R⁴は、独立して、ハロゲン; -NO₂; -CN; -OR; -SR; -N⁺(R)₃; -N(R)₂; -C(O)R; -CO₂R; -C(O)C(O)R; -C(O)CH₂C(O)R; -S(O)R; -S(O)₂R; -C(O)N(R)₂; -SO₂N(R)₂; -OC(O)R; -N(R)C(O)R; -N(R)N(R)₂; -N(R)C(=NR)N(R)₂; -C(=NR)N(R)₂; -C=NO₂; -N(R)C(O)N(R)₂; -N(R)SO₂N(R)₂; -N(R)SO₂R; -OC(O)N(R)₂; またはC₁~₁₂脂肪族; 3~14員のカルボシクリル; 3~14員のヘテロシクリル; 6~14員のアリール; もしくは5~14員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基であるか; あるいは

50

$R)_2$; $-N(R)SO_2N(R)_2$; $-N(R)SO_2R$; $-OC(O)N(R)_2$; または C_{1-12} 脂肪族; 3~14 員のカルボシクリル; 3~14 員のヘテロシクリル; 6~14 員のアリール; もしくは 5~14 員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基であるか、あるいは:

隣接している炭素原子上の 2 つの R^4 基が、これらの介在原子と一体となって、3~14 員の炭素環; 3~14 員の複素環; 6~14 員のアリール環; または 5~14 員のヘテロアリール環から選択される任意選択で置換されている環を形成しており;

各 R は、独立して、水素であるか、または C_{1-12} 脂肪族; 3~14 員のカルボシクリル; 3~14 員のヘテロシクリル; 6~14 員のアリール; もしくは 5~14 員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基である)

に示す 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2, 3 - b] フラン脂肪族酸エステルの誘導体またはその薬学的に許容され得る塩の製剤に関する。

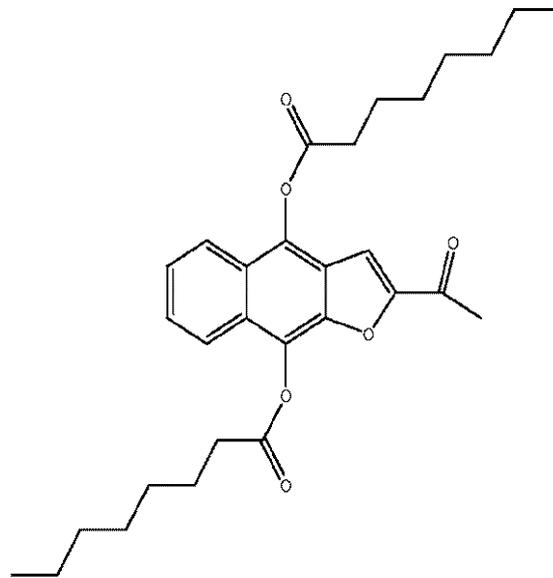
【 0 0 3 6 】

例示的な式 I の化合物を以下の表 1 に示す。

【 0 0 3 7 】

【 表 1 - 1 】

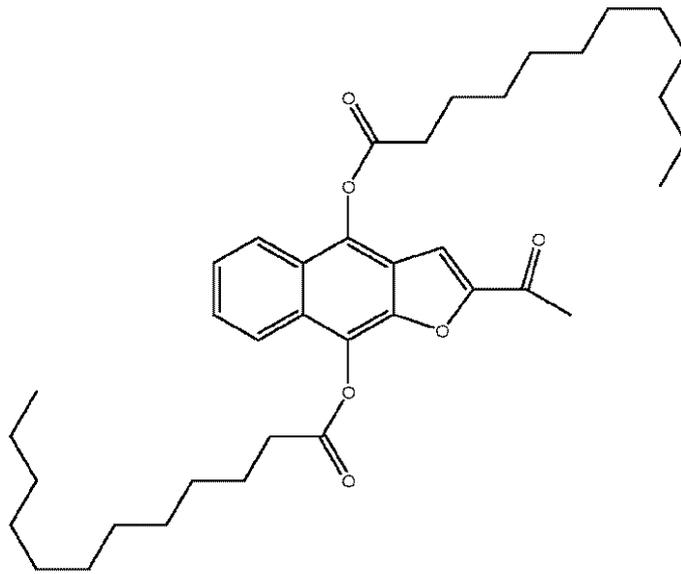
表 1



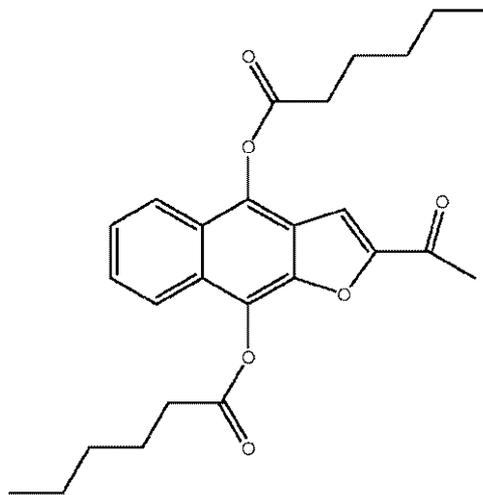
化合物 I

【 0 0 3 8 】

【表 1 - 2】



化合物 II



化合物 III

【0039】

本発明は、一部において、式 I の化合物の水性ナノ粒子懸濁液を調製する方法を提供する。該方法は：(1) 式 I の化合物および任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤（1 種類または複数種）を水混和性有機溶媒に溶解させ、有機溶液を形成すること；(2) 任意選択で、薬学的に許容され得る薬剤（1 種類もしくは複数種）および/または任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤（1 種類もしくは複数種）を水に溶解させ、水溶液を形成すること；ならびに(3) 該有機溶液と該水溶液を混合し、粒子が約 10 nm

～約5000nmの範囲の中央粒径(D50)を有するナノ粒子懸濁液を形成することを
含む。

【0040】

一部の特定の実施形態において、式Iの化合物は4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フラン脂肪酸エステル誘導体である。他の一部の特定の実施形態では、式Iの化合物は2-アセチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フラン脂肪酸エステルである。他の一部の特定の実施形態では、式Iの化合物は2-アセチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランオクタン酸エステルである。他の一部の特定の実施形態では、式Iの化合物は2-アセチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランデカン酸エステルである。他の一部の特定の実施形態では、式Iの化合物は2-アセチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランヘキサン酸エステルである。

10

【0041】

一部の特定の実施形態において、水混和性有機溶媒としては、エタノール、N-メチル-2-ピロリジノン、2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびその混合物が挙げられる。他の一部の特定の実施形態では、水混和性有機溶媒として、エタノール、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびその混合物が挙げられる。また他の実施形態では、水混和性有機溶媒として、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、その混合物が挙げられる。さらに他の実施形態では、水混和性有機溶媒として、ジメチルアセトアミド、PEG300、PEG400、その混合物が挙げられる。

20

【0042】

一部の特定の実施形態において、水混和性有機溶媒中の該任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤としては、グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、レシチン、リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリンなど）、コレステロール、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、エチレングリコールモノ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、3-ジアルキル(C1~8)アミノ-プロピレングリコールジ脂肪酸エステル、ポリ(エチレングリコール)モノ脂肪酸エステル、ステアリン酸、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポロキサマー、ステアリン酸スクロースとジステアリン酸スクロースの混合物、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸およびその混合物が挙げられる。他の一部の特定の実施形態では、水混和性有機溶媒中の該任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤として、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、ポリ(エチレングリコール)モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマーおよびその混合物が挙げられる。

30

40

【0043】

一部の特定の実施形態において、水混和性有機溶媒溶液は、0.1~200mg/mlの式Iの化合物および0~500mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類または複数種）を含む。他の一部の特定の実施形態では、水混和性有機溶媒溶液は、0.5~100mg/mlの式Iの化合物および0~200mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類または複数種）を含む。また他の実施形態では、水混和性有機溶媒溶液は、3~50mg/mlの式Iの化合物および0~100mg/mlの薬学的に許容

50

され得る界面活性剤（１種類または複数種）を含む。さらに他の実施形態では、水混和性有機溶媒溶液は、 $5 \sim 30 \text{ mg/ml}$ の式Ⅰの化合物および $0 \sim 50 \text{ mg/ml}$ の薬学的に許容され得る界面活性剤（１種類または複数種）を含む。

【0044】

一部の特定の実施形態において、該水溶液中の該任意選択の薬学的に許容され得る薬剤は、マンニトール、ラクトース、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、デキストレート（dextrate）、デキストリン、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、ゼラチン、アルギン酸およびその塩、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウムおよびその混合物から選択される。他の一部の特定の実施形態では、該水溶液中の該任意選択の薬学的に許容され得る薬剤は、マンニトール、マルチトール、マルトース、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウムおよびその混合物から選択される。また他の実施形態では、該水溶液中の該任意選択の薬学的に許容され得る薬剤は、デキストロース、グルコース、塩化ナトリウムおよびその混合物から選択される。さらに他の実施形態では、該水溶液中の該任意選択の薬学的に許容され得る薬剤は塩化ナトリウムである。

10

【0045】

一部の特定の実施形態において、該水溶液中の該任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤は、グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、レシチン、リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリンなど）、コレステロール、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、エチレングリコールモノ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、3-ジアルキル（C1~8）アミノ-プロピレングリコールジ脂肪酸エステル、ポリ（エチレングリコール）モノ脂肪酸エステル、ステアリン酸、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アルブミン、ポロキサマー、ステアリン酸スクロースとジステアリン酸スクロースの混合物、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸およびその混合物から選択される。他の一部の特定の実施形態では、該水溶液中の該任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤は、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルブミン、ポロキサマーおよびその混合物から選択される。また他の実施形態では、該水溶液中の該任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤は、アルブミンおよびポロキサマーから選択される。

20

30

【0046】

一部の特定の実施形態において、該水溶液は、約 $0 \sim 200 \text{ mg/ml}$ の該任意選択の薬学的に許容され得る薬剤（１種類または複数種）および約 $0 \sim 200 \text{ mg/ml}$ の該任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤（１種類または複数種）を含有している。他の一部の特定の実施形態では、該水溶液は、約 $0 \sim 100 \text{ mg/ml}$ の該任意選択の薬学的に許容され得る薬剤（１種類または複数種）および約 $0 \sim 100 \text{ mg/ml}$ の該任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤（１種類または複数種）を含有している。また他の実施形態では、該水溶液は、約 $3 \sim 30 \text{ mg/ml}$ の該任意選択の薬学的に許容され得る薬剤（１種類または複数種）および約 $5 \sim 50 \text{ mg/ml}$ の該任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤（１種類または複数種）を含有している。

40

【0047】

一部の特定の実施形態において、約1~1000倍体積の該水溶液を式Ⅰの化合物の有機溶液に、攪拌またはボルテックスしながら添加する。他の一部の特定の実施形態では、約2~20倍体積の該水溶液を式Ⅰの化合物の有機溶液に、攪拌またはボルテックスしながら添加する。また他の実施形態では、式Ⅰの化合物の有機溶液を約1~1000倍体積の該水溶液に、攪拌またはボルテックスしながら添加する。さらに他の実施形態では、式

50

I の化合物の有機溶液を約 2 ~ 20 倍体積の該水溶液に、攪拌またはボルテックスしながら添加する。

【0048】

一部の特定の実施形態において、本明細書に記載の方法に従って調製されるナノ粒子懸濁液は約 5000 nm 未満の中央粒径 (D50) を有する。他の一部の特定の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液は約 2000 nm 未満の中央粒径 (D50) を有する。また他の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液は約 500 nm 未満の中央粒径 (D50) を有する。さらに他の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液は約 200 nm 未満の中央粒径 (D50) を有する。

【0049】

10

ナノ粒子懸濁液の組成物

本発明は、一部において：

約 0.1 ~ 20 mg/ml の式 I の化合物；

約 0 ~ 200 mg/ml の薬学的に許容され得る薬剤 (1 種類または複数種)；

約 0 ~ 200 mg/ml の薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類または複数種)；

および

約 0.1 ~ 50 体積% の水混和性の有機溶媒または溶媒混合物

を含む水性ナノ粒子懸濁液を提供する。

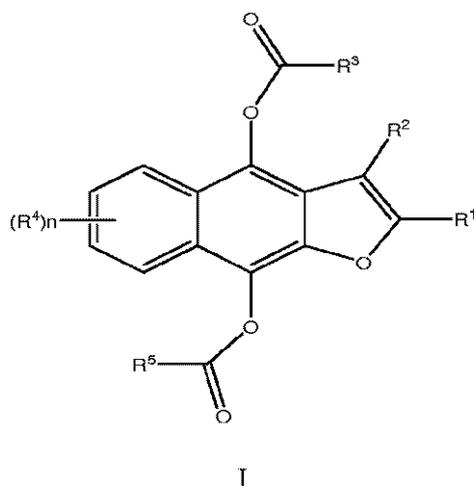
【0050】

とりわけ、式 I の化合物は、式 I：

20

【0051】

【化3】



30

【0052】

(式中、n、R¹、R²、R³、R⁴ および R⁵ は各々、本明細書において定義および説明したとおりである)

に示す医薬活性化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

40

【0053】

一部の実施形態において、R¹ は -C(O)R であり、式中、R は、C₁₋₁₂ 脂肪族から選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、R² および R⁴ は各々、独立して水素またはハロゲンである。一部の実施形態において、R³ および R⁵ は各々、独立して、C₅₋₁₇ 脂肪族である。

【0054】

一部の実施形態では、R¹ は -C(O)CH₃ である。一部の実施形態では、R² および R⁴ は各々、水素である。一部の実施形態では、R³ および R⁵ は各々、n-ヘプチルである。

【0055】

50

とりわけ、該薬学的に許容され得る薬剤は、限定されないが、マンニトール、ラクトース、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、デキストレート、デキストリン、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、ゼラチン、アルギン酸およびその塩、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウムおよびその混合物から選択される。好ましい該薬学的に許容され得る薬剤は、マンニトール、マルチトール、マルトース、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウムおよびその混合物から選択される。より好ましい該薬学的に許容され得る薬剤は、マンニトール、マルチトール、マルトース、デキストロース、ソルビトール、グルコース、塩化ナトリウムおよびその混合物から選択される。最も好ましい薬学的に許容され得る薬剤は塩化ナトリウムである。

10

【0056】

とりわけ、薬学的に許容され得る界面活性剤は、グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、レシチン、リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリンなど）、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、エチレングリコールモノ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、3-ジアルキル（C1~8）アミノ-プロピレングリコールジ脂肪酸エステル、ポリ（エチレングリコール）モノ脂肪酸エステル、ステアリン酸、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アルブミン、ポロキサマー、ステアリン酸スクロースとジステアリン酸スクロースの混合物、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸およびその混合物から選択される。好ましい該界面活性剤は、レシチン、リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリンなど）、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、ポリ（エチレングリコール）モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルブミン、ポロキサマーおよびその混合物から選択される。より好ましい該界面活性剤は、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、ポリ（エチレングリコール）モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルブミン、ポロキサマーおよびその混合物から選択される。最も好ましい界面活性剤はポロキサマー188である。

20

30

【0057】

とりわけ、好ましい水混和性有機溶媒は、エタノール、N-メチル-2-ピロリジノン、2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびその混合物から選択される。より好ましい水混和性有機溶媒は、エタノール、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびその混合物から選択される。最も好ましい水混和性有機溶媒は、ジメチルアセトアミドとポリエチレングリコール300の混合物である。

40

【0058】

一部の特定の実施形態において、本発明の水性ナノ粒子懸濁液は：約0.1~20mg/mlの式Iの化合物；約0~200mg/mlの薬学的に許容され得る薬剤（1種類または複数種）；約0~200mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類または複数種）；および約0.1~50体積%の水混和性の有機溶媒または溶媒混合物を含む

50

。他の一部の特定の実施形態では、本発明の水性ナノ粒子懸濁液は：約0.2～10mg/mlの式Iの化合物；約1～100mg/mlの薬学的に許容され得る薬剤（1種類または複数種）；約0～100mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類または複数種）；および約0.5～40体積%の水混和性の有機溶媒または溶媒混合物を含む。また他の実施形態では、本発明の水性ナノ粒子懸濁液は：約0.3～8mg/mlの式Iの化合物；約1～80mg/mlの薬学的に許容され得る薬剤（1種類または複数種）；約1～80mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類または複数種）；および約1～30体積%の水混和性の有機溶媒または溶媒混合物を含む。

【0059】

一部の特定の実施形態において、本明細書に記載の方法に従って調製されるナノ粒子懸濁液は約5000nm未満の中央粒径（D50）を有する。他の一部の特定の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液は約2000nm未満の中央粒径（D50）を有する。また他の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液は約500nm未満の中央粒径（D50）を有する。さらに他の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液は約200nm未満の中央粒径（D50）を有する。

10

【0060】

本発明は、さらに、当業者が式Iの化合物の水性ナノ粒子懸濁液を調製するために使用され得るキットを提供する。一部の特定の実施形態において、キットは：約0.1～200mg/mlの式Iの化合物および0～500mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類もしくは複数種）を含む水混和性有機溶媒溶液またはかかる有機溶液の調製のための成分；約0～200mg/mlの薬学的に許容され得る薬剤（1種類もしくは複数種）および約0～200mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類もしくは複数種）を含む水溶液またはかかる水溶液の調製のための成分；ならびにどのようにして該有機溶液と該水溶液を混合してナノ粒子懸濁液を形成するかに関する、また、完成状態の溶液（1種類もしくは複数種）ではなく該成分がキットに備えられている場合、どのようにして該有機溶液および/または該水溶液を調製するかに関する使用説明書を備えたものである。他の一部の特定の実施形態では、キットは：約0.5～100mg/mlの式Iの化合物および0～100mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類もしくは複数種）を含む水混和性有機溶媒溶液またはかかる有機溶液の調製のための成分；約5～100mg/mlの薬学的に許容され得る薬剤（1種類もしくは複数種）および約5～100mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類もしくは複数種）を含む水溶液またはかかる水溶液の調製のための成分；ならびにどのようにして該有機溶液と該水溶液を混合してナノ粒子懸濁液を形成するかに関する、また、完成状態の溶液（1種類もしくは複数種）ではなく該成分がキットに備えられている場合、どのようにして該有機溶液および/または該水溶液を調製するかに関する使用説明書を備えたものである。

20

30

【0061】

ナノ粒子懸濁液の使用

本発明は、本明細書に記載の方法に従って調製されるナノ粒子懸濁液を提供する。該ナノ粒子懸濁液はインビトロで使用してもインビボで使用してもよい。一部の実施形態において、本発明のナノ粒子懸濁液は、インビトロで研究用または臨床目的（例えば、式Iの化合物に対する患者の疾患の感受性の測定、作用機序の研究、細胞経路もしくは細胞プロセスの解明）のために使用される。一部の実施形態では、本発明のナノ粒子懸濁液はインビボで薬として使用される。

40

【0062】

該ナノ粒子懸濁液は、非経口投与のために薬として、または経腸および経表面投与のために薬として、または経口投与のために薬として使用され得る。一部の実施形態において、該ナノ粒子懸濁液は非経口投与のために使用される。一部の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液は経腸投与のために使用される。一部の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液は経表面投与のために使用される。一部の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液は経口投与のために使用される。

50

【 0 0 6 3 】

一部の実施形態において、本発明は、被験体に治療有効量の式 I の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製されるナノ粒子懸濁液にて投与することを含む、疾患、障害または病状に苦しんでいるか、または易罹患者である被験体を処置する方法を提供する。

【 0 0 6 4 】

一部の実施形態において、本発明は、被験体に治療有効量の式 I の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製されるナノ粒子懸濁液にて投与することを含む、増殖性の疾患、障害または病状に苦しんでいるか、または易罹患者である被験体を処置する方法を提供する。一部の特定の実施形態では、増殖性疾患が良性新生物である。一部の特定の実施形態では、増殖性疾患ががんである。一部の特定の実施形態では、増殖性疾患が炎症性疾患である。一部の特定の実施形態では、増殖性疾患が自己免疫疾患である。一部の特定の実施形態では、増殖性疾患が糖尿病性網膜症である。

10

【 0 0 6 5 】

式 I の化合物のナノ粒子懸濁液は新生物の処置に使用され得る。一部の特定の実施形態において、新生物は良性新生物である。他の実施形態では、新生物は悪性新生物である。

【 0 0 6 6 】

一部の実施形態において、本発明は、被験体に治療有効量の式 I の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製されるナノ粒子懸濁液にて投与することを含む、がんに苦しんでいるか、または易罹患者である被験体を処置する方法を提供する。一部の実施形態では、がんは造血器悪性腫瘍である。一部の特定の実施形態では、がんは充実性腫瘍である。式 I の化合物を含むナノ粒子懸濁液を用いて処置され得る例示的ながんとしては、いくつかの例を挙げると、結腸がん、肺がん、骨のがん、膵がん、胃のがん、食道がん、皮膚がん、脳がん、肝臓がん、卵巣がん、頸部がん、子宮がん、精巣がん、前立腺がん、膀胱がん、腎臓がん、神経内分泌がん、乳がん、胃がん、目のがん、鼻咽頭がん、胆嚢がん、喉頭がん、口腔がん、陰茎がん、腺腫瘍、直腸がん、小腸のがん、頭頸部がん、多発性骨髄腫、結腸直腸癌、カポジ肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、平滑筋肉腫、神経膠腫、髄膜腫、髄芽腫、黒色腫、尿道がん、膣がんが挙げられる。

20

【 0 0 6 7 】

造血器悪性腫瘍は、血液、骨髄および/またはリンパ節が障害される型のがんである。式 I の化合物を含むナノ粒子懸濁液を用いて処置され得る造血器悪性腫瘍の例としては、限定されないが、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、ヘアリー細胞白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL)、末梢 T 細胞リンパ腫 (PTCL)、マンツル細胞リンパ腫、B 細胞リンパ腫、急性リンパ芽球性 T 細胞白血病 (T-ALL)、急性前骨髄球性白血病、および多発性骨髄腫が挙げられる。

30

【 0 0 6 8 】

また、式 I の化合物を含むナノ粒子懸濁液は、難治性または再発型の悪性腫瘍を処置するためにも使用され得る。一部の特定の実施形態において、がんは難治性および/または再発型の造血器悪性腫瘍である。例えば、がんは、特定の化学療法剤に耐性のものであり得る。

40

【 0 0 6 9 】

一部の実施形態において、本発明は、有効量の式 I の化合物含有の本明細書に記載の方法に従って調製されるナノ粒子懸濁液により、がん幹細胞の生存および/または自己再生を抑制する、または低減させる方法を提供する。

【 0 0 7 0 】

また、式 I の化合物を含むナノ粒子懸濁液は、細胞をインビトロまたはインビボで処理する、および/または死滅させるためにも使用され得る。一部の特定の実施形態では、細胞を死滅させるために、細胞毒性濃度の式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液を該細胞と接触させる。一部の実施形態では、亜致死濃度の式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液を用いて細胞を処理する。一部の特定の実施形態において、式 I の化合物の濃度は 0 .

