

(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2008-515903****(P2008-515903A)**(43) 公表日 **平成20年5月15日 (2008.5.15)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 45/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/451 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/451	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 38/55 (2006.01)</b>	A 6 1 K 37/64	
<b>A 6 1 K 31/165 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/165	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-535795 (P2007-535795)	(71) 出願人	597011463
(86) (22) 出願日	平成17年10月6日 (2005.10.6)		ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成19年5月31日 (2007.5.31)		スイス国、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシ
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/035914		ユトラーセ 3 5
(87) 国際公開番号	W02006/041974	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成18年4月20日 (2006.4.20)		弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	60/617, 202	(74) 代理人	100101454
(32) 優先日	平成16年10月8日 (2004.10.8)		弁理士 山田 卓二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100067035
(31) 優先権主張番号	60/667, 899		弁理士 岩崎 光隆
(32) 優先日	平成17年4月1日 (2005.4.1)	(74) 代理人	100062144
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 青山 稜

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 拡張機能障害または拡張期心不全の予防または処置のためのレニン阻害剤の使用

## (57) 【要約】

本発明は温血動物の拡張機能障害または拡張期心不全の予防、顕性になるまでの進行の遅延、または処置のための医薬品の製造のための治療上有効量のレニン阻害剤またはその薬学的に許容される塩の単独でまたは ( i ) A C E 阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩；または ( i i ) アンギオテンシン I I 受容体遮断薬もしくはその薬学的に許容される塩との組み合わせでの使用を提供する。

## 【特許請求の範囲】

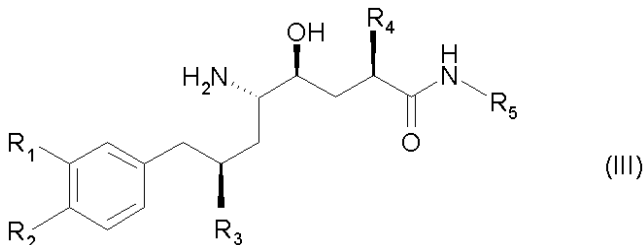
## 【請求項 1】

温血動物に治療上有効量のレニン阻害剤またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む拡張機能障害または拡張期心不全の予防、顕性になるまでの進行の遅延、または処置のための方法。

## 【請求項 2】

レニン阻害剤が RO 66 - 1132、RO 66 - 1168 および式 (III) :

## 【化 1】



10

(式中、

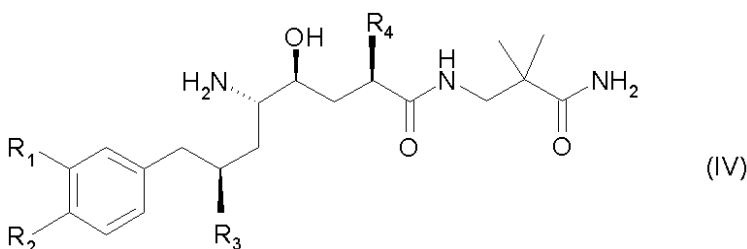
$R_1$  はハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ- $C_{1-6}$  アルキルオキシまたは  $C_{1-6}$  アルコキシ- $C_{1-6}$  アルキルであり； $R_2$  はハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $C_{1-4}$  アルコキシであり； $R_3$  および  $R_4$  は独立して分岐した  $C_{3-6}$  アルキルであり；そして  $R_5$  はシクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルカノイルオキシ- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アミノアルキル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ジアルキルアミノ- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルカノイルアミノ- $C_{1-6}$  アルキル、 $HO(O)C-C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキル- $O-(O)C-C_{1-6}$  アルキル、 $H_2N-C(O)-C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキル- $NH-C(O)-C_{1-6}$  アルキルまたは  $(C_{1-6} \text{ アルキル})_2N-C(O)-C_{1-6}$  アルキルである)の化合物；または各々の場合のその薬学的に許容される塩からなる群から選択される請求項 1 に記載の方法。

20

## 【請求項 3】

レニン阻害剤が式：

## 【化 2】



30

(式中、 $R_1$  は 3-メトキシプロピルオキシであり； $R_2$  はメトキシであり；そして  $R_3$  および  $R_4$  はイソプロピルである)を有する式 (III) の化合物；またはその薬学的に許容される塩である請求項 2 に記載の方法。

40

## 【請求項 4】

式 (IV) の化合物がそのセミフマル酸塩の形態である請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

温血動物にレニン阻害剤またはその薬学的に許容される塩と

(i) アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩；または

(ii) アンギオテンシン II 受容体遮断薬もしくはその薬学的に許容される塩；

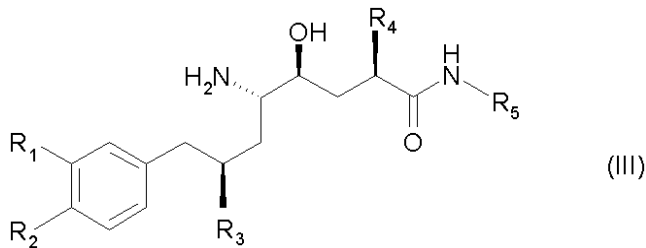
との治療上有効量の組み合わせを投与することを含む拡張機能障害または拡張期心不全の予防、顕性になるまでの進行の遅延、または処置のための方法。

50

## 【請求項 6】

レニン阻害剤が R O 6 6 - 1 1 3 2、R O 6 6 - 1 1 6 8 および式 ( I I I ) :

## 【化 3】



10

(式中、

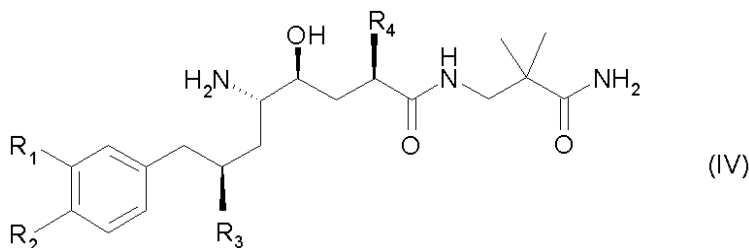
R<sub>1</sub> はハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキルオキシまたは C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり；R<sub>2</sub> はハロゲン、C<sub>1</sub> - 4 アルキルまたは C<sub>1</sub> - 4 アルコキシであり；R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は独立して分岐した C<sub>3</sub> - 6 アルキルであり；そして R<sub>5</sub> はシクロアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルカノイルオキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アミノアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ジアルキルアミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルカノイルアミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、H O ( O ) C - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキル - O - ( O ) C - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、H<sub>2</sub> N - C ( O ) - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキル - N H - C ( O ) - C<sub>1</sub> - 6 アルキルまたは ( C<sub>1</sub> - 6 アルキル )<sub>2</sub> N - C ( O ) - C<sub>1</sub> - 6 アルキルである ) の化合物；または各々の場合のその薬学的に許容される塩からなる群から選択される請求項 5 に記載の方法。

20

## 【請求項 7】

レニン阻害剤が式：

## 【化 4】



30

(式中、R<sub>1</sub> は 3 - メトキシプロピルオキシであり；R<sub>2</sub> はメトキシであり；そして R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> はイソプロピルである) を有する式 ( I I I ) の化合物；またはその薬学的に許容される塩である請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

式 ( I V ) の化合物がそのセミフマル酸塩の形態である請求項 7 に記載の方法。

## 【請求項 9】

A C E 阻害剤がベナゼプリルおよびエナラプリルからなる群から選択される請求項 5 から 8 のいずれかに記載の方法。

40

## 【請求項 10】

アンジオテンシン I I 受容体がバルサルタンまたはその薬学的に許容される塩である請求項 5 から 8 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 11】

拡張機能障害または拡張期心不全の予防、顕性になるまでの進行の遅延、または処置のための

( i ) A C E 阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩；または

( i i ) アンジオテンシン I I 受容体遮断薬もしくはその薬学的に許容される塩；

と組み合わせたレニン阻害剤またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される

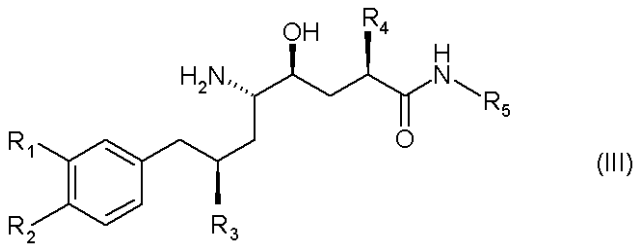
50

担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

レニン阻害剤が RO66-1132、RO66-1168 および式 (III) :

【化 5】



10

(式中、

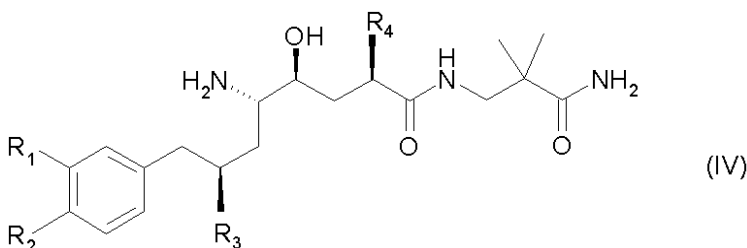
R<sub>1</sub> はハロゲン、C<sub>1</sub>-6 ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ-C<sub>1</sub>-6 アルキルオキシまたは C<sub>1</sub>-6 アルコキシ-C<sub>1</sub>-6 アルキルであり；R<sub>2</sub> はハロゲン、C<sub>1</sub>-4 アルキルまたは C<sub>1</sub>-4 アルコキシであり；R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は独立して分岐した C<sub>3</sub>-6 アルキルであり；そして R<sub>5</sub> はシクロアルキル、C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ-C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルカノイルオキシ-C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アミノアルキル、C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ-C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 ジアルキルアミノ-C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルカノイルアミノ-C<sub>1</sub>-6 アルキル、HO(O)-C-C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルキル-O-(O)-C-C<sub>1</sub>-6 アルキル、H<sub>2</sub>N-C(O)-C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルキル-NH-C(O)-C<sub>1</sub>-6 アルキルまたは (C<sub>1</sub>-6 アルキル)<sub>2</sub>N-C(O)-C<sub>1</sub>-6 アルキルである) の化合物；または各々の場合のその薬学的に許容される塩からなる群から選択される請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 1 3】

レニン阻害剤が式：

【化 6】



30

(式中、R<sub>1</sub> は 3-メトキシプロピルオキシであり；R<sub>2</sub> はメトキシであり；そして R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> はイソプロピルである) を有する式 (III) の化合物；またはその薬学的に許容される塩である請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

式 (IV) の化合物がそのセミフマル酸塩の形態である請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 1 5】

ACE 阻害剤がベナゼプリルおよびエナラプリルからなる群から選択される請求項 1 1 から 1 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

アンジオテンシン II 受容体がバルサルタンまたはその薬学的に許容される塩である請求項 1 1 から 1 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

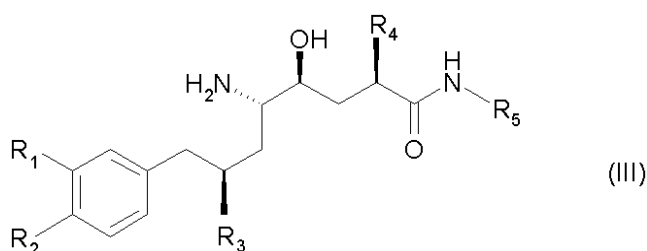
拡張機能障害または拡張期心不全の予防、顕性になるまでの進行の遅延、または処置のための医薬品の製造のためのレニン阻害剤の使用。

【請求項 1 8】

50

レニン阻害剤が R O 6 6 - 1 1 3 2、R O 6 6 - 1 1 6 8 および式 ( I I I ) :

