

(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2007-535502****(P2007-535502A)**(43) 公表日 **平成19年12月6日(2007.12.6)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/65 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/65	4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2007-503102 (P2007-503102)	(71) 出願人	500056851 コラージェネックス ファーマシューチカルス インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 18940 ニュータウン ユニバーシティ ドライブ 41
(86) (22) 出願日	平成17年3月11日 (2005. 3. 11)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 禎男
(85) 翻訳文提出日	平成18年11月10日 (2006. 11. 10)	(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/008387	(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(87) 国際公開番号	W02005/089259	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 国際公開日	平成17年9月29日 (2005. 9. 29)		
(31) 優先権主張番号	60/552, 779		
(32) 優先日	平成16年3月12日 (2004. 3. 12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非抗菌性テトラサイクリン製剤による大動脈弁狭窄症の治療方法

## (57) 【要約】

本発明は、必要のある哺乳類における大動脈弁狭窄症の治療方法に関する。該方法は、有効量の非抗菌性テトラサイクリン製剤を哺乳類に投与することを含む。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

哺乳類に有効量の非抗菌性テトラサイクリン製剤を投与することを特徴とする、治療する必要のある哺乳類の大動脈弁狭窄症の治療方法。

## 【請求項 2】

前記テトラサイクリン製剤が、非抗菌量の抗菌性テトラサイクリンを含む、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 3】

前記抗菌性テトラサイクリンを、テラマイシン、オーレオマイシン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、デメクロサイクリン、リメサイクリン、またはこれらの製薬上許容し得る塩からなる群から選択する、請求項 2 記載の方法。

10

## 【請求項 4】

前記テトラサイクリン製剤が、非抗菌性テトラサイクリンを含む、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 5】

前記非抗菌性テトラサイクリンを、CMT-1、CMT-2、CMT-4、CMT-6、CMT-7、CMT-9、CMT-10、またはこれらの製薬上許容し得る塩からなる群から選択する、請求項 4 記載の方法。

## 【請求項 6】

前記テトラサイクリンが、CMT-3、その類似物、またはこれらの製薬上許容し得る塩である、請求項 4 記載の方法。

20

## 【請求項 7】

前記テトラサイクリンが、CMT-8、その類似物、またはこれらの製薬上許容し得る塩である、請求項 4 記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## (背景技術)

大動脈弁は、心臓の下部左心室(心室)を身体最大の動脈である大動脈に連結している。大動脈弁狭窄症(aortic stenosis)は、大動脈弁狭窄(aortic valve stenosis)としても知られており、大動脈弁が狭窄する症状である。この狭窄は、大動脈弁が十分に開くのを妨げ、心臓から大動脈中および身体他の部分への血流を妨害する。結果として、心臓は拍動毎に血液をあまり送り込まず、血液は身体全ての部分にまであまり達しない。

30

大動脈弁狭窄症は、軽微、中度または重篤であり得る。症状としては、疲労、立ちくらみ、胸痛または胸苦しさ、失神、息切れ、心臓動悸、心雑音、または足首もしくは足のムクレがあり得る。未治療左大動脈弁狭窄症は、心不全および突然死のような重大な心臓問題に至り得る。

大動脈弁狭窄症に対する治療選択枝としては、手術および/または薬物治療がある。稀な症例においては、大動脈弁開口は、バルーンを取付けた軟質の薄いチューブ(カテーテル)を使用して拡大得る。この手法(弁形成術)においては、カテーテルを、肘または鼠径部内の血管を介して大動脈弁に導く。適所に達すると、バルーンを膨張させて弁を拡大させ、その後、収縮させて取出す。

40

残念なことに、弁形成術は一時的な救済しか提供せず、狭窄はいずれ再発する。卒中を起すような合併症のリスクは、この手法においては高い。

外科的弁置換術は、現在使用し得るもう一つの外科的治療選択枝である。この手法においては、損傷大動脈弁を人工弁で置換える。使用する一つのタイプの弁(機械的な)は、金属および合成材料から製造されている。使用するもう一つのタイプの人工弁は、動物組織(異種移植片)またはヒト組織(同種移植片)から製造される。

