

(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2017-510343

(P2017-510343A)

(43) 公表日 平成29年4月13日(2017.4.13)

(51) Int.Cl. F 1 テーマコード (参考)  
**A 6 1 M 15/00 (2006.01)** A 6 1 M 15/00 Z

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2016-554637 (P2016-554637)  
 (86) (22) 出願日 平成27年2月23日 (2015. 2. 23)  
 (85) 翻訳文提出日 平成28年10月12日 (2016. 10. 12)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2015/051350  
 (87) 国際公開番号 W02015/128789  
 (87) 国際公開日 平成27年9月3日 (2015. 9. 3)  
 (31) 優先権主張番号 663/MUM/2014  
 (32) 優先日 平成26年2月25日 (2014. 2. 25)  
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

(71) 出願人 516257291  
 ルピン・リミテッド  
 インド国 ムンバイ 400055 サン  
 タクルズ (イースト) オフ ウェスタン  
 エクスプレス ハイウェイ サード フ  
 ロア カルパタル インスパイア  
 (74) 代理人 110000578  
 名古屋国際特許業務法人  
 (72) 発明者 バイデ ヴィシュワジット  
 インド国 ムンバイ 400055 サン  
 タクルズ (イースト) オフ ウェスタン  
 エクスプレス ハイウェイ サード フ  
 ロア カルパタル インスパイア ルピン  
 ・リミテッド

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 吸入器

(57) 【要約】

吸入器装置は、ハウジング(2)と、該ハウジング(2)を覆うベースプレート(4)と、該ベースプレート(4)と一体化した薬剤ホルダ(10)と、ベースプレート(4)の上に位置するマウスピース(3)と、該マウスピース(3)を覆う蓋(1)と、少なくとも1つの穿孔要素(11)と、作動部材(5)と、ばね(12)と、を備える。吸入器装置は、ベースプレート(4)がヒンジ(6)に連結され、マウスピース(3)および蓋(1)がヒンジ(8)に連結されている、2ヒンジシステム(6, 8)であることを特徴とする。

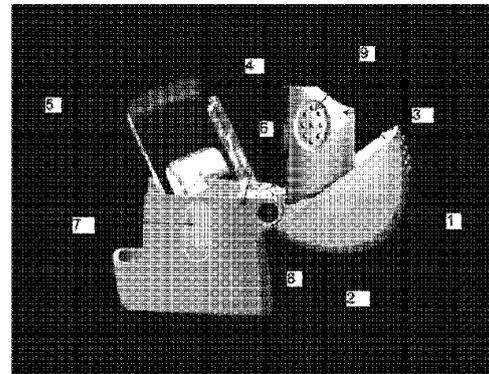


Figure 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

吸入器装置であって、  
ハウジング(2)と、  
該ハウジング(2)を覆うベースプレート(4)と、  
該ベースプレート(4)と一体化した薬剤ホルダ(10)と、  
前記ベースプレート(4)の上に位置するマウスピース(3)と、  
該マウスピース(3)を覆う蓋(1)と、  
少なくとも1つの穿孔要素(11)と、  
作動部材(5)と、  
ばね(12)と、を備え、

10

前記吸入器装置は、  
前記ベースプレート(4)がヒンジ(6)に連結され、  
前記マウスピース(3)および前記蓋(1)がヒンジ(8)に連結されている、  
2ヒンジシステム(6, 8)であることを特徴とする、  
吸入器装置。

**【請求項 2】**

請求項1に記載の吸入器装置であって、前記ベースプレート(4)は、前記マウスピース(3)および前記蓋(1)とは別にヒンジ留めされている、吸入器装置。

20

**【請求項 3】**

請求項1に記載の吸入器装置であって、前記穿孔要素(11)は、前記作動部材(5)の内部から取り付けられている、吸入器装置。

**【請求項 4】**

請求項1に記載の吸入器装置であって、前記ばね(12)は、前記作動部材(5)に連結されるように構成されている、吸入器装置。

**【請求項 5】**

請求項4に記載の吸入器装置であって、穿孔を補助するために、前記作動部材(5)は、押されると、前記ばね要素(12)を圧縮させて、それにより前記穿孔要素(11)が直線的に移動することを可能にする、吸入器装置。

**【請求項 6】**

30

請求項1に記載の吸入器装置であって、該装置は、前記マウスピース(3)上に、前記マウスピース(3)を開けるためのグリップを提供する把持補助部(9)をさらに備える、吸入器装置。