【化 7】



( 式 中、

R<sub>1</sub> はハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキルオキシまたは C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり；R<sub>2</sub> はハロゲン、C<sub>1</sub> - 4 アルキルまたは C<sub>1</sub> - 4 アルコキシであり；R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は独立して分岐した C<sub>3</sub> - 6 アルキルであり；そして R<sub>5</sub> はシクロアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルカノイルオキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アミノアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ジアルキルアミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルカノイルアミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、H O ( O ) C - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキル - O - ( O ) C - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、H<sub>2</sub> N - C ( O ) - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキル - N H - C ( O ) - C<sub>1</sub> - 6 アルキルまたは ( C<sub>1</sub> - 6 アルキル )<sub>2</sub> N - C ( O ) - C<sub>1</sub> - 6 アルキルである ) の化合物；または各々の場合のその薬学的に許容される塩からなる群から選択される請求項 1 7 に記載の使用。

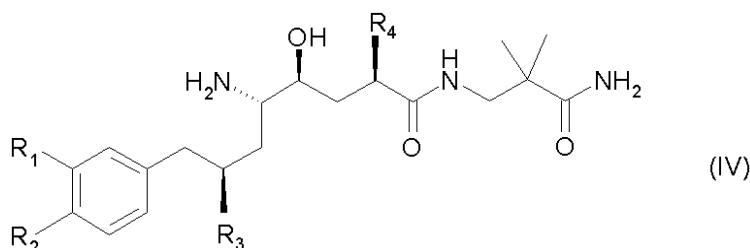
10

20

【請求項 1 9】

式 ( I I I ) の化合物が式：

【化 8】



30

( 式 中、R<sub>1</sub> は 3 - メトキシプロピルオキシであり；R<sub>2</sub> はメトキシであり；そして R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> はイソプロピルである ) を有するか；またはその薬学的に許容される塩である請求項 6 に記載の使用。

【請求項 2 0】

式 ( I V ) の化合物がそのセミフマル酸塩の形態である請求項 1 9 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

天然酵素レニンは腎臓から血液に入り、ここでそれはアンギオテンシノーゲンを切断し、デカペプチドアンギオテンシン I を放出し、これは次いで肺、腎臓およびその他の器官で切断されてオクタペプチドアンギオテンシノーゲン II を形成する。オクタペプチドは動脈血管収縮により直接的に、および副腎からナトリウムイオン保持性ホルモナルドステロンを遊離し、細胞外液容量の増加を伴うことにより間接的に、の双方で血圧を上昇させる。その増加はアンギオテンシン II の作用に起因し得る。レニンの酵素活性の阻害剤はアンギオテンシン I の形成の低下をもたらす。結果的により少量のアンギオテンシン II が生成される。活性ペプチドホルモンの濃度低下は例えばレニン阻害剤の血圧低下効果の直接原因である。

40

【0 0 0 2】

50

さらなる評価によりレニン阻害剤を広範囲の治療適応に用いることもできることが示されている。

【 0 0 0 3 】

今や驚くべきことに、血圧および血液容量を制御することによる拡張機能障害および拡張期心不全の処置にレニン阻害剤を用いることができることが見出されている。なおさらに驚くべきことに、レニン阻害剤は、プロフィブリン形成性 ( profibrogenic ) アンギオテンシン I I のレベルを抑制することにより左心室 ( L V ) 肥大およびそれに付随する心線維症の亢進の発症を遅延させるかまたはさらには逆転させることが見出されている。

【 0 0 0 4 】

したがって、本発明は温血動物に治療上有効量のレニン阻害剤またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、拡張機能障害または拡張期心不全の予防、顕性になるまでの進行の遅延、または処置のための方法に関する。

【 0 0 0 5 】

本明細書で用いる拡張機能障害は心臓筋肉 ( 心筋 ) の機械的特性の異常を意味し、そして L V 拡張期伸展性の異常、充満障害、および駆出分画が正常であるか低下しているか、および患者が無症候性であるかまたは症候性であるかにかかわらず、緩徐なまたは遅延した弛緩を含む。無症候性拡張機能障害は駆出分画が正常で、そして例えば高血圧性心疾患の患者においてしばしば認められる L V 充満のエコードップラーパターンが異常である無症候性の患者を意味する。

【 0 0 0 6 】

このように、高血圧性左心室肥大であり、そして心エコー図が正常な駆出分画および異常な左心室充満を示す無症候性の患者は、拡張機能障害を有していると言うことができる。

【 0 0 0 7 】

かかる患者が運動に耐えられないおよび呼吸困難の状態を呈するならば、特に静脈性うっ血および肺浮腫の徴候があれば、拡張期心不全なる用語を用いることがさらに適切である。この用語は L V 収縮機能障害を有する無症候性および症候性患者において用いられる用語と同等であり、そしてそれにより患者が症候を有しても有さなくとも、L V 機能障害の全患者を含む病態生理学的、診断的および治療的構想の使用が促進される ( William H. Gaasch and Michael R. Zile, Annu. Rev. Med. 5 5 : 3 7 3 9 4 ( 2 0 0 4 ) ; Gerard P. Aurigemma, William H. Gaasch, N. Engl. J. Med. 3 5 1 : 1 0 9 7 - 1 0 5 ( 2 0 0 4 ) ) 。

【 0 0 0 8 】

換言すれば、心臓が効率よくポンピングするために、L V は続いて大動脈に送り出すために血液 ( 左心房から来る ) をその心室に受け入れることができなければならない。左心房からの血液の収容は 1 つには血液流入に応答して L V がどのくらい弛緩および膨張できるかに依存する。時に L V は左心房からの血液容量を収容するのに十分に膨張できず、結果的に L V の ( 血液での ) 充満障害に至る。これは心筋の機械的機能障害のために起こり得る。それは駆出分画、すなわち実際に送り出される L V の血液分画の異常 ( 低い ) に至る。

【 0 0 0 9 】

拡張機能障害または拡張期心不全に至る因子の中で、制御不能な高血圧および体液貯留が顕著である。レニン阻害剤は少なくともアンギオテンシン変換酵素 ( A C E ) 阻害剤およびアンギオテンシン I I 受容体遮断薬 ( A R B 、 A T <sub>1</sub> 受容体アンタゴニストとも称される ) と同程度有効に血圧を低下させることが解っており、したがってこれはその抗高血圧効果のために拡張機能障害の進展の発症の遅延を示唆している。さらに、レニン阻害剤はアンギオテンシン I I の生成を有効に調整するので、アルドステロンレベルもまた低下すると予測され、そしてしたがってレニン阻害剤はまた体液貯留をも制限し得る。レニンアンギオテンシン系 ( R A S ) の遮断薬、特にレニン阻害剤の抗線維化特性に基づいて、かかる薬剤はプロフィブリン形成性 ( profibrogenic ) アンギオテンシン I I のレベルを

10

20

30

40

50

抑制することによりＬＶ肥大の進展およびそれに付随する心線維症の亢進を阻害し得る。

【００１０】

さらにレニン阻害剤と（ｉ）ＡＣＥ阻害剤または（ｉｉ）アンギオテンシンⅡ受容体遮断薬との組み合わせにより各々の単剤療法の構成成分単独を超える相加的または相乗的な治療効果が付与されることが本発明により示された。

【発明の開示】

【００１１】

したがって、本発明はさらに温血動物にレニン阻害剤または、その薬学的に許容される塩と

（ｉ）ＡＣＥ阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩；または

10

（ｉｉ）アンギオテンシンⅡ受容体遮断薬もしくはその薬学的に許容される塩

との治療上有効量の組み合わせを投与することを含む、拡張機能障害または拡張期心不全の予防、顕性になるまでの進行の遅延、または処置のための方法に関する。

【００１２】

本発明のその他の目的、特徴、利点および態様は以下の記載および添付の請求の範囲から当業者には明らかになる。しかしながら、以下の記載、添付の請求の範囲および具体的な実施例は本発明の好ましい実施態様を示すものであるが、説明のためだけに提供されるものであると理解されるべきである。開示した本発明の精神および範囲内での種々の変更および修飾は下記を読むことにより当業者には容易に明らかになる。略語は一般的に当分野において公知のものである。

20

【００１３】

本発明の特定の態様を記載するために本明細書にて使用する種々の用語の定義を以下に列挙する。しかしながら、本明細書で用いる定義およびその略語は一般的に当分野において公知のものであり、そして具体例で特記しない場合は本明細書全体にわたって用いる用語に適用する。

【００１４】

「予防」なる用語は本明細書で言及する状態の進展を予防するための健常な患者への防止的投与を意味する。さらに、「予防」なる用語は処置すべき状態の前段階にある患者への防止的投与を意味する。

【００１５】

30

本明細書で用いる「顕性になるまでの進行の遅延」なる用語は、処置すべき対応する状態の前段階にある患者への投与を意味し、ここで、患者はその状態の前形態と診断されている。

【００１６】

「処置」なる用語は疾患、状態または障害に対抗する目的での患者の管理および介護と理解される。

【００１７】

「治療上有効量」なる用語は研究者または臨床医により求められている組織、系または動物（ヒトを含む）の望ましい生物学的または医学的応答を引き出す薬物または治療薬の量を意味する。

40

【００１８】

本明細書で用いる「相乗的」なる用語は、本発明の方法、組み合わせおよび医薬組成物で得られる効果が、本発明の活性成分を別々に含む個々の方法および組成物の結果である効果の合計よりも大きいことを意味する。

【００１９】

「温血動物または患者」なる用語は本明細書では互換的に用いられ、限定するものではないがヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ウサギ、マウスおよび実験動物を含む。好ましい哺乳動物はヒトである。

【００２０】

「薬学的に許容される塩」なる用語は医薬産業において一般的に用いられる無毒性の、

50

当分野において周知の方法に従って調製され得る塩を意味する。

【 0 0 2 1 】

レニン阻害剤、とりわけアリスキレンおよび A C E 阻害剤もしくはアンギオテンシン I I 受容体遮断薬、または各々の場合のその薬学的に許容される塩の「組み合わせ」なる用語は、構成成分を医薬組成物としてまたは同一の単位投与形態の一部として一緒に投与できることを意味する。組み合わせはまたレニン阻害剤、とりわけアリスキレンもしくはその薬学的に許容される塩、および A C E 阻害剤もしくはアンギオテンシン I I 受容体遮断薬、または各々の場合のその薬学的に許容される塩を各々別々であるが、同一の治療計画の一部として投与することを含む。構成成分は別々に投与されるとき、本質的に同時に投与される必要はないが、それが望ましいときはそのようにできる。したがって、組み合わせはまた例えばレニン阻害剤、とりわけアリスキレンもしくはその薬学的に許容される塩、および A C E 阻害剤もしくはアンギオテンシン I I 受容体遮断薬、または各々の場合のその薬学的に許容される塩を別々の投与量または投与形態としてであるが、同時に投与することを意味する。組み合わせはまた異なる時間で、および任意の順序での別々の投与もまた含む。

10

【 0 0 2 2 】

本発明が適用されるレニン阻害剤はインビボでレニン阻害活性を有する、したがって例えば拡張機能障害または拡張期心不全の予防、顕性になるまでの進行の遅延、または処置のための治療薬として医薬的有用性を有するいずれかのものである。とりわけ本発明は米国特許第 55 5 9 1 1 1 号；第 6 1 9 7 9 5 9 号；および第 6 3 7 6 6 7 2 号に開示されるレニン阻害剤に関し、その全内容は出典明示により本明細書の一部とする。

