

(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2005-509634

(P2005-509634A)

(43) 公表日 平成17年4月14日(2005.4.14)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/706	A 6 1 K 31/706	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/133	A 6 1 K 31/133	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/137	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 18 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-537635 (P2003-537635)	(71) 出願人	597011463
(86) (22) 出願日	平成14年10月22日 (2002.10.22)		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16年4月22日 (2004.4.22)		スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/011799		ユトラーセ 35
(87) 国際公開番号	W02003/035068	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成15年5月1日 (2003.5.1)		弁理士 青山 稜
(31) 優先権主張番号	0125443.2	(74) 代理人	100067035
(32) 優先日	平成13年10月23日 (2001.10.23)		弁理士 岩崎 光隆
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100064610
(31) 優先権主張番号	0127341.6		弁理士 中嶋 正二
(32) 優先日	平成13年11月14日 (2001.11.14)	(74) 代理人	100072730
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マクロライドを含む医薬組成物

(57) 【要約】

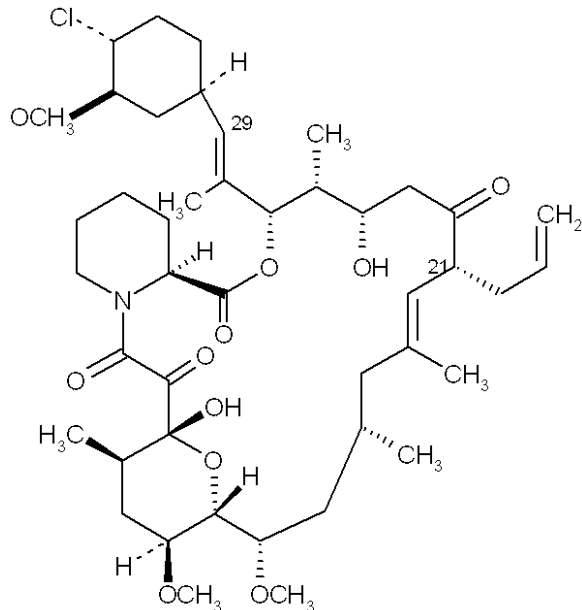
式 (I) の化合物と製薬学的に許容される 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールならびに 1 種またはそれ以上の製薬学的に許容される賦形剤を含んでなる医薬混合物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



10

20

で示される化合物および 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールならびに 1 種またはそれ以上の製薬学的に許容される賦形剤を含んでなる医薬組成物。

【請求項 2】

1 種またはそれ以上の製薬学的に許容される賦形剤とともに、医薬組成物の形態の請求項 1 で定義された式 (I) の化合物を含んでなり、かつ 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールの同時的または逐次的投与のための指示書を含んでなるパッケージ。

【請求項 3】

1 種またはそれ以上の製薬学的に許容される賦形剤とともに、医薬組成物の形態の 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールを含んでなり、かつ請求項 1 で定義された式 (I) の化合物の同時的または逐次的投与のための指示書を含んでなるパッケージ。

30

【請求項 4】

1 種またはそれ以上の製薬学的に許容される賦形剤とともに、医薬組成物の形態の請求項 1 で定義された式 (I) の化合物、および 1 種またはそれ以上の製薬学的に許容される賦形剤とともに、医薬組成物の形態の 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールを同一のパッケージに含んでなる医薬品キット。

【請求項 5】

医薬としての、製薬学的に活性な 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールを配合した請求項 1 で定義された式 (I) の化合物の使用。

【請求項 6】

疾患の処置用医薬における請求項 1 で定義された化合物と 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールの配合物であって、式 (I) の化合物と 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールが製薬学的に活性である配合物の使用。

40

【請求項 7】

式 (I) の化合物と製薬学的に許容される 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールの医薬活性を改善する方法であって、式 (I) の化合物および / または 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールでの処置を必要としている患者に、式 (I) の化合物と 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールを共投与することを含んでなる方法。

【請求項 8】

請求項 1 で定義された式 (I) の化合物と 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールが医薬的に活性である疾患の処置方法であって、かかる処置を必要としている患者に、有効量

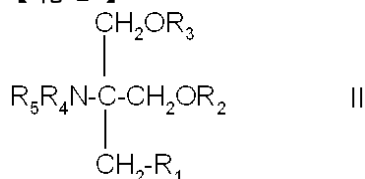
50

の請求項 1 で定義された式 (I) の化合物と 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールを投与することを含んでなる方法。

【請求項 9】

2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールが式 (I I)

