

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5757864号  
(P5757864)

(45) 発行日 平成27年8月5日(2015.8.5)

(24) 登録日 平成27年6月12日(2015.6.12)

(51) Int.Cl.

F 1

C07F 9/09	(2006.01)	C07F 9/09	C S P U
A61K 31/661	(2006.01)	A61K 31/661	
A61P 25/00	(2006.01)	A61P 25/00	
A61K 45/00	(2006.01)	A61K 45/00	
A61P 25/04	(2006.01)	A61P 25/04	

請求項の数 28 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-510691 (P2011-510691)  
 (86) (22) 出願日 平成21年5月20日 (2009.5.20)  
 (65) 公表番号 特表2011-520977 (P2011-520977A)  
 (43) 公表日 平成23年7月21日 (2011.7.21)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2009/044743  
 (87) 國際公開番号 WO2009/143295  
 (87) 國際公開日 平成21年11月26日 (2009.11.26)  
 審査請求日 平成24年5月18日 (2012.5.18)  
 (31) 優先権主張番号 61/054,774  
 (32) 優先日 平成20年5月20日 (2008.5.20)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 505080910  
 ニューロジエシックス、 インコーポレイ  
テッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944  
04, サン マテオ, ブリッジポイント  
パークウェイ 2215, スイート  
200  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (72) 発明者 ムハマド, ナウイード  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 945  
38, フレモント, コップ コート  
5070

最終頁に続く

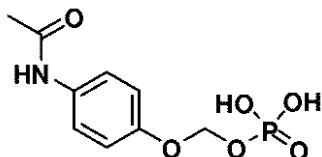
(54) 【発明の名称】水溶性アセトアミノフェン類似体

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I)

## 【化11】



(I)

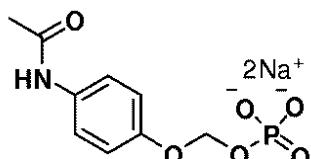
10

の化合物または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項2】

前記化合物または薬学的に許容されるその塩が、式(II)

## 【化12】



(II)

の二ナトリウム塩である、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

10

## 【請求項3】

請求項1または2に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩および担体を含む製剤。

## 【請求項4】

有効量の請求項1または2に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩および薬学的に許容される担体を含む製剤。

## 【請求項5】

前記担体が生理食塩水である、請求項3または4に記載の製剤。

## 【請求項6】

請求項1または2に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、ならびにオピオイド、非ステロイド抗炎症薬（N S A I D）、ベンゾジアゼピンおよびバルビツレートからなる群より選択される化合物を含む製剤。

20

## 【請求項7】

請求項1または2に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、ならびにコデイン、モルヒネ、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボルファノール、アスピリン、ケトロラク、イブプロフェン、ナプロキセン、カフェイン、トラマドール、デクストロプロポキシフェン、メチルヘキシタール、ジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、プロポキシフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、エトドラク、ジクロフェナク、ミソプロストール、メロキシカム、ピロキシカム、ドキシラミン、バマブロム、カリソプロドールおよびブタルビタールからなる群より選択される化合物を含む製剤。

30

## 【請求項8】

請求項1または2に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む調製物であつて、該調製物は25%を超えない不純物を含む、調製物。

## 【請求項9】

有効量の請求項1または2に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、アセトアミノフェンに対して反応性である疾患または状態を治療するための組成物。

## 【請求項10】

個体に請求項3から7のいずれか一項に記載の製剤を含む、アセトアミノフェンに対して反応性である疾患または状態を治療するための組成物。

## 【請求項11】

40

前記疾患または状態が、疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷および神経損傷からなる群より選択される、請求項9または10に記載の組成物。

## 【請求項12】

前記組成物が、非経口投与されることを特徴とする、請求項9または11のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項13】

前記組成物が、静脈内投与されることを特徴とする、請求項12に記載の組成物。

## 【請求項14】

前記組成物が、筋肉内投与されることを特徴とする、請求項12に記載の組成物。

## 【請求項15】

50

前記組成物が、皮下投与されることを特徴とする、請求項 1 2 に記載の組成物。

**【請求項 1 6】**

前記組成物が、300 mg ~ 2.6 g の前記化合物または薬学的に許容されるその塩の用量で投与されることを特徴とする、請求項 9 または 11 から 15 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 1 7】**

前記組成物が、1.3 g ~ 1.9 g の前記化合物または薬学的に許容されるその塩の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 6 に記載の組成物。

**【請求項 1 8】**

前記用量の容積が 1 mL ~ 25 mL である、請求項 1 6 または 1 7 に記載の組成物。

10

**【請求項 1 9】**

前記用量の容積が 10 mL ~ 20 mL である、請求項 1 8 に記載の組成物。

**【請求項 2 0】**

前記用量の容積が 1 mL ~ 10 mL である、請求項 1 8 に記載の組成物。

**【請求項 2 1】**

前記用量の容積が 5 mL ~ 10 mL である、請求項 1 8 に記載の組成物。

**【請求項 2 2】**

前記組成物が 1 日 1 回より多く投与されることを特徴とする、請求項 1 6 から 2 1 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 2 3】**

20

前記組成物が 1 日おきに 1 回以下の頻度で投与されることを特徴とする、請求項 1 6 から 2 1 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 2 4】**

請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物または薬学的に許容される塩を含む薬剤。

**【請求項 2 5】**

疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷または神経損傷の治療用の薬剤の製造のための、請求項 1 もしくは 2 に記載の 1 つもしくは複数の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用。

**【請求項 2 6】**

請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、および疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷または神経損傷の治療または予防における使用説明書を含む、疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷または神経損傷の治療または予防用のキット。

30

**【請求項 2 7】**

請求項 3 から 7 のいずれか一項に記載の製剤、および疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷または神経損傷の治療または予防における使用説明書を含む、疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷または神経損傷の治療または予防用のキット。

**【請求項 2 8】**

疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷または神経損傷の治療のための組成物であって、請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物または薬学的に許容される塩を含む、組成物。

**【発明の詳細な説明】**

40

**【技術分野】**

**【0001】**

関連出願への相互参照

この出願は、2008年5月20日に出願された、表題「Water-Soluble Acetaminophen Analogs」の米国仮出願第 61/054,774 号（この内容は、それが以下にあたかも完全に示されているかのように、その全体が参考として本明細書に援用される）の優先権の利益を主張する。

**【背景技術】**

**【0002】**

アセトアミノフェン（U.S.A.N.）またはパラセタモール（I.N.N.）（N-(4-ヒドロ

50

キシフェニル)アセトアミドとして化学的に公知である)は、あらゆる病因の発熱、軽微および重度の疼痛(術後疼痛を含む)ならびに様々な痛みを管理するために一般的に用いられている解熱および鎮痛薬である。アセトアミノフェンは、忍容性が良好であり、非ステロイド抗炎症薬(N S A I D)または種々のシクロオキシゲナーゼ(C O X)阻害薬などの他の鎮痛薬の多くの望ましくない作用(例えば、胃内壁の刺激、血小板および腎機能に対する有害作用、胎児動脈管閉塞合併症およびライ症候群)を有していない。

#### 【0003】

アセトアミノフェンは、虚血性損傷(すなわち、虚血ならびに虚血に続く再灌流によってもたらされる損傷)から組織を防護するのに有効であることも示された。モルモットにおいて、アセトアミノフェンは、30分間の低血流全般心筋虚血(1 o w - f l o w g l o b a l m y o c a r d i a l i s c h e m i a)の後に60分間の再灌流を受けた筋細胞におけるアポトーシスを減少させることが最近見いだされた(非特許文献1参照)。別の試験において、アセトアミノフェンは、脂質過酸化およびスーパーオキシドアニオン生成の両方を抑制し、脳虚血モデルにおけるキノリン酸により傷害されるラット海馬の構造の完全性の保持をもたらすことが見いだされた(非特許文献2参照)。その鎮痛適用と同様に、アセトアミノフェンによる虚血性疾患の治療の重要な要素は、治療的介入および最高治療血中濃度が発生する速度である。

#### 【0004】

オピオイドは、それらの優れた鎮痛特性および作用発現のため、臨床での広範な用途(例えば、術後疼痛を抑制する)を獲得した。しかし、特定のオピオイドの使用は、それをおさほど望ましいものではなくする、かなり有害な副作用(例えば、呼吸抑制、胆管けいれん、便秘、鎮静、依存症および乱用の可能性ならびに術後恶心および嘔吐等)をしばしば伴う。しかし、N S A I Dの代替使用では、血液凝固が妨げられ、これは、活発な創傷治癒および血液凝固を必要とする術後の状況において極めて望ましくない(前述の副作用に加えて)。特に特定の臨床状況における特定のN S A I D、C O X阻害薬およびオピオイドの質が望ましくないため、アセトアミノフェンの有効な製剤を開発する必要性があった。

#### 【0005】

アセトアミノフェンの非経口製剤(例えば、静脈内製剤)は、臨床状況で特に有用であると思われる。経口製剤と比較して、静脈内ボーラスまたは皮下注射剤などのアセトアミノフェンの非経口剤形は、様々な治療上の利点があると思われる。例えば、非経口アセトアミノフェンは、術後回復および外傷などの状況において、比較的より速やかな作用の発現および投与の容易さを示す可能性がある。さらに、アセトアミノフェンは比較的短い半減期を有する(約2時間;非特許文献3参照)ので、経口投与でのアセトアミノフェンは多くが最高血中濃度に到達する前に身体から除去されるため、非経口投与でのアセトアミノフェンは、経口アセトアミノフェンより低用量で提供することができる。

#### 【0006】

非経口投与に適するアセトアミノフェンの剤形に対する要望にもかかわらず、経口剤形を超える有効な治療用アセトアミノフェンの開発は、限定されたものであった。非経口剤形の開発における主な障害は、アセトアミノフェンの水溶解度が低いこと(100mL当たり約1.3g)であった。アセトアミノフェンの固有の溶解度に対処するために、特許文献1は、水100mL当たり50gの報告水溶解度を有する、アセトアミノフェンの新規な水溶性ホスフェート誘導体(リン酸二水素4-アセトアミドフェニル)を開示している。しかし、このアセトアミノフェン誘導体は、誘導体から所望のアセトアミノフェン薬を得るためにアルカリホスファターゼおよびin vitroで約15時間を必要とする(非特許文献4参照)ので、化学的および/または酵素的加水分解を容易に受けない(かつ、したがって臨床での使用に適さない)と報告されている。他のホスフェート含有プロドラッグは、例えば、特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4、特許文献5および特許文献6ならびに2007年12月5日に出願された米国特許出願第11/999,660号(US 2008/0318905)に開示されている。

10

20

30

40

50

**【0007】**

アセトアミノフェンのエステルプロドラッグである Propacetamol (登録商標) (4-アセトアミドフェニル2-(ジエチルアミノ)アセテート)は、ヨーロッパで開発され、アセトアミノフェンと比較したとき、劣った局所耐性プロファイルを有することが後に示された (90%対52%、British Journal of Anaesthesia 94巻(5号):642~648頁、2005年; 49%対0%、Anesthesia and Analgesia 101巻:90~96頁、2005年)。ヨーロッパで市販されている別のアセトアミノフェン製剤 Perfalgan (登録商標)は、比較的長期間(約15分)にわたる注入用のアセトアミノフェンの大容量(100mL)静脈内製剤である。これらの製剤は、耐性プロファイルまたは投与要件のため、最適な臨床用液剤ではない。10

**【先行技術文献】****【特許文献】****【0008】**

【特許文献1】米国特許第4,322,410号明細書  
【特許文献2】米国特許第5,985,856号明細書  
【特許文献3】米国特許第6,204,257号明細書  
【特許文献4】米国特許第6,451,776号明細書  
【特許文献5】米国特許第6,872,838号明細書  
【特許文献6】米国特許第7,244,718号明細書20

**【非特許文献】****【0009】**

【非特許文献1】Am J Physiol Heart Circ Physiol(2007年)293巻:H3348~H3355頁  
【非特許文献2】Metabolic Brain Disease(2006年)21巻、(2~3号):180~190頁  
【非特許文献3】GoodmanおよびGillmanのThe Pharmacological Basis of Therapeutics(2001年)第10版、McGraw-Hill、704頁  
【非特許文献4】Chemical and Pharmaceutical Bulletin(1981年)29巻(2号):577~580頁30

