

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2011-512209**

(P2011-512209A)

(43) 公表日 **平成23年4月21日(2011.4.21)**

(51) Int.Cl.  
**A61M 15/00 (2006.01)**

F I  
A 6 1 M 15/00

テーマコード (参考)

Z

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 31 頁)

(21) 出願番号 特願2010-547054 (P2010-547054)  
 (86) (22) 出願日 平成20年2月20日 (2008. 2. 20)  
 (85) 翻訳文提出日 平成22年10月13日 (2010. 10. 13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/052085  
 (87) 国際公開番号 W02009/103336  
 (87) 国際公開日 平成21年8月27日 (2009. 8. 27)

(71) 出願人 503385923  
 ベーリンガー インゲルハイム インター  
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ  
 シュレンクテル ハフツング  
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル  
 ハイム アム ライン ビンガー シュト  
 ラーセ 1 7 3  
 (74) 代理人 100092093  
 弁理士 辻居 幸一  
 (74) 代理人 100082005  
 弁理士 熊倉 禎男  
 (74) 代理人 100088694  
 弁理士 弟子丸 健  
 (74) 代理人 100103609  
 弁理士 井野 砂里

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 粉末吸入器

(57) 【要約】

本発明は、感湿性調合薬を投与する粉末吸入器に関する。

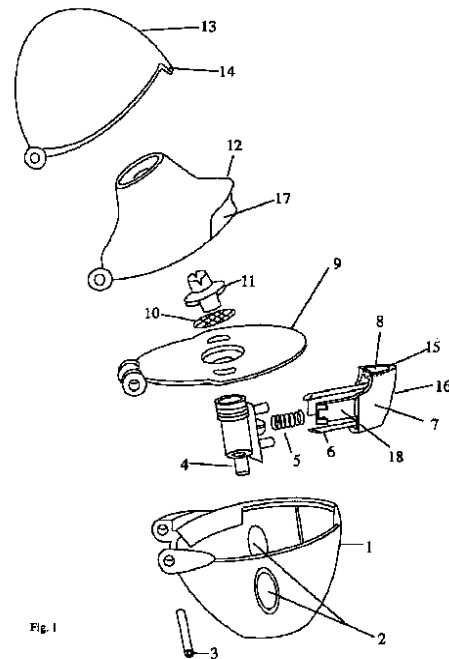


Fig. 1

- 【特許請求の範囲】
- 【請求項 1】  
感湿性の吸入可能な調合薬を収容する粉末吸入器において、乾燥用物質が少なくとも前記粉末吸入器の一部に混ぜ込まれている、  
ことを特徴とする粉末吸入器。
- 【請求項 2】  
前記乾燥用物質は、ハウジングの壁に混ぜ込まれている、  
請求項 1 記載の粉末吸入器。
- 【請求項 3】  
前記乾燥用物質は、前記粉末吸入器のカプセルチャンバ内に入れられている、  
請求項 1 記載の粉末吸入器。 10
- 【請求項 4】  
前記乾燥用物質は、前記粉末吸入器のプリスタ円板に混ぜ込まれている、  
請求項 1 記載の粉末吸入器。
- 【請求項 5】  
前記乾燥用物質は、リザーバ式多数回投与型粉末吸入器のリザーバ容器の壁に混ぜ込まれている、  
請求項 1 記載の粉末吸入器。
- 【請求項 6】  
前記粉末吸入器は、少なくとも 1 種類の熱可塑性ポリマー、少なくとも 1 種類の乾燥剤、  
オプションとして少なくとも 1 種類のエラストマー及び / 又はオプションとして可塑剤  
及び / 又は他の繊維を含むポリマーコンパウンドから成る、  
請求項 1 記載の粉末吸入器。 20
- 【請求項 7】  
前記乾燥剤は、10 ~ 40 重量 % の量で存在している、  
請求項 6 記載の粉末吸入器。
- 【請求項 8】  
前記乾燥剤は、20 ~ 30 重量 % の量で存在している、  
請求項 7 記載の粉末吸入器。
- 【請求項 9】  
前記乾燥剤は、シリカゲル、ゼオライト、酸化アルミニウム、硫酸マグネシウム、分子  
篩を含む、  
請求項 7 又は 8 記載の粉末吸入器。 30
- 【請求項 10】  
前記粉末吸入器は、1 回投与型又は多数回投与型粉末吸入器である、  
請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の粉末吸入器。
- 【請求項 11】  
前記吸入可能な調合薬は、呼吸器系疾患の治療に用いられる、  
請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載の粉末吸入器。
- 【請求項 12】  
前記吸入可能な調合薬は、好ましくは抗コリン作用薬、ベータミメティック、ステロイ  
ド、ホスホジエステラーゼ I V 阻害薬、LTD4 拮抗薬、EGFR キナーゼ阻害薬  
、ドーパミン作用薬、H1 抗ヒスタミン薬、PAF 拮抗薬、P13 キナーゼ阻害薬  
、P38 MAP キナーゼ阻害薬、抗アレルギー性薬剤、バックアルカロイド誘導体  
、トリプタン、CGRP 拮抗薬、ホスホジエステラーゼ V 阻害薬、これら有効物質  
の組合せ及びこれら有効物質のうちの 1 つ又は 2 つ以上を含む調合薬の中から選択された  
有効物質を含む感湿性の吸入可能な調合薬である、  
請求項 1 ないし 11 のいずれか 1 項に記載の粉末吸入器。 40
- 【発明の詳細な説明】
- 【技術分野】 50

## 【0001】

本発明は、感湿性調合薬を投与する粉末吸入器に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

ネブライザ、計量投与型エーロゾル又は乾燥粉末吸入器による肺吸入向きの薬剤噴霧療法は、多くの疾患、特に気道の疾患の治療に重要な役割を果たす。

## 【0003】

粉末吸入器の分野において、1回投与型及び多数回投与型器具が知られている。これらは、1回使用又は再使用可能な器具の形態をしている。1回投与型粉末吸入器では、投与手段は、粉末調合薬の入ったカプセルの形態をとる場合がある。カプセルが容器として用いられる場合、これは、吸入動作の前に穿通、破碎又は切断によって粉末吸入器内で開封され、その結果、粉末を患者の呼吸によってカプセルから出すことができ、粉末が浮遊エーロゾルを生じさせ、患者がこの浮遊エーロゾルを吸い込むようになっている。また、内蔵投与ユニットを用いて1回投与分を取り出すことができる粉末供給源の形態をした調合薬入りの多数回投与型粉末吸入器とあらかじめ用量が決定されたパッケージ入りの複数の1回投与分を収容した粉末吸入器とは区別される。

10

## 【0004】

これら2つの原理に従って設計された吸入器の例が当該技術分野において知られている。

## 【0005】

1回投与型粉末吸入器の一例は、例えば欧州特許第1342483号明細書に開示されている“HandiHaler”（登録商標）である。

20

## 【0006】

独国特許第3348370号明細書及び同第3336486号明細書は、円をなして配置された多数個のウェル又は窪みを有する円板状プリスタックを収容した吸入器を開示している。個々のウェルは各々、投与向きの1回分の粉末状薬剤を収容している。ウェルは、一方の側が例えば密封フィルムで閉鎖される。粉末状薬剤を送り出すため、ウェルが開かれる。空気チャンネルが開かれたウェルを吸入器のマウスピースに連結する。独国特許第3336486号明細書の吸入器を一例として詳細に説明する。この吸入器は、空気入口が設けられているチャンバ（供給チャンバ）を備えたハウジングを有し、このチャンバ内には、薬剤入りパウチを備えた円板状の丸形プリスタが設けられている。プリスタは、丸形の回転可能な円板にルーズに取り付けられている。薬剤入りパウチと軸方向に接触する穴が円板に沿って形成されており、即ち、パウチと穴は、互いに上下に配置されている。チャンバは、空気出口を有する。吸入器は、ブランジャを更に有し、このブランジャは、これが薬剤入りパウチを穿通してこれを開けることができるよう配置されており、それにより、薬剤をチャンバ内に放出することができ、ユーザは、マウスピースを介してこれを吸い込むことができるようになっている。この独国特許明細書又は対応の米国特許出願明細書の図面を参照するのが良く、かかる独国特許を参照により引用し、その記載内容を本明細書の一部とする。

30

## 【0007】

独国特許第4106379号明細書は、粉末状薬剤のためのプリスタ等を導入することができる吸入器を記載している。プリスタは、互いに取り外すことができ、薬剤入りの少なくとも1つの容器を構成する2つの材料ストリップから成っている。この吸入器は、2つの材料ストリップをn開放ステーションで互いに引き離すことにより容器を開く手段を備えている。ユーザは、開かれた容器から開かれた容器に連結されている出口部分、例えばマウスピースを介して粉末状薬剤を吸入することができる。材料ストリップのうち的一方は、多くのパウチを有するキャリヤストリップでもあるのが良く、他方の材料ストリップは、カバーストリップであるのが良い。各パウチ及び隣接のカバーストリップの部分は、この場合、容器を形成する。開放ステーションでは、キャリヤストリップとカバーストリップを互いに引き離す駆動器具が設けられるのが良い。この駆動器具は、例えば、2つ

40

50

の駆動ホイール（例えば、はめ歯）から成り、これら駆動ホイールは、カバーストリップをこれら駆動ホイール相互間の駆動係合状態に保持する。この場合も又、個々の各プリスタは、空気チャンネルに対してマウスピースに連結された一種の貯蔵チャンバを吸入器内に構成する。

【0008】

いずれの場合においても、粉末薬剤を器具内に包装する仕方は、製品の品質及びそれ故に吸入による使用のその適合性にとって極めて重要である。

【0009】

薬剤粉末の包装材料に関し、主要包装材料と補助包装材料が互いに区別される。

【0010】

主要包装材料は、これが吸入可能な調合薬と直接的な接触状態にあることを特徴としている。

【0011】

主要包装材料は、オプションとして、第2の外側保護手段である補助包装材料によって保持されるのが良い。

【0012】

主要包装材料は、例えば、カプセル、ウェルを備えた中実又は柔軟性プリスタ又はウェルを有する円板であるのが良い。

【0013】

補助包装材料は、プリスタ、パウチ、袋又は他の容器であるのが良い。補助包装材料は、一般に主要包装材料を全体的に包囲している。補助包装材料は、特に、主要包装材料が水分からの適当な保護をもたらさない場合に用いられる。