外科的弁置換術も感染のような重大なリスクを含み、患者が、場合によってはその生涯の残りの間、術後の血液抗凝固薬を服用することを必要とする。衰弱し過ぎているか、さ

50

もなければそのような深刻な外科手法を受けることを欲しない多くの人々が存在する。

【0002】

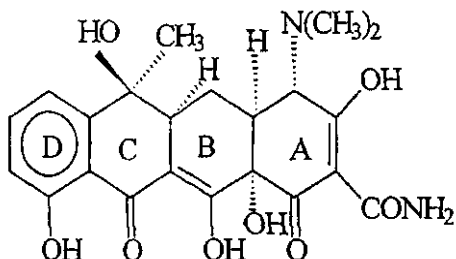
現在入手し得る薬物は、大動脈弁狭窄症の症状を軽減させるためにのみ処方されている。しかしながら、現在入手し得る薬物は、狭窄を開放すること或いは心筋問題の発生を阻止することはできない。

従って、大動脈弁狭窄症の従来技術の治療法は、制約されており、有害作用なしではない。大動脈弁狭窄症の新規な代替的な優れた治療法が求められている。

化合物テトラサイクリンは、テトラサイクリン類、テトラサイクリン化合物、テトラサイクリン誘導体等と称される多くの群の抗生物質である。化合物テトラサイクリンは、下記の一般構造を示す：

10

【化1】

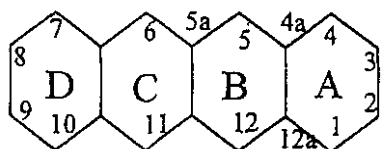


構造A

20

テトラサイクリン環状核のナンバリング方式は、下記のとおりである：

【化2】



構造B

30

テトラサイクリン、並びにテラマイシンおよびオーレオマイシン誘導体は、天然に存在し、周知の抗生物質である。天然テトラサイクリン類は、その抗生特性を損なうことなく修飾し得るが、ある種の成分は保持させなければならない。基本的テトラサイクリン構造に対してなし得るまたはなし得ない修飾は、Mitscherによって、The Chemistry of Tetracyclines, Chapter 6, Marcel Dekker, Publishers, New York (1978)において再検討されている。Mitscherによれば、テトラサイクリン環状系の位置5~9での置換基は、抗生特性を完全に喪失することなく修飾し得る。

【0003】

しかしながら、基本環状系に対する変更または位置4および10~12aの1ヶ所以上の置換基の置換は、一般に、実質的に低いまたは有効でない抗菌活性を有する合成テトラサイクリン類をもたらす。化学修飾した非抗菌性テトラサイクリン類(以下、CMT類)の幾つかの例は、4-デジメチルアミノテトラサイクリン、4-デジメチルアミノサンサイクリン(6-デメチル-6-デオキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン)、4-デジメチルアミノミノサイクリン(7-ジメチルアミノ-6-デメチル-6-デオキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン)、および4-デジメチルアミノドキシサイクリン(5-ヒドロキシ-6-デオキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン)である。

40

その抗菌特性以外に、テトラサイクリン類は、多くの他の用途も有すると説明されている。例えば、テトラサイクリン類は、哺乳類(ヒトを含む)の細胞および組織が産生するコラーゲン破壊性酵素類の活性を非抗生メカニズムによって抑制剤することも知られている。そのような酵素としては、コラーゲナーゼ類(MMP-1、MMP-8およびMMP-13)、ゼラチナー

50

ゼ類(MMP-2およびMMP-9)、および他の酵素類(例えば、MMP-12、MMP-14)のようなマトリックスメタロプロテナーゼ(MMP)類がある。Golub et al., J Periodont. Res. 20: 12-23 (1985); Golub et al. Crit. Revs. Oral Biol. Med. 2: 297-322 (1991); 米国特許第4,666,897号、第4,704,383号、第4,935,411号、第4,935,412号を参照されたい。また、テトラサイクリン類は、哺乳類骨格筋の萎縮およびタンパク質分解を抑制すること(米国特許第5,045,538号)、誘発性NOシンターゼ(米国特許第6,043,231号および第5,523,297号)およびホスホリパーゼA<sub>2</sub>(米国特許第5,789,395号および第5,919,775号)を抑制すること、さらに、哺乳類細胞内のIL-10産生を増進させることも知られている。これらの性質は、テトラサイクリン類を多くの疾病の治療において有用なものとしている。

#### 【0004】

10

(発明の開示)

本発明の目的は、大動脈弁狭窄症の新規な治療方法を提供することである。

今回、これらおよび他の目的を、本発明によって達成し得ることを見出した。本発明は、治療に必要な哺乳類における大動脈弁狭窄症の治療方法である。該方法は、哺乳類に有効量の非抗菌性テトラサイクリン製剤を投与することを含む。

