

【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、アプラクロニディン、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ソ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、SUN9221およびS-2150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、アプラクロニディン、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ソ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、アプラクロニディン、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ソ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、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、SUN9221 および S-2150 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、アプラクロニディン、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ソ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：

エプレレノン；

ブレグナ - 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] ブレグナ - 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) - ;

ブレグナ - 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) - ;

ブレグナ - 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] ブレグナ - 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7に記載の医薬組成物。

【請求項11】

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

【請求項12】

-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11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

重量比範囲が、1:5~1:15である、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

重量比範囲が、1:10である、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項15】

エブレレノンの第一量が、0.1mg~400mgである、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項16】

-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11に記載の医薬組成物。

【請求項17】

-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11に記載の医薬組成物。

【請求項18】

-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11に記載の医薬組成物。

【請求項19】

-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11に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アラクロニディン、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ソニディ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 2 1】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、ア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 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

- 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ソニディ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 2 3】

- アドレナリン変調剤が、ドキサゾシンである、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

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 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 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、ナフトピデイル、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、ウラピデイル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテビル、SUN9221 および S-2150 からなる群から選択される、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アラクロニディン、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ソニディンからなる群から選択される、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 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 : 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 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

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、ナフトピデイル、ニセルゴリン、トリマゾシン、ヨヒンビン、ブナゾシン、ウラピデイル、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 2 9】

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 2 8 に記載の使用。

【請求項 3 0】

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 2 8 または 2 9 に記載の使用。

【請求項 3 1】

心臓血管障害が、高血圧である、請求項 2 8 または 2 9 に記載の使用。

【請求項 3 2】

心臓血管障害が、心不全である、請求項 2 8 または 2 9 に記載の使用。

【請求項 3 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 2 8 または 2 9 に記載の使用。

【請求項 3 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、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 3 3 に記載の使用。

【請求項 3 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 3 4 に記載の使用。

【請求項 3 6】

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；

ブレグナ - 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] ブレグナ - 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) - ;

ブレグナ - 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) - ;

ブレグナ - 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] ブレグナ - 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] ブレグナ - 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] ブレグナ - 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] ブレグナ - 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) - ;

ブレグナ - 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

ブレグナ - 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 3 3 に記載の使用。

【請求項 3 7】

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 3 3 に記載の使用。

【請求項 3 8】

- 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、アプラクロニディン、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、アプ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】

エプレレノンが、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】

エプレレノンが、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】

エプレレノンが、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】

エプレレノンが、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、スピロノラクトンである、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、ナフトピデイル、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53に記載の使用。

【請求項55】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アラクロニディン、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ソニディンからなる群から選択される、請求項53に記載の使用。

【請求項56】

- 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53に記載の使用。

【請求項57】

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、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58】

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57に記載の医薬組成物。

【請求項59】

- 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58に記載の医薬組成物。

【請求項60】

- 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58に記載の医薬組成物。

【請求項61】

- 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、ナフトピデイル、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58に記載の医薬組成物。

【請求項62】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アラクロニディン、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ソニディンからなる群から選択される、請求項58に記載の医薬組成物。

【請求項63】

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58に記載の医薬組成物。

【請求項64】

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63に記載の医薬組成物。

【請求項65】

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 6 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 6】

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；

ブレグナ - 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] ブレグナ - 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) - ;

ブレグナ - 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) - ;

ブレグナ - 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] ブレグナ - 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] ブレグナ - 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] ブレグナ - 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] ブレグナ - 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) - ;

ブレグナ - 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

ブレグナ - 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 6 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 7】

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 6 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 8】

- 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 6 9】

- 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67に記載の医薬組成物。

【請求項70】

- 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67に記載の医薬組成物。

【請求項71】

- 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67に記載の医薬組成物。

【請求項72】

- 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67に記載の医薬組成物。

【請求項73】

- 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ソ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74】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、ア布拉クロニディンおよびグアンファシルから群から選択される、請求項67に記載の医薬組成物。

【請求項75】

- 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ソ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76】

- アドレナリン変調剤が、ドキサゾシンである、請求項67に記載の医薬組成物。

【請求項77】

- 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68に記載の医薬組成物。

【請求項78】

重量比範囲が、1：5～1：15である、請求項77に記載の医薬組成物。

【請求項79】

重量比範囲が、1：10である、請求項77に記載の医薬組成物。

【請求項80】

エプレレノンの第一量が、0.1mg～400mgである、請求項68に記載の医薬組成物。

【請求項81】

アルドステロン受容体拮抗剤が、スピロノラクトンである、請求項58に記載の医薬組成物。

【請求項82】

- 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、SUN9221、S-2150、グアンファシル、リルメニディンおよびモキ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83】

- 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、ア布拉クロニディン、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ソニディンから選択される、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；

ブレグナ-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]ブレグナ-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)-；

ブレグナ-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)-；

ブレグナ-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]ブレグナ-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]ブレグナ-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]ブレグナ-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]ブレグナ-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)-；

ブレグナ-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

ブレグナ-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、アプラクロニディン、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ソニディ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、SUN9221およびS-2150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101】

- 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98に記載の使用。

【請求項102】

- 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98に記載の使用。

【請求項103】

- 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98に記載の使用。

【請求項104】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アプラクロニディン、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ソニディ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105】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アプラクロニディンおよびグアンファシルから選択される、請求項98に記載の使用。

【請求項106】

- 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ソニディ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107】

- アドレナリン変調剤が、ドキサゾシンである、請求項98に記載の使用。

【請求項108】

- 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99に記載の使用。

【請求項109】

重量比範囲が、1:5~1:15である、請求項108に記載の使用。

【請求項110】

重量比範囲が、1:10である、請求項108に記載の使用。

【請求項111】

エプレレノンが、0.1mg~400mgの一日量範囲で投与可能である、請求項99に記載の使用。

【請求項112】

エプレレノンが、1mg~200mgの一日量範囲で投与可能である、請求項99に記載の使用。

【請求項113】

エプレレノンが、10mg~100mgの一日量範囲で投与可能である、請求項99に記載の使用。

【請求項114】

エプレレノンが、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99に記載の使用。

【請求項 115】

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 116】

- 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ソニディンからなる群から選択される、請求項 115 に記載の使用。

【請求項 117】

- 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、ウラピディル、アルフゾシン、ケタンセリン、モナテビル、SUN9221 および S-2150 からなる群から選択される、請求項 115 に記載の使用。

【請求項 118】

- アドレナリン変調剤が、クロニディン、アラクロニディン、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ソニディンからなる群から選択される、請求項 115 に記載の使用。

【請求項 119】

- 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 116 に記載の使用。

【請求項 120】

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 121】

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 120 に記載のキット。

【請求項 122】

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 121 に記載のキット。

【請求項 123】

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 121 に記載のキット。