

(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2005-532378

(P2005-532378A)

(43) 公表日 平成17年10月27日(2005. 10. 27)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/46	A 6 1 K 31/46	4 C O 5 4
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/10	A 6 1 K 9/10	4 C O 8 4
A 6 1 K 9/14	A 6 1 K 9/14	4 C O 8 6
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	4 C 2 O 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-518565 (P2004-518565)	(71) 出願人	503137975
(86) (22) 出願日	平成15年6月25日 (2003. 6. 25)		ペーリンガー インゲルハイム ファルマ
(85) 翻訳文提出日	平成17年1月11日 (2005. 1. 11)		ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/006667		テル ハフツング ウント コンパニー
(87) 国際公開番号	W02004/004724		コマンディトゲゼルシャフト
(87) 国際公開日	平成16年1月15日 (2004. 1. 15)		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(31) 優先権主張番号	102 30 750.4		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
(32) 優先日	平成14年7月9日 (2002. 7. 9)	(74) 代理人	100082005
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 稲田 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】 新規な抗コリン作動薬およびNK 1 レセプタアンタゴニストを含む新規な医薬組成物

(57) 【要約】

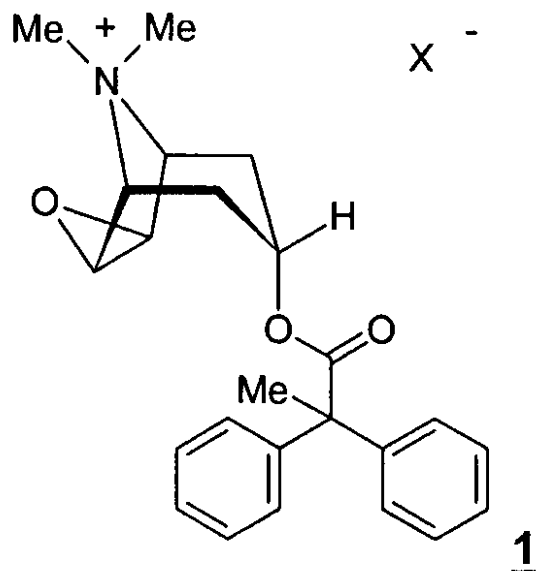
本発明は、新規な抗コリン作動薬およびNK1-レセプタアンタゴニストを含む、新規な医薬組成物、その製法並びに呼吸器疾患の治療におけるその使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の一般式1：

【化 1】



10

20

(式中、 X^- は、単一の負の電荷を持つアニオン、好ましくは塩素、臭素、ヨウ素、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、硝酸、マレイン酸、酢酸、クエン酸、フマル酸、酒石酸、蔞酸、琥珀酸、安息香酸およびp-トルエンスルホン酸のアニオンからなる群から選択されるアニオンを表す)

で表される抗コリン作動薬の一種またはそれ以上を、場合によりエナンチオマー、エナンチオマー混合物、またはそのラセミ体として、場合により溶媒和物または水和物として、一種またはそれ以上の NK_1 レセプタアンタゴニスト(2)と共に含有し、任意に製薬上許容される賦形剤を含有していても良い、医薬組成物。

【請求項 2】

該活性物質1および2が、単一の処方物中に一緒に、または別々の2つの処方物中に存在する、請求項1記載の医薬組成物。

30

【請求項 3】

上記式1の化合物において、 X^- が塩素、臭素、4-トルエンスルホン酸およびメタンスルホン酸イオンからなる群から選択される負に帯電したアニオンである、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

上記式1の化合物において、 X^- が臭素を表す、請求項1～3の何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

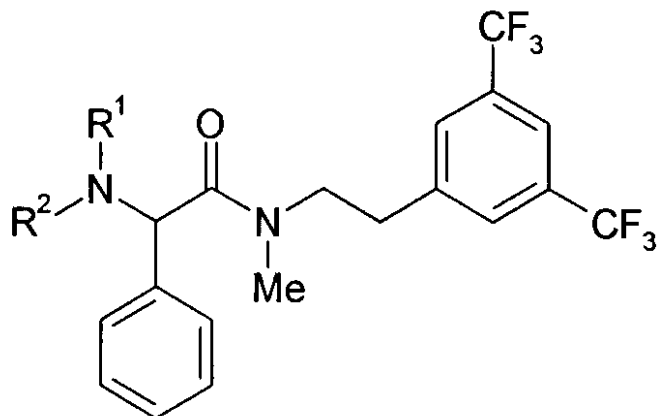
上記活性物質2が、BIIF 1149、CP-122721、FK-888、NKP 608C、NKP 608A、CGP 60829、SR 48968 (サレデュタント)、SR 140333 (ノルピタンチウムベシレート)/クロリド]、LY 303 870 (ラネピタント)、MEN-11420(ネパデュタント)、SB 223412、MDL-105172A、MDL-103896、MEN-11149、MEN-11467、DNK 333A、SR-144190、YM-49244、YM-44778、ZM-274773、MEN-10930、S-19752、ニューロノルム、YM-35375、DA-5018、MK-869、L-754030、CJ-11974、L-758298、DNK-33A、6b-I、CJ-11974、TAK-637、GR 205171、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-{4-[(3-ヒドロキシプロピル)-メチルアミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセトアミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-[4-(シクロプロピルメチルメチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メ

40

50

チル-2-フェニルアセトアミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-{4-[(2-ヒドロキシエチル)-(3-ヒドロキシプロピル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-{4-[シクロプロピルメチル-(3-ヒドロキシプロピル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミド、および以下の一般式3：

【化2】



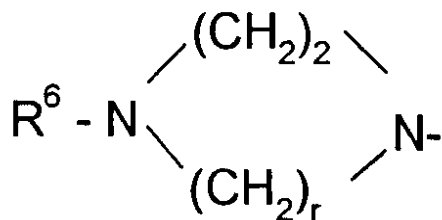
3

10

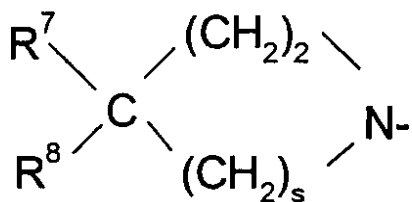
(式中、R¹およびR²は、これらが結合しているN原子と共に、以下の式で表されるリングを形成し、

20

【化3】



30



40

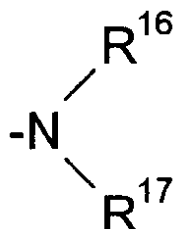
(式中、rおよびsは2または3を表し、

R⁶はH、-C₁-C₅-アルキル基、C₃-C₅-アルケニル基、プロピニル基、ヒドロキシ(C₂-C₄)アルキル基、メトキシ(C₂-C₄)アルキル基、ジ(C₁-C₃)アルキルアミノ(C₂-C₄)アルキル基、アミノ(C₂-C₄)アルキル基、アミノ基、ジ(C₁-C₃)アルキルアミノ基、モノフルオロ-乃至パーフルオロ(C₁-C₂)アルキル基、N-メチルピペリジニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基またはピリダジニル基を表し、

R⁷は以下の(a)~(d)に示された意味の一種を表し：

- (a) ヒドロキシ基、
- (b) 4-ピペリジノピペリジニル基、
- (c) 式：

【化 4】



(式中、 R^{16} および R^{17} は夫々独立にH、 (C_1-C_4) アルキル基、 (C_3-C_6) シクロアルキル基、ヒドロキシ (C_2-C_4) アルキル基、ジヒドロキシ (C_2-C_4) アルキル基、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_2-C_4) アルキル基、フェニル (C_1-C_4) アルキル基またはジ (C_1-C_3) アルキルアミノ (C_2-C_4) アルキル基を表す)、

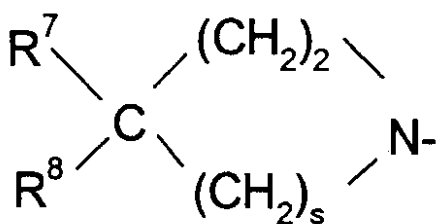
R^8 はHを表す))

で表されるアリアルグリシンアミド誘導体であって、場合によりそのエナンチオマー、およびそのエナンチオマー混合物、場合によりそのラセミ体から選択される、請求項1~4の何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

上記活性物質2が、BIIF 1149、CP-122721、CGP 60829、MK-869、CJ-11974、GR 205171、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-{4-[(3-ヒドロキシプロピル)-メチルアミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセトアミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-[4-(シクロプロピルメチルメチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセトアミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-{4-[(2-ヒドロキシエチル)-(3-ヒドロキシプロピル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-{4-[シクロプロピルメチル-(3-ヒドロキシプロピル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミドおよび一般式3(式中、 R^1 および R^2 は、これらが結合しているN原子と共に、以下の式で表されるリングを形成し、

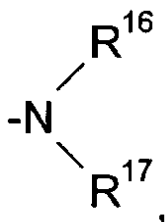
【化 5】



(式中、sは2または3を表し、

R^7 は以下の式：

【化 6】



(式中、 R^{16} および R^{17} は夫々独立にH、 (C_1-C_4) アルキル基、 (C_3-C_6) シクロアルキル基、ヒドロキシ (C_2-C_4) アルキル基、ジヒドロキシ (C_2-C_4) アルキル基、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_2-C_4) アルキル基、フェニル (C_1-C_4) アルキル基またはジ (C_1-C_3) アルキルアミノ (C_2-C_4) アル

キル基を表す)、

R⁸はHを表す)))

で表されるアリールグリシンアミド誘導体であって、場合によりそのエナンチオマー、およびそのエナンチオマー混合物、場合によりそのラセミ体から選択される、請求項1~5の何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

上記活性物質2が、(S)-N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセトアミドまたはその酸付加塩である、請求項1~6の何れか1項に記載の医薬組成物。

10

【請求項8】

上記活性物質1対2の質量比が、1:100~100:1、好ましくは1:80~80:1なる範囲内にある、請求項1~7の何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

一回の投与が、0.01~10000 µg、好ましくは0.1~2000 µgなる範囲内の、上記活性物質1と2との組み合わせの用量に相当する、請求項1~8の何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

該組成物が、吸入に適した処方物形状にある、請求項1~9の何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

該組成物が、吸入可能な散剤、プロペラント-含有計量エアロゾルおよびプロペラントを含まない吸入可能な溶液または懸濁液から選択される処方物である、請求項10記載の医薬組成物。

20

【請求項12】

該組成物が、単糖類、二糖類、オリゴ糖類および多糖類、ポリアルコール類、塩類、またはこれら賦形剤の混合物から選択される適当な生理的に許容される賦形剤との混合物として、上記活性物質1および2を含む吸入可能な散剤である、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項13】

該賦形剤が、250 µmまで、好ましくは10~150 µmなる範囲の、最大平均粒径を有する、請求項12記載の吸入可能な散剤。

30

【請求項14】

上記請求項12または13に記載の吸入可能な散剤を含むことを特徴とする、カプセル。

【請求項15】

該医薬組成物が、その成分として、上記活性物質1および2のみを含有する吸入可能な散剤である、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項16】

