

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-70563

(P2010-70563A)

(43) 公開日 平成22年4月2日(2010.4.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/16 (2006.01)	A 6 1 K 31/16	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/225 (2006.01)	A 6 1 K 31/225	4 C 0 8 4
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 O 3	4 C 2 0 6
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
審査請求 有 請求項の数 21 O L (全 25 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-292569 (P2009-292569)	(71) 出願人	500295405
(22) 出願日	平成21年12月24日 (2009.12.24)		フーマファーム アーゲー
(62) 分割の表示	特願2006-515290 (P2006-515290) の分割		スイス国 6 0 0 6 ルーツェルン ハル デンストラーセ 2 4 a H a l d e n s t r a s s e 2 4 a 6 0 0 6 L u z e r n S W I T Z E R L A N D
原出願日	平成16年9月3日 (2004.9.3)	(74) 代理人	100116713
(31) 優先権主張番号	10341530.0		弁理士 酒井 正己
(32) 優先日	平成15年9月9日 (2003.9.9)	(74) 代理人	100094709
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 加々美 紀雄
(31) 優先権主張番号	10360869.9	(72) 発明者	ヨシ, ライエンドラ クマー
(32) 優先日	平成15年12月23日 (2003.12.23)		スイス国 8 0 4 7 チューリッヒ アル トステッタシュトラーセ 2 7 8
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心不全並びに喘息治療のためのフマル酸誘導体含有薬剤

(57) 【要約】

【課題】心不全並びに喘息のための治療薬剤を提供することである。

【解決手段】ジアルキルフマレート、モノアルキルフマレート、フマル酸モノアルキルエステル塩、フマル酸モノアミド、モノアミドフマル酸塩、フマル酸ジアミド、モノアルキルモノアミドフマレート、これらの化合物の炭素環及びオキサ炭素環オリゴマー、及び前記の化合物の混合物からなる群から選択されたフマル酸誘導体を含有する、心不全、特に左心室不全、心筋梗塞及び狭心症の治療用又は予防用薬剤、及び喘息、慢性閉塞性肺疾患、特にアレルギー、感染、鎮痛剤、労働状態又は身体的努力により起きる喘息、混合型喘息、又は心臓喘息の治療用薬剤である。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ジアルキルフマレート、モノアルキルフマレート、フマル酸モノアルキルエステル塩、フマル酸モノアミド、モノアミドフマル酸塩、フマル酸ジアミド、モノアルキルモノアミドフマレート、これらの化合物の炭素環及びオキサ炭素環オリゴマー、及び前記の化合物の混合物からなる群から選択されたフマル酸誘導体を含有する、心不全、特には左心室不全、心筋梗塞及び狭心症の治療用又は予防用薬剤。

【請求項 2】

ジアルキルフマレート、モノアルキルフマレート、フマル酸モノアルキルエステル塩、フマル酸モノアミド、モノアミドフマル酸塩、フマル酸ジアミド、モノアルキルモノアミドフマレート、これらの化合物の炭素環及びオキサ炭素環オリゴマー、及び前記の化合物の混合物からなる群から選択されたフマル酸誘導体を含有する、喘息、慢性閉塞性肺疾患一般、特にはアレルギー、感染、鎮痛剤、労働状態又は身体的努力により起きる喘息、混合型喘息、又は心臓喘息の治療用薬剤。

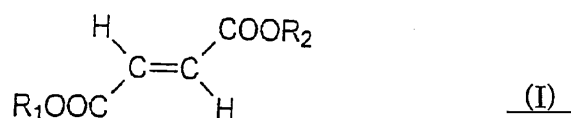
【請求項 3】

フマル酸誘導体を、好ましくはデキサメタゾン (dexamethasone)、コルチゾン (cortisone)、ハイドロコルチゾン (hydrocortisone)、プレドニゾロン (prednisolone)、プレドニゾン (prednisone)、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone)、フルオコルトロン (fluocortolone)、トリアムシノロン (triamcinolone)、ベクロメタゾン (beclomethasone)、ブデノザイド (budenoside)、フルニゾナイド (flunisonide)、フルチカゾン (fluticasone)、ベタメタゾン (betamethasone)、並びに治療許容されるこれらの塩及び誘導体より成る群から選択されたグルココルチコイドとの組合せで含有する請求項 2 記載の薬剤。

【請求項 4】

フマル酸誘導体が、式 I で示される 1 又は 2 以上のフマル酸ジアルキルエステルから選択された請求項 1～3 のいずれかに記載の薬剤。

【化 1】

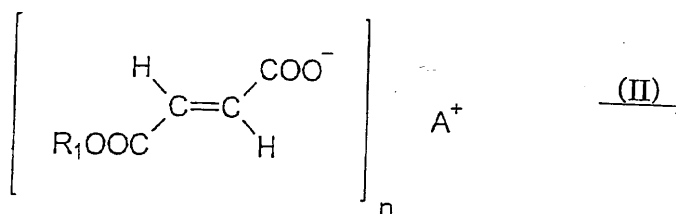


(式中、ここで、 R_1 及び R_2 は同一でも、それぞれ独立して異なっても良く、直鎖状、分岐状または環状で、飽和又は不飽和の、 $C_{1 \sim 24}$ のアルキル基又は $C_{5 \sim 20}$ のアリール基を表わし、これらの基は、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、水酸基、 $C_{1 \sim 4}$ のアルコキシ基、 $C_{1 \sim 4}$ のアルキル基、ニトロ基又はシアノ基で任意に置換されていてもよい。)

【請求項 5】

フマル酸誘導体が、式 II で示される 1 又は 2 以上のフマル酸モノアルキルエステルから選択された請求項 1～3 のいずれかに記載の薬剤。

【化 2】



10

20

30

40

50

(式中、 R_1 は、直鎖状、分岐状または環状で、飽和又は不飽和の、 $C_1 \sim 24$ のアルキル基又は $C_5 \sim 20$ のアリール基を表し、 A は、水素、アルカリ又はアルカリ土類金属カチオン類又は生理的に許容できる遷移金属カチオン類を表し、好ましくは Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Fe^{2+} と Mn^{2+} から選択され、 n は 1 又は 2 であり、 A の価数に対応する。)

【請求項 6】

フマル酸誘導体が、式 I で示される化合物と式 I I で示される化合物及びこれらの混合物の 1 又は 2 以上から選択された請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の薬剤。

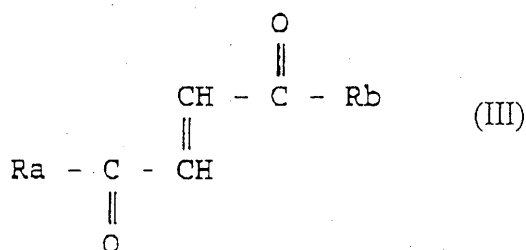
【請求項 7】

前記フマル酸誘導体が、フマル酸ジメチルエステル、フマル酸ジエチルエステル、フマル酸メチルエチルエステル、モノメチルフマレート、モノエチルフマレート、メチルフマレートカルシウム塩、エチルフマレートカルシウム塩、メチルフマレートのマグネシウム塩、エチルフマレートマグネシウム塩、メチルフマレート亜鉛塩、エチルフマレート亜鉛塩、メチルフマレート鉄塩、及びエチルフマレート鉄塩からなる群から選択された請求項 6 記載の薬剤。

【請求項 8】

フマル酸誘導体が、一般式 I I I で示される 1 又は 2 以上のフマル酸アミドの中から選択された請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の薬剤。

【化 3】



(式中、 R_a は、 OR_3 又はアミド結合を介して結合された D-又は L-アミノ酸基 $-NH-CH(R_4)-COOH$ を示し、 R_3 は、水素、直鎖状又は分岐状で、所望により置換基を有する $C_1 \sim 24$ のアルキル基、フェニル基又は $C_6 \sim 10$ のアリール基又はアルアルキル基であり、 R_4 は天然又は合成アミノ酸の側鎖、 R_b はアミド結合を介して結合された D-又は L-アミノ酸基 $-NH-CH(R_5)-COOH$ 又はアミド結合を介して結合された、同一であっても異なるものであってもよい 2 ～ 100 のアミノ酸を有するペプチド基を示し、 R_5 は R_4 と同一でも異なってもよい天然または合成アミノ酸の側鎖である。)

【請求項 9】

天然又は合成アミノ酸の側鎖が、Ala、Val、Leu、Ile、Trp、Phe、Met、Tyr、Thr、Cys、Asn、Gln、Asp、Glu、Lys、Arg、His、シトルリン、Hcy、Hse、Hyp、Hyl、Orn、Sar、Me-Gly の側鎖よりなる群、好ましくは Gly、Ala、Val、Ile、Leu、及び Me-Gly の側鎖よりなる群から選択された請求項 8 記載の薬剤。

【請求項 10】

R_a が $-OR_3$ 、 R_b が L-アミノ酸基 $-NH-CH(R_5)-COOH$ 又はペプチド基であって、 R_5 が請求項 8 に定義されたものである請求項 8 記載の薬剤。

【請求項 11】

フマル酸誘導体が、繰返しユニットとして 2 ～ 10 個のフマル酸部分より成る炭素環オリゴマーであって、フマル酸部分がフマル酸、ジアルキルフマレート、モノアルキルフマレート、フマル酸モノアミド、フマル酸ジアミド、モノアルキルモノアミドフマレート、そしてこれらの塩並びに混合物から成る群から選択されたモノマーから誘導されたものである請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 1 2】

1～24の炭素原子を有するアルキル基が、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、2-エチルヘキシル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、シクロヘプチル基、オクチル基、ビニル基、アリル基、2-ヒドロキシエチル基、2-又は3-ヒドロキシプロピル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基、2-メトキシエチル基、メトキシメチル基、2-メトキシプロピル基、3-メトキシプロピル基又は2,3-ジメトキシプロピル基からなる群から選択され、好ましくは、メチル基又はエチル基である請求項1～11のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 1 3】

経口、直腸、経皮、皮膚、眼科学的、鼻、肺又は非経口での投与に好適な剤形で提供される請求項1～12のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 1 4】

