

(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2015-522612

(P2015-522612A)

(43) 公表日 平成27年8月6日(2015. 8. 6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/455	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/28 (2006.01)	A 6 1 K 9/28	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/40 (2006.01)	A 6 1 K 47/40	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-523123 (P2015-523123)	(71) 出願人	591002957
(86) (22) 出願日	平成25年7月9日 (2013. 7. 9)		グラクソスミスクライン・リミテッド・ラ
(85) 翻訳文提出日	平成27年3月13日 (2015. 3. 13)		イアビリティ・カンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/049703		G l a x o S m i t h K l i n e L L C
(87) 国際公開番号	W02014/014706		アメリカ合衆国デラウェア州、ウィルミン
(87) 国際公開日	平成26年1月23日 (2014. 1. 23)		グトン、コーポレーション、サービス、カ
(31) 優先権主張番号	61/672, 439		ンパニー、センタービル、ロード、2 7 1
(32) 優先日	平成24年7月17日 (2012. 7. 17)		1、スウィート、4 0 0
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100091096
			弁理士 平木 祐輔
		(74) 代理人	100118773
			弁理士 藤田 節
		(74) 代理人	100122389
			弁理士 新井 栄一
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 急性冠症候群の治療におけるニコチンアミド誘導体

(57) 【要約】

急性冠症候群 (ACS) の治療におけるニコチンアミド誘導体の使用及びそのような治療で用いられる医薬品組成物。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以前に急性冠症候群（ACS）イベントを経験した対象における主要有害心イベント（MACE）のリスク又は重症度を防ぐ又は減らす方法であって、化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法。

【請求項 2】

前記MACEが不安定狭心症（UA）である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記MACEがST上昇型心筋梗塞（STEMI）である、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記MACEが非ST上昇型心筋梗塞（NSTEMI）である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

以前に急性冠症候群（ACS）イベントを経験した対象における血管炎症を減らす及び／又は動脈硬化性プラークを安定化させる方法であって、化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法。

【請求項 6】

急性冠症候群（ACS）イベント中及び後において心筋を保護しその機能を改善させる方法であって、化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法。

20

【請求項 7】

化合物が遊離塩基の形態である、請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

化合物が静脈内投与される、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

化合物が経口投与される、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

化合物が、前記急性冠症候群（ACS）イベントの後3箇月の間投与される、請求項 9 に記載の方法。

30

【請求項 11】

化合物が、さらなる治療薬と組み合わせて投与される、請求項 1 乃至 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

化合物が、抗血小板薬と組み合わせて投与される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド及び1種以上のシクロデキストリンを含む静脈内投与に適した医薬品組成物。

40

【請求項 14】

シクロデキストリンが、ヒドロキシアルキル-シクロデキストリン及びスルホブチルエーテル-シクロデキストリン又はそれらの混合物から選択されるシクロデキストリン誘導体である、請求項 13 に記載の医薬品組成物。

【請求項 15】

シクロデキストリンが、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリンである、請求項 13 に記載の医薬品組成物。

【請求項 16】

製剤中の6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミドの濃度が、約0.4mg/mlである、請求項 12 乃至 14 の

50

いずれか 1 項に記載の医薬品組成物。

【請求項 17】

シクロデキストリンの濃度が、約15%w/vである、請求項 12 乃至 15 のいずれか 1 項に記載の医薬品組成物。

【請求項 18】

(a) 化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミドに適した可溶化剤に予め溶解する工程と、

(b) 得られた溶液を、等張化剤とともにシクロデキストリンを含む溶液に接触させ、シクロデキストリン複合体を形成する工程と、

を含む、請求項 12 乃至 17 のいずれか 1 項に記載の医薬品組成物の製造方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、p38キナーゼ阻害剤として当該分野で知られている化合物の新規な医薬用途に関する。より具体的には、本発明は、急性冠症候群（ACS）の治療におけるニコチンアミド誘導体の使用及びそのような治療で用いられる医薬品組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

20

用語急性冠症候群（ACS）は、不安定狭心症（UA）、ST上昇型心筋梗塞（STEMI）、及び非ST上昇型心筋梗塞（NSTEMI）として現れる急性冠状動脈虚血を経験している患者を指す。ACSは、冠状動脈における閉塞した血流によって引き起こされ、動脈硬化性プラークの破裂及びそれに続く血栓形成の結果である。各ACSイベント発症（index ACS event）は、再発性心筋梗塞（MI）、脳卒中、及び死亡を含む主要有害心イベント（MACE）が高い確率で続く。利用できる治療法がこの20～30年間に於ける疾病率と死亡率を著しく低下させている。しかしながら、死亡、MI、及び脳卒中の総合率は、臨床研究で最適化された治療法をもってしても、ACSの症状の後3箇月間において少なくとも6%はあり続ける。

【0003】

ACSは、炎症状態であると認識されており、全身性炎症のバイオマーカーであるC反応性タンパク（CRP）の上昇したレベルによって、及び動脈硬化性プラークにおける増大した炎症活性によって特徴付けられ、冠状動脈におけるプラークの破裂として臨床的に現れる。

