

(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2010-532314

(P2010-532314A)

(43) 公表日 平成22年10月7日(2010.10.7)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/5575 (2006.01)	A 61 K 31/5575	4 C 084
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C 086
A61P 29/00 (2006.01)	A 61 P 29/00	4 C 206
A61P 25/04 (2006.01)	A 61 P 25/04	
A61P 25/28 (2006.01)	A 61 P 25/28	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁) 最終頁に続く

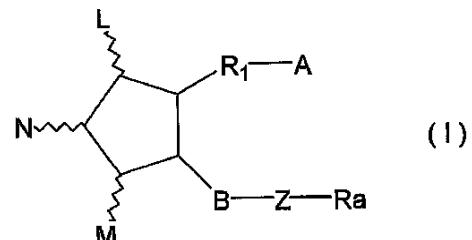
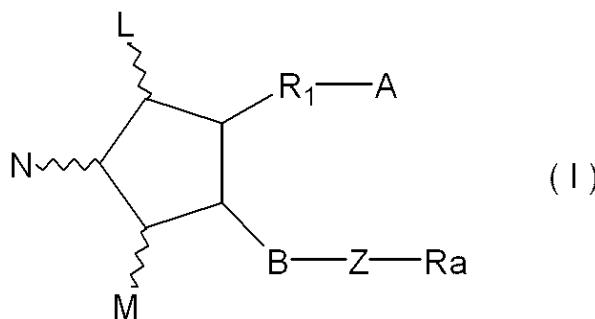
(21) 出願番号	特願2010-500004 (P2010-500004)	(71) 出願人	501131276 スキャンポ・アーゲー S u c a m p o A G スイス、ツェーハー-6300ツーク、グラーベン5番
(86) (22) 出願日	平成20年7月3日 (2008.7.3)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成22年3月4日 (2010.3.4)	(74) 代理人	100084146 弁理士 山崎 宏
(86) 國際出願番号	PCT/JP2008/062437	(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(87) 國際公開番号	W02009/005172	(74) 代理人	100127638 弁理士 志賀 美苗
(87) 國際公開日	平成21年1月8日 (2009.1.8)	(74) 代理人	100138911 弁理士 櫻井 陽子
(31) 優先権主張番号	60/929,557		
(32) 優先日	平成19年7月3日 (2007.7.3)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/037,517		
(32) 優先日	平成20年3月18日 (2008.3.18)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 NSAID およびプロスタグラジン化合物の医薬的組み合わせ

(57) 【要約】

NSAID および式 (1) のプロスタグラジン化合物の医薬的組み合わせを提供する。本発明の組み合わせは、NSAID 使用の適応症、例えば痛み、アルツハイマー病および癌に有用である。



【特許請求の範囲】

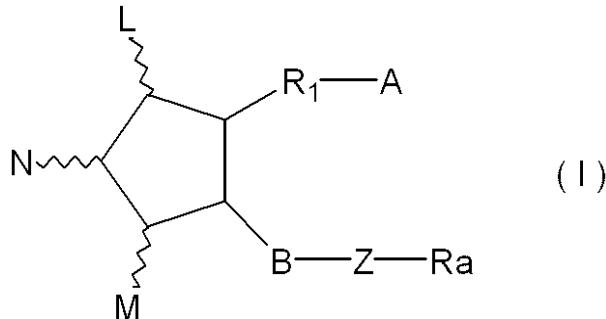
【請求項1】

NSAID使用の適応症の1つである症状または疾患を処置するための、以下を含む医薬的組み合わせ：

(a) NSAIDおよび

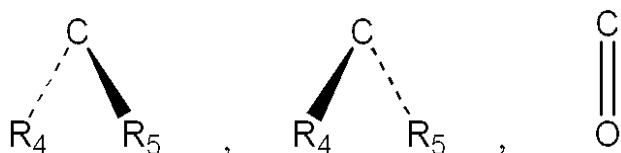
(b) 式(1)により表されるプロスタグランジン(PG)化合物：

【化1】



[式中、L、MおよびNは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、低級アルカノイルオキシまたはオキソであり、ここでLおよびMの少なくとも1つは水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの二重結合を有していてもよく；
 Aは、-CH₃、または-CH₂OH、-COCH₂OH、-COOHまたはそれらの官能性誘導体であり；
 Bは、単結合、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-C=C-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH=C-H-、-C=C-CH₂-または-CH₂-C=C-であり；
 Zは、

【化2】



または単結合であり、

ここでR₄およびR₅は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキルであり、R₄およびR₅が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシであることはなく；

R₁は、非置換、またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環基により置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基であり、脂肪族炭化水素中の少なくとも1つの炭素原子は所望により酸素、窒素または硫黄により置換されていてもよく；そして

Raは、非置換、またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環オキシ基によって置換された、飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基；低級アルコキシ；低級アルカノイルオキシ；シクロ(低級)アルキル；シクロ(低級)アルキルオキシ；アリール；アリールオキシ；複素環基；複素環オキシ基であり、

ただしRaはハロゲンによって置換されているか、またはZはC=Oである]。

【請求項2】

痛みの処置のための、請求項1に記載の組み合わせ。

【請求項3】

痛みが慢性痛である、請求項2に記載の組み合わせ。

【請求項4】

アルツハイマー病の処置のための、請求項1に記載の組み合わせ。

10

20

30

40

50

【請求項 5】

癌の処置のための、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 6】

プロスタグランジン化合物が16-モノまたはジハロゲン-プロスタグランジン化合物である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組み合わせ。

【請求項 7】

プロスタグランジン化合物が15-ケト-プロスタグランジン化合物である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組み合わせ。

【請求項 8】

プロスタグランジン化合物が13,14-ジヒドロ-16-モノまたはジハロゲン-プロスタグラ
ンジン化合物である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組み合わせ。 10

【請求項 9】

プロスタグランジン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-プロスタグランジン化合物である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組み合わせ。

【請求項 10】

プロスタグランジン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-16-モノまたはジハロゲン-プロ
スタグランジン化合物である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組み合わせ。

【請求項 11】

プロスタグランジン化合物が13,14-ジヒドロ-16-モノまたはジフルオロ-プロスタグラ
ンジン化合物である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組み合わせ。 20

【請求項 12】

プロスタグランジン化合物が15-ケト-16-モノまたはジフルオロ-プロスタグランジン化
合物である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組み合わせ。

【請求項 13】

プロスタグランジン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-16-モノまたはジフルオロ-プロ
スタグランジン化合物である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組み合わせ。

【請求項 14】

プロスタグランジン化合物が13,14-ジヒドロ-16-モノまたはジハロゲン-プロスタグラ
ンジンE化合物である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組み合わせ。

【請求項 15】

プロスタグランジン化合物が15-ケト-16-モノまたはジハロゲン-プロスタグランジンE
化合物である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組み合わせ。 30

【請求項 16】

プロスタグランジン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-16-モノまたはジハロゲン-プロ
スタグランジンE化合物である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組み合わせ。

【請求項 17】

プロスタグランジン化合物が13,14-ジヒドロ-16,16-ジフルオロ-プロスタグランジンE₁
化合物である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組み合わせ。

【請求項 18】

プロスタグランジン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-プロスタグランジンE₁化合物で
ある、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組み合わせ。 40

【請求項 19】

プロスタグランジン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-プロスタグラ
ンジンE₁化合物または13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-18-メチル-プロスタグ
ランジンE₁化合物である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組み合わせ。

【請求項 20】

プロスタグランジン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-プロスタグラ
ンジンE₁または13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-18-メチル-プロスタグランジ
ンE₁である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組み合わせ。

【請求項 21】

10

20

30

40

50

NSAIDが、サリチレート、インドメタシン、フルルビプロフェン、ジクロフェナク、ケトロラク、ナプロキセン、ピロキシカム、テブフェロン、イブプロフェン、エトドラク、ナブメトン、テニダップ、アルコフェナク、アンチピリン、アミノピリン、ジピロン、アミノピロン、フェニルブタゾン、クロフェゾン、オキシフェンブタゾン、プレナゾン、アパゾン、ベンジダミン、ブコローム、シンコフェン、クロニキシン、ジトラゾール、エピリゾール、フェノプロフェン、フロクタフェニン、フルフェナム酸、グラフェニン、インドプロフェン、ケトプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルミン酸、フェナセチン、サリジファミド類、スリンダク、スプロフェン、トルメチン、それらの医薬的に許容される塩、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1～20のいずれかに記載の組み合わせ。

