

(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2007-509900

(P2007-509900A)

(43) 公表日 平成19年4月19日(2007.4.19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4965 (2006.01)	A 6 1 K 31/4965	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-537238 (P2006-537238)	(71) 出願人	597011463
(86) (22) 出願日	平成16年11月2日 (2004. 11. 2)		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18年6月28日 (2006. 6. 28)		スイス国、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/012386		ユトラーセ 3 5
(87) 国際公開番号	W02005/049013	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成17年6月2日 (2005. 6. 2)		弁理士 青山 稜
(31) 優先権主張番号	0325605. 4	(74) 代理人	100067035
(32) 優先日	平成15年11月3日 (2003. 11. 3)		弁理士 岩崎 光隆
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(72) 発明者	ダニエル・ルシウス・ヴァセラ
			スイス国、ツェーハー 4 0 5 6 バーゼ
			ル、リヒトシユトラーセ 3 5、ノバルテ
			イス・インターナショナル・アクチエンゲ
			ゼルシャフト
		Fターム(参考)	4C084 AA23 MA02 NA05 NA14 ZA832
			ZC022 ZC751 ZC752
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 AT1-アンタゴニスト、アミロライドまたはトリアメテリンおよび利尿剤の組み合わせ

(57) 【要約】

本発明は、(i) AT₁-受容体アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、および(ii)利尿剤アミロライドまたはトリアメテリンまたはそれらの薬学的に許容される塩、および(iii)さらなる利尿剤またはその薬学的に許容される塩を各々含む、組み合わせ製剤または医薬組成物のような組み合わせに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) AT_1 - 受容体アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、および
 (ii) 利尿剤アミロライドまたはトリアメテリン (triameterine) またはそれらの薬学的に許容される塩、および

(iii) さらなる利尿剤またはその薬学的に許容される塩
 を各々含む、組み合わせ製剤または医薬組成物のような組み合わせ。

【請求項 2】

(i) バルサルタンまたはその薬学的に許容される塩および

(ii) アミロライドまたはその薬学的に許容される塩および

(iii) ヒドロクロロチアジドまたはその薬学的に許容される塩

を含む、請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 3】

(i) バルサルタンおよび

(ii) 塩酸アミロライドおよび

(iii) ヒドロクロロチアジド

を含む、請求項 1 記載の組み合わせ。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれかの組み合わせを含む、医薬組成物。

【請求項 5】

(i) AT_1 - 受容体アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、および

(ii) 利尿剤アミロライドまたはトリアメテリンまたはその薬学的に許容される塩、および

(iii) さらなる利尿剤またはその薬学的に許容される塩；および

(iv) 助剤

を含む、

(a) 高血圧、鬱血性心不全、経皮経管的血管形成術後の再狭窄、および冠動脈バイパス術後の再狭窄；

(b) アテローム性動脈硬化症、インスリン抵抗性およびシンドローム X、2 型糖尿病、肥満、腎症、甲状腺機能低下症、心筋梗塞 (MI) 後生存、冠動脈心疾患、高齢者の高血圧、家族性異脂肪血症性高血圧、コラーゲン形成の増加、線維症、および高血圧後のリモデリング (該組み合わせの抗増殖効果)、高血圧と関連するまたは関連しないこれらのすべての疾患；

(c) 高血圧を併発したまたは併発していない内皮障害、

(d) 高脂血症、高リポタンパク血症、アテローム性動脈硬化症および高コレステロール血症、

(e) 緑内障；さらに

(f) 孤立性収縮期高血圧 (ISH)、

(g) 糖尿病性網膜症、および

(h) 末梢血管疾患

から成る群から選択される疾患または状態の予防、進行の遅延、処置のための医薬組成物

20

30

40

【請求項 6】

(a) 高血圧、鬱血性心不全、経皮経管的血管形成術後の再狭窄、および冠動脈バイパス術後の再狭窄；

(b) アテローム性動脈硬化症、インスリン抵抗性およびシンドローム X、2 型糖尿病、肥満、腎症、甲状腺機能低下症、心筋梗塞 (MI) 後生存、冠動脈心疾患、高齢者の高血圧、家族性異脂肪血症性高血圧、コラーゲン形成の増加、線維症、および高血圧後のリモデリング (該組み合わせの抗増殖効果)、高血圧と関連するまたは関連しないこれらのすべての疾患；

(c) 高血圧を併発したまたは併発していない内皮障害、

50

(d)高脂血症、高リポタンパク血症、アテローム性動脈硬化症および高コレステロール血症、

(e)緑内障；さらに

(f)孤立性収縮期高血圧(I S H)、

(g)糖尿病性網膜症、および

(h)末梢血管疾患

から成る群から選択される疾患または状態の予防、進行の遅延、処置用医薬の製造のための、

(i) AT_1 - 受容体アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、および

(ii)利尿剤アミロライドまたはトリアメテリンまたはその薬学的に許容される塩、および 10

(iii)さらなる利尿剤またはその薬学的に許容される塩

を含む、組み合わせの使用。

【請求項7】

処置を必要とするヒトを含む温血動物に併用で治療的有効量の

(i) AT_1 - 受容体アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、および

(ii)利尿剤アミロライドまたはトリアメテリンまたはその薬学的に許容される塩、および

(iii)さらなる利尿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、

(a)高血圧、鬱血性心不全、経皮経管的血管形成術後の再狭窄、および冠動脈バイパス術後の再狭窄； 20

(b)アテローム性動脈硬化症、インスリン抵抗性およびシンドロームX、2型糖尿病、肥満、腎症、甲状腺機能低下症、心筋梗塞(MI)後生存、冠動脈心疾患、高齢者の高血圧、家族性異脂肪血症性高血圧、コラーゲン形成の増加、線維症、および高血圧後のリモデリング(該組み合わせの抗増殖効果)、高血圧と関連するまたは関連しないこれらのすべての疾患；

(c)高血圧を併発したまたは併発していない内皮障害、

(d)高脂血症、高リポタンパク血症、アテローム性動脈硬化症および高コレステロール血症、

(e)緑内障；さらに

(f)孤立性収縮期高血圧(I S H)、 30

(g)糖尿病性網膜症、および

(h)末梢血管疾患

から成る群から選択される疾患または状態の予防、進行の遅延、処置の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、

