

(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2005-532379

(P2005-532379A)

(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 7 6
A 6 1 K 9/14	A 6 1 K 9/14	4 C O 8 4
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	4 C O 8 6
A 6 1 K 9/72	A 6 1 K 9/72	4 C 2 O 6
A 6 1 K 31/19	A 6 1 K 31/19	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-518566 (P2004-518566)	(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/EP2003/006668		テル ハフツング ウント コンパニー
(87) 国際公開番号	W02004/004704		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 30 769.5		ハイム ピンガー 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PDE-IV阻害剤を基本とする新規な医薬組成物

(57) 【要約】

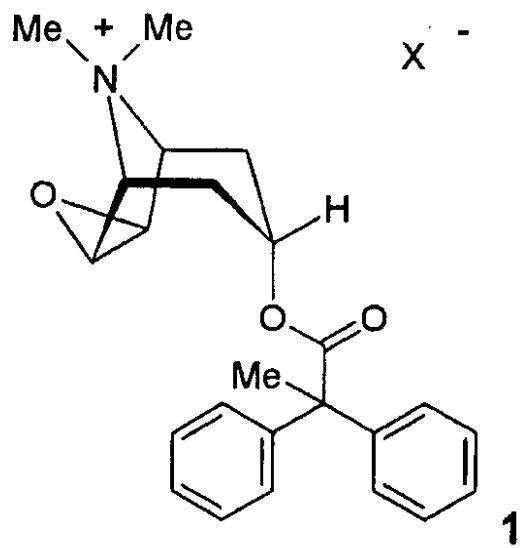
本発明は、新規な抗コリン作動薬およびPDE-IV阻害剤を含む新規な医薬組成物、その製造方法および呼吸器疾患の治療におけるその使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の一般式1：

【化 1】



10

(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)

20

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PDE-IV阻害剤(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よい、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】

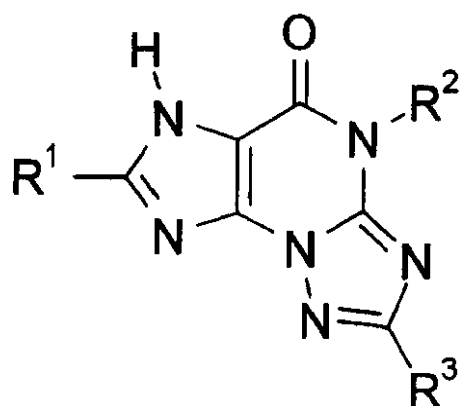
上記式1の化合物において、 X^- が臭素を表す、請求項1～3の何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

上記活性物質2が、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、Bay-198004、CP-325,366、BY343、D-4396(Sch-351591)、V-11294A、AWD-12-281、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ズアミドおよび以下の一般式2aで表される3環式窒素ヘテロ環式化合物であって、場合によりそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよびその混合物、場合によりその互変異性体および場合によりその製薬上許容される酸付加塩：

40

【化 2】

**2a**

10

(式中、

R^1 は、 C_1 - C_5 -アルキル基、 C_5 - C_6 -シクロアルキル基、フェニル、ベンジルまたは5-または6-員の、飽和または不飽和ヘテロ環式環を表し、これらの基は1つまたは2つの、酸素および窒素から選択されるヘテロ原子を含むことができ、

R^2 は、 C_1 - C_5 -アルキル基または C_2 - C_4 -アルケニル基を表し、

R^3 は、 C_1 - C_5 -アルキル基（該アルキル基は、 C_1 - C_4 -アルコキシ基、 C_5 - C_6 -シクロアルキル基、フェノキシまたは1つまたは2つの、酸素および窒素から選択されるヘテロ原子を含むことができる、5-または6-員の、飽和または不飽和ヘテロ環式環によって、場合により置換されていてもよい）； C_5 - C_6 -シクロアルキル基、フェニル基またはベンジル基（場合により C_1 - C_4 -アルコキシ基で置換されていてもよい）を表す）

20

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、エンプロフィリン、ロフルミラスト、アリフロ、AWD-12-281、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ズアミドおよび上記一般式2aで表される3環式窒素ヘテロ環式化合物から選択される、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1対上記活性物質2の比が、1:100～100:1、好ましくは1:80～80:1なる範囲内にある、請求項1～6の何れか1項に記載の医薬組成物。

30

【請求項8】

一回の投与が、0.01～10000 μ g、好ましくは0.1～2000 μ g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1～7の何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

該組成物が、吸入に適した処方物形状にある、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9記載の医薬組成物。

40

【請求項11】

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相互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10記載の医薬組成物。

【請求項12】

該賦形剤が、250 μ mまで、好ましくは10～150 μ mなる範囲の、最大平均粒径を持つ、請求項11記載の吸入可能な散剤。

50

【請求項 13】

上記請求項11または12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 14】

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10記載の医薬組成物。

【請求項 15】

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10記載の医薬組成物。

【請求項 16】

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15記載のプロペラント-含有吸入可能なエアロゾル。

10

【請求項 17】

該プロペラントガスが、TG134a、TG227またはこれらの混合物である、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。

