

【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28年6月16日(2016.6.16)

【公表番号】特表2015-515493(P2015-515493A)

【公表日】平成27年5月28日(2015.5.28)

【年通号数】公開・登録公報2015-035

【出願番号】特願2015-509056(P2015-509056)

【国際特許分類】

A 6 1 K	36/81	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/06	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 2 3 L	33/10	(2016.01)

【F I】

A 6 1 K	35/78	R
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	9/20	
A 2 3 L	1/30	B

【手続補正書】

【提出日】平成28年4月21日(2016.4.21)

【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】

高血圧症を治療する薬剤として用いるためのトマト抽出物を含む組成物であって、前記組成物が、以下の工程、

a) トマトをホモジナイズする工程、

- b) 遠心及び/又は限外濾過によって微粒子を除去する工程、そして
c) 水溶性糖を除去する工程、

を含む方法によって製造されることを特徴とする組成物。

【請求項 2】

水溶性の、糖を含まないトマト抽出物である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記トマト抽出物が、冷ブレイクトマトペーストから作られる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

下記の工程、

a) 28~30°ブリックス及び0.350AU未満の褐変指数の冷ブレイクトマトペーストを水で希釈する工程、

b) 0.2 μmより大きい粒状物質を除去して、溶液を得る工程、及び

c) 前記溶液を濃縮して、62~65°ブリックスのシロップを形成する工程、

を含む方法によって製造される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記方法が、更に、高压液体クロマトグラフィを用いて非糖成分を分画する工程を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記トマト抽出物が、以下の工程、

a) トマトをホモジナイズして、トマトホモジネートを得る工程、

b) 前記トマトホモジネートを1000Daの分子量カットオフを有するフィルタで濾過して、濾液を得る工程、

c) 濾液を集めて、抽出物を得る工程、及び

d) 抽出物から水溶性糖を除去する工程、

を含む方法によって得られうることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

ホモジナイズする工程の前に前記トマトの皮をむく、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記トマト抽出物が、濃縮物又は脱水物の形態である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記トマト抽出物が、少なくとも2倍濃縮されている濃縮物の形態である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記トマト抽出物が、脱水されて、乾燥抽出物を得ている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記乾燥抽出物が、固体又は半固体剤形の形態である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記抽出物が、カプセルシェル内に含有されている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記抽出物が、1000未満の分子量を有する1つ又は複数の実質的に熱安定性の水溶性化合物を含有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

卒中、動脈瘤、冠動脈性心疾患(CHD)、心臓発作、アテローム硬化症、虚血性心疾患、左心室肥大、脳障害、うっ血性心不全、高血圧性網膜症、痛風、頻脈、腎機能障害、糖尿病、並びにACE活性及び/又は高血圧症と関連している病態からなる群より選ばれる状態又は病態を治療する薬剤として用いるため、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記抽出物が、1000の分子量カットオフを有する限外濾過フィルタを通過することができ且つ1000未満の分子量を有する1つ又は複数の実質的に熱安定性の無色又は淡黄色の水

溶性化合物を含有する前記トマト果実の活性画分の形態である、請求項1～14のいずれか1項に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

糖を含まないトマト抽出物の抗血小板活性を多血小板血漿(PRPP)で測定した。血小板凝集に対する作用を試験する前に全ての試料のpHを7.4に調整した。提供の前に少なくとも1日間薬剤を服用しなかった志願者から静脈血を集め、血液(20～30ml)を19G翼状針を用いて集め、血液試料とクエン酸(135mM)とを9容積部の血液と1容積部のクエン酸の割合で混合することによって凝固を防止した。血液を180×gで室温において15分間遠心分離することによってPRPPを試料から調製した。表に示すようにトマト抽出物の量を0.225mlのPRPPと37℃で15分間インキュベートした。ADPに対するトマト抽出物の作用が誘発された後にADPを最終濃度3μMまで添加して血小板凝集をモニタした。血小板の代わりにリン酸緩衝液、pH 7.4を用いて、対照を行った。Aggram、Helena、USAを用いて37℃において1000rpmの一定の搅拌速度でPRPPの血小板凝集をモニタした。

図1は、また、純粋なACEタンパク質の活性阻害に対する糖を含まないトマト抽出物の作用を示すグラフである。ACE活性は、記載されている放射能分析によって測定した。ウサギ肺由来のACE酵素(Sigma製品No A6778) EC 3.4.15.1 CAS No 9015-821-1を用いた。増加量のACEタンパク質を30μLの糖を含まないトマト抽出物(Fruitflow)の有り無しで37℃において30分間インキュベートし、次に、残留ACE活性を測定した。トマト抽出物は、未処理の対照ACE活性と比較してほとんど完全にACE活性を阻害した。

