

【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29年11月30日(2017.11.30)

【公表番号】特表2016-540734(P2016-540734A)

【公表日】平成28年12月28日(2016.12.28)

【年通号数】公開・登録公報2016-070

【出願番号】特願2016-525531(P2016-525531)

【国際特許分類】

C 0 7 C 69/736 (2006.01)

A 6 1 K 31/216 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

C 0 7 C 235/20 (2006.01)

C 0 7 C 235/22 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 69/736 C S P

A 6 1 K 31/216

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 11/00

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/34

C 0 7 C 235/20 Z

C 0 7 C 235/20 C

C 0 7 C 235/22 Z

【手続補正書】

【提出日】平成29年10月23日(2017.10.23)

【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

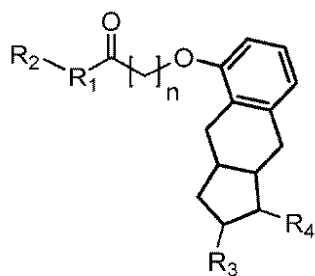
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化201】



式 (I)

(式中、R₁はNH、OまたはSであり；

R₂は、直鎖状C₅～C₁₈アルキル、分枝状C₅～C₁₈アルキル、直鎖状C₂～C₁₈アルケニル、分枝状C₃～C₁₈アルケニル、アリール、アリール-C₁～C₁₈アル

キル；アミノ酸またはペプチドであり；

R₃ は、H、OH、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状C₁～C₁₅アルコキシ、O—任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状C₂～C₁₅アルケニル、O(C=O)—任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状C₁～C₁₅アルキルまたはO(C=O)—任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状C₂～C₁₅アルケニルであり；

R₄は、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状C₁～C₁₅アルキルまたは任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状C₂～C₁₅アルケニルであり；

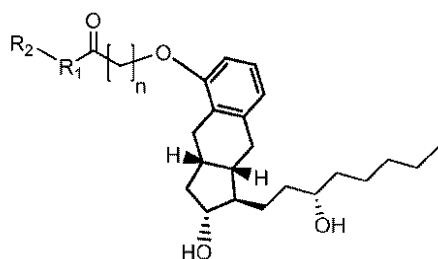
n は $0 \sim 5$ の整数である)

のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 2】

式 (I I) :

【化 2 0 2】



式 (II)

(式中、R₁はNH、OまたはSであり；

R₂ は、直鎖状 C₅ ~ C₁₈ アルキル、分枝状 C₅ ~ C₁₈ アルキル、直鎖状 C₂ ~ C₁₈ アルケニル、分枝状 C₃ ~ C₁₈ アルケニル、アリール、アリール - C₁ ~ C₁₈ アルキル；アミノ酸またはペプチドであり；

n は $0 \sim 5$ の整数である)

のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 3】

R₂ が、直鎖状 C₅ ~ C₁₈ アルキルまたは分枝状 C₅ ~ C₁₈ アルキル、直鎖状 C₂ ~ C₁₈ アルケニル、分枝状 C₃ ~ C₁₈ アルケニルであり、n が 0 または 1 である、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項4】

R₂ が、アミノ酸、または 2～10 個のアミノ酸を含むペプチドである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項5】

R₁がNである、請求項1～4のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 6】

R₁がOである、請求項1～4のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物、

【請求項 7】

R₁がSである、請求項1～4のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 8】

nが0である、請求項1～7のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 9】

nが1である、請求項1～7のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 10】

R₂ が直鎖状 C₅ ~ C₁₈ アルキルである、請求項 1 ~ 3 および 5 ~ 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 1 1】

R₂ が直鎖状 C₅ ~ C₁₈ アルケニルである、請求項 1 ~ 3 および 5 ~ 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 12】

R_2 が分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、請求項 1 ～ 3 および 5 ～ 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 13】

R_2 が、分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである、請求項 1 ～ 3 および 5 ～ 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 14】

R_2 が、アリールまたはアリール- $C_{1 \sim 8}$ アルキルである、請求項 1 ～ 3 および 5 ～ 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 15】

R_2 がアリールである、請求項 14 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 16】

前記アリールが $C_5 \sim C_{10}$ アリールである、請求項 15 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 17】

前記アリールがフェニル、ナフチル、チエニル、インドリルまたはアントラセニルである、請求項 16 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 18】

アリール基が縮合環構造を含む、請求項 15 または 16 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 19】

R_2 がアリール- $C_{1 \sim 8}$ アルキルである、請求項 14 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 20】

R_2 がアリール- $C_5 \sim C_{18}$ である、請求項 19 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 21】

前記アリール- $C_{1 \sim 8}$ アルキルが $C_5 \sim C_{10}$ アリールを含む、請求項 19 または 20 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 22】

R_2 がペンチルである、請求項 1 ～ 3 および 5 ～ 10 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 23】

R_2 がヘキシルである、請求項 1 ～ 3 および 5 ～ 10 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 24】

R_2 がヘプチルである、請求項 1 ～ 3 および 5 ～ 10 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 25】

R_2 がオクチルである、請求項 1 ～ 3 および 5 ～ 10 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 26】

R_2 がノニルである、請求項 1 ～ 3 および 5 ～ 10 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 27】

R_2 がデシルである、請求項 1 ～ 3 および 5 ～ 10 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 28】

R_2 がウンデシルである、請求項 1 ～ 3 および 5 ～ 10 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 29】

R_2 がドデシルである、請求項 1～3 および 5～10 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 30】

R_2 がトリデシルである、請求項 1～3 および 5～10 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 31】

R_2 がテトラデシルである、請求項 1～3 および 5～10 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 32】

R_2 がペンタデシルである、請求項 1～3 および 5～10 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 33】

R_2 がヘキサデシルである、請求項 1～3 および 5～10 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 34】

R_2 がヘプタデシルである、請求項 1～3 および 5～10 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 35】

R_2 がオクタデシルである、請求項 1～3 および 5～10 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 36】

R_2 が、直鎖状 C_5 アルケニル、直鎖状 C_6 アルケニル、直鎖状 C_8 アルケニル、直鎖状 C_{10} アルケニル、直鎖状 C_{12} アルケニル、直鎖状 C_{14} アルケニル、直鎖状 C_{16} アルケニルまたは直鎖状 C_{18} アルケニルである、請求項 1～3、5～9 および 11 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 37】

R_3 が OH である、請求項 1 および 3～36 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 38】

R_3 が H である、請求項 1 および 3～36 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 39】

R_4 が O-アルキルである、請求項 1 および 3～36 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 40】

n が 1 であり、 R_1 が O であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 41】

n が 1 であり、 R_1 が S であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 42】

n が 1 であり、 R_1 が N であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 43】

n が 0 であり、 R_1 が N であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 44】

R_2 が、直鎖状 C_5 アルキル、直鎖状 C_6 アルキル、直鎖状 C_8 アルキル、直鎖状 C_{10} アルキル、直鎖状 C_{12} アルキル、直鎖状 C_{14} アルキル、直鎖状 C_{16} アルキルまたは直鎖状 C_{18} アルキルである、請求項 40～43 のいずれか一項に記載のプロスタサイ

クリン化合物。

【請求項 45】

n が 1 であり、R₁ が O であり、R₂ が直鎖状 C₁₀ ~ C₁₈ アルキルであり、R₃ が OH であり、R₄ がヒドロキシル置換 C₁ ~ C₁₅ アルキルである、請求項 1 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 46】

n が 1 であり、R₁ が S であり、R₂ が直鎖状 C₅ ~ C₁₈ アルキルであり、R₃ が O H であり、R₄ がヒドロキシル置換 C₁ ~ C₁₅ アルキルである、請求項 1 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 47】

n が 1 であり、R₁ が N であり、R₂ が直鎖状 C₅ ~ C₁₈ アルキルであり、R₃ が O H であり、R₄ がヒドロキシル置換 C₁ ~ C₁₅ アルキルである、請求項 1 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 48】

n が 0 であり、R₁ が N であり、R₂ が直鎖状 C₅ ~ C₁₈ アルキルであり、R₃ が O H であり、R₄ がヒドロキシル置換 C₁ ~ C₁₅ アルキルである、請求項 1 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 49】

R₄ がヒドロキシル置換 C₅ ~ C₁₀ アルキルであり、前記ヒドロキシルが R₄ 基の C₂ 位に存在する、請求項 45 ~ 48 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 50】

n が 1 であり、R₁ が O であり、R₂ が直鎖状 C₅ ~ C₁₈ アルキルである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 51】

n が 1 であり、R₁ が S であり、R₂ が直鎖状 C₅ ~ C₁₈ アルキルである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 52】

n が 1 であり、R₁ が N であり、R₂ が直鎖状 C₅ ~ C₁₈ アルキルである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 53】

n が 0 であり、R₁ が N であり、R₂ が直鎖状 C₅ ~ C₁₈ アルキルである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 54】

