

【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18年3月9日(2006.3.9)

【公表番号】特表2005-519918(P2005-519918A)

【公表日】平成17年7月7日(2005.7.7)

【年通号数】公開・登録公報2005-026

【出願番号】特願2003-563540(P2003-563540)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/138	(2006.01)
A 6 1 K	31/155	(2006.01)
A 6 1 K	31/165	(2006.01)
A 6 1 K	31/18	(2006.01)
A 6 1 K	31/4162	(2006.01)
A 6 1 K	31/4168	(2006.01)
A 6 1 K	31/417	(2006.01)
A 6 1 K	31/4174	(2006.01)
A 6 1 K	31/421	(2006.01)
A 6 1 K	31/427	(2006.01)
A 6 1 K	31/438	(2006.01)
A 6 1 K	31/454	(2006.01)
A 6 1 K	31/475	(2006.01)
A 6 1 K	31/48	(2006.01)
A 6 1 K	31/495	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 K	31/517	(2006.01)
A 6 1 K	31/551	(2006.01)
A 6 1 K	31/554	(2006.01)
A 6 1 K	31/58	(2006.01)
A 6 1 K	31/585	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	5/42	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/138
A 6 1 K	31/155
A 6 1 K	31/165
A 6 1 K	31/18
A 6 1 K	31/4162
A 6 1 K	31/4168
A 6 1 K	31/417
A 6 1 K	31/4174
A 6 1 K	31/421

A 6 1 K 31/427  
A 6 1 K 31/438  
A 6 1 K 31/454  
A 6 1 K 31/475  
A 6 1 K 31/48  
A 6 1 K 31/495  
A 6 1 K 31/496  
A 6 1 K 31/506  
A 6 1 K 31/517  
A 6 1 K 31/551  
A 6 1 K 31/554  
A 6 1 K 31/58  
A 6 1 K 31/585  
A 6 1 P 3/00  
A 6 1 P 5/42  
A 6 1 P 7/00  
A 6 1 P 9/00  
A 6 1 P 9/04  
A 6 1 P 9/12  
A 6 1 P 25/02 1 0 5

【手続補正書】

【提出日】平成17年12月26日(2005.12.26)

【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】

アルドステロン受容体拮抗剤の第一量および - アドレナリン変調剤の第二量を含み、該第一量および該第二量が一緒になって、該アルドステロン受容体拮抗剤および該 - アドレナリン変調剤の治療有効量を構成し、そして該 - アドレナリン変調剤が、ダピプラゾール、ドキサゾシン、ラベタロール、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、アブラクロニディン、クロニディン、グアンファシン、グアナベンズ、アモスラロール、アロチノロール、フェンスピルルド、インドラミン、ナフトピディル、ニセルゴリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテピル、S U N 9 2 2 1、S - 2 1 5 0、グアンファシル、リルメニディンおよびモキシニディンからなる群から選択される、心臓血管障害を処置または予防するための組み合わせ。

【請求項2】

- アドレナリン変調剤が、アモスラロール、アロチノロール、ダピプラゾール、ドキサゾシン、フェンスピルルド、インドラミン、ラベタロール、ナフトピディル、ニセルゴリン、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテピル、S U N 9 2 2 1およびS - 2 1 5 0からなる群から選択される、請求項1に記載の組み合わせ。

【請求項3】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アブラクロニディン、グアンファシン、グアナベンズ、グアンファシル、リルメニディンおよびモキシニディンからなる群から選択

される、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 4】

アルドステロン受容体拮抗剤の第一量、 - アドレナリン変調剤の第二量および 1 種またはそれ以上の製薬上許容される担体材料を含み、該第一量および該第二量と一緒にあって、該アルドステロン受容体拮抗剤および該 - アドレナリン変調剤の治療有効量を構成し、そして該 - アドレナリン変調剤が、ダピプラゾール、ドキサゾシン、ラベタロール、ブラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、アブラクロニディン、クロニディン、グアンファシン、グアナベンズ、アモスラロール、アロチノロール、フェンスピルルド、インドラミン、ナフトピディル、ニセルゴリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテピル、S U N 9 2 2 1、S - 2 1 5 0、グアンファシル、リルメニディンおよびモキシニディンからなる群から選択される、心臓血管障害を処置または予防するための医薬組成物。

