

(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2006-524203

(P2006-524203A)

(43) 公表日 平成18年10月26日(2006.10.26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5025 (2006.01)	A 6 1 K 31/5025	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2006-505175 (P2006-505175)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成16年4月17日 (2004. 4. 17)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成17年10月21日 (2005.10.21)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/004097		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02004/093881		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成16年11月4日 (2004. 11. 4)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
(31) 優先権主張番号	60/465, 168	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成15年4月24日 (2003. 4. 24)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 稲田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トロンビンの過剰形成及び／又はトロンビンレセプターの発現上昇により生じる血栓塞栓性疾病及び疾患の治療及び予防のためのジピリダモール又はモピダモールの使用

(57) 【要約】

トロンビン増加又はトロンビンレセプター発現上昇により生じる疾患、例えば血栓塞栓性疾病血管性症候群又は増殖性疾病の治療又は予防のためのヒト又は非ヒト動物の身体の治療方法であって、前記方法は、そのような治療に必要なヒト又は非ヒト動物身体に、ジピリダモール、モピダモール又は医薬的に許容され得るそれらの塩を含む医薬組成物の有効量を投与することを含み、対応する医薬組成物、並びにこれらの医薬組成物の製造のためのジピリダモール又はモピダモールの使用を開示している。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

トロンビン又はトロンビンレセプターの局所的又は全身的上昇に関連する疾患又は医学的状态、例えば血栓塞栓性又は心血管性又は脳血管性疾病を治療又は予防するための、ヒト又は非ヒト動物の身体の治療方法であって、前記方法が、ジピリダモール、モピダモール及び医薬的に許容され得るそれらの塩から選ばれる活性成分を含む医薬組成物の有効量を、所望により、一つ以上の他の抗血栓薬とのコンビネーションにおいて、又は所望により、ACEインヒビター、アンギオテンシンIIアンタゴニスト、Ca-拮抗薬又は脂質低下剤、特にスタチン、抗糖尿病薬、例えばインシュリンとのコンビネーションにおいて、前記身体に投与することを含む前記方法。

10

【請求項 2】

トロンビン又はトロンビンレセプターの増加により生じる疾患が以下のものからなる群より選ばれる、請求項 1 に記載の方法；

(a) 血管性症候群、損傷又は疾病、

例えば、動脈又は静脈の血栓症の進行であり、心筋梗塞、卒中又は他の心血管性/脳血管性疾患又は静脈血栓症を導くもの；

(b) アテローム性動脈硬化性損傷、

例えば、早発性冠血管性アテローム性血栓症又は静脈塞栓症；

(c) 増殖性疾病、

例えば、転移性腫瘍の転移のトロンビン介在性塞栓ロッキング

20

(d) 装置、特にステント、バルブ、フィルター、静脈内又は動脈内ライン、又はトロンビン又はトロンビンレセプター形成/発現を上昇させる他の装置の埋め込み後の血栓塞栓性合併症のリスク。

【請求項 3】

約0.2~5 $\mu\text{mol/L}$ の活性成分の血漿レベルが維持される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

活性成分が、1日投与量25~1000mgで経口的に、又は1日投与量0.5~5mg/kg体重で非経口的に投与される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 5】

活性成分がモノプレパレーションにおいて単独で投与される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

30

【請求項 6】

活性成分が、抗血栓薬、ACEインヒビター、アンギオテンシンIIアンタゴニスト、Ca-拮抗薬、抗糖尿病薬、例えばインシュリン、脂質低下剤、及び/又は抗増殖性薬剤からなる群より選ばれる少なくとも一つの他の医薬活性化合物とのコンビネーションにおいて投与される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 7】

トロンビンの増加又はトロンビンレセプター発現の上昇により生じる疾患が、アテローム性動脈硬化性疾患であり、方法が脂質低下剤の投与を含む、請求項 2 に記載の方法。

40

【請求項 8】

トロンビンの増加又はトロンビンレセプター発現の上昇により生じる疾患が、関節炎状態又は炎症反応であり、方法が非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)の投与を含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 9】

NSAIDが、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ及び医薬的に許容され得るそれらの塩からなる群より選ばれる、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

トロンビンの増加又はトロンビンレセプター発現の上昇により生じる疾患が、増殖性疾病であり、方法が抗腫瘍性治療剤の投与を含む、請求項 2 に記載の方法。

50

【請求項 1 1】

活性成分が1日投与量100～600mgで、単独で、又はASA 10～30mgとのコンビネーションにおいて経口投与される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 1 2】

ジピリダモール、モピダモール及び医薬的に許容され得るそれらの塩から選ばれる活性成分の、所望により一つ以上の他の抗血栓剤とのコンビネーションにおいて、又は所望によりACEインヒビター、アンギオテンシンIIアンタゴニスト、Ca-拮抗薬又は脂質低下剤、具体的にはスタチン類由来のもの、又は抗糖尿病薬、例えばインシュリンとのコンビネーションにおける、トロンビン増加又は医学的状態のトロンビンレセプター発現上昇により生じる疾患の治療又は予防のための、ヒト又は非ヒト動物の身体用医薬組成物の製造のための使用。

10

【請求項 1 3】

トロンビン増加又はトロンビンレセプター発現の上昇により生じる疾患が以下のものからなる群より選ばれる、請求項 1 2 に記載の使用；

(a) 血管性症候群、損傷又は疾病、

例えば、動脈又は静脈の血栓症の進行であり、心筋梗塞、卒中又は他の心血管性/脳血管性疾患又は静脈血栓症を導くもの；

(b) アテローム性動脈硬化性損傷、

例えば、脳血管障害又はアテローム性血栓症又は静脈血栓症；

(c) 増殖性疾病、

例えば、転移性腫瘍の転移のトロンビン介在性血栓形成

20

(d) 装置、特にステント、バルブ、フィルター、静脈内又は動脈内ライン、又はトロンビン形成又はトロンビンレセプター発現を上昇させる他の装置の埋め込み後の血栓形成併症のリスク。

【請求項 1 4】

医薬組成物が、活性物質を含むモノプレレーションである、請求項 1 2 又は 1 3 に記載の使用。

【請求項 1 5】

医薬組成物が、活性成分を、抗血栓薬、ACEインヒビター、アンギオテンシンIIアンタゴニスト、Ca-拮抗薬、抗糖尿病薬、例えばインシュリン、及び脂質低下剤、特にスタチン類由来のものからなる群より選ばれる少なくとも一つの他の医薬活性化合物とのコンビネーションにおいて含む、請求項 1 3 又は 1 4 に記載の使用。

30

【請求項 1 6】

トロンビンの増加又はトロンビンレセプター発現の上昇により生じる疾患が、アテローム性動脈硬化性疾患であり、医薬組成物が脂質低下剤を含む、請求項 1 3 に記載の使用。