【請求項 18】

場合により、補助溶剤、安定化剤、界面活性剤、酸化防止剤、潤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種またはそれ以上を含む、請求項15、16または17記載のプロペラント-含有吸入可能なエアロゾル。

20

【請求項 19】

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15～18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 20】

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10記載の医薬組成物。

【請求項 21】

該pHが2～7、好ましくは2～5なる範囲内にある、請求項20記載の吸入可能な溶液または懸濁液。

【請求項 22】

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する、請求項21記載の吸入可能な溶液または懸濁液。

30

【請求項 23】

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20～22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 24】

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23記載の吸入可能な溶液または懸濁液。

40

【請求項 25】

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および/またはビタミン類を含む、請求項23または24記載の吸入可能な溶液または懸濁液。

【請求項 26】

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25記載の吸入可能な溶液または懸濁液。

【請求項 27】

50

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25または26記載の吸入可能な溶液または懸濁液。

【請求項28】

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25、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23～28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のみを含む、請求項23～28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31】

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20～30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】

吸入器、好ましくはハンディーヘイラー内での、請求項13記載のカプセルの使用。

【請求項33】

W0 91/14468に記載された吸入器またはW0 97/12687の図6aまたは6bに記載されたような吸入器で噴霧するための、請求項20～30の何れか1項に記載の吸入可能な溶液の使用。

【請求項34】

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、または持運び型ネブライザーで噴霧するための、請求項31記載の吸入可能な溶液の使用。

【請求項35】

気道の炎症性または閉塞性疾患の治療用医薬を生成するための、請求項1～31の何れか1項に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な抗コリン作動薬およびPDE-IV阻害剤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PDE-IV阻害剤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。

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PDE-IV阻害剤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。更に、本発明の組成物は、望ましからぬ副作用、例えばPDE-IV阻害剤を投与した場合に生じる恐れのある副作用等を減じる。

【0003】

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種の活性物質の成分を、単一の処方物として、同時に投与することが好ましい。

10

20

30

40

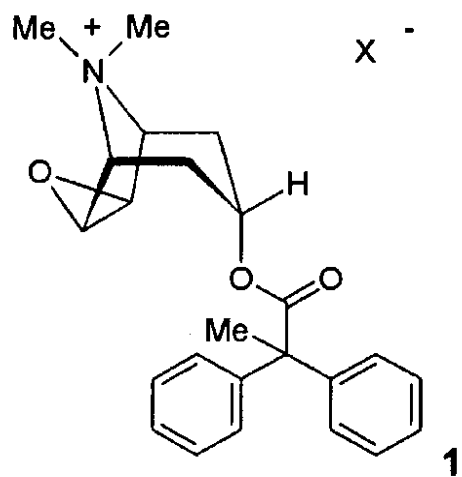
50

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】

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イ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、該式1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、単一の負の電荷を持つアニオン、好ましくは臭素イオンを表す、塩を使用する。

最も好ましくは、該式1において、 X^- が、塩素、臭素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、単一の負の電荷を持つアニオン、好ましくは臭素イオンを表す、塩を使用する。

本発明において特に好ましい塩は、該式1において、 X^- が臭素を表すものである。

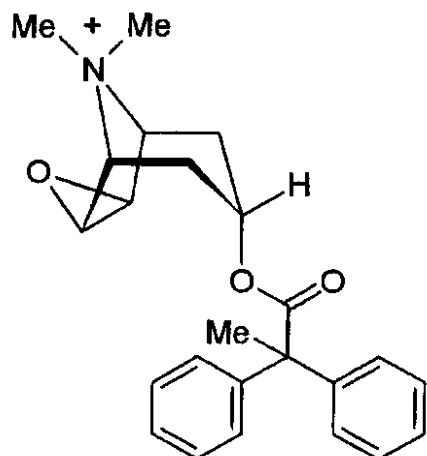
30

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。

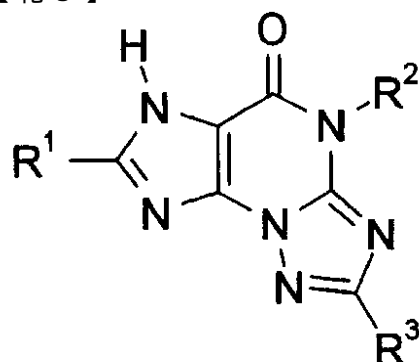
本発明の範囲内において、本発明で利用できる上記塩1に対するあらゆる言及は、場合により得ることのできる、上記化合物の水和物および溶媒和物をも包含する。

本発明の範囲内において、用語「PDE-IV阻害剤(以下(活性物質)2という)」は、エンプロフィリン、テオフィリン、ロフルミラスト(roflumilast)、アリフロ(ariflo)[シロミラスト(cilomilast)]、Bay-198004、CP-325,366、BY343、D-4396(Sch-351591)、V-11294A、AWD-12-281、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ズアミドおよび以下の一般式2aで表される3環式窒素ヘテロ環式化合物であって、場合によりそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよびその混合物、場合によりその互変異性体および場合によりその製薬上許容される酸付加塩

