

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5081158号
(P5081158)

(45) 発行日 平成24年11月21日(2012.11.21)

(24) 登録日 平成24年9月7日(2012.9.7)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/538 (2006.01) A 6 1 K 31/538
A 6 1 K 31/46 (2006.01) A 6 1 K 31/46
A 6 1 K 9/72 (2006.01) A 6 1 K 9/72
A 6 1 K 47/26 (2006.01) A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/36 (2006.01) A 6 1 K 47/36

請求項の数 12 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-535000 (P2008-535000)	(73) 特許権者	503385923
(86) (22) 出願日	平成18年10月6日 (2006.10.6)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(65) 公表番号	特表2009-511541 (P2009-511541A)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(43) 公表日	平成21年3月19日 (2009.3.19)		シュレンクテル ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/067122		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開番号	W02007/042467		ハイム アム ライン ビンガー シュト
(87) 国際公開日	平成19年4月19日 (2007.4.19)		ラーセ 1 7 3
審査請求日	平成21年10月6日 (2009.10.6)	(74) 代理人	100082005
(31) 優先権主張番号	05109374.8		弁理士 熊倉 禎男
(32) 優先日	平成17年10月10日 (2005.10.10)	(74) 代理人	100084009
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 呼吸器系疾患治療用の新規な医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効成分 1 として、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}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、

有効成分 2 として、チオトロピウム塩を含む医薬組成物であって、前記有効成分 1 : 前記有効成分 2 のモル比が、1 : 1 ~ 10 : 1 の範囲である医薬組成物。

【請求項 2】

前記医薬組成物が、有効成分 1 を個々の光学異性体、個々の鏡像異性体混合物又はラセミ体の状態で含有する、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記医薬組成物が、有効成分 1 を、医薬的に許容される酸との酸付加塩の状態で含有し、また、溶媒和物及び / 又は水和物の状態で含有してもよい、請求項 1 又は 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

治療上有効量の有効成分 1 及び 2 と、医薬的に許容できる担体とを含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記医薬組成物が、吸入に適した製剤形態であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 6】

10

20

前記医薬組成物が、吸入可能粉末、噴射剤含有定量エアロゾル及び噴射剤を含有しない吸入可能な溶液又は懸濁液から選択される製剤であることを特徴とする、請求項 5 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記製剤が、前記有効成分 1 及び 2 を、単糖類、二糖類、オリゴ糖類及び多糖類、多価アルコール類、塩類又はこれら賦形剤の混合物を含む群から選択される医薬的に許容される適当な賦形剤と共に含む吸入粉末であることを特徴とする、請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記製剤が、前記有効成分 1 及び 2 を溶解又は分散状態で含む噴射剤駆動型吸入用エアロゾルであることを特徴とする、請求項 6 記載の医薬組成物。

10

【請求項 9】

前記吸入エアロゾルが、噴射剤ガスとして、炭化水素化合物あるいはハロ炭化水素化合物を含むことを特徴とする、請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

炭化水素化合物が、n - プロパン、n - ブタン又はイソブタンからなる群から選ばれ、ハロ炭化水素化合物が、メタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンの塩素化誘導体及び / 又はフッ素化誘導体からなる群から選ばれることを特徴とする、請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

20

前記製剤が噴射剤を含有しない吸入可能な溶液又は懸濁液であり、水、エタノール又は水とエタノールとの混合物を溶媒として含む、請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

気管支喘息、小児喘息、重症喘息、急性喘息発作、慢性気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患 (COPD) から選択される閉塞性肺疾患の治療用の医薬組成物を製造するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

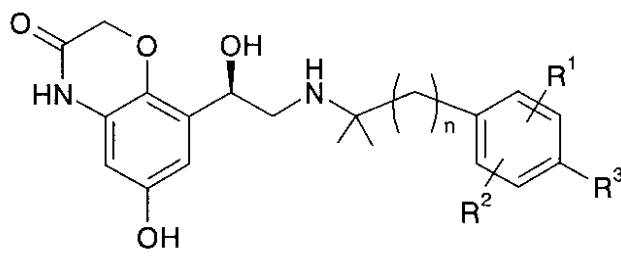
【0001】

本発明は、一般式 1 で表される化合物の 1 種以上、好ましくは 1 種、

30

【0002】

【化 1】



40

【0003】

(式中、基 R^1 、 R^2 及び R^3 は請求の範囲及び明細書に記載の定義を有する) と、少なくとも 1 種の他の有効成分 2 とを含む新規な医薬組成物、その調製方法及び医薬品としての使用に関する。

(発明の背景)

本発明は、長時間作用性の抗コリン作用性化合物及び長時間作用性のベータ受容体刺激薬 (β-mimetics) を基礎とする新規な医薬組成物、その製造方法及び呼吸器系疾患に関する。

例えば喘息又は慢性閉塞性肺疾患といった閉塞性の呼吸器系障害を治療するための気管支鎮痙薬として、ベータ受容体刺激薬と抗コリン作用薬とをうまく組み合わせて用いるこ

50

とができるということは、先行技術から公知である。疾病の薬剤治療には、長時間作用が続く医薬品の製造が所望されることが多い。一般に、薬剤を繰り返し投与したり頻繁に投与しなくても、治療効果を得るのに必要とされる体内での有効成分濃度がより長期間にわたることを確保する。また、間隔をより長くあけて有効成分を投与することは、患者の健康状態の向上の一因となる。1日1回の投与（単回投与）で治療上効果的に使用できる医薬組成物を提供することが特に望ましい。1日1回の投与であれば、患者にとっても、1日の特定の時間に定期的に薬を摂取することに比較的是やく慣れるという利点がある。

しかしながら、 α -交感神経刺激作用を有する物質、例えば、有効成分フォルモテロールが先行技術から公知であるが、この投与はヒトの場合、望ましくない副作用を伴うことがある。

