

【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8月31日(2006.8.31)

【公表番号】特表2002-533390(P2002-533390A)

【公表日】平成14年10月8日(2002.10.8)

【出願番号】特願2000-590630(P2000-590630)

【国際特許分類】

**A 6 1 K 45/00 (2006.01)**

**A 6 1 K 9/20 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/41 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4178 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4188 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/437 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4439 (2006.01)**

**A 6 1 K 47/32 (2006.01)**

**A 6 1 K 47/38 (2006.01)**

**A 6 1 P 1/18 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/12 (2006.01)**

**A 6 1 P 11/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 11/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 17/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 31/41

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/4188

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/38

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成18年7月3日(2006.7.3)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 各々A T<sub>1</sub> レセプターアンタゴニストまたはA T<sub>2</sub> レセプターモジュレーター、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む、上皮領域におけるA T<sub>1</sub> レセ

プターの増加または上皮における  $AT_2$  レセプターの増加に関連する状態または疾患の処置のための医薬製剤。

【請求項2】 各々  $AT_1$  レセプターアンタゴニストまたは  $AT_2$  レセプターモジュレーター、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む、閉塞性気道疾患の処置；肺状態および疾患の特定の形の処置；成人呼吸窮迫症候群 (ARDS) の処置；上皮侵襲性癌の増殖能の減少；またはセブシス症候群もしくは肺損傷形成の処置のための医薬製剤。

【請求項3】 閉塞性気道疾患が、気管支炎、慢性気管支炎、気腫、喘息由来の同様なもの、嚢胞性繊維症、間質性肺疾患、侵襲性肺癌、侵襲性乳癌、肺血管疾患、強制呼気間の気流に対する抵抗性の増加から選択され、かつ非喫煙者および喫煙者の高血圧の処置に関連し得、そして、肺損傷形成が、肺炎、胃内容物の吸引、胸部外傷、ショック、火傷、脂肪エンボリア (embolia)、心肺バイパス、 $O_2$  毒性、出血性膀胱炎、間質性および気管支肺胞炎症、上皮および間質性細胞の増殖、コラーゲン蓄積、ならびに繊維症からなる群から選択される、請求項2に記載の医薬製剤。

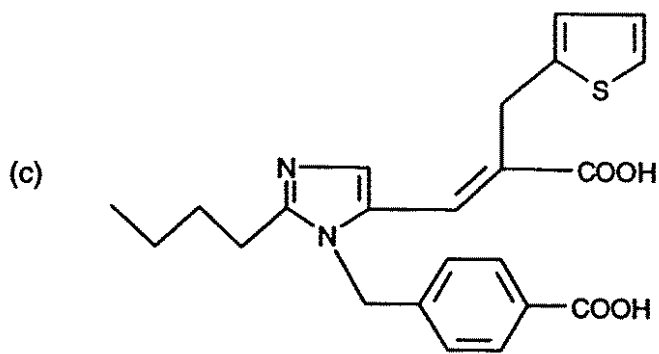
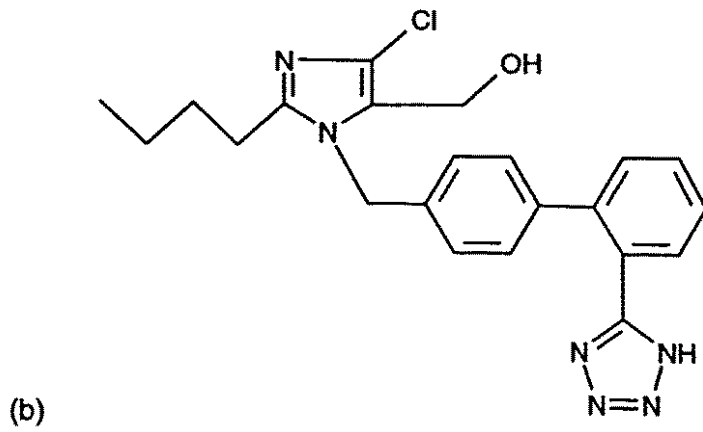
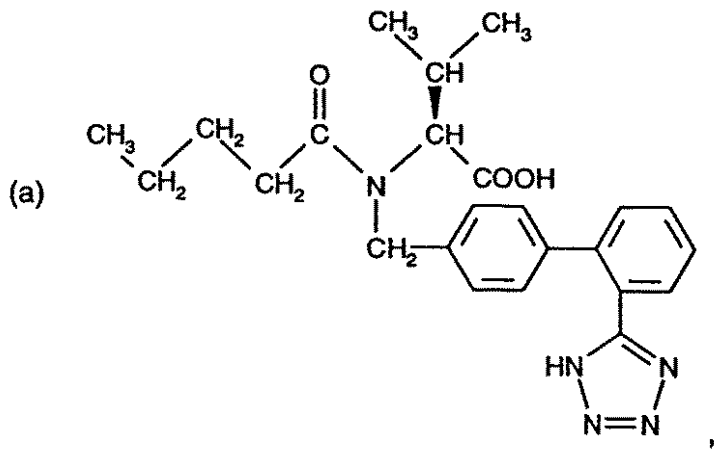
【請求項4】 各々  $AT_1$  レセプターアンタゴニストまたは  $AT_2$  レセプターモジュレーター、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む、慢性閉塞性肺疾患、または喘息の処置のための医薬製剤。

