

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成17年7月14日(2005.7.14)

【公表番号】特表2001-514626(P2001-514626A)

【公表日】平成13年9月11日(2001.9.11)

【出願番号】特願平10-538698

【国際特許分類第7版】

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/18

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/433

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/44

A 6 1 P 35/00

// C 0 7 D 209/34

C 0 7 D 239/96

C 0 7 D 417/12

(C 0 7 D 417/12

C 0 7 D 277:58

C 0 7 D 249:08)

(C 0 7 D 417/12

C 0 7 D 277:58

C 0 7 D 285:08)

【F I】

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/18

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/433

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/44

A 6 1 P 35/00

C 0 7 D 209/34

C 0 7 D 239/96

C 0 7 D 417/12

C 0 7 D 417/12

C 0 7 D 277:58

C 0 7 D 249:08

C 0 7 D 417/12

C 0 7 D 277:58

C 0 7 D 285:08

【手続補正書】

【提出日】平成16年11月10日(2004.11.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手続補正書

平成16年11月10日

特許庁長官殿

1. 特許出願の表示

平成10年特許願第538698号

2. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 スージェン・インコーポレーテッド

3. 代理人

住所 東京都千代田区霞が関3-2-5 霞が関ビル36階

大野総合法律事務所

電話番号 (03) 5521-1530

氏名 A599 弁理士 (10599) 田中 玲子



4. 補正対象書類名

明細書

5. 補正対象項目名

請求の範囲

6. 補正の内容

別紙のとおり

方
式
審

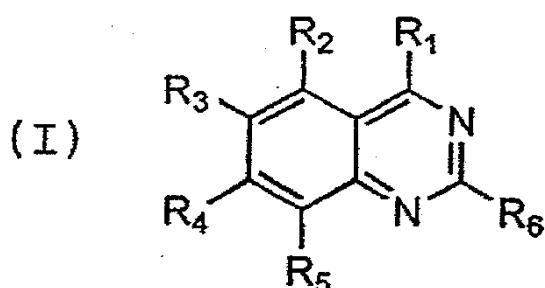
(別紙)

請求の範囲

1. 以下のものを含む処方:

- (a) 1またはそれ以上の疎水性薬剤、ここで前記薬剤は、独立して、キナゾリン系化合物、ニトロチアゾール系化合物、およびインドリノン系化合物からなる群より選択される;
- (b) 1またはそれ以上のポリオキシヒドロカルビル化合物; および
- (c) 1またはそれ以上の薬学的に許容しうる界面活性剤。

2. 前記疎水性薬剤が、式 I :



[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅およびR₆は、独立して、

- (i) 水素;
- (i i) 飽和または不飽和のアルキル;
- (i i i) 独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群より選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されていてもよいアリール;
- (i v) 式-NX₂X₃のアミン（式中、X₂およびX₃は、独立して、水素、飽和または不飽和のアルキル、および同素環式または複素環式部分からなる群より選択される）;
- (v) ハロゲンまたはトリハロメチル;
- (v i) 式-CO-X₄のケトン（式中、X₄は、アルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択される）;

(v i i) 式- $(X_5)_n-COOH$ のカルボン酸または式- $(X_6)_n-COO$ - X_7 のエステル(式中、 X_5 、 X_6 および X_7 は、独立して、アルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択され、 n は0または1である)；

(v i i i) 式 $(X_8)_n-OH$ のアルコールまたは式- $(X_8)_n-O-X_9$ のアルコキシ部分(式中、 X_8 および X_9 は、独立して、飽和または不飽和のアルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択され、ここで、前記環式部分は独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい、 n は0または1である)；

(i x) 式- $NHCOX_{10}$ のアミド(式中、 X_{10} はアルキル、ヒドロキシル、および同素環式または複素環式部分からなる群より選択され、ここで、前記環式部分は独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい)；

(x) $-SO_2NX_{11}X_{12}$ (式中、 X_{11} および X_{12} は、水素、アルキル、および同素環式または複素環式部分からなる群より選択される)；

(x i) 独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群より選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されていてもよい同素環式または複素環式部分；

(x i i) 式- $CO-H$ のアルデヒド；

(x i i i) 式- SO_2-X_{13} のスルホン(式中、 X_{13} は飽和または不飽和のアルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択される)；および