10

主な副作用としては、例えば、全身の倦怠感、動揺、不眠、不安、指の震え、発汗及び頭痛が挙げられる。吸入による投与でこうした副作用がなくなるわけではないが、一般に経口又は非経口投与を行ったあとに比べると幾分やわらく。

【0004】

しかしながら、吸入により投与したあとの α -交感神経刺激薬の副作用は、多かれ少なかれ多分に β -刺激薬が心臓へ著しく作用することによる。 α -交感神経刺激薬が全身に取り込まれると、頻脈、動悸、狭心症様の痛みならびに不整脈を起こす（Jackson及びLipworth, Drug Safety 2004: 24, 243-270; Sovani等, Drug Safety 2004: 27, 689-715）。

そこで本発明の目的は、抗コリン作用性化合物と長時間作用性のベータ受容体刺激薬とを基礎とした新規な医薬組成物を提供することであって、これは、一方で呼吸器系障害の治療において治療効果を有し、長時間作用が続くと同時に、ベータ受容体刺激薬による副作用の可能性を低減することを特徴とするので、長時間作用性を有し、副作用が少ない医薬組成物の調製に使用できる。

20

驚くべきことに、前記に示した目的が一般式1の化合物を用いることで達成されることがわかった。

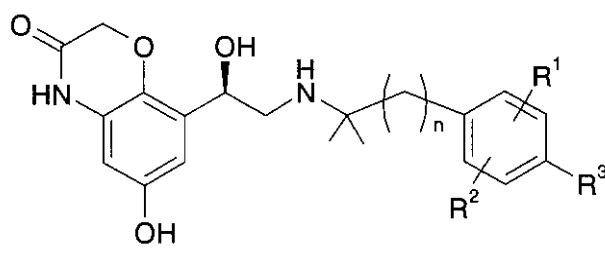
（発明の詳細な説明）

本発明は、一般式1で表される化合物の1種以上、好ましくは1種：

【0005】

【化2】

30



1

【0006】

（式中、

40

n は 1 又は 2 を表し、

R^1 は水素、ハロゲン、 C_{1-4} -アルキル又は $O-C_{1-4}$ -アルキルを表し、

R^2 は水素、ハロゲン、 C_{1-4} -アルキル又は $O-C_{1-4}$ -アルキルを表し、

R^3 は水素、 C_{1-4} -アルキル、OH、ハロゲン、 $O-C_{1-4}$ -アルキル、 $O-C_{1-4}$ -アルキレン-COOH、 $O-C_{1-4}$ -アルキレン-COO- C_{1-4} -アルキルを表す）と、

少なくとも1種の別の有効成分2を含む医薬組成物で、有効成分1：有効成分2のモル比が、1：10～12：1の範囲であり、好ましくは1：10～10：1の範囲の医薬組成物に関する。

式1中、

n が 1 又は 2 を表し、

50

R^1 が水素、ハロゲン又は C_{1-4} -アルキルを表し、

R^2 が水素、ハロゲン又は C_{1-4} -アルキルを表し、

R^3 が水素、 C_{1-4} -アルキル、OH、ハロゲン、 $O-C_{1-4}$ -アルキル、 $O-C_{1-4}$ -アルキレン-COOH又は $O-C_{1-4}$ -アルキレン-COO- C_{1-4} -アルキルを表す、一般式1の化合物1種以上、好ましくは1種と、

少なくとも1種の別の有効成分2とを含む医薬組成物で、有効成分1：有効成分2のモル比が、1：10～12：1の範囲であり、好ましくは1：10～10：1の範囲の医薬組成物が好ましい。

【0007】

また、式1中、

n が1又は2を表し、

R^1 が水素、フッ素、塩素又はメチルを表し、

R^2 が水素、フッ素、塩素又はメチルを表し、

R^3 が水素、 C_{1-4} -アルキル、OH、フッ素、塩素、臭素、 $O-C_{1-4}$ -アルキル、 $O-C_{1-4}$ -アルキレン-COOH又は $O-C_{1-4}$ -アルキレン-COO- C_{1-4} -アルキルを表す、一般式1の化合物1種以上、好ましくは1種と、

少なくとも1種の別の有効成分2とを含む医薬組成物で、有効成分1：有効成分2のモル比が、1：10～12：1の範囲であり、好ましくは1：10～10：1の範囲の医薬組成物が好ましい。

また、式1中、

n が1又は2を表し、

R^1 が水素、メチル又はエチルを表し、

R^2 が水素、メチル又はエチルを表し、

R^3 が水素、メチル、エチル、OH、メトキシ、エトキシ、 $O-CH_2-COOH$ 、 $O-CH_2-COO-$ メチル又は $O-CH_2-COO-$ エチルを表す、一般式1の化合物1種以上、好ましくは1種と、

少なくとも1種の別の有効成分2とを含む医薬組成物で、有効成分1：有効成分2のモル比が、1：10～12：1の範囲であり、好ましくは1：10～10：1の範囲の医薬組成物が好ましい。

【0008】

また、式1中、

n が1又は2を表し、

R^1 が水素又はメチルを表し、

R^2 が水素又はメチルを表し、

R^3 が水素、メチル、OH、メトキシ、 $O-CH_2-COOH$ 又は $O-CH_2-COO-$ エチルを表す、一般式1の化合物1種以上、好ましくは1種と、

少なくとも1種の別の有効成分2とを含む医薬組成物で、有効成分1：有効成分2のモル比が、1：10～12：1の範囲であり、好ましくは1：10～10：1の範囲の医薬組成物が好ましい。

本発明の別の好適な実施形態は、一般式1の化合物の式中、 $n = 1$ 、 R^1 及び R^2 が水素を表し、 R^3 基が前記に示す定義を有する化合物1種以上、好ましくは1種と、少なくとも1種の別の有効成分2とを含む医薬組成物で、有効成分1：有効成分2のモル比が、1：10～12：1の範囲であり、好ましくは1：10～10：1の範囲の医薬組成物に関する。

