(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0032854
(43) 공개일자 2010년03월26일

(51) Int. Cl.
C12N 9/02 (2006.01) *A61K 31/60* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7025329
(22) 출원일자 2008년05월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2009년12월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/062565
(87) 국제공개번호 WO 2008/137791
국제공개일자 2008년11월13일
(30) 우선권주장
60/915,784 2007년05월03일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
포톨라 파마슈티컬스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 슈트 22 그랜드 애브뉴 270 이. (우편번호: 94080)
(72) 발명자
필립스, 데이비드, 알.
미국, 캘리포니아 94402 산 마테오, 520 하버드 로드
앙드레, 패트릭스
미국, 캘리포니아 94401 산 마테오, 험볼트 스트리트, 950 엔.
홈씨, 찰스, 제이.
미국 캘리포니아 94109 샌프란시스코, 1327 필버트 스트리트
(74) 대리인
손민

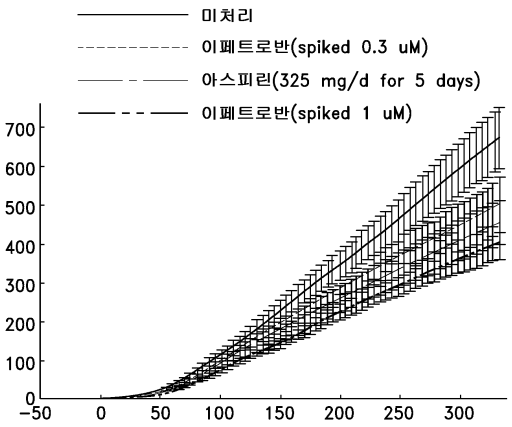
전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 아스피린 민감성 및 다른 군의 심혈관 질환 치료를 위한 TP 조절자의 용도

(57) 요 약

본 발명은 COX-1 효소 억제제를 이용한 치료가 억제제에 대한 민감성, 과민성, 또는 저항성으로 적절하지 않은 개체에게 심혈관 질환을 치료 또는 예방하는데 유용한 방법 및 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 TP 조절자의 치료학적 유효량을 투여하고, 아스피린 또는 다른 COX-1 억제제를 피하거나 투여하지 않도록 처방 또는 권장된 개체의 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도3



(30) 우선권주장
60/915,785 2007년05월03일 미국(US)
60/947,289 2007년06월29일 미국(US)
60/947,316 2007년06월29일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

COX-1 억제제를 이용한 치료가 위해한 것으로 증명되거나 위해할 것으로 예상되는 개체의 질환, 이상, 또는 손상을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 TP 조절자 및, 선택적으로, ADP 수용체 조절자 또는 CD39 조절자의 치료학적 유효량을 상기 개체에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 COX-1 억제제가 아스피린인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 COX-1 억제제가 비-스테로이드 항-염증제인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 개체가 아스피린-과민성 개체인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 개체가 아스피린-감수성 개체인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 TP 조절자가 이페트로반, 터보그렐, 피코타미드, S-18886, UK-147,535, 세라토다스트-AA-2414, 라마트로반, 리도그렐, BMI-531, 또는 질산 제공 TP 길항제인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 ADP 수용체 조절자가 N-[2-(메틸싸이오)에틸]-2-[(3,3,3-트리플루오로프로필)싸이오]-5'-아데닐 산, 디클로로메틸렌비스포스포닉 산을 포함하는 모노안하이드라이드, 2-(프로필싸이오)-5'-아데닐 산, 디클로로메틸렌 비스(포스폰 산)을 포함하는 모노안하이드라이드, 메틸(+)-(S)-α-(2- 클로로페닐)-6,7-디하이드로싸이에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-아세테이트, 또는 2-아세톡시-5-(α-클로로프로필카보닐-2-플루오로벤질)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[3,2-c]피리딘인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 ADP 수용체 조절자가 클로피도그렐인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 TP 조절자의 유효량이 약 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 TP 조절자의 유효량이 약 5 mg/kg 내지 약 150 mg/kg인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 TP 조절자의 유효량이 약 10 mg/kg 내지 약 100 mg/kg인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 TP 조절자의 유효량이 약 20 mg/kg 내지 약 50 mg/kg을 포함하는 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, TP 조절자 및, 선택적으로, ADP 수용체 조절자 또는 CD39 조절자의 치료학적 유효량을 개체에 투여하기 전에, 개체를 아스피린-감수성 또는 아스피린-과민성인지 확인하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 개체에 아스피린의 투여 후 사전 역효과를 갖고 있었는지 여부를 확인하기 위해 질문하고, 여기에서 긍정 반응(affirmative response)은 상기 개체를 아스피린-감수성인 것으로 확인하는 것인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 역효과는 다음의 군으로부터 선택되는 것인 방법:

감소된 강제날숨량(decreased forced expiratory volume), 천식, 구역질, 위장 출혈, 이명, 비 충혈, 기침, 두드러기, 및 혈압 감소.

청구항 16

제1항에 있어서, 하기의 단계에 의해 상기 개체는,가 아스피린-감수성임을 확인하는 방법:

개체에 아스피린을 투여하는 단계; 및

류코트리엔 E4(LTE4)이 존재에 대해 개체로부터 생물학적 시료를 스크리닝하는 단계, 여기에서 생물학적 시료 내 상기 LTE4의 존재는 상기 개체가 아스피린 감수성임을 가리킨다.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 생물학적 시료는 혈액 또는 뇨인 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 하기의 단계에 의해 개체가 아스피린-감수성임을 확인하는 방법:

개체에 아스피린을 투여하는 단계; 및

개체의 FEV_1(forced expiratory volume)을 측정하는 단계, 여기에서 감소된 FEV_1는 개체가 아스피린-감수성임을 가리킴.

청구항 19

제1항에 있어서, 하기 단계에 의해 상기 개체가 아스피린-감수성임을 확인하는 방법:

개체에 아스피린을 투여하는 단계; 및

개체의 비 부피(nasal volume)를 측정하는 단계, 여기에서 감소된 비 부피는 개체가 아스피린-감수성임을 가리킴.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 투여는 투여 후 약 2 시간 내지 약 10 시간에 약 10 내지 약 500 ng/ml의 TP 조절자의 평균 혈장 농도로 도달하는 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 TP 조절자는 TP 길항제인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 TP 길항제는 이페트로반인 방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 질환 또는 이상은 심혈관 질환 또는 이상인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 심혈관 질환 또는 이상은 급성 관상동맥 증후군 또는 혈전 이상인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 급성 관상동맥 증후군은 급성 심근 허혈, 급성 심근 경색증, 앙기나로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 혈전 이상은 죽상동맥경화증, 혈소판증가증, 말초혈관폐쇄, 및 협착증으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 27

제1항에 있어서, 상기 질환 또는 이상은 겸형 적혈구 빈혈증, 뇌졸중, 천식, 폐고혈압 및 급성 폐 손상으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.ㄴ

청구항 28

제1항에 있어서, 개체에 ADP 수용체 조절자의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 ADP 수용체 조절자의 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg인 방법.

청구항 30

제28항에 있어서, 상기 ADP 수용체 조절자의 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 150 mg/kg인 방법.

청구항 31

제28항에 있어서, 상기 ADP 수용체 조절자의 유효량은 약 10 mg/kg 내지 약 100 mg/kg인 방법.

청구항 32

제28항에 있어서, 상기 ADP 수용체 조절자의 유효량은 약 20 mg/kg 내지 약 50 mg/kg인 방법.

청구항 33

제28항에 있어서, 상기 ADP 수용체 조절자는 싸이에노피리딘 유도체인 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 싸이에노피리딘 유도체는 티클로피딘 또는 프라슈그렐인 방법.

청구항 35

제28항에 있어서, 상기 TP 조절자의 유효량은 ADP 수용체 조절자의 투여에 의해 감소되는 것인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 TP 길항제의 유효량은 ADP 수용체 조절자의 투여에 의해 적어도 약 25%까지 감소되는 것인 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 상기 TP 조절자의 유효량은 ADP 수용체 조절자의 존재 하에서 적어도 약 50%까지 감소되는 것인 방법.

청구항 38

제35항에 있어서, 상기 TP 조절자의 유효량은 ADP 수용체 조절자의 투여에 의해 적어도 약 75%까지 감소되는 것인 방법.

청구항 39

제1항에 있어서, 상기 개체는 관상동맥 스텐트(coronary stent)를 가지는 것인 방법.

청구항 40

제1항에 있어서, 상기 개체는 관상동맥 바이패스 시술(coronary artery bypass surgery)을 받았거나 받을 예정인 개체인 방법.

청구항 41

TP 조절자 및, 선택적으로 ADP 수용체 조절자 또는 CD39 조절자의 치료학적 유효량을 투여하는 단계, 개체에 아스피린 또는 NSAID를 복용하지 않도록 처방하거나 권장하는 단계를 포함하는, 개체의 심혈관 질환을 치료하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 개체는 급성 동맥 혈전증을 가진 개체인 방법.

청구항 43

제41항에 있어서, 상기 개체는 아스피린-감수성 또는 아스피린 과민성이 알려지지 않은 개체인 방법.

청구항 44

COX-1 억제제의 치료가 위해하다고 증명된 개체에서 혈전증을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 TP 조절자, 및 선택적으로, ADP 수용체 조절자 또는 CD39 조절자의 치료학적 유효량을 상기 개체에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 45

관상동맥 바이패스 시술 전 또는 수술 중 TP 조절자 및, 선택적으로, ADP 수용체 조절자 또는 CD39 조절자의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체의 온-펌프(on-pump) 관상동맥 바이패스 시술 중 혈소판 손실 또는 응집을 감소시키는 방법.

청구항 46

아스피린-감수성 또는 아스피린-저항성 개체에 혈소판 응집을 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 적어도 6, 12, 24, 또는 48 시간 동안, 약 350 nM의 혈액 농도를 유지하기에 충분한 양의 이페트로반을 개체에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 개체에 ADP 수용체 길항제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 트롬복세인 수용체 억제제와 같은 항혈전제를 사용하여, 아스피린 감수성 및 다른 개체에 있어서 혈전증 및 다른 심혈관 질환 및 이상을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 관련된 출원에 대한 상호-참조자료

[0003] 이 출원은 미국 특허법 제35 U.S.C. §119(e)하에, 2007년 5월 3일 출원된 미국 가출원 제60/915,784호; 2007년 5월 3일 출원된 미국 가출원 제60/915,785호; 2007년 6월 29일 출원된 미국 가출원 제60/947,316호; 2007년 6월 29일 출원된 미국 가출원 60/947,289호의 이익을 주장하며, 상기 (4개) 가 출원은 전체로서 본원에 참고로 도입된다.

[0004] 배경기술

[0005] 동맥 혈전은 급성 심근 경색 및 혈전 뇌졸중(thrombotic stroke)을 야기하고, 서구 세계에서 이환률(morbidity) 및 사망률의 주요 기여자이다. 동맥 혈전증에서 혈소판의 역할은 잘 알려져 있는데, 동맥 혈전은 초기 혈소판을 구성하기 때문에, 항혈전제는 급성 심근 경색 및 혈전 뇌졸중의 감소에 효과적이다. 혈소판은 동맥 혈전의 형성 뿐만 아니라, 죽상동맥경화증(아테롬성동맥경화증, atherosclerotic diseas) 자체의 진행에 있어서 중추적 역할을 한다. 아테롬성 동맥경화증의 진행에 있어서 혈소판 유입은, 죽상동맥경화증이 염증에 반응하고, 및 혈소판 혈전으로부터 분비된 염증 매개자들(예, sCD40L, RANTES, TGFα)은 아테롬성 손상의 발달에 잠재적으로 기여한다는 것을 인식함으로써 발달한다는 사실이 최근 밝혀졌다(Huo Y., et al., Nat Med 9:61-67 (2003); Massberg S., et al., J. Exp. Med. 196:887-896 (2002); Burger P.C., et al., Blood 707:2661-2666 (2003) 참조).

[0006] 혈소판 혈전에 대해 반응하는 메커니즘이 연구되어 왔다. 동맥 절단률(shear rate) 하의 혈소판 유착은 콜라겐에 의해 초기에 매개되는데, 이는 혈청으로부터 폰 빌레브란트 인자(von Willebrand factor)를 유인하고, 이는 계속해서 혈소판 막 GP Ib-V-IX에 의해 인식되며, 혈관 손상 부위에 혈소판 보충을 유인한다. 혈소판은 또한 혈소판, 인테그린 $\alpha_2\beta_1$, 및 콜라겐 수용체를 포함하는 면역글로불린 GP VI상의 두 콜라겐 수용체를 통해 콜라겐에 직접적으로 결합한다. 혈소판 활성화는 1차 길항제, 혈소판 유착 동안의 콜라겐 및 혈관 손상 부위에 노출된 TF(조직 인자, tissue factor)에 반응하여 생성되는 프로테아제인, 트롬빈에 의해 최초로 매개되고, 또한 서로 다른 리간드(예, 피브리노겐(fibrinogen), vWF, 및 CD40L)에 의한 GP IIb-IIIa의 결합에 의해 매개된다. 또한, 활성화된 혈소판으로부터 분비된 몇몇의 2차 길항제가 혈소판 활성화를 강화시키는 오토크라인 루프(autocrine loop)에 작용한다. 그 중 하나는 프로스타노이드 경로(prostanoid pathway)의 생산물인, TXA_2(thromboxane A_2)로서, 이는 1차 혈소판 작용제(agonists)에 반응하여 인지질(phospholipids)으로부터 아라키돈 산의 분비에 의해 개시된다. 분비된 아라키도네이트(arachidonate)는 순차적으로 COX-1, 혈소판 효소, PGH_2 (prostaglandin H_2)의 수득, 광범위하게 분포된 트롬복세인 신타제(thromboxane synthase)에 대한 기질에 의해 변형되는데, 이는 TXA_2를 생산한다. PGH_2 및 TXA_2인 두 생산물은 TP로 알려진 TXA_2 수용체에 결합함으로써 혈소판 활성화를 유도하는 잠재적 혈소판 작용제이다. 또 다른 2차 작용제는 ADP(adenosine diphosphate)인데, 이는 혈소판 활성화에 있어서 혈소판 치밀소체(platelet dense bodies)로부터 분비된다. ADP는 P_2Y_1 및 P_2Y_{12}인, 두 G-단백질 결합 수용체(G-protein coupled receptors)에 결합한다. 또한 2차 매개자(mediators)는 GAS6 및 CD40L를 포함한다.

[0007] 심혈관 질환을 가진 환자에 있어서 혈소판 기능의 조절을 위해 사용되는 1차 항혈소판 약물은 아스피린이다. 아스피린의 광범위한 용도는 20-25%의 역효과 감소를 나타내는 수 백 회에 걸친 무작위적 임상 실험에 기초한다(BMJ 324:71-86 (2002)). 초기 연구 중 하나는 ISIS-2(the Second International Study of Infarct Survival)였는데, 이는 급성 심근 경색증으로 추정되는 17,187명의 환자를 대상으로, 정맥 주사로 스트렙토키나제(intravenous streptokinase)를, 경구로 아스피린을, 모두를, 또는 둘다 처리하지 않은 무작위적 실험이었다(ISIS-2 Collaborative Group, J. Am. Coll. Cardiol. 72:3A-13A (1988) 및 the ISIS-2 Collaborative Group, BMJ 376:1337-1343 (1998)). 그 후, the Antithrombotic Trialist's Collaboration, BMJ 324:71-86 (2002)로 요약되는 다양한 실험들은, 혈관 질환(vascular event)에 있어서 전체적으로 22%의 감소를 나타내는 결과를 관찰하기에 이르렀다. 추가적인 예는 the Primary Prevention Project (de Gaetano G., et al., Lancet 357:89-95 (2001))를 포함하는데, 여기에서 아스피린 사용(100 mg/d)은 위험-환자에서 1.4% 에서 0.8% 까지 심혈관 사망 위험을 현저하게 감소시켰다. 최근에 완성된 HOT 실험에서, 고혈압 환자는 저용량 아스피린(75 mg/d) 또는 위약(플라시보, placebo)을 무작위로 처리하였다(HOT Study Group, Lancet 351: 1755- 1762 (1998) 참조). 저용량 아스피린 요법은 심혈관 질환(cardiovascular event)에 있어서 15% 감소를 나타냈으며, 심근 경색의 경우 36%의 감소를 나타내었다. 이러한 결과는 위험 환자군에서 아스피린이 20-25% 까지 이환률(morbidity) 및 사망률(mortality)을 효과적으로 감소시킨다는 것을 명백하게 나타낸다(Patrono C1 et al., Chest 726:234S- 264S (2004) 참조).

[0008] 클로피도그렐 (clopidogrel)(싸이에노피리딘(thienopyridine))은 2번째로 가장 널리 사용되는 항혈전제이다. 이는 ADP 수용체 $P2Y_{12}$를 비가역적으로 불활성화시키는 활성 대사체를 생산하는, 간 대사(hepatic metabolism)에 필요한 전구약물이다. 클로피도그렐은 CAPRIE 실험(Lancet 348:1329-39 (1996) 참조)에서 아스피린 보다 더욱 효과적으로 나타난 반면, 이후 CURE 실험(Yusuf S., et al., NEJM 345:494-502 (2001))은 클로피도그렐 및 아스피린의 병용이, 불안정한 앙기나(angina) 또는 ST 분절 비상승 MI(non-ST segment elevation MI)을 가진

환자에 위약 및 아스피린을 처리한 것과 비교하여, 상대적으로 20%의 위험 감소를 나타냄을 제시하였다. PCI-CURE 하위-연구는 이러한 장점이 PCI(경피적 관상 중재술, percutaneous intervention)를 수행하는 환자에게 확장되었음을 입증하였다(Mehta, et al., Lancet 358:527-33 (2001) 참조).

[0009] 혈전을 억제하는데 있어서 아스피린의 약리학적 작용은 초기 혈소판 내 프로스타글란딘 H(PGH) 신타제 1(COX-1)의 억제에 주로 기인한다(도 1). 혈소판 활성화에 따라, COX-1은 (인지질로부터 분비된) 아라키돈 산을 프로스타글란딘 G_2(PGG_2)에 산화시킨 다음, 페록시다제(peroxidase)로서 프로스타글란딘 H_2(PGH_2)를 생산한다. PGH_2는 적어도 네 종류의 효소에 의해 대사되어 트롬복세인 A_2(TXA_2), 혈소판 작용제 및 몇몇 프로스타글란딘: 혈소판 기능의 억제제인, 프로스타글란딘 D_2(PGD_2); 혈소판 기능에 있어서 이중 활성(dual activity)을 나타내는, 프로스타글란딘 E_2(PGE_2); 및 추가적 대사체인, 프로스타글란딘 $F_{2\alpha}$($PGF_{2\alpha}$)를 생산한다.

[0010] 아스피린은 세포막을 통하여 확산되고, 아르기닌 잔기(120)에 처음으로 결합하며, 그 후 활성 부위(Ser-529)에서 COX-1을 비가역적으로 아세틸화(acetylating)함으로써 기능한다. COX-1 억제제는 비가역적이기 때문에, 아스피린의 항혈소판 활성은 혈소판의 생존기 동안 지속된다. 아스피린의 최적 항혈전 활성은 TXA_2 합성의 90% 이상 억제를 요하며, 75 및 320 mg/day 사이 범위의 용량을 요한다(BMJ 308:81-106 (2004); and Patrono C, NEJM 330: 1287-94 (1994) 참조). 아스피린은 또한 세린 잔기 516의 아세틸화를 통하여 COX-2를 억제한다(도 1). COX-2는 염증 및 암에서 프로스타글란딘의 대부분의 생산을 담당하는 효소의 유도성 형태이다. 아스피린에 의한 혈관 PGI_2의 심혈관 보호 효과의 억제는, 아스피린의 보호 효과를 깰 수 있을 것으로 생각되어 왔다. 예를 들면, 경동맥 내막 절제술을 수행하기로 예정된 3000명의 환자들을 연구한 아세틸살리실 산 및 경동맥 내막 절제술(catotid endarterectomy) 실험은, 고용량의 아스피린 투여군에서 보다 저용량 군에서 3 개월에 뇌졸중(stroke), MI 또는 사망 동반률이 현저하게 낮아진 것으로 나타났다(Taylor, et al., Lancet 1999; 353:2179-84).

[0011] 몇몇 아스피린 내재적 약리학적 및 약동학적 특성들은 순(net) 항혈전 효능을 수행한다. 전체 혈관 트리(overall vascular tree) 상의 효과를 방지하는 짧은 반감기(인간 순환에서 ~20분); COX-2 보다 COX-1 지향적인 높은 선택성(약 100 배); 및 혈관에서 COX-2는 전환되고(turns over), 염증성 세포는 수 시간 내에 나타나는 반면, COX-1은 혈소판 순환에서 재생될 수 없다는 점.

[0012] 아스피린의 성공은 주목할만 하나, 몇몇 개체는 아스피린 치료로부터 효과를 얻지 못하는 한편, 다른 몇몇은 보호 효과를 얻지 못할 수 있음이 자명하다. 소위 "아스피린 저항성" 현상으로 불리는 첫 그룹은 아스피린 치료에도 불구하고 혈전 작용의 증가를 나타낸다. 최근 데이터는 아스피린 및 클로피도그렐에 대한 항혈전 반응은 다양하며, 비반응자(non responders)를 포함할 수 있음을 가리킨다. 아스피린 저항성은 TXB_2 수준(TXA_2 생합성의 마커)을 억제하거나, 혈소판 기능의 시험관 내(*in vitro*) 효과를 나타낸다(즉, 혈소판 풍부 혈장(platelet rich plasma) 또는 전혈에서 LTA(lignt transmittance aggregometry), RPFA(Ultegra Rapid Platelet Function Assay), Platelet Function Analyzer, PFA-100, 및 트롬보엘라스토그래프(thromboelastograph)). 아스피린 저항성의 보다 정확한 정의는 혈전 반응(thrombotic events)을 예방에 대한 무력화와 관련된 것이다.

[0013] 아스피린 치료에 있어서, 환자의 혈전 반응을 설명하기 위한 몇 가지 가설이 존재한다. 첫째로, 그리고 아마도 대부분 일반적으로 받아들여지고 있는 가설은 프로스타글란딘-독립적 경로에 있어서 기능하는 다수의 혈전 작용제의 존재이다. 두 번째는, 아스피린에 의한 최적 COX-1 억제에도 불구하고, COX-2-의존적 TXA_2 합성을 나타낸다는 보고에 기초한 것이다(Vejar, M., et al., Circulation 87(1 Suppl): 14-11 (1990) 참조). 이러한 발견에 따르면, 관상 동맥 바이패스 이식(coronary artery bypass graft,CABG) 환자에 있어서 혈소판 전환(platelet turnover)은 아스피린에 의한 억제에 덜 민감할 수 있는, COX-2를 발현하는 새롭게 형성된 혈소판(Rocca B., et al., PNAS 99:7634-9 (2002) 참조)으로서 아스피린 저항성을 유발하는 것으로 추정된다(Zimmermann N., et al., Circulation 108:542-7 (2003) 참조). 동일한 연구에서, 저자들은 아스피린-처리된 개체에서 혼합된 트롬복세인 신타제 및 수용체 길항제(터보그렐)의 추가적인 항응집 활성을 확인하였고, COX-1-독립적 TXA_2 합성의 존재를 확인하였다. 아스피린 저항성의 또 다른 잠재적 요인은 Catella-Lawson에 의해 밝혀졌는데, 그는 COX-1의 가역적 억제제들(즉, 이부프로펜)의 병용 투여(concomitant administration)가 아스피린의 항응집 활성을 감소시킨다는 것을 보고하였다(Catella-Lawson F., et al, NEJM 345: 1809-17 (2001) 참조).

[0014] 두 번째 그룹은 아스피린 감수성을 가지며, 따라서 아스피린에 의해 제공되는 심혈관 보호가 불가한, 심혈관

혈전 질환의 위험성을 가진 개체와 관련된 그룹이다.

[0015] 다양한 항상성 시스템(homeostatic systems)에 있어서 COX-1의 광범위한 역할은 아스피린에 의한 많은 부작용의 원천이다. 실제로 COX-1은 혈소판 응집에 중요할 뿐만 아니라 위 점액(gastric mucosa)의 통합, 신장 수분-염분 밸런스, 및 정상 혈관 긴장도(vascular tone)에 중요하다.

[0016] 가장 일반적인 아스피린의 역효과는 상부 위장관 출혈의 실질적인 증가이다(Patrono, et al. , Chest 726:234S-264S (2004) 참조). 상기 부작용은 TXA_2의 사전-응집 활성의 억제 및 PGE_2 및 PGI_2의 감소된 수준에 의해 매개되는 위장관 점막의 감소된 기질단백보호(cytoprotection) 모두에 기여한다. 수소 펌프 억제제(proton pump inhibitor)의 사용은 출혈의 위험을 감소시키는데 어느 정도 수준의 효능을 나타내었지만(Lanas A., et al., NEJM 343:834-9 (2000) 참조), 아스피린을 매일 (75-325 mg) 필요로하는 심혈관 질환을 가진 CAD(coronary artery disease) 환자에 있어서 항-분비 제제 보호 효과의 임상 평가를 보이지는 않았다. 또한 75-325 mg의 아스피린이 투여된 개체 10명 중 1명은 위/십이지장 궤양이 관찰되었다(Yeomans N. D., et al., Aliment. Pharmacol. Then 22:795-801 (2005) 참조).

