

【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23年3月10日 (2011.3.10)

【公表番号】特表2009-544734(P2009-544734A)

【公表日】平成21年12月17日 (2009.12.17)

【年通号数】公開・登録公報2009-050

【出願番号】特願2009-521989(P2009-521989)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/133 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/426 (2006.01)

A 6 1 K 31/54 (2006.01)

A 6 1 K 31/167 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/133

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/06

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 31/54

A 6 1 K 31/167

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成22年1月26日 (2010.1.26)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

上記で引用された目の障害、特に小柱網への病理学的損傷および細胞外マトリックスの過剰産生に帰因する損傷の重要性を考慮して、その進行の原因に焦点を向ける、これら目の障害を処置する改良された方法を有することが望ましい。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

被験体の目の中の S m a d シグナル伝達を減衰する方法であって：

該被験体に、

有効量の内皮分化遺伝子サブファミリー 3 レセプターのアンタゴニストまたはその薬学的に受容可能な塩；および

薬学的に受容可能なキャリア

を含む組成物を含む組成物を投与する工程を包含し、それによって、該被験体の目の中の S m a d シグナル伝達が減衰される、方法。

(項目 2)

前記被験体が、不適切な結合組織成長因子蓄積をともなう S m a d シグナル伝達に関連する目の障害を有する、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 )

前記被験体が、結合組織成長因子の不適切な蓄積をともなう S m a d シグナル伝達に関連する目の障害を発症するリスクにある、項目 1 に記載の方法。

( 項目 4 )

前記 S m a d シグナル伝達に関連する目の障害が、高眼圧、緑内障、緑内障網膜症、眼神経症、黄斑変性、糖尿病性網膜症、脈絡膜新生血管、増殖性硝子体網膜症または目創傷治癒である、項目 2 に記載の方法。

( 項目 5 )

前記アンタゴニストが、スフィンゴシン - 1 - ホスフェートアナログである、項目 1 に記載の方法。

( 項目 6 )

前記アンタゴニストが、置換チアゾリジンである、項目 1 に記載の方法。

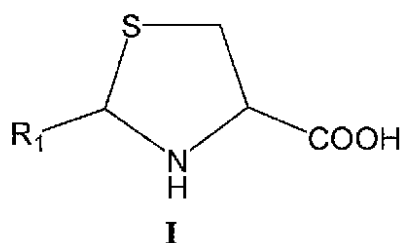
( 項目 7 )

前記アンタゴニストが、置換チアジナンである、項目 1 に記載の方法。

( 項目 8 )

前記アンタゴニストが、構造 I :

【化 4】



( 式中、R<sub>1</sub> は C<sub>6</sub> - C<sub>13</sub> アルキル、またはアルキル置換アリールであって、該アリール置換は C<sub>5</sub> - C<sub>9</sub> アルキルである ) を有する、項目 1 に記載の方法。

( 項目 9 )

R<sub>1</sub> が、C<sub>10</sub> または C<sub>11</sub> アルキルである、項目 8 に記載の方法。

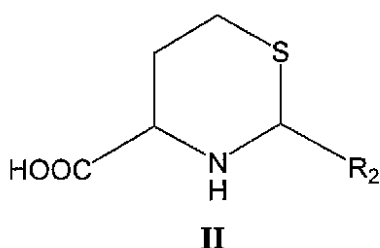
( 項目 10 )

R<sub>1</sub> が、アルキル置換フェニルであり、そして該置換が m - または p - C<sub>7</sub> - アルキルである、項目 8 に記載の方法。

( 項目 11 )

前記アンタゴニストが、構造 II :

【化 5】



( 式中、R<sub>2</sub> が C<sub>9</sub> - C<sub>13</sub> アルキルである ) を有する、項目 1 に記載の方法。

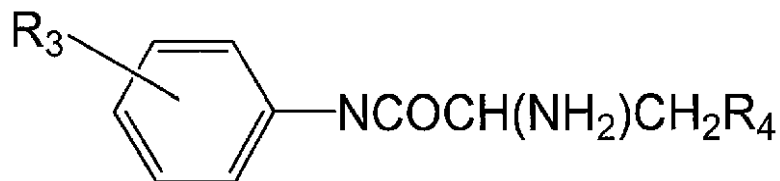
( 項目 12 )

前記アンタゴニストが、ポリスルホン化ナフチルウレアである、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 3 )

前記アンタゴニストが、構造 I I I :

【化 6】



III

( 式中 :

$R_3$  は o - または m -  $C_5 - C_8$  アルキルであり ; そして

$R_4$  はホスフェート、ホスフェートアナログ、ホスホネート、またはスルフェートである ) を有する、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 4 )