上記明細書に記載の全ての文献及び特許は、全てのために全体で本願明細書に援用されている。記載されている組成物、方法及びその技術の使用の種々の修正及び変更は、記載されているように技術の範囲及び精神を逸脱することなく当業者に明らかである。前記技術を個々の例示的実施態様に関して記載してきたが、特許請求した本発明がこのような個々の実施態様に過度に制限されてはならないことを理解すべきである。実際に、薬理学、生化学、医学、又は関連した分野における当業者に明らかである本発明を実施するための記載されている方法の種々の修正は、下記の特許請求の範囲内であることを意図する。

本発明の態様としては、以下のものがある。

1. 水溶性の、糖を含まないトマト抽出物又はその活性画分を含むことを特徴とする組成物。

2. 組成物の活性成分が、1000Da未満の分子量を有する、上記1に記載の組成物。

3. 本質的にリコピンを含まない、上記1又は2に記載の組成物。

4. 乾燥させた粉末の形態の上記1～3のいずれか1項に記載の組成物。

5. 固形分を損失せずに0.2μmフィルタを通過する溶液の形態の上記1～3のいずれか1項に記載の組成物。

6. 本質的にヌクレオシド含まない上記1～5のいずれか1項に記載の組成物。

7. 経口投与用に製剤化された上記1～6のいずれか1項に記載の組成物。

8. 溶液、懸濁液、シロップ、錠剤、カプセル、ロゼンジ、スナックバー、ドリンク剤、インサート、及びパッチからなる群より選ばれる形態で製剤化される、上記1～7のいずれか1項に記載の組成物。

9. トマト抽出物を製造する方法であって、

a) トマトをホモジナイズして、トマトホモジネートを得る工程、

b) トマトホモジネートを1000Daの分子量カットオフを有するフィルタで濾過して、濾液を得る工程、

c) 濾液を集めて、抽出物を得る工程、

を含むことを特徴とする方法。

10. ホモジネートを凍結乾燥して、凍結乾燥させたホモジネートを得る工程、及び凍結乾燥させたホモジネートを水に溶解する工程を更に含む、上記9に記載の方法。

11. 濾液を凍結乾燥して、凍結乾燥させた濾液を得る工程、及び凍結乾燥させた濾液を水に溶解する工程を更に含む、上記9又は10に記載の方法。

12. 抽出物から水溶性糖を除去する工程を更に含む、上記9~11のいずれか1項に記載の方法。

13. トマト抽出物を含む組成物であって、

a) トマトをホモジナイズして、トマトホモジネートを得る工程、

b) トマトホモジネートを1000Daの分子量カットオフを有するフィルタで濾過して、濾液を得る工程、

c) 濾液を集めて、抽出物を得る工程、及び

d) 抽出物から水溶性糖を除去する工程、

を含む方法によって得られうることを特徴とする組成物。

14. 高血圧症を治療する薬剤として用いるためのトマト抽出物を含む組成物。

15. アンギオテンシン変換酵素(ACE)を阻害する薬剤として用いるためのトマト抽出物を含む組成物。

16. 組成物が、水溶性の、糖を含まないトマト抽出物である、上記13又は15に記載の組成物。

17. トマト抽出物が、冷ブレイクトマトペーストから作られる、上記13又は15に記載の組成物。

18. 下記の工程、

a) 28~30°ブリックス及び0.350AU未満の褐変指数の冷ブレイクトマトペーストを水で希釈する工程、

b) 0.2 μmより大きい粒状物質を除去して、溶液を得る工程、及び

c) 溶液を濃縮して、62~65°ブリックスのシロップを形成する工程、

を含む方法によって製造される、上記14又は15に記載の組成物。

19. 下記の工程、

a) トマトをホモジナイズする工程、

b) 微粒子を遠心及び/又は限外濾過によって除去する工程、及び

c) 可溶性糖を除去する工程、

を含む方法によって製造される、上記14又は15に記載の組成物。

20. 前記方法が、更に、高圧液体クロマトグラフィを用いて非糖成分を分画する工程を含む、上記19に記載の組成物。

21. 高血圧症を治療するのに又はACEを阻害するのに適しているトマト抽出物又はその活性成分及び医薬的に許容され得る担体を含む医薬製剤であって、前記トマト抽出物又はその活性画分が、ジュース、ペースト、ソース、スープ及び上記1~8のいずれか1項に記載の組成物からなる群より選ばれる、前記医薬製剤。

22. トマト抽出物又はその活性画分を含む抗高血圧症薬であって、前記トマト抽出物又はその活性画分が、ジュース、ペースト、ソース、スープ及び上記1~8のいずれか1項に記載の組成物からなる群より選ばれる、前記抗高血圧症薬。