(x i v) 式- NO_2 のニトロ

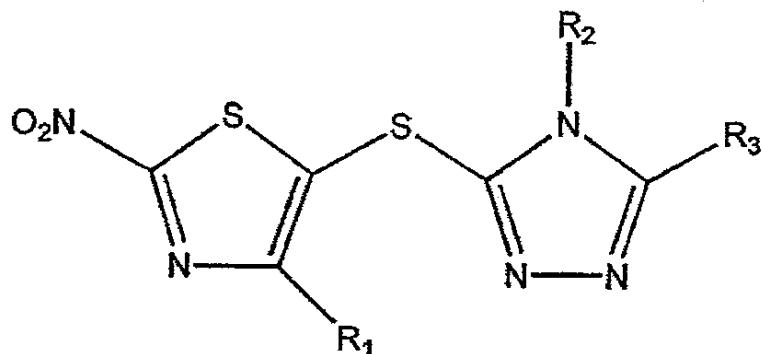
からなる群より選択される]

のキナゾリン系化合物である、請求項1記載の処方。

3. 前記キナゾリン系化合物が、4-(3-ブロモフェニル)-6,7-ジメトキシキナゾリンである、請求項2記載の処方。

4. 前記疎水性薬剤が式 IV :

(IV)



[式中、R₁、R₂、およびR₃は、独立して、

(i) 水素；

(i i) 飽和または不飽和のアルキル；

(i i i) 独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群より選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されていてもよいアリール；

(i v) 式-NX₂X₃のアミン（式中、X₂およびX₃は、独立して、水素、飽和または不飽和のアルキル、および同素環式または複素環式部分からなる群より選択される）；

(v) ハロゲンまたはトリハロメチル；

(v i) 式-CO-X₄のケトン（式中、X₄は、アルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択される）；

(v i i) 式-(X₅)_n-COOHのカルボン酸または式-(X₆)_n-COO-X₇のエステル（式中、X₅、X₆、およびX₇は、独立して、アルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択され、nは0または1である）；

(v i i i) 式(X₈)_n-OHのアルコールまたは式-(X₈)_n-O-X₉のアルコキシ部分（式中、X₈およびX₉は、独立して、飽和または不飽和のアルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択され、ここで前記環式部分は独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群より選択される1またはそれ以上

の置換基で任意に置換されていてもよく、nは0または1である) ;

(ix) 式-NHCO₁₀X₁₀のアミド(式中、X₁₀は、アルキル、ヒドロキシル、および同素環式または複素環式部分からなる群より選択され、ここで前記環式部分は独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい) ;

(x) -SO₂NX₁₁X₁₂(式中、X₁₁およびX₁₂は、水素、アルキル、および同素環式または複素環式部分からなる群より選択される) ;

(xi) 独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群より選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されていてもよい同素環式または複素環式部分;

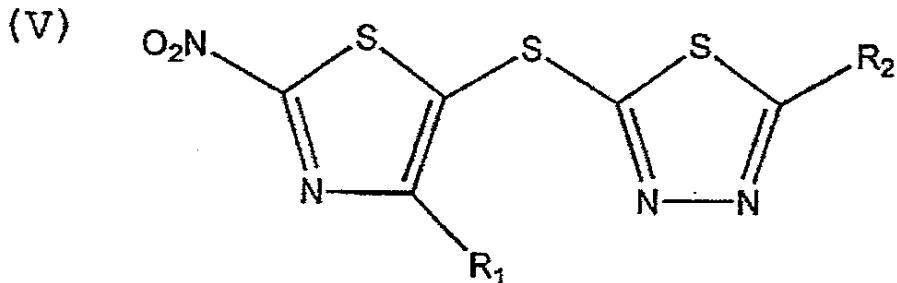
(xii) 式-CO-Hのアルデヒド;

(xiii) 式-SO₂-X₁₃のスルホン(式中、X₁₃は、飽和または不飽和のアルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択される) ;および

(xiv) 式-NO₂のニトロ、
からなる群より選択される]

のニトロチアゾール系化合物である、請求項1記載の処方。

5. 前記疎水性薬剤が式V:



[式中、R₁およびR₂は、独立して、

(i) 水素;

