

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年9月13日(2007.9.13)

【公表番号】特表2007-512223(P2007-512223A)

【公表日】平成19年5月17日(2007.5.17)

【年通号数】公開・登録公報2007-018

【出願番号】特願2006-522116(P2006-522116)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/5685 (2006.01)

A 6 1 K 31/122 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/275 (2006.01)

A 6 1 K 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 M 11/00 (2006.01)

A 6 1 M 11/04 (2006.01)

A 6 1 M 13/00 (2006.01)

A 6 1 M 16/20 (2006.01)

C 0 7 J 1/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/5685

A 6 1 K 31/122

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/275

A 6 1 K 9/12

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/08

A 6 1 M 11/00 D

A 6 1 M 11/04 3 5 0 Z

A 6 1 M 13/00

A 6 1 M 16/20 F

C 0 7 J 1/00

【手続補正書】

【提出日】平成19年7月19日(2007.7.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬的に、または獣医学的に許容可能な基剤と、第1の活性剤と、第2の活性剤とを含んでいて、喘息、慢性閉塞性肺疾患、呼吸器または肺の疾患を治療するのに有効な医薬組成物であって、

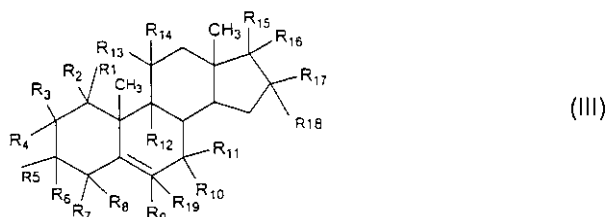
(a) 第1の活性剤が、エピアンドロステロン(EA)またはその塩の中から選択した非グルココルチコイドステロイドであり；そして

(b) 第2の活性剤がPDE-4阻害剤である
医薬組成物。

【請求項 2】

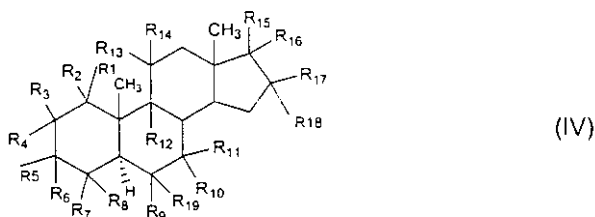
(a) 第1の活性剤が、化学式(III)の非グルココルチコイドステロイド：

【化 1】



と、一般式(IV)の非グルココルチコイドステロイド：

【化 2】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 及び R_{19} は、独立に、H、OR、ハロゲン、($C_1 \sim C_{10}$)アルキル又は($C_1 \sim C_{10}$)アルコキシのいずれかであり、 R_5 と R_{11} は、独立に、OH、SH、H、ハロゲン、医薬的に許容可能なエステル、医薬的に許容可能なチオエステル、医薬的に許容可能なエーテル、医薬的に許容可能なチオエーテル、医薬的に許容可能な無機エステル、医薬的に許容可能な単糖、医薬的に許容可能な二糖、又は医薬的に許容可能なオリゴ糖、スピロオキシラン、スピロチラン、 $-OSO_2R_{20}$ 、 $-OPOR_{20}R_{21}$ 、($C_1 \sim C_{10}$)アルキルのいずれかであり、あるいは R_5 と R_6 は、一緒になって=Oとなり、あるいは R_{10} と R_{11} は、一緒になって=Oとなり； R_{15} は、(1) R_{16} が $-C(O)OR_{22}$ である場合に、H、ハロゲン、($C_1 \sim C_{10}$)アルキル、($C_1 \sim C_{10}$)アルコキシのいずれかであり、(2) R_{16} がハロゲン、OHまたは($C_1 \sim C_{10}$)アルキルのいずれかである場合に、OHまたは($C_1 \sim C_{10}$)アルキルであり、(3) R_{16} がOHである場合に、H、ハロゲン、($C_1 \sim C_{10}$)アルキル、($C_1 \sim C_{10}$)アルケニル、($C_1 \sim C_{10}$)アルキニル、ホルミル、($C_1 \sim C_{10}$)アルカノイルまたはエポキシのいずれかであり、(4) R_{16} がHである場合に、OR、SH、H、ハロゲン、医薬的に許容可能なエステル、医薬的に許容可能なチオエステル、医薬的に許容可能なエーテル、医薬的に許容可能なチオエーテル、医薬的に許容可能な無機エステル、医薬的に許容可能な単糖、医薬