式1の化合物において、基 R^1 及び R^2 が水素を表さない場合は、 R^1 及び R^2 いずれもベンジルの CH_2 -基の結合に対してオルト又はメタ位にあるとよい。 R^1 及び R^2 の基がいずれも水素を表さない場合、本発明の医薬組成物にとって好ましい式1の化合物は、 R^1 及び R^2 の2つの基がオルト位にあるか、あるいは、 R^1 及び R^2 の両方の基がともにメタ位にある式1の化合物であり、 R^1 及び R^2 の両方の基がオルト位にある化合物が特に重要である。 R^1 及び R^2 の基の一方が水素ではない式1の化合物の場合、水素ではない方の基がベンジルの CH_2 -基の結合に対してオルト又はメタ位にあるとよい。この場合、本発明の医薬組成物にとってとりわけ好適な式1の化合物は、 R^1 又は R^2 の水素ではない方の基がオル

10

20

30

40

50

ト位にある化合物である。

【 0 0 0 9 】

とりわけ好ましい医薬組成物は、

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}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン (1.1)、
 8-{2-[2-(2,4-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-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン (1.2)、
 8-{2-[2-(3,5-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-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン (1.3)、
 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-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン (1.4)、
 8-{2-[2-(4-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-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン (1.5) の化合物から選択される式 1 の化合物 1 種以上、好ましくは 1 種と、少なくとも 1 種の別の有効成分 2 とを含む医薬組成物で、有効成分 1 : 有効成分 2 のモル比が、1 : 10 ~ 12 : 1 の範囲で、好ましくは 1 : 10 ~ 10 : 1 の範囲の医薬組成物である。

本発明の医薬組成物において、式 1 の化合物は個々の光学異性体、個々の鏡像異性体混合物又はラセミ体の状態で存在しているとよい。式 1 の化合物 1 種以上、好ましくは 1 種が鏡像異性的に純粋な化合物の状態で、とりわけ R-鏡像異性体の状態で存在する医薬組成物が特に好適である。ラセミ体をそれぞれの鏡像異性体に分割する方法は先行技術から公知であり、その方法を同様に用いて式 1 の化合物の鏡像異性的に純粋な R-鏡像異性体及び S-鏡像異性体を調製することができる。本発明の別の態様は、前記式 1 の化合物が、医薬的に許容される酸との酸付加塩の状態で含まれる医薬組成物であり、また、式 1 の化合物が溶媒和物及び/又は水和物の状態であってもよい医薬組成物に関する。

本発明の医薬組成物において、有効成分 2 は、チオトロピウム塩 (2.1)、オキシトロピウム塩 (2.2)、フルトロピウム塩 (2.3)、イプラトロピウム塩 (2.4)、グリコピロニウム塩 (2.5) 及びトロスピウム塩 (2.6) からなる抗コリン作用薬のなかから選択される。

【 0 0 1 0 】

前記抗コリン作用薬は不斉炭素原子を有していてもよい。この場合、本発明の医薬組成物は、抗コリン作用薬をその鏡像異性体、鏡像異性体混合物又はラセミ体の状態で含んでもよく、鏡像異性的に純粋な抗コリン作用薬の使用が好ましい。

前記の塩 2.1 ~ 2.6 では、カチオンのチオトロピウム、オキシトロピウム、フルトロピウム、イプラトロピウム、グリコピロニウム及びトロスピウムが薬理学的に有効な成分である。前記カチオンに明確に言及する場合は、2.1' ~ 2.6' という呼称で示す。前記塩 2.1 ~ 2.6 に言及する場合はいずれも、それぞれに対応するカチオンであるチオトロピウム (2.1')、オキシトロピウム (2.2')、フルトロピウム (2.3')、イプラトロピウム (2.4')、グリコピロニウム (2.5') 及びトロスピウム (2.6') を当然のことながら含むものである。

塩 2.1 ~ 2.6 は、本発明によると、カチオンであるチオトロピウム (2.1')、オキシトロピウム (2.2')、フルトロピウム (2.3')、イプラトロピウム (2.4')、グリコピロニウム (2.5') 及びトロスピウム (2.6') に加えて、塩化物、臭化物、ヨウ化物、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、ベンゾエート又は p-トルエンスルホネートを対イオン (アニオン) として含む化合物を意味する。対イオンとしては塩化物、臭化物、ヨウ化物、スルフェート、メタンスルホネート又は p-トルエンスルホネートが好ましい。すべての塩のなかでは、塩化物、臭化物、ヨウ化物及びメタンスルホネートが特に好ましい。

【 0 0 1 1 】

トロスピウム塩 (2.6) の場合、塩化物が特に好ましい。他の 2.2 ~ 2.6 の塩の場合は、

メタンスルホネート及び臭化物がとりわけ重要である。チオトロピウム塩(2.1)、オキシトロピウム塩(2.2)又はイプラトロピウム塩(2.4)を含む医薬組成物が特に重要であるが、それぞれの臭化物が本発明ではとりわけ重要である。なかでも臭化チオトロピウム(2.1)が特に重要である。

本発明の医薬組成物中、前記の塩は溶媒和物又は水和物の状態、好ましくは水和物の状態で存在していてもよい。臭化チオトロピウムの場合、結晶性臭化チオトロピウム-水和物の状態で本発明の医薬組成物中に含有されることが好ましく、これはWO02/30928から公知である。本発明の医薬組成物において臭化チオトロピウムを無水物の状態で使用する場合、無水結晶性臭化チオトロピウムを用いることが好ましく、WO03/000265から公知である。