10

【0008】

【化3】



2a

20

【0009】

(ここでR¹は、C₁-C₅-アルキル基、C₅-C₆-シクロアルキル基、フェニル、ベンジルまたは5-または6-員の、飽和または不飽和ヘテロ環式環を表し、これらの基は1つまたは2つの、酸素および窒素から選択されるヘテロ原子を含むことができ、

R²は、C₁-C₅-アルキル基またはC₂-C₄-アルケニル基を表し、

R³は、C₁-C₅-アルキル基(C₁-C₄-アルコキシ基、C₅-C₆-シクロアルキル基、フェノキシまたは1つまたは2つの、酸素および窒素から選択されるヘテロ原子を含むことができる、5-または6-員の、飽和または不飽和ヘテロ環式環によって、場合により置換されていてもよい)；C₅-C₆-シクロアルキル基、フェニル基またはベンジル基(場合によりC₁-C₄-アルコキシ基で置換されていてもよい)を表す)

30

から選択される化合物を表す。

【0010】

上記式2aで表される化合物の中で、本発明の範囲内において好ましく使用されるものは、上記式2aにおいて、R¹が、C₁-C₄-アルキル基、C₅-C₆-シクロアルキル基、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、モルホリニルまたはフェニル基を表し、R²が、C₁-C₄-アルキル基またはC₂-C₄-アルケニル基を表し、R³が、C₁-C₄-アルコキシ基、C₅-C₆-シクロアルキル基、フェノキシ、(C₁-C₄-アルコキシ)フェノキシ、ピペラジンまたはピロールによって、場合により置換されていてもよい、C₁-C₄-アルキル基；場合によりC₁-C₄-アルコキシ基で置換されていてもよい、C₅-C₆-シクロアルキル基、フェニル基またはベンジル基を表す化合物であり、これら化合物は、場合によりそのラセミ体、そのエナンチオマー、ジアステレオマーおよびこれらの混合物の形状、場合によりその互変異性体および場合によりその製薬上許容される酸付加塩の状態にあってもよい。

40

【0011】

上記式2aで表される化合物の中で、本発明の範囲内において最も好ましく使用されるものは、上記式2aにおいて、R¹がエチル、プロピル、ブチル、シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、N-モルホリニルまたはフェニル基を表し、R²がエチ

50

ル、プロピル、アリルまたはブテニル基を表し、 R^3 がエチル、プロピル、ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、フェニルエチル、フェノキシメチル、メトキシベンジルまたはN-ピロリルメチル基を表す化合物であり、これら化合物は、場合によりそのラセミ体、そのエナンチオマー、ジアステレオマーおよびこれらの混合物の形状、場合によりその互変異生体および場合によりその製薬上許容される酸付加塩の状態にあってもよい。

最も好ましくは、上記成分2として使用する化合物は、上記式2aにおいて、 R^1 がエチル、n-プロピル、tert-ブチル、シクロペンチル、3-テトラヒドロフリル、N-モルホリニルまたはフェニル基を表し、 R^2 がエチルまたはn-プロピル基を表し、 R^3 がエチル、i-プロピル、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、フェニルエチル、フェノキシメチル、4-メトキシベンジルまたはN-ピロリルメチル基を表す化合物であり、これら化合物は、場合によりそのラセミ体、そのエナンチオマー、ジアステレオマーおよびこれらの混合物の形状、場合によりその互変異生体および場合によりその製薬上許容される酸付加塩の状態にあってもよい。

10

【0012】

アルキル基(他の基の一部である場合も含む)の例は、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、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチルまたはネオペンチル基である。上記基に対して、略号Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu等を、場合により使用することができる。

20

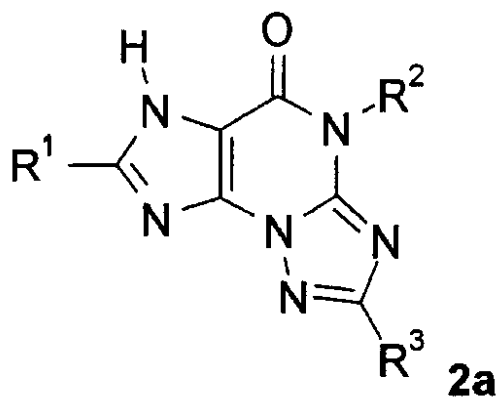
5または6個の炭素原子を含むシクロアルキル基の例は、シクロペンチルまたはシクロヘキシル基を含む。酸素および窒素から選択されるまたは2個のヘテロ原子を含むことができる、5-または6-員の飽和または不飽和ヘテロ環式環の例は、フラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン、 γ -ブチロラクトン、 γ -ピラン、 δ -ピラン、ジオキサラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、ピロール、ピロリン、ピロリジン、ピラゾール、ピラゾリン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピリジン、ピペリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジン、モルホリン、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジンおよびピラゾリジンを含む。

以下の表1は、本発明の範囲において、上記化合物1との組み合わせで、最も好ましく使用される、一般式2aで表される化合物を列挙するものである。

30

【0013】

【化4】



40

【0014】

【表 1】

No.	R ¹	R ²	R ³
1	シクロペンチル	n-プロピル	i-プロピル
2	シクロペンチル	n-プロピル	エチル
3	t-ブチル	エチル	4-メトキシベンジル
4	シクロペンチル	エチル	-CH ₂ CH ₂ -フェニル
5	3-テトラヒドロフリル	エチル	ベンジル
6	シクロペンチル	n-プロピル	n-プロピル
7	t-ブチル	エチル	ベンジル
8	フェニル	n-プロピル	n-プロピル
9	シクロペンチル	エチル	ベンジル
10	-n-プロピル	-n-プロピル	ベンジル
11	シクロペンチル	エチル	N-ピロリルメチル
12	シクロペンチル	-n-プロピル	ベンジル
13	シクロペンチル	-n-プロピル	-t-ブチル
14	シクロペンチル	n-プロピル	n-ブチル
15	シクロペンチル	エチル	-CH ₂ -O-フェニル
16	N-モルホリニル	-n-プロピル	ベンジル
17	シクロペンチル	エチル	シクロヘキシルメチル
18	エチル	エチル	シクロヘキシルメチル
19	n-プロピル	n-プロピル	シクロペンチル

10

20

【0015】

一般式2aで表される該化合物は、一般式(1)で表される上記化合物の幾つかについては、公知技術に記載された方法と同様にして調製できる(Tenor等, Chem. Ber., 1964, 97:1373-1382)。この文献を、本発明の参考とする。

また、好ましくは、該化合物2は、エンプロフィリン、ロフルミラスト、アリフロ、AWD-12-281および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ズアミドの中から選択され、かつアリフロ、ロフルミラスト、AWD-12-281および上記一般式2aで表される化合物が、本発明で使用する化合物2として特に好ましい。

30

本発明の範囲内において、上記PDE-IV阻害剤に対するあらゆる言及は、存在し得るあらゆる製薬上許容される酸付加塩に対する引用を包含する。

該活性物質2から製造できる、製薬上許容される酸付加塩とは、本発明によれば塩酸、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、酒石酸またはマレイン酸との塩から選択される、製薬上許容される塩を意味する。本発明によれば、特に好ましい該化合物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。

40

【0016】

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)]に収容された、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、適当な吸入エア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HFA134a(TG134aとしても知られている)、HFA227(TG227としても知られている)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、吸入エアロゾルをも含む。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。

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

50

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。この場合においても、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。

【0017】

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。

10

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、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。

本発明は、また同時のまたは連続的な投与により、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。

20

【0018】

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。特に好ましい医薬組成物においては、上記化合物1および2の質量比は、特に好ましくは、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。

30

【0019】

例えば、本発明の範囲を何等制限すること無しに、化合物1'とPDE-IV阻害剤2との好ましい組み合わせは、以下のような質量比で存在することができる(ドイツ語テキストにおける誤謬):

1:65, 1:64, 1:63, 1:62, 1:61, 1:60, 1:59, 1:58, 1:57, 1:56, 1:55, 1:54, 1:53, 1:52, 1:51, 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。

40

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 μ g、好ましくは0.1~2000 μ g、より好ましくは1~1500 μ g、より一層良好には50~1200 μ gなる範囲の量で一緒に存在する。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、全投与量がほぼ以下に列挙するような用量となるように、チオトロピウム1'およびPDE-IV阻害剤2を含む:

【0020】

100 μ g, 105 μ g, 110 μ g, 115 μ g, 120 μ g, 125 μ g, 130 μ g, 135 μ g, 140 μ g, 145 μ g, 150 μ g, 155 μ g, 160 μ g, 165 μ g, 170 μ g, 175 μ g, 180 μ g, 185 μ g, 190 μ g, 195 μ g

50

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

上に特定した、単位投与量当たりの示唆された用量は、実際に記載された数値に限定されるものと考えるべきではなく、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 $\pm 2.5 \mu$ g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上記値に含められる。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。

