

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成28年5月12日(2016.5.12)

【公表番号】特表2015-516444(P2015-516444A)

【公表日】平成27年6月11日(2015.6.11)

【年通号数】公開・登録公報2015-038

【出願番号】特願2015-511907(P2015-511907)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/43 (2006.01)
 A 6 1 K 31/24 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 A 6 1 K 31/445 (2006.01)
 A 6 1 K 31/47 (2006.01)
 A 6 1 K 31/546 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/44 (2006.01)
 A 6 1 K 31/431 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4985 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4453 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 11/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 27/14 (2006.01)
 A 6 1 P 17/04 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 31/43
 A 6 1 K 31/24
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/445
 A 6 1 K 31/47
 A 6 1 K 31/546
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/44
 A 6 1 K 31/431
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 K 31/4453
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 P 43/00
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 27/14
A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 29/00

【手続補正書】

【提出日】平成28年3月15日(2016.3.15)

【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】

肺疾患の治療のための薬学的組成物であって、前記薬学的組成物が、

a) 機能ユニットと、

b) リンカーと、

c) 輸送ユニットと、

を含む高浸透性プロドラッグ(HPP)又はその薬学的に許容される塩を含み、

前記機能ユニットは、前記リンカーを介して前記輸送ユニットに共有結合し、

前記機能ユニットは、親薬物の部分または前記親薬物の関連化合物の部分を含み、前記親薬物は、抗ヒスタミン剤、 β 2アドレナリン受容体刺激薬、5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)阻害剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン受容体遮断薬、鎮咳剤、およびうっ血除去剤からなる群から選択され、

前記輸送ユニットは、プロトン化可能なアミン基を含み、

前記リンカーは、前記高浸透性プロドラッグが生物学的障壁を透過した後で切断されることのできる化学結合を含む、

前記薬学的組成物。

【請求項2】

前記リンカーが、共有化学結合、エーテル結合、チオエーテル結合、エステル結合、チオエステル結合、カーボネート結合、カルバメート結合、ホスフェート結合、およびオキシム結合からなる群から選択される化学結合を含む、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項3】

前記機能ユニットは、前記親薬物または前記親薬物の関連化合物の部分の親油性誘導体をさらに含む、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項4】

前記親油性誘導体は、カーボネート、エステル、アミド、カルバメート、N-マンニヒ塩基、エーテル、チオエーテル、チオエステル、ホスフェート、オキシム、およびイミンからなる群から選択される、請求項3に記載の薬学的組成物。

【請求項5】

前記HPPが、構造FLAP-1、構造FLAP-2、構造FLAP-3、構造FLAP-4、構造FLAP-5、構造FLAP-6、構造5-LI-1、構造5-LI-2、構造5-LI-3、構造5-LI-4、構造5-LI-5、構造5-LI-6、構造5-LI-7、構造5-LI-8、構造LRA-1、構造LRA-2、構造LRA-3、構造LRA-4、構造LRA-5、構造LRA-6、構造ARA-1、構造ARA-2、構造ARA-3、構造ARA-4、構造ARA-5、構造ARA-6、構造ARA-7、構造ARA-8、構造ARA-9、構造ARA-10、構造ARA-11、構造ARA-12、構造ARA-13、および構造ARA-14、並びにその立体異性体およびその薬学的

に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

前記プロトン化可能なアミン基は、置換又は非置換の一級アミン基、置換又は非置換の二級アミン基、ならびに置換又は非置換の三級アミン基からなる群から選択される、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

前記プロトン化可能なアミン基は、構造 W - 1、構造 W - 2、構造 W - 3、構造 W - 4、構造 W - 5、構造 W - 6、構造 W - 7、構造 W - 8、構造 W - 9、構造 W - 10、構造 W - 11、構造 W - 12、構造 W - 13、構造 W - 14、構造 W - 15、構造 W - 16、構造 W - 17、および構造 W - 18、並びにその立体異性体およびその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

第 1 の群の 1 つ以上の高浸透性プロドラッグ (HPP) および薬学的に許容される担体を含む、肺疾患の治療のための薬学的組成物であって、前記第 1 の群のうちの少なくとも 1 つの HPP は、請求項 1 の中で定義されたとおりの HPP である、薬学的組成物。

