

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-528704
(P2008-528704A)

(43) 公表日 平成20年7月31日(2008.7.31)

(51) Int.Cl.

A61K 31/452 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/452
A 61 P 9/10
A 61 P 9/00
A 61 P 43/00 1 1 1
A 61 P 43/00 1 0 5

テーマコード(参考)

4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願2007-554271 (P2007-554271)
(86) (22) 出願日 平成18年2月2日 (2006.2.2)
(85) 翻訳文提出日 平成19年9月26日 (2007.9.26)
(86) 国際出願番号 PCT/US2006/003975
(87) 国際公開番号 WO2006/084200
(87) 国際公開日 平成18年8月10日 (2006.8.10)
(31) 優先権主張番号 60/649,254
(32) 優先日 平成17年2月2日 (2005.2.2)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 306040540
ミトス・ファーマシューティカルズ・イン
コーポレーテッド
アメリカ合衆国・カリフォルニア・926
60・ニューポート・ビーチ・サン・ジョ
ーキン・プラザ・3・スイート・200
(74) 代理人 100064908
弁理士 志賀 正武
(74) 代理人 100089037
弁理士 渡邊 隆
(74) 代理人 100108453
弁理士 村山 靖彦
(74) 代理人 100110364
弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】心臓血管系疾患の治療または予防において使用するためのニトロキシド類

(57) 【要約】

心臓血管系疾患の治療に有用な医薬組成物を提供する。本組成物は、医薬品として許容できる担体と、心臓血管系疾患に関連する遺伝子の発現を変える、治療または予防に有効量のニトロキシド抗酸化剤と、を含む。心臓血管系疾患の治療または予防における本医薬組成物の使用方法も提供する。好ましい態様においては、ニトロキシド抗酸化剤は Tem p o l (4-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル)であり、前記心臓血管系疾患は心筋梗塞である。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

心臓血管系疾患に関連する 1 種以上のタンパク質の細胞内レベルを変える方法であって、
心臓血管系疾患に関連するタンパク質のレベルを変える必要のある個体を特定する工程と、
前記個体に、有効量のニトロキシド抗酸化剤を投与する工程と
を含む方法。

【請求項 2】

前記ニトロキシド抗酸化剤が、4-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシルである、請求項 1 に記載の方法。 10

【請求項 3】

前記心臓血管系疾患に関連するタンパク質のレベルを上昇させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記心臓血管系疾患に関連するタンパク質が、肝細胞増殖因子またはアディポネクチンである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記心臓血管系疾患に関連するタンパク質のレベルを低下させる、請求項 1 に記載の方法。 20

【請求項 6】

前記心臓血管系疾患に関連するタンパク質が、カスパーゼ 3 である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記心臓血管系疾患が動脈硬化症である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 0.01 ~ 300 mg / kg の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 0.1 ~ 250 mg / kg の範囲である、請求項 1 に記載の方法。 30

【請求項 10】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 1 ~ 200 mg / kg の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 2 ~ 150 mg / kg の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 5 ~ 125 mg / kg の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 7 ~ 100 mg / kg の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 10 ~ 75 mg / kg の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 15 ~ 30 mg / kg の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

50

20

30

40

タンパク質に関連する心臓血管系疾患の進行を抑制する方法であって、前記タンパク質に関連する心臓血管系疾患に罹患しているかあるいは前記タンパク質に関連する心臓血管系疾患のリスクのある個体を特定する工程と、

前記個体に、前記タンパク質に関連する心臓血管系疾患に関連する遺伝子の発現を変えるための有効量のニトロキシド抗酸化剤を投与する工程とを含む方法。

【請求項 1 7】

前記遺伝子の発現を増大させる、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記遺伝子が肝細胞増殖因子またはアディポネクチンである、請求項 1 7 に記載の方法 10
。

【請求項 1 9】

前記遺伝子の発現を低下させる、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記遺伝子がカスパーゼ 3 である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記タンパク質に関連する心臓血管系疾患が心筋梗塞である、請求項 1 6 に記載の方法 10
。

【請求項 2 2】

前記タンパク質に関連する心臓血管系疾患が動脈硬化である、請求項 1 6 に記載の方法 20
。

【請求項 2 3】

前記ニトロキシド抗酸化剤が、4-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシルである、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 4】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 0 . 0 1 ~ 3 0 0 m g / k g の範囲である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 5】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 0 . 1 ~ 2 5 0 m g / k g の範囲である、請求項 1 6 に記載の方法。 30

【請求項 2 6】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 1 ~ 2 0 0 m g / k g の範囲である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 7】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 2 ~ 1 5 0 m g / k g の範囲である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 5 ~ 1 2 5 m g / k g の範囲である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 9】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 7 ~ 1 0 0 m g / k g の範囲である、請求項 1 6 に記載の方法。 40

【請求項 3 0】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 1 0 ~ 7 5 m g / k g の範囲である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 3 1】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 1 5 ~ 3 0 m g / k g の範囲である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 3 2】

心室リモデリングを軽減させるための有効量のニトロキシド抗酸化剤を急性心筋梗塞に 50

罹患した患者に投与する工程を含む、急性心筋梗塞の治療方法。

【請求項 3 3】

前記ニトロキシド抗酸化剤が、心室リモデリングの軽減に関連する少なくとも 1 種のタンパク質の細胞内レベルを上昇させるための有効量で投与される、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記ニトロキシド抗酸化剤を、急性心筋梗塞の発症の 24 時間以上後に投与する、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 5】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 0.01 ~ 300 mg / kg の範囲である、請求項 3 2 に記載の方法。 10

【請求項 3 6】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 0.1 ~ 250 mg / kg の範囲である、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 7】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 1 ~ 200 mg / kg の範囲である、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 8】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 10 ~ 75 mg / kg の範囲である、請求項 3 2 に記載の方法。 20

【請求項 3 9】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 15 ~ 30 mg / kg の範囲である、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記心室リモデリングの軽減に関連するタンパク質が肝細胞増殖因子である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 4 1】