30

【0004】

急性冠症候群の治療の現在の標準は、救急科への急性症状中に使用される薬剤（例えば、硝酸塩（nitrates）、抗血小板薬、抗凝血薬及び血栓溶解薬）、並びに退院後の長期使用（chronic use）のために処方される薬剤（例えば、遮断薬、ACE阻害薬）から構成されている。入院中、経皮的インターベンション（PCI：ステント留置及び/又は血管形成）及び冠動脈バイパス術（CABG）も救急治療のために使用することができる。上述の救急及び長期治療（chronic therapy）の間のギャップを埋め、ACSイベント直後の期間（例えば約3箇月まで）において使用されることを対象とした新規治療の要求が依然として存在している。

40

【0005】

特許出願WO03/068747（SmithKline Beecham Corporation）は、p38阻害剤として有用な一連のニコチンアミド誘導体を開示している。化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミドは、そこに具体的に記載されている。この化合物のUSAN評議会により採用された非専売名の記載は「losmapimod」（ロスマピモド）である。

【0006】

チェリヤン（Cheriyen）らは、ロスマピモドが高コレステロール患者における一酸化窒素

50

素を介した血管拡張を向上させることを開示している (Circulation. 2011;123:515-523)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】国際公開第03/068747号

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Circulation, 2011;123:515-523

【発明の概要】

10

【0009】

本発明の概要

第一の態様において、以前に急性冠症候群 (ACS) イベントを経験した対象における主要有害心イベント (MACE) のリスク又は重症度を防ぐ又は減らす方法であって、化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩の治療的に有効な量を投与することを含む方法が提供される。

【0010】

第二の態様において、以前に急性冠症候群 (ACS) イベントを経験した対象における血管炎症を減らす及び/又は動脈硬化性プラークを安定化させる方法であって、化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩の治療的に有効な量を投与することを含む方法が提供される。

20

【0011】

第三の態様において、急性冠症候群 (ACS) イベント中及び後において心筋を保護しその機能を改善させる方法であって、化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩の治療的に有効な量を投与することを含む方法が提供される。

【0012】

本発明の第四の態様において、上記治療方法に用いるための化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

30

【0013】

第五の態様において、上記治療方法に用いるための医薬品組成物が提供される。

【0014】

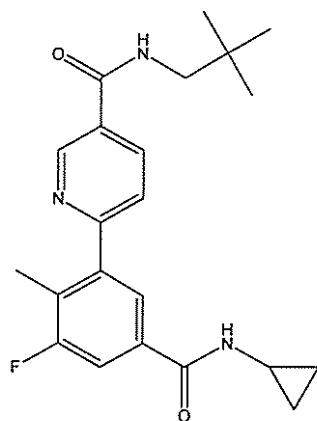
本発明の詳細な説明

第一の態様において、以前に急性冠症候群 (ACS) イベントを経験した対象における主要有害心イベント (MACE) のリスク又は重症度を防ぐ又は減らす方法であって、化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド、すなわち式(1)を有する化合物又は薬学的に許容可能な塩を投与

40

【0015】

【化 1】



(I)

10

【0016】

一実施形態において、以前に急性冠症候群（ACS）イベントを経験した対象における主要有害心イベント（MACE）のリスク又は重症度を防ぐ又は減らす方法であって、化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又は薬学的に許容可能な塩の治療的に有効な量を投与することを含む方法が提供される。

20

【0017】

一実施形態において、前記MACEは不安定狭心症（UA）である。別の実施形態において、前記MACEはST上昇型心筋梗塞（STEMI）である。またさらなる実施形態において、前記MACEは非ST上昇型心筋梗塞（NSTEMI）である。

【0018】

急性冠症候群（ACSイベント）は、典型的に、C反応性タンパク（CRP）、サイトカインシグナル（例えばIL6）及びメタロプロテイナーゼ（MMP9）などの炎症性マーカーの著しく上昇したレベルに反映される急性炎症反応が続き、それにより動脈硬化性プラークの破裂の高いリスクを生じさせ、並びに心臓灌流（栄養供給と酸素）を減少させる、心筋微小血管系の下流の狭窄を誘発する。後者は、特にチェリヤンらによって裏付けられている（Circulation. 2011;123:515-523）。

30

【0019】

さらなる態様において、以前に急性冠症候群（ACS）イベントを経験した対象における血管炎症を減らす及び／又は動脈硬化性プラークを安定化させる方法であって、化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法が提供される。

【0020】

一実施形態において、以前に急性冠症候群（ACS）イベントを経験した対象における血管炎症を減らす及び／又は動脈硬化性プラークを安定化させる方法であって、化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩の治療的に有効な量を投与することを含む方法が提供される。

40

【0021】

活動中の梗塞の及び発症直後の治療期間中（すなわち、ACS中及び後）において心筋を保護しその機能を改善させる要求もある。血流の改善（血圧調節の改善）並びにストレス下での心筋細胞死のしきい値の増加（すなわちアポトーシスの低減）を可能とすることによって、及び最終的に心室がその機能を維持するように、ポスト梗塞部（post-infract）を癒すこと（すなわち、有害なりモデリングの減少）をできるようにすることによって、

50

心筋を保護することができる。

【0022】

さらなる態様において、急性冠症候群（ACS）イベント中及び後（peri and post an acute coronary syndrome (ACS)）において心筋を保護しその機能を改善させる方法であって、化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法が提供される。