本発明による式1の好適な化合物と上記抗コリン作用薬2.1~2.6との好ましい医薬組成物の例として、化合物1.1と2.1、1.1と2.2、1.1と2.3、1.1と2.4、1.1と2.5、1.1と2.6、1.2と2.1、1.2と2.2、1.2と2.3、1.2と2.4、1.2と2.5、1.2と2.6、1.3と2.1、1.3と2.2、1.3と2.3、1.3と2.4、1.3と2.5、1.3と2.6、1.4と2.1、1.4と2.2、1.4と2.3、1.4と2.4、1.4と2.5、1.4と2.6、1.5と2.1、1.5と2.2、1.5と2.3、1.5と2.4、1.5と2.5、1.5と2.6を含有する組成物が挙げられるが、いずれもラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の状態であってもよく、また、医薬的に許容できる酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の状態であってもよい。

本発明によると、有効成分1：有効成分2のモル比は、好ましくは1：1~12：1、より好ましくは3：1~12：1、特に好ましくは5：1~12：1である。本発明による有効成分1：有効成分2のモル比は、好ましくは1：1~10：1、より好ましくは3：1~10：1、特に好ましくは5：1~10：1である。本発明による式1の化合物と上記抗コリン作用薬2.1~2.6との医薬組成物についてモル比の好適な範囲を、表1に示す。

【0012】

【表1】

実施例 番号	有効成分1対2のモル比	
	下限	上限
1	1.0：1	1.5：1
2	1.6：1	2.0：1
3	2.1：1	2.5：1
4	2.6：1	3.0：1
5	3.1：1	3.5：1
6	3.6：1	4.0：1
7	4.1：1	4.5：1
8	4.6：1	5.0：1
9	5.1：1	5.5：1
10	5.6：1	6.0：1
11	6.1：1	6.5：1
12	6.6：1	7.0：1
13	7.1：1	7.5：1
14	7.6：1	8.0：1
15	8.1：1	8.5：1
16	8.6：1	9.0：1
17	9.1：1	9.5：1
18	9.6：1	10.0：1
19	10.1：1	10.5：1
20	10.6：1	11.0：1
21	11.1：1	11.5：1
22	11.6：1	12.0：1

【0013】

本発明の特に好適な変形例として、2.1の臭化物10gを一水和物の状態で有する本発明の医薬組成物による吸入可能な医薬製剤の場合、有効成分1を塩酸塩の状態で下記の量含むとよい：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0 μg 。

さらに、2.1の臭化物 5 μg を一水和物の状態で有する本発明の医薬組成物による吸入可能な医薬製剤の場合、有効成分1を塩酸塩の状態で下記の量含むとよい：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0 μg 。特に好ましい塩酸塩状態の有効成分1の量は、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0 μg である。

(使用の用語と定義)

「 C_{1-4} -アルキル」(他の基の一部としての C_{1-4} -アルキルも含む)という用語は、炭素原子1～4個を有する分岐又は分岐していないアルキル基を意味する。例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*iso*-ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチルが挙げられる。上記の基には、Me、Et、*n*-Pr、*i*-Pr、*n*-Bu、*i*-Bu、*t*-Bu等の短縮形も使うこともできる。特に記載のない限り、プロピル及びブチルの定義にはそれぞれの基の存在可能な異性体の形をすべて含む。即ち、例えばプロピルの場合は、*n*-プロピル及び*iso*-プロピル、ブチルの場合は*iso*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等が含まれる。

【0014】

「 C_{1-4} -アルキレン」(他の基の一部としての C_{1-4} -アルキレンも含む)という用語は、炭素原子1～4個を有する分岐又は分岐していないアルキレン基を意味する。例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン又は1,2-ジメチルエチレンが挙げられる。特に記載のない限り、プロピレン及びブチレンの定義にはそれぞれの基で同じ炭素原子数を有する存在可能な異性体の形をすべて含む。即ち、例えば、プロピルの場合は1-メチルエチレンが、ブチレンの場合は1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレンが挙げられる。

本発明の範囲におけるハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を表す。特に記載のない限り、フッ素、塩素及び臭素が好ましいハロゲンである。

医薬的に許容される酸との酸付加塩とは、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩及び*p*-トルエンスルホン酸塩を含む群から選択される塩を意味し、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩及びメタンスルホン酸塩から選択される塩を意味する。前記酸付加塩のなかで、塩酸、メタンスルホン酸、安息香酸及び酢酸の塩が本発明ではとりわけ好ましい。

本発明の範囲では、成分1及び2の医薬組成物という表現は、単一調剤又は製剤にして両方の有効成分を一緒に投与すること、あるいは、2種の有効成分を別々の製剤で別個に投与することを意味する。有効成分1及び2を別個の製剤にして投与する場合は、同時に

投与してもよいし、時間をずらして（即ち、順次）投与してもよい。

【 0 0 1 5 】

（適応症の範囲）

本発明の態様の１つは、治療上有効量の１及び２に加えて、医薬的に許容される担体を含む前記医薬組成物に関するものである。もう１つの態様では、本発明は、治療上有効量の１及び２の他には医薬的に許容される担体を含まない前記医薬組成物に関する。

また、本発明は、炎症性及び閉塞性の呼吸器系疾患の治療、助産学における早期出産の抑制（早産抑制）、房室ブロックにおける心臓洞調律の回復、徐脈心拍リズム疾患の補正（不整脈治療剤）、循環器ショック（血管拡張や心臓容積の肥大）の治療、ならびに皮膚のかぶれや炎症の治療用としての、１種以上、好ましくは１種の有効成分２を含有する医薬組成物を製造するための、治療上有効量の有効成分１の使用に関する。