**【発明の概要】****【発明が解決しようとする課題】****【0010】**

したがって、小容量非経口投与に適するアセトアミノフェンプロドラッグなどの改善されたアセトアミノフェン型薬物の満たされていない明らかな必要性が依然として存在する。

**【0011】**

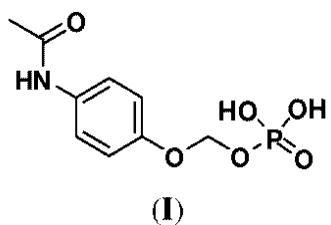
本明細書で引用したすべての刊行物、特許、特許出願および他の参考文献の開示は、それらの全体として参照により本明細書に組み込まれている。40

**【課題を解決するための手段】****【0012】**

本発明の1つの態様は、式(I)

**【0013】**

## 【化1】



の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは前記のものの溶媒和物を提供する。いくつかの実施形態において、該化合物は、二ナトリウム塩またはその溶媒和物の形態である。

## 【0014】

いくつかの実施形態において、本発明は、式(I)の化合物および担体を含む製剤を含む。いくつかの実施形態において、該製剤は、有効量の式(I)の化合物および担体を含む。これらの実施形態のいくつかにおいて、該担体は、非経口投与に適する担体のような薬学的に許容される担体である。

## 【0015】

いくつかの実施形態において、本発明は、式(I)の化合物ならびにオピオイド、非ステロイド抗炎症薬(NSAID)、ベンゾジアゼピンおよび/またはバルビツレートを含む製剤を含む。いくつかの実施形態において、本発明は、式(I)の化合物ならびにコデイン、モルヒネ、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボルファノール、アスピリン、ケトロラク、イブプロフェン、ナプロキセン、カフェイン、トラマドール、デクストロプロポキシフェン、メチルヘキシタル(methylhexital)、ジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、プロポキシフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、エトドラク、ジクロフェナク、ミソプロストール、メロキシカム、ピロキシカム、ドキシラミン、パマブロム(pamabrom)、カリソプロドールおよび/またはブタルビタール(butalbital)を含む製剤を含む。

## 【0016】

いくつかの実施形態において、本発明は、実質的に純粋な形態の式(I)の化合物を含む。

## 【0017】

別の態様において、本発明は、有効量の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは前記のものの溶媒和物を個体に投与することを含む、アセトアミノフェンに対して反応性である疾患もしくは状態(例えば、疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷(心筋および/または脳などの)、神経損傷等)を治療する方法を提供する。該方法のいくつかの実施形態において、該化合物を非経口的に投与する。いくつかの実施形態において、該化合物を静脈内投与する。いくつかの実施形態において、該化合物を筋肉内投与する。いくつかの実施形態において、該化合物を皮下投与する。

## 【0018】

別の態様において、本発明は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは前記のものの溶媒和物の製剤を個体に投与することを含む、アセトアミノフェンに対して反応性である疾患もしくは状態(例えば、疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷(心筋および/または脳などの)、神経損傷等)を治療する方法を提供する。

## 【0019】

別の態様において、本発明は、有効量の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは前記のものの溶媒和物を個体に投与することを含み、該化合物が、アセトアミノフェンと比較してアセトアミノフェンの作用の遅い発現をもたらす、個体におけるアセトアミノフェンの作用の発現を遅延させる方法を提供する。

## 【0020】

別の態様において、本発明は、有効量の式(I)の化合物または薬学的に許容されるそ

10

20

30

40

50

の塩もしくは前記のものの溶媒和物を個体に投与することを含み、該化合物がアセトアミノフェンと比較してアセトアミノフェン活性の持続をもたらす、個体におけるアセトアミノフェン活性を持続させる方法を提供する。

#### 【0021】

いくつかの実施形態において、式(Ⅰ)の化合物を約300mg～約2.6gの用量で投与する。他の実施形態において、該化合物を約1.3g～約1.9gの用量で投与する。これらの実施形態のいくつかにおいて、投与容量は、約1～25mLである。これらの実施形態のいくつかにおいて、投与容量は、約10～20mLである。いくつかの実施形態において、投与容量は、約1～10mLである。いくつかの実施形態において、投与容量は、約5～10mLである。これらの実施形態のいくつかにおいて、該用量を1日複数回投与する。他の実施形態において、該用量を1日おきに1回以下の頻度で投与する。10

#### 【0022】

別の態様において、製剤が式(Ⅰ)の化合物を含み、該化合物がアセトアミノフェンの溶解度と比較して高い溶解度(例えば、水溶解度)を示す、低容積/高濃度製剤を投与する方法を提供する。式(Ⅰ)の化合物および薬学的に許容される担体を含む製剤などの、低容積/高濃度製剤も本明細書で提供する。「低容積/高濃度」製剤は、所定の容積の担体が、入手できるまたはアセトアミノフェンを用いて得ることができるよりも高いモル濃度のプロドラッグを含む、担体およびプロドラッグを含む製剤を意味する。式(Ⅰ)の化合物を例として考えると、低容積/高濃度のそのようなプロドラッグは、担体およびプロドラッグを含み、入手できるまたはアセトアミノフェンを用いて得ることができるよりも所定の容積の担体中に高いモル濃度のプロドラッグを含む製剤を意味する。本明細書で詳述するプロドラッグ(例えば、式(Ⅰ)のプロドラッグまたはその塩もしくは前記のものの溶媒和物)の低容積/高濃度製剤を個体に投与することを含む、低容積/高濃度のアセトアミノフェンを供給する方法も提供する。1つの態様において、該方法は、個体に投与するときにアセトアミノフェンの速やかな放出(例えば、酵素開裂または加水分解による)をもたらすプロドラッグを投与することを必要とする。また、本明細書で詳述するプロドラッグを投与することにより、現在利用可能な用量を超える量でアセトアミノフェンの単回投与を行う方法を提供する。20

#### 【0023】

別の態様において、アセトアミノフェンに対して反応性である状態の治療用の薬剤の製造のための式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは前記のものの溶媒和物の使用を提供する。別の態様において、アセトアミノフェンに対して反応性である状態の治療のための式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは前記のものの溶媒和物の使用を提供する。いくつかの変形形態において、状態は、疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷または神経損傷である。30

#### 【0024】

別の態様において、本発明は、式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは前記のものの溶媒和物、および使用説明書を含むキットを提供する。いくつかの実施形態において、該説明書は、アセトアミノフェンに対して反応性である疾患または状態(例えば、疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷(心筋および/または脳など)または神経損傷)の治療または予防のための式(Ⅰ)の化合物の使用に関する40

#### 【0025】

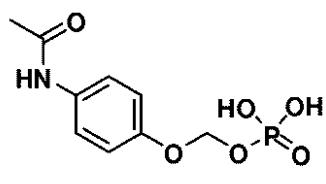
別の態様において、本発明は、式(Ⅰ)の化合物の製剤および使用説明書を含むキットを提供する。いくつかの実施形態において、該説明書は、アセトアミノフェンに対して反応性である疾患または状態(例えば、疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷(心筋および/または脳など)または神経損傷)の治療または予防のための式(Ⅰ)の化合物の使用に関する。50

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

式(Ⅰ)

## 【化11】



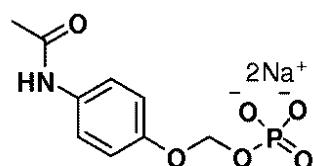
の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または前記のものの溶媒和物。

(項目2)

10

前記化合物が、式(II)。

## 【化12】



(II)

20

の二ナトリウム塩である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

項目1または2に記載の化合物および担体を含む製剤。

(項目4)

有効量の項目1または2に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む製剤。

(項目5)

前記担体が生理食塩水である、項目3または4に記載の製剤。

(項目6)

項目1または2に記載の化合物、ならびにオピオイド、非ステロイド抗炎症薬(NSAID)、ベンゾジアゼピンおよびバルビツレートからなる群より選択される化合物を含む製剤。

30

(項目7)

項目1または2に記載の化合物、ならびにコデイン、モルヒネ、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボルファノール、アスピリン、ケトロラク、イブプロフェン、ナプロキセン、カフェイン、トラマドール、デクストロプロポキシフェン、メチルヘキシタール、ジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、プロポキシフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、エトドラク、ジクロフェナク、ミソプロストール、メロキシカム、ピロキシカム、ドキシラミン、パマプロム、カリソプロドールおよびブタルビタールからなる群より選択される化合物を含む製剤。

(項目8)

40

項目1または2に記載の化合物の実質的に純粋な形態。

(項目9)

個体に有効量の項目1または2に記載の化合物を投与することを含む、アセトアミノフェンに対して反応性である疾患または状態を治療する方法。

(項目10)

個体に項目3から7のいずれか一項に記載の製剤を投与することを含む、アセトアミノフェンに対して反応性である疾患または状態を治療する方法。

(項目11)

疾患または状態が、疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷および神経損傷からなる群より選択される、項目9または10に記載の方法。

50

(項目12)前記化合物を非経口投与する、項目9または11のいずれか一項に記載の方法。(項目13)前記化合物を静脈内投与する、項目12に記載の方法。(項目14)前記化合物を筋肉内投与する、項目12に記載の方法。(項目15)前記化合物を皮下投与する、項目12に記載の方法。(項目16)前記化合物の用量が約300mg～約2.6gである、項目9または11から15のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目17)前記化合物の用量が約1.3g～約1.9gである、項目16に記載の方法。(項目18)前記用量の容積が約1mL～約25mLである、項目16または17に記載の方法。(項目19)前記用量の容積が約10mL～約20mLである、項目18に記載の方法。(項目20)前記用量の容積が約1mL～約10mLである、項目18に記載の方法。(項目21)前記用量の容積が約5mL～約10mLである、項目18に記載の方法。

20

(項目22)前記用量を1日1回より多く投与する、項目16から21のいずれか一項に記載の方法

。

(項目23)前記用量を1日おきに1回以下の頻度で投与する、項目16から21のいずれか一項に記載の方法。(項目24)薬剤として使用するための項目1もしくは2に記載の化合物または薬学的に許容される塩もしくは前記のものの溶媒和物。

30

(項目25)疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷または神經損傷の治療用の薬剤の製造のための項目1もしくは2に記載の1つもしくは複数の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または前記のものの溶媒和物の使用。(項目26)疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷または神經損傷の治療のための項目1もしくは2に記載の化合物または薬学的に許容される塩もしくは前記のものの溶媒和物の使用。(項目27)項目1もしくは2に記載の化合物、および疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷または神經損傷の治療または予防における使用説明書を含む、疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷または神經損傷の治療または予防用のキット。

40

(項目28)項目3から7のいずれか一項に記載の製剤、および疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷または神經損傷の治療または予防における使用説明書を含む、疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷または神經損傷の治療または予防用のキット。(項目29)項目1または2に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む、低容積／高濃度製剤。**【図面の簡単な説明】****【0026】**

50

【図1】図1は、ヒト血漿中での $15\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ のプロドラッグからのアセトアミノフェンの生成を示す図である。

【図2】図2は、ヒト血漿中での $0.3\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ のプロドラッグからのアセトアミノフェンの生成を示す図である。

【図3】図3は、親薬物アセトアミノフェンと比較した式(I)の化合物の時間依存性血漿濃度を用いたラットにおけるアセトアミノフェンの薬物動態学的プロファイルを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0027】

本発明は、低容積／高濃度非経口投与、例えば、静脈内注射に有用である可能性がある、既存の療法と比べて1つまたは複数の改善された特性（水溶解度および／または作用の発現の増大など）を有するアセトアミノフェンプロドラッグを提供する。これらの化合物は、疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷（心筋および／または脳など）または神経損傷などの、アセトアミノフェンに対して反応性である疾患または状態の迅速な治療に特に適している可能性がある。10

【0028】

したがって、本発明は、1つの態様において、アセトアミノフェンプロドラッグである（4-アセトアミドフェノキシ）メチルホスフェート、または薬学的に許容されるその塩もしくは前記のものの溶媒和物を提供する。

【0029】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載するアセトアミノフェンプロドラッグを用いて、アセトアミノフェンに対して反応性である疾患もしくは状態（例えば、疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷（心筋および／または脳など）または神経損傷など）を治療する方法を提供する。20