【請求項 9】

第 2 の群の 1 つ以上の高浸透性プロドラッグ (HPP) および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物であって、前記第 2 の群の HPP は、構造 NSAID - 1、構造 NSAID - 13、および構造 AB - 1 からなる群から選択される少なくとも 1 つの HPP を含む、薬学的組成物。

【請求項 10】

第 2 の群の 1 つ以上の HPP および薬学的に許容される担体をさらに含み、前記第 2 の群の HPP は、構造 NSAID - 1、構造 NSAID - 13、および構造 AB - 1 からなる群から選択される少なくとも 1 つの HPP を含む、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

薬学的に許容される担体と、2 つ以上の高浸透性プロドラッグ (HPP) を含む、肺疾患の治療のための薬学的組成物であって、

前記高浸透性プロドラッグは、リンカーを介して輸送ユニットに共有結合した機能ユニットを含み、

前記機能ユニットは、親薬物または前記親薬物の関連化合物の部分を含み、

前記親薬物は、抗ヒスタミン剤、2 アドレナリン受容体刺激薬、5 リポキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) 阻害剤、5 - リポキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン受容体遮断薬、鎮咳剤、抗生物質、抗炎症薬、およびうっ血除去剤からなる群から選択され、

前記輸送ユニットは、プロトン化可能なアミン基を含み、

前記リンカーは、前記高浸透性プロドラッグが生物学的障壁を透過した後で切断されることのできる化学結合を含む、

前記薬学的組成物。

【請求項 12】

少なくとも 1 つの HPP の親薬物が、非ステロイド性抗炎症薬、アスピリン、イブプロフェン、ジフルニサル、ジクロフェナク、ロイコトリエン拮抗薬、モンテルカスト、およびジロートンからなる群から選択される抗炎症薬である、請求項 11 に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

少なくとも 1 つの HPP の親薬物が、ラクタム系抗生物質、スルホンアミド、およびキノロンからなる群から選択される抗生物質である、請求項 11 に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

薬学的に許容される担体と、少なくとも 1 つの高浸透性プロドラッグと、シルденаフィル、バルденаフィル、タダラフィル、アセチルденаフィル、アバナフィル、ロденаフィル、ミロденаフィル、クレマスチン、メタプロテレノール、ウденаフィル、およびそれらの

塩からなる群から選択される少なくとも1つの追加の治療剤と、を含む、肺疾患の治療のための薬学的組成物であって、

前記高浸透性プロドラッグは、リンカーを介して輸送ユニットに共有結合した機能ユニットを含み、

前記機能ユニットは、親薬物または前記親薬物の関連化合物の部分を含み、

前記親薬物は、抗ヒスタミン剤、 β 2アドレナリン受容体刺激薬、5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)阻害剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン受容体遮断薬、鎮咳剤、抗生物質、抗炎症薬、およびうっ血除去剤からなる群から選択され、

前記輸送ユニットは、プロトン化可能なアミン基を含み、

前記リンカーは、前記高浸透性プロドラッグが生物学的障壁を透過した後で切断されることのできる化学結合を含む、

前記薬学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0322

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0322】

この試験の結果は、試験薬物の組み合わせが、強力な抗炎症および抗喘息活性を有していたことを示すものである。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕肺疾患の治療のための高浸透性プロドラッグであって、

a) 機能ユニットと、

b) リンカーと、

c) 輸送ユニットと、を含む、

前記機能ユニットは、前記リンカーを介して前記輸送ユニットに共有結合し、

前記機能ユニットは、親薬物の部分または前記親薬物の関連化合物の部分を含み、前記親薬物は、抗ヒスタミン剤、 β 2アドレナリン受容体刺激薬、5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)阻害剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン受容体遮断薬、鎮咳剤、およびうっ血除去剤からなる群から選択され、

前記輸送ユニットは、プロトン化可能なアミン基を含み、

前記リンカーは、前記高浸透性プロドラッグが生物学的障壁を透過した後で切断されることのできる化学結合を含む、高浸透性プロドラッグ。

〔2〕前記化学結合は、共有化学結合、エーテル結合、チオエーテル結合、エステル結合、チオエステル結合、カーボネート結合、カルバメート結合、ホスフェート結合、およびオキシム結合からなる群から選択される、前記〔1〕に記載の高浸透性プロドラッグ。

