

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5091106号
(P5091106)

(45) 発行日 平成24年12月5日 (2012. 12. 5)

(24) 登録日 平成24年9月21日 (2012. 9. 21)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/44 (2006. 01)

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/4425 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4425

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10

C O 7 D 213/75 (2006. 01)

C O 7 D 213/75

C O 7 D 213/89 (2006. 01)

C O 7 D 213/89

請求項の数 5 (全 44 頁)

(21) 出願番号 特願2008-500172 (P2008-500172)
 (86) (22) 出願日 平成18年3月3日 (2006. 3. 3)
 (65) 公表番号 特表2008-532974 (P2008-532974A)
 (43) 公表日 平成20年8月21日 (2008. 8. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/060418
 (87) 国際公開番号 W02006/094933
 (87) 国際公開日 平成18年9月14日 (2006. 9. 14)
 審査請求日 平成21年3月2日 (2009. 3. 2)
 (31) 優先権主張番号 05101772.1
 (32) 優先日 平成17年3月8日 (2005. 3. 8)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 507229021
 ニコメッド ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 N y c o m e d G m b H
 ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ビイク
 - グルデン-シュトラッセ 2
 B y k - G u l d e n - S t r . 2 ,
 D - 7 8 4 6 7 K o n s t a n z , G
 e r m a n y
 (74) 代理人 100061815
 弁理士 矢野 敏雄
 (74) 代理人 100099483
 弁理士 久野 琢也
 (74) 代理人 100128679
 弁理士 星 公弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 真性糖尿病の治療のためのロフルミラスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ロフルミラストもしくはその製剤学的に認容性の塩及び / 又はロフルミラスト - N - オキシドもしくはその製剤学的に認容性の塩を、2型糖尿病の治療用の医薬組成物の製造のために用いる使用。

【請求項 2】

ロフルミラスト又はその製剤学的に認容性の塩を、2型糖尿病の治療のための医薬組成物の製造のために用いる使用。

【請求項 3】

ロフルミラスト - N - オキシド又はその製剤学的に認容性の塩を、2型糖尿病の治療のための医薬組成物の製造のために用いる使用。

【請求項 4】

ロフルミラスト又はその製剤学的に認容性の塩を、単独療法剤として、2型糖尿病の治療のための医薬組成物の製造のために用いる使用。

【請求項 5】

ロフルミラスト - N - オキシド又はその製剤学的に認容性の塩を、単独療法剤として、2型糖尿病の治療のための医薬組成物の製造のために用いる使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

本発明は、ロフルミラスト、その薬理的に認容性の塩、そのN - オキシド並びにN - オキシドの薬理的に認容性の塩を、2型糖尿病、1型糖尿病の治療のために、及び真性糖尿病に関連する疾患の進行の防止及び/又は抑制のために用いる使用に関する。

【0002】

更に本発明は、ロフルミラスト、その薬理的に認容性の塩、そのN - オキシド並びにN - オキシドの薬理的に認容性の塩と、2型糖尿病及び/又は1型糖尿病の治療に使用される他の1種以上の有効化合物との組合せ物、並びにこれらの組合せ物を含む、医薬組成物、組み合わせ製品及びキット、及び係る組合せ物を、2型糖尿病及び/又は1型糖尿病の治療において用いる使用に関する。

【0003】

発明の背景

国際特許出願WO 99 / 1 4 2 3 9号において、真性糖尿病及び肥満の治療のための組成物が開示されている。該組成物は、活性剤A、B及びCの少なくとも2種を含有し、その際、AはcAMPの産生を刺激する少なくとも1種のホルモンであり、Bは環状ヌクレオチドの分解を阻害する少なくとも1種の物質であり、そしてCはcGMPの産生を刺激する少なくとも1種のホルモンである。国際特許出願WO 01 / 3 5 9 7 9号において、PDE3阻害剤とPDE4阻害剤とを肥満の治療のために組み合わせて使用することが開示されている。国際特許出願WO 02 / 1 3 7 9 8号において、インスリン抵抗性症候群の治療のための選択的cGMP PDE5阻害剤の使用が開示されており、そこでは、インスリン抵抗性症候群は、異脂肪症、高血圧、2型糖尿病、耐糖性障害、糖尿病の家族歴、高尿酸血症及び/又は痛風、凝血促進性状態、アテローム性動脈硬化症及び体幹の肥満から選択される2種以上の疾病状態の共存として定義される。試験がなされていないドイツ国出願DE 10 0 1 5 0 5 1 7号にはテトラヒドロピリダジン - 3 - オン誘導体が記載されており、これはとりわけ真性糖尿病の治療のために有用かもしれない。Diabetes 47, pp. 570 - 575, 1998において、ペントキシフィリンとロリプラムが、自己免疫性糖尿病又は炎症性サイトカインの過剰産生を特徴とする他の状態に有効なことがある旨開示されている。

【0004】

真性糖尿病は世界的に増加傾向にあり、そして世界保険機構によるエビデミックの水準にあると考えられる。糖尿病の症状発現と進行はしばしば国々の間でかなり多様であり、通常は同じ国でも人種間で様々である。最近では、世界中で151百万人の人々が糖尿病を患い、2025年には300百万の人々が患うと類推される。糖尿病には2種の主要な型が存在する。1型(インスリン依存性糖尿病、IDDM)は、主に自己免疫に媒介される膵臓細胞の破壊によるものであり、それによって絶対的なインスリン欠乏をもたらす。それが第二の最も一般的な子供の慢性疾病である。それに対して、2型糖尿病(非インスリン依存性糖尿病、NIDDM)は、インスリン抵抗性と不適なインスリン分泌を特徴としている。2型糖尿病と当初は診断された個体の大部分は時が経つと、抗細胞自己免疫性を示すと定義される1型状態に発展する。

【0005】

遺伝因子が糖尿病の発生に寄与するので、該疾病は強い家族的集積性を示す。インスリン抵抗性の単一遺伝子症候群であって、確定遺伝子がインスリン抵抗性の原因として同定されている症候群が存在するが、これらの症候群は比較的珍しい。より一般的な糖尿病の提示は多遺伝子性であると見られる。更に、行動的かつ生活様式的な危険因子が存在する。2型糖尿病が次第に一般的になりつつあるのは、主に座りがちな生活様式の普及と肥満の増大のためである。糖尿病の病因における行動的因子の役割についての主要な議論の1つは、迅速な西洋化を受けた人口における該疾病の罹患率と発生率の迅速な増加であった。西洋化への推移は、肥満の増加、身体活動の低下、そしてより高カロリーなもの、脂肪及び非複合型糖質に対する摂取量の変化を通常伴う。

【0006】

血漿グルコース濃度は、身体の栄養についての供給(例えば食事)と需要(例えば運動

10

20

30

40

50

）が広範に変動するにもかかわらず、ある程度狭い範囲内に通常は維持される。一晩の断食後に、インスリン非依存性組織である脳（５０％）及び内臓器官（２５％）が身体糖処理の全体の殆どを占める。インスリン依存性組織である脂肪組織と主に骨格筋は残りの２５％のグルコースの利用を担う。この基底グルコース吸収は肝臓からのグルコースの放出によって厳密に適合されている。食後の高血糖に応じて、膵臓のインスリン分泌が刺激され、そして抗インスリン血と高血糖の組合せによりグルコース吸収が（内臓組織と末梢組織、主に筋組織によって）促進され、そして肝臓グルコース産生を抑制する。従って結果として、細胞、筋肉及び肝臓のレベルで欠陥があると、グルコース不耐症及び真性糖尿病の発生に導かれることがある。糖尿病における全ての異常は、基本的にインスリン感受性とインスリン分泌との間の不均衡から生ずる。糖尿病の初期段階は、耐糖性障害と食後高血糖によって特徴付けられる。疾病の進行にともない、空腹時高血糖が観察される。

10

【０００７】

N I D D Mにおいて第一に確認される異常はインスリンに対する身体の応答能の低下である。膵臓は適宜インスリン分泌を増大させ、インスリン抵抗性を埋め合わせるので、糖耐性は正常に留まる。しかしながら時間が経過すると、細胞はその高いインスリン分泌率の維持機能が働かなくなり、そしてそのインスリン抵抗性が糖耐性障害と最終的には顕性の真性糖尿病の発生をもたらす。膵臓の"疲弊"の原因は未だ知られていない。N I D D Mにおけるインスリン抵抗性は肝組織と末梢組織の両者に関与するものである。内因的に分泌されたインスリン又は外因的に投与されたインスリンの両者に応じて、通常肝臓グルコース産生の抑制機能が働かなくなり、そして筋内グルコース吸収が低下する。肝臓グルコース放出率の促進は主に糖新生の増大によるものである。筋内では、インスリン作用の多くの細胞性欠陥が説明されており、これにはインスリン受容体チロシンキナーゼ活性障害、グルコース輸送低下、そしてグリコゲン合成酵素及びピルビン酸デヒドロゲナーゼ活性の低下が含まれる。これらの異常は、糖処理、グリコゲン合成及びグルコース酸化の２つの主要な細胞内経路における障害の理由を説明する。N I D D Mの第一段階において、その主要な欠陥がグルコース吸収とグリコゲンとしての貯蔵を促進するインスリンの不能に関与している。糖不耐症を説明するのに提唱される他の可能性のある機構は、例えば遊離脂肪酸濃度の増大、免疫系の慢性的な低位の活性化（T N F 及びI L 6の濃度の増大）、骨格筋血流の変化、アミリンのその不溶性のアミロイド形への変換増大並びにグルコース毒性である。

20

30

【０００８】

糖尿病は、高血圧及び異脂肪症のような様々な生理学的疾患と関連している。また糖尿病は、太い血管の疾病（冠状動脈疾患、卒中発作、切断術）と微小血管疾病（失明、腎不全、神経障害）の危険性を増加させる。心筋梗塞、卒中発作又は腎不全は糖尿病患者の７０％を超える患者についての死因である。糖尿病に関連する高い死亡率と衰弱性神経症は、能動的な医学的介入の重要性を強調している。

【０００９】

糖尿病を抑制するには幾つかの方法がある。第一には、内因性インスリン感受性の改善を目的とした生活様式改造である。これは、身体活動の増加及びダイエットと行動改変による減量によって達成することができる。不幸にも、非インスリン依存性糖尿病の人々の殆どは決して十分な栄養教育を受けないか、又は厳しいダイエット計画を遵守できない。

40

【００１０】

もう一つの治療的方法是、外因性インスリン、インスリン類似体及びインスリン分泌促進物質、例えばスルホニル尿素の投与によるインスリン利用能の増加を伴う。スルホニル尿素の主な作用様式は、A T P 依存性カリウムチャネルを遮断して、インスリン分泌を刺激するカルシウムイオン流入を引き起こすことによる膵臓細胞の脱分極に通ずるものである。インスリン、インスリン類似体及びインスリン分泌促進物質の最も頻繁に直面する副作用は低血糖症である。体重獲得も関連しうるのは、インスリンは血中グルコースの吸収を高めるだけでなく、脂質の合成及び貯蔵をも促進するからである。

【００１１】

50

ビグアニド類、そのうちメトホルミンが最も一般的に使用されるが、これらは効果的な抗低血糖剤であるとも判明している。メトホルミンは、肝臓の糖新生を低下させ、そして基底の肝臓グルコース放出を減少させる。その最も重大な副作用は乳酸アシドーシスである。メトホルミンの他の一般的な副作用は吐き気と食欲不振である。経口の抗糖尿病剤、例えばスルホニル尿素及びメトホルミンは単独療法又は組合せにおいて、空腹時血漿グルコース濃度を下げることが証明されているが、これらは、60%を超える患者において食後低血糖を持続させ、そしておそらくヘモグロビンA_{1c}の持続的増加の原因である。

【0012】

- グルコシダーゼ阻害剤、例えばアカボーズ及びミグリトールは食後低血糖を標的とするものである。 - グルコシダーゼ阻害剤による真性糖尿病の治療は、デンプンとスクロースの腸内分解の遅延に基づくものである。これらの糖質は、 - グルコシダーゼによって加水分解されて単糖となり、それから単糖は小腸粘膜を通じて輸送することができる。刷子縁グルコシダーゼの可逆的阻害により、消化管上部から小腸全長にわたるより拡張された表面領域へと糖質吸収が再分配される。これには、単糖吸収の遅延と血中グルコースの食後上昇の低下が伴う。 - グルコシダーゼ阻害剤の一般的な副作用は、糖質吸収不良と胃腸不快感の症状である。

