

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5763053号
(P5763053)

(45) 発行日 平成27年8月12日(2015.8.12)

(24) 登録日 平成27年6月19日(2015.6.19)

(51) Int.Cl.

A61M 11/00 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)

F 1

A 6 1 M 11/00
A 6 1 M 15/00D
Z

請求項の数 14 (全 34 頁)

(21) 出願番号 特願2012-511164 (P2012-511164)
 (86) (22) 出願日 平成22年5月5日 (2010.5.5)
 (65) 公表番号 特表2012-527258 (P2012-527258A)
 (43) 公表日 平成24年11月8日 (2012.11.8)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2010/002740
 (87) 國際公開番号 WO2010/133294
 (87) 國際公開日 平成22年11月25日 (2010.11.25)
 審査請求日 平成25年5月2日 (2013.5.2)
 (31) 優先権主張番号 09006673.9
 (32) 優先日 平成21年5月18日 (2009.5.18)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 173
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 賢男
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103609
 弁理士 井野 砂里

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アダプタ、吸入器具及びアトマイザ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ネブライザ(1)用の第1の連結部(24)と患者側に設けられた第2の連結部(27)と呼吸適合空気用の第3の連結部(28)とを有するアダプタ(23)において、

前記アダプタ(23)は、前記第2の連結部(27)から前記アダプタ(23)の内側に延び、前記ネブライザ(1)の噴出ノズル(12)に隣接して配置される筒状部材(26)を有し、

前記第1の連結部(24)は、前記噴出ノズル(12)を保持し又は包囲した突出部(37)に実質的に漏れ止め状態で連結可能であり、給気が前記突出部(37)の周囲を通って前記アダプタ(23)内に流入せず、

前記第3の連結部(28)を通って、呼吸適合空気は、前記アダプタ(23)により形成され又はこの中に形成された環状チャネル(30)を経て、前記第1の連結部(24)に供給可能であり、前記呼吸適合空気を前記ネブライザ(1)からのエーロゾル(14)と混合することができると共に、前記エーロゾル(14)と一緒に前記呼吸適合空気は前記筒状部材(26)を経て、前記第2の連結部(27)を通って放出可能である、

ことを特徴とするアダプタ(23)。

【請求項 2】

前記アダプタ(23)が前記ネブライザ(1)に連結されると、必然的に開き、且つ、前記アダプタ(23)が前記ネブライザ(1)から分離されると、閉じるロック弁(31)を有している、

10

20

請求項 1 に記載のアダプタ (2 3)。

【請求項 3】

前記ロック弁 (3 1) が、少なくとも 1 つの可動弁要素 (3 6) を備え、該可動弁要素が、噴出ノズル (1 2) によって、または噴出ノズル (1 2) を保持するネブライザ (1) の前記突出部 (3 7) によって、作動させられる。

請求項 2 に記載のアダプタ (2 3)。

【請求項 4】

前記ロック弁 (3 1) が、付勢され、且つ / 又は自動閉鎖されるように構成されている

、
請求項 3 に記載のアダプタ (2 3)。

10

【請求項 5】

前記第 1 の連結部 (2 4) は、

前記ネブライザ (1) のマウスピース (1 3) の内側輪郭に外側輪郭が合わせられ、前記マウスピース (1 3) 内に挿入可能な連結部分 (2 5) を有し、

前記アダプタ (2 3) が前記ネブライザ (1) に連結されたとき、前記連結部分 (2 5) は、前記マウスピース (1 3) 内に延びる、

請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載のアダプタ (2 3)。

【請求項 6】

前記アダプタ (2 3) が前記ネブライザ (1) に連結されたとき、前記連結部分 (2 5) は、前記突出部 (3 7) と前記マウスピース (1 3) の内壁との間の実質的に環状の中間空間を閉鎖すると共に / 或いは前記ネブライザ (1) の給気開口部 (1 5) を閉鎖し、前記ネブライザ (1) 又はアダプタ (2 3) が用いられるとき給気が 1 つ又は複数の前記給気開口部 (1 5) を通って前記マウスピース (1 3) 内に流入しないようにする、

20

請求項 5 に記載のアダプタ (2 3)。

【請求項 7】

前記第 1 の連結部 (2 4) は、前記ネブライザ (1) の長円形マウスピース (1 3) に連結可能な長円形断面を有する、

請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載のアダプタ (2 3)。

【請求項 8】

前記第 2 の連結部 (2 7) は、丸形断面を有する、

30

請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 項に記載のアダプタ。

【請求項 9】

前記第 2 の連結部 (2 7) は、管 (2 9) 又は吸入器具 (3 2) に連結可能に構成されている、

請求項 1 ないし 8 のいずれか 1 項に記載のアダプタ。

【請求項 10】

前記第 1 の連結部 (2 4) 及び前記第 2 の連結部 (2 7) は、枝分かれすることなく互いに流体結合されている、

請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載のアダプタ (2 3)。

【請求項 11】

前記アダプタ (2 3) は、一体品として且つ / 或いは射出成形品の形態で構成されている、

40

請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載のアダプタ。

【請求項 12】

前記第 3 の連結部 (2 8) は、管 (2 9) 又はベンチレータに連結可能である、

請求項 1 ないし 11 のいずれか 1 項に記載のアダプタ。

【請求項 13】

前記呼吸適合空気が、少なくとも実質的に環状の形状で且つ / 或いは前記噴出ノズル (1 2) の付近でひねりを付けた状態で流れ、前記エーロゾル (1 4) と一緒に前記筒状部材 (2 6) を通って前記第 2 の連結部 (2 7) に流れることができるようとする、

50

請求項 1 ないし 12 のいずれか 1 項に記載のアダプタ。

【請求項 14】

請求項 1 ないし 13 のいずれか 1 項に記載のアダプタを有することを特徴とするネブライザ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、請求項 1 の前提部に記載されたアダプタ、請求項 8 の前提部に記載された吸入器具及びこの種のアダプタ又は吸入器具を有するネブライザ、特に吸入器に関する。 10

【背景技術】

【0002】

ネブライザ、特に吸入器は、ユーザ又は患者に、好ましくは薬剤から成り又はこれを含み、或いは医薬製剤（単に「製剤」と呼ばれる場合が多い）を構成するエーロゾル、即ち噴霧化された流体を供給するのに役立つ。投与中、非常に正確な投与量決定が望ましく又は必要不可欠である場合が多い。したがって、ネブライザによりエーロゾルの形態で小出ししされる投与分は、できるだけ完全に吸入されることが重要である。

【0003】

本発明の出発点は、原理が国際公開 91/14468 (A1) 号パンフレット及び特に国際公開第 97/12687 (A1) 号パンフレット（図 6a 及び図 6b）に記載されているようなネブライザである。公知のネブライザは、医薬製剤又は調合薬を運搬して噴霧化する圧力発生器を有する。医薬製剤は、エーロゾルの形態でマウスピースを通じて送り出される。 20

【0004】

ネブライザ全般に関する問題は、噴霧化のトリガと吸息を協調させなければならないということにある。これは、個々のユーザにとって困難な場合がある。

【0005】

国際公開第 2004/091704 (A1) 号明細書は、生じさせたエーロゾルをチャンバ内に一時貯蔵するための吸入器具を開示している。公知の吸入器具は、MDI（計量投与型吸入器）のために提供され、特に流路を長くすることによりエーロゾルを減速させるのに役立つ。この理由で、この種の吸入器は、スペーサとも呼ばれている。さらに、吸入器具は、ユーザがエーロゾルを吸入するのに十分な時間を有するよう生じたエーロゾルを中間貯蔵するのに役立つ。 30

【0006】

呼吸機器及びシステムは、患者に一般的には少なくとも 1 つのガス運搬管を介して呼吸に適した（呼吸適合）ガスを供給するために用いられている。換気が施されている患者の場合でも、吸入による治療が行なわれる場合があり、このような治療では、ネブライザによって生じたエーロゾルは、呼吸適合ガス中に導入され或いは呼吸適合ガスと一緒に吸息され又は吸入される。

【0007】

国際公開第 2007/14120 (A1) 号パンフレットは、ネブライザのための第 1 の連結部及び患者側の第 2 の連結部を有するアダプタを開示している。公知のアダプタは、呼吸ガスを供給する呼吸管のための第 3 の連結部を有する。アダプタは、ベンチレータ又は換気管に連結可能に設計されている。ベンチレータ又は換気管を通じて供給された呼吸適合空気は、アダプタの第 1 の連結部まで運ばれ、そして、ここで、アダプタの第 2 の連結部中に突き出た関連のネブライザのノズルの横に逸らされ、このような呼吸適合空気は、ネブライザにより生じたエーロゾルと一緒にになって、第 2 の連結部を通じて放出される。 40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献 1】国際公開 91 / 14468 (A1) 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 97 / 12687 (A1) 号パンフレット (図 6a 及び図 6b)

【特許文献 3】国際公開第 2004 / 091704 (A1) 号明細書

【特許文献 4】国際公開第 2007 / 14120 (A1) 号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、ネブライザ用の簡単且つ / 或いは汎用的に利用できるアダプタ、ネブライザにより生じたエーロゾルの中間貯蔵のためのチャンバを備えた改良型吸入器具及びこのようなアダプタ及び / 又はこの種の吸入器具を有するネブライザを提供することにある。

10

【課題を解決するための手段】

【0010】

上記目的は、請求項 1 記載のアダプタ、請求項 8 記載の吸入器具又は請求項 15 記載のネブライザ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。

【0011】

本発明の第 1 の態様によれば、ネブライザの長円形マウスピースに連結可能な長円形断面を備えた第 1 の連結部を有するアダプタが提供される。これにより、関連のネブライザ又はそのマウスピースへの極めて簡単な連結手段が提供される。

