

(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2009-533191
(P2009-533191A)

(43) 公表日 平成21年9月17日(2009.9.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 J 1/03 (2006.01)	A 6 1 J 1/00 3 7 0 A	4 C 0 4 7
A 6 1 M 15/00 (2006.01)	A 6 1 M 15/00 Z	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願2009-505855 (P2009-505855)
 (86) (22) 出願日 平成19年4月13日 (2007.4.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年10月15日 (2008.10.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/053630
 (87) 国際公開番号 W02007/118857
 (87) 国際公開日 平成19年10月25日 (2007.10.25)
 (31) 優先権主張番号 102006017698.7
 (32) 優先日 平成18年4月15日 (2006.4.15)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

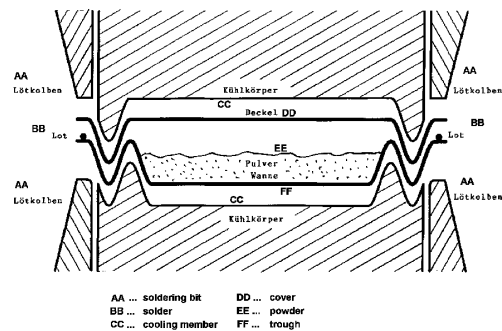
(71) 出願人 503137975
 ベーリンガー インゲルハイム ファルマ
 ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
 テル ハフツング ウント コンパニー
 コマンディトゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103609
 弁理士 井野 砂里
 (74) 代理人 100095898
 弁理士 松下 満

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬製剤を収容する粉末吸入器用の2部分構成金属カプセル

(57) 【要約】

本発明は、粉末吸入器に用いられるべき医薬製剤を収容する新規な二個構成金属カプセル及びこのカプセルの製造方法に関する。本発明のカプセルは、蒸気及び酸素に対する不透過性が特に高い。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

粉末吸入器に用いられる医薬製剤のカプセルであって、カプセルトラフと、カプセルカバーとから成り、前記カプセルトラフと前記カプセルカバーが両方とも、同種材料で作られ、規定された容積の安定した密閉キャビティを形成するように互いに接合できる、カプセルにおいて、前記カプセル材料は、金属であることを特徴とする、カプセル。

【請求項 2】

前記カプセルトラフ及び前記カプセルカバーは、これらの縁部のところに凸部及び凹部を有し、前記凸部及び前記凹部の形状は、互いに合致しており、ツールによって互いに固定できることを特徴とする、請求項 1 記載のカプセル。

10

【請求項 3】

前記ツールは、冷却部材であることを特徴とする、請求項 2 記載のカプセル。

【請求項 4】

前記金属は、ステンレス鋼又は銅系金属であることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のうちいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 5】

前記カバー及び前記トラフの肉厚は、0.02 mm から 0.2 mm であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のうちいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 6】

前記カプセルの直径は、3 mm から 15 mm であり、その高さは、1 mm から 5 mm であることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のうちいずれか一項に記載のカプセル。

20

【請求項 7】

前記肉厚は、0.05 mm であることを特徴とする、請求項 5 記載のカプセル。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のうちいずれか一項に記載のカプセルを密封する方法であって、前記カプセルカバーによる前記カプセルトラフの密封を溶接、プレス、フランジ取付け、又は、はんだ付けによって行うことを特徴とする方法。

【請求項 9】

抗コリン作用薬、ベータミメティック、ステロイド、ホスホジエストラゼ IV - 阻害薬、LTD4 - 拮抗薬、EGFR - キナーゼ - 阻害薬、抗アレルギー薬、バツカアルカロイド誘導体、トリプタン、CGRP - 拮抗薬、ホスホジエストラゼ - V - 阻害薬、及びこれら有効物質の組合せを含む医薬製剤のための請求項 1 ~ 8 のうちいずれか一項に記載のカプセルの使用。

30

【請求項 10】

請求項 1 ~ 7 のうちいずれか一項に記載のカプセル内に収納された吸入可能な薬物が入った粉末吸入器を収容する包装装置。

【請求項 11】

粉末吸入器内への請求項 1 ~ 7 のうちいずれか一項に記載のカプセルの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、粉末吸入器に用いられる医薬有効物質、医薬有効物質の混合物及び医薬有効物質の調合薬を収容する新規な 2 部分構成型の金属カプセル及びカプセルの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

医薬製剤を収容したカプセルは、病気の治療及び診断に広く用いられている。カプセルは、経口投与可能であり又は或る特定の医療器具、例えば粉末吸入器の中に入れて用いられる。

【0003】

50

カプセルの役目は、有効物質及び調合薬全体を化学的又は物理的变化から保護することにある。物理的变化としては、特に、所定の微粒子投与分の送出しに悪影響を及ぼす場合のある変化が挙げられる。

【0004】

「微粒子投与分」という用語は、患者の肺に達することができる投与量を意味している。この微粒子投与分は、有効物質の微粉化粒子同士の相互作用の影響及び付形剤との相互作用の影響を受ける。特に包装材内部の水分レベルのばらつきの結果として、これら相互作用が高まって微粒子投与分が著しく減少することが判明した。かかる変化としては、パッケージ中への水の侵入及びパッケージ内部からの水の除去が挙げられる。

【0005】

カプセルは、一般に、2つの部分、即ち、カプセル本体（本体）とカプセルキャップ（キャップ）とから成り、これらは互いに入れ子式に嵌め合わされる。しかしながら、多くの部分から成るカプセルも又知られている。かかるカプセルは、大抵の場合、ゼラチン、特に硬質ゼラチンから成る。或る特定の用途に関し、カプセルは又、場合によっては、例えば人に用いるための消化が容易な水溶性プラスチックから成り、その結果、有効物質は、経口投与されると、胃腸管の或る特定の部分に放出される。