【0013】

他の種類の抗糖尿病薬は、チアゾリジンジオン類、例えばロシグリタゾン及びピオグリタゾンであり、これらはインスリン増感剤であり、そしてペルオキシソーム増殖物質により活性化される受容体 (PPAR) の活性化を通じて作用する。PPAR は主に脂肪組織で発現され、これは脂肪生成に重要な役割を担い、そして脂肪酸合成と貯蔵とを調節する。ロシグリタゾンがPPAR に結合すると、内因性グルコース産生が低下し、そして血中グルコース吸収が高まる。インスリンに対する骨格筋、肝臓及び脂肪組織の感受性が高まる。ロシグリタゾン治療によるグルコース代謝の改善は、血漿中遊離脂肪酸代謝の低下と密接に相関している。脂肪組織中のPPAR のロシグリタゾンによる刺激と、それに引き続く脂肪細胞分化によって、インスリン感受性がより高く、殆ど脂肪酸、TNF 及びレプチンを産生しないより多くの脂肪細胞が生ずるが、それはより小さいものである。ロシグリタゾンの一般的な副作用は貧血、浮腫及び体重増加である。

【0014】

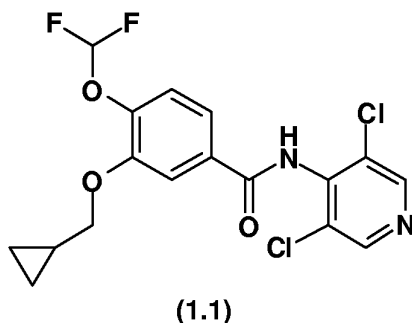
発明の開示

本発明の一つの対象は、前記の欠点の幾つか又は全てを克服した、真性糖尿病、特に2型糖尿病の治療用の医薬組成物を利用可能にすることである。

【0015】

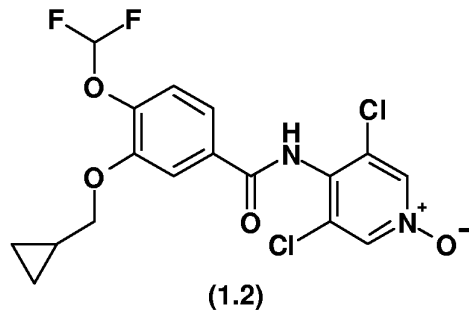
真性糖尿病の治療は、驚くべきことに、式1.1

【化1】



の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び/又は式1.2

【化 2】



10

の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩を使用することによって達成される。

【0016】

式 1 . 1 の化合物は、国際一般名称 (INN) でロフルミラスト [3 - シクロプロピル - メトキシ - 4 - ジフルオロメトキシ - N - (3 , 5 - ジクロロピリジ - 4 - イル) ベンザミド] を有する。

【0017】

式 1 . 2 の化合物は、ロフルミラスト - N - オキシド [3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ジフルオロメトキシ - N - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 4 - イル) ベンザミド] である。

20

【0018】

ロフルミラスト、その製剤学的に認容性の塩及びその N - オキシドの製造並びに P D E 4 インヒビターとしてのこれらの化合物の使用は、国際特許出願 W O 9 5 / 0 1 3 3 8 号に記載されている。

【0019】

用語 " 製剤学的に認容性の塩 " の範囲内に含まれる塩は、遊離塩基と好適な有機酸又は無機酸とを反応させるか、又は該酸と好適な有機塩基又は無機塩基とを反応させることによって一般的に製造される無毒の式 1 . 1 又は式 1 . 2 の化合物の塩を指す。薬学で慣用に使われる製剤学的に認容性の無機酸及び有機酸のそれが特に挙げられる。これらの好適な塩は、特に、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、酢酸、クエン酸、D - グルコン酸、安息香酸、2 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、酪酸、スルホサリチル酸、マレイン酸、ラウリン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、シュウ酸、酒石酸、エンボン酸、ステアリン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸又は 1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸のような酸との水溶性及び水不溶性の付加塩である。塩基との製剤学的に認容性の塩の一例としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、マグネシウム塩、チタン塩、アンモニウム塩、メグルミン塩又はグアニジニウム塩を挙げることができる。

30

【0020】

式 1 . 1 及び式 1 . 2 の化合物並びにそれらの製剤学的に認容性の塩は、それらの製剤学的に認容性の溶媒和物の形、特にその水和物の形で存在してもよいと解されるべきである。

40

【0021】

表現 " 2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病並びに真性糖尿病に関連する疾患 " において、2 型糖尿病は、非インスリン依存性糖尿病 (N I D D M) を表し、そして 1 型糖尿病は、インスリン依存性糖尿病 (I D D M) を表す。しばしば 2 型糖尿病と関連するのは、1 種以上の代謝症候群、肥満、インスリン耐性、異常脂質血症及び病理学的糖耐性である。2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病を有する検体には、種々の程度の血圧増加、コレステロール及び / 又はトリグリセライドのレベルの増加、尿酸のレベルの増大及び凝固を促進する因子のレベルの増大が現れる。従って、真性糖尿病に関連する疾患は、高血圧、異脂肪症、高尿酸血症、痛風及び凝固性亢進、すなわち血管内の凝血の形成傾向である。これらの疾

50

患は、太い血管並びに微小血管のアテローム硬化性疾病に良く認められる危険因子である。太い血管のアテローム硬化性疾病は、例えば心筋梗塞、卒中発作及び四肢切断である。太い血管の合併症は、失明、腎疾病及び衰弱性神経症をまねく。

【 0 0 2 2 】

用語"有効量"は、2型糖尿病及び／又は1型糖尿病の治療のために治療学的に有効な量を指すか、又は2型糖尿病及び／又は1型糖尿病の治療のために及び真性糖尿病に関連する疾患の進行の防止及び／又は抑制のために治療学的に有効な量を指す。組合せ療法の場合には、用語"有効量"は、2型糖尿病及び／又は1型糖尿病の治療のために治療学的に有効である組み合わせ相手同士の合計を指す。

【 0 0 2 3 】

"患者"は、ヒトと他の哺乳動物の両方を含む。

【 0 0 2 4 】

ここで、式 1 . 1 の化合物及び／又は式 1 . 2 の化合物が、食後高血糖と、また空腹時高血糖をも軽減させることが判明した。

【 0 0 2 5 】

このことは、空腹時糖血糖が食後高血糖の一方だけを改善するインスリン分泌促進物質であるピグアニド類及び - グルコシダーゼ阻害剤よりも有利である。インスリン及びインスリン分泌促進物質に対して、式 1 . 1 の化合物及び／又は式 1 . 2 の化合物は、低血糖を誘発しない。

【 0 0 2 6 】

このように、本発明の第一の態様は、式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び／又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩を、2型糖尿病及び／又は1型糖尿病の治療用の医薬組成物の製造のために用いる使用である。

【 0 0 2 7 】

本発明の更なる一態様は、式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び／又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩を、2型糖尿病及び／又は1型糖尿病の治療のための及び真性糖尿病に関連する疾患の進行の防止及び／又は抑制のための医薬組成物の製造のために用いる使用である。

【 0 0 2 8 】

本発明のもう一つの態様は、式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び／又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩を、代謝症候群、肥満、インスリン耐性、異常脂肪血症及び病理学的耐糖性の群から選択される疾患の治療用の医薬組成物の製造のために用いる使用である。

【 0 0 2 9 】

更に、本発明は、2型糖尿病及び／又は1型糖尿病の治療方法において、それを必要とする患者に、有効量の式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び／又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩を投与することを含む方法に関する。

【 0 0 3 0 】

同様に本発明は、2型糖尿病及び／又は1型糖尿病の治療のための及び真性糖尿病に関連する疾患の進行の防止及び／又は抑制のための方法において、それを必要とする患者に、式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び／又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩を投与することを含む方法に関する。

【 0 0 3 1 】

本発明は、更に、代謝症候群、肥満、インスリン耐性、異常脂肪血症及び病理学的耐糖性の治療方法において、それを必要とする患者に、有効量の式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び／又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩を投与することを含む方法に関する。

【 0 0 3 2 】

本発明のもう一つの態様は、食後高血糖の軽減方法において、それを必要とする患者に、長期間にわたって、式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び／又は式

10

20

30

40

50

1. 2の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩を投与することを含む方法である。

【0033】

本発明の更なるもう一つの態様は、空腹時高血糖の軽減方法において、それを必要とする患者に、長期間にわたって、式1.1の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び/又は式1.2の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩を投与することを含む方法である。

【0034】

また、本発明は、食後高血糖及び空腹時高血糖の軽減方法において、それを必要とする患者に、長期間にわたって、式1.1の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び/又は式1.2の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩を投与することを含む方法である。

【0035】

表現"長期間にわたって"は、有効化合物を、少なくとも3日間にわたって、より有利には少なくとも5日間にわたって、最も好ましくは少なくとも10日間にわたって繰り返し投与することを表す。

【0036】

更に本発明は、レディー・トゥー・ユーズ医薬組成物であって、式1.1の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び/又は式1.2の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩を有効化合物[=治療剤]として含有し、それに加えて、このレディー・トゥー・ユーズ医薬組成物を、2型糖尿病及び/又は1型糖尿病と真性糖尿病に関連する疾患の治療に使用できる事実についての添付文書を含む医薬組成物に関する。

【0037】

ロフルミラスト、ロフルミラスト-N-オキシド又はいずれかの製剤学的に認容性の塩を用いた単独療法についての投与様式、剤形及び用量：

ロフルミラスト、ロフルミラスト-N-オキシド又はいずれかの製剤学的に認容性の塩は、種々の形態で投与することができる。これらの形態には、例えば液状、半固形及び固形の投与形、例えば液状溶液（例えば注入可能な溶液及び浸剤を作りうる溶液）、分散液又は懸濁液、錠剤、丸剤、粉剤、リポソーム又は坐剤が含まれる。有利な形態は、意図される投与様式と治療用途に依存する。

【0038】

ロフルミラスト、ロフルミラスト-N-オキシド又はいずれかの製剤学的に認容性の塩の最も好ましい投与様式は、経口である。もう一つの好ましい実施態様においては、ロフルミラスト、ロフルミラスト-N-オキシド又はいずれかの製剤学的に認容性の塩は、静脈内注入又は注射によって投与される。更なる一実施態様においては、ロフルミラスト、ロフルミラスト-N-オキシド又はいずれかの製剤学的に認容性の塩は、筋内又は皮下注射によって投与される。他の投与経路、例えば経鼻経路及び経皮経路及び吸入も検討される。

【0039】

典型的に、ロフルミラスト、ロフルミラスト-N-オキシド又はいずれかの製剤学的に認容性の塩は、ロフルミラスト、ロフルミラスト-N-オキシド又はいずれかの製剤学的に認容性の塩と、少なくとも1種の製剤学的に認容性の助剤とを組み合わせる含有する医薬組成物の形態で投与される。

【0040】

該医薬品組成物は、自体公知の方法及び当業者に公知の方法によって製造される。医薬組成物として、ロフルミラスト、ロフルミラスト-N-オキシド又はいずれかの製剤学的に認容性の塩は、それ自体でか、又は有利には少なくとも1種の製剤学的に認容性の助剤と組み合わせるか、のいずれかで、例えば錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、カプレット剤、坐剤、エマルジョン剤、懸濁液剤、ゲル剤又は液剤の形態で使用され、その際、有効化合物の含有率は、有利には、0.1~99.9質量%、好ましくは5~95質量%、より好ましくは20~80質量%であり、かつ助剤の適切な選択によって、有効化合物及び/又

10

20

30

40

50

は所望の作用開始に正確に適合された医薬品投与形（例えば除放形又は腸溶形）を達成することができる。

【 0 0 4 1 】

当業者はその専門知識により所望の医薬品製剤に適した助剤に精通している。製剤学的に認容性の助剤として、医薬組成物の製造に適していることが知られる任意の助剤を使用することができる。その例は、これらに制限されないが、溶剤、賦形剤、分散剤、乳化剤、溶解剤、ゲル形成剤、軟膏基剤、酸化防止剤、保存剤、安定剤、担体、充填剤、結合剤、増粘剤、錯形成剤、崩壊剤、緩衝剤、透過促進剤、ポリマー、滑沢剤、被覆剤、噴射剤、浸透圧調整剤、界面活性剤、着色剤、フレーバー、甘味料及び色素を含む。特に、所望の配合及び所望の投与様式に適した型の助剤が使用される。