該医薬組成物が、溶解された状態または分散された状態で、上記活性物質1および2を含む、プロペラント-含有吸入可能なエアロゾルである、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項17】

該医薬組成物が、プロペラントガスとして、n-プロパン、n-ブタンまたはイソブタン等の炭化水素、もしくはメタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパンまたはシクロブタンの塩素化および/またはフッ素化誘導体等のハロ炭化水素を含む、請求項16記載のプロペラント-含有吸入可能なエアロゾル。

40

【請求項18】

該プロペラントガスが、TG11、TG12、TG134a、TG227またはこれらの混合物、好ましくはTG134a、TG227またはこれらの混合物である、請求項17記載のプロペラント-含有吸入可能なエアロゾル。

【請求項19】

補助溶剤、安定化剤、界面活性剤、酸化防止剤、滑剤および該吸入可能なエアロゾルのpHを調節するための手段から選択される、1種またはそれ以上の他の成分を含んでいても

50

よい、請求項16、17または18記載のプロペラント-含有吸入可能なエアロゾル。

【請求項20】

5質量%までの量で、上記活性物質1および/または2を含むことができる、請求項16～19の何れか1項に記載のプロペラント-含有吸入可能なエアロゾル。

【請求項21】

該溶剤として、水、エタノールまたは水とエタノールとの混合物を含む、プロペラントを含まない吸入可能な溶液または懸濁液である、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項22】

該pHが2～7、好ましくは2～5なる範囲内にある、請求項21記載の吸入可能な溶液または懸濁液。

10

【請求項23】

該pHが、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、琥珀酸、フマル酸、酢酸、蟻酸およびプロピオン酸またはこれらの混合物から選択される酸によって調節されている、請求項22記載の吸入可能な溶液または懸濁液。

【請求項24】

場合により、他の補助溶剤および/または賦形剤を含む、請求項21～23の何れか1項に記載の吸入可能な溶液または懸濁液。

【請求項25】

該補助溶剤として、ヒドロキシル基または他の極性基を含む成分、例えばアルコール、特にイソプロピルアルコール、グリコール、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およびポリオキシエチレン脂肪酸エステルを含む、請求項24記載の吸入可能な溶液または懸濁液。

20

【請求項26】

該賦形剤として、界面活性剤、安定化剤、錯化剤、酸化防止剤および/または保存剤、香料、製薬上許容される塩類および/またはビタミン類を含む、請求項24または25記載の吸入可能な溶液または懸濁液。

【請求項27】

該錯化剤として、エデト酸またはエデト酸の塩、好ましくはエデト酸ナトリウムを含む、請求項26記載の吸入可能な溶液または懸濁液。

30

【請求項28】

該酸化防止剤として、アスコルビン酸、ビタミンA、ビタミンEおよびトコフェロールから選択される化合物を含む、請求項26または27記載の吸入可能な溶液または懸濁液。

【請求項29】

該保存剤として、セチルピリジニウムクロリド、塩化ベンザルコニウム、安息香酸およびベンゾエートから選択される化合物を含む、請求項26、27または28記載の吸入可能な溶液または懸濁液。

【請求項30】

該活性物質1および2並びに該溶剤に加えて、塩化ベンザルコニウムおよびエデト酸ナトリウムのみを含む、請求項24～29の何れか1項に記載の吸入可能な溶液または懸濁液。

40

【請求項31】

該活性物質1および2並びに該溶剤に加えて、塩化ベンザルコニウムのみを含む、請求項24～29の何れか1項に記載の吸入可能な溶液または懸濁液。

【請求項32】

濃縮物または滅菌された、そのまま使用できる吸入可能な溶液または懸濁液である、請求項21～31の何れか1項に記載の吸入可能な溶液または懸濁液。

【請求項33】

吸入器、好ましくはハンディーヘイラー内での、請求項14記載のカプセルの使用。

【請求項34】

50

WO 91/14468に記載された吸入器またはWO 97/12687の図6aおよび6bに記載されたような吸入器で噴霧するための、請求項21～31の何れか1項に記載の吸入可能な溶液の使用。

【請求項35】

ベンチュリーの原理またはその他の原理に従って、超音波または圧縮空気により、吸入可能なエアロゾルを生成する、エネルギー動作型で自立式の、または持運び型のネブライザーで噴霧するための、請求項32記載の吸入可能な溶液の使用。

【請求項36】

気道の炎症性または閉塞性疾患の治療用医薬を製造するための、請求項1～32の何れか1項に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な抗コリン作動薬およびNK₁レセプタアンタゴニストを主成分とする新規な医薬組成物、これらを製造するための方法および呼吸器疾患の治療におけるその使用に関するものである。

【発明の開示】

【0002】

本発明は、新規な抗コリン作動薬およびNK₁レセプタアンタゴニストを主成分とする新規な医薬組成物、これらを製造するための方法および呼吸器疾患の治療におけるその使用に関するものである。

20

驚いたことに、予想外に有利な治療効果、特に相乗的な効果が、式1の新規な抗コリン作動薬の1種またはそれ以上、好ましくは1種を、1種またはそれ以上、好ましくは1種のNK₁レセプタアンタゴニスト2と共に使用した場合に、気道の炎症性および/または閉塞性の疾患の治療において観測できる。この相乗作用のために、本発明による医薬組成物は、通常の様式の単独療法(monotherapy)において使用される個々の化合物に関連する用量よりも、少ない用量で使用できる。

【0003】

本発明による、これら活性物質の組み合わせは、驚いたことに、迅速な活性の発現および活性の長期持続性両者により特徴付けられる。このことは、一方では一度この組み合わせが投与された場合においては、患者が迅速なその状態における改善性を経験し、かつ他

30

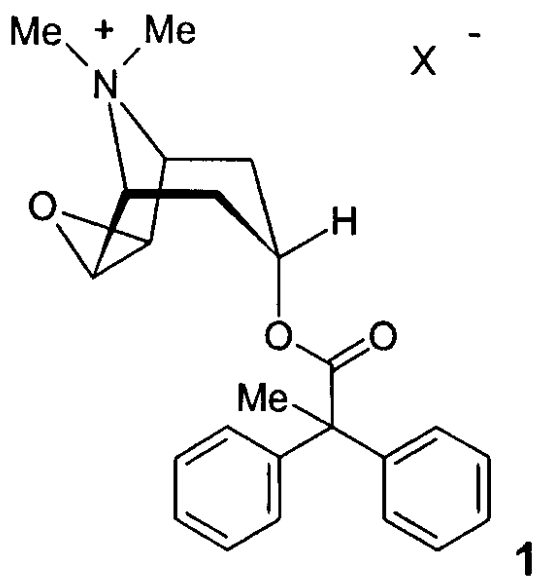
方ではその長期間に渡り持続する効果のために、この薬物を1日1回摂取するだけで十分である等の、患者の安寧感にとって、極めて重要である。

上記本発明の効果は、上記2種の活性物質を、単一の活性物質処方として、同時に投与した場合、およびこれらの物質を別々の処方物として、連続的に投与した場合の両者において観測できる。本発明によれば、これら2種の活性成分を、単一の処方物として同時に投与することが好ましい。

本発明の範囲内において、使用する抗コリン作動薬は、以下の式1で示される塩である：

【0004】

【化 1】



10

【0005】

ここで、 X^- は、単一の負の電荷を持つアニオン、好ましくは塩素、臭素、ヨウ素、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、硝酸、マレイン酸、酢酸、クエン酸、フマル酸、酒石酸、蔞酸、琥珀酸、安息香酸およびp-トルエンスルホン酸アニオンからなる群から選択されるアニオンを表す。

20

好ましくは、本発明において使用する、上記式1の塩は、 X^- が、塩素、臭素、4-トルエンスルホン酸およびメタンスルホン酸アニオンからなる群から選択される単一の負の電荷を持つアニオン、好ましくは臭素アニオンを表すものである。

最も好ましくは、本発明において使用する、上記式1の塩は、 X^- が、塩素、臭素およびメタンスルホン酸アニオンからなる群から選択される単一の負の電荷を持つアニオン、好ましくは臭素アニオンを表すものである。

本発明によれば、特に好ましいものは、該塩は、上記式1において、 X^- が臭素アニオンを表すものである。

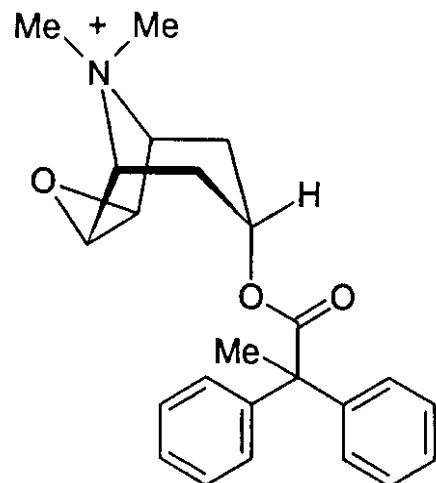
30

上記式1の塩は、国際特許出願W0 02/32899から公知である。

本特許出願の範囲内において、以下の式で表される薬理的に活性なカチオンに関する明確な引照は、1'なる表記を用いることによって、認識することができる：

【0006】

【化 2】



40

【0007】

化合物1に対するあらゆる言及は、当然のこととして、上記カチオン1'への言及をも包

50

含する。

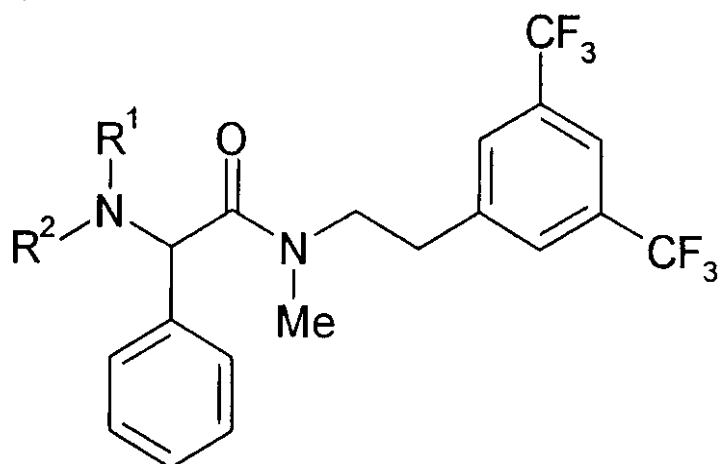
本発明の範囲内において、本発明で利用できる上記塩1に対するあらゆる言及は、得ることのできる、上記化合物の任意の水和物および溶媒和物をも包含する。

