

(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2009-541354  
(P2009-541354A)

(43) 公表日 平成21年11月26日(2009.11.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/7076 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7076	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	A 6 1 P 9/10 1 0 3	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2009-516747 (P2009-516747)  
 (86) (22) 出願日 平成19年6月22日 (2007. 6. 22)  
 (85) 翻訳文提出日 平成21年1月14日 (2009. 1. 14)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/071882  
 (87) 国際公開番号 W02008/063712  
 (87) 国際公開日 平成20年5月29日 (2008. 5. 29)  
 (31) 優先権主張番号 60/815, 755  
 (32) 優先日 平成18年6月22日 (2006. 6. 22)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504003226  
 シーブイ・セラピューティクス・インコー  
 ポレイテッド  
 C V T h e r a p e u t i c s , I n  
 c .  
 アメリカ合衆国94304カリフォルニア  
 州パロ・アルト、ポーター・ドライブ31  
 72番  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 虚血の治療におけるA<sub>2</sub>Aアデノシン受容体アゴニストの使用

(57) 【要約】

本発明の一態様は、哺乳類の虚血を治療する方法であって、A<sub>2</sub>A受容体アゴニストである少なくとも1つの化合物の治療有効量を哺乳類に投与する手順を含む、方法である。別の態様において、本発明は、ヒト患者の冠動脈虚血を低減する方法であって、(1 { 9 [ ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) 3 , 4 ジヒドロキシ 5 (ヒドロキシメチル) オキサラン 2 イル ] 6 アミノプリン 2 イル } ピラゾール 4 イル) N メチルカルボキサミドおよび少なくとも1つの医薬品賦形剤を含む少なくとも1用量の医薬組成物を、ヒト患者の冠動脈灌流圧を低減するのに十分な量でヒト患者に投与する手順を含み、冠動脈虚血が冠微小循環性血管収縮を伴う、方法である。本発明の方法は、一態様においてはA<sub>2</sub>A受容体アゴニスト化合物および1つ以上の医薬品賦形剤を含む医薬組成物を使用して達成される場合がある。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

哺乳類の虚血を治療する方法であって、 $A_{2A}$  受容体アゴニストである少なくとも 1 つの化合物の治療有効量を該哺乳類に投与する手順を含む、方法。

## 【請求項 2】

前記治療する虚血が、心臓、脳、および腎臓からなる群から選択される 1 つ以上の臓器に影響を与える虚血である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記治療する虚血が冠動脈虚血である、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記冠動脈虚血が微小循環性血管収縮を伴う、請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記哺乳類がヒトである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記  $A_{2A}$  受容体アゴニストが、(1 {9 [(4S, 2R, 3R, 5R) 3, 4ジヒドロキシ 5 (ヒドロキシメチル)オキソラン 2 イル] 6 アミノプリン 2 イル}ピラゾール 4 イル) N メチルカルボキサミド、(4S, 2R, 3R, 5R) 2 [6 アミノ 2 (1 ペンチルピラゾール 4 イル)プリン 9 イル] 5 (ヒドロキシメチル)オキソラン 3, 4 ジオール、またはそれらの混合物である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記  $A_{2A}$  受容体アゴニストが、(1 {9 [(4S, 2R, 3R, 5R) 3, 4ジヒドロキシ 5 (ヒドロキシメチル)オキソラン 2 イル] 6 アミノプリン 2 イル}ピラゾール 4 イル) N メチルカルボキサミドである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 8】

ヒト患者の冠動脈虚血を低減する方法であって、(1 {9 [(2R, 3R, 4S, 5R) 3, 4ジヒドロキシ 5 (ヒドロキシメチル)オキソラン 2 イル] 6 アミノプリン 2 イル}ピラゾール 4 イル) N メチルカルボキサミドおよび少なくとも 1 つの医薬品賦形剤を含む少なくとも 1 用量の医薬組成物を、前記ヒト患者の冠動脈灌流圧を低減するのに十分な量で、前記ヒト患者に投与する手順を含み、前記冠動脈虚血が冠微小循環性血管収縮を伴う、方法。

## 【請求項 9】

前記医薬組成物が液体医薬組成物である、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記液体医薬組成物が、経口的に、静脈灌流により、または静脈内ボラスにより投与される、請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 11】

1 用量の前記液体医薬組成物が、約 1 ミリグラム/mL までの (1 {9 [(2R, 3R, 4S, 5R) 3, 4ジヒドロキシ 5 (ヒドロキシメチル)オキソラン 2 イル] 6 アミノプリン 2 イル}ピラゾール 4 イル) N メチルカルボキサミドを含む、請求項 9 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記医薬組成物の用量が、経口投与される少なくとも 1 つの錠剤の形態である、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記少なくとも 1 つの錠剤が、10 mg ~ 2 g の (1 {9 [(2R, 3R, 4S, 5R) 3, 4ジヒドロキシ 5 (ヒドロキシメチル)オキソラン 2 イル] 6 アミノプリン 2 イル}ピラゾール 4 イル) N メチルカルボキサミドを含む、請求項 12 に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 14】

