

(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2004-527529

(P2004-527529A)

(43) 公表日 平成16年9月9日(2004.9.9)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 K 31/19

A 6 1 P 13/12

F I

A 6 1 K 31/19

A 6 1 P 13/12

テーマコード (参考)

4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2002-579058 (P2002-579058)	(71) 出願人	503365992 クリティカル セラピューティックス インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ワン ケンドール スクエア
(86) (22) 出願日	平成14年4月3日 (2002.4.3)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(85) 翻訳文提出日	平成15年10月6日 (2003.10.6)	(74) 代理人	100108774 弁理士 橋本 一憲
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/010539	(74) 代理人	100128048 弁理士 新見 浩一
(87) 国際公開番号	W02002/081020	(72) 発明者	フィンク ミッチェル ビー. アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 ピッツバーグ ロックウッド ドライブ 109
(87) 国際公開日	平成14年10月17日 (2002.10.17)		
(31) 優先権主張番号	60/281, 363		
(32) 優先日	平成13年4月4日 (2001.4.4)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 急性腎不全を予防するための方法

## (57) 【要約】

被験者における急性腎不全を治療する方法を開示する。本方法は、2-ケトアルカン酸、2-ケトアルカン酸の薬学的に許容される塩、2-ケトアルカン酸のエステル、または2-ケトアルカン酸のアミドを含む組成物の有効量を被験者に投与する段階を含む。好ましくは、本組成物は、薬学的に許容される賦形剤に溶解された、エノール化剤と、2-ケトアルカン酸のアルキルアラルキル、アルコキシアルキル、またはカルボキシアルキルエステルを含む。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

薬学的に許容される担体賦形剤に溶解された、エノール化剤と2-ケトアルカン酸のアルキルアラルキル、アルコキシアルキル、またはカルボキシアルキルエステルとを含む組成物の有効量を投与する段階を含む、被験者における急性腎不全を治療する方法。

## 【請求項2】

賦形剤に溶解された2-ケトアルカン酸の濃度が少なくとも約20 mMである、請求項1記載の方法。

## 【請求項3】

エノール化剤が、薬学的に許容される無機の二価カチオンである、請求項2記載の方法。

10

## 【請求項4】

被験者が急性腎不全について予防的に治療されている、請求項3記載の方法。

## 【請求項5】

被験者が急性腎不全を発症する危険性がある、請求項4記載の方法。

## 【請求項6】

被験者が、急性腎不全発症について少なくとも2つの危険因子を有する、請求項5記載の方法。

## 【請求項7】

被験者が、急性腎不全発症について少なくとも3つの危険因子を有する、請求項5記載の方法。

20

## 【請求項8】

被験者がコントラストイメージングを受けている、請求項6記載の方法。

## 【請求項9】

被験者が基礎腎疾患/機能不全を有する、請求項6記載の方法。

## 【請求項10】

被験者が糖尿病である、請求項6記載の方法。

## 【請求項11】

被験者が腎毒性薬剤で治療されている、請求項6記載の方法。

## 【請求項12】

被験者が低血圧について治療されている、請求項6記載の方法。

30

## 【請求項13】

被験者が出血性ショック、全身性の炎症または敗血症について治療されている、請求項6記載の方法。

## 【請求項14】

被験者が腎血流の途絶を経験しているまたは経験する可能性が高い、請求項6記載の方法。

## 【請求項15】

血流の途絶が外科的処置によるものである、請求項14記載の方法。

## 【請求項16】

被験者が肝不全または心不全を経験している、請求項6記載の方法。

40

## 【請求項17】

薬学的に許容される担体賦形剤に溶解された、 $\text{Ca}^{+2}$ または $\text{Mg}^{+2}$ と、少なくとも約20 mMのピルビン酸のアルキルアラルキル、アルコキシアルキル、またはカルボキシアルキルエステルとを含む組成物の有効量を投与する段階を含む、急性腎不全を発症する危険性がある被験者を予防的に治療する方法。

## 【請求項18】

薬学的に許容される担体賦形剤に溶解された、 $\text{Ca}^{+2}$ または $\text{Mg}^{+2}$ と少なくとも約20 mMのピルビン酸エチルとを含む組成物の有効量を投与する段階を含む、急性腎不全を発症する危険性がある被験者を予防的に治療する方法。