【請求項5】 各々  $AT_1$  レセプターアンタゴニストまたは  $AT_2$  レセプターモジュレーター、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む、侵襲性肺癌または侵襲性乳癌の処置のための医薬製剤。

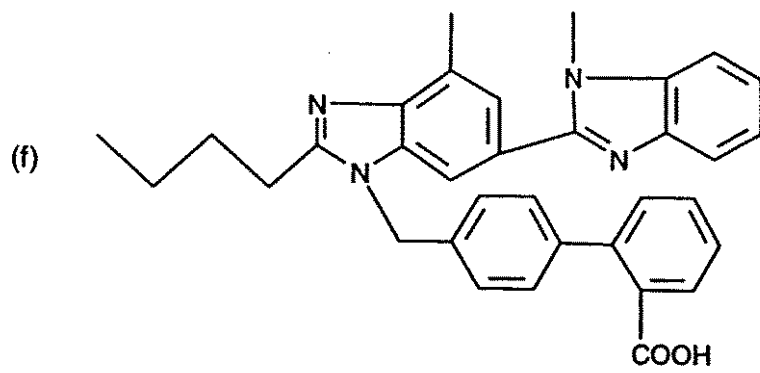
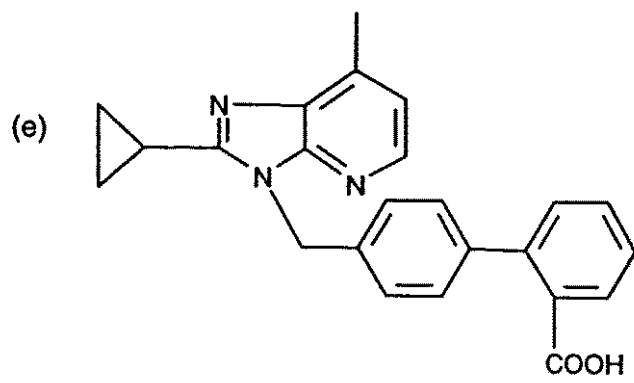
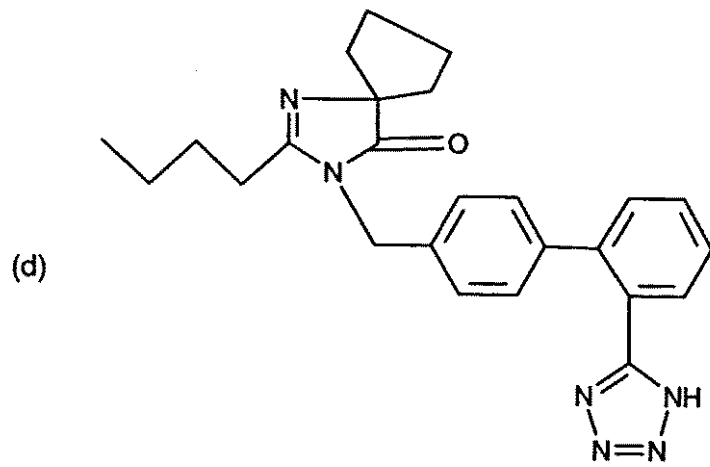
【請求項6】 各々  $AT_1$  レセプターアンタゴニストまたは  $AT_2$  レセプターモジュレーター、またはそれらの薬学的に許容される塩の、請求項1から5のいずれかに記載の医薬製剤の製造における使用。