前記アンタゴニストが、前記レセプターに対する結合親和性および特異性を有する抗体またはその生物学的に活性なフラグメントである、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 5 )

前記アンタゴニストが、前記レセプターに対する結合親和性および特異性を有するペプチドまたは擬似ペプチドである、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 6 )

前記組成物が、局所投与、前房内投与、硝子体内投与、経強膜投与、またはインプラント経路を経由して、投与される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 7 )

前記組成物中のアンタゴニストの濃度が、0 . 0 1 % ~ 2 % である、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 8 )

不適切な結合組織成長因子蓄積にともなう S m a d シグナル伝達に関連する目の障害を処置する必要のある被験体において、該障害を処置する方法であって :

該被験体に、

有効量の内皮分化遺伝子サブファミリー 3 レセプターのアンタゴニストまたはその薬学的に受容可能な塩 ; および

薬学的に受容可能なキャリア

を含む組成物を投与する工程を包含し、それによって、該 S m a d シグナル伝達に関連する目の障害が処置される、方法。

( 項目 1 9 )

前記被験体が、高眼圧または緑内障を有する、項目 1 8 に記載の方法。

( 項目 2 0 )

前記被験体が、高眼圧または緑内障を発症するリスクにある、項目 1 8 に記載の方法。

( 項目 2 1 )

前記アンタゴニストが、スフィンゴシン - 1 - ホスフェートアナログである、項目 1 8 に記載の方法。

( 項目 2 2 )

前記アンタゴニストが、置換チアゾリジンである、項目 1 8 に記載の方法。

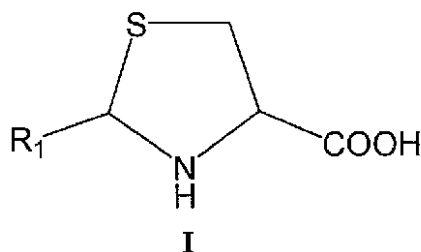
( 項目 2 3 )

前記アンタゴニストが、置換チアジナンである、項目 1 8 に記載の方法。

( 項目 2 4 )

前記アンタゴニストが、構造 I :

## 【化 7】



(式中：R<sub>1</sub>がC<sub>6</sub>-C<sub>13</sub>アルキル、またはアルキル置換アリールであって、該アリール置換がC<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>アルキルである)を有する、項目18に記載の方法。

(項目25)

R<sub>1</sub>が、C<sub>10</sub>またはC<sub>11</sub>アルキルである、項目24に記載の方法。

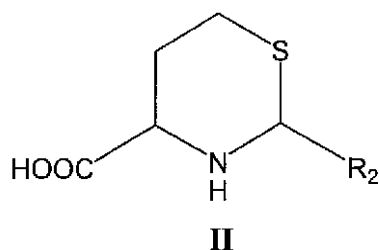
(項目26)

R<sub>1</sub>が、アルキル置換フェニルであり、そして該置換がm-またはp-C<sub>7</sub>-アルキルである、項目24に記載の方法。

(項目27)

前記アンタゴニストが、構造II I：

## 【化 8】



ここで、R<sub>2</sub>がC<sub>9</sub>-C<sub>13</sub>アルキルである、を有する、項目18に記載の方法。

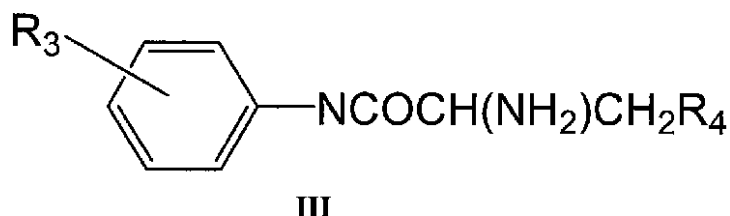
(項目28)

前記アンタゴニストが、ポリスルホン化ナフチルウレアである、項目18に記載の方法。

(項目29)

前記アンタゴニストが、構造III I：

## 【化 9】



(式中：

R<sub>3</sub>はo-またはm-C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり；そして

R<sub>4</sub>がホスフェート、ホスフェートアナログ、ホスホネート、またはスルフェートである)を有する、項目18に記載の方法。

(項目30)

前記アンタゴニストが、前記レセプターに対する結合親和性および特異性を有する抗体またはその生物学的に活性なフラグメントである、項目18に記載の方法。

( 項目 3 1 )

前記アンタゴニストが、前記レセプターに対する結合親和性および特異性を有するペプチドまたは擬似ペプチドである、項目 1 8 に記載の方法。

( 項目 3 2 )

前記組成物が、局所投与、前房内投与、硝子体内投与、経強膜投与、またはインプラント経路を経由して、投与される、項目 1 8 に記載の方法。

( 項目 3 3 )