(i) AT_1 - 受容体アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、および

(ii)アミロライドまたはトリアメテリン(triameterine)その薬学的に許容される塩および 40

(iii)チアジド利尿剤またはその薬学的に許容される塩

を各々含む、組み合わせ製剤または医薬組成物のような組み合わせに関する。

【0002】

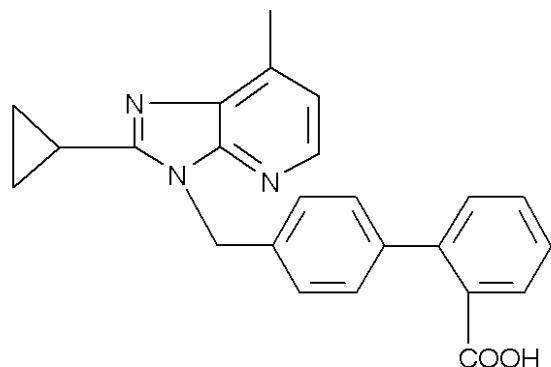
AT_1 - 受容体アンタゴニスト(アンジオテンシンII受容体アンタゴニストまたはAR Bとも呼ぶ)は、アンジオテンシンII受容体の AT_1 - 受容体サブタイプと結合するが、受容体の活性化をもたらさない、活性成分であることが知られている。 AT_1 受容体の阻害の結果、これらのアンタゴニストは、例えば、抗高血圧剤としてまたは鬱血性心不全の処置のために用いられている。

【0003】

AT_1 受容体アンタゴニストのクラスは、異なる構造特性を有する化合物を含み、本質 50

的に好ましいのは非ペプチド性のものである。例えば、バルサルタン(EP 4 4 3 9 8 3 参照)、ロサルタン(EP 2 5 3 3 1 0 参照)、カンデサルタン(4 5 9 1 3 6 参照)、エプロサルタン(EP 4 0 3 1 5 9 参照)、イルベサルタン(EP 4 5 4 5 1 1 参照)、オルメサルタン(EP 5 0 3 7 8 5 参照)、タソサルタン(EP 5 3 9 0 8 6 参照)、テルミサルタン(EP 5 2 2 3 1 4 参照)、式

【化 1】



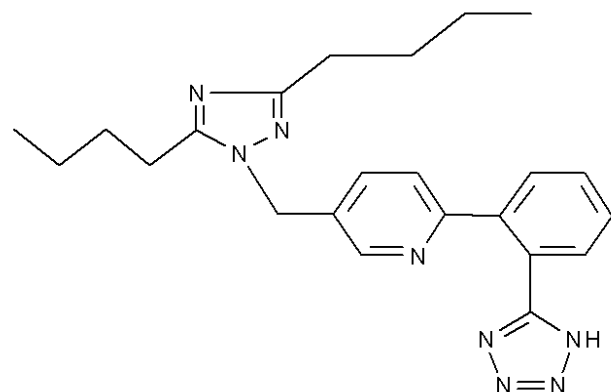
10

の E - 1 4 7 7 と呼ばれる化合物、

【 0 0 0 4 】

式

【 化 2 】



20

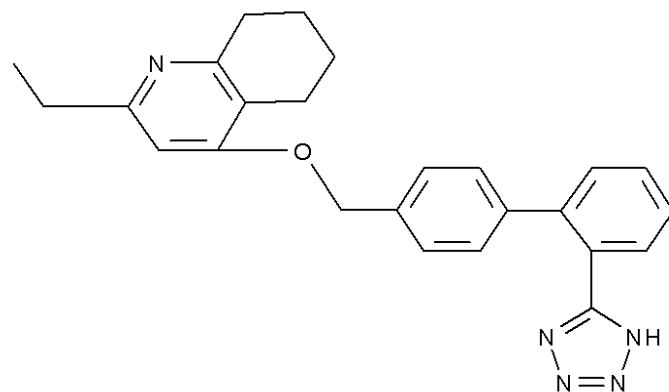
30

の S C - 5 2 4 5 8 と呼ばれる化合物、

【 0 0 0 5 】

式

【 化 3 】



40

の Z D - 8 7 3 1 と呼ばれる化合物、または、いずれの場合も、それらの薬学的に許容される塩から成る群から選択される化合物を特記できる。

【 0 0 0 6 】

50

好ましい AT_1 - 受容体アンタゴニストは市販されているこれらの薬剤、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。

【0007】

アミロライドの好ましい薬学的に許容される塩は、塩酸塩である。塩酸アミロライドが最も好ましい成分(ii)である。

【0008】

チアジド利尿剤は、例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、メチルクロロチアジド、およびクロロサリドンから成る群から選択される。最も好ましいのはヒドロクロロチアジドである。

【0009】

好ましいのは、

(i) AT_1 - 受容体アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩および

(ii) アミロライドまたはその薬学的に許容される塩および

(iii) ヒドロクロロチアジドまたはその薬学的に許容される塩

を各々含む、組み合わせ製剤または医薬組成物のような組み合わせである。

【0010】

好ましいのは、

(i) バルサルタンまたはその薬学的に許容される塩；および

(ii) 塩酸アミロライド；および

(iii) ヒドロクロロチアジド

を各々含む、組み合わせ製剤または医薬組成物のような組み合わせである。

【0011】

一般名または商品名により同定した活性成分の構造式は、標準概論“ The Merck Index ”の現行版からまたはデータベース、例えばLife Cycle Patents International(例えばMS World Publications)から取り得る。これらの対応する内容は、本明細書に引用により包含する。当業者は、活性成分の同定が十分可能であり、かつ、これらの参考文献に基づいて、同様に製造し、かつインビトロおよびインビボの両方の標準試験モデルで、薬学的適応症および特性を試験することが可能である。

【0012】

対応する活性成分またはそれらの薬学的に許容される塩はまた水和物のような溶媒和物の形で使用でき、または結晶化に使用した他の溶媒を含み得る。

【0013】

組み合わせるべき化合物は、薬学的に許容される塩として存在できる。これらの化合物が、例えば、少なくとも1個の塩基性中心を有するとき、それらは酸付加塩を形成できる。対応する酸付加塩も、必要であれば付加的に存在する塩基性中心を有して、形成できる。酸性基(例えばCOOH)を有する化合物も塩基と塩を形成できる。