## 【請求項19】

50

賦形剤がpH約7～約8の間のリンゲル溶液である、請求項18記載の方法。

【請求項20】

2-ケトアルカン酸、2-ケトアルカン酸の薬学的に許容される塩、2-ケトアルカン酸のエステル、または2-ケトアルカン酸のアミドを含む組成物の有効量を投与する段階を含む、被験者における急性腎不全を治療する方法。

【請求項21】

組成物がピルビン酸、ピルビン酸の薬学的に許容される塩、ピルブアミド、またはピルビン酸のエステルを含む、請求項20記載の方法。

【請求項22】

被験者が急性腎不全について予防的に治療されている、請求項21記載の方法。

10

【請求項23】

薬学的に許容される担体賦形剤に溶解された、エノール化剤と、2-ケトアルカン酸のアルキルアラキル、アルコキシアリル、またはカルボキシアリルエステルとを含む組成物の有効量を投与する段階を含む、コントラストイメージングを受ける被験者における急性腎不全を予防的に治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、その開示全体が参照として本明細書に組み入れられる、2001年4月4日に提出された米国仮出願第60/281,363号の恩典を主張する。

20

【背景技術】

【0002】

発明の背景

腎不全は、長期入院および死の主因である。通常の腎機能を以前は有していた個体において初めて生じる、または、腎疾患および/もしくは機能不全を既に患っている個体において更に進行する、腎機能の急性または慢性の悪化によって特徴づけられる。患者が急性腎不全を経験する可能性が高いか否かを予測する複数の因子がある。危険因子としては、基礎（pre-existing）疾患または糖尿病、腎疾患/機能不全、低血圧、出血性ショック、全身性の炎症、敗血症、腎臓への血流の一時的な中断、肝臓疾患、もしくは心臓疾患などの状態が挙げられる。他の危険因子としては、腎毒性薬物を用いた治療およびコントラストイメージング剤が挙げられる。二つ以上の危険因子を有する被験者は、急性腎不全の「危険性がある」と言われる。

30

【0003】

急性腎不全を発症する危険性がある患者を同定することが現在では可能であるが、その状態を予防するための治療法は未だ不十分である。そのため、急性腎不全の影響を予防および/または緩和する新しい方法が緊急に必要とされる。

【発明の開示】

【0004】

発明の概要

急性腎不全の危険性がある被験者および急性腎不全を経験している被験者を治療するための方法を本明細書において開示する。腎不全は、少なくとも部分的に、スーパーオキシドラジカルアニオン（ $O_2^{\cdot-}$ ）、過酸化水素（ $H_2O_2$ ）、およびヒドロキシルラジカル（ $OH^{\cdot}$ ）などの活性酸素種（ROS）によって引き起こされると考えられている。本発明の方法において、2-ケトアルカン酸またはその誘導体などのROSのスキャベンジャーを投与することにより、このダメージを少なくすることができる。エノール化剤の存在下において投与する場合、ピルビン酸エステルなどの2-ケトアルカン酸のエステルが特に有効なROSのスキャベンジャーであることも、本明細書において報告する。

40

【0005】

本発明の一つの態様は、被験者において急性腎不全を治療する方法である。本方法は、2-

50

ケトアルカン酸、2-ケトアルカン酸の薬学的に許容される塩、2-ケトアルカン酸のエステル、または2-ケトアルカン酸のアミドを含む組成物の有効量を（好ましくは処置の前に）被験者に投与する段階を含む。好ましくは、組成物は、薬学的に許容される賦形剤に溶解された、エノール化剤と、2-ケトアルカン酸のアルキラルキル、アルコキシアルキル、またはカルボキシアルキルエステルとを含む。

**【0006】**

本発明のもう一つの態様は、コントラストイメージングを受ける被験者における急性腎不全を予防的に治療する方法である。本方法は、薬学的に許容される担体賦形剤に溶解された、エノール化剤と、2-ケトアルカン酸のアルキラルキル、アルコキシアルキル、またはカルボキシアルキルエステル（好ましくは、ピルビン酸エチルなどのピルビン酸のエステル）とを含む組成物の有効量を被験者に投与する段階を含む。