20

【 0 0 2 3 】

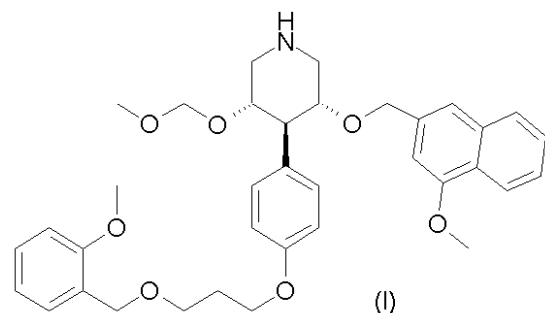
レニン阻害剤には様々な構造上の特徴を有する化合物が含まれる。例えばジテキレン（化学名：[ 1 S - [ 1 R <sup>\*</sup>, 2 R <sup>\*</sup>, 4 R <sup>\*</sup> ( 1 R <sup>\*</sup>, 2 R <sup>\*</sup> ) ] ] - 1 - [ ( 1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル] - L - プロリル - L - フェニルアラニル - N - [ 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 1 - ( 2 - メチルプロピル) - 4 - [ [ [ 2 - メチル - 1 - [ ( 2 - ピリジニルメチル)アミノ]カルボニル]ブチル]アミノ]カルボニル]ヘキシル] - N - アルファ - メチル - L - ヒスチジンアミド)；テルラキレン（化学名：[ R - ( R <sup>\*</sup>, S <sup>\*</sup> ) ] - N - ( 4 - モルホニルカルボニル) - L - フェニルアラニル - N - [ 1 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 1 - メチルエトキシ) - 3 - オキソプロピル] - S - メチル - L - システインアミド)；およびザンキレン（化学名：[ 1 S - [ 1 R <sup>\*</sup> [ R <sup>\*</sup> ( R <sup>\*</sup> ) ], 2 S <sup>\*</sup>, 3 R <sup>\*</sup> ] ] - N - [ 1 - (シクロヘキシルメチル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 5 - メチルヘキシル] - アルファ - [ [ 2 - [ ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル)スルホニル]メチル] - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル] - アミノ] - 4 - チアゾールプロパンアミド)、好ましくは各々の場合のその塩酸塩からなる群から選択される化合物に言及することができる。

30

【 0 0 2 4 】

本発明の好ましいレニン阻害剤には各々式 ( I ) および ( I I ) :

【 化 1 】

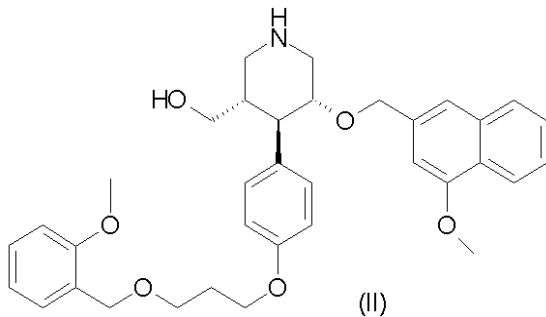


40

および



## 【化 2】



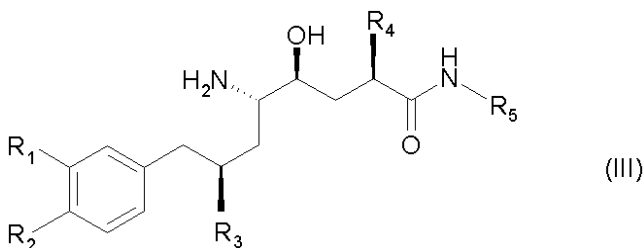
10

の R O 6 6 - 1 1 3 2 および R O 6 6 - 1 1 6 8 または各々の場合のその薬学的に許容される塩が含まれる。

## 【 0 0 2 5 】

とりわけ本発明は式：

## 【化 3】



20

(式中、

R<sub>1</sub> はハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキルオキシまたは C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり；R<sub>2</sub> はハロゲン、C<sub>1</sub> - 4 アルキルまたは C<sub>1</sub> - 4 アルコキシであり；R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は独立して分岐した C<sub>3</sub> - 6 アルキルであり；そして R<sub>5</sub> はシクロアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルカノイルオキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アミノアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ジアルキルアミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルカノイルアミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、H O ( O ) C - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキル - O - ( O ) C - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、H<sub>2</sub> N - C ( O ) - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキル - N H - C ( O ) - C<sub>1</sub> - 6 アルキルまたは ( C<sub>1</sub> - 6 アルキル )<sub>2</sub> N - C ( O ) - C<sub>1</sub> - 6 アルキルである ) またはその薬学的に許容される塩の - アミノ - - ヒドロキシ - - アリール - アルカン酸アミド誘導体であるレニン阻害剤に関する。

30

## 【 0 0 2 6 】

アルキルとしては、R<sub>1</sub> は直鎖状または分岐していてもよく、そして好ましくは 1 から 6 個の C 原子、特に 1 または 4 個の C 原子を含んでよい。例はメチル、エチル、n - および i - プロピル、n - 、i - および t - ブチル、ペンチルならびにヘキシルである。

## 【 0 0 2 7 】

ハロゲンアルキルとしては、R<sub>1</sub> は直鎖状または分岐していてもよく、そして好ましくは 1 から 4 個の C 原子、特に 1 または 2 個の C 原子を含んでよい。例はフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、2 - クロロエチルおよび 2, 2, 2 - トリフルオロエチルである。

40

## 【 0 0 2 8 】

アルコキシとしては、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は直鎖状または分岐していてもよく、そして好ましくは 1 から 4 個の C 原子を含んでよい。例はメトキシ、エトキシ、n - および i - プロピルオキシ、n - 、i - および t - ブチルオキシ、ペンチルオキシならびにヘキシルオキシである。

## 【 0 0 2 9 】

50

アルコキシアルキルとしては、 $R_1$  は直鎖状または分岐してよい。アルコキシ基は好ましくは 1 から 4 個、および特に 1 または 2 個の C 原子を含み、そしてアルキル基は好ましくは 1 から 4 個の C 原子を含む。例はメトキシメチル、2 - メトキシエチル、3 - メトキシプロピル、4 - メトキシブチル、5 - メトキシペンチル、6 - メトキシヘキシル、エトキシメチル、2 エトキシエチル、3 - エトキシプロピル、4 - エトキシブチル、5 - エトキシペンチル、6 - エトキシヘキシル、プロピルオキシメチル、ブチルオキシメチル、2 - プロピルオキシエチルおよび 2 - ブチルオキシエチルである。

#### 【0030】

$C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキルオキシとしては、 $R_1$  は直鎖状または分岐してよい。アルコキシ基は好ましくは 1 から 4 個、および特に 1 または 2 個の C 原子を含み、そしてアルキルオキシ基は好ましくは 1 から 4 個の C 原子を含む。例はメトキシメチルオキシ、2 - メトキシエチルオキシ、3 - メトキシプロピルオキシ、4 - メトキシブチルオキシ、5 - メトキシペンチルオキシ、6 - メトキシヘキシルオキシ、エトキシメチルオキシ、2 - エトキシエチルオキシ、3 - エトキシプロピルオキシ、4 - エトキシブチルオキシ、5 - エトキシペンチルオキシ、6 - エトキシヘキシルオキシ、プロピルオキシメチルオキシ、ブチルオキシメチルオキシ、2 - プロピルオキシエチルオキシおよび 2 - ブチルオキシエチルオキシである。

10

#### 【0031】

好ましい実施態様では、 $R_1$  はメトキシ - またはエトキシ -  $C_{1-4}$  アルキルオキシであり、そして  $R_2$  は好ましくはメトキシまたはエトキシである。特に好ましいのは式 ( I I I ) ( 式中、 $R_1$  は 3 - メトキシプロピルオキシであり、そして  $R_2$  はメトキシである ) の化合物である。

20

#### 【0032】

分岐アルキルとしては、 $R_3$  および  $R_4$  は好ましくは 3 から 6 個の C 原子を含む。例は *i* - プロピル、*i* - および *t* - ブチル、ならびにペンチルおよびヘキシルの分岐異性体である。好ましい実施態様では、式 ( I I I ) の化合物の  $R_3$  および  $R_4$  は各々の場合で *i* - プロピルである。

#### 【0033】

シクロアルキルとしては、 $R_5$  は好ましくは 3 から 8 個の環炭素原子を含んでよく、3 または 5 個が特に好ましい。いくつかの例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロオクチルである。シクロアルキルは場合によっては、アルキル、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ、ヘテロシクリル等のような 1 つまたはそれより多い置換基により置換されていてよい。

30

#### 【0034】

アルキルとしては、 $R_5$  はアルキルの形態で直鎖状または分岐してよく、そして好ましくは 1 から 6 個の C 原子を含んでよい。アルキルの例は前記で列挙した。メチル、エチル、*n* - および *i* - プロピル、*n* - 、*i* - および *t* - ブチルが好ましい。

#### 【0035】

$C_{1-6}$  ヒドロキシアルキルとしては、 $R_5$  は直鎖状または分岐してよく、そして好ましくは 2 から 6 個の C 原子を含んでよい。いくつかの例は 2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシプロピル、2 - 、3 - または 4 - ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチルおよびヒドロキシヘキシルである。

40

#### 【0036】

$C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキルとしては、 $R_5$  は直鎖状または分岐してよい。アルコキシ基は好ましくは 1 から 4 個の C 原子を、そしてアルキル基は好ましくは 2 から 4 個の C 原子を含む。いくつかの例は 2 - メトキシエチル、2 - メトキシプロピル、3 - メトキシプロピル、2 - 、3 - または 4 - メトキシブチル、2 - エトキシエチル、2 - エトキシプロピル、3 - エトキシプロピルおよび 2 - 、3 - または 4 - エトキシブチルである。

50

## 【 0 0 3 7 】

C<sub>1</sub> - 6 アルカノイルオキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキルとしては、R<sub>5</sub> は直鎖状または分岐していてもよい。アルカノイルオキシ基は好ましくは 1 から 4 個の C 原子を、そしてアルキル基は好ましくは 2 から 4 個の C 原子を含む。いくつかの例はホルミルオキシメチル、ホルミルオキシエチル、アセチルオキシエチル、プロピオニルオキシエチルおよびブチロイルオキシエチルである。

## 【 0 0 3 8 】

C<sub>1</sub> - 6 アミノアルキルとしては、R<sub>5</sub> は直鎖状または分岐していてもよく、そして好ましくは 2 から 4 個の C 原子を含んでよい。いくつかの例は 2 - アミノエチル、2 - または 3 - アミノプロピルおよび 2 - 、3 - または 4 - アミノブチルである。

10

## 【 0 0 3 9 】

C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキルおよび C<sub>1</sub> - 6 ジアルキルアミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキルとしては、R<sub>5</sub> は直鎖状または分岐していてもよい。アルキルアミノ基は好ましくは C<sub>1</sub> - 4 アルキル基を含み、そしてアルキル基は好ましくは 2 から 4 個の C 原子を有する。いくつかの例は 2 - メチルアミノエチル、2 - ジメチルアミノエチル、2 - エチルアミノエチル、2 - エチルアミノエチル、3 - メチルアミノプロピル、3 - ジメチルアミノプロピル、4 - メチルアミノブチルおよび 4 - ジメチルアミノブチルである。

## 【 0 0 4 0 】

HO(O)C - C<sub>1</sub> - 6 アルキルとしては、R<sub>5</sub> は直鎖状または分岐していてもよく、そしてアルキル基は好ましくは 2 から 4 個の C 原子を含む。いくつかの例はカルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピルおよびカルボキシブチルである。

20

## 【 0 0 4 1 】

C<sub>1</sub> - 6 アルキル - O - (O)C - C<sub>1</sub> - 6 アルキルとしては、R<sub>5</sub> は直鎖状または分岐していてもよく、そしてアルキル基は好ましくは互いに独立して 1 から 4 個の C 原子を含む。いくつかの例はメトキシカルボニルメチル、2 - メトキシカルボニルエチル、3 - メトキシカルボニルプロピル、4 - メトキシ - カルボニルブチル、エトキシカルボニルメチル、2 - エトキシカルボニルエチル、3 - エトキシカルボニルプロピルおよび 4 - エトキシカルボニルブチルである。

## 【 0 0 4 2 】

H<sub>2</sub>N - C(O) - C<sub>1</sub> - 6 アルキルとしては、R<sub>5</sub> は直鎖状または分岐していてもよく、そしてアルキル基は好ましくは 2 から 6 個の C 原子を含む。いくつかの例はカルバミドメチル、2 - カルバミドエチル、2 - カルバミド - 2, 2 - ジメチルエチル、2 - または 3 - カルバミドプロピル、2 - 、3 - または 4 - カルバミドブチル、3 - カルバミド - 2 - メチルプロピル、3 - カルバミド - 1, 2 - ジメチルプロピル、3 - カルバミド - 3 - エチルプロピル、3 - カルバミド - 2, 2 - ジメチルプロピル、2 - 、3 - 、4 - または 5 - カルバミドペンチル、4 - カルバミド - 3, 3 - または - 2, 2 - ジメチルブチルである。