本発明の範囲内において、用語「NK₁レセプタアンタゴニスト(以下(活性物質)2という)」は、好ましくはN-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-{4-シクロプロピルメチルピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミド(BIIF 1149)、CP-12 2721、FK-888、NKP 608C、NKP 608A、CGP 60829、SR 48968[サレデュタント(Saredutant)]、SR 140333[ノルピタンチウムベシレート(Nolpitantium besilate)/クロリド]、LY 303 870[ラネピタント(Lanepitant)]、MEN-11420[ネパデュタント(Nepadutant)]、SB 223412、MDL-105172A、MDL-103896、MEN-11149、MEN-11467、DNK 333A、SR-144190、YM-49244、YM-44778、ZM-274773、MEN-10930、S-19752、ニューロノルム(Neuronorm)、YM-35375、DA-5018、アプレピタント(Aprepitant; MK-869、L-754030、CJ-11974、L-758298、DNK-33A、6b-I、CJ-11974、TAK-637、GR 205171および以下の一般式3で表されるアリールグリシンアミド誘導体であって、場合によりそのエナンチオマー、およびそのエナンチオマー混合物、場合によりそのラセミ体からなる群から選択される化合物を表す：

10

【 0 0 0 8 】

【 化 3 】



20

30

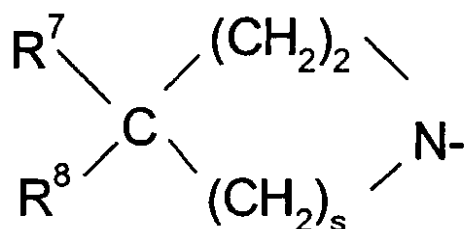
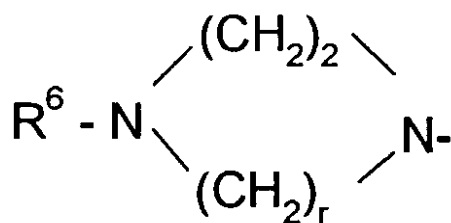
3

【 0 0 0 9 】

ここでR¹およびR²は、これらが結合しているN原子と共に、以下の式で表されるリングを形成し：

【 0 0 1 0 】

【化4】



10

【0011】

ここで、sは2または3を表し、

R⁶はH、-C₁-C₅-アルキル基、C₃-C₅-アルケニル基、プロピニル基、ヒドロキシ(C₂-C₄)アルキル基、メトキシ(C₂-C₄)アルキル基、ジ(C₁-C₃)アルキルアミノ(C₂-C₄)アルキル基、アミノ(C₂-C₄)アルキル基、アミノ基、ジ(C₁-C₃)アルキルアミノ基、モノフルオロ-乃至パーフルオロ(C₁-C₂)アルキル基、N-メチルピペリジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基またはピリダジニル基を表し、

20

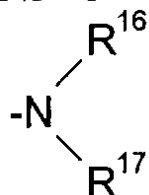
R⁷は以下の(a)~(d)に示された意味の一種を表し：

- (a) ヒドロキシ基、
- (b) 4-ピペリジノピペリジル基、
- (c) 式：

30

【0012】

【化5】



【0013】

(ここで、R¹⁶およびR¹⁷は夫々独立にH、(C₁-C₄)アルキル基、(C₃-C₆)シクロアルキル基、ヒドロキシ(C₂-C₄)アルキル基、ジヒドロキシ(C₂-C₄)アルキル基、(C₁-C₃)アルコキシ(C₂-C₄)アルキル基、フェニル(C₁-C₄)アルキル基またはジ(C₁-C₃)アルキルアミノ(C₂-C₄)アルキル基を表す)、

40

R⁸はHを表す。

【0014】

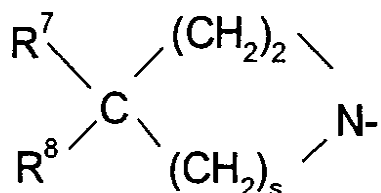
上記式3で表される化合物は、例えば国際特許出願WO 96/32386、WO 97/32865およびWO 02/32865によって公知であり、これら特許出願の開示事項全体を、本発明の参考とする。

好ましくは、上記化合物2は、BIIF 1149、CP-122721、CGP 60829、MK-869、CJ-11974、GR 205171および一般式3で表されるアリールグリシンアミド誘導体(式中、R¹およびR²は、これらが結合しているN原子と共に、以下の式で表されるリングを形成し：

50

【 0 0 1 5 】

【 化 6 】



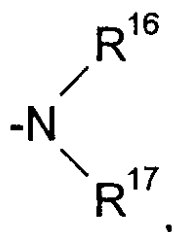
【 0 0 1 6 】

(式中、sは2または3を表し、

R⁷は以下の式：

【 0 0 1 7 】

【 化 7 】



10

20

【 0 0 1 8 】

で表される基を示し

(ここで、R¹⁶およびR¹⁷は夫々独立にH、(C₁-C₄)アルキル基、(C₃-C₆)シクロアルキル基、ヒドロキシ(C₂-C₄)アルキル基、ジヒドロキシ(C₂-C₄)アルキル基、(C₁-C₃)アルコキシ(C₂-C₄)アルキル基、フェニル(C₁-C₄)アルキル基またはジ(C₁-C₃)アルキルアミノ(C₂-C₄)アルキル基を表す)、

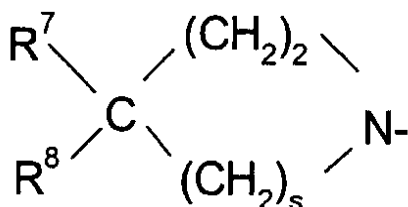
R⁸はHを表す。)であって、場合によりそのエナンチオマー、およびそのエナンチオマー混合物、場合によりそのラセミ体から選択される。

特に好ましくは、該化合物2は、BIIF 1149および上記一般式3で表されるアリアルグリシンアミド誘導体であって、場合によりそのエナンチオマー、およびそのエナンチオマー混合物、場合によりそのラセミ体であり、該式3において、R¹およびR²が、これらが結合しているN原子と共に、以下の式で表されるリングを形成し：

30

【 0 0 1 9 】

【 化 8 】



40

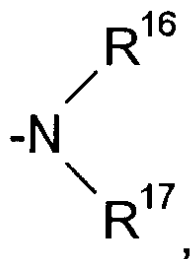
【 0 0 2 0 】

ここで、sは2であり、

R⁷は以下の式：

【 0 0 2 1 】

【化 9】



【0022】

10

(ここで、 R^{16} および R^{17} は夫々独立にH、 (C_1-C_4) アルキル基、 (C_3-C_6) シクロアルキル基、ヒドロキシ (C_2-C_4) アルキル基、またはジヒドロキシ (C_2-C_4) アルキル基を表す)、

R^8 がHを表すものから選択される。

特に、上記式2の化合物として最も好ましいものは、場合によりエナンチオマー、およびエナンチオマー混合物、および場合によりラセミ体の形状にある、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-{4-[(3-ヒドロキシプロピル)-メチルアミノ]}-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセトアミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-[4-(シクロプロピルメチルメチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセトアミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-{4-[(2-ヒドロキシエチル)-(3-ヒドロキシプロピル)-アミノ]}-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミドおよびN-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-{4-[シクロプロピルメチル-(3-ヒドロキシプロピル)-アミノ]}-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミドである。

20

【0023】

特に重要な上記化合物2は、場合によりエナンチオマー、特に(S)-エナンチオマーとしての、場合によりエナンチオマー混合物としての、および場合によりラセミ体の形状にある、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセトアミドである。アルキル基(他の基の一部である場合も含む)の例は、特に述べない限り、炭素原子数1~5の分岐鎖または直鎖アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、n-ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル(tert-ブチル)基等である。これらプロピル、ブチルおよびペンチルの定義は、常にその関連する異性体の基をも包含する。ヒドロキシまたはジヒドロキシアルキル基は、1または2個のヒドロキシ基で置換されたアルキル基である。

30

アルケニル基(他の基の一部である場合も含む)の例は、少なくとも一つの二重結合を持つ、炭素原子数3~5の分岐鎖または直鎖アルケニル基、例えばプロペニル、イソプロペニル、ブテニル等である。

【0024】

40

シクロアルキル基は、一般に炭素原子数3~6の飽和環式炭化水素基を意味する。その例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル基等を含む。

場合によりアルコキシ基とも呼ぶことのできる、アルキルオキシ基は、酸素原子を介して結合した直鎖または分岐鎖アルキル基を意味する。メトキシ基が特に好ましい。

本発明の範囲内において、上記NK₁-レセプタアンタゴニスト2に対するあらゆる言及は、存在し得るそのあらゆる薬理的に許容される酸付加塩に対する言及をも含む。

上記活性物質2から製造できる、該薬理的に許容される酸付加塩とは、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、琥珀酸、乳酸、クエン酸

50

、酒石酸またはマレイン酸の塩から選択される、薬理的に許容される塩を意味する。本発明による特に好ましい化合物2の塩は、酢酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩およびメタンスルホン酸塩から選択されるものである。

【0025】

本発明による該活性物質1と2との薬理的な組み合わせは、好ましくは吸入により投与される。適当なカプセル[インハレット(inhalettes)]に収納された、適当な吸入可能な散剤は、適当な散剤吸入器を用いて、投与することができる。あるいはまた、この薬物は、適当な吸入エーロゾルの適用によって、吸入することもできる。これらは、また例えばHFA134a、HFA227またはこれらの混合物をプロペラントガスとして含有する、粉末の吸入可能なエーロゾルをも含む。この薬物は、また該活性物質1と2とからなる薬理的な組み合わせを含む適当な溶液を用いて、吸入することも可能である。 10

従って、一局面において、本発明は、該活性物質1と2との組み合わせを含有する、医薬組成物に関する。

もう一つの局面において、本発明は、1種以上の塩1および場合により溶媒和物または水和物形状にある、1種以上の化合物2を含む、医薬組成物に関する。これらの活性物質は、単一の処方物において組み合わせても、また2種の別々の処方物に含めてもよい。本発明においては、単一の処方物中に、これら2種の活性物質1および2を含有する医薬組成物が好ましい。

【0026】

別の局面において、本発明は、治療上有効な量の該活性物質1および2に加えて、製薬上許容される賦形剤を含む、医薬組成物に関する。他の局面において、本発明は、治療上有効な量の該活性物質1および2に加えて、如何なる製薬上許容される賦形剤をも含まない医薬組成物に関する。 20

本発明は、また気道の炎症性または閉塞性疾患、特に喘息または慢性の閉塞性肺疾患(COPD)およびこれらの合併症、例えば肺高血圧症並びにアレルギー性および非-アレルギー性鼻炎を治療するための、治療上有効な量の該活性物質1および2を含む医薬組成物を製造するための、該活性物質1および2使用にも関連する。但し、NK₁-レセプタアンタゴニストによる治療が、その同時のまたは連続的な投与による治療上の観点から、禁忌されないことを条件とする。

本発明は、また気道の炎症性および/または閉塞性疾患、特に喘息または慢性の閉塞性肺疾患(COPD)およびこれらの合併症、例えば肺高血圧症並びにアレルギー性および非-アレルギー性鼻炎を治療するための、上記該活性物質1および2を含む医薬組成物の組み合わせを、治療上有効な用量で、同時または連続的に使用することにも関連する。但し、NK₁-レセプタアンタゴニストによる治療が、その同時のまたは連続的な投与による、治療上の観点から、禁忌されないことを条件とする。 30