10

**【0007】**

本発明の方法に用いられる薬学的組成物は、好ましくはエノール化剤を含む。エノール化剤は、水溶液における2-ケトアルカン酸の溶解度を有意に増加させる。そのため、エノール化剤を含む薬学的溶液は、エノール化剤を含まない薬学的溶液よりも高い濃度で2-ケトアルカン酸を有する。より濃縮された薬学的組成物は、より濃縮度の低い溶液と比較すると、より好都合に使用され、改善された治療的利点を提供する。また、エノール化剤は、ピルビン酸エステルおよび他の2-アルカン酸の、ROSを除去する能力を増加させる。したがって、エノール化剤と共に2-ケトアルカン酸を含む薬学的組成物を使用することにより、急性腎不全を治療する改善された方法が提供される。

20

**【0008】**

発明の詳細な説明

本発明は、2-ケトアルカン酸、2-ケトアルカン酸の薬学的に許容される塩、2-ケトアルカン酸のエステル、または2-ケトアルカン酸のアミドを含む薬学的組成物を投与することにより、被験者における急性腎不全を治療する方法を目的とする。好ましくは、本組成物は、薬学的に許容される賦形剤に溶解された、エノール化剤と、2-ケトアルカン酸のアルキル、ラルキル、アルコキシアルキル、またはカルボキシアルキルエステルを含む。

**【0009】**

「エノール化剤」とは、生理的pHまたはその付近で（例えば、約7.0～約8.0の間）、2-ケトエステルのエノール共鳴型を誘導し、安定化させる化学的薬剤である。エノール化剤としては、カチオン性材料、好ましくは、カルシウムもしくはマグネシウムなどの二価カチオン、または、例えば、オルニチンもしくはリジンなどのカチオン性アミノ酸が挙げられる。好ましくは、エノール型を安定化させるために、十分なエノール化剤を薬学的組成物中に存在させる。エノール型の安定化は、生理的pHまたはその付近での水溶液における、ピルビン酸エステルの溶解度の増加により示される。例えば、ピルビン酸エステルは、一般に、生理的pHまたはその付近での水溶液において、ほんのわずかに可溶性であるだけであるが、これらエステルのエノール型は、約20 mM～約200 mMの間の濃度を有する溶液を形成するよう溶解させることができる。本出願において、十分なエノール化剤が存在し、溶液中に溶解した2-ケトアルカン酸の濃度が少なくとも20 mMである場合、エノール型は、pH7～8の間での水溶液において「安定化された」と言う。

30

40

**【0010】**

本発明の方法に用いられる組成物のための薬学的に許容される担体は、哺乳類に治療薬を投与するために安全であると一般に認識されている任意の担体賦形剤であってよく、例えば、輸液用緩衝溶液、経口投与用錠剤またはゲル中、オンサイト（on-site）送達用のミセルもしくはリポソーム形態でありうる。好ましい緩衝溶液は、等張もしくは高張塩類溶液であり；または炭酸水素塩、リン酸塩、血漿増量剤、ミクロコロイド（microcolloid）もしくは微結晶性溶液である。カリウムイオンを補填した等張塩類溶液のリンゲル溶液が特に好ましい。特に好ましい局面において、薬学的組成物は、pH7～8の範囲のリンゲル溶液においてカルシウムイオンと混合されたピルビン酸エチルを含む。

**【0011】**

50

他の局面において、2-ケトアルカン酸エステルのエステル部分は、エチル、プロピル、ブチル、カルボキシメチル、アセトキシメチル、カルボエトキシメチルまたはエトキシメチルである。2-ケトアルカン酸部分は、2-ケト-ブチレート、2-ケトペンタノエート、2-ケト-3-メチル-ブチレート、2-ケト-4-メチル-ペンタノエート、または2-ケト-ヘキサノエートである。好ましい態様において、開示された方法に用いられる薬学的組成物は、ピルビン酸エチルを含む。

【0012】

本発明の方法における使用に適した2-ケトアルカン酸のアミドとしては、以下の構造式： $RCOCONR_1R_2$ を有する化合物が挙げられる。Rはアルキル基であり；R1およびR2は独立して、-H、アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、カルボキシアルキル、または-CHR<sub>3</sub>COOHであり；R3は、天然アミノ酸の側鎖である。

【0013】

適したアルキル基としては、C1-C8直鎖または分岐鎖アルキル基、好ましくはC1-C6直鎖アルキル基が挙げられる。

【0014】

適したアリール基としては、炭素環式（例えば、フェニルおよびナフチル）ならびに複素環式（例えば、フラニルおよびチオフェニル）芳香族基、好ましくはフェニルが挙げられる。