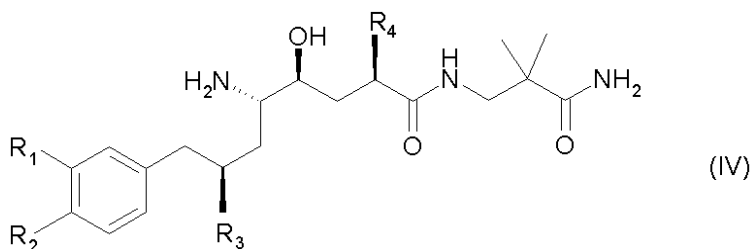
30

## 【 0 0 4 3 】

したがって、好ましいのは式：

## 【 化 4 】

40



(式中、R<sub>1</sub> は 3 - メトキシプロピルオキシであり；R<sub>2</sub> はメトキシであり；そして R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> はイソプロピルである) を有する式 ( I I I ) の - アミノ - - ヒドロキシ - - アリール - アルカン酸アミド誘導体またはその薬学的に許容される塩であり；化学

50

的に 2 ( S ) , 4 ( S ) , 5 ( S ) , 7 ( S ) - N - ( 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソプロピル ) - 2 , 7 - ジ ( 1 - メチルエチル ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - アミノ - 8 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) フェニル ] - オクタンアミドとして定義され、アリスキレンとしても公知である。

【 0 0 4 4 】

「アリスキレン」なる用語は、具体的に定義されない場合、遊離塩基として、およびその塩としての双方で、特にその薬学的に許容される塩、最も好ましくはそのヘミフマル酸塩として理解される。

【 0 0 4 5 】

アンギオテンシン II 受容体遮断薬はアンギオテンシン II 受容体の  $AT_1$  受容体サブタイプに結合するが、結果的に受容体の活性化には至らないこれらの活性薬剤であると理解される。

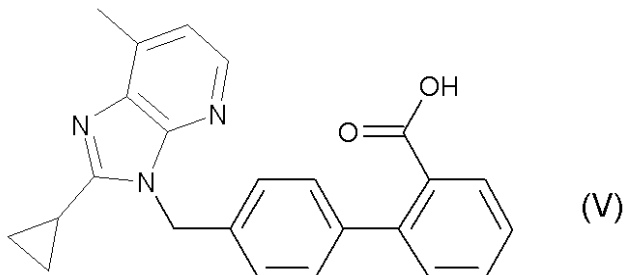
【 0 0 4 6 】

$AT_1$  受容体の遮断の結果として、これらのアンタゴニストを例えば抗高血圧剤として用いることができる。

【 0 0 4 7 】

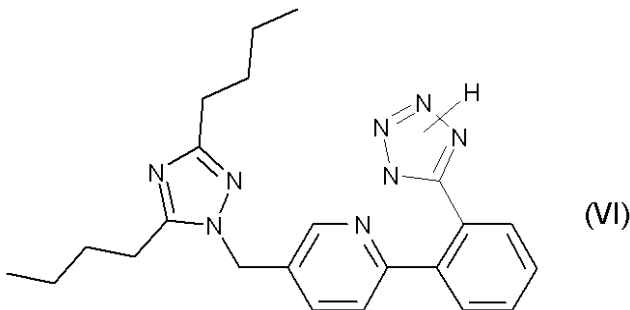
本発明の組み合わせで用いることができる適当なアンギオテンシン II 受容体遮断薬には異なる構造上の特徴を有する  $AT_1$  受容体アンタゴニストが含まれ、好ましいのは非ペプチド構造を有するものである。例えばバルサルタン（欧州特許第 4 4 3 9 8 3 号）、ロサルタン（欧州特許第 2 5 3 3 1 0 号）、カンデサルタン（欧州特許第 4 5 9 1 3 6 号）、エプロサルタン（欧州特許第 4 0 3 1 5 9 号）、イルベサルタン（欧州特許第 4 5 4 5 1 1 号）、オルメサルタン（欧州特許第 5 0 3 7 8 5 号）、タソサルタン（欧州特許第 5 3 9 0 8 6 号）、テルミサルタン（欧州特許第 5 2 2 3 1 4 号）、式：

【 化 5 】



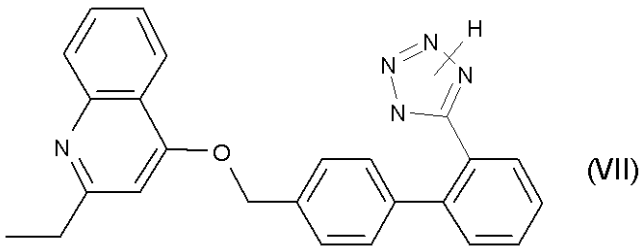
の E - 4 1 7 7 と称される化合物、以下の式：

【 化 6 】



の S C - 5 2 4 5 8 と称される化合物、および式：

## 【化 7】



の化合物 ZD - 8731 と称される化合物、または各々の場合のその薬学的に許容される塩； かなる群から選択される化合物に言及することができる。

10

## 【0048】

好ましい A T<sub>1</sub> 受容体アンタゴニストは上市されているこれらの薬剤であり、最も好ましいのはバルサルタンまたはその薬学的に許容される塩である。

## 【0049】

A C E 阻害剤でのアンギオテンシン I のアンギオテンシン II への酵素分解の妨害は血圧調節のための一種の成功例であり、そしてしたがって高血圧の処置のための利用可能な治療方法になる。

## 【0050】

本発明の組み合わせで用いられる適当な A C E 阻害剤は例えばアラセプリル、ベナゼプリル、ベナゼプリラート、カプトプリル、セロナプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナプリラート、フォシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モベルトプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリル、テモカプリルおよびトランドラプリル、または各々の場合のその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

20

## 【0051】

好ましい A C E 阻害剤は市販されているこれらの薬剤であり、最も好ましいのはベナゼプリルおよびエナラプリルである。

## 【0052】

好ましくは本発明の組み合わせはレニン阻害剤、例えばアリスキレン、特にそのヘミフマル酸塩の形態、および A C E 阻害剤、例えばベナゼプリルもしくはエナラプリルまたはアンギオテンシン II 受容体遮断薬、例えばバルサルタン、または各々の場合のその薬学的に許容される塩を含む。

30

## 【0053】

最も好ましいのはアリスキレン、特にそのヘミフマル酸塩の形態およびバルサルタン、またはその薬学的に許容される塩を含む本発明の組み合わせである。

## 【0054】

本明細書前記で言及したような、組み合わせられた化合物はその薬学的に許容される塩として存在し得る。これらの化合物が例えばアミノ基のような少なくとも 1 つの塩基性中心を有するとき、それらはその酸付加塩を形成することができる。同様に、少なくとも 1 つの酸基（例えば C O O H）を有する化合物は塩基と塩を形成することができる。

40

## 【0055】

化合物が例えばカルボキシおよびアミノ基の双方を含むとき、対応する分子内塩がさらに形成され得る。

## 【0056】

対応する活性成分または薬学的に許容される塩はまた水和物のようなまたは例えばその結晶化において用いられたその他の溶媒を含む溶媒和物の形態で用いてよい。

## 【0057】

さらに本発明はレニン阻害剤またはその薬学的に許容される塩、好ましくはそのヘミフマル酸塩の形態のアリスキレン、および薬学的に許容される担体を含む、拡張機能障害または拡張期心不全の予防、顕性になるまでの進行の遅延、または処置のための医薬組成物

50

を提供する。

【0058】

別の態様では、本発明はさらに、

(i) ACE 阻害剤、好ましくはベナゼプリルもしくはエナラプリル、または各々の場合のその薬学的に許容される塩；または

(ii) アンギオテンシン II 受容体遮断薬、好ましくはバルサルタン、もしくはその薬学的に許容される塩；

と組み合わせたレニン阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、好ましくはそのヘミフマル酸塩の形態のアリスキレン、および薬学的に許容される担体を含む拡張機能障害または拡張期心不全の予防、顕性になるまでの進行の遅延、または処置のための医薬組成物を提供する。

10

【0059】

本明細書前記に開示したとおり、レニン阻害剤、とりわけアリスキレン、好ましくはそのヘミフマル酸塩の形態を単独で、または ACE 阻害剤、例えばベナゼプリルもしくはエナラプリル、またはアンギオテンシン II 受容体遮断薬、例えばバルサルタン、または各々の場合のその薬学的に許容される塩と組み合わせて医薬組成物として同時投与することができる。構成成分を任意の従来の投与形態で、通常はまた薬学的に許容される担体または希釈剤と一緒に投与することができる。

【0060】

本発明の医薬組成物はヒトを含む哺乳動物への経口または経直腸のような経腸的、経皮のおよび非経腸的投与に適したものである。経口投与用にはレニン阻害剤、とりわけアリスキレン、好ましくはそのヘミフマル酸塩の形態を単独で、または ACE 阻害剤、例えばベナゼプリルもしくはエナラプリル、またはアンギオテンシン II 受容体遮断薬、例えばバルサルタン、または各々の場合のその薬学的に許容される塩と組み合わせて含む医薬組成物は溶液、懸濁液、錠剤、丸剤、カプセル、粉末、マイクロエマルジョン、単位用量の薬包等の形態を取ることができる。a) 希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび／もしくはグリシン；b) 滑沢剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩および／またはポリエチレングリコール；錠剤用にはまた c) 結合剤、例えばケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび／もしくはポリビニルピロリドン；所望により d) 崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡混合物；ならびに／または e) 吸収剤、着色剤、着香剤および甘味剤と一緒に活性成分を含む錠剤およびゼラチンカプセルが好ましい。注射用組成物は好ましくは水性等張溶液または懸濁液であり、そして坐剤は脂肪エマルジョンまたは懸濁液から調製されるのが有利である。

20

30

【0061】

該組成物は滅菌されていてよく、そして／または保存剤、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調節のための塩および／またはバッファーのような佐剤を含有できる。加えてそれらはまたその他の治療上価値のある物質を含有することもできる。該組成物を各々従来の混合、造粒またはコーティング方法に従って調製し、そして約 0.1 - 90 %、好ましくは約 1 - 80 % の活性成分を含有する。

40

【0062】

活性成分の投与量は投与様式、恒温動物種、年齢および／または個々の状態のような種々の因子に依存し得る。

【0063】

本発明の医薬用の組み合わせの活性成分のための好ましい投与量は治療上有効な投与量、特に市販により利用可能なものである。

【0064】

通常経口投与の場合、例えばおよそ 75 kg の体重の患者で、約 1 mg から約 360 mg

50

g のおよその 1 日用量が概算される。

【 0 0 6 5 】

例えば体重およそ 75 kg のヒトを含む温血動物に投与されるアリスキレンの用量は、特にレニン活性の阻害に、例えば血圧低下に有効な用量は約 3 mg から約 3 g、好ましくは約 10 mg から約 1 g、例えば 20 から 200 mg / ヒト / 日であり、好ましくは、例えば同一の大きさでよい単回用量の 1 から 4 回に分割される。通常子供には成体用量の約半分が投与される。各個体に必要な用量を例えば活性成分の血清濃度を測定することによりモニタリングすることができ、そして最適レベルに調整することができる。単回用量は例えば成体患者あたり 75 mg、150 mg または 300 mg を含む。

【 0 0 6 6 】

A C E 阻害剤の場合、A C E 阻害剤の好ましい投与量単位は、例えばベナゼプリル約 5 mg から約 20 mg、好ましくは 5 mg、10 mg、20 mg もしくは 40 mg；カプトプリル約 6.5 mg から 100 mg、好ましくは 6.25 mg、12.5 mg、25 mg、50 mg、75 mg もしくは 100 mg；エナラプリル約 2.5 mg から約 20 mg、好ましくは 2.5 mg、5 mg、10 mg もしくは 20 mg；フォシノプリル約 10 mg から約 20 mg、好ましくは 10 mg もしくは 20 mg；ペリンドプリル約 2.5 mg から約 4 mg、好ましくは 2 mg もしくは 4 mg；キナプリル約 5 mg から約 20 mg、好ましくは 5 mg、10 mg もしくは 20 mg；またはラミプリル約 1.25 mg から 5 mg、好ましくは 1.25 mg、2.5 mg、もしくは 5 mg を含む錠剤またはカプセルである。好ましいのは 1 日 3 回投与である。