【0027】

本発明による上記活性物質1および2の組み合わせにおいて、該成分1および2は、そのエナンチオマー、エナンチオマー混合物またはそのラセミ体として存在することができる。

これら2種の活性物質1および2が、本発明による該活性物質の組み合わせにおいて使用できる割合は、変えることができる。活性物質1および2は、その溶媒和物または水和物として存在することができる。これら化合物1および2の選択に応じて、本発明の範囲内において使用できる質量比は、様々な化合物の様々な分子量およびその異なる能力に基いて変動する。概して、本発明による医薬組成物は、上記化合物1および2を、1:100~100:1、好ましくは1:80~80:1なる範囲内の質量比にて含むことができる。 40

【0028】

上記式1の化合物に加えて、NK₁-レセプタアンタゴニスト2として、BIIF 1149、CGP 60829、MK-869、CJ-11974、GR 205171、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-[4-[(3-ヒドロキシプロピル)-メチルアミノ]-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセトアミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニ 50

ルアセトアミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-[4-(シクロプロピルメチルメチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセトアミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-{4-[(2-ヒドロキシエチル)-(3-ヒドロキシプロピル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミドおよびN-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-{4-[シクロプロピルメチル-(3-ヒドロキシプロピル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミド並びに上記一般式3で表されるアリアルグリシンアミド誘導体から選択される化合物を含む、特に好ましい薬理的組み合わせにおいては、上記化合物1および2の質量比は、好ましくは、化合物1'および2が1:50~50:1、より好ましくは1:20~20:1なる範囲の割合で存在するような範囲内にある。

10

【0029】

例えば、本発明の範囲を何等制限すること無しに、本発明の化合物1および2の好ましい組み合わせは、以下のような質量比で該カチオン1'とNK₁-レセプタアンタゴニスト2とを含むことができる：

1:50; 1:49; 1:48; 1:47; 1:46; 1:45; 1:44; 1:43; 1:42; 1:41; 1:40; 1:39; 1:38; 1:37; 1:36; 1:35; 1:34; 1:33; 1:32; 1:31; 1:30; 1:29; 1:28; 1:27; 1:26; 1:25; 1:24; 1:23; 1:22; 1:21; 1:20; 1:19; 1:18; 1:17; 1:16; 1:15; 1:14; 1:13; 1:12; 1:11; 1:10; 1:9; 1:8; 1:7; 1:6; 1:5; 1:4; 1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1; 7:1; 8:1; 9:1; 10:1; 11:1; 12:1; 13:1; 14:1; 15:1; 16:1; 17:1; 18:1; 19:1; 20:1。

上記化合物1および2の組み合わせを含む本発明の医薬組成物は、通常該化合物1および2が、単位投与量当たり、0.01~10000 μg、好ましくは0.1~2000 μg、より好ましくは1~1500 μg、より一層良好には50~1200 μgなる範囲の量で一緒に存在するように使用される。例えば、本発明による該化合物1および2の組み合わせは、単位投与量当たりの、全用量が以下に列挙するような量となるように、該化合物1'とNK₁-レセプタアンタゴニスト2とを含む：

20

【0030】

100 μg, 105 μg, 110 μg, 115 μg, 120 μg, 125 μg, 130 μg, 135 μg, 140 μg, 145 μg, 150 μg, 155 μg, 160 μg, 165 μg, 170 μg, 175 μg, 180 μg, 185 μg, 190 μg, 195 μg, 200 μg, 205 μg, 210 μg, 215 μg, 220 μg, 225 μg, 230 μg, 235 μg, 240 μg, 245 μg, 250 μg, 255 μg, 260 μg, 265 μg, 270 μg, 275 μg, 280 μg, 285 μg, 290 μg, 295 μg, 300 μg, 305 μg, 310 μg, 315 μg, 320 μg, 325 μg, 330 μg, 335 μg, 340 μg, 345 μg, 350 μg, 355 μg, 360 μg, 365 μg, 370 μg, 375 μg, 380 μg, 385 μg, 390 μg, 395 μg, 400 μg, 405 μg, 410 μg, 415 μg, 420 μg, 425 μg, 430 μg, 435 μg, 440 μg, 445 μg, 450 μg, 455 μg, 460 μg, 465 μg, 470 μg, 475 μg, 480 μg, 485 μg, 490 μg, 495 μg, 500 μg, 505 μg, 510 μg, 515 μg, 520 μg, 525 μg, 530 μg, 535 μg, 540 μg, 545 μg, 550 μg, 555 μg, 560 μg, 565 μg, 570 μg, 575 μg, 580 μg, 585 μg, 590 μg, 595 μg, 600 μg, 605 μg, 610 μg, 615 μg, 620 μg, 625 μg, 630 μg, 635 μg, 640 μg, 645 μg, 650 μg, 655 μg, 660 μg, 665 μg, 670 μg, 675 μg, 680 μg, 685 μg, 690 μg, 695 μg, 700 μg, 705 μg, 710 μg, 715 μg, 720 μg, 725 μg, 730 μg, 735 μg, 740 μg, 745 μg, 750 μg, 755 μg, 760 μg, 765 μg, 770 μg, 775 μg, 780 μg, 785 μg, 790 μg, 795 μg, 800 μg, 805 μg, 810 μg, 815 μg, 820 μg, 825 μg, 830 μg, 835 μg, 840 μg, 845 μg, 850 μg, 855 μg, 860 μg, 865 μg, 870 μg, 875 μg, 880 μg, 885 μg, 890 μg, 895 μg, 900 μg, 905 μg, 910 μg, 915 μg, 920 μg, 925 μg, 930 μg, 935 μg, 940 μg, 945 μg, 950 μg, 955 μg, 960 μg, 965 μg, 970 μg, 975 μg, 980 μg, 985 μg, 990 μg, 995 μg, 1000 μg, 1005 μg, 1010 μg, 1015 μg, 1020 μg, 1025 μg, 1030 μg, 1035 μg, 1040 μg, 1045 μg, 1050 μg, 1055 μg, 1060 μg, 1065 μg, 1070 μg, 1075 μg, 1080 μg, 1085 μg, 1090 μg, 1095 μg, 1100 μgまたは同様な量。

30

40

これらの、単位投与量当たりの提案された用量は、実際に記載された数値に限定されるものと考えべきではなく、これらは例示の目的で記載されたものと理解すべきである。勿論、約±2.5 μgの範囲内で上記数値近傍で変動し得る用量も、例示の目的で与えられた

50

上記値によりカバーされる。これらの用量範囲において、該活性物質1'および2は、上に与えた質量比で存在することができる。

【0031】

例えば、本発明の範囲を制限すること無しに、本発明による該活性物質1'および2の組合せは、各単一の服用量に対して、以下のような量で投与されるように、活性物質1'とNK₁-レセプタアンタゴニスト2を含むことができる：16.5 μgの1'と25 μgの2、16.5 μgの1'と25 μgの2、16.5 μgの1'と50 μgの2、16.5 μgの1'と100 μgの2、16.5 μgの1'と200 μgの2、16.5 μgの1'と300 μgの2、16.5 μgの1'と400 μgの2、16.5 μgの1'と500 μgの2、16.5 μgの1'と600 μgの2、16.5 μgの1'と700 μgの2、16.5 μgの1'と800 μgの2、16.5 μgの1'と900 μgの2、16.5 μgの1'と1000 μgの2；33.1 μgの1'と25 μgの2、33.1 μgの1'と50 μgの2、33.1 μgの1'と100 μgの2、33.1 μgの1'と200 μgの2、33.1 μgの1'と300 μgの2、33.1 μgの1'と400 μgの2、33.1 μgの1'と500 μgの2、33.1 μgの1'と600 μgの2、33.1 μgの1'と700 μgの2、33.1 μgの1'と800 μgの2、33.1 μgの1'と900 μgの2、33.1 μgの1'と1000 μgの2；49.5 μgの1'と25 μgの2、49.5 μgの1'と50 μgの2、49.5 μgの1'と100 μgの2、49.5 μgの1'と200 μgの2、49.5 μgの1'と300 μgの2、49.5 μgの1'と400 μgの2、49.5 μgの1'と500 μgの2、49.5 μgの1'と600 μgの2、49.5 μgの1'と700 μgの2、49.5 μgの1'と800 μgの2、49.5 μgの1'と900 μgの2、49.5 μgの1'と1000 μgの2；82.6 μgの1'と25 μgの2、82.6 μgの1'と50 μgの2、82.6 μgの1'と100 μgの2、82.6 μgの1'と200 μgの2、82.6 μgの1'と300 μgの2、82.6 μgの1'と400 μgの2、82.6 μgの1'と500 μgの2、82.6 μgの1'と600 μgの2、82.6 μgの1'と700 μgの2、82.6 μgの1'と800 μgの2、82.6 μgの1'と900 μgの2、82.6 μgの1'と1000 μgの2；165.1 μgの1'と25 μgの2、165.1 μgの1'と50 μgの2、165.1 μgの1'と100 μgの2、165.1 μgの1'と200 μgの2、165.1 μgの1'と300 μgの2、165.1 μgの1'と400 μgの2、165.1 μgの1'と500 μgの2、165.1 μgの1'と600 μgの2、165.1 μgの1'と700 μgの2、165.1 μgの1'と800 μgの2、165.1 μgの1'と900 μgの2、165.1 μgの1'と1000 μgの2；206.4 μgの1'と25 μgの2、206.4 μgの1'と50 μgの2、206.4 μgの1'と100 μgの2、206.4 μgの1'と200 μgの2、206.4 μgの1'と300 μgの2、206.4 μgの1'と400 μgの2、206.4 μgの1'と500 μgの2、206.4 μgの1'と600 μgの2、206.4 μgの1'と700 μgの2、206.4 μgの1'と800 μgの2、206.4 μgの1'と900 μgの2、206.4 μgの1'と1000 μgの2；412.8 μgの1'と25 μgの2、412.8 μgの1'と50 μgの2、412.8 μgの1'と100 μgの2、412.8 μgの1'と200 μgの2、412.8 μgの1'と300 μgの2、412.8 μgの1'と400 μgの2、412.8 μgの1'と500 μgの2、412.8 μgの1'と600 μgの2、412.8 μgの1'と700 μgの2、412.8 μgの1'と800 μgの2、412.8 μgの1'と900 μgの2、412.8 μgの1'と1000 μgの2。