前記少なくとも 1 用量の投与が、冠動脈灌流圧を少なくとも 10% 減少させる、請求項 8 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

(発明の分野)

本発明は、リガデノソンなどのアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体アゴニストを哺乳類に投与することにより哺乳類の虚血を低減する方法であって、虚血を軽減するのに十分な量のアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体アゴニストが投与される、方法に関する。

10

## 【背景技術】

## 【0002】

(背景)

重篤な冠動脈狭窄を伴ったヒトの虚血時に冠微小循環性血管収縮が起こるという所見が見出されている。血管収縮は虚血の悪化に寄与する。心血流 (CBF) を短期間増加させる薬理学的作用剤は、虚血の治療に非常に役立つと考えられている。

## 【0003】

A<sub>2A</sub> アデノシン受容体に対する強力で選択的なアゴニストは、当該技術分野で既知であり、冠動脈造影剤との併用を含めた数多くの理由から医薬組成物に有用であると記載されている。

20

## 【0004】

1 つの特に強力で有用なアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体アゴニストは、リガデノソン ( ( 1 { 9 [ ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) 3 , 4 ジヒドロキシ 5 ( ヒドロキシメチル ) オキソラン 2 イル ] 6 アミノプリン 2 イル } ピラゾール 4 イル ) N メチルカルボキサミド ) である。リガデノソンは、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体に対して選択的であり、作用の持続時間が短く、持続静注としての投与を必要としないと考えられている。リガデノソンおよび関連する A<sub>2A</sub> 受容体アゴニスト化合物、ならびにそれらの製造方法および心灌流イメージングにおける使用については、各明細書の開示内容全体が参考として本明細書で援用される、特許文献 1、特許文献 2、特許文献 3、および特許文献 4、特許文献 5、特許文献 6、および特許文献 7 に開示されている。リガデノソンは既知の化合物であるが、その薬物動態プロファイルおよび潜在的な治療用途の範囲については、依然として多くが不明である。

30

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0005】

【特許文献 1】米国特許第 6,403,567 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 6,642,210 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 6,214,807 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 6,770,634 号明細書

【特許文献 5】米国特許第 7,109,180 号明細書

【特許文献 6】米国特許第 7,144,872 号明細書

【特許文献 7】米国特許第 7,183,264 号明細書

40

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0006】

(発明の要旨)

本発明の一態様は、哺乳類の虚血を治療する方法であって、A<sub>2A</sub> 受容体アゴニストである少なくとも 1 つの化合物の治療有効量を哺乳類に投与する手順を含む、方法である。

## 【0007】

別の態様において、本発明は、ヒト患者の冠動脈虚血を低減する方法であって、( 1

50

{ 9 [ ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) 3 , 4 ジヒドロキシ 5 ( ヒドロキシメチル ) オキソラン 2 イル ] 6 アミノプリン 2 イル } ピラゾール 4 イル ) N メチルカルボキサミドおよび少なくとも1つの医薬品賦形剤を含む少なくとも1用量の医薬組成物を、ヒト患者の冠動脈灌流圧を低減するのに十分な量でヒト患者に投与する手順を含み、冠動脈虚血が冠微小循環性血管収縮を伴う、方法である。

【 0 0 0 8 】

本発明の方法は、一態様においては  $A_{2A}$  受容体アゴニスト化合物および1つ以上の医薬品賦形剤を含む医薬組成物を使用して達成される場合がある。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 0 9 】

( 好ましい実施形態の説明 )

本発明は、 $A_{2A}$  受容体アゴニストである1つ以上の化合物で、哺乳類の虚血を治療する方法に関する。本明細書で使用される  $A_{2A}$  受容体アゴニストという用語は、哺乳類アデノシン  $A_{2A}$  受容体のアゴニストである化合物を指す。

【 0 0 1 0 】

虚血とは、哺乳類の1つ以上の臓器への血液供給不足をもたらす血液供給の制限である。血液供給の不足は、臓器への酸素供給の欠乏をもたらす、臓器の低酸素状態、または酸素が全く供給されなければ無酸素状態を引き起こす。持続性の虚血は、臓器の損傷および/または死をもたらす可能性がある。

【 0 0 1 1 】

本発明の方法は、哺乳類体内の任意の場所で発生する虚血の治療に有用である。具体的に、本発明の方法は、1つ以上の心臓、脳および/または腎臓に影響を与える虚血の治療に有用であり、冠動脈虚血、すなわち心筋に影響を与える虚血の治療に特に有用である。冠動脈虚血は、冠微小循環性血管収縮、すなわち心臓の微小循環系を構成する血管の収縮を伴うことが多い。微小循環性血管収縮は、心臓の少なくとも一部分への血流減少を引き起こす。虚血を軽減または逆行させる1つの方法は、罹患区域または罹患臓器への血流を増加させることである。冠動脈虚血の場合、好ましい方法は、C P P を増加させずに罹患区域への血流を増加させることである。