(ii) 飽和または不飽和のアルキル;

(iii) 独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カ

ルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群より選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されていてもよいアリール；

(i v) 式- NX_2X_3 のアミン（式中、 X_2 および X_3 は、独立して、水素、飽和または不飽和のアルキル、および同素環式または複素環式部分からなる群より選択される）；

(v) ハロゲンまたはトリハロメチル；

(v i) 式- $CO-X_4$ のケトン（式中、 X_4 はアルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択される）；

(v i i) 式- $(X_5)_n-COOH$ のカルボン酸または式- $(X_6)_n-COO-X_7$ のエステル（式中、 X_5 、 X_6 、および X_7 は、独立して、アルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択され、 n は0または1である）；

(v i i i) 式 $(X_8)_n-OH$ のアルコールまたは式- $(X_8)_n-O-X_9$ のアルコキシ部分（式中、 X_8 および X_9 は、独立して、飽和または不飽和のアルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択され、ここで前記環式部分は独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、 n は0または1である）；

(i x) 式- $NHCOX_{10}$ のアミド（式中、 X_{10} は、アルキル、ヒドロキシル、および同素環式または複素環式部分からなる群より選択され、ここで前記環式部分は、独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい）；

(x) $-SO_2NX_{11}X_{12}$ （式中、 X_{11} および X_{12} は、水素、アルキル、および同素環式または複素環式部分からなる群より選択される）；

(x i) 独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群より選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されていてもよい同素環式または複素環式部分）；

(x i i) 式- $CO-H$ のアルデヒド；

(x i i i) 式- SO_2-X_{13} のスルホン（式中、 X_{13} は、飽和または不飽和

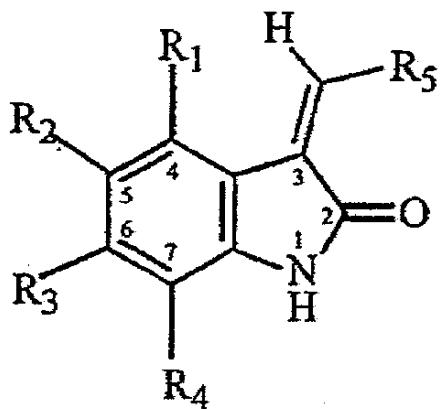
のアルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択される) ; および

(x i v) 式-NO₂のニトロ、
からなる群より選択される]

のニトロチアゾール系化合物である、請求項1記載の処方。

6. 前記疎水性薬剤が、式VI：

(VI)



〔式中、R₁、R₂、R₃、およびR₄は、水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、ブロモ、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシル、およびアミド部分からなる群より選択され；および

R₅は任意に置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール環式部分である〕

のインドリノン系化合物である、請求項1記載の処方。

7. 前記インドリノン系化合物が、3-〔(2, 4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン〕- (5-アミノ)-2-インドリノン、3-〔(2, 4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン〕- (5-クロロ)-2-インドリノン、3-〔(2, 4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン〕-2-インドリノン、および3-〔(3-メチルチオフェニル-5-イル)メチレン〕- (4-メチル)-2-インドリノンからなる群より選択される、請求項6記載の処方。

8. 前記インドリノン系化合物が3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル) メチレン] -2-インドリノンである、請求項6記載の処方。
9. 前記1またはそれ以上のポリオキシヒドロカルビル化合物が、水溶性炭水化物、水溶性炭水化物誘導体、水溶性ポリマー、水溶性混合オキシアルキレンポリマー、およびポリマー型のエチレングリコールからなる群より選択される、請求項1記載の処方。
10. 前記1またはそれ以上のポリオキシヒドロカルビル化合物がポリ(エチレングリコール) (PEG) またはPEG誘導体である、請求項9記載の処方。
11. 前記1またはそれ以上の界面活性剤が、1またはそれ以上の非イオン性界面活性剤である、請求項1記載の処方。
12. 前記1またはそれ以上の界面活性剤が、独立して、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、モノオレイン酸グリセリン、ポリビニルアルコール、エチレンオキサイドコポリマー、ポリオール部分、およびソルビタンエステルからなる群より選択される、請求項1記載の処方。
13. 前記1またはそれ以上の界面活性剤が、1またはそれ以上のエトキシリ化ヒマシ油である、請求項1記載の処方。
14. 前記エトキシリ化ヒマシ油がCREMOPHOR EL (登録商標) である、請求項13記載の処方。
15. 前記処方がさらに1またはそれ以上の薬学的に許容しうるアルコールを含む、請求項1記載の処方。
16. 前記1またはそれ以上のアルコールが、独立して、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、2-(2-エトキシエトキシ)エタノール、およびグリセロールからなる群より選択される、請求項15記載の処方。
17. 前記アルコールがエタノールおよびベンジルアルコールである、請求項16記載の処方。
18. 前記疎水性薬剤が、1またはそれ以上のカルボキシル部分で置換されたインドリノン系化合物であり、かつ前記処方がさらに水を含む、請求項1記載の処方。
19. 前記処方が、治療を必要とする患者において異常な状態を治療または予