R₂ が、直鎖状 C₅ アルキル、直鎖状 C₆ アルキル、直鎖状 C₈ アルキル、直鎖状 C₁₀ アルキル、直鎖状 C₁₂ アルキル、直鎖状 C₁₄ アルキル、直鎖状 C₁₆ アルキルまたは直鎖状 C₁₈ アルキルである、請求項 50 ~ 53 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 55】

n が 1 であり、R₁ が O であり、R₂ が直鎖状または分枝状 C₅ ~ C₁₈ アルキルである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 56】

n が 1 であり、R₁ が S であり、R₂ が直鎖状または分枝状 C₅ ~ C₁₈ アルキルである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 57】

n が 1 であり、R₁ が N であり、R₂ が直鎖状または分枝状 C₅ ~ C₁₈ アルキルである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 58】

n が 0 であり、R₁ が N であり、R₂ が直鎖状または分枝状 C₅ ~ C₁₈ アルキルである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 59】

R_2 が、直鎖状もしくは分枝状 C_5 アルキル、直鎖状 C_6 アルキル、直鎖状 C_8 アルキル、直鎖状もしくは分枝状 C_{10} アルキル、直鎖状もしくは分枝状 C_{12} アルキル、直鎖状もしくは分枝状 C_{14} アルキル、直鎖状もしくは分枝状 C_{16} アルキルまたは直鎖状もしくは分枝状 C_{18} アルキルである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 60】

n が 1 であり、 R_1 が O であり、 R_2 が直鎖状または分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 61】

n が 1 であり、 R_1 が S であり、 R_2 が直鎖状または分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 62】

n が 1 であり、 R_1 が N であり、 R_2 が直鎖状または分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 63】

n が 0 であり、 R_1 が N であり、 R_2 が直鎖状または分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 64】

R_2 が、直鎖状もしくは分枝状 C_5 アルケニル、直鎖状 C_6 アルケニル、直鎖状 C_8 アルケニル、直鎖状もしくは分枝状 C_{10} アルケニル、直鎖状もしくは分枝状 C_{12} アルケニル、直鎖状もしくは分枝状 C_{14} アルケニル、直鎖状もしくは分枝状 C_{16} アルケニルまたは直鎖状もしくは分枝状 C_{18} アルケニルである、請求項 1～3 および 5～9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 65】

1 個または複数の水素原子が重水素原子で置き換えられている、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 66】

R_1 が O であり、 R_2 が対称性分枝状アルキルまたは非対称性分枝状アルキルである、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 67】

5-ノナニルトレプロスチニル ($5C_9-TR$) である、請求項 66 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 68】

R_2 部分が R 異性体と S 異性体の混合物である、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

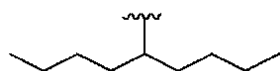
【請求項 69】

R_2 部分が R 異性体または S 異性体である、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 70】

R_2 が

【化 203】

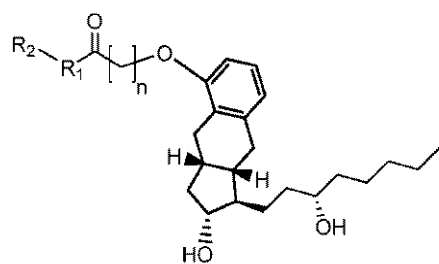


である、請求項 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 71】

式 (I I)

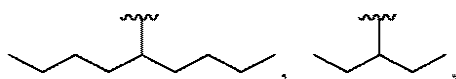
【化 2 0 4】



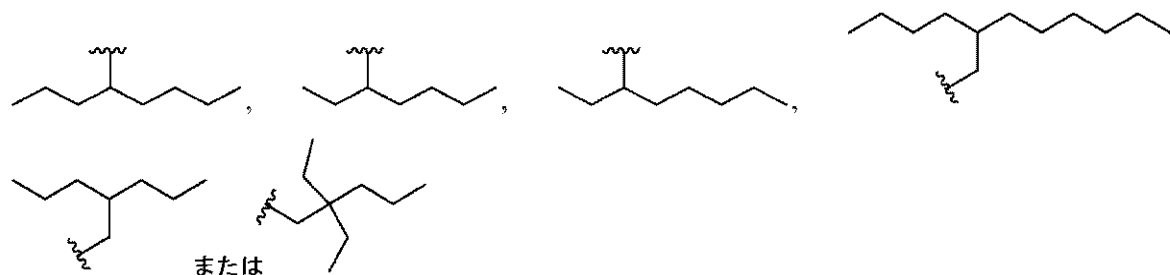
式 (II)

(式中、 n は 1 であり、 R_1 は NH、O または S であり、 R_2 は

【化 2 0 5】



【化 2 0 6】



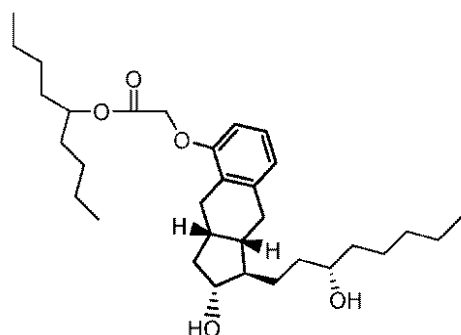
である)

のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 7 2】

 R_1 が O であり、前記化合物が以下の構造：

【化 2 0 7】



を有する、請求項 1 6 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 7 3】

n が 1 であり、 R_1 が NH、O または S であり、 R_2 が 5-ノナニル、4-ヘプチル、4-オクチル、3-オクチル、2-ジメチル-1-プロピル、3, 3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチルおよび 3-ペンチルからなる群から選択される、請求項 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 7 4】

R_1 が O であり、 R_2 が 5-ノナニルである、請求項 7 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 7 5】

R_1 が O であり、 R_2 が 4-ヘプチルである、請求項 7 3 に記載のプロスタサイクリン

化合物。

【請求項 76】

R_1 が O であり、 R_2 が 4-オクチルである、請求項 73 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 77】

R_1 が O であり、 R_2 が 3-オクチルである、請求項 73 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 78】

R_1 が O であり、 R_2 が 2-ジメチル-1-プロピルである、請求項 73 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 79】

R_1 が O であり、 R_2 が 3, 3-ジメチル-1-ブチルである、請求項 73 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 80】

R_1 が O であり、 R_2 が 2-エチル-1-ブチルである、請求項 73 に記載のプロスタサイクリン化合物。

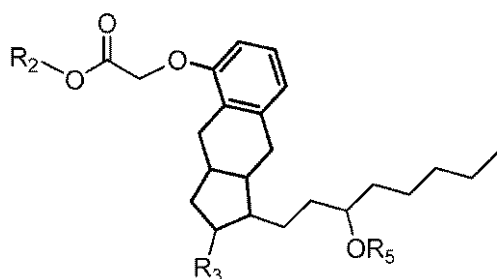
【請求項 81】

R_1 が O であり、 R_2 が 3-ペンチルである、請求項 73 に記載のプロスタサイクリン化合物。

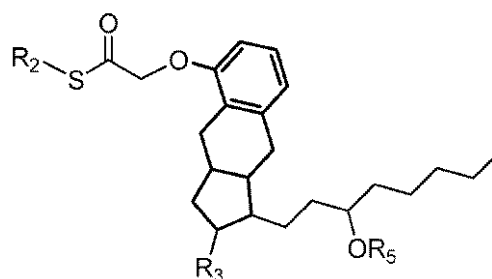
【請求項 82】

式 (Ia'')、(Ib'')、(Ic'') または (Id'')

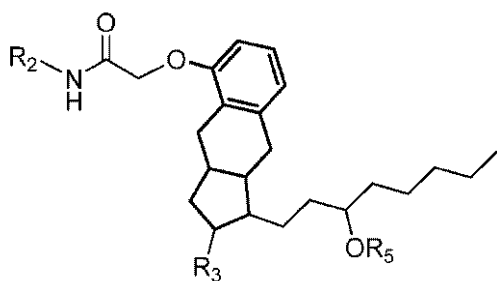
【化 208】



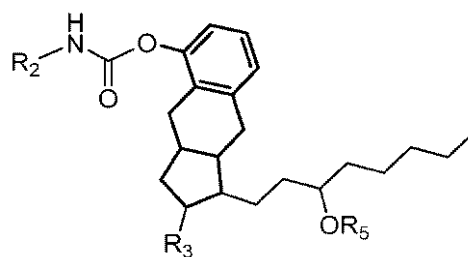
式 (Ia'')