[0017] 아스피린의 또 다른 심각한 부작용은 아스피린 과민성과 관련된 것이다. 아스피린-악화성 호흡 기도 질환(Aspirin-exacerbated respiratory tract disease)(약 10% 유행), 두드러기(urticaria)/맥관부종(angioedema)(<0.5%), 및 더욱 드문 체 민감성(systemic sensitivity) (아나필락시스(anaphylaxis))이 일반적인 개체에서 보고되어 왔다. 아스피린 또는 NSAID 투여에 의한 두드러기/맥관부종은 개체에게 만성 특발성 두드러기(idiopathic urticaria)를 일으킬 수 있다. 류코트리엔의 증가된 수준은 혈관삼투능(vasopermeability)을 증가시키고 두드러기를 유발하는 것으로 추정된다(Grattan C. E., et al., Clin. Exp. Dermatol. 28:123-7 (2003) 참조). 두드러기/맥관부종은 또한 특발성 두드러기 병력이 없는 환자에게도 일어날 수 있고, 하나 그 이상의 NSAID를 투여한 후에도 일어날 수 있으며, NSAID에 대한 약물-특이적 IgE 항체의 생산에 의해 유발된다고 여겨진다. 드물게는, NSAID는 IgE-의존적 조건에서 아나필락시스를 유발할 수 있다. 그러나 아스피린 감수성에서 아스피린의 가장 일반적인 부작용은 비염 및 천식이다. 아스피린 또는 NSAID의 경구투여는 천식을 가진 성인의 5-20%가 심각한 기관지수축(bronchoconstriction)으로 발전한다는 것을 보여주었다(Spector S.L., et al., J. Allergy Clin. Immunol. 64:500-506 (1979) 및 Stevenson et al., In Allergy: Principles and Practice, Rosby Yearbook, Inc., St. Louis MO., 1747-65 (1993) 참조).

[0018] COX-1의 억제는, 아스피린(및 다른 NSAIDs)-유도성 천식 발작을 직접적으로 야기하는 것으로 여겨진다(도 2). COX-1 억제는 류코트리엔(LTs)의 합성이 증가되는 방향으로 아라키돈 산 대사를 재배열한다. 아스피린(또는 COX-1상에 작용하는 다른 NSAID) 과민성에 관여하는 류코트리엔 대사체들은 LTB_4(호중구 화학주성 및 활성화), LTC_4, LTD_4, 및 LTE_4를 포함하며, 모두 기관지 및 혈관 수축을 매개하는 것으로 알려져 있다. 시스티닐 류코트리엔의 사전(pro)-염증성 작용의 대부분은 CysLT1 수용체에 그들이 결합하는 것으로부터 유도된다(Sousa A. R., et al., N. Engl. J. Med. 347: 1493-1499 (2002) 참조).

[0019] 아스피린이 LT 수준을 증가시킴으로써 일어나는 메카니즘은 PGE_2 합성의 차단에 기여한다(Pavord I.D., et al., Lancet 345:436-438 (1995) 참조). PGE_2 는 5-리폭시게나제 활성화 단백질(FLAP) 및 5-라이폭시게나제 모두의 내재적 억제제이다. 결과적으로, 감소된 PGE_2 수준은 LTs의 합성 및 비만 세포(Szczeklik A., et al., J. Allergy Clin. Immunol. 111: 913-921 (2003) 참조), 인간 호산구(eosinophils)(Docherty J. C, et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 748:534-8 (1987) 참조), 및 호중구(Tenor H.A., et al., Br. J. Pharmacol. 778:1727-35 (1996) 참조)로부터 분비되는 히스타민의 합성을 증강시킨다. 그러나, PGE_2의 유체 수준이 아스피린-내성 및 아스피린-과민성 천식 사이에서 서로 다르지 않으므로, PGE_2의 억제만이, 천식 발작 그 자체에 대한 원인이 되는 것은 아니다(Szczeklik A., et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 154: 1608 -1614 (1996) 참조).

[0020] 과민성 반응을 뒷받침하는 다른 메카니즘이 존재하며, 몇몇에 대해 기술되어 있다. LTC_4 신타제(LTC_4 를 형성하는 효소, LTD_4 및 LTE_4 모두의 전구체)를 발현하는 세포의 과-제시(overrepresentation)(대부분 호산구)는 아스피린 내성 천식과 비교할 때, 아스피린-과민성 천식의 기관지 생검에서 나타난 반면, 내성 및 과민성 천식 모두에서 COX-1, COX-2, 5-LO, FLAP 및 LTA4 가수분해효소(하이드롤라제)의 발현 수준과 유사하였다(Cowburn A.S., et al., J. Clin. Invest. 701834-846 (1998) 참조). 상기 세포의 존재가 원래부터 그러한 것인지, 아니면 과민성의 결과인지 여부는 아직까지 밝혀지지 않고 있다. CysLT1(시스티닐 류코트리엔 수용체)을 발현하는 비

(nasal) 염증 백혈구 수의 증가 또한 만성 비부비동염(rhinosinusitis)을 가진 아스피린-감수성 환자에서 보고되었다(Sousa A. R., et al., N. Engl. J. Med. 347: 1493-1499 (2002) 참조). 마지막으로, 유전적 다형성은 아스피린-과민성과 관련될 수 있는 5-LO 유전자 상에서 발견되었다(Kim S. H., et al, J. Korean Med. Sci. 20:1017-22 (2005) 참조). 그러나, 유전적 다형성이 과민성과 관련이 있는지 여부를 확인하기 위한 추가적인 연구가 요구된다.

[0021] 몇몇 실험들은 아스피린-유도성 천식 발작을 치료하기 위해 성공적으로 사용되어 왔다. 시스티닐-류코트리엔 합성 억제제 및 cys-LT 수용체의 선택적 길항제는 아스피린-유도성 호흡기 반응의 현저한 지연을 나타내었다(Holgate ST., J. Allergy Clin. Immunol. 38:1-13 (1996); Israel, Am. Rev. Respir. Dis. 748:1447- 1451 (1993); Nasser et al., Thorax 49:749-56 (1994); Christie et al., Am. Rev. Respir. Dis. 743:1025-29 (1991); Dahlen et al., Eur. Resp. J. 6:1018-26 (1993); 및 Yamamoto et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 750:254-7 (1994) 참조). 다른 실험은 아스피린 치료 전, PGE_2의 흡입에 의해(Sestini et al., Am. J. Crit. Care Med 753:572-5 (1996) 참조) 아스피린-과민성 천식에 있어서 현저한 보호를 나타내었다.

[0022] 아스피린-과민성을 치료하기 위한 대부분의 일반적인 접근은 아스피린-탈감작(aspirin-desensitization)이다. 아세틸살리실릭 탈감작은, 아스피린 치료를 우선 차단하고 경구 아세틸살리실 산에 노출을 천천히 증가시킴으로써, 약리학적 및 면역학적 반응을 소멸시키는 것을 의미한다. 이러한 방법은 호흡관 반응과 연관되어 아스피린 감수성 반응에 관련된 모든 사전-염증성 마커의 감소를 나타내었다(Namazy J.A., Simon R.A., Ann. Allergy Asthma Immunol. 89:542-50 (2002) 참조; 감소된 류코트리엔 생산, 류코트리엔에 대한 cys-LT1 수용체의 하향 조절, 및 히스타민의 감소된 수준)

[0023] 상기에서 살펴본 내용과 같이, 아세틸살리실 산 탈감작 요법은 일반적인 군에 대해 가능하다. 그러나, 의사들은 많은 이유로, 아스피린 감수성으로 알려진 심장혈관질환(CAD) 환자의 치료에는 거의 사용하지 않는다. 우선 처음으로, 메카니즘적으로 신중한 접근이 요구되며, 심장전문의 및 알러지전문의 모두의 관여가 필요하다. 두번째로, 아직까지 CAD 환자에 있어서 아스피린 탈감작의 안정성이 전혀 조사되지 않았다. 실제로, 아스피린 또는 NSAID에 대한 실제적 감수성이 보고되지 않은 한, American College of Cardiology 및 the American Heart Association guidelines은 관상동맥 심잘 질환 및 심근 경색을 가진 환자에 있어서 아스피린 치료에 대한 클래스 I 적응증(class I indication)을 언급한다(Braunwald, et al., Circulation 702:1193-1203 (2000); Ryan et al., Circulation 700:1016-30(1999)). 이러한 환자에게 권장되는 대안적 치료는 싸이에노피리딘(클로피도그렐) 또는 티클로피딘)의 사용이었다. 그러나 CURE 및 CREDO 실험 결과, 아스피린과 클로피도그렐을 비안정 앙기나/비-Q-파장 심근경색(non-Q-wave myocardial infarction)을 가진 환자에게 병용 사용하는 경우, 새로운 클래스 I 적응증으로 이끌었다(Braunwald et al., J. Am. Coll. Cardiol. 36:990-1062 (2000) 참조). 이러한 병용 치료는 또한 급성 또는 아급성(subacute) 스텐트 혈전증의 위험을 경감시키기 위해 처방되었다(ehta et al., Lancet 358:527-33 (2001); Moses J.W., et al., NEJM 349:1315-23 (2003); 및 Morice M.C., et al., NEJM 346:1773-80 (2002) 참조).

[0024] 그러므로, 아스피린 과민성 군에 대해, 아스피린에 의해 제공되는 심혈관 보호 유사체로서, 아스피린 고유의 염증성 반응을 개시하지 않는 유사체인 대체 약제를 사용하는 것이 가능한지 여부에 대한 물음이 제시될 수 있다. 그 필요성에도 불구하고, 이러한 질문에 대한 답은 여전히 어려운 문제로 남아있었다. 실제로 항-혈전제의 임상적 연구는 일반적으로 아스피린 감수성 개체를 연구에서 배재하였다.

[0025] COX-1의 작용으로부터 기인하는 프로트롬보틱 생산물인, TXA_2는, TP로도 알려진, TXA_2 수용체 상에 작용함으로써 혈소판을 활성화시킨다. 생체 외 실험은, 아스피린 및 TP 길항제가 콜라겐과 같은 혈소판 작용제에 의해 유도되는 혈소판 촉진 반응을 억제한다는 사실을 나타내었고, 동물 모델 실험은 TP 길항제가 동맥 혈전을 차단하는데 아스피린 만큼 효과적임을 나타냈다. 그러므로, 데이터가 의미하는 바와 같이, TXA_2는 아스피린에 의해 차단된 프로트롬보틱 매개자이고, TP 길항작용은 이러한 프로트롬보틱 매개자의 작용을 차단하는데 대체적인 전략을 제공할 수 있다. 그러나 근접한 관련 작용점에서 볼 때, 아스피린-감수성 군에서 뇌혈관 및 심혈관 혈전을 치료 또는 보호하기 위한 TP 길항 치료의 적절성은 여전히 잘 알려져 있지 않고 불명확하다.

[0026] TXA_2 수용체 길항제의 발견 및 발전은 약 30년 동안 많은 제약 회사의 주제였다(Dogne J-M, et al., Exp. Opin. Ther. Patents 11: 1663-1675 (2001) 참조). 상기 회사들에에 의해 동정된 화합물은 콘코미넌트 TXA2 신타제 억제적 활성(concominant TXA2 synthase inhibitory activity)을 갖거나, 갖지 않았으며, 이페트로반(ifetroban(BMS)), 리도그렐(ridogrel (Janssen)), 터보그렐(terbogrel(BI)) UK-

147535(Pfizer),GR32191(Glaxo), 및 S-18886(Servier)을 포함한다. 전임상적 약리학은 상기 화합물 클래스가 트롬복세인 경로의 억제에 의해 얻어지는 효과적인 항혈전 활성을 갖는다고 밝혔다. 이러한 화합물은 또한 TXA_2 및 혈관 베드(bed) 내 TXA_2 수용체 상에 작용하는 다른 프로스타노이드에 의해 유도되는 혈관수축을 예방한다. 사람에서 이들 화합물 중 몇몇의 약동학적 특성은 하루-한 번 투약으로 유지된다(Samara E., Cardiovasc. Drug Rev. 14: 272-285 (1996) 및 Liao W, et al., Clin. Pharmacol. Ther. 55: 2 (1994) 참조). 이러한 화합물은 특이적 이슈를 가지고 있지만, 전체적으로, 상기 화합물들 클래스는 위장관 출혈 상 최소 효과와 관련하여 안전한 것으로 나타났다.

[0027] 그러나, 유감스럽게도 TXA_2 길항제에 대한 미국 임상 II/III 실험은 성공적이지 못한 것으로 드러났다. 따라서 이러한 화합물들 중 어떤 것도 시장에 진출하지 못하였다. CARPORT 실험에 있어서, GR 32191은 재협착(restenosis)의 예방에 있어서 활성을 나타내지 못하는 것으로 밝혀졌다(Serruys P.W., et al., Circulation 84:1568-1580 (1991)참조). RAPT (리도그렐 및 아스피린 patency trial) 실험에서, 급성 심근 경색을 겪고 있는 907명의 환자들에 대해 무작위적으로 아스피린 또는 리도그렐에 스트렙토키나제(streptokinase)를 투여하였다. 리도그렐은 스트렙토키나제의 피브린 용해 효능을 증가시키는데 있어서 아스피린에 비해 우수하지 않은 것으로 나타난 반면, 상기 연구는 리도그렐이 새로운 허혈 반응을 예방하는데 아스피린이 보다 효과적일 수 있다고 결론내렸다(The RAPT Investigators, Circulation 89:588-595 (1994)). 술로트로반(Sulotroban)은 752명의 환자에 대해, M-HEART-II 실험으로 연구되었으며, 후기 임상 결과(late clinical outcomes) 및 PCTA에 따른 재협착에 대해 연구하였다. 술로트로반은 재협착에 있어서 아스피린 또는 위약(플라시보, placebo)과 비교하여 다른 효과를 나타내지 못하였고, 결합된 사망 종료점, MI 또는 임상적으로 중요한 재협착으로 정의된 임상 반응을 감소시키는데 있어서 아스피린에 비해 열등하였다(Savage M. P., et al., Circulation 92:3194-3200 (1995) 참조). 그럼에도 불구하고, 임상적 적응증의 낮은 선택성은 이러한 약제 클래스 효능이 명백히 부족한 것으로 주로 설명될 수 있다고 일반적으로 받아들여 지고 있다. 피코타미드(이중 트롬복세인 신타제 및 수용체 길항제)가 말초 동맥 질환을 가진 2형 당뇨병 환자의 사망률 감소에 있어서 아스피린 보다 현저하게 효과적이라는 사실이 DAVID 연구에 의해 확인되었다(Neri Serneri, European Heart Journal 25:1845- 52 (2004) 참조).

[0028] 수 년 동안, 혈소판 응집에 있어서 ADP 및 TXA_2의 기능은 손상 부위에 있어서 추가적인 혈소판 활성 및 혈소판 순환의 보충에 의해 야기되는 반면, GP IIb-IIIa의 활성 상태는 유지되는 것으로 믿어왔다. 실험적 증거는, 혈전 이상을 조절하는데 사용되는 최신 항혈전 치료(클로피도그렐 + 아스피린)의 임상적 효능이 두 약물의 비활성화 작용으로부터 저지된다는 사실을 암시한다. 실제로, 혈전의 생체 내 동물 모델은, 사실 ADP 및 TXA_2의 초기 기능에 혈전 안정성이 관여하고, 혈전의 성장에는 관여하지 않는다는 사실을 나타내었다. TXA_2가 동맥 혈전의 교착에 기여한다는 사실은 20년 전 개 동맥 혈전 모델에서 보고되었지만(Fitzgerald, D.J., et al., J. Clin. Invest. 77:496-502 (1986) 참조), 인간 동맥 혈전의 동력학에 대해서는 여전히 잘 알려지지 않고 있다.

[0029] TXA_2 수용체 길항제인, 세라트로다스트(Seratrodast), 및 트롬복세인 신타제 억제제인, 오자그렐(ozagrel)은 현재 항-천식 약물로서 일본에서 판매되고 있다. 트롬복세인 수용체 길항제인, 세라트로다스트 및 라마트로반은 미국에서 동일한 적응증에 대해 임상 실험 중이다. 아스피린 감수성 개체와 관련한 상기 제제들에 대한 적절성 또한 아직까지 밝혀지지 않고 있다. TP 조절자는 기관지수축을 촉진하는데 있어서 PGD_2의 작용을 차단함으로써 일부 기능할 수 있다(Johnston et al., Eur. Resp. J. 8:411-415 (1995) 참조).

[0030] National Institute of Allergy and Infectious Diseases에 따르면, 미국에서 5백만명의 어린이를 포함하여,약 17백만명이, 천식을 앓고 있으며, 미국 국민 중 6.4%에 해당한다. 다른 기관에서도 유사하게 추정치를 제공한다: 8.1백만의 어린이(National Health Interview Survey, 1997); 1000명 당 51명(National Health Interview Survey, 1995); 14.5백만 또는 미국 국민의 5%(National Womens Health Information Center); 및 1995년에 14.9백만(National Heart, Lung, and Blood Institute). 이들 중, 10 내지 20%는 아스피린-과민성 개체이며, 이들은 뇌혈관 및 뇌혈관 동맥 혈전의 보호에 있어서 아스피린 치료가 금지된다(contra-indicate)(Jenkins, C. et al., BMJ 328:434 (2004) 참조). 따라서, 아스피린-감수성을 가지는 환자에게는 여전히 뇌혈관 및 심혈관 반응에 대하여 예방 또는 치료 방법에 대한 많은 미충족 수요(unmet need)가 있다 본 발명은 이러한 미충족 수요를 충족시키기는 방법 및 조성물을 제공한다.

발명의 상세한 설명

[0031] 발명의 요약

[0032] 본 발명은 TP-조절자의 항-혈전 반응이 아스피린에 의해 억제되는 내재성 혈소판 제제에 의해 매개되고, 특히, 부분적으로, PGD_2에 의해 다른 시스템에서 효과를 나타내는 제제가 TP 조절자에 의해 억제될 수 있다는 것을 규명하였다. 따라서, 본 발명은 COX-1 효소 억제제가 억제제에 대한 감수성, 과민성, 또는 저항성으로 인해 적절하지 않은 개체의 심혈관 이상의 치료 또는 예방에 유용한 방법 및 조성물을 제공한다.

[0033] 하나의 양태로서, 본 발명은 트롬복세인 A2 수용체 (TP) 조절자, 단독 또는 ADP 수용체 조절자와 병용하여 치료학적 유효량을 투여함으로써 이러한 개체를 치료하는 방법을 제공한다. 구체적인 양태로서, TP 조절자는 혈소판 TP의 길항제 또는 트롬복세인 합성효소의 혼합된 억제제이다. TP 조절자는 혼합된 TP 길항제 또는 TP 억제제이거나, 아닐 수 있다. 구체적인 양태로서, ADP 조절자는 혈소판 ADP 수용체의 길항제 또는 불활성제 또는 인간 CD39의 조절자(예, 재조합 수용성 ecto-ADPase/CD39)이다.

[0034] 몇몇 양태에서, 과민성은 아스피린 또는 또 다른 COX-1 억제제와 접촉시킴으로써 일어나는 급성 천식이다. 다른 양태에서, 감수성은 COX-1 억제제에 의해 유도되는 위장관 출혈에 기인한다. 또 다른 양태에서, 감수성은 신장 또는 그 기능에 있어서 COX-1 억제제의 역효과에 기인한다. 몇몇 양태에서, 개체는 COX-1 억제제의 투여에 의해 악화되거나 유도되는 효과를 필요로하는 개체이다. 몇명 추가의 양태로서, 개체는 COX-1 억제제(예, 아스피린)의 투여가 가져오는 천식과 다른 천식 치료를 필요로 하는 것과 동시에 수반되지 않는다.

[0035] 몇몇 양태에서, 개체는 COX-1 억제제에 대해 감수성, 과민성, 또는 저항성으로 알려진 개체이거나, COX-1 억제제에 대해 감수성, 과민성, 또는 저항성일 것으로 예상되는 개체이다. 다른 양태로서, 아스피린-감수성 개체로서 확정적인 반응이 확인된 개체에서, 아스피린 또는 다른 NSAID의 투여에 따라 사전 유해 작용(prior adverse reaction)을 가졌었는지 여부를 결정하기 위해 개체에게 처음 질문함으로써 TP 조절자의 투여에 대한 개체를 선택한다. 추가의 양태에서, 유해 반응은 다음의 군에서 선택된다: 감소된 강제날숨량(decreased forced expiratory volume), 천식, 숨참 (shortness of breath), 호흡 및 섭식 곤란(difficulty breathing or swallowing), 구역질, 위장 출혈, 빈혈 또는 혈액 세포 수 감소, 비염(rhinitus), 비 충혈(nasal congestion), 기침, 두드러기, 실신(fainting), 현기증 또는 혈압 감소.

[0036] 다른 양태로서, 개체에 아스피린 또는 NSAID를 투여하고, 류코트리엔 E4(LTE4) 존재를 개체로부터 시료를 스크리닝함으로써 치료를 위해 개체를 선택할 수 있으며, 여기에서 시료 내 증가된 LTE4 수준은 개체를 아스피린 감수성 개체로서 판정할 수 있다. 시료는 혈액, 혈장, 혈청 또는 뇨일 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0037] 다른 양태로서, 개체에 아스피린 또는 NSAID를 투여하고; 개체의 강제 날숨량 (forced expiratory volume, FEV_1)을 측정함으로써 치료에 대한 개체를 선택할 수 있는데, 여기에서 감소된 FEV_1은 개체를 아스피린 감수성 개체로 판정할 수 있다.

[0038] 또 다른 양태로서, 아스피린 또는 다른 NSAID를 개체에 투여하고; 음향비강통기도 검사(acousitic rhinometry)에 의해 개체의 비 부피(nasal volume)을 측정함으로써 아스피린 감수성 개체를 선택할 수 있으며, 여기에서 감소된 비 부피를 갖는 개체를 아스피린 감수성 개체로 판정한다.

[0039] 다른 양태로서, 처리되는 개체는 어떤 이상을 치료하기 위한 아스피린 또는 NSAID 투약에 비-순응적으로 알려진 환자로, 원치않는 부작용에 의한 심혈관 이상을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0040] 상기의 몇몇 양태로서, TP 길항제는 이페트로반(ifetroban),5-헥사노익 산, 6-[3-[[(사이아노아미노)[(1,1- 디메틸에틸)아미노]메틸렌]아미노]페닐]-6-(3-피리디닐)-, (엡실론)-) (터보그렐), 4-메톡시-N,N'-비스(3-피리디닐메틸)-1,3-벤젠디카르복스아마이드(피코타미드), S-18886, 5-[(2-클로로페닐)메틸]-4,5,6,7- 테트라하이드로싸이에노[3,2-c]피리딘, N-[2-(메틸싸이오)에틸]-2-[(3,3,3- 트리플로로프로필)싸이오]-5'-아데닐산, 디클로로메틸렌비스포스폰 산을 포함하는 모노안하이드라이드, 2-(프로필싸이오)-5'-아데닐산, 디클로로메틸렌 비스(포스폰 산)을 포함하는 모노안하이드라이드, 메틸(+)-(S)-α-(2-클로로페닐)-6,7-디하이드로싸이에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-아세테이트, 2-아세톡시-5-(α-사이클로프로필카보닐-2-플루오로벤질)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[3,2-c]피리딘, 및 그의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0041] 몇몇 양태로서, TP 조절자 또는 혼합된 TP 길항제는 질산-제공 모이어티를 가지고 있다. 몇몇 양태에서, TP 조절자 또는 혼합된 TP 길항제는 NO 주개(donor) 또는 생체 내(in vivo) NO를 분비하도록 대사되는 화합물과 함께 투여된다. 상기 제제는 당업계에 잘 알려져 있으며, 나이트로글리세린 및 아르기닌을 포함하나, 이들로 제한되

는 것은 아니다.

[0042] 상기 중 어느 하나의 다른 양태로서, 추가로 HMG-CoA 환원효소 억제제를 개체에 투여할 수 있다. 이러한 제제들은, 일반적으로 스타틴(statins)로서 불리며 아토바스타틴(Lipitor), 심바스타틴(Zocor), 프라바스타틴(Pravachol), 로바스타틴(Mevacor), 플루바스타틴(Lescol), 및 로수바스타틴(Crestor)을 포함한다. 환원효소 억제제는 TP 조절자와 별개로 또는 함께 투여될 수 있다.

[0043] 상기 중 어느 하나의 몇몇 양태로서, TP 길항제는 직접적 트롬빈 억제제 또는 인자 Xa 억제제와 함께 병용 치료로 투여될 수 있다. 그들은 별개로 투여될 수 있고, 단일 약제학적 조성물로 공-제형화(co-formulated)될 수 있다.