**【請求項 7】**

請求項1に記載の吸入器装置であって、該装置は、前記吸入器装置を見通すためのチェックウィンドウ(7)をさらに備える、吸入器装置。

**【請求項 8】**

請求項6に記載の吸入器装置であって、前記把持補助部(9)は、前記作動部材(5)のほうの端に配置されている、吸入器装置。

**【請求項 9】**

40

請求項1に記載の吸入器装置であって、前記薬剤ホルダ(10)は、前記ベースプレート(4)の下側に取り付けられている、吸入器装置。

**【請求項 10】**

請求項1に記載の吸入器装置であって、前記ベースプレートは、いかなる穴も有していない、吸入器装置。

**【請求項 11】**

請求項1に記載の吸入器装置であって、前記薬剤ホルダ(10)は、粉末状医薬組成物を含むカプセルを収容するように設計されている、吸入器装置。

**【請求項 12】**

請求項11に記載の吸入器装置であって、前記粉末状医薬組成物は、吸入による、喘息

50

または慢性閉塞性肺疾患の治療に適している、吸入器装置。

【請求項 1 3】

請求項 1 1 に記載の吸入器装置であって、前記カプセル内の前記粉末状医薬組成物は、乾燥粉末薬剤である、吸入器装置。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

[発明の分野]

本発明は、吸入装置の薬剤ホルダ内に挿入されたカプセルに含まれる、粉末状医薬組成物を吸入するための吸入装置に関する。

[発明の背景]

吸入装置の発明は、呼吸器疾患の治療および管理のために、手軽な道を開いた。今日では、乾燥粉末吸入装置は、患部である肺の気道に目的となる薬物を送達する分野において、重要な役割を果たしている。乾燥粉末吸入器(DPIS)は、1967年以降利用可能となり、クロモグリク酸ナトリウムの送達用にスピンヘラーという名称でDPIを最初に開発したのはアベンティス社であった。それ以後、吸入装置の設計および使用において多くの改善が見られた。

【0002】

一般に、粉末吸入装置は、粉末状薬剤の単回または複数回いずれかの投与をカプセルから吸入するのに用いられる。このような装置は、粉末状薬剤を含むカプセルを保持する薬剤ホルダを有して構成される。装置に設けられた穿孔機構はカプセルを穿孔し、吸入の過程において使用者が吸入する空気中に薬剤を分散させることを可能にする。空になったカプセルは装置中に残存するが、続いて、装置を次回使用する前に廃棄される。

【0003】

米国特許第3,807,400号は、旋回チャンバを備えた吸入装置における改良点を幾つか開示している。この装置は、この装置の本質的動作においてそれ自体が周知であるとみなされ得るものであり、また、粉末医薬組成物を充填したカプセルの内容物を分散させることを目的とするものである。この発明にかかる装置は、伸縮構造のマウスピースと、直径方向対向位置に従って回転可能部材の中に配置されてこの部材によって作動される2つの穿孔装置と、を提供し、この伸縮構造は伸展時に旋回チャンバを形成し、後者部材のマンテル(manuel)は、両穿孔装置に対して幾度も穿孔動作を与え得るカムによって形成されている。

【0004】

米国特許第8,006,695号には、穿孔可能なカプセルから薬剤を吸入するための吸入器装置が記載されており、この吸入器装置は、薬剤カプセルを受容するためのハウジングと、ハウジングを閉鎖するための閉鎖手段であって、ハウジングに対して相対的に移動可能な閉鎖手段と、薬剤カプセルを穿孔するのに適した穿孔手段と、を備えており、閉鎖手段がハウジングに対して相対的に移動することによって、穿孔手段が移動することとなる。この発明はまた、薬剤カプセルのホルダであって、薬剤カプセルを受容するのに適したチャンバを備えるホルダと、チャンバを通る流体の流れにおいて乱流を発生させる手段であって、使用時に、その乱流体の流れが、チャンバによって受容されたカプセルの振動を引き起こし、カプセル内に含まれる薬剤を放出する一助となるように乱流を発生させる手段と、をさらに提供する。

【0005】

米国特許第7,694,676号には、カプセルから粉末状医薬組成物を吸入するための吸入器が記載されており、この吸入器は、下部と、下部にラッチ係合可能であって、下部を閉鎖させ得るプレートと、カプセルを受容するためのカプセルホルダであって、下降して下部の中に入るように構成されたカプセルホルダと、プレートにラッチ係合可能なマウスピースと、閉鎖位置にあるマウスピースを覆うとともに閉鎖要素によってマウスピースとラッチ係合する蓋と、を備えており、下部、プレート、マウスピース、および蓋は、