防するのに有効である、請求項1-18のいずれかに記載の処方。

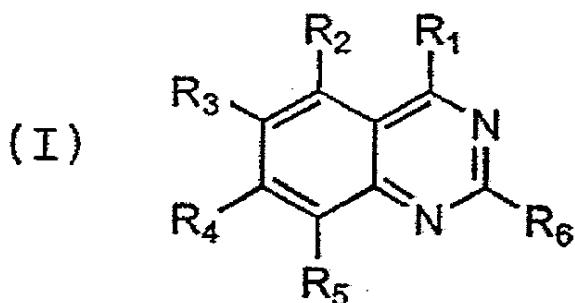
20. 前記処方が非経口的に投与される、請求項19記載の処方。

21. 前記患者が哺乳動物であり、かつ前記異常な状態が細胞増殖性疾患である、請求項20記載の処方。

22. 以下のものを含む処方：

- (a) 1またはそれ以上の疎水性薬剤、ここで前記薬剤は、独立して、キナゾリン系化合物、ニトロチアゾール系化合物、およびインドリノン系化合物からなる群より選択される；
- (b) 1またはそれ以上のポリオキシヒドロカルビル化合物；
- (c) 1またはそれ以上のポリグリコール化脂質；および
- (d) 1またはそれ以上の薬学的に許容しうる界面活性剤。

23. 前記疎水性薬剤が式I：



[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅およびR₆は、独立して、

- (i) 水素；
- (ii) 飽和または不飽和のアルキル；
- (iii) 独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群より選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されていてもよいアリール；
- (iv) 式-NX₂X₃のアミン（式中、X₂およびX₃は、独立して、水素、飽和または不飽和のアルキル、および同素環式または複素環式部分からなる群より選択される）；
- (v) ハロゲンまたはトリハロメチル；

(v i) 式—CO—X₄のケトン（式中、X₄は、アルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択される）；

(v i i) 式—(X₅)_n—COOHのカルボン酸または式—(X₆)_n—COO—X₇のエステル（式中、X₅、X₆およびX₇は、独立して、アルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択され、nは0または1である）；

(v i i i) 式(X₈)_n—OHのアルコールまたは式—(X₈)_n—O—X₉のアルコキシ部分（式中、X₈およびX₉は、独立して、飽和または不飽和のアルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択され、ここで前記環式部分は独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい、nは0または1である）；

(i x) 式—NHCOX₁₀のアミド（式中、X₁₀は、アルキル、ヒドロキシル、および同素環式または複素環式部分からなる群より選択され、ここで前記環式部分は独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい）；

(x) —SO₂NX₁₁X₁₂（式中、X₁₁およびX₁₂は、水素、アルキル、および同素環式または複素環式部分からなる群より選択される）；

(x i) 独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群より選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されていてもよい、同素環式または複素環式部分；

(x i i) 式—CO—Hのアルデヒド；

(x i i i) 式—SO₂—X₁₃のスルホン（式中、X₁₃は、飽和または不飽和のアルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択される）；および

(x i v) 式—NO₂のニトロ、
からなる群より選択される]

