

(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2007-524699

(P2007-524699A)

(43) 公表日 平成19年8月30日(2007.8.30)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 9/72 (2006.01)	A 6 1 K 9/72	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-500220 (P2007-500220)	(71) 出願人	390019574
(86) (22) 出願日	平成17年2月25日 (2005.2.25)		アルタナ ファルマ アクチエンゲゼルシ ャフト
(85) 翻訳文提出日	平成18年8月18日 (2006.8.18)		ALTANA Pharma AG
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/050800		ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ビイク ーグルデン-シュトラッセ 2
(87) 国際公開番号	W02005/082361		Byk-Gulden-Str. 2、
(87) 国際公開日	平成17年9月9日 (2005.9.9)		D-78467 Konstanz、 G ermany
(31) 優先権主張番号	04004472.9	(74) 代理人	100061815
(32) 優先日	平成16年2月27日 (2004.2.27)		弁理士 矢野 敏雄
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100094798
			弁理士 山崎 利臣
		(74) 代理人	100099483
			弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ロフルミラストとグリコピロニウムとの組合せ物

(57) 【要約】

本発明は、ロフルミラストとグリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩との組合せ物、及びかかる医薬組成物を医学において、特に呼吸器疾患の予防及び治療において用いる使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩、溶媒和物又は生理学的に機能的なその誘導体と組み合わせて、ロフルミラスト、ロフルミラストの製剤学的に認容性の塩、溶媒和物又は生理学的に機能的なその誘導体からなる群から選択される医薬有効成分及び製剤学的に認容性の担体及び/又は1種以上の賦形剤、及び場合により1種以上の他の治療成分を含有する医薬製剤。

【請求項 2】

グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩とロフルミラストが、同一の医薬製剤中に含まれる(固定組合せ物)、請求項1記載の製剤。

10

【請求項 3】

グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩とロフルミラストが、異なる医薬製剤中に含まれる(自由組合せ物)、請求項1記載の製剤。

【請求項 4】

N-(3,5-ジクロロピリジ-4-イル)-3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシベンザミド、3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシ-N-(3,5-ジクロロピリジ-4-イル-1-オキシド)ベンザミド及びそれらの塩又は溶媒和物の群から選択される化合物を含有する、請求項1記載の製剤。

【請求項 5】

グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩が、グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩の任意の混合比でのラセミ形[S, S-形、S, R-形、R, S-形及びR, R-形]及びグリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩のエナンチオマー濃縮されたS, S-形、S, R-形、R, S-形及びR, R-形の化合物群から選択される、請求項1記載の製剤。

20

【請求項 6】

グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩のエナンチオマー濃縮された形が、R, R-形(すなわち(3R, 2R)-3-[(シクロペンチルヒドロキシフェニルアセチル)オキシ]-1,1-ジメチルピロリジニウム)である、請求項5記載の製剤。

【請求項 7】

R, R-形が、90%の最低エナンチオマー過剰(ee)、有利には95%のee、より有利には98%より高いee、特に有利には99.5%より高いeeを有する、請求項6記載の製剤。

30

【請求項 8】

グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩が、(3R, 2R)-3-[(シクロペンチルヒドロキシフェニルアセチル)オキシ]-1,1-ジメチルピロリジニウムプロミドであって、それが実質的にS, S-形、S, R-形及び/又はR, S-形でグリコピロニウムを含有しない、請求項1記載の製剤。

【請求項 9】

グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩及びロフルミラストを、哺乳動物、例えばヒトにおける、PDE4インヒビター及び/又は抗コリン作動薬が指示される臨床状態の一日二回又は一日一回の治療に有効な量及び比で含有する、請求項1記載の製剤。

40

【請求項 10】

吸入による投与に適している、請求項1記載の製剤。

【請求項 11】

鼻内投与に適している、請求項1記載の製剤。

【請求項 12】

ロフルミラストが経口投与用形状で存在し、そしてグリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩が吸入による投与に適した形状で存在する、請求項1記載の製剤。

【請求項 13】

乾燥粉末であり、担体がサッカライドである、請求項1記載の医薬製剤。

50

【請求項 14】

担体がラクトース一水和物である、請求項 13 記載の医薬製剤。

【請求項 15】

哺乳動物、例えばヒトにおける臨床状態であって、そのために P D E 4 インヒビター及び / 又は抗コリン作動性化合物が指示される臨床状態の予防又は治療のための方法において、ロフルミラスト又はその製剤学的に認容性の塩、溶媒和物又は生理学的に機能的な誘導体と、グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩、溶媒和物又は生理学的に機能的な誘導体と、製剤学的に認容性の担体及び / 又は 1 種以上の賦形剤とを含有する医薬製剤の治療学的有効量を投与することを含む方法。

【請求項 16】

臨床状態が、喘息、夜間喘息、運動誘発性喘息、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、慢性の喘鳴性の気管支炎、肺気腫、気道感染症及び上部気道疾病、鼻炎、アレルギー性鼻炎及び季節性鼻炎の群から選択される、請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】

一日二回の投与計画を含む、請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

一日一回の投与計画を含む、請求項 16 記載の方法。

【請求項 19】

請求項 16 記載の方法において、グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩とロフルミラストとを同じ投与形において吸入器からの吸入によって投与することを含み、かつ各動作が、一日二回の投与計画又は一日一回の投与計画のために治療学的に有効な用量を提供する、請求項 16 記載の方法。