【0006】

欧州特許第0143524号明細書は、人によって容易に消化される材料、好ましくはゼラチンで作られた2つの部分から成るカプセルを開示している。

【0007】

欧州特許第0460921号明細書は、キトサン及びデンプン、穀粒粉末、オリゴ糖、メタクリル酸メチルアクリレート、メタクリル酸エチルアクリレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、スクシネート又はフタレートのカプセルを記載している。カプセル材料は、内容物が大腸でのみ放出されるという特徴を備えている。

【0008】

英国特許第938828号明細書は、治療又は診断に用いられる放射性物質のカプセルを開示している。カプセルは、水溶性ゼラチン、メチルセルロース、ポリビニルアルコール又は水溶性で非毒性の熱可塑性樹脂から成っている。

【0009】

欧州特許第1100474号明細書は、粉末吸入器に用いられる非水溶性で疎水性のプラスチックで作られたカプセルを開示している。

【0010】

用いられる材料は、空気に起因する湿度に対して耐性が非常に高いというわけではない場合が多く、この理由で、成分の薬理学的品質は、あらゆる気候帯について保証できるわけではない。従来型カプセルは、例えば、気候帯IV（30 / 70%相対湿度）には使用できない。

【0011】

必ずしも経口投与条件の適用を受けない粉末吸入器に用いられるのに特に適した2つの部分から成るカプセルが、先行技術において上述の欧州特許第1100474号明細書から既に知られている。

【0012】

したがって、有効物質及び調合薬に対する有害な影響を回避し又は実質的に減少させるためにカプセルの上側部分を下側部分にくっつける特定の方法が存在する。欧州特許第1414639号明細書は、例えば、粉末吸入器用のカプセルを密封する方法を開示している。カプセルは、撥水性材料、例えば脂肪、蠟又はPEGでコーティングされる。変形例として、カプセルは、カプセルの上側部分と下側部分との間のオーバーラップ箇所のとこるが上述の材料で包まれても良い。

【0013】

もう1つの規定条件は、溶接されるべきカプセルの寸法及び肉厚、特にかかるカプセルの薄い壁である。これは、カプセルが標準型の商用吸入器に用いられるので必要である。

10

20

30

40

50

事実、吸入器では、カプセルは、簡単な方法で穴あけされ又は切断開封されなければならない。

【0014】

吸入のため、これらカプセルは、対応の吸入器内に配置される。本発明の目的にとって好ましい吸入器は、例えば、国際公開第94/28958号パンフレットに記載されており、この国際公開を参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする。

【0015】

本発明による形式の他の適当な容器は、HandiHaler（登録商標）、Spinhaler（登録商標）、Rotahaler（登録商標）、Aerolizer（登録商標）、Flowcaps（登録商標）、Turbospin（登録商標）、AIR DPI（登録商標）、Orbital（登録商標）、Directhaler（登録商標）という商標名によって知られていると共に（或いは）独国特許第3345722号明細書、欧州特許第0591136号明細書、独国特許第4318455号明細書、国際公開第91/02558号パンフレット、仏国特許出願公開第2146202（A）号明細書、米国特許第4069819号明細書、欧州特許第666085号明細書、欧州特許第869079号明細書、米国特許第3991761号明細書、国際公開第99/45987号パンフレット、国際公開第2000/51672号パンフレット、デー・コーラー（D. Kohler）及びダブリュ・フィッシャ（W. Fischer）著、「セオリー・ウント・プラキシス・デル・インハラチオンスセラピー（Theorie und Praxis der Inhalationstherapie）」、アーシス・パーラグ（Arcis Verlag）、ミュンヘン（Munchen）、2000年、ISBN 3-89075-140-7、ティー・ヴォシャール（T. Voshaar）著、「セラピー・ミット・アエロゾレン（Therapie mit Aerosolen）」、ユニ・メド・パーラグ（Uni-Med Verlag）、ブレーメン（Bremen）、2005年、ISBN 3-89599-757-9、コックス、ブリット（Cox, Brit）著、「メディスン・ジャーナル・2（Med. J. 2）」、634（1969）、英国特許第2407042号明細書、国際公開第2005/037353号パンフレットに記載されている吸入器である。

【0016】

粉末状医薬組成物の吸入のための吸入器と2つの部分で構成されたカプセルとから成る組物が提供され、吸入器は、a) 頂部が開口していて、外壁に2つの反対側の窓を備えると共に開口部の縁部のところに第1のヒンジ要素を有するカップ状下側部分、b) 下側部分の開口部を覆い、第2のヒンジ部材を備えたプレート、c) 下側部分に向いたプレートの側のプレートの表面に垂直に形成されていて、1本又は2本の先の尖ったピンを備えていて、ばねに抗して動くことができるボタンが設けられたカプセルを受け入れる吸入チャンバ、d) マウスピース及び第3のヒンジ要素を備えた上側部分、e) 第4のヒンジ要素を有するカバーを有することを特徴としており、下側部分のヒンジ要素（第1）、プレートのヒンジ要素（第2）、上側部分のヒンジ要素（第3）及びカバーのヒンジ要素（第4）は、互いに接合される。

【0017】

好ましくは、これは、商標名HandiHaler（登録商標）によって知られている吸入器である。この吸入器は、欧州特許第1342483号明細書の第5頁の図6に記載されており、この欧州特許を参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする。