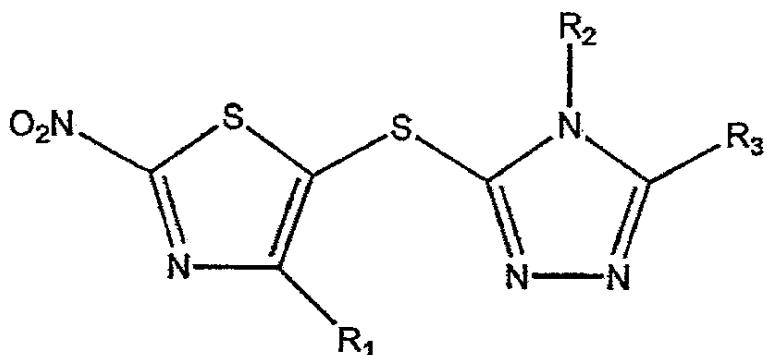
のキナゾリン系化合物である、請求項22記載の処方。

24. 前記キナゾリン系化合物が4—(3—ブロモフェニル)—6, 7—ジメ

トキシキナゾリンである、請求項23記載の処方。

25. 前記疎水性薬剤が、式IV：

(IV)



[式中、R₁、R₂、およびR₃は、独立して、

- (i) 水素；
- (ii) 飽和または不飽和のアルキル；
- (iii) 独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群より選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されていてもよいアリール；
- (iv) 式-NX₂X₃のアミン（式中、X₂およびX₃は、独立して、水素、飽和または不飽和のアルキル、および同素環式または複素環式部分からなる群より選択される）；
- (v) ハロゲンまたはトリハロメチル；
- (vi) 式-CO-X₄のケトン（式中、X₄は、アルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択される）；
- (vii) 式-(X₅)_n-COOHのカルボン酸または式-(X₆)_n-COO-X₇のエステル（式中、X₅、X₆、およびX₇は、独立して、アルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択され、nは0または1である）；
- (viii) 式-(X₈)_n-OHのアルコールまたは式-(X₈)_n-O-X₉のアルコキシ部分（式中、X₈およびX₉は、独立して、飽和または不飽和のアルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択され、ここで前記環式部分は、独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボ

キシレート、ニトロ、およびエステルからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい、nは0または1である) ;

(ix) 式-NHCOX₁₀のアミド(式中、X₁₀は、アルキル、ヒドロキシル、および同素環式または複素環式部分からなる群より選択され、ここで前記環式部分は、独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい) ;

(x) -SO₂NX₁₁X₁₂(式中、X₁₁およびX₁₂は、水素、アルキル、および同素環式または複素環式部分からなる群より選択される) ;

(xi) 独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群より選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されていてもよい同素環式または複素環式部分;

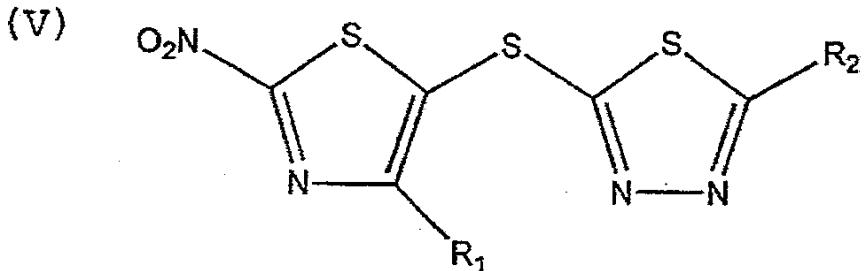
(xii) 式-CO-Hのアルデヒド;

(xiii) 式-SO₂-X₁₃のスルホン(式中、X₁₃は、飽和または不飽和のアルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択される) ;および

(xiv) 式-NO₂のニトロ、
からなる群より選択される]

のニトロチアゾール系化合物である、請求項22記載の処方。

26. 前記疎水性薬剤が、式V:



[式中、R₁およびR₂は、独立して、

(i) 水素;

(ii) 飽和または不飽和のアルキル;

(i i i) 独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群より選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されていてもよいアリール；

(i v) 式- NX_2X_3 のアミン（式中、 X_2 および X_3 は、独立して、水素、飽和または不飽和のアルキル、および同素環式または複素環式部分からなる群より選択される）；

(v) ハロゲンまたはトリハロメチル；

(v i) 式- $CO-X_4$ のケトン（式中、 X_4 は、アルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択される）；