10

【 0 0 4 2 】

ロフルミラスト及びロフルミラスト - N - オキシドに適した経口製剤は、国際特許出願 WO 0 3 / 7 0 2 7 9 号に開示されている。

【 0 0 4 3 】

有効化合物の最適用量は、患者の体重、年齢及び全身状態並びにその患者の有効化合物に対する応答挙動に相関して変化しうることは当業者に知られている。その都度必要な有効化合物の最適用量及び投与法は任意の当業者によってその専門知識に基づいて容易に決めることができる。

【 0 0 4 4 】

3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ジフルオロメトキシ - N - (3 , 5 - ジクロロピリジ - 4 - イル) ベンザミド (ロフルミラスト) を経口投与する場合に、日用量 (成人患者について) は、1日あたり 5 0 ~ 1 0 0 0 μ g の範囲で、有利には1日あたり 5 0 ~ 5 0 0 μ g の範囲で、好ましくは1日1回の投与である。

20

【 0 0 4 5 】

3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ジフルオロメトキシ - N - (3 , 5 - ジクロロピリジ - 4 - イル) ベンザミド (ロフルミラスト) を静脈内投与する場合に、日用量 (成人患者について) は、1日あたり 5 0 ~ 5 0 0 μ g の範囲で、有利には1日あたり 1 5 0 ~ 3 0 0 μ g の範囲である。

【 0 0 4 6 】

式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び / 又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩を、2型糖尿病及び / 又は1型糖尿病の治療に使用される他の1種以上の有効化合物と一緒に投与してよい。本願における"1種以上の"他の有効化合物は、有利には1又は2種の他の有効化合物を意味する。

30

【 0 0 4 7 】

2型糖尿病及び / 又は1型糖尿病の治療に使用される他の有効化合物の制限されない例を、以下のリストで提供する：

- インスリン及びインスリン類似体
- グルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1) 受容体アゴニスト
- スルホニルウレア剤
- ビグアニド剤
- - グルコシダーゼインヒビター
- P P A R - アゴニスト
- メグリチニド剤
- ジペプチジル - ペプチダーゼ (D P P) I V インヒビター
- P D E 1、P D E 5、P D E 9、P D E 1 0 又は P D E 1 1 のインヒビター
- アミリンアゴニスト
- 補酵素 A インヒビター
- 抗肥満剤、例えば食欲抑制剤、満腹感増大物質及びエネルギー消費増大剤

40

及びそれらの製剤学的に認容性の塩。

【 0 0 4 8 】

50

従って本発明の更なる対象は、以下のものである：

式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び / 又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩の量と、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療において使用される他の 1 種以上の有効化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩の量とを含有し、その際、第一の量と第二の量とが一緒になって、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療のために有効な量をなす組成物；並びに 2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療において使用するための前記の組成物。

【 0 0 4 9 】

もう一つの態様において、本発明は、式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び / 又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩と、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療において使用される他の 1 種以上の有効化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩とを組み合わせ、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療用の医薬組成物、組み合わせ製品又はキットを製造するために用いる使用を提供する。

【 0 0 5 0 】

式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び / 又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩と、型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療に使用される他の 1 種以上の有効化合物とは、同時に、連続的に又は別々に投与することができる。これを行うために、組み合わせられる有効化合物を、単独の製剤（医薬組成物）に、又は別々の製剤（組み合わせ製品又はキット）に製剤化することができる。

【 0 0 5 1 】

従って、本発明の更なる一態様によれば、式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び / 又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩の量と、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療において使用される他の 1 種以上の有効化合物の量と、少なくとも 1 種の製剤学的に認容性の助剤とを含有し、その際、第一の量と第二の量とが一緒になって、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療のために有効な量をなす医薬製剤を含む医薬組成物が提供される。

【 0 0 5 2 】

前記の医薬組成物は、式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び / 又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩を、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療において使用される他の 1 種以上の有効化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩と混合して投与することをもたらすため、単独の製剤として表される。

【 0 0 5 3 】

選択的に、式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び / 又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び他の 1 種以上の有効化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩は、別々の製剤として表すことができ、その際、これらの製剤の少なくとも 1 つは、式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び / 又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩を含有し、かつ少なくとも 1 つは、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療において使用される他の 1 種以上の有効化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩を含有する。

【 0 0 5 4 】

こうして更に以下のものが提供される：

成分：（ A ）式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び / 又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩の量と、（ B ）2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療において使用される他の 1 種の有効化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩の量と、場合により（ C ）2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療において使用される更にもう一つの有効化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩の量とを含有し、その際、第一の量と、第二の量と、場合により存在する第三の量とが一緒になって、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療に有効な量をなし、かつ成分（ A ）と（ B ）と（ C ）のそれぞれが、少なくとも 1 種の製剤学的に認容性の助剤と混合して製剤化されている組み合わせ製品。

【 0 0 5 5 】

成分：（Ａ）式１．１の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び／又は式１．２の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩の量を、少なくとも１種の製剤学的に認容性の助剤と混合して含む医薬製剤と、（Ｂ）２型糖尿病及び／又は１型糖尿病の治療において使用される他の１種の有効化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩の量を、少なくとも１種の製剤学的に認容性の助剤と混合して含む医薬製剤と、場合により（Ｃ）２型糖尿病及び／又は１型糖尿病の治療において使用される更なるもう一つの有効化合物の量を、少なくとも１種の製剤学的に認容性の助剤と混合して含む医薬製剤とを含み、その際、第一の量と、第二の量と、場合により存在する第三の量とが一緒になって、２型糖尿病及び／又は１型糖尿病の治療のために有効な量をなすキット。

10

【 0 0 5 6 】

式１．１の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び／又は式１．２の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩と、２型糖尿病及び／又は１型糖尿病の治療において使用される他の１種以上の有効化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩の同時の投与は、２型糖尿病及び／又は１型糖尿病の治療が必要な患者に、本発明による医薬組成物を、１つの剤形で、例えば単独のカプセル剤、錠剤又は注射で投与することによって達成することができる。

【 0 0 5 7 】

組み合わせ製品並びにキットの成分（Ａ）と、（Ｂ）と、場合により存在する成分（Ｃ）とは、２型糖尿病及び／又は１型糖尿病の治療の過程において連続的に又は別々に投与することができる。

20

【 0 0 5 8 】

式１．１の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び／又は式１．２の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩と、２型糖尿病及び／又は１型糖尿病の治療において使用される他の１種以上の有効化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩の連続的な又は別々の投与は、２型糖尿病及び／又は１型糖尿病の治療が必要な患者に、本発明による組み合わせ製品又はキットの成分（Ａ）と、（Ｂ）と、場合により存在する成分（Ｃ）とを、（複数の）別個の剤形で、例えば別々のカプセル剤、錠剤又は注射で投与することによって達成することができる。

【 0 0 5 9 】

選択的に、成分（Ａ）と、（Ｂ）と、場合により存在する成分（Ｃ）の１つ又は２つを、錠剤又はカプセル剤として製剤化し、そして他の成分を、例えば注射又は吸入による投与のために製剤化することができる。

30

【 0 0 6 0 】

連続的な投与は、本発明による組み合わせ製品又はキットの成分（Ａ）と、（Ｂ）と、場合により存在する成分（Ｃ）の投与の間に短期間（例えば、一方の錠剤をもう一方の後に嚥下するのに必要な時間）を含む。

【 0 0 6 1 】

別々の投与は、本発明による組み合わせ製品又はキットの成分（Ａ）と、（Ｂ）と、場合により存在する成分（Ｃ）の投与の間に比較的短期間と比較的長時間の両者を含む。しかしながら、本発明の目的のためには、少なくとも１種の成分は、他の成分が治療される患者に依然として作用を有する間に投与される。本発明の好ましい一実施態様においては、治療される被験体に対する作用は、相乗作用である。

40

【 0 0 6 2 】

式１．１の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び／又は式１．２の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩と、２型糖尿病及び／又は１型糖尿病の治療において使用される他の１種以上の有効化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩を、本発明による医薬組成物が、組み合わせ製品か、又はキットのいずれかの形で組み合わせて投与することにより、２型糖尿病及び／又は１型糖尿病について効果的な治療が導かれ、そして好ましい一実施態様では、それらの剤単独で使用するより優れている。更に、特に好ましい一実

50

施態様では、前記の医薬組成物は、式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び / 又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩と、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療において使用される他の 1 種以上の有効化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩の組合せ投与は、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療のために相乗的効力を示す。

【 0 0 6 3 】

本願で使用される場合に、用語"相乗的"とは、式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び / 又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩と、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療において使用される他の 1 種以上の有効化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩を、本発明による医薬組成物か、組み合わせ製品か、又はキットのいずれかの形で組み合わせることで、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病について、それらの個々の作用の合計から予測されるより大きな効果的な治療を有することを指す。本発明の実施態様の相乗作用は、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療についての付加的な予測されない利点を含む。係る付加的な利点は、これらに制限されないが、組合せ物の 1 種以上の有効化合物に必要な用量の低下、組合せ物の 1 種以上の有効化合物の副作用の軽減、又は 2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療が必要な患者に対する 1 種以上の有効化合物のより高い許容性の付与を含む。

【 0 0 6 4 】

式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び / 又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩と、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療において使用される他の 1 種以上の有効化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩とを組み合わせることは、また、別々の投与に必要な回数を低減させるのに有用であり、こうして 2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療が必要な患者のコンプライアンスを潜在的に向上させることがある。

【 0 0 6 5 】

本発明の更なる一態様は、本発明による医薬組成物、医薬組合せ物又はキットを、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療用の薬剤の製造のために用いる使用である。

【 0 0 6 6 】

更に、本発明の更なる一態様は、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療方法において、それを必要とする患者に、式 1 . 1 の化合物及び / 又はその製剤学的に認容性の塩及び / 又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩の量と、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療において使用される他の 1 種以上の有効化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩の量と、少なくとも 1 種の製剤学的に認容性の助剤とを含み、その際、第一の量と第二の量とが一緒になって、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療のために有効な量をなす医薬製剤を含む医薬組成物を投与することを含む方法である。

【 0 0 6 7 】

本発明のもう一つの態様は、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療方法において、それを必要とする患者に、成分：(A) 式 1 . 1 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩及び / 又は式 1 . 2 の化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩の量と、(B) 2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療において使用される他の 1 種の有効化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩の量と、場合により (C) 2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療において使用される更なる有効化合物もしくはその製剤学的に認容性の塩の量とを含み、その際、第一の量と、第二の量と、場合により存在する第三の量とが一緒になって、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療のために有効な量をなし、成分 (A) と、(B) と、場合により存在する成分 (C) のそれぞれが、少なくとも 1 種の製剤学的に認容性の助剤と混合して製剤化されており、かつ成分 (A) と、(B) と、場合により存在する成分 (C) が、連続的に又は別々に投与される方法である。

【 0 0 6 8 】

既に前記のように、本発明による医薬組成物、組み合わせ製品及びキットにおいて有用な他の抗糖尿病化合物の例は：

- インスリン及びインスリン類似体
- グルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1) 受容体アゴニスト
- スルホニルウレア剤
- ビグアニド剤
- - グルコシダーゼインヒビター
- P P A R - アゴニスト
- メグリチニド剤
- ジペプチジル - ペプチダーゼ (D P P) I V インヒビター
- P D E 1、P D E 5、P D E 9、P D E 1 0 又は P D E 1 1 のインヒビター
- アミリンアゴニスト
- 補酵素 A インヒビター
- 抗肥満剤、例えば食欲抑制剤、満腹感増大物質及びエネルギー消費増大剤

10

及びそれらの製剤学的に認容性の塩
からなる群から選択される。

【 0 0 6 9 】

本発明の一実施態様においては、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療に使用される他の有効化合物は：

- インスリン及びインスリン類似体
- グルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1) 受容体アゴニスト
- スルホニルウレア剤
- ビグアニド剤
- - グルコシダーゼインヒビター
- P P A R - アゴニスト
- メグリチニド剤
- ジペプチジル - ペプチダーゼ (D P P) I V インヒビター
- P D E 1、P D E 5、P D E 9、P D E 1 0 又は P D E 1 1 のインヒビター
- アミリンアゴニスト
- 補酵素 A インヒビター
- 抗肥満剤、例えば食欲抑制剤、満腹感増大物質及びエネルギー消費増大剤

20

及びそれらの製剤学的に認容性の塩
からなる群から選択される。

30

【 0 0 7 0 】

本発明のもう一つの実施態様においては、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療において使用される他の有効化合物は、インスリンである。インスリンの特定の例は、これらに制限されないが、ヒューマリン (登録商標) [ヒトインスリン、(r D N A 由来)]、ノボリン (登録商標) [ヒトインスリン、(r D N A 由来)]、ペロスリン (登録商標) B R [ヒト緩衝レギュラーインスリン、(r D N A 由来)] 及びエクスペラ (登録商標) [ヒトインスリン、吸入用] を含む。

