

(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2017-505809
(P2017-505809A)

(43) 公表日 平成29年2月23日(2017.2.23)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/202 (2006.01)	A 61 K 31/202	4C084
A61P 11/00 (2006.01)	A 61 P 11/00	4C086
A61P 11/06 (2006.01)	A 61 P 11/06	4C206
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	
A61K 31/56 (2006.01)	A 61 K 31/56	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-563894 (P2016-563894)	(71) 出願人	514134169 ディグニティ サイエンシス リミテッド アイルランド国 ダブリン 18 レパー ズタウン サウス カウンティ ビジネス パーク トリンテック ビルディング サード フロア
(86) (22) 出願日	平成27年1月12日 (2015.1.12)	(74) 代理人	100097456
(85) 翻訳文提出日	平成28年9月6日 (2016.9.6)	(72) 発明者	弁理士 石川 徹 メハル マンク アイルランド 18 ダブリン レパーズ タウン サウス カウンティ ビジネス パーク トリンテック ビルディング シ ー/オー サード フロア
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/011054		
(87) 國際公開番号	W02015/106215		
(87) 國際公開日	平成27年7月16日 (2015.7.16)		
(31) 優先権主張番号	61/926,052		
(32) 優先日	平成26年1月10日 (2014.1.10)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 15 - H E P E を含む薬学的組成物ならびにこれを用いた喘息及び肺障害の治療方法

(57) 【要約】

本開示は、喘息などの肺疾患及び障害の治療及び / または予防のための、単独でまたは他の活性剤との組み合わせで使用される、15 - H E P E またはその誘導体を含む組成物を提供する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

必要のある対象に 15 - H E P E を含む薬学的組成物を投与することを含む、肺疾患または障害を治療するための方法。

【請求項 2】

前記薬学的組成物が、約 50 μg ~ 約 4,000 mg の 15 - H E P E を含む、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 3】

前記対象が、1 日当たり前記対象に約 1 ~ 約 2,000 mg の 15 - H E P E を提供するのに十分な量の前記組成物を投与される、請求項 1 または 2 に記載の前記方法。 10

【請求項 4】

必要のある対象の肺に 15 - H E P E を含む薬学的組成物を投与することを含む、疾患または障害を治療するための方法。

【請求項 5】

前記薬学的組成物が、約 50 μg ~ 約 1,000 μg / mL の 15 - H E P E を含む、請求項 4 に記載の前記方法。

【請求項 6】

前記対象が、1 日当たり前記対象に約 5 μg ~ 約 1,000 μg の 15 - H E P E を提供するのに十分な量の前記組成物を投与される、請求項 4 または 5 に記載の前記方法。 20

【請求項 7】

前記疾患または障害が、喘息及び C O P D からなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の前記方法。

【請求項 8】

前記薬学的組成物が、第 2 の活性剤をさらに含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の前記方法。

【請求項 9】

前記第 2 の活性剤が、短時間作用型気管支拡張薬、長時間作用型気管支拡張薬、ホスホジエステラーゼ - 4 阻害剤、副腎皮質ステロイド、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、去痰薬、及びメチルキサンチンからなる群から選択される、請求項 8 に記載の前記方法。 30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

関連出願の相互参照

本出願は、2014年1月10日出願の「PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING 15-OHEPA AND METHODS OF TREATING ASTHMA AND LUNG DISORDERS USING SAME」と題された米国仮特許出願第 61/926,052 号に対する優先権を主張し、当該出願の内容は全て、本明細書に参照により組み込まれる。 40

【0002】

本開示は概して、喘息及び肺障害の治療及び / または予防のための、単独でまたは他の活性剤との組み合わせで使用される 15 - H E P E を含む組成物に関する。

【背景技術】**【0003】**

全世界で数百万人が、肺疾患及び障害、例えば喘息及び C O P D に罹患している。

【0004】

喘息は、気道に炎症を起こし、気道を狭める慢性肺疾患である。筋肉の締付け及び炎症の結果、気道が狭くなる。気道が狭くなると、肺への空気流が少なくなる。喘息患者は、空气中物質に強く反応する傾向があり、このことは粘液生成の増大を引き起こし、本格的な喘息発作への連鎖反応を開始する。症状は、喘鳴、胸部絞扼感、息切れ、咳の再発期間 50

を含み、極端な場合、致命的である場合もある。

【0005】

喘息は全ての年齢の人が罹患するが、ほとんどの場合、小児期に発症する。de Nijsら(Eur. Respir. Rev., vol. 22 (127), pp. 44~52 (2013年3月1日))によるある研究によると、喘息患者の約95%が、6歳より前に最初の発症を有する。男児は、女児より喘鳴及び喘息の蔓延を有することが一貫して報告されている。しかしながら、11歳では、男児(7.7%)及び女児(7.4%)の喘息有病率は同様であり、16歳以降では、この疾患は男性(4.3%)より女性(6.2%)で多い。

【0006】

小児期発症喘息と関連付けられる有力な危険因子は、遺伝的素因、アレルギー及び喘息の家族歴、ウイルス呼吸器感染、細菌コロニー形成、アレルギー感作、ならびにタバコ曝露である。

【0007】

大規模な前向き追跡研究により、長期間続くアレルゲンへの幼児期かつ持続的な感作は、小児期における喘息の強い危険因子であることが示されている。さらに、小児期発症喘息は典型的に、アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎を含む他のアトピー性疾患と関連付けられる。成人年齢でさえも、全特異的免疫グロブリンIgEの量は、成人発症喘息より小児期発症喘息において高い。したがって、アトピー及びアレルギーは小児期に発症する喘息に密接に関係しているようである。

【0008】

ウイルス感染は、幼児期喘息を発展する別の危険因子である。長期追跡研究により、ライノウイルス感染と関連付けられる喘鳴発症は6歳までの喘息の強い予測子であることが示されている。しかしながら、幼児期喘鳴症状ならびに喘息及びアトピー素因を有する小児は下気道感染の危険性が高いことも研究により報告されている。それゆえ、ウイルス感染及び喘息発展の因果関係の傾向はまだ不明である。

【0009】

胎児期及び出生後の喫煙曝露は、特に出生後数年において、喘息及び他の喘鳴障害に関連付けられている。また、交通関連の空気汚染への曝露は小児喘息を引き起こす場合がある。

【0010】

副腎皮質ステロイドを日常的に吸入することは、小児期発症アレルギー性喘息における喘息制御の改善において非常に有効である。

【0011】

1. 成人発症喘息

喘息症状が成人期に初めて現れる場合、成人発症喘息または晚期発症喘息が考慮される。成人発症喘息のいくつかの定義は文献で見ることができる。晚期発症喘息期間を決定する、診断年齢は、12歳~65歳以上で変動する。

【0012】

小児期発症喘息とは対照的に、成人発症喘息と関連付けられる有病率及び要因についてはあまり知られていない。主に女性がかかり、寛解率が低く、アレルギー性及びアトピー性疾患とあまり関連付けられないことが研究により示されている。さらに、成人発症喘息の患者の多くは予後不良を有し、肺機能がより速く低下し、より重篤な持続性の気流限界を有する。新規発症型成人重症喘息患者は、短期間の喘息を有した場合でさえも、易感染性肺機能を有し、このことは、初期診断時またはその直後に肺機能が顕著に失われることを示す。まだ、成人発症喘息は、大部分は調査中であり、完全に理解されるにはほど遠い。

【0013】

2. 成人発症喘息の疫学

過去20年間で、全喘息有病率は38%増大しており、喘息様症状及びアレルギー性鼻

10

20

30

40

50

炎における同様の増大と並行している。有病率は小児においてより広範に研究されてきたが、ほとんどの研究から、成人でも喘息有病率が現実に増大していることが確認されている。集合母集団研究からの成人の喘息発生率の見積もりは、女性で1,000人年当たり4.6件、及び男性で3.6件であると見られ、年齢と共に高い発生率に向かう傾向がある。65歳以上の成人における新規診断喘息の5歳ごと及び性別特異的発生率は、100,000人当たり103と見積もられ、65歳以上の人では喘息の2/3が死亡する。成人発症喘息の長期結果及び喘息重症度の経時変化を調査した研究は1つだけある。この研究では、対象の95%は診断5年後、まだ活性喘息を有し、その半数は中程度～重篤な疾患を有した。比較的低い対応率のために、より高齢の成人（65歳以上）における喘息の有病率は10%と高いことが報告されており、このうち64～75歳の年齢群では女性が多数を占める。それでも、これらの研究は、喘息の真的有病率及び発生率をおそらく少く見積もっている。

10

【0014】

アトピー及びアトピー性障害に加えて、喘息は他の疾患の合併症状態である場合がある。喘息は鎌状赤血球症（SCD）の通常の合併症要因である。しかしながら、SCDにおける喘息発生率は、一般集団における割合と比較して予想されるより非常に高い。SCDにおける「喘息」が遺伝的要因及び環境要因に純粋に関連するかどうか、またはむしろ根本的な溶血性及び炎症性状態の結果であるかは、近年の討議の論題である。病因に関わらず、喘息悪化と関連付けられる気管支収縮及び炎症により誘発される低酸素血症は、SCDの鎌状化及び続く合併症の周期に寄与するであろう。最近の研究から、喘息によりSCDの合併症、例えば疼痛発作、急性胸部症候群、及び卒中にかかりやすくなること、及び喘息は高い死亡率と関連付けられることが確認されている。

20

【0015】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、米国で第4位の死亡原因であり、年間110,000を超える死亡の原因である。COPDは、慢性気管支炎及び肺気腫の両方を包含し、気道狭窄、空気とらえ込み、肺胞破壊、ならびに過剰な気道炎症及び酸化的ストレスにより特徴付けられる。タバコの煙（CS）はCOPDの最も一般的な原因である。COPDでは、炎症及び酸化的ストレスの両方における顕著な増大があり、このことはマウスをタバコの煙に曝露することにより再現することができる。

30

【0016】

現在、短時間作用型気管支拡張薬（すなわち、短時間作用型ベータアゴニスト）、長時間作用型気管支拡張薬（すなわち、長時間作用型ベータアゴニスト）、ホスホジエステラーゼ-4（「PDE4」）阻害剤、副腎皮質ステロイド、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、去痰薬、及びメチルキサンチンを含む、肺疾患及び障害の治療のための多くのレジメンが存在する。しかしながら、かかる薬物は、症状を低減させ、進行を遅延させ、または状態の臨床的徴候の過程を逆戻りさせることにおいて必ずしも有効ではない。加えて、現在のレジメンは、副作用のために、及び対象の肺への不十分な送達により、用量強度が制限される。

【発明の概要】

【0017】

本開示は、喘息またはCOPDなどの肺疾患または障害の治療のための、単独で、組み合わせで、及び/または第2の活性剤との組み合わせで使用される、例えば15-HPE（「15-OHEPA」とも呼ばれる）を含む脂肪酸剤を含む、組成物を提供する。

40

【0018】

また、本開示は、治療的に有効な量の15-HPEまたはこれらの組み合わせを含む薬学的組成物を対象に投与することを含む、必要のある対象で15-HPEにより介する肺疾患または障害を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、約5μg～約10,000mgの15-HPE、例えば、約50μg～約4,000mgの15-HPEを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、1日当たり約50mg～約4,000mgの15-HPEを対象に経口投与することを含む

50

。

【0019】

また、本開示は、治療的に有効な量の 15 - H E P E を含む薬学的組成物を対象に投与することを含む、必要のある対象で 15 - H E P E により仲介される肺疾患または障害を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、約 5 μ g ~ 約 10,000 mg の 15 - H E P E 、例えば、約 50 μ g ~ 約 4,000 mg の 15 - H E P E を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、1 日当たり約 50 mg ~ 約 4,000 mg の 15 - H E P E を対象に投与することを含む。

【0020】

いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。 10

【0021】

いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、第 2 の活性剤を含む。いくつかの実施形態では、この第 2 の活性剤は、短時間作用型気管支拡張薬（すなわち、短時間作用型ベータアゴニスト）、長時間作用型気管支拡張薬（すなわち、長時間作用型ベータアゴニスト）、ホスホジエステラーゼ - 4（「PDE4」）阻害剤、副腎皮質ステロイド、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、去痰薬、及びメチルキサンチンのうちの 1 つ以上である。

【0022】

いくつかの実施形態では、投与ステップは、乾燥粉末吸入器により対象の肺に薬学的組成物を送達することを含む。いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、乾燥粉末形態である。 20

【0023】

いくつかの実施形態では、投与ステップは、測定用量吸入器により対象の肺に薬学的組成物を送達することを含む。いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、粉末形態である。いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、噴射剤をさらに含む。

【0024】

いくつかの実施形態では、投与ステップは、噴霧器により対象の肺に薬学的組成物を送達することを含む。いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、溶媒系を含む溶液である。いくつかの実施形態では、溶媒系は、アルコール及び / またはポリオールを含む。いくつかの実施形態では、溶媒系は、アルコールまたはポリオールを含まない。いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、懸濁液である。 30

【0025】

いくつかの実施形態では、本薬学的組成物の投与ステップは、経口剤形によるものを含む。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、固体剤形の形態である。好適な固体剤形の例として、錠剤（例えば懸濁錠剤、バイト懸濁錠剤、迅速分散錠剤、チュアブル錠、溶解錠剤、発泡性錠剤、二層錠剤など）、カプレット、カプセル（例えば固体及び / または液体で充填された軟質または硬質ゼラチンカプセル）、粉末（例えば包装粉末、分配可能粉末、または発泡性粉末）、舐剤、サシェ、カシェ剤、トローチ、小丸薬、顆粒剤、微粒剤、カプセル封入微粒剤、粉末エーロゾル製剤、または経口投与に合理的に適合された任意の他の固体剤形が挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、本分野で既知の方法により静脈内または筋内注入用に製剤化される。