的に許容可能な二糖、医薬的に許容可能なオリゴ糖、スピロオキシラン、スピロチラン、 $-OSO_2R_{20}$ 、 $-OPOR_{20}R_{21}$ のいずれかであり、あるいは R_{15} と R_{16} は一緒になって=Oとなり； R_7 及び R_{18} は、独立に、(1) R_6 がH、OR、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキルまたは $-C(O)OR_{22}$ のいずれかである場合に、H、 $-OH$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_{10})$ アルコキシのいずれかであり、あるいは(2) R_{15} と R_{16} が一緒になって=Oとなっている場合に、H、 $((C_1 \sim C_{10})$ アルキル)アミノ、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル) $_n$ アミノ- $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルコキシ、ヒドロキシ- $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルコキシ- $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(ハロゲン)_m(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルカノイル、ホルミル、 $(C_1 \sim C_{10})$ カルバルコキシまたは $(C_1 \sim C_{10})$ アルカノイルオキシのいずれかであり、あるいは(3) R_{17} と R_{18} は、一緒になって=Oとなり、あるいは(4) R_{17} または R_{18} は、これらの基が結合する炭素原子と一緒にあって、酸素原子を0個または1個含む3～6員の環を形成し、あるいは(5) R_{15} と R_{17} は、これらの基が結合する炭素原子と一緒にあって、エポキシド環を形成し； R_{20} と R_{21} は、独立に、OH、医薬的に許容可能なエステルまたは医薬的に許容可能なエーテルのいずれかであり； R_{22} は、H、 $(ハロゲン)_m(C_1 \sim C_{10})$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_{10})$ アルキルのいずれかであり；nは、0、1、2のいずれかであり；mは、1、2、3のいずれかである)の中から選択した少なくとも1つの非グルココルチコイドステロイドであるか、その医薬的に、または獣医学的に許容可能な塩であり；

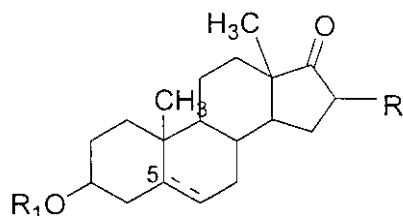
(b) 第2の活性剤がPDE-4阻害剤である、

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

第1の活性剤が、化学式(Ⅰ)：

【化3】



(I)

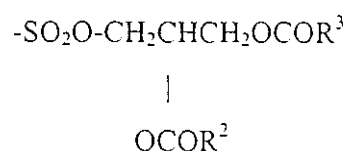
(式中、破線は、単結合または二重結合を表わし；Rは、水素またはハロゲンであり；5位のHは、配置または配置で存在するか、化学式(Ⅰ)の化合物が両方の配置のラセミ混合物を含んでおり； R_1 は、水素であるか、この化合物に共有結合した多価の無機ジカルボン酸または有機ジカルボン酸である)

の非グルココルチコイドステロイドである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

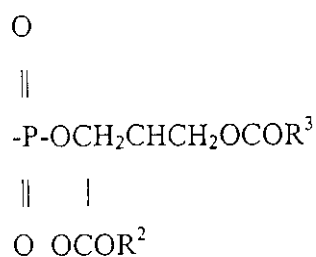
第1の活性剤が化学式(Ⅰ)の非グルココルチコイドステロイドであり、上記多価の有機ジカルボン酸が、 SO_2OM 、リン酸、炭酸のいずれかであり、Mは対イオンを含んでいて、その対イオンは、H、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、アルミニウム、亜鉛、カルシウム、リチウム、アンモニウム、アミン、アルギニン、リシン、ヒスチジン、トリエチルアミン、エタノールアミン、コリン、トリエタノールアミン、プロカイン、ベンザチン、トロメタミン、ピロリジン、ピペラジン、ジエチルアミン、スルファチド；