【化 2】



10

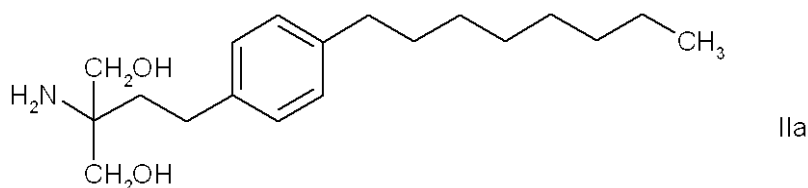
〔式中、 R_1 は所望により置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の (C_{1-22}) 炭素鎖であり、 R_2 , R_3 , R_4 および R_5 は互いに独立して H または低級アルキルである。〕

で示される化合物である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法、医薬組成物、医薬品キット、パッケージまたは使用。

【請求項 10】

式 (I I) の化合物が式 (I I a)

【化 3】



20

で示される化合物である、請求項 9 に記載の方法、医薬組成物、医薬品キット、パッケージまたは使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

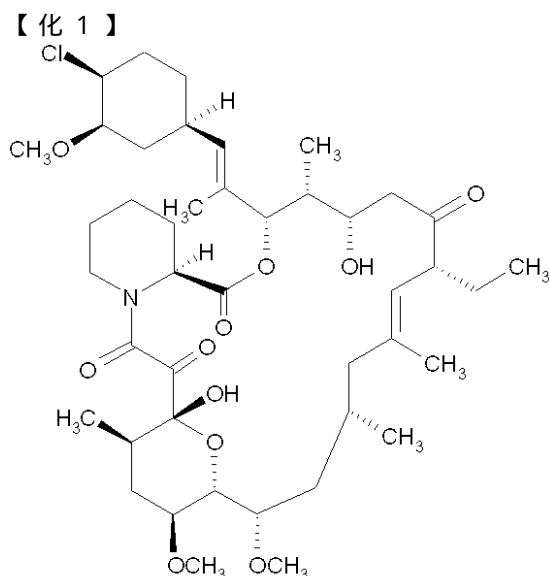
【0001】

本発明は、たとえば、病的状態 (pathological conditions) の処置のための医薬組成物に関するものであって、製薬学的に活性な医薬を共投与することを含んでなる。処置とは、予防および / または治療を含む。

30

【0002】

本発明の 1 つの態様において、本発明は、1 種またはそれ以上の製薬学的に許容される賦形剤とともに、EP 4 2 7 6 8 0 (実施例 6 6 a の 3 3 - エピ - 3 3 - クロロ - FR 5 2 0) に開示されているような式 (I)



10

で示される製薬学的に活性な化合物、および 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールを提供する。

【 0 0 0 3 】

製薬学的に許容される賦形剤とは、たとえば、製薬学的に許容される補助剤 (auxiliaries)、担体 (複数も可)、希釈剤 (複数も可) を包含する。2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールは、1 種またはそれ以上の 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオール類を含み得る。

20

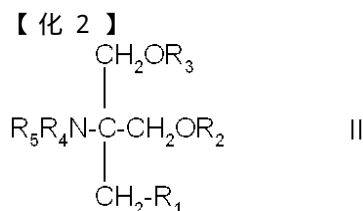
【 0 0 0 4 】

式 (I) の化合物は、炎症状態、免疫介在性障害、または自己免疫性疾患のような種々の障害 / 疾患、たとえば、血管炎 (vasculitides)、糸球体腎炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー (たとえばアレルギー性接触湿疹、喘息)、乾癬、全身性エリテマトーデス、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患 (たとえばクローン病、潰瘍性大腸炎)、多発性硬化症、インスリン依存性糖尿病、シェーグレン症候群、内因性後部ブドウ膜炎 (endogenous posterior uveitides) (特にベーチェネット病)、橋本甲状腺炎の処置に活性があることが知られており、そしてたとえば心臓、腎臓、肝臓、骨髄の移植を含む異種移植片 (xenografts)、または同種移植片 (allografts) の拒絶反応 ; 移植脈管病 (移植に伴う血管障害) (graft vessel disease) または対宿主性移植片病を予防することが知られている。

30

【 0 0 0 5 】

本明細書で言及されている 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールは、式 (I I) :



40

〔式中、

R₁ は、所望により置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の (C₁₋₂₂) 炭素鎖であって、たとえば所望により置換されていてもよいフェニレンによって所望により中断されていてもよいアルキル鎖であり、そして、R₂ , R₃ , R₄ および R₅ は互いに独立して H または低級アルキルである。〕

で示される化合物を含む。R₁ の意味において、炭素鎖が置換される場合、好ましくはハロゲン、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、またはカルボキシによって置換される。炭素鎖が所望により置換されていてもよいフェニルによって中断される場合、当該炭素鎖は好ましくは非置換である。フェニレン部分が置換される場合、好ましくは、ハロゲン、ニトロ、