〔3〕前記機能ユニットは、第1の親薬物または第1の親薬物の関連化合物の部分の親油性誘導体をさらに含む、前記〔1〕に記載の高浸透性プロドラッグ。

〔4〕前記親油性誘導体は、カーボネート、エステル、アミド、カルバメート、N-マンニヒ塩基、エーテル、チオエーテル、チオエステル、ホスフェート、オキシム、およびイミンからなる群から選択される、前記〔3〕に記載の高浸透性プロドラッグ。

〔5〕前記抗ヒスタミン剤は、フェキソフェナジン(RS)-2-[4-[1-ヒドロキシ-4-[4-(ヒドロキシ-ジフェニル-メチル)-1-ピペリジル]ブチル]フェニル]-2-メチル-プロパン酸、クレマスチン((2R)-2-{2-[(1R)-1-(4-クロロフェニル)-1-フェニルエトキシ]エチル}-1-メチルピロリジン)、ジフェンヒドラミン[2-(ジフェニルメトキシ)-N,N-ジメチルエタンアミン]、ドキシラミン[(RS)-N,N-ジメチル-2-(1-フェニル-1-ピリジン-2-イル-エトキシ)-エタンアミン]、デスロラタジン[8-クロロ-6,11-ジヒドロ-11-(4-ピペリジニリデン)-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b

]ピリジン]、ブロムフェニラミン (3 - (4 - プロモフェニル) - N , N - ジメチル - 3 - ピリジン - 2 - イル - プロパン - 1 - アミン)、クロロフェナミン [3 - (4 - クロロフェニル) - N , N - ジメチル - 3 - ピリジン - 2 - イル - プロパン - 1 - アミン、フェニラミン、フルオルフェニラミン、クロルフェニラミン、デスクロルフェニラミン (ボラミン)、デスクロルフェニラミン、ジフェニラミン、ヨードフェニラミン、クロモグリク酸 (5 , 5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 1 , 3 - ジイル) ビス (オキシ) ビス (4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸)、ロラタジン [エチル 4 - (8 - クロロ - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 1 H - ベンゾ [5 , 6] シクロヘプタ [1 , 2 - b] ピリジン - 1 1 - イリジン) - 1 - ピペリジナルボキシレート、アクリバステン [(E) - 3 - { 6 - [(E) - 1 - (4 - メチルフェニル) - 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロップ - 1 - エニル] ピリジン - 2 - イル } プロップ - 2 - エン酸]、エバステン [4 - (4 - ベンズヒドリルオキシ - 1 - ピペリジル) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) ブタン - 1 - オン]、カレバステン、プロメタジン [(RS) - N , N - ジメチル - 1 - (1 0 H - フェノチアジン - 1 0 - イル) プロパン - 2 - アミン]、およびオロパタジン [{ (1 1 Z) - 1 1 - [3 - (ジメチルアミノ) - プロピリデン] - 6 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ [b , e] オキセピン - 2 - イル } 酢酸] からなる群から選択される、前記 [1] に記載の高浸透性プロドラッグ。