【請求項7】  $AT_1$  レセプターアンタゴニストが：

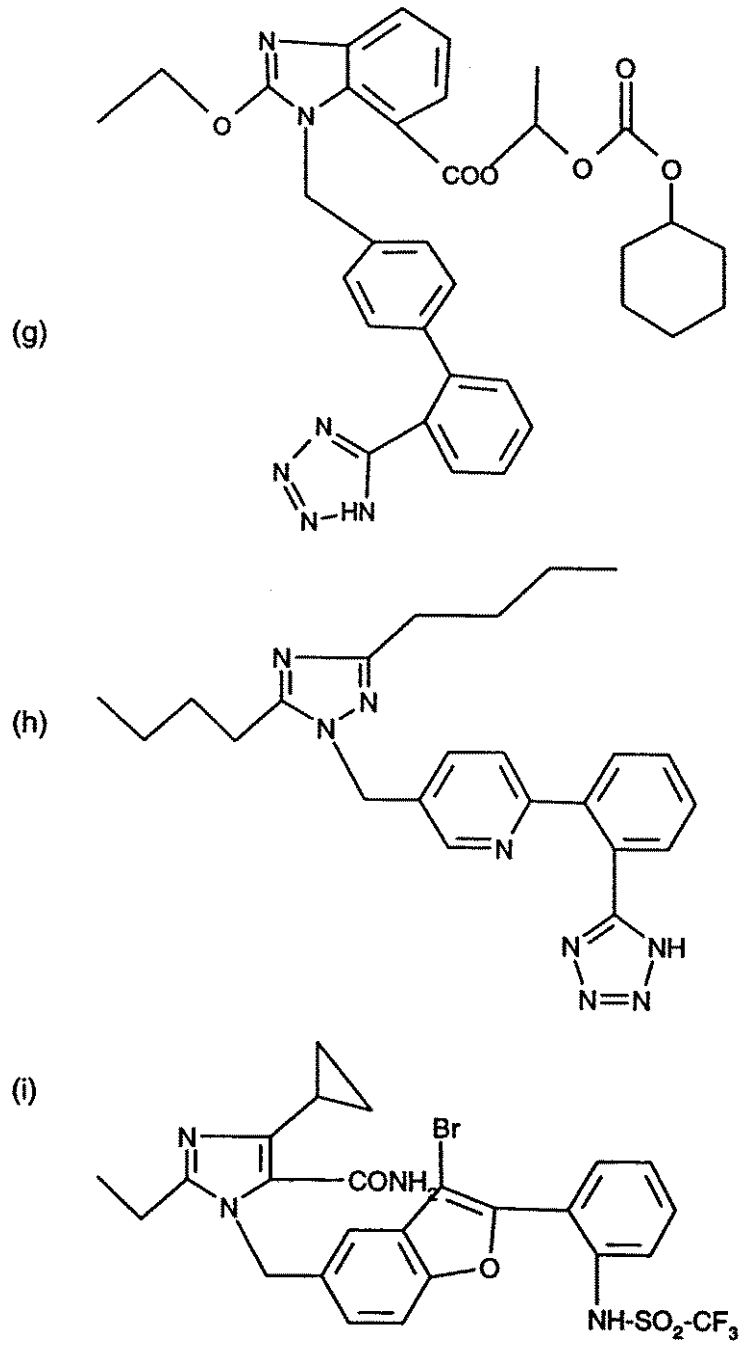
【化1】