(v i i) 式- $(X_5)_n-COOH$ のカルボン酸または式- $(X_6)_n-COO-X_7$ のエステル（式中、 X_5 、 X_6 、および X_7 は、独立して、アルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択され、 n は0または1である）；

(v i i i) 式- $(X_8)_n-OH$ のアルコールまたは式- $(X_8)_n-O-X_9$ のアルコキシ部分（式中、 X_8 および X_9 は、独立して、飽和または不飽和のアルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択され、ここで前記環式部分は、独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、 n は0または1である）；

(i x) 式- $NHCOX_{10}$ のアミド（式中、 X_{10} は、アルキル、ヒドロキシル、および同素環式または複素環式部分からなる群より選択され、ここで前記環式部分は、独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい）；

(x) $-SO_2NX_{11}X_{12}$ （式中、 X_{11} および X_{12} は、水素、アルキル、および同素環式または複素環式部分からなる群より選択される）；

(x i) 独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群より選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されていてもよい同素環式または複素環式部分；

(x i i) 式- $CO-H$ のアルデヒド；

(x i i i) 式- $\text{SO}_2-\text{X}_{13}$ のスルホン（式中、 X_{13} は、飽和または不飽和のアルキルおよび同素環式または複素環式部分からなる群より選択される）；および

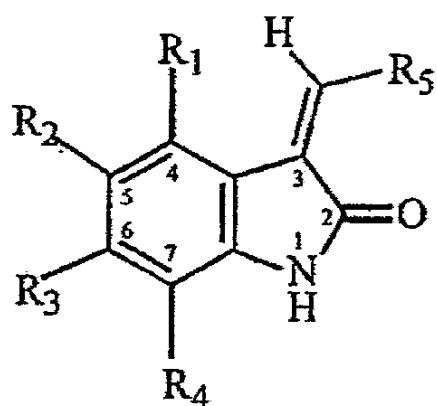
(x i v) 式- NO_2 のニトロ、

からなる群より選択される]

のニトロチアゾール系化合物である、請求項 22 記載の処方。

27. 前記疎水性薬剤が、式VI：

(VI)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、ブロモ、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシル、およびアミド部分からなる群より選択され；および

R_5 は、任意に置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール環式部分である]

のインドリノン系化合物である、請求項 22 記載の処方。

28. インドリノン系化合物が、3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル) メチレン] - (5-アミノ) - 2-インドリノン、3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル) メチレン] - (5-クロロ) - 2-インドリノン、3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル) メチレン] - 2-インドリノン、および3-[(3-メチルチオフェニル-5-イル) メチレン] - (4-メチル) -

2-インドリノンからなる群より選択される、請求項27記載の処方。

29. インドリノン系化合物が3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル) メチレン] -2-インドリノンである、請求項27記載の処方。

30. 前記1またはそれ以上のポリオキシヒドロカルビル化合物が、独立して、水溶性炭水化物、水溶性炭水化物誘導体、水溶性ポリマー、水溶性混合オキシアルキレンポリマー、およびポリマー型のエチレングリコールからなる群より選択される、請求項22記載の処方。

31. 前記1またはそれ以上のポリオキシヒドロカルビル化合物が、ポリ(エチレングリコール) (PEG) またはPEG誘導体である、請求項30記載の処方。

32. 前記1またはそれ以上のポリグリコール化脂質がモノグリセリド、ジグリセリドまたはトリグリセリドとポリエチレングリコールモノエステルおよびジエステルの混合物である、請求項22記載の処方。

33. 前記1またはそれ以上のポリグリコール化脂質が、GELUCIRE (登録商標) 35/10、GELUCIRE (登録商標) 44/14、GELUCIRE (登録商標) 46/07、GELUCIRE (登録商標) 50/13、GELUCIRE (登録商標) 53/10、およびLABRASOL (登録商標) からなる群より選択される、請求項32記載の処方。

34. 前記1またはそれ以上の界面活性剤が、独立して、薬学的に許容しうる非イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、および薬学的に許容しうる陰イオン性界面活性剤からなる群より選択される、請求項22記載の処方。