10

好適な態様において、本発明は、様々な原因による閉塞性肺疾患、様々な原因による肺気腫、拘束性肺疾患、間質性肺疾患、嚢胞性繊維症、様々な原因による気管支炎、気管支拡張症、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）及びあらゆる形態の肺浮腫を含む群から選択される呼吸器系疾患治療用の、１種以上、好ましくは１種の有効成分２を含有する医薬組成物を製造するための、治療上有効量の有効成分１の使用に関する。

好ましくは、気管支喘息、小児喘息、重症喘息、急性喘息発作、慢性気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）から選択される閉塞性肺疾患の治療用の医薬組成物を製造するために、前記記載のごとく本発明の医薬組成物を使用することが好ましく、気管支喘息やCOPDの治療用医薬組成物を製造するためにこれらを使用することが、本発明ではとりわけ好ましい。

20

【 0 0 1 6 】

また、その原因が慢性閉塞性肺疾患（COPD）又は１ - プロテイナーゼ阻害剤の欠乏である肺気腫の治療用医薬組成物を製造するために、本発明の医薬組成物を使用することも好ましい。

また、アレルギー性肺炎、職業に関連した有毒物質によって引き起こされる拘束性肺疾患、例えば石綿症又は珪肺症、ならびに肺の腫瘍が原因となる拘束、例えば癌性リンパ管症、気管支肺癌及びリンパ腫から選択される拘束性肺疾患の治療用医薬組成物を製造するために、本発明の医薬組成物を使用することが好ましい。

30

また、感染による肺炎、例えば、ウイルス、細菌、菌類、原生動物、蠕虫又は他の病原体で感染する肺炎、様々な要因、例えば誤嚥や左心室不全による肺臓炎、放射線による肺臓炎又は繊維症、例えば紅斑性狼瘡、全身性強皮症又はサルコイドーシスなどの膠原病、例えばベック症などの肉芽腫症、特発性間質性肺炎あるいは特発性肺繊維症（IPF）から選択される間質性肺疾患の治療用医薬組成物を製造するために、本発明の医薬組成物を使用することが好ましい。

また、脾嚢胞性繊維炎又は脾線維症の治療用医薬組成物を製造するために、本発明の医薬組成物を使用することも好ましい。

また、例えば細菌又はウイルス感染による気管支炎、アレルギー性気管支炎及び毒性の気管支炎等の気管支炎治療用の医薬組成物を製造するために、本発明の医薬組成物を使用することも好ましい。

40

また、気管支拡張症の治療用医薬組成物を製造するために、本発明の医薬組成物を使用することも好ましい。

【 0 0 1 7 】

また、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）治療用の医薬組成物を製造するために、本発明の医薬組成物を使用することも好ましい。

また、肺浮腫、例えば有毒物質及び異物の吸引、吸入後による毒性肺浮腫の治療用医薬組成物を製造するために、本発明の医薬組成物を使用することも好ましい。

喘息又はCOPDの治療用医薬組成物を製造するための前記で詳述した化合物類の使用もととりわけ好ましい。また、炎症性及び閉塞性の呼吸器系疾患の１日１回の治療、とりわけ喘息又はCOPDの１日１回の治療用の医薬組成物を製造するために、本発明の前記医

50

薬組成物の使用が特に重要である。

本発明は、前記疾患のなかの 1 つの治療用として医薬組成物を製造するために、治療上有効量の式 1 で表される有効成分と治療上有効量の有効成分 2 とを組み合わせることに使用する。

また、本発明は、治療上有効量の式 1 で表される有効成分を、治療上有効量の有効成分 2 と組み合わせることを特徴とする、前記疾患のなかの 1 つを治療する方法に関するものである。

(製剤)

2 種の有効成分 1 及び 2 は一緒に又は別個に投与することができ、いずれの場合も吸入又は経口、非経口もしくは他の経路から公知の方法で、例えば、錠剤もしくは被覆錠剤、丸剤、顆粒剤、エアロゾル、シロップ、エマルジョン、懸濁剤、粉末及び溶液等の実質的に従来からの調剤の形態で、不活性で毒性のない医薬的に好適な担体又は溶媒を使って投与することができる。

式 1 及び 2 の化合物を投与するための好適な調剤としては、錠剤、カプセル剤、座薬、溶液、粉末等が挙げられる。医薬的に有効な化合物 1 種以上の割合は、組成物全体の 0.05 ~ 90 質量%、好ましくは 0.1 ~ 50 質量% の範囲であるとよい。好適な錠剤を得るには、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトース等の不活性希釈剤、コーンスターチ又はアルギン酸等の崩壊剤、デンプン又はゼラチン等の結合剤、ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑剤、及び/あるいは、カルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース又はポリ酢酸ビニル等の放出遅延剤といった公知の賦形剤と一緒に、有効成分を混合して得られる。また、錠剤はいくつかの層を有していてもよい。

【0018】

したがって、被覆錠剤は、例えばコリドンもしくはセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖類等の錠剤コーティング用として通常使用されている物質を用いて、錠剤と同様にして作製したコアを被覆することによって調製できる。放出を遅延させたり、不相溶にならないようにするために、コアを多数層で構成してもよい。同様に、錠剤用の上記記載の賦形剤を使って、錠剤の被覆部を多数の層で構成して放出を遅延させることもできる。

本発明の有効成分又は有効成分の組合せを含むシロップ又はエリキシルには、サッカリン、シクラマート、グリセロール又は糖等の甘味剤、ならびに、例えばバニリン又はオレンジ抽出物のような香味料等の香味剤をさらに含有していてもよい。また、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の懸濁補助剤又は増粘剤、脂肪アルコールとエチレンオキシドとの縮合物のような湿潤剤、あるいは p - ヒドロキシベンゾエート等の防腐剤を含有することもできる。

