

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-505429
(P2024-505429A)

(43)公表日 令和6年2月6日(2024.2.6)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K	31/137 (2006.01)	A 6 1 K	31/137	4 C 0 7 6
A 6 1 K	31/222 (2006.01)	A 6 1 K	31/222	4 C 2 0 6
A 6 1 K	9/72 (2006.01)	A 6 1 K	9/72	
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14	
A 6 1 P	9/02 (2006.01)	A 6 1 P	9/02	
		審査請求	未請求	予備審査請求
		未請求		(全86頁)
				最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-542915(P2023-542915)	(71)出願人	504322976	
(86)(22)出願日	令和4年1月15日(2022.1.15)		アクエスティブ セラピューティクス インコーポレイテッド	
(85)翻訳文提出日	令和5年9月12日(2023.9.12)		アメリカ合衆国・ニュージャージー・0	
(86)国際出願番号	PCT/US2022/012633		7 0 5 9・ウォレン・テクノロジー・ド	
(87)国際公開番号	WO2022/155544		ライヴ・3 0	
(87)国際公開日	令和4年7月21日(2022.7.21)	(74)代理人	100097456	
(31)優先権主張番号	63/137,881		弁理士 石川 徹	
(32)優先日	令和3年1月15日(2021.1.15)	(72)発明者	アレクサンダー マーク ショベル	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国 フロリダ州 3 2 9 6 3	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR, GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(72)発明者	ダニエル アール. バーバー	
			アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0	
			7 9 0 1 サミット ワットチュング プ	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 プロドラッグ組成物及び治療の方法

(57)【要約】
吸入により医薬品を送達するシステム及び方法は、プロドラッグ組成物を含むことができる。
【選択図】 図 1

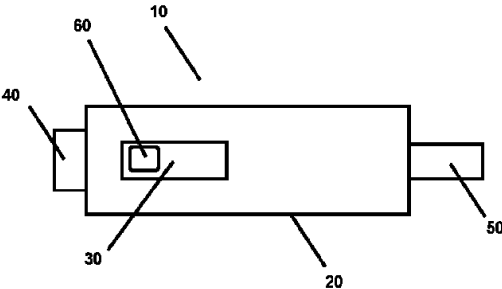


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト対象において病状を治療する方法であって、
プロドラッグを含む組成物を吸入により投与することを含み、
該プロドラッグが、肺組織を通過して、該ヒト対象において該プロドラッグの医薬として
て活性な形態の有効血漿濃度を達成する、前記方法。

【請求項 2】

前記組成物を吸入器内に提供することをさらに含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記組成物が、5 ミクロン未満の平均中央値 (mean median) 空気動力学径を有する粉
末である、請求項 2 記載の方法。 10

【請求項 4】

前記組成物が、液体、ゲル、又は懸濁液である、請求項 2 記載の方法。

【請求項 5】

前記吸入器が、プロペラントを含む、請求項 2 記載の方法。

【請求項 6】

前記組成物をネブライザー中に提供することをさらに含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

前記組成物をエアロゾル中に提供することをさらに含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

前記組成物をエアロゾル中に提供することが、該組成物を急速に加熱して該組成物を蒸
発又は昇華させることを含む、請求項 7 記載の方法。 20

【請求項 9】

前記組成物が本質的に、前記プロドラッグからなる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 10】

前記組成物が本質的に、前記プロドラッグ及びエピネフリンからなる、請求項 1 記載の
方法。

【請求項 11】

前記組成物が本質的に、前記プロドラッグ及び第 2 のプロドラッグからなる、請求項 1
記載の方法。 30

【請求項 12】

前記プロドラッグが、該プロドラッグの医薬として活性な形態のアルキルエステルを含
む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 13】

前記プロドラッグが、該プロドラッグの医薬として活性な形態のブチルエステルを含む
、請求項 1 記載の方法。

【請求項 14】

前記プロドラッグが、該プロドラッグの医薬として活性な形態のイソプロピルエステル
を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 15】

前記プロドラッグが、該プロドラッグの医薬として活性な形態のエチルエステルを含む
、請求項 1 記載の方法。 40

【請求項 16】

前記プロドラッグが、エピネフリンのエステルを含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 17】

前記病状が、アナフィラキシーの範囲内にある、請求項 1 記載の方法。

【請求項 18】

前記病状が、アレルギー反応である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 19】

前記病状が、心臓の異常である、請求項 1 記載の方法。 50

【請求項 20】

前記病状が、肺の異常である、請求項1記載の方法。

【請求項 21】

プロドラッグを含む前記組成物が、2種以上のプロドラッグを含み、各プロドラッグが、医薬として活性な成分の誘導体である、請求項1記載の方法。

【請求項 22】

前記第1のプロドラッグが、エピネフリンの第1のエステルであり、かつ

前記第2のプロドラッグが、エピネフリンの第2のエステルであり、

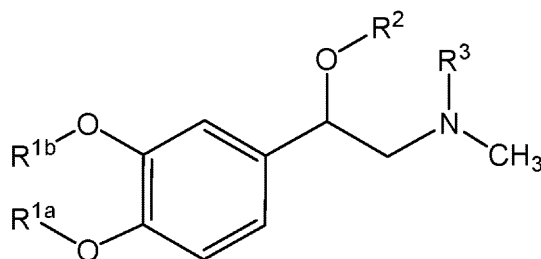
該エピネフリンの第1のエステル及び該エピネフリンの第2のエステルが、異なるものである、請求項21記載の方法。

10

【請求項 23】

前記プロドラッグが、式(I):

【化 1】



20

(I)

(式中、R^{1a}、R^{1b}、R²及びR³のそれぞれは独立して、H、C1-C16アシル、アルキルアミノカルボニル、アルキルオキシカルボニル、フェナシル、サルフェート若しくはホスフェートであってもよく、又は、R¹、R²及びR³の1つがHでない限りにおいて、R^{1a}及びR^{1b}が共に、R^{1a}及びR²が共に、R^{1a}及びR³が共に、R^{1b}及びR²が共に、R^{1b}及びR³が共に、若しくはR²及びR³が共に、ジカルボニル、ジサルフェート若しくはジホスフェート部位を含む環状構造を形成する)

の化合物又はその医薬として許容し得る塩である、請求項1記載の方法。

30

【請求項 24】

R²及びR³が、Hであり、かつ

各R^{1a}及びR^{1b}が独立して、エタノイル、n-プロパノイル、イソプロパノイル、n-ブタノイル、イソブタノイル、sec-ブタノイル、tert-ブタノイル、n-ペンタノイル、イソペンタノイル、sec-ペンタノイル、tert-ペンタノイル、又はネオペンタノイルである、請求項23記載の方法。

【請求項 25】

ハウジング及び該ハウジング内の組成物を備える吸入装置であって、

該組成物が、プロドラッグを含む、前記吸入装置。

【請求項 26】

前記組成物が本質的に、前記プロドラッグからなる、請求項25記載の装置。

40

【請求項 27】

前記プロドラッグが、医薬として活性な化合物のアルキルエステルを含む、請求項25記載の装置。

【請求項 28】

前記プロドラッグが、医薬として活性な化合物のブチルエステルを含む、請求項25記載の装置。

【請求項 29】

前記プロドラッグが、医薬として活性な化合物のイソプロピルエステルを含む、請求項23記載の装置。

50

【請求項 30】

前記プロドラッグが、医薬として活性な化合物のエチルエステルを含む、請求項 25 記載の装置。

【請求項 31】

前記プロドラッグが、エピネフリンのエステルを含む、請求項 25 記載の装置。

【請求項 32】

プロドラッグを含む前記組成物が、2 種以上のプロドラッグを含み、各プロドラッグが、医薬として活性な成分の誘導体である、請求項 25 記載の装置。

【請求項 33】

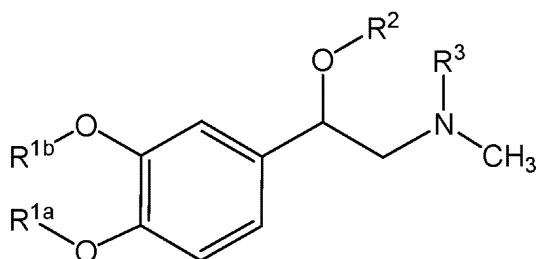
第 1 のプロドラッグが、エピネフリンの第 1 のエステルであり、かつ
第 2 のプロドラッグが、エピネフリンの第 2 のエステルであり、
該エピネフリンの第 1 のエステル及び該エピネフリンの第 2 のエステルが、異なるものである、請求項 25 記載の装置。

10

【請求項 34】

前記プロドラッグが、式 (I)：

【化 2】



20

(I)

(式中、R^{1a}、R^{1b}、R²及びR³のそれぞれは独立して、H、C1-C16アシル、アルキルアミノカルボニル、アルキルオキシカルボニル、フェナシル、サルフェート若しくはホスフェートであってもよく、又は、R¹、R²及びR³の1つがHでない限りにおいて、R^{1a}及びR^{1b}が共に、R^{1a}及びR²が共に、R^{1a}及びR³が共に、R^{1b}及びR²が共に、R^{1b}及びR³が共に、若しくはR²及びR³が共に、ジカルボニル、ジサルフェート若しくはジホスフェート部位を含む環状構造を形成する)

30

の化合物又はその医薬として許容し得る塩である、請求項 25 記載の装置。

【請求項 35】

R²及びR³が、Hであり、かつ

各R^{1a}及びR^{1b}が独立して、エタノイル、n-プロパノイル、イソプロパノイル、n-ブタノイル、イソブタノイル、sec-ブタノイル、tert-ブタノイル、n-ペンタノイル、イソペンタノイル、sec-ペンタノイル、tert-ペンタノイル、又はネオペンタノイルである、請求項 25 記載の装置。

【請求項 36】

前記ハウジングが、プリスターベースのハウジングであり、かつ前記組成物が、事前充填された用量の粉末である、請求項 25 記載の吸入装置。

40

【請求項 37】

前記ハウジングが、前記組成物の粉末の単位用量を含むカプセルを含む、請求項 25 記載の吸入装置。

【請求項 38】

前記プロドラッグ及びエピネフリンを含む、請求項 25 記載の組成物。

【請求項 39】

前記プロドラッグ及び第 2 のプロドラッグを含む、請求項 25 記載の組成物。

【請求項 40】

50

プロドラッグ及びエピネフリンを含む組成物の治療的有効量を投与すること、及び該組成物を局所的に及び全身的にの双方で送達することを含む、哺乳動物において病状を治療する方法。

【請求項 4 1】

第1のプロドラッグ及び第2のプロドラッグを含む組成物の治療的有効量を投与すること、及び

該組成物を局所的に及び全身的にの双方で送達することを含む、哺乳動物において病状を治療する方法。

【請求項 4 2】

前記治療有効量が、用量の沈着用量に対する比率である、請求項 4 1 記載の方法。

10

【請求項 4 3】

前記比率が、0.28 超である、請求項 4 2 記載の方法。

【請求項 4 4】

前記比率が、約 0.3 である、請求項 4 2 記載の方法。

【請求項 4 5】

沈着する前記第1のプロドラッグの量が、0.09 mg/kg 超である、請求項 4 1 記載の方法。

【請求項 4 6】

沈着する前記第2のプロドラッグが、0.13 mg/kg 超である、請求項 4 1 記載の方法。

【請求項 4 7】

沈着する前記第1のプロドラッグの量が、0.3 mg/kg 超である、請求項 4 1 記載の方法。

20

【請求項 4 8】

沈着する前記第2のプロドラッグが、0.25 mg/kg 超である、請求項 4 1 記載の方法。

【請求項 4 9】

前記医薬として活性な形態が、エピネフリンである、請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 5 0】

前記医薬として活性な形態が、エピネフリンである、請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 5 1】

前記医薬として活性な形態が、エピネフリンである、請求項 1 4 記載の方法。

30

【請求項 5 2】

前記医薬として活性な形態が、エピネフリンである、請求項 1 5 記載の方法。

【請求項 5 3】

前記組成物が、0.5 mg/g 超かつ 450 mg/kg 未満のエピネフリンの血漿レベルを生じさせる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5 4】

プロドラッグを含む前記組成物が、0.05 mg 超かつ 5 mg 未満の用量で投与される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5 5】

前記用量が、約 0.5 mg である、請求項 5 4 記載の方法。

40

【請求項 5 6】

前記用量が、約 1.0 mg である、請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 5 7】

前記用量が、約 1.5 mg である、請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 5 8】

前記用量が、約 2.0 mg である、請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 5 9】

前記組成物が、5 mg/kg 超かつ 300 mg/kg 未満の Cmax を有する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 6 0】

50

前記プロドラッグの医薬として活性な形態の有効血漿濃度が、0.5秒超かつ40秒未満のTmaxを有する、請求項1記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(優先権の主張)

本出願は、2021年1月15日に出願された米国仮特許出願第63/137,881号の優先権を主張し、その全体は、引用により本明細書に組み込まれている。

【0002】

(技術分野)

本発明は、医薬組成物及び吸入による治療の方法に関する。

【背景技術】

【0003】

(背景)

薬物又は医薬等の活性成分は、1以上のプロドラッグを使用して計画的な様式で患者へ送達することができる。また、活性成分は、薬物送達システムの一部として、組成物中で少なくとも1つの他の活性成分又は薬物と組み合わせて患者に送達することもできる。特定の例では、プロドラッグ自体が、生物学的活性を有する場合があります、それに加えて1以上の追加の活性薬物又は活性成分へと変換又は転換される能力を有する場合もある。

【発明の概要】

【0004】

(概要)

プロドラッグ設計は、創薬の重要な一部であり、向上した溶解性、増強された安定性、改良された生物学的利用能、低減された副作用、薬物動態プロファイルのカスタマイズ化、向上した官能特性、及びより良好な選択性などの、親である薬物を超える多くの利点を提供できる。プロドラッグの選択及び設計は、薬物送達部位、組織の種類、透過、酵素の変換、立体障害、及びその他の分子的考慮事項によって影響を受ける可能性がある。

【0005】

薬物又は医薬の肺組織を越える経皮的な又は経粘膜的な送達は、プロドラッグ、薬物、活性成分又は医薬が、単独で又は透過エンハンサーとの組み合わせで、かつ/又は別の方法で、少なくとも1つの生体膜を部分的又は完全に、有効且つ効率良い様式で横断することを必要とすることがある。

【0006】

一般的に、哺乳動物などの対象又はヒト対象において病状を治療する方法は、プロドラッグを含む組成物を吸入により投与することであって、該プロドラッグが、肺組織を通して該ヒト対象において該プロドラッグの医薬として活性な形態の有効血漿濃度を達成する、前記投与することを含むことができる。

【0007】

別の態様において、吸入装置は、ハウジング、及び該ハウジング内の組成物を備えることができ、該組成物は、プロドラッグを含むことができる。

【0008】

ある実施態様において、前記方法は、前記組成物を吸入器内に提供することを含むことができる。前記組成物は、液体又は1ミクロン未満の粒子径を有する粉末とすることができる。前記組成物は、液体又は3ミクロン未満の粒子径を有する粉末とすることができる。前記組成物は、液体又は5ミクロン未満の粒子径を有する粉末とすることができる。前記組成物は、液体又は7ミクロン未満の粒子径を有する粉末とすることができる。前記組成物は、液体又は10ミクロン未満の粒子径を有する粉末とすることができる。前記組成物は、液体又は12ミクロン未満の粒子径を有する粉末とすることができる。前記組成物は、液体又は15ミクロン未満の粒子径を有する粉末とすることができる。ある実施態様において、前記吸入器は、プロペラントを含むことができる。

10

20

30

40

50

【0009】

ある実施態様において、前記方法は、前記組成物をネブライザー中に提供することを含むことができる。

【0010】

ある実施態様において、前記方法は、前記組成物をエアロゾル中に提供することを含むことができる。ある実施態様において、前記組成物をエアロゾル中に提供することは、前記組成物を急速に加熱して該組成物を蒸発又は昇華させることを含むことができる。

【0011】

ある実施態様において、前記組成物は、本質的に、プロドラッグからなることができる。

10

【0012】

ある実施態様において、前記組成物は、本質的に、前記プロドラッグ及びエピネフリンからなることができる。

【0013】

ある実施態様において、前記組成物は、本質的に、エピネフリン及びエピネフリンのプロドラッグからなることができる。

【0014】

ある実施態様において、組成物は、本質的に、前記プロドラッグ及び第2のプロドラッグからなることができる。

【0015】

ある実施態様において、前記プロドラッグは、医薬として活性な化合物のエステルである。

20

【0016】

ある実施態様において、前記プロドラッグは、医薬として活性な化合物のアルキルエステルを含む。

【0017】

ある実施態様において、前記プロドラッグは、医薬として活性な化合物のブチルエステルを含む。

【0018】

ある実施態様において、前記プロドラッグは、医薬として活性な化合物のイソプロピルエステルを含む。

30

【0019】

ある実施態様において、前記プロドラッグは、医薬として活性な化合物のエチルエステルを含む。

【0020】

ある実施態様において、前記プロドラッグは、エピネフリンのエステルを含む。

【0021】

ある実施態様において、前記プロドラッグは、活性化合物に変換される。

【0022】

ある実施態様において、前記病状は、アナフィラキシーの範囲内にある。ある実施態様において、前記病状は、緊急又は急性の病状である。ある実施態様において、病状は、慢性的の病状である。病状は、アレルギー反応を含むことができる。ある実施態様において、前記病状は、心臓の異常である。ある状態において、病状は、蕁麻疹及びマスト細胞障害、腹圧性尿失禁を含むことができる。ある実施態様において、前記病状は、肺の異常である。

40

【0023】

ある実施態様において、プロドラッグを含む前記組成物は、各プロドラッグが医薬として活性な成分の誘導体である2種以上のプロドラッグを含むことができる。該プロドラッグを含む組成物は、各プロドラッグが異なる医薬として活性な成分の誘導体である異なるプロドラッグの組合せであり得る。これらの実施態様の一部において、前記プロドラッグ

50

のうちの1つを、ジピベフリンとすることができる。

【0024】

ある実施態様において、第1のプロドラッグは、エピネフリンの第1のエステルであり、第2のプロドラッグは、エピネフリンの第2のエステルであり、該エピネフリンの第1のエステル及び該エピネフリンの第2のエステルは、化学的な組成又は構成が異なる。

【0025】

ある実施態様において、前記ハウジングは、プリスターベースのハウジングとすることができる。前記組成物は、吸入可能な範囲に微粒子化されたAPIの事前充填された用量を含むことができる。

【0026】

ある実施態様において、ハウジングは、前記組成物の粉末の単位用量を含むカプセル剤を含むことができる。

【0027】

ある実施態様において、前記組成物は、プロドラッグ及びエピネフリンを含むことができる。

【0028】

ある実施態様において、前記組成物は、エピネフリン及びエピネフリンのプロドラッグを含むことができる。

【0029】

ある実施態様において、前記組成物は、前記プロドラッグ及び第2のプロドラッグを含むことができる。

【0030】

一般的に、哺乳動物において病状を治療する方法は、プロドラッグ及びエピネフリンを含む組成物の治療的有効量を投与することを含むことができる。

【0031】

ある実施態様において、哺乳動物において病状を治療する方法は、エピネフリン及びエピネフリンのプロドラッグを含む組成物の治療的有効量を投与することを含むことができる。

【0032】

ある実施態様において、前記組成物は、局所的に及び全身的にの双方で送達することができる。

【0033】

一般的に、哺乳動物において病状を治療する方法は、プロドラッグ及び第2のプロドラッグを含む組成物の治療的有効量を投与すること、及び局所的に及び全身的にの双方で該組成物を送達することを含むことができる。

【0034】

ある実施態様において、前記プロドラッグは、式(1)；

10

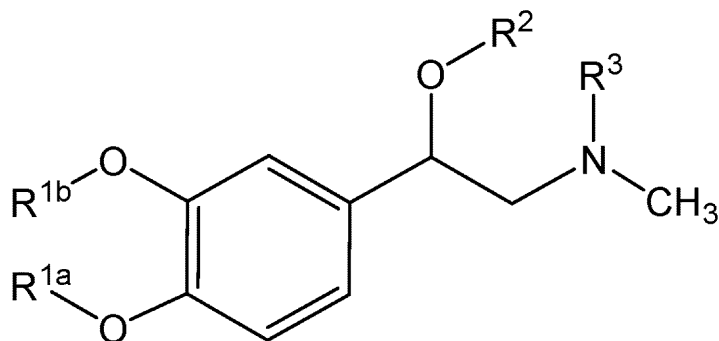
20

30

40

50

【化 1】



(I)

(式中、各R^{1a}、R^{1b}、R²及びR³は独立して、H、C1～C16アシル、アルキルアミノカルボニル、アルキルオキシカルボニル、フェナシル、サルフェート若しくはホスフェートであってもよく、又は、R^{1a}、R^{1b}、R²及びR³の1つがHでない限りにおいて、R^{1a}及びR^{1b}が共に、R^{1a}及びR²が共に、R^{1a}及びR³が共に、R^{1b}及びR²が共に、R^{1b}及びR³が共に、若しくはR²及びR³が共に、ジカルボニル、ジサルフェート若しくはジホスフェート部位を含む環状構造を形成する)

の化合物又は、その医薬として許容し得る塩である。

【0035】

ある実施態様において、R²及びR³は、Hであり、各R^{1a}及びR^{1b}は独立して、エタノイル、n-プロパノイル、イソプロパノイル、n-ブタノイル、イソブタノイル、sec-ブタノイル、tert-ブタノイル、n-ペンタノイル、イソペンタノイル、sec-ペンタノイル、tert-ペンタノイル、又はネオペンタノイルであってもよい。いくつかの実施態様において、R^{1a}及びR^{1b}の両方が、エタノイル、n-プロパノイル、イソプロパノイル、n-ブタノイル、イソブタノイル、sec-ブタノイル、tert-ブタノイル、n-ペンタノイル、イソペンタノイル、sec-ペンタノイル、tert-ペンタノイル、又はネオペンタノイルであってもよい。いくつかの実施態様において、R^{1a}及びR^{1b}の1つがエタノイル、n-プロパノイル、イソプロパノイル、n-ブタノイル、イソブタノイル、sec-ブタノイル、tert-ブタノイル、n-ペンタノイル、イソペンタノイル、sec-ペンタノイル、tert-ペンタノイル、又はネオペンタノイルであってもよい。

【0036】

プロドラッグは、所望の標的へ到達するまでの間、その変動可能若しくはカスタマイズ可能な代謝安定性又は保護、例えば、酵素的切断からの保護を確実にして、特定の副作用を緩和し、及び/又は有効性を高めるように構成することができる。酵素的切断は、例えば、内因性酵素に起因することがある。特定の状況においては、酵素を、例えば代謝を強化するために意図的に体に加えることができる。

【0037】

ある実施態様において、プロドラッグを含む前記組成物は、0.05mg超、0.1mg超、0.2mg超、0.3mg超、0.4mg超、0.5mg超、1.0mg超、2.0mg超、3.0mg超、4.0mg超、4.5mg超、5.0mg未満、4.5mg未満、4.0mg未満、3.5mg未満、3.0mg未満、2.0mg未満、及び1.0mg未満の用量で投与される。

【0038】

ある実施態様において、前記組成物は、5mg/kg超、10mg/kg超、20mg/kg超、25mg/kg超、50mg/kg超、100mg/kg超、200mg/kg超、250mg/kg超、300mg/kg未満、250mg/kg未満、200mg/kg未満、150mg/kg未満、100mg/kg未満、50mg/kg未満、25mg/kg未満、又は20mg/kg未満のC_{max}を有する。

【0039】

ある実施態様において、前記プロドラッグの医薬として活性な形態の有効血漿濃度は、0.5秒超、1秒超、5秒超、10秒超、20秒超、30秒超、40秒未満、30秒未満、20秒未満、10秒未満、5秒未満、及び1秒未満のTmaxを有する。

【0040】

他の態様、実施態様、及び特徴は、下記の説明、図面、及び特許請求の範囲から明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【0041】

(図面の簡単な説明)

【図1】図1は、吸入器を表す。

10

【図2】図2A及び図2Bは、気管支肺胞洗浄液中の安定性試験を表す。

【図3】図3A～図3Uは、インビトロ透過性試験及び前臨床薬物動態学的データを表す。

【図4】図4A及び図4Bは、ラクトース・一水和物を伴うAQEP-09プロドラッグ及びジピペフリンのクロマトグラムを表す。

【図5】図5は、空気動力学粒子径測定装置によって測定された、ジピペフリンの微粒子化粉末についての粒子径分布を表す。

【図6】図6は、空気動力学粒子径測定装置によって測定された、ジピペフリンの微粒子化粉末についての粒子径分布を表す。

【図7】図7は、空気動力学粒子径測定装置によって測定された、ジイソブチリルL-エピネフリン(AQEP-09)の微粒子化粉末についての粒子径分布を表す。

20

【図8】図8は、空気動力学粒子径測定装置によって測定された、ジイソブチリルL-エピネフリン(AQEP-09)の微粒子化粉末についての粒子径分布を表す。

【発明を実施するための形態】

【0042】

(詳細な説明)

プロドラッグは、例えば、エピネフリンなどの活性医薬成分の向上した送達を提供することができる。肺組織などの組織表面は、該組織が、高度に血管形成されかつ透過性であり、増加した生物学的利用能及び作用の迅速な発現をもたらすという事実のために、薬物を体へ送達するための経路となり得る。これは、薬物が消化器系を通過せず、それによって初回通過代謝を回避するためである。プロドラッグは、その全体が引用により組み込まれている国際特許出願公報第2021/087359 A1号に記載されている。

30

【0043】

医薬組成物は、よく考えられかつ個々の状況に合わせたやり方で、吸入によって医薬として活性な成分のプロドラッグを送達するように設計することができる。エピネフリンなどのある特定の活性化化合物の送達は、特定の固有の課題を特徴とする。この化合物は、親水性であり、内因性であり、高度に変化しやすく、迅速な送達を必要とし、血管収縮を促進する。従って、その送達の濃度及びタイミングは、多くの場合、管理が非常に重要であって簡単には達成できない。エピネフリンを送達することへの効果的なアプローチは、該化合物が肺組織、特に、線毛頂端表面(ciliated apical surface)、粘液線毛上皮、及びミクロ多孔質膜に浸透することを可能とするシステムを用いることであり得る。

40

【0044】

医薬として活性な化合物を、吸入によって最も容易に肺組織に適用することができる。ドライパウダー吸入器(DPI)、噴霧器、エアロゾル発生器(aerosolizer)、ネブライザー、及び加圧式定量吸入器(pressurized metered dose inhaler)など、薬物の吸入送達のための装置がいくつか存在する。該装置によって生成されるエアロゾル又は薬物蒸発器は、賦形剤を含有することができる。ある実施態様において、方法は、賦形剤の非存在下でエアロゾル剤を生じさせることができる。薬物吸入に適した装置の例は、それぞれが全体として引用により組み込まれている、米国特許第7,766,013号、米国特許第9,107,832号、米国特許第10,004,858号、米国特許第9,192,675号、及び米国特許公報第2008/0078382号に見つけることができる。

50

【0045】

医薬として活性な化合物を肺組織に送達する方法及び装置が提供される。該方法及び装置は、粉末、ミスト、又はエアロゾルをヒト対象の肺に送達することができる。該粉末、ミスト、又はエアロゾルは、肺、眼、粘膜、及び皮膚などの器官及び組織に生理活性化合物を効果的に送達するのに使用することができる、所望の空気動学的質量中央径(MMAD)、すなわち、分子から約10ミクロンまでの空気動学的質量中央径を有し得る。該MMADは、10ミクロン未満、5ミクロン未満、4ミクロン未満、3ミクロン未満、2ミクロン未満、1ミクロン未満、500ナノメートル未満、250ナノメートル未満、100ナノメートル未満、又は50ナノメートル未満であり得る。該粒子径は、5nm~100nmであり得る。例えば、エアロゾルは、気体中の安定な粒子濃度に到達したときに所望の粒子径を形成させる比率で生じる蒸気を気体と混合しながら、前記化合物の蒸発によって形成させることができる。一般に、前記方法及び装置は、医薬として活性な化合物を揮発させ、エアロゾルの形態の該揮発した化合物を患者に投与することができる。蒸発した化合物の質量の混合気体の体積に対する比を調整して粒子径分布を変化させることができる。

10

【0046】

特定の方法に限定されることはないが、前記方法は、組成物を急速に加熱することによって前記化合物を揮発又は昇華させることを含むことができる。例えば、前記組成物を、厚さが10ミクロン未満の層として基板上にコーティングするか又は別の方法で沈着させることができる。好ましくは、前記層は、5ミクロン、4ミクロン、3ミクロン、2ミクロン、1ミクロン、500ナノメートル、250ナノメートル、100ナノメートル、又は50ナノメートル未満とすることができる。前記層は、厚さが不連続かつ変動していてもよい。別の実施態様において、前記層は、厚さが実質的に均一であってもよい。前記基板を高速で加熱して、蒸気を生じさせることができる。交流の磁場又は電流をホイル基板に印加して、(ジュール加熱又は抵抗加熱によって)急速に加熱することによって、前記組成物を蒸発させることができ、結果として、前記化合物は僅か約1秒の期間の間に蒸発する。そのような加熱速度は、2,000℃/s、5,000℃/s、7,500℃/s、又は10,000℃/s超とすることができる。前記加熱は、0.1秒未満、0.2秒未満、0.5秒未満、又は0.8秒未満で行うことができる。前記基板は、金属ホイル、例えば、アルミニウム、白金、パラジウム、又はステンレス鋼とすることができる。

20

【0047】

前記組成物を、これらに限定されないが、前記プロドラッグを含む材料を前記基板の上にスプレーコーティング、ディップコーティング、スピニング、又はメルトコーティングすることなどの任意の許容し得る方法によって、該基板上に沈着させることができる。溶媒を使用して、前記組成物を前記基板上に沈着させることができる。該溶媒を除去して、前記基板上に乾燥材料を提供することができる。

30

【0048】

蒸気を、キャリアーガスによって肺に吹送する(swept)ことができる。該キャリアーガスは、プロペラントなどの外部の供給源、又は吸入もしくはそれらの組合せによって提供することができる。

【0049】

前記さまざまな実施態様のエアロゾルは、通常、薬物組成物を含有する組成物を熱伝導性かつ不透過性の基板上に準備し、当該基板を加熱して該組成物を蒸発させ、かつ該蒸気を冷却し、それによって、当該薬物組成物を含有するエアロゾル粒子を生じさせることによって生成される。層は、一般に、薬物放出プラットフォームとして効率的に使用することができる薄いコーティングである。層の所望の特徴としては、十分な薬物負荷能を有すること、許容し得る製剤安定性を有すること、また、無毒性であること、低毒性又は容認できる毒性であること、生体適合性及び生分解性であることが挙げられる。気体の流れと組み合わせた急速加熱は、分解の量を減少させるのに役立つ。従って、熱源は、50℃超、好ましくは、少なくとも100℃、好ましくは、少なくとも150℃、好ましくは、少なくとも200℃、好ましくは、少なくとも250℃、より好ましくは、少なくとも300℃、

40

50

又はより好ましくは、少なくとも350℃の温度まで前記基板を加熱して、2秒の期間内に、好ましくは、1秒以内、及び、より好ましくは、0.5秒以内に前記基板からの前記薬物組成物の実質的に完全な揮発を生じさせることができる。蒸発する化合物上の気体の流速が約4～50L/分であれば、前記プロドラッグを肺の中に吹送(sweep)することができる。

【0050】

ある状況においては、0.25mg、0.5mg、0.75mg、又は1mgの前記組成物を、加熱の開始から100ミリ秒未満で蒸発させることができる。より好ましくは、上述と同量の組成物を、加熱の開始から75ミリ秒、50ミリ秒、25ミリ秒、又は10ミリ秒未満で蒸発させる。この蒸発は、基板上の1ミクロン、2ミクロン、3ミクロン、4ミクロン又は5ミクロンの粒子から生じさせることができる。

10

【0051】

吸入剤は、溶液、気体中の物質(1種又は複数種)の液体又は固体粒子の懸濁液としてもよい。吸入剤は、前記薬物の10重量%超としてもよい。好ましくは、前記吸入剤は、前記薬物の20重量%超としてもよい。より好ましくは、前記吸入剤は、前記薬物の30重量%超、40重量%超、50重量%超、60重量%超、70重量%超、80重量%超、90重量%超、95重量%超、97重量%超、98重量%超、又は99重量%超としてもよい。ある状況においては、前記吸入剤を、前記薬物の100重量%としてもよい。

【0052】

前記吸入剤は、10重量%未満の薬物分解生成物を含有してもよい。好ましくは、前記吸入剤は、5重量%未満の薬物分解生成物を含有してもよい。より好ましくは、前記吸入剤は、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、0.5重量%未満、0.25重量%未満、又は0.1重量%未満の薬物分解生成物を含有してもよい。

20

【0053】

蒸発又は昇華させた化合物の粒子径は、前記プロドラッグ化合物の密度及び他の物理化学的性質(例えば、溶解性、表面活性、複合体形成、解離定数、分配係数、異性)、該化合物の極性、並びに温度に影響を受けることがある。ある状況においては、前記化合物を、塩としてもよい。前記化合物の親水的又は疎水的性質が、最終的な粒子径に影響を及ぼすことがある。前記プロドラッグは、アルコール又は芳香族、例えば、メントール、チモール、カンファー、*t*-ブタノール、トリクロロ-*t*-ブタノール、イミダゾール、クマリン、酢酸(氷酢酸)、ジメチルスルホン、ウレア、バニリン、カンフェン、サリチルアミド、又は2-アミノピリジンなどの昇華可能な担体中に組み合わせることができる。

30

【0054】

別の好適な吸入器は、ドライパウダー吸入器又はDPIであり得る。前記化合物を、活性医薬成分(API)を他のアジュバントと共に含有し、又は他のアジュバントを含有しないドライパウダー中に製剤化することができ、これを、所望の粒子範囲まで粉碎することができる。この所望の粒子範囲は、APIの吸収及び/又は薬力学的作用に影響を及ぼす。吸入可能範囲は、空気動力学径範囲が0.5～5µmの粒子を意味する。0.5～3µmの範囲の粒子は、肺胞などの遠位領域での全身吸収に適しており、3～5µmの範囲の粒子は、終末細気管支での局所作用に適している。好ましくは、前記ドライパウダー粒子は、単分散しており、形状が球形又はほぼ球形であるべきである。ラクトース(又は他の追加の賦形剤)などの賦形剤を使用して、微粒子用量及び流動性を増加させることができる。DPIは、そのより粗い粒子形態からAPIを脱凝集させる脱凝集機能を有するように設計することができる。DPIは、能動的な/受動的な様式で作用することができ、粉末を脱凝集させるエネルギーは、装置又は患者によって提供される。DPIは、装置内の乱流及び患者の吸気流速に依存する。DPIは、その設計に応じて異なる気流抵抗を提供することができる。低い抵抗は、患者により大きな労力(高流速での深い吸入)を要求し、かつ高い粒子速度は、より高いので沈着を引き起こすことがある。高い抵抗は、ほとんど労力を要しないが、低流量のためにより狭窄している感じられることもある。中間の抵抗が、望ましい。

40

【0055】

50

微粒子化されたAPIは、空気動力学径が約0.5～5 μmの吸入可能な範囲に微粒子化された薬物とすることができる。微粒子化は、固体材料の粒子の直径を減少させて、APIが溶けることを可能にするプロセスである。微粒子化のための従来技術は、通常、粒子を製粉又は粉碎することによって達成される摩擦に基づいて粒子径を減少させている。微粒子化された薬物及びその担体、例えば、ラクトースは、装置を通過する患者の吸入によって脱凝集される。また、粒子は、微粒子化以外のプロセスによっても作製され得る。例えば、同一のサイズ及び形状の均一な粒子は、非湿潤性テンプレートでの粒子複製(Particle Replication in Nonwetting Templates; PRINT)技術によって製造し得る。

【0056】

前記APIは、本明細書に記載されるようなプロドラッグを含むことができる。ある例において、1回用量を、10% API/ラクトース混合物中に提供することができる。混合物は、ラクトース又はマルトースを含むことができる。製粉した後に、化合物を、流動性を付与する担体又は賦形剤と混合することができる。粉末を提供する他の方法としては、高圧均質化、噴霧乾燥、水・有機溶媒混合物の溶液中の凍結乾燥、及び無機溶媒溶液の凍結乾燥が挙げられる。アジュバントの追加の例としては、無機塩、フマリルジケトピペラジン、サッカライド、D-マンニトール、ソルビトール、エリスリトール、D-ラフィノース、グルコース、トレハロース、シクロデキストリン、又はステアリン酸マグネシウムが挙げられる。サッカライドは、無水又は水和物とすることができる。製剤、例えば、ドライパウダー吸入器(DPI)用の製剤は、単一の担体又は担体の混合物を含むことができる。いくつかの製剤において、ステアリン酸マグネシウムを、ラクトース又はマルトースなどの担体と一緒に粒子安定化剤として用いることができる。前記製剤中に使用することができる他の賦形剤としては、アルブミン及びジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)が挙げられ、これらを使用して、エアロゾル化プロセスを向上させることができる。

【0057】

ある状況においては、1回用量は、0.1～5mg、例えば、0.3mg用量、0.7mg用量、0.25mg用量、0.6mg用量とすることができる。1回用量は、標的4.8mg標的用量とすることができる。1回用量は、ブリスターベースの又はカプセルベースの装置で投与することができる。組成物は、吸入器のハウジング内に充填することができるブリスター又はカプセル内に入っているもよい。ある例において、送達される用量は、ブリスターベース又はカプセルベースの装置内に予め充填された元の用量の70%を含むことができる。ある例において、10% API/ラクトース混合物を、4.8mgがカプセル又はブリスターベースの装置内に前もって詰められるように提供することができる。

【0058】

別の好適な吸入器は、液体からエアロゾルを生じさせるネブライザーであり得る。例えば、ネブライザーは、ノズルを用いて又は用いずにジェットによって又は液体の超音波振動によって液体を分割することができる。ジェットネブライザーは、液体がジェット流に到達し、ジェット流内に引き込まれ、より小さな粒子へと碎かれるように、キャピラリー作用によって液体を引き上げることができる。超音波ネブライザーは、液体をエアロゾルへと分割する音波を生じさせる電流を用いることができる。超音波ネブライザーは、電気エネルギーを圧力エネルギーへと変化するセラミックトランスデューサー(圧電技術を含む)を含むことができる。トランスデューサーは、最高約1.5mHzの非常に高い周波数で振動する。振動エネルギーは、液体を通して伝達され、振動する可撓性ダイヤフラムに集中する。ダイヤフラムは、エアロゾル化されるべき液体と接触しており、溶液を振盪して粒子とし、高い周波数で微細なミストを生じさせる。超音波ネブライザーは、ジェットネブライザーで製造する場合よりもばらつきのない粒子径を製造し得、かつかなり多い肺内の沈着を伴う非常に大量の呼吸に適する粒子を製造し得る。液体製剤は、微生物の住処となる可能性があるために、無菌又は滅菌条件下で調製し保管されることがある。このために、保存料又は単位用量包装の使用が必須となる場合がある。更に、溶媒、洗浄剤、及び他の薬剤を使用して、薬物の製剤を安定化させることができる。

【0059】

別の好適な吸入器は、加圧式定量吸入器であり得る。そのような吸入器は、溶媒及びプロペラント混合物、通常、クロロフルオロカーボン(CFC、これは、環境に関する懸念のために排除されつつある)、又はヒドロフルオロアルカン(HFA)を用いて加圧下で前記化合物をキャニスター内にパッケージ化することができる。分配されると、前記混合物のジェットが、弁及びノズルを通して噴射され、プロペラントが、「消えて(flash off)」、前記化合物のエアロゾルが残る。この種類の吸入器の課題の1つは、アクチュエータの壁の上に失われることがある用量の一部のばらつきであり、ノズルからのエアロゾルの高速噴射を原因として、用量の一部が、舌、口、及びのどに弾道的にぶつかることがあり、肺組織に到達しないことがある。

【0060】

10

ある状況においては、組成物の薬物は、エピネフリン又はエピネフリン誘導体、例えば、エピネフリンのプロドラッグとすることができる。

【0061】

図1を参照して、吸入器10は、ハウジング20を有し得る。ハウジング20には、組成物60が入っている。ハウジング20は、気体供給源40を含み、これは、空気の流れを可能にする開口部又はキャリアーガスを含む加圧気体であってもよい。ハウジング20は、蒸発させた、噴霧した、又は粉末化させたプロドラッグを吸入により送達する投薬オリフィス50を含む。対象は、投薬オリフィス50から材料を吸入することができる。組成物60は、担体30に含有されていてもよい。担体30は、前記組成物を含有するブリストア又はカプセルであってもよい。