【0030】

プロドラッグのキット、製剤および単位剤形も提供する。

【0031】

略語および定義

本明細書に記載するいくつかの化合物の命名法は、CambridgeSoft（登録）から入手可能なChemDraw Ultra Version 10.0を用いて確認することができる。30

【0032】

「プロドラッグ」という用語は、in vivoでの化学的および／または生物学的过程により（例えば、加水分解および／または酵素変換により）、それが使用される個体への投与後に活性化合物を供給する化合物を意味する。プロドラッグ自体は、活性であってよく、あるいは比較的に不活性であり、次により活性な化合物に変換されてもよい。本発明は、本明細書に記載するように、アセトアミノフェンのプロドラッグを含む。

【0033】

本明細書で用いているように、「発現を遅延させること」または「遅発」は、同じ投与経路による同じ期間内の当該モル当量のアセトアミノフェンの投与と比較して、アセトアミノフェンプロドラッグによってもたらされる作用の発現までの時間の延長を意味する。例えば、プロドラッグであるリン酸二水素（4-アセトアミドフェノキシ）メチルからのアセトアミノフェンの放出の遅延は、個体への当該モル当量のアセトアミノフェンの投与と比較して、アセトアミノフェンへの全身曝露の遅延をもたらす可能性がある。40

【0034】

本明細書で用いているように、「活性を持続させること」又は「活性の持続」は、プロドラッグからアセトアミノフェンを放出させ又は別の方法で発生させるのに要する時間によってアセトアミノフェンプロドラッグによってもたらされる持続的作用を意味する。例えば、アセトアミノフェンプロドラッグであるリン酸二水素（4-アセトアミドフェノキシ）メチルの投与は、同じ投与経路による同じ期間にわたるアセトアミノフェンのモル当50

量の投与と比較して、アセトアミノフェンの持続的放出をもたらす可能性がある。「持続的放出」は、個体におけるアセトアミノフェン（又はその代謝物）の血中濃度が長い持続時間にわたり治療範囲（例えば、最小有効鎮痛濃度を上回るが、中毒レベルを下回る）又は範囲内に維持されるような速度でのアセトアミノフェンの放出を意味する。この状況での長い持続時間は、同じ経路により投与したモル当量の対応するアセトアミノフェンが治療範囲内のアセトアミノフェン（又はその代謝物）の血中濃度をもたらす時間より長いことがある時間も意味する。

### 【0035】

「保護基」は、次の特性を示す化学基を意味する。1) 保護が望まれる計画された反応に対して安定である；2) 所望の機能を発生させるために保護された基質から除去できる；および3) 存在する、またはそのような計画された反応で生成する他の官能基（単数または複数）と適合性のある試薬により除去できる。本明細書に記載する方法に用いるための適切な保護基の選択は、当技術分野の通常の能力水準の範囲内である。適切な保護基の例は、内容を参照により本明細書に組み込まれている、Greeneら(2006年)PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS、第4版(John Wiley & Sons, Inc., New York)に見いだすことができる。「ヒドロキシ保護基」は、本明細書で用いているように、保護を用いる反応の後に化合物の残りの部分を乱すことなく除去することができる、「保護されたヒドロキシル」を生成するために遊離ヒドロキシ基を保護することができる基を意味する。具体例としてのヒドロキシ保護基は、エーテル（例えば、アリル、トリフェニルメチル（トリチル又はTr）、ベンジル、p-メトキシベンジル（PMB）、p-メトキシフェニル（PMP））、アセタール（例えば、メトキシメチル（MOM）、3-メトキシエトキシメチル（MEM）、テトラヒドロピラニル（THP）、エトキシエチル（EE）、メチルチオメチル（MTM）、2-メトキシ-2-プロピル（MOP）、2-トリメチルシリルエトキシメチル（SEM））、エステル（例えば、ベンゾエート（Bz）、アリルカーボネート、2,2,2-トリクロロエチルカーボネート（Troc）、2-トリメチルシリルエチルカーボネート）、シリルエーテル（例えば、トリメチルシリル（TMS）、トリエチルシリル（TES）、トリイソプロピルシリル（TIPS）、トリフェニルシリル（TPS）、tert-ブチルジメチルシリル（TBDMs）、tert-ブチルジフェニルシリル（TBDPS）などを含むが、これらに限定されない。

### 【0036】

本明細書で用いているように、「治療」、「治療すること」又は「治療する」は、臨床結果を含む、有益な又は所望の結果を得るためにアプローチである。本発明の目的のために、有益な又は所望の結果は、次のものの1つ又は複数を含むが、それらに限定されない：アセトアミノフェンに対して反応性である疾患若しくは状態の1つ若しくは複数の症状を低減すること、疾患若しくは状態の程度を軽減すること、疾患若しくは状態を安定化すること（例えば、疾患若しくは状態の悪化を予防又は遅延させること）、疾患若しくは状態の進行を遅延させること又は遅くすること、疾患状態若しくは状態を改善すること、疾患若しくは状態を治療するのに必要な1つ又は複数の他の薬剤の用量を減少させること、並びにアセトアミノフェンに対して反応性である疾患若しくは状態を有している又は有すると疑われる個体の生活の質を向上させることを含むが、これらに限定されない。疾患若しくは状態は、アセトアミノフェンに対して反応性である又は反応性であると考えられるものである（例えば、発熱及び/又は疼痛を伴う疾患若しくは状態）。疾患若しくは状態は、炎症を伴っていてよい。疾患若しくは状態は、虚血性損傷であってよい。疾患若しくは状態は、神経損傷であってよい。一変形形態において、状態は、手術後疼痛及び/又は発熱である。いくつかの実施形態において、アセトアミノフェンプロドラッグ及び/又は該アセトアミノフェンプロドラッグを含む製剤は、アセトアミノフェンに対して反応性である疾患若しくは状態に関連する1つ又は複数の症状の重症度を、治療前の同じ対象における対応する症状と比較して、或いはアセトアミノフェンプロドラッグ及び/又は製剤の投与を受けない他の対象における対応する症状と比較して少なくとも約10%、20%

10

20

30

40

50

、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又は100%のいずれかまで低下させる。「アセトアミノフェンに対して反応性」は、本明細書で用いているよう<sup>10</sup>に、アセトアミノフェンにより治療することができる、疾患若しくは状態及び/又は疾患若しくは状態の症状を意味する。

#### 【0037】

本明細書で用いているよう<sup>10</sup>に、「遅延させること」は、アセトアミノフェンに対して反応性である疾患若しくは状態、および/またはアセトアミノフェンに対して反応性である疾患若しくは状態の1つ若しくは複数の症状の発現を遅らせ、妨げ、遅くし、阻止し、安定化し、且つ/又は延期することを意味する。この遅延は、治療する疾患及び/又は個体の病歴によって、変動する時間であり得る。当業者には明らかなように、十分な又は著しい遅延は、個体がその疾患若しくは状態を発現しないという点で、実質的に予防を含む。アセトアミノフェンに対して反応性である疾患若しくは状態の発現を「遅延させる」方法は、方法を用いないことと比較したとき、所与の時間枠における疾患若しくは状態の発現の確率を低下させ、且つ/又は所与の時間枠における疾患若しくは状態の程度を低減させる方法である。そのような比較は一般的に、統計的に有意な数の対象を用いた臨床試験に基づくものである。

#### 【0038】

本明細書で用いているよう<sup>20</sup>に、「リスクがある」個体は、アセトアミノフェンに対して反応性である疾患若しくは状態（例えば、疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷（心筋及び/又は脳など）又は神経損傷）を発現するリスクがある個体である。「リスクがある」個体は、本明細書に記載された治療方法以前に、検出可能な疾患若しくは状態を有していてもよく又は有していないてもよく、また、検出可能な疾患若しくは状態に関連する症状を示してもよく又は示さなくてよい。「リスクがある」は、個体が、疾患若しくは状態の発現と相関する測定可能なパラメータである1つ又は複数のいわゆるリスク因子を有することを意味する。これらのリスク因子の1つ又は複数を有する個体は、これらのリスク因子（単数又は複数）のない個体よりその疾患若しくは状態を発現する高い確率を有する。

#### 【0039】

本明細書で用いているよう<sup>30</sup>に、「薬学的に許容される」は、生物学的に又は他の点で望ましくないことはない物質を意味し、例えば、該物質は、顕著な望ましくない生物学的影響を何らもたらすことなく、或いはそれが含まれる組成物の他の成分のいずれかと有害な仕方で相互作用することなく、個体に投与される医薬組成物に混入させることができる（例えば、製造又は投与時に）。本明細書で用いているよう<sup>40</sup>に、「薬学的に許容される担体」という用語は、例えば、個体（例えば、ヒト）への投与に適する当業者に公知の溶媒、安定化剤、pH調整剤、張度調整剤（tonicity modifier）、アジュバント、結合剤、希釈剤などを意味する。2つ以上の担体の組合せも本発明において考慮される。本明細書で述べるような、薬学的に許容される担体（単数又は複数）及び任意の追加の成分は、特定の剤形の意図する投与経路（例えば、経口、非経口）での使用に適合性があるべきである。そのような適合性は、特に本明細書に示す教示を考慮して、当業者により容易に認識されるであろう。薬学的に許容される担体又は賦形剤は、毒物学的及び製造試験の要求される基準を満たし、且つ/又は米国食品医薬品局により作成された不活性成分に関する指針（Inactive Ingredient Guide）に含まれていることが好ましい。

#### 【0040】

「有効量」という用語は、本明細書で用いているよう<sup>50</sup>に、疾患若しくは状態を有する、又は有する疑いがある（例えば、症状及び/又は個体の知覚/感覚に基づき）、或いはその症状の1つ又は複数を示す個体における所望の薬理学的及び/又は生理学的效果をもたらす量を意味する。有効量は、疾患若しくは状態若しくはその症状の発生若しくは再発を完全若しくは部分的に予防することができ、且つ/又は疾患若しくは状態及び/又は疾患若しくは状態（例えば、疼痛）に起因する有害影響の完全若しくは部分的治癒の点で治療的であり得る。本明細書で述べる疾患若しくは状態（例えば、疼痛）に関して、有効量は

、とりわけ、アセトアミノフェンに対して反応性である疾患若しくは状態（例えば、疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷（心筋及び／又は脳など）又は神経損傷）に関連する症状の1つ又は複数をある程度まで低減し、且つ／又は軽減するのに十分な量を含み得る。特定の実施形態において、個体に予防的に投与するなどの場合、有効量は状態を予防するのに十分である。有効量は、治療する根底にある状態の根絶若しくは改善、及び／又は個体が依然として根底にある疾患若しくは状態に罹患していることがあるにもかかわらず、個体が感覚若しくは状態の改善（例えば、疼痛強度及び／又は持続時間の低減）を報告するよう根底にある状態に関連する症状の1つ又は複数の根絶若しくは改善を含む。有効量はまた、疾患若しくは状態の改善が実現されるかどうかにかかわりなく、疾患若しくは状態の進行を停止又は遅くすることを含む。

10

#### 【0041】

「有効量」は、投与する組成物、治療／予防する状態（例えば、疼痛の種類）、治療若しくは予防する状態の重症度、個体の年齢、身体の大きさ、体重及び相対的健康、投与の経路及び形態、担当医師若しくは獣医師の決定（該当する場合）並びに本明細書に記載されている教示を考慮して、当業者により十分に理解される他の要因によって異なる可能性がある。有効量は、例えば、1つ又は複数の臨床的、生理学的、生化学的、組織学的、電気生理学的及び／又は行動評価からのデータを用いることによって評価することができる。

#### 【0042】

当技術分野で理解されているように、「有効量」は、1回又は複数回の用量においてであってよい。すなわち、所望の治療エンドポイントを達成するために単回用量又は複数用量が必要である可能性がある。有効量は、1つ又は複数の追加の医薬品を投与する状況で考慮することができ、1つ又は複数の追加の医薬品と併用して、1つ又は複数の望ましい又は有益な結果が達成される可能性がある又は達成される場合に、アセトアミノフェンプロドラッグを有効量で投与することを考慮することができる。

20

#### 【0043】

本明細書で述べる治療及び／又は予防の方法並びにそのアセトアミノフェンプロドラッグの使用について用いる場合、「それを必要とする」個体は、治療すべき疾患若しくは状態と診断され、それについて以前に治療を受け、且つ／又はそれを有することが疑われた個体であってよい。予防に関しては、それを必要とする個体は、疾患若しくは状態のリスク（例えば、状態の家族歴、状態のリスクを示唆する生活要因など）がある個体であってもよい。