50

1 nM ~ 100 μM の範囲である。一部の特定の実施形態では、式 I の化合物の濃度は 0.01 μM ~ 100 μM の範囲である。一部の特定の実施形態では、式 I の化合物の濃度は 0.1 μM ~ 50 μM の範囲である。一部の特定の実施形態では、式 I の化合物の濃度は 1 μM ~ 10 μM の範囲である。一部の特定の実施形態では、式 I の化合物の濃度は 1 μM ~ 10 μM、より特別には 1 μM ~ 5 μM の範囲である。

【0071】

任意の型の細胞が式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液で試験または死滅され得る。かかる細胞は、任意の動物、植物、細菌または真菌供給源に由来するものであり得、任意の分化段階または発育段階のものであり得る。一部の特定の実施形態において、細胞は動物細胞である。一部の特定の実施形態では、細胞は脊椎動物細胞である。一部の特定の実施形態では、細胞は哺乳動物細胞である。一部の特定の実施形態では、細胞はヒト細胞である。細胞は、任意の発育段階の男性または女性のヒトに由来するものであり得る。一部の特定の実施形態では、細胞は霊長類細胞である。他の実施形態では、細胞は齧歯類（例えば、マウス、ラット、モルモット、ハムスター、アレチネズミ）に由来するものである。一部の特定の実施形態では、細胞は飼養化動物、例えば、イヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、ブタなどに由来するものである。また、細胞は、遺伝子操作された動物または植物、例えば、トランスジェニックマウスに由来するものであってもよい。

10

【0072】

本発明に従って使用される細胞は、野生型細胞であっても変異型細胞であってもよく、遺伝子操作されたものであってもよい。一部の特定の実施形態において、細胞は正常細胞である。一部の特定の実施形態では、細胞は造血器細胞である。一部の特定の実施形態では、細胞は白血球である。一部の特定の具体的な実施形態では、細胞は白血球の前駆体（例えば、幹細胞、前駆細胞、芽細胞）である。一部の特定の実施形態では、細胞は新生細胞である。一部の特定の実施形態では、細胞はがん細胞である。一部の特定の実施形態では、細胞は造血器悪性腫瘍に由来するものである。他の実施形態では、細胞は充実性腫瘍に由来するものである。例えば、細胞は、患者の腫瘍（例えば、生検材料または外科的切除物）に由来するものであり得る。一部の特定の実施形態では、細胞は被験体の血液試料または骨髄生検材料に由来するものである。一部の特定の実施形態では、細胞はリンパ節生検材料に由来するものである。細胞毒性に関するかかる試験は、患者が具体的な併用療法に应答するかどうかの判定に有用であり得る。また、かかる試験は、悪性腫瘍を処置するために必要とされる投薬量の判断にも有用であり得る。この式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液に対する患者のがんの感受性の試験により、患者に効果のない薬物の不必要な投与が抑制され得る。また、該試験により、患者のがんが式 I の化合物に特に感受性である場合は低用量での式 I の化合物の使用が可能となり得る。

20

30

【0073】

一部の特定の実施形態では、細胞はがん細胞株に由来するものである。例えば、一部の特定の実施形態では、細胞は造血性前駆細胞、例えば、CD34⁺ 骨髄細胞である。一部の特定の実施形態では、細胞は A549、DLD1、SW480、LOVO、HT-29、U-20S、MES-SA、SK-MEL-28、Panc-1、DU-145、CNE、U251、Eca-109、MGC80-3、SGC-7901、QGY-7701、BEL-7404、PLC/PRF/5、Huh-7、MOLT-3（急性リンパ芽球性 T 細胞）、SKNLP（神経芽細胞腫）、PC9（腺癌）、H1650（腺癌）、H1975（腺癌）、H2030（腺癌）、H3255（腺癌）、TC71（ユーイング肉腫）、HTP-15（グリア芽腫）、A431（上皮癌）、HeLa（頸部腺癌）、または WD0082（高分化型脂肪肉腫）細胞である。一部の特定の実施形態では、細胞株は特定の化学療法剤に耐性のものである。

40

【0074】

一部の実施形態において、本発明は、被験体に治療有効量の式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液を投与することを含む、肥満または肥満関連の障害もしくは病状に苦しんでいるか、または易罹患者である被験体を処置する方法を提供する。

50

【0075】

一部の実施形態では、本発明は、被験体に治療有効量の式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液を投与することを含む、糖尿病に苦しんでいるか、または易罹患者である被験体を処置する方法を提供する。

【0076】

一部の実施形態では、本発明は、被験体に治療有効量の式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液を投与することを含む、代謝性の疾患、障害または病状に苦しんでいるか、または易罹患者である被験体を処置する方法を提供する。

【0077】

一部の実施形態では、本発明は、被験体に治療有効量の式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液を投与することを含む、変性性の疾患、障害または病状に苦しんでいるか、または易罹患者である被験体を処置する方法を提供する。

【0078】

一部の実施形態では、本発明は、被験体に治療有効量の式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液を投与することを含む、ミトコンドリア機能不全と関連している疾患、障害または病状に苦しんでいるか、または易罹患者である被験体を処置する方法を提供する。

【0079】

一部の実施形態では、本発明は、被験体に治療有効量の式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液を投与することを含む、心血管の疾患、障害または病状に苦しんでいるか、または易罹患者である被験体を処置する方法を提供する。一部の実施形態において、該疾患、障害または病状は、高血圧、鬱血性心不全、心臓発作、高血圧性心疾患、アテローム性動脈硬化、冠動脈疾患、アングナ、虚血、虚血性脳卒中からなる群より選択される。

【0080】

一部の実施形態において、式 I の化合物を含むナノ粒子懸濁液は、WO 2009/036059 および WO 2006/088315 (各々の全内容は引用により本明細書に組み込まれる) に記載のような他の疾患、障害または病状を処置するために有用であり得る。

【0081】

一部の特定の実施形態において、本発明のナノ粒子懸濁液は併用療法に使用され得る、すなわち、該ナノ粒子懸濁液は、1種類以上の他の所望の治療薬または医学的手技と同時に、その前、またはその後に投与され得る。併用レジメンに使用するための治療(治療薬または手技)の具体的な組合せには、所望の治療薬および/または手技の適合性ならびに得られる所望の治療効果が考慮される。

【0082】

一部の特定の実施形態において、本発明のナノ粒子懸濁液と併用して使用され得る他の治療または抗がん剤としては、いくつか例を挙げると、手術、放射線療法(いくつか例を挙げると、放射線、中性子ビーム放射線療法、電子ビーム放射線療法、陽子線治療、近接照射療法、および全身性放射性同位体)、内分泌療法、生物学的応答修飾剤(いくつか例を挙げると、インターフェロン、インターロイキン、および腫瘍壊死因子(TNF))、高体温および寒冷療法、有害効果(あれば)を減弱させる薬剤(例えば、制吐薬)、ならびに他の承認された化学療法薬、例えば限定されないが、アルキル化薬(メクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メルファラン、イホスファミド)、代謝拮抗薬(メトトレキサート)、プリン拮抗薬およびピリミジン拮抗薬(6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、シタラビン、ゲムシタビン)、紡錘体毒(ビンブラスチン、ビンクリスチン、ピノレルピン、パクリタキセル)、ポドフィロトキシン(エトポシド、イリノテカン、トポテカン)、抗生物質(ドキシソルピシン、プレオマイシン、マイトマイシン)、ニトロソ尿素類(カルムスチン、ロムスチン)、無機イオン(シスプラチン、カルボプラチン)、酵素(アスパラギナーゼ)、ならびにホルモン(タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミド、およびメゲストロール)が挙げられる。さらに、本発明はまた、現在治験中であり、最終的にはFDAによって承認されるであろう一部の特定の細胞毒性剤または抗がん剤(例えば限定されないが、エポチロンおよびその類似体ならびにゲルダナ

10

20

30

40

50

マイシンおよびその類似体)の使用も包含している。最新のがん治療のさらに包括的な論考については、The Merck Manual, 第18版, 2006(その全内容は引用により本明細書に組み込まれる)を参照されたい。

【0083】

一部の特定の実施形態において、本発明のナノ粒子懸濁液は、臨床的寛解状態の被験体の処置に有用である。一部の実施形態では、被験体は、手術によって処置されており、限局的非切除疾患部を有し得る被験体である。

【0084】

所望により、有効日用量の式Iの化合物含有の本発明のナノ粒子懸濁液を、1日を通して適切な間隔で別々に、任意選択で単位投薬形態にて投与される2、3、4、5、6回またはそれ以上の下位用量として投与してもよい。

10

【0085】

本発明のナノ粒子懸濁液中の式Iの化合物の実際の投薬量レベルは、具体的な患者に対して患者に対して毒性でなく所望の治療応答が得られるのに有効な量の式Iの化合物が得られるように、組成物および投与様式によって異なり得る。

【0086】

選択される投薬量レベルは、さまざまな要素、例えば、使用される本発明のナノ粒子懸濁液中の具体的な式Iの化合物の活性、投与経路、投与期間、使用される具体的な化合物の排出速度または代謝速度、処置期間、使用される具体的な化合物と併用して使用される他の薬物、化合物および/または物質、処置対象の患者の年齢、性別、体重、体調、一般健康状態および病気の既往歴、ならびに医療技術分野で周知の同様の要素に依存する。

20

【0087】

当該技術分野の通常の実施形態を有する医師または獣医は、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定し、処方することができよう。例えば、医師または獣医により、所望の治療効果を得るために必要とされるものより低いレベルで式Iの化合物を含有するナノ粒子懸濁液の投与が開始され、次いで、所望の効果が得られるまで徐々に投薬量が増大される。

【0088】

一部の実施形態において、式Iの化合物を含むナノ粒子懸濁液は被験体に慢性的に施与される。慢性的処置には、長期間の任意の形態の反復投与、例えば、1ヶ月以上、1ヶ月~1年間、1年以上、またはそれより長期間の反復投与が包含される。一部の実施形態において、慢性的処置は、式Iの化合物を含むナノ粒子懸濁液を反復的に被験体の一生にわたって投与することを伴うものである。一部の実施形態では、慢性的処置は、例えば、1日1回以上、1週間に1回以上、または1ヶ月に1回以上の定期的な投与を伴うものである。一般に、ナノ粒子懸濁液中の式Iの化合物の好適な用量(日用量など)は、治療効果がもたらされるのに有効な最低用量である該化合物の量である。かかる有効用量は、一般的には上記の要素に依存する。一般的に、患者に対する該ナノ粒子懸濁液中の該化合物の用量は、指示された効果のために使用される場合、約0.0001~約100mg/kg体重/日の範囲である。好ましくは、日投薬量は0.001~50mgの化合物/kg体重、さらにより好ましくは0.01~10mgの化合物/kg体重の範囲である。しかしながら、より少ない、またはより多い用量が使用される場合もあり得る。一部の実施形態では、被験体に投与される用量は、年齢、疾患の進行、体重または他の要素による被験体の変化の生理機能に応じて加減され得る。

30

40

【0089】

一部の特定の実施形態において、該ナノ粒子懸濁液中の式Iの化合物の治療有効量は約1mg/m²~約5,000mg/m²(I.V.)または約1mg/m²~約50,000mg/m²(P.O.)である。一部の特定の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液中の式Iの化合物の治療有効量は約2mg/m²~約3,000mg/m²(I.V.)または約10mg/m²~約30,000mg/m²(P.O.)である。

【0090】

50

一部の特定の実施形態において、式 I の化合物は、治療有効量の式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液を少なくとも 1 種類の賦形剤または担体または希釈剤と、当該技術分野で周知の慣用的な手順に従って合わせるにより調製される適当な投薬形態で投与される。がんの処置のための投薬形態は、腫瘍に直接注射され得るもの、血流中もしくは体腔内に注射され得るもの、または経口摂取され得るもの、または貼付剤により皮膚を通して適用され得るものである。

【実施例】

【0091】

実施例

実施例 1

2 - アセチル - ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンの調製

1 . 3 - ブテン - 2 - オンの調製

1 L 容丸底フラスコに、600 ml の 4 - ヒドロキシ - 2 - ブタノン、100 ml の水、50 ml のメタノールおよび 20 ml の 85 % リン酸を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで減圧 (100 ~ 300 mmHg) 蒸留した。沸点が 65 ~ 80 の画分を捕集した。捕集した画分に、80 グラムの塩化ナトリウムを添加した。得られた混合物を 4 で 1 時間攪拌し、次いで、上部の有機層を漏斗で分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、使用のため 4 で置いておいた。

2 . 2 - アセチル - ナフト [2 , 3 - b] ジヒドロフラン - 4 , 9 - ジオンの調製

16 . 1 グラム (0 . 23 mol) の 3 - ブテン - 2 - オンおよび 40 ml のジクロロメタンを入れた 500 ml 容丸底フラスコに、氷 - 塩浴中で冷却下、36 . 7 グラム (0 . 23 mol) の臭素 (10 ml のジクロロメタンで希釈) を 15 分間で滴下した。混合物を 50 ml の水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートしてジクロロメタンを除去した。43 . 4 グラム (0 . 19 mol) の残渣を 1 L 容丸底フラスコに移し、40 ml の DMF で希釈し、氷 - 塩浴中で冷却した。激しく攪拌しながら、27 . 3 グラム (0 . 18 mol) の 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデス - 7 - エン (DBU) を含む 50 ml の DMF を 15 分間で滴下した。この混合物に、31 . 4 グラム (0 . 18 mol) の 2 - ヒドロキシ - 1 , 4 - ナフトキノン を添加し、氷 - 塩浴を外した。激しく攪拌しながら空気中に開放状態で、25 . 8 グラム (0 . 17 mol) の DBU を含む 50 ml の DMF を室温にて 30 分間で滴下した。4 時間攪拌した後、この混合物に 500 ml の氷冷水を添加した。粗製生成物を濾過し、水、5 % 水性重炭酸ナトリウム、水、2 % 酢酸水溶液、氷冷エタノールで逐次洗浄した。純粋な生成物 (21 . 8 グラム , 収率 50 . 1 %) が酢酸エチル中での晶出によって得られ、¹H NMR および質量スペクトルによって特性評価した。

【0092】

【化 4】

¹H NMR

(in DMSO) δ 2.61(s, 3H), 7.91–7.95(m, 2H), 8.06(s, 1H), 8.13–8.17(m, 2H).

【0093】

質量 (M + H) は 241 である。

【0094】

実施例 2

2 - アセチル - 4 , 9 - ビス (オクタノイルオキシ) - ナフト [2 , 3 - b] フラン (化合物 I) の調製

1 L 容丸底フラスコに、30 グラム (125 mmol) の 2 - アセチル - ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン (実施例 1 に記載のようにして調製) 、 300 ml のジメチルホルムアミド (formide) 、 87 . 1 ml のトリエチルアミン (625 mmol) 、 30 グラム (470 mmol) の亜鉛粉末、3 グラムの臭化テトラブチルアンモ

10

20

30

40

50

ニウム、109グラム(625mmol)のヒドロ亜硫酸ナトリウムを添加した。混合物を窒素雰囲気によって、または空気中から密閉することによって空気中から単離し、室温で20分間激しく攪拌した。次いで、81.3グラム(500mmol)のカプリル酸クロリドをシリンジにより30分間で滴下し、得られた混合物を室温でさらに3時間激しく攪拌した。反応混合物を濾過し、固形物を50mlのジメチルホルムアミドで洗浄した。合わせた濾液に、1000mlの5%酢酸水溶液を添加し、得られた混合物を1時間攪拌した。粗製固形生成物を濾過によって収集し、200mlの水で2回洗浄し、エタノール中で晶出させ、アセトン/水(8:1)中で再結晶させた。15.0グラム(30.4mmol, 収率24.3%)の生成物が得られ、¹H NMRによって特性評価した。

【0095】

【化5】

10

¹H NMR (in CDCl₃) δ 0.93-0.97(m, 6H), 1.37-1.39(m, 9H), 1.42-1.47(m, 4H), 1.51-1.59(m, 3H), 1.90-2.00 (m, 4H), 2.65(s, 3H), 2.83-2.91 (m, 4H), 7.46(s, 1H), 7.51-7.61(m, 2H), 7.99-8.02(m, 2H).

【0096】

実施例3

2-アセチル-4,9-ビス(ドデカノイルオキシ)-ナフト[2,3-b]フラン(化合物II)の調製

20

250ml容丸底フラスコに、5グラム(20.8mmol)の2-アセチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン(実施例1に記載のようにして調製)、100mlのジメチルホルムアミド、11.6mlのトリエチルアミン(83.3mmol)、5グラム(78.1mmol)の亜鉛粉末、1グラムの臭化テトラブチルアンモニウム、18.1グラム(104.2mmol)のヒドロ亜硫酸ナトリウムを添加した。混合物を窒素雰囲気によって、または空気中から密閉することによって空気中から単離し、室温で20分間激しく攪拌した。次いで、13.7ml(62.5mmol)のラウロイルクロリドをシリンジにより30分間で滴下し、得られた混合物を室温でさらに5時間激しく攪拌した。反応混合物を濾過し、固形物を150mlの酢酸エチルで3回洗浄した。合わせた濾液を分液漏斗に移し、150mlの3%クエン酸水溶液で2回洗浄し、得られた水相を合わせ、100mlの酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機相を200mlの水で4回洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶液を濾過し、減圧下でエバポレートして乾固させた。残渣をエタノール中で晶出させた。4.1グラム(6.76mmol, 収率32.5%)の生成物が得られ、¹H NMRによって特性評価した。

30

【0097】

【化6】

¹H NMR (in CDCl₃) δ 0.89-0.93(m, 6H), 1.28-1.60(m, 32H), 1.90-2.00 (m, 4H), 2.65(s, 3H), 2.83-2.91 (m, 4H), 7.46(s, 1H), 7.51-7.61(m, 2H), 7.99-8.02(m, 2H).

40

【0098】

実施例4

2-アセチル-4,9-ビス(ヘキサノイルオキシ)-ナフト[2,3-b]フラン(化合物III)の調製

250ml容丸底フラスコに、5グラム(20.8mmol)の2-アセチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン(実施例1に記載のようにして調製)、100mlのジメチルホルムアミド、14.6mlのトリエチルアミン(104.2mmol)、5グラム(78.1mmol)の亜鉛粉末、1グラムの臭化テトラブチルアンモニウム、18.1グラム(104.2mmol)のヒドロ亜硫酸ナトリウムを添加した。混合物を

50

窒素雰囲気によって、または空気中から密閉することによって空気中から単離し、室温で20分間激しく攪拌した。次いで、19.2グラム(83.3 mmol)の無水カプロン酸をシリンジにより30分間で滴下し、得られた混合物を室温でさらに5時間激しく攪拌した。反応混合物を濾過し、固形物を150 mlの酢酸エチルで3回洗浄した。合わせた濾液を分液漏斗に移し、150 mlの3%クエン酸水溶液で2回洗浄し、得られた水相を合わせ、100 mlの酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機相を200 mlの水で4回洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶液を濾過し、減圧下でエバポレートして乾固させた。残渣をエタノール中で晶出させた。4.2グラム(9.59 mmol, 収率46.1%)の生成物が得られ、¹H NMRおよび質量スペクトルによって特性評価した。

10

【0099】

【化7】

¹H NMR (in

CDCl₃) δ 0.89-0.93(t, J=7, 6H), 1.45-1.61(m, 8H), 1.91-2.01 (m, 4H), 2.65(s, 3H), 2.83-2.91 (m, 4H), 7.46(s, 1H), 7.51-7.61(m, 2H), 7.99-8.02(m, 2H).

【0100】

質量(M+H)は439である。

【0101】

20

実施例5

ナノ粒子懸濁液(NS-I)の調製

20 ml容バイアルに、240 mgの2-アセチル-4,9-ビス(オクタノイルオキシ)-ナフト[2,3-b]フラン(化合物I)および10 mlのPEG 400を添加した。混合物を80℃まで加熱し、混合物が透明な溶液になるまで激しく攪拌した。この透明な溶液を2分割し、これらを、それぞれ5倍および11倍体積の3%(w/v)ポロキサマー188含有生理食塩水で希釈した。得られた混合物は、2 mg/mlの化合物Iナノ粒子懸濁液(NS-I-2)および4 mg/mlの化合物Iナノ粒子懸濁液(NS-I-4)であり、その化合物Iの濃度をHPLC解析によって確認した。調製後、種々の時点で、NS-I-2またはNS-I-4のいずれかの一部を水で30~100倍に希釈し、次いで、Winner 801(Jinan Winner Particle Instruments Stock Co., Ltd, Jinan, Shandong, Chinaから購入)で、その粒子分布について解析した。以下は粒子分布のデータである。

30

【0102】

【表 2】

調製後の時間	ナノ粒子懸濁液 NS-I-2			ナノ粒子懸濁液 NS-I-4		
	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
0分	100.4	168.3	281.5	81.0	136.8	231.0
30分	77.8	147.2	279.1	75.5	132.5	232.4
1時間	89.4	153.7	263.8	97.5	150.0	230.6
2時間	85.1	154.1	279.1	75.6	131.0	226.5
3時間	103.3	170.2	280.3	91.4	146.8	235.1
4時間	101.0	166.5	274.9	82.8	140.9	239.2

10

【0103】

実施例 6

ナノ粒子懸濁液 (NS - II) の調製

20 ml 容バイアルに、240 mg の 2 - アセチル - 4 , 9 - ビス (オクタノイルオキシ) - ナフト [2 , 3 - b] フラン (化合物 I)、24 mg のクエン酸および 10 ml の PEG 400 を添加した。混合物を 80 °C まで加熱し、混合物が透明な溶液になるまで激しく攪拌した。この透明な溶液を 5 倍体積の 3 % (w/v) ポロキサマー 188 含有リン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) で希釈した。得られた混合物は 4 mg/ml の化合物 I ナノ粒子懸濁液 (NS - II - 4) であり、その化合物 I の濃度を HPLC 解析によって確認した。調製後、種々の時点で、NS - II - 4 の一部を水で 30 ~ 100 倍に希釈し、次いで、Winner 801 (Jinan Winner Particle Instruments Stock Co., Ltd, Jinan, Shandong, China から購入) で、その粒子分布について解析した。以下は粒子分布のデータである。

20

30

【0104】

【表 3】

調製後の時間	ナノ粒子懸濁液 NS-II-4		
	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
0分	44.5	93.3	195.5
30分	43.5	90.4	187.9
1時間	51.2	95.8	178.5
2時間	44.2	86.5	169.7

40

【0105】

実施例 7

ナノ粒子懸濁液 (NS - III) の調製

20 ml 容バイアルに、50 mg の 2 - アセチル - 4 , 9 - ビス (ドデカノイルオキシ) - ナフト [2 , 3 - b] フラン (化合物 II) および 10 ml の PEG 400 を添加し

50

た。混合物を 80℃ まで加熱し、混合物が透明な溶液になるまで激しく攪拌した。この透明な溶液を 4 倍体積の 6% (w/v) ポロキサマー 188 含有生理食塩水で希釈した。得られた混合物は 1 mg/ml の化合物 III ナノ粒子懸濁液 (NS-III) であり、その化合物 III の濃度を HPLC 解析によって確認した。調製後、種々の時点で、NS-III の一部を水で 10~20 倍に希釈し、次いで、Winner 801 (Jinan Winner Particle Instruments Stock Co., Ltd, Jinan, Shandong, China から購入) で、その粒子分布について解析した。以下は粒子分布のデータである。

【0106】

【表 4】

10

調製後の時間	ナノ粒子懸濁液 NS-III		
	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
0分	84.3	148.6	262.2
30分	81.5	160.5	315.9

【0107】

実施例 8

20

ナノ粒子懸濁液 (NS-IV) の調製

20 ml 容バイアルに、50 mg の 2 - アセチル - 4 , 9 - ビス (ヘキサノイルオキシ) - ナフト [2 , 3 - b] フラン (化合物 III) および 10 ml の PEG 400 を添加した。混合物を 80℃ まで加熱し、混合物が透明な溶液になるまで激しく攪拌した。この透明な溶液を 4 倍体積の 6% (w/v) ポロキサマー 188 含有生理食塩水で希釈した。得られた混合物は 1 mg/ml の化合物 III ナノ粒子懸濁液 (NS-IV) であり、その化合物 III の濃度を HPLC 解析によって確認した。調製後、種々の時点で、NS-IV の一部を水で 10~20 倍に希釈し、次いで、Winner 801 (Jinan Winner Particle Instruments Stock Co., Ltd, Jinan, Shandong, China から購入) で、その粒子分布について解析した。以下は粒子分布のデータである。

30

【0108】

【表 5】

調製後の時間	ナノ粒子懸濁液 NS-IV		
	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
0分	102.4	161.1	254.1
30分	138.4	194.5	274.0
1時間	146.2	211.5	306.2

40

【0109】

実施例 9

ナノ粒子懸濁液 (NS-V) の調製

20 ml 容バイアルに、40 mg の 2 - アセチル - 4 , 9 - ビス (オクタノイルオキシ) - ナフト [2 , 3 - b] フラン (化合物 I) および 2100 mg の PEG 4000 を添加した。混合物を 80℃ の炉内で、時々ボルテックスしながら、混合物が透明な溶液になるまで加熱した。次いで、この透明な溶液を 4 倍体積の生理食塩水で希釈した。得られた