【0032】

該活性物質1'が、臭化物である上記活性物質の組合せを、本発明による好ましい活性物質1と2の組合せとして使用する場合、例として挙げられる単一服用量当たりの、投与される活性物質1'および2の量は、以下に列挙するような、単一服用量当たりの、該活性物質1および2の量に相当する：20 μgの1と25 μgの2、20 μgの1と50 μgの2、20 μgの1と100 μgの2、20 μgの1と200 μgの2、20 μgの1と300 μgの2、20 μgの1と400 μgの2、20 μgの1と500 μgの2、20 μgの1と600 μgの2、20 μgの1と700 μgの2、20 μgの1と800 μgの2、20 μgの1と900 μgの2、20 μgの1と1000 μgの2；40 μgの1と25 μgの2、40 μgの1と50 μgの2、40 μgの1と100 μgの2、40 μgの1と200 μgの2、40 μgの1と300 μgの2、40 μgの1と400 μgの2、40 μgの1と500 μgの2、40 μgの1と600 μgの2、40 μgの1と700 μgの2、40 μgの1と800 μgの2、40 μgの1と900 μgの2、40 μgの1と1000 μgの2；60 μgの1と25 μgの2、60 μgの1と50 μgの2、60 μgの1と100 μgの2、60 μgの1と200 μgの2、60 μgの1と300 μgの2、60 μgの1と400 μgの2、60 μgの1と500 μgの2、60 μgの1と600 μgの2、60 μgの1と700 μgの2、60 μgの1と800 μgの2、60 μgの1と900 μgの2、60 μgの1と1000 μgの2；100 μgの1と25 μgの2、100 μgの1と50 μgの2、100 μgの1と100 μgの2、100 μgの1と200 μgの2、100 μgの1と300 μgの2、100 μgの1と400 μgの2、100 μgの1と500 μgの2、100 μgの1と600 μgの2、100 μgの1と700 μgの2、100 μgの1と800 μgの2、100 μgの1と900 μgの2、100 μgの1と1000 μgの2；200 μgの1と25 μgの2、200 μgの1と50 μgの2、200 μgの1と100 μgの2、200 μgの1と200 μgの2、200 μgの1と300 μgの2、200 μgの1と400 μgの2、200 μgの1と500 μgの2、200 μgの1と600 μgの2、200 μgの1と700 μgの2、200 μgの1と800 μgの2、200 μgの1と900 μgの2、200 μgの1と1000 μgの2；

gの2、200 μ gの1と300 μ gの2、200 μ gの1と400 μ gの2、200 μ gの1と500 μ gの2、200 μ gの1と600 μ gの2、200 μ gの1と700 μ gの2、200 μ gの1と800 μ gの2、200 μ gの1と900 μ gの2、200 μ gの1と1000 μ gの2；250 μ gの1と25 μ gの2、250 μ gの1と50 μ gの2、250 μ gの1と100 μ gの2、250 μ gの1と200 μ gの2、250 μ gの1と300 μ gの2、250 μ gの1と400 μ gの2、250 μ gの1と500 μ gの2、250 μ gの1と600 μ gの2、250 μ gの1と700 μ gの2、250 μ gの1と800 μ gの2、250 μ gの1と900 μ gの2、250 μ gの1と1000 μ gの2；500 μ gの1と25 μ gの2、500 μ gの1と50 μ gの2、500 μ gの1と100 μ gの2、500 μ gの1と200 μ gの2、500 μ gの1と300 μ gの2、500 μ gの1と400 μ gの2、500 μ gの1と500 μ gの2、500 μ gの1と600 μ gの2、500 μ gの1と700 μ gの2、500 μ gの1と800 μ gの2、500 μ gの1と900 μ gの2、または500 μ gの1と1000 μ gの2。

【0033】

本発明による活性物質1および2の組み合わせは、好ましくは吸入により投与する。そのためには、該成分1および2を、吸入に対して適した形状で利用できるようにする必要がある。吸入可能な調剤は、吸入可能な散剤、プロペラント-含有計量エーロゾルまたはプロペラントを含まない吸入可能な溶液を含む。該活性物質1および2の組み合わせを含む、本発明の吸入可能な散剤は、該活性物質自体または該活性物質と生理的に許容される賦形剤との混合物からなるものであり得る。本発明の範囲内において、用語「プロペラントを含まない吸入可能な溶液」とは、そのまま使用できる滅菌された吸入可能な溶液または濃縮物をも包含する。本発明によるこれらの調剤は、単一処方物中に一緒に、または2種もしくは3種の異なる処方物中に、該活性物質1および2の組み合わせを含むことができる。本発明の範囲内において使用可能なこれら処方物は、本明細書の次の部分において、より詳細に説明する。

A) 本発明による活性物質1および2の組み合わせを含む吸入可能な散剤

本発明による吸入可能な散剤は、該活性物質1および2自体であるか、またはこれらの物質を、適当な生理的に許容される賦形剤との混合物として含むことができる。

【0034】

該活性物質1および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用いて、本発明によるこれら吸入可能な散剤を調製することができる：単糖類(例えば、グルコースまたはアラビノース)、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)、オリゴ糖類および多糖類(例えば、デキストラン)、ポリアルコール(例えば、ソルビトール、マニトール、キシリトール)、塩(例えば、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム)またはこれら賦形剤の混合物。好ましくは、単糖類および二糖類を使用し、かつラクトースまたはグルコースの使用、特にその水和物としての使用(これに限定されない)が好ましい。本発明の目的にとって、ラクトースが特に好ましい賦形剤であり、かつラクトース-水和物が特に好ましい。

【0035】

本発明による吸入可能な散剤の範囲内において、該賦形剤は、250 μ mまで、好ましくは10~150 μ mなる範囲、最も好ましくは15~80 μ mなる範囲の最大平均粒径を有する。上記の賦形剤に、平均粒径1~9 μ mなる範囲のより微細な賦形剤部分を添加することが、しばしば適当であると考えられる。これらのより微細な賦形剤は、また上に列挙した可能な賦形剤群から選択される。最後に、本発明による吸入可能な散剤を製造するために、好ましくは0.5~10 μ mなる範囲、より好ましくは1~6 μ mなる範囲の平均粒径を持つ、微細化された上記の活性物質1および2を、該賦形剤混合物に添加する。これら成分を粉碎かつ微細化し、また最終的に一緒に混合することによる、本発明の吸入可能な散剤の製造方法は、従来技術において公知である。本発明による吸入可能な散剤は、該活性物質1および2両者を含む単一の粉末混合物として、あるいは該活性物質1または2のみを含む、別々の吸入可能な散剤として製造し、また投与することができる。

【0036】

本発明による吸入可能な散剤は、従来技術から公知の吸入器を用いて投与することができる。該活性物質1および2に加えて、生理的に許容される賦形剤を含む、本発明による吸入可能な散剤は、例えばUS 4570630Aに記載されているように、計量チャンバーを用いて

10

20

30

40

50

、供給口から1回の用量を放出する吸入器によって、あるいはDE 36 25 685A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。好ましくは、該活性物質1および2に加えて、生理的に許容される賦形剤を含む、本発明による吸入可能な散剤は、例えばW0 9 4/28958に記載されているように、吸入器で使用される（所謂インハレットを製造するための）カプセルに充填される。

インハレットにおいて、本発明の薬理的組み合わせを使用するための、特に好ましい吸入器は、図1に示すものである。

【0037】

カプセルから粉末化された医薬組成物を吸入するための、この吸入器（ハンディーヘイラー）は、2つの窓2を含むハウジング1、空気導入口を有し、かつスクリーンハウジング4を介して固定された、スクリーン5を備えたデッキ3、該デッキ3に接続され、2本の鋭いピン7を備え、かつバネ8に対して移動できるプッシュボタン9を持つ、吸入チャンバー6、およびスピンドル10を介して該ハウジング1、該デッキ3およびカバー11と接続して、フリップ開閉可能とされたマウスピース12、および流れ抵抗を調節するための空気流通孔13を含むことにより特徴付けられる。

本発明による吸入可能な散剤を、上記の好ましく使用できるカプセル（インハレット）に充填する場合、各カプセルに充填すべき量は、1カプセル当たり1～30mg、好ましくは3～20mg、より好ましくは5～10mgなる範囲の吸入可能な散剤とすべきである。本発明によれば、これらカプセルは、各単一の用量に関して上記した該活性物質1'および2を、一緒にまたは別々に含む。

【0038】

B) 本発明による、活性物質1および2の組み合わせを含む、プロペラントガスで推進される吸入用のエアロゾル

本発明による、プロペラントガスを含む吸入用のエアロゾルは、該プロペラントガス中に溶解されたまたは分散された状態で、活性物質1および2を含むことができる。該活性物質1および2は、別々の処方物、または単一の調剤中に存在することができ、そこでは、これらの物質1および2は、両者共に溶解され、両者共に分散されており、あるいはその一方の成分が溶解状態にあり、かつ他方の成分が分散状態にあってもよい。本発明による吸入用のエアロゾルを製造するのに使用できる該プロペラントガスは、従来技術において公知のものである。適当なプロペラントガスは、n-プロパン、n-ブタンまたはイソブタン等の炭化水素、もしくはメタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパンまたはシクロブタンの塩素化および/またはフッ素化誘導体等のハロ炭化水素から選択される。上記プロペラントガスは、単独で、またはこれらの混合物として使用できる。特に好ましいプロペラントガスは、TG11、TG12、TG134aおよびTG227から選択されるハロゲン化アルカン誘導体である。上記ハロゲン化炭化水素として、TG134a（1,1,1,2-テトラフルオロエタン）およびTG227（1,1,1,2,3,3,3-ヘptaフルオロプロパン）およびこれらの混合物が、本発明において好ましい。

【0039】

本発明のプロペラントガスで推進される吸入用のエアロゾルは、また補助溶剤、安定化剤、界面活性剤、酸化防止剤、滑剤およびpH調節剤等の他の成分を含むことができる。これらの成分は、全て当分野において知られているものである。

本発明のプロペラントガスを含む吸入用のエアロゾルは、5質量%までの該活性物質1および/または2を含むことができる。本発明のエアロゾルは、例えば0.002～5質量%なる範囲、0.01～3質量%なる範囲、0.015～2質量%なる範囲、0.1～2質量%なる範囲、0.5～2質量%なる範囲、または0.5～1質量%なる範囲の該活性物質1および/または2を含む。

該活性物質1および/または2が、分散状態で存在する場合、該活性物質の粒子は、好ましくは10μmまで、好ましくは0.1～5μmなる範囲、より好ましくは1～5μmなる範囲の平均粒径を持つ。

【0040】

本発明による、上記のプロペラントガスで推進される吸入用のエアロゾルは、当分野に

において公知の吸入器(MDI=用量計量式吸入器)を用いて投与できる。従って、他の局面において、本発明は、プロペラントガスで推進されるエアロゾルを投与するのに適した、1以上の吸入器と組み合わせられる、上記のようなプロペラントガス推進エアロゾルとしての、医薬組成物に関する。更に、本発明は、本発明による上記したプロペラントガス含有エアロゾルを含むことを特徴とする、吸入器にも関連する。本発明は、更に適当なバルブを備えたカートリッジにも関連し、これは適当な吸入器で使うことができ、また上記の本発明によるプロペラントガス含有吸入用エアロゾルの一種を含む。適当なカートリッジおよびこれらカートリッジを、本発明によるプロペラントガス含有吸入用エアロゾルで充填する方法は、当分野において公知である。