23. トマト抽出物又はその活性画分を含むACE阻害剤であって、前記トマト抽出物又はその活性画分が、ジュース、ペースト、ソース、スープ及び上記1~8のいずれか1項に記載の組成物からなる群より選ばれる、前記ACE阻害剤。

24. 被検者を治療する方法であって、

a) 高血圧症又はACE活性と関連している状態を有するか又は高血圧症又はACE活性に関連した状態を起こすリスクがある被検者を特定する工程、及び

b) トマト抽出物又はその活性画分を含む組成物を前記被検者に投与する工程、
を含むことを特徴とする方法。

25. トマト抽出物が、ACEを阻害する、上記24に記載の方法。

26. トマト抽出物が、水性抽出物である、上記24又は25に記載の方法。

27. ホモジナイズする工程の前にトマトの皮をむく、上記24～26のいずれか1項に記載の方法。

28. トマト抽出物が、濃縮物又は脱水物の形態である、上記24～27のいずれか1項に記載の方法。

29. トマト抽出物が、少なくとも2倍濃縮されている濃縮物の形態である、上記24～28のいずれか1項に記載の方法。

30. トマト抽出物が脱水されて、乾燥抽出物を得ている、上記29に記載の方法。

31. 乾燥抽出物が、固体又は半固体剤形の形態である、上記30に記載の方法。

32. 抽出物が、カプセルシェル内に含有されている、上記24～31のいずれか1項に記載の方法。

33. 抽出物が、1000未満の分子量を有する1つ又は複数の実質的に熱安定性の水溶性化合物を含有する、上記24～32のいずれか1項に記載の方法。

34. 状態又は疾患が、卒中、動脈瘤、冠動脈性心疾患(CHD)、心臓発作、アテローム硬化症、虚血性心疾患、左心室肥大、脳障害、うっ血性心不全、高血圧性網膜症、痛風、頻脈、腎機能障害、糖尿病、並びにACE活性及び/又は高血圧症に関連した病態からなる群より選ばれる、上記24～33のいずれか1項に記載の方法。

35. 抽出物が、1000の分子量カットオフを有する限外濾過フィルタを通過することができ且つ1000未満の分子量を有する1つ又は複数の実質的に熱安定性の無色又は淡黄色の水溶性化合物を含有する果実の活性画分の形態である、上記24～34のいずれか1項に記載の方法。

36. トマト抽出物又はその活性画分を含む前記組成物が、ジュース、ペースト、ソース、及びスープからなる群より選ばれる、上記24～35のいずれか1項に記載の方法。

37. 高血圧症と関連している状態を治療する方法であって、そのような治療を必要としている患者に治療的に有効な量の抗高血圧活性を有する果実抽出物を投与する工程を含み、果実抽出物が、ナス科Solanaceaeの植物の果実から、果実の果肉をホモジナイズして、ホモジネートを形成する工程及びそこから固形分を除去する工程を含む方法によって得られる、前記方法。

38. 高血圧症又はACE活性と関連している状態又は病態を治療するのに用いるための薬剤を製造する上記1～8のいずれか1項に記載の組成物の使用。

39. 状態又は病態が、卒中、動脈瘤、冠動脈性心疾患(CHD)、心臓発作、アテローム硬化症、虚血性心疾患、左心室肥大、脳障害、うっ血性心不全、高血圧性網膜症、痛風、頻脈、腎機能障害、糖尿病、並びにACE活性及び/又は高血圧症と関連している病態からなる群より選ばれる、上記38に記載の使用。

40. 高血圧症を治療するか又はACEを阻害するのに用いるための薬剤を製造する方法であって、上記1～8のいずれか1項に記載のトマト抽出物又はその活性画分を用いる工程を含むことを特徴とする方法。

41. 少なくとも2倍濃縮されているか、又は少なくとも4倍濃縮されているか、又は少なくとも8倍濃縮されているか、又は少なくとも40倍濃縮されているか、又は少なくとも100倍濃縮されているか、又は少なくとも200倍濃縮されているか、又は少なくとも1000倍濃縮されている、上記1に記載の組成物。

42. 錠剤、ロゼンジ、カプセル、粉末、顆粒、又はゲルの形態の上記21に記載の医薬製剤。

43. 単位剤形の形態の上記21に記載の医薬製剤。

44. 心臓血管の健康を促進するためのトマト抽出物又はその活性成分もしくは活性画分を含む組成物。

45. 心臓血管の健康を促進するための組成物であって、

a) トマトをホモジナイズする工程、

b) 遠心及び/又は限外濾過によって微粒子を除去する工程、及び

c) 可溶性糖を除去する工程、

を含む方法によって製造されたことを特徴とする組成物。

4 6 . 心臓血管の健康を促進するのに用いるための組成物を製造する方法であって、上記1～8のいずれか1項に記載のトマト抽出物又はその活性画分を用いる工程を含むことを特徴とする方法。