30

#### 【0044】

いくつかの変形形態において、該個体は、本明細書で述べた1つ又は複数の疾患若しくは状態及び／又はその症状を有すると識別されている。熟練した医師による該疾患若しくは状態及び／又はその症状の識別は、当技術分野において日常的業務（例えば、アレルギー、感冒、咳、かぜ、疼痛などの検出）であり、例えば、疼痛、発熱などのため、個人又は他者によても疑われる可能性がある。

#### 【0045】

いくつかの実施形態において、該個体は、本明細書で述べたような疾患若しくは状態の1つ又は複数にかかりやすいと識別された。個体の感受性は、遺伝子プロファイリング、家族歴、病歴（例えば、関連状態の出現）、生活様式又は習慣を含むが、これらに限定されない、当業者により認識されている多くのリスク因子及び／又は診断アプローチのいずれか1つ又は複数に基づくものであってよい。

40

#### 【0046】

いくつかの実施形態において、個体は、ウシ、ウマ、ネコ、ウサギ、イヌ、げっ歯類又は靈長類を含むが、これらに限定されない、哺乳動物である。いくつかの実施形態において、哺乳動物は靈長類である。いくつかの実施形態において、靈長類はヒトである。いくつかの実施形態において、個体は、成人、小児、乳児及び未熟児を含むヒトである。いくつかの実施形態において、個体は非哺乳動物である。いくつかの変形形態において、靈長

50

類はチンパンジー及び他の類人猿並びにサル種などのヒト以外の靈長類である。いくつかの実施形態において、哺乳動物は、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ及びブタなどの家畜；ウサギ、イヌ及びネコなどのペット；ラット、マウス及びモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物などである。いくつかの実施形態において、個体は、鳥などを含むが、これらに限定されない非哺乳動物である。「個体」という用語は、特定の年齢又は性別を意味しない。

#### 【 0 0 4 7 】

本明細書で用いているように、「併用療法」は、アセトアミノフェンプロドラッグを含む第1の療法と疾患若しくは状態を治療、安定化、予防及び／又は遅延させるのに有用な第2の療法（例えば、手術及び／又は追加の医薬品）との併用を意味する。他の化合物「との併用」投与は、同じ又は異なる経路による、逐次的、同時又は連続的な、同じ又は異なる組成物での投与を含む。一変形形態において、併用療法は、アセトアミノフェンプロドラッグ及びアセトアミノフェンを含んでいてよい。いくつかの実施形態において、併用療法は、1つ又は複数の薬学的に許容される担体若しくは賦形剤、薬学的に活性ではない化合物及び／又は不活性物質を場合によって含む。

#### 【 0 0 4 8 】

本明細書で用いているように、「追加の医薬品」という用語は、治療効果を発現させるために投与されるアセトアミノフェンプロドラッグ以外の活性薬（例えば、他の薬物、アセトアミノフェン自体）をいう。追加の医薬品（単数又は複数）は、（1）アセトアミノフェンプロドラッグが治療若しくは予防することを意図されている疾患若しくは状態（例えば、疼痛）に関連した治療効果、（2）根底にある状態の症状を治療若しくは予防すること、（3）アセトアミノフェンプロドラッグの投与の副作用の出現若しくは重症度を低減すること、及び／又は（4）アセトアミノフェンに対して反応性ではない、又はアセトアミノフェンに対する反応性が比較的より低い疾患若しくは状態（例えば、不眠、不安、うつ、炎症、恶心及び／又は嘔吐）に関連した治療効果を目的とするものであってよい。

#### 【 0 0 4 9 】

本明細書における値又はパラメータの「約」への言及は、当値又はパラメータそれ自体を対象とする変形形態を含む（且つ記載する）。例えば、「約X」に言及する記載は、「X」の記載を含む。

#### 【 0 0 5 0 】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で用いているように、単数形「a」、「or」及び「the」は、文脈上他の状態に明確に示されていない限り、複数の言及を含む。本明細書で述べる本発明の態様及び変形形態は、態様及び変形形態「からなる」及び／又は「本質的にからなる」ことが理解される。

#### 【 0 0 5 1 】

他の状態に定義又は文脈上明確に示されていない限り、本明細書で用いている全ての技術及び科学用語並びに略語は、本発明が属する分野の技術者により一般的に理解されているのと同じ意味を有する。

#### 【 0 0 5 2 】

##### アセトアミノフェンプロドラッグ

本発明は、アセトアミノフェンに対して反応性である疾患もしくは状態の治療に有用である可能性があるアセトアミノフェンプロドラッグを含む。いくつかの実施形態において、アセトアミノフェンプロドラッグは、リンカーを介してアセトアミノフェンヒドロキシリ基に結合しているホスフェート基を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、アルキレンリンカー（例えば、メチレン）である。本発明のいくつかの実施形態において、アセトアミノフェンプロドラッグは、以下の式のものである。

#### 【 0 0 5 3 】

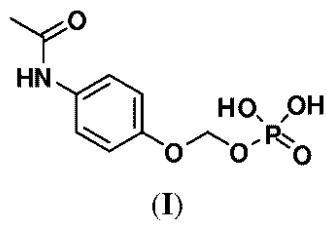
10

20

30

40

## 【化2】

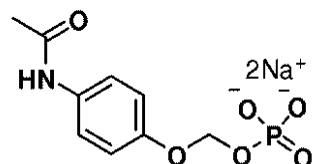


いくつかの実施形態において、アセトアミノフェンプロドラッグは、以下の式のものである。

10

## 【0054】

## 【化3】



(II)

いくつかの実施形態において、アセトアミノフェンプロドラッグは、実質的に純粋な形態である。特に指定しない限り、「実質的に純粋」は、15%以下の不純物を含むプロドラッグの調製物を意味し、不純物は、アセトアミノフェンプロドラッグおよびアセトアミノフェンのみ以外の化合物を意味するが、アセトアミノフェンおよび／または他の形態のプロドラッグ（例えば、プロドラッグの異なる塩または塩ではない形態）を含まない。1つの変形形態において、実質的に純粋なプロドラッグの製剤を提供し、該製剤は、25%以下の不純物、または20%以下の不純物、または10%以下の不純物、または5%以下の不純物、または3%以下の不純物、または1%以下の不純物、または0.5%以下の不純物を含む。

20

## 【0055】

本発明はまた、本明細書に記載するアセトアミノフェンプロドラッグのすべての溶媒和物、水和物および／または塩（例えば、薬学的に許容される塩）の形態ならびに前述のものを用いる方法を含む。いくつかの実施形態において、本発明のアセトアミノフェンプロドラッグは、溶媒和されていない形態ならびに溶媒和された形態（すなわち、溶媒和物）で存在することができる。該アセトアミノフェンプロドラッグは、水和された形態（すなわち、水和物）も含み得る。

30

## 【0056】

本発明は、本明細書に記載する化合物のすべての塩、ならびに化合物のそのような塩を用いる方法を含む。本発明はまた、本明細書に記載する化合物のいずれかの塩のすべての非塩形、ならびに本明細書で名称を挙げる化合物のいずれかの塩の他の塩を含む。いくつかの実施形態において、該化合物の塩は、薬学的に許容される塩である。「薬学的に許容される塩」は、遊離化合物の生物学的活性を保持しており、個体（例えば、ヒト）に薬物または薬剤として投与することができる塩である。いくつかの実施形態において、アセトアミノフェンプロドラッグは、アルカリ金属またはアルカリ土類金属により一置換または二置換されている。いくつかの実施形態において、アセトアミノフェンプロドラッグは、リン酸一アルカリ塩（例えば、リン酸一ナトリウム塩）である。いくつかの実施形態において、アセトアミノフェンプロドラッグは、リン酸二アルカリ塩（例えば、リン酸二ナトリウム塩）である。化合物の塩基性官能基の所望の塩は、化合物を酸で処理することによる当業者に公知の方法により調製することができる。化合物の酸性官能基の所望の塩は、化合物を塩基で処理することによる当業者に公知の方法により調製することができる。酸性化合物の無機塩の例は、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、ビスマス塩およ

40

50

びカルシウム塩などのアルカリ金属およびアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩ならびにアルミニウム塩を含むが、これらに限定されない。酸性化合物の有機塩の例は、プロカイン、ジベンジルアミン、N-エチルピペリジン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、トリメチルアミンおよびトリエチルアミン塩を含むが、これらに限定されない。

#### 【0057】

いくつかの実施形態において、アセトアミノフェンプロドラッグは、アセトアミノフェンと比較したとき、高い溶解度を示す。例えば、室温での水中のアセトアミノフェンの溶解度は、約13mg/mLであるのに対して、室温での水中の(4-アセトアミドフェノキシ)メチルホスフェートおよび(4-アセトアミドフェノキシ)メチルリン酸ナトリウムの溶解度は、それぞれ約145mg/mLおよび160mg/mLである。いくつかの実施形態において、アセトアミノフェンプロドラッグは、アセトアミノフェンと比較したとき、適用可能であれば、低い生物活性を示すか、または全く示さず、または、受容体に対する低い親和力を示すか、または全く示さない。

#### 【0058】

本明細書に記載するアセトアミノフェンプロドラッグは、ある種の条件下（例えば、貯蔵および/または生理食塩溶液の形態での調製時）では比較的安定である可能性があるが、他の条件下（例えば、個体への投与などのin vitroまたはin vivo系への導入後）ではそれらの親薬物に変換される。いくつかの実施形態において、プロドラッグ（例えば、血漿中約0.3ng/mLもしくは約15ng/mL、または血漿中約0.3ng/mLもしくは約15ng/mLの間の例えば、式IまたはIIのプロドラッグ）は、37で約1分、5分、10分、15分、20分、または30分、または45分、または1時間後にアセトアミノフェンへの10%、または15%、または20%、または25%、または30%、または35%、または40%、または45%、または50%、または60%、または75%超の変換ができる。いくつかの実施形態において、プロドラッグ（例えば、ヒト血漿中約0.3ng/mLもしくは約15ng/mLの間の例えば、式IまたはIIのプロドラッグ）は、37で約1時間後にアセトアミノフェンへの約30%または約45%超の変換ができる。これらの実施形態のいくつかにおいて、アセトアミノフェンプロドラッグは、室温の水、プロピレングリコールおよび/または生理食塩水中でアセトアミノフェンへの前記変換ができない。例えば、これらの実施形態のいくつかにおいて、該プロドラッグは、室温の水またはプロピレングリコール中で30分または60分で親化合物への約5%、または10%、または20%、または25%、または30%、または40%、または60%、または70%超の変換ができる。1つの実施形態において、37のヒト血漿中約15ng/mL（または約0.3ng/mL、または0.3ng/mL~15ng/mL）の濃度の式IまたはIIのアセトアミノフェンプロドラッグは、45分で親薬物に30%超変換することができ、室温の水中で同じ濃度で45分で30%超の変換ができる。いくつかの実施形態において、プロドラッグ（例えば、式IまたはIIのアセトアミノフェンプロドラッグ）は、同じ曝露時間後に室温の水と比較して37のヒト血漿中で親薬物への少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%または90%高い変換ができる。

#### 【0059】

##### 合成方法

本発明の化合物は、当業者が精通している多くの方法を用いて調製することができる。下の論議は、本発明の化合物を組み立てるのに使用できる1つの方法を例示するために提示するものであり、本発明の化合物を調製するのに有用な反応もしくは反応系列および/または条件の範囲を限定するものではない。