【 0 0 6 7 】

アンギオテンシン II 受容体遮断薬、例えばバルサルタンは適当な投与量単位形態、例えばカプセルまたは錠剤の形態で供給され、そして治療上有効量のアンギオテンシン II 受容体遮断薬、例えばバルサルタン約 20 から約 320 mg を含み、それを患者に適用することができる。活性成分の適用を 1 日 3 回まで、例えばアンギオテンシン II 受容体遮断薬、例えばバルサルタンの 1 日用量 20 mg または 40 mg で出発して、1 日 80 mg を経て、そしてさらには 1 日 160 mg まで、そして最終的には 1 日 320 mg まで増量して行うことができる。好ましくはアンギオテンシン II 受容体遮断薬、例えばバルサルタンを 1 日 1 回または 1 日 2 回、各々 80 mg または 160 mg の用量で適用する。対応する用量を例えば朝、昼または夕方にとることができる。

【 0 0 6 8 】

前記の用量は本発明の活性成分の治療上有効量を包含する。

【 0 0 6 9 】

本発明は別々に投与することができる化合物の組み合わせでの予防、顕性になるまでの進行の遅延、または処置のための方法に関し、本発明はまたキットの形態での別々の医薬組成物を組み合わせることにも関する。キットは例えば別々の 2 つの医薬組成物：(1) レニン阻害剤、とりわけアリスキレンまたはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む組成物；ならびに(2) A C E 阻害剤、例えばベナゼプリルもしくはエナラプリル、またはアンギオテンシン II 受容体遮断薬、例えばバルサルタン、または各々の場合のその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む組成物を含み得る。(1) および(2) の量は、別々に同時投与したときに有益な治療効果が得られるような量である。キットは分かれたビンまたは分かれたホイルのような別々の組成物を含有する容器を含み、ここで各区画は例えば(1) または(2) を含む複数の投与形態(例えば錠剤)を含有する。これに代えて、活性成分を含有する投与形態を別々にするよりもむしろ、キットは別々の区画を含有でき、その各々が今度は別々の投与形態を含む全投与量を含有する。この型のキットの例はプリスターパックであり、ここで各個々のプリスターは 2 つ(またはそれより多い)錠剤、医薬組成物(1) を含む第 1 の(またはそれより多い)錠剤、および医薬組成物(2) を含む第 2 の(またはそれより多い)錠剤を含有する。典型的にはキットは別々の構成成分の投与のための指示書を含む。別々の構成成分が様々な投与形態(例えば経口および非経口)で投与され

るのが好ましく、様々な投与間隔で投与されるか、または組み合わせの個々の構成成分のタイトレーションが処方医により望まれるとき、キット形態は特に有利である。したがって本発明の場合、キットは：

(1) 第1の投与形態でレニン阻害剤、とりわけアリスキレン、好ましくはそのヘミフマル酸塩の形態、および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む治療上有効量の組成物；

(2) 第2の投与形態で、投与後に有益な治療効果が得られるような量のACE阻害剤、例えばベナゼプリルもしくはエナラプリル、またはアンギオテンシンII受容体遮断薬、例えばバルサルタン、または各々の場合のその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む組成物；ならびに

(3) 該第1および第2投与形態を含有するための容器；を含む。

#### 【0070】

レニン阻害剤、例えばアリスキレンの作用を、とりわけインビトロ試験により実験的に実証することができ、種々の系で(ヒト血漿、精製ヒトレニンを合成または天然レニン基質と一緒に)アンギオテンシンIの形成の低下を測定する。

#### 【0071】

レニンはその基質に対して種特異性を示すので、ヒトレニン阻害剤は従来のインビボ動物モデルにおいて効率よく試験することができない。この問題を回避するために、ヒトレニンまたはヒトアンギオテンシノーゲン遺伝子のいずれかを抱く遺伝子導入ラットが開発されている。ヒトレニンはラットアンギオテンシノーゲンを効率よく切断せず、そして同様にラットレニンはヒトアンギオテンシノーゲンをあまり切断しない。結果的に単一遺伝子導入ラット(すなわちヒトアンギオテンシノーゲンまたはレニンのいずれかのための遺伝子導入)が正常血圧である。しかしながら、異種交配させたとき、二重遺伝子導入(dTGR)の子孫は例えば高血圧および拡張機能障害を進展させ、そして7または8週齢を超えて生存しない。

#### 【0072】

レニン阻害剤、例えばアリスキレンまたはその薬学的に許容される塩を単独でまたはACE阻害剤、例えばベナゼプリルもしくはエナラプリル、またはアンギオテンシンII受容体遮断薬、例えばバルサルタン、または各々の場合のその薬学的に許容される塩と組み合わせ、種々の投与経路で投与することができる。各薬剤を広範な投与量にわたって試験して、各治療薬単独またはその具体的な組み合わせのための最適薬物レベルを決定して最大応答を引き出すことができる。これらの研究のために、群あたり少なくとも6匹の動物からなる処置群を用いることが好ましい。各研究は、組み合わせ処置群の効果が、個々の構成成分が評価されるのと同時に決定される方式で行われるのが最も良い。薬物効果は急性投与で観察され得るが、慢性の設定での応答を観察するのが好ましい。長期間研究は生ずる代償応答を完全に進展させるのに十分な期間であり、したがって観察された効果は、継続または持続効果を示す試験系の実際の応答を表す可能性が最も高い。

#### 【0073】

したがって、レニン阻害剤、またはその薬学的に許容される塩を単独でまたはACE阻害剤もしくはアンギオテンシンII受容体遮断薬、または各々の場合のその薬学的に許容される塩との組み合わせで、ヒトレニンおよびヒトアンギオテンシノーゲン(dTGR)を発現する二重遺伝子導入ラットの拡張機能障害または拡張期心不全に及ぼすその阻害効果に関して試験することができる。例えば拡張機能障害を進展させる前(予防計画)または拡張機能障害を進展させた後(処置計画)に動物をアリスキレン(1mg/kg/日-30mg/kg/日)で処置することができる。心機能の測定をインビボでラット心臓の組織ドップラー撮像により行うことができる。

#### 【0074】

同様にレニン阻害剤、またはその薬学的に許容される塩を単独でまたはACE阻害剤もしくはアンギオテンシンII受容体遮断薬、または各々の場合のその薬学的に許容される

10

20

30

40

50



塩との組み合わせで、マウス *ren-2* (レニン) 遺伝子を発現する *Ren-2* 遺伝子導入ラットの拡張機能障害または拡張期心不全に及ぼすその阻害効果に関して試験することができる。これらのラットをストレプトゾトシンで注射することにより糖尿病にすることができ、そして冠動脈を結紮(糸で縛る)して心筋梗塞を誘起することにより拡張機能障害を誘起することができる。その後から1か月までにわたって心線維症および拡張機能障害が進展する。例えば拡張機能障害を進展させる前(予防計画)または拡張機能障害を進展させた後(処置計画)に動物をアリスキレン( $1\text{ mg/kg/day}$  -  $60\text{ mg/kg/day}$ )で処置することができる。心機能の測定をインビボでラット心臓の組織ドップラー撮像により行うことができる。

#### 【0075】

例としては、4週齢、雄 *dTGR* に高血圧を進展させ、そして5.5週齢で代謝ケージに入れる。収縮期血圧(テールカフ)および24時間アルブミン排泄(*ELISA*, Cell Trend, Germany)を Muller et al. *Am J Pathol.* 161:1679-93(2002) および Muller et al. *Am J Pathol.* 164:521-32(2004)により先に記載されたように測定する。*dTGR* は24時間アルブミン排泄に関して6週目で一致させ、そして各19匹のラット5群に分配される。ラットが6週齢のときに処置を開始する。ラットにベヒクル処置、アリスキレン $0.3\text{ mg/kg/day}$  および $3\text{ mg/kg/day}$  (皮下ミニポンプによる)、バルサルタン $1\text{ mg/kg/day}$ 、およびバルサルタン $10\text{ mg/kg/day}$  (食餌中で与える)を投与する。死亡率を低下させ、しかも血圧および器官損傷への影響は最低限にする閾値処置として低用量のバルサルタンを選択する。ベヒクル処置動物が8週齢を超えて生存しないことは先の研究から解っており、そしてしたがって、この低用量バルサルタン群が9週で対照群として提供される。心エコー検査(短軸のMモードレーシングおよび組織ドップラー撮像; 7および9週で群あたり  $n = 5 - 6$ )をイソフルラン麻酔下で $15\text{ MHz}$  フェーズドアレイトランスデューサーを用いて実施した(Mazak et al. *Circulation.* 109:2792-800(2004))。心臓ごとのこれらの測定値を決定し、平均化し、そして統計分析する。LV短軸でMモードを実施し、そしてリーディングエッジ法に従って測定する。全壁厚を中隔+左心室後壁の合計として計算する。

#### 【0076】

組織ドップラーは基底中隔での心臓の縦の動きの速度を測定して、拡張期充満の評価が可能になる。組織ドップラー測定は四腔像の基底中隔の試料容量で実施する。速度範囲、増幅率およびフィルター設定を最適化して低速度を検出し、そしてパルス波ドップラースペクトルを $200\text{ mm/sec}$ で表示する。測定値はピーク初期(*Ea*)および後期(*Aa*)拡張拡大速度の速度を示す。*Ea/Aa*比は拡張機能の指標として報告される。

#### 【0077】

ラットを9週齢で屠殺する。腎臓および心臓を取り出し、そして氷冷食塩水で洗浄し、吸い取り乾燥し、そして重量測定する。組織調製および免疫組織学的技術をMuller et al. *Am J Pathol.* 161:1679-93(2002)で以前に記載されたように実施する。切片をラット単球/マクロファージ(*ED-1*, Serotec, Germany)、*MHC-1* + *CD4* + および *CD86* + 細胞(全てBD Pharmingen, Germany)に対する一次抗体と共にインキュベートする。*KS300* 3.0 (Zeiss, Germany) プログラムを用いて浸潤した細胞の採点を実施する。各腎臓の15の異なる部分(全群で  $n = 5$ )を分析する。各動物の平均スコアを計算し、そして群平均スコアを導くために用いる。具体的な処置の知識なしに分析を行う。

#### 【0078】

TRIZOL (Gibco Life Technology) を用いてRT-PCRのためのLV mRNAを単離する。-ミオシン重鎖(-MHC)および-MHCならびに心房性ナトリウム利尿ペプチド(*ANP*)のためのRT-PCRを $0.3$ または $0.9\text{ mol/l}$ プライマーを含有する SybrGreen PCR Master Mix (Applied Biosystems, Germany)  $25\text{ }\mu\text{l}$  および  $5700\text{ Sequence Detection System}$  (Applied Biosystems) 中逆転写反応物  $1\text{ }\mu\text{l}$  中で

実施する。熱循環条件は95℃で10分の初期変性工程、続く95℃で15秒間および65℃で1分間の40サイクルを含む。ハウスキーピング遺伝子（要求に応じて利用可能なプライマー配列）としてヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ遺伝子にmRNA発現を標準化する。

#### 【0079】

屠殺時に、心臓肥大指標スコアはバルサルタン10mg/kg/日、アリスキレン0.3mg/kg/日およびアリスキレン3mg/kg/日群（ $p < 0.05$ ）で低下する。しかしながら、心臓肥大指標はバルサルタン10mg/kg/日処置したdTGRに比較してアリスキレン3mg/kg/日処置したもので有意に低い。心エコー検査によりバルサルタン1mg/kg/日の動物が求心性肥大を有することが示される。壁厚は約3.4mmで左心室拡張末期径は正常であることが見出される。アリスキレン（3mg/kg/日）またはバルサルタン10mg/kg/日での処置は壁厚を各々約2.2mmおよび約2.7mmまで低下させる。組織ドップラー測定により、バルサルタン1mg/kg/日群でEa/Aa比約0.68が示されるが、バルサルタン10mg/kg/日によりEa/Aaの商が約1.0まで改善される。高および低双方のアリスキレン用量によりEa/Aa値が各々約1.4および約1.5まで増加し、これは拡張期充満が改善されたことを実証している。未処置dTGRは7週で死亡直前にすでにLV厚みの増加（約3.5mm）を示し、そしてAaに対するEaの比率が約0.48であり、これは拡張機能障害を示している。