35. 前記界面活性剤がCREMOPHOR ELである、請求項34記載の処方。

36. 前記処方がさらに、独立して、鉱物油、植物油、分留ココナツ油、モノラウリル酸プロピレングリコール、およびカプリル酸およびカプリン酸との混合トリグリセリドからなる群より選択される1またはそれ以上の薬学的に許容しうる油を含む、請求項22記載の処方。

37. 前記油がMiglyol 812である、請求項36記載の処方。

38. 前記疎水性薬剤が、1またはそれ以上のカルボキシル部分で置換されたインドリノン系化合物であり、かつ前記処方がさらに水を含む、請求項22記載の処方。

39. 前記処方が、治療を必要とする患者において、異常な状態を治療または予防するのに有用である、請求項22-38のいずれかに記載の処方。

40. 前記処方が経口投与される、請求項39記載の処方。

41. 前記患者が哺乳動物であり、前記異常な状態が細胞増殖性疾患である、請求項39記載の処方。

42. 1またはそれ以上の疎水性薬剤、ここで前記薬剤は、独立して、キナゾリン系化合物、ニトロチアゾール系化合物、およびインドリノン系化合物からなる群より選択される；1またはそれ以上のポリオキシヒドロカルビル化合物；および1またはそれ以上の薬学的に許容しうる界面活性剤を含む非経口処方中における疎水性薬剤の溶解性を試験する方法であって、

- (a) 前記処方を第1の溶媒中で疎水性支持体と相互作用させ；
- (b) 前記疎水性薬剤を第2の溶媒で前記支持体から溶離し；そして
- (c) 前記支持体から溶離された前記疎水性薬剤の量を前記処方に加えられた量と比較する、

の各工程を含む方法。

43. 非経口処方がさらに1またはそれ以上の薬学的に許容しうるアルコールを含む、請求項42記載の方法。

44. 1またはそれ以上の疎水性薬剤、ここで前記薬剤は、独立して、キナゾリン系化合物、ニトロチアゾール系化合物、およびインドリノン系化合物からなる群より選択される；1またはそれ以上のポリオキシヒドロカルビル化合物；1またはそれ以上のポリグリコール化脂質；および1またはそれ以上の薬学的に許容しうる界面活性剤を含む経口処方中の疎水性薬剤の溶解性を試験する方法であって、

- (a) 前記処方を第1の溶媒中で疎水性支持体と相互作用させ；
- (b) 前記疎水性薬剤を第2の溶媒で前記支持体から溶離し；そして
- (c) 前記支持体から溶離された前記疎水性薬剤の量を前記処方に加えられた

量と比較する、
の各工程を含む方法。

45. 前記経口処方がさらに1またはそれ以上の薬学的に許容しうる油を含む、
請求項44記載の方法。

46. 前記第1の溶媒が、リン酸およびトリエチルアミンを含み、かつ前記第
2の溶媒が、トリエチルアミン、テトラヒドロフラン、およびメタノールを含む、
請求項42-45のいずれかに記載の方法。

47. 前記疎水性薬剤がインドリノン系化合物である、請求項46記載の方法。

48. 非経口処方を製造する方法であって、

(a) 1またはそれ以上の疎水性薬剤を1またはそれ以上のポリオキシヒドロ
カルビル化合物中に溶解して溶液を形成し、ここで前記薬剤は、独立して、キナ
ゾリン系化合物、ニトロチアゾール系化合物、およびインドリノン系化合物から
なる群より選択され；そして

(b) 1またはそれ以上の界面活性剤を前記溶液中に溶解する、
の各工程を含む方法。

49. さらに、1またはそれ以上の薬学的に許容しうるアルコールを前記溶液
に加えることを含む、請求項48記載の方法。

50. 経口処方を製造する方法であって、

(a) 1またはそれ以上のポリグリコール化脂質を融解し；
(b) 1またはそれ以上のポリオキシヒドロカルビル化合物および1またはそ
れ以上の界面活性剤を前記融解したポリグリコール化脂質中に溶解し；そして
(c) 1またはそれ以上の疎水性薬剤を溶液中に溶解する、ここで前記薬剤は、
独立して、キナゾリン系化合物、ニトロチアゾール系化合物、およびインドリノ
ン系化合物からなる群より選択される、