【請求項 1 7】

トロンビンの増加又はトロンビンレセプター発現の上昇により生じる疾患が、関節炎状態又は炎症性反応であり、医薬組成物が非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)を含む、請求項 1 3 に記載の使用。

【請求項 1 8】

NSAIDが、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ及び医薬的に許容され得るそれらの塩からなる群より選ばれる、請求項 1 7 に記載の使用。

40

【請求項 1 9】

トロンビンの増加又はトロンビンレセプター発現の上昇により生じる疾患が、増殖性疾病であり、医薬組成物が抗腫瘍性治療剤を含む、請求項 1 3 に記載の使用。

【請求項 2 0】

医薬組成物が、活性成分単独で経口1日投与量単位50～600mg、又はASA 経口1日投与量単位10～30mgとのコンビネーションにおいて含む、請求項 1 2 又は 1 3 に記載の使用。

【請求項 2 1】

ジピリダモール、モピダモール及び医薬的に許容され得るそれらの塩から選ばれるピリ

50

ミド-ピリミジンを、ワーファリン、化合物(A): 1-メチル-2-[N-(4-アミジノフェニル)-アミノメチル]-ベンズイミダゾール-5-イル-カルボン酸-N-(2-ピリジル)-N-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)-アミド、及びそれらのプロドラッグ、例えば、化合物(B): ダビガトラン エテキシレート (1-メチル-2-[N-[4-(N-n-ヘキシルオキシカルボニルアミジノ)フェニル]-アミノメチル]-ベンズイミダゾール-5-イル-カルボン酸-N-(2-ピリジル)-N-(2-エトキシカルボニルエチル)-アミド)、メラガトラン、それらのプロドラッグ、例えば、キシメラガトラン及び生理学的に許容され得るそれらの塩から選ばれる第二の活性成分と、所望により一つ以上の賦形剤又はキャリアーと一緒に含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

10

【0001】

(技術分野)

本発明は、有効成分としてジピリダモール又はモピダモールを使用した血栓塞栓性疾患の治療及び予防方法、及び抗血栓作用を増強する可能性のある他の化合物との組み合わせにおけるジピリダモール又はモピダモールの使用、対応する医薬組成物、並びに対応する医薬組成物の製造に関する。

【0002】

(背景技術)

ジピリダモール{2,6-ビス(ジエタノールアミノ)-4,8-ジピペリジノ-ピリミド[5,4-d]ピリミジン}は、置換ピリミド-ピリミジンに深く関連し、それらの製造は、例えば、米国特許第3,031,450号に記載されている。さらに、関連する置換ピリミド-ピリミジン及びそれらの製造は、例えば、GB 1,051,218に、とりわけ、化合物モピダモール{2,6-ビス(ジエタノールアミノ)-4-ピペリジノピリミド[5,4-d]ピリミジン}が記載されている。ジピリダモールは、1960年代初期に冠拡張薬として導入された。また、それは、アデノシン取り込み阻害のために、血小板凝集インヒビター特性を有することが知られている。その後、ジピリダモールは、ウサギモデルの脳の動脈循環の研究において、血栓形成を低減することが示された。抗血栓剤としてのその使用がこれらの研究から導かれ；すぐに、それは、冠状動脈バイパス及び弁置換術の開存性を維持する卒中予防としてのそのような適用に、また、冠動脈血管形成術前の治療に選択される治療法となった。

20

【0003】

さらに、European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2; J Neurol Sci. 1996年; 143: 1~13頁; Neurology 1998年; 51: 17~19頁)により、ジピリダモール単独による治療が、卒中リスクの低減において低用量アスピリンと同じくらい有効であり、ジピリダモール及びアスピリンのコンビネーション療法が、アスピリン単独の2倍より高く効果的であることが立証された。

30

ジピリダモールが多くのメカニズムにより血栓症を阻害することは明らかである。初期の研究により、それがアデノシンの取り込みを阻害することが示され、それは強力な内因性抗血栓化合物であることが見い出された。また、ジピリダモールは、環状AMPホスホジエステラーゼを阻害し、それにより細胞内c-AMPを増加することが示された。

【0004】

血管壁の複雑な生理を反映する実験室モデルにより、脈管構造は、受動的な導管ではないが、チェック及びバランスの複雑なシステムを通して血液と大いに相互作用し、血管アクシデント後のその完全性を保護することが示された。従って、内皮は、強力な凝集インヒビターであるプロスタサイクリンを製造する。正常内皮は、血栓形成性ではなく、血小板の付着を防ぐ。様々な刺激が、血小板付着及び凝集を阻害する内皮由来弛緩因子(EDRF)の放出を誘発する。同時に、cGMPにおける細胞内増加は、ニトロ化合物の投与後、平滑筋細胞の弛緩にตอบสนองすることが示された。従って、内皮は、二つの別々のメカニズムにより血栓形成を阻害することができ、一方はプロスタサイクリン及びc-AMPにより、他方はEDRF及びc-GMPにより介在される。ジピリダモールは、そのアデノシン抑制効果(adenosine-sparing effect)の他に、血管壁のこれら両方の抗血栓性メカニズムを増強すると考えられ

40

50

る。それは、cAMPの細胞内レベルの増加によりプロスタサイクリンの産生を刺激し、また、cGMPの増加により強力な抗血栓性一酸化窒素系を増強する。

【0005】

また、ジピリダモールは、その抗血栓作用に寄与するかも知れない抗酸化特性を有する (Free Radic. Biol. Med. 1995年; 18: 239~247頁)。酸化される場合、低密度リポタンパクは、マクロファージのスカベンジャーレセプターにより認識されるようになり、それはアテローム性動脈硬化症の進行に必要な段階と考えられる (Ann. Rev. Med. 1992年; 43: 219~25頁)。

ジピリダモールによる遊離ラジカル形成の阻害により、実験的肝線維症における線維化が阻害され (Hepatology 1996年; 24: 855~864頁)、またアミノヌクレオシド腎症の実験動物において酸素ラジカル及び蛋白尿症が抑制されること (Eur. J. Clin. Invest. 1998年; 28: 877~883頁; Renal Physiol. 1984年; 7: 218~226頁)が見い出された。また、脂質過酸化阻害が、ヒト非腫瘍性肺組織において観察された (Gen. Pharmacol. 1996年; 27: 855~859頁)。

【0006】

モピダモールは、抗血栓性及びさらに転移抑制性を有することが知られている。

WO 01/30353は、フィブリン依存性微小循環疾患、例えば、代謝性疾患により生じる微小循環疾患、炎症反応又は自己免疫疾患、さらには末梢性微小循環疾患又は細胞分裂増加に関連する微小循環疾患がジピリダモールにより治療され得ることを開示している。

さらに、WO 02/085331は、NO-依存性微小循環疾患が、フリーラジカル捕捉剤としての活性により、ジピリダモールにより治療され得ることを開示している。

WO 02/34248は、血管壁の細胞又は血液細胞においてcGMP合成を増加する薬剤及びcGMP分解を阻害する薬剤の同時投与、例えば、スタチン (statin) 及びジピリダモールの同時投与により、血液での組織灌流を増加する方法を開示している。

