

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7362725号
(P7362725)

(45)発行日 令和5年10月17日(2023.10.17)

(24)登録日 令和5年10月6日(2023.10.6)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/69	(2017.01)	A 6 1 K	47/69
A 6 1 P	39/06	(2006.01)	A 6 1 P	39/06
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/18	(2017.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02

請求項の数 20 (全89頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-512682(P2021-512682)
(86)(22)出願日	令和1年9月6日(2019.9.6)
(65)公表番号	特表2021-536472(P2021-536472 A)
(43)公表日	令和3年12月27日(2021.12.27)
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/073873
(87)国際公開番号	WO2020/049166
(87)国際公開日	令和2年3月12日(2020.3.12)
審査請求日	令和4年9月6日(2022.9.6)
(31)優先権主張番号	18306172.0
(32)優先日	平成30年9月6日(2018.9.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号	62/727,691
(32)優先日	平成30年9月6日(2018.9.6)

最終頁に続く

(73)特許権者	518078212 オーピーツー ドラッグス フランス国, 3 3 6 0 4 ペサック セデ ックス, アヴェニュー ドゥ オー レヴ エーク, ピーティーアイビー ユニバー シティ デ ボルドー サイト ホピタル エックス. アルノザン
(74)代理人	100114775 弁理士 高岡 亮一
(74)代理人	100121511 弁理士 小田 直
(74)代理人	100202751 弁理士 岩堀 明代
(74)代理人	100208580 弁理士 三好 玲奈

最終頁に続く

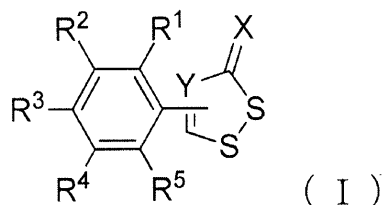
(54)【発明の名称】 アネトールトリチオンおよびその誘導体のシクロデキストリン複合体を含む医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、式(I)：

【化1】



10

の化合物またはその薬学的に許容される互変異性体、塩もしくは溶媒和物と、を含む組成物であって、式中、

Xは、S、O、またはNHOHを表し；

Yは、CH、C、またはNを表し；

R¹、R²、R⁴、およびR⁵は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アリアル、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、ニトロオキシアルキル、ま

20

たはカルボキシアルキルを表し；

R^3 は、ヒドロキシまたはメトキシであるか、または R^3 と R^2 は、それらが結合する炭素原子と共に、5員環のヘテロアリアル部分を形成し、ここで $-R^3-R^2-$ は、 $-A-CR^6=B-$ または $-B=CR^6-A-$ を表し、

A は、O、S、または NR^7 を表し； R^7 は、水素、 C_1-C_8 アルキル、またはアルキルオキシカルボニルを表し；

B は、CH または N を表し；

R^6 は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アリアル、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、ニトロオキシアルキル、またはカルボキシアルキルを表し；

スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリンの式 (I) の化合物に対するモル比は、10～400の範囲にある、

組成物。

【請求項 2】

X は S または O である；および／または

Y は CH または N である；

請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

X は S である；および／または

Y は CH である；

請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリンの式 (I) の化合物に対するモル比は、57～200の範囲にある、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

式 (I) の化合物が、

5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；

5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；

5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オン；

5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オンオキシム；

5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2,4-ジチアゾール-3-チオン；

4-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；

5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；

5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；

5-(ベンゾフラン-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；および
メチル 5-(3-チオキソ-3H-1,2-ジチオール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

式 (I) の化合物の濃度が、0.04～1.2 mg/mL の範囲にある、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリンの量が、1～40 (w/w) % の範囲にある、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

クエン酸塩バッファー、酢酸塩バッファー、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、またはリン酸塩バッファーから選択される少なくとも 1 つのバッファーをさらに含む、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

6～7、8の範囲のpHを有する、請求項1～8のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 10】

固体の組成物である、請求項1～8のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 11】

少なくとも1つの薬学的に許容される液体の担体をさらに含む、請求項1～9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 12】

薬物として使用するための、請求項1～11のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 13】

酸素フリーラジカル関連疾患の処置および／または予防における活性酸素種（ROS）の産生の阻害剤としての使用のための、請求項1～11のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記酸素フリーラジカル関連疾患が、心血管疾患；老化疾患；自己免疫疾患；早老症候群；パーキンソン症候群；神経疾患；虚血再灌流傷害；感染性疾患；筋肉疾患；放射線障害、電離放射線障害；ならびに肺、腎臓および肝臓の疾患；からなる群より選択される、請求項13に記載の組成物。

【請求項 15】

前記酸素フリーラジカル関連疾患が、がんおよび脈管炎から選択される、請求項13に記載の組成物。

【請求項 16】

請求項1～3のいずれか1項に記載される式（I）の化合物を水媒体に可溶化するための方法であって、式（I）の化合物をスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、10～400の範囲のスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式（I）の化合物に対するモル比で混合するステップを含む、方法。

【請求項 17】

式（I）の化合物およびスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンは、20℃～35℃の範囲の温度で混合される、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

クエン酸塩バッファー、酢酸塩バッファー、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、またはリン酸塩バッファーから選択されるバッファーを添加するステップをさらに含む、請求項16または17に記載の方法。

【請求項 19】

前記方法が、

a) 式（I）の化合物をスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、10～400の範囲のスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン：式（I）の化合物のモル比で混合するステップと、次に、

b) ステップ（a）で得られた混合物を凍結乾燥し、粉末の獲得をもたらすステップと、次に、

c) ステップ（b）の粉末を水媒体において再構成するステップとを含む、請求項16～18のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 20】

請求項1～11のいずれか1項に記載の組成物を含むキットオブパーツ、または前記キットオブパーツを含む医療機器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アネトールトリチオンおよびその誘導体のガレノス製剤に関する。より具体的には、本発明は、アネトールトリチオンおよびその誘導体の水溶解度の増強をもたらす方法および製剤を対象とする。本発明に係る溶解度増強の方法および製剤は、水媒体にお

10

20

30

40

50

ける当該化合物の化学的な安定性を増強しつつ、得られた組成物の注射針通過能 (syringeability) を維持することが、本出願人により見出された。よって本発明は、注射可能な製剤、好ましくはアネトールトリチオンまたはその誘導剤の水系製剤または水媒体において再構成される粉末製剤をもたらす。

【背景技術】

【0002】

活性酸素種 (ROS) の産生の阻害は、広範囲の疾患の処置にとって重要なポイントであることは当該分野で十分に確立されている。

【0003】

様々な抗酸化剤が、ROSの生理的および病理学的な役割に関して試験されてきた。抗酸化剤の研究は、生理的 (細胞シグナリング) または病理学的である、異なる起源のROSに対し様々な選択性でROSを調節する多くの天然の分子および設計された分子を提供してきた。しかしながら、ROSは多くの疾患に関連しており、抗酸化剤は、多くの前臨床実験において有望さを示しているが、ほぼ全ての抗酸化剤ベースの治療法の臨床試験の効果は限定されている (Orr et al., 2013. Free Radic Biol Med. 65:1047-59)。

【0004】

さらに、いくつかの研究もまた、細胞におけるROSの過剰な低下が有害であることを示しており、ROS産生の適切な均衡が細胞の機能に必要であると思われる (Goodman et al., 2004. J Natl Cancer Inst. 96(23):1743-50; Bjelakovic et al., 2007. JAMA. 297(8):842-57)。結果として、サイトゾルROS産生により細胞のシグナリングに影響を与えないミトコンドリアによるROS産生の選択的な阻害に興味が集まっている。

【0005】

国際特許公開公報第2017/042267号および同第2018/055651号は、アネトールトリチオン (AOL、ATTとも呼ばれている)、AOL誘導体、および特にそれらのバイオアイソスターによる酸素ラジカル (ROS) の産生の選択的な阻害を示している。このような化合物は、ミトコンドリア呼吸鎖の複合体Iの部位IQで優先的に作用し、これは、ROS産生の主要なミトコンドリアの部位およびミトコンドリアの機能不全の主な原因となる部位である。

【0006】

にもかかわらず、アネトールトリチオンおよびその誘導体は、このような部位選択的なROS阻害剤の治療可能性を妨げる限定された固有の水溶解度を提示している。

【0007】

特にアネトールトリチオンは、0.3mg/L未満の固有の水溶解度を提示する。この限定された溶解度を増強するために、その脂質ベースの製剤が提案されている (Han et al., 2009. Int J Pharm. 379(1):18-24; Yu et al., 2011. J Pharm Sci. 100(11):5048-58)。しかしながら、Hanらが記載するアネトールトリチオンの可溶化は、非常に努力を必要とする前駆体を必要とする (Han et al., 2009. Int J Pharm. 379(1):18-24)。さらに、本出願人は、アネトールトリチオンが、脂質系に適合しないことを示している。実際に、このような誘導体は、脂質ベースの製剤の中で迅速に分解する (本明細書中以下の実施例1を参照)。理論により拘束されることを望むものではないが、アネトール誘導体の還元/酸化の性質は、脂質製剤系と適合しないようにする。さらに、中国特許公開公報第1771938号は、脂質のマикроエマルジョンにおけるアネトールトリチオンの可溶化を開示している。にもかかわらず、脂質のマикроエマルジョンは、静脈内注射、すなわちボーラス静脈内注射に適してはいない (Sim et al., 2009. BJCP 67(3):316-325)。

【0008】

Dolloらは、アネトールトリチオンなどの1, 2-ジチオール-3-チオンとのヒドロキシプロピルおよびスルホブチルエーテルβシクロデキストリンの結合を開示している(Dollo et al., 1999. J Pharm Sci. 88(9): 889-895)。ここで得られた組成物は、懸濁剤であり、よって静脈内注射に適してはいない。

【0009】

結果として、アネトールトリチオンおよびその誘導体が溶解度および安定性の改善を提示する製剤は、依然として満たされていないニーズである。実際に、Dolloらは、当該製剤の中での1, 2-ジチオール-3-チオンの化学的な安定性に関するデータを全く提示していない。本発明者らは、Dolloらによるアネトロン(anetholone)トリチオンの製剤を再生成した後に、この有効な化合物が、本発明の製剤の中で有意により安定していることを見出した。

【0010】

本出願人は、好適な溶解度および安定性を提示するアネトールトリチオンの製剤を開発した。当該製剤は、アネトール誘導体の最適なバイオアベイラビリティ、およびこのような難溶性かつ不安定な化合物の注射可能な薬物を調製する可能性に対する道を提供する。

【0011】

好適には、本発明に係る製剤は、シクロデキストリンなどの賦形剤の最大閾値の欧州医薬品庁(EMA)のガイドラインを遵守する。

【0012】

さらにより好適には、本発明の製剤は、対象への注射を適切にさせる粘度を提示する。

【0013】

本発明の別の利点は、これら脂溶性の有効成分のボラス投与および注入投与の両方を可能にすることである。

【発明の概要】

【0014】

本発明は、活性酸素種(ROS)阻害剤、好ましくはミトコンドリアROS産生の選択的な阻害剤を含む組成物に関する。本発明に係る組成物は、可溶化ビヒクルおよび阻害剤を含み、よって上記阻害剤の水溶解度および化学的な安定性を高めることを可能にする。

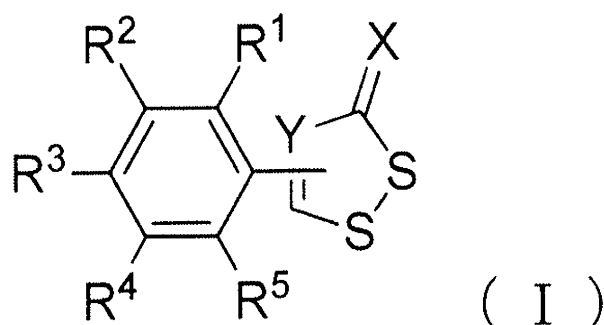
【0015】

一実施形態では、本組成物は、スルホブチルエーテルβシクロデキストリンと、本明細書中後述される式(I)の化合物とを含み、スルホブチルエーテルβシクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、10~400、好ましくは57~200の範囲にある。

【0016】

一実施形態では、式(I)の化合物は、

【化1】



10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、式中、

Xは、S、O、またはNHOHを表し；好ましくは、XはSまたはOであり；より好ましくは、XはSであり；

Yは、CH、C、またはNを表し；好ましくは、YはCHまたはNであり；より好ましくは、YはCHであり；

R¹、R²、R⁴、およびR⁵は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アリール、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、ニトロオキシアルキル、またはカルボキシアルキルを表し；

R³は、ヒドロキシまたはメトキシであるか、またはR³とR²は、それらが結合する炭素原子と共に、5員環のヘテロアリール部分を形成し、ここで-R³-R²-は、-A-CR⁶=B-または-B=CR⁶-A-を表し、

Aは、O、S、またはNR⁷を表し；R⁷は、水素、C₁-C₈アルキル、またはアルキルオキシカルボニルを表し；

Bは、CHまたはNを表し；

R⁶は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アリール、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、ニトロオキシアルキル、またはカルボキシアルキルを表す。

【0017】

一実施形態では、式(I)の化合物は、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オンオキシム；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2,4-ジチアゾール-3-チオン；4-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(ベンゾフラン-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；およびメチル5-(3-チオキソ-3H-1,2-ジチオール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレートから選択される。

【0018】

本発明に係る組成物中の式(I)の化合物の濃度は、0.04~1.2mg/mL、好ましくは0.1~1.0mg/mL、さらにより好ましくは0.1~0.7mg/mLの範囲であり得る。

【0019】

一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの量は、本組成物の総重量と比較した重量において、1~40(w/w)％、好ましくは2.5~30(w/w)％、さらにより好ましくは5~20(w/w)％の範囲にある。

【0020】

一実施形態では、本組成物は、クエン酸塩バッファー、酢酸塩バッファー、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、またはリン酸塩バッファーから選択される少なくとも1つのバッファーをさらに含み、好ましくは、バッファーは、リン酸塩バッファーである。

【0021】

一実施形態では、本組成物は、6~7.8、好ましくは6.5~7.5の範囲のpHを有する。

【0022】

一実施形態では、本組成物は、固体の組成物である。

【0023】

一実施形態では、本組成物は、少なくとも1つの薬学的に許容される液体の担体をさらに含み、好ましくは、液体の担体は水溶液であり、より好ましくは、液体の担体は水であ

10

20

30

40

50

る。

【0024】

第2の態様では、本発明は、薬物として使用するための、上述の組成物に関する。

【0025】

一実施形態では、本発明は、酸素フリーラジカル関連疾患の処置および／または予防における活性酸素種（ROS）の産生の阻害剤として使用するための、上述の組成物に関する。

【0026】

第3の態様では、本発明は、式（I）の化合物を水媒体に可溶化するための方法であって、式（I）の化合物をスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、10～400、好ましくは57～200の範囲のスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式（I）の化合物に対するモル比で混合するステップを含む、方法に関する。

【0027】

一実施形態では、この混合ステップは、20℃～35℃、好ましくは20～30℃の範囲の温度にある。

【0028】

一実施形態では、本方法は、クエン酸塩バッファー、酢酸塩バッファー、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、またはリン酸塩バッファーから選択されるバッファー、好ましくはリン酸塩バッファーを添加するステップをさらに含み得る。

【0029】

一実施形態では、本発明に係る方法は、

a) 式（I）の化合物をスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、10～400、好ましくは57～200の範囲のスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン：式（I）の化合物のモル比で混合するステップと、次に、

b) ステップ（a）で得られた混合物を凍結乾燥し、粉末の獲得をもたらすステップと、次に、

c) ステップ（b）の粉末を水媒体において再構成するステップとを含む。

【0030】

第4の態様では、本発明は、本発明の組成物を含むキットオブパーツ、または前記キットオブパーツを含む医療機器に関する。

【発明を実施するための形態】

【0031】

定義

本発明では、以下の用語は以下の意味を有する。

【0032】

ある数字に先行する用語「約」は、この数値の±10%を意味する。

【0033】

用語「アルコキシ」は、本明細書中使用される場合、それ自体でかまたは別の置換基の一部として、基-O-アルキル（式中のアルキルは本明細書中定義される通りである）を表す。

【0034】

用語「アルキル」は、本明細書中使用される場合、それ自体でかまたは別の置換基の一部として、式 C_nH_{2n+1} のヒドロカルビルラジカル（式中 n は、1以上の数である）を表す。全般的に、本発明のアルキル基は、1～8つの炭素原子、好ましくは1～6つの炭素原子、より好ましくは1～4つの炭素原子、より好ましくは1～3つの炭素原子を含む。アルキル基は、直鎖状または分岐鎖状であり得る。適切なアルキル基として、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルが挙げられる。

【0035】

用語「アルキルアミノ」は、本明細書中使用される場合、それ自体でかまたは別の置換基の一部として、基- NH -アルキル（式中のアルキルは本明細書中定義される通りである）を表す。

【0036】

用語「アルキルオキシカルボニル」は、本明細書中使用される場合、それ自体でかまたは別の置換基の一部として、基- $\text{C}(=\text{O})-\text{O}$ -アルキル（式中のアルキルは本明細書中定義される通りである）を表す。好ましいアルキルオキシカルボニル基は、メチルオキシカルボニルである。

【0037】

用語「アルキルスルホニル」は、本明細書中使用される場合、それ自体でかまたは別の置換基の一部として、基- SO_2 -アルキル（式中のアルキルは本明細書中定義される通りである）を表す。

10

【0038】

用語「アミノ」は、本明細書中使用される場合、基- NH_2 を表す。

【0039】

用語「アミノアルキル」は、本明細書中使用される場合、それ自体でかまたは別の置換基の一部として、基-アルキル- NH_2 （式中のアルキルは本明細書中定義される通りである）を表す。

【0040】

用語「アミノスルホニル」は、本明細書中使用される場合、それ自体でかまたは別の置換基の一部として、基- SO_2 - NH_2 を表す。

20

【0041】

用語「アリール」は、本明細書中使用される場合、それ自体でかまたは別の置換基の一部として、通常、5～12の原子；好ましくは6～10の原子を含む、単環（すなわちフェニル）または共に融合した複数の芳香環（たとえばナフチル）を有する多価不飽和芳香族ヒドロカルビル基を表す。アリールの非限定的な例として、フェニル、ナフタレニルが挙げられる。

【0042】

用語「バイオアイソスター」は、本明細書中使用される場合、ほぼ等しい分子形状および体積、ほぼ同じ電子分布を有し、同様の物理的性質および同様の生物学的活性を呈する化合物または基を表す。

30

【0043】

用語「カルボキシ」は、本明細書中使用される場合、基- COOH を表す。

【0044】

用語「カルボキシアルキル」は、本明細書中使用される場合、それ自体でかまたは別の置換基の一部として、基-アルキル- COOH （式中のアルキルは本明細書中定義される通りである）を表す。

【0045】

ポリマー、すなわち置換されたシクロデキストリンの「置換度」（「 n 」または DS ）の用語は、基本単位あたりまたは単量体単位あたり結合した置換基の平均数である。一実施形態では、「置換度」は、モル置換（ MS ）の度合いと表される。一実施形態では、一置換または複数置換されたシクロデキストリンの DS または MS は、値の範囲として表される。一実施形態では、一置換または複数置換されたシクロデキストリンの DS または MS は、サンプル中のシクロデキストリンの集合で測定された値の範囲の中央値として表される。

40

【0046】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを意味する。

【0047】

用語「ハロアルキル」は、それ自体または別の置換基の一部として、本明細書中定義さ

50

れるアルキルラジカルであって、1つ以上の水素が本明細書中定義されるハロゲンと置き換えられている、アルキルラジカルを表す。ハロアルキルの非限定的な例として、フルオロメチル、ジフルオロメチル、およびトリフルオロメチルが挙げられる。

【0048】

用語「ヘテロアリアル」は、本明細書中使用される場合、それ自体でかまたは別の置換基の一部として、少なくとも1つの炭素原子がヘテロ原子と置き換えられている、本明細書中定義されるアリアル基を表す。言い換えると、これは、5～12個の炭素原子の芳香族単環または通常5～6つの原子を含む共に融合している二環を含む環系を表し、ここでは1つ以上の炭素原子が酸素原子、窒素原子、および／または硫黄原子により置き換えられており、窒素および硫黄のヘテロ原子は、任意選択で酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、任意選択で四級化されていてもよい。このようなヘテロアリアルの非限定的な例として、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、フラニル、およびピロリルが挙げられる。

10

【0049】

用語「IC₅₀」または「半数阻害濃度」は、*in vitro*での50%の阻害に必要とされる阻害剤の濃度を表す。これは、作動薬の「EC₅₀」または「半数効果濃度」と比較可能である。「EC₅₀」はまた、*in vivo*での最大効果の50%を得るために必要とされる血漿中濃度を表す。

【0050】

「薬学的に許容される賦形剤」との表現は、動物、好ましくはヒトに投与される際に、有害反応、アレルギー反応、または他の望ましくない反応をもたらさない賦形剤を表す。これは、あらゆる溶媒、分散媒体、コーティング剤、抗細菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含む。ヒト投与では、調製物は、たとえばFDA局またはEMAなどの規制局が要求する無菌性、発熱性、一般的な安全性、および純度の基準を満たさなければならない。

20

【0051】

用語「ROS」は、本明細書中使用される場合、活性酸素種を表す。ROSは、酸素を含む化学的に反応性である化学的な種である。例として、限定するものではないが、ペルオキシド（[O-O]²⁻およびR-O-O-R、たとえばH₂O₂）、スーパーオキシド（O₂⁻）、ヒドロキシルラジカル（・OH）、および一重項酸素（¹O₂）が挙げられる。細胞では、ROSは、酸素の代謝の副産物として産生される；しかしながら、環境上のストレスが、「酸化ストレス」と称される、細胞により産生されるROSの増大をもたらすことにより、細胞構造に有意な損傷をもたらし得る。今日までに、いくつかの明確なROS産生部位、特にミトコンドリア（特にミトコンドリア呼吸鎖の部位I_Q、I_F、I_{II}Q₀、SDH、およびmGPDH）、ミクロソーム（たとえばチトクロムP450およびジアミンオキシダーゼ）、ペルオキシソーム、ならびに細胞膜中のいくつかの酵素（たとえばNADPHオキシダーゼおよびリポオキシゲナーゼ（*lipooxygenase*））が同定されている。ROSが放出および保存される細胞の中の位置に応じて、ROSは、「サイトゾルROS」および「ミトコンドリアROS」とさらに区別される。たとえば、ミトコンドリア呼吸鎖の複合体I（部位I_QおよびI_F）ならびにミトコンドリア複合体IIの部位SDHは、ミトコンドリア内腔に向けROSを産生および放出し、よって「ミトコンドリアROS」とみなされ；対してミトコンドリア呼吸鎖の複合体III（部位III_Q）および部位mGPDHは、細胞質に向けてROSを産生および放出し、よって「サイトゾルROS」とみなされる。

30

40

【0052】

用語「ニトロオキシアルキル」は、本明細書中使用される場合、それ自体でかまたは別の置換基の一部として、基-アルキル-ONO₂（式中のアルキルは本明細書中定義される通りである）を表す。

【0053】

本発明の化合物の「塩」との用語は、その酸付加塩および塩基の塩を表すように本明細

50

書中で使用される。適切な酸付加塩は、非毒性の塩を形成する酸から形成される。非限定的な例として、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ホウ酸塩、テトラフルオロホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、サイクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩（*esy late*）、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、よう化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチレート、2-ナブシラート、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、サッカラート、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル化物、トリフルオロ酢酸塩、およびキシナホ酸塩（*x i n o f o a t e*）が挙げられる。適切な塩基の塩は、非毒性の塩を形成する塩基から形成される。非限定的な例として、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、2-（ジエチルアミノ）エタノール、エタノールアミン、モルフォリン、4-（2-ヒドロキシエチル）モルフォリン、および亜鉛の塩が挙げられる。酸および塩基のヘミ塩、たとえばヘミ硫酸塩およびヘミカルシウム塩もまた形成され得る。好ましい、薬学的に許容される塩として、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、重硫酸塩／硫酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、および酢酸塩が挙げられる。

10

【0054】

20

用語「部位I_Q」は、本明細書中使用される場合、NADH：ユビキノンオキシドレダクターゼ（ミトコンドリア複合体Iとしても知られている）のユビキノン結合部位を表す。部位I_Qは、ミトコンドリア内腔の中に放出されるROSを産生する。

【0055】

用語「部位I_F」は、本明細書中使用される場合、ミトコンドリア複合体Iのフラビン結合部位を表す。部位I_Fは、ミトコンドリア内腔の中に放出されるROSを産生する。

【0056】

用語「部位I_{IIQO}」は、本明細書中使用される場合、チトクロムbc₁複合体（ミトコンドリア複合体I_{II}としても知られている）のユビキノン結合部位を表す。部位I_{IIQO}は、細胞質に向けて放出されるROSを産生する。

30

【0057】

用語「部位SDH」は、本明細書中使用される場合、コハク酸塩デヒドロゲナーゼ（ミトコンドリア複合体I_{II}としても知られている）を表す。部位SDHは、ミトコンドリア内腔の中に放出されるROSを産生する。

【0058】

用語「部位mGPDH」は、本明細書中使用される場合、グリセロール3-リン酸デヒドロゲナーゼを表す。部位mGPDHは、細胞質に向けて放出されるROSを産生する。

【0059】

用語「溶媒和物」は、エタノールまたは水などの1つ以上の薬学的に許容される溶媒分子の化学量論的な量または不足当量を含む本発明の化合物を表すように本明細書中で使用される。用語「水和物」は、上記溶媒が水である場合を表す。

40

【0060】

用語「対象」は、ヒトを含む動物を表す。本発明の意味では、対象は、患者、すなわち治療を受けているか、医学的な処置を経ているかまたは経たことのある人物、または疾患の発症に関してモニタリングされている人物であり得る。一実施形態では、対象は雄性である。別の実施形態では、対象は雌性である。

【0061】

用語「互変異性体」は、互変異性化と呼ばれる化学反応により相互転換できる有機化合物を表す。上記化学反応は、単結合および隣接する二重結合の転換により達成される、水素原子またはプロトンの転位を含む。

50

【0062】

「治療上有効量」との表現は、標的に有意な負または有害な副作用をもたらすことなく、（１）酸素フリーラジカルに関連する疾患、障害、もしくは病態の発症を遅延もしくは予防すること；（２）酸素フリーラジカルに関連する疾患、障害、もしくは病態の１つ以上の症状の進行、憎悪、もしくは悪化を遅延もしくは停止させること；（３）酸素フリーラジカルに関連する疾患、障害、もしくは病態の症状の寛解をもたらすこと；（４）酸素フリーラジカルに関連する疾患、障害、もしくは病態の重症度もしくは発症率を低下させること；または（５）酸素フリーラジカルに関連する疾患、障害、もしくは病態を治癒することを目的とする作用物質のレベルまたは量を意味する。治療上有効量は、防止的または予防的な作用のため、酸素フリーラジカルに関連する疾患、障害、もしくは病態の発症より前に投与され得る。あるいはまたはさらに、治療上有効量は、治療的な作用のため、酸素フリーラジカルに関連する疾患、障害、もしくは病態の発症の後に投与され得る。