【0015】

アルコキシ基は-OR<sub>4</sub>であり、式中、R<sub>4</sub>は上記に定義されたようなアルキル基である。アルコキシアルキル基は、-OR<sub>4</sub>で置換されたアルキル基である。

【0016】

アラルキル基は-XYであり、式中、Xはアルキル基であり、Yはアリール基であり、共に上記に定義されたとおりである。

【0017】

カルボキシアルキル基は、-COOHで置換されたアルキル基である。

【0018】

本発明の治療用組成物は、薬学的に許容される不活性な担体物質中、常法により、経口的または非経口的に（例えば、鼻腔内、皮下、筋肉内、静脈内、管腔内、動脈内、腔内、経尿道、または直腸）投与することができる。例えば、治療用組成物は、徐放性製剤として生分解性生体適合性ポリマーを用いて、またはオンサイト送達によりミセル、ゲル、リポソーム、もしくは緩衝溶液を用いて、投与可能である。好ましくは、薬学的組成物は、本明細書に記載されたような緩衝溶液中、例えば、濃度20～200 mMの2-ケトアルカン酸、10～100 mg/kg/hrの速度で、輸液剤として投与される。ポーラス形態において、活性薬剤は、例えば、10～200 mg/kgを一日に1から4回の用量で投与することができる。本発明の組成物におけるカチオンは、投与組成物において、活性エステル剤の量の2-ケト官能基のエノール化を誘導するために適切な濃度である。最適用量および投与形態は、従来のプロトコルにより、容易に決定できる。

【0019】

本発明の方法は、被験者における急性腎不全を治療するために使用できる。特に、急性腎不全の予防的治療に適する。「予防的治療」とは、腎機能が所与の疾患または状態により悪影響を受ける前に、腎機能へのダメージの程度を予防または減少させる治療を指す。例えば、急性腎不全の危険性がある被験者は、コントラストイメージング手法を受ける前に、本発明の方法に従い、予防的に治療されうる。「予防的治療」とはまた、腎機能が所与の疾患または状態により既に悪影響を受けた後に、腎機能の更なる悪化を予防または減少させるための治療を指す。例えば、敗血症または出血性ショックになった、急性腎不全の危険性がある被験者は、治療が始められる前に腎臓にダメージを負う場合がある。しかし、本発明の方法に従って、既に腎臓ダメージが生じた後に始められる治療により、腎機能の更なる悪化が予防されうる。

【0020】

「被験者」は、好ましくはヒト患者であるが、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウマ、ウシ、ヒツジなど）、または実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）でもありうる。本発明の方法は、状態について危険因子というには余りある、例えば、2、3、4、またはそれ以上の危険因子を有する被験者を含む、急性腎不全の危険性がある被験者を予防的に治療することに理想的に適している。危険因子の例としては、基礎疾患、または糖尿病、腎疾患/機能不全、低血圧、出血性ショック、全身性の炎症、敗血症、腎臓への血流の一時的な中断、肝臓疾患、もしくは心臓疾患などの状態が挙げられる。他の危険因子としては、腎毒性薬物を用いた治療およびコントラストイメージング剤が挙げられる。急性腎不全を患う危険性は、危険因子の数が増えるに従って増加する。

10

【0021】

本発明は、特にその好ましい態様を示し参照して記載したが、添付の請求の範囲に包含される本発明の範囲から逸脱することなく、形態および詳細において様々な変更が成されることが、当業者には理解されるところと考えられる。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
17 October 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/081020 A2**

- (51) International Patent Classification: A61N
- (21) International Application Number: PCT/US02/10539
- (22) International Filing Date: 3 April 2002 (03.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/281,363 4 April 2001 (04.04.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **CRITICAL THERAPEUTICS, INC.** [US/US]; One Kendall Square, Cambridge, MA 02139 (US).
- (72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): **FINK, Mitchell, P.** [US/US]; 109 Rockwood Drive, Pittsburgh, PA 15238 (US); **WARREN, H., Shaw** [US/US]; 40 Royal Avenue, Cambridge, MA 02138 (US).
- (74) Agents: **BROOK, David, E.** et al.; Hamilton, Brook, Smith & Reynolds, P.C., 530 Virginia Road, P.O. Box 9133, Concord, MA 01742-9133 (US).
- (81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**  
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/081020 A2

(54) Title: METHOD FOR PREVENTING ACUTE RENAL FAILURE

(57) Abstract: Disclosed is a method of treating acute renal failure in a subject. The method comprises the step of administering to the subject an effective amount of a composition comprising a 2-ketoalkanoic acid, a pharmaceutically acceptable salt of a 2-ketoalkanoic acid, an ester of a 2-ketoalkanoic acid, or an amide of a 2-ketoalkanoic acid. Preferably, the composition comprises an enolization agent and an alkyl aralkyl, alkoxyalkyl or carboxyalkyl ester of a 2-ketoalkanoic acid dissolved in a pharmaceutically acceptable vehicle.