【請求項 20】

請求項 13 記載の医薬組成物を含有する乾燥粉末吸入製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、ロフルミラストとグリコピロニウムとの組合せ物、特にロフルミラストとグリコピロニウムとの組合せ物を含有する医薬品製剤、及びかかる医薬組成物を医学において、特に呼吸器疾患の予防及び治療において用いる使用に関する。

【0002】

背景技術

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (P D E) インヒビター (特に 4 型) は、炎症性疾患、特に気道の疾患、例えば喘息又は気道閉塞 (例えば C O P D = 慢性閉塞性肺疾患) の治療のための新世代の有効成分として最近では特に関心が持たれている。幾つかの P D E 4 インヒビター、例えば化合物 N - (3 , 5 - ジクロロピリジ - 4 - イル) - 3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ジフルオロ - メトキシベンザミド (I N N : ロフルミラスト) は、最近では、上級の臨床試験が行われている。ベンザミド構造を有する前記化合物及びその他の化合物並びに環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (P D E) インヒビターとしてのそれらの使用は、W O 9 5 / 0 1 3 3 8 号に記載されている。

【0003】

国際特許出願 W O 0 2 / 0 6 9 9 4 5 号は、一般的に、P D E 4 インヒビタークラスの化合物と抗コリン作動薬クラスの化合物との気道疾患の治療のための組合せ物を記載している。国際特許出願 W O 0 2 / 0 9 6 4 6 3 号は、選択的 P D E 4 インヒビターと抗コリン作動薬との、但し、抗コリン作動薬がチオトロピウム塩ではない吸入用組合せ物を記載している。国際特許出願 W O 0 2 / 0 9 6 4 2 3 号は、閉塞性気道疾患及び他の炎症性疾患の治療に有用な治療剤の組合せ物であって、

(I) 吸入によって投与することで、前記疾患の治療に治療学的に有効な P D E 4 インヒビターと一緒に、

10

20

30

40

50

(I I) 吸入によって投与することで、前記疾患の治療に治療学的に有効なチオトロピウム及びその誘導体からなる群から選択されるメンバーを含む抗コリン作動薬を含有する組合せ物を記載している。W O 0 3 / 0 1 1 2 7 4 号は、肺疾患、例えば閉塞性肺疾患又は喘息を、ホスホジエステラーゼ 4 インヒビターと、抗コリン作動薬とを組み合わせ合わせて投与することによって治療することに関連する。コピロレート (ロビヌル (Robinul)) が関心が持たれる化合物として挙げられる。

【 0 0 0 4 】

W O 0 1 / 7 6 5 7 5 号は、肺内送達用の医薬組成物であって、制御放出製剤中にグリコピロレートを含有し、投与すると、該グリコピロレートが、12時間より長期にわたってその薬理学的効果を発揮する医薬組成物に関する。

10

【 0 0 0 5 】

W O 0 0 / 6 9 4 6 8 号は、抗コリン作動性化合物及びベータミメティックを基礎とし、長期に有効な新規の医薬組成物に関する。また前記発明は、同組成物の製造方法並びに呼吸管の疾患の治療におけるそれらの使用にも関する。

【 0 0 0 6 】

発明の要旨

ここで、驚くべきことに、グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩とロフルミラストとを組み合わせ合わせて投与することによって、炎症性気道疾患又は閉塞性気道疾患の治療において、大きな予想外の治療的有用性、特に相乗的な治療的有用性を得ることができると判明した (例えば単独療法と比較して高い F E V 1 / F V C、それぞれの単独の化合物の容量低下)。

20

【 0 0 0 7 】

更に、本発明の組成物を使用すると、作用の迅速な開始及び作用の長期持続を有する医薬品組成物を製造できる。特に、本発明による組合せ療法は、一日二回、特に一日一回の投与計画を確立でき、結果として、例えば閉塞性気道疾患又は炎症性気道疾患の治療において事実上有用である (例えばより高い患者コンプライアンス、殆ど副作用なし)。

【 0 0 0 8 】

このように一態様では、本発明は、グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩、溶媒和物 (solvent) 又は生理学的に機能的なその誘導体と組み合わせ、ロフルミラスト、ロフルミラストの製剤学的に認容性の塩、溶媒和物又は生理学的に機能的なその誘導体及び製剤学的に認容性の担体及び / 又は 1 種以上の賦形剤、及び場合により 1 種以上の他の治療成分からなる群から選択される医薬有効成分を含有する医薬製剤に関する。

30

【 0 0 0 9 】

グリコピロレート { 3 - [(シクロペンチル - ヒドロキシフェニルアセチル) オキシ] - 1 , 1 - ジメチルピロリジニウムプロミド } は抗コリン作動薬であり、これは、失禁の治療に使用することについて記載されている (Levin et al, J. Urol., 128:396-398 (1982); Cooke et al., S. Afr. Med. J., 63:3 (1983); R. K. Mirakhur and J. W. Dundee, Anaesthesia, 38:1195-1204 (1983))。グリコピロレートは、2つの不斉中心 (キラル中心) を有し、かつ 4 種の立体異性形、すなわちジアステレオマーの 2 種のエナンチオマー対で存在しうる。その 2 種のジアステレオマー対は、互いに分離されている (例えば Demian et al, J. Liq. Chromatog., 13:779-787 (1990) を参照のこと)。市販のグリコピロレートの製剤 (例えば Robinul (登録商標)、A. H. Robins 社の製品) は、(R , S) - グリコピロレート及び (S , R) - グリコピロレートの両者のエナンチオマーを含有する。