【0063】

用語「処置すること（*treating*）」、「処置（*treatment*）」、または「軽減」は、治療的な処置および防止的もしくは予防的な処置（この目的は、目的の病態または疾患を予防または遅延させることである）の両方を表す。処置を必要とするものは、疾患をすでに有するもの、および疾患を有する傾向のあるもの、または疾患を予防すべきものを含む。本発明に係る処置を受けた後に、対象または哺乳類が、以下：ROS産生の低減；および／または特定の疾患もしくは病態に関連する症状のうちの１つ以上のある程度までの軽減；罹患率および死亡率の低下、ならびにクオリティオブライフの問題の改善のうちの１つ以上の観察可能かつ／または測定可能な低減または不存在を示す場合、対象または哺乳類の疾患（*disease*または*affection*）または病態に関する「処置」は成功している。処置の成功および疾患の改善を評価するための上記パラメータは、医師に知られている規定の手法により容易に測定可能である。

【0064】

用語「選択的な阻害剤」は、本明細書中使用される場合、残りの部位からのROS産生、およびミトコンドリア膜の電位（ $\Delta\Psi_m$ ）、および酸化的リン酸化に及ぼす作用を最小限にしつつ、複合体Iの部位I_QでROS産生を阻害することができる化合物を表し得る。たとえば、単離されたミトコンドリアで、ロテノンの存在下（すなわち部位I_QでのROS産生が阻害される場合）およびアンチマイシンAの存在下（すなわちROSが主に複合体IIIにより産生される場合）では、ROS産生の阻害に関する化合物のIC₅₀は、ロテノンの非存在下よりも約5、6、7、8、9、10、15、20倍高い。たとえば、単離されたミトコンドリアで、ロテノンの存在下（すなわち部位I_QでのROS産生が阻害される場合）では、ROS産生の阻害に関する化合物のIC₅₀は、アンチマイシンAの存在下（すなわちロテノンの後に添加される。よってROSが主に複合体IIIにより産生される場合）よりも約5、6、7、8、9、10、15、20倍高い。一実施形態では、用語「選択的な阻害剤」はまた、本明細書中使用される場合、本明細書中提供される定義のいずれか１つを用いて独占的にまたは包括的に、約0.1 μM～約20 μM、好ましくは約10 μMの範囲のIC₅₀で、複合体Iの部位I_QでのミトコンドリアROS産生を阻害することができる化合物を表し得る。一実施形態では、用語「選択的な阻害剤」はまた、本明細書中使用される場合、本明細書中提供される定義のいずれか１つを用いて独占的にまたは包括的に、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、15.5、16.0、16.5、17.0、17.5、18.0、18.5、19.0、19.5、20 μMのIC₅₀で複合体Iの部位I_QでのミトコンドリアROS産生を阻害できる化合物を表し得る。別の実施形態では、上記化合物は、NAD（P）HオキシダーゼのROS産生の*in vitro*アッセイでのサイトゾルROS産生を有意に阻害しない。

【0065】

詳細な説明

本発明は、抗酸化剤、好ましくは活性酸素種（ROS）のミトコンドリアによる産生の阻害剤と、少なくとも1つの可溶化ビヒクルと、任意選択で少なくとも1つの賦形剤とを含む組成物に関する。

【0066】

ROS産生の阻害剤

一実施形態では、活性酸素種（ROS）のミトコンドリアによる産生の阻害剤は、アネトールトリチオン（AOL）、その誘導体、およびそのバイオアイソスターから選択される。

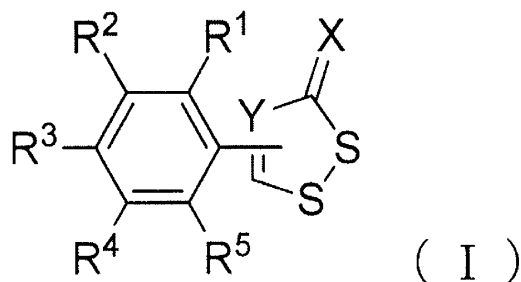
【0067】

アネトールトリチオンは、5-（4-メトキシフェニル）-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対応する。

【0068】

一実施形態では、本阻害剤は、式（I）の化合物

【化2】



またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、式中、

Xは、S、O、またはNHOHを表し；好ましくは、XはSまたはOであり；より好ましくは、XはSであり；

Yは、CH、C、またはNを表し；好ましくは、YはCHまたはNであり；より好ましくは、YはCHであり；

R¹、R²、R⁴、およびR⁵は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アリール、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、ニトロオキシアルキル、またはカルボキシアルキルを表し；

R³はヒドロキシまたはメトキシであり；またはR³およびR²は、結合する炭素原子と共に、5員環のヘテロアリール部分を形成し、ここで-R³-R²-は、-A-CR⁶=B-または-B=CR⁶-A-を表し、

Aは、O、S、またはNR⁷を表し；R⁷は、水素、C₁-C₈アルキル、またはアルキルオキシカルボニルを表し；

Bは、CHまたはNを表し；

R⁶は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アリール、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、ニトロオキシアルキル、またはカルボキシアルキルを表す。

【0069】

好ましい実施形態では、式（I）において、

Xは、S、O、またはNHOHを表し；好ましくは、XはSであり；

Yは、CH、C、またはNを表し；好ましくは、YはCHであり；

R¹、R²、R⁴、およびR⁵は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アリール、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、ニトロオキシアルキル、またはカルボキシアルキルを表し；好ましくは、R¹、R²、R⁴、およびR⁵は、水素を表し；

R³はヒドロキシまたはメトキシであり；またはR³およびR²は、結合する炭素原子と共に、5員環のヘテロアリール部分を形成し、ここで-R³-R²-は、

-A-CR⁶=B-を表し、

Aは、O、S、またはNR⁷を表し；R⁷は水素、またはC₁-C₈アルキル基を表し；

Bは、CHまたはNを表し；

R⁶は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アリール、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、ニトロオキシアルキル、またはカルボキシアルキルを表す。

【0070】

好ましい実施形態では、XはSを表す。別の好ましい実施形態では、XはOを表す。好ましい実施形態では、YはCHを表す。別の好ましい実施形態では、YはNを表す。

【0071】

好ましい実施形態では、R³はメトキシを表す。別の好ましい実施形態では、R³はヒドロキシを表す。

【0072】

好ましい実施形態では、R³およびR²は、結合する炭素原子と共に、5員環のヘテロアリール部分を形成し、ここで-R³-R²-は、-A-CR⁶=B-を表し；

Aは、O、S、またはNR⁷を表し；R⁷は、水素、C₁-C₈アルキル、またはアルキルオキシカルボニルを表し；好ましくは、R⁷は、水素またはアルキルオキシカルボニルを表し；

Bは、CHまたはNを表し；

R⁶は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アリール、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、ニトロオキシアルキル、またはカルボキシアルキルを表し；好ましくは、R⁶は水素またはヒドロキシルを表す。

【0073】

より好ましくは、-R³-R²-は、-O-C(OH)=N-または-N(COOMe)-CH=CH-を表し、より好ましくは-R³-R²-は、-O-C(OH)=N-を表す。

【0074】

別の好ましい実施形態では、R³およびR²は、結合する炭素原子と共に、5員環のヘテロアリール部分を形成し、ここで-R³-R²-は、-B=CR⁶-A-を表し、

Aは、O、S、またはNR⁷を表し；R⁷は、水素、C₁-C₈アルキル、またはアルキルオキシカルボニルを表し；好ましくは、R⁷は、水素またはアルキルオキシカルボニルを表し；

Bは、CHまたはNを表し；

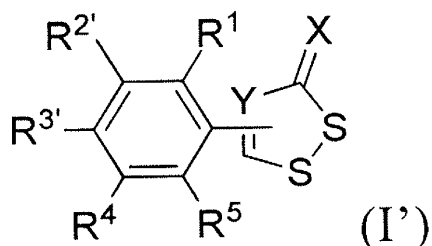
R⁶は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アリール、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、ニトロオキシアルキル、またはカルボキシアルキルを表し；好ましくは、R⁶は水素またはヒドロキシルを表す。

【0075】

より好ましくは、-R³-R²-は、-N=C(OH)-S-を表す。

【0076】

よって、好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、式（I'）の化合物
【化3】



10

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、式中、

Xは、S、O、またはNHOHを表し；好ましくは、XはSまたはOであり；より好ましくは、XはSであり；

Yは、CH、C、またはNを表し；好ましくは、YはCHまたはNであり；より好ましくは、YはCHであり；

R¹、R⁴、およびR⁵は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アリール、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、ニトロオキシアルキル、またはカルボキシアルキルを表し；

20

R² および R³ は、結合する炭素原子と共に、5員環のヘテロアリール部分を形成し、ここで—R³—R²—は、—A—CR⁶=B—または—B=CR⁶—A—を表し；

Aは、O、S、またはNR⁷を表し；R⁷は、水素、C₁—C₈アルキル、またはアルキルオキシカルボニルを表し；

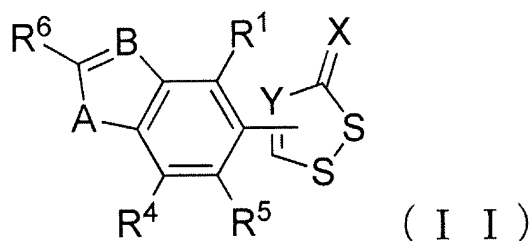
Bは、CHまたはNを表し；

R⁶は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アリール、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、ニトロオキシアルキル、またはカルボキシアルキルを表す。

30

【0077】

好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、式（II）の化合物
【化4】



40

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、式中、X、Y、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、A、およびBは、式（I）で定義される通りである。

【0078】

一実施形態では、式（II）において、

Xは、S、O、またはNHOHを表し；好ましくは、XはSであり；

50

Y は、CH、C、またはNを表し；好ましくは、Y はCHであり；

A は、O、S、またはNR⁷を表し；R⁷は、水素、またはC₁－C₈アルキル基を表し；

B は、CHまたはNを表し；

R¹、R⁴、およびR⁵は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アリール、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、ニトロオキシアルキル、またはカルボキシアルキルを表し；

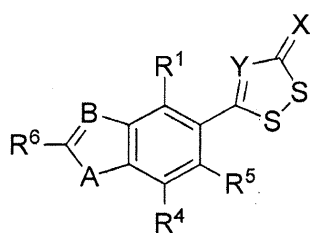
R⁶は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アリール、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、ニトロオキシアルキル、またはカルボキシアルキルを表す。

10

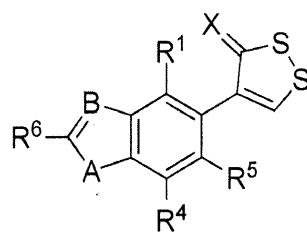
【0079】

好ましい実施形態では、式(II)の化合物は、式(IIa)または式(IIb)の化合物

【化5】



(IIa)



(IIb)

20

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、式中、X、Y、A、B、R¹、R⁴、R⁵、およびR⁶は、上記に定義される通りである。

【0080】

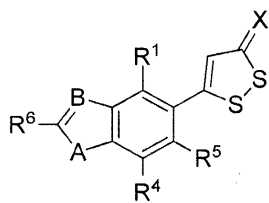
好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、式(IIa)の化合物である。

【0081】

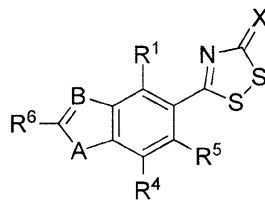
好ましい実施形態では、式(IIa)の化合物は、式(IIa-1)または(IIa-2)の化合物

30

【化6】



(IIa-1)



(IIa-2)

40

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、式中、X、A、B、R¹、R⁴、R⁵、およびR⁶は、上記に定義される通りである。

【0082】

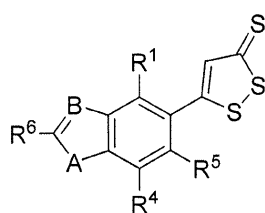
好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、式(IIa-1)の化合物である。別の好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、式(IIa-2)の化合物である。

【0083】

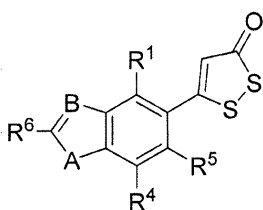
好ましい実施形態では、式(IIa-1)の化合物は、式(IIa-1')、(IIa-1'')、または(IIa-1''')の化合物

50

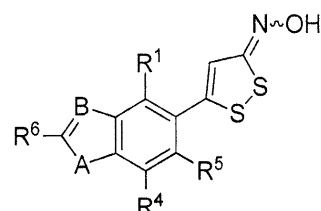
【化 7】



(IIa-1')



(IIa-1'')



(IIa-1''')

10

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、式中、A、B、 R^1 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、上記に定義される通りである。

【0084】

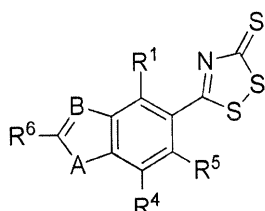
好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、式(IIa-1')または(IIa-1'')の化合物、より好ましくは式(IIa-1')の化合物である。

【0085】

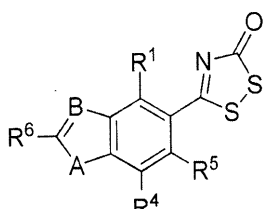
好ましい実施形態では、式(IIa-2)の化合物は、式(IIa-2')、(IIa-2'')または(IIa-2''')の化合物

【化 8】

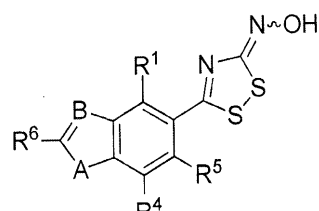
20



(IIa-2')



(IIa-2'')



(IIa-2''')

30

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、式中、A、B、 R^1 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、上記に定義される通りである。

【0086】

好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、式(IIa-2')または(IIa-2'')の化合物である。

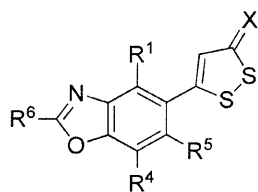
【0087】

好ましい実施形態では、式(IIa-1)および(IIa-2)の化合物は、式(IIa-1a)、(IIa-1b)、(IIa-1c)、(IIa-1d)、(IIa-1e)、(IIa-2a)、(IIa-2b)、(IIa-2c)、(IIa-2d)、または(IIa-2e)の化合物

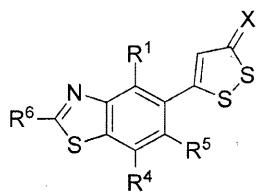
40

50

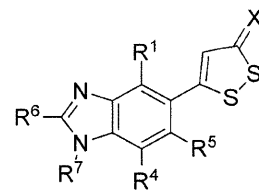
【化 9】



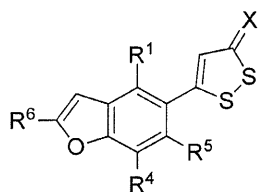
(IIa-1a)



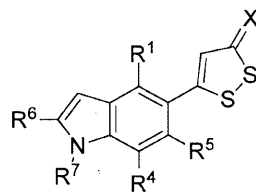
(IIa-1b)



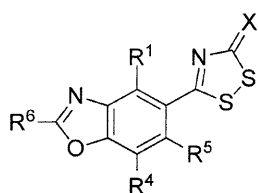
(IIa-1c)



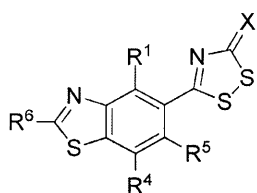
(IIa-1d)



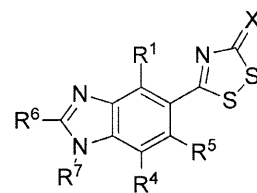
(IIa-1e)



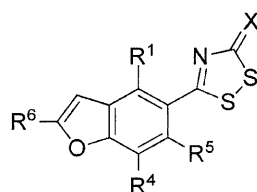
(IIa-2a)



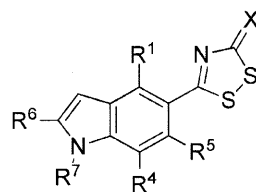
(IIa-2b)



(IIa-2c)



(IIa-2d)



(IIa-2e)

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、
式中、X、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷は、上記に定義される通りである。

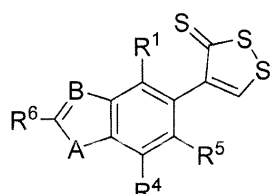
【0088】

好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、式(IIa-1a)、(IIa-1b)、
(IIa-1e)、(IIa-2a)、(IIa-2b)、または(IIa-2e)の化
合物、より好ましくは式(IIa-1a)または(IIa-1e)の化合物、より好まし
くは式(IIa-1a)の化合物である。

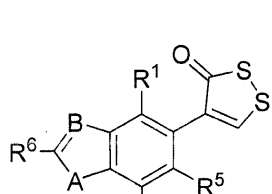
【0089】

好ましい実施形態では、式(IIb)の化合物は、式(IIb')、(IIb'')、およ
び(IIb''')の化合物

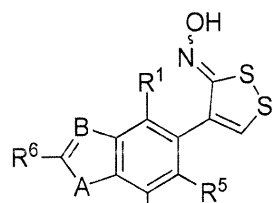
【化10】



(IIb')



(IIb'')



(IIb''')

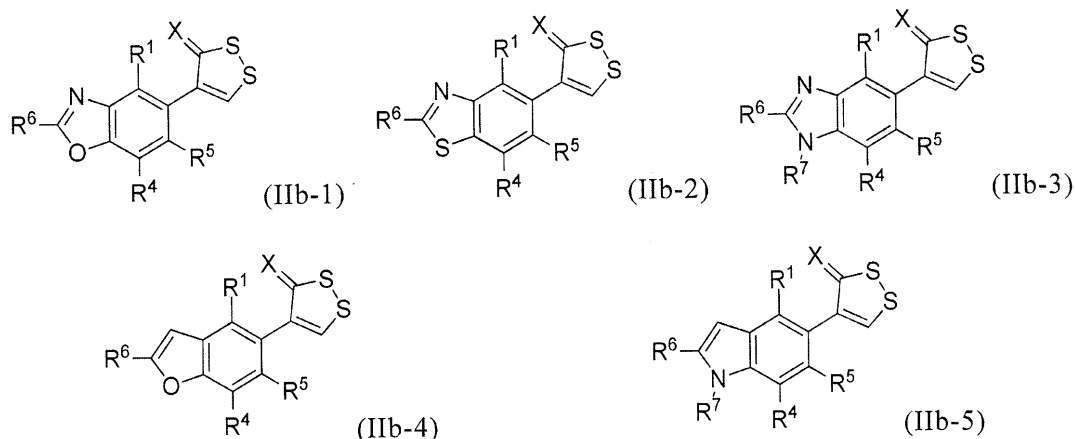
またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、

式中、A、B、R¹、R⁴、R⁵、およびR⁶は、上記に定義される通りである。

【0090】

好ましい実施形態では、式(IIb)の化合物は、式(IIb-1)、(IIb-2)、(IIb-3)、(IIb-4)、または(IIb-5)の化合物

【化11】



10

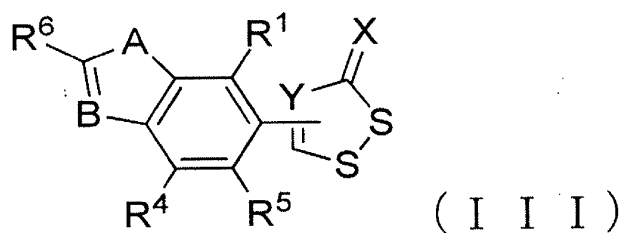
またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、
式中、X、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷は、上記に定義される通りである。

20

【0091】

好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、式(III)の化合物

【化12】



30

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、
式中、X、Y、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、A、およびBは、式(I)に定義される通りである。

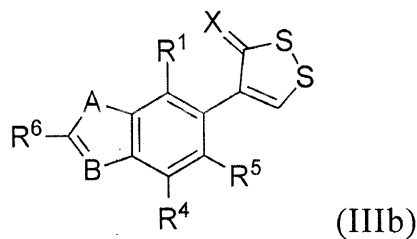
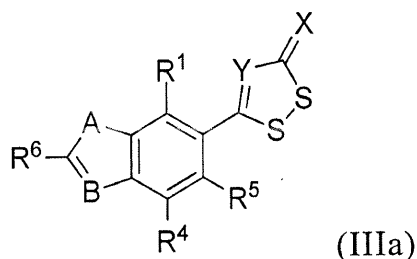
【0092】

好ましい実施形態では、式(III)の化合物は、式(IIIa)または(IIIb)の化合物

40

50

【化 1 3】



10

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、
式中、X、Y、A、B、R¹、R⁴、R⁵、およびR⁶は、上記に定義される通りである。

【0093】

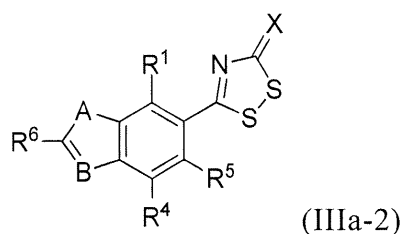
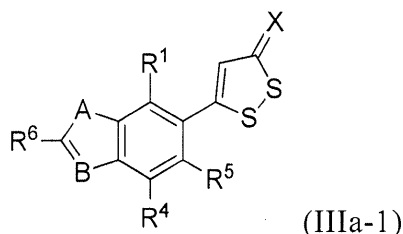
好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、式(IIIa)の化合物である。

【0094】

好ましい実施形態では、式(IIIa)の化合物は、式(IIIa-1)または(IIIa-2)の化合物

【化 1 4】

20



またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、
式中、X、A、B、R¹、R⁴、R⁵、およびR⁶は、上記に定義される通りである。

30

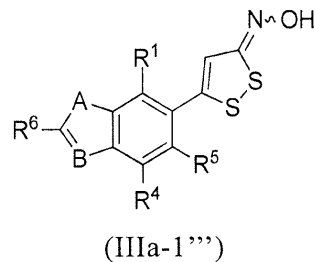
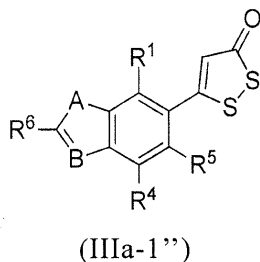
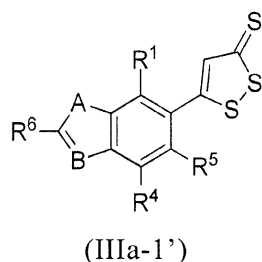
【0095】

好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、式(IIIa-1)の化合物である。別の
好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、式(IIIa-2)の化合物である。

【0096】

好ましい実施形態では、式(IIIa-1)の化合物は、式(IIIa-1')、(IIIa-1'')、または(IIIa-1''')の化合物

【化 1 5】



40

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、
式中、A、B、R¹、R⁴、R⁵、およびR⁶は、上記に定義される通りである。

50

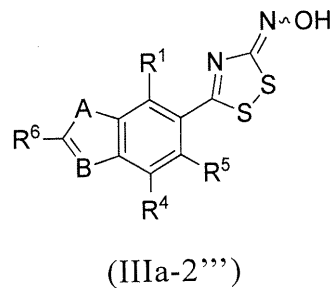
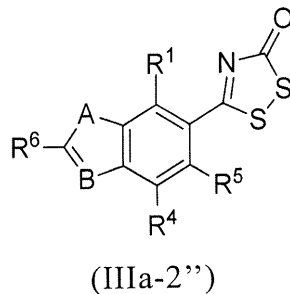
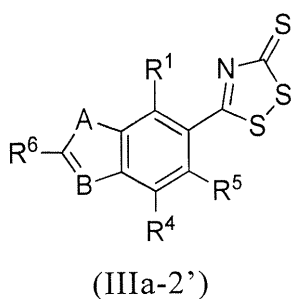
【0097】

好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、式（IIIa-1'）または（IIIa-1''）の化合物、より好ましくは式（IIIa-1'）の化合物である。

【0098】

好ましい実施形態では、式（IIIa-2）の化合物は、式（IIIa-2'）、（IIIa-2''）、または（IIIa-2'''）の化合物

【化16】



10

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、式中、A、B、R¹、R⁴、R⁵、およびR⁶は、上記に定義される通りである。

20

【0099】

好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、式（IIIa-2'）または（IIIa-2''）の化合物である。

【0100】

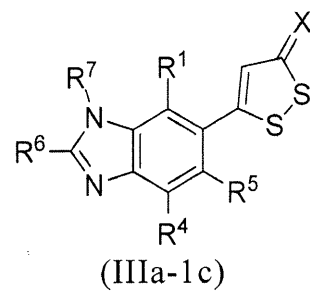
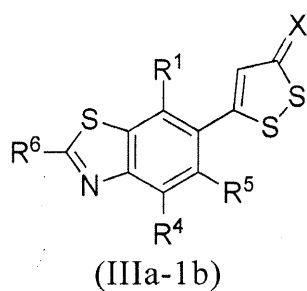
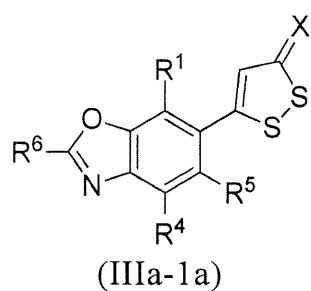
好ましい実施形態では、式（IIIa-1）および（IIIa-2）の化合物は、式（IIIa-1a）、（IIIa-1b）、（IIIa-1c）、（IIIa-1d）、（IIIa-1e）、（IIIa-2a）、（IIIa-2b）、（IIIa-2c）、（IIIa-2d）、または（IIIa-2e）の化合物

30

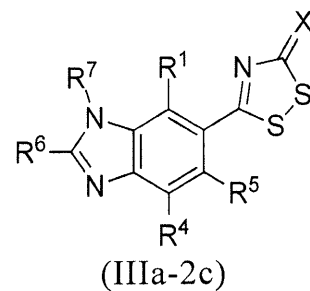
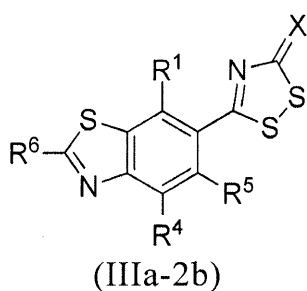
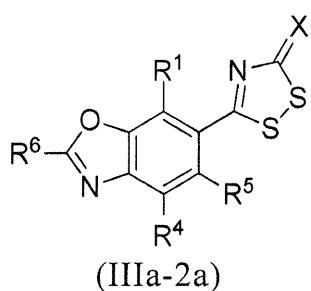
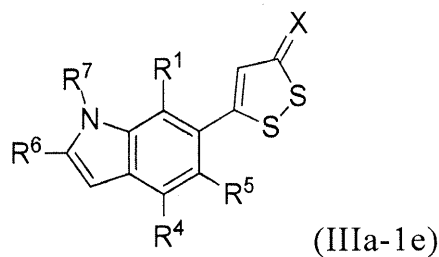
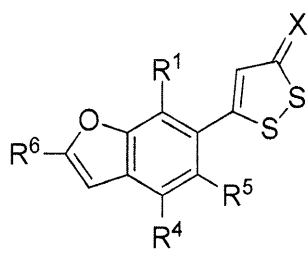
40

50

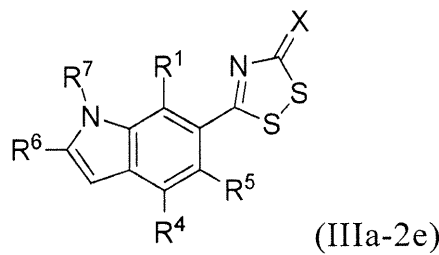
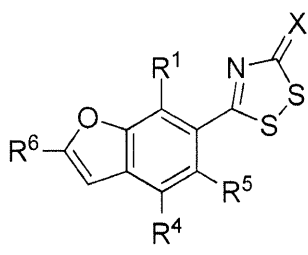
【化 17】



10



20



30

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、
式中、X、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷は、上記に定義される通りである。