【0014】

補助包装材料、例えば1回投与型又は多数回投与型粉末吸入器は、標準の市販のプラスチックで作られている。

【0015】

主要包装材料及びオプションとしての補助包装材料は、有効物質及び更に吸入可能な調合薬全体を化学的变化又は物理的变化から保護する役目をもっている。問題の物理的变化は、特に、有効物質粒子の凝集力の変化、賦形剤及び容器壁への有効物質粒子の付着性の変化又は水による化学的分解である場合があり、これらは全て、意図した微粒子投与分の送り出しに悪影響を及ぼす場合がある。「微粒子投与分」という用語は、患者の肺に達する調合薬の投与分を意味している。微粒子投与分は、細砕された有効物質粒子の相互作用及び更にこれらと賦形剤又は容器壁との相互作用によって影響を受ける。包装材料内の水分レベルの変化が、特に、これら相互作用を微粒子投与分を著しく減少させる程度まで増大させる場合のあることが判明した。かかる変化としては、包装材料中への水の侵入並びに包装材料の内部からの水の除去が挙げられる。

【0016】

したがって、包装材料の主要な目的は、包装材料の内部の雰囲気化学組成を一定に保って有効物質配合の物理的又は化学的变化を阻止し又は吸入可能な調合薬を安定状態に保つことにある。この関係で、「使用時安定性」と長期間安定性が区別される。前者は、吸入可能な調合薬が包装材料によって適切に保護されない場合であっても、吸入可能な調合薬がそれ自体備えなければならない短期間安定性である。長期間安定性は、吸入可能な調合薬が未開封包装材料内に位置している限り、保証されなければならない安定性として定義される。

【0017】

補助包装材料の適当な構成材料の選択は、次の2つの要因で決まる。

一方において、材料は、上述の保護機能を発揮できなければならない。

他方、材料は、補助包装材料に必要な形状を与えると共に補助包装材料がこれに必要とされる機能を実行できるようなものでなければならない。

【先行技術文献】

10

20

30

40

50

## 【特許文献】

【0018】

【特許文献1】欧州特許第1342483号明細書

【特許文献2】独国特許第3348370号明細書

【特許文献3】独国特許第3336486号明細書

【特許文献4】独国特許第4106379号明細書

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

【0019】

当業界では、ポリオレフィン（ポリ（エチレン）、ポリ（プロピレン））、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリアミド、ポリウレタン及びポリエステルのうちから選択されたプラスチックを材料として用いることが慣例である。これらは、機械的機能を実行するのに必要な剛さ及び移動性を有する。これらの欠点は、これらの製造方法の結果として空気からの水分に対して透過性であるということにある。したがって、包装材が吸入可能な粉末のための安定した貯蔵手段となる能力を高める必要がある。

10

## 【課題を解決するための手段】

【0020】

したがって、本発明は、感湿性調合薬の長期間貯蔵及び使用中貯蔵の際の特性が向上した粉末吸入器を提供するという課題に基づいてなされている。

【0021】

20

本発明の粉末吸入器は、乾燥用物質が粉末吸入器の少なくとも一部に混ぜ込まれていることを特徴としている。

【0022】

本発明は又、感湿性の吸入可能な調合薬を投与する本発明の粉末吸入器の使用に関する。

【0023】

上述したように先行技術から粉末吸入器が知られている。本発明の粉末吸入器では、投与前に粉末吸入器内に長期間にわたって貯蔵されなければならない感湿性吸入可能調合薬は、先行技術で知られている同等の粉末吸入器の場合よりも外部環境からの水分の侵入から良好に保護される。

30

【0024】

本発明の粉末吸入器は、少なくとも1つ又は2つ以上の部品内に設けられた乾燥用物質を有する。粉末吸入器の部品は、例えば、外壁、カプセルホルダ、カプセルチャンバ又はプリスタ円板であるのが良い。好ましくは、乾燥用物質は、粉末吸入器のハウジングの壁、最も好ましくは、カプセルチャンバ（例えば“HandiHaler”器具の場合）又はリザーバ器具のリザーバの壁内に混ぜ込まれる。

## 【発明を実施するための形態】

【0025】

本発明は、好ましくは、粉末状薬剤を吸入する吸入器を有する組立体に関し、吸入器は、乾燥用物質を含み、吸入器は、a)上方に開いたカップ状下側部品(1)を有し、この下側部品は、そのケーシングに設けられている2つの互いに反対側に位置したポート(2)を有すると共に開口部の縁部のところに継手ピン(3)を備えた第1のヒンジ要素を有し、b)下側部品(1)の開口部を覆うプレート(9)を有し、このプレートは、第2のヒンジ要素並びにスクリーン(10)を備えたスクリーンホルダ(11)を有し、c)カプセルを受け入れる皿座ぐり可能なカプセルホルダ(4)を有し、このカプセルホルダは、下側部品に向いたプレート(9)の側でプレートの平面に垂直に構成され、ばねに対抗して動くことができるヘッドがカプセル本体に取り付けられ、ヘッドは、1本又は2本以上の先の尖ったピン(6)を備え、d)マウスチューブを備えると共にオプションとして掴み補助部(17)及び第3のヒンジ要素を備えたマウスピース(12)を有し、更に、e)第4のヒンジ要素を有するカバー(13)を有し、下側部品の第1のヒンジ要素、プ

40

50

レート第2のヒンジ要素、上側部品又はマウスピースの第3のヒンジ要素及びカバーの第4のヒンジ要素は、互いに接合される。吸入器は、作動部材(7)を更に有し、この作動部材は、カバー(13)に設けられているクロージャ要素(14)が凹部(8)の傾斜した側壁(15)(オプションとして、溝(16)を備えている)に当たった結果としてカバー(13)を開くのに役立ち、傾斜側壁(15)は、摺動面として働くと共に、作動部材(7)が引き続き前進すると、カバー(13)を解除する。

【0026】

1本又は複数本のピンの案内は、実質的に、2つの側方に設けられた案内アーム(18)によって行われる。案内アームは、予備応力下で作動部材(7)を保持する役目も果たす。この目的のため、案内アーム(18)は、本体から見て遠くに位置するこれらの端部のところに端停止部を備え、これら端停止部は、作動部材(7)の休息位置においてカプセルホルダ(4)の案内スリーブに当接する。案内スリーブは、カプセルホルダ(4)の外部に設けられている。案内アーム(18)相互間にはコイルばね(5)が設けられ、このコイルばねは、1本又は複数本のピン(6)に平行なその軸方向に伸び、コイルばね(5)は、作動部材(7)も又休止位置に付勢するような仕方で案内アーム(18)の長さにマッチしている。この種の吸入器は、図1に示されている。

10

【0027】

本発明は又、好ましくは、国際出願第EP2007/004417号明細書に開示されている乾燥用物質を備えた能動式多数回投与型粉末吸入器に関する。この吸入器では、マウスピースのカバーは、運搬装置、例えばポンプ及び/又はエネルギー貯蔵装置、例えばばね型貯蔵手段に結合され、カバーの開放及び/又は閉鎖により、運搬装置を作動させると共に/或いはエネルギーを生じさせてエネルギー貯蔵装置に蓄えるようになっている。特に、カバーが開かれると、運搬媒体、好ましくは空気が運搬手段によって吸い込まれると共に/或いは圧力下におかれる。代替的に又は追加的に、カバーの開放及び/又は閉鎖によって生じたエネルギーは、好ましくは、ばね型貯蔵手段を付勢することによって蓄えられる。これにより、吸入器の非常に簡単で且つ特に直感で分かる動作が提供される。同様に、その結果として、特に簡単且つそれ故に安価な構成が得られる。例えば、この吸入器は、運搬装置又はポンプを作動させると共に/或いはばね型貯蔵手段等を付勢するための別個の作動要素を不要にする。

20

【0028】

吸入器は、カバーの開放及び/又は閉鎖運動を次の入れ物を開き、1つの入れ物分だけ貯蔵装置を動かすと共に/或いは前進させ、ばね型貯蔵手段を付勢し、運搬装置を作動させ、特に、空気を吸い込むと共に/或いはカウンタ又は他の器具を吸入器内で作動させる好ましくは軸方向の運動に変換する歯車を更に有するのが良い。エネルギー貯蔵装置の運搬装置及び/又は補助装置は、環状貯蔵装置又は各々が1回分の調合薬を収容した入れ物の環状構成体内に配置されるのが良い。

30

【0029】

本発明は又、好ましくは、乾燥用物質を含む国際出願第EP2007/004416号明細書に開示されている受動式多数回投与型粉末吸入器に関する。この吸入器では、キャリアは、360°未満の吸入器の円周方向角度にわたって伸び、各々が少なくとも実質的に一定の曲率を備えた2つのデフレクタ相互間で案内され、吸入器の環状セグメント内に延びると共に/或いは2つの部分のうち一方がデフレクタを吸入器の円周方向壁又は外壁に沿ってのみ連結した状態で伸びる。キャリアは、リボン及び/又はプリスタストリップの形をしている。入れ物は、好ましくは、プリスタパウチで形成されている。吸入器は、キャリアを段階的に前進させると共に/或いは逸らす複数個のホイールを備えた運搬装置を更に有している。ホイールは、互いに同一の直径を有し、共通の半径で配置され、共通の駆動手段、特に、太陽歯車等によって駆動可能であると共に/或いは同一の回転方向を有している。

40

【0030】

さらに、乾燥用物質がプリスタ円板内に混ぜ込まれるのが良い。本明細書では、主要包

50

装材として用いられるカプセル及び粉末吸入器で用いられる吸入可能な調合薬入りのプリスタが具体的な形では記載されていないが、独国特許出願公開第102005022862.3号明細書から、カプセルは、これらの壁に吸着剤を含む主要包装材として知られている。

【0031】

欧州特許出願公開第04025038.3号明細書からは、壁に乾燥剤が混ぜ込まれた吸入器用のプリスタが知られている。

【0032】

本明細書において言及している吸入可能な調合薬は、有効成分として抗コリン作用薬を含む粉末調合薬であり、その粒子は、サイズが100ミクロン未満である。

10

【0033】

以下に列記する化合物をこれら自体で又は組合せ状態で本発明の器具に用いることができる。以下に記載する化合物に関し、Wは、薬理的に有効な物質であり、ベータミメティック (Betamimetic)、抗コリン作用薬、コルチコステロイド、PDE4 阻害薬、LTD4 拮抗薬、EGFR 阻害薬、ドーパミン作用薬、H1 抗ヒスタミン薬、PAF 拮抗薬及びPI3 キナーゼ阻害薬の中から (例示として) 選択される。さらに、Wの2つの組合せ又は3つの組合せを組み合わせる本発明の器具に用いることができる。Wの組合せは、例えば次のようなものが考えられる。