20

【0012】

本発明の第 2 の態様によれば、ネブライザのノズルに対応する筒状部材を備えた第 1 の連結部を有するアダプタが提供される。これは、関連のネブライザへの良好な流体結合を保証する極めて簡単な手段である。

【0013】

本発明の第 3 の態様によれば、ネブライザのための第 1 の連結部と患者側の第 2 の連結部が分岐なしで互いに接合されたアダプタが提供される。特に、第 2 の連結部は、管又は吸入器具に連結可能に具体化される。これにより、特に簡単な構成が可能であると共に特に復元システム等に取り付けられるアダプタと共に関連のネブライザの特に汎用的な使用が可能になる。アダプタは、その構造が極めて簡単であるので、好ましくは、使い捨て物品として用いられ又は 1 回だけ用いられる。

30

【0014】

本発明の第 4 の態様によれば、エーロゾルの中間貯蔵のためのチャンバを有する吸入器具が提供され、チャンバは、少なくともネブライザが取り付けられると、入口側が弁なしでネブライザのための第 1 の連結部に流体結合されると共に入口側が入口弁を経て呼吸適合空気を供給するための連結部に平行に連結され、その結果、呼吸適合空気が後者の連結部から入口弁を通ってチャンバ内に流れることができるようにになっている。これにより、チャンバ内へのエーロゾルの特に妨げられない又は実質的にロスのない流入が可能であり、チャンバの内側に設けられた弁への噴霧化された流体の望ましくない沈殿を回避することができる。

40

【0015】

特に、チャンバは又、出口側が弁なしで患者側連結部に取り付けられ、その結果、エーロゾルは、大部分妨げられないで且つこれがチャンバから取り出されているときにロスなしで患者側連結部を通って流れ出ることができるようになる。

【0016】

本発明の第 5 の態様によれば、エーロゾルの中間貯蔵のためのチャンバを有する吸入器具が提供され、チャンバは、出口側に、少なくとも実質的にリングの状態に配置された複数個の出口開口部を有する。これにより、驚くべきことに、チャンバからのエーロゾルの比較的ロスのない流出が可能である。

【0017】

50

本発明の第6の態様によれば、アダプタは、エーロゾルの中間貯蔵のためのチャンバを備えた吸入器具に特に解除可能な仕方で連結され又は連結可能である。これにより、極めて汎用性の高い仕方で利用できる簡単な構造のモジュラーシステムを作ることができる。必要ならば、アダプタは又、交換可能であり又は1回使用であり、これに対し、吸入器具は、必要ならば繰り返し使える。

【0018】

本発明の第7の態様によれば、ネブライザは、上述したアダプタ及び／又は上述した吸入器具と関連して提供される。これにより、特に換気が施されている患者においても又は換気機器又はシステムと関連したネブライザの特に汎用的な使用が可能である。

【0019】

本発明の上述の態様並びに以下の説明及び特許請求の範囲の記載から明らかになる本発明の特徴及び態様は、互いに別個独立に、又は任意所望の組み合わせ状態で具体化できる。

【0020】

本発明の別の利点、特徴、特性及び態様は、特許請求の範囲の記載及び添付の図面を参照して行なわれる好ましい実施形態についての以下の説明から明らかになろう。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】ネブライザが取り付けられた第1の実施形態としての本アダプタの略図である。

【図2】非張力状態にあるネブライザの概略断面図である。

【図3】図2と比較して90°回転させた張力状態にあるネブライザの概略断面図である。

【図4】アダプタが取り付けられたネブライザの概略断面図である。

【図5】第2の実施形態としての本アダプタの概略断面図である。

【図6】図5のアダプタの斜視図である。

【図7】図5のアダプタの平面図である。

【図8】第1の実施形態としての吸入器具が取り付けられた第3の実施形態としての本アダプタの斜視図である。

【図9】ネブライザが取り付けられていない状態の図8のアダプタの断面図である。

【図10】ネブライザが取り付けられた状態の図8のアダプタの断面図である。

【図11】関連のアダプタを備えた第2の実施形態としての本吸入器具の概略断面図である。

【図12】図11の細部の拡大図である。

【図13】呼息中の吸入器具の概略断面図である。

【図14】吸息中の吸入器具の概略断面図である。

【図15】吸息中における第3の実施形態の本吸入器具の概略断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0022】

図中、同一の参照符号は、同一又は類似の部品について用いられ、対応の又は同等な性質及び利点は、たとえ関連の説明を繰り返さない場合であっても達成される。

【0023】

図1は、図示のように関連のネブライザ1が取り付けられた本アダプタ23の略図である。

【0024】

図2及び図3は、流体、好ましくは液体又は医薬製剤2を推進剤なしで噴霧化する好ましくは携帯可能なネブライザ1を非張力状態(図2)及び張力状態(図3)で示している。図2及び図3は、医薬製剤2を収容した容器3を有するネブライザ1を示している。

【0025】

医薬製剤2、好ましくは液体の噴霧化中、吸入可能なエーロゾル14(図2)が形成され、このようなエーロゾルは、ユーザ又は患者(図示せず)により吸息又は吸入可能であ

10

20

30

40

50

る。通常、吸入は、特に患者が患っている病気に応じて、1日に少なくとも1回であるが、1日に、好ましくは規定された間隔で特に数回行われる。

【0026】

ネプライザ1は、医薬製剤2を収容した好ましくは挿入可能であると共にオプションとして交換可能な容器3を有する。かくして、この容器は、噴霧化されるべき医薬製剤2のリザーバを形成している。好ましくは、容器3は、多数回の噴霧化又は塗布を可能にするために、医薬製剤2の数回の投与分のための十分な量の医薬製剤2又は有効物質を収容している。国際公開第96/06011(A1)号パンフレットに開示されているような典型的な容器3は、約2~10mlの量を収容する。容器3の好ましい構成に関しては、更に国際公開第00/49988(A2)号パンフレットを参照されたい。

10

【0027】

容器3は、好ましくは、実質的に円筒形又はカートリッジの形状をしており、ネプライザ1をいったん開けた後では、容器3をネプライザ1内に下から挿入でき、オプションとして交換することができる。この容器は、好ましくは剛性又は硬質構造のものであり、医薬製剤2は、特に、特に容器3内の押し潰し可能な袋4内に収容される。

【0028】

ネプライザ1は、医薬製剤2を各場合に特に所定の且つオプションとして調節可能な投与量で運搬して噴霧化する運搬装置、特に圧力発生器5を更に有する。

【0029】

ネプライザ1又は圧力発生器5は、特に容器3のためのホルダ6、好ましくは手動で操作して解除できる関連のロック要素8を備えた関連の駆動ばね7(一部しか示さず)、オプションとして弁、特に逆止弁10を備えた運搬要素、好ましくは毛管の形態をした運搬管9、圧力チャンバ11及び/又は特にマウスピース13の付近に設けられた送り出しノズル12を有している。

20

【0030】

容器3は、ホルダ6により、特に圧縮又はラッチ止め作用により、ネプライザ1内に固定されていて、運搬管9が、容器3内に入り込むようになっている。ホルダ6は、容器3を交換することができるよう構成されたものであるのが良い。

【0031】

駆動ばね7を軸方向に引っ張ると、ホルダ6が容器3及び運搬管9と共に図において下方に移動し、医薬製剤2又はより正確に言えば次の投与分が容器3から吸い出され、逆止弁10を通じて圧力発生器5の圧力チャンバ11内に吸い込まれる。

30

【0032】

ロック要素8の作動後における次の張力解除の際、圧力チャンバ11内の医薬製剤2は、駆動ばね7に加わる張力を解除することにより、逆止弁10が今や閉鎖状態にある状態で運搬管9が上方に戻され、圧力下に置かれ、その結果、この運搬管9は、今や加圧ラムとして働くようになる。この圧力により、医薬製剤2が送り出しノズル12中に放出され、次に、図2に示されているように好ましくは吸入可能なエーロゾル14の状態に噴霧化される。

【0033】

40

ユーザ又は患者(図示せず)は、エーロゾル14を吸入することができ、その間、好ましくは供給空気(給気)が少なくとも1つの給気開口部15を通じてマウスピース13内に吸い込まれる。

【0034】

噴霧化プロセス中、容器3は、駆動ばね7によってその元の位置に戻される。かくして、容器3は、張力プロセス中及び噴霧化プロセス中、持ち上げ運動を行う。

【0035】

ネプライザ1は、特に、第1のハウジング部品(上側部品)16及びこの第1のハウジング部品に対して回転可能な内側部品17(図3)を有し、内側部品は、上側部分17a及び下側部分17bを有し(図2)、他方、特に手動操作可能又は回転可能な第2のハウ

50

ジング部品（下側部品）18が、好ましくは安全クロージャ又は保持要素19によってこの内側部品17に解除自在に固定され、特にこれに嵌着又は装着されている。特に、安全クロージャ又は保持要素19は、ネプライザ1の偶発的な開放又は第2のハウジング部品18の取り外しが阻止されるよう構成されている。特に、第2のハウジング部品18を解除するため、保持要素19をばね力に抗して押し込まれなければならない。容器3を挿入すると共に／或いは交換するために、第2のハウジング部分18をネプライザ1から取り外すことができる。第2のハウジング部品18は好ましくは、キャップ状の下側ハウジング部品を形成すると共に／或いは容器3の下方自由端部周りに係合し又はこれに嵌まっている。