【0023】

一実施形態において、急性冠症候群（ACS）イベント中及び後において心筋を保護しその機能を改善させる方法であって、化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩の治療的に有効な量を投与することを含む方法が提供される。

10

【0024】

好適には、対象は哺乳類、特にヒトである。

【0025】

本明細書で用いる場合、用語「治療的に有効な量」とは、例えば研究者又は臨床医によって求められている生物学的又は医学的応答を生じさせる化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩の量を意味する。必要とされる治療効果を達成するために、最適な投与量は、特定の患者の年齢、体重及び応答、状態の重症度及び投与経路などの多くの要因を考慮して、標準的な方法によって決定されることが理解される。

20

【0026】

一実施形態において、治療レジーム（treatment regime）は、ACSイベントの後、1時間以内、12時間以内、24時間以内、48時間以内又は96時間以内に開始する。

【0027】

一実施形態において、化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又は薬学的に許容可能な塩は、ACSイベントから6箇月以内、3箇月以内又は1箇月以内の期間、一定の間隔（例えば、1日1回以上）で投与される。一実施形態において、化合物は、1日2回（bid）投与される。

【0028】

本明細書にて提供される方法の特定の実施形態において、化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩は、治療の過程に亘って、異なる時間で、異なる経路を介して及び／又は異なる形態で投与することができる。例えば、一実施形態において、化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩は、ACSイベント直後の数時間及び数日において非経口経路（例えば静脈内投与）を介して投与し、続いて後の時点で異なる経路（例えば経口投与）を介して投与することができる。このような投与経路間の移行は、段階的なレジーム（regime）として起こしてもよく、あるいは、二つの投与経路間の即時の変更であってもよい。この実施形態は、ACSイベント直後の数時間及び／又は数日中（例えば、12時間から3日以内）に化合物の迅速な投与を可能とし、それにより、薬物の治療域の血中レベルをより迅速に得ることができる。さらに、この実施形態は、ACSイベント直後の数時間及び／又は数日において無能力状態又は部分的に無能力状態である対象へ化合物を容易に投与することができ、ACSイベント後の数週間及び数箇月における回復期に、より適したレジームを提供する。

30

40

【0029】

本発明のさらなる態様において、以前に急性冠症候群（ACS）を経験した対象における主要有害心イベント（MACE）のリスク又は重症度を防ぐ又は減らすのに用いるための化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又は薬学的に許容可能な塩が提供される。

50

【 0 0 3 0 】

本発明のさらなる態様において、血管炎症を減らす及び／又は動脈硬化性プラークを安定化させるのに用いるための化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又は薬学的に許容可能な塩が提供される。

【 0 0 3 1 】

本発明のさらなる態様において、急性冠症候群（ACS）中及び後において心筋を保護しその機能を改善するのに用いるための化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又は薬学的に許容可能な塩が提供される。

10

【 0 0 3 2 】

化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミドの薬学的に許容可能な塩は、非毒性の塩であり、特許出願WO03/068747に記載される例を含み、該特許出願の内容は参照により組み込まれる。適切な薬学的に許容可能な塩の説明としては、「Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19, (1977)」もまた参照される。