10

【請求項22】

NSAIDがナプロキセンである、請求項21に記載の組み合わせ。

【請求項23】

同時に、別個にまたは逐次に用いるための、1～22のいずれかに記載の組み合わせ。

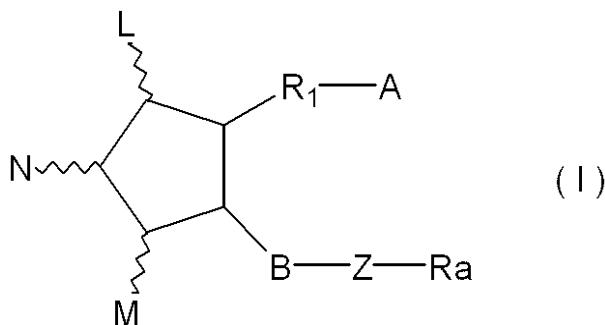
【請求項24】

以下を含む医薬的組み合わせ：

(a) NSAIDおよび

(b) 式(1)により表されるプロスタグランジン(PG)化合物：

【化3】



20

[式中、L、MおよびNは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、低級アルカノイルオキシまたはオキソであり、ここでLおよびMの少なくとも1つは水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの二重結合を有していてもよく；

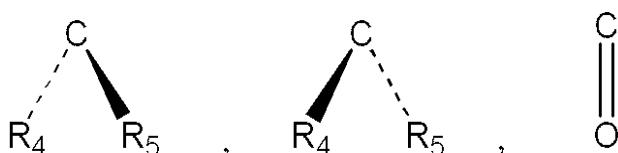
30

Aは、-CH₃、または-CH₂OH、-COCH₂OH、-COOHまたはそれらの官能性誘導体であり；

Bは、単結合、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-C=C-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH=CH-、-C=C-CH₂-または-CH₂-C=C-であり；

Zは、

【化4】



40

または単結合であり、

ここでR₄およびR₅は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキルであり、R₄およびR₅が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシであることはなく；

R₁は、非置換、またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環基により置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基であり、脂肪族炭化水素中の少なくとも1つの炭素原子は所望により酸素、窒素または硫黄により置換されていてもよく；そして

Raは、非置換、またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ

50

、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環オキシ基によって置換された、飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基；低級アルコキシ；低級アルカノイルオキシ；シクロ(低級)アルキル；シクロ(低級)アルキルオキシ；アリール；アリールオキシ；複素環基；複素環オキシ基であり、

ただしRaはハロゲンによって置換されているか、またはZはC=Oである]。

【請求項 25】

プロスタグラニン化合物が16-モノまたはジハロゲン-プロスタグラニン化合物である、請求項24に記載の組み合わせ。

【請求項 26】

プロスタグラニン化合物が15-ケト-プロスタグラニン化合物である、請求項24に記載の組み合わせ。

10

【請求項 27】

プロスタグラニン化合物が13,14-ジヒドロ-16-モノまたはジハロゲン-プロスタグラニン化合物である、請求項24に記載の組み合わせ。

【請求項 28】

プロスタグラニン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-プロスタグラニン化合物である、請求項24に記載の組み合わせ。

【請求項 29】

プロスタグラニン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-16-モノまたはジハロゲン-プロ

20

スタグラニン化合物である、請求項24に記載の組み合わせ。

【請求項 30】

プロスタグラニン化合物が13,14-ジヒドロ-16-モノまたはジフルオロ-プロスタグラニン化合物である、請求項24に記載の組み合わせ。

【請求項 31】

プロスタグラニン化合物が15-ケト-16-モノまたはジフルオロ-プロスタグラニン化合物である、請求項24に記載の組み合わせ。

【請求項 32】

プロスタグラニン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-16-モノまたはジフルオロ-プロ

30

スタグラニン化合物である、請求項24に記載の組み合わせ。

【請求項 33】

プロスタグラニン化合物が13,14-ジヒドロ-16-モノまたはジハロゲン-プロスタグラニンE化合物である、請求項24に記載の組み合わせ。

【請求項 34】

プロスタグラニン化合物が15-ケト-16-モノまたはジハロゲン-プロスタグラニンE化合物である、請求項24に記載の組み合わせ。

【請求項 35】

プロスタグラニン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-16-モノまたはジハロゲン-プロ

40

スタグラニンE化合物である、請求項24に記載の組み合わせ。

【請求項 36】

プロスタグラニン化合物が13,14-ジヒドロ-16,16-ジフルオロ-プロスタグラニンE₁化合物である、請求項24に記載の組み合わせ。

【請求項 37】

プロスタグラニン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-プロスタグラニンE₁化合物である、請求項24に記載の組み合わせ。

【請求項 38】

プロスタグラニン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-プロスタグラニンE₁化合物または13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-18-メチル-プロスタグラニンE₁化合物である、請求項24に記載の組み合わせ。

【請求項 39】

50

プロスタグランジン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-プロスタグランジンE₁または13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-18-メチル-プロスタグランジンE₁である、請求項24に記載の組み合わせ。

【請求項40】

NSAIDが、サリチレート、インドメタシン、フルルビプロフェン、ジクロフェナク、ケトロラク、ナプロキセン、ピロキシカム、テブフェロン、イブプロフェン、エトドラク、ナブメトン、テニダップ、アルコフェナク、アンチピリン、アミノピリン、ジピロン、アミノピロン、フェニルブタゾン、クロフェゾン、オキシフェンブタゾン、プレナゾン、アパゾン、ベンジダミン、ブコローム、シンコフェン、クロニキシン、ジトラゾール、エピリゾール、フェノプロフェン、フロクタフェニン、フルフェナム酸、グラフェニン、インドプロフェン、ケトプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルミン酸、フェナセチン、サリジファミド類、スリンダク、スプロフェン、トルメチン、それらの医薬的に許容される塩およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項24～39のいずれかに記載の組み合わせ。

10

【請求項41】

NSAIDがナプロキセンである、請求項40に記載の組み合わせ。

【請求項42】

同時に、別個にまたは逐次に用いるための、請求項24～41のいずれかに記載の組み合わせ。

20

【請求項43】

請求項1～42のいずれかに記載の組み合わせを医薬的に適切な賦形剤とともに含む、医薬組成物。

【請求項44】

医薬的に適切な賦形剤が経口的に許容されるものである、請求項43に記載の組成物。

【請求項45】

請求項1～42のいずれかに記載の組み合わせを、それらを同時に、別個にまたは逐次に用いるための説明書とともに含む、商用パッケージ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本発明はNSAIDおよび特定のプロスタグランジン化合物を含む医薬的組み合わせに関する。

【背景技術】

【0002】

非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)は、様々な病因による痛みの処置のために世界的に最も頻繁に処方されている薬物である。一般に用いられるNSAIDは、スリンダク、ナプロキセン、インドメタシン、メフェナム酸、ジクロフェナク、フェノプロフェンおよびジフルニサルを含む。最近NSAIDはアルツハイマー病の治療および予防に考慮されている(Trends Pharmacol Sci. 28(10), 536-543, 2007)。さらに、NSAIDはシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)の阻害によって癌のリスクを減少させ得、結腸、直腸、食道、胃、膵臓、乳房、前立腺、肺および膀胱癌において保護効果を示し、このことはこれらの全ての種々の癌におけるNSAIDの共通の機構的効果を示唆している(BMC Cancer 2003, 3:28およびAnnals of Internal Medicine 146(5), 376-389, 2007)。NSAIDの治療効果にもかかわらず、それらの使用は、胃腸の(GI)副作用、例えば胃炎および胃潰瘍のリスクが増大するため、一般に制限されている。

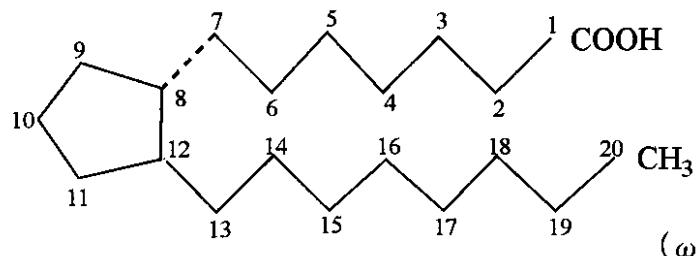
40

【0003】

プロスタグランジン類(以後PG(類)と示す)は、ヒトまたは他の哺乳類の組織または器官に含まれ広範な生理学的活性を示す、有機カルボン酸分類群のメンバーである。天然に存在するPG類(天然PG類)は、一般に、式(A)に示すプロスタン酸骨格を有する:

【化1】

(α鎖)



(A)

(ω鎖)