20

【0062】

上述のように、担体30は、前記プロドラッグを急速に蒸発させるように加熱される基板上に沈着させた該プロドラッグを含む蒸発ユニットとしてもよい。別の実施において、担体30は、プロドラッグを噴霧する液体貯留タンクとしてもよい。別の実施において、担体30は、プロドラッグを含む粉末供給源としてもよい。

【0063】

上述のように、組成物30は、前記プロドラッグを急速に蒸発させるように加熱される基板上に沈着させた該プロドラッグを含む蒸発ユニットとしてもよい。別の実施において、組成物30は、前記プロドラッグを噴霧する液体貯留タンクとしてもよい。別の実施において、組成物30は、前記プロドラッグを含む粉末供給源としてもよい。

30

【0064】

前記装置は、気体の流れを提供して、蒸発したプロドラッグを対象の肺の中に運ぶことができる。気体供給源40からの気体の流れは、空気又は酸素としてもよい。当該流れは、対象による吸入によって誘発することができる。あるいは、当該流れを、外部の供給源から提供することができる。別の実施態様において、気体供給源40からの気体の流れは、ヘリウム又はフッ素化炭化水素などの加圧キャリアーガスとしてもよい。

【0065】

投薬オリフィス50を、吸入のために対象の口に直接挿入することができる。ある実施態様において、投薬オリフィス50を、対象の口を覆うフェイスマスクに接続することができる。

40

【0066】

本明細書に記載されるプロドラッグを、顕著な熱分解を伴わずに、好ましくは、50℃～400℃の範囲の温度に加熱することができる。ある実施態様において、前記プロドラッグに対して、急速加熱を行うことができる。ある例において、前記プロドラッグを、顕著な熱分解を伴わずに、約100℃～500℃の範囲の温度に加熱することができる。例えば、プロドラッグを、約50℃、約75℃、約100℃、約125℃、約150℃、約200℃、約250℃、約300℃、約350℃、約400℃、約450℃、又は約500℃に加熱することができる。プロドラッグの高い熱安定性は、エアロゾルの純度を低下させることなく担体を含まない薬物製剤のエアロゾル化を容易にすることができ、かつ、担体を用いずに、実質的に純粋なエアロゾルを作製し得る。そのようなアプローチは、固体エアロゾル及び液体

50

エアロゾルを生じさせることができる。

【0067】

所与の用量、例えば、1～10mgにおいて、APIを含有する粉末を、賦形剤を使用して又は使用せずに送達することができる。別の例において、前記用量は、0.1～20mgとすることができる。前記APIは、エピネフィリン(epinephrine)、エピネフリンのプロドラッグなどのプロドラッグ、エピネフリンとエピネフリンのプロドラッグとの組合せ、又はエピネフリンの異なるプロドラッグの組合せとすることができる。

【0068】

前記用量は、APIを詰めたカプセルによって送達することができる。当該カプセルに、前記APIを含む粉末を詰めることができる。当該粉末は、前記APIのみを含有する微粒子化粉末としてもよい。別の例において、前記粉末は、例えば、微粒子化されたAPI及びラクトース混合物としてもよい。さらに別の製剤において、前記粉末は、APIの製剤、例えば、APIの設計された又は噴霧乾燥された製剤、及び賦形剤としてもよい。

【0069】

プロドラッグ設計は、エピネフリンの送達のための代替手段、さらに他の活性医薬成分の送達のための代替手段を提供することができる。プロドラッグは、改良された疎水性、より良い透過性、用量の低減、及び向上した吸収速度を示すことができる。また、それは、固有の安定性プロファイルを有する代替的な組成物を提供することができる。例えば、エピネフリンはメタ重亜硫酸ナトリウムにより安定化される一方、プロドラッグであるジピペフリンはメタ重亜硫酸ナトリウム中で不安定であることが発見された。他のプロドラッグは、類似の安定性を有することもあり、かつ/又は特定の添加剤を用いて示される所望の安定性プロファイルに基づいて設計されることもある。また、胃で吸収されないプロドラッグは、心窩部痛の副作用を回避、最小化、又は消滅させることができる。更に、プロドラッグは、アドレナリン受容体結合の低下を生じさせ、血管収縮の変動低下及び安定性の向上をもたらすこともできる。エピネフリンプロドラッグは、血液中での変換を必要とすることがあり、これは、その変換速度の関数としてエピネフリン曝露の遅延を引き起こし、かつその分子量が、活性医薬成分の分子量よりも大きいことが多いため、これはまた、より多い質量の薬物負荷を必要とすることがある(例えば、プロドラッグが、活性医薬成分の分子量の2倍の場合、それは、2倍の薬物負荷を必要とすることがある)。

【0070】

プロドラッグは、例えば加水分解によって代謝可能である。代謝は、プロドラッグを活性化合物に変換する、例えば、外因性又は内因性の加水分解酵素による酵素的変換によって行われ得る。プロドラッグは、体内で様々な時期に様々な方法で変換され得る。プロドラッグは、変換が望まれる場所及び時に応じて、任意の適切な方法で標的アプローチに基づいて設計可能である。場合によっては、プロドラッグの変換は、局所的に、例えば、肺の内部で生じ得る。場合によっては、プロドラッグの変換は、全身的に生じ得る(例えば、循環系)。ある状況においては、プロドラッグの変換は、細胞内で生じる(例えば、抗ウイルスヌクレオシドアナログ、脂質低下性スタチン)。ある状況においては、プロドラッグ変換は、細胞外で生じ得る(例えば、消化液内又は他の細胞外体液内)。ある例においては、プロドラッグの活性な親への変換を可能にする成分の同時投与。プロドラッグは、加水分解阻害剤(前記薬物を供給する前)、及び前記薬物を供給するときの促進剤を含有してもよい。各プロドラッグ又は部分加水分解生成物は、それ自体の薬理活性を有することがある。

【0071】

ある実施態様において、投与されたプロドラッグの少なくとも半分が、240分未満で変換される。ある実施態様において、投与されたプロドラッグの少なくとも半分が、120分未満で変換される。別の実施態様において、投与されたプロドラッグの少なくとも半分が、60分未満で変換される。別の実施態様において、投与されたプロドラッグの少なくとも半分が、30分未満で変換される。別の実施態様において、投与されたプロドラッグの少なくとも半分が、15分未満で変換される。別の実施態様において、投与されたプ

ロドラッグの少なくとも半分が、10分未満で変換される。別の実施態様において、投与されたプロドラッグの少なくとも半分が、5分未満で変換される。別の実施態様において、投与されたプロドラッグの少なくとも半分が、1分未満で変換される。別の実施態様において、投与されたプロドラッグの少なくとも半分が、30秒未満で変換される。別の実施態様において、投与されたプロドラッグの少なくとも半分が、15秒未満で変換される。別の実施態様において、投与されたプロドラッグの少なくとも半分が、10秒未満で変換される。別の実施態様において、投与されたプロドラッグの少なくとも半分が、5秒未満で変換される。

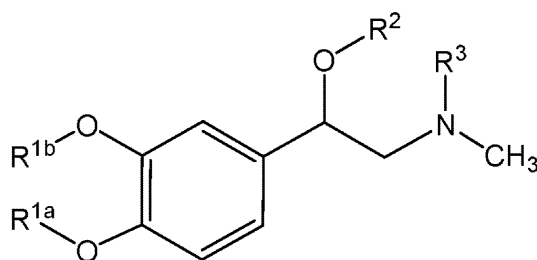
【0072】

ある実施態様では、プロドラッグは、変換されて5pg/ml～約40ng/mlの間の活性化化合物濃度が120分未満の期間で生じるように設計できる。プロドラッグは、変換されて20pg/ml～約40ng/mlの間の活性化化合物濃度が60分未満の期間で生じるように設計できる。プロドラッグは、変換されて20pg/ml～約40ng/mlの間の活性化化合物濃度が30分未満の期間で生じるように設計できる。プロドラッグは、変換されて20pg/ml～約40ng/mlの間の活性化化合物濃度が15分未満の期間で生じるように設計できる。プロドラッグは、変換されて20pg/ml～約40ng/mlの間の活性化化合物濃度が10分未満の期間で生じるように設計できる。プロドラッグは、変換されて20pg/ml～約40ng/mlの間の活性化化合物濃度が5分未満の期間で生じるように設計できる。プロドラッグは、変換されて20pg/ml～約40ng/mlの間の活性化化合物濃度が1分未満の期間で生じるように設計できる。

【0073】

活性医薬化合物送達用の他のプロドラッグを調査し、本明細書に記載する。例えば、プロドラッグは、式(I)の化合物；

【化2】



(I)

又はその医薬として許容し得る塩でもよい。

【0074】

式Iにおいて、各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 及び R^3 は独立して、H、C1～C16アシル、アルキルアミノカルボニル、アルキルオキシカルボニル、フェナシル、サルフェート若しくはフォスフェートであってもよく、又は、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 及び R^3 の1つがHでない限りにおいて、 R^{1a} 及び R^{1b} が共に、 R^{1a} 及び R^2 が共に、 R^{1a} 及び R^3 が共に、 R^{1b} 及び R^2 が共に、 R^{1b} 及び R^3 が共に、若しくは R^2 及び R^3 が共に、ジカルボニル、ジサルフェート若しくはジホスフェート部位を含む環状構造を形成する、又はその医薬として許容し得る塩。好ましい状況では、 R^2 及び R^3 は、Hであり、各 R^{1a} 及び R^{1b} は独立して、C1～C16アシル、例えばエタノイル、n-プロパノイル、イソプロパノイル、n-ブタノイル、イソブタノイル、sec-ブタノイル、tert-ブタノイル、n-ペンタノイル、イソペンタノイル、sec-ペンタノイル、tert-ペンタノイル、又はネオペンタノイルであってもよい。ある状況においては、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、同一であってもHではなく、かつ R^2 及び R^3 はHである。ある状況においては、 R^{1a} 及び R^{1b} の両方が、共にピバロイルとなることはない。

【0075】

前記化合物は、遊離塩基形態でもよい。あるいは、式Iの化合物は、医薬として許容し

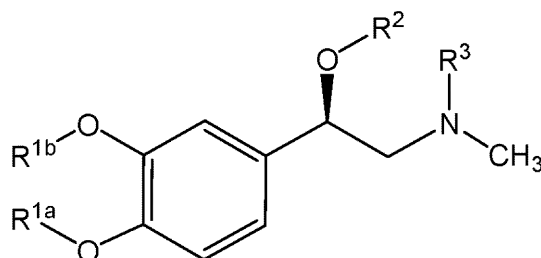
得る塩でもよい。医薬として許容し得る塩は、酸付加塩又は塩基付加塩でもよい。酸付加塩は、遊離塩基形態の精製化合物を適切な有機酸又は無機酸と反応させ、そのように形成された塩を単離することにより調製できる。医薬として許容し得る酸付加塩の例としては、限定されるものではないが、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸等の無機酸と、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸若しくはマロン酸等の有機酸と形成されたアミノ基の塩が挙げられる。塩基付加塩は、その酸形態の精製化合物を適切な有機塩基又は無機塩基と反応させ、そのように形成された塩を単離することにより調製できる。そのような塩としては、限定されるものではないが、アルカリ金属(例えば、ナトリウム、リチウム、及びカリウム)、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウム及びカルシウム)、アンモニウム、アルキルアンモニウム、置換アルキルアンモニウム及び $N^+(C_{1-4}\text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。このアルキルは、ヒドロキシアルキルでもよい。

本化合物の他の医薬として許容し得る塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファール酸塩、カンファールスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタノエート、ヘキサノエート、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パルモエート(palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩及び吉草酸塩が挙げられる。

【0076】

エピネフリンを送達するために、ある種のプロドラッグ化合物は、以下に示されるように、エピネフリンの R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 及び R^3 基に対してなされる修飾を有してもよい。 R^{1a} 及び R^{1b} 基は、エステル、アミド、カーボネート及びカルバメート、オルトエステル、又はアセタールを含むことができる。これらの基は、例えば、アルキルエステル、クロロアルキルエステル、アミド、アルキルアミド、クロロアルキルアミドを含むことができる。 R^2 基は、ベンジル型アルコール修飾を含むことができる。 R^3 基は、アミン修飾又はオキサゾリジンを含むことができる。理想的なプロドラッグは、下記特性:即ち、生物学的に許容され、1以上の膜に浸透し、安定しており、身体、組織又は血液中で変換される特性のうちの1つ以上を有するであろう。幾つかの場合には、プロドラッグは、透過エンハンサーを全く必要とせず、むしろそれ自体で十分に透過することもある。プロドラッグの活性成分への変換は、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 及び R^3 基の鎖長に基づいては予測できない。特に、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 又は R^3 基の2番目の原子にある三級基。また、プロドラッグの透過性も、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 及び R^3 基に基づいて予測できない。

【化3】



10

20

30

40

50

【0077】

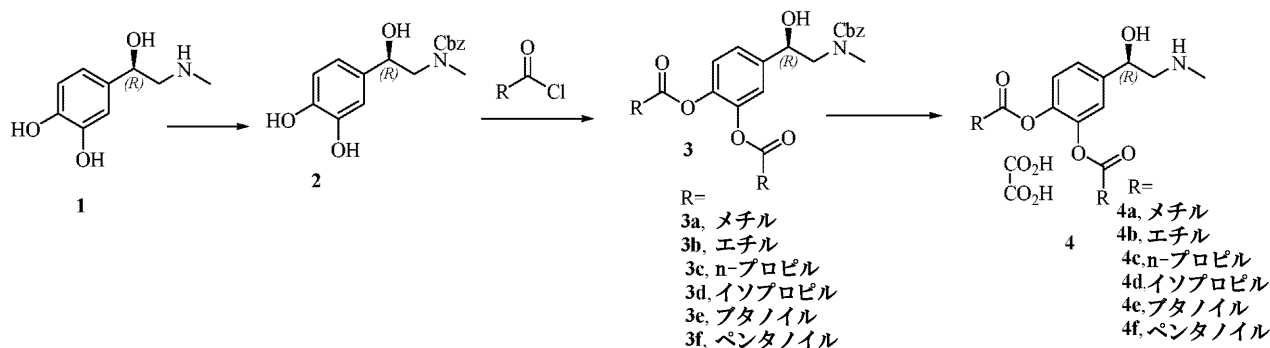
活性医薬成分用のプロドラッグ選択プロセスを、最初に様々な置換基を有するプロドラッグを合成し、生体外で透過性研究実験を行い、次にそれらを生体液(例えば、ヒト全血)を用いてインビトロ加水分解アッセイにかけることにより行った。

【0078】

(合成)

下記のような一般的合成手順を、エピネフリンプロドラッグ合成のために使用した。

【化4】



20

【0079】

(2の調製)

水(50ml)及びTHF(25ml)中の(-)-エピネフリン(5g)の混合物へ、 NaHCO_3 (4.6g、2当量)を添加し、5分間0~5℃で攪拌し、次にN-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(6.82g、1当量)のTHF(25ml)溶液をゆっくりと添加して、室温で12時間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレータで除去し、スライド(slid)残留物を酢酸エチル(100mL)で抽出し、2N HCl(50mL)で洗浄し、次に塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去して化合物2(8.5g)を濃褐色シロップとして得た。

【0080】

(エステル3a~3fの調製の一般的手順)

化合物2(1当量)、トリエチルアミン(3当量)のジクロロメタン(化合物2に対して30体積)溶液へ、対応する酸クロライド(1.8当量)を0~5℃で滴下添加した。次に、混合物を徐々に室温まで加熱し、12時間攪拌した。反応混合物を NaHCO_3 飽和溶液(化合物2に対して30体積)でクエンチした。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残留物をカラムクロマトグラフィで精製し、クリーンな3a~3f(約60%収率)を油状物として単離した。モノ置換エピネフリンプロドラッグ(上記スキーム中には図示せず)を、酸クロライドをより少ない当量で使用して合成した。

【0081】

(4a~4fの調製の一般的手順)

メタノール(約20vol)中の3a~3f、シュウ酸(1当量)、10% Pd/C(50%湿潤、出発材料に対して20重量%)の混合物を、水素雰囲気(バルーン使用)下で、12時間攪拌し、TLCを使用して確実に反応を完了させた。触媒をセライト床を通して濾過し、濾液を乾固するまで濃縮させた。固体をメチル-tert-ブチルエーテル(5vol)中で懸濁させ、30分間攪拌し、固体を濾過して乾燥した。4a~4fを白色固体として単離し、NMR及び質量分析により確認した。

【0082】

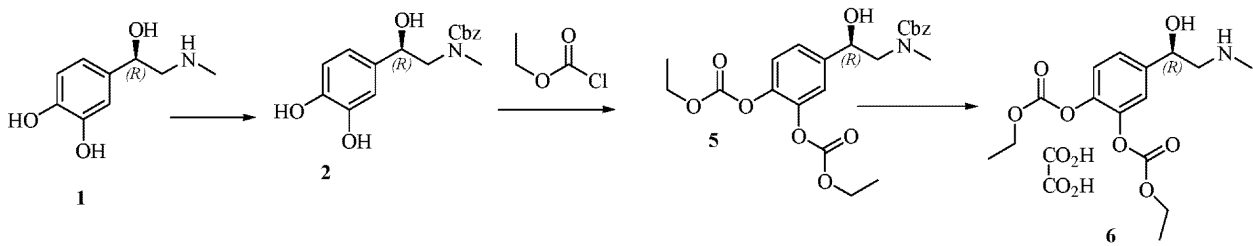
(ビスカーボネート6の合成)

30

40

50

【化 5】



10

【0083】

(化合物5)

3a～3fと同様の手順を行った。

【0084】

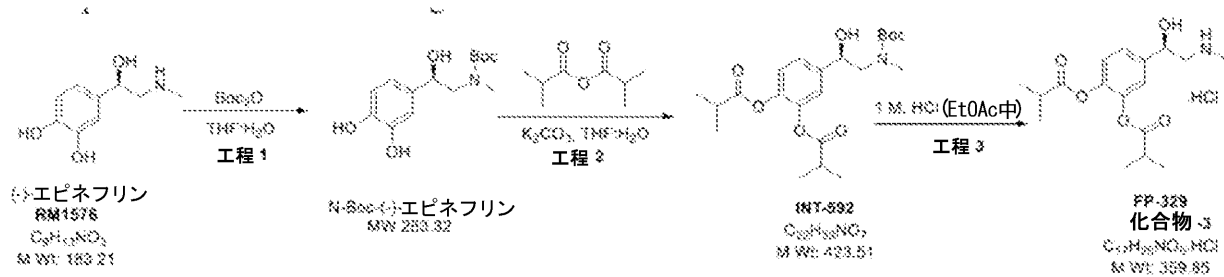
(化合物6)

4a～4fと同様の手順を行った。

【0085】

(AQEP-09の代替合成経路)

【化 6】



30

代替合成方法を用いて、AQEP-09を生産した。この方法では、エピネフリンを、テトラヒドロフラン及び水の混合物中でBoc無水物と室温で反応が完結するまで反応させた。中間体であるN-Boc-エピネフリンを、テトラヒドロフラン及び炭酸カリウム水溶液で希釈し、2つのフェノール性ヒドロキシ基のアセチル化が完結するまでイソ酪酸無水物と反応させた。次いで、生成物を、MTBE抽出及びそれに続くエバポレーションで単離した。Bocの脱保護は、中間体をn-ヘプタンで希釈した後に酢酸エチル中1M塩酸を用いて達成された。反応混合物は、初め、酢酸エチル中のHClの添加後にクリアとなった。反応が完結すると生成物が沈殿し、それを集めて精製した。

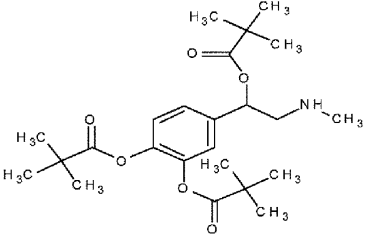
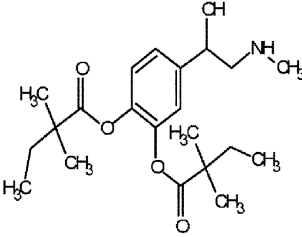
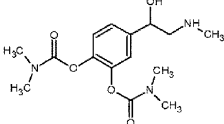
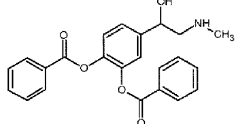
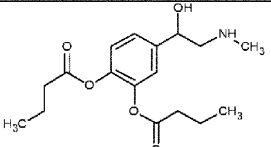
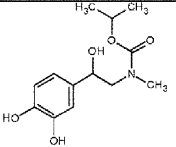
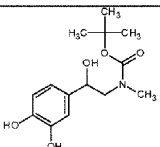
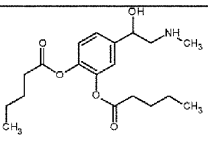
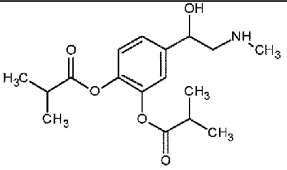
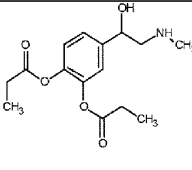
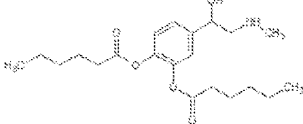
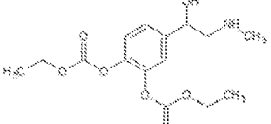
【0086】

例示的なプロドラッグを以下の表に示す。これらは、類似の手順によって合成した。

40

50

【表 1】

	
AQEP-01 トリピバロイルエステル	AQEP-02 メチルdipiエステル
	
AQEP-03 ジメチルアミノ	AQEP-04 ジベンゾイルエステル
	
AQEP-05 ジプロピルエステル	AQEP-06 イソプロピルカルバメート
	
AQEP-07 t-ブチルカルバメート	AQEP-08 ジブチルエステル
	
AQEP-09 ジイソプロピルエステル	AQEP-10 ジエチルエステル
	
AQEP-11 ジペンチルエステル	AQEP-12 ジエチルカーボネート

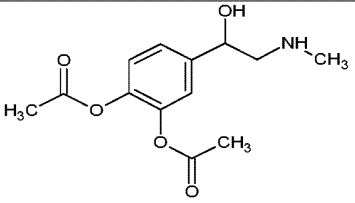
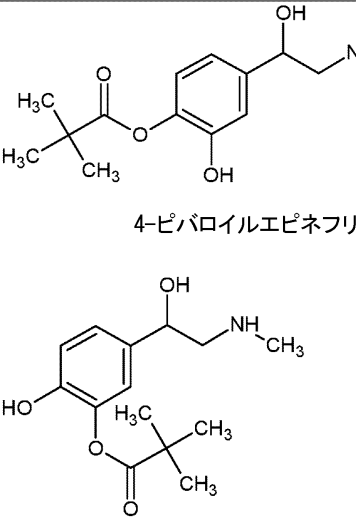
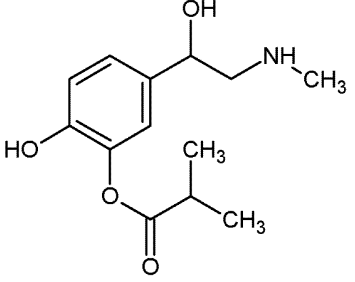
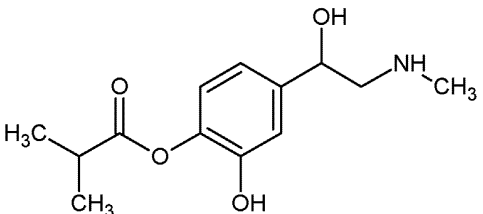
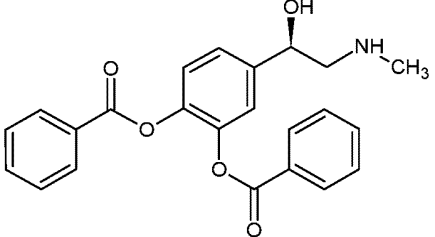
10

20

30

40

50

 4-ピバロイルエピネフリン	 3-ピバロイルエピネフリン
AQEP-13 ジメチルエステル	AQEP-14 モノピバロイルエステルシュウ酸塩
 3-イソブチリルエピネフリン  4-イソブチリルエピネフリン	
AQEP-15 モノイソブチリルエピネフリン	AQEP-16 ジベンゾイルエステル HCl

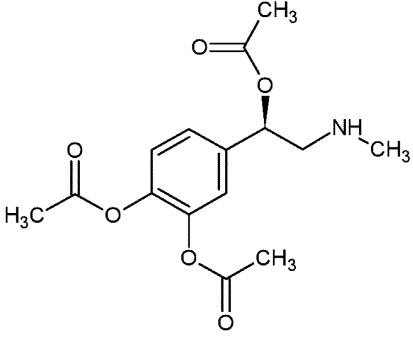
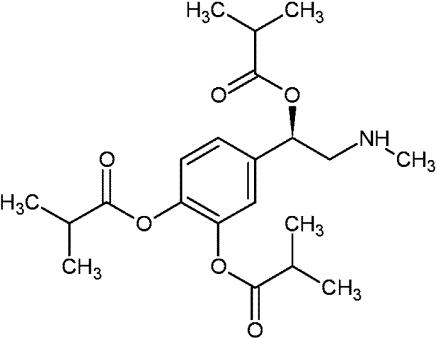
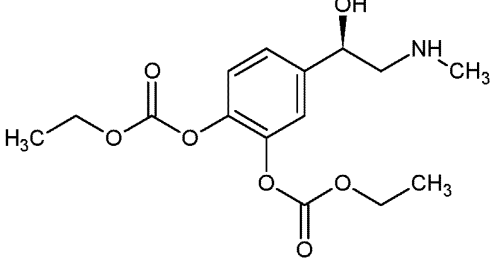
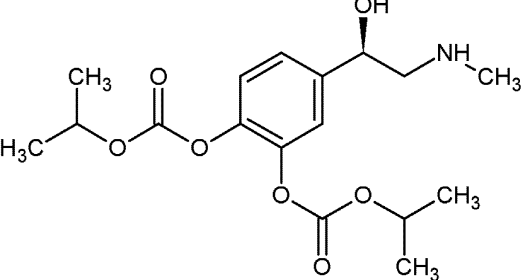
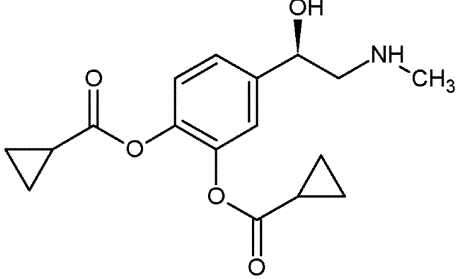
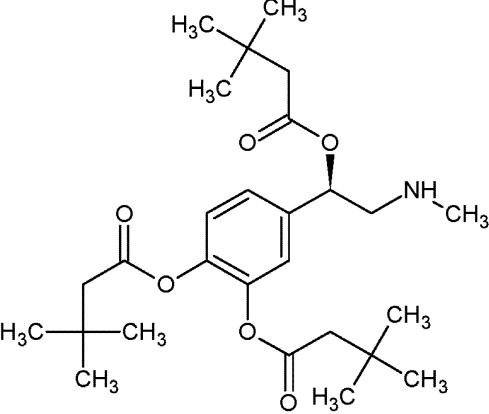
10

20

30

40

50

	
AQEP-17 トリアセテート	AQEP-18 トリイソブチリルエステル
	
AQEP-19 ジエチルカーボネート	AQEP-20 ジイソプロピルカーボネート
	
AQEP-21 ジシクロプロピルエステル	AQEP-22 (R)-4-(1-((3,3-ジメチルブタノイル)オキシ)-2-(メチルアミノ)エチル)-1,2-フェニレン ビス(3,3-ジメチルブタノエート)塩酸塩

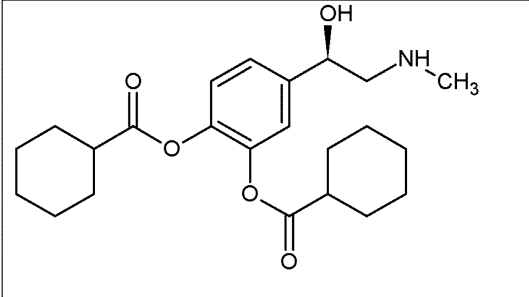
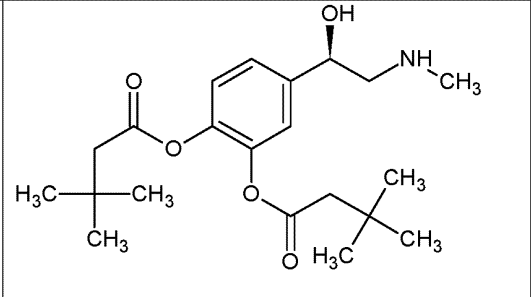
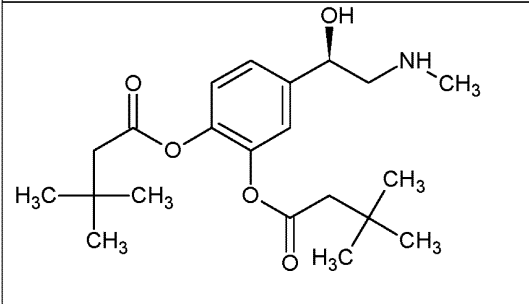
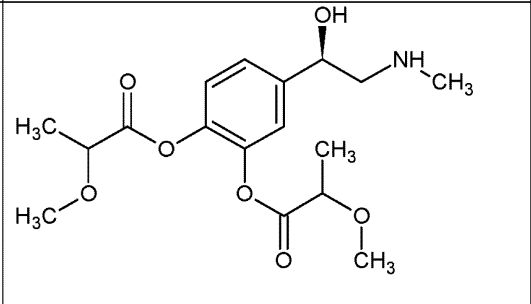
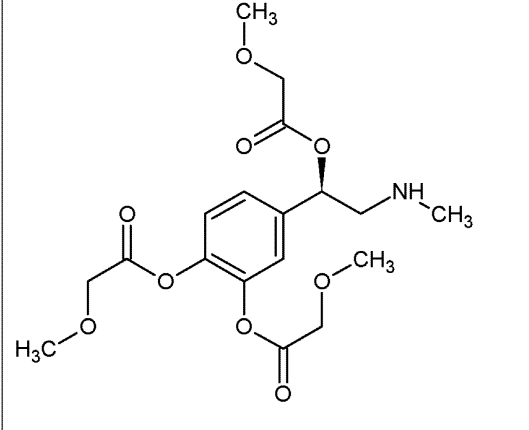
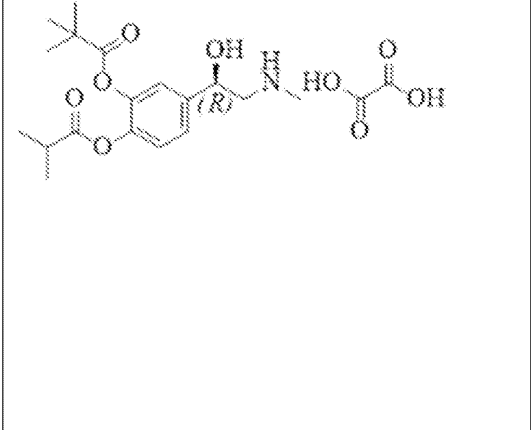
10

20

30

40

50

	
AQEP-23 ジシクロヘキシルエステル	AQEP-24 (R)-4-(1-ヒドロキシ-2-(メチルアミノ)エチル)-1,2-フェニレン ビス(3,3-ジメチルブタノエート)塩酸塩
	
AQEP-24 (R)-4-(1-ヒドロキシ-2-(メチルアミノ)エチル)-1,2-フェニレン ビス(3,3-ジメチルブタノエート)塩酸塩	AQEP-25 4-((R)-1-ヒドロキシ-2-(メチルアミノ)エチル)-1,2-フェニレン ビス(2-メトキシプロパノエート)塩酸塩
	
AQEP-26 (R)-4-(1-(2-メトキシアセトキシ)-2-(メチルアミノ)エチル)-1,2-フェニレン ビス(2-メトキシアセテート)塩酸塩	AQEP-27 (R)-5-(1-ヒドロキシ-2-(メチルアミノ)エチル)-2-(イソブチリルオキシ)フェニル ピバレートシュウ酸塩

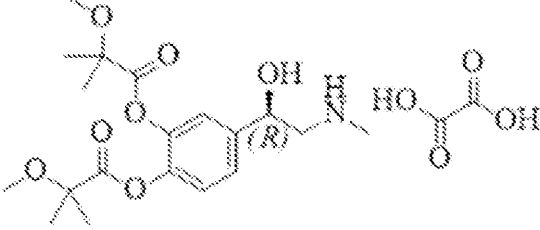
10

20

30

40

50

	
AQEP-28 (R)-4-(1-ヒドロキシ-2-(メチルアミノ)エチル)-1,2-フェニレン ビス(2-メトキシ-2-メチルプロパノエート)シュウ酸塩	

10

【0087】

モノエステルAQEP-14及びAQEP-15は、2種の位置異性体の混合物である。

【0088】

前記プロドラッグは、それを効果的に送達可能とするいずれの粒子径となるようにも設計可能である。いくつかの実施態様において、前記プロドラッグは、200ミクロンを超えない粒子径を有する。いくつかの実施態様において、前記プロドラッグは、300ミクロンを超えない粒子径を有し、前記プロドラッグは400ミクロンを超えない粒子径を有する。

20

【0089】

前記プロドラッグは、活性化合物への効果的な代謝又は加水分解を可能とする様式に設計可能である。例えば、ある実施態様では、前記プロドラッグは該プロドラッグの医薬として活性な形態のエステルである。ある実施態様では、前記プロドラッグは該プロドラッグの医薬として活性な形態のアルキルエステルを含む。ある実施態様では、前記プロドラッグは該プロドラッグの医薬として活性な形態のブチルエステルを含む。ある実施態様では、前記プロドラッグは該プロドラッグの医薬として活性な形態のイソプロピルエステルを含む。ある実施態様では、前記プロドラッグは該プロドラッグの医薬として活性な形態のエチルエステルを含む。ある実施態様では、前記プロドラッグは該プロドラッグの医薬として活性な形態のアミドを含む。ある実施態様では、前記プロドラッグは該プロドラッグの医薬として活性な形態のカーボネートを含む。

30

【0090】

医薬組成物は、1種以上の医薬として活性な成分を含むことができる。この医薬として活性な成分は、単一の医薬成分又は医薬成分の組み合わせでもよい。医薬として活性な成分は、抗炎症性鎮痛薬、ステロイド系抗炎症薬、抗ヒスタミン薬、局所麻酔薬、殺菌剤、消毒薬、血管収縮薬、止血薬、化学療法薬、抗生物質、角質溶解剤、焼灼薬、抗ウイルス薬、抗リウマチ薬、降圧薬、気管支拡張薬、抗コリン薬、抗不安薬、制吐化合物、ホルモン、ペプチド、タンパク質又はワクチンでもよい。この医薬として活性な成分は、薬物の医薬として許容し得る塩、プロドラッグ、誘導体、薬物複合体又は薬物のアナログでもよい。

40

【0091】

用語「プロドラッグ」は、体内で代謝され、生物学的活性薬物を生成することができる、生物学的に不活性な化合物を指すか、又は、「プロドラッグ」は、生物学的活性化合物であって、その固有の生物学的活性に加えて、代謝されると、別の生物学的活性若しくはより好ましい生物学的活性を有する薬物を生じるものでもよい。ある実施態様では、プロドラッグは、その活性薬物と類似する又は異なってもよい、それ自身の生物学的活性を持つこともできる。例えば、プロドラッグはエピネフリンのエステル、例えば、加水分解されてエピネフリンとなるジピペフリンでもよい。例えば、その全体が、引用により組

50

み込まれている」J. Andersonらの文献、「プロドラッグ・ジピベフリンの眼内加水分解サイト、及び、その眼内代謝と親化合物・エピネフリンのそれとの比較(Site of ocular hydrolysis of a prodrug, dipivefrin, and a comparison of its ocular metabolism with that of the parent compound, epinephrine)」Invest., Ophthalmol. Vis. Sci. 1980年7月を参照されたい。

【0092】

いくつかの実施態様において、2種以上の医薬として活性な成分が組成物に含まれてもよい。この医薬として活性な成分は、ACE阻害薬、抗狭心症薬、抗不整脈薬、抗喘息薬、抗コレステロール血症薬、鎮痛薬、麻酔薬、抗けいれん薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、止瀉薬製剤、解毒薬、抗ヒスタミン薬、降圧薬、抗炎症薬、抗脂質薬、抗躁薬、抗悪心薬、抗卒中(anti-stroke)薬、抗甲状腺調剤、アンフェタミン、抗腫瘍薬、抗ウイルス薬、ざ瘡薬、アルカロイド、アミノ酸製剤、鎮咳薬、抗尿酸血症薬、抗ウイルス薬、アナボリック製剤、全身性及び非全身性抗感染薬、抗新生物薬、抗パーキンソン病薬、抗リウマチ薬、食欲刺激薬、血液改質薬、骨代謝調節因子、心血管作動薬、中枢神経刺激薬、コリンエステラーゼ阻害薬、避妊薬、充血除去薬、栄養補助食品、ドーパミン受容体アゴニスト、子宮内膜調節薬、酵素、勃起機能障害治療薬、妊娠促進剤、胃腸薬、ホメオパシーレメディ、ホルモン、高カルシウム血症及び低カルシウム血症の管理薬、免疫調節薬、免疫抑制薬、片頭痛製剤、酔い止め治療薬、筋弛緩薬、肥満管理薬、骨粗鬆症製剤、子宮収縮薬、副交感神経遮断薬、副交感神経作用模倣薬、プロスタグランジン、精神治療薬、呼吸器治療薬、鎮静薬、禁煙補助薬、交感神経遮断薬、振戦製剤、尿道系薬、血管拡張薬、緩下薬、制酸薬、イオン交換樹脂、解熱剤、食欲抑制薬、去痰薬、抗不安薬、抗潰瘍薬、抗炎症物質、冠血管拡張薬、脳血管(cerebral)拡張薬、末梢血管拡張薬、向精神薬、刺激薬、降圧薬、血管収縮薬、片頭痛治療薬、抗生物質、ランキライザー、抗精神病薬、抗腫瘍薬、抗凝血薬、抗血栓薬、催眠薬、制吐薬、抗悪心薬、抗けいれん薬、神経筋薬、高血糖及び低血糖薬、甲状腺及び抗甲状腺製剤、利尿薬、発作抑制薬、子宮弛緩薬、抗肥満薬、赤血球形成薬、抗喘息薬、鎮咳薬、粘液溶解薬、DNA及び遺伝子改変薬、診断薬、造影剤、色素、又はトレーサー、並びにそれらの組み合わせでもよい。本明細書の組成物に使用される適切な活性成分としては、下記治療種:ACE阻害薬、アドレナリン系薬剤、副腎皮質ステロイド、副腎皮質抑制薬、アルドステロンアンタゴニスト、アルカロイド、アミノ酸、アナボリック薬、興奮薬、鎮痛薬、麻酔薬、食欲低下薬、抗ざ瘡薬、抗アドレナリン系薬剤、抗アレルギー薬、抗アメーバ薬、抗貧血薬、抗狭心症薬、抗不安薬、抗関節炎薬、抗不整脈薬、抗喘息薬、抗アテローム性動脈硬化薬、抗コレステロール血症薬、抗菌薬、抗生物質、抗コリン薬、抗凝血薬、抗けいれん薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、止瀉薬、抗利尿薬、解毒薬、制吐薬、抗てんかん薬、抗線維素溶解薬、抗真菌薬、止血薬、抗ヒスタミン薬、抗高脂血症薬、降圧薬、昇圧薬、抗感染薬(全身性及び非全身性の両方)、抗炎症薬、抗脂質薬、抗躁薬、抗微生物薬、抗片頭痛薬、有糸分裂阻害薬、抗真菌病薬、制悪心薬、抗新生物薬、抗好中球減少症薬、抗肥満薬、抗寄生虫薬、抗パーキンソン病薬、抗増殖薬、抗精神病薬、解熱薬、抗リウマチ薬、抗脂漏薬、分泌抑制薬、発作抑制薬、抗卒中薬、抗血栓薬、抗甲状腺薬、抗腫瘍薬、鎮咳薬、抗潰瘍薬、抗尿酸血症薬、抗ウイルス薬、食欲抑制薬、食欲刺激薬、生物学的応答改質薬、血糖調節薬、血液改質薬、血液代謝調節薬、骨吸収阻害薬、気管支拡張薬、心血管作動薬、中枢神経系刺激薬、脳血管拡張薬、避妊薬、冠血管拡張薬、コリン作動薬、鎮咳薬、充血除去薬、抑制薬、診断補助薬、栄養補助食品、利尿薬、ドーパミン系作動薬、酵素、エストロゲン受容体アゴニスト、子宮内膜調節薬、去痰薬、勃起機能障害治療薬、赤血球形成薬、イブリノリティック(ibrinolytic)、妊娠促進薬、蛍光剤、フリーラジカル酸素スカベンジャー、胃酸抑制薬、胃腸運動エフェクター、遺伝子改質薬、グルココルチコイド、髪成長刺激薬、止血薬、ヒスタミンH2受容体アンタゴニスト、ホメオパシーレメディ、ホルモン、高カルシウム血症管理薬、低カルシウム血症管理薬、低コレステロール血症薬、血糖降下薬、脂質低下薬、降圧薬、イオン交換樹脂、造影剤、免疫薬、免疫調節薬、免疫調整薬、免疫刺激薬、免疫抑制薬、角質溶解薬、緩下薬、LHRHアゴニスト、気分調節剤、乗り物酔い製剤、粘液溶