50

混合物は4 mg / mlの化合物Iナノ粒子懸濁液 (NS - V) であり、その化合物Iの濃度をHPLC解析によって確認した。調製後、種々の時点で、NS - Vの一部を水で30 ~ 60倍に希釈し、次いで、Winner 801 (Jinan Winner Particle Instruments Stock Co., Ltd, Jinan, Shandong, Chinaから購入) で、その粒子分布について解析した。以下は粒子分布のデータである。

【0110】

【表6】

調製後の時間	ナノ粒子懸濁液 NS-V		
	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
0分	73.4	125.0	212.7
30分	86.2	139.1	224.9

10

【0111】

実施例10

ナノ粒子懸濁液 (NS - VI) の調製

20 ml容バイアルに、40 mgの2 - アセチル - 4 , 9 - ビス (オクタノイルオキシ) - ナフト [2 , 3 - b] フラン (化合物I) および2100 mgのPEG20000を添加した。混合物を80 の炉内で、時々ボルテックスしながら、混合物が透明な溶液になるまで加熱した。次いで、この透明な溶液を4倍体積の生理食塩水で希釈した。得られた混合物は4 mg / mlの化合物Iナノ粒子懸濁液 (NS - VI) であり、その化合物Iの濃度をHPLC解析によって確認した。調製後、種々の時点で、NS - VIの一部を水で30 ~ 60倍に希釈し、次いで、Winner 801 (Jinan Winner Particle Instruments Stock Co., Ltd, Jinan, Shandong, Chinaから購入) で、その粒子分布について解析した。以下は粒子分布のデータである。

20

30

【0112】

【表7】

調製後の時間	ナノ粒子懸濁液 NS-VI		
	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
0分	64.5	127.7	252.8
30分	155.8	199.5	254.6

40

【0113】

実施例11

ナノ粒子懸濁液 (NS - VII) の調製

4 ml容バイアル内で、100 mgの2 - アセチル - 4 , 9 - ビス (オクタノイルオキシ) - ナフト [2 , 3 - b] フラン (化合物I) を0.5 mlのジメチルアセトアミド (DMA) に溶解させ、167 mg / mlの化合物IのDMA溶液にした。次いで、0.272 mlのこの溶液を、20 ml容バイアル内の溶融2100 mgのPEG4000 (80) に添加した。混合物を80 の炉内で、時々ボルテックスしながら、混合物が均一な溶液 (20 mg / mlの化合物IのDMA溶液 / PEG4000 , 1 / 9 , V / V) に

50

なるまで加熱した。次いで、この透明な溶液を4倍体積(9.09 ml)の生理食塩水で希釈した。得られた混合物は4 mg/mlの化合物Iナノ粒子懸濁液(NS-VII)であり、その化合物Iの濃度をHPLC解析によって確認した。調製後、種々の時点で、NS-VIIの一部を水で30~60倍に希釈し、次いで、Winner 801(Jinan Winner Particle Instruments Stock Co., Ltd, Jinan, Shandong, Chinaから購入)で、その粒子分布について解析した。以下は粒子分布のデータである。

【0114】

【表8】

調製後の時間	ナノ粒子懸濁液 NS-VII		
	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
0分	70.9	118.6	198.2
30分	74.1	124.6	209.5

10

【0115】

実施例12

ナノ粒子懸濁液(NS-VIII)の調製

4 ml容バイアル内で、160 mgの2-アセチル-4,9-ビス(オクタノイルオキシ)-ナフト[2,3-b]フラン(化合物I)を1.0 mlのジメチルアセトアミド(DMA)に溶解させ、141 mg/mlの化合物IのDMA溶液にした。20 ml容バイアルに、0.567 mlの141 mg/mlの化合物IのDMA溶液および3.433 mlのPEG300を添加し、20 mg/mlの化合物IのDMA溶液/PEG300(6.87:1)にした。次いで、この溶液に、連続ボルテックスしながら、8 mlの2%ポロキサマー188含有生理食塩水を手早く(2秒以内で)添加した。得られた混合物は、4.17%のDMA、28.65%のPEG300および1.33%のポロキサマー188を含む6.67 mg/mlの化合物Iナノ粒子懸濁液(NS-VIII-6.67)の水溶液であった。化合物Iナノ粒子懸濁液(NS-VIII-6.67)を生理食塩水でさらに希釈し、2.50%のDMA、17.18%のPEG300および0.80%のポロキサマー188を含む4.00 mg/mlの化合物Iナノ粒子懸濁液(NS-VIII-4.00)の水溶液にした。NS-VIII-6.67およびNS-VIII-4.00の両方における化合物Iの濃度をHPLC解析によって確認した。調製後、種々の時点で、NS-VIII-6.67およびNS-VIII-4.00ともに、一部を水で30~60倍に希釈し、次いで、Winner 801(Jinan Winner Particle Instruments Stock Co., Ltd, Jinan, Shandong, Chinaから購入)で、その粒子分布についてについて解析した(NS-VIII-4.00の粒子分布については図1参照)。以下は粒子分布のデータである。

20

30

40

【0116】

【表 9】

調製後の時間	ナノ粒子懸濁液 NS-VIII-6.67			ナノ粒子懸濁液 NS-VIII-4.00		
	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
0分	80.98	124.90	192.44	65.63	110.19	185.29
2時間	92.68	138.64	207.85	65.82	112.34	192.02
4時間	68.01	130.31	249.68	70.95	119.97	203.32

10

【0117】

実施例 13

ICRマウスにおけるナノ粒子懸濁液 NS-I-4 の薬物動態試験

実施例 5 に記載の方法に従って調製したナノ粒子懸濁液 NS-I-4 を、ICRマウスに 30 mg/kg の投薬量で静脈内投与した。薬物の注射後、種々の時点（5分、10分、30分、1時間、2時間、3時間、4時間、6時間）で投与マウスから血液試料を採取し、次いで、6,000 rpm で 4 にて 10 分間遠心分離した。上清み血漿試料を取り、0.5%トリフルオロメタンスルホン酸含有の 9 倍体積のアセトニトリルで処理した。処理した血漿を 12,000 rpm で 4 にて 15 分間遠心分離し、次いで、上清みを取り、HPLC で解析した。

20

【0118】

ICRマウスに静脈内投与した場合、化合物 I は、エステラーゼによって、活性薬物 2-アセチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランに分解され、これは、さらに活性代謝産物 2-(1-ヒドロキシ)エチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランに代謝され得る（スキーム 1 参照）。

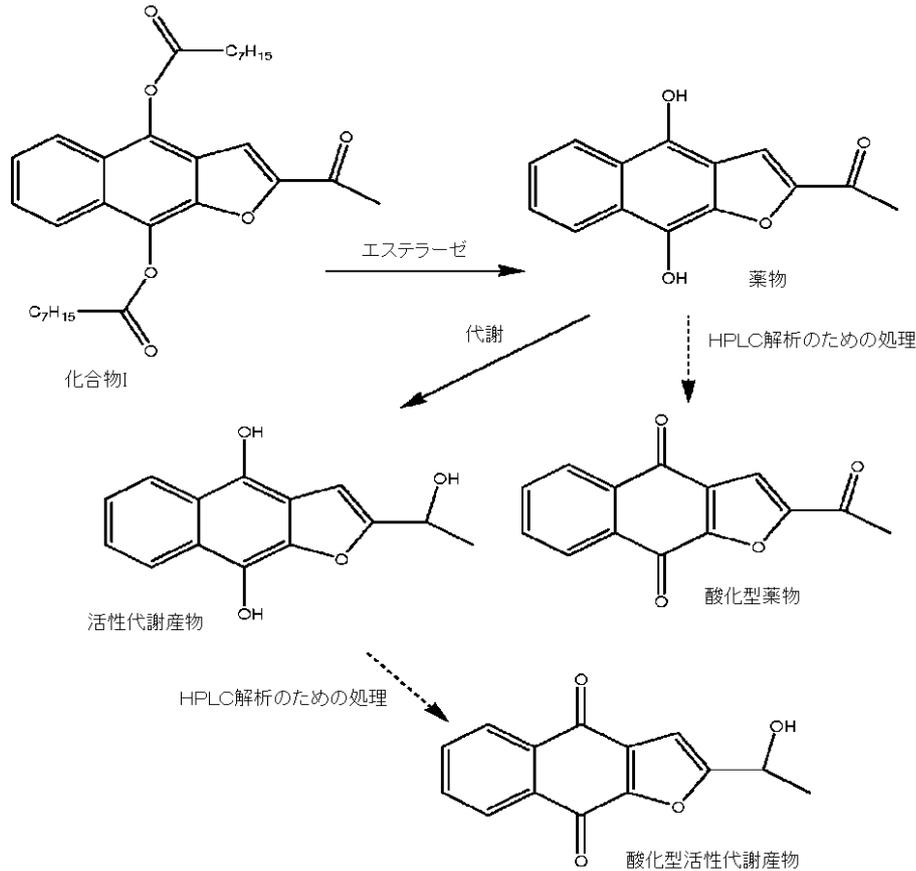
【0119】

HPLC 解析前の血液試料の処理中、活性薬物 2-アセチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランおよび活性代謝産物 2-(1-ヒドロキシ)エチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランはともに、それぞれ、2-アセチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンおよび 2-(1-ヒドロキシ)エチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンに酸化される（スキーム 1 参照）。

30

【0120】

【化 8】



10

20

【 0 1 2 1】

スキーム 1：化合物 I はエステラーゼによって活性薬物に分解され、これは、さらに活性代謝産物に代謝される。HPLC 解析のための前処理中、活性薬物および代謝産物は空气中の酸素によって、それぞれ、酸化型薬物および酸化型代謝産物に酸化される。

30

【 0 1 2 2】

この試験で使用した Waters HPLC システムには：1525 複式ポンプ、2998 光ダイオードアレイ検出器、2707 オートサンプラー、Breeze 2 制御/解析ソフトウェアが含まれている。この試験で使用した HPLC カラム：Phenomenex Luna C18, 250 x 4.60 mm 5 ミクロン。HPLC 移動相：バッファ A、80% 水、20% アセトニトリル；バッファ B、10% 水、70% アセトニトリル、20% テトラヒドロフラン。HPLC 移動相の勾配：0 ~ 3 分、50% バッファ B から 50% バッファ B まで、3 ~ 10 分、50% バッファ B から 100% バッファ B まで、10 ~ 20 分、100% バッファ B から 100% バッファ B まで、20 ~ 22 分、100% バッファ B から 50% バッファ B まで、22 ~ 25 分、50% バッファ B から 50% バッファ B まで；流速，1 ml / 分。

40

【 0 1 2 3】

以下は、薬物動態試験のパラメータの結果である。化合物 I、酸化型薬物および酸化型活性代謝産物の時間的推移を図 2 に示す。

【 0 1 2 4】

【表 10】

主要パラメータ	単位	化合物	2-アセチル-ナフト [2,3-b]フラン -4,9-ジオン	2-(1-ヒドロキシ)エチル -ナフト[2,3-b]フラン -4,9-ジオン	
AUC(0-t)	mg/L*h	254.686	7.417	3.801	
AUC(0-∞)	mg/L*h	254.694	8.529	3.999	
t1/2z	h	0.396	3.073	0.88	10
Tmax	h	0.167	0.167	0.5	
Vz	L/kg	0.067	15.597	19.051	
CLz	L/h/kg	0.118	3.517	15.004	
Cmax	mg/L	287.735	6.128	1.695	
MRT(0-t)	h	0.628	1.248	1.438	
MRT(0-∞)	h	0.629	2.446	1.628	20

【0125】

実施例14

ヌードマウス異種移植片モデルでの化合物Iの抗がん有効性試験

HCT116腫瘍細胞を、インピトロで単層培養物として、10%の熱不活化ウシ胎仔血清、100U/mlのペニシリンおよび100μg/mlのストレプトマイシンならびにL-グルタミン(2mM)を補給したDMEM培地中に、空气中5%CO₂の雰囲気にて維持した。腫瘍細胞は、トリプシン-EDTA処理によって週に2回、常套的に継代培養する。対数増殖期まで増殖している細胞を腫瘍移植用に収集し、計数する。

【0126】

Balb/cヌードマウス(雌, 体重およそ20±1グラム)をShanghai Sllac Laboratory Animal Centerから購入した。各マウスの右脇腹にHCT116腫瘍細胞(10×10⁶)(0.1mlのPBS中)を皮下移植し、腫瘍を発生させた。平均腫瘍サイズがおよそ100mm³に達したとき処置を開始した。以下の表に示す3つの治療群(6匹のマウス/群)存在させた:

【0127】

【表11】

群名	マウスの数	試験物	投与スケジュール	投薬量
対照	6	2.5%(w/v)ポロキサマー188含有生理食塩水/PEG400(5:1)混合物溶媒	iv, bid (静脈内, 1日2回)	10 ml/kg, 0 mg/kg 化合物 I
低投薬量	6	実施例5に記載の方法に従って調製したNS-I-2	iv, bid (静脈内, 1日2回)	10 ml/kg, 20 mg/kg 化合物 I
高投薬量	6	実施例5に記載の方法に従って調製したNS-I-4	iv, bid (静脈内, 1日2回)	10 ml/kg, 40 mg/kg 化合物 I

10

20

30

40

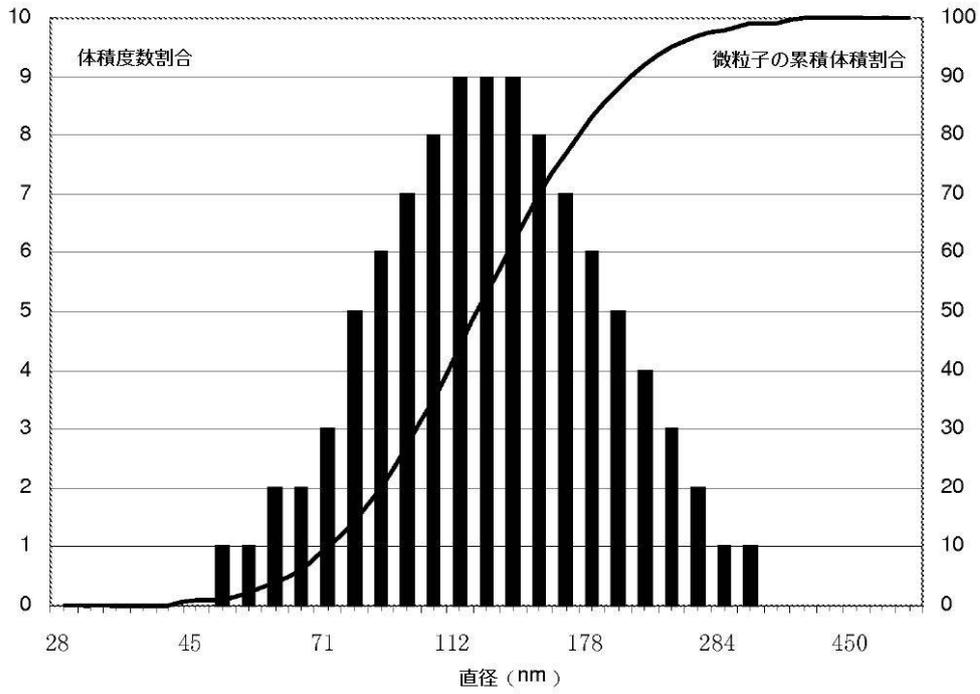
50

【 0 1 2 8 】

腫瘍サイズは、週に2回、カリパスを用いて2次元で測定し、体積を単位： mm^3 で、式： $V = 0.5 a \times b^2$ （式中、 a および b は、それぞれ、腫瘍の長径および短径である）を用いて表示した。次いで、腫瘍サイズを時間（日）に対する腫瘍体積（ mm^3 ）のプロットに使用した（図3A参照）。22日間投与した後、3つの群のマウスをすべて致死させ、生じた腫瘍を単離し、重量測定し、写真撮影した（図3B参照）。

【 図 1 】

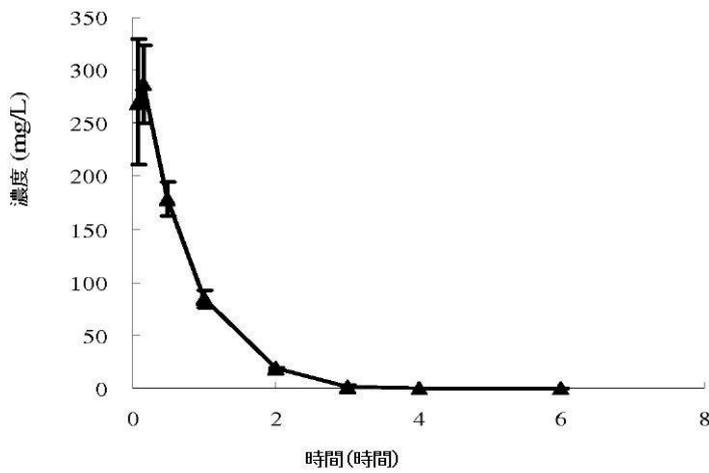
Figure 1.



【 図 2 A 】

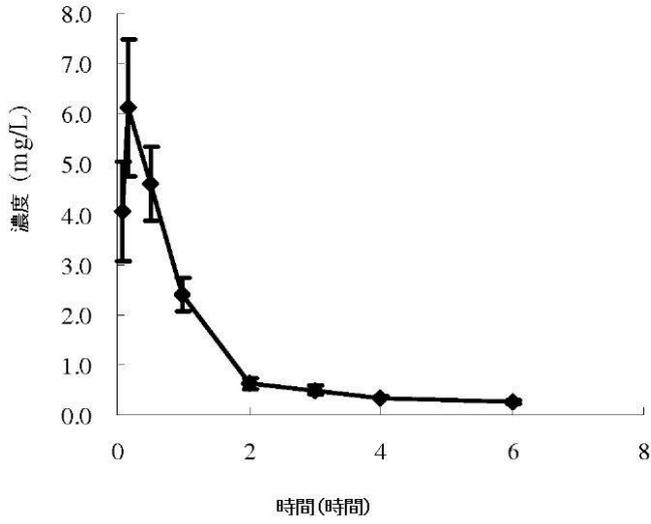
Figure 2.

2A



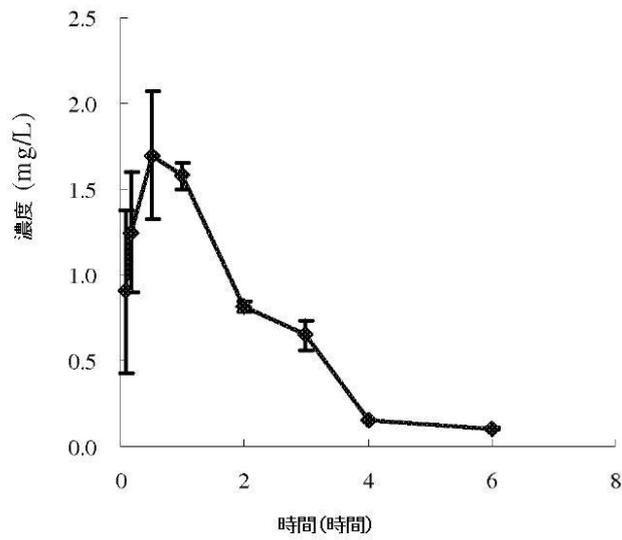
【 図 2 B 】

2B



【 図 2 C 】

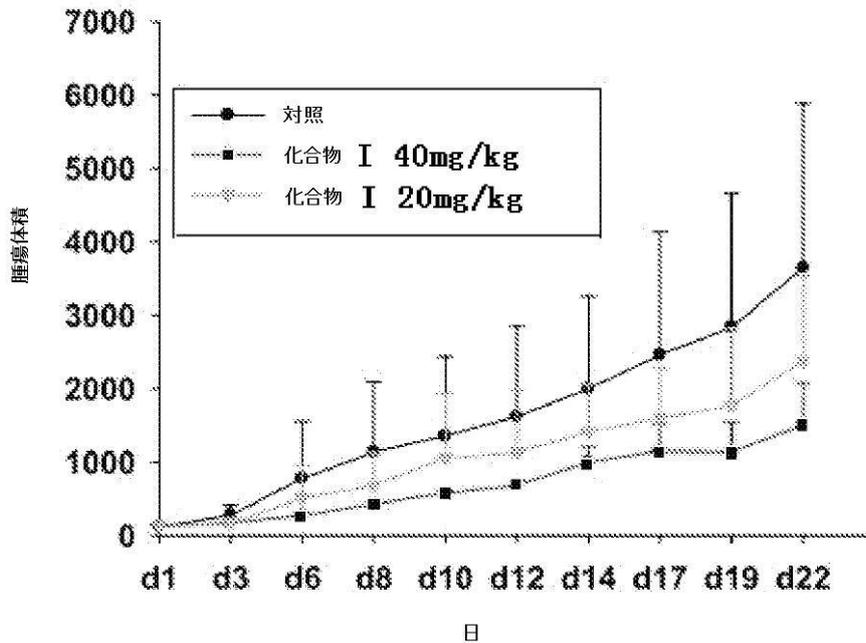
2C



【図 3 A】

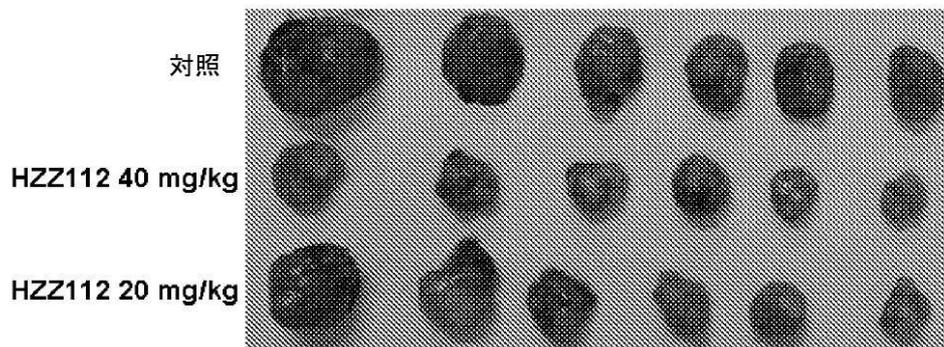
Figure 3.