【 0 0 7 1 】

本発明のもう一つの実施態様においては、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療において使用される他の有効化合物は、インスリン類似体又はその製剤学的に認容性の塩である。インスリン類似体の特定の例は、これらに制限されないが、ノボラピッド、インスリンデテミル、インスリンリスプロ、インスリングルルギン、インスリン亜鉛懸濁液及び L y s - P r o インスリンを含む。

40

【 0 0 7 2 】

本発明のもう一つの実施態様においては、2 型糖尿病及び / 又は 1 型糖尿病の治療において使用される他の有効化合物は、グルカゴン様ペプチド - 1 受容体アゴニスト又はその製剤学的に認容性の塩である。グルカゴン様ペプチド - 1 受容体アゴニストの特定の例は、これらに制限されないが、B I M - 5 1 0 7 7 (C A S 番号 2 7 5 3 7 1 - 9 4 - 3)、エクセナチド (C A S 番号 1 4 1 7 5 8 - 7 4 - 9)、C J C - 1 1 3 1 (C A S 番号

50

532951-64-7)、リガグルチド(LIGAGLUTIDE)(CAS番号20656-20-2)及びZP-10(CAS番号320367-13-3)を含む。好ましいグルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニストは、エクセナチドである。

【0073】

本発明のもう一つの実施態様においては、2型糖尿病及び/又は1型糖尿病の治療において使用される他の有効化合物は、スルホニルウレア剤又はその製剤学的に認容性の塩である。スルホニルウレア剤の特定の例は、これらに制限されないが、トルブタミド(CAS番号000064-77-7)、トラザミド(CAS番号001156-19-0)、グリピジド(CAS番号029094-61-9)、カルブタミド(CAS番号000339-43-5)、グリソキセピド(CAS番号025046-79-1)、グリセンチド(GLISENTIDE)(CAS番号0327970-92-5)、グリボルヌリド(CAS番号026944-48-9)、グリベンクラミド(CAS番号010238-21-8)、グリキドン(CAS番号033342-05-1)、グリメピリド(CAS番号093479-97-1)及びグリクラジド(CAS番号021187-98-4)を含む。

10

【0074】

本発明のもう一つの実施態様においては、トルブタミドの製剤学的に認容性の塩は、トルブタミドのナトリウム塩である。本発明のもう一つの実施態様においては、グリキドンの製剤学的に認容性の塩は、グリキドンのナトリウム塩である。

【0075】

20

本発明のもう一つの実施態様においては、2型糖尿病及び/又は1型糖尿病の治療において使用される他の有効化合物は、ビッグアニド剤又はその製剤学的に認容性の塩である。ビッグアニド剤の特定の一例は、これらに制限されないが、メトフォルミン(CAS番号000657-24-9)を含む。

【0076】

本発明のもう一つの実施態様においては、メトフォルミンの製剤学的に認容性の塩は、メトフォルミンの一塩酸塩である。

【0077】

本発明のもう一つの実施態様においては、2型糖尿病及び/又は1型糖尿病の治療において使用される他の有効化合物は、
- グルコシダーゼインヒビター又はその製剤学的に認容性の塩である。
- グルコシダーゼインヒビターの特定の例は、これらに制限されないが、アクラボス(CAS番号056180-94-0)、ミグリトール(CAS番号072432-03-2)及びボグリボス(CAS番号083480-29-9)を含む。

30

【0078】

本発明のもう一つの実施態様においては、2型糖尿病及び/又は1型糖尿病の治療において使用される他の有効化合物は、PPAR-アゴニスト又はその製剤学的に認容性の塩である。PPAR-アゴニストの特定の例は、これらに制限されないが、ムラグリタザール(CAS番号331741-94-7)、ロシグリタゾン(CAS番号122320-73-4)、ピオグリタゾン(CAS番号111025-46-8)、ラグリタザール(CAS番号222834-30-2)、ファルグリタザール(CAS番号196808-45-4)、テサグリタザール(CAS番号251565-85-2)、ナベグリタザール(CAS番号476436-68-7)、ネトグリタゾン(CAS番号161600-01-7)、リボグリタゾン(CAS番号185428-18-6)、K-111(CAS番号221564-97-2)、GW-677954(CAS番号622402-24-8)、FK-614(CAS番号193012-35-0)及び(-)-ハロフェナート(CAS番号024136-23-0)を含む。好ましいPPAR-アゴニストは、ロシグリタゾン及びピオグリタゾンである。

40

【0079】

本発明のもう一つの実施態様においては、ロシグリタゾンの製剤学的に認容性の塩は、ロシグリタゾンのマレイン酸塩である。本発明のもう一つの実施態様においては、リボグ

50

リタゾンの製剤学的に認容性の塩は、リボグリタゾンの一塩酸塩である。本発明のもう一つの実施態様においては、K - 1 1 1の製剤学的に認容性の塩は、K - 1 1 1のナトリウム塩である。本発明のもう一つの実施態様においては、ピオグリタゾンの製剤学的に認容性の塩は、ピオグリタゾンの二塩酸塩である。

【 0 0 8 0 】

本発明のもう一つの実施態様においては、2型糖尿病及び／又は1型糖尿病の治療において使用される他の有効化合物は、メグリチニド剤又はその製剤学的に認容性の塩である。メグリチニド剤の特定の例は、これらに制限されないが、レパグリニド（C A S 番号 1 3 5 0 6 2 - 0 2 - 1）、ナテグリニド（C A S 番号 1 0 5 8 1 6 - 0 4 - 4）及びミチグリニド（C A S 番号 1 4 5 3 7 5 - 4 3 - 5）を含む。

10

【 0 0 8 1 】

本発明のもう一つの実施態様においては、ミチグリニドの製剤学的に認容性の塩は、ミチグリニドの一カリウム塩又はカルシウム塩である。

【 0 0 8 2 】

本発明のもう一つの実施態様においては、2型糖尿病及び／又は1型糖尿病の治療において使用される他の有効化合物は、D P P - I V インヒビター又はその製剤学的に認容性の塩である。D P P - I V インヒビターの特定の例は、これらに制限されないが、シタグリプチン（C A S 番号 4 8 6 4 6 0 - 3 2 - 6）、サクサグリプチン（C A S 番号 3 6 1 4 4 - 0 4 - 8）、ビルダグリプチン（C A S 番号 2 7 4 9 0 1 - 1 6 - 5）、デナグリプチン（C A S 番号 4 8 3 3 6 9 - 5 8 - 0）、P 3 2 / 9 8（C A S 番号 2 5 1 5 7 2 - 7 0 - 0）及びN V P - D P P - 7 2 8（C A S 番号 2 4 7 0 1 6 - 6 9 - 9）を含む。

20

【 0 0 8 3 】

本発明のもう一つの実施態様においては、シタグリプチンの製剤学的に認容性の塩は、シタグリプチンのリン酸塩である。本発明のもう一つの実施態様においては、P 3 2 / 9 8の製剤学的に認容性の塩は、P 3 2 / 9 8のフマル酸塩又は塩酸塩である。

【 0 0 8 4 】

本発明のもう一つの実施態様においては、2型糖尿病及び／又は1型糖尿病の治療において使用される他の有効化合物は、P D E 5 インヒビター又はその製剤学的に認容性の塩である。P D E 5 インヒビターの特定の例は、これらに制限されないが、シルデナフィル（C A S 番号 1 3 9 7 5 5 - 8 3 - 2）、バルデナフィル（C A S 番号 2 2 4 7 8 5 - 9 0 - 4）及びタダラフィル（C A S 番号 1 7 1 5 9 6 - 2 9 - 5）を含む。

30

【 0 0 8 5 】

本発明のもう一つの実施態様においては、シルデナフィルの製剤学的に認容性の塩は、シルデナフィルのヘミクエン酸塩、クエン酸塩又はメシル酸塩である；特に好ましくは、シルデナフィルのクエン酸塩である。本発明のもう一つの実施態様においては、バルデナフィルの製剤学的に認容性の塩は、バルデナフィルの一塩酸塩又はバルデナフィルの二塩酸塩である。

【 0 0 8 6 】

本発明のもう一つの実施態様においては、2型糖尿病及び／又は1型糖尿病の治療において使用される他の有効化合物は、P D E 1 インヒビター、P D E 9 インヒビター、P D E 1 0 インヒビターもしくはP D E 1 1 インヒビター又はその製剤学的に認容性の塩である。本発明により有用に使用できるP D E 1 インヒビター、P D E 9 インヒビター、P D E 1 0 インヒビター又はP D E 1 1 インヒビターは、例えばU S 2 0 0 2 0 1 6 0 9 3 9号、W 0 2 0 0 3 0 3 7 4 3 2号、U S 2 0 0 4 2 2 0 1 8 6号、W 0 2 0 0 5 / 0 0 3 1 2 9号、W 0 2 0 0 5 0 1 2 4 8 5号、W 0 2 0 0 5 1 2 0 5 1 4号及びW 0 0 3 0 7 7 9 4 9号に見出すことができる。

40

【 0 0 8 7 】

本発明のもう一つの実施態様においては、2型糖尿病及び／又は1型糖尿病の治療において使用される他の有効化合物は、アミリンアゴニスト又はその製剤学的に認容性の塩で

50

ある。アミリンアゴニストの特定の一例は、これらに制限されないが、プラムリニチド (PRAMLINTIDE) (CAS 番号 151126-32-8) を含む。

【0088】

本発明のもう一つの実施態様においては、プラムリニチドの製剤学的に認容性の塩は、プラムリニチドの酢酸塩である。

【0089】

本発明のもう一つの実施態様においては、2型糖尿病及び/又は1型糖尿病の治療において使用される他の有効化合物は、補酵素Aインヒビター又はその製剤学的に認容性の塩である。補酵素Aインヒビターの特定の一例は、これらに制限されないが、エトモキシル (CAS 番号 082258-36-4) を含む。

10

【0090】

本発明のもう一つの実施態様においては、2型糖尿病及び/又は1型糖尿病の治療において使用される他の有効化合物は、抗肥満剤又はその製剤学的に認容性の塩である。抗肥満剤の特定の一例は、これらに制限されないが、HMR-1426 (CAS 番号 262376-75-0)、セチリスタット (CAS 番号 282526-98-1) 及びシブトラミン (CAS 番号 106650-56-0) を含む。

【0091】

本発明のもう一つの実施態様においては、HMR-1426の製剤学的に認容性の塩は、HMR-1426の塩酸塩である。本発明のもう一つの実施態様においては、シブトラミンの製剤学的に認容性の塩は、シブトラミンの塩酸塩である。

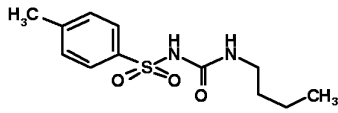
20

【0092】

式1.1及び/又は式1.2の化合物についての好ましい組み合わせ相手に関してのより詳細なものを第1表に列記する：

第1表：

【表 1】

INN又はリサーチコード	構造／化学名
BIM-51077	<p> $\text{L-ヒスチジン-2-メチルアラニン-L-グルタミン-L-グリジン-L-トレオニン-L-フェニルアラニン-L-トレオニン-L-セリン-L-アスパルチン-L-バリン-L-セリン-L-セリン-L-チロシン-L-ロイシン-L-グルタミン-L-グリジン-L-グルタミン-L-アラニン-L-アラニン-L-リジン-L-グルタミン-L-フェニルアラニン-L-イソロイシン-L-アラニン-L-トリプトファン-L-ロイシン-L-バリン-L-リジン-2-メチルアラニン-L-アルギニンアミド}$ </p>
エクセナチド	<p> $\text{L-ヒスチジン-L-グルタミン-L-グリジン-L-トレオニン-L-フェニルアラニン-L-トレオニン-L-セリン-L-アスパルチン-L-ロイシン-L-セリン-L-リジン-L-グルタミン-L-メチオニン-L-グルタミン-L-グルタミン-L-グルタミン-L-アラニン-L-バリン-L-アルギニン-L-ロイシン-L-フェニルアラニン-L-イソロイシン-L-グルタミン-L-トリプトファン-L-ロイシン-L-リジン-L-アスパラギン-L-グリジン-L-プロリン-L-セリン-L-セリン-L-アラニン-L-プロリン-L-プロリン-L-セリンアミド}$ </p>
CJC-1131	<p> $\text{L-ヒスチジン-D-アラニン-L-}\alpha\text{-グルタミン-L-グリジン-L-トレオニン-L-フェニルアラニン-L-トレオニン-L-セリン-L-}\alpha\text{-アスパルチン-L-バリン-L-セリン-L-セリン-L-チロシン-L-ロイシン-L-}\alpha\text{-グルタミン-L-グリジン-L-グルタミン-L-アラニン-L-アラニン-L-リジン-L-}\alpha\text{-グルタミン-L-フェニルアラニン-L-イソロイシン-L-アラニン-L-トリプトファン-L-ロイシン-L-バリン-L-リジン-L-グルタミン-L-アルギニン-N6-[2-[2-[2-[3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロル-1-イル)プロピオンアミド]エトキシ]エトキシ]アセチル]-L-リジンアミド}$ </p>
リガグルチド	<p> $\text{L-ヒスチジン-L-アラニン-L-グルタミン-L-グリジン-L-トレオニン-L-フェニルアラニン-L-トレオニン-L-セリン-L-アスパルチン-L-バリン-L-セリン-L-セリン-L-チロシン-L-ロイシン-L-グルタミン-L-グリジン-L-グルタミン-L-アラニン-L-アラニン-N}\epsilon\text{-(N}\alpha\text{-ヘキサデカノイル-}\gamma\text{-L-グルタミン)-L-リジン-L-グルタミン-L-フェニルアラニン-L-イソロイシン-L-アラニン-L-トリプトファン-L-ロイシン-L-バリン-L-アルギニン-L-グリジン-L-アルギニン-L-グリシン}$ </p>
ZP-10	<p> $\text{H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-NH}_2$ </p>
トルブタミド	<p>  $\text{N-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド}$ </p>