【0021】

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PD E-IV阻害剤2を含むことができる：16.5 μ gの1'と25 μ gの2、16.5 μ gの1'と50 μ gの2、16.5 μ gの1'と100 μ gの2、16.5 μ gの1'と200 μ gの2、16.5 μ gの1'と300 μ gの2、16.5 μ gの1'と400 μ gの2、16.5 μ gの1'と500 μ gの2、16.5 μ gの1'と600 μ gの2、16.5 μ gの1'と700 μ gの2、16.5 μ gの1'と800 μ gの2、16.5 μ gの1'と900 μ gの2、16.5 μ gの1'と1000 μ gの2；33.1 μ gの1'と25 μ gの2、33.1 μ gの1'と50 μ gの2、33.1 μ gの1'と100 μ gの2、33.1 μ gの1'と200 μ gの2、33.1 μ gの1'と300 μ gの2、33.1 μ gの1'と400 μ gの2、33.1 μ gの1'と500 μ gの2、33.1 μ gの1'と600 μ gの2、33.1 μ gの1'と700 μ gの2、33.1 μ gの1'と800 μ gの2、33.1 μ gの1'と900 μ gの2、33.1 μ gの1'と1000 μ gの2；49.5 μ gの1'と25 μ gの2、49.5 μ gの1'と50 μ gの2、49.5 μ gの1'と100 μ gの2、49.5 μ gの1'と200 μ gの2、49.5 μ gの1'と300 μ gの2、49.5 μ gの1'と400 μ gの2、49.5 μ gの1'と500 μ gの2、49.5 μ gの1'と600 μ gの2、49.5 μ gの1'と700 μ gの2、49.5 μ gの1'と800 μ gの2、49.5 μ gの1'と900 μ gの2、49.5 μ gの1'と1000 μ gの2；82.6 μ gの1'と25 μ gの2、82.6 μ gの1'と50 μ gの2、82.6 μ gの1'と100 μ gの2、82.6 μ gの1'と200 μ gの2、82.6 μ gの1'と300 μ gの2、82.6 μ gの1'と400 μ gの2、82.6 μ gの1'と500 μ gの2、82.6 μ gの1'と600 μ gの2、82.6 μ gの1'と700 μ gの2、82.6 μ gの1'と800 μ gの2、82.6 μ gの1'と900 μ gの2、82.6 μ gの1'と1000 μ gの2；165.1 μ gの1'と25 μ gの2、165.1 μ gの1'と50 μ gの2、165.1 μ gの1'と100 μ gの2、165.1 μ gの1'と200 μ gの2、165.1 μ gの1'と300 μ gの2、165.1 μ gの1'と400 μ gの2、165.1 μ gの1'と500 μ gの2、165.1 μ gの1'と600 μ gの2、165.1 μ gの1'と700 μ gの2、165.1 μ gの1'と800 μ gの2、165.1 μ gの1'と900 μ gの2、165.1 μ gの1'と1000 μ gの2；206.4 μ gの1'と25 μ gの2、206.4 μ gの1'と50 μ gの2、206.4 μ gの1'と100 μ gの2、206.4 μ gの1'と200 μ gの2、206.4 μ gの1'と300 μ gの2、206.4 μ gの1'と400 μ gの2、206.4 μ gの1'と500 μ gの2、206.4 μ gの1'と600 μ gの2、206.4 μ gの1'と700 μ gの2、206.4 μ gの1'と800 μ gの2、206.4 μ gの1'と900 μ gの2、206.4 μ gの1'と1000 μ gの2；412.8 μ gの1'と25 μ gの2、412.8 μ gの1'と50 μ gの2、412.8 μ gの1

'と100 μ gの2、412.8 μ gの1'と200 μ gの2、412.8 μ gの1'と300 μ gの2、412.8 μ gの1'と400 μ gの2、412.8 μ gの1'と500 μ gの2、412.8 μ gの1'と600 μ gの2、412.8 μ gの1'と700 μ gの2、412.8 μ gの1'と800 μ gの2、412.8 μ gの1'と900 μ gの2、412.8 μ gの1'と1000 μ gの2。

【0022】

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 μ gの1と25 μ gの2、20 μ gの1と50 μ gの2、20 μ gの1と100 μ gの2、20 μ gの1と200 μ gの2、20 μ gの1と300 μ gの2、20 μ gの1と400 μ gの2、20 μ gの1と500 μ gの2、20 μ gの1と600 μ gの2、20 μ gの1と700 μ gの2、20 μ gの1と800 μ gの2、20 μ gの1と900 μ gの2、20 μ gの1と1000 μ gの2；40 μ gの1と25 μ gの2、40 μ gの1と50 μ gの2、40 μ gの1と100 μ gの2、40 μ gの1と200 μ gの2、40 μ gの1と300 μ gの2、40 μ gの1と400 μ gの2、40 μ gの1と500 μ gの2、40 μ gの1と600 μ gの2、40 μ gの1と700 μ gの2、40 μ gの1と800 μ gの2、40 μ gの1と900 μ gの2、40 μ gの1と1000 μ gの2；60 μ gの1と25 μ gの2、60 μ gの1と50 μ gの2、60 μ gの1と100 μ gの2、60 μ gの1と200 μ gの2、60 μ gの1と300 μ gの2、60 μ gの1と400 μ gの2、60 μ gの1と500 μ gの2、60 μ gの1と600 μ gの2、60 μ gの1と700 μ gの2、60 μ gの1と800 μ gの2、60 μ gの1と900 μ gの2、60 μ gの1と1000 μ gの2；100 μ gの1と25 μ gの2、100 μ gの1と50 μ gの2、100 μ gの1と100 μ gの2、100 μ gの1と200 μ gの2、100 μ gの1と300 μ gの2、100 μ gの1と400 μ gの2、100 μ gの1と500 μ gの2、100 μ gの1と600 μ gの2、100 μ gの1と700 μ gの2、100 μ gの1と800 μ gの2、100 μ gの1と900 μ gの2、100 μ gの1と1000 μ gの2；200 μ gの1と25 μ gの2、200 μ gの1と50 μ gの2、200 μ gの1と100 μ gの2、200 μ gの1と200 μ 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。