式 (Ib'')



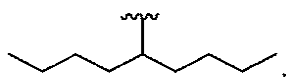
式 (Ic'')



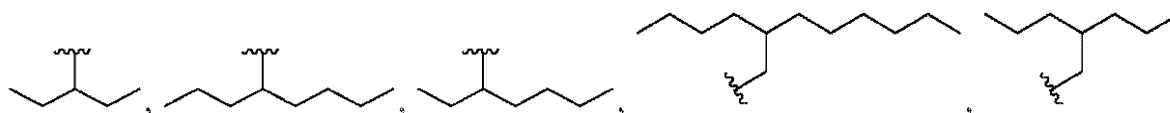
式 (Id'')

(式中、 R_3 は OH であり； R_2 は H、

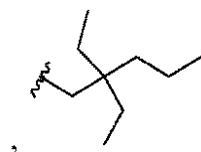
【化 209】



【化 2 1 0】



【化 2 1 1】

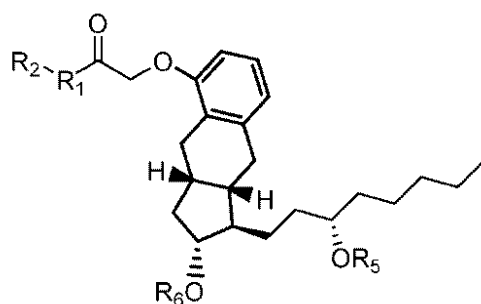


および直鎖状 $C_6 \sim C_{16}$ アルキルからなる群から選択される) によるプロスタサイクリン化合物。

【請求項 8 3】

式 (I I I)

【化 2 1 2】



式 (III),

(式中、

R_1 は NH、O または S であり；

R_2 は、直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、直鎖状 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニル、分枝状 $C_3 \sim C_{18}$ アルケニル、アリール、アリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキル；アミノ酸またはペプチドであり；

R_5 および R_6 は独立に、H、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニル、($C=O$) - 任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたは ($C=O$) - 任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルから選択される)

のプロスタサイクリン化合物であって、ただし、トレプロスチニルではない式 (I I I) のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 8 4】

R_1 が NH であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルであり、 R_5 が H であり、 R_6 が H である、請求項 8 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 8 5】

R_1 が O であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルであり、 R_5 が H であり、 R_6 が H である、請求項 8 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 8 6】

R_2 が直鎖状 $C_6 \sim C_{12}$ アルキルである、請求項 8 4 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 8 7】

R_2 が直鎖状 $C_{10} \sim C_{18}$ アルキルである、請求項 8 5 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 8 8】

R₂ が直鎖状 C₆ ~ C₁₀ アルキルである、請求項 86 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 89】

R₁ が S であり、R₂ が直鎖状 C₆ ~ C₁₈ アルキルであり、R₅ が H であり、R₆ が H である、請求項 83 に記載のプロスタサイクリン化合物。

【請求項 90】

請求項 1 ~ 89 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 91】

請求項 1 ~ 90 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩、および両親媒性物質を含む組成物。

【請求項 92】

前記両親媒性物質が、ペグ化された脂質、界面活性剤、脂肪酸またはブロックコポリマーである、請求項 91 に記載の組成物。

【請求項 93】

前記両親媒性物質が界面活性剤である、請求項 92 に記載の組成物。

【請求項 94】

前記界面活性剤が非イオン性である、請求項 93 に記載の組成物。

【請求項 95】

前記両親媒性物質が脂肪酸である、請求項 91 に記載の組成物。

【請求項 96】

前記ブロックコポリマーが、PEO-PPG-PEO または PEO-ポリ（イソブレン）-PEO である、請求項 92 に記載の組成物。

【請求項 97】

前記両親媒性物質がペグ化された脂質である、請求項 92 に記載の組成物。

【請求項 98】

前記ペグ化された脂質が、PEG 400、PEG 500、PEG 1000、PEG 2000、PEG 3000、PEG 4000 または PEG 5000 を含む、請求項 97 に記載の組成物。

【請求項 99】

前記ペグ化された脂質が PEG 1000 を含む、請求項 98 に記載の組成物。

【請求項 100】

前記ペグ化された脂質が PEG 2000 を含む、請求項 98 に記載の組成物。

【請求項 101】

前記脂質がコレステロールである、請求項 97 ~ 100 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 102】

前記脂質がリン脂質である、請求項 97 ~ 100 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 103】

前記脂質がジステアロイルホスファチジルエタノールアミン（DSPE）である、請求項 97 ~ 100 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 104】

前記脂質がジミリストイルホスホエタノールアミン（DMPE）である、請求項 97 ~ 100 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 105】

前記脂質がジステアロイルグリセロール（DSG）である、請求項 97 ~ 100 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 106】

前記ペグ化された脂質がコレステロール-PEG 2000、DSPE-PEG 1000 または DSG-PEG 2000 である、請求項 97 に記載の組成物。

【請求項 107】

疎水性添加剤をさらに含む、請求項 91～106 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 108】

前記疎水性添加剤が、炭化水素、テルペンまたは疎水性脂質、アルキルエステル、コレステリルエステル、モノ、ジ、トリアルキルグリセリドである、請求項 107 に記載の組成物。

【請求項 109】

前記疎水性添加剤が炭化水素である、請求項 107 または 108 に記載の組成物。

【請求項 110】

前記疎水性添加剤がテルペンである、請求項 107 または 108 に記載の組成物。

【請求項 111】

前記疎水性添加剤が疎水性脂質である、請求項 107 または 108 に記載の組成物。

【請求項 112】

前記テルペンがスクアランである、請求項 110 に記載の組成物。

【請求項 113】

水性媒体中のナノ粒子懸濁液を含む、請求項 91～112 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 114】

乾燥粉末として処方された、請求項 91～112 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 115】

請求項 1～89 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を含む乾燥粉末組成物。

【請求項 116】

請求項 1～89 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩および噴霧剤を含む組成物。

【請求項 117】

前記噴霧剤がヒドロフルオロアルカンである、請求項 90 に記載の組成物。

【請求項 118】

肺高血圧症（PH）の治療を必要とする患者における肺高血圧症（PH）を治療するための組成物であって、有効量の請求項 1～89 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項 119】

肺高血圧症（PH）の治療を必要とする患者における肺高血圧症（PH）を治療するための、請求項 91～117 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 120】

前記患者がWHOの第I群のPH患者である、請求項 118 または 119 に記載の組成物。

【請求項 121】

前記患者がWHOの第II群のPH患者である、請求項 118 または 119 に記載の組成物。

【請求項 122】

前記患者がWHOの第III群のPH患者である、請求項 118 または 119 に記載の組成物。

【請求項 123】

前記患者がWHOの第IV群のPH患者である、請求項 118 または 119 に記載の組成物。

【請求項 124】

前記患者がWHOの第V群のPH患者である、請求項 118 または 119 に記載の組成物。

【請求項 125】

前記組成物が前記患者の肺に投与されることを特徴とする、請求項 1 1 8 または 1 1 9 に記載の組成物。

【請求項 1 2 6】

前記組成物が、前記患者に、経口、経鼻、静脈内または皮下で投与されることを特徴とする、請求項 1 1 8 ～ 1 2 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 2 7】

前記組成物が、定量式吸入器によって前記患者の肺に投与されることを特徴とする、請求項 1 1 8 ～ 1 2 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 2 8】

前記組成物が、乾燥粉末吸入器によって前記患者の肺に投与されることを特徴とする、請求項 1 2 5 に記載の組成物。

【請求項 1 2 9】

前記組成物が、噴霧器によって前記患者の肺に投与されることを特徴とする、請求項 1 1 8 ～ 1 2 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3 0】

前記組成物の投与が、トレプロスチニルまたはイロプロストを投与した場合に前記患者によって経験される副作用の数または副作用の重症度と比較して、前記患者によって経験される副作用の数の減少または前記患者によって経験される副作用の重症度の低下をもたらす、請求項 1 1 8 ～ 1 2 5 および 1 2 7 ～ 1 2 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3 1】

前記組成物の投与が、トレプロスチニルまたはイロプロストを投与した場合に前記患者によって経験される副作用の数または副作用の重症度と比較して、前記患者によって経験される副作用の数の減少または前記患者によって経験される副作用の重症度の低下をもたらす、請求項 1 2 6 に記載の組成物。

【請求項 1 3 2】

前記副作用の重症度の低下が、咳嗽応答の頻度または重症度の低下である、請求項 1 3 0 に記載の組成物。

【請求項 1 3 3】

前記組成物が 1 日 1 回投与されることを特徴とする、請求項 1 1 8 ～ 1 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3 4】