WO 02/081020

PCT/US02/10539

-1-

## METHOD FOR PREVENTING ACUTE RENAL FAILURE

## RELATED APPLICATION

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/281,363, file on April 4, 2001, the entire teachings of which are incorporated  
5 herein by reference.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

Renal failure is a major cause of long-term hospitalization and death. It is characterized by acute or chronic deterioration of kidney function that initially occurs in an individual who previously had normal kidney function or that  
10 progresses further in an individual already suffering from kidney disease and/or dysfunction. There are a number of factors which are predictive of whether a patient is likely to experience acute renal failure. Risk factors include pre-existing diseases or conditions such as diabetes, renal disease/dysfunction, hypotension, hemorrhagic shock, systemic inflammation, sepsis, temporary interruption of blood flow to the  
15 kidneys, liver disease or heart disease. Other risk factors include treatment with nephrotoxic drugs and contrast imaging agents. Subjects with two or more risk factors are said to be "at risk" for acute renal failure.

Although it is now possible to identify patients who are at risk for developing acute renal failure, treatments for preventing the condition are still inadequate. Thus,  
20 there is an urgent need for new methods of preventing and/or ameliorating the effects of acute renal failure.

## SUMMARY OF THE INVENTION

Disclosed herein are methods for treating subjects who are at risk for acute renal failure and subjects who are experiencing acute renal failure. It is believed that  
25 renal failure is caused, at least in part, by reactive oxygen species (ROS) such as superoxide radical anion ( $O_2^{\cdot-}$ ), hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) and hydroxyl radical (OH). In the methods of the present invention, this damage is reduced by administering scavengers of ROSs such as a 2-ketoalkanoic acid or a derivative

thereof. It has also reported herein that esters of 2-ketoalkanoic acids such as pyruvate esters are particularly effective scavengers of ROSs when administered in the presence of an enolization agent.

One embodiment of the present invention is a method of treating acute renal failure in a subject. The method comprises the step of administering (preferably prior to the procedure) to the subject an effective amount of a composition comprising a 2-ketoalkanoic acid, a pharmaceutically acceptable salt of a 2-ketoalkanoic acid, an ester of a 2-ketoalkanoic acid, or an amide of a 2-ketoalkanoic acid. Preferably, the composition comprises an enolization agent and an alkyl aralkyl, alkoxyalkyl or carboxyalkyl ester of a 2-ketoalkanoic acid dissolved in a pharmaceutically acceptable vehicle.

Another embodiment of the present invention is a method of prophylactically treating acute renal failure in a subject undergoing contrast imaging. The method comprises the step of administering to the subject an effective amount of a composition comprising an enolization agent and an alkyl aralkyl, alkoxyalkyl or carboxyalkyl ester of a 2-ketoalkanoic acid (preferably an ester of pyruvate such as ethyl pyruvate) dissolved in a pharmaceutically acceptable carrier vehicle.

The pharmaceutical compositions used in the method of the present invention preferably include an enolization agent. The enolization agent significantly increases the solubility of the 2-ketoalkanoic acid in aqueous solution. Therefore, pharmaceutical solutions containing the enolization agent can have higher concentrations of 2-ketoalkanoic acids than pharmaceutical solutions without the enolization agent. The more concentrated pharmaceutical compositions are more convenient to use and provide an improved therapeutic benefit compared with the less concentrated solutions. In addition, the enolization agent increases the capacity of the pyruvate ester and other 2-alkanoic acids to scavenge ROSs. Thus, the use of pharmaceutical compositions comprising a 2-ketoalkanoic acid with an enolization agent provides for an improved method of treating acute renal failure.

WO 02/081020

PCT/US02/10539

-3-

## DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is directed to a method of treating acute renal failure in subject by administering a pharmaceutical composition comprising a 2-ketoalkanoic acid, a pharmaceutically acceptable salt of a 2-ketoalkanoic acid, an ester of a 2-ketoalkanoic acid, or an amide of a 2-ketoalkanoic acid. Preferably, the composition comprises an enolization agent and an alkyl, aralkyl, alkoxyalkyl or carboxyalkyl ester of a 2-ketoalkanoic acid dissolved in a pharmaceutically acceptable vehicle.