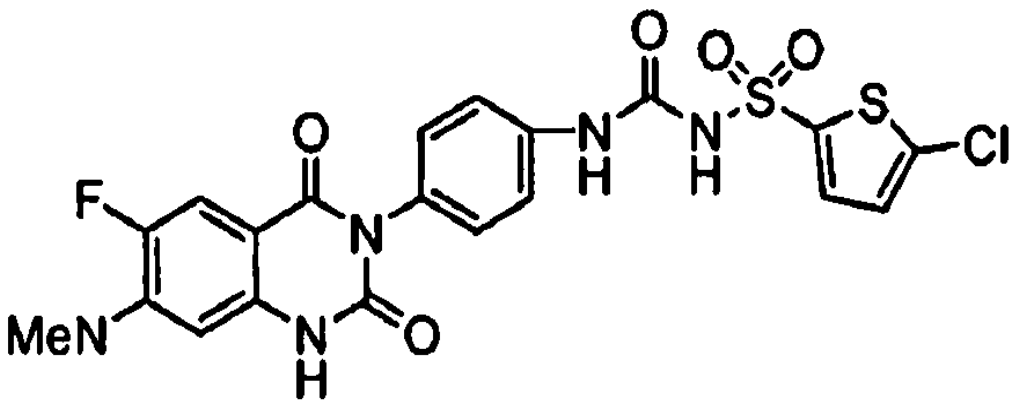
[0044] 상기 중 어느 하나의 몇몇 양태로서, 심혈관 이상은 다음의 군으로부터 선택되는 급성 관상동맥 증후군이다: 급성 심근 허혈, 급성 심근 경색증, 및 앙기나. 추가의 양태로서, 심혈관 이상은 다음의 군으로부터 선택되는 혈전 이상이다: 죽상동맥경화증, 혈소판증가증, 말초혈관폐쇄, 및 협착증. 몇몇 양태로서, 아스피린-감수성, 과민성, 또는 저항성 개체는 관상동맥 스텐트(coronary stent)를 가지고 있다. 하나의 양태로서, 개체는 관상 동맥 바이패스 이식술(coronary artery bypass graft surgery)을 수행할 예정이거나, 현재 수행하고 있거나, 또는 최근 수행하였던 개체이다.

[0045] 상기 중 어느 하나의 몇몇 양태로서, TP 길항제는 목적하는 장점이 있을 때까지 투여될 수 있다. 구체적인 양태로서, TP 길항제는 격주, 매주, 또는 매달 투여된다. 적어도 1주 내지 2주의 투여 기간은 장점을 초기에 달성하기 위해 요구될 수 있다.

[0046] 구체적인 양태로서, ADP 수용체 길항제 또는 불활성화제는 싸이에노피리딘 유도체(예, 클로피도그렐), 프라슈그렐(prasugrel), 또는 티클로피딘(ticlopidine)이다. 추가의 몇몇 양태로서, TP 길항제의 유효량은 ADP 수용체 길항체의 존재하에서 감소된다. 감소는 적어도 약 25%, 50%, 또는 75% 까지 일 수 있다.

[0047] 하나의 양태로서 ADP 수용체 길항제는 하기의 화학식 1로 나타낸 구조를 가지거나, 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염이다.

화학식 1



[0048]

[0049] 상기 중 어느 하나의 몇몇 양태로서, 개체에서 PGD_2 수준은 TP 조절자의 비혈전 활성(dethrombotic action)을 매개하기에 충분하다. 추가의 양태로서, 본 발명은 트롬복세인 A2 수용체 길항제 또는 트롬복세인 신타제 억제제 및 ADP 수용체(예, $P2Y_{12}$)를 억제하거나 불활성화시키는 두번째 제제를 투여함으로써 치료하는 방법을 제공하며, 여기에서 치료된 개체의 PGD_2 수준은 COX-1 억제제의 투여에 의해 영향을 받지 않으므로 첫 번째 제제의 비혈전 활성을 매개할 수 있다.

[0050] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 PGD_2가 부분적으로 TP 조절자의 비혈전 효과를 매개하는 잠재적 비혈전 제제라는 놀라운 발견, 또는 아스피린이 TP 조절자의 이러한 긍정적 효과를 길항한다는 놀라운 발견에 대한 것이다. 이러한 양태로서, 본 발명은 TP 조절자의 치료학적 유효량을 제공하고, 아스피린 또는 다른 COX-1 억제제를 피하거나/피하고 투여되지 않도록 처방되거나 권장되는 인간 개체 대상에 있어서, 심혈관 이상을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 처방 또는 권장은 수기로 또는 구두로 전달하는 등 어떤 미디어로도 가능하다. 이러한 권

장은 TP 조절자의 비혈전 활성을 최대화하여 제공될 수 있으며, 이는 예를 들면 PGD_2 수준에 있어서 아스피린 또는 또 다른 COX-1 억제제의 효과를 피함으로써 제공될 수 있다. 추가의 양태로서, 대상은 또한 ADP 조절자의 치료학적 유효량으로 처리될 수 있다. 이러한 면에 있어서 상기의 추가 양태로서, 처리된 개체는 아스피린 감수성, 과민성 또는 저항성이 아니거나, 아스피린이 다른 금기를 나타내지 않는다. 이러한 면에 있어서 몇몇 추가의 양태로서, 개체는 아스피린 감수성이거나 감수성이 아닐 수 있는 천식을 가지고 있다. 이러한 면에 있어서 몇몇 추가의 양태로서, 개체는 관상 동맥 질환 또는 급성 심근 경색 또는 뇌졸중을 가진다. 다른 양태로서, 개체는 급성 혈전 반응을 가진다. 몇몇 양태로서, 개체는 천식 및 심혈관 이상을 가진 대상이다.

[0051] 발명의 상세한 설명

[0052] 본 발명은, 일부분으로서, 아스피린의 사용에 의해 혈소판 내재성 제제의 합성을 예방함으로써 TP 조절자의 항-혈전 활성을 매개한다는 놀라운 발견을 기초로 하고, 일 부분으로서, TP 조절자에 의해 차단되는 몇몇 다른 시스템에 효과를 나타내는 제제, PGD_2에 의해 매개된다는 놀라운 발견을 기초로 한다. PGD_2의 합성은 COX-1 억제제에 의해 억제된다는 사실이 알려져 있다(도 1 참조). TP 길항은 PGE_2를 억제하지 않으며 (아스피린-과민성 반응의 주요 요인으로 여겨짐), PGD_2 생산을 차단하지 않으므로, 본 발명은 TP를 타겟으로 하는 아스피린-감수성, 아스피린-과민성, 및 아스피린-저항성 개체에 대한 이상적인 아스피린-대체 요법으로 달성될 수 있다.

[0053] 따라서, 본 발명은 억제제에 대한 감수성, 과민성, 또는 저항성으로 인해 COX-1 효소을 이용한 치료가 적합하지 않은 개체에 대해, 예를 들면 심혈관 이상과 같은 질환을 포함하는 질환, 이상 및 손상의 치료 또는 예방에 유용한 방법 및 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 TP 조절자의 치료학적 유효량을 개체에 제공하고, 아스피린 또는 어느 다른 COX-1 억제제를 피하고/피하거나 투여하지 않는 개체에 처방 또는 권장하는 것을 포함하는, 개체의 질환 및 이상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0054] 정의

[0055] 본 발명에 따라, 여기에서 사용된 다음 용어는 다음의 의미로 정의된다.

[0056] 여기에서 사용된 관사 "a" 및 "an"은 관사의 문법적 대상의 하나 또는 하나 보다 많은(즉, 적어도 하나) 것을 의미한다. 예로써, "an 요소"는 하나의 요소 또는 하나 이상의 요소를 의미한다.

[0057] 용어 "아스피린" 또는 "ASA"은 오소-아세틸살리실 산(ortho-acetylsalicylic acid) 및 이의 약제학적으로 허용가능한 제형을 의미한다.

[0058] 용어 "비-스테로이드성 항-염증 제제" 또는 "NSAID"는 아날제식(analgesic), 항피레틱(antipyretic) 및 항-염증 화성을 갖는 약제로서, 스테로이드가 아닌 약제를 의미한다. 여기에서 NSAID는 COX-1 억제제로 한정된다.

[0059] 여기에서 사용된 용어 "아스피린-과민성 개체" 또는 COX-1 억제제 과민성 개체"란 아스피린에 대해 천식성 반응(예, 경구, 정맥 내, 기관지 내, 또는 비강 내) 또는 또 다른 COX-1 억제제에 대한 천식성 반응을 갖고 있거나 또는 가질 수 있는 개체를 의미한다. 아스피린-유도성 또는 COX-1 억제제-유도성 천식의 하나의 예는, 상부 및 하부 기도의 호산성(eosinophilic) 염증을 갖는 개체를 포함하는 만성 질환이고, 가장 일반적으로는, cysLT 생산 마커로서 N-아세틸 LTE4의 증가된 기저선 배설(baseline excretion)을 포함하는 만성 질환일 수 있다. COX-1 억제제 유도성 천식 또는 아스피린-유도성 천식은 또한 급성 질환을 의미하는데, 아스피린의 경우, 예를 들면, NSAIDs, 생명-위협 기관지 경련(elicit life-threatening bronchospasm)을 유도하며, 이는 피부 두드러기 및 복부 급통증과 같은 점막피부의 임상소견을 수반할 수 있다. 점막피부 형태는 기관지 천식 배경 없이 일어날 수 있고, 아토피 또는 호산구증가증(eosinophilia)과 관련이 적을 수 있다. 상기 용어는, 아스피린 또는 비-스테로이드성 항-염증 약제(NSAID) 사용과 관련한 기관지 경련, 혈관부종(angioedema)의 병력을 가진 개체를 포함한다. 상기 용어는 또한 ASA/NSAID 투여와 결합함으로써 일어나고, 양성 자극성 투여 테스트(positive provocative challenge test)(비(nasal), 경구 또는 기도) 또는 N-아세틸 LTE4의 증가된 배출 모두로써 확인된, 기관지 경련, 혈관부종 또는 비용종(nasal polyps)의 병력에 의해 ASA/NSAID 사용이 금지된 환자를 포함한다.

[0060] 용어 "아스피린-저항성" 또는 "COX-1 억제제 저항성"은 출혈 시간 및/또는 혈소판 기능에 있어서 ASA 및/또는 NSAIDs 또는 다른 COX-1 효소 억제제의 효과의 결핍을 나타내는 개체를 의미한다.

[0061] 용어 "아스피린-감수성" 또는 "COX-1 억제제-감수성"은, 아스피린 과민성(상기 내용 참조), (위 궤양과 같은) 활성 GI 질환 병력, (가슴 쓰림(heartburn), 구역질(nausea) 또는 복통과 같은) ASA/NSAID의 사용과 관련된 GI

증후군, 또는 출혈 체질(gleeding diathesis)으로 인해 ASA/NSAIDs를 복용할 수 없는 환자를 의미한다.

[0062] 여기에서 사용된 용어 "심혈관 이상"은, 간헐성 파행(intermittent claudication), 일과성뇌허혈증(transient ischemic attacks), 뇌졸중, 예를 들면, 허혈성 뇌졸중(transient ischemic attacks), 및 가역적 허혈 신경 결손 뿐만 아니라 혈전 이상(즉, 혈관 내의 응혈(clot) 형성을 포함하는 이상; 혈소판, 적혈구 세포, 피브린, 백혈구에 의해 형성될 수 있는 응혈) 및 급성 관상동맥 증후군(예, 급성 심근 허혈, 급성 심근 경색증, 및 안정적 또는 비안정적 앙기나) 및 뇌혈관 이상(예, 혈전과 관련된 뇌졸중), 심근 경색증, 안정적 또는 비안정적 앙기나, PTCA 후의 재폐색(reocclusion after PTCA), PTCA 후의 재협착(restenosis after PTCA) 을 포함하는 심장 및 순환계에 영향을 미치는 어떤 질환 또는 이상을 의미한다. 심혈관 이상을 가진 환자를 진단하는 방법은 의료 업계에 일반적인 기술 중 하나로 알려져 있다.

[0063] 여기에서 사용된 용어, "트롬복세인" 또는 "TX"는 에이코사노이드(eicosanoids) 알려진 지질의 패밀리 멤버를 가리킨다. 트롬복세인은 트롬복세인 합성효소에 의해 혈소판에서 생산되고, 폐에서 혈관수축, 혈소판 응집, 및 기관지수축을 촉진하는데 작용한다. 트롬복세인은 혈관 수축, 혈소판 응집 및 혈소판 부착의 중요한 매개체이다. 트롬복세인 A2 또는 TXA_2는 트롬복세인의 활성형을 의미하고, 트롬복세인 B2 또는 TXB_2는 트롬복세인의 불활성형을 의미한다.

[0064] 여기에서 사용된 용어 "트롬복세인 수용체" 또는 "TP"는 트롬복세인에 대한 세포 수용체를 의미한다. TP는 다수의 서로 다른 세포 타입 상에서 발현되는데, 그 예로, 평활 근육 세포, 내피세포 및 혈소판을 포함한다. 트롬복세인 수용체를 인코딩하는 핵산 서열은 진뱅크 넘버(Genbank Accession Nos.) NM_001060; NM_201636; U30503; 및 E03829에 개시되어 있다. COX-1 억제제 NSAIDs는 아스피린, 인도부펜, 플루비프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 인도메타신, 케토롤락(ketorolac), 메페나믹 산(mefenamic acid), 나부메톤(nabumetone), 이부프로펜, 아세트아미노펜, 엑토달락(etodolac)을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 바람직한 COX-1 억제제는 아스피린이다. 본 발명에 따른 TP 조절자, TP 길항제, 트롬복세인 신타제 억제제 및 ADP 수용체 조절자의 치료학적 효과는 COX-1의 억제를 통하여 매개되지 않는다.

[0065] ADP 수용체 조절자 또는 트로복세인 A2 수용체 조절자는 당업계에 알려진 약제의 모든 약제학적으로 허용가능한 형태를 포함한다는 사실은 별도로 개시하지 않더라도 충분히 이해될 수 있을 것이다. 예를 들면, 약제의 어떠한 약제학적으로 허용가능한 염이 조성물에 사용될 수 있다. 그러나, 예를 들면 그의 산 또는 염기 형태에서, 언급된 양은 약제 자체를 의미한다.

[0066] 건강 상태와 관련되어 사용되는 경우, 용어 "만성"은 생명-연장이 가능하거나 불명확한 기간이 존속되는 오래-지속되는 상태를 의미하는 것을 가리키며, 일반적으로 한달 또는 그 이상의 개월 동안 지속되는 것을 의미한다. 약제학적 제제의 투여와 관련되어 사용되는 경우, "만성", "만성적인" 및 이의 유사 용어는, 일반적으로 적어도 한달 또는 그 이상의 기간 동안 지속되는 투여를 의미하고, 불확정적인 기간 동안 투여될 수 있는 경우를 의미한다.

[0067] 여기에서 사용된 것으로서, 다른 명확한 문장이 없는 경우, "치료(treat)" 및 "치료(treatment)", "치료(treating)" 등과 같은 유사 단어는 장점 또는 목적하는 결과를 얻는데 접근한 것이며, 선호되는 임상적 결과를 포함한다. 치료는 질환 또는 상태(예, 혈전 또는 관련된 질환 또는 이상)의 경감 또는 완화, 또는 질환 또는 상태의 진행의 지연 모두를 선택적으로 포함할 수 있다.

[0068] 여기에서 사용된 것으로서, 다른 명확한 문장이 없는 경우, "예방(prevent)", "예방(prevention)", "예방(preventing)" 등과 같은 유사 단어들은 질환 또는 상태(예, 혈전 또는 관련된 질환 또는 이상)의 발병 또는 재발을 막는데 접근하거나, 질환 또는 상태의 징후의 발생 또는 재발을 막는 것이고, 또한 선택적으로 질환 또는 상태의 발병 또는 재발을 지연시키는데 접근하거나, 질환 또는 상태의 징후의 발생 또는 재발을 지연하는 것이다.

[0069] 일반적으로, 대상에게 항혈전 제제의 유효량이 제공되거나, 또는 유효량은 그 자체의 의도된 목적에 의해 사용된다. 여기에서, 기질의 "유효량" 또는 "치료학적 유효량", 예, 항혈전 제제, 은 임상적 결과를 포함하는 유리한 결과와 같은 목적하는 생물학적 또는 심리학적 효과를 낳기에 충분한 양이다. 예를 들면, 본 문헌 내 본 발명의 방법의 특정 양태로서, 항혈전 제제의 유효량은 생체 내 또는 생체 외 혈전, 또는 관련 질환 또는 이상을 경감하거나 완화하기에 충분한 양이다.

[0070] 대상 질환 또는 이상을 가진 환자를 진단하는 방법은 당업계에 관용 기술로 잘 알려져 있다.

[0071] A. 혈전증 및 다른 질환 및 이상의 치료 및 예방 방법

[0072] 본 발명의 방법은 혈소판 응집 또는 혈액 응고을 억제, 경감 또는 예방하기 위해, 또한 혈전 및 다른 질환 및 이상을 치료하거나 예방하기 위해 시험관 내 및 생체 내 모두에서 수행될 수 있다. 하나의 양태로서, 본 발명의 방법은 사용되기 전에 저장된 혈소판 제조에 수행된다. 다른 양태로서, 본 발명의 방법은 개체 상에서 생체 내 수행될 수 있는데, 예를 들면, 포유류, 및 특히 인간을 포함한다.

[0073] 특정 양태로서, 본 발명의 방법은 하나 또는 그 이상의 TP 길항제를 제공하는 것을 포함하며, 이는 아스피린-저항성, 아스피린-감수성, 또는 아스피린-과민성으로 확인된 대상에게 단독으로 또는 하나 또는 그 이상의 추가적인 치료학적 제제와 함께 병용하여 제공될 수 있다. 추가의 다른 양태로서, 본 발명의 방법은 하나 또는 그 이상의 TP 길항제와 함께 혈소판과 접촉시키는 것을 포함하며, 단독으로 또는 하나 또는 그 이상의 추가적인 치료학적 제제와 함께 사용하여 혈소판과 접촉시키는 것을 포함한다. 혈소판은 영구적으로 또는 일시적으로, 대상 내에서 존재할 수 있거나, 개체로부터 제거될 수 있다.

[0074] 본 발명의 방법은, 예를 들면 TP 길항제와 같은 TP 조절자의 유효량을 사용하여 수행될 수 있고, 단독으로 또는 하나 또는 그 이상의 추가적인 치료학적 제제와 함께 병용하여 수행될 수 있다. 특정 양태로서, 추가적인 치료학적 제제는 항혈전 제제이다. 특정 양태로서, 추가적인 제제는 ADP 조절자, 예를 들면, ADP 수용체 길항제 또는 CD39 조절자, 또는 HMGCoA 환원효소 억제제이다. 하나 또는 그 이상의 추가적인 치료학적 제제와 병용하여 사용되는 경우, TP 조절자 및 하나 또는 그 이상의 추가적인 치료학적 제제는 대상 또는 혈소판에 동시에 또는 서로 다른 시점에 제공될 수 있고, 동일한 경로 또는 서로 다른 경로를 통해 제공될 수 있다.

[0075] 다양한 양태로서, 본 발명의 방법은 아스피린 또는 또 다른 COX-1 억제제, 또는 NSAID에 의해 치료되거나 예방되는 어떠한 질환 또는 이상을 치료하거나 예방할 수 있을 것으로 예상된다. 또한, 본 발명의 방법은 의료 처치(medical procedures) 동안 수행될 수 있는데, 예를 들면, 개체에 혈소판 응집 또는 손상을 예방하기 위해 수행될 수 있다. 의료 처치 뿐만 아니라본 발명의 방법으로부터 유익할 수 있는, 특정 질환 및 이상의 예는 하기에 개시된 바와 같다.

[0076] 동맥 혈전 및 혈액응고의 이상은 다양한 심혈관-관련 질환 및 이상과 관련되어 있으며, 급성 심근 경색증, 혈전성 뇌졸중, 죽상동맥경화성 질환(atherosclerotic disease), 비안정적 앙기나, 불응적 앙기나(refractory angina), 일과성뇌허혈증, 색전증 뇌졸중(embolic stroke), 재폐색(reocclusion), 재협착(restenosis), 폐색전증(pulmonary embolism), 및 폐색성 관상동맥 혈전(occlusive coronary thrombus) 또는 혈전용해 치료, 경피적 관상동맥 혈관 재건술(percutaneous tranluminal coronary angioplasty), 또는 CAPG(coronary artery bypass grafts)로부터 야기된 다른 합병증을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0077] 아스피린은 심근 경색(heart attack)을 가진 환자에 빈번하게 처방되어, 심장 근육 손상 범위를 제한하고, 추가의 심근 경색을 예방하며, 생존율을 증가시킨다. 아스피린은 또한 심근 경색 또는 뇌졸중 이전의 환자 및 TIA(transient ischemic attack) 및 격심한 앙기나(exertional angina)를 가진 환자에게 심근 경색 및 허혈성 뇌졸중을 예방하기 위한 장기 복용의 기본으로 자주 처방된다. 아스피린은 또한 비안정적 앙기나를 가진 환자에게 심근 경색 예방 및 생존 증가를 위해 처방된다. 또한, 아스피린은 허혈성 뇌졸중을 가진 환자에게 뇌의 손상을 제한하고, 또 다른 뇌졸중을 예방하며, 생존을 증가시키기 위해 처방된다.

[0078] 본 발명의 방법은 상기 또는 다른 혈전 또는 혈액응고-관련 질환 및 이상의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. TP 조절자는, 선택적으로, ADP 수용체 조절자와 함께, COX-1 억제제 -감수성, -과민성, 또는 -저항성 개체에 있어서 말초 동맥 질환, 동맥 또는 정맥 혈전, 비안정적 앙기나, 일과성뇌허혈증 및 고혈압의 치료 및 예방에 특히 유용하다. 그러므로, 특히 아스피린을 포함하는, COX-1 억제제의 사용을 피하는 독창적인 치료이다.

[0079] 특정 양태로서, 본 발명은, 혈소판 응고 또는 혈액 응고의 위험이 있거나 겪고 있다고 진단된 아스피린-저항성, 아스피린-감수성 또는 아스피린-과민성 환자에게 TP 길항제을 제공하는 것을 포함하는 혈소판 응고 또는 혈액 응고를 억제하거나, 경감하거나, 예방하는 방법을 포함한다.

[0080] 관련된 양태로서, 본 발명은, 혈소판 응짐 또는 혈액 응고의 위험이 있거나 겪고 있다고 진단된 아스피린-저항성, 아스피린-감수성 또는 아스피린-과민성 환자에 TP 길항제를 제공하는 것을 포함하는 혈전 또는 심혈관 질환 또는 이상을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0081] 또 다른 양태로서, 본 발명은 관상 동맥 바이패스 시술을 수행하고 있거나 수행할 예정인 아스피린-저항성, 아스피린-감수성 또는 아스피린-과민성 환자에게 TP 길항제를 제공하는 것을 포함하는, 예를 들면, CABG와 같은

관상 동맥 바이패스 시술 동안의 환자에 있어서 혈전 또는 혈전 반응을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 아스피린은 차단된 동맥을 열거나 바이패스하기 위한 시술을 수행하는 환자에게 자주 처방되며, 상기 시술은 관상 동맥 스텐트 및 CABG를 가지거나 가지지 않은 PTCA(percutaneous transluminal coronary angioplasty)를 포함한다.

[0082] 본 발명의 다양한 양태로서, TP 조절자 및, 선택적으로, ADP 수용체 조절자는 의료 처치 중이나 그 이전에 개체에 제공된다.

[0083] 일반적으로, TP 조절자 및, 선택적으로, ADP 수용체 조절자는 예를 들면, 관상 동맥 시술과 같은 의료 처치 중 또는 그 후에 혈소판 응고 또는 혈전을 감소시키기 위한 유효량을 개체에 제공한다.

[0084] 심폐 시술(cardiopulmonary surgery)은 온-펌프 관상동맥 바이패스 시술(on-pump coronary bypass surgery)의 예와 같은 심폐 바이패스를 이용하여 수행한다. 그러나 이는 혈소판 수의 감소 및 혈소판 활성의 증가와 빈번하게 관련되어 있다. 본 발명은 TP 길항제를 단독으로 또는 ADP 수용체 길항제와 함께 병용하여, 온-펌프 관상동맥 바이패스 시술 이전이나 시술 중에 제공하는 것을 포함하는, 온-펌프 관상동맥 바이패스 시술을 수행하기 위한 방법을 제공한다. 이러한 방법은 처치 중 혈소판 손실을 감소시킬 수 있다.

[0085] 본 발명의 방법은 또한 투석을 수행하는 환자의 치료에 유리하다. 특히, 이는 투석 펌프 유닛(unit)에 부착되거나 응집될 수 있는, 응혈을 예방하고 혈소판의 손실을 감소시키기 위하여 TP 길항제를 단독으로 또는 ADP 수용체 길항제와 함께, 투석 전이나 투석 중에 환자에 제공될 수 있다. 또한, 또는 추가적으로, 튜브와 같이, 환자의 혈액과 접촉하게되는 상기 펌프 유닛 비율은 TP 길항제 단독으로 또는 ADP 수용체 길항제와 함께 병용하여 코팅될 수 있다.

[0086] 유사하게, 스텐트 또는 다른 장치(device)는, 스텐트 내 또는 스텐트 영역 주변의 응혈을 예방하기 위해 TP 길항제 단독으로 또는 ADP 수용체 길항제와 함께 코팅될 수 있다.