4 7 . 被検者を治療する方法であって、

a) 高血圧と関連している状態を有するか又は高血圧と関連している状態を起こすリスクがある被検者を識別する工程、

b) トマト抽出物又はその活性画分を含む組成物を前記被検者に投与する工程、
を含むことを特徴とする方法。

4 8 . 血圧を低下させる方法であって、そのような治療を必要としている患者に血圧低下活性を有する治療的に有効な量の果実抽出物を投与する工程を含み、果実抽出物がナス科 Solanaceae の植物から、果実の果肉をホモジナイズして、ホモジネートを形成する工程及びそこから固体分を除去する工程を含む方法によって得られる、前記方法。

4 9 . 果実抽出物が、ACEを阻害する、上記48に記載の方法。

5 0 . 果実がトマトである、上記48又は49に記載の方法。

5 1 . 果実抽出物が、水性抽出物である、上記48～50のいずれか1項に記載の方法。

5 2 . ホモジナイズする工程の前にトマトの皮をむく、上記48～51のいずれか1項に記載の方法。

5 3 . 果実抽出物が、濃縮物又は脱水物の形態である、上記48～52のいずれか1項に記載の方法。

5 4 . 抽出物が、少なくとも2倍濃縮されている濃縮物の形態である、上記53に記載の方法。

5 5 . 抽出物が、脱水されて、乾燥抽出物を得る、上記53に記載の方法。

5 6 . 乾燥抽出物が、固体剤形又は半固体剤形の形態である、上記55に記載の方法。

5 7 . 抽出物が、カプセルシェル内に含有されている、上記48～56のいずれか1項に記載の方法。

5 8 . 抽出物が、1000未満の分子量を有する1つ又は複数の実質的に熱安定性の水溶性化合物を含有する、上記48～57のいずれか1項に記載の方法。

5 9 . 抽出物が、1000の分子量カットオフを有する限外濾過フィルタを通過することができ且つ1000未満の分子量を有する1つ又は複数の実質的に熱安定性の無色又は淡黄色の水溶性化合物を含有する果実の活性画分の形態である、上記48～58のいずれか1項に記載の方法。

6 0 . 高血圧と関連がある状態又は病態を治療するのに用いるための薬剤を製造する上記1～8のいずれか1項に記載の組成物の使用。

6 1 . 血圧を低下させるのに用いるための薬剤を製造する方法であって、上記1～8のいずれか1項に記載のトマト抽出物又はその活性画分を用いる工程を含む、前記方法。

6 2 . 高血圧症又はACE活性と関連している状態を治療するトマト抽出物又はその活性画分を含む組成物の使用。

6 3 . トマト抽出物が、水性抽出物である、上記62に記載の使用。

6 4 . ホモジナイズする工程の前にトマトの皮をむく、上記62～63のいずれか1項に記載の使用。

6 5 . トマト抽出物が、濃縮物又は脱水物の形態である、上記62～64のいずれか1項に記載の使用。

6 6 . 抽出物が、少なくとも2倍濃縮されている濃縮物の形態である、上記65に記載の使用。

6 7 . 抽出物が、脱水されて、乾燥抽出物を得ている、上記66に記載の使用。

6 8 . 乾燥抽出物が、固体剤形又は半固体剤形の形態である、上記67に記載の使用。

6 9 . 抽出物が、カプセルシェル内に含有されている、上記62～68のいずれか1項に記載の使用。

7 0 . 抽出物が、1000未満の分子量を有する1つ又は複数の実質的に熱安定性の水溶性化合物を含有する、上記62～69のいずれか1項に記載の使用。

71. 状態又は病態が、卒中、動脈瘤、冠動脈性心疾患(CHD)、心臓発作、アテローム硬化症、虚血性心疾患、左心室肥大、脳障害、うっ血性心不全、高血圧性網膜症、痛風、頻脈、腎機能障害、糖尿病、並びにACE活性及び/又は高血圧症と関連している病態からなる群より選ばれる、上記62～70のいずれか1項に記載の使用。

72. 抽出物が、1000の分子量カットオフを有する限外濾過フィルタを通過することができ且つ1000未満の分子量を有する1つ又は複数の実質的に熱安定性の無色又は淡黄色の水溶性化合物を含有する果実の活性画分の形態である、上記62～71のいずれか1項に記載の使用。

73. トマト抽出物又はその活性画分を含む前記組成物が、ジュース、ペースト、ソース、及びスープからなる群より選ばれる、上記62～72のいずれか1項に記載の使用。