溶液調剤は通常の方法で調製する。例えば、等張剤、p - ヒドロキシベンゾエート等の防腐剤又はエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩等の安定剤を加え、さらに任意であるが乳化剤及び/又は分散剤を用いて調製する。水を希釈剤として使用する場合は、例えば有機溶媒を溶媒和物形成剤 (solvating agents) 又は溶解剤として任意に使用し、溶液調剤を注射用バイアル又はアンプル又は点滴容器に移す。

1 種以上の有効成分又は有効成分の組合せを含むカプセル剤は、例えば、ラクトース又はソルビトール等の不活性担体と一緒に有効成分を混合し、それをゼラチンカプセルに充填することにより作製される。

好適な座剤は、例えば、中性脂肪、ポリエチレングリコール又はそれらの誘導体等といった座剤用の担体と混合することにより作製することができる。

【0019】

使用できる賦形剤としては、例えば、水、パラフィン類 (例えば石油留分)、植物油 (例えばラッカセイ油またはゴマ油)、単官能又は多官能アルコール類 (例えばエタノール又はグリセロール) 等の医薬的に許容される有機溶媒、天然鉱物粉末 (例えばカオリン、クレイ、タルク、チョーク)、合成鉱物粉末 (例えば高度に分散された珪酸及びシリケート類)、糖類 (例えば蔗糖、ラクトース及びグルコース) 等の担体、乳化剤 (例えばリグ

ニン、亜硫酸塩廃液、メチルセルロース、デンプン及びポリビニルピロリドン）ならびに滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）が挙げられる。

経口投与の場合は、当然のことながら、錠剤中に前記の担体類とは別にクエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及び第二リン酸カルシウム等の添加剤を、デンプン（好ましくはジャガイモデンプン）やゼラチン等の様々な添加剤と共に含んでもよい。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルク等の滑剤を錠剤形成工程で同時に使用することができる。水性懸濁液の場合は、前記の賦形剤に加えて様々な香味剤又は着色剤と一緒に有効成分を混合すればよい。

2種の有効成分1及び2を別個に投与する場合であっても、少なくとも成分1は吸入による投与が好ましい。2種の有効成分を別個に摂取する場合、成分1を吸入で投与すれば、成分2は、錠剤又は被覆錠剤、丸剤、顆粒剤、エアロゾル、シロップ、エマルジョン、懸濁剤、粉末及び溶液等といったこの分野での従来からの製剤を使って、不活性で毒性のない医薬的に好適な担体又は溶媒を用いて、例えば、経口あるいは非経口で投与することができる。

【0020】

しかしながら、本発明の医薬組成物は、有効成分1及び2の両方を含む吸入投与に適した単一の調剤を用いて、あるいは、有効成分1及び2の一方のみをそれぞれに含む吸入投与に適した別々の調剤を用いて、吸入で投与することが好ましい。

吸入可能な調剤としては吸入可能粉末、噴射剤含有定量エアロゾル又は噴射剤を含有しない吸入可能な溶液が挙げられる。有効成分1及び2の組合せを含む本発明の吸入粉末は、前記有効成分のみから構成されていてもよいし、あるいは、有効成分と生理的に許容される賦形剤との混合物で構成されていてもよい。また、本発明の範囲において、噴射剤を含有しない吸入可能溶液とは、濃縮物又は直ぐに使用できる無菌吸入液が挙げられる。本発明の製剤は、有効成分1及び2の組合せを1つの調剤中に一緒に含有するか、2つの別個の調剤にするかのいずれでもよい。本発明の範囲において使用できるこれらの調剤については、本明細書の次のパートでより詳細に説明する。

A) 本発明による有効成分の組合せを含む吸入粉末：

本発明の吸入粉末は1及び2のみを含むか、又は、生理的に許容される適当な賦形剤と共に含むかのいずれでもよい。有効成分1及び2が生理的に許容される賦形剤との混合物として存在する場合、以下の生理的に許容される賦形剤を使用して本発明による吸入粉末を調製することができる。単糖類（例えば、グルコース又はアラビノース）、二糖類（例えば、ラクトース、サッカロース、マルトース、トレハロース）、オリゴ糖類及び多糖類（例えば、デキストラン）、多価アルコール類（例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール）、塩類（例えば、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム）あるいは、これら賦形剤の混合物。好ましくは、単糖類又は二糖類が使用され、ラクトース、トレハロース又はグルコースの使用が好ましく、限定はされないが、その水和物の形が特に好ましい。

【0021】

本発明による吸入粉末の範囲において、賦形剤の最大平均粒径は250 μm まで、好ましくは10～150 μm 、最も好ましくは15～80 μm の範囲である。上記の賦形剤に、平均粒径1～9 μm のより微細な賦形剤画分を添加することが適切と考えられる場合もある。より微細な賦形剤も、本願明細書中で前記に列挙した使用可能な賦形剤の群から選択することができる。最終的には、本発明の吸入粉末を調製するために、好ましくは平均粒径0.5～10 μm 、さらに好ましくは1～6 μm の微粉碎した有効成分1及び2を、賦形剤混合物に添加する。粉碎及び微粉化を行い、最後に構成成分と一緒に混合することによる本発明の吸入粉末の製造方法は、従来技術より公知である。本発明による吸入粉末は、有効成分1及び2の両方を含む単一の粉末混合物の状態、又は、1もしくは2のみを含む別々の吸入粉末の状態に調製し投与することができる。

本発明の吸入粉末は従来の技術から公知である吸入器を使って投与することができる。有効成分1及び2に加えて生理的に許容される賦形剤を含む本発明の吸入粉末は、例えば

、 U S 4570630 A に記載されているように、一回分の投与量を供給源から計量チャンバーを用いて放出する吸入器によって、あるいは、 D E 3625685 A に記載されているような他の手段によって投与することができる。 1 及び 2 を含み、さらに生理的に許容される賦形剤を任意で含んでもよい本発明の吸入粉末は、タービュヘラー (Turbuhaler: 登録商標) という名称で知られる吸入器、又は、例えば E P 237507 A に開示されているような吸入器を使って投与することができる。好ましくは、 1 及び 2 に加えて生理的に許容される賦形剤を含む本発明の吸入粉末をカプセルに充填 (所謂インハレット (inhalettes) 形成) し、例えば W O 94/28958 に記載されているような吸入器で使用する。