【0007】

トロンピンは、血栓塞栓症疾患の主要なトリガーの一つである。トロンピンは、そのトロンピン前駆体からV凝固因子及びX因子により凝固カスケード内で形成される。そのフィブリン形成能力以外に、トロンピンは、血小板の表面及びトロンピン形成の過程に関連する他の細胞上のトロンピンレセプターに結合することにより、直接的に血小板を活性化する。また、トロンピンは、血管壁細胞の表面上のトロンピンレセプターと反応し、血管壁細胞の増殖及び遊走 (migration) を刺激することが記載されている。従来、合成トロンピンインヒビターを介するトロンピンの直接阻害又は凝固カスケードにおいてX凝固因子又は因子のいずれかの組み合わせをブロックすることによる間接阻害は、いずれかの血栓塞栓症イベントをブロックするか又は血管壁の血栓症又は再狭窄をブロックするための選択方法となっている。さらに、腫瘍転移の塞栓ロッキング (embolic lodging) は、凝固活性に関連している。

トロンピンの作用は、低血流の領域、例えば、低流量の静脈系又は局所的な循環流、例えば、強烈な細胞内腔狭小化後のボルテックス (vortices) において、又は、壁の機能が不規則であり、心房又は心室のその部分における流れを低くするか又は失くする心室の一定の部分において、最も明らかである。それらの状態は、従来、凝固カスケード又は直接的トロンピンインヒビター又は又はトロンピンレセプターアンタゴニスト、例えば非分画性ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルログ (Hirulog) 又は最近開発されたポリグリカンにより治療されている。

【0008】

(発明の概要)

ここで、驚くべきことに、ジピリダモール及び/又はモピダモール単独、及び心血管及び脳血管イベントの発生率を減らす他の化合物/薬剤との組み合わせは、PAR-1レセプター (トロンピンレセプター) の発現を低減し、従って、血栓塞栓性及び血管性疾患の治療及び/又は予防方法へのアプローチが提供されることが見い出された。

ジピリダモール並びにモピダモールが、恐らく、細胞内cGMP上昇の結果としてPAR-1レ

10

20

30

40

50

セプター発現をダウンレギュレートし、従って、細胞内メカニズムを安定化することに寄与するという発見は、また、他の抗血栓薬、例えば、血小板凝集インヒビター、例えばアセチルサリチル酸(ASA)、クロピドグレル又はチクロピジン又は医薬的に許容され得るそれらの塩、フィブリノーゲンレセプターアンタゴニスト(アブシキシマブ、RDGS-ペプチド、全身性i.v.又は経口フィブリノーゲンアンタゴニスト、例えばフラダフィバン(fradafiban)、レフラダフィバン(lefradafiban)又は医薬的に許容され得るそれらの塩)、ヘパリン及びヘパリノイド(heparinoids)又は抗血栓薬とのコンビネーション治療に、又は追加的な心血管療法、例えばACEインヒビター、アンジオテンシンIIアンタゴニスト、Ca-アンタゴニスト又は脂質低下剤、例えばスタチン(statins)を使用するコンビネーション治療に関する理論的根拠を提供する。それらの脂質低下活性とは独立して、スタチンは、細胞内cGMP量を上昇させることにより細胞を安定化させることがよく知られている一酸化窒素(NO)の量を増加することが報告されており、それは血栓塞栓性疾患の治療においてスタチンとジピリダモールの好ましいコンビネーションに関する理論的根拠を提供している(J. Vasc. Surg. 2002年, 36(1): 158~63頁)。

10

【0009】

トロンビンレセプターの活性化により再狭窄を導くことへの予防方法において、ジピリダモール並びにモピダモールの従来の抗増殖性薬剤、例えばTNF- α 又は他のものとのコンビネーションは、有益な作用をさらに増強させるために好ましい。

ASAは、血小板への直接作用を介して、より詳細には、血小板シクロオキシゲナーゼを不可逆的にアセチル化し、かくして強力な血栓性のトロンボキサンの産生を阻害することにより凝集を阻害する。しかし、高用量において、アスピリンは内皮細胞に入り(N. Engl. J. Med. 1984年; 311: 1206~1211頁)、そこで、血小板凝集の強力な天然インヒビターであり「アラキドン酸カスケード」の副産物であるプロスタサイクリンの産生を妨げる(N. Engl. J. Med. 1979年; 300: 1142~1147年)。これらの観察により、トロンボキサンの阻害を最大にする一方でプロスタサイクリンの損失を最小にする、ASAでの低用量抗血小板療法のコセプトが導びかれた(Lancet 1981年; 1: 969~971頁)。また、本発明によるジピリダモールとのコンビネーションにおいて、低用量ASAコセプトは好ましい。

20

【0010】

一つの態様から見ると、本発明は、血漿におけるトロンビンの全体的又は局所の上昇又は低血流部位でのトロンビンの局所の上昇を伴うか又はそれにより特徴付けられる、抗血栓性疾患又は医学的状态又はトロンビン形成を上昇させる他の状態を治療及び/又は予防するための、ヒト又は非ヒト動物の身体、好ましくは哺乳類の身体の治療方法であって、前記方法が、ジピリダモール、モピダモール及び医薬的に許容され得るそれらの塩の群から選ばれる活性成分を含む医薬組成物の有効量を、所望により、一つ以上の抗血栓薬、ACEインヒビター、アンジオテンシンIIアンタゴニスト、Ca-拮抗薬又は脂質低下剤、例えばスタチンとのコンビネーションにおいて、前記身体に投与することを含む前記方法を提供する。

30

異なる態様から見ると、本発明は、ジピリダモール、モピダモール及び医薬的に許容され得るそれらの塩の群から選ばれる活性成分の、所望により一つ以上の他の抗血栓薬、ACEインヒビター、アンジオテンシンIIアンタゴニスト、Ca-拮抗薬又は脂質低下剤とのコンビネーションにおける、ヒト又は非ヒト動物の身体、好ましくは哺乳類の身体の治療のための、血栓塞栓性疾患、又は局所的トロンビン血漿レベルの上昇並びにトロンビンレセプターの発現増加を伴うか又はそれに特徴付けられる医学的状态の治療及び/又は予防のための、医薬組成物の製造のための使用を提供する。

40

【0011】

さらなる態様から見ると、本発明は、ジピリダモール、モピダモール及び医薬的に許容され得るそれらの塩から選ばれるピリジノ-ピリミジン及び医薬的に許容され得るそれらの塩、及び他の抗血栓薬、ACEインヒビター、アンジオテンシンIIアンタゴニスト、Ca-拮抗薬及び脂質低下剤から選ばれる一つ以上の薬剤を、所望により一つ以上の賦形剤又はキャリアーと含む医薬組成物を提供する。