【0041】

C) 本発明による、活性物質1および2の組み合わせを含有する、プロペラントを含まない吸入可能な溶液または懸濁液

プロペラントを含まない吸入可能な溶液または懸濁液として、本発明による活性物質の組み合わせを使用することが、特に好ましい。使用する溶媒は、水性またはアルコール性、好ましくはエタノール性の溶液である。該溶剤は、水自体または水とエタノールとの混合物であり得る。水に対するエタノールの相対的な割合は、制限されないが、その上限は70体積%まで、より好ましくは60体積%までおよび最も好ましくは30体積%までである。該体積の残りの部分は、水からなる。該活性物質1および2と一緒に、または別々に含む該溶液または懸濁液は、2~7なる範囲、好ましくは2~5なる範囲のpHに、適当な酸を用いて調節される。このpHは、無機または有機酸から選択される酸を用いて調節することができる。特に適した無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸および/またはリン酸を含む。特に適した有機酸の例は、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、琥珀酸、フマル酸、酢酸、蟻酸および/またはプロピオン酸等を含む。好ましい無機酸は、塩酸および硫酸である。既に、上記活性物質と酸付加塩を形成している酸を用いることも可能である。該有機酸としては、アスコルビン酸、フマル酸およびクエン酸が好ましい。所望により、特に酸性化特性に加えて、他の性質、例えば香料、酸化防止剤または錯化剤としての性質を持つ場合、例えばクエン酸またはアスコルビン酸の場合には、上記酸の混合物を使用することも可能である。本発明によれば、pHを調節するために、塩酸を使用することが特に好ましい。

【0042】

本発明によれば、エドト酸(EDTA)またはその公知の塩の一種、エドト酸ナトリウムを、安定化剤または錯化剤として、本発明の処方物において使用する必要はない。他の態様は、この化合物またはこれら化合物を含むことができる。好ましい態様において、エドト酸ナトリウムに基く含量は、100mg/100ml未満、好ましくは50mg/100ml未満、より好ましくは20mg/100ml未満である。一般に、エドト酸ナトリウムの含量が、0~10mg/100mlなる範囲にある吸入可能な溶液が好ましい。

補助溶剤および/または他の賦形剤を、本発明によるプロペラントを含まない吸入可能な溶液に添加することができる。好ましい補助溶剤は、ヒドロキシル基または他の極性基を含むもの、例えばアルコール、特にイソプロピルアルコール、グリコール、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およびポリオキシエチレン脂肪酸エステルである。本明細書において、賦形剤および添加剤とは、活性物質ではないが、該薬理的に適した溶剤中で、該活性成分またはその混合物と処方して、該活性物質を含む処方物の定性的な性質を改善することのできる、任意の薬理的に許容される物質を表す。好ましくは、これら物質は、薬理効果を持たず、あるいは所定の療法と組み合わせて、評価し得ない、または少なくとも望ましからぬ薬理作用を持たない。該賦形剤および添加剤は、例えば、界面活性剤、例えば大豆レシチン、オレイン酸、ソルピタンエステル、例えばポリソルベート、ポリビニルピロリドン、他の安定化剤、錯化剤、酸化防止剤および/または完成された薬理処方物の保存寿命を保証し、もしくは延長する保存剤、香料、ビタミンおよび/または当分野において公知の他の添加物を包含する。これらの添加剤は、また塩

10

20

30

40

50

化ナトリウム等の製薬上許容される塩を、等張化剤として含む。

【0043】

好ましい賦形剤は、アスコルビン酸等の酸化防止剤を含み、例えばpHを調節するのにまだ使用されていない場合には、ビタミンA、ビタミンE、トコフェロールおよび同様なビタミンまたは人体において発生するプロビタミンを含む。

保存剤は、該処方物を、病原体による汚染から保護するのに使用することができる。適当な保存剤は、従来から公知の濃度の、当分野において公知のもの、特にセチルピリジニウムクロリド、塩化ベンザルコニウムまたは安息香酸またはベンゾエート、例えば安息香酸ナトリウムを含む。上記保存剤は、好ましくは50mg/100mlまで、より好ましくは5~20mg/100mlなる範囲の濃度で存在する。

10

好ましい処方物は、溶媒としての水および該活性物質1および2の組み合わせに加えて、塩化ベンザルコニウムおよびエデト酸ナトリウムのみを含む。他の好ましい態様において、エデト酸ナトリウムは存在しない。

【0044】

本発明によるプロペラントを含まない吸入可能な溶液は、特に、数秒以内に治療上必要な用量で、少量の液状処方物を霧化して、治療用の吸入に適したエアロゾルを生成することのできる類の、吸入器を用いて投与される。本発明の範囲内において、好ましい吸入器は、エアロゾルの吸入可能な部分が、治療上有効な量に相当するように、100 μ L未満、好ましくは50 μ L未満、より好ましくは20~30 μ Lなる範囲の量の活性成分を含む溶液を、好ましくは1回の噴霧操作で、平均粒径20 μ m未満、好ましくは10 μ m未満の該エアロゾルを生成するように霧化することができるものである。

20

吸入用の液状医薬組成物の計量された量を、プロペラントを用いずに放出する、この種の装置は、例えば国際特許出願W0 91/14468およびW0 97/12687(特に、図6aおよび6bを参照)に記載されている。これらに記載されているネブライザー(装置)は、レスピマット(RespiMatTM)なる名称の下で公知である。

【0045】

このネブライザー(レスピマット)は、上記活性物質1および2の組み合わせを含む、本発明の吸入可能なエアロゾルを製造する上で有利に使用できる。その円筒状の形状、および長さ9~15cmおよび幅2~4cmという手ごろなサイズのために、患者は、この装置を、常に携帯することができる。このネブライザーは、小さなノズルを介して、高い圧力を利用して、規定体積の薬理処方物を噴霧して、吸入可能なエアロゾルを生成する。

30

好ましいアトマイザーは、本質的に上部ハウジング部分、ポンプハウジング、ノズル、固定機構、バネハウジング、バネおよび貯蔵容器からなり、該上部ハウジング部分に固定され、かつ一端に該ノズルまたはノズル配列を備えたノズル本体を含むポンプハウジング；バルブ本体を持つ中空プランジャー；該中空プランジャーが固定され、かつ該上部ハウジング部分内に配置された、出力引取りフランジ；該上部ハウジング部分内に位置する固定機構；内部に収容されたバネを持ち、回転ベアリング手段によって、該上部ハウジング部分に回転可能に取り付けられたバネハウジング；軸方向に該バネハウジング上に取付けられた、下部ハウジング部分を含むことを特徴とする。

【0046】

40

該バルブ本体を持つ中空プランジャーは、W0 97/12687に記載されているデバイスに相当する。これは、部分的に該ポンプハウジングのシリンダ内に突き出しており、また該シリンダ内を軸方向に移動できる。特に、該特許の図1~4、とりわけ図3並びにその関連する説明部分を参照することができる。このバルブ本体を持つ中空プランジャーは、その高圧端部において、該バネが作動した瞬間に、5~60MPa(約50~600bar)、好ましくは10~60MPa(約100~600bar)なる範囲の圧力を、該流体、即ち計量された、活性物質を含む溶液に及ぼす。10~50 μ Lなる範囲の体積が好ましく、一方10~20 μ Lなる範囲の体積が特に好ましく、また特に噴霧操作1回当たり15 μ Lなる体積が最も好ましい。

該バルブ本体は、好ましくは該ノズル本体に面した、該中空プランジャーの端部に取付けられる。

50

該ノズル本体内のノズルは、好ましくは微細構造を持つもの、即ちミクロ加工技術によって製造されたものである。微細構造を持つノズル本体は、例えばW0 94/07607に記載されている。この特許明細書の内容、特に図1および関連する説明を参照のこと。

【0047】

該ノズル本体は、例えば一緒にしっかりと接合された、2枚のガラスシートおよび/またはシリコンからなり、その少なくとも一つは1またはそれ以上の微細構造のチャンネルを持ち、該チャンネルは該ノズルの入口端部と該ノズルの出口端部とを接続している。このノズルの出口端部において、少なくとも一つの丸型または丸型以外の開口があり、その深さは2~10 μm であり、また幅は5~15 μm であり、該深さは、好ましくは4.5~6.5 μm であり、一方その長さは7~9 μm であることが好ましい。

10

複数のノズル開口、好ましくは2つのノズル開口がある場合、該ノズル本体における該ノズルの噴霧方向は、相互に平行に広がるか、あるいは該ノズル開口の方向に、夫々に對して傾斜していてもよい。該出口端部において少なくとも2つのノズル開口を持つノズル本体においては、該噴霧の方向は、相互に20~160度、好ましくは60~150度、最も好ましくは80~100度なる範囲の角度をなしていてもよい。これらノズル開口は、好ましくは10~200 μm 、より好ましくは10~100 μm 、最も好ましくは30~70 μm なる範囲の間隔で、配置される。50 μm なる間隔が最も好ましい。該噴霧の方向は、従って該ノズル開口の近傍で交わることになる。

【0048】

該液状の調剤は、約60MPa(600bar)まで、好ましくは約20~30MPa(200~300bar)なる範囲の流入口圧力にて、該ノズル本体と衝突し、該ノズル開口を介して吸入可能なエアロゾルに霧化される。このエアロゾルの好ましい粒子または液滴の径は、20 μm まで、好ましくは3~10 μm なる範囲内にある。

20

該固定機構は、機械的なエネルギーの貯蔵部としてのバネ、好ましくは円筒状の螺旋圧縮バネを含む。このバネが、該出力引取りフランジに、作動部材として作用し、その運動は、固定部材の位置によって決定される。該出力引取りフランジの移動は、上部および下部の止めによって正確に制限されている。該バネは、出力増強ギア、例えば螺旋スラストギアを介して、該上部ハウジング部分が、該下部ハウジング部分において該バネハウジングに対して回転する場合に、発生する外部トルクにより、バイアスが掛けられている。この場合、該上部ハウジング部分および該出力引取りフランジは、単一のまたは複数のV-字型ギアをもつ。

30

【0049】

嵌合固定表面を持つ該固定部材は、該出力引取りフランジの周りにリング状に配置されている。これは、例えばプラスチックまたは金属リングからなり、本来的に動径方向に弾性的に変形可能である。このリングは、該アトマイザーの軸に対して直角を成す平面内に配置される。該バネを偏らせた後、該固定部材の固定表面を、該出力引取りフランジの通路内に移動させ、かつ該バネが弛緩するのを防止する。該固定部材は、ボタンによって作動させる。この作動ボタンは、該固定部材と接続または結合されている。該固定機構を作動させるために、該作動ボタンを環状の面に対して平行に、好ましくは該アトマイザー内に移動させる。これにより、該変形性のリングが、該環状面内で変形を生じる。この固定機構の構成に関する詳細は、W0 97/20590に記載されている。

40

該下部ハウジング部分は、該バネハウジング上で、軸方向に押されて、該マウント、該スピンドルの駆動装置および該流体の貯蔵容器を覆う。

【0050】

このアトマイザーを作動させると、該上部ハウジング部分が、該下部ハウジング部分に対して回転し、該下部ハウジング部分は、そこに該バネハウジングを取り込む。その結果、該バネは該螺旋状スラストギアにより圧縮され、かつ偏らされ、また該固定機構は自動的に嵌合する。該回転角は、好ましくは360度の整数値部分、例えば180度である。該バネが偏らされるのと同時に、該上部ハウジング部分における該出力引取り部材は、所定の距離だけ移動し、該中空ブランジャーは、該円筒から該ポンプハウジング内に引出され、そ

50

の結果として、該流体の幾分かが、該貯蔵容器から吸引され、該ノズル前方の高圧チャンバーに導入される。

所望により、霧化すべき流体を含む、幾つかの交換可能な貯蔵容器を、次々に該アトマイザーに押し出して、連続的に使用することも可能である。該貯蔵容器は、本発明による水性エーロゾル処方物を含む。

この噴霧工程は、穏やかに該作動ボタンを押すことによって開始する。その結果、該固定機構が、該出力引取り部材に対する経路を開放する。該偏らされたバネは、該プランジャーを該ポンプハウジング内のシリンダ内に押し込む。該流体は、該アトマイザーのノズルを離れて、霧化状態となる。

この構成の更なる詳細は、本発明において参考とする、PCT特許出願WO 97/12683およびWO 97/20590に記載されている。 10

このアトマイザー(ネブライザー)の部品は、その目的にとって適した物質で作られている。該アトマイザーのハウジングおよび作動が可能である場合には、他の部分も、好ましくはプラスチック製であり、例えば射出成型で作られる。医学的目的に対しては、生理的に安全な物質を使用する。

【0051】

この時点において、明確に引用する、WO 97/12687の図6aおよび6bは、本発明による水性エーロゾル処方物を吸入するのに、有利に使用できる、ネブライザー(レスピマット(登録商標))を示す。WO 97/12687の図6aは、偏らされた該バネを持つアトマイザーの縦断面を示す。一方、WO 97/12687の図6bは、弛緩した該バネを持つアトマイザーの縦断面を示す。その上部ハウジング部分(51)は、ポンプハウジング(52)を含み、その端部には、該アトマイザーのノズルのホルダー(53)が取付けられている。該ホルダー内には、ノズル本体(54)およびフィルタ(55)がある。固定機構の出力引取りフランジ(56)内に固定された中空プランジャー(57)は、該ポンプハウジングのシリンダ内に部分的に突き出している。端部において、該中空プランジャーは、バルブ本体(58)を担持している。該中空プランジャーは、封止部材(59)によって封止されている。該上部ハウジング部分の内側には、止め(60)があり、該バネが弛緩している際には、該出力引取りフランジが、この止めと接触している。該出力引取りフランジの上には、止め(61)があり、該バネが偏らされている際には、該出力引取りフランジが、この止めと接触している。該バネを偏らせた後、固定部材(62)は、該上部ハウジング部分内で、該止め(61)と支持体(63)との間で移動する。作動ボタン(64)は、該固定部材と接続されている。該上部ハウジング部分は、マウスピース(675)において終端し、その上に配置することのできる、保護カバー(66)によって封止される。 20 30

【0052】

圧縮バネ(68)を持つバネハウジング(67)は、スナップインラグ(69)および回転軸受けによって、該上部ハウジング部分の上に回転可能に搭載されている。下部ハウジング部分(70)は、該バネハウジング上に押される。該バネハウジングの内側には、霧化すべき流体(72)に対する、交換可能な貯蔵容器(71)がある。該貯蔵容器は、ストッパー(73)により封止され、これを介して、該中空プランジャーが、該貯蔵容器内に突き出し、その端部が該流体に浸漬される(活性物質を含む溶液の供給)。

機械的計数装置のスピンドル(74)は、該バネハウジングのカバーに設けられている。該スピンドルの、該上部ハウジング部分に面している端部には、駆動ピニオン(75)がある。スライダ(76)は、該スピンドル上にある。 40

上記ネブライザーは、吸入に適したエーロゾルを製造するために、本発明によるエーロゾル調剤を霧化するのに適している。

本発明の処方物が、上記方法(レスピマット(登録商標))によって霧化される場合、放出量は、該吸入器の全動作(噴霧動作)の少なくとも97%、好ましくは少なくとも98%において、規定量の25%を越えない、好ましくは20%を越えない許容範囲内で、該規定量に相当する値とすべきである。好ましくは、処方物の5~30mg、最も好ましくは処方物の5~20mgなる範囲の量を、各動作における規定質量として放出する。

【0053】

しかし、本発明の処方物は、上記以外の吸入器、例えばジェット流吸入器によって、霧化することも可能である。

従って、更なる局面において、本発明は、上記のようなプロペラントを含まない吸入可能な溶液または懸濁液と、これら処方物を投与するのに適したデバイス、好ましくは上記レスピマット(登録商標)との組み合わせとしての、薬理的処方物に関する。好ましくは、本発明は、本発明による活性物質1および2の組み合わせと、レスピマット(登録商標)なる名称の下で公知のデバイスとを組み合わせることにより特徴付けられる、プロペラントを含まない吸入可能な溶液または懸濁液に関する。更に、本発明は、上記の吸入用デバイス、好ましくはレスピマット(登録商標)に係り、これは上記の如き本発明による、プロペラントを含まない吸入可能な溶液または懸濁液を含むことを特徴とする。

10

【0054】

本発明によるプロペラントを含まない吸入可能な溶液または懸濁液は、そのまま使用できる濃縮物または滅菌した吸入可能な溶液および懸濁液の形状、並びにレスピマット(登録商標)で使用するよう設計された、上記の溶液および懸濁液の形状をとることができる。そのまま使用できる処方物は、例えば等張性塩溶液を添加することにより、該濃縮物から製造することができる。そのまま使用できる滅菌した処方物は、ベンチュリーの原理または他の原理によって、超音波または圧縮空気により、吸入可能なエアロゾルを製造する、エネルギー作動型の固定式または持運び式のネブライザーを使用して、投与することができる。

従って、他の局面によれば、本発明は、そのまま使用できる濃縮物または滅菌処方物の形状をとる、上記のようなプロペラントを含まない吸入可能な溶液または懸濁液と、これら溶液を投与するのに適したデバイスとの組み合わせとしての医薬組成物に関し、該デバイスが、エネルギー作動式の、自立式または持運び式のネブライザーであって、該ネブライザーが、ベンチュリーの原理または他の方法によって、超音波または圧縮空気により、吸入可能なエアロゾルを製造するものであることを特徴とする。

20

【実施例】

【0055】

以下の実施例は、本発明の範囲を、例示としての以下の態様に限定すること無しに、本発明を更に詳細に説明するのに役立つ。

30

処方物の例

吸入可能な散剤1)：

【0056】

40

【表1】

成分	カプセル当たりの量(μ g)
1'-プロミド	200
N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-2-{4-[(3-ヒドロキシプロピル)-メチルアミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミド	150
ラクトース	12150
総量	12500

【0057】

50

吸入可能な散剤2) :

【 0 0 5 8 】

【 表 2 】

成分	カプセル当たりの量(μg)
1'-ブロミド	100
N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]- 2-[4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)- -ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセトアミド	125
ラクトース	12350
総量	12500

10

【 0 0 5 9 】

吸入可能な散剤3) :

【 0 0 6 0 】

【 表 3 】

成分	カプセル当たりの量(μg)
1'-ブロミド	200
N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]- 2-{4-[(3-ヒドロキシプロピル)-メチルアミノ]-ピペリジ ン-1-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミド	250
ラクトース	12250
総量	12500

20

【 0 0 6 1 】

吸入可能な散剤4) :

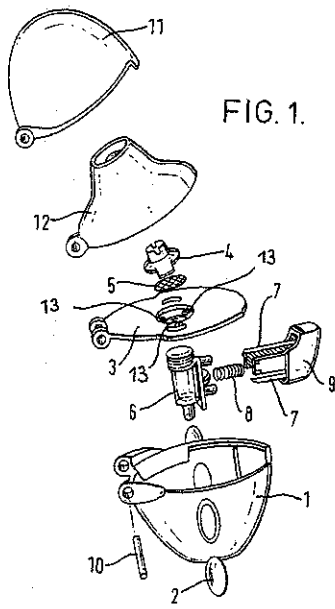
【 0 0 6 2 】

【 表 4 】

成分	カプセル当たりの量(μg)
1'-ブロミド	200
N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]- 2-[4-(シクロプロピルメチルメチルアミノ)-ピペリジン- 1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセトアミド	400
ラクトース	24776
総量	25000

30

【 図 1 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 03/06667
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/46 A61P11/00 A61K31/4468 //(A61K31/46,31:4468)		
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		
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, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 02 069944 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); PAIRET MICH) 12 September 2002 (2002-09-12) claims 1,2,5-36	1-36
Y	WO 02 32899 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); POHL GERALD) 25 April 2002 (2002-04-25) claims 8-10; example 1	1-36
Y	US 6 124 296 A (ESSER FRANZ ET AL) 26 September 2000 (2000-09-26) column 2, line 15 -column 4, line 35 column 9, line 30-41 -/-	1-36
<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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
21 November 2003		02/12/2003
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) 340-8016		Authorized officer Tardi, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati	pplication No
PCT/EP	03/06667

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97 32865 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;ESSER FRANZ (DE); SCHNORRENBURG GERD (DE)) 12 September 1997 (1997-09-12) page 19, line 1-9; claims 1,23 -----	1-36
Y	WO 02 32865 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;ESSER FRANZ (DE); JUNG BIRGIT (DE); S) 25 April 2002 (2002-04-25) page 4, line 25-31; claims 10,12,14; examples 1-3 -----	1-36
Y	WO 02 051440 A (HASHIMOTO TADATOSHI ;DOI TAKAYUKI (JP); KAMO IZUMI (JP); TAKEDA CH) 4 July 2002 (2002-07-04) -----	1-36
Y	& EP 1 352 659 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 15 October 2003 (2003-10-15) page 27, line 26-29; example 2 page 27, line 42-45, paragraph 226; claims 5,7,11-15 -----	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat
 PCT/EP 03/06667