【請求項 5】

- アドレナリン変調剤が、アモスラロール、アロチノロール、ダピプラゾール、ドキサゾシン、フェンスピルルド、インドラミン、ラベタロール、ナフトピディル、ニセルゴリン、ブラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテピル、S U N 9 2 2 1 および S - 2 1 5 0 からなる群から選択される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アブラクロニディン、グアンファシン、グアナベンズ、グアンファシル、リルメニディンおよびモキシニディンからなる群から選択される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

アルドステロン受容体拮抗剤が、エポキシ - ステロイド性アルドステロン受容体拮抗剤である、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

エポキシ - ステロイド性アルドステロン受容体拮抗剤が、20 - スピロキサン化合物のステロイド核の“C”環に縮合したエポキシ部分を有する、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

20 - スピロキサン化合物が、9 - , 11 - 置換エポキシ部分の存在を特徴とする、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

エポキシ - ステロイド性アルドステロン受容体拮抗剤が、下記の群：

エブレネノン；

プレグナ - 4 - エン - 7 , 21 - ジカルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - ジメチルエステル , ( 7 , 11 , 17 ) - ;

3' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 21 - カルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , ( 6 , 7 , 11 , 17 ) - ;

プレグナ - 4 - エン - 7 , 21 - ジカルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , 7 - ( 1 - メチルエチル ) エステル , - カリウム塩 , ( 7 , 11 , 17 ) - ;

プレグナ - 4 - エン - 7 , 21 - ジカルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , 7 - メチルエステル , - カリウム塩 , ( 7 , 11 , 17 ) - ;

3' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 1 , 4 , 6 - トリエン - 21 - カルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラ

クトン, ( 6 , 7 , 1 1 ) - ;

3 ' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 2 1 - カルボン酸 , 9 , 1 1 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 7 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , メチルエステル , ( 6 , 7 , 1 1 , 1 7 ) - ;

3 ' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 2 1 - カルボン酸 , 9 , 1 1 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 7 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , ーカリウム塩 , ( 6 , 7 , 1 1 , 1 7 ) - ;

3 ' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 2 1 - カルボン酸 , 9 , 1 1 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 7 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , ( 6 , 7 , 1 1 , 1 7 ) - ;

プレグナ - 4 - エン - 7 , 2 1 - ジカルボン酸 , 9 , 1 1 - エポキシ - 1 7 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , エチルエステル , ( 7 , 1 1 , 1 7 ) - ; および

プレグナ - 4 - エン - 7 , 2 1 - ジカルボン酸 , 9 , 1 1 - エポキシ - 1 7 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , 1 - メチルエチルエステル , ( 7 , 1 1 , 1 7 ) -

から選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

エポキシ - ステロイド性アルドステロン受容体拮抗剤が、エプレレノンである、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

- アドレナリン変調剤およびアルドステロン受容体拮抗剤が、組み合わせ中に、1 : 1 ~ 1 : 2 0 の - アドレナリン変調剤：アルドステロン受容体拮抗剤の重量比範囲で存在する、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

重量比範囲が、1 : 5 ~ 1 : 1 5 である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

重量比範囲が、1 : 1 0 である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

エプレレノンの第一量が、0 . 1 m g ~ 4 0 0 m g である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

- アドレナリン変調剤が、アモスラロール、アロチノロール、ダピブラゾール、ドキサゾシン、フェンスピルルド、インドラミン、ラベタロール、ナフトピディル、ニセルゴリン、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテピル、S U N 9 2 2 1 および S - 2 1 5 0 からなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

- アドレナリン変調剤が、アモスラロール、アロチノロール、ダピブラゾール、ドキサゾシン、フェンスピルルド、インドラミン、ラベタロールおよびナフトピディルからなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

- アドレナリン変調剤が、ニセルゴリン、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、フェノキシベンザミンおよびフェントラミンからなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

- アドレナリン変調剤が、テラゾシン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテピル、S U N 9 2 2 1 および S - 2 1 5 0 からなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 20】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アブラクロニディン、グアンファシン、グアナベンズ、グアンファシル、リルメニディンおよびモキシソニディンからなる群から選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 21】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アブラクロニディンおよびグアンファシルからなる群から選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 22】