【0014】

利尿剤アミロライドまたはトリアメテリン、または、いずれの場合も、それらの薬学的に許容される塩は、 Na^+ チャンネルを遅い遠位尿細管および集合管で、ナトリウムおよびクロライドイオンの損失を増加させ、一方でカリウムの排泄を減少させることにより遮断する。チアジド利尿剤は、尿細管からの電解質の再吸収を減少させ、それによりナトリウムおよびクロライドイオンの排泄、そして結果的に水の排泄を増加させることが知られている。カリウムの排泄も、例えばヒドロクロロチアジドの投与により増加する。アミロライド、とりわけその塩酸塩、またはトリアメテリン各々とチアジド利尿剤、例えば、ヒドロクロロチアジドの組み合わせはナトリウムおよびクロライドイオンの排泄を増加させ、一方でカリウム利尿作用を減少させる。

【0015】

一層驚くのは、

(i) AT_1 - 受容体アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、および

(ii) アミロライドまたはその薬学的に許容される塩および

10

20

30

40

50

(iii)さらなる利尿剤または薬学的に許容される塩

の組み合わせ投与が、有益な、特に増強された、好ましくは相乗的、治療効果をもたらすだけでなく、組み合わせ処置に起因する付加的利点および、本明細書に記載の組み合わせで使用する薬学的活性化化合物の一方のみを提供する単剤両方と比較して、さらに驚くべき有利な効果ももたらすとの実験的発見である。

【0016】

特に、一層驚くのは本発明の組み合わせが、後記の通りの疾患および状態に対して、有益な、とりわけ増強された、好ましくは相乗的、治療効果だけでなく、驚くべき効果の持続、治療的処置の広範な多様性および驚くべき有益な効果をもたらすとの実験的発見である。

10

【0017】

さらに、本発明の組み合わせの驚くべき効果は、3種の治療剤の各成分のより低い投与量での、より大きく血圧が低下するとの事実である。

- 良好なカリウム操作およびホメオスタシス。

3成分の血行力学的効果ならびにバルサルタンおよびアミロライドの保護効果による良好な心筋保護。実際、バルサルタンは、AT IIの心筋虚血および壊死後の心筋灌流およびリモデリングに対する有害な作用の遮断により、そしてアミロライドは、虚血-再灌流傷害において役割を有するNa⁺/H⁺交換体の遮断により、心筋を、虚血および急性心筋梗塞の反復から高い程度で保護できる。

【0018】

20

確立された試験モデルおよびとりわけ本明細書に記載の試験薬であるにより、(i)から(iii)から成る群から選択される治療剤の組み合わせが、下記に特記した疾患のより有効な予防または処置をもたらすことを示すことができる。

【0019】

同時に摂取したとき、これは、本明細書に記載の多くの組み合わせについて、さらに増強された有益な、とりわけ相乗的、治療効果をもたらすだけでなく、驚くべき効果の持続、治療的処置の広範な多様性および驚くべき有益な効果、例えば糖尿病に関連する疾患および状態における少ない体重増加のような同時処置に由来する付加的な利益をもたらす。さらに、ヒト患者、とりわけ高齢者にとって、2個の錠剤を同時に、例えば食事前に摂取することを記憶する方が、ずれた時間で、すなわちより複雑な処置スケジュールで摂取するより便利で、かつ容易である。より好ましくは、ここに記載の全例において、両方の活性成分を固定された組み合わせ、すなわち1個の錠剤として投与する。1錠を摂取することは、ここで同時に2錠を摂取するよりもさらに取り扱いが容易である。さらに、少ない労力で包装できる。

30

【0020】

本明細書で使用する“相乗”なる用語は、本発明の方法および組成物で達成された効果が、本発明の活性成分を個々に含む方法および組成物によりもたらされる効果の合計よりも大きいことを意味する。

【0021】

関連技術の当業者は、前記および後記に指示する治療的適応症および有益な効果を確認するための適切で標準的動物試験モデルを選択することが十分可能である。

40

【0022】

AT₁-受容体アンタゴニストまたは利尿剤の各々の暮らすの代表の、または本発明に従い使用する活性剤の組み合わせの投与により発生する薬理学的活性は、例えば当業者に既知の対応する薬理学的モデルの使用により証明できる。関連技術の当業者は、前記および後記に指示する治療的適応症および有益な効果を確認するための適切な動物試験モデルを選択することが十分可能である。

【0023】

血圧に対する有益な効果は、例えば、R.L. Webb et al., in J. Hypertension, 16:843-852, 1998に記載の通りの試験モデルにおいて証明できる。

50

【0024】

方法：

式(I)の化合物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は、様々な投与経路により投与できるが、この例では皮下インプラント浸透圧性ミニポンプを介した連続輸液を使用して試験する。各薬剤は、最大応答を誘発するための、組み合わせにおける各薬剤の最適薬剤レベルを決定するために、広範な投与量にわたり試験できる。これらの試験のために、少なくとも群あたり6匹の動物から成る処置群を使用することが好ましい。各試験は、組み合わせ処置群の効果が、個々の成分の評価と同時に測定されるように行うのが最良である。薬剤効果を短期投与(例えば1日)で観察できるが、実験を2~3週間観察期間にわたり行った下記に示す通りの長期設定において応答を観察するのが好ましい。長期試験は、代償性応答の完全な発生が起こるのを可能にするのに十分な期間であり、従って、観察される効果は、持続したまたは持続性の効果を示す、試験系の実際の応答を描写する可能性が高い。下記の血圧に対する効果は、2剤を組み合わせで使用したとき、相乗的抗高血圧効果を示す。

10

【0025】

統計学的分析：

組み合わせ治療を、処置群の各々における最大血圧変化または経時的な血圧変化に関する曲線下面積(AUC)により、単剤治療群のものと比較できる。すべての値は、群平均 \pm SEMとして示す。p<0.05のとき、統計学的有意差が得られる。各処置群のAUC値を、一元配置ANOVA、続くpost-hoc分析を使用して、例えばテューキー検定を行うことにより統計学的に比較できる。

20

【0026】

結果：

血圧は、組み合わせで与えたとき、個々の単剤を投与したときと比較して、各々の成分の少ない投与量を使用して、同程度まで低下し得る。さらなる予期しない発見は、血圧が、個々の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を単独でより高い投与量で投与したときよりも、組み合わせでより大きな程度まで低下し得ることである。

【0027】

これらの有益な効果は、例えば、G. Jeremic et al. in J. Cardiovasc. Pharmacol. 27:347-354, 1996により記載の試験モデルにおいて証明できる。