【0018】

- 【特許文献1】 欧州特許第0143524号明細書
- 【特許文献2】 欧州特許第0460921号明細書
- 【特許文献3】 英国特許第938828号明細書
- 【特許文献4】 欧州特許第1100474号明細書
- 【特許文献5】 欧州特許第1414639号明細書
- 【特許文献6】 国際公開第94/28958号パンフレット
- 【特許文献7】 独国特許第3345722号明細書
- 【特許文献8】 欧州特許第0591136号明細書
- 【特許文献9】 独国特許第4318455号明細書

10

20

30

40

50

- 【特許文献10】国際公開第91/02558号パンフレット
- 【特許文献11】仏国特許出願公開第2146202(A)号明細書
- 【特許文献12】米国特許第4069819号明細書
- 【特許文献13】欧州特許第666085号明細書
- 【特許文献14】欧州特許第869079号明細書
- 【特許文献15】米国特許第3991761号明細書
- 【特許文献16】国際公開第99/45987号パンフレット
- 【特許文献17】国際公開第2000/51672号パンフレット
- 【特許文献18】英国特許第2407042号明細書
- 【特許文献19】国際公開第2005/037353号パンフレット 10
- 【特許文献20】欧州特許第1342483号明細書
- 【非特許文献1】デー・コーラー(D. Kohler)及びダブリュ・フィッシャ(W. Fischer)著,「セオリー・ウント・プラキシス・デル・インハラチオンスセラピー(Theorie und Praxis der Inhalationstherapie)」,アーシス・バーラグ(Arcis Verlag),ミュンヘン(Munchen),2000年,ISBN3-89075-140-7
- 【非特許文献2】ティー・ヴォシャール(T. Voshaar)著,「セラピー・ミット・アエロゾレン(Therapie mit Aerosolen)」,ユニ・メド・バーラグ(Uni-Med Verlag),ブレメン(Bremen),2005年,ISBN3-89599-757-9
- 【非特許文献3】コックス,ブリット(Cox, Brit)著,「メディスン・ジャーナル・2(Med. J. 2)」,634(1969) 20
- 【発明の開示】
- 【発明が解決しようとする課題】
- 【0019】
- 一般にカプセルについて上述したように、粉末吸入器に用いられるカプセルは、まさにこれらの性状に起因する種々の欠点を有している。かくして、カプセルに用いられる材料の性質は、周囲空気の湿度に応じて変化する場合があり、しかも(或いは)材料は、常に十分な寸法安定性を有しているとは限らない。この結果として、この種のカプセルは、例えば気候帯4では湿度が高いので使用できない。その理由は、カプセル材料は、寸法安定性が大幅に悪影響を受けると共に(或いは)水分がカプセルの内部に侵入するほど水分を吸収するからである。これは、カプセル内容物の薬理学的品質にマイナスの影響を及ぼす。これら材料は又、その製造からその使用までのカプセルの寿命の他の種々の段階において種々の欠点を有しており、医薬剤のホルダとしてのカプセルの適合性、内容物の投与方法、内容物の耐久性及び(又は)或る特定の国々での使用上におけるカプセルの適合性に悪影響を及ぼす。従来型カプセル材料のもう1つの欠点は、特にカプセル材料がプラスチックで作られ又はカプセルの製造の際にしばしば必要であるように離型剤でコーティングされている場合、カプセル材料は、粉末状物質をそれ自体に結合させる傾向があるということにある。吸入目的用のカプセルに関し、このことは、肺向きの微粒子フラクションの正確な投与が困難になる場合があるということを意味している。
- 【0020】 30
- 本発明の目的は、従来型カプセルの上述の問題がない粉末吸入器用カプセル及びカプセルの製造方法を提供することにある。 40
- 【課題を解決するための手段】
- 【0021】
- この目的は、請求項1記載のカプセルによって達成される。有利な別の特徴は、従属形式の請求項の内容である。
- 【0022】
- 本発明は、粉末吸入器用の薬理学的に有効な物質、薬理学的に有効な物質の混合物及び薬理学的に有効な物質の調合薬を収容するために金属で作られていて、医薬品の安全性を高めるカプセルに関する。カプセルは、特に、水蒸気及び酸素に対して不浸透性である。
- 【0023】 50

本発明のカプセルは、2つの部分、即ち、カプセルトラフ及びカプセルカバーで構成されており、カプセルトラフとカプセルカバーは、薬物、薬物混合物又は医薬製剤を収容する規定された容積を有する安定性のある密閉キャビティを形成するよう互いに接合可能である。

【0024】

好ましくは、これらカプセルは、1回投与分の医薬製剤を収容する。本発明を説明する場合、カプセルを1回投与型カプセルともいう。

【0025】

一実施形態では、カプセルの金属は、人によって消化されることはなく、したがって、有効物質は、カプセルが経口投与された場合でも放出されない。これは、カプセルの偶発的な飲み込みによっては健康に対するダメージが長く続くことはないという利点を有する。これは、特に、老人についてそうである。原理的には、標準型の商用金属を用いることができる。金属は、裂けを生じさせないで起伏のある凹凸部を形成することができるよう変形可能でなければならない。金属は又、用いられる閉鎖方法に応じてはんだ付け又は溶接できなければならない。加うるに、金属は、所要の寸法安定性を備える一方で薄くなければならない。金属は、用いられる薬物又は付形剤と相互作用してはならない。次の金属、即ち、例えばレーザ溶接に適したステンレス鋼又ははんだ付けが容易である銅系の金属、例えば真鍮又は青銅が、好ましくは用いられる。

10

【0026】

別の実施形態では、金属カプセルは、その長手方向軸線又は横方向軸線に沿って最大15 Nまでの力に耐えるのに十分な安定性がある。その利点は、カプセルが製造中、充填中、包装中、輸送中等にカプセルに作用する場合のある応力に対して良好に適合することにある。