10

20

30

40

50

解薬、筋弛緩薬、散瞳薬、鼻充血除去薬、神経筋遮断薬、神経保護薬、NMDAアンタゴニスト、非ホルモン性ステロイド誘導体、骨粗鬆症治療薬、子宮収縮薬、副交感神経遮断薬、副交感神経作動模倣薬、プラスミノゲンアクチベーター、血小板活性化因子アンタゴニスト、血小板凝集阻害薬、プロスタグランジン、精神治療薬、抗精神薬、放射性薬剤、呼吸器治療薬、殺疥癬虫薬、硬化薬(sclerosing agent)、鎮静薬、鎮静催眠薬、選択的アデノシンA1アンタゴニスト、セロトニンアンタゴニスト、セロトニン阻害薬、セロトニン受容体アンタゴニスト、禁煙用治療薬、ステロイド、刺激薬、交感神経遮断薬、テリン(terine)弛緩薬、甲状腺ホルモン、甲状腺阻害薬、甲状腺模倣薬(thyromimetic)、トランキライザー、振戦治療薬、筋萎縮性側索硬化症薬、脳虚血薬、パジェット病薬、不安定狭心症薬、血管収縮薬、血管拡張薬、体重管理薬、創傷治癒薬、キサンチンオキシダーゼ阻害薬、並びにそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0093】

本明細書で使用される適切な活性成分の例には、制酸薬、H₂アンタゴニスト及び鎮痛薬が含まれる。例えば、制酸薬の用量は、炭酸カルシウムを、単独成分、又は水酸化マグネシウム及び/若しくは水酸化アルミニウムと組み合わせた成分を使用して調製してもよい。更に、制酸薬はH₂アンタゴニストと組み合わせて使用してもよい。

【0094】

鎮痛薬としては、任意にカフェインを含んでよい、オキシコドン(Oxycontin(登録商標)として市場入手可能);イブプロフェン(Motrin(登録商標)、Advil(登録商標)、Motrin Children's(登録商標)、Motrin IB(登録商標)、Advil Children's(登録商標)、Motrin Infants'(登録商標)、Motrin Junior(登録商標)、Ibu-2(登録商標)、Propriol(登録商標)、Ibu-200(登録商標)、Midol Cramp Formula(登録商標)、Bufen(登録商標)、Motrin Migraine Pain(登録商標)、Addaprin(登録商標)及びHaltran(登録商標)として市場入手可能)、アスピリン(Empirin(登録商標)、Ecotrin(登録商標)、Genuine Bayer(登録商標)及びHalfprin(登録商標)として市場入手可能)、アセトアミノフェン(Silapap Infant's(登録商標)、Silapap Children's(登録商標)、タイレノール(登録商標)、タイレノール Children's(登録商標)、タイレノール Extra Strength(登録商標)、タイレノール Infants' Original(登録商標)、タイレノール Infants'(登録商標)、タイレノール Arthritis(登録商標)、T-Painol(登録商標)、Q-Pap(登録商標)、Cetafen(登録商標)、Dolono(登録商標)、Tycolene(登録商標)、APAP(登録商標)及びAminofen(登録商標)として市場入手可能)、並びにそれらの組み合わせなどのオピエート及びオピエート誘導体が挙げられる。メペリジン塩酸塩(Demerol(登録商標)として市場入手可能)、カブサイシン(Qutenza(登録商標)として市場入手可能)、モルヒネ硫酸塩及びナルトレキソン塩酸塩(Embeda(登録商標)として市場入手可能)、ヒドロモルフォン塩酸塩(Dilaudid(登録商標)として市場入手可能)、プロポキシフェンナブシレート及びアセトアミノフェン(Darvocet-N(登録商標)として市場入手可能)、フェンタニル(Duragesic(登録商標)、Onsolis(登録商標)、及びFentora(登録商標)として市場入手可能)、ヒアルロン酸ナトリウム(Euflexxa(登録商標)として市場入手可能)、アダリムマブ(Humira(登録商標)として市場入手可能)、スマトリプタンスクシネート(Imitrex(登録商標)として市場入手可能)、イオントフォレーシス用フェンタニル(Ionsys(登録商標)として市場入手可能)、オルフェナドリンクエン酸塩(Norgesic(登録商標)として市場入手可能)、サリチル酸マグネシウム四水和物(Novasol(登録商標)として市場入手可能)、オキシモルフォン塩酸塩(Opana ER(登録商標)として市場入手可能)、メトカルバモール(Robaxin(登録商標)として市場入手可能)、カリソプロドール(Soma(登録商標)として市場入手可能)、トラマドール塩酸塩(Ultracet(登録商標)及びUltram(登録商標)として市場入手可能)、モルヒネ硫酸塩(MS Contin(登録商標)として市場入手可能)、メタキサロン(Skelaxin(登録商標)として市場入手可能)、オキシコドン塩酸塩(OxyContin(登録商標)として市場入手可能)、アセトアミノフェン/オキシコドン塩酸塩(Percocet(登録商標)として市場入手可能)、オキシコドン/アスピリン(Percodan(登録商標)として市場

20

30

40

50

入手可能)、ヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン(Vicodin(登録商標)として市場入手可能)、ヒドロコドン酒石酸水素塩/イブプロフェン(Vicoprofen(登録商標)として市場入手可能)、ネバフェナク(Nevanac(登録商標)として市場入手可能)、及びブレガバリン(Lyrica(登録商標)として市場入手可能)などの他の疼痛緩和薬を本発明で使用してもよい。

【0095】

本明細書に開示された組成物は更に、NSAID等の薬剤を含むこともでき、それらは、例えば、エトドラク(Lodine(登録商標)として市場入手可能)、ケトロラクトロメタミン(Acular(登録商標)又はAcuvail(登録商標)として市場入手可能)、ナプロキセンナトリウム(Anaprox(登録商標)、Naprosyn(登録商標)として市場入手可能)、フルルビプロフェン(Ansaid(登録商標)として市場入手可能)、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール(Arthrotec(登録商標)として市場入手可能)、セレコキシブ(Celebrex(登録商標)として市場入手可能)、スリンダク(Clinoril(登録商標)として市場入手可能)、オキサプロジン(Daypro(登録商標)として市場入手可能)、ピロキシカム(Feldene(登録商標)として市場入手可能)、インドメタシン(Indocin(登録商標)として市場入手可能)、メロキシカム(Mobic(登録商標)として市場入手可能)、メフェナム酸(Ponstel(登録商標)として市場入手可能)、トルメチンナトリウム(Tolectin(登録商標)として市場入手可能)、トリサリチル酸コリンマグネシウム(Trilisate(登録商標)として市場入手可能)、ジクロフェナクナトリウム(Voltaren(登録商標)として市場入手可能)、ジクロフェナクカリウム(Cambia(登録商標)又はZipsor(登録商標)として市場入手可能)、及びミソプロストール(Cytotec(登録商標)として市場入手可能)などである。オピエートアゴニスト及びアンタゴニスト、例えばブプレノルフィン及びナロキソン等も更に、本発明で使用するための薬物の例である。

【0096】

本明細書での使用のための他の活性成分用の他の薬物としては、止瀉薬、例えばロペラミド(Imodium AD(登録商標)、Imotil(登録商標)、Kaodene(登録商標)、Imperim(登録商標)、Diamode(登録商標)、QC Anti-Diarrheal(登録商標)、Health Care America Anti-Diarrheal(登録商標)、Leader A-D(登録商標)、及びImogen(登録商標)として市場入手可能)、ニタゾキサニド(Alinia(登録商標)として市場入手可能)及びジフェノキシラート塩酸塩/アトロピン硫酸塩(Lomotil(登録商標)として市場入手可能)等、抗ヒスタミン薬、鎮咳薬、充血除去薬、ビタミン、及び口臭清涼剤が挙げられる。風邪、疼痛、発熱、咳、充血、鼻水及びアレルギー用に、単独で又は組み合わせて使用される一般的薬物、例えばアセトアミノフェン、イブプロフェン、クロルフェニラミンマレイン酸塩、デキストロメトルフアン、デキストロメトルフアンHBr、フェニレフリンHCl、プソイドエフェドリンHCl、ジフェンヒドラミン並びにそれらの、例えばデキストロメトर्फアン(dextromethophan)HBr及びフェニレフリンHCl等との組み合わせ(Triaminic(登録商標)として入手可能)等を、本発明の組成物に含めることができる。

【0097】

本明細書において有用な他の活性成分には、限定されるものではないが、アルコール依存症治療薬、例えばアカンプロサートカルシウム(Campral(登録商標)として市場入手可能);アレルギー治療薬、例えばプロメタジン塩酸塩(フェネルガン(登録商標)として市場入手可能)、ベポタスチンベシル酸塩(Bepreve(登録商標)として市場入手可能)、ヒドロコドンポリスチレックス/クロルフェニラミンポリスチレックス(Tussionex(登録商標)として市場入手可能)、セチリジン塩酸塩(Zyrtec(登録商標)として市場入手可能)、セチリジン塩酸塩/プソイドエフェドリン塩酸塩(Zyrtec-D(登録商標)として市場入手可能)、プロメタジン塩酸塩/コデインリン酸塩(フェネルガン-コデイン(登録商標)として市場入手可能)、ペミロラスト(Alamast(登録商標)として市場入手可能)、フェキソフェナジン塩酸塩(Allegra(登録商標)として市場入手可能)、メクリジン塩酸塩(Antivert(登録商標)として市場入手可能)、アゼラスチン塩酸塩(Astelina(登録商標)として市場入手可能)、ニザチジン(Axid(登録商標)として市場入手可能)、デスロラタジン(Clarinex(登

録商標)として市場入手可能)、クロモリンナトリウム(Crolom(登録商標)として市場入手可能)、エピナスチン塩酸塩(Elestat(登録商標)として市場入手可能)、アゼラスチン塩酸塩(Optivar(登録商標)として市場入手可能)、プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム(Orapred ODT(登録商標)として市場入手可能)、オロパタジン塩酸塩(Patanol(登録商標)として市場入手可能)、ケトチフェンフマル酸塩(Zaditor(登録商標)として市場入手可能)、及びモンテルカストナトリウム(Singulair(登録商標)として市場入手可能);並びに、抗ヒスタミン薬、例えばジフェンヒドラミンHCl(Benadryl(登録商標)として入手可能)、ロラタジン(Claritin(登録商標)として入手可能)、アステミゾール(Hismanal(登録商標)として入手可能)、ナブメトン(Relafen(登録商標)として入手可能)、ジフェニドラミン(diphenhydramine)HCl(TheraFlu(登録商標)として入手可能)及びクレマスチン(Tavist(登録商標)として入手可能)が含まれる。

10

【0098】

本開示の組成物は更に、アルツハイマー治療薬、例えばタクリン塩酸塩(Cognex(登録商標)として市場入手可能)、ガランタミン(Razadyne(登録商標)として市場入手可能)、ドネペジル塩酸塩(Aricept(登録商標)として市場入手可能)、リバスチグミン酒石酸塩(Exelon(登録商標)として市場入手可能)、カプリリデン(Axona(登録商標)として市場入手可能)、及びメマンチン(Namenda(登録商標)として市場入手可能);貧血治療薬、例えばシアノコバラミン(Nascobal(登録商標)として市場入手可能)及びフェルモキシトール(Feraheme(登録商標)として市場入手可能);麻酔薬、例えばアンチピリン-ベンゾカイン(Auralgan(登録商標)、Aurodex(登録商標)及びAuroto(登録商標)として市場入手可能);狭心症治療薬、例えばアムロジピンベシル酸塩(Norvasc(登録商標)として市場入手可能)、ニトログリセリン(Nitro-Bid(登録商標)、Nitro-Dur(登録商標)、Nitrolingual(登録商標)、Nitrostat(登録商標)、Transderm-Nitro(登録商標)として市場入手可能)、一硝酸イソソルビド(Imdur(登録商標)として市場入手可能)、及び二硝酸イソソルビド(Isordil(登録商標)として市場入手可能);鎮咳薬、例えばグアイフェンシン(guaifensin);抗アルツハイマー症薬、例えばニセルゴリン;並びに、Ca^H-アンタゴニスト、例えばニフェジピン(Procardia(登録商標)及びAdalat(登録商標)として市場入手可能)を含むこともできる。

20

【0099】

また、本開示において有用な活性成分としては、抗喘息薬、例えばアルブテロール硫酸塩(Proventil(登録商標)として市場入手可能)、臭化イプラトロピウム(Atrovent(登録商標)として市場入手可能)、サルメテロールキシナホ酸塩(Serevent(登録商標)として市場入手可能)、ザフィルルカスト(Accolate(登録商標)として市場入手可能)、フルニソリド(AeroBid(登録商標)として市場入手可能)、メタプロテレノール硫酸塩(Alupent(登録商標)として市場入手可能)、アルブテロール吸入薬(Ventolin(登録商標)として市場入手可能)、テルブタリン硫酸塩(Brethine(登録商標)として市場入手可能)、ホルモテロール(Foradil(登録商標)として市場入手可能)、クロモリンナトリウム(Intal(登録商標)として市場入手可能)、レブアルブテロール塩酸塩(Xopenex(登録商標)として市場入手可能)、ジロートン(Zyflo(登録商標)として市場入手可能)、フルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロール(Advair(登録商標)として市場入手可能)、アルブテロール硫酸塩/トリウムシノロンアセトニド(Azmacort(登録商標)として市場入手可能)、ジメチルキサンチン(テオフィリン(登録商標)として市場入手可能)、及びベクロメタゾン(Beclovent(登録商標)、Beconase(登録商標)、Qvar(登録商標)、Vancenase(登録商標)、Vanceril(登録商標)として市場入手可能);血管性浮腫治療薬、例えばC1エステラーゼ阻害薬(ヒト)(Berinert(登録商標)として市場入手可能)及びエカランチド(Kalbitor(登録商標)として市場入手可能);並びに抗菌性治療薬、例えばトリメトプリム/スルファメトキサゾール(Bactrim(登録商標)として市場入手可能)、ムピロシン(Bactroban(登録商標)として市場入手可能)、メトロニダゾール(Flagyl(登録商標)として市場入手可能)、アセチルスルフィソキサゾール(ガントリシン(登録商標)として市場入手可能)、ビスマスサブサリチラート及びメトロニダゾール/テトラサイクリン塩酸塩(Helidac Therapy(登録商

30

40

50

標)として市場入手可能)、ニトロフラントイン(Macrodantin(登録商標)として市場入手可能)、ノルフロキサシン(Noroxin(登録商標)として市場入手可能)、エリスロマイシンエチルコハク酸エステル/アセチルスルフィソキサゾール(Pediazole(登録商標)として市場入手可能)、及びレボフロキサシン(Levaquin(登録商標)として市場入手可能)も挙げられる。

【0100】

本開示の組成物は更に、1種以上の抗生物質を含むことができ、それには、アモキシシリン(Amoxil(登録商標)として市場入手可能)、アンピシリン(Omnipen(登録商標)、Polycillin(登録商標)及びPrincipen(登録商標)として市場入手可能)、アモキシシリン/クラブラン酸カリウム(Augmentin(登録商標)として市場入手可能)、モキシフロキサシン塩酸塩(Avelox(登録商標)として市場入手可能)、ベシフロキサシン(Besivance(登録商標)として市場入手可能)、クラリスロマイシン(Biaxin(登録商標)として市場入手可能)、セフチブテン(Cedax(登録商標)として市場入手可能)、セフロキシムアキセチル(Ceftin(登録商標)として市場入手可能)、セフprozil(Cefzil(登録商標)として市場入手可能)、シプロフロキサシン塩酸塩(Ciloxan(登録商標)及びCipro(登録商標)として市場入手可能)、クリンダマイシンリン酸エステル(Cleocin T(登録商標)として市場入手可能)、ドキシサイクリンヒクラー(Doryx(登録商標)として市場入手可能)、ジリスロマイシン(Dynabac(登録商標)として市場入手可能)、エリスロマイシン(E.E.S.(登録商標)、E-Mycin(登録商標)、Eryc(登録商標)、Ery-Tab(登録商標)、Erythrocin(登録商標)、及びPCE(登録商標)として市場入手可能)、局所用エリスロマイシン(A/T/S(登録商標)、Erycette(登録商標)、T-Stat(登録商標)として市場入手可能)、ゲミフロキサシン(Factive(登録商標)として市場入手可能)、オフロキサシン(Ocuflox(登録商標)、Floxin(登録商標)として公知)、テリスロマイシン(Ketek(登録商標)として市場入手可能)、ロメフロキサシン塩酸塩(Maxaquin(登録商標)として市場入手可能)、ミノサイクリン塩酸塩(Minocin(登録商標)として市場入手可能)、ホスホマイシントロメタミン(Monurolo(登録商標)として市場入手可能)、ペニシリン-カリウム(Penicillin VK(登録商標)、Vee-tids(登録商標)として市場入手可能)、トリメトプリム(Primisol(登録商標)として市場入手可能)、シプロフロキサシン塩酸塩(Proquin XR(登録商標)として市場入手可能)、リファンピン、イソニアジド及びピラジニアミド(Rifater(登録商標)として市場入手可能)、セフジトレン(Spectracef(登録商標)として市場入手可能)、セフィキシム(Suprax(登録商標)として市場入手可能)、テトラサイクリン(Achromycin V(登録商標)及びSumycin(登録商標)として市場入手可能)、トブラマイシン(Tobrex(登録商標)として市場入手可能)、リファキシミン(Xifaxan(登録商標)として市場入手可能)、アジスロマイシン(Zithromax(登録商標)として市場入手可能)、アジスロマイシン懸濁液(Zmax(登録商標)として市場入手可能)、リネゾリド(Zyvox(登録商標)として市場入手可能)、過酸化ベンゾイル及びクリンダマイシン(BenzaClin(登録商標)として市場入手可能)、エリスロマイシン及び過酸化ベンゾイル(Benzamycin(登録商標)として市場入手可能)、デキサメタゾン(Ozurdex(登録商標)として市場入手可能)、シプロフロキサシン及びデキサメタゾン(Ciprodex(登録商標)として市場入手可能)、ポリミキシンB硫酸塩/ネオマイシン硫酸塩/ヒドロコルチゾン(Cortisporin(登録商標)として市場入手可能)、コリスチン硫酸塩/ネオマイシン硫酸塩/ヒドロコルチゾン酢酸エステル/臭化トロンゾニウム(Cortisporin-TC Otic(登録商標)として市場入手可能)、セファレキシン塩酸塩(Keflex(登録商標)として市場入手可能)、セフジニル(Omnicef(登録商標)として市場入手可能)、及びガチフロキサシン(Zymar(登録商標)として市場入手可能)が含まれる。

【0101】

また、本明細書に含まれる組成物は、蕁麻疹の治療に有用であり得る。蕁麻疹は、通常、24時間未満の持続がみられる血管浮腫を伴う又は伴わないそう痒性の膨疹及び発赤型の皮膚反応を特徴とするよくみられる皮膚疾患である。慢性蕁麻疹(CU)は、6週間以上にわたって1週間に少なくとも2回生じる再発エピソードによって定義される。慢性蕁麻疹は、2つのカテゴリー:(1)特定の環境刺激又はトリガーに起因する、物理的蕁麻疹とし

ても知られる慢性誘導性(CIndU);又は(2)トリガーが不明である、慢性特発性蕁麻疹(Chronic Idiopathic Urticaria)としても知られる慢性特発性蕁麻疹(chronic spontaneous urticaria; CSU)に分類することができる。現在のところ、米国におけるCUの有病率は、総人口の0.5%~1%であると推定されている。全年齢群が、影響を受ける可能性があるものの、蕁麻疹の発生率のピークは、20歳~40歳に生じる。疾患の持続期間は、一般的に、1~5年であるが、より重篤な症例ではそれよりも長く持続する可能性が高い。小児(年齢<18歳)では、有病率は、1%未満からほぼ5%まででさまざまである。

【0102】

他の有用な活性成分としては、癌治療薬、例えばシクロホスファミド(Cytosan(登録商標)として市場入手可能)、メトトレキサート(Rheumatrex(登録商標)及びTrexal(登録商標)として市場入手可能)、タモキシフェンクエン酸塩(Nolvadex(登録商標)として市場入手可能)、ベバシズマブ(アバスチン(登録商標)として市場入手可能)、エベロリムス(Afinitor(登録商標)として市場入手可能)、パゾパニブ(Votrient(登録商標)として市場入手可能)、及びアナストロゾール(Arimidex(登録商標)として市場入手可能);白血病治療薬、例えばオフアツムマブ(Arzerra(登録商標)として市場入手可能);抗血栓薬、例えばアンチトロンビン遺伝子組換え凍結乾燥粉末(Atryn(登録商標)として市場入手可能)、プラスグレル(Efient(登録商標)として市場入手可能);抗凝血薬、例えばアスピリン-徐放性ジピリダモール(Aggrenox(登録商標)として市場入手可能)、ワルファリンナトリウム(Coumadin(登録商標)として市場入手可能)、ジピリダモール(Persantine(登録商標)として市場入手可能)、ダルテパリン(Fragmin(登録商標)として市場入手可能)、ダナパロイド(Organon(登録商標)として市場入手可能)、エノキサパリン(Lovenox(登録商標)として市場入手可能)、ヘパリン(Hep-Lock、Hep-Pak、Hep-Pak CVC、Heparin Lock Flushとして市場入手可能)、チンザパリン(Innohep(登録商標)として市場入手可能)、及びクロピドグレル重硫酸塩(Plavix(登録商標)として市場入手可能);制吐剤、例えばグラニセトロン塩酸塩(Kytril(登録商標)として市場入手可能)及びナビロン(Cesamet(登録商標)として市場入手可能)、トリメトベンズアミド塩酸塩(Tigan(登録商標)として市場入手可能)、及びオンダンセトロン塩酸塩(Zofran(登録商標)として市場入手可能);抗真菌治療薬、例えばケトコナゾール(Nizoral(登録商標)として市場入手可能)、ボサコナゾール(Noxafil(登録商標)として市場入手可能)、シクロピロクス(Penlac(登録商標)として市場入手可能)、グリセオフルビン(Gris-PEG(登録商標)として市場入手可能)、オキシコナゾール硝酸塩(Oxistat(登録商標)として市場入手可能)、フルコナゾール(Diflucan(登録商標)として市場入手可能)、セルタコナゾール硝酸塩(Ertaczo(登録商標)として市場入手可能)、テルビナフィン塩酸塩(Lamisil(登録商標)として市場入手可能)、シクロピロクス(Loprox(登録商標)として市場入手可能)、ナイスタチン/トリアムシノロンアセトニド(Mycolog-II(登録商標)として市場入手可能)、エコナゾール硝酸塩(Spectazole(登録商標)として市場入手可能)、イトラコナゾール(Sporanox(登録商標)として市場入手可能)、及びテルコナゾール(Terazol(登録商標)として市場入手可能)が挙げられる。

【0103】

活性成分としては更に、抗炎症治療薬、例えばヒドロキシクロロキン硫酸塩(Plaquenil(登録商標)として市場入手可能)、フルチカゾンプロピオン酸エステル(Cutivate(登録商標)として市場入手可能)、カナキマブ(LLaris(登録商標)として市場入手可能)、アムシノニド(Cyclocort(登録商標)として市場入手可能)、メチルプレドニゾロン(Medrol(登録商標)として市場入手可能)、ブデソニド(Entocort EC(登録商標)として市場入手可能)、アナキンラ(Kineret(登録商標)として市場入手可能)、ジフロラゾン二酢酸エステル(Psorcon(登録商標)として市場入手可能)、及びエタネルセプト(Enbrel(登録商標)として市場入手可能);鎮痙薬、例えばフェノバルビタール/硫酸ヒヨスチアミン/アトロピン硫酸塩/スコポラミン臭化水素酸塩(Donnatal(登録商標)として市場入手可能);抗ウイルス治療薬、例えばオセルタミビルリン酸塩(タミフル(登録商標)として市場入手可能);抗寄生虫治療薬、例えばチニダゾール(Tindamax(登録商標)として市場入手可能);食欲

治療薬、例えば酢酸メガエストロール(Megace ES(登録商標)として市場入手可能)、フェンテルミン塩酸塩(Adipex-P(登録商標)として市場入手可能)、及びジエチルプロピオン塩酸塩(Tenuate(登録商標)として市場入手可能);関節炎治療薬、例えばレフルノミド(Arava(登録商標)として市場入手可能)、セルトリズマブペゴル(Cimzia(登録商標)として市場入手可能)、ジクロフェナクナトリウム(Pennsaid(登録商標)として市場入手可能)、ゴリムマブ(Simponi(登録商標)として市場入手可能)、及びトシリズマブ(Actemra(登録商標)として市場入手可能);膀胱制御治療薬、例えば塩化トロスピウム(Sanctura(登録商標)として市場入手可能)、酢酸デスモプレシン(DDAVP(登録商標)として市場入手可能)、トルテロジン酒石酸塩(Detrol(登録商標)として市場入手可能)、塩化オキシブチニン(Ditropan(登録商標)又はGelnique(登録商標)として市場入手可能)、ダリフェナシン(Enblex(登録商標)として市場入手可能)、及びソリフェナシンコハク酸塩(VESICar e(登録商標)として市場入手可能);血管収縮薬、例えばメチルエルゴノピンマレイン酸塩(Methergine(登録商標)として市場入手可能);血漿尿管理薬(plasma uric manager)、例えばラスブリカーゼ(Elitek(登録商標)として市場入手可能);鉄欠乏性貧血治療薬、例えばフェルモキシトール(Feraheme(登録商標)として市場入手可能);リンパ腫治療薬、例えばプララトレキサート(Folotyn(登録商標)として市場入手可能)、ロミデプシン(Isodax(登録商標)として市場入手可能);マラリア治療薬、例えばアルテメテル/ルメファントリン(Coartem(登録商標)として市場入手可能);低ナトリウム血症治療薬、例えばトルバトパン(tolvatpan)(Samsca(登録商標)として市場入手可能);フォン・ヴィルブラント病治療薬(Wilate(登録商標)として市場入手可能);抗高血圧治療薬、例えばトレプロスチニル(Tyvaso(登録商標)として市場入手可能)、タダラフィル(Adcirca(登録商標)として市場入手可能);コレステロール低下治療薬、例えばパリカルシトール(Altacor(登録商標)として市場入手可能)、ピタバスタチン(Livalo(登録商標)として市場入手可能)、ロバスタチン、ナイアシン(Advicor(登録商標)として市場入手可能)、コレステロール塩酸塩(Colestid(登録商標)として市場入手可能)、ロスバスタチンカルシウム(Crestor(登録商標)として市場入手可能)、フルバスタチンナトリウム(Lescol(登録商標)として市場入手可能)、アトルバスタチンカルシウム(Lipitor(登録商標)として市場入手可能)、ロバスタチン(Mevacor(登録商標)として市場入手可能)、ナイアシン(Niaspan(登録商標)として市場入手可能)、プラバスタチンナトリウム(プラバコール(登録商標)として市場入手可能)、パバスタチン(pavastatin)ナトリウム-バッファアスピリン(Pravigard PAC(登録商標)として市場入手可能)、コレステラミン(Questran(登録商標)として市場入手可能)、シンバスタチン及びナイアシン(Simcor(登録商標)として市場入手可能)、アテノロール、クロルタリドン(Tenoretic(登録商標)として市場入手可能)、アテノロール(Tenormin(登録商標)として市場入手可能)、フェノフィブラート(Tricor(登録商標)として市場入手可能)、フェノフィブラート(Triglide(登録商標)として市場入手可能)、エゼチミブ/シンバスタチン(Vytorin(登録商標)として市場入手可能)、コレセベラム(WelChol(登録商標)として市場入手可能)、ビソプロロールフマル酸塩(Zebeta(登録商標)として市場入手可能)、エゼチミブ(Zetia(登録商標)として市場入手可能)、ビソプロロールフマル酸塩/ヒドロクロロチアジド(Ziac(登録商標)として市場入手可能)、及びシンバスタチン(Zocor(登録商標)として市場入手可能)が挙げられる。

10

20

30

40

【0104】

また、本明細書に含まれる活性成分としては、慢性腎疾患治療薬、例えばパリカルシトール(Zemplar(登録商標)として市場入手可能);避妊薬、例えばエトノゲストレル(Implanon(登録商標)として市場入手可能)、ノルエチンドロン酢酸エステル、エチニルエストラジオール(Loestrin 24 FE(登録商標)として市場入手可能)、エチニルエストラジオール、ノルエルゲストロミン(Ortho Evra(登録商標)として市場入手可能)、レボノルゲストレル(Plan B(登録商標)として市場入手可能)、レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール(Preven(登録商標)として市場入手可能)、レボノルゲストレル、エチニルエストラジオール(Seasonique(登録商標)として市場入手可能)、及びメドロキシプロゲステロン酢酸エステル(Depo-Provera(登録商標)として市場入手可能);COPD治療薬、

50

例えばアルホルモテロール酒石酸塩(Brovana(登録商標)として市場入手可能)及び臭化イプラトロピウム、アルブテロール硫酸塩(Combivent(登録商標)として市場入手可能); 鎮咳薬、例えばベンゾナタート(Tessalon(登録商標)として市場入手可能)、グアイフェネシン、コデインリン酸塩(Tussi-Organidin NR(登録商標)として市場入手可能)、及びアセトアミノフェン-コデインリン酸塩(タイレノール-コデイン(登録商標)として市場入手可能); 糖尿病治療薬、例えばピオグリタゾン塩酸塩、メトホルミン塩酸塩(ActoPlus met(登録商標)として市場入手可能)、プロモクリプチンメシル酸塩(Cycloset(登録商標)として市場入手可能)、リラグルチド(Victoza(登録商標)として市場入手可能)、サキサグリプチン(Onglyza(登録商標)として市場入手可能)、ピオグリタゾン塩酸塩(Actos(登録商標)として市場入手可能)、グリメピリド(Amaryl(登録商標)として市場入手可能)、ロシグリタゾンマレイン酸塩、メトホルミン塩酸塩(Avandamet(登録商標)として市場入手可能)、ロシグリタゾンマレイン酸塩(Avandaryl(登録商標)として市場入手可能)、ロシグリタゾンマレイン酸塩(Avandia(登録商標)として市場入手可能)、エキセナチド(Byetta(登録商標)として市場入手可能)、エキセナチド(Bydureon(登録商標)として市場入手可能)、クロルプロパミド(Diabinese(登録商標)として市場入手可能)、ピオグリタゾン塩酸塩、グリメピリド(Duetact(登録商標)として市場入手可能)、メトホルミン塩酸塩(グルコファージ(登録商標)として市場入手可能)、グリピジド(Glucotrol(登録商標)として市場入手可能)、グリブリド、メトホルミン(Glucovance(登録商標)及びFortamet(登録商標)として市場入手可能)、メトホルミン塩酸塩(Glumetza(登録商標)として市場入手可能)、シタグリプチン(Januvia(登録商標)として市場入手可能)、デテムル(Levemir(登録商標)として市場入手可能)、グリピジド、メトホルミン塩酸塩(Metaglip(登録商標)として市場入手可能)、グリブリド(Micronase(登録商標)として市場入手可能)、レパグリニド(Prandin(登録商標)として市場入手可能)、アカルボース(Precose(登録商標)として市場入手可能)、ナテグリニド(Starlix(登録商標)として市場入手可能)、プラムリンチド酢酸塩(Symlyn(登録商標)として市場入手可能)、カナグリフロジン(Invokana(登録商標)として市場入手可能)、リナグリプチン(Tradjenta(登録商標)として市場入手可能)、ダバグリフロジン(Farxiga(登録商標)として市場入手可能)、インスリンラルギン(Lantus(登録商標)又はToujeo(登録商標)として市場入手可能)、インスリンアスパルト(Novolog(登録商標)として市場入手可能)、インスリンリスプロ、エンパグリフロジン(Jardiance(登録商標)として市場入手可能)、及びトラザミド(Tolinase(登録商標)として市場入手可能)も挙げられる。

10

20

30

40

50

【0105】

他の有用な活性成分としては、消化薬、例えばスルファサラジン(Azulfidine(登録商標)として市場入手可能)、ラベプラゾールナトリウム(AcipHex(登録商標)として市場入手可能)、ルビプロストン(Amitiza(登録商標)として市場入手可能)、ジサイクロミン塩酸塩(Bentyl(登録商標)として市場入手可能)、スクラルファート(Carafate(登録商標)として市場入手可能)、ラクツロース(Chronulac(登録商標)として市場入手可能)、ドクサート(Colace(登録商標)として市場入手可能)、バルサラジドニナトリウム(Colazal(登録商標)として市場入手可能)、ロサルタンカリウム(Cozaar(登録商標)として市場入手可能)、オルサラジンナトリウム(Dipentum(登録商標)として市場入手可能)、クロルジアゼポキシド塩酸塩、臭化クリジニウム(Librax(登録商標)として市場入手可能)、エソメプラゾールマグネシウム(Nexium(登録商標)として市場入手可能)、ファモチジン(Pepcid(登録商標)として市場入手可能)、ランソプラゾール(Prevacid(登録商標)として市場入手可能)、ランソプラゾール及びナプロキセン(Prevacid NapraPAC(登録商標)として市場入手可能)、アモキシシリン/クラリスロマイシン/ランソプラゾール(Prevpac(登録商標)として市場入手可能)、オメプラゾール(プリロセック(登録商標)として市場入手可能)、パントプラゾールナトリウム(Protonix(登録商標)として市場入手可能)、メトクロプラミド塩酸塩(Reglan(登録商標)又はMetozolv(登録商標)として市場入手可能)、シメチジン(Tagamet(登録商標)として市場入手可能)、ラニチジン塩酸塩(ザンタック(登録商標)として市場入手可能)、及びオメプラゾール、炭酸水素ナトリウム(Zegerid(

登録商標)として市場入手可能);利尿薬、例えばスピロノラクトン、ヒドロクロロチアジド(Aldactazide(登録商標)として市場入手可能)、スピロノラクトン(Aldactone(登録商標)として市場入手可能)、ブメタニド(Bumex(登録商標)として市場入手可能)、トルセミド(Demadex(登録商標)として市場入手可能)、クロロチアジド(Diuril(登録商標)として市場入手可能)、フロセミド(Lasix(登録商標)として市場入手可能)、メトラゾン(Zaroxolyn(登録商標)として市場入手可能)、及びヒドロクロロチアジド、トリウムテレノ(Dyazide(登録商標)として市場入手可能)が挙げられる。

【0106】

また、本明細書で有用な活性成分としては、気腫治療薬、例えば臭化チオトロピウム(Spiriva(登録商標)として市場入手可能);線維筋痛症治療薬、例えばミルナシブラン塩酸塩(Savella(登録商標)として市場入手可能);痛風治療薬、例えばコルヒチン(Colcrys(登録商標)として市場入手可能)、及びフェブキソスタット(Uloric(登録商標)として市場入手可能);浣腸治療薬、例えばアミノサリチル酸(メサラミン(登録商標)及びRowasa(登録商標)として市場入手可能);てんかん治療薬、例えばバルプロ酸(Depakene(登録商標)として市場入手可能)、フェルバマート(Felbatol(登録商標)として市場入手可能)、ラモトリギン(Lamictal(登録商標)として市場入手可能)、プリミドン(Mysoline(登録商標)として市場入手可能)、オクスカルバゼピン(Trileptal(登録商標)として市場入手可能)、ゾニサミド(Zonegran(登録商標)として市場入手可能)、レベチラセタム(Keppra(登録商標)として市場入手可能)、及びフェニトインナトリウム(ジランチン(登録商標)として市場入手可能)が挙げることができる。

【0107】

さらに、本明細書で有用な活性成分としては、眼科用薬及び治療薬、例えばジピペフリン塩酸塩(Propine(登録商標)として市場入手可能)、バルガンシクロビル(Valcyte(登録商標)として市場入手可能)、ガンシクロビル眼用ゲル(Zirgan(登録商標)として市場入手可能);ベポタスチンベシル酸塩(Bepreve(登録商標)として市場入手可能)、ベシフロキサシン(Besivance(登録商標)として市場入手可能)、ブロムフェナク(Xibrom(登録商標)として市場入手可能)、フルオロメトロン(FML(登録商標)として市場入手可能)、ピロカルピン塩酸塩(Pilocar(登録商標)として市場入手可能)、シクロスポリン(Restasis(登録商標)として市場入手可能)、プリモニジン酒石酸塩(Alphagan P(登録商標)として市場入手可能)、ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン酸塩(Cosopt(登録商標)として市場入手可能)、ビマトプロスト(Lumigan(登録商標)として市場入手可能)、チモロールマレイン酸塩(Timoptic(登録商標)として入手可能)、トラボプロスト(Travatan(登録商標)として市場入手可能)、ラタノプロスト(Xalatan(登録商標)として市場入手可能)、ヨウ化エコチオフエート(Phospholine Iodide(登録商標)として市場入手可能)、及びラニビズマブ(Lucentis(登録商標)として市場入手可能);体液調節薬、例えばアセタゾラミド(Diamox(登録商標)として市場入手可能);胆石治療薬、例えばウルソジオール(Actigall(登録商標)として市場入手可能);歯肉炎治療薬、例えばクロルヘキシジングルコン酸塩(Peridex(登録商標)として市場入手可能);頭痛治療薬、例えばブタルビタール/コデインリン酸塩/アスピリン/カフェイン(Fiornal(登録商標)-コデインとして市場入手可能)、ナラトリブタン塩酸塩(Amerge(登録商標)として市場入手可能)、アルモトリブタン(Axert(登録商標)として市場入手可能)、エルゴタミン酒石酸塩/カフェイン(Cafergot(登録商標)として市場入手可能)、ブタルビタール/アセトアミノフェン/カフェイン(Fioricet(登録商標)として市場入手可能)、ブタルビタール/アスピリン/カフェイン(Fiorinal(登録商標)として市場入手可能)、フロバトリブタンコハク酸塩(Frova(登録商標)として市場入手可能)、リザトリブタン安息香酸塩(Maxalt(登録商標)として市場入手可能)、ムチン酸イソメテプテン/ジクロラルフェナゾン/アセトアミノフェン(Midrin(登録商標)として市場入手可能)、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩(Migranal(登録商標)として市場入手可能)、エレクトリブタン臭化水素酸塩(Relpax(登録商標)として市場入手可能)、及びゾルミトリブタン(Zomig(登録商標)として市場入手可能);インフルエンザ治療薬、例えばヘモフィルスb結合型ワクチン;破傷風トキソイド結合体(Hiberix(登録商標)と

10

20

30

40

50

して市場入手可能);並びに、心臓治療薬、例えばキニジン硫酸塩、二硝酸イソソルビド/ヒドララジン塩酸塩(BiDiI(登録商標)として市場入手可能)、ジゴキシン(ラノキシン(登録商標)として市場入手可能)、フレカイニド酢酸塩(Tambocor(登録商標)として市場入手可能)、メキシレチン塩酸塩(Mexitil(登録商標)として市場入手可能)、ジソピラミドリン酸塩(Norpac(登録商標)として市場入手可能)、プロカインアミド塩酸塩(Procanbid(登録商標)として市場入手可能)、及びプロパフェノン(Rythmol(登録商標)として市場入手可能)を挙げることができる。