・Wは、抗コリン作用薬、コルチコステロイド、PDE4 阻害薬、EGFR 阻害薬又はLTD4 拮抗薬と組み合わせられるベータミメティックを意味する。

20

・Wは、ベータミメティック、コルチコステロイド、PDE4 阻害薬、EGFR 阻害薬又はLTD4 拮抗薬と組み合わせられる抗コリン作用薬を意味する。

・Wは、PDE4 阻害薬、EGFR 阻害薬又はLTD4 拮抗薬と組み合わせられるコルチコステロイドを意味する。

・Wは、EGFR 阻害薬又はLTD4 拮抗薬と組み合わせられるPDE4 阻害薬を意味する。

・Wは、LTD4 拮抗薬と組み合わせられるEGFR 阻害薬を意味する。

【0034】

ベータミメティックとして用いられる化合物は、好ましくは、アルブテロール、アルフォルモテロール、パンブテロール、ビトルテロール、プロクサテロール、カルブテロール、クレンブテロール、フェノテロール、ホルモテロール、ヘキソブレナリン、イブテロール、イソエタリン、イソブレナリン、レボサルブタモル、マブテロール、メルアドリン、メタプロテレノール、オルチブレナリン、ピルブテロール、プロカテロール、レプロテロール、リミテロール、リトドリン、サルメファモル、サルメテロール、ソテレノール、スルホンテロール、テルブタリン、チアラミド、トルブテロール、ジンテロール、CHF 1035、HOKU 81、KUL 1248、及び

30

・3 (4 {6 [2 ヒドロキシ 2 (4 ヒドロキシ 3 ヒドロキシメチルフェニル) エチルアミノ] ヘキシロキシ} ブチル) ベンジル スルホナミド、

・5 [2 (5, 6 ジエチル インダン 2 イルアミノ) 1 ヒドロキシ エチル] 8 ヒドロキシ 1H キノリン 2 オン、

40

・4 ヒドロキシ 7 [2 { [2 { [3 (2 フェニルエトキシ) プロピル] スルホニル} エチル] アミノ} エチル] 2 (3H) ベンゾチアゾロン、

・1 (2 フルオロ 4 ヒドロキシフェニル) 2 [4 (1 ベンジミダゾリル) 2 メチル 2 ブチルアミノ] エタノール、

・1 [3 (4 メトキシベンジル アミノ) 4 ヒドロキシフェニル] 2 [4 (1 ベンジミダゾリル) 2 メチル 2 ブチルアミノ] エタノール、

・1 [2H 5 ヒドロキシ 3 オキソ 4H 1, 4 ベンゾキサジン 8 イル] 2 [3 (4 N, N ジメチルアミノフェニル) 2 メチル 2 プロピルアミノ] エタノール、

・1 [2H 5 ヒドロキシ 3 オキソ 4H 1, 4 ベンゾキサジン 8 イ

50

- ル] 2 [3 (4 メトキシフェニル) 2 メチル 2 プロピルアミノ]エタノール、
- ・ 1 [2 H 5 ヒドロキシ 3 オキソ 4 H 1, 4 ベンゾキサジン 8 イル]
  - ル] 2 [3 (4 n ブチルオキシフェニル) 2 メチル 2 プロピルアミノ]エタノール、
  - ・ 1 [2 H 5 ヒドロキシ 3 オキソ 4 H 1, 4 ベンゾキサジン 8 イル]
  - ] 2 {4 [3 (4 メトキシフェニル) 1, 2, 4 トリアゾル 3 イル]
  - 2 メチル 2 ブチルアミノ}エタノール、
  - ・ 5 ヒドロキシ 8 (1 ヒドロキシ 2 イソプロピルアミノブチル) 2 H
  - 1, 4 ベンゾキサジン 3 (4 H) オン、
  - ・ 1 (4 アミノ 3 クロロ 5 トリフルオロメチルフェニル) 2 t ブチルアミノ)エタノール、
  - ・ 6 ヒドロキシ 8 {1 ヒドロキシ 2 [2 (4 メトキシ フェニル) 1, 1 ジメチル エチルアミノ] エチル} 4 H ベンゾ [1, 4] オキサジン 3 オン、
  - ・ 6 ヒドロキシ 8 {1 ヒドロキシ 2 [2 (エチル 4 フェノキシ アセテート) 1, 1 ジメチル エチルアミノ] エチル} 4 H ベンゾ [1, 4] オキサジン 3 オン、
  - ・ 6 ヒドロキシ 8 {1 ヒドロキシ 2 [2 (4 フェノキシ 酢酸) 1, 1 ジメチル エチルアミノ] エチル} 4 H ベンゾ [1, 4] オキサジン 3 オン、
  - ・ 8 {2 [1, 1 ジメチル 2 (2, 4, 6 トリメチルフェニル) エチルアミノ] 1 ヒドロキシ エチル} 6 ヒドロキシ 4 H ベンゾ [1, 4] オキサジン 3 オン、
  - ・ 6 ヒドロキシ 8 {1 ヒドロキシ 2 [2 (4 ヒドロキシ フェニル) 1, 1 ジメチル エチルアミノ] エチル} 4 H ベンゾ [1, 4] オキサジン 3 オン、
  - ・ 6 ヒドロキシ 8 {1 ヒドロキシ 2 [2 (4 イソプロピル フェニル) 1, 1 ジメチル エチルアミノ] エチル} 4 H ベンゾ [1, 4] オキサジン 3 オン、
  - ・ 8 {2 [2 (4 エチル フェニル) 1, 1 ジメチル エチルアミノ] 1 ヒドロキシ エチル} 6 ヒドロキシ 4 H ベンゾ [1, 4] オキサジン 3 オン、
  - ・ 8 {2 [2 (4 エトキシ フェニル) 1, 1 ジメチル エチルアミノ] 1 ヒドロキシ エチル} 6 ヒドロキシ 4 H ベンゾ [1, 4] オキサジン 3 オン、
  - ・ 4 (4 {2 [2 ヒドロキシ 2 (6 ヒドロキシ 3 オキソ 3, 4 ジヒドロ 2 H ベンゾ [1, 4] オキサジン 8 イル) エチルアミノ] 2 メチル プロピル} フェノキシ) 酪酸、
  - ・ 8 {2 [2 (3, 4 ジフルオロ フェニル) 1, 1 ジメチル エチルアミノ] 1 ヒドロキシ エチル} 6 ヒドロキシ 4 H ベンゾ [1, 4] オキサジン 3 オン、
  - ・ 1 (4 エトキシ カルボニルアミノ 3 シアノ 5 フルオロフェニル) 2 (t ブチルアミノ)エタノール、
  - ・ 2 ヒドロキシ 5 (1 ヒドロキシ 2 {2 [4 (2 ヒドロキシ 2 フェニル エチルアミノ) フェニル] エチルアミノ} エチル) ベンズアルデヒド、
  - ・ N [2 ヒドロキシ 5 (1 ヒドロキシ 2 {2 [4 (2 ヒドロキシ 2 フェニル エチルアミノ) フェニル] エチルアミノ} エチル) フェニル]ホルムアミド、

10

20

30

40

50



・ 8 ヒドロキシ 5 (1 ヒドロキシ 2 {2 [4 (6 メトキシ ビフェニル 3 イルアミノ) フェニル] エチルアミノ} エチル) 1H キノリン 2 オン、

・ 8 ヒドロキシ 5 (1 ヒドロキシ 2 (6 フェネチルアミノ ヘキシルアミノ) エチル) 1H キノリン 2 オン、

・ 5 [2 (2 {4 [4 (2 アミノ 2 メチル プロポキシ) フェニルアミノ] フェニル} エチルアミノ) 1 ヒドロキシ エチル] 8 ヒドロキシ 1H キノリン 2 オン、

・ [3 (4 {6 [2 ヒドロキシ 2 (4 ヒドロキシ 3 ヒドロキシメチル フェニル) エチルアミノ] ヘキシルオキシ} ブチル) 5 メチル フェニル] ウレア、

・ 4 (2 {6 [2 (2, 6 ジクロロ ベンジルオキシ) エトキシ] ヘキシルアミノ} 1 ヒドロキシ エチル) 2 ヒドロキシメチル フェノール、

・ 3 (4 {6 [2 ヒドロキシ 2 (4 ヒドロキシ 3 ヒドロキシメチル フェニル) エチルアミノ] ヘキシルオキシ} ブチル) ベンジルスルホンアミド

・ 3 (3 {7 [2 ヒドロキシ 2 (4 ヒドロキシ 3 ヒドロキシメチル フェニル) エチルアミノ] ヘブチルオキシ} プロピル) ベンジルスルホンアミド、

・ 4 (2 {6 [4 (3 シクロペンタンスルホニル フェニル) ブトキシ] ヘキシルアミノ} 1 ヒドロキシ エチル) 2 ヒドロキシメチル フェノール、

・ N アダマンタン 2 イル 2 (3 {2 [2 ヒドロキシ 2 (4 ヒドロキシ 3 ヒドロキシメチル フェニル) エチルアミノ] プロピル} フェニル) アセトアミドの中から選択された化合物であり、

オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物又は水和物である。本発明によれば、ベータミメティックの酸添加塩は、好ましくは、ヒドロクロリド(塩酸塩)、ヒドロプロミド(臭化水素酸塩)、ヒドロイオジド(沃化水素酸塩)、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ p トルエンスルホネートの中から選択される。

#### 【0035】

用いられる抗コリン作用薬は、好ましくは、チオトロピウム塩、好ましくはプロミド塩、オキシトロピウム塩、好ましくはプロミド塩、フルトロピウム塩、好ましくはプロミド塩、イプラトロピウム塩、好ましくはプロミド塩、グリコピロニウム塩、好ましくはプロミド塩、トロスピウム塩、好ましくはクロリド塩、トルテロジンのの中から選択された化合物である。上述の塩に関し、陽イオンは、薬理的に有効な成分である。陰イオンとして、上述の塩は、好ましくは、クロリド、プロミド、イオジド、スルフェート、ホスフェート、メタンスルホネート、ニトレート、マレエート、アセテート、シトレート、フマレート、タルトレート、オキサレート、スクシネート、ベンゾエート及び p トルエンスルホネートを含むのが良く、クロリド、プロミド、イオジド、スルヘート、メタンスルホネート、又は p トルエンスルホネートが対イオンとして好ましい。全ての塩のうちで、クロリド、プロミド、イオジド及びメタンスルホネートが特に好ましい。