3A



【図 3 B】

3B



【手続補正書】

【提出日】平成26年10月21日(2014.10.21)

【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】

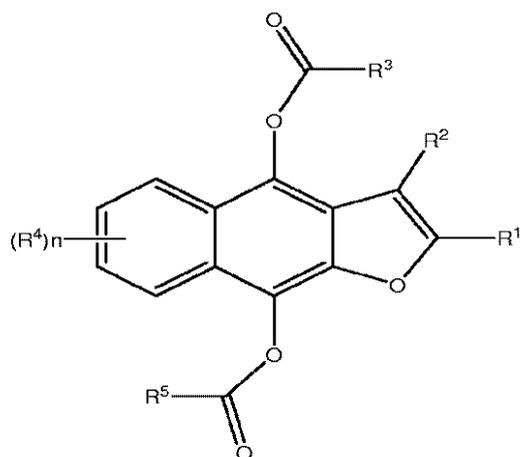
式Iの化合物またはその薬学的に許容され得る塩の水性ナノ粒子懸濁液を調製する方法であって、

該方法は、(1)式Iの化合物および任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤(1

種類または複数種)を水混和性有機溶媒に溶解させ、有機溶液を形成すること；(2)任意選択で、薬学的に許容され得る薬剤(1種類もしくは複数種)および/または任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤(1種類もしくは複数種)を水に溶解させ、水溶液を形成すること；ならびに(3)該有機溶液と該水溶液を混合し、粒子が約10nm~約5000nmの範囲の中央粒径(D50)を有するナノ粒子懸濁液を形成すること

を含み、
該式Iの化合物は、以下：

【化9】



I

(式中：

nは0~4であり；

R¹は、独立して、ハロゲン；-NO₂；-CN；-OR；-SR；-N⁺(R)₃；-N(R)₂；-C(O)R；-CO₂R；-C(O)C(O)R；-C(O)CH₂C(O)R；-S(O)R；-S(O)₂R；-C(O)N(R)₂；-SO₂N(R)₂；-OC(O)R；-N(R)C(O)R；-N(R)N(R)₂；-N(R)C(=NR)N(R)₂；-C(=NR)N(R)₂；-C=NO₂；-N(R)C(O)N(R)₂；-N(R)SO₂N(R)₂；-N(R)SO₂R；-OC(O)N(R)₂；またはC₁~₁₂脂肪族、3~14員のカルボシクリル；3~14員のヘテロシクリル；6~14員のアリール；もしくは5~14員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基であり；

R²は、独立して、水素；ハロゲン；-NO₂；-OR；-SR；-N⁺(R)₃；-N(R)₂；-C(O)R；-CO₂R；-C(O)C(O)R；-C(O)CH₂C(O)R；-S(O)R；-S(O)₂R；-C(O)N(R)₂；-SO₂N(R)₂；-OC(O)R；-N(R)C(O)R；-N(R)N(R)₂；-N(R)C(=NR)N(R)₂；-C(=NR)N(R)₂；-C=NO₂；-N(R)C(O)N(R)₂；-N(R)SO₂N(R)₂；-N(R)SO₂R；-OC(O)N(R)₂；またはC₁~₁₂脂肪族；3~14員のカルボシクリル；3~14員のヘテロシクリル；6~14員のアリール；もしくは5~14員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基であるか；あるいは

R¹とR²が、これらの介在原子と一体となって、3~14員の炭素環、または3~14員の複素環、または6~14員のアリール、または5~14員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている環を形成しており；

R³およびR⁵は各々、独立して、C₁~₂₁脂肪族から選択される任意選択で置換されている基であり；

各R⁴は、独立して、ハロゲン；-NO₂；-CN；-OR；-SR；-N⁺(R)₃；-N(R)₂；-C(O)R；-CO₂R；-C(O)C(O)R；-C(O)CH₂

C(O)R; -S(O)R; -S(O)₂R; -C(O)N(R)₂; -SO₂N(R)₂; -OC(O)R; -N(R)C(O)R; -N(R)N(R)₂; -N(R)C(=NR)N(R)₂; -C(=NR)N(R)₂; -C=NO₂R; -N(R)C(O)N(R)₂; -N(R)SO₂N(R)₂; -N(R)SO₂R; -OC(O)N(R)₂; または C₁₋₁₂ 脂肪族; 3~14 員のカルボシクリル; 3~14 員のヘテロシクリル; 6~14 員のアリール; もしくは 5~14 員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基であるか、あるいは:

隣接している炭素原子上の 2 つの R⁴ 基が、これらの介在原子と一体となって、3~14 員の炭素環; 3~14 員の複素環; 6~14 員のアリール環; または 5~14 員のヘテロアリール環から選択される任意選択で置換されている環を形成しており;

各 R は、独立して、水素であるか、または C₁₋₁₂ 脂肪族; 3~14 員のカルボシクリル; 3~14 員のヘテロシクリル; 6~14 員のアリール; もしくは 5~14 員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基である)

である、方法。

【請求項 2】

前記式 I の化合物が 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2, 3 - b] フラン脂肪族酸エステルの誘導体である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記式 I の化合物が、2 - アセチル - 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2, 3 - b] フランオクタン酸エステル、2 - アセチル - 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2, 3 - b] フラノドデカン酸エステルおよび 2 - アセチル - 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2, 3 - b] フランヘキサン酸エステルからなる群より選択される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記水混和性有機溶媒中の前記任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤が、グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、レシチン、リン脂質、コレステロール、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミン A、PEG - ビタミン E、PEG - グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、エチレングリコールモノ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、3 - ジアルキル (C₁₋₈) アミノ - プロピレングリコールジ脂肪酸エステル、ポリ (エチレングリコール) モノ脂肪酸エステル、ステアリン酸、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポロキサマー、ステアリン酸スクロースとジステアリン酸スクロースの混合物、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸またはその混合物から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記水混和性有機溶媒中の前記任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤が、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミン A、PEG - ビタミン E、PEG - グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、ポリ (エチレングリコール) モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマーおよびその混合物を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記水混和性有機溶媒が、エタノール、N - メチル - 2 - ピロリジノン、2 - ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびその混合物を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記水混和性有機溶媒が、ジメチルアセトアミド、PEG 300、PEG 400、PEG

4000、PEG20000およびその混合物を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

前記水混和性有機溶媒溶液が、0.1～200mg/mlの式Iの化合物および0～500mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類または複数種）を含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

前記水混和性有機溶媒溶液が、3～50mg/mlの式Iの化合物および0～100mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類または複数種）を含む、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

前記水溶液中の前記任意選択の薬学的に許容され得る薬剤が、マンニトール、ラクトース、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、デキストレート、デキストリン、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、ゼラチン、アルギン酸およびその塩、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウムまたはその混合物から選択される、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項11】

前記水溶液中の前記任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤が、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、ポリ（エチレングリコール）モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルブミン、ポロキサマーまたはその混合物から選択される、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

前記水溶液が、0～100mg/mlのアルブミン含有生理食塩水、0～100mg/mlのポロキサマー含有生理食塩水、0～100mg/mlのアルブミン含有デキストロース液、または0～100mg/mlのポロキサマー含有デキストロース液から選択される、請求項1～11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

約1～1000倍体積の前記水溶液を式Iの化合物の有機溶液に、攪拌またはボルテックスしながら添加し、粒子が約10nm～約5000nmの範囲の中央粒径（D50）を有するナノ粒子懸濁液を形成する、請求項1～12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】

式Iの化合物の前記有機溶液を約1～1000倍体積の前記水溶液に、攪拌またはボルテックスしながら添加し、粒子が約10nm～約5000nmの範囲の中央粒径（D50）を有するナノ粒子懸濁液を形成する、請求項1～12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

調製されるナノ粒子懸濁液が約5000nm未満の中央粒径（D50）を有する、請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】

調製されるナノ粒子懸濁液が約2000nm未満の中央粒径（D50）を有する、請求項1～15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項17】

調製されるナノ粒子懸濁液が約500nm未満の中央粒径（D50）を有する、請求項1～16のいずれか1項に記載の方法。

【請求項18】

調製されるナノ粒子懸濁液が約200nm未満の中央粒径（D50）を有する、請求項1～17のいずれか1項に記載の方法。

【請求項19】

請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法に従って調製される式 I の化合物の水性ナノ粒子懸濁液、および任意選択で、薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

【請求項 20】

前記医薬組成物が：

約 0.1 ~ 20 mg / ml の式 I の化合物；

約 0 ~ 200 mg / ml の 1 種類以上の薬学的に許容され得る薬剤；

約 0 ~ 200 mg / ml の 1 種類以上の薬学的に許容され得る界面活性剤；および

約 0.1 ~ 50 体積% の水混和性の有機溶媒または溶媒混合物

を含む、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記任意選択の薬学的に許容され得る担体が、デンプンおよびその誘導体、マンニトール、ラクトース、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、デキストレート、デキストリン、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、微晶質セルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、他の適当なセルロース誘導体、ゼラチン、アルギン酸およびその塩、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポビドン、ベンジルフェニルホルメート、クロロブタノール、フタル酸ジエチル、ステアリン酸カルシウム、グリセリルパルミトステアレート、酸化マグネシウム、ポロキサマー、ポリビニルアルコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸亜鉛、アカシア、アクリル酸とメタクリル酸のコポリマー、グアーガムなどのガム、医薬用光沢剤、グリセリルパルミトステアレート、水添植物油、カオリン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ポリメタクリレート、または塩化ナトリウムから選択される、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記式 I の化合物が 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2, 3 - b] フラン脂肪族酸エステルの誘導体である、請求項 19 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記式 I の化合物が、2 - アセチル - 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2, 3 - b] フランオクタン酸エステル、2 - アセチル - 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2, 3 - b] フランドデカン酸エステルおよび 2 - アセチル - 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2, 3 - b] フランヘキサン酸エステルからなる群より選択される、請求項 19 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記薬学的に許容され得る薬剤が、マンニトール、ラクトース、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、デキストレート、デキストリン、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、ゼラチン、アルギン酸およびその塩、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウムまたはその混合物から選択される、請求項 19 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記薬学的に許容され得る薬剤が、デキストロース、グルコース、塩化ナトリウムまたはその混合物から選択される、請求項 19 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記薬学的に許容され得る界面活性剤が、グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、レシチン、リン脂質、コレステロール、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミン A、PEG - ビタミン E、PEG - グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、エチレングリコールモノ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、3 - ジアルキル (C 1 ~ 8) アミノ - プロピレングリコールジ脂肪酸エステル、ポリ (エチレングリコール) モノ脂肪酸エステル、ステアリン酸、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリ

オキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アルブミン、ポロキサマー、ステアリン酸スクロースとジステアリン酸スクロースの混合物、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸またはその混合物から選択される、請求項 19 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記薬学的に許容され得る界面活性剤が、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミン A、PEG - ビタミン E、PEG - グリセロールモノ - (またはジ -)脂肪酸エステル、ポリ(エチレングリコール)モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルブミン、ポロキサマーまたはその混合物から選択される、請求項 19 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記水混和性有機溶媒が、エタノール、N - メチル - 2 - ピロリジノン、2 - ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールまたはその混合物を含む、請求項 19 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記水混和性有機溶媒が、ジメチルアセトアミド、PEG 300、PEG 400、PEG 4000、PEG 20000 またはその混合物を含む、請求項 19 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記ナノ粒子懸濁液が約 5000 nm 未満の中央粒径 (D50) を有する、請求項 19 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記ナノ粒子懸濁液が約 2000 nm 未満の中央粒径 (D50) を有する、請求項 19 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

前記ナノ粒子懸濁液が約 500 nm 未満の中央粒径 (D50) を有する、請求項 19 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

前記ナノ粒子懸濁液が約 200 nm 未満の中央粒径 (D50) を有する、請求項 19 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

請求項 19 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の調製に使用され得るキットであって：

(a) 水混和性有機溶媒中に約 0.1 ~ 200 mg/ml の式 I の化合物および 0 ~ 500 mg/ml の薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類もしくは複数種) を有する有機溶液またはかかる有機溶液の調製のための成分；

(b) 約 0 ~ 200 mg/ml の薬学的に許容され得る薬剤 (1 種類もしくは複数種) および約 0 ~ 200 mg/ml の薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類もしくは複数種) を有する水溶液またはかかる水溶液の調製のための成分；ならびに

(c) 該有機溶液と該水溶液を混合することにより水性ナノ粒子懸濁液を調製するため、および該有機溶液ではなく該成分がキットに備えられている場合に該有機溶液を調製するため、およびまた、該水溶液ではなく該成分がキットに備えられている場合に該水溶液を調製するための使用説明書を備えるキット。

【請求項 35】

前記式 I の化合物が 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2, 3 - b] フラン脂肪酸エステルの誘導体である、請求項 34 に記載のキット。

【請求項 36】

前記式 I の化合物が、2 - アセチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フランオクタン酸エステル、2 - アセチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フランドデカン酸エステルおよび 2 - アセチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フランヘキサン酸エステルからなる群より選択される、請求項 34 または 35 に記載のキット。

【請求項 37】

前記水混和性有機溶媒中の薬学的に許容され得る界面活性剤が、グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、レシチン、リン脂質、コレステロール、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミン A、PEG - ビタミン E、PEG - グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、エチレングリコールモノ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、3 - ジアルキル (C 1 ~ 8) アミノ - プロピレングリコールジ脂肪酸エステル、ポリ (エチレングリコール) モノ脂肪酸エステル、ステアリン酸、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポロキサマー、ステアリン酸スクロースとジステアリン酸スクロースの混合物、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸またはその混合物を含む、請求項 34 ~ 36 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 38】

前記水混和性有機溶媒中の薬学的に許容され得る界面活性剤が、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミン A、PEG - ビタミン E、PEG - グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、ポリ (エチレングリコール) モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマーまたはその混合物を含む、請求項 34 ~ 37 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 39】

前記水混和性有機溶媒が、エタノール、N - メチル - 2 - ピロリジノン、2 - ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールまたはその混合物を含む、請求項 34 ~ 38 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 40】

前記水混和性有機溶媒が、ジメチルアセトアミド、PEG 300、PEG 400、PEG 4000、PEG 20000 およびその混合物を含む、請求項 34 ~ 39 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 41】

前記水溶液中の前記任意選択の薬学的に許容され得る薬剤が、マンニトール、ラクトース、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、デキストレート、デキストリン、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、ゼラチン、アルギン酸およびその塩、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウムまたはその混合物から選択される、請求項 34 ~ 40 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 42】

前記水溶液中の前記任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤が、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミン A、PEG - ビタミン E、PEG - グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、ポリ (エチレングリコール) モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルブミン、ポロキサマーまたはその混合物から選択される、請求項 34 ~ 41 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 43】

前記水溶液が、0 ~ 100 mg / ml のアルブミン含有生理食塩水、0 ~ 100 mg / m

1 のポロキサマー含有生理食塩水、 $0 \sim 100 \text{ mg/ml}$ のアルブミン含有デキストロス液、および $0 \sim 100 \text{ mg/ml}$ のポロキサマー含有デキストロス液から選択される、請求項 34 ~ 42 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 44】

前記使用説明書が、約 $1 \sim 1000$ 倍体積の前記水溶液を式 I の化合物の前記有機溶液に攪拌しながら添加することか、または式 I の化合物の該有機溶液を約 $1 \sim 1000$ 倍体積の該水溶液に攪拌またはボルテックスしながら添加することを記載する、請求項 34 ~ 43 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 45】

疾患、障害または病状に苦しんでいるか、あるいは疾患、障害または病状に易罹患性である被験体を処置するための組成物であって、該組成物が、治療有効量の請求項 19 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物または請求項 34 ~ 44 のいずれか 1 項に記載のキットにより調製される医薬組成物を含む、組成物。

【請求項 46】

前記疾患、障害または病状が増殖性の疾患、障害または病状である、請求項 45 に記載の組成物。

【請求項 47】

前記疾患、障害または病状が、肥満、肥満関連の障害もしくは病状、糖尿病、代謝疾患または変性疾患から選択される、請求項 45 に記載の組成物。

【請求項 48】

前記疾患、障害または病状がミトコンドリア機能不全と関連しているものである、請求項 46 に記載の組成物。

【請求項 49】

前記増殖性疾患ががんである、請求項 46 に記載の組成物。

【請求項 50】

前記組成物が、治療有効量の第 2 の化学療法剤と併用して投与されることを特徴とする、請求項 46 に記載の組成物。

【請求項 51】

前記被験体が臨床的寛解状態であるか、または該被験体が手術によって処置された場合は限局的非切除疾患部を有する、請求項 49 または 50 に記載の組成物。

【請求項 52】

前記がんが充実性腫瘍である、請求項 49 に記載の組成物。

【請求項 53】

前記組成物が、放射線療法と併用して投与されることを特徴とする、請求項 52 に記載の組成物。

【請求項 54】

前記がんが、結腸がん、肺がん、骨のがん、膵がん、胃のがん、食道がん、皮膚がん、脳がん、肝臓がん、卵巣がん、頸部がん、子宮がん、精巣がん、前立腺がん、膀胱がん、腎臓がん、神経内分泌がん、乳がん、胃がん、目のがん、鼻咽頭がん、胆嚢がん、喉頭がん、口腔がん、陰茎がん、腺腫瘍、直腸がん、小腸のがん、頭頸部がん、多発性骨髄腫、結腸直腸癌、カポジ肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、平滑筋肉腫、神経膠腫、髄膜腫、髄芽腫、黒色腫、尿道がん、および膣がんからなる群より選択される、請求項 49 に記載の組成物。

【請求項 55】

前記がんが転移性である、請求項 54 に記載の組成物。

【請求項 56】

前記被験体が哺乳動物である、請求項 54 に記載の組成物。

【請求項 57】

前記治療有効量が約 $1 \text{ mg/m}^2 \sim$ 約 $5,000 \text{ mg/m}^2$ (I . V .) または約 $1 \text{ mg/m}^2 \sim$ 約 $50,000 \text{ mg/m}^2$ (P O) の投薬量である、請求項 54 に記載の組成物

。

【請求項 5 8】

前記治療有効量が約 $2 \text{ mg} / \text{m}^2$ ~ 約 $3,000 \text{ mg} / \text{m}^2$ (I . V .) または約 $10 \text{ mg} / \text{m}^2$ ~ 約 $30,000 \text{ mg} / \text{m}^2$ (P O) の投薬量である、請求項 5 7 に記載の組成物。

【請求項 5 9】

前記リン脂質が、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジリノシトール、またはスフィンゴミエリンである、請求項 4 に記載の方法、請求項 2 6 に記載の組成物、または請求項 3 7 に記載のキット。

【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】

【技術分野】

【0001】

技術分野

本出願は、4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フラン脂肪酸エステル誘導体の水性ナノ粒子懸濁液を調製する方法に関する。また、本出願は、本明細書に記載の方法に従って調製される水性ナノ粒子懸濁液の組成物に関する。さらに、本出願は、本明細書に記載の方法に従って調製される水性ナノ粒子懸濁液の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

背景

製薬業界には、水に難溶性の医薬活性化合物が経口、注射用および他の送達経路に適した製剤に製剤化される緊要的必要性が存在している。水に難溶性の医薬活性化合物を含むナノ粒子製剤では、経口バイオアベイラビリティの改善、注射用製剤の毒性の都合のよいプロフィール（例えば、有機溶媒の使用の低減のため）、有窓血管構造が緩くなり小分子薬物粒子が直接移動して通過できることと関連する一部の特定のがん性腫瘍の受動的ターゲティング、ならびに筋肉内注射用薬物の徐放形態などの利点がもたらされる。

【0003】

本発明者らの先の P C T 出願 (C N 2 0 1 1 / 0 0 0 3 5 7) に開示しているように、4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フランの治療活性は、主に、その反応性酸素種 (R O S) を誘起する能力によるものである。そのプロドラッグである 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フランエステルの誘導体は、親薬物よりも医薬組成物において改善された安定性を有するだけでなく、意図されたものでない標的組織への不必要な曝露が回避されることにより親薬物と比べて毒性が低減される。

【0004】

しかしながら、広範な治療的用途を有する一部の 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フランエステルの誘導体は水に難溶性であり、これにより製剤化が困難となっている。そのため、依然として、種々の疾患、障害および病状の処置における使用のための 4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フランエステルの誘導体の製剤を開発する必要性が存在している。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

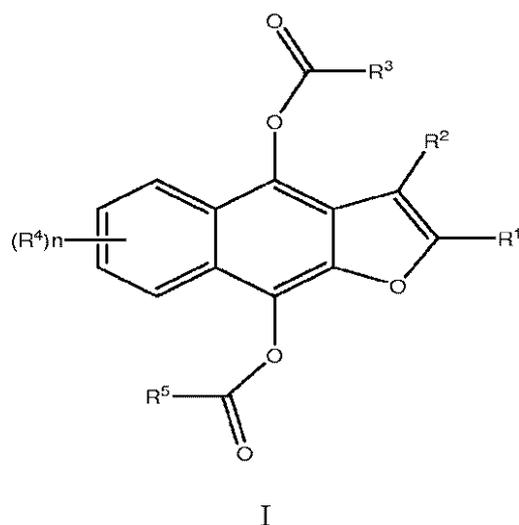
【0005】

概要

4, 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フラン脂肪酸エステルの誘導体は、式 I :

【 0 0 0 6 】

【 化 1 】



【 0 0 0 7 】

(式中、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は各々、本明細書において定義および説明したとおりである)

に示すものまたはその薬学的に許容され得る塩である。

【 0 0 0 8 】

一態様において、本発明は、式Iの化合物の水性ナノ粒子懸濁液を調製する方法を提供する。該方法は：(1)式Iの化合物および任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤(1種類または複数種)を水混和性有機溶媒に溶解させ、有機溶液を形成すること；(2)任意選択で、薬学的に許容され得る薬剤(1種類もしくは複数種)および/または任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤(1種類もしくは複数種)を水に溶解させ、水溶液を形成すること；ならびに(3)該有機溶液と該水溶液を混合し、ナノ粒子懸濁液を形成することを含む。

【 0 0 0 9 】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載の方法に従って調製される、式Iの化合物の水性ナノ粒子懸濁液を提供する。

【 0 0 1 0 】

また別の態様において、本発明は、式Iの化合物の水性ナノ粒子懸濁液を調製するために使用され得るキットを提供する。該キットは：(1)水混和性有機溶媒中の式Iの化合物および任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤(1種類もしくは複数種)の有機溶液、またはかかる溶液の調製のための成分；(2)水中の任意選択で、薬学的に許容され得る薬剤(1種類もしくは複数種)および/または任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤(1種類もしくは複数種)の水溶液、またはかかる溶液の調製のための成分；ならびに(3)どのようにして該有機溶液と該水溶液を混合してナノ粒子懸濁液を形成するかに関する、また、完成状態の溶液(1種類もしくは複数種)ではなく該成分がキットに備えられている場合、どのようにして該有機溶液および/または該水溶液を調製するかに関する使用説明書を備えたものである。

【 0 0 1 1 】

さらなる一態様において、本発明は、本明細書に記載の方法に従って調製される水性ナノ粒子懸濁液および任意選択で、薬学的に許容され得る担体(1種類または複数種)を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 2 】

別の一態様において、本発明は：

約0.1~20mg/mlの式Iの化合物；

約0~200mg/mlの薬学的に許容され得る薬剤(1種類または複数種)；

約 0 ~ 200 mg / ml の薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類または複数種) ;
および

約 0 . 1 ~ 50 体積 % の水混和性の有機溶媒または溶媒混合物
を含む水性ナノ粒子懸濁液を提供する。

【 0013 】

また別の態様において、本発明は：

約 0 . 1 ~ 20 mg / ml の 2 - アセチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 -
b] フラン脂肪酸エステル ; 約 0 ~ 200 mg / ml の薬学的に許容され得る薬剤 (1
種類または複数種) ;

約 0 ~ 200 mg / ml の薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類または複数種) ;
および

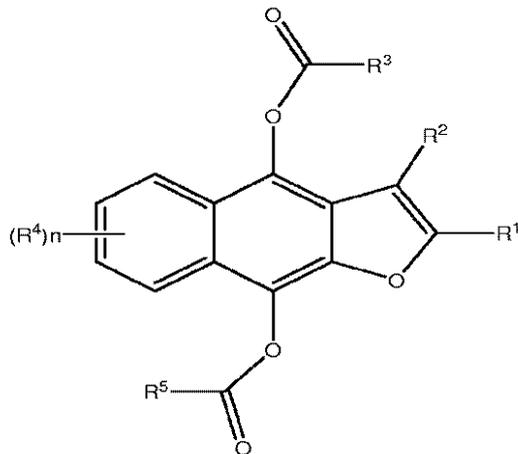
約 0 . 1 ~ 50 体積 % の水混和性の有機溶媒または溶媒混合物
を含む水性ナノ粒子懸濁液を提供する。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I :

【 化 9 】



I

(式中 :

n は 0 ~ 4 であり ;

R¹ は、独立して、ハロゲン ; - NO₂ ; - CN ; - OR ; - SR ; - N⁺ (R)₃ ;
- N (R)₂ ; - C (O) R ; - CO₂ R ; - C (O) C (O) R ; - C (O) CH₂ C
(O) R ; - S (O) R ; - S (O)₂ R ; - C (O) N (R)₂ ; - SO₂ N (R)₂
; - OC (O) R ; - N (R) C (O) R ; - N (R) N (R)₂ ; - N (R) C (= N
R) N (R)₂ ; - C (= NR) N (R)₂ ; - C = NOR ; - N (R) C (O) N (R
)₂ ; - N (R) SO₂ N (R)₂ ; - N (R) SO₂ R ; - OC (O) N (R)₂ ; ま
たは C₁ ~ 1₂ 脂肪族、3 ~ 14 員のカルボシクリル ; 3 ~ 14 員のヘテロシクリル ; 6
~ 14 員のアリール ; もしくは 5 ~ 14 員のヘテロアリールから選択される任意選択で置
換されている基であるか ; あるいは

R¹ と R² が、これらの介在原子と一体となって、3 ~ 14 員の炭素環、または 3 ~ 1
4 員の複素環、または 6 ~ 14 員のアリール、または 5 ~ 14 員のヘテロアリールから選
択される任意選択で置換されている環を形成しており ;