50

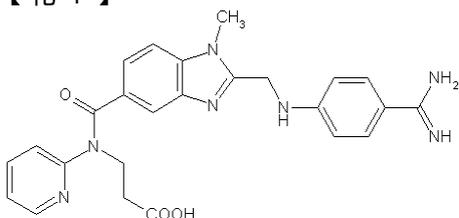
【 0 0 1 2 】

(発明の詳細な説明)

本発明は、血栓塞栓性疾患又はトロンビン量の増加又はトロンビンレセプターの発現増加を伴うか又はそれに特徴付けられる医学的状態の治療及び/又は予防への新規アプローチを提供し、前記方法は、前記身体に、ジピリダモール、モピダモール及び医薬的に許容され得るそれらの塩の群より選ばれる活性成分を含む有効量の医薬組成物を、所望により一つ以上の他の抗血栓薬、ACEインヒビター、アンギオテンシンIIアンタゴニスト、Ca拮抗薬又は脂質低下剤、特にスタチンの一つ以上とのコンビネーションにおいて、投与することを含む。抗血栓薬は、特に以下のものを含むことを意味する；トロンビン形成のインヒビター及びトロンビンアンタゴニスト、例えばヘパリン、ヘパリノイド (heparinoid)、ワーファリン、化合物(A)：1メチル-2-[N-(4-アミジノフェニル)-アミノメチル]-ベンズイミダゾール-5-イル-カルボン酸-N-(2-ピリジル)-N-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)-アミドであって以下の構造を有するW0 98/37075に記載されているもの

10

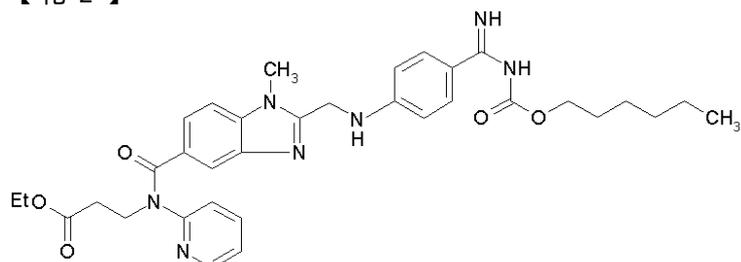
【化1】



20

及びそれらのプロドラッグ、例えば、化合物(B)：ダビガトランエテキシレート (dabigatran etexilate) (1-メチル-2-[N-[4-(N-n-ヘキシルオキシカルボニルアミジノ)フェニル]-アミノメチル]-ベンズイミダゾール-5-イル-カルボン酸-N-(2-ピリジル)-N-(2-エトキシカルボニルエチル)-アミド)であって、以下の構造を有するW0 98/37075に記載されているもの

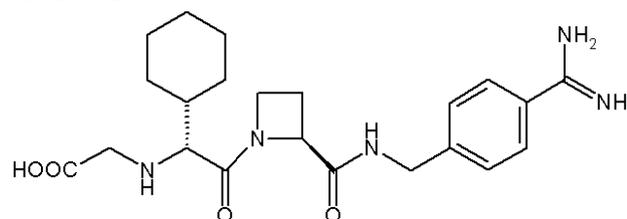
【化2】



30

さらに、メラガトラン (D. Gustafssonら、The Direct Thrombin Inhibitor Melagatran and its Oral Prodrug H 376/95: Intestinal Absorption Properties, Biochemical and Pharmacodynamic Effects, Thromb. Res. 2001年、Vol 101(3)、171~181頁)

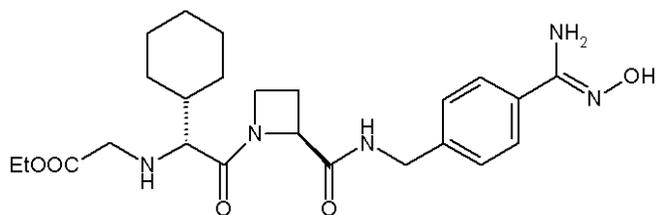
【化3】



40

それらのプロドラッグ、例えば経口活性型キシメラガトラン (H-376/95; J. I. Weitz, J. Hirsch; New Anticoagulant Drugs, Chest, 2001年、Vol. 119, No.1 Suppl., 95S-107S)

【化4】



及び生理学的に許容され得るそれらの塩。前記薬剤のプロドラッグは、インビボにおいて切断され得る一つ以上の基、具体的にはカルボキシ基にインビボにおいて変換され得る基及び/又はイミノ又はアミノ基からインビボにおいて切断され得る基を含有するそのような誘導体である。インビボにおいて切断され得る二つの基を含有する化合物は、いわゆるダブルプロドラッグである。カルボキシ基にインビボにおいて変換され得る基及びイミノ又はアミノ基からインビボにおいて切断され得る基は、例えば、W0 98/37075に開示されており、それは参考文献としてここに含まれるものとする。

10

【0013】

血栓塞栓性疾患は、トロンビン形成又はトロンビンレセプター発現の上昇を伴うか又はそれにより特徴付けられるそのような疾患又は医学的状態、又はトロンビン血漿レベルの上昇又はトロンビンレセプター発現の増加が疾患の病因又は進行に関連するか寄与する、そのような状態を意味する。これは、トロンビン活性の上昇が、血塊形成を増加し、それによりその部位で又は移動により静脈血管又は動脈血管を妨げ、また、遠い小さな及び大きな血管において塞栓形成を導くか、又は血管性症候群、損傷又は疾病、アテローム性硬化型損傷又は関節炎状態又は狭窄の進行が、血管壁細胞の増殖及び/又は遊走のようなトロンビン介在性血管壁変化により導かれる疾患の例となるケースである。トロンビン活性の上昇は、静脈及び動脈に関連する科学文献における幾つかの血栓塞栓性疾患及び微小循環疾患に関連して報告されている。

20

【0014】

徴候「血栓塞栓性疾患」とは、以下のものを含むがそれに制限されないと理解されるべきである

(a) 血管性症候群、損傷又は疾病、

例えば、心筋梗塞又は卒中又は静脈血栓の形成におけるような、例えば、プラーク破裂及びその後の血管の血栓塞栓性閉塞のいずれかの形成であり、大きな及び小さな動脈及び静脈の塞栓形成及びその後の閉塞の危険性を導くもの；

30

(b) アテローム性動脈硬化性損傷、

例えば、早発性冠血管性アテローム性動脈硬化症 (premature coronary atherosclerosis) (Clin. Chem. Lab. 2001年、39(5): 380~4頁; Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001年、21(9): 1446~50頁)、アテローム性動脈硬化型プラークの安定化 (Yonsei Med J 2000年、41(1): 82~8頁)、具体的には薄いキャップを有するプラーク、又は簡単に破裂 (脆弱なプラーク) し、その後トロンビンの強力な活性化及びその後の血栓形成及び潜在的な塞栓形成を導くことが知られる、高いレベルの剪断応力にさらされるプラークとして理解されるもの；