【 0 0 1 2 】

本発明の方法では、 $A_{2A}$  受容体アゴニストを使用して、罹患区域または罹患臓器の血管拡張により、および冠微小循環性血管収縮の場合は冠動脈拡張により、部分的に血流を増加させる。本発明の方法により冠動脈虚血を治療する場合、 $A_{2A}$  受容体アゴニストは、冠動脈拡張を亢進するが統計的に有意な方法で末梢血流を増加させない化合物から選択されるのが好ましいが、必ずしも必須なわけではない。

【 0 0 1 3 】

本発明の方法では、虚血区域または虚血臓器での冠動脈拡張を亢進する  $A_{2A}$  アデノシン受容体アゴニストである少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物を使用する。いずれの  $A_{2A}$  受容体アゴニストであっても、本発明の方法において有用な場合がある。2つの特に有用な  $A_{2A}$  受容体アゴニストを、本明細書では C V T 3 1 4 6 および C V T 3 0 3 3 と呼ぶ。両化合物は、投与時に速やかに作用し持続時間が短い。さらに、これらの好ましい化合物は、冠血管抵抗を低減するが、末梢血流を有意には増加させない。

【 0 0 1 4 】

C V T 3 1 4 6 はまた、リガデノソンとしても知られている。リガデノソンは、( 1 { 9 [ ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) 3 , 4 ジヒドロキシ 5 ( ヒドロキシメチル ) オキソラン 2 イル ] 6 アミノプリン 2 イル } ピラゾール 4 イル ) N メチルカルボキサミドとしても知られており、以下の式を有する：

【 0 0 1 5 】

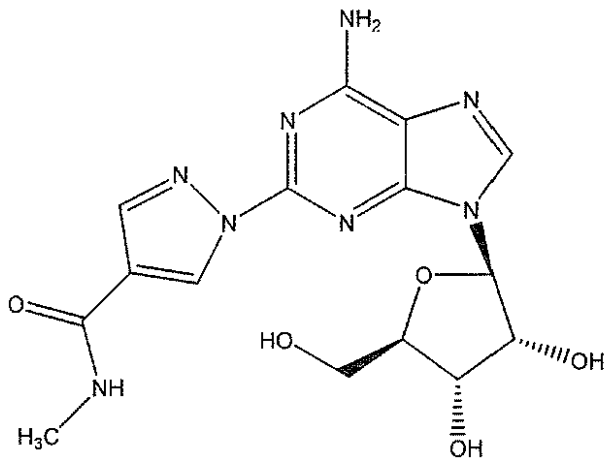
10

20

30

40

## 【化 1】



10

## 【0016】

リガデノソンおよび関連する化合物を合成する方法については、明細書全体が参考として本明細書で援用される、米国特許第6403567号に記載されている。

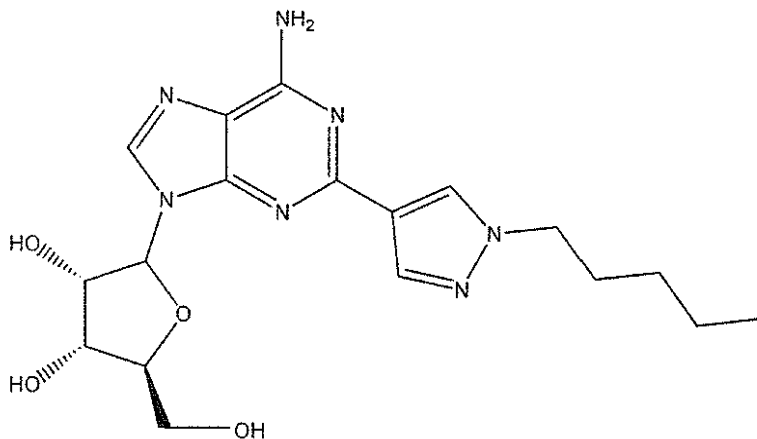
## 【0017】

CVT 3033はまた、(4S, 2R, 3R, 5R) 2-[6-アミノ-2-(1-ペンチルピラゾール-4-イル)プリン-9-イル] 5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオールとしても知られており、以下の式を有する：

20

## 【0018】

## 【化 2】



30

## 【0019】

CVT 3033および関連するA<sub>2A</sub>受容体アンタゴニスト化合物を合成する方法については、明細書全体が参考として本明細書で援用される、米国特許第6214807号に記載されている。

40

## 【0020】

本発明のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体アゴニスト化合物は、治療有効量で哺乳類に投与する。「治療有効量」という用語は、このような治療を必要とする哺乳類に投与した際、以下に定義するような治療を行うのに十分である、式1の化合物などのA<sub>2A</sub>受容体アゴニストの量を指す。治療有効量は、治療する対象および病態、対象の体重および年齢、病態の重症度、投与方法などにより変動するが、当業者であれば容易に決定することができる。