#### 【0036】

他の好ましい抗コリン作用薬は、次の化学式 A C 1、即ち、

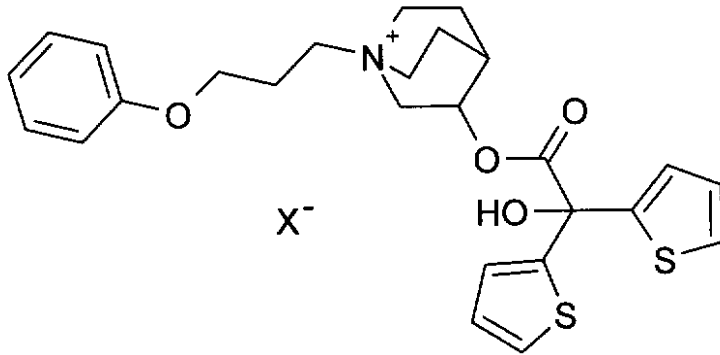
10

20

30

40

【化 1】

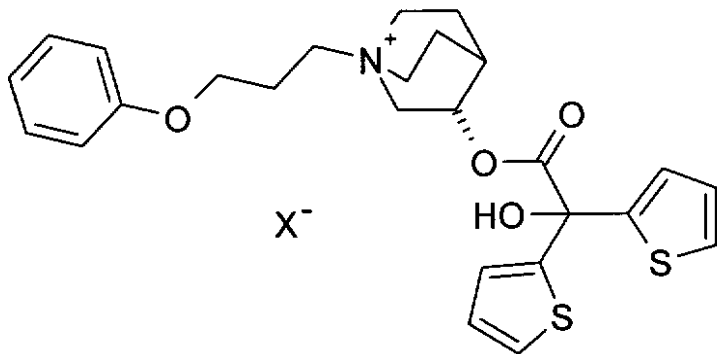
**AC-1**

10

の塩の中から選択され、この化学式において、 $X^-$ は、単一の負の電荷を備えた陰イオン、好ましくは、フルオリド、クロリド、ブロミド、イオジド、スルフェート、ホスフェート、メタンスルホネート、ニトレート、マレエート、アセテート、シトレート、フマレート、タルトレート、オキサレート、スクシネート、ベンゾエート及びp-トルエンスルホネートの中から選択された陰イオン、好ましくは、単一の負の電荷を備えた陰イオン、特に好ましくは、フルオリド、クロリド、ブロミド、メタンスルホネート及びp-トルエンスルホネートの中から選択された陰イオン、特に好ましくはブロミドを意味し、オプションとしてこれらのラセミ化合物、エナンチオマー又は水和物を意味している。次の化学式 AC-1-en、即ち、

20

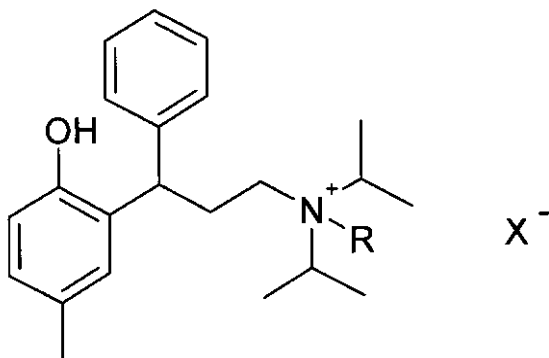
【化 2】

**AC-1-en**

30

のエナンチオマーを含む薬理的な組合せが特に重要であり、この化学式において、 $X^-$ は、上述の意味を有するのが良い。他の好ましい抗コリン作用薬は、次の化学式 AC-2、即ち、

【化 3】

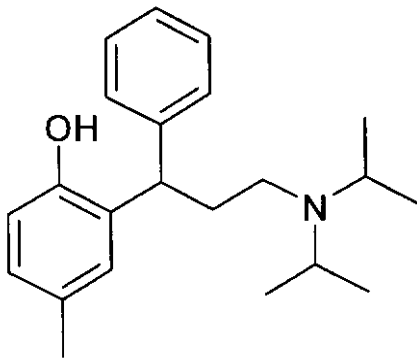
**AC-2**

40

の塩から選択され、この化学式において、Rは、メチルかエチルかのいずれかを表し、 $X^-$ は、上述の意味を有するのが良い。変形実施形態では、化学式 AC-2 の化合物は、次

50

の自由塩基 AC 2 base、即ち、  
【化4】



**AC-2-base**

10

の形態で存在しても良い。

【0037】

他の指定される化合物は、次の通りである。

- ・トロペノール 2, 2 ジフェニルプロピオネートメトブロミド、
- ・スコピン 2, 2 ジフェニルプロピオネートメトブロミド、
- ・スコピン 2, 2 フルオロ 2, 2 ジフェニルアセテートメトブロミド、
- ・トロペノール 2 フルオロ 2, 2 ジフェニルアセテートメトブロミド、
- ・トロペノール 3, 3, 4, 4 テトラフルオロベンジレートメトブロミド、
- ・スコピン 3, 3, 4, 4 テトラフルオロベンジレートメトブロミド、
- ・トロペノール 4, 4 ジフルオロベンジレートメトブロミド、
- ・スコピン 4, 4 ジフルオロベンジレートメトブロミド、
- ・トロペノール 3, 3 ジフルオロベンジレートメトブロミド、
- ・スコピン 3, 3 ジフルオロベンジレートメトブロミド、
- ・トロペノール 9 ヒドロキシ フルオレン 9 カルボキシレートメトブロミド、
- ・トロペノール 9 フルオロ フルオレン 9 カルボキシレートメトブロミド、
- ・スコピン 9 ヒドロキシ フルオレン 9 カルボキシレートメトブロミド、
- ・スコピン 9 フルオロ フルオレン 9 カルボキシレートメトブロミド、
- ・トロペノール 9 メチル フルオレン 9 カルボキシレートメトブロミド、
- ・スコピン 9 メチル フルオレン 9 カルボキシレートメトブロミド、
- ・シクロプロピルトロピンベンジレートメトブロミド、
- ・シクロプロピルトロピン 2, 2 ジフェニルプロピオネートメトブロミド、
- ・シクロプロピルトロピン 9 ヒドロキシ キサンテン 9 カルボキシレートメトブ  
ロミド、
- ・シクロプロピルトロピン 9 メチル フルオレン 9 カルボキシレートメトブロミ  
ド、
- ・シクロプロピルトロピン 9 メチル キサンテン 9 カルボキシレートメトブロミ  
ド、
- ・シクロプロピルトロピン 9 ヒドロキシ フルオレン 9 カルボキシレートメトブ  
ロミド、
- ・シクロプロピルトロピンメチル 4, 4 ジフルオロベンジレートメトブロミド、
- ・トロペノール 9 ヒドロキシ キサンテン 9 カルボキシレートメトブロミド、
- ・スコピン 9 ヒドロキシ キサンテン 9 カルボキシレートメトブロミド、
- ・トロペノール 9 メチル キサンテン 9 カルボキシレートメトブロミド、
- ・スコピン 9 メチル キサンテン 9 カルボキシレートメトブロミド、
- ・トロペノール 9 エチル キサンテン 9 カルボキシレートメトブロミド、
- ・トロペノール 9 ジフルオロメチル キサンテン 9 カルボキシレートメトブロミ

50

ド、

・スコピン 9 ヒドロキシメチル キサンテン 9 カルボキシレートメトプロミド。

【0038】

上述の化合物は、本発明の範囲内で塩としても使用でき、この場合、メトプロミドに代えて、メト X 塩が用いられ、この場合、X は、X<sup>-</sup>について上述した意味を有するのが良い。

【0039】

コルチコステロイドとして、ベクロメタゾン (beclomethasone)、ベータメタゾン (betamethasone)、ブデソニド (budesonide)、ブチキソコルト (butixocorte)、シクレソニド (ciclesonide)、デフラザコルト (deflazacorte)、デキサメタゾン (dexamethasone)、エチプレドノル (etiprednole)、フルニソリド (flunisolide)、フルチカゾン (fluticasone)、ロテプレドノル (loteprednole)、モメタゾン (mometasone)、プレドニソロン (prednisolone)、プレドニソン (prednisone)、ロフレボニド (rofleponide)、トリアムシノロン (triamcinolone)、R P R 106541、NS 126、S T 26、及び

10

・(S) フルオロメチル 6, 9 ジフルオロ 17 [(2 フラニルカルボニル)オキシ] 11 ヒドロキシ 16 メチル 3 オキソ アンドロスタ 1, 4 ジエン 17 カルボチオネート、

・(S) (2 オキソ テトラヒドロ フラン 3 S イル) 6, 9 ジフルオロ 11 ヒドロキシ 16 メチル 3 オキソ 17 プロピオニルオキシ アンドロスタ 1, 4 ジエン 17 カルボチオネート、

20

・シアオメチル 6, 9 ジフルオロ 11 ヒドロキシ 16 メチル 3 オキソ 17 (2, 2, 3, 3 テトラメチルシクロプロピルカルボニル)オキシ アンドロスタ 1, 4 ジエン 17 カルボン酸シアノメチルエステルの中から選択された化合物を用いることが好ましく、

オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる塩及びその誘導体、溶媒化合物及び(又は)水和物が用いられる。ステロイドと言った場合、これは、存在し得るステロイドの塩又はその誘導体、水和物又は溶媒化合物を含む。考えられるステロイドの塩及びその誘導体の例は、アルカリ金属、例えばナトリウム塩、カリウム塩、スルホベンゾエート、ホスフェート、イソニコチネート、アセテート、ジクロロアセテート、プロピオネート、ジヒドロゲンホスフェート、パルミテート、ピバレート又はフロエートである。

30

【0040】

使用できる P D E 4 阻害薬は、好ましくは、エンプロフィリン、テオフィリン、ロフルミラスト、アリフロ (シロミラスト)、トフィミラスト (tofimilaste)、プマフェントリン (pumafentrine)、リリミラスト (lirimilaste)、アロフィリン (arofylline)、アチゾラム (atizorame)、D 4418、ベイ (Bay) 198004、BY343、CP 325.366、D 4396 (Sch 351591)、AWD 12 281 (GW 842470)、NCS 613、CDP 840、D 4418、PD 168787、T 440、T2585、V 11294A、C1 1018、CDC 801、CDC 3052、D 22888、YM 58997、Z 15370及び、