前記組成物が 1 日 2 回投与されることを特徴とする、請求項 1 1 8 ～ 1 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3 5】

前記組成物が、1 日 3 回またはそれ超投与されることを特徴とする、請求項 1 1 8 ～ 1 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3 6】

前記噴霧器が振動メッシュ噴霧器である、請求項 1 2 9 に記載の組成物。

【請求項 1 3 7】

肺動脈高血圧症（PAH）の治療を必要とする患者における肺動脈高血圧症（PAH）を治療するための組成物であって、有効量の請求項 1 ～ 8 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項 1 3 8】

肺動脈高血圧症（PAH）の治療を必要とする患者における肺動脈高血圧症（PAH）を治療するための、請求項 9 1 ～ 1 1 7 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン組成物。

【請求項 1 3 9】

前記患者が、ニューヨーク心臓協会（NYHA）によって分類されているクラス I の PAH 患者である、請求項 1 3 7 または 1 3 8 に記載の組成物。

【請求項 1 4 0】

前記患者が、ニューヨーク心臓協会（NYHA）によって分類されているクラスⅠⅠのPAH患者である、請求項137または138に記載の組成物。

【請求項141】

前記患者が、ニューヨーク心臓協会（NYHA）によって分類されているクラスⅠⅠⅠのPAH患者である、請求項137または138に記載の組成物。

【請求項142】

前記患者が、ニューヨーク心臓協会（NYHA）によって分類されているクラスⅠⅤのPAH患者である、請求項137または138に記載の組成物。

【請求項143】

前記組成物が前記患者の肺に投与されることを特徴とする、請求項137または138に記載の組成物。

【請求項144】

前記組成物が、前記患者に、経口、経鼻、静脈内または皮下で投与されることを特徴とする、請求項137～143のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項145】

前記組成物が、定量式吸入器によって前記患者の肺に投与されることを特徴とする、請求項137に記載の組成物。

【請求項146】

前記組成物が、乾燥粉末吸入器によって前記患者の肺に投与されることを特徴とする、請求項137に記載の組成物。

【請求項147】

前記組成物が、噴霧器によって前記患者の肺に投与されることを特徴とする、請求項138に記載の組成物。

【請求項148】

前記組成物が、噴霧器によって前記患者の肺に投与されることを特徴とする、請求項137～143のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項149】

前記組成物の投与が、トレプロスチニルまたはイロプロストを投与した場合に前記患者によって経験される副作用の数または副作用の重症度と比較して、前記患者によって経験される副作用の数の減少または前記患者によって経験される副作用の重症度の低下をもたらす、請求項137～148のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項150】

前記副作用の重症度の低下が咳嗽応答の重症度の低下である、請求項149に記載の組成物。

【請求項151】

前記組成物が1日1回投与されることを特徴とする、請求項137～150のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項152】

前記組成物が1日2回投与されることを特徴とする、請求項137～150のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項153】

前記組成物が、1日3回またはそれ超投与されることを特徴とする、請求項137～150のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項154】

前記噴霧器が振動メッシュ噴霧器である、請求項148に記載の組成物。

【請求項155】

慢性血栓塞栓性肺高血圧症の治療を必要とする患者における慢性血栓塞栓性肺高血圧症を治療するための組成物であって、有効量の請求項1～89のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項156】

慢性血栓塞栓性肺高血圧症の治療を必要とする患者における慢性血栓塞栓性肺高血圧症を治療するための、請求項 9 1 ～ 1 1 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 5 7】

門脈肺高血圧症（P P H）の治療を必要とする患者における門脈肺高血圧症（P P H）を治療するための組成物であって、有効量の請求項 1 ～ 8 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項 1 5 8】

門脈肺高血圧症（P P H）の治療を必要とする患者における門脈肺高血圧症（P P H）を治療するための、請求項 9 1 ～ 1 1 7 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン組成物。

【請求項 1 5 9】

前記組成物が前記患者の肺に投与されることを特徴とする、請求項 1 5 5 ～ 1 5 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 6 0】

前記組成物を前記患者に経口、経鼻、静脈内または皮下で投与されることを特徴とする、請求項 1 5 5 ～ 1 5 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 6 1】

前記組成物が、定量式吸入器によって前記患者の肺に投与されることを特徴とする、請求項 1 5 5 または 1 5 7 に記載の組成物。

【請求項 1 6 2】

前記組成物が、乾燥粉末吸入器によって前記患者の肺に投与されることを特徴とする、請求項 1 5 5 または 1 5 7 に記載の組成物。

【請求項 1 6 3】

前記組成物が、噴霧器によって前記患者の肺に投与されることを特徴とする、請求項 1 5 5 ～ 1 5 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 6 4】

前記組成物が、噴霧器によって前記患者の肺に投与されることを特徴とする、請求項 1 5 5 ～ 1 5 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 6 5】

前記組成物の投与が、トレプロスチニルまたはイロプロストを投与した場合に前記患者によって経験される副作用の数または副作用の重症度と比較して、前記患者によって経験される副作用の数の減少または前記患者によって経験される副作用の重症度の低下をもたらす、請求項 1 5 5 ～ 1 6 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 6 6】

前記副作用の重症度の低下が咳嗽応答の重症度の低下である、請求項 1 6 5 に記載の組成物。

【請求項 1 6 7】

前記組成物が 1 日 1 回投与されることを特徴とする、請求項 1 5 5 ～ 1 6 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 6 8】

前記組成物が 1 日 2 回投与されることを特徴とする、請求項 1 5 5 ～ 1 6 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 6 9】

前記組成物が 1 日 3 回投与されることを特徴とする、請求項 1 5 5 ～ 1 6 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 7 0】

前記噴霧器が振動メッシュ噴霧器である、請求項 1 6 4 に記載の組成物。

【請求項 1 7 1】

前記組成物の前記患者への投与が、トレプロスチニルを前記患者に投与した場合のトレプロスチニルの平均肺曲線下面積 $AUC_{0 \sim t}$ または血漿曲線下面積 $AUC_{0 \sim t}$ と比較

して、前記プロスタサイクリン化合物および／またはトレプロスチニルのより大きい平均肺曲線下面積（ $AUC_{0 \sim t}$ ）または血漿曲線下面積（ $AUC_{0 \sim t}$ ）をもたらず、請求項 118～170 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 172】

前記組成物の患者への投与が、トレプロスチニルを前記患者に投与した場合のトレプロスチニルの肺ピーク濃度または血漿ピーク濃度までの時間 t_{max} と比較して、前記プロスタサイクリン化合物および／またはトレプロスチニルのより大きい肺ピーク濃度または血漿ピーク濃度までの時間（ t_{max} ）をもたらず、請求項 118～170 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 173】

前記組成物の患者への投与が、トレプロスチニルの肺排出半減期 $t_{1/2}$ と比較して、前記プロスタサイクリン化合物および／またはトレプロスチニルのより長い肺排出半減期（ $t_{1/2}$ ）をもたらず、請求項 118～170 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 174】

エアゾール化された形態の請求項 91～117 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 175】

エアゾール粒子の MMAD が、アンダーソンカスケードインパクト（ACI）または次世代インパクト（NGI）で測定して、約 $1 \mu m$ ～約 $5 \mu m$ 、または約 $1 \mu m$ ～約 $4 \mu m$ 、または約 $1 \mu m$ ～約 $3 \mu m$ または約 $1 \mu m$ ～約 $2 \mu m$ である、請求項 174 に記載の組成物。

【請求項 176】

エアゾール粒子の MMAD が、カスケードインパクトで、例えば ACI または NGI で測定して、約 $5 \mu m$ もしくはそれ未満、約 $4 \mu m$ もしくはそれ未満、約 $3 \mu m$ もしくはそれ未満、約 $2 \mu m$ もしくはそれ未満または約 $1 \mu m$ もしくはそれ未満である、請求項 174 に記載の組成物。

【請求項 177】

エアゾール粒子の FPF が、ACI または NGI で測定して約 50% より大きいまたはそれに等しい、ACI または NGI で測定して約 60% より大きいまたはそれに等しい、あるいは ACI または NGI で測定して約 70% より大きいまたはそれに等しい、請求項 174～176 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 178】

エアゾール粒子の FPF が、NGI または ACI で測定して、約 50%～約 80%、約 50%～約 70% または約 50%～約 60% である、請求項 174～176 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 179】

噴霧化組成物の MMAD が、ACI または NGI で測定して、約 $1 \mu m$ ～約 $5 \mu m$ 、または約 $1 \mu m$ ～約 $4 \mu m$ 、または約 $1 \mu m$ ～約 $3 \mu m$ または約 $1 \mu m$ ～約 $2 \mu m$ である、請求項 129、148 および 164 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 180】