【 0 0 3 3 】

一実施形態において、化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミドは、遊離塩基の形態である。

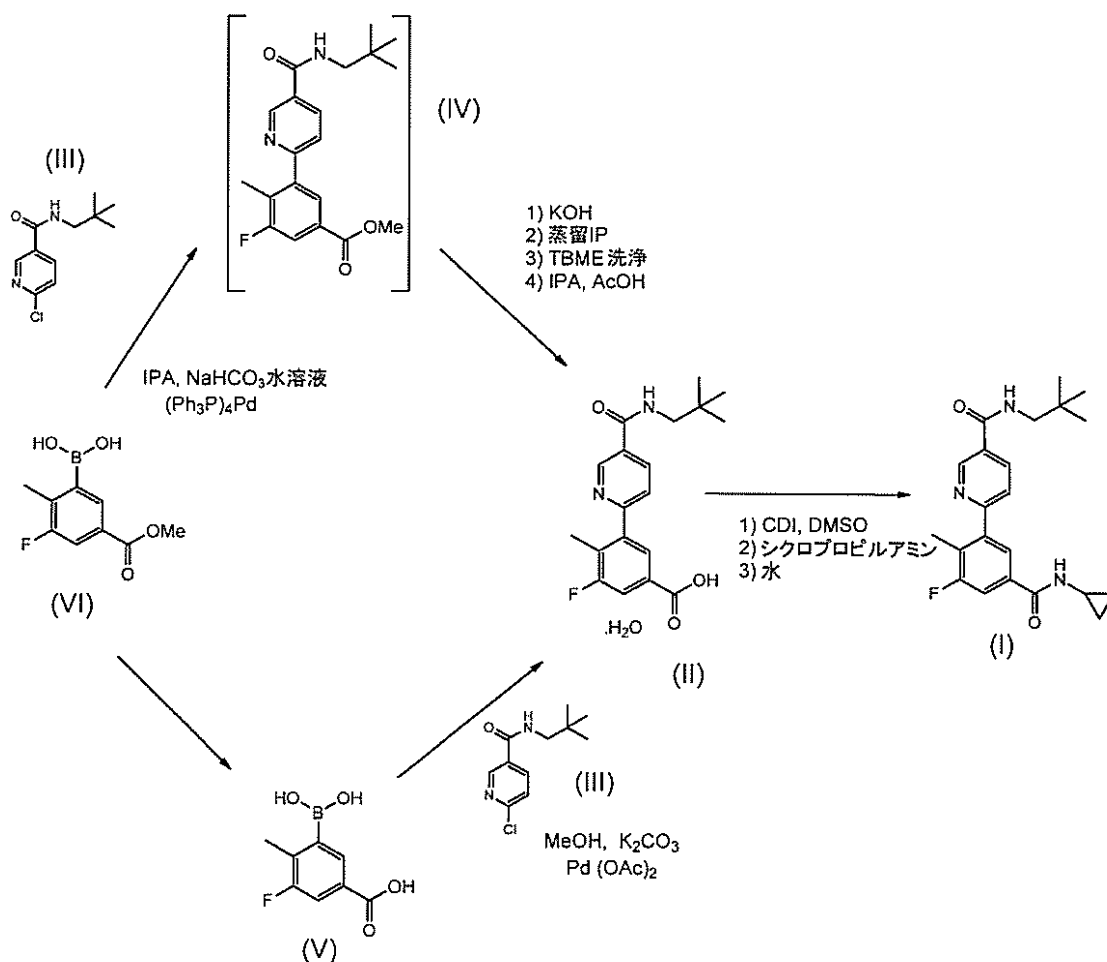
【 0 0 3 4 】

化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩は、特許出願WO03/068747に（実施例36として）記載される手順に従って製造することができ、該特許出願の内容は参照により組み込まれる。あるいは、化合物は本明細書に記載の方法によって製造することができる。

20

【 0 0 3 5 】

【化2】



10

20

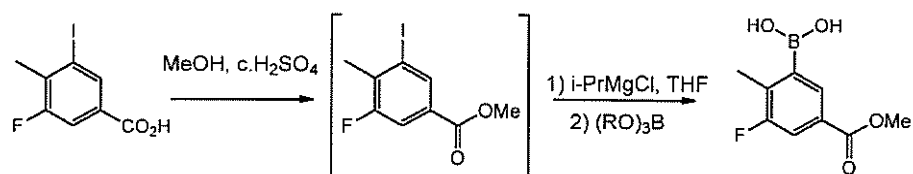
【0036】

式(III)の化合物は、特許出願W003/068747に記載の方法によって製造することができる。
式(VI)の化合物は、図2に記載の方法によって製造することができる。

30

【0037】

【化3】

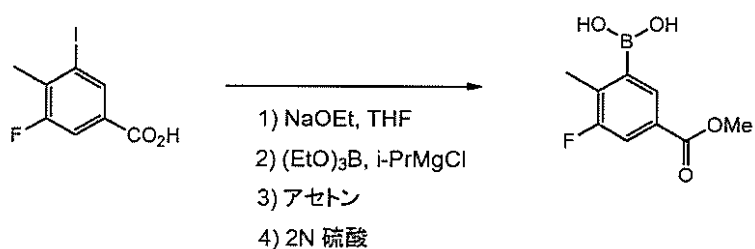


【0038】

式(V)の化合物は、図3に記載の方法によって製造することもできる。

【0039】

【化4】



【0040】

アミド形成条件下でのシクロプロピルアミンとの式(II)の化合物の反応を含む式(I)の

50

化合物の製造方法が開示され、式(II)の化合物は、適切な触媒（例えばパラジウム触媒）の存在下における式(V)の化合物との式(III)の化合物の反応により製造される。

【0041】

さらに、アミド形成条件下でのシクロプロピルアミンとの式(II)の化合物の反応を含む式(I)の化合物の製造方法が開示され、式(II)の化合物は、適切な触媒（例えばパラジウム触媒）の存在下における式(VI)の化合物との式(III)の化合物の反応及びそれに続く式(II)の化合物への加水分解（例えば、水酸化カリウム又はナトリウムなどの水性塩基）により製造される。

【0042】

本発明のさらなる態様において、以前に急性冠症候群（ACS）を経験した対象における主要有害心イベント（MACE）のリスク又は重症度を防ぐ又は減らすのに用いるための化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又は薬学的に許容可能な塩が提供される。

10

【0043】

本発明のさらなる態様において、血管炎症を減らす及び／又は動脈硬化性プラークを安定化させるのに用いるための化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又は薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0044】

本発明のさらなる態様において、急性冠症候群（ACS）中及び後において心筋を保護しその機能を改善するのに用いるための化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又は薬学的に許容可能な塩が提供される。

20

【0045】

本発明のさらなる態様において、以前に急性冠症候群（ACS）を経験した対象における主要有害心イベント（MACE）のリスク又は重症度を防ぐ又は減らすのに用いるための医薬の製造における化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又は薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

【0046】

本発明のさらなる態様において、血管炎症を減らす及び／又は動脈硬化性プラークを安定化させるのに用いるための医薬の製造における化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又は薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