10

#### 【0080】

RT-PCRを用いてβ-MHC mRNAおよびβ-MHC発現を左心室で試験する。バルサルタン10mg/kg/日および双方のアリスキレン処置によりβ-MHC発現から胎児β-MHCアイソフォームへのシフトが阻害される。この点でアリスキレン3mg/kg/日が最も有効である（ $p < 0.05$ ）。バルサルタン1mg/kg/日処置dTGRに比較して、LV ANP mRNA発現は双方のアリスキレン処置により低下する。バルサルタン10mg/kg/日はこの遺伝子の発現を低下させるが、有意な程度ではない。

20

#### 【0081】

データによりバルサルタン1mg/kg/日の動物が顕著な拡張機能障害（拡張期心不全）を伴う重篤な左心室肥大を有することが示される。LV肥大はバルサルタン10mg/kg/日および双方のアリスキレン用量で顕著に良くなる。しかしながら、心臓肥大の退行にもかかわらず、高用量バルサルタンを投与されたdTGRでは拡張機能障害が依然存在する。双方のアリスキレン用量は拡張機能障害を顕著に改善し、アリスキレン3mg/kg/日により壁厚の値が結果的に最も低くなり、そして拡張期充満が最も良くなる。加えて、左心室β-MHCアイソフォームならびに心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）の遺伝子発現に及ぼすアリスキレンの影響はレニン阻害剤で観察される心臓保護効果と合致する。結果により、心筋に及ぼすレニン阻害剤の分子効果が実証される。

30

#### 【0082】

図1：9週齢dTGRのLV中隔および後壁のMモード心エコー検査を示す。パネルAは重篤な中隔および後壁肥大を伴うバルサルタン（Val）1mg/kg/日のラットを示す。Val10mg/kg/日は中隔および後壁肥大を実質的に低下させる。アリスキレン（Alisk）0.3mg/kg/日およびAlisk 3mg/kg/日はまた左心室肥大を低下させ、そして3mg/kg/日用量はLVの大きさを正常化する。パネルBはLV壁厚の定量化を示す。結果は平均±SEMである（ $n = 10 - 14$ ；\*  $p < 0.05$  Val 1mg/kg/日対その他の群、\$ Alisk 3mg/kg/日対その他の群）。

40

図2：9週齢dTGRの拡張期充満の組織ドップラー評価を示す：同一動物のEa波（初期拡張期充満）およびAa波（心房収縮）を同時に測定する。Val1mg/kg/日によりEa波よりも深いAaが示され、それは重篤な拡張機能障害を示している（ $Ea/Aa = 0.66$ ）。Val10mg/kg/日はさらに同様に深いEaおよびAa波を示し、これは拡張機能障害を示している（ $Ea/Aa = 1.0$ ）。Alisk 0.3mg/kg/日

50

および  $Alisk\ 3\text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$  は  $Aa$  波より深い  $Ea$  を示し、これは適切な拡張期充満を示している ( $Ea / Aa\ 1.5$ )。

【0083】

図3：9週齢 dTGR の心臓肥大のマーカーに及ぼす処置の効果を示す：パネル A は各処置での、- MHC (パネル B) mRNA 発現の低下を伴う - MHC mRNA 発現の用量依存的な増加を示す。パネル C は各処置での LV ANF mRNA 発現の用量依存的な低下を示す。結果は平均  $\pm$  SEM である (各々  $n = 6$ )。

【0084】

さらに、レニン阻害剤、例えばアリスキレン、特にそのヘミフマル酸塩の形態、および ACE 阻害剤、例えばベナゼプリルもしくはエナラプリル、またはアンギオテンシン II 受容体遮断薬、例えばバルサルタン、または各々の場合のその薬学的に許容される塩の組み合わせにより、レニン阻害剤単独の投与よりもより大きな治療効果が得られることが見出されている。より大きな効果を作用時間の延長によっても実証できる。次の投与の前に基線に戻る時間または曲線下面積 (AUC) のいずれかとして作用期間をモニタリングすることができる。

【0085】

さらなる利益は本発明により組み合わせられる個々の薬物の低用量を用いて投与量を減らすことができること、例えば投与量が少なくてもよいだけでなく、低頻度で適用される、または副作用の発生を低減させるために用いることができるということである。レニン阻害剤、またはその薬学的に許容される塩および ACE 阻害剤、例えばベナゼプリルもしくはエナラプリル、またはアンギオテンシン II 受容体遮断薬、例えばバルサルタン、または各々の場合のその薬学的に許容される塩の組み合わせ投与の結果、処置された患者のより大きなパーセンテージで有意な応答、すなわち応答比率がより大きいという結果に至る。

【0086】

レニン阻害剤、例えばアリスキレン、特にそのヘミフマル酸塩の形態、および ACE 阻害剤、例えばベナゼプリルもしくはエナラプリル、またはアンギオテンシン II 受容体遮断薬、例えばバルサルタン、または各々の場合のその薬学的に許容される塩での組み合わせ治療は結果的に拡張機能障害または拡張期心不全の予防、顕性になるまでの進行の遅延、または処置のためのより有効な治療である。とりわけ、一層驚くべきことは、本発明の組み合わせの結果、有益な、特に相乗的な治療効果に至るが、驚くべき有効性の延長のような組み合わせ処置の結果である利益にも至る。

【0087】

本発明はさらに拡張機能障害または拡張期心不全の予防、顕性になるまでの進行の遅延、または処置のための医薬品の製造のための、レニン阻害剤、例えばアリスキレンの単独で、または ACE 阻害剤、例えばベナゼプリルもしくはエナラプリル、またはアンギオテンシン II 受容体遮断薬、例えばバルサルタン、または各々の場合のその薬学的に許容される塩との組み合わせでの使用に関する。

【0088】

したがって、本発明の別の実施態様は拡張機能障害または拡張期心不全の予防、顕性になるまでの進行の遅延、または処置のための医薬品の製造のための、レニン阻害剤、例えばアリスキレンの単独で、または ACE 阻害剤、例えばベナゼプリルもしくはエナラプリル、またはアンギオテンシン II 受容体遮断薬、例えばバルサルタン、または各々の場合のその薬学的に許容される塩との組み合わせでの使用に関する。

【0089】

前記の記載はその好ましい実施態様を含む本発明を十分に開示する。本明細書に具体的に開示した実施態様の修飾および改善は請求の範囲の範囲内である。さらなる詳述がなくとも、当業者は先行の記載を用いて本発明を最大限に利用できると考えられる。したがって、本明細書の実施例は本発明の特定の態様の単なる説明と解釈され、そして本発明の範囲をいかなるようにも限定するものではない。

【実施例】

10

20

30

40

50

## 【 0 0 9 0 】

## 実施例 1 :

アリスキレン 1 5 0 m g ( 遊離塩基 ) 素錠の組成 ( m g / 単位 ) 。

【 表 1 】

	ローラー 圧縮錠剤	投与形態1	投与形態2	投与形態3
構成成分				
アリスキレンヘミフマル酸塩	165.750	165.750	165.750	165.750
微晶性セルロース	220.650	84.750	72.250	107.250
ポリビニルピロリドンK30	－	－	12.000	12.000
クロスポビドン	84.000	45.000	44.000	48.200
Aerosil 200	4.800	1.500	1.500	1.800
ステアリン酸マグネシウム	4.800	3.000	4.500	5.000
全重量	480.000	300.000	300.000	340.000

10

20

## 【 0 0 9 1 】

アリスキレン 1 5 0 m g ( 遊離塩基 ) 素錠の組成 ( 重量 % ) 。

【 表 2 】

	ローラー 圧縮錠剤	投与形態1	投与形態2	投与形態3
構成成分				
アリスキレンヘミフマル酸塩	34.53	55.25	55.25	48.75
微晶性セルロース	45.97	28.25	24.08	31.545
ポリビニルピロリドンK30	－	－	4	3.53
クロスポビドン	17.5	15	14.67	14.175
Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1.5	1.47
全%	100.00	100.00	100.00	100.00

30

40

## 【 0 0 9 2 】

アリスキレン 1 5 0 m g ( 遊離塩基 ) 素錠の組成 ( 内相 / 外相に分割 ) ( m g / 単位 )

。

【表 3】

		ローラー 圧縮錠剤	投与形態1	投与形態2	投与形態3
	構成成分				
内相	アリスキレンヘミフ マル酸塩	165.75	165.75	165.75	165.75
	微晶性セルロース	220.65	84.75	72.25	90.25
	ポリビニルピロリド ンK30	-	-	12.00	12.00
	クロスボビドン	36.00	-	-	14.20
	Aerosil 200	-	-	-	-
	ステアリン酸マグネ シウム	2.40	-	-	-
外相	クロスボビドン	48.00	45.00	44.00	34.00
	微晶性セルロース	-	-	-	17.00
	Aerosil 200	4.80	1.50	1.50	1.80
	ステアリン酸マグネ シウム	2.40	3.00	4.50	5.00
	全重量	480.00	300.00	300.00	340.00

10

20

【0093】

アリスキレン 150mg（遊離塩基）素錠の組成（内相 / 外相に分割）（重量％）。

【表 4】

		ローラー 圧縮錠剤	投与形態1	投与形態2	投与形態3
	構成成分				
内相	アリスキレンヘミフ マル酸塩	34.53	55.25	55.25	48.75
	微晶性セルロース	45.97	28.25	24.08	26.545
	ポリビニルピロリド ンK30	-	-	4	3.530
	クロスボビドン	7.5	-	-	4.175
	Aerosil 200	-	-	-	-
	ステアリン酸マグネ シウム	0.5	-	-	-
外相	クロスボビドン	10	15	14.67	10
	微晶性セルロース	-	-	-	5
	Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
	ステアリン酸マグネ シウム	0.5	1	1.5	1.47
	全%	100.00	100.00	100.00	100.00

30

40

【0094】

実施例 2：

50

アリスキレン（投与形態３）フィルムコーティング錠の組成（mg／単位）。

【表５】

投与形態3/強度	75mg(遊離塩基)	150mg(遊離塩基)	300mg(遊離塩基)
構成成分			
アリスキレンヘミフマル酸塩	82.875	165.750	331.500
微晶性セルロース	53.625	107.250	214.500
ポリビニルピロリドンK30	6.000	12.000	24.000
クロスポビドン	24.100	48.200	96.400
Aerosil 200	0.900	1.800	3.600
ステアリン酸マグネシウム	2.500	5.000	10.000
全錠剤重量	170.000	340.000	680.000
Opadry プレミックスホワイト	9.946	16.711	23.9616
Opadry プレミックスレッド	0.024	0.238	1.8382
Opadry プレミックスブラック	0.030	0.051	0.2002
全フィルムコーティング錠重量	180.000	357.000	706.000

10

20

【００９５】

例えば以下のように投与形態１、２および３を調製することができる：

- １）活性成分および添加剤を混合し、そして該構成成分を造粒液と共に造粒し；
- ２）得られた顆粒を乾燥させ；
- ３）乾燥した顆粒を外相賦形剤と混合し；
- ４）得られた混合物を圧縮して核錠として固体経口投与量を形成し；そして
- ５）場合によっては得られた核錠をコーティングしてフィルムコーティング錠が得られる。

30

【００９６】

造粒液はエタノール、エタノールおよび水の混合物、エタノール、水およびイソプロパノールの混合物、または前記した混合物中のポリビニルピロリドン（PVP）の溶液でよい。好ましいエタノールおよび水の混合物は約５０／５０から約９９／１（重量／重量％）の範囲であり、最も好ましくはそれは約９４／６（重量／重量％）である。好ましいエタノール、水およびイソプロパノールの混合物は約４５／４５／５から約９８／１／１（重量／重量／重量％）、最も好ましくは約８８．５／５．５／６．０から約９１．５／４．５／４．０（重量／重量／重量％）の範囲である。前記の混合物中のPVPの好ましい濃度は約５から約３０重量％、好ましくは約１５から約２５％、さらに好ましくは約１６から約２２％の範囲である。

40

【００９７】

当分野において用いられる造粒、乾燥および混合の非常に多くの公知の方法、例えば流動床でのスプレー造粒、高剪断ミキサー中での湿式造粒、熔融造粒、流動床乾燥機中での乾燥、フリーフォールまたはタンブラーブレンダー中の混合、単発式またはロータリー式打錠機での錠剤への圧縮に留意する。

【００９８】

50

顆粒の製造を有機造粒方法に適当な標準的な装置で実施することができる。最終混和および錠剤の圧縮の製造もまた標準的な装置で実施することができる。

【 0 0 9 9 】

例えば工程（１）を高速剪断造粒機、例えばCollette Gralにより実施することができる；工程（２）を流動床乾燥機中で行うことができ；工程（３）をフリーフォールミキサー（例えば容器ブレンダー、タンブラーブレンダー）により実施することができる；そして工程（４）を乾燥圧縮法、例えばロータリー式打錠機を用いて実施することができる。

【 0 1 0 0 】

実施例 3（フィルムコーティング錠）：

【表 6】

構成成分	単位あたりの組成 (mg)	標準
造粒		
バルサルタン [= 活性成分]	80.00	
微晶性セルロース/ Avicel PH 102	54.00	NF, Ph. Eur
クロスポビドン	20.00	NF, Ph. Eur
コロイド性無水シリカ/ コロイド性二酸化ケイ素/Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/NF
ステアリン酸マグネシウム	2.5	NF, Ph. Eur
混和		
コロイド性無水シリカ/ コロイド性二酸化ケイ素/Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/NF
ステアリン酸マグネシウム	2.00	NF, Ph. Eur
コーティング		
精製水 <sup>*</sup>	—	
DIOLACK ペールレッド 00F34899	7.00	
全錠剤質量	167.00	

\* ) 加工中に除去された

【 0 1 0 1 】

フィルムコーティング錠を例えば下記のとおりに製造することができる。

バルサルタン、微結晶性セルロース、クロスポビドン、コロイド性無水シリカ / コロイド性二酸化ケイ素 / Aerosile 200 の一部、二酸化ケイ素およびステアリン酸マグネシウムの混合物を拡散ミキサー中で前もって混合し、そして次にスクリーニングミルを通してふるいにかける。得られた混合物を再度拡散ミキサー中で前もって混合し、回転圧縮機中で圧縮し、そして次にスクリーニングミルを通してふるいにかける。得られた混合物に残りのコロイド性無水シリカ / コロイド性二酸化ケイ素 / Aerosile 200 を加え、そして拡散ミキサー中で最終混和を行う。全混合物をロータリー打錠機中で圧縮し、そして有孔パン中でDiolackペールレッドを用いることにより錠剤をフィルムでコーティングする。

【 0 1 0 2 】

実施例 4（フィルムコーティング錠）：

【表 7】

構成成分	単位あたりの組成(mg)	標準
造粒		
バルサルタン[=活性成分]	160.00	
微晶性セルロース/ Avicel PH 102	108.00	NF, Ph. Eur
クロスポビドン	40.00	NF, Ph. Eur
コロイド性無水シリカ/ コロイド性二酸化ケイ素/Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/NF
ステアリン酸マグネシウム	5.00	NF, Ph. Eur
混和		
コロイド性無水シリカ/ コロイド性二酸化ケイ素/Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/NF
ステアリン酸マグネシウム	4.00	NF, Ph. Eur
コーティング		
Opadry ライトブラウン00F33172	10.00	
全錠剤質量	330.00	

10

20

例えば実施例 3 に記載するとおりにフィルムコーティング錠を製造する。

【0103】

実施例 5 (フィルムコーティング錠) :



【表 8】

構成成分	単位あたりの組成(mg)	標準
核:内相		
バルサルタン [=活性成分]	40.00	
コロイド性無水シリカ(コロ イド性二酸化ケイ素) [=流動促進剤]	1.00	Ph. Eur, USP/NF
ステアリン酸マグネシウム [=滑沢剤]	2.00	USP/NF
クロスポビドン [崩壊剤]	20.00	Ph. Eur
微晶性セルロース [=結合剤]	124.00	USP/NF
外相		
コロイド性無水シリカ、(コロ イド性二酸化ケイ素) [=流動促進剤]	1.00	Ph. Eur, USP/NF
ステアリン酸マグネシウム [滑沢剤]	2.00	USP/NF
フィルムコーティング		
Opadry (登録商標) ブラウン00F 16 711*)	9.40	
精製水**)	—	
全錠剤質量	199.44	

10

20

30

40

\* ) Opadry (登録商標) ブラウン O O F 1 6 7 1 1 着色剤を以下に表にする。

\* \* ) 加工中に除去される。

【0104】

Opadry (登録商標) 組成物：

【表 9】

成分	およその組成%
酸化鉄、黒(C.1. No. 77499, E 172)	0.50
酸化鉄、茶(C.1. No. 77499, E 172)	0.50
酸化鉄、赤(C.1. No. 77491, E 172)	0.50
酸化鉄、黄(C.1. No. 77492, E 172)	0.50
マクロゴール(Ph. Eur)	4.00
二酸化チタン(C.1. No. 77891, E 171)	14.00
ヒプロメロース(Ph. Eur)	80.00

例えば実施例 3 に記載するとおりにフィルムコーティング錠を製造する。

【0105】

実施例 6 (カプセル)：

【表 10】

構成成分	単位あたりの組成 (mg)
バルサルタン [= 活性成分]	80.00
微晶性セルロース	25.10
クロスポビドン	13.00
ポビドン	12.50
ステアリン酸マグネシウム	1.30
ラウリル硫酸ナトリウム	0.60
外殻	
酸化鉄、赤 (C.I. No. 77491, EC No. E 172)	0.123
酸化鉄、黄 (C.I. No. 77492, EC No. E 172)	0.123
酸化鉄、黒 (C.I. No. 77499, EC No. E 172)	0.245
二酸化チタン	1.540
ゼラチン	74.969
全質量	209.50

10

20

## 【0106】

例えば下記のとおりにかプセルを製造できる：

造粒 / 乾燥：

流動床造粒機中で精製水に溶解したポビドンおよびラウリル硫酸ナトリウムからなる造粒液を用いてバルサルタンおよび微晶性セルロースをスプレー造粒する。得られた顆粒を流動床乾燥機中で乾燥させる。

## 【0107】

製粉 / 混和：

乾燥した顆粒をクロスポビドンおよびステアリン酸マグネシウムと一緒に製粉する。次いで塊をコニカルスクリー型ミキサー中でおおよそ 10 分間混和する。

30

## 【0108】

カプセル化：

制御された温度および湿度条件下で空の硬質ゼラチンカプセルを混和したバルク顆粒で充填する。充填されたカプセルを脱塵し、肉眼検査し、重量検査し、そして品質保証部が検査する。

## 【0109】

実施例 7 (カプセル)：

【表 1 1】

構成成分	単位あたりの組成 (mg)
バルサルタン[=活性成分]	160.00
微晶性セルロース	50.20
クロスポビドン	26.00
ポビドン	25.00
ステアリン酸マグネシウム	2.60
ラウリル硫酸ナトリウム	1.20
外殻	
酸化鉄、赤 (C.I. No. 77491, EC No. E 172)	0.123
酸化鉄、黄 (C.I. No. 77492, EC No. E 172)	0.123
酸化鉄、黒 (C.I. No. 77499, EC No. E 172)	0.245
二酸化チタン	1.540
ゼラチン	74.969
全質量	342.00

10

20

例えば実施例 5 に記載するとおりにカプセルを製造する。

## 【0 1 1 0】

実施例 8 (硬質ゼラチンカプセル) :

【表 1 2】

構成成分	単位あたりの組成 (mg)
バルサルタン[=活性成分]	80.00
ラウリル硫酸ナトリウム	0.60
ステアリン酸マグネシウム	1.30
ポビドン	12.50
クロスポビドン	13.00
微晶性セルロース	21.10
全質量	130.00

30

## 【0 1 1 1】

実施例 9 (硬質ゼラチンカプセル) :

【表 1 3】

構成成分	単位あたりの組成(mg)
バルサルタン[=活性成分]	80.00
微晶性セルロース	110.00
ポビドン K30	45.20
ラウリル硫酸ナトリウム	1.20
ステアリン酸マグネシウム	2.60
クロスポビドン	26.00
全質量	265.00

10

## 【0 1 1 2】

構成成分(1)および(2)を構成成分(3)および(4)の水溶液で造粒する。構成成分(5)および(6)を乾燥顆粒に加え、そして混合物をサイズ1の硬質ゼラチンカプセルに充填する。

## 【0 1 1 3】

本明細書で言及した全出版物および特許はその全てを出典明示により本明細書の一部とする。

## 【図面の簡単な説明】

20

## 【0 1 1 4】

【図1】9週齢d T G RのL V中隔および後壁のMモード心エコー検査を示す。パネルAは重篤な中隔および後壁肥大を伴うバルサルタン(V a l) 1 m g / k g /日のラットを示す。V a l 1 0 m g / k g /日は中隔および後壁肥大を実質的に低下させる。アリスキレン(A l i s k) 0 . 3 m g / k g /日およびA l i s k 3 m g / k g /日はまた左心室肥大を低下させ、そして3 m g / k g /日用量はL Vの大きさを正常化する。パネルBはL V壁厚の定量化を示す。結果は平均±S E Mである(n = 1 0 - 1 4 ; \* p < 0 . 0 5 V a l 1 m g / k g /日対その他の群、\$ A l i s k 3 m g / k g /日対その他の群)。

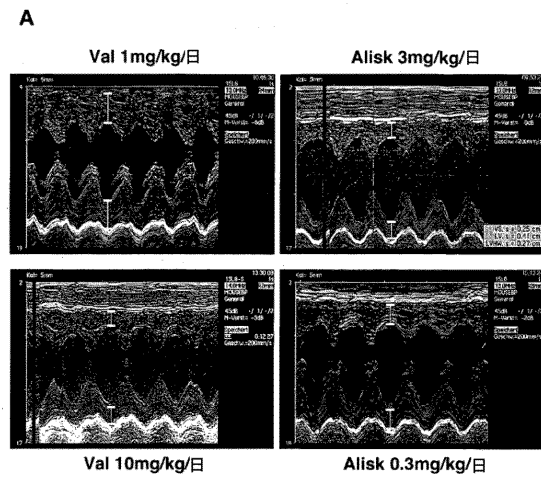
【図2】9週齢d T G Rの拡張期充満の組織ドップラー評価を示す：同一動物のE a波(初期拡張期充満)およびA a波(心房収縮)を同時に測定する。V a l 1 m g / k g /日によりE a波よりも深いA aが示され、それは重篤な拡張機能障害を示している(E e / A e = 0 . 6 6)。V a l 1 0 m g / k g /日はさらに同様に深いE aおよびA a波を示し、これは拡張機能障害を示している(E a / A a 1 . 0)。A l i s k 0 . 3 m g / k g /日およびA l i s k 3 m g / k g /日はA a波より深いE aを示し、これは適切な拡張期充満を示している(E a / A a 1 . 5)。

30

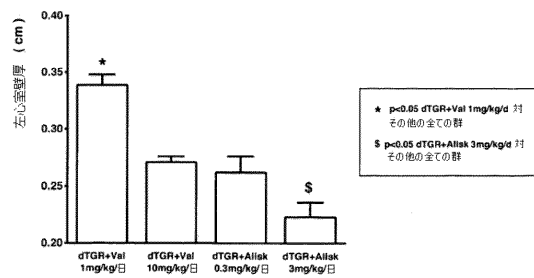
【図3】図3：9週齢d T G Rの心臓肥大のマーカーに及ぼす処置の効果を示す：パネルAは各処置での、- M H C (パネルB) m R N A発現の低下を伴う、- M H C m R N A発現の用量依存的な増加を示す。パネルCは各処置でのL V A N F m R N A発現の用量依存的な低下を示す。結果は平均±S E Mである(各々n = 6)。

【図 1】

図 1:

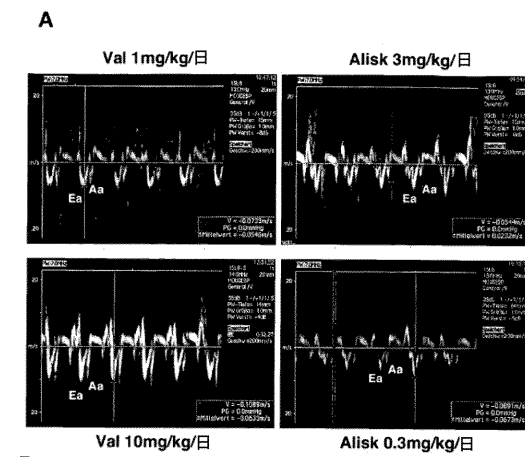
**B**

左心室壁厚

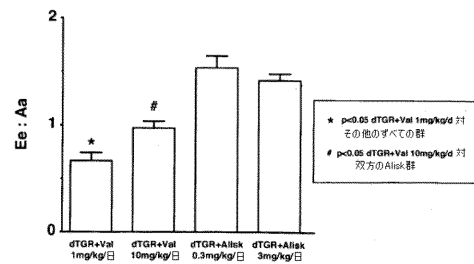


【図 2】

図 2:

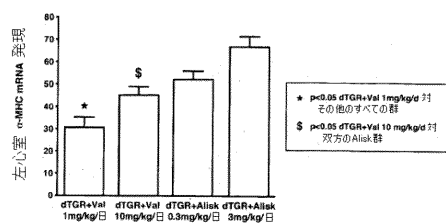
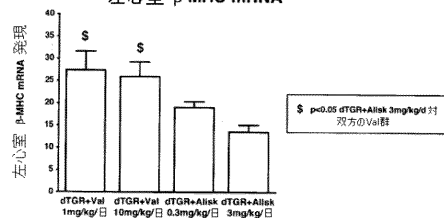
**B**

組織ドップラー撮像

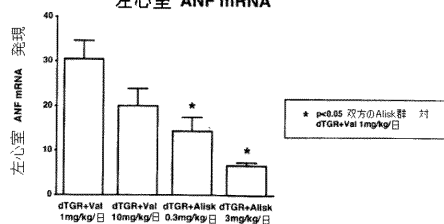


【図 3】

図 3:

**A**左心室  $\alpha$ -MHC mRNA**B**左心室  $\beta$ -MHC mRNA**C**

左心室 ANF mRNA



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2005/035914
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> A61K31/00 A61K31/165 A61K31/451 A61K31/55 A61K31/401 A61K31/41 A61P9/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH		
<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	WO 02/40007 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; HEWIT) 23 May 2002 (2002-05-23) page 1, paragraph 1 - last paragraph page 2, paragraph 3 - page 3, last paragraph page 4, paragraph 4-6 page 21, paragraphs 2,3 page 21, last paragraph - page 22, paragraph 1 examples 1-11,15,16 claims 1-4 ----- -/--	11-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  21 February 2006		Date of mailing of the international search report  06/03/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Cielen, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2005/035914

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/002549 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; PRESCOTT, MARGARET, FORNEY) 8 January 2004 (2004-01-08) page 1, paragraph 1 page 6, paragraph 3 - page 8, paragraph 1 page 8, last paragraph - page 9, paragraph 5 page 10, paragraphs 3,5 claims 1,2,4,5,8,24 -----	11-16
X	WO 02/43807 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; SAHOT) 6 June 2002 (2002-06-06) page 1, paragraph 2 page 4, paragraph 2 - page 5, paragraph 4 page 6, last paragraph - page 7, paragraph 1 page 7, paragraph 4 claims 1,4,5,7,14,16 -----	11-14,16
X	US 6 716 875 B1 (FOSSA ANTHONY ANDREA) 6 April 2004 (2004-04-06) column 1, lines 15-34 column 2, line 54 - column 3, line 18 column 4, lines 1-8 column 4, lines 49-65 -----	11,15
X	MENTO P F ET AL: "Combined renin and converting enzyme inhibition in rats" HYPERTENSION 1989 UNITED STATES, vol. 13, no. 6 II, 1989, pages 741-748, XP008059764 ISSN: 0194-911X abstract -----	11,15
Y	MURPHY S W: "Diastolic dysfunction" CURRENT TREATMENT OPTIONS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE 2004 UNITED KINGDOM, vol. 6, no. 1, 2004, pages 61-68, XP008059783 ISSN: 1092-8464 abstract page 62, column 2, paragraph 3 page 65, paragraph 11 page 66, paragraph 2 page 66, last paragraph - page 67, paragraph 1 ----- -/--	1-10, 17-20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/035914

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	STANTON ALICE ET AL: "Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, Aliskiren." HYPERTENSION (BALTIMORE), vol. 42, no. 6, December 2003 (2003-12), pages 1137-1143, XP002368887 ISSN: 0194-911X abstract page 1141, column 1, paragraph 1 page 1141, column 2, last paragraph	1-10, 17-20
X	MAIBAUM J ET AL: "Renin inhibitors as novel treatments for cardiovascular disease" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 13, no. 5, 1 May 2003 (2003-05-01), pages 589-603, XP002327881 ISSN: 1354-3776 abstract page 594, column 1, paragraph 4 page 599, column 1, paragraphs 1,2	1,11,17
X	ZHANG Q ET AL: "Comparative effects of three sites of renin-angiotensin blockade on the regression of left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats." AMERICAN JOURNAL OF THERAPEUTICS. 1997 MAY-JUN, vol. 4, no. 5-6, May 1997 (1997-05), pages 199-202, XP008059748 ISSN: 1075-2765 abstract page 199, column 2, paragraph 3 page 200, column 2, paragraph 3 figure 2	1,17
Y		5
X	WO 03/099767 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; ALLMENDINGER, THOMAS; FURTER, PETER) 4 December 2003 (2003-12-04) page 1, paragraphs 1,2	11,15,16
A	page 3, last paragraph page 6, paragraph 1 page 13, paragraph 1 - page 15, paragraph 3 claims 1,6,7	1-10, 12-14, 17-20
P,X	WO 2005/058291 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; OTTINGER, ISABEL) 30 June 2005 (2005-06-30)	1-4, 17-20
P,Y	page 4, paragraph 2 page 5, paragraph 3-6	5-10
	----- -/--	



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2005/035914

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	PILZ BERNHARD ET AL: "Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats." HYPERTENSION, (2005 SEP) 46 (3) 569-76. ELECTRONIC PUBLICATION: 2005-08-15. JOURNAL CODE: 7906255. ISSN: 1524-4563., September 2005 (2005-09), XP008059760	1-4, 17-20
P,Y	abstract page 570, column 1, paragraph 2 page 571, column 2, paragraph 1 - page 572, column 1, paragraph 1 figure 3 page 573, column 2, paragraph 2 - page 574, column 1, paragraph 1 -----	5-10
P,X	WO 2005/054177 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; SELLNER, HOLGER; GROSS, GERHARD; MA) 16 June 2005 (2005-06-16)	1,5, 9-11, 15-17
P,Y	page 1, paragraph 1 - page 3, paragraph 1  page 6, paragraph 1 page 9, paragraph 1 page 11, paragraph 4 page 16, last paragraph - page 17, paragraph 1 page 18, paragraph 3 - page 20, paragraph 1 -----	2-4,6-8, 18-20
P,Y	DIAMOND J.A., PHILLIPS R.A.: "Antihypertensive drugs and the heart" MINERVA MEDICA, vol. 96, no. 4, 2005, pages 247-260, XP008059782 abstract page 253, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 1 page 254, column 2, paragraph 3 page 255, column 1, paragraph 2 table I -----	1-10, 17-20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2005/035914**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 1-10 and 19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/035914

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0240007	A	23-05-2002	AU 2368002 A	27-05-2002
			BR 0115411 A	17-08-2004
			CA 2428647 A1	23-05-2002
			CN 1474690 A	11-02-2004
			EP 1341533 A1	10-09-2003
			HU 0301841 A2	29-09-2003
			JP 2004513920 T	13-05-2004
			MX PA03004358 A	19-08-2003
			NO 20032233 A	16-05-2003
			NZ 525795 A	24-03-2005
			PL 361404 A1	04-10-2004
			SK 5842003 A3	04-11-2003
			ZA 200303497 A	28-04-2004
WO 2004002549	A	08-01-2004	AU 2003250858 A1	19-01-2004
			CA 2490811 A1	08-01-2004
			EP 1531879 A1	25-05-2005
			JP 2005537822 T	15-12-2005
WO 0243807	A	06-06-2002	AU 2636502 A	11-06-2002
			CA 2430924 A1	06-06-2002
			EP 1353727 A2	22-10-2003
			JP 2004514703 T	20-05-2004
			US 2004087484 A1	06-05-2004
US 6716875	B1	06-04-2004	AP 240 A	18-02-1993
			AT 148632 T	15-02-1997
			AU 653724 B2	13-10-1994
			AU 7859191 A	10-12-1991
			BG 61831 B1	31-07-1998
			BR 9106438 A	18-05-1993
			CA 2081564 A1	12-11-1991
			CN 1307901 A	15-08-2001
			CN 1056426 A	27-11-1991
			CN 1502370 A	09-06-2004
			DE 69124598 D1	20-03-1997
			DE 69124598 T2	28-05-1997
			DK 527879 T3	14-07-1997
			EG 19648 A	30-09-1995
			EP 0527879 A1	24-02-1993
			ES 2097208 T3	01-04-1997
			GR 3022997 T3	30-07-1997
			HU 62804 A2	28-06-1993
			IE 911592 A1	20-11-1991
			IL 98055 A	31-10-1996
			JP 2635291 B2	30-07-1997
			JP 7048280 A	21-02-1995
			JP 7029938 B	05-04-1995
			JP 5505618 T	19-08-1993
			KR 9705839 B1	21-04-1997
			MA 22150 A1	31-12-1991
			NZ 238118 A	24-06-1997
			PT 97615 A	31-03-1992
			RO 115786 B1	30-06-2000
			RU 2147875 C1	27-04-2000
			WO 9117771 A1	28-11-1991
			US 6900234 B1	31-05-2005
			ZA 9103539 A	30-12-1992

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/035914

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03099767	A	04-12-2003	AU 2003242592 A1	12-12-2003
			BR 0311306 A	15-02-2005
			CA 2484935 A1	04-12-2003
			CN 1656058 A	17-08-2005
			EP 1511719 A1	09-03-2005
			JP 2005527619 T	15-09-2005
			US 2005234126 A1	20-10-2005
WO 2005058291	A	30-06-2005	NONE	
WO 2005054177	A	16-06-2005	NONE	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード ( 参考 )	
<b>A 6 1 P 9/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P	9/04		
<b>A 6 1 P 9/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P	9/12		
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P	43/00	1 1 6	
	A 6 1 P	43/00	1 1 1	

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

- (72)発明者 デイビッド・ルイス・フェルドマン  
アメリカ合衆国 0 7 6 6 6 ニュージャージー州ティーネック、リンカーン・ブレイス 9 4 5 番
- (72)発明者 フリードリック・キャメロン・ラフト  
ドイツ連邦共和国デー - 1 6 3 4 1 パンケタル、カロヴァー・シュトラッセ 2 2 番
- (72)発明者 ドミニク・ニコラス・ミュラー  
ドイツ連邦共和国デー - 1 0 4 0 5 ベルリン、クリストブルガーシュトラッセ 1 番
- (72)発明者 ランディ・リー・ウェブ  
アメリカ合衆国 0 8 8 2 2 ニュージャージー州フレミントン、ハニーマン・ドライブ 1 7 番

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA17 AA20 BA01 BA14 BA23 BA32 BA44 BA50 DB74  
DC37 DC40 MA02 MA17 MA23 MA35 MA37 MA52 MA60 MA66  
NA14 ZA362 ZA421 ZC172 ZC202 ZC422  
4C086 AA01 AA02 BC21  
4C206 AA01 AA02 GA18 GA25 MA01 MA02 MA04 MA11 MA14 NA14  
ZA36 ZC20