30

【0028】

例えば、心筋梗塞(鬱血性心不全への進行を遅延するための心筋梗塞後適応を含む)の予防および処置のための本発明の組み合わせの潜在的価値は、下記試験モデルを使用して発見できる。

【0029】

試験設計

行うべき試験において、ラットにおける永続的冠状動脈閉塞(CAO)を急性心筋梗塞モデルとして使用する。本実験は、下記特性により特徴付けられる5処置群で行う：

- ・偽手術した動物
- ・CAO+媒体
- ・CAO+バルサルタン(vall)またはその薬学的に許容される塩
- ・CAO+アミロライド(ami)、
- ・CAO+ヒドロクロロチアジド(HCTZ)；
- ・CAO+バルサルタンまたはその薬学的に許容される塩、+アミロライド+ヒドロクロロチアジド。

40

【0030】

試験中下記の変数を測定する：

- ・梗塞サイズ
- ・LV室容積
- ・救命した(spared)LV心筋における間質および血管周囲コラーゲン密度

50

- ・ウェスタンブロットによる、救命したL V心筋のCOL - IおよびCOL - IIIタンパク質含量
- ・L V心筋の切片における心筋細胞横断領域および長さ
- ・レニンおよびアルドステロンの血漿濃度
- ・ナトリウム、カリウムおよびアルドステロンの尿濃度
- ・有意識動物の血圧
- ・麻酔動物のL Vおよび頸動脈血圧。

【0031】

方法

梗塞サイズ：左心室の6 μ m厚横断組織学的切片をニトロブルーテトラゾリウムで染色し、B/W XC-77CE CCDビデオカメラ(Sony)で撮影する。得られた加増をKS 300画像解析システム(Carl Zeiss Vision)で、特別に開発されたソフトウェア(Porzio et al., 1995)を使用して処理する。処置を知らない一人のオペレーターがインタラクティブに心室中隔の境界を定義し、各切片における梗塞領域を、非染色心室組織の領域として半自動的に同定する。ソフトウェアは幾何学的パラメータの組である室、中隔、梗塞領域、梗塞したL V壁および生存可能L V壁として定義した心室切片の各成分について自動的に計算する(Porzio et al., 1995)。 10

【0032】

組織学：心臓を、0.5 M KCl i.v.注射により拡張期に固定した後、緩衝化4%ホルムアルデヒドで逆行性灌流することにより、インサイチュで固定する。固定後、左心室(L V)および右心室の自由壁を別々に秤量する；L Vの長手方向直径をカリパスで測定する。L V組織学的切片を定性試験のために、および、慣用の半自動画像解析で心筋細胞横断領域を定量するためにヘマトキシリンとエオシンで染色する。L Vにおける間質コラーゲン沈着を、慣用の半自動画像解析によりSirius赤色染色切片で評価する(Masson et al., 1998)。 20

【0033】

助命したL V心筋におけるコラーゲン含量：助命した心筋におけるL V組織を均質化し、PAGE - SDS電気泳動に付し、ニトロセルロース膜にエレクトロブロット(electroblotted)する。ブロットを一次抗体、すなわちウサギ抗ラットコラーゲンタイプIまたはタイプIII抗血清(Chemicon)に曝す。一次抗体はアルカリホスファターゼ(コラーゲンタイプIについて)またはペルオキシダーゼ(コラーゲンタイプIII)に結合した二次抗体により認識される。 30

【0034】

左心室室容積：L V室容積を、拡張期(KCl)に固定し、かつ測定したL V拡張末期圧に等しい静水圧下にホルマリンで固定した心臓で測定する。測定棒をL Vに入れ、L V内部の長さを測定する。L V室の横断直径を、心室の底部と頂上に近い2個の1 mm厚横断切片で測定する(Jeremic et al., 1996)。室容積を、横断直径と内部長さを積分する式から計算する。

【0035】

全身および左心室血行動態：レコーダー(Windograp, Gould Electronics)に接続したマイクロチップ圧トランスデューサー(Millar SPC-320)を、右頸動脈に挿入し、収縮期および拡張期血圧を記録する。圧トランスデューサーをL Vに進め、経時的L V圧(+ dP / dt)および心拍数の最初の派生物である、L V収縮期(L V S P)および拡張終期(L V E D P)血圧を測定する。 40

【0036】

非侵襲性血圧：収縮期血圧および心拍数を、有意識ラットで尾血圧計法(Letica LE 5002)で測定する。

【0037】

尿電解質、ホルモン：ラットを個々に代謝ケージに入れ、24時間尿を1 ml HCl 6 Nに取る。水摂取を測定する。尿カテコールアミンをBondelut C₁₈カラム(Varian)に抽出 50

し、HPLC (Apex-II C18、3 μ m、50 \times 4.5 mm分析カラム、Jones Chromatography)で分離し、電気化学的検出器(Coulochem II, ESA)で定量する(Goldstein et al., 1981)。血漿および尿アルドステロン、および血漿アンジオテンシンIIを、特異的ラジオイムノアッセイで測定する(Aldoctk-2, DiaSorin and Angiotensin II, Nichols Diagnostics)。尿ナトリウムおよびカリウムを、蛍光光度法で測定する。

【0038】

サンプルサイズ

各処置群で分析可能な10匹の動物が、生物学的有意差の検出に十分である。LV切片面積の少なくとも10%の梗塞サイズのラットのみを最終分析に包含する。

【0039】

内皮障害は、血管疾患の重要な要素として認められている。内皮は、様々なホルモンの源として、または逆の作用を有する副産物としての2種の役割を有する：血管拡張および血管収縮、増殖の阻害または促進、線維素溶解または血栓形成、抗酸化因子または酸化因子の産生。内皮障害を伴う、遺伝的素因を有する高血圧動物は、心臓血管治療の効果の評価のための価値あるモデルを構成する。

【0040】

内皮障害は、例えば、酸化窒素の減少の原因である増加した酸化的ストレス、プラスミノーゲン活性化阻害因子-1(PAI-1)、組織因子(TF)、増加した組織プラスミノーゲン活性化因子(tPA)のような凝固または線維素溶解に関与する因子、増加したICAMおよびVCAMのような接着因子、増加したbFGF、TGF β 、PDGF、VEGFのような増殖因子により特徴付けられ、すべての因子は、細胞増殖、炎症および線維症の原因である。