30

【0047】

本発明のさらなる態様において、急性冠症候群（ACS）中及び後において心筋を保護しその機能を改善するのに用いるための医薬の製造における化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又は薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

【0048】

化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩は、未加工の化学物質として投与されることも可能であるが、典型的には医薬品組成物の形態で投与される。したがって、6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又は薬学的に許容可能な塩は、当業者に知られている任意の適した方法で投与するために製剤化することができる。この化合物は、例えば、局所投与、経皮投与、吸入による投与、経口投与又は非経口投与（例えば、静脈内、血管内又は皮下）用に製剤化することができる。非経口投与のために、医薬品組成物は、注射又は持続注入で与えることができる。注射による投与のために、医薬品組成物は、単位用量組成（unit dose presentation）又は複数用量組成（multidose presentation）の形態をと

40

50

ることができる。

【0049】

6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又は薬学的に許容可能な塩を製剤化するための適した方法としては、特許出願WO03/068747に記載の方法及び/又は「Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition 2006」に記載される、当業者によく知られている方法が挙げられる。

【0050】

一実施形態において、化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩は、医薬品組成物へのその製剤化の前に微粉化される。

10

【0051】

一実施形態において、6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩は、経口投与に適応される。

【0052】

一実施形態において、希釈剤（例えば、ラクトース水和物及び/又は微結晶性セルロース）、結合剤（例えばポビドン）、滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム）、崩壊剤（例えばデンプングリコール酸ナトリウム）からなる群から選択される、適した賦形剤の1種以上を含むコアを有し、及び任意にフィルムコーティング（例えばオパドライ（Opa dry）コーティング）を有する錠剤の形態に6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩を含む、経口投与に適した医薬品組成物が提供される。

20

【0053】

一実施形態において、錠剤コアは、顆粒外画分（extra-granular fraction）と混ざった顆粒内画分（intra-granular fraction）を含む。特定の実施形態において、顆粒外成分は滑沢剤を含む。

【0054】

一実施形態において、6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミドは、全体の製剤の1～10%w/w、典型的には約5%w/wの濃度で存在する。

30

【0055】

一実施形態において、6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩は、1日2回（bid）の2.5mgから1日2回（bid）の15mgの範囲の、特に1日2回（bid）の7.5mgの投与量で経口投与される。

【0056】

さらなる実施形態において、6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩は、静脈内投与に適用される。

40

【0057】

化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミドは、生理学的pH範囲2～10において約0.005mg/mlの水溶解度を有することがわかっており、静脈内経路を介した適切な投薬を達成するのに不十分な溶解性である。また、溶解性プロファイルは、従来の共溶媒を使用することによって十分に高めることができない。したがって、この技術的問題を解決する、この投与様式に適している前記化合物の液体製剤の要求がある。

【0058】

一態様において、6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩及び1種以上の

50

シクロデキストリンを含む静脈内投与に適した医薬品組成物が提供される。

【0059】

一実施形態において、シクロデキストリンは、ヒドロキシアルキル-シクロデキストリン、及びスルホブチルエーテル-シクロデキストリン又はそれらの混合物から選択される-シクロデキストリン誘導体である。特定の実施形態において、シクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリンである。

【0060】

一実施形態において、製剤中の6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミドの濃度は、約0.4mg/ml (例えば0.4mg ± 0.05mg/ml) である。

10

【0061】

さらなる実施形態において、シクロデキストリンは、約5~25%w/v又は約10~20%w/v、特に約15%w/vの量で組成物中に存在する。

【0062】

本発明の組成物は、さらなる添加剤 (例えば、可溶化剤、等張化剤、緩衝剤など) を任意で含むことができる。一実施形態において、組成物は、可溶化剤 (例えばエタノール) をさらに含む。さらなる実施形態において、組成物は、等張化剤 (例えばNaCl) をさらに含む。

【0063】

組成物は、当業者に知られている従来技術に従って調製することができる。事前の可溶化ステップを用いることにより、シクロデキストリン複合体の形成を顕著に促進することが見出された。

20

【0064】

さらなる実施形態において、

(a) 化合物6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミドに適した可溶化剤 (例えばエタノール) に予め溶解する工程と、

(b) 得られた溶液を、シクロデキストリン及び等張化剤を含む溶液に接触させ、シクロデキストリン複合体を形成する工程と、

を含む、静脈内投与に適した医薬品組成物の製造方法が提供される。

30

【0065】

6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミドは、単独で、又は上記治療方法で用いるのに適した他の治療薬と組み合わせて使用してもよいことが理解される。

【0066】

さらなる態様において、急性冠症候群の治療で用いるのに適したさらなる治療薬と一緒に、6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩を含む併用製品が提供される。一実施形態において、さらなる治療薬は、Lp-PLA₂阻害剤 (例えばダラパディブ (Darapadib)) である。さらなる実施形態において、さらなる治療薬は、抗血小板薬である。さらなる実施形態において、さらなる治療薬は、スタチン、例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン及びシンバスタチンからなる群から選択されるスタチンである。