【化 4】



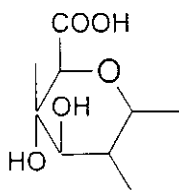
、
ホスファチド：

【化 5】



(式中 R_2 と R_3 は、同じでも異なってもよく、直鎖または分岐鎖の($C_1 \sim C_{14}$)アルキル、またはグルクロニド：

【化 6】



である)

のいずれかである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記第1の活性剤がデヒドロエピアンドロステロンである、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記第1の活性剤が硫酸デヒドロエピアンドロステロンである、請求項4に記載の医薬組成物。

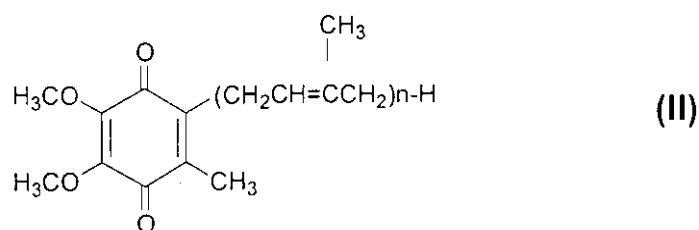
【請求項 7】

前記PDE-4阻害剤がロフルミラストまたはシロミラストである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

化学式(II)：

【化 7】



(式中nは1～12である)

のユビキノンか、その医薬的に、または獣医学的に許容可能な塩をさらに含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

吸入可能なサイズまたは吸い込み可能なサイズの粒子を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

上記粒子のサイズが約0.01 μm～約10 μmである、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

上記粒子のサイズが約10 μm～約100 μmである、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

第1の活性剤が、無水硫酸デヒドロエピアンドロステロンである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

第1の活性剤が、硫酸デヒドロエピアンドロステロン二水和物である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

送達装置と、請求項1に記載の医薬組成物とを含むキット。

【請求項 15】

上記送達装置がエーロゾル生成器またはスプレー生成器である、請求項14に記載のキット。

【請求項 16】

上記エーロゾル生成器が吸入器を含む、請求項14に記載のキット。

【請求項 17】

上記吸入器が、あらかじめ計量した個々の用量の製剤を送達する、請求項16に記載のキット。

【請求項 18】

上記吸入器が噴霧器または注入器を備える、請求項16に記載のキット。

【請求項 19】

対象が喘息になる確率を低下させる方法、または対象の喘息を治療する方法であって、そのような治療を必要としている対象に、請求項1に記載の医薬組成物を予防または治療に有効な量投与することを含む方法。

【請求項 20】

対象が慢性閉塞性肺疾患になる確率を低下させる方法、または対象の慢性閉塞性肺疾患を治療する方法であって、そのような治療を必要としている対象に、請求項1に記載の医薬組成物を予防または治療に有効な量投与することを含む方法。

【請求項 21】

対象の呼吸器、肺、悪性の異常または病気を治療する方法、対象のアデノシンまたはアデノシン受容体のレベルを低下させる方法、または対象のアデノシンまたはアデノシン受容体に対する感受性を低下させる方法であって、そのような治療を必要としている対象に

、請求項1に記載の医薬組成物を予防または治療に有効な量投与することを含む方法。

【請求項22】

上記疾患に含まれるのが、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、嚢胞性線維症（CF）、呼吸困難症、気腫、喘鳴、肺性高血圧、肺性線維症、過剰応答気道、アデノシンまたはアデノシン受容体のレベル上昇、アデノシン過敏症、感染性疾患、肺性気管支収縮、呼吸管の炎症またはアレルギー、肺における界面活性物質またはユビキノンの欠乏、慢性気管支炎、気管支収縮、息切れ、肺気道のつかえまたは閉塞、心機能のためのアデノシン試験、肺血管収縮、つかえた呼吸、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、アデノシンの投与、アデノシンのレベルを上昇させる薬の投与、乳児呼吸窮迫症候群（乳児RDS）、痛み、アレルギー性鼻炎、がん、慢性気管支炎である、請求項21に記載の方法。