[6] 前記 2 アドレナリン受容体刺激薬は、アルブテロール [(RS) - 4 - [2 - (tert - ブチルアミノ) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (ヒドロキシメチル) フェノール]、レボサルブテロール [4 - [(1 R) - 2 - (tert - ブチルアミノ) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (ヒドロキシメチル) フェノール]、テルブタリン [(RS) - 5 - [2 - (tert - ブチルアミノ) - 1 - ヒドロキシエチル] ベンゼン - 1 , 3 - ジオール]、ピルブテロール [(RS) - 6 - [2 - (tert - ブチルアミノ) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - オル]、プロカテロール [(±) - (1 R , 2 S) - rel - 8 - ヒドロキシ - 5 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (イソプロピルアミノ) ブチル] - キノリン - 2 (1 H) - オン]、メタプロテレノール [(RS) - 5 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (イソプロピルアミノ) エチル] ベンゼン - 1 , 3 - ジオール]、フェノテロール [(RR , SS) - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - { [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ } エチル) ベンゼン - 1 , 3 - ジオール]、メシル酸ピトルテロール [(RS) - [4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - tert - ブチルアミノ - エチル) - 2 - (4 - メチルベンゾイル) オキシ - フェニル] 4 - メチルベンゾエート]、リトドリン [4 - ((1 R , 2 S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - { [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] アミノ } プロピル) フェノール]、サルメテロール [(RS) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - [6 - (4 - フェニルプトキシ) ヘキシルアミノ] エチル } フェノール]、ホルモテロール [(RS , SR) - N - [2 - ヒドロキシ - 5 - [1 - ヒドロキシ - 2 - [1 - (4 - メトキシフェニル) プロパン - 2 - イルアミノ] エチル] フェニル] ホルムアミド]、バンブテロール [(RS) - 5 - [2 - (tert - ブチルアミノ) - 1 - ヒドロキシエチル] ベンゼン - 1 , 3 - ジイル ビス (ジメチルカルバメート)]、クレンブテロール [(RS) - 1 - (4 - アミノ - 3 , 5 - ジクロロフェニル) - 2 - (tert - ブチルアミノ) エタノール]、およびインダカテロール [(R) - 5 - [2 - [(5 , 6 - ジエチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 8 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン] からなる群から選択される、前記 [1] に記載の高浸透性プロドラッグ。

[7] 前記 5 - リボキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) 阻害剤は、MK - 886 [3 - (1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - t - ブチルチオ - 5 - イソプロピルインドール - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸]、MK - 0591 [3 - (1 - (4 - クロロベンジル - 3 - (t - ブチルチオ) - 5 - (キノリン - 2 - イル メトキシ) インドール - 2 - イル)) - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸]、2 - シクロペンチル - 2 - [4 - (キノリン - 2 - イル メトキシ) フェニル] 酢酸、および 3 - [[1 - (4 - クロロベンジ

ル) - 4 - メチル - 6 - (5 - フェニルピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - チオピラノ [2 , 3 , 4 - c , d] インドール - 2 - イル] - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸からなる群から選択される、前記〔1〕に記載の高浸透性プロドラッグ。

〔8〕前記5 - リポキシゲナーゼ阻害剤は、ジロートン [(R S) - N - [1 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) エチル] - N - ヒドロキシウレア]、テオフィリン (1 , 3 - ジメチル - 7 H - プリン - 2 , 6 - ジオン)、2 , 6 - ジメチル - 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エテニル] フェノール、2 , 6 - ジメチル - 4 - [2 - (3 - ビリジル) エテニル] フェノール、および2 , 6 - ジメチル - 4 - [2 - (2 - チエニル) エテニル] フェノールからなる群から選択される、前記〔1〕に記載の高浸透性プロドラッグ。

〔9〕前記ロイコトリエン受容体遮断薬は、モンテルカスト { R - (E) - 1 - [[[1 - [3 - [2 - (7 - クロロ2 - キノリニル) エテニル] フェニル] - 3 - [2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) フェニル] プロピル] チオ] メチル] シクロプロパン酢酸 }、7 - [3 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - 2 - ヒドロキシプロボキシ] - 4 - オキソ - 8 - プロピル - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - カルボン酸、(E) - 3 - [[[3 - [2 - (7 - クロロ - 2 - キノリニル) エテニル] フェニル] [[3 - ジメチルアミノ] - 3 - オキソプロピル] チオ] メチル] チオ] プロパン酸ナトリウム塩、2 (S) - ヒドロキシル - 3 (R) - カルボキシエチルチオ) - 3 - [2 - (8 - フェニルオクチル) フェニル] プロパン酸、4 - [4 - [3 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) プロピルスルホニル] フェニル] - 4 - オキソ - ブタン酸、および3 - (3 - (2 - (7 - クロロ - 2 - キノリニル) エテニル) フェニル) ((3 - ジメチルアミノ - 3 - オキソプロピル) チオ) メチル) チオプロパン酸からなる群から選択される、前記〔1〕に記載の高浸透性プロドラッグ。