40

【0067】

6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド及び他の治療効果のある薬物 (複数可) は、一緒に又は別々に投与してもよく、別々に投与するときは、別個に又は任意の順序で連続して投与してもよい。6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド及び他の治療効果のある薬物 (複数可) の量、及び投与の相対的なタイミングは、所望の併用治療効果を達成するために、選ばれるであろう。一実施

50

形態において、他の治療効果のある薬物は、その標準的な推奨用量に従って投与することができるが、他の実施形態において、他の治療効果のある薬物は、推奨用量よりも低い量で投与することができる。

【0068】

さらなる実施形態において、6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド又はその薬学的に許容可能な塩、並びに抗血小板薬、Lp-PLA₂阻害剤及びスタチンから選択されるさらなる治療薬を含むキットが提供される。特定の実施形態において、使用説明書がさらに提供される。

【0069】

以下の実施例は、本発明の特定の実施形態の例示であり、決して本発明を限定するものと解することはできない。

10

【実施例】

【0070】

実施例 1

静脈内投与に適した6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミドの医薬品製剤

表1に記載の組成物を調製した。6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミドを、エタノールに予め溶解し、そして水性ノ等張シクロデキストリン溶液で希釈した。

【0071】

20

【表1】

表1

成分	量 (1ml 毎)	量 (5ml バイアル毎)
6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド	0.4 mg	2.0 mg
エタノール	0.05 ml	0.25 ml
ヒドロキシプロピルベータデキス (クレプトース-ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン) (Hydroxypropyl Betadex (Kleptose - HydroxyPropyl Beta-Cyclodextrin))	150 mg	750 mg
NaCl	5.0 mg	25 mg
注射用蒸留水	総量 1.0 ml まで添加	総量 5 ml まで添加

30

【0072】

調製した製剤は、その水溶解度に比べて約100倍濃縮された活性薬剤の濃度で良好な物理的及び化学的安定性を示した。

40

【0073】

実施例 2

経口投与に適した6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミドの医薬品製剤

表2に記載の組成物を調製した。

【0074】

【表 2】

表 2

成分	mg/錠剤	% w/w
顆粒内 (Intragranular)		
6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド (微粉化)	7.5	5.0
ラクトース一水和物	67.9	45.3
微結晶性セルロース	30.0	20.0
デンプングリコール酸ナトリウム	4.5	3.0
ポビドン	4.5	3.0
顆粒外 (Extragranular)		
微結晶性セルロース	30.0	20.0
デンプングリコール酸ナトリウム	4.5	3.0
ステアリン酸マグネシウム	1.125	0.75
コア圧縮重量	150 mg	
フィルムコート		
オパドライホワイト (Opadry White) OY-S-28876	4.5	3.0

10

20

【0075】

実施例 3

In-vivoマクロファージ活性試験

マクロファージ活性及び存在は、血管系におけるプラークの脆弱性に対する重要な特徴である。ストレスのシグナル伝達におけるp38 MAPKの極めて重要な性質、及びマクロファージにおけるその存在は、標識したグルコース（フルオロデオキシグルコース）、マクロファージ活性のための他の重要な栄養素、及びCTイメージング技術を用いてマクロファージにおけるその取り込みを観察することによってモニターすることができる。in-vivo マクロファージ活性における3箇月の期間に亘る6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド (Losmapimod) の二つのレジメンの効果を評価するために二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験が行われ、確立されたアテローム性動脈硬化症を有する対象の頸動脈及び大動脈で、FDG-PET/CTイメージングによって評価された。

30

【0076】

目的

第一の目的は、プラセボと比較して、長期スタチン療法 (chronic statin therapy) の設定において、ロスマピモドによる12週間の治療 (1日1回 [QD] の7.5mg及び1日2回 [BID] の7.5mg) 後の頸動脈と大動脈におけるフルオロデオキシグルコース (FDG) ポジトロン放出断層撮影 (PET) / コンピュータ断層撮影 (CT) イメージングにより、in vivoでのマクロファージ活性を測定することであった。第二の目的は、ロスマピモドによる12週間投与 (7.5mg [QD] 又は7.5mg [BID]) の安全性及び忍容性 (tolerability) が挙げられる。in-vivo マクロファージ活性におけるロスマピモド 7.5mg [QD] 対7.5mg [BID] の炎症性バイオマーカー及び効果が、FDG-PET/CTイメージングによって評価された。

40

【0077】

母集団

50

スタチンを服用中の血管炎症を有する99人の患者を、84日間の、1日1回（QD）又は1日2回（BID）のロスマピモド7.5mg、又はプラセボに無作為に割り付けた。血管炎症は、¹⁸フルオロデオキシグルコース（FDG）を用いて頸動脈及び大動脈のPET-CTイメージングにより評価した。動脈は、ベースラインにおいて最も高い平均最大組織対バックグラウンド比（TBR）（TBR>1.6）を有していた。被験者の92%が白人であり、86%が男性であり、平均年齢は63.8歳であった（SD 6.13）。72%が現在又は過去の喫煙者であった。この試験におけるすべての被験者が、試験対象患者基準で定義されるアテローム性動脈硬化症を持っており、58%が急性冠症候群又は心筋梗塞の履歴を持っており、24%が一過性脳虚血発作又は脳卒中の履歴を持っており、12%が末梢血管疾患を持っていた。すべての被験者は、最初の投与の前において少なくとも3箇月間はスタチンが安定して投与されており、試験の間中このスタチンの投与は続けられた。