噴霧化組成物の FPF が、ACI または NGI で測定して約 50% より大きいまたはそれに等しい、ACI または NGI で測定して約 60% より大きいまたはそれに等しい、あるいは ACI または NGI で測定して約 70% より大きいまたはそれに等しい、請求項 129、148 および 164 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 181】

投与された乾燥粉末組成物の MMAD が、NGI または ACI で測定して、約 $1 \mu m$ ～約 $10 \mu m$ 、または約 $1 \mu m$ ～約 $9 \mu m$ 、または約 $1 \mu m$ ～約 $8 \mu m$ 、または約 $1 \mu m$ ～約 $7 \mu m$ 、または約 $1 \mu m$ ～約 $6 \mu m$ 、または約 $1 \mu m$ ～約 $5 \mu m$ 、または約 $1 \mu m$ ～約 $4 \mu m$ 、または約 $1 \mu m$ ～約 $3 \mu m$ または約 $1 \mu m$ ～約 $2 \mu m$ の直径である、請求項 128、146、147 および 162 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 182】

投与された乾燥粉末の F P F が、A C I または N G I で測定して、約 40 %～約 80 %、約 40 %～約 70 %、約 40 %～約 60 % または約 40 %～約 50 % である、請求項 1 2 8、1 4 6、1 4 7 および 1 6 2～1 6 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

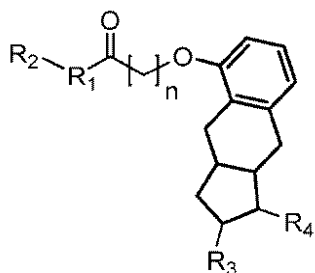
別の実施形態では、P H（例えば、P A H）または P P H 治療を必要とする患者に投与されるプロスタサイクリン化合物は、トレプロスチニルを患者に投与した場合のトレプロスチニルの平均肺または血漿曲線下面積（ $AUC_{0 \sim t}$ ）と比較して、プロスタサイクリン化合物および／またはその代謝産物トレプロスチニルの、より大きい平均肺または血漿曲線下面積（ $AUC_{0 \sim t}$ ）を提供する。さらに別の実施形態では、それを必要とする患者に投与されるプロスタサイクリン化合物は、トレプロスチニルを患者に投与した場合のトレプロスチニルの肺または血漿ピーク濃度までの時間（ t_{max} ）と比較して、プロスタサイクリン化合物および／またはその代謝産物トレプロスチニルの、より長い肺または血漿ピーク濃度までの時間（ t_{max} ）を提供する。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

（項目 1）

式（I）：

【化 201】



式 (I)

（式中、 R_1 は N H、O または S であり；

R_2 は、直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、直鎖状 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニル、分枝状 $C_3 \sim C_{18}$ アルケニル、アリール、アリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキル；アミノ酸またはペプチドであり；

R_3 は、H、OH、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルコキシ、O-任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニル、O（C=O）-任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたは O（C=O）-任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルであり；

R_4 は、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたは任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルであり；

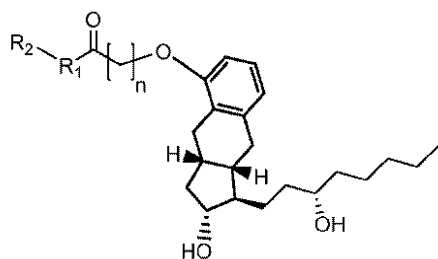
n は 0～5 の整数である）

のプロスタサイクリン化合物。

（項目 2）

式（II）：

【化 2 0 2】



式 (II)

(式中、 R_1 はNH、OまたはSであり；

R_2 は、直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、直鎖状 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニル、分枝状 $C_3 \sim C_{18}$ アルケニル、アリール、アリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキル；アミノ酸またはペプチドであり；

n は0～5の整数である)

のプロスタサイクリン化合物。

(項目3)

R_2 が、直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルまたは分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、直鎖状 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニル、分枝状 $C_3 \sim C_{18}$ アルケニルであり、 n が0または1である、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目4)

R_2 が、アミノ酸、または2～10個のアミノ酸を含むペプチドである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目5)

R_1 がNである、項目1～4のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目6)

R_1 がOである、項目1～4のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目7)

R_1 がSである、項目1～4のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目8)

n が0である、項目1～7のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目9)

n が1である、項目1～7のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目10)

R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目1～3および5～9のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目11)

R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである、項目1～3および5～9のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目12)

R_2 が分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目1～3および5～9のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目13)

R_2 が、分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである、項目1～3および5～9のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目14)

R_2 が、アリールまたはアリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキルである、項目1～3および5～9のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目15)

R_2 がアリールである、項目14に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 1 6)

前記アリールが $C_5 \sim C_{10}$ アリールである、項目 1 5 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 1 7)

前記アリールがフェニル、ナフチル、チエニル、インドリルまたはアントラセニルである、項目 1 6 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 1 8)

アリール基が縮合環構造を含む、項目 1 5 または 1 6 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 1 9)

R_2 がアリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキルである、項目 1 4 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 2 0)

R_2 がアリール- $C_5 \sim C_{18}$ である、項目 1 9 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 2 1)

前記アリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキルが $C_5 \sim C_{10}$ アリールを含む、項目 1 9 または 2 0 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 2 2)

R_2 がベンチルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 2 3)

R_2 がヘキシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 2 4)

R_2 がヘプチルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 2 5)

R_2 がオクチルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 2 6)

R_2 がノニルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 2 7)

R_2 がデシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 2 8)

R_2 がウンデシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 2 9)

R_2 がドデシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 0)

R_2 がトリデシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 1)

R_2 がテトラデシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 2)

R_2 がペンタデシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 3)

R_2 がヘキサデシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 10 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 4)

R_2 がヘプタデシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 10 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 5)

R_2 がオクタデシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 10 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 6)

R_2 が、直鎖状 C_5 アルケニル、直鎖状 C_6 アルケニル、直鎖状 C_8 アルケニル、直鎖状 C_{10} アルケニル、直鎖状 C_{12} アルケニル、直鎖状 C_{14} アルケニル、直鎖状 C_{16} アルケニルまたは直鎖状 C_{18} アルケニルである、項目 1 ～ 3、5 ～ 9 および 11 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 7)

R_3 が OH である、項目 1 および 3 ～ 36 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 8)

R_3 が H である、項目 1 および 3 ～ 36 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 9)

R_4 が O-アルキルである、項目 1 および 3 ～ 36 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4 0)

n が 1 であり、 R_1 が O であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4 1)

n が 1 であり、 R_1 が S であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4 2)

n が 1 であり、 R_1 が N であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4 3)

n が 0 であり、 R_1 が N であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4 4)

R_2 が、直鎖状 C_5 アルキル、直鎖状 C_6 アルキル、直鎖状 C_8 アルキル、直鎖状 C_{10} アルキル、直鎖状 C_{12} アルキル、直鎖状 C_{14} アルキル、直鎖状 C_{16} アルキルまたは直鎖状 C_{18} アルキルである、項目 40 ～ 43 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4 5)

n が 1 であり、 R_1 が O であり、 R_2 が直鎖状 $C_{10} \sim C_{18}$ アルキルであり、 R_3 が OH であり、 R_4 がヒドロキシル置換 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルである、項目 1 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4 6)

n が 1 であり、 R_1 が S であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルであり、 R_3 が OH であり、 R_4 がヒドロキシル置換 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルである、項目 1 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4 7)

n が 1 であり、 R_1 が N であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルであり、 R_3 が O

Hであり、 R_4 がヒドロキシル置換 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルである、項目1に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目48)

n が0であり、 R_1 がNであり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルであり、 R_3 がO
Hであり、 R_4 がヒドロキシル置換 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルである、項目1に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目49)

R_4 がヒドロキシル置換 $C_5 \sim C_{10}$ アルキルであり、前記ヒドロキシルが R_4 基の C_2 位に存在する、項目45～48のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目50)

n が1であり、 R_1 がOであり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目51)

n が1であり、 R_1 がSであり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目52)

n が1であり、 R_1 がNであり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目53)

n が0であり、 R_1 がNであり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目54)

R_2 が、直鎖状 C_5 アルキル、直鎖状 C_6 アルキル、直鎖状 C_8 アルキル、直鎖状 C_{10} アルキル、直鎖状 C_{12} アルキル、直鎖状 C_{14} アルキル、直鎖状 C_{16} アルキルまたは直鎖状 C_{18} アルキルである、項目50～53のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目55)

n が1であり、 R_1 がOであり、 R_2 が直鎖状または分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目56)

n が1であり、 R_1 がSであり、 R_2 が直鎖状または分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目57)

n が1であり、 R_1 がNであり、 R_2 が直鎖状または分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目58)

n が0であり、 R_1 がNであり、 R_2 が直鎖状または分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目59)