40

・N (3, 5 ジクロロ 1 オキソ プリジン 4 イル) 4 ジフルオロメトキシ 3 シクロプロピルメトキシベンザミド、

・( ) p [(4 a R<sup>+</sup>, 10 b S<sup>+</sup>) 9 エトキシ 1, 2, 3, 4, 4 a, 10 b ヘキサヒドロ 8 メトキシ 2 メチルベンゾ [s] [1, 6] ナフチリジン 6 イル] N, N ジイソプロピルベンザミド、

・(R) (+) 1 (4 プロモベンジル) 4 [(3 シクロペンチルオキシ) 4 メトキシフェニル] 2 ピロリドン、

・3 (シクロペンチルオキシ 4 メトキシフェニル) 1 (4 N [N 2 シアノ S メチル イソチオウレイド] ベンジル) 2 ピロリドン、

50

・シス [ 4 シアノ 4 ( 3 シクロペンチルオキシ 4 メトキシフェニル ) シクロヘキサン 1 カルボン酸 ]、

・ 2 カルボメトキシ 4 シアノ 4 ( 3 シクロプロピルメトキシ 4 ジフルオロメトキシフェニル ) シクロヘキサン 1 オン、

・シス [ 4 シアノ 4 ( 3 シクロプロピルメトキシ 4 ジフルオロメトキシフェニル ) シクロヘキサン 1 オール ]、

・ ( R ) ( + ) エチル [ 4 ( 3 シクロペンチルオキシ 4 メトキシフェニル ) ピロリジン 2 イリデン ] アセテート、

・ ( S ) ( ) エチル [ 4 ( 3 シクロペンチルオキシ 4 メトキシフェニル ) ピロリジン 2 イリデン ] アセテート、

・ 9 シクロペンチル 5, 6 ジヒドロ 7 エチル 3 ( 2 チエニル ) 9 H ピラゾロ [ 3, 4 c ] 1, 2, 4 トリアゾロ [ 4, 3 a ] ピリジン、

・ 9 シクロペンチル 5, 6 ジヒドロ 7 エチル 3 ( t ブチル ) 9 H ピラゾロ [ 3, 4 c ] 1, 2, 4 トリアゾロ [ 4, 3 a ] ピリジンの中から選択された化合物であり、

オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物及び(又は)水和物である。本発明によれば、ベータミメティックの酸添加塩は、好ましくは、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロイオジド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ p トルエンスルホネートの中から選択される。

#### 【 0 0 4 1 】

用いられる L T D 4 拮抗薬は、好ましくは、モンテルカスト、ブランルカスト、ザフィルルカスト、M C C 8 4 7 ( Z D 3 5 2 3 )、M N 0 0 1、M E N 9 1 5 0 7 ( L M 1 5 0 7 )、V U F 5 0 7 8、V U F K 8 7 0 7、L 7 3 3 3 2 1、及び

・ 1 ( ( ( R ) ( 3 ( 2 ( 6, 7 ジフルオロ 2 キノリニル ) エテニル ) フェニル ) 3 ( 2 ( 2 ヒドロキシ 2 プロピル ) フェニル ) チオ ) メチルシクロプロパン 酢酸、

・ 1 ( ( ( 1 ( R ) 3 ( 3 ( 2 ( 2, 3 ジクロロチエノ [ 3, 2 b ] ピリジン 5 イル ) ( E ) エテニル ) フェニル ) 3 ( 2 ( 1 ヒドロキシ 1 メチレチル ) フェニル ) プロピル ) チオ ) メチル ) シクロプロパン 酢酸、

・ [ 2 [ [ 2 ( 4 t ブチル 2 チアゾリル ) 5 ベンゾフラニル ] オキシメチル ] フェニル ] 酢酸の中から選択された化合物であり、

オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物及び(又は)水和物である。本発明によれば、ベータミメティックの酸添加塩は、好ましくは、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロイオジド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ p トルエンスルホネートの中から選択される。L T D 4 拮抗薬がオプションとして形成できる塩又はその誘導体は、例えば、アルカリ金属、例えばナトリウム塩、カリウム塩、スルホベンゾエート、ホスフェート、イソニコチネート、アセテート、ジクロロアセテート、プロピオネート、ジヒドロゲンホスフェート、パルミテート、ピバレート又はフロエートを意味している。

#### 【 0 0 4 2 】

使用できる E G F R 阻害薬は、好ましくは、セツキシマブ ( cetuximab )、トラスツズマブ ( trastuzumab )、A B X E G F、マブ ( M a b ) I C R 6 2、及び

10

20

30

40

50

- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロフェニル)アミノ] 6 { [4 (モルフォリン 4 イル) 1 オキソ 2 プテン 1 イル]アミノ} 7 シクロプロピルメトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロフェニル)アミノ] 6 { [4 (N, N ジエチルアミノ) 1 オキソ 2 プテン 1 イル]アミノ} 7 シクロプロピルメトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロフェニル)アミノ] 6 { [4 (N, N ジメチルアミノ) 1 オキソ 2 プテン 1 イル]アミノ} 7 シクロプロピルメトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(R) (1 フェニル エチル)アミノ] 6 { [4 (モルフォリン 4 イル) 1 オキソ 2 プテン 1 イル]アミノ} 7 シクロペンチルオキシ キナゾリン、 10
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 { ((R) 6 メチル 2 オキソ モルフォリン 4 イル) 1 オキソ 2 プテン 1 イル]アミノ} 7 シクロプロピルメトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 { [4 ((R) 6 メチル 2 オキソ モルフォリン 4 イル) 1 オキソ 2 プテン 1 イル]アミノ} 7 [(S) (テトラヒドロフラン 3 イル)オキシ] キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 { [4 ((R) 2 メトキシメチル 6 オキソ モルフォリン 4 イル) 1 オキソ 2 プテン 1 イル]アミノ} 7 シクロプロピルメトキシ キナゾリン、 20
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 [2 ((S) 6 メチル 2 オキソ モルフォリン 4 イル) エトキシ] 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロフェニル)アミノ] 6 ({ 4 [N (2 メトキシ エチル) N メチル アミノ] 1 オキソ 2 プテン 1 イル]アミノ) 7 シクロプロピルメトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロフェニル)アミノ] 6 ({ 4 [N, N ジメチルアミノ] 1 オキソ 2 プテン 1 イル}アミノ) 7 シクロペンチルオキシ キナゾリン、 30
- ・ 4 [(R) (1 フェニル エチル)アミノ] 6 ({ 4 [N, N ビス(2 メトキシ エチル) アミノ] 1 オキソ 2 プテン 1 イル]アミノ} 7 シクロプロピルメトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(R) (1 フェニル エチル)アミノ] 6 ({ 4 [N (2 メトキシ エチル) N メチル アミノ] 1 オキソ 2 プテン 1 イル}アミノ) 7 シクロプロピルメトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(R) (1 フェニル エチル)アミノ] 6 ({ 4 [N (2 メトキシ エチル) N メチル アミノ) 1 オキソ 2 プテン 1 イル}アミノ) 7 シクロプロピルメトキシ キナゾリン、 40
- ・ 4 [(R) (1 フェニル エチル)アミノ] 6 ({ 4 [N (テトラヒドロピラン 4 イル) N メチル アミノ] 1 オキソ 2 プテン 1 イル}アミノ) 7 シクロプロピルメトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロフェニル)アミノ] 6 ({ 4 [N, N ジメチルアミノ] 1 オキソ 2 プテン 1 イル]アミノ} 7 ((R) テトラヒドロフラン 3 イルオキシ] キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロフェニル)アミノ] 6 ({ 4 [N, N ジメチルアミノ] 1 オキソ 2 プテン 1 イル]アミノ} 7 ((S) テトラヒドロフラン 3 イルオキシ] キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロフェニル)アミノ] 6 ({ 4 [N (2 50

メトキシ エチル) N メチル アミノ] 1 オキシ 2 プテン 1 イル}アミノ)  
 ノ) 7 シクロペンチルオキシ キナゾリン、  
 ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロフェニル)アミノ] 6 ({4 (N シクロ  
 プロピル N メチル アミノ) 1 オキシ 2 プテン 1 イル]アミノ} 7  
 シクロペンチルロキシ キナゾリン、  
 ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロフェニル)アミノ] 6 {[4 (N, N ジ  
 メチルアミノ) 1 オキシ 2 プテン 1 イル]アミノ} 7 [(R) (テト  
 ラヒドロフラン 2 イル)メトキシ] キナゾリン、  
 ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロフェニル)アミノ] 6 {[4 (N, N ジ  
 メチルアミノ) 1 オキシ 2 プテン 1 イル]アミノ} 7 [(S) (テト  
 ラヒドロフラン 2 イル)メトキシ] キナゾリン、  
 ・ 4 [(3 エチニル フェニル)アミノ] 6, 7 ビス (2 メトキシ エト  
 キシ) キナゾリン、  
 ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロフェニル)アミノ] 7 モルフォリン 4 イ  
 ル) プロピルオキシ] 6 [ビニルカルボニル)アミノ]キナゾリン、  
 ・ 4 [(R) (1 フェニル エチル)アミノ] 6 (4 ヒドロキシ フェニ  
 ル) 7H ピロロ[2, 3 d]ピリミジン、  
 ・ 3 シアノ 4 [(3 クロロ 4 フルオロフェニル)アミノ] 6 {[4  
 (N, N ジメチルアミノ) 1 オキシ 2 プテン 1 イル]アミノ} 7 エト  
 キシ キノリン、  
 ・ 4 {[ (3 クロロ 4 (3 フルオロ ベンジルオキシ) フェニル]アミノ  
 } 6 (5 {[2 メタンスルホニル エチル)アミノ]メチル} フラン 2 イ  
 ル)キナゾリン、  
 ・ 4 [(R) (1 フェニル エチル)アミノ] 6 {[4 ((R) 6 メ  
 チル 2 オキシ モルフォリン 4 イル) 1 オキシ 2 プテン 1 イル]ア  
 ミノ} 7 メトキシ キナゾリン、  
 ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロフェニル)アミノ] 6 {[4 (モルフォリ  
 ン 4 イル) 1 オキシ 2 プテン 1 イル]アミノ} 7 [(テトラヒドロ  
 フラン 2 イル)メトキシ] キナゾリン、  
 ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロフェニル)アミノ] 6 ({4 [N, N ビ  
 ス (2 メトキシ エチル) アミノ] 1 オキシ 2 プテン 1 イル}アミノ  
 ) 7 [テトラヒドロフラン 2 イル)メトキシ] キナゾリン、  
 ・ 4 [(3 エチニル フェニル)アミノ] 6 {[4 (5, 5 ジメチル 2  
 オキシ モルフォリン 4 イル) 1 オキシ 2 プテン 1 イル]アミノ}  
 キナゾリン、  
 ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 [2 (2, 2 ジ  
 メチル 6 オキシ モルフォリン 4 イル)エトキシ] 7 メトキシ キナゾリン  
 、  
 ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 [2 (2, 2 ジ  
 メチル 6 オキシ モルフォリン 4 イル)エトキシ] 7 [(R) (テトラヒ  
 ドロフラン 2 イル)メトキシ] キナゾリン、  
 ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 7 [2 (2, 2 ジ  
 メチル 6 オキシ モルフォリン 4 イル)エトキシ] 6 [(S) (テトラヒ  
 ドロフラン 2 イル)メトキシ] キナゾリン、  
 ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {2 [4 (2  
 オキシ モルフォリン 4 イル) ピペリジン 1 イル] エトキシ} 7 メトキ  
 シ キナゾリン、  
 ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 [1 (t プチル  
 オキシカルボニル) ピペリジン 4 イルオキシ] 7 メトキシ キナゾリン、  
 ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (トランス 4 ア