50

アミノ、メトキシ、ヒドロキシまたはカルボキシによって置換される。“低級アルキル”は、(C₁₋₄)アルキルを含む。このような化合物は、たとえばEP 6 274 06、EP 7 788 263、EP 1 002 792またはWO 02/06268に開示されているが、それらの関連する開示を(特に化合物に関して)、参照によって本明細書の一部とする。

【0006】

好ましい化合物には、式(II)〔式中、R₁は、直鎖または分枝鎖の、好ましくは直鎖のニトロ、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシまたはカルボキシによって所望により置換されていてもよい(C₁₋₂₀)炭素鎖である。〕で示される化合物が含まれ、より好ましくは、式(II)〔式中、R₁が所望によりハロゲンで置換されていてもよいフェニルアルキルであり、その場合たとえば、アルキルは所望によりヒドロキシで置換されていてもよい(C₁₋₆)アルキルであり、そしてフェニルは直鎖または分枝鎖の(C₆₋₁₄)アルキルによっておおよそ所望によりハロゲンによって置換されていてもよい。〕で示される化合物が含まれる。より好ましくは、R₁は、フェニル(C₁₋₆)アルキル〔ここで、フェニル基は直鎖または分枝鎖の、好ましくは直鎖の(C₆₋₁₄)アルキルによって置換されている。〕、たとえば(C₆₋₁₄)アルキル-フェニル-(C₁₋₆)アルキルである。R₁がフェニルアルキル〔該フェニルは、直鎖または分枝鎖の(C₆₋₁₄)アルキルである。〕である場合、前記フェニル基は、オルト、メタまたはパラ位が、好ましくはパラ位がアルキルによって置換されていてもよい。好ましくは、R₂~R₅は、それぞれHである。

10

20

【0007】

医薬組成物は、式(I)の化合物およびたとえば、EP 7 782 63で示されているような2-アミノ-プロパノールを、1種またはそれ以上の製薬学的に許容される賦形剤とともに含み得る。

【0008】

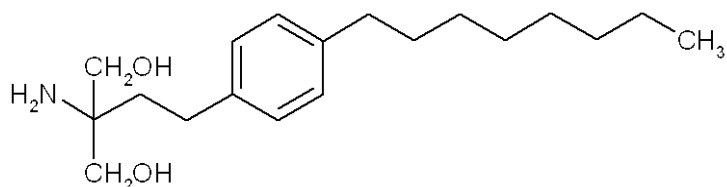
別の好ましい実施態様において、2-アミノ-1,3-プロパンジオールまたは2-アミノ-プロパノールは、リンパ球ホーミング活性(lymphocyte homing properties)を有する化合物である。このような活性は、たとえば次のような試験で明らかにすることができる。すなわち、試験化合物またはビヒクルがラットに胃管栄養法によって経口的に投与される。血液学的モニタリングのため、尾部の血液を11日目(day 11)に採取して個々のベースライン値を得、そして投与の2、6、24、48および72時間後にも採取する。リンパ球ホーミング剤は、末梢血管のリンパ球を5mgより少ない用量、好ましくは3mgより少ない用量の投与後、6時間で50%以上除去する化合物である。

30

【0009】

式(II)の化合物中のさらに好ましい化合物は、式

【化3】



IIa

40

たとえば2-アミノ-2[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオール塩酸塩である。2-アミノ-1,3-プロパンジオール、たとえば式(II)の化合物は、たとえばEP 6 274 06に記載されているように、免疫調整剤として、たとえば、免疫抑制剤として、同種移植片拒絶反応の処置において有用であり得る。2-アミノ-プロパンジオール、たとえば式(II)の化合物は、たとえばWO 98/22100に述べられているように、移植に伴う血管障害(graft vessel disease)を抑制し、移植された組織における慢性拒絶を防止または処置するために特に必要であり、さらに異種移植片拒絶を抑制することができる。

50

【0010】

本発明によれば、2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールまたは2 - アミノ - プロパンノールは、製薬学的に活性であり、かつ製薬学的に許容されるものである。

【0011】

式 (I) の化合物および2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールは、存在する場合は、任意の形態、すなわち、たとえば遊離の形態、塩の形態、溶媒和物の形態、および塩と溶媒和物の形態を含むものである。本発明による化合物は、

- 遊離の形態の場合は、塩の形態の対応する化合物に変換することが可能であり；
- 遊離の形態または塩の形態であってかつ溶媒和物の形態である場合は、溶媒和物の形態でない遊離の形態または塩の形態の、対応する化合物に変換することが可能であり、そして、その逆の場合も可能である。