タブレット、コーティングされたタブレット、カプセル、顆粒、液状の飲み薬、リボソーム、ナノ粒子、ナノカプセル、マイクロカプセル、マイクロタブレット、ペレット、粉薬、更にはカプセル又は小袋に充填された顆粒、カプセル又は小袋に充填されたマイクロタブレット、カプセル又は小袋に充填されたペレット、カプセル又は小袋に充填されたナノ粒子又はカプセル又は小袋に充填された粉薬である請求項13に記載の薬剤。

【請求項 1 5】

ナノ粒子、ペレット、又はマイクロタブレットの剤形であり、所望により、小袋又はカプセルに充填されている請求項14に記載の薬剤。

【請求項 1 6】

固形状の経口投与剤形に、腸溶性のコーティングが施されている請求項14又は15に記載の薬剤。

【請求項 1 7】

1～500mgフマル酸相当のフマル酸誘導体を含む請求項1～16のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 1 8】

気管支平滑筋細胞へのチミジンの取り込みを阻止するに十分な量のフマル酸誘導体の存在下で前記細胞を培養する工程を含み、前記フマル酸誘導体がジアルキルフマレート、モノアルキルフマレート、フマル酸モノアルキルエステル塩、フマル酸モノアミド、モノアミドフマル酸塩、フマル酸ジアミド、モノアルキルモノアミドフマレート、これらの化合物の炭素環及びオキサ炭素環オリゴマー、及び前記の化合物の混合物からなる群から選択されたものである、PDGF誘発による気管支平滑筋細胞へのチミジンの取り込みを阻止する方法。

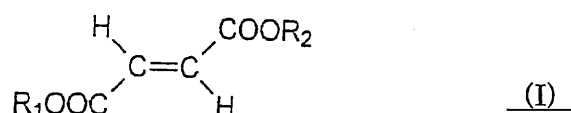
【請求項 1 9】

ジアルキルフマレート、モノアルキルフマレート、フマル酸モノアルキルエステル塩、フマル酸モノアミド、モノアミドフマル酸塩、フマル酸ジアミド、モノアルキルモノアミドフマレート、これらの化合物の炭素環及びオキサ炭素環オリゴマー、及び前記の化合物の混合物からなる群から選択されたフマル酸誘導体の増殖阻止量に、気管支平滑筋細胞を直接又は間接的に接触させる工程を含む、気管支平滑筋細胞の増殖を阻止する方法。

【請求項 2 0】

フマル酸誘導体が、式Iで示される1又は2以上のフマル酸ジアルキルエステルから選択される請求項18又は19に記載の方法。

【化 1】



10

20

30

40

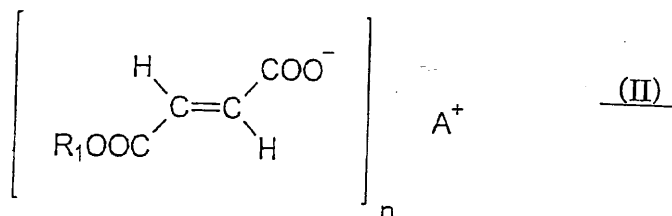
50

(式中、 R_1 及び R_2 は同一でも又は独立して異なっても良く、直鎖状、分岐状または環状で、飽和又は不飽和の、 $C_{1 \sim 24}$ のアルキル基又は $C_{5 \sim 20}$ のアリール基を表わし、これらの基は、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、水酸基、 $C_{1 \sim 4}$ のアルコキシ基、 $C_{1 \sim 4}$ のアルキル基、ニトロ基又はシアノ基で任意に置換されていてもよい。)

【請求項 21】

フマル酸誘導体が、式 I I で示される 1 又は 2 以上のフマル酸モノアルキルエステルから選択された請求項 18 又は 19 のいずれかに記載の方法。

【化 2】



10

(式中、 R_1 は、直鎖状、分岐状または環状で、飽和又は不飽和の、 $C_{1 \sim 24}$ のアルキル基又は $C_{5 \sim 20}$ のアリール基を表し、A は、水素、アルカリ又はアルカリ土類金属カチオン類又は生理的に許容できる遷移金属カチオン類を表し、好ましくは Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Fe^{2+} と Mn^{2+} から選択され、n は 1 又は 2 であり、A の価数に対応する。)

20

【請求項 22】

フマル酸誘導体が、式 (I) で示される化合物と式 (I I) で示される化合物及びこれらの混合物の 1 又は 2 以上から選択される請求項 20 又は 21 に記載の方法。

【請求項 23】

フマル酸誘導体を対象物に投与することにより体内で行う請求項 19 記載の方法。

【請求項 24】

投与が経口投与である請求項 23 記載の方法。

【請求項 25】

ジアルキルフマレート、モノアルキルフマレート、フマル酸モノアルキルエステル塩、フマル酸モノアミド、モノアミドフマル酸塩、フマル酸ジアミド、モノアルキルモノアミドフマレート、これらの化合物の炭素環及びオキサ炭素環オリゴマー、及び前記の化合物の混合物からなる群から選択されたフマル酸誘導体を含有する、気管支平滑筋細胞増殖を阻止する薬剤。

30

【請求項 26】

ジアルキルフマレート、モノアルキルフマレート、フマル酸モノアルキルエステル塩、フマル酸モノアミド、モノアミドフマル酸塩、フマル酸ジアミド、モノアルキルモノアミドフマレート、これらの化合物の炭素環及びオキサ炭素環オリゴマー、及び前記の化合物の混合物からなる群から選択されたフマル酸誘導体を含有する、PDGF 誘発 STATI 活性を阻止する薬剤。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、心不全並びに喘息治療剤へのフマル酸誘導体使用に関する。

【背景技術】

【0002】

フマル酸ジアルキルエステル並びにフマル酸モノアルキルエステル、並びにこれらの塩は、長期間に亘る乾癬治療に有効的に使用されている。その使用例として、例えば、特許文献 1 (ドイツ特許第 25 30 372 号)、特許文献 2 (ドイツ特許第 26 21 214 号) 又は特許文献 3 (欧州特許第 0 312 697 号) 等の明細書に記載されている。

50

【0003】

更に、多発性関節炎又は多発性硬化症等の自己免疫疾病治療薬（特許文献4：ドイツ特願第197 21 099. 6号及び特許文献5：ドイツ特願第198 53 487. 6号）としてだけではなく、移植薬（特許文献6：ドイツ特願第198 53 487. 6号及び特許文献7：ドイツ特願第198 39 566. 3号）にフマル酸モノー並びにジエステルを用いることも述べられている。又、ミトコンドリア病治療並びにNF- κ B介在疾患の治療用として及び／又は、NF- κ B阻害剤として、フマル酸モノー並びにジアルキルエステルの使用することは、特許文献8（ドイツ特願第101 01 307. 8号）及び特許文献9（ドイツ特願第100 00 577. 2号）から知られる。これらの刊行物は、いずれもフマル酸モノー並びにジエステル、所望によりある種の塩について述べている。

10

【0004】

又、これらの症状を治療するために、フマル酸モノー並びにジミドを使用することは、特許文献10（ドイツ特願101 33 004. 9号）から知られている。これらのアミド類は、アミノ酸と好ましくは特定のペプチド類を用いて形成される。更に、フマル酸オリゴマー並びに前記の疾患の治療への該オリゴマーの使用は特許文献11（ドイツ特願102 17 314. 1号）から知られている。

【0005】

発作性の著しい呼吸困難は、先進国の人口のほぼ4～5%が煩っており、更に増加傾向にある喘息（気管支喘息）により理解される。この呼吸困難は、過反応性気管支系による気道での不定で可逆的な閉塞によるものであり、この閉塞は外因性及び／又は内因性の刺激により誘発される。これらは、化学的又は肉体的な誘発因子、伝染病、身体努力及び／又は心的な因子を含む。長期間の疾病後、慢性気管支炎、肺気腫、気管支拡張症、肺拡張不全又は肺性心疾患又は呼吸性心不全等の後遺症が通常が起きる。

20

【0006】

その原因により、異なる喘息間、即ち、アレルギー、感染、鎮痛薬、労働条件又は身体的努力により起きる喘息、混合型喘息又は心臓性喘息、鼻喘息及び尿毒症性喘息間で差別化される。特に、心臓喘息は左心室不全の場合の小循環でのつまりの増大による呼吸困難を起こしうる。

【0007】

引き金となる刺激を単に回避すると依然認められている手段に加えて、例えば、最近、ベーター-2交感神経興奮剤、コルチコステロイド、副交感神経遮断薬、テオフィリン、抗炎症薬、抗アレルギー薬が、喘息の薬物療法及び／又は緩和の為に投与されている。

30

【0008】

分子レベルにおいて、喘息は肺のリンパ球のTh2の活性増大により特徴付けられるものであり、その結果、ある種のTh2サイトカインの放出が増加し、最終的にはIgEイソタイプスイッチング、粘液産生、好酸球補充並びに活性化等の喘息で知られている特徴を起こす。更に、Th2サイトカインは、JAK-STATとして知られている情報伝達経路を通して更なるTh2細胞に分化を起こし、自己促進サークルが生ずるものと思われる。間葉細胞、特に気管支平滑筋細胞の増殖促進が観察される。

40

【0009】

所謂JAK-STAT情報伝達経路（JAnus Kinase Signal Transducer and Activator of Transcription）は、例えば、サイトカイン等の情報蛋白により細胞及び／又は核内部へ伝達される情報を伝達するための経路である。情報伝達は、細胞質に存在するSTATタンパク質を通じて行われ、最初は不活性である。7種のSTATタンパク質が人体で知られている。細胞表面上への受容体リガンドの結合の結果、これらのSTATタンパク質は、例えばジェナスキナーゼ（Janus kinase）によるリン酸化により急速に活性化される。リン酸化により、STAT蛋白のホモ又はヘテロ二量化が生じ、この二量体は急速に核内に移行し、標的プロモーターと結合し、このプロモーターの転写速度を急激に高める。

50

【0010】

心臓が、代謝に必要とされる血液拍出量の送り込み及び／又は静脈還流の受けとりを、急性又は慢性的に、ストレス時にできない（ストレス性不全）及び／又は安静時にできない（安静時不全）ことは、心不全として理解されている。この不全は、純左心室又は右心室不全を起こすだけではなく両心室に影響を及ぼし得る。