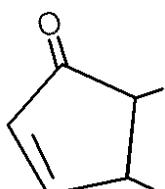
10

【0004】

PGはその構造および5員環上の置換基によっていくつかのタイプに分類される。例えば

Aシリーズのプロスタグランジン (PGA類) ;

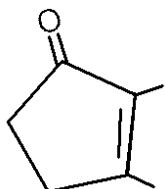
【化2】



20

Bシリーズのプロスタグランジン (PGB類) ;

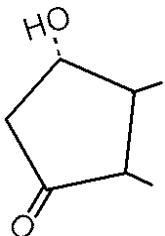
【化3】



30

Cシリーズのプロスタグランジン (PGC類) ;

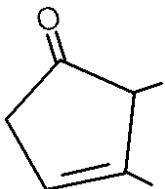
【化4】



40

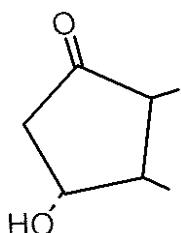
Dシリーズのプロスタグランジン (PGD類) ;

【化5】



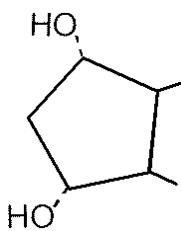
Eシリーズのプロスタグランジン (PGE類) ;

【化6】



Fシリーズのプロスタグランジン (PGF類) ;

【化7】



など。さらには13,14-二重結合を含有するPG₁類；5,6-および13,14-二重結合を含有するPG₂類；および5,6-、13,14-および17,18-二重結合を含有するPG₃類に分類される。PG類は、様々な薬理学的および生理学的活性、例えば、血管拡張、炎症の誘導、血小板凝集、子宮筋の刺激、腸筋肉活性の刺激、抗潰瘍効果などを有することが知られている。

【0005】

米国特許第5,225,439号、5,166,174号、5,284,858号、5,428,062号、5,380,709号、5,876,034号および6,265,440号明細書は、特定のプロスタグランジンE化合物が潰瘍、例えば十二指腸潰瘍および胃潰瘍の処置に有効であることを記載している。

【0006】

上野らの米国特許第5,317,032号明細書は、二環式互変異性体の存在を含むプロスタグランジン類似体の下剤を記載し、上野の米国特許第6,414,016号明細書は、二環式互変異性体が抗便秘薬として顕著な活性を有することを記載している。1以上のハロゲン原子によって置換された二環式互変異性体は、低用量にて便秘を軽減するために用いることができる。特にC-16位においてフッ素原子によって置換されたものを低用量にて便秘を軽減する用いることができる。

【0007】

上野らの米国特許第7064148号明細書には、プロスタグランジン化合物がクロライドチャネル、特にCICチャネル、特にCIC-2チャネルを開いて活性化することが記載されている。

【0008】

上野らの米国特許出願公開第2003/0166632号明細書は、CIC-2チャネル開口薬がCIC-2チャネルの開口に反応性の疾患または症状の処置に有効であることを記載している。

【0009】

上野の米国特許出願公開第2003/0119898号明細書は、便秘の処置および予防のためのハロゲン化したプロスタグランジン類似体の特定組成物を記載している。

【0010】

上野らの米国特許出願公開第2004/0138308号明細書は、腹部不快感の処置、および機能性胃腸障害、例えば過敏性腸症候群および機能性胃腸症の処置のための、クロライドチャネル開口薬、特にプロスタグランジン化合物を記載している。

【発明の概要】

【0011】

発明の開示

本発明は以下を含む医薬的組み合わせに関する：

(a) NSAIDおよび

10

20

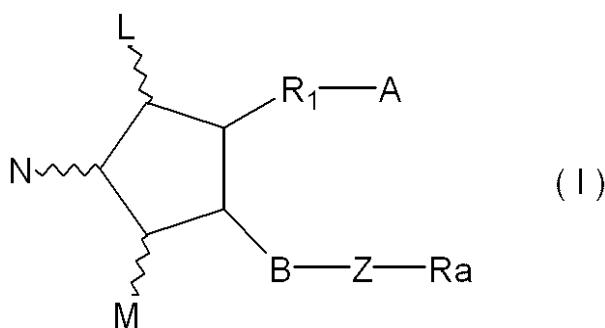
30

40

50

(b) 式(1)により表されるプロスタグランジン(PG)化合物：

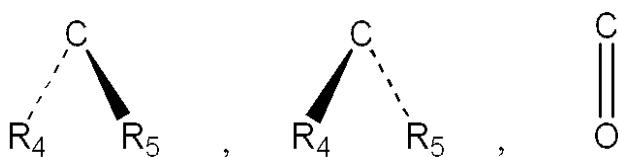
【化8】



10

[式中、L、MおよびNは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、低級アルカノイルオキシまたはオキソであり、ここでLおよびMの少なくとも1つは水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの二重結合を有していてもよく；Aは、-CH₃、または-CH₂OH、-COCH₂OH、-COOHまたはそれらの官能性誘導体であり；Bは、単結合、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-C=C-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH=C-H-、-C=C-CH₂-または-CH₂-C=C-であり；Zは、

【化9】



20

または単結合であり、

ここでR₄およびR₅は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキルであり、R₄およびR₅が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシであることはなく；

R₁は、非置換、またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環基により置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基であり、脂肪族炭化水素中の少なくとも1つの炭素原子は所望により酸素、窒素または硫黄により置換されていてもよく；そして

Raは、非置換、またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環オキシ基によって置換された、飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基；低級アルコキシ；低級アルカノイルオキシ；シクロ(低級)アルキル；シクロ(低級)アルキルオキシ；アリール；アリールオキシ；複素環基；複素環オキシ基であり、

ただしRaはハロゲンによって置換されているか、またはZはC=Oである]。

【0012】

NSAIDおよび式(1)のPG化合物を組み合わせることにより、NSAIDの効果は増大する、および/またはNSAIDの潰瘍形成などの副作用が良好に抑制される。

【0013】

特に、本発明はまた、以下を含む医薬的組み合わせに関する：

(a) ナプロキセンおよび

(b) 式(1)により表されるプロスタグランジン(PG)化合物。

【0014】

本発明の別の側面において、医薬的に適切な賦形剤とともに以下を含む医薬組成物を提供する：

(a) 医薬的有効量のNSAID、例えばナプロキセン、および

40

50

(b) 式(I)により表される医薬的有効量のプロスタグランジン(PG)化合物。

【0015】

本発明によると、組成物は個々の活性成分をそれぞれ含む別個の製剤として、または2つの活性成分を含む単一の製剤として製剤化することができる。

【0016】

さらに、本発明は、NSAID使用の適応症の1つである症状または疾患を処置するための、以下の組み合わせを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する：

(a) 医薬的有効量のNSAID、例えばナプロキセン、および

(b) 医薬的有効量の式(I)により表されるプロスタグランジン(PG)化合物。

【0017】

本発明によると、(a)および(b)の化合物は、同時に、別個にまたは逐次に投与され得る。

【0018】

発明の詳細な説明

(a) NSAID

NSAIDは、サリチレート、インドメタシン、フルルビプロフェン、ジクロフェナク、ケトロラク、ナプロキセン、ピロキシカム、テブフェロン(tebufelone)、イブプロフェン、エトドラク、ナブメトン、テニダップ、アルコフェナク(alcofenac)、アンチピリン、アミノピリン、ジピロン、アミノピロン、フェニルブタゾン、クロフェゾン、オキシフェンブタゾン、プレナゾン、アパゾン、ベンジダミン、ブコローム、シンコフェン、クロニキシン、ジトラゾール(ditrazol)、エピリゾール、フェノプロフェン、フロクタフェニン、フルフェナム酸、グラフェニン、インドプロフェン、ケトプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルミン酸、フェナセチン、サリジファミド類(salidifamides)、スリングダク、スプロフェン、トルメチン、それらの医薬的に許容される塩、およびそれらの混合物からなる群から選択されるが、これらに限定されない。好ましいNSAIDの例はナプロキセンである。

【0019】

(b) 式(I)の化合物

本明細書において用いるプロスタグランジン化合物の命名は、上記式(A)に示したプロスタン酸の番号付け系に基づく。

【0020】

式(A)は、C-20炭素原子の基本骨格を示すが、本発明は同じ炭素原子数を持つものに限定されない。式(A)において、PG化合物の基本骨格を構成する炭素原子の番号は、カルボン酸から始まり(1と番号付け)、5員環に向かって2~7を鎖上の炭素原子に、8~12を5員環の炭素原子に、13~20を鎖上の炭素原子に付している。炭素原子数が鎖上で減少する場合、2位から順次番号を抹消し；鎖上で炭素原子数が増加する場合、2位にカルボキシ基(C-1)に代わる各置換基を有する置換化合物として化合物を命名する。同様に、鎖上で炭素原子数が減少する場合、20位から番号を順次抹消し；鎖上で炭素原子数が増加する場合、20位を超える炭素原子は置換基として命名する。化合物の立体配置は、特に断りのない限り、上記式(A)と同じである。