10

【0012】

遊離の形態の化合物の製薬学的活性は、塩 / 溶媒和物の形態の化合物の活性と類似の範囲にある。溶媒和物は、水和物を含む。塩は、製薬学的に許容される塩である。

【0013】

たとえば式 (II) の化合物の製薬学的に許容される塩は、式 (II) の化合物と、たとえば、塩酸、臭化水素酸および硫酸のような無機酸および酢酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、クエン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸のような有機酸のような酸との塩を含むが、カルボキシ基 (carboxy) が存在する場合は、

- ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびアルミニウムのような金属類、
 - トリエチルアミンのようなアミン類、および
 - リジンのような二塩基性アミノ酸
- との塩を含む。

20

【0014】

好ましい実施態様において、式 (II) の化合物またはEP 1 0 0 2 7 9 2 に述べられている化合物は、上記化合物のホスフェート (phosphate) を含むものである。

【0015】

式 (I) の化合物および式 (II) の化合物は、異性体の形態で存在し得るが、本発明は、本発明による式 (I) の化合物および2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールを、任意の異性体の形態および任意の異性体の混合物で含むものである。たとえば、本発明による式 (I) の化合物および2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールが、分子中に1またはそれ以上の不斉中心を有する場合は、本発明は、種々の光学異性体、ならびにラセミ体、ジアステレオマー、およびそれらの混合物の形態で該化合物を含む。

30

【0016】

我々は、今回、驚くべきことに、式 (I) の化合物または2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールが医薬効果を示す実験的自己免疫性ブドウ膜炎 (experimental autoimmune uveitis) の動物モデルにおいて、式 (I) の化合物と2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオール、たとえば式 (II) の化合物をたとえば最適用量以下で共投与すると、作用が増大することを見出した。化合物を共投与した場合に増大する活性は、試験した化合物をたとえば最適用量以下のレベル (suboptimal dose level) において、それぞれ単独で投与される場合と比較して著しく高いものである。同一の原則が、式 (I) の化合物または2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールのいずれかが製薬学的に活性であるすべての疾患、たとえば、血管炎 (vasculitides)、糸球体腎炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー (たとえばアレルギー性接触湿疹、喘息)、乾癬、全身性エリテマトーデス、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患 (たとえばクローン病、潰瘍性大腸炎)、多発性硬化症、インスリン依存性糖尿病、シェーグレン症候群、内因性後部ブドウ膜炎 (endogenous posterior uveitis) (特にベーチェネット病)、橋本甲状腺炎を含む炎症状態、免疫介在性疾患、または自己免疫性に有効であると考えられ、そしてたとえば心臓、腎臓、肝臓、骨髄の移植を含む異種移植片 (xenografts)、または同種移植片 (allografts) の拒絶反応；移植脈管病 (移植に伴う血管障害) (graft vessel disease) または対宿主性移植片病を予防する

40

50

と考えられる。

【0017】

本発明の別の態様において、本発明は、1種またはそれ以上の製薬学的に許容される賦形剤とともに医薬組成物の形態の式(I)の化合物を含んでなり、かつ2-アミノ-1,3-プロパンジオールの同時的または逐次的投与のための指示書を含んでなるパッケージを提供する。

【0018】

本発明の別の態様において、本発明は、1種またはそれ以上の製薬学的に許容される賦形剤とともに医薬組成物の形態の2-アミノ-1,3-プロパンジオールを含んでなり、かつ式(I)の化合物の同時的(simultaneous)または逐次的(sequential)投与のための指示書を含んでなるパッケージを提供する。

10

【0019】

本発明の別の態様において、本発明は、1種またはそれ以上の製薬学的に許容される賦形剤とともに医薬組成物の形態の式(I)の化合物、ならびに1種またはそれ以上の製薬学的に許容される賦形剤とともに医薬組成物の形態の2-アミノ-1,3-プロパンジオールを同一のパッケージに含んでなる、医薬品キット(pharmaceutical kit)、たとえばパッケージを提供する。

【0020】

本発明の別の態様において、本発明は、上で述べた式(I)の化合物の医薬活性を改善する方法であって、式(I)の化合物および/または2-アミノ-1,3-プロパンジオールでの処置を必要としている患者に、式(I)の化合物と2-アミノ-1,3-プロパンジオールを共投与することを含んでなる方法を提供する。

20

【0021】

式(I)の化合物と2-アミノ-1,3-プロパンジオールは、異なる方法で共投与され得る。

a) 同一の医薬組成物の中に、式(I)の化合物と製薬学的に活性な2-アミノ-1,3-プロパンジオールを含んでなる固定した配合(fixed combination)の形態;

b) 式(I)の化合物と2-アミノ-1,3-プロパンジオールが別個の医薬組成物の形態で存在し、同一のパッケージで販売され、たとえば、共投与についての指示書付きの(医薬品)キットの形態;