【0011】

心不全の臨床像は、原因論の観点から様々な要因、特に心筋及び心内膜の炎症性及び変性変化、冠状動脈循環障害、心筋梗塞症、傷害等によると考えられる。引き続いて、心不全は、末梢循環の変更、呼吸疾患、特に心臓性喘息、腎不全、電解質代謝疾患並びに水腫、骨格筋の機能的能力の低下疾患を起こす。

10

【0012】

徴候に関して、急性心不全、エネルギー的心不全、エネルギー的力学的心不全（energetic-dynamic cardiac insufficiency）・活力低下心不全（所謂、ヘグリン症候群 I I（HEGGLIN syndrome I I））、刺激運動心不全（excitomotoric cardiac insufficiency）、心臓不整脈、低酸素性、潜在性、原発性、代償性、相対性又はストレス性の不全の結果としての心不全および／又は左心室不全間で差別化されている。

【0013】

現在のところ、収縮促進物質が心不全の薬物療法に使用されており、ゴリコシド（特に、ジゴキシン並びにジジゴキシン）が今日でもなお慢性型の治療において使用されている。しかしながら、ここ数年、欠陥拡張剤（ニトロ化合物、ジヒドラジン、アルファブロッカー、カルシウム拮抗薬、特にACE阻害薬）が、重要性を増している。ACE阻害薬は、長期治療に最も重要である。更に、利尿薬が使用されている。急性型は、カテコールアミン（アムリノンも可能であるが）で治療されている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】ドイツ特許第25 30 372号公報

【特許文献2】ドイツ特許第26 21 214号公報

【特許文献3】欧州特許第0 312 697号公報

30

【特許文献4】ドイツ特願第197 21 099. 6号

【特許文献5】ドイツ特願第198 53 487. 6号

【特許文献6】ドイツ特願第198 53 487. 6号

【特許文献7】ドイツ特願第198 39 566. 3号

【特許文献8】ドイツ特願第101 01 307. 8号

【特許文献9】ドイツ特願第100 00 577. 2号

【特許文献10】ドイツ特願101 33 004. 9号

【特許文献11】ドイツ特願102 17 314. 1号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0015】

本発明の目的は、心不全並びに喘息のための更なる治療薬を提供することである。特に本発明の目的は、相互にオーバーラップする心臓性喘息と左心室不全の治療薬を提供することである。本発明の更なる目的は、その良寛容性により長期治療に好適である、個々の又は相互にオーバーラップする領域のいずれにも適応できる治療薬を提供することである。

【0016】

本発明の目的は、特に人間の喘息及び／又は心不全治療用薬剤の製造又は製剤にフマル酸誘導体を使用することにより達成される。

【課題を解決するための手段】

【0017】

50

本願の第1の発明は、ジアルキルフマレート、モノアルキルフマレート、フマル酸モノアルキルエステル塩、フマル酸モノアミド、モノアミドフマル酸塩、フマル酸ジアミド、モノアルキルモノアミドフマレート、これらの化合物の炭素環及びオキサ炭素環オリゴマー、及び前記の化合物の混合物からなる群から選択されたフマル酸誘導体を、心不全、特に左心室不全、心筋梗塞及び狭心症の治療用又は予防用薬剤の製造に使用することである。

【0018】

第2の発明は、ジアルキルフマレート、モノアルキルフマレート、フマル酸モノアルキルエステル塩、フマル酸モノアミド、モノアミドフマル酸塩、フマル酸ジアミド、モノアルキルモノアミドフマレート、これらの化合物の炭素環及びオキサ炭素環オリゴマー、及び前記の化合物の混合物からなる群から選択されたフマル酸誘導体を、喘息、慢性閉塞性肺疾患、特にアレルギー、感染、鎮痛剤、労働状態又は身体的努力により起きる喘息、混合型喘息、又は心臓喘息の治療用薬剤の製造に使用することである。
の使用に関する。

10

【0019】

又、本発明は、以下並びに請求の範囲に記載の、気管支平滑筋細胞による³H-チミジンの取り込みを阻害する方法、及びこれらの細胞の増殖を阻止する方法に関する。

更に、本発明は、PDGFで誘発されたSTAT1活性を阻止する上記のフマル酸誘導体の使用に関する。

20

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】DMF投与後、虚血後、並びに比較対照についての梗塞程度を示す棒グラフである。

【図2】DMFを添加したときの、PDGFで誘発された平滑筋細胞での³H-チミジンの取り込み阻止率である。

【図3】DMF及び／又はデキサメタゾンが存在する場合と、存在しない場合について、PDGF刺激での平滑筋細胞の細胞増殖率を示す棒グラフである。

【図4】高塩分の食事を行う前、又はDMFを存在して又は存在しないで高塩分の食事を8週間行った後のダールのラットの左心室拡張末期径を示した棒グラフである。

【発明を実施するための形態】

30

【0021】

本発明の1つの態様は、喘息並びに慢性閉塞性肺疾患一般の治療のための薬剤の製造でのフマル酸誘導体の使用に関する。この喘息が、アレルギー、感染、鎮痛剤、労働条件、又は肉体的努力によって引き起こされたもの、特に心臓性喘息である場合が好ましい。

【0022】

また、本発明の別の態様は、心不全、心筋梗塞、狭心症の治療又は予防のための薬剤の製造でのフマル酸誘導体の使用に関する。対象となる心不全は、その形態／病因に拘わらずいずれのタイプのものであってもよい。本発明の薬剤で治療される心不全の例としては、急性心不全、エネルギー的心不全、エネルギー的力学的心不全及び活力低下心不全、所謂HEGGLIN症候群II、運動促進性的心不全、心不整脈、低酸素性、潜在性、原発性、代償性、代償不全、相対性、又はストレス性の不全の結果としての心不全、及び／又は左心室不全、最も最適には左心室不全である。前記の組成物は、これらの疾患及び／又は第1、第2、更なる梗塞を含む心筋梗塞の予防剤としても有効である。

40

【0023】

これらの用途は、フマル酸誘導体が、PDGF（血小板由来増殖因子）誘発のSTAT1活性を阻害するという発見に基づく。上記のように、喘息において、STAT活性はサイトカインパターンをシフトさせ、最終的にはTh2細胞活性の促進を伴う悪循環と粘液質の分泌、IgE産生、好酸球の補充を生ずると予測されていた（A. B. Pernis、P. B. Rothman、"JAK-STAT signalling in asthma": The J. of Clin. Investigation, Vol.

50

10, No. 1, May 2002)。

【0024】

その文献に記載のフマル酸誘導体の類についてのTh1からTh2へのサイトカインのシフト（既出の特許明細書参照）は、むしろこの悪循環が強化されることを予期させるものである。従って、これらは喘息の治療に適しているとはいえないこととなる。ところが驚くことに、フマル酸誘導体は、気道の平滑筋細胞の増殖を阻止できるということが判明した。これはPDGF－誘発性転写因子STAT1の阻止を介して行われるものと思われる。フマル酸誘導体が、PDGF－誘発STAT1活性並びにBSM（気管支平滑筋細胞）中へのPDGF－刺激チミジンの取り込みを阻止できることを明確に示すことができた。これらにとらわれることないが、この増殖阻止効果は、喘息治療におけるフマル酸誘導体の両効果によるものであるといえる。

10

【0025】

本発明で使用するフマル酸誘導体は、ジアルキルフマレート（フマル酸ジアルキルエステル類のそれぞれ）、モノアルキルフマレート（フマル酸モノアルキルエステル類のそれぞれ）、生理的に許容できるカチオン、特に Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Zn^{2+} 等のアルカリ又はアルカリ土類金属カチオン類又は遷移金属カチオン類のモノアルキルエステルフマル酸塩（フマル酸モノアルキルエステルの塩類のそれぞれ）、フマル酸モノアミド類、フマル酸ジアミド類並びにこれらの塩類、これらの化合物の炭素環式及びオキサ炭素環式オリゴマー類、並びに前記の混合物からなる群から選択された1又は数種のものであってよい。

20

【0026】

好ましい態様として、フマル酸誘導体は、所望により置換基を有するフマル酸ジアルキルエステル類、フリーの酸の形態のフマル酸モノアルキルエステル類並びにこれらの混合物よりなる群から選択される。

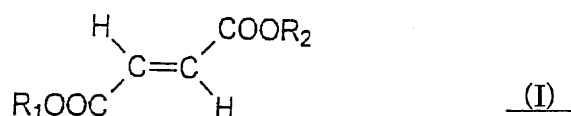
【0027】

特にこの場合には、特許文献5（ドイツ特許出願198 53 487. 6号）に記載されているような式（I）のフマル酸ジアルキルエステルを使用することが好ましい。

【0028】

【化1】

30



式中、 R_1 及び R_2 は同一でも又独立して異なっても良く、 $C_{1 \sim 24}$ のアルキル基、又は $C_{5 \sim 20}$ のアリール基を表わし、これらの基は、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、水酸基、 $C_{1 \sim 4}$ のアルコキシ基、ニトロ基又はシアノ基で任意に置換されていてもよい。特に、ジアルキルフマレートは、ジメチルフマレート、ジエチルフマレート及び／又はメチルエチルフマレートである。

一般に、アルキル基は、本発明では飽和又は不飽和の直鎖状、分岐状、環状の1～24の炭素原子を有する炭化水素基であり、これらは、1又は2以上の置換基で任意に置換されていてもよいと理解されなくてはならない。前記のアルキル基は、好ましくは、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、2-エチルヘキシル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、シクロヘプチル基、オクチル基、ビニル基、アリル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基、2-メトキシエチル基、メトキシメチル基、2-メトキシプロピル基、3-メトキシプロピル基、又は2,3-ジメトキシプロピル基であり、最も好ましくは、メチル基、エチル基である。

40

【0029】

50

本発明において、アリール基とは、5～20の炭素原子を有し、任意に置換されたアリール基、アルキル置換アリール基、又はアルアルキル基であり、好ましくは6～10の炭素原子を有するアルキル置換アリール基又はアルアルキル基であると理解されなくてはならない。これらの基の例としては、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、メチルフェニル基、エチルフェニル基、プロピルフェニル基、ブチルフェニル基、トールフェニル基があり、特に、フェニル基とベンジル基が好ましい。