R² は、独立して、水素 ; ハロゲン ; - NO₂ ; - OR ; - SR ; - N⁺ (R)₃ ; -
N (R)₂ ; - C (O) R ; - CO₂ R ; - C (O) C (O) R ; - C (O) CH₂ C
(O) R ; - S (O) R ; - S (O)₂ R ; - C (O) N (R)₂ ; - SO₂ N (R)₂ ;

- OC(O)R ; - N(R)C(O)R ; - N(R)N(R)₂ ; - N(R)C(=NR)N(R)₂ ; - C(=NR)N(R)₂ ; - C=NO R ; - N(R)C(O)N(R)₂ ; - N(R)SO₂N(R)₂ ; - N(R)SO₂R ; - OC(O)N(R)₂ ; または C₁₋₁₂ 脂肪族 ; 3 ~ 14 員のカルボシクリル ; 3 ~ 14 員のヘテロシクリル ; 6 ~ 14 員のアリール ; もしくは 5 ~ 14 員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基であるか ; あるいは

R¹ と R² が、これらの介在原子と一体となって、3 ~ 14 員の炭素環、または 3 ~ 14 員の複素環、または 6 ~ 14 員のアリール、または 5 ~ 14 員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている環を形成しており ;

R³ および R⁵ は各々、独立して、C₁₋₂₁ 脂肪族から選択される任意選択で置換されている基であり ;

各 R⁴ は、独立して、ハロゲン ; - NO₂ ; - CN ; - OR ; - SR ; - N⁺(R)₃ ; - N(R)₂ ; - C(O)R ; - CO₂R ; - C(O)C(O)R ; - C(O)CH₂C(O)R ; - S(O)R ; - S(O)₂R ; - C(O)N(R)₂ ; - SO₂N(R)₂ ; - OC(O)R ; - N(R)C(O)R ; - N(R)N(R)₂ ; - N(R)C(=NR)N(R)₂ ; - C(=NR)N(R)₂ ; - C=NO R ; - N(R)C(O)N(R)₂ ; - N(R)SO₂N(R)₂ ; - N(R)SO₂R ; - OC(O)N(R)₂ ; または C₁₋₁₂ 脂肪族 ; 3 ~ 14 員のカルボシクリル ; 3 ~ 14 員のヘテロシクリル ; 6 ~ 14 員のアリール ; もしくは 5 ~ 14 員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基であるか、あるいは :

隣接している炭素原子上の 2 つの R⁴ 基が、これらの介在原子と一体となって、3 ~ 14 員の炭素環 ; 3 ~ 14 員の複素環 ; 6 ~ 14 員のアリール環 ; または 5 ~ 14 員のヘテロアリール環から選択される任意選択で置換されている環を形成しており ;

各 R は、独立して、水素であるか、または C₁₋₁₂ 脂肪族 ; 3 ~ 14 員のカルボシクリル ; 3 ~ 14 員のヘテロシクリル ; 6 ~ 14 員のアリール ; もしくは 5 ~ 14 員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基である)

に示す式 I の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の水性ナノ粒子懸濁液を調製する方法であって ;

(1) 式 I の化合物および任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類または複数種) を水混和性有機溶媒に溶解させ、有機溶液を形成すること ; (2) 任意選択で、薬学的に許容され得る薬剤 (1 種類もしくは複数種) および / または任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類もしくは複数種) を水に溶解させ、水溶液を形成すること ; ならびに (3) 該有機溶液と該水溶液を混合し、粒子が約 10 nm ~ 約 5000 nm の範囲の中央粒径 (D₅₀) を有するナノ粒子懸濁液を形成することを含む方法。

(項目 2)

前記式 I の化合物が 4 , 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フラン脂肪族酸エステルの誘導体である、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記式 I の化合物が、2 - アセチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フランオクタン酸エステル、2 - アセチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フランドデカン酸エステルおよび 2 - アセチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フランヘキサン酸エステルからなる群より選択される、項目 1 または 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記水混和性有機溶媒中の前記任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤が、グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、レシチン、リン脂質 (例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジリンイノシトール、スフィンゴミエリンなど)、コレステロール、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミン A、PEG - ビタミン E、PEG - グリセロ

ールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、エチレングリコールモノ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、3 - ジアルキル (C 1 ~ 8) アミノ - プロピレングリコールジ脂肪酸エステル、ポリ (エチレングリコール) モノ脂肪酸エステル、ステアリン酸、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポロキサマー、ステアリン酸スクロースとジステアリン酸スクロースの混合物、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸およびその混合物を含む、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5)

前記水混和性有機溶媒中の前記任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤が、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミン A、PEG - ビタミン E、PEG - グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、ポリ (エチレングリコール) モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマーおよびその混合物を含む、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6)

前記水混和性有機溶媒が、エタノール、N - メチル - 2 - ピロリジノン、2 - ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびその混合物を含む、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7)

前記水混和性有機溶媒が、ジメチルアセトアミド、PEG 300、PEG 400、PEG 4000、PEG 20000 およびその混合物を含む、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8)

前記水混和性有機溶媒溶液が、0.1 ~ 200 mg / ml の式 I の化合物および 0 ~ 500 mg / ml の薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類または複数種) を含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9)

前記水混和性有機溶媒溶液が、3 ~ 50 mg / ml の式 I の化合物および 0 ~ 100 mg / ml の薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類または複数種) を含む、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 10)

前記水溶液中の前記任意選択の薬学的に許容され得る薬剤が、マンニトール、ラクトース、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、デキストレート、デキストリン、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、ゼラチン、アルギン酸およびその塩、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにその混合物から選択される、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 11)

前記水溶液中の前記任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤が、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミン A、PEG - ビタミン E、PEG - グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、ポリ (エチレングリコール) モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルブミン、ポロキサマーおよびその混合物から選択される、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 12)

前記水溶液が、0 ~ 100 mg / ml のアルブミン含有生理食塩水、0 ~ 100 mg / ml のポロキサマー含有生理食塩水、0 ~ 100 mg / ml のアルブミン含有デキストロース液、および 0 ~ 100 mg / ml のポロキサマー含有デキストロース液から選択される

、項目 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 3)

約 1 ~ 1 0 0 0 倍体積の前記水溶液を式 I の化合物の有機溶液に、攪拌またはボルテックスしながら添加し、粒子が約 1 0 n m ~ 約 5 0 0 0 n m の範囲の中央粒径 (D 5 0) を有するナノ粒子懸濁液を形成する、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 4)

式 I の化合物の前記有機溶液を約 1 ~ 1 0 0 0 倍体積の前記水溶液に、攪拌またはボルテックスしながら添加し、粒子が約 1 0 n m ~ 約 5 0 0 0 n m の範囲の中央粒径 (D 5 0) を有するナノ粒子懸濁液を形成する、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 5)

調製されるナノ粒子懸濁液が約 5 0 0 0 n m 未満の中央粒径 (D 5 0) を有する、項目 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 6)

調製されるナノ粒子懸濁液が約 2 0 0 0 n m 未満の中央粒径 (D 5 0) を有する、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 7)

調製されるナノ粒子懸濁液が約 5 0 0 n m 未満の中央粒径 (D 5 0) を有する、項目 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 8)

調製されるナノ粒子懸濁液が約 2 0 0 n m 未満の中央粒径 (D 5 0) を有する、項目 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 9)

項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法に従って調製される式 I の化合物の水溶性ナノ粒子懸濁液、および任意選択で、薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

(項目 2 0)

式 I の化合物の前記水性ナノ粒子懸濁液が：

約 0 . 1 ~ 2 0 m g / m l の式 I の化合物；

約 0 ~ 2 0 0 m g / m l の 1 種類以上の薬学的に許容され得る薬剤；

約 0 ~ 2 0 0 m g / m l の 1 種類以上の薬学的に許容され得る界面活性剤；および

約 0 . 1 ~ 5 0 体積 % の水混和性の有機溶媒または溶媒混合物

を含む、項目 1 9 に記載の医薬組成物。

(項目 2 1)

前記任意選択の薬学的に許容され得る担体が、デンプンおよびその誘導体、マンニトール、ラクトース、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、デキストレート、デキストリン、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、微晶質セルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、他の適当なセルロース誘導体、ゼラチン、アルギン酸およびその塩、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスボドン、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポビドン、ベンジルフェニルホルメート、クロロブタノール、フタル酸ジエチル、ステアリン酸カルシウム、グリセリルパルミトステアレート、酸化マグネシウム、ポロキサマー、ポリビニルアルコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸亜鉛、アカシア、アクリル酸とメタクリル酸のコポリマー、グアーガムなどのガム、医薬用光沢剤、グリセリルパルミトステアレート、水添植物油、カオリン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ポリメタクリレート、塩化ナトリウム、ならびに当業者に周知の他の慣用的な充填物質から選択される、項目 1 9 に記載の医薬組成物。

(項目 2 2)

前記式 I の化合物が 4 , 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フラン脂肪族酸エステルの誘導体である、項目 1 9 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 2 3)

前記式 I の化合物が、2 - アセチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フランオクタン酸エステル、2 - アセチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フランドデカン酸エステルおよび 2 - アセチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - ナフト [2 , 3 - b] フランヘキサ酸エステルからなる群より選択される、項目 19 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 24)

前記薬学的に許容され得る薬剤が、マンニトール、ラクトース、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、デキストレート、デキストリン、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、ゼラチン、アルギン酸およびその塩、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにその混合物から選択される、項目 19 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 25)

前記薬学的に許容され得る薬剤が、デキストロース、グルコース、塩化ナトリウムおよびその混合物から選択される、項目 19 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 26)

前記薬学的に許容され得る界面活性剤が、グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、レシチン、リン脂質 (例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジイルイノシトール、スフィンゴミエリンなど)、コレステロール、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミン A、PEG - ビタミン E、PEG - グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、エチレングリコールモノ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、3 - ジアルキル (C 1 ~ 8) アミノ - プロピレングリコールジ脂肪酸エステル、ポリ (エチレングリコール) モノ脂肪酸エステル、ステアリン酸、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アルブミン、ポロキサマー、ステアリン酸スクロースとジステアリン酸スクロースの混合物、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸およびその混合物から選択される、項目 19 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 27)

前記薬学的に許容され得る界面活性剤が、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミン A、PEG - ビタミン E、PEG - グリセロールモノ - (またはジ -) 脂肪酸エステル、ポリ (エチレングリコール) モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルブミン、ポロキサマーおよびその混合物から選択される、項目 19 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 28)

前記水混和性有機溶媒が、エタノール、N - メチル - 2 - ピロリジノン、2 - ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびその混合物を含む、項目 19 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物

。

(項目 29)

前記水混和性有機溶媒が、ジメチルアセトアミド、PEG 300、PEG 400、PEG 4000、PEG 20000 およびその混合物を含む、項目 19 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 30)

前記ナノ粒子懸濁液が約 5000 nm 未満の中央粒径 (D 50) を有する、項目 19 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 31)

前記ナノ粒子懸濁液が約 2000 nm 未満の中央粒径 (D 50) を有する、項目 19 ~ 3

0のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(項目32)

前記ナノ粒子懸濁液が約500nm未満の中央粒径(D50)を有する、項目19~31のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(項目33)

前記ナノ粒子懸濁液が約200nm未満の中央粒径(D50)を有する、項目19~32のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(項目34)

項目19~33のいずれか1項に記載の医薬組成物の調製に使用され得るキットであって

:

(a)水混和性有機溶媒中に約0.1~200mg/mlの式Iの化合物および0~500mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤(1種類もしくは複数種)を有する有機溶液またはかかる有機溶液の調製のための成分;

(b)約0~200mg/mlの薬学的に許容され得る薬剤(1種類もしくは複数種)および約0~200mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤(1種類もしくは複数種)を有する水溶液またはかかる水溶液の調製のための成分;ならびに

(c)該有機溶液と該水溶液を混合することにより水性ナノ粒子懸濁液を調製するため、および該有機溶液ではなく該成分がキットに備えられている場合に該有機溶液を調製するため、およびまた、該水溶液ではなく該成分がキットに備えられている場合に該水溶液を調製するための使用説明書

を備えるキット。

(項目35)

前記式Iの化合物が4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フラン脂肪酸エステル誘導体である、項目34に記載のキット。

(項目36)

前記式Iの化合物が、2-アセチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランオクタン酸エステル、2-アセチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランドデカン酸エステルおよび2-アセチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランヘキサン酸エステルからなる群より選択される、項目34または35に記載のキット。

(項目37)

前記水混和性有機溶媒中の薬学的に許容され得る界面活性剤が、グリセロールモノ-(またはジ-)脂肪酸エステル、レシチン、リン脂質(例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジイルイノシトール、スフィンゴミエリンなど)、コレステロール、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-(またはジ-)脂肪酸エステル、エチレングリコールモノ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、3-ジアルキル(C1~8)アミノ-プロピレングリコールジ脂肪酸エステル、ポリ(エチレングリコール)モノ脂肪酸エステル、ステアリン酸、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポロキサマー、ステアリン酸スクロースとジステアリン酸スクロースの混合物、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸およびその混合物を含む、項目34~36のいずれか1項に記載のキット。

(項目38)

前記水混和性有機溶媒中の薬学的に許容され得る界面活性剤が、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-(またはジ-)脂肪酸エステル、ポリ(エチレングリコール)モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエ

チレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマーおよびその混合物を含む、項目34～37のいずれか1項に記載のキット。

(項目39)

前記水混和性有機溶媒が、エタノール、N-メチル-2-ピロリジノン、2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびその混合物を含む、項目34～38のいずれか1項に記載のキット。

(項目40)

前記水混和性有機溶媒が、ジメチルアセトアミド、PEG300、PEG400、PEG4000、PEG20000およびその混合物を含む、項目34～39のいずれか1項に記載のキット。

(項目41)

前記水溶液中の前記任意選択の薬学的に許容され得る薬剤が、マンニトール、ラクトース、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、デキストレート、デキストリン、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、ゼラチン、アルギン酸およびその塩、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにその混合物から選択される、項目34～40のいずれか1項に記載のキット。

(項目42)

前記水溶液中の前記任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤が、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、ポリ（エチレングリコール）モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルブミン、ポロキサマーおよびその混合物から選択される、項目34～41のいずれか1項に記載のキット。

(項目43)

前記水溶液が、0～100mg/mlのアルブミン含有生理食塩水、0～100mg/mlのポロキサマー含有生理食塩水、0～100mg/mlのアルブミン含有デキストロース液、および0～100mg/mlのポロキサマー含有デキストロース液から選択される、項目34～42のいずれか1項に記載のキット。

(項目44)

前記使用説明書が、約1～1000倍体積の前記水溶液を式Iの化合物の前記有機溶液に攪拌しながら添加するか、または式Iの化合物の該有機溶液を約1～1000倍体積の該水溶液に攪拌またはボルテックスしながら添加するなどの手順を記載する、項目34～43のいずれか1項に記載のキット。

(項目45)

疾患、障害または病状に苦しんでいるか、あるいは疾患、障害または病状に易罹患性である被験体を処置する方法であって、該被験体に治療有効量の項目19～33のいずれか1項に記載の組成物または項目34～44のいずれか1項に記載のキットにより調製される組成物を投与することを含む、方法。

(項目46)

前記疾患、障害または病状が増殖性の疾患、障害または病状である、項目45に記載の方法。

(項目47)

前記疾患、障害または病状が、肥満、肥満関連の障害もしくは病状、糖尿病、代謝疾患または変性疾患から選択される、項目45に記載の方法。

(項目48)

前記疾患、障害または病状がミトコンドリア機能不全と関連しているものである、項目46に記載の方法。

(項目49)

前記増殖性疾患ががんである、項目46に記載の方法。

(項目50)

前記被験体に治療有効量の第2の化学療法剤を投与することをさらに含む、項目46に記載の方法。

(項目51)

前記被験体が臨床的寛解状態であるか、または該被験体が手術によって処置された場合は限局的非切除疾患部を有する、項目49または50に記載の方法。

(項目52)

前記がんが充実性腫瘍である、項目49に記載の方法。

(項目53)

放射線療法での前記がんの処置をさらに含む、項目52に記載の方法。

(項目54)

前記がんが、結腸がん、肺がん、骨のがん、膵がん、胃のがん、食道がん、皮膚がん、脳がん、肝臓がん、卵巣がん、頸部がん、子宮がん、精巣がん、前立腺がん、膀胱がん、腎臓がん、神経内分泌がん、乳がん、胃がん、目のがん、鼻咽頭がん、胆嚢がん、喉頭がん、口腔がん、陰茎がん、腺腫瘍、直腸がん、小腸のがん、頭頸部がん、多発性骨髄腫、結腸直腸癌、カポジ肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、平滑筋肉腫、神経膠腫、髄膜腫、髄芽腫、黒色腫、尿道がん、および膣がんからなる群より選択される、項目49に記載の方法

(項目55)

前記がんが転移性である、項目54に記載の方法。

(項目56)

前記被験体が哺乳動物である、項目54に記載の方法。

(項目57)

前記治療有効量が約 $1 \text{ mg} / \text{m}^2$ ~ 約 $5,000 \text{ mg} / \text{m}^2$ (I.V.) または約 $1 \text{ mg} / \text{m}^2$ ~ 約 $50,000 \text{ mg} / \text{m}^2$ (P.O) の投薬量である、項目54に記載の方法。

(項目58)

前記治療有効量が約 $2 \text{ mg} / \text{m}^2$ ~ 約 $3,000 \text{ mg} / \text{m}^2$ (I.V.) または約 $10 \text{ mg} / \text{m}^2$ ~ 約 $30,000 \text{ mg} / \text{m}^2$ (P.O) の投薬量である、項目57に記載の方法。

【図面の簡単な説明】**【0014】**

【図1】 図1は、実施例12に記載の方法に従って調製したナノ粒子懸濁液NS-VII-I-4.00の粒子分布を示す。

【図2A】 図2は、実施例13に記載のICRマウスでのナノ粒子懸濁液NS-I-4の薬物動態試験におけるマウス血漿中の化合物Iの濃度、酸化型薬物および酸化型活性代謝産物の時間的推移を示す。2A, 化合物Iの濃度の時間的推移; 2B, 2-アセチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン(スキーム1に示す酸化型薬物)の濃度の時間的推移; 2C, 2-(1-ヒドロキシ)エチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン(スキーム1に示す酸化型活性代謝産物)の濃度の時間的推移。

【図2B】 図2は、実施例13に記載のICRマウスでのナノ粒子懸濁液NS-I-4の薬物動態試験におけるマウス血漿中の化合物Iの濃度、酸化型薬物および酸化型活性代謝産物の時間的推移を示す。2A, 化合物Iの濃度の時間的推移; 2B, 2-アセチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン(スキーム1に示す酸化型薬物)の濃度の時間的推移; 2C, 2-(1-ヒドロキシ)エチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン(スキーム1に示す酸化型活性代謝産物)の濃度の時間的推移。

【図2C】 図2は、実施例13に記載のICRマウスでのナノ粒子懸濁液NS-I-4の薬物動態試験におけるマウス血漿中の化合物Iの濃度、酸化型薬物および酸化型活性代謝産物の時間的推移を示す。2A, 化合物Iの濃度の時間的推移; 2B, 2-アセチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン(スキーム1に示す酸化型薬物)の濃度の時間的推移; 2C, 2-(1-ヒドロキシ)エチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン(スキーム1に示す酸化型活性代謝産物)の濃度の時間的推移。

【図3A】図3は、ヌードマウスHCT116腫瘍異種移植片モデルにおける化合物Iの抗がん有効性試験の結果を示す。3A, 3つの異なる投薬群の処置期間に対する腫瘍体積；3B, 3つの異なる投薬群の腫瘍を有するヌードマウスから単離した腫瘍の写真。

【図3B】図3は、ヌードマウスHCT116腫瘍異種移植片モデルにおける化合物Iの抗がん有効性試験の結果を示す。3A, 3つの異なる投薬群の処置期間に対する腫瘍体積；3B, 3つの異なる投薬群の腫瘍を有するヌードマウスから単離した腫瘍の写真。

【発明を実施するための形態】

【0015】

定義

本明細書で用いる場合、特に記載のない限り、以下の定義が適用されるものとする。

【0016】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書で用いる場合、直鎖（すなわち、非分枝鎖）または分枝鎖の置換または非置換の炭化水素鎖であって、完全飽和状態であるか、もしくは1つ以上の不飽和単位を含むもの、または単環式炭化水素もしくは二環式炭化水素であって、完全飽和状態であるか、もしくは1つ以上の不飽和単位を含むが、芳香族（本明細書では「炭素環」、「脂環式」または「シクロアルキル」とも称する）ではなく、分子の残部に対して単一の結合点を有するものを意味する。

【0017】

用語「脂肪族酸」または「脂肪族カルボン酸」は、本明細書で用いる場合、脂肪族基を有するカルボン酸を意味する。

【0018】

本明細書で用いる用語「水」は、純水、例えばイオン化水を意味する。

【0019】

用語「水溶液」には、限定されないが、水、生理食塩水溶液、デキストロース液、1種類以上の薬学的に許容され得る薬剤を含有している上記の水溶液、および1種類以上の薬学的に許容され得る界面活性剤を含有している上記の水溶液が包含される。

【0020】

用語「D10」、「D50」、および「D90」は、それぞれ、微粒子の累積体積が全粒子の全体積の10%、50%および90%に達する粒子直径をいう。

【0021】

本明細書および特許請求の範囲で用いる場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、本文中にそうでないことを明示していない限り、複数に対する言及を包含している。したがって、例えば、「化合物（a compound）」に対する言及は複数のかかる化合物を包含している。

【0022】

語句「薬学的に許容され得る」は、本明細書において、正しい医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症がなく人間および動物の組織との接触における使用に適しており、妥当な便益/リスク比に見合う化合物、物質、組成物および/または投薬形態を示すために用いている。

【0023】

本明細書で用いる場合、用語「プロドラッグ」は、インビボで親薬物に変換される薬剤を意味する。一部の特定の実施形態において、プロドラッグは親薬物よりも投与が容易である。また、一部の特定の実施形態では、プロドラッグは、親薬物よりも医薬組成物における安定性が改善されたものであり得る。一部の特定の実施形態では、プロドラッグは、意図されたものでない標的組織への不必要な曝露が回避されることにより親薬物と比べて毒性が低減されたものである。

【0024】

用語「投与する」、「投与すること」または「投与」は、本明細書で用いる場合、患者への化合物または組成物のいずれかの直接投与をいう。

【0025】

語句「非経口投与」および「非経口投与される」は、本明細書で用いる場合、経腸および経表面投与以外の通常、注射による投与様式を意味し、限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、包内、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、脊髄内および胸骨内注射および輸液が挙げられる。

【0026】

語句「全身投与」、「全身投与される」、「末梢投与」および「末梢投与される」は、本明細書で用いる場合、中枢神経系への直接投与以外の化合物、薬物または他の物質の投与であって、患者の系内に入り、したがって代謝および他の同様のプロセスに供されるような投与（例えば、皮下投与）を意味する。

【0027】

用語「待期療法的」は、疾患の症状および/または治療レジメンの副作用の軽減に重点が置かれており、治癒的でない処置をいう。

【0028】

本明細書で用いる場合、用語「治療有効量」は、治療レジメンの一部として投与した場合、所望の生物学的応答が誘発される物質（例えば、治療用薬剤、組成物および/または製剤）の量を意味する。一部の実施形態において、物質の治療有効量は、疾患、障害および/もしくは病状に苦しんでいるか、または疾患、障害および/もしくは病状に易罹患性である被験体に投与した場合、該疾患、障害および/または病状が処置されるのに十分な量である。当業者には認識されようが、物質の有効量は、例えば、所望の生物学的エンドポイント、送達する物質、標的細胞または組織などの要素に応じて異なり得る。例えば、疾患、障害および/または病状を処置するための製剤中の化合物の有効量は、疾患、障害および/または病状の1つ以上の症状または特徴が緩和、改善、軽減、抑止、予防される、その発症が遅延される、その重篤度が低減される、および/またはその発生率が低減される量である。一部の実施形態において、治療有効量は単回用量で投与される；一部の実施形態では、治療有効量を送達するのに反復単位用量が必要とされる。

