

【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 11 月 30 日 (2006.11.30)

【公表番号】特表 2006-504749 (P2006-504749A)

【公表日】平成 18 年 2 月 9 日 (2006.2.9)

【年通号数】公開・登録公報 2006-006

【出願番号】特願 2004-544226 (P2004-544226)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/663 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/663

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 19/10

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 10 月 13 日 (2006.10.13)

【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】

活性成分として遊離形または薬学的に許容される塩形のビスホスホネートまたはその水和物を含む、アテローム性動脈硬化症の処置用薬剤。

【請求項 2】

活性成分として遊離形または薬学的に許容される塩形のビスホスホネートまたはその水和物を含む、哺乳類における疾病または病理学的状態と関連するアテローム性動脈硬化症の処置用薬剤。

【請求項 3】

活性成分として遊離形または薬学的に許容される塩形のビスホスホネートまたはその水和物を含む、腎不全に関連する石灰化の処置用薬剤。

【請求項 4】

活性成分として遊離形または薬学的に許容される塩形のビスホスホネートまたはその水和物を含む、血管および弁のアテローム硬化性石灰化の予防または処置用薬剤。

【請求項 5】

活性成分として遊離形または薬学的に許容される塩形のビスホスホネートまたはその水和物を含む、アテローム硬化性プラークの安定化のための薬剤。

【請求項 6】

活性成分として遊離形または薬学的に許容される塩形のビスホスホネートまたはその水

和物を、所望により 1 種またはそれ以上の他の活性成分と共に含む、中空管における平滑筋細胞の増殖および移動、または増加した細胞増殖または減少したアポトーシスもしくは増加したマトリックス沈着を、哺乳動物において、予防または処置するための薬剤。

【請求項 7】

活性成分として遊離形または薬学的に許容される塩形のビスホスホネートまたはその水和物を、所望により 1 種またはそれ以上の他の活性成分と共に含む、血管壁の動脈内膜肥厚の処置用薬剤。

【請求項 8】

遊離形または薬学的に許容される塩形のビスホスホネートまたはその水和物を局所投与する、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 9】

遊離形または薬学的に許容される塩形のビスホスホネートまたはその水和物が、所望により 1 種またはそれ以上の他の活性成分と共に、カテーテル利用デバイス、腔内医療デバイスまたは血管の外部 / 外膜側面に適用するデバイスから制御送達される、血管壁の動脈内膜肥厚を処置または易破綻性アテローム硬化性プラークを安定化するための、請求項 8 に記載の薬剤。

【請求項 10】

遊離形または薬学的に許容される塩形のビスホスホネートまたはその水和物を、カルシニューリン阻害剤、EDG - レセプターアゴニスト、抗炎症剤、mTOR 阻害剤、抗増殖剤、微小管安定化または不安定化剤、チロシンキナーゼ阻害剤、破骨細胞活性を阻害する化合物、PDGF レセプターチロシンキナーゼを阻害する化合物または PDGF に結合しまたは PDGF レセプターの発現を減少させる化合物もしくは抗体または抗体、EGF レセプターチロシンキナーゼを阻害する化合物もしくは抗体または EGF に結合し、または EGF レセプターの発現を減少させる化合物、VEGF レセプターチロシンキナーゼもしくは VEGF レセプターを阻害する化合物もしくは抗体または VEGF に結合する化合物もしくは抗体、キナーゼの調節剤からなる群から選択される、1 種またはそれ以上の他の活性成分と共に投与または送達する、請求項 8 に記載の薬剤。

【請求項 11】

投与または送達が、カテーテル送達系、血管の外部 / 外膜側面に適用するデバイス、局所注射デバイス、留置デバイス、ステント、被覆ステント、スリーブ、ステント - グラフト、ポリマー製管腔内ペービングまたは制御放出マトリックスを使用して成される、請求項 8 から 10 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 12】