10

20

30

40

50

- ミノ シクロヘキサン 1 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (トランス 4 メ  
タンスルホニルアミノ シクロヘキサン 1 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン
  - 、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (テトラヒドロピラ  
ン 3 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (1 メチル ピペ  
リジン 4 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {1 [(モルフォ  
リン 4 イル)カルボニル] ピペリジン 4 イルオキシ} 7 メトキシ キナゾ  
リン、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {1 [(メトキシ  
メチル)カルボニル] ピペリジン 4 イルオキシ} 7 メトキシ キナゾリン、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (ピペリジン 3  
イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 [1 (2 アセチ  
ルアミノ エチル) ピペリジン 4 イルオキシ] 7 メトキシ キナゾリン、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (テトラヒドロピラ  
ン 4 イルオキシ) 7 エトキシ キナゾリン、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 ((S) テトラヒ  
ドロピラン 3 イルオキシ) 7 ヒドロキシ キナゾリン、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (テトラヒドロピラ  
ン 4 イルオキシ) 7 (2 メトキシ エトキシ) キナゾリン、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {トランス 4 [(  
ジメチルアミノ)スルホニルアミノ] シクロヘキサン 1 イルオキシ} 7 メトキ  
シ キナゾリン、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {トランス 4 [  
(モルフォリン 4 イル)カルボニルアミノ] シクロヘキサン 1 イルオキシ}  
7 メトキシ キナゾリン、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {トランス 4 [  
(モルフォリン 4 イル)スルホニルアミノ] シクロヘキサン 1 イルオキシ}  
7 メトキシ キナゾリン、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (テトラヒドロピラ  
ン 4 イルオキシ) 7 (2 アセチルアミノ エトキシ) キナゾリン、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (テトラヒドロフラ  
ン 4 イルオキシ) 7 (2 メタンスルホニルアミノ エトキシ) キナゾリン、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {1 [(ピペリジ  
ン 1 イル)カルボニル] ピペリジン 4 イルオキシ} 7 メトキシ キナゾリ  
ン、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (1 アミノカルボ  
ニルメチル ピペリジン 4 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (シス 4 {N [  
(テトラヒドロピラン 4 イル)カルボニル] N メチル アミノ} シクロヘキサ  
ン 1 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (シス 4 {N  
[(モルフォリン 4 イル)カルボニル] N メチル アミノ} シクロヘキサン  
1 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
  - ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (シス 4 {N  
[(モルフォリン 4 イル)スルホニル] N メチル アミノ} シクロヘキサン  
1 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、

10

20

30

40

50



- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (トランス 4 エ  
 タンスルホニルアミノ シクロヘキサン 1 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン  
 、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (1 メタンスルホ  
 ニル ピペリジン 4 イルオキシ) 7 エトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (1 メタンスルホ  
 ニル ピペリジン 4 イルオキシ) 7 (2 メトキシ エトキシ) キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 [1 (2 メトキ  
 シ アセチル) ピペリジン 4 イルオキシ] 7 (2 メトキシ エトキシ) キ  
 ナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (シス 4 アセチ  
 ルアミノ シクロヘキサン 1 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 エチニル 4 フェニル)アミノ] 6 [1 (t ブチルオキシカ  
 ルボニル) ピペリジン 4 イルオキシ] 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 エチニル フェニル)アミノ] 6 (テトラヒドロピラン 4 イル  
 オキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (シス 4 {N  
 [(ピペリジン 1 イル)カルボニル] N メチル アミノ} シクロヘキサン 1  
 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (シス 4 {N  
 [(4 メチル ピペリジン 1 イル)カルボニル] N メチル アミノ} シクロ  
 ヘキサン 1 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {シス 4 [(モ  
 ルフォリン 4 イル)カルボニルアミノ] シクロヘキサン 1 イルオキシ} 7  
 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {1 [2 (2  
 オキソピロリジン 1 イル)エチル] ピペリジン 4 イルオキシ} 7 メトキシ  
 キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {1 [(モルフォ  
 リン 4 イル)カルボニル] ピペリジン 4 イルオキシ} 7 (2 メトキシ  
 エトキシ) キナゾリン、
- ・ 4 [(3 エチニル フェニル)アミノ] 6 (1 アセチル ピペリジン 4  
 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 エチニル フェニル)アミノ] 6 (1 メチル ピペリジン 4  
 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 エチニル フェニル)アミノ] 6 (1 メタンスルホニル ピペリ  
 ジン 4 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (1 メチル ピペ  
 リジン 4 イルオキシ) 7 (2 メトキシ エトキシ) キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (1 イソプロピル  
 オキシカルボニル ピペリジン 4 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (シス 4 メチル  
 アミノ シクロヘキサン 1 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (シス 4 [N  
 (2 メトキシ アセチル) N メチル アミノ] シクロヘキサン 1 イルオキシ  
 } 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 エチニル フェニル)アミノ] 6 (ピペリジン 4 イルオキシ)  
 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 エチニル フェニル)アミノ] 6 [1 (2 メトキシ アセチル  
 ) ピペリジン 4 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、

10

20

30

40

50

- ・ 4 [(3 エチニル フェニル)アミノ] 6 {1 [(モルフォリン 4 イル)カルボニル] ピペリジン 4 イルオキシ} 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {1 [(シス 2 , 6 ジメチル モルフォリン 4 イル)カルボニル] ピペリジン 4 イルオキシ} 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {1 [(2 メチル モルフォリン 4 イル)カルボニル] ピペリジン 4 イルオキシ} 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {1 [(S, S) (2 オキサ 5 アザ ピシクロ[2.2.1]ヘプト 5 イル)カルボニル] ピペリジン 4 イルオキシ} 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {1 [N メチル N 2 メトキシエチル アミノ]カルボニル] ピペリジン 4 イルオキシ} 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (1 エチル ピペリジン 4 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {1 [(2 メトキシエチル)カルボニル] ピペリジン 4 イルオキシ} 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {1 [(3 メトキシプロピル アミノ) カルボニル] ピペリジン 4 イルオキシ} 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 [シス 4 (N メタンスルホニル N メチル アミノ) シクロヘキサン 1 イルオキシ] 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 [シス 4 (N アセチル N メチル アミノ) シクロヘキサン 1 イルオキシ] 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (トランス 4 メチルアミノ シクロヘキサン 1 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 [トランス 4 (N メタンスルホニル N メチル アミノ) シクロヘキサン 1 イルオキシ] 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (トランス 4 ジメチルアミノ シクロヘキサン 1 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (トランス 4 {N [(モルフォリン 4 イル)カルボニル] N メチル アミノ} シクロヘキサン 1 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 [2 (2, 2 ジメチル 6 オキソ モルフォリン 4 イル) エトキシ] 7 [(S) (テトラヒドロフラン 2 イル)メトキシ] キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (1 メタンスルホニル ピペリジン 4 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
- ・ 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (1 シアノ ピペリジン 4 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリンの中から選択された化合物であり、

オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物又は水和物である。本発明によれば、ベータミメティックの酸添加塩は、好ましくは、ヒドロクロリド、ヒドロブロミド、ヒドロイオジド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒド

10

20

30

40

50

ロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ p トルエンスルホネートの中から選択される。

【0043】

用いられるドーパミン作用薬は、好ましくは、プロモクリプチン (bromocriptine)、カベルゴリン (cabergoline)、アルファ ジヒドロエルゴクリプチン (alpha dihydroergocryptine)、リスリド (lisuride)、ペルゴリド (pergolide)、プラミペクソール (pramipexole)、ロキシンドール (roxindole)、ロピニロール (ropinirole)、タリペクソール (talipexole)、テルグリド (terguride)、ビオザン (viozane) のの中から選択された化合物であり、オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物又は水和物である。本発明によれば、ベータミメティックの酸添加塩は、好ましくは、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロイオジド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ p トルエンスルホネートの中から選択される。

10

【0044】

使用できる H<sub>1</sub> 抗ヒスタミン薬は、好ましくは、エピナスチン (epinastine)、セチリジン (cetirizine)、アゼラスチン (azelastine)、フェクソフェンダジン (fexofenadine)、レボカバスチン (levocabastine)、ロラタジン (loratadine)、ミゾラスチン (mizolastine)、ケトチフェン (ketotifene)、エメダスチン (emedastine)、ジメチンデン (dimetindene)、クレマスチン (clemastine)、バミピン (bamipine)、セクスクロルフェニラミン (cexchlorpheniramine)、フェニラミン (pheniramine)、ドキシルアミン (doxylamine)、クロロフェノキサミン (chlorophenoxamine)、ジメンヒドリネート (dimenhydrinate)、ジフェンヒドラミン (diphenhydramine)、プロメタジン (promethazine)、エバスチン (ebastine)、デスロラチジン (desloratidine)、メクロジン (meclozine) のの中から選択された化合物であり、オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物又は水和物である。本発明によれば、ベータミメティックの酸添加塩は、好ましくは、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロイオジド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ p トルエンスルホネートの中から選択される。