〔10〕前記鎮咳剤は、デキストロメトルファン ((+) - 3 - メトキシ - 17 - メチル - (9 , 13 , 14) - モルフィナン)、チベピジン (3 - (ジ - 2 - チエニルメチレン) - 1 - メチルピペリジン)、クロペラスチン (1 - [2 - [(4 - クロロフェニル) - フェニル - メトキシ] エチル] ピペリジン)、ベンプロベリン (1 - [2 - (2 - ベンジルフェノキシ) - 1 - メチルエチル] ピペリジン)、ジオキソプロメタジン (9 , 9 - ジオキソプロメタジン)、プロモレート (2 - モルフォリノエチル - 2 - フェノキシ - 2 - メチルプロピオネート)、ホミノベン (N - 2 - クロロ - 6 - ベンゾイル - アミノベンジル - メチルアミノアセチル - モルホリン)、およびペントキシベリン (2 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] エチル 1 - フェニルシクロペンタンカルボキシレート) からなる群から選択される、前記〔1〕に記載の高浸透性プロドラッグ。

〔11〕前記うっ血除去剤は、エフェドリン [(R , S) - 2 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロパン - 1 - オール]、レボメタンフェタミン [(R) - N - メチル - 1 - フェニル - プロパン - 2 - アミン]、フェニレフリン [(R) - 3 - [- 1 - ヒドロキシ - 2 - (メチルアミノ) エチル] フェノール]、プロピルヘキセドリン [(R S) - N , - ジメチル - シクロヘキシルエチルアミン]、プソイドエフェドリン [(R * , R *) - 2 - メチルアミノ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オール]、シネフリン [4 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (メチルアミノ) エチル] フェノール]、およびテトラヒドロゾリン [(R S) - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール] からなる群から選択される、前記〔1〕に記載の高浸透性プロドラッグ。

〔12〕その立体異性体および薬学的に許容される塩を含む、構造FLAP - 1、構造FLAP - 2、構造FLAP - 3、構造FLAP - 4、構造FLAP - 5、構造FLAP - 6、構造5 - LI - 1 -、構造5 - LI - 2、構造5 - LI - 3、構造5 - LI - 4、構造5 - LI - 5、構造5 - LI - 6、構造5 - LI - 7、構造5 - LI - 8、構造LRA - 1、構造LRA - 2、構造LRA - 3、構造LRA - 4、構造LRA - 5、構造LRA - 6、構造ARA - 1、構造ARA - 2、構造ARA - 3、構造ARA - 4、構造ARA - 5、構造ARA - 6、構造ARA - 7、構造ARA - 8、構造ARA - 9、構造ARA - 10、構造ARA - 11、構造ARA - 12、構造ARA - 13、および構造ARA -

14からなる群から選択される構造を有するHPPをさらに含む、前記〔1〕に記載の高浸透性プロドラッグ。

〔13〕前記プロトン化可能なアミン基は、置換および非置換の一级アミン基、置換および非置換の二级アミン基、ならびに置換および非置換の三级アミン基からなる群から選択される、前記〔1〕に記載の高浸透性プロドラッグ。

〔14〕前記プロトン化可能なアミン基は、その立体異性体および薬学的に許容される塩を含む、構造W-1、構造W-2、構造W-3、構造W-4、構造W-5、構造W-6、構造W-7、構造W-8、構造W-9、構造W-10、構造W-11、構造W-12、構造W-13、構造W-14、構造W-15、構造W-16、構造W-17、および構造W-18からなる群から選択される、前記〔13〕に記載の高浸透性プロドラッグ。

〔15〕第1の群の高浸透性プロドラッグおよび薬学的に許容される担体を含む、肺疾患の治療のための薬学的組成物であって、前記第1の群の高浸透性プロドラッグの1つ以上のHPPは、前記〔1〕に記載の化合物である、薬学的組成物。

〔16〕第2の群のHPPおよび薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物であって、前記第2の群のHPPは、構造NSAID-1~NSAID-13、および構造AB-1からなる群から選択される1つ以上のHPPを含む、薬学的組成物。