【0108】

他の有用な活性成分としては、肝炎治療薬、例えばエンテカビル(Baraclude(登録商標)として市場入手可能)、B型肝炎免疫グロブリン(HepaGam B(登録商標)として市場入手可能)、及びコペガス/レベトール/リバスフィア(ribasphere)/ビロナ(vilona)/ビラゾール(リバビリン(登録商標)として市場入手可能);ヘルペス治療薬、例えばバラシクロビル塩酸塩(Valtrex(登録商標)として市場入手可能)、ペンシクロビル(Denavir(登録商標)として市場入手可能)、アシクロビル(Zovirax(登録商標)として市場入手可能)、及びファミシクロビル(Famvir(登録商標)として市場入手可能);高血圧治療薬、例えばエナラプリラト(Vasotec(登録商標)として利用可能)、カプトプリル(Capoten(登録商標)として利用可能)及びリシノプリル(Zestril(登録商標)として利用可能)、ベラパミル塩酸塩(Calan(登録商標)として利用可能)、ラミプリル(Altace(登録商標)として市場入手可能)、オルメサルタンメドキシミル(Benicar(登録商標)として市場入手可能)、アムロジピン/アトルバスタチン(Caduet(登録商標)として市場入手可能)、ニカルジピン塩酸塩(Cardene(登録商標)として市場入手可能)、ジルチアゼム塩酸塩(Cardizem(登録商標)として市場入手可能)、キナプリル塩酸塩(Accupril(登録商標)として市場入手可能)、キナプリル塩酸塩/ヒドロクロロチアジド(Accuretic(登録商標)として市場入手可能)、ペリンドプリルエルブミン(Aceon(登録商標)として市場入手可能)、カンデサルタンシレキセチル(Atacand(登録商標)として市場入手可能)、カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロロチアジド(Atacand HCT(登録商標)として市場入手可能)、イルベサルタン/ヒドロクロロチアジド(Avalide(登録商標)として市場入手可能)、イルベサルタン(Avapro(登録商標)として市場入手可能)、アムロジピンベシル酸塩/オルメサルタンメドキシミル(Azor(登録商標)として市場入手可能)、レボブノロール塩酸塩(Betagan(登録商標)として市場入手可能)、ベタキシロール塩酸塩(Betoptic(登録商標)として市場入手可能)、ネビボロール(Bystolic(登録商標)として市場入手可能)、カプトプリル/ヒドロクロロチアジド(Capozide(登録商標)として市場入手可能)、ドキサゾシンメシル酸塩(Cardura(登録商標)として市場入手可能)、クロニジン塩酸塩(Catapres(登録商標)として市場入手可能)、カルベジロール(Coreg(登録商標)として市場入手可能)、ナドロール(Corgard(登録商標)として市場入手可能)、ナドロール/ベンドロフルメチアジド(Corzide(登録商標)として市場入手可能)、バルサルタン(Diovan(登録商標)として市場入手可能)、イスラジピン(DynaCirc(登録商標)として市場入手可能)、グアナベンズ酢酸塩(Wyten sin(登録商標)として市場入手可能)、グアンファシン塩酸塩(Tenex(登録商標)又はIntuniv(登録商標)として市場入手可能)、ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド(Hyzaar(登録商標)として市場入手可能)、プロプラノロール塩酸塩(Indera(登録商標)として市場入手可能)、プロプラノロール塩酸塩/ヒドロクロロチアジド(Inderide(登録商標)として市場入手可能)、エプレレノン(Inspra(登録商標)として市場入手可能)、アンブリセンタン(Letairis(登録商標)として市場入手可能)、エナラプリルマレイン酸塩/フェロジピン(Lexxel(登録商標)として市場入手可能)、メトプロロール酒石酸塩(Lopressor(登録商標)として市場入手可能)、ベナゼプリル塩酸塩(Lotensin(登録商標)として市場入手可能)、ベナゼプリル塩酸塩/ヒドロクロロチアジド(Lotensin HCT(登録商標)として市場入手可能)、アムロジピン/ベナゼプリル塩酸塩(Lotrel(登録商標)として市場入手可能)、インダパミド(Lozol(登録商標)として市場入手可能)、トランドラプリル(Mavik(登録商標)として市場入手可能)、テルミサルタン(Micardis(登録商標)として市場入手可能)、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド(Micardis HCT(登録商標)として市場入

10

20

30

40

50

手可能)、プラゾシン塩酸塩(Minipress(登録商標)として市場入手可能)、アミロライド、ヒドロクロロチアジド(Moduretic(登録商標)として市場入手可能)、ホシノプリルナトリウム(ZZXT Monopril(登録商標)として市場入手可能)、ホシノプリルナトリウム/ヒドロクロロチアジド(Monopril-HCT(登録商標)として市場入手可能)、ピンドロール(Visken(登録商標)として市場入手可能)、フェロジピン(Plendil(登録商標)として市場入手可能)、シルデナフィルクエン酸塩(Revatio(登録商標)として市場入手可能)、ニソルジピン(Sular(登録商標)として市場入手可能)、トランドラプリル/ベラパミル塩酸塩(Tarka(登録商標)として市場入手可能)、アリスキレン(Tekturna(登録商標)として市場入手可能)、エプロサルタンメシル酸塩(Teveten(登録商標)として市場入手可能)、エプロサルタンメシル酸塩/ヒドロクロロチアジド(Teveten HCT(登録商標)として市場入手可能)、モエキシプリル塩酸塩/ヒドロクロロチアジド(Uniretic(登録商標)として市場入手可能)、モエキシプリル塩酸塩(Univasc(登録商標)として市場入手可能)、エナラプリルマレイン酸塩/ヒドロクロロチアジド(Vaseretic(登録商標)として市場入手可能)、並びにリシノプリル/ヒドロクロロチアジド(Zestoretic(登録商標)として市場入手可能)が挙げられる。

10

20

30

40

【0109】

本開示の組成物は、HIV/AIDSの治療のための薬物療法に有用な活性成分、例えばアンブレナビル(Agenerase(登録商標)として市場入手可能)、チプラナビル(Aptivus(登録商標)として市場入手可能)、エファビレンツ/エムトリシタビン/テノホビル(Atripla(登録商標)として市場入手可能)、ラミブジン/ジドブジン(Combivir(登録商標)として市場入手可能)、インジナビル硫酸塩(Crixivan(登録商標)として市場入手可能)、ラミブジン(Epivir(登録商標)として市場入手可能)、サキナビル(Fortovase(登録商標)として市場入手可能)、ザルシタビン(Hivid(登録商標)として市場入手可能)、ロピナビル/リトナビル(Kaletra(登録商標)として市場入手可能)、ホスアンブレナビルカルシウム(Lexiva(登録商標)として市場入手可能)、リトナビル(ノルビル(登録商標)として市場入手可能)、ジドブジン(Retrovir(登録商標)として市場入手可能)、アタザナビル硫酸塩(Reyataz(登録商標)として市場入手可能)、エファビレンツ(Sustiva(登録商標)として市場入手可能)、アバカビル/ラミブジン/ジドブジン(Trizivir(登録商標)として市場入手可能)、ジダノシン(Videx(登録商標)として市場入手可能)、ネルフィナビルメシル酸塩(Viracept(登録商標)として市場入手可能)、ネビラピン(Viramune(登録商標)として市場入手可能)、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(Viread(登録商標)として市場入手可能)、スタブジン(Zerit(登録商標)として市場入手可能)、及びアバカビル硫酸塩(Ziagen(登録商標)として市場入手可能);ホモシステイエン(homocysteine)除去薬、例えば無水ベタイン(Cystadane(登録商標)として市場入手可能);医薬品、例えばインスリン(Apidra(登録商標)、Humalog(登録商標)、Humulin(登録商標)、Iletin(登録商標)、Tresiba(登録商標)、及びNovolin(登録商標)として市場入手可能);並びに、HPV治療薬、例えばヒトパピローマウイルスワクチン(Gardasil(登録商標)として市場入手可能)又はヒトパピローマウイルス二価ワクチン(Cervarix(登録商標)として市場入手可能);免疫抑制薬、例えばシクロスポリン(Gengraf(登録商標)、Neoral(登録商標)、Sandimmune(登録商標)、及びApo-Cyclosporine(登録商標)として市場入手可能)を含むことができる。

【0110】

さらに、本開示で有用な活性成分としては、プロラクチン阻害薬、例えばプロモクリプチンメシル酸塩(Parlodel(登録商標)として市場入手可能);ストレス試験の補助医薬、例えばレガデノソン(Lexiscan(登録商標)として市場入手可能);禿頭症治療薬、例えばフィナステリド(Propecia(登録商標)及びProscar(登録商標)として市場入手可能);膀胱治療薬、例えばゲムフィブロジル(Lopid(登録商標)として市場入手可能);ホルモン治療薬、例えばノルエチンドロン酢酸エステル/エチニルエストラジオール(femHRT(登録商標)として市場入手可能)、ゴセレリン酢酸塩(Zoladex(登録商標)として市場入手可能)、プロゲステロンゲル(Prochieve(登録商標)として市場入手可能)、プロゲステロン(Prom

50

etrium(登録商標)として市場入手可能)、サケカルシトニン(Miacalcin(登録商標)として市場入手可能)、カルシトリオール(Rocaltrol(登録商標)として市場入手可能)、シントロイド(Levothroid(登録商標)、Levoxyl(登録商標)、Unithroid(登録商標)として市場入手可能)、テストステロン(Testopel(登録商標)、Androderm(登録商標)、Testoder(登録商標)、及びAndroGel(登録商標)として市場入手可能);閉経症治療薬、例えばエストラジオール/ノルエチンドロン酢酸エステル(Activella(登録商標)として市場入手可能)、ドロスピレノン/エストラジオール(Angeliq(登録商標)として市場入手可能)、エストラジオール/レボノルゲストレル(Climara Pro(登録商標)として市場入手可能)、エストラジオール/ノルエチンドロン酢酸エステル(CombiPatch(登録商標)として市場入手可能)、エストラジオール(Estrasorb(登録商標)、Vagifem(登録商標)及びEstronGel(登録商標)として市場入手可能)、エステル化エストロゲン及びメチルテストステロン(Estrate(登録商標)として市場入手可能)、エストロゲン(Alora(登録商標)、Climara(登録商標)、Esclim(登録商標)、Estraderm(登録商標)、Vivelle(登録商標)、Vivelle-Dot(登録商標)として市場入手可能)、エストロピペート(Ogen(登録商標)として市場入手可能)、結合型エストロゲン(Premarin(登録商標)として市場入手可能)及びメドロキシプロゲステロン酢酸エステル(Provera(登録商標)として市場入手可能);月経治療薬、例えばロイプロリド酢酸塩(Lupron Depotとして市場入手可能)、トラネキサム酸(Lysteda(登録商標)として市場入手可能)及びノルエチンドロン酢酸エステル(Aygestinとして市場入手可能);並びに、筋弛緩薬、例えばシクロベンザプリン塩酸塩(Flexeril(登録商標)として市場入手可能)、チザニジン(Zanaflex(登録商標)として市場入手可能)、及び硫酸ヒオスシアミン(Levsin(登録商標)として市場入手可能)を挙げることができる。

10

20

30

40

50

【0111】

また、本明細書で有用な活性成分としては、骨粗鬆症治療薬、例えばイブランドロン酸ナトリウム(ibandronate sodium)(Boniva(登録商標)として市場入手可能)、リセドロン酸塩(Actonel(登録商標)として市場入手可能)、ラロキシフェン塩酸塩(Evista(登録商標)、Fortical(登録商標)として市場入手可能)、及びアレンドロン酸ナトリウム(Fosamax(登録商標)として市場入手可能);排卵促進剤、例えばクロミフェンクエン酸塩(Serophene(登録商標)、Clomid(登録商標)、Serophene(登録商標)として市場入手可能);パジェット病治療薬、例えばエチドロン酸二ナトリウム(Didronel(登録商標)として市場入手可能);膵酵素欠乏症治療薬、例えばパンクレリパーゼ(Pancrease(登録商標)又はZenpep(登録商標)として市場入手可能);パーキンソン病治療薬、例えばプラミペキソール二塩酸塩(Mirapex(登録商標)として市場入手可能)、ロピニロール塩酸塩(Requip(登録商標)として市場入手可能)、カルビドパ/レボドパ(Sinemet CR(登録商標)として市場入手可能)、カルビドパ/レボドパ/エンタカポン(Stalevo(登録商標)として市場入手可能)、セレギリン塩酸塩(Zelapar(登録商標)として市場入手可能)、ラサギリン(Azilect(登録商標)として市場入手可能)、エンタカポン(Comtan(登録商標)として市場入手可能)、及びセレギリン塩酸塩(Eldepryl(登録商標)として市場入手可能);多発性硬化症治療薬、例えばダルファムプリジン(Ampyra(登録商標)として市場入手可能)及びインターフェロンβ-1b(Extavia(登録商標)として市場入手可能);前立腺治療薬、例えばフルタミド(Eulexin(登録商標)として市場入手可能)、ニルタミド(Nilandron(登録商標)として市場入手可能)、デュタステリド(Avodart(登録商標)として市場入手可能)、タムスロシン塩酸塩(Flomax(登録商標)として市場入手可能)、テラゾシン塩酸塩(Hytrin(登録商標)として市場入手可能)及びアルフゾシン塩酸塩(UroXatral(登録商標)として市場入手可能)を挙げることができる。

【0112】

さらに、本開示の組成物は、精神病治療薬、例えばアルプラゾラム(Niravam(登録商標)、Xanax(登録商標)として利用可能)、クロゾピン(clozopin)(Clozaril(登録商標)として利用可能)、ハロペリドール(Haldol(登録商標)として利用可能)、フルオキセチン塩酸塩(Prozac(登録商標)として利用可能)、セルトラリン塩酸塩(Zoloft(登録商標)と

して利用可能)、アセナピン(Saphris(登録商標)として市場入手可能)、イロペリドン(Fanapt(登録商標)として市場入手可能)、及びパロキシチン(paroxetine)塩酸塩(Paxil(登録商標)として利用可能)、アリピプラゾール(Abilify(登録商標)として市場入手可能)、グアンファシン(Intuniv(登録商標)として市場入手可能)、アンフェタミン及びメタンフェタミン(Adderall(登録商標)及びDesoxyn(登録商標)として市場入手可能)、クロミプラミン塩酸塩(Anafranil(登録商標)として市場入手可能)、ブスピロン塩酸塩(BuSpar(登録商標)として市場入手可能)、シタロプラム臭化水素塩(Celexa(登録商標)として市場入手可能)、デュロキセチン塩酸塩(Cymbalta(登録商標)として市場入手可能)、メチルフェニデート(Ritalin、Daytrana(登録商標)として市場入手可能)、ジバルプロエクスナトリウム(バルプロ酸)(Depakote(登録商標)として市場入手可能)、デキストロアンフェタミン硫酸塩(Dexedrine(登録商標)として市場入手可能)、ベンラファキシン塩酸塩(Effexor(登録商標)として市場入手可能)、セレギリン(Emsam(登録商標)として市場入手可能)、カルバマゼピン(Equetrol(登録商標)として市場入手可能)、炭酸リチウム(Eskalith(登録商標)として市場入手可能)、フルボキサミンマレイン酸塩/デキスメチルフェニデート塩酸塩(Focalin(登録商標)として市場入手可能)、ジブラシドン塩酸塩(Geodon(登録商標)として市場入手可能)、メシル酸エルゴロイド(Hydergine(登録商標)として市場入手可能)、エスシタロプラムシュウ酸塩(Lexapro(登録商標)として市場入手可能)、クロルジアゼポキシド(Librium(登録商標)として市場入手可能)、モリンドン塩酸塩(Moban(登録商標)として市場入手可能)、フェネルジン硫酸塩(Nardil(登録商標)として市場入手可能)、チオチキセン(Navane(登録商標)として市場入手可能)、デシプラミン塩酸塩(Norpramin(登録商標)として市場入手可能)、ベンゾジアゼピン(例えばオキサゼパム(登録商標)として利用可能なもの)、ノルトリプチリン塩酸塩(Pamelor(登録商標)として市場入手可能)、トラニルシプロミン硫酸塩(Parnate(登録商標)として市場入手可能)、プロクロルペラジン、ミルタザピン(Remeron(登録商標)として市場入手可能)、リスペリドン(リスパダール(登録商標)として市場入手可能)、クエチアピンフマル酸塩(Seroquel(登録商標)として市場入手可能)、ドキセピン塩酸塩(Sinequan(登録商標)として市場入手可能)、アトモキセチン塩酸塩(Strattera(登録商標)として市場入手可能)、トリミプラミンマレイン酸塩(Surmontil(登録商標)として市場入手可能)、オランザピン/フルオキセチン塩酸塩(Symbyax(登録商標)として市場入手可能)、イミプラミン塩酸塩(Tofranil(登録商標)として市場入手可能)、プロトリプチリン塩酸塩(Vivactil(登録商標)として市場入手可能)、ブプロピオン塩酸塩(Wellbutrin(登録商標)、Wellbutrin SR(登録商標)、及びWellbutrin XR(登録商標)として市場入手可能)、並びに、オランザピン(Zyprexa(登録商標)として市場入手可能)を含むことができる。

10

20

30

40

50

【0113】

また、本明細書で有用な活性成分としては、尿酸降下治療薬、例えばアロプリノール(Zyloprim(登録商標)として市場入手可能);発作治療薬、例えばガバペンチン(Neurontin(登録商標)として市場入手可能)、エトトイン(Peganone(登録商標)として市場入手可能)、ビガバトリン(Sabril(登録商標)として市場入手可能)、及びトピラマート(Topamax(登録商標)として市場入手可能);帯状疱疹治療薬、例えば帯状疱疹生ワクチン(Zostavax(登録商標)として市場入手可能);スキンケア治療薬、例えばカルシポトリエン(Dovonex(登録商標)として市場入手可能)、ウステキヌマブ(Stelara(登録商標)として市場入手可能)、テレバンシン(telemevancin)(Vibativ(登録商標)として市場入手可能)、イソトレチノイン(Accutane(登録商標)として市場入手可能)、ヒドロコルチゾン/ヨードキノール(Alcortin(登録商標)として市場入手可能)、スルファセタミドナトリウム/硫黄(Avar(登録商標)として市場入手可能)、アゼライン酸(Azelex(登録商標)、Finacea(登録商標)として市場入手可能)、過酸化ベンゾイル(Desquam-E(登録商標)として市場入手可能)、アダパレン(Differin(登録商標)として市場入手可能)、フルオロウラシル(Efudex(登録商標)として市場入手可能)、ピメクロリムス(Elidel(登録商標)として市場入手可能)、局所エリスロマイシン(A/T/S(登録商標)、Erycette(登録商標)、T-Stat(登録商標)として市場入手可能)、ヒドロコルチゾン(Cetacort(登録商標)、Hytone(登録商

標)、Nutracort(登録商標)として市場入手可能)、メトロニダゾール(MetroGel(登録商標)として市場入手可能)、ドキシサイクリン(Oracea(登録商標)として市場入手可能)、トレチノイン(Retin-A(登録商標)及びRenova(登録商標)として市場入手可能)、メキノール/トレチノイン(Solage(登録商標)として市場入手可能)、アシトレチン(Soriata ne(登録商標)として市場入手可能)、カルシポトリエン水和物/ベタメタゾンジプロピオン酸エステル(Taclonex(登録商標)として市場入手可能)、タザロテン(Tazorac(登録商標)として市場入手可能)、フルオシノニド(Vanos(登録商標)として市場入手可能)、デソニド(Verdeso(登録商標)として市場入手可能)、ミコナゾール硝酸塩/酸化亜鉛(Vusion(登録商標)として市場入手可能)、ケトコナゾール(Xolegel(登録商標)として市場入手可能)、及びエファリズマブ(Raptiva(登録商標)として市場入手可能)が挙げられる。

10

【0114】

本明細書で有用な他の活性成分としては、睡眠障害治療薬、例えばザレプロン(Sonata(登録商標)として利用可能)及びエスゾピクロン(Lunesta(登録商標)として利用可能)、ゾルピデム酒石酸塩(Ambien(登録商標)、Ambien CR(登録商標)、Edluar(登録商標)として市場入手可能)、ロラゼパム(Ativan(登録商標)として市場入手可能)、フルラゼパム塩酸塩(Dalmane(登録商標)として市場入手可能)、トリアゾラム(Halcion(登録商標)として市場入手可能)、クロナゼパム(Klonopin(登録商標)として市場入手可能)、バルビツエート類(例えばフェノバルビタール(登録商標))、モダフィニル(Provigil(登録商標)として市場入手可能)、テマゼパム(Restoril(登録商標)として市場入手可能)、ラメルテオン(Rozerem(登録商標)として市場入手可能)、クロラゼパ酸ニカリウム(Tranxene(登録商標)として市場入手可能)、ジアゼパム(Valium(登録商標)として市場入手可能)、クアゼパム(Doral(登録商標)として市場入手可能)、及びエスタゾラム(ProSom(登録商標)として市場入手可能)を含む;禁煙治療薬、例えばバレニクリン(Chantix(登録商標)として市場入手可能)、ニコチン、例えばNicotrol(登録商標)、及びブプロピオン塩酸塩(Zyban(登録商標)として市場入手可能);並びに、ステロイド、例えばアルクロメタゾンジプロピオン酸エステル(Aclovate(登録商標)として市場入手可能)、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル(Diprolene(登録商標)として市場入手可能)、モメタゾンフランカルボン酸エステル(Elocon(登録商標)として市場入手可能)、フルチカゾン(Flonase(登録商標)、Flovent(登録商標)、Flovent Diskus(登録商標)、Flovent Rotadisk(登録商標)として市場入手可能)、フルオシノニド(Lidex(登録商標)として市場入手可能)、モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物(Nasonex(登録商標)として市場入手可能)、デスオキシメタゾン(Topicort(登録商標)として市場入手可能)、クロトリマゾール/ベタメタゾンジプロピオン酸エステル(Lotrisone(登録商標)として市場入手可能)、酢酸プレドニゾロン(Pred Forte(登録商標)、プレドニゾン(登録商標)、Budesonide Pulmicort(登録商標)、Rhinocort Aqua(登録商標)として市場入手可能)、プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム(Pediapred(登録商標)として市場入手可能)、デソニド(Tridesilon(登録商標)として市場入手可能)、及びプロピオン酸ハロベタゾール(Ultravate(登録商標)として市場入手可能)を挙げることができる。

20

30

【0115】

さらに、本発明の組成物は、甲状腺疾患治療に有用な活性成分、例えばホルモンTC及びTD(Armour Thyroid(登録商標)として市場入手可能);カリウム欠乏症治療薬、例えば塩化カリウム(Micro-K(登録商標)として市場入手可能);トリグリセリド調節薬、例えばω-3脂肪酸エチルエステル(Omacor(登録商標)として市場入手可能);泌尿器治療薬、例えばフェナゾピリジン塩酸塩(Pyridium(登録商標)として市場入手可能)及びメテナミン、メチレンブルー/サリチル酸フェニル/安息香酸/アトロピン硫酸塩/ヒオスシアミン(Urised(登録商標)として市場入手可能);妊婦用ビタミン薬(Advanced Natalcare(登録商標)、Materna(登録商標)、Natalins(登録商標)、Prenate Advance(登録商標)として市場入手可能);体重制御治療薬、例えばオルリスタット(ゼニカル(登録商標)として市場入手可能)及びシブトラミン塩酸塩(Meridia(登録商標)として市場入手可能)を含むことができる。

40

50

【0116】

本明細書での使用が意図される一般的なH₂-アンタゴニストとしては、シメチジン、ラニチジン塩酸塩、ファモチジン、ニザチジエン(nizatidien)、エプロチジン、ミフェンチジン、ロキサチジン、ピサチジン(pisatidine)及びアセロキサチジが挙げられる。

【0117】

本発明で使用される活性剤としては、アレルゲン又は抗原、例えば、下記に限定されるものではないが、草類、樹木又はブタクサ由来の植物花粉;ネコ及び他の毛皮動物の皮膚及び毛から落ちた微小鱗屑である動物のフケ;昆虫、例えばイエダニ、ミツバチ及びスズメバチ;並びに、薬物、例えばペニシリンを挙げることができる。

【0118】

特定の活性成分の例としては、限定されるものではないが、下記：16- α フルオロクストラジオール(fluorocstradiol)、16- α -ギトキシン、16-エピエストリオール、17- α -ジヒドロエキレニン、17- α -エストラジオール、17- β -エストラジオール、17-ヒドロキシプロゲステロン、1- α -ヒドロキシビタミンD₂、1-ドデクピロリジノン(1-dodec pyrrolidinone)、20-エピ-1,25ジヒドロキシビタミンD₃、22-オキサカルシトリオール、2CVV、2'-nor-cGMP、3-イソブチルGABA、5-エチニルウラシル、6-FUDCA、7-メトキシタクリン、アバメクチン、アバノキル、アベカルニル、アピラテロン、アブルカスト、アブルカストナトリウム、アカデシン、アカンプロサート、アカルボース、アセプトロール、アセカイニド塩酸塩、アセクリジン、アセクロフェナエ(aceclofenae)、アセダブソン、アセグルタミドアルミニウム、アセマンナン、アセトアミノフェン、アセタゾラミド、アセトヘキサミド、アセトヒドロキサム酸、アセトメプレゲノール、マレイン酸アセトフェナジン、アセトスルホンナトリウム、塩化アセチルコリン、アセチルシステイン、アセチル-L-カルニチン、アセチルメタドール、アシフラン、アシピモクス、アシテマート(acitemate)、アシトレチン、アシピシン、アクラルピシン、アクラトニウム、アコダゾール塩酸塩、アコニアジド、アクリゾルシン、アクリバスチン、アクロニン、アクチソミド、アクトジギン、アシクロビル、アシルフルベン、アダフェノキサート、アダパレン、アダパレン、アダタンセリン、アダタンセリン塩酸塩、アデシペノール、アデシペノール、アデホビル、アデルミドロール、アデメチオニン、アデノシン、アジナゾラム、アジフェイニン(adipheinine)塩酸塩、アジボシン、アドゼレシン、アドラフィニル、アドレナロン、アイルブタミン(airbutamine)、アラセプリル、アラメシン、アラニン、アラプロクラート、アラブチド、アルベンダゾール、アルボラブリン、アルブテロール、アルブトイン、アルクロフェナエ(alclofenae)、アルクロメタゾンジプロピオン酸エステル、アルクロキサ、アルデカルマイシン、アルデスロイキン、アルジオキサ、アレンドロン酸ナトリウム、アレンドロン酸、アレンテモール、アレンテモール臭化水素酸塩、アレタミン塩酸塩、塩化アレエウロニウム(aleuronium chloride)、アレキシジン、 α -カルシドール、アルフェンタニル塩酸塩、アルフゾシン、アルゲストンアセトニド、アルグルセラーゼ、アリフルラン、アリナスチン、アリパミド、アラントイン、アロバルピタール、アロプリノール、ALL-TKアンタゴニスト、アログリプチン、アロニミド、アロセトロン、アロセトロン塩酸塩、アロブジン、アルペルチン、 α -アミラーゼ、 α -イドソン(idosone)、アルピデム、アルプラゾラム、アルプレノロール塩酸塩、アルプレノキシム塩酸塩、アルプロスタジル、アルレスタチンナトリウム、アルタンセリン酒石酸塩、アルテプララーゼ、アルチアジド、アルトレタミン、アルトロマイシンB、アルベリンク(alverinc)クエン酸塩、アルビルセプトスドトクス、酢酸アマジノン、アマニタジン塩酸塩、アンバムスチン、アンボマイシン、アンブルチシン、アンブフィリン、アンブシド、アムシナファル、アムシノニド、アムジノシリン、アムジノシリンピボキシル、アメダリン塩酸塩、アメロメタゾン、アメルトリド、アメセルギド、酢酸アメタントロン、メチル硫酸アメジニウム、アンフェブタモン、アンフェナクナトリウム、アムフルチゾール、アミシクリン、メシル酸アミデフリン、アミドックス、アミフロキサシン、アミホスチン、アミカシン、アミロライド塩酸塩、アミナクリン塩酸塩、アミノ安息香酸カリウム、アミノ安息香酸ナトリウム、アミノカプロン酸、アミノグルテチミド、アミノ馬

10

20

30

40

50

尿酸ナトリウム、アミノレブリン酸、アミノフィリン、アミノレックス、アミノサリチル酸ナトリウム、アミノサリチル酸、アミオダロン、塩酸アミプリロース、アミキンシン塩酸塩、アミスルブリド、アミトラズ、アミトリプチリン塩酸塩、アンレキサノクス、アムロジピン、アモバルビタールナトリウム、アモジアキン、アモジアキン塩酸塩、アモロロフィン、アモキサピン、アモキシシリン、アンフェクロラル、アンフェタミン硫酸塩、アンホマイシン、アンホテリシンB、アンピシリン、アンピロキシカム、硫酸アンピジン、アムキナート、アムリノン、アムリノン、アムルビシン、アムサクリン、アミリン、アミチアマイシン、酢酸アナゲストン、アナグレリド、アナキンラ、アナナイン、アナリチド、アナリチド酢酸塩、アナストロゾール、アナゾレンナトリウム、アंकクロド、アンドログラホリド、アンドロステンジオン、血管新生阻害薬、アンジオテンシンアミド、アニドキシム、アニレリジン、アニロパム塩酸塩、アニラセタム、アニロラク、臭化メチルアニソトロピン、アニストレプラーゼ、アニトラザフェン、アノルドリン、アンタゴニストD、アンタゴニストG、アンタレリックス、リン酸アンタゾリン、アンテルマイシン、アントラリン、アントラマイシン、抗アンドロゲン薬、アセダプソン、フェルバメート、抗エストロゲン薬、アンチネオプラストン、アンチピリン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アパドリン、アパファント、アパルシリンナトリウム、アパキシフィリン、アパゾン、アフィジコリングリシネート、アピキシフィリン(apixifylline)、アボモルヒネ塩酸塩、アブラクロニジン、アブラクロニジン塩酸塩、アブラマイシン、アプリンジン、アプリンジン塩酸塩、アプロスラートナトリウム、アプロチニン、マレイン酸アブタザピン、アブチガネル、アプリン酸、アプリン酸、アラニジピン、アラノチン、アルバプロスチル、アルベキシン(arbekicin)、アルビドール、アルブタミン塩酸塩、アルクロフェニン、アルデバリンナトリウム、アルガトロバン、アルギニン、アルギプレッシンタンニン酸塩、アリルドン、アリピプラゾール、アロチノロール、アルピノシド(arpinocid)、アルテフレン、フマル酸アルチリド、アシマドリン、アスパラトン、アスパラギナーゼ、アスパラギン酸(Asparic Acid)、アスパルトシン、アスペルフラン、アスピリン、アスポキシリン、アスプレリン(asprelin)、アステミゾール、アストロマイシン硫酸塩、アスラクリン、アタメスタン、アテノロール、アテビルジン、アチパメゾール、マレイン酸アチプロシン、アトリド、アトルバスタチンカルシウム、アトシバン、アトバコン、アトペニンB、ベシル酸アトラクリウム、アトリムスチン、アトリノシトール、アトロピン、オーラノフィン、オーレオバシジンA、アウロチオグルコース、アビラマイシン、アボパルシン、アブリジン、アキシッド(Axid)、アキシナスタチン1、アキシナスタチン2、アキシナスタチン3、アザボン、アザシチジン、アザクロルジン塩酸塩、アザコナゾール、アザジラクチン、アザランスタット二塩酸塩、フマル酸アザロキサン、マレイン酸アザナトル、アザニダゾール、アザベロン、アザリピン、アザセリン、アザセトロン、マレイン酸アザタジン、アザチオプリン、アザチオプリンナトリウム、アザトキシリン、アザチロシン、アゼライン酸、アゼラスチン、アゼルニジピン、アゼピンドール、アゼテパ、アジミリド、アジスロマイシン、アズロシリン、アゾリミン、アゾセミド、アゾトマイシン、アズトレオナム、アズモレンナトリウム、バカンピシリン塩酸塩、バックアチンIII、バシトラシン、バクロフェン、バコシドA、バコシドB、バクトボラミン、バラノール、バラジボン、バルヒマイシン、バロフロキサシン、バルサラジド、バンベルマイシン、バンブテロール、バメタン硫酸塩、バミフィリン塩酸塩、バミダゾール(bamidazole)、バオフォシド1、バルマスチン、バルニジピン、バシフンギン(basifungin)、バタノプリド塩酸塩、バテブラスト、バテラピンマレイン酸塩、バチマスタット、ボーベリシン、塩酸ベカントン、ベカプレルミン、ベクリコナゾール、ベクロメタゾンジプロピオン酸エステル、ベフロキサトン、ベインセラジド(beinserazide)、ベルホスジル、ベラドンナ、ベロキサミド、ベメセトロン、ベミトラジン、ベモラダン、ベナプリジン塩酸塩、ベナゼプリル塩酸塩、ベナゼプリラト、メシル酸ベンダカロール、ベンダザック、ベンドロフルメチアジド、ベンフルメトール、ベニジピン、ベノルテロン、ベノキサプロフェン、ベノキサプロフェン、ベノキシネート塩酸塩、ベンペリドール、ベントゼパム、ベンチロミド、ベヌレスタット、ベンズプロマロン、塩化ベンゼトニウム、ベンゼチミド塩酸塩、臭化ベンジ

10

20

30

40

50

ロニウム、ベンジンジピリン塩酸塩、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾカイン、ベンゾクロリン、ベンゾクタミン塩酸塩、ベンゾデパ、ベンゾイダゾキサン、ベンゾナタート、過酸化ベンゾイル、ベンゾイルパスカルシウム、ベンゾイルスタウロスポリン、ベンズキナミド、ベンズチアジド、ベンズトロピン、ベンズトロピンメシル酸塩、ベンジダミン塩酸塩、ベンジルベニシロイルポリリジン、ベプリジル、ベプリジル塩酸塩、ベラクタント、ベラプロスト、ベレフリン、ベルラフェノン、ベルトサミル、ベリスロマイシン、ベシピルジン、 β -アレチン、ベタクラマイシンB、ベタメタゾン、ベタミプロン、ベタキソロール、ベタキソロール塩酸塩、ベタネコール塩化物、硫酸ベタニジン、ベツリン酸、ベバントロール、ベバントロール塩酸塩、ベザフィブラート、bFGF阻害薬、ピアラミコール塩酸塩、ピアペネム、ピカルタミド、ビシファジン塩酸塩、ビクロジル塩酸塩、ビジソミド、ビフェメラン、ビホナゾール、ビマカリム、ビミチル(bimithil)、ビンダリット、ビニラマイシン、ビノスピロン、ビオキサロマイシン α 2、ビペナモール塩酸塩、ビペリデン、ビフェナミン塩酸塩、ビリペロン、ビスアントレン、ビスラミル、ビスアジリジニルスペルミン、ビス-ベンゾイミダゾールA、ビス-ベンゾイミダゾールB、ビスナフィド、乳酸ビソブリン、ビソプロロール、ビスピリチオンマグスルフェクス、ビストラミドD、ビストラミドK、ビストラテンA、ナトリウムビチオノラート、ビトルテロールメシル酸塩、ビバリルジン、ビゼレシン、ブレオマイシン硫酸塩、ジプロピオン酸ボランジオール、ボラステロン、ウンデシレン酸ボルデノン、ボルジン、ボレノール、ボルマンタラート、ボピンドロール、ボセンタン、ボキシジン、ブレフェルジン、ブレフラート、ブレキナルナトリウム、ブレタゼニル、トシル酸ブレチリウム、ブリフェンタニル塩酸塩、ブリモニジン、ブリノラーゼ、プロクレシン、プロクリナト、プロホキシ、マレイン酸ブロマドリン、プロマゼパム、プロムクロレノン、プロメライン、プロムフェナク、ブロミニジオン(brominidione)、プロモクリプチン、プロモジフェンヒドラミン塩酸塩、プロモキサミド(bromoxamide)、プロムペリドール、デカン酸プロムペリドール、マレイン酸ブロンフェニラミン、プロペラモール、プロピリミン、プロチゾラム、マレイン酸ブカイニド、ブシンドロール、塩酸ブクリジン、ブクロマロン、ブデソニド、ブジピン、ブドチタン、ブホルミン、ブメタミド(bumetamide)、ブナプロラスト、ブナゾシン、ブノロール塩酸塩、ブピコミド、ブピバカイン塩酸塩、ブプレノルフィン塩酸塩、ブプロピオン塩酸塩、ブラマート、ブセレリン酢酸塩、ブスピロン塩酸塩、ブスルファン、ブタバルビタール、ブタセチン、ブタクラモール塩酸塩、ブタルビタール、ブタンベン、ブタミラートクエン酸塩、ブタベラジン、ブタプロスト、ブテドロナート四ナトリウム、ブテナフィン、ブテリジン、ブチオニンスルホキシイミン、ブチカシン、ブチルフェニン、ブチロシン硫酸塩、ブチキシラート、プロピオン酸ブチクソコート、硝酸ブトコナゾール、ブトナート、ブトパミン、ブトプロジン塩酸塩、ブトルファノール、ブトキサミン塩酸塩、ブトリプチリン塩酸塩、カクチノマイシン、カデキソマーヨウ素、カフェイン、カラノリドA、カルシフェジオール、カルシポトリエン、カルシポトリオール、カルシトニン、カルシトリオール、ウンデシレン酸カルシウム、カルホスチンC、カルステロン、カンベンダゾール、カモナグレル、カンプトテシン誘導体、カナグリフロジン、カナリアボックスI L-2、カンデサルタン、カンジシジン、カンドキサトリル、カンドキサトリラト、カニグリボース(caniglibose)、カンレノ酸カリウム

、カンレノン、カペシタビン、カポベン酸ナトリウム、カポベン酸、カプレオマイシン硫酸塩、カプロマブ、カブサイシン、カプトプリル、カプリド、カラセミド、カルバコール、カルバドクス、カルバマゼピン、過酸化カルバミド、ラウリル硫酸カルバンテル、カルバスピリンカルシウム、カルバゼラン、カルバゾマイシンC、カルベニシリンカリウム、カルベノキソロンナトリウム、カルベチマー、カルベトシン、カルビドパ、カルビドパレボドパ、カルビノキサミンマレイン酸塩、カルビフェン塩酸塩、カルボクロラル、カルボシステイン、カルボール-フクシン、カルボプラチン、カルボプロスト、カルボビル、カルボキサミド-アミノトリアゾール、カルボキシアミドトリアゾール、カルボキシメチル化 β -1,3-グルカン、カルブテロール塩酸塩、CaRest M3、クエン酸カルフェンタニル、カリソプロドール、カルマンタジン、カルムスチン、CARN 700、カミダゾール