【0101】

40

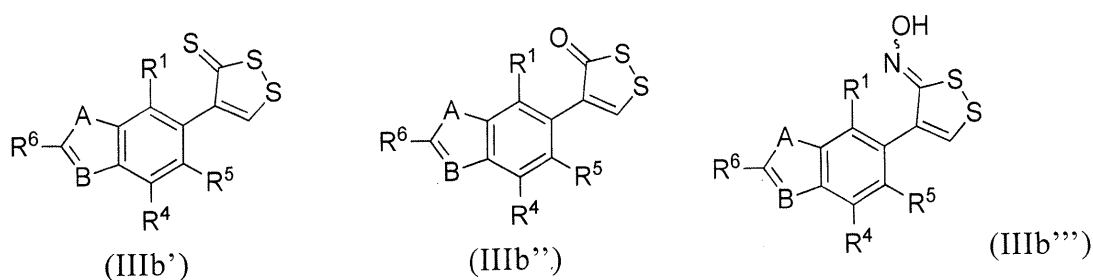
好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、式(IIIa-1a)、(IIIa-1b)、(IIIa-1e)、(IIIa-2a)、(IIIa-2b)、または(IIIa-2e)の化合物、より好ましくは式(IIIa-1b)の化合物である。

【0102】

好ましい実施形態では、式(IIIb)の化合物は、式(IIIb')、(IIIb'')、および(IIIb''')の化合物

50

【化 18】



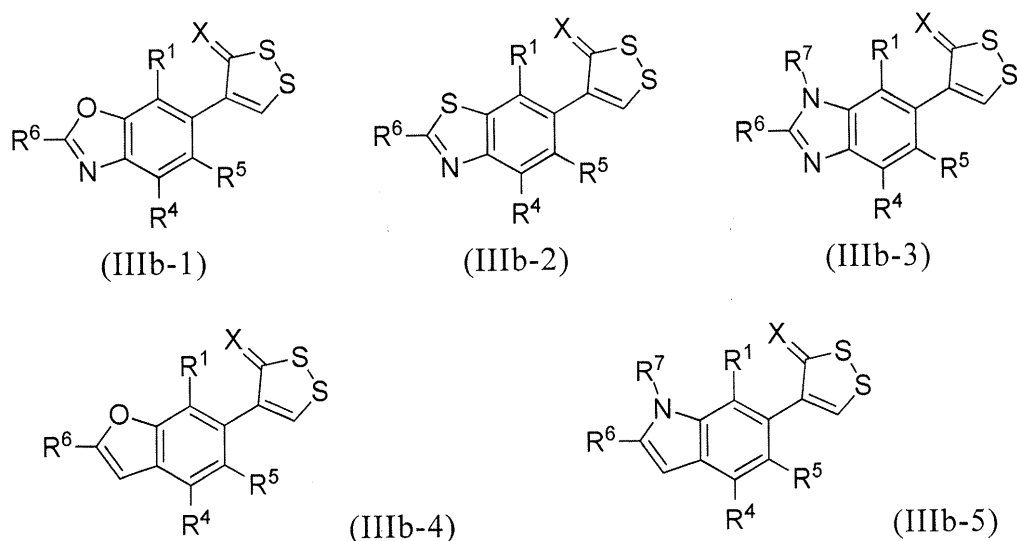
10

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、式中、A、B、 R^1 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、上記に定義される通りである。

【0103】

好ましい実施形態では、式(IIIb)の化合物は、式(IIIb-1)、(IIIb-2)、(IIIb-3)、(IIIb-4)、または(IIIb-5)の化合物

【化 19】



20

30

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、もしくは溶媒和物であり、式中、X、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、上記に定義される通りである。

【0104】

特定の実施形態では、本発明の阻害剤は、

- 5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン(AOL);
- 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン(AOX);
- 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オン(Cp1);
- 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オンオキシム(Cp2);
- 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2,4-ジチアゾール-3-チオン(Cp3);
- 4-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン(Cp4);
- 5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン(Cp5);
- 5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン(Cp6a);

40

50

5-（ベンゾフラン-5-イル）-3H-1,2-ジチオール-3-チオン（Cp8）
；および

メチル5-（3-チオキソ-3H-1,2-ジチオール-5-イル）-1H-インドール-1-カルボキシレート（Cp9a）
から選択される。

【0105】

好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、AOL、AOX、Cp1、Cp3、Cp4、Cp5、Cp6a、およびCp9aから選択される。好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、AOL、AOX、Cp1、Cp3、Cp5、およびCp6aから選択される。

【0106】

好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、AOLおよびAOXから選択される。

【0107】

好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、AOLである。

【0108】

好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、AOXである。好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、Cp1である。好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、Cp3である。好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、Cp5である。好ましい実施形態では、本発明の阻害剤は、Cp6aである。

【0109】

可溶化ビヒクル

活性酸素種（ROS）のミトコンドリアによる産生の阻害剤は、これらが、ミトコンドリアのIQ、IF、およびSDHから選択される少なくとも1つの部位で作用することにより活性酸素種（ROS）のミトコンドリアによる産生を選択的に阻害するため、好適である。

【0110】

にもかかわらず、これらの治療上の将来性は、自身の限定された水溶解度によって妨げられている。

【0111】

本出願人は、前述の阻害剤の水溶解度を改善する観点からいくつかの可溶化ビヒクルをスクリーニングし、シクロデキストリンが特に好適であることを見出した。

【0112】

よって、第1の実施形態では、可溶化ビヒクルはシクロデキストリンである。

【0113】

一実施形態では、シクロデキストリンは、 α -シクロデキストリンである。一実施形態では、シクロデキストリンは、 γ -シクロデキストリンである。好ましい実施形態では、シクロデキストリンは、 β -シクロデキストリンである。

【0114】

第1の実施形態では、シクロデキストリンは、式（IV）のシクロデキストリンである：

10

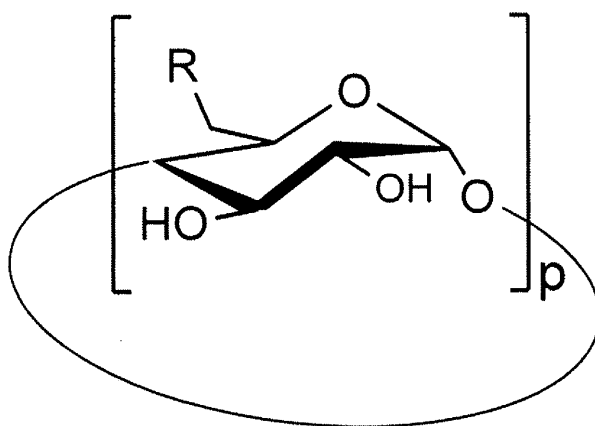
20

30

40

50

【化 20】



(I V)

(式中、

p は、6、7、または8であり；

R は、 $-\text{OH}$ 、2-ヒドロキシプロピル、または $-\text{R}_1-\text{SO}_3\text{Na}$ であり；

R_1 は、短鎖アルキルから選択され、好ましくはメチル、エチル、プロピル、およびブチルから選択され、さらにより好ましくは、 R_1 は、ブチルである）。

【0115】

一実施形態では、シクロデキストリンは、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、または γ -シクロデキストリンであり得る。このような実施形態では、p は、それぞれ6、7、または8である。好ましくは、シクロデキストリンは、 β -シクロデキストリンであり、式中p は7である。

【0116】

1つの好ましい実施形態では、シクロデキストリンは、式 (IV) のシクロデキストリンであり、ただし少なくとも1つのR は OH ではない。

【0117】

第1の実施形態では、シクロデキストリンは、1つの $\text{R} = 2$ -ヒドロキシプロピルまたは $-\text{R}_1-\text{SO}_3\text{Na}$ を担持する式 (IV) の一置換されたシクロデキストリンである。このようなシクロデキストリンの平均モル置換は、0.5~1.5、好ましくは0.6~1の範囲にある。

【0118】

第2の実施形態では、シクロデキストリンは、2つの $\text{R} = 2$ -ヒドロキシプロピルまたは $-\text{R}_1-\text{SO}_3\text{Na}$ を担持する式 (IV) の二置換されたシクロデキストリンである。このようなシクロデキストリンの平均モル置換は、1.6~2.5、好ましくは1.7~2.5である。

【0119】

第3の実施形態では、シクロデキストリンは、3つの $\text{R} = 2$ -ヒドロキシプロピルまたは $-\text{R}_1-\text{SO}_3\text{Na}$ を担持する式 (IV) の三置換されたシクロデキストリンである。このようなシクロデキストリンの平均モル置換は、2.6~3.5、好ましくは2.7~3.5である。

【0120】

さらなる実施形態では、シクロデキストリンは、少なくとも4、5、または6つの $\text{R} = 2$ -ヒドロキシプロピルまたは $-\text{R}_1-\text{SO}_3\text{Na}$ を担持する複数置換されたシクロデキストリンである。

【0121】

一実施形態では、シクロデキストリンは、式 (I V) のシクロデキストリンであり、式中 $p = 6$ 、 7 、または 8 であり、少なくとも 1 つの $R = 2$ -ヒドロキシプロピルである。

【0122】

好ましい実施形態では、シクロデキストリンは、式 (I V) のシクロデキストリンであり、式中 $p = 7$ であり、少なくとも 1 つの $R = 2$ -ヒドロキシプロピルである (ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、HP- β -CD)。一実施形態では、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンのモル置換率は、 $0.4 \sim 1.5$ 、 $0.6 \sim 1$ 、 $0.6 \sim 0.95$ 、 $0.6 \sim 0.7$ 、または $0.8 \sim 0.9$ の範囲にある。一実施形態では、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンの置換度の平均 (n) は、 $3 \sim 5.4$ の範囲にある。

10

【0123】

別の実施形態では、シクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル- α -シクロデキストリンである。別の実施形態では、シクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンである。

【0124】

一実施形態では、シクロデキストリンは、式 (I V) のシクロデキストリンであり、式中 $p = 6$ 、 7 、または 8 であり、少なくとも 1 つの $R = -R_1 - SO_3Na$ であり、 R_1 は前述の通りである。一実施形態では、このようなシクロデキストリンのモル置換率は、 $0.4 \sim 5.5$ 、 $0.6 \sim 4.5$ 、または $0.6 \sim 3.5$ の範囲にある。

【0125】

一実施形態では、シクロデキストリンは、式 (I V) のシクロデキストリンであり、式中 $p = 7$ または 8 であり、少なくとも 1 つの $R = -R_1 - SO_3Na$ である。一実施形態では、このようなシクロデキストリンのモル置換率は、 $0.4 \sim 5.5$ 、 $0.6 \sim 4.5$ 、または $0.6 \sim 3.5$ の範囲にある。

20

【0126】

好ましい実施形態では、シクロデキストリンは、式 (I V) のシクロデキストリンであり、式中 $p = 7$ であり、少なくとも 1 つの $R = -R_1 - SO_3Na$ である (スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン、SBE- β -CD)。一実施形態では、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンのモル置換率は、 $0.4 \sim 1.5$ 、 $0.6 \sim 1$ 、 $0.6 \sim 0.95$ 、 $0.6 \sim 0.7$ 、または $0.8 \sim 0.9$ の範囲にある。

30

【0127】

一実施形態では、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリンの置換度の平均 (n) は、 $3.5 \sim 4.5$ または $6.2 \sim 6.9$ の範囲にある。

【0128】

別の実施形態では、シクロデキストリンは、スルホブチルエーテル- α -シクロデキストリンである。別の実施形態では、シクロデキストリンは、スルホブチルエーテル- γ -シクロデキストリンである。

【0129】

別の態様では、可溶化ビヒクルは、マイクロ分子またはマクロ分子であるかにかかわらず、少なくとも 1 つのヒドロキシプロピル部分またはスルホブチルエーテル部分を担持する化学的な実体であり得る。

40

【0130】

驚くべきことに、本出願人は、可溶化ビヒクルの、活性酸素種 (ROS) のミトコンドリアによる産生の阻害剤に対するモル比が、特に興味深いことを見出した。本発明のモル比において、本阻害剤は、好適な水溶解度を提示し、得られた水溶液が好適な粘度を呈しつつ化学的に安定である。

【0131】

一実施形態では、可溶化ビヒクルの本阻害剤に対するモル比は、 2 超、 2.5 超、好ましくは 10 超、さらにより好ましくは 30 超である。

【0132】

50

20

30

40

50

50

50

一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、40~160の範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、40~150の範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの本阻害剤に対するモル比は、50~160の範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの本阻害剤に対するモル比は、51~160の範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの本阻害剤に対するモル比は、52~160の範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの本阻害剤に対するモル比は、53~160の範囲にある。一実施形態では、ス

ルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの本阻害剤に対するモル比は、54～160の範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの本阻害剤に対するモル比は、55～160の範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの本阻害剤に対するモル比は、56～160の範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの本阻害剤に対するモル比は、57～160の範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの本阻害剤に対するモル比は、58～160の範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの本阻害剤に対するモル比は、59～160の範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの本阻害剤に対するモル比は、60～160の範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの本阻害剤に対するモル比は、65～160の範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、90～160の範囲にある。

10

【0142】

一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの本阻害剤に対するモル比は、50～150、好ましくは80～150の範囲にある。

【0143】

一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの本阻害剤に対するモル比は、50～120、または80～120の範囲にある。

【0144】

一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの本阻害剤に対するモル比は、80～120の範囲にある。

20

【0145】

以下のスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンまたはヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比の範囲が特に興味深い。実際に、以下の比率のシクロデキストリン：阻害剤の比率を有する、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンまたはヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを伴う式(I)の化合物の組成物は、再構成された水溶液がシクロデキストリンへの許容される毎日の曝露に対するガイドラインに適合する粉末の組成物をもたらす得る（すなわちスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンまたはヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンでは欧州医薬品庁にしたがい300mg/kg/日；Lof t s s o n & B r e w s t e r, 2010. J P h a r m P h a r m a c o l. 62(11):1607-21）。

30

【0146】

一実施形態では、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、10～50の範囲にある。一実施形態では、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、15～50の範囲にある。一実施形態では、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、20～50の範囲にある。一実施形態では、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、10～35の範囲にある。一実施形態では、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、約10、約15、約20、約25、または約35である。

40

【0147】

一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、55～150、56～150、57～150、58～150、好ましくは57～140の範囲にある。

【0148】

一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、約57、約58、約57、約59、約60、約65である。

【0149】

50

一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約155、約160、または約165である。

【0150】

一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対する重量比は、400~2000、500~2000、800~1500、900~1200、900~1100の範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対する重量比は、約500、約600、約700、約800、約900、約1000、または約1100である。

10

【0151】

前提としての、シクロデキストリンなどの可溶化ビヒクルへの許容された毎日の曝露に対するガイドラインによる限定により、このような可溶化ビヒクルの量は、本発明の組成物において60(w/w)%を超えない。一実施形態では、このような可溶化ビヒクルの量は、本発明の組成物において40(w/w)%を超えない。

【0152】

一実施形態では、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの量は、本組成物の総重量と比較した重量において1~40(w/w)%、好ましくは2.5~30(w/w)%、さらにより好ましくは5~20(w/w)%の範囲にある。

【0153】

一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの量は、本組成物の総重量と比較した重量において、1~40(w/w)%、好ましくは2.5~30(w/w)%、さらにより好ましくは5~20(w/w)%の範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの量は、本組成物の総重量と比較した重量において、約2.5、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、または約40(w/w)%である。

20

【0154】

一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの量は、本組成物の総重量と比較した重量において約5または約10(w/w)%である。

【0155】

一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの量は、10~60mg/mLの範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの量は、40~600mg/mLの範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの量は、60~400mg/mLの範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの量は、80~400mg/mLの範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの量は、100~400mg/mLの範囲にある。

30

【0156】

噴霧乾燥または凍結乾燥(freeze-drying(lyophilized))によりさらに処理される本組成物の濃縮物は、好ましくは60~150mg/mLの量のスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンを含む。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの量は、80~150mg/mLの範囲にある。一実施形態では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの量は、約80、90、100、110、120、130、140、または150mg/mLである。

40

【0157】

賦形剤

本発明の組成物は、少なくとも1つの賦形剤、好ましくは薬学的に許容される賦形剤をさらに含み得る。

【0158】

一実施形態では、賦形剤は、共溶媒、バッファー、生理食塩水、リンゲル液、デキスト

50

ローズ溶液、およびエタノール、グルコース、スクロース、デキストラン、マンノース、マンニトール、ソルビトール、ゼラチン、コラーゲン、Carbopol（登録商標）、植物油の溶液などからなるリストから選択される。本組成物は、適切な保存剤、安定剤、抗酸化剤、抗菌剤、および緩衝剤、たとえばBHA、BHT、クエン酸、アスコルビン酸、テトラサイクリンなどをさらに含み得る。一実施形態では、本組成物は、少なくとも1つの浸透圧を調節する賦形剤、たとえばスクロースまたはマンニトールなどをさらに含む。

【0159】

一実施形態では、本組成物は、クエン酸塩バッファー、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（トリス）バッファー、4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジニエタンスルホン酸（HEPES）バッファー、硫酸アンモニウム、炭酸塩バッファーまたは酢酸塩バッファーから選択されるバッファーを含む。

10

【0160】

一実施形態では、本組成物は、クエン酸塩バッファー、酢酸塩バッファー、トリスバッファー、またはリン酸塩バッファーから選択されるバッファーを含む。一実施形態では、本組成物は、トリスバッファーまたはリン酸塩バッファーから選択されるバッファーを含む。

【0161】

一実施形態では、本組成物は、10~150mM、10~140mM、25~140mM、15~35mM、または60~140mMの範囲の量のバッファー、好ましくはリン酸塩バッファーを含む。

20

【0162】

一実施形態では、水系組成物はバッファーを含まない。

【0163】

一実施形態では、水系組成物は、リン酸塩バッファーを含まない。

【0164】

一実施形態では、水溶液のpHは、5~8、5.5~7.8、6~7.8、または6.5~7.5の範囲にある。一実施形態では、水溶液のpHは、約5.0、約5.5、約5.8、約6.0、約6.2、約6.5、約6.8、約7.0、約7.2、約7.4、約7.5、約7.6、または約7.8である。

【0165】

本発明の組成物に使用され得る薬学的に許容される賦形剤の他の例として、限定するものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、バッファー物質、たとえばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分的なグリセリド混合物、水、塩、または電解質、たとえば硫酸プロタミン、リン酸水素ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられる。

30

【0166】

さらに、一部の賦形剤は、界面活性剤（たとえばヒドロキシプロピルセルロース）；適切な担体、たとえば水、エタノール、ポリオール（たとえばグリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、それらの適切な混合物、および植物油、たとえばピーナッツ油およびゴマ油などを含む溶媒および分散媒体など；等張剤、たとえば糖または塩化ナトリウムなど；コーティング剤、たとえばレシチンなど；吸収を遅延させる作用物質、たとえばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなど；保存剤、たとえば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノール、チメロサルなど；バッファー、たとえばホウ酸、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸水素カリウム、ホウ酸ナトリウムおよびホウ酸カリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、重リン酸ナトリウムなど；等張化剤、たとえばデキストラン40、デキストラン

40

50

70、デキストロース、グリセリン、塩化カリウム、プロピレングリコール、塩化ナトリウムなど；抗酸化剤および安定剤、たとえば亜硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、チオ亜硫酸ナトリウム、チオ尿素など；非イオン性湿潤剤または清澄剤、たとえばポリソルベート80、ポリソルベート20、ポロクサマー282、およびチロキサポールなど；粘度変性剤、たとえばデキストラン40、デキストラン70、ゼラチン、グリセリン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ラノリン、メチルセルロース、ワセリン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースなど；などを含み得る。

【0167】

水系であり高粘性ではない組成物の中で式(I)の濃縮した化合物を得る観点から、本発明の組成物は、少なくとも1つの賦形剤をさらに含み得る。

【0168】

一実施形態では、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤は、共溶媒である。

【0169】

一実施形態では、少なくとも1つの共溶媒は、ポリソルベート、プロピレングリコール、グリセリン、パラフィンオイル、 α -トコフェロール、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、グリコフロール、ソルケタール、グリセロールホルマル、アセトン、エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ジグリム、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、乳酸エチル、クレモフォールEL、クレモフォールRH 40、クレモフォールRH 60、Solutol HS 15、ポロクサマー407、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、PEG1750、PEG2000~20000、PEG1000コハク酸塩のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステル；水添ダイズホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、L- α -ジミリスティルホスファチジルコリン、およびL- α -ジミリスティル-ホスファチジルグリセロールからなる群から選択される。

【0170】

一実施形態では、少なくとも1つの共溶媒は、ポリソルベート、プロピレングリコール、グリセリン、パラフィンオイル、 α -トコフェロール、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、グリコフロール、ソルケタール、グリセロールホルマル、アセトン、エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ジグリム、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、乳酸エチル、クレモフォールRH 40、クレモフォールRH 60、Solutol HS 15、ポロクサマー407、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、PEG1750、PEG2000~20000、PEG1000コハク酸塩のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステル；水添ダイズホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、L- α -ジミリスティルホスファチジルコリン、およびL- α -ジミリスティル-ホスファチジルグリセロールからなる群から選択される。

【0171】

一実施形態では、少なくとも1つの共溶媒は、ポリソルベート、プロピレングリコール、グリセリン、パラフィンオイル、 α -トコフェロール、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、グリコフロール、ソルケタール、グリセロールホルマル、アセトン、エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ジグリム、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、乳酸エチル、Solutol HS 15、ポロクサマー407、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、PEG1750、PEG2000~20000、PEG1000コハク酸塩のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステル；水添ダイズホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、L- α -ジミリスティルホスファチジール-コリン、およびL- α -ジミリスティル-ホス

10

20

30

40

50

ファチジルグリセロールからなる群から選択される。

【0172】

一実施形態では、少なくとも1つの共溶媒は、ポリソルベート、プロピレングリコール、グリセリン、パラフィンオイル、 α -トコフェロール、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、グリコフロール、ソルケタール、グリセロールホルマル、アセトン、エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ジグリム、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、乳酸エチル、ポロクサマー407、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、PEG1750、PEG2000~20000、PEG1000コハク酸塩のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステル；水添ダイズホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、L- α -ジミリストイルホスファチジルコリン、およびL- α -ジミリストイルホスファチジルグリセロールからなる群から選択される。

10

【0173】

一実施形態では、少なくとも1つの共溶媒は、ポリソルベート、プロピレングリコール、グリセリン、パラフィンオイル、 α -トコフェロール、N-メチル-2-ピロリドン、グリコフロール、ソルケタール、グリセロールホルマル、アセトン、エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ジグリム、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、乳酸エチル、ポロクサマー407、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、PEG1750、PEG2000~20000、PEG1000コハク酸塩のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステル；水添ダイズホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、L- α -ジミリストイルホスファチジルコリン、およびL- α -ジミリストイルホスファチジルグリセロールからなる群から選択される。

20

【0174】

ポリソルベートは、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、またはポリソルベート65から選択され得る。好ましくは、ポリソルベートは、ポリソルベート80、ポリソルベート20、およびそれらの混合物である。

【0175】

一実施形態では、少なくとも1つの共溶媒は、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、またはポリソルベート65、プロピレングリコール、 α -トコフェロール、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ジグリム、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール1000コハク酸塩、ポロクサマー407、PEG300、400、または1750のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステルからなる群から選択される。

30

【0176】

一実施形態では、少なくとも1つの共溶媒は、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、またはポリソルベート65、プロピレングリコール、 α -トコフェロール、N-メチル-2-ピロリドン、エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ジグリム、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール1000コハク酸塩、ポロクサマー407、PEG300、400、または1750のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステルからなる群から選択される。

40

【0177】

一実施形態では、少なくとも1つの共溶媒は、ポリソルベート80、ポリソルベート20、およびそれらの混合物、プロピレングリコール、 α -トコフェロール、ジメチルスルホキシド、エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ジグリム、ポリエチレングリコール(PEG)1000コハク酸塩、ポロクサマー407、PEG300、400、または1750のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステルからなる群から選択される。

50

【0178】

一実施形態では、少なくとも1つの共溶媒は、ポリソルベート80、ポリソルベート20、およびそれらの混合物、プロピレングリコール、 α -トコフェロール、エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ジグリム、ポリエチレングリコール（PEG）1000コハク酸塩、ポロクサマー407、PEG300、400、または1750のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステルからなる群から選択される。

【0179】

一実施形態では、少なくとも1つの共溶媒は、エタノール、ポリエチレングリコール（PEG）1000コハク酸塩、PEG300、400、または1750のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステルからなる群から選択される。

10

【0180】

一実施形態では、少なくとも1つの共溶媒は、エタノール、PEG300、400、または1750からなる群から選択される。一実施形態では、少なくとも1つの共溶媒は、エタノールおよびPEG400からなる群から選択される。

【0181】

1つの好ましい実施形態では、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤は、ポリソルベートから選択される共溶媒である。

【0182】

1つの好ましい実施形態では、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤は、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、またはポリソルベート65、およびそれらの混合物からなるリストから選択されるポリソルベートから選択される共溶媒である。

20

【0183】

1つの好ましい実施形態では、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤は、ポリソルベート80、ポリソルベート20、またはそれらの混合物である。

【0184】

1つの好ましい実施形態では、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤は、ポリソルベート80である。

【0185】

共溶媒の量の増加させることは、本発明の化合物の水溶解度と正に相関する。にも関わらず、本出願人は、共溶媒の過度の使用が、本組成物の粘度を上昇させ、本化合物の化学的な安定性を悪化させ得ることを見出した。

30

【0186】

一実施形態では、本発明に係る組成物は、共溶媒を含まない。

【0187】

別の実施形態では、本発明に係る組成物は、共溶媒を含む。

【0188】

一実施形態では、共溶媒の量は、本組成物の総重量と比較した重量において、1～40（w/w）%、1～30（w/w）%、1～20（w/w）%、好ましくは2～15（w/w）%、さらにより好ましくは5～10（w/w）%の範囲にある。

40

【0189】

一実施形態では、共溶媒の量は、本組成物の総重量と比較した重量において、1～20（w/w）%、好ましくは2～15（w/w）%、さらにより好ましくは5～10（w/w）%の範囲にある。

【0190】

本阻害剤の溶解度および濃度

本発明の組成物は、式（I）の化合物の水溶解度を高めることを可能にする。

【0191】

一実施形態では、本発明に係る組成物は、0.001～2mg/mL、0.001～1.3mg/mLの範囲の量の式（I）の化合物を含む。一実施形態では、本発明に係る組

50

成物は、 $0.1 \sim 0.6 \text{ mg/mL}$ の範囲の量の式 (I) の化合物を含む。一実施形態では、本発明に係る組成物は、 $0.15 \sim 0.56 \text{ mg/mL}$ の範囲の量の式 (I) の化合物を含む。

【0192】

一実施形態では、本発明に係る組成物は、 $0.02 \sim 2 \text{ mg/mL}$ 、 $0.02 \sim 1.2 \text{ mg/mL}$ 、 $0.04 \sim 1.2 \text{ mg/mL}$ 、好ましくは $0.1 \sim 1.0 \text{ mg/mL}$ 、さらにより好ましくは $0.1 \sim 0.7 \text{ mg/mL}$ の範囲の量の式 (I) の化合物を含む。

【0193】

一実施形態では、本発明に係る組成物は、 $0.001 \sim 1.3 \text{ mg/mL}$ の範囲の量の AOX を含む。一実施形態では、本発明に係る組成物は、 $0.1 \sim 0.6 \text{ mg/mL}$ の範囲の量の AOX を含む。一実施形態では、本発明に係る組成物は、 $0.15 \sim 0.56 \text{ mg/mL}$ の範囲の量の AOX を含む。