10

20

30

40

50

単一の連結部によって、ともにヒンジ留めされている。

【0006】

米国特許第8,022,082号は、吸入器を開示しており、この吸入器は、2つのウィンドウを含むハウジングと、吸気口を有するとともに、スクリーンハウジングによって固定されたスクリーンが備えられたデッキと、デッキに接続された吸入チャンバであって、先の尖った2つのピンが備えられて、ばねに逆らって移動する押しボタンが備えられた吸入チャンバと、スピンドルを介してハウジング、デッキ、およびカバーに接続されることで、はじくように開閉可能であるマウスピースと、カプセルチャンバの周囲の中心領域、かつスクリーンハウジングおよびスクリーンの真下にある直径1mm未満の3つの穴と、を備える。

10

【0007】

米国特許第7,252,087号は、多機能作動部材を利用した吸入器を開示している。同特許に開示されている多機能作動部材は、第1の機能位置にて閉鎖要素をハウジングの下部から離脱可能にし、また、第2の機能位置にてマウスピースをハウジングの下部から離れるように旋回可能にする。

【0008】

米国特許第7,284,553号は、ベルヌーイの定理に基づいて動作する粉末吸入器を開示している。同特許は、カプセルチャンバの内面、またはカプセルの外面のいずれかに、隆起した要素を備えたカプセルチャンバを有する吸入器を開示している。

20

【0009】

先行技術において、多種多様な薬剤送達用吸入器が論じられてきたが、本技術においては、送達される薬品、取扱いの容易さ、および患者の好み等の、治療コンプライアンスに影響を与える要素に基づく、粉末状吸入剤送達のための改良型吸入器の設計および開発が依然として必要とされている。それゆえ本発明は、周知の吸入器を取扱いの点でさらに改良することによって、本技術における既存のこれらのニーズおよびその他のニーズに適切に対応することを目的とする。

【0010】

よって本発明は、粉末状医薬組成物の内容物を分散させることを目的とする、2ヒンジシステムを備えた改良型吸入装置に関する。

乾燥粉末吸入器の通常の使用において、患者は蓋、続いてマウスピースを開け、粉末状医薬組成物を含むカプセルを挿入する。続いて患者は、作動部材を押し、それにより粉末状医薬組成物を含むカプセルが穿孔されることとなる。作動部材に取り付けられた穿孔要素は、患者がマウスピースから吸入した際に、カプセルに含まれる粉末状医薬組成物が出てくることを可能にする一方の側から、カプセルを穿孔する。

30

【0011】

本発明の吸入器における「2ヒンジ」の設計では、2つの別個のヒンジを用いる。1つのヒンジは蓋およびマウスピース用であり、第2のヒンジはベースプレート用である。患者は、必要な場合にのみベースプレートを開けることが求められる。第2の別個のヒンジを用いることで、ベースプレートを不用意に開けてしまうことが防止され、それにより、薬剤の汚染が避けられる。また、作動部材が突出していないことにより、装置の取扱いおよび保管が非常に簡便になる。

40

【0012】

さらに、頂部全体および片側が丸い吸入器の形状は、患者が装置を適切に把持できて、装置保持のコントロールを失うことなく装置を作動させることが非常に簡便であるような角度で構成されている。

[発明の目的]

本発明の目的は、先行技術の欠点を克服することである。

【0013】

本発明の別の目的は、2ヒンジシステム(6,8)を備えた吸入器装置を提供することである。

50

本発明のさらに別の目的は、2 ヒンジシステムを備えた吸入器装置であって、マウスピース(3)および蓋(1)が単一のヒンジ(8)に連結されている、吸入器装置を提供することである。

【0014】

本発明のさらに別の目的は、2 ヒンジシステムを備えた吸入器装置であって、ベースプレート(4)が、マウスピースおよび蓋とは別に、ヒンジ(6)にヒンジ留めされている、吸入器装置を提供することである。

【0015】

本発明のさらに別の目的は、いかなる穴も有していないベースプレート(4)を利用する吸入器を提供することである。

10

本発明のさらに別の目的は、把持補助部(9)が作動部材(5)のほうの端に配置されている吸入器を提供することである。

[発明の概要]