10

【0078】

重要な発見

主要エンドポイント、平均最大TBRにおけるベースラインから84日目までの変化は、ロスマピモド及びプラセボ間で有意な差はなかった。しかしながら、イメージングデータの予備解析により、プラセボ（-6.1%）に対するロスマピモド7.5mg[BID]（-9.8%）で、アクティブスライス（active slices）（TBR 1.6）の割合がベースラインから有意に減少したことが明らかになった（ $p=0.002$ ）。高感度のC反応性タンパクを含む炎症性バイオマーカー（-28% [95% CI -46, -5]; $p=0.023$ ）は、プラセボに対するロスマピモド7.5mg[BID]で有意に減少した。FDGの取り込みは、プラセボに対するロスマピモド7.5mg[BID]で内臓脂肪において有意に減少した（-0.05 [-0.09, -0.01]; $p=0.018$ ）。しかし、皮下脂肪では減少しなかった。

20

【0079】

結論

主要有効性エンドポイントは満たしていないものの、ロスマピモドは、内臓脂肪における炎症性バイオマーカー及びFDGの取り込みの減少と同時に、スタチンを服用中のアテローム性動脈硬化の母集団において血管炎症を減少させた。これらの複数の特徴は、ACSの状態に利益をもたらす全身的な効果を示唆している。

【0080】

実施例 4

心筋梗塞を有する被験者における炎症性マーカー、梗塞のサイズ及び心機能における6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド（ロスマピモド）の安全性及び効果を実証するための試験

30

【0081】

無作為化された、二重盲検、プラセボ対象試験では、急性冠症候群（具体的にはエントリの際に非ST上昇EKGの所見）の診断で入院が認められた患者（ $n=約500$ ）に、3箇月の期間の間、ロスマピモド（7.5mg又は15mg、及びその後12時間毎に7.5mgが続けられる）又はプラセボが経口投与された。

【0082】

重要な発見

a. 病院におけるはじめの平均4.5日の滞在の間、特にステント留置の状態において、炎症のレベル（すなわちCRP及びIL6レベル）は、プラセボと比較して、治療した場合で50%超（>50%）低いことがわかった。この減少は、継続中の梗塞及びステントにより誘発される損傷の両方における炎症を制限することに基づくものと考えられる。

40

【0083】

b. 第二に、梗塞発症（index infarct）からの最初の数箇月以内における再発性心筋梗塞（又はACSの症状の発現）の数は、統計的に有意ではないものの、プラセボと比較して、治療した場合で15%以上低い傾向にあった。これらのデータは、血管プラークの安定化と一致している。

【0084】

50

c. 第三に、梗塞発症時のサイズ（最初の段階で病院に持ちこまれたときのサイズ）は、8時間毎に測定される心筋酵素の一時的な放出（temoral release）に従った群の間で変わらないことがわかった。しかし、小さな集団（n=約90）において、梗塞発症の4-5日後に磁気共鳴画像を評価したとき、梗塞のサイズは、プラセボ群に対する治療群において、20%超（>20%）低かった。ここで、梗塞は酵素アッセイの時間までに開始して大部分が完了しており、イメージは全てのACS中の期間（full peri-ACS period）の間におけるより累積的な読み取りを提供していることを指摘しておく。

【0085】

d. 第四に、治療の12週間後の心機能の代理ガイド（BNP）及び続く大部分のACS後の心臓治癒は、20%超（>20%）のそのレベルの減少を現わし、すなわち、心臓の健康及び機能の改善を示唆している。3箇月のMRイメージングは、機能の改善及びより小さな全体の心臓の寸法からもたらされるこの結論を支持するものであった。心不全イベントがより少なく観察されるであろうことが予想され得る。

10

【0086】

結論

これらのデータは、6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド（ロスマビモド）がACSの発症中及び直後における保護効果を有することを示唆することを支持している。

【0087】

特許及び特許出願を含む（しかしこれらに限定されるものではない）本明細書で引用される全ての刊行物は、完全に記載されているかのように個々の刊行物が具体的に及び個別に示されて参照により組み込まれているかのように、参照により本明細書中に組み込まれる。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/049703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/455 A61P9/10 A61K9/00
ADD.

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)

A61K

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)

EPO-Internal, WPI Data, 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.
X	<p>"A Study to Evaluate the Safety of 12 Weeks of Dosing With GW856553 and Its Effects on Inflammatory Markers, Infarct Size, and Cardiac Function in Subjects With Myocardial Infarction Without ST-segment Elevation",</p> <p>18 November 2011 (2011-11-18), pages 1-4, XP055075717, Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00910962/2011_11_18 [retrieved on 2013-08-20] the whole document</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-4,6-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 August 2013