An "enolization agent" is a chemical agent which induces and stabilizes the enol resonance form of a 2-ketoester at or around physiological pH (e.g., between about 7.0 to about 8.0). Enolization agents include a cationic material, preferably a divalent cation such as calcium or magnesium or, for example, a cationic amino acid such ornithine or lysine. Preferably, sufficient enolization agent is present in the pharmaceutical composition to stabilize the enol form. Stabilization of the enol form is indicated by an increase in solubility of the pyruvate ester in aqueous solution at or around physiological pH. For example, pyruvate esters are generally only marginally soluble in aqueous solution at or around physiological pH, but the enol form of these esters can be dissolved to form solutions having a concentration between about 20 mM to about 200 mM. In the present application, the enol form is said to be "stabilized" in aqueous solution at pH between 7-8 when sufficient enolization agent is present such that the concentration of 2-ketoalkanoic acid dissolved in the solution is at least 20 mM.

A pharmaceutically acceptable carrier for the composition used in the method of the present invention can be any carrier vehicle generally recognized as safe for administering a therapeutic agent to a mammal, e.g., a buffer solution for infusion, a tablet for oral administration or in gel, micelle or liposome form for on-site delivery. A preferred buffer solution is isotonic or hypertonic saline; or a bicarbonate, phosphate, plasma extender, microcolloid or microcrystalline solution. Particularly preferred is a Ringer's solution of isotonic saline supplemented with potassium ion. In a particularly preferred aspect, the pharmaceutical composition comprises ethyl pyruvate admixed with calcium ion in a Ringer's solution at a pH in the range of 7-8.

WO 02/081020

PCT/US02/10539

-4-

In other aspects, the ester portion of the 2-ketoalkanoic acid ester is ethyl, propyl, butyl, carboxymethyl, acetoxymethyl, carbethoxymethyl or ethoxymethyl. The 2-ketoalkanoic acid portion is 2-keto-butyrate, 2-ketopentanoate, 2-keto-3-methyl-butyrate, 2-keto-4-methyl-pentanoate or 2-keto-hexanoate. In a preferred embodiment, the pharmaceutical composition used in the disclosed method comprises ethyl pyruvate.

Suitable amides of 2-ketoalkanoic acids for use in the method of the present inventions include compounds having the following structural formula:  
RCOCONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>. R is an alkyl group; R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are independently -H, alkyl, aralkyl, alkoxyalkyl, carboxyalkyl or -CHR<sub>3</sub>COOH; and R<sub>3</sub> is the side chain of a naturally occurring amino acid.

Suitable alkyl groups include C1-C8 straight chained or branched alkyl group, preferably C1-C6 straight chained alkyl groups.

Suitable aryl groups include carbocyclic (e.g., phenyl and naphthyl) and heterocyclic (e.g., furanyl and thiophenyl) aromatic groups, preferably phenyl.

An alkoxy group is -OR<sub>4</sub>, wherein R<sub>4</sub> is an alkyl group, as defined above.

An alkoxyalkyl group is an alkyl group substituted with -OR<sub>4</sub>.

An aralkyl group is -XY, wherein X is an alkyl group and Y is an aryl group, both as defined above.

A carboxyalkyl group is an alkyl group substituted with -COOH.

The therapeutic compositions of the invention can be administered orally, or parenterally, (e.g., intranasally, subcutaneously, intramuscularly, intravenously, intraluminally, intra-arterially, intravaginally, transurethraly or rectally) by routine methods in pharmaceutically acceptable inert carrier substances. For example, the therapeutic compositions can be administered in a sustained release formulation using a biodegradable biocompatible polymer, or by on-site delivery using micelles, gels, liposomes, or a buffer solution. Preferably, the pharmaceutical composition is administered as an infusate at a concentration of, e.g., 20-200 mM of 2-ketoalkanoic acid, at a rate of 10-100 mg/kg/hr, in a buffer solution as described herein. In bolus form, the active agent can be administered at a dosage of, e.g., 10-200 mg/kg from 1-4 times daily. The cation in the composition of the invention is at an appropriate

WO 02/081020

PCT/US02/10539

-5-

concentration to induce enolization of the 2- keto functionality of the amount of active ester agent in the administered composition. Optimal dosage and modes of administration can readily be determined by conventional protocols.