10

【0194】

一実施形態では、本発明に係る組成物は、 $0.02 \sim 2 \text{ mg/mL}$ 、 $0.02 \sim 1.2 \text{ mg/mL}$ 、 $0.04 \sim 1.2 \text{ mg/mL}$ 、好ましくは $0.1 \sim 1.0 \text{ mg/mL}$ 、さらにより好ましくは $0.1 \sim 0.7 \text{ mg/mL}$ の範囲の量の AOX を含む。

【0195】

一実施形態では、本発明に係る組成物は、 $0.001 \sim 1.3 \text{ mg/mL}$ の範囲の量の AOL を含む。一実施形態では、本発明に係る組成物は、 $0.1 \sim 0.6 \text{ mg/mL}$ の範囲の量の AOL を含む。一実施形態では、本発明に係る組成物は、 $0.15 \sim 0.56 \text{ mg/mL}$ の範囲の量の AOL を含む。

20

【0196】

一実施形態では、本発明に係る組成物は、 $0.02 \sim 2 \text{ mg/mL}$ 、 $0.02 \sim 1.2 \text{ mg/mL}$ 、 $0.04 \sim 1.2 \text{ mg/mL}$ 、好ましくは $0.1 \sim 1.0 \text{ mg/mL}$ 、さらにより好ましくは $0.1 \sim 0.7 \text{ mg/mL}$ の範囲の量の AOL を含む。

【0197】

一実施形態では、本組成物は、固体の組成物、好ましくは粉末の組成物である。

【0198】

あるいは、本組成物は、液体の組成物、好ましくは水系組成物である。

【0199】

一実施形態では、本組成物は、少なくとも1つの薬学的に許容される液体の担体をさらに含み、好ましくは液体の担体は、水溶液であり、より好ましくは液体の担体は水である。

30

【0200】

一実施形態では、水溶液の粘度は、 $7000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ を超えるものではない。一実施形態では、水溶液の粘度は、 $5000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ を超えるものではない。一実施形態では、水溶液の粘度は、 $4000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ を超えるものではない。一実施形態では、水溶液の粘度は、 $2000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ を超えるものではない。一実施形態では、水溶液の粘度は、 $1000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ を超えるものではない。

【0201】

一実施形態では、水溶液の粘度は、 $2 \sim 4000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ の範囲にある。一実施形態では、水溶液の粘度は、 $3 \sim 900 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ の範囲にある。一実施形態では、水溶液の粘度は、 $5 \sim 800 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ の範囲にある。一実施形態では、水溶液の粘度は、 $10 \sim 800 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ の範囲にある。一実施形態では、水溶液の粘度は、 $50 \sim 1000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ の範囲にある。一実施形態では、水溶液の粘度は、 $80 \sim 1000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ の範囲にある。粘度は、 25°C で測定される。

40

【0202】

本発明の組成物は、式 (I) の化合物の水溶解度を高めることを可能にする。

【0203】

本組成物の成分の量および比率

一実施形態では、本発明の組成物は、上述の式 (IV) のシクロデキストリンと、上述

50

の式 (I) の化合物とを含み；式 (IV) のシクロデキストリンの式 (I) の化合物に対するモル比は、2.5～400、10～400、好ましくは57～200の範囲にある。

【0204】

一実施形態では、本発明の組成物は、上述の式 (IV) のシクロデキストリンと、上述の式 (I) の化合物とを含み；式 (IV) のシクロデキストリンの式 (I) の化合物に対するモル比は、2.5～400、57～400、60～250、好ましくは65～230、さらにより好ましくは57～200の範囲にある。

【0205】

一実施形態では、本発明の組成物は、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンと、上述の式 (I) の化合物とを含み；ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの式 (I) の化合物に対するモル比は、2.5～400、10～400、好ましくは30～200の範囲にある。一実施形態では、本発明の組成物は、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンと、上述の式 (I) の化合物とを含み；ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの式 (I) の化合物に対するモル比は、2.5～400、10～400、30～200、60～300、60～250の範囲にある。

【0206】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、上述の式 (I) の化合物とを含み；スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式 (I) の化合物に対するモル比は、2.5～400、57～400、60～250、好ましくは65～230、さらにより好ましくは57～200の範囲にある。一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、上述の式 (I) の化合物とを含み；スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式 (I) の化合物に対するモル比は、60～160、好ましくは80～120の範囲にある。

【0207】

一実施形態では、本発明の組成物は、式 (IV) のシクロデキストリンと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オンオキシム；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2,4-ジチアゾール-3-チオン；4-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(ベンゾフラン-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；およびメチル5-(3-チオキソ-3H-1,2-ジチオール-5-イル)-1H-インドル-1-カルボキシレートから選択される式 (I) の化合物とを含み；式 (IV) のシクロデキストリンの式 (I) の化合物に対するモル比は、2.5～400、10～400、好ましくは30～200の範囲にある。

【0208】

一実施形態では、本発明の組成物は、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オンオキシム；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2,4-ジチアゾール-3-チオン；4-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(ベンゾフラン-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；およびメチル5-(3-チオキソ-3H-1,2-ジチオール-5-イル)-1H-インドル-1-カルボキシレートから選択される式 (I) の化合物とを含み；ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン

の式 (I) の化合物に対するモル比は、2.5～400、5～400、10～400、60～300、60～250、または30～200の範囲にある。

【0209】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オン；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2,4-ジチアゾール-3-チオン；4-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(ベンゾフラン-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；およびメチル5-(3-チオキソ-3H-1,2-ジチオール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレートから選択される式 (I) の化合物とを含み、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式 (I) の化合物に対するモル比は、2.5～400、57～400、60～160、好ましくは80～150、さらにより好ましくは90～120の範囲にある。

10

【0210】

一実施形態では、本発明の組成物は、式 (IV) のシクロデキストリンと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンおよび5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンから選択される式 (I) の化合物とを含み；式 (IV) のシクロデキストリンの式 (I) の化合物に対するモル比は、2.5～400、10～400、好ましくは30～200の範囲にある。

20

【0211】

一実施形態では、本発明の組成物は、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンおよび5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンから選択される式 (I) の化合物とを含み；ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの式 (I) の化合物に対するモル比は、2.5～400、60～300、60～250、または30～200の範囲にある。

30

【0212】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンおよび5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンから選択される式 (I) の化合物とを含み；スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式 (I) の化合物に対するモル比は、2.5～400、57～400、60～160、好ましくは80～120、さらにより好ましくは90～120の範囲にある。

【0213】

一実施形態では、本発明の組成物は、式 (IV) のシクロデキストリンと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンとを含み；式 (IV) のシクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、2.5～400、10～400、好ましくは30～200の範囲にある。

40

【0214】

一実施形態では、本発明の組成物は、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンとを含み、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、2.5～400、5～400、10～400、60～300、60～250、または30～200の範囲にある。

【0215】

50

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンとを含み、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、約2.5~約400、約57~約400、約57~約200、好ましくは約57~約170、さらにより好ましくは約57~約160の範囲にある。

【0216】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンとを含み；スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、約2.5~約400、約57~約400、約57~約200、好ましくは約57~約170、さらにより好ましくは約57~約160の範囲にある。

【0217】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンとを含み；スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、2.5~400、57~400、60~160、好ましくは80~120、さらにより好ましくは90~110の範囲にある。

【0218】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンとを含み；スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、57~約160の範囲にある。

【0219】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンとを含み；スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、約70~約160の範囲にある。

【0220】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンとを含み；スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、約80~約120の範囲にある。

【0221】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンとを含み；スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、約90~約120の範囲にある。

【0222】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンとを含み；スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、約100である。

【0223】

一実施形態では、本発明の組成物は、式(IV)のシクロデキストリンと、クエン酸塩バッファー、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス)バッファー、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸(HEPES)バッファー、硫酸アンモニウム、炭酸塩バッファーまたは酢酸塩バッファーから選択されるバッファーと

10

20

30

40

50

、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンとを含み；式(IV)のシクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、2.5~400、10~400、好ましくは30~200の範囲にある。

【0224】

一実施形態では、本発明の組成物は、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンと、クエン酸塩バッファー、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス)バッファー、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸(HEPES)バッファー、硫酸アンモニウム、炭酸塩バッファーまたは酢酸塩バッファーから選択されるバッファーと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンとを含み；ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、2.5~400、5~400、10~400、60~300、60~250、または30~200の範囲にある。

【0225】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、クエン酸塩バッファー、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス)バッファー、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸(HEPES)バッファー、硫酸アンモニウム、炭酸塩バッファーまたは酢酸塩バッファーから選択されるバッファーと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンとを含み；スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、約2.5~約400、約57~約400、約57~約200、5、好ましくは約57~約170、さらにより好ましくは約57~約160の範囲にある。

【0226】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、クエン酸塩バッファー、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス)バッファー、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸(HEPES)バッファー、硫酸アンモニウム、炭酸塩バッファーまたは酢酸塩バッファーから選択されるバッファーと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンとを含み、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、2.5~400、57~400、60~160、好ましくは80~120、さらにより好ましくは90~120の範囲にある。

【0227】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、クエン酸塩バッファー、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス)バッファー、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸(HEPES)バッファー、硫酸アンモニウム、炭酸塩バッファーまたは酢酸塩バッファーから選択されるバッファーと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンとを含み、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、57~約160の範囲にある。

【0228】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、クエン酸塩バッファー、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス)バッファー、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸(HEPES)バッファー、硫酸アンモニウム、炭酸塩バッファーまたは酢酸塩バッファーから選択されるバッファーと、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンとを含み、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、約70~約160の

範囲にある。

【0229】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、クエン酸塩バッファー、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（トリス）バッファー、4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジニエタンスルホン酸（HEPES）バッファー、硫酸アンモニウム、炭酸塩バッファーまたは酢酸塩バッファーから選択されるバッファーと、5-（4-メトキシフェニル）-3H-1, 2-ジチオール-3-チオンとを含み；スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-（4-メトキシフェニル）-3H-1, 2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、約80～約120の範囲にある。

10

【0230】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、クエン酸塩バッファー、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（トリス）バッファー、4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジニエタンスルホン酸（HEPES）バッファー、硫酸アンモニウム、炭酸塩バッファーまたは酢酸塩バッファーから選択されるバッファーと、5-（4-メトキシフェニル）-3H-1, 2-ジチオール-3-チオンとを含み；スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-（4-メトキシフェニル）-3H-1, 2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、約90～約120の範囲にある。

20

【0231】

一実施形態では、本発明の組成物は、式（IV）のシクロデキストリンと、5-（4-ヒドロキシフェニル）-3H-1, 2-ジチオール-3-チオンとを含み；式（IV）のシクロデキストリンの5-（4-ヒドロキシフェニル）-3H-1, 2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、2.5～400、10～400、好ましくは30～200の範囲にある。

【0232】

一実施形態では、本発明の組成物は、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンと、5-（4-ヒドロキシフェニル）-3H-1, 2-ジチオール-3-チオンとを含み；ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの5-（4-ヒドロキシフェニル）-3H-1, 2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、約2.5～約400、約10～約400、約60～約300、約60～約250の範囲にある。

30

【0233】

一実施形態では、本発明の組成物は、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンと、5-（4-ヒドロキシフェニル）-3H-1, 2-ジチオール-3-チオンとを含み；ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの5-（4-ヒドロキシフェニル）-3H-1, 2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、約2.5～約400、約10～約400、約60～約300、約60～約250の範囲にある。

【0234】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、5-（4-ヒドロキシフェニル）-3H-1, 2-ジチオール-3-チオンとを含み；スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-（4-ヒドロキシフェニル）-3H-1, 2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、約2.5～400、約10～約400、約30～約200、約10～約170、好ましくは約40～約170、さらにより好ましくは約40～約160の範囲にある。

40

【0235】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、5-（4-ヒドロキシフェニル）-3H-1, 2-ジチオール-3-チオンとを含み；スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-（4-ヒドロキシフェニル）-3H-1, 2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、2.5～400、10～400、30～200、10～170、好ましくは40～170、さらにより好ましくは40

50

～160の範囲にある。

【0236】

一実施形態では、本発明の組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンとを含み；スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、2.5～400、57～400、60～160、好ましくは80～120、さらにより好ましくは90～120の範囲にある。

【0237】

一実施形態では、本発明の組成物は、上述の式(IV)のシクロデキストリンと、上述の式(I)の化合物と、少なくとも1つの賦形剤とを含み、好ましくは、賦形剤は上述の共溶媒であり；式(IV)のシクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、2.5～400、10～400、好ましくは30～200の範囲にある。

【0238】

一実施形態では、本発明の組成物は、
上述の式(IV)のシクロデキストリンと、
上述の式(I)の化合物と、

ポリソルベート、プロピレングリコール、グリセリン、パラフィンオイル、α-トコフェロール、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、グリコフロール、ソルケタール、グリセロールホルマール、アセトン、エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ジグリム、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、乳酸エチル、クレモフォールEL、クレモフォールRH 40、クレモフォールRH 60、Solutol HS 15、ポロクサマー407、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、PEG1750、PEG2000～20000、PEG1000コハク酸塩のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステル；水添ダイズホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、L-α-ジミリスチル-ホスファチジルコリン、L-α-ジミリスチル-ホスファチジルグリセロール、およびそれらの混合物からなるリストから選択される少なくとも1つの共溶媒とを含み、

式(IV)のシクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、2.5～400、10～400、好ましくは30～200の範囲にある。

【0239】

一実施形態では、本発明の組成物は、
上述の式(IV)のシクロデキストリンと、
上述の式(I)の化合物と、

ポリソルベート80、ポリソルベート20、およびそれらの混合物、プロピレングリコール、α-トコフェロール、ジメチルスルホキシド、エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ジグリム、ポリエチレングリコール(PEG)1000コハク酸塩、ポロクサマー407、PEG300、400、または1750のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステルからなるリストから選択される少なくとも1つの共溶媒とを含み、

式(IV)のシクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、2.5～400、10～400、好ましくは57～200の範囲にある。

【0240】

一実施形態では、本発明の組成物は、
ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンと、
上述の式(I)の化合物と、

ポリソルベート80、ポリソルベート20、およびそれらの混合物、プロピレングリコール、α-トコフェロール、ジメチルスルホキシド、エタノール、テトラヒドロフルフリ

10

20

30

40

50

ルアルコール、ジグリム、ポリエチレングリコール（PEG）1000コハク酸塩、ポロクサマー407、PEG300、400、または1750のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステルからなるリストから選択される少なくとも1つの共溶媒とを含み、

ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの式（I）の化合物に対するモル比は、2.5～400、60～300、60～250の範囲にある。

【0241】

一実施形態では、本発明の組成物は、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、

上述の式（I）の化合物と、任意選択で、

ポリソルベート、プロピレングリコール、グリセリン、パラフィンオイル、α-トコフェロール、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、グリコフロール、ソルケタール、グリセロールホルマール、アセトン、エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ジグリム、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、乳酸エチル、クレモフォールEL、クレモフォールRH 40、クレモフォールRH 60、Solutol HS 15、ポロクサマー407、Labrasol、Gelucire 44/14、Softigen 767、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、PEG1750、PEG2000～20000、PEG1000コハク酸塩のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステル；水添ダイズホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、L-α-ジミリスチル-ホスファチジルコリン、L-α-ジミリスチル-ホスファチジルグリセロール、およびそれらの混合物からなるリストから選択される少なくとも1つの共溶媒とを含み、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式（I）の化合物に対するモル比は、2.5～400、57～400、60～160、好ましくは80～120、さらにより好ましくは90～120の範囲にある。

【0242】

一実施形態では、本発明の組成物は、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、

上述の式（I）の化合物と、任意選択で、

ポリソルベート80、ポリソルベート20、およびそれらの混合物、プロピレングリコール、α-トコフェロール、ジメチルスルホキシド、エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ジグリム、ポリエチレングリコール（PEG）1000コハク酸塩、ポロクサマー407、PEG300、400、または1750のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステルからなるリストから選択される少なくとも1つの共溶媒とを含み、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式（I）の化合物に対するモル比は、2.5～400、57～400、60～160、好ましくは80～120、さらにより好ましくは90～120の範囲にある。

【0243】

一実施形態では、本発明の組成物は、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、

上述の式（I）の化合物と、任意選択で、

ポリソルベート80、ポリソルベート20、およびそれらの混合物からなるリストから選択される少なくとも1つの共溶媒とを含み、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式（I）の化合物に対するモル比は、2.5～400、57～400、60～160、好ましくは80～120、さらにより好ましくは90～120の範囲にある。

【0244】

10

20

30

40

50

一実施形態では、本発明の組成物は、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、

5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オン; 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オンオキシム; 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2,4-ジチアゾール-3-チオン; 4-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(ベンゾフラン-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; およびメチル5-(3-チオキソ-3H-1,2-ジチオール-5-イル)-1H-インドル-1-カルボキシレートから選択される式(I)の化合物と、任意選択で、

ポリソルベート、プロピレングリコール、グリセリン、パラフィンオイル、α-トコフェロール、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、グリコフロール、ソルケタール、グリセロールホルマール、アセトン、エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ジグリム、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、乳酸エチル、クレモフォールEL、クレモフォールRH 40、クレモフォールRH 60、Solutol HS 15、ポロクサマー407、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1750、PEG 2000~20000、PEG 1000コハク酸塩のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステル; 水添ダイズホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、L-α-ジミリスチル-ホスファチジルコリン、L-α-ジミリスチル-ホスファチジルグリセロール、およびそれらの混合物からなるリストから選択される少なくとも1つの共溶媒とを含み、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、2.5~400、57~400、60~160、好ましくは80~120、さらにより好ましくは90~120の範囲にある。

【0245】

一実施形態では、本発明の組成物は、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、

5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オン; 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オンオキシム; 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2,4-ジチアゾール-3-チオン; 4-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(ベンゾフラン-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; およびメチル5-(3-チオキソ-3H-1,2-ジチオール-5-イル)-1H-インドル-1-カルボキシレートから選択される式(I)の化合物と、

クエン酸塩バッファー、リン酸塩バッファー、トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン(トリス)バッファー、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸(HEPES)バッファー、硫酸アンモニウムバッファー、炭酸塩バッファー、または酢酸塩バッファーから選択されるバッファー、好ましくはリン酸塩バッファーであるバッファーと、

任意選択で、ポリソルベート、プロピレングリコール、グリセリン、パラフィンオイル、α-トコフェロール、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、グリコフ

ロール、ソルケタール、グリセロールホルマール、アセトン、エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ジグリム、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、乳酸エチル、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1750、PEG 2000～20000、PEG 1000コハク酸塩のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステル；水添ダイズホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、L- α -ジミリスチルホスファチジルコリン、L- α -ジミリスチルホスファチジルグリセロール、およびそれらの混合物からなるリストから選択される少なくとも1つの共溶媒と

を含み、

スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、2.5～400、57～400、60～160、好ましくは80～120、さらにより好ましくは90～120の範囲にある。

【0246】

一実施形態では、本発明の組成物は、

スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリンと、

5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オン；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オンオキシム；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2,4-ジチアゾール-3-チオン；4-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(ベンゾフラン-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；およびメチル5-(3-チオキソ-3H-1,2-ジチオール-5-イル)-1H-インドル-1-カルボキシレートから選択される式(I)の化合物と、

クエン酸塩バッファー、リン酸塩バッファー、トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン(トリス)バッファー、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸(HEPES)バッファー、硫酸アンモニウムバッファー、炭酸塩バッファー、または酢酸塩バッファーから選択されるバッファー、好ましくはリン酸塩バッファーであるバッファーと、

任意選択で、ポリソルベート80、ポリソルベート20、およびそれらの混合物からなるリストから選択される少なくとも1つの共溶媒と

を含み、

スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、2.5～400、57～400、60～160、好ましくは80～120、さらにより好ましくは90～120の範囲にある。

【0247】

一実施形態では、本発明の組成物は、

スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリンと、

5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オン；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オンオキシム；5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2,4-ジチアゾール-3-チオン；4-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；5-(ベンゾフラン-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン；およびメチル5-(3-チオキソ-3H-1,2-ジチオール-5-イル)-1H-インドル-1-カルボキシレートか

10

20

30

40

50

ら選択される式 (I) の化合物と、

クエン酸塩バッファー、リン酸塩バッファー、トリス (ヒドロキシメチル) - アミノメタン (トリス) バッファー、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸 (HEPES) バッファー、硫酸アンモニウムバッファー、炭酸塩バッファー、または酢酸塩バッファーから選択されるバッファー、好ましくはリン酸塩バッファーであるバッファーと、

任意選択で、ポリソルベート 80、ポリソルベート 20、およびそれらの混合物からなるリストから選択される少なくとも 1 つの共溶媒とを含み、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式 (I) の化合物に対するモル比は、2.5~400、57~400、60~160、好ましくは 80~120、さらにより好ましくは 90~120 の範囲にある。

【0248】

1 つの好ましい実施形態では、本発明の組成物は、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、

5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 H - 1, 2 - ジチオール - 3 - チオンおよび 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 H - 1, 2 - ジチオール - 3 - チオンから選択される式 (I) の化合物と、

任意選択で、ポリソルベート、プロピレングリコール、グリセリン、パラフィンオイル、α-トコフェロール、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、グリコフロール、ソルケタール、グリセロールホルマル、アセトン、エタノール、テトラヒドロフルフルアルアルコール、ジグリム、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、乳酸エチル、クレモフォール EL、クレモフォール RH 40、クレモフォール RH 60、Solutol HS 15、ポロキサマー 407、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1750、PEG 2000~20000、PEG 1000 コハク酸塩のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステル；水添ダイズホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、L-α-ジミリスチル-ホスファチジルコリン、L-α-ジミリスチル-ホスファチジルグリセロール、およびそれらの混合物からなるリストから選択される少なくとも 1 つの共溶媒とを含み、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式 (I) の化合物に対するモル比は、2.5~400、57~400、60~160、好ましくは 80~120、さらにより好ましくは 90~120 の範囲にある。

【0249】

1 つの好ましい実施形態では、本発明の組成物は、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、

5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 H - 1, 2 - ジチオール - 3 - チオンおよび 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 H - 1, 2 - ジチオール - 3 - チオンから選択される式 (I) の化合物と、

クエン酸塩バッファー、リン酸塩バッファー、トリス (ヒドロキシメチル) - アミノメタン (トリス) バッファー、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸 (HEPES) バッファー、硫酸アンモニウムバッファー、炭酸塩バッファー、または酢酸塩バッファーから選択されるバッファー、好ましくはリン酸塩バッファーであるバッファーと、

任意選択で、ポリソルベート 80、ポリソルベート 20、およびそれらの混合物、プロピレングリコール、α-トコフェロール、ジメチルスルホキシド、エタノール、テトラヒドロフルフルアルアルコール、ジグリム、ポリエチレングリコール (PEG) 1000 コハク酸塩、ポロキサマー 407、PEG 300、400、または 1750 のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステルからなるリストから選択される少なくとも 1 つの共溶媒と

を含み、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比は、2.5~400、57~400、60~160、好ましくは80~120、さらにより好ましくは90~120の範囲にある。

【0250】

一実施形態では、本発明の組成物は、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、

5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンと、

クエン酸塩バッファー、リン酸塩バッファー、トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン(トリス)バッファー、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸(HEPES)バッファー、硫酸アンモニウムバッファー、炭酸塩バッファー、または酢酸塩バッファーから選択されるバッファー、好ましくはリン酸塩バッファーであるバッファーと、任意選択で、

ポリソルベート80、ポリソルベート20、およびそれらの混合物、プロピレングリコール、α-トコフェロール、ジメチルスルホキシド、エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ジグリム、ポリエチレングリコール(PEG)1000コハク酸塩、ポロクサマー407、PEG300、400、または1750のモノ脂肪酸エステルおよびジ脂肪酸エステルからなるリストから選択される少なくとも1つの共溶媒と

を含み、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、2.5~400、57~200、60~160、好ましくは80~120、さらにより好ましくは90~120の範囲にある。

【0251】

1つの好ましい実施形態では、本発明の組成物は、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、

5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンと、

ポリソルベート80、ポリソルベート20、およびそれらの混合物からなるリストから選択される少なくとも1つの共溶媒、好ましくはポリソルベート80の共溶媒と

を含み、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、2.5~400、57~200、60~160、好ましくは80~120、さらにより好ましくは90~120の範囲にある。

【0252】

一実施形態では、本発明の組成物は、本組成物の総重量と比較した重量において1~40(w/w) %、好ましくは2.5~30(w/w) %、さらにより好ましくは5~20(w/w) %の量のスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、

0.04~1.2mg/mL、好ましくは0.1~1.0mg/mL、さらにより好ましくは0.1~0.7mg/mLの濃度の5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンと、任意選択で、

本組成物の総重量と比較した重量において1~40(w/w) %、1~30(w/w) %、1~20(w/w) %、好ましくは2~15(w/w) %の範囲の、ポリソルベート80、ポリソルベート20、およびそれらの混合物からなるリストから選択される少なくとも1つの共溶媒、好ましくはポリソルベート80の共溶媒と

を含み、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、約2.5~約400、約57~約200、約60~約160、好ましくは約80~約120、さらにより好ましくは約90~約120の範囲にある。

【0253】

一実施形態では、本発明の組成物は、

本組成物の総重量と比較した重量において1～40 (w/w) %、好ましくは2.5～30 (w/w) %、さらにより好ましくは5～20 (w/w) %の範囲の量のスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、

0.02～2 mg/mL、0.02～1.2 mg/mL、0.04～1.2 mg/mL、好ましくは0.1～1.0 mg/mL、さらにより好ましくは0.1～0.7 mg/mLの範囲の濃度の5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンと、任意選択で、

本組成物の総重量と比較した重量において1～40 (w/w) %、1～30 (w/w) %、1～20 (w/w) %、好ましくは2～15 (w/w) %の範囲のポリソルベート80、ポリソルベート20、およびそれらの混合物からなるリストから選択される少なくとも1つの共溶媒、好ましくはポリソルベート80の共溶媒とを含み、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、2.5～400、57～200、60～160、好ましくは80～120、さらにより好ましくは90～120の範囲にある。

【0254】

一実施形態では、本発明の組成物は、

本組成物の総重量と比較した重量において1～40 (w/w) %、好ましくは2.5～30 (w/w) %、さらにより好ましくは5～20 (w/w) %の範囲の量のスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、

0.02～2 mg/mL、0.02～1.2 mg/mL、0.04～1.2 mg/mL、好ましくは0.1～1.0 mg/mL、さらにより好ましくは0.1～0.7 mg/mLの範囲の濃度の5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンと、

10～150 mMの範囲の量のリン酸塩バッファーと、任意選択で、

本組成物の総重量と比較した重量において、1～40 (w/w) %、1～30 (w/w) %、1～20 (w/w) %、好ましくは2～15 (w/w) %の範囲の、ポリソルベート80、ポリソルベート20、およびそれらの混合物からなるリストから選択される少なくとも1つの共溶媒、好ましくはポリソルベート80の共溶媒とを含み、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、2.5～400、57～200、60～160、好ましくは80～120、さらにより好ましくは90～120の範囲にある。

【0255】

一実施形態では、本発明の組成物は、

本組成物の総重量と比較した重量において5～20 (w/w) %の範囲の量のスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、

0.1～1.0 mg/mL、好ましくは0.1～0.7 mg/mLの範囲の濃度の5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンと、