【0023】

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-含有計量投与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、単一の処方物中に一緒に、または2つの別々の処方物中に、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。

【0024】

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使用して、本発明によるこれらの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)、塩類(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相互の混合物。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、かつラクトースー水和物が特に好ましい。

【0025】

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1~5 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、本発明による吸入可能な散剤の製造方法は、公知技術において知られている。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。

10

【0026】

本発明による吸入可能な散剤は、公知技術において知られている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、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WO 94/28958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。

20

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。

【0027】

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。

30

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(吸入器)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。

40

【0028】

B) 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

50

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、公知技術において知られているものである。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、TG134a、TG227およびこれらの混合物から選択される、ハロゲン化アルカン誘導体である。

【0029】

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、潤滑剤および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、全て公知技術において知られているものである。

10

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10 μ mまたはその、好ましくは0.1~5 μ mなる範囲の、より好ましくは1~5 μ mなる範囲の平均粒径を持つ。

【0030】

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用することができ、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。

20

【0031】

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

30

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、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。

40

【0032】

50

本発明によれば、エデト酸(EDTA)またはその公知の塩の一種、エデト酸ナトリウムを、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、エデ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、エデ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、ソルビタンエステル、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。

10

20

【0033】

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。

30

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。

【0034】

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、数秒以内に治療上の用量で、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。

40

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WO 91/14468およびWO 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、レスピマツト(RespiMatTM)なる名称の下で公知である。

【0035】

このネブライザー(レスピマツト)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、この装置は、患者が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

50

、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。

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、パネハウジング、パ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；内部に収容されたパネを持ち、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付けられたパネハウジング；軸方向に該パ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。

【0036】

10

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、該パ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。

20

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。

【0037】

該ノズル本体は、例えば2枚のガラスシートおよび/または一緒にしっかりと接合されたシリコンからなり、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 μ mであり、また幅は5~15 μ mであり、該深さは、好ましくは4.5~6.5 μ mであり、一方その長さは7~9 μ mであることが好ましい。

30

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、夫々に対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 μ m、より好ましくは10~100 μ m、最も好ましくは30~70 μ mなる範囲の間隔で、配置される。50 μ m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。

【0038】

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 μ mまで、好ましくは3~10 μ mなる範囲内にある。

40

該固定機構は、機械的なエネルギーの貯蔵部としてのパネ、好ましくは円筒状の螺旋圧縮パネを含む。このパネが、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。該パネは、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パ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

50

型ギアをもつ。

【0039】

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。該パネを偏らせた後、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、かつ該パ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、WO 97/20590に記載されている。 10

該下部ハウジング部分は、該パネハウジング上で、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。

【0040】

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、そこに該パネハウジングを取り込む。その結果、該パ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。該パ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、該中空プランジャーは、該円筒から該ポンプハウジング内に引出され、その結果として、該流体の幾分か、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。 20

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。該偏らされたパネは、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。

【0041】

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。 30

このアトマイザー(ネブライザー)の成分は、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。

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。

【0042】

ここで明確に引用する、WO 97/12687の図6aは、偏らされた該パネを持つアトマイザーの縦断面を示す。ここで明確に引用する、WO 97/12687の図6bは、弛緩した該パ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、その端部は該アトマイザーのノズルのホルダー(53)に取付けられている。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、該パ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、該パ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。該パネを偏ら 40 50

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。

【0043】

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取付けられている。該上部ハウジング部分に面している該スピンドルの端部には、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。

10

上記ネブライザーは、吸入に適したエアロゾルを製造するために、本発明によるエア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。

20

【0044】

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。

30

【0045】

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、レスピマット(登録商標)で使用するよう設計された、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。

40

【実施例】

【0046】

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。

処方物の例

50

A) 吸入可能な散剤

1)

【 0 0 4 7 】

【 表 2 】

成分	カプセル当たりの量(μg)
1'-ブロミド	200
AWD-12-281	200
ラクトース	4778.3
総量	25000

10

【 0 0 4 8 】

2)

【 0 0 4 9 】

【 表 3 】

成分	カプセル当たりの量(μg)
1'-ブロミド	100
式2aの化合物	125
ラクトース	12350
総量	12500

20

【 0 0 5 0 】

3)

【 0 0 5 1 】

【 表 4 】

成分	カプセル当たりの量(μg)
1'-ブロミド	200
アリフロ	250
ラクトース	12250
総量	12500

30

【 0 0 5 2 】

4)

【 0 0 5 3 】

【 表 5 】

成分	カプセル当たりの量(μg)
1'-ブロミド	200
ロフルミラスト	200
ラクトース	24600
総量	25000

40

【 0 0 5 4 】

5)

【 0 0 5 5 】

50

【表 6】

成分	カプセル当たりの量(μg)
1'-ブロミド	100
ロフルミラスト	250
ラクトース	12150
総量	125000

【0056】

6)