20

30

【0045】

また、欧州特許出願公開第 1, 003, 478 号明細書に開示されている吸入可能な高分子を使用することが可能である。

【0046】

さらに、化合物は、バックク (麦角) アルカロイド誘導体、トリプタン、CGRP 拮抗薬、ホスホジエステラーゼ V 阻害薬から成る群に由来するものであるのが良く、オプションとしてこれら化合物のラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物及び (又は) 水和物である。

40

【0047】

バッククアルカロイド誘導体の例は、ジヒドロエルゴタミン及びエルゴタミンである。

【0048】

好ましくは、本発明の粉末吸入器用の材料は、少なくとも 1 種類の熱可塑性ポリマー、少なくとも 1 種類の乾燥剤及びオプションとして少なくとも 1 種類のエラストマー及び /

50

又は可塑剤及び／又は他の繊維を含むポリマーコンパウンドであるのが良い。この材料は、ゼラチン、セルロース、デンプン又はこれらの誘導体を含まない。

【0049】

好ましいポリマーコンパウンドは、例えば、

- ・ 60～80重量%の1種類又は2種類以上の熱可塑性ポリマー、
- ・ 20～40重量%の1種類又は2種類以上の乾燥剤、
- ・ 他の物質から成る。

【0050】

好ましくは、乾燥剤の量は、10～40重量%、より好ましくは20～30重量%である。

10

【0051】

プラスチックのポリマー成分は、特に、熱可塑性ポリマー、例えば、ポリスチレン、ポリオレフィン、ポリアミド、ポリ塩化ビニル又はポリウレタンであるのが良い。ポリエチレン(Hostalen)、特に密度が900～1000kg/m<sup>3</sup>、好ましくは940～980kg/m<sup>3</sup>、特に好ましくは960kg/m<sup>3</sup>のポリエチレン(高密度ポリエチレン)、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリプロピレン又はポリエチレンテレフタレートが特に好ましい。

【0052】

用いることができる乾燥剤としては、例えば、シリカゲル、ゼロライト、酸化アルミニウム、硫酸マグネシウム、分子篩等が挙げられる。

20

【0053】

最後に、ポリマーコンパウンドは、次の機能、即ち、可塑剤、安定剤、染料、顔料等を含む他の無機又は有機添加剤を更に含むのが良い。

【0054】

好ましくは、射出成形又は吹込成形によって処理できる乾燥用物質、即ち、乾燥剤を含むプラスチックが用いられる。また、処理において充填物、即ち調合薬が壁にくっつくようにする場合のある離型剤の使用を必要としないプラスチックが好ましく、これは、入れ物内部を離型剤の除去のためにクリーニングする必要がないという利点を有しており、その目的は、主要包装材のための離型剤の使用を制限する法上の要件(例えば、DAB(ドイツ薬局方)による)を満足させることにある。

30

【0055】

好ましい実施形態では、乾燥用物質は、医薬物質/化学物質、特に肺に入るようになったサイズの粒子について顕著な付着性を示すことはない。これにより、特に医薬製剤の肺に至る細かいフラクシオンの正確な投与が保証される。

【0056】

組成又は処理に関する別の情報は、先行技術、特に欧州特許第599690号明細書、同第432438号明細書又は同第400460号明細書に見受けられる。

【0057】

一実施形態では、吸入器コンポーネントの壁は、ポリマー/乾燥剤の異なる組成を含む領域を有するのが良い。

40

【0058】

他の実施形態では、吸入器コンポーネントの壁は、少なくとも2つの層、即ち、内側層及びこれに被着された少なくとも1つの外側層から成る。この場合、吸入器コンポーネントの一方の層は、乾燥剤を含まないポリマーコンパウンドから成り、他方の層は、乾燥剤を含む。

【0059】

本発明の粉末吸入器は、有効物質、佐剤又は調合薬が水の吸収から保護される場合に上述の利点を提供する。例えば、これは、噴霧乾燥によって調製された吸入可能な粉末及び／又は非晶質状態にある有効物質、佐薬及び調合薬に当てはまる。

【0060】

50

本発明の特に好ましい吸入器は、例えば、欧州特許第1342483号明細書に開示されている商標名“HandiHaler”（登録商標）によって知られている器具である。本発明のこの観点の好ましい実施形態は、粉末状医薬組成物の吸入のための吸入器及び2部品構成型カプセルを含む組立体に関し、吸入器は、a)上方に開いたカップ状下側部品を有し、この下側部品は、そのケーシングに設けられている2つの互いに反対側に位置したポートを有すると共に開口部の縁部のところに継手ピンを備えた第1のヒンジ要素を有し、b)下側部品の開口部を覆うプレート（第2のヒンジ要素）を有し、このプレートは、第2のヒンジ要素を有し、c)カプセルを受け入れる吸入チャンバを有し、この吸入チャンバは、下側部品に向いたプレートの側でプレートの平面に垂直に構成され、ばねに対抗して動くことができるヘッドが吸入チャンバに取り付けられ、ヘッドは、2本の先の尖ったピンを備え、d)マウスチューブ及び第3のヒンジ要素を備えたマウスピースを有し、更に、e)第4のヒンジ要素を有するカバーを有し、下側部品のヒンジ要素（第1）、プレートのヒンジ要素（第2）、上側部品又はマウスピースのヒンジ要素（第3）及びカバーのヒンジ要素（第4）は、互いに接合される。

10

## 【実施例】

## 【0061】

一例として、5つの多数回投与型粉末吸入器についてリザーバの容器壁を通る透水量及びこれに混ぜ込まれた乾燥剤によって保持可能な予想水量を計算した。表1は、関連の吸入器コンポーネントの全てに関する重量、壁圧及び表面積を示している。

20

## 【0062】

表1：吸入器コンポーネントの諸元

吸入器		ポリマー	質量 [g]	表面積 [cm <sup>2</sup> ]	壁圧 [cm]
Budefat	白色コンポーネント	ポリ（アルキルテレフタレート）	1.5	7.73	0.113
	丸形コンポーネント	ポリ（プロピレン）アタクチック	0.2	0.84	0.076
	先の尖ったコンポーネント	ポリ（プロピレン）アタクチック	0.5	3.77	0.111
CertiHaler	容器	ポリ（アルキルテレフタレート）	1.5	9.27	0.115
	カバー	ポリ（アルキルテレフタレート）	0.8	4.62	0.800
EasyHaler	容器	ポリ（カーボネート）	2.9	21.13	0.120
	カバー	ポリ（プロピレン）アタクチック	0.8	1.77	0.090
Novolizer	容器	ポリ（スチレン）	2.1	18.78	0.137
	カバー	ポリ（プロピレン）アタクチック	0.5	1.80	0.117
Turbu-Haler	不透明コンポーネント	ポリ（プロピレン）アタクチック	1.4	8.69	0.074
	有孔コンポーネント	ポリ（プロピレン）アタクチック	0.5	2.79	0.062

30

40

## 【0063】

ポリマー中の乾燥剤について2つの考えられる充填濃度（例えば、10及び40重量%）に基づき、表2に示されている水吸収容量が得られる。計算は公式（1）を用いて行われた。

## 【0064】

表2：選択された吸入器で粉末調合薬を収容したハウジングコンポーネントの質量の合計

50

## 及び水吸収容量

吸入器	リザーバコンポーネントの質量 [g]	リザーバ容器壁の質量* [g]	水吸収容量 (10重量%) [mg]**	水吸収容量 (40重量%) [mg]**
Budefat	2.7	2.2	44	175
CertiHaler	2.3	2.3	46	185
EasyHaler	6.7	3.7	74	295
Novolizer	4.0	2.6	52	210
TurbuHaler	1.9	1.8	36	145

\* 幾つかの場合における数個のコンポーネントの合計

\*\*水吸収容量は、乾燥剤の固有重量の20%に相当する。

【0065】

表2に関する計算式(1)は、次の通りである。

【0066】

【数1】

$$WK = m_R \cdot x \% \cdot 20 \% \quad (1)$$

上式において、

WK : 水吸収容量 (g)

$m_R$  : リザーバ容器壁の質量

x : 乾燥剤の重量パーセント

【0067】

コンポーネントの壁を通る透水量は、水に関する唯一の手がかりであるということが仮定されている。かくして、種々の水流入(透過)量が、互いに異なるポリマーについて呼ばれており、これらは、表3において個々の水吸収容量と比較されている。

【0068】

表3 : コンポーネント壁を通る透水量と比較した検討中の吸入器コンポーネントの水吸収容量 吸入器 ポリマー / 質量 水吸収容量 (40重量%) 乾燥剤を含まない容器壁を通る透水量 (mg) / 月

10

20

30

吸入器		ポリマー/質量 [g]	水吸収容量 (40重量%) [mg]	乾燥剤なしの容 器壁を通る透水量* [mg]/月
Budefat	白色コンポー ネント	ポリ (アルキルテレフタ レート)	120	3.1
	丸形コンポー ネント	ポリ (プロピレン) アタ クチック	15	0.1
	先の尖ったコ ンポーネント	ポリ (プロピレン) アタ クチック	40	0.2
CertiHaler	容器	ポリ (アルキルテレフタ レート)	120	3.7
	カバー	ポリ (アルキルテレフタ レート)	65	2.7
EasyHaler	容器	ポリ (カーボネート)	230	8.1
	カバー	ポリ (プロピレン) アタ クチック	65	0.1
Novolizer	容器	ポリ (スチレン)	170	63.1
	カバー	ポリ (プロピレン) アタ クチック	40	0.1
Turbu-Haler	不透明コンポ ーネント	ポリ (プロピレン) アタ クチック	110	0.5
	有孔コンポー ネント	ポリ (プロピレン) アタ クチック	35	0.2

10

20

\* ポリマーの壁圧及び化学的同定、ポリマーハンドブック (ブランドラップ (Brandrup) , ワイリー インターサイエンス (Wiley Interscience) , 1998) に従って計算された25%及び75%外部相対湿度 (0%内部相対湿度) における透水量を考慮に入れている。

【0069】

表3に関する計算式(2)は次の通りである。

【0070】

【数2】

$$WP = \frac{\Delta p \cdot A \cdot t \cdot P}{d} \cdot \frac{M(H_2O)}{R \cdot T} \cdot p_{\text{norm}} \quad (2)$$

上式において、

WP : 水透水量 (g)

P : リザーバ容器の内外における蒸気圧力の差 (この場合2411 Paであると仮定されている、25%における75%相対湿度に対応している)