40

(c) 増殖及び転移性疾患、

例えば、癌、例えば乳癌 (mama carcinoma)、嚢胞性腎癌 (cystic renal carcinomas) (J. Urol. 2002年、168(1): 19~22頁)、前立腺癌 (Acta. Oncol. 2002年、41(3): 289~96年)、膀胱癌 (J. Med. Invest. 2001年、48(1-2): 31~43頁)、肝臓転移を伴う膵癌、肝臓転移を伴う大腸癌 (J. Surg. Oncol. 2002年、80(2): 105~10頁)、結腸直腸癌 (Br. J. Cancer 2002年、86(12): 1876~83頁)、肝細胞癌 (World J. Gastroenterol. 2002年、8(3): 385~92頁)、卵巣癌 (Int. J. Oncol. 2000年、17(4): 673~81頁)、例えば、腫瘍浸潤、転移及び血管新生 (Clin. Cancer Res. 2000年 6(12): 4823~30頁; Pathol. Oncol. Res. 2001年、7(1): 14~23頁)；

(d) 又はさらなる徴候

50

血管内方法、動脈内又は静脈内ライン、装置の埋め込み、具体的には血流に曝露されたものの、例えば、ステント、バルブ、フィルター等による血栓塞栓性疾患のリスクであって、血栓形成のこのリスクは、本発明に方法により低減される。

【0015】

本発明の予防方法の態様は、グループ(a)、(b)及び(d)の徴候に特に適用する。

本発明による治療及び/又は予防方法により、ジピリダモール又はモピダモールの血漿レベル約0.2~5 μ mol/L、好ましくは約0.4~5 μ mol/L、具体的には約0.5~2 μ mol/L、又は特に約0.8~1.5 μ mol/Lを維持することが好都合である。これは、市販の経口ジピリダモール、遅効性(retard)、即効性(instant)又は非経口製剤のいずれか(遅効性製剤が好ましい)、例えば、ペルサンチンTMとして入手可能なもの、又は低用量ASAでのコンビネーション療法について、AsasantinTM又はAggrenoxTMとして入手可能なそれらの製剤を使用して、達成可能である。ジピリダモール遅効性製剤は、EP-A-0032562に開示されており、即効性製剤は、EP-A-0068191に開示されており、また、ASAとジピリダモールとのコンビネーションは、EP-A-0257344に開示されており、それらは参考文献としてここに含まれるものとする。モピダモールの場合、また、経口用遅効性、即効性又は非経口製剤が使用可能であり、例えば、GB 1,051,218又はEP-A-0,108,898に開示されており(それらは参考文献としてここに含まれるものとする)、遅効性製剤が好ましい。

10

【0016】

ジピリダモール又はモピダモールは、1日投与量25~1000mg、好ましくは50~900mg、より好ましくは100~480mg、最も好ましくは150~400mgにおいて経口的に投与可能である。長期治療に関しては、繰り返し投与で、例えば、50~500mg、好ましくは200~400mgの量のジピリダモール又はモピダモールで、遅効性又はいずれかの他の即効性放出製剤を、1日3回又は4回投与することが好都合である。非経口投与に関して、ジピリダモール又はモピダモールの遅い(0.2mg/分より速くない)i.v.注入として24時間の間、投与量0.5~5mg/kg体重、好ましくは1~3.5mg/kg体重の量において与えることができる。

20

【0017】

既に前記したように、ジピリダモール、モピダモール又は医薬的に許容され得るそれらの塩は、モノプレレーションにおいて単独で又は他の抗血栓薬、ACEインヒビター、アンジオテンシンIIアンタゴニスト、Ca拮抗薬又は脂質低下剤とのコンビネーションにおいて、MMP-9-依存性疾患に使用することができる。

30

さらに、本発明による治療及び/又は予防方法は、前記疾患に関して当技術分野に公知の治療又は予防のいずれかの基本的な方法と合わせることができる。

アテローム性動脈硬化症の場合において、治療又は予防のこの基本的な方法は、当技術分野に公知の量の脂質低下剤、例えばHMG-Co-A還元剤インヒビター又はスタチンの投与を含んでいてもよい。

【0018】

関節炎状態又は炎症反応の場合において、治療又は予防のこの基本的な方法は、当技術分野に公知の量において、非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)の投与を含んでいてもよい。コンビネーション治療に関する好適なNSAIDは、以下のものを含むことを意味する：全てのCOX(シクロオキシゲナーゼ)インヒビター、例えば、非選択的COX-インヒビター、例えばアセチルサリチル酸、メサラジン、

40

イブプロフェン、ナプロキセン、フルピプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン(carprofen)、オキサプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン(tioxaprofen)、スプロフェン、アルミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラック、ナブメトン、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、アルクロフェナック、プロムフェナック(bromfenac)、イブフェナック、アセクロフェナック(aceclofenac)、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク(clidanac)、エトドラク(etodolac)、オキシピナック(oxpinac)、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルミン酸(niflumonic acid)、

50

トルフェナム酸、ジフルニサル、フルフェニサル(flufenisal)、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム(lornoxicam)及びニメスリド(nimesulide)及び医薬的に許容され得るそれらの塩、

並びに、選択的COX 2-インヒビター、例えば、メロキシカム、セレコキシブ(celecoxib)、及びロフェコキシブ(rofecoxib)及び医薬的に許容され得るそれらの塩。

【0019】

当技術分野に公知の治療又は予防のいずれかの基本的な方法とのそのようなコンビネーションにおいて、各活性成分は、その通常の投与量範囲又はその通常の投与量範囲より低い量のいずれかにおいて、投与することができる。コンビネーションNSAIDs又は免疫抑制剤に関する投与量は、通常推奨される最も低い量の約1/50から通常推奨される投与量の1/1まで、好ましくは1/20~1/2、またより好ましくは1/10~1/5である。コンビネーションの薬剤に関する通常推奨される量は、Rote ListeTM、2002年、, Editio Cantor Verlag Aulendorf、ドイツ、又は医家向け添付文書集(Physician's Desk Reference)に例として開示される量であると理解されるべきである。

10

増殖性疾病の場合、治療又は予防のこの基本的な方法は、抗腫瘍性治療剤、例えばトピソメラーゼインヒビター(例えば、エトポシド)、有糸分裂インヒビター(例えば、ビンブラスチン)、核酸と相互作用する化合物(例えば、シスプラチン、シクロフォスファミド、アドリアマイシン)、ホルモンアンタゴニスト(例えば、タモキシフェン)、代謝過程のインヒビター(例えば、5-FU等)、サイトカイン(例えば、インターフェロン又はTNF-)、又は抗体等の投与を含んでいてもよい。