本発明の一つの局面に従って提供されるのは、ハウジング(2)と、ハウジング(2)を覆うベースプレート(4)と、ベースプレート(4)と一体化した薬剤ホルダ(10)と、ベースプレート(4)の上に位置するマウスピース(3)と、マウスピース(3)を覆う蓋(1)と、少なくとも1つの穿孔要素(11)と、作動部材(5)と、ばね(12)と、を備える吸入器装置であって、該吸入器装置は、ベースプレート(4)がヒンジ(6)に連結され、マウスピース(3)および蓋(1)がヒンジ(8)に連結されている、2 ヒンジシステム(6, 8)であることを特徴とする。

20

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】本発明による吸入器の本質的構成要素を示し、ハウジング(2)はベースプレート(4)を収容して後者によって覆われ、マウスピース(3)は把持補助部(9)を有する。ベースプレート(4)はヒンジ(6)に連結され、マウスピース(3)および蓋(1)は、ベースプレートとは別に、ともにヒンジ(8)にヒンジ留めされている。把持補助部(9)は、作動部材(5)のほうの端に配置されている。

【図2】ベースプレート(4)の下側に取り付けられた薬剤ホルダ(10)の上面図を示す。

【図3】薬剤ホルダ(10)と一体化したベースプレート(4)の上に位置するマウスピース(3)の閉じた状態の図を示す。2つのヒンジ(6, 8)が別個に示されている。

30

【図4】蓋(1)と、マウスピース(3)と、穿孔要素(11)と、作動部材(5)と、ばね(12)と、薬剤ホルダ(10)と、チェックウィンドウ(7)と、ヒンジ(8)に取り付けられたマウスピースおよび蓋と、が描かれた、吸入器の半径方向の部分断面図を示す。

【図5】全閉位置にある吸入器の側面斜視図を示す。

【図6】いかなる穴も有していない吸入器ベースプレート(4)の上面図を示す。

【図7】別個の2 ヒンジシステム(6, 8)を備えた吸入器を示す。

【図8】本吸入器における流量に対する圧力損失の平方根のグラフを示し、空気流に対して比較的高い抵抗を示している。

40

【発明を実施するための形態】

【0017】

[発明の詳細な説明]

本発明の幾つかの態様の基本的理解をもたらすために、本発明の簡略化した概要を以下に提示する。本概要は、本発明の広範な概観ではない。本概要は、本発明の主要/重要な要素を特定したり、本発明の範囲を定めたりすることを意図するものではない。本概要の唯一の目的は、後に提示する本発明のより詳細な説明の前置きとして、簡略化した形で本発明の何らかの概念を提示することである。

【0018】

本発明によれば、吸入器内に設けられた薬物ホルダ内に使用前に挿入されたカプセルが

50

ら粉末状医薬組成物を吸入するための吸入器が提供される。本発明によれば、カプセルを本装置の薬物ホルダ内に挿入した後、患者は、静止位置からの移動が可能であり、それによって、薬物ホルダの中に入り込み得る少なくとも1つの穿孔要素と協働する作動部材を押しすることができる。カプセルは、最低でも1つの穿孔要素によって穿孔され、医薬組成物が放出される。

【0019】

本発明の他の態様、利点、および顕著な特徴は、添付の図面と併せて本発明の例示的実施形態を開示する以下の詳細な説明から、当業者に明らかになるであろう。

図1, 2, 3, および4に示される本発明にかかる吸入器は、ベースプレート(4)を収容して後者により覆われるハウジング(2)と、把持補助部(9)を有するマウスピース(3)と、を本質的に備える。上記ベースプレート(4)はヒンジ(6)に連結され、マウスピース(3)および蓋(1)は、ベースプレートとは別に、ともにヒンジ(8)にヒンジ留めされている。把持補助部(9)は、作動部材(5)のほうの端に配置されている。チェックウィンドウ(7)は、本装置の内部要素のチェックをさらに可能にする。薬剤ホルダ(10)は、ベースプレート(4)の下側に取り付けられている。カプセルを穿孔するための1つまたは複数の穿孔要素(11)は、作動部材(5)の内部から取り付けられており、ばね(12)もまた、作動部材に連結されるように構成されている。特徴とされるのは、作動部材が外側から押されると、ばね要素(12)が圧縮され、穿孔要素(11)が直線的に移動してカプセル内の薬剤が放出されるようにカプセルを穿孔することを可能にし、その後ばね要素が引き込まれることである。

【0020】

以下の説明および請求項で用いられる用語および単語は、書誌的な意味に限定されるものではなく、本発明の明確かつ矛盾のない理解を可能にするために、発明者によって単に使用されているものである。