20

【0027】

カプセルトラフ及びカプセルカバーは、基本的には、公知の金属加工方法を用いて常温成形により製造される。

【0028】

充填状態のカプセルをカプセルトラフとカプセルカバーとの間で密封するため、カプセルトラフとカプセルカバーとの間の継ぎ目を溶接し、プレスし、フランジ取り付けし、又は、はんだ付けする。

30

【0029】

冷圧溶接も又、考えられる1つの手段である。

【0030】

シート状金属の厚さを考慮すると、溶接よりもプレス又はフランジ取付けの方がカプセルの気密封止を達成する容易度が低い。はんだ付けの可能性については、実施例により詳細に説明する。

【0031】

本発明の方法では、トラフに所望量の粉末をいったん充填すると、カバーをこれに載せ、適当に形作られた冷却部材を用いてキャリヤ箔とカバーを互いにプレスする。冷却部材は、はんだ付け又は溶接プロセス中に生じた熱を奪い去る。

40

【0032】

溶接及びはんだ付けプロセスは、互いに接合されるべき金属コンポーネントに対する相当多量の熱の作用を必要とする。しかしながら、加熱作用を有効物質及び付形剤から遠ざけたままにしておかなければならない。その理由は、もしそうでなければ、化学反応又は物理反応、例えば凝集又は粉末に対する変化が生じるからである。本発明によれば、この問題は、熱伝導のための溶接又ははんだ付け箇所から粉末までの距離を波形の形態の凹凸部により増大させ、これら凹凸部の領域で冷却部材をカバー及びトラフに押し付けて熱を奪い去ることにより解決される。

【0033】

用いられる冷却部材は、熱を伝える任意の材料、例えば、銅及びその合金であって良い

50

。唯一の例外は、冷却部材が不要である冷圧溶接である。

【 0 0 3 4 】

プレス又はフランジ取付けの実施中、冷却部材は不要である。その理由は、熱を奪い去る必要がないからである。

【 0 0 3 5 】

カプセルの好ましい実施形態が図 1 に示されている。カバーに取り付けられたトラフは、平べったいブリキ缶又は箱を形成する。

【 0 0 3 6 】

トラフ及びカバーの壁の厚さは、その領域全体にわたって様々であって良い。かくして、肉厚は、一般に、トラフ及びカバーの丸みのついた領域又はビードが形成される本体上の場所のところの方が、壁が直線状に延びる領域よりも大きい。一実施形態では、トラフ及びカバーの壁の厚さは、0.02 mm から 0.2 mm であり、カプセルの平均肉厚は、好ましくは、0.05 mm である。

10

【 0 0 3 7 】

カプセルの直径は、3 mm から 15 mm であり、好ましくは 5 mm から 8 mm である。カプセルの高さは、1 mm から 5 mm であり、好ましくは 2 mm から 3 mm である。

【 0 0 3 8 】

本明細書の説明から、本発明のカプセルは、吸入に適した粉末状医薬製剤を収容するのに適していることは明らかである。

【 0 0 3 9 】

以下に一覧表示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、PDE 4 - 阻害薬、LTD 4 - 拮抗薬、EGFR - 阻害薬、ドーパミン拮抗薬、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。

20

・ W は、抗コリン作用薬、コルチコステロイド、PDE 4 - 阻害薬、EGFR - 阻害薬又は LTD 4 - 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。

・ W は、ベータミメティック、コルチコステロイド、PDE 4 - 阻害薬、EGFR - 阻害薬又は LTD 4 - 拮抗薬と組み合わせられる抗コリン作用薬を意味する。

30

・ W は、PDE 4 - 阻害薬、EGFR - 阻害薬又は LTD 4 - 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 LTD 4 - 拮抗薬と組み合わせられる PDE 4 - 阻害薬を意味する。

・ W は、LTD 4 - 拮抗薬と組み合わせられる EGFR - 阻害薬を意味する。

【 0 0 4 0 】

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、バンブテロール、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、イソプレナリン、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、オルチプレナリン、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、ジントロール、CHF - 1035、HOKU - 81、KUL - 1248、及び

40

・ 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、

・ 4 - ヒドロキシ - 7 - [2 - { [2 - { [3 - (2 - フェニルエトキシ) プロピル]

50

- 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 - トリフルオルメチルフェニル) - 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 - オクソ - 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) - ブチル酸、
 - ・ 8 - { 2 - [2 - (3 , 4 - ジフルオル - 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、

・ 1 - (4 - エトキシ - カルボニルアミノ - 3 - シアノ - 5 - フルオルフェニル) - 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、

・ 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) - 1 H - 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) - 1 H - 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 - 1 H - 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] - ヘプチルオキシ } - 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）、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。好ましくはプロミド塩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

10

20

30

40

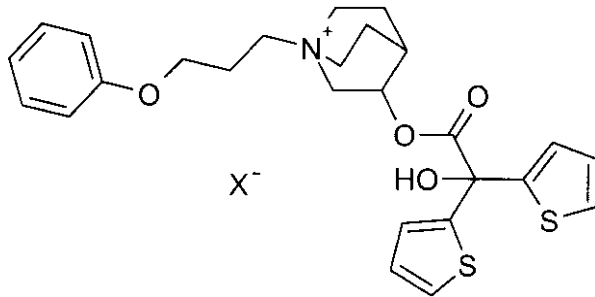
50

レート、マレエート、アセテート、シトレート、フマレート、タートレート、オキサレート、スクシネート、ベンゾエート及び p - トルエンシルホネートを含むのが良く、クロリド、ブロミド、イオジド、スルヘート、メタンシルホネート、又は p - トルエンシ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、ブロミド、イオジド及びメタンシルホネートが特に好ましい。