30

c) 式(I)の化合物と2-アミノ-1,3-プロパンジオールが医薬組成物の形態で別個にパッケージされ、各々のパッケージが共投与または逐次的投与についての指示書を含む、自由な配合の形態。

【0022】

式(I)の化合物と2-アミノ-1,3-プロパンジオールのもっとも有効な比率は、たとえば、処置される適応症によって左右される。適切な用量、投与範囲は当然、たとえば、使用される本発明の活性成分、宿主、投与方法、ならびに処置される病状の性質および重症度に依存して変動する。しかしながら、一般的には、比較的大型の哺乳動物、たとえばヒトにおける満足な結果のためには、必要とされる一日量は、たとえば最適用量以下で、たとえば一日4回まで分割して投与されている式(I)の製薬学的に活性な化合物のようなマクロラクタムおよび製薬学的に活性な2-アミノ-1,3-プロパンジオールとして知られている用量の範囲である。一般的に満足される結果は、全身的には、約0.5 mg/kgから約15 mg/kg、好ましくは1 mg/kgから約15 mg/kgの式(I)の化合物を動物もしくはヒトの体重あたり一日の用量で、そして約0.005 mg/kgから0.1 mg/kg、好ましくは0.01 mg/kgから0.1 mg/kgの式(II)の化合物で得られると示されている。化合物(I)と(II)の好ましい比率は、約3000~10、好ましくは500~10の範囲である。

40

【0023】

本発明の活性化合物は、慣用的な経路で、たとえば、全身投与、たとえば錠剤、カプセルの形態で経口的に、またはたとえば注射可能な溶液もしくは懸濁液の形態で非経腸的に

50

；そして局所的に、たとえば外皮（epicutaneous）、鼻内、胸郭内に投与することができる。

【0024】

別の態様において、本発明は、式（I）の化合物および/または2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールが医薬的に活性成分である疾患、たとえば、炎症状態、免疫介在性疾患、または自己免疫性疾患、たとえば、血管炎、糸球体腎炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー（たとえばアレルギー性接触湿疹、喘息）、乾癬、全身性エリテマトーデス、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患（たとえばクローン病、潰瘍性大腸炎）、多発性硬化症、インスリン依存性糖尿病、シェーグレン症候群、内因性後部ブドウ膜炎（特にベーチェネット病）、橋本甲状腺炎を処置し、そしてたとえば心臓、腎臓、肝臓、骨髄の移植を含む異種移植片、または同種移植片の拒絶反応；移植脈管病（移植に伴う血管障害）または対宿主性移植片病を予防する方法であって、かかる処置を必要とする患者に、たとえば、

- たとえば医薬組成物の形態の固定された配合物（fixed combination）、
- キット、たとえば同一パッケージ中の式（I）の化合物の医薬組成物および2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールの医薬組成物の形態のもの
- 式（I）の化合物または2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールを、たとえば医薬組成物の形態で含み、かつ同時的もしくは逐次的共投与についての指示書を含むパッケージの形態の有効量の式（I）の化合物と2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールを投与することを含んでなる方法を提供する。

【0025】

本発明の好ましい実施態様においては、式（I）の化合物は式（IIa）の化合物と共投与される。

【0026】

式（I）の化合物および2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールは、単独の成分として投与することもできるし、免疫調節作用剤における他の薬剤、または他の抗炎症剤とともに投与することも可能である。たとえば、化合物は、サイクロスポリン（cyclosporins）、ラパマイシン（rapamycins）または他のアスコマイシン（ascomycins）、またはこれらの免疫抑制アナログ、たとえば、サイクロスポリンA、サイクロスポリンG、FK - 506、ラパマイシン、40 - O - (2 - ヒドロキシ)エチル - ラパマイシンなど；コルチコステロイド、シクロホスファミド（cyclophosphamide）；アザチオプレン（azathioprene）；メトトレキサート（methotrexate）；ブレキナル（brequinar）；レフルノミド（leflunomide）；ミゾリピン（mizoribine）；ミコフェノール酸（mycophenolic acid）；ミコフェノール酸モフェチル（mycophenolate mofetil）；15 - デオキシスペルグアリン（15-deoxysperqualine）；免疫抑制モノクローナル抗体（immunosuppressive monoclonal antibodies）、たとえば、白血球レセプターのモノクローナル抗体、たとえば、MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD25、CD28、B7、CD40、CD45もしくはCD58、またはそれらのリガンド（ligands）に対するモノクローナル抗体、またはたとえばCTLA4 - Igである免疫調節化合物（immunomodulatory compounds）と組み合わせて使用することができる。

【0027】

式（I）の化合物および2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールの活性を決定するための試験は知られている。たとえば、Clin. Immunol. Immunopathol. 1986；39：329 - 336, McAllister et al. (1986) に述べられている実験的自己免疫性ブドウ膜炎（experimental autoimmune uveitis (EAU)）のモデルを使用することができる。