## 【0021】

一実施形態において、治療有効量は、虚血区域の血管拡張を増大させるのに十分でな

50

ればならない。冠動脈虚血の場合、治療有効量は、好ましくは冠動脈灌流圧を増加させることなく、罹患区域の血管拡張および血流を改善すべきである。あるいは、治療有効量は、冠動脈灌流圧を少なくとも10%減少させなければならず、より好ましくは冠動脈灌流圧をベースライン圧程度にまで、すなわち虚血事象発症前の冠動脈灌流圧にまで戻さなければならぬ。

【0022】

「治療」または「治療する」という用語は、

(i) 疾患を予防する、すなわち疾患の臨床症状を発現させないようにすること；

(ii) 疾患を阻害する、すなわち臨床症状の発現を停止させること；および/または

(iii) 疾患を緩和する、すなわち臨床症状を後退させること、を含めた、哺乳類の疾患のいずれかの治療を意味する。

【0023】

(医薬組成物)

治療有効量の  $A_{2A}$  受容体アゴニスト化合物は、好ましくは医薬組成物の形態で本発明の方法で投与する。したがって、本発明の方法は、1つ以上の  $A_{2A}$  受容体アゴニスト、ならびに1つ以上の薬学的に許容される賦形剤、担体（不活性固体希釈剤と増量剤を含む）、希釈剤（滅菌水溶液および種々の有機溶媒を含む）、透過促進剤、可溶化剤、およびアジュバントを活性成分として含有する医薬組成物を提供する。式1の化合物は、単独でまたは他の治療薬と組み合わせて投与される場合がある。このような組成物は、製薬業界で周知の方法で調製される（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17. sup. th Ed. (1985)；および“Modern Pharmaceutics”, Marcel Dekker, Inc. 3. sup. rd Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds. を参照)。

【0024】

(投与)

$A_{2A}$  受容体アゴニスト化合物および  $A_{2A}$  受容体アゴニストを含有する医薬組成物は、例えば参考として援用される特許および特許出願に記載の通り、直腸、口腔、鼻腔内および経皮経路、動脈内注射により、静脈内に、腹腔内に、非経口的に、筋肉内に、皮下に、経口的に、局所的に、吸入剤として、または例えばステントなどの含浸器具もしくは被覆器具または動脈に挿入される円柱形ポリマーを含めた、類似の有用性を有する許容される薬剤投与様式のいずれかにより、単回用量または複数回用量のいずれかで投与される場合がある。

【0025】

1つの投与様式には、非経口的、具体的には注射による様式がある。本発明の新規の組成物を注射による投与用に組み込む場合がある形態には、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、またはピーナツ油、およびエリキシル剤、マンニトール、ブドウ糖、または滅菌水溶液を含む水性もしくは油性懸濁液または乳剤、ならびに類似の医薬品賦形剤が含まれる。生理食塩水中の水溶液も従来注射用に使用されているが、本発明との関連ではあまり好ましくない。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど（ならびにそれらの好適な混合物）、シクロデキストリン誘導体、ならびに植物油も使用される場合がある。例えばレシチンなどの被覆剤の使用により、分散剤の場合は必要とされる粒子径の維持により、ならびに界面活性剤の使用により、適切な流動性を維持することができる。微生物作用の予防は、種々の抗菌および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、およびチメロサルなどによりもたらすことができる。

【0026】

滅菌注射剤は、適切な溶媒中の必要量の1つ以上の  $A_{2A}$  受容体アゴニスト化合物を、上に列挙したその他種々の成分とともに組み込み、その後必要に応じて過滅菌すること

10

20

30

40

50

により調製する。一般的に分散剤は、塩基性分散媒および上に列挙したものの内の他の必要な成分を含有する滅菌賦形剤に種々の滅菌活性成分を組み込むことにより調製する。滅菌注射剤を調製するための滅菌粉末の場合、好ましい調製法は、真空乾燥法および凍結乾燥法であり、これらの技法により、事前にも過滅菌された溶液から活性成分ならびにその他いずれかの所望の成分の粉末が得られる。

#### 【0027】

経口投与は、本発明の方法による別の投与経路である。投与は、カプセルまたは腸溶性錠剤などを介する場合がある。式1の化合物を少なくとも1つ含む医薬組成物を調製する場合、通常、活性成分は賦形剤で希釈され、および/またはカプセル、サシェ、紙、または他の容器の形態であってもよい担体内に包含される。賦形剤が希釈剤の役割を果たす場合、賦形剤は固体、半固体、または液体の物質(上述)であってよく、活性成分のビヒクル、担体または媒質として作用する。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、溶液剤、シロップ剤、煙霧剤(固体としてまたは液体媒質中)、例えば10重量%までの活性化化合物を含有する軟膏剤、軟ゼラチンカプセル剤および硬ゼラチンカプセル剤、滅菌注射剤、ならびに滅菌包装粉末剤の形態であってよい。