- アドレナリン変調剤が、グアンファシン、グアナベンズ、リルメニディンおよびモキシソニディンからなる群から選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 23】

- アドレナリン変調剤が、ドキサゾシンである、請求項 11 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 24】

アルドステロン拮抗剤が、スピロラク톤である、請求項 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 25】

- アドレナリン変調剤が、アモスラロール、アロチノロール、ダピブラゾール、ドキサゾシン、フェンスピルルド、インドラミン、ラベタロール、ナフトピディル、ニセルゴリン、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテピル、SUN9221 および S-2150 からなる群から選択される、請求項 24 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 26】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アブラクロニディン、グアンファシン、グアナベンズ、グアンファシル、リルメニディンおよびモキシソニディンからなる群から選択される、請求項 24 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 27】

- アドレナリン変調剤およびアルドステロン受容体拮抗剤が、組み合わせ中に、1 : 1 ~ 1 : 20 の - アドレナリン変調剤 : アルドステロン受容体拮抗剤の重量比範囲で存在する、請求項 24 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 28】

被験者の心臓血管障害の処置または予防のための、 - アドレナリン変調剤と併用投与する医薬組成物の製造における、アルドステロン受容体拮抗剤の使用であって、ここで該アルドステロン受容体拮抗剤および該 - アドレナリン変調剤を一緒にした量は、それらの治療有効量を構成し、そして該 - アドレナリン変調剤が、ダピブラゾール、ドキサゾシン、ラベタロール、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、アブラクロニディン、クロニディン、グアンファシン、グアナベンズ、アモスラロール、アロチノロール、フェンスピルルド、インドラミン、ナフトピディル、ニセルゴリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテピル、SUN9221、S-2150、グアンファシル、リルメニディンおよびモキシソニディンからなる群から選択される、上記の使用。

## 【請求項 29】

組成物が、 - アドレナリン変調剤をさらに含有することを特徴とする請求項 28 に記載の使用。

## 【請求項 30】

心臓血管障害が、高血圧、心不全、硬変および腹水からなる群から選択される、請求項 28 または 29 に記載の使用。

## 【請求項 31】

心臓血管障害が、高血圧である、請求項 28 または 29 に記載の使用。

## 【請求項 32】

心臓血管障害が、心不全である、請求項 28 または 29 に記載の使用。

## 【請求項 33】

アルドステロン受容体拮抗剤が、エポキシ - ステロイド性アルドステロン受容体拮抗剤である、請求項 28 または 29 に記載の使用。

## 【請求項 34】

エポキシ - ステロイド性アルドステロン受容体拮抗剤が、20 - スピロキサン化合物のステロイド核の“C”環に縮合したエポキシ部分を有する、請求項 33 に記載の使用。

## 【請求項 35】

20 - スピロキサン化合物が、9 - , 11 - 置換エポキシ部分の存在を特徴とする、請求項 34 に記載の使用。

## 【請求項 36】

エポキシ - ステロイド性アルドステロン受容体拮抗剤が、下記の群：

エブレノン；

プレグナ - 4 - エン - 7 , 21 - ジカルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - ジメチルエステル , ( 7 , 11 , 17 ) - ;

3' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 21 - カルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , ( 6 , 7 , 11 , 17 ) - ;

プレグナ - 4 - エン - 7 , 21 - ジカルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , 7 - ( 1 - メチルエチル ) エステル , 一カリウム塩 , ( 7 , 11 , 17 ) - ;

プレグナ - 4 - エン - 7 , 21 - ジカルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , 7 - メチルエステル , 一カリウム塩 , ( 7 , 11 , 17 ) - ;

3' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 1 , 4 , 6 - トリエン - 21 - カルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , ( 6 , 7 , 11 ) - ;

3' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 21 - カルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , メチルエステル , ( 6 , 7 , 11 , 17 ) - ;

3' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 21 - カルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , 一カリウム塩 , ( 6 , 7 , 11 , 17 ) - ;

3' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 21 - カルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , ( 6 , 7 , 11 , 17 ) - ;

プレグナ - 4 - エン - 7 , 21 - ジカルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , エチルエステル , ( 7 , 11 , 17 ) - ; および

プレグナ - 4 - エン - 7 , 21 - ジカルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , 1 - メチルエチルエステル , ( 7 , 11 , 17 ) -