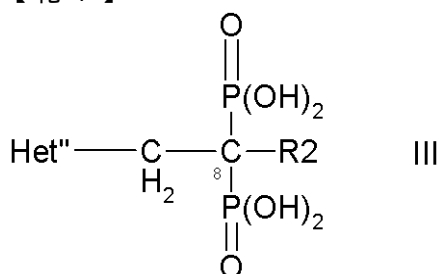
遊離形または薬学的に許容される塩形のビスホスホネートまたはその水和物が、次に掲げる遊離形またはその薬学的に許容される塩形またはその水和物からなる群から選択されている、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の薬剤：3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジホスホン酸 (パミドロン酸)；3 - (N, N - ジメチルアミノ) - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジホスホン酸；4 - アミノ - 1 - ヒドロキシブタン - 1, 1 - ジホスホン酸 (アレンドロン酸)；1 - ヒドロキシ - エチデン - ビスホスホン酸；1 - ヒドロキシ - 3 - (メチルペンチルアミノ) - プロピリデン - ビスホスホン酸、イバンドロン酸；6 - アミノ - 1 - ヒドロキシヘキサン - 1, 1 - ジホスホン酸；3 - (N - メチル - N - n - ペンチルアミノ) - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジホスホン酸；1 - ヒドロキシ - 2 - (イミダゾール - 1 - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；その N - メチルピリジニウム塩を含む、1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸 (リセドロン酸)；1 - (4 - クロロフェニルチオ)メタン - 1, 1 - ジホスホン酸 (チルドロン酸)；3 - [N - (2 - フェニルチオエチル) - N - メチルアミノ] - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジホスホン酸；1 - ヒドロキシ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロパン - 1, 1 - ジホスホン酸；1 - (N - フェニルアミノチオカルボニル)メタン - 1, 1 - ジホスホン酸；5 - ベンゾイル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾール - 3, 3 - ジホスホン酸テトラエチルエステル；1 - ヒドロキシ - 2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル)エタン -

1,1 - ジホスホン酸；および 1,1 - ジクロロメタン - 1,1 - ジホスホン酸(クロドロ
ン酸)。

【請求項 13】

遊離形または薬学的に許容される塩形のビスホスホネートまたはその水和物が、式 III

【化 1】



〔式中、

H e t'' はイミダゾリル、2 H - 1, 2, 3 -、1 H - 1, 2, 4 - または 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリルまたはチアジアゾリルラジカルであり、これは非置換または低級アルキル、低級アルコキシ、フェニル(該基は低級アルキル、低級アルコキシおよび/またはハロゲンでモノ - またはジ - 置換される)、ヒドロキシ、ジ - 低級アルキルアミノ、低級アルキルチオおよび/またはハロゲンで C - モノ - またはジ置換され、低級アルキルまたはフェニル - 低級アルキル(該基はフェニル部分を低級アルキル、低級アルコキシおよび/またはハロゲンでモノ - またはジ - 置換される)で置換可能な N - 原子を N - 置換されており、R₂ は水素、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルチオまたはハロゲンであり、低級ラジカルは 7 個までの(7 個を含む)C - 原子を有する。〕

の遊離形またはその薬学的に許容される塩形またはその水和物である、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 14】

遊離形または薬学的に許容される塩形のビスホスホネートまたはその水和物が、ゾレドロン酸または薬学的に許容されるその塩形またはその水和物である、請求項 13 記載の薬剤。

【請求項 15】

a)局所適用または中空管での投与に適した医療デバイス、および b)医療デバイスに放出可能なように装着された治療量のゾレドロン酸またはその薬学的に許容される塩形またはその水和物を含む、薬剤送達デバイス。

【請求項 16】

b)治療量の遊離形または薬学的に許容される塩形のビスホスホネートまたはその水和物を、治療量の 1 種またはそれ以上の他の活性成分と共に含み、各々医療デバイス放出可能なように添えられ、他の活性成分がカルシニューリン阻害剤、E D G - レセプターアゴニスト、抗炎症剤、m T O R 阻害剤、抗増殖剤、微小管安定化または不安定化剤、チロシンキナーゼ阻害剤、破骨細胞活性を阻害する化合物、P D G F レセプターチロシンキナーゼを阻害する化合物もしくは抗体または P D G F と結合するか、P D G F レセプターの発現を減少させる化合物、E G F レセプターチロシンキナーゼを阻害する化合物もしくは抗体または E G F に結合するもしくは E G F レセプターの発現を減少させる化合物、V E G F レセプターチロシンキナーゼもしくは V E G F レセプターを阻害する化合物もしくは抗体または V E G F に結合する化合物、キナーゼの調節剤の阻害剤からなる群から選択される、請求項 15 記載のデバイス。