〔17〕第2の群のHPPおよび薬学的に許容される担体をさらに含み、前記第2の群のHPPは、構造NSAID-1~NSAID-13、および構造AB-1からなる群から選択される1つ以上のHPPを含む、前記〔15〕に記載の薬学的組成物。

〔18〕前記薬学的に許容される担体は、アルコール、アセトン、エステル、水、および水溶液からなる群から選択される、前記〔15〕に記載の薬学的組成物。

〔19〕薬学的に許容される担体と、肺疾患の治療のための1つより多くの高浸透性プロドラッグを含む薬学的組成物であって、

前記高浸透性プロドラッグは、リンカーを介して輸送ユニットに共有結合した機能ユニットを含み、

前記機能ユニットは、親薬物または前記親薬物の関連化合物の部分を含み、

前記親薬物は、抗ヒスタミン剤、 β 2アドレナリン受容体刺激薬、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)阻害剤、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン受容体遮断薬、鎮咳剤、抗生物質、抗炎症薬、およびうっ血除去剤からなる群から選択され、

前記輸送ユニットは、プロトン化可能なアミン基を含み、

前記リンカーは、前記高浸透性プロドラッグが生物学的障壁を透過した後で切断されることのできる化学結合を含む、薬学的組成物。

〔20〕前記1つより多くの高浸透性プロドラッグは、第1の親薬物および第2の親薬物の機能ユニットを含み、前記第1および前記第2の親薬物は、同じかまたは異なってもよい、前記〔17〕に記載の薬学的組成物。

〔21〕前記抗炎症薬は、非ステロイド性抗炎症薬、アスピリン、イブプロフェン、ジフルニサル、ジクロフェナク、ロイコトリエン拮抗薬、モンテルカスト、およびジロートンからなる群から選択される、前記〔17〕に記載の薬学的組成物。

〔22〕前記抗生物質は、ラクタム系抗生物質、スルホンアミド、およびキノロンからなる群から選択される、前記〔17〕に記載の薬学的組成物。

〔23〕前記ラクタム系抗生物質は、ペニシリン誘導体、セファロスポリン、ペネム、モノバクタム、カルバペネム、 β ラクタマーゼ阻害剤、アミノペニシリン、アモキシシリン、アンピシリン、エピシリン、カルボキシペニシリン、カルベニシリン、チカルシリン、テモシリン、ウレイドペニシリン、アズロシリン、ピペラシリン、メズロシリン、メシリナム、スルベニシリン、ベンザチンペニシリン、ペニシリンG、ペニシリンV、ペニシリンO、プロカインペニシリン、オキサシリン、メチシリン、ナフシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、ピバンピシリン、ヘタシリン、ペカンピシリン、メタンピシリン、タランピシリン、コ-アモキシクラブ、ピペラシリン、セファレキシン、セファロチン、セファゾリン、セファクロル、セフロキシム、セファマンドール

セフォテタン、セフォキシチン、セフォラニド、セフトリアキソン、セフォタキシム、セフポドキシムプロキセチル、セフタジジム、セフェピム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、セフィキシム、セフピロム、ファロペナム、アズトレオナム、チゲモナム、ピアペナム、ドリペナム、エルタペナム、イミペナム、メロペナム、パニペナム、タゾバクタム、スルバクタム、クラブラン酸、[(N - ベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] - ホスホン酸モノ - (4 - ニトロフェニル) エステルナトリウム塩、[(N - ベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] - ホスホン酸モノ - (3 - ビリジニル) エステルナトリウム塩、スルファニルアミド (4 - アミノベンゼンスルホンアミド)、スルファサラジン (6 - オキソ - 3 - (2 - [4 - (N - ピリジン - 2 - イルスルファモイル) フェニル] ヒドラゾノ) シクロヘキサ - 1 , 4 - ジエンカルボン酸)、1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 7 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 3 - カルボン酸、およびナリジクス酸 (1 - エチル - 7 - メチル - 4 - オキソ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸) からなる群から選択される、前記〔20〕に記載の薬学的組成物。