10～150 mMの範囲の量のリン酸塩バッファーとを含み、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、60～160、好ましくは80～120、さらにより好ましくは90～120の範囲にある。

【0256】

一実施形態では、本発明の組成物は、

10

20

30

40

50

本組成物の総重量と比較した重量において約 5 または約 10 (w/w) %の量のスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、

0.1~0.7 mg/mL の範囲の濃度の 5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンと、

25~100 mM の範囲の量のリン酸塩バッファーとを含み、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの 5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、90~120 の範囲にある。

【0257】

一実施形態では、本発明の組成物は、本組成物の総重量と比較した重量において約 20 (w/w) %の量のスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、

0.1~0.7 mg/mL の範囲の濃度の 5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンと、

25~100 mM の範囲の量のリン酸塩バッファーとを含み、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの 5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、90~120 の範囲にあり、好ましくはスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの 5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、約 115 または約 100 である。

【0258】

一実施形態では、本発明の組成物は、

本組成物の総重量と比較した重量において約 10 (w/w) %の量のスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、

0.1~0.7 mg/mL の範囲の濃度の 5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンと、

25~100 mM の範囲の量のリン酸塩バッファーとを含み、

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの 5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、90~120 の範囲にあり、好ましくは、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの 5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンに対するモル比は、約 115 または約 100 である。

【0259】

使用のための組成物／処置する方法

本組成物は、医薬組成物の形態にさらに製剤化され得る。

【0260】

よって、さらに本発明は、本発明の組成物を含む医薬組成物に関する。

【0261】

第3の態様では、本発明は、薬物として使用するための、上述の組成物に関する。

【0262】

一実施形態では、本組成物は、酸素フリーラジカル関連疾患の処置および／または予防における活性酸素種 (ROS) の産生の阻害剤として使用するためのものである。

【0263】

第3の態様では、本発明は、酸素フリーラジカル関連疾患を予防および／または処置する方法に関する。本発明の方法は、本発明に係る組成物の治療上有効用量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む。

【0264】

一実施形態では、本方法は、本発明に係る組成物の有効用量を、ボーラス注射により投与するステップを含む。

10

20

30

40

50

【0265】

一実施形態では、本方法は、本発明に係る組成物の有効用量を、連続注入により投与するステップを含む。

【0266】

一実施形態では、本方法は、(a) 疾患の急性期を処置するために、本発明に係る組成物の有効用量をボーラス注射により投与するステップと、次に(b) 本発明に係る組成物の有効用量を、注入により連続した方法で投与するステップとを含む。

【0267】

一実施形態では、ボーラス注射は、疾患の急性発現の部位で行われる。一実施形態では、この部位は、心筋である。一実施形態では、この部位は、心筋の近くである。一実施形態では、ボーラス注射は、カテーテル、好ましくは血管造影用のカテーテルを介して行われる。

【0268】

一実施形態では、連続注入は、少なくとも1日間、少なくとも2日間、または少なくとも3日間続く。

【0269】

酸素フリーラジカル関連疾患は、酸化ストレスの不均衡およびミトコンドリアの機能不全に関連する。特に、ミトコンドリアの機能不全に関連する疾患は、ミトコンドリアROS産生により誘導される。

【0270】

一実施形態では、酸素フリーラジカル関連疾患は、心血管疾患；老化疾患；自己免疫疾患；早老症候群；パーキンソン症候群；神経疾患；虚血再灌流傷害；感染性疾患；筋肉疾患；放射線障害、特に電離放射線障害；ならびに肺、腎臓、および肝臓の疾患を含む群から選択される。

【0271】

心血管疾患

酸素フリーラジカルに関連する心血管疾患として、限定するものではないが、高血圧、心毒性（アントラサイクリンの心毒性、抗がん剤の心毒性、キノロンの心毒性、および抗ウイルス薬の心毒性を含む）、原因を考慮しない心不全、虚血、虚血-再灌流傷害、心筋梗塞、心臓発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化、心細動、高血圧、血栓症および塞栓症、アレルギー性／炎症性病態、たとえば気管支喘息、関節リウマチ、炎症性腸疾患、II型糖尿病、真性糖尿病、および難聴（DAD、Ballinger-Wallace症候群としても知られている）、炎症性疾患、リウマチ熱、肺動脈性肺高血圧症、症候性心筋症（たとえばバース症候群、コストロ症候群、フリートライヒ運動失調症、LEOPARD症候群、ヌナン症候群、心臓・顔・皮膚症候群、心臓脳筋症（cardioencephalomyopathy）、およびアルストレーム症候群）、自然免疫応答および心臓疾患、たとえば慢性閉塞性肺疾患、肺塞栓症、心膜炎、大動脈縮窄、ファロー四徴症、大動脈弁狭窄、僧帽弁狭窄、大動脈弁逆流、僧帽弁逆流、じん肺症、気管支拡張症、心筋症、末梢動脈疾患（たとえば動脈硬化症、狭窄、大動脈腸骨動脈閉塞性疾患、デゴス病、紅痛症、線維筋性異形成、およびRaynaud現象）、ならびに／または内皮性ニトログリセリン耐性が、挙げられる。

【0272】

老化疾患

酸素フリーラジカルに関連する老化疾患として、限定するものではないが、加齢黄斑変性（AMD）、皮膚の老化、皮膚に対するUV損傷、菲薄化、たるみ、しわ、しみの出現、血管および乾燥領域の破裂、脂漏性角化症、日光角化症、キンドライ症候群、Bowen病、皮膚がん、関節炎、強直性脊椎炎、炎症性多発性関節障害、膝関節炎、伝染性多発性関節炎、乾癬性関節炎、白内障、難聴、がん、転移、転移プロセスの予防（metastasis processes prevention）、肝疾患、移植、新生物、および抗悪性腫瘍薬または免疫抑制剤および化学物質の毒性、骨粗鬆症、多形皮膚萎縮症、先

10

20

30

40

50

端早老症 (a c r o g e r i a)、遺伝性硬化性多形皮膚萎縮症、先天性角化異常症、色素性乾皮症、B l o o m症候群、ファンconi貧血、コケイン症候群、ならびに汚染物質誘発性疾患が挙げられる。

【0273】

自己免疫疾患

酸素フリーラジカルに関連する自己免疫疾患として、限定するものではないが、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、クローン病；重症筋無力症、グレーブス病、強皮症、シェーグレン症候群、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、橋本甲状腺炎、強直性脊椎炎、乾癬が挙げられる。

【0274】

自己免疫疾患は、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、および自己免疫性血小板減少症などの血液障害に関連する自己免疫疾患であり得る。

【0275】

また自己免疫疾患は、側頭動脈炎、抗リン脂質抗体症候群、脈管炎、たとえばウェゲナー肉芽腫症、およびベーチェット病であり得る。

【0276】

他の自己免疫疾患として、多発性筋炎、皮膚筋炎、脊椎関節症、たとえば強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、および多発性筋炎 (p o l y m y o c y s i t i s) が挙げられる。

【0277】

早老症候群

酸素フリーラジカルに関連する早老症候群として、限定するものではないが、早老症、ブルーム症候群、コケイン症候群、D e B a r s y症候群、先天性角化異常症、拘束性皮膚障害、R o t h m u n d - T h o m s o n症候群、裂毛症、ウェルナー症候群、W i e d e m a n n - R a u t e n s t r a u c h症候群、および色素性乾皮症が挙げられる。

【0278】

パーキンソン症候群

酸素フリーラジカルに関連するパーキンソン症候群として、限定するものではないが、パーキンソン病 (P D)、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、またはレビー小体病、薬剤誘発性パーキンソニズム、およびP Dの早期発症型のバリエーション、たとえば常染色体劣性P A R K 6 - 関連パーキンソニズムまたは常染色体劣性P I N K 1 - 関連パーキンソニズムが挙げられる。

【0279】

神経疾患

酸素フリーラジカルに関連する神経疾患として、限定するものではないが、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、および老化、ハンチントン病、フリートライヒ運動失調症、ウィルソン病、リー症候群、カーンズ・セイヤー症候群、レーベル遺伝性視神経症、認知障害、気分障害、運動障害、遅発性ジスキネジア、脳損傷、アポトーシス、認知症、てんかん、てんかん性認知症、初老性認知症、外傷後認知症、老年性認知症、血管性認知症、H I V - 1 関連認知症、脳卒中後認知症、統合失調症、ダウン症候群、運動ニューロン疾患、アミロイドーシス、II型糖尿病に関連するアミロイド、クロイツフェルト・ヤコブ病、細胞壊死、ゲルストマン・シュトロイスラー症候群、クーラーおよび動物のスクレイピー、長期間の血液透析に関連するアミロイド、老人性心アミロイドーシスおよび家族性アミロイドポリニューロパチー、脳病、内臓神経性障害 (n e u r o s p a n c h n i c d i s o r d e r)、記憶喪失、アルミニウム中毒症、生きている対象の細胞における鉄のレベルの低下、哺乳類における遊離遷移金属イオンレベルの低下、身体または特定の身体区画において毒性量の金属を有する患者、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、運動盲、アルコール関連認知症、原発性加齢関連タウオパチー、失名詞、病態失認、失行症、発声の失行症 (A O S)、聴覚性言語認知障害、前頭側頭認知症、前頭側頭葉変性症、l o g o p e n i c型進行性失語症、神経原線維変化、声失認 (p h o n a g n o s

10

20

30

40

50

ia)、ピック病、原発性進行性失語症、進行性非流暢性失語症、意味性認知症、ステロイド型認知症症候群(steroid dementia syndrome)、視空間失認(visuospatial dysgnosia)、アミノグリコシドの聴覚毒性的な二次的作用、およびコカイン毒性が挙げられる。

【0280】

虚血再灌流傷害

酸素フリーラジカルに関連する虚血再灌流傷害として、限定するものではないが、脳卒中、脳虚血、脳幹卒中症候群、頸動脈内膜剥離術、小脳脳卒中症候群、皮質性色覚異常、脳出血、大脳梗塞、脳静脈洞血栓症、実質内出血、頭蓋内出血、小窩性卒中、延髄外側症候群、外側橋症候群(lateral pontine syndrome)、部分前方循環梗塞(partial anterior circulation infarct)、後方循環梗塞(posterior circulation infarct)、潜在性脳卒中(silent stroke)、脳卒中に関連する症状(stroke Association)、脳卒中ベルト(stroke belt)、脳卒中の回復、一過性脳虚血発作、分水嶺脳卒中、Weber症候群、肥満、移殖のための臓器保存、虚血および再灌流傷害が挙げられる。

【0281】

感染性疾患

酸素フリーラジカルに関連する感染性疾患として、限定するものではないが、C型肝炎、敗血症、感染性ミオパチー、および敗血症性ショックが挙げられる。

【0282】

筋肉疾患

酸素フリーラジカルに関連する筋肉疾患として、限定するものではないが、ミオパチー、ミトコンドリアミオパチー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー1型、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー2型、リアノジン受容体1(RYR1)関連ミオパチー、セレノプロテイン1(SEPN1)関連ミオパチー、カーズ・セイヤー症候群、心筋症、運動障害、運動抑制誘発性筋萎縮症、骨格筋熱傷(skeletal muscle burn injury)、およびデュピュイトラン拘縮が挙げられる。

【0283】

肺、腎臓、および肝臓の疾患

酸素フリーラジカルに関連する肺、腎臓、および肝臓の疾患として、限定するものではないが、嚢胞性線維症、喘息、汚染物質誘発性疾患、心肺疾患、肺動脈性肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、肺塞栓症、じん肺症、気管支拡張症、気管支喘息、人工呼吸器誘発性横隔膜機能不全、肺がん、アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪肝疾患、糖尿病、ex vivoでの腎臓の保存、C型肝炎における肝臓の炎症、I型糖尿病における腎臓の損傷、および肝硬変が挙げられる。

【0284】

放射線障害

一実施形態では、酸素フリーラジカル関連疾患は、放射線障害、特に電離放射線障害に対応する。

【0285】

放射線、特に電離放射線は、電磁放射線または微粒子放射線のいずれかに分類される。X線およびγ線は、電磁放射線に属し、エネルギー電子、プロトン、中性子、α粒子、および重粒子線は、異なる形態の微粒子放射線である。放射線照射された細胞では、このようなエネルギー付与は、放射線のトラックの中および周辺ならびに細胞間マトリックスにおいて内因性のROSのバーストを引き起こす。

【0286】

電離放射線への曝露は、3つの曝露の状況に分類され得る。第1の計画された曝露の状況は、患者の診断もしくは処置のための放射線の医学的な使用または産業もしくは研究における放射線の使用と同様に、特定の目的での放射線源の意図的な導入および作動からも

10

20

30

40

50

たらされる。第2の種類の状況は、既存の曝露であり、ここで放射線への曝露はすでに存在しており、たとえば家もしくは職場におけるラドンに対する曝露または環境からの天然のバックグラウンド放射線に対する曝露では、制御に関する決定を行わなければならない。最後の種類の緊急の曝露の状況は、原子力事故または悪意ある行動などの、早急の応答を必要とする予期せぬ事象からもたらされる。

【0287】

放射線の医学的な使用は、全ての人工的な供給源からの集団線量の寄与の98%を占め、総集合曝露の20%を表す(WHO, fact sheets 2016)。

【0288】

電離放射線障害として、限定するものではないが、放射線損傷、皮膚の病変、皮膚の発赤、毛髪の喪失、放射線熱傷、または急性放射線症候群が挙げられる。急性放射線症候群は、悪心、嘔吐、下痢、頭痛、認知障害、嗜眠、運動失調、振戦、てんかん発作、白血球減少症、疲労、紫斑病、および出血の症状を含む。

【0289】

処置される疾患の好ましいリスト

一実施形態では、特に本発明で処置される疾患は、加齢黄斑変性、パーキンソン病、アルツハイマー病、虚血再灌流傷害、肺動脈性肺高血圧症、強皮症、アテローム性動脈硬化、心不全、心筋梗塞、関節炎、肺毒性、心肺疾患、炎症性疾患、がん、転移、心毒性(アントラサイクリンの心毒性、抗がん剤の心毒性、キノロンの心毒性、および抗ウイルス薬の心毒性を含む)、原因を考慮しない心不全、虚血、心臓発作、脳卒中、血栓症および塞栓症、喘息、アレルギー性／炎症性病態、気管支喘息、関節リウマチ、炎症性腸疾患、ハンチントン病、認知障害、老年症、老年症候群、てんかん性認知症、初老性認知症、外傷後認知症、老年性認知症、血管性認知症、HIV-1関連認知症、脳卒中後認知症、ダウン症候群、運動ニューロン疾患、アミロイドーシス、2型糖尿病に関連するアミロイド、クロイツフェルト・ヤコブ病、細胞壊死、ゲルストマン・シュトロイスラー症候群、クーラーおよび動物のスクレイピー、長期間の血液透析に関連するアミロイド、老人性心アミロイドーシス、および家族性アミロイドポリニューロパチー、脳病、内臓神経性障害(neurospanchnic disorder)、記憶喪失、アルミニウム中毒症、生きている対象の細胞における鉄のレベルの低下、哺乳類における遊離遷移金属イオンレベルの低下、身体または特定の身体区画において毒性量の金属を有する患者、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、白内障、糖尿病、がん、肝疾患、皮膚の老化、移植、アミノグリコシドの聴覚毒性的な二次的作用、新生物、および抗悪性腫瘍薬または免疫抑制剤および化学物質の毒性、自然免疫応答、およびフリートライヒ運動失調症である。

【0290】

一実施形態では、特に本発明で処置される疾患は、心筋梗塞、虚血再灌流傷害、心毒性(アントラサイクリンの心毒性、抗がん剤の心毒性、キノロンの心毒性、および抗ウイルス薬の心毒性を含む、好ましくはアントラサイクリンの心毒性)、肺動脈性肺高血圧症、心不全、心細動、心肺疾患、虚血、心臓発作、脳卒中、血栓症および塞栓症、高血圧、ならびに心筋症を含む群から選択される酸素フリーラジカルに関連する心血管疾患である。

【0291】

一実施形態では、特に本発明で処置される疾患は、老化疾患、AMD、皮膚の老化、心血管疾患、たとえばアントラサイクリンの心毒性、老年症および老年症候群、パーキンソン病、アルツハイマー病、フリートライヒ運動失調症、虚血再灌流、心肺疾患、喘息、がん、転移、ならびに／または汚染物質誘発性疾患である。

【0292】

一実施形態では、特に本発明で予防および／または処置される疾患は、心毒性、好ましくはアントラサイクリンの心毒性である。アントラサイクリンの毒性に寄与する機構は、ROSの産生および部位特異的なDNA損傷を表す。酸化ストレスの誘導は、実際に、DNA損傷、サルコメアの損傷、ミトコンドリア機能不全、および生存促進性シグナリングの喪失を誘導し、心筋細胞の死亡および生存の両方の仲立ちを誘導することにより、アン

トラサイクリンの心毒性にある役割を果たす (Valcovici et al., 2016. Arch Med Sci. 12 (2) : 428-35)。

【0293】

一実施形態では、特に本発明で予防および／または処置される疾患は、肺高血圧症である。実際に、肺の脈管構造でROS産生を促進させる作用物質の有害な作用が示されており、逆に、肺高血圧症の動物モデルにおいて抗酸化剤の有用な作用が示されている。よって、ROS産生は、肺の血管のリモデリング、内皮障害、血管収縮応答の変更、細胞外マトリックスの炎症および修飾、肺高血圧症の病態生理の全ての重要な性質に直接関連している (Freund-Michel et al., 2013. Ther Adv Respir Dis. 7 (3) : 175-200)。

10

【0294】

一実施形態では、特に本発明で予防および／または処置される疾患は、虚血再灌流傷害である。実際に、ROSの過剰な産生は、再灌流障害の発生において重要な要因である (Granger et al., 2015. Redox Biol. 6 : 524-51)。

【0295】

一実施形態では、本発明で特に処置される疾患は、糖尿病、アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪肝疾患、C型肝炎における肝臓の炎症、および肝硬変を含む群から選択される酸素フリーラジカルに関連する肝疾患である。

【0296】

一実施形態では、特に本発明で予防および／または処置される疾患は、糖尿病である。実際に、慢性的な高血糖およびその後の活性酸素種 (ROS) の増大は、細胞の機能を悪化させ、インスリン抵抗性を増大させ、2型糖尿病の憎悪をもたらす (Kaneto et al., 2010. Mediators Inflamm. 2010 : 453892) だけでなく、若年発症成人型糖尿病 (MODY) などの他の種の糖尿病の憎悪をもたらす。

20

【0297】

一実施形態では、上述の組成物は、それを必要とする対象でのインスリン分泌の増大に使用するため、特に、たとえばインスリン分泌機能不全を罹患した対象、たとえば上述の酸素フリーラジカルに関連する肝疾患を罹患した対象において、グルコースにより刺激されるインスリンの分泌 (GSIS) を増大させるためのものである。

30

【0298】

一実施形態では、上述の組成物は、それを必要とする対象での体重および／または食物摂取を減少させる際に使用するため、特に、それを必要とする対象、たとえば上述の酸素フリーラジカルに関連する肝疾患を罹患した対象および／または食事性肥満を罹患した対象などにおいて体脂肪量および／または血糖値を減少させることを含む体重を減少をさせるためのものである。

【0299】

一実施形態では、特に本発明で予防および／または処置される疾患は、パーキンソン病である。実際に、ミトコンドリアの機能不全およびROS産生の増大をもたらす酸化的損傷は、損傷したパーキンソン病の脳領域で多く見いだされる病態である (Munoz et al., 2016. Parkinsons Dis. 2016 : 7049108)。

40

【0300】

一実施形態では、特に本発明で予防および／または処置される疾患は、黄斑変性である。実際に、特に網膜色素上皮細胞における酸化ストレスを伴う過度なROSの産生および蓄積は、黄斑変性の発病にある役割を果たす。ROSのレベルは、老化した網膜で増大し、酸化ストレスをもたらす、アポトーシスプロセスにおいて光受容体、網膜色素上皮細胞、および脈絡毛細管の損傷をもたらす (Nita et al., 2016. Oxid Med Cell Longev. 2016 : 3164734)。

【0301】

一実施形態では、特に本発明で予防および／または処置される疾患は、強皮症である。

50

実際に、ROSの重要な供給源である、NADPHオキシダーゼは、繊維芽細胞強皮症（scleroderma fibroblast）においてアップレギュレートされ、大量のROSの蓄積をもたらし、次に、細胞の活性化およびDNA損傷に重要な役割を果たすことが示されている（Spadoni et al., 2015. Arthritis Rheumatol. 67（6）：1611-22）。

【0302】

一実施形態では、特に本発明で予防および／または処置される疾患は、転移である。実際にROS産生は、腫瘍の増殖および転移の機構に関与しており：腫瘍細胞の遊走、浸潤、細胞増殖性、転移的な挙動（metastatic take）、および自然発生的な転移は、ROS産生、およびTCAサイクル活性の異常である、「metastatic mitochondrial switch」と呼ばれる機構に関連するミトコンドリアの表現型の自然選択により促進される（Porporato et al., 2014. Cell Reports. 8（3）：754-766）。ROSの過剰産生はまた、血管新生を促進させ、ROS産生の阻害剤は、相互的に、抗血管新生剤である。

10

【0303】

好ましい実施形態では、酸素フリーラジカル関連疾患は、心血管疾患を含む群から選択される。

【0304】

一実施形態では、心血管疾患は、心筋梗塞、虚血－再灌流傷害、心毒性（アントラサイクリンの心毒性、抗がん剤の心毒性、キノロンの心毒性、および抗ウイルス薬の心毒性を含む、好ましくはアントラサイクリンの心毒性）、肺動脈性肺高血圧症、心不全、心細動、心肺疾患、虚血、心臓発作、脳卒中、血栓症および塞栓症、高血圧、ならびに心筋症を含む群から選択される。

20

【0305】

特定の実施形態では、予防および／または処置される酸素フリーラジカル関連疾患は、心筋梗塞である。特定の実施形態では、予防および／または処置される酸素フリーラジカル関連疾患は、心不全である。特定の実施形態では、予防および／または処置される酸素フリーラジカル関連疾患は、心毒性、好ましくはアントラサイクリンの心毒性、抗がん剤の心毒性、キノロンの心毒性、および／または抗ウイルス薬の心毒性、より好ましくはアントラサイクリンの心毒性である。特定の実施形態では、予防および／または処置される酸素フリーラジカル関連疾患は、肺高血圧症である。特定の実施形態では、予防および／または処置される酸素フリーラジカル関連疾患は、虚血－再灌流傷害である。特定の実施形態では、予防および／または処置される酸素フリーラジカル関連疾患は、脳卒中である。

30

【0306】

一実施形態では、酸素フリーラジカル関連疾患の予防および／または処置は、ミトコンドリア複合体Iの部位IQでミトコンドリアROS産生を阻害することにより駆動される。

【0307】

一実施形態では、酸素フリーラジカル関連疾患の予防および／または処置は、サイトゾルROS産生を阻害することなく駆動される。

【0308】

一実施形態では、酸素フリーラジカル関連疾患の予防および／または処置は、抗酸化剤による作用によりROSを中和することにより駆動される。

40

【0309】

保存媒体

本発明の別の目的は、本発明の組成物を含むか、からなるか、または本質的にからなる保存媒体（conservation mediumまたはpreservation medium）である。

【0310】

一実施形態では、保存媒体は、臓器、生体組織、および／または生細胞の保存のためのものである。一実施形態では、上記臓器は、限定するものではないが、心臓、肝臓、腎臓

50

、肺、脾臓、腸、皮膚、および角膜を含む。一実施形態では、上記臓器は、移植のため、すなわち、その元の位置からレシピエント部位へいずれかの臓器または身体組織を移動させるための臓器である。具体的には、アログラフト移植片の手法において、移植片の元の位置は、ドナーの個体にあり、レシピエント部位は、別のレシピエントの個体にある。

【0311】

一貫して、本発明の別の目的は、好ましくは移植手法の前に、臓器、生体組織、および／または生細胞を保存するための方法であって、上記臓器、生体組織、および／または生細胞を、本発明の保存媒体と接触させるステップを含む、方法である。

【0312】

美容上／薬用化粧品組成物

また本発明は、本発明の組成物を含む美容上組成物に関する。

【0313】

また本発明は、本発明の組成物を含む薬用化粧品組成物に関する。

【0314】

投与形式

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、または薬物は、全身にまたは局所的に投与される。

【0315】

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、または薬物は、注射による投与、経口投与、局所投与、経鼻投与、バツカル投与、直腸投与、膣投与、気管内投与、内視鏡による投与、経粘膜的投与、または経皮投与により投与される。好ましい実施形態では、本発明の医薬組成物または薬物は、注射により投与される。

【0316】

注射

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物は、注射、好ましくは全身注射される。全身注射に適した製剤の例として、限定するものではないが、液剤、または懸濁剤、注射の前に液体への溶解もしくは懸濁に適した固体の形態が挙げられる。全身注射の例として、限定するものではないが、静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射、皮内注射、および腹腔内注射、ならびに灌流が挙げられる。

【0317】

別の実施形態では、注射される場合、本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物は、無菌性である。無菌性医薬組成物を入手するための方法として、限定するものではないが、GMP合成（GMPは、「適正製造基準」を意味する）が挙げられる。

【0318】

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、または薬物は、注射により投与される。一実施形態では、注射は、ボーラス注射である。一実施形態では、注射は、連続注入である。

【0319】

経口投与

別の実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、または薬物は、経口投与される。経口投与に適した製剤の例として、限定するものではないが、固体の形態、液体の形態、およびゲルが挙げられる。経口投与に適した固体の形態の例として、限定するものではないが、丸剤、錠剤、カプセル剤、軟ゼラチンカプセル剤、硬ゼラチンカプセル剤、カプレット剤、圧縮錠剤、カシェー、ウェーハ、糖衣丸剤、糖衣錠剤、または分散／もしくは崩壊錠剤、散剤、経口投与の前に液体への溶解または懸濁に適切な固体の形態、および発泡錠剤が挙げられる。経口投与に適した液体の形態の例として、限定するものではないが、液剤、懸濁剤、飲用可能な液剤、エリキシル剤、密閉されたバイアル、水薬（*portion*、*drench*）、シロップ剤、およびアルコール飲料が挙げられる。

【0320】

10

20

30

40

50

局所投与

別の実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、または薬物組成物は、局所投与される。局所投与に適した製剤の例として、限定するものではないが、クリーム、ゲル、リーブオンウォッシュ（leave-on wash）などが挙げられる。

【0321】

局所投与は、本発明の組成物、医薬組成物、または薬物の送達、投与、または適用が、たとえば手、指、または幅広い様々なアプリーケーター（ロールアップ、ロールオン、または他の棒状の容器、チューブの容器、コットンボール、パウダーパフ、Qチップ、ポンプ、ブラシ、マット、クロスなど）を使用して、局所的な作用のため目的の部位に（一般に曝露され、視覚的に観察可能である表皮の最外層などの1つ以上の曝露している表面または外面上に）直接なされることを特徴とする。適用は、たとえば皮膚の中または皮膚の上に広げるか、載置するか、塗り付けるか、掃くか、注ぐか、拡散させるか、および／もしくはマッサージすることによるか、または他のいずれかの簡便もしくは適切な方法により、なされ得る。