R_2 が、直鎖状もしくは分枝状 C_5 アルキル、直鎖状 C_6 アルキル、直鎖状 C_8 アルキル、直鎖状もしくは分枝状 C_{10} アルキル、直鎖状もしくは分枝状 C_{12} アルキル、直鎖状もしくは分枝状 C_{14} アルキル、直鎖状もしくは分枝状 C_{16} アルキルまたは直鎖状もしくは分枝状 C_{18} アルキルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目60)

n が1であり、 R_1 がOであり、 R_2 が直鎖状または分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目61)

n が1であり、 R_1 がSであり、 R_2 が直鎖状または分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 6 2)

n が 1 であり、 R_1 が N であり、 R_2 が直鎖状または分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 6 3)

n が 0 であり、 R_1 が N であり、 R_2 が直鎖状または分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 6 4)

R_2 が、直鎖状もしくは分枝状 C_5 アルケニル、直鎖状 C_6 アルケニル、直鎖状 C_8 アルケニル、直鎖状もしくは分枝状 C_{10} アルケニル、直鎖状もしくは分枝状 C_{12} アルケニル、直鎖状もしくは分枝状 C_{14} アルケニル、直鎖状もしくは分枝状 C_{16} アルケニルまたは直鎖状もしくは分枝状 C_{18} アルケニルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 6 5)

1 個または複数の水素原子が重水素原子で置き換えられている、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 6 6)

R_1 が O であり、 R_2 が対称性分枝状アルキルまたは非対称性分枝状アルキルである、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 6 7)

5-ノナニルトレプロスチニル ($5C9-TR$) である、項目 6 6 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 6 8)

R_2 部分が R 異性体と S 異性体の混合物である、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

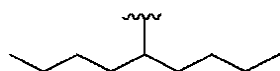
(項目 6 9)

R_2 部分が R 異性体または S 異性体である、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 7 0)

R_2 が

【化 2 0 3】

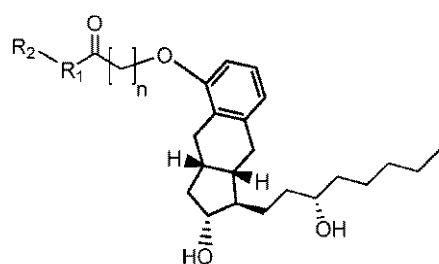


である、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 7 1)

式 (I I)

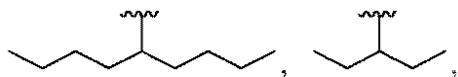
【化 2 0 4】



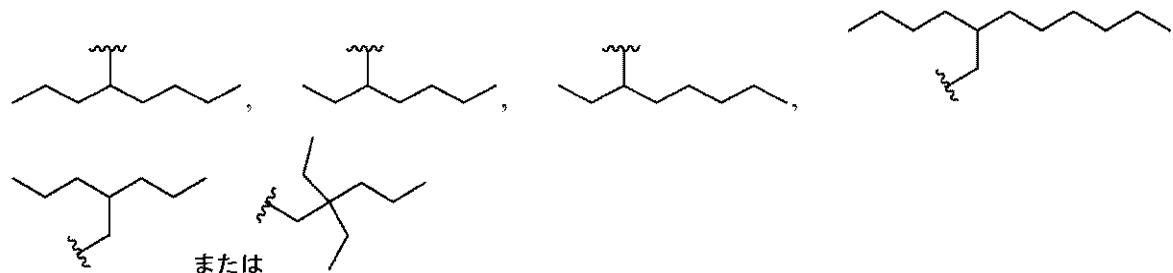
式 (II)

(式中、 n は 1 であり、 R_1 は NH、O または S であり、 R_2 は

【化 2 0 5】



【化 2 0 6】



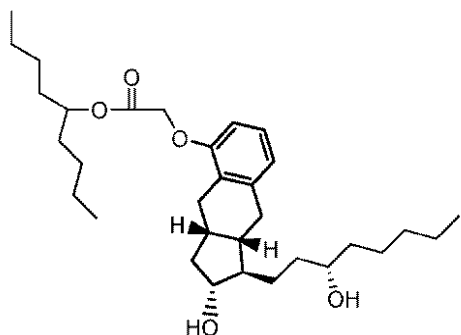
である)

のプロスタサイクリン化合物。

(項目 7 2)

 R_1 が O であり、前記化合物が以下の構造：

【化 2 0 7】



を有する、項目 1 6 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 7 3)

n が 1 であり、 R_1 が NH、O または S であり、 R_2 が 5-ノナニル、4-ヘプチル、4-オクチル、3-オクチル、2-ジメチル-1-プロピル、3, 3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチルおよび 3-ペンチルからなる群から選択される、項目 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 7 4)

R_1 が O であり、 R_2 が 5-ノナニルである、項目 7 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 7 5)

R_1 が O であり、 R_2 が 4-ヘプチルである、項目 7 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 7 6)

R_1 が O であり、 R_2 が 4-オクチルである、項目 7 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 7 7)

R_1 が O であり、 R_2 が 3-オクチルである、項目 7 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 7 8)

 R_1 が O であり、 R_2 が 2-ジメチル-1-プロピルである、項目 7 3 に記載のプロス

タサイクリン化合物。

(項目 7 9)

R_1 が O であり、 R_2 が 3, 3-ジメチル-1-ブチルである、項目 7 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 8 0)

R_1 が O であり、 R_2 が 2-エチル-1-ブチルである、項目 7 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

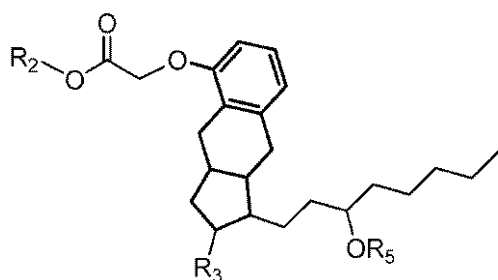
(項目 8 1)

R_1 が O であり、 R_2 が 3-ペンチルである、項目 7 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

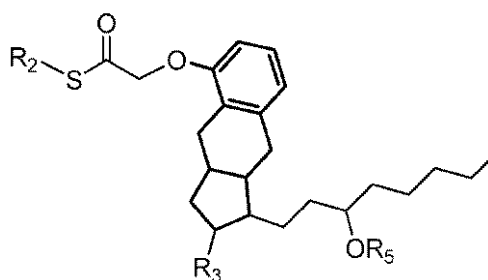
(項目 8 2)

式 (I a'')、(I b'')、(I c'') または (I d'')

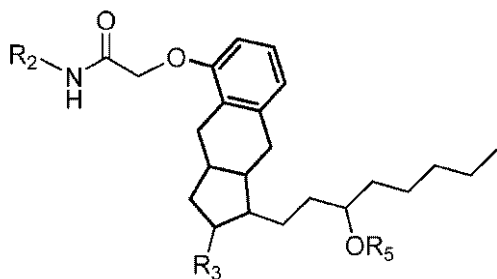
【化 2 0 8】



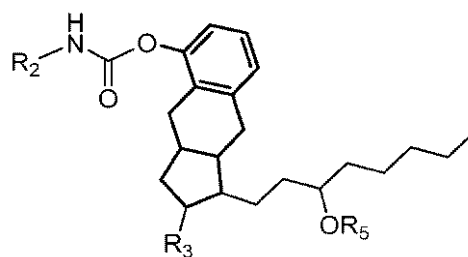
式 (Ia'')



式 (Ib'')



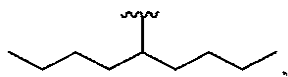
式 (Ic'')



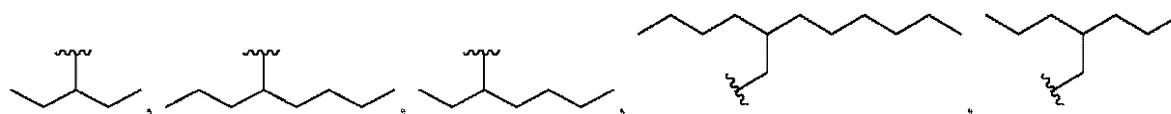
式 (Id'')

(式中、 R_3 は OH であり； R_2 は H、

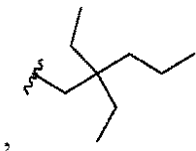
【化 2 0 9】



【化 2 1 0】



【化 2 1 1】

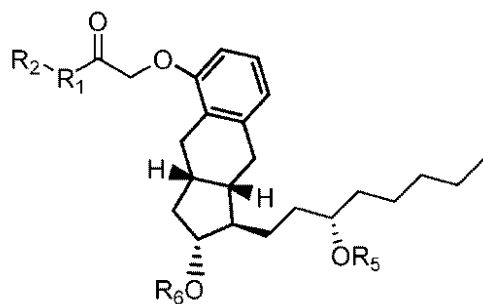


および直鎖状 $C_6 \sim C_{16}$ アルキルからなる群から選択される)
によるプロスタサイクリン化合物。

(項目 8 3)

式 (I I I)

【化 2 1 2】



式 (III).