心臓血管系疾患に関連する 1 種以上のタンパク質の細胞内レベルを変えるための医薬の調製における、ニトロキシド抗酸化剤の使用。

【請求項 4 2】

タンパク質に関連する心臓血管系疾患の進行を抑制するための医薬の調製における、ニトロキシド抗酸化剤の使用。 30

【請求項 4 3】

急性心筋梗塞を治療するための医薬の調製における、ニトロキシド抗酸化剤の使用。

【請求項 4 4】

心室リモデリングを軽減させるための医薬の調製における、ニトロキシド抗酸化剤の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、心臓血管系疾患を治療または予防するために有用な医薬組成物、および心臓血管系疾患の治療又は予防におけるこれらの組成物の使用方法に関する。 40

【背景技術】

【0002】

心臓血管系疾患は、先進工業国においてよく見られる；例えば、約 110 万人の急性心筋梗塞（AMI）が毎年米国内で発症する。AMI の一般的な原因は、冠状動脈のアテローム動脈硬化である。AMI は、心筋虚血の結果として心筋障害を引き起こす。この虚血は、細胞死の原因となるアポトーシス機序のトリガーになりうる。

【0003】

AMI は、約 30% の死亡率を示す；これらの死亡の半分以上は、患者が病院に到着する

50

前に起こる。最初の入院で生き延びた患者のうち、25名に1名は、A M I に罹患した後の最初の年に死亡する。高齢の患者はさらに悪く、A M I の1年以内に30%が死亡する。

【0004】

初期にA M I を切り抜けた患者のこの死亡率が高い原因の一部は、初期の現象の後に続いて起こることが多い心室機能障害である。これは、「心室リモデリング」と呼ばれ、左室の膨張が含まれる。左室の膨張は、最初は、梗塞領域が細く伸長した梗塞部分の膨張から、引き続いて、心筋（心筋細胞および間質細胞を含む）の構築的再構成の結果としての非梗塞部分の伸長から起こる。大きなA M I の場合、この進行性の膨張は、血行動態障害、より頻繁な心不全への進行、および不良な予後をもたらすことが多い。

【0005】

動脈硬化からA M I への進行を避ける方法、およびA M I のこれらの重篤な結果を避ける方法を開発することが望まれる。

【特許文献1】米国特許第5,352,442号明細書

【特許文献2】米国特許第5,462,946号明細書

【非特許文献1】Liら、Circulation 107:2499-506 (2003)

【非特許文献2】Hattoriら、Diabetologia 48 (2005) 1066-1074

【非特許文献3】Condorelliら、PNAS 98:17 (2001) 9977-9982

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

遺伝子治療は、心臓血管系疾患の治療、特にA M I の治療のための可能性ある代替法を提供する。この目的のため、心臓血管系疾患に関連する遺伝子を同定し、これらの遺伝子の発現パターンを変更する方法を開発して、この疾患の発症を予防しあるいは一旦この疾患が発症した場合にはその影響を軽減することが望まれる。

【課題を解決するための手段】

【0007】

心臓血管系疾患を予防および治療するために有用な医薬組成物を提供する。本組成物は、医薬品として許容できる担体と、心臓血管系疾患に関連する遺伝子の発現パターンを変更する、治療または予防に有効な量の薬剤とを含む。心臓血管系疾患関連タンパク質の細胞内レベルを変えるための、この医薬組成物の使用方法も提供する。好ましい態様では、前記薬剤はニトロキシド抗酸化剤、例えば、Tempol (4-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル) 等である。Tempolなどのニトロキシド抗酸化剤の使用は、急性蘇生術の場合の虚血性細胞障害（例えば、心筋梗塞等）のための治療法として提唱されてきた。しかし、初期の虚血状態が解決された後に、心室リモデリングを軽減することによる、心臓血管系疾患の長期的な影響を改善するための治療法としてのTempolの使用は提言されていなかった。

【0008】

[発明の詳細な説明]

上述したように、心臓血管系疾患を予防および治療するために有用な組成物および方法を開示する。好ましい態様では、心臓血管系疾患に関連する遺伝子を下方制御するために用いる薬剤は、ニトロキシド抗酸化剤である。Tempolは、化学式4-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシルによって特徴づけられる、抗酸化特性を有する安定なニトロキシドラジカルである。本出願人は、Tempolが、心臓血管系疾患の発症または進行に関連するタンパク質をコードする遺伝子の発現を変える新規な特性を有することも見出した（以下の表1および2を参照されたい）。従来の治療法は、一般に、このような心臓血管系疾患関連遺伝子の発現パターンを変えることに焦点を当てていない。

【0009】

したがって、Tempolは、心臓血管系疾患関連遺伝子の発現を変えることによって、関連するタンパク質の上流のソースに作用する。

【0010】

10

20

30

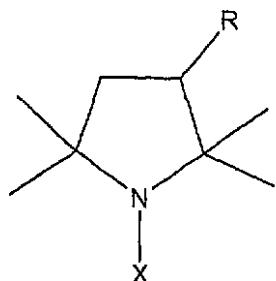
40

50

その他のニトロキシド化合物の使用も企図する。特定の態様によれば、本ニトロキシド化合物は下記式から選択することができる。

【0 0 1 1】

【化1】

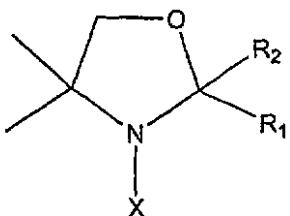


10

(式中、Xは、O・及びOHから選択され、Rは、COOH、CONH、CN、およびCH₂NH₂から選択される。)

【0 0 1 2】

【化2】



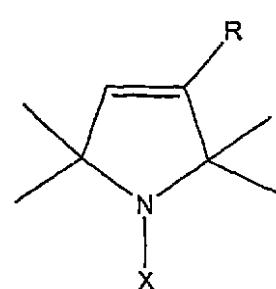
20

(式中、Xは、O・及びOHから選択され、R₁は、CH₃およびスピロシクロヘキシルから選択され、R₂はC₂H₅およびスピロシクロヘキシルから選択される。)