【0030】

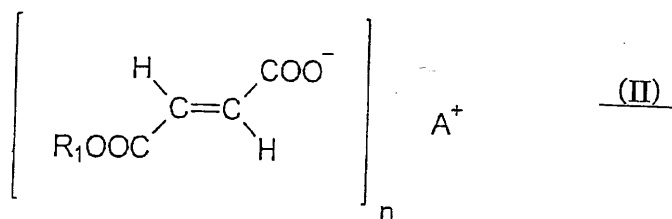
これらの基の置換基は、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、水酸基、 $C_1 \sim 4$ のアルコキシ基、 $C_1 \sim 4$ のアルキル基、ニトロ基とシアノ基からなる群から選択することが好ましい。

【0031】

特許文献4（ドイツ特許出願19721099.6号）に記載されているような式（II）のフマル酸モノアルキルエステルを有効的に使用することができる。

【0032】

【化2】



式中、 R_1 は、上記と同様であり、Aは、水素、アルカリ又はアルカリ土類金属カチオン又は生理的に許容できる遷移金属カチオン類であり、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Fe^{2+} と Mn^{2+} から選択されることが好ましく、nは1又は2であり、Aの価数に対応する。

【0033】

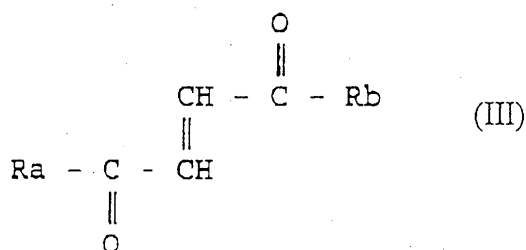
式（I）及び（II）の化合物例としては、フマル酸ジメチルエステル、フマル酸ジエチルエステル、フマル酸メチルエチルエステル、メチル水素フマレート、エチル水素フマレート、カルシウムメチルフマレート、カルシウムエチルフマレート、マグネシウムメチルフマレート、マグネシウムエチルフマレート、亜鉛メチルフマレート、亜鉛エチルフマレート、鉄メチルフマレート、鉄エチルフマレートがある。これらは、個々に或いは混合して使用できる。

【0034】

本発明で使用するフマル酸モノアミド類は、特許文献10（ドイツ特許出願10133004.9号）に記載のものが好ましい。これらは、一般式（III）に対応する。

【0035】

【化3】



式中、 R_a は、 OR_3 又はアミド結合を介して結合されたD-又はL-アミノ酸基- $NH-CHR_4-COOH$ を示し、 R_3 は、水素、直鎖状又は分岐状で、所望により置換基を

有する $C_{1 \sim 24}$ のアルキル基、フェニル基又は $C_{6 \sim 10}$ のアリール基又はアルアルキル基であり、 R_4 は天然又は合成アミノ酸の側鎖、 R_b はアミド結合を介して結合された D-又は L-アミノ酸基 $-NH-CHR_5-COOH$ (R_5 は天然または合成アミノ酸の側鎖) 又はアミド結合を介して結合された 2~100 のアミノ酸を有するペプチド基 (アミノ酸は同一でも異なってもよい) を示す。

【0036】

天然又は合成アミノ酸の側鎖は、代表的には Ala、Val、Leu、Ile、Trp、Phe、Met、Tyr、Thr、Cys、Asn、Gln、Asp、Glu、Lys、Arg、His、シトルリン、Hcy、Hse、Hyp、Hyl、Orn、Sar、Me-Gly の側鎖よりなる群から選択される側鎖である。Gly、Ala、Val、Ile、Leu、及び Me-Gly の側鎖が好ましい。 R_a が L-アミノ酸基 $-NH-CHR_4-COOH$ 、 R_b が L-アミノ酸基 $-NH-CHR_5-COOH$ である場合には、 R_4 、 R_5 は同一であっても異なるものであってもよい。 R_4 、 R_5 は同一であることがより好ましい。 R_a 、 R_b がそれぞれグリシンであることが最も好ましい。

10

【0037】

又、 R_a が $-OR_3$ 、 R_b が L-アミノ酸基 $-NH-CHR_5-COOH$ またはペプチドであってもよく、 R_5 は上記に示したとおりである。この場合には、フマル酸誘導体はモノアルキルモノアミドフマレートである。

【0038】

ペプチド基は、アミド結合を介して結合されており、同一でも異なってもよいアミノ酸を 2~100、好ましくは 2~30、最も好ましくは 2~15 有する。ペプチド基 R_b は、ペプチドホルモン、成長因子、サイトカイン、神経伝達物質、ニューロペプチド、抗体フラグメント、血液凝固因子、シクロスポリン、並びにこれらの誘導体、フラグメントからなる群から選択されたペプチド基であることが最も好ましい。 R_a がメトキシ基又はエトキシ基であって、 R_b が Gly、Ala、Val、Ile、Leu、Me-Gly であることが好ましい。

20

【0039】

上記に定義したフマル酸アミド類は個々に、混合して、更には上記で定義したフマル酸モノアルキル又はジアルキルエステルとの混合で使用してもよい。

【0040】

更に、特許文献 11 (ドイツ特許出願 102 17 314. 1 号) に記載されているような炭素環及びオキサ炭素環フマル酸オリゴマーも使用できる。これらは上記の出願で定義されているようなフマル酸及び/又はそのエステル及び/又はアミドから誘導されたユニットを 2~10 個、好ましくは 2~6 個、もっとも好ましくは 2~3 個含有する。

30

【0041】

これらのフマル酸オリゴマーは、好ましくは (炭素環オリゴマーの) C と C の二重結合の (オレフィン性) 重合及び/又は (オキサ炭素環オリゴマーの) ユニットの C と C の二重結合とカルボニル酸素の (オレフィン性) 重合により得られる。好ましくは、フマル酸から誘導されたユニットは、フマル酸、及び上記で定義されたジアルキルフマレート、モノアルキルフマレート、フマル酸モノアミド、フマル酸ジアミド、モノアルキルモノアミドフマレート、そしてこれらの塩並びに混合物から成る群から選択されたモノマーから誘導されたものである。更に好ましくは、1 個又は 2 個のモノマーから誘導されたユニットだけを含み、最も好ましくは、オリゴマーは、同一のモノマーのユニットだけを含有する。

40

【0042】

炭素環オリゴマーはフマル酸から誘導されたユニットから構成されており、ユニットは共有性 C-C 結合によりフマル酸骨格の 2 位と 3 位の炭素に連結されて炭素環オリゴマーが生成されている。オリゴマー骨格は、偶数の炭素原子を有し、他のモノマー及び/又はヘテロ原子を含まない。この骨格は、各炭素原子において、フマル酸モノマーユニットを構成するカルボン酸又はカルボン酸アミド基の 1 つで置換されている。

50

【0043】

本発明のオキサ炭素環オリゴマーは、フマル酸モノマーのユニットより構成されており、ユニット同士はエーテル架橋により1位と3位の炭素で連結されている。同時に、エチレン製不飽和はC₂とC₃の位置からC₁とC₂の位置に移動する。よって、本発明のオキサ炭素環オリゴマーの場合、その環はポリオキシプロペンユニットを含む。

【0044】

明細書中で用いる語「オリゴマー」とは、少なくとも2個以上のフマル酸モノマーのユニットを意味する。炭素環フマル酸オリゴマーは、通常、フマル酸から誘導されたユニットを、通常2～10個、好ましくは2～6個、最も好ましくは2～3個含む。好ましくは、環の置換基としてのカルボン酸及び／又はカルボン酸アミド基の全てが互いにトランス位にある。

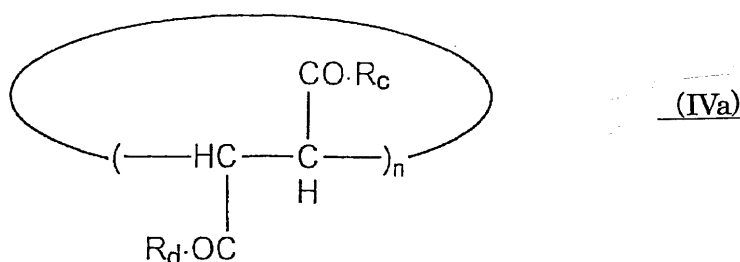
10

【0045】

好ましい態様において、以下の式(IVa)に対応する炭素環フマル酸オリゴマーが使用される。

【0046】

【化4】



20

式中、残基R_c、R_dは同一又は異なる基であり、アミン基(−NR₁R₂)、アミノ酸基−NH−C(COOH)−R₅、2～100個のアミノ酸を有するペプチド基、アルコキシ基(−OR₁)及び水酸基から選択され、R₁、R₂、R₅は上記の定義のとおりであり、nは2～10(10を含む)の整数、好ましくは2～6(6を含む)の整数である。

【0047】

30

R_c、R_dは、各々が独立してアルコキシ又は水酸基であることが好ましく、R_c、R_dが同時に水酸基でないことが最も好ましい。従って、モノマーは好ましくは1個又は数個のモノアルキルフマレートである。他の態様において、残基R_c、R_dはともにアルコキシ基−OR₁であってもよく、より好ましくは同一である。この場合、モノマーはジアルキルフマレートである。

【0048】

特に好ましくは、r-1, t-2, c-3, t-4-テトラキス(メトキシカルボニル)シクロブタン又はr-1, t-2, c-3, t-4, c-5, t-6-ヘキサ(アルコキシカルボニル)シクロヘキサン、好ましくはr-1, t-2, c-3, t-4-テトラキス(メトキシカルボニル)シクロブタン及び／又はr-1, t-2, c-3, t-4, c-5, t-6-ヘキサ(メトキシカルボニル)シクロヘキサンがこの態様において使用される。

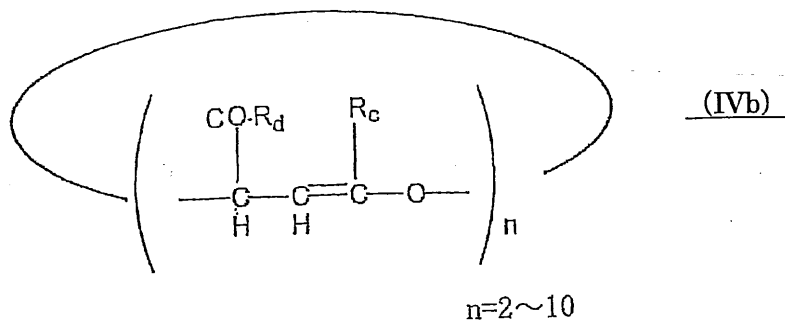
40

【0049】

他に、式(IVb)のオキサ炭素環オリゴマーが用いられ、式中、R_c、R_dは上記のように定義され、nは2～10(10を含む)、より好ましくは2～6(6を含む)の整数である。