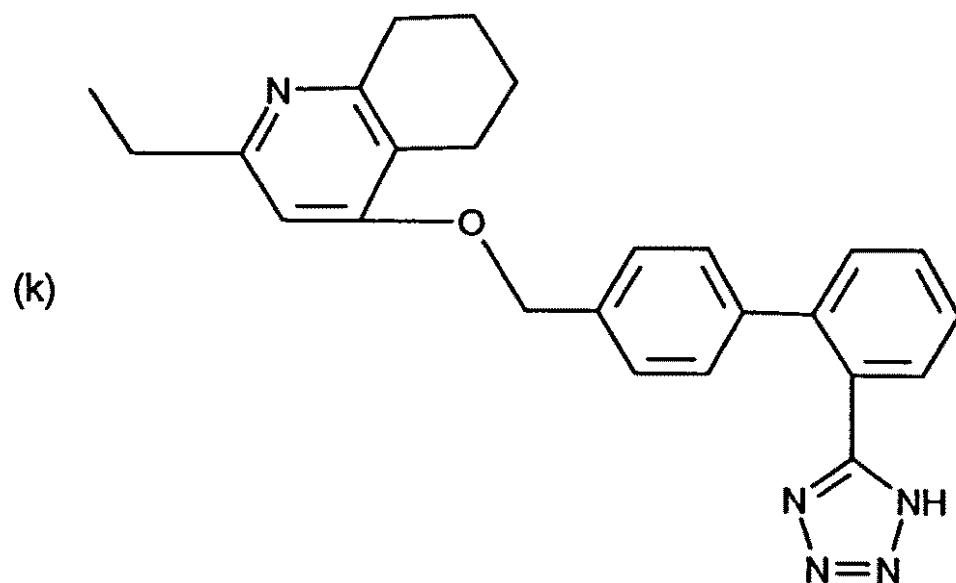
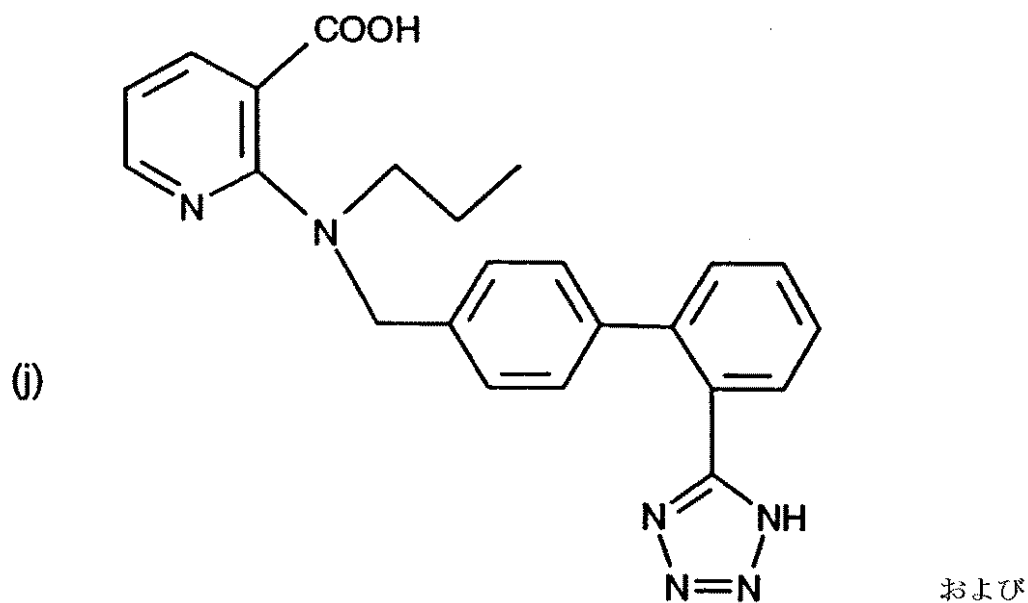
【化 2】