から選択される、請求項 33 に記載の使用。

## 【請求項 37】

エポキシ - ステロイド性アルドステロン受容体拮抗剤が、エブレノンである、請求項 33 に記載の使用。

## 【請求項 38】

- アドレナリン変調剤が、アモスラロール、アロチノロール、ダピプラゾール、ドキサゾシン、フェンスピルルド、インドラミン、ラベタロール、ナフトピディル、ニセルゴリン、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、

ケタンセリン、モナテピル、SUN9221およびS-2150からなる群から選択される、請求項37に記載の使用。

【請求項39】

- アドレナリン変調剤が、アモスラロール、アロチノロール、ダピプラゾール、ドキサゾシン、フェンスピルルド、インドラミン、ラベタロールおよびナフトピディルからなる群から選択される、請求項37に記載の使用。

【請求項40】

- アドレナリン変調剤が、ニセルゴリン、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、フェノキシベンザミンおよびフェントラミンからなる群から選択される、請求項37に記載の使用。

【請求項41】

- アドレナリン変調剤が、テラゾシン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテピル、SUN9221およびS-2150からなる群から選択される、請求項37に記載の使用。

【請求項42】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アブラクロニディン、グアンファシン、グアナベンズ、グアンファシル、リルメニディンおよびモキシソニディンからなる群から選択される、請求項37に記載の使用。

【請求項43】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アブラクロニディンおよびグアンファシルからなる群から選択される、請求項37に記載の使用。

【請求項44】

- アドレナリン変調剤が、グアンファシン、グアナベンズ、リルメニディンおよびモキシソニディンからなる群から選択される、請求項37に記載の使用。

【請求項45】

- アドレナリン変調剤が、ドキサゾシンである、請求項37に記載の使用。

【請求項46】

- アドレナリン変調剤およびアルドステロン受容体拮抗剤が、1:1~1:20の  
- アドレナリン変調剤：アルドステロン受容体拮抗剤の重量比範囲で併用投与可能である、請求項37に記載の使用。

【請求項47】

重量比範囲が、1:5~1:15である、請求項46に記載の使用。

【請求項48】

重量比範囲が、1:10である、請求項46に記載の使用。

【請求項49】

エブレノンが、0.1mg~400mgの一日量範囲で投与可能である、請求項37に記載の使用。

【請求項50】

エブレノンが、1mg~200mgの一日量範囲で投与可能である、請求項37に記載の使用。

【請求項51】

エブレノンが、10mg~100mgの一日量範囲で投与可能である、請求項37に記載の使用。

【請求項52】

エブレノンが、25mg、50mgおよび100mgからなる群から選択される一日量範囲で投与可能である、請求項37に記載の使用。

【請求項53】

アルドステロン拮抗剤が、スピロラクトンである、請求項28に記載の使用。

【請求項54】

- アドレナリン変調剤が、アモスラロール、アロチノロール、ダピプラゾール、ドキ

サゾシン、フェンスピルルド、インドラミン、ラベタロール、ナフトピディル、ニセルゴリン、ブラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテピル、S U N 9 2 2 1 および S - 2 1 5 0 からなる群から選択される、請求項 5 3 に記載の使用。

【請求項 5 5】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アブラクロニディン、グアンファシン、グアナベンズ、グアンファシル、リルメニディンおよびモキシソニディンからなる群から選択される、請求項 5 3 に記載の使用。

【請求項 5 6】

- アドレナリン変調剤およびアルドステロン受容体拮抗剤が、1 : 1 ~ 1 : 2 0 の  
- アドレナリン変調剤：アルドステロン受容体拮抗剤の重量比範囲で併用投与可能である、請求項 5 3 に記載の使用。

【請求項 5 7】

アルドステロン受容体拮抗剤の第一量、 - アドレナリン変調剤の第二量および 1 種またはそれ以上の製薬上許容される担体材料を含み、該第一量および該第二量と一緒にあって、該アルドステロン受容体拮抗剤および該 - アドレナリン変調剤の治療有効量を構成する医薬組成物であり、そして該組成物が、試験を開始したのち 4 時間で 2 0 重量 % を超えるアルドステロン受容体拮抗剤が該組成物から放出される放出プロフィールを示す、心臓血管障害を処置または予防するための医薬組成物。