【0050】

【化 5】



(IVb)

10

【0051】

本発明で使用するフマル酸誘導体は、例えば特許文献4（ドイツ特許出願197 21 099. 6号）、特許文献10（ドイツ特許出願101 33 004. 9号）又は特許文献11（ドイツ特許出願102 17 314. 1号）に記載されているような公知の方法で製造することができる。これらの刊行物の内容は参照によりここに含まれる。

【0052】

薬剤調製物は、経口、直腸、経皮、皮膚、眼科学的、経鼻、経肺又は非経口での投与に好適な剤形で得られる。好ましくは、この薬剤調製物は、経口投与に好適であるようにされる。それは、タブレット、コーティングが施されたタブレット、カプセル、顆粒、液状の飲み薬、リボソーム、ナノ粒子、ナノカプセル、マイクロカプセル、マイクロタブレット、ペレット、粉薬の剤形、更にはカプセルまたは小袋に充填された顆粒、カプセルまたは小袋に充填されたマイクロタブレット、カプセルまたは小袋に充填されたペレット、カプセルまたは小袋に充填されたナノ粒子、カプセルまたは小袋に充填された粉薬で存在する。好ましくは、この薬剤はカプセルまたは小袋に充填されていてもよいナノ粒子、ペレット又はマイクロタブレットの剤形である。

20

【0053】

好ましくは、固形状の経口投与剤形は、いずれも腸溶性のコーティングが施されていてもよい。そのようなコーティングは、例えばタブレット、マイクロタブレット、ペレットなどの表面に施されるが、それらを含むカプセル表面に施されても良い。

30

【0054】

本発明による経口薬剤形は、基本的には従来からの圧縮法又は直接圧縮法により、並びに溶融法により、又はスプレー乾燥法によって固体分散物として、調製されてもよい。所望であるなら、腸溶性のコーティングを、公知の処方により、腸溶性のコーティングを従来のコーティングパン内でタブレットコア表面に分けてに滴下する又はスプレーする、又は流動床装置内で施すこともできる。引き続き、乾燥を完了し、フィルムコートを同一の装置内で施してもよい。

【0055】

本発明による薬剤調製物の製造用フマル酸誘導体は、この薬剤調製物が、1投与単位当り、1~500mg、好ましくは10~300mg、最も好ましくは10~200mgのフマル酸相当の1又はそれ以上のフマル酸誘導体を含み得る量で使用される。

40

【0056】

注射による非経口投与の場合（静脈注射、筋肉注射、皮下注射、腹腔注射）、薬剤はこれに好適な剤形とされる。注射に好適な通常の液体キャリアのいずれをも使用できる。

【0057】

好ましい態様において、本発明で製造する薬剤は、以下を、個々に、混合で含むことができる。10~500mgのジアルキルフマレート、特にジメチルフマレート及び／又はジエチルフマレート、10~500mgのカルシウムアルキルフマレート、特にカルシウムメチルフマレート及び／カルシウムエチルフマレート、0~250mgの亜鉛アル

50

キルフマレート、特には亜鉛メチルフマレート及び／又は亜鉛エチルフマレート、0～250mgのモノアルキルフマレート、特にはモノメチルフマレート及び／又はモノエチルフマレート、0～250mgのマグネシウムアルキルフマレート、特にはマグネシウムメチルフマレート及び／又はマグネシウムエチルフマレート、であり、これらの合計量は、1～500mg、好ましくは10～300mg、最適には10～200mg量のフマル酸に相当することである。

【0058】

特に優先的に使用される本発明の薬剤調製物は、10～300mg量のジメチルフマレートのみを含有する。

【0059】

特に好ましい態様において、薬剤調製物はマイクロタブレット又はペレットの剤形である。これらは、5000μm以下、好ましくは300～2500μm、特にはマイクロペレットについては300～1000μm、マイクロタブレットについては1000～2500μm、のサイズ及び／又は平均直径を、好ましくは有する。本発明での好ましい剤形であるマイクロタブレット剤形のフマル酸誘導体の投与により、通常の単一ユニット投与タブレットによる投与では排除できない胃腸炎症及び／又は副作用を更に低減できる。恐らく、この効果は、マイクロタブレット、好ましくは腸溶性のコーティングを施したマイクロタブレットが、胃で既に分散され、ボーラスのようにして腸に入って、全投与量は同じである活性物質が局所的により少量の投与量で放出されることによる。このため、腸の上皮細胞の局所的な炎症は回避され、これにより、従来のタブレットと比べて、より優れた胃腸耐性がマイクロタブレットで得られることになる。

【0060】

製造例

好ましい薬剤調製物の種々の製造例を以下に記載し、本発明による用途を説明する。実施例は単に説明のためのものであって、本発明を限定するものではない。

【0061】

実施例 1

腸溶性のコーティングを有し、78mgのフマル酸に相当する100.0mgのモノメチルフマレートカルシウム塩を含有するフィルムタブレットの製造：

必要な予防措置（呼吸マスク、手袋、保護服等）を講じて、モノメチルフマル酸Ca塩：10kgを破碎し、激しく混合して、800シーブにより均一化する。以下の組成の賦形剤混合物を調製する。デンプン誘導体（STA-RX1500登録商標）：21kg、微結晶セルロース（Avicel PH 101登録商標）：2kg、ポリビニルピロリドン（PVP、Kollidon登録商標25）：0.6kg、Primogel登録商標：4kg、コロイドケイ酸（Aerosil登録商標）：0.3kg。

【0062】

活性成分を粉末混合物全体に加え、混合し、シーブ200により均一にし、通常の方法でポリビニルピロリドン（PVP、Kollidon登録商標25）の2%水溶液により処理してバインダー顆粒とし、乾燥状態にある外部相と混合する。後者は、滑石粉80%、ケイ酸10%およびステアリン酸マグネシウム10%を含有するいわゆるFST複合体2kgからなる。

【0063】

この後、通常の方法により、混合物を重さ400mg、直径10.0mmの凸状タブレットに圧縮する。これらの標準的な圧縮方法の代わりに、直接圧縮または溶融およびスプレー乾燥方法による固体分散のような他の方法を用いてタブレットを作製してもよい。

腸溶性コーティング：

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP、Pharmacoat HP登録商標50）：2.250kgの溶液を、純水：2.50リットル、アセトンPh. Helv. VII：13リットルおよびエタノール（94重量%）：13リットルからなる混合溶剤中で溶解し、ひまし油（Ph. Eur. II）：0.240kg

をこの溶液に加える。通常の方法で被覆皿において、この溶液を小分けしてタブレットコアに注ぐか、スプレーする。

【0064】

相応の乾燥後、フィルムコーティングを形成する。前記コーティングは、2-プロパノール Ph. Helv. VII: 8.2 kg、グリセリントリアセテート (Triacetin 登録商標): 0.06 kg および純水 0.2 kg の混合溶剤中の Eudragit 登録商標 E12.5%: 4.8 kg、滑石粉 Ph. Eur. II: 0.34 kg、酸化チタン (VI) Cronus RN 56 登録商標: 0.52 kg、着色ラッカー ZLT-2 blue (Siegle): 0.21 kg およびポリエチレングリコール 6000 Ph. Helv. VII: 0.12 kg の溶液からなる。被覆皿または流動床における均一分配後、通常の方法でこの混合物を乾燥し平滑にする。

10

【0065】

実施例 2

モノエチルフマル酸 Ca 塩 86.5 mg およびジメチルフマレート 110.0 mg (フマル酸合計 150 mg に相当) を含有する腸溶性コーティング処理されたカプセルの製造:

必要な予防措置 (呼吸マスク、手袋、保護服等) を講じて、モノエチルフマレート Ca 塩: 8.65 kg およびジメチルフマレート: 11 kg を、デンプン: 15 kg、乳糖 Ph. Helv. VII: 6 kg、微結晶セルロース (Avicel 登録商標): 2 kg、ポリビニルピロリドン (Kollidon 登録商標 25): 1 kg および Primogel 登録商標: 4 kg からなる混合物と激しく混合して、シープ 800 により均一化する。

20

【0066】

ポリビニルピロリドン (Kollidon 登録商標 25) の 2% 水溶液と共に、粉末混合物全体を通常の方法で処理して、バインダー顆粒とし、乾燥状態にある外部相と混合する。前記外部相は、コロイドケイ酸 (Aerosil 登録商標): 0.35 kg、ステアリン酸マグネシウム: 0.5 kg および滑石粉 Ph. Helv. VII: 1.5 kg からなる。均一な混合物の 500.0 mg ずつを適切なカプセルに充填し、ヒドロキシプロピルエチルセルロースステアレートおよび軟化剤としてひまし油からなる腸溶性 (耐胃酸性) コーティングを公知の方法により施した。

【0067】

30

実施例 3

モノエチルフマル酸 Ca 塩 87.0 mg、ジメチルフマレート 120 mg、モノエチルフマル酸 Mg 塩 5.0 mg およびモノエチルフマル酸 Zn 塩 3.0 mg (フマル酸計 164 mg に相当) を含有するカプセル内包腸溶性マイクロタブレット (「強力 (forte)」タブレット) の製造:

必要な予防措置 (呼吸マスク、手袋、保護服等) を講じて、モノエチルフマレート Ca 塩: 8.7 kg、ジメチルフマレート: 12 kg、モノエチルフマレート Mg 塩: 0.5 kg およびモノエチルフマレート Zn 塩: 0.3 kg を破碎し、激しく混合して、シープ 800 により均一にする。以下の組成による賦形剤混合物を調製する。デンプン誘導体 (STA-RX 1500): 18 kg、微結晶セルロース (Avicel PH 101): 0.3 kg、PVP (Kollidon 120): 0.75 kg、Primogel: 4 kg、コロイダルケイ酸 (Aerosil): 0.25 kg。粉末混合物全体を活性成分混合物に加え、200 シープにより均一にして、通常の方法でポリビニルピロリドン (Kollidon K25) の 2% 水溶液により処理してバインダー顆粒を得た後、ステアリン酸マグネシウム: 0.5 kg および滑石粉: 1.5 kg からなる外部相と乾燥状態で混合する。次に、通常の方法により、粉末混合物を総重量 10.0 mg、直径 2.0 mm の凸状マイクロタブレットにプレス成形する。