40

【 0 0 1 0 】

U S 6 2 0 4 2 8 5 号は、エナンチオマー濃縮された (R , R) - グリコピロレートをを使用した尿失禁の治療方法及びそのための組成物を開示し、W O 9 8 / 0 0 1 3 2 号は、エナンチオマー濃縮された (R , S) - グリコピロレートをを使用した尿失禁の治療方法及びそのための組成物を開示し、そして W O 9 8 / 0 0 1 3 3 号は、エナンチオマー濃縮された (S , S) - グリコピロレートをを使用した尿失禁の治療方法及びそのための組成物を

50

開示している。WO98/021183号は、グリコピロニウムのエナンチオマー濃縮された製剤学的に適した塩〔S, S-形、S, R-形、R, S-形及びR, R-形〕と、胃腸管の平滑筋組織の痙攣の治療における使用及び閉塞性呼吸器疾患の治療のための使用とを開示している。

【0011】

本発明に関するグリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩は、製剤技術で通常使用される薬理学的に認容性の塩を指す。グリコピロニウムに関連してあげることができる薬理学的に認容性の塩は、臭化物、塩化物、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、ヨウ化物、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩又はトシル酸塩である。本発明の有利な実施態様では、塩は臭化物塩である。

10

【0012】

本発明に関するグリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩は、グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩の、任意の混合比でのラセミ形〔S, S-形、S, R-形、R, S-形及びR, R-形〕を指し、そして有利には、グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩のエナンチオマー濃縮されたS, S-形、S, R-形、R, S-形及びR, R-形（すなわち3S, 2R）-3-〔（シクロペンチルヒドロキシフェニルアセチル）オキシ〕-1, 1-ジメチルピロリジニウムの製剤学的に認容性の塩、（3S, 2R）-3-〔（シクロペンチルヒドロキシフェニルアセチル）オキシ〕-1, 1-ジメチルピロリジニウムの製剤学的に認容性の塩、（3R, 2S）-3-〔（シクロペンチルヒドロキシフェニルアセチル）オキシ〕-1, 1-ジメチルピロリジニウムの製剤学的に認容性の塩並びに（3R, 2R）-3-〔（シクロペンチルヒドロキシフェニルアセチル）オキシ〕-1, 1-ジメチルピロリジニウムの製剤学的に認容性の塩を指す。本発明の有利な実施態様では、グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩のエナンチオマー濃縮された形は、R, R-形（すなわち（3R, 2R）-3-〔（シクロペンチルヒドロキシフェニルアセチル）オキシ〕-1, 1-ジメチルピロリジニウム）である。本発明の関連でのエナンチオマー濃縮された、とは、90%の最低エナンチオマー過剰（ee）、有利には95%のee、より有利には98%より高いee、特に有利には99.5%より高いeeを有するグリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩を指す。本発明の有利な実施態様では、関連するグリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩は、実質的にS, S-形、S, R-形及び/又はR, S-形でグリコピロニウムを含有しない（3R, 2R）-3-〔（シクロペンチルヒドロキシフェニルアセチル）オキシ〕-1, 1-ジメチルピロリジニウム）の製剤学的に認容性の塩を指す。本発明の更に有利な実施態様では、グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩は、有利には、99.5%の最低eeでエナンチオマー濃縮された（3R, 2R）-3-〔（シクロペンチルヒドロキシフェニルアセチル）オキシ〕-1, 1-ジメチルピロリジニウム）プロミドを指す。

20

30

【0013】

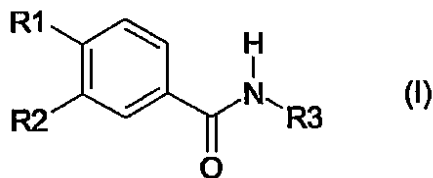
グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩は、US6204285号、WO98/00132号、WO98/00133号及びWO98/021183号に開示されるようにして製造することができる。

【0014】

ロフルミラスト（以下、有効成分とも呼称する）は、式I

40

【化1】



[式中、

R1は、ジフルオロメトキシであり、

50

R 2 は、シクロプロピルメトキシであり、かつ

R 3 は、3, 5 - ジクロロピリジ - 4 - イルである] で示される化合物についての INN である。

【0015】

前記化合物は、化学名 N - (3 , 5 - ジクロロピリジ - 4 - イル) - 3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ジフルオロ - メトキシベンザミド (INN : ロフルミラスト) を有する。"生理学的に機能的な誘導体"という用語は、ロフルミラストと同じ生理学的機能を有するロフルミラストの化学的誘導体を意味し、例えば生体内でロフルミラストに変換可能であるか、又はロフルミラストの活性代謝産物である。本発明の関連で挙げることができるロフルミラストの生理学的に機能的な誘導体は、例えばロフルミラストの N - オキシド及びその塩及び溶媒和物である。ロフルミラストの N - オキシドは、化学名 3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ジフルオロメトキシ - N - (3 , 5 - ジクロロピリジ - 4 - イル 1 - オキシド) ベンザミドを有する。式 I の化合物、その塩、その N - オキシド、その塩及びこれらの化合物のホスホジエステラーゼ (P D E) 4 インヒビターとしての使用は、国際特許出願 W O 9 5 / 0 1 3 3 8 号に記載されている。