【0041】

例えば内皮障害の処置は、下記の薬理的試験において証明できる：

材料および方法

RCC Ltd(Fullingsdorf, Switzerland)から購入した雄20 - 24週齢SHRを、温度および光を制御した部屋で、ラット餌(Nafag 9331, Gossau, Switzerland)および水道水を自由に摂取させて維持する。実験をNIHガイドラインに従い行い、Canton Veterinary office(Bew 161, Kantonales Veterinaeramt, Liestal, Switzerland)により承認された通りを行う。すべてのラットを、12週間、飲み水(50 mg/l)に入れたNO合成阻害剤L-NAME(Sigma Chemicals)で投与することにより処置する。水消費から計算したL-NAMEの平均一日投与量は2.5 mg/kg/日(2.1 - 2.7の範囲)であった。

【0042】

ラットを5群に分けることができる：グループ1、コントロール(n = 40)；グループ2、バルサルタン(v a l ; n = 40)；グループ3、アミロライド(a m i ; n = 30)；グループ4、ヒドロクロチアジド(H C T Z ; n = 30)；グループ4、組み合わせ(v a l - a m i - H C T Z)(n = 30)。薬剤を飲用液で投与する。使用すべき投与量は、治癒した心筋梗塞のラットでの生存を著しく増加させることを示唆する、Sweet et al. (1987)の研究から選択する。コントロール正常血圧ラットで得たAng IIの1 mg/kgでの昇圧効果は、ヘミフマレートの形の式(I)の化合物で処置後低下する(Gervais et al. 1999)。

【0043】

体重を毎週測定する。収縮期血圧および心拍数を、尾血圧計プレチスモグラフィで、試験開始3週間および2週間前、および薬剤投与2週間後に記録する。標準臨床検査法を使用して、容量測定およびタンパク質、クレアチニン、ナトリウムおよびカリウム測定を測定するために、ラットを個別(代謝)ケージに収容し、24時間尿を処置開始の前週、および第4週ならびに第12週に採取する。同じ時点で、血液サンプルをクレアチニン、Na⁺およびK⁺アッセイのために、眼窩後部叢(最大1 ml)から採取する。

【0044】

各グループの10匹のラットを形態学的分析用に腎臓および心臓を回収するために、4

10

20

30

40

50

週目に殺す。残りのラットを12週目に殺す。心臓および腎臓重量を記録する。最終血液採取を5% EDTA中、4週目(形態計測試験)および12週目(試験の最後)に行い、アルドステロンについて、DPC coat-a-count aldosterone-RIA kit(Buehlmann, Switzerland)を使用してラジオイムノアッセイで測定する。

【0045】

統計学的分析：

全データを平均±SEMで示す。統計学的分析を、一元配置ANOVA、続くダンカンの多重検定範囲試験およびニューマン・クールス試験を使用して、異なる群の比較のために行う。0.05より未満の確率値の結果を統計学的有意と見なす。

【0046】

結果：

非血圧投与量でさえ、本発明の組み合わせの投与は、生存率の有意な増加を導く。

【0047】

血清脂質レベルに影響しないアテローム性動脈硬化の改善された緩解が、例えば、H. Kano et al. in *Biochemical and Biophysical Research Communications* 259, 414-419(1999)により記載される動物モデルを使用して証明できる。

【0048】

すなわち、本発明の化合物または組み合わせを、コレステロール食誘発アテローム性動脈硬化症の緩解に使用できることが、例えば、C. Jiang et al. in *Br. J. Pharmacol.* (1991), 104, 1033-1037により記載の試験モデルを使用して証明できる。

【0049】

本発明の組成物を投与したときのさらなる利益は、本発明により組み合わせるべき個々の薬剤の少ない当量を使用して、投与量を減少でき、例えば、必要な投与量がしばしば少ないだけでなく、また少ない頻度で適用させ、また、副作用の発生の減少のために使用できる。これは処置すべき患者の望みおよび要求に合う。

【0050】

臨床計画の設計

未処置または予め処置した高血圧患者における要因計画試験を、続く使用のためのより適当な用量を選択するために開始する。選択した投与量の好結果は、組み合わせの血圧低下における相乗作用、副作用の少ない発生および良好なカリウム取り扱いに基づく。この試験は、試験する単剤療法および/または3剤組み合わせの3成分のうち2成分の市販の組み合わせの各セルにおいて、120名までの患者を含む。

【0051】

さらに、非応答者試験を行い、組み合わせへの第3の薬剤の付加が、さらなる血圧低下をもたらし得るおよびさらなる患者が副作用の増加なしに制御できることを示す。

【0052】

これらの試験は、この3剤組み合わせが、心筋梗塞、急性冠症候群、虚血性心臓疾患、冠動脈閉塞の急性または慢性相での心筋血管再生を有する患者でさらなる心筋保護を提供することを示す。この請求は、トロポニンTおよびI、CPK MB、ミオグロビンのようなマーカー、ならびに、MRI、超音波検査、シンチグラフィにより測定する駆出率、左心室容積および収縮力のような心筋機能のマーカーなどを測定することにより臨床試験により指示される。加えて、テクネチウムシンチグラフィによるまたは心筋サルベージの他の適当な方法により心筋サルベージを測定する。

【0053】

好ましくは、併用で治療的有効量の本発明の組み合わせの活性剤を同時に、または任意の順番で別々に、別々に、または固定された組み合わせとして使用できる。

【0054】

前記および後記の本発明の医薬組成物は、同時使用にまたは任意の順番での連続使用に、別々の使用にまたは固定された組み合わせとして使用し得る。

【0055】

10

20

30

40

50

故に、本発明は、さらに

処置を必要とするヒトを含む温血動物に併用で治療的有効量の、

(i) AT_1 - 受容体アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、および

(ii) アミロライドまたはその薬学的に許容される塩および

(iii) さらになる利尿剤またはその薬学的に許容される塩

を含む少なくとも1個の治療剤を投与することを含む、

(a) 高血圧、鬱血性心不全、経皮経管的血管形成術後の再狭窄、および冠動脈バイパス術後の再狭窄；

(b) アテローム性動脈硬化症、インスリン抵抗性およびシンドロームX、2型糖尿病、肥満、腎症、甲状腺機能低下症、心筋梗塞(MI)後生存、冠動脈心疾患、高齢者の高血圧、家族性異脂肪血症性高血圧、コラーゲン形成の増加、線維症、および高血圧後のリモデリング(該組み合わせの抗増殖効果)、高血圧と関連するまたは関連しないこれらのすべての疾患；