【0028】

別の態様において、本発明は、式（I）の化合物を2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールとともに、たとえば、同時的もしくは逐次的に投与するための医薬としての使用；ならびに式（I）の化合物および2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールが医薬的に活性である疾患の処置用医薬を製造するための式（I）の化合物または2 - アミノ - 1 , 3 - プ

10

20

30

40

50

ロパンジオールの組み合わせの使用を提供する。処置は、予防および/または治療を意味する。

【0029】

実施例

実施例 1 ; E A U テストシステム

実験的自己免疫性ブドウ膜炎 (experimental autoimmune uveitits (E A U))

使用された E A U のモデルは、McAllister et al. (1986) によって以前に述べられてきたモデル (McAllister CG, Vistica BP, Sekura R, Kuwabara T, Gery I, The effects of pertussis toxin on the induction and transfer of experimental autoimmune uveoretinitis. Clin Immunol Immunopathol 1986; 39: 329-336) と同様である。エーテル麻酔のもとで、動物 (1 グループあたり 5 匹のラット) の右のフードパット (foodpat) へ、50 μ g の精製ウシ網膜 S - 抗原および 1 μ g の百日咳毒素 (Difco) を一日目に腹腔内投与する。抗原を燐酸緩衝生理食塩水 (phosphate-buffered saline) で希釈し、完全フロイントアジュバント (Freund's complete adjuvant) と Bacto M Tuberculosis H 37 RA (Difco) を 1 : 1 (V/V) で混合する。注入された量は 0.1 ml であるが、50 μ l 完全アジュバントおよび 1.14 mg の結核菌を含有している。この処置により、動物にフリマント病 (fulimant disease) が惹起されるが、それは最も早くて、免疫処置後 9 - 10 日後に観察される。処置されていない動物の目の病変は、ほとんどすべての動物で重症度 4 (E A U の評価のセクション参照) まで進展する。

【0030】

処置、用量

動物を、一日用量 15 mg / kg の式 (I) の化合物単独、または一日用量 0.1 mg / kg の式 (IIa) の化合物単独で; または両方の化合物を同一の用量で胃管投与により処置する。処置を、免疫処置 2 時間前に開始し、14 日連続して一日一回行う。コントロールの動物は、プラシーボ / 水のみ (プラシーボ / 医薬ビヒクルのみ) で同様に処置する。

【0031】

E A U の評価

免疫処置の 7 日後から開始して、動物を、オフサルモスコープ (ophthalmoscope) (Heine, Beta 200) を用いて、20 日目まで毎日、炎症の変化について調べる。目の炎症は片方の眼につき 0 から 4 のスコアで評価する。

【表 1】

- 0 : 正常;
- 1 : 虹彩充血;
- 2 : 血管拡張を伴う虹彩充血;
- 3 : 前房における早期の繊維素性滲出物および中程度の虹彩細胞浸潤
- 4 : 前房における大きな繊維素のかたまり (clot) または瞳孔の繊維素の充填および虹彩細胞湿潤

【0032】

結果

0.1 mg / kg の式 (IIa) の化合物または 15 mg / kg / 日の式 (I) の化合物のいずれかで経口的に処置された動物 (LEWIS rats) は、期間中、プラシーボ・コントロールと顕著な差はなく、疾患の程度も顕著な差はない (表 1 または図 1 参照)。対照的に、両方の化合物を同一量投与したものは、疾患発症の著しい遅延がもたらされ (コントロールと比較して 6 日遅い)、そして、炎症の程度も顕著に低い。処置された

動物の SCORE MAX の平均は、19日目で4.4であるが、コントロールでは、11日目で8.0である。

【0033】

【表2】

表1

試験群	Dosis	EAU POS	EAU 10	EAU 1 st	SCORE MAX	
					スコア	日
Controls	0.0	5/5	5/5	10.0 (0.0)	8.0 (0.0)	11
Cpd I I a	0.1	4/4 ^{*)}	2/5	10.5 (0.6)	8.0 (0.0)	13
Cpd I	15	5/5	1/5	11.8 (1.3)	6.8 (1.3)	14
Cpd I I a + Cpd I	1.5+15	4/5	0/5	16 (1.4)	4.4 (3.3)	19

10

*) トラウマティックガベッジ (traumatic gavage) のため、11日目に一匹死亡。

【0034】

20

表1の "EAU POS" および "EAU 10" は、それぞれ、1グループあたりの、実験終了までに冒された動物/動物数 (EAU POS)、および10日目に冒された動物/動物数 (EAU 10) を示す。次の略語が使用される。