【0322】

経皮投与

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、または薬物は、経皮パッチとして、特には、徐放経皮パッチとして投与され得る。経皮パッチは、たとえば接着マトリックス、ポリマーマトリックス、リザーバーパッチ、マトリックスまたは一体化したタイプのラミネート構造などのいずれかの従来の形態を含み得、全般的に、1つ以上の裏打ち層、接着剤、浸透促進剤、任意の比率制御膜、および適用前に接着剤を曝露するために除去される放出裏地から構成される。ポリマーマトリックスパッチはまた、ポリマーマトリックスを形成する物質を含む。適切な経皮パッチは、たとえば米国特許第5,262,165号、同5,948,433号、同6,010,715号、および同6,071,531号により詳細に記載されており、各開示の全体は、本明細書に組み込まれている。

【0323】

経皮投与に適した製剤の例として、限定するものではないが、軟膏、ペースト、クリーム、フィルム、バーム、たとえば経皮パッチなどのパッチ、ゲル、リポソームの形態などが挙げられる。

【0324】

一実施形態では、経皮組成物は、たとえば経皮パッチなどのパッチ、ゲルなどである。

【0325】

眼投与

別の実施形態では、特定の投与経路は、眼球内経路であり得る。別の実施形態では、投与経路は、局所的な眼投与、たとえば点眼薬の投与または本発明の阻害剤を含む眼用溶液に目を浸すことによる投与であり得る。

【0326】

眼用溶液は、眼球および／もしくは結膜上への投与、または結膜嚢への挿入、または後眼部内への投与を意図した無菌性の液体、半固体、または固体の調製物を表す。本明細書中使用される場合、用語「後眼部」は、前部硝子体膜およびその後ろの構造（硝子体液、網膜、脈絡膜、視神経）を含む、眼の後ろ2/3を表す。特に、眼用組成物は、たとえば硝子体内注射により、硝子体内へ投与され得る。眼用組成物の例として、限定するものではないが、点眼薬、眼用ローション、点眼薬用の散剤、および眼用ローション用の散剤、および結膜嚢または硝子体内へ注射される組成物が挙げられる。

【0327】

担体の例として、限定するものではないが、水、緩衝生理食塩水、天然のポリマー、たとえばキサンタン、ゼラチン、セルロース、コラーゲン、でんぷん、またはアラビアゴムなど；合成ポリマー；アルコール；ポリオールなどが挙げられる。

【0328】

送達システム

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、または薬物は、中枢神経系への作用物質の送達を促進させる送達システムと併用して使用され得る。たとえば、様々な血液脳関門（BBB）の透過性促進剤は、処置作用物質に対する血液脳関門の透過性を一時的かつ可逆的に増大させるために使用され得る。このようなBBB透過性促進剤として、限定するものではないが、ロイコトリエン、ブラジキニンアゴニスト、ヒスタミン、タイトジャンクション攪乱物質（たとえばゾヌリン、zonulin）、高浸透圧液剤（たとえばマンニトール）、細胞骨格収縮剤、および短鎖アルキルグリセロール（たとえば1-オ-ペンチルグリセロール）が挙げられる。経口、舌下、非経口、埋め込み、経鼻、および吸入の経路は、有効な作用物質の中枢神経系への送達を提供し得る。一部の実施形態では、本発明の化合物は、末梢神経系への作用が最小限でありつつ、中枢神経系に投与され得る。

10

【0329】

血液脳関門（BBB）は、中枢神経系（CNS）における血管と、CNS自体の大部分の領域との間の細胞の輸送機構の物理的な関門および系である。BBBは、血液からの潜在的に有害な化学物質の侵入を制限し、重要な栄養素の侵入を許容することにより、ホメオスタシスを維持する。しかしながら、BBBは、障害の処置、または認知、学習、および記憶などの正常かつ望ましい脳の機能の維持もしくは亢進のための薬理学的な作用物質のCNSへの送達に対して手ごわい関門をもたらし得る。

【0330】

徐放投与

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物は、徐放形態で投与される。別の実施形態では、本組成物、本医薬組成物、または本医薬は、本発明の組成物の放出を制御する送達システムを含む。

20

【0331】

一実施形態では、本組成物の放出は、電子工学的なシリンジにより制御される。

【0332】

投与レジメン

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物は、当業者により決定され、各対象に個人的に適した用量で投与される。

【0333】

本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物の1日総使用量は、正常な医学的判断の範囲内で担当医により決定されることが理解されるものである。いずれかの特定の患者に特有の治療上有効量は、処置される疾患および疾患の重症度；使用される特定の組成物、対象の年齢、体重、全般的な健康状態、性別、および食事；投与時間、投与経路、処置期間；本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物と併用してまたは同時に使用される薬物；ならびに医学の分野でよく知られている同様の要因を含む様々な要因に応じて変化する。たとえば、所望の治療効果を達成するために必要とされる用量よりも低いレベルで治療用化合物の投与を開始し、所望の効果が達成されるまで用量を徐々に増大させることは、十分に当業者の範囲内にあるが；反対に、より迅速に定常状態の血漿中濃度に達するための方法の充填用量で開始し、次に、排除プロセスの作用を正確に補償するために計算された維持用量で投与を続けて行うことも、等しく有用であり得る。

30

【0334】

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物の治療上有効量は、少なくとも1日に1回、1日に2回、少なくとも1日に3回投与される。

【0335】

別の実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物の治療上有効量は、2日ごと、3日ごと、4日ごと、5日ごと、6日ごとに投与される。

40

【0336】

50

別の実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物の治療上有効量は、1週間に2回、毎週、2週間ごと、1カ月に1回、投与される。

【0337】

mg/日

一実施形態では、対象に投与される本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物の1日量は、約1 μ g/日～約100mg/日、約1 μ g/日～約50mg/日、約1 μ g/日～約10mg/日、約1 μ g/日～約9mg/日、約1 μ g/日～約8mg/日、約1 μ g/日～約7mg/日、約1 μ g/日～約6mg/日、約1 μ g/日～約5mg/日、約1 μ g/日～約4mg/日、約1 μ g/日～約3mg/日、約1 μ g/日～約2mg/日、約1 μ g/日～約1mg/日、約1 μ g/日～約100 μ g/日の範囲にある。

10

【0338】

一実施形態では、対象に投与される本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物の1日量は、約1 μ g/日～約10mg/日、約5 μ g/日～約10mg/日、約10 μ g/日～約7.5mg/日、約10 μ g/日～約5mg/日、約10 μ g/日～約2.5mg/日、約10 μ g/日～約2mg/日、約10 μ g/日～約1mg/日、約10 μ g/日～約0.75mg/日、約10 μ g/日～約0.5mg/日、約10 μ g/日～約0.25mg/日の範囲にある。

【0339】

一実施形態では、対象に投与される本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物の1日量は、約0.1mg/日～約2000mg/日、約0.1mg/日～約1500mg/日、約0.1mg/日～約1000mg/日、約0.1mg/日～約500mg/日、約0.1mg/日～約200mg/日、約0.5mg/日～約2000mg/日、約0.5mg/日～約1500mg/日、約0.5mg/日～約1000mg/日、約0.5mg/日～約500mg/日、約0.5mg/日～約200mg/日、約1mg/日～約2000mg/日、約1mg/日～約1500mg/日、約1mg/日～約1000mg/日、約1mg/日～約500mg/日、約1mg/日～約200mg/日の範囲にある。

20

【0340】

一実施形態では、対象に投与される本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物の1日量は、約1 μ g/日、約2 μ g/日、約4 μ g/日、約6 μ g/日、約8 μ g/日、約10 μ g/日、約15 μ g/日、約20 μ g/日、約25 μ g/日、約30 μ g/日、約35 μ g/日、約40 μ g/日、約45 μ g/日、約50 μ g/日、約55 μ g/日、約60 μ g/日、約65 μ g/日、約70 μ g/日、約75 μ g/日、約80 μ g/日、約85 μ g/日、約90 μ g/日、約95 μ g/日、約100 μ g/日、約150 μ g/日、約200 μ g/日、約250 μ g/日、約300 μ g/日、約350 μ g/日、約400 μ g/日、約450 μ g/日、約500 μ g/日である。

30

【0341】

一実施形態では、対象に投与される本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物の1日量は、約0.1mg/日、0.2mg/日、0.3mg/日、0.4mg/日、0.5mg/日、0.6mg/日、0.7mg/日、0.8mg/日、0.9mg/日、1mg/日、2mg/日、4mg/日、6mg/日、8mg/日、10mg/日、15mg/日、20mg/日、25mg/日、30mg/日、35mg/日、40mg/日、45mg/日、50mg/日、75mg/日、100mg/日、125mg/日、150mg/日、175mg/日、200mg/日、300mg/日、400mg/日、500mg/日、600mg/日、700mg/日、800mg/日、900mg/日、1000mg/日、1200mg/日、1400mg/日、1600mg/日、1800mg/日、2000mg/日である。

40

【0342】

50

mg/kg/日

一実施形態では、対象に投与される本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物の1日量は、約0.1μg/kg/日～約10mg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約5mg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約1mg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約0.9mg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約0.8mg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約0.7mg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約0.6mg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約0.5mg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約0.4mg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約0.3mg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約0.2mg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約0.1mg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約10μg/kg/日の範囲にある。

10

【0343】

一実施形態では、対象に投与される本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物の1日量は、約0.1μg/kg/日～約1mg/kg/日、約0.5μg/kg/日～約1mg/kg/日、約1μg/kg/日～約0.75mg/kg/日、約1μg/kg/日～約0.5mg/kg/日、約1μg/kg/日～約0.25mg/kg/日、約1μg/kg/日～約0.2mg/kg/日、約1μg/kg/日～約0.1mg/kg/日、約1μg/kg/日～約0.075mg/kg/日、約1μg/kg/日～約0.05mg/kg/日、約1μg/kg/日～約0.025mg/kg/日の範囲にある。

20

【0344】

一実施形態では、対象に投与される本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物の1日量は、約0.01mg/kg/日～約20mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約15mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約12mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約10mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約9mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約8mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約7mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約6mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約5mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約4mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約3mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約2mg/kg/日、約0.01mg/kg/日～約1mg/kg/日の範囲にある。

30

【0345】

一実施形態では、対象に投与される本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物の1日量は、約0.1μg/kg/日、約0.2μg/kg/日、約0.4μg/kg/日、約0.6μg/kg/日、約0.8μg/kg/日、約1μg/kg/日、約1.5μg/kg/日、約2.0μg/kg/日、約2.5μg/kg/日、約3.0μg/kg/日、約3.5μg/kg/日、約4.0μg/kg/日、約4.5μg/kg/日、約5.0μg/kg/日、約5.5μg/kg/日、約6.0μg/kg/日、約6.5μg/kg/日、約7.0μg/kg/日、約7.5μg/kg/日、約8.0μg/kg/日、約8.5μg/kg/日、約9.0μg/kg/日、約9.5μg/kg/日、約10.0μg/kg/日、約15.0μg/kg/日、約20.0μg/kg/日、約25.0μg/kg/日、約30.0μg/kg/日、約35.0μg/kg/日、約40.0μg/kg/日、約45.0μg/kg/日、約50.0μg/kg/日である。

40

【0346】

一実施形態では、対象に投与される本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物の1日量は、約0.01mg/kg/日、約0.02mg/kg/日、約0.03mg/kg/日、約0.04mg/kg/日、約0.05mg/kg/日、約0.06mg/kg/日、約0.07mg/kg/日、約0.08mg/kg/日、約0.09mg/kg/日、約0.1mg/kg/日、約0.2mg/kg/日、約

50

0.3 mg/kg/日、約0.4 mg/kg/日、約0.5 mg/kg/日、約0.6 mg/kg/日、約0.7 mg/kg/日、約0.8 mg/kg/日、約0.9 mg/kg/日、約1 mg/kg/日、約1.5 mg/kg/日、約2 mg/kg/日、約2.5 mg/kg/日、約3 mg/kg/日、約3.5 mg/kg/日、約4 mg/kg/日、約4.5 mg/kg/日、約5 mg/kg/日、約6 mg/kg/日、約7 mg/kg/日、約8 mg/kg/日、約9 mg/kg/日、約10 mg/kg/日、約12 mg/kg/日、約14 mg/kg/日、約16 mg/kg/日、約18 mg/kg/日、約20 mg/kg/日である。

【0347】

mg

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物は、約1 µg～約100 mg、約1 µg～約50 mg、約1 µg～約10 mg、約1 µg～約9 mg、約1 µg～約8 mg、約1 µg～約7 mg、約1 µg～約6 mg、約1 µg～約5 mg、約1 µg～約4 mg、約1 µg～約3 mg、約1 µg～約2 mg、約1 µg～約1 mg、約1 µg～約100 µgの量で投与される。

【0348】

一実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物は、約1 µg～約10 mg、約5 µg～約10 mg、約10 µg～約7.5 mg、約10 µg～約5 mg、約10 µg～約2.5 mg、約10 µg～約2 mg、約10 µg～約1 mg、約10 µg～約0.75 mg、約10 µg～約0.5 mg、約10 µg～約0.25 mgの量で投与される。

【0349】

別の実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物は、約0.02 mg～約2000 mg、約0.02 mg～約1500 mg、約0.02 mg～約1000 mg、約0.02 mg～約500 mg、約0.02 mg～約200 mg、約0.02 mg～約100 mg、約0.02 mg～約50 mg、約0.02 mg～約25 mg、約0.02 mg～約10 mg、約0.02 mg～約5 mgの量で投与される。

【0350】

別の実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、薬物、美容上組成物、または薬用化粧品組成物は、約0.02 mg、0.04 mg、0.06 mg、0.08 mg、0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg、2.5 mg、3 mg、3.5 mg、4 mg、4.5 mg、5 mg、5.5 mg、6 mg、6.5 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、8.5 mg、9 mg、9.5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1200 mg、1400 mg、1600 mg、1800 mg、2000 mgの量で投与される。

【0351】

一実施形態では、本発明の方法は、長期間の処置のためのものである。別の実施形態では、本発明の方法は、急性的な処置のためのものである。

【0352】

対象

一実施形態では、対象は、酸素フリーラジカル関連疾患と診断されている。別の実施形態では、対象は、酸素フリーラジカル関連疾患を発症するリスクがある。

【0353】

一実施形態では、上記対象は、成年、ティーンエイジャー、小児、幼児、または新生児である。

【0354】

キットオブパーツ／装置

さらなる態様では、本発明は、本発明の発明を含むキットオブパーツに関連する。

【0355】

一実施形態では、キットオブパーツは、上述の本発明の組成物を含む第1の容器と、薬学的に許容される賦形剤および／または担体を含む第2の容器とを含む。

【0356】

一実施形態では、キットオブパーツは、式(I)の化合物および式(IV)のシクロデキストリンを含む本発明の組成物を含む第1の容器と、薬学的に許容される水系の賦形剤および／または担体を含む第2の容器とを含む。

【0357】

一実施形態では、キットオブパーツは、式(I)の化合物および式(IV)のシクロデキストリンを含む本発明の組成物を含む第1の容器と、薬学的に許容される水系の賦形剤および／または担体を含む第2の容器とを含む。

【0358】

一実施形態では、キットオブパーツは、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オンオキシム; 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2,4-ジチアゾール-3-チオン; 4-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(ベンゾフラン-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; およびメチル5-(3-チオキソ-3H-1,2-ジチオール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレートから選択される式(I)の化合物および式(IV)のシクロデキストリンを含む本発明の組成物を含む第1の容器と; 薬学的に許容される水系の賦形剤および／または担体を含む第2の容器とを含む。

【0359】

一実施形態では、キットオブパーツは、

5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オンオキシム; 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2,4-ジチアゾール-3-チオン; 4-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(ベンゾフラン-5-イル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; およびメチル5-(3-チオキソ-3H-1,2-ジチオール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレートから選択される式(I)の化合物、および

ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン

を含む本発明の組成物を含む第1の容器と、

薬学的に許容される水系の賦形剤および／または担体を含む第2の容器とを含む。

【0360】

一実施形態では、キットオブパーツは、

5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン; 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オンオキシム; 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-オンオキシム; 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3

H-1, 2, 4-ジチアゾール-3-チオン; 4-(4-ヒドロキシフェニル)-3-H-1, 2-ジチオール-3-チオン; 5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3-H-1, 2-ジチオール-3-チオン; 5-(2-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3-H-1, 2-ジチオール-3-チオン; 5-(ベンゾフラン-5-イル)-3-H-1, 2-ジチオール-3-チオン; およびメチル5-(3-チオキソ-3-H-1, 2-ジチオール-5-イル)-1-H-インドール-1-カルボキシレートから選択される式(I)の化合物、および

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンを含み、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比が、2.5~400、10~400、好ましくは57~200、さらにより好ましくは60~160の範囲にある本発明の組成物を含む第1の容器と、

10

薬学的に許容される水系の賦形剤および/または担体を含む第2の容器とを含む。

【0361】

一実施形態では、キットオブパーツは、

5-(4-メトキシフェニル)-3-H-1, 2-ジチオール-3-チオンおよび5-(4-ヒドロキシフェニル)-3-H-1, 2-ジチオール-3-チオンから選択される式(I)の化合物、および

スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンを含み、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比が、2.5~400、10~400、好ましくは57~200、さらにより好ましくは60~160の範囲にある本発明の組成物を含む第1の容器と、

20

薬学的に許容される水系の賦形剤および/または担体を含む第2の容器とを含む。

【0362】

一実施形態では、キットオブパーツは、

5-(4-ヒドロキシフェニル)-3-H-1, 2-ジチオール-3-チオン、およびスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンを含み、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比が、2.5~400、10~400、好ましくは57~200、さらにより好ましくは60~160の範囲にある本発明の組成物を含む第1の容器と、

30

薬学的に許容される水系の賦形剤および/または担体を含む第2の容器とを含む。

【0363】

一実施形態では、キットオブパーツは、

5-(4-メトキシフェニル)-3-H-1, 2-ジチオール-3-チオン、およびスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンを含み、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比が、2.5~400、10~400、好ましくは57~200、さらにより好ましくは60~160の範囲にある本発明の組成物を含む第1の容器と、

40

薬学的に許容される水系の賦形剤および/または担体を含む第2の容器とを含む。

【0364】

一実施形態では、第2の容器の薬学的に許容される水系の担体は、水溶液である。

【0365】

一実施形態では、薬学的に許容される水系の賦形剤は、ポリソルベート80、ポリソルベート20、およびそれらの混合物から選択されるポリソルベートを含むか、またはから本質的になる。

【0366】

一実施形態では、ポリソルベート80、ポリソルベート20、およびそれらの混合物か

50

ら選択されるポリソルベートは、水系の賦形剤組成物の合計と比較して重量において、1～40 (w/w) %、1～30 (w/w) %、1～20 (w/w) %、好ましくは2～15 (w/w) %の範囲の量にある。

【0367】

一実施形態では、第1の容器および第2の容器の組成物は、両方とも液体の組成物である。

【0368】

一実施形態では、第1の容器の組成物は、固体、好ましくは粉末の組成物であり、第2の容器の組成物は、液体の水系組成物である。

【0369】

2つのコンテナは、物理的に分離されていてもよく、または中間の格納可能な分離面により相互接続し得る。よって、オペレーターは、第3の容器または送達装置において、第1の容器および第2の容器の組成物を手動で混合し得る。あるいは、オペレーターは、格納可能な分離面を除去することにより相互接続した容器システムの中で第1の容器および第2の容器の組成物を混合し得る。

【0370】

さらなる態様では、本発明は、本発明に係る組成物、医薬組成物、またはキットオブパーツを含む装置、好ましくは送達装置に関する。よってこの装置は、たとえばあらかじめ充填されたシリンジなどの送達装置であり得る。一実施形態では、あらかじめ充填されたシリンジは、本発明の組成物または医薬組成物を含む。一実施形態では、あらかじめ充填されたシリンジは、本発明のキットオブパーツの2つの容器を含む。2つの容器の組成物は、送達装置の作動より前に混合される。

【0371】

式(I)の化合物を可溶化するための方法

最後の態様では、本発明は、水媒体に式(I)の化合物を可溶化するための方法に関する。

【0372】

一実施形態では、本方法は、式(I)の化合物を式(IV)のシクロデキストリンと、10～400、好ましくは30～200の範囲にあるシクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比で、混合するステップを含む。

【0373】

一実施形態では、本方法は、式(I)の化合物をスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンと、10～400、好ましくは57～200の範囲にあるシクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比で、混合するステップを含む。

【0374】

一実施形態では、本方法は、式(I)の化合物をヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンと、10～400、好ましくは30～200の範囲にあるシクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比で、混合するステップを含む。

【0375】

一実施形態では、本方法は、任意選択で、ポリソルベート、好ましくはポリソルベート80およびポリソルベート20から選択されるポリソルベートから選択される共溶媒を添加するステップをさらに含み、さらにより好ましくは、共溶媒はポリソルベート80である。一実施形態では、共溶媒の量は、上述される通りである。

【0376】

一実施形態では、本方法は、

(a) 式(I)の化合物を式(IV)のシクロデキストリンと、10～400、好ましくは30～200の範囲にあるシクロデキストリンの式(I)の化合物に対するモル比で混合するステップと、次に、

(b) ステップ(a)で得た混合物を凍結乾燥または噴霧乾燥、好ましくは凍結乾燥して、粉末の獲得をもたらすステップと、次に、

10

20

30

40

50

(c) ステップ (b) の粉末を水媒体において再構成するステップとを含む。

【0377】

一実施形態では、ステップ (a) の混合は、噴霧乾燥に適合可能な溶媒系である。別の実施形態では、ステップ (a) の混合は、凍結乾燥に適合可能な溶媒系である。

【0378】

一実施形態では、式 (I) の化合物および式 (IV) のシクロデキストリンは、 20°C ~ 80°C 、好ましくは 20°C ~ 70°C 、より好ましくは 20°C ~ 35°C 、好ましくは 20°C ~ 30°C の範囲の温度で混合される。

【0379】

一実施形態では、式 (I) の化合物および式 (IV) のシクロデキストリンは、 20°C ~ 35°C 、好ましくは 20 ~ 30°C の範囲の温度にて、 1 ~ 96 時間、 3 ~ 72 時間、 6 ~ 48 時間、 4 ~ 40 時間、 3 ~ 36 時間、 3 ~ 30 時間、 3 ~ 24 時間、または 3 ~ 20 時間、混合される。

【0380】

一実施形態では、式 (I) の化合物および式 (IV) のシクロデキストリンは、約 70°C の温度で 3 時間混合される。一実施形態では、式 (I) の化合物および式 (IV) のシクロデキストリンは、約 70°C の温度で 1 時間混合される。一実施形態では、式 (I) の化合物および式 (IV) のシクロデキストリンは、室温 (約 25°C) にて、約 1 時間 ~ 約 3 時間の範囲の混合時間の間混合される。

【0381】

混合は、当該分野で知られている混合のためのいずれかの手段により行われ得る。一実施形態では、混合は、マグネチックスターラーによる混合である。一実施形態では、混合は、研和である。

【0382】

一実施形態では、混合ステップ (a) は、マグネチックスターラーによる混合、高せん断力による混合、または超音波処理によるものである。

【0383】

一実施形態では、混合ステップ (a) は、不活性気体環境下にある。一実施形態では、不活性気体は N_2 である。一実施形態では、混合ステップ (a) は、 N_2 ガスフラックス下にある。

【0384】

一実施形態では、ステップ (c) の水媒体は、純水である。

【0385】

一実施形態では、ステップ (c) の水媒体は、注射用の生理食塩水 (すなわち NaCl (0.9 (w/v) %)、好ましくは無菌性 NaCl (0.9 (w/v) %)) である。

【0386】

一実施形態では、粉末の再構成 (c) は、任意選択でポリソルベート、好ましくはポリソルベート 80 およびポリソルベート 20 から選択されるポリソルベートから選択される少なくとも 1 つの共溶媒を含む水媒体でなされ、さらにより好ましくは、少なくとも 1 つの共溶媒は、ポリソルベート 80 である。

【0387】

さらに本発明は、本発明の可溶化方法から入手可能な組成物に関する。

【0388】

一実施形態では、本組成物は、本発明の可溶化方法から直接得られる。

【図面の簡単な説明】

【0389】

【図1】 図1は、それぞれ 2.92 分、 3.75 分、 5.71 分、および 6.56 分の保持時間を有する AOL、トリチオアノール (trithioanole)、チオアミド、および trans-アネトールの分離を示す HPLC クロマトグラムである。検出は、 2

10

20

30

40

50

30 nmの波長で行われた。

【図2】図2は、AOL/SBE-β-CD溶液におけるAOLの化学的な安定性を示す比較HPLCクロマトグラムである（上部）。AOL/HP-β-CD溶液によるHPLC分析（中央部）は、化合物AOL、トリチオアノール（trithioanole）、チオアミド、およびtrans-アネトールの標準混合物（下部）と関連しない4.13分および5.5分の保持時間で不純物を示した。

【図3】図3は、AOLの可溶化で、20（w/w）%のSBE-β-CD適合性共溶媒のスクリーニングを示すグラフである。

【図4】図4は、それぞれ2.5（w/w）%、5（w/w）%、10（w/w）%、20（w/w）%、30（w/w）%、および40（w/w）%の濃度におけるSBE-β-CDおよびTween 80の存在下でのAOLの比較溶解度の図表を示すグラフである。

10

【図5】図5は、Tween 80（10（w/w）%）；SBE-β-CD（10（w/w）%）；Tween 80およびSBE-β-CD（それぞれ10（w/w）%）；Tween 80（20（w/w）%）；SBE-β-CD（20（w/w）%）；ならびにTween 80およびSBE-β-CD（それぞれ20（w/w）%）による25℃でのAOLの可溶化を示すグラフである。

【図6】図6は、1/1、2/1、10/1、50/1、80/1、115.3/1；150/1、200/1、410/1のAOLモル比でSBE-β-CDを提示するAOL/SBE-β-CD製剤において、AOLと比較したAOL分解生成物、AOL-S-酸化物およびAOL-3-オンの比率を示すグラフである。AOL分解生成物の比率は、室温で保存され、72時間光から保護された対応するモル比を提示する凍結乾燥した粉末から再構成された溶液のクロマトグラフ的HPLC-UV分析から計算される。

20

【実施例】

【0390】

さらに本発明を、以下の実施例により示す。

【0391】

略語

AOL：アネトールトリチオン

AOL/HP-β-CD：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンとアネトールトリチオンの混合物

30

AOL/SBE-β-CD：スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンとアネトールトリチオンの混合物

CD：シクロデキストリン

DCM：ジクロロメタン

EtOH：エタノール

H(U)PLC：高速（超高速）液体クロマトグラフィー

HP-β-CD：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン

m/z：質量分析のフラグメントの質量数／電荷の数

Me₂CO：アセトン

40

MeOH：メタノール

min：分

R_M：可溶化された溶質に対する溶液中のシクロデキストリンのモル比を示す

R_m：可溶化された溶質に対する溶液中のシクロデキストリンの重量比を示す

s：秒を示す

S/S₀：水におけるAOLの固有の溶解度と比較したAOLの溶解度の比率を示す

SBE-β-CD：スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン（SBEとも称される）

T_R：クロマトグラフィーのカラムにおける化合物の保持時間

v/v：化合物／溶媒を含む組成物の総容量と比較した容量における上記化合物／溶媒

50

の濃度

w/w：化合物／溶媒を含む組成物の総重量と比較した重量における上記化合物／溶媒の濃度

α-CD：α-シクロデキストリン

β-CD：β-シクロデキストリン

γ-CD：γ-シクロデキストリン

【0392】

材料および方法

材料

本発明者らが供給した標準化合物は、以下の通りである：トリチオアネトール（AOL, M2I; Ref. 0000032766; Lot. IL97A81-1またはOP2 Drugs SAS batch GIG201747）、トリチオアノール（trithioanole）（M2I; Ref. 0000032781; Lot. JJ15C168-A）、チオアミド（M2I; Ref. 0000032782; Lot. SDM-140-015）、trans-アネトール（Sigma; Ref. PHR1218-2, 2ML; Lot. LRAA9031）。