A : リザーバ容器コンポーネントの表面積

t : 透水時間 (この場合、30日間であるとみなされる)

d : リザーバ容器コンポーネントの壁圧

P : 透過係数 (cm<sup>2</sup> / (s · Pa))

P (ポリ (スチレン)) = 10<sup>-10</sup> cm<sup>2</sup> / s · Pa)

P (ポリ (アルキルテレフタレート) / ポリ (カーボネート)) = 10<sup>-11</sup> cm<sup>2</sup> / (s · Pa)

P (ポリ (プロピレン) アタクチック) = 10<sup>-12</sup> cm<sup>2</sup> / (s · Pa)

M (H<sub>2</sub>O) : 18 g / mol , 水のモル質量

R : 8.314 J / (K · mol) , 気体定数

30

40

50

$T : 298 \text{ K} (25 \text{ } ^\circ\text{C})$  , 周囲温度

$P_{\text{norm}} : 101325 \text{ Pa}$  , 標準圧力

【0071】

表3から理解できるように、乾燥用物質の使用は、水分に対する調合薬の保護に極めて妥当である。乾燥剤のごく僅かな量は、全ての吸入器において調合薬を保護しており、その他の点については、漏れのないリザーバ容器であることを仮定している。しかしながら、リザーバ容器に設けられている実際の開口部を透過する水は又、容器壁中への乾燥用物質の使用によって多量に閉じ込め可能である。

【図1】

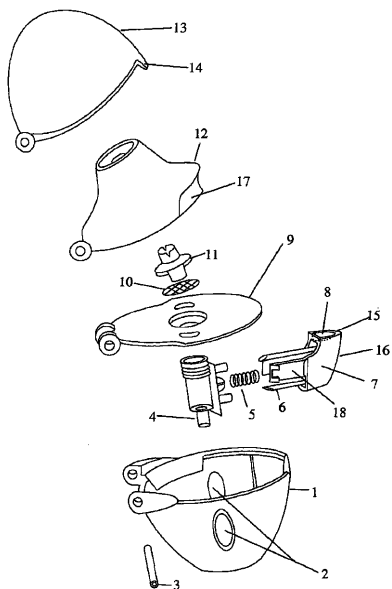


Fig. 1



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/052085

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61M15/00 B65D81/26		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61M B65D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/98174 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; TAYLOR ANTHONY JAMES [GB]; GOLDEN MICHAEL HARRY) 27 December 2001 (2001-12-27) page 1, lines 6-10 page 2, lines 12-15 page 10, lines 17-30 page 13, line 1 - page 14, line 27 page 20, line 14 - page 21, line 11 page 21, line 15 - page 22, line 17 claims 1-31; figures 3a-5	1-12
X	US 2003/136405 A1 (GOEDE JOACHIM [DE] ET AL) 24 July 2003 (2003-07-24) paragraphs [0001], [0038] - [0040], [0049], [0072], [0073]	1,2,5,6, 10-12
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
<p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 21 Oktober 2008		Date of mailing of the international search report 06/11/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Borowski, Aleksander

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No  
 PCT/EP2008/052085

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/105727 A (AVENTIS PHARMA LTD [GB]; HEATON NICHOLAS [GB]; HEATON ZOE [GB]) 9 December 2004 (2004-12-09) page 3, lines 1-16 page 6, lines 28-30 page 12, lines 28-30 page 23, lines 32-35 page 25, line 35 - page 26, line 5 page 26, line 24 - page 27, line 28 figure 3	1-3,5-12
Y	US 4 013 566 A (TAYLOR R DANIEL) 22 March 1977 (1977-03-22) column 3, line 18 - column 4, line 49	6-9
Y	US 4 013 566 A (TAYLOR R DANIEL) 22 March 1977 (1977-03-22) column 3, line 18 - column 4, line 49	6-9
X	US 5 657 748 A (BRAITHWAITE PHILIP WILSON [GB]) 19 August 1997 (1997-08-19) column 5, lines 13-31; figure 5	1,2,6, 9-12
X	WO 2006/000758 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; LASTOW OREST [SE]) 5 January 2006 (2006-01-05) page 1, lines 2-6 page 5, line 31 - page 6, line 9 figures 4A-4C	1,4,6, 9-12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/052085

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0198174	A	27-12-2001	AT 353834 T	15-03-2007
			AU 7408601 A	02-01-2002
			BR 0111252 A	03-06-2003
			CA 2411109 A1	27-12-2001
			CN 1437551 A	20-08-2003
			DE 60126609 T2	31-10-2007
			EP 1292510 A1	19-03-2003
			ES 2282261 T3	16-10-2007
			JP 2003535782 T	02-12-2003
			MX PA02012680 A	25-04-2003
			US 2003140923 A1	31-07-2003
			US 2006249419 A1	09-11-2006
			ZA 200208212 A	17-07-2003
			US 2003136405	A1
WO 2004105727	A	09-12-2004	AR 047619 A1	01-02-2006
			AU 2004243223 A1	09-12-2004
			BR PI0410701 A	13-06-2006
			CA 2527088 A1	09-12-2004
			CN 1832890 A	13-09-2006
			EP 1626913 A2	22-02-2006
			JP 2007504277 T	01-03-2007
			KR 20060023539 A	14-03-2006
			MA 27804 A1	01-03-2006
			MX PA05012757 A	13-02-2006
			US 2006147537 A1	06-07-2006
			ZA 200509099 A	30-08-2006
			US 4013566	A
US 5657748	A	19-08-1997	NONE	
WO 2006000758	A	05-01-2006	AU 2005256805 A1	05-01-2006
			BR PI0512561 A	18-03-2008
			CA 2570779 A1	05-01-2006
			CN 1972850 A	30-05-2007
			EP 1761441 A1	14-03-2007
			JP 2008503405 T	07-02-2008
			KR 20070024635 A	02-03-2007
			US 2008023367 A1	31-01-2008

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/052085

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b>		
INV. A61M15/00 B65D81/26		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61M B65D		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	
	Beitr. Anspruch Nr.	
X	WO 01/98174 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; TAYLOR ANTHONY JAMES [GB]; GOLDEN MICHAEL HARRY) 27. Dezember 2001 (2001-12-27) Seite 1, Zeilen 6-10 Seite 2, Zeilen 12-15 Seite 10, Zeilen 17-30 Seite 13, Zeile 1 - Seite 14, Zeile 27 Seite 20, Zeile 14 - Seite 21, Zeile 11 Seite 21, Zeile 15 - Seite 22, Zeile 17 Ansprüche 1-31; Abbildungen 3a-5	1-12
X	US 2003/136405 A1 (GOEDE JOACHIM [DE] ET AL) 24. Juli 2003 (2003-07-24) Absätze [0001], [0038] - [0040], [0049], [0072], [0073]	1, 2, 5, 6, 10-12
----- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgefüllt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
21. Oktober 2008	06/11/2008	
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5616 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Beauftragter  Borowski, Aleksander	

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationales Aktenzeichen  
 PCT/EP2008/052085

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/105727 A (AVENTIS PHARMA LTD [GB]; HEATON NICHOLAS [GB]; HEATON ZOE [GB]) 9. Dezember 2004 (2004-12-09) Seite 3, Zeilen 1-16 Seite 6, Zeilen 28-30 Seite 12, Zeilen 28-30 Seite 23, Zeilen 32-35 Seite 25, Zeile 35 - Seite 26, Zeile 5 Seite 26, Zeile 24 - Seite 27, Zeile 28 Abbildung 3	1-3,5-12
Y	----- US 4 013 566 A (TAYLOR R DANIEL) 22. März 1977 (1977-03-22) Spalte 3, Zeile 18 - Spalte 4, Zeile 49	6-9
Y	----- US 4 013 566 A (TAYLOR R DANIEL) 22. März 1977 (1977-03-22) Spalte 3, Zeile 18 - Spalte 4, Zeile 49	6-9
X	US 5 657 748 A (BRAITHWAITE PHILIP WILSON [GB]) 19. August 1997 (1997-08-19) Spalte 5, Zeilen 13-31; Abbildung 5	1,2,6, 9-12
X	WO 2006/000758 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; LASTOW OREST [SE]) 5. Januar 2006 (2006-01-05) Seite 1, Zeilen 2-6 Seite 5, Zeile 31 - Seite 6, Zeile 9 Abbildungen 4A-4C -----	1,4,6, 9-12

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/052085

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0198174	A	27-12-2001	AT 353834 T 15-03-2007
			AU 7408601 A 02-01-2002
			BR 0111252 A 03-06-2003
			CA 2411109 A1 27-12-2001
			CN 1437551 A 20-08-2003
			DE 60126609 T2 31-10-2007
			EP 1292510 A1 19-03-2003
			ES 2282261 T3 16-10-2007
			JP 2003535782 T 02-12-2003
			MX PA02012680 A 25-04-2003
			US 2003140923 A1 31-07-2003
			US 2006249419 A1 09-11-2006
			ZA 200208212 A 17-07-2003
US 2003136405	A1	24-07-2003	US 2006081246 A1 20-04-2006
WO 2004105727	A	09-12-2004	AR 047619 A1 01-02-2006
			AU 2004243223 A1 09-12-2004
			BR PI0410701 A 13-06-2006
			CA 2527088 A1 09-12-2004
			CN 1832890 A 13-09-2006
			EP 1626913 A2 22-02-2006
			JP 2007504277 T 01-03-2007
			KR 20060023539 A 14-03-2006
			MA 27804 A1 01-03-2006
			MX PA05012757 A 13-02-2006
			US 2006147537 A1 06-07-2006
			ZA 200509099 A 30-08-2006
			US 4013566
US 5657748	A	19-08-1997	KEINE
WO 2006000758	A	05-01-2006	AU 2005256805 A1 05-01-2006
			BR PI0512561 A 18-03-2008
			CA 2570779 A1 05-01-2006
			CN 1972850 A 30-05-2007
			EP 1761441 A1 14-03-2007
			JP 2008503405 T 07-02-2008
			KR 20070024635 A 02-03-2007
			US 2008023367 A1 31-01-2008

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100095898

弁理士 松下 満

(74)代理人 100098475

弁理士 倉澤 伊知郎

(72)発明者 エーゲン マルク

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
ツェーデー パテント内

(72)発明者 クリュウガー ミハエル

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
ツェーデー パテント内

(72)発明者 シーヴェ ヨルグ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
ツェーデー パテント内