【請求項 5 8】

放出プロフィール試験が、米国薬局方第 2 4 版、試験番号 7 1 1 に従って、装置 2 を 5 0 r p m で用いて、1 % のドデシル硫酸ナトリウムを含有する水性溶解媒質を用いて 3 7 において行われ、そして放出が、該媒質中のアルドステロン受容体拮抗剤の溶解により測定される、請求項 5 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 9】

- アドレナリン変調剤が、 - 1 - アドレナリン作動剤である、請求項 5 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 0】

- アドレナリン変調剤が、 - 2 - アドレナリン作動剤である、請求項 5 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 1】

- アドレナリン変調剤が、アモスラロール、アロチノロール、ダピブラゾール、ドキサゾシン、フェンスピルルド、インドラミン、ラベタロール、ナフトピディル、ニセルゴリン、ブラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテピル、S U N 9 2 2 1 および S - 2 1 5 0 からなる群から選択される、請求項 5 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 2】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アブラクロニディン、グアンファシン、グアナベンズ、グアンファシル、リルメニディンおよびモキシソニディンからなる群から選択される、請求項 5 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 3】

アルドステロン受容体拮抗剤が、エポキシ - ステロイド性アルドステロン受容体拮抗剤である、請求項 5 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 4】

エポキシ - ステロイド性アルドステロン受容体拮抗剤が、2 0 - スピロキサン化合物のステロイド核の“ C ”環に縮合したエポキシ部分を有する、請求項 6 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 5】



20 - スピロキサン化合物が、9 - , 11 - 置換エポキシ部分の存在を特徴とする、請求項64に記載の医薬組成物。

【請求項66】

エポキシ - ステロイド性アルドステロン受容体拮抗剤が、下記の群：

エプレレノン；

プレグナ - 4 - エン - 7 , 21 - ジカルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - ジメチルエステル , ( 7 , 11 , 17 ) - ；

3' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 21 - カルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , ( 6 , 7 , 11 , 17 ) - ；

プレグナ - 4 - エン - 7 , 21 - ジカルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , 7 - ( 1 - メチルエチル ) エステル , 一カリウム塩 , ( 7 , 11 , 17 ) - ；

プレグナ - 4 - エン - 7 , 21 - ジカルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , 7 - メチルエステル , 一カリウム塩 , ( 7 , 11 , 17 ) - ；

3' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 1 , 4 , 6 - トリエン - 21 - カルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , ( 6 , 7 , 11 ) - ；

3' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 21 - カルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , メチルエステル , ( 6 , 7 , 11 , 17 ) - ；

3' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 21 - カルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , 一カリウム塩 , ( 6 , 7 , 11 , 17 ) - ；

3' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 21 - カルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , ( 6 , 7 , 11 , 17 ) - ；

プレグナ - 4 - エン - 7 , 21 - ジカルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , エチルエステル , ( 7 , 11 , 17 ) - ；および

プレグナ - 4 - エン - 7 , 21 - ジカルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , 1 - メチルエチルエステル , ( 7 , 11 , 17 ) - 。

から選択される、請求項63に記載の医薬組成物。

【請求項67】

エポキシ - ステロイド性アルドステロン受容体拮抗剤が、エプレレノンである、請求項63に記載の医薬組成物。

【請求項68】

- アドレナリン変調剤が、ダピブラゾール、ドキサゾシン、ラベタロール、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、アブラクロニディン、クロニディン、グアンファシン、グアナベンズ、アモスラロール、アロチノロール、フェンスピルルド、インドラミン、ナフトピディル、ニセルゴリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテビル、SUN9221、S-2150、グアンファシル、リルメニディンおよびモキシニディンからなる群から選択される、請求項67に記載の医薬組成物。

【請求項69】

- アドレナリン変調剤が、アモスラロール、アロチノロール、ダピブラゾール、ドキサゾシン、フェンスピルルド、インドラミン、ラベタロール、ナフトピディル、ニセルゴリン、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、フェノキシ

ベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテビル、S U N 9 2 2 1 および S - 2 1 5 0 からなる群から選択される、請求項 6 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 0】