【0021】

蓋(1)は、粉塵または何らかのその他の外部粒子の侵入を防止することによって、本装置の構成要素に対して保護を与える。

マウスピース(3)は、それを通して患者が粉末状医薬組成物を吸入する構成要素である。

【0022】

ベースプレート(4)は、薬剤が円滑に流れるために、薬剤ホルダ(10)がしっかり保持されてマウスピース(3)に対して常に整列した状態であることを確実にする。

作動部材(5)は、蓋(1)のロック及びアンロックを担い、また、穿孔要素(11)を適切な位置に保持する。作動部材(5)は、前方に移動させると、粉末状医薬組成物が患者によって吸入され得る状態になるような、カプセルの適切な穿孔を確実にする。

【0023】

ヒンジ(6)は、薬剤ホルダ(10)がマウスピース(3)に対して常に整列しているように、ベースプレート(4)を適切な位置に保持することを担う。

チェックウィンドウ(7)は、薬剤ホルダ(10)を見るためのものであり、患者が、薬剤ホルダ(10)内にカプセルが入っていることを確認できるようにするためのものである。

【0024】

ヒンジ(8)は、蓋(1)およびマウスピース(3)が適切に動くことを担う。

マウスピース上にある把持補助部(9)は、粉末状医薬組成物を含むカプセルを薬剤ホルダ(10)内にセットできるように、患者がマウスピースを開けるためのグリップを提供する。

【0025】

本発明の一実施形態では、吸入器は、以下のように操作される。

a) 作動部材(5)を押しことによって、蓋(1)が開けられる。

b) 蓋(1)が引き上げられ、ベースから離れることで、マウスピース(3)を露出

10

20

30

40

50

させる。

【0026】

c) マウスピース(3)の両側に位置する把持補助部(9)を引くことによって、マウスピース(3)が開けられる。

d) 本発明の吸入器の薬剤ホルダ(10)内にカプセルをセットする。

【0027】

e) マウスピース(3)を固く閉める。蓋(1)は開いた状態が維持される。

f) 本発明の吸入器を、マウスピース(3)が上方を向くような位置に保持する。

g) 作動部材(5)が押されることで穿孔要素(11)を移動させ、カプセルを穿孔する。

10

【0028】

h) カプセルから粉末状医薬組成物が吸入される。

本装置は、任意の適切な材料から作製され得る。本装置は、例えばABS(アクリロニトリルブタジエンスチレン)、PC(ポリカーボネート)、PA(ポリアセタール)、もしくはPS(ポリスチレン)、もしくはそれらの混合物などのプラスチックから、または、デルリンもしくはステンレス鋼などの帯電防止材料から作製されることが好ましい。

【0029】

本発明にかかる吸入器は、先行技術から周知の装置と比較して、医薬組成物をより確実に送達することが可能である。

本吸入器の利点は以下の通りである。

20

【0030】

1. 患者は、必要な場合にのみベースプレートを開けることを求められる。第2の別個のヒンジを用いることで、ベースプレートを不用意に開けてしまうことが防止され、それにより、薬剤の汚染が避けられる。

【0031】

2. また、作動部材が突出していないことにより、装置の取扱いおよび装置の保管が非常に簡便になる。

3. さらに、頂部全体および片側が丸い吸入器の形状は、患者が装置を適切に把持できて、装置保持のコントロールを失うことなく装置を作動させることが非常に簡便であるような角度で構成されている。

30

【0032】

いかなる穴も有していないベースプレートを利用した、2ヒンジシステムを備えた吸入器装置は、約 $0.07/L \text{ min}^{-1}$ の流れ抵抗を有すると測定され、吸入器を通過することによって約 $4 \text{ kPa}$ の圧力損失を伴う約 $40 L \text{ min}^{-1}$ の流量という結果となった。

【0033】

流れ抵抗は、式： $R = P 0.5 / Q$ を用いて計算可能である。

上記式において、 $Q$ は流量( $L / \text{min}$ )であり、 $P$ は吸入器を通過する際の圧力損失( $\text{kPa}$ )であり、 $R$ は流れ抵抗 $[ \text{kPa} 0.5 / (L / \text{min}) ]$ である。

【0034】

本システムでは、 $2 \text{ kPa} \sim 6 \text{ kPa}$ の吸入圧損が、結果として毎分約 $25 \sim 55$ リットルの流量をもたらした。