Cpd I : 式 (I) の化合物

Cpd I I a : 式 (I I a) の化合物

Controls : プラシーボ (医薬ビヒクル/水)

Dosis : 経口、mg / kg / 日

EAU POS : EAU陽性のラットの数

EAU 10 : 10日目のEAUの発生

EAU 1st : EAUの最初の症状の日 (平均値 ± SD)

30

SCORE MAX : 最大のスコア (両眼の病変の平均値 ± SD)

【0035】

EAU - テスト (アッセイの例として使用された) からの結果によると、式 (I) の化合物の最適用量以下 (suboptimal dosage) の化合物 (I) と最適用量以下の式 (I I a) の組み合わせは、最適用量以下の式 (I) の化合物と、最適用量以下の化合物 (I I a) の化合物それぞれ単独の場合と比較してEAUに対して活性において顕著に優れていることを示している。この効果によって、最適用量以下の式 (I) の化合物プラス最適用量以下の式 (I I a) の化合物の使用が可能となる。

【0036】

実施例2

40

動物 (グループあたり6匹のラット) が、表2に与えられた用量で実施例1に述べられている方法により処置された。表2および図2で示されているように、組み合わせによる処置 (combination treatment) は単一化合物での処置と比較して優れた結果を示す。14日目に両方の化合物で処置された動物から、最初の臨床的な徴候が一匹の動物で16日目に観察された。症状の完全な抑制が4週間の処置期間の間に観察された。一匹の動物において、最初の症状は34日目 (これは、最後の処置から6日後である。) に現れた。

【0037】

【表 3】

表 2						
試験群	Dosis	EAU POS	EAU 10	EAU 1 st	SCORE MAX	
					スコア	日
Controls	-	6/6	6/6	9.3 (0.5)	8.0 (0.0)	12
Cpd IIa	0.1	6/6	0/6	11.2 (1.0)	8.0 (0.0)	14
Cpd I	15	6/6	2/6	11.5 (0.8)	6.0 (2.5)	14
Cpd I + Cpd IIa	15+0.1 (14x)	6/6	0/6	18.0 (1.1)	8.0 (0.0)	21
Cpd I + Cpd IIa	15+0.1 (28x)	6/6	0/6	34.8 (0.4)	7.2 (1.3)	37

10

略語の意味は、表 1 と同様である。

【0038】

EAU - テスト (アッセイの例として使用された) の結果は、処置が化合物 (I) と (IIa) の組み合わせにより免疫処置の開始後 4 週間行われた場合、当該疾患の進展は予防できることを示している。

【図面の簡単な説明】

20

【0039】

【図 1】図 1 には、ラットにおける実験的自己免疫性ブドウ膜炎 (EAU) 試験の結果が示されている。

【表 4】

ラットは、経口的に、一日一回、14日間、

—◆— : コントロール (プラシーボ、すなわち、ビヒクル/水)、

—■— : 式 (IIa) の化合物 (0.1 mg)、

—▲— : 式 (I) の化合物 (15 mg)、または

—☒— : 式 (IIa) の化合物 (0.1 mg) + 式 (I) の化合物 (15 mg)

30

で処理された。

mg の重量は mg (mg / kg (体重) / 日) で示される。両眼の病変の平均は、免疫処置後 20 日以内の例で説明されているように決定される。

【図 2】図 2 には、ラットにおける実験的自己免疫性ブドウ膜炎 (EAU) 試験の結果が示されている。ラットは、経口的に、一日一回、14日間、

【表 5】

ラットは、経口的に、一日一回、14日間、

—◆— : コントロール (プラシーボ、すなわち、医薬ビヒクル/水)、

—■— : 式 (I I a) の化合物 (0.1 mg)、

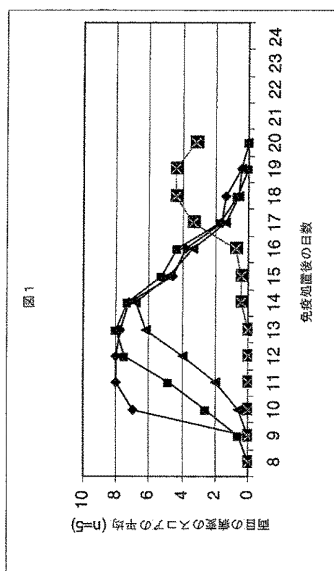
—▲— : 式 (I) の化合物 (15 mg)、

—☒— : 式 (I) の化合物 (15 mg) + 式 (I I a) の化合物 (0.1 mg)、14日間または、

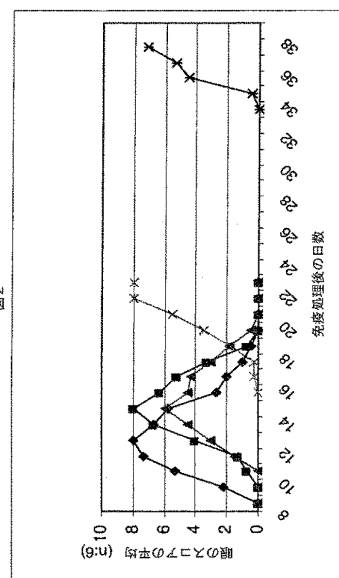
—★— : 式 (I) の化合物 (15 mg) + 式 (I I a) の化合物 (0.1 mg)、28日間処理された。