【0 0 1 3】

【化3】

30

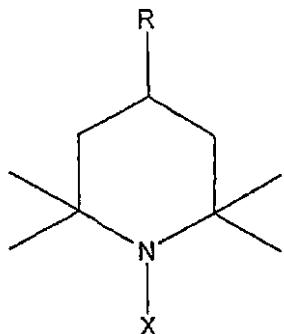


(式中、XはO・及びOHから選択され、RはCONHから選択される。)

【0 0 1 4】

40

【化4】



10

(式中、XはO・及びOHから選択され、Rは、H、OH、およびNH₂から選択される。)

【0015】

適切なニトロキシド化合物はまた、Proctorの米国特許第5,352,442号明細書、およびMitchellらの米国特許第5,462,946号明細書にあり、これら両者は、参照によりその全体が本願に援用される。

【0016】

ニトロキシド化合物の限定されないリストには以下が含まれる：
2-エチル-2,5,5-トリメチル-3-オキサゾリジン-1-オキシル(OXANO)、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル(TEMPO)、4-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル(TEMPOL)、4-アミノ-2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ(Tempamine)、3-アミノメチル-PROXYL、3-シアノ-PROXYL、3-カルバモイル-PROXYL、3-カルボキシ-PROXYL、および4-オキソ-TEMPO。TEMPOはまた、典型的には4位で置換されていてもよく、例えば、4-アミノ、4-(2-プロモアセトアミド)、4-(エトキシフルオロホスホニルオキシ)、4-ヒドロキシ、4-(2-ヨードアセトアミド)、4-イソチオシアネート、4-マレイミド、4-(4-ニトロベンゾイルオキシル)、4-ホスホノオキシなどで置換されていてもよい。

【0017】

[試験プロトコル]

遺伝子発現に対するTempolの作用を評価するために、Tempolを生後14ヶ月～31ヶ月まで食餌1g当たり5mgの用量で実験用マウスに投与した。Tempolを添加せずに同じ食餌を与えたマウスをネガティブコントロールとして用いた。31ヶ月の年齢のとき、実験用マウスを犠牲にし、その心臓を手術で取り出した。心臓組織中の遺伝子の幅広いスペクトルの発現を、チップベースのマイクロアレイ技術を用いて評価した。このようなチップは当技術分野では周知であり、遺伝子発現を評価するために広く用いられている。試験結果は、心臓血管系疾患に関連する遺伝子である肝細胞増殖因子が、3倍より多い発現増加を示した。この遺伝子を表1に示す。

20

30

【表1】

表1：TEMPOL投与後に心臓組織中で増大した発現を示す心臓血管系疾患関連遺伝子

ORF	説明	対照マウス			TEMPOL処理したマウス			変化 (倍)
		tpc1	tpc2	tpc3	tp51	tp52	tp53	
上方制御された遺伝子								
W12681	肝細胞増殖因子	97	141	15	152	151	207	3.2

10

20

30

【0018】

さらなる遺伝子発現研究において、Tempolを、食餌1kg当たり5gの用量で、実験用マウスに12ヶ月～15ヶ月まで投与した。Tempolを添加せずに同じ食餌を与えたマウスをネガティブコントロールとして用いた。15ヶ月の年齢で、実験用マウスの脂肪組織をとった。脂肪組織中の広範囲のスペクトルの遺伝子の発現を、チップベースのマイクロアレイ技術を用いて評価した。特にこの場合、12960遺伝子を含むAffymetrix MOE430A2.0アレイを用いた。このようなチップは当技術分野で周知であり、遺伝子発現を評価するために広く用いられている。脂肪組織についての試験結果は、心臓血管系疾患に関する遺伝子カスパーゼ3およびアディポネクチンが、発現の変化を示したことを見ている。これらの遺伝子を表2に示す。

【表2】

表2：TEMPOL投与後に脂肪組織中で発現の変化を示す心臓血管疾患系関連遺伝子

説明	平均値 (対照マウス)	平均値 (Tempol処置 したマウス)	P値	変化 (倍)
アディポネクチン(C1Qおよび コラーゲンドメインを含む)	27698	33876	0.003	1.22
カスパーゼ3	604	414	0	-1.47

40

【0019】

表1及び2に記載した遺伝子についての短い概要を以下に提示する。

【0020】

[肝細胞増殖因子(HGF)]

HGFは、組織再生、血管形成、およびアポトーシスに関与している。近年の研究では、マウスに、心筋梗塞を誘発させた後3日経過後にヒトHGFをコードするアデノウイルスを筋肉注射で与える一方、対照群では、LacA遺伝子を用いている(Liら、Circulation 107:2499-506(2003)。)。ヒトHGF遺伝子を入れられたこのマウスは、持続的に高い血漿HGFを示し、さらに、治療後4週間後に、左室リモデリングの改善および心機能異常の減少も観察された。左室リモデリングの改善および心機能異常の減少は、より小さい左室の空洞および心臓/体重重量比、より大きい短縮率および左室の±dP/dt、ならびにより低い左室の拡張終期圧によって示された。処置されたマウスの心筋梗塞に隣接

50

した心筋細胞も大幅に肥大し、心筋細胞と血管との両方の密度が増大したことに起因して梗塞壁が厚かった。

【0021】

表1に示したように、実験用マウスの心臓組織中のHGFの発現は、Tempolで処置した動物で3.2倍増大した。

【0022】

[アディポネクチン(ADIPOQ)]

ADIPOQは、エネルギー代謝および内皮活性化を制御する、脂肪細胞由来のペプチドである。ADIPOQレベルは、心臓血管系疾患有する患者において低下していることが示されている。例えば、近年の研究により、動脈硬化症の典型的な障害（下肢に血液を供給する動脈に動脈閉塞が発生する障害）である閉塞性動脈硬化を有する患者集団の血漿アディポネクチンが、対照患者より有意に低レベルであることが示された（Kawanoら、Metabolism Clinical and Experimental 54 (2005) 653-656）。冠動脈疾患有する患者についてのさらなる研究は、この疾患有する患者のアディポネクチンレベルが、対照患者と比較して有意に低いことを示した；この研究は、血漿アディポネクチンレベルが6.3 μg / ml上昇するごとに冠動脈疾患のリスクが63%低減することを見出した（Costacouら、Diabetologia 48 (2005) 41-48）。別の最近の研究は、実験用マウスに注入されたアンジオテンシンIIが、血管内皮障害および循環アディポネクチンの低下を引き起こすことを見出した。このアンジオテンシンIIの血管内皮に対する悪影響が、Tempolの導入によって改善されることが見出され、この作用が酸化窒素の生物活性の修復に帰せられると考えられた（Hattoriら、Diabetologia 48 (2005) 1066-1074.）。しかし、Tempolの導入の作用の一部がアディポネクチン遺伝子の上方調節に起因していたという可能性がある。