Date of mailing of the international search report

08/01/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Haider, Ursula

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/049703

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>Maysoon Elkhawad ET AL: "Inhibition of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Attenuates Vascular and Systemic Inflammation in Patients with Atherosclerosis as Assessed by 18-F Fluorodeoxyglucose PET-CT",</p> <p>23 November 2010 (2010-11-23), XP055075754,</p> <p>Retrieved from the Internet: URL: http://circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting_abstract/122/21_MeetingAbstracts/A16936 [retrieved on 2013-08-20] the whole document</p> <p>-----</p>	1,5-12
X	<p>"A Study to Evaluate the Effects of 3 Months Dosing With GW856553, as Assessed FDG-PET/CT Imaging",</p> <p>18 March 2011 (2011-03-18), pages 1-5, XP055075749,</p> <p>Retrieved from the Internet: URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00633022?term=nct00633022&rank=1 [retrieved on 2013-08-20] the whole document</p> <p>-----</p>	5,7,9-12
X	<p>J. CHERIYAN ET AL: "Inhibition of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Improves Nitric Oxide-Mediated Vasodilatation and Reduces Inflammation in Hypercholesterolemia",</p> <p>CIRCULATION, vol. 123, no. 5, 8 February 2011 (2011-02-08), pages 515-523, XP055075720, ISSN: 0009-7322, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971986 cited in the application the whole document</p> <p>-----</p>	1-12
X,P	<p>CHIARA MELLONI ET AL: "The Study Of LoSmapimod treatment on inflammation and InfarCtSize (SOLSTICE): Design and rationale",</p> <p>AMERICAN HEART JOURNAL, vol. 164, no. 5, 1 November 2012 (2012-11-01), pages 646-653.e3, XP055075752, ISSN: 0002-8703, DOI: 10.1016/j.ahj.2012.07.030 the whole document</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/049703

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>L. SAROV-BLAT ET AL: "Inhibition of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Reduces Inflammation After Coronary Vascular Injury in Humans", ARTERIOSCLEROSIS, THROMBOSIS, AND VASCULAR BIOLOGY, vol. 30, no. 11, 1 November 2010 (2010-11-01), pages 2256-2263, XP055072158, ISSN: 1079-5642, DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.209205 the whole document -----</p>	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2013/049703**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.:
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:

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 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.:

1-12

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/ US2013/ 049703

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-12

A method of preventing or reducing the risk or severity of a major adverse cardiac event (MACE) in a subject that has previously experienced an acute coronary syndrome (ACS) event comprising administering the compound 6-(5-cyclopropylcarbamoyl-3-fluoro-2-methyl-phenyl)-N-(2,2-dimethylpropyl)-nicotinamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A method of reducing vascular inflammation and / or stabilising atherosclerotic plaques in a subject that has previously experienced an acute coronary syndrome (ACS) event comprising administering the compound 6-(5-cyclopropylcarbamoyl-3-fluoro-2-methyl-phenyl)-N-(2,2-dimethylpropyl)-nicotinamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A method for protecting myocardium and improving its function peri and post an acute coronary syndrome (ACS) event comprising administering the compound 6-(5-cyclopropylcarbamoyl-3-fluoro-2-methyl-phenyl)-N-(2,2-dimethylpropyl)-nicotinamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. claims: 13-18

A pharmaceutical composition suitable for intravenous administration comprising 6-(5-cyclopropylcarbamoyl-3-fluoro-2-methyl-phenyl)-N-(2,2-dimethylpropyl)-nicotinamide and one or more cyclodextrin.

A process for the preparation of a pharmaceutical composition as defined in any one of claims 12 - 17 which comprises:

(a) pre-dissolving the compound 6-(5-cyclopropylcarbamoyl-3-fluoro-2-methyl-phenyl)-N-(2,2-dimethylpropyl)-nicotinamide in a suitable solubiliser;

(b) contacting the resulting solution with a solution comprising a cyclodextrin with an isotonicizing agent to form a cyclodextrin complex.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	9/10		(2006.01)	
		A 6 1 P	9/10	
		A 6 1 P	9/10	1 0 3

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74) 代理人 100111741

弁理士 田中 夏夫

(74) 代理人 100169971

弁理士 菊田 尚子

(72) 発明者 ギラーディ, ミシェル

イギリス国 シーエム 1 9 5 エーダブリュ ハーロウ エセックス, ニュー フロンティアーズ
サイエンス パーク, サード アベニュー, グローバル パテンツ, グラクソスミスクライン

(72) 発明者 グリーンハル, デーヴィッド

イギリス国 シーエム 1 9 5 エーダブリュ ハーロウ エセックス, ニュー フロンティアーズ
サイエンス パーク, サード アベニュー, グローバル パテンツ, グラクソスミスクライン

(72) 発明者 シュプレッヒャー, デニス, エル.

アメリカ合衆国 1 9 4 0 6 ペンシルバニア州, キング オブ ブルシア, スウィードランド
ロード 7 0 9, グローバル パテンツ, グラクソスミスクライン

(72) 発明者 ウィレッテ, ロバート, ニコラス

アメリカ合衆国 1 9 4 0 6 ペンシルバニア州, キング オブ ブルシア, スウィードランド
ロード 7 0 9, グローバル パテンツ, グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C076 AA12 AA44 CC13 CC14 EE39E FF15 GG46

4C084 AA03

4C086 AA01 AA02 BC19 MA01 MA02 MA04 MA05 MA16 MA35 MA43

MA52 MA66 NA02 ZA37 ZA45 ZA54