20

【0020】

トロンビンレセプター発現の増加を伴う状態の場合、本発明による治療方法は、薬剤と、一酸化窒素量(NO)の上昇を導く物質、例えばスタチンのグループ由来の物質との組合せであってもよい。スタチンと一緒にジピリダモール又はモピダモールを使用するコンビネーション治療に関して、当技術分野に公知のいずれかのスタチンが好適であり、例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン又はセリバスタチンが挙げられ、当技術分野に公知の投与量で使用され、それは例えば、Rote ListeTM 2002年、Editio Cantor Verlag Aulendorfに記載されている。

低用量ASAとのコンビネーションにおけるジピリダモール又はモピダモールの、経口で、ASA 1日投与量10~30mg、ジピリダモール又はモピダモール50~600mg、好ましくはジピリダモール又はモピダモール80~480mg、最も好ましくは80~240mgにおいて、例えば、質量比1対5~1対12で、最も好ましくは1対8で、例えばASA 25mgとジピリダモール又はモピダモール200mgと一緒に、一般的に1日2回で投与してもよい。

30

【0021】

他の抗血栓性化合物は、臨床的に記載された投与量の0.1~10倍、好ましくは0.3~5.0倍、最も好ましくは0.3~2.0倍(例えば、Rote ListeTM 2002年、Editio Cantor Verlag Aulendorf; フラダフィバン(fradafiban)、レフラダフィバン(lefradafiban): EP-A-0483667)で、ジピリダモール又はモピダモール1日投与量25~900mg、好ましくは50~480mg、最も好ましくは75~400mgと一緒に与えてもよい。

予防治療に関して、ヘパリン、低分子量ヘパリン及びヘパリノイドを、通常、皮下において、24時間以内において、1回以上の単回(ボラス)投与単位で与える。治療的には、これらの抗凝結剤は、通常、静脈内ボラスで開始し、その後、低用量連続静脈内投与により与える。投与量及び投与タイミングは、患者の必要性により、患者の凝固分析、状態の重篤度、副作用、応答性、年齢及び体重により変えることが可能である。

40

【0022】

例えば、ヘパリンは、100~600 iU/kg bw 24 h (24時間以内の体重kg当たりの国際単位)、好ましくは200~300 iU/kg bw 24 h、又は具体的には300 iU/kg bw 24 hの投与範囲において、ジピリダモール又はモピダモール1日投与量25~900 mg、好ましくは50~480 mg、最も好ましくは75~400 mg、例えばジピリダモール又はモピダモール80~240 mgと一緒に、予防的に与えることができる。

50

例えば、ヘパリンは、300~800 iU/kg bw 24 h、好ましくは400~500 iU/kg bw 24 h又は具体的には500 iU/kg bw 24 hの投与範囲において、ジピリダモール又はモピダモール1日投与量25~900 mg、好ましくは50~480 mg、最も好ましくは75~400 mg、例えば、ジピリダモール又はモピダモール80~240 mgと一緒に、予防的に与えることができる。

【0023】

例えば、低分子量ヘパリンは、5~25 mg/10 kg bw 24 h (24時間以内の体重10 kg当たりのミリグラム)、好ましくは5~15 mg/10 kg bw 24 h又は具体的には10 mg/10 kg bw 24 hにおいて、ジピリダモール又はモピダモール1日投与量25~900 mg、好ましくは50~480 mg、最も好ましくは75~400mg、例えば、ジピリダモール又はモピダモール80~240mgと一緒に、予防的に与えることができる。通常、低分子量ヘパリンを、1回以上の単回(ボラス)投与単位、例えば5mg/10kg bwにおいて与える。

10

例えば、低分子量ヘパリンは、10~50mg/10 kg bw 24 h (24時間以内の体重10kg当たりのミリグラム)、好ましくは10~30 mg/10 kg bw 24 h又は具体的には、20 mg/10 kg bw 24 hにおいて、ジピリダモール又はモピダモール1日投与量25~900mg、好ましくは50~480 mg、最も好ましくは、75~400 mg、例えば、ジピリダモール又はモピダモール80~240mgと一緒に治療的に与えることができる。通常、低分子量ヘパリンは、1回以上の単回(ボラス)投与単位において、例えば、24時間以内に5 mg/10 kg bwにおいて与える。

【0024】

例えば、ヘパリノイド、例えばOrgaranTMは、因子Xa単位1500~4000、好ましくは因子Xa単位1500~3000、最も好ましくは因子Xa単位1500~2500又は具体的には因子Xa単位1500又は2000の投与範囲において、ジピリダモール又はモピダモール1日投与量25~900mg、好ましくは50~480mg、最も好ましくは75~400mg、例えば、ジピリダモール又はモピダモール80~240mgと一緒に、予防的に与えることができる。通常、ヘパリノイドは、1回以上の単回(ボラス)投与において、例えば24時間以内の因子Xa単位500、750又は1250において、好ましくは皮下において与える。

20

例えば、ヘパリノイド、例えばOrgaranTMを、以下のスキームにより治療的に与えることができる：

静脈注ボラスとして因子Xa単位1000~3000、その後4時間の400単位/時、その後4時間の300単位/時、その後5~7日間150~200単位/時。同時に、患者を、ジピリダモール又はモピダモール0.5~5mg/kg体重、好ましくは1~3.5mg/kg体重の投与量で、遅い(0.2mg/分より速くない)静脈内注入として24時間の間に非経口投与により治療することができる。

30

【0025】

例えば、ワーファリンを、1日投与量範囲0.1~5 INR(国際標準比)単位、好ましくは0.2~4.5 INR単位、最も好ましくは0.5~3 INR単位、又は具体的には1日当たり2.5 INR単位において、ジピリダモール又はモピダモール1日投与量25~900mg、好ましくは50~480mg、最も好ましくは75~400mg、例えばジピリダモール又はモピダモール80~240mgと一緒に、予防的に与えることができる。

トロンピンインヒビター、化合物(A)、(B)、メラガトラン又はキシメラガトランは、例えば、0.01~3.0 mg/kg bw、又は好ましくは0.03~1.0 mg/kg bwにおいて静脈内に、さらに、プロドラッグ(化合物(B)又はキシメラガトラン)0.3~30 mg/kg bw、又は好ましくは0.1~10 mg/kg bwの場合、1日1~4回、経口的に投与することができる。

40

【0026】

ジピリダモール又はモピダモールをACEインヒビターと一緒に使用するコンビネーション治療に関して、当技術分野に公知のいずれかのACEインヒビター、例えば、ベナゼプリル、カプトプリル、セロナプリル、エナラプリル、フォシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モエキシプリル、キナプリル、ラミプリル、トランドラプリル又はペリンドプリルを、当技術分野に公知の投与量、例えばRote ListeTM 2002年、Editio Cantor Verlag Aulendorfに記載のように使用することが好適であると考えられる。

ジピリダモール又はモピダモールをアンギオテンシンIIアンタゴニストと一緒に使用するコンビネーション治療に関して、当技術分野に公知のいずれかのアンギオテンシンIIア