10

20

30

40

【0023】

表2に示したように、実験用マウスの脂肪細胞中のアディポネクチンの発現は、Tempolで処置した動物で1.22倍増大した。

【0024】

[カスパー3]

カスパー3は、タンパク質分解酵素のシステイン-アスパラギン酸（カスパー）ファミリーのメンバーである。カスパーは、タンパク質分解プロセシングおよび二量体化を受けて活性酵素を形成する不活性なプロ酵素として存在し、逐次的な態様で活性化され、多くの構造タンパクおよび制御タンパクの切断によるアポトーシス死の遂行段階において中心的な役割を果たす。プロアポトーシスのタンパク質分解酵素は、階層的カスケードで構成されている：すなわち、頂点または開始カスパー8および9が、エフェクターカスパー3、6および7を開裂し、活性化させる。カスパー3は、初期の遂行カスパーであることがわかっている。心臓のカスパー3が過剰に発現するように操作されたマウスは、虚血再かん流傷害を受けた場合に死亡に対する感受性が高いことがわかっている：カスパー3が過剰に発現しているマウスの45%および30%しか、それぞれ血液再かん流の2時間後および24時間後に生存していなかったのに対し、対照マウスは90%および70%が生存した（Condorelliら、PNAS 98:17 (2001) 9977-9982）。カスパー3が過剰に発現しているマウスは梗塞面積も増加していた。

30

40

【0025】

表3に示したように、実験用マウスの脂肪組織中のカスパー3の発現は、Tempolで処置した動物で1.47倍低下した。

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

[好ましい実施形態：心臓血管系疾患の予防および治療プロトコル]

上述したように、Tempolは心臓血管系疾患に関連する遺伝子の発現を変える作用を有する。これらの遺伝子の発現が変えられるため、Tempolの投与は、心臓血管系疾患の改善につながる遺伝子産物の濃度を変更することによる有利な作用を有するであろ

50

う。特に、Tempo 1 は、少なくとも HGF 濃度および ADIPOC 濃度を上昇させる有利な作用を有し、それによって、心室リモデリングおよび心臓血管系疾患の発症のリスクの程度を軽減し、さらに、カスパーゼ 3 の濃度を低減させる有用な作用を有し、それによって、虚血再かん流傷害を受けた後のアポトーシスの程度を軽減するであろう。したがって、本発明の好ましい態様では、Tempo 1 が、心臓血管系疾患の発症を予防するために、心臓血管系疾患の症状を全く示していない哺乳動物ホスト、例えばヒト、に投与される。特に好ましい患者は、心臓血管系疾患の素因があるかまたはリスクがある患者であり、例えば、心臓血管系疾患の家族歴がある患者または心臓血管系疾患に関連する遺伝子マーカーもしくは血清マーカーを有する患者、または、心臓血管系疾患が可能性のある副作用である医療処置を受けることが予定されている患者である。あるいは、Tempo 1 は、患者の心臓血管系疾患からの回復を改善するために、心臓血管系疾患を示している患者、例えばAMI 後の患者に（虚血の一次治療が行われた後に）投与することができる。この目的のために、Tempo 1、その非毒性塩、その酸付加塩、またはその水和物を、通常は経口または非経口の投与によって、全身的にまたは局所的に投与することができる。

10

【 0 0 2 7 】

投与すべき用量は、例えば、年齢、体重、症状、所望する治療効果、投与経路、および治療の期間に応じて決定される。ヒトの成人では、一回に一人当たりの用量は、一般に経口投与で約 0.01 ~ 約 1000 mg であり、一日当たり最高で数回までである。経口投与で意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, 1000 またはそれより多い mg 量が含まれる。一回当たり一人当たりの用量は、一般に非経口投与（好ましくは静脈内投与）で約 0.01 ~ 約 300 mg / kg であり、一日あたり最高で数回までである。意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / kg が含まれる。連続的静脈内投与も、約 0.01 mg / L ~ 約 100 mg / L の標的濃度を達成するために、一日当たり 1 ~ 24 時間で意図される。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / L が含まれる。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / L が含まれる。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / L が含まれる。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / L が含まれる。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / L が含まれる。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / L が含まれる。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / L が含まれる。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / L が含まれる。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / L が含まれる。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / L が含まれる。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / L が含まれる。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / L が含まれる。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / L が含まれる。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / L が含まれる。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / L が含まれる。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / L が含まれる。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / L が含まれる。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300 またはそれより多い mg / L が含まれる。この経路を介して意図される特定量の具体例には、約 0.02, 0.03, 0.04,

75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13.5, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 またはそれより多いmg/L量が含まれる。しかし、用いるべき用量は、様々な条件に左右され、上で特定した範囲よりも少ないかまたは多い用量が使用される場合があり得る。

【0028】

Tempo 1は、例えば、経口投与のための固体組成物、液体組成物、またはその他の組成物、非経口投与のための注入剤、塗布薬、または座剤などの形態で投与されうる。

【0029】

経口投与のための固体組成物には、圧縮錠、丸薬、カプセル、散剤、および顆粒が含まれる。カプセルには、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。そのような固体組成物において、Tempo 1を、賦形剤（例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶性セルロース、澱粉）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、またはマグネシウムメタシリケートアルミネート）、崩壊剤（例えば、セルロースカルシウムグリコレート）、潤滑剤（例えば、マグネシウムステアレート）、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸またはアスパラギン酸）、またはその他のものと混合することができる。所望する場合は、本薬剤は、コーティング剤（例えば、糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、またはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート）で被覆されているか、あるいは2種以上のフィルムで被覆されていてもよい。さらに、被覆には、ゼラチンなどの吸収性物質のカプセル内へ閉じ込めることも含まれる。