[0087] 고혈소판증(thrombocythemia) 또는 혈소판증가증(thrombocytosis)은 골수에서 혈소판의 증가된 활성으로 인한 특성이 있는데, 이는 혈액 응혈을 증가시킨다. 따라서, 본 발명은, TP 길항제, 선택적으로 ADP 수용체 길항체와 함께 상기 질환으로 진단되거나, 상기 질환의 위험성이 높은 아스피린-감수성 또는 아스피린-저항성 환자의 고혈소판증 또는 혈소판증가증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0088] 본 발명의 방법은 또한, 예를 들면 아스피린-감수성 또는 아스피린-저항성 개체에서 급성 폐 손상의 치료 및 예방에 적용될 수 있다. 급성 폐 손상 또는 저산소혈성 호흡 부전(hypoxemic respiratory failure), 중증인 ARDS(acute respiratory distress syndrome)는 빈번하게 패혈증과 같은 전신성 염증 진행과 관련되어 있으며, 또한 외상(trauma), 폐렴 및 화상 등에 의해 야기될 수 있다. 급성 폐 손상을 가진 환자는 전형적으로 산소를 공급받고, 아스피린 치료가 금지된다. 본 발명은 TP 길항제 단독으로 또는 ADP 수용체 길항제와 함께 병용하여, 급성 폐 손상을 가진 개체에 제공하는 것을 포함하는 급성 폐 손상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0089] 본 발명의 방법은, 아스피린 또는 COX-1 억제제를 이용한 치료에 대체제를 제공하는 것으로서, 아스피린으로부터 라이 증후군(Reyes Syndrome)으로 발전할 위험이 있는 바이러스 감염을 가지거나, 또는 바이러스 감염으로부터 회복된 어린이의 치료에 유리하다. 따라서, 본 발명은, TP 길항제 단독으로 또는 ADP 수용체 길항제와 함께 병용하여 개체에 제공하는 것을 포함하는, 아스피린 또는 다른 살리실레이트에 반응하는 라이 증휴군을 발전시킬 위험이 있는 개체의 치료를 위한 방법을 제공한다. 특정 양태로서, 상기 방법은 통증, 불편, 또는 열의 감소를 수행할 수 있다.

[0090] 특정 양태로서, 본 발명은 추가로, 환자가 아스피린-감수성 또는 아스피린-과민성인지 여부를, 예를 들면 환자에게 질문함으로써 결정하는 것을 포함한다. 본 발명의 방법의 특정 양태로서, 환자는 또한 아스피린 또는 또 다른 COX-1 억제제를 복용하지 않는 것으로 처방된다.

[0091] 다른 양태로서, 상기 방법 중 어느 하나는 ADP 조절자, 예를 들면 ADP 수용체 조절자를 환자에 제공하는 것을 추가로 포함한다. TP 조절자 및 ADP 조절자는 동시에 또는 어떤 순서로도 환자에 제공될 수 있다.

[0092] TP 조절자들 및, 선택적으로, ADP 조절자는, 목적하는 장점을 얻기 위하여 동시 조건으로(co-timley manner) 제공되거나, 충분한 양으로 제공될 수 있다. 바람직하게, 조절자들은 여기에 개시된 단위 투약 제형(unit dosage form)으로 함께 전달된다. 치료의 기간은 치료되는 이상의 지속 기간에 따를 것이다. 전형적으로, 치료는 많은 언급된 심혈관 상태의 만성적 성질에 따라, 또는 장기간 예방의 필요에 따라 장기간일 수 있다.

[0093] 특정 양태로서, 본 발명의 방법은 환자를 치료하기 위하여 이전의 예상되었던 TP 조절자의 필요량 또는 이전에

사용되었던 TP 조절자의 양 보다 고용량 또는 높은 혈장 농도를 사용하여 수행될 수 있다. 이들은, 시험관 내 U-46619-유도성 혈소판 응집 분석 기준으로 사용되는 혈소한 응집 억제에 유효한 것으로 결정된 농도 보다 예를 들면 적어도 두 배, 적어도 세 배, 적어도 네 배, 적어도 다섯 배, 적어도 여섯 배, 적어도 일곱 배, 적어도 여덟 배, 적어도 아홉 배, 또는 적어도 열 배 많을 수 있다.

[0094] TP 조절자의 양, 및 선택적으로 ADP 조절자는 단일 투약으로 투여될 수 있고, 또는 기대하는 혈장 농도를 유지하기 위한 주기로 투여될 수 있다. 예를 들면, 투여는 매 6, 12, 24, 48, 또는 72시간 마다 투여될 수 있다.

[0095] 특정 양태로서, TP 조절자는 1 , 5, 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 또는 1000 nM과 동량으로 또는 이보다 높은 양으로 혈장 농도를 달성하기 위한 충분한 양으로 투여된다. 특저 양태로서, 350nM과 동량으로 또는 이보다 높은 혈장 수준을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 특정 양태로서, 혈정 농도를 달성하기에 충분한 양은 1-10 nM, 1-100 nM, 10-1000 nM, 50-500 nM, 100-500 nM, 200- 400 nM, 200-1000 nM, 또는 500-1000 nM의 범위에서 투여된다.

[0096] 특정 양태로서, 이페트로반 또는 다른 TP 조절자는 적어도 150 nM, 적어도 200 nM, 적어도 250 nM, 적어도 300 nM, 또는 적어도 350 nM의 혈장 농도를 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 특정 양태로서, 이페트로반은 적어도 6, 12, 24, 또는 48 시간에, 적어도 100 nM, 적어도 150 nM, 적어도 200 nM, 적어도 250 nM, 적어도 300 nM, 또는 적어도 350 nM의 혈액 농도를 유지하기에 충분한 양으로 투여된다.

[0097] 특정 양태로서, 이페트로반 또는 다른 TP 조절자는 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 범위 내의 양으로 투여된다. 특정 양태로서, 항혈전제는 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 8 mg/kg 또는 약 6 mg/kg 내지 약 8 mg/kg 범위 내의 양으로 투여된다. 하나의 양태로서, 약 7 mg/kg로 투여된다.

[0098] ADP 조절자와 같은 다른 화합물은 여기에 개시된 다양한 투약 및 범위를 포함하여 치료학적 유효량으로 투여될 수 있다. 조성물의 양은, 물론, 치료되는 대상, 대상의 무게, 병의 경중도, 처방하는 의사의 투약 조건 및 판단에 의존적이다. 유효량의 결정은 당업계에 알려져 있으며, 특별히 세부적인 사항은 여기에 개시되어 있다.

[0099] 1. TP 조절자

[0100] 여기에서 사용된 용어, "트롬복세인 A2 수용체 길항제(thromboxane A2 receptor antagonist)" 또는 "트롬복세인 수용체 길항제" 또는 "TP 길항제(TP antagonist)"는 표준 생물분석(bioassay) 또는 생체 내 또는 치료학적 유효량을 사용하는 경우, 적어도 약 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%로 까지 트롬복세인 수용체의 발현 또는 활성을 억제하는 화합물을 의미한다. 특정 양태로서, TP 길항제는 TP에 트롬복세인 A_2의 결합을 억제한다. TP 길항제는 경쟁적 길항제(즉, TP에 대한 작용제와 경쟁하는 길항제) 및 비-경쟁적 길항제를 포함한다. TP 길항제는 수용체에 대한 항체를 포함한다. 항체는 단일클론 항체일 수 있다. 그들은 인간 항체 또는 인간화 항체일 수 있다. TP 길항제는 또한 TP 길항제 활성 및 트롬복세인 신타제 억제제 활성을 모두 갖는 화합물 뿐만 아니라 트롬복세인 신타제 억제제를 포함한다.

[0101] 예를 들면, TP 길항제는 예를 들면, 이페트로반(BMS; [1S-(1α,2α,3α,4α)]-2-[[3-[4-[(펜틸아미노)카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]메틸]벤젠프로파노익 산, 5-헥사노익 산, 6-[3-[[(시아노아미노)[(1,1-디메틸에틸)아미노]메틸렌]아미노]페닐]-6-(3-피리디닐)-,(ε-)(터보그렐), 5-[(2-클로로페닐)메틸]-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[3,2-c]피리딘, N-[2-(메틸싸이오)에틸]-2-[(3,3,3-트리플루오로프로필)싸이오]-5'-아데닐산, 디클로로메틸렌비스포스폰 산을 포함하는 모노안하이드라이드(monoanhydride with dichloromethylenebisphosphonic acid), 2-(프로필싸이오)-5'-아데닐산, 디클로로메틸렌 비스(포스폰 산)을 포함하는 모노안하이드라이드(monoanhydride with dichloromethylene bis(phosphonic acid)), 메틸(+)-(S)-α-(2-클로로페닐)-6,7-디하이드로싸이에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-아세테이트, 2-아세톡시-5-(α-사이클로프로필카보닐-2-플루오로벤질)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[3,2-c]피리딘, 4-메톡시-N,N'-비스(3-피리디닐메틸)-1,3-벤젠디카복사마이드 (피코타미드) (picotamide)), 리도그렐(ridogrel(Janssen)), 술로트로반(sulotroban), UK-147535 (Pfizer), GR 32191 (Glaxo), 바리프로스트(variprost), 및 S-18886 (Servier)과 같은 소분자를 포함한다.

[0102] 여기에서 사용하기에 적절한 추가적인 TP 길항제는 또한 미국특허 등록 제6,509,348호에 개시된 것이다. 상기에는 바람직하게 [1S-(1α,2α,3α,4α)]-2-[[3-[4-[[(4-사이클로헥실부틸)아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사

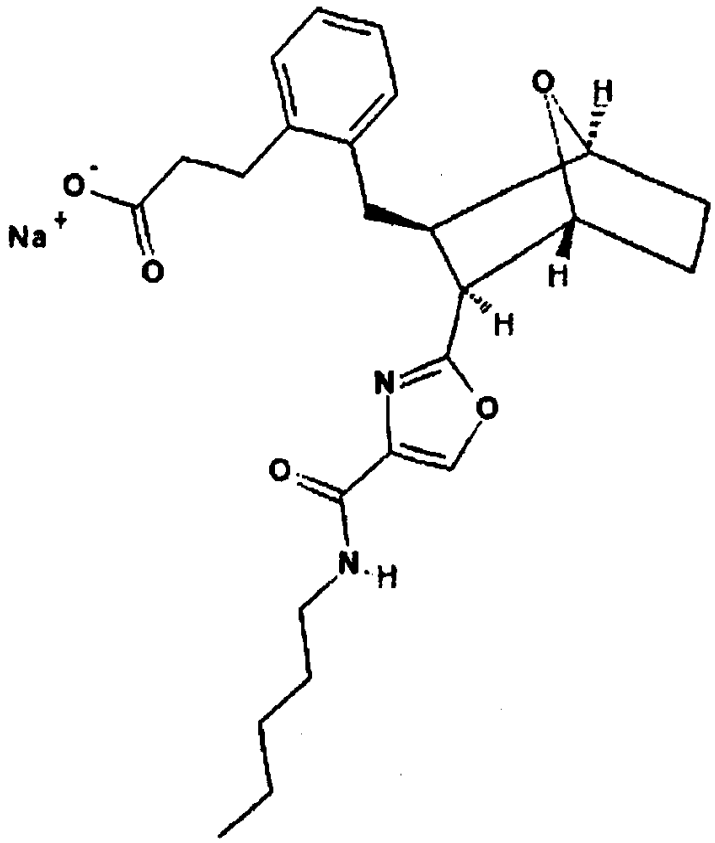
바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]메틸]벤젠프로파오닉 산 (SQ 33,961)가 바람직하며, 또는 이의 에스터 또는 염을 포함하고; [1S-(1α,2α,3α,4α)]-2-[[3-[4-[[[(4-클로로페닐)부틸]아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]메틸]벤젠프로파오닉 산 또는 에스터, 또는 이의 염; [1S-((1α,2α,3α,4α)]-3-[[3-[4-[[(4-사이클로헬실부틸)아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]메틸]벤젠아세트 산, 또는 이들의 에스터 또는 염; [1S-((1α,2α,3α,4α)]-[2-[[3-[4-[[(4-사이클로헥실부틸)아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]메틸]페녹시]아세트 산, 또는 이의 에스터 또는 염; [1S-((1α,2α,3α,4α)]-2-[[3-[4-[[-7,7-디메틸옥틸)아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2일]메틸]벤젠프로파오닉 산, 또는 이의 에스터 또는 염 및 이페트로반(ifetroban)를 포함한 미국 특허 등록 제5,100,889호(등록일 1992년 5월 31일)에 개시된 인터페닐렌 7-옥사바이사이클로헵틸 치환된 헤테로사이클릭 아마이드 프로스타글란딘 유사체; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]-6-[3-[4-[[(4-사이클로헥실부틸)아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥사노익 산, 또는 이의 에스터 또는 염; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[4-[[(4-사이클로헥실에틸)아미노]카보닐]-2-싸이아졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥사노익 산, 또는 이의 에스터 또는 염; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[4-[[(4-사이클로헥실부틸)메틸아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥사노익 산, 또는 이의 에스터 또는 염; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[4-[(1-피롤리디닐)카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥사노익 산, 또는 이의 에스터 또는 염; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[4-[(사이클로헥실아미노)카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일-4-헥사노익 산 또는 에스터 또는 이의 염; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[4-[[(2-사이클로헥실에틸)아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥사노익 산, 또는 이의 에스터 또는 염; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[4-[[[2-(4-클로로-페닐)에틸]아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로-[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥사노익 산, 또는 이의 에스터 또는 염; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[4-[[(4-클로로페닐)아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥사노익 산, 또는 이의 에스터 또는 염; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[4-[[[4-(4-클로로페닐)부틸]아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥사노익 산, 또는 이의 에스터 또는 염; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[4a-[[(6-사이클로헥실헥실)아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥사노익 산, 또는 에스터, 또는 이의 염; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[4-[[(6-사이클로헥실헥실)아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥사노익 산, 또는 이의 에스터 또는 염; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[4-[(프로필아미노)카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥사노익 산, 또는 이의 에스터 또는 염; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[4-[[(4-부틸페닐)아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥사노익 산, 또는 이의 에스터 또는 염; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[4-[(2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일)카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-yl]-4-헥사노익 산, 또는 이의 에스터 또는 염; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[4-[[(4-사이클로헥실부틸)아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-N-(페닐설포닐)-4-헥센아마이드; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[4-[[(4-사이클로헥실부틸)아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-N-(메틸설포닐)-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥센아마이드; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-7-[3-[4-[[(4-사이클로헥실부틸)아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-5-헥세노익 산, 또는 이의 에스터 또는 염; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[4-[[(4-사이클로헥실부틸)아미노]카보닐]-1H-이미다졸-2-일]-7-옥사바이사이클로-[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥세노익 산 또는 에스터 또는 이의 염; [1S-[1α,2α,3α,4α)]-6-[3-[4-[[(7,7-디메틸옥틸)아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥세노익 산, 또는 이의 에스터 또는 염; [1S-[1α,2α(E),3α,4α)]]-6-[3-[4-[[(4-사이클로헥실부틸)아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-4- 헥세노익 산; [1S-[1α,2α,3α,4α)]-3-[4-[[(4-(사이클로헥실부틸)아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-헥세노익 산 또는 에스터 또는 이의 염을 포함하는 미국 특허 등록 제5,100,889호(등록일 1992년 5월 31일)에 개시된 7-옥사바이사이클로헵틸 치환된 헤테로사이클릭 아마이드 프로스타글란딘 유사체; 바람직한 화합물로서 미국 등록 특허 제4,537,981호에 개시된 Snitman et al의 [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[4-[[(4-사이클로헥실부틸)아미노]카보닐]-2-옥사졸릴]-7-옥사바이사이클로-[2.2.1]헵트-2-일]-4- 헥세노익 산, 또는 이의 에스터 또는 염; 7-옥사바이사이클로헵탄 및 7-옥사바이사이클로헵텐 화합물, 특히 [1S-[1α,2α(Z),3α(1E,3S*,4R*),4α)]]-7-[3-(3-하이드록시-4-페닐-1-펜테닐)-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]5-헵테노익 산 (SQ 29,548); 미국 등록 특허 제4,416,896호에 개시된 Nakane et al의 7-옥사바이사이클로헵탄 치환된 아미노 프로스타글란딘 유사체로서, 특히 [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-7-[3-[[2-(페닐아미노)카보닐]하이드라키노]메틸]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-5-헵테노익 산; 미국 등록 특허 제4,663,336호에 개시된 Nakane et al의 7-옥사바이사이클로헵탄 치환된

디아마이드 프로스타글란딘, 특히 [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-7-[3-[[[[(1-옥소헵틸)아미노]아세틸]아미노]메틸]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-5-헵테노익 산 및 대응하는 테트라졸, 및 [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-7-[3-[[[[(4-사이클로헥실-1-옥소부틸)아미노]아세틸]아미노]메틸]-7-옥사바이사이클로]2.2.1]헵트-2-일]-5-헵테노익 산; 1990년 12월 11일 등록 받은 미국 등록 특허 제4,977,174호에 개시된 것으로서, [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[[4-(4-사이클로헥실-1-하이드록시부틸)-1H-이미다졸-1-일]메틸]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥세노익 산 또는 그의 메틸 에스터; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[[4-(3-사이클로헥실프로필)-1H-이미다졸-1-일]메틸]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥세노익 산 또는 그의 메틸 에스터; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[[4-(4-사이클로헥실-1-옥소부틸)-1H-이미다졸-1-일]메틸]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥세노익 산 또는 그의 메틸 에스터; [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-(1H-이미다졸-1-일메틸)-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥세노익 산 또는 그의 메틸 에스터; 또는 [1S-[1α,2α(Z),3α,4α)]]-6-[3-[[4-[[(4-사이클로헥실부틸)아미노]카보닐]-1H-이미다졸-1-일]메틸-7-옥사바이사이클로-[2.2.1]헵트-2-일]-4-헥세노익 산, 또는 그의 메틸 에스터를 포함하는 7-옥사바이사이클로헵탄 이미다졸 프로스타글란딘 유사체; Witte et al의 미국 등록 특허 제4,258,058호에 개시된 페녹시알킬 카복실릭 산, 특히 4-[2-(벤젠설프아미도)에틸]페녹시아세트 산 (BM 13, 177-- Boehringer Mannheim), Witte et al의 미국 등록 특허 제4,443,477호에 개시된 설폰아미도페닐 카복실릭 산, 특히 4-[2-(4-클로로벤젠설폰아미도)에틸]페닐아세트 산 (BM 13,505, Boehringer Mannheim), 미국 등록 특허 제4,752,616호에 개시된 아릴싸이오알킬페닐 카복실릭 산, 특히 4-(3-((4-클로로페닐)설포닐)프로필)벤젠아세트 산.

[0103] 야피프로스트(yapiprost), (E)-5-[[[(피리디닐)[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸렌]아미노]옥시]헵타노익 산은 R68,070-Janssen Research Laboratories, 3-[1-(4-클로로페닐메틸)-5-플루오로-3-메틸인돌-2-일]-2,2-디메틸프로파오닉 산 [(L-655240 Merck-Frosst) Eur. J. Pharmacol. 135(2): 193, Mar. 17, 1987], 5(Z)-7-([2,4,5-시스]-4-(2- 하이드록시페닐)-2-트리플루오로메틸-1 ,3-디옥산-5-일)헵테노익 산 (ICI 185282, Brit. J. Pharmacol. 90 (Proc. Suppl):228 P-Abs, March 87), 5(Z)-7-[2,2-디메틸-4-페닐-1,3-디옥산-시스-5-일]헵테노익 산 (ICI 159995, Brit. J. Pharmacol. 86 (Proc. Suppl):808 P-Abs., December 85), N,N'-비스[7-(3-클로로벤젠아미노설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀릴]디설포닐이미드 (SKF 88046, Pharmacologist 25(3):116 Abs., 117 Abs, August 83), [1α(Z)-2β,5α]-(+)-7-[5-[[(1,1'-바이페닐)-4-일]메톡시]-2-(4-모폴리닐)-3-옥소사이클로펜틸]-4-헵테노익 산 (AH 23848-Glaxo, Circulation 72(6): 1208, December 85, 레발로오르판 알릴 브로마이드(levallorphan allyl bromide) (CM 32,191 Sanofi, Life Sci. 31 (20- 21):2261 , Nov. 15, 1982), (Z,2-엔도-3-옥소)-7-(3-아세틸-2-바이사이클로[2.2.1]헵틸-5-헵타-3Z-에노익 산, 4-페닐-싸이오세미카바존 (EP092-Univ. Edinburgh, Brit. J. Pharmacol. 84(3):595, March 85); GR 32,191 (Vapiprost)-[1R-[1α(Z), 2β,3β,5α]]-(+)-7-[5-([1,1'-바이페닐]-4-일메톡시)-3-하이드록시-2-(1-피페리디닐)사이클로펜틸]-4-헵테노익 산; ICI 192,605--4(Z)-6-[(2,4,5-시스)2-(2-클로로페닐)-4-(2-하이드록시페닐)-1,3-디옥산-5-일]헥세노익 산, BAY u 3405 (라마트로반)--3-[[(4-플루오로페닐)설포닐]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로-9H-카바졸-9-프로파노익 산; 또는 ONO 3708-7-[2α,4α-(-(디-메틸메타노)-6β-(2-사이클로펜틸-2β-하이드록시아세트아미도)-1α-사이클로헥실]-5(Z)-헵테노익 산; (±)(5Z)-7-[3-엔도-[(페닐설포닐)아미노]바이사이클로[2.2.1]헵트-2-엑소-일]-헵테노익 산 (S-1452, Shionogi domitroban, Anboxan™); (-)6,8-디플루오로-9-p-메틸설포닐벤질-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-1-일-아세트 산 (L670596, Merck) 및 (3-[1-(4-클로로벤질)-5-플루오로-3-메틸-인돌-2-일]-2,2- 디메틸프로파오닉 산 (L655240, Merck)으로 알려져 있다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 TP 길항제는 또한 벤젠알코닉 산 및 벤젠설폰아마이드 유도체를 포함하며, 일반적으로 단위 투약(unit dosage) 당 1-1000 mg 및 하루에 5000 mg을 포함한다.

[0104] 특정 양태로서, TP 조절자는 이페트로반이며, 또한 이는 상기에 개시된 또는 다음과 같은 기재로 대체할 수 있다: 3-[2-[[(1S,4R,5S,6R)-5- [4-(펜틸카바모일)-1,3-옥사졸-2-일]-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-6-일]메틸]페닐]프로피오네이트, 또는 이페트로반 염, 상기 염은 3-[2-[[(1S,4R,5S,6R)-5-[4-(펜틸카바모일)-1,3-옥사졸-2-일]-7- 옥사바이사이클로[2.2.1]헵트-6-일]메틸]페닐]프로피오네이트이다. 여기에서 사용된 용어, 이페트로반은 이페트로반, 또는 이페트로반 염을 모두 포함한다. 이페트로반의 구조는 하기 화학식 2로 나타내었다.

화학식 2



[0105]

[0106] 본 발명에 따른 특정 대표적인 TP 조절자(예, 터보그렐(Boehringer Ingellheim), 이페트로반, UK-147,535 (Pfizer), S 18886 (Servier), 세라토다스트 -AA- 2414 (Seratodast -AA- 2414 (Takeda/AstraZenica)), 라마트로반(Ramatroban (Bayer AG)) 및 리도그렐(Ridogrel (Janssen)), 및 BMI-531(Univ. Liege)는 도 3에 나타내었다. 또한 NO 주개 모이어티를 포함하는 TP 길항제 또한 고려될 수 있다.

[0107] TP 길항제는 또한 TPs 에 결합하여 그들의 활성을 억제하는 폴리펩타이드 및 핵산을 포함한다. TP 조절자는 선택적인 또는 혼합된 TP 길항제 또는 TP 억제제일 수 있다. 수용체는 인간 수용체일 수 있다.

[0108] 다른 TP 조절자 및 ADP 수용체 길항제는, 예를 들면 미국 등록특허, 제6,689,786호 및 제7,056,926호, 미국 특허 출원 제11/556,490호 및 제11/556,518호, 및 미국 가출원 제60/846,328호, 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 포함하는 발명에 의해 고려될 수 있다.

[0109] 2. ADP 수용체 조절자

[0110] 여기에서 사용된 용어, "ADP 수용체 길항제"는, 치료학적 유효량 또는 농도로 사용하는 경우 적어도 약 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 까지 ADP 수용체의 활성을 억제하거나 감소시키는 화합물을 의미한다. ADP 수용체 길항제는 또한 예를 들면, 클로피도그렐과 같은, 싸이에노피리딘 유도체를 포함하는 소분자 및/또는 전구체를 포함한다. ADP 수용체 길항제는 또한 ADP 수용체에 결합하여 그들의 활성을 억제하는 폴리펩타이드 및 핵산을 포함한다. ADP 수용체 불활성제는수용체를 변형하여 그의 활성을 차단하기 위한 제제이다. ADP 수용체 길항제는 수용체에 대한 항체를 포함할 수 있다. 항체는 단일클론항체일 수 있다. 그들은 인간 항체 또는 인간화 항체일 수 있다. 그들은 인간 ADP 수용체에 직접 작용할 수 있다.

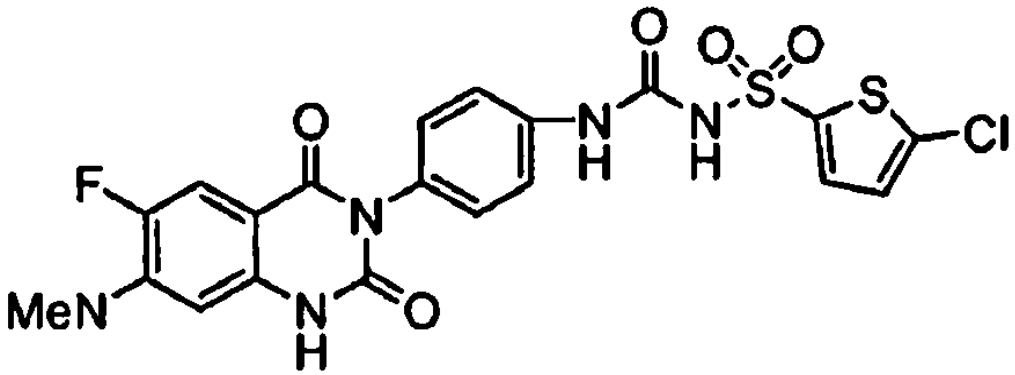
[0111] ADP 수용체 길항제의 예들은 클로피도그렐, 프라슈그렐, 및 티클로피딘과 같은 싸이에노피리딘, 및 칸그렐러(cangrelor) 및 AZD6140와 같은 직접 활성 제제가 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0112] 본 발명에 따라 사용되는 ADP 수용체 조절자의 예는 다음을 포함한다: 미국 등록 특허 제4,051,141호에 개시된 5-[(2-클로로페닐)메틸]-4,5,6,7- 테트라하이드로싸이에노[3,2-c]피리딘; 미국 등록 특허 제5,955,447호 및 Journal of Medicinal Chemistry, 1999, Vol. 42, p. 213-220에 개시된 N-[2-(메틸싸이오)에틸]-2-[(3,3,3-트

리플루오로프로필)싸이오]-5'-아데닐산, 디클로로메틸렌비스포스폰 산을 포함하는 모노안하이드라이드; Journal of Medicinal Chemistry, 1999, Vol. 42, p. 213-220에 개시된 2-(프로필싸이오)-5'-아데닐산, 디클로로메틸렌 비스(포스폰 산)을 포함하는 모노안하이드라이드; 미국 등록 특허 제4,529,596호, 제4,847,265호 또는 제5,576,328호에 개시된 메틸(+)-(S)-α-(2-클로로페닐)-6,7-디하이드로싸이에노[3,2-c]피리-딘-5(4H)-아세테이트; 미국 등록 특허 제5,288,726호 또는 국제 공개 특허 제02/04461호에 개시된 2-아세톡시-5-(α- 사이클로프로필카보닐-2-플루오로벤질)-4,5,6,7-테-트라하이드로싸이에노[3,2-c]피리딘, 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염; 5-[(2-클로로페닐)메틸]-4,5,6,7- 테트라하이드로싸이에노[3,2- -c]피리딘 (특히, 그의 하이드로클로라이드(염화수소산염)), (메틸싸이오)에틸]-2-[-(3,3,3-트리플루오로프로필)싸이오]-5'-아데닐산, 디클로로메틸렌비스포스폰 산을 포함하는 모노안하이드라이드, 메틸(+)-(S)-α-(2- 클로로페닐)-6,7-디하이드로싸이에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-아세테이트 (특히, 그의 설페이트(황산염)), 또는 2-아세톡시-5-(α-사이클로프로필카보닐-2-플루오로벤질)-4,5-, 6,7- 테트라하이드로싸이에노[3,2-c]피리딘 (특히, 그의 하이드로클로라이드), 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염, 더욱 바람직하게는, 2-아세톡시-5-(α-사이클로프로필카보닐-2-플루오로-벤질)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[3,2-c]피리딘, 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염(특히, 그의 하이드로클로라이드), 및 이들 특허 및 출원에 개시된 다른 어떤 ADP 조절자 및 ADP 수용체 길항제.

[0113] 하나의 양태로서, 상기 ADP 수용체 길항제는 다음의 화학식 1의 구조 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염을 가진다:

[0114] [화학식 1]



[0115]

[0116] 상기 화합물은 ADP-매개성 혈소판 응집의 가역적 억제제이며, 이는 P_2Y_{12} ADP 수용체에 특이적으로 결합하여 클로피도그렐에 우수한 약동학적 특성을 갖는다. 또한, 그것은 사전형성된 혈전(preformed thrombi)을 비응집(de-aggregate)시키는 것으로 나타난다.

[0117] 추가적이고, 관련된 항혈전제는 예를 들면, 미국등록특허 제6,689,786호, 제7,022,731호, 제6,906,063호, 제7,056,926호, 제6,667,306호, 제6,762,029호, 제6,844,367호, 제6,376,515호, 제6,835,739호, 제7,022,695호, 제6,211,154호, 제6,545,054호, 제6,777,413호, 제6,534,535호, 제6,545,055호, 제6,638,980호, 제6,720,317호, 제6,686,368호, 제6,632,815호, 제6,673,817호, 및 제7,022,695호 , 및 미국 특허 출원 제11/304,054호, 제11/107,324호, 제11/236,051호, 제10/942,733호, 제10/959,909호, 제11/158,274호, 제11/298,317호, 제11/298,296호, 및 제11/284,805호에 개시되어 있다. 상기 제제들은 상업적으로 구매하거나, 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0118] 특정 양태로서, ADP 조절자는 혈소판 ADP 수용체의 길항제 또는 불활성제이거나 또는 인간 CD39의 조절자이다(예, 재조합 가용성 엑토(ecto)-ADPase/CD39).

[0119] ADP 수용체 조절자는 공지된 방법에 따라 용이하게 제조될 수 있으며, 그 예로 미국등록특허 제4,051,141호, 미국등록특허 제4,127,580호, 미국등록특허 제5,955,447호, Journal of Medicinal Chemistry, 1999, Vol. 42, p. 213- 220, 미국등록특허 제5,721,219호, 미국등록특허 제4,529,596호, 미국등록특허 제4,847,265호, 미국등록특허 제5,576,328호, 미국등록특허 제5,288,726호, 또는 국제공개특허 제02/04461호 또는 이들의 유사 방법을 사용할 수 있다(또한, ADP 조절자를 주제로 하여 개시된 참고로서 여기에 포함되는 미국공개특허 제20050192245호 참조)

[0120] 3. HMG CoA 환원효소 억제제

[0121] HMG CoA 환원효소 억제제는 또한 스타틴(statins)으로도 불리며, 바람직한 프라바스타틴, 로바스타틴 또는 심바스타틴과 더불어, 메바스타틴(mevastatin) 및 미국등록특허 제3,983,140호에 개시된 관련 화합물, 로바스타틴(메비놀린) 및 미국등록특허 제4,231,938호에 개시된 관련 화합물, 프라바스타틴(pravastatin) 및 미국등록특허 제4,346,227호에 개시된 관련 화합물, 심바스타틴(simvastatin) 및 미국등록특허 제4,448,784호 및 제4,450,171호에 개시된 관련 화합물을 포함하나, 이들에 제한되는 것은 아니다. 여기에 사용될 수 있는 다른 HMG CoA 환원효소 억제제는 플루바스타틴(fluvastatin), 서리바스타틴(cerivastatin), 아토바스타틴(atorvastatin), 미국등록특허 제4,613,610호에 개시된 메발로노락톤 유도체의 피라졸 유사체, 국제공개특허 제86/03488호에 개시된 메발로노락톤 유도체의 인덴 유사체(indene analogs), 미국등록특허 제4,647,576호에 개시된 6-[2-(치환된-피롤-1-일)알킬]피란-2-온스 및 그의 유도체, Searle's SC-45355 (3-치환된 펜탄디오익 산 유도체)디클로로아세테이트, 국제공개특허 제86/07054호에 개시된 메발로락톤의 이미다졸 유사체, 프랑스 등록특허 제2,596,393호에 개시된 3-카복시-2-하이드록시-프로판-포스폰 산 유도체, 유럽 특허 출원 제0221025호에 개시된 2,3-디-치환된 피롤, 퓨란 및 싸이오펜 유도체, 미국등록특허 제4,686,237호에 개시된 메발로락톤의 나프틸 유사체, 미국등록특허 제4,499,289호에 개시된 옥타하이드로-나프탈렌, 유럽 특허출원 제0,142,146 A2호에 기재된 메비놀린(로바스타틴)의 케토 유사체, 뿐만 아니라 다른 알려진 HMG CoA 환원효소 억제제를 포함하며, 상기 예들로 제한되는 것은 아니다. 또한 영국특허 제2205837호에는 HMG CoA 환원효소를 억제하는데 유용한 포스피닉 산(phosphinic acid)이 개시되어 있다.

[0122] 4. 아스피린 감수성, 과민성, 및 저항성 개체를 동정하는 방법

[0123] 아스피린-감수성, 아스피린-과민성, 또는 아스피린-저항성을 가진 개체를 동정하는 방법은 당업계의 주지 기술 중 하나로 잘 알려져 있다(Jenkins et al., BMJ 328:434 (2004); Cowburn A.S., et al., J. Clin. Invest. 707(4):834-846 (1998); 유럽공개특허 제1 190 714 A2호; Nizankowska et al., Eur. Respir. J. 75:863-869 (2000); Casadevall J., et al., Thorax 55:921-24 (2000); Johnston et al., Eur. Respir. J. 8:411-15 (1995); and Ramanuja S., et al., Circulation 110:e1-e4 (2004) 참조)

[0124] 또한 아스피린 감수성 개체는 개체의 의료 기록을 검토하거나 그들이 이전에 아스피린 또는 다른 COX-1 억제제, 또는 NSAID, 예를 들면, 아스피린(Bayer®), 이부프로펜(Advil®), 나프록센(Aleve® 또는 Naprosyn®), 셀레콕십(Celebrex®), 디클로페낙(Voltaren®), 엑토돌락(Lodine®), 페노프로펜(Nalfon®), 인도메타신(Indocin®), 케토프로펜(Orudis®, Oruvail®), 케토랄락(Toradol®), 나부메톤(Relafen®), 옥사프로진(Daypro®), 설리닥(linoril®), 톨메틴(Tolectin®), 및 로페콕십(Vioxx®)에 대한 역효과를 가진적이 있는지 여부를 질문함으로써 확인할 수 있다.

[0125] 아스피린에 대한 전형적인 역효과의 예는, 감소된 강제날숨량(decreased forced expiratory volume), 감소된 비 부피(decreased nasal volume), 천식, 구역질, 위장 출혈, 이명, 비 충혈, 기침, 두드러기, 및 혈압 감소를 포함한다.

[0126] 아스피린-감수성 개체들은 또한 류코트리엔 E4(leukotriene E4) 수준의 증가를 가지는 것에 기초하여 확인할 수 있는데, 이는 예를 들면 혈액 또는 뇨와 같은 생물학적 시료로부터 분석될 수 있다.

[0127] 아스피린-저항성 개체를 동정하기 위한 방법은, 예를 들면 미국공개특허 제2006/0160165호에 기재되어 있다. 혈소판 기능의 몇몇 실험 테스트는, 전혈을 사용하여 아스피린-저항성을 확인하기 위해 디자인되고 사용될 수 있다. 주로 사용되는 두가지 방법은 RPFA-ASA(Ultegra Rapid Platelet Function Assay), 및 PFA-100 장치이다.

[0128] RPFA-ASA 카트리지는 아스피린 치료에 의해 달성되는 혈소판 응집 억제 수준을 측정하기 위해 특별하게 디자인되었다. 제조자가 언급한 바에 따르면, 아스피린의 효과를 정량적으로 측정한다. 상기 분석에서는 금속성 양이온 및 프로필 갈레이트에 의해 자극됨에 따라 프로필 피브리노겐-코팅된 비드가 GP IIb-IIIa 수용체에 결합하는 것을 통해 혈소판을 교착시킨다. 교착에 의해 유발된 광학적 신호의 변화(빛 투과율은 활성화된 혈소판이 전혈 현탁액 내 비드와 결합하고 교착됨에 따라 증가한다)를 측정한다. 최근 연구는 이러한 장치를 사용하여 아스피린-비-반응의 높은 빈도(23%)를 검출하였고, 아스피린 비-반응자일 가능성의 두 배로 관상 동맥 질환 병력을 확인하였다(Wang, J. C. et al., Am J Cardiol, 92(12): 1492-4 (2003)). 그러나, 이들 다음의 화합물들은 분석을 방해하기 때문에, GP IIb-IIIa 억제제, 디피리다몰, 플라빅스(또는 티클리드), 또는 NSAIDS(이부프로펜, 나프록센, 디클로페낙, 인도메타신, 피록시캄)으로 처방된 환자에서 아스피린 저항성은 RPFA 분석으로 측정될 수 없다.

[0129] PFA-100 장치에서, 구연산염(시트레이티드, citrated) 혈액 시료의 혈소판 지혈 능력 (platelet hemostatic

capacity, HPC)은 (아스피린의 검출에 사용되는) 콜라겐-에피네프린 코팅된 막 내 150.mu.M 어퍼쳐 컷(aperture cut)을 교합(occlude)시켜 혈소판 플러그에 필요한 시간으로써 측정된다. PFA-100 시스템에서, 구연산염 혈액의 시료를 약 4,000-5,000/초의 절단률(shear rate)로 어퍼처를 통해 빨아들인다. 이러한 높은 절단 조건 하에서, GP Iba 및 GP IIb-IIIa 간의 vWF 상호작용은 혈전 과정을 유도한다. 임상적 반응에서, vWF의 혈장 수준은 혈소판-풍부 혈전 형성 및 내피 세포 손상에 따라 증가할 것으로 기대된다.

[0130] B. 약제학적 조성물

[0131] TP 조절자 및 예를 들면 ADP 수용체 조절자들 및 HMG CoA 환원효소 억제제를 포함하는 다른 제제들은, 예를들면 경구, 비강 내, 직장 내, 설하로 (sublingually), 입으로(buccally), 비경구로, 또는 경피로 등의 적절한 경로로 투여될 수 있고, 그러므로 상기 제제는 이에 따라 제형화될 수 있다.

[0132] 상기 제제는 약제학적 조성물에 일반적으로 적용되는 담체, 운반체 및/또는 부형제와 함께 통상적으로 제형화될 수 있으며, 예를 들면, 탈크, 검 아라빅, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 코코아 버터, 수용성 또는 비-수용성 용매, 오일, 파라핀 유도체, 글라이콜 등이 있다. 또한 경구 투여를 위해 디자인되는 제형에 착색을 위한 제제 또는 풍미를 위한 제제를 추가할 수 있다.

[0133] 용액은 물 또는 에탄올, 1-2 프로필렌 글라이콜, 폴리글라이콜, 디메틸 설폭사이드, 지방 알콜, 트라이글리세라이드, 글리세린의 부분적 에스터, 및 이의 유사체와 같이 생리학적으로 친화성이 있는 유기 용매를 사용하여 제조될 수 있다. 활성 유효성분을 포함하는 비경구 조성물은 통상적인 기술을 사용하여 제조될 수 있으며, 멸균된 등장액 살린, 물, 1,3-부탄다이올, 에탄올, 1,2-프로필렌 글라이콜, 물과 혼합된 폴리글라이콜 , 링거액(Ringer's solution) 등을 포함한다.

[0134] 상기 조성물은 본 발명에 따라 사용하기 위한 하나 또는 그 이상의 TP 조절자, 및, 선택적으로, 하나 또는 그 이상의 ADP 조절자를 포함할 수 있다. 이들은 또한 하나 또는 그 이상의 제제, 예를 들면 스타티과 같은 제제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 화합물은 그들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 제형화될 수 있다. 이러한 산성 염 들은 다음과 같은 염을 포함한다: 아세테이트, 아디페이트, 알지네이트(alginate), 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠 설포네이트, 바이설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포 설포네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말리에이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐-프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 싸이오사이아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트. 염기성 염은 암모늄 염, 나트륨 또는 칼륨 염과 같은, 알칼리 금속 염, 칼슘 및 마그네슘 염과 같은, 알칼리 토금속 염, 디사이클로헥실아민 염, N-메틸-D-글룩아민, 및 아르기닌, 라이신 등과 같은 아미노산을 포함하는 염과 같은 아미노 유기 염을 포함하는 염.

[0135] 추가로, 특정 염기성 질소-포함군은 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드와 같은 저급 알킬 할라이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 설페이트와 같은 디알킬 설페이트, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드와 같은 긴 사슬 할라이드, 브로마이드 및 아이오다이드; 벨질 및 펜에틸 브로마이드와 같은 아르알킬 할라이드 및 다른 것들과 같은 제제로 쿼터나이즈(quaternize)될 수 있다

[0136] 본 발명의 약제학적 조성물은 통상적인 합성, 혼합, 용해, 캡슐화, 동결건조, 또는 에먼젼화 방법과 같이 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 조성물은 그래뉼, 침전물, 또는 미립자, 동결 건조, 회전식 건조 또는 스프레이 건조 파우더를 포함하는, 파우더, 비정형 파우더, 타블렛, 캡슐, 시럽, 좌제, 주사제, 에멀젼, 엘릭시르, 현탁액 또는 용액을 포함하는 다양한 제형으로 제조될 수 있다. 제형은 선택적으로 안정화제, pH 조절제, 계면활성제, 생물학적으로 이용 가능한 조절제 및 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0137] 약제학적 제형은 오일과 같은, 멸균 용액, 물, 알콜, 및 이들의 조합을 사용하여 리퀴드 현택액 또는 용액으로 제조될 수 있다. 약제학적으로 적절한 계면 활성제들, 현탁 제제 또는 유화 제제들이 경구 또는 비경구 투여를 위해 추가될 수 있다. 현탁액은 땅콩 오일, 참깨 오일, 목화씨 오일, 옥수수 오일 및 올리브 오일과 같은 오일을 포함할 수 있다. 현탁액 제조는 또한 에틸 올레이트, 아이소프로필 미리스테이트, 지방선 글리세라이드 및 아세틸화된 지방산 글리세라이드와 같은 지방산 에스터를 포함할 수 있다. 현탁액 제형은 또한 에탄올, 아이소프로필 알콜, 헥사데실 알콜, 글리세롤 및 프로필렌 글라이콜과 같은 알콜을 포함할 수 있다. 폴리(에틸렌 글라이콜)과 같은,에터, 미네랄 오일 및 페트롤라튬과 같은 페트롤륨 하이드로카본, 및 물 또한 현탁액 제형으

로 사용될 수 있다.

[0138] 약제학적으로 허용가능한 담체는 이온 교환제, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 인간 혈청 알부민과 같은, 혈청 단백질, 포스페이트와 같은, 완충액 기질, 글라이신, 소르빅 산, 포타슘 소르베이트, 포화된 채소 지방산의 일부 글리세라이드 혼합물, 물, 프로타민 설페이트와 같은, 염 또는 전해물, 디소듐 하이드로젠 포스페이트, 포타슘 하이드로젠 포스페이트, 소듐 클로라이드(염화나트륨), 아연 염, 콜로이달 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오즈-기반 기질, 폴리에틸렌 글라이콜, 소듐 카복시메틸셀룰로오즈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-차단 폴리머, 폴리에틸렌 글라이콜 및 양 모지(wool fat)를 포함하는 이러한 조성물에 사용될 수 있다.

[0139] 하나의 양태에 따르면, 본 발명의 조성물은 포유류에 약학적 투여를 위하여 제형화되며, 바람직하게는 인간이다. 본 발명의 상기 약제학적 투여는 경구적으로, 비경구적으로, 흡입 스프레이제로, 국소적으로, 직장으로, 비강으로, 입으로, 질 로 또는 이식된 저장소로(implanted reservoi) 투여될 수 있다. 여기에서 사용된 용어, "비경구적"은 경피적, 정맥 내, 근육내, 관절 내(intra-articular), 활액 내(intra-synovial), 흉골 내(intrasternal), 경막 내(intrathecal), 간 내(intrahepatic), 병변 내(intralesional), 두개 내(intracranial) 주입 또는 주입 기술(intracranial technique)에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 제형은 단기-활성, 빠른-방출, 또는 장기-활성으로 디자인 될 수 있다. 또한, 지속적 방출 제형으로서의 투여(예, 주사 주입)와 같이 화합물은 전체로서 보다 국부적으로서 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물의 멸균 주사 제형은 수용액일 수 있고, 유질의 현탁액일 수 있다. 이러한 현탁액은 적절한 분산형 또는 습윤형 제제 및 서스펜팅 제제를 사용하여 당업계의 관용 기술에 따라 제형화될 수 있다.

[0140] 멸균 주사 제제는 또한 비-독성 비경구로 가능한 희석제 또는 용매 내 멸균 주사액 또는 현탁액일 수 있고, 예를 들면, 1,3-부탄다이올 용액일 수 있다. 도입될 수 있는 가능한 운반체 및 용액은 물, 링거액 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이다. 또한, 멸균, 고정된 오일은 용매로서 또는 현탁 배지로서 통상적으로 도입될 수 있다. 이러한 목적으로, 합성 모노- 또는 디-글리세라이드를 포함하는 혼합 고정 오일이 도입될 수 있다. 올레익 산 및 그의 글리세라이드 유도체와 같은 지방산은 주입 가능한 제조에 있어서 유용하고, 올리브 오일 또는 캐스터 오일, 특히 그들의 폴리옥시에틸화된 형태는 약제학적으로 허용가능한 천연 오일이다. 이러한 오일 용액 또는 현탁액은, 에멀전 및 현탁액을 포함하는 약제학적으로 허용가능한 투약 형태의 제형에 일반적으로 사용되는 카복시메틸 셀룰로오즈 또는 유사한 분산제제와 같이 긴-사슬 알콜 희석액 또는 분산제를 포함한다. Tweens, Spans 및 다른 유화제와 같이 일반적으로 사용되는 다른 계면활성제 또는 약제학적으로 허용가능한 고체, 액체 또는 다른 제형의 제조에 일반적으로 사용되는 생물학적으로 사용가능한 증강제 또한 제형의 목적으로 사용될 수 있다. 화합물은 환약(bolus) 주입으써 또는 지속성 주입액과 같은 주사제로써 비경구적으로 투여하기 위해 제형화 될 수 있다. 주사제를 위한 단위 제형은 앰플 내 또는 멀티-투약 컨테이너에 존재할 수 있다.

[0141] 본 발명의 약제학적 조성물은 경구적으로 허용가능한 제형의 어떤 형태로도 제조될 수 있으며, 이는 캡슐, 타블렛, 액상 현탁액 또는 용액을 포하한다. 경구 사용을 위한 타블렛의 경우, 일반적으로 사용되는 담체는 락토오즈 및 옥수수 전분을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트와 같은, 윤활제 또한 일반적으로 첨가된다. 경구 용도로서 액상 현탁액이 요구되는 경우, 활성 성분은 유화 및 현탁 제제롸 결합된다. 원하는 경우, 특정 감미료, 향료, 착색 제제 또한 포함될 수 있다.

[0142] 또한 본 발명의 약제학적 조성물은 직장 투여를 위한 좌약 형태일 수 있다. 이러한 것은 실온에서 고체이나 직장 온도에서 액상이어서 직장 내에서 융해되어 약제를 방출할 수 있는 적절한 비-자극 부형제(non-irritating excipient) 제제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 상기 물질은 코코아 버터, 밀랍(beeswax) 및 폴리에틸렌 글라이콜을 포함한다.

[0143] 본 발명의 약제학적 조성물은, 눈, 피부, 또는 하부 장관(lower intestinal tract)의 진환을 포함하여, 특히 치료의 타겟이 국소 적용에 의해 용이하게 접근 가능한 부분 또는 기관을 포함하는 경우, 국소적 제형으로 제조될 수 있다. 적절한 국소 제형은 상기 각 부분 또는 기관에 대해 용이하게 제조된다.

[0144] 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌제 제형(상기 부분 참조)으로 또는 적절한 관장(enema) 제형에서 효과가 있을 수 있다. 국소적 경피(transdermal) 패치 또한 사용될 수 있다. 국소적 적용을 위하여, 약제학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 담체에 현탁하거나 용해시켜 활성 구성성분을 포함하는 적절한 연고로 제형화 될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소적 투여를 위한 담체는 미네랄 오일, 액상 페트롤라튬(바셀린), 백색 페트롤라튬, 프로필렌 글라이콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화성 왁스 및 물을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 또한, 약제학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 담체에 현탁하거나 용해시켜 활성 구성성분을 포

함하는 적절한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 절절한 담체는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스터, 왁스, 세틸 알콜, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알콜 및 물을 포함한다.

[0145] 본 발명은 TP 조절자 단독으로 또는 ADP 조절자와 함께 병용하는 것을 포함하는 제형을 제공한다. 이러한 제형은 추가로 스타틴을 포함할 수 있다. 본 발명의 제형은, 투여되거나 처방된 양으로 투여되거나 복용할 때 효과를 나타내기 충분한, TP 조절자, 및 존재하는 다른 제제의 양을 포함한다. 그러므로, 제형은 TP 조절자, 및 존재하는 다른 제제의 치료학적 유효량을 포함할 수 있고, 타블렛과 같은 단일 제형, 또는 타블렛과 같은 둘 또는 그 이상의 단위 제형을 포함할 수 있다. 단일 단위 제형으로 치료학적 유효량을 포함하는 것을 기대할 수 있는 반면, 때로는 요구되는 제제의 부피와 같은 문제로 인해 치료학적 유효량을 전달하는 둘 또는 그 이상의 단위 제형이 필요하다.

[0146] 제형은 또한, 예를 들면, 타블렛, 트로키, 캡슐, 캐플릿(caplets), 당의정(dragees), (마름모꼴) 정제(lozenges), 비경구 주사제(parenterals), 액상제제, 파우더, 및 피부 표면에 피하주입(implantation) 하거나 투여하기 위하여 디자인된 제형을 포함할 수 있다.

[0147] 특히 적절한 제형은 경구 투여를 위한 타블렛 또는 캡슐이고, 뿐만 아니라 정맥 주사 로딩 투약을 보유하기 위한 저장용기이다. 모든 제형은 당업계의 표준 방법을 이용하여 제조될 수 있다(예, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed. A. Oslo, ed., Easton, Pa. (1980) 참조).

[0148] 유효량을 포함하는 상기 제형은, 통상적인 실험의 경계 내에서 및 본 발명의 영역 내에 있다. 치료학적 유효량은 투여 및 제형의 경로에 따라 다양화될 수 있다. 본 발명의 바람직한 화합물 또는 화합물들은 높은 치료 지수(therapeutic index)를 제시하는 제형이다. 치료 지수는, LD_{50} 및 ED_{50} 사이의 비율로서 나타낼 수 있는 독성 및 치료학적 효과 사이의 투약 비율이다. LD_{50}는 전체의 50%가 치사하는 양이고, ED_{50}는 전체의 50%가 치료학적 효과를 나타내는 양이다. LD_{50} 및 ED_{50} 은 동물 세포 배양 또는 시험 동물들에 표준 약제학적 실험방법에 의해 결정된다.

[0149] 여기에 개시된 조성물은, 밀봉된 앰플 또는 유리병(vial) 내, 단위-투약 또는 멀티-투약 저장용기로 제시될 수 있다. 상기 저장용기는 사용될때까지 제형의 살균 및 안정성을 보호하기 위한 방법으로 일반적으로 밀봉된다. 일반적으로, 액상 제형은 유화 또는 액상 운반체 내에 현탁액, 용액 또는 에멀젼으로 저장될 수 있다. 또한 조성물은 사용 전 즉각적인 살균 액상 담체의 추가만을 요하는 동결-건조 상태로 보관될 수 있다.

[0150] 환자에 투여하기 위한 조성물은 하나 또는 그 이상의 투약 단위의 제형으로 복용될 수 있는데, 예를 들면, 타블렛, 캡슐 또는 카세제(cachet)는 단일 투약 단위일 수 있고, 에어로졸 형태로서 TP 조절의 저장용기는 복수의 투약 단위를 유지할 수 있다. 특정 양태로서, 본 발명의 조성물의 투약 단위는 캡슐 또는 정맥 주사로 로딩된 양을 보유하는 저장용기로 제공되며, 치료학적 유효량을 가지는 정맥 내 투여를 위하여 적절하게 TP 조절자의 제형을 포함한다. 특정 양태로서, TP 길항제와 같은 항혈전제를 포함하는 조성물은 하나 또는 그 이상의 정맥 주사용 양으로 또는 지속적 공급(infusion)으로써 투여된다. 특정 양태로서, 정맥 주사용 로딩 양은 항혈전제의, 또는 이페트로반과 같은 TP 길항제의 약 1 , 5, 10, 20, 30, 50, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 또는 1000 mg을 포함한다. 특정 양태로서, 정맥 주사용 로딩 양은 이페트로반의 약 400-500 mg을 포함한다.

[0151] 특정 양태로서, TP 길항제를 포함하는 조성물은, 전형적으로 경구 투여를 위하여 타블렛 제형의 하나 또는 그이상의 양으로 투여된다. 타블렛 제형은, 예를 들면 즉각적 방출 제형, 조절된 방출 제형, 또는 연장된 방출 제형 일 수 있다. 특정 양태로서, 타블렛은 이페트로반과 같은 TP 길항제의 약 1 , 5, 10, 20, 30, 50, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 또는 1000 mg 을 포함한다. 특정 양태로서, 타블렛 제형은 이페트로반 약 200-250 또는 400-500 mg 을 포함한다.

[0152] 여기에서 사용된, "조절된 방출(controlled release)"은 동일한 시간 동안 동량의 유효 성분을 포함하는 즉각적 방출 제형이 방출하는 것보다 더 오랜 기간에 걸쳐 유지되고 조절된 조건에서 제형으로부터 활성 성분을 방출하는 것을 의미한다. 예를 들면, 항혈전제를 포함하는 즉각적 방출 제형은 15분 내에 인간 대상에 투여 후 제형으로부터 활성 성분의 80%를 방출할 수 있는 반면, 항혈전제 동량을 포함하는 본 발명의 증가된 방출 제형은 15분보다 더 긴 시간 동안, 바람직하게는 6시간 내지 12 시간 동안 활성 성분의 80%를 방출하게 된다. 조절된 방출 제형은 이를 필요로 하는 포유류에게 보다 낮은 빈도로 투여되는 것을 가능하게 한다. 또한 조절된 방출 제

형은 이를 필요로 하는 포유류에게 투여되는 화합물의 약동학적 또는 독성 프로파일을 증가시킬 수 있다.

[0153] 여기에서 사용된, "증가된 방출(extended release)"은 동일한 시간 동안 동량의 유효 성분을 포함하는 즉각적 방출 제형이 방출하는 것보다 더 오랜 기간에 걸쳐 유지되고 조절된 조건에서 제형으로부터 활성 성분을 방출하는 것을 의미한다. 예를 들면, 항혈전제를 포함하는 즉각적 방출 제형은 15분 내에 인간 대상에 투여 후 제형으로부터 활성 성분의 80%를 방출할 수 있는 반면, 항혈전제 동량을 포함하는 본 발명의 증가된 방출 제형은 15분보다 더 긴 시간 동안, 바람직하게는 12시간 보다 더 오랜 기간, 예를 들면 24 시간 동안 활성 성분의 80%를 방출하게 된다. 나아가, 본 발명의 증가된 방출 제형은, 동량의 활성 성분을 동일한 시간에 걸쳐 포함하고 있는 상대적으로 조절된 방출 제형 보다 생체 내 더 오랜 시간 기간에 걸쳐 활성 성분을 방출한다. 비-제한적 예로서, 활성 성분, 이페트로반을 포함하는 상대적으로 조절된 방출 제형은, 인간 대상에 투여된 후 4-6 시간 동안에 걸쳐 생체 내 제형으로 존재하는 활성 성분의 80%를 방출하는데 반하여, 본 발명의 증가된 방출 제형은 활성 성분 동량의 80%를 6-24시간 동안에 걸쳐 생체 내에서 방출할 수 있다. 증가된 방출 제형은 환자에 투여되는 활성 성분의 약동학적 또는 독성 프로파일을 증가시킬 수 있다.

[0154] 이러한 단위 투여 제형들은 환자에게 하루에 한 번, 하루에 두 번, 또는 하루에 두 번 이상으로 투여되기 위해 준비될 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 원하는 투약량은 통상적으로, 적절한 간격으로 단일 투약 또는 나뉘어진 투약으로 제시될 수 있는데, 예를 들면, 하루에 두 번, 세 번 또는 그 이상으로 제공될 수 있다. 특정 양태로서, 성인에게 있어, TP 조절자의 적절한 매일 투여량은 하루에, 1 및 5000 mg 사이, 1 및 1000 mg 사이, 10 및 1000 mg 사이, 50 및 500 mg 사이, 100 및 500 mg 사이, 200 및 500 mg 사이, 300 및 500 mg 사이, 또는 400 및 500 mg 사이이다. 따라서, 하루에 두 번 투여되는 경우, 성인에 대한 적절한 단일 투약은 5 및 2500 mg 사이, 5 및 500 mg 사이, .5 및 500 mg 사이, 25 및 250 mg 사이, 50 및 250 mg 사이, 100 및 250 mg 사이, 150 및 250 mg 사이, 또는 200 및 250 mg 사이이다. 단위 투약 제형은 멀티-투약에 용이하게 적용될 수 있다.

[0155] 특정 양태로서, 이페트로반의 단위 투약 제형은 약 450 mg의 이페트로반을 포함하는 단일 캡슐, 또는 각각 225 mg의 이페트로반을 포함하는 두 개의 캡슐이다.

[0156] 상기 개시한 대표적인 투약 제형에 추가하여, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 체 및 투약 형태는 당업계에 일반적으로 알려져 있으며, 본 발명 내에 포함된다. 특정 환자에 대해 투약 및 치료 처방은, 적용되는 특정 화합물의 활성, 나이, 체중, 전반적인 건강, 성별 및 환자의 식이 요법, 및 투여 시간, 배출률, 약제 병용, 치료의사의 판단 및 치료되는 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 의존적일 것이라는 사실은 충분히 이해될 수 있다. 활성 성분(들)의 양 또한, 조성물에 있어서 특정 화합물 및 존재하는 경우, 다른 치료학적 제제에 의존적이다.

[0157] 여기에서 개시된 바와 같이, 본 발명의 항혈전제, 예를 들면, TP 길항제는 하나 또는 그 이상의 다른 항혈전제 또는 약제학적 제제와 함께 병용하여 사용될 수 있으며, 그 예로, TP 길항제, 트롬복세인 길항제, ADP 수용체 길항제, 또는 CD39 조절자를 포함한다. 병용하여 사용되는 경우, 원하는 목적을 달성하기 위하여 하나 또는 그 이상의 병용되는 항혈전제의 적은 량으로 사용될 수 있는데, 이는 둘 또는 그 이상의 항혈전제가 추가적으로 또는 상승적(시너지적)으로 작용할 수 있기 때문이다. 따라서, 하나 또는 그 이상의 병용되는 항혈전제의 치료학적 유효량은, 항혈전제를 단독으로 투여하는 경우에 있어서, 치료학적 유효량의 90% 보다 적게, 80% 보다 적게, 70% 보다 적게, 60% 보다 적게, 50% 보다 적게, 40% 보다 적게, 30% 보다 적게, 또는 20% 보다 적게 대응시킬 수 있다.

[0158] 둘 또는 그 이상의 항혈전제는 동시에 또는 서로 다른 시간에 투여될 수 있고, 동일한 투여 경로 또는 서로 다른 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 예를 들면, 투여 계획을 조절하기 위하여, 항혈전제는 개체 투여 단위에 있어서 동일한 시간에 또는 서로 다른 대등한 시간에 개체 투약 단위로 각각 투여될 수 있다. 각각의 기질은 상기 언급한 것과 유사한 조건에서 분리된 단위 제형으로 각각 제형화 될 수 있다. 그러나, 항혈전제의 고정된 병용투여는 더욱 편리하고 선호되는데, 특히, 경구 투여를 위한 타블렛 또는 캡슐에서 그러하다.

[0159] 그러므로, 본 발명은 또한 둘 또는 그 이상의 항혈전제를 포함하는 단위 투약 제형을 제공하며, 여기에서 각 항혈전제는, 병용하여 투여되는 경우 치료학적 유효량으로 제시된다.

[0160] 특정 양태로서, 환자는 이페트로반 및 하나 또는 그 이상의 추가적인 항혈전제를 제공 받을 수 있다. 또한, 본 발명은 이페트로반 및 하나 또는 그 이상의 추가 항혈전제를 포함하는 병용 단위 투약 제형을 포함한다. 예를 들면, 본 발명의 방법은 환자에게 이페트로반을 또 다른 TP 길항제 또는 ADP 수용체 길항제와 함께 병용하여 제

공하는 것을 포함할 수 있다. 특정 양태로서, 이페트로반은 P2Y12 억제제, 클로피도그렐, 프라슈그렐, 또는 칸그렐러와 병용하여 제공된다. 특정 양태로서, 추가적 항혈전제는, 제제가 아스피린과 함께 병용 사용되는 경우, 이전에 언급한 양으로 (이페트로반 또는 다른 항혈전제와 함께 병용하여), 효과적으로 제공된다.

[0161] 특정 양태로서, 클로피도그렐은 약 10 내지 약 1000 mg의 범위 내에서 매일 경구 투약으로 제공되며, 바람직하게는 약 25 내지 약 600 mg, 및 가장 바람직하게는 약 50 내지 약 100 mg이다. 하나의 특정 양태로서, 약 400-500 mg의 이페트로반 및 약 50-100 mg의 클로피도그렐이 매일 환자에게 제공된다. 관련된 양태로서, 약 200-400 mg의 이페트로반 및 25-50 mg의 클로피도그렐이 매일 환자에게 제공된다. 하나의 특정 양태로서 환자는 약 450 mg의 이페트로반 및 약 75mg의 클로피도그렐(예, 플라빅스®을 매일 제공받는다.

[0162] 특정 양태로서, 본 발명에 따라 매일 약 10 내지 약 1000 mg, 바람직하게는 약 25 내지 약 800 mg이 적용될 수 있지만, 티클로피딘은 1997 PDR(250 mg bid)내로 설정된 매일 투약을 제공 받는다. 하나의 특정 양태로서, 약 400-500 mg의 이페트로반 및 약 250-750mg의 티클로피딘이 매일 환자에게 제공된다. 관련된 양태로서, 약 200-400 mg의 이페트로반 및 약 100-250mg의 티클로피딘이 매일 환자에게 제공된다. 하나의 특정 양태로서, 환자는 약 450 mg의 이페트로반 및 약 500mg의 티클로피딘(예, 티드클리드(Tidclid)®)을 매일 제공받는다.

[0163] 특정 양태로서, 프라슈그렐은 매일 1 내지 100 mg의 양으로 제공된다. 하나의 특정 양태로서, 약 400-500 mg의 이페트로반 및 약 1 내지 100mg의 프라슈그렐이 매일 환자에게 제공된다. 관련된 양태로서, 약 200-400 mg의 이페트로반 및 약 1 내지 5mg의 프라슈그렐이 매일 환자에게 제공된다. 하나의 특정 양태로서, 환자는 약 450 mg의 이페트로반 및 약 10mg의 프라슈그렐(예, 티드클리드(Tidclid)®)을 매일 제공받는다.

[0164] 본 발명은 이페트로반 및 하나 또는 그 이상의 추가적 항혈전제를 포함하는 단위 제형을 추가로 제공하며, 상기 항혈전제는 여기에 개시된 것들을 포함한다. 특정 양태로서, 추가적 항혈전제는 ADP 수용제 조절자이다. 특정 양태로서, c가적항혈전제는 P2Y12 억제제이다. 본 발명의 단위 제형은, 특정 양태로서, 이페트로반 및 추가적인 하나 또는 그 이상의 항혈전제의 매일 투여량을 포함한다. 또한, 단위 제형은 항혈전제의 매일 투여량의 50%와 같은 매일 투여량의 비율을 포함하므로, 매일 투여량은 둘의 단위 투여량 내로 복용될 수 있고, 예로써, 동시에 또는 서로 다른 시간에 투여될 수 있다.

[0165] 다음의 실시예는 예시적 방법으로 제공될 뿐, 본 발명을 제한하는 것은 아니다. 이들 기술은 중요하지 않은 (non-critical) 파라미터의 다양성을 용이하게 인식할 수 있으며, 실질적으로 유사한 결과를 얻기 위해 변경하거나 수정할 수 있다.

실 시 예

[0176] 실시예 1. 정상 자원자에서 이페트로반 및 아스피린의 항혈전 활성

[0177] 정상 자원자(n = 10)의 전혈에 첨가된(시험관 내(in vitro) 첨가) 이페트로반은 아스피린의 항혈전 활성과 유사하게 나타난다(최소 5일 동안 325 mg/day; 도 3). 인간 콜라겐 타입 III- 코팅된 살포 챔버를 통하여 인자 Xa 억제제(10 uM)로 항응고된 전혈을 살포함으로써 실험을 수행하였다. 혈소판을 로다민 6G(Rhodamine 6G)(최종 농도 1.25 ug/ml)를 사용하여 시험관 내에서 형광 표지하였고, 형광 현미경을 사용하여 콜라겐 표면상에 유인된 형광을 나타내는 혈소판의 양을 측정함으로써 실시간으로 관찰하였다. 결과는 도 3에 나타내었다.

[0178] 실시예 2. ADP 조절자의 효과

[0179] 클로피도그렐(2주 동안 75 mg/day)로 처리한 정상 자원자(n = 10)의 전혈에 첨가한 이페트로반의 항혈전 효과와 관련하여, 다음으로 ADP 조절자이 효과를 연구하였으며, 살포 챔버 장치를 사용하여 관찰하였다. 도 4에서 보는 바와 같이, (30 nM 내지 1 μM의 범위 농도에서) 이페트로반은, 클로피도그렐 배경에서의 아스피린과 같이 동일 범위에 대한 혈전증을 억제하였다.

[0180] 실시예 3. 혈전을 비안정화하는데 있어서 PGD2의 역할

[0181] 사전형성된 혈전에 대한 TP 길항제의 첨가는 비혈전증(dethromosis)을 야기하였다(도 5A). U46619(TXA_2 유사체)는 혈전 안정화를 촉진할 수 있기 때문에(도 5B), TP 를 통한 지속적인 TXA2-유도성 신호는 안정적 혈전을 유지하는데 필요한 것으로 결론내렸다(도 5B). 또한 놀랍게도, TP 길항제의 비혈전 활성은 사전 아스피린 치료에 의해 예방되었음을 발견하였다(도 5C). PGD_2의 생리학적 농도의 첨가는 아스피린화된 혈액의 현저한 비혈전 활성을 유도하였다.

[0182] 상기 결과의 검토

[0183] 생체 내 이전 연구들은, COX-1 억제는 트롬복세인 경로가 차단되는 경우에 달성되는 항혈소판 활성을 일부 억제한다고 알려져 있다. Gresele 및 그의 동료들은 인도메타신이 다조시벤(dazoxiben, 트롬복세인 신타제 억제제)의 활성을 차단하여 BM 13.177(트롬복세인 수용체 길항제)의 출혈 시간 연장 활성을 촉진한다는 것을 밝혔다(Gresele P., et al., J. CHn. Invest. 80:1435-45 (1987) 참조). Fitzgerald 및 그의 동료들은 L636,499(트롬복세인 수용체 길항제)와 U63,557a의 병용 사용으로 달성되는 개(dogs)의 관상 동맥에서의 응혈 시간 연장을 아스피린이 억제함을 보고하였다(Fitzgerald, D.J., et al., J. CHn. Invest. 82:1708-13 (1988) 참조). 혈소판 연구분야에서, 아스피린이 TXA_2의 생산을 차단하는 동안, PGD_2(PGD_2 는 COX-1에 의해 생산되는 혈소판 억제성 프로스타글란딘 중 하나이다)와 같은 항혈전 매개체의 활성 또한 감소하는 것으로 오랫동안 인식되어 왔다. PGD_2 는 현재 그 기능에 있어서 TP 조절자에 의해 차단되지 않는, 잠재적 내재성 비혈전 제제임이 밝혀졌다(도 5C). 상기에 언급된 결과는 TP 길항에 의해 달성되는 비혈전 활성은 PGD2와 같은 안정성의 내재적 COX-1-의존성 억제제에 기인한다는 것을 의미한다. PGD_2 가 혈소판 반응성에 영향을 미치는 메카니즘은 잘 알려져 있고, 상기 메카니즘은 혈소판 아데닐레이트 사이클라제의 활성화가 관여되어 있으며(Cooper B., et al., Blood 54:684-93 (1979) 참조), $P2Y_{12}$의 억제에 의해 공유되는 경로이다.

[0184] 관상 동맥 질환을 가진 환자에게 적용되는 최신 기술인 만성 항혈소판 치료는, 아스피린 및 클로피도그렐의 병용으로 구성되어 있다. 직접적 TP 길항제(이페트로반, 매 2주 말에 전혈에 첨가함)의 존재 하에서, 클로피도그렐(2주 동안 75 mg/d)에 의한 12명의 건강한 개체의 항혈전 프로파일을 측정하였고, 병용 치료(3주 동안 75 mg/d 클로피도그렐 + 셋 째 주에 걸쳐 325 mg/d 아스피린)에 의해 얻은 것을 비교하였다. 실험 데이터는 이페트로반 및 아스피린 모두 클로피도그렐의 항혈전 활성으로 상승적인 시너지 효과를 가져왔음을 나타내었고, 적어도 $P2Y_{12}$ 길항 배경에 있어서 TP 길항제 및 아스피린의 비-우위성 효과에 대해 예상하였다(도 4).

[0185] 명료한 연구는, ST-단편 상승(ST-segment elevation)(Sabatine M.S., et al. NEJM 352:1179- 89 (2005) 참조)을 가진 AMI(acute myocardial infarctin) 환자에게 몇 가지 유익한 점들이 클로피도그렐의 사용과 관련되어 있다는 것을 나타내었다(경색-관련 동맥 개방률(patency rate)의 증가 및 허혈성 합병증 감소). 그러나,짧아진 ST-단편 상승을 되돌리는데 있어서 클로피도그렐이 무력하다는 점은, 클로피도그렐의 활성 대사체(클로피도그렐은 $P2Y_{12}$를 차단하는 활성 대사체를 생산하는 간 대사체를 필요로하는 전구체이다)가 비혈전을 유도하는데 필요한 농도에 이르지 못한다는 것을 의미한다. 그러므로, 빠른 활성 개시가 가능한 TP 조절자는 클로피도그렐 치료된 AMI 환자에게 더욱 높은 보호를 제공할 것이다.

[0186] TP 조절자 또는 TXA2의 억제제의 주요한 하나의 장점은, 그들이 혈전 및 염증의 내재적 음성 조절자 합성에 영향을 미치지 않는다는 것이다. 실제로, TP의 억제제 및 혼합된 신타제/TP 길항제는 PGD2 및 PGE2 수준을 감소시키지 않는다(잠재적으로 증가). 따라서, 관상 동맥 질환을 가지고 있는 아스피린-내성 및 아스피린-과민성 천식 환자가 관련되는 위험성 없이 TP 길항제의 보호 효과의 장점을 가질 수 있을 것으로 기대된다.

[0187] 실시예 4. P2Y12 길항제와 병용하는데 있어서 인도메타신 또는 이페트로반의 항혈전 효과

[0188] 이번 연구에서는, 인도메타신(10 nM 및 10 uM 사이)의 항혈전 및 항-응집 효과, 운반체 조절 및 직접적 $P2Y_{12}$ 길항제의 고정된 농도를 포함하는 전혈에 시험관 내에서 추가한 이페트로반(10 nM 및 1 uM 사이)을 조사하였다. $P2Y_{12}$ 는 클로피도그렐의 활성 대사체에 의해 표적되는 혈소판 표면 상에 존재하는 2 ADP 수용체 중 하나이다.

[0189] 실험은 실시간 혈전 살포 챔버 장치에서 수행되었다. 이 시스템은, 인자 Xa 항응집된 전혈의 살포로 인하여 유도되는 실시간 혈전 과정을, 동맥 절단 률(arterial shear rates)로 콜라겐 코팅된 살포 챔버를 이용하여 연구하였다. 인도메타신 및 이페트로반이, 직접적 $P2Y_{12}$ 길항제에 의해 달성되는, 혈전과정의 추가적인 억제제로 제공될 것으로 기대하였다.

[0190] 혈소판 작용제로서 아라키돈 산(200 μM 및 1 mM 사이), U46619(TP 길항제)(0.5 μM 및 5 μM 사이) 및 콜라겐(약 4 μg/ml)을 가지고 PRP-유도성 혈소판 응집을 수행하였다. 인도메타신 및 이페트로반은 콜라겐-유도성 혈전 응집에 e하여, 직접적 $P2Y_{12}$ 길항제로 수득되는 응집 과정의 추가적인 억제제로 제공될 것으로 기대하였다.

[0191] 실시예 5. 생체 내에서 클로피도그렐과 병용하는 경우, 이페트로반 및 아스피린의 항혈전 효과

[0192] 이페트로반 및 아스피린의 항혈전 활성은 클로피도그렐로 처리한 WT 및 $P2Y_{12}$ 이형접합체(heterozygous) 마우스를 이용하여 생체 내에서 측정하였다. 결과는 $P2Y_{12}$ 및 TP 길항제의 병용이 $P2Y_{12}$ 길항제 및 아스피린의 응혈 형성에 대한 유사한 보호효과를 제공할 수 있음을 나타낸다.

[0193] 사용된 방법은 생체(intravital) 현미경을 이용하였다. 이러한 시스템에서, 창자간 동맥(mesenteric arteries)의 손상은 염화철(페릭 클로라이드) 용액 내에 미리 담궈두었던 여과지의 국소적 적용에 의해 수행되었다.

[0194] 손상된 혈관 벽 상에 형광으로 표지된 혈소판의 유인 여부 관찰을 컴퓨터와 연결된 반전 형광 현미경을 사용하여 실시간으로 수행하였다. 이페트로반 및 아스피린이, 적어도 천연형 동물에서와 유사한 항혈전 활성 및 $P2Y_{12}$ 이형접합체 동물의 현저한 억제를 나타낼 것으로 예상하였다.