【0029】

本明細書で用いる場合、用語「処置する」、「処置」、または「処置すること」は、疾患、障害および/または病状の1つ以上の症状または特徴を一部または完全に緩和、改善、軽減、抑止、予防するため、その発症を遅延させる、その重篤度を低減させるため、および/またはその発生率を低減させるために使用される任意の方法をいう。処置は、疾患、障害および/または病状の徴候を示していない被験体に施されることがあり得る。一部の実施形態では、処置は、疾患、障害および/または病状のごく初期の徴候を示している被験体に、該疾患、障害および/または病状と関連する病態の発現リスクを低下させる目的で施され得る。

【0030】

表現「単位用量」は、本明細書で用いる場合、処置対象の被験体に適切な物理的に個々に独立した単位の製剤をいう。しかしながら、本発明の製剤の1日の総使用量は、担当医師により正しい医学的判断の範囲内で決定されることは理解されよう。任意の特定の被験体または生物体に対する具体的な有効用量レベルは、さまざまな要素、例えば、処置対象の障害および該障害の重篤度；使用される具体的な活性化合物の活性；使用される具体的な組成物；被験体の年齢、体重、一般健康状態、性別および食生活；投与期間、および使用される具体的な活性化合物の排出速度；処置期間；使用される具体的な化合物（1種類もしくは複数種）と併用もしくは同時使用される薬物および/またはさらなる治療、または医療技術分野で周知の同様の要素に依存し得る。具体的な単位用量は、治療用薬剤の治療有効量を含むものであってもそうでなくてもよい。

【0031】

疾患、障害および/または病状「に苦しんでいる」個体は、疾患、障害および/または病状が診断された個体および/またはその1つ以上の症状を示している個体である。

【0032】

疾患、障害および/または病状「に易罹患性である」個体は、疾患、障害および/また

は病状は診断されていない個体である。一部の実施形態において、疾患、障害および/または病状に易罹患性である個体は該疾患、障害および/または病状の症状を示している個体であり得る。一部の実施形態では、疾患、障害および/または病状に易罹患性である個体は該疾患、障害および/または病状の症状を示していない個体であり得る。一部の実施形態では、疾患、障害および/または病状に易罹患性である個体は該疾患、障害および/または病状を発症する個体である。一部の実施形態では、疾患、障害および/または病状に易罹患性である個体は該疾患、障害および/または病状を発症しない個体である。

【0033】

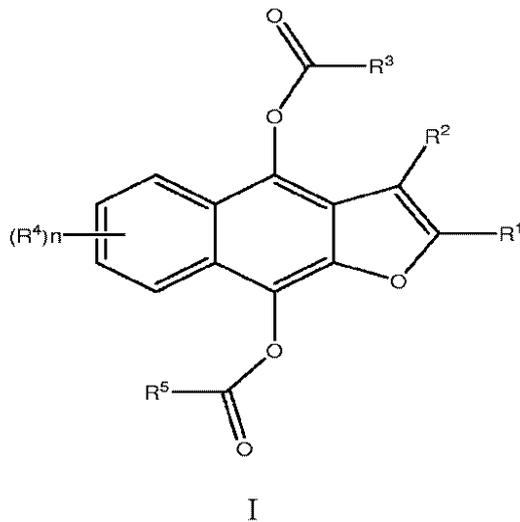
詳細説明

ナノ粒子懸濁液を調製する方法

とりわけ、本発明は、式 I :

【0034】

【化2】



【0035】

(式中:

nは0~4であり;

R¹は、独立して、ハロゲン; -NO₂; -CN; -OR; -SR; -N⁺(R)₃; -N(R)₂; -C(O)R; -CO₂R; -C(O)C(O)R; -C(O)CH₂C(O)R; -S(O)R; -S(O)₂R; -C(O)N(R)₂; -SO₂N(R)₂; -OC(O)R; -N(R)C(O)R; -N(R)N(R)₂; -N(R)C(=N)R; -C(=NR)N(R)₂; -C=NO₂; -N(R)C(O)N(R)₂; -N(R)SO₂N(R)₂; -N(R)SO₂R; -OC(O)N(R)₂; またはC₁~₁₂脂肪族、3~14員のカルボシクリル; 3~14員のヘテロシクリル; 6~14員のアリール; もしくは5~14員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基であるか; あるいは

R¹とR²が、これらの介在原子と一体となって、3~14員の炭素環、3~14員の複素環、6~14員のアリール、または5~14員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている環を形成しており;

R²は、独立して、水素; ハロゲン; -NO₂; -OR; -SR; -N⁺(R)₃; -N(R)₂; -C(O)R; -CO₂R; -C(O)C(O)R; -C(O)CH₂C(O)R; -S(O)R; -S(O)₂R; -C(O)N(R)₂; -SO₂N(R)₂; -OC(O)R; -N(R)C(O)R; -N(R)N(R)₂; -N(R)C(=N)R; -C(=NR)N(R)₂; -C=NO₂; -N(R)C(O)N(R)₂; -N(R)SO₂N(R)₂; -N(R)SO₂R; -OC(O)N(R)₂; またはC₁~₁₂脂肪族; 3~14員のカルボシクリル; 3~14員のヘテロシクリル; 6~

14員のアリール；もしくは5～14員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基であるか；あるいは

R^1 と R^2 が、これらの介在原子と一体となって、3～14員の炭素環、3～14員の複素環、6～14員のアリール、または5～14員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている環を形成しており；

R^3 および R^5 は各々、独立して、 C_{1-21} 脂肪族から選択される任意選択で置換されている基であり；

各 R^4 は、独立して、ハロゲン； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-OR$ ； $-SR$ ； $-N^+(R)_3$ ； $-N(R)_2$ ； $-C(OR)$ ； $-CO_2R$ ； $-C(O)C(O)R$ ； $-C(O)CH_2C(O)R$ ； $-S(O)R$ ； $-S(O)_2R$ ； $-C(O)N(R)_2$ ； $-SO_2N(R)_2$ ； $-OC(O)R$ ； $-N(R)C(O)R$ ； $-N(R)N(R)_2$ ； $-N(R)C(=NR)N(R)_2$ ； $-C(=NR)N(R)_2$ ； $-C=NO R$ ； $-N(R)C(O)N(R)_2$ ； $-N(R)SO_2N(R)_2$ ； $-N(R)SO_2R$ ； $-OC(O)N(R)_2$ ；または C_{1-12} 脂肪族；3～14員のカルボシクリル；3～14員のヘテロシクリル；6～14員のアリール；もしくは5～14員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基であるか、あるいは：

隣接している炭素原子上の2つの R^4 基が、これらの介在原子と一体となって、3～14員の炭素環；3～14員の複素環；6～14員のアリール環；または5～14員のヘテロアリール環から選択される任意選択で置換されている環を形成しており；

各Rは、独立して、水素であるか、または C_{1-12} 脂肪族；3～14員のカルボシクリル；3～14員のヘテロシクリル；6～14員のアリール；もしくは5～14員のヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基である）

に示す4, 9-ジヒドロキシ-ナフト[2, 3-b]フラン脂肪酸エステル誘導体またはその薬学的に許容され得る塩の製剤に関する。

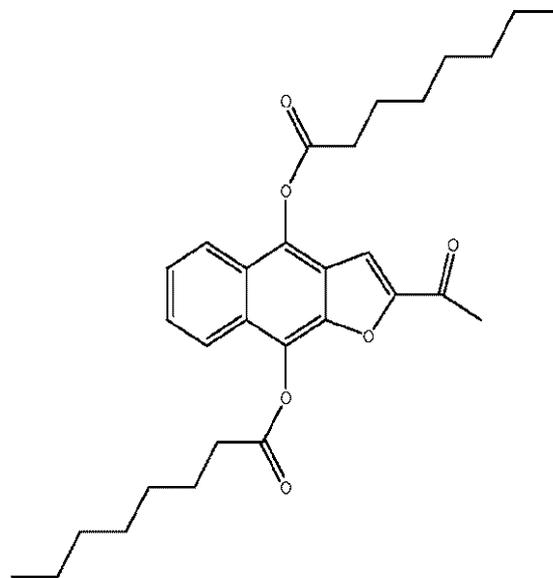
【0036】

例示的な式Iの化合物を以下の表1に示す。

【0037】

【表1-1】

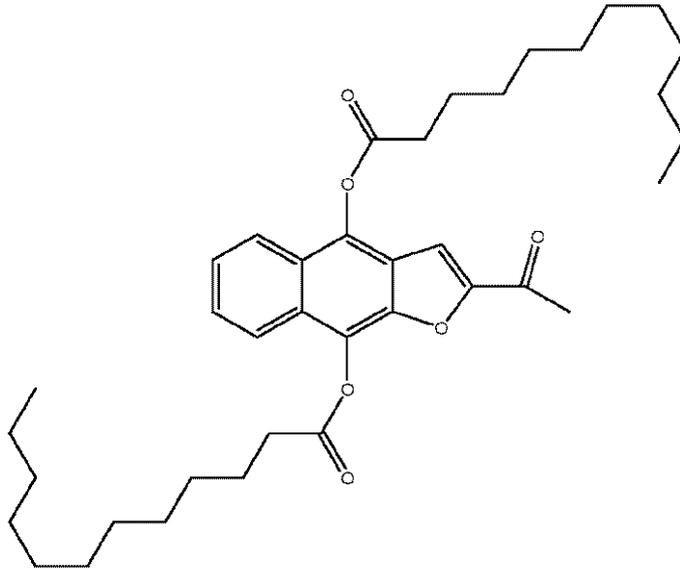
表1



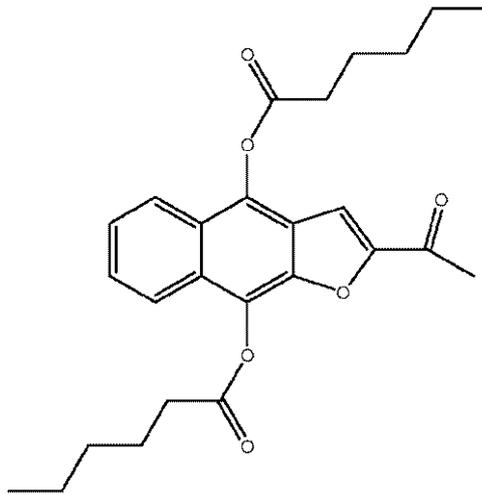
化合物 I

【0038】

【表 1 - 2】



化合物 II



化合物 III

【0039】

本発明は、一部において、式 I の化合物の水性ナノ粒子懸濁液を調製する方法を提供する。該方法は：(1) 式 I の化合物および任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類または複数種) を水混和性有機溶媒に溶解させ、有機溶液を形成すること；(2) 任意選択で、薬学的に許容され得る薬剤 (1 種類もしくは複数種) および / または任意選択で、薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類もしくは複数種) を水に溶解させ、水溶液を形成すること；ならびに (3) 該有機溶液と該水溶液を混合し、粒子が約 10 nm

～約5000nmの範囲の中央粒径(D50)を有するナノ粒子懸濁液を形成することを
含む。

【0040】

一部の特定の実施形態において、式Iの化合物は4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フラン脂肪族酸エステルの誘導体である。他の一部の特定の実施形態では、式Iの化合物は2-アセチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フラン脂肪族酸エステルである。他の一部の特定の実施形態では、式Iの化合物は2-アセチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランオクタン酸エステルである。他の一部の特定の実施形態では、式Iの化合物は2-アセチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランドデカン酸エステルである。他の一部の特定の実施形態では、式Iの化合物は2-アセチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランヘキサン酸エステルである。

【0041】

一部の特定の実施形態において、水混和性有機溶媒としては、エタノール、N-メチル-2-ピロリジノン、2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびその混合物が挙げられる。他の一部の特定の実施形態では、水混和性有機溶媒として、エタノール、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびその混合物が挙げられる。また他の実施形態では、水混和性有機溶媒として、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、およびその混合物が挙げられる。さらに他の実施形態では、水混和性有機溶媒として、ジメチルアセトアミド、PEG300、PEG400、およびその混合物が挙げられる。

【0042】

一部の特定の実施形態において、水混和性有機溶媒中の該任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤としては、グリセロールモノ-(またはジ-)脂肪酸エステル、レシチン、リン脂質(例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリンなど)、コレステロール、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-(またはジ-)脂肪酸エステル、エチレングリコールモノ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、3-ジアルキル(C1~8)アミノ-プロピレングリコールジ脂肪酸エステル、ポリ(エチレングリコール)モノ脂肪酸エステル、ステアリン酸、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポロキサマー、ステアリン酸スクロースとジステアリン酸スクロースの混合物、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸およびその混合物が挙げられる。他の一部の特定の実施形態では、水混和性有機溶媒中の該任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤として、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-(またはジ-)脂肪酸エステル、ポリ(エチレングリコール)モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマーおよびその混合物が挙げられる。

【0043】

一部の特定の実施形態において、水混和性有機溶媒溶液は、0.1~200mg/mlの式Iの化合物および0~500mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤(1種類または複数種)を含む。他の一部の特定の実施形態では、水混和性有機溶媒溶液は、0.5~100mg/mlの式Iの化合物および0~200mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤(1種類または複数種)を含む。また他の実施形態では、水混和性有機溶媒溶液は、3~50mg/mlの式Iの化合物および0~100mg/mlの薬学的に許容

され得る界面活性剤（１種類または複数種）を含む。さらに他の実施形態では、水混和性有機溶媒溶液は、 $5 \sim 30 \text{ mg/ml}$ の式Ⅰの化合物および $0 \sim 50 \text{ mg/ml}$ の薬学的に許容され得る界面活性剤（１種類または複数種）を含む。

【0044】

一部の特定の実施形態において、該水溶液中の該任意選択の薬学的に許容され得る薬剤は、マンニトール、ラクトース、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、デキストレート（dextrate）、デキストリン、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、ゼラチン、アルギン酸およびその塩、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウムおよびその混合物から選択される。他の一部の特定の実施形態では、該水溶液中の該任意選択の薬学的に許容され得る薬剤は、マンニトール、マルチトール、マルトース、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウムおよびその混合物から選択される。また他の実施形態では、該水溶液中の該任意選択の薬学的に許容され得る薬剤は、デキストロース、グルコース、塩化ナトリウムおよびその混合物から選択される。さらに他の実施形態では、該水溶液中の該任意選択の薬学的に許容され得る薬剤は塩化ナトリウムである。

【0045】

一部の特定の実施形態において、該水溶液中の該任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤は、グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、レシチン、リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリンなど）、コレステロール、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、エチレングリコールモノ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、3-ジアルキル（C1~8）アミノ-プロピレングリコールジ脂肪酸エステル、ポリ（エチレングリコール）モノ脂肪酸エステル、ステアリン酸、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アルブミン、ポロキサマー、ステアリン酸スクロースとジステアリン酸スクロースの混合物、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸およびその混合物から選択される。他の一部の特定の実施形態では、該水溶液中の該任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤は、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルブミン、ポロキサマーおよびその混合物から選択される。また他の実施形態では、該水溶液中の該任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤は、アルブミンおよびポロキサマーから選択される。

【0046】

一部の特定の実施形態において、該水溶液は、約 $0 \sim 200 \text{ mg/ml}$ の該任意選択の薬学的に許容され得る薬剤（１種類または複数種）および約 $0 \sim 200 \text{ mg/ml}$ の該任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤（１種類または複数種）を含有している。他の一部の特定の実施形態では、該水溶液は、約 $0 \sim 100 \text{ mg/ml}$ の該任意選択の薬学的に許容され得る薬剤（１種類または複数種）および約 $0 \sim 100 \text{ mg/ml}$ の該任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤（１種類または複数種）を含有している。また他の実施形態では、該水溶液は、約 $3 \sim 30 \text{ mg/ml}$ の該任意選択の薬学的に許容され得る薬剤（１種類または複数種）および約 $5 \sim 50 \text{ mg/ml}$ の該任意選択の薬学的に許容され得る界面活性剤（１種類または複数種）を含有している。

【0047】

一部の特定の実施形態において、約1~1000倍体積の該水溶液を式Ⅰの化合物の有機溶液に、攪拌またはボルテックスしながら添加する。他の一部の特定の実施形態では、約2~20倍体積の該水溶液を式Ⅰの化合物の有機溶液に、攪拌またはボルテックスしながら添加する。また他の実施形態では、式Ⅰの化合物の有機溶液を約1~1000倍体積の該水溶液に、攪拌またはボルテックスしながら添加する。さらに他の実施形態では、式

I の化合物の有機溶液を約 2 ~ 20 倍体積の該水溶液に、攪拌またはボルテックスしながら添加する。

【0048】

一部の特定の実施形態において、本明細書に記載の方法に従って調製されるナノ粒子懸濁液は約 5000 nm 未満の中央粒径 (D50) を有する。他の一部の特定の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液は約 2000 nm 未満の中央粒径 (D50) を有する。また他の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液は約 500 nm 未満の中央粒径 (D50) を有する。さらに他の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液は約 200 nm 未満の中央粒径 (D50) を有する。

【0049】

ナノ粒子懸濁液の組成物

本発明は、一部において：

約 0.1 ~ 20 mg/ml の式 I の化合物；

約 0 ~ 200 mg/ml の薬学的に許容され得る薬剤 (1 種類または複数種)；

約 0 ~ 200 mg/ml の薬学的に許容され得る界面活性剤 (1 種類または複数種)；

および

約 0.1 ~ 50 体積% の水混和性の有機溶媒または溶媒混合物

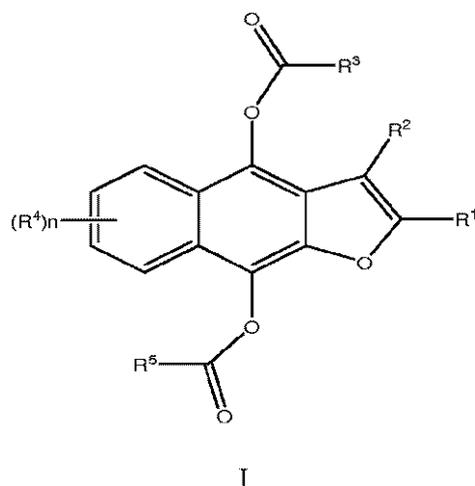
を含む水性ナノ粒子懸濁液を提供する。

【0050】

とりわけ、式 I の化合物は、式 I：

【0051】

【化3】



【0052】

(式中、n、R¹、R²、R³、R⁴ および R⁵ は各々、本明細書において定義および説明したとおりである)

に示す医薬活性化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【0053】

一部の実施形態において、R¹ は -C(O)R であり、式中、R は、任意選択で置換されている C₁ - C₁₂ 脂肪族である。一部の実施形態において、R² および R⁴ は各々、独立して水素またはハロゲンである。一部の実施形態において、R³ および R⁵ は各々、独立して、C₅ - C₁₇ 脂肪族である。

【0054】

一部の実施形態では、R¹ は -C(O)CH₃ である。一部の実施形態では、R² および R⁴ は各々、水素である。一部の実施形態では、R³ および R⁵ は各々、n-ヘプチルである。

【0055】

一部の実施形態では、該薬学的に許容され得る薬剤は、限定されないが、マンニトール、ラクトース、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、デキストレート、デキストリン、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、ゼラチン、アルギン酸およびその塩、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウムおよびその混合物から選択される。好ましい該薬学的に許容され得る薬剤は、マンニトール、マルチトール、マルトース、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、グルコース、スクロース、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウムおよびその混合物から選択される。より好ましい該薬学的に許容され得る薬剤は、マンニトール、マルチトール、マルトース、デキストロース、ソルビトール、グルコース、塩化ナトリウムおよびその混合物から選択される。最も好ましい薬学的に許容され得る薬剤は塩化ナトリウムである。

【0056】

一部の実施形態では、薬学的に許容され得る界面活性剤は、グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、レシチン、リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリンなど）、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、エチレングリコールモノ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、3-ジアルキル（C1~8）アミノ-プロピレングリコールジ脂肪酸エステル、ポリ（エチレングリコール）モノ脂肪酸エステル、ステアリン酸、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アルブミン、ポロキサマー、ステアリン酸スクロースとジステアリン酸スクロースの混合物、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸およびその混合物から選択される。好ましい該界面活性剤は、レシチン、リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリンなど）、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、ポリ（エチレングリコール）モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルブミン、ポロキサマーおよびその混合物から選択される。より好ましい該界面活性剤は、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、PEG-グリセロールモノ-（またはジ-）脂肪酸エステル、ポリ（エチレングリコール）モノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルブミン、ポロキサマーおよびその混合物から選択される。最も好ましい界面活性剤はポロキサマー188である。

【0057】

とりわけ、好ましい水混和性有機溶媒は、エタノール、N-メチル-2-ピロリジノン、2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびその混合物から選択される。より好ましい水混和性有機溶媒は、エタノール、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルアセトアミド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびその混合物から選択される。最も好ましい水混和性有機溶媒は、ジメチルアセトアミドとポリエチレングリコール300の混合物である。

【0058】

一部の特定の実施形態において、本発明の水性ナノ粒子懸濁液は：約0.1~20mg/mlの式Iの化合物；約0~200mg/mlの薬学的に許容され得る薬剤（1種類または複数種）；約0~200mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類または複数種）；および約0.1~50体積%の水混和性の有機溶媒または溶媒混合物を含む

。他の一部の特定の実施形態では、本発明の水性ナノ粒子懸濁液は：約0.2～10 mg/mlの式Iの化合物；約1～100 mg/mlの薬学的に許容され得る薬剤（1種類または複数種）；約0～100 mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類または複数種）；および約0.5～40体積%の水混和性の有機溶媒または溶媒混合物を含む。また他の実施形態では、本発明の水性ナノ粒子懸濁液は：約0.3～8 mg/mlの式Iの化合物；約1～80 mg/mlの薬学的に許容され得る薬剤（1種類または複数種）；約1～80 mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類または複数種）；および約1～30体積%の水混和性の有機溶媒または溶媒混合物を含む。

【0059】

一部の特定の実施形態において、本明細書に記載の方法に従って調製されるナノ粒子懸濁液は約5000 nm未満の中央粒径（D50）を有する。他の一部の特定の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液は約2000 nm未満の中央粒径（D50）を有する。また他の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液は約500 nm未満の中央粒径（D50）を有する。さらに他の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液は約200 nm未満の中央粒径（D50）を有する。

【0060】

本発明は、さらに、当業者が式Iの化合物の水性ナノ粒子懸濁液を調製するために使用され得るキットを提供する。一部の特定の実施形態において、キットは：約0.1～200 mg/mlの式Iの化合物および0～500 mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類もしくは複数種）を含む水混和性有機溶媒溶液またはかかる有機溶液の調製のための成分；約0～200 mg/mlの薬学的に許容され得る薬剤（1種類もしくは複数種）および約0～200 mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類もしくは複数種）を含む水溶液またはかかる水溶液の調製のための成分；ならびにどのようにして該有機溶液と該水溶液を混合してナノ粒子懸濁液を形成するかに関する、また、完成状態の溶液（1種類もしくは複数種）ではなく該成分がキットに備えられている場合、どのようにして該有機溶液および/または該水溶液を調製するかに関する使用説明書を備えたものである。他の一部の特定の実施形態では、キットは：約0.5～100 mg/mlの式Iの化合物および0～100 mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類もしくは複数種）を含む水混和性有機溶媒溶液またはかかる有機溶液の調製のための成分；約5～100 mg/mlの薬学的に許容され得る薬剤（1種類もしくは複数種）および約5～100 mg/mlの薬学的に許容され得る界面活性剤（1種類もしくは複数種）を含む水溶液またはかかる水溶液の調製のための成分；ならびにどのようにして該有機溶液と該水溶液を混合してナノ粒子懸濁液を形成するかに関する、また、完成状態の溶液（1種類もしくは複数種）ではなく該成分がキットに備えられている場合、どのようにして該有機溶液および/または該水溶液を調製するかに関する使用説明書を備えたものである。