(c) 高血圧を併発したまたは併発していない内皮障害、

(d) 高脂血症、高リポタンパク血症、アテローム性動脈硬化症および高コレステロール血症、

(e) 緑内障；さらに

(f) 孤立性収縮期高血圧(ISH)、

(g) 糖尿病性網膜症、および

(h) 末梢血管疾患；

から成る群から選択される疾患または状態の予防、進行の遅延、処置の方法に関する。

【0056】

さらに、本発明は、

(a) 高血圧、鬱血性心不全、経皮経管的血管形成術後の再狭窄、および冠動脈バイパス術後の再狭窄；

(b) アテローム性動脈硬化症、インスリン抵抗性およびシンドロームX、2型糖尿病、肥満、腎症、心筋梗塞(MI)後生存、冠動脈心疾患、高齢者の高血圧、家族性異脂肪血症性高血圧、コラーゲン形成の増加、線維症、および高血圧後のリモデリング(該組み合わせの抗増殖効果)、高血圧と関連するまたは関連しないこれらのすべての疾患；

(c) 高血圧を併発したまたは併発していない内皮障害、

(d) 高脂血症、高リポタンパク血症、アテローム性動脈硬化症および高コレステロール血症；

(e) 緑内障；さらに

(f) 孤立性収縮期高血圧(ISH)、

(g) 糖尿病性網膜症、および

(h) 末梢血管疾患

から成る群から選択される疾患または状態の予防、進行の遅延、処置用医薬の製造のための、

(i) AT_1 - 受容体アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、および

(ii) アミロライドまたはその薬学的に許容される塩および

(iii) さらになる利尿剤またはその薬学的に許容される塩；

を含む組み合わせの使用に関する。

【0057】

本発明は、

(i) AT_1 - 受容体アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、および

(ii) アミロライドまたはその薬学的に許容される塩および

(iii) さらになる利尿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担体を含む、

(a) 高血圧、鬱血性心不全、経皮経管的血管形成術後の再狭窄、および冠動脈バイパス術後の再狭窄；

10

20

30

40

50

(b)アテローム性動脈硬化症、インスリン抵抗性およびシンドローム X、2型糖尿病、肥満、腎症、甲状腺機能低下症、心筋梗塞(MI)後生存、冠動脈心疾患、高齢者の高血圧、家族性異脂肪血症性高血圧、コラーゲン形成の増加、線維症、および高血圧後のリモデリング(該組み合わせの抗増殖効果)、高血圧と関連するまたは関連しないこれらのすべての疾患；

(c)高血圧を併発したまたは併発していない内皮障害、

(d)高脂血症、高リポタンパク血症、アテローム性動脈硬化症および高コレステロール血症；

(e)緑内障；さらに

(f)孤立性収縮期高血圧(ISH)、

(g)糖尿病性網膜症、および

(h)末梢血管疾患；

から成る群から選択される疾患または状態の予防、進行の遅延、処置用医薬組成物に関する。

【0058】

本発明の組成物を投与したときのさらなる利益は、本発明により組み合わせるべき個々の薬剤の少ない当量を使用して、投与量を減少でき、例えば、必要な投与量がしばしば少ないだけでなく、また少ない頻度で適用させ、また、副作用の発生の減少のために使用できる。これは処置すべき患者の望みおよび要求に合う。

【0059】

好ましくは、併用で治療的有効量の本発明の組み合わせの活性剤を、同時にまたは任意の順番で連続して、別々にまたは固定された組み合わせで投与できる。

【0060】

前記および後記の本発明の医薬組成物は、同時使用にまたは任意の順番での連続使用に、別々の使用にまたは固定された組み合わせとして使用し得る。

【0061】

本発明のさらなる局面は、

(a)第一単位投与形態での一定量のバルサルタンまたはその薬学的に許容される塩；

(b)第二などの単位投与形態での一定量の治療剤(ii)および(iii)、または、いずれの場合も、適当であれば、その薬学的に許容される塩；および

(c)該第一および第二などの単位形態を含むための容器

を含む、本発明による疾患または状態の予防、進行の遅延、処置の方法のためのキットである。

【0062】

その変形で、本発明は同様に、例えば、本発明に従って組み合わせるべき成分が、個々に投与でき、または区別される用量の成分の異なる固定された組み合わせの使用により、すなわち、同時にまたは異なる時点で投与できる点で、“複数パーツのキット”に関する。複数パーツのキットのパーツを、次いで例えば同時にまたは時間的にずらして、すなわち、異なる時点で、複数パーツのキットの任意のパーツと同じまたは異なる間隔で投与できる。好ましくは、時間間隔は、処置疾患または状態に対する、パーツの組み合わせ使用の効果は、成分のいずれか一方のみの使用により得られるであろう効果よりも大きいように選択する。

【0063】

本発明は、さらに、本発明の組み合わせを、同時、別々または連続使用のための指示書と共に含む、市販包装物に関する。

【0064】

これらの医薬製剤は、恒温動物への経腸、例えば経口、およびまた直腸または非経腸、投与用であり、製剤は薬理的活性化合物を、単独で、または通常薬学的助剤と共に含む。例えば、医薬製剤は約0.1%から90%、好ましくは約1%から約80%の活性化合物を含む。経腸または非経腸用、およびまた眼投与用医薬製剤は、例えば、単位投与形

10

20

30

40

50

、例えばコーティング錠、錠剤、カプセルまたは坐薬およびまたアンプルである。これらは、それ自体既知の方法で、例えば、慣用の混合、造粒、コーティング、溶解または凍結乾燥工程を使用して製造する。故に、経口使用のための医薬製剤は、活性化合物と固体賦形剤を合わせ、必要であれば得られた混合物を造粒し、および、望ましいならばまたは必要であれば、適当な助剤の添加後に、混合物または顆粒を錠剤を錠剤または糖衣錠コアに加工することにより得ることができる。