本発明は、喘息または慢性閉塞性肺疾患の治療に適した粉末状医薬組成物を吸入によって投与するための、上述した吸入器装置の使用に関する。

40

【0035】

流量に対する圧力損失の曲線は、吸入器の構造によって決まる。

本発明による吸入器は、吸入器の重要な特性である、流れ抵抗を測定するために試験された。

【0036】

ベルヌーイの定理によれば、圧力損失の平方根を流量に対してプロットした場合、吸入

50



、および、オプションとして、それらの溶媒和化合物、および/または、水和物の形態の中から選択されることが好ましい。

【0041】

使用される 2 作動薬は、アルブテロール、バンブテロール、ビトルテロール、ブ  
 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、ビルブテロー  
 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、サルメテロール、サ  
 ルメファモル、ソテレノット、スルホンテロール、チアラミド、テルブタリン、トルブテ  
 ロール、CHF 1035、HOKU 81、KUL 1248、3 (4 {6 [2 10  
 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) ベンゼンスルホンアミド、5 [2 (5, 6 ジ  
 エチル イندان 2 イルアミノ) 1 ヒドロキシ エチル] 8 ヒドロキシ 1  
 H キノリン 2 オン、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 (3 H) 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 [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 [3 (4 N, N ジメチルアミ 20  
 ノフェニル) 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 [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] 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 tert. ブチルア 30  
 ミノ) エタノール、および、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 (tert. ブチルアミノ) エタノール、ならびに、オプショ  
 ンとして、それらのラセミ化合物、エナンチオマー、または、ジアステレオマーの形態、  
 および、オプションとして、それらの薬理的に許容される酸添加塩、溶媒和化合物、お  
 よび/または、水和物の形態の中から選択されることが好ましい。

【0042】

使用されるステロイドは、プレドニソロン、プレドニソン、ブチキソコルトプロピオネ  
 ート、RPR 106541、フルニソリド、ベクロメタソン、トリアムシノロン、ブデ  
 ソニド、フルチカソン、モメタソン、シクレソニド、ロフレボニド、ST 126、デキ  
 サメタソン、(S) フルオロメチル 6 . クワドラチャ . (.quadracture.) , 9 . クワ 40  
 ドラチャ . ジフルオロ 17 . クワドラチャ . [(2 フラニルカルボニル) オキシ  
 ] 11 . クワドラチャ . ヒドロキシ 16 . クワドラチャ . メチル 3 オキソ  
 アンドロスタ 1, 4 ジエン 17 . クワドラチャ . カルボチオネート、(S) ( 40  
 2 オキソ テトラヒドロ フラン 3 S イル) 6 . クワドラチャ . , 9 . クワドラチ  
 ャ . ジフルオロ 11 . クワドラチャ . ヒドロキシ 16 . クワドラチャ . メチル  
 3 オキソ 17 . クワドラチャ . プロピオニルオキシ アンドロスタ 1, 4 ジ  
 エン 17 . クワドラチャ . カルボチオネート、および、エチプレドノール ジクロロ  
 アセテート (BNP 166) 、ならびに、オプションとして、それらのラセミ化合物、  
 エナンチオマー、または、ジアステレオマーの形態、および、オプションとして、それら  
 の塩及び誘導体、溶媒和化合物、および/または、水和物の形態の中から選択されること 50

が好ましい。

【0043】

使用されるPDE IV 阻害剤は、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(チロミラスト)、CP 325, 366、BY343、D 4396 (Sch 351591)、AWD 12 281 (GW 842470)、N (3, 5ジクロロ 1 オキソ ピリジン 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、NCS 613、プマフェンチン、(-) p [(4aR\*, 10bS\*) 9 エトキシ 1, 2, 3, 4, 4a, 10b 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、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、CDP 840、ベイ(Bay) 198004、D 4418、PD 168787、T 440、T 2585、アロフィリン、アチゾラム、V 11294A、CI 1018、CDC 801、CDC 3052、D 22888、YM 58997、Z 15370、9 シクロペンチル 5, 6 ジヒドロ 7 エチル 3 (2 チエニル) 9H ピラゾロ[3, 4c] 1, 2, 4 トリアゾロ[4, 3 a]ピリジン、および、9 シクロペンチル 5, 6 ジヒドロ 7 エチル 3 (tert ブチル) 9H ピラゾロ[3, 4c] 1, 2, 4 トリアゾロ[4, 3 a]ピリジン、ならびに、オプションとして、それらのラセミ化合物、エナンチオマー、または、ジアステレオマーの形態、および、オプションとして、それらの薬理的に許容される酸添加塩、溶媒和化合物、および/または、それらの水和物の形態の中から選択されることが好ましい。