50

ンタゴニスト、例えば、サルタン類、例えばカンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、オルメサルタン又はタソサルタンを、当技術分野に公知の投与量、例えばRote ListeTM 2002年、Editio Cantor Verlag Aulendorfに記載のように使用することが好適であると考えられる。

【0027】

ジピリダモール又はモピダモールを、Ca拮抗薬と一緒に使用するコンビネーション治療に関して、当技術分野に公知のいずれかのCa拮抗薬、例えばニフェジピン、ニトレンジピン、ニソルジピン、ニルバジピン、イスラジピン、フェロジピン又はラシジピンを、当技術分野に公知の投与量、例えばRote ListeTM 2002年、Editio Cantor Verlag Aulendorfに記載のように使用することが好適と考えられる。

10

本発明による医薬組成物は、ジピリダモール、モピダモール及び医薬的に許容され得るそれらの塩から選ばれるピリミド-ピリミジンを、治療方法の態様で述べた、他の抗血栓剤、ACEインヒビター、アンギオテンシンIIアンタゴニスト、Ca-拮抗薬及び脂質低下剤から選ばれる一つ以上の薬剤と一緒に含むことを意味し、それらは具体的に述べた全ての薬剤を含み、前記投与量において投与されるように好ましく適合されている。本発明による医薬組成物は、一つの製剤に活性成分を含む一定用量のコンビネーション、並びに、別々の容器、好ましくは一つのパッケージにそれぞれの活性成分を含む部分のキットを含むことを意味する。医薬組成物は、同時、別々又は逐次投与に適合されてもよい。

【0028】

例えば、本発明による医薬組成物は、ジピリダモール、モピダモール及び医薬的に許容され得るそれらの塩から選ばれるピリミド-ピリミジンを、ワーファリン、化合物(A): 1-メチル-2-[N-(4-アミジノフェニル)-アミノメチル]-ベンズイミダゾール-5-イル-カルボン酸-N-(2-ピリジル)-N-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)-アミド、及びそれらのプロドラッグ、例えば、化合物(B): ダビガトラン エテキシレート(dabigatran etexilate) (1-メチル-2-[N-[4-(N-n-ヘキシルオキシカルボニルアミジノ)フェニル]-アミノメチル]-ベンズイミダゾール-5-イル-カルボン酸-N-(2-ピリジル)-N-(2-エトキシカルボニルエチル)-アミド)、メラガトラン(Melagatran)、それらのプロドラッグ、例えば、キシメラガトラン(Ximelagatran)及び生理学的に許容され得るそれらの塩から選ばれる第二の活性成分と、所望により一つ以上の賦形剤又はキャリアーと一緒に含む。

20

【0029】

前記本発明の全ての態様に関して、ジピリダモール及び薬理的に許容され得るそれらの塩は好ましい。

30

トロンビンレセプター発現の阻害を研究するために、卒中が残存する患者を、従来の抗血小板療法(経口ASA)又はジピリダモール及びASA(Aggrenox)のコンビネーションで治療し、また、トロンビンレセプター発現を一月の治療コースの間に測定した。完全な及び切断されたトロンビンレセプターの発現を、静脈穿刺後の血小板における十分に確立された抗体技術を使用して、フロー・サイトメトリーにより測定した。治療のコースの間、ジピリダモールプラスASA処理群において、血小板上の完全な及び切断されたトロンビンレセプターの連続的及び関連する減少が、ASA単独で治療した群と比較して見いだされた。

40

【 0 0 3 0 】

実施例 1 :

ジピリダモールによる血小板におけるトロンビンレセプター発現の阻害

【表 1】

パラメータ	ベース ライン (n=15)	24時間 (n=15)	3日間 (n=15)	7日間 (n=15)	15日間 (n=14)	30日間 (n=12)
ASA						
トロンビンレセプター (PAR-1) SPAN 12 (無傷レセプター)	34±7	37±7	28±9	24±5*	26± 4.*	22±7*
トロンビンレセプター (PAR-1) WEDE 15 (切断レセプター)	21.0± 5.3	21.9± 4.6	15.3± 3.3*	17.1± 6.1	16.9± 7.5	14.2± 5.0*
Aggrenox						
トロンビンレセプター (PAR-1) SPAN 12 (無傷レセプター)	38±6	24± 6*†	16± 5*†	19±4*	15± 4*†	13± 4*†
トロンビンレセプター (PAR-1) WEDE 15 (切断レセプター)	22±3	12± 5*†	13± 4*	8± 3*†	9± 3*†	9± 4.1*†

* 独自のベースラインでの有意差 (p < 0.05) を表す ;

† グループ間の差違を表す。

【 0 0 3 1 】

表 1 は、ASA又はジピリダモールとASAのコンビネーションのいずれかでの治療開始後の時間の経過による、血小板上の無傷 (intact) 及び切断 (cleaved) されたトロンビンレセプターを発現した相対数の平均及び標準偏差を表している。ジピリダモール治療は、血小板上のトロンビンレセプターの有意な減少を示している。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 2 】

【図 1】 ASA (実線) 及びASAとジピリダモールのコンビネーション (Aggrenoxのように) での療法を行った患者におけるトロンビンレセプター発現に関するデータ。30日間コースの間、ASAでの治療は、生体外での血小板上の無傷及び切断トロンビンレセプターの公知の緩やかな減少という結果を生じた。しかし、ASAとジピリダモール (Aggrenoxのように) のコンビネーションでの治療は、血小板上のトロンビンレセプター、特に、血小板の安定化及び血栓-塞栓過程のコントロールを示す切断トロンビンレセプターの発現を有意に減少させる。