【0036】

10

第2のハウジング部品18を第1のハウジング部品16に対して回転させることができ、それにより、内側部品17も又回転する。このように、駆動ばね7は、ホルダ6に作用する歯車（詳細には図示せず）によって軸方向に引っ張られる。張力操作中、容器3は、容器3が図3に示す端位置を占めるまで軸方向下方に動かされ又はその端部が第2のハウジング部品18中に又はその端面に向かって入り込む（一段と入り込む）。この状態では、駆動ばね7又はネプライザ1は、圧縮されてロックされる。

【0037】

ネプライザ1は、好ましくは、容器3を強制的に通気又は換気する器具を有している。

【0038】

20

張力付与がまず最初に起こると、容器3は、好ましくは、そのベースが穿通され又は開かれる。特に、ハウジング部品18内に配置された軸方向に作用するばね20が容器ベース21に当たるようになり、そして穿通要素22により容器3又は接触がまず最初に行われたときに換気目的でベースに設けられている特にガス密シールを穿通する。

【0039】

かくして、強制的換気器械は、この場合、穿通要素22により形成され、穿通要素22は、ばね20により保持され又は形成される。しかしながら、他の設計上の解決策も又採用可能である。

【0040】

30

注目されるべきこととして、換気目的のための穿通の際、容器3の外側シェルのみが開かれる。医薬製剤2の入った袋4は、非損傷状態のままである。医薬製剤2が運搬管9を通って袋4から取り出されると、軟質袋4が潰れる。均圧のため、周囲空気が換気又は穿通開口部を通じて容器3内に流入することができる。

【0041】

ネプライザ1を使用するためには、まず最初に、容器3を挿入しなければならない。これは、好ましくは、第2のハウジング部品18を取り外し又は引き出すことによって行われる。次に、容器3を内側部品17内に軸方向に挿入し又は押し込む。それと同時に、容器3がヘッド側端部のところで開かれ又は取り付けられる。これは、好ましくは容器3のヘッド側端部のところに設けられたシールを穿通し、次に容器3のヘッド側端部のところに設けられた隔膜を通じて袋4の内部に挿入される運搬要素、即ち運搬管9によって行われる。かくして、運搬管9を介する容器3、より正確にいえば容器3内の袋4と圧力発生器5又は圧力チャンバ11との流体結合が作られる。

40

【0042】

次に、第2のハウジング部品18を再び押し込む。これにより、初めてネプライザ1を張力付与操作することができる。次に、この段階において、容器3をそのベースのところで穿通要素22により穿通し、即ち上述したように強制的に換気する。

【0043】

最初に用いられる前であって容器3を挿入して流体結合した後、ネプライザ1を好ましくは張力付与操作し、数回作動させる。このいわゆるプライミングにより、運搬管9及び圧力発生器5内の医薬製剤2中に存在する空気が送り出しノズル12に押し退けられる。すると、ネプライザ1は、吸入可能な状態にある。

50

【0044】

スプレー又は噴霧化プロセスにより送り出される医薬製剤2の量は、好ましくは、約10μl～50μl、より好ましくは約10μl～20μl、最も好ましくは約15μlである。

【0045】

駆動ばね7は、好ましくは、大きなばね圧力を達成するために付勢状態で取り付けられている。即ち、提案するネプライザ1では、噴霧化プロセス中における医薬製剤2の加圧及び運搬は、好ましくは、ばね力だけで起こり、特に、駆動ばね7の力だけで起こる。

【0046】

ネプライザ1は、好ましくは、圧力発生器5又は圧力チャンバ11内の医薬製剤2が送り出し中、5MPa～60MPa、特に約10MPa～50MPaの圧力に達するよう構成されている。特に好ましくは、医薬製剤2の送り出し又は噴霧化中、送り出しノズル12のところ又はそのノズル開口部のところでは、約5MPa～60MPa、特に約10MPa～30MPaの圧力に達する。次に、医薬製剤2をエーロゾル14の状態に変換し、エーロゾルの液滴は、最高20μmまで、好ましくは約3μm～10μmの空気力学径を有する。噴霧化作用又は噴霧化効果は、好ましくは送り出しノズル12によって送り出されたジェットを遮ることによって達成され又は一段と支援される。

10

【0047】

ネプライザ1は、好ましくは、エーロゾルが低速で、特に2m/s未満、最も好ましくは約1.6m/s以下の速度（いずれの場合も、送り出しノズル12から10cmの距離のところで測定される）で送り出されるよう構成される。かくして、ネプライザ1は、好ましくは、いわゆるソフトミスト型吸入器（soft mist inhaler）の形態をしている。低い送り出し速度は、送り出しノズル12によって送り出された医薬製剤2のジェットを遮ることにより且つ／或いはばね力の適当な選択によって達成可能又は支援可能である。

20

【0048】

特に好ましくは、ネプライザ1の構成は、エーロゾル発生が0.7秒を超える間にわたり、より好ましくは少なくとも約1秒、特に少なくとも1.5秒間続くようなものである。1回投与分を噴霧化し又はネプライザ1を作動させるのに要する時間は、かくして、少なくとも約1秒であり、より好ましくは1.5秒を超える。

30

【0049】

図4は、アダプタ23及びこれに取り付けられたネプライザ1の部品の概略断面図であり、これらは、概略的に示されているに過ぎない。

【0050】

アダプタ23は、好ましくは、ネプライザ1又はそのマウスピース13に解除可能に且つ／或いは特にクランプ又はラッチ止め方式で連結され又は連結可能である。

【0051】

アダプタ23は、ネプライザ1のための、より正確に言えば、ネプライザ1又はそのマウスピース13への流体力学的且つ好ましくは更に機械的連結できるようにするための第1の連結部24を有する。

【0052】

40

図示の実施形態では、第1の連結部24は、好ましくは、マウスピース13内に延び、特にマウスピース13内に挿入可能な連結部分25を有する。したがって、連結部分25は、その外側輪郭がマウスピース13の内側輪郭に合わされた状態で構成されている。例えば、連結部分25は、その外側が自由端部に向かってテープし、かくして、マウスピース13の好ましくは僅かに円錐形の形と少なくとも実質的に相補するよう具体化されている。しかしながら、他の設計上の解決策も又、採用可能である。

【0053】

図示の実施形態では、第1の連結部24又はその連結部分25は、好ましくは、ネプライザ1の好ましくは長円形のマウスピース13に連結可能な長円形の断面を有する。

【0054】

50

図示の実施形態では、連結部分 25 は、好ましくは、a) マウスピース 13 内に突き出でて、ホルダ又は突出部 37 を備えた噴出ノズル 12 とマウスピース 13 の内壁との間の実質的に環状の中間空間を閉鎖すると共に / 或いは b) 給気開口部 15 を直接閉鎖し、特に、ネブライザ 1 又はアダプタ 23 を用いる場合、給気が 1つ又は複数の給気開口部 15 を通ってマウスピース 13 内にほんの僅かの程度しか流入せず又は全く流入しないようになる。

【0055】

連結部 24 は、好ましくは、ネブライザ 1 が取り付けられると、噴出ノズル 12 と関連し、特に噴出ノズルを覆い又は受け入れ、或いはこれに隣接して配置される筒状部材 26 又は他の特にチャネル上の部分を有し、その目的は、ネブライザ 1 又は噴出ノズル 12 によって小出ししされたエーロゾル 14 を受け入れ又は前に運搬することにある。 10

【0056】

図示の実施形態では、筒状部材 26 は、噴出ノズル 12 又は噴出ノズル 12 と関連したホルダから軸方向に間隔を置いたところで終端し、その結果、換気器械からの給気又は呼吸適合空気がエーロゾル 14 と共に筒状部材 26 内に（側方に）流れ込むことができ又は噴出ノズル 12 を越えて流れることができるようになっている。

【0057】

しかしながら、理論的には、第 1 の連結部 24 又は筒状部材 26 は、特に好ましくは、筒状部材 26 への嵌着によって、噴出ノズル 12 又は噴出ノズル 12 を保持し又は包囲した突出部 37 に漏れ止め状態で（即ち少なくとも実質的に漏れ止め状態で）連結可能であることも又可能であり、その結果、噴出ノズル 12 を越えて第 1 の連結部 24 を通り又はこの中に流入することができる給気又は呼吸適合空気が生じないようになっている。 20

【0058】

アダプタ 23 は、患者側端部に第 2 の連結部 27 を有している。第 2 の連結部 27 は、好ましくは、管又はボアの形態をしており且つ / 或いは特に少なくとも実質的に丸形の断面を有する。

【0059】

第 2 の連結部 27 は、好ましくは、管、換気器械又は吸入器具に機械的且つ / 或いは流体力学的連結が可能であるように構成されている。しかしながら、第 2 の連結部 27 は又理論的には、マウスピースの形態をしていても良い。図示の実施形態では、アダプタ 23 は、好ましくは、給気又は呼吸適合空気のための図 1 にしか示されていない第 3 の連結部 28 を有する。第 3 の連結部 28 は、好ましくは、破線で示されているに過ぎない換気管 29 又は他の換気機器等に機械的且つ / 或いは流体力学的連結可能であるよう構成されている。この目的のため、第 3 の連結部 28 は、好ましくは、スタブ、管又はパイプとして具体化されると共に / 或いは管 29 等は、好ましくは、第 3 の連結部内に挿入され又はこれに嵌着される能够になっている。 30

【0060】

本発明は、好ましくは、換気が施される患者への使用又はベンチレータとの併用に関する。したがって、呼吸適合（呼吸に適した）空気という用語は、一般に、以下のように用いられる。「呼吸適合空気」という用語は、好ましくは、患者に対して換気を行なう換気器械又は換気システムにより提供される換気用ガスとして理解されるべきである。理論的には、呼吸適合空気は、他の給気であっても良く且つ / 或いは特に流れ方向を逆にした場合に呼息空気であっても良い。したがって、「呼吸適合空気」という用語は、好ましくは、これら変形例を含むよう極めて広く理解されるべきである。 40