The method of the present invention can be used to treat acute renal failure in subjects. It is particularly suited for prophylactic treatment of acute renal failure. "Prophylactic treatment" refers to treatment before kidney function has been adversely affected by a given disease or condition to prevent or reduce the extent of damage to renal function. For example, a subject at risk for acute renal failure can be prophylactically treated according to the method of the present invention prior to undergoing a contrast imaging procedure. "Prophylactic treatment" also refers to treatment after renal function has already been adversely affected by a given disease or condition to prevent or reduce further deterioration of renal function. For example, a subject at risk for acute renal failure who becomes septic or goes into hemorrhagic shock may suffer kidney damage before treatment can begin. However, treatment that is initiated after kidney damage has already occurred according to the method of the present invention can prevent further deterioration of kidney function.

A "subject" is preferably a human patient, but can also be a companion animal (e.g., dog, cat and the like), a farm animal (e.g., horse, cow, sheep, and the like) or laboratory animal (e.g., rat, mouse, guinea pig, and the like). The method of the present invention is ideally suited to prophylactically treat subjects at risk for acute renal failure, which includes subjects having more than risk factor for the condition, e.g., two, three, four or more risk factors. Examples of risk factors include pre-existing diseases or conditions such as diabetes, renal disease/dysfunction, hypotension, hemorrhagic shock, systemic inflammation, sepsis, temporary interruption of blood flow to the kidneys, liver disease or heart disease. Other risk factors include treatment with nephrotoxic drugs and contrast imaging agents. The risk of suffering acute renal failure increases as the number of risk factors increases.

WO 02/081020

PCT/US02/10539

-6-

While this invention has been particularly shown and described with references to preferred embodiments thereof, it will be understood by those skilled in the art that various changes in form and details may be made therein without departing from the scope of the invention encompassed by the appended claims.

WO 02/081020

PCT/US02/10539

-7-

## CLAIMS

What is claimed is:

1. A method of treating acute renal failure in a subject, said method comprising the step of administering an effective amount of a composition comprising an enolization agent and an alkyl aralkyl, alkoxyalkyl or carboxyalkyl ester of 2-ketoalkanoic acid dissolved in a pharmaceutically acceptable carrier vehicle.  
5
2. The method of Claim 1 wherein the concentration of 2-ketoalkanoic acid dissolved in the vehicle is at least about 20 mM.
3. The method of Claim 2 wherein the enolization agent is a pharmaceutically acceptable inorganic, divalent cation.  
10
4. The method of Claim 3 wherein the subject is being treated prophylactically for acute renal failure.
5. The method of Claim 4 wherein the subject is at risk for developing acute renal failure.
- 15 6. The method of Claim 5 wherein the subject has at least two risk factors for developing acute renal failure.
7. The method of Claim 5 wherein the subject has at least three risk factors for developing acute renal failure.
8. The method of Claim 6 wherein the subject is undergoing contrast imaging.
- 20 9. The method of Claim 6 wherein the subject has pre-existing renal disease/dysfunction.

WO 02/081020

PCT/US02/10539

-8-

10. The method of Claim 6 wherein the subject is diabetic.
11. The method of Claim 6 wherein the subject is being treated with nephrotoxic drugs.
12. The method of Claim 6 wherein the subject is being treated for hypotension.
- 5 13. The method of Claim 6 wherein the subject is being treated for hemorrhagic shock, systemic inflammation or sepsis.
14. The method of Claim 6 wherein the subject is experiencing or likely to experience disruption of renal blood flow.
15. The method of Claim 14 wherein the disruption of blood flow is due to  
10 surgery.
16. The method of Claim 6 wherein the subject is experiencing liver failure or heart failure.
17. A method of prophylactically treating a subject at risk for developing acute renal failure, said method comprising the step of administering an effective  
15 amount of a composition comprising  $\text{Ca}^{+2}$  or  $\text{Mg}^{+2}$  and at least about 20 mM of an alkyl aralkyl, alkoxyalkyl or carboxyalkyl ester of pyruvic acid dissolved in a pharmaceutically acceptable carrier vehicle.
18. A method of prophylactically treating a subject at risk for developing acute renal failure, said method comprising the step of administering an effective  
20 amount of a composition comprising  $\text{Ca}^{+2}$  or  $\text{Mg}^{+2}$  and at least about 20 mM of ethyl pyruvate dissolved in a pharmaceutically acceptable carrier vehicle.