[0195] 위장관 출혈의 생체 내 관찰 및 류코트리엔 수준의 결정이 수행되었다. 이페트로반-처리된 동물들에서 일정하게 유지되는 동안, 류코트리엔은 아스피린 치료에 반응하여 증가할 것으로 예상하였다.

[0196] 실시예 6. 아스피린-과민성 환자에서 클로피도그렐과 병용한 인도메타신 또는 이페트로반의 항혈전 효과

[0197] 아스피린-과민성 개체들의 혈액을 시험관 내에 운반체 대조군, 인도메타신(10 nM 내지 10 uM), 및 이페트로반(10 nM 내지 3 uM)을 첨가하여, 클로피도그렐로 처리하기 전, 및 후(75 mg/d, 최소 5일, $n \geq 10$)에, 이들의 항혈전 및 항응집 효과의 투약 반응 연구를 수행하였다. 실험은 동맥 절단률 조건 하에서 실시간 살포 챔버 분석으로 수행되었다. 이페트로반 및 인도메타신이 클로피도그렐에 의한 억제 정도를 증가시킬 것으로 예상하였다. 연구의 목적은 TP 길항제를 사용함으로써 아스피린-과민성 개체에 있어서 달성될 수 있는 추가적인 보호 효과를 확인하는 것이다. 인도메타신은 시험관 내에서 아스피린을 대체하여 사용되는 Cox-1 억제제이다(아스피린은 시험관 내에서는 기술적 이유로, 생체 내에서는 아스피린 과민성 천식(AIA) 개체를 측정할 수 없기 때문에 사용될 수 없다). 인도메타신을 사용함으로써, 본 발명자들은 Cox-1 억제제가 실제로 추가적인 항혈전 특성을 제공할 수 있음을 확인하였다; 그러나, 과민성은 COX-1 억제제의 사용을 막는다.

[0198] 콜라겐, AA, 및 U46619-유도성 혈소판 응집이 이전과 같이 수행되었다. 클로피도그렐 단독과 비교하여 증가된 억제를 나타낼 것으로 예상하였다.

[0199] 실시예 7. 정상 및 아스피린-감수성 또는 아스피린-과민성 환자에 있어서 아페트로반의 내성(Tolerability), 안정성, 및 약동학적 분석

[0200] 내성, 안정성 및 PD 분석을 동시에 수행하였다. 이페트로반의 항-응집 및 항혈전 활성을 정상 자원자에 대해 처음으로 측정하였으며(기준선으로 및 5일 동안 처리 후), 그 후 아스피린-감수성, 아스피린-과민성 및 아스피린-저항성 개체에 대해 수행하였다. 이페트로반의 투여량은 10 nM 및 1 uM 사이의 혈장 범위에서 실험되고/달성되었다.

[0201] 정상 자원자에서의 클로피도그렐과 동등한 항혈전 활성[0.625-1.25 uM]이 나타나도록 P2Y12 길항제가 고정된 양으로 존재하거나 결실되어 있는 동맥 절단률 조건 하에서, 살포 챔버 시스템을 사용하여 혈전 과정을 측정하였다. U46619-, AA- 및 콜라겐-유도성 혈소판 응집은 상기와 같이 수행되었다.

[0202] 추가 대상으로, ADP 조절자를 더 투여하였다.

[0203] 아스피린-과민성의 신호 및 징후를 관찰하였다. TP 조절자, 단독으로, 또는 ADP 조절자와 함께 병용하는 것은 아스피린 감수성 또는 과민성 또는 저항성의 신호 및 징후를 유도하지 않았다.

[0204] 실시예 8. 아스피린-내성 및 아스피린-감수성 환자에서 이페트로반의 항혈전 효과

[0205] 실질적으로 실시예 1에 개시된 방법으로, 아스피린 과민성(AERD)-천식 환자(AIA)의 혈전 프로파일에 있어서, 환자 및 정상 자원자를, 생리학적 혈소판 작용제를 사용하여 탈감작시킨 후, 이페트로반 및 아스피린의 항혈전 효과를 비교하여 측정하였다.

[0206] Fxa 억제제(10 uM 034)로 항응집된 혈액을 사용하여 실시간 살포 챔버 분석(real time perfusion chamber assays, RTTP)를 수행하였고, 콜라겐-코팅된 모세관(1100/sec)을 통해 살포하였다. 콜라겐 표면 상의 혈전 형성을 형광 현미경을 사용하여 형광 표지된 (R6G) 혈소판을 검출함으로써 실시간으로 관찰하였다.

[0207] 표준 방법에 따라 LTA(Light tranmittance aggregometry) 분석을 수행하였고, 콜라겐 또는 아라키돈 산에 혈소판 응집의 개시를 확인하였다.

[0208] 사전-(+/- 이페트로반, 시험관 내에서 첨가됨) 및 사후-아스피린 탈감작 분석을 수행하였다.

[0209] 도 7에서 보는 바와 같이, 살포 챔버 분석을 사용하여 측정하였을 때, 이페트로반은 건강한 자원자(도 7A) 및 AERD 환자(도 7B) 모두에서 아스피린과 비교하여 현저한 항혈전 활성을 가졌다.

[0210] 또한 콜라겐-유도성 혈소판 응집 분석에 있어서, 건강한 자원자 및 AERD 환자 모두에서 이페트로반은 또한 현저한 항-응집 활성을 나타내었다(도 8). 특히, 이페트로반은 건강한 자원자(도 8A) 및 AERD 환자(도 8B) 모두에서 콜라겐-유도성 혈소판 응집 및 >100 nM 농도에서 혈전에 대한 아스피린 효과를 재현하였다.

[0211] 혈전을 억제하는 다른 TP 길항제의 능력은 SQ29548, 직접적 작용 TP 길항제, 및 터보그렐, TP 및 TxA 신타제의 혼합된 억제제를 사용하여 확인하였다. RTTP(perfusion chamber test)를 사용하여 확인한 것으로, 시험관 내에서 첨가된 SQ29548 및 터보그렐 모두는, AERD 환자에서 (탈감작 후) 아스피린 처럼 혈전 억제에 있어 유사 수준을 제공하였다(도 9).

[0212] 건강한 자원자 및 AERD 환자에 있어, 아스피린과 비교한 이페트로반의 항-응집 활성은 아라키돈 산-유도성 혈전 응집 분석을 사용하여 추가로 확인되었다(도 10A 및 10B).

[0213] 여기에 기재된 실시예 및 양태들은 예시적 목적으로만 제공되는 것이고, 당업계의 기술로서 다양한 수정 및 변경이 가능하며, 본 출원의 사상 및 범위 내이고, 추가된 청구범위의 영역 내에 포함된다. 여기에 언급된 모든 공개특허, 특허, 및 특허 출원은 모든 목적으로, 전체로서 참고문헌으로 여기에 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0166] 도 1은 프로스타글란딘 합성에 있어서 아스피린에 의한 COX-1 및 COX 2 억제의 다운스트림 효과를 나타낸 도이다.

[0167] 도 2는 COX-1에 의해 영향을 받는 대사경로를 나타낸 것으로서, 그들이 아스피린 또는 COX-1 억제제 민감성과 어떻게 관련되어 있는지를 나타낸 도이다.

[0168] 도 3은 정상인 자원자에 있어서 이페트로반 및 아스피린의 항혈전 활성을 나타낸 도이다. Y-축은 형광 단위를 나타내며, X-축은 시간을 초(seconds) 단위로 나타내었다.

[0169] 도 4는 이페트로반 및 아스피린을 클로피도그렐과 병용하는 경우의 항혈전 프로파일을 나타낸 것이다. Y-축은 형광 단위를 나타내며, X-축은 시간을 초 단위로 나타내었다.

[0170] 도 5는 혈전 안정성에 있어서 PGD2의 효과를 나타낸 것이다. Y-축은 형광 단위(fluorescence units)를 나타내며, X-축은 시간을 초(seconds) 단위로 나타내었다. 도 5A는 TP 길항제에 의해 유도된 비혈전(dethrombus)을 나타낸 것이고; 도 5B는 지속적 TP를 통한 TXA_2-유도성 시그널링이 안정한 혈전 유지에 요구되는지를 나타낸 것이며; 도 5C는 TP 길항제의 비혈전 활성이 아스피린 처리 이전에 보호되는지를 나타낸 것으로서, PGD2의 생리학적 농도의 첨가는 아스피린성 혈액(아스피린화된 혈액)에서 비혈전을 유도하였다.

[0171] 도 6은 본 발명에 따른 용도로서 바람직한 TP 조절자 몇몇을 나타낸 것이다.

[0172] 도 7은 관류 챔버 분석(perfusion chamber assay)를 사용하여 확인한 건강한 자원자(도 7A) 및 아스피린-과민성(AERD) 천식 환자(도 7B)에게 100nm 또는 350nm 이페트로반(103)과 아스피린의 항혈전 활성을 도시한 그래프이다. 혈전의 억제는 대조군과 비교한 형광 강도의 감소로 나타내었다.

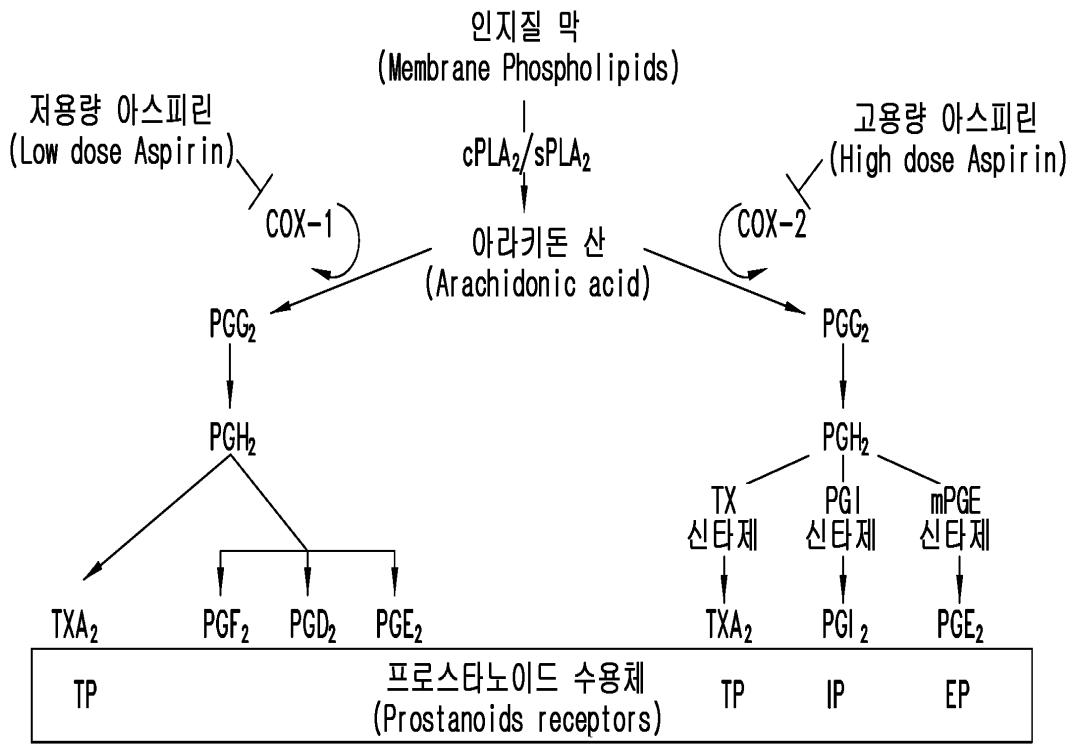
[0173] 도 8은 1 μM, 정상인 자원자(도 8A) 및 아스피린-과민성(AERD)-천식 환자(도 8B)의 100 nM, 및 350 nM 이페트로반 (103) 및 아스피린(아스피린g)의 항혈전 활성을 콜라겐-유도성 혈소판 응집 분석을 사용하여 확인한 나타낸 막대 그래프이다. 도면에서 나타난 바와 같이, 정상 자원자(P=0.0281) 및 AERD 환자 모두에서 통계적으로 유의성 있는 콜라겐-유도성 응집 억제는 >100 nM 농도에서 나타났다. NS는 유의적이지 않음을 가리킨다.

[0174] 도 9는 아스피린-과민성 (AERD)-천식 환자에 있어서 아스피린과 비교하여 2 mM SQ29548 및 5 μM 터보그렐(터보그렐)의 항혈전 활성을 나타낸 그래프로서, 관류 챔버 분석을 사용하여 확인한 결과이다.

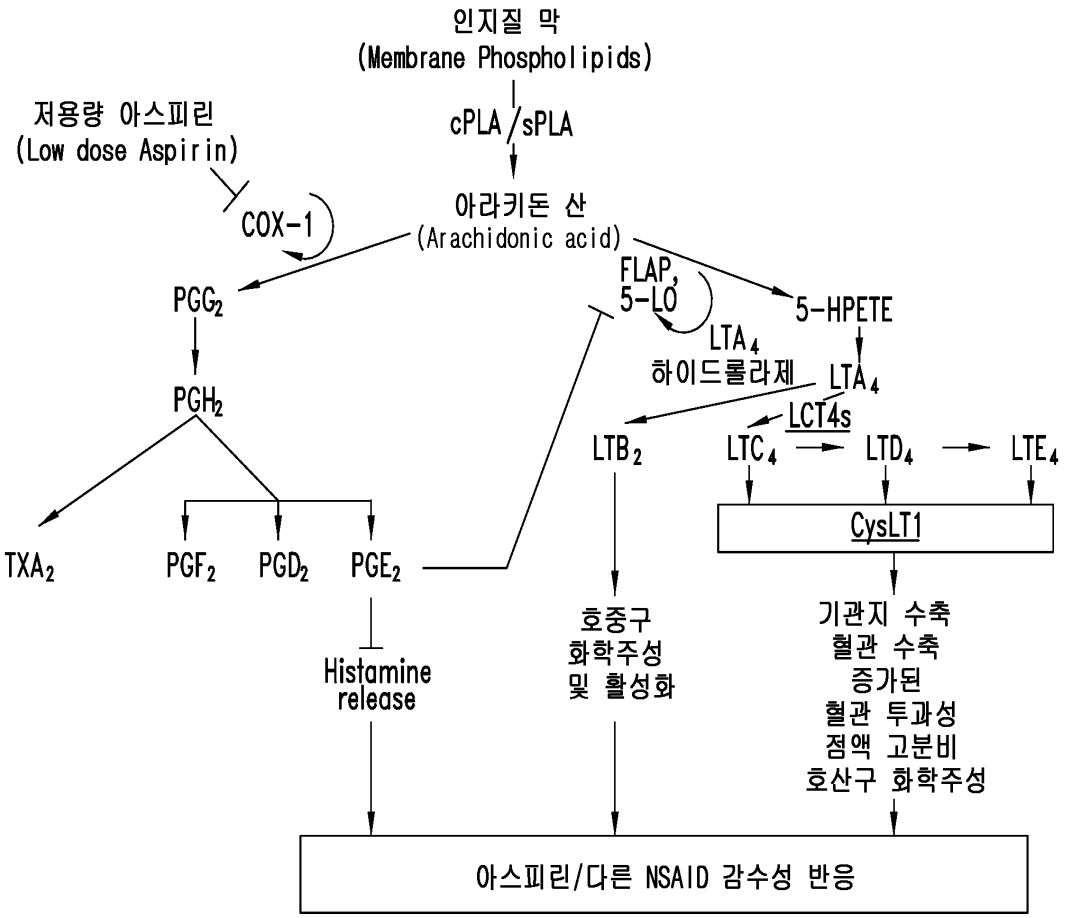
[0175] 도 10은 건강한 자원자(도 10A) 및 아스피린-과민성(AERD)-천식 환자(도 10B)에서 of 1 μM, 350 nM, 및 100 nM 이페트로반 및 아스피린의 항혈전 활성을 도시한 그래프로서, 아라키돈산-유도성 혈소판 응집 분석에 의해 확인한 결과이다.

도면

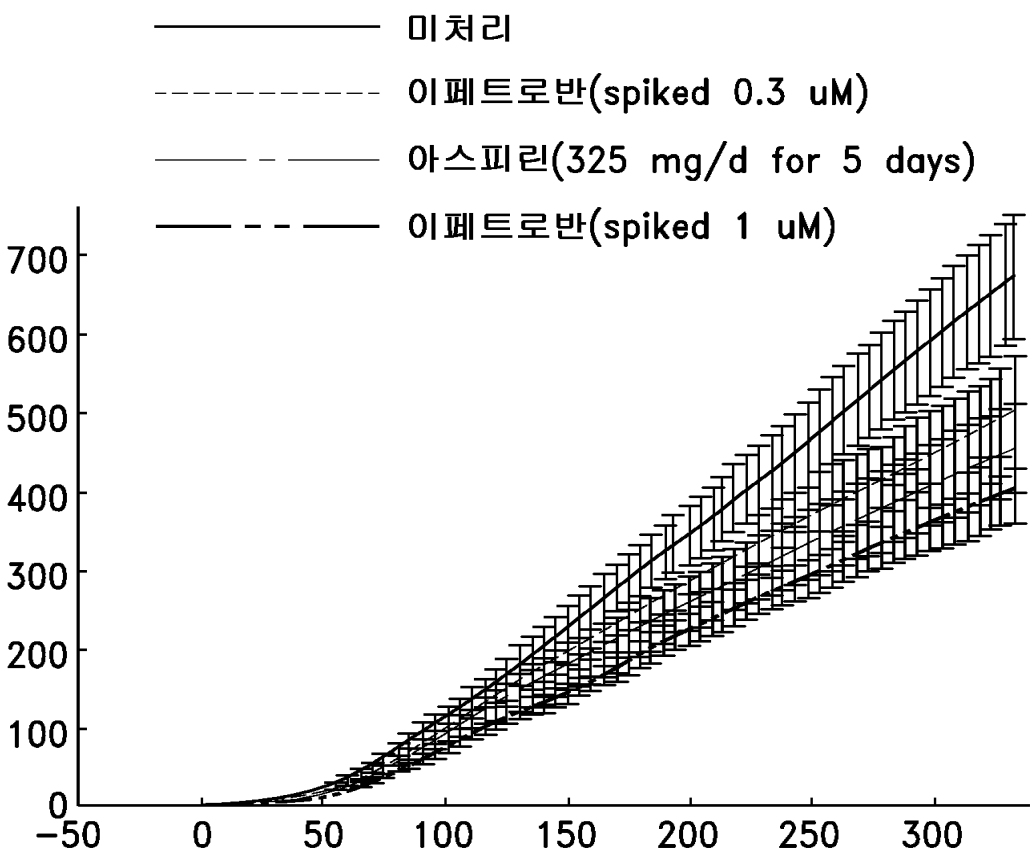
도면1


인지질 막
(Membrane Phospholipids)
저용량 아스피린
(Low dose Aspirin)
cPLA2/sPLA2
고용량 아스피린
(High dose Aspirin)
COX-1
COX-2
아라키돈 산
(Arachidonic acid)
PGG2
PGG2
PGH2
PGH2
TX
신타제
PGI
신타제
mPGE
신타제
TXA2
PGF2
PGD2
PGE2
TXA2
PGI2
PGE2
TP
프로스타노이드 수용체
(Prostanoids receptors)
TP
IP
EP

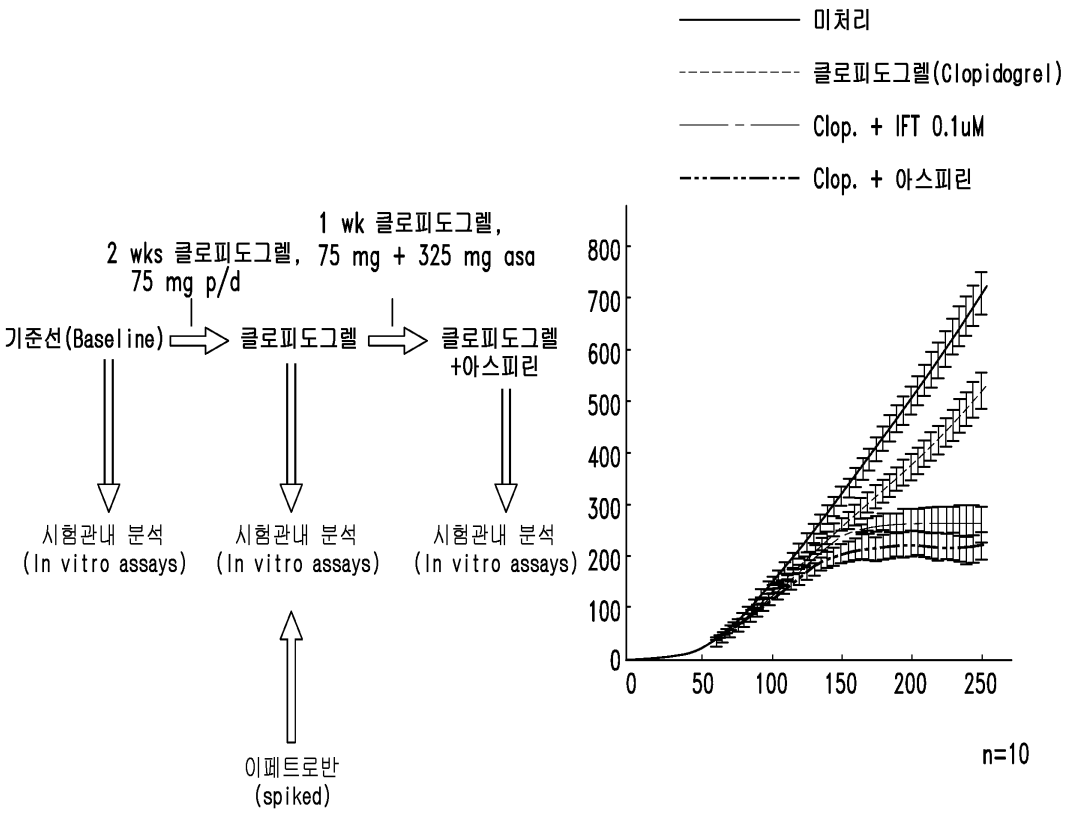
도면2


인지질 막
(Membrane Phospholipids)
cPLA/sPLA
저용량 아스피린
(Low dose Aspirin)
COX-1
아라키돈 산
(Arachidonic acid)
FLAP,
5-LO
5-HPETE
LTA4
하이드롤라제
LTA4
LCT4s
PGG2
PGH2
LTB2
LTC4
LTD4
LTE4
CysLT1
TXA2
PGF2
PGD2
PGE2
Histamine
release
호중구
화학주성
및 활성화
기관지 수축
혈관 수축
증가된
혈관 투과성
점액 고분비
호산구 화학주성
아스피린/다른 NSAID 감수성 반응

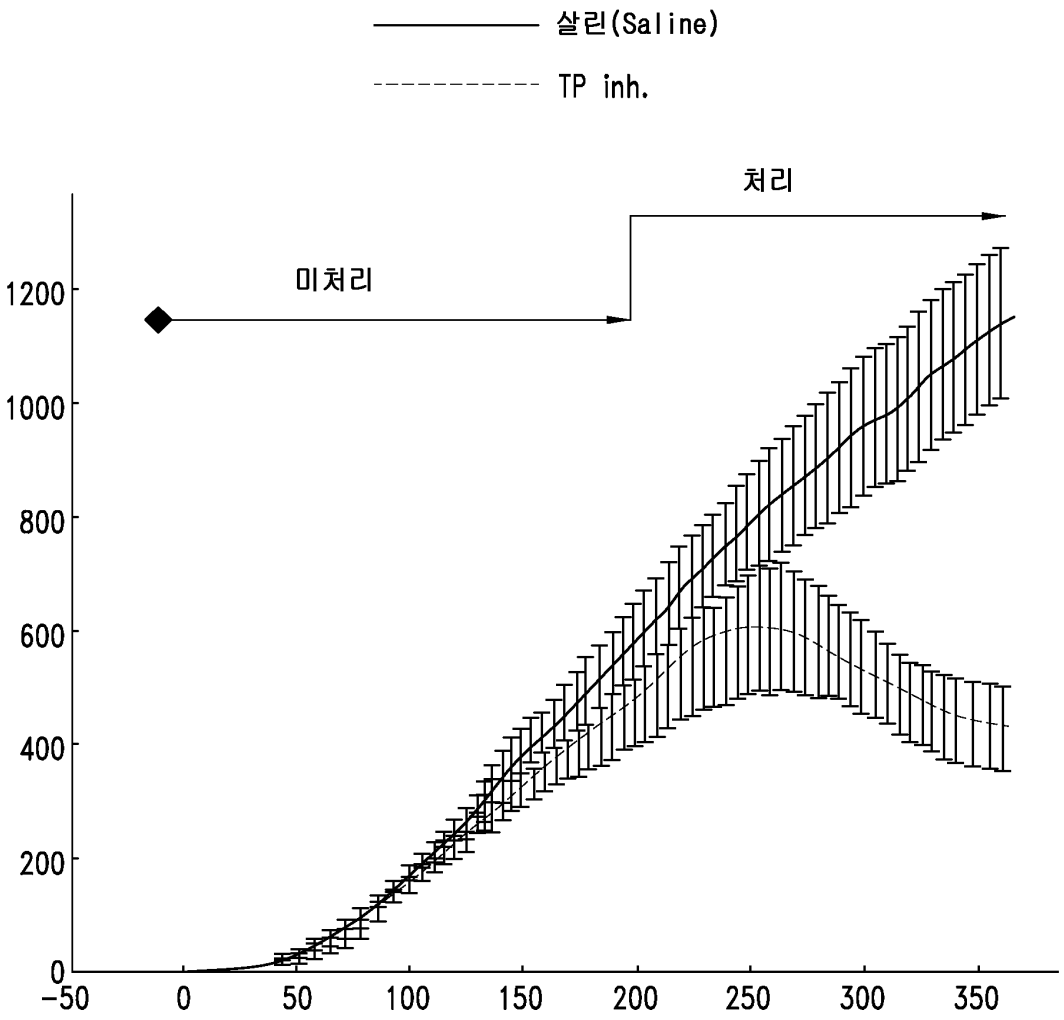
도면3


미처리
이페트로반(spiked 0.3 uM)
아스피린(325 mg/d for 5 days)
이페트로반(spiked 1 uM)
700
600
500
400
300
200
100
0
−50
0
50
100
150
200
250
300