【 0 0 4 2 】

他の好ましい抗コリン作用薬は、次の化学式 A C - 1、即ち、

【 化 1 】



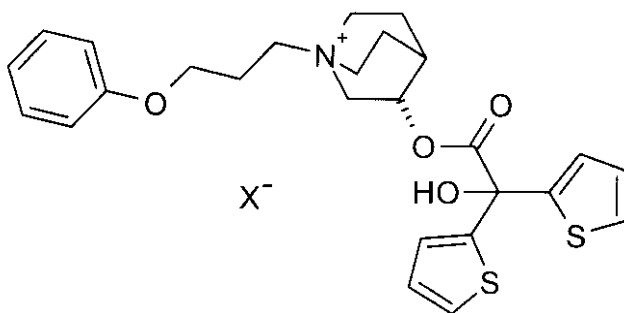
AC-1

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、メタンシルホネート、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、タートレート、オキサレート、スクシネート、ベンゾエート及び p - トルエンシ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、メタンシルホネート及び p - トルエンシ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 A C - 1 - e n、即ち、

20

【 化 2 】



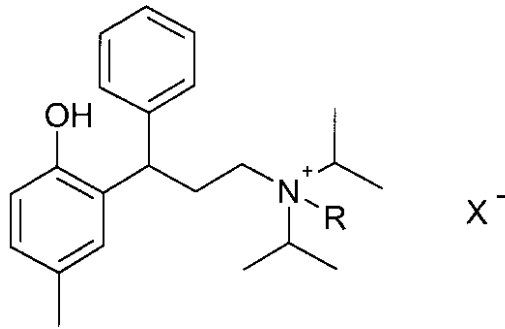
AC-1-en

30

のエナンチオマーを含む薬理学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 A C - 2、即ち、

40

【化 3】

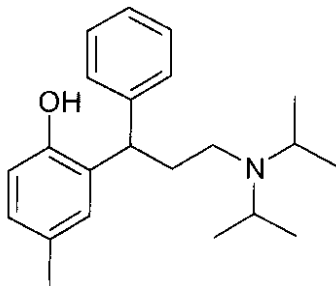


AC-2

10

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、次の自由塩基AC-2-base、即ち、

【化 4】



AC-2-base

20

の形態で存在しても良い。

【0043】

他の特定される化合物は、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、 30
- ・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、 40
- ・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、 50

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プロミ

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プロミド

・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プロミド、

・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プロミド、

・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プロミド、

・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プロミド、

・スコピン 9 - メチル - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトプロミド、

・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プロミド、

・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プロミ

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。

【 0 0 4 4 】

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、塩メト - X が用いられ、この場合、X は、X⁻ について上述した意味を有するのが良い。

【 0 0 4 5 】

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)、ブチキソコルテ (butixocorte)、シクレソニド (ciclesonide)、デフラザコルテ (deflazacorte)、デキサメタゾン (dexamethasone)、エチプレドノル (etiprednole)、フルニソリド (flunisolide)、フルチカソン (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 - 1 0 6 5 4 1、N S - 1 2 6、S T - 2 6、及び

・ (S) - フルオロメチル 6 , 9 - ジフルオロ - 1 7 - [(2 - フラニルカルボニル) オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 6 - メチル - 3 - オキソ - アンドロスタ - 1 , 4 - ジエン - 1 7 - カルボチオン酸 (S) - フルオロメチルエステル、

・ (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 - 1 1 - ヒドロキシ - 1 6 - メチル - 3 - オキソ - 1 7 - プロピオニルオキシ - アンドロスタ - 1 , 4 - ジエン - 1 7 - カルボチオン酸 (S) - (2 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 3 S - イル) エステル、

・シアオメチル 6 , 9 - ジフルオロ - 1 1 - ヒドロキシ - 1 6 - メチル - 3 - オキソ - 1 7 - (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 - 1 7 - 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。

【 0 0 4 6 】

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、テオフィルリン、ロフルミラスト、アリフロ (チロミラスト)、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 - 4 4 1 8、ベイ (Bay) - 1 9 8 0 0 4、B Y 3

10

20

30

40

50

43、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、

・N-(3,5-ジクロル-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、

・(-)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)-9H-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)-9H-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、PDE4阻害薬の酸添加塩は、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)、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。

【0047】

用いられるLTD4-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、MCC-847(ZD-3523)、MN-001、MEN-91507(LM-1507)、VUF-5078、VUF-K-8707、L-733321、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、

10

20

30

40

50

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、これらの酸添加塩は、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）、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。LTD4-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。

【0048】

使用できるEGFR-阻害薬は、好ましくは、セツキマブ(cetuximab)、トラストズマブ(trastuzumab)、ABX-EGF、マブ(Mab)ICR-62、及び

・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-ブテン-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-ブテン-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-ブテン-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-ブテン-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-フルオル-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-ブテン-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-フルオル-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-ブテン-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-フルオル-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-ブテン-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-フルオル-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-ブテン-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-ブテン-1-イル]アミノ)-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、

・4-[(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-ブテン-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

10

20

30

40

50

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、
 ・ 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 -
 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 - シクロ
 プロピル - 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 - 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 - 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 - [ピニルカルボニル) 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 - オキソ - 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 - フルオール - 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 - 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、