10

20

30

40

50

、カロキサゾン、カルペリチド、マレイン酸カルフェナジン、カルプロフェン、コハク酸カルサトリン、カルタゾラート、カルテオロール、カルテオロール塩酸塩、軟骨由来阻害薬、カルピシン塩酸塩、カルモナムナトリウム、カルベジロール、カルボトロリン、カルボトロリン塩酸塩、カルゼレシン、カゼインキナーゼ阻害薬(ICOS)、カスタノスペルミン、カウルモナム(caurumonam)、セバラセタム、セクロピンB、セデフィンゴール、セファクロル、セファドロキシル、セファマンドール、セファパロール、セファトリジン、セファザフルールナトリウム、セファゾリン、セフブペラゾン、セフカペンピボキシル、トシル酸セフダロキシムペンテキシル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフェピム、セフェタメト、セフェテコール、セフィキシム、セフルプレナム、セフィネノキシム(cefinenoxime)塩酸塩、セフィネタゾール(cefinetazole)、セフミンロクス(cefminlox)、セフォジジム、セフォニシドナトリウム、セフォペラゾンナトリウム、セフォラミド(ceforamide)、セフォセリス、セフォタキシムナトリウム、セフォテタン、セフォチアム、セフォキシチン、セフォゾプラン、セフピミゾール、セフピラミド、セフピロム、セフポドキシムプロキセチル、セフプロジル、セフロキサジン、セフスロジン、セフタジジム、セフテラム、セフチブテン、セフチゾキシムナトリウム、セフトリアキソン、セフロキシム、セラストロール、セリカリム、セリプロロール、セパシジイン(cepacidiline)A、セファセトリルナトリウム、セファレキシン、セファログリシン、セファロリジン、セファロチンナトリウム、セファピリンナトリウム、セフラジン、セリクラミン、セリバスタチン、セロナプリル、セルトパリンナトリウム、セルレチド、セタベンナトリウム、塩化セタルコニウム、セタモロール塩酸塩、セチエジル、セチリジン、セトフェニコール、セトラキサート塩酸塩、セトロレリクス、塩化セチルピリジニウム、ケノジオール、塩酸クロフェジアノール、クロラールベタイン、クロラムブシル、クロラムフェニコール、クロルダントイン、クロルジアゼポキシド、クロルヘキシジングルコン酸塩、クロリン、クロルマジノン酢酸エステル、クロロオリエンチシンA、クロロプロカイン塩酸塩、クロルプロパミド、クロロキン、クロロキノキサリンスルホンアミド、クロロチアジド、クロロトリアニセン、クロロキシム、クロロキシレノール、カルバミン酸クロルフェネシン、クロルフェニラミンマレイン酸塩、クロルプロマジン、クロルプロパミド、クロルプロチキセン、重硫酸クロルテトラサイクリン、クロルタリドン、クロルゾキサゾン、コレスチラミン樹脂、クロモナル塩酸塩、シベンゾリン、シカプロスト、シクラフリン塩酸塩、シクラジンドール、シクレソニド、シクレタニン、シクロピロクス、シクロプロフェン、シクロプロロール、シドホビル、シドキシセピン塩酸塩、シフェンリン、シグリタゾン、シラドバ塩酸塩、シランセトロン、シラスタチンナトリウム、シラザプリル、シルニジピン、メシル酸シロバミン、シロブラジン、シロフンギン、シロスタゾール、シマテロール、シメチジン、臭化シメトロピウム、シナルカスト、シナンセリン塩酸塩、マレイン酸シネパゼト、シンフルミド、シングエストール、シニタプリド、シンナメドリン、シンナリジン、シノラゼパム、シノキサシン、シンペレン、シンロミド、シタゾン、シントリアミド、シオテロネル、シパムフィリン、コハク酸シプレファドール、シプロシノニド、シプロフィブラート、シプロフロキサシン、シプロステン、シラマドール、シロレマイシン、シサプリド、ベシル酸シサトラクリウム、シスコナゾール、シスプラチン、cis-ポルフィリン、シスチネキシム、シタロプラム、シテナミド、シチコリン、シトレアミシンα、クラドリピン、クラモキシキン塩酸塩、クラリスロマイシン、クラウセンアミド、クラブラン酸カリウム、クラゾラム、クラゾリミン、クレボプリド、クレマスチン、マレイン酸クレンチアゼム、臭化クリジニウム、クリナフロキサシン、クリンダマイシン、クリオキノール、クリオキサミド(clioxamide)、クリプロフェン、クロバザム、プロピオン酸クロベタゾール、酪酸クロベタゾン、酢酸クロコルトロン、クロダノレン、クロダゾン塩酸塩、クロドロン酸、クロファジミン、クロフィブラート、リン酸クロフィリウム、酢酸クロゲストン、リン酸クロマクラン、酢酸クロメゲストン、クロメテロン、クロメチアゾール、クロミフェンアナログ、クロミノレクス、クロミフェン、クロミプラミン塩酸塩、クロナゼパム、クロニジン、クロニトラート、クロニキセリル、クロニキシム、クロパミド、クロペンチキソール、クロペリドン塩酸塩、クロピドグレール、クロピモジド、メシル

10

20

30

40

50

酸クロピパザン、クロピラク、クロブレドノール、クロプロステノールナトリウム、クロラゼブ酸二カリウム、クロレタート、クロレキソロン、クロロペロン塩酸塩、クロルプレナリン塩酸塩、クロルスロン、クロルテルミン塩酸塩、クロサンテル、アセツル酸クロシラミン、クロチアピン、マレイン酸クロチキサミド、プロピオン酸クロチカゾン、クロトリマゾール、クロキサシリンベンザチン、クロキシキン、クロザピン、コカイン、コクシジオイジン、コデイン、コドキシム、コルヒチン、コレスチミド、コレスチポール塩酸塩、コレストロン、コルホルシン、パルミチン酸コルホスセリル、コリスチメタートナトリウム、コリスチン硫酸塩、コリスマイシンA、コリスマイシンB、メシル酸コルテロール、コンプレタスタチンA4、コンプレタスタチンアナログ、コンプレスタチン、コナゲニン、コノルホン塩酸塩、コンチグナステロール、コントルトロスタチン、酢酸コルメタゾン、コルチコレリンオバイントリフルテート、コルチコトロピン、酢酸コルチゾン、コルチバゾール、コルトドキシソン、コサラン、コスタトリド、コシントロピン、コチニン、クマジン、クーマイシン、クランベシジン816、クリルバスタチン、クリスナトール、クロミトリルナトリウム、クロモリンナトリウム、クロタミトン、クリプトフィシン8、ククマリオシド、クブリミキシソン、クラシンA、カードラン硫酸、クリオシン(*curiosin*)、シクラシリン、シクラゾシン、シクラゾシン(*cyclazosin*)、環状HPMPC、シクリンドール、マレイン酸シクリラミン、シクリジン、シクロベンダゾール、シクロベンザプリン、シクロブトA、シクロブトG、シクロカプロン、パモ酸シクログアニル、シクロヘキシミド、シクロペンタアントラキノン、シクロペンチアジド、シクロペントレート塩酸塩、シクロフェナジン塩酸塩、シクロホスファミド、シクロプラタム、シクロプロパン、サイクロセリン、シクロシン、シクロスポリン、シクロチアリジン、シクロチアジド、シクロチアゾマイシン、シヘブタミド、シペマイシン、シペナミン塩酸塩、シプラゼパム、シプロヘブタジン塩酸塩、シプロリドール塩酸塩、シプロテロン、シプロキシミド、システアミン、システイン塩酸塩、シスチン、シタラビン、シタラビン塩酸塩、シタラビンオクホスファート、サイトカラシンB、細胞溶解因子、シトスタチン、ダカルバジン、ダクリキシマブ、ダクチマイシン(*dactimicin*)、ダクチノマイシン、ダイゼイン、トシル酸ダレダリン、ダルホブリスチン、ダルテパリンナトリウム、ダルトロバン、ダルバスタチン、ダナパロイド、ダナゾール、ダントロレン、ダパグリフロジン、ダフルノドリンA(*daphlnodorin A*)、ダピプラゾール、ダピタント、ダポキセチン塩酸塩、ダブソン、ダブトマイシン、ダルグリタゾンナトリウム、ダリフェナシン、ダルルシンA、ダロジピン、ダルシドミン、ダウノルビシン塩酸塩、マレイン酸ダザドロール、ダゼピニル塩酸塩、ダズメグレール、フマル酸ダゾプリド、ダゾキシベン塩酸塩、デブリソキン硫酸塩、デシタビン、デフェリプロン、デフラザコルト、デヒドロコール酸、デヒドロジデムニンB、デヒドロエピアンドロステロン、デラブリル、デラブリル塩酸塩、メシル酸デラビルジン、デレクアミン、デルファブラジン、酢酸デルマジノン、デルモピノール、デルフィニジン、臭化デメカリウム、デメクロサイクリン、デメサイクリン、デモキセパム、デノフンギン、デオキシピリジノリン、デパコテ、デプロドン、デプロスチル、デプシドマイシン、デラムシクラン、デルマタン硫酸、デスシクロビル、デシノロンアセトニド、デスフルラン、デシブラミン塩酸塩、デシルジン、デスラノシド、デスロレリン、デスモプレシン、デソゲストレル、デソニド、デソキシメタゾン、デスオキソアミオダロン、酢酸デスオキシコルチコステロン、デタジミウム酒石酸水素塩、デテレノール塩酸塩、酢酸デチレリクス、デバゼピド、デキサメサゾン、デキサミソール、マレイン酸デキスブロンフェニラミン、マレイン酸デキスクロルフェニラミン、デキスクラモール塩酸塩、デキセチミド、デキスフェンフルラミン塩酸塩、デキシホスファミド(*dexifosfamide*)、デキシマフェン、デキシバカイン、デキスケトプロフェン、デキスロキシグルミド、デキスメドミジン、デキソルマブラチン、デキソキサドロール塩酸塩、デキspanテノール、デキスペメドラク、デキスプロプラノロール塩酸塩、デキスラゾキサン、デキスソタロール、デキストリン二硫酸塩、デキストロアンフェタミン、デキストロメトルファン、デキストロルファン塩酸塩、デキストロチロキシナトリウム、デキスベラパミル、デザグアニン、デジナミド、デゾシン、ジアセトロール塩酸塩、シクラミン酸ジアモカイン、ジアパミド、ジアト

10

20

30

40

50

リゾ酸メグルミン、ジアトリゾ酸、ジアベリジン、ジアゼパム、ジアジクォン、ジアゾキシド、ジベンゼピン塩酸塩、ジベンゾチオフエン、ジブカイン、ジクリオルボス(dichlorvos)、ジクロラルフェナゾン、ジクロルフェナミド、ジシレノン、ジクロフェナクナトリウム、ジクロキサシリン、ジクラニン、ジクマロール、ジサイクロミン塩酸塩、ジダノシン、ジデムニンB、ジドックス、ジエネストロール、ジエノゲスト、クエン酸ジエチルカルバマジン、ジエチルホモスペルミン、ジエチルノルスペルミン、ジエチルプロピオン塩酸塩、ジエチルスチルベストロール、ジフェノキシミド塩酸塩、ジフェノキシシン、二酢酸ジフロラゾン、ジフロキサシン塩酸塩、ジフルアニン塩酸塩、ジフルコルトロン、ジフルミドンナトリウム、ジフルニサル、ジフルプレドナート、ジフタロン、ジギタリス、ジギトキシシン、ジゴキシシン、ジヘキシベリン塩酸塩、ジヒドレキシジン、ジヒドロ-5-アザシチジン、ジヒドロコデイン酒石酸水素塩、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、ジヒドロエストステロン、ジヒドロストレプトマイシン硫酸塩、ジヒドロタキステロール、9-ジヒドロタキソール、ジランチン、ジレバロール塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、ジメファダン、ジメフリン塩酸塩、ジメンヒドリナート、ジメルカプロール、ジメタジオン、マレイン酸ジメチンデン、ジメチステロン、ジメチルプロスタグランジンA1、ジメチルスルホキシド、ジメチルホモスペルミン、ジミラセタム、ジモキサミン塩酸塩、ジノプロスト、ジノプロストン、ジオキサドロール塩酸塩、ジオキサマイシン、クエン酸ジフェンヒドラミン、ジフェニドール、ジフェノキシレート塩酸塩、ジフェニルスピロムスチン、ジピベフィン(dipivefin)塩酸塩、ジピベフリン、ジブリエンシブロン(diacylencyprone)、ジブラフェノン、ジプロビルノルスペルミン、ジピリダモール、ジピリチオン、ジピロン、ジリスロマイシン、ディスコデルモライド、ジソブタミド、ジソフェニン、ジソピラミド、ジソキサリル、ジスルフィラム、ジテキレン、ジバルプロエクスナトリウム、マレイン酸ジゾシルピン、ドブタミン、ドカルパミン、ドセベノン、ドセタキセル、ドコナゾール、ドコサノール、ドフェチリド、ドラセトロン、エバスチン、エピラチド、エプロチジン、エブセレン、エカバピド、エカベト、エカドトリル、エクジステロン、エキセチン、エキスタチン、ヨウ化エコチオフエート、マレイン酸エクラナミン、エクラゾラスト、エコムスチン、エコナゾール、エクテイナシジン722、エダラボン、エダトレキサート、エデルホシン、酢酸エジホロン、エドバコマブ、エドクスジン、エドレコロマブ、塩化エドロホニウム、酢酸エドロキシプロゲステオン(edroxypogestone acetate)、エフェガトラン、エフロルニチン、エホニジピン、エグアルセン(egualcen)、エラントリン、エレアトニン(eleatnin)、エレメン、エレクトリプタン、エルゴジピン、エリプロジル、エルサミトルシン、エルテナエ(eltenae)、エルカイン、エマルカリム(emalkalim)、エメダスチン、エメチン塩酸塩、エミグリタート、トシル酸エミリウム、エミテフル、エモクタキン、エンバグリフロジン、エナドリン塩酸塩、エナラプリル、エナラプリラト、エナルキレン、エナザドレム、エンシブラート、メシル酸エンドララジン、エンドリソン、エンフルラン、エングリタゾン、エニルコナゾール、エニソプロスト、エンリモマブ、エンロプラチン、エノフェラスト、エノリカムナトリウム、エノキサシン、エノキサシン、エノキサパリンナトリウム、エノキサパリンナトリウム、エノキシモン、リン酸エンピロリン、エンプロフィリン、エンプロマート、エンタカポン、エンテロスタチン、エンピラデン、エンピロキシム、エフェドリン、エピシリン、エピメストロール、エピネフリン、ホウ酸エピネフリン(Epinephryl borate)、エピプロピジン、エピリゾール、エビルピシン、エピテトラサイクリン塩酸塩、エピチアジド、エポエチン α 、エポエチン β 、エポプロステノール、エポプロステロールナトリウム、エポキシメクスレノン、エプリステリド、エプロサルタン、エプタスチグミン、エキレニン、エキリン、エルプロゾール、エルドステイン、メシル酸エルゴロイド、マレイン酸エルゴノビン、エルゴタミン酒石酸塩、エルセンチリド、エルソフェルミン、エリスリトール、四硝酸エリスリチル、エリスロマイシン、エスモロール塩酸塩、エソルピシン塩酸塩、エスプロキン塩酸塩、エスタゾラム、エストラジオール、エストラムスチン、エストラムスチンアナログ、エストラジオール臭化水素酸塩、エストリオール、エストロフラート、エストロゲンアゴニスト、エストロゲンアンタゴニスト、エストロゲン、結合型エストロゲン、エステル化エストロン、

10

20

30

40

50

エストロピペート、エスブロン、エタフェドリン塩酸塩、エタニダゾール、エタンテロール、エタロテン、エタゾラート塩酸塩、エテロバルブ、エタシジン、エタクリン酸ナトリウム、エタクリン酸、エタンブトール塩酸塩、エタミバン、エタノールアミノレイン酸塩、エスエフロルビノール(Ethehlorvynol)、エーテル、エチニルエストラジオール、エチオダイズド油、エチオナミド、エトナム硝酸塩、エトプロパジン塩酸塩、エトスクシミド、エトトイン、エトキサゼン塩酸塩、エチベンズトロピン、塩化エチル、ジブナートエチル、エチルエストレノール、エチンジオール、エチネロン、二酢酸エチノジオール、エチベンダゾール、エチドカイン、エチドロロン酸二ナトリウム、エチドロロン酸、エチフェニン、エチンチジン塩酸塩、エチゾラム、エトドラク、エトフェナマート、エトホルミン塩酸塩、エトミダート、エトノゲストレル、エトペリドン塩酸塩、エトポシド、エトプリン、エトキサドロール塩酸塩、エトゾリン、エトラバミン、エトレチナート、酢酸エトリブタミン、ユーカトロピン塩酸塩、オイゲノール、オイプロシン塩酸塩、エベミノマイシン、エキサメタジウム、エキサモレリン、エキサプロロール塩酸塩、エキセメスタン、ファドロゾール、フェリエフンギン、ファムシクロビル、ファモチジン、ファンプリジン、ファントファロン、ファントリドン塩酸塩、ファロペネム、ファシドトリル、ファスジル、ファザラビン、フェドトジン、フェルバマート、フェルビナク、フェロジピン、フェリプレシン、フェナラミド、フェナモール、フェンベンダゾール、フェンブフェン、フェンシブチロール、フェンクロフェナク、フェンクロニン、フェンクロラク、フェンドサール、フェネストレル、フェネチリン塩酸塩、フェンフルラミン塩酸塩、フェンガビン、フェニミド、フェニソレクス、フェンメトゾール塩酸塩、フェンメトラミド、フェノバム、硫酸フェノクチミン、フェノフィブラート、フェノールドパム、フェノプロフェン、フェノテロール、フェンビパロン、フェンプリナスト塩酸塩、フェンプロスタレン、フェンキゾン、フェンレチニド、フェンスピリド、フェンタニルクエン酸塩、フェンチアザク、フェンチクロル、フェンチコナゾール、フェニリポール塩酸塩、フェプラジノール、フェルピホサートナトリウム、フェリストエン、フェリキサン(ferrixan)、硫酸第一鉄(乾燥)、フェルモキシデス、フェルモクシル、フェトキシラート塩酸塩、フェキソフェナジン、フマル酸フェゾラミン、フィアシタビン、フィアルリジン、フィブリノゲンI-125、フィルグラスチム、フィリピン、フィナステリド、マレイン酸フラボジロール、フラボピリドール、フラボキサート塩酸塩、フラザロン、フレカイニド、フレロブテロール、フレロキサシン、フレシノキサシン、硫酸フレストロール、フレタゼパム、フレゼラスチン、フロブフェン、フロクタフェニン、フロモキセフ、フロルジピン、フロルフェニコール、フロリフェニン、フロサチジル、フロセキナン、フロキサシリン、フロクスウリジン、フルアステロン、フルアザコルト、フルバナラート塩酸塩、フルベンダゾール、フルシンドール、フルクロロニド、フルコナゾール、フルシトシン、フルダラニン、リン酸フルダラニン、塩化フルダゾニウム、フルデオキシグルコースF-18、フルドレクス、酢酸フルドロコルチゾン、フルフェナム酸、フルフェニサール、フルマゼニル、フルメシノール、フルメキン、フルメリドン、フルメタゾン、フルメトラミド、フルメザピン、フルミノレクス、フルミゾール、フルモキシニド、フルナリジン、フルニダゾール、フルニソリド、フルニトラゼパム、フルニキシン、フルオカルシトリオール、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオレセイン、フルオロダウノルニシン(fluorodaunorubicin)塩酸塩、フルオロドパF-18、フルオロメトロン、フルオロウラシル、フルオトラセン塩酸塩、フルオキセチン、フルオキシメステロン、フルパロキサシン、フルペラミド、酢酸フルペロロン、デカン酸フルフェナジン、フルビルチン、フルブレドニゾロン、フルプロクアゾン、フルプロステノールナトリウム、フルクアゾン、フルラドリン塩酸塩、フルランドレノリド、フルラゼパム塩酸塩、フルルビプロフェン、フルレトフェン、フルリスロマイシン、フルロシタビン、フルロファミド、酢酸フルロゲストン、フルロチル、フルロキセン、フルスピペロン、フルスピリレン、プロピオン酸フルチカゾン、フルトリマゾール、フルトロリン、フルバスタチン、フルバスタチンナトリウム、フルボキサミン、フルジナミド、葉酸、濾胞調節タンパク質、フォリクロスタチン、ホメピゾール、メシル酸ホナジン、ホラサルタン、ホルフェニメクス、ホルフェニルメクス

10

20

30

40

50

(forfenirmex)、ホルメスタン、ホルモコルタール、ホルモテロール、ホサリラート、ホサゼパム、ホスカルネトナトリウム、ホスホマイシン、ホスホネトナトリウム、ホシノブリル、ホシノブリラト、ホスフェニロイン(fosphenyloin)、ホスキドン、ホステジル、ホストリエシン、ホテムスチン、塩基性フクシン、フモキシシリル、フンギマイシン、フラプロフェン、フラゾリドン、塩化フラゾリウム、フレグレラートナトリウム、フロブフェン、フロダゾール、フロセミド、フシジン酸ナトリウム、フシジン酸、ガバペンチン、ガドベン酸ジメグルミン、ガドベン酸、ガドブトロール、ガドジアミド、ガドリニウムテキサフィリン、ガドペンテト酸ジメグルミン、ガドテル酸、ガドテリドール、ガドベルセタミド、ガラタミン、ガルダンセトロン、ガルダンセトロン塩酸塩、ガラミントリエチオジド、硝酸ガリウム、ガロパミル、ガロシタピン、ガンフェキシン、ガモレン酸、ガンシクロビル、ガニレリクス、ゼラチナーゼ阻害薬、ゲムカジオール、ゲムシタピン、ゲメプロスト、ゲムフィブロジル、ゲンタマイシン硫酸塩、ゲンチアナバイオレット、ゲピロン、ゲスタクロン、ゲストデン、カプロン酸ゲストノロン、ゲストリノン、ゲボトロリン塩酸塩、ギリソパム、グラスピモド、グラウコカリキシンA、グレマンセリン、グリアミリド、グリボルヌリド、グリセタニルナトリウム、グリフルミド、グリメピリド、グリピジド、グロキシモナム、グルカゴン、グルタピロン、グルタチオン阻害薬、グルテチミド、グリブリド、グリコピン、グリコプリル、グリコピロレート、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリオクタミド、グリパラミド、金Au-198、ゴナドクトリニン(gonadotrinins)、ゴナドレリン、ゴナドトロピン、ゴセレリン、グラミシジン、グラニセトロン、グレパフロキサシン、グリセオフルビン、グアヤパート、グアチリン、グアナベンズ、グアナベンズ酢酸塩、グアナドレル硫酸塩、グアンシジン、グアネチジン-硫酸塩、グアンファシン塩酸塩、グアニソキン硫酸塩、グアノクロル硫酸塩、グアノクチン塩酸塩、グアノキサベンズ、グアノキサン硫酸塩、グアノキシフェン硫酸塩、グスペリムス三塩酸塩、ハラゼパム、ハルシノニド、ハリコンドリンB、プロピオン酸ハロベタゾール、ハロファントリン、ハロファントリン塩酸塩、ハロフェナート、ハロフジノン臭化水素酸塩、ハロモン、ハロペミド、ハロペリドール、ハロブレドン、ハロプロゲステロン、ハロプロジン、ハロタン、ハルキノール、ハマイシン、Han閉経期ゴナドトロピン、ハトマミシン、ハトマルビギンA、ハトマルビギンB、ハトマルビギンC、ハトマルビギンD、ヘパリンナトリウム、ヘブスルファム、ヘレグリン、ヘタシリン、臭化ヘテロニウム、ヘキサクロロフェン:過酸化水素、臭化ヘキサフルオレニウム、ヘキサメチレンビスアセトアミド、ヘキセジン、ヘキソベンジン、ヘキソブレナリン硫酸塩、ヘキシルレゾルシノール、ヒスタミンリン酸塩、ヒスチジン、ヒストプラスミン、ヒストレリン、ホマトロピン臭化水素酸塩、ホキジル塩酸塩、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒカントン、ヒドララジン塩酸塩、ヒドララジンポリスチレックス、ヒドロクロロチアジド、ヒドロコドン酒石酸水素塩、ヒドロコルチゾン、ヒドロフルメチアジド、ヒドロモルフォン塩酸塩、ヒドロキシアニフェタミン臭化水素酸塩、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、ヒドロキシフェナメート、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、ヒドロキシ尿素、ヒドロキシジン塩酸塩、ヒメクロモン、ヒオスシアミン、ヒペリシン、イバフロキサシン、イバンドロン酸、イボガイン、イボパミン、イブジラスト、イブフェナク、イブプロフェン、フマル酸イブチリド、イカチバント酢酸塩、イクタモール、イコチジン、イダルピシン、イドキシフェン、イドクスウリジン、イドラマントン、イエメフロキサシン(lemefloxacin)、レソピトロン(lesopitron)、イフェトロバン、イホスファミド、イレペイミド(Ilepeimide)、イリマキノン(illimaquinone)、イルモホシン、イロマスタット、イロニダブ、イロペリドン、イロプロスト、イマフェン塩酸塩、イマゾダン塩酸塩、イミダプリル、イミダゼニル、イミダゾアクリドン、イミデシルヨウ素、イミドカルブ塩酸塩、イミドリン塩酸塩、イミド尿素、イミロキサン塩酸塩、イミベナム、イミプラミン塩酸塩、イミキモド、免疫刺激ペプチド、インプロミジン塩酸塩、インダクリノン、インダパミド、インデカイニド塩酸塩、インデロキサジン塩酸塩、インジゴチン二硫酸ナトリウム、インジナビル、インドシアニングリーン、インドラプリル塩酸塩、インドリダン、インドメタシン、インドメタシンナトリウム、インドプロフェン、インドラミン、インドレナート塩酸

10

20

30

40

50

塩、インドキソール、インドリリン塩酸塩、イノコテロン、イノガトラン、イノリモマブ、ニコチン酸イノシトール、インスリン、インターフェロン、インターロイキン、イントラゾール、イントリブチリン塩酸塩、イオベングアン、イオベンザム酸、イオビトリドール、イオカルム酸メグルミン、イオカルム酸、イオセタム酸、ヨードミド、ヨウ素、ヨージパミドメグルミン、イोजキサノール、ヨードアミロライド、ヨードアンチピリンI-131、ヨードコレステロールI-131、ヨードドキシソルピシン、ヨード馬尿酸ナトリウムI-131、ヨードピラセトI-125、ヨードキノール、ヨードキサム酸メグルミン、ヨードキサム酸(Iodoxamic acid)、イオグリク酸、塩酸イオフェタミンI-123、イオフラトール、イオグルコール、イオグルコミド、イオグリカム酸、ヨーグラミド、イオヘキソール、イオメブロール、ヨーマチンI-125、イオパミドール、イオパノ酸、イオペントール、イオフェンジラート、イオプロセム酸、イオプロミド、イオプロン酸、イオピドール、イオピドン、イオピロール(iopyrol)、イオセファム酸、イオセル酸、イオスラミドメグルミン、イオスメト酸、イオタスル、イオテトル酸、イオタラム酸ナトリウム、イオタラム酸、イオトリシド、イオトロラン、イオトロクス酸、イオチロシンI-131、イオベルソール、イオキサジエート(loxagiate)ナトリウム、イオキサグル酸メグルミン、イオキサグル酸、イオキシラン、イオキシトリゾ酸、イパジリド、イペノキサゾン、イピダクリン、イポド酸カルシウム、4-イボメアノール、臭化イプラトロピウム、イプリフラボン、イプリンドール、イプロフェニン、イプロニダゾール、イプロプラチン、イプロキサミン塩酸塩、イプサピロン、イルベサルタン、イリノテカン、イルロキサシン、イロプラクト(iroplact)、イルソグラジン、イルテマゾール、イサルステイン、イサモキソール、イスボグレル、イセパマイシン、イソベンガゾール(isobengazole)、イソブタンベン、イソカルボキサジド、イソコナゾール、イソエタリン、イソフロキシテピン、酢酸イソフルブレドン、イソフルラン、イソフルロフェート、イソホモハリコンドリノ(isohomohalic ondriin)B、イソロイシン、イソマゾール塩酸塩、イソミラミン塩酸塩、イソニアジド、ヨウ化イソプロパミド、イソプロピルアルコール、イソプロピルウノプロストン、イソプロテレノール塩酸塩、イソソルビド、一硝酸イソソルビド、イソチキミド、イソトレチノイン、イソキセバク、イソキシカム、イソクスプリン塩酸塩、イスラジピン、イタメリン、イタセトロン、イタジグレル、イトプリド、イトラコナゾール、イベルメクチン、ジャスプラキノリド、ジョサマイシン、カハラリドF、カラフンギン、カナマイシン硫酸塩、ケタミン塩酸塩、ケタンセリン、ケタゾシン、ケタゾラム、ケトキサール、ケチプラミンフマル酸塩、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ケトルファノール、ケトロラク、ケトチフェンフマル酸塩、キタサマイシン、ラベタロール塩酸塩、ラシジピン、ラシジピン、ラクチトール、ラクチピシン、ラコサミド、ラエンネック、ラフチジン、ラメラリン-N-トリアセテート、ラミフィバン、ラミブジン、ラモトリギン、ラノコナゾール、ラノキシシン、ランペリソン、ランレオチド、ランソプラゾール、ラタノプロスト、ラテリチン、ラウロカプラム、臭化ラウリルイソキノリニウム、コハク酸ラボルチジン、ラザベミド、レシミビド、レイナマイシン、レミルジピン、レミノプラゾール、レネルセプト、レニキンシン、レノグラスチム、レンペロン、硫酸レンチナン、レプチン、レプトルスタチン、レルカニジピン、レルゴトリル、レリセトロン、レチミド塩酸塩、レトラズリル、レトロゾール、ロイシン、ロイコマイシン、ロイプロリド酢酸塩、ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン、ロイプロレリン、コハク酸レバンフェタミン、レバミソール、ラクトビオン酸レブドブタミン、レベロマカリム(Leveromakalim)、レベチラセタム、レブエイクロセリン(Leveycloserine)、レボベタキソロール、レボブノロール、レボブピバカイン、レボカバステチン、レボカルニチン、レボドパ、レボドロプロピジン、レボフロキサシン、レボフルアルタドン、レボロイコボリンカルシウム、酢酸レボメタジル、酢酸レボメタジル塩酸塩、レボモブローロール、レボナントラドール塩酸塩、レボノルデフリン、レボノルゲストレル、レボプロボキシフェンナプシレート、レボプロピルシリナリウム、レボルメロキシフェン、レボルファノール酒石酸塩、レボシメندان、レボスルピリド、レボチロキシナトリウム、レボキサドロール塩酸塩、レキシパファント、レキシスロマイシン、リアロゾール、リベンザプリル、リダミジン塩酸塩、リドカイン、リドフェニン、

10

20

30

40

50

リドフラジン、リファリジン、リフィブラート、リフィブロール、リナロテン、リンコマイシン、直鎖状ポリアミンアナログ、リノグリリド、リノピルジン、リノトロバン、リンシドミン、リンチトリプト、リントプリド、リオチロニンI-125、リオチロニンナトリウム、リオトリックス、リレキサプリド、リシノプリル、リッソクリナミド7、硫酸リレキサジノン、ロバブラチン、ロベンザリットナトリウム、ロブカビル、ロデラベン、ロドキサミド(Iodoxamide)、ロフェミゾール塩酸塩、シュウ酸ロフェンタニル、ロフェプラミン塩酸塩、ロフェキシジン塩酸塩、ロンブリシン、ロメフロキサシン、ロメリジン、ロメトラリン塩酸塩、ロメトレキソール、ロモフンギン、ロモキシカム、ロムスチン、ロナパレン、ロナゾラク、ロニダミン、ロペラミド塩酸塩、ロラカルベフ、ロラジュミン塩酸塩、ロラタジン、ロラゼパム、ロルバマート、ロルカイニド塩酸塩、ロレクレゾール、ロレイナドール(Loreinadol)、ロルグルミド、ロルメタゼパム、ロルノキシカム、ロルノキシカム、ロルタラミン、ロルザホン、ロサルタン、ロシガモン、ロソキサントロン、ロスラジン塩酸塩、ロテプレドノール、ロバスタチン、ロビリド、ロキサピン、ロキシリビン、ルベルゾール、塩酸ルカントン、ルフィロニル、メシル酸ルロセトロン、ルルトテカン、黄体形成ホルモン、ルラシドン、ルテチウム、酢酸ルトレリン、ルジンドール、リアポラートナトリウム、リセタミン、リジカマイシン、リジマイシン、リネストレノール、リプレシン、リシン、リソフィリン、リゾスタフィン、溶解性ペプチド(lytic peptide)、マデュラマイシン、マフェニド、マガイニン2-アミド、サリチル酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、マグノロール、マイタンシン、マレタマー、マロトクロメン、マロトジャボニン、マロチラート、マロチラート、マンガホジビル、マニジピン、マニワマイシンA、マンニトール、マンノスタチンA、マヌマイシンE、マヌマイシンF、マピナスチン、マプロチリン、マリマスタット、Martek 8708、Martek 92211、マソプロコール、マスピン、マッセトリド、マトリリシン阻害薬、マイタンシン、コハク酸マザペルチン(Mazapertine Succinate)、マジンドール、メベンダゾール、メベベリン塩酸塩、メブプロフェニン、メブタメート、メカミラミン塩酸塩、メクロレタミン塩酸塩、メクロサイクリン、メクロフェナム酸ナトリウム、メクロカロン、メクロリソンジブチラート、塩酸メダゼパム、メドリノン、メドロゲストン、メドロキサロール、メドロキシプロゲステロン、メドリソン、メエリジン(Meelizine)塩酸塩、メフェナム酸、メフェニジル、塩酸メフェノレクス、メフェキサミド、メフロキン塩酸塩、メフルシド、メガロマイシンカリウムフォスファート、酢酸メゲストロール、メグルミン、メグルトール、酢酸メレンゲストロール、メリトラセン塩酸塩、メルファラン、メモチン塩酸塩、メナビタン塩酸塩、メノクトン、メノガリル、メノトロピン、硫酸メオベンチン、メパルトリシン、臭化メペンゾラート、メペリジン塩酸塩、メフェンテルミン硫酸塩、メフェニロイン(Mephenyloin)、メフォバルビタール、メピバカイン塩酸塩、メプロバメート、メプタジノール塩酸塩、メキドクス、メラレインナトリウム、メルバロン、メルカプトプリン、メルクフェノールクロリド、白降汞、メリソプロール Hg-197、メロペネム、メサラミン、メセクラゾン、メソリダジン、メステロロン、メストラノール、メスプリン塩酸塩、メタロール塩酸塩、メタプロテレノールポリスチレックス、酒石酸水素メタラミノール、メタキサロン、メテネプロスト、メテレリン、メトホルミン、塩化メタコリン、メタサイクリン、メサドン塩酸塩、酢酸メタジル、メタルチアジド、メタンフェタミン塩酸塩、メタカロン、メタゾラミド、メトジラジン、メテナミン、酢酸メテノロン、メトイニン、メチシリンナトリウム、メチマゾール、メチオニナーゼ、メチオニン、メチサゾン、メチキセン塩酸塩、メトカルバモール、メトヘキシタールナトリウム、メトフォリン、メトトレキサート、メトトリメブラジン、メトキサトン(methoxatone)、メトキシフルラン、メトスクシミド、メチクロチアジド、パルモキシル酸メチル、硝酸メチルアトロピン、塩化メチルベンゼトニウム、メチルドパ、塩酸メチルドパ、メチレンブルー、メチルエルゴノビンマレイン酸塩、R- α -メチルヒスタミン、メチルイノシンモノホスフェート、メチルフェニデート塩酸塩、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、二酢酸メチノジオール、メチセルジド、マレイン酸メチセルジド、メチアミド、メチアピン、メチオプリム、メチパミド、メチプラノロール、メチゾリン塩酸塩、酢酸メトケファミド、メトクロプラミド、ヨウ

10

20

30

40

50

化メトクリン、メトゲスト、メトラゾン、メトピマジン、メトプリン、メトプロロール、メトキジン、メトリホナート、メトリザミド、メトリゾ酸ナトリウム、メトロニダゾール、メツレデバ、メチラボン、メチロシン、メキシレチン塩酸塩、メクスレノ酸カリウム、メズロシリン、ムホネリン酸(mfonelic acid)、ミアンセリン塩酸塩、ミベフラジル、ミベフラジル二塩酸塩、ミボレロン、ミケラミンB、ミコナゾール、ミクロコリンA、ミダフルル、ミダゾラム塩酸塩、ミドドリン、ミフェプリストン、ミホバート、ミグリトール、ミラセミド、ミラメリン、ミルドロネート、ミレンペロン、ミリペルチン、ミルナシプラン、ミルリノン、ミルテホシン、ミンバン塩酸塩、ミナプリン、ミナキソロン、ミノクロミル、ミノサイクリン、ミノキシジル、ミオフラジン塩酸塩、ミオカマイシン、ミブラゴシド、ミルフェンタニル、ミリモスチム、ミリンカマイシン塩酸塩、マレイン酸ミリセトロン、ミルタザピン、ミスマッチ二本鎖RNA、ミソニダゾール、ミソプロストール、ミチンドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、ミトギリン、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトマルシン、マイトマイシン、ミトナフィド、ミトスペル、ミトタン、ミトキサントロン、塩化ミバクリウム、ミバゼロール、ミキサンプリル、ミキシジン、ミゾラスチン、ミゾリビン、モクロベミド、モダフィニル、硫酸モダリン、モデカイニド、モエキシプリル、モファロテン、モフェギリン塩酸塩、モフェゾラク、モルグラモスチム、モリナゾン、モリンドン塩酸塩、モルシドミン、モメタゾン、マレイン酸モナテピル、モネンシン、モノクタノイン、モンテルカストナトリウム、モンチレリン、モピダモール、モラシジン、酒石酸モランテル、モリシジン、モルニフルマート、モルヒネ硫酸、モルイン酸ナトリウム、モサブラミン、モサブリド、モチリド、モトレチニド、モキサラクタム二ナトリウム、モキサゾシン、モキシラプリン、モクスニダゾール、モキシニジン、流行性耳下腺炎皮膚試験抗原、マスタード抗がん剤、ムゾリミン、ミカペルオキシドB、ミコフェノール酸、ミリアポロン、ナバゼニル、ナビロン、ナビタン塩酸塩、ナボクタート塩酸塩、ナブメトン、N-アセチルジナリン、ナダイド、ナジフロキサシン、ナドロール、ナドロパリンカルシウム、ナファドトリド、ナファモスタット、ナファレリン、ナフシリンナトリウム、ナフェノピン、ナフィミドン塩酸塩、ナフロコルト、リンゴ酸ナホミン、ナホキシジン塩酸塩、シュウ酸ナフロニル、ナフチフィン塩酸塩、ナフトピジル、ナグリバン、ナグレスチブ(nagrestip)、ナルブフィン塩酸塩、ナルデメジン、ナリジクス酸ナトリウム、ナリジクス酸、ナルメフェン、ナルメキソン塩酸塩、ナロキソン+ペンタゾシン、ナルトレキソン、ナモキシラート、フェンプロピオン酸ナンドロロン、ナントラドール塩酸塩、ナパクタジン塩酸塩、ナバジシル酸類、ナパメゾール塩酸塩、ナパビイン(napaviin)、ナファゾリン塩酸塩、ナフテルピン、ナプロキセン、ナプロキソール、ナプサガトラン、ナラノール塩酸塩、ナラシン、ナラトリブタン、ナルトグラスチム、ナサルプラーゼ、ナタマイシン、ナテプラーゼ、ナキサゴリド塩酸塩、ネビボロール、ネブラマイシン、ネダプラチン、ネドクロミル、ネファゾドン塩酸塩、ネフルモジド塩酸塩、ネホパム塩酸塩、マレイン酸ネレザプリン、ネマゾリン塩酸塩、ネモルビシン、パルミチン酸ネオマイシン、臭化ネオスチグミン、ネリドロロン酸、硫酸ネチルマイシン、中性エンドペプチダーゼ、ノイトラマイシン、ネビラビン、ネキセリジン塩酸塩、ナイアシン、ニブロキサン、ニカルジピン塩酸塩、ニセルゴリン、ニクロサミド、ニコランジル、ニコチニルアルコール、ニフェジピン、ニフィルメロン(nifirmerone)、ニフルリジド、ニフラデン、ニフルアルデゾン、ニフラテル、ニフラトロン、ニフルダジル、ニフリミド、ニフルピリノール、ニフルキナゾール、ニフルチアゾール、ニルタミド、ニルバジピン、ニマゾン、ニモジピン、ニペロチジン、ニラボリン、ニリダゾール、ニサマイシン、メシル酸ニスブテロール、ナイシン、ニソバマート、ニソルジピン、ニソキセチン、酢酸ニステリム、ニタルソン、ニタゾキサミド(nitazoxamide)、ニテカポン、ニトラフダム塩酸塩、ニトララミン塩酸塩、ニトラミソール塩酸塩、ニトラゼパム、ニトレンジピン、ニトロサイクリン、ニトロダン、ニトロフランチン、ニトロフラゾン、ニトログリセリン、ニトロメルソール、ニトロミド、クエン酸ニトロミフェン、亜酸化窒素、窒素酸化物抗酸化剤、ニトルリン(nitrullyn)、ニバゾール、ニビメドンナトリウム、ニザチジン、ノベラスチン、ノコダゾール、ノガ