【0021】

一般に、PGD、PGEおよびPGFなる用語はそれぞれ、9位および/または11位にヒドロキシ基を有するPG化合物を表すが、本明細書および特許請求の範囲では、9位および/または1位にヒドロキシ基以外の置換基を有するものも含む。かかる化合物は9-デヒドロキシ-9-置換-PG化合物または11-デヒドロキシ-11-置換-PG化合物と称する。ヒドロキシ基の代わりに水素を有するPG化合物は、単に9-または11-デオキシ-PG化合物と命名する。

【0022】

上述のように、PG化合物の命名はプロスタン酸骨格に基づいている。しかし、化合物がプロスタグランジンと類似の部分的構造を有する場合には、「PG」の略語を利用することがある。従って、鎖の炭素原子が2個延長されたPG化合物、すなわち、鎖の炭素原子

10

20

30

40

50

数が9であるPG化合物は、2-デカルボキシ-2-(2-カルボキシエチル)-PG化合物と命名する。同様に、鎖の炭素原子数が11であるPG化合物は、2-デカルボキシ-2-(4-カルボキシブチル)-PG化合物と命名する。また、鎖の炭素原子が2個延長されたPG化合物、すなわち、鎖の炭素原子数が10であるPG化合物は、20-エチル-PG化合物と命名する。なお、これらの化合物はIUPAC命名法に基づいて命名することも可能である。

【0023】

類似体(置換誘導体を含む)または誘導体の例は、鎖末端のカルボキシ基がエステル化されたPG化合物; 鎖が延長された化合物; それらの生理学的に許容される塩; 2-3位に二重結合を、または5-6位に三重結合を有する化合物、3、5、6、16、17、18、19および/または20位に置換基を有する化合物; 9位および/または11位にヒドロキシ基の代わりに低級アルキルまたはヒドロキシ(低級)アルキル基を有する化合物などである。

10

【0024】

本発明によると、3、17、18および/または19位の好ましい置換基には、1-4炭素原子を有するアルキル、特にメチルおよびエチルなどがある。16位の好ましい置換基には、低級アルキル、例えばメチルおよびエチル、ヒドロキシ、ハロゲン原子、例えば塩素およびフッ素、およびアリールオキシ、例えばトリフルオロメチルフェノキシなどがある。17位の好ましい置換基には、低級アルキル、例えばメチルおよびエチル、ヒドロキシ、ハロゲン原子、例えば塩素およびフッ素、アリールオキシ、例えばトリフルオロメチルフェノキシなどがある。18位の好ましい置換基には、飽和または不飽和の低級アルキル、例えばC1-4アルキル、低級アルコキシ、例えばC1-4アルコキシ、および低級アルコキシアルキル、例えばC1-4アルコキシ-C1-4アルキルなどがある。5位の好ましい置換基には、ハロゲン原子、例えば塩素およびフッ素などがある。6位の好ましい置換基には、カルボニル基を形成するオキソ基などがある。9位および/または11位にヒドロキシ、低級アルキルまたはヒドロキシ(低級)アルキル置換基を有するPG類の立体配置は、/またはそれらの混合であり得る。

20

【0025】

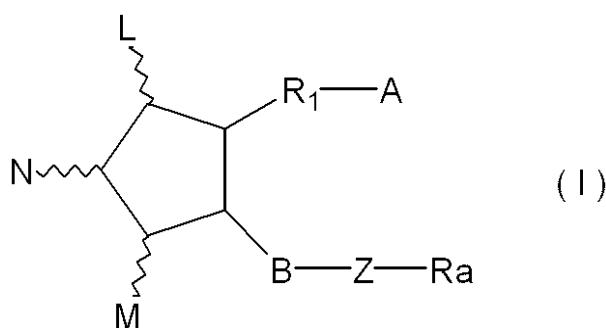
さらに、上記の類似体または誘導体は、天然のPG類よりも鎖が短く、その鎖末端にアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、フェノキシまたはフェニル基を有する化合物であってもよい。

30

【0026】

本発明において用いられる特定のプロスタグランジン化合物は式(I)により表される:

【化10】



40

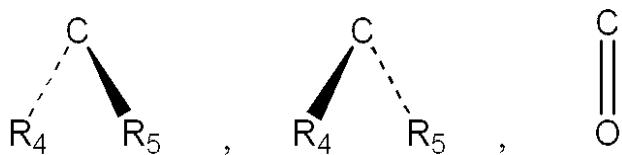
[式中、L、MおよびNは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、低級アルカノイルオキシまたはオキソであり、ここでLおよびMの少なくとも1つは水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの二重結合を有していてもよく;

Aは、-CH₃、または-CH₂OH、-COCH₂OH、-COOHまたはそれらの官能性誘導体であり;

Bは、単結合、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-C=C-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH=C-H-、-C=C-CH₂-または-CH₂-C=C-であり;

Zは、

【化11】



または単結合であり、

ここでR₄およびR₅は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキルであり、R₄およびR₅が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシであることはなく；

R₁は、非置換、またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環基により置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基であり、脂肪族炭化水素中の少なくとも1つの炭素原子は所望により酸素、窒素または硫黄により置換されていてもよく；そして

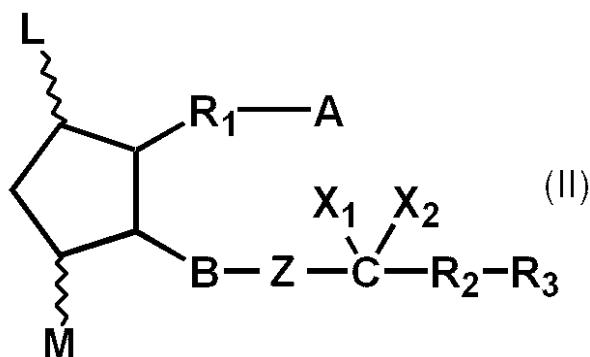
Raは、非置換、またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環オキシ基によって置換された、飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基；低級アルコキシ；低級アルカノイルオキシ；シクロ(低級)アルキル；シクロ(低級)アルキルオキシ；アリール；アリールオキシ；複素環基；複素環オキシ基であり、

ただしRaはハロゲンによって置換されているか、またはZはC=Oである]。

【0027】

本発明において用いられる好ましい化合物は式(II)により表される：

【化12】



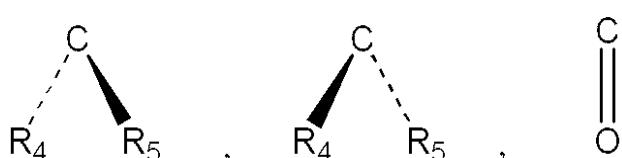
[式中、LおよびMは水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、低級アルカノイルオキシまたはオキソであり、ここでLおよびMの少なくとも1つは水素以外の基であり、5員環は1以上の二重結合を有してもよく；

Aは、-CH₃、または-CH₂OH、-COCH₂OH、-COOHまたはそれらの官能性誘導体であり；

Bは、単結合、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-C=C-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH=C-H-、-C=C-CH₂-または-CH₂-C=C-であり；

Zは、

【化13】



または単結合であり；

ここでR₄およびR₅は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシま

10

20

30

40

50

たはヒドロキシ(低級)アルキルであり、R₄およびR₅が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシであることはなく；

X₁およびX₂は、水素、低級アルキル、またはハロゲンであり；

R₁は、非置換、またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環基により置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基であり、脂肪族炭化水素中の少なくとも1つの炭素原子は所望により酸素、窒素または硫黄により置換されていてもよく；

R₂は、単結合または低級アルキレンであり；そして

R₃は、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環オキシ基であり、

ただしX₁およびX₂はハロゲンによって置換されているか、またはZはC=Oである]。

【0028】

上式において、R₁およびR₂についての定義における「不飽和」なる用語は、主鎖および/または側鎖の炭素原子間に孤立して、分離してまたは連続して存在する、少なくとも1つまたはそれ以上の二重結合および/または三重結合を含むことを意図している。通常の命名法に従って、2つの連続した位置の間の不飽和結合は、2つの位置の若い数を表示することによって表され、2つの遠位の間の不飽和結合は、その両方の位置を表示することにより表される。

