

【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18年1月26日(2006.1.26)

【公表番号】特表2005-515992(P2005-515992A)

【公表日】平成17年6月2日(2005.6.2)

【年通号数】公開・登録公報2005-021

【出願番号】特願2003-548815(P2003-548815)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/05 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/05

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/06

【手続補正書】

【提出日】平成17年11月29日(2005.11.29)

【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】

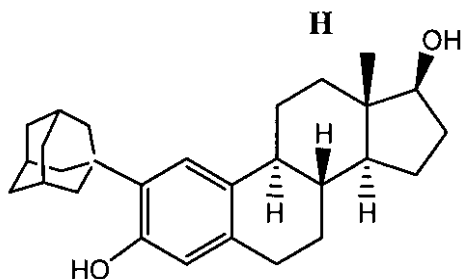
【請求項1】

眼の疾病、疾患、又は障害の治療における眼窩内、大脳内、腔内、眼球内、硝子体内投与または局所的投与のための、フェノールA環を有する少なくとも1の非ホルモン性多環式フェノールエストロゲンアナログ及び少なくとも1の他の環状基を含む組成物の薬剤調製での使用。

【請求項2】

少なくとも1の非ホルモン性多環式フェノールエストロゲンアナログが下記に示す化合物H、

【化1】



である、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

前記組成物が溶液、懸濁液、ゲルデバイスまたは骨格内に含まれる、請求項1または2に記載の使用。

【請求項4】

前記組成物の投与が注射、灌流、点眼、または移植による、請求項1、2または3に記載

の使用。

【請求項 5】

移植がデバイス、骨格又は移植細胞である、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 6】

前記デバイス又は骨格が結膜移植、コンタクトレンズ、固体又は半固体、生物侵食性又は非侵食性デバイスである、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

投与領域がまぶた、結膜、強膜、網膜、視神経鞘である、先行請求項のいずれかに記載の使用。

【請求項 8】

少なくとも 1 の非ホルモン性多環式フェノールエストロゲンアナログが、ミトコンドリアを混乱させ及び/又は視神経症を生じさせることが知られている 1 以上の他の薬剤と共に被検体へ投与される、又は眼組織細胞において活性な少なくとも 1 のその他の薬剤と組合わせて被検体へ投与される、先行請求項のいずれかに記載の使用。

【請求項 9】

前記少なくとも 1 のその他の薬剤が、プロスタグランジン又はプロスタノイド、炭酸脱水酵素阻害剤、ベータ-アドレナリン作用薬及び拮抗薬、アルファ-アドレナリン作用薬、N-アセチルシステイン、グルタチオン、及びその他の坑緑内障薬からなる群より選択される、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

前記 1 のその他の環状基が、末端にあり、かつ、置換又は未置換の芳香族又は非芳香族フェノール化合物、フェナントレン、ナフタレン、ナフトール、ジフェニル、ベンゼン、シクロヘキサン、1, 2-ピラン、1, 4-ピラン、1, 2-ピロン、1, 4-ピロン、1, 2-ジオキシン、1, 3-ジオキシン(ジヒドロ型)、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジン、s-トリアジン、as-トリアジン、v-トリアジン、1, 2, 4-オキサジン、1, 3, 2-オキサジン、1, 3, 6-オキサジン(ペントキサゾール)、1, 2, 6-オキサジン、1, 4-オキサジン、o-イソキサジン、p-イソキサジン、1, 2, 5-オキサチアジン、1, 2, 6-オキサチアジン、1, 4, 2-オキサジアジン、1, 3, 5, 2-オキサジアジン、モルホリン(テトラヒドロ-p-イソキサジン)よりなる群から選択される、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 11】

眼の疾病、疾患、又は障害が、糖尿病性網膜症、緑内障、黄斑変性、網膜色素変性、網膜裂傷あるいは裂孔、網膜剥離、網膜虚血、外傷性の急性網膜症、炎症性変性、術後合併症、光線力学療法(PDT)を含むレーザー治療による損傷、無影灯に誘発される医原性網膜症、薬剤誘発性網膜症、常染色体優性視神経萎縮、毒性/栄養性弱視；レーバー遺伝性視神経症(LHOP)、眼性症状或いは合併症を伴うその他のミトコンドリア病、血管形成；異型RP；パルデー-ビードル症候群；ベスト病；青錐体単色症；白内障；中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ；先天性脈絡膜欠如；錐体変性；杆体変性；錐体-杆体変性；杆体-錐体変性；先天性定常的夜盲症；サイトメガロウイルス性網膜炎；糖尿病性黄斑浮腫；優性ドルーゼ；巨細胞性動脈炎(GCA)；Goldmann-Favre病；甲状腺眼症；脳回転状網膜脈絡膜萎縮；ヒドロキシクロロキン；虹彩炎；若年性網膜分離症；Kearns-Sayre症候群；Lawrence-Moon-Bardet-Biedl症候群；レーバー先天性黒内障；ループス性綿花様白斑；乾性黄斑変性；湿性黄斑変性；黄斑ドルーゼ；黄斑ジストロフィ；Malattia Leventinese；眼ヒストプラスマ症；小口病；酸化損傷；増殖性硝子体網膜症；レフサム病；白点状網膜炎；未熟児網膜症；杆体1色型色覚；RP及びアッシャー症候群；強膜炎；セクタRP；シェーグレン-ラルソン症候群；Sorsby眼底ジストロフィ；スタルガルド病、及びその他の網膜疾患からなる群より選択される、先行請求項のいずれかに記載の使用。