【 0 0 2 2 】

図 1 に、本発明の医薬組成物をインハレットにして使用するための特に好ましい吸入器を示す。粉末状の医薬組成物をカプセルから吸入するためのこの吸入器「ハンディヘラー (Handihaler: 登録商標)」は、 2 個の窓 2 を含むハウジング 1 と、空気導入口を有し、スクリーンハウジング 4 によって固定されたスクリーン 5 を備えたデッキ 3 と、デッキ 3 に連結し、 2 本の尖ったピン 7 を備えバネ 8 に対して可動型の押しボタン 9 を有する吸入チャンバー 6 と、スピンドル 10 を介してハウジング 1、デッキ 3 及びカバー 11 と連結し、跳ね上げ式で開閉可能なマウスピース 12 と、流動抵抗を調整するための空気貫通孔 13 とによって特徴づけられる。

前記の好ましい投与方法に従って本発明の吸入粉末をカプセルに充填する場合、各カプセルの吸入粉末の充填量は 1 ~ 30mg がよい。本発明では、本願明細書に記載した有効成分 1 及び 2 についての一回の投与あたりの投与量をカプセル中に一緒に又は別々に含む。

B) 本発明による有効成分の組合せを含む噴射剤ガス駆動型吸入エアロゾル:

本発明による噴射剤ガス含有吸入エアロゾルは、有効成分 1 及び 2 を噴射剤ガス中に溶解又は分散状態で含むことができる。 1 及び 2 は別個の処方でも単一調剤中に存在していてもよく、有効成分 1 及び 2 は、どちらの成分も溶解又は分散されているか、あるいは、一方の成分のみが溶解され他方の成分が分散されている。本発明の吸入エアロゾルの調製に使用できる噴射剤ガスについては、従来技術から既知である。n - プロパン、n - ブタン又はイソブタン等の炭化水素化合物、及び、メタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンの好ましくは塩素化誘導体及びフッ素化誘導体といったハロ炭化水素化合物から、適当な噴射剤ガスが選択される。上記噴射剤ガスは単独で、又はその混合物として使用できる。特に好ましい噴射剤ガスは、T G 1 1、T G 1 2、T G 1 3 4 a (1,1,1,2-テトラフルオロエタン)、T G 2 2 7 (1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン) 及びそれらの混合物から選択されるハロゲン化アルカン誘導体であり、噴射剤ガス T G 1 3 4 a、T G 2 2 7 及びその混合物が好ましい。

【 0 0 2 3 】

また、本発明による噴射剤駆動型吸入エアロゾルには、補助溶剤、安定剤、界面活性剤、酸化防止剤、滑剤及び pH 調節剤等の他の成分も含ませることができる。これらの成分はすべて、当分野において公知である。

本発明による噴射剤ガス含有吸入エアロゾルには、有効成分 1 及び / 又は 2 を 5 質量 % まで含有させるとよい。本発明によるエアロゾルは、有効成分 1 及び / 又は 2 を、例えば、0.002 ~ 5 質量 %、0.01 ~ 3 質量 %、0.015 ~ 2 質量 %、0.1 ~ 2 質量 %、0.5 ~ 2 質量 % 又は 0.5 ~ 1 質量 % 含む。

有効成分 1 及び / 又は 2 が分散状態で存在する場合は、該有効成分粒子の平均粒子径は 10 μ m までが好ましく、さらに好ましくは 0.1 ~ 6 μ m、より好ましくは 1 ~ 5 μ m である。

本発明による前記噴射剤駆動型吸入エアロゾルは、当該分野において公知の吸入器 (定量噴霧吸入器 (MDI)) を用いて投与することができる。従って、本発明の別の態様としては、本願明細書記載の噴射剤駆動型エアロゾルを投与するのに適した 1 種以上の吸入器と組み合わせた、噴射剤駆動型エアロゾル状態の医薬組成物に関する。さらに、本発明は、前記記載の本発明による噴射剤ガス含有エアロゾルを収容することを特徴とする吸入器に関する。更に、本発明は、適切なバルブが設けられ、適当な吸入器で使用可能であり、かつ、本発明による前記噴射剤ガス含有吸入エアロゾルの 1 種を収容する、カートリッ

ジに関する。好適なカートリッジ、さらには本発明による噴射剤ガス含有吸入エアロゾルをカートリッジに充填する方法については、従来技術から公知である。

【 0 0 2 4 】

C) 本発明による有効成分の組合せを含む、噴射剤を含有しない吸入溶液又は懸濁液：

本発明による噴射剤を含まない吸入性溶液には、例えば水性又はアルコール性溶媒が含まれるが、エタノール性溶媒が好ましく、エタノール性溶媒と水性溶媒とを混合することもできる。水性溶媒／エタノール性溶媒混合物の場合、水に対するエタノールの相対的割合は限定されないが、その最大値は70容量%まで、より好ましくはエタノールが60容量%までである。残りの容量は水で構成される。有効成分1及び2を別々に又は一緒に含有する溶液又は懸濁液は、適当な酸でpH 2～7、好ましくは2～5に調整する。pH値は無機酸又は有機酸から選択される酸を用いて調整すればよい。特に好適な無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸及び／又はリン酸が挙げられる。特に好適な有機酸の例としては、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸及び／又はプロピオン酸等が挙げられる。推奨される無機酸は塩酸及び硫酸である。また、有効成分の一方とともに酸付加塩をすでに形成している酸を使用することも可能である。有機酸の中では、アスコルビン酸、フマル酸及びクエン酸が好ましい。所望であれば、上記の酸の混合物を用いることもでき、特に、酸性化特性に加えて、例えば香料、酸化防止剤又は錯化剤としての特性を有する酸、例えばクエン酸又はアスコルビン酸等の場合は、混合して用いるとよい。本発明によると、塩酸を用いてpH値を調整することが特に好ましい。