【0029】

「低～中級の脂肪族炭化水素」なる用語は、1～14の炭素原子(側鎖においては、1～3炭素原子が好ましい)、好ましくは1～10、特に1～8の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基を意味する。

【0030】

「ハロゲン原子」なる用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。

【0031】

「低級」なる用語は、本明細書を通して、特に断りのない限り、1～6の炭素原子を有する基を含むことを意図する。

【0032】

「低級アルキル」なる用語は、1～6の炭素原子を含有する、直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチルおよびヘキシルを含む。

【0033】

「低級アルキレン」なる用語は、1～6の炭素原子を含有する、直鎖または分枝鎖の、二価の飽和炭化水素基を意味し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、t-ブチレン、ペンチレンおよびヘキシレンを含む。

【0034】

「低級アルコキシ」なる用語は、低級アルキル-O-の基を意味し、ここで低級アルキルは上記に定義されるとおりである。

【0035】

「ヒドロキシ(低級)アルキル」なる用語は、少なくとも1つのヒドロキシ基、例えばヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチルおよび1-メチル-1-ヒドロキシエチルにより置換されている、上記に定義される低級アルキルを意味する。

【0036】

「低級アルカノイルオキシ」なる用語は、式RCO-O-により表される基を意味し、ここでRCO-は、上記に定義される低級アルキル基の酸化により形成されるアシル基、例えばアセチルである。

【0037】

「シクロ(低級)アルキル」なる用語は、上記に定義されるが、3以上の炭素原子を含有する、低級アルキル基の環化により形成される環状基を意味し、例えば、シクロプロピル

10

20

30

40

50

、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含む。

【0038】

「シクロ(低級)アルキルオキシ」なる用語は、シクロ(低級)アルキル-O-の基を意味し、ここでシクロ(低級)アルキルは上記に定義されるとおりである。

【0039】

「アリール」なる用語は、非置換または置換芳香族炭化水素環(好ましくは単環式の基)、例えば、フェニル、トリル、キシリルを含み得る。置換基の例は、ハロゲン原子およびハロ(低級)アルキルであり、ここでハロゲン原子および低級アルキルは上記に定義される通りである。

【0040】

「アリールオキシ」なる用語は、式ArO-により表される基を意味し、ここでArは上記に定義されるアリールである。

【0041】

「複素環基」なる用語は、所望により置換された炭素原子、および、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1種または2種のヘテロ原子を1~4、好ましくは1~3個有する、5~14、好ましくは5~10員環の、単環式から三環式の、好ましくは単環式の複素環基を含み得る。複素環基の例は、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル、2-ピロリニル、ピロリジニル、2-イミダゾリニル、イミダゾリジニル、2-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、インドリル、ベンゾチエニル、キノリル、イソキノリル、ブリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾリニル、ベンゾチアゾリル、フェノチアジニルを含む。この場合、置換基の例は、ハロゲン、およびハロゲン置換低級アルキル基を含み、ここでハロゲン原子および低級アルキル基は上記の通りである。

【0042】

「複素環オキシ基」なる用語は、式HcO-により表される基を意味し、ここでHcは上記に記載の複素環基である。

【0043】

Aの「官能性誘導体」なる用語は、塩(好ましくは医薬的に許容される塩)、エーテル、エステルおよびアミドを含む。

【0044】

適切な「医薬的に許容される塩」は、慣用される非毒性塩、例えば、アルカリ金属塩(ナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(カルシウム塩、マグネシウム塩等)、アンモニウム塩等の無機塩基との塩;または、例えばアミン塩(例えばメチルアミン塩、ジメチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ベンジルアミン塩、ピペリジン塩、エチレンジアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス(ヒドロキシメチルアミノ)エタン塩、モノメチル-モノエタノールアミン塩、プロカイン塩、カフェイン塩等)、塩基性アミノ酸塩(例えばアルギニン塩、リジン塩等)、テトラアルキルアンモニウム塩等の有機塩基との塩を含む。これらの塩類は、例えば対応する酸および塩基から常套の反応によって、または塩交換によって調製し得る。

【0045】

エーテルの例には、アルキルエーテル、例えば、メチルエーテル、エチルエーテル、プロピルエーテル、イソプロピルエーテル、ブチルエーテル、イソブチルエーテル、t-ブチルエーテル、ペンチルエーテル、1-シクロプロピルエチルエーテル等の低級アルキルエーテル;およびオクチルエーテル、ジエチルヘキシルエーテル、ラウリルエーテル、セチルエーテル等の中~高級アルキルエーテル;オレイルエーテル、リノレニルエーテル等の不飽和エーテル;ビニルエーテル、アリルエーテル等の低級アルケニルエーテル;エチニルエーテル、プロピニルエーテル等の低級アルキニルエーテル;ヒドロキシエチルエーテル

10

20

30

40

50

、ヒドロキシイソプロピルエーテル等のヒドロキシ(低級)アルキルエーテル；メトキシメチルエーテル、1-メトキシエチルエーテル等の低級アルコキシ(低級)アルキルエーテル；フェニルエーテル、トシリルエーテル、*t*-ブチルフェニルエーテル、サリチルエーテル、3,4-ジメトキシフェニルエーテル、ベンズアミドフェニルエーテル等の所望により置換されたアリールエーテル；およびベンジルエーテル、トリチルエーテル、ベンズヒドリルエーテル等のアリール(低級)アルキルエーテルなどがある。

【0046】

エステルの例には、脂肪族エステル、例えば、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、*t*-ブチルエステル、ペンチルエステル、1-シクロプロピルエチルエステル等の低級アルキルエステル；ビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル；エチニルエステル、プロピニルエステル等の低級アルキニルエステル；ヒドロキシエチルエステル等のヒドロキシ(低級)アルキルエステル；メトキシメチルエステル、1-メトキシエチルエステル等の低級アルコキシ(低級)アルキルエステル；および、例えばフェニルエステル、トリルエステル、*t*-ブチルフェニルエステル、サリチルエステル、3,4-ジメトキシフェニルエステル、ベンズアミドフェニルエステル等の所望により置換されたアリールエステル；およびベンジルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル等のアリール(低級)アルキルエステルなどがある。

10

【0047】

Aのアミドは、式-CONR'R''で表される基を意味する。ここで、R'およびR''はそれぞれ水素、低級アルキル、アリール、アルキルもしくはアリールスルホニル、低級アルケニルおよび低級アルキニルであり、例えば、メチルアミド、エチルアミド、ジメチルアミド、ジエチルアミド等の低級アルキルアミド；アニリドおよびトルイジド等のアリールアミド；メチルスルホニルアミド、エチルスルホニルアミドおよびトリルスルホニルアミド等のアルキルもしくはアリールスルホニルアミド等を含む。

20

【0048】

好ましいLおよびMの例には、水素、ヒドロキシおよびオキソが含まれ、特に、Mがヒドロキシであり、Lがオキソであり、PGEタイプと称される5員環構造を有するものである。

【0049】

好ましいAの例は、-COOH、その医薬的に許容される塩、エステルまたはアミドである。

30

【0050】

好ましいX₁およびX₂の例は、両方がハロゲン原子、より好ましくはフッ素原子であり、16,16-ジフルオロ型と称される。

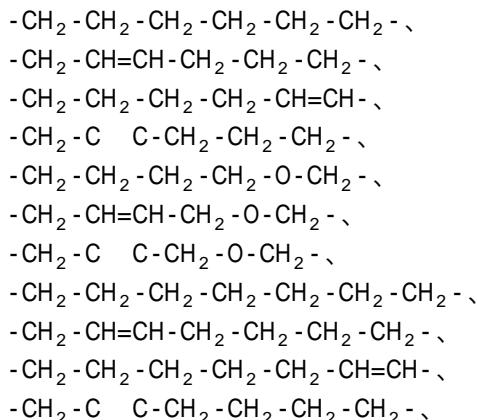
【0051】

好ましいR₁は、1-10の炭素原子、好ましくは6-10の炭素原子を含有する炭化水素残基である。さらに、脂肪族炭化水素中の少なくとも1つの炭素原子は、所望により酸素、窒素または硫黄により置換される。

【0052】

R₁の例には、例えば、以下の基が含まれる：

40



50

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、
 -CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-、
 -CH₂-C=C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、 および
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-。

【0053】

好ましいRaは、1-10の炭素原子、より好ましくは1-8の炭素原子を含有する炭化水素である。Raは炭素原子を有する1または2の側鎖を有し得る。 10

【0054】

プロスタグラジン化合物の最も好ましい実施態様は、13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-プロスタグラジンE₁化合物、または13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-18-メチル-プロスタグラジンE₁化合物である。