10

20

30

40

50

- ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオル - 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 - メトキシ - キナゾリン、
- ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオル - 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 - [(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 - フルオル - フェニル) アミノ] - 7 - [2 - (2 , 2 - ジメチル - 6 - オキソ - 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 - フルオル - 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 - クロロ - 4 - フルオル - 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 - クロロ - 4 - フルオル - 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 - フルオル - フェニル) アミノ] - 6 - (トランス - 4 - メタンシルホニルアミノ - 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 - フルオル - 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 - クロロ - 4 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - エトキシ - キナゾリン、
- ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオル - 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 - (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、
- ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - (2 - アセチルアミノ - エトキシ) - キナゾリン、
- ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオル - フェニル) アミノ] - 6 - (テトラヒドロフラ

10

20

30

40

50

- 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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、
 - ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオル - 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 - エトキシ - キナゾリン、
 - ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオル - 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 - (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、
 - ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオル - 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 - (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、
 - ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - (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 (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、
- ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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、
- ・ 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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 - フルオル - 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

10

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、これらの酸添加塩は、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）、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 9 】

20

用いられるドーパミン拮抗薬は、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、これらの酸添加塩は、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）、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。

30

【 0 0 5 0 】

使用できる抗ヒスタミン薬は、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）、クロルフェノキサミン（Chlorphenoxamine）、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、これらの酸添加塩は、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）、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

40

50

ト、ヒドロベンゾエート及びヒドロ - p - トルエンシルホネートの中から選択される。

【0051】

薬理的に有効な物質、物質の調合薬又物質の混合物として任意の吸入可能な化合物を用いることができ、かかる吸入可能な化合物は、欧州特許第1,003,478号明細書に開示されている吸入可能な高分子をも含む。好ましくは、吸入によって用いられる物質、物質の調合薬又物質の混合物は、呼吸器疾患の治療に利用される。

【0052】

加うるに、化合物は、バッカ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、オプシオ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オ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)水和物からなる群に由来するものであるのが良い。

【0053】

バッカ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。

【0054】

本発明のカプセルは、吸入可能な薬物と一緒に、上述した粉末吸入器に用いられる。この粉末吸入器は、これが購入された状態では標準型の商用包装材で包囲されている。

【発明を実施するための最良の形態】

【0055】

上述したように、カプセルトラフ及びカプセルカバーは、種々の方法により互いに接合可能である。

【0056】

図1は、金属カプセルのはんだ付けのための考えられる一手段を例示的に示しているが、この図は、本発明の範囲を制限することなく、例示として役立つに過ぎない。

【0057】

回転対称が仮定されているが、これは必須の要件ではない。トラフがキャリヤ箔中に押し込まれている。はんだ付け箇所は、トラフの縁部のところに位置している。熱をはんだ付け中、粉末で満たされたトラフから遠ざけたままにしておくために、波形の凹凸部が、トラフの縁部上にプレス成形される。はんだを最も外側の凸部に付着させる。カバー箔からプレス成形されたカバーをトラフと反対側に配置し、このカバーも又、トラフの凹凸部につがい関係をなして対応した波の形の凹凸部を有する。

トラフに所望量の粉末を充填した後、カバーをこの上に置き、適当に形作られた冷却部材を用いてキャリヤ箔とカバーを互いにプレスする。冷却部材は、はんだ付け又は溶接作業中に生じた熱を奪い去り、その結果、熱は、粉末に対して有害な影響を及ぼさないようになる。

【0058】

用いられる冷却部材は、良好な熱の伝導体である任意の材料、例えば、銅及びその合金であって良い。唯一の例外は、冷却部材が不要である冷圧溶接である。

【0059】

冷却部材は、特に、キャリヤ箔及びカバーの凹部内に侵入し、その結果、熱は、その箇所ではんだ付けプロセスから奪い去られるので粉末には達することができないようになる。次に、環状はんだごてをはんだの付近で両側からキャリヤ箔及びカバーに押し付け、その結果、はんだがガス密状態で膜を互いに接合するようになる。はんだごてを離し、短い冷却期間後、冷却部材を同様に離す。はんだごての接触面は、はんだ付け領域への熱の迅速な伝達が生じるように形作られている。トラフ及びカバーの互いに係止した凸部及び凹部は、互いに接触状態にあり、したがって、粉末は、はんだに接触することができないようになっている。

【0060】

ストリップ又はリングの表面領域を有効利用するため、例えば、細長い容器を並んで配置するのが良い。これと同様に、三角形、正方形、長方形又は六角形の容器を表面上に配置すれば、表面領域を上手く利用することができる。これらの場合、コーナ部を丸くする

10

20

30

40

50

と有利な場合がある。また、容器について種々の形状を採用することも可能である。

【0061】

容器は、好ましくは、穴あけ又は切断開封により開かれる。これは、容器を空にするために空気又は別のガスを空気力学的に好ましい流れの状態に容器に通すような仕方で行われるのが良い。空気流を患者の吸入により生じさせることができるが、加圧容器又は小型ポンプ（ピストン、ペロー、プリスタ等）からのガスを利用しても良い。粉末の分散は、患者の呼吸によってトリガできる。

【0062】

容器の縁部のところの凸部及び凹部は、図1に示す形態とは異なる形態に構成することができる。これは、凸部及び凹部の数だけではなく、これらの高さについても当てはまる。例えば、トラフの最も外側の凸部は、内側の凸部よりも高いものであるのが良く、その結果、この凸部だけが、凸部の接合中、はんだによる影響を受けるようになる。

【0063】

理論的には、過度には高くなく、必要な変形を可能にする温度で互いにはんだ付け可能な任意の材料を用いることが可能である。

【0064】

好ましくは、はんだ付けのためのこれら材料は、高い銅含有量及び主として錫から成るはんだを含む材料である。有利には、はんだ箇所は、トラフに粉末を充填する前であってもはんだを備え、その結果、はんだ付けプロセス中、はんだを付着させる必要がないようになっている。加うるに、必要な場合があるフラックスも又、前もって不要にすることができる。溶接カプセルを製造するためには、ステンレス鋼のシートを用いることが適切であり、ステンレス鋼シートの縁部をレーザ溶接により互いに接合する。