10

20

30

40

50

ラマイシン、臭化ノリニウム、マレイン酸ノミフェンシン、ノルアシメサドール塩酸塩、ノルボレトン、ノルエピネフリン酒石酸水素塩、ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、ノルフロキサシン、ノルフルラン、ノルゲスチメート、ノルゲストメト、ノルゲストレル、ノルトリプチリン塩酸塩、ノスカピン、ノボビオシンナトリウム、N-置換ベンザイミド、ヌフェノキソール、ニレストリオール、ナイスタチン、O6-ベンジルグアニン、塩化オビドキシム、オカペリドン、オクフェンタニル塩酸塩、オシナプロン、オクタン酸、オクタザミド、オクテニジン塩酸塩、オクトドリン、オクトレオチド、リン酸オクトリプチリン、オフロキサシン、オフォルミン(Oformine)、オキセノン、オランザピン、オリゴヌクレオチド、オロパタジン、オルプリノン、オルサラジン、オルサラジンナトリウム、オルバニル、オメブラゾール、オナプリストン、オندانセトロン、オンタゾラスト、卵母細胞成熟阻害薬、オピブラモール塩酸塩、オラシン、硝酸オルコナゾール、オルゴティン、オルリスタット、オルマブラチン、オルメトプリム、オルニダゾール、オルパノキシ

ン、オルフェナドリンクエン酸塩、オサテロン、オテンゼパド、オキサシリンナトリウム、オキサグレラート、オキサリプラチン、オキサマリン塩酸塩、オキサミソール、オキサムニキン、オキサンドロロン、パモ酸オキサンテル、オキサプロチリン塩酸塩、オキサプロジン、オキササルバゾール、オキサトミド、オキサウノマイシン、オキサゼパム、オクスカルバゼピン、オキセンドロン、オキセサゼイン、フマル酸オキセトロン、オクスフェンダゾール、オクスフェニシン、オキシベンダゾール、オキシコナゾール、オキシドパミン、オキシドロン酸、オキシフンギン塩酸塩、オキシロルファン、オキシモナム、オキシモナムナトリウム、オキシペロミド、オキシラセタム、オキシラミド、オキシスラン、オクス

メチジン塩酸塩、オキシジピン、フェンプロピオン酸オキシゲストン、オキシリン酸、オクスプレノロール塩酸塩、オクストリフィリン、塩化オキシブチニン、オキシクロロセン、オキシコドン、オキシメタゾリン塩酸塩、オキシメトロン、オキシモルフォン塩酸塩、オキシペルチン、オキシフェンブタゾン、オキシプリノール、オキシテトラサイクリン、オキシトシン、オザグレル、オゾリノン、パクリタキセル、パラウアミン、パルジマイシン、パリナビル、パルミトイルリゾキシ

ン、パルモキシル酸ナトリウム、パマクエシド、硫酸パマトロール、パミコグレル、パミドロン酸二ナトリウム、パミドロン酸、パナジプロン、パナメシン、パナキシトリオール、パンコプリド、臭化パンクロニウム、パニペネム、パンノリン、パノミフェン、パンテチン、パントブラゾール、パパベリン塩酸塩、パラバクチン、パラクロロフェノール、パラアルデヒド、酢酸パラメタゾン、パラニリン

塩酸塩、臭化パラベンゾラート、パモ酸パラローザニリン、パルベンダゾール、パルコナゾール塩酸塩、パレゴリック、硫酸パレブチド、パルギリン塩酸塩、パルナパリンナトリウム、硫酸パラモマイシン、パロキセチン、パルテノリド、パルトリシン、パウロマイシン、バゼリプチン、バジナクロン、パゾキシド、パズフロキサシン、ペフロキサシン、ペ

ガスパルガーゼ、ペゴルゴティン、ペランセリン塩酸塩、ペルデシン、ペリオマイシン、ペルレチン、ペルリノン塩酸塩、ペメドラク、ペメリド硝酸塩、ペミロラスト、ペモリン、ペナメシリン、ペンブトロール硫酸塩、ペンシクロビル、ペンフルリドール、ペニシリ

ンGベンザチン、ペニシリンGカリウム、ペニシリンGプロカイン、ペニシリンGナトリウム、ペニシリンV、ペニシリンVベンザチン、ペニシリンVヒドラバミン、ペニシリンVカリウム、ペンタバマート、四硝酸ペンタエリスリトール、ペンタフシド(pentafuside)、ペンタミジン、ペンタモルホン、ペンタムスチン、メチル硫酸ペンタピペリウム、ペン

タゾシン、ペントト酸、マレイン酸ペンチアピン、ペンチゲチド、ペンチソミシン、ペンチジドンナトリウム、ペントバルビタール、ペントモン、ペントプリル、ペントサン、ペントスタチン、ペントキシフィリン、ペントリニトロール、ペントロゾール(pentrozole)、ペプロマイシン硫酸塩、ペプスタチン、ペルフルブロン、ペルホファミド(perfofamide)、ペルホスファミド、ペルゴリド、マレイン酸ペルヘキシリン、ペリリルアルコール、ペリンドプリル、ペリンドプリラト、ペルラピン、ペルメトリン、ペロスピロン、ペルフェナジン、フェナセミド、フェナリジン、フェナジノマイシン、フェナゾピリジン

塩酸塩、フェンブタゾンナトリウムグリセラート、フェンカルバミド、フェンシクリジン塩酸塩、フェンジメトラジン酒石酸塩、フェネルジン硫酸塩、フェンメトラジン塩酸塩、

10

20

30

40

50

フェノバルビタール、フェノキシベンズアミン塩酸塩、フェンブロクモン、フェンセリン、フェンスクシナール(phensuccinal)、フェンスキシミド、フェンテルミン、フェンテルミン塩酸塩、フェントラミンメシル酸塩、フェントキシフィリン(phentoxifylline)、アミノサリチル酸フェニル、酢酸フェニル、フェニルアラニン、フェニルアラニルケトコナゾール、フェニルブタゾン、フェニレフリン塩酸塩、塩酸フェニルプロパノールアミン、フェニルプロパノールアミンポリスチレックス、塩酸フェニラミドール、フェニロイン(phenyloin)、ホスファターゼ阻害薬、フィゾスチグミン、ピセナドール、ピシバニール、ピコトリンジオラミン、ピクロリブ、ピクメテロール、ピドチモド、ピファミン(pifamine)、ピロカルピン、ピルシカイニド、ピマゲジン、ピメチン塩酸塩、ピミルプロスト、ピモベンダン、ピモジド、ピナシジル、ピナドリン、ピンドロール、ピネノール(pinnenol)、ピノセブリン(pinocebrin)、ピノキセピン塩酸塩、ピオグリタゾン、ピバンペロン、ピバゼタート、臭化ピベクロニウム、ピペラセタジン、ピペラシリンナトリウム、マレイン酸ピペラミド、ピペラジン、ピポブロマン、ピポスルファン、パルミチン酸ピポチアジン、ピポキソラン塩酸塩、ピプロゾリン、ピキンドン塩酸塩、ピキジル塩酸塩、ピラセタム、ピランダミン塩酸塩、ピラルピシン、ピラズモナムナトリウム、ピラゾラク、ピルベニシリンナトリウム、酢酸ピルブテロール、ピレンペロン、ピレンゼピン塩酸塩、ピレタミド(piretamide)、ピルフェニドン、ピリジシリンナトリウム、ピリドロナートナトリウム、ピリプロスト、ピリトレキシム、ピルリマイシン塩酸塩、ピルリンドール、ピルマグレル、ピルメノール塩酸塩、ピルナビン、ピロクトン、ピロダビル、ピロドマスト、ピログリリド酒石酸塩、ピロラート、ピロラザミド、ピロキサントロン塩酸塩、ピロキシカム、ピロキシモン、ピルプロフェン、ピルキノゾール、ピルシドミン、プレニラミン、下垂体後葉(Pituitary, Posterior)、ピバンピシリン塩酸塩、ピボプリル、ピゾチリン、プラセチンA、白金化合物、白金-トリアミン錯体、プリカマイシン、プロメスタン、ポビルカストエダミン、ポドフィロックス、ウルシエキス、メチル硫酸ポルジン、ポリグルサム、ポリグナートナトリウム(polignate sodium)、ポリミキシンB硫酸塩、ポリチアジド、ポナルレスタット、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、塩化カリウム、ヨウ化カリウム、過マンガン酸カリウム、ポビドンヨード、プラクトロール、塩化プラリドキシム、プラミラセタム塩酸塩、プラモキシン塩酸塩、塩化プラノリウム、マレイン酸プラバドリン、プラバスタチン(プラバコール)、プラゼパム、プラゾシン、プラゾシン塩酸塩、プレドナザート、プレドニカルバート、プレドニムスチン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニバル、コハク酸プレグネノロン(Pregnenolone Succinate)、プレナルテロール塩酸塩、プリデフィン塩酸塩、プリフェロン、プリロカルン(Prilocalne)塩酸塩、プリロセック、プリマキンリン酸塩、プリミドロール、プリミドン、プリニビル、プリノミドトロメタミン、プリノキソダン、プリジジロール塩酸塩、プロアジフェン塩酸塩、プロベネシド、プロビクロミルカルシウム、プロブコール、プロカインアミド塩酸塩、プロカイン塩酸塩、プロカルバジン塩酸塩、プロカテロール塩酸塩、プロクロルペラジン、プロシノニド、プロクロノール、プロシクリジン塩酸塩、プロジリジン塩酸塩、プロドール酸、プロファドール塩酸塩、プロガビド、プロゲステロン、プログルミド、ヒトプロインスリン、プロリン、プロリントアン塩酸塩、プロマジン塩酸塩、プロメタジン塩酸塩、プロパフェノン塩酸塩、プロパゲルマニウム、プロパニジド、臭化プロバンテリン、プロパラカイン塩酸塩、硝酸プロパチル、プロペントフィリン、プロペンゾラート塩酸塩、プロピカシン、プロピオマジン、プロピオン酸、L-プロピオニルカルニチン、プロピラム、プロピラム+パラセタモール、プロピベリン、プロポフォル、プロボキシカイン塩酸塩、プロボキシフェン塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩、プロパルシド、プロピルビス-アクリドン、プロピルヘキセドリン、プロピリオドン、プロピルチオウラシル、プロクアゾン、プロレノアートカリウム、プロロキサン塩酸塩、プロスシラリジン、プロスタレン、プロストラチン、プロタミン硫酸塩、プロテグリン、プロチレリン、プロトスフロキサシン、プロトリブチリン塩酸塩、プロキサゾール、クエン酸プロキサゾール、プロキシクロミル、プロキソルファン酒石酸塩、プルリフロキサシン、プソイドエフェドリン塩酸塩、ピューロマイシン、プルプリン、ピラブロム、ピランテルパ

10

20

30

40

50

モ酸塩、ピラジナミド、ピラゾフリン、ピラゾロアクリジン、臭化ピリドスチグミン、マ
レイン酸ピリラミン、ピリメタミン、ピリノリン、ピリチオンナトリウム、ピリチオン亜
鉛、ピロバレロン塩酸塩、マレイン酸ピロキサミン、ピロカイン、ピロリフェン塩酸塩、
ピロールニトリン、パモ酸ピルビニウム、メシル酸クアダゾシン、クアゼパム、クアジノ
ン、クアゾジン、クアゾラスト、クエチアピン、キフラボン、キナゴリド、キナルジンブ
ルー、キナプリル、キナプリラト、キナゾシン塩酸塩、キンボロン、キンクトラート(qu
inctolate)、酢酸キンデカミン、臭化キンドニウム、キネロラン塩酸塩、キネ
ストロール、キンファミド、酢酸キングスタノール、キングストロン、キニジングルコン
酸塩、塩酸キニエロラン(quinietorane hydrochloride)、キニーネ硫酸塩、キンピロ
ール塩酸塩、キンテレノール硫酸塩、臭化キヌクリウム、キヌプリスチン、キパジンマレ
イン酸塩、ラベプラゾールナトリウム、ラセフェニコール、ラセピネフリン、Rafアンタ
ゴニスト、ラフォキサミド(rafoxamide)、ラリトリン、ラロキシフェン、ラルチトレキ
セド、ラマトロバン、ラミプリル、ラモプラニン、ラモセトロン、ラネル酸、ラニマイシ
ン、ラニチジン、ラノラジン、インド蛇木、レカイナム、塩酸レカイナム、レクラゼパム
、レガビルマブ、レグラモスチム、リラキシン、レロマイシン、レマセミド塩酸塩、レミ
フェンタニル塩酸塩、レミプロストール、レモキシプリド、レピリナスト、レプロマイシ
ン、レプロテロール塩酸塩、レセルピン、レシンフェラトキシシン(resiniferatoxin)、レ
ゾルシノール、脱メチル化レテリプチン、レチクロン、レビパリンナトリウム、レビジノ
ン、レニウムRe186エチドロン酸、リゾキシシン、リバミノール、リバビリン、リボプリ
ン、リボザイム、リカセトロン、リドグレル、リファブチン、リファメタン、リファメキ
シル、リファミド、リファンピン、リファペンチン、リファキシミン、RIIレチンアミド
、リロピロクス、リルゾール、リマンタジン、リムカゾール塩酸塩、リメキシロン、リミ
テロール臭化水素酸塩、リモプロギン、リオジピン、リオプロスチル、リパゼパム、リピ
サルタン、リセドロン酸ナトリウム、リセドロン酸、リソカイン、リソチリド塩酸塩、リ
スペンゼピン、リスパダール、リスペリドン、リタンセリン、リチペネム、リトドリン、
リトルカスト、リトナビル、リザトリプタン安息香酸塩、ロカスチン塩酸塩、臭化ロクロ
ニウム、ロドカイン、ロフルラン、ログレチミド、ロヒツキン、ロキタマイシン、ロレタ
ミシド(roletamicide)、ロルガミジン、ロリシプリン、ロリプラム、ロリテトラサイク
リン、ロロジン、ロマザリット、ロムルチド、ロニダゾール、ロピニロール、ロピトイン
塩酸塩、ロピバカイン、ロピジン、ロキニメクス、ロサラマイシン、ロシグリタゾン、ロ
ソキサシン、ロトキサミン、ロキサイチジン(roxatidine)、ロキササルソン、ロキシンド
ール、ロキシスロマイシン、ルビギノンB1、ルボキシシル、ルフロキサシン、ルパチジン(r
upatidine)、ルタマイシン、ルザドラン、サベルゾール、サフィンゴール、サフィロ
ニル、サイントピン、サルブタモール、R-サルコレクス、マレイン酸サレタミド、サリ
チルアルコール、サリチルアミド、サリチル酸メグルミン、サリチル酸、サルメテロール
、サルナセジイン(Salnacediin)、サルサラート、サメリジン、サンパトリラト、サン
サイクリン、サンフェトリネム、塩化サングイナリウム、サベルコナゾール、サブリスル
タン、サブプロテリン、サキナビル、サラフロキサシン塩酸塩、サララシン酢酸塩、Sar
CNU、サルコフィトールA、サルグラモスチム、サルモキシシリン、サルピシリン、サル
ポグレラート、サルプラーゼ、サテリノン、サチグレル、サツモマブペンテチド、シック
試験用対照薬、スコパフンギン、スコボラミン臭化水素酸塩、スクラザイピン(scrasai
pine)塩酸塩、Sdi 1模倣薬、セカルシフェロール、セコバルビタール、シールゾン(See
lzone)、酢酸セグリチド、セレギリン、セレギリン塩酸塩、硫化セレン、セレノメチオ
ニンSe75、セルホテル、セマチリド、センデュラマイシン、セモチアジル、セムスチン
、センスオリゴヌクレオチド、塩化セパゾニウム、セペリドール塩酸塩、セプリロース、
セプロキセチン塩酸塩、酢酸セラクチド、マレイン酸セルゴレキソール、セリン、セルメ
タシン、酢酸セルモレリン、セルタコナゾール、セルチンドール、セルトラリン、セチブ
チリン、セトペロン、セビルマブ、セボフルラン、セゾラミド、シボピルジン、シブトラ
ミン塩酸塩、シグナル伝達阻害薬、シランドロン、シリピド、シルテプラーゼ、硝酸銀、
シメンダン、シムトラゼン、シンバスタチン、シンカリド、シネフンギン、シニトロジル

10

20

30

40

50

、シンナビドール(sinnabidol)、シパトリギン、シロリムス、シソマイシン、シトグルシド、シゾフィラン、ソブゾキサン、アミロ硫酸ナトリウム、ヨウ化ナトリウムI-123、ニトロブルシドナトリウム、ナトリウムオキシベート、フェニル酢酸ナトリウム、サリル酸ナトリウム、ソルベロール(solverol)、ソリペルチン酒石酸塩、ソマラポル、ソマタジン塩酸塩、ソマトメジンB、ソマトメジンC、ソマトレム、ソマトロピン、ソメノポル、ソミドボブ(somidobove)、ソネルミン、ソルビニル、ソリブジン、ソタロール、ソテレノール塩酸塩、スパルフロキサシン、スパルホス酸ナトリウム、スパルホス酸、スパルソマイシン、スパルテイン硫酸塩、スペクチノマイシン塩酸塩、スピカマイシンD、スピペロン、メシル酸スピラドリン、スピラマイシン、スピラプリル塩酸塩、スピラブリラト、スピロゲルマニウム塩酸塩、スピロムスチン、スピロノラクトン、スピロプラチン、スピロキサソン、スプレノペンチン、スポンギスタチン1、スプロジアミド、スクアラミン、スタリマイシン塩酸塩、ピロリン酸第一スズ、スズ硫黄コロイド、スタノゾロール、スタトロネ、スタウロスポリン、スタブジン、ステフィマイシン、酢酸ステンボロン、ステプロニン、ヨウ化スチルバジウム、ヨウ化スチロニウム、スチピアミド、スチリペントール、ストバジン、ストレプトマイシン硫酸塩、ストレプトニコジド、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ストロメライシン阻害薬、塩化ストロンチウムSr89、サクシブun(succibun)、スクシマー、塩化スクシニルコリン、スクラルファート、スクロソファートカリウム、スドキシカム、スフェンタニル、スホチジン、スラゼパム、スルバクタムピボキシル、スルコナゾール硝酸塩、スルファベンズ、スルファベンズアミド、スルファセタミド、スルファシチン、スルファジアジン、スルファドキシム、スルファレン、スルファメラジン、スルファメータ、スルファメタジン、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファモノメトキシム、スルファモキソール、スルファニル酸亜鉛、スルファニトラン、スルファサラジン、スルファソミゾール、スルファザメト、スルフィナロール塩酸塩、スルフィノシン、スルフィンピラゾン、スルフィソキサゾール、スルホミキシム、スルホンテロール塩酸塩、スルホキサミン、スリンルダク(Sulinldac)、スルマリム、スルニダゾール、スロクチジル、スロフェヌル、スロペネム、シュウ酸スロキシフェン、スルピリド、スルプロストン、スルタミシリン、スルチアム、スルトプリド、スルカスト、スマロテン、スマトリブタン、サンシリンナトリウム(suncillin sodium)、スプロクロン、スプロフェン、スラジスタ(suradista)、スラミン、スルホマー、マレイン酸スリカイニド、スリトゾール、マレイン酸スロナクリン、スキセメリド硫酸塩、スワインソニン、シマカリム(symakalim)、シムクロセン、シメチン塩酸塩、合成グリコサミノグリカン、タシアミン(taciamine)塩酸塩、タクリン塩酸塩、タクロリムス、タランピシリン塩酸塩、タレラノール、タリソマイシン、タリムスチン、タルメタシン、タルニフルマート、タロプラム塩酸塩、タロサラート、タメトラリン塩酸塩、タモキシフェン、フマル酸タンブラミン、タムスロシン塩酸塩、タンダミン塩酸塩、タンドスピロン、タブゲン(TAPgen)、タブロステン、タソサルタン、タウロムスチン、タキサン、タキソイド、コハク酸タザドレン、タザノラスト、タザロテン、タジフィリン塩酸塩、タゾバクタム、タゾフェロン、タゾロール塩酸塩、テブフェロン、テブキン、ビシサートテクネチウム(Tc)-99m、テクロザン、テコガラナトリウム、テエクロイキン(teecleukin)、テフルラン、テガフル、テグレートール、テイコプラニン、テレンゼピン、テルラピリリウム、テルメステイン、テルミサルタン、テロメラーゼ阻害薬、テロキサントロン塩酸塩、テルジピン塩酸塩、テマフロキサシン塩酸塩、テマトロピウムメチル硫酸塩、テマゼパム、テメラスチン、テモカプリル、テモシリン、テモポルフィン、テモゾロミド、テニダブ、テニボシド、テノサル、テノキシカム、テピリンドール、テポキサリン、テプロチド、テラゾシン、テルビナフィン、テルブタリン硫酸塩、テルコナゾール、テルフェナジン、テルフラボキサート、テルグリド、テリパラチド酢酸塩、テルラキレン、テルリプレシン、テロジリン、テロキサレン塩酸塩、テロキシロン、テルタトロール、テシカム、テシミド、テストラクトン、テストステロン、テトラカイン、テトラクロロデカオキシド、テトラサイクリン、テトラヒドロゾリン塩酸塩、テトラミソール塩酸塩、テトラゾラストメグルミン、テトラゾミン、テトロホスミン、テトロキノン、テトロキソプリム、テトリ

10

20

30

40

50

ダミン、タリブラスチン、サリドマイド、テオフィブラート、テオフィリン、チアベンダ
ゾール、チアミプリン、チアンフェニコール、チアミラル、チアゼシム塩酸塩、塩化チ
アジナミウム、チエチルペラジン、チメルホナートナトリウム、チメロサル、チオコラ
リン、チオフエドリン(thiofedrine)、チオグアニン、チオマリノール、チオペンター
ルナトリウム、チオペラミド、チオリダジン、チオテパ、チオチキセン、チフェナミル塩
酸塩、チフェンシリンカリウム、チラム、トザリノン、トレオニン、トロンビン、トロン
ボポエチン、トロンボポエチン模倣物、チマルファシン、サイモポエチン受容体アゴニス
ト、チモトリナン、チロメダン塩酸塩、チロキシニ-125、チロキシニ-131、チアクリ
ラスト、チアクリラストナトリウム、チアガビン、チアメニジン、チアネプチン、チアパ
ファント(tiapafant)、チアパミル塩酸塩、チアラミド塩酸塩、チアゾフリン、チベネラ
ストナトリウム、チボロン、チブル酸、プロピオン酸チカベソン、チカルボジン、チカル
シリンクレシルナトリウム、チクラトン、チクロピジン、チクリナフェン、チエノキソロ
ール、チフラクナトリウム、チゲモナムジコリン、チゲストール、チレタミン塩酸塩、チ
リジン塩酸塩、チリソロール、チルノプロフェンアルバメル、チロロン塩酸塩、チルドロ
ン酸二ナトリウム、チルドロン酸、チメフロニ、酢酸チモベソン、チモロール、錫エチル
エチオブルプリン、チナビノール、チミダゾール、チンザパリンナトリウム、チオコナゾ
ール、チオダゾシン、塩化チオドニウム、チオペリドン塩酸塩、チオピナク、チオスピロ
ン塩酸塩、チオチジン、臭化チオトロピウム、チオキシダゾール、チペントシン塩酸塩、
チプレダン、チプレノロール塩酸塩、チプリナストメグルミン、チプロピジル塩酸塩、チ
クェシド、チキナミド塩酸塩、チランダリジギン、チラパザミン、チリラザド、チロフィ
バン、チロプラミド、二塩化チタノセン、チキサノクス、ピバル酸チキソコルトール、チ
ザニジン塩酸塩、トブラマイシン、トカイニド、トカンフィル、トフェナシン塩酸塩、ト
ラモロール、トラザミド、トラゾリン塩酸塩、トルブタミド、トルカポン、トルシクラ
ート、トルファミド、トルガビド、ラモトリギン、トリミドン、トリンダート、トルメチ
ン、トルナフテート、トルポビドン-131、トルピラミド、トルレスタット、トメルカスト
、トモキセチン塩酸塩、メシル酸トナゾシン、トピラマート、トポテカン、トポテカン塩
酸塩、トブセンチン、トブテロン、トキジン、トラセミド、トレミフェン、トルセミド、
トシフェン、トスフロキサシン、全能性幹細胞因子、トラカゾラート、トラフェルミン、
トラロニド、トラマドール塩酸塩、トラマゾリン塩酸塩、トランドラプリル、トラネキサ
ム酸、トラニラスト、トランスカイニド、翻訳阻害薬、トラキサノクス、トラゾドン塩酸
塩、トラゾドン-HCL、トレベンゾミン塩酸塩、トレフェンタニル塩酸塩、トレロキシナ
ート、マレイン酸トレピパム、酢酸トレストロン、トレチノイン、トリアセチン、トリア
セチルウリジン、トリアフンギン、トリアムシノロン、トリアンピジン硫酸塩、トリアム
テレン、トリアゾラム、トリベノシド、トリカプリリン、トリセタミド、トリクロルメチ
アジド、トリコヒアリン、トリシリピン、トリクエン酸化合物、トリクロフェノールピペ
ラジン、トリクロホスナトリウム、トリクロニド、トリエンチン、トリフェナグレル、ト
リフ
ラビン、トリフロシン、トリフルバザム、トリフルミダート、塩酸トリフロペラジン、ト
リフルペリドール、トリフルプロマジン、トリフルプロマジン塩酸塩、トリフルリジン、
トリヘキシフェニジル塩酸塩、トリロスタン、トリマゾシン塩酸塩、トリメゲストン、ト
リメブラジン酒石酸塩、トリメタジオン、カンシル酸トリメタファン、トリメトベンズア
ミド塩酸塩、トリメトプリム、トリメトジン、トリメトレキサート、トリミプラミン、ト
リモブロスチル、トリモキサミン塩酸塩、トリオレイニ-125、トリオレイニ-131、メ
シル酸トリオキシフェン、トリパミド、トリペレナミン塩酸塩、トリプロリジン塩酸塩、
トリプトレリン、トリスルファピリミジン、トロクロセンカリウム、トログリタゾン、ト
ロラミン、トロレアンドマイシン、トロンボジピン(trombodipine)、トロメタモール
、トロパンセリン塩酸塩、トロピカミド、トロピンエステル、トロピセトロン、トロスペ
クトマイシン、トロバフロキサシン、トロビルジン、トリプトファン、ツベルクリン、塩
化ツボクラリン、ツプロゾール塩酸塩、ツカルクソール(tucarcisol)、ツロブテロール
、ツロステリド、チバマート、チロゲニン、チロパノ酸ナトリウム、チロシン、チロスリ

10

20

30

40

50

シン、チルホスチン、ウベニメクス、ウルダゼパム、ウンデシレン酸、ウラシルマスタード、ウラピジル、尿素、ウレデパ、ウリジン三リン酸、ウロフォリトロピン、ウロキナーゼ、ウルソジオール、バラシクロビル、バリリン、バルノクタミド、バルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸、バルサルタン、バミカミド、バナデイン(vanadeine)、バンコマイシン、バニノロール、バビプロスト塩酸塩、バプレオチド、バリオリンB、バソプレッシン、臭化ベクロニウム、ベラレソール、マレイン酸ベルナクリン、ベンラファキシン、ベラドリリン塩酸塩、ベラミン(veramine)、ベラパミル塩酸塩、ベルジン、ベリロパム塩酸塩、ベルルカスト、ベロフィリン、ベロキサン(veroxan)、ベルテポルフィン、ベスナリノン、ベキシビノール、ビダラビン、ビガバトリン、ビロキサジン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、クエン酸ビンブルニン、ビンコホス、ビンコナート、ピンクリスチン硫酸塩、ビンデシン、ビンデシン硫酸塩、硫酸ビネピジン、硫酸ビングリシナート、硫酸ビンロイロシン、ビノレルビン、ビンボセチン、ビントペロール、ビンキサルチン(vinxaltine)、硫酸ビンゾリジン(vinzolidine sulfate)、ビプロストール、バージニアマイシン、ビリドフルビン(viridofulvin)、ビロキシム、ビタキシン、ボラゾシン、ポリコナゾール、ポロゾール、ボキセルゴリド、ワルファリンナトリウム、キサモテロール、キサノメリン、キサノキサートナトリウム、ニコチン酸キサンチノール、キセミロフィバン、キセナリピン、キセンブシン、キシロバム、キシモプロフェン、キシパミド、キソルファノールメシル酸塩、トシル酸キシラミジン、キシラジン塩酸塩、キシロメタゾリン塩酸塩、キシロース、ヤンガンビン、ザビシプリル、ザコプリド、ザフィルルカスト、ザルシタビン、ザレプロン、ザロスピロン、ザルチジン塩酸塩、ザルトプロフェン、ザナミビル、ザンキレン、ザノテロン、ザンタック、ザリルルカスト(zarirlukast)、ザテブラジン、ザトセトロン、マレイン酸ザトセトロン、ゼナレスタット、メシル酸ゼナゾシン、ゼニプラチン、ゼラノール、ジドメタシン、ジドブジン、ジフロシロン、ジランテル、ジラスコルブ、ジロートン、ジメルジン塩酸塩、ウンデシレン酸亜鉛、ジンドトリン、ジノコナゾール塩酸塩、ジノスタチン、ジントロール塩酸塩、ジンビロキシム、ジブラシドン、ゾボルト(zobolt)、ゾフェノプリルカルシウム、ゾフェノプリラト、ゾラミン塩酸塩、ゾラゼパム塩酸塩、ゾレドロン酸、ゾレルチン塩酸塩、ゾルミトリプタン、ゾルピデム、ゾメピラクナトリウム、ゾメタピン、ゾニクレゾール塩酸塩、ゾニサミド、ゾピクロン、ゾポルレスタット、ゾルバマイシン、ゾルピシン塩酸塩、ゾテピン、ズカプサイシンが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0119】

本明細書における使用に許容し得る別の医薬活性成分は、米国特許第9,745,300号、同9,708,322号、同7,183,282号、同7,071,186号、同6,552,017号、同8,648,077号、同8,598,119号、同9,751,883号、同9,371,324号、同9,315,504号、同9,428,506号、同8,993,572号、同8,309,722号、同6,713,471号、同8,779,139号、同9,168,258号、同RE039680E1号、同9,616,061号、同9,586,960号及び米国特許公報第2017/0114037号、第2017/0183350号、第2015/0072964号、第2004/0034015号、第2017/0189398号、第2016/0310502号、第2015/0080404号に開示されているようなルマテペロンであり、これらの上述の内容は、その全体が引用により本明細書に組み込まれている。

【0120】

抗糖尿病活性成分のさらなる例としては、下記に限定されるものではないが、JTT-501(PNU-182716)(レグリタザル)、AR-H039242、MCC-555(ネトグリタゾン)、AR-H049020テサグリタザル)、CS-011(CI-1037)、GW-409544×、KRP-297、RG-12525、BM-15.2054、CLX-0940、CLX-0921、DRF-2189、GW-1929、GW-9820、LR-90、LY-510929、NIP-221、NIP-223、JTP-20993、LY 29311 Na、FK 614、BMS 298585、R 483、TAK 559、DRF 2725(ラガグリタザル)、L-686398、L-168049、L-805645、L-054852、デメチルアステリキノン)B1(L-783281)、L-363586、KRP-297、P32/98、CRE-16336及びEML-16257が挙げられる。

【0121】

本明細書で有用な勃起機能障害治療薬としては、限定されるものではないが、陰茎への血流を促進するための薬剤、及び、副交感神経活性(コリン作動性)を増加させ、交感神経活性(アドレナリン作動性)を低減する等の自律神経系活性に変化をもたらすための薬剤が挙げられる。勃起機能障害の治療に有用な活性成分としては、限定されるものではないが、例えば、アルプロスタジル、タダラフィル、バルデナフィル、アボモルヒネ、ヨヒンビン塩酸塩、シルденаフィルクエン酸塩、シルденаフィル及びそれらのいずれかの組み合わせが挙げられる。一実施態様では、活性成分はタダラフィルである。

【0122】

また、頭痛及び/又は片頭痛の治療用の活性成分又は治療薬も、本明細書中で使用可能である。具体的な活性成分の例としては、限定されるものではないが、トリプタン類、例えばエレクトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン(リザトリプタン安息香酸塩)、スマトリプタン、及びゾルミトリプタンが挙げられる。一実施態様では、活性成分はリザトリプタンであり、任意に、NSAIDと組み合わせてもよい。

10

【0123】

ある実施態様では、医薬として活性な成分は、エピネフリン、エピネフリンのプロドラッグ、アナログ、誘導体又は塩でもよい。

【0124】

ある例では、エピネフリンのプロドラッグ等のプロドラッグを含む組成物は、注射により投与されるエピネフリンのものと類似した生体送達プロファイルを有し得る。

【0125】

ある例において、前記組成物は、エピネフリン及びプロドラッグの組合せを含むことができる。別の例において、前記組成物は、2種以上のプロドラッグの組合せを含むことができる。別の例において、前記組成物は、エピネフリンと2種以上のプロドラッグの組合せを含むことができる。

20

【0126】

エピネフリン又はそのプロドラッグは、約0.01mg～約100mg/投薬の量で、例えば、0.1mg、5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg若しくは100mgの投薬量で存在することができ、これは0.1mg超、5mg超、20mg超、30mg超、40mg超、50mg超、60mg超、70mg超、80mg超、90mg超、又は100mg未満、90mg未満、80mg未満、70mg未満、60mg未満、50mg未満、40mg 30

30

【0127】

ジピペフリンは、約0.5mg～約100mg/投薬の量で、例えば、0.5mg、1mg、5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg若しくは100mgの投薬量で存在することができ、これは1mg超、5mg超、20mg超、30mg超、40mg超、50mg超、60mg超、70mg超、80mg超、90mg超又は100mg未満、90mg 40

40

【0128】

(プロドラッグ組成物)

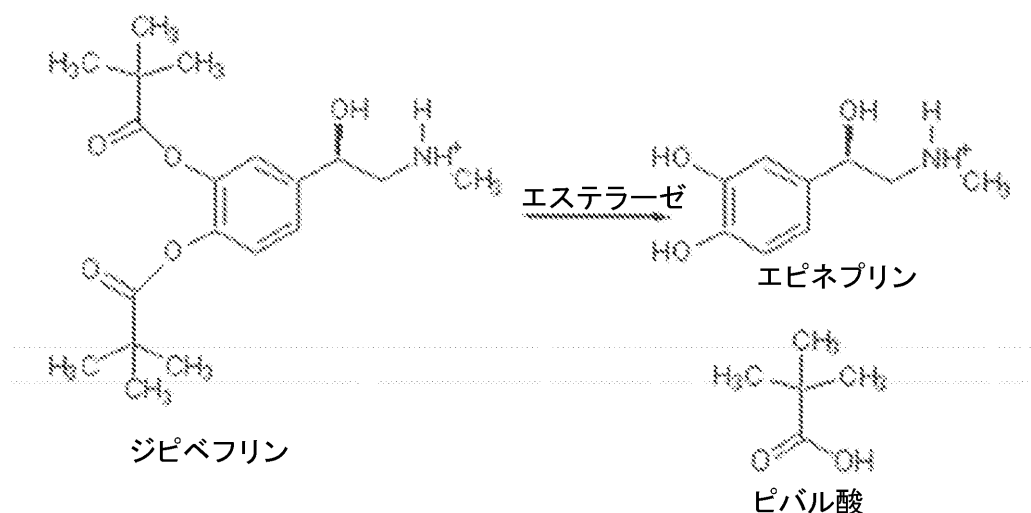
エピネフリンを、ジピペフリン、又はプロドラッグAQEP-03、AQEP-04、AQEP-05、AQEP-06、AQEP-07、AQEP-08、AQEP-09、AQEP-10、AQEP-11、AQEP-12、AQEP-13、AQEP-14若しくはAQEP-15等のプロドラッグとして投与することは、特定の利益をもたらす。その一つは、ジピペフリン並びにプロドラッグAQEP-03、AQEP-04、AQEP-05、AQEP-06、AQEP-07、AQEP-08、AQEP-09、AQEP-10、AQEP-11、AQEP-12、AQEP-13、AQEP-14及びAQEP-15は親油性であるために、より

50

高い肺組織透過性を有することである。ジピペフリン並びにプロドラッグAQEP-03、AQEP-04、AQEP-05、AQEP-06、AQEP-07、AQEP-08、AQEP-09、AQEP-10、AQEP-11、AQEP-12、AQEP-13、AQEP-14、AQEP-15、AQEP-16、AQEP-17、AQEP-18、AQEP-19、AQEP-20、AQEP-21、AQEP-22、AQEP-23、AQEP-24、AQEP-25、AQEP-26、AQEP-27及びAQEP-28はそれぞれ、より強いタンパク質結合のおかげで、より長い血漿半減期を有する。ジピペフリンは持続的な血中レベルが可能であり、 α -受容体との相互作用が低いために、望ましくない又は有害な血管収縮を最小化又は排除する。例えばAQEP-09等のプロドラッグは、ジピペフリンよりもさらにエピネフリンに類似性が高い結合プロファイル及び活性化プロファイルで、 α -及び β -受容体との高い結合親和性を示すことができる。他のプロドラッグ、及びプロドラッグの組み合わせは、エピネフリンと類似する又は異なる、1以上の受容体を優先する α -受容体及び β -受容体への結合親和性を示すことも可能である。

10

【化7】



20

30

【0129】

単独又は組み合わせでのジピペフリン又はプロドラッグAQEP-03、AQEP-04、AQEP-05、AQEP-06、AQEP-07、AQEP-08、AQEP-09、AQEP-10、AQEP-11、AQEP-12、AQEP-13、AQEP-14、AQEP-15、AQEP-16、AQEP-17、AQEP-18、AQEP-19、AQEP-20、AQEP-21、AQEP-22、AQEP-23、AQEP-24、AQEP-25、AQEP-26、AQEP-27及びAQEP-28は、エピネフリンと類似する様式で吸入によって送達することができる。例えば、それぞれがその全体として、引用により組み込まれている、Breuerらの文献、Eur J Clin Pharmacol (2013) 69:1303-1310、又はKerwinらの文献、Journal Of Aerosol Medicine And Pulmonary Drug Delivery Volume 33, Number 5, 2020を参照されたい。

40

【0130】

立体障害は、立体的嵩高さによって化学反応が遅延することである。それは通常、酵素反応などの分子間反応で現れる。立体障害は、望ましくない副反応を遅らせる等、選択性を制御するために活用されることが多い。薬理学においては、立体的効果により、薬物がその標的生体分子と、どのように及びどんな速度で相互作用するかが決定される。プロドラッグの設計は、プロドラッグ置換基と、例えば、加水分解酵素、エステラーゼ、アミダーゼなどの各酵素との相互作用から生じる立体障害を考慮する必要がある。また、下記に説明するような添加剤も、活性及び/又は酵素との相互作用に影響を与える可能性がある。ある実施態様では、これらの酵素の1以上は内因性でもよい。他の実施態様では、これらの酵素の1以上は外因性でもよい。置換基を有する炭素原子に対する立体特異的な求核

50

攻撃は、立体化学の全体的な反転を伴って、ヘテロ原子の隣に立体中心を構築するための、単純で用途の広い方法である。エステルに隣接する三級基は、予想外に、非三級基と比較してさらに加水分解を妨げる。

【0131】

本組成物中には、添加剤が含まれてもよい。添加剤の種類例としては、保存剤、抗菌薬、賦形剤、潤滑剤、緩衝剤、安定化剤、発泡剤、色素、着色剤、充填剤、増量剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、放出改質剤、アジュバント、可塑剤、塩、流動促進剤、離型剤、ポリオール、造粒剤、希釈剤、結合剤、緩衝剤、吸収剤、滑剤、接着剤、接着防止剤、酸味剤、軟化剤、樹脂、粘滑剤、溶媒、界面活性剤、乳化剤、エラストマー、固着防止剤、帯電防止剤及びそれらの混合物が挙げられる。これらの添加剤は、医薬として活性な成分(複数可)と共に添加することもできる。賦形剤は、例えば、その流動性を増加させることによって製剤を最適化する化合物又は粒子を意味する。本明細書で使用される用語「安定化剤」は、活性医薬成分、別の賦形剤、又はそれらの組み合わせの、凝集又は他の物理的劣化、及び化学的劣化を防止することが可能である賦形剤を意味する。