【0055】

上記の式(I)および(II)において環および および/または 鎖の立体配置は、天然のPG類の立体配置と同じかまたは異なっていてもよい。しかしながら、本発明は、天然タイプの立体配置を有する化合物および非天然タイプの立体配置の化合物の混合物も含む。

【0056】

本発明において、13および14位の間にジヒドロを有し、15位にケト(=O)を有するPG化合物は、11位のヒドロキシと15位のケトの間にヘミアセタールが形成されることにより、ケト-ヘミアセタール平衡の状態にある場合がある。 20

【0057】

例えば、X₁およびX₂の両方がハロゲン原子、特にフッ素原子である場合は、その化合物は互変異性体として二環式化合物を含むことが確認されている。

【0058】

かかる上記の互変異性体が存在する場合、両互変異性体の比率は分子の残りの構造または存在する置換基の種類により変動する。場合により、一方の異性体が他方と比較して圧倒的に存在することもある。しかし、本発明は両方の異性体を含むと解されたい。 30

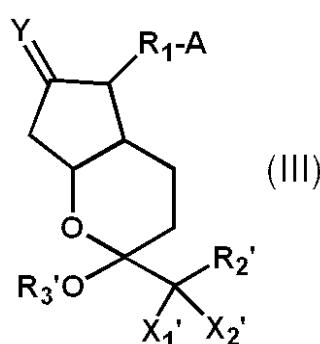
【0059】

さらに、本発明において用いられる15-ケト-PG化合物は、二環式化合物およびその類似体または誘導体を含む。

【0060】

二環式化合物は、式(III)により表される：

【化14】

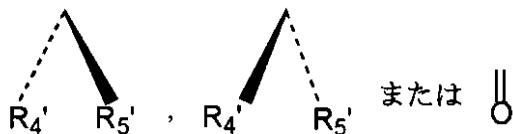


[式中、Aは、-CH₃、または-CH₂OH、-COCH₂OH、-COOHまたはそれらの官能性誘導体であり；

X₁およびX₂は、水素、低級アルキル、またはハロゲンであり；

Yは、

【化15】



であり、

ここで、 R_4' および R_5' は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキルであり、 R_4' および R_5' が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシであることではなく、

R_1 は、非置換、またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環基により置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基であり、脂肪族炭化水素中の少なくとも 1 つの炭素原子は所望により酸素、窒素または硫黄により置換されていてもよく；

R_2' は、非置換、またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環オキシ基により置換された、飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基；低級アルコキシ；低級アルカノイルオキシ；シクロ(低級)アルキル；シクロ(低級)アルキルオキシ；アリール；アリールオキシ；複素環基；複素環オキシ基であり；

R_3' は水素、低級アルキル、シクロ(低級)アルキル、アリールまたは複素環基である]

。

【0061】

さらに、本発明において用いられる化合物は、異性体の存在の有無にかかわらずケト型に基づく式または名称により表し得るが、かかる構造または名称はヘミアセタール型の化合物を除外することを意図するものではないことに留意されたい。

【0062】

本発明においては、いずれかの異性体、例えば、個々の互変異性体、それらの混合物、または光学異性体、それらの混合物、ラセミ混合物、および他の立体異性体を、同じ目的に用いることが可能である。

【0063】

医薬的に適切な賦形剤

本発明によると、本組み合わせは医薬組成物として製剤化され得る。その組成物は、医薬的に適切な賦形剤とともに個々の活性成分をそれぞれ含む別個の製剤として、または医薬的に適切な賦形剤とともに 2 つの活性成分を含む単一製剤として製剤化され得る。よって、医薬的に適切な賦形剤は、望ましい組成物の形態に応じて選択すればよい。本発明によると、「医薬的に適切な賦形剤」は、本発明の活性成分と混合されてその製剤に適する不活性物質を意味する。

【0064】

例えば、本発明の経口投与のための固体組成物は、錠剤、調合剤、顆粒等を含み得る。かかる固体組成物においては、1 またはそれ以上の活性成分は、少なくとも 1 つの不活性な希釈剤、例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、マグネシウムアルミニン酸メタケイ酸 (magnesium aluminate metasilicate) 等と混合され得る。通常の後処理に従って、組成物は不活性な希釈剤以外の添加物、例えば、ステアリン酸マグネシウムのような滑剤；線維性グルコン酸カルシウムなどの崩壊剤；シクロデキストリン、例えば、

- または - シクロデキストリンなどの安定化剤；ジメチル - - 、ジメチル - - 、トリメチル - - またはヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンなどのエーテル化シクロデキストリン；グルコシル - 、マルトシル - シクロデキストリンなどの分枝鎖シクロデキストリン；ホルミル化シクロデキストリン、硫黄含有シクロデキストリン；リン脂

10

20

30

50

質等を含み得る。上記シクロデキストリンを使用したとき、シクロデキストリンとの包接化合物が形成され、安定性を増強し得ることもある。あるいは、リン脂質がリポソームを形成するために使用されることもあり、その結果安定性が増強される。

【0065】

錠剤または丸薬は、必要とされれば、糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の、胃または腸で可溶なフィルムで被覆され得る。さらに、それらは、ゼラチンのような吸収可能な物質でカプセルとして形成され得る。好ましくは、組成物は、特定のプロスタグラジン化合物および中鎖脂肪酸トリグリセリドの液体内容物を含むソフトゼラチンカプセル中に製剤化される。本発明で使用される中鎖脂肪酸トリグリセリドの例は、側鎖を有し得る6-14個の炭素原子を有する、飽和または不飽和脂肪酸のトリグリセリドを含む。好ましい脂肪酸は、直鎖飽和脂肪酸であり、例えば、カプロン酸(C6)、カプリル酸(C8)、カプリン酸(C10)、ラウリン酸(C12)およびミリスチン酸(C14)である。さらに、2またはそれ以上の中鎖脂肪酸トリグリセリドが、組み合わされて使用され得る。さらに、適切な賦形剤は、発行された国際公開第01/27099号パンフレットに開示されている。

10

【0066】

経口投与のための液体組成物は、医薬的に許容される乳液、溶液、懸濁液、シロップ、またはエリキシルならびに一般的に使用される不活性な希釈剤であり得る。このような組成物は、不活性な希釈剤に加えて、アジュバント、例えば滑剤および懸濁剤、甘味剤、香味剤、保存剤、可溶化剤、抗酸化剤等を含み得る。添加物の詳細は、医薬分野のいずれかの一般的な教科書に記載されているものから選択され得る。このような液体組成物は、直接ソフトカプセル内に充填され得る。本発明によると、非経口投与、例えば坐薬、浣腸等のための溶液には、滅菌した、水性または非水性の溶液、懸濁液、乳液、界面活性剤等が含まれる。水性の溶液および懸濁液には、例えば、蒸留水、生理食塩水およびリングル液が含まれる。

20

【0067】

非水性溶液および懸濁液には、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、脂肪酸トリグリセリド、および植物油、例えばオリーブオイル、アルコール、例えばエタノール、ポリソルベートなどが含まれる。かかる組成物は、アジュバント、例えば保存剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、抗酸化剤などを含有してもよい。

30

【0068】

非経口投与のための本発明の注射用組成物の例には、滅菌した水性もしくは非水性溶液、懸濁液および乳液などがある。水性溶液または懸濁液のための希釈剤には、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水およびリングル液などがあり得る。

【0069】

溶液および懸濁液のための非水性希釈剤には、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油(オリーブ油など)、アルコール(エタノールなど)およびポリソルベートなどがあり得る。組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤などの添加剤をさらに含んでもよい。それらは、例えば細菌保留フィルターを通して濾過することによって、滅菌剤を配合することによって、またはガスもしくは放射性同位体照射滅菌によって滅菌してもよい。注射用組成物は、滅菌粉末組成物として提供し、使用前に注射用の滅菌溶媒に溶解させることもできる。

40

【0070】

本発明の別の形態は坐剤または腔坐剤であり、これらは通常用いられる基剤、例えば体温で軟化するカカオバターに活性成分を混合することによって調製することができ、吸収性を向上させるために適切な軟化温度を有する非イオン性界面活性剤を用いてもよい。

【0071】

本発明の方法によると、本発明の組み合わせは、経口または非経口投与(坐剤、浣腸などを含む)によって全身的にまたは局所的に投与することができる。所望の用量を達成するために単一のまたは複数の組成物を投与してもよい。本発明の方法によると、組み合わ