【0030】

経口投与のための液体組成物には、医薬品として許容できる溶液、懸濁液、エマルション、シロップ、およびエリキシル剤が含まれる。このような組成物において、Tempo 1を、一般的に用いられる希釈剤（例えば、精製水、エタノール、またはこれらの混合物）中に溶解し、懸濁し、または乳化することができる。さらに、このような液体組成物は、湿潤剤もしくは懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、香味剤、着香料、保存料、緩衝剤などを含んでもよい。

【0031】

非経口投与のための注入剤には、溶液、懸濁液、エマルション、および溶解もしくは懸濁される固体、が含まれる。注入剤において、Tempo 1を、溶媒中に溶解し、懸濁し、および乳化することができる。溶媒は、例えば、注入のための蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールなどのアルコール、またはこれらの混合物である。さらに、注入剤は、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、またはPOLYSORBATE 80（登録商標））、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存料なども含むことができる。これらは最終工程で滅菌され、あるいは無菌法によって製造および調製される。これらは、滅菌固体組成物の形態（例えば、凍結乾燥組成物）で製造されてもよく、これらは、使用直前に、注入のための滅菌蒸溜水またはいくつかの他の溶媒中に溶解されるかあるいは滅菌されてもよい。

【0032】

非経口投与のための他の組成物には、Tempo 1を含有し、当分野で公知の方法で投与される、外用液体、軟膏、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、直腸投与用座剤、および膣投与用ペッサリーが含まれる。

【0033】

スプレー組成物は、希釈剤以外の追加の物質を含むことができる。例えば、安定化剤（例えば、亜硫酸水素ナトリウム）、等張緩衝液（例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、またはクエン酸）である。このようなスプレー組成物の調製については、例えば

10

20

30

40

50

、米国特許第2,868,691号明細書又は同3,095,355号明細書に記載された方法を用いることができる。手短に言えば、本医薬の有効な分配のために有用な小さなエアロゾル粒子径は、噴射剤組成物中に分散された微粒子形態の薬剤を含む自己噴射性組成物を用いることによって得られる。微細に分割された薬物粒子の有効な分散液は、微細化された薬物粒子上にコーティングとして存在する、ごく少量の懸濁化剤の使用で達成されうる。エアロゾル容器からスプレーされた後、エアロゾル粒子から噴射剤が蒸発して、懸濁化剤の薄い膜でコーティングされた微細に分割された薬物粒子が残る。微細化された形態では、平均粒径は約5ミクロン未満である。この噴射剤組成物は、懸濁化剤として、オレイルアルコールなどの脂肪アルコールを用いることができる。懸濁化剤の最小量は、全組成物の約0.1~0.2重量%である。懸濁化剤の量は、10ミクロン未満、好ましくは5ミクロン未満の上限の粒径限度を維持するために、全組成物の約4重量%未満であることが好ましい。用いることができる噴射剤には、ハイドロフルオロアルカン噴射剤およびクロルフルオロカーボン噴射剤が含まれる。乾燥粉末吸入剤も用いることができる。10

【実施例】

【0034】

[実施例1]

心筋梗塞後3日経過後の70kgの患者に、一日当たり1500mg用量のTempo¹を180日間投与する。これは単一用量で投与してもよく、あるいは24時間にわたつていいくつかのより少ない用量で投与してもよい。例えば、8時間間隔で3回の500mg用量である。処置の後、血漿中の肝細胞増殖因子およびアディポネクチンのタンパク質レベルが増加し、カスパーゼ3のタンパク質レベルが低下する。20

【0035】

[実施例2]

心筋梗塞のリスクがある70kgの患者に、一日当たり1500mg用量のTempo¹を180日間投与する。これは単一用量で投与してもよく、あるいは24時間にわたつていいくつかのより少ない用量で投与してもよい。例えば、8時間間隔で3回の500mg用量である。処置の後、血漿中の肝細胞増殖因子およびアディポネクチンのタンパク質レベルが増加し、カスパーゼ3のタンパク質レベルが低下する。

【手続補正書】

【提出日】平成18年12月18日(2006.12.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

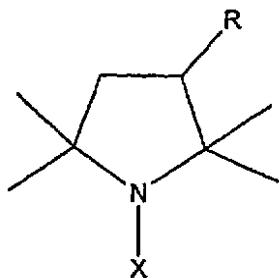
心筋梗塞に起因する心臓血管系疾患に関連する1種以上のタンパク質の細胞内レベルを変える方法であって、

心臓血管系疾患に関連するタンパク質のレベルを変える必要のある個体を特定する工程と、

前記個体に、有効量のニトロキシド抗酸化剤を投与する工程と
を含み、

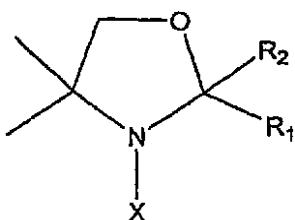
前記ニトロキシド抗酸化剤が下記式：

【化1】



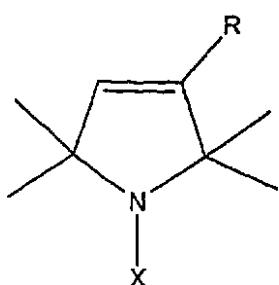
(式中、Xは、O・及びOHから選択され、Rは、COOH、CONH、CN、およびCH₂NH₂から選択される。)

【化2】



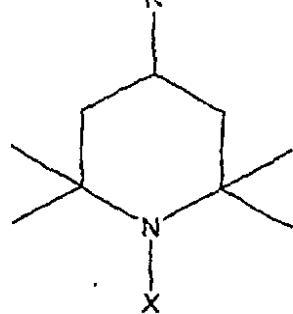
(式中、Xは、O・及びOHから選択され、R₁は、CH₃およびスピロシクロヘキシルから選択され、R₂はC₂H₅およびスピロシクロヘキシルから選択される。)