40

【0068】

腸溶性 (耐胃酸性) コーティングは、流動床装置において適用される。胃酸に対する抵抗性を得るために、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP、Ph

50

r m a c c o a t H P 50) : 2. 250 k g の溶液の一部を、アセトン : 13 リットル、2 % のケトンで変性させたエタノール 94 重量 % : 13. 50 リットルおよび純水 : 2. 5 リットルの混合溶剤に溶解させる。ひまし油 : 0. 240 k g を軟化剤として最終溶液に加え、通常の方法で小分けしてタブレットコアに適用する。

【0069】

フィルムコート : 完全に乾燥した後、以下の組成の懸濁液を同じ装置内でフィルムコーティングとして適用する。2-プロパノール : 8. 17 k g、純水 : 0. 2 k g およびグリセリントリアセテート (T r i a c e t i n) 0. 6 k g の混合溶剤中、滑石粉 : 0. 340 k g、酸化チタン (V I) C r o n u s R N 56 : 0. 4 k g、着色ラッカー L r e d l a c q u e r 86837 : 0. 324 k g、Eudragit E 12. 5 % : 4. 8 k g およびポリエチレングリコール 6000 p H 11 X I : 0. 12 k g。

10

【0070】

耐胃酸性マイクロタブレットの成分を分析し、相当する正味重量で硬ゼラチンカプセルに充填し封止する。

【0071】

実施例 4

フマル酸 96 m g に相当するジメチルフマレート 120. 0 m g を含有するカプセル中の腸溶性マイクロタブレットの製造 :

必要な予防対策 (呼吸マスク、手袋、保護衣など) をして、ジメチルフマレート : 12 k g を粉砕し、シーブ 800 により均一化する。次いで次の組成の賦形剤混合物を調製する : デンプン誘導体 (S T A - R X 登録商標 1500) : 17. 5 k g、微結晶セルロース (A v i c e l 登録商標 P H 101) : 0. 30 k g、PVP (K o l l i d o n 登録商標 120) : 0. 75 k g、P r i m o g e l 登録商標 : 4 k g、コロイド状ケイ酸 (A e r o s i l 登録商標) : 0. 25 k g。活性成分を全粉末混合物に添加し、混合し、シーブ 200 により均一化し、ポリビニルピロリドン (K o l l i d o n 登録商標 K 25) の 2 % 水溶液を用い常法により加工してバインダー顆粒体を得、次いで乾燥状態で他の相と混合する。この他の相はステアリン酸マグネシウム : 0. 5 k g および滑石粉 : 1. 50 k g からなる。

20

【0072】

次にこの粉末混合物を常法によりプレス成形して総重量 10. 0 m g および径 2. 0 m m の凸型タブレットにする。

30

【0073】

耐胃酸性を得る一例として、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (H P M C P, P h a r m a c c o a t 登録商標 H P 50) : 2. 25 k g の溶液を次の溶剤混合物に小分けして溶解する : アセトン : 13 リットル、エタノール (94 重量 %、2 % ケトンで変性) : 13. 5 リットル、純水 : 1. 50 リットル。軟化剤としてヒマシ油 (0. 24 k g) を最終溶液に添加し、常法によりタブレットコアに小分けして適用する。

【0074】

乾燥終了後、同じ装置の中でフィルム被覆として、下記組成の懸濁液をフィルムコーティングとして適用する。2-プロパノール : 8. 17 k g、純水 : 0. 2 k g、グリセリントリアセテート (トリアセチン) : 0. 6 k g より成る組成の混合溶剤中の滑石粉 : 0. 34 k g、酸化チタン (V I) C r o n u s R N 56 : 0. 4 k g、着色ラッカー L r e d l a c q u e r 86837 : 0. 324 k g、Eudragit E 12. 5 % : 4. 8 k g、ポリエチレングリコール 6000 p H 11 X I : 0. 12 k g。

40

【0075】

この後、耐胃酸性マイクロタブレットの成分を分析し、硬質ゼラチンカプセルにタブレットを相当正味重量充填し、封止する。

【0076】

50

実施例 5

フマル酸 96 mg に相当するジグリシンフマル酸ジアミド 120.0 mg を含有するカプセル中の腸溶性マイクロタブレットの製造：

ジグリシンフマル酸：12 kg を粉砕し、上記と同様に均一化する。次いで次のような組成の賦形剤混合物を作る：微結晶セルロース（Avicel 登録商標 PH200）：23.2 kg、Croscarmellose ナトリウム（AC-Di-SOL-SD-711）：3 kg、滑石粉：2.5 kg、無水シリカ（Aerosil 登録商標 200）：0.1 kg、ステアリン酸マグネシウム：1.00 kg。次に活性成分混合物に全粉末混合物を添加し、均一に混合する。次いで、直接圧縮法により、この粉末混合物を総重量 10.0 mg および径 2.0 mm の凸型錠剤にプレス成形する。

10

【0077】

この後、Eudragit 登録商標 L：0.94 kg を含むイソプロパノールの溶液を作る。この溶液はジブチルフタレート：0.07 kg を含有している。この溶液をタブレットコアにスプレーする。この後、Eudragit 登録商標 LD-55：17.32 kg とマイクロ滑石粉：2.8 kg、Macrogol 6000：2 kg およびジメチコン（Dimeticon）：0.07 kg の混合物を水中に分散させた分散液を調製し、タブレットコアにスプレーする。

【0078】

次いで、腸溶性マイクロタブレットの成分を分析し、相当正味重量で硬質ゼラチンカプセルに充填し、封止する。

20

【0079】実施例 6

r-1, t-2, c-3, t-4-テトラキス（メトキシカルボニル）シクロブタン 60.0 mg と、r-1, t-2, c-3, t-4, c-5, t-6-ヘキサ（メトキシカルボニル）シクロヘキサン 30.0 mg とを含有する、カプセル化された腸溶性マイクロタブレットの調製：

6.0 kg の r-1, t-2, c-3, t-4-テトラキス（メトキシカルボニル）シクロブタンと、3.0 kg の r-1, t-2, c-3, t-4, c-5, t-6-ヘキサ（メトキシカルボニル）シクロヘキサンとを破碎、十分に混合、シーブ 800 により均一にする。次に、下記の組成の賦形剤混合物を調製する。澱粉誘導体（STA-RX150 登録商標）：18.00 kg、微結晶セルロース（Avicel PH101）：0.30 kg、PVP（Kollidon 120）：0.75 kg、プリモゲル（Primogel）：4.00 kg、コロイドケイ酸（Aerosil）：0.25 kg。活性成分を上記粉体混合物全体に加え、混合し、シーブ 200 により均一にし、通常の方法によりポリビニルピロリドン（Kollidon K25）の 2% 水溶液で処理してバインダー顆粒とし、次に、乾燥状態で、外部相と混合する。外部相はステアリン酸マグネシウム 0.50 kg と滑石粉 1.5 kg より成る。その後、その混合物を通常の方法で全体重量 10.0 mg、及び直径 2.0 mm の凸状のマイクロタブレットにプレス成形する。

30

【0080】

腸溶性（耐胃酸性）コーティングが、従来からのコーティングパンにおいてタブレットコア上に注ぐ。耐胃酸とする為に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP、Pharmacoat HP50）：2.250 kg の溶液を、アセトン：13.00 リットル、2% のケトンで変成した 94 重量% エタノール：13.50 リットル、純水 2.50 リットルからなる混合溶媒に分割して溶解する。軟化剤として、ひまし油 0.240 kg を得られた溶液に加え、通常の方法で分割してタブレットコアに塗布する。

40

【0081】

フィルムコート：乾燥終了後、同一の装置内で、以下の組成の懸濁液をフィルムコートとして被覆する。滑石粉：0.340 kg、酸化チタン（VI）Cronus RN56：0.400 kg、カラーラッカー L red lacquer 86837：0.32

50

4 k g、E u d r a g i t E 12.5%：4.800 k g、及びポリエチレングリコール 6000 pH 11 XI：0.120 k gと、2-プロパノール：8.170 k g、純水：0.200 k g、グリセリントリアセテート（T r i a c e t i n）：0.600 k gの混合溶媒に懸濁させた懸濁液。

【0082】

次いで、腸溶性マイクロタブレット中の活性成分を分析し、該腸溶性マイクロタブレットを硬質ゼラチンカプセル内に相当の正味重量で充填、封止する。

【0083】

実施例 7

r-1, t-2, c-3, t-4-テトラキス（メトキシカルボニル）シクロブタン 60.0 m gと、r-1, t-2, c-3, t-4, c-5, t-6-ヘキサ（メトキシカルボニル）シクロヘキサン 30.0 m gとを含有する、非経口投与用懸濁液の調製：

成 分：

m g / m l

r-1, t-2, c-3, t-4-テトラキス（メトキシカルボニル）シクロブタン：60.0

r-1, t-2, c-3, t-4, c-5, t-6-ヘキサ（メトキシカルボニル）シクロヘキサン：30.0

メチルセルロース：0.25

クエン酸ナトリウム 2 水和物：30.00

ベンジルアルコール：9.00

メチル p-ヒドロキシ安息香酸：1.80

プロピル p-ヒドロキシ安息香酸：1.20

注射目的の水：q. s. a. d. 1.00

標準的な処方により、上記の成分を処理して、非経口懸濁液にする。

【0084】

適用例

実施例 A

ラットモデルを使用する DMF による心不全治療に関する生体内データ：

この試験では、ジメチルフマレートの効果を、ラットの虚血・再灌流のモデルで調べた。この目的のために、健康な雄ラットを各群が 17 匹である 3 群に分けた。試験において、心臓を露出したまま動脈閉塞により虚血を 45 分間起こし、次いで 120 分間灌流させた。最後に、再閉塞により心筋梗塞を誘発させ、リスク域を、フタロシアニンブルーで染色することにより決定した。