50

せ中の個々の化合物は、同時に、別個にまたは逐次に投与し得る。

【0072】

本発明によると、哺乳類対象は、本発明によって、本発明において用いられる化合物を投与することにより処置され得る。哺乳類対象はヒトを含むいずれかの対象であり得る。本化合物は全身的にまたは局所的に適用し得る。通常、本化合物は、経口投与、静脈内注射（点滴を含む）、皮下注射、直腸内投与、膣内投与、経皮投与などにより投与し得る。

【0073】

投与量は、動物の系統、年齢、体重、処置すべき症状、望む治療効果、投与経路、処置期間等に応じて変化し得る。1日に、0.001-100000 μg、より好ましくは0.01-10000 μg、特に0.1-1000 μgの量の特定のプロスタグランジン化合物、および0.01-100000mg、より好ましくは0.1-10000mgのNSAIDを組み合わせて、1日に1~4回全身投与または連続投与することにより、十分な効果が得られうる。

10

【0074】

本明細書において用いる場合、「組み合わせ」なる用語は、オピオイドおよび特定のプロスタグランジン化合物を意味し、これらの両方が単一の物または製剤の形態にて同時に患者に投与され、または別個の物として同時にまたは経時的に（格別の時間制限はない）患者に投与され、かかる投与によって治療的に有効なレベルの2成分が体内に、好ましくは同時に提供される。

【0075】

本発明の組み合わせは、NSAID使用の適応症の1つである疾患または症状の処置に有用である。例えば、その組み合わせは、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、脊椎炎、強直性脊椎炎、若年性関節炎、若年性関節リウマチ、腱炎、滑液包炎、痛風、痛みおよび月経困難症の処置に有用である。

20

【0076】

本明細書において用いる場合、「処置」なる用語は、いずれかの管理手段、例えば、症状の予防、治療、軽減、症状の減弱および進行の抑止を含む。

【0077】

本発明の組み合わせは様々な病因による痛みの処置に有用である。

【0078】

「様々な病因による痛み」なる用語は、炎症痛、痛覚過敏、特に慢性痛を含むがこれらに限定されず、特に、外傷、例えば熱傷、捻挫、骨折などに関連する外傷の結果として起こる痛み、外科的処置の後に続く痛み、例えば術後の鎮痛薬の後に続く痛み、化学療法により誘導される痛み、ならびに多様な起源の炎症痛、例えば骨および関節痛（変形性関節症）、筋筋膜痛（筋損傷、線維筋痛症）、腰痛、慢性炎症痛、慢性神経因性痛、例えば糖尿病性神経障害、幻肢痛および手術前後の痛み（一般手術、婦人科手術）ならびに例えば狭心症、月経または癌に関連する痛みを意味する。

30

【0079】

本発明の組み合わせはさらに、アルツハイマー病または癌の処置に有用である。

【0080】

「癌」なる用語は、食道癌、胃癌、十二指腸癌、小腸癌、虫垂癌、大腸癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、肛門癌、膀胱癌、肝癌、胆嚢癌、脾臓癌、腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣癌、子宮癌、卵巣癌、乳癌、肺癌および甲状腺癌を含む。

40

【発明を実施するための形態】

【0081】

本発明のさらなる詳細を試験例を参照して以下に示すが、本発明を限定することを意図するものではない。

【実施例1】

【0082】

化合物A（13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-18(S)-メチル-PGE₁）またはビヒクルと組み合わせた200 mg/kgのナプロキセンをオスのCrl : CD (SD) ラットに経口投与し

50

た。動物を投与製剤の投与から5時間後に頸椎脱臼によって安樂死させ、胃を摘出した。胃を10 mLの生理食塩水によって満たし、1% ホルマリン中において固定化した。次いで胃を大弯に沿って開き、生理食塩水によって穏やかに洗浄した。各胃潰瘍の主軸の長さをデジタルノギスによって測定し、全胃潰瘍の主軸の合計の長さ（潰瘍係数）を得た。

【0083】

表1に示すように、200 mg/kgのナプロキセンによって誘導される潰瘍形成は、1、10および100 μg/kgの化合物Aとナプロキセン（200 mg/kg）との組み合わせ投与によって、用量依存的に減少した。「化合物A（10 μg/kg）+ナプロキセン（200 mg/kg）群」および「化合物A（100 μg/kg）+ナプロキセン（200 mg/kg）群」において、「ビヒクル+ナプロキセン（200 mg/kg）群」に対する潰瘍形成の顕著な減少が観察された。臨床において胃潰瘍の処置に用いられるプロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾール（1000 μg/kg）とナプロキセンを組み合わせて投与しても、ナプロキセン誘導性の胃潰瘍に対して有意な効果は得られなかった。

10

【0084】

結果は、化合物Aは、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）と組み合わせると潰瘍形成に対して強い保護効果を有することを示している。

【0085】

【表1】

表1 ラットにおけるナプロキセン誘導性の胃潰瘍に対するナプロキセンと組み合わせた化合物Aの効果

20

群	n	潰瘍係数 (平均 ± S.E.)	抑制率 (%) ^a
ビヒクル（0.01% Tween 80） +ナプロキセン（200 mg/kg）	10	81.48 ± 15.05	-
化合物A（1μg/kg） +ナプロキセン（200 mg/kg）	10	63.47 ± 10.87	22%
化合物A（10 μg/kg） +ナプロキセン（200 mg/kg）	10	12.15 ± 3.45*	85%
化合物A（100 μg/kg） +ナプロキセン（200 mg/kg）	10	0.50 ± 0.40**	99.4%
ランソプラゾール（1000 μg/kg） +ナプロキセン（200 mg/kg）	10	68.09 ± 7.61	16%

30

* p<0.05、** p<0.01 「ビヒクル+ナプロキセン群」と比較（ダネット検定）

aは以下のように計算した：抑制率 (%) = (1 - 試験群における平均潰瘍係数 / 対照群における平均潰瘍係数) × 100

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				
				International application No PCT/JP2008/062437
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/557 A61K45/06 A61P1/04 A61P29/00 A61P35/00 A61P25/28 ADD. C07C405/00				
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) A61K A61P C07C				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 2006/109881 A (SUCAMPO AG [CH]; UENO RYUJI [US]) 19 October 2006 (2006-10-19) claim 24; example 1			1-45
X	US 6 265 440 B1 (UENO RYUZO [JP] ET AL) 24 July 2001 (2001-07-24)			1-45
X	column 42, line 55 - column 44, line 41			1-3, 7, 9, 21-24, 26, 28, 40-45
X	CA 1 041 012 A1 (AMERICAN HOME PROD) 24 October 1978 (1978-10-24)			1-45
X	page 3, lines 13-21			1-3, 7, 9, 21-24, 26, 28, 40-45
	page 4, lines 5-7, 10-14; compound I (A)			---
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* 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 document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubt 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				
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the international search report		
29 October 2008		10/11/2008		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 581B Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lemarchand, Aude		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2008/062437

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/064664 A (ALLERGAN INC [US]; JIANG GUANG-LIANG [US]; IM WHA BIN [US]; WHEELER LA) 7 June 2007 (2007-06-07) claim 10, first formula page 65, lines 17-23; claims 1,10	1-45 1-3,7,9, 21-24, 26,28, 40-45
Y	page 51, lines 3-9	
Y	US 3 928 588 A (ROBERT ANDRE) 23 December 1975 (1975-12-23) claim 7	1-45
Y	GB 1 466 051 A (UPJOHN CO) 2 March 1977 (1977-03-02) the whole document	1-45
Y	US 3 781 429 A (PARTRIDGE R ET AL) 25 December 1973 (1973-12-25) the whole document	1-45
Y	WO 99/12524 A (NYCOMED DANMARK A S [DK]; SKINHOEJ ANNETTE [DK]; BERTELSEN POUL [DK]) 18 March 1999 (1999-03-18) claims 1,11,16-18,54	1-45
Y	HIXSON L J ET AL: "CURRENT TRENDS IN THE PHARMACOTHERAPY FOR PEPTIC ULCER DISEASE" ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE, AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, CHICAGO, IL, US, vol. 152, no. 4, 1 January 1992 (1992-01-01), pages 726-732, XP008066895 ISSN: 0003-9926 page 727, last paragraph - page 728, paragraph FIRST	1-45
X	WO 00/25771 A (SYNPHORA AB [SE]; STJERN SCHANTZ JOHAN [SE]; RESUL BAHRAM [SE]) 11 May 2000 (2000-05-11) claims 35,40	1,7,9, 21-24, 26,28, 40-45
Y	WO 00/56339 A (PHARMASCIENCE INC [CA]; OUALI AOMAR [CA]; AZAD ABUL KALAM [CA]) 28 September 2000 (2000-09-28) page 2, lines 9-15; claims 1,5,7-13	1-45 -/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2008/062437

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2008/076703 A (ALLERGAN INC [US]; JIANG GUANG LIANG [US]; IM WHA BIN [US]; WHEELER LA) 26 June 2008 (2008-06-26) page 42, lines 5-26; claims 1,20,28,33	1-45
P,X	WO 2008/029949 A (SUCAMPO AG [CH]; UENO RYUJI [US]) 13 March 2008 (2008-03-13) page 14, lines 12-18 page 15, lines 3-7 page 19, lines 14-18	1-3,5,7, 9,21,23, 24,26, 28,40, 42-45
P,X	WO 2007/103540 A (PHARMENA NORTH AMERICA INC [CA]; KRANTZ ALEXANDER [US]) 13 September 2007 (2007-09-13) claims 1,4-7,12,13	1-45
P,X	OSAMA H ET AL: "W1939 Effect of Cobiprostone On Naproxen-Induced Gastric Ulcers in Rats" GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA, vol. 134, no. 4, 1 April 2008 (2008-04-01), pages A-738, XP023435243 ISSN: 0016-5085 [retrieved on 2008-04-01] the whole document	1-45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/062437

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:
Rule 39.1(v) PCT – Presentation of information (claim 45)

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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. Claims Nos.: 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 an 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.

International Application No. PCT/JP2008/062437

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(v) PCT - Presentation of information (claim 45)

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: -

A. The prostaglandins used in the combinations of claims 1 and 24 encompass a very large number of compounds as suggested by the very general Markush formula I which is not clear (Art. 6 PCT) for the following reasons:

- 1) the definitions of the groups L, M, N, R4, R5, R1 and Ra is not clear and not limitative due to the use of the relative expression "lower alkyl" in the claims.
- 2) The same applies to the adjective "medium".
- 3) The expression "functional derivative" is non limitative as it encompasses every moiety obtained by any chemical modification for instance of -COOH. A is not defined.
- 4) The term "bivalent" used in this context is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers.

The present formula (I) is so broadly defined that it does not seem plausible that all the prostaglandins falling within solve the present problem. A skilled person would not be able to ascertain the scope of the independent claims 1 and 24 without a severe and undue burden. The clarity requirements of Art. 6 PCT are therefore not met. In addition, sufficient support and disclosure in the sense of Art. 5/6 PCT is to be found for a very limited number of said prostaglandins, in particular 13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluoro-18-methyl-PGE1 disclosed in claim 19, page 32, line 9 and used in example 1 and for the prostaglandins of claims 14-20.

B. Present claims 1 and 24 relate to a very large number of combinations comprising compounds having a given desired property or effect, namely as "NSAID". This expression might be considered as non limitative because a skilled person would not be able by considering this functional definition to ascertain the scope of the claim and there is no common general knowledge allowing a clear cut interpretation of said expression in term of technical feature, e. g. as a list of compounds having the said property. In other words, this definition in term of a function does not furnish sufficient information as to the structural and technical features of said compounds.

Sufficient support and disclosure in the sense of Art. 6/5 PCT for any such compound having the said property or effect is solely to be found

International Application No. PCT/JP2008/062437

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

for a short list of "NSAIDs", namely those clearly listed in the description page 8, lines 15 to page 9, line 1. The same applies mutatis mutandis to the subject-matter of claims 2-20 and 23-39, 42-45. (Art. 5/6 PCT).

C. For these reasons, independent claims 1 and 24 relate to an extremely large number of pharmaceutical combinations. A skilled person would not be able to come up with a clear and exhaustive list of combination therapies plausibly solving the present problem. In addition, the expression "indication for NSAID use" encompasses a non limitative number of possible disorders/indications. Sufficient support and disclosure in the sense of Art. 5/6 PCT is only to be found for the treatment of the diseases clearly listed on page 31-32, paragraphs [0077] and [0079].

Due to the large number of pharmaceutical combinations and uses intended to be protected, it does not seem plausible that the problem of the present application is solved over the whole scope of claims 1 and 24.

Sufficient support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found for only i) a very small proportion of the prostaglandins claimed, namely for 13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluoro-18-methyl-PGE1 as found in example 1 and for ii) the agents so called "NSAIDs" as listed in the description page 8, lines 15 to page 9, line 1, in particular naproxen (see example 1 and page 9, line 1) which are used in combination for the prevention of gastric ulcer. In particular, a combination of 13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluoro-18-methyl-PGE1 and naproxen was tested for prevention of gastric ulcer linked to naproxen use.

The non compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of independent claims 1 and 24 and of dependent claims 2-23 and 24-45 (PCT Guidelines 9.19, 9.23 and 9.24).

Consequently, no meaningful search over the whole scope of claims 1-45 has been possible and an incomplete search has been performed. The search of claims 1-45 was restricted to those combinations which appear to be supported and disclosed, namely those involving the use of combinations comprising :

i) 13,14-dihydro-15-keto-16,16-18-methyl difluoro-PGE1 disclosed in claim 19, page 22, lines 6-9 and used in example 1 and the prostaglandin compounds as disclosed in claims 12-18
ii) the NSAIDs defined listed in the description page 8, lines 15 to page 9, line 1, in particular naproxen (see example 1 and page 9, line 1)
in the treatment of defined diseases disclosed in claims 2-5 or clearly listed on page 31-32, paragraphs [0077] and [0079].

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is

International Application No. PCT/JP2008/062437

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2)PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/JP2008/062437

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2006109881	A	19-10-2006	AU CA CN EP JP KR US	2006234632 A1 2602812 A1 101198334 A 1871380 A1 2008535774 T 20070119753 A 2007276006 A1		19-10-2006 19-10-2006 11-06-2008 02-01-2008 04-09-2008 20-12-2007 29-11-2007
US 6265440	B1	24-07-2001		NONE		
CA 1041012	A1	24-10-1978		NONE		
WO 2007064664	A	07-06-2007	US US	2007123568 A1 2007123569 A1		31-05-2007 31-05-2007
US 3928588	A	23-12-1975	AU BE GB ZA	7700974 A 824861 A1 1463954 A 7408217 A		01-07-1976 28-07-1975 09-02-1977 28-01-1976
GB 1466051	A	02-03-1977	AU BE US ZA	7701074 A 824860 A1 4061742 A 7408216 A		01-07-1976 28-07-1975 06-12-1977 28-01-1976
US 3781429	A	25-12-1973		NONE		
WO 9912524	A	18-03-1999	AT AU CA CN DE EA EP JP NO US	252892 T 9062998 A 2301883 A1 1277550 A 69819351 D1 2806 B1 1017370 A1 2001515854 T 20001290 A 6599529 B1		15-11-2003 29-03-1999 18-03-1999 20-12-2000 04-12-2003 31-10-2002 12-07-2000 25-09-2001 28-04-2000 29-07-2003
WO 0025771	A	11-05-2000	AU AU CA EP JP	758973 B2 1435000 A 2349427 A1 1126835 A1 2002528491 T		03-04-2003 22-05-2000 11-05-2000 29-08-2001 03-09-2002
WO 0056339	A	28-09-2000	AT AU CA DE EP US US	350040 T 3269200 A 2301378 A1 60032749 T2 1162975 A1 6183779 B1 6287600 B1		15-01-2007 09-10-2000 22-09-2000 18-10-2007 19-12-2001 06-02-2001 11-09-2001
WO 2008076703	A	26-06-2008		NONE		
WO 2008029949	A	13-03-2008	US	2008070979 A1		20-03-2008
WO 2007103540	A	13-09-2007	AU US	2007223787 A1 2007259861 A1		13-09-2007 08-11-2007

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 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,T
R),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,
BZ,CA,CH,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,IS,JP,KE,K
G,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT
,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100146259

弁理士 橋本 諭志

(72) 発明者 上野 隆司

アメリカ合衆国 2 0 8 5 4 メリーランド州モンゴメリー、ポトマック、スタンモア・ドライブ 1 1
0 2 5 番

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZA08 ZA081 ZA082 ZA16 ZA161 ZA162
ZB11 ZB111 ZB112 ZB26 ZB261 ZB262 ZC75 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 DA01 MA02 MA04 MA52 NA05 NA14 ZA08 ZA16
ZB11 ZB26 ZC75
4C206 AA01 AA02 DA23 MA02 MA04 MA20 MA72 NA05 NA14 ZA08
ZA16 ZB11 ZB26 ZC75