#### 【0060】

本発明の標的化合物は、下のスキームIに示すように容易に入手できるアセトアミノフェンから始めることによって合成することができる。

#### 【0061】

10

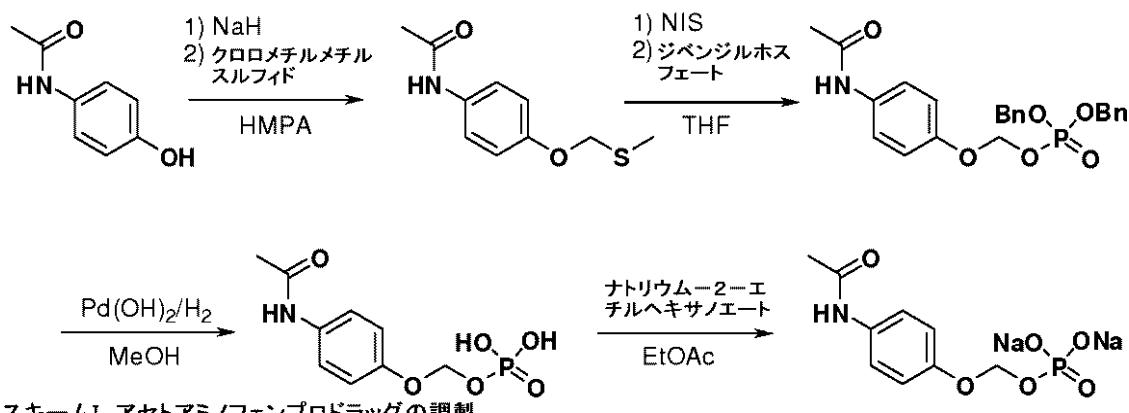
20

30

40

50

## 【化4】



スキームI. アセトアミノフェンプロドラッグの調製

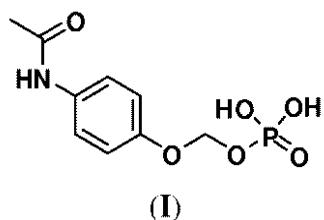
スキームIに示すように、水素化ナトリウムによる、そして続くクロロメチルメチルスルフィドによるアセトアミノフェンの処理により、対応するチオエーテルが得られ、ハロゲン化剤（N - ヨードスクシンイミド（NIS）またはN - ブロモスクシンイミド（NBS）など）の存在下でジベンジルホスフェートまたはジ - t e r t - プチルホスフェートなどの二保護ホスフェートを加えることにより、これを保護ホスフェートに変換することができる。還元条件下での脱保護の後のナトリウム塩などの所望の塩への変換により、(4 - アセトアミドフェノキシ)メチルリン酸ナトリウムが得られる。あらゆる適切な保護基および脱保護の付随条件を用いることができる。

## 【0062】

本発明は、本明細書に記載するプロドラッグを調製する方法も含む。1つの態様において、式(I)の化合物

## 【0063】

## 【化5】



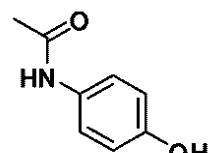
(I)

を調製する方法を提供し、上記方法は、

(a) 式SI-Aの化合物

## 【0064】

## 【化6】



(SI-A)

または薬学的に許容されるその塩もしくは前記のものの溶媒和物を適切な溶媒中でハロメチルスルフィドと反応させる工程、

(b) 工程(a)により生成した化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは前記のものの溶媒和物を適切な溶媒中で二保護ホスフェートと反応させる工程、および

(c) 工程(b)により生成した化合物の二保護ホスフェートを脱保護する工程を含む。

20

30

40

50

## 【0065】

式Iの化合物を調製する方法の工程(a)のいくつかの実施形態において、ハロメチルスルフィドはクロロメチルメチルスルフィドである。工程(a)のいくつかの実施形態において、適切な溶媒は、HMPAである。工程(a)のいくつかの実施形態において、反応は、NaHをさらに含む。式Iの化合物を調製する方法の工程(b)のいくつかの実施形態において、二保護ホスフェートは、ジ-tert-ブチルホスフェートまたはジベンジルホスフェートである。工程(b)のいくつかの実施形態において、適切な溶媒は、THFである。工程(b)のいくつかの実施形態において、反応は、NISまたはNBSをさらに含む。式Iの化合物を調製する方法の工程(c)のいくつかの実施形態において、脱保護は、還元条件を含む。工程(c)のいくつかの実施形態において、脱保護は、Pd(OH)<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>を用いることを含む。工程(c)のいくつかの実施形態において、脱保護は、酸性条件を含む。工程(c)のいくつかの実施形態において、脱保護は、酢酸による処理を含む。工程(c)のいくつかの実施形態において、適切な溶媒は、プロトン性溶媒(例えば、メタノール)である。

## 【0066】

## 製剤

本明細書で述べるアセトアミノフェンプロドラッグは、単独又は1つ若しくは複数の追加の医薬品と一緒に、賦形剤(例えば、1つ又は複数の賦形剤)、抗酸化剤(例えば、1つ又は複数の抗酸化剤)、安定化剤(例えば、1つ又は複数の安定化剤)、保存料(例えば、1つ又は複数の保存料)、pH調整及び緩衝剤(例えば、1つ若しくは複数のpH調整及び/又は緩衝剤)、張度調整剤(tonicity adjusting agent)(例えば、1つ又は複数の張度調整剤)、粘稠化剤(thickening agent)(例えば、1つ又は複数の粘稠化剤)、懸濁化剤(例えば、1つ又は複数の懸濁化剤)、結合剤(例えば、1つ又は複数の結合剤)、増粘剤(例えば、1つ又は複数の増粘剤)等などの添加剤を含む製剤(薬学的組成物を含む)中に存在することができる。ただし、追加の成分は、治療する特定の疾患若しくは状態について薬学的に許容される。いくつかの実施形態において、製剤は、本明細書で述べるような追加の成分の2つ以上(例えば、2、3、4、5、6、7、8又はそれ以上の追加成分)の組合せを含んでいてよい。いくつかの実施形態において、添加剤は、例えば、カルシウム、リン酸塩、ステアリン酸マグネシウム、タルク、単糖類、二糖類、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストロース、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、ポリビニルピロリジノン、低融点ワックス、イオン交換樹脂等並びにそれらの任意の2つ以上の組合せなどの処理剤並びに薬物送達調整剤及び促進剤を含む。他の適切な薬学的に許容される賦形剤は、REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES、Marck Pub. Co.、New Jersey、第18版(1996年)並びにREMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY、Lippincott Williams & Wilkins、Philadelphia、第20版(2003年)及び第21版(2005年)に記載されている。

## 【0067】

製剤は、治療する状態、投与する化合物の量、個体の状態及び本明細書に示す教示を考慮して当業者により容易に明らかになるであろう他の変数によって異なることがあり、或いは調整することができる。

## 【0068】

いくつかの実施形態において、製剤(例えば、非経口投与に適用できる製剤)は、約3.5~約9.5、又は約4.5~約8.5、又は約5.0~約9.0、又は約5.5~約8.5、又は約6.0~約8.0、又は約6.5~約8.0、又は約7.0~約8.0、又は約7.4のpHを有する水性製剤である。

## 【0069】

本明細書で述べる式IまたはIIのプロドラッグおよび生理食塩水を含む製剤を提供す

10

20

30

40

40

50

る。一態様において、そのような製剤は、生理的 pH (約 7.4) にある。そのような製剤は、貯蔵及び後の使用に適し、プロドラッグは、長期間 (例えば、貯蔵中) 完全な状態のままで、個体 (例えば、成人、小児又は乳児)への投与後にアセトアミノフェンへ変換され得る。いくつかの実施形態において、プロドラッグを乾燥粉末として貯蔵し、投与前に乾燥粉末を生理食塩水に溶解することによって製剤を調製する。一態様において、例えば、アセトアミノフェンの約 50 mg / mL、75 mg / mL、100 mg / mL、125 mg / mL、150 mg / mL、175 mg / mL 又は 200 mg / mL のいずれかのモル当量を含むプロドラッグ製剤を提供する。ここで、モル当量は、完全な変換によって、示された量のアセトアミノフェンを生じさせるプロドラッグの量である。本明細書で述べるプロドラッグのいずれかの量 (例えば、用量) に関して、アセトアミノフェンの当該量についてモルプロドラッグ当量 (molar prodrug equivalent) も考慮する。例えば、約 5 mL、10 mL 又は 15 mL のいずれかまで (例えば、約 1450 mg ~ 約 1600 mg のアセトアミノフェンのモルプロドラッグ当量) の単一ボーラス製剤も提供する。

#### 【0070】

##### キット

本発明はまた、アセトアミノフェンに対して反応性である状態 (例えば、疼痛) の治療又は予防に有用な物質を含むキットを提供する。キットは、本発明のアセトアミノフェンプロドラッグ並びに使用説明書を含んでいてよい。キットは、ラベル付きの容器を含んでいてよい。適切な容器は、例えば、瓶、バイアル及び試験管などである。容器は、ガラス又はプラスチックなどの様々な材料により構成されていてよい。容器は、アセトアミノフェンプロドラッグ又はアセトアミノフェンプロドラッグの製剤 (例えば、1つ又は複数の追加の医薬品をさらに含む製剤) を保持し得る。容器上のラベルは、アセトアミノフェンプロドラッグ又は製剤がアセトアミノフェンに対して反応性である状態 (例えば、疼痛) を治療又は抑制するために用いられることを示してよく、本明細書で述べるような *in vivo* 又は *in vitro* での使用に関する指示も示してよい。

#### 【0071】

本発明はまた、本発明の本明細書で述べるアセトアミノフェンプロドラッグの1つ又は複数を含むキットを提供する。いくつかの実施形態において、本発明のキットは、上述の容器を含む。他の実施形態において、本発明のキットは、上述の容器及び緩衝剤を含む第2の容器を含む。キットは、他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、針、注射器などの商業的及び使用者の観点から望ましい他の物質、及び本明細書で述べるいずれかの方法を実施することに関する指示を含む添付文書をさらに含んでいてよい。

#### 【0072】

他の態様において、キットは、例えば、アセトアミノフェンに対して反応性である1つ又は複数の状態 (例えば、疼痛及び/又は発熱) を有する個体を治療すること、或いは1つ又は複数のそのような状態を抑制することを含む、本明細書で述べる方法のいずれかに用いることができる。

#### 【0073】

特定の実施形態において、キットは、本明細書で開示する、投与量の少なくとも1つの製剤を含んでいてよい。一態様において、剤形は、4 g / 日のアセトアミノフェンのモル当量を超える用量に対応する。キットは、その製剤の送達の手段も含んでいてよい。

#### 【0074】

キットは、本明細書で述べる製剤と併用するための追加の医薬品を含んでいてよい。いくつかの変形形態において、追加の医薬品 (单数又は複数) は、1つ又は複数の鎮痛薬であってよい。これらの薬剤は、別個の形で、或いは本発明の化合物と混合して提供することができ、ただし、そのような混合が該医薬品又は本明細書で述べる製剤の有効性を低下させず、投与経路と適合性があるものとする。同様に、キットは、補助療法用の追加の薬剤又は本明細書で述べる状態の治療若しくは予防に有効であると当業者に公知の他の薬剤を含んでいてよい。

10

20

30

40

50

**【 0 0 7 5 】**

キットは、本発明のアセトアミノフェンプロドラッグを含む製剤の調製及び／又は投与に関する適切な説明を場合によって含んでいてよい。製剤の起こり得る副作用を詳述する情報及び任意の他の関連情報も同封することができる。説明は、印刷物、ビデオテープ、コンピュータ可読ディスク、光ディスク又はインターネットに基づく説明への指示を含むが、これらに限定されない任意の適切な形式のものであってよい。

**【 0 0 7 6 】**

本発明の他の態様において、本明細書で開示するような、投与量の組成物を含む第1の容器、及び使用説明書を含む、本明細書で述べる疾患若しくは状態（例えば、疼痛および／または発熱）に罹患している、又は罹患しやすい個体を治療するためのキットを提供する。容器は、当技術分野で公知であり、静脈内製剤の貯蔵及び送達に適するもののいずれかであってよい。特定の実施形態において、キットは、個体に投与する製剤の調製のための薬学的に許容される担体、希釈剤、アジュバント等を含む第2の容器をさらに含む。

10

**【 0 0 7 7 】**

1～3日、1～5日、1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月、8カ月、9カ月又はそれ以上などの長期間にわたり個体に対して有効な治療を提供するのに十分な投与量の本明細書で述べる化合物（その製剤を含む）を含むキットも提供することができる。

**【 0 0 7 8 】**

キットは、単位剤形又は反復使用剤形（multi-use form）で包装されている本明細書で述べるような組成物を含んでいてよい。キットは、単位剤形の複数単位を含んでいてもよい。