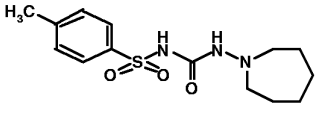
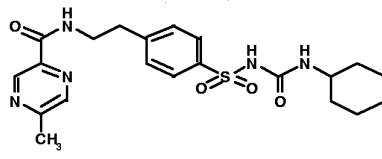
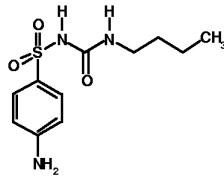
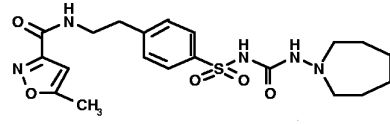
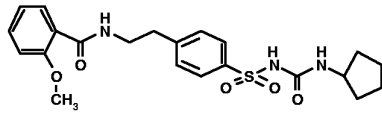
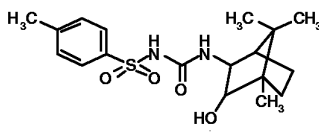
10

20

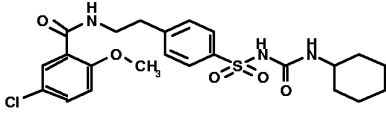
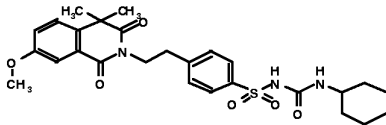
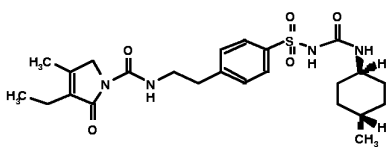
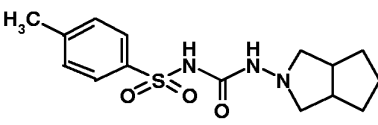
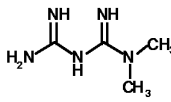
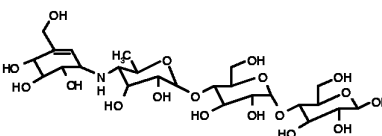
30

40

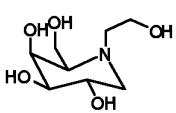
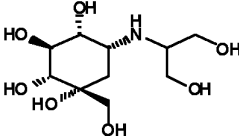
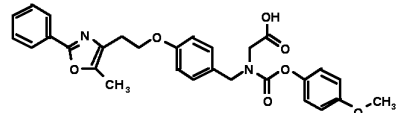
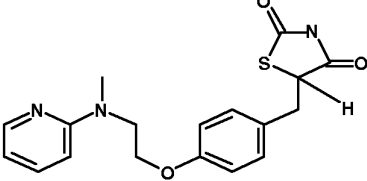
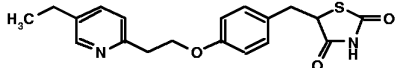
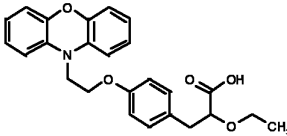
【表 2】

トラザミド	 <p>N-[(アゼパン-1-イルアミノ)カルボニル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド</p>	
グリビジド	 <p>N-{2-[4-({[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]アミノ}スルホニル)フェニル]エチル}-5-メチルピラジーン-2-カルボキサミド</p>	10
カルブタミド	 <p>4-アミノ-N-[(ブチルアミノ)カルボニル]ベンゼンスルホンアミド</p>	20
グリソキセピド	 <p>N-{2-[4-({[(アゼパン-1-イルアミノ)カルボニル]アミノ}スルホニル)フェニル]エチル}-5-メチルイソキサゾール-3-カルボキサミド</p>	20
グリセンチド	 <p>N-{2-[4-({[(シクロペンチルアミノ)カルボニル]アミノ}スルホニル)フェニル]エチル}-2-メトキシベンザミド</p>	30
グリボルヌリド	 <p>N-[[3-(4-ヒドロキシ-4,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル)アミノ]カルボニル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド</p>	

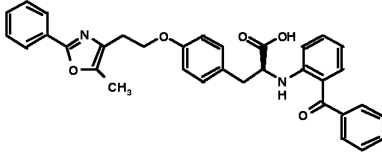
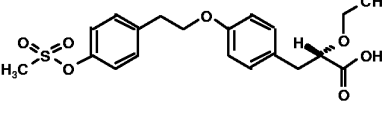
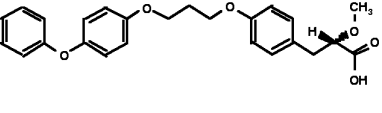
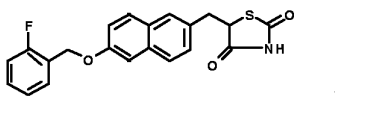
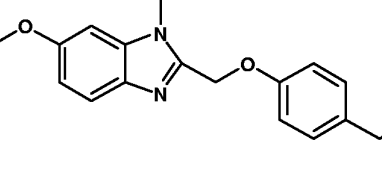
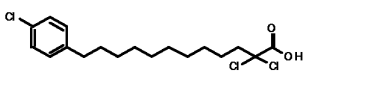
【表 3】

グリベンクラミド	 <p>5-シクロ-N-〔2-〔4-〔〔(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]アミノ]スルホニル]フェニル]エチル〕-2-メトキシベンザミド</p>	
グリキドン	 <p>N-〔(シクロヘキシルアミノ)カルボニル〕-4-〔2-(7-メトキシ-4,4-ジメチル-1,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル〕ベンゼンスルホンアミド</p>	10
グリメピリド	 <p>3-エチル-4-メチル-N-(2-〔4-〔〔(トランス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ]カルボニル]アミノ]スルホニル]フェニル)エチル)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド</p>	20
グリクラジド	 <p>N-〔(ヘキサヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール-2(1H)-イルアミノ)カルボニル〕-4-メチルベンゼンスルホンアミド</p>	
メトフォルミン	 <p>N, N-ジメチルイミドジカルボンイミド酸ジアミド</p>	30
アクラボス	 <p>4,6-ジデオキシ-4-〔〔4,5,6-トリヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)シクロヘキセ-2-エン-1-イル]アミノ〕ヘキソピラノシル-(1→4)ヘキソピラノシル-(1→4)ヘキソピラノース</p>	40

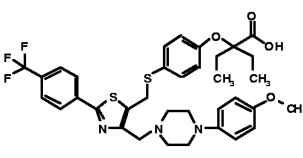
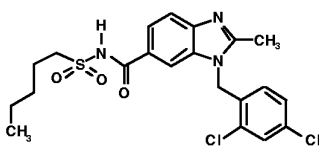
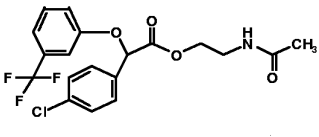
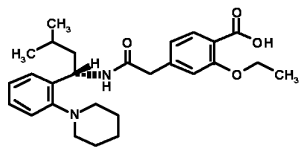
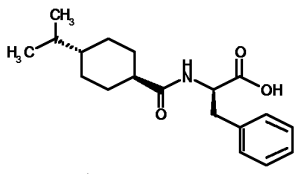
【表 4】

ミグリトール	 <p>1-(2-ヒドロキシエチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール</p>	
ボグリボス	 <p>(1R, 2R, 3S, 4R, 5R)-5-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサン-1, 2, 3, 4-テトラール</p>	10
ムラグリタザール	 <p>N-[(4-メトキシフェノキシ)カルボニル]-N-[4-{2-(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)エトキシ}ベンジル]グリシン</p>	20
ロシグリタゾン	 <p>(5RS)-5-(4-[2-[メチル(ピリジン-2-イル)アミノ]エトキシ]ベンジル)-1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン</p>	
ピオグリタゾン	 <p>5-[4-[2-(5-エチルピリジン-2-イル)エトキシ]ベンジル]-1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン</p>	30
ラグリタザール	 <p>2-エトキシ-3-[4-[2-(10H-フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]プロパン酸</p>	40

【表 5】

フルグリタザール	 <p>N-(2-ベンゾイルフェニル)-O-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エチル]-L-チロシン</p>	
テサグリタザール	 <p>(2S)-2-エトキシ-3-[4-(2-[4-[(メチルスルホニル)オキシ]フェニル]エトキシ)フェニル]プロパン酸</p>	10
ナベグリタザール	 <p>(2S)-2-メトキシ-3-[4-[3-(4-フェノキシフェノキシ)プロポキシ]フェニル]プロパン酸</p>	20
ネトグリタゾン	 <p>5-([6-[(2-フルオロベンジル)オキシ]-2-ナフチル]メチル)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン</p>	
リボグリタゾン	 <p>(5R)-5-[4-[(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メトキシ]ベンジル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン</p>	30
K-111	 <p>2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)ドデカン酸</p>	40

【表 6】

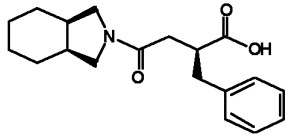
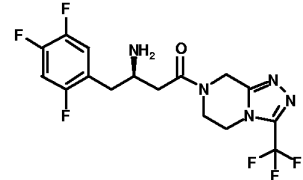
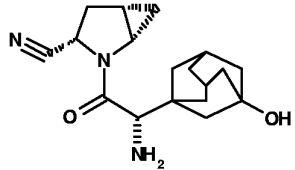
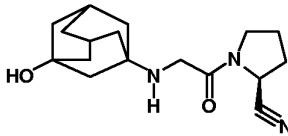
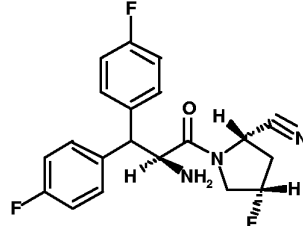
GW-677954	 <p>2-エチル-2-(4-[[[4-[[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]メチル]チオ]フェノキシ)ブタン酸</p>
FK-614	 <p>1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-N-(ペンチルスルホニル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド</p>
(一)-ハロフェナート	 <p>(一)-2-アセトアミドエチル 4-クロロフェニル(3-トリフルオロメチルフェノキシ)アセテート</p>
レバグリニド	 <p>2-エトキシ-4-(2-[[[1S]-3-メチル-1-(2-ピペリジン-1-イルフェニル)ブチル]アミノ]-2-オキシエチル)安息香酸</p>
ナテグリニド	 <p>N-[(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシル)カルボニル]-D-フェニルアラニン</p>

10

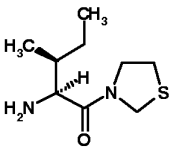
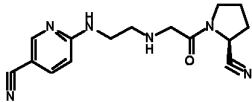
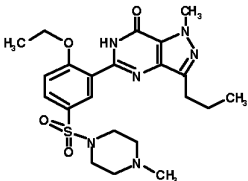
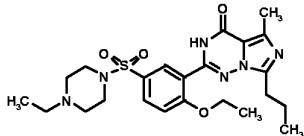
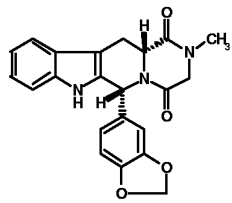
20