10

【0016】

式 I の化合物についての適当な塩 (置換基に依存して) は全ての酸付加塩であるが、特に塩基との全ての塩である。薬学において慣用に使われる無機酸及び有機酸並びに無機塩基及び有機塩基の薬理的に認容性の塩を特に挙げることができる。例えば本発明の化合物を工業的規模で製造するための方法の初期生成物でありうる薬理的に非認容性の塩は、当業者に公知の方法によって薬理的に認容性の塩に変換される。これらの好適なものは、一方で、塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、酢酸、クエン酸、D - グルコン酸、安息香酸、2 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、酪酸、スルホサリチル酸、マレイン酸、ラウリン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、シュウ酸、酒石酸、エンボン酸、ステアリン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸又は 3 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸のような酸との水溶性及び水不溶性の酸付加塩であり、その際、前記の酸は塩調製に (一塩基酸又は多塩基酸のどちらが考慮されるかに依存して、そしてどの塩が望ましいかに依存して) 等モル量比又はそれとは異なる比で使用される。

20

【0017】

他方で塩基との塩も特に適当である。挙げることができる塩基性塩の例は、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、マグネシウム塩、チタン塩、アンモニウム塩、メグルミン塩又はグアニジニウム塩であり、同様に、前記塩は、塩調製に等モル量比又はそれとは異なる比で使用される。

30

【0018】

組合せ物の化合物は、同時に、同じ医薬品製剤中でも (以下に、固定組合せ物と呼ぶ) 、又は異なる医薬品製剤中でも (以下に、自由組合せ物と呼ぶ) 、又は任意の順序で連続的にでも投与してよいことが分かる。連続投与の場合には、後続の化合物の遅れは、例えば組合せ物の有用な治療効果を逃さない程度にするべきである。一例として、両者の薬剤は、別々に経口製剤として提供してよく、又は一方が経口調剤で、他方が吸入剤であってよく、又は両者を吸入に適した形で提供することもできる。投与は同時であってよい。又はこれらの化合物を時間的に接近させるか又は離して、例えば第一の薬剤を朝に投与し、そして第二の薬剤を午後投与してよい。

40

【0019】

前記のように、グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩とロフルミラスト及びそれらの製剤学的に認容性の塩、溶媒和物及び生理学的に機能的な誘導体の両者は呼吸器疾病の治療での使用について記載されている。従って、グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩と、ロフルミラスト、製剤学的に認容性の塩、溶媒和物及び生理学的に機能的な誘導体との製剤は、P D E 4 インヒビター及び / 又は抗コリン作動性化合物が指示される臨床状態の予防及び治療で使用される。かかる状態は、可逆的な気道閉塞に関連する疾病、例えば喘息、夜間喘息、運動に誘発される喘息、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) (例えば慢性

50

の喘鳴性の気管支炎、肺気腫)、気道感染症及び上部気道疾病(例えば鼻炎、例えばアレルギー性鼻炎及び季節性鼻炎)を含む。該組合せ物は、予防的に又は症状が出始めた後に投与することができる。

【0020】

従って、本発明は、哺乳動物、例えばヒトにおける臨床状態であって、そのためにPDE4インヒビター及び/又は抗コリン作動性化合物が指示される状態の予防又は治療のための方法において、ロフルミラスト又はその製剤学的に認容性の塩、溶媒和物又は生理学的に機能的な誘導体と、グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩、溶媒和物又は生理学的に機能的な誘導体と、製剤学的に認容性の担体及び/又は1種以上の賦形剤とを含有する医薬製剤の治療学的有効量を投与することを含む方法をも提供する。有利な一態様では、前記方法において、ロフルミラストとグリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩と、製剤学的に認容性の担体及び/又は1種以上の賦形剤とを含有する組合せ物の治療学的有効量を投与することを含む方法が提供される。特に、本発明は、可逆的気道閉塞を伴う疾病、例えば喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気道感染症又は上部気道疾病の予防又は治療のための方法を提供する。

10

【0021】

治療効果の達成に必要なロフルミラスト又はそれらの製剤学的に認容性の塩、溶媒和物又は生理学的に機能的な誘導体の量は、当然のように、特定の化合物、投与経路、治療される被験者、及び治療される特定の疾患又は疾病により変化する。

【0022】

ロフルミラストの用量は、PDE4インヒビターに慣用のオーダーであり、その際、日用量を1つ以上の服用単位で投与することが可能である。全身治療(経口)での通常日用量は、1kgと1日につき0.001mg~3mgである。本発明による経口服用形は、ロフルミラスト0.01mg~5mg、有利には0.05mg~2.5mg、特に有利には0.1mg~0.5mgを服用単位あたりに含有する。経口服用形(錠剤)の例は、ロフルミラスト0.1mg、0.125mg、0.25mg及び0.5mgを服用形あたりに含有する。通常は、1つ又はそれより多い本発明の服用単位を一日一回で投与する。所望であれば、1つ又はそれより多い本発明の服用単位を一日一回より多く投与することも可能である。本発明による吸入服用形は、ロフルミラスト0.01mg~5mg、有利には0.05mg~2.5mg、特に有利には0.1mg~0.5mgを服用単位あたりに含有する。吸入服用単位(例えば吸入カプセル)の例は、ロフルミラストを、用量範囲0.01mg~2.0mg、有利には0.05mg、0.1mg、0.125mg、0.25mg又は0.5mgのロフルミラストで服用単位あたりに含有する。

20

30

【0023】

グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩の用量は、呼吸器疾患の治療に関してのグリコピロニウムについて慣用のオーダー、例えば0.1~1000µgの範囲である。