20

**【 0 0 7 9 】****治療の方法**

本発明のアセトアミノフェンプロドラッグは、アセトアミノフェンに対して反応性である疾患又は状態（例えば、疼痛及び／又は発熱）を治療するために用いることができる。一実施形態において、本発明は、有効量のアセトアミノフェンプロドラッグ（例えば、（4-アセトアミドフェノキシ）メチルホスフェートまたは（4-アセトアミドフェノキシ）メチルリン酸ナトリウム）を個体に投与することを含む、アセトアミノフェンに対して反応性である疾患又は状態を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態において、個体は、アセトアミノフェンに対して反応性である疾患又は状態を発現するリスクがある。いくつかの実施形態において、有効量のアセトアミノフェンプロドラッグ（例えば、（4-アセトアミドフェノキシ）メチルホスフェートまたは（4-アセトアミドフェノキシ）メチルリン酸ナトリウム）を個体に投与することを含む、個体における疼痛、発熱、炎症、虚血性損傷（心筋及び／又は脳など）又は神経損傷を治療する方法を提供する。一変形形態において、個体は、術後であり、術後疼痛を有するか、又は有すると考えられるか、又は発現した。一変形形態において、術後疼痛に対してプロドラッグを予防的に投与する。一変形形態において、個体は、アセトアミノフェンの経口投与に適していない。

30

**【 0 0 8 0 】**

本発明は、急性及び慢性疼痛を含むあらゆる病因の疼痛、並びにアセトアミノフェン鎮痛薬が処方されるあらゆる疼痛を治療する方法を含む。疼痛の例としては、手術後疼痛、術後疼痛（歯痛（dental pain）を含む）、片頭痛、頭痛及び三叉神経痛、熱傷、創傷又は腎結石に伴う疼痛、外傷（外傷性頭部損傷を含む）に伴う疼痛、神経障害性疼痛（例えば、末梢神経障害及び帯状疱疹後神経痛）、筋骨格障害、挫傷、捻挫、打撲傷、骨折、筋痛症など、関節リウマチ、変形性関節症、膀胱炎、膵炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、血清陰性（非リウマチ様）関節症、関節外リウマチ及び関節周囲障害に伴う疼痛、並びに癌に伴う疼痛（「突出痛」及び末期癌に伴う疼痛を含む）などがある。炎症性成分（上述のものの一部に加えた）に伴う疼痛の例は、リウマチ性疼痛、粘膜炎及び月経困難に伴う疼痛などである。いくつかの変形形態において、本発明の方法及び製剤は、手術後疼痛及び／または癌疼痛の治療又は予防に用いる。いくつかの変形形態において、本

40

50

発明の方法及び組成物は、手術、外傷、変形性関節症、関節リウマチ、腰痛、線維筋痛、帶状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害、H I V関連神経障害及び複合性局所疼痛症候群に伴う疼痛からなる群より選択される疼痛の治療又は予防に用いる。

#### 【 0 0 8 1 】

いくつかの変形形態において、本発明の方法及び組成物（例えば、（4 - アセトアミドフェノキシ）メチルホスフェートまたは（4 - アセトアミドフェノキシ）メチルリン酸ナトリウム）は、疼痛及び／又は発熱（例えば、成人、小児及び／又は乳児における）の治療又は予防に用いる。いくつかの実施形態において、本発明の方法及び組成物（例えば、（4 - アセトアミドフェノキシ）メチルホスフェートまたは（4 - アセトアミドフェノキシ）メチルリン酸ナトリウム）は、急性疼痛（例えば、成人、小児及び／又は乳児の整形外科手術などの手術後の急性疼痛）などの疼痛の治療に用いる。いくつかの実施形態において、本発明の方法及び組成物（例えば、（4 - アセトアミドフェノキシ）メチルホスフェートまたは（4 - アセトアミドフェノキシ）メチルリン酸ナトリウム）は、発熱、例えばエンドトキシン誘発性発熱（例えば、成人、小児及び／又は乳児におけるエンドトキシン誘発性発熱）の治療又は予防に用いる。いくつかの実施形態において、本発明の方法及び組成物（例えば、（4 - アセトアミドフェノキシ）メチルホスフェートまたは（4 - アセトアミドフェノキシ）メチルリン酸ナトリウム）は、小児及び／又は乳児における発熱の治療又は予防に用いる。いくつかの実施形態において、発熱は、軽度発熱、中等度発熱、高度発熱及び超高熱から選択される。いくつかの実施形態において、発熱は、ペル・エプスタイン熱、稽留熱、間欠熱及び弛張熱から選択される。10  
20

#### 【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態において、本発明は、個体に有効量のアセトアミノフェンプロドラッグ（例えば、（4 - アセトアミドフェノキシ）メチルホスフェートまたは（4 - アセトアミドフェノキシ）メチルリン酸ナトリウム）を投与することを含み、プロドラッグがアセトアミノフェンと比較してアセトアミノフェンの作用のより遅い発現をもたらす、アセトアミノフェン療法を必要とする個体におけるアセトアミノフェンの作用の発現を遅延させる方法を含む。1つの変形形態において、アセトアミノフェンプロドラッグ（例えば、（4 - アセトアミドフェノキシ）メチルホスフェートまたは（4 - アセトアミドフェノキシ）メチルリン酸ナトリウム）の投与は、アセトアミノフェンの投与と比較して、親薬物の作用の発現を約5分、または10分、または15分、または30分、または1時間、または2時間、または3時間、または4時間、または6時間、または8時間、または10時間、または12時間、または18時間、または24時間超遅延させる。いくつかの実施形態において、本発明は、親薬物の発現の遅れがほとんどまたは全くないことを含む。30

#### 【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態において、本発明は、個体に有効量のアセトアミノフェンプロドラッグ（例えば、（4 - アセトアミドフェノキシ）メチルホスフェートまたは（4 - アセトアミドフェノキシ）メチルリン酸ナトリウム）を投与することを含み、プロドラッグがアセトアミノフェンと比較してアセトアミノフェンの活性の持続をもたらす、アセトアミノフェン療法を必要とする個体におけるアセトアミノフェンの活性を持続させる方法を含む。1つの変形形態において、アセトアミノフェンプロドラッグ（例えば、（4 - アセトアミドフェノキシ）メチルホスフェートまたは（4 - アセトアミドフェノキシ）メチルリン酸ナトリウム）の投与は、アセトアミノフェンの投与と比較して、活性を約5分、または10分、または15分、または30分、または1時間、または2時間、または3時間、または4時間、または6時間、または8時間、または10時間、または12時間、または18時間、または24時間超持続させる。いくつかの実施形態において、本発明は、アセトアミノフェンの投与と比較して、活性の持続がほとんどまたは全くないことを含む。40

#### 【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態において、本発明は、アセトアミノフェンプロドラッグ（例えば、式IまたはIIのプロドラッグ）を投与することを含み、アセトアミノフェンプロドラッグがアセトアミノフェンに変換する、個体にアセトアミノフェンを供給する方法を含む。50

プロドラッグが *in vivo* でアセトアミノフェンに変換する、アセトアミノフェンプロドラッグ（例えば、式 I または II のプロドラッグ）を投与することにより個体にアセトアミノフェンを供給する方法も提供する。1つの態様において、プロドラッグ（例えば、式 I または II のプロドラッグ）は、投与後約 1、5、10、15 または 30 分以内にアセトアミノフェンへの変換をもたらす。変換は、本明細書における実験の項に詳述するものを含む、当技術分野で公知の技術により測定することができる。いくつかの実施形態において、本発明は、個体に有効量のアセトアミノフェンプロドラッグ（例えば、式 I または II のプロドラッグ）を投与することを含み、プロドラッグの約 10%、または 15%、または 20%、または 25%、または 30%、または 35%、または 40%、または 45%、または 50%、または 60%、または 75%、または 85%、または 90%、または 95% 超が投与後約 1 分、3 分、5 分、10 分、20 分、または 30 分、または 45 分、または 1 時間未満の後にアセトアミノフェンに変換される、個体（例えば、アセトアミノフェン療法を必要とする個体）にアセトアミノフェンを供給する方法を含む。いくつかの実施形態において、該方法は、個体に有効量のアセトアミノフェンプロドラッグ（例えば、式 I または II のプロドラッグ）を投与することを含み、プロドラッグの約 10% または約 20% 超が投与後約 1 分または約 3 分未満の後にアセトアミノフェンに変換される。

#### 【0085】

いくつかの実施形態において、本発明は、個体に（例えば、静脈内に）有効量のアセトアミノフェンプロドラッグ（例えば、式 I または II のプロドラッグ）を投与することを含み、アセトアミノフェンの得られる濃度（例えば、投与後約 10 分、または 20 分、または 30 分、または 45 分、または 1 時間、または 2 時間、または 3 時間のいずれかで）が、同じ条件下でのアセトアミノフェンのみの投与と比較したとき、約 50%、または 40%、または 30%、または 25%、または 20%、または 15%、または 10%、または 5% 未満の範囲内である、個体（例えば、アセトアミノフェン療法を必要とする個体）にアセトアミノフェンを供給する方法を含む。例えば、いくつかの実施形態において、個体に有効量のアセトアミノフェンプロドラッグ（例えば、式 I または II のプロドラッグ）を静脈内投与することを含み、アセトアミノフェンまたはその代謝物の得られる濃度（例えば、投与後約 30 分または 1 時間で）が、同じ条件下でのアセトアミノフェンのみの投与と比較したとき、約 15% または約 5% 未満の範囲内である、アセトアミノフェン療法を必要とする個体にアセトアミノフェンを供給する方法を提供する。

#### 【0086】

##### 併用療法

本明細書に記載のアセトアミノフェンプロドラッグを、症状の発生及び / 又は重症度及び / 又はその臨床発現をさらに低減するための 1 つ若しくは複数の追加の医薬品、並びに根底にある状態を治療又は予防するための追加の医薬品を含む、本明細書で述べ、当技術分野で公知である 1 つ若しくは複数の追加の医薬品とともに、或いは追加の治療様式とともに（例えば、その前に、それと同時に、又はその後に）処方し、且つ / 又は投与することができる。本明細書で述べるようなアセトアミノフェンプロドラッグは、追加の医薬品の 1 つ若しくは複数の投与の前、それと同時に、又はその後に投与することができる。本明細書で述べるアセトアミノフェンプロドラッグは、状態又は治療計画に関連する症状を軽減するための薬剤とともに（例えば、その前に、それと同時に、又はその後に）投与することができる。

#### 【0087】

本発明の製剤及び方法のいくつかの実施形態において、アセトアミノフェンプロドラッグを 1 つ又は複数の追加の医薬品と併用する。代表的な追加の医薬品としては、オピオイド（天然、半合成又は合成）、非ステロイド抗炎症薬（NSAID）、ベンゾジアゼピン、バルビツレート及びカフェインなどの他の化合物などがある。本発明のプロドラッグとの併用が考慮される化合物の例は、コデイン、モルヒネ、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボルファノール、アスピリン、ケトロラク、イブプロフェン、ナプロキセン、カフェ

イン、トラマドール、デクストロプロポキシフェン、メチルヘキシタール、ジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、プロポキシフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、エトドラク、ジクロフェナク、ミソプロストール、メロキシカム、ピロキシカム、ドキシラミン、パマブロン、カリソプロドールおよびブタルビタールを含むが、これらに限定されない。

#### 【0088】

組み合わせ製剤の1つの可能な利点は、製剤が、アセトアミノフェンの中毒又はほぼ中毒量レベルに接近させることなくアセトアミノフェンの天井効果を超える鎮痛を誘導する可能性があるという点である。アセトアミノフェンプロドラッグとジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラムなどのベンゾジアゼピン又は他のあらゆるベンゾジアゼピンとの組合せは、例えば、痛覚脱失の治療に加えて、術前又は術後不安の治療に用いることができる。そのような組合せは、歯科手術（例えば、臼歯の抜歯）に特に有用である。10

#### 【0089】

本発明のアセトアミノフェンプロドラッグと併用される上の追加の医薬品は、PHYSICIANS' DESK REFERENCE (PDR)、第53版(1999年)に示されているような治療量で、又は当業者に公知であるような治療上有用な量で用いることができる。