10

20

30

【0044】

使用されるLTD4-拮抗薬は、モンテルカスト、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 メチルエチル)フェニル)プロピル)チオ)メチル)シクロプロパン 酢酸、ブランルカスト、ザフィルルカスト、[2 [[2 (4 terr 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、MCC 847 (ZD 3523)、MN 001、MEN 91507 (LM 1507)、VUF 5078、VUF K 8707、および、L 733321、ならびに、オプションとして、それらのラセミ化合物、エナンチオマー、または、ジアステレオマーの形態、および、オプションとして、それらの薬理的に許容される酸添加塩、さらに、オプションとして、それらの塩及び誘導体、溶媒和化合物、および/または、水和物の形態の中から選択されることが好ましい。

40

【0045】

使用されるEGFR キナーゼ阻害剤は、セツキマブ、トラスツズマブ、ABX EG F、マブ(Mab)ICR 62、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 [(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

50

1 イル} アミノ} 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 ((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 [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 [(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  
10 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 (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  
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, 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 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 [(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  
20 キソ 2 プテン 1 イル]アミノ} 7 エトキシ キノリン、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 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 オキソ 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 オキソ モルフォリン 4 イル)  
1 オキソ 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 [4 (2 オキソ 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  
30 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (トランス 4 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 メタンスルフォニルアミノ 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  
[(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 (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  
40 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 {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 {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 (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 (トランス 4 エタンスルホニ  
50

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 メタンスルフォニル 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 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 [(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 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 メタンスルフォニル 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  
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 [(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 [(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 [シ  
ス 4 (N メタンスルフォニル 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 メタンスルフォニル 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 メタンスルフォニル 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、  
および、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、ならびに、オプションとして、それらのラセミ化合物、エナンチオマー、または、  
ジアステレオマーの形態、および、オプションとして、それらの薬理的に許容される酸  
添加塩、それらの溶媒和化合物、および/または、水和物の形態の中から選択されること  
が好ましい。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 6 】

化合物が形成することができる可能性のある、薬理的に許容される酸を含む酸添加塩の例として、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（ヨウ化水素酸塩）、ヒドロスルフェート（重硫酸塩）、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、ヒドロマレアート、ヒドロアセテート、ヒドロベンゾエート、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、および、ヒドロ p トルエンスルホネートの中から選択される塩が挙げられ、好ましいのは、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロフマレート、およびヒドロメタンスルホネートである。

【 0 0 4 7 】

粉末状医薬組成物は、上述した作用物質、ならびにそれらの塩およびエステル、または、それらの作用物質、塩、およびエステルの組み合わせを含有し得る。

本明細書において、特定の実施形態を参照して本発明を説明してきたが、これらの実施形態は本発明の原理および用途の単なる例示であることが理解されるべきである。したがって、例示的实施形態に対して多数の変形が加えられ得ること、ならびに、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく他の構成が考案され得ることが理解されるべきである。