【0393】

本発明者らが供給したビヒクル製剤は以下の通りである：Captisol β-シクロデキストリンSBE スルホブチルエーテル（CYDEX; Lot. NC-04A-11071, DS 6.4）、Kleptose HPB ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリン（ROQUETTE; Ref. 772607）、プロピレングリコール（COOPER; Lot. 11060089/M）、ポリエチレングリコール、PEG200（ACROS; Ref. 19221; Lot. A0227337）、ポリエチレングリコール、PEG400（ACROS; Ref. 19223; Lot. A0210931001）、ポリエチレングリコール、PEG600（ACROS; Ref. 19224; Lot. A0222645）、ポリエチレングリコール、PEG20000（SIGMA; Ref. 81275; Lot. BCBS2337V）、ポリソルベート20（ACROS; Ref. 23336; Lot. A0204618001）、ポリソルベート80（ACROS; Ref. 27863; Lot. A0245809）。

【0394】

溶媒：超純水は、MERCK MILLIPORE Milli-Q（登録商標）Gradientモデルにより得た；メタノール（FISHER; Ref. M/4058/17; Lot. 1417312）；ジクロロメタン Chem-lab 22.4522701；エタノール Chem-lab 23.5652406；酢酸エチル Sigma Aldrich SZBF135MV；NaOHペレット Acros 1414713；リン酸二水素カリウム VWR 17C164123；

【0395】

方法

HPLCシステム

DIONEX Ultimate 3000 U(H) PLCは、LPG-3400-RSポンプ；自動式インジェクターWPS-3000-RS；加熱型カラムチャンバRTC-3000-SD；およびダイオードアレイUV-可視光検出器を備えていた。

【0396】

HPLCシステムは、Chromeleon（商標）バージョン6.8のソフトウェアによりモニタリングした。

【0397】

HPLCの条件

カラム：PHENOMENEX Prodigy（登録商標）ODS（3）、3 μm、150×2.00mm；移動相：メタノール／水（80：20 v/v）；温度：30℃；流れ：0.2 mL／分；注入容量：1 μL；UV検出：230 nmおよび350 nm；作

10

20

30

40

50

動時間：8分間。

【0398】

噴霧乾燥での溶媒における溶解度の試験

最初に、SBE-β-CDの溶解度を、7つの溶媒の組み合わせ：

メタノール／ジクロロメタン 90／10 (w/w)；

メタノール／酢酸エチル 90／10 (w/w)；

エタノール／水 10／90 (w/w)；

アセトン／水 50／50および75／25 (w/w)；ならびに

アセトニトリル／水 50／50および75／25 (w/w)

で視覚的に判定した。

10

【0399】

溶媒／水の混合物では、0.2 gのSBE-β-CDを、2 w/w%の開始濃度にて、10 gのスケールの媒体に添加した。SBE-β-CDが完全に溶解した場合（目視検査）、より多くのSBE-β-CDを、試験媒体の10 w/w%の濃度または視覚的な飽和が得られるまで、段階的に添加した。

【0400】

溶媒の混合物では、0.1 gのSBE-β-CDを、1 w/w%の開始濃度にて、10 gのスケールの媒体に添加した。SBE-β-CDが完全に溶解した場合（目視検査）、より多くのSBE-β-CDを、試験媒体の20 w/w%の濃度または視覚的な飽和が得られるまで、段階的に添加した。

20

【0401】

次に、AOLの溶解度を、溶媒およびSBE-β-CDを含む選択した媒体において、AOLを媒体に段階的に添加することにより評価した。サンプルを、密閉したSEPA Cの透明なボトルにおいて、マグネチックスターラーを使用して混合した。バッチのスケールは、使用した溶媒混合物の組成に応じて変化させた：

10%のSBE-β-CDを含むEtOH/H₂O混合物および10%のSBE-β-CDを含むアセトン/H₂O混合物では50 g

4%のSBE-β-CDを含むACN/H₂O混合物では100 g、

2%のSBE-β-CDを含むACN/H₂O混合物、1.5%のSBE-β-CDを含むMeOH/DCM混合物、および1.5%のSBE-β-CDを含むMeOH／酢酸エチル混合物では200 g。

30

【0402】

溶解度は、目視検査により判定した。これら実験は、黄色光の下、室温で行われた。各媒体は、単一のサンプルのみで試験した（n=1）。

【0403】

噴霧乾燥

固体の分散物を、実験室規模の噴霧乾燥機type B 290 inert loop (Buchi, Flawil, Switzerland)を使用して、供給溶液の噴霧乾燥により調製した。供給溶液は、蠕動ポンプtype 520U (Watson Marlow, Cornwall, UK)により噴霧乾燥部の上部にある2流体ノズル (two-fluid nozzle) (オリフィス径：0.7 mm) に供給される。この噴霧乾燥機は、並流気流モードで作動する。酸化的分解を限定するために、圧縮した窒素を、空気の代わりの噴霧化気体として使用した。適用したプロセスのパラメータは、表1にまとめられている。噴霧乾燥された粒子は、サイクロンに取り付けられたリザーバーに回収され、室温に冷却される。

40

【表 1】

プロセスのパラメータ	AOL/SBEの噴霧乾燥の間の状況／読み取り		
	アセトン/H ₂ O	MeOH/DCM	H ₂ O
入口での乾燥窒素の温度 (°C)	97-103	87-95	97-103
出口での乾燥窒素の温度 (°C)	48-53	46-49	51,53
凝縮装置の温度(°C)	10	-20	NA
乾燥窒素のアスピレーター(%)	100	100	100
粉末化窒素圧力 (bar)	0,3	0,3	0,3
供給した噴霧の比率(g/min)	5,5-5,8	6,0-6,3	2,5-2,6
酸素濃度 (%)	<6	<6	NA

表 1. 噴霧乾燥の条件

【0404】

噴霧乾燥した粉末を、黄褐色のガラスのバイアルに回収し、タイミングの問題のため、最初に少なくとも48時間の間2〜8℃で保存した後、Heraeus vacuum oven type VT6060M (Thermo Fisher Scientific Inc., MA, USA) に移して、残りの溶媒を除去した。粉末を、窒素のフラッシングを使用して、真空下 (<300 mbar) にて25℃の温度で16時間乾燥させた。

【0405】

噴霧乾燥させた粉末のアッセイおよび純度を、上述のHPLCを使用して決定した。

【0406】

噴霧乾燥させた粉末の水系再構成

得られた粉末の水溶液を調製した。精製水における溶解度に及ぼすAOLを含む固体の分散物の作用を評価するために、様々な量の固体の分散物を、2.5 mLまたは3.3 mLの水またはTween 80 (10 w/w%および20 w/w%) の水溶液のいずれかを含む10 mLのガラスのバイアルに添加して、異なる目的の比率を得た。

【0407】

溶液の安定性は、目視検査により、48時間にわたる時間の関数で評価した。

【0408】

凍結乾燥

10 mLのAdelphi (登録商標) バイアルに、5 mLのAOL溶液を充填した。凍結乾燥プロセスの間の水分の抽出を可能にするために、20 mmのFreeze Dry stoppers (Grey RTS Silicone A) を使用した。凍結乾燥の実行は、316 Lのステンレス鋼のチャンバー、−80℃未満の最小温度、30 kgの氷の凝縮能を有する凝縮装置、および20 mbar未満を達し得る真空ポンプを備えたTelstar Lyobeta 6 PL凍結乾燥機で行った。Telstar 6 PLは、外付けのFL4003冷却部を備えていた。

【0409】

凍結乾燥の実行は、Lyobeta Lyosuite lab 3.0ソフトウェアを使用してモニタリングした。サンプルを、20℃の棚温度にて凍結乾燥機に充填した。凍結ステップを開始するために、棚を、1℃/分のランプ速度で−40℃に冷却した。この温度を6時間維持した後、乾燥チャンバーの圧力を、大気圧から100 μbarまで低下させた。最初の乾燥段階は、温度を−20℃に増大させ、この温度を40時間維持することにより行った。第2の乾燥段階の間では、圧力を、20 μbar未満に低下させ、棚温度を最大25℃に上昇させた。これら条件を20時間維持した後、バイアルの栓をふさいだ。真空下でバイアルを閉鎖した後、チャンバーを、大気圧まで空気にさらした。このバイアルを、乾燥チャンバーから取り出し、アルミニウムのComplete Tear-Off Seals (Adelphi (登録商標)) でキャップをした。

【0410】

乾燥したケーキの再構成時間の決定

再構成の時間（すなわち、液体の添加の後に固体のケーキをその再構成された溶液に分散させるために必要な時間）を、特定の量の純水Ⅰ型または0.9%のNaCl溶液を、特定の最終濃度の目的のAOLに添加することにより決定した。清澄な溶液を得るために必要な時間が追跡される。

【0411】

結果

実施例1：脂質の担体とのAOLの不適合性

100mgのAOLを、20mLのポリグリセリル-3ジオレアート（Pluronic® Oleique）にうまく溶解させた。均質の鮮やかな橙色の溶液を、5分未満のマグネチックスターラーによる攪拌で得た。

【0412】

室温で24時間後に得られた溶液の外観検査から、著しい色の変化が明らかとなった。得られた溶液は、明らかに緑色に変化し、匂いは悪臭に変化した。

【0413】

100mgのAOLを、20mLの2-[2,3-ビス(2-ヒドロキシエトキシ)プロポキシ]エタノール；ヘキサデカン酸；オクタデカン酸（Labrafil® M1944）にうまく溶解させた。均質の橙色の溶液を、5分未満のマグネチックスターラーによる攪拌で得た。

【0414】

室温で24時間後に得られた溶液の外観検査から、著しい色の変化が明らかとなった。得られた溶液は、深緑色に変化した。

【0415】

Labrafil® M1944において5mg/mLのAOLの新規溶液を、密閉して閉鎖したレシピエントに保存した。室温で24時間後に得られた溶液の外観検査から、同じ安定性の問題が明らかとなった。

【0416】

よって、酸素の存在は、脂質の担体におけるAOLの安定性を妨げるものではない。

【0417】

脂質の担体でのAOLの可溶化は、5分間未満の穏やかな攪拌で有効であった。にもかかわらず、AOLは、このような担体の中では不安定であり、得られた溶液の目視での観察により証明されるように、24時間の期間以内に分解した。

【0418】

実施例2：AOLの定量的な分析方法

メタノールにおけるAOL、トリチオアノール（trithioanol）、チオアミドおよびtrans-アネトールの標準溶液を調製した。

【0419】

次に、それぞれ0.4mg/mL、1.0mg/mL、および2.0mg/mLで標準物質の混合物を含む3つの溶液を調製した。このような混合物のクロマトグラフィーによる分析を、図1に提示する。

【0420】

使用するHPLC条件下で、AOL、トリチオアノール（trithioanol）、チオアミド、およびtrans-アネトールは、それぞれ2.92分、3.75分、5.71分、および6.56分の保持時間を示した。適用したクロマトグラフィーの条件の分解能は、それらを化合物の分析に固有のものであるとみなした。

【0421】

4つの参照標準物質のそれぞれの3つの対照溶液を、10、25、および50mg/mLの濃度で調製し、同じHPLC条件で分析した。

【0422】

回帰直線および相関係数を、以下のように計算した。

トリチオアネトール： $y = 0.2546x - 0.1165$ ； $R^2 = 0.9999$

10

20

30

40

50

トリチオアノール (trithioanole) : $y = 0,2455x - 0,202$; $R^2 = 1,0000$

チオアミド : $y = 0,1971x + 0,2431$; $R^2 = 1,0000$

trans-アネトール : $y = 0,1229x - 0,0083$; $R^2 = 1,0000$
【0423】

全ての相関係数は、0.999超であり、標準化合物に対する応答の直線性が、10～50 mg/mL の濃度範囲で示された。

【0424】

定量的な分析の正確性を、既知の濃度試験溶液と、計算した回帰直線に基づく理論的な計算との間の重複で測定した。

【0425】

個々の化合物の重複は、99.5%～100.8%であった。よって、定量的な分析方法は正確である。

【0426】

実施例3：シクロデキストリンは、AOLの溶解度を高める。

このアッセイは、異なるシクロデキストリンのAOLの可溶化の可能性を評価した。可溶化のスクリーニングは、 α -CD、 γ -CD、HP- β -CDおよびSBE- β -CDから選択される4つのシクロデキストリン(CD)を用いて行われる。

【0427】

100 mMのシクロデキストリンを含む水溶液を、純水で調製する。過剰なAOL(約5 mg/mL)を、これらの各シクロデキストリン溶液2 mLに懸濁する。それぞれ2つ組のサンプルを、25℃で3時間および20時間(1400 rpmまでボルテックス)振とうさせる。次に、各サンプルを遠心分離し(12,500 g)、0.45 μ mの膜を介してろ過する。AOLの溶解度を、上述(実施例2)のようにHPLCにより定量化する。結果を、表2に提供する。

【表2】

CD	攪拌時間	AOLの溶解度 (mg/L)	R_M^a	R_m^b	S/S_0^c
非-H ₂ O	3 h	0.22	-	-	-
	20 h	0.16	-	-	-
α -CD	3 h	8.83	2721	11010	41
	20 h	13.51	1779	7198	87
γ -CD	3 h	2.86	8399	45316	13
	20 h	1.67	14405	77723	11
HP- β -CD	3 h	110.19	218	1270	510
	20 h	95.52	252	1465	617
SBE- β -CD	3 h	142.3	169	1575	659
	20 h	160.74	150	1395	1038

表2. シクロデキストリンの可溶化スクリーニングの結果。^a R_M は、可溶化された溶質に対する溶液中のシクロデキストリンのモル比を示す。^b R_m は、可溶化された溶質に対する溶液中のシクロデキストリンの重量比を示す。^c S/S_0 は、水におけるAOLの固有の溶解度に対するAOLの溶解度の比率を示す。

【0428】

3時間および20時間の攪拌後の結果が比較可能であるため、可溶化の平衡は、きわめて迅速にもたらされると思われる。

【0429】

25℃での水におけるAOLの固有の溶解度を、約0.2 mg/Lと推定した。AOLを可溶化するために十分な親和性を有すると思われる2つのシクロデキストリンは、HP- β -CDおよびSBE- β -CDである。

【0430】

AOLの溶解度は、HP-β-CDで600倍、SBE-β-CDでは1000倍となっている。

【0431】

理論により拘束されることを望むものではないが、これら2つのシクロデキストリンで計算された比較的大きな値のモル比は、AOLとの弱い相互作用を示唆している。溶質の可溶化は、優先的に、複合体結合（キャビティの外側での相互作用）の形成を経ることにより、包接複合体の形成（キャビティの中での相互作用）の損失をもたらし得る。シクロデキストリンは、安定した複合体としてふるまうのではなく、むしろ溶媒和化剤としてAOLと共にふるまい、AOLの物理化学的な性質およびバイオアベイラビリティを有意に修正し得る。

10

【0432】

実施例4：シクロデキストリン-AOLの溶解度の図表

シクロデキストリン-AOLの溶解度の図表は、シクロデキストリンの濃度に応じてAOLの溶解度曲線のプロファイルを明らかにする。この方法の原則は、増加する濃度のシクロデキストリン溶液に過剰量のAOLを添加し、次に可溶化したAOLの量を測定することである。この方法により、可溶化が確認され、シクロデキストリンの可溶化能をより正確に評価して、試験した濃度の全範囲に対する複合体の化学量論（モル比および質量比）を定義し、溶解度の限界および混合物の安定性を推定した。

【0433】

可溶化を、20℃、25℃、および30℃で、2.5 (m/m) % ~ 40 (m/m) % の範囲の濃度範囲にて、HP-β-CDおよびSBE-β-CDを用いて行った。溶液の安定性を確認するために、4℃で48時間の保存試験を、20℃で以前に調製した溶液で行った。

20

【0434】

2.5 %、5 %、10 %、20 %、30 %、および40 %の重量 (m/m) 濃度のシクロデキストリンの水溶液を、純水で調製した。過剰量のAOLを、これらの各溶液2 mLに懸濁した。各サンプルを、20℃、25℃、または30℃にて4時間振とうする（1400 rpmでボルテックス）。各サンプルを、遠心分離し（12,500 g）、0.45 μmの膜を介してろ過する。

【0435】

各試験溶液におけるAOLの溶解度を、実施例2に詳述したHPLCにより定量化した。結果を、表3および4に提供する。

30

【0436】

40

50

【表 3】

可溶化 T°	CD	CD (w/w)%	AOL の溶解度		CD/AOL 比	
			mg/L	S/S ₀	R _m	R _M
20°C	なし	0	0	-	-	-
	HP-β-CD	2,5	13,4	34	1866	200
		5	27,3	68	1832	196
		10	61,3	153	1631	175
		20	144,8	362	1381	148
		30	243	608	1235	132
		40	344,2	861	1162	124
25°C	なし	0	-	-	-	-
	HP-β-CD	2,5	19,5	49	1282	137
		5	40,1	100	1247	133
		10	83,9	210	1192	128
		20	184,2	461	1086	116
		30	287,4	719	1044	112
		40	417,5	1044	958	103
30°C	なし	0	-	-	-	-
	HP-β-CD	2,5	26,1	65	958	103
		5	51,4	129	973	104
		10	114,4	286	874	94
		20	255,1	638	784	84
		30	457,7	1144	655	70
		40	644,3	1611	621	66
20°C、続いて 4°Cで48時間	なし	0	-	-	-	-
	HP-β-CD	2,5	11,6	29	2155	231
		5	25,1	63	1992	213
		10	52,7	132	1898	203
		20	108,7	272	1840	197
		30	186,7	467	1607	172
		40	270	675	1481	159

表 3. HP-β-シクロデキストリン (HP-β-CD) および温度に対する AOL の溶解度。R_Mは、可溶化された溶質に対する溶液中のシクロデキストリンのモル比を示す。R_mは、可溶化された溶質に対する溶液中のシクロデキストリンの重量比を示す。S/S₀は、水における AOL の固有の溶解度に対する AOL の溶解度の比率を示す。

【0437】

10

20

30

40

50

【表 4】

可溶化 T°	CD	CD(w/w)%	AOL の溶解度		CD/AOL 比	
			mg/L	S/S ₀	R _m	R _M
20°C	なし	0	0	-	-	-
	SBE-β-CD	2,5	29,3	73	853	91
		5	59,7	149	838	90
		10	125,3	313	798	85
		20	277,2	693	722	77
		30	461,6	1154	650	70
		40	666,8	1667	600	64
25°C	なし	0	-	-	-	-
	SBE-β-CD	2,5	35,8	90	698	75
		5	74,9	187	668	71
		10	156,5	391	639	68
		20	340,5	851	587	63
		30	575,2	1438	522	56
		40	843,6	2109	474	51
30°C	なし	0	-	-	-	-
	SBE-β-CD	2,5	44,7	112	559	60
		5	96,2	241	520	56
		10	197,3	493	507	54
		20	426,8	1067	469	50
		30	720,2	1801	417	45
		40	1043,7	2609	383	41
20°C、続いて 4°Cで48時間	なし	0	-	-	-	-
	SBE-β-CD	2,5	16,9	42	1479	158
		5	34,6	87	1445	155
		10	70,7	177	1414	151
		20	165,2	413	1211	130
		30	286,1	715	1049	112
		40	456,7	1142	876	94

表4. SBE-β-シクロデキストリン (SBE-β-CD) および温度に対するAOLの溶解度。R_Mは、可溶化された溶質に対する溶液中のシクロデキストリンのモル比を示す。R_mは、可溶化された溶質に対する溶液中のシクロデキストリンの重量比を示す。S/S₀は、水におけるAOLの固有の溶解度に対するAOLの溶解度の比率を示す。

【0438】

HP-β-CDを使用する際、達成されたAOLの最も高い溶解度は、30°Cで650 mg/Lであり、これは本組成物の総重量に対して40 (w/w) %のHP-β-CDであった。AOLの溶解度は、1600倍であった。

【0439】

SBE-β-CDを使用する場合、AOLの溶解度は、30°Cで1.0 g/Lを超え、これは40%のSBE-β-CDであった。溶解度は、2600倍であった。

【0440】

これら値は、これら2つのシクロデキストリンで達成され得る溶解度のおおよその上限

を表す。

【0441】

さらに、SBE-β-CDでのAOLの可溶化は、最初のSBE-β-CD溶液のモル浸透圧濃度を変更しなかった。結果として、AOL/SBE-β-CD製剤は、注射製剤の筋緊張亢進に関連する有害作用のリスクを伴わずに使用され得る。

【0442】

実施例5：バッファー含有媒体における溶解度の試験

AOLの溶解度を、様々な濃度およびpHレベルの水系HP-β-CD媒体およびSBE-β-CD媒体において、室温で試験した。製剤のpHをHCl溶液またはNaOH溶液の添加によってのみ調節した一部の初期の試験は、pHにおいて高い変動および目的のpHに達する困難さを証明した。よって、安定したpHを得るためおよび製剤の調製を容易にするための緩衝剤を含むサンプルを調製することが決定された。

【0443】

クエン酸塩バッファーが、pH5.5で使用され、リン酸塩バッファーが、pH6.5および7.5で使用された。AOLの添加の前および後の試験媒体の溶解度の結果および測定したpHを表5および6に提供する。溶解度(mg/mL)は、2つの独立したレプリケートの平均値である。

【0444】

【表5】

CD	CD(w/w)%	緩衝剤 (100μM)	AOLを添 加する前 のpH	AOL可溶化後の pH	AOLの溶解 度 mg/mL	SD
HP-β-CD	10.0	クエン酸塩	5.61	5.61	0.079	± 0.000
	10.0	リン酸塩 6.5	6.64	6.62	0.111	± 0.002
	10.0	リン酸塩 7.5	7.66	7.64	0.112	± 0.000
	20.0	クエン酸塩	5.56	5.54	0.212	± 0.005
	20.0	リン酸塩 6.5	6.61	6.59	0.274	± 0.000
	20.0	リン酸塩 7.5	7.69	7.66	0.283	± 0.001
	30.0	クエン酸塩	5.59	5.57	0.505	± 0.001
	30.0	リン酸塩 6.5	6.54	6.45	0.480	± 0.016
	30.0	リン酸塩 7.5	7.70	7.67	0.540	± 0.002
	40.0	クエン酸塩	5.68	5.63	0.721	± 0.006
	40.0	リン酸塩 6.5	6.75	6.72	0.676	± 0.001
	40.0	リン酸塩 7.5	7.85	7.77	0.723	± 0.029

表5. 異なるHP-β-CDの緩衝溶液におけるAOLの可溶化

【0445】

【表 6】

CD	CD(w/w)%	緩衝剤 (100 μ M)	AOL を添 加する前 の pH	AOL 可溶化後の pH	AOL の溶解 度 mg/mL	SD
SBE- β -CD	10.0	クエン酸塩	5.40	5.63	0.165	± 0.001
	10.0	リン酸塩 6.5	6.45	6.67	0.168	± 0.001
	10.0	リン酸塩 7.5	7.50	7.68	0.170	± 0.002
	20.0	クエン酸塩	5.41	5.63	0.369	± 0.002
	20.0	リン酸塩 6.5	6.47	6.72	0.382	± 0.002
	20.0	リン酸塩 7.5	7.45	7.63	0.375	± 0.002
	30.0	クエン酸塩	5.57	5.27	0.675	± 0.048
	30.0	リン酸塩 6.5	6.56	6.27	0.676	± 0.005
	30.0	リン酸塩 7.5	7.49	7.26	0.685	± 0.001
	40.0	クエン酸塩	5.55	5.26	1.136	± 0.004
	40.0	リン酸塩 6.5	6.54	6.30	1.207	± 0.055
	40.0	リン酸塩 7.5	7.52	7.32	1.183	± 0.005

表 6. 異なる HP- β -CD の緩衝溶液における AOL の可溶化

【0446】

HP- β -シクロデキストリンおよび SBE- β -シクロデキストリンは、40% のシクロデキストリンで、それぞれ 0.723 mg/mL および 1.207 mg/mL の最大溶解度の値を提供し、HP- β -シクロデキストリンで pH 7.5、SBE- β -シクロデキストリンでは pH 6.5 を提供した（両方ともリン酸塩バッファを使用）。

【0447】

シクロデキストリンの濃度を増大させると、AOL の溶解度もまた、試験したシクロデキストリンと共に増大することが明らかに観察される。異なる pH 値の異なるバッファの作用は観察されていない。AOL が媒体において溶解し最大溶解度を達成した後、pH は、SBE- β -シクロデキストリンでは純粋媒体と比較して ± 0.4 の範囲内に留まり、他の全てのシクロデキストリン媒体では ± 0.2 の範囲内に留まった。これは、媒体の緩衝能が十分であることを表している。

【0448】

実施例 6：SBE- β -CD は、AOL の化学的な安定性を高める。

実施例 4 の実験条件の間、AOL は、図 2 に示される HPLC 分析により証明されるように、HP- β -CD と結合する際に化学的な不安定性を呈した。

【0449】

AOL/HP- β -CD 溶液の HPLC 分析は、標準混合物（実施例 2）の化合物のいずれか 1 つに対応しない保持時間（ $T_R = 4.1$ 分および 5.5 分）を有する不純物を明らかにした。

【0450】

反対に、AOL/SBE- β -CD の HPLC 分析は、不純物を明らかにしなかった。

【0451】

結果として、SBE- β -CD は、水媒体において AOL の溶解度を高めるだけでなく、その化学的な安定性をも保証する。AOL の化学的な安定性に対する SBE- β -CD の影響に関するさらなるエビデンスが、実施例 11 に提示される。

【0452】

実施例 7：共溶媒の添加

SBE- β -CD と適合可能な賦形剤、すなわちポリエチレングリコールおよびポリソルベート（Tween）を、AOL 水系可溶化能に関して評価した。スクリーニングを、シクロデキストリンによる可溶化スクリーニング（実施例 3 参照）と同じ条件で行った。

【0453】

簡潔に述べると、20 (w/w) %の各賦形剤の溶液を調製した。過剰量のAOLを添加し、4時間攪拌した後に、これら溶液をHPLCにより分析した。この結果を図3に示す。

【0454】

図4に提示されるように、同じ温度および濃度の賦形剤では、AOLは、SBE- β -CD溶液よりもTween 80 (ポリソルベート80) において高い溶解度を提示した。

【0455】

にもかかわらず、Tween 80の濃度の上昇は、溶液の粘度の増大により妨げられた。

【0456】

さらに、AOLは、20 (w/w) %のTween 80の水媒体で保存される際に化学的な安定性の問題を提示した。

【0457】

SBE- β -CDおよびTween 80の組み合わせの作用を、比較アッセイにおいて、(A) Tween 80 (10 (w/w) %) ; (B) SBE- β -CD (10 (w/w) %) (C) Tween 80およびSBE- β -CD (それぞれ10 (w/w) %) ; (D) Tween 80 (20 (w/w) %) (E) SBE- β -CD (20 (w/w) %) ; ならびに (F) Tween 80およびSBE- β -CD (それぞれ20 (w/w) %) にAOLを可溶化することにより、測定した。結果を、図5に提示する。

【0458】

このような異なる種類の賦形剤を組み合わせることは、たとえば沈殿をもたらす不適合性を有し得、および／または、同様に、AOLの溶解度に対して有害な作用をもたらし得る。驚くべきことに、Tween 80 / SBE- β -CDの組み合わせの可溶化の作用は、各賦形剤の累積的な作用を有し、不適合性は同定されなかった。