【0061】

ナノ粒子懸濁液の使用

本発明は、本明細書に記載の方法に従って調製されるナノ粒子懸濁液を提供する。該ナノ粒子懸濁液はインビトロで使用してもインビボで使用してもよい。一部の実施形態において、本発明のナノ粒子懸濁液は、インビトロで研究用または臨床目的（例えば、式Iの化合物に対する患者の疾患の感受性の測定、作用機序の研究、細胞経路もしくは細胞プロセスの解明）のために使用される。一部の実施形態では、本発明のナノ粒子懸濁液はインビボで薬として使用される。

【0062】

該ナノ粒子懸濁液は、非経口投与のために薬として、または経腸および経表面投与のために薬として、または経口投与のために薬として使用され得る。一部の実施形態において、該ナノ粒子懸濁液は非経口投与のために使用される。一部の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液は経腸投与のために使用される。一部の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液は経表面投与のために使用される。一部の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液は経口投与のために使用される。

【 0 0 6 3 】

一部の実施形態において、本発明は、被験体に治療有効量の式 I の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製されるナノ粒子懸濁液にて投与することを含む、疾患、障害または病状に苦しんでいるか、または易罹患者である被験体を処置する方法を提供する。

【 0 0 6 4 】

一部の実施形態において、本発明は、被験体に治療有効量の式 I の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製されるナノ粒子懸濁液にて投与することを含む、増殖性の疾患、障害または病状に苦しんでいるか、または易罹患者である被験体を処置する方法を提供する。一部の特定の実施形態では、増殖性疾患が良性新生物である。一部の特定の実施形態では、増殖性疾患ががんである。一部の特定の実施形態では、増殖性疾患が炎症性疾患である。一部の特定の実施形態では、増殖性疾患が自己免疫疾患である。一部の特定の実施形態では、増殖性疾患が糖尿病性網膜症である。

【 0 0 6 5 】

式 I の化合物のナノ粒子懸濁液は新生物の処置に使用され得る。一部の特定の実施形態において、新生物は良性新生物である。他の実施形態では、新生物は悪性新生物である。

【 0 0 6 6 】

一部の実施形態において、本発明は、被験体に治療有効量の式 I の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製されるナノ粒子懸濁液にて投与することを含む、がんに苦しんでいるか、または易罹患者である被験体を処置する方法を提供する。一部の実施形態では、がんは造血器悪性腫瘍である。一部の特定の実施形態では、がんは充実性腫瘍である。式 I の化合物を含むナノ粒子懸濁液を用いて処置され得る例示的ながんとしては、いくつかの例を挙げると、結腸がん、肺がん、骨のがん、膵がん、胃のがん、食道がん、皮膚がん、脳がん、肝臓がん、卵巣がん、頸部がん、子宮がん、精巣がん、前立腺がん、膀胱がん、腎臓がん、神経内分泌がん、乳がん、胃がん、目のがん、鼻咽頭がん、胆嚢がん、喉頭がん、口腔がん、陰茎がん、腺腫瘍、直腸がん、小腸のがん、頭頸部がん、多発性骨髄腫、結腸直腸癌、カポジ肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、平滑筋肉腫、神経膠腫、髄膜腫、髄芽腫、黒色腫、尿道がん、および膣がんが挙げられる。

【 0 0 6 7 】

造血器悪性腫瘍は、血液、骨髄および/またはリンパ節が障害される型のがんである。式 I の化合物を含むナノ粒子懸濁液を用いて処置され得る造血器悪性腫瘍の例としては、限定されないが、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、ヘアリー細胞白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL)、末梢 T 細胞リンパ腫 (PTCL)、マンツル細胞リンパ腫、B 細胞リンパ腫、急性リンパ芽球性 T 細胞白血病 (T-ALL)、急性前骨髄球性白血病、および多発性骨髄腫が挙げられる。

【 0 0 6 8 】

また、式 I の化合物を含むナノ粒子懸濁液は、難治性または再発型の悪性腫瘍を処置するためにも使用され得る。一部の特定の実施形態において、がんは難治性および/または再発型の造血器悪性腫瘍である。例えば、がんは、特定の化学療法剤に耐性のものであり得る。

【 0 0 6 9 】

一部の実施形態において、本発明は、有効量の式 I の化合物含有の本明細書に記載の方法に従って調製されるナノ粒子懸濁液により、がん幹細胞の生存および/または自己再生を抑制する、または低減させる方法を提供する。

【 0 0 7 0 】

また、式 I の化合物を含むナノ粒子懸濁液は、細胞をインビトロまたはインビボで処理する、および/または死滅させるためにも使用され得る。一部の特定の実施形態では、細胞を死滅させるために、細胞毒性濃度の式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液を該細胞と接触させる。一部の実施形態では、亜致死濃度の式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液を用いて細胞を処理する。一部の特定の実施形態において、式 I の化合物の濃度は 0 .

1 nM ~ 100 μM の範囲である。一部の特定の実施形態では、式 I の化合物の濃度は 0.01 μM ~ 100 μM の範囲である。一部の特定の実施形態では、式 I の化合物の濃度は 0.1 μM ~ 50 μM の範囲である。一部の特定の実施形態では、式 I の化合物の濃度は 1 μM ~ 10 μM の範囲である。一部の特定の実施形態では、式 I の化合物の濃度は 1 μM ~ 10 μM、より特別には 1 μM ~ 5 μM の範囲である。

【0071】

任意の型の細胞が式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液で試験または死滅され得る。かかる細胞は、任意の動物、植物、細菌または真菌供給源に由来するものであり得、任意の分化段階または発育段階のものであり得る。一部の特定の実施形態において、細胞は動物細胞である。一部の特定の実施形態では、細胞は脊椎動物細胞である。一部の特定の実施形態では、細胞は哺乳動物細胞である。一部の特定の実施形態では、細胞はヒト細胞である。細胞は、任意の発育段階の男性または女性のヒトに由来するものであり得る。一部の特定の実施形態では、細胞は霊長類細胞である。他の実施形態では、細胞は齧歯類（例えば、マウス、ラット、モルモット、ハムスター、アレチネズミ）に由来するものである。一部の特定の実施形態では、細胞は飼養化動物、例えば、イヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、ブタなどに由来するものである。また、細胞は、遺伝子操作された動物または植物、例えば、トランスジェニックマウスに由来するものであってもよい。

【0072】

本発明に従って使用される細胞は、野生型細胞であっても変異型細胞であってもよく、遺伝子操作されたものであってもよい。一部の特定の実施形態において、細胞は正常細胞である。一部の特定の実施形態では、細胞は造血器細胞である。一部の特定の実施形態では、細胞は白血球である。一部の特定の具体的な実施形態では、細胞は白血球の前駆体（例えば、幹細胞、前駆細胞、芽細胞）である。一部の特定の実施形態では、細胞は新生細胞である。一部の特定の実施形態では、細胞はがん細胞である。一部の特定の実施形態では、細胞は造血器悪性腫瘍に由来するものである。他の実施形態では、細胞は充実性腫瘍に由来するものである。例えば、細胞は、患者の腫瘍（例えば、生検材料または外科的切除物）に由来するものであり得る。一部の特定の実施形態では、細胞は被験体の血液試料または骨髄生検材料に由来するものである。一部の特定の実施形態では、細胞はリンパ節生検材料に由来するものである。細胞毒性に関するかかる試験は、患者が具体的な併用療法に应答するかどうかの判定に有用であり得る。また、かかる試験は、悪性腫瘍を処置するために必要とされる投薬量の判断にも有用であり得る。この式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液に対する患者のがんの感受性の試験により、患者に効果のない薬物の不必要な投与が抑制され得る。また、該試験により、患者のがんが式 I の化合物に特に感受性である場合は低用量での式 I の化合物の使用が可能となり得る。

【0073】

一部の特定の実施形態では、細胞はがん細胞株に由来するものである。例えば、一部の特定の実施形態では、細胞は造血性前駆細胞、例えば、CD34⁺ 骨髄細胞である。一部の特定の実施形態では、細胞は A549、DLD1、SW480、LOVO、HT-29、U-20S、MES-SA、SK-MEL-28、Panc-1、DU-145、CNE、U251、Eca-109、MGC80-3、SGC-7901、QGY-7701、BEL-7404、PLC/PRF/5、Huh-7、MOLT-3（急性リンパ芽球性 T 細胞）、SKNLP（神経芽細胞腫）、PC9（腺癌）、H1650（腺癌）、H1975（腺癌）、H2030（腺癌）、H3255（腺癌）、TC71（ユーイング肉腫）、HTP-15（グリア芽腫）、A431（上皮癌）、HeLa（頸部腺癌）、または WD0082（高分化型脂肪肉腫）細胞である。一部の特定の実施形態では、細胞株は特定の化学療法剤に耐性のものである。

【0074】

一部の実施形態において、本発明は、被験体に治療有効量の式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液を投与することを含む、肥満または肥満関連の障害もしくは病状に苦しんでいるか、または易罹患者である被験体を処置する方法を提供する。

【 0 0 7 5 】

一部の実施形態では、本発明は、被験体に治療有効量の式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液を投与することを含む、糖尿病に苦しんでいるか、または易罹患者である被験体を処置する方法を提供する。

【 0 0 7 6 】

一部の実施形態では、本発明は、被験体に治療有効量の式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液を投与することを含む、代謝性の疾患、障害または病状に苦しんでいるか、または易罹患者である被験体を処置する方法を提供する。

【 0 0 7 7 】

一部の実施形態では、本発明は、被験体に治療有効量の式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液を投与することを含む、変性性の疾患、障害または病状に苦しんでいるか、または易罹患者である被験体を処置する方法を提供する。

【 0 0 7 8 】

一部の実施形態では、本発明は、被験体に治療有効量の式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液を投与することを含む、ミトコンドリア機能不全と関連している疾患、障害または病状に苦しんでいるか、または易罹患者である被験体を処置する方法を提供する。

【 0 0 7 9 】

一部の実施形態では、本発明は、被験体に治療有効量の式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液を投与することを含む、心血管の疾患、障害または病状に苦しんでいるか、または易罹患者である被験体を処置する方法を提供する。一部の実施形態において、該疾患、障害または病状は、高血圧、鬱血性心不全、心臓発作、高血圧性心疾患、アテローム性動脈硬化、冠動脈疾患、アングナ、虚血、虚血性脳卒中からなる群より選択される。

【 0 0 8 0 】

一部の実施形態において、式 I の化合物を含むナノ粒子懸濁液は、W O 2 0 0 9 / 0 3 6 0 5 9 および W O 2 0 0 6 / 0 8 8 3 1 5 (各々の全内容は引用により本明細書に組み込まれる) に記載のような他の疾患、障害または病状を処置するために有用であり得る。

【 0 0 8 1 】

一部の特定の実施形態において、本発明のナノ粒子懸濁液は併用療法に使用され得る、すなわち、該ナノ粒子懸濁液は、1種類以上の他の所望の治療薬または医学的手技と同時に、その前、またはその後に投与され得る。併用レジメンに使用するための治療 (治療薬または手技) の具体的な組合せには、所望の治療薬および / または手技の適合性ならびに得られる所望の治療効果が考慮される。

【 0 0 8 2 】

一部の特定の実施形態において、本発明のナノ粒子懸濁液と併用して使用され得る他の治療または抗がん剤としては、いくつか例を挙げると、手術、放射線療法 (いくつか例を挙げると、放射線、中性子ビーム放射線療法、電子ビーム放射線療法、陽子線治療、近接照射療法、および全身性放射性同位体)、内分泌療法、生物学的応答修飾剤 (いくつか例を挙げると、インターフェロン、インターロイキン、および腫瘍壊死因子 (T N F))、高体温および寒冷療法、有害効果 (あれば) を減弱させる薬剤 (例えば、制吐薬)、ならびに他の承認された化学療法薬、例えば限定されないが、アルキル化薬 (メクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メルファラン、イホスファミド)、代謝拮抗薬 (メトトレキサート)、プリン拮抗薬およびピリミジン拮抗薬 (6 - メルカプトプリン、5 - フルオロウラシル、シタラビン、ゲムシタビン)、紡錘体毒 (ビンブラスチン、ビンクリスチン、ピノレルピン、パクリタキセル)、ポドフィロトキシン (エトポシド、イリノテカン、トポテカン)、抗生物質 (ドキソルピシン、プレオマイシン、マイトマイシン)、ニトロソ尿素類 (カルムスチン、ロムスチン)、無機イオン (シスプラチン、カルボプラチン)、酵素 (アスパラギナーゼ)、ならびにホルモン (タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミド、およびメゲストロール) が挙げられる。さらに、本発明はまた、現在治験中であり、最終的には F D A によって承認されるであろう一部の特定の細胞毒性剤または抗がん剤 (例えば限定されないが、エボチロンおよびその類似体ならびにゲルダナ

マイシンおよびその類似体)の使用も包含している。最新のがん治療のさらに包括的な論考については、The Merck Manual, 第18版, 2006(その全内容は引用により本明細書に組み込まれる)を参照されたい。

【0083】

一部の特定の実施形態において、本発明のナノ粒子懸濁液は、臨床的寛解状態の被験体の処置に有用である。一部の実施形態では、被験体は、手術によって処置されており、限局的非切除疾患部を有し得る被験体である。

【0084】

所望により、有効日用量の式Iの化合物含有の本発明のナノ粒子懸濁液を、1日を通して適切な間隔で別々に、任意選択で単位投薬形態にて投与される2、3、4、5、6回またはそれ以上の下位用量として投与してもよい。

【0085】

本発明のナノ粒子懸濁液中の式Iの化合物の実際の投薬量レベルは、具体的な患者に対して患者に対して毒性でなく所望の治療応答が得られるのに有効な量の式Iの化合物が得られるように、組成物および投与様式によって異なり得る。

【0086】

選択される投薬量レベルは、さまざまな要素、例えば、使用される本発明のナノ粒子懸濁液中の具体的な式Iの化合物の活性、投与経路、投与期間、使用される具体的な化合物の排出速度または代謝速度、処置期間、使用される具体的な化合物と併用して使用される他の薬物、化合物および/または物質、処置対象の患者の年齢、性別、体重、体調、一般健康状態および病気の既往歴、ならびに医療技術分野で周知の同様の要素に依存する。

【0087】

当該技術分野の通常の実験的スキルを有する医師または獣医は、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定し、処方することができよう。例えば、医師または獣医により、所望の治療効果を得るために必要とされるものより低いレベルで式Iの化合物を含有するナノ粒子懸濁液の投与が開始され、次いで、所望の効果が得られるまで徐々に投薬量が増大される。

【0088】

一部の実施形態において、式Iの化合物を含むナノ粒子懸濁液は被験体に慢性的に施与される。慢性的処置には、長期間の任意の形態の反復投与、例えば、1ヶ月以上、1ヶ月~1年間、1年以上、またはそれより長期間の反復投与が包含される。一部の実施形態において、慢性的処置は、式Iの化合物を含むナノ粒子懸濁液を反復的に被験体の一生にわたって投与することを伴うものである。一部の実施形態では、慢性的処置は、例えば、1日1回以上、1週間に1回以上、または1ヶ月に1回以上の定期的な投与を伴うものである。一般に、ナノ粒子懸濁液中の式Iの化合物の好適な用量(日用量など)は、治療効果がもたらされるのに有効な最低用量である該化合物の量である。かかる有効用量は、一般的には上記の要素に依存する。一般的に、患者に対する該ナノ粒子懸濁液中の該化合物の用量は、指示された効果のために使用される場合、約0.0001~約100mg/kg体重/日の範囲である。好ましくは、日投薬量は0.001~50mgの化合物/kg体重、さらにより好ましくは0.01~10mgの化合物/kg体重の範囲である。しかしながら、より少ない、またはより多い用量が使用される場合もあり得る。一部の実施形態では、被験体に投与される用量は、年齢、疾患の進行、体重または他の要素による被験体の変化の生理機能に応じて加減され得る。

【0089】

一部の特定の実施形態において、該ナノ粒子懸濁液中の式Iの化合物の治療有効量は約1mg/m²~約5,000mg/m²(I.V.)または約1mg/m²~約50,000mg/m²(P.O.)である。一部の特定の実施形態では、該ナノ粒子懸濁液中の式Iの化合物の治療有効量は約2mg/m²~約3,000mg/m²(I.V.)または約10mg/m²~約30,000mg/m²(P.O.)である。

【0090】

一部の特定の実施形態において、式 I の化合物は、治療有効量の式 I の化合物を含有するナノ粒子懸濁液を少なくとも 1 種類の賦形剤または担体または希釈剤と、当該技術分野で周知の慣用的な手順に従って合わせるにより調製される適当な投薬形態で投与される。がんの処置のための投薬形態は、腫瘍に直接注射され得るもの、血流中もしくは体腔内に注射され得るもの、または経口摂取され得るもの、または貼付剤により皮膚を通して適用され得るものである。

【実施例】

【0091】

実施例

実施例 1

2 - アセチル - ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンの調製

1 . 3 - ブテン - 2 - オンの調製

1 L 容丸底フラスコに、600 ml の 4 - ヒドロキシ - 2 - ブタノン、100 ml の水、50 ml のメタノールおよび 20 ml の 85 % リン酸を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで減圧 (100 ~ 300 mmHg) 蒸留し、沸点が 65 ~ 80 の画分を捕集した。捕集した画分に、80 グラムの塩化ナトリウムを添加した。得られた混合物を 4 で 1 時間攪拌し、次いで、上部の有機層を漏斗で分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、4 で保存した。

2 . 2 - アセチル - ナフト [2 , 3 - b] ジヒドロフラン - 4 , 9 - ジオンの調製

16 . 1 グラム (0 . 23 mol) の 3 - ブテン - 2 - オンおよび 40 ml のジクロロメタンを入れた 500 ml 容丸底フラスコに、氷 - 塩浴中で冷却下、36 . 7 グラム (0 . 23 mol) の臭素 (10 ml のジクロロメタンで希釈) を 15 分間で滴下した。混合物を 50 ml の水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートしてジクロロメタンを除去した。43 . 4 グラム (0 . 19 mol) の残渣を 1 L 容丸底フラスコに移し、40 ml の DMF で希釈し、氷 - 塩浴中で冷却した。激しく攪拌しながら、27 . 3 グラム (0 . 18 mol) の 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデス - 7 - エン (DBU) を含む 50 ml の DMF を 15 分間で滴下した。この混合物に、31 . 4 グラム (0 . 18 mol) の 2 - ヒドロキシ - 1 , 4 - ナフトキノン を添加し、氷 - 塩浴を外した。激しく攪拌しながら空気中に開放状態で、25 . 8 グラム (0 . 17 mol) の DBU を含む 50 ml の DMF を室温にて 30 分間で滴下した。4 時間攪拌した後、この混合物に 500 ml の氷冷水を添加した。粗製生成物を濾過し、水、5 % 水性重炭酸ナトリウム、水、2 % 酢酸水溶液、および氷冷エタノールで逐次洗浄した。純粋な生成物 (21 . 8 グラム , 収率 50 . 1 %) が酢酸エチル中での晶出によって得られ、¹H NMR および質量スペクトルによって特性評価した。

【0092】

【化 4】

¹H NMR

(in DMSO) δ 2.61(s, 3H), 7.91–7.95(m, 2H), 8.06(s, 1H), 8.13–8.17(m, 2H).

【0093】

質量 (M + H) は 241 である。

【0094】

実施例 2

2 - アセチル - 4 , 9 - ビス (オクタノイルオキシ) - ナフト [2 , 3 - b] フラン (化合物 I) の調製

1 L 容丸底フラスコに、30 グラム (125 mmol) の 2 - アセチル - ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン (実施例 1 に記載のようにして調製) 、 300 ml のジメチルホルムアミド (formide) 、 87 . 1 ml のトリエチルアミン (625 mmol) 、 30 グラム (470 mmol) の亜鉛粉末、3 グラムの臭化テトラブチルアンモ

ニウム、および 109 グラム (625 mmol) のヒドロ硫酸ナトリウムを添加した。混合物を窒素雰囲気によって、または空気中から密閉することによって空気中から単離し、室温で20分間激しく攪拌した。次いで、81.3 グラム (500 mmol) のカプリル酸クロリドをシリンジにより30分間で滴下し、得られた混合物を室温でさらに3時間激しく攪拌した。反応混合物を濾過し、固形物を50 ml のジメチルホルムアミドで洗浄した。合わせた濾液に、1000 ml の5%酢酸水溶液を添加し、得られた混合物を1時間攪拌した。粗製固形生成物を濾過によって収集し、200 ml の水で2回洗浄し、エタノール中で晶出させ、アセトン/水(8:1)中で再結晶させた。15.0 グラム (30.4 mmol, 収率24.3%) の生成物が得られ、¹H NMR によって特性評価した。

【0095】

【化5】

¹H NMR (in CDCl₃) δ 0.93-0.97(m, 6H), 1.37-1.39(m, 9H), 1.42-1.47(m, 4H), 1.51-1.59(m, 3H), 1.90-2.00 (m, 4H), 2.65(s, 3H), 2.83-2.91 (m, 4H), 7.46(s, 1H), 7.51-7.61(m, 2H), 7.99-8.02(m, 2H).

【0096】

実施例3

2 - アセチル - 4 , 9 - ビス (ドデカノイルオキシ) - ナフト [2 , 3 - b] フラン (化合物 I I) の調製

250 ml 容丸底フラスコに、5 グラム (20.8 mmol) の2 - アセチル - ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン (実施例1に記載のようにして調製)、100 ml のジメチルホルムアミド、11.6 ml のトリエチルアミン (83.3 mmol)、5 グラム (78.1 mmol) の亜鉛粉末、1 グラムの臭化テトラブチルアンモニウム、および 18.1 グラム (104.2 mmol) のヒドロ硫酸ナトリウムを添加した。混合物を窒素雰囲気によって、または空気中から密閉することによって空気中から単離し、室温で20分間激しく攪拌した。次いで、13.7 ml (62.5 mmol) のラウロイルクロリドをシリンジにより30分間で滴下し、得られた混合物を室温でさらに5時間激しく攪拌した。反応混合物を濾過し、固形物を150 ml の酢酸エチルで3回洗浄した。合わせた濾液を分液漏斗に移し、150 ml の3%クエン酸水溶液で2回洗浄し、得られた水相を合わせ、100 ml の酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機相を200 ml の水で4回洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶液を濾過し、減圧下でエバポレートして乾固させた。残渣をエタノール中で晶出させた。4.1 グラム (6.76 mmol, 収率32.5%) の生成物が得られ、¹H NMR によって特性評価した。

【0097】

【化6】

¹H NMR (in CDCl₃) δ 0.89-0.93(m, 6H), 1.28-1.60(m, 32H), 1.90-2.00 (m, 4H), 2.65(s, 3H), 2.83-2.91 (m, 4H), 7.46(s, 1H), 7.51-7.61(m, 2H), 7.99-8.02(m, 2H).

【0098】

実施例4

2 - アセチル - 4 , 9 - ビス (ヘキサノイルオキシ) - ナフト [2 , 3 - b] フラン (化合物 I I I) の調製

250 ml 容丸底フラスコに、5 グラム (20.8 mmol) の2 - アセチル - ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン (実施例1に記載のようにして調製)、100 ml のジメチルホルムアミド、14.6 ml のトリエチルアミン (104.2 mmol)、5 グラム (78.1 mmol) の亜鉛粉末、1 グラムの臭化テトラブチルアンモニウム、

および 18.1 グラム (104.2 mmol) のヒドロ亜硫酸ナトリウムを添加した。混合物を窒素雰囲気によって、または空気中から密閉することによって空気中から単離し、室温で 20 分間激しく攪拌した。次いで、19.2 グラム (83.3 mmol) の無水カプロン酸をシリンジにより 30 分間で滴下し、得られた混合物を室温でさらに 5 時間激しく攪拌した。反応混合物を濾過し、固形物を 150 ml の酢酸エチルで 3 回洗浄した。合わせた濾液を分液漏斗に移し、150 ml の 3% クエン酸水溶液で 2 回洗浄し、得られた水相を合わせ、100 ml の酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機相を 200 ml の水で 4 回洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶液を濾過し、減圧下でエバポレートして乾固させた。残渣をエタノール中で晶出させた。4.2 グラム (9.59 mmol, 収率 46.1%) の生成物が得られ、¹H NMR および質量スペクトルによって特性評価した。

【0099】

【化7】

¹H NMR (in

CDCl₃) δ 0.89-0.93(t, J=7, 6H), 1.45-1.61(m, 8H), 1.91-2.01 (m, 4H), 2.65(s, 3H), 2.83-2.91 (m, 4H), 7.46(s, 1H), 7.51-7.61(m, 2H), 7.99-8.02(m, 2H).