#### 【0090】

本発明のアセトアミノフェンプロドラッグの1つ又は複数とともに投与される追加の医薬品（例えば、鎮痛薬）は、推奨最大臨床用量又はより低い用量で投与することができる。本発明の製剤中の追加の医薬品の用量レベルは、所望の治療応答を得るために、投与経路、疾患の重症度並びに患者の特性及び応答によって変化させることができる。組合せは、別個の製剤として、又は両薬剤を含む单一剤形として投与することができる。組合せとして投与する場合、アセトアミノフェンプロドラッグは、同時又は異なる時点に投与される別個の製剤として処方することができ、或いは、アセトアミノフェンプロドラッグは、単一製剤として投与することができる。20

#### 【0091】

当業者により十分に理解されているように、特定の状態について、異なる追加の医薬品（単数又は複数）及び／又は追加の治療様式（単数又は複数）を用いることができる。

#### 【0092】

いくつかの実施形態において、本発明のアセトアミノフェンプロドラッグは、アセトアミノフェン自体とともに処方し、且つ／又は投与することができる。そのような併用療法は、初期の治療量の親薬物を供給した後、プロドラッグからの親薬物活性の遅延及び／又は持続をもたらす。例えば、リン酸二水素（4-アセトアミドフェニル）メチルとアセトアミノフェンとの併用は、アセトアミノフェンによる疼痛の初期の治療、その後のアセトアミノフェンプロドラッグによる疼痛の長期の治療を可能にする。そのような製剤は、投与頻度の低下を可能にする可能性がある。或いは、プロドラッグIまたはIIの初期用量（例えば、術後疼痛及び／又は発熱を治療するための低容積、高濃度での用量）の後に、疼痛及び／又は発熱を治療するためにアセトアミノフェンを投与することができる（例えば、退院後又は手術の状況）。40

#### 【0093】

本明細書で述べる製剤及び方法は、単独で、或いは、治療／予防する状態を治療又は予防するために用いる他の治療様式（例えば、請求の化合物の医薬製剤に関する本明細書で述べた、又は当業者に公知の追加の医薬品による補助療法）及び／又は追加の治療様式の適用、又は前述のものの組合せとともに（例えば、その前に、それと同時に、又はその後に）用いることができる。例えば、本明細書で述べ、当業者に公知の1つ若しくは複数の医薬品及び／又は例えば、手術若しくは放射線療法を含む現在利用可能な治療様式と組合せて用いることができる。本明細書で用いているように、「追加の治療様式」という用語は、医薬品の使用を伴わない本明細書で述べる状態の治療／予防（例えば、手術、放射線療法等）を意味する。医薬品（単数又は複数）及び／又は追加の治療様式（単数又は複数）50

数)の組合せを用いる場合、それらは、本明細書で述べるようなアセトアミノフェンプロドラッグの1つ又は複数(若しくはその製剤(単数又は複数))の投与前に、それと同時に、又はその後に独立に適用することができる。

#### 【0094】

1つ若しくは複数の追加の治療様式及び/又は追加の医薬品と本明細書で述べる製剤の投与との最適な組合せは、個体に基づき、本明細書で述べるものと含む、特定個体に影響を及ぼす様々な因子を考慮に入れて、担当医師又は獣医が決定することができる。

#### 【0095】

##### 投与及び投与方法

本発明のアセトアミノフェンプロドラッグ並びに本明細書で述べる製剤は、意図した結果を達成するために有効な量で、例えば、治療又は予防する特定の状態(例えば、疼痛及び/又は発熱)を治療又は予防するために有効な量で一般的に用いる。有効量を投与するために投与されるアセトアミノフェンプロドラッグ又は製剤の量は、例えば、治療する特定の状態、投与頻度、投与する特定の製剤、治療する状態の重症度並びに個体の年齢、体重及び一般健康状態、治療を受ける個体が経験する有害影響等を含む様々な要因に依存する。有効用量の決定は、特に本明細書に示す教示を考慮した当業者の能力の範囲内である。用量は、*in vivo*動物モデルを用いて推定することもできる。

10

#### 【0096】

単一剤形を製造するために担体物質と組み合わせることができるアセトアミノフェンプロドラッグの量は、上で述べた種々の要因の1つ又は複数に加えて、アセトアミノフェンプロドラッグを投与する宿主及び特定の投与様式によって異なる可能性がある。選択される薬剤の単位用量は、血液、組織、臓器又は身体の他の標的領域における薬物の規定の最終濃度を得るために作製し、投与することができる。所与の状況における有効量は、常用の実験により容易に決定することができ、通常の臨床医の技術及び判断の範囲内にある。

20

#### 【0097】

いくつかの実施形態において、アセトアミノフェンと同じ血中レベル濃度を得るために必要なアセトアミノフェンプロドラッグの用量は、プロドラッグの溶解度が高いため、より低い。いくつかの実施形態において、アセトアミノフェンと同じ血中レベル濃度を得るためにプロドラッグの必要な用量は、アセトアミノフェンの1.2分の1、2分の1、5分の1、7.5分の1、10分の1、15分の1、20分の1、50分の1又は100分の1である。

30

#### 【0098】

用いることができるアセトアミノフェンプロドラッグ(単独又は組み合わせて)の用量の例は、約0.1μg/kg～約300mg/kgの用量範囲内、又は約1.0μg/kg～約40mg/kg体重の範囲内、又は約1.0μg/kg～約20mg/kg体重の範囲内、又は約1.0μg/kg～約10mg/kg体重の範囲内、又は約100μg/kg～約10mg/kg体重の範囲内、又は約1.0mg/kg～約10mg/kg体重の範囲内、又は約100mg/kg～約100mg/kg体重の範囲内、又は約50mg/kg～約150mg/kg体重の範囲内、又は約100mg/kg～約200mg/kg体重の範囲内、又は約150mg/kg～約250mg/kg体重の範囲内、又は約200mg/kg～約300mg/kg体重の範囲内、又は約250mg/kg～約300mg/kg体重の範囲内の有効量である。用いることができる他の用量は、約0.01mg/kg体重、約0.1mg/kg体重、約1mg/kg体重、約10mg/kg体重、約20mg/kg体重、約30mg/kg体重、約40mg/kg体重、約50mg/kg体重、約75mg/kg体重、約100mg/kg体重、約125mg/kg体重、約150mg/kg体重、約175mg/kg体重、約200mg/kg体重、約225mg/kg体重、約250mg/kg体重、約275mg/kg体重又は約300mg/kg体重である。本発明の化合物は、単独又は併用で、单一の1日用量で投与することができ、或いは、総1日用量を1日2、3、4、5又は6回の分割量で投与することができる。

40

50

## 【0099】

アセトアミノフェンプロドラッグの投与の頻度及び持続期間は、治療する状態、個体の状態などに依存する。製剤は、個体に1回又は複数回、例えば、2、3、4、5、10、15、20回又はそれ以上の回数投与することができる。製剤は、個体に例えば、1日1回より多い回数、それに等しい回数又はそれより少ない回数、1日2回、1日3回、又は1日3回より多い回数；或いは1日1～6回、1日2～6回、又は1日4～6回投与することができる。製剤はまた、個体に例えば、1日1回未満、例えば、1日おき、2日おき、毎週又はそれより低い頻度で投与することができる。製剤は、数日、数週間又は数ヶ月の期間にわたって投与することができる。

## 【0100】

本発明のアセトアミノフェンプロドラッグは、経腸的に（例えば、経口若しくは直腸）、非経口的に（例えば、注射により（静脈内若しくは筋肉内）、又は吸入により（例えば、ミストとして若しくは噴霧））、或いは局所的に従来の非毒性の薬学的に許容できる、所望どおりの担体、アジュバント及びビヒクルを含む用量単位製剤で投与することができる。例えば、適切な投与様式は、経口、皮下、経皮、経粘膜、イオン導入、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、鼻内（例えば、経鼻粘膜）、硬膜下、直腸、胃腸管等、及び特定又は罹患臓器又は組織への直接的投与を含む。中枢神経系への送達のために、脊髄及び硬膜外投与、又は脳室への投与を用いることができる。局所投与は、経皮パッチ又はイオン導入装置などの経皮投与の使用も含み得る。非経口という用語は、本明細書で用いているように、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射又は注入技術などである。アセトアミノフェンプロドラッグは、所望の投与経路に適する、薬学的に許容される担体、アジュバント及びビヒクルと混合することができる。投与経路は、治療する状態によって異なっていてよい。さらなる投与方法は、当技術分野で公知である。

## 【0101】

該方法のいくつかにおいて、投与経路は、経口である。いくつかの実施形態において、製剤は、経口投与に適している。本明細書で使用するために述べたアセトアミノフェンプロドラッグは、固体形態、液体形態、エアゾール剤の形態、又は錠剤、丸剤、散剤混合物、カプセル剤、顆粒剤、注射剤、クリーム剤、液剤、坐剤、浣腸剤、腸内洗浄剤、乳剤、分散物、食品プレミックスの形態、及び他の適切な形態で投与することができる。

## 【0102】

経口投与用の固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤及び顆粒剤などである。そのような固体剤形において、活性化合物をショ糖、乳糖又はデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合することができる。そのような剤形は、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も含んでいてよい。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、剤形は、緩衝剤も含んでいてよい。錠剤及び丸剤は、腸溶コーティングを用いてさらに調製することができる。

## 【0103】

経口投与用の液体剤形は、水などの当技術分野で一般的に用いられている不活性希釈剤を含む薬学的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤などであってよい。そのような製剤は、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、シクロデキストリン並びに甘味料、矯味矯臭剤及び香料などのアジュバントも含んでいてよい。

## 【0104】

いくつかの実施形態において、本発明のアセトアミノフェンプロドラッグを非経口的（例えば、静脈内又は筋肉内に）に投与する。注射剤、例えば、滅菌水性又は油性注射用懸濁剤は、適切な分散又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて公知の技術により処方することができる。滅菌注射剤は、非経口で許容される非毒性希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用液剤又は懸濁剤、例えば、プロピレンジコール中の液剤としてであってよい。滅菌注射剤は、投与前に許容されるビヒクルを用いて再構成すべき滅菌散剤であってもよい。用いることができる許容されるビヒクル及び溶媒のうち、水、リングル液及び等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌固定油を溶媒又は懸濁化媒体として従来的に用いることができる

10

20

30

40

50

。この目的のために、合成モノ又はジグリセリドを含む、あらゆる無刺激性固定油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を注射剤の調製に用いることができる。

#### 【0105】

いくつかの実施形態において、低容積中（例えば、低容積の生理食塩水中）高用量のアセトアミノフェンプロドラッグを提供する。有効量（例えば、静脈内又は筋肉内などの非経口投与における）の非限定的な例としては、1日当たり約20mg～1日当たり約8g、又は1日当たり約60mg～1日当たり約6g、又は1日当たり約200mg～1日当たり約4g、又は1日当たり約300mg～1日当たり約2.6g、又は1日当たり約500mg～1日当たり約2gの用量範囲のアセトアミノフェンプロドラッグなどが挙げられる。10 いくつかの実施形態において、非経口（例えば、静脈内又は筋肉内）投与における有効量は、約200mg～約5g、又は約500mg～約4g、又は約750mg～約3g、又は約1g～約2.5g、又は約1.3g～約1.9g、約1mL～約30mL、又は約1mL～約25mL、又は約5mL～約20mL、又は約5mL～約15mL、又は約10mL～約15mL、又は約5mL～約10mLの用量容積（does volume）である。これらの実施形態のいくつかにおいて、アセトアミノフェンプロドラッグを約10mg/mL～約1000mg/mL、又は約25mg/mL～約750mg/mL、又は約50mg/mL～約500mg/mL、又は約75mg/mL～約400mg/mL、又は約100mg/mL～約300mg/mL、又は約150mg/mL～約250mg/mLの濃度の液剤で投与する。20

#### 【0106】

本発明はまた、直腸投与用の坐剤の形で投与されるアセトアミノフェンプロドラッグの製剤を含む。これらは、室温で固体であるが、直腸の温度では液体であり、したがって、直腸内で融解して、薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と薬剤を混合することによって調製することができる。そのような物質は、ココアバター、蜜ろう及びポリエチレングリコールなどである。