10

#### 【0028】

好適な賦形剤のいくつかの例には、ラクトース、ブドウ糖、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが含まれる。製剤はさらに、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油などの潤滑剤; 湿潤剤; 乳化剤および懸濁化剤; メチル安息香酸およびプロピルヒドロキシ安息香酸などの保存剤; 甘味剤; および香料添加剤を含んでもよい。

20

#### 【0029】

本発明の組成物は、当該技術分野で既知の手順を使用することにより、患者への投与後の活性成分の急速放出、持続放出または遅延放出が提供されるように配合することができる。経口投与用の制御放出型薬物送達系には、浸透圧ポンプ系、およびポリマー被覆貯蔵部または薬物ポリマーマトリックス製剤を含有する溶解系が含まれる。制御放出型系の例は、米国特許第3845770号; 第4326525号; 第4902514号および第5616345号に列挙されている。本発明の方法で使用する別の製剤は、経皮的送達具(「パッチ」)を使用する。このような経皮パッチを使用して、本発明の化合物を制御された量で連続的または非連続的に注入する場合がある。医薬品送達用の経皮パッチの構築および使用は、当該技術分野で既知である。例えば、米国特許第5023252号、第4992445号、第5001139号を参照されたい。このようなパッチは、医薬品の連続的送達、拍動性送達、または要求に応じた送達のために構築される場合がある。

30

#### 【0030】

組成物は、好ましくは単位用量形態で配合される。「単位用量形態」という用語は、ヒト対象および他の哺乳類の単位用量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、好適な医薬品賦形剤とともに、所望の治療効果を生み出すように計算された所定量の活性物質を含有する(例えば、錠剤、カプセル、およびアンプル)。本発明の方法で使用される医薬化合物は、幅広い用量範囲で効果的であり、一般的には薬学的有効量で投与される。

40

#### 【0031】

単回ボラス静脈(i.v.)注射で非常に少量を投与する場合、 $A_{2A}$ 受容体アゴニストは、最少で10 $\mu$ g、最大で600 $\mu$ g以上の量を投与ことができ、もし副作用があるとしても非常に少なくなお効果的である。至適用量は、最少で10 $\mu$ g、最大で1000 $\mu$ g以上の量の $A_{2A}$ 受容体アゴニストを含む場合がある。

#### 【0032】

あるいは有効量の $A_{2A}$ 受容体アゴニストを含む医薬組成物は、連続静脈点滴により投

50

与される場合がある。連続静脈点滴の場合、有効用量は、約  $1 \mu\text{g}/\text{分}$  ~ 約  $500 \mu\text{g}/\text{分}$  の範囲の少なくとも1つの  $A_{2A}$  受容体アゴニストとなる。

【0033】

本発明の一態様において、哺乳類の虚血は、CVT 3146、すなわちリガデノソンを含む医薬組成物で治療される。リガデノソンは、水溶性が約  $50 \text{マイクログラム}/\text{mL}$  である。したがって、所望の重量のリガデノソンが許容される容量で投与可能である限り、リガデノソンを水に溶解して投与することができる。例えば、約  $400 \text{マイクログラム}$  の用量は、 $8 \text{mL}$  の水で投与することができる。この容量が投与目的に多すぎる場合、または医薬組成物が室温 (RT) 以外で保存される場合は、リガデノソンの組成物への溶解性を増加させるため、および/または得られる医薬組成物に、安定性および保存特性の向上など他の特性の向上をもたらすために、追加成分を組成物に添加することができる。

10

【0034】

リガデノソンを含む本発明の液体医薬組成物は、約  $1 \text{ミリグラム}/\text{mL}$  までのリガデノソンを含む場合がある。リガデノソンを含む医薬組成物は、約  $50 \sim 250 \text{マイクログラム}/\text{mL}$  のリガデノソンを含むのが好ましく、より好ましくは約  $50 \sim 150 \text{マイクログラム}/\text{mL}$  のリガデノソンを含む。

【0035】

溶解性および保存特性を向上させるために、リガデノソンは、メチルボロン酸 (MBA) 共溶媒を含む医薬組成物で投与することができる。アゴニストの溶解性および有効期間を向上させるために、メチルボロン酸が医薬組成物に添加される。MBAは、得られる化合物のpHを上昇させる。MBAを含む医薬組成物中のリガデノソンの溶解性は、組成物のpHが中性に向かって下降するにつれて低下する傾向がある。したがって、リガデノソンの場合、MBA含有組成物の至適pHは、約  $8.5 \sim 10$  であり、約  $9.1 \sim 9.4$  のpHが好ましく、約  $9.3$  のpHが最も好ましい。これは、約  $50 \sim 250 \text{mg}/\text{mL}$  のMBAを含む組成物に相当する。MBAの代替物として、リガデノソンは、ホウ酸塩緩衝液と組み合わせることができる。典型的には、ホウ酸塩緩衝液は、酸または塩基を使用してpH  $9.3$  などの所望のpHに調整されたホウ酸ナトリウム水溶液で構成される。