1つの実施態様においては、非抗菌性テトラサイクリン製剤は、非抗菌量の抗菌性テトラサイクリンである。もう1つの実施態様においては、非抗菌性テトラサイクリン製剤は、非抗菌性テトラサイクリンである。

#### 【0005】

20

(発明を実施するための最良の形態)

本発明は、非抗菌性テトラサイクリン製剤を投与することによる大動脈弁狭窄症の治療に関する。本発明の1つの実施態様においては、非抗菌性テトラサイクリン製剤は、後述するように、非抗菌量で投与する抗菌性テトラサイクリン化合物である。この実施態様においては、テトラサイクリンは、臨床的に有意の抗菌活性を有する任意のそのようなテトラサイクリンであり得る。

抗菌性テトラサイクリンの幾つかの例としては、テトラサイクリン、並びに天然に存在する5-OH(オキシテトラサイクリン、例えば、テラマイシン)および7-Cl(クロロテトラサイクリン、例えば、オーレオマイシン)誘導体がある。例えば、ドキシサイクリン、ミノサイクリンおよびサンサイクリンのような半合成テトラサイクリン類も、この実施態様において使用し得る。例としては、デメクロサイクリンおよびリメサイクリンも含まれる。

30

本発明のもう1つの実施態様においては、非抗菌性テトラサイクリン製剤は、非抗菌性テトラサイクリン化合物である。非抗菌性テトラサイクリン化合物は、抗菌性テトラサイクリン類と構造的に関連するが、その抗生活性が、上述したように、化学修飾によって実質的にまたは完全に排除されている。例えば、位置4および10~12aの1ヶ所以上で修飾されて。

非抗菌性テトラサイクリン化合物は、好ましくは、ドキシサイクリンの活性に匹敵する抗生活性を、該非抗菌性テトラサイクリンの濃度がドキシサイクリンの濃度よりも少なくとも約10倍、好ましくは少なくとも約25倍高くない限り達成することができない。

1つのそのような群の化学修飾非抗菌性テトラサイクリン類(CMT類)としては、任意の4-デジメチルアミノテトラサイクリン誘導体、例えば、4-デジメチルアミノテトラサイクリン(CMT-1)、6-デメチル-6-デオキシ-4-デ(ジメチルアミノ)テトラサイクリン(CMT-3)、4-デジメチルアミノドキシサイクリン(CMT-8)および4-デジメチルアミノミノサイクリン(CMT-10)がある。