30

【表 7】

ミチグリニド	 <p>(2S)-2-ベンジル-4-[(3aR, 7aS)-オクタヒドロ-2H-イソインドール-2-イル]-4-オキソブタン酸</p>	
シタグリプチン	 <p>(2R)-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジーン-7(8H)-イル]-1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン-2-アミン</p>	10
サクサグリプチン	 <p>(1S, 3S, 5S)-2-[(2S)-2-アミノ-2-(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アセチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサーン-3-カルボニトリル</p>	20
ビルダグリプチン	 <p>(2S)-1-[N-(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)グリシル]ピロリジン-2-カルボニトリル</p>	
デナグリプチン	 <p>(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[4-フルオロ-β-(4-フルオロフェニル)-L-フェニルアラニル]ピロリジン-2-カルボニトリル</p>	30

【表 8】

P32/98	 <p>(2S, 3S)-3-メチル-1-オキソ-1-(1, 3-チアゾリジン-3-イル)ペンタン-2-アミン</p>	
NVP-DPP-728	 <p>6-[[2-({2-[(2S)-2-シアノピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}アミノ)エチル]アミノ]ニコチノニトリル</p>	10
シルデナフィル	 <p>5-[2-エトキシ-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル]-1-メチル-3-プロピル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン</p>	20
バルデナフィル	 <p>2-[2-エトキシ-5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル]-5-メチル-7-プロピルイミダゾ[5, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4(3H)-オン</p>	30
タダラフィル	 <p>(6R, 12aR)-6-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-メチル-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロピラジノ[1', 2':1, 6]ピリド[3, 4-b]インドール-1, 4-ジオン</p>	40

第1表中に列記されたPPAR-アゴニストの製造、好適な剤形及び用量範囲に関する付加的な情報は、以下の特許/特許出願：W00121602号、EP03306228号、EP0658161号、EP0193256号、W09919313号、W09731907号、W09962870号、W00140169号、W002100813号、EP0604983号、EP0745600号、W09615784号、W00259098号、EP0882718号及びEP1183020号に見出すことができる。

【0106】

第1表中に列記されたメグリチニド剤であるレパグリニド、ナテグリニド及びミチグリニドは、市販されている。当業者は、この化合物の好適な製剤及び用量範囲に精通している。

10

【0107】

第1表中に列記されたDPP-IVインヒビターの製造、好適な剤形及び用量範囲に関する付加的な情報は、以下の特許/特許出願：W003004498号、W00168603号、W00034241号、W00302531号、W09961431号及びW09919998号に見出すことができる。

【0108】

第1表中に列記されたPDE5インヒビターの製造、好適な剤形及び用量範囲に関する付加的な情報は、以下の特許/特許出願：W00213798号、W00260422号及びW02004082667号に見出すことができる。

20

【0109】

第1表中に列記されたアミリン類似体であるプラムリニチドの製造、好適な剤形及び用量範囲に関する付加的な情報は、EP0567626号に見出すことができる。

【0110】

第1表中に列記されたエトモキシル、HMR-1426、セチリストット及びシブトラミンの製造、好適な剤形及び用量範囲に関する付加的な情報は、以下の特許/特許出願：EP0046590号、W00018749号、EP1144395号及びEP0397831号に見出すことができる。

【0111】

2型糖尿病及び/又は1型糖尿病の治療において使用される他の有効化合物の"製剤学的に認容性の塩"は、前記に示される特定の例に制限されるものではない。その用語は、これらの化合物の非毒性の塩を指す。これらの製剤学的に認容性の塩は、一般に、遊離塩基と好適な有機もしくは無機の酸とを反応させるか、又は酸と好適な有機もしくは無機の塩基とを反応させることによって製造される。薬学で慣用に使われる製剤学的に認容性の無機酸及び有機酸のそれが特に挙げられる。これらの好適な塩は、特に、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、酢酸、クエン酸、D-グルコン酸、安息香酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、酪酸、スルホサリチル酸、マレイン酸、ラウリン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、シュウ酸、酒石酸、エンボン酸、ステアリン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸又は1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸のような酸との水溶性及び水不溶性の付加塩である。塩基との製剤学的に認容性の塩の一例としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、マグネシウム塩、チタン塩、アンモニウム塩、メグルミン塩又はグアニジニウム塩を挙げることができる。

30

40

【0112】

2型糖尿病及び/又は1型糖尿病の治療において使用される他の有効化合物とそれらの製剤学的に認容性の塩は、それらの製剤学的に認容性の溶媒和物の形で、特にそれらの水和物の形で存在してもよいと解される。

【0113】

組合せ物の投与様式、剤形及び用量：

本発明による組合せ物は、任意の好適な経路によって、例えば経口、舌下、頬内、静脈内、動脈内、筋内、皮下、皮内、局所、経皮、鼻内、腹腔内、直腸内又は膈内の投与によ

50

って、吸入又は吹込によって投与することができる。

【0114】

経口投与のためには、錠剤、被覆錠剤（糖剤）、丸剤、カシェ剤、カプセル剤（カプレット剤）、顆粒剤、液剤、エマルジョン剤及び懸濁液剤が、例えば適している。特に、前記の製剤は、例えば腸溶形、速放形、遅延放出形、反復投与放出形、持続放出形又は徐放形であるように適合させることができる。前記の剤形は、例えば錠剤の被覆によって、異なる条件（例えばpH条件）下に崩壊する層により分離された幾つかのコンパートメントに錠剤を分けることによって、又は有効化合物と生分解性ポリマーとを組み合わせることによって得ることができる。

【0115】

吸入による投与は、有利にはエーロゾルを用いることによってなされる。エーロゾルは、液体 - 気体分散物、固体 - 気体分散物又は液体 / 固体混合物 - 気体分散物である。

【0116】

エーロゾルは、エーロゾル生成装置、例えば乾燥粉末吸入器（DPI）、加圧式定量噴霧式吸入器（PMDI）及びネブライザーを用いることによって生成させることができる。投与されるべき有効化合物の種類に応じて、エーロゾル生成装置は、有効化合物を、粉末、溶液又は分散液の形で含有してよい。粉末は、例えば以下の助剤：担体、安定剤及び充填剤の1種以上を含有してよい。溶液は、溶剤の他に、例えば以下の助剤：噴射剤、溶解剤（助溶剤）、界面活性剤、安定剤、緩衝剤、浸透圧調整剤、保存剤及びフレーバーの1種以上を含有してよい。分散液は、分散剤の他に、たとえば以下の助剤：噴射剤、界面活性剤、安定剤、緩衝剤、保存剤及びフレーバーの1種以上を含有してよい。担体の例は、これらに制限されないが、糖類、例えばラクトース及びグルコースを含む。噴射剤の例は、これらに制限されないが、フルオロハイドロカーボン、例えば1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン及び1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパンを含む。

【0117】

エーロゾル粒子（固体、液体又は固体 / 液体粒子）の粒径は、有利には100 µm未満、より有利にはその粒径は、0.5 ~ 10 µmの範囲、特に2 ~ 6 µmの範囲にある（D50値、レーザ回折により測定される）。

【0118】

非経口の投与様式、例えば静脈内、動脈内、筋内、皮下、皮内及び腹腔内の投与のためには、有利には液剤（例えば滅菌溶液、等張溶液）が使用される。これらは、有利には、注射又は点滴の技術によって投与される。

【0119】

ロフルミラスト、ロフルミラスト - N - オキシド又はいずれかの製剤学的に認容性の塩及び / 又は2型糖尿病及び / 又は1型糖尿病の治療において使用される他の1種以上の有効化合物と、少なくとも1種の製剤学的に認容性の助剤とを含有する医薬組成物（製剤）は、当業者に公知のようにして、例えば溶解、混合、造粒、糖剤製造、湿式粉碎、乳化、カプセル化、閉じ込め又は凍結乾燥の方法によって製造することができる。

製剤学的に認容性の助剤として、医薬組成物（製剤）の製造に適していることが知られる任意の助剤を使用することができる。その例は、これらに制限されないが、溶剤、賦形剤、分散剤、乳化剤、溶解剤、ゲル形成剤、軟膏基剤、酸化防止剤、保存剤、安定剤、担体、充填剤、結合剤、増粘剤、錯形成剤、崩壊剤、緩衝剤、透過促進剤、ポリマー、滑沢剤、被覆剤、噴射剤、浸透圧調整剤、界面活性剤、着色剤、フレーバー、甘味料及び色素を含む。特に、所望の配合及び所望の投与様式に適した型の助剤が使用される。

【0120】

本発明による組合せ物の好ましい投与様式は、特定の組み合わせ相手に依存する。

【0121】

前記のように、ロフルミラスト、ロフルミラスト - N - オキシド又はいずれかの製剤学的に認容性の塩は、種々の形態で投与することができる。これらの形態には、例えば液状、半固形及び固形の投与形、例えば液状溶液（例えば注入可能な溶液及び浸剤を作りうる

10

20

30

40

50

溶液)、分散液又は懸濁液、錠剤、丸剤、粉剤、リポソーム又は坐剤が含まれる。有利な形態は、意図される投与様式と組み合わせ相手に依存する。

【0122】

ロフルミラスト、ロフルミラスト - N - オキシド又はいずれかの製剤学的に認容性の塩の最も好ましい投与様式は、経口である。もう一つの好ましい実施態様においては、ロフルミラスト、ロフルミラスト - N - オキシド又はいずれかの製剤学的に認容性の塩は、静脈内注入又は注射によって投与される。更なる一実施態様においては、ロフルミラスト、ロフルミラスト - N - オキシド又はいずれかの製剤学的に認容性の塩は、筋内又は皮下注射によって投与される。他の投与経路、例えば経鼻経路及び経皮経路及び吸入も検討される。

10

【0123】

ロフルミラスト、ロフルミラスト - N - オキシド又はいずれかの製剤学的に認容性の塩と組み合わせて使用される他の有効化合物の好ましい投与様式は、特定の剤に依存する。

【0124】

例えば、エクセナチド、BIM - 51077、CJC - 1131、ZP - 10又はブルムリニチドは、有利には、皮下注射を介して投与される。トルブタミド、トラザミド、グリピジド、カルブタミド、グリソキセピド、グリセンチド、グリボルヌリド、グリベンクラミド、グリキドン、グリメピリド、グリクラジド、メトフォルミン、アクラボス、ミグリトール、ボグリボス、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、ラガグリタザール、フルグリタザール、ナベグリタザール、ネトグリタゾン、リボグリタゾン、K - 111、GW - 677954、FK - 614、(-) - ハロフェナート、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド、シタグリブチン、サクサグリブチン、ビルダグリブチン、デナグリブチン、P32/98、NVP - DPP - 728、シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィル、エトモキシル、HMR - 1426、セチリストット及びシブトラミンのような化合物の好ましい投与様式は、経口である。ロフルミラスト、ロフルミラスト - N - オキシド又はいずれかの製剤学的に認容性の塩と組み合わせて使用される他の有効剤の好ましい投与様式に関する更なる情報を、以下の第2表にまとめる。

20

【0125】

本発明による組合せ療法の部分として、ロフルミラスト、ロフルミラスト - N - オキシド又はいずれかの製剤学的に認容性の塩と、2型糖尿病及び/又は1型糖尿病の治療において使用される他の1種以上の有効化合物は、単独療法に慣用のオーダーで投薬され、その際、恐らくは、個々の作用であって、互いに良い影響を及ぼしかつ強化する作用のため、ロフルミラスト、ロフルミラスト - N - オキシド又はいずれかの製剤学的に認容性の塩と、2型糖尿病及び/又は1型糖尿病の治療において使用される他の1種以上の有効化合物との組合せ投与においてそれぞれの用量を通常と比較して低下させることができる。

30

【0126】

前記のように、3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ジフルオロメトキシ - N - (3, 5 - ジクロロピリジ - 4 - イル) ベンザミド (ロフルミラスト) を経口投与する場合に、単独療法のための日用量 (成人患者について) は、1日あたり50 ~ 500 µg の範囲で、好ましくは1日1回の投与である。3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ジフルオロメトキシ - N - (3, 5 - ジクロロピリジ - 4 - イル) ベンザミド (ロフルミラスト) を静脈内投与する場合に、日用量 (成人患者について) は、1日あたり50 ~ 500 µg の範囲で、有利には1日あたり150 ~ 300 µg の範囲である。