10

【0132】

また、安定化剤は、抗酸化剤、金属イオン封鎖剤、pH調節剤、乳化剤及び/若しくは界面活性剤、又は紫外線(UV)安定化剤としても分類され得る。

【0133】

抗酸化剤(即ち、酸化プロセスを減速、阻害、中断及び/又は停止する、医薬として適合性のある化合物(複数可)又は組成物(複数可))としては、特に下記の物質: トコフェロール及びそのエステル、ゴマ油のセサモール、ベンゾイン樹脂の安息香酸コニフェリル、ノルジヒドログアイエチン酸樹脂(nordihydroguaietic resin)及びノルジヒドログアレチン酸(NDGA)、没食子酸、没食子酸エステル(とりわけ、没食子酸メチル、没食子酸エチル、没食子酸プロピル、没食子酸アミル、没食子酸ブチル、没食子酸ラウリル)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA/BHT、別名:ブチル-p-クレゾール);アスコルビン酸並びにその塩及びエステル(例えば、パルミチン酸アコルビル(acorbyl))、エリソルビン酸(erythorbic acid)(イソアスコルビン酸)並びにその塩及びエステル、モノチオグリセロール、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、エチレングリコール-ビス(β -アミノエチルエーテル)-N,N,N',N'-四酢酸(EGTA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)(t-ブチルヒドロキシトルエンを含む)、システイン、フェルラ酸、コーヒー酸、タンニン酸、尿酸、並びにプロピオン酸が挙げられる。代表的な抗酸化剤は、トコフェロール、例えば、 α -トコフェロール及びそのエステル、ブチル化ヒドロキシトルエン及びブチル化ヒドロキシアニソールである。また、用語「トコフェロール」は、トコフェロールのエステルも含む。公知のトコフェロールは、 α -トコフェロールである。用語「 α -トコフェロール」は、 α -トコフェロールのエステル(例えば、酢酸 α -トコフェロール)を含む。

20

30

【0134】

金属イオン封鎖剤(即ち、別の化合物、例えば活性成分又は別の賦形剤と、ホスト-ゲスト錯体形成に加わることができる任意の化合物;封鎖剤とも称される)としては、塩化カルシウム、エチレンジアミン四酢酸カルシウム二ナトリウム、グルコノデルタラクトン、グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、トリポリリン酸ナトリウム、ヘキサメタリン酸ナトリウム、及びそれらの組み合わせを挙げられる。また、金属イオン封鎖剤としては、環状オリゴ糖、例えばシクロデキストリン、シクロマンニン(α 結合により1,4位で連結された、5個以上の α -D-マンノピラノース単位)、シクロガラクトン(β 結合により1,4位で連結された、5個以上の β -D-ガラクトピラノース単位)、シクロアルトリン(α 結合により1,4位で連結された、5個以上の α -D-アルトロピラノース単位)、及びそれらの組み合わせも挙げられる。

40

【0135】

pH調節剤又は安定化剤としては、酸(例えば、塩酸、フッ化水素酸、酒石酸、クエン酸

50

、乳酸、フマル酸、リン酸、アスコルビン酸、酢酸、コハク酸、プロパン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、リンゴ酸、酒石酸、アジピン酸及びマレイン酸)、酸性アミノ酸(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、そのような酸性物質の無機塩(アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等)、そのような酸性物質の有機塩基(例えば、リシン、アルギニン等の塩基性アミノ酸、メグルミン等)との塩、並びにそれらの溶媒和物(例えば水和物)が挙げられる。pH調節剤の他の例としては、ケイ化微結晶性セルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸のカルシウム塩(例えば、リン酸水素カルシウムの無水物若しくは水和物、カルシウム、ナトリウム若しくはカリウムの炭酸塩若しくは炭酸水素塩、及び乳酸カルシウム、又はそれらの混合物)、カルボキシメチルセルロース又は架橋カルボキシメチルセルロースのナトリウム及び/又はカルシウム塩(例えば、クロスカルメロースのナトリウム及び/又はカルシウム塩)、ポラクリリンカリウム、アルギン酸ナトリウム及び/又はカルシウム、ドクサートナトリウム、ステアリン酸のマグネシウム、カルシウム、アルミニウム若しくは亜鉛塩、パルミチン酸マグネシウム、及びオレイン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、並びにそれらの組み合わせが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0136】

乳化剤及び/又は界面活性剤の例としては、ポロキサマー又はプルロニック、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリソルベート、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリエトキシ化及び水素化されたヒマシ油、アルキルポリオシド(polyoside)、疎水性主鎖にグラフトされた水溶性タンパク質、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン/ポリオキシエチレンステアレート、ケトステアリルアルコール/ラウリル硫酸ナトリウム、カルボマー、リン脂質、(C₁₀~C₂₀)アルキル及びアルキレンカルボキシレート、アルキルエーテルカルボン酸塩、脂肪族アルコール硫酸塩、脂肪族アルコールエーテル硫酸塩、アルキルアミド硫酸塩及びスルホン酸塩、脂肪酸アルキルアミドポリグリコールエーテル硫酸塩、アルカンスルホン酸塩及びヒドロキシアルカンスルホン酸塩、オレフィンスルホン酸塩、イセチオン酸のアシルエステル、 α -スルホ脂肪酸エステル、アルキルベンゼンスルホン酸塩、アルキルフェノールグリコールエーテルスルホン酸塩、スルホコハク酸塩、スルホコハク酸のモノエステル及びジエステル、脂肪族アルコールエーテルリン酸塩、タンパク質/脂肪酸縮合生成物、アルキルモノグリセリド硫酸塩及びスルホン酸塩、アルキルグリセリドエーテルスルホン酸塩、脂肪酸メチルタウリド、脂肪酸サルコシネート、スルホリシンオレエート及びアシルグルタメート、第四級アンモニウム塩(例えば、ジ-(C₁₀~C₂₄)アルキル-ジメチルアンモニウムクロリド又はブロミド)、(C₁₀-C₂₄)アルキル-ジメチルエチルアンモニウムクロリド又はブロミド、(C₁₀-C₂₄)アルキル-トリメチルアンモニウムクロリド又はブロミド(例えば、セチルトリメチルアンモニウムクロリド又はブロミド)、(C₁₀-C₂₄)アルキル-ジメチルベンジルアンモニウムクロリド又はブロミド(例えば、(C₁₂-C₁₈)アルキル-ジメチルベンジルアンモニウムクロリド)、N-(C₁₀-C₁₈)アルキル-ピリジニウムクロリド又はブロミド(例えば、N-(C₁₂-C₁₆)アルキル-ピリジニウムクロリド又はブロミド)、N-(C₁₀-C₁₈)アルキル-イソキノリニウムクロリド、ブロミド又はモノアルキルサルフェート、N-(C₁₂-C₁₈)アルキル-ポリオイルアミノホルミルメチルピリジニウムクロリド、N-(C₁₂-C₁₈)アルキル-N-メチルモルホリニウムクロリド、ブロミド又はモノアルキルサルフェート、N-(C₁₂-C₁₈)アルキル-N-エチルモルホリニウムクロリド、ブロミド又はモノアルキルサルフェート、(C₁₆-C₁₈)アルキル-ペンタオキセチルアンモニウムクロリド、ジイソブチルフェノキシエチルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N,N-ジエチルアミノエチルステアリルアミド、及び-オレイルアミドの塩酸、酢酸、乳酸、クエン酸、リン酸との塩、N-アシルアミノエチル-N,N-ジエチル-N-メチルアンモニウムクロリド、ブロミド又はモノアルキルサルフェート、並びにN-アシルアミノエチル-N,N-ジエチル-N-ベンジルアンモニウムクロリド、ブロミド又はモノアルキルサルフェート(前述のものにおいて、「アシル」は例えばステアリル又はオレイルを表す)、並びにそれらの組み合わせが挙げられる。

【0137】

前記組成物は、肺サーファクタント、例えば、適切な呼吸、肺胞安定性及びガス交換に必須な、肺において天然に産生されるリポタンパク物質に類似の材料を含むことができる。肺サーファクタントは、肺胞の空気-液体界面での表面張力を低下させる、II型肺胞細胞によって天然に産生される界面活性剤であってもよい。肺サーファクタントは、一般に、約90%の脂質(そのうちの約半分は、リン脂質であるジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)である)及び約10%のタンパク質から構成される。少なくとも4つの天然の界面活性剤:SP-A、B、C、及びDが、確認されている。疎水性サーファクタントタンパク質B(SP-B)及びC(SP-C)は、リン脂質にしっかり結合し、肺胞の空気-液体界面内へのそれらの吸着を促進する。これらのタンパク質は、界面活性剤組成物の形成に重要である。また、「界面活性剤」という用語は、これらに限定されないが、特に、Survanta(登録商標)(ベラクタント)、Infasurf(登録商標)(カルファクタント)、Exosurf neonatal(登録商標)(パルミチン酸コルホスセリル)、Curosurf(登録商標)(ボラクタントアルファ)、Surfaxin(登録商標)(ルシナクタント)、Aerosurf(登録商標)(エアロゾル化Surfaxin(登録商標))、Vanticute(登録商標)(ルスプルチド)、Alveofact(登録商標)(ボバクタント(bovactant))などの、現在利用可能な界面活性製剤も含む。

10

【0138】

紫外線(UV)安定化剤の例としては、UV吸収剤(例えば、ベンゾフェノン)、UVクエンチャー(即ち、UVエネルギーに分解作用を発揮させずに、該エネルギーを熱として放散させる任意の化合物)、スカベンジャー(即ち、紫外線放射への曝露から生じるフリーラジカルを除去する任意の化合物)、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

20

【0139】

他の実施態様では、安定化剤としては、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸、 α トコフェロール、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、システインHC1、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、メチオニン、クエン酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、没食子酸プロピル、グルタチオン、チオグリセロール、一重項酸素クエンチャー、ヒドロキシルラジカルスカベンジャー、ヒドロペルオキシド除去剤、還元剤、金属キレート化剤、洗浄剤、カオトロープ、及びそれらの組み合わせが挙げられる。「一重項酸素クエンチャー」としては、限定されるものではないが、アルキルイミダゾール(例えば、ヒスチジン、L-カモシン(camosine)、ヒスタミン、イミダゾール4-酢酸)、インドール(例えば、トリプトファン及びその誘導体、例えばN-アセチル-5-メトキシトリプタミン、N-アセチルセロトニン、6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ- β -カルボリン)、含硫アミノ酸(例えば、メチオニン、エチオニン、ジェンコル酸、ランチオニン、N-ホルミルメチオニン、フェリニン、S-アリルシステイン、S-アミノエチル-L-システイン)、フェノール系化合物(例えば、チロシン及びその誘導体)、芳香族酸(例えば、アスコルビン酸類、サリチル酸、及びそれらの誘導体)、アジド(例えば、アジ化ナトリウム)、トコフェロール及び関連ビタミンE誘導体、並びに、カロテン及び関連ビタミンA誘導体が挙げられる。「ヒドロキシルラジカルスカベンジャー」としては、限定されるものではないが、アジド、ジメチルスルホキシド、ヒスチジン、マンニトール、ショ糖、グルコース、サリチル酸類、及びL-システインが挙げられる。「ヒドロペルオキシド除去剤」としては、限定されるものではないが、カタラーゼ、ピルビン酸類、グルタチオン、及びグルタチオンペルオキシダーゼが挙げられる。「還元剤」としては、限定されるものではないが、システイン及びメルカプトエチレンが挙げられる。「金属キレート化剤」としては、限定されるものではないが、EDTA、EGTA、*o*-フェナントロリン、及びクエン酸類が挙げられる。「洗浄剤」としては、限定されるものではないが、SDS及びラウロイルサルコシンナトリウムが挙げられる。「カオトロープ」としては、限定されるものではないが、塩酸グアンジウム(guandinium hydrochloride)、イソチオシアネート、尿素、及びホルムアミドが挙げられる。本明細書において考察したように、安定化剤は、0.0001%~50重量%で存在することができ、これは、重量で、0.0001%超、0.001%超、0.01

30

40

50

%超、0.1%超、1%超、5%超、10%超、20%超、30%超、40%超、50%超、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満、1%未満、0.1%未満、0.01%未満、0.001%未満、又は0.0001%未満を含む。

【0140】

有用な添加剤としては、例えば、ゼラチン、ゼラチン加水分解物、組換えゼラチン、植物タンパク質、例えばヒマワリタンパク質、大豆タンパク質、綿実タンパク質、ピーナツタンパク質、グレープシードタンパク質等、ホエータンパク質、ホエータンパク質単離体、血液タンパク質、卵タンパク質、アクリル化タンパク質、多糖類又は炭水化物、例えばアラビアゴム、キチン、キトサン、キサンタンガム、寒天、ガティガム、コンドロイチン硫酸、デキストラン、カラギーナン、カラヤガム、ヒアルロン酸、カードイアン(curdian)、アルギン酸、トラガカントガム、プルラン、ラミナリン、カヤ(khaya)、ザンフロ(Zanflo)、アルビジア(albizia)ガム、グアーガム、パン酵母、ローカストビーンガム、グリカン、デンプン、シゾフィラン、アミラーゼ、レンチナン、セルロース、クレスチン、ペクチン、スクレログルカン、ラーチガム、ジャガイモデンプン、エンドウマメデンプン、ヘタスターチ、酢酸デンプン、リン酸デンプン、イヌリン及びペクチン、水溶性多糖、例えばアルギン酸類、カラギーナン、グアーガム、寒天、キサンタンガム、ゲランガム、アラビアゴム及び関連するガム(ガッティガム、カラヤガム、トラガカントガム)、ペクチン等、セルロースの水溶性誘導体：アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース及びヒドロキシアルキルアルキルセルロース、例えばメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシブチルメチルセルロース等、セルロースエステル及びヒドロキシアルキルセルロースエステル、例えば酢酸フタル酸セルロース(CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)；カルボキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロースエステル、例えばカルボキシメチルセルロース及びそれらのアルカリ金属塩；水溶性合成ポリマー、例えばポリアクリル酸及びポリアクリル酸エステル、ポリメタクリル酸及びポリメタクリル酸エステル、ポリビニルアセテート、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテートフタレート(PVAP)、ポリビニルピロリドン(PVP)、PVA/酢酸ビニルコポリマー、及びポリクロトン酸を挙げることができ；フタル酸処理ゼラチン、コハク酸ゼラチン、架橋ゼラチン、シェラック、デンプンの水溶性化学誘導体、例えばジエチルアミノエチル基等の第三級若しくは第四級アミノ基を有し、必要に応じて四級化されていてもよい陽イオン修飾されたアクリレート及びメタクリレート；又は他の類似のポリマーも好適である。

【0141】

安定化剤は、ナノ粒子表面周囲を覆う分散剤層等のナノ粒子安定化剤を含むことができる。例えば、その全体が、引用により組み込まれているLangmuirの文献、2007,(23)3、1081-1090、2006年12月20日、doi.org/10.1021/la062042sを参照されたい。安定化剤は、安定化剤リガンド、例えばナノ粒子に化学吸着されて重合可能な単分子層を形成することができる官能基を有するモノマーを含むことができる。例えば、その全体が、引用により組み込まれているdoi.org/10.1002/ppsc.201400074を参照されたい。安定化剤は、表面安定化剤を含むことができる。例えば、それぞれがその全体として、引用により組み込まれている米国特許第該6428814号及び日本国特許第4598399B2号を参照されたい。表面安定化剤は、それぞれがその全体として、引用により組み込まれているチロキサポール(米国特許第5,429,824号)、ポリアルキレンブロックコポリマー(米国特許第5,565,188号)、硫酸基修飾非イオン性ブロックコポリマー(米国特許第5,569,448)、高分子量線状ポリ(エチレンオキシド)ポリマー(米国特許第5,580,579号)、ブチレンオキシド-エチレンオキシドブロックコポリマー(米国特許第5,587,143号)、ヒドロキシプロピルセルロース(米国特許第5,591,456号)、及び糖ベースの表面安定化剤(米国特許第5,622,938)を含むことができる。安定化剤は、ペプチド安定化剤を含むことができる。例えば、その全体が、引用により組み込まれている国際公開W02

006097748A2を参照されたい。安定化剤は、例えば、L-システイン塩酸塩、グリシン塩酸塩、リンゴ酸、メタ重亜硫酸ナトリウム、クエン酸、酒石酸、及びL-シスチン二塩酸塩を含むことができる。例えば、その全体が、引用により組み込まれている米国特許第6,153,223号を参照されたい。安定化剤は、天然化合物を含むことができる。安定化剤は、合成化合物を含むことができる。安定化剤は、前記の1以上の化合物の混合物又は1以上のカテゴリーの化合物の混合物を含むことができる。安定化剤は、所望の時間まで、又はそれが特定の標的、組織、又は環境に到達するまで、プロドラッグの代謝を保護するように機能することができる。

【0142】

追加成分は、全ての組成物成分の重量を基準として、最大で約80%の範囲、望ましくは約0.005%~50%、より望ましくは1%~20%の範囲内であることができ、これは1%超、5%超、10%超、20%超、30%超、40%超、50%超、60%超、70%超、約80%、80%超、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満、5%未満、約3%、又は1%未満を含む。

10

【0143】

他の添加剤は、抗固着剤、流動化剤及び乳白剤、例えばマグネシウム、アルミニウム、ケイ素、チタンの酸化物等を、望ましくは、全組成物成分の重量を基準として、濃度範囲約0.005%~約5重量%、及び望ましくは、約0.02%~約2重量%で、含むことができ、これは0.02%超、0.2%超、0.5%超、1%超、1.5%超、2%超、4%超、約5%、5%超、4%未満、2%未満、1%未満、0.5%未満、0.2%未満、又は0.02%未満を含む。

20

【0144】

本組成物に対する他の適当な添加剤としては、水;テルペン類、例えば、メントール等;アルコール類、例えば、エタノール、プロピレングリコール、グリセロール及び他の類似的アルコール類等;ジメチルホルムアミド;ジメチルアセトアミド;ワックス;並びにそれらの混合物を挙げることができる。

【0145】

ある実施態様では、本組成物は、可塑剤を含むことができ、これは、ポリアルキレンオキシド、例えばポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレン-プロピレングリコール等、低分子量の有機可塑剤、例えばグリセロール、グリセロールモノアセテート、ジアセテート若しくはトリアセテート等、トリアセチン、ポリソルベート、セチルアルコール、プロピレングリコール、糖アルコールソルビトール、ジエチルスルホコハク酸ナトリウム、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、植物抽出物、脂肪酸エステル、脂肪酸、油類等を含むことができ、組成物の重量を基準として、約0.1%~約40%の範囲の、望ましくは、約0.5%~約20%の範囲の濃度で添加され、これは、0.5%超、1%超、1.5%超、2%超、4%超、5%超、10%超、15%超、約20%、20%超、20%未満、15%未満、10%未満、5%未満、4%未満、2%未満、1%未満、又は0.5%未満を含む。ある実施態様において、組成物材料のテクスチャ特性を改良する化合物、例えば、動物性又は植物性脂肪等を、望ましくは、それらの水素化形態で、更に添加してもよい。また、この組成物は、製品のテクスチャ特性を改良する化合物を含むこともできる。他の成分として、組成物の形成容易性及び全般的品質に寄与する結合剤が挙げることができる。結合剤の非限定的例としては、デンプン、天然ゴム、 α 化デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ポリアクリルアミド、ポリビニルオキサゾリドン(polyvinylloxazolidone)、又はポリビニルアルコールが挙げられる。

30

40

【0146】

可能性のある更なる添加剤としては、活性成分との封入化合物を形成する物質等の、溶解促進剤が挙げられる。このような薬剤は、非常に不溶性で且つ/又は非常に不安定な活性物質の特性を改善するのに有用であろう。概して、これらの物質は、疎水性内部空洞及び親水性外部を備えたドーナツ型分子である。不溶性且つ/又は不安定な医薬として活性な成分は、疎水性空洞内に嵌合し、これにより水に可溶性の封入複合体が生じる。従って

50

、封入複合体の形成は、非常に不溶性で且つ/又は不安定な医薬として活性な成分の、水への溶解を可能にする。このような薬剤の特に望ましい例は、シクロデキストリンであり、これはデンプン由来の環状炭水化物である。しかしながら、他の類似の物質も、本発明の範囲内として十分な考慮の対象である。

【0147】

ある実施態様において、着色剤を添加してもよい。好適な着色剤としては、食品、医薬品及び化粧品の着色料(FD&C)、医薬品及び化粧品の着色料(D&C)、又は外用薬及び化粧品の着色料(Ext. D&C)が挙げられる。これらの着色料は、染料、それらの対応するレーキ、並びにある種の天然着色剤及び天然由来着色剤である。レーキは、水酸化アルミニウム上に吸収された染料である。着色剤の別の例としては、公知のアゾ染料、有機若しくは無機の顔料、又は天然起源の着色剤が含まれる。例えば酸化物又は鉄若しくはチタン等の無機顔料が好ましく、これらの酸化物は、全成分の重量を基準として、約0.001~約10%、好ましくは約0.5~約3%の範囲の濃度で添加され、これは0.001%超、0.01%超、0.1%超、0.5%超、1%超、2%超、5%超、約10%、10%超、10%未満、5%未満、2%未満、1%未満、0.5%未満、0.1%未満、0.01%未満、又は0.001%未満を含む。

10

【0148】

香料は、天然及び合成のフレーバーを放つ液体から選択されてもよい。このような薬剤の例示的なリストには、揮発油、合成フレーバー油、フレーバーのある芳香族類、油類、液体、含油樹脂、又は植物、葉、花、果実、莖、及びそれらの組み合わせ由来の抽出物が含まれる。非限定的な代表的例示リストには、ミント油、カカオ、及び、例えばレモン、オレンジ、ライム及びグレープフルーツ等の柑橘油、並びにリンゴ、ナシ、モモ、ブドウ、イチゴ、ラズベリー、サクランボ、プラム、パイナップル、アプリコットを含む果実のエッセンス、又は他の果実香料が含まれる。他の有用な香味料としては、アルデヒド及びエステル、例えばベンズアルデヒド(サクランボ、アーモンド)、シトラール、即ち α シトラール(レモン、ライム)、ネラール、即ち、 β シトラール(レモン、ライム)、デカナール(オレンジ、レモン)、アルデヒドC-8(柑橘系果実)、アルデヒドC-9(柑橘系果実)、アルデヒドC-12(柑橘系果実)、トリルアルデヒド(サクランボ、アーモンド)、2,6-ジメチルオクタノール(緑色果実)、又は2-ドデセナール(柑橘類、マンダリン)、それらの組み合わせ等が挙げられる。

20

30

【0149】

甘味料は、以下の非限定的リスト：糖類、グルコース(コーンシロップ)、デキストロース、転化糖、フルクトース、及びそれらの組み合わせ；サッカリン及びその様々な塩、例えばナトリウム塩；ジペプチドベースの甘味料、例えばアスパルテーム、ネオテーム、アドバンテーム；ジヒドロカルコン化合物、グリチルリチン；ステビア・レバウディアナ(*Stevia Rebaudiana*)(ステビオシド)；ショ糖の塩素誘導体、例えばスクラロース；糖アルコール、例えばソルビトール、マンニトール、キシリトール、及びそれらと同類のものから選択され得る。また、加水分解水添デンプン及び合成甘味料3,6-ジヒドロ-6-メチル-1-1-1,2,3-オキサチアジン-4-オン-2,2-二酸化物、特にカリウム塩(アセスルファム-K)、並びにそれらのナトリウム塩及びカルシウム塩、並びに天然の強力な(intensive)甘味料、例えば羅漢果(ラカンカ)等がある。また、他の甘味料も、使用可能である。

40

【0150】

また、消泡成分及び/又は脱泡成分も、組成物に使用できる。これらの成分は、組成物からの、捕獲された空気等の、空気の除去を助ける。このような捕獲された空気は、不均一な組成物を生じさせる可能性がある。シメチコンは、特に有用な消泡剤及び/又は脱泡剤の一つである。しかしながら、本発明では、それに限定されず、且つ他の好適な消泡剤及び/又は脱泡剤も使用可能である。シメチコン及びそれに類する薬剤は、高密度化目的で利用され得る。より具体的には、このような薬剤は、空隙、空気、水分、及び類似の望ましくない成分の除去を促進することができ、これにより、より緻密な組成物を、従ってより均一な組成物を提供する。このような機能を実現する薬剤又は成分は、高密度化剤(

50

densification agent)又は密度向上剤(densifying agent)と称される。前記のように、捕獲された空気又は望ましくない成分は、不均一な組成物を生じさせる可能性がある。

【0151】

先に言及した、それぞれがその全体として引用により組み込まれている、同一出願人の米国特許第7,425,292号及び第8,765,167号に記載された全ての他の任意の成分も、本明細書記載の組成物に含まれ得る。

【0152】

更に、本組成物は、組成物のpHを制御するために、緩衝剤を含有することが望ましい。任意の所望のレベルの緩衝剤が、医薬として活性な成分がその組成物から放出される際に遭遇する所望のpHレベルを提供するために、組成物に組み込まれ得る。この緩衝剤は、医薬として活性な成分の組成物からの放出及び/又は体内への吸収を制御するのに十分な量で提供されることが好ましい。いくつかの実施態様において、緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム、クエン酸、酒石酸水素塩及びそれらの組み合わせを挙げることができる。

【0153】

エピネフリンプロドラッグを評価した。インビトロ吸入モデルを採用した。特に、ヒト気管支肺胞洗浄液(BAL)を用いるエステラーゼ加水分解アッセイを採用して、プロドラッグの安定性を調査した。また、ヒト肺上皮細胞のインビトロ3D培養モデル(EpiAirways、MatTek)を用いる透過性アッセイも行った。この3D培養系は、肺の構造を模倣しており、肺におけるエステラーゼによるプロドラッグの加水分解の試験及び全身透過性データを可能とする。EpiAirway 3D培養物は、線毛頂端表面、粘液線毛上皮、及びミクロ多孔質膜を含む。

【0154】

ジピベフリン又はAQEP-09の加水分解を、インビトロでヒト気管支肺胞洗浄液中でエピネフリン濃度を測定することにより試験した。2名の対象由来の凍結気管支肺胞洗浄液を用いた。化合物を、安定化剤(メタ重亜硫酸ナトリウム、8.9mM)の存在下で1µMでインキュベートした。さまざまな時点でNaF又はSigmaFastを用いて酵素反応を停止した後に、試料を取り出した。試料を抽出し、LC-MS法によって分析した。ジピベフリン及びAQEP-09は、エピネフリンへの加水分解をごくわずかに示した。図2A及び図2Bを参照されたい。5%未満の加水分解が観察された。

【0155】

3D培養物のインビトロ透過性を試験した。

【0156】

フランチ拡散セルは、最も活性な透過エンハンサーを特定するために製剤開発において用いられるエキスピボ組織透過アッセイに使用される装置である。フランチ拡散セル装置は、膜によって分離された2つのチャンバーからなる。透過試験を、3D肺細胞培養液を用いて行った。組織膜は、プロドラッグが入ったドナーコンパートメントと実験の全期間にわたりシンク状態を提供するように選択された回収媒体が入ったレセプターコンパートメントとを分離する。透過速度を、レセプター媒体中の薬物濃度を分析することによって数時間観察した。

【0157】

化合物を、種々の濃度(5mM、10mM、及び50mM)でインキュベートした。細胞生存率を、LDH細胞傷害性検出キット(Takara # MK401)及びMTT組織生存率アッセイキット(MatTek、# MTT-100)によって評価した。レシーバー媒体を、さまざまな時点0.5、1、2、3、4、6時間で取り出して、透過性を試験した;試料を抽出し、LC-MS法によって分析した。

【0158】

エピネフリンでの毒性はみられなかった。しかしながら、細胞生存率は、MTTアッセイによるジピベフリンの全ての用量で低下した。LDHアッセイにおいて、細胞生存率は、6時間の時点でジピベフリンの全ての用量で低下したが、生存率は、24時間時点で向

上していた。

【0159】

図3A及び図3Bに関して、透過性試験を、ヒト肺モデルにおいて実施した。濃度及び時間経過を、確立した。図に示されるように、エピネフリンは、濃度の上昇に伴う顕著な透過性を示さなかった。しかしながら、ジピペフリンの用量依存的な透過性が観察された。

【0160】

図3C～図3Dに関して、ヒト肺上皮細胞を用いるジピペフリン及びAQEP-09の毒性及び透過性も、EpiAirwayモデルにおいて試験した。化合物を、さまざまな濃度(0.1mM、1mM、2mM)でインキュベートし、細胞生存率を、LDH放出アッセイ及びMTTアッセイによって評価した。例えば、その全体が、引用により組み込まれているAysun Adan、Yagmur Kiraz及びYusuf Baranの文献「細胞増殖及び細胞傷害性アッセイ(Cell Proliferation and Cytotoxicity Assays)」、Current Pharmaceutical Biotechnology (2016) 17: 1213を参照されたい。レシーバー媒体を、さまざまな時点、1、2、3、4時間取り出して、透過性を試験した。試料を抽出し、LC-MS法によって分析した。

【0161】

AQEP-09は、MTTアッセイにおいてもLDHアッセイにおいてもなんら毒性を示さなかったが、低下した細胞生存率が、ジピペフリンの場合に観察された。AQEP-09は、ジピペフリンと比較して試験した全ての用量で低下した透過性を示した。図3C～図3Iを参照されたい。

【0162】

まとめると、ジピペフリン及びAQEP-09などのエピネフリンのエステルプロドラッグは、気管支肺胞洗浄液中でのエピネフリンへの加水分解をごくわずかに示した。エピネフリンは、エステルプロドラッグよりも5～10倍高い濃度であっても透過しなかった。AQEP-09は、肺上皮細胞モデルにおいてジピペフリンと比較して低い透過性を示した。MTT及びLDHの双方の放出データは、試験された全ての濃度でAQEP-09による毒性を全く示さないか又はジピペフリンと比較して低い毒性を示した。AQEP-09は、毒性がより低いために、用量を増加させることは、場合によっては、より高い薬物透過性を達成するのに役立ち得る(50%の用量の増加は、ジピペフリンと同程度の透過性を示す)。

【0163】

図3J～図3Uに関して、エピネフリン製品の深肺送達後のビーグルにおけるエピネフリン血漿レベルを示す。

【0164】

図4A及び図Bに関して、下記実施例1及び2に記載されるプロドラッグ及びラクトース・一水和物のクロマトグラムを示す。

【0165】

図5及び図6に関して、ジピペフリンの微粒子化粉末についての粒子径分布を示す。

【0166】

図7及び図8に関して、AQEP-09の微粒子化粉末についての粒子径分布を示す。

【実施例】

【0167】

(実施例)

(実施例1 エピネフリンプロドラッグの微粒子化)

ジピペフリン及びジイソブチリル-L-エピネフリンの双方を、窒素を用いるジェットミルプロセスを用いて微粒子化した。圧力及び供給速度の効果を決定した。微粒子化された材料の粒子径を、表1に示し、薬物粉末吸入に適した微粒子化/粉碎された材料(2～5 µm)を生産した。

(表1.1 吸入用に微粒子化されたエピネフリンプロドラッグの粒子径分布)

10

20

30

40

50

【表 2】

API	窒素製粉圧力	供給速度	粒子径
ジピペフリン	1.5バール(150kPa)	840g/時間	d10 - 0.91 μ m d50 - 6.24 μ m d90 - 13.18 μ m
ジピペフリン	3.5バール(350kPa)	840g/時間	d10 - 0.53 μ m d50 - 1.27 μ m d90 - 2.92 μ m
AQEP-09	1.5バール(150kPa)	840g/時間	d10 - 10.30 μ m d50 - 55.70 μ m d90 - 132.75 μ m
AQEP-09	3.5バール(350kPa)	840g/時間	d10 - 0.46 μ m d50 - 1.12 μ m d90 - 2.37 μ m

10

20

【0168】

(実施例2 粒子径分布)

空気動力学粒子径測定装置によって測定された曝露エアロゾルのMMAD及びGSDを、表に示す。ジピペフリン及びAQEP-09についての空気動力学粒子径分布を、図5～図8に示す。AQEP-09の空気動力学的質量中央径(MMAD)は、1.57 μ mであり(幾何標準偏差(GSD)1.74)、ジピペフリンについてのMMADは、1.47 μ mであった(GSD 2.63)。図7に示されるように、約50%の粒子は、1.47 μ m(GSD 2.63)未満であり、約62%は、2 μ m未満であり、約74%は、3 μ m未満であった。

30

表2.1粒子径分布のまとめ

【表 3】

曝露群	MMAD (μ m)	GSD
ジピペフリン	1.47	2.63
AQEP-09	1.57	1.74

40

【0169】

(実施例3 賦形剤適合性試験)

エピネフリンプロドラッグであるジイソブチリルL-エピネフリン(Disobutyril L-epinephrine)(AQEP-09)及びジピペフリンの適合性を、ドライパウダー吸入用途に使用される一般的な担体を用いて試験した。ラクトース・一水和物、無水ラクトース、及びマンニトールを、安定性評価のために用いた。微粒子化API及び担体の混合物を、安定性条件である25℃/60%RH及び40℃/75%RH下で試験した。データを、表3.1及び表3.2

50

に示す。予備的な評価は、これらが、室温(有効期間条件)で少なくとも4週間安定であることを示唆している。図4Aに示されるクロマトグラムは、ラクトース・一水和物の存在下でのAQEP-09のクロマトグラフィーのプロファイル(単一の活性ピーク)を示す。図4Bに示されるクロマトグラムは、ラクトース・一水和物の存在下でのジピペフリンのクロマトグラフィーのプロファイル(単一の活性ピーク)を示す。

(表3.1 ジイソブチリルL-エピネフリンのドライパウダー吸入担体との適合性)

【表4】

アッセイ (% ラベル表示) - 25℃/60%RH			
時間(週)	ラクトース・一水和物	無水ラクトース	マンニトール
0	100%	100%	100%
2	100%	103%	96%
4	97%	103%	96%
アッセイ (% ラベル表示) - 40℃/75%RH			
時間(週)	ラクトース・一水和物	無水ラクトース	マンニトール
0	100%	100%	100%
2	94%	97%	95%
4	83%	87%	84%

(表3.2 ジピペフリンのドライパウダー吸入担体との適合性)

10

20

30

40

50

【表 5】

アッセイ (% ラベル表示) - 25℃/60%RH			
時間(週)	ラクトース・一水和物	無水ラクトース	マンニトール
0	100%	100%	100%
2	101%	100%	101%
4	96%	96%	98%
アッセイ (% ラベル表示) - 40℃/75%RH			
時間(週)	ラクトース・一水和物	無水ラクトース	マンニトール
0	100%	100%	100%
2	96%	99%	101%
4	81%	95%	95%

10

20

【0170】

(実施例4 ビーグル試験)

ビーグル犬におけるAQEP-09及びジピペフリンのボーラス吸入後のエピネフリンの薬物動態(PK)を評価する試験を完了させた。ボーラス吸入を、エピネフリンの筋肉内(IM)送達と比較した。この試験以前は、提案されるプロドラッグの吸入による臨床での使用を支持するイヌでの毒性学データは不十分であった。イヌでのボーラス吸入は、提案された臨床試験におけるこれらのTAの投与経路をカバーしていた。この試験の実験設計を、以下に示す。12頭のビーグル犬を、3群間で無作為化した。第1群の動物は、エピネフリンの単回の筋肉内(IM)用量(エピペン(登録商標)自動注入装置、0.3mg)を与えられた。第2群及び第3群の動物は、それぞれ、ボーラス吸入によってAQEP-09又はジピペフリンプロドラッグの単回投与を受けた。PK分析用の血液を、投薬後に採取した。気管支肺胞洗浄を、曝露後に1回採取した。

30

【0171】

第1群及び第2群の動物には、少なくとも7日間の休薬期間を設けた。本試験の第2の_armでは、第1群の動物に、ジピペフリンを投与し、第2群の動物に、AQEP-09を投与し、次いで、血液及び気管支肺胞洗浄(BAL)サンプリングを試験の第1の_armで行ったのと同様に実施した。被験物質(TA)を、Lovelaceボーラス送達システムを利用してドライパウダーとして気管内チューブによって麻酔されたイヌに送達した。無呼吸を、麻酔された動物に誘導し、吸入器を、膨張チャンバー及び気管内チューブに取り付け、エアロゾルを、Ambuバッグ及びシリンジを用いて陽圧で肺に「吹き(puffed)」入れた。エアロゾルが送達されたら、動物を麻酔から回復させた。

40

50

【表 6】

アーム	群	曝露	経路	目標用量	動物	採血	BAL採取
アーム1	1	エピペン(登録商標) 自動注入装置	IM	0.3 mg	雄2頭, 雌2頭	投与後0(投与前)、1、 2、3、4、5、7.5、10、 15、20、25、30、45、 60、90、120、180、 240、360分	n/a ^B
	2	AQEP-09	ボース吸入	吸入器2つ 0.2 mg/kg ^B	雌4頭		投与後 360分で 左右の 尾葉
	3	ジピペフリン	ボース吸入	吸入器8つ 0.8 mg/kg ^B	雌4頭		投与後 360分で 左右の 尾葉
アーム2	1	ジピペフリン ^C	ボース吸入	吸入器2つ 0.2 mg/kg	雄2頭, 雌2頭	投与後0(投与前)、1、 2、3、4、5、7.5、10、 15、20、25、30、45、 60、90、120、180、 240、360分	投与後 360分で 左右の 尾葉
	2	AQEP-09 ^C	ボース吸入	吸入器4つ 0.4 mg/kg	雌4頭		投与後 360分で 左右の 尾葉

10

用量は、エピペン(登録商標)、0.3 mg(Mylan、Canonsburg、PA)を用いて送達された。

^B 提供用量換算(プロドラッグの遊離塩基のmg);10kgのイヌを仮定した。

アーム1では、第2群及び第3群の動物は、ボース吸入によって、それぞれ、AQEP-09又はジピペフリンの単回投与を受けた。

^C 第1群及び第2群の動物には、少なくとも7日の休薬期間を設けた。

第1群の動物は、試験の第2のアームでジピペフリンを投与された。試験のアーム2において、第2群の動物は、AQEP-09を投与された。

20

^D 各アーム毎に、BALを、AQEP-09群及びジピペフリン群の動物のみから集めた。

【0172】

送達の前後に吸入装置を秤量して、正味重量を決定して、送達された材料の量を得た。試験及び曝露は、吸入器の貯留タンクに充填された各それぞれの被験物質の名目吸入器充填重量である10±1.5mgを用いて行った。用いた吸入器の数は、標的用量が達成されるように変更した。低用量曝露には、動物1頭あたり2つの吸入器を用いた。高用量ジピペフリン曝露は、8つの吸入器を用い、4つの吸入器まで減量した。低及び高用量AQEP-09曝露についてのエアロゾルデータを、表4.1及び表4.2にそれぞれまとめる。また、低及び高用量ジピペフリン曝露についてのデータを、表4.3及び表4.4にそれぞれまとめる。

30

低及び高用量AQEP-09曝露の間に噴射された材料の平均量は、それぞれ、12.92及び23.32mgであった。低及び高用量ジピペフリン曝露の間に噴射された材料の平均量は、それぞれ、16.56及び54.44mgであった。

表4.1 低用量AQEP-09曝露のまとめ(アーム1、第2群)

40

50

【表 7】

動物 ID	体重 (kg)	噴射総量 (mg)	提供総量 (mg)	沈着総量 (mg)	提供 AQEP-09 (mg)	沈着 AQEP-09 (mg)	沈着 AQEP-09 用量 (mg/kg)
2001	8.7	13.58	5.50	1.65	4.35	1.30	0.15
2002	9.4	12.68	5.13	1.54	3.16	0.95	0.13
2003	7.8	12.55	6.30	1.89	4.98	1.49	0.19
2004	7.2	9.88	4.00	1.20	3.16	0.95	0.13
平均		12.92	5.23	1.57	3.91	1.17	0.15
SD		2.36	0.96	0.29	0.90	0.27	0.03

10

表 4.2 高用量AQEP-09曝露のまとめ（アーム2、第2群）
【表 8】

20

動物 ID	体重 (kg)	噴射総量 (mg)	提供総量 (mg)	沈着総量 (mg)	提供 AQEP-09 (mg)	沈着 AQEP-09 (mg)	沈着 AQEP-09 用量 (mg/kg)
2001	9.1	24.83	10.18	3.05	8.04	2.41	0.27
2002	9.3	22.14	9.08	2.72	7.17	2.15	0.23
2003	7.8	25.32	10.38	3.11	8.20	2.46	0.32
2004	7.4	20.99	8.60	2.58	6.80	2.04	0.28
平均		23.32	9.56	2.87	7.55	2.27	0.27
SD		2.09	0.86	0.26	0.68	0.20	0.03

30

表 4.3 低用量ジピペフリン曝露のまとめ（アーム2、第1群）

40

50

【表 9】

動物 ID	体重 (kg)	噴射総量 (mg)	提供総量 (mg)	沈着総量 (mg)	提供 ジピペフリン (mg)	沈着 ジピペフリン (mg)	沈着 ジピペフリン 用量 (mg/kg)
1001	9.1	14.17	2.63	0.79	2.29	0.69	0.08
1002	7.9	16.45	3.05	0.92	2.66	0.80	0.10
1003	7.6	17.64	3.27	0.98	2.85	0.85	0.11
1004	7.5	17.99	3.34	1.00	2.90	0.87	0.12
平均		16.56	3.07	0.92	2.67	0.80	0.10
SD		1.73	0.32	0.010	0.28	0.08	0.02