前記組成物中のアンタゴニストの濃度が、0.01%～2%である、項目 1 8 に記載の方法。

( 項目 3 4 )

被験体における緑内障を処置する方法であって：

該被験体に、

有効量の内皮分化遺伝子サブファミリー 3 レセプターのアンタゴニストまたはその薬学的に受容可能な塩；および

薬学的に受容可能なキャリア

を含む組成物を投与する工程を包含し、それによって、該緑内障が処置される、方法。

( 項目 3 5 )

被験体における緑内障網膜症、眼神経症、黄斑変性、糖尿病性網膜症、脈絡膜新生血管、増殖性硝子体網膜症、または目創傷治癒を処置する方法であって：

該被験体に、

有効量の内皮分化遺伝子サブファミリー 3 レセプターのアンタゴニストまたはその薬学的に受容可能な塩；および

薬学的に受容可能なキャリア

を含む組成物を投与する工程を包含し、それによって、該緑内障網膜症、眼神経症、黄斑変性、糖尿病性網膜症、脈絡膜新生血管、増殖性硝子体網膜症、または目創傷治癒が処置される、方法。

【手続補正 2】

【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】

被験体の目の中の S m a d シグナル伝達を減衰するための組成物であって：

有効量の内皮分化遺伝子サブファミリー 3 レセプターのアンタゴニストまたはその薬学的に受容可能な塩；および

薬学的に受容可能なキャリア

を含む組成物。

【請求項 2】

前記被験体が、不適切な結合組織成長因子蓄積をともなう S m a d シグナル伝達に関連する目の障害を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記被験体が、結合組織成長因子の不適切な蓄積をともなう S m a d シグナル伝達に関連する目の障害を発症するリスクにある、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記 S m a d シグナル伝達に関連する目の障害が、高眼圧、緑内障、緑内障網膜症、眼神経症、黄斑変性、糖尿病性網膜症、脈絡膜新生血管、増殖性硝子体網膜症または目創傷治癒である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記アンタゴニストが、スフィンゴシン - 1 - ホスフェートアナログである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記アンタゴニストが、置換チアゾリジンである、請求項 1 に記載の組成物。

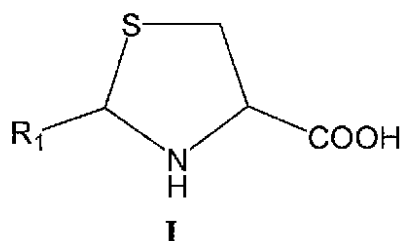
【請求項 7】

前記アンタゴニストが、置換チアジナンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記アンタゴニストが、構造 I :

【化 4】



(式中、 $R_1$  は  $C_6 - C_{13}$  アルキル、またはアルキル置換アリールであって、該アリール置換は  $C_5 - C_9$  アルキルである) を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

$R_1$  が、 $C_{10}$  または  $C_{11}$  アルキルである、請求項 8 に記載の組成物。

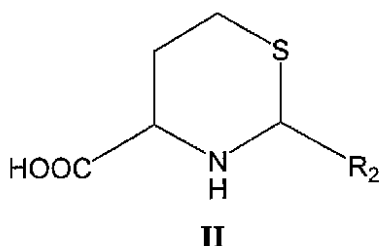
【請求項 10】

$R_1$  が、アルキル置換フェニルであり、そして該置換が m - または p -  $C_7$  - アルキルである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記アンタゴニストが、構造 II :

【化 5】



(式中、 $R_2$  が  $C_9 - C_{13}$  アルキルである) を有する、請求項 1 に記載の組成物。

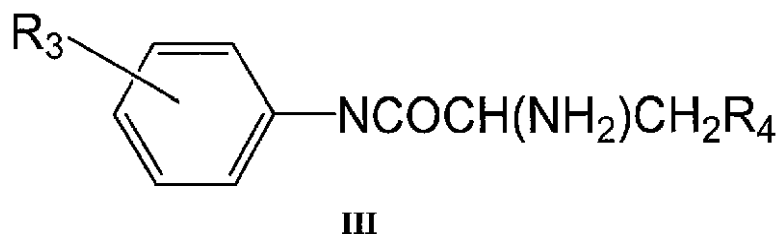
【請求項 12】

前記アンタゴニストが、ポリスルホン化ナフチルウレアである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記アンタゴニストが、構造 III :