40

【0127】

ロフルミラスト、ロフルミラスト - N - オキシド又はいずれかの製剤学的に認容性の塩と組み合わせて使用される他の有効化合物の好ましい投与経路及び典型的な用量 (単独療法) に関する更なる情報を、以下の第2表にまとめる。

【0128】

第2表：好ましい投与経路及び用量：

【表 10】

INN又はリサーチコード	好ましく治療されるもの	好ましい投与経路	単独療法に使用される典型的な日用量 (用量範囲)
インスリン／インスリン類似体	1型糖尿病 2型糖尿病	皮下注	オンデマンド
エキスベラ	1型糖尿病 2型糖尿病	吸入	オンデマンド
BIM-51077	2型糖尿病	皮下注	
エクセナチド	2型糖尿病	皮下注	10～20 μ g
CJC-1131	2型糖尿病	皮下注	約200 μ g
ZP-10	2型糖尿病	皮下注	
トルブタミド	2型糖尿病	経口	0.5～2.0g
トラザミド	2型糖尿病	経口	100～150mg
グリピジド	2型糖尿病	経口	5～40mg、有利には 5～20mg
カルブタミド	2型糖尿病	経口	17mg/kgまで
グリソキシピド	2型糖尿病	経口	2～16mg
グリセンチド	2型糖尿病	経口	

【0129】

10

20

30

【表 1 1】

グリボリヌリド	2型糖尿病	経口	12.5～75mg
グリベンクラミド	2型糖尿病	経口	1.75～10.5mg
グリキドン	2型糖尿病	経口	15～120mg
グリメピリド	2型糖尿病	経口	1～6mg
グリクラジド	2型糖尿病	経口	30～120mg
メトホルミン	2型糖尿病	経口	1000～3800mg
アクラボス	2型糖尿病	経口	150～600mg、有利には150～300mg
ミグリトール	2型糖尿病	経口	150～300mg
ボグリボス	2型糖尿病	経口	0.6～0.9mg
ムラグリタザール	2型糖尿病	経口又は注射	2.5～5mg
ロシグリタゾン	2型糖尿病	経口	4～8mg
ピオグリタゾン	2型糖尿病	経口	15～45mg
ラグリタザール	2型糖尿病	経口	0.1～10mg

10

20

30

40

【 0 1 3 0 】

【表 1 2】

フルグリタザール	2型糖尿病	経口	0.5～10mg
テサグリタザール	2型糖尿病	経口	0.5～1mg
ナベグリタザール	2型糖尿病	経口	0.004～1.2mg
ネトグリタゾン	2型糖尿病	経口	
リボグリタゾン	2型糖尿病	経口	
K-111	2型糖尿病	経口	10～20mg
GW-677954	2型糖尿病	経口	2.5～20mg
FK-614	2型糖尿病	経口	約150～200mg
(一)-ハロフェナート	2型糖尿病	経口	約1000mg
レバグリニド	2型糖尿病	経口	0.5～16mg
ナテグリニド	2型糖尿病	経口	180～540mg
ミチグリニド	2型糖尿病	経口	40mg／食事
シタグリプチン	2型糖尿病	経口	約100mg
サクサグリプチン	2型糖尿病	経口	約10mg

【 0 1 3 1 】

【表 1 3】

ビルダグリプチン	2型糖尿病	経口	25～100mg
デナグリプチン	2型糖尿病	経口	
P32／98	2型糖尿病	経口	
NVP-DPP-728	2型糖尿病	経口	300mg
シルデナフィル	2型糖尿病 1型糖尿病	経口	50～100mg
バルデナフィル	2型糖尿病 1型糖尿病	経口	2.5～20mg
タダラフィル	2型糖尿病 1型糖尿病	経口	10～20mg
プラムリニチド	2型糖尿病 1型糖尿病	皮下注	20～120 μ g
エトモキシル	2型糖尿病	経口	10～50mg
HMR-1426	2型糖尿病	経口	
セチリストット	2型糖尿病	経口	120～920mg
シブトラミン	2型糖尿病	経口	10～15mg

10

20

30

【0 1 3 2】

実施例

第3表：好ましい組み合わせ

【表 1 4】

実施例番号	組合せ物	
1	ロフルミラスト	ヒトインスリン
2	ロフルミラスト-N-オキシド	ヒトインスリン
3	ロフルミラスト	インスリン類似体
4	ロフルミラスト-N-オキシド	インスリン類似体
5	ロフルミラスト	BIM-51077
6	ロフルミラスト-N-オキシド	BIM-51077
7	ロフルミラスト	エクセナチド
8	ロフルミラスト-N-オキシド	エクセナチド
9	ロフルミラスト	CJC-1131
10	ロフルミラスト-N-オキシド	CJC-1131
11	ロフルミラスト	ZP-10
12	ロフルミラスト-N-オキシド	ZP-10
13	ロフルミラスト	トルブタミド
14	ロフルミラスト-N-オキシド	トルブタミド
15	ロフルミラスト	トルブタミドナトリウム
16	ロフルミラスト-N-オキシド	トルブタミドナトリウム
17	ロフルミラスト	トラザミド
18	ロフルミラスト-N-オキシド	トラザミド
19	ロフルミラスト	グリピジド
20	ロフルミラスト-N-オキシド	グリピジド
21	ロフルミラスト	カルブタミド
22	ロフルミラスト-N-オキシド	カルブタミド
23	ロフルミラスト	グリソキセピド
24	ロフルミラスト-N-オキシド	グリソキセピド
25	ロフルミラスト	グリセンチド

10

20

30

40

【 0 1 3 3 】

【表 1 5】

26	ロフルミラストーN-オキシド	グリセンチド
27	ロフルミラスト	グリボルヌリド
28	ロフルミラストーN-オキシド	グリボルヌリド
29	ロフルミラスト	グリベンクラミド
30	ロフルミラストーN-オキシド	グリベンクラミド
31	ロフルミラスト	グリキドン
32	ロフルミラストーN-オキシド	グリキドン
33	ロフルミラスト	グリキドンナトリウム
34	ロフルミラストーN-オキシド	グリキドンナトリウム
35	ロフルミラスト	グリメピリド
36	ロフルミラストーN-オキシド	グリメピリド
37	ロフルミラスト	グリクラジド
38	ロフルミラストーN-オキシド	グリクラジド
39	ロフルミラスト	メトフォルミン
40	ロフルミラストーN-オキシド	メトフォルミン
41	ロフルミラスト	メトフォルミン塩酸塩
42	ロフルミラストーN-オキシド	メトフォルミン塩酸塩
43	ロフルミラスト	アクラボス
44	ロフルミラストーN-オキシド	アクラボス
45	ロフルミラスト	ミグリトール
46	ロフルミラストーN-オキシド	ミグリトール
47	ロフルミラスト	ボグリボス
48	ロフルミラストーN-オキシド	ボグリボス
49	ロフルミラスト	ムラグリタザール
50	ロフルミラストーN-オキシド	ムラグリタザール
51	ロフルミラスト	ロシグリタゾン

10

20

30

40

【 0 1 3 4 】

【表 16】

52	ロフルミラストーN-オキシド	ロシグリタゾン
53	ロフルミラスト	ロシグリタゾンマレイン酸塩
54	ロフルミラストーN-オキシド	ロシグリタゾンマレイン酸塩
55	ロフルミラスト	ピオグリタゾン
56	ロフルミラストーN-オキシド	ピオグリタゾン
57	ロフルミラスト	ピオグリタゾン二塩酸塩
58	ロフルミラストーN-オキシド	ピオグリタゾン二塩酸塩
59	ロフルミラスト	ラグリタザール
60	ロフルミラストーN-オキシド	ラグリタザール
61	ロフルミラスト	フルグリタザール
62	ロフルミラストーN-オキシド	フルグリタザール
63	ロフルミラスト	テサグリタザール
64	ロフルミラストーN-オキシド	テサグリタザール
65	ロフルミラスト	ナベグリタザール
66	ロフルミラストーN-オキシド	ナベグリタザール
67	ロフルミラスト	ネトグリタゾン
68	ロフルミラストーN-オキシド	ネトグリタゾン
69	ロフルミラスト	リボグリタゾン
70	ロフルミラストーN-オキシド	リボグリタゾン
71	ロフルミラスト	リボグリタゾン塩酸塩
72	ロフルミラストーN-オキシド	リボグリタゾン塩酸塩
73	ロフルミラスト	K-111
74	ロフルミラストーN-オキシド	K-111
75	ロフルミラスト	K-111ナトリウム
76	ロフルミラストーN-オキシド	K-111ナトリウム
77	ロフルミラスト	GW-677954

10

20

30

40

【 0 1 3 5 】

【表 17】

78	ロフルミラストーN-オキシド	GW-677954
79	ロフルミラスト	FK-614
80	ロフルミラストーN-オキシド	FK-614
81	ロフルミラスト	(-)-ハロフェナート
82	ロフルミラストーN-オキシド	(-)-ハロフェナート
83	ロフルミラスト	レバグリニド
84	ロフルミラストーN-オキシド	レバグリニド
85	ロフルミラスト	ナテグリニド
86	ロフルミラストーN-オキシド	ナテグリニド
87	ロフルミラスト	ミチグリニド
88	ロフルミラストーN-オキシド	ミチグリニド
89	ロフルミラスト	ミチグリニドカリウム
90	ロフルミラストーN-オキシド	ミチグリニドカリウム
91	ロフルミラスト	ミチグリニドカルシウム
92	ロフルミラストーN-オキシド	ミチグリニドカルシウム
93	ロフルミラスト	シタグリブチン
94	ロフルミラストーN-オキシド	シタグリブチン
95	ロフルミラスト	シタグリブチン塩酸塩
96	ロフルミラストーN-オキシド	シタグリブチン塩酸塩
97	ロフルミラスト	サクサグリブチン
98	ロフルミラストーN-オキシド	サクサグリブチン
99	ロフルミラスト	ビルダグリブチン
100	ロフルミラストーN-オキシド	ビルダグリブチン
101	ロフルミラスト	デナグリブチン
102	ロフルミラストーN-オキシド	デナグリブチン
103	ロフルミラスト	P32/98

10

20

30

40

【 0 1 3 6 】

【表 18】

104	ロフルミラストーN-オキシド	P32/98
105	ロフルミラスト	P32/98フマル酸塩
106	ロフルミラストーN-オキシド	P32/98フマル酸塩
107	ロフルミラスト	P32/98塩酸塩
108	ロフルミラストーN-オキシド	P32/98塩酸塩
109	ロフルミラスト	NVP-DPP-728
110	ロフルミラストーN-オキシド	NVP-DPP-728
111	ロフルミラスト	シルデナフィル
112	ロフルミラストーN-オキシド	シルデナフィル
113	ロフルミラスト	シルデナフィルクエン酸塩
114	ロフルミラストーN-オキシド	シルデナフィルクエン酸塩
115	ロフルミラスト	シルデナフィルヘミクエン酸塩
116	ロフルミラストーN-オキシド	シルデナフィルヘミクエン酸塩
117	ロフルミラスト	シルデナフィルメシル酸塩
118	ロフルミラストーN-オキシド	シルデナフィルメシル酸塩
119	ロフルミラスト	バルデナフィル
120	ロフルミラストーN-オキシド	バルデナフィル
121	ロフルミラスト	バルデナフィル塩酸塩
122	ロフルミラストーN-オキシド	バルデナフィル塩酸塩
123	ロフルミラスト	バルデナフィル二塩酸塩
124	ロフルミラストーN-オキシド	バルデナフィル二塩酸塩
125	ロフルミラスト	タダラフィル
126	ロフルミラストーN-オキシド	タダラフィル
127	ロフルミラスト	プラムリニチド
128	ロフルミラストーN-オキシド	プラムリニチド
129	ロフルミラスト	プラムリニチド酢酸塩

10

20

30

40

【0137】

【表 19】

130	ロフルミラストーN-オキシド	プラムリニチド酢酸塩
131	ロフルミラスト	エトモキシル
132	ロフルミラストーN-オキシド	エトモキシル
133	ロフルミラスト	HMR-1426
134	ロフルミラストーN-オキシド	HMR-1426
135	ロフルミラスト	セチリスタット
136	ロフルミラストーN-オキシド	セチリスタット
137	ロフルミラスト	シブトラミン
138	ロフルミラストーN-オキシド	シブトラミン
139	ロフルミラスト	シブトラミン塩酸塩
140	ロフルミラストーN-オキシド	シブトラミン塩酸塩