20

【0036】

MBA含有医薬組成物は、保存の問題を呈する可能性がある。すなわち、MBAは、特定のI型ガラス容器に詰めると層間剥離を引き起こす可能性がある。この問題は、MBA含有医薬組成物を、プラスチック容器またはより耐性のあるI型ガラス容器に保存することにより克服することができる。

30

【0037】

中性に近いpHを有するリガデノソン含有医薬組成物が所望の場合の代替策は、リガデノソンをプロピレングリコール (PG) 共溶媒と組み合わせる方法である。組成物で使用されるPGの量は、約  $5 \sim 25 \text{容量}\%$  の範囲である場合があり、リガデノソンを使用する場合は約  $8 \sim 20 \text{容量}\%$  の範囲であるのがより好ましい。PGの代替物は、ポリエチレングリコール (PEG) である。好ましいPEGは、約  $200 \sim 400$  の平均分子量を有する。

【0038】

好ましくは、PGまたはPEGを含むリガデノソン組成物は、約  $6 \sim 8$  のpHを有し、約  $7$  のpHが好ましい。組成物のpHを所望の値に調整可能であるいずれの生理学的に許容される緩衝剤も使用することができる。このような緩衝剤の例には、第二リン酸ナトリウム、脱水第二リン酸ナトリウム、および第一リン酸ナトリウム一水和物が含まれるが、これらに限定されない。EDTAおよびジメチルアセトアミドなどの他の任意の成分も組成物中で使用できると考えられる。

40

【0039】

経口投与の場合、各用量単位は、 $10 \text{mg} \sim 2 \text{g}$ 、より好ましくは  $10 \sim 700 \text{mg}$ 、非経口投与の場合、好ましくは  $10 \sim 700 \text{mg}$ 、より好ましくは約  $50 \sim 200 \text{mg}$  の  $A_{2A}$  受容体アゴニスト化合物を含有する場合がある。しかし、実際に投与される選択化

50

化合物の量は、治療する病態、選択した投与経路、投与する実際の化合物およびその相対活性、個々の患者の年齢、体重および応答性、ならびに患者の症状の重症度などを含めた関連する状況に鑑みて、医師により決定される。

【0040】

錠剤などの固体医薬組成物の調製では、主要な活性成分を医薬品賦形剤と混合して、本発明の化合物の均質混合物を含有する固体予備処方組成物を形成する。これらの予備処方組成物が均一であると称する場合は、組成物を錠剤、丸剤、およびカプセルなどの等しく有効な単位用量の形態に容易に細分できるように、活性成分が組成物中に均等に分散されていることを意味する。

【0041】

本発明の方法で使用される錠剤または丸剤は、持続性作用の利点をもたらす用量形態を提供するために、または胃の酸性状態から保護するために、被膜またはその他の方法で調合される場合がある。例えば、錠剤または丸剤は、内側の用量成分と外側の用量成分を含んでよく、後者は前者を包み込む形態であってよい。これらの2つの成分は、胃における分解に耐性を持たせて、内側の成分を無傷で十二指腸に通過させるか、または放出を遅延させる役割を果たす腸溶性層により分離することができる。多様な物質をこのような腸溶性層または被膜に使用することができ、このような物質には、いくつかのポリマー酸、ならびにポリマー酸とシェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの物質との混合物が含まれる。

【0042】

吸引または吸入により投与される治療的に有効な組成物は、薬学的に許容される水性溶媒もしくは有機溶媒、またはその混合液中の溶液剤および懸濁剤、ならびに粉末剤を含む場合がある。この液体または固体組成物は、上述の薬学的に許容される好適な賦形剤を含有する場合がある。好ましくは組成物は、局所的または全身的な効果のために経口または経鼻呼吸経路により投与される。好ましくは薬学的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用により噴霧される場合がある。噴霧された溶液は、噴霧器具から直接吸入される場合もあれば、あるいは噴霧器具をフェイスマスク Tent または間欠的陽圧呼吸器に装着する場合もある。溶液、懸濁液または粉末の組成物は、適切な方法で製剤を送達する器具から好ましくは経口的または経鼻的に投与される場合がある。

【0043】

本発明の  $A_{2A}$  アゴニストは、好ましくは単回用量で投与される。「単回用量」という用語は一般的に、少なくとも1つの  $A_{2A}$  受容体アゴニストの治療量の迅速に投与される単一の用量を指す。「単回用量」という用語は、例えば連続静脈点滴により長時間にわたって投与される1回以上の用量を包含しない。