【化 6】



(式中：

$R_3$  は *o* - または *m* -  $C_5 - C_8$  アルキルであり ; そして  
 $R_4$  はホスフェート、ホスフェートアナログ、ホスホネート、またはスルフェートである  
 ) を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記アンタゴニストが、前記レセプターに対する結合親和性および特異性を有する抗体またはその生物学的に活性なフラグメントである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記アンタゴニストが、前記レセプターに対する結合親和性および特異性を有するペプチドまたは擬似ペプチドである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記組成物が、局所投与、前房内投与、硝子体内投与、経強膜投与、またはインプラント経路を経由して投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記組成物中のアンタゴニストの濃度が、0.01% ~ 2% である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 18】

不適切な結合組織成長因子蓄積にともなう Smad シグナル伝達に関連する目の障害を処置する必要のある被験体において、該障害を処置するための組成物であって：

有効量の内皮分化遺伝子サブファミリー 3 レセプターのアンタゴニストまたはその薬学的に受容可能な塩 ; および

薬学的に受容可能なキャリア  
 を含む組成物。

【請求項 19】

前記被験体が、高眼圧または緑内障を有する、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記被験体が、高眼圧または緑内障を発症するリスクにある、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記アンタゴニストが、スフィンゴシン - 1 - ホスフェートアナログである、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記アンタゴニストが、置換チアゾリジンである、請求項 18 に記載の組成物。

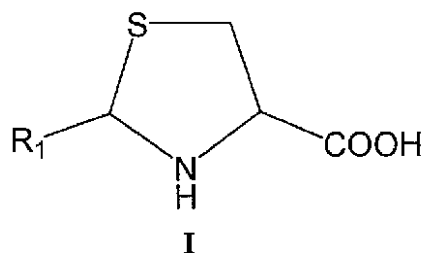
【請求項 23】

前記アンタゴニストが、置換チアジナンである、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記アンタゴニストが、構造 I :

【化 7】



(式中： $R_1$  が  $C_6 - C_{13}$  アルキル、またはアルキル置換アリールであって、該アリール置換が  $C_5 - C_9$  アルキルである) を有する、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 25】

$R_1$  が、 $C_{10}$  または  $C_{11}$  アルキルである、請求項 24 に記載の組成物。

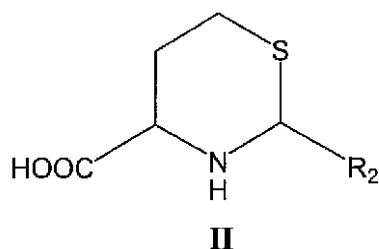
【請求項 26】

$R_1$  が、アルキル置換フェニルであり、そして該置換が  $m$  - または  $p$  -  $C_7$  - アルキルである、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記アンタゴニストが、構造 I I :

【化 8】



(式中、 $R_2$  が  $C_9$  -  $C_{13}$  アルキルである) を有する、請求項 18 に記載の組成物。

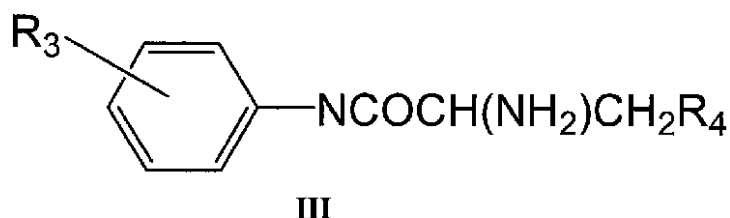
【請求項 28】

前記アンタゴニストが、ポリスルホン化ナフチルウレアである、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記アンタゴニストが、構造 I I I :

【化 9】



(式中:

$R_3$  は  $o$  - または  $m$  -  $C_5$  -  $C_8$  アルキルであり; そして

$R_4$  がホスフェート、ホスフェートアナログ、ホスホネート、またはスルフェートである) を有する、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記アンタゴニストが、前記レセプターに対する結合親和性および特異性を有する抗体またはその生物学的に活性なフラグメントである、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記アンタゴニストが、前記レセプターに対する結合親和性および特異性を有するペプチドまたは擬似ペプチドである、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記組成物が、局所投与、前房内投与、硝子体内投与、経強膜投与、またはインプラント経路を経由して投与されることを特徴とする、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記組成物中のアンタゴニストの濃度が、0.01% ~ 2% である、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 34】

被験体における緑内障を処置するための組成物であって:

有効量の内皮分化遺伝子サブファミリー 3 レセプターのアンタゴニストまたはその薬学的に受容可能な塩; および

薬学的に受容可能なキャリア

を含む組成物。

【請求項 35】



被験体における緑内障網膜症、眼神経症、黄斑変性、糖尿病性網膜症、脈絡膜新生血管、増殖性硝子体網膜症、または目創傷治癒を処置するための組成物であって：

有効量の内皮分化遺伝子サブファミリー３レセプターのアнтаゴニストまたはその薬学的に受容可能な塩；および  
薬学的に受容可能なキャリア  
を含む組成物。