【0024】

本発明の関連では、一日二回の投与計画、特に有利には一日一回の投与計画を有することが好ましい。

【0025】

適切には、本発明による吸入用医薬製剤は、有効成分を、吸入器から吸入することによって投与する場合に、各動作が治療学的有効量、例えば0.01mg~2.0mg、有利には10µg~500µg、50µg~350µg又は100µg~250µgのロフルミラストの用量及びグリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩の用量0.1~1000µg、有利には30µg、60µg及び120µgの範囲を提供する量で含有する。各動作が一日二回の投与計画のために治療学的のために有効な用量又は殊に有利には一日一回の投与計画のために治療学的に有効な用量を提供することが特に好ましい。

40

【0026】

適切には、本発明による吸入用医薬製剤は、一日二回(一日二回-b.i.d.)の投与計画、特に一日一回の投与計画の確立を可能にする治療学的有効量を提供する。

50

【0027】

該製剤は、経口、非経口（皮下、皮内、筋内、静脈内及び動脈内）、鼻内、吸入（例えば、種々の型の加圧式定量エーロゾル、噴霧器、好適なエーロゾル化技術／装置を備えた液体系吸入器又は注入器によって生成できる微粒子ダスト又はミスト）、直腸及び局所（例えば、皮膚、頬、舌下及び眼内の投与）のために適した製剤を含むが、最も好適な経路は、例えば被検者の状態及び疾患に依存しうる。該製剤は、適宜、単位剤形で存在してよく、薬学分野でよく知られた任意の方法によって製造できる。全ての方法は、有効成分を、1種以上の補助成分／賦形剤を構成している担体と組み合わせる工程を含む。一般に該製剤は、有効成分と液状担体又は微細な固体担体又はその両者とを一様にかつ密接に組合せ、次いで必要であれば、該生成物を所望の製剤に成形することによって製造される。

10

【0028】

本発明の一実施態様では、ロフルミラストは、経口投与形で提供され、そしてグリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩は、吸入に適した形で提供される。前記実施態様では、グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩は、乾燥粉末吸入に適した粉末組成物の形で提供される。有利には、ロフルミラストは、経口投与形として与えられるのであれば錠剤形で提供される。

【0029】

本発明のもう一つの実施態様では、グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩及びロフルミラストは、吸入に適した形で提供される。両者の有効成分は、別個の服用形（自由組合せ物）で、そして有利には固定組合せ物で提供することもできる。

20

【0030】

吸入用製剤は、有利にはラクトースを含有する粉末組成物と、例えば加圧包装から好適な噴射剤、例えば1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン、二酸化炭素又は他の好適なガスを用いて送達される水溶液又は水性懸濁液又はエーロゾルとして配合されてよい噴霧組成物とを含む。慣用のクロロフルオロカーボンと比較して最小限のオゾン枯渇効果を有すると考えられる噴射剤の種類及びかかる噴射剤系を用いた幾つかの医学的エーロゾル製剤は、例えばEP 0 3 7 2 7 7 7号、WO 9 1 / 0 4 0 1 1号、WO 9 1 / 1 1 1 7 3号、WO 9 1 / 1 1 4 9 5号、WO 9 1 / 1 4 4 2 2号、WO 9 3 / 1 1 7 4 3号及びEP - 0 5 5 3 2 9 8号に開示されている。これらの用途は、全て、医薬品の投与のために加圧式エーロゾルを製造することを関連しており、そして新規の噴射剤のクラスの使用と関連する問題、特に製造される医薬品製剤に付随する安定性の問題を克服すると考えられる。その用途には、例えば1種以上の賦形剤、例えば極性の補助溶剤又は湿潤剤（例えばエタノールのようなアルコール）、アルカン、ジメチルエーテル、界面活性剤（例えば、フッ素化及び非フッ素化の界面活性剤、カルボン酸、例えばオレイン酸、ポリエトキシレートなど）又は増量剤、例えば糖類（例えばWO 0 2 / 3 0 3 9 4号を参照）及びアミノ酸及び治療学的にかつ予防学的に有効でない濃度で含まれるビヒクル、例えばクロモグリク酸及び／又はネドクロミル（WO 0 0 / 0 7 5 6 7号を参照）の添加が推奨される。懸濁液エーロゾルに関しては、有効成分を微細化して、エーロゾル製剤の投与後に肺中に有効成分の事実上全てが吸入されるべきであり、従って、有効成分は100ミクロン未満、所望には20ミクロン未満、有利には0.7～10ミクロンの範囲、例えば1～5ミクロンの範囲の平均粒度を有する。

30

40

【0031】

キャニスターは、一般に、噴射剤の蒸気圧に耐えうる容器、例えばプラスチックボトル又はプラスチック被覆されたガラスボトル、又は金属缶、例えば場合によりアノード被覆、塗料被覆及び／又はプラスチック被覆されたアルミニウム缶を含み、この容器は計量弁で閉じられている。キャニスターを、WO 9 6 / 3 2 1 5 0号に記載されるフルオロカーボンポリマー、例えばポリエーテルスルホン（PES）及びポリテトラフルオロエチレン（PTFE）のコポリマーで被覆することができる。考慮できる被覆用の別のポリマーはFEP（フッ素化エチレンプロピレン）である。