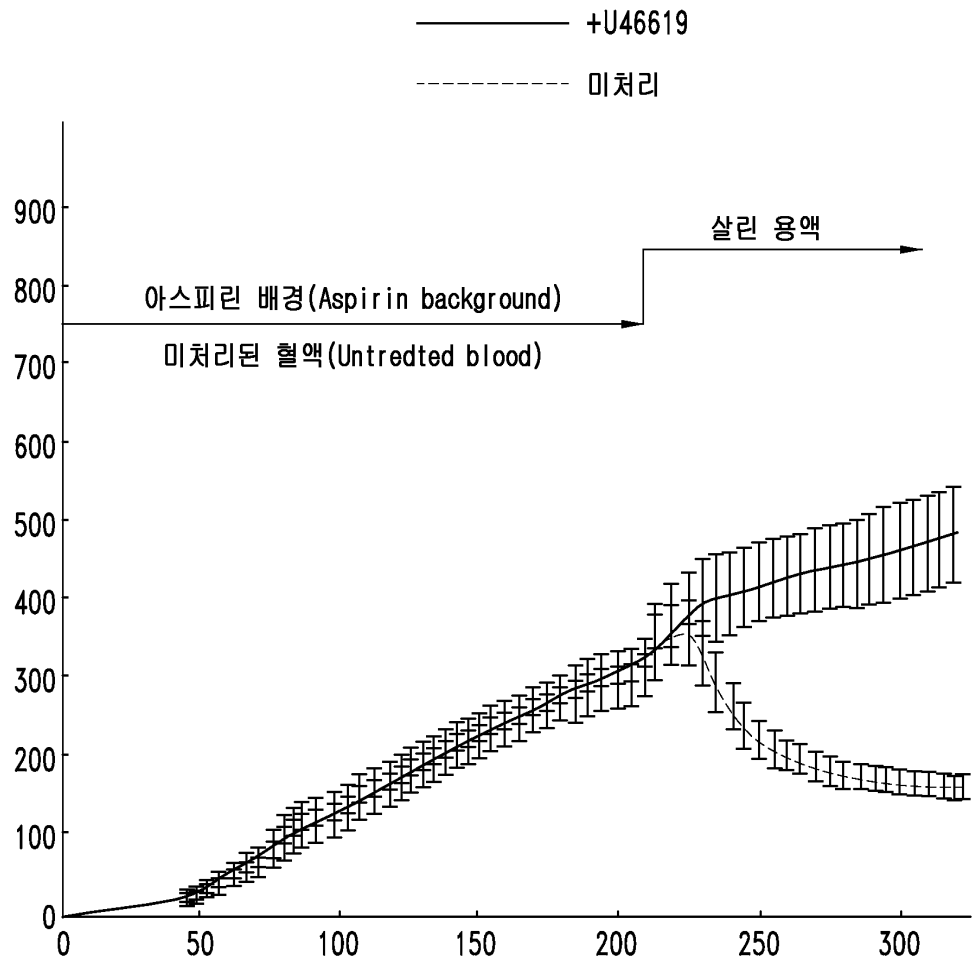
도면4


미처리
클로피도그렐(Clopidogrel)
Clop. + IFT 0.1uM
Clop. + 아스피린
1 wk 클로피도그렐,
2 wks 클로피도그렐, 75 mg + 325 mg asa
75 mg p/d
기준선(Baseline)
클로피도그렐
클로피도그렐
+아스피린
시험관내 분석
(In vitro assays)
시험관내 분석
(In vitro assays)
시험관내 분석
(In vitro assays)
이페트로반
(spiked)
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
50
100
150
200
250
n=10

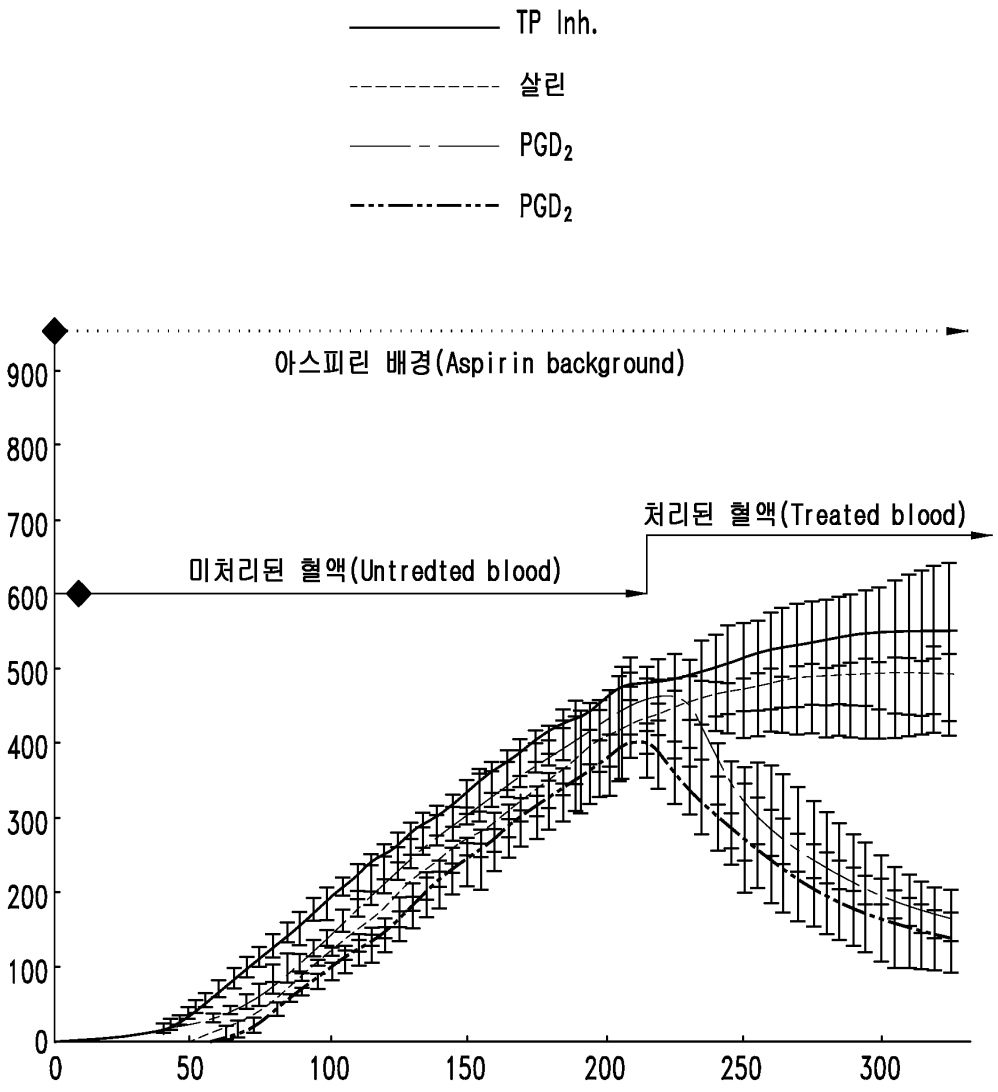
도면5a


살린(Saline)
TP inh.
처리
미처리
1200
1000
800
600
400
200
0
-50
0
50
100
150
200
250
300
350

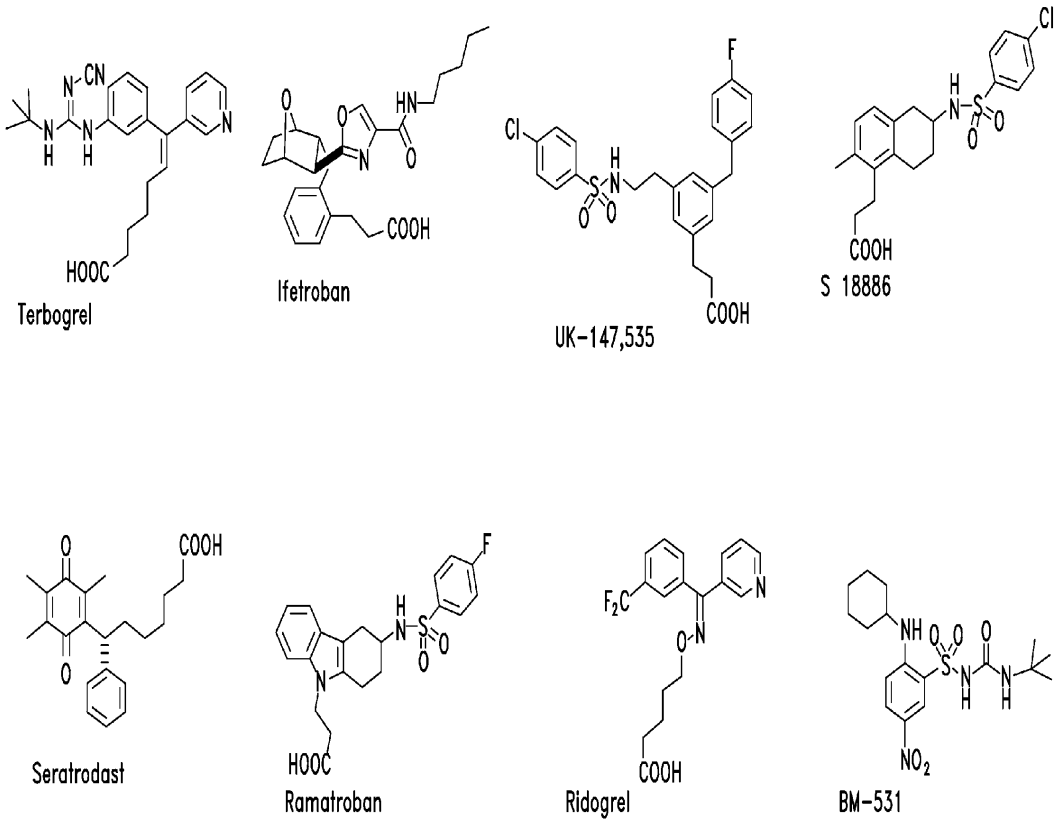
도면5b


+U46619
미처리
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
50
100
150
200
250
300
살린 용액
아스피린 배경(Aspirin background)
미처리된 혈액(Untredted blood)

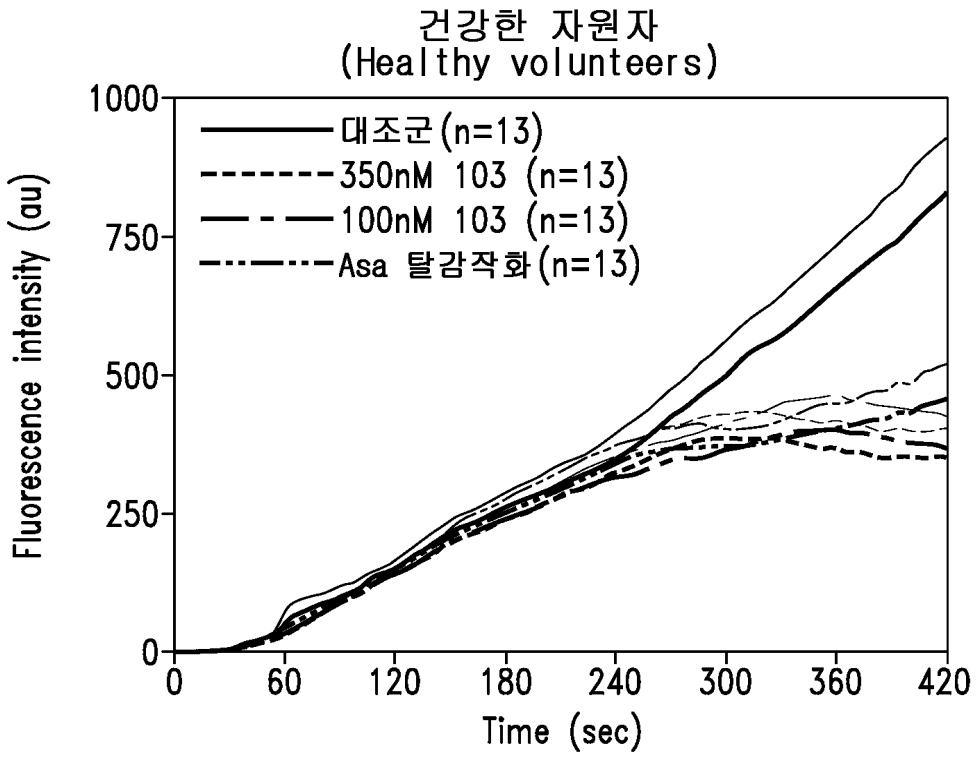
도면5c


TP Inh.
살린
PGD2
PGD2
아스피린 배경(Aspirin background)
처리된 혈액(Treated blood)
미처리된 혈액(Untredted blood)
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
50
100
150
200
250
300

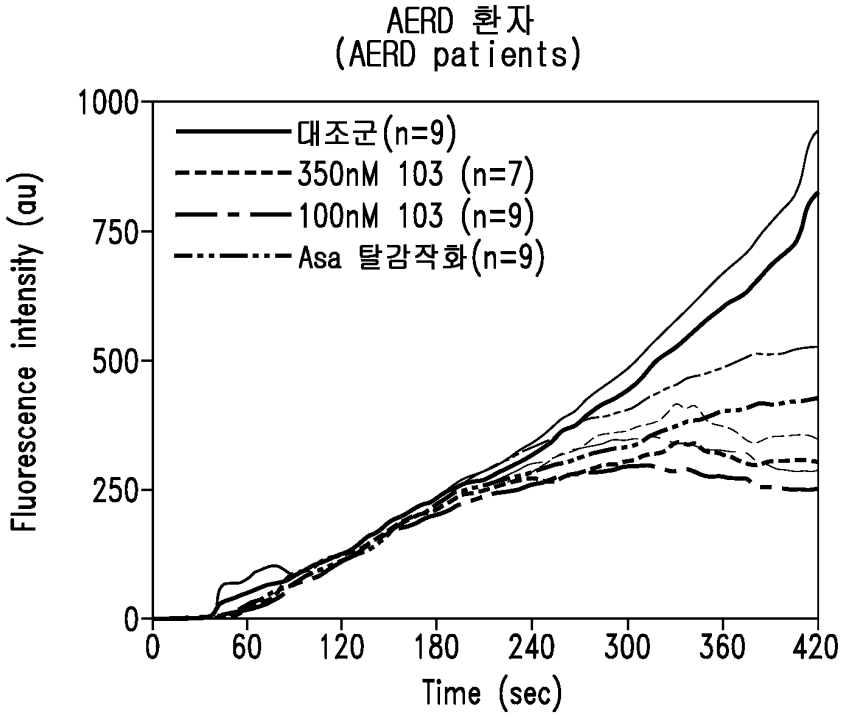
도면6


Terbogrel
Ifetroban
UK-147,535
S 18886
Seratrodast
Ramatroban
Ridogrel
BM-531

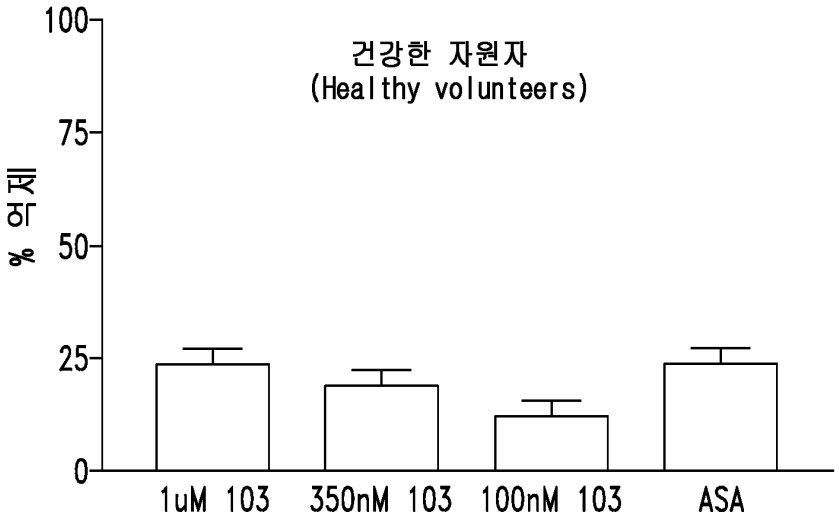
도면7a


건강한 자원자
(Healthy volunteers)
대조군 (n=13)
350nM 103 (n=13)
100nM 103 (n=13)
Asa 탈감작화 (n=13)
Fluorescence intensity (au)
Time (sec)
0
250
500
750
1000
0
60
120
180
240
300
360
420

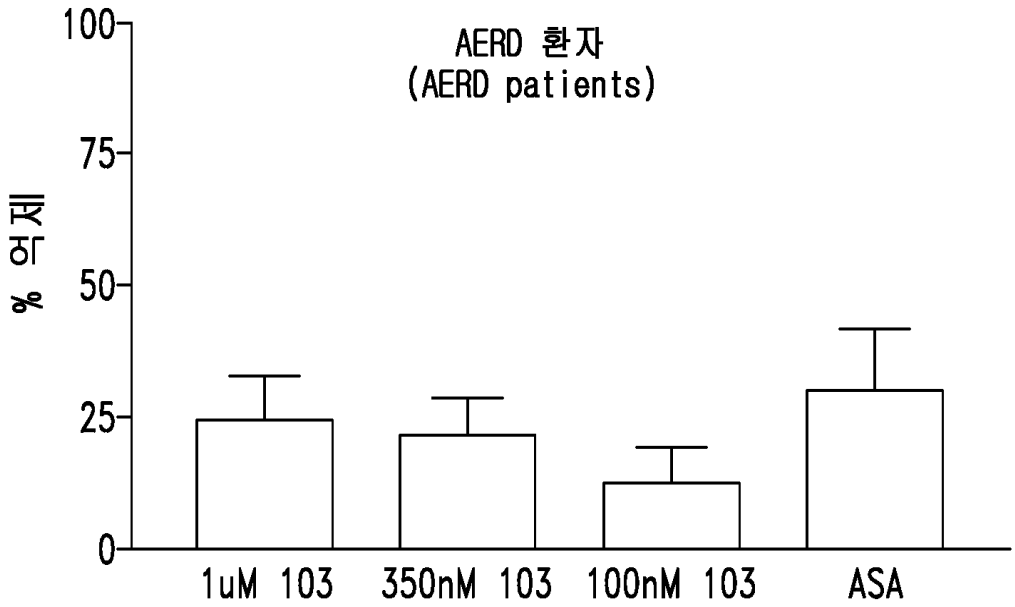
도면7b


AERD 환자
(AERD patients)
대조군(n=9)
350nM 103 (n=7)
100nM 103 (n=9)
Asa 탈감작화(n=9)
Fluorescence intensity (au)
1000
750
500
250
0
0
60
120
180
240
300
360
420
Time (sec)

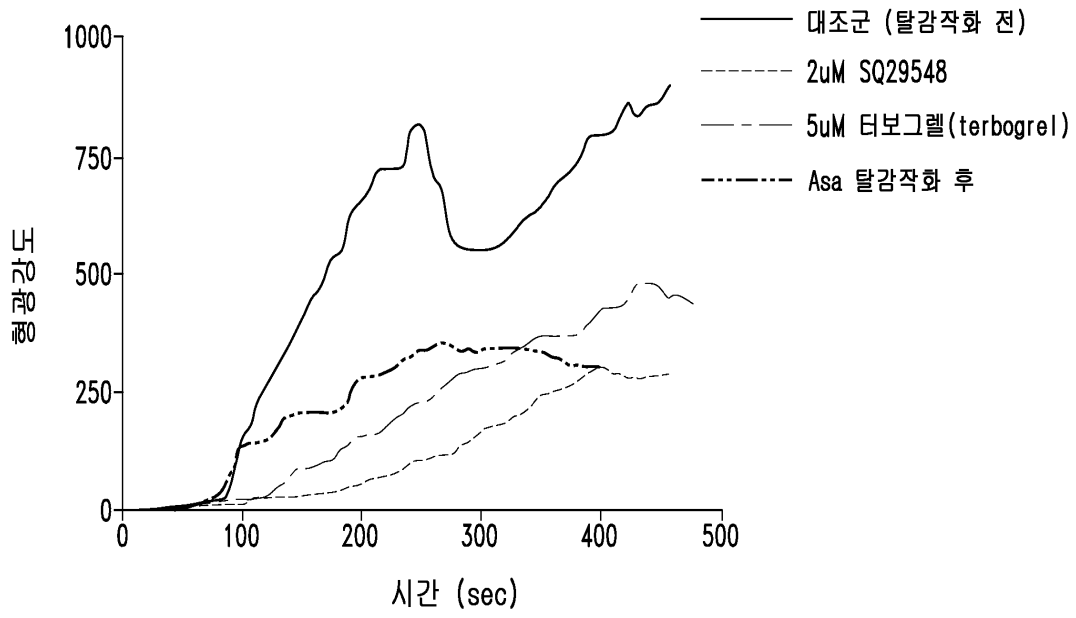
도면8a


건강한 자원자
(Healthy volunteers)
% 억제
100
75
50
25
0
1uM 103
350nM 103
100nM 103
ASA

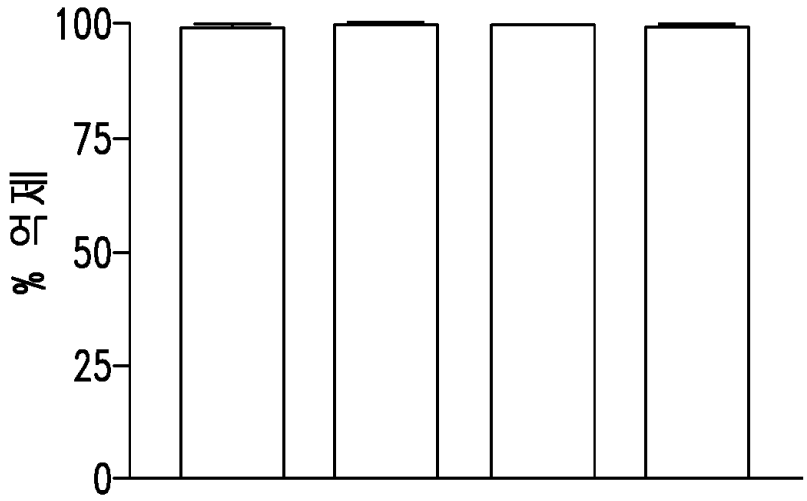
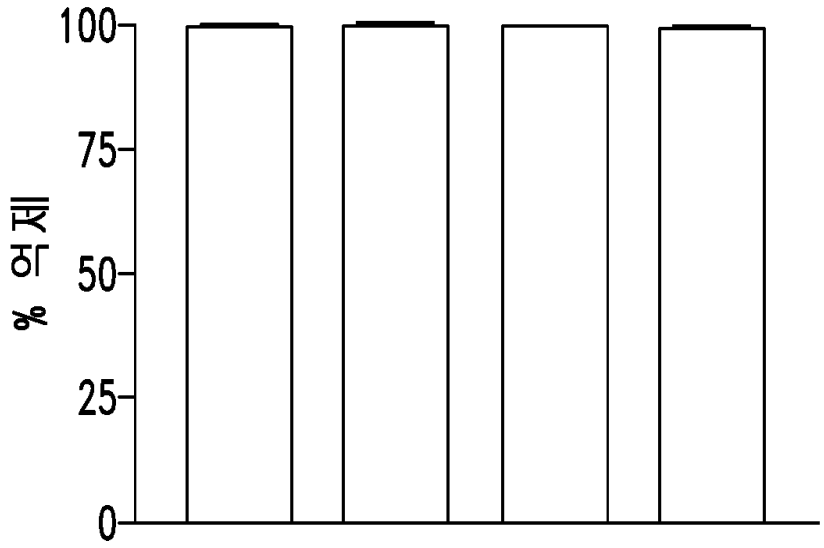
도면8b


AERD 환자
(AERD patients)
% 억제
100
75
50
25
0
1uM 103
350nM 103
100nM 103
ASA

도면9


대조군 (탈감작화 전)
2uM SQ29548
5uM 터보그렐(terbogrel)
Asa 탈감작화 후
형광강도
1000
750
500
250
0
0
100
200
300
400
500
시간 (sec)

도면10a



도면10b