の各工程を含む方法。

51. 1またはそれ以上の薬学的に許容しうる油を混合することを更に含む、
請求項50記載の方法。

52. 前記疎水性薬剤が式V I：

[式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミ

ン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、プロモ、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシル、およびアミド部分からなる群より選択され；および

R_5 は、任意に置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール環式部分である]

のインドリノン系化合物である、請求項48-51のいずれかに記載の方法。

53. 前記インドリノン系化合物が、3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル) メチレン] - (5-アミノ) - 2-インドリノン、3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル) メチレン] - (5-クロロ) - 2-インドリノン、3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル) メチレン] - 2-インドリノン、および3-[(3-メチルチオフェニル-5-イル) メチレン] - (4-メチル) - 2-インドリノンからなる群より選択される、請求項52記載の方法。

54. 前記インドリノン系化合物が3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル) メチレン] - 2-インドリノンである、請求項52記載の方法。

55. (i) 前記1またはそれ以上の疎水性薬剤が、約4.5mg/mLから約6.0mg/mLの範囲の濃度で存在するインドリノン系化合物からなり；
(ii) 前記1またはそれ以上のポリヒドロカルビル化合物が、約30%w/vから約45%w/vの範囲の濃度で存在するポリ(エチレングリコール) (PEG) からなり；

(iii) 前記1またはそれ以上の界面活性剤が約20%w/vから約45%w/vの範囲の濃度で存在するCremophor EL (登録商標) からなり；かつ

(iv) 前記1またはそれ以上の薬学的に許容しうるアルコールが無水ベンジルアルコールおよび無水エタノールの少なくとも1つからなる。

請求項15記載の処方。

56. 前記ポリ(エチレングリコール) PEGが、PEG-300, PEG-400およびPEG-600からなる群より選択される少なくとも1つのもので

ある、請求項 5 5 記載の処方。

5 7. 前記ポリ（エチレングリコール）PEGがPEG-400である、請求項 5 6 記載の処方。

5 8. 前記インドリノン系化合物が3-[（ピロール-1-イル）メチレン]-2-インドリノンである、請求項 5 5 記載の処方。

5 9. 前記インドリノン系化合物が3-[（2, 4-ジメチルピロール-5-イル）メチレン]-2-インドリノンである、請求項 5 5 記載の処方。

6 0. (i) 前記 1 またはそれ以上の疎水性薬剤が約4. 5 mg/mL の濃度で存在するインドリノン系化合物3-[（2, 4-ジメチルピロール-5-イル）メチレン]-2-インドリノンからなり；

(ii) 前記 1 またはそれ以上のポリヒドロカルビル化合物が約30%w/v から約45%w/v の範囲の濃度で存在するポリ（エチレングリコール）400 (PEG-400) からなり；

(iii) 前記 1 またはそれ以上の界面活性剤が約31. 5% の濃度のCremophor EL（登録商標）からなり；かつ

(iv) 前記 1 またはそれ以上の薬学的に許容しうるアルコールが無水エタノールからなる。

請求項 5 5 記載の処方。

6 1. (a) 約6 mg/mL の濃度の3-[（2, 4-ジメチルピロール-5-イル）メチレン]-2-インドリノン；

(b) 1 またはそれ以上のポリオキシヒドロカルビル化合物；および

(c) 1 またはそれ以上の薬学的に許容しうる界面活性剤を含む処方であって、

前記界面活性剤の少なくとも 1 つは約0. 01-約10 g/mL の濃度のPEG-400 であり、前記ポリオキシヒドロカルビル化合物の少なくとも 1 つは約0. 01-10 g/mL の濃度のエトキシル化ヒマシ油であることを特徴とする処方。

6 2. 1 またはそれ以上の薬学的に許容しうるアルコールをさらに含む、請求項 6 1 記載の処方。

6 3. ベンジルアルコールをさらに含む、請求項 6 2 記載の処方。

64. エタノールをさらに含む、請求項63記載の処方。

65. (a) 4.5mg/mlの3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル) メチレン] -2-インドリノン；

(b) 0.45g/mlのPEG-400；

(c) 0.315g/mlのCREMPHOR EL；

(d) 20mg/mlのベンジルアルコール；および

(e) 0.095g/mlのエタノール

を含む処方。