【0057】

【表 7】

成分	カプセル当たりの量(μg)
1'-ブロミド	200
ロフルミラスト	50
ラクトース	12250
総量	12500

【0058】

B) 吸入用のプロペラントガス-含有エーロゾル

1) 懸濁液のエーロゾル

【0059】

【表 8】

成分	カプセル当たりの量(μg)
1'-ブロミド	0.020
AWD-12-281	0.060
大豆レシチン	0.2
TG 134a: TG227=2:3	全体を100とするに要する量

【0060】

2) 懸濁液のエーロゾル

【0061】

【表 9】

成分	カプセル当たりの量(μg)
1'-ブロミド	0.039
アリフロ	0.033
TG 134a	全体を100とするに要する量

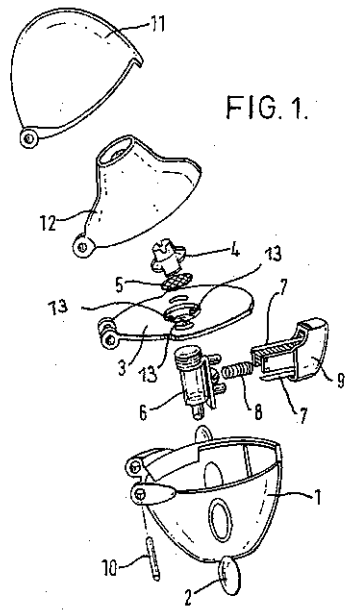
10

20

30

40

【 図 1 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 03/06668
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/19 A61K31/44 A61K31/4439 A61K31/46 A61K31/522 A61P11/00 //(A61K31/522,31:46),(A61K31/46,31:4439),(A61K31/46,31:44),(A61K31/46,31:19) 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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
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 069945 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); PAIRET MICH) 12 September 2002 (2002-09-12) claims 1-35	1-35
P, Y	WO 03 011274 A (GLAXO GROUP LTD ;WARD PETER (GB); KNOWLES RICHARD GRAHAM (GB)) 13 February 2003 (2003-02-13) page 4, line 13-27; claims 1-9	1-35
P, Y	WO 02 096463 A (YEADON MICHAEL ;WATSON JOHN W (US); PFIZER (US); ARMSTRONG ROISIN) 5 December 2002 (2002-12-05) page 1, line 18-22; claims 1,8,9 -/-	1-35
<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 17 October 2003		Date of mailing of the international search report 31/10/2003
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) 340-3016		Authorized officer Tardi, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No.
PCT/EP 03/06668

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 02 09689 A (EDELSON JEFFREY D ;SMITHKLINE BEECHAM CORP (US)) 7 February 2002 (2002-02-07) page 6, line 3 -page 7, line 10; claims 1,2 page 8, line 1,2 ----	1-35
Y	WO 02 32899 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); POHL GERALD) 25 April 2002 (2002-04-25) page 6, line 10,12; claims 8,10; example 1 page 24, line 31 -page 25, line 16 ----	1-35
A	US 2002/052312 A1 (BACH MARK A ET AL) 2 May 2002 (2002-05-02) paragraphs '0024!,'0037!; claims 1,9,11,18 ----	1-35
A	GIEMBYCZ M A: "DEVELOPMENT STATUS OF SECOND GENERATION PDE4 INHIBITORS FOR ASTHMA AND COPD: THE STORY SO FAR" MONALDI ARCHIVES FOR CHEST DISEASES, NAPLES, IT, vol. 57, no. 1, February 2002 (2002-02), pages 48-64, XP001107008 ISSN: 1122-0643 the whole document ----	
A	MARX D ET AL: "THE N VIVO ACTIVITY OF AWD 12-281, A POTENT PDE4 INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC ASTHMA" JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, MOSBY - YEARLY BOOK, INC, US, vol. 103, no. 1, PART 2, January 1999 (1999-01), page S127 XP001098342 ISSN: 0091-6749 abstract ----	
A	CHRISTENSEN S B ET AL: "THE EVOLUTION OF ARIFLO(TM) (SB207499), A SECOND GENERATION PDE4 INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF ASTHMA AND COPD" AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. ABSTRACTS OF PAPER. AT THE NATIONAL MEETING, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 217, no. 1/2, 1999, page MEDI269 XP001029595 ISSN: 0065-7727 abstract -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Application No
 PCT/JP 03/06668

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02069945	A	12-09-2002	DE 10110772 A1 WO 02069945 A2 US 2002193393 A1	12-09-2002 12-09-2002 19-12-2002
WO 03011274	A	13-02-2003	WO 03011274 A2	13-02-2003
WO 02096463	A	05-12-2002	WO 02096463 A1	05-12-2002
WO 0209689	A	07-02-2002	AU 7902301 A BR 0112682 A CA 2417336 A1 CN 1444476 T EP 1320361 A1 NO 20030332 A WO 0209689 A1	13-02-2002 24-06-2003 07-02-2002 24-09-2003 25-06-2003 22-01-2003 07-02-2002
WO 0232899	A	25-04-2002	DE 10050994 A1 AU 1397502 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 11-04-2003 16-06-2003 25-04-2002 09-07-2003 28-05-2003 22-08-2002
US 2002052312	A1	02-05-2002	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