- アドレナリン変調剤が、アモスラロール、アロチノロール、ダピブラゾール、ドキサゾシン、フェンスピルルド、インドラミン、ラベタロールおよびナフトピディルからなる群から選択される、請求項 6 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 1】

- アドレナリン変調剤が、ニセルゴリン、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、フェノキシベンザミンおよびフェントラミンからなる群から選択される、請求項 6 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 2】

- アドレナリン変調剤が、テラゾシン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテビル、S U N 9 2 2 1 および S - 2 1 5 0 からなる群から選択される、請求項 6 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 3】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アブラクロニディン、グアンファシン、グアナベンズ、グアンファシル、リルメニディンおよびモキシソニディンからなる群から選択される、請求項 6 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 4】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アブラクロニディンおよびグアンファシルからなる群から選択される、請求項 6 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 5】

- アドレナリン変調剤が、グアンファシン、グアナベンズ、リルメニディンおよびモキシソニディンからなる群から選択される、請求項 6 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 6】

- アドレナリン変調剤が、ドキサゾシンである、請求項 6 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 7】

- アドレナリン変調剤およびアルドステロン受容体拮抗剤が、組み合わせ中に、1 : 1 ~ 1 : 2 0 の - アドレナリン変調剤 : アルドステロン受容体拮抗剤の重量比範囲で存在する、請求項 6 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 8】

重量比範囲が、1 : 5 ~ 1 : 1 5 である、請求項 7 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 9】

重量比範囲が、1 : 1 0 である、請求項 7 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 0】

エブレノンの第一量が、0 . 1 m g ~ 4 0 0 m g である、請求項 6 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 1】

アルドステロン受容体拮抗剤が、スピロラクトンである、請求項 5 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 2】

- アドレナリン変調剤が、ダピブラゾール、ドキサゾシン、ラベタロール、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、アブラクロニディン、クロニディン、グアンファシン、グアナベンズ、アモスラロール、アロチノロール、フェンスピルルド、インドラミン、ナフトピディル、ニセルゴリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテビル、S U N 9 2 2 1、S - 2 1 5 0、グアンファシル、リルメニディンおよびモキシソニディンからなる群から選択される、請求項 8 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 3】

- アドレナリン変調剤が、アモスラロール、アロチノロール、ダピプラゾール、ドキサゾシン、フェンスピルルド、インドラミン、ラベタロール、ナフトピディル、ニセルゴリン、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテピル、SUN9221およびS-2150からなる群から選択される、請求項81に記載の医薬組成物。

【請求項84】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アブラクロニディン、グアンファシン、グアナベンズ、グアンファシル、リルメニディンおよびモキシソニディンからなる群から選択される、請求項81に記載の医薬組成物。

【請求項85】

- アドレナリン変調剤およびアルドステロン受容体拮抗剤が、組み合わせ中に、1:1~1:20の - アドレナリン変調剤:アルドステロン受容体拮抗剤の重量比範囲で存在する、請求項82に記載の医薬組成物。

【請求項86】

被験者の心臓血管障害の処置または予防のための、 - アドレナリン変調剤と併用投与する医薬組成物の製造における、アルドステロン受容体拮抗剤の使用であって、ここで該アルドステロン受容体拮抗剤および該 - アドレナリン変調剤と一緒にした量は、それらの治療有効量を構成し、そして該アルドステロン受容体拮抗剤は、試験を開始したのち4時間で20重量%を超えるアルドステロン受容体拮抗剤が該組成物から放出される放出プロフィールを示す組成物の形態で、該被験者に投与可能である、上記の使用。

【請求項87】

組成物が、 - アドレナリン変調剤をさらに含有する、請求項86に記載の使用。

【請求項88】

放出プロフィール試験が、米国薬局方第24版、試験番号711に従って、装置2を50rpmで用いて、1%のドデシル硫酸ナトリウムを含有する水性溶解媒質を用いて37において行われ、そして放出が、該媒質中のアルドステロン受容体拮抗剤の溶解により測定される、請求項86または87に記載の使用。

【請求項89】

心臓血管障害が、高血圧、心不全、硬変および腹水からなる群から選択される、請求項88に記載の使用。

【請求項90】

心臓血管障害が、高血圧である、請求項88に記載の使用。

【請求項91】

心臓血管障害が、心不全である、請求項88に記載の使用。

【請求項92】

- アドレナリン変調剤が、アモスラロール、アロチノロール、ダピプラゾール、ドキサゾシン、フェンスピルルド、インドラミン、ラベタロール、ナフトピディル、ニセルゴリン、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテピル、SUN9221およびS-2150からなる群から選択される、請求項88に記載の使用。

【請求項93】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アブラクロニディン、グアンファシン、グアナベンズ、グアンファシル、リルメニディンおよびモキシソニディンからなる群から選択される、請求項88に記載の使用。

【請求項94】

アルドステロン受容体拮抗剤が、エポキシ-ステロイド性アルドステロン受容体拮抗剤である、請求項88に記載の使用。

【請求項95】

エポキシ - ステロイド性アルドステロン受容体拮抗剤が、20 - スピロキサン化合物のステロイド核の“C”環に縮合したエポキシ部分を有する、請求項94に記載の使用。

【請求項96】

20 - スピロキサン化合物が、9 - , 11 - 置換エポキシ部分の存在を特徴とする、請求項95に記載の使用。

【請求項97】

エポキシ - ステロイド性アルドステロン受容体拮抗剤が、下記の群：

エプレレノン；

プレグナ - 4 - エン - 7 , 21 - ジカルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - ジメチルエステル , ( 7 , 11 , 17 ) - ；

3' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 21 - カルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , ( 6 , 7 , 11 , 17 ) - ；

プレグナ - 4 - エン - 7 , 21 - ジカルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , 7 - ( 1 - メチルエチル ) エステル , - カリウム塩 , ( 7 , 11 , 17 ) - ；

プレグナ - 4 - エン - 7 , 21 - ジカルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , 7 - メチルエステル , - カリウム塩 , ( 7 , 11 , 17 ) - ；

3' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 1 , 4 , 6 - トリエン - 21 - カルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , ( 6 , 7 , 11 ) - ；

3' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 21 - カルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , メチルエステル , ( 6 , 7 , 11 , 17 ) - ；

3' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 21 - カルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - カリウム塩 , ( 6 , 7 , 11 , 17 ) - ；

3' H - シクロプロパ [ 6 , 7 ] プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 21 - カルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , ( 6 , 7 , 11 , 17 ) - ；

プレグナ - 4 - エン - 7 , 21 - ジカルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , エチルエステル , ( 7 , 11 , 17 ) - ；および

プレグナ - 4 - エン - 7 , 21 - ジカルボン酸 , 9 , 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - , - ラクトン , 1 - メチルエチルエステル , ( 7 , 11 , 17 ) - ；

から選択される、請求項94に記載の使用。

【請求項98】

エポキシ - ステロイド性アルドステロン受容体拮抗剤が、エプレレノンである、請求項94に記載の使用。

【請求項99】

- アドレナリン変調剤が、ダピブラゾール、ドキサゾシン、ラベタロール、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、アブラクロニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アモスラロール、アロチノロール、フェンスピルルド、インドラミン、ナフトピディル、ニセルゴリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテビル、SUN9221、S-2150、グアンファシル、リルメニジンおよびモキシソニジンからなる群から選択される、請求項98に記載の使用。

【請求項100】

- アドレナリン変調剤が、アモスラロール、アロチノロール、ダピプラゾール、ドキサゾシン、フェンスピルルド、インドラミン、ラベタロール、ナフトピディル、ニセルゴリン、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテピル、S U N 9 2 2 1 および S - 2 1 5 0 からなる群から選択される、請求項 9 8 に記載の使用。

【請求項 1 0 1】

- アドレナリン変調剤が、アモスラロール、アロチノロール、ダピプラゾール、ドキサゾシン、フェンスピルルド、インドラミン、ラベタロールおよびナフトピディルからなる群から選択される、請求項 9 8 に記載の使用。

【請求項 1 0 2】

- アドレナリン変調剤が、ニセルゴリン、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、フェノキシベンザミンおよびフェントラミンからなる群から選択される、請求項 9 8 に記載の使用。

【請求項 1 0 3】

- アドレナリン変調剤が、テラゾシン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテピル、S U N 9 2 2 1 および S - 2 1 5 0 からなる群から選択される、請求項 9 8 に記載の使用。