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02069944	A	12-09-2002	DE 10111058 A1 WO 02069944 A2 US 2002169181 A1 US 2003212075 A1	12-09-2002 12-09-2002 14-11-2002 13-11-2003
WO 0232899	A	25-04-2002	DE 10050994 A1 AU 1397502 A BG 107688 A CA 2425557 A1 EE 200300151 A WO 0232899 A1 EP 1325001 A1 NO 20031693 A US 2002115680 A1	18-04-2002 29-04-2002 30-09-2003 11-04-2003 16-06-2003 25-04-2002 09-07-2003 28-05-2003 22-08-2002
US 6124296	A	26-09-2000	DE 19519245 A1 AU 706209 B2 AU 5687496 A BG 62138 B1 BG 101947 A BR 9604821 A CA 2218096 A1 CN 1180352 A ,B CZ 9703257 A3 EE 9700227 A WO 9632386 A1 EP 0824530 A1 HR 960168 A1 HU 9802270 A2 IL 117888 A JP 11503441 T NO 974734 A NZ 307505 A PL 322768 A1 RU 2167866 C2 SK 138797 A3 TR 9701173 T1 TW 449590 B US 6121262 A US 6251909 B1 US 6294556 B1 US 5710155 A US 2001011093 A1 US 5861509 A US 2002086863 A1 ZA 9602916 A	17-10-1996 10-06-1999 30-10-1996 31-03-1999 29-05-1998 09-06-1998 17-10-1996 29-04-1998 17-06-1998 15-04-1998 17-10-1996 25-02-1998 31-08-1997 28-09-1999 21-11-2000 26-03-1999 13-10-1997 29-09-2000 16-02-1998 27-05-2001 04-03-1998 21-03-1998 11-08-2001 19-09-2000 26-06-2001 25-09-2001 20-01-1998 02-08-2001 19-01-1999 04-07-2002 14-10-1996
WO 9732865	A	12-09-1997	DE 19608665 A1 AT 219069 T AU 718584 B2 AU 2094397 A BG 102715 A BR 9708014 A CA 2247257 A1 CN 1212689 A ,B CZ 9802814 A3 DE 59707503 D1 DK 885204 T3	11-09-1997 15-06-2002 13-04-2000 22-09-1997 31-08-1999 27-07-1999 12-09-1997 31-03-1999 13-01-1999 18-07-2002 23-09-2002

Form PCT/SA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati	Application No
PCT/EP	03/06667

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9732865 A		EA 2201 B1	28-02-2002
		EE 9800302 A	15-02-1999
		WO 9732865 A1	12-09-1997
		EP 0885204 A1	23-12-1998
		ES 2177940 T3	16-12-2002
		HK 1019327 A1	08-02-2002
		HR 970130 A1	30-04-1998
		HU 9901823 A2	28-09-1999
		IL 125710 A	12-09-2002
		JP 2000506150 T	23-05-2000
		NO 984080 A	04-09-1998
		NZ 332201 A	28-01-2000
		PL 328779 A1	15-02-1999
		PT 885204 T	31-10-2002
		SI 885204 T1	31-10-2002
		SK 120798 A3	11-02-1999
		TR 9801734 T2	21-12-1998
		US 2003092704 A1	15-05-2003
		US 6498162 B1	24-12-2002
		ZA 9701850 A	08-09-1997
WO 0232865 A	25-04-2002	DE 10051320 A1	25-04-2002
		AU 2361702 A	29-04-2002
		CA 2426221 A1	17-04-2003
		WO 0232865 A1	25-04-2002
		EP 1328516 A1	23-07-2003
		US 2002147219 A1	10-10-2002
WO 02051440 A	04-07-2002	CA 2432543 A1	04-07-2002
		EP 1352659 A1	15-10-2003
		WO 02051440 A1	04-07-2002
		JP 2002249432 A	06-09-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen
PCT/EP 03/06667

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/46 A61P11/00 A61K31/4468 //(A61K31/46,31:4468)		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
P, Y	WO 02 069944 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); PAIRET MICH) 12. September 2002 (2002-09-12) Ansprüche 1,2,5-36	1-36
Y	WO 02 32899 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); POHL GERALD) 25. April 2002 (2002-04-25) Ansprüche 8-10; Beispiel 1	1-36
Y	US 6 124 296 A (ESSER FRANZ ET AL) 26. September 2000 (2000-09-26) Spalte 2, Zeile 15 -Spalte 4, Zeile 35 Spalte 9, Zeile 30-41 --- -/-	1-36
<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 erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer 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 *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 21. November 2003		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts 02/12/2003
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 Bediensteter Tardi, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat.	Aktenzeichen
PCT/EP	03/06667

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 97 32865 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;ESSER FRANZ (DE); SCHNORRENBURG GERD (DE)) 12. September 1997 (1997-09-12) Seite 19, Zeile 1-9; Ansprüche 1,23 -----	1-36
Y	WO 02 32865 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;ESSER FRANZ (DE); JUNG BIRGIT (DE); S) 25. April 2002 (2002-04-25) Seite 4, Zeile 25-31; Ansprüche 10,12,14; Beispiele 1-3 -----	1-36
Y	WO 02 051440 A (HASHIMOTO TADATOSHI ;DOI TAKAYUKI (JP); KAMO IZUMI (JP); TAKEDA CH) 4. Juli 2002 (2002-07-04) -----	1-36
Y	& EP 1 352 659 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 15. Oktober 2003 (2003-10-15) Seite 27, Zeile 26-29; Beispiel 2 Seite 27, Zeile 42-45, Absatz 226; Ansprüche 5,7,11-15 -----	1-36

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internatio	ktenzeichen
PCT/EP	03/06667

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02069944 A	12-09-2002	DE 10111058 A1	12-09-2002
		WO 02069944 A2	12-09-2002
		US 2002169181 A1	14-11-2002
		US 2003212075 A1	13-11-2003
WO 0232899 A	25-04-2002	DE 10050994 A1	18-04-2002
		AU 1397502 A	29-04-2002
		BG 107688 A	30-09-2003
		CA 2425557 A1	11-04-2003
		EE 200300151 A	16-06-2003
		WO 0232899 A1	25-04-2002
		EP 1325001 A1	09-07-2003
		NO 20031693 A	28-05-2003
		US 2002115680 A1	22-08-2002
US 6124296 A	26-09-2000	DE 19519245 A1	17-10-1996
		AU 706209 B2	10-06-1999
		AU 5687496 A	30-10-1996
		BG 62138 B1	31-03-1999
		BG 101947 A	29-05-1998
		BR 9604821 A	09-06-1998
		CA 2218096 A1	17-10-1996
		CN 1180352 A ,B	29-04-1998
		CZ 9703257 A3	17-06-1998
		EE 9700227 A	15-04-1998
		WO 9632386 A1	17-10-1996
		EP 0824530 A1	25-02-1998
		HR 960168 A1	31-08-1997
		HU 9802270 A2	28-09-1999
		IL 117888 A	21-11-2000
		JP 11503441 T	26-03-1999
		NO 974734 A	13-10-1997
		NZ 307505 A	29-09-2000
		PL 322768 A1	16-02-1998
		RU 2167866 C2	27-05-2001
		SK 138797 A3	04-03-1998
		TR 9701173 T1	21-03-1998
		TW 449590 B	11-08-2001
		US 6121262 A	19-09-2000
		US 6251909 B1	26-06-2001
		US 6294556 B1	25-09-2001
		US 5710155 A	20-01-1998
		US 2001011093 A1	02-08-2001
		US 5861509 A	19-01-1999
		US 2002086863 A1	04-07-2002
		ZA 9602916 A	14-10-1996
WO 9732865 A	12-09-1997	DE 19608665 A1	11-09-1997
		AT 219069 T	15-06-2002
		AU 718584 B2	13-04-2000
		AU 2094397 A	22-09-1997
		BG 102715 A	31-08-1999
		BR 9708014 A	27-07-1999
		CA 2247257 A1	12-09-1997
		CN 1212689 A ,B	31-03-1999
		CZ 9802814 A3	13-01-1999
		DE 59707503 D1	18-07-2002
		DK 885204 T3	23-09-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internatio	kenzeichen
PCT/EP 03/06667	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9732865 A		EA 2201 B1	28-02-2002
		EE 9800302 A	15-02-1999
		WO 9732865 A1	12-09-1997
		EP 0885204 A1	23-12-1998
		ES 2177940 T3	16-12-2002
		HK 1019327 A1	08-02-2002
		HR 970130 A1	30-04-1998
		HU 9901823 A2	28-09-1999
		IL 125710 A	12-09-2002
		JP 2000506150 T	23-05-2000
		NO 984080 A	04-09-1998
		NZ 332201 A	28-01-2000
		PL 328779 A1	15-02-1999
		PT 885204 T	31-10-2002
		SI 885204 T1	31-10-2002
		SK 120798 A3	11-02-1999
		TR 9801734 T2	21-12-1998
		US 2003092704 A1	15-05-2003
		US 6498162 B1	24-12-2002
		ZA 9701850 A	08-09-1997
WO 0232865 A	25-04-2002	DE 10051320 A1	25-04-2002
		AU 2361702 A	29-04-2002
		CA 2426221 A1	17-04-2003
		WO 0232865 A1	25-04-2002
		EP 1328516 A1	23-07-2003
		US 2002147219 A1	10-10-2002
WO 02051440 A	04-07-2002	CA 2432543 A1	04-07-2002
		EP 1352659 A1	15-10-2003
		WO 02051440 A1	04-07-2002
		JP 2002249432 A	06-09-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/72	A 6 1 K 9/72	
A 6 1 K 31/165	A 6 1 K 31/165	
A 6 1 K 31/4468	A 6 1 K 31/4468	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 47/02	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/04	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/06	A 6 1 K 47/06	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/12	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/18	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/22	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/44	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/02	A 6 1 P 25/02	1 0 7
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
// C 0 7 D 211/58	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 M 7:00	C 0 7 D 211/58	
	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IT,LU,MC,NL,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,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,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM ,ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 ベレ ミシェル

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ビルケンハルダーシュトラッセ 6

(72)発明者 ミード クリストファー ジョン モンタギュー

ドイツ連邦共和国 8 8 4 3 7 マーゼルハイム アム シュトルーデル 1 5

(72)発明者 ビーパー ミハエル ペー

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ゲシュヴィスター ショール シュトラッセ 4 5

(72)発明者 ユング ビルギット

ドイツ連邦共和国 8 8 4 7 1 ラウプハイム ショーセッカー 9

F ターム(参考) 4C054 AA02 CC03 DD01 EE01 FF28

4C076 AA11 AA12 AA22 AA24 AA30 AA53 AA93 BB22 BB27 CC01

CC15 CC44 CC46 DD07E DD19R DD22Z DD34 DD35 DD37E DD37S

DD38 DD38E DD39E DD41R DD41Z DD42Z DD43Z DD51Q DD59S DD59Z

DD66 EE23E EE30 EE51E FF01 FF04 FF11 FF12 FF15 FF16

FF31 FF33 FF36 FF39 FF51 FF61 FF63 FF68

4C084 AA19 MA13 MA17 MA23 MA37 MA43 MA56 NA05 NA10 NA11

	NA12	NA14	ZA282	ZA591	ZB111	ZC202	ZC422	ZC752		
4C086	AA01	AA02	BC21	CB22	GA13	GA16	MA02	MA04	MA13	MA17
	MA23	MA37	MA43	MA56	NA05	NA10	NA11	NA12	NA14	ZA28
	ZA59	ZB11	ZC20	ZC42	ZC75					
4C206	AA01	AA02	GA19	GA28	KA01	MA02	MA04	MA14	MA17	MA33
	MA37	MA43	MA57	MA63	MA76	NA05	NA10	NA11	NA12	NA14
	ZA28	ZA59	ZB11	ZC20	ZC42	ZC75				