【0032】

50

計量弁は、1動作につき定量の製剤量を送達し、ガスケットを装着して、弁を通る噴射剤の漏洩を防ぐように設計される。そのガスケットは、任意の好適なエラストマー材料、例えば低密度ポリエチレン、クロロブチル、ブタジエン-アクリロニトリルの黒ゴムと白ゴム、ブチルゴム及びネオプレンからなるとよい。W O 9 2 / 1 1 1 9 0号に記載される熱可塑性エラストマー弁及びW O 9 5 / 0 2 6 5 0号に記載されるE P D Mゴムを含有する弁が適していることがある。好適な弁はエーロゾル工業においてよく知られた製造元、例えばV a l o i s、フランス(例えばD F 1 0、D F 3 0、D F 6 0)、Bespak pic、英国(例えばB K 3 0 0、B D 3 5 6、B K 3 5 7)及び3M-Neotechnic Ltd、英国(例えばS p r a y m i s e r)から商業的に入手できる。

【0033】

10

弁シール、特にガスケットシール及び計量チャンバ周りのシールは、特に内容物がエタノールを含む場合に製剤の内容物への抽出に耐性である材料から製造することができる。

【0034】

弁材料、特に計量チャンバの製造用材料は、不活性で、特に内容物がエタノールを含む場合に製剤の内容物による分解に耐性な材料から製造できる。計量チャンバの製造にあたり使用するのに特に好適な材料には、ポリエステル、例えばポリブチレンテレフタレート(P B T)及びアセタール、特にP B Tが含まれる。

【0035】

計量チャンバ及び/又は弁軸の製造用材料は、所望には、フッ素化、部分的にフッ素化させるか、又はフッ素含有物質で含浸して、薬剤の堆積に耐久性を付与してよい。

20

【0036】

完全に又は実質的に金属成分からなる弁(例えばS p r a y m i s e r、3M-Neotechnic)は本発明による使用のために特に有利である。

【0037】

鼻内スプレー又は点鼻液は、水性又は非水性のビヒクルを用いて、増粘剤、緩衝塩又はp H調整用の酸又はアルカリ、等張性調整剤、保存剤又は酸化防止剤を添加するか又は添加せずに配合することができる。

【0038】

本発明のもう一つの実施態様では、グリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩とロフルミラストとを組み合わせる含有する医薬製剤は乾燥粉末である、すなわち、ロフルミラストとグリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩は微粉碎されたグリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩及びロフルミラストと一緒に、場合により微粉碎された製剤学的に認容性の担体(これは存在することが好ましく、乾燥粉末吸入組成物中の担体として公知の1種以上の材料、例えばサッカライド、例えばモノサッカライド、ジサッカライド、ポリサッカライド及び糖アルコール、例えばアラビノース、グルコース、フルクトース、リボース、マンノース、スクロース、トレハロース、ラクトース、マルトース、デンプン、デキストラン又はマンニトールであってよい)を含有する乾燥粉末である。特に有利な担体はラクトース、特に一水和物の形のラクトースである。乾燥粉末は、ゼラチン又はプラスチックのカプセル中、又はプリスター中で、乾燥粉末吸入装置中で使用するために、有利にはグリコピロニウムの製剤学的に認容性の塩及びロフルミラストと一緒に、各カプセル中の粉末の全質量を5 m g ~ 5 0 m gにする量で担体を含有する混合物の服用単位であってよい。選択的に、乾燥粉末は多用量型乾燥粉末吸入装置の貯蔵容器中に含まれていてよい。カプセル及びカートリッジ又は、例えばゼラチン、又は例えば積層アルミ箔のプリスターは吸入器又は注入器で使用するために、有効成分と好適な粉末基材、例えばラクトース又はデンプン、有利にはラクトースの粉末混合物を含めて配合してよい。この態様では、有効成分は好適には、乾燥粉末製剤の投与後に有効成分の事実上全てが肺に吸入しうるように微細化され、従って有効成分は100 μ m未満の粒度、所望には20 μ mの粒度、有利には1 ~ 10 μ mの粒度を有する。固体担体は、存在するのであれば、一般に、300 μ m、有利には200 μ mの最大粒径を有し、適切には、40 ~ 100 μ m、有利には50 ~ 75 μ mの平均粒径を有する。有効成分の粒度及び、乾燥粉末組成物中に存在するので

30

40

50

あれば固体担体の粒度は、慣用の方法によって、例えば、気流粉碎機、ボールミル又は振動粉碎機中での粉碎、微量沈降、噴霧乾燥、凍結乾燥又は超臨界媒体からの再結晶によって所望の程度にまで下げることがでる。

【0039】

本発明の組成物の吸入形は微粉碎粒子形であるが、一方で吸入装置は、例えば乾燥粉末の単位用量を含有するカプセル又はプリスターから乾燥粉末を搬送するよう適合された乾燥粉末吸入装置又は多用量乾燥粉末吸入装置であつてよい。かかる乾燥粉末吸入装置はこの分野で知られている。挙げられる例は、Cyclohaler（登録商標）、Diskhaler（登録商標）、Rotadisk（登録商標）、Turbohaler（登録商標）又はEP0505321号、EP407028号、EP650410号、EP691865号又はEP725725号に開示される乾燥粉末吸入装置（Ultrahaler（登録商標））である。

10

【0040】

噴霧化による吸入用の製剤は水性ビヒクルと一緒に、酸又はアルカリ、緩衝塩、等張性調整剤又は抗生物質のような薬剤を添加して配合することができる。これらは濾過又はオートクレーブ中での加熱によって滅菌することができる。この種の投与のために好適な技術はこの分野で知られている。一例としては、Mystic（登録商標）技術（例えばUS6397838号、US6454193号及びUS6302331号）並びにRespi-mat（登録商標）技術又はPari社によるe-flow技術が挙げられる。