【0065】

活性化合物の投与量は、投与の形態、恒温動物種、年齢および/または個々の状態のような様々な因子に依存し得る。

【0066】

本発明の医薬的組み合わせの活性成分の好ましい投与量は、治療的有効量、とりわけ市販されているものである。

【0067】

通常、経口投与の場合、約1mgから約360mgのおおよそその一日量が、例えば体重約75kgの患者に関して見積もられる。

【0068】

活性化合物の投与量は、投与の形態、恒温動物種、年齢および/または個々の状態のような様々な因子に依存し得る。

【0069】

医薬製剤は、適当な投与単位形態、例えば、経口処置用にカプセルまたは錠剤の形で提供されるであろう。

【0070】

AT₁-受容体アンタゴニストのクラスの代表としてのバルサルタンは、適当な単位投与形態、例えば、カプセルまたは錠剤で提供され、治療的有効量、例えば約20から約320mgのバルサルタンを含み、それを患者に投与できる。適当な投与単位形態は、投与単位形態あたり40mg、80mg、160mgまたは320mg含み得る。活性成分の投与は、1日3回まで行ってよく、例えば1日量20mgまたは40mgのバルサルタンで開始し、1日80mg、さらに1日160mgを経由し、1日320mgまで増加し得る。好ましくは、バルサルタンを1日2回、各々80mgまたは160mgの用量で投与する。対応する投与量は、例えば、朝、昼または夜に摂取し得る。好ましいのは1日2回(b.i.d.)投与である。

【0071】

ヒドロクロロチアジドは、適当な単位投与形態、例えば、カプセルまたは錠剤で提供され、治療的有効量、例えば約5mgから約50mgを含み、それを患者に投与できる。単位投与形態あたりの好ましい用量は、6,25mg、12,5mgまたは25mgである。活性成分の投与は、1日3回まで行い得る。

【0072】

アミロライドまたはトリアメテリンの投与量は、各々通常の単剤療法で使用されているものであり、最も好ましくは、処方される投与量の低用量範囲である。活性成分の投与は、1日3回まで行い得る。単位投与形態あたりの好ましい用量は、5mgの塩酸アミロライドである。

【0073】

好ましいのは、(i)40mg、80mg、160mgまたは320mgのバルサルタンから選択される一定量のバルサルタン、(ii)5mgの塩酸アミロライド、および(iii)12.5および25mgのヒドロクロロチアジドから選択される一定量のヒドロクロロチアジドを含む、組み合わせ、とりわけ医薬組成物である。

【0074】

好ましいのは、(i)40mg、80mg、160mgまたは320mgのバルサルタンから選択される一定量のバルサルタン、(ii)5mgの塩酸アミロライド、および(iii)12.5および25mgのヒドロクロロチアジドから選択される一定量のヒドロクロロチアジドを含む、投与単位形態または単一投与単位形態である。

10

20

30

40

50

【0075】

とりわけ好ましいのは、低投与量組み合わせである。

【0076】

下記実施例は上記の本発明を説明する；しかしながら、本発明の範囲をいかなる方法でも限定すると解釈すべきではない。

【0077】

製剤例 1：

フィルムコート錠：

【表 1】

成分	単位あたりの組成(mg)	規格	
顆粒			10
バルサルタン[=活性成分]	80.00		
微結晶性セルロース/Avicel PH 102	54.00	NF, Ph. Eur	
クロスポビドン	20.00	NF, Ph. Eur	
コロイド状無水シリカ/コロイド状二酸化珪素/Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/NF	
ステアリン酸マグネシウム	2.5	NF, Ph. Eur	
混合			
コロイド状無水シリカ/コロイド状二酸化珪素/Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/NF	20
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 [*])	—		
DIOLACK淡赤色 00F34899	7.00		
錠剤総重量	167.00		

*) 加工中除去。

【0078】

フィルムコート錠は、例えば下記の通り製造する：

バルサルタン、微結晶性セルロース、クロスポビドン、コロイド状無水シリカ/コロイド状二酸化珪素/Aerosil 200の一部、二酸化珪素およびステアリン酸マグネシウムの混合物を、拡散ミキサー中で予め混合し、次いでスクリーニングミルを通して篩う。得られた混合物を再び拡散ミキサーで予混合し、ローラーコンパクターで圧縮し、次いでスクリーニングミルを通して篩う。得られた混合物に、コロイド状無水シリカ/コロイド状二酸化珪素/Aerosil 200の残りを添加し、最終混合を拡散ミキサーで行う。全混合物を回転式打錠機で圧縮し、錠剤を多孔のパン中のDIOLACK淡赤色を使用してフィルムでコートする。

【0079】

製剤例 2：

フィルムコート錠：

30

40

【表 2】

成分	単位あたりの組成(mg)	規格	
顆粒			
バルサルタン[=活性成分]	160.00		
微結晶性セルロース/Avicel PH 102	108.00	NF, Ph. Eur	
クロスポビドン	40.00	NF, Ph. Eur	
コロイド状無水シリカ/コロイド状二酸化珪素/Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/NF	
ステアリン酸マグネシウム	5.00	NF, Ph. Eur	
混合			10
コロイド状無水シリカ/コロイド状二酸化珪素/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淡褐色00F33172	10.00		
錠剤総重量	330.00		

本フィルムコート錠を、例えば製剤例 1 に記載の通りに製造する。

【0080】

20

製剤例 3 :

フィルムコート錠 :

【表 3】

成分	単位あたりの組成(mg)	規格	
コア：内相			
バルサルタン	40.00		
[=活性成分]			
シリカ、コロイド状無水(コロイド状二酸化珪素)	1.00	Ph. Eur, USP/NF	
[=流動促進剤]			30
ステアリン酸マグネシウム	2.00	USP/NF	
[=滑剤]			
クロスポビドン	20.00	Ph. Eur	
[=崩壊剤]			
微結晶性セルロース	124.00	USP/NF	
[=結合剤]			
外相			
シリカ、コロイド状無水、(コロイド状二酸化珪素)	1.00	Ph. Eur, USP/NF	
[=流動促進剤]			40
ステアリン酸マグネシウム	2.00	USP/NF	
[=滑剤]			
フィルムコーティング			
Opadry(登録商標)褐色00F 16711*)	9.40		
精製水**)	—		
錠剤総重量	199.44		

*) Opadry(登録商標)褐色00F 16711着色剤の組成は下記の通りである。

**) 加工中除去

50

【 0 0 8 1 】

Opadry(登録商標)組成：

【 表 4 】

成分	おおよその組成%	
酸化鉄、黒色(C.I. No. 77499, E 172)	0.50	
酸化鉄、褐色(C.I. No. 77499, E 172)	0.50	
酸化鉄、赤色(C.I. No. 77491, E 172)	0.50	
酸化鉄、黄色(C.I. No. 77492, E 172)	0.50	
Macrogolum(Ph. Eur)	4.00	
二酸化チタン(C.I. No. 77891, E 171)	14.00	10
Hypromellose(Ph. Eur)	80.00	