【0027】

いくつかの実施形態では、本方法は、15 - H E P E を含む薬学的組成物を第 2 の活性剤と共に投与することを含む。いくつかの実施形態では、第 2 の活性剤は、本薬学的組成物と共に製剤化される。いくつかの実施形態では、第 2 の活性剤は、15 - H E P E を含む薬学的組成物と一緒に付随して、またはこれの 1 ~ 24 時間以内に投与される。

【0028】

一実施形態では、15 - H E P E はエステルの形態である。別の実施形態では、本組成

50

物は、15-HEPEのC₁～C₅アルキルエステルを含む。別の実施形態では、本組成物は、メチルエステル、プロピルエステル、またはブチルエステルを含む。別の実施形態では、15-HEPEは、薬学的に許容される塩の形態である。

【0029】

別の実施形態では、15-HEPEは、15-HEPEのリチウム、モノ、ジ、もしくはトリグリセリド、または任意の他のエステルを含む。別の実施形態では、15-HEPEは、ナトリウム、リジン、オルニチン、ピペラジン、またはメグルミンを含むが、これらに限定されない塩を含む。また別の実施形態では、15-HEPEは15-HEPEの遊離酸形態である。

【0030】

一実施形態では、本発明の組成物中に存在する15-HEPEは、少なくとも90重量%の15-HEPEを含む(用語「15-HEPE」は本明細書で定義され、例示されるとおりである)。15-HEPE組成物は、さらにより高い純度の組成物、例えば少なくとも95重量%の15-HEPEまたは少なくとも97重量%の15-HEPEを含んでもよく、ここで、15-HEPEは、本明細書で示される15-HEPEの任意の形態である。

【0031】

別の実施形態では、15-HEPEは、本発明の組成物中に、約5μg～約10,000mg、約25mg～約7500mg、50mg～約5000mg、約75mg～約2500mg、約100mg～約1000mg、または約50μg～約1000μg、例えば、約5μg、約10μg、約15μg、約20μg、約25μg、約30μg、約35μg、約40μg、約45μg、約50μg、約55μg、約60μg、約65μg、約70μg、約75μg、約80μg、約85μg、約90μg、約95μg、約100μg、約105μg、約110μg、約115μg、約120μg、約125μg、約130μg、約135μg、約140μg、約145μg、約150μg、約155μg、約160μg、約165μg、約170μg、約175μg、約180μg、約185μg、約190μg、約195μg、約200μg、約205μg、約210μg、約215μg、約220μg、約225μg、約230μg、約235μg、約240μg、約245μg、約250μg、約255μg、約260μg、約265μg、約270μg、約275μg、約280μg、約285μg、約290μg、約295μg、約300μg、約305μg、約310μg、約315μg、約320μg、約325μg、約330μg、約335μg、約340μg、約345μg、約350μg、約355μg、約360μg、約365μg、約370μg、約375μg、約380μg、約385μg、約390μg、約395μg、約400μg、約405μg、約410μg、約415μg、約420μg、約425μg、約430μg、約435μg、約440μg、約445μg、約450μg、約455μg、約460μg、約465μg、約470μg、約475μg、約480μg、約485μg、約490μg、約495μg、約500μg、約505μg、約510μg、約515μg、約520μg、約525μg、約530μg、約535μg、約540μg、約545μg、約550μg、約555μg、約560μg、約565μg、約570μg、約575μg、約580μg、約585μg、約590μg、約595μg、約600μg、約605μg、約610μg、約615μg、約620μg、約625μg、約630μg、約635μg、約640μg、約645μg、約650μg、約655μg、約660μg、約665μg、約670μg、約675μg、約680μg、約685μg、約690μg、約695μg、約700μg、約705μg、約710μg、約715μg、約720μg、約725μg、約730μg、約735μg、約740μg、約745μg、約750μg、約755μg、約760μg、約765μg、約770μg、約775μg、約780μg、約785μg、約790μg、約795μg、約800μg、約805μg、約810μg、約815μg、約820μg、約825μg、約830μg、約835μg、約840μg、約845μg、約850μg、約855μg、約860μg、約865μg、約870μg、約875μg、約880μg、約885μg、約890μg、約895μg、約900μg、約905μg、約910μg、約915μg、約920μg、約925μg、約930μg、約935μg、約940μg、約945μg、約950μg、約955μg、約960μg、約965μg、約970μg、約975μg、約980μg、約985μg、約990μg、約995μg、約1000μg。

10

20

30

40

50

875 μg、約880 μg、約885 μg、約890 μg、約895 μg、約900 μg
、約905 μg、約910 μg、約915 μg、約920 μg、約925 μg、約930
μg、約935 μg、約940 μg、約945 μg、約950 μg、約955 μg、約9
60 μg、約965 μg、約970 μg、約975 μg、約980 μg、約985 μg、
約990 μg、約995 μg、約1000 μg、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約
20 mg、約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約15
0 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約
300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、約400 mg、約425 mg
、約450 mg、約475 mg、約500 mg、約525 mg、約550 mg、約575
mg、約600 mg、約625 mg、約650 mg、約675 mg、約700 mg、約7
25 mg、約750 mg、約775 mg、約800 mg、約825 mg、約850 mg、
約875 mg、約900 mg、約925 mg、約950 mg、約975 mg、約1000
mg、約1025 mg、約1050 mg、約1075 mg、約1100 mg、約1025
mg、約1050 mg、約1075 mg、約1200 mg、約1225 mg、約1250
mg、約1275 mg、約1300 mg、約1325 mg、約1350 mg、約1375
mg、約1400 mg、約1425 mg、約1450 mg、約1475 mg、約1500
mg、約1525 mg、約1550 mg、約1575 mg、約1600 mg、約1625
mg、約1650 mg、約1675 mg、約1700 mg、約1725 mg、約1750
mg、約1775 mg、約1800 mg、約1825 mg、約1850 mg、約1875
mg、約1900 mg、約1925 mg、約1950 mg、約1975 mg、約2000
mg、約2025 mg、約2050 mg、約2075 mg、約2100 mg、約2125
mg、約2150 mg、約2175 mg、約2200 mg、約2225 mg、約2250
mg、約2275 mg、約2300 mg、約2325 mg、約2350 mg、約2375
mg、約2400 mg、約2425 mg、約2450 mg、約2475 mg、約2500
mg、約2525 mg、約2550 mg、約2575 mg、約2600 mg、約2625
mg、約2650 mg、約2675 mg、約2700 mg、約2725 mg、約2750
mg、約2775 mg、約2800 mg、約2825 mg、約2850 mg、約2875
mg、約2900 mg、約2925 mg、約2950 mg、約2975 mg、約3000
mg、約3025 mg、約3050 mg、約3075 mg、約3100 mg、約3125
mg、約3150 mg、約3175 mg、約3200 mg、約3225 mg、約3250
mg、約3275 mg、約3300 mg、約3325 mg、約3350 mg、約3375
mg、約3400 mg、約3425 mg、約3450 mg、約3475 mg、約3500
mg、約3525 mg、約3550 mg、約3575 mg、約3600 mg、約3625
mg、約3650 mg、約3675 mg、約3700 mg、約3725 mg、約3750
mg、約3775 mg、約3800 mg、約3825 mg、約3850 mg、約3875
mg、約3900 mg、約3925 mg、約3950 mg、約3975 mg、約4000
mg、約4025 mg、約4050 mg、約4075 mg、約4100 mg、約4125
mg、約4150 mg、約4175 mg、約4200 mg、約4225 mg、約4250
mg、約4275 mg、約4300 mg、約4325 mg、約4350 mg、約4375
mg、約4400 mg、約4425 mg、約4450 mg、約4475 mg、約4500
mg、約4525 mg、約4550 mg、約4575 mg、約4600 mg、約4625
mg、約4650 mg、約4675 mg、約4700 mg、約4725 mg、約4750
mg、約4775 mg、約4800 mg、約4825 mg、約4850 mg、約4875
mg、約4900 mg、約4925 mg、約4950 mg、約4975 mg、約5000
mg、約5025 mg、約5050 mg、約5075 mg、約5100 mg、約5125
mg、約5150 mg、約5175 mg、約5200 mg、約5225 mg、約5250
mg、約5275 mg、約5300 mg、約5325 mg、約5350 mg、約5375
mg、約5400 mg、約5425 mg、約5450 mg、約5475 mg、約5500
mg、約5525 mg、約5550 mg、約5575 mg、約5600 mg、約5625
mg、約5650 mg、約5675 mg、約5700 mg、約5725 mg、約5750 50

mg、約5775mg、約5800mg、約5825mg、約5850mg、約5875
 mg、約5900mg、約5925mg、約5950mg、約5975mg、約6000
 mg、約6025mg、約6050mg、約6075mg、約6100mg、約6125
 mg、約6150mg、約6175mg、約6200mg、約6225mg、約6250
 mg、約6275mg、約6300mg、約6325mg、約6350mg、約6375
 mg、約6400mg、約6425mg、約6450mg、約6475mg、約6500
 mg、約6525mg、約6550mg、約6575mg、約6600mg、約6625
 mg、約6650mg、約6675mg、約6700mg、約6725mg、約6750
 mg、約6775mg、約6800mg、約6825mg、約6850mg、約6875
 mg、約6900mg、約6925mg、約6950mg、約6975mg、約7000 10
 mg、約7025mg、約7050mg、約7075mg、約7100mg、約7125
 mg、約7150mg、約7175mg、約7200mg、約7225mg、約7250
 mg、約7275mg、約7300mg、約7325mg、約7350mg、約7375
 mg、約7400mg、約7425mg、約7450mg、約7475mg、約7500
 mg、約7525mg、約7550mg、約7575mg、約7600mg、約7625
 mg、約7650mg、約7675mg、約7700mg、約7725mg、約7750
 mg、約7775mg、約7800mg、約7825mg、約7850mg、約7875
 mg、約7900mg、約7925mg、約7950mg、約7975mg、約8000
 mg、約8025mg、約8050mg、約8075mg、約8100mg、約8125
 mg、約8150mg、約8175mg、約8200mg、約8225mg、約8250 20
 mg、約8275mg、約8300mg、約8325mg、約8350mg、約8375
 mg、約8400mg、約8425mg、約8450mg、約8475mg、約8500
 mg、約8525mg、約8550mg、約8575mg、約8600mg、約8625
 mg、約8650mg、約8675mg、約8700mg、約8725mg、約8750
 mg、約8775mg、約8800mg、約8825mg、約8850mg、約8875
 mg、約8900mg、約8925mg、約8950mg、約8975mg、約9000
 mg、約9025mg、約9050mg、約9075mg、約9100mg、約9125
 mg、約9150mg、約9175mg、約9200mg、約9225mg、約9250
 mg、約9275mg、約9300mg、約9325mg、約9350mg、約9375
 mg、約9400mg、約9425mg、約9450mg、約9475mg、約9500 30
 mg、約9525mg、約9550mg、約9575mg、約9600mg、約9625
 mg、約9650mg、約9675mg、約9700mg、約9725mg、約9750
 mg、約9775mg、約9800mg、約9825mg、約9850mg、約9875
 mg、約9900mg、約9925mg、約9950mg、約9975mg、または約1
 0,000mgの量で存在する。

【0032】

一実施形態では、本発明の組成物は、約10重量%以下、約9重量%以下、約8重量%以下、約7重量%以下、約6重量%以下、約5重量%以下、約4重量%以下、約3重量%以下、約2重量%以下、約1重量%以下、または約0.5重量%以下しか、エイコサペンタエン酸、アルファリノレン酸、ドコサヘキサエン酸、ドコサペンタエン酸、またはこれらの誘導体などの他のオメガ-3脂肪酸を含有しない。 40

【0033】

別の実施形態では、15-H E P Eは、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、少なくとも約98重量%、少なくとも約99重量%、または100重量%の、本発明の組成物中に存在する全ての脂肪酸を表す。

【0034】

一実施形態では、本開示は、必要のある対象に15-H E P Eを含む薬学的組成物を投与することを含む、肺疾患または障害を治療するための方法を提供する。

【0035】

10

20

30

40

50

本発明のこれらの及び他の実施形態を、以下にさらに詳細に説明する。

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】ビヒクルでの連続7日間の強制投与後の、ヒスタミン用量噴霧への曝露後の換気圧(mmHg)変化を示す。

【0037】

【図2】0.27mg / kg / 日のバンプテロールでの連続7日間の強制投与後の、ヒスタミン用量噴霧への曝露後の換気圧(mmHg)変化を示す。

【0038】

【図3】50mg / kg / 日の15-HPEでの連続7日間の強制投与後の、ヒスタミン用量噴霧への曝露後の換気圧(mmHg)変化を示す。 10

【0039】

【図4】500mg / kg / 日の15-HPEでの連続7日間の強制投与後の、ヒスタミン用量噴霧への曝露後の換気圧(mmHg)変化を示す。

【0040】

【図5】ビヒクル、バンプテロール(0.27mg / kg / 日)、OHEPA(50mg / kg / 日)、及びOHEPA(500mg / kg / 日)での連続7日間の強制投与後の、ヒスタミン用量噴霧への曝露後の換気圧(mmHg)変化を示す。

【発明を実施するための形態】

【0041】

本明細書で使用されるとき、用語「肺疾患」は、喘息；慢性閉塞性肺疾患(「COPD」)；インフルエンザ、肺炎、及び結核などの感染；肺癌；ならびに多くの他の呼吸問題などの、肺に影響を及ぼす多くの障害を指す。 20

【0042】

本開示は、15-HPEを含む、組成物(例えは薬学的組成物)及び製剤を提供する。この剤は、実験動物において、動物を気管支収縮剤で刺激した場合、肺換気圧を改善することが発見されている。

【0043】

本開示は、単独で、または例えは短時間作用型気管支拡張薬(すなわち、短時間作用型ベータアゴニスト)、長時間作用型気管支拡張薬(すなわち、長時間作用型ベータアゴニスト)、ホスホジエステラーゼ-4(「PDE4」)阻害剤、副腎皮質ステロイド、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、去痰薬、及びメチルキサンチンを含む追加の活性剤との組み合わせで使用される、遊離酸形態または誘導体形態の15-HPEを含む組成物を提供する。 30

【0044】

いくつかの実施形態では、本組成物は、約50μg / mL ~ 約1,000μg / mLの15-HPEまたはその誘導体を含む。企図される組み合わせとして、15-HPE及びイプラトロピウム、15-HPE及びアルブテロール、15-HPE及びレバルブテロール、15-HPEならびにアルブテロール及びレバルブテロール、15-HPE及びチオトロピウム、15-HPE及びサルメテロール、15-HPE及びホルモテロール、15-HPE及びアホルモテロール、15-HPE及びプレドニゾン、15-HPE及びグアイフェネシン、15-HPE及びアミノフィリン、15-HPE及びテオフィリン、15-HPE及びモンテルカスト、15-HPE及びザフィルルカスト、15-HPE及びジロートン、15-HPE及びブランルカストが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、15-HPEを含む組成物は、治療的に有効な量の追加の活性剤を含む。いくつかの実施形態では、15-HPEを含む組成物は、治療的に有効な量に満たない追加の活性剤しか含まない。 40

【0045】

本開示は、様々な形態で実施することができるが、いくつかの実施形態の以下の説明は、本開示がその開示の例示として考えられるべきであり、例示される特定の実施形態に本 50

開示を限定するとは意図されないと理解と共になされる。表題は便宜上で提供されるにすぎず、いかなる様式でも本開示を限定するとは解釈されるべきでない。任意の表題の下に例示される実施形態は、任意の他の表題の下に例示される実施形態と組み合わせてよい。

【0046】

本出願中で特定される様々な定量的値の数値の使用は、特に明示されない限り、示される範囲内の最小値及び最大値の前に「約」という語が付いているかのように、概算として示される。また、範囲の開示は列挙される最小値と最大値との間の全ての値を含む連続的範囲、及びかかる値により形成され得る任意の範囲として意図される。開示される数値を任意の他の開示される数値に分けることにより形成され得る、任意の及び全ての比率（ならびに任意のかかる比率の範囲）も、本明細書で開示される。したがって、多くのかかる比率、範囲、及び比率の範囲は、本明細書で示される数値に明白に由来することができ、全ての場合において、かかる比率、範囲、及び比率の範囲は本開示の様々な実施形態を表すことが、当業者により理解されるであろう。

10

【0047】

15 - ヒドロキシ - エイコサ - 5 , 8 , 11 , 13 , 17 - ペンタエン酸（「15 - H E P E」）はEPAの誘導体である。本明細書で使用されるとき、用語「15 - H E P E」は、遊離酸形態の15 - H E P E（例えば15 - ヒドロキシ - エイコサ - 5 , 8 , 11 , 13 , 17 - ペンタエン酸）及び／またはその薬学的に許容されるエステル、誘導体、抱合体、もしくは塩、もしくは上記のいずれかの混合物を指す。いくつかの実施形態では、15 - H E P Eはメチルエステルまたはエチルエステル形態などのC₁ ~ 4アルキルエステルの形態である。

20

【0048】

本明細書で使用されるとき、用語「15 - H E P E 誘導体」及び「15 - H E P E の誘導体」は、15 - H E P Eの化学変換から形成される化合物を指し、そのエステル、誘導体、抱合体、もしくは塩、または上記のいずれかの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。当業者は、所与の化合物が15 - H E P E 誘導体であるかどうか、化学構造及び他の特性から容易に理解するであろう。

30

【0049】

様々な実施形態では、本発明は、薬学的組成物、例えば、15 - H E P Eを含むエーロゾル化組成物を提供する。

【0050】

一実施形態では、本開示は、例えば、ある量（例えば、薬学的に有効な量）の15 - H E P Eを含む、薬学的組成物を提供する。一実施形態では、本薬学的組成物は、約50 μg / mL ~ 約1 , 000 μg / mL の15 - H E P E、例えば50 μg / mL、60 μg / mL、70 μg / mL、80 μg / mL、90 μg / mL、100 μg / mL、110 μg / mL、120 μg / mL、130 μg / mL、140 μg / mL、150 μg / mL、160 μg / mL、170 μg / mL、180 μg / mL、190 μg / mL、200 μg / mL、210 μg / mL、220 μg / mL、230 μg / mL、240 μg / mL、250 μg / mL、260 μg / mL、270 μg / mL、280 μg / mL、290 μg / mL、300 μg / mL、310 μg / mL、320 μg / mL、330 μg / mL、340 μg / mL、350 μg / mL、360 μg / mL、370 μg / mL、380 μg / mL、390 μg / mL、400 μg / mL、410 μg / mL、420 μg / mL、430 μg / mL、440 μg / mL、450 μg / mL、460 μg / mL、470 μg / mL、480 μg / mL、490 μg / mL、500 μg / mL、510 μg / mL、520 μg / mL、530 μg / mL、540 μg / mL、550 μg / mL、560 μg / mL、570 μg / mL、580 μg / mL、590 μg / mL、600 μg / mL、610 μg / mL、620 μg / mL、630 μg / mL、640 μg / mL、650 μg / mL、660 μg / mL、670 μg / mL、680 μg / mL、690 μg / mL、700 μg / mL、710 μg / mL、720 μg / mL、730 μg / mL

40

50

$\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $740\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $750\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $760\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $770\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $780\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $790\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $800\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $810\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $820\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $830\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $840\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $850\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $860\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $870\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $880\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $890\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $900\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $910\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $920\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $930\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $940\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $950\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $960\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $970\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $980\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $990\mu\text{g}/\text{mL}$ 、または $1,000\mu\text{g}/\text{mL}$ の15-H E P Eを含む。

【0051】

一実施形態では、本薬学的組成物は、追加の活性剤をさらに含む。一実施形態では、本薬学的組成物は、追加の活性剤について一般的に認識される治療的に有効な量に満たない量の追加の活性剤を含む。一実施形態では、本薬学的組成物は、追加の活性剤について一般的に認識される治療的に有効な量以上の量の追加の活性剤を含む。一実施形態では、追加の活性剤は、肺疾患または障害と関連付けられる症状の、阻害を含むその治療で有効であると、以前は認識されなかったものである。別の実施形態では、追加の活性剤は、肺疾患もしくは障害の治療もしくは予防、及び／または肺疾患もしくは障害と関連付けられる症状の、阻害を含むその低減における使用について承認されている。

【0052】

一実施形態では、追加の活性剤は、短時間作用型気管支拡張薬である。本明細書で使用されるとき、用語「短時間作用型気管支拡張薬」は、肺疾患または障害と関連付けられる間欠性症状の治療に一般的に推奨される化合物の部類を指す。例えば、限定ではなく、短時間作用型気管支拡張薬は、抗コリン薬（例えばイプラトロピウム）、ベータ-2-アゴニスト（例えばアルブテロール、レバルブテロール）、及びこれらの組み合わせ（例えばアルブテロール及びイプラトロピウム）を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、15-H E P Eを含む薬学的組成物、及び1日当たり対象に約 $5\mu\text{g}$ ～約 $2,000\mu\text{g}$ 、例えば、1日当たり $5\mu\text{g}$ 、1日当たり $10\mu\text{g}$ 、1日当たり $18\mu\text{g}$ 、1日当たり $20\mu\text{g}$ 、1日当たり $25\mu\text{g}$ 、1日当たり $30\mu\text{g}$ 、1日当たり $35\mu\text{g}$ 、1日当たり $36\mu\text{g}$ 、1日当たり $40\mu\text{g}$ 、1日当たり $45\mu\text{g}$ 、1日当たり $50\mu\text{g}$ 、1日当たり $55\mu\text{g}$ 、1日当たり $60\mu\text{g}$ 、1日当たり $65\mu\text{g}$ 、1日当たり $70\mu\text{g}$ 、1日当たり $75\mu\text{g}$ 、1日当たり $80\mu\text{g}$ 、1日当たり $85\mu\text{g}$ 、1日当たり $90\mu\text{g}$ 、1日当たり $95\mu\text{g}$ 、1日当たり $100\mu\text{g}$ 、1日当たり $105\mu\text{g}$ 、1日当たり $110\mu\text{g}$ 、1日当たり $115\mu\text{g}$ 、1日当たり $120\mu\text{g}$ 、1日当たり $125\mu\text{g}$ 、1日当たり $130\mu\text{g}$ 、1日当たり $135\mu\text{g}$ 、1日当たり $140\mu\text{g}$ 、1日当たり $145\mu\text{g}$ 、1日当たり $150\mu\text{g}$ 、1日当たり $155\mu\text{g}$ 、1日当たり $160\mu\text{g}$ 、1日当たり $165\mu\text{g}$ 、1日当たり $170\mu\text{g}$ 、1日当たり $175\mu\text{g}$ 、1日当たり $180\mu\text{g}$ 、1日当たり $185\mu\text{g}$ 、1日当たり $190\mu\text{g}$ 、1日当たり $195\mu\text{g}$ 、1日当たり $200\mu\text{g}$ 、1日当たり $205\mu\text{g}$ 、1日当たり $210\mu\text{g}$ 、1日当たり $215\mu\text{g}$ 、1日当たり $220\mu\text{g}$ 、1日当たり $225\mu\text{g}$ 、1日当たり $230\mu\text{g}$ 、1日当たり $235\mu\text{g}$ 、1日当たり $240\mu\text{g}$ 、1日当たり $245\mu\text{g}$ 、1日当たり $250\mu\text{g}$ 、1日当たり $255\mu\text{g}$ 、1日当たり $260\mu\text{g}$ 、1日当たり $265\mu\text{g}$ 、1日当たり $270\mu\text{g}$ 、1日当たり $275\mu\text{g}$ 、1日当たり $280\mu\text{g}$ 、1日当たり $285\mu\text{g}$ 、1日当たり $290\mu\text{g}$ 、1日当たり $295\mu\text{g}$ 、1日当たり $300\mu\text{g}$ 、1日当たり $305\mu\text{g}$ 、1日当たり $310\mu\text{g}$ 、1日当たり $315\mu\text{g}$ 、1日当たり $320\mu\text{g}$ 、1日当たり $325\mu\text{g}$ 、1日当たり $330\mu\text{g}$ 、1日当たり $335\mu\text{g}$ 、1日当たり $340\mu\text{g}$ 、1日当たり $345\mu\text{g}$ 、1日当たり $350\mu\text{g}$ 、1日当たり $355\mu\text{g}$ 、1日当たり $360\mu\text{g}$ 、1日当たり $365\mu\text{g}$ 、1日当たり $370\mu\text{g}$ 、1日当たり $375\mu\text{g}$ 、1日当たり $380\mu\text{g}$ 、1日当たり $385\mu\text{g}$ 、1日当たり $390\mu\text{g}$ 、1日当たり $395\mu\text{g}$ 、1日当たり $400\mu\text{g}$ 、1日当たり $405\mu\text{g}$ 、1日当たり $410\mu\text{g}$ 、1日当たり $415\mu\text{g}$ 、1日当たり $420\mu\text{g}$ 、1日当たり $425\mu\text{g}$ 、1日当たり $430\mu\text{g}$ 、1日当たり $435\mu\text{g}$ 、1日当たり $440\mu\text{g}$ 、1日当たり $445\mu\text{g}$ 、1日当たり $450\mu\text{g}$ 、1日当たり $455\mu\text{g}$ 、1日当たり $460\mu\text{g}$ 、1日当たり $465\mu\text{g}$ 、1日当たり $470\mu\text{g}$ 、1日当たり $475\mu\text{g}$ 、1

10

20

30

40

50

日当たり 480 µg、1日当たり 485 µg、1日当たり 490 µg、1日当たり 495 µg、1日当たり 500 µg、1日当たり 525 µg、1日当たり 550 µg、1日当たり 575 µg、1日当たり 600 µg、1日当たり 625 µg、1日当たり 650 µg、1日当たり 675 µg、1日当たり 700 µg、1日当たり 725 µg、1日当たり 750 µg、1日当たり 775 µg、1日当たり 800 µg、1日当たり 825 µg、1日当たり 850 µg、1日当たり 875 µg、1日当たり 900 µg、1日当たり 925 µg、1日当たり 950 µg、1日当たり 975 µg、1日当たり 1,000 µg、1日当たり 1,025 µg、1日当たり 1,050 µg、1日当たり 1,075 µg、1日当たり 1,100 µg、1日当たり 1,125 µg、1日当たり 1,150 µg、1日当たり 1,175 µg、1日当たり 1,200 µg、1日当たり 1,225 µg、1日当たり 1,250 µg、1日当たり 1,275 µg、1日当たり 1,300 µg、1日当たり 1,325 µg、1日当たり 1,350 µg、1日当たり 1,375 µg、1日当たり 1,400 µg、1日当たり 1,425 µg、1日当たり 1,450 µg、1日当たり 1,475 µg、1日当たり 1,500 µg、1日当たり 1,525 µg、1日当たり 1,550 µg、1日当たり 1,575 µg、1日当たり 1,600 µg、1日当たり 1,625 µg、1日当たり 1,650 µg、1日当たり 1,675 µg、1日当たり 1,700 µg、1日当たり 1,725 µg、1日当たり 1,750 µg、1日当たり 1,775 µg、1日当たり 1,800 µg、1日当たり 1,825 µg、1日当たり 1,850 µg、1日当たり 1,875 µg、1日当たり 1,900 µg、1日当たり 1,925 µg、1日当たり 1,950 µg、1日当たり 1,975 µg、または1日当たり 2,000 µg の短時間作用型気管支拡張薬を提供するのに十分な量での短時間作用型気管支拡張薬を投与することを含む。
10
20

【0053】

一実施形態では、追加の活性剤は、長時間作用型気管支拡張薬である。本明細書で使用されるとき、用語「長時間作用型気管支拡張薬」は、肺疾患または障害と関連付けられる持続する症状の治療に一般的に推奨される化合物の部類を指す。例えば、限定ではなく、長時間作用型気管支拡張薬は、抗コリン薬（例えばチオトロピウム）、ベータ-2-アゴニスト（例えばサルメテロール、ホルモテロール、アルホルモテロール）、及びこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、15-HEPEを含む薬学的組成物、及び1日当たり対象に約5 µg～約100 µg、例えば5 µg、1日当たり6 µg、1日当たり7 µg、1日当たり8 µg、1日当たり9 µg、1日当たり10 µg、1日当たり11 µg、1日当たり12 µg、1日当たり13 µg、1日当たり14 µg、1日当たり15 µg、1日当たり16 µg、1日当たり17 µg、1日当たり18 µg、1日当たり19 µg、1日当たり20 µg、1日当たり21 µg、1日当たり22 µg、1日当たり23 µg、1日当たり24 µg、1日当たり25 µg、1日当たり26 µg、1日当たり27 µg、1日当たり28 µg、1日当たり29 µg、1日当たり30 µg、1日当たり31 µg、1日当たり32 µg、1日当たり33 µg、1日当たり34 µg、1日当たり35 µg、1日当たり36 µg、1日当たり37 µg、1日当たり38 µg、1日当たり39 µg、1日当たり40 µg、1日当たり41 µg、1日当たり42 µg、1日当たり43 µg、1日当たり44 µg、1日当たり45 µg、1日当たり46 µg、1日当たり47 µg、1日当たり48 µg、1日当たり49 µg、1日当たり50 µg、1日当たり51 µg、1日当たり52 µg、1日当たり53 µg、1日当たり54 µg、1日当たり55 µg、1日当たり56 µg、1日当たり57 µg、1日当たり58 µg、1日当たり59 µg、1日当たり60 µg、1日当たり61 µg、1日当たり62 µg、1日当たり63 µg、1日当たり64 µg、1日当たり65 µg、1日当たり66 µg、1日当たり67 µg、1日当たり68 µg、1日当たり69 µg、1日当たり70 µg、1日当たり71 µg、1日当たり72 µg、1日当たり73 µg、1日当たり74 µg、1日当たり75 µg、1日当たり76 µg、1日当たり77 µg、1日当たり78 µg、1日当たり79 µg、1日当たり80 µg、1日当たり81 µg、1日当たり82 µg、1日当たり83 µg、1日当たり84 µg、1日当たり85 µg、1日当たり86 µg、1日
30
40
50

当たり 87 µg、1日当たり 88 µg、1日当たり 89 µg、1日当たり 90 µg、1日当たり 91 µg、1日当たり 92 µg、1日当たり 93 µg、1日当たり 94 µg、1日当たり 95 µg、1日当たり 96 µg、1日当たり 97 µg、1日当たり 98 µg、1日当たり 99 µg、または1日当たり 100 µg の長時間作用型気管支拡張薬を提供するに十分な量での長時間作用型気管支拡張薬を投与することを含む。

【0054】

一実施形態では、追加の活性剤は、ホスホジエステラーゼ-4（「PDE4」）阻害剤である。本明細書で使用されるとき、用語「ホスホジエステラーゼ-4阻害剤」及び「PDE4」阻害剤の各々は、COPDと関連付けられる悪化を予防する助けとして一般的に推奨される化合物（例えばロフルミラスト）の部類を指す。いくつかの実施形態では、本方法は、15-HPEを含む薬学的組成物、及び1日当たり対象に約250 µg～約1,000 µg、例えば250 µg、1日当たり275 µg、1日当たり300 µg、1日当たり325 µg、1日当たり350 µg、1日当たり375 µg、1日当たり400 µg、1日当たり425 µg、1日当たり450 µg、1日当たり475 µg、1日当たり500 µg、1日当たり525 µg、1日当たり550 µg、1日当たり575 µg、1日当たり600 µg、1日当たり625 µg、1日当たり650 µg、1日当たり675 µg、1日当たり700 µg、1日当たり725 µg、1日当たり750 µg、1日当たり775 µg、1日当たり800 µg、1日当たり825 µg、1日当たり850 µg、1日当たり875 µg、1日当たり900 µg、1日当たり925 µg、1日当たり950 µg、1日当たり975 µg、または1日当たり1,000 µg のPDE4阻害剤を提供するに十分な量でのPDE4阻害剤を投与することを含む。一実施形態では、本方法は、PDE4阻害剤、及び15-HPEを含む薬学的組成物を別々に共投与することを含む。10

【0055】

一実施形態では、追加の活性剤は、副腎皮質ステロイドである。本明細書で使用されるとき、用語「副腎皮質ステロイド」は、喘息、COPD悪化、COPDの安定症状、またはCOPDの進行中の症状を治療するのに一般的に推奨される化合物の部類を指す。例えば、限定ではなく、副腎皮質ステロイドは、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、フルチカゾン、モメタゾン、トリアムシノロン、及びこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、15-HPEを含む薬学的組成物、及び1日当たり対象に、1日に推奨される副腎皮質ステロイド用量の約50%～約200%、例えば、1日当たり、1日に推奨される副腎皮質ステロイド用量の50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、105%、110%、115%、120%、125%、130%、135%、140%、145%、150%、155%、160%、165%、170%、175%、180%、185%、190%、195%、または200%を提供するに十分な量での副腎皮質ステロイドを投与することを含む。疑問を避けるために、かついかなる様式でも限定ではなく、40 mg / 日～80 mg / 日の1日の推奨用量の量の副腎皮質ステロイドが、約20 mg の副腎皮質ステロイド / 日（すなわち、1日の推奨最低用量、40 mg / 日の50%）～約160 mg の副腎皮質ステロイド / 日（すなわち、1日の推奨最高用量、80 mg / 日の200%）を提供するに十分な量で、本明細書で開示される薬学的製剤中に存在し（または本明細書で開示される方法に従って投与され）てよい。一実施形態では、副腎皮質ステロイドは、15-HPEを含む薬学的組成物と共に製剤化される。一実施形態では、副腎皮質ステロイドは、錠剤またはカプセル形態である。一実施形態では、本方法は、副腎皮質ステロイド、及び15-HPEを含む薬学的組成物を別々に共投与することを含む。30

【0056】

一実施形態では、追加の活性剤は去痰薬である。本明細書で使用されるとき、用語「去痰薬」は、粘液が肺の気道に付着することを予防する助けとして一般的に推奨される化合物（例えばグアイフェネシン）の部類を指す。いくつかの実施形態では、本方法は、15

10

20

30

40

50

- H E P E を含む薬学的組成物、及び1日当たり対象に約100mg～約3,000mg、例えば100mg、1日当たり200mg、1日当たり300mg、1日当たり400mg、1日当たり500mg、1日当たり600mg、1日当たり700mg、1日当たり800mg、1日当たり900mg、1日当たり1,000mg、1日当たり1,100mg、1日当たり1,200mg、1日当たり1,300mg、1日当たり1,400mg、1日当たり1,500mg、1日当たり1,600mg、1日当たり1,700mg、1日当たり1,800mg、1日当たり1,900mg、1日当たり2,000mg、1日当たり2,100mg、1日当たり2,200mg、1日当たり2,300mg、1日当たり2,400mg、1日当たり2,500mg、1日当たり2,600mg、1日当たり2,700mg、1日当たり2,800mg、1日当たり2,900mg、または1日当たり3,000mgの去痰薬を提供するのに十分な量での去痰薬を投与することを含む。一実施形態では、本方法は、去痰薬、及び15-H E P E を含む薬学的組成物を別々に共投与することを含む。
10

【0057】

一実施形態では、追加の活性剤はメチルキサンチンである。本明細書で使用されるとき、用語「メチルキサンチン」は、肺の気道を弛緩させ、横隔膜の強度を増大させ、脳の呼吸制御中枢を刺激し、及び/または肺から粘液を除去するのに一般的に推奨される化合物の部類を指す。例えば、限定ではなく、メチルキサンチンは、アミノフィリン、テオフィリン、及びこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、15-H E P E を含む薬学的組成物、及び1日当たり対象に約100mg～約3,000mg、例えば100mg、1日当たり200mg、1日当たり300mg、1日当たり400mg、1日当たり500mg、1日当たり600mg、1日当たり700mg、1日当たり800mg、1日当たり900mg、1日当たり1,000mg、1日当たり1,100mg、1日当たり1,200mg、1日当たり1,300mg、1日当たり1,400mg、1日当たり1,500mg、1日当たり1,600mg、1日当たり1,700mg、1日当たり1,800mg、1日当たり1,900mg、1日当たり2,000mg、1日当たり2,100mg、1日当たり2,200mg、1日当たり2,300mg、1日当たり2,400mg、1日当たり2,500mg、1日当たり2,600mg、1日当たり2,700mg、1日当たり2,800mg、1日当たり2,900mg、または1日当たり3,000mgのメチルキサンチンを提供するのに十分な量でのメチルキサンチンを投与することを含む。一実施形態では、本方法は、去痰薬、及び15-H E P E を含む薬学的組成物を別々に共投与することを含む。いくつかの実施形態では、メチルキサンチンは、静脈内溶液として別々に投与される。いくつかの実施形態では、また、負荷用量のメチルキサンチンが、15-H E P E 成分の共投与を伴ってまたは伴わずに、投与される。
20
30

【0058】

当業者に既知の任意の薬学的に許容される賦形剤を、本開示に従う薬学的組成物で使用してよい。治療用組成物での使用のために選択される任意の賦形剤は、薬学的に許容され、かつこの治療用組成物が使用される形態、例えばエーロゾル、乾燥粉末、カプセル、錠剤、クリーム、ゲル、乳液、油、ローションなどに適切なものであるべきである。好ましくは、賦形剤は、所望の適用の一貫性及び容易さを提供するのに十分な量で使用されるとき、肺組織に対するアフィニティを有し、十分に耐容性であり、安定である。単に例として、本開示に従う薬学的組成物は、噴射剤、保存剤、両親媒性物質、界面活性剤、着色剤、風味剤、緩衝液、抗酸化剤、安定化剤、香料、軟化薬、乳化剤、増粘剤、調質剤などのうちの1つ以上を含んでよい。
40

【0059】

一実施形態では、本薬学的組成物は、約0.5重量%～約5重量%の界面活性剤、例えば、約0.5重量%、約0.55重量%、約0.6重量%、約0.65重量%、約0.7重量%、約0.75重量%、約0.8重量%、約0.85重量%、約0.9重量%、約0.95重量%、約1重量%、約1.05重量%、約1.1重量%、約1.15重量%、約
50

1 . 2 重量%、約 1 . 2 5 重量%、約 1 . 3 重量%、約 1 . 3 5 重量%、約 1 . 4 重量%、約 1 . 4 5 重量%、約 1 . 5 重量%、約 1 . 5 5 重量%、約 1 . 6 重量%、約 1 . 6 5 重量%、約 1 . 7 重量%、約 1 . 7 5 重量%、約 1 . 8 重量%、約 1 . 8 5 重量%、約 1 . 9 重量%、約 1 . 9 5 重量%、約 2 重量%、約 2 . 0 5 重量%、約 2 . 1 重量%、約 2 . 1 5 重量%、約 2 . 2 重量%、約 2 . 2 5 重量%、約 2 . 3 重量%、約 2 . 3 5 重量%、約 2 . 4 重量%、約 2 . 4 5 重量%、約 2 . 5 重量%、約 2 . 5 5 重量%、約 2 . 6 重量%、約 2 . 6 5 重量%、約 2 . 7 重量%、約 2 . 7 5 重量%、約 2 . 8 重量%、約 2 . 8 5 重量%、約 2 . 9 重量%、約 2 . 9 5 重量%、約 3 重量%、約 3 . 0 5 重量%、約 3 . 1 重量%、約 3 . 1 5 重量%、約 3 . 2 重量%、約 3 . 2 5 重量%、約 3 . 3 重量%、約 3 . 3 5 重量%、約 3 . 4 重量%、約 3 . 4 5 重量%、約 3 . 5 重量%、約 3 . 5 5 重量%、約 3 . 6 重量%、約 3 . 6 5 重量%、約 3 . 7 重量%、約 3 . 7 5 重量%、約 3 . 8 重量%、約 3 . 8 5 重量%、約 3 . 9 重量%、約 3 . 9 5 重量%、約 4 重量%、約 4 . 0 5 重量%、約 4 . 1 重量%、約 4 . 1 5 重量%、約 4 . 2 重量%、約 4 . 2 5 重量%、約 4 . 3 重量%、約 4 . 3 5 重量%、約 4 . 4 重量%、約 4 . 4 5 重量%、約 4 . 5 重量%、約 4 . 5 5 重量%、約 4 . 6 重量%、約 4 . 6 5 重量%、約 4 . 7 重量%、約 4 . 7 5 重量%、約 4 . 8 重量%、約 4 . 8 5 重量%、約 4 . 9 重量%、約 4 . 9 5 重量%、約 5 重量%の界面活性剤を含む。
10

【0060】

一実施形態では、本薬学的組成物は、約 0 . 5 重量%～約 5 重量%の乳化剤、例えば、約 0 . 5 重量%、約 0 . 5 5 重量%、約 0 . 6 重量%、約 0 . 6 5 重量%、約 0 . 7 重量%、約 0 . 7 5 重量%、約 0 . 8 重量%、約 0 . 8 5 重量%、約 0 . 9 重量%、約 0 . 9 5 重量%、約 1 重量%、約 1 . 0 5 重量%、約 1 . 1 重量%、約 1 . 1 5 重量%、約 1 . 2 重量%、約 1 . 2 5 重量%、約 1 . 3 重量%、約 1 . 3 5 重量%、約 1 . 4 重量%、約 1 . 4 5 重量%、約 1 . 5 重量%、約 1 . 5 5 重量%、約 1 . 6 重量%、約 1 . 6 5 重量%、約 1 . 7 重量%、約 1 . 7 5 重量%、約 1 . 8 重量%、約 1 . 8 5 重量%、約 1 . 9 重量%、約 1 . 9 5 重量%、約 2 重量%、約 2 . 0 5 重量%、約 2 . 1 重量%、約 2 . 1 5 重量%、約 2 . 2 重量%、約 2 . 2 5 重量%、約 2 . 3 重量%、約 2 . 3 5 重量%、約 2 . 4 重量%、約 2 . 4 5 重量%、約 2 . 5 重量%、約 2 . 5 5 重量%、約 2 . 6 重量%、約 2 . 6 5 重量%、約 2 . 7 重量%、約 2 . 7 5 重量%、約 2 . 8 重量%、約 2 . 8 5 重量%、約 2 . 9 重量%、約 2 . 9 5 重量%、約 3 重量%、約 3 . 0 5 重量%、約 3 . 1 重量%、約 3 . 1 5 重量%、約 3 . 2 重量%、約 3 . 2 5 重量%、約 3 . 3 重量%、約 3 . 3 5 重量%、約 3 . 4 重量%、約 3 . 4 5 重量%、約 3 . 5 重量%、約 3 . 5 5 重量%、約 3 . 6 重量%、約 3 . 6 5 重量%、約 3 . 7 重量%、約 3 . 7 5 重量%、約 3 . 8 重量%、約 3 . 8 5 重量%、約 3 . 9 重量%、約 3 . 9 5 重量%、約 4 重量%、約 4 . 0 5 重量%、約 4 . 1 重量%、約 4 . 1 5 重量%、約 4 . 2 重量%、約 4 . 2 5 重量%、約 4 . 3 重量%、約 4 . 3 5 重量%、約 4 . 4 重量%、約 4 . 4 5 重量%、約 4 . 5 重量%、約 4 . 5 5 重量%、約 4 . 6 重量%、約 4 . 6 5 重量%、約 4 . 7 重量%、約 4 . 7 5 重量%、約 4 . 8 重量%、約 4 . 8 5 重量%、約 4 . 9 重量%、約 4 . 9 5 重量%、約 5 重量%の乳化剤を含む。
20

【0061】

一実施形態では、本薬学的組成物は、安定剤を含む。一実施形態では、本薬学的組成物は、約 0 . 1 重量%～約 5 重量%の安定剤、例えば、約 0 . 1 重量%、約 0 . 1 1 重量%、約 0 . 1 2 重量%、約 0 . 1 3 重量%、約 0 . 1 4 重量%、約 0 . 1 5 重量%、約 0 . 1 6 重量%、約 0 . 1 7 重量%、約 0 . 1 8 重量%、約 0 . 1 9 重量%、約 0 . 2 重量%、約 0 . 2 1 重量%、約 0 . 2 2 重量%、約 0 . 2 3 重量%、約 0 . 2 4 重量%、約 0 . 2 5 重量%、約 0 . 2 6 重量%、約 0 . 2 7 重量%、約 0 . 2 8 重量%、約 0 . 2 9 重量%、約 0 . 3 重量%、約 0 . 3 1 重量%、約 0 . 3 2 重量%、約 0 . 3 3 重量%、約 0 . 3 4 重量%、約 0 . 3 5 重量%、約 0 . 3 6 重量%、約 0 . 3 7 重量%、約 0 . 3 8 重量%、約 0 . 3 9 重量%、約 0 . 4 重量%、約 0 . 4 1 重量%、約 0 . 4 2 重量%、約 0 . 4 3 重量%、約 0 . 4 4 重量%、約 0 . 4 5 重量%、約 0 . 4 6 重量%、約 0 . 4 7 重量%
30

40

50

%、約0.48重量%、約0.49重量%、約0.5重量%、約0.51重量%、約0.52重量%、約0.53重量%、約0.54重量%、約0.55重量%、約0.56重量%、約0.57重量%、約0.58重量%、約0.59重量%、約0.6重量%、約0.61重量%、約0.62重量%、約0.63重量%、約0.64重量%、約0.65重量%、約0.66重量%、約0.67重量%、約0.68重量%、約0.69重量%、約0.7重量%、約0.71重量%、約0.72重量%、約0.73重量%、約0.74重量%、約0.75重量%、約0.76重量%、約0.77重量%、約0.78重量%、約0.79重量%、約0.8重量%、約0.81重量%、約0.82重量%、約0.83重量%、約0.84重量%、約0.85重量%、約0.86重量%、約0.87重量%、約0.88重量%、約0.89重量%、約0.9重量%、約0.91重量%、約0.92重量%、約0.93重量%、約0.94重量%、約0.95重量%、約0.96重量%、約0.97重量%、約0.98重量%、約0.99重量%、約1重量%、約1.01重量%、約1.02重量%、約1.03重量%、約1.04重量%、約1.05重量%、約1.06重量%、約1.07重量%、約1.08重量%、約1.09重量%、約1.1重量%、約1.11重量%、約1.12重量%、約1.13重量%、約1.14重量%、約1.15重量%、約1.16重量%、約1.17重量%、約1.18重量%、約1.19重量%、約1.2重量%、約1.21重量%、約1.22重量%、約1.23重量%、約1.24重量%、約1.25重量%、約1.26重量%、約1.27重量%、約1.28重量%、約1.29重量%、約1.3重量%、約1.31重量%、約1.32重量%、約1.33重量%、約1.34重量%、約1.35重量%、約1.36重量%、約1.37重量%、約1.38重量%、約1.39重量%、約1.4重量%、約1.41重量%、約1.42重量%、約1.43重量%、約1.44重量%、約1.45重量%、約1.46重量%、約1.47重量%、約1.48重量%、約1.49重量%、約1.5重量%、約1.51重量%、約1.52重量%、約1.53重量%、約1.54重量%、約1.55重量%、約1.56重量%、約1.57重量%、約1.58重量%、約1.59重量%、約1.6重量%、約1.61重量%、約1.62重量%、約1.63重量%、約1.64重量%、約1.65重量%、約1.66重量%、約1.67重量%、約1.68重量%、約1.69重量%、約1.7重量%、約1.71重量%、約1.72重量%、約1.73重量%、約1.74重量%、約1.75重量%、約1.76重量%、約1.77重量%、約1.78重量%、約1.79重量%、約1.8重量%、約1.81重量%、約1.82重量%、約1.83重量%、約1.84重量%、約1.85重量%、約1.86重量%、約1.87重量%、約1.88重量%、約1.89重量%、約1.9重量%、約1.91重量%、約1.92重量%、約1.93重量%、約1.94重量%、約1.95重量%、約1.96重量%、約1.97重量%、約1.98重量%、約1.99重量%、約2重量%、約2.1重量%、約2.2重量%、約2.3重量%、約2.4重量%、約2.5重量%、約2.6重量%、約2.7重量%、約2.8重量%、約2.9重量%、約3重量%、約3.1重量%、約3.2重量%、約3.3重量%、約3.4重量%、約3.5重量%、約3.6重量%、約3.7重量%、約3.8重量%、約3.9重量%、約4重量%、約4.1重量%、約4.2重量%、約4.3重量%、約4.4重量%、約4.5重量%、約4.6重量%、約4.7重量%、約4.8重量%、約4.9重量%、または約5重量%の安定剤を含む。

【0062】

一実施形態では、本薬学的組成物は、1つ以上の酸化防止剤を含む。一実施形態では、本薬学的組成物は、約0.01重量%～約2重量%の酸化防止剤、例えば、約0.01重量%、約0.02重量%、約0.03重量%、約0.04重量%、約0.05重量%、約0.06重量%、約0.07重量%、約0.08重量%、約0.09重量%、約0.1重量%、約0.11重量%、約0.12重量%、約0.13重量%、約0.14重量%、約0.15重量%、約0.16重量%、約0.17重量%、約0.18重量%、約0.19重量%、約0.2重量%、約0.21重量%、約0.22重量%、約0.23重量%、約0.24重量%、約0.25重量%、約0.26重量%、約0.27重量%、約0.28重量%の安定剤を含む。

重量%、約0.29重量%、約0.3重量%、約0.31重量%、約0.32重量%、約0.33重量%、約0.34重量%、約0.35重量%、約0.36重量%、約0.37重量%、約0.38重量%、約0.39重量%、約0.4重量%、約0.41重量%、約0.42重量%、約0.43重量%、約0.44重量%、約0.45重量%、約0.46重量%、約0.47重量%、約0.48重量%、約0.49重量%、約0.5重量%、約0.51重量%、約0.52重量%、約0.53重量%、約0.54重量%、約0.55重量%、約0.56重量%、約0.57重量%、約0.58重量%、約0.59重量%、約0.6重量%、約0.61重量%、約0.62重量%、約0.63重量%、約0.64重量%、約0.65重量%、約0.66重量%、約0.67重量%、約0.68重量%、約0.69重量%、約0.7重量%、約0.71重量%、約0.72重量%、約0.73重量%、約0.74重量%、約0.75重量%、約0.76重量%、約0.77重量%、約0.78重量%、約0.79重量%、約0.8重量%、約0.81重量%、約0.82重量%、約0.83重量%、約0.84重量%、約0.85重量%、約0.86重量%、約0.87重量%、約0.88重量%、約0.89重量%、約0.9重量%、約0.91重量%、約0.92重量%、約0.93重量%、約0.94重量%、約0.95重量%、約0.96重量%、約0.97重量%、約0.98重量%、約0.99重量%、約1重量%、約1.1重量%、約1.2重量%、約1.3重量%、約1.4重量%、約1.5重量%、約1.6重量%、約1.7重量%、約1.8重量%、約1.9重量%、約2重量%、約2.1重量%、約2.2重量%、約2.3重量%、約2.4重量%、約2.5重量%、約2.6重量%、約2.7重量%、約2.8重量%、約2.9重量%、約3重量%、約3.1重量%、約3.2重量%、約3.3重量%、約3.4重量%、約3.5重量%、約3.6重量%、約3.7重量%、約3.8重量%、約3.9重量%、約4重量%、約4.1重量%、約4.2重量%、約4.3重量%、約4.4重量%、約4.5重量%、約4.6重量%、約4.7重量%、約4.8重量%、約4.9重量%、または約5重量%の1つ以上の酸化防止剤を含む。

【0063】

一実施形態では、本薬学的組成物は、保存剤を含む。一実施形態では、本薬学的組成物は、約0.1重量%～約5重量%の保存剤、例えば、約0.1重量%、約0.2重量%、約0.3重量%、約0.4重量%、約0.5重量%、約0.6重量%、約0.7重量%、約0.8重量%、約0.9重量%、約1重量%、約1.1重量%、約1.2重量%、約1.3重量%、約1.4重量%、約1.5重量%、約1.6重量%、約1.7重量%、約1.8重量%、約1.9重量%、約2重量%、約2.1重量%、約2.2重量%、約2.3重量%、約2.4重量%、約2.5重量%、約2.6重量%、約2.7重量%、約2.8重量%、約2.9重量%、約3重量%、約3.1重量%、約3.2重量%、約3.3重量%、約3.4重量%、約3.5重量%、約3.6重量%、約3.7重量%、約3.8重量%、約3.9重量%、約4重量%、約4.1重量%、約4.2重量%、約4.3重量%、約4.4重量%、約4.5重量%、約4.6重量%、約4.7重量%、約4.8重量%、約4.9重量%、または約5重量%の保存剤を含む。

【0064】

一実施形態では、本薬学的組成物は、約50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～約4,000mg/mLの、15-H E P E 及び任意に第2の活性剤のうちの1つ以上を含む。

【0065】

本開示に従う使用のための組成物は、1つ以上の投与量単位として製剤化することができる。本明細書中の用語「用量単位」及び「投与量単位」は、治療効果を提供するための、単回投与に好適な量の治療剤を含有する薬学的組成物の一部を指す。かかる投与量単位は、1日当たり1～複数（すなわち、1～約10、1～8、1～8、1～4、または1～2）回、または治療応答を誘発するのに必要とされる回数、投与してよい。

【0066】

一実施形態では、例えば本明細書で開示する薬学的組成物を含む組成物は、エーロゾル、カプセル、錠剤、または他の経口剤形として製剤化される。

【0067】

かかる製剤は安定であってよく、ある量（例えば治療的に有効な量）の15-H E P E を、短時間作用型気管支拡張薬（すなわち、短時間作用型ベータアゴニスト）、長時間作用型気管支拡張薬（すなわち、長時間作用型ベータアゴニスト）、ホスホジエステラーゼ-4（「P D E 4」）阻害剤、副腎皮質ステロイド、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、去痰薬、及びメチルキサンチンからなる群から選択される1つ以上の第2の活性剤と

10

20

30

40

50

の組み合わせで含んでよい。

【0068】

1. 薬物動態 / 薬力学

本明細書で開示される 15 - H E P E を含む本組成物の薬物動態及び / または薬力学は、本分野で既知の任意の方法により測定してよい。

【0069】

一実施形態では、本明細書で開示される 15 - H E P E を含む組成物の薬力学は、肺疾患または障害のモデルを用いて調べてよい。より詳細な実施形態では、ヒスタミン刺激モルモットにおける換気圧に対する、ビヒクリル、正の対照、または 15 - H E P E を含む組成物の効果は、喘息の薬力学のモデルとして働く。例示的な方法では、モルモットに、最初にビヒクリル、正の対照、または 15 - H E P E を含む組成物を 7 日間投与する。その後、処置したモルモットを麻酔し、プロンココンスティクタ噴霧に曝露して、15 - H E P E が気管支収縮剤により誘発される換気圧の増大を低減させ得るかどうかを測定してよい。これは喘息及び他の肺疾患の有効なモデルとして働く。

10

【0070】

2. 疾患及び / または障害の治療方法

本明細書で開示される組成物及び製剤は、例えば喘息または C O P D などの肺疾患及び / または障害を含む、疾患及び / または障害の治療で使用してよい。

【0071】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、経口送達のための固体剤形の形態である。好適な固体剤形の例として、錠剤（例えば懸濁錠剤、バイト懸濁錠剤、迅速分散錠剤、チュアブル錠、溶解錠剤、発泡性錠剤、二層錠剤など）、カプレット、カプセル（例えば固体及び / または液体で充填された軟質または硬質ゼラチンカプセル）、粉末（例えば包装粉末、分配可能粉末、または発泡性粉末）、舐剤、サシェ、カシェ剤、トローチ、小丸薬、顆粒剤、微粒剤、カプセル封入微粒剤、粉末エーロゾル製剤、または経口投与に合理的に適合された任意の他の固体剤形が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0072】

別の実施形態では、15 - H E P E は、本発明の組成物中に、約 5 μg ~ 約 10,000 mg、約 25 mg ~ 約 7500 mg、50 mg ~ 約 5000 mg、約 75 mg ~ 約 2500 mg、約 100 mg ~ 約 1000 mg、または約 50 μg ~ 約 1000 μg、例えば、約 5 μg、約 10 μg、約 15 μg、約 20 μg、約 25 μg、約 30 μg、約 35 μg、約 40 μg、約 45 μg、約 50 μg、約 55 μg、約 60 μg、約 65 μg、約 70 μg、約 75 μg、約 80 μg、約 85 μg、約 90 μg、約 95 μg、約 100 μg、約 105 μg、約 110 μg、約 115 μg、約 120 μg、約 125 μg、約 130 μg、約 135 μg、約 140 μg、約 145 μg、約 150 μg、約 155 μg、約 160 μg、約 165 μg、約 170 μg、約 175 μg、約 180 μg、約 185 μg、約 190 μg、約 195 μg、約 200 μg、約 205 μg、約 210 μg、約 215 μg、約 220 μg、約 225 μg、約 230 μg、約 235 μg、約 240 μg、約 245 μg、約 250 μg、約 255 μg、約 260 μg、約 265 μg、約 270 μg、約 275 μg、約 280 μg、約 285 μg、約 290 μg、約 295 μg、約 300 μg、約 305 μg、約 310 μg、約 315 μg、約 320 μg、約 325 μg、約 330 μg、約 335 μg、約 340 μg、約 345 μg、約 350 μg、約 355 μg、約 360 μg、約 365 μg、約 370 μg、約 375 μg、約 380 μg、約 385 μg、約 390 μg、約 395 μg、約 400 μg、約 405 μg、約 410 μg、約 415 μg、約 420 μg、約 425 μg、約 430 μg、約 435 μg、約 440 μg、約 445 μg、約 450 μg、約 455 μg、約 460 μg、約 465 μg、約 470 μg、約 475 μg、約 480 μg、約 485 μg、約 490 μg、約 495 μg、約 500 μg、約 505 μg、約 510 μg、約 515 μg、約 520 μg、約 525 μg、約 530 μg、約 535 μg、約 540 μg、約 545 μg、約 550 μg、約 555 μg、約 560 μg、約 565 μg、約 570 μg、約 575 μg、約 580 μg、約 585 μg、

30

40

40

40

50

約 590 μg、約 595 μg、約 600 μg、約 605 μg、約 610 μg、約 615 μg、約 620 μg、約 625 μg、約 630 μg、約 635 μg、約 640 μg、約 645 μg、約 650 μg、約 655 μg、約 660 μg、約 665 μg、約 670 μg、約 675 μg、約 680 μg、約 685 μg、約 690 μg、約 695 μg、約 700 μg、約 705 μg、約 710 μg、約 715 μg、約 720 μg、約 725 μg、約 730 μg、約 735 μg、約 740 μg、約 745 μg、約 750 μg、約 755 μg、約 760 μg、約 765 μg、約 770 μg、約 775 μg、約 780 μg、約 785 μg、約 790 μg、約 795 μg、約 800 μg、約 805 μg、約 810 μg、約 815 μg、約 820 μg、約 825 μg、約 830 μg、約 835 μg、約 840 μg、約 845 μg、約 850 μg、約 855 μg、約 860 μg、約 865 μg、約 870 μg、約 875 μg、約 880 μg、約 885 μg、約 890 μg、約 895 μg、約 900 μg、約 905 μg、約 910 μg、約 915 μg、約 920 μg、約 925 μg、約 930 μg、約 935 μg、約 940 μg、約 945 μg、約 950 μg、約 955 μg、約 960 μg、約 965 μg、約 970 μg、約 975 μg、約 980 μg、約 985 μg、約 990 μg、約 995 μg、約 1000 μg、約 5mg、約 10mg、約 15mg、約 20mg、約 25mg、約 50mg、約 75mg、約 100mg、約 125mg、約 150mg、約 175mg、約 200mg、約 225mg、約 250mg、約 275mg、約 300mg、約 325mg、約 350mg、約 375mg、約 400mg、約 425mg、約 450mg、約 475mg、約 500mg、約 525mg、約 550mg、約 575mg、約 600mg、約 625mg、約 650mg、約 675mg、約 700mg、約 725mg、約 750mg、約 775mg、約 800mg、約 825mg、約 850mg、約 875mg、約 900mg、約 925mg、約 950mg、約 975mg、約 1000mg、約 1025mg、約 1050mg、約 1075mg、約 1200mg、約 1225mg、約 1250mg、約 1275mg、約 1300mg、約 1325mg、約 1350mg、約 1375mg、約 1400mg、約 1425mg、約 1450mg、約 1475mg、約 1500mg、約 1525mg、約 1550mg、約 1575mg、約 1600mg、約 1625mg、約 1650mg、約 1675mg、約 1700mg、約 1725mg、約 1750mg、約 1775mg、約 1800mg、約 1825mg、約 1850mg、約 1875mg、約 1900mg、約 1925mg、約 1950mg、約 1975mg、約 2000mg、約 2025mg、約 2050mg、約 2075mg、約 2100mg、約 2125mg、約 2150mg、約 2175mg、約 2200mg、約 2225mg、約 2250mg、約 2275mg、約 2300mg、約 2325mg、約 2350mg、約 2375mg、約 2400mg、約 2425mg、約 2450mg、約 2475mg、約 2500mg、約 2525mg、約 2550mg、約 2575mg、約 2600mg、約 2625mg、約 2650mg、約 2675mg、約 2700mg、約 2725mg、約 2750mg、約 2775mg、約 2800mg、約 2825mg、約 2850mg、約 2875mg、約 2900mg、約 2925mg、約 2950mg、約 2975mg、約 3000mg、約 3025mg、約 3050mg、約 3075mg、約 3100mg、約 3125mg、約 3150mg、約 3175mg、約 3200mg、約 3225mg、約 3250mg、約 3275mg、約 3300mg、約 3325mg、約 3350mg、約 3375mg、約 3400mg、約 3425mg、約 3450mg、約 3475mg、約 3500mg、約 3525mg、約 3550mg、約 3575mg、約 3600mg、約 3625mg、約 3650mg、約 3675mg、約 3700mg、約 3725mg、約 3750mg、約 3775mg、約 3800mg、約 3825mg、約 3850mg、約 3875mg、約 3900mg、約 3925mg、約 3950mg、約 3975mg、約 4000mg、約 4025mg、約 4050mg、約 4075mg、約 4100mg、約 4125mg、約 4150mg、約 4175mg、約 4200mg、約 4225mg、約 4250mg、約 4275mg、約 4300mg、約 4325mg、約 4350mg、約 4375mg、約 4400mg、約 4425mg、約 4450mg、約 4475mg、約 4500mg 10
20
30
40
50

mg、約4525mg、約4550mg、約4575mg、約4600mg、約4625
 mg、約4650mg、約4675mg、約4700mg、約4725mg、約4750
 mg、約4775mg、約4800mg、約4825mg、約4850mg、約4875
 mg、約4900mg、約4925mg、約4950mg、約4975mg、約5000
 mg、約5025mg、約5050mg、約5075mg、約5100mg、約5125
 mg、約5150mg、約5175mg、約5200mg、約5225mg、約5250
 mg、約5275mg、約5300mg、約5325mg、約5350mg、約5375
 mg、約5400mg、約5425mg、約5450mg、約5475mg、約5500
 mg、約5525mg、約5550mg、約5575mg、約5600mg、約5625
 mg、約5650mg、約5675mg、約5700mg、約5725mg、約5750 10
 mg、約5775mg、約5800mg、約5825mg、約5850mg、約5875
 mg、約5900mg、約5925mg、約5950mg、約5975mg、約6000
 mg、約6025mg、約6050mg、約6075mg、約6100mg、約6125
 mg、約6150mg、約6175mg、約6200mg、約6225mg、約6250
 mg、約6275mg、約6300mg、約6325mg、約6350mg、約6375
 mg、約6400mg、約6425mg、約6450mg、約6475mg、約6500
 mg、約6525mg、約6550mg、約6575mg、約6600mg、約6625
 mg、約6650mg、約6675mg、約6700mg、約6725mg、約6750
 mg、約6775mg、約6800mg、約6825mg、約6850mg、約6875
 mg、約6900mg、約6925mg、約6950mg、約6975mg、約7000 20
 mg、約7025mg、約7050mg、約7075mg、約7100mg、約7125
 mg、約7150mg、約7175mg、約7200mg、約7225mg、約7250
 mg、約7275mg、約7300mg、約7325mg、約7350mg、約7375
 mg、約7400mg、約7425mg、約7450mg、約7475mg、約7500
 mg、約7525mg、約7550mg、約7575mg、約7600mg、約7625
 mg、約7650mg、約7675mg、約7700mg、約7725mg、約7750
 mg、約7775mg、約7800mg、約7825mg、約7850mg、約7875
 mg、約7900mg、約7925mg、約7950mg、約7975mg、約8000
 mg、約8025mg、約8050mg、約8075mg、約8100mg、約8125
 mg、約8150mg、約8175mg、約8200mg、約8225mg、約8250 30
 mg、約8275mg、約8300mg、約8325mg、約8350mg、約8375
 mg、約8400mg、約8425mg、約8450mg、約8475mg、約8500
 mg、約8525mg、約8550mg、約8575mg、約8600mg、約8625
 mg、約8650mg、約8675mg、約8700mg、約8725mg、約8750
 mg、約8775mg、約8800mg、約8825mg、約8850mg、約8875
 mg、約8900mg、約8925mg、約8950mg、約8975mg、約9000
 mg、約9025mg、約9050mg、約9075mg、約9100mg、約9125
 mg、約9150mg、約9175mg、約9200mg、約9225mg、約9250
 mg、約9275mg、約9300mg、約9325mg、約9350mg、約9375
 mg、約9400mg、約9425mg、約9450mg、約9475mg、約9500 40
 mg、約9525mg、約9550mg、約9575mg、約9600mg、約9625
 mg、約9650mg、約9675mg、約9700mg、約9725mg、約9750
 mg、約9775mg、約9800mg、約9825mg、約9850mg、約9875
 mg、約9900mg、約9925mg、約9950mg、約9975mg、または約1
 0,000mgの量で存在する。

【0073】

一実施形態では、本発明の組成物は、約10重量%以下、約9重量%以下、約8重量%以下、約7重量%以下、約6重量%以下、約5重量%以下、約4重量%以下、約3重量%以下、約2重量%以下、約1重量%以下、または約0.5重量%以下しか、エイコサペンタエン酸、アルファリノレン酸、ドコサヘキサエン酸、ドコサペンタエン酸、またはこれ

らの誘導体などの他のオメガ-3脂肪酸を含有しない。

〔 0 0 7 4 〕

別の実施形態では、15-HEPEは、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、少なくとも約98重量%、少なくとも約99重量%、または100重量%の、本発明の組成物中に存在する全ての脂肪酸を表す。

【 0 0 7 5 】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要のある対象に 15 - H E P E を含む薬学的組成物を投与することを含む、15 - H E P E により仲介される疾患または障害を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、約 50 μg / mL

～約1,000 μg/mL、例えば、約50 μg/mL、約60 μg/mL、約70 μg/mL、約80 μg/mL、約90 μg/mL、約100 μg/mL、約110 μg/mL

約 80 μg / mL、約 90 μg / mL、約 100 μg / mL、約 110 μg / mL、約 120 μg / mL、約 130 μg / mL、約 140 μg / mL、約 150 μg / mL

L、約 160 μg / mL、約 170 μg / mL、約 180 μg / mL、約 190 μg / mL
L、約 200 μg / mL、約 210 μg / mL、約 220 μg / mL、約 230 μg / mL

L、約240μg/mL、約250μg/mL、約260μg/mL、約270μg/mL
L、約280μg/mL、約290μg/mL、約300μg/mL、約310μg/mL

L、約 3 2 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 3 3 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 3 4 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 3 5 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 3 6 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 3 7 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 3 8 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 3 9 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

L、約360μg/mL、約370μg/mL、約380μg/mL、約390μg/mL
L、約400μg/mL、約410μg/mL、約420μg/mL、約430μg/mL

L、約440μg/mL、約450μg/mL、約460μg/mL、約470μg/mL
L、約480μg/mL、約490μg/mL、約500μg/mL、約510μg/mL

L、約 520 μg / mL、約 530 μg / mL、約 540 μg / mL、約 550 μg / mL
 L、約 560 μg / mL、約 570 μg / mL、約 580 μg / mL、約 590 μg / mL

L、約 5 5 0 μ g / mL、約 5 7 0 μ g / mL、約 5 9 0 μ g / mL、約 5 9 0 μ g / mL、約 6 0 0 μ g / mL、約 6 1 0 μ g / mL、約 6 2 0 μ g / mL、約 6 3 0 μ g / mL、約 6 4 0 μ g / mL、約 6 5 0 μ g / mL、約 6 6 0 μ g / mL、約 6 7 0 μ g / mL

L、約640 μg/mL、約650 μg/mL、約660 μg/mL、約670 μg/mL
L、約680 μg/mL、約690 μg/mL、約700 μg/mL、約710 μg/mL

L、約720μg/ml、約730μg/ml、約740μg/ml、約750μg/ml
L、約760μg/ml、約770μg/ml、約780μg/ml、約790μg/ml

L、約 8.00 μg / mL、約 8.10 μg / mL、約 8.20 μg / mL、約 8.30 μg / mL
L、約 8.40 μg / mL、約 8.50 μg / mL、約 8.60 μg / mL、約 8.70 μg / mL

L、約 8 4 0 μ g / mL、約 8 5 0 μ g / mL、約 8 6 0 μ g / mL、約 8 7 0 μ g / mL、約 8 8 0 μ g / mL、約 8 9 0 μ g / mL、約 9 0 0 μ g / mL、約 9 1 0 μ g / mL

L、約920 μ g/mL、約930 μ g/mL、約940 μ g/mL、約950 μ g/mL
L、約960 μ g/mL、約970 μ g/mL、約980 μ g/mL、約990 μ g/mL

L、または約1000μg/mLの15-H E P Eを含む。いくつかの実施形態では、対象は、1日当たり約5μg～約4,000mg、例えば、約5μg/日～約10,000

mg、約25mg～約7500mg、50mg～約5000mg、約75mg～約2500mg、約100mg～約1000mg、または約5.0μg/日～約1000μg/日

例えれば、約 5 μg / 日、約 10 μg / 日、約 15 μg / 日、約 20 μg / 日、約 25 μg

／日、約30μg／日、約35μg／日、約40μg／日、約45μg／日、約50μg
／日、約55μg／日、約60μg／日、約65μg／日、約70μg／日、約75μg

／日、約 80 μg／日、約 85 μg／日、約 90 μg／日、約 95 μg／日、約 100 μg／日、約 105 μg／日、約 110 μg／日、約 115 μg／日、約 120 μg／日、

約 1 2 5 μg / 日、約 1 3 0 μg / 日、約 1 3 5 μg / 日、約 1 4 0 μg / 日、約 1 4 5

、約 1 5 0 μg / 日、約 1 5 5 μg / 日、約 1 6 0 μg / 日、約 1 6 5 μg / 日
、約 1 7 0 μg / 日、約 1 7 5 μg / 日、約 1 8 0 μg / 日、約 1 8 5 μg / 日、約 1 9

0 μg / 日、約 195 μg / 日、約 200 μg / 日、約 205 μg / 日、約 210 μg / 日、約 215 μg / 日、約 220 μg / 日、約 225 μg / 日、約 230 μg / 日、約 2

35 μg/日、約240 μg/日、約245 μg/日、約250 μg/日、約255 μg/日、約260 μg/日、約265 μg/日、約270 μg/日、約275 μg/日、約

g / 日、約 1800 mg / 日、約 1825 mg / 日、約 1850 mg / 日、約 1875 m
 g / 日、約 1900 mg / 日、約 1925 mg / 日、約 1950 mg / 日、約 1975 m
 g / 日、約 2000 mg / 日、約 2025 mg / 日、約 2050 mg / 日、約 2075 m
 g / 日、約 2100 mg / 日、約 2125 mg / 日、約 2150 mg / 日、約 2175 m
 g / 日、約 2200 mg / 日、約 2225 mg / 日、約 2250 mg / 日、約 2275 m
 g / 日、約 2300 mg / 日、約 2325 mg / 日、約 2350 mg / 日、約 2375 m
 g / 日、約 2400 mg / 日、約 2425 mg / 日、約 2450 mg / 日、約 2475 m
 g / 日、約 2500 mg / 日 約 2525 mg / 日、約 2550 mg / 日、約 2575 m
 g / 日、約 2600 mg / 日、約 2625 mg / 日、約 2650 mg / 日、約 2675 m
 g / 日、約 2700 mg / 日、約 2725 mg / 日、約 2750 mg / 日、約 2775 m 10
 g / 日、約 2800 mg / 日、約 2825 mg / 日、約 2850 mg / 日、約 2875 m
 g / 日、約 2900 mg / 日、約 2925 mg / 日、約 2950 mg / 日、約 2975 m
 g / 日、約 3000 mg / 日、約 3025 mg / 日、約 3050 mg / 日、約 3075 m
 g / 日、約 3100 mg / 日、約 3125 mg / 日、約 3150 mg / 日、約 3175 m
 g / 日、約 3200 mg / 日、約 3225 mg / 日、約 3250 mg / 日、約 3275 m
 g / 日、約 3300 mg / 日、約 3325 mg / 日、約 3350 mg / 日、約 3375 m
 g / 日、約 3400 mg / 日、約 3425 mg / 日、約 3450 mg / 日、約 3475 m
 g / 日、約 3500 mg / 日、約 3525 mg / 日、約 3550 mg / 日、約 3575 m
 g / 日、約 3600 mg / 日、約 3625 mg / 日、約 3650 mg / 日、約 3675 m
 g / 日、約 3700 mg / 日、約 3725 mg / 日、約 3750 mg / 日、約 3775 m 20
 g / 日、約 3800 mg / 日、約 3825 mg / 日、約 3850 mg / 日、約 3875 m
 g / 日、約 3900 mg / 日、約 3925 mg / 日、約 3950 mg / 日、約 3975 m
 g / 日、または約 4000 mg / 日の 15 - H E P E を投与される。

【0076】

いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、乾燥粉末吸入器による投与に好適な乾燥粉末形態である。いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、測定用量吸入器による投与に好適な粉末形態である。いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、噴射剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、噴射剤は、1,1,1,2-テトラフルオロエタンである。

【0077】

いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、噴霧器による投与に好適な形態である。いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、溶媒系を含む溶液である。いくつかの実施形態では、溶媒系はアルコールを含む。いくつかの実施形態では、溶媒系はアルコールを含まない。いくつかの実施形態では、溶媒系はポリオールを含む。いくつかの実施形態では、溶媒系はポリオールを含まない。いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は懸濁液である。

【0078】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、本薬学的組成物の投与前に対象の第1の強制呼気量（「F E V」）値を測定することと、本薬学的組成物の投与後に対象の第2のF E V値を測定することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、第2のF E V値は、第1のF E V値より大きいか、または実質的に大きい。いくつかの実施形態では、第1及び第2のF E V値は、対象が0.5秒間、1.0秒間（すなわち、「F E V₁」）、2.0秒間、または3.0秒間に強制的に吐き出す空気の体積である。 40

【0079】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、本薬学的組成物を投与する前に対象の第1のF E V₁ / F V C（強制肺活量）値を測定することと、本薬学的組成物を投与した後に対象の第2のF E V₁ / F V C値を測定することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、第2のF E V₁ / F V C値は、第1のF E V₁ / F V C値より大きいか、または実質的に大きい。いくつかの実施形態では、第1のF E V₁ / F V C値は約70%以下である。いくつかの実施形態では、第2のF E V₁ / F V C値は約70%を超える。いくつかの 50

実施形態では、第1のFEV₁ / FVC値は気管支拡張薬治療の投与後に測定される。

【0080】

いくつかの実施形態では、対象は男性であり、第1のFEV₁ / FVC値は、この対象と同様の年齢及び体組成を有する男性について予想されるFEV₁ / FVC値の約8%以下である。いくつかの実施形態では、対象は女性であり、第1のFEV₁ / FVC値は、この対象と同様の年齢及び体組成を有する女性について予想されるFEV₁ / FVC値の約8.9%以下である。

【0081】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、COPDまたは喘息からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、疾患または障害はCOPDである。いくつかの実施形態では、疾患または障害は喘息である。

10

【0082】

いくつかの実施形態では、本開示に従う方法は、第2の活性剤を（共投与することを含む）投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の活性剤は、短時間作用型気管支拡張薬（すなわち、短時間作用型ベータアゴニスト）、長時間作用型気管支拡張薬（すなわち、長時間作用型ベータアゴニスト）、ホスホジエステラーゼ-4（「PDE4」）阻害剤、副腎皮質ステロイド、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、去痰薬、及びメチルキサンチンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、第2の活性剤は、15-HPEを含む薬学的組成物と共に製剤化される。いくつかの実施形態では、第2の活性剤は、別々に製剤化され、15-HPEを含む薬学的組成物と共に投与される。本明細書で使用されるとき、用語「共投与」は、第2の活性剤を、15-HPEを含む薬学的組成物と同時に、これと付随して、これの1時間以内、2時間以内、3時間以内、4時間以内、5時間以内、6時間以内、7時間以内、8時間以内、9時間以内、10時間以内、11時間以内、12時間以内、13時間以内、14時間以内、15時間以内、16時間以内、17時間以内、18時間以内、19時間以内、20時間以内、21時間以内、22時間以内、23時間以内、または24時間以内に投与することを含む。

20

【0083】

一実施形態では、本方法は、本明細書で開示される薬学的組成物を1日1回、1日2回、1日3回、または1日3回を超えて投与することを含む。

30

【0084】

一実施形態では、本開示に従う治療に際して、例えば、約1～約200週間、約1～約100週間、約1～約80週間、約1～約50週間、約1～約40週間、約1～約20週間、約1～約15週間、約1～約12週間、約1～約10週間、約1～約5週間、約1～約2週間、または約1週間の期間にわたり、処置した対象は、FEV値の改善、FCV値の改善、またはこれらの組み合わせを示す。

40

【0085】

本明細書で使用されるとき、疾患、障害、もしくは状態を「治療する」またはこれらの「治療」は、少なくとも部分的に（1）疾患、障害、または状態を予防すること、すなわち、疾患、障害、または状態に曝露されるか、またはかかりやすくなっているが、まだ疾患、障害、または状態の症状を経験していないか、または示していない哺乳類において疾患、障害、または状態の臨床症状が発展しないようにすること、（2）疾患、障害、または状態を阻害すること、すなわち、疾患、障害、もしくは状態、またはその臨床症状の発展を阻止または低減させること、または（3）疾患、障害、または状態を緩和すること、すなわち、疾患、障害、もしくは状態、またはその臨床症状の退縮をもたらすことを含む。所与の疾患または障害に関連する用語「予防」は、疾患が起こっていない場合は疾患発展の開始を予防すること、障害もしくは疾患にかかりやすくなっている場合があるが、まだ障害もしくは疾患を有するとは診断されていない対象においては疾患もしくは障害が起こることを予防すること、及び／または既に疾患／障害が存在している場合はさらなる疾患／障害の発展を予防することを意味する。

【0086】

50

本明細書で使用されるとき、「有効な量」は、対象に治療効果を付与するために必要な活性組成物の量を指す。本明細書で使用されるとき、「治療的に有効な量」は、処置される疾患、障害、または状態の症状のうちの1つ以上をある程度まで緩和する、投与される剤または化合物の十分な量を指す。いくつかの実施形態では、その結果は、疾患の徵候、症状、もしくは原因の低減及び／もしくは軽減、または生体系の任意の他の所望の変化である。例えば、いくつかの実施形態では、治療的使用のための「有効な量」は、過度の悪い副作用を伴わずに疾患症状の臨床的に顕著な低減を提供するのに必要な、本明細書で開示される化合物を含む組成物の量である。いくつかの実施形態では、任意の個々の場合における適切な「有効な量」は、用量漸増研究などの技術を用いて決定される。用語「治療的に有効な量」は、例えば予防的に有効な量を含む。他の実施形態では、本明細書で開示される化合物の「有効な量」は、過度の悪い副作用を伴わずに所望の薬理学的效果または治療的改善を達成するのに有効な量である。他の実施形態では、「有効な量」または「治療的に有効な量」は、対象の代謝、年齢、体重、全身状態、処置される状態、処置される状態の重症度、及び主治医の判断における変動のために、対象毎に変動することが理解される。本文脈における用語「薬学的に許容される」は、問題の物質が対象に対して認容できない毒性を生成しないか、または本組成物の他の成分との相互作用を生成しないことを意味する。

10

【0087】

別の実施形態では、本開示は、喘息またはCOPDなどの肺疾患または障害を治療する、その症状を低減させる、その進行を遅延させる、またはその退縮を促進する方法を提供する。

20

【0088】

一実施形態では、本開示は、第2の活性剤の投与と関連付けられる副作用を低減または予防する方法を提供する。本明細書で開示される、ある特定の第2の活性剤の投与は、様々な耐え難い症状、例えば、非限定期的に、中咽頭、口腔、粘膜組織などの炎症；頭痛；吐き気；胃のむかつき；重篤なアレルギー反応（発疹；蕁麻疹；呼吸困難；胸部の緊張；口腔、顔面、口唇、または舌の膨張）；尿中血液；血性吐物；下痢；めまい；興奮性；速い呼吸；速い／不規則な動悸；潮紅；のどの渴きまたは排尿の増大；過敏性；筋肉痙攣；胸部の動悸；不穏状態；脳卒中；胃痛；睡眠障害；及び嘔吐と関連付けられている。一実施形態では、本明細書で開示される第2の活性剤の投与と関連付けられる副作用を低減させる方法は、第2の活性剤を含む第1の薬学的組成物の投与を中止し、本明細書で開示される15-HPEを含む第2の薬学的組成物を対象に投与することを含む。一実施形態では、第2の薬学的組成物は、第1の薬学的組成物中の第2の活性剤の量に満たない量の同じ第2の活性剤を含む。一実施形態では、第2の薬学的組成物は、第1の薬学的組成物中の第2の活性剤の量とおよそ等しいか、または等しい量のその第2の活性剤を含む。一実施形態では、第2の薬学的組成物は、第1の薬学的組成物中の第2の活性剤の量を超える量のその第2の活性剤を含む。一実施形態では、第2の薬学的組成物は、第2の活性剤を含まず、本質的に第2の活性剤のいずれも含まず、または実質的に第2の活性剤のいずれも含まない。

30

【0089】

さらなる説明がなくても、当業者は、前述の説明及び以下の例示的な実施例を用いて、本開示の剤を製造及び利用し、特許請求の範囲の方法を実施することができると考えられる。以下の実用的な実施例は、本開示の実施を促進するために提供され、本開示の残りの部分をいかなる様式でも限定するとは解釈されるべきでない。

40

【実施例】

【0090】

実施例1：モルモットを15-HPEに慢性的に曝露した後の、ヒスタミン誘発気管支収縮のin vivo調査

モルモットは、呼吸器感受性及びヒトで観察される呼吸反応と類似した呼吸反応の発現のために、呼吸器研究の信頼できる動物モデルである。モルモットは、本研究の目的に不

50

可欠な、十分に発達した気管支平滑筋区画を有する。

【0091】

この研究設計は、現行の International Conference on Harmonization (ICH) Harmonized Tripartite Guidelines (国際調和会議統一三極ガイドライン) [ICH S7A] 及び薬学的化合物の試験に一般的に認容される手順に基づいた。

【0092】

約 450 ~ 500 g の体重の雄の成体 Hartley モルモットを、経口強制投与の開始日前に少なくとも 5 日間順応させた。動物を 4 つの群 (低用量、高用量、ビヒクル、及び正の対照) のうちの 1 つに割り当て、順応期間中 1 群当たり 2 匹ずつ収容した。

10

【0093】

A. 試験物品溶液の調製

試験物品を、ビヒクルとしてオリーブ油を用いて製剤化した。15 - H E P E の低及び高用量 (50 mg / kg 及び 500 mg / kg) を製剤化した。

【0094】

B. 正の対照溶液の調製

バンプテロールの 1 mg / ml のストック溶液を水溶液中に調製し、次いで、ビヒクル効果のために強制投与用シリンジ内でオリーブ油と混合した。このストック溶液は、保存は -20 、使用は室温で行い、実験期間中安定であると考えられた。

20

【0095】

C. 気管支収縮剤の調製

ヒスタミン二塩酸塩 (Sigma Aldrich) の 5 µg / ml のストック溶液を塩溶液 (0.9% NaCl) 中に調製した。このストック溶液を 4 で保存した。有効期限は調製 14 日後に設定した。

【0096】

D. 研究設計

正の対照、(バンプテロール 0.27 mg / kg / 日)、及び昇圧薬 (ヒスタミン 0.184、0.919、及び 1.84 µg / kg) の濃度を参考文献に基づいて選択した。

【0097】

各群に、1 ml シリンジを用いて経口強制投与により指定された化合物を与えた。投与スケジュールは以下のとおりであった。

30

- ・ビヒクル (オリーブ油)
- ・バンプテロール 0.27 mg / kg / 日
- ・15 - H E P E 50 mg / kg / 日
- ・15 - H E P E 500 mg / kg / 日

【0098】

ストック溶液を、1 日 1 回、連続 7 日間投与した。7 日目の投与日の経口栄養 2 時間後に、動物を手術した。全ての動物飼育維持及び施設維持について記録し、文書は研究施設で保存した。

40

【0099】

モルモットをウレタンの腹腔内注入 (1.5 g / kg) で麻酔した。気管切開を行い、実験の間、動物を機械的に換気した。換気圧を記録し、気管支痙攣の徴候について分析した。パルスオキシメータを各動物の後足に取り付け、麻酔したモルモットの心拍及び酸素飽和を得、手術手順中この動物の全身状態を連続してモニターした。ベースライン測定後、3 用量のヒスタミン (0.184、0.919、及び 1.84 µg / kg) を噴霧し (一定体積換気、1 分間当たり 60 呼吸、7.5 ml / 秒)、各用量間に 20 分間または正常状態が達成されるまで、間隔を有した。呼吸抵抗、心拍数、及び酸素飽和を、刺激後約 1 時間連続してモニターした。実験の終わりに、動物を失血により安楽死させた。

【0100】

E. 結果及び分析

50

Microsoft Windowsを実行するネットワーク化パーソナルコンピュータをデータ取得に使用した。取得ソフトウェアは、Axon InstrumentsのAxoscope 10.2であった。Axoscope 10.2は、この研究のためにそれが使用された、関連する背景研究において完全に確証されている。

【0101】

Microsoft Windowsを実行するネットワーク化パーソナルコンピュータにインストールされたClampfit 10.2.0.14分析ソフトウェア(Axon Instruments)を使用した。Clampfit 10.2.0.14は、それが使用された関連する背景研究において完全に確証されている。図示のための図表ソフトウェアは、Microsoft Windowsを実行するネットワーク化パーソナルコンピュータにインストールされたMicrosoft Office Excel 2007である。換気圧(呼吸抵抗)を連続して記録し、呼吸抵抗平均値を計算するために使用した。一元配置分散分析により、実験群間で曝露前及び曝露後パラメータを比較する。p < 0.05で統計的有意差ありとした。

表1：ビヒクルでの連続7日間の強制投与後の、ヒスタミン用量噴霧後のベースラインからの換気圧(mmHg)変化

【表1】

処置	ビヒクル ベースラインからの変化							
	呼吸抵抗							
条件 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	モルモット1番	モルモット2番	モルモット3番	平均RR	STD	SEM	T検定(ベースラインに対する)	n
ベースライン	0.000 00	0.00 000	0.00 000	0.0 0	0.00 00	0.00 00	該当なし	3
0.184	1.652 27	1.59 524	2.61 711	1.9 5	5.7 4.2	3.3 1.5	0.2 7.6	3
0.919	2.572 42	0.98 181	3.41 396	2.3 2	2.3 5.2	7.1 3.1	0.8 2.7	3
1.84	5.989 46	3.99 966	4.08 134	4.6 9	1.2 6.0	6.5 0.1	0.1 8.7	3

表2：バンブテロール(0.27mg/kg/日)での連続7日間の強制投与後の、ヒスタミン用量噴霧後のベースラインからの換気圧(mmHg)変化

10

20

30

40

【表2】

処置		バンブテロール ベースラインからの変化						
条件		呼吸抵抗						
		モルモット1番	モルモット2番	モルモット3番	平均V P	S T E D	S E M	T検定 (ビヒ クルに 対し て)
ベースラ イン	0. 00 000	0. 00 000	0. 00 000	0. 0 0	0. 00 00 0.	0. 00 00 0.	該当な し	3
0. 18 4	0. 27 589	-0. 0 5857	1. 23 766	0. 4 8	67 29	38 85	0. 1 337	3
0. 91 9	1. 09 894	1. 21 916	2. 26 570	1. 5 3	64 17	37 05	0. 3 786	3
1. 84	2. 21 483	1. 94 511	2. 65 102	2. 2 7	35 62	20 57	0. 0 238	3

10

20

30

40

表3：15-H E P E (50 mg / kg / 日)での連続7日間の強制投与後の、ヒスタミン用量噴霧後のベースラインからの換気圧 (mmHg) 变化

【表3】

処置		OH-EPA 500mg/kg ベースラインからの変化						
条件		呼吸抵抗						
		モルモット1番	モルモット2番	モルモット3番	平均V P	S T E D	S E M	T検定 (ビヒ クルに 対し て)
ベースライ ン	0. 00 000	0. 00 000	0. 00 000	0. 0 0	0. 00 00 0.	0. 00 00 0.	該当な し	3
0. 184	0. 20 979	1. 65 689	0. 64 889	0. 8 4	74 20	42 84	0. 2 692	3
0. 919	0. 84 943	1. 37 021	2. 33 968	1. 5 2	75 63	43 66	0. 3 913	3
1. 84	2. 16 880	1. 79 098	3. 91 334	2. 6 2	13 21	65 36	0. 0 885	3

表4：15-H E P E (500mg/kg / 日)での連続7日間の強制投与後の、ヒスタミン用量噴霧後のベースラインからの換気圧 (mmHg) 变化

【表4】

処置	OH-EPA 500 mg/kg ベースラインからの変化							
	呼吸抵抗							
条件	モルモット1番	モルモット2番	モルモット3番	平均RR	STD	SEM	T検定 (ビヒ クルに 対し て)	n
ベース ライン	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.0 0	0.00 0.00	0.00 0.00	該当な し	3
0.1 8.4	0.20 9.79	1.65 6.89	0.64 8.89	0.8 4	7.4 2.0	4.2 8.4	0.2 1.08	3
0.9 1.9	0.84 9.43	1.37 0.21	2.33 9.68	1.5 2	7.5 6.3	4.3 6.6	0.1 6.36	3
1.8 4	2.16 8.80	1.79 0.98	3.91 3.34	2.6 2	1.3 2.1	6.5 3.6	0.0 9.49	3

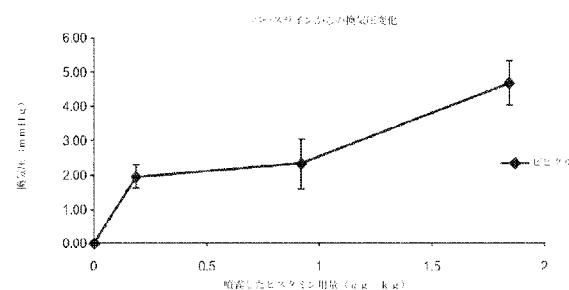
10

20

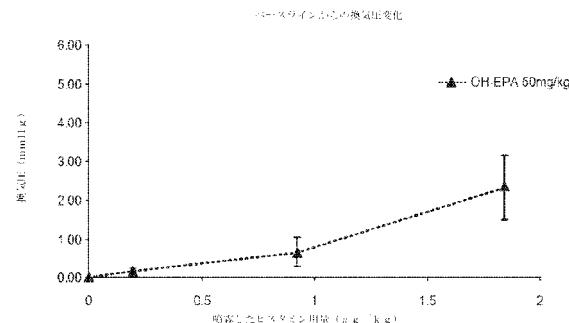
【0102】

上記から、本発明の特定の実施形態が例示の目的のために本明細書で説明されているが、その様々な改変が本発明の範囲から逸脱することなくなされ得ることが理解される。したがって、本発明は付属の特許請求の範囲により限定されることを除いては、限定されない。

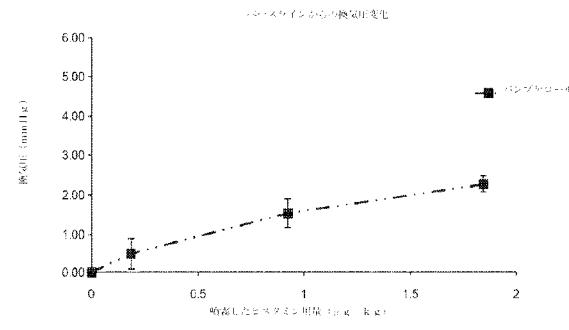
【図1】



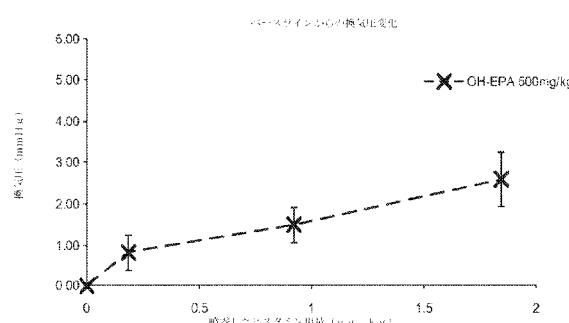
【図3】



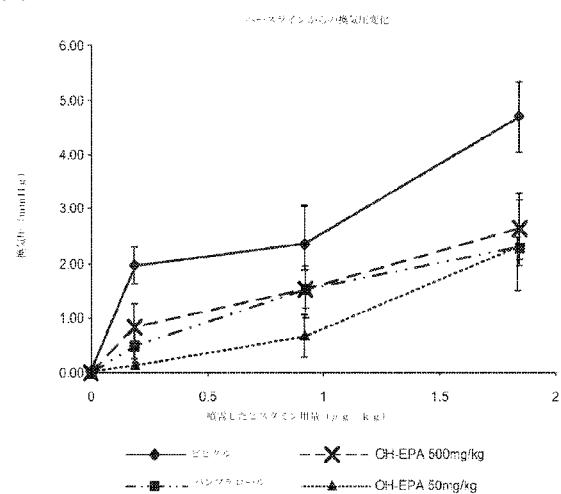
【図2】



【図4】



【図5】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 15/11054
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 8/36, A61K 31/202, A61K 31/327, A61K 8/38, A61K 9/00 CPC - A61K 31/202, A61K 8/4946, A61K 8/38, A61K 9/0014 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> IPC(8): A61K8/36, A61K31/202, A61K31/327, A61K8/38, A61K9/00 <small>CPC: A61K31/202, A61K8/4946, A61K8/38, A61K9/0014</small>		
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched (key word limited; see search terms below)</small>		
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> PatBase, Google Patents, Google Scholar <small>Search terms used: treating lung disease, administering pharmaceutical composition comprising 15-HEPE</small>		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/0055538 A1 (SERHAN et al.) 09 May 2002 (09.05.2002); para [0008]-[0010], [0083], [0089]	1-3
-		—
Y		6
X	WO 2012/135032 A2 (THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL INC) 04 October 2012 (04.10.2012); para [0002], [0010], [0031], [0101]-[0102], [0104], [0130]	4-5
-		—
Y		6
A	LUNDSTROM et al., "Lipid Mediator Profiling in Pulmonary Disease", Current Pharmaceutical Biotechnology [online], July 2011 (07.2011), volume 12, number 7, Retrieved from the Internet: <DOI: 10.2174/1389201117959087>, pp. 1026-1052; see entire document	1-6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 application or patent 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 24 October 2015 (24.10.2015)	Date of mailing of the international search report 15 DEC 2015	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/11054

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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:

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.: 7-9 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/575 (2006.01)	A 6 1 K 31/575	
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/522	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72) 発明者 ジョン クリマク
 アイルランド 18 ダブリン レバーズタウン サウス カウンティ ビジネス パーク トリ
 ンテック ビルディング シー / オー サード フロア

(72) 発明者 ケビン ダフィー
 アイルランド 18 ダブリン レバーズタウン サウス カウンティ ビジネス パーク トリ
 ンテック ビルディング シー / オー サード フロア

F ターム(参考) 4C084 AA19 NA05 ZA591 ZA612 ZA632 ZC202 ZC422
 4C086 AA01 AA02 CB07 DA11 MA02 MA04 MA09 NA05 ZA59 ZA61
 ZC08
 4C206 AA01 AA02 DA05 MA01 MA04 NA14 ZA59