【化 3】

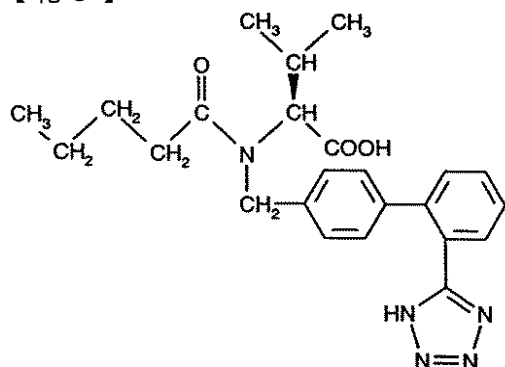


【化 4】



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なる群から選択される、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 8】 AT<sub>1</sub> レセプターアンタゴニストが、式  
【化 5】



のバルサルタン、またはその塩である、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 9】 遊離形のバルサルタン、およびコア成分の総重量を基本にして 30 重量%以上の微結晶性セルロースを含む、固体経口投与形。

【請求項 10】 コア成分の総重量を基本にして 65 重量%までの微結晶性セルロースを含む、請求項 9 記載の固体経口投与形。

【請求項 11】 コア成分の総重量を基本にして 13 重量%以下のクロスポビドンを含む、請求項 9 または 10 に記載の固体経口投与形。

【請求項 12】 遊離形のバルサルタンおよび微結晶性セルロースを含み、バルサルタン対微結晶性セルロースの重量比が 2.5 : 1 から 0.3 : 1 である、固体経口投与形。

【請求項 13】 コア成分の総重量を基本にして 20 から 65 重量%のバルサルタンを含む、請求項 9 から 12 のいずれかに記載の固体経口投与形。

【請求項 14】 20 から 360 mg のバルサルタンを含む、請求項 9 から 13 のいずれかに記載の固体経口投与形。

【請求項 15】 コア成分の総重量を基本にして、

20 から 65 重量%のバルサルタン

31 から 65 重量%の微結晶性セルロース

2 から 13 重量%のクロスポビドン

を含む固体経口投与形。

【請求項 16】 250 mg を越え 360 mg までのバルサルタンを活性剤として含む、固体経口投与単位剤形。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

全てのサンプルを、検死解剖後できるだけ直ぐに 10% 緩衝化ホルマリンに固定し、脱水し、パラフィンワックスに包埋させる。3 - 5  $\mu$ m 切片を切断し、食塩水被覆ガラススライド上にマウントする。

【手続補正 3】

【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】

### 3. ISH プローブ

PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) 生産物を製造し、下記のように使用した:

ヒトアンギオテンシン II レセプタータイプ I (GenBank accession number M93394) およびアンギオテンシン II レセプタータイプ II (GenBank accession number U15592) に対して特異的なオリゴヌクレオチドを、Oligo 5.0 ソフトウェアプログラムを使用して、両方の配列からの相同性領域に対して設計した (表 1)。ヒト骨組織由来の cDNA を標準法にしたがって調製した (Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Molecular Cloning; a Laboratory Manual, 2nd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989)。PCR のために、以下のオリゴヌクレオチドプライマーを使用した: アンギオテンシン II レセプタータイプ I、5'-CTggCTgACTTATgCTTTTTACTgACT-3'、および 5'-gATgCAGgTgACTTTgCTACA-3'; (PCR 生産物サイズ 236 塩基対) およびアンギオテンシン II レセプタータイプ II、5'-ATTTACTCCTTTTggCTACTCTTCCTC-3' および 5'-ggTCACgggTTATCCTgTTCTTC-3' (PCR 生産物サイズ 489 塩基対)。PCR 増幅を、10 ng のテンプレート cDNA で、MJ Research PCR Cycle マシンを使用して、以下の PCR サイクル: 1) 94 / 2 分、2) 94 / 10 秒、60 / 30 秒、72 / 15 秒を 35 サイクル、High Fidelity Taq ポリメラーゼ (Boehringer Mannheim) を使用して、製造者のキットに提供された成分で行った。PCR 増幅の生産物を、0.8% アガロース / TBE ゲルを通じた電気泳動により同定した (Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Molecular Cloning: a Laboratory