tionales Aktenzeichen

rcu/EP 03/06668

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/19 A61K31/44 A61K31/4439 A61K31/46 A61K31/522 A61P11/00 //(A61K31/522,31:46),(A61K31/46,31:4439),(A61K31/46,31:44),(A61K31/46,31:19) 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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, Y	WO 02 069945 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); PAIRET MICH) 12. September 2002 (2002-09-12) Ansprüche 1-35 ---	1-35
P, Y	WO 03 011274 A (GLAXO GROUP LTD ;WARD PETER (GB); KNOWLES RICHARD GRAHAM (GB)) 13. Februar 2003 (2003-02-13) Seite 4, Zeile 13-27; Ansprüche 1-9 ---	1-35
P, Y	WO 02 096463 A (YEADON MICHAEL ;WATSON JOHN W (US); PFIZER (US); ARMSTRONG ROISIN) 5. Dezember 2002 (2002-12-05) Seite 1, Zeile 18-22; Ansprüche 1,8,9 --- -/-	1-35
<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 "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts
17. Oktober 2003		31/10/2003
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

 Internationales Aktenzeichen
 PCT/EP 03/06668

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ^{a)}	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02 09689 A (EDELSON JEFFREY D ;SMITHKLINE BEECHAM CORP (US)) 7. Februar 2002 (2002-02-07) Seite 6, Zeile 3 -Seite 7, Zeile 10; Ansprüche 1,2 Seite 8, Zeile 1,2 ---	1-35
Y	WO 02 32899 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); POHL GERALD) 25. April 2002 (2002-04-25) Seite 6, Zeile 10,12; Ansprüche 8,10; Beispiel 1 Seite 24, Zeile 31 -Seite 25, Zeile 16 ---	1-35
A	US 2002/052312 A1 (BACH MARK A ET AL) 2. Mai 2002 (2002-05-02) Absätze '0024!', '0037!; Ansprüche 1,9,11,18 ---	1-35
A	GIEMBYCZ M A: "DEVELOPMENT STATUS OF SECOND GENERATION PDE4 INHIBITORS FOR ASTHMA AND COPD: THE STORY SO FAR" MONALDI ARCHIVES FOR CHEST DISEASES, NAPLES, IT, Bd. 57, Nr. 1, Februar 2002 (2002-02), Seiten 48-64, XP001107008 ISSN: 1122-0643 das ganze Dokument ---	
A	MARX D ET AL: "THE N VIVO ACTIVITY OF AWD 12-281, A POTENT PDE4 INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC ASTHMA" JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, MOSBY - YEARLY BOOK, INC, US, Bd. 103, Nr. 1, PART 2, Januar 1999 (1999-01), Seite S127 XP001098342 ISSN: 0091-6749 Zusammenfassung ---	
A	CHRISTENSEN S B ET AL: "THE EVOLUTION OF ARIFLO(TM) (SB207499), A SECOND GENERATION PDE4 INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF ASTHMA AND COPD" AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. ABSTRACTS OF PAPER. AT THE NATIONAL MEETING, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, Bd. 217, Nr. 1/2, 1999, Seite MEDI269 XP001029595 ISSN: 0065-7727 Zusammenfassung ---	

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In  iales Aktenzeichen
PCT/EP 03/06668

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02069945 A	12-09-2002	DE 10110772 A1	12-09-2002
		WO 02069945 A2	12-09-2002
		US 2002193393 A1	19-12-2002
WO 03011274 A	13-02-2003	WO 03011274 A2	13-02-2003
WO 02096463 A	05-12-2002	WO 02096463 A1	05-12-2002
WO 0209689 A	07-02-2002	AU 7902301 A	13-02-2002
		BR 0112682 A	24-06-2003
		CA 2417336 A1	07-02-2002
		CN 1444476 T	24-09-2003
		EP 1320361 A1	25-06-2003
		NO 20030332 A	22-01-2003
		WO 0209689 A1	07-02-2002
WO 0232899 A	25-04-2002	DE 10050994 A1	18-04-2002
		AU 1397502 A	29-04-2002
		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 2002052312 A1	02-05-2002	KEINE	

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 31/277	A 6 1 K 31/277	
A 6 1 K 31/505	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/519	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
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 47/36	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	

(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 ピーパー ミヒャエル 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

F ターム(参考) 4C076 AA22 AA24 AA30 AA53 AA93 BB21 CC04 CC15 DD22 DD34
DD37 DD38 DD41 DD49 DD59 DD60 DD67 EE23 EE30 FF04
FF39 FF51 FF61
4C084 AA19 MA02 MA13 MA21 MA43 MA56 NA14 ZA59 ZB11
4C086 AA01 AA02 CB07 CB22 MA02 MA03 MA04 MA05 MA13 MA23
MA43 MA56 NA14 ZA59 ZB11
4C206 AA01 AA02 HA12 MA02 MA03 MA04 MA05 MA33 MA41 MA63
MA76 ZA59 ZB11