【0085】

試験物の i v 投与を、最初の閉塞の開始時に行った。対照群には 0.02% の DMSO（0.5 m l / 体重 k g）を投与し、DMF 群には 0.02% の DMSO（0.5 m l / 体重 k g）中 10 m g のジメチルフマレートを投与した。第 2 群において、動物は、虚血コンディショニングとされた（各 5 分間の閉塞と灌流を 2 回）。

【0086】

結果を図 1 に示した。明らかに、この実験において、リスク域は 3 群とも類似しているが、ジメチルフマレート（DMF）群と虚血プレコンディショニング（IPC）群は、統計的に有意な程度に梗塞のサイズが制限された。従って、このデータは、使用されたジメチルフマレートが有意に梗塞のサイズを低減し、心不全を防ぐことを実証するものである。

【0087】

実施例 B

P D G F 誘発チミジンの取り込み阻止：

10

20

30

40

50

喘息の治療を成功させるには3つの異なる経路がある。即ち、(1)アレルギー性反応での炎症性メディエータの少量放出、(2)Tリンパ球侵入の阻止、そして(3)間葉細胞の増殖阻止。喘息に対しての好ましい治療であるとされているグルココルチコイドが、間葉細胞の増殖を阻止することは実証されている。そこで、本試験は、喘息治療に可能であるとされる他の活性物質について調べるために使用できる。

【0088】

B S M (気管支平滑筋)細胞は、 10^{-5} Mジメチルフマレートの有無で、0、1、5、10、20 ng/mlのPDGFの存在下、RPMI、0.3%アルブミン及び0.1% DMSO中、37℃で培養した。

【0089】

所定の時間経過後に、 ^3H -チミジンの5 μCi が培養媒体に添加され、更に24時間培養し続けた。取り込みは、浮遊物の遠心分離、洗浄、細胞の溶解で終了された。 ^3H -チミジンの取り込みは、液体シンチレーション装置において、対照と比較しての溶解物中の放射能で決定された。結果を、対照を100%としてパーセント値で図2に示す。PDGFの添加により、 ^3H -チミジンの取り込みが明らかに増大し、細胞増殖するが、この増殖はジメチルフマレートの添加により有意に減少されている。

【0090】

実施例 C

気管支平滑筋細胞は、それらが60-70%の細胞密集度になるまで96ウェルプレート(96 well plate)中で成長させた。細胞は、その後、0.3%のアルブミン含有のRPMIの無血清培地で48時間飢餓させた。10 ng/ml PDGFでの細胞増殖刺激前1時間、細胞は(a) 10^{-5} MのDMF、(b) 10^{-8} Mのデキサメタゾン(dexa)、又は(c) 10^{-5} MのDMFと 10^{-8} Mのdexaで処理した。対照として、無処理の細胞(緩衝液のみ)を使用した。細胞を、36時間処理し、 ^3H -チミジンの4 μCi を更なる8時間添加した。細胞を溶解し、DNAに取り込まれた ^3H -チミジンをフィルタメンブランに結合し、取り込まれたcpmを液体シンチレーション装置で測定した。結果は、対照(100%)に対しての比率で図3に示されており、PDGF誘発増殖が比較される。

【0091】

治療上適切な投与量であるdexa (10^{-8} M)単独での処理では、細胞増殖は約117 $\pm$ 11%に低減化した。これに匹敵する低減が 10^{-5} MのDMF (116 $\pm$ 4%)に認められた。上記の濃度でのDMFとdexaとの組合せ投与では、ほぼベースラインレベル(95 $\pm$ 11%)の相乗的な細胞増殖低減化が生じた。これらの結果は、DMFが単独でも、或いは通常のデキサメタゾン又はグルココルチコイドとの組合せ使用で喘息治療に有効であることを示すものである。

【0092】

特に好ましい態様での喘息、慢性閉塞性肺疾患治療において、そのような治療はグルココルチコイドとの組合せで行われる。同一の投与ユニット内、又は分離した投与ユニット内で投与してもよい。更に、投与は、平行して或いは順次的に行ってもよい。好ましくは、グルココルチコイドは、デキサメタゾン(dexamethasone)、コルチゾン(cortisone)、ハイドロコルチゾン(hydrocortisone)、プレドニゾロン(prednisolone)、プレドニゾン(prednisone)、メチルプレドニゾロン(methylprednisolone)、フルオコルトロン(flucortolone)、トリアムシノロン(triamcinolone)、ベタメタゾン(betamethasone)、ベクロメタゾン(beclomethasone)、ブデノザイド(budenoside)、フルニゾナイド(flunisonide)、フルチカゾン(fluticasone)並びに治療上使用可能なこれらの塩及び誘導体より成る群から選択される。

【0093】

実施例 D

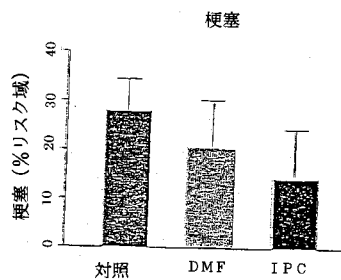
塩分感受性のダール（Dahl）ラットに異なる投与量のDMFを毎日投与し、高塩分の食事を与えた。このような処置8週間後、左心室拡張末期径を心エコー図解析により試験群、対照群について測定した。測定された群は、対照群（0 mgのDMF；n=9）；群1（ 2×5 mgのDMF/kg/d；n=9）；及び群2（ 2×15 mgのDMF/kg/d；n=11）。

【0094】

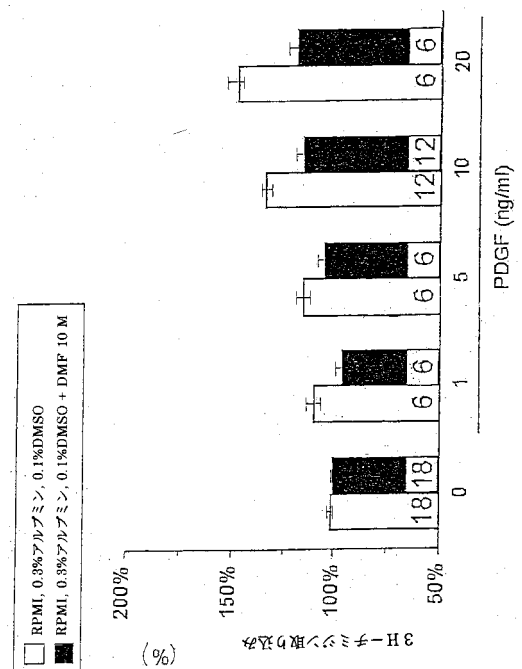
心エコー図解析において、DMFは、その投与量に応じて、8週間の高塩分の食事による左心室の拡張を制止した。即ち、DMF群では、左心室の内径はベースラインと同一の範囲で維持された（図4）。これに対して、対照群の動物は、左心室拡張である肥大した左心室を示した。重要なことではあるが、左心室の拡張は代償性肥大から代償不全心不全への移行である。結果として、DMFは心不全への移行を遅らせ、心筋梗塞を阻止する。

10

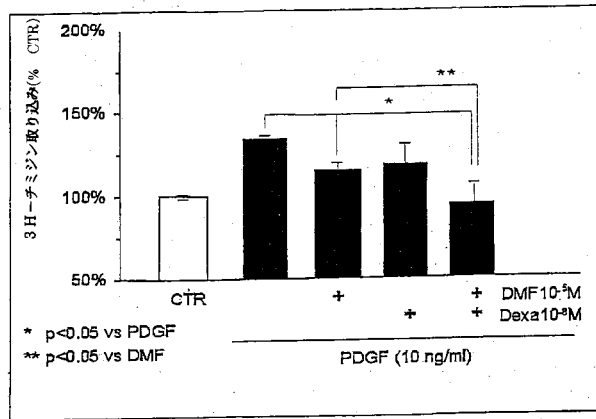
【図1】



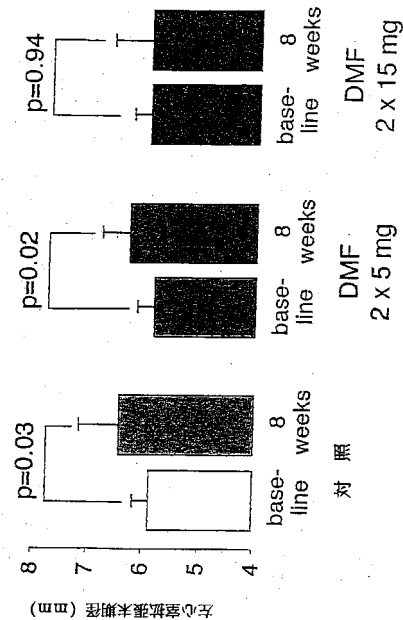
【図2】



【図 3】



【図 4】



【手続補正書】

【提出日】平成22年1月22日(2010.1.22)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ジアルキルフマレート、モノアルキルフマレート、フマル酸モノアルキルエステル塩、フマル酸モノアミド、モノアミドフマル酸塩、フマル酸ジアミド、モノアルキルモノアミドフマレート、これらの化合物の炭素環及びオキサ炭素環オリゴマー、及び前記の化合物の混合物からなる群から選択されたフマル酸誘導体を含有する、喘息、慢性閉塞性肺疾患一般、特にアレルギー、感染、鎮痛剤、労働状態又は身体的努力により起きる喘息、混合型喘息、又は心臓喘息の治療用薬剤。

【請求項 2】

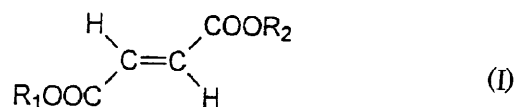
フマル酸誘導体を、好ましくはデキサメタゾン (dexamethasone)、コルチゾン (cortisone)、ヒドロコルチゾン (hydrocortisone)、プレドニゾロン (prednisolone)、プレドニゾン (prednisone)、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone)、フルオコルトロン (fluocortolone)、トリアムシノロン (triamcinolone)、ベクロメタゾン (beclomethasone)、ブデノザイド (budenoside)、フルニゾナイド (flunisonide)、フルチカゾン (fluticasone)、ベタメタゾン (betamethasone)、並びに治療許容されるこれらの塩及び誘導体より成る群から選択されたグルココルチコイドとの組合せで含有する請求項

