

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2005-505497(P2005-505497A)
 【公表日】平成17年2月24日(2005.2.24)
 【年通号数】公開・登録公報2005-008
 【出願番号】特願2002-574897(P2002-574897)
 【国際特許分類第7版】

A 6 1 K 31/353
 A 6 1 K 35/78
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 C 0 7 D 311/62
 // C 0 7 M 7:00

【F I】

A 6 1 K	31/353	
A 6 1 K	35/78	C
A 6 1 K	35/78	X
A 6 1 K	35/78	Y
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
C 0 7 D	311/62	
C 0 7 M	7:00	

【手続補正書】

【提出日】平成17年2月8日(2005.2.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

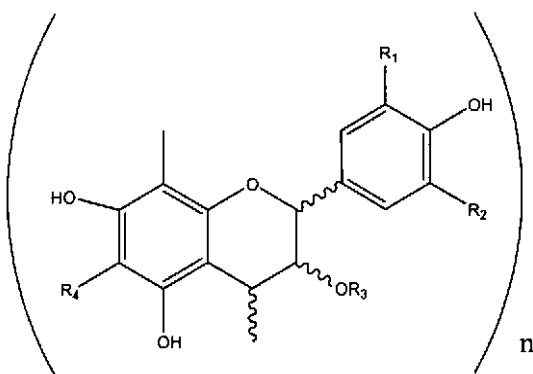
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

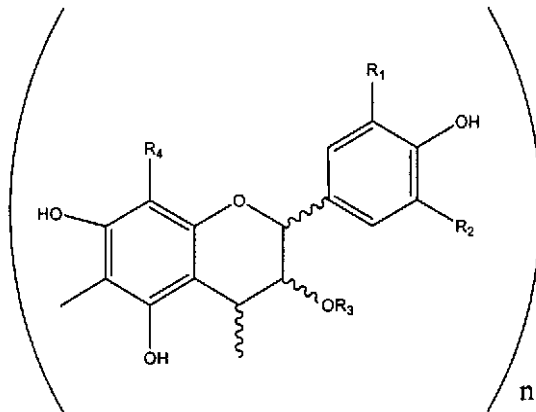
【請求項1】

アミロイド疾患、又は α シニュクライン若しくはNAC原線維形成により特徴づけられる疾患を哺乳動物被検者において治療するための医薬組成物であって、式I又は式IIにより特徴づけられるプロアントシアニジン、式I及び式IIのオリゴマー組み合わせ物により特徴づけられるプロアントシアニジン、及び先述のプロアントシアニジンの製剤的に許容される塩の群から選択されるプロアントシアニジンの治療有効量、並びに製剤的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含んでなり、前記治療有効量は、哺乳動物被検者におけるアミロイド疾患、又は α シニュクライン若しくはNAC原線維形の治療有効性について選択される前記医薬組成物：

【化 1】



式 I



式 II

〔式中：

n は、2 ～ 20 の整数であり；

R_1 と R_2 は、独立して、水素及びヒドロキシから選択され；

R_3 は、水素、場合により置換される O －グリコシル、 $-C(O)-$ （場合により置換されるアリール）、及び $-C(O)-$ （場合により置換されるヘテロアリール）からなる群から選択され；

R_4 は、水素、カテキン、エピカテキン、エピアフゼレキン、及び、カテキン及びエピカテキンの没食子酸塩からなる群から選択され；

2、3、及び4位での線は所望の R 及び S 配置を示し；

式 I 中の4及び8位と式 II 中の4及び6位での線は個別単位間の可能なオリゴマー結合を示し、そして

R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 での置換、2、3、及び4位での配置、及び、4－8及び4－6のオリゴマー結合配置は、独立して、各個別単位について選択される〕。

【請求項 2】

プロアントシアニジンが式 I により特徴づけられる、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 3】