本発明では、エデト酸(EDTA)又はその公知の塩の1つであるエデト酸ナトリウムを、安定剤又は錯化剤として本発明の製剤に加える必要はない。実施形態によっては、この化合物を1種以上含んでもよい。推奨実施形態は、エデト酸ナトリウムを基準とした含有量が、100mg/100ml未満、好ましくは50mg/100ml未満、さらに好ましくは20mg/100ml未満である。一般に、エデト酸ナトリウムの含有量が0～10mg/100mlの範囲となる吸入溶液が好ましい。

【 0 0 2 5 】

本発明の噴射剤を含有しない吸入溶液には、補助溶剤及び／又は他の賦形剤を添加することができる。好ましい補助溶剤は、ヒドロキシル基又は他の極性基を含むもので、例えばアルコール類、特にイソプロピルアルコール、グリコール類、特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール類、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル類が挙げられる。

本明細書における賦形剤及び添加剤という用語は、それ自体は活性物質ではないが、薬理的に好適な溶媒中で1種又はそれより多くの活性物質と共に製剤化して、活性物質を含む製剤の定性的特性を改善することができる、薬理的に許容される物質を意味する。これらの物質は薬理的作用を持たないことが好ましいが、所望の療法との関連において容易に認識できるような薬理作用を持たないか、少なくとも望ましくない薬理作用を有していないことが好ましい。賦形剤及び添加剤としては、例えば、大豆レシチン、オレイン酸、ポリソルベートなどのソルビタンエステル類、ポリビニルピロリドンなどの界面活性剤、他の安定剤、錯化剤、最終的な医薬製剤の品質保持期間を保証又は延長させる酸化防止剤及び／又は防腐剤、香味付与剤、ビタミン類及び／又は当分野で公知の他の添加剤が挙げられる。また、添加剤には、例えば塩化ナトリウムなどの薬理的に許容される塩も等張剤として含まれる。

好ましい賦形剤としては、例えば、pHの調整に使用されていないことを前提としたアスコルビン酸、さらにはビタミンA、ビタミンE、トコフェロール及び人体内で産生する同様なビタミン類及びプロビタミン類等の酸化防止剤が挙げられる。

防腐剤を使用して病原体による汚染から製剤を保護することができる。適当な防腐剤は当該分野において公知のものであり、特に当該分野において既知の濃度の、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム又は安息香酸もしくは安息香酸ナトリウムなどの安息

香酸塩である。前記防腐剤は、好ましくは50mg/100mlまで、より好ましくは5～20mg/100mlの濃度で存在していることが好ましい。

好ましい製剤としては、溶剤としての水及び有効成分1と2に加えて、塩化ベンザルコニウム及びエデト酸ナトリウムのみを含むものである。エデト酸ナトリウムを含有させない推奨実施形態もある。

【0026】

本発明の噴射剤を含有しない吸入溶液は、治療投与量である少量の液体製剤を数秒間以内で霧状にして治療用吸入に適したエアロゾルを生成することができるタイプの吸入器を用いて特に投与される。本発明の範囲内において、100 μ L未満、好ましくは50 μ L未満、より好ましくは10～30 μ Lの量の有効成分溶液を、好ましくは1回のスプレー操作で霧状にすることができ、その結果、平均粒径が20 μ m未満、好ましくは10 μ m未満のエアロゾルを生成させ、エアロゾルの吸入されうる部分が治療上の有効量に相当するようにエアロゾルを生成することができる吸入器が好ましい吸入器である。

10

吸入用液状医薬組成物の定量を噴射剤を用いず放出するタイプの装置については、例えば、国際特許出願WO91/14468及びWO97/12687に記載されている（特に図6a及び図6b参照）。また、これらに記載されているネブライザー（装置）は、Respimat（登録商標）という名称で知られている。

有効成分2の前記の例は、当該分野では公知である。それに対して、式1の化合物は当該分野では公知ではない。

本願明細書で後述の合成例は、式1の新規な化合物を合成するのに可能な方法を示すために挙げるものである。しかしながら、これらの合成例は、本発明の説明として単に手順を例示することを意図するものであって、例として記載のものに本発明を限定するものではない。

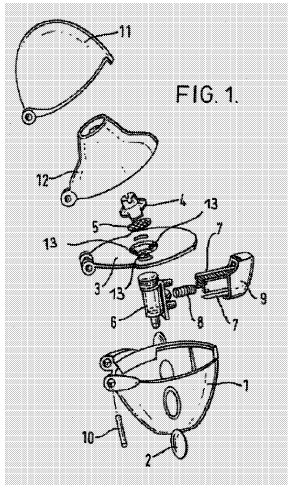
20

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】本発明の医薬組成物をインハレットにして使用するための特に好ましい吸入器を示す。

【図 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/04

A 6 1 P 11/08 (2006.01)

A 6 1 P 11/08

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(74)代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(72)発明者 ブーイスー ティエリー

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン ベルグラーベンヴェーク ヌンメル 2 1

(72)発明者 ピーペル ミハエル ペー

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ バイント 1 2

(72)発明者 シュナップ アンドレアス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ エシュターブーフ 5

審査官 上條 のぶよ

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 4 / 0 4 5 6 1 8 (W O , A 1)

特表2 0 0 5 - 5 2 6 7 7 6 (J P , A)

特表2 0 0 5 - 5 2 9 0 8 7 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/00-33/44

A61K 9/00-72

A61K 47/00-48

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)