【化3】



(式中、XはO・及びOHから選択され、RはCONHから選択される。)、および

【化4】



(式中、XはO・及びOHから選択され、Rは、H、OH、およびNH₂から選択される。)

を有する化合物からなる群から選択される、方法。

【請求項2】

前記ニトロキシド抗酸化剤が、4-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキ

シルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記心臓血管系疾患に関連するタンパク質のレベルを上昇させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記心臓血管系疾患に関連するタンパク質が、肝細胞増殖因子またはアディポネクチンである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記心臓血管系疾患に関連するタンパク質のレベルを低下させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記心臓血管系疾患に関連するタンパク質が、カスパーゼ 3 である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記心臓血管系疾患が、心室リモデリングおよび心臓組織のアポトーシスからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 0.01 ~ 300 mg / kg の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 0.1 ~ 250 mg / kg の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 1 ~ 200 mg / kg の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 2 ~ 150 mg / kg の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 5 ~ 125 mg / kg の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 7 ~ 100 mg / kg の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 10 ~ 75 mg / kg の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 15 ~ 30 mg / kg の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

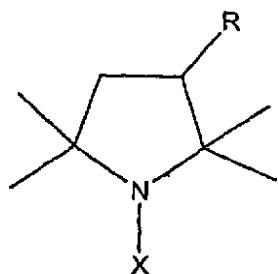
心筋梗塞に起因し且つタンパク質に関連する心臓血管系疾患の進行を抑制する方法であって、

前記タンパク質に関連する心臓血管系疾患に罹患しているかあるいは前記タンパク質に関連する心臓血管系疾患のリスクのある個体を特定する工程と、

前記個体に、前記タンパク質に関連する心臓血管系疾患に関連する遺伝子の発現を変えるための有効量のニトロキシド抗酸化剤を投与する工程と
を含み、

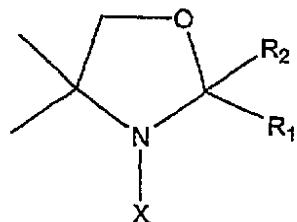
前記ニトロキシド抗酸化剤が下記式：

【化5】



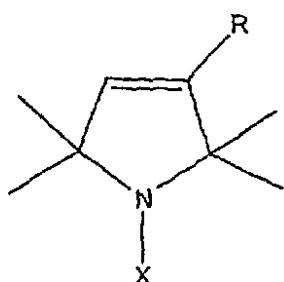
(式中、Xは、O・及びOHから選択され、Rは、COOH、CONH、CN、およびCH₂NH₂から選択される。)

【化6】



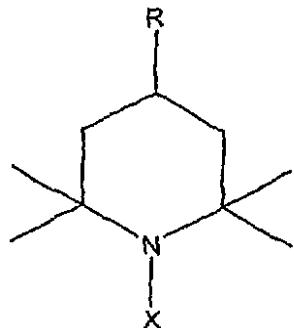
(式中、Xは、O・及びOHから選択され、R₁は、CH₃およびスピロシクロヘキシルから選択され、R₂はC₂H₅およびスピロシクロヘキシルから選択される。)

【化7】



(式中、XはO・及びOHから選択され、RはCONHから選択される。)、および

【化8】



(式中、XはO・及びOHから選択され、Rは、H、OH、およびNH₂から選択される。)

を有する化合物からなる群から選択される、方法。

【請求項17】

前記遺伝子の発現を増大させる、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記遺伝子が肝細胞増殖因子またはアディポネクチンである、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記遺伝子の発現を低下させる、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記遺伝子がカスパーゼ 3 である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記タンパク質に関連する心臓血管系疾患が心室リモデリングである、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記タンパク質に関連する心臓血管系疾患が心臓組織のアポトーシスである、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記ニトロキシド抗酸化剤が、4-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシルである、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 4】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 0 . 0 1 ~ 3 0 0 m g / k g の範囲である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 5】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 0 . 1 ~ 2 5 0 m g / k g の範囲である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 6】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 1 ~ 2 0 0 m g / k g の範囲である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 7】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 2 ~ 1 5 0 m g / k g の範囲である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 5 ~ 1 2 5 m g / k g の範囲である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 9】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 7 ~ 1 0 0 m g / k g の範囲である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 3 0】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 1 0 ~ 7 5 m g / k g の範囲である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 3 1】

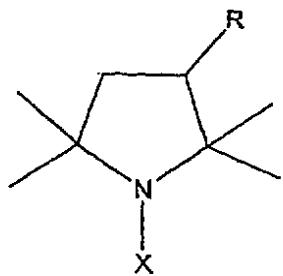
ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が 1 5 ~ 3 0 m g / k g の範囲である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 3 2】

心室リモデリングを軽減させるための有効量のニトロキシド抗酸化剤を急性心筋梗塞に罹患した患者に投与する工程を含み、

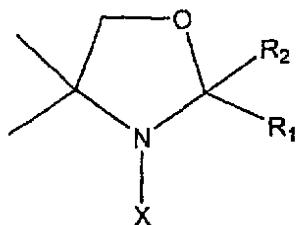
前記ニトロキシド抗酸化剤が下記式：

【化 9】



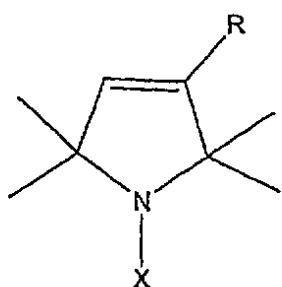
(式中、Xは、O・及びOHから選択され、Rは、COOH、CONH、CN、およびCH₂NH₂から選択される。)

【化 10】

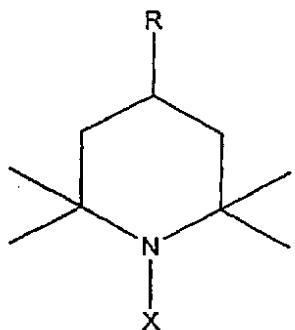


(式中、Xは、O・及びOHから選択され、R₁は、CH₃およびスピロシクロヘキシリルから選択され、R₂はC₂H₅およびスピロシクロヘキシルから選択される。)