他のパラメーターは図 1 に述べられているとおりである。

【図 1】



【図 2】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/11799
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/436 A61K31/133 A61K31/135		
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) CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 427 680 A (SANDOZ LTD ;SANDOZ AG (DE); SANDOZ AG (AT)) 15 May 1991 (1991-05-15) cited in the application the whole document ---	1-10
A	EP 0 627 406 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 7 December 1994 (1994-12-07) cited in the application the whole document ---	1-10
A	EP 0 778 263 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 11 June 1997 (1997-06-11) cited in the application the whole document ---	1-10
	-/--	
<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.		
^a 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 22 January 2003		Date of mailing of the international search report 31/01/2003
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 Siatou, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/11799

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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 8 and 9-10 (in part) 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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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

Internal	Application No
	PCT/EP 02/11799

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 002 792 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 24 May 2000 (2000-05-24) cited in the application the whole document -----	1-10
A	GB 2 252 041 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 29 July 1992 (1992-07-29) the whole document -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat	Application No
	PCT/EP 02/11799

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0427680	A	15-05-1991	AT 126803 T	15-09-1995
			AU 640963 B2	09-09-1993
			AU 6584390 A	23-05-1991
			CA 2029694 A1	10-05-1991
			DE 69021833 D1	28-09-1995
			DE 69021833 T2	21-03-1996
			DK 427680 T3	18-12-1995
			EP 0427680 A1	15-05-1991
			ES 2077663 T3	01-12-1995
			GR 3017858 T3	31-01-1996
			HK 30096 A	23-02-1996
			HU 210900 B3	28-09-1995
			IE 904023 A1	22-05-1991
			IL 96268 A	23-07-1996
			JP 2750302 B2	13-05-1998
			JP 3223291 A	02-10-1991
			KR 166074 B1	15-01-1999
			LV 11621 A	20-12-1996
			LV 11621 B	20-04-1997
			NZ 235991 A	26-05-1993
			US 5912238 A	15-06-1999
			US 5352671 A	04-10-1994
			ZA 9009024 A	29-07-1992
EP 0627406	A	07-12-1994	DE 69321823 D1	03-12-1998
			DE 69321823 T2	02-06-1999
			DK 627406 T3	12-07-1999
			EP 0627406 A1	07-12-1994
			HK 1013281 A1	02-06-2000
			US 5604229 A	18-02-1997
			AT 172711 T	15-11-1998
			CA 2126337 A1	28-04-1994
			ES 2126658 T3	01-04-1999
			WO 9408943 A1	28-04-1994
			JP 2579602 B2	05-02-1997
			KR 155015 B1	01-12-1998
			US 5719176 A	17-02-1998
			US 5952316 A	14-09-1999
			EP 0778263	A
DE 69524962 D1	14-02-2002			
DE 69524962 T2	31-10-2002			
DK 778263 T3	22-04-2002			
EP 0778263 A1	11-06-1997			
US 6187821 B1	13-02-2001			
US 6372800 B1	16-04-2002			
US 5948820 A	07-09-1999			
CA 2198383 A1	29-02-1996			
ES 2171191 T3	01-09-2002			
WO 9606068 A1	29-02-1996			
PT 778263 T	28-06-2002			
EP 1002792	A	24-05-2000		
			AU 6523098 A	30-10-1998
			BR 9808481 A	23-05-2000
			EP 1002792 A1	24-05-2000
			NZ 500713 A	28-07-2000
			US 6214873 B1	10-04-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/11799

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1002792	A	CN 1259117 T WO 9845249 A1	05-07-2000 15-10-1998
GB 2252041	A	29-07-1992	NONE

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/06	
	A 6 1 P 37/08	

(81) 指定国 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, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

(72) 発明者 ヨーゼフ・ゴットフリート・マインガスナー

オーストリア、アー - 2 3 8 0 ペルヒトルツドルフ、マックス・マルグレス・ヴェーク 1 0 番

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 EA11 MA02 ZA02 ZA59 ZA66 ZA68 ZA81 ZA89
 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZC35
 4C206 AA01 AA02 FA03 MA02 NA05 ZA02 ZA66 ZA68 ZA81 ZA89
 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZC35