

(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 I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/202 (2006. 01)	A 6 1 K 31/202	4 C 0 8 4
A 6 1 P 11/00 (2006. 01)	A 6 1 P 11/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 11/06 (2006. 01)	A 6 1 P 11/06	4 C 2 0 6
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/56 (2006. 01)	A 6 1 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
(86) (22) 出願日	平成27年1月12日 (2015. 1. 12)		ディグニティ サイエンス リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成28年9月6日 (2016. 9. 6)		アイルランド国 ダブリン 18 レパー
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/011054		ズタウン サウス カウンティ ビジネス
(87) 国際公開番号	W02015/106215		パーク トリンテック ビルディング
(87) 国際公開日	平成27年7月16日 (2015. 7. 16)		サード フロア
(31) 優先権主張番号	61/926, 052	(74) 代理人	100097456
(32) 優先日	平成26年1月10日 (2014. 1. 10)		弁理士 石川 徹
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	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
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 15-HEPE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-HEPE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 μ g ~ 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 μ g ~ 約 1,000 μ g / 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 μ g ~ 約 1,000 μ g の 15 - H E P E を提供する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。

【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。

20

【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。

【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。

40

【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、空気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連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晩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。晩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が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、年齢と共により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。比較的低い寛解率のために、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、喘息の真の有病率及び発生率をおそらく少なく見積もっている。

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、肺泡破壊、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。

40

【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-HEPE(「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-HEPE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-HEPE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5µg～約10,000mgの15-HEPE、例えば、約50µg～約4,000mgの15-HEPE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-HEPE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。

40

【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同時に、これに付随して、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、例示されるところである)。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5 μ g~約10,000mg、約25mg~約7500mg、50mg~約5000mg、約75mg~約2500mg、約100mg~約1000mg、または約50 μ g~約1000 μ g、例えば、約5 μ g、約10 μ g、約15 μ g、約20 μ g、約25 μ g、約30 μ g、約35 μ g、約40 μ g、約45 μ g、約50 μ g、約55 μ g、約60 μ g、約65 μ g、約70 μ g、約75 μ g、約80 μ g、約85 μ g、約90 μ g、約95 μ g、約100 μ g、約105 μ g、約110 μ g、約115 μ g、約120 μ g、約125 μ g、約130 μ g、約135 μ g、約140 μ g、約145 μ g、約150 μ g、約155 μ g、約160 μ g、約165 μ g、約170 μ g、約175 μ g、約180 μ g、約185 μ g、約190 μ g、約195 μ g、約200 μ g、約205 μ g、約210 μ g、約215 μ g、約220 μ g、約225 μ g、約230 μ g、約235 μ g、約240 μ g、約245 μ g、約250 μ g、約255 μ g、約260 μ g、約265 μ g、約270 μ g、約275 μ g、約280 μ g、約285 μ g、約290 μ g、約295 μ g、約300 μ g、約305 μ g、約310 μ g、約315 μ g、約320 μ g、約325 μ g、約330 μ g、約335 μ g、約340 μ g、約345 μ g、約350 μ g、約355 μ g、約360 μ g、約365 μ g、約370 μ g、約375 μ g、約380 μ g、約385 μ g、約390 μ g、約395 μ g、約400 μ g、約405 μ g、約410 μ g、約415 μ g、約420 μ g、約425 μ g、約430 μ g、約435 μ g、約440 μ g、約445 μ g、約450 μ g、約455 μ g、約460 μ g、約465 μ g、約470 μ g、約475 μ g、約480 μ g、約485 μ g、約490 μ g、約495 μ g、約500 μ g、約505 μ g、約510 μ g、約515 μ g、約520 μ g、約525 μ g、約530 μ g、約535 μ g、約540 μ g、約545 μ g、約550 μ g、約555 μ g、約560 μ g、約565 μ g、約570 μ g、約575 μ g、約580 μ g、約585 μ g、約590 μ g、約595 μ g、約600 μ g、約605 μ g、約610 μ g、約615 μ g、約620 μ g、約625 μ g、約630 μ g、約635 μ g、約640 μ g、約645 μ g、約650 μ g、約655 μ g、約660 μ g、約665 μ g、約670 μ g、約675 μ g、約680 μ g、約685 μ g、約690 μ g、約695 μ g、約700 μ g、約705 μ g、約710 μ g、約715 μ g、約720 μ g、約725 μ g、約730 μ g、約735 μ g、約740 μ g、約745 μ g、約750 μ g、約755 μ g、約760 μ g、約765 μ g、約770 μ g、約775 μ g、約780 μ g、約785 μ g、約790 μ g、約795 μ g、約800 μ g、約805 μ g、約810 μ g、約815 μ g、約820 μ g、約825 μ g、約830 μ g、約835 μ g、約840 μ g、約845 μ g、約850 μ g、約855 μ g、約860 μ g、約865 μ g、約870 μ g、約

10

20

30

40

50

8	7	5	μ g、約 8	8	0	μ g、約 8	8	5	μ g、約 8	9	0	μ g、約 8	9	5	μ g、約 9	0	0	μ g、約 9	0	5	μ g、約 9	1	0	μ g、約 9	1	5	μ g、約 9	2	0	μ g、約 9	2	5	μ g、約 9	3	0	μ g、約 9	3	5	μ g、約 9	4	0	μ g、約 9	4	5	μ g、約 9	5	0	μ g、約 9	5	5	μ g、約 9	6	0	μ g、約 9	6	5	μ g、約 9	7	0	μ g、約 9	7	5	μ g、約 9	8	0	μ g、約 9	8	5	μ g、約 9	9	0	μ g、約 9	9	5	μ g、約 1	0	0	0	μ g、約 5	m g、約 1	0	m g、約 1	5	m g、約 2	0	m g、約 2	5	m g、約 5	0	m g、約 7	5	m g、約 1	0	0	m g、約 1	2	5	m g、約 1	5	0	m g、約 1	7	5	m g、約 2	0	0	m g、約 2	2	5	m g、約 2	5	0	m g、約 2	7	5	m g、約 3	0	0	m g、約 3	2	5	m g、約 3	5	0	m g、約 3	7	5	m g、約 4	0	0	m g、約 4	2	5	m g、約 4	5	0	m g、約 4	7	5	m g、約 5	0	0	m g、約 5	2	5	m g、約 5	5	0	m g、約 5	7	5	m g、約 6	0	0	m g、約 6	2	5	m g、約 6	5	0	m g、約 6	7	5	m g、約 7	0	0	m g、約 7	2	5	m g、約 7	5	0	m g、約 8	0	0	m g、約 8	2	5	m g、約 8	5	0	m g、約 9	0	0	m g、約 9	2	5	m g、約 9	5	0	m g、約 9	7	5	m g、約 1	0	0	0	m g、約 1	0	2	5	m g、約 1	0	5	0	m g、約 1	0	7	5	m g、約 1	1	0	0	m g、約 1	0	2	5	m g、約 1	0	5	0	m g、約 1	0	7	5	m g、約 1	2	0	0	m g、約 1	2	2	5	m g、約 1	2	5	0	m g、約 1	2	7	5	m g、約 1	3	0	0	m g、約 1	3	2	5	m g、約 1	3	5	0	m g、約 1	3	7	5	m g、約 1	4	0	0	m g、約 1	4	2	5	m g、約 1	4	5	0	m g、約 1	4	7	5	m g、約 1	5	0	0	m g、約 1	5	2	5	m g、約 1	5	5	0	m g、約 1	5	7	5	m g、約 1	6	0	0	m g、約 1	6	2	5	m g、約 1	6	5	0	m g、約 1	6	7	5	m g、約 1	7	0	0	m g、約 1	7	2	5	m g、約 1	7	5	0	m g、約 1	7	7	5	m g、約 1	8	0	0	m g、約 1	8	2	5	m g、約 1	8	5	0	m g、約 1	8	7	5	m g、約 1	9	0	0	m g、約 1	9	2	5	m g、約 1	9	5	0	m g、約 1	9	7	5	m g、約 2	0	0	0	m g、約 2	0	2	5	m g、約 2	0	5	0	m g、約 2	0	7	5	m g、約 2	1	0	0	m g、約 2	1	2	5	m g、約 2	1	5	0	m g、約 2	1	7	5	m g、約 2	2	0	0	m g、約 2	2	2	5	m g、約 2	2	2	5	m g、約 2	2	5	0	m g、約 2	2	7	5	m g、約 2	3	0	0	m g、約 2	3	2	5	m g、約 2	3	5	0	m g、約 2	3	7	5	m g、約 2	4	0	0	m g、約 2	4	2	5	m g、約 2	4	5	0	m g、約 2	4	7	5	m g、約 2	5	0	0	m g、約 2	5	2	5	m g、約 2	5	5	0	m g、約 2	5	7	5	m g、約 2	6	0	0	m g、約 2	6	2	5	m g、約 2	6	5	0	m g、約 2	6	7	5	m g、約 2	7	0	0	m g、約 2	7	2	5	m g、約 2	7	5	0	m g、約 2	7	7	5	m g、約 2	8	0	0	m g、約 2	8	2	5	m g、約 2	8	5	0	m g、約 2	8	7	5	m g、約 2	9	0	0	m g、約 2	9	2	5	m g、約 2	9	5	0	m g、約 2	9	7	5	m g、約 3	0	0	0	m g、約 3	0	2	5	m g、約 3	0	5	0	m g、約 3	0	7	5	m g、約 3	1	0	0	m g、約 3	1	2	5	m g、約 3	1	5	0	m g、約 3	1	7	5	m g、約 3	2	0	0	m g、約 3	2	2	5	m g、約 3	2	5	0	m g、約 3	2	7	5	m g、約 3	3	0	0	m g、約
---	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---	---------	---------	---	---------	---	---------	---	---------	---	---------	---	---------	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	---------	---	---	---	-------

m g、約 5 7 7 5 m g、約 5 8 0 0 m g、約 5 8 2 5 m g、約 5 8 5 0 m g、約 5 8 7 5
 m g、約 5 9 0 0 m g、約 5 9 2 5 m g、約 5 9 5 0 m g、約 5 9 7 5 m g、約 6 0 0 0
 m g、約 6 0 2 5 m g、約 6 0 5 0 m g、約 6 0 7 5 m g、約 6 1 0 0 m g、約 6 1 2 5
 m g、約 6 1 5 0 m g、約 6 1 7 5 m g、約 6 2 0 0 m g、約 6 2 2 5 m g、約 6 2 5 0
 m g、約 6 2 7 5 m g、約 6 3 0 0 m g、約 6 3 2 5 m g、約 6 3 5 0 m g、約 6 3 7 5
 m g、約 6 4 0 0 m g、約 6 4 2 5 m g、約 6 4 5 0 m g、約 6 4 7 5 m g、約 6 5 0 0
 m g、約 6 5 2 5 m g、約 6 5 5 0 m g、約 6 5 7 5 m g、約 6 6 0 0 m g、約 6 6 2 5
 m g、約 6 6 5 0 m g、約 6 6 7 5 m g、約 6 7 0 0 m g、約 6 7 2 5 m g、約 6 7 5 0
 m g、約 6 7 7 5 m g、約 6 8 0 0 m g、約 6 8 2 5 m g、約 6 8 5 0 m g、約 6 8 7 5
 m g、約 6 9 0 0 m g、約 6 9 2 5 m g、約 6 9 5 0 m g、約 6 9 7 5 m g、約 7 0 0 0
 m g、約 7 0 2 5 m g、約 7 0 5 0 m g、約 7 0 7 5 m g、約 7 1 0 0 m g、約 7 1 2 5
 m g、約 7 1 5 0 m g、約 7 1 7 5 m g、約 7 2 0 0 m g、約 7 2 2 5 m g、約 7 2 5 0
 m g、約 7 2 7 5 m g、約 7 3 0 0 m g、約 7 3 2 5 m g、約 7 3 5 0 m g、約 7 3 7 5
 m g、約 7 4 0 0 m g、約 7 4 2 5 m g、約 7 4 5 0 m g、約 7 4 7 5 m g、約 7 5 0 0
 m g、約 7 5 2 5 m g、約 7 5 5 0 m g、約 7 5 7 5 m g、約 7 6 0 0 m g、約 7 6 2 5
 m g、約 7 6 5 0 m g、約 7 6 7 5 m g、約 7 7 0 0 m g、約 7 7 2 5 m g、約 7 7 5 0
 m g、約 7 7 7 5 m g、約 7 8 0 0 m g、約 7 8 2 5 m g、約 7 8 5 0 m g、約 7 8 7 5
 m g、約 7 9 0 0 m g、約 7 9 2 5 m g、約 7 9 5 0 m g、約 7 9 7 5 m g、約 8 0 0 0
 m g、約 8 0 2 5 m g、約 8 0 5 0 m g、約 8 0 7 5 m g、約 8 1 0 0 m g、約 8 1 2 5
 m g、約 8 1 5 0 m g、約 8 1 7 5 m g、約 8 2 0 0 m g、約 8 2 2 5 m g、約 8 2 5 0
 m g、約 8 2 7 5 m g、約 8 3 0 0 m g、約 8 3 2 5 m g、約 8 3 5 0 m g、約 8 3 7 5
 m g、約 8 4 0 0 m g、約 8 4 2 5 m g、約 8 4 5 0 m g、約 8 4 7 5 m g、約 8 5 0 0
 m g、約 8 5 2 5 m g、約 8 5 5 0 m g、約 8 5 7 5 m g、約 8 6 0 0 m g、約 8 6 2 5
 m g、約 8 6 5 0 m g、約 8 6 7 5 m g、約 8 7 0 0 m g、約 8 7 2 5 m g、約 8 7 5 0
 m g、約 8 7 7 5 m g、約 8 8 0 0 m g、約 8 8 2 5 m g、約 8 8 5 0 m g、約 8 8 7 5
 m g、約 8 9 0 0 m g、約 8 9 2 5 m g、約 8 9 5 0 m g、約 8 9 7 5 m g、約 9 0 0 0
 m g、約 9 0 2 5 m g、約 9 0 5 0 m g、約 9 0 7 5 m g、約 9 1 0 0 m g、約 9 1 2 5
 m g、約 9 1 5 0 m g、約 9 1 7 5 m g、約 9 2 0 0 m g、約 9 2 2 5 m g、約 9 2 5 0
 m g、約 9 2 7 5 m g、約 9 3 0 0 m g、約 9 3 2 5 m g、約 9 3 5 0 m g、約 9 3 7 5
 m g、約 9 4 0 0 m g、約 9 4 2 5 m g、約 9 4 5 0 m g、約 9 4 7 5 m g、約 9 5 0 0
 m g、約 9 5 2 5 m g、約 9 5 5 0 m g、約 9 5 7 5 m g、約 9 6 0 0 m g、約 9 6 2 5
 m g、約 9 6 5 0 m g、約 9 6 7 5 m g、約 9 7 0 0 m g、約 9 7 2 5 m g、約 9 7 5 0
 m g、約 9 7 7 5 m g、約 9 8 0 0 m g、約 9 8 2 5 m g、約 9 8 5 0 m g、約 9 8 7 5
 m g、約 9 9 0 0 m g、約 9 9 2 5 m g、約 9 9 5 0 m g、約 9 9 7 5 m g、または約 1
 0 , 0 0 0 m g の量で存在する。

10

20

30

40

【 0 0 3 2 】

一実施形態では、本発明の組成物は、約 1 0 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

【 0 0 3 3 】

別の実施形態では、1 5 - H E P E は、少なくとも約 6 0 重量 %、少なくとも約 7 0 重
 量 %、少なくとも約 8 0 重量 %、少なくとも約 9 0 重量 %、少なくとも約 9 5 重量 %、少
 なくとも約 9 7 重量 %、少なくとも約 9 8 重量 %、少なくとも約 9 9 重量 %、または 1 0
 0 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 3 4 】

一実施形態では、本開示は、必要のある対象に 1 5 - 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。

【 0 0 3 5 】

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/日のバンブテロールでの連続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-HEPE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-HEPE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、バンブテロール (0.27mg/kg/日)、OH-EPA (50mg/kg/日)、及びOH-EPA (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】

20

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。

【0042】

本開示は、15-HEPEを含む、組成物（例えば薬学的組成物）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、または例えば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-HEPE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-HEPE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-HEPE及びイプラトロピウム、15-HEPE及びアルブテロール、15-HEPE及びレバルブテロール、15-HEPEならびにアルブテロール及びレバルブテロール、15-HEPE及びチオトロピウム、15-HEPE及びサルメテロール、15-HEPE及びホルモテロール、15-HEPE及びアホルモテロール、15-HEPE及びプレドニゾン、15-HEPE及びグアイフェネシン、15-HEPE及びアミノフィリン、15-HEPE及びテオフィリン、15-HEPE及びモンテルカスト、15-HEPE及びザフィルルカスト、15-HEPE及びジロートン、15-HEPE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-HEPE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-HEPE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の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でよい。

【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 - HEPE」）はEPAの誘導体である。本明細書で使用されるとき、用語「15 - HEPE」は、遊離酸形態の15 - HEPE（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 - HEPE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 - HEPE誘導体」及び「15 - HEPEの誘導体」は、15 - HEPE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 - HEPE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。

【0049】

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

30

【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 - HEPE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 - HEPE、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

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、障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、障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。本明細書で使用时、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

日当たり480 μ g、1日当たり485 μ g、1日当たり490 μ g、1日当たり495 μ g、1日当たり500 μ g、1日当たり525 μ g、1日当たり550 μ g、1日当たり575 μ g、1日当たり600 μ g、1日当たり625 μ g、1日当たり650 μ g、1日当たり675 μ g、1日当たり700 μ g、1日当たり725 μ g、1日当たり750 μ g、1日当たり775 μ g、1日当たり800 μ g、1日当たり825 μ g、1日当たり850 μ g、1日当たり875 μ g、1日当たり900 μ g、1日当たり925 μ g、1日当たり950 μ g、1日当たり975 μ g、1日当たり1,000 μ g、1日当たり1,025 μ g、1日当たり1,050 μ g、1日当たり1,075 μ g、1日当たり1,100 μ g、1日当たり1,125 μ g、1日当たり1,150 μ g、1日当たり1,175 μ g、1日当たり1,200 μ g、1日当たり1,225 μ g、1日当たり1,250 μ g、1日当たり1,275 μ g、1日当たり1,300 μ g、1日当たり1,325 μ g、1日当たり1,350 μ g、1日当たり1,375 μ g、1日当たり1,400 μ g、1日当たり1,425 μ g、1日当たり1,450 μ g、1日当たり1,475 μ g、1日当たり1,500 μ g、1日当たり1,525 μ g、1日当たり1,550 μ g、1日当たり1,575 μ g、1日当たり1,600 μ g、1日当たり1,625 μ g、1日当たり1,650 μ g、1日当たり1,675 μ g、1日当たり1,700 μ g、1日当たり1,725 μ g、1日当たり1,750 μ g、1日当たり1,775 μ g、1日当たり1,800 μ g、1日当たり1,825 μ g、1日当たり1,850 μ g、1日当たり1,875 μ g、1日当たり1,900 μ g、1日当たり1,925 μ g、1日当たり1,950 μ g、1日当たり1,975 μ g、または1日当たり2,000 μ g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。

【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 μ g～約100 μ g、例えば5 μ g、1日当たり6 μ g、1日当たり7 μ g、1日当たり8 μ g、1日当たり9 μ g、1日当たり10 μ g、1日当たり11 μ g、1日当たり12 μ g、1日当たり13 μ g、1日当たり14 μ g、1日当たり15 μ g、1日当たり16 μ g、1日当たり17 μ g、1日当たり18 μ g、1日当たり19 μ g、1日当たり20 μ g、1日当たり21 μ g、1日当たり22 μ g、1日当たり23 μ g、1日当たり24 μ g、1日当たり25 μ g、1日当たり26 μ g、1日当たり27 μ g、1日当たり28 μ g、1日当たり29 μ g、1日当たり30 μ g、1日当たり31 μ g、1日当たり32 μ g、1日当たり33 μ g、1日当たり34 μ g、1日当たり35 μ g、1日当たり36 μ g、1日当たり37 μ g、1日当たり38 μ g、1日当たり39 μ g、1日当たり40 μ g、1日当たり41 μ g、1日当たり42 μ g、1日当たり43 μ g、1日当たり44 μ g、1日当たり45 μ g、1日当たり46 μ g、1日当たり47 μ g、1日当たり48 μ g、1日当たり49 μ g、1日当たり50 μ g、1日当たり51 μ g、1日当たり52 μ g、1日当たり53 μ g、1日当たり54 μ g、1日当たり55 μ g、1日当たり56 μ g、1日当たり57 μ g、1日当たり58 μ g、1日当たり59 μ g、1日当たり60 μ g、1日当たり61 μ g、1日当たり62 μ g、1日当たり63 μ g、1日当たり64 μ g、1日当たり65 μ g、1日当たり66 μ g、1日当たり67 μ g、1日当たり68 μ g、1日当たり69 μ g、1日当たり70 μ g、1日当たり71 μ g、1日当たり72 μ g、1日当たり73 μ g、1日当たり74 μ g、1日当たり75 μ g、1日当たり76 μ g、1日当たり77 μ g、1日当たり78 μ g、1日当たり79 μ g、1日当たり80 μ g、1日当たり81 μ g、1日当たり82 μ g、1日当たり83 μ g、1日当たり84 μ g、1日当たり85 μ g、1日当たり86 μ g、1日

当たり $87\mu\text{g}$ 、1日当たり $88\mu\text{g}$ 、1日当たり $89\mu\text{g}$ 、1日当たり $90\mu\text{g}$ 、1日当たり $91\mu\text{g}$ 、1日当たり $92\mu\text{g}$ 、1日当たり $93\mu\text{g}$ 、1日当たり $94\mu\text{g}$ 、1日当たり $95\mu\text{g}$ 、1日当たり $96\mu\text{g}$ 、1日当たり $97\mu\text{g}$ 、1日当たり $98\mu\text{g}$ 、1日当たり $99\mu\text{g}$ 、または1日当たり $100\mu\text{g}$ の長時間作用型気管支拡張薬を提供するの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 - HEP Eを含む薬学的組成物、及び1日当たり対象に約 $250\mu\text{g}$ ~ 約 $1,000\mu\text{g}$ 、例えば $250\mu\text{g}$ 、1日当たり $275\mu\text{g}$ 、1日当たり $300\mu\text{g}$ 、1日当たり $325\mu\text{g}$ 、1日当たり $350\mu\text{g}$ 、1日当たり $375\mu\text{g}$ 、1日当たり $400\mu\text{g}$ 、1日当たり $425\mu\text{g}$ 、1日当たり $450\mu\text{g}$ 、1日当たり $475\mu\text{g}$ 、1日当たり $500\mu\text{g}$ 、1日当たり $525\mu\text{g}$ 、1日当たり $550\mu\text{g}$ 、1日当たり $575\mu\text{g}$ 、1日当たり $600\mu\text{g}$ 、1日当たり $625\mu\text{g}$ 、1日当たり $650\mu\text{g}$ 、1日当たり $675\mu\text{g}$ 、1日当たり $700\mu\text{g}$ 、1日当たり $725\mu\text{g}$ 、1日当たり $750\mu\text{g}$ 、1日当たり $775\mu\text{g}$ 、1日当たり $800\mu\text{g}$ 、1日当たり $825\mu\text{g}$ 、1日当たり $850\mu\text{g}$ 、1日当たり $875\mu\text{g}$ 、1日当たり $900\mu\text{g}$ 、1日当たり $925\mu\text{g}$ 、1日当たり $950\mu\text{g}$ 、1日当たり $975\mu\text{g}$ 、または1日当たり $1,000\mu\text{g}$ のPDE4阻害剤を提供するのに十分な量での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 - HEP 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

20

【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、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、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 - HEP E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、 $40\text{mg}/\text{日}$ ~ $80\text{mg}/\text{日}$ の1日の推奨用量の量の副腎皮質ステロイドが、約 20mg の副腎皮質ステロイド/日 (すなわち、1日の推奨最低用量、 $40\text{mg}/\text{日}$ の 50%) ~ 約 160mg の副腎皮質ステロイド/日 (すなわち、1日の推奨最高用量、 $80\text{mg}/\text{日}$ 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 - HEP E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 - HEP Eを含む薬学的組成物を別々に共投与することを含む。

30

40

【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

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 1 0 0 m g ~ 約 3 , 0 0 0 m g 、例えば 1 0 0 m g 、 1 日当たり 2 0 0 m g 、 1 日当たり 3 0 0 m g 、 1 日当たり 4 0 0 m g 、 1 日当たり 5 0 0 m g 、 1 日当たり 6 0 0 m g 、 1 日当たり 7 0 0 m g 、 1 日当たり 8 0 0 m g 、 1 日当たり 9 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 0 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 1 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 2 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 3 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 4 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 5 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 6 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 7 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 8 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 9 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 0 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 1 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 2 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 3 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 4 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 5 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 6 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 7 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 8 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 9 0 0 m g 、 または 1 日当たり 3 , 0 0 0 m g 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 1 5 - 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

【 0 0 5 7 】

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、1 5 - H E P E を含む薬学的組成物、及び 1 日当たり対象に約 1 0 0 m g ~ 約 3 , 0 0 0 m g 、例えば 1 0 0 m g 、 1 日当たり 2 0 0 m g 、 1 日当たり 3 0 0 m g 、 1 日当たり 4 0 0 m g 、 1 日当たり 5 0 0 m g 、 1 日当たり 6 0 0 m g 、 1 日当たり 7 0 0 m g 、 1 日当たり 8 0 0 m g 、 1 日当たり 9 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 0 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 1 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 2 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 3 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 4 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 5 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 6 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 7 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 8 0 0 m g 、 1 日当たり 1 , 9 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 0 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 1 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 2 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 3 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 4 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 5 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 6 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 7 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 8 0 0 m g 、 1 日当たり 2 , 9 0 0 m g 、 または 1 日当たり 3 , 0 0 0 m g 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 1 5 - 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、1 5 - 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

【 0 0 5 8 】

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

【 0 0 5 9 】

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 . 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

50

1.2重量%、約1.25重量%、約1.3重量%、約1.35重量%、約1.4重量%、約1.45重量%、約1.5重量%、約1.55重量%、約1.6重量%、約1.65重量%、約1.7重量%、約1.75重量%、約1.8重量%、約1.85重量%、約1.9重量%、約1.95重量%、約2重量%、約2.05重量%、約2.1重量%、約2.15重量%、約2.2重量%、約2.25重量%、約2.3重量%、約2.35重量%、約2.4重量%、約2.45重量%、約2.5重量%、約2.55重量%、約2.6重量%、約2.65重量%、約2.7重量%、約2.75重量%、約2.8重量%、約2.85重量%、約2.9重量%、約2.95重量%、約3重量%、約3.05重量%、約3.1重量%、約3.15重量%、約3.2重量%、約3.25重量%、約3.3重量%、約3.35重量%、約3.4重量%、約3.45重量%、約3.5重量%、約3.55重量%、約3.6重量%、約3.65重量%、約3.7重量%、約3.75重量%、約3.8重量%、約3.85重量%、約3.9重量%、約3.95重量%、約4重量%、約4.05重量%、約4.1重量%、約4.15重量%、約4.2重量%、約4.25重量%、約4.3重量%、約4.35重量%、約4.4重量%、約4.45重量%、約4.5重量%、約4.55重量%、約4.6重量%、約4.65重量%、約4.7重量%、約4.75重量%、約4.8重量%、約4.85重量%、約4.9重量%、約4.95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0.55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1.2重量%、約1.25重量%、約1.3重量%、約1.35重量%、約1.4重量%、約1.45重量%、約1.5重量%、約1.55重量%、約1.6重量%、約1.65重量%、約1.7重量%、約1.75重量%、約1.8重量%、約1.85重量%、約1.9重量%、約1.95重量%、約2重量%、約2.05重量%、約2.1重量%、約2.15重量%、約2.2重量%、約2.25重量%、約2.3重量%、約2.35重量%、約2.4重量%、約2.45重量%、約2.5重量%、約2.55重量%、約2.6重量%、約2.65重量%、約2.7重量%、約2.75重量%、約2.8重量%、約2.85重量%、約2.9重量%、約2.95重量%、約3重量%、約3.05重量%、約3.1重量%、約3.15重量%、約3.2重量%、約3.25重量%、約3.3重量%、約3.35重量%、約3.4重量%、約3.45重量%、約3.5重量%、約3.55重量%、約3.6重量%、約3.65重量%、約3.7重量%、約3.75重量%、約3.8重量%、約3.85重量%、約3.9重量%、約3.95重量%、約4重量%、約4.05重量%、約4.1重量%、約4.15重量%、約4.2重量%、約4.25重量%、約4.3重量%、約4.35重量%、約4.4重量%、約4.45重量%、約4.5重量%、約4.55重量%、約4.6重量%、約4.65重量%、約4.7重量%、約4.75重量%、約4.8重量%、約4.85重量%、約4.9重量%、約4.95重量%、約5重量%の乳化剤を含む。

20

30

【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0.11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%、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%

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。

10

20

30

40

【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

50

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%、または約2重量%の1つ以上の酸化防止剤を含む。

10

20

【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。

30

【0064】

一実施形態では、本薬学的組成物は、約50 μ g/mL～約4,000mg/mLの、15-HPE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。

40

【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-HPE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（「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1つ以上の第2の活性剤と

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-HEPE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-HEPE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、ビヒクル、正の対照、または15-HEPE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

10

にビヒクル、正の対照、または15-HEPE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、ブロンココンスティブタ噴霧に曝露して、15-HEPE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。

【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COPD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-HEPE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

50

0
20
40
60

m g、約 4 5 2 5 m g、約 4 5 5 0 m g、約 4 5 7 5 m g、約 4 6 0 0 m g、約 4 6 2 5
 m g、約 4 6 5 0 m g、約 4 6 7 5 m g、約 4 7 0 0 m g、約 4 7 2 5 m g、約 4 7 5 0
 m g、約 4 7 7 5 m g、約 4 8 0 0 m g、約 4 8 2 5 m g、約 4 8 5 0 m g、約 4 8 7 5
 m g、約 4 9 0 0 m g、約 4 9 2 5 m g、約 4 9 5 0 m g、約 4 9 7 5 m g、約 5 0 0 0
 m g、約 5 0 2 5 m g、約 5 0 5 0 m g、約 5 0 7 5 m g、約 5 1 0 0 m g、約 5 1 2 5
 m g、約 5 1 5 0 m g、約 5 1 7 5 m g、約 5 2 0 0 m g、約 5 2 2 5 m g、約 5 2 5 0
 m g、約 5 2 7 5 m g、約 5 3 0 0 m g、約 5 3 2 5 m g、約 5 3 5 0 m g、約 5 3 7 5
 m g、約 5 4 0 0 m g、約 5 4 2 5 m g、約 5 4 5 0 m g、約 5 4 7 5 m g、約 5 5 0 0
 m g、約 5 5 2 5 m g、約 5 5 5 0 m g、約 5 5 7 5 m g、約 5 6 0 0 m g、約 5 6 2 5
 m g、約 5 6 5 0 m g、約 5 6 7 5 m g、約 5 7 0 0 m g、約 5 7 2 5 m g、約 5 7 5 0 10
 m g、約 5 7 7 5 m g、約 5 8 0 0 m g、約 5 8 2 5 m g、約 5 8 5 0 m g、約 5 8 7 5
 m g、約 5 9 0 0 m g、約 5 9 2 5 m g、約 5 9 5 0 m g、約 5 9 7 5 m g、約 6 0 0 0
 m g、約 6 0 2 5 m g、約 6 0 5 0 m g、約 6 0 7 5 m g、約 6 1 0 0 m g、約 6 1 2 5
 m g、約 6 1 5 0 m g、約 6 1 7 5 m g、約 6 2 0 0 m g、約 6 2 2 5 m g、約 6 2 5 0
 m g、約 6 2 7 5 m g、約 6 3 0 0 m g、約 6 3 2 5 m g、約 6 3 5 0 m g、約 6 3 7 5
 m g、約 6 4 0 0 m g、約 6 4 2 5 m g、約 6 4 5 0 m g、約 6 4 7 5 m g、約 6 5 0 0
 m g、約 6 5 2 5 m g、約 6 5 5 0 m g、約 6 5 7 5 m g、約 6 6 0 0 m g、約 6 6 2 5
 m g、約 6 6 5 0 m g、約 6 6 7 5 m g、約 6 7 0 0 m g、約 6 7 2 5 m g、約 6 7 5 0
 m g、約 6 7 7 5 m g、約 6 8 0 0 m g、約 6 8 2 5 m g、約 6 8 5 0 m g、約 6 8 7 5
 m g、約 6 9 0 0 m g、約 6 9 2 5 m g、約 6 9 5 0 m g、約 6 9 7 5 m g、約 7 0 0 0 20
 m g、約 7 0 2 5 m g、約 7 0 5 0 m g、約 7 0 7 5 m g、約 7 1 0 0 m g、約 7 1 2 5
 m g、約 7 1 5 0 m g、約 7 1 7 5 m g、約 7 2 0 0 m g、約 7 2 2 5 m g、約 7 2 5 0
 m g、約 7 2 7 5 m g、約 7 3 0 0 m g、約 7 3 2 5 m g、約 7 3 5 0 m g、約 7 3 7 5
 m g、約 7 4 0 0 m g、約 7 4 2 5 m g、約 7 4 5 0 m g、約 7 4 7 5 m g、約 7 5 0 0
 m g、約 7 5 2 5 m g、約 7 5 5 0 m g、約 7 5 7 5 m g、約 7 6 0 0 m g、約 7 6 2 5
 m g、約 7 6 5 0 m g、約 7 6 7 5 m g、約 7 7 0 0 m g、約 7 7 2 5 m g、約 7 7 5 0
 m g、約 7 7 7 5 m g、約 7 8 0 0 m g、約 7 8 2 5 m g、約 7 8 5 0 m g、約 7 8 7 5
 m g、約 7 9 0 0 m g、約 7 9 2 5 m g、約 7 9 5 0 m g、約 7 9 7 5 m g、約 8 0 0 0
 m g、約 8 0 2 5 m g、約 8 0 5 0 m g、約 8 0 7 5 m g、約 8 1 0 0 m g、約 8 1 2 5
 m g、約 8 1 5 0 m g、約 8 1 7 5 m g、約 8 2 0 0 m g、約 8 2 2 5 m g、約 8 2 5 0 30
 m g、約 8 2 7 5 m g、約 8 3 0 0 m g、約 8 3 2 5 m g、約 8 3 5 0 m g、約 8 3 7 5
 m g、約 8 4 0 0 m g、約 8 4 2 5 m g、約 8 4 5 0 m g、約 8 4 7 5 m g、約 8 5 0 0
 m g、約 8 5 2 5 m g、約 8 5 5 0 m g、約 8 5 7 5 m g、約 8 6 0 0 m g、約 8 6 2 5
 m g、約 8 6 5 0 m g、約 8 6 7 5 m g、約 8 7 0 0 m g、約 8 7 2 5 m g、約 8 7 5 0
 m g、約 8 7 7 5 m g、約 8 8 0 0 m g、約 8 8 2 5 m g、約 8 8 5 0 m g、約 8 8 7 5
 m g、約 8 9 0 0 m g、約 8 9 2 5 m g、約 8 9 5 0 m g、約 8 9 7 5 m g、約 9 0 0 0
 m g、約 9 0 2 5 m g、約 9 0 5 0 m g、約 9 0 7 5 m g、約 9 1 0 0 m g、約 9 1 2 5
 m g、約 9 1 5 0 m g、約 9 1 7 5 m g、約 9 2 0 0 m g、約 9 2 2 5 m g、約 9 2 5 0
 m g、約 9 2 7 5 m g、約 9 3 0 0 m g、約 9 3 2 5 m g、約 9 3 5 0 m g、約 9 3 7 5
 m g、約 9 4 0 0 m g、約 9 4 2 5 m g、約 9 4 5 0 m g、約 9 4 7 5 m g、約 9 5 0 0 40
 m g、約 9 5 2 5 m g、約 9 5 5 0 m g、約 9 5 7 5 m g、約 9 6 0 0 m g、約 9 6 2 5
 m g、約 9 6 5 0 m g、約 9 6 7 5 m g、約 9 7 0 0 m g、約 9 7 2 5 m g、約 9 7 5 0
 m g、約 9 7 7 5 m g、約 9 8 0 0 m g、約 9 8 2 5 m g、約 9 8 5 0 m g、約 9 8 7 5
 m g、約 9 9 0 0 m g、約 9 9 2 5 m g、約 9 9 5 0 m g、約 9 9 7 5 m g、または約 1
 0 , 0 0 0 m g の量で存在する。

【 0 0 7 3 】

一実施形態では、本発明の組成物は、約 1 0 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 50

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 - H E P E は、少なくとも約 6 0 重量%、少なくとも約 7 0 重量%、少なくとも約 8 0 重量%、少なくとも約 9 0 重量%、少なくとも約 9 5 重量%、少なくとも約 9 7 重量%、少なくとも約 9 8 重量%、少なくとも約 9 9 重量%、または 1 0 0 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 5 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ ~ 約 1 , 0 0 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、例えば、約 5 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 6 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 7 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 8 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 9 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 1 0 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 1 1 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 1 2 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 1 3 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 1 4 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 1 5 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 1 6 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 1 7 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 1 8 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 1 9 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 2 0 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 2 1 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 2 2 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 2 3 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 2 4 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 2 5 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 2 6 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 2 7 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 2 8 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 2 9 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 3 0 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 3 1 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、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 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 4 0 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 4 1 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 4 2 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 4 3 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 4 4 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 4 5 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 4 6 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 4 7 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 4 8 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 4 9 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 5 0 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 5 1 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 5 2 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 5 3 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 5 4 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 5 5 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 5 6 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 5 7 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 5 8 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 5 9 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 6 0 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 6 1 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 6 2 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 6 3 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 6 4 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 6 5 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 6 6 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 6 7 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 6 8 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 6 9 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 7 0 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 7 1 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 7 2 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 7 3 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 7 4 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 7 5 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 7 6 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 7 7 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 7 8 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 7 9 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 8 0 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 8 1 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 8 2 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 8 3 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 8 4 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 8 5 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 8 6 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 8 7 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 8 8 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 8 9 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 9 0 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 9 1 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 9 2 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 9 3 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 9 4 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 9 5 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 9 6 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 9 7 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 9 8 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、約 9 9 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、または約 1 0 0 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 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 5 μg ~ 約 4 , 0 0 0 mg 、例えば、約 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ ~ 約 1 0 , 0 0 0 mg 、約 2 5 mg ~ 約 7 5 0 0 mg 、5 0 mg ~ 約 5 0 0 0 mg 、約 7 5 mg ~ 約 2 5 0 0 mg 、約 1 0 0 mg ~ 約 1 0 0 0 mg 、または約 5 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ ~ 約 1 0 0 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、例えば、約 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 2 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 2 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 3 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 3 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 4 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 4 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 5 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 5 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 6 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 6 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 7 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 7 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 8 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 8 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 9 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 9 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 0 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 0 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 1 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 1 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 2 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 2 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 3 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 3 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 4 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 4 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 5 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 5 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 6 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 6 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 7 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 7 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 8 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 8 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 9 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 1 9 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 2 0 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 2 0 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 2 1 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 2 1 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 2 2 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 2 2 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 2 3 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 2 3 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 2 4 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 2 4 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 2 5 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 2 5 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 2 6 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 2 6 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 2 7 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約 2 7 5 $\mu\text{g} / \text{日}$ 、約

10

20

30

40

50

0
20
40
60

g / 日、約 1 8 0 0 m g / 日、約 1 8 2 5 m g / 日、約 1 8 5 0 m g / 日、約 1 8 7 5 m
 g / 日、約 1 9 0 0 m g / 日、約 1 9 2 5 m g / 日、約 1 9 5 0 m g / 日、約 1 9 7 5 m
 g / 日、約 2 0 0 0 m g / 日、約 2 0 2 5 m g / 日、約 2 0 5 0 m g / 日、約 2 0 7 5 m
 g / 日、約 2 1 0 0 m g / 日、約 2 1 2 5 m g / 日、約 2 1 5 0 m g / 日、約 2 1 7 5 m
 g / 日、約 2 2 0 0 m g / 日、約 2 2 2 5 m g / 日、約 2 2 5 0 m g / 日、約 2 2 7 5 m
 g / 日、約 2 3 0 0 m g / 日、約 2 3 2 5 m g / 日、約 2 3 5 0 m g / 日、約 2 3 7 5 m
 g / 日、約 2 4 0 0 m g / 日、約 2 4 2 5 m g / 日、約 2 4 5 0 m g / 日、約 2 4 7 5 m
 g / 日、約 2 5 0 0 m g / 日、約 2 5 2 5 m g / 日、約 2 5 5 0 m g / 日、約 2 5 7 5 m
 g / 日、約 2 6 0 0 m g / 日、約 2 6 2 5 m g / 日、約 2 6 5 0 m g / 日、約 2 6 7 5 m
 g / 日、約 2 7 0 0 m g / 日、約 2 7 2 5 m g / 日、約 2 7 5 0 m g / 日、約 2 7 7 5 m
 g / 日、約 2 8 0 0 m g / 日、約 2 8 2 5 m g / 日、約 2 8 5 0 m g / 日、約 2 8 7 5 m
 g / 日、約 2 9 0 0 m g / 日、約 2 9 2 5 m g / 日、約 2 9 5 0 m g / 日、約 2 9 7 5 m
 g / 日、約 3 0 0 0 m g / 日、約 3 0 2 5 m g / 日、約 3 0 5 0 m g / 日、約 3 0 7 5 m
 g / 日、約 3 1 0 0 m g / 日、約 3 1 2 5 m g / 日、約 3 1 5 0 m g / 日、約 3 1 7 5 m
 g / 日、約 3 2 0 0 m g / 日、約 3 2 2 5 m g / 日、約 3 2 5 0 m g / 日、約 3 2 7 5 m
 g / 日、約 3 3 0 0 m g / 日、約 3 3 2 5 m g / 日、約 3 3 5 0 m g / 日、約 3 3 7 5 m
 g / 日、約 3 4 0 0 m g / 日、約 3 4 2 5 m g / 日、約 3 4 5 0 m g / 日、約 3 4 7 5 m
 g / 日、約 3 5 0 0 m g / 日、約 3 5 2 5 m g / 日、約 3 5 5 0 m g / 日、約 3 5 7 5 m
 g / 日、約 3 6 0 0 m g / 日、約 3 6 2 5 m g / 日、約 3 6 5 0 m g / 日、約 3 6 7 5 m
 g / 日、約 3 7 0 0 m g / 日、約 3 7 2 5 m g / 日、約 3 7 5 0 m g / 日、約 3 7 7 5 m
 g / 日、約 3 8 0 0 m g / 日、約 3 8 2 5 m g / 日、約 3 8 5 0 m g / 日、約 3 8 7 5 m
 g / 日、約 3 9 0 0 m g / 日、約 3 9 2 5 m g / 日、約 3 9 5 0 m g / 日、約 3 9 7 5 m
 g / 日、または約 4 0 0 0 m g / 日の 1 5 - H E P E を投与される。

10

20

【 0 0 7 6 】

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。

30

【 0 0 7 7 】

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。

【 0 0 7 8 】

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、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

【 0 0 7 9 】

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、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 FEV_1 / 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 FEV_1 / 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 FEV_1 / FVC 値の約 88% 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 FEV_1 / 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 FEV_1 / FVC 値の約 89% 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（「PDE 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。いくつかの実施形態では、第 2 の活性剤は、15 - HEP E 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 - HEP E を含む薬学的組成物と共投与される。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 - HEP E 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。

【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、 FVC 値の改善、またはこれらの組み合わせを示す。

30

【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。

40

【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、疾患の徴候、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効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

20

30

40

50

【 0 0 8 7 】

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。

【 0 0 8 8 】

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；のどの渇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-HEPE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。

【 0 0 8 9 】

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。

【 実施例 】

【 0 0 9 0 】

実施例１：モルモットを15-HEPE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

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 - HEPE 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

バンブテロールの 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中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、(バンブテロール 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)
- ・バンブテロール 0.27 mg / kg / 日
- ・15 - HEPE 50 mg / kg / 日
- ・15 - HEPE 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。

【0099】

40

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 分間または定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認されている。

【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認されている。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 (μ g ／k g)	モルモット 1 番	モルモット 2 番	モルモット 3 番	平均R R	S T E D	S E M	T 検 定 (ベ ース ライ ンに 対し て)	n
ベースライ ン	0. 0 0 0 0 0	0. 0 0 0 0 0	0. 0 0 0 0 0	0. 0 0	0. 0 0 0 0 0 0	0. 0 0 0 0 0 0	該当 なし	3
0. 1 8 4	1. 6 5 2 2 7	1. 5 9 5 2 4	2. 6 1 7 1 1	1. 9 5	0. 5 7 4 2	0. 3 3 1 5	0. 0 2 7 6	3
0. 9 1 9	2. 5 7 2 4 2	0. 9 8 1 8 1	3. 4 1 3 9 6	2. 3 2	1. 2 3 5 2	0. 7 1 3 1	0. 0 8 2 7	3
1. 8 4	5. 9 8 9 4 6	3. 9 9 9 6 6	4. 0 8 1 3 4	4. 6 9	1. 1 2 6 0	0. 6 5 0 1	0. 0 1 8 7	3

表2: バンプテロール(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

【表 2】

処置	バンブテロール 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V P	ST ED	SE M	T検定 (ビヒ クルに 対し て)	n
ベースラ イン	0. 00 000	0. 00 000	0. 00 000	0. 0 0	0. 00	0. 00	該当な し	3
0. 18 4	0. 27 589	-0. 0 5857	1. 23 766	0. 4 8	0. 67	0. 38	0. 1 337	3
0. 91 9	1. 09 894	1. 21 916	2. 26 570	1. 5 3	0. 64	0. 37	0. 3 786	3
1. 84	2. 21 483	1. 94 511	2. 65 102	2. 2 7	0. 35	0. 20	0. 0 238	3

10

20

表 3 : 15 - H E P E (5 0 m g / k g / 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 (m m H g) 変化

【表 3】

処置	OH-EPA 500mg／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V P	ST ED	SE M	T検定 (ビヒクルに 対して)	n
ベースライン	0. 00 000	0. 00 000	0. 00 000	0. 0 0	0. 00 00	0. 00 00	該当なし	3
0. 184	0. 20 979	1. 65 689	0. 64 889	0. 8 4	0. 74 20	0. 42 84	0. 2 692	3
0. 919	0. 84 943	1. 37 021	2. 33 968	1. 5 2	0. 75 63	0. 43 66	0. 3 913	3
1. 84	2. 16 880	1. 79 098	3. 91 334	2. 6 2	1. 13 21	0. 65 36	0. 0 885	3

30

40

表 4 : 15 - H E P E (5 0 0 m g / k g / 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 (m m H g) 変化

【表 4】

処置	OH-EPA 500mg／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R R	ST ED	SE M	T検定 (ビヒ クルに 対して)	n
ベース ライン	0. 00 0 0 0	0. 00 0 0 0	0. 00 0 0 0	0. 0 0	0. 00 00 00	0. 00 00 00	該当な し	3
0. 1 8 4	0. 20 9 7 9	1. 65 6 8 9	0. 64 8 8 9	0. 8 4	0. 7 4 2 0	0. 4 2 8 4	0. 2 1 0 8	3
0. 9 1 9	0. 84 9 4 3	1. 37 0 2 1	2. 33 9 6 8	1. 5 2	0. 7 5 6 3	0. 4 3 6 6	0. 1 6 3 6	3
1. 8 4	2. 16 8 8 0	1. 79 0 9 8	3. 91 3 3 4	2. 6 2	1. 1 3 2 1	0. 6 5 3 6	0. 0 9 4 9	3

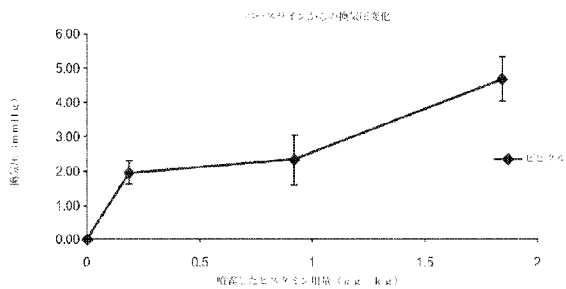
10

20

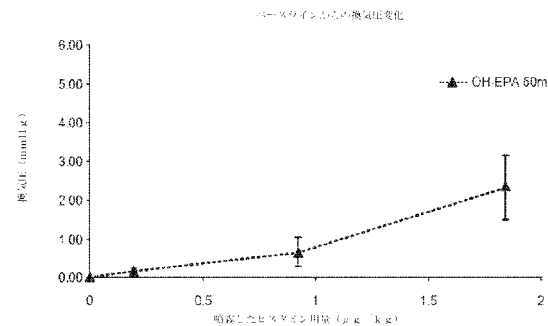
【0102】

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。

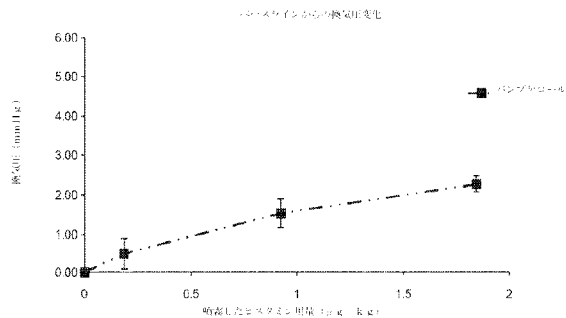
【図 1】



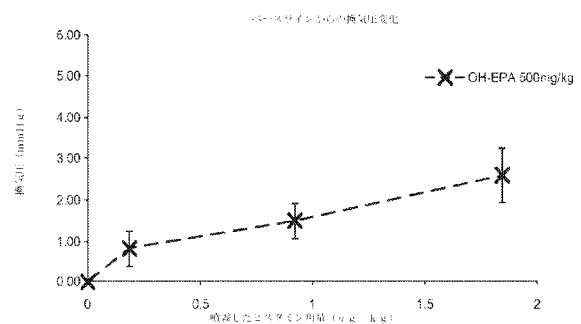
【図 3】



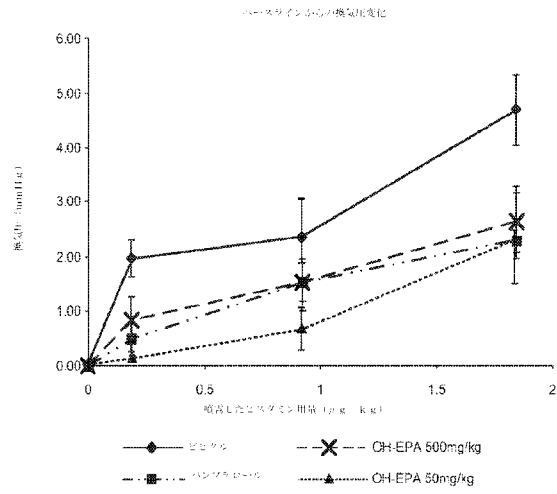
【図 2】



【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 8/38, 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 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(B): A61K8/36, A61K31/202, A61K31/327, A61K8/38, A61K9/00 CPC: A61K31/202, A61K8/4946, A61K8/38, A61K9/0014 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) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Patents, Google Scholar Search terms used: treating lung disease, administering pharmaceutical composition comprising 15-HEPE														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X — Y</td> <td>US 2002/0055538 A1 (SERHAN et al.) 09 May 2002 (09.05.2002); para [0008]-[0010], [0083], [0089]</td> <td>1-3 — 6</td> </tr> <tr> <td>X — Y</td> <td>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]</td> <td>4-5 — 6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>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: 10.2174/138920111795809087>, pp. 1026-1052; see entire document</td> <td>1-6</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X — Y	US 2002/0055538 A1 (SERHAN et al.) 09 May 2002 (09.05.2002); para [0008]-[0010], [0083], [0089]	1-3 — 6	X — Y	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 — 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: 10.2174/138920111795809087>, pp. 1026-1052; see entire document	1-6
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X — Y	US 2002/0055538 A1 (SERHAN et al.) 09 May 2002 (09.05.2002); para [0008]-[0010], [0083], [0089]	1-3 — 6												
X — Y	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 — 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: 10.2174/138920111795809087>, 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.Cl.		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, RO, 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, DO, 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 シーノオー 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 シーノオー 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