Manual, 2nd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989)。PCR増幅生産物の同一性を確認するために、DNAをゲルから抽出し、A/Tクローニングベクター-pMOSBlue(Amersham)にクローン化した。正確なサイズのDNA挿入物を含むコロニー(表1)を、両方の鎖に関して完全に配列決定し、その同一性を確認した。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

結果

副腎分布試験

AT<sub>1</sub>分布：全ての二つの抗体は、副腎皮質で以下の分泌パターンとなり、即ち、予測されたような、血管を囲む平滑筋細胞の周囲の、およびまた繊維芽細胞上およびその周りの間質性ネットワークにおける特異的な染色である。内皮細胞の染色はない。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

デジタルイメージ示唆：

刷子縁を含む細気管支上皮細胞におけるおよびおよび粘膜腺細胞上のAT<sub>2</sub>の分布。

AT<sub>1</sub>レセプターを染色された隣接切片は、平滑筋細胞、繊維芽細胞/間質およびマクロファージにおける非常に異なる分布を説明する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0043

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0043】

方法を、AT<sub>1</sub>およびAT<sub>2</sub>レセプターの両方およびそれらのmRNAを検出できる正常肺組織で繰り返す。局在化は下記の通りである：

AT<sub>1</sub> - 平滑筋細胞、繊維芽細胞/間質、マクロファージ。これは、正常肺におけるレセプターの強度および数がかかなり高い以外、全く予測可能である。

AT<sub>2</sub> - 気管支上皮細胞(刷子縁以外)、粘膜腺(いくつか)。加えて、血管上皮細胞、繊維芽細胞、マクロファージおよび軟骨細胞。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0050

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0050】

更に、実験は、上皮性肺組織、特に対応する疾患組織、例えば、主に気管支上皮細胞上の、およびまた肺胞の構造的細胞におけるAT<sub>2</sub>の分布が増加することを示す。AT<sub>2</sub>レセプターが抗増殖性、抗繊維性およびアポトーシス促進性であるため、その調節は肺の状態および疾患の特定の形態の処置、特に、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)の処置、および肺および乳癌における上皮の増殖能の減少、更に、セプシス症候群、肺炎、胃内容物の吸引、胸部外傷、ショック、火傷、脂肪エンボリア(embolia)、心肺バイパス、O<sub>2</sub>毒性、出血性肺炎、間質性および気管支肺胞炎症、上皮および間質性細胞の増殖、コラーゲン蓄積、

繊維症のような肺損傷形成の処置に有用である。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0056

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0056】

試験した全ての細胞系からの結果は、各々で異なる染色パターンが見られ、非常に興味深かった。正常乳房上皮細胞の短期間培養は、AT<sub>1</sub>レセプターに関して強いポジティブであるが、AT<sub>2</sub>レセプターについては非常に弱い染色であった。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0062

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0062】

これらの驚くべき結果は、AT<sub>2</sub>レセプターモジュレーターが、上皮肺組織におけるAT<sub>2</sub>レセプターの増加に関連する状態または疾患の処置、特に、肺状態および疾患の特定の形の処置、特に、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)の処置、および侵襲性肺癌における上皮の増殖能の減少、更に、セプシス症候群、肺炎、胃内容物の吸引、胸部外傷、ショック、火傷、脂肪エンボリア(embolia)、心肺バイパス、O<sub>2</sub>毒性、出血性膀胱炎、間質性および気管支肺胞炎症、上皮および間質性細胞の増殖、コラーゲン蓄積、繊維症のような肺損傷形成の処置に使用し得ることを明らかに証明する。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0063