プロアントシアニジンが式 II により特徴づけられる、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 4】

n が 2 ～ 5 の整数である、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 5】

それぞれの2位でのキラル配置が R である、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 6】

それぞれの R_3 が、水素、2，3－ジヒドロキシベンゾイル、3，4－ジヒドロキシベンゾイル、2，3，4－トリヒドロキシベンゾイル、及び3，4，5－トリヒドロキシベンゾイルから選択される、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 7】

n が 2 又は 3 である、請求項 2 の医薬組成物。

【請求項 8】

それぞれの R_3 が水素である、請求項 7 の医薬組成物。

【請求項 9】

それぞれの R_1 がヒドロキシであり、それぞれの R_2 が水素である、請求項 8 の医薬組成物。

【請求項 10】

それぞれの R_3 が場合により置換される O －グリコシルである、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 11】

オリゴマー単位が、カテキン、エピカテキン、エピアフゼレキン、ガロカテキン、ガロ

エピカテキン、エピガロカテキン、及び該カテキン類の没食子酸塩を含むカテキン類、及び、フラバノール、フラボノール、フラバンジオール、ロイコシアニジン、及びアントシアニジンからなる群から選択される、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 1 2】

アミロイド疾患が、アルツハイマー病、ダウン症候群、オランダ型のアミロイド症を伴う遺伝性脳出血、封入体性筋炎、慢性炎症のアミロイド症、悪性腫瘍及び家族性地中海発疹熱のアミロイド症、多発性骨髄腫及び B 細胞障害のアミロイド症、2 型糖尿病のアミロイド症、プリオン病のアミロイド症、クロイツフェルトーヤコブ病、ゲルストマンーシュトラウスラー症候群、クールー病、スクラピー、狂牛病、長期血液透析に関連したアミロイド症、手根管症候群を伴うアミロイド症、老人性心臓アミロイド症、家族性アミロイド性多発神経障害、内分泌腫瘍に関連したアミロイド症、全身性 A A アミロイド症、A L アミロイド症、A β アミロイド症、及び P r P アミロイド症からなる疾患の群から選択される、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 1 3】

アミロイド疾患がアルツハイマー病である、請求項 1 2 の医薬組成物。

【請求項 1 4】

α シニュークライン若しくは N A C 原線維形成が、リューイ小体疾患、パーキンソン病、及び多系統萎縮症からなる群から選択される原線維形成である、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 1 5】

プロシアニジンが、エピカテキン及び／又はカテキン単位、エピアフゼレキン及び／又はエピカテキン単位、及び／又は、没食子酸エピカテキン及び／又は没食子酸カテキンのオリゴマーを含む、請求項 1 1 の医薬組成物。

【請求項 1 6】

プロシアニジンが、A、B、及び C 型プロシアニジンからなる群から選択されるプロシアニジンである、請求項 1 5 の医薬組成物。

【請求項 1 7】

プロシアニジンが、エピカテキン及び／又はカテキン単位のダイマー若しくはトリマーである、請求項 1 6 の医薬組成物。

【請求項 1 8】

プロシアニジンがダイマーであり、B 1、B 2、B 3、B 4、B 5、B 6、B 7、及び B 8 型プロシアニジンからなる群から選択される、請求項 1 7 の医薬組成物。

【請求項 1 9】

プロシアニジンダイマーがエピカテキン-4 $\beta \rightarrow 8$ -エピカテキンである、請求項 1 8 の医薬組成物。

【請求項 2 0】

プロシアニジンダイマーがカテキン-4 $\alpha \rightarrow 8$ -エピカテキンである、請求項 1 8 の医薬組成物。

【請求項 2 1】

プロシアニジンダイマーがエピアフゼレキン-4 $\beta \rightarrow 8$ -エピカテキンである、請求項 1 8 の医薬組成物。

【請求項 2 2】

プロシアニジンが、エピカテキントリマー、エピカテキン-4 $\beta \rightarrow 8$ -エピカテキン-4 $\beta \rightarrow 8$ -エピカテキンである、請求項 1 7 の医薬組成物。

【請求項 2 3】

治療量のプロシアニジンが被検者へ経口投与、非経口注射、腹腔内注射、静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射、局所投与、及びエアゾールスプレー投与からなる投与工程の群から選択される方法で投与される、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 2 4】

プロシアニジンの治療有効量が、被検者の体重の 1 k g につき約 1 0 ~ 1 , 0 0 0 m g の範囲の投与量を含む、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 25】

プロアントシアニジンの治療有効量が、被検者の体重の 1 kg につき約 10 ～ 100 mg の範囲の投与量を含む、請求項 24 の医薬組成物。

【請求項 26】

プロアントシアニジンが、エピカテキン、エピアフゼレキン、及びカテキンのダイマー及びトリマー、及びこれらの製剤的に許容される類似体及び誘導体からなる群から選択される、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 27】

エピカテキン、エピアフゼレキン、及びカテキンのダイマー及びトリマー、及びこれらの製剤的に許容される類似体及び誘導体からなる群から選択される 2 つ以上のプロアントシアニジンの混合物を含んでなる、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 28】

エピカテキンのダイマー及びトリマー、及びこれらの製剤的に許容される類似体及び誘導体からなる群から選択される 2 つ以上のプロシアニジンの混合物を含んでなる、請求項 27 の医薬組成物。

【請求項 29】

エピカテキン-4 β $\rightarrow$ 8 - エピカテキン、カテキン-4 α $\rightarrow$ 8 - エピカテキン、エピアフゼレキン-4 β $\rightarrow$ 8 - エピカテキン、及びエピカテキン-4 β $\rightarrow$ 8 - エピカテキン-4 β $\rightarrow$ 8 - エピカテキンからなる群から選択される 2 つ以上のプロアントシアニジンの混合物を含んでなる、請求項 27 の医薬組成物。

【請求項 30】

それぞれの選択されるプロアントシアニジンが、植物、又は植物からの抽出物において存在するプロアントシアニジンの割合比率を有意に超える比率純度で存在する、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 31】

選択されるプロアントシアニジンが少なくとも実質的に純粋なプロアントシアニジンである、請求項 30 の医薬組成物。

【請求項 32】

選択されるプロアントシアニジンが実質的に純粋な単離若しくは合成の形態である、請求項 31 の医薬組成物。

【請求項 33】

プロアントシアニジン類を含有する植物材料からのプロアントシアニジンの単離の方法であって：

- a) 該植物材料をメタノール等で溶解する工程；
- b) 次いで、該メタノール抽出植物材料をシリカゲルカラム上にロードする工程；
- c) 該カラムを、クロロホルム中の増加割合のメタノールの系列で溶出して、プロアントシアニジン類を溶出させる工程；
- d) 抽出物中のプロアントシアニジン類を逆相 HPLC により分離する工程；及び
- e) 純粋なプロアントシアニジンを採取して凍結乾燥させる工程を含んでなる、前記方法。

【請求項 34】

クロロホルム中のメタノールの系列が、クロロホルム中少なくとも 10 % メタノール、クロロホルム中 20 % メタノール、クロロホルム中 40 % メタノール、クロロホルム中 50 % メタノール、及びクロロホルム中 100 % メタノールを含む、請求項 33 の方法。

【請求項 35】

請求項 34 の方法からつくられる、プロアントシアニジン組成物。

【請求項 36】

プロアントシアニジン組成物が、クロロホルム中 20 % メタノールの系列の工程でシリカゲルカラムから溶出されるプロシアニジンダイマー及びトリマーを主に含む、請求項 35 の組成物。

【請求項 37】

プロアントシアニジン組成物が、クロロホルム中40%メタノールの系列の工程でシリカゲルカラムから溶出されるプロシアニジントリマー及びテトラマーを主に含む、請求項35の組成物。

【請求項 38】

プロアントシアニジン組成物が、クロロホルム中50%メタノールの系列の工程でシリカゲルカラムから溶出されるプロシアニジントリマー、テトラマー、ペンタマー、及びヘキサマーを主に含む、請求項35の組成物。

【請求項 39】

プロアントシアニジン組成物が、クロロホルム中100%メタノールの系列の工程でシリカゲルカラムから溶出されるプロシアニジンテトラマー、ペンタマー、ヘキサマー、及び6より多い単位のオリゴマーを主に含む、請求項35の組成物。

【請求項 40】

プロアントシアニジン類を含有する植物材料からのプロアントシアニジンの単離の方法であって：

- 該植物材料をエタノール等で溶解する工程；
- 次いで、該エタノール抽出植物材料をLH20カラム上にロードする工程；
- 該カラムを、増加割合のエタノールの系列に次いで、エタノール及び／又はメタノール中のアセトンで溶出して、プロアントシアニジン類を溶出させる工程；
- 抽出物中のプロアントシアニジン類を逆相HPLCにより分離する工程；及び
- 純粋なプロアントシアニジンを採取して凍結乾燥させる工程を含んでなる、前記方法。

【請求項 41】

請求項33のプロアントシアニジンの治療量を含む、アミロイド疾患、又はαシニュクライン若しくはNAC原線維形成により特徴づけられる疾患の治療用医薬組成物。

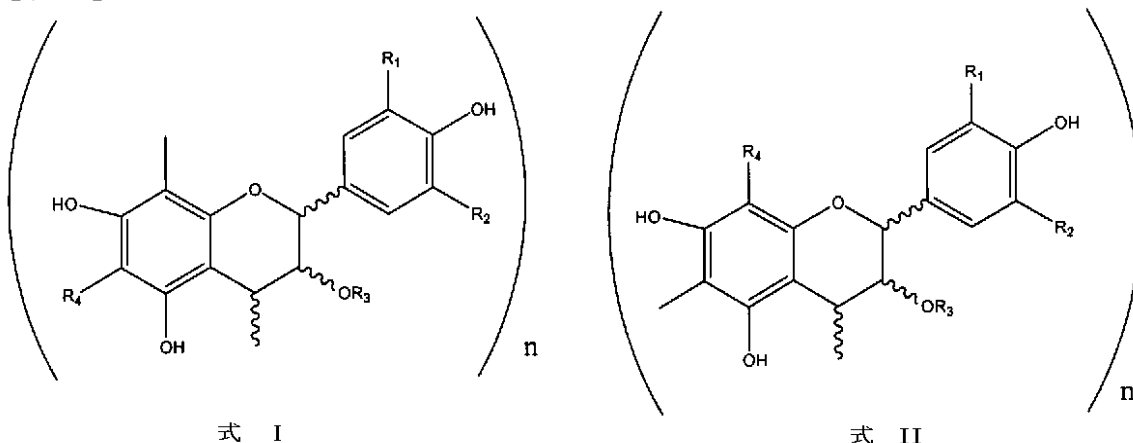
【請求項 42】

植物材料が *Uncarina tomentosa* に由来する、請求項33の方法。

【請求項 43】

式I又は式IIにより特徴づけられるプロアントシアニジン、式I及び式IIのオリゴマー組み合わせ物により特徴づけられるプロアントシアニジン、及び先述のプロアントシアニジンの製剤的に許容される塩の群から選択される実質的に純粋なプロアントシアニジンの混合物の治療有効量を含んでなる医薬組成物：

【化2】



[式中：

nは、2～20の整数であり；

R₁とR₂は、独立して、水素及びヒドロキシから選択され；

R₃は、水素、場合により置換されるO-グリコシル、-C(O)-（場合により置換

されるアリール)、及び-C(O)- (場合により置換されるヘテロアリール) からなる群から選択され;

R₄ は、水素、カテキン、エピカテキン、エピアフゼレキン、及び、カテキン及びエピカテキンの没食子酸塩からなる群から選択され;

2、3、及び4位での線は所望のR及びS配置を示し;

式I中の4及び8位と式II中の4及び6位での線は個別単位間の可能なオリゴマー結合を示し、そして

R₁、R₂、R₃、及びR₄での置換、2、3、及び4位での配置、及び、4-8及び4-6のオリゴマー結合配置は、独立して、各個別単位について選択される]。

【請求項44】

プロアントシアニジンの1つ以上が、エピカテキン、エピアフゼレキン、及びカテキンのダイマー及びトリマーとそれらの製剤的に許容される類似体及び誘導体からなる群から選択される、請求項43の組成物。