【請求項 1 0 4】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アブラクロニディン、グアンファシン、グアナベンズ、グアンファシル、リルメニディンおよびモキシソニディンからなる群から選択される、請求項 9 8 に記載の使用。

【請求項 1 0 5】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アブラクロニディンおよびグアンファシルからなる群から選択される、請求項 9 8 に記載の使用。

【請求項 1 0 6】

- アドレナリン変調剤が、グアンファシン、グアナベンズ、リルメニディンおよびモキシソニディンからなる群から選択される、請求項 9 8 に記載の使用。

【請求項 1 0 7】

- アドレナリン変調剤が、ドキサゾシンである、請求項 9 8 に記載の使用。

【請求項 1 0 8】

- アドレナリン変調剤およびアルドステロン受容体拮抗剤が、1 : 1 ~ 1 : 2 0 の該

- アドレナリン変調剤：アルドステロン受容体拮抗剤の重量比範囲で併用投与可能である、請求項 9 9 に記載の使用。

【請求項 1 0 9】

重量比範囲が、1 : 5 ~ 1 : 1 5 である、請求項 1 0 8 に記載の使用。

【請求項 1 1 0】

重量比範囲が、1 : 1 0 である、請求項 1 0 8 に記載の使用。

【請求項 1 1 1】

エブレノンが、0 . 1 m g ~ 4 0 0 m g の一日量範囲で投与可能である、請求項 9 9 に記載の使用。

【請求項 1 1 2】

エブレノンが、1 m g ~ 2 0 0 m g の一日量範囲で投与可能である、請求項 9 9 に記載の使用。

【請求項 1 1 3】

エブレノンが、1 0 m g ~ 1 0 0 m g の一日量範囲で投与可能である、請求項 9 9 に記載の使用。

【請求項 1 1 4】

エブレノンが、2 5 m g 、5 0 m g および 1 0 0 m g からなる群から選択される一日量範囲で投与可能である、請求項 9 9 に記載の使用。

## 【請求項 1 1 5】

アルドステロン拮抗剤が、スピロノラクトンである、請求項 8 8 に記載の使用。

## 【請求項 1 1 6】

- アドレナリン変調剤が、ダピブラゾール、ドキサゾシン、ラベタロール、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、アブラクロニディン、クロニディン、グアンファシン、グアナベンズ、アモスラロール、アロチノロール、フェンスピルルド、インドラミン、ナフトピディル、ニセルゴリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、ブナゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテビル、S U N 9 2 2 1、S - 2 1 5 0、グアンファシル、リルメニディンおよびモキシソニディンからなる群から選択される、請求項 1 1 5 に記載の使用。

## 【請求項 1 1 7】

- アドレナリン変調剤が、アモスラロール、アロチノロール、ダピブラゾール、ドキサゾシン、フェンスピルルド、インドラミン、ラベタロール、ナフトピディル、ニセルゴリン、プラゾシン、タムスロシン、トラゾリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテビル、S U N 9 2 2 1 および S - 2 1 5 0 からなる群から選択される、請求項 1 1 5 に記載の使用。

## 【請求項 1 1 8】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アブラクロニディン、グアンファシン、グアナベンズ、グアンファシル、リルメニディンおよびモキシソニディンからなる群から選択される、請求項 1 1 5 に記載の使用。

## 【請求項 1 1 9】

- アドレナリン変調剤およびアルドステロン受容体拮抗剤が、組み合わせ中に、1 : 1 ~ 1 : 2 0 の - アドレナリン変調剤 : アルドステロン受容体拮抗剤の重量比範囲で存在する、請求項 1 1 6 に記載の使用。

## 【請求項 1 2 0】

アルドステロン受容体拮抗剤および - アドレナリン変調剤を含む、心臓血管障害を治療または予防するためのキット。

## 【請求項 1 2 1】

被験者がキットを使用するための指示書をさらに含む、請求項 1 2 0 に記載のキット。

## 【請求項 1 2 2】

指示書に、被験者が望ましくない副作用を誘導することなく治療効果を得るためにキットを使用できるかが述べられている、請求項 1 2 1 に記載のキット。

## 【請求項 1 2 3】

指示書が、キットに対して医薬品規制当局により承認された製品ラベルの全部または一部を含む、請求項 1 2 1 に記載のキット。