10

【0138】

第4表：好ましい3種の組み合わせ：

20

【表 20】

実施例 番号	3つの組み合わせ		
141	ロフルミラスト	メトフォルミン	ヒトインスリン
142	ロフルミラストーN-オキシド	メトフォルミン	ヒトインスリン
143	ロフルミラスト	メトフォルミン塩酸塩	ヒトインスリン
144	ロフルミラストーN-オキシド	メトフォルミン塩酸塩	ヒトインスリン
145	ロフルミラスト	ロシグリタゾン	ヒトインスリン
146	ロフルミラストーN-オキシド	ロシグリタゾン	ヒトインスリン
147	ロフルミラスト	ロシグリタゾンマレイン酸塩	ヒトインスリン
148	ロフルミラストーN-オキシド	ロシグリタゾンマレイン酸塩	ヒトインスリン
149	ロフルミラスト	ロシグリタゾン	メトフォルミン
150	ロフルミラストーN-オキシド	ロシグリタゾン	メトフォルミン
151	ロフルミラスト	ロシグリタゾンマレイン酸塩	メトフォルミン
152	ロフルミラストーN-オキシド	ロシグリタゾンマレイン酸塩	メトフォルミン
153	ロフルミラスト	ロシグリタゾンマレイン酸塩	メトフォルミン塩酸塩

【0139】

10

20

30

40

【表 2 1】

154	ロフルミラストーN-オキシド	ロシグリタゾンマレイン酸塩	メトホルミン塩酸塩
155	ロフルミラスト	ピオグリタゾン	インスリン
156	ロフルミラストーN-オキシド	ピオグリタゾン	インスリン
157	ロフルミラスト	ピオグリタゾン二塩酸塩	インスリン
158	ロフルミラストーN-オキシド	ピオグリタゾン二塩酸塩	インスリン
159	ロフルミラスト	ピオグリタゾン	メトホルミン
160	ロフルミラストーN-オキシド	ピオグリタゾン	メトホルミン
161	ロフルミラスト	ピオグリタゾン	メトホルミン塩酸塩
162	ロフルミラストーN-オキシド	ピオグリタゾン	メトホルミン塩酸塩
163	ロフルミラスト	ピオグリタゾン二塩酸塩	メトホルミン
164	ロフルミラストーN-オキシド	ピオグリタゾン二塩酸塩	メトホルミン
165	ロフルミラスト	ピオグリタゾン二塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
166	ロフルミラストーN-オキシド	ピオグリタゾン二塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
167	ロフルミラスト	グリメピリド	インスリン

10

20

30

40

【 0 1 4 0 】

【表 2 2】

168	ロフルミラストーN-オキシド	グリメピリド	インスリン
169	ロフルミラスト	グリメピリド	メトホルミン
170	ロフルミラストーN-オキシド	グリメピリド	メトホルミン
171	ロフルミラスト	グリメピリド	メトホルミン塩酸塩
172	ロフルミラストーN-オキシド	グリメピリド	メトホルミン塩酸塩
173	ロフルミラスト	グリメピリド	ロシグリタゾン
174	ロフルミラストーN-オキシド	グリメピリド	ロシグリタゾン
175	ロフルミラスト	グリメピリド	ロシグリタゾンマレイン酸塩
176	ロフルミラストーN-オキシド	グリメピリド	ロシグリタゾンマレイン酸塩
177	ロフルミラスト	グリメピリド	ピオグリタゾン
178	ロフルミラストーN-オキシド	グリメピリド	ピオグリタゾン
179	ロフルミラスト	グリメピリド	ピオグリタゾン二塩酸
180	ロフルミラストーN-オキシド	グリメピリド	ピオグリタゾン二塩酸塩

10

20

30

【0141】

薬理学（単独療法）

40

モデル

M & B A / S (8 6 8 0 R y , デンマーク) から入手した 1 0 ~ 1 1 週齢の雌の C 5 7 B L K S d b / d b マウスを試験で使用した。マウスを 1 ケージあたり 1 0 匹入れて、水と齧歯類に標準的な研究用飼料 (c h o w 3 4 3 3 , P r o v i m i K l i b a S A , 4 3 0 3 K a i s e r a u g s t 、スイス在) に自由に到達できるようにした。

【0142】

試験プロトコール

マウスを偏狭な動物実験施設に 1 週間なじませ、眼窩後方の血液試料を試験開始の 3 ~ 7 日前に得た。

【0143】

50

それらのマウスを、一日一回朝に、ビヒクル、ロフルミラスト又はロフルミラスト - N - オキシドのそれぞれで処理した。ロフルミラスト又はロフルミラスト - N - オキシドを、4 % Methocel 中に懸濁させ、そしてそれを経口栄養法により経口給餌・投与ニードル (oral feeding & dosing needle) (外径 1.5 mm、TSE GmbH 社、61350 Bad Homburg、ドイツ在) を用いて与えた。各投与につき体重 1 kg あたり 10 ml / kg の容量を投与した。

【0144】

飼料 (chow 3433) と水の日一日摂取量を、ロフルミラスト又はロフルミラスト - N - オキシドで処理する前とその間に、1 動物あたりで測定した (一日の全摂食量を動物数で割った)。

【0145】

10 日間試験 : それらのマウスを、一日一回朝に、ビヒクル、ロフルミラスト又はロフルミラスト - N - オキシドで処理した。9 日目に、マウスを、薬剤投与 1 時間後に、研究動物に標準的な飼料を取り除くことで 24 時間断食させた。10 日目に、ビヒクル、ロフルミラスト又はロフルミラスト - N - オキシドの投与 1 時間後に、1 g / kg / 10 ml のグルコースの経口投与によって、糖耐性を評価した。血液を、グルコース投与前とその 15 分後に採取し、そしてグルコースレベル (accu-check、ロシュ・ダイアグノスティクス GmbH 社、68298 マンハイム、ドイツ在) を測定した。

【0146】

結果

第 5 表は、ロフルミラスト - N - オキシドの投与前とその間でのその日のマウスの摂食量 (24 時間間隔) を示している :

第 5 表 :

【表 23】

	ビヒクルあるいは Rof-N-Oxide の最初の適用 前の日（24時間間隔） における一日摂食量 [マウス1頭当たりのg]					ビヒクルあるいは Rof-N-Oxide を適用した 日（24時間間隔）における一日摂食量 [マウス1頭当たりのg]								
日	-5	-4	-3	-2	-1		1	2	3	4	5	6	7	8
ビヒクル（4%のメトセル）	5.2	5.7	5.8	5.6	5.7		5.7	5.4	5.5	5.5	5.8	5.9	5.1	5.1
Rof-N-Oxide – 1 mg/kg	6.0	5.9	6.4	6.4	6.4		5.4	5.4	5.8	5.5	5.6	5.8	5.4	5.5
Rof-N-Oxide – 3 mg/kg	5.5	6.4	6.4	6.1	6.1		4.9	4.9	4.5	4.5	4.6	4.9	4.3	4.2
Rof-N-Oxide – 10 mg/kg	6.0	6.2	6.4	6.4	6.5		2.9	3.3	3.5	2.9	3.0	3.1	2.6	3.8
Rof-N-Oxide – 30 mg/kg	5.8	6.4	6.5	6.2	6.3		1.4	0.9	1.2	0.8	0.9	1.1	0.7	0.6

【0147】

[日 "- 1" は、ビヒクル / ロフルミラスト - N - オキシドの第一の投与の 24 時間前を意味する ; 日 "1" は、ビヒクル / ロフルミラスト - N - オキシドの第一の投与の 24 時間後を意味する ; 日 "2" は、ビヒクル / ロフルミラスト - N - オキシドの第二の投与の 24 時間後を意味する ; など]

第 6 表は、ロフルミラスト - N - オキシドの投与前とその間でのその日のマウスの水分摂取量 (24 時間間隔) を示している :

第 6 表 :
【表 2 4】

	ビヒクルあるいは Rof-N-Oxide の最初の適用 前の日 (24時間間隔) における一日摂水量 [マウス1頭当たりのg]					ビヒクルあるいは Rof-N-Oxide を適用 した日 (24時間間隔) における一日 摂水量 [マウス1頭当たりのg]								
日	-5	-4	-3	-2	-1		1	2	3	4	5	6	7	8
ビヒクル (4%のメトセル)	7,9	8,8	6,5	6,9	6,7		7,2	7,7	*	9,0	8,5	8,1	7,9	8,1
Rof-N-Oxide - 1 mg/kg	9,2	9,4	8,4	7,9	8,6		7,6	6,9	*	7,1	8,0	7,7	8,5	7,2
Rof-N-Oxide - 3 mg/kg	9,8	4,3	7,6	7,6	9,1		5,1	5,9	*	5,9	5,7	5,4	5,4	5,2
Rof-N-Oxide - 10 mg/kg	12,1	9,6	7,9	8,2	9,6		2,9	3,5	*	3,2	3,7	3,3	3,0	4,1
Rof-N-Oxide - 30 mg/kg	10,1	12,4	10,0	9,4	10,1		2,3	2,4	*	2,6	3,0	2,9	3,3	2,5
* 技術的アーチファクトのため値なし														

10

20

【0 1 4 8】

「日"-1"は、ビヒクル/ロフルミラスト-N-オキシドの第一の投与の24時間前を意味する；日"1"は、ビヒクル/ロフルミラスト-N-オキシドの第一の投与の24時間後を意味する；日"2"は、ビヒクル/ロフルミラスト-N-オキシドの第二の投与の24時間後を意味する；など」

第3表は、グルコース適用15分後の血中グルコースレベルを示している。マウスを、10日間ロフルミラストで処理した。

【0 1 4 9】

第 7 表
【表 2 5】

	血中グルコース [mg/dl] (グルコース適用前)	血中グルコース [mg/dl] (グルコース適用15分後)
ビヒクル (4%のメトセル)	360	574
ロフルミラスト- 1 mg/kg	347	507
ロフルミラスト- 10 mg/kg	191	412

30

40

【0 1 5 0】

第8表は、グルコース投与15分後の血中グルコースレベルを示している。マウスを、10日間、ロフルミラスト-N-オキシド (= R o f - N - O x i d e) で処理した。

【0 1 5 1】

第 8 表

【表 2 6】

	血中グルコース [mg/dl] (グルコース適用前)	血中グルコース [mg/dl] (グルコース適用15分後)
ビヒクル (4%のメトセル)	301	533
Rof-N-Oxide – 1 mg/kg	220	595
Rof-N-Oxide – 3 mg/kg	174	467
Rof-N-Oxide – 10 mg/kg	139	423
Rof-N-Oxide – 30 mg/kg	146	326

10

【 0 1 5 2 】

まとめ

ロフルミラスト - N - オキシドでの処理は、用量依存的に、d b / d b マウスの一日摂食量を減少させることが裏付けられた。更に、高い血中グルコースレベルの結果である糖尿により高められた d b / d b マウスの一日水分摂取量は、ロフルミラスト - N - オキシドでの処理の間に低減された。更に、ロフルミラスト又はロフルミラスト - N - オキシドでの処理は、前記に詳説した生化学的試験によれば d b / d b マウスにおいて空腹時と食後の血中グルコースレベルを下げる事が裏付けられた。

20

フロントページの続き

- (74)代理人 100135633
弁理士 二宮 浩康
- (74)代理人 100114890
弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト
- (72)発明者 ハンス - ペーター クライ
ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ ハフナーシュトラッセ 1 2
- (72)発明者 ギド ハーナウアー
ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ゼンティスブリック 1 8
- (72)発明者 ダニエラ ハウザー
ドイツ連邦共和国 ズィンゲン ハドゥモートシュトラッセ 1 1
- (72)発明者 ベアーテ シュミット
ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ アレンスバッハー シュトラッセ 5
- (72)発明者 ディルク ブレーデンブレイカー
ドイツ連邦共和国 コンスタンツ レープヴェーク 2 5
- (72)発明者 ヴィルヘルム ヴルスト
ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ザンクト - ヴェレーナ - ヴェーク 2
- (72)発明者 イェルク ケムコウスキ
ドイツ連邦共和国 ハンブルク イム ブッシュ 2 3

審査官 清水 紀子

- (56)参考文献 特表 2 0 0 3 - 5 3 4 3 2 8 (J P , A)
特表平 0 8 - 5 0 3 9 2 5 (J P , A)
特表平 0 8 - 5 1 2 0 4 1 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 3 / 0 9 9 3 3 4 (WO , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/44
A61K 31/4425
A61P 3/10
C07D 213/75
C07D 213/89
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)