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0063】

AT<sub>1</sub>レセプターアンタゴニストまたはAT<sub>2</sub>レセプターモジュレーターは、宿主の腫瘍細胞に対する生物学的応答を変え、治療的利点をもたらす薬剤である。哺乳類腺管筋上皮細胞における増加したAT<sub>1</sub>レセプター発現、および哺乳類立方上皮におけるAT<sub>2</sub>レセプターは、AT<sub>1</sub>レセプターアンタゴニストまたはAT<sub>2</sub>レセプターモジュレーターが侵襲性肺癌の処置に使用し得ることを証明する。これらは、硬性、浸潤性、乳頭状、腺管、髄様および小葉乳癌、ならびに肺、胸膜、骨および肝臓への転移癌を含む。処置は手術、放射線治療、または、軽減療法の場合、ホルモン治療、またはインターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子、モノクローナル抗体のような他の生物学的応答修飾剤と組合わせたアジュバント治療と見なされるべきである。

【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0064

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0064】

臨床試験およびマモグラフィーは乳癌を示しているが、診断を成すために可能である組織生検の試験だけである。AT<sub>1</sub>およびAT<sub>2</sub>レセプターの分布パターンは、過形成(AT<sub>1</sub>レセプターの位置)および侵襲性癌(AT<sub>2</sub>レセプターの位置)の、したがって、腫瘍の悪性度の診断のマーカーとして使用できる。

【手続補正 12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 8 3

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 8 3 】

更に、公開番号 4 7 5 2 0 6 の欧州特許出願 (E P 4 7 5 2 0 6 ) に、特に、化合物の請求項に、および作業実施例の最終生産物に列記の化合物が特記でき、それらを、本明細書にこの公開を引用することにより包含させる。

【手続補正 1 3 】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 9 7

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 9 7 】

W O 9 7 / 4 9 3 9 4 (その内容を引用して本明細書に包含させる、特に(しかし限定しないが)特許請求の範囲の対象)は、バルサルタン(所望により塩形)の、所望によりヒドロクロロチアジド(H C T Z)と組合わせた、例えば、圧密による、圧縮固体経口投与形を記載している。W O 9 7 / 4 9 3 9 4 において、セルロースの好ましい範囲は、バルサルタン/H C T Z 組成物では 1 0 から 3 0 %、例えば、2 1 %、バルサルタン単独では 5 % としている。架橋ポリビニルピロリドン(Crospovidone)の好ましい範囲は 1 0 から 2 0 %、例えば 1 3 % とされている。

【手続補正 1 4 】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 9 9

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 9 9 】

したがって、更なる態様において、本発明は活性成分としてのバルサルタン、および固体経口投与形のコア成分の総重量を基本にして 3 0 重量%以上、例えば、3 1 から 6 5 重量%、例えば 5 0 重量%の微結晶性セルロースを含む固体経口投与形に関する。

【手続補正 1 5 】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 0 4

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 0 4 】

更なる態様において、本発明は  
2 0 から 6 5 % のバルサルタン  
3 1 から 6 5 % の微結晶性セルロース  
2 から 1 3 % のクロスポビドン  
を含む固体経口投与形に関する。

【手続補正 1 6 】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 4 4

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 4 4 】

実施例 1 2 : フィルム被覆錠剤 (F C T) の溶解

溶解許容基準は Q = 3 0 分以内に 7 5 % (Paddler 5 0 rpm、リン酸緩衝液 p H 6 . 8 ) である。

【表 1 4】

	40mg	強度	320mg	強度
溶解F T C				
	－レベル	＋レベル	－レベル	＋レベル
平均[%]	98	97	93	89
相対標準[%]	1.06	2.48	2.12	2.34
最小[%]	96	94	90	86
最大[%]	99	99	95	92