【請求項 17】

b)治療量の遊離形または薬学的に許容される塩形のビスホスホネートまたはその水和物を、治療量の 1 種またはそれ以上の他の活性成分と共に含み、各々が医療デバイスに放出可能なように装着され、他の活性成分がカルシニューリン阻害剤、m T O R 阻害剤、E

D G - レセプターアゴニスト、抗炎症剤、微小管安定化または不安定化剤、破骨細胞活性を阻害する化合物、PDGFレセプターチロシンキナーゼを阻害する化合物もしくは抗体またはPDGFと結合するか、PDGFレセプターの発現を減少させる化合物、EGFレセプターチロシンキナーゼを阻害する化合物もしくは抗体またはEGFに結合するか、EGFレセプターの発現を減少させる化合物、VEGFレセプターチロシンキナーゼもしくはVEGFレセプターを阻害する化合物もしくは抗体またはVEGFに結合する化合物、キナーゼ調節剤(すなわちアンタゴニストまたはアゴニスト)の阻害剤からなる群から選択される、請求項15記載のデバイス。

【請求項18】

投与または送達、カテーテル送達系、血管の外部/外膜側面に適用するデバイス、局所注射デバイス、留置デバイス、ステント、被覆ステント、スリーブ、ステント-グラフト、ポリマー製管腔内ペービングまたは制御放出マトリックスを使用して成される、請求項15から17のいずれかに記載のデバイス。

【請求項19】

遊離形または薬学的に許容される塩形のビスホスホネートまたはその水和物が、請求項10に記載の遊離形またはその薬学的に許容される塩形またはその水和物からなる群から選択される、請求項15から18のいずれかに記載のデバイス。

【請求項20】

遊離形または薬学的に許容される塩形のビスホスホネートまたはその水和物が、請求項11に記載の式IIIの遊離形またはその薬学的に許容される塩形またはその水和物である、請求項15から18のいずれかに記載のデバイス。

【請求項21】

遊離形または薬学的に許容される塩形のビスホスホネートまたはその水和物が、ゾレドロン酸またはその薬学的に許容される塩形またはその水和物である、請求項20記載のデバイス。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

血管と骨疾患の間の関連に関する証拠が蓄積してきている：石灰化はアテローム硬化性プラークの共通の性質であり、骨粗鬆症はアテローム性動脈硬化症と血管石灰化の両方に関連している。冠状動脈石灰化と低骨中無機質密度の間の(Barengolts EI, Berman M, Kreja SC, Kouznetsova T, Lin C, Chomka EV, Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. Calcif Tissue Int. 1998 62: 209-13)ならびに頸動脈アテローム硬化性プラーク範囲と骨中無機質低密度の間(Uyama O, Yoshimoto Y, Yamamoto Y, Kawai A, Bone changes and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. Stroke. 1997 28: 1730-2)の相関が発見されている。長期的な研究は、骨損失の程度が大きい患者がまた動脈石灰化の最も重篤な進行を有することが証明されている(Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW, Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study, Calcif Tissue Int. 2001 68: 271-6)。さらに、シングルトン-メルテン症候群の患者は、進行した骨粗鬆症と、大動脈および弁の進行した石灰化の両方を示す(Singleton EB, Merten DF, An unusual syndrome of widened medullary cavities of the metacarpals and phalanges, aortic calcification and abnormal dentition. Pediatr Radiol. 1973 1: 2-7)。アテローム硬化性病巣は、主要骨マトリックスタンパク質(オステオネクチン、オステオカルシン、オステオポンチン)の存在ならびにフランク骨(Doherty TM, Uzui H, Fitzpatrick LA, Tripathi PV, Dunstan CR, Asotra K, Rajavashisth TB. Rationale for the role of osteoclast-like cells in arterial cal

cification. FASEB J. 2002 16: 577-82; Watson KE, Demer LL. The atherosclerosis-calcification link? Curr Opin Lipidol. 1996 7: 101-4)を含む、骨格の骨の特性を共有する。しかしながら、アテローム性動脈硬化症と骨粗鬆症の関係、ならびに血管石灰化のアテローム性動脈硬化症の病因に対する関連は、完全に理解されていないままである。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