【0044】

本発明の方法で使用する医薬化合物は、非経口投与用に溶液剤または凍結乾燥粉末として配合される場合がある。粉末は、使用前に好適な希釈剤または他の薬学的に許容される担体を添加することにより再構成される場合がある。本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」には、あらゆる溶媒、分散媒、被膜剤、抗菌剤および抗真菌剤、ならびに等張剤および吸収遅延剤などが含まれる。このような媒質および作用剤の医薬活性物質への使用は、当該技術分野で既知である。いずれかの従来媒質または作用剤が活性成分と適合しない場合を除き、これを治療的組成物に使用することが企図される。補助活性成分も組成物に組み込むことができる。液体形態で使用する場合、本発明の化合物は、好ましくは緩衝化した等張性の水溶液に組み込まれる。好適な希釈剤の例には、通常の等張性生理食塩水溶液、5%ブドウ糖標準水、およびナトリウム緩衝化溶液または酢酸アンモニウム緩衝化溶液である。このような液体製剤は非経口投与に好適であるが、経口投与用にも使用される場合もある。ポリビニルピロリジノン、ゼラチン、ヒドロキシセルロース、アカシア、ポリエチレングリコール、マンニトール、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムまたは当業者に既知のその他いずれかの賦形剤などの賦形剤を、本発明の化合物を含む医薬組成物に添加するのが望ましい場合がある。

10

20

30

40

50

## 【0045】

本発明の方法で使用する医薬組成物は、保存の介在の有無を問わず、調製後、投与される場合がある。本発明の医薬組成物を配合する際に考慮される種々の特性には、製品の有効期間、 $A_{2A}$  受容体アゴニストの溶解性、組成物のpH、静脈の過敏性、溶血、保存条件（例えば、医薬組成物を室温で保存するかまたは別の温度で保存するか）、および滅菌手順に耐える能力が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0046】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態を実証するために記載されている。以下の実施例に開示される技法は、本発明者が本発明の実施において十分に機能することを見出した技法であり、したがって本発明の実施に好ましい様式を構成するものとして考えられることを、当業者は理解するであろう。しかし、開示された特定の実施形態では多くの変更が可能であり、それでも本発明の趣旨および適用範囲を逸脱することなく同じまたは類似の結果を得られることを、当業者は本開示内容に鑑みて理解するはずである。

10

## 【実施例】

## 【0047】

本実施例の目的は、選択的で安定した $A_{2A}$  アゴニスト、すなわちリガデノソンが、虚血時の冠微小循環性血管収縮を予防または変化させることができるかどうかを判定することであった。この目的のため、ランゲンドルフ配置で灌流した60個のマウス単離心臓の冠血管抵抗(CVR)を、種々の介入時に2種類の手順を使用して70分間連続して監視した。65 mmHgの一定した冠動脈灌流圧(CPP)で灌流した心臓(9個)では、CVRは70分間の実験を通して安定したままであった。

20

## 【0048】

手順1では、CPPを20分の時点で30 mmHgに低下させ、その後の20分間そのまま維持し、残りの30分間は65 mmHgに回復させた。未処置の心臓(12個)では、20分間CPPを低下させると、CVRがベースラインから最大で191% ± 9まで上昇した( $P < 0.001$ )。リガデノソンは、3 nMの濃度でCVRのこの増加を著しく軽減し(6個、ベースラインから最大で131% ± 15)、10および30 nMでCVRの上昇を消失させた(6個、各濃度で $p < 0.001$ )。未処置の心臓では、CPPを65 mmHgに回復させると、突然不完全な血管拡張を生じ、ベースラインから153% ± 10のCVRの低下がもたらされた。この応答は、3 nMのリガデノソンにより著しく低減され、10 nMおよび30 nMのリガデノソンにより消失した( $p < 0.01$ )。

30

## 【0049】

手順2では、CPPを20分の時点で30 mmHgに低下させ、残りの50分間そのまま維持した。未処置の心臓(9個)では、持続的なCPPの低下とともに、実験終了まで漸進的なCVRの上昇を伴い、終了時にはベースラインから最大240% ± 21に達した。CPPを低下させた後、10分(6個)または30分(6個)のいずれかの時点でリガデノソンを(10 nM)灌流液に添加すると、急速かつ漸進的な血管拡張を生じ、それによって10分以内にCVRがベースラインの値まで低下した。要約すると、単離心臓は、漸進的かつ重篤な血管収縮を伴ってCPPの低下に反応を示し、これは $A_{2A}$  アゴニストで前処置することにより予防することが可能である。さらに、血管収縮中の $A_{2A}$  アデノシン受容体の活性化は、この微小血管反応を鈍化および逆行させることができ、そのため心筋の灌流を向上させ、虚血の重症度を低減することができる。

40

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/071882

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. A61K31/00 A61K31/7076 A61P9/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	KUSMIC CLAUDIA ET AL: "Coronary microcirculatory vasoconstriction induced by low-flow ischemia in mouse hearts is reversed by an A2A adenosine receptor agonist" FASEB JOURNAL, vol. 21, no. 6, April 2007 (2007-04), pages A1227-A1228, XP009091400 & EXPERIMENTAL BIOLOGY 2007 ANNUAL MEETING; WASHINGTON, DC, USA; APRIL 28 -MAY 02, 2007 ISSN: 0892-6638 the whole document	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 *E* earlier document but published on or after the international filing date *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) *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 *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 *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 *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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  25 October 2007		Date of mailing of the international search report  08/11/2007
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  Paul Soto, Raquel