【0061】

第 3 の連結部 28 は、好ましくは、アダプタ 23 によって形成され又はアダプタ 23 に成形により取り付けられる。

【0062】

第 3 の連結部 28 を通って、呼吸適合空気は、好ましくは、アダプタ 23 により形成され又はこの中に形成された環状チャネル 30 を経て第 1 の連結部 24 又は第 2 の連結部 2 50

7に供給可能であり、その結果、呼吸適合空気をエーロゾル14と混合することができると共に／或いはエーロゾル14と一緒に第2の連結部27を通って放出することができるようになっている。

【0063】

図示の実施形態では、呼吸適合空気は、好ましくは、噴出ノズル12から放出されたエーロゾル14のための包み込み流れを形成する。これは、好ましくは、この場合、呼吸適合空気を少なくとも実質的に環状の形状で且つ／或いは噴出ノズル12の付近にひねりを付けた状態で案内し、次に、呼吸適合空気がエーロゾル14（図4には示されていない）と一緒に第1の連結部24又は筒状部材26を通って第2の連結部27に流れることができるようにすることによって達成される。この目的のため、アダプタ23内には対応の流体力学的連結部が形成される。

10

【0064】

次に、エーロゾル14及び呼吸適合空気を第2の連結部27を通って、例えば、これに取り付けられた換気管によって、フェイスマスク等を用いて患者（図示せず）に送り出すのが良い。

【0065】

注目されるべきこととして、第3の連結部28は、純然としてオプションである。変形例として、第3の連結部28に代えて、ネプライザ1の1つ又は複数の給気開口部15等を通って給気又は呼吸適合空気を供給することができる。

【0066】

20

以下において、好ましい別の実施形態について説明する。上述の注意事項及び説明は、特に説明が繰り返されない場合であっても、補完的に当てはまる。

【0067】

図5は、本アダプタ23の第2の実施形態の断面図である。

【0068】

アダプタ23は、好ましくは、使い捨て物品として具体化され又は1回使用向きである。これには、第2の実施形態としてのアダプタ23の構造が特に簡単なので経済的な意味がある。というのは、この場合、各使用後、アダプタ23をクリーニングし、特に滅菌する必要がないからである。

【0069】

30

第2の実施形態では、第1の連結部24は、枝分かれなく、具体的には一体品として第2の連結部27に流体結合されている。特に、アダプタ23は、第3の連結部28を備えていない。かくして、少なくともアダプタ側には、呼吸可能空気又は給気の供給は行なわれない。

【0070】

好ましくは、第1の連結部24又はアダプタ23それ自体は、ネプライザ1の好ましくは長円形のマウスピース13に、この場合マウスピース13内への挿入によって、連結可能な長円形断面、この場合、長円形の外側輪郭を有している。好ましい長円形の形が、図6の斜視図及び図7の平面図に示されている。

【0071】

40

アダプタ23は、好ましくは、一体品として構成されている。

【0072】

好ましくは、アダプタ23は、射出成形コンポーネントとして具体化されると共に／或いはプラスチックで作られている。

【0073】

第2の実施形態では、2つの連結部24, 27は、少なくとも実質的に好ましくは真っ直ぐなボアによって互いに接合されている。第1の連結部24は、好ましくは、噴出ノズル12又はこれから放出されたエーロゾル14を受け入れる好ましくは中空円筒形内側輪郭を有する。特に好ましくは、噴出ノズル12を保持し又は包囲すると共に特に円筒形であるネプライザの突出部37を第1の連結部24内に挿入するのが良い。かくして、噴出

50

ノズル 1 2 を第 1 の連結部 2 4 に実質的にガス密の状態で連結することができる。この場合、給気開口部 1 5 を通って第 1 の連結部 2 4 内に流れることができる給気は存在しない。

【 0 0 7 4 】

しかしながら、理論的には、給気がネブライザ 1 等の少なくとも 1 つの給気開口部 1 5 を通って第 1 の連結部 2 4 内に流れ、そしてエーロゾル 1 4 と一緒にになって第 2 の連結部 2 7 に流れることも又可能である。

【 0 0 7 5 】

第 2 の連結部 2 7 (患者側端部のところに位置している) は、好ましくは、特にラッチ止め及び / 又はクランプ作用により管、吸入器具、マウスピース、フェイスマスク等に連結可能であるようにブッシュ及び / 又はアンダーカットとして具体化されている。しかしながら、他の設計上の解決策も又、採用可能である。

【 0 0 7 6 】

図 8 は、第 3 の実施形態としての本アダプタ 2 3 の斜視図である。

【 0 0 7 7 】

第 3 の実施形態では、アダプタ 2 3 は、アダプタ 2 3 がネブライザ 1 に連結されると、必然的に開き、アダプタがネブライザ 1 から分離されると、閉じるロック弁 3 1 を有する。図 9 は、ロック弁 3 1 を閉じたときの、即ちアダプタ 2 3 をネブライザ 1 から分離した状態でのアダプタ 2 3 の概略断面図である。図 10 は、ロック弁 3 1 を開いた状態での、即ち、アダプタ 2 3 をネブライザ 1 に連結した状態でのアダプタ 2 3 の概略断面図である。

【 0 0 7 8 】

図 8 は、アダプタ 2 3 を吸入器具 3 2 が出口側に、即ち、第 2 の連結部 2 7 に取り付けられた状態で示しており、この吸入器具は、特に山形又は L 字形部品を形成している。

【 0 0 7 9 】

図 9 は、アダプタ 2 3 を介して直接取り付けることができる吸入器具 3 2 の一部分、具体的にはネブライザ 1 のための第 1 の連結部 3 3 を概略断面図で示している。したがって、アダプタ 2 3 は、その第 2 の連結部 2 7 が吸入器具 3 2 の第 1 の連結部 3 3 に特に機械的に且つ / 或いは流体力学的に連結されており又は連結可能である。図示の実施形態では、2 つの連結部 2 7 , 3 3 は、特にラッチ止め又はクランプ作用により、この場合、連結部 2 7 中への連結部 3 3 の挿入によって互いに連結されている。

【 0 0 8 0 】

図示の実施形態では、吸入器具 3 2 は、ネブライザ 1 には直接的には連結されておらず、アダプタ 2 3 を介して間接的に連結されている。これは、好ましい実施形態である。特に、アダプタ 2 3 は、特に好ましくはアダプタ 2 3 が吸入器具 3 2 に解除可能に連結され又は連結可能である場合、交換可能であるのが良い。

【 0 0 8 1 】

吸入器具 3 2 は、好ましくは、患者側に設けられていて、アダプタ 2 3 を介して好ましくは互いに混ぜ合わされた呼吸適合空気とエーロゾル 1 4 (図示せず) を小出しする第 2 の連結部 3 4 を有している。

【 0 0 8 2 】

吸入器具 3 2 は、好ましくは、呼吸適合空気を供給する第 3 の連結部 3 5 、特に、換気器械等 (図示せず) の管 (ここでは図示せず) に連結可能な第 3 の連結部 3 5 を有する。

【 0 0 8 3 】

図 10 の概略断面は、取り付け状態のネブライザ 1 の一部を更に概略的に示している。図示の実施形態では、ロック弁 3 1 は、少なくとも 1 つ、この場合、2 つの可動弁要素 3 6 を有し、これら可動弁要素は、特に噴出ノズル 1 2 又は噴出ノズル 1 2 を保持したネブライザ 1 の突出部 3 7 によって開かれる。しかしながら、他の設計上の解決策も又、採用可能である。

【 0 0 8 4 】

10

20

30

40

50

ロック弁 3 1 は、好ましくは、閉鎖位置に付勢されると共に / 或いは特に少なくとも 1 つの復元手段（図示せず）、例えればね等によって自動的に閉じるよう構成されている。

【 0 0 8 5 】

ネプライザ 1 を用いる場合、ネプライザ 1 によって生じたエーロゾル 1 4 は、アダプタ 2 3 を通ってこの場合吸入器具 3 2 に小出しされる。ここから、エーロゾル 1 4 は、特に呼吸適合空気と一緒に、特に換気が施されている患者（図示せず）に供給されるのが良い。換気は、特に、呼吸適合空気の対応の供給によって実施される。

【 0 0 8 6 】

吸入器具 3 2 の追加の実施形態について以下に説明する。上述の注意事項及び説明は、特に説明が繰り返されない場合であっても、補完的に当てはまる。

10

【 0 0 8 7 】

図 1 1 は、第 2 の実施形態としての本吸入器具 3 2 の概略断面図である。

先の実施形態の場合と同様、吸入器具 3 2 は、アダプタ 2 3 を介してネプライザ 1 に取り付け可能である。しかしながら、吸入器具 3 2 の第 1 の連結部 3 3 は又、ネプライザ 1 又はマウスピース 1 3 に直接連結可能であるように構成されていても良い。所望ならば、アダプタ 2 3 又はそのオプションとしてのロック弁 3 1 を吸入器具 3 2 又はその連結部 3 3 に組み込んでも良い。特に、この場合、吸入器具 3 2 の第 1 の連結部 3 3 は、ネプライザ 1 又はそのマウスピース 1 3 に流体力学的に且つ / 或いは機械的に連結可能であるように構成されている。

【 0 0 8 8 】

20

吸入器具 3 2 は、好ましくは、ネプライザ 1 により生じたエーロゾル 1 4 （図示せず）の中間貯蔵のためのチャンバ 3 8 を有する。具体的に説明すると、これは、吸入器具 3 2 のハウジング 3 9 内に配置されている内部チャンバである。

【 0 0 8 9 】

チャンバ 3 8 は、第 1 の連結部 3 3 に好ましくは直接、特に弁なしで流体結合されており、特に、少なくともネプライザ 1 が取り付けられたとき、ネプライザ 1 によって生じたエーロゾル 1 4 が弁なしで且つ可能な場合には何ら無駄なしでチャンバ 3 8 内に流れることができるようにになっている。ロック弁 3 1 が設けられている場合、これは、ネプライザ 1 が取り付けられたときには開いており、かくして、エーロゾル 1 4 によって開かれなければならない弁又は打ち勝たなければならない障害物とはならない。

30

【 0 0 9 0 】

「無駄なしで」という表現は、特に、本発明においては、エーロゾル 1 4 又は噴霧化された流体の望ましくない沈殿が実質的に阻止され又は少なくとも最小限に抑えられることを意味している。

【 0 0 9 1 】

チャンバ 3 8 は、入口側が第 1 の連結部 3 3 に連結されているだけでなく、好ましくは入口側が入口弁 4 0 を介して吸入器具 3 2 の第 3 の連結部 3 5 に並列連結されていて、その結果、呼吸適合空気が、第 3 の連結部 3 5 からチャンバ 3 8 内に又はチャンバ 3 8 を通って、特に、少なくとも実質的にエーロゾル 1 4 の主流れ方向に平行に流れることができるようになっている。

40

【 0 0 9 2 】

入口弁 4 0 は、図 1 1 に概略的に示されると共に図 1 1 の詳細拡大図である図 1 2 に示されている。特に、入口弁は、一方向弁又は逆止弁である。入口弁 4 0 は、好ましくは、自動的に閉じると共に / 或いは（僅かに）閉鎖位置に付勢されるよう構成されている。

【 0 0 9 3 】

図示の実施形態では、入口弁 4 0 は、好ましくは、特に共通弁要素 4 2 又は複数個の別々の弁要素 4 2 によって覆われ又は閉鎖されることが可能な複数個の入口開口部 4 1 を有している。

【 0 0 9 4 】

入口開口部 4 1 は、好ましくは、中央又は中間連結チャネル 4 3 の周りに配置され、こ

50

これらチャネルは、第1の入口33をチャンバ38に連結している。しかしながら、他の設計上の解決策又は構成も又、採用可能である。

【0095】

チャンバ38は、出口側が吸入器具32の第2の連結部34に弁なしで流体結合されている。

【0096】

図示の実施形態では、チャンバ38は、好ましくは中央の出口開口部44を有し、第2の連結部34は、好ましくは少なくとも実質的に真っ直ぐであるエーロゾル14の主流れ方向の好ましくは延長方向において中央出口開口部44に取り付けられている。しかしながら、他の設計上の解決策も又、採用可能である。

10

【0097】

吸入器具32は、好ましくは、出口弁45を有し、第2の連結部34は、出口弁45を経てチャンバ38に平行な第3の連結部35に取り付けられており、その結果、呼吸適合空気は、第2の連結部34からチャンバ38を越え、出口弁45を通って第3の連結部35まで流れることができるようになっている。特に、流路 この実施形態では更に中間又は環状チャンバ が、一方においてチャンバ38又はチャンバ38を形成する好ましくは実質的に円筒形の壁と、他方においてハウジング39との間に形成され、中間又は環状チャンバにより、呼吸適合空気は、第2の連結部34から出口弁45を通って第3の連結部35に流れることができる。

20

【0098】

出口弁45は、好ましくは、特に中間チャンバ又は環状チャンバの周囲に沿ってぐるりとリングをなして配置された複数個の弁開口部46を有し、これら弁開口部46は、図示の実施形態では、共通の又は複数個の別々の弁要素47によって閉鎖可能である。

【0099】

出口弁45は、好ましくは、一方向弁又は逆止弁の形態をしている。

【0100】

出口弁45又はその弁要素47は、好ましくは、自動的に閉じると共に／或いは（僅かに）閉鎖位置に付勢されるよう具体化されている。

【0101】

弁要素42及び／又は弁要素47は、好ましくは、一体品として構成されると共に／或いは弾性変形により閉鎖位置から開放位置に変形可能である。しかしながら、他の設計上の解決策も又、対応可能である。

30

【0102】

出口弁45は、好ましくは、入口弁40と同心に且つ／或いは入口弁に隣接して且つ／或いは入口弁40周りに配置される。しかしながら、他の設計上の解決策又は構成も又、採用可能である。

【0103】

入口弁40及び／又は出口弁45は、好ましくは、チャンバ38の入口の付近に又は連結チャネル43に隣接して配置される。

【0104】

40

図13は、呼息時における空気の流れを概略断面図で示している。呼吸適合空気は、第2の連結部34を通って吸入器具32内に流れることができ、そしてここからチャンバ38を越え又はチャンバ38の周りを流れて、自動的に開く出口弁45を通り、そして第3の連結部35に流れ、ここから、矢印48によって示されているように吸入器具32から流出することができる。この呼息空気48は、入口弁40がこの方向に閉鎖されており又は自動的に閉じるので、チャンバ38内に流れることができない。

【0105】

図13は、エーロゾル14がオプションとして同時に又は並列に若しくは互いに独立して、ネプライザ1（図示せず）からオプションとしてのアダプタ23、第1の連結部33及び連結チャネル43を通ってチャンバ38内に流れ、そしてここでエーロゾルミスト1

50

4を形成する仕方を破線で示された矢印49によって概略的に示している。このエーロゾルミストは、呼息空気48によっては影響を受けない。

【0106】

図14は、吸息時の状況、即ち、呼吸適合空気が矢印50によって示されているように第3の連結部35を通って吸入器具32内に流れ、そして第2の連結部34を通て患者(図示せず)に送り出され、特に管、フェイスマスク、他の換気器械又はマウスピース等(図示せず)を通って患者(図示せず)に送り出されるときの状況を示している。吸息空気50は、この方向に自動的に開く入口弁40を通って入口側のチャンバ38内に流れ、そして特に吸息空気50によって運ばれるエーロゾル14と一緒にになって、チャンバ38の好ましくは常開の出口開口部44を通って第2の連結部34に流れ、即ち、吸入器具32から流出する。吸息空気50は、出口弁45が閉鎖され又はこの方向に自動的に閉じるので出口弁45を通ってチャンバ38周りに流れることができない。

10

【0107】

図15は、図14に対応した図で、本吸入器具32の第2の実施形態を吸息中の状態で、即ち、患者(図示せず)への呼吸適合空気の供給中の状態で示している。第1の実施形態とは対照的に、第2の実施形態の吸入器具32は、チャンバ38のところに設けられた複数の出口開口部44を有し、これら出口開口部は、特に環状に且つ／或いは好ましくは中央の第2の連結部34に対して同心状に配置されている(第2の連結部34は、特に軸方向に又は下流側に出口開口部44の環状配列体に隣接して位置している)。試験結果の示すところによれば、驚くべきことに、この結果として、無駄なしにエーロゾル14の小出しが行なわれると共に供給され又は吸い込まれる呼吸適合空気又は吸息空気50との十分な混合が保証された。

20

【0108】

注目されるべきこととして、入口弁40は、好ましくは、その弁要素42が中央に向かって又は連結チャネル43に向かって開き、或いは自由端部又は自由縁部が中央の方に向くよう構成されている。特に、この構成又は別の構成により、チャンバ38に流入する吸息空気50は、必要ならば追加のベンチュリ効果を生じさせるために連結チャネル43の端部に隣接して流れようになる。しかしながら、他の設計上の解決策も又、採用可能である。

【0109】

30

一般的に言って、個々の実施形態及び変形例並びにそれぞれの特徴及び態様は、任意所望の仕方で互いに組み合わせができるが、互いに独立して実施することも可能であることが注目されるべきである。

【0110】

本発明は、特に、上述したネブライザ1又は他の何らかのネブライザ1とアダプタ23及び吸入器具32の組み合わせを提案する。しかしながら、アダプタ23及び吸入器具32は、ネブライザ1と関連して又は他のネブライザ1と関連して互いに別個独立に使用することも可能である。

【0111】

さらに、本発明は、換気器械と共に又は患者に換気を行なうためのアダプタ23及び／又は吸入器具32の使用に関する。しかしながら、吸入器具32は又、特に、他の目的で、例えればいわゆるスペーサとしても使用可能である。この場合、第3の連結部35を省いても良く又はこれをネブライザ1に連結しても良い。必要ならば、この場合、吸入可能な空気又は給気をネブライザ1の少なくとも1つの給気開口部15を通して又は他の何らかの方法によって供給するのが良い。変形例として、第3の連結部35は、呼息空気48を受け入れるためにのみ使用されても良い。

40

【0112】

本願の開示を完全にすると共にネブライザ1の好ましい実施形態に関し、念のため、国際公開第91/14468(A1)号パンフレットと国際公開第97/12687(A1)号パンフレットの両方の全ての開示内容を参照されたい。

50

【0113】

自立型器具等とは対照的に、本ネプライザ1は、好ましくは、携帯可能であるよう設計され、特に、可搬式手持ち型器具である。

【0114】

ネプライザ1は、その円筒形の形状及び長さが9～15cm未満、幅2～4cm未満の手頃なサイズにより、常時患者により持ち運び可能である。ネプライザは、高い圧力を加えることにより規定された量の医薬製剤2を小さなノズルを通してスプレーして吸入可能なエーロゾル14を生じさせることができる。

【0115】

ネプライザ1は、特に純然と機械的に動作する。しかしながら、ネプライザ1は、理論的には、任意他の方法によって動作可能である。特に、「運搬器具」又は「圧力発生器」という用語は、極めて広い用語として理解されなければならない。例えば、送り出し及び噴霧化に必要な圧力を推進ガス、ポンプ又は任意他の適当な方法によっても生じさせることができる。

【0116】

ネプライザ1は、特に、医薬製剤2の短時間での噴霧化向きに設計され、例えば、1回から2回の呼吸向きに設計されている。しかしながら、ネプライザは、これよりも長い又は連続した噴霧化向きに設計され又は使用されても良い。

【0117】

医薬製剤2の幾つかの好ましい成分、化合物及び／又は調合物は、以下に列記されている。

【0118】

以下に列記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、薬理学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、PDE4阻害薬、LTD4拮抗薬、EGFR阻害薬、ドーパミン作用薬、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て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。

Wは、抗コリン作用薬、コルチコステロイド、PDE4阻害薬、EGFR阻害薬又はLTD4拮抗薬と組み合わさ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、PDE4阻害薬、EGFR阻害薬又はLTD4拮抗薬と組み合わされる抗コリン作用薬を意味する。

Wは、PDE4阻害薬、EGFR阻害薬又はLTD4拮抗薬と組み合わされるコルチコステロイドを意味する。

Wは、EGFR阻害薬又はLTD4拮抗薬と組み合わされるPDE4阻害薬を意味する。

Wは、LTD4拮抗薬と組み合わされるEGFR阻害薬を意味する。

【0119】

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、ヘキソプレナリン、イブテロール、イソエタリン、イソブレナリン、レボサルブタモル、マブテロール、メルアドリン、メタプロテレノール、オルチプレナリン、ピルブテロール、プロカテロール、レブロテロール、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、ジンテロール、CHF1035、HOKU81、KUL1248、及び

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

10

20

30

40

50

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]
 スルホニル} エチル] アミノ} エチル] 2 (3H) 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 [2H 5 ヒドロキシ 3 オキソ 4H 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 [2H 5 ヒドロキシ 3 オキソ 4H 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 [2H 5 ヒドロキシ 3 オキソ 4H 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) 2H
 1 , 4 ベンゾキサジン 3 (4H) オン、
 1 (4 アミノ 3 クロロ 5 トリフルオロメチルフェニル) 2 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} 4H 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} 4H 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} 4H 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 4H 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} 4H 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} 4H 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 4H 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 4H 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 オキソ 3 , 4
 ジヒドロ 2H 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) 酢酸、
10
20
30
40
50

8 { 2 [2 (3 , 4 ジフルオロ フェニル) 1 , 1 ジメチル エチルア
ミノ] 1 ヒドロキシ エチル } 6 ヒドロキシ 4H ベンゾ [1 , 4] オキサジ
ン 3 オン、
1 (4 エトキシ カルボニルアミノ 3 シアノ 5 フルオロフェニル) 2
(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] 10
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 ピフェ
ニル 3 イルアミノ) フェニル] エチルアミノ } エチル) 1H 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 ヘキシリニア
ミノ) エチル) 1H 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
1H 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] ヘキシリオキシ } ブチル) 5 メチル フェニル
4 (2 { 6 [2 (2 , 6 ジクロロ ベンジルオキソ) エトキシ] ヘキ
シリアミノ } 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] ヘキシリオキシ } 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 シクロペンタヌルホニル フェニル) ブトキシ] 30
ヘキシリアミノ } 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学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(沃化水素酸塩)、ヒドロスルフェート、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。
【0120】

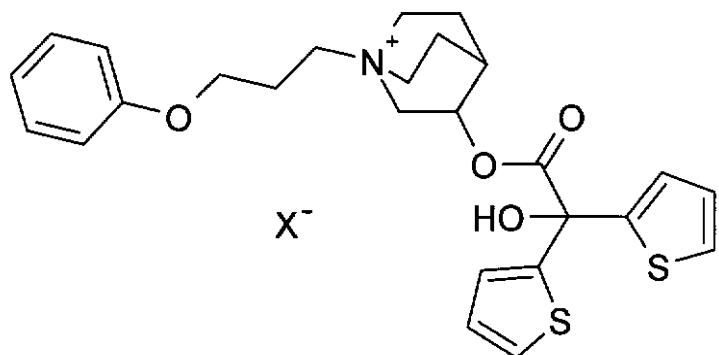
用いられる抗コリン作用薬は、好ましくは、チオトロピウム塩、好ましくはブロミド塩、オキシトロピウム塩、好ましくはブロミド塩、フルトロピウム塩、好ましくはブロミド塩、イプラトロピウム塩、好ましくはブロミド塩、グリコピロニウム塩、好ましくはブロミド塩、トロスピウム塩、好ましくはクロリド塩、トルテロジンの中から選択された化合物である。上述の塩に關し、陽イオンは、薬理学的に有効な成分である。陰イオンとして、上述の塩は、好ましくは、クロリド、ブロミド、イオジド、スルフェート、ホスフェー
40
50

ト、メタンスルホネート、ニトレート、マレエート、アセテート、シトレート、フマレート、タルトレート、オキサレート、スクシネート、ベンゾエート及びp-トルエンスルホネートを含むのが良く、クロリド、プロミド、イオジド、スルヘート、メタンスルホネート、又はp-トルエンスルホネートが対イオンとして好ましい。全ての塩のうちで、クロリド、プロミド、イオジド及びメタンスルホネートが特に好ましい。

【0121】

他の好ましい抗コリン作用薬は、次の化学式AC-1、即ち、

【化1】

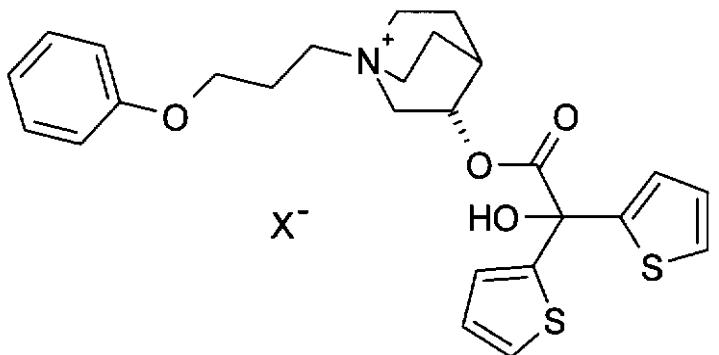


AC-1

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、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、ニトレート、マレエート、アセテート、シトレート、フマレート、タルトレート、オキサレート、スクシネート、ベンゾエート及びp-トルエンス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、プロミド、メタンスルホネート及びp-トルエンスルホネートの中から選択された陰イオン、特に好ましくはプロミドを意味し、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AC-1-en、即ち、

【化2】



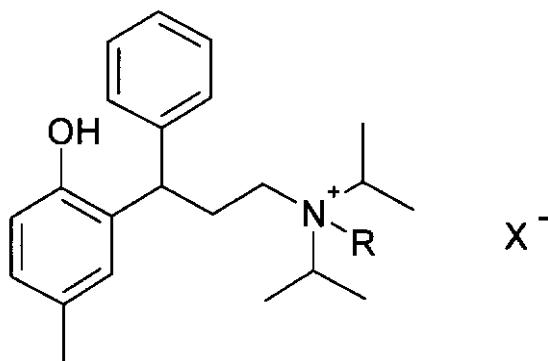
AC-1-en

30

40

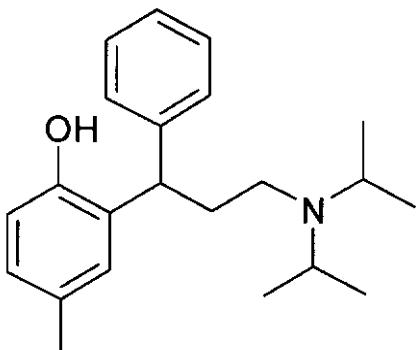
のエナンチオマーを含む薬理学的な組合せが特に重要であり、この化学式において、 X^- は、上述の意味を有するのが良い。他の好ましい抗コリン作用薬は、次の化学式AC-2、即ち、

【化3】

**AC-2**

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**

の形態で存在しても良い。

【0122】

他の指定される化合物は、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、
- 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、
- 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、

30

40

50

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プロミド、

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、

10

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 1 2 3 】

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、メト X 塩が用いられ、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。

20

【 0 1 2 4 】

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 (beta-methasone)、ブデソニド (budesonide)、ブチキソコルト (butixocortef)、シクレスニド (ciclesonide)、デフラザコルト (deflazacortef)、デキサメタゾン (dexamethasone)、エチプレドノル (etiprednol)、フルニソリド (flunisolide)、フルチカソン (fluticasone)、ロテプレドノル (loteprednol)、モメタゾン (mometasone)、プレドニソロン (prednisolone)、プレドニソノン (prednisone)、ロフレポニド (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 アンドロスター 1 , 4 ジエン 1 7 カルボチオネート、

30

(S) (2 オキソ テトラヒドロ フラン 3S 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 アンドロスター 1 , 4 ジエン 1 7 カルボチオネート、

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 アンドロスター 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学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。

40

【 0 1 2 5 】

使用できるPDE4 阻害薬は、好ましくは、エンプロフィリン、テオフィリン、ロフルミラスト、アリフロ(シロミラスト)、トフィミラスト (tofimilast)、プマフェントリン (pumafentline)、リリミラスト (lirimilast)、アロフィリン (arofylline)

50

、アチゾラム(atizorame)、D 4418、ベイ(Bay) 198004、BY34
 3、CP 325.366、D 4396(Sch 351591)、AWD 122
 81(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ジクロロ1オキソピリジン4イル)4ジフルオロメトキシ
 3シクロプロピルメトキシベンザミド、

() p [(4aR*, 10bS*) 9エトキシ 1, 2, 3, 4, 4a, 10
 b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 (4N [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
 エニル)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, 4c] 1, 2, 4トリアゾロ[4, 3a]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, 4c] 1, 2, 4トリアゾロ[4, 3a]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学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、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、ヒドロブロミド、ヒドロイオジド、ヒドロスルフェート、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。

【0126】

用いられるLT D 4拮抗薬は、好ましくは、モンテルカスト、プランルカスト、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, 2b]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 (4t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、

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学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、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、ヒドロプロミド、ヒドロイオジド、ヒドロスルフェート、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、ジヒドログンホスフェート、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。

【0127】

使用できるEGFR阻害薬は、好ましくは、セツキシマブ(cetuximab)、トラスツズマブ(trastuzumab)、ABX EGFR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フルオロフェニル)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フルオロフェニル)アミノ] 6 { [4((R) 6メチル 2オキソ モルフォリン 4イル) 1オキソ 2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フルオロフェニル)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フルオロフェニル)アミノ] 6 [2((S) 6メチル 2オキソ モルフォリン 4イル)エトキシ] 7 メトキシキナゾリン、

4 [(3クロロ 4フルオロフェニル)アミノ] 6 ({4[N(2メトキシエチル)Nメチルアミノ] 1オキソ 2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(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 [(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ブテン 1イル}アミノ) 50

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 シクロペンチルオキシ キナゾリン、
 4 [(3 クロロ 4 フルオロフェニル) アミノ] 6 {[4 (N, N ジメチルアミノ) 1 オキソ 2 プテン 1 イル} アミノ] 7 [(R) (テトラヒドロフラン 2 イル) メトキシ] キナゾリン、
 4 [(3 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 [ビニルカルボニル] 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) 7 H 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 フルオロ 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、
 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル) アミノ] 6 [2 (2, 2 ジ

メチル 6 オキソ モルフォリン 4 イル)エトキシ] 7 メトキシ キナゾリン
`
4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 [2 (2,2 ジ
メチル 6 オキソ モルフォリン 4 イル)エトキシ] 7 [(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] 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 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {2 [4 (2
オキソ モルフォリン 4 イル) ピペリジン 1 イル] エトキシ} 7 メトキ
シ キナゾリン、
4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 [1 (t プチル
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 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (トランス 4 ア
ミノ シクロヘキサン 1 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (トランス 4 メ
タンスルホニルアミノ 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 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (テトラヒドロピラ
ン 3 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (1 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 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {1 [(モルフォ
リン 4 イル)カルボニル] ピペリジン 4 イルオキシ} 7 メトキシ キナゾ
リン、
4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {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 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (ピペリジン 3
イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 [1 (2 アセチ
ルアミノ エチル) ピペリジン 4 イルオキシ] 7 メトキシ キナゾリン、
4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (テトラヒドロピラ
ン 4 イルオキシ) 7 エトキシ キナゾリン、
4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 ((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 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (テトラヒドロピラ
ン 4 イルオキシ) 7 (2 メトキシ エトキシ) キナゾリン、
4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {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 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {トランス 4 [
(モルフォリン 4 イル)カルボニルアミノ] シクロヘキサン 1 イルオキシ}
7 メトキシ キナゾリン、
4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 {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 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (テトラヒドロピラ
ン 4 イルオキシ) 7 (2 アセチルアミノ エトキシ) キナゾリン、
4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル)アミノ] 6 (テトラヒドロフラ
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、

ジン 4 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル) アミノ] 6 (1 メチル ピペ
 リジン 4 イルオキシ) 7 (2 メトキシ エトキシ) キナゾリン、
 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル) アミノ] 6 (1 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 フルオロ 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 フルオロ 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、 10
 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 フルオロ 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 フルオロ 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、 20
 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル) アミノ] 6 { 1 [(S , S)
 (2 オキサ 5 アザ ビシクロ [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 フルオロ フェニル) アミノ] 6 { 1 [N メチル
 N 2 メトキシエチル アミノ] カルボニル] ピペリジン 4 イルオキシ } 7
 メトキシ キナゾリン、
 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル) アミノ] 6 (1 エチル ピペ
 リジン 4 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、 30
 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル) アミノ] 6 { 1 [(2 メト
 キシエチル) カルボニル] ピペリジン 4 イルオキシ } 7 メトキシ キナゾリン
 、
 4 [(3 クロロ 4 フルオロ 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 フルオロ 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 フルオロ フェニル) アミノ] 6 [シス 4 (N
 アセチル N メチル アミノ) シクロヘキサン 1 イルオキシ] 7 メトキシ
 キナゾリン、 40
 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル) アミノ] 6 (トランス 4 メ
 チルアミノ シクロヘキサン 1 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル) アミノ] 6 [トランス 4 (N
 メタンスルホニル 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 フルオロ フェニル) アミノ] 6 (トランス 4 ジ
 メチルアミノ シクロヘキサン 1 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル) アミノ] 6 (トランス 4 { 50

N [(モルフォリン 4 イル) カルボニル] N メチル アミノ } シクロヘキサン 1 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン、
 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル) アミノ] 6 [2 (2 , 2 ジメチル 6 オキソ モルフォリン 4 イル) エトキシ] 7 [(S) (テトラヒドロフラン 2 イル) メトキシ] キナゾリン、
 4 [(3 クロロ 4 フルオロ フェニル) アミノ] 6 (1 メタンスルホニル 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 フルオロ フェニル) アミノ] 6 (1 シアノ ピペリジン 4 イルオキシ) 7 メトキシ キナゾリン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学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、ヒドロプロミド、ヒドロイオジド、ヒドロスルフェート、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。

【 0128 】

用いられるドーパミン作用薬は、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 (ramipexole)、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学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、ヒドロプロミド、ヒドロイオジド、ヒドロスルフェート、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。

20

【 0129 】

使用できるH1 抗ヒスタミン薬は、好ましくは、エピナスチジン (epinastine)、セチリジン (cetirizine)、アゼラスチジン (azelastine)、フェクソフェンダジン (fexofenadine)、レボカバストジン (levocabastine)、ロラタジン (loratadine)、ミゾラスチジン (mizolastine)、ケトチフェン (ketotifene)、エメダスチジン (emedastine)、ジメチンドエン (dimetindene)、クレマスチジン (clemastine)、バミピジン (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)、クロロフェノキサミン (chlorophenoxyamine)、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)、エバスチジン (ebastine)、デスロラチジン (desloratidine)、メクロジジン (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学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、ヒドロプロミド、ヒドロイオジド、ヒドロスルフェート、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

40

50

【0130】

また、欧洲特許出願公開第1003478(A1)号明細書又はカナダ国特許出願公開第2297174(A1)号明細書に開示されている吸入可能な高分子を使用することが可能である。

【0131】

さらに、化合物は、バッカク(麦角)アルカロイド誘導体、トリプタン、CGRP拮抗薬、ホスホジエストラーゼV阻害薬から成る群に由来するものであるのが良く、オプショ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ョンとして上記化合物の薬理学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。

10

【0132】

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。

【符号の説明】

【0133】

- | | | |
|------|------------------|----|
| 1 | ネプライザ | |
| 2 | 医薬製剤又は調合薬 | |
| 3 | 容器 | |
| 4 | 袋 | |
| 5 | 圧力発生器 | |
| 6 | ホルダ | 20 |
| 7 | 駆動ばね | |
| 8 | ロック要素 | |
| 9 | 運搬管 | |
| 10 | 逆止弁 | |
| 11 | 圧力チャンバー | |
| 12 | 噴出ノズル | |
| 13 | マウスピース | |
| 14 | エーロゾル | |
| 15 | 給気開口部 | |
| 16 | 第1のハウジング部品(上側部品) | 30 |
| 17 | 内側部品 | |
| 17 a | 内側部品の上側部分 | |
| 17 b | 内側部品の下側部分 | |
| 18 | 第2のハウジング部品(下側部品) | |
| 19 | 保持要素 | |
| 20 | ばね(下側ハウジング部品のばね) | |
| 21 | 容器ベース | |
| 22 | 穿通要素 | |
| 23 | アダプタ | |
| 24 | 第1の連結部(アダプタ) | 40 |
| 25 | 連結部分 | |
| 26 | <u>筒状部材</u> | |
| 27 | 第2の連結部(アダプタ) | |
| 28 | 第3の連結部(アダプタ) | |
| 29 | 管 | |
| 30 | 環状チャネル | |
| 31 | ロック弁 | |
| 32 | 吸入器具 | |
| 33 | 第1の連結部(吸入器具) | |
| 34 | 第2の連結部(吸入器具) | 50 |

3 5 第3の連結部(吸入器具)