WO 02/081020

PCT/US02/10539

-9-

19. The method of Claim 18 wherein the vehicle is Ringer's solution at a pH of between about 7 to about 8.
20. A method of treating acute renal failure in a subject, said method comprising the step of administering an effective amount of a composition comprising a  
5 2-ketoalkanoic acid, a pharmaceutically acceptable salt of a 2-ketoalkanoic acid, an ester of a 2-ketoalkanoic acid or an amide of a 2-ketoalkanoic acid.
21. The method of Claim 20 wherein the composition comprises pyruvic acid, a pharmaceutically acceptable salt of pyruvic acid, a pyruvamide or an ester of pyruvic acid.
- 10 22. The method of Claim 21 wherein the subject is being treated prophylactically for acute renal failure.
23. A method of prophylactically treating acute renal failure in a subject  
undergoing contrast imaging, said method comprising the step of  
administering an effective amount of a composition comprising an  
15 enolization agent and an alkyl aralkyl, alkoxyalkyl or carboxyalkyl ester of 2-ketoalkanoic acid dissolved in a pharmaceutically acceptable carrier vehicle.

## 【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
17 October 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/081020 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 31/16, 19/22
- (21) International Application Number: PCT/US02/10539
- (22) International Filing Date: 3 April 2002 (03.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/281,363 4 April 2001 (04.04.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): CRITICAL THERAPEUTICS, INC. [US/US]; One Kendall Square, Cambridge, MA 02139 (US).
- (72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): FINK, Mitchell, P. [US/US]; 109 Rockwood Drive, Pittsburgh, PA 15238 (US); WARREN, H., Shaw [US/US]; 40 Royal Avenue, Cambridge, MA 02138 (US).
- (74) Agents: BROOK, David, E. et al.; Hamilton, Brook, Smith & Reynolds, P.C., 530 Virginia Road, P.O. Box 9133, Concord, MA 01742-9133 (US).
- (81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SI, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- Published: — with international search report before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (88) Date of publication of the international search report: 9 January 2003
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/081020 A3

(54) Title: METHOD FOR PREVENTING ACUTE RENAL FAILURE

(57) Abstract: Disclosed is a method of treating acute renal failure in a subject. The method comprises the step of administering to the subject an effective amount of a composition comprising a 2-ketoalkanoic acid, a pharmaceutically acceptable salt of a 2-ketoalkanoic acid, an ester of a 2-ketoalkanoic acid, or an amide of a 2-ketoalkanoic acid. Preferably, the composition comprises an enolization agent and an alkyl aralkyl, alkoxyalkyl or carboxyalkyl ester of a 2-ketoalkanoic acid dissolved in a pharmaceutically acceptable vehicle.

【 國際調查報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US02/10539		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>				
IPC(7) : A61K 31/16, 19, 22 US CL : 514/546, 557, 629 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/546, 557, 629				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	US 4,228,099 A (WALSER) 14 October 1980, see entire document.	1-23		
X	US 4,752,619 A (WALSER) 21 June 1988, see entire document.	1-23		
X	US 4,908,214 A (BOBEE et al.) 13 March 1990, see entire document.	1-23		
X	US 4,957,938 A (ANDERSON et al.) 18 September 1990, see entire document.	1-23		
Y	US 5,210,098 A (NATH) 11 May 1993, see entire document.	1-23		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">         "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance          "E" earlier application or patent published on or after the international filing date          "L" document which may throw doubt 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       </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">         "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          "A" document member of the same patent family       </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt 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 "A" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt 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 "A" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 22 August 2002 (22.08.2002)	Date of mailing of the international search report 06 NOV 2002			
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20531 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer <i>Katherine Bell-Harris for</i> Telephone No. (703) 308-0196			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/10539

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:  
REGISTRY, CAPLUS, USPATFULL, EMBASE structure search with the following terms: (kidney# or renal)():(failure or insufficiency), pharmac?, pyruvic acid emolization or pyruvic acid ester or pyruvic acid ethyl ester

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ウォーレン エイチ . ショー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ロイヤル アベニュー 40

Fターム(参考) 4C206 CB12 DA02 DA03 DB03 MA04 MA37 MA44 MA55 MA72 MA75  
NA07 NA14 ZA81