【0041】

有利な単位投与製剤は、有効成分の前記のような製剤学的に有効な用量又はその適切な小部分を含有する製剤である。このように、加圧式定量エーロゾルによる送達用に設計された製剤の場合に、エーロゾルの1回の動作で治療学的有効量の半分が送達されれば、治療学的に有効な用量を送達するのに2回の動作が必要である。

20

【0042】

特に前記した成分の他に、本発明の製剤は、この分野に慣例で、当該製剤の種類に関連する他の薬剤を含んでよい。更に、本発明による製剤は、米国食品医薬品局によって定義される生物学的同等性を含む。

【0043】

本発明を以下の実施例によって説明するが、本発明を制限するものではない。

30

【0044】

固定組合せ物

実施例1：粉末吸入器（吸入カプセルを基礎とする単一用量系）

240mgの微粉碎されたR,R-グリコピロニウムプロミド、400mgの微粉碎されたロフルミラスト及び28.8gのラクトース一水和物（Ph.Eur.4）を乱流混合機中で2段階で混合する。その配合物を篩別（0.71mmの篩）し、そして遊星型ミキサのコンテナ中に移す。付加的な70.0gのラクトース一水和物の添加と混合後に、25mgのその配合物を、粉末吸入器で投与可能なサイズ3のカプセル中に充填する。1カプセルは、60µgのR,R-グリコピロニウムプロミド及び100µgのロフルミラストを含有する。

40

【0045】

実施例2：粉末吸入器（多用量系）

1000gのラクトース一水和物（Ph.Eur.4）を篩別粉碎機によって篩別する。2.5gの微粉碎された（篩別；0.5mmの篩）ロフルミラスト及び147.5gの解凝集されたラクトース一水和物を乱流混合機中で配合する。195gの解凝集されたラクトース一水和物を高剪断ミキサ中に装填し、そして1.5gの微粉碎（篩別、0.5mmの篩）R,R-グリコピロニウムプロミドを添加して配合物を形成する。予備配合されたロフルミラスト-ラクトースを篩別し（0.5mmの篩）、高剪断ミキサのコンテナに添加し、そしてR,R-グリコピロニウムプロミド-ラクトース配合物と混合する。引き続き650gの解凝集されたラクトース一水和物を添加し、混合する。1.5gの配合物を多

50

用量粉末吸入器のレザボア中に充填する。完全に組み立てた後に、粉末吸入器を保護箔にくるみ、湿気から保護する。かかる粉末吸入器は、60回の単一用量(20mgの粉末)を含有し、それぞれ30 μ gのR, R-グリコピロニウムブロミド及び50 μ gのロフルミラストを含有する。

【0046】

実施例3：粉末吸入器(多用量系)

5.33gの微粉碎されたロフルミラスト及び14.7gのラクトース水和物(Ph. Eur. 4)を篩別し(0.5mmの篩)、そして乱流混合機中で混合する。得られた配合物を篩別(0.5mmの篩)し、そして微粉碎されたR, R-グリコピロニウムブロミド(0.5mmのメッシュで篩別した)及び169.3gのラクトース水和物(Ph. Eur. 4)と一緒に、鋼製回分容器中に充填し、そして乱流ミキサ中で配合する。こうして得られた1.2gの配合物を粉末吸入器の粉末レザボア中に充填する。完全に組み立てた後に、粉末吸入器を保護箔にくるみ、湿気から保護する。かかる粉末吸入器は、少なくとも120回の単一用量(7.5mgの粉末)を含有することができ、それぞれ120 μ gのR, R-グリコピロニウムブロミド及び200 μ gのロフルミラストを有する。

10

【0047】

B. 自由組合せ物

実施例1：R, R-グリコピロニウムブロミドを、吸入による投与に適した形で提供する。ロフルミラストを、経口投与用の医薬製品として提供する。

【0048】

ロフルミラスト錠剤

質量は、0.1mgのロフルミラストを含有する錠剤に対するものである。

20

【0049】

【表1】

1. ロフルミラスト(微粉碎)	0.100 mg
2. ラクトース水和物	49.660 mg
3. トウモロコシデンブ	13.390 mg
4. ポリビドン K90	1.300 mg
5. ステアリン酸マグネシウム(植物性)	0.650 mg
合計	65.100 mg

30

【0050】

製造：(1)を(3)の一部と混合し、そして磨砕物を遊星型ミル中で製造する。その磨砕物を、流動床造粒システムの生成物容器中で(2)及び残量の(3)と一緒にし、そして(4)を精製水中に溶かした5%造粒溶液を噴霧し、好適な条件下に乾燥させる。その造粒物に(5)を添加し、そして混合後に得られた混合物を打錠機で加圧して、平均質量65.1mgを有する錠剤を得る。

【0051】

質量は、0.125mgのロフルミラストを含有する錠剤に対するものである。

40

【0052】

【表2】

1. ロフルミラスト	0.125 mg
2. ラクトース水和物	49.660 mg
3. トウモロコシデンブ	13.390 mg
4. ポリビドン K90	1.300 mg
5. ステアリン酸マグネシウム(植物性)	0.650 mg
合計	65.125 mg

【0053】

50

製造：(1)を(3)の一部と混合し、そして磨砕は遊星型ミルで行う。その磨砕物を、流動床造粒システムの生成物容器中で(2)及び残量の(3)と一緒にし、そして(4)を精製水中に溶かした5%造粒溶液を噴霧し、好適な条件下に乾燥させる。その造粒物に(5)を添加し、そして混合後に得られた混合物を打錠機で加圧して、平均質量65.125mgを有する錠剤を得る。

【0054】

質量は、0.25mgのロフルミラストを含有する錠剤に対するものである。

【0055】

【表3】

1.	ロフルミラスト	0.250 mg
2.	微結晶性セルロース	33.900 mg
3.	トウモロコシデンプン	2.500 mg
4.	ポリビドン K90	2.250 mg
5.	ナトリウムカルボキシメチルデンプン(タイプA)	20.000 mg
6.	ステアリン酸マグネシウム(植物性)	0.600 mg
	合計	59.500 mg

10

【0056】

製造：(1)を(3)の一部と混合し、そして磨砕は遊星型ミルで行う。その磨砕物を、流動床造粒システムの生成物容器中で(2)、(5)及び残量の(3)と一緒にし、そして(4)を精製水中に溶かした5%造粒溶液を噴霧し、好適な条件下に乾燥させる。その造粒物に(6)を添加し、そして混合後に得られた混合物を打錠機で加圧して、平均質量59.5mgを有する錠剤を得る。

20

【0057】

本発明は有利な製剤及び成分に関して説明しているが、これらは限定を意図するものではないと理解すべきである。それに対して、当業者は、矯味剤、保存剤、付加的な有効成分などのような種々の随意の成分が含まれることを理解しており、一方でそれもまた本発明の実施態様である。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2005/050800

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/40 A61K31/44 A61P11/00		
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) IPC 7 A61K A61P		
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, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, PASCAL, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/069945 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; PIEPER MICHAEL PAUL (DE); PAIRET MICHEL) 12 September 2002 (2002-09-12) cited in the application page 2, line 14 page 5, line 10 page 6, line 35 - page 7, line 10; claims 1,5,6,9,10	1-20
Y	US 2004/002548 A1 (BOZUNG KARL-HEINZ ET AL) 1 January 2004 (2004-01-01) claims 1,11-14	1-20
A	EP 1 369 129 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 10 December 2003 (2003-12-10) paragraphs '0062!', '0068!'	1-20
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 May 2005		Date of mailing of the international search report 20/05/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Paul Soto, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/050800

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 100 61 137 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB) 20 June 2002 (2002-06-20) paragraphs '0036!, '0047!; claims -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/050800**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 15-19 (industrial applicability)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 15-19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2005/050800

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 02069945	A	12-09-2002	DE 10110772 A1 12-09-2002			
			BR 0207883 A 27-07-2004			
			CA 2439763 A1 12-09-2002			
			CZ 20032635 A3 15-09-2004			
			WO 02069945 A2 12-09-2002			
			EP 1372649 A2 02-01-2004			
			HU 0400782 A2 28-07-2004			
			JP 2004521134 T 15-07-2004			
			MX PA03008045 A 04-12-2003			
			NZ 528621 A 29-04-2005			
			PL 363078 A1 15-11-2004			
			US 2002193393 A1 19-12-2002			
			US 2004024007 A1 05-02-2004			
			US 2004002548	A1	01-01-2004	DE 19921693 A1 16-11-2000
						AT 245976 T 15-08-2003
AU 775588 B2 05-08-2004						
AU 4754500 A 05-12-2000						
BG 106095 A 28-06-2002						
BR 0010498 A 26-02-2002						
CA 2368583 A1 23-11-2000						
CN 1350465 A 22-05-2002						
CZ 20014055 A3 13-02-2002						
DE 50003116 D1 04-09-2003						
DK 1178832 T3 03-11-2003						
EA 4657 B1 24-06-2004						
EE 200100594 A 17-02-2003						
WO 0069468 A1 23-11-2000						
EP 1178832 A1 13-02-2002						
EP 1327452 A2 16-07-2003						
ES 2203470 T3 16-04-2004						
HR 20010828 A1 28-02-2003						
HU 0201103 A2 28-09-2002						
JP 2002544239 T 24-12-2002						
MX PA01011400 A 04-06-2002						
NO 20015359 A 02-11-2001						
NZ 515596 A 31-10-2003						
PL 352131 A1 28-07-2003						
PT 1178832 T 31-12-2003						
SI 1178832 T1 31-12-2003						
SK 16372001 A3 05-03-2002						
TR 200103233 T2 22-04-2002						
US 2002115681 A1 22-08-2002						
US 6455524 B1 24-09-2002						
US 6433027 B1 13-08-2002						
ZA 200108942 A 26-08-2002						
EP 1369129	A	10-12-2003				CA 2440374 A1 19-09-2002
			EP 1369129 A1 10-12-2003			
			US 2004082653 A1 29-04-2004			
			WO 02072145 A1 19-09-2002			
DE 10061137	A	20-06-2002	DE 10061137 A1 20-06-2002			

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(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, MC, 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, 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100114890
弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

(74) 代理人 230100044
弁護士 ラインハルト・アインゼル

(72) 発明者 ルネ ロシャー
ドイツ連邦共和国 コンスタンツ マイナウシュトラッセ 9 6

(72) 発明者 クリストフ カール
オーストリア国 プルカースドルフ クレスガッセ 3

F ターム(参考) 4C076 AA29 AA93 BB01 BB25 BB27 CC15 DD67A FF02
4C086 AA01 AA02 BC07 BC17 MA02 MA03 MA04 MA05 MA13 MA43
MA52 MA56 MA59 NA05 ZA34 ZA59 ZA61 ZB13 ZB26 ZC20
ZC41