3 6 弁要素

3 7 突出部

3 8 チャンバ

3 9 ハウジング

4 0 入口弁

4 1 入口開口部

4 2 弁要素

4 3 連結チャネル

4 4 出口開口部

4 5 出口弁

4 6 弁開口部

4 7 弁要素

4 8 呼息空気

4 9 エーロゾル流

5 0 吸息空気

10

【図1】

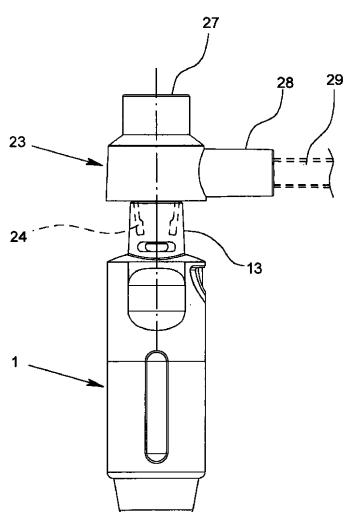


Fig. 1

【図2】

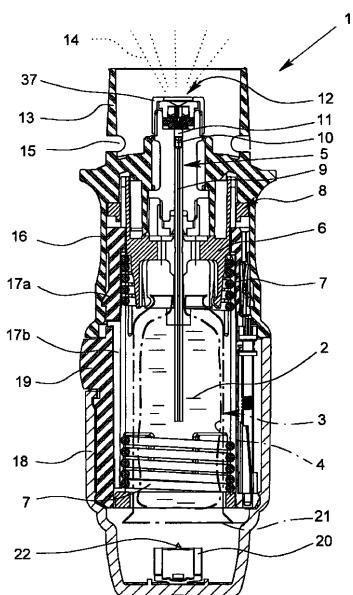


Fig. 2

【図3】

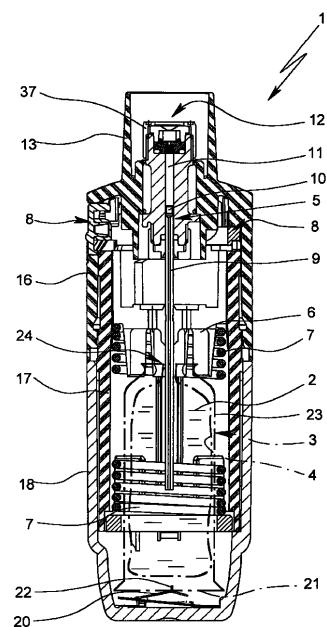


Fig. 3

【図4】

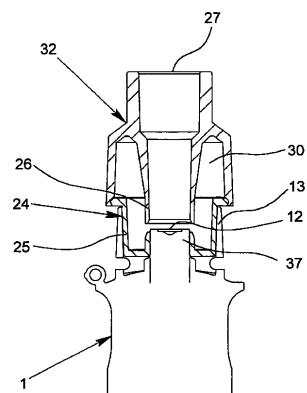


Fig. 4

【図5】

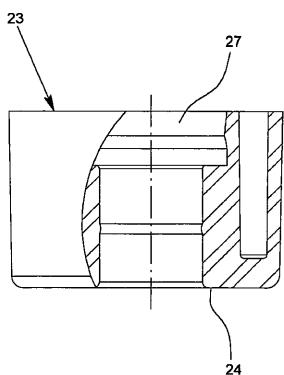


Fig. 5

【図6】

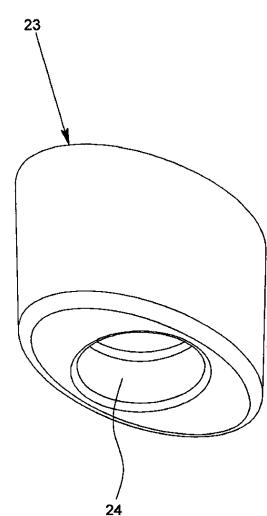


Fig. 6

【図7】

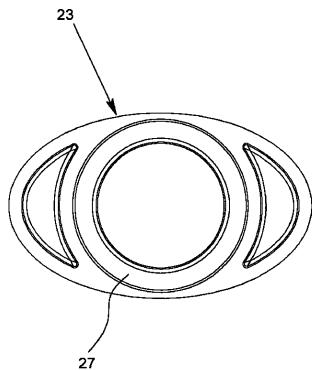


Fig. 7

【図8】

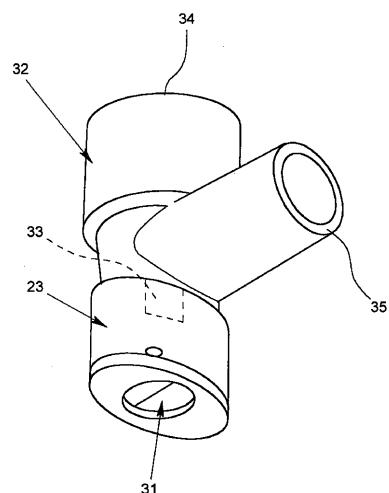


Fig. 8

【図9】

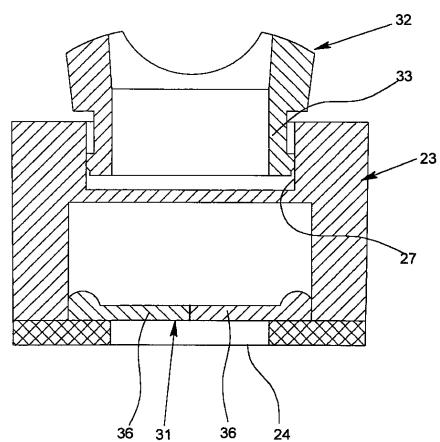


Fig. 9

【図10】

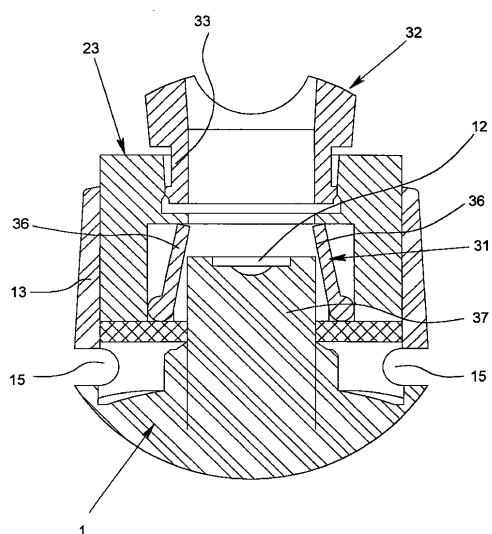


Fig. 10

【図 1 1】

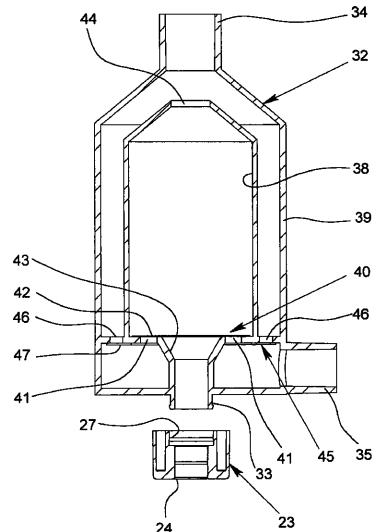


Fig. 11

【図 1 2】

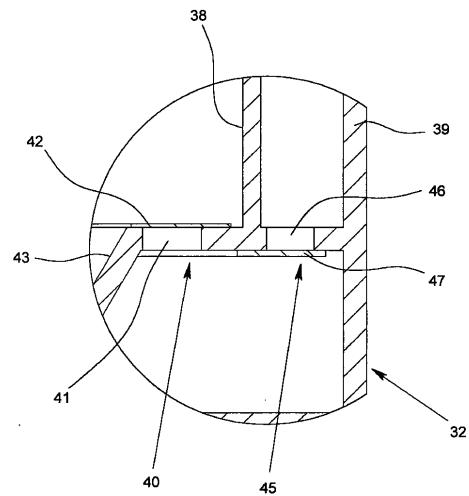


Fig. 12

【図 1 3】

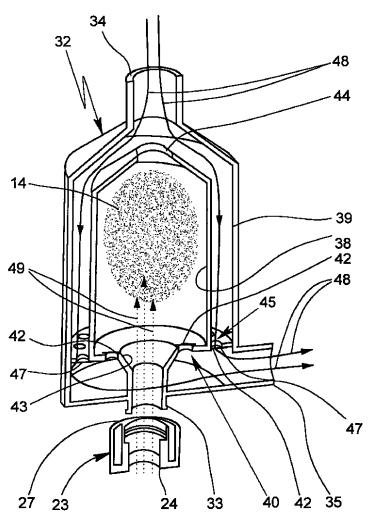


Fig. 13

【図 1 4】

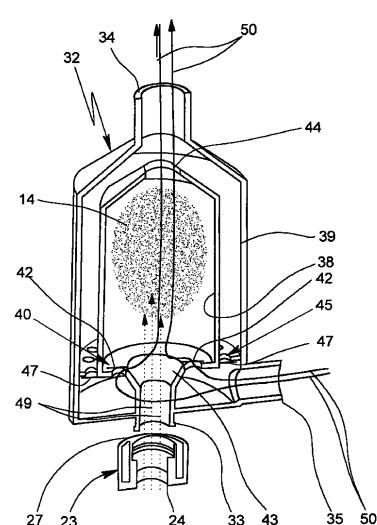


Fig. 14

【図 15】

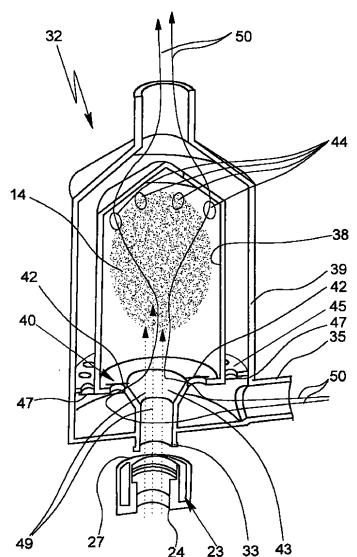


Fig. 15

フロントページの続き

(74)代理人 100095898

弁理士 松下 満

(74)代理人 100098475

弁理士 倉澤 伊知郎

(72)発明者 ワクテル ヘルベルト

ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17

3 ベーリンガー イングルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング

ツェーテー パテンツ内

審査官 藤田 和英

(56)参考文献 特開2005-319310(JP, A)

米国特許出願公開第2003/0098023(US, A1)

米国特許出願公開第2002/0046751(US, A1)

実開平05-007246(JP, U)

米国特許出願公開第2007/0119449(US, A1)

独国特許出願公開第102006025871(DE, A1)

米国特許第05848588(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 M 11/00 - 15/08