【0065】

本発明のカプセルを多くのステップで製造する。原理的には、閉鎖プロセス前にトラフ及びカバーを箔から打ち抜き加工することが得策である。その理由は、もしそうでなければ、打ち抜き加工中、カプセルのクロージャが容易に損傷する場合があるからである。

【0066】

カプセルトラフ及びカプセルカバーを製造するため、トラフのための箔をコイルから巻き出し、必要ならば箔をクリーニングし、トラフをプレスして打ち抜き、トラフをツールキャリアによって保持し、フラックス及びはんだを外側凸部に付着させ、カバーのための箔をコイルから巻き出し、必要ならば箔をクリーニングし、カバーをプレスして打ち抜き、カバーをツールキャリアによって保持し、トラフを冷却部材の上に置き、トラフの縁部のところの凸部及び凹部を覆い、ピベットを用いてトラフの充填を行い、カバーをトラフの縁部から取り外し、カバーをトラフの上に置き、カバーのための冷却部材を近くに持って行き、カバーをトラフに押し付け、高温のはんだごてを近くに持って行って上下からはんだ付け箇所当て、はんだごてを取り外し、はんだ付け箇所を放冷させ、上側冷却部材を取り外し、カプセルを取り出す。

【0067】

試験の開始及び終了時に本発明のカプセルを貯蔵し、その含水量を測定することにより本発明のカプセルの気密封止度を試験するのが良い。

【0068】

気候帯IV（30、70%相対湿度（rH））において、本発明による種類のカプセルについて2年間にわたりせいぜい10%の相対湿度の増大は、許容限度内であり、一般的に言って薬物に悪影響を及ぼすことはない。

【0069】

30では10% rHにおける空気の水蒸気含有量は、 30.39 g/m^3 である。

【0070】

内径が8mmであり、高さが3mmのカプセルでは、カプセル容積は、 150 mm^3 である。カプセル内部が水分で飽和状態にあると仮定すると、カプセル内には $4.6 \mu\text{g}$ の水蒸気が入っている。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 1 】

カプセル内の相対湿度が毎年 1 0 % だけ増大する場合、0 . 4 6 μ g の水蒸気がカプセル中に侵入する。上述の条件によれば、毎年 0 . 2 3 μ g の水蒸気がカプセル中に侵入することは、許容できる。

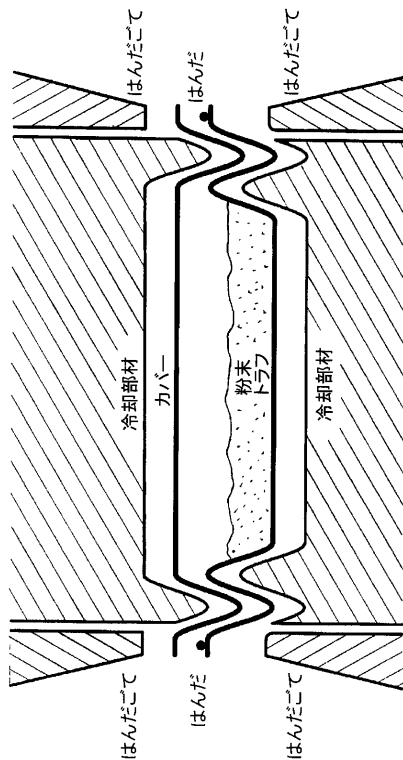
【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 7 2 】

【 図 1 】 金属カプセルのはんだ付けのための考えられる一手段を例示的に示す図である。

【 図 1 】

Fig. 1



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/053630

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. B65D75/34 ADD. A61M15/00 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) B65D A61M A61J 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, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2007/012628 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; METZG) 1 February 2007 (2007-02-01) page 4, line 9 - page 5, line 17 page 6, line 1 - page 8, line 8 page 8, line 22 - page 9, line 6 page 17, line 7 - page 18, line 2 page 19, line 17 - page 20, line 21	1,5-11
X	WO 2006/028639 A (3M INNOVATIVE PROPERTIES CO [US]; WANG WEI [GB]; LI LIN [GB]; STEWART) 16 March 2006 (2006-03-16) abstract; claims; figures	1,4-8,11
Y	page 2, line 1 - page 4, line 15 page 11, lines 16-23 ----- -/-	3
<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 : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document 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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
12 July 2007		24/07/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040; Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Dederichs, August

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2007/053630

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 00/64779 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BONNEY STANLEY GEORGE [GB]; DAVIES MICHAEL BIRSH) 2 November 2000 (2000-11-02) page 4, lines 6-26 page 11, line 20 - page 15, line 22; figures	1,8,9,11
X	WO 01/72605 A (DURA PHARMA INC [US]; GIESCHEN ANDY [US]; DAVIES KAREN [US]; EISELE RO) 4 October 2001 (2001-10-04) abstract; figures 1-5 page 6, lines 9-22 page 17, lines 21-29; figures 66,67	1,2,7
X	WO 2004/067069 A (VALOIS SAS [FR]) 12 August 2004 (2004-08-12) page 7, lines 10-26; figures 11-13 abstract	1,8,11
Y	US 3 756 490 A (ZIMMERMAN D) 4 September 1973 (1973-09-04) column 1, lines 9-67	3
A	WO 02/072449 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; CHAN SANDRA [GB]; BURT PETER COLIN WESTON [GB]) 19 September 2002 (2002-09-19) page 3, lines 5-35 page 15, line 27 - page 17, line 24	4,9
A	US 4 891 165 A (SUTHANTHIRAN KRISHNAN [US]) 2 January 1990 (1990-01-02) column 2, line 51 - column 3, line 8	1,4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/053630