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/071882

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/78779 A (CV THERAPEUTICS INC [US]; ZABLOCKI JEFF A [US]; ELZEIN ELFATHI O [US];) 28 December 2000 (2000-12-28) cited in the application page 16; compound 11 page 17, line 16 - page 18, line 2 page 28, lines 10-16 -----	1-14
X	WO 00/78778 A (CV THERAPEUTICS INC [US]; ZABLOCKI JEFF A [US]; ELZEIN ELFATHI O [US];) 28 December 2000 (2000-12-28) cited in the application page 17, line 11 - page 18, line 12 page 23; compound 18 page 29, line 26 - page 30, line 1 -----	1-14
X	US 6 599 283 B1 (MARZILLI MARIO [IT] ET AL) 29 July 2003 (2003-07-29) column 1, lines 6-11 column 2, lines 12-19 column 3, lines 3-42; claims 1,4,7 -----	1-14
X	WO 99/63938 A (EPIGENESIS PHARMACEUTICALS INC [US]; NYCE JONATHAN W [US]; HILL JEFFRE) 16 December 1999 (1999-12-16) page 1, line 1 - page 2, line 30 page 10, line 27 - page 11, line 9 page 12, line 36 - page 13, line 10 page 21, line 33 - page 22, line 5 page 23, line 21 page 24, lines 1-4 -----	1-14
X	US 2002/111327 A1 (LINDEN JOEL M [US] ET AL) 15 August 2002 (2002-08-15) paragraphs [0005], [0007], [0017], [0104], [0112], [0117], [0120], [0186] -----	1-14
X	US 2002/147174 A1 (JONES GARTH S [US] ET AL) 10 October 2002 (2002-10-10) paragraphs [0001] - [0004], [0023] - [0027], [0030], [0042], [0068], [0069]; claims 1,12 -----	1-14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2007/071882

**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.: 1-14  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2.  Claims Nos.:  
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:
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 allsearchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of 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 Application No. PCT/US2007/071882

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box II.1

Although claims 1-14 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.1

Claims Nos.: 1-14

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/071882

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0078779	A	28-12-2000	AT 256141 T 15-12-2003
			AU 760806 B2 22-05-2003
			AU 7132400 A 09-01-2001
			BR 0011856 A 10-02-2004
			CA 2377746 A1 28-12-2000
			CN 1358191 A 10-07-2002
			DE 60007127 D1 22-01-2004
			DE 60007127 T2 16-09-2004
			DK 1189916 T3 22-03-2004
			EP 1189916 A2 27-03-2002
			ES 2209974 T3 01-07-2004
			HK 1044952 A1 25-02-2005
			JP 2003506461 T 18-02-2003
			MX PA01013325 A 02-07-2002
			NO 20016350 A 18-02-2002
			NZ 516334 A 28-05-2004
			PT 1189916 T 31-03-2004
			TR 200200588 T2 23-09-2002
			TW 230161 B 01-04-2005
			US 6642210 B1 04-11-2003
			US 6403567 B1 11-06-2002
ZA 200200301 A 16-10-2003			
WO 0078778	A	28-12-2000	AT 240341 T 15-05-2003
			AU 766712 B2 23-10-2003
			AU 5755800 A 09-01-2001
			BR 0011854 A 11-06-2002
			CA 2375430 A1 28-12-2000
			CN 1358189 A 10-07-2002
			DE 60002722 D1 18-06-2003
			DE 60002722 T2 08-04-2004
			DK 1192169 T3 04-08-2003
			EP 1192169 A2 03-04-2002
			ES 2193969 T3 16-11-2003
			JP 2003506460 T 18-02-2003
			MX PA01013350 A 09-07-2002
			NO 20016351 A 18-02-2002
			NZ 516335 A 31-10-2003
			PT 1192169 T 30-09-2003
			TR 200200320 T2 21-05-2002
			TW 589321 B 01-06-2004
			US 6770634 B1 03-08-2004
			US 6214807 B1 10-04-2001
			US 2001018428 A1 30-08-2001
ZA 200200298 A 26-02-2003			
US 6599283	B1	29-07-2003	NONE
WO 9963938	A	16-12-1999	AU 4675699 A 30-12-1999
			CA 2316994 A1 16-12-1999
			EP 1011608 A2 28-06-2000
US 2002111327	A1	15-08-2002	NONE
US 2002147174	A1	10-10-2002	NONE

## 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, MT, 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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ベラディネッリ, ルイス  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94306, パロ アルト, マンザニタ アベニュー 2  
05

(72)発明者 ダーラ, アービンダー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94040, マウンテン ビュー, カレッジ ストリート  
131

Fターム(参考) 4C084 AA17 MA52 MA66 NA14 ZA392 ZA402 ZC412  
4C086 AA01 AA02 EA18 MA01 MA04 MA52 MA66 NA14 ZA39 ZA40  
ZC41