種々の血管再開通術後のアテローム硬化性冠状動脈が再び狭窄すること(再狭窄)は、使用した方法および動脈部位に依存して、この処置を受けた患者の10 - 80%で起こる。さらに、アテローム性動脈硬化症により閉塞した動脈の開通、すなわち血管再開通術はまた血管壁内の内皮細胞および平滑筋細胞を傷害し、したがって、血栓性および炎症性応答を開始させる。血小板由来増殖因子のような細胞由来増殖因子、マクロファージ、白血球または平滑筋細胞それ自体の浸潤が、平滑筋細胞における増殖性および移動性反応を引き起こす。局所増殖および移動と同時に、炎症性細胞はまた血管傷害の部位にも侵襲し、血管壁のより深い層に移動し得る。増殖/移動は、通常、傷害後1日から2日以内に開始し、使用した血管再開通術に依存して、数日および数週間続く。アテローム硬化性病巣内のおよび中膜内の細胞は両方とも移動、増殖および/または、かなりの量の細胞外マトリックスタンパク質を分泌する。増殖、移動および細胞外マトリックス合成は、傷害された内皮細胞層が修復されるまで続き、その時点で増殖は脈管内膜内で遅くなる。新しく形成された組織は新生内膜、脈管内膜の肥厚または再狭窄病巣と呼ばれ、通常血管管腔の狭窄をもたらす。さらに、収縮性リモデリング、例えば、血管リモデリングがさらなる脈管内膜肥厚または過形成を起こすため、管腔狭窄が起る。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

さらに、体内組織への薬剤の時限式または長期送達を可能にする、薬剤放出被覆ステントまたは医療デバイスの提供が、本発明の目的である。薬剤の時限式送達または長期送達を可能にする薬剤放出医療デバイスの製造法の提供が、本発明のさらなる目的である。このように、インプラント可能な医療デバイスの表面の生体安定性、アブレーション - 耐性、潤滑性および生体活性を促進する、改善された生体適合性複合体化薬剤コーティング、とりわけ熱感受性生体分子を含む複合体化薬剤コーティングの必要性がある。特に、改善された、費用効率のよい、抗アテローム硬化性および/または抗血栓性および/または抗再狭窄および/または抗炎症性特性を有する複合体化薬剤コーティングおよびデバイスの、およびそれを提供するより優れた方法の必要性がある。本発明は、これらおよび他の必要性に合う。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

この態様において、本発明は、腎不全に関連する石灰化を処置するためのビスホスホネートの使用をさらにまた提供する。

本発明は、特に、血管壁、例えば、動脈、および弁、例えば心臓弁のアテローム硬化性石灰化の予防および処置のために適用できる。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

したがって、またさらに別の実施態様において、本発明は以下の態様を提供する：

(I) 患者における中空管における平滑筋細胞の増殖および移動、または増加した細胞増殖または減少したアポトーシスもしくは増加したマトリックス沈着を予防または処置する、または血管壁の脈管内膜肥厚を処置する方法であり、有効量のビスホスホネートを患者に投与することを含む、方法；および

(II) 中空管における平滑筋細胞の増殖および移動、または増加した細胞増殖または減少したアポトーシスもしくは増加したマトリックス沈着を予防または処置する、または血管壁の脈管内膜肥厚を処置するための医薬の製造における、ビスホスホネートの使用。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

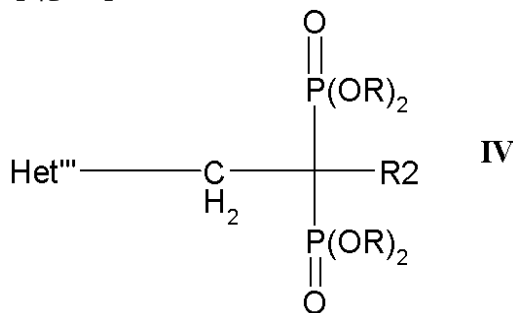
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

さらに別の実施態様において、本発明において使用するための特に好ましいビスホスホネートは、式IV

【化 4】



〔式中、

H e t''' はイミダゾリル、2 H - 1, 2, 3 -、1 H - 1, 2, 4 - または 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリルまたはチアジアゾリルラジカルであり、これは非置換または低級アルキル、低級アルコキシ、フェニル(該基は低級アルキル、低級アルコキシおよび/またはハロゲンでモノ - またはジ - 置換され得る)、ヒドロキシ、ジ - 低級アルキルアミノ、低級アルキルチオおよび/またはハロゲンで C - モノ - またはジ置換され、低級アルキルまたはフェニル - 低級アルキル(該基はフェニル部分を低級アルキル、低級アルコキシおよび/またはハロゲンでモノ - またはジ - 置換され得る)で置換可能な N - 原子を N - 置換されており、そして

R 2 は水素、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルチオまたはハロゲンであり、低級ラジカルは 7 個までの(7 個を含む) C - 原子を有する。〕

の化合物、またはその薬理学的に許容される塩を含む。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

本発明において使用するための特に好ましいN - ビスホスホネートの例は： 2 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエタン - 1, 1 - ジホスホン酸；
 2 - (1 - ベンジルイミダゾール - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエタン - 1, 1 - ジホスホン酸；
 2 - (1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) - 1 - ヒドロキシエタン - 1, 1 - ジホスホン酸；
 1 - アミノ - 2 - (1 - メチルイミダゾール - 4 - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；
 1 - アミノ - 2 - (1 - ベンジルイミダゾール - 4 - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；
 2 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；
 2 - (1 - ベンジルイミダゾール - 2 - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；
 2 - (イミダゾール - 1 - イル) - 1 - ヒドロキシエタン - 1, 1 - ジホスホン酸；
 2 - (イミダゾール - 1 - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；
 2 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 1 - ヒドロキシエタン - 1, 1 - ジホスホン酸；
 2 - (チアゾール - 2 - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；
 2 - (イミダゾール - 2 - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；
 2 - (2 - メチルイミダゾール - 4 (5) - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；
 2 - (2 - フェニルイミダゾール - 4 (5) - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；
 2 - (4, 5 - ジメチルイミダゾール - 1 - イル) - 1 - ヒドロキシエタン - 1, 1 - ジホスホン酸、および
 2 - (2 - メチルイミダゾール - 4 (5) - イル) - 1 - ヒドロキシエタン - 1, 1 - ジホスホン酸、
 およびそれらの薬理学的に許容される塩である。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0074

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0074】

好ましい組み合わせは、ビスホスホネート、例えばゾレドロン酸を、抗増殖特性を有する化合物、例えばタキソール、パクリタキセル、ドセタキセル、エポシロン、チロシンキナーゼ阻害剤、VEGFレセプターチロシンキナーゼ阻害剤、VEGFレセプター阻害剤、VEGFに結合する化合物、mTOR阻害剤、例えばラパマイシン誘導体、例えば40 - O - (2 - ヒドロキシエチル) - ラパマイシン、抗炎症特性を有する化合物、例えばステロイド、シクロオキシゲナーゼ阻害剤と共にまたは混合して含むものである。ビスホスホネート、例えばゾレドロン酸と抗炎症特性を有する化合物の組み合わせは、糖尿病患者の再狭窄の処置または予防に使用した場合、特に優れている。

【手続補正10】

【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】

実施例4：

水に溶解された活性成分、例えば、パミドロン酸二ナトリウム塩五水和物を含むアンブ

ル。溶液(濃度 3 mg / ml)は、希釈後 i . v . 輸液のためである。

【表 4】

組成:

活性成分 19.73mg

(△5.0mgの無水活性成分)

マンニトール 250mg

注射用水 5ml