40

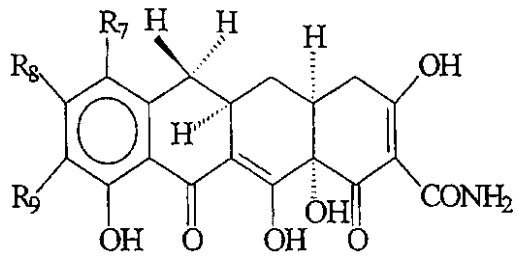
#### 【0006】

適切な4-デジメチルアミノテトラサイクリン誘導体の幾つかの例としては、下記の一般式(I)~(IV)がある：

##### 一般式(I)

下記の構造Aは、4-デジメチルアミノサンサイクリン(CMT-3)誘導体を示す：

【化3】

**構造A**

上記式中、R7、R8およびR9は、各々の場合でまとめると、下記の意味を有する。

10

20

【0007】

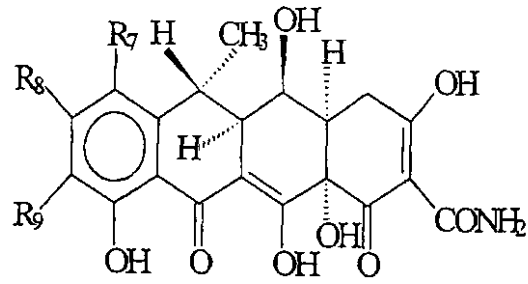
	R7	R8	R9	
	アジド	水素	水素	
	ジメチルアミノ	水素	アジド	
	水素	水素	アジド	
	ジメチルアミノ	水素	アミノ	
	アシルアミノ	水素	水素	
	アミノ	水素	ニトロ	
	水素	水素	(N,N-ジメチル)グリシルアミノ	
	アミノ	水素	アミノ	
	水素	水素	エトキシチオカルボニルチオ	10
	ジメチルアミノ	水素	アシルアミノ	
	ジメチルアミノ	水素	ジアゾニウム	
	ジメチルアミノ	クロロ	アミノ	
	水素	クロロ	アミノ	
	アミノ	クロロ	アミノ	
	アシルアミノ	クロロ	アシルアミノ	
	アミノ	クロロ	水素	
	アシルアミノ	クロロ	水素	
	モノアルキルアミノ	クロロ	アミノ	
	ニトロ	クロロ	アミノ	20
	ジメチルアミノ	クロロ	アシルアミノ	
	ジメチルアミノ	クロロ	ジメチルアミノ	
	アシルアミノ	水素	水素	
	水素	水素	アシルアミノ	
(CMT-301)	ブromo	水素	水素	
(CMT-302)	ニトロ	水素	水素	
(CMT-303)	水素	水素	ニトロ	
(CMT-304)	アセトアミド	水素	水素	
(CMT-305)	水素	水素	アセトアミド	
(CMT-306)	水素	水素	ジメチルアミノ	30
(CMT-307)	アミノ	水素	水素	
(CMT-308)	水素	水素	アミノ	
(CMT-309)	水素	水素	ジメチルアミノアセトアミド	
(CMT-310)	ジメチルアミノ	水素	水素	
(CMT-311)	水素	水素	パルミトアミド	
(CMT-312)	水素	水素	CONHCH <sub>2</sub> -ピロリジン-1-イル	
(CMT-313)	水素	水素	CONHCH <sub>2</sub> -ピペラジン-1-イル	
(CMT-314)	水素	水素	CONHCH <sub>2</sub> -モルホリン-1-イル	
(CMT-315)	水素	水素	CONHCH <sub>2</sub> -ピペラジン-1-イル	

## 【 0 0 0 8 】

## 一般式(11)

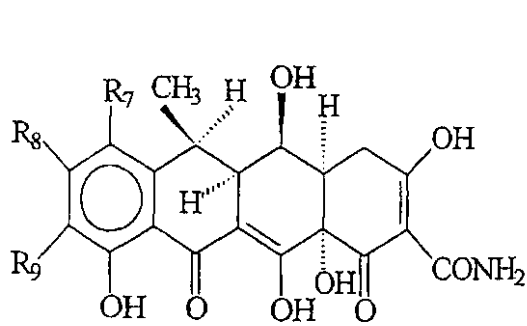
下記の構造B~Eは、4-デジメチルアミノドキシサイクリン(CMT-8)誘導体を示す。

【化4】

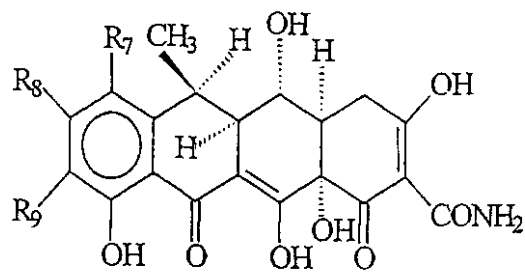


構造B

10

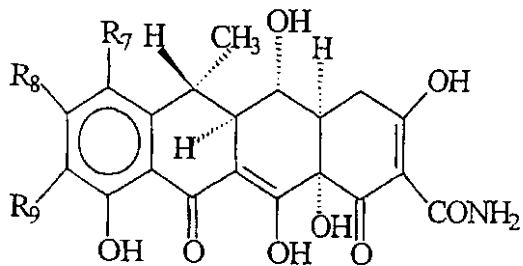


構造C



構造D

20



構造E

30

上記式中、R7、R8およびR9は、各々の場合でまとめると、下記の意味を有する。

40

50

## 【 0 0 0 9 】

	R7	R8	R9	
	アジド	水素	水素	
	ジメチルアミノ	水素	アジド	
	水素	水素	アジド	
	ジメチルアミノ	水素	アミノ	
	アシルアミノ	水素	水素	
	水素	水素	アシルアミノ	
	アミノ	水素	ニトロ	
	水素	水素	(N,N-ジメチル)グリシルアミノ	10
	アミノ	水素	アミノ	
	水素	水素	エトキシチオカルボニルチオ	
	ジメチルアミノ	水素	アシルアミノ	
	水素	水素	ジアゾニウム	
	ジアゾニウム	水素	水素	
	エトキシチオカルボ ニルチオ	水素	水素	
	ジメチルアミノ	クロロ	アミノ	
	アミノ	クロロ	アミノ	
	アシルアミノ	クロロ	アシルアミノ	20
	水素	クロロ	アミノ	
	アミノ	クロロ	水素	
	アシルアミノ	クロロ	水素	
	モノアルキルアミノ	クロロ	アミノ	
	ニトロ	クロロ	アミノ	
(CMT-801)	水素	水素	アセトアミド	
(CMT-802)	水素	水素	ジメチルアミノアセトアミド	
(CMT-803)	水素	水素	パルミトアミド	
(CMT-804)	水素	水素	ニトロ	
(CMT-805)	水素	水素	アミノ	30
(CMT-806)	水素	水素	ジメチルアミノ	

	R7	R8	R9	R2
(CMT-807)	水素	水素	水素	CONHCH <sub>2</sub> -ピロリジン-1-イル
(CMT-808)	水素	水素	水素	CONHCH <sub>2</sub> -ピペラジン-1-イル
(CMT-309)	水素	水素	水素	CONHCH <sub>2</sub> -ピペラジン-1-イル

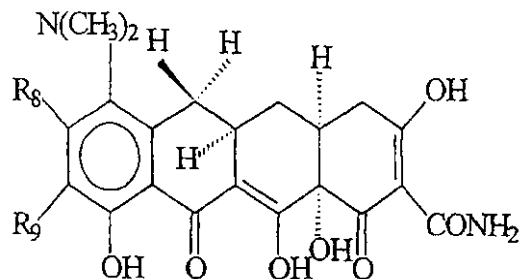
40

## 【 0 0 1 0 】

## 一般式(111)

下記の構造Fは、4-ジメチルアミノミノシサイクリン(CMT-10)誘導体を示す：

【化5】

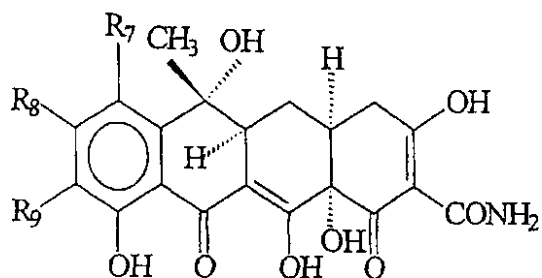


構造F

10

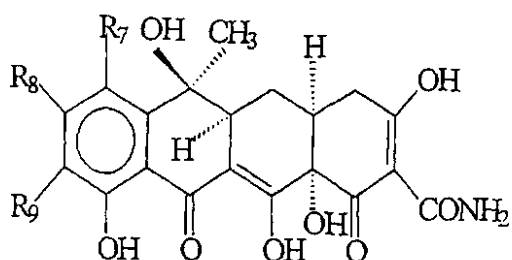
上記式中、R8は、水素またはハロゲンであり；R9は、ニトロ(CMT-1002)、(N,N-ジメチル)グリシルアミノ、エトキシチオカルボニルチオからなる群から選ばれる。構造Fに関連する化合物は、7-ジメチルアミノ基の代わりに7-トリメチルアンモニウム基を有し(即ち、7-トリメチルアンモニウムサンサイクリン(CMT-1001)であり、さらに、下記の一般式(IV)を有する。

【化6】



構造G

20



構造H

30

40

上記式中、R7、R8およびR9は、各々の場合でまとめると、下記の意味を有する。

50

## 【 0 0 1 1 】

R7	R8	R9	
アミノ	水素	水素	
ニトロ	水素	水素	
アジド	水素	水素	
ジメチルアミノ	水素	アジド	
水素	水素	アミノ	
水素	水素	アジド	
水素	水素	ニトロ	
ブromo	水素	水素	10
ジメチルアミノ	水素	アミノ	
アシルアミノ	水素	水素	
水素	水素	アシルアミノ	
アミノ	水素	ニトロ	
水素	水素	(N,N-ジメチル)グリシルアミノ	
アミノ	水素	アミノ	
ジエチルアミノ	水素	水素	
水素	水素	エトキシチオカルボニルチオ	
ジメチルアミノ	水素	メチルアミノ	
ジメチルアミノ	水素	アシルアミノ	20
ジメチルアミノ	クロロ	アミノ	
アミノ	クロロ	アミノ	
アシルアミノ	クロロ	アシルアミノ	
水素	クロロ	アミノ	
アミノ	クロロ	水素	
アシルアミノ	クロロ	水素	
モノアルキルアミノ	クロロ	アミノ	
ニトロ	クロロ	アミノ	

30

## 【 0 0 1 2 】

本発明の目的におけるさらなるCTM類としては、4-デジメチルアミノテトラサイクリン(CMT-1)、テトラサイクリンニトリル(CMT-2)、4-デジメチルアミノクロロテトラサイクリン(CMT-4)、4-デジメチルアミノ-4-ヒドロキシテトラサイクリン(CMT-6)、2a-デヒドロキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン(CMT-7)、および1-デオキシ-12a-デヒドロキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン(CMT-9)がある。

本発明の方法において使用するのに適する一般のおよび特定のテトラサイクリン化合物の幾つかの他の例は、PCT/US01/16272号において見出される。そのような一般のおよび特定の化合物は、全て参考として本明細書に取入れる。

上記の化学修飾テトラサイクリン類は、当該技術において公知の方法により製造し得る。例えば、Mitscher, L. A., The Chemistry of the Tetracycline Antibiotics, Marcel Dekker, New York (1978), Ch. 6; 並びに米国特許第4,704,383号および第5,532,227号を参照されたい。 40

また、本発明は、上述の化合物の製薬上許容し得る塩類も含む。本発明は、上述の4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物類の酸付加塩および金属塩を包含する。そのような塩類は、周知の手法によって調製し得る。“製薬上許容し得る塩”とは、上記化合物の毒性に実質的に寄与しない塩を意味する。

適切な塩類の幾つかの例としては、塩基性テトラサイクリン化合物と鉱酸類、例えば、塩酸、ヨウ化水素酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸および硫酸との塩類; 並びに、有機酸類、例えば、酒石酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸、安息香酸、グリコール酸、 50

グルコン酸、グロン酸、アリアルスルホン酸(例えば、p-トルエンスルホン酸)等の塩類がある。塩基類とテトラサイクリン化合物との適切な塩類の幾つかの例としては、水酸化ナトリウム、カリウムおよびアルミニウムのような塩基類がある。

調製後、本発明の新規な化合物は、当該技術において公知の標準方法によって好都合に精製し得る。幾つかの適切な例としては、適切な溶媒からの結晶化または分配カラムクロマトグラフィーがある。

#### 【0013】

本発明の方法において使用する好ましい製薬組成物は、当業者が理解しているような適切な製薬用担体(ビヒクル)または賦形剤中の上記テトラサイクリン化合物の混合物を含む。担体および賦形剤の例としては、澱粉、乳、砂糖、あるタイプのクレー、ゼラチン、ステアリン酸またはその塩、ステアリン酸マグネシウムまたはカルシウム、タルク、植物油、ガムおよびグリコール類がある。

10

本発明のテトラサイクリン化合物は、当該技術において公知の方法により、典型的には全身的に投与し得る。全身投与は、腸内または非経口であり得る。腸内投与は、上記テトラサイクリンの好ましい伝達経路であり、上記テトラサイクリン化合物と適切な希釈剤、担体等を含む組成物は容易に調合し得る。液体または固形(例えば、錠剤、ゼラチンカプセル)製剤を使用し得る。

また、投与は、ネブライザーまたは液体ミストによっても実施し得る。噴霧療法は、呼吸器系がとりわけ感染されている場合に、テトラサイクリンの好ましい伝達経路である。ネブライザーを使用することにより、テトラサイクリンは、吸入により、個々人の呼吸器系に直接取込まれる。

20

また、本発明のテトラサイクリン化合物の非経口投与(例えば、静脈内、筋肉内、皮下注射)も意図する。当該技術において公知であるような通常の希釈剤、担体等を使用する製剤を使用して上記化合物を伝達し得る。

上記テトラサイクリン化合物は、当該技術において公知であるような持続放出によって哺乳類に投与し得る。持続放出投与は、薬物の一定レベルを特定の時間に亘って達成する薬物伝達方法である。そのレベルは、血清濃度によって典型的に測定する。例えば、40ミリグラムのデオキシサイクリンを24時間に亘る持続放出によって投与し得る。

持続放出によるテトラサイクリン製剤の伝達方法のさらなる説明は、CollaGenex Pharmaceuticals社に譲渡されたPCT出願W0 02/083106号において見出し得る。PCT出願W0 02/083106号におけるそのような方法は、その全体を参考として本明細書に取入れる。

30

#### 【0014】

投与するテトラサイクリン化合物の量は、哺乳類の大動脈弁狭窄症を治療するための任意の有効量である。特定の症例におけるテトラサイクリン化合物の実際の好ましい量は、調合した特定の組成物、投与方式、および治療する特定の対象者に応じて変動するであろう。上記テトラサイクリン化合物の適切な投与量は、当業者であれば、容易に決定し得ることである。

ヒトに投与するテトラサイクリン化合物の最小量は、大動脈弁狭窄症の有効治療を得ることのできる最低量である。有効治療は、大動脈弁狭窄症に関連する病理学的特徴の部分または完全な排除である。

40

哺乳類に対する上記テトラサイクリンの最大量は、望ましくないまたは許容し得ない副作用を発生させない最高量である。そのような投与量は、当業者であれば、容易に決定し得るであろう。

抗菌性テトラサイクリンの量は、抗菌活性を実質的に有さない量、即ち、細菌の増殖を有意に阻止しない量である。例えば、有意の抗菌活性を有するテトラサイクリン化合物は、当該テトラサイクリン化合物の最低抗菌量の10~80%の量で投与し得る。さらに好ましくは、抗菌性テトラサイクリン化合物は、上記抗菌量の40~70%の量で投与する。

投与したテトラサイクリンの量は、例えば、投与日量によりまたは血清レベルにより測定し得る。定常状態の薬物動態に基づく抗生性テトラサイクリンの非抗生性投与日量の幾つかの例は、次のとおりである：ドキシサイクリンにおいては20mg/1日2回；1日1回、2回

50

、3回または4回の38mgのミノサイクリン；1日1回、2回、3回または4回の60mgのテトラサイクリン；1000mg/日のオキシサイクリン；600mg/日のデメサイクリン；および、600mg/日のリメサイクリン。

好ましい実施態様においては、ドキシサイクリンは、約10～約60ミリグラム、好ましくは30～60ミリグラムの日量で投与するが、ヒト血漿中の濃度を有意の抗生効果の閾値よりも低く維持する。

とりわけ好ましい実施態様においては、ドキシサイクリンハイクレート(hyclate)を1日2回の20ミリグラム投与量で投与する。そのような製剤は、ペンシルベニア州ニュータウンのCollaGenex Pharmaceuticals社から商品名 Periostat<sup>®</sup>として、歯周病の治療用に販売されている。

10

#### 【0015】

また、抗生物質血清レベルも当該技術において既知である。例えば、成人に投与する2個の100mgミノサイクリンHCl錠剤の単回投与量は、0.74～4.45 $\mu$ g/ml範囲のミノサイクリン血清レベルを1時間に亘ってもたらず。平均レベルは、2.24 $\mu$ g/mlである。

24時間に亘って6時間毎に投与した250ミリグラムのテトラサイクリンHClは、およそ3 $\mu$ g/mlのピーク血漿濃度を生じる。24時間に亘って6時間毎に投与した500ミリグラムのテトラサイクリンHClは、4～5 $\mu$ g/mlの血清濃度レベルを生じる。

一般に、上記テトラサイクリン化合物は、約0.1～10.0 $\mu$ g/ml、より好ましくは0.3～5.0 $\mu$ g/mlの血清濃度をもたらず量で投与する。例えば、ドキシサイクリンは、非抗菌性製剤において、約0.1～0.8 $\mu$ g/ml、より好ましくは0.4～0.7 $\mu$ g/mlの血清濃度をもたらず量

20

で投与する。  
非抗菌性テトラサイクリン化合物は、抗菌性テトラサイクリン類よりも高量で使用し得ると共に、細菌類の見境のない死滅および耐性菌の出現を低減または回避し得る。例えば、6-デメチル-6-デオキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン(CMT-3)は、約10～約200mg/日の投与量または約1.0～約10 $\mu$ g/mlのヒトにおける血清レベルをもたらず量で投与し得る。例えば、約10～約20mg/日の投与量は、約1.0 $\mu$ g/mlのヒトにおける血清レベルを生じる。

例えば、CMT類は、約0.05mg/kg/日～約0.3mg/kg/日の最低量、および約18mg/kg/日～約60mg/kg/日の最大量で、哺乳類に全身投与し得る。医師は当該分野における熟練と知識に導かれ、本発明は、限定することなく、所望の抗菌活性を得るのに有効な投与量を包含す

30

#### 【0016】

本発明のテトラサイクリン類は、必要のある哺乳類の大動脈弁狭窄症を有効に治療する。大動脈弁狭窄症は、前述したように、大動脈弁の狭窄をもたらず進行性の疾患である。

大動脈弁狭窄症治療の必要のある哺乳類は、大動脈弁狭窄症を患っている任意の哺乳類である。例えば、大動脈弁狭窄症を患っている哺乳類は、血管形成(不適切な血管増殖)またはアポトーシス(プログラム細胞死)のような大動脈弁狭窄症に関連する病理学的特徴を有し得る。

本発明の方法から利益を得ることのできる哺乳類は、任意の哺乳類であり得る。哺乳類のカテゴリーには、例えば、ヒト、農場動物、家畜、実験動物等がある。農場動物の幾つかの例としては、ウシ、ブタ、ウマ、ヤギ等がある。家畜の幾つか例としては、イヌ、ネコがある。実験動物の幾つかの例としては、ラット、マウス、ウサギ、モルモット等がある。

40

#### 【0017】

##### 実施例

以下の実施例は、本発明のさらなる正確な認識を提供するために示すが、如何なる形においても、本発明の有効範囲を限定することを意味しない。

マトリックスメタロプロテイナーゼ-9 (MMP-9)合成、血管形成およびアポトーシスのような幾つかの大動脈弁狭窄症の病理学的特徴に対するドキシサイクリンおよび2種の非抗生性化学修飾テトラサイクリン(CMT-3およびCMT-8)の有効性を検証するための試験を実施

50

した。

試験は、4個の摘出狭窄三尖弁から採集した組織を使用して実施した。弁組織サンプルを種々の濃度のテトラサイクリン(TC)、CMT-3、CMT-8または溶媒と一緒に10日間インキュベートした。

弁組織サンプルからのゼラチナーゼ類(MMP-2およびMMP-9)をアッセイした。分析バンドは、Bio-Rad DC Protein Assay Kit (Bio-Rad社、カリフォルニア州ハーキュリーズ)を使用して測定した総タンパク質に関連していた。

培養弁の全てが、潜在形のMMP-2およびMMP-9に相応するバンドを発現していた。30  $\mu$ MのCMT-3を使用したとき、MMP-3の発現は、培養の6日目から終了まで有意に低下していた。同様な効果は、30  $\mu$ MのCMT-8を使用したときも観察されたが、8日目よりも後のみであった。30  $\mu$ Mのテトラサイクリン(TC)は、MMP-9合成に対して抑制効果を有していたが、培養の終了時のみであった。

10

比較したとき、CMT類は、MMP-9合成に対して、テトラサイクリンよりも有効な効果を有しているようであった。MMP-9合成の最も有効なインヒビターは、CMT-3であった。

1  $\mu$ Mの濃度においては、MMP-9抑制剤効果は、培養終了時のCMT-3およびCMT-8においてのみ観察された。TCは、1  $\mu$ Mでは、MMP-9合成に対する有意の抑制効果を有していなかった。

## 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, 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, SM, 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 オイヴァ ヤニ

フィンランド エフィー - 9 0 1 0 0 オウル カサルミンティエ 2 2 ペー 5 8

(72) 発明者 サロ テューラ アー

フィンランド エフィー - 9 0 5 7 0 オウル フィーシコンティエ 8

(72) 発明者 ソイニ イレルミ

フィンランド エフィー - 9 0 1 0 0 オウル セペンカテュ 1 2 アー

(72) 発明者 イリタロ カリ

フィンランド エフィー - 9 0 8 0 0 オウル カウラスティエ 1 5 ペー

(72) 発明者 ニッシネン アンティ

フィンランド エフィー - 9 0 2 5 0 オウル トルニハウカンティエ 6 - 8 ペー

(72) 発明者 ビアンカリ ファウスト

フィンランド エフィー - 9 0 4 2 0 オウル レヒトケルテュンクーヤ 2 ペー

(72) 発明者 ユーヴォネン タテュ

フィンランド エフィー - 9 0 6 5 0 オウル シエポティエ 2 2

(72) 発明者 サッタ ヤリ

フィンランド エフィー - 9 0 1 6 0 オウル ヴェイヨランクーヤ 6

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA29 MA02 MA04 NA14 ZA36