10

20

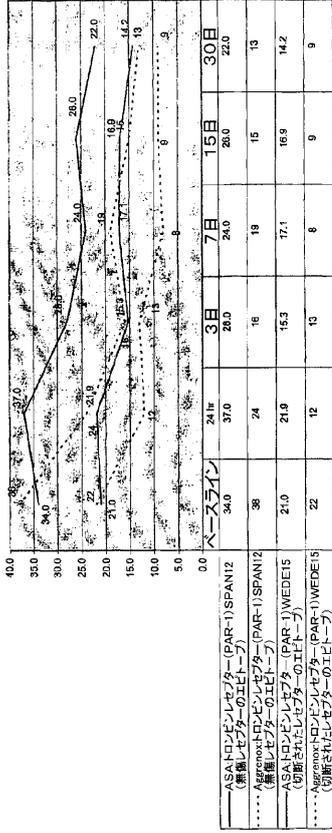
30

40

【 図 1 】

Figure 1: ASA又はジブリダモールでの治療開始後における血小板上のトロンボレシター低減の時間的経過

フローサイトメトリー



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2004/004097
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/519 A61P7/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	SEREBRUANY VICTOR ET AL: "The Aggrenox versus Aspirin Therapy Evaluation (AGATE) for platelet inhibition after stroke." CIRCULATION, vol. 108, no. 17 Supplement, 28 October 2003 (2003-10-28), pages IV-602, XP009033731 & AMERICAN HEART ASSOCIATION SCIENTIFIC SESSIONS 2003; ORLANDO, FL, USA; NOVEMBER 09-12, 2003 ISSN: 0009-7322 abstract	1-20
P,X	WO 2004/016267 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (US)) 26 February 2004 (2004-02-26) abstract claim 5	1-20
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search 23 February 2005		Date of mailing of the international search report 01.04.2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Skjöldebrand, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati	pplication No
PCT/EP2004/004097	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	US 2003/180282 A1 (EISERT ROSWITH MARGRETH ET AL) 25 September 2003 (2003-09-25) claims	1-20
P,X	WO 03/037220 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; EISERT WOLFGANG (DE)) 8 May 2003 (2003-05-08) abstract claims	1-20
X	EP 1 093 814 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 25 April 2001 (2001-04-25) abstract column 2, lines 27,28 column 2, lines 43-49 claims	1-20
X	MALININ ALEX I ET AL: "Aggrenox(R) (extended-release dipyridamole and low-dose aspirin in combination): Protecting platelets from excessive activation in patients with vascular events" HEARTDRUG, vol. 2, no. 2, March 2002 (2002-03), pages 93-104, XP009033969 ISSN: 1422-9528 abstract	1-20
X	JAHN U R ET AL: "Comparison of ex-vivo platelet activation status in patients on the DeBakey and Novacor ventricular assist device" ANESTHESIA AND ANALGESIA, vol. 94, no. 2S Supplement, February 2002 (2002-02), page S.96, XP009033730 & INTERNATIONAL ANESTHESIA RESEARCH SOCIETY 76TH CLINICAL AND SCIENTIFIC CONGRESS; SAN DIEGO, CA, USA; MARCH 16-20, 2002 ISSN: 0003-2999 abstract	1-20
X	MAS, J L: "[Antithrombotic therapy for ischemic cerebrovascular accident]" ARCHIVES DES MALADIES DU COEUR ET DES VAISSEAUX. NOV 2002, vol. 95 Spec No 7, November 2002 (2002-11), pages 53-57, XP009033727 ISSN: 0003-9683 abstract	1-20

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten Application No
PCT/EP2004/004097

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ADAM W ET AL: "Studies of platelet kinetics in patients with cardiovascular diseases and the influence of anti platelet agent RA 233(R)" HERZ KREISLAUF 1978 GERMANY, vol. 10, no. 4, 1978, pages 177-182, XP009033975 abstract	1-20
X	ZACHARSKI L R: "CLINICAL TRIALS WITH ANTICOAGULANT DRUGS IN PATIENTS WITH CANCER" JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY, vol. 116, no. SUPPL. PART 2, 1990, page 908, XP009033959 & 15TH INTERNATIONAL CANCER CONGRESS, HAMBURG, GERMANY, AUGUST 16-22, 1990. J CANCER RES CLIN ONCOL. ISSN: 0171-5216 abstract	1-20
X	HUMPHREYS D M ET AL: "Dipyridamole may be used safely in patients with ischaemic heart disease." INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE. MAR 2002, vol. 56, no. 2, March 2002 (2002-03), pages 121-127, XP009033966 ISSN: 1368-5031 abstract	1-20
X	SCHEEN A J: "Extended-release dipyridamole/aspirin (Aggrenox[rho])" REVUE MEDICALE DE LIEGE 2000 BELGIUM, vol. 55, no. 10, 2000, pages 957-959, XP009033957 ISSN: 0035-3663 abstract	1-20
A	VANSCHOONBEEK KRISTOF ET AL: "Thrombin-induced hyperactivity of platelets of young stroke patients: Involvement of thrombin receptors in the subject-dependent variability in Ca ²⁺ signal generation." THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, vol. 88, no. 6, December 2002 (2002-12), pages 931-937, XP009033728 ISSN: 0340-6245 the whole document	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/004097**Box 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:
Although claims 1-11 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: 1, 3-12, 14-20
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 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:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
- 1-20

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2004/004097

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 1-11 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1, 3-12, 14-20

A "disorder or condition related to elevated local or systemic elevation of thrombin or thrombin receptors" is not considered a clear definition of a therapeutical application. The search has therefore been limited to those diseases listed in claims 2 and 13.

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim(s) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claim(s) is impossible. Consequently, the full search has been restricted to: the combination as in the example of dipyridamole with ASA for use in the treatment of diseases as listed in claims 2 and 13.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

International Application No. PCT/ EP2004/ 004097

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-20

The use of dipyridamole or mopidamol, optionally in combination with another agent, in the treatment of diseases related to an elevated local or systemic level of thrombin or thrombin receptors such as thromboembolic, cardiovascular or cerebrovascular disease.

2. claim: 21

A pharmaceutical composition comprising dipyridamole or mopidamol, and a second active ingredient selected from warfarin, 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carboxylic acid-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-amide, dabigatran etexilate 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carboxylic acid-N-(2-pyridyl)-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amide, melagatran, ximelagatran.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern.....pplication No

PCT/EP2004/004097

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004016267 A	26-02-2004	WO 2004016267 A1 US 2004033222 A1	26-02-2004 19-02-2004
US 2003180282 A1	25-09-2003	NONE	
WO 03037220 A	08-05-2003	EP 1308179 A1 CA 2464906 A1 WO 03037220 A1 EP 1441667 A1 US 2003083614 A1	07-05-2003 08-05-2003 08-05-2003 04-08-2004 01-05-2003
EP 1093814 A	25-04-2001	EP 1093814 A1 AU 1272101 A BG 106609 A BR 0014946 A CA 2387486 A1 CN 1382052 A CZ 20021487 A3 EE 200200214 A WO 0130353 A1 EP 1225900 A1 HR 20020342 A2 HU 0203249 A2 JP 2003512431 T MX PA02003901 A NO 20021784 A NZ 518525 A PL 354591 A1 SK 7112002 A3 TR 200201089 T2 US 2003149058 A1 ZA 200203156 A	25-04-2001 08-05-2001 28-02-2003 18-06-2002 03-05-2001 27-11-2002 16-10-2002 16-06-2003 03-05-2001 31-07-2002 31-10-2003 28-01-2003 02-04-2003 13-12-2002 16-04-2002 30-04-2004 26-01-2004 10-09-2002 23-09-2002 07-08-2003 03-06-2003

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 アイゼルト ヴォルフガンク

ドイツ連邦共和国 30175 ハノーヴァー ネットルベックシュトラッセ 19

(72)発明者 シアブルアニー ヴィクター エル

アメリカ合衆国 メリーランド州 21042 エリオット シティー イースト ステイマン
ドライブ 9101

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA02 MA52 NA05 ZA36 ZA45 ZA54

4C086 AA01 AA02 CB10 MA02 MA04 MA52 NA05 ZA36 ZA45 ZA54