#### 【0107】

本発明のアセトアミノフェンプロドラッグは、リポソームの形で投与することもできる。当技術分野で公知であるように、リポソームは、一般的にリン脂質又は他の脂質物質由来である。リポソームは、水性媒体中に分散している単層又は多重膜水和液晶により形成される。リポソームを形成することができる、任意の非毒性の生理的に許容され、且つ／又は代謝性の脂質を用いることができる。リポソーム形態の本発明の製剤は、アセトアミノフェンプロドラッグに加えて、安定化剤、保存料、賦形剤などを含み得る。いくつかの実施形態において、脂質は、天然及び／又は合成のリン脂質及び／又はホスファチジルコリン（レシチン）である。リポソームを形成させる方法は、当技術分野で公知である。例えば、Prescott編、Methods in Cell Biology、XIV巻、Academic Press、New York、N.W.、33頁及び次の頁参照（1976年）を参照のこと。30

#### 【0108】

本発明は、例として提供され且つ本発明を限定しようとするものではない以下の実施例を参照することによって、より容易に理解されよう。

#### 【実施例】

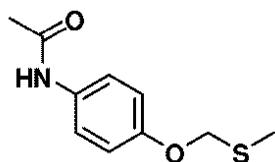
#### 【0109】

##### （実施例1）

リン酸二水素（4-アセトアミドフェノキシ）メチルの合成  
N-(4-(メチルチオメトキシ)フェニル)アセトアミド

#### 【0110】

## 【化7】



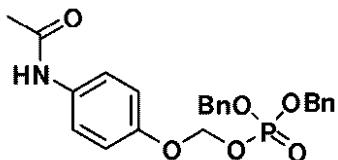
0 に冷却した、ヘキサメチルホスホラミド (HMPA ; 25 mL) 中の水素化ナトリウム (1.9 g ; 75.49 mmol) の攪拌灰色懸濁液に、アセトアミノフェンの溶液 (10 g ; HMPA 35 mL 中 66.22 mmol) を約 15 分でゆっくりと添加した。灰色懸濁液は、攪拌した 15 分後に淡褐色の透明な溶液に変化した。反応混合物を、0 10 でさらに 20 分間攪拌した。次いでクロロメチルメチルスルフィド (7.67 g ; 79.47 mmol) を、約 10 分間にわたり反応混合物にゆっくりと添加した。反応混合物に色の変化はなかった。反応混合物を、室温にゆっくりと温め、3 時間攪拌し続けた。  
254 nm で検出された、TLCシリカゲル 60 F<sub>254</sub> (Merck) でのメタノール : ジクロロメタン溶媒系 (3 : 97) における、出発材料および生成物の R<sub>f</sub> 値は、それぞれ 0.4 および 0.6 であった。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液 (80 mL) でクエンチ処理し、酢酸エチルで抽出 (2 × 75 mL) 、淡褐色有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空濃縮した。粗製の淡褐色化合物を、ヘキサン (3 × 50 mL) 、アセトニトリル (15 mL) 、ジエチルエーテル (100 mL) で洗浄することにより精製し、白色固体 N-(4-(メチルチオメトキシ)フェニル)アセトアミド生成物が得られた (3.5 g、収率 25%)。 20

## 【0111】

(4-アセトアミドフェノキシ)メチルジベンジルホスフェート

## 【0112】

## 【化8】



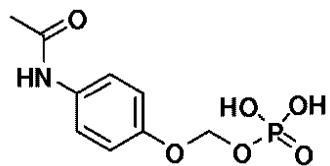
THF 中の N-(4-(メチルチオメトキシ)フェニル)アセトアミド (1.5 g ; 7.1 mmol) の攪拌無色溶液 (活性化 4 モレキュラーシープ 5 g と共に 15 分間攪拌した) に、N-ヨードスクシンイミド (2.6 g ; 10.7 mmol) の褐色懸濁液を添加し、その後、DCM に溶かしたジベンジルホスフェート (3.1 g ; 11.14 mmol) を添加した。得られた褐色反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。254 nm で検出された、TLCシリカゲル 60 F<sub>254</sub> (Merck) でのメタノール : ジクロロメタン溶媒系 (3 : 97) における、出発材料、ジベンジルホスフェート、および生成物の R<sub>f</sub> 値は、それぞれ 0.6、0.2、および 0.5 であった。反応混合物を Whatman 濾紙で濾過し、褐色の濾液を水 (20 mL) で洗浄し、ジクロロメタン (50 mL) で抽出し、有機層を分離し、20%チオ硫酸ナトリウム (2 × 50 mL) および 10%重炭酸ナトリウム (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させることによって、生成物 (1.9 g、収率 60%) が褐色の粘性液体として得られ、この液体を、ジクロロメタン中 5% のメタノールを溶離剤として使用するカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) により精製した。 40

## 【0113】

リン酸二水素 (4-アセトアミドフェノキシ)メチル

## 【0114】

## 【化9】



メタノール (15 mL) 中の (4-アセトアミドフェノキシ) メチルジベンジルホスフエート (0.4 g ; 0.9 mmol) の攪拌褐色溶液に、メタノール (10 mL) 中の Pd(OH)<sub>2</sub> (0.2 g) の溶液を添加した。反応混合物を、室温で Parr 水素化器内で 60 psi に保持されたガラス容器内に採取した。254 nm で検出された、TLC 10 シリカゲル 60 F<sub>254</sub> (Merck) でのメタノール：ジクロロメタン溶媒系 (10 : 90) における、出発材料および生成物の R<sub>f</sub> 値は、それぞれ 0.0 および 0.5 であった。触媒を、セライトに通して濾過し、メタノールで洗浄した (3 × 5 mL)。濾液を真空濃縮することにより、褐色のガム状の塊が生成され、次いでこれをペンタン (2 × 50 mL) およびジエチルエーテル (30 mL) で洗浄することにより精製し、その結果、オフホワイトの固体として生成物が 50 mg (収率 30 %) 得られた (融解範囲：109 ~ 111)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.82 (s, 1 H), 7.48 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.98 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 5.43 (d, 2 H, J = 10.0 Hz), 2.50 (s, 3 H)。

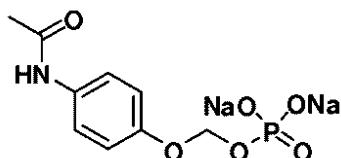
## 【0115】

(実施例 2)

(4-アセトアミドフェノキシ) メチルリン酸ナトリウムの合成

## 【0116】

## 【化10】



酢酸エチル (5 mL) 中のリン酸二水素 (4-アセトアミドフェノキシ) メチル (20 mg ; 0.076 mmol) の攪拌乳状懸濁液に、酢酸エチル (2 mL) 中のナトリウム-2-エチルヘキサノエート (25 mg ; 0.15 mmol) の溶液を添加した。反応懸濁液を 3 時間攪拌した。乳状懸濁液は、1 時間後に白色固体に変化し、これを濾過し、酢酸エチル (3 × 15 mL) およびエーテル (3 × 20 mL) で洗浄することにより、白色固体として生成物が 10 mg (収率 50 %) 得られた (融解範囲：206 ~ 209)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) : 9.8 (s, 1 H), 7.41 (d, 2 H, J = 10.8 Hz), 6.96 (d, 2 H, J = 11.6 Hz), 5.26 (d, 2 H, J = 10.4 Hz), 1.97 (s, 3 H)。

## 【0117】

(実施例 3)

アセトアミノフェン類似体の溶解度

リン酸二水素 (4-アセトアミドフェノキシ) メチルおよびその二ナトリウム塩の溶解度を、表 1 に列挙する。

## 【0118】

## 【表1】

表1:アセトアミノフェンプロドラッグの溶解度

溶質	溶媒	溶解度 (mg/mL)	
リン酸二水素(4-アセトアミドフェノキシ)メチル	水	145	
(4-アセトアミドフェノキシ)メチルリン酸ナトリウム	水	160	10

## (実施例4)

アセトアミノフェンプロドラッグからアセトアミノフェンへの *in vitro* 変換

既知量のアセトアミノフェンプロドラッグを、生理学的温度に維持されたヒト血漿サンプルと共にインキュベートした。少量を、所定の時点(0、5、10、15、20、25、30、40、60、および120分)で引き出し、アセトアミノフェン含量に関して分析した。実験は、37のプールされたヒト血漿中2つの異なる濃度のプロドラッグを行うことにより、代謝反応の動態と、プロドラッグからアセトアミノフェンドラッグへの変換に関わる酵素系の飽和が生じたか否かを決定した。アセトアミノフェンは、図1および2に示されるように、名目上0分での最初のサンプル収集の時までに現れ、濃度は60分の持続時間にわたり増大したことがわかった。

## 【0119】

## (実施例5)

アセトアミノフェンプロドラッグからアセトアミノフェンへの *in vivo* 変換

体内での代謝を通したアセトアミノフェンプロドラッグからアセトアミノフェンへの変換を、ラットで研究した。*in vitro* 研究に関する上述の実験設計と同様に、アセトアミノフェンプロドラッグを試験動物に静脈内投与し、血液を、所定の時点で引き出した。血液を、アセトアミノフェン含量またはアセトアミノフェン含量のみに関して分析し、プロドラッグの半減期を決定した。

## 【0120】

アセトアミノフェンと式Iの化合物の薬物動態を、得られる血漿アセトアミノフェン濃度を決定するために静脈内(IV)投与後に評価した。アセトアミノフェンおよび化合物Iを等モル量ベースで投与することにより、アセトアミノフェンに対して同レベルの曝露(25 mg/kg)がもたらされ、かつアセトアミノフェンへの *in vivo* での式Iの化合物の変換のプロファイルが得られた。試験動物は、7から8週齢の、体重220から270グラムのオスおよびメスのSprague Dawley(CD(登録商標)IGS)ラット(Charles River Laboratories)であった。これらのラットを、投与後5、15、30分と1、4、8、および24時間の7つの時点で順次出血させた。全血サンプル(300 μL)を、リチウムヘパリンマイクロコンテナ内に尾静脈から収集し、遠心分離によって血漿へと処理し、血漿を、分析まで-70で凍結保存した。アセトアミノフェン含量に関する血漿分析の結果を、図3および表2に示す。

## 【0121】

【表2】

表2:ラットに化合物Iを静脈内投与した後の、アセトアミノフェンの計算された薬物動態パラメータの概要

PKパラメータ	アセトアミノフェン		プロドラッグ (アセトアミノフェン)	
	平均	%CV	平均	%CV
用量(mg/kg)	25	N.A.	25*	N.A.
半減期(時)	2.65	43.7	2.12	48.3
T <sub>max</sub> (時)	0.139	62.2	0.083	0.00**
C <sub>max</sub> (ng/mL)	26467	22.8	30917	11.5
AUC <sub>0-∞</sub> (時・ng/mL)	24300	33.6	21233	20.7
クリアランス (mL/分/kg)	19.5	40.5	20.3	19.2
V <sub>ss</sub> (L/kg)	1.48	25.0	1.52	23.1

\*:25mg/kgアセトアミノフェンのモル当量 \*\*:すべての値が同じ

10

20

【図1】

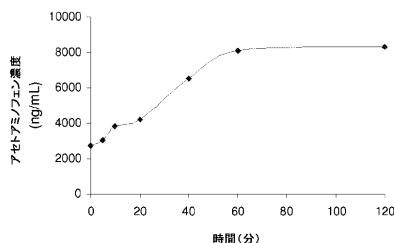


FIGURE 1

【図2】

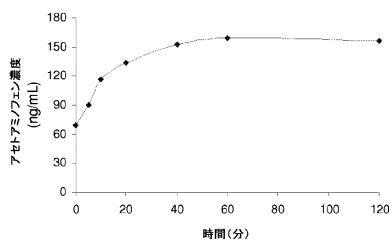


FIGURE 2

【図3】

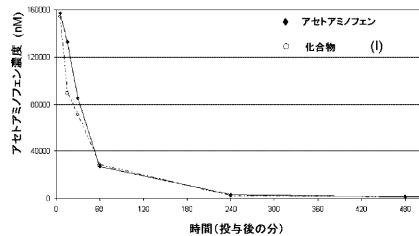


FIGURE 3

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10

(72)発明者 ブレイ , キース アール .

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94043 , マウンテン ビュー , エイダ アベニュー  
227 , ユニット ディー

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 國際公開第2005 / 077394 (WO , A1 )

特表2002 - 522443 (JP , A)

AQUAVAN , FDA ANESTHETIC AND LIFE SUPPORT DRUGS ADVISORY COMMITTEE , 2008年 5月 , P  
1-75(SLIDE) , 1/2 分冊

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07 F 9 / 09

C A p l u s ( S T N )

R E G I S T R Y ( S T N )