1 記載の薬剤。

【請求項 3】

フマル酸誘導体が、式 (I) で示される 1 又は 2 以上のフマル酸ジアルキルエステルから選択された請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【化 1】

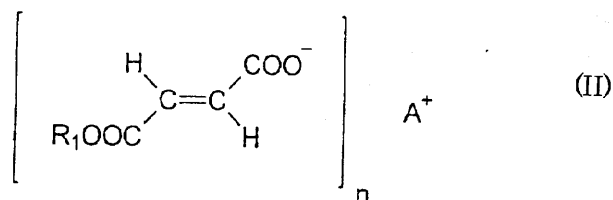


(式中、ここで、 R_1 及び R_2 は同一でも、それぞれ独立して異なっても良く、直鎖状、分岐状または環状で、飽和又は不飽和の、 $C_{1 \sim 24}$ のアルキル基又は $C_{5 \sim 20}$ のアリール基を表わし、これらの基は、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、水酸基、 $C_{1 \sim 4}$ のアルコキシ基、 $C_{1 \sim 4}$ のアルキル基、ニトロ基又はシアノ基で任意に置換されていてもよい。)

【請求項 4】

フマル酸誘導体が、式 (II) で示される 1 又は 2 以上のフマル酸モノアルキルエステルから選択された請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【化 2】



(式中、 R_1 は、直鎖状、分岐状または環状で、飽和又は不飽和の、 $C_{1 \sim 24}$ のアルキル基又は $C_{5 \sim 20}$ のアリール基を表し、A は、水素、アルカリ又はアルカリ土類金属カチオン類又は生理的に許容できる遷移金属カチオン類を表し、好ましくは Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Fe^{2+} と Mn^{2+} から選択され、n は 1 又は 2 であり、A の価数に対応する。)

【請求項 5】

フマル酸誘導体が、式 (I) で示される化合物と式 (II) で示される化合物及びこれらの混合物の 1 又は 2 以上から選択された請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 6】

前記フマル酸誘導体が、フマル酸ジメチルエステル、フマル酸ジエチルエステル、フマル酸メチルエチルエステル、モノメチルフマレート、モノエチルフマレート、メチルフマレートカルシウム塩、エチルフマレートカルシウム塩、メチルフマレートのマグネシウム塩、エチルフマレートマグネシウム塩、メチルフマレート亜鉛塩、エチルフマレート亜鉛塩、メチルフマレート鉄塩、及びエチルフマレート鉄塩からなる群から選択された請求項 5 記載の薬剤。

【請求項 7】

1 ～ 24 の炭素原子を有するアルキル基が、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、2-エチルヘキシル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、シクロヘプチル基、オクチル基、ビニル基、アリル基、2-ヒドロキシエチル基、2-又は 3-ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-メトキシエチル基、メトキシメチル基、2-メトキシプロピル基、3-メトキシプロピル基又は 2, 3-ジメトキシプロピル基からなる群から選択され、好ましくは、メチル基又はエチル基である請求項 1

～6のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 8】

経口、直腸、経皮、皮膚、眼科学的、鼻、肺又は非経口での投与に好適な剤形で提供される請求項 1～7のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 9】

タブレット、コーティングされたタブレット、カプセル、顆粒、液状の飲み薬、リポソーム、ナノ粒子、ナノカプセル、マイクロカプセル、マイクロタブレット、ペレット、粉薬、更にはカプセル又は小袋に充填された顆粒、カプセル又は小袋に充填されたマイクロタブレット、カプセル又は小袋に充填されたペレット、カプセル又は小袋に充填されたナノ粒子又はカプセル又は小袋に充填された粉薬である請求項8に記載の薬剤。

【請求項 10】

ナノ粒子、ペレット、又はマイクロタブレットの剤形であり、所望により、小袋又はカプセルに充填されている請求項9に記載の薬剤。

【請求項 11】

固形状の経口投与剤形に、腸溶性のコーティングが施されている請求項9又は10に記載の薬剤。

【請求項 12】

1～500mg フマル酸相当のフマル酸誘導体を含む請求項 1～11のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 13】

気管支平滑筋細胞へのチミジンの取り込みを阻止するに十分な量のフマル酸誘導体の存在下で前記細胞を培養する工程を含み、前記フマル酸誘導体がジアルキルフマレート、モノアルキルフマレート、フマル酸モノアルキルエステル塩、フマル酸モノアミド、モノアミドフマル酸塩、フマル酸ジアミド、モノアルキルモノアミドフマレート、これらの化合物の炭素環及びオキサ炭素環オリゴマー、及び前記の化合物の混合物からなる群から選択されたものである、PDGF誘発による気管支平滑筋細胞へのチミジンの取り込みを阻止する方法。

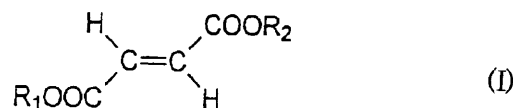
【請求項 14】

ジアルキルフマレート、モノアルキルフマレート、フマル酸モノアルキルエステル塩、フマル酸モノアミド、モノアミドフマル酸塩、フマル酸ジアミド、モノアルキルモノアミドフマレート、これらの化合物の炭素環及びオキサ炭素環オリゴマー、及び前記の化合物の混合物からなる群から選択されたフマル酸誘導体の増殖阻止量に、気管支平滑筋細胞を直接又は間接的に接触させる工程を含む、気管支平滑筋細胞の増殖を阻止する方法。

【請求項 15】

フマル酸誘導体が、式 (I) で示される 1 又は 2 以上のフマル酸ジアルキルエステルから選択される請求項 13 又は 14 に記載の方法。

【化 1】

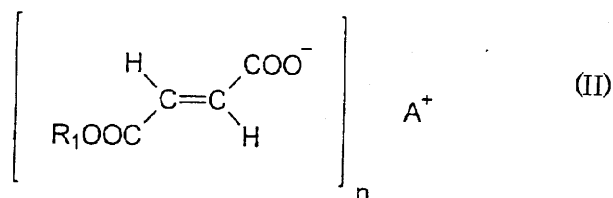


(式中、 R_1 及び R_2 は同一でも又は独立して異なっても良く、直鎖状、分岐状または環状で、飽和又は不飽和の、 $C_{1\sim 24}$ のアルキル基又は $C_{5\sim 20}$ のアリール基を表わし、これらの基は、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、水酸基、 $C_{1\sim 4}$ のアルコキシ基、 $C_{1\sim 4}$ のアルキル基、ニトロ基又はシアノ基で任意に置換されていてもよい。)

【請求項 16】

フマル酸誘導体が、式 (II) で示される 1 又は 2 以上のフマル酸モノアルキルエステルから選択された請求項 13 又は 14 のいずれかに記載の方法。

【化 2】



(式中、 R_1 は、直鎖状、分岐状または環状で、飽和又は不飽和の、 $\text{C}_{1 \sim 24}$ のアルキル基又は $\text{C}_{5 \sim 20}$ のアリール基を表し、 A は、水素、アルカリ又はアルカリ土類金属カチオン類又は生理的に許容できる遷移金属カチオン類を表し、好ましくは Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Fe^{2+} と Mn^{2+} から選択され、 n は1又は2であり、 A の価数に対応する。)

【請求項 17】

フマル酸誘導体が、式 (I) で示される化合物と式 (II) で示される化合物及びこれらの混合物の1又は2以上から選択される請求項15又は16に記載の方法。

【請求項 18】

フマル酸誘導体を対象物に投与することにより体内で行う請求項14記載の方法。

【請求項 19】

投与が経口投与である請求項18記載の方法。

【請求項 20】

ジアルキルフマレート、モノアルキルフマレート、フマル酸モノアルキルエステル塩、フマル酸モノアミド、モノアミドフマル酸塩、フマル酸ジアミド、モノアルキルモノアミドフマレート、これらの化合物の炭素環及びオキサ炭素環オリゴマー、及び前記の化合物の混合物からなる群から選択されたフマル酸誘導体を含有する、気管支平滑筋細胞増殖を阻止する薬剤。

【請求項 21】

ジアルキルフマレート、モノアルキルフマレート、フマル酸モノアルキルエステル塩、フマル酸モノアミド、モノアミドフマル酸塩、フマル酸ジアミド、モノアルキルモノアミドフマレート、これらの化合物の炭素環及びオキサ炭素環オリゴマー、及び前記の化合物の混合物からなる群から選択されたフマル酸誘導体を含有する、PDGF誘発STAT1活性を阻止する薬剤。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 K	38/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	37/02
A 6 1 K	9/50 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/50
A 6 1 K	9/16 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	9/127 (2006.01)	A 6 1 K	9/16
A 6 1 K	9/51 (2006.01)	A 6 1 K	9/127
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/51
A 6 1 K	31/573 (2006.01)	A 6 1 K	9/14
		A 6 1 K	31/573

- (72)発明者 シュトレベル, ハンスーペーター
 スイス国 5 6 3 0 ムーリ マッテンヴェーク 7
- (72)発明者 ツァウグ, クリステリアン
 スイス国 4 3 1 0 ラインフェルデン ロベルトシュテルンシュトラッセ 1 0
- (72)発明者 タン, ミカエル
 スイス国 4 0 3 1 バーゼル ペーターズグラベン 4

Fターム(参考) 4C076 AA19 AA29 AA36 AA45 AA54 AA61 AA65 BB01 CC11 CC15
 DD27 DD29 DD41 DD46 EE13J EE16 EE23 EE31 EE33 EE38
 EE42 EE53 FF25
 4C084 AA02 BA02 MA52 NA14 ZA362 ZA402 ZA592
 4C086 AA01 AA02 DA10 MA02 MA04 MA16 MA24 MA35 MA36 MA37
 MA38 MA41 MA43 NA05 ZA36 ZA40 ZA59
 4C206 AA01 AA02 DB27 DB29 DB41 DB43 GA13 GA22 KA01 MA01
 MA02 MA04 MA21 MA36 MA44 MA55 MA56 MA57 MA58 MA61
 MA63 NA14 ZA36 ZA40 ZA59