本フィルムコート錠を、例えば製剤例 1 に記載の通りに製造する。

【 0 0 8 2 】

製剤例 4：

カプセル：

【 表 5 】

成分	単位あたりの組成(mg)	
バルサルタン[=活性成分]	80.00	20
微結晶性セルロース	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	
殻		
酸化鉄、赤色(C.I. No. 77491, EC No. E 172)	0.123	
酸化鉄、黄色(C.I. No. 77492, EC No. E 172)	0.123	
酸化鉄、黒色(C.I. No. 77499, EC No. E 172)	0.245	
二酸化チタン	1.540	30
ゼラチン	74.969	
錠剤総重量	209.50	

【 0 0 8 3 】

本錠剤は、例えば下記の通り製造する：

顆粒 / 乾燥

バルサルタンおよび微結晶性セルロースを、流動床造粒機中、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成る造粒溶液と共に噴霧乾燥する。得られた顆粒を流動床乾燥機で乾燥させる。

40

製粉 / 混合

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共に粉碎する。次いで、塊を円錐スクリュートタイプミキサーで約 10 分混合する。

カプセル封入

空の硬ゼラチンカプセルに、混合した大量の顆粒を、制御された温度と湿度の条件下で充填する。充填カプセルを除塵し、目視し、秤量して、品質保証部が検疫する。

【 0 0 8 4 】

製剤例 5：

カプセル：

【表 6】

成分	単位あたりの組成(mg)	
バルサルタン[=活性成分]	160.00	
微結晶性セルロース	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	
殻		
酸化鉄、赤色(C.I. No. 77491, EC No. E 172)	0.123	10
酸化鉄、黄色(C.I. No. 77492, EC No. E 172)	0.123	
酸化鉄、黒色(C.I. No. 77499, EC No. E 172)	0.245	
二酸化チタン	1.540	
ゼラチン	74.969	
錠剤総重量	342.00	

本製剤は、例えば、製剤例 4 に記載の通り製造する。

【0085】

製剤例 6 :

硬ゼラチンカプセル :

【表 7】

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	
微結晶性セルロース	21.10	
錠剤総重量	130.00	30

【0086】

実施例 7 から 11 :

【表 8】

実施例 成分	7 単位あたり の組成 (mg)	8 単位あたり の組成 (mg)	9 単位あたり の組成 (mg)	10 単位あたり の組成 (mg)	11 単位あたり の組成 (mg)	
顆粒						
バルサルタン原体 (DS)	80.000	160.000	40.000	320.000	320.000	
微結晶性セルロース (NF, Ph. Eur.) / Avicel PH 102	54.000	108.000	27.000	216.000	216.000	
クロスポビトロン (NF, Ph. Eur.)	15.000	30.000	7.500	80.000	60.000	10
コロイド状無水シリカ (Ph. Eur.) / コロイド状二酸化珪素 (NF) / Aerosil 200	1.500	3.000	0.750	3.000	6.000	
ステアリン酸マグネシウム (NF, Ph. Eur.)	3.000	6.000	1.500	10.000	12.000	
混合						
コロイド状無水シリカ (Ph. Eur.) / コロイド状二酸化珪素 (NF) / Aerosil 200	---	---	---	3.000	-	20
ステアリン酸マグネシウム, NF, Ph. Eur.	1.500	3.000	0.750	8.000	6.000	
コア重量/mg	155.000	310.000	77.500	640.000	620.000	
コーティング	-	-	3.800	15.000	16.000	

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No EP2004/012386					
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	A61K31/41	A61K31/4965	A61K31/549	A61K45/06	A61P3/10
	A61P5/00	A61P5/18	A61P5/48	A61P5/50	A61P9/00
	A61P9/02	A61P9/04	A61P9/10	A61P27/06	A61P43/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 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, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
A	WO 01/28548 A (TEXAS HEART INSTITUTE; BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTE) 26 April 2001 (2001-04-26) abstract page 2, line 25 - line 29 page 4, line 22 - page 5, line 16 claim 4 ----- -/--				1-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 February 2005			Date of mailing of the international search report 28/02/2005		
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 Taylor, G.M.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

/EP2004/012386

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/40007 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; HEWIT) 23 May 2002 (2002-05-23) abstract page 1, line 1 - page 2, line 3 page 2 - page 3 page 7, line 5 - line 22 page 16, line 5 - page 19, line 2 page 22, line 6 claims 1-10 -----	1-7
P,A	WO 03/097045 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; SHETTY, SURAJ, SHIVAPPA; WEBB, RAND) 27 November 2003 (2003-11-27) abstract page 1, paragraph 1 - page 2, paragraph 1 claims 1-16 -----	1-7
P,A	US 2004/087484 A1 (SAHOTA PRITAM SINGH) 6 May 2004 (2004-05-06) abstract paragraph '0001! paragraph '0008! - paragraph '0010! paragraph '0018! paragraph '0024! paragraph '0035! paragraph '0042! claims 1-18 -----	1-7
P,A	DÜSING, R; LEHNERT, H.: "Diabetogenic effect of antihypertensive treatment: primum nil nocere" NEPHROL DIAL TRANSPLANT, vol. 19, no. 3, March 2004 (2004-03), pages 531-534, XP002317306 the whole document -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

EP2004/012386

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0128548	A	26-04-2001	AU 8026200 A	30-04-2001
			WO 0128548 A1	26-04-2001
			US 6323226 B1	27-11-2001
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 T	11-02-2004
			WO 0240007 A1	23-05-2002
			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
			PL 361404 A1	04-10-2004
			SK 5842003 A3	04-11-2003
			ZA 200303497 A	28-04-2004
WO 03097045	A	27-11-2003	CA 2486144 A1	27-11-2003
			WO 03097045 A1	27-11-2003
US 2004087484	A1	06-05-2004	AU 2636502 A	11-06-2002
			CA 2430924 A1	06-06-2002
			EP 1353727 A2	22-10-2003
			JP 2004514703 T	20-05-2004
			WO 0243807 A2	06-06-2002
			US 2002107236 A1	08-08-2002

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 K	31/41	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 K	31/549	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
			A 6 1 K 31/41	
			A 6 1 K 31/549	

(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, LU, 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC48 BC62 BC89 CB09 MA03 MA04 NA05 NA14
 ZA33 ZA36 ZA39 ZA40 ZA42 ZA45 ZA83 ZC02 ZC33 ZC35
 ZC75