【0100】

質量 (M + H) は 439 である。

【0101】

実施例 5

ナノ粒子懸濁液 (NS - I) の調製

20 ml 容バイアルに、240 mg の 2 - アセチル - 4 , 9 - ビス (オクタノイルオキシ) - ナフト [2 , 3 - b] フラン (化合物 I) および 10 ml の PEG 400 を添加した。混合物を 80 °C まで加熱し、混合物が透明な溶液になるまで激しく攪拌した。この透明な溶液を 2 分割し、これらを、それぞれ 5 倍および 11 倍体積の 3% (w/v) ポロキサマー 188 含有生理食塩水で希釈した。得られた混合物は、2 mg/ml の化合物 I ナノ粒子懸濁液 (NS - I - 2) および 4 mg/ml の化合物 I ナノ粒子懸濁液 (NS - I - 4) であり、その化合物 I の濃度を HPLC 解析によって確認した。調製後、種々の時点で、NS - I - 2 または NS - I - 4 のいずれかの一部を水で 30 ~ 100 倍に希釈し、次いで、Winner 801 (Jinan Winner Particle Instruments Stock Co., Ltd, Jinan, Shandong, China から購入) で、その粒子分布について解析した。粒子分布のデータを以下に示す。

【0102】

【表 2】

調製後の時間	ナノ粒子懸濁液 NS-I-2			ナノ粒子懸濁液 NS-I-4		
	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
0分	100.4	168.3	281.5	81.0	136.8	231.0
30分	77.8	147.2	279.1	75.5	132.5	232.4
1時間	89.4	153.7	263.8	97.5	150.0	230.6
2時間	85.1	154.1	279.1	75.6	131.0	226.5
3時間	103.3	170.2	280.3	91.4	146.8	235.1
4時間	101.0	166.5	274.9	82.8	140.9	239.2

【0103】

実施例 6

ナノ粒子懸濁液 (NS-I-I) の調製

20ml 容バイアルに、240mg の 2 - アセチル - 4 , 9 - ビス (オクタノイルオキシ) - ナフト [2 , 3 - b] フラン (化合物 I) 、 24mg のクエン酸および 10ml の PEG 400 を添加した。混合物を 80℃ まで加熱し、混合物が透明な溶液になるまで激しく攪拌した。この透明な溶液を 5 倍体積の 3% (w / v) ポロキサマー 188 含有リン酸緩衝生理食塩水 (pH 7 . 4) で希釈した。得られた混合物は 4mg / ml の化合物 I ナノ粒子懸濁液 (NS - I - 4) であり、その化合物 I の濃度を HPLC 解析によって確認した。調製後、種々の時点で、NS - I - 4 の一部を水で 30 ~ 100 倍に希釈し、次いで、Winner 801 (Jinan Winner Particle Instruments Stock Co. , Ltd , Jinan , Shandong , China から購入) で、その粒子分布について解析した。粒子分布のデータを以下に示す。

【0104】

【表 3】

調製後の時間	ナノ粒子懸濁液 NS-II-4		
	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
0分	44.5	93.3	195.5
30分	43.5	90.4	187.9
1時間	51.2	95.8	178.5
2時間	44.2	86.5	169.7

【0105】

実施例 7

ナノ粒子懸濁液 (NS-I-II) の調製

20ml 容バイアルに、50mg の 2 - アセチル - 4 , 9 - ビス (ドデカノイルオキシ) - ナフト [2 , 3 - b] フラン (化合物 II) および 10ml の PEG 400 を添加し

た。混合物を 80 まで加熱し、混合物が透明な溶液になるまで激しく攪拌した。この透明な溶液を 4 倍体積の 6% (w/v) ポロキサマー 188 含有生理食塩水で希釈した。得られた混合物は 1 mg/ml の化合物 I I ナノ粒子懸濁液 (NS - I I I) であり、その化合物 I I の濃度を HPLC 解析によって確認した。調製後、種々の時点で、NS - I I I の一部を水で 10 ~ 20 倍に希釈し、次いで、Winner 801 (Jinan Winner Particle Instruments Stock Co., Ltd, Jinan, Shandong, China から購入) で、その粒子分布について解析した。粒子分布のデータを以下に示す。

【0106】

【表 4】

調製後の時間	ナノ粒子懸濁液 NS-III		
	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
0分	84.3	148.6	262.2
30分	81.5	160.5	315.9

【0107】

実施例 8

ナノ粒子懸濁液 (NS - I V) の調製

20 ml 容バイアルに、50 mg の 2 - アセチル - 4 , 9 - ビス (ヘキサノイルオキシ) - ナフト [2 , 3 - b] フラン (化合物 I I I) および 10 ml の PEG 400 を添加した。混合物を 80 まで加熱し、混合物が透明な溶液になるまで激しく攪拌した。この透明な溶液を 4 倍体積の 6% (w/v) ポロキサマー 188 含有生理食塩水で希釈した。得られた混合物は 1 mg/ml の化合物 I I I ナノ粒子懸濁液 (NS - I V) であり、その化合物 I I I の濃度を HPLC 解析によって確認した。調製後、種々の時点で、NS - I V の一部を水で 10 ~ 20 倍に希釈し、次いで、Winner 801 (Jinan Winner Particle Instruments Stock Co., Ltd, Jinan, Shandong, China から購入) で、その粒子分布について解析した。粒子分布のデータを以下に示す。

【0108】

【表 5】

調製後の時間	ナノ粒子懸濁液 NS-IV		
	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
0分	102.4	161.1	254.1
30分	138.4	194.5	274.0
1時間	146.2	211.5	306.2

【0109】

実施例 9

ナノ粒子懸濁液 (NS - V) の調製

20 ml 容バイアルに、40 mg の 2 - アセチル - 4 , 9 - ビス (オクタノイルオキシ) - ナフト [2 , 3 - b] フラン (化合物 I) および 2100 mg の PEG 4000 を添加した。混合物を 80 の炉内で、時々ボルテックスしながら、混合物が透明な溶液になるまで加熱した。次いで、この透明な溶液を 4 倍体積の生理食塩水で希釈した。得られた

混合物は4 mg/mlの化合物Iナノ粒子懸濁液(NS-V)であり、その化合物Iの濃度をHPLC解析によって確認した。調製後、種々の時点で、NS-Vの一部を水で30~60倍に希釈し、次いで、Winner 801(Jinan Winner Particle Instruments Stock Co., Ltd, Jinan, Shandong, Chinaから購入)で、その粒子分布について解析した。粒子分布のデータを以下に示す。

【0110】

【表6】

調製後の時間	ナノ粒子懸濁液 NS-V		
	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
0分	73.4	125.0	212.7
30分	86.2	139.1	224.9

【0111】

実施例10

ナノ粒子懸濁液(NS-VI)の調製

20 ml容バイアルに、40 mgの2-アセチル-4,9-ビス(オクタノイルオキシ)-ナフト[2,3-b]フラン(化合物I)および2100 mgのPEG20000を添加した。混合物を80の炉内で、時々ボルテックスしながら、混合物が透明な溶液になるまで加熱した。次いで、この透明な溶液を4倍体積の生理食塩水で希釈した。得られた混合物は4 mg/mlの化合物Iナノ粒子懸濁液(NS-VI)であり、その化合物Iの濃度をHPLC解析によって確認した。調製後、種々の時点で、NS-VIの一部を水で30~60倍に希釈し、次いで、Winner 801(Jinan Winner Particle Instruments Stock Co., Ltd, Jinan, Shandong, Chinaから購入)で、その粒子分布について解析した。粒子分布のデータを以下に示す。

【0112】

【表7】

調製後の時間	ナノ粒子懸濁液 NS-VI		
	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
0分	64.5	127.7	252.8
30分	155.8	199.5	254.6

【0113】

実施例11

ナノ粒子懸濁液(NS-VII)の調製

4 ml容バイアル内で、100 mgの2-アセチル-4,9-ビス(オクタノイルオキシ)-ナフト[2,3-b]フラン(化合物I)を0.5 mlのジメチルアセトアミド(DMA)に溶解させ、167 mg/mlの化合物IのDMA溶液にした。次いで、0.272 mlのこの溶液を、20 ml容バイアル内の溶融2100 mgのPEG4000(80)に添加した。混合物を80の炉内で、時々ボルテックスしながら、混合物が均一な溶液(20 mg/mlの化合物IのDMA溶液/PEG4000, 1/9, V/V)に

なるまで加熱した。次いで、この透明な溶液を4倍体積(9.09 ml)の生理食塩水で希釈した。得られた混合物は4 mg/mlの化合物Iナノ粒子懸濁液(NS-VII)であり、その化合物Iの濃度をHPLC解析によって確認した。調製後、種々の時点で、NS-VIIの一部を水で30~60倍に希釈し、次いで、Winner 801(Jinan Winner Particle Instruments Stock Co., Ltd, Jinan, Shandong, Chinaから購入)で、その粒子分布について解析した。粒子分布のデータを以下に示す。

【0114】

【表8】

調製後の時間	ナノ粒子懸濁液 NS-VII		
	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
0分	70.9	118.6	198.2
30分	74.1	124.6	209.5

【0115】

実施例12

ナノ粒子懸濁液(NS-VIII)の調製

4 ml容バイアル内で、160 mgの2-アセチル-4,9-ビス(オクタノイルオキシ)-ナフト[2,3-b]フラン(化合物I)を1.0 mlのジメチルアセトアミド(DMA)に溶解させ、141 mg/mlの化合物IのDMA溶液にした。20 ml容バイアルに、0.567 mlの141 mg/mlの化合物IのDMA溶液および3.433 mlのPEG300を添加し、20 mg/mlの化合物IのDMA溶液/PEG300(6.87:1)にした。次いで、この溶液に、連続ボルテックスしながら、8 mlの2%ポロキサマー188含有生理食塩水を手早く(2秒以内で)添加した。得られた混合物は、4.17%のDMA、28.65%のPEG300および1.33%のポロキサマー188を含む6.67 mg/mlの化合物Iナノ粒子懸濁液(NS-VIII-6.67)の水溶液であった。化合物Iナノ粒子懸濁液(NS-VIII-6.67)を生理食塩水でさらに希釈し、2.50%のDMA、17.18%のPEG300および0.80%のポロキサマー188を含む4.00 mg/mlの化合物Iナノ粒子懸濁液(NS-VIII-4.00)の水溶液にした。NS-VIII-6.67およびNS-VIII-4.00の両方における化合物Iの濃度をHPLC解析によって確認した。調製後、種々の時点で、NS-VIII-6.67およびNS-VIII-4.00ともに、一部を水で30~60倍に希釈し、次いで、Winner 801(Jinan Winner Particle Instruments Stock Co., Ltd, Jinan, Shandong, Chinaから購入)で、その粒子分布についてについて解析した(NS-VIII-4.00の粒子分布については図1参照)。粒子分布のデータを以下に示す。

【0116】

【表 9】

調製後の時間	ナノ粒子懸濁液 NS-VIII-6.67			ナノ粒子懸濁液 NS-VIII-4.00		
	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
0分	80.98	124.90	192.44	65.63	110.19	185.29
2時間	92.68	138.64	207.85	65.82	112.34	192.02
4時間	68.01	130.31	249.68	70.95	119.97	203.32

【0117】

実施例 13

ICRマウスにおけるナノ粒子懸濁液 NS-I-4 の薬物動態試験

実施例 5 に記載の方法に従って調製したナノ粒子懸濁液 NS-I-4 を、ICRマウスに 30 mg/kg の投薬量で静脈内投与した。薬物の注射後、種々の時点（5分、10分、30分、1時間、2時間、3時間、4時間、6時間）で投与マウスから血液試料を採取し、次いで、6,000 rpm で 4 にて 10 分間遠心分離した。上清み血漿試料を取り、0.5%トリフルオロメタンスルホン酸含有の 9 倍体積のアセトニトリルで処理した。処理した血漿を 12,000 rpm で 4 にて 15 分間遠心分離し、次いで、上清みを取り、HPLC で解析した。

【0118】

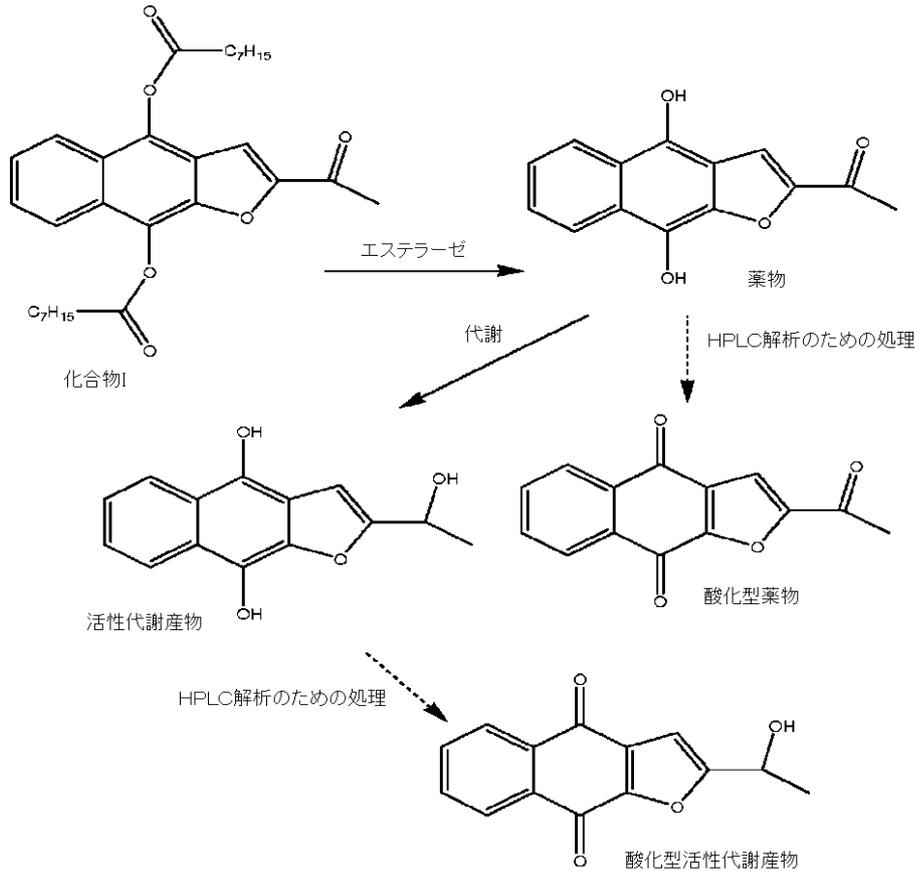
ICRマウスに静脈内投与した場合、化合物 I は、エステラーゼによって、活性薬物 2-アセチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランに分解され、これは、さらに活性代謝産物 2-(1-ヒドロキシ)エチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランに代謝され得る（スキーム 1 参照）。

【0119】

HPLC 解析前の血液試料の処理中、活性薬物 2-アセチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランおよび活性代謝産物 2-(1-ヒドロキシ)エチル-4,9-ジヒドロキシ-ナフト[2,3-b]フランはともに、それぞれ、2-アセチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンおよび 2-(1-ヒドロキシ)エチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンに酸化される（スキーム 1 参照）。

【0120】

【化 8】



【 0 1 2 1】

スキーム 1：化合物 I はエステラーゼによって活性薬物に分解され、これは、さらに活性代謝産物に代謝される。HPLC 解析のための前処理中、活性薬物および代謝産物は空气中の酸素によって、それぞれ、酸化型薬物および酸化型代謝産物に酸化される。

【 0 1 2 2】

この試験で使用した Waters HPLC システムには：1525 複式ポンプ、2998 光ダイオードアレイ検出器、2707 オートサンプラー、Breeze 2 制御/解析ソフトウェアが含まれている。この試験で使用した HPLC カラム：Phenomenex Luna C18, 250 x 4.60 mm 5 ミクロン。HPLC 移動相：バッファ A、80% 水、20% アセトニトリル；バッファ B、10% 水、70% アセトニトリル、20% テトラヒドロフラン。HPLC 移動相の勾配：0～3 分、50% バッファ B から 50% バッファ B まで、3～10 分、50% バッファ B から 100% バッファ B まで、10～20 分、100% バッファ B から 100% バッファ B まで、20～22 分、100% バッファ B から 50% バッファ B まで、22～25 分、50% バッファ B から 50% バッファ B まで；流速，1 ml / 分。

【 0 1 2 3】

薬物動態試験のパラメータの結果を以下に示す。 化合物 I、酸化型薬物および酸化型活性代謝産物の時間的推移を図 2 に示す。

【 0 1 2 4】

【表 10】

主要パラメータ	単位	化合物	2-アセチル-ナフト [2,3-b]フラン -4,9-ジオン	2-(1-ヒドロキシ)エチル -ナフト[2,3-b]フラン -4,9-ジオン
AUC(0-t)	mg/L*h	254.686	7.417	3.801
AUC(0-∞)	mg/L*h	254.694	8.529	3.999
t1/2z	h	0.396	3.073	0.88
Tmax	h	0.167	0.167	0.5
Vz	L/kg	0.067	15.597	19.051
CLz	L/h/kg	0.118	3.517	15.004
Cmax	mg/L	287.735	6.128	1.695
MRT(0-t)	h	0.628	1.248	1.438
MRT(0-∞)	h	0.629	2.446	1.628

【0125】

実施例14

ヌードマウス異種移植片モデルでの化合物Iの抗がん有効性試験

HCT116腫瘍細胞を、インビトロで単層培養物として、10%の熱不活化ウシ胎仔血清、100U/mlのペニシリン、100μg/mlのストレプトマイシンならびにL-グルタミン(2mM)を補給したDMEM培地中に、空气中5%CO₂の雰囲気中で37にて維持した。腫瘍細胞は、トリプシン-EDTA処理によって週に2回、常套的に継代培養した。対数増殖期まで増殖している細胞を腫瘍移植用に収集し、計数した。

【0126】

Balb/cヌードマウス(雌, 体重およそ20±1グラム)をShanghai Sllac Laboratory Animal Centerから購入した。各マウスの右脇腹にHCT116腫瘍細胞(10×10⁶)(0.1mlのPBS中)を皮下移植し、腫瘍を発生させた。平均腫瘍サイズがおよそ100mm³に達したとき処置を開始した。以下の表に示す3つの治療群(6匹のマウス/群)存在させた:

【0127】

【表11】

群名	マウスの数	試験物	投与スケジュール	投薬量
対照	6	2.5%(w/v)ポロキサマー188含有生理食塩水/PEG400(5:1)混合物溶媒	iv, bid (静脈内, 1日2回)	10 ml/kg, 0 mg/kg 化合物 I
低投薬量	6	実施例5に記載の方法に従って調製したNS-I-2	iv, bid (静脈内, 1日2回)	10 ml/kg, 20 mg/kg 化合物 I
高投薬量	6	実施例5に記載の方法に従って調製したNS-I-4	iv, bid (静脈内, 1日2回)	10 ml/kg, 40 mg/kg 化合物 I

【 0 1 2 8 】

腫瘍サイズは、週に2回、カリパスを用いて2次元で測定し、体積を単位： mm^3 で、式： $V = 0.5 a \times b^2$ （式中、 a および b は、それぞれ、腫瘍の長径および短径である）を用いて表示した。次いで、腫瘍サイズを時間（日）に対する腫瘍体積（ mm^3 ）のプロットに使用した（図3A参照）。22日間投与した後、3つの群のマウスをすべて致死させ、生じた腫瘍を単離し、重量測定し、写真撮影した（図3B参照）。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2012/000190
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
See extra sheet		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: C07D, A61K31/-, A61K9/-, A61J, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; REGISTRY; CAPLUS: nano?; suspens?; naphtho; furan		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101854937 A (BOSTON BIOMEDICAL INC) 06 Oct. 2010 (06.10.2010) See the whole document, especially claims 2, 8, 11-13, 15-50, paragraphs 167, 169, 207, 230, 255, 263-284, 296-301 of the description	1-44
A	CN 101854930 A (BOSTON BIOMEDICAL INC) 06 Oct. 2010 (06.10.2010) See the whole document, especially claims 24-28, 56-62, 72-79, 88, 102-108, paragraphs 245-252 of the description	1-44
A	TAKANO, Ayako et al. Tumor-specific cytotoxicity and type of cell death induced by naphtho[2,3-b]furan-4,9-diones and related compounds in human tumor cell lines: relationship to electronic structure. ANTICANCER RESEARCH. 2009, 29(1), 455-464. ISSN: 0250-7005.	1-44
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>	
Date of the actual completion of the international search 31 Oct. 2012 (31.10.2012)		Date of mailing of the international search report 15 Nov. 2012 (15.11.2012)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451		Authorized officer SHA, Lei Telephone No. (86-10)62084375

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/000190

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 45-58
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject-matter of claims 45-58 is directed to a method for the treatment of the human/animal body by therapy. Thus, the subject-matter of claims 45-58 is not required to be searched by this Authority. (Rule 39.1(v)PCT).
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/000190

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101854937 A	06.10.2010	WO 2009036059 A2	19.03.2009
		WO 2009036059 A3	02.07.2009
		EP 2194987 A2	16.06.2010
		JP 2010539095 A	16.12.2010
		US 2011112180 A1	12.05.2011
		CA 2736532 A1	19.03.2009
		HK 1148943 A0	23.09.2011
CN 101854930 A	06.10.2010	WO 2009036099 A1	19.03.2009
		EP 2190429 A1	02.06.2010
		JP 2010539097 A	16.12.2010
		CA 2736563 A1	19.03.2009
		HK 1148942 A0	23.09.2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/000190

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/343 (2006.01)i

A61K 9/10 (2006.01)i

A61J 3/00 (2006.01)i

C07D 307/92 (2006.01)i

A61P 3/04(2006.01)i

A61P 3/10(2006.01)i

A61P 3/00(2006.01)i

A61P 25/28(2006.01)i

A61P 35/00(2006.01)i

A61P 43/00(2006.01)i

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K	47/28	(2006.01)	A 6 1 K	47/28
A 6 1 K	47/34	(2006.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/18	(2006.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/22	(2006.01)	A 6 1 K	47/22
A 6 1 K	47/16	(2006.01)	A 6 1 K	47/16
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/42	(2006.01)	A 6 1 K	47/42
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 0 5
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
			A 6 1 P	35/04

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

(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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ジェン, ツィウエイ

中華人民共和国 3 1 6 0 2 1 チョーチアン, ゴウシャン, シンチェン ディストリクト, イ ダオ ロード 1 1 2

(72)発明者 リー, シェン

中華人民共和国 3 1 6 0 2 1 チョーチアン, ゴウシャン, シンチェン ディストリクト, イ ダオ ロード 1 1 2

(72)発明者 シュー, ハイロン

中華人民共和国 3 1 6 0 2 1 チョーチアン, ゴウシャン, シンチェン ディストリクト, イ ダオ ロード 1 1 2

(72)発明者 イェ, ヤン
 中華人民共和国 3 1 6 0 2 1 チョーチアン, ゴウシャン, シンチェン ディストリクト,
 イ ダオ ロード 1 1 2

(72)発明者 フー, ホンウェイ
 中華人民共和国 3 1 6 0 2 1 チョーチアン, ゴウシャン, シンチェン ディストリクト,
 イ ダオ ロード 1 1 2

(72)発明者 ヤン, ファンファン
 中華人民共和国 3 1 6 0 2 1 チョーチアン, ゴウシャン, シンチェン ディストリクト,
 イ ダオ ロード 1 1 2

F ターム(参考) 4C076 AA16 CC21 CC26 CC27 DD07 DD23 DD37 DD38 DD41 DD43
 DD46 DD49 DD52 DD55 DD60 DD62 DD67 DD68 DD70 EE06
 EE07 EE16 EE23 EE36 EE38 EE42 EE45 EE48 EE59 FF15
 FF16 FF63 FF67
 4C086 AA01 AA02 AA10 BA05 MA03 MA05 MA23 NA02 NA03 NA07
 NA15 ZA70 ZB21 ZB26 ZC21 ZC35 ZC75