【0459】

表7および8にまとめられたさらなるアッセイから、Tween 80 / SBE- β -CDが、AOLの可溶化にとって見込みのある賦形剤の混合物であることが確認された。

【0460】

PVP 12PFは、AOLの溶解度に全く影響を与えなかった。クレモフォールELPは、製剤の粘度を増大させ、溶液の攪拌および操作に対する困難をもたらした。この理由のため、これらクレモフォールELPを含有するコンセプトの一部は、さらに処理することができなかった。

【0461】

10

20

30

40

50

【表 7】

CD		共溶媒		AOL の溶解度	
タイプ	(w/w) %	タイプ 2	(w/w) %	mg/mL	SD
HP-β-CD	20	PVP 12PF	0	0.283	± 0.001
	20		0.5	0.296	± 0.003
	20		2.0	0.291	± 0.001
	30		0	0.540	± 0.002
	30		0.5	0.532	± 0.001
	30		2.0	0.517	± 0.001
	20	クレモフォール	0	0.283	± 0.001
	20		10	0.545	± 0.001
	20		20	0.814	± 0.002
	30		0	0.540	± 0.002
	30		10	0.642	± 0.001
	30		20	*	
	20	Tween 80	0	0.283	± 0.001
	20		2	0.329	± 0.000
	20		10	0.396	± 0.001
	20		20	0.660	± 0.009
	30		0	0.540	± 0.002
	30		2	0.426	± 0.003
	30		10	0.439	± 0.007
	30		20	1.685	± 0.018

表 7. HP-β-シクロデキストリン媒体に PVP 12PF、クレモフォール ELP、および Tween 80 を添加することによる AOL の溶解度の増強の結果

* : サンプルの粘度は、AOL の操作および定量化を許容しなかった。

【0462】

Tween 80 では、粘度は同様に高いが、全てのコンセプトは、適切に調製または分析することができた。表 7 から、高い Tween 80 濃度は、SBE-β-シクロデキストリン媒体において高い AOL の溶解度の値をもたらすことが観察される。AOL が、媒体において溶解し最大溶解度に達した後、SBE-β-シクロデキストリンで pH は、純粋な媒体と比較して ± 0.3 の範囲内に留まった。

【0463】

10

20

30

40

50

【表 8】

CD		共溶媒		AOL の溶解度	
タイプ	(w/w) %	タイプ 2	(w/w) %	mg/mL	SD
SBE-β-CD	20	PVP 12PF	0	0.375	± 0.002
	20		0.5	0.389	± 0.001
	20		2.0	0.371	± 0.001
	30		0	0.685	± 0.001
	30		0.5	0.668	± 0.002
	30		2.0	0.670	± 0.001
	20	クレモフォール	0	0.375	± 0.002
	20		10	0.644	± 0.016
	20		20	*	
	30		0	0.685	± 0.001
	30		10	0.814	± 0.080
	30		20	*	
	20	Tween 80	0	0.375	± 0.002
	20		2	0.374	± 0.001
	20		10	0.587	± 0.002
	20		20	0.829	± 0.002
	30		0	0.685	± 0.001
	30		2	0.630	± 0.003
	30		10	0.616	± 0.018
	30		20	1.285	± 0.112

表 8. SBE-β-シクロデキストリン媒体に PVP 12PF、クレモフォール ELP、および Tween 80 を添加することによる AOL の溶解度増強の結果

* : サンプルの粘度は、AOL の操作および定量化を許容しなかった。

【0464】

実施例 8 : 噴霧乾燥

5 つの媒体を調製して、噴霧乾燥で高頻度使用される溶媒における AOL の溶解度を評価した。SBE-β-CD の完全な可溶化と共に迅速な調製を確保するために、媒体の調製は、いくつかのコンセプトで（評価される最大溶解度に関する）SBE-β-CD の濃度を減らすことによって余裕を持たせた。。以下の組成物が使用された。

1. 5 % の SBE-β-CD を含む MeOH / DCM (90 / 10) ;
- 10 % の SBE-β-CD を含む EtOH / 水 (10 / 90) ;
- 4 % の SBE-β-CD を含む ACN / 水 (50 / 50) ;
- 10 % の SBE-β-CD を含む アセトン / 水 (50 / 50) ; および
1. 5 % の SBE-β-CD を含む MeOH / 酢酸エチル (90 / 10)

【0465】

噴霧乾燥では 2 つの媒体を選択した :

1. 5 % の SBE-β-CD を含む MeOH / DCM (90 / 10)
- 10 % の SBE-β-CD を含む アセトン / 水 (50 / 50)

【0466】

10

20

30

40

50

【表 9】

粉末バッチ	R _M	R _m	AOL (g)	SBE-β-CD (g)	溶媒の比率	供給媒体 (g)	噴霧乾燥時間 (min)	処理収率 (%)
044	32	300	0.0117	3.5000	Me ₂ CO/H ₂ O 50/50	35.0117	6.33	91.1
045	22	200	0.0175	3.5000	Me ₂ CO/H ₂ O 50/50	35.0165	6.50	89.7
046	17	160	0.0218	3.5000	Me ₂ CO/H ₂ O 50/50	35.0218	5.97	91.9
047	32	300	0.0118	3.5250	MeOH/DCM 90/10	235.0118	39.43	84.8
048	22	200	0.0176	3.5250	MeOH/DCM 90/10	235.0176	39.48	91.0
049	11	100	0.0353	3.5250	MeOH/DCM 90/10	235.0352	39.33	88.4
050	43	400	0.0100	4.0000	H ₂ O	40.0000	15.35	72.0

表 9. 噴霧乾燥により調製された AOL の固体分散物の全ての組成および生成の特徴の概要。バッチ 050 は、100 mM および pH 7.5 のリン酸塩バッファーにおいて 40 % の SBE-β-CD 溶液に由来し、噴霧乾燥にとって許容される粘度となるために 4 回希釈されている。

【0467】

アッセイおよび純度を、HPLC を使用して決定した。供給媒体としての有機溶媒で生成した噴霧乾燥された粉末で得たアッセイは、むしろ高く、ここで値は、わずかに低い約 93 % のアッセイを呈するバッチ 046 を除き、ほぼ 100 % (98.36 % ~ 103.02 %) であった。水溶液 (バッチ 050) から生成された噴霧乾燥された粉末では、十分なアッセイの値が得られる (約 77 %)。

【0468】

純度の観点から、有機溶媒から得られた 6 つの粉末は、m/z 257.2 の分解関連のフラグメントの領域 (%) で低い値を呈する (質量分析)。

【0469】

結論として、良好の処理収率が得られ、噴霧乾燥プロセスの間分解は増大しなかった。

【0470】

実施例 9: 噴霧乾燥した粉末の水系での再構成

実施例 8 で得られたバッチでの再構成の試験を、精製水、Tween 80 (10 (w/w) %) および Tween 80 (20 (w/w) %) の水媒体で行った。

【0471】

噴霧乾燥させた各粉末 1 グラムを、10 mL のガラスのバイアルに充填した。3.3 mL (すなわち 3.3 g) の水媒体を添加した。結果的に、粉末の十分な可溶化を確保するために、バイアルを手動で最大 30 秒間 (勢いよく) 振とうさせた。

【0472】

再構成の後、1 時間後、4 時間後、20 時間後、および 48 時間後に、目視での評価を行った。

【0473】

再構成の試験は、沈降をもたらさず、経時的な発展をもたらさない。

【0474】

実施例 10：AOL/SBE-β-CD の凍結乾燥 (freeze-drying) / 凍結乾燥

上述 (実施例 4) のように 20℃ で得られた 40 (w/w) % の AOL/SBE-β-CD 溶液を、凍結乾燥 (freeze-drying) (凍結乾燥 (lyophilization) と呼ばれる) に供し、非晶質の粉末をもたらした。

10

【0475】

非晶質の粉末を水に可溶化し、1.54 g/L の AOL 濃度に対応する、715 g/L の [AOL/SBE-β-CD] 濃度をもたらした。

【0476】

0.081 mg/mL ~ 0.250 mg/mL の AOL および 5 または 10 w/w % の SBE-β-CD を含むさらなる水系 AOL/SBE-β-CD 溶液を調製した (表 10)。

【0477】

5 w/w % および 10 w/w % の SBE-β-CD を伴うコンセプトを、依然のスクリーニングにおいてこれらコンセプトが最適な凍結乾燥後のケーキをもたらしたことから、凍結乾燥した。再構成は迅速であり、微量の振とうのみが、10 % の SBE-β-シクロデキストリンを含むコンセプトに必要である。

20

【0478】

凍結乾燥したケーキを、2 つの異なる容量の生理食塩水溶液で再構成した。この目的は、開始溶液の濃度またはより濃縮した溶液の濃度に達することであった。

【0479】

5℃ および 25℃ での 1 日後の再構成した溶液の組成およびそれらの安定性が、表 11 で表にされている。

【0480】

明らかに、コンセプト 208-188 BA、BB、DA、および DB の SBE-β-CD/AOL 比は、低すぎ、再構成された溶液に粒子をもたらす。より高い SBE/AOL 比を伴うコンセプトでは、粒子は、25℃ で 1 日後では観察されなかった。

30

【0481】

クエン酸塩バッファーを伴うコンセプトは、リン酸塩バッファーを伴うコンセプトと同一の結果を示す。

【0482】

40

50

表 1 0. 凍結乾燥された開栓後溶液の組成および凍結乾燥したクレーキの再構成時間の評価。

バッチ	AOL (mg/mL)	SBE (w/w)	重量比 SBE/AOL	モル比 SBE/AOL	バッファー	再構成時間
237-006AA	0.163	10	615	66	25mM リン酸塩 pH7.5	迅速な再構成 (2s), いくらかの振とう
237-006AB	0.081	5	615	66	12.5mM リン酸塩 pH7.5	迅速な再構成 (2s), 振とうなし
237-006BA	0.250	10	400	43	25mM リン酸塩 pH7.5	迅速な再構成 (2s), いくらかの振とう
237-006BB	0.125	5	400	43	12.5mM リン酸塩 pH7.5	迅速な再構成 (2s), 振とうなし
237-006CA	0.163	10	615	66	25mM クエン酸塩 pH 6.5	迅速な再構成 (2s), いくらかの振とう
237-006CB	0.081	5	615	66	12.5mM クエン酸塩 pH 6.5	迅速な再構成 (2s), 振とうなし
237-006DA	0.250	10	400	43	25mM クエン酸塩 pH 6.5	迅速な再構成 (2s), いくらかの振とう
237-006DB	0.125	5	400	43	12.5mM クエン酸塩 pH 6.5	迅速な再構成 (2s), 振とうなし
210-188AC	0.188	10	533	57	25mM クエン酸塩 pH 6.5	良好な再構成(5s), 振とう
210-188AD	0.094	5	533	57	12.5mM クエン酸塩 pH 6.5	迅速な再構成 (2s), 振とうなし

【表 1 1】

バッチ番号	0.9%のNaClでの再構成 (mL)	AOL (mg/mL)	SBE % (w/v)	重量比 SBE/AOL	モル比 SBE/AOL	目標での評価		
						To	T _{1d} (5°C)	T _{1d} (25°C)
237-006AA	5.000	0.163	10.00	613	66	0	0/+	0
	1.250	0.650	40.00	615	66	0	0	0
237-006AB	5.000	0.081	5.00	617	66	0	0/+	-
	0.625	0.650	40.00	615	66	0	0	-
237-006BA	5.000	0.250	10.00	400	43	+	+	+
	1.250	1.000	40.00	400	43	+	+	+
237-006BB	5.000	0.125	5.00	400	43	+	+	+
	5.000	0.163	10.00	613	66	0	0/+	0
237-006CA	1.250	0.650	40.00	615	66	0	0	0
	5.000	0.081	5.00	617	66	0	0/+	0
237-006CB	0.625	0.650	40.00	615	66	0	0	-
	5.000	0.250	10.00	400	43	+	+	+
237-006DA	1.250	1.000	40.00	400	43	+	+	+
	5.000	0.125	5.00	400	43	+	+	+
237-006DB	4.000	0.235	12.5	533	57	0	0	0
	5.000	0.188	10.00	533	57	0	0	0
210-188AC	4.000	0.177	6.25	533	57	0	0	0
	5.000	0.094	5.00	533	57	0	0	0

表 1 1. 異なる時点で再構成された溶液の組成および外観。0：粒子なし；0／+ きわめて微量の粒子；+少量の粒子。

【0 4 8 4】

実施例 1 1：SBE-β-CD-AOL 製剤の比較例

この例は、本発明に係る SBE-β-CD/AOL のモル比を提示する AOL 製剤の好適な溶解度および化学的な安定性をさらに強調する。

【0 4 8 5】

評価される製剤を、250 mL のスケールでメスフラスコにおいて調製した。

【0 4 8 6】

必要量の濃縮した可溶化媒体（20（w/v）%の SBE-β-CD および 50 mM のリン酸塩バッファーからなる）および必要量の精製水を添加して、表 1 2 に提示される S

10

20

30

40

50

B E - β - C D / A O L のモル比を提示する製剤を得た。得られた溶液を、一晚磁気的に攪拌した。溶解されていない粒子の存在を、目視により評価した。

【0487】

得られた製剤の目視検査は、溶解していない粒子を呈した下位の S B E - β - C D / A O L のモル比で得られた分散物とは反対に、本発明に係る A O L の有効な可溶化を示した。

【0488】

50未満の S B E - β - C D / A O L のモル比を提示する製剤は、溶解されていない粒子量の増大を提示し、10未満の S B E - β - C D / A O L のモル比を提示するものは、明らかに静脈内投与に適していない。

【0489】

溶解されていない粒子を提示する製剤は、0.2 μ m の R C フィルターを介してろ過した。

【0490】

得られた全ての製剤をガラスの I I I 型のビンに移し、15分間窒素を流した。

【0491】

各溶液のアリコートを、U P L C - U V 分析および p H 測定のため採取した。全ての製剤は、7.3~7.5の p H を提示した。

【0492】

H P L C - U V クロマトグラムにより、A O L 分解生成物の A O L - S - 酸化物 (R R T 0, 58 : R R F 0, 58) および A O L - 3 - オン (R R T 0, 84 : R R F 0, 62) に焦点を当てて346nmでモニタリングした。

【0493】

【表12】

モル比 SBE/AOL	HPLC-UV シグナル域 (%)			測定した A T T 濃度 (mg/mL)
	AOL-S-酸化物	A O L - 3 - オン	AOL	
1/1	0.06	0.01	1.43	0.1649
2/1	0.06	0.02	2.41	0.1388
10/1	0.13	0.03	12.89	0.1487
50/1	0.31	0.03	67.37	0.1554
80/1	0.43	0.03	99.73	0.1438
115.3/1	0.83	0.04	96.64	0.0966
150/1	0.55	0.05	102.64	0.0789
200/1	1.06	0.10	100.99	0.0583
410/1	0.77	0.15	98.59	0.0277

表12は、実施例11の比較製剤およびH P L C - U V クロマトグラムの分析結果を提示する。

【0494】

H P L C - U V 分析は、本発明の製剤の中での A O L の化学的な安定性の有意な亢進を示した。

【0495】

表 1 2 の結果を、A O L - S - 酸化物および A O L - 3 - オンに化学的に分解された A O L の比率 (%) として表 1 3 に提示する。実際に、本発明の製剤は、S B E - β - C D / A O L のモル比が 1 0 未満である製剤と比較して有意に低い、A O L - S - 酸化物および A O L - 3 - オンへの A O L の分解の比率を示した。

【 0 4 9 6 】

【表 1 3】

モル比 SBE/AOL	HPLC-UV シグナル域 (%)			AOL-S-酸化物 /AOL (%)	A O L - 3 - オン /AOL (%)
	AOL-S-酸化物	A O L - 3 - オン	AOL		
1/1	0.06	0.01	1.43	4.2	0.70
2/1	0.06	0.02	2.41	2.5	0.83
10/1	0.13	0.03	12.89	1.0	0.23
50/1	0.31	0.03	67.37	0.5	0.04
80/1	0.43	0.03	99.73	0.4	0.03
115.3/1	0.83	0.04	96.64	0.9	0.04
150/1	0.55	0.05	102.64	0.5	0.05
200/1	1.06	0.10	100.99	1.0	0.10
410/1	0.77	0.15	98.59	0.8	0.15

表 1 3 は、調製の直後および凍結乾燥の前における、得られた製剤での A O L - S - 酸化物および A O L - 3 - オンへの A O L の化学的な分解の比率を示す。

【 0 4 9 7 】

次に、各溶液 5 m L を、1 0 m L のガラス I 型のバイアルに充填し、表 1 4 に提示されるプロトコルにしたがい凍結乾燥した。

【 0 4 9 8 】

【表 1 4】

時間 (hh:mm)	T (°C)	P (μ bar)	温度ランプ
	20	大気圧	
2:30	-40	大気圧	ランプ: 0.4°C/min
6:00	-40	大気圧	安定した温度
0:25	-20	100	ランプ: 0.8°C/min
30:00	-20	100	安定した温度
0:13	-10	100	ランプ: 0.8°C/min
30:00	-10	100	安定した温度
0:44	25	< 100	ランプ: 0.8°C/min
30:00	25	< 100	安定した温度

表 1 4 は、実施例 1 1 の凍結乾燥条件を提示する。

【0499】

各凍結乾燥した製剤を、4.7 mLの精製水で再構成した。

【0500】

得られた溶液の各1つのアリコートを、再構成後の化学的な安定性の評価のためのU (H) PLC-UV分析のため採取した。これら結果を、表15に提示する。

【0501】

残りの量の再構成された溶液を、室温で保存し、72時間光から保護し、再構成から72時間後の化学的な安定性の評価のためHPLC-UVを介して分析した。これらの結果を、表16に提示する。これら結果は、図6のグラフに視覚的に提示されている。

【0502】

【表15】

モル比 SBE/AOL	HPLC-UV シグナル域 (%)			AOL-S-酸化物 /AOL (%)	AOL-3 -オン /AOL (%)
	AOL-S-酸化物	AOL-3 -オン	AOL		
1/1	0.061	0.014	1.4565	4.2	0.96
2/1	0.0815	0.0215	2.8645	2.8	0.75
10/1	0.1705	0.044	13.522	1.3	0.33
50/1	0.47	0.07	67.21	0.7	0.10
80/1	0.64	0.08	100.11	0.6	0.08
115.3/1	1	0.12	95.96	1.0	0.13
150/1	1.03	0.22	102.41	1.0	0.21
200/1	1.41	0.24	99.99	1.4	0.24
410/1	1.8	0.23	97.78	1.8	0.24

表15は、凍結乾燥した製剤からの再構成直後の、得られた溶液におけるAOLのAOL-S-酸化物およびAOL-3-オンへの化学的な分解の比率を示す。

【0503】

10

20

30

40

50

【表 1 6】

モル比 SBE/AOL	HPLC-UV シグナル域 (%)			AOL-S-酸化物 /AOL (%)	AOL-3 -オン /AOL (%)
	AOL-S-酸化物	AOL-3 -オン	AOL		
1/1	0.0625	0.0175	1.427	4.4	1.23
2/1	0.087	0.028	2.799	3.1	1.00
10/1	0.216	0.0765	13.2775	1.6	0.58
50/1	0.6	0.14	65.68	0.9	0.21
80/1	0.86	0.19	98.31	0.9	0.19
115.3/1	1.07	0.21	94.58	1.1	0.22
150/1	1.28	0.41	100.87	1.3	0.41
200/1	1.53	0.39	98.53	1.6	0.40
410/1	1.87	0.53	96.35	1.9	0.55

表 1 6 は、凍結乾燥した製剤からの再構成から 7 2 時間後の、得られた溶液における AOL の AOL-S-酸化物および AOL-3-オンへの化学的な分解の比率を示す。

【0504】

全般的な結論

試験したシクロデキストリンのパネルのうち、SBE- β -CD が、AOL にとって最も強力な可溶化剤であることが見出された（実施例 3～5）。さらに SBE- β -CD は、HP- β -CD の事例にはなかった、AOL の化学的な安定性を保つものであった（実施例 6）。

【0505】

SBE- β -CD により AOL の十分な可溶化が達成された。にもかかわらず、EMA のガイドラインにしたがい、限定された量の 1 日あたり注射され得る SBE- β -CD が、認容され得る。

【0506】

AOL/SBE- β -CD 製剤は、凍結乾燥する場合に特に好適であった。水系により再構成される凍結乾燥された粉末での AOL は、好適な溶解度および物理化学的な安定性を示した（バッチ 210-188AC および 210-188AD、実施例 10）。

【0507】

さらに、補完的な賦形剤の使用が企図された（実施例 7）。いくつかの SBE- β -CD 適合性共溶媒のスクリーニングは、Tween 80 が、見込みのある共溶媒の候補であることを明らかにした。

【0508】

しかしながら、高濃度の Tween 80 は、AOL の化学的な安定性を損なうものであった。さらに、得られた AOL-Tween 80 溶液は粘度が非常に高く、当該 AOL 製剤の注射針通過能、よって注射可能な形態での適用を妨げるものであった。

【0509】

最適化された AOL/SBE- β -CD のモル比を使用することで、本出願人は、全ての上述の欠点を克服することができた。実際に、得られた製剤は、1 日のシクロデキストリン投与の閾値を超えることなく注射することができ、禁止されている粘度を提示するこ

となく A O L を可溶化する。A O L の化学的な安定性は、当該製剤により維持された。最適な可溶化は、29 超の S B E - β - C D / A O L のモル比で観察された。理論により拘束されることを望むものではないが、複合体結合（シクロデキストリンのキャビティの外側での相互反応）は、製剤をそれを必要とする対象に投与する際に、そのバイオアベイラビリティを妨げることなくその溶解度を高める。

【0510】

さらに、水媒体（好ましくは T w e e n 80 を含む水媒体）において再構成する際に、上記の好適な注射針通過能、粘度、化学的な安定性、およびバイオアベイラビリティの態様を伴う注射可能な組成物をもたらす噴霧乾燥した A O L / S B E - β - C D の粉末が調製された。

10

【0511】

上述のように、本発明の式 (I) の化合物 / S B E - β - C D 製剤は、式 (I) の化合物の完全な可溶化を確保する。このような有効な可溶化は、静脈内投与の形態の安全性および質の観点から特に好適である。実際に、注射される製剤における不溶性粒子の存在は、対象にリスクを提示し得る。さらに、製剤の実質的な過剰が、その注射の前に必要とされる。このような過剰は、異なるバッチにおける有効成分の量が異なる生成物のバッチの中でゆらぎを提供するため、生成物の質に影響を与える。最後に、このような調剤のゆらぎは、投与される式 (I) の化合物の正確な量のため、対象にさらなるリスクを提示する。

【0512】

さらに、本発明に係るモル比での式 (I) の化合物 / S B E - β - C D の結合は、その可溶化の直後、その凍結乾燥および水媒体での再構成の後、またはさらには凍結乾燥した粉末の当該媒体での再構成から 72 時間後に、式 (I) の化合物の予期せぬ化学的な安定化をもたらす。よって、分解生成物の形成を妨げることにより、分解生成物により誘発される副作用のリスクを伴うことなく、式 (I) の化合物の治療効果が確保される。

20

【0513】

結論として、本発明に係る式 (I) の化合物の製剤は、実際には、有効な可溶化のためだけでなく、式 (I) の化合物の化学的な安定化の結果、静脈内投与に適している。

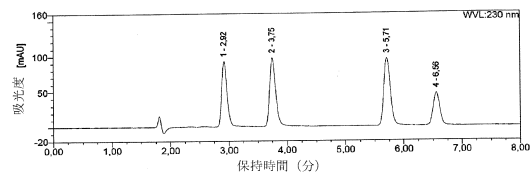
30

40

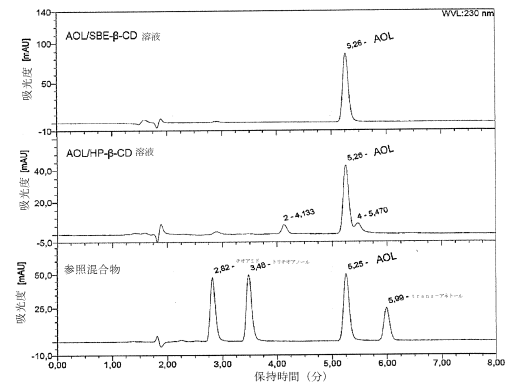
50

【図面】

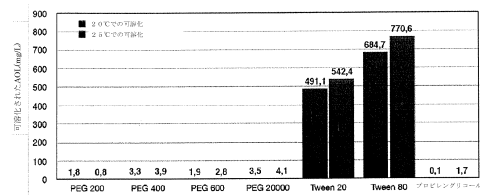
【図 1】



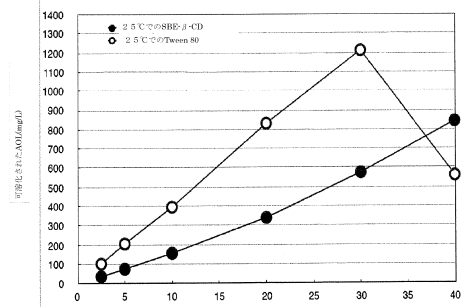
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

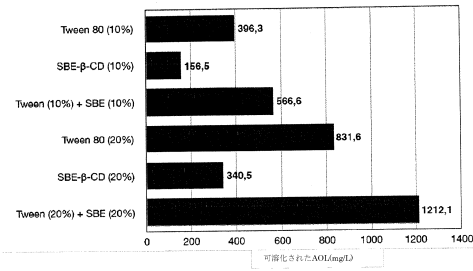
20

30

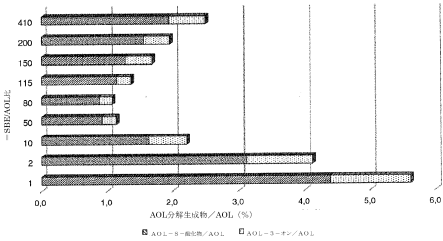
40

50

【図 5】



【図 6】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/385 (2006.01)	A 6 1 K	31/385
A 6 1 K	31/423 (2006.01)	A 6 1 K	31/423
A 6 1 K	31/428 (2006.01)	A 6 1 K	31/428
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 100191086

弁理士 高橋 香元

(72)発明者 ビノー, ニコラス

フランス国, 3 3 5 6 0 カルボン-ブラン, 1 6 ル デュ カベルネ

(72)発明者 ベルグサー, エル ムスタファ

フランス国, 8 6 0 0 0 ポアティエ, 3 ビス ル アリエノール ダキテーヌ

(72)発明者 ターピン, フレデリック

フランス国, 3 7 0 0 0 トゥール, 1 3 3 ル ラカナル

(72)発明者 フォーニアル, アン-ガエル

フランス国, 5 9 1 1 0 ラ マドレーヌ, 1 1 ル フェデルブ

(72)発明者 ドゥレイメーカー, アスウィン

ベルギー国, 1 5 0 0 ハレ, ファンデンペーレボームストラート 7 8 バス 4 2

(72)発明者 オドール, ナターシャ

ベルギー国, 9 8 2 0 メレルベーク, サリスブリーラン 1 3 エー 1

(72)発明者 デ コック, イーネ

ベルギー国, 9 0 0 0 ヘント, オッセンストラート 6 6

審査官 鶴 剛史

(56)参考文献

DOLLO, Gilles et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999年, Vol.88, No.9, p.889-895

ZHENG, Ying et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 2005年, Vol.94, No.5, p.1079-1089

LEFEUVRE, Claudia et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999年, Vol.88, No.10, p.1016-1020

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 4 7 / 0 0 ~ 4 7 / 6 9

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

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

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

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