【 図 1 】

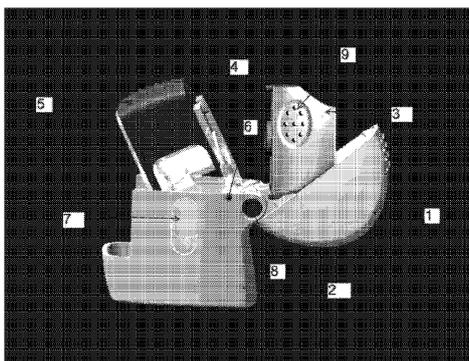


Figure 1

【 図 3 】

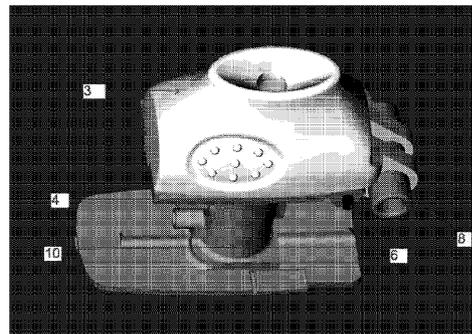


Figure 3

【 図 2 】

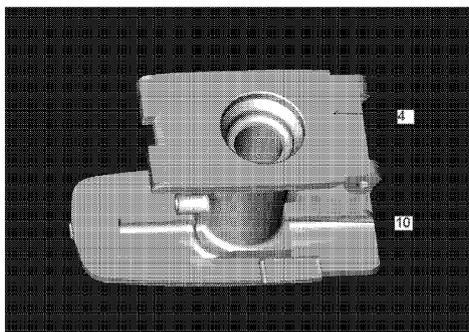


Figure 2

【 図 4 】

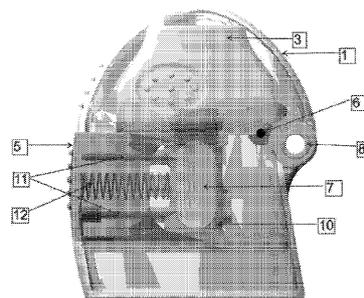


Figure 4

【 図 5 】

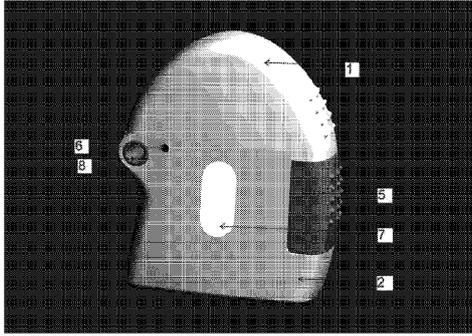


Figure 5

【 図 7 】

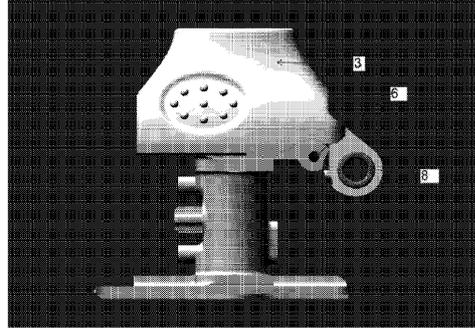


Figure 7

【 図 6 】

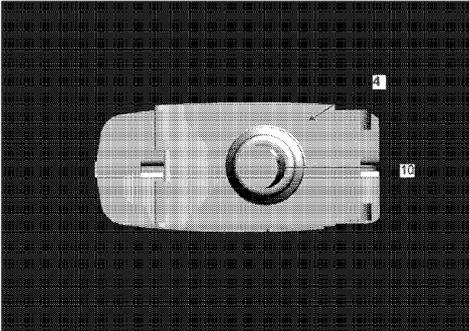


Figure 6

【 図 8 】

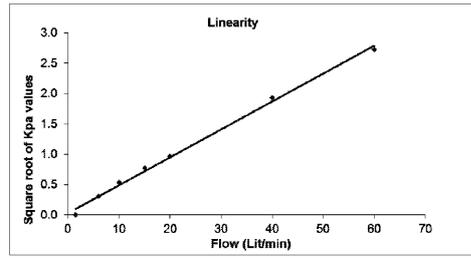


Figure 8

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2015/051350
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61M15/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61M		
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/047182 A2 (BILGIC MAHMUT [TR]) 12 April 2012 (2012-04-12)	1-5,9-13
Y	figures 2-5 ref 1,2,3',3a,3b,8,9a,9b,10a,12a,12b,13a,13 figures 8b ref 3a, 3b, 3c, 3d page 13, paragraph 8 - paragraph 9 page 14, paragraph 1 - paragraph 2 page 15, paragraph 2 page 17, paragraph 5 page 18, paragraph 2	6-8
Y	----- US 2006/237016 A1 (WACHTEL HERBERT [DE]) 26 October 2006 (2006-10-26)	6-8
A	figures 1 ref 2, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 17 paragraph [0020] paragraph [0023] - paragraph [0027] -----	1-5,9-13
<input 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 : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *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) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *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 *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 *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 *B* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 May 2015		Date of mailing of the international search report 20/05/2015
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 Cecchini, Stefano

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/1B2015/051350

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2012047182	A2	12-04-2012	EP 2624898 A2	14-08-2013
			TR 201109804 A2	21-05-2012
			WO 2012047182 A2	12-04-2012
-----				
US 2006237016	A1	26-10-2006	NONE	
-----				

## フロントページの続き

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

(72)発明者 アンペラヤニ パッタビ ラグフラム  
 アメリカ合衆国 メリーランド州 21202 ボルティモア 21スト フロア 111 エス.  
 カルバート ストリート ルピン ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド

(72)発明者 ビンブル ロヒニ  
 インド国 プネー 412 115 タルカ ムルシ ビレッジ ナンデ 46エー / 47エー  
 ルピン リミテッド リサーチ パーク

(72)発明者 チョウベイ ビシュ  
 インド国 プネー 412 115 タルカ ムルシ ビレッジ ナンデ 46エー / 47エー  
 ルピン リミテッド リサーチ パーク