【化 11】



(式中、XはO・及びOHから選択され、RはCONHから選択される。)、および
【化 12】



(式中、XはO・及びOHから選択され、Rは、H、OH、およびNH₂から選択される。)

を有する化合物からなる群から選択される、急性心筋梗塞の治療方法。

【請求項 33】

前記ニトロキシド抗酸化剤が、心室リモデリングの軽減に関連する少なくとも1種のタ

ンパク質の細胞内レベルを上昇させるための有効量で投与される、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

前記ニトロキシド抗酸化剤を、急性心筋梗塞の発症の24時間以上後に投与する、請求項32に記載の方法。

【請求項35】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が0.01～300mg/kgの範囲である、請求項32に記載の方法。

【請求項36】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が0.1～250mg/kgの範囲である、請求項32に記載の方法。

【請求項37】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が1～200mg/kgの範囲である、請求項32に記載の方法。

【請求項38】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が10～75mg/kgの範囲である、請求項32に記載の方法。

【請求項39】

ニトロキシド抗酸化剤の前記有効量が15～30mg/kgの範囲である、請求項32に記載の方法。

【請求項40】

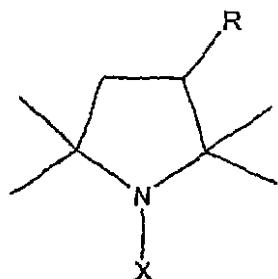
前記心室リモデリングの軽減に関連するタンパク質が肝細胞増殖因子である、請求項33に記載の方法。

【請求項41】

心筋梗塞に起因する心臓血管系疾患に関連する1種以上のタンパク質の細胞内レベルを変えるための医薬の調製におけるニトロキシド抗酸化剤の使用であって、

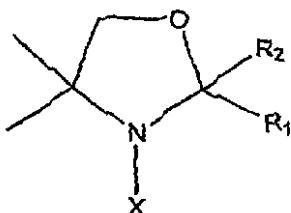
前記ニトロキシド抗酸化剤が下記式：

【化13】



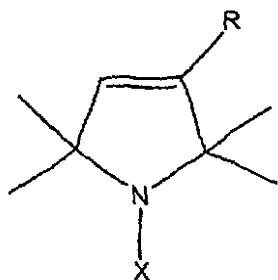
(式中、Xは、O・及びOHから選択され、Rは、COOH、CONH、CN、およびCH₂NH₂から選択される。)

【化14】



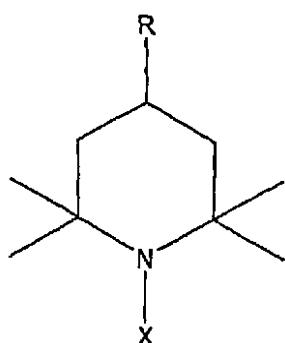
(式中、Xは、O・及びOHから選択され、R₁は、CH₃およびスピロシクロヘキシルから選択され、R₂はC₂H₅およびスピロシクロヘキシルから選択される。)

【化15】



(式中、XはO・及びOHから選択され、RはCONHから選択される。)、および

【化16】



(式中、XはO・及びOHから選択され、Rは、H、OH、およびNH₂から選択される。)

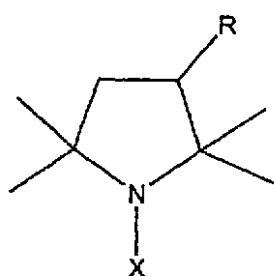
を有する化合物からなる群から選択される、使用。

【請求項42】

心筋梗塞に起因し且つタンパク質に関連する心臓血管系疾患の進行を抑制するための医薬の調製におけるニトロキシド抗酸化剤の使用であって、

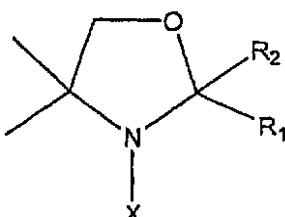
前記ニトロキシド抗酸化剤が下記式：

【化17】



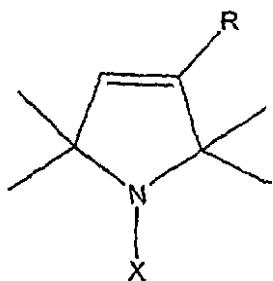
(式中、Xは、O・及びOHから選択され、Rは、COOH、CONH、CN、およびCH₂、NH₂から選択される。)

【化18】

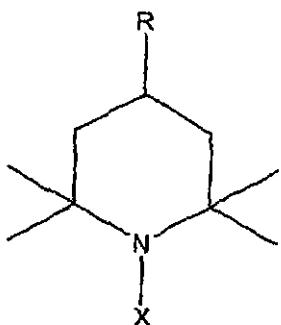


(式中、Xは、O・及びOHから選択され、R₁は、CH₃およびスピロシクロヘキシルから選択され、R₂はC₂H₅およびスピロシクロヘキシルから選択される。)

【化19】



(式中、XはO・及びOHから選択され、RはCONHから選択される。)、および
【化20】



(式中、XはO・及びOHから選択され、Rは、H、OH、およびNH₂から選択される。)

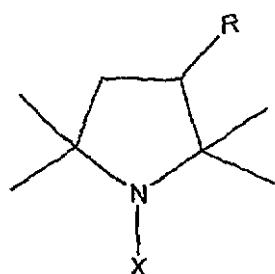
を有する化合物からなる群から選択される、使用。

【請求項43】

急性心筋梗塞を治療するための医薬の調製におけるニトロキシド抗酸化剤の使用であつて、

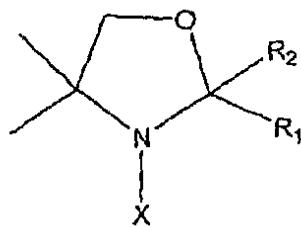
前記ニトロキシド抗酸化剤が下記式：

【化21】



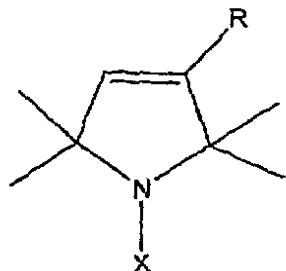
(式中、Xは、O・及びOHから選択され、Rは、COOH、CONH、CN、およびCH₂NH₂から選択される。)