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007012628	A	01-02-2007	DE 102005035705 A1	01-02-2007
WO 2006028639	A	16-03-2006	EP 1784276 A1	16-05-2007
WO 0064779	A	02-11-2000	AT 296768 T	15-06-2005
			AU 4119500 A	10-11-2000
			DE 60020552 D1	07-07-2005
			DE 60020552 T2	04-05-2006
			EP 1173368 A1	23-01-2002
			JP 2002542999 T	17-12-2002
			US 6929004 B1	16-08-2005
WO 0172605	A	04-10-2001	AU 5090101 A	08-10-2001
WO 2004067069	A	12-08-2004	CN 1753700 A	29-03-2006
			EP 1587565 A2	26-10-2005
			JP 2006514573 T	11-05-2006
US 3756490	A	04-09-1973	NONE	
WO 02072449	A	19-09-2002	AT 346804 T	15-12-2006
			EP 1368255 A1	10-12-2003
			JP 2004528077 T	16-09-2004
			US 2004134824 A1	15-07-2004
US 4891165	A	02-01-1990	AU 620136 B2	13-02-1992
			CA 1312149 C	29-12-1992
			FI 97831 B	15-11-1996

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

 Internationales Aktenzeichen
 PCT/EP2007/053630

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. B65D75/34 ADD. A61M15/00 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestprüfobjekt (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) B65D A61M A61J Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfobjekt 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, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	WO 2007/012628 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; METZG) 1. Februar 2007 (2007-02-01) Seite 4, Zeile 9 - Seite 5, Zeile 17 Seite 6, Zeile 1 - Seite 8, Zeile 8 Seite 8, Zeile 22 - Seite 9, Zeile 6 Seite 17, Zeile 7 - Seite 18, Zeile 2 Seite 19, Zeile 17 - Seite 20, Zeile 21	1,5-11
X	WO 2006/028639 A (3M INNOVATIVE PROPERTIES CO [US]; WANG WEI [GB]; LI LIN [GB]; STEWART) 16. März 2006 (2006-03-16) Zusammenfassung; Ansprüche; Abbildungen Seite 2, Zeile 1 - Seite 4, Zeile 15 Seite 11, Zeilen 16-23	1,4-8,11
Y		3
	----- -/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *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 ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *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 *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *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 *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche		Abschließdatum des Internationalen Recherchenberichts
12. Juli 2007		24/07/2007
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Dederichs, August

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/053630

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00/64779 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BONNEY STANLEY GEORGE [GB]; DAVIES MICHAEL BIRSH) 2. November 2000 (2000-11-02) Seite 4, Zeilen 6-26 Seite 11, Zeile 20 - Seite 15, Zeile 22; Abbildungen	1,8,9,11
X	WO 01/72605 A (DURA PHARMA INC [US]; GIESCHEN ANDY [US]; DAVIES KAREN [US]; EISELE RO) 4. Oktober 2001 (2001-10-04) Zusammenfassung; Abbildungen 1-5 Seite 6, Zeilen 9-22 Seite 17, Zeilen 21-29; Abbildungen 66,67	1,2,7
X	WO 2004/067069 A (VALOIS SAS [FR]) 12. August 2004 (2004-08-12) Seite 7, Zeilen 10-26; Abbildungen 11-13 Zusammenfassung	1,8,11
Y	US 3 756 490 A (ZIMMERMAN D) 4. September 1973 (1973-09-04) Spalte 1, Zeilen 9-67	3
A	WO 02/072449 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; CHAN SANDRA [GB]; BURT PETER COLIN WESTON [GB]) 19. September 2002 (2002-09-19) Seite 3, Zeilen 5-35 Seite 15, Zeile 27 - Seite 17, Zeile 24	4,9
A	US 4 891 165 A (SUTHANTHIRAN KRISHNAN [US]) 2. Januar 1990 (1990-01-02) Spalte 2, Zeile 51 - Spalte 3, Zeile 8	1,4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/053630

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2007012628	A	01-02-2007	DE 102005035705 A1	01-02-2007
WO 2006028639	A	16-03-2006	EP 1784276 A1	16-05-2007
WO 0064779	A	02-11-2000	AT 296768 T AU 4119500 A DE 60020552 D1 DE 60020552 T2 EP 1173368 A1 JP 2002542999 T US 6929004 B1	15-06-2005 10-11-2000 07-07-2005 04-05-2006 23-01-2002 17-12-2002 16-08-2005
WO 0172605	A	04-10-2001	AU 5090101 A	08-10-2001
WO 2004067069	A	12-08-2004	CN 1753700 A EP 1587565 A2 JP 2006514573 T	29-03-2006 26-10-2005 11-05-2006
US 3756490	A	04-09-1973	KEINE	
WO 02072449	A	19-09-2002	AT 346804 T EP 1368255 A1 JP 2004528077 T US 2004134824 A1	15-12-2006 10-12-2003 16-09-2004 15-07-2004
US 4891165	A	02-01-1990	AU 620136 B2 CA 1312149 C FI 97831 B	13-02-1992 29-12-1992 15-11-1996

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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, 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 100098475

弁理士 倉澤 伊知郎

(74)代理人 100098693

弁理士 北村 博

(72)発明者 ホッホライナー ディーテル

ドイツ連邦共和国 5 7 3 9 2 シュマーレンベルク フォール デル ハルト 1 6

Fターム(参考) 4C047 AA29 BB03 CC14 DD22 DD32 FF06 FF10 GG34