〔24〕前記スルホンアミドは、スルファイソジミジン、スルファニルアミド、スルファジアジン、スルフィソキサゾール、スルファメトキサゾール、スルファジメトキシシム、スルファメトキシピリダジン、スルファセタミド、スルファドキシシム、アセタゾラミド、ブメタニド、クロルタリドン、クロパミド、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、インダバミド、メフルシド、メトラゾン、キシパミド、ジクロルフエナミド、ドルゾラミド、アセタゾラミド、エトクスゾラミド、スルチアム、ゾニサミド、マフェニド、セレコキシブ、ダルナビル、プロベネシド、スルファサラジン、およびスマトリブタンからなる群から選択される、前記〔20〕に記載の薬学的組成物。

〔25〕前記キノロンは、シノキサシン、フルメキン、ナリジクス酸、オキシリニン酸、ピロミド酸、ピベミド酸、ロソキサシン、シプロフロキサシン、エノキサシン、フレロキサシン、ロメフロキサシン、ナジフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、ペフロキサシン、ルフロキサシン、パロフロキサシン、ガチフロキサシン、グレパフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、バズフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン、トスフロキサシン、クリナフロキサシン、ゲミフロキサシン、シタフロキサシン、トロパフロキサシン、プルリフロキサシン、ガレノキサシン、エシノフロキサシン、デラフロキサシン、およびナリジクス酸からなる群から選択される、前記〔20〕に記載の薬学的組成物。

〔26〕前記親薬物は、ペニシリンV、アスピリン、ジロートン、メタプロテレノール、およびフェキソフェナジンを含む、前記〔18〕に記載の薬学的組成物。

〔27〕前記親薬物は、アスピリンおよびジロートンを含む、前記〔18〕に記載の薬学的組成物。

〔28〕前記親薬物は、セフォキシチン、アスピリン、ジロートン、アルブテロール、およびクレマスチンを含む、前記〔18〕に記載の薬学的組成物。

〔29〕前記親薬物は、セフォキシチン、アスピリン、モンテルカスト、アルブテロール、およびアクリバスチンを含む、前記〔18〕に記載の薬学的組成物。

〔30〕前記親薬物は、セフォキシチン、イブプロフェン、モンテルカスト、アルブテロール、およびクレマスチンを含む、前記〔18〕に記載の薬学的組成物。

〔31〕前記第2の親薬物は、アクリバスチンであり、前記第1の親薬物は、セフォキシチン、イブプロフェン、モンテルカスト、およびアルブテロールを含む、前記〔18〕に記載の薬学的組成物。

〔32〕前記第1の親薬物は、イブプロフェン、モンテルカスト、およびアクリバスチンを含む、前記〔18〕に記載の薬学的組成物。

〔33〕前記第2の親薬物は、デキストロメトルファン、ペントキシベリン、アクリバスチン、ジフェンヒドラミン、ドキシラミン、デスロラタジン、クロロフェナミン、エフェドリン、およびレボメタンフェタミンからなる群から選択される、前記〔18〕に記載の薬学的組成物。

〔34〕前記第2の親薬物は、アクリバスチンであり、前記第1の親薬物は、セフォキシ

チン、イブプロフェン、およびモンテルカストを含む、前記〔18〕に記載の薬学的組成物。

〔35〕前記第1の親薬物は、ジクロフェナク、モンテルカスト、ビルブテロール、およびアクリバスチンを含む、前記〔18〕に記載の薬学的組成物。

〔36〕前記第2の親薬物は、アクリバスチンであり、前記第1の親薬物は、ジクロフェナク、モンテルカスト、およびビルブテロールを含む、前記〔18〕に記載の薬学的組成物。

〔37〕前記第1の親薬物は、ジフルニサル、ジロートン、テルブタリン、およびアクリバスチンを含む、前記〔18〕に記載の薬学的組成物。

〔38〕前記第2の親薬物は、アクリバスチンであり、前記第1の親薬物は、ジフルニサル、ジロートン、およびテルブタリンを含む、前記〔18〕に記載の薬学的組成物。

〔39〕前記第1の親薬物は、アズロシリン、ジフルニサル、モンテルカスト、およびアクリバスチンを含む、前記〔18〕に記載の薬学的組成物。

〔40〕前記第2の親薬物は、アクリバスチンであり、前記第1の親薬物は、アズロシリン、ジフルニサル、およびモンテルカストを含む、前記〔18〕に記載の薬学的組成物。

〔41〕前記第1の親薬物は、ピペラシリン、ジクロフェナク、ジロートン、メタプロテレノール、およびアクリバスチンを含む、前記〔18〕に記載の薬学的組成物。

〔42〕前記第2の親薬物は、アクリバスチンであり、前記第1の親薬物は、ピペラシリン、アスピリン、ジロートン、およびメタプロテレノールを含む、前記〔18〕に記載の薬学的組成物。