【化22】



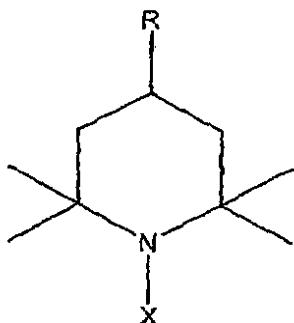
(式中、Xは、O・及びOHから選択され、R₁は、CH₃およびスピロシクロヘキシリルから選択され、R₂はC₂H₅およびスピロシクロヘキシルから選択される。)

【化23】



(式中、XはO・及びOHから選択され、RはCONHから選択される。)、および

【化24】



(式中、XはO・及びOHから選択され、RはH、OH、およびNH₂から選択される。)

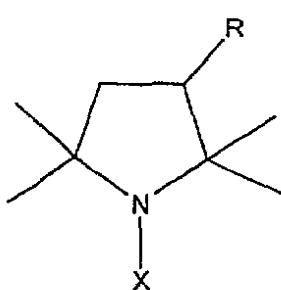
を有する化合物からなる群から選択される、使用。

【請求項44】

心室リモデリングを軽減させるための医薬の調製におけるニトロキシド抗酸化剤の使用であって、

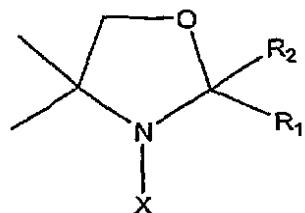
前記ニトロキシド抗酸化剤が下記式：

【化25】



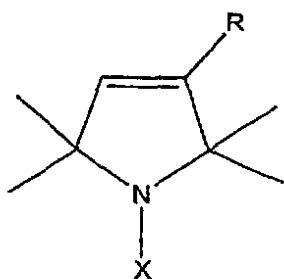
(式中、Xは、O・及びOHから選択され、Rは、COOH、CONH、CN、およびCH₂NH₂から選択される。)

【化26】

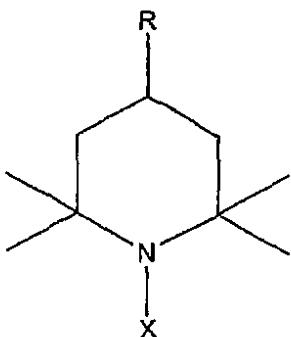


(式中、Xは、O・及びOHから選択され、R₁は、CH₃およびスピロシクロヘキシリルから選択され、R₂はC₂H₅およびスピロシクロヘキシルから選択される。)

【化27】



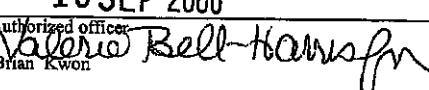
(式中、XはO・及びOHから選択され、RはCONHから選択される。)、および
【化28】



(式中、XはO・及びOHから選択され、Rは、H、OH、およびNH₂から選択される。)

を有する化合物からなる群から選択される、使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/03975												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 31/445(2006.01),31/44(2006.01),31/42(2006.01)														
USPC: 514/315,345,376 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/315, 345, 376														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN ONLINE														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 6,617,337 B1 (WILCOX) 09 September 2003 (09.09.2003), see entire documents.</td> <td style="padding: 2px;">2 and 23</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">Database STN Online on CAPLUS , No. 2004:44293, KOCEVA-CHYLA et al. 'Nitroxide Radicals Inhibit Lipid Peroxidation in the Heart Tissue in Doxorubicin Treated Rats,' abstract, Proceedings of the Biannual Meeting of the Society for Free Radical Research International, 11th Paris, France, July 16-20, 2002 (2002), pp.689-692</td> <td style="padding: 2px;">2 and 23</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 02/26231 A1 (GEORGETOWN UNIVERSITY) 04 April 2002 (04.04.2002), see entire documents.</td> <td style="padding: 2px;">2 and 23</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 6,617,337 B1 (WILCOX) 09 September 2003 (09.09.2003), see entire documents.	2 and 23	X	Database STN Online on CAPLUS , No. 2004:44293, KOCEVA-CHYLA et al. 'Nitroxide Radicals Inhibit Lipid Peroxidation in the Heart Tissue in Doxorubicin Treated Rats,' abstract, Proceedings of the Biannual Meeting of the Society for Free Radical Research International, 11th Paris, France, July 16-20, 2002 (2002), pp.689-692	2 and 23	X	WO 02/26231 A1 (GEORGETOWN UNIVERSITY) 04 April 2002 (04.04.2002), see entire documents.	2 and 23
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	US 6,617,337 B1 (WILCOX) 09 September 2003 (09.09.2003), see entire documents.	2 and 23												
X	Database STN Online on CAPLUS , No. 2004:44293, KOCEVA-CHYLA et al. 'Nitroxide Radicals Inhibit Lipid Peroxidation in the Heart Tissue in Doxorubicin Treated Rats,' abstract, Proceedings of the Biannual Meeting of the Society for Free Radical Research International, 11th Paris, France, July 16-20, 2002 (2002), pp.689-692	2 and 23												
X	WO 02/26231 A1 (GEORGETOWN UNIVERSITY) 04 April 2002 (04.04.2002), see entire documents.	2 and 23												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.												
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search 21 August 2006 (21.08.2006)	Date of mailing of the international search report 18 SEP 2006													
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer  Brian Kwon Telephone No. (571) 272-1600													

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US06/03975

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

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

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1,3-22 and 24-44 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Please See Continuation Sheet

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US06/03975

Continuation of Box II Reason 2:

Claims 1, 3-22 and 24-44 relate to an extremely large number of possible compounds having characteristics of "a nitroxide antioxidant". Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compositions claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl.

フロントページの続き

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

(72)発明者 ルイス・ハバッシュ

アメリカ合衆国・カリフォルニア・92657・ニューポート・コースト・シュガー・パイン・コード・12

(72)発明者 クラレンス・ジョーンズ

アメリカ合衆国・カリフォルニア・92646・ハンティングトン・ビーチ・モスフォード・ドライヴ・8602

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC21 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZB21 ZC20