10

表 4.4 高用量ジピペフリン曝露のまとめ (アーム1、第3群)

【表 10】

20

動物 ID	体重 (kg)	噴射総量 (mg)	提供総量 (mg)	沈着総量 (mg)	提供 ジピペフリン (mg)	沈着 ジピペフリン (mg)	沈着 ジピペフリン 用量 (mg/kg)
3001	8.7	49.22	9.13	2.74	7.95	2.38	0.27
3002	7.5	62.34	11.57	3.47	10.06	3.02	0.40
3003	8.1	53.65	9.96	2.99	8.66	2.60	0.32
3004	8.8	52.56	9.75	2.93	8.49	2.55	0.29
平均		54.44	10.10	3.03	8.79	2.64	0.32
SD		5.59	1.04	0.31	0.90	0.27	0.06

30

【0173】

AQEP-09及びジピペフリンについて、用量は、性別ごとおよび両性別を合わせた提供及び沈着用量として計算された。mg/kgベースでの総提供用量及び肺沈着用量が、上記の表に含まれる。AQEP-09は、低用量群及び高用量群について、それぞれ、平均提供用量は、3.91及び7.55 mg/kgであり、平均送達用量は、1.17及び2.27 mg/kgであった。ジピペフリンは、低用量群及び高用量群について、それぞれ、平均提供用量は、2.67及び8.79 mg/kg、平均送達用量は、0.80及び2.64 mg/kgであった。

40

【0174】

エピネフリン群について、用量は、IM EpiPen(登録商標)投薬によって送達された量(mg)をキログラム単位の動物の体重で割ることによって決定した(表4.5)。平均エピネフリン用量は、0.037 mg/kgであった。

表 4.5. エピネフリン(エピペン(登録商標))投薬のまとめ (アーム1、第1群)

50

【表 1 1】

動物 ID	体重 (kg)	送達総量 (mg)	用量 (mg/kg)
1001	9.6	0.3	0.031
1002	8.4	0.3	0.036
1003	7.9	0.3	0.038
1004	7.4	0.3	0.041
平均			0.037

10

【0 1 7 5】

提供及び沈着用量は、吸入器から噴射された材料の量、送達効率、及びTAの薬物組成百分率から計算した。各TAの総合的な効率を、曝露前に決定し、AQEP-09については0.41、ジピペフリンについては0.19であった。

20

【0 1 7 6】

AQEQ-09の算出された平均提供用量は、低用量について0.50 mg/kg (標準偏差0.09) であり、高用量について0.91 mg/kg (標準偏差0.11) であった。ジピペフリンの算出された平均提供用量は、低用量について0.34 mg/kg (標準偏差0.06) であり、高用量について1.07 mg/kg (標準偏差0.19) であった。提供及び沈着用量を、以下にまとめる。提供量は、シリンジから噴射された量である。沈着量は、気管内チューブに到達する量である。

【表 1 2】

群	曝露	提供用量 (mg/kg)	沈着用量 (mg/kg)
1	低用量ジピペフリン	0.34 ± 0.06	0.10 ± 0.02
2	低用量AQEP-09	0.50 ± 0.09	0.15 ± 0.03
2	高用量AQEP-09	0.91 ± 0.11	0.27 ± 0.03
3	高用量ジピペフリン	1.07 ± 0.19	0.32 ± 0.06
± 値は、標準偏差である			

30

40

【0 1 7 7】

図3Jを参照して、示されたプロドラッグの深肺送達後のビーグルにおけるエピネフリン血漿レベルを示す吸入試験の結果を示す。点線及び破線は、プロドラッグデータをエピペン(登録商標)自動注入装置データと比較して示す。図3Kを参照して、プロドラッグの結果を拡大する。図3K及び図3Iを参照して、インビトロモデルとビーグルモデルとの間の結果の一貫性を示すデータを示す。約4倍の透過の差が存在する。

【0 1 7 8】

図3Mを参照して、イヌにおけるエピペン(登録商標)プロファイルを、参照のために提供する。1 ng/ml超かつ4.0 ng/ml未満の血漿濃度を、以下のチャートに示し反映させる

50

。例えば、1.2超、1.3超、1.5超、及び1.8超。エピペン(登録商標)は、0.03～0.05 mg/kgをもたらす0.3 mg/動物で投与された。

【表 1 3】

エピペン (登録商標)					
0.3mg	1001	1002	1003	1004	平均
AUC	257	144.4	144.2	187.4	183.25
Cmax 9ng/ml)	3.69	1.38	1.34	1.05	1.865
Tmax (分)	45	30	45	25	37.5

10

【 0 1 7 9 】

図3N～図3Uを参照して、ビーグルでの吸入によるエピネフリンプロファイルを、以下のチャートに示し反映させる。

20

【 0 1 8 0 】

図3Nは、吸入によるAQEP-09(0.2 mg/kg)由来のエピネフリンプロファイルを示す。図3Oは、図3Nの拡大挿入グラフである。

【 0 1 8 1 】

図3Pは、吸入によるAQEP-09(0.4 mg/kg)由来のエピネフリンプロファイルを示す。図3Qは、図3Pの拡大挿入グラフである。以下に記載するように、Cmaxは、100 mg/kg超、120 mg/kg超、130 mg/kg超、及び140 mg/kg超、200 mg/kg超、300 mg/kg超、500 mg/kg超、1000 mg/kg超、及び1500 mg/kg未満である。

【 0 1 8 2 】

図3Rは、吸入によるジピペフリン(0.2 mg/kg)由来のエピネフリンプロファイルを示す。図3Sは、図3Rの拡大挿入グラフである。

30

【 0 1 8 3 】

図3Tは、吸入によるジピペフリン(0.8 mg/kg)由来のエピネフリンプロファイルを示す。図3Uは、図3Tの拡大挿入グラフである。以下に記載するように、Cmaxは、200 mg/kg超、300 mg/kg超、400 mg/kg超、及び1000 mg/kg未満である。

【 0 1 8 4 】

プロドラッグAQEP-09について以下のpKデータを得た。イヌ2002は、他の3頭のイヌとは顕著に異なる用量反応を有していた。総合的な用量反応は、用量比例(目標2倍)よりも僅かに少なかった。

40

【表 1 4】

AQEP-09					
0.4 mg/kg	2001	2002	2003	2004	平均
AUC	1188	5583	1210	1300	2320.25
Cmax (ng/ml)	140	1120	63.5	145	367
Tmax (分)	3	1	2	1	1.5
0.2mg/kg	2001	2002	2003	2004	平均
AUC	757.4	271.9	506.4	537.3	518.25
Cmax (ng/ml)	101	17.1	44.5	102	66.15
Tmax (分)	2	2	1	2	2
AUC	1.57	20.53	2.39	2.42	4.48
Cmax (ng/ml)	1.39	65.50	1.43	1.42	5.55

10

20

【0 1 8 5】

プロドラッグジピベフリンについて以下のpKデータを得た。以下に示すように、4倍の用量の増加が、約2倍の用量反応をもたらした。

【表 1 5】

ジピベフリン					
0.8mg/kg	3001	3002	3003	3004	平均
AUC	5874	6874	1836	5125	4927.25
Cmax (ng/ml)	393	520	339	449	425.25
Tmax (分)	4	1	1	1	1
0.2 mg/kg	1001	1002	1003	1004	平均
AUC	2679	2708	2514	2755	2664
Cmax (ng/ml)	193	164	156	178	172.75
Tmax (分)	4	3	1	2	2.5

30

40

50

【表 1 6】

ジピペフリン用量反応					
AUC	2.19	2.54	0.73	1.86	1.85
Cmax (ng/ml)	2.04	3.17	2.17	2.52	2.46

10

【0 1 8 6】

ある実施態様において、プロドラッグを含む前記組成物が、0.05 mg 超かつ5 mg 未満の用量で投与される。

【0 1 8 7】

ある実施態様において、前記組成物は、5 mg / kg 超かつ300 mg / kg 未満のCmaxを有する。

【0 1 8 8】

ある実施態様において、前記プロドラッグの医薬として活性な形態の有効血漿濃度は、0.5 秒超かつ40 秒未満のTmaxを有する。

【0 1 8 9】

他の実施態様は、下記特許請求の範囲の範囲内にある。

【図面】

【図 1】

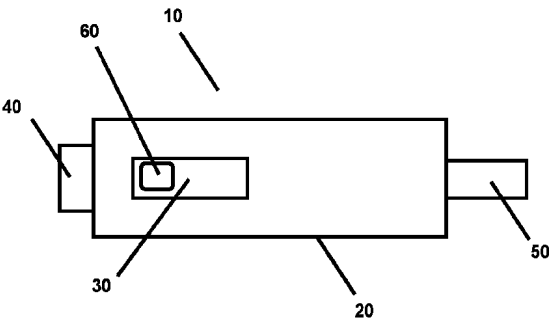


FIG. 1

【図 2】

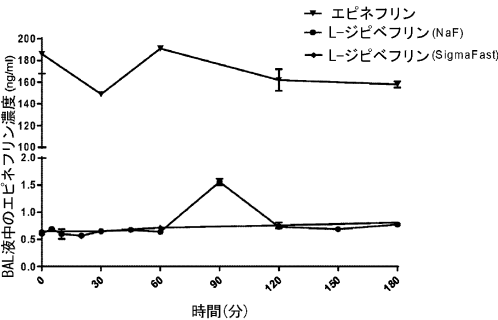


図 2A

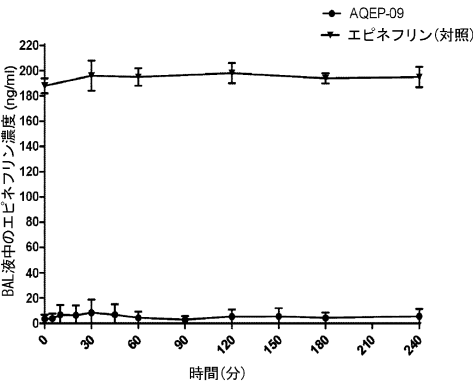


図 2B

30

40

50

【図 3 A】

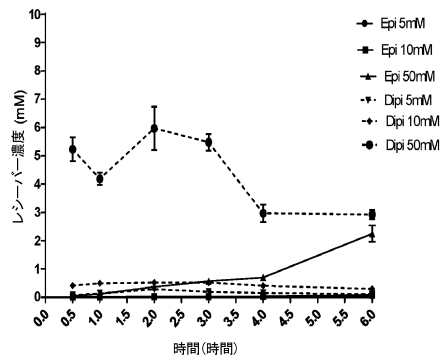


図 3A

【図 3 B】

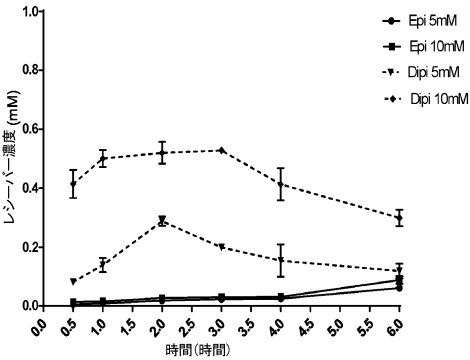


図 3B

【図 3 C】

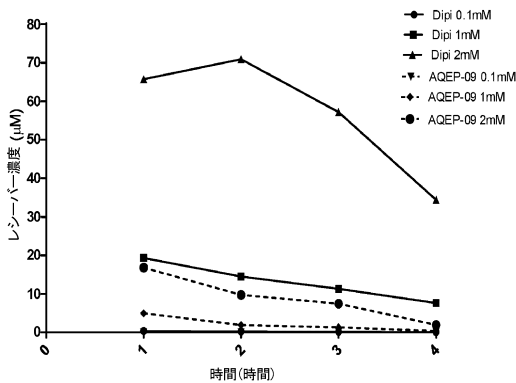


図 3C

【図 3 D】

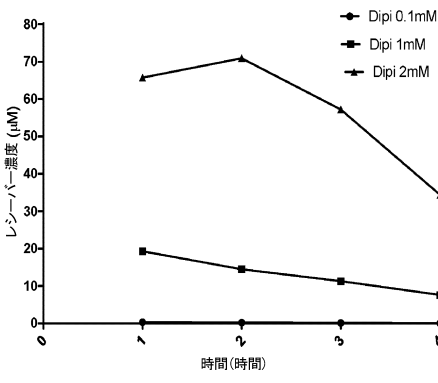


図 3D

10

20

30

40

50

【図 3 E】

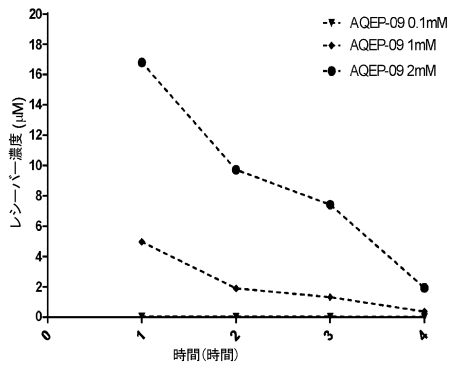


図 3E

【図 3 F】

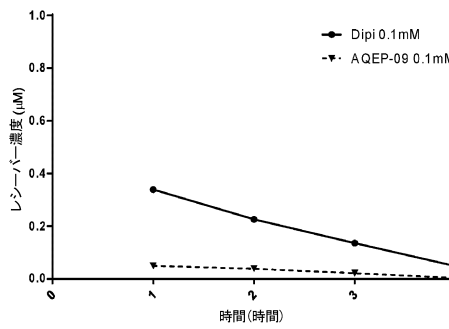


図 3F

【図 3 G】

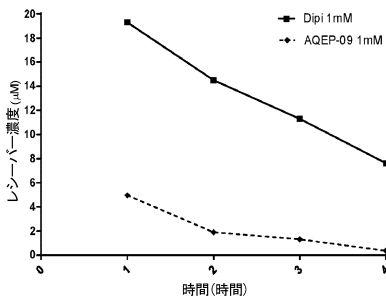


図 3G

【図 3 H】

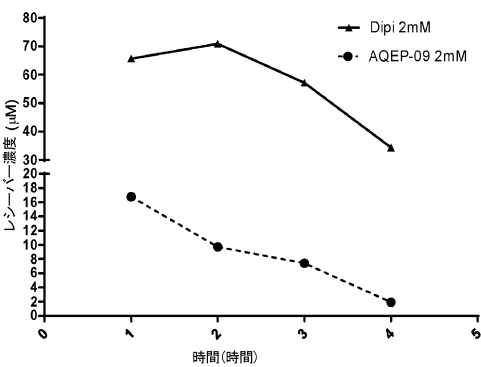


図 3H

10

20

30

40

50

【図 3 I】

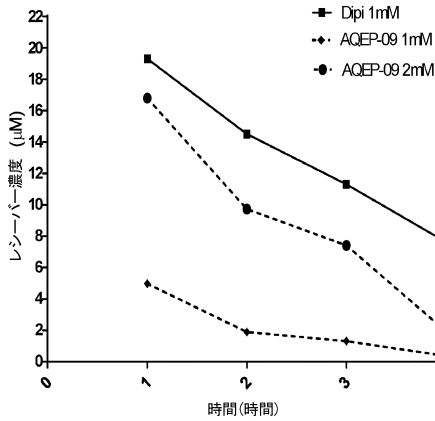


図 3I

【図 3 J】

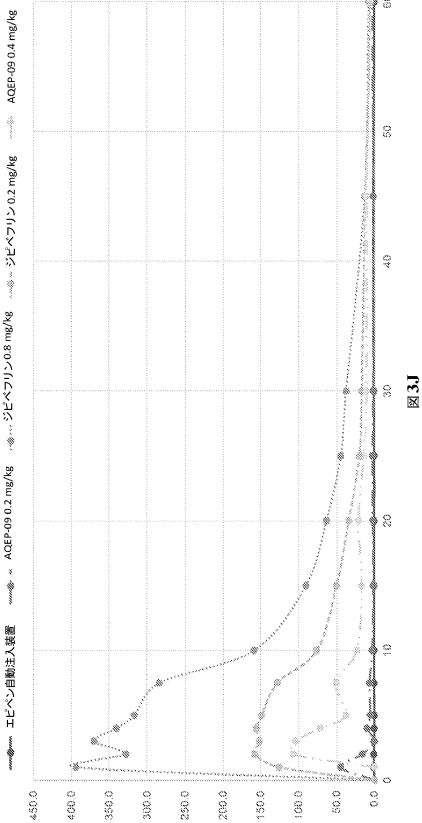


図 3J

【図 3 K】

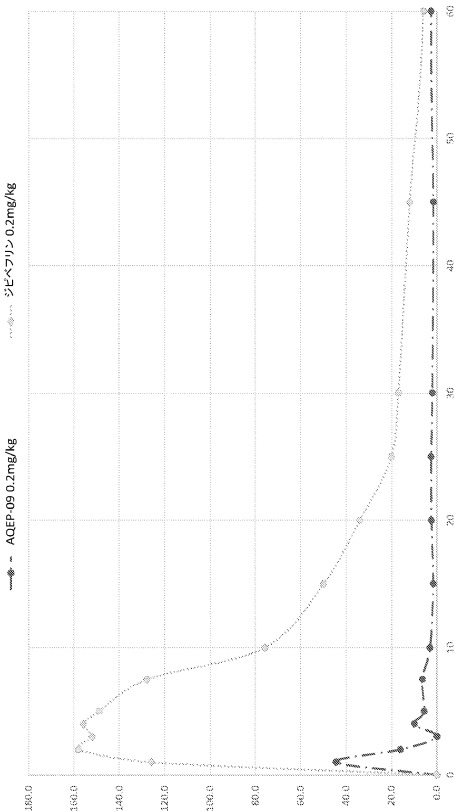


図 3K

【図 3 L】

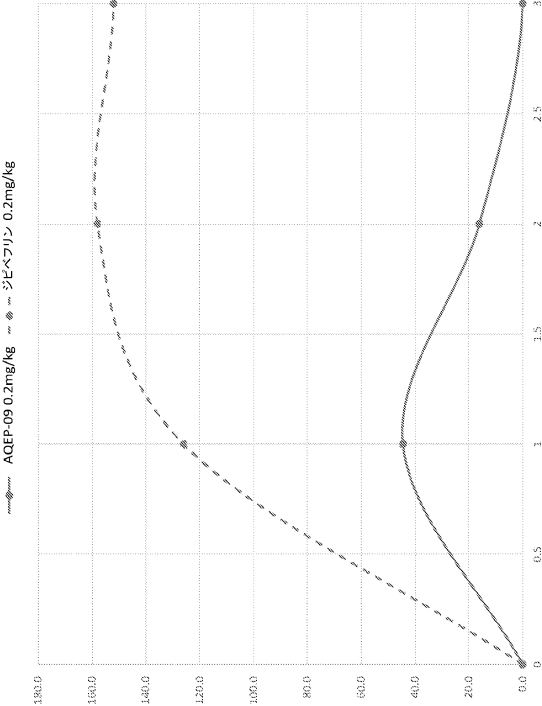


図 3L

10

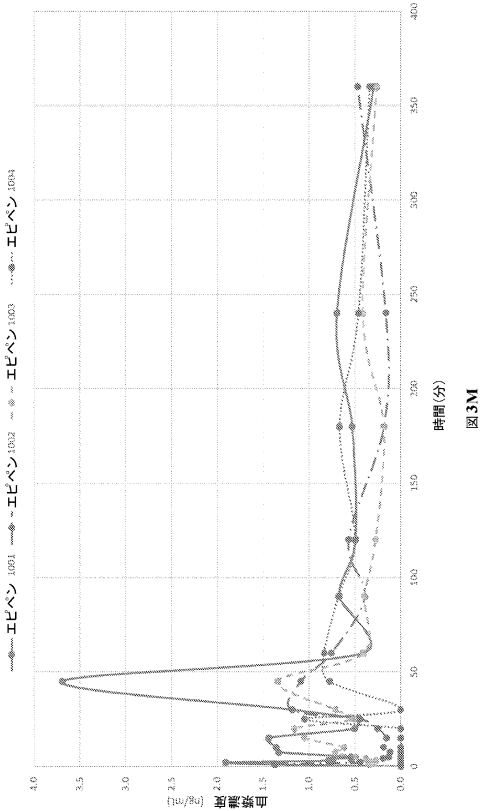
20

30

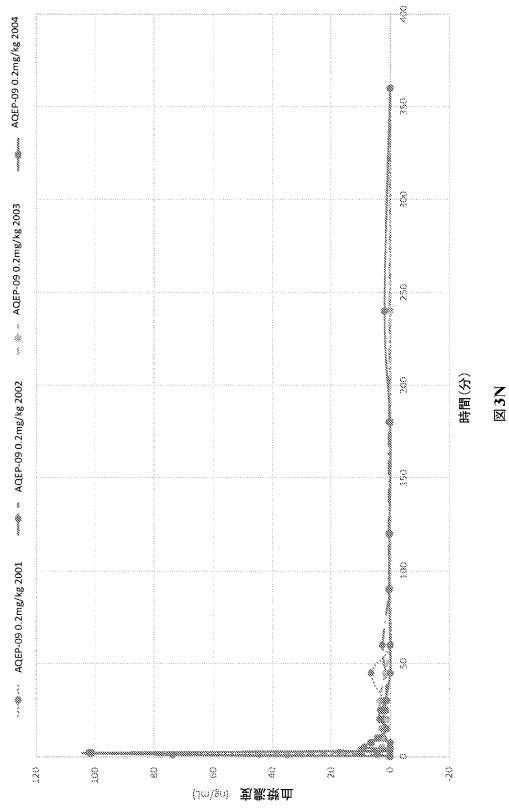
40

50

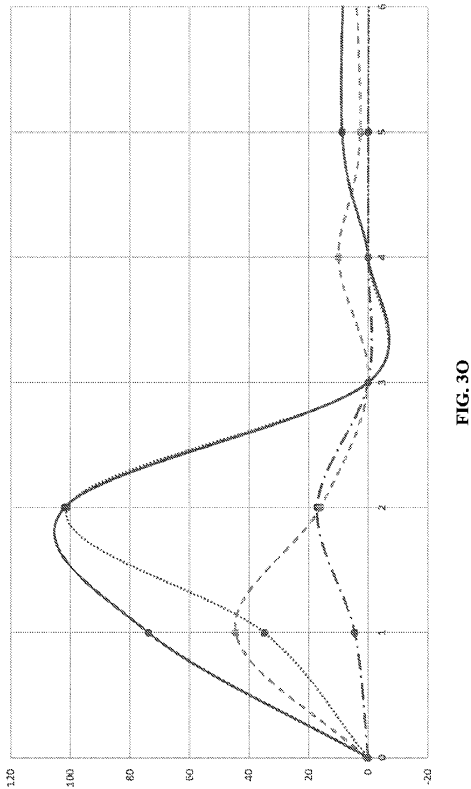
【図 3 M】



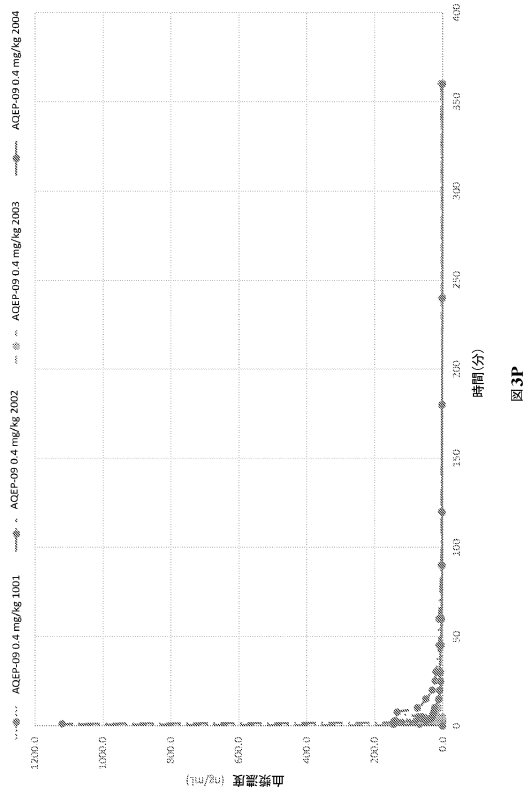
【図 3 N】



【図 3 O】



【図 3 P】



10

20

30

40

50

【図 3 Q】

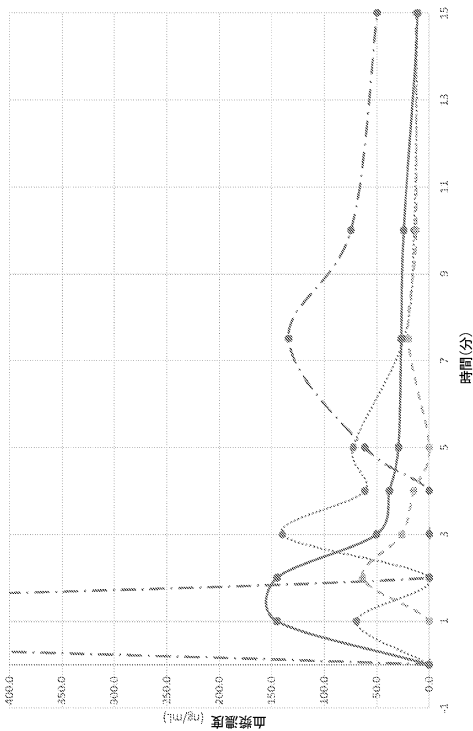


図 3Q

【図 3 R】

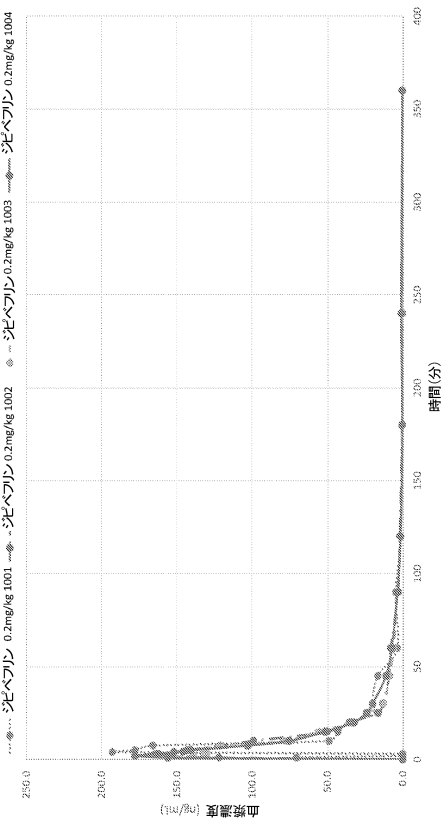


図3R

【図 3 S】

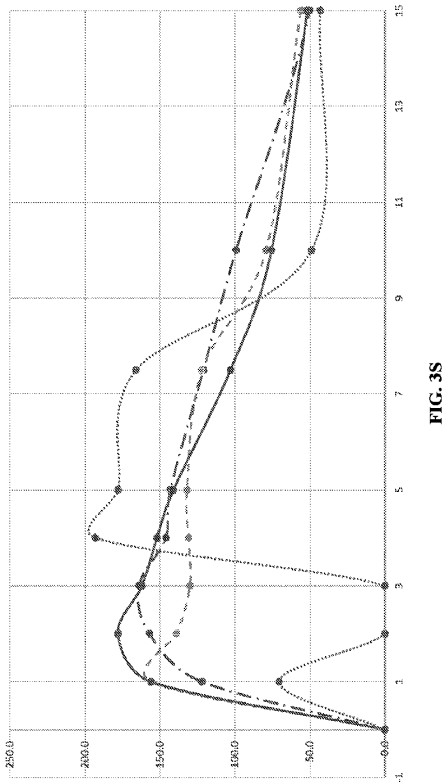


FIG. 3S

【図 3 T】

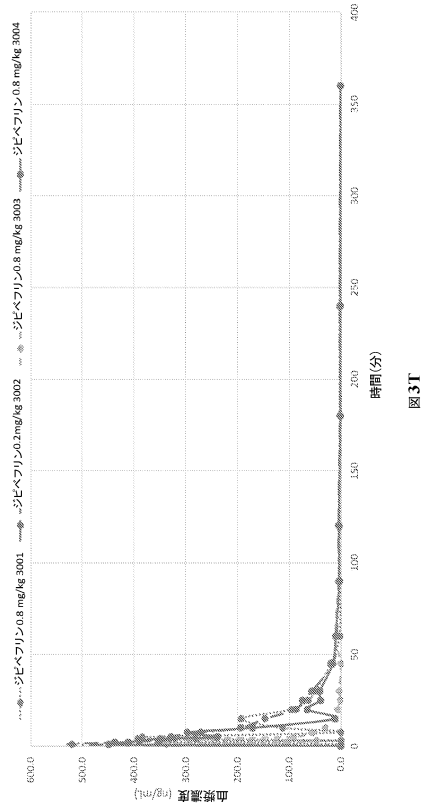


図3T

10

20

30

40

50

【図 3 U】

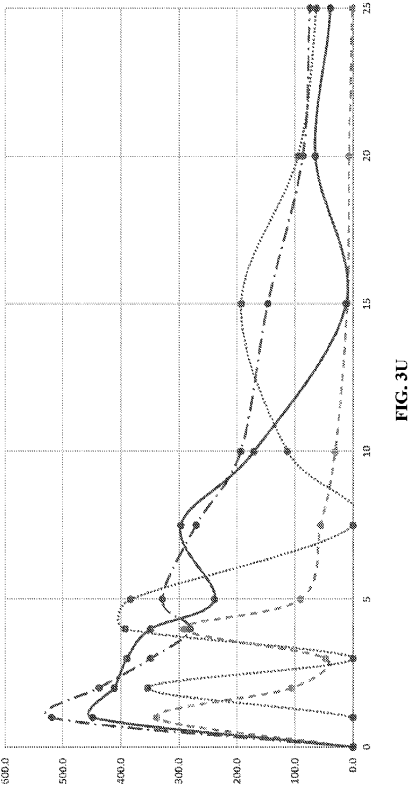


FIG. 3U

【図 4 A】

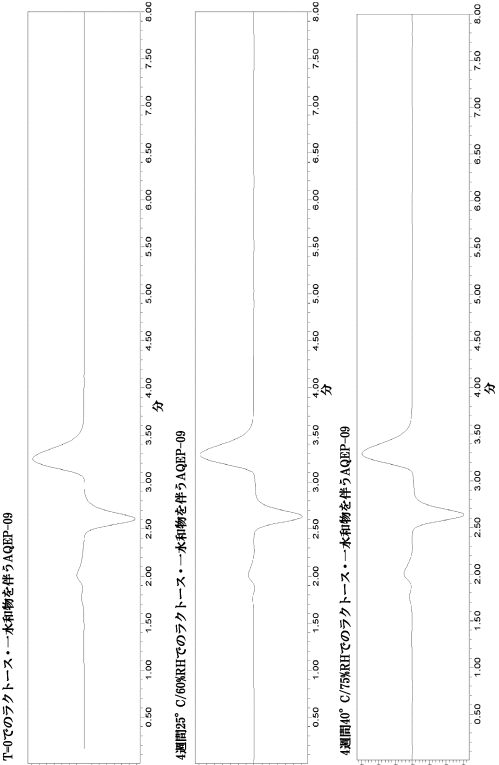


図 4A

【図 4 B】

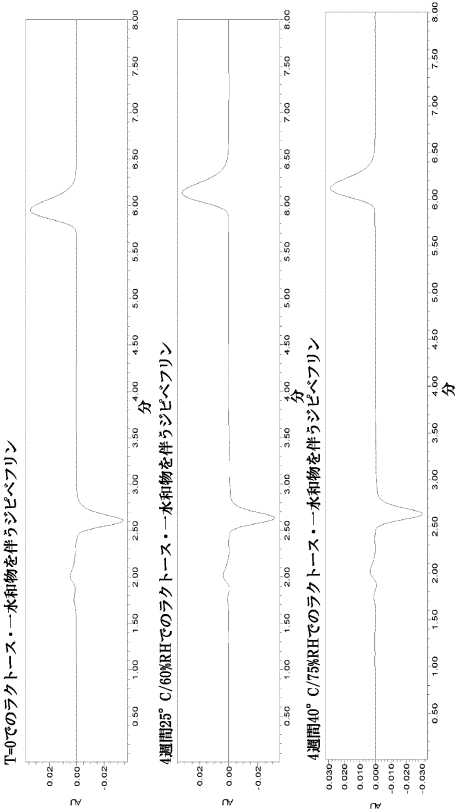


図 4B

【図 5】

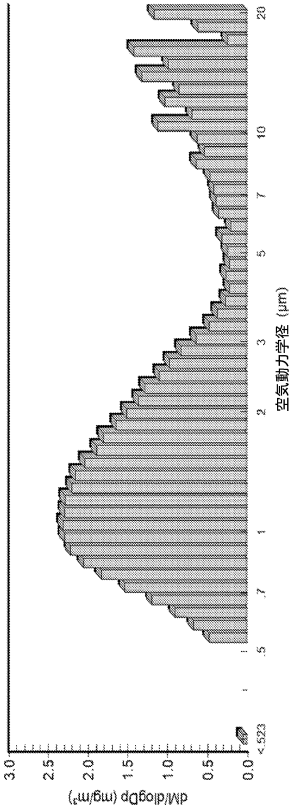


図 5

10

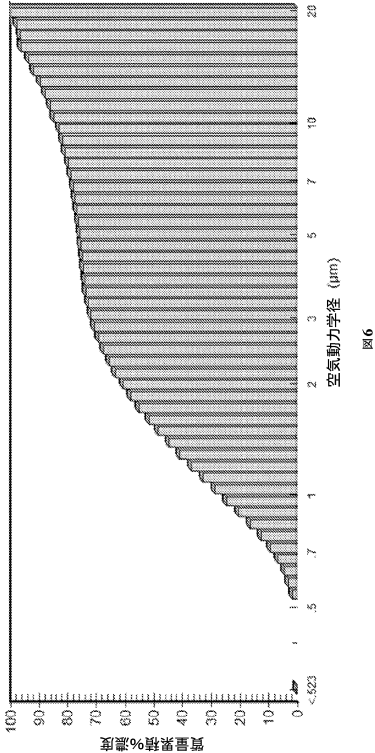
20

30

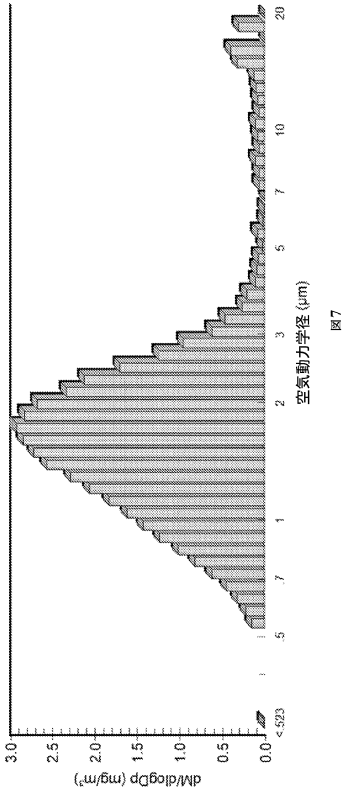
40

50

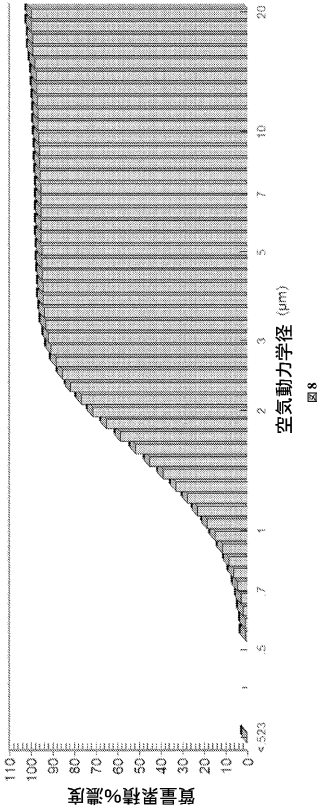
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/012633

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/137 A61K9/00
ADD.

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

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, 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 2014/062621 A1 (STC UNM [US]; DERETIC VOJO P [US]; CASTILLO ELISEO F [US]) 24 April 2014 (2014-04-24) claim 5	1-60
X	US 2009/017124 A1 (BROWN LARRY R [US] ET AL) 15 January 2009 (2009-01-15) claims 39,40	1-9, 11-15, 17-21, 25-30, 32,36, 37,39, 41-48, 54-60

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 May 2022

Date of mailing of the international search report

20/05/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Trifilieff, Sylvie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/012633

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 655 379 B2 (NEKTAR THERAPEUTICS [US]) 2 December 2003 (2003-12-02) example 5 -----	1-9, 11-15, 17-21, 25-30, 32, 36, 37, 39, 41-48, 54-60
X	BUNAG R D ET AL: "Aerosolized or intravenous catecholamines: Cardiovascular effects in awake rats", GENERAL PHARMACOLOGY, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 4, 1 January 1977 (1977-01-01) , pages 269-273, XP025503557, ISSN: 0306-3623, DOI: 10.1016/0306-3623(77)90025-8 [retrieved on 1977-01-01] the whole document -----	1-60

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/012633

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014062621 A1	24-04-2014	US 2015250808 A1 US 2019008882 A1 WO 2014062621 A1	10-09-2015 10-01-2019 24-04-2014
US 2009017124 A1	15-01-2009	AU 2008242842 A1 CA 2682135 A1 CN 101686939 A EP 2146691 A2 JP 5744513 B2 JP 2010524964 A US 2009017124 A1 WO 2008131129 A2	30-10-2008 30-10-2008 31-03-2010 27-01-2010 08-07-2015 22-07-2010 15-01-2009 30-10-2008
US 6655379 B2	02-12-2003	AP 1342 A AR 018161 A1 AU 750539 B2 BG 65091 B1 BR 9908771 A CA 2322045 A1 CN 1292714 A CO 5060522 A1 DZ 2744 A1 EA 200000823 A1 EE 200000546 A EP 1066074 A1 GE P20043260 B HN 1999000028 A HR P990081 A2 HR P20000608 A2 HU 0100848 A2 ID 26237 A IS 5595 A JP 4195191 B2 JP 2002506697 A KR 20010041924 A LT 2000095 A LV 12586 A MA 26033 A1 MY 131803 A NZ 506289 A OA 11529 A PA 8468901 A1 PE 20000346 A1 PL 343276 A1 RO 121834 B1 SI 20413 A SK 13632000 A3 TN SN99038 A1 TR 200002692 T2 TW I228998 B US 2003183228 A1 US 2005090798 A1 UY 25432 A1 WO 9947196 A1 YU 56600 A	15-12-2004 31-10-2001 18-07-2002 28-02-2007 12-12-2000 23-09-1999 25-04-2001 30-07-2001 28-12-2004 26-02-2001 15-02-2002 10-01-2001 10-12-2003 19-06-2001 29-02-2000 30-04-2001 28-06-2001 07-12-2000 22-08-2000 10-12-2008 05-03-2002 25-05-2001 25-05-2001 20-12-2000 01-04-2004 28-09-2007 24-12-2004 07-05-2004 29-09-2000 12-04-2000 13-08-2001 30-06-2008 30-06-2001 12-03-2001 10-11-2005 21-02-2001 11-03-2005 02-10-2003 28-04-2005 14-05-1999 23-09-1999 12-03-2004

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 M 15/00 (2006.01)	A 6 1 M 15/00	Z

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. プルロニック

レイス 6

- (72)発明者 ステファン ポール ワルガクキ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 6 7 ピッツタウン グラシア ウェイ 1 8
- (72)発明者 ラジェシュ クマール カインザン
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 9 8 3 タッパン キー プレイス 1 5
- (72)発明者 ステファニー エム. バージャン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 6 4 9 オラデル プロスペクト アベニュー 1 5 1
- (72)発明者 マラルビズヒ デュライ
アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 0 2 9 クラークスヴィル ガルウェイ ドライブ 6 4 0 9

F ターム (参考) 4C076 AA30 AA93 BB27 CC11 CC15 CC42 DD38A DD67A FF02 FF04
FF68
4C206 AA01 AA02 FA14 KA01 KA17 MA01 MA04 MA33 MA63 MA76
NA10 NA15 ZA25 ZA37 ZA43 ZA59 ZB13