【請求項 12】

眼窩内、大脳内、腔内、眼球内、硝子体内投与または局所的投与のための薬剤組成物であ

って、フェノールA環を有する非ホルモン性多環式フェノールエストロゲンアナログ及び少なくとも1の他の環状基及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬剤組成物。

【請求項13】

さらに、プロスタグランジン又はプロスタノイド、炭酸脱水酵素阻害剤、ベータ-アドレナリン作用薬及び拮抗薬、アルファ-アドレナリン作用薬、N-アセチルシステイン、グルタチオン、及びその他の抗緑内障薬からなる群より選択される少なくとも1のその他の薬剤を含む、請求項12に記載の薬剤組成物。

【請求項14】

非ホルモン性多環式フェノールエストロゲンアナログが化合物Hである、請求項12に記載の薬剤組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0058

【補正方法】変更

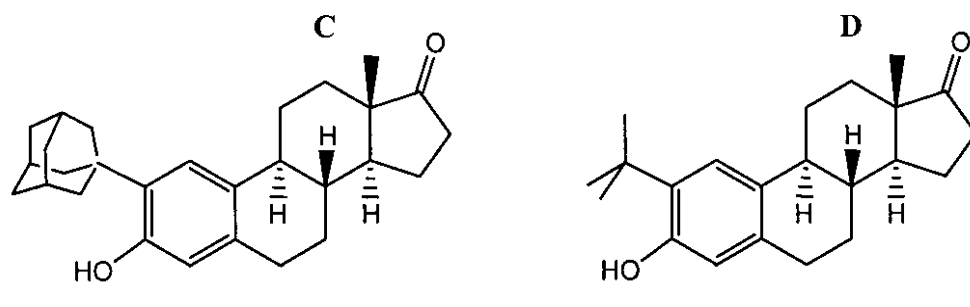
【補正の内容】

【0058】

2. 多環式フェノール化合物の投与における、インビトロにおいてグルタミン酸毒性で処理した原発小柱網細胞の生存性

ここで用いた化合物、2-(1-アダマンチル)-3-ヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-17-オン(下記C)、及び2-(1-tertブチル)-3-ヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-17-オン(下記D)は、文献に記載の手順に従って合成した。

【化2】



【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0061

【補正方法】変更

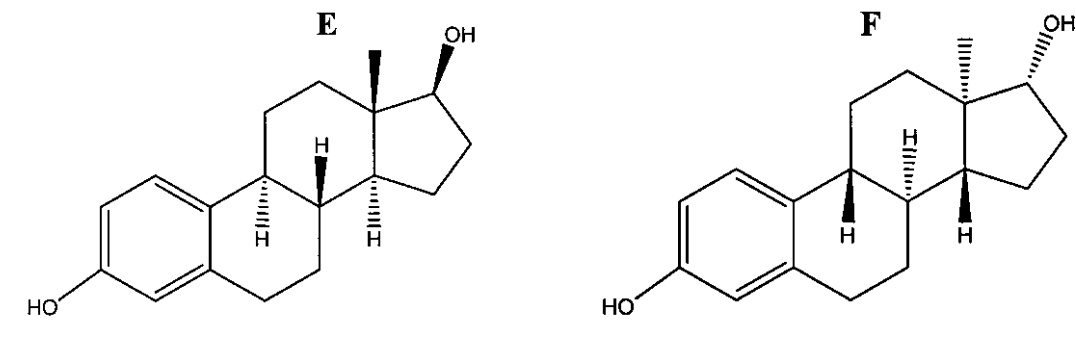
【補正の内容】

【0061】

3. 17-エストラジオール及びエント-17-エストラジオールの眼内投与における、成人ラットにおける軸索切断された網膜神経節細胞の生存性

ここで用いた化合物は、17-エストラジオール(E)及びエント-17-エストラジオール(F)である。17-エストラジオールは、Steraloids, Inc. (ニューポート、ロードアイランド州)から購入したものであり、エント-17-エストラジオール(Chemistry Abstracts登録番号、3736-22-9)は、W001/10430 A2(これは引用により本明細書中に取り込まれる)に記載の手順に従って合成した。

【化 3】



【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0080

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0080】

6. 非ホルモン性多環式フェノール化合物の潜在的保護効果

多くの非ホルモン性 PPC は、神経防護剤として、17 - エストラジオールよりも効果的である。例えば、本研究では、マウスの HT - 22 海馬細胞を、10% のウシ胎仔血清を補充した DMEM 中で培養した。細胞を塗布し、その後、グルタミン酸塩 (10 mM) 及び 10 nM 乃至 10 μM の種々の投与量における 1 の試験化合物で同時に処理した。当該試験化合物は、例えば、以下の化合物 H (これは、図 2 における化合物 4565 であり、PCT 公報 WO 02 / 36605 に開示されている多数の保護 PPC の 1 つである)、又は陽性対照の 17 - エストラジオール (E) である。16 時間後、カルセイン AM の蛍光 (励起 / 発光、485 / 530 nm) を用いて、Bio - Tex マイクロプレート蛍光読取機において、細胞の生存性を評価した。代表的実験において算出した EC50 の値は、化合物 H で 0.37 μM、17 - エストラジオールで 2.20 μM であった。

【化 4】