〔43〕薬学的に許容される担体と、少なくとも1つの高浸透性プロドラッグと、シルденаフィル、バルденаフィル、タダラフィル、アセチルденаフィル、アバナフィル、ロденаフィル、ミロденаフィル、クレマスチン、メタプロテレノール、ウденаフィル、およびそれらの塩からなる群から選択される少なくとも1つの第2の化合物と、を含む、肺疾患の治療のための薬学的組成物であって、

前記高浸透性プロドラッグは、リンカーを介して輸送ユニットに共有結合した機能ユニットを含み、

前記機能ユニットは、親薬物または前記親薬物の関連化合物の部分を含み、

前記親薬物は、抗ヒスタミン剤、 α 2アドレナリン受容体刺激薬、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)阻害剤、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン受容体遮断薬、鎮咳剤、抗生物質、抗炎症薬、およびうっ血除去剤からなる群から選択され、

前記輸送ユニットは、プロトン化可能なアミン基を含み、

前記リンカーは、前記高浸透性プロドラッグが生物学的障壁を透過した後で切断されることのできる化学結合を含む、薬学的組成物。

〔44〕前記第2の化合物は、シルденаフィルおよびメタプロテレノールであり、前記親薬物は、6-フェノキシアセトアミドペニシラン酸、アスピリン、ジロートン、およびフェキソフェナジンである、前記〔41〕に記載の薬学的組成物。

〔45〕前記第2の化合物は、バルденаフィルおよびメタプロテレノールであり、前記親薬物は、6-フェノキシアセトアミドペニシラン酸、アスピリン、ジロートン、およびフェキソフェナジンである、前記〔41〕に記載の薬学的組成物。

〔46〕前記第2の化合物は、タダラフィルおよびクレマスチンであり、前記親薬物は、3-[[(アミノカルボニル) オキシ] メチル] - 7 - メトキシ - 8 - オキソ - 7 - [(2 - チエニルアセチル) アミノ] - 5 - チア - 1 - アザビシクロ[4.2.0]オクト - 2 - エン - 2 - カルボン酸、アスピリン、およびモンテルカストである、前記〔41〕に記載の薬学的組成物。

〔47〕前記第2の化合物は、ウденаフィルおよびクレマスチンであり、前記親薬物は、3-[[(アミノカルボニル) オキシ] メチル] - 7 - メトキシ - 8 - オキソ - 7 - [(2 - チエニルアセチル) アミノ] - 5 - チア - 1 - アザビシクロ[4.2.0]オクト - 2 - エン - 2 - カルボン酸、イブプロフェン、およびモンテルカストである、前記〔41〕

〕に記載の薬学的組成物。

〔48〕前記第2の化合物は、ウデナフィルおよびクレマスチンであり、前記親薬物は、3 - [[(アミノカルボニル) オキシ] メチル] - 7 - メトキシ - 8 - オキソ - 7 - [(2 - チェニルアセチル) アミノ] - 5 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 2 . 0] オクト - 2 - エン - 2 - カルボン酸、イブプロフェン、およびジロートンである、前記〔41〕に記載の薬学的組成物。

〔49〕生物学的対象に、前記〔1〕に記載の高浸透性薬物、または前記〔15〕、前記〔17〕、もしくは前記〔41〕に記載の薬学的組成物を投与することを含む、生物学的対象の肺疾患を治療するための方法。

〔50〕前記肺疾患は、喘息、下気道および上気道感染、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、嚢胞性線維症、肺炎、サルコイドーシス、肺線維症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、そう痒、ならびに鼻水からなる群から選択される、前記〔47〕に記載の方法。