(式中、

R_1 は NH、O または S であり；

R_2 は、直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、直鎖状 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニル、分枝状 $C_3 \sim C_{18}$ アルケニル、アリール、アリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキル；アミノ酸またはペプチドであり；

R_5 および R_6 は独立に、H、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニル、(C=O) - 任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたは (C=O) - 任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルから選択される)

のプロスタサイクリン化合物であって、ただし、トレプロスチニルではない式 (I I I) のプロスタサイクリン化合物。

(項目 8 4)

R_1 が NH であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルであり、 R_5 が H であり、 R_6 が H である、項目 8 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 8 5)

R_1 が O であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルであり、 R_5 が H であり、 R_6 が H である、項目 8 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 8 6)

R_2 が直鎖状 $C_6 \sim C_{12}$ アルキルである、項目 8 4 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 8 7)

R_2 が直鎖状 $C_{10} \sim C_{18}$ アルキルである、項目 8 5 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 8 8)

R_2 が直鎖状 $C_6 \sim C_{10}$ アルキルである、項目 8 6 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 8 9)

R₁がSであり、R₂が直鎖状C₆～C₁₈アルキルであり、R₅がHであり、R₆がHである、項目83に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目90)

項目1～89のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物の薬学的に許容される塩。

(項目91)

項目1～90のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩、および両親媒性物質を含む組成物。

(項目92)

前記両親媒性物質が、ペグ化された脂質、界面活性剤、脂肪酸またはブロックコポリマーである、項目91に記載の組成物。

(項目93)

前記両親媒性物質が界面活性剤である、項目92に記載の組成物。

(項目94)

前記界面活性剤が非イオン性である、項目93に記載の組成物。

(項目95)

前記両親媒性物質が脂肪酸である、項目91に記載の組成物。

(項目96)

前記ブロックコポリマーが、PEO-PPG-PEOまたはPEO-ポリ(イソブレン)-PEOである、項目92に記載の組成物。

(項目97)

前記両親媒性物質がペグ化された脂質である、項目92に記載の組成物。

(項目98)

前記ペグ化された脂質が、PEG400、PEG500、PEG1000、PEG2000、PEG3000、PEG4000またはPEG5000を含む、項目97に記載の組成物。

(項目99)

前記ペグ化された脂質がPEG1000を含む、項目98に記載の組成物。

(項目100)

前記ペグ化された脂質がPEG2000を含む、項目98に記載の組成物。

(項目101)

前記脂質がコレステロールである、項目97～100のいずれか一項に記載の組成物。

(項目102)

前記脂質がリン脂質である、項目97～100のいずれか一項に記載の組成物。

(項目103)

前記脂質がジステアロイルホスファチジルエタノールアミン(DSPE)である、項目97～100のいずれか一項に記載の組成物。

(項目104)

前記脂質がジミリストイルホスホエタノールアミン(DMPE)である、項目97～100のいずれか一項に記載の組成物。

(項目105)

前記脂質がジステアロイルグリセロール(DSG)である、項目97～100のいずれか一項に記載の組成物。

(項目106)

前記ペグ化された脂質がコレステロール-PEG2000、DSPE-PEG1000またはDSG-PEG2000である、項目97に記載の組成物。

(項目107)

疎水性添加剤をさらに含む、項目91～106のいずれか一項に記載の組成物。

(項目108)

前記疎水性添加剤が、炭化水素、テルペンまたは疎水性脂質、アルキルエステル、コレ

ステリルエステル、モノ、ジ、トリアルキルグリセリドである、項目 107 に記載の組成物。

(項目 109)

前記疎水性添加剤が炭化水素である、項目 107 または 108 に記載の組成物。

(項目 110)

前記疎水性添加剤がテルペンである、項目 107 または 108 に記載の組成物。

(項目 111)

前記疎水性添加剤が疎水性脂質である、項目 107 または 108 に記載の組成物。

(項目 112)

前記テルペンがスクアランである、項目 110 に記載の組成物。

(項目 113)

水性媒体中のナノ粒子懸濁液を含む、項目 91 ～ 112 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 114)

乾燥粉末として処方された、項目 91 ～ 112 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 115)

項目 1 ～ 89 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を含む乾燥粉末組成物。

(項目 116)

項目 1 ～ 89 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩および噴霧剤を含む組成物。

(項目 117)

前記噴霧剤がヒドロフルオロアルカンである、項目 90 に記載の組成物。

(項目 118)

肺高血圧症 (PH) の治療を必要とする患者における肺高血圧症 (PH) を治療する方法であって、前記患者に、有効量の項目 1 ～ 89 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または項目 91 ～ 117 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 119)

前記患者が WHO の第 I 群の PH 患者である、項目 118 に記載の方法。

(項目 120)

前記患者が WHO の第 II 群の PH 患者である、項目 118 に記載の方法。

(項目 121)

前記患者が WHO の第 III 群の PH 患者である、項目 118 に記載の方法。

(項目 122)

前記患者が WHO の第 IV 群の PH 患者である、項目 118 に記載の方法。

(項目 123)

前記患者が WHO の第 V 群の PH 患者である、項目 118 に記載の方法。

(項目 124)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を前記患者の肺に投与する、項目 118 に記載の方法。

(項目 125)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはプロスタサイクリン組成物を、前記患者に、経口、経鼻、静脈内または皮下で投与する、項目 118 ～ 123 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 126)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を、定量式吸入器によって前記患者の肺に投与する、項目 118 ～ 124 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 127)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を、乾燥粉末吸入器によって前記患者の肺に投

与する、項目 1 2 4 に記載の方法。

(項目 1 2 8)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはプロスタサイクリン組成物を、噴霧器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 1 8 ～ 1 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 9)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩の投与が、トレプロスチニルまたはイロprostを投与した場合に前記患者によって経験される副作用の数または副作用の重症度と比較して、前記患者によって経験される副作用の数の減少または前記患者によって経験される副作用の重症度の低下をもたらす、項目 1 1 8 ～ 1 2 4 および 1 2 6 ～ 1 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 0)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩の投与が、トレプロスチニルまたはイロprostを投与した場合に前記患者によって経験される副作用の数または副作用の重症度と比較して、前記患者によって経験される副作用の数の減少または前記患者によって経験される副作用の重症度の低下をもたらす、項目 1 2 5 に記載の方法。

(項目 1 3 1)

前記副作用の重症度の低下が、咳嗽応答の頻度または重症度の低下である、項目 1 2 9 に記載の方法。

(項目 1 3 2)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を 1 日 1 回投与する、項目 1 1 8 ～ 1 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 3)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を 1 日 2 回投与する、項目 1 1 8 ～ 1 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 4)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を、1 日 3 回またはそれ超投与する、項目 1 1 8 ～ 1 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 5)

前記噴霧器が振動メッシュ噴霧器である、項目 1 2 8 に記載の方法。

(項目 1 3 6)

肺動脈高血圧症 (PAH) の治療を必要とする患者における肺動脈高血圧症 (PAH) を治療する方法であって、前記患者に、有効量の項目 1 ～ 8 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む方法。

(項目 1 3 7)

肺動脈高血圧症 (PAH) の治療を必要とする患者における肺動脈高血圧症 (PAH) を治療する方法であって、前記患者に、有効量の項目 9 1 ～ 1 1 7 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 1 3 8)

前記患者が、ニューヨーク心臓協会 (NYHA) によって分類されているクラス I の PAH 患者である、項目 1 3 6 または 1 3 7 に記載の方法。

(項目 1 3 9)

前記患者が、ニューヨーク心臓協会 (NYHA) によって分類されているクラス II の PAH 患者である、項目 1 3 6 または 1 3 7 に記載の方法。

(項目 1 4 0)

前記患者が、ニューヨーク心臓協会 (NYHA) によって分類されているクラス III の PAH 患者である、項目 1 3 6 または 1 3 7 に記載の方法。

(項目 1 4 1)

前記患者が、ニューヨーク心臓協会 (NYHA) によって分類されているクラス IV の

P A H患者である、項目 1 3 6 または 1 3 7 に記載の方法。

(項目 1 4 2)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を前記患者の肺に投与する、項目 1 3 6 または 1 3 7 に記載の方法。

(項目 1 4 3)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはプロスタサイクリン組成物を、前記患者に、経口、経鼻、静脈内または皮下で投与する、項目 1 3 6 ～ 1 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 4)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を、定量式吸入器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 3 6 に記載の方法。

(項目 1 4 5)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を、乾燥粉末吸入器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 3 6 に記載の方法。

(項目 1 4 6)

前記有効量のプロスタサイクリン組成物を、噴霧器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 3 7 に記載の方法。

(項目 1 4 7)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物、その薬学的に許容される塩またはプロスタサイクリン組成物を、噴霧器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 3 6 ～ 1 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 8)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物、その薬学的に許容される塩またはプロスタサイクリン組成物の投与が、トレプロスチニルまたはイロprostを投与した場合に前記患者によって経験される副作用の数または副作用の重症度と比較して、前記患者によって経験される副作用の数の減少または前記患者によって経験される副作用の重症度の低下をもたらす、項目 1 3 6 ～ 1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 9)

前記副作用の重症度の低下が咳嗽応答の重症度の低下である、項目 1 4 8 に記載の方法。

(項目 1 5 0)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を 1 日 1 回投与する、項目 1 3 6 ～ 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 1)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を 1 日 2 回投与する、項目 1 3 6 ～ 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 2)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を、1 日 3 回またはそれ超投与する、項目 1 3 6 ～ 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 3)

前記噴霧器が振動メッシュ噴霧器である、項目 1 4 7 に記載の方法。

(項目 1 5 4)

慢性血栓塞栓性肺高血圧症の治療を必要とする患者における慢性血栓塞栓性肺高血圧症を治療する方法であって、前記患者に、有効量の項目 1 ～ 8 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物もしくはその薬学的に許容される塩または項目 9 1 ～ 1 1 7 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 1 5 5)

門脈肺高血圧症 (P P H) の治療を必要とする患者における門脈肺高血圧症 (P P H) を治療する方法であって、前記患者に、有効量の項目 1 ～ 8 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む方法

。

（項目 1 5 6）

門脈肺高血圧症（P P H）の治療を必要とする患者における門脈肺高血圧症（P P H）を治療する方法であって、前記患者に、有効量の項目 9 1～1 1 7 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン組成物を投与するステップを含む方法。

（項目 1 5 7）

前記有効量のプロスタサイクリン化合物、その薬学的に許容される塩または組成物を前記患者の肺に投与する、項目 1 5 4～1 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 1 5 8）

前記有効量のプロスタサイクリン化合物、その薬学的に許容される塩、またはプロスタサイクリン組成物を前記患者に経口、経鼻、静脈内または皮下で投与する、項目 1 5 4～1 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 1 5 9）

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を、定量式吸入器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 5 4 または 1 5 5 に記載の方法。

（項目 1 6 0）

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を、乾燥粉末吸入器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 5 4 または 1 5 5 に記載の方法。

（項目 1 6 1）

前記有効量のプロスタサイクリン組成物を、噴霧器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 5 4～1 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 1 6 2）

前記有効量のプロスタサイクリン化合物、その薬学的に許容される塩またはプロスタサイクリン組成物を、噴霧器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 5 4～1 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 1 6 3）

前記有効量のプロスタサイクリン化合物、その薬学的に許容される塩またはプロスタサイクリン組成物の投与が、トレプロスチニルまたはイロprostを投与した場合に前記患者によって経験される副作用の数または副作用の重症度と比較して、前記患者によって経験される副作用の数の減少または前記患者によって経験される副作用の重症度の低下をもたらす、項目 1 5 4～1 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 1 6 4）

前記副作用の重症度の低下が咳嗽応答の重症度の低下である、項目 1 6 3 に記載の方法

。

（項目 1 6 5）

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を 1 日 1 回投与する、項目 1 5 4～1 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 1 6 6）

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を 1 日 2 回投与する、項目 1 5 4～1 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 1 6 7）

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を 1 日 3 回投与する、項目 1 5 4～1 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 1 6 8）

前記噴霧器が振動メッシュ噴霧器である、項目 1 6 2 に記載の方法。

（項目 1 6 9）

前記プロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩のそれを必要とする前記患者への投与が、トレプロスチニルを前記患者に投与した場合のトレプロスチニルの平均肺曲線下面積 $AUC_{0 \sim t}$ または血漿曲線下面積 $AUC_{0 \sim t}$ と比較して、前記プロスタサイクリン化合物および／またはトレプロスチニルのより大きい平均肺曲線下面積（A

U C_{0 ~ t}) または血漿曲線下面積 (A U C_{0 ~ t}) をもたらす、項目 1 1 8 ~ 1 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 0)

前記プロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩のそれを必要とする患者への投与が、トレプロスチニルを前記患者に投与した場合のトレプロスチニルの肺ピーク濃度または血漿ピーク濃度までの時間 t_{m a x} と比較して、前記プロスタサイクリン化合物および／またはトレプロスチニルのより大きい肺ピーク濃度または血漿ピーク濃度までの時間 (t_{m a x}) をもたらす、項目 1 1 8 ~ 1 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 1)

前記プロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩のそれを必要とする患者への投与が、トレプロスチニルの肺排出半減期 t_{1 / 2} と比較して、前記プロスタサイクリン化合物および／またはトレプロスチニルのより長い肺排出半減期 (t_{1 / 2}) をもたらす、項目 1 1 8 ~ 1 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 2)

エアゾール化された形態の項目 9 1 ~ 1 1 7 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 1 7 3)

エアゾール粒子の M M A D が、アンダーソンカスケードインパクト (A C I) または次世代インパクト (N G I) で測定して、約 1 μ m ~ 約 5 μ m、または約 1 μ m ~ 約 4 μ m、または約 1 μ m ~ 約 3 μ m または約 1 μ m ~ 約 2 μ m である、項目 1 7 2 に記載の組成物。

(項目 1 7 4)

エアゾール粒子の M M A D が、カスケードインパクションで、例えば A C I または N G I で測定して、約 5 μ m もしくはそれ未満、約 4 μ m もしくはそれ未満、約 3 μ m もしくはそれ未満、約 2 μ m もしくはそれ未満または約 1 μ m もしくはそれ未満である、項目 1 7 2 に記載の組成物。

(項目 1 7 5)

エアゾール粒子の F P F が、A C I または N G I で測定して約 5 0 % より大きいまたはそれに等しい、A C I または N G I で測定して約 6 0 % より大きいまたはそれに等しい、あるいは A C I または N G I で測定して約 7 0 % より大きいまたはそれに等しい、項目 1 7 2 ~ 1 7 4 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 1 7 6)

エアゾール粒子の F P F が、N G I または A C I で測定して、約 5 0 % ~ 約 8 0 %、約 5 0 % ~ 約 7 0 % または約 5 0 % ~ 約 6 0 % である、項目 1 7 2 ~ 1 7 4 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 1 7 7)

噴霧化組成物の M M A D が、A C I または N G I で測定して、約 1 μ m ~ 約 5 μ m、または約 1 μ m ~ 約 4 μ m、または約 1 μ m ~ 約 3 μ m または約 1 μ m ~ 約 2 μ m である、項目 1 2 8、1 4 7 および 1 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 8)

噴霧化組成物の F P F が、A C I または N G I で測定して約 5 0 % より大きいまたはそれに等しい、A C I または N G I で測定して約 6 0 % より大きいまたはそれに等しい、あるいは A C I または N G I で測定して約 7 0 % より大きいまたはそれに等しい、項目 1 2 8、1 4 7 および 1 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 9)

投与された乾燥粉末組成物の M M A D が、N G I または A C I で測定して、約 1 μ m ~ 約 1 0 μ m、または約 1 μ m ~ 約 9 μ m、または約 1 μ m ~ 約 8 μ m、または約 1 μ m ~ 約 7 μ m、または約 1 μ m ~ 約 6 μ m、または約 1 μ m ~ 約 5 μ m、または約 1 μ m ~ 約 4 μ m、または約 1 μ m ~ 約 3 μ m または約 1 μ m ~ 約 2 μ m の直径である、項目 1 2 7、1 4 5、1 4 6 および 1 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 0)

投与された乾燥粉末の F P F が、A C I または N G I で測定して、約 4 0 % ～約 8 0 %
、約 4 0 % ～約 7 0 %、約 4 0 % ～約 6 0 % または約 4 0 % ～約 5 0 % である、項目 1 2
7、1 4 5、1 4 6 および 1 6 0 ～1 6 1 のいずれか一項に記載の方法。