

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5154541号
(P5154541)

(45) 発行日 平成25年2月27日 (2013. 2. 27)

(24) 登録日 平成24年12月14日 (2012. 12. 14)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 J 1/03 (2006. 01)	A 6 1 J 1/00 3 7 0 B
A 6 1 M 15/00 (2006. 01)	A 6 1 M 15/00 Z

請求項の数 15 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2009-504544 (P2009-504544)	(73) 特許権者	503385923
(86) (22) 出願日	平成19年4月13日 (2007. 4. 13)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(65) 公表番号	特表2009-533095 (P2009-533095A)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(43) 公表日	平成21年9月17日 (2009. 9. 17)		シュレンクテル ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/CH2007/000178		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開番号	W02007/118340		ハイム アム ライン ビンガー シュト
(87) 国際公開日	平成19年10月25日 (2007. 10. 25)		ラーセ 1 7 3
審査請求日	平成22年3月18日 (2010. 3. 18)	(74) 代理人	100082005
(31) 優先権主張番号	06405161.8		弁理士 熊倉 禎男
(32) 優先日	平成18年4月13日 (2006. 4. 13)	(74) 代理人	100088694
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 弟子丸 健
		(74) 代理人	100103609
			弁理士 井野 砂里
		(74) 代理人	100095898
			弁理士 松下 満

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤マガジン、薬剤マガジンの開放装置及び方法、多数回投与型粉末吸入器

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

複数回投与分の薬剤を有する薬剤マガジンであって、前記マガジンは、薬剤の入っているパウチ（2，32）が形成された単一の箔ストリップで作られ、前記箔ストリップは、少なくとも一方の側部に設けられていて、搬送ピンに係合可能に前記箔ストリップを搬送する開口部（4）を有する、薬剤マガジンにおいて、前記箔ストリップは、前記パウチの領域に、他の領域の箔ストリップの幅よりも小さな或る特定の幅を有し、前記開口部は、前記箔ストリップの幅の広い領域に配置されている、薬剤マガジン。

【請求項 2】

前記パウチの領域の箔ストリップの幅と、前記他の領域の箔ストリップの幅とは、本質的に、前記開口部（4）の幅だけ異なっている、請求項 1 に記載の薬剤マガジン。

10

【請求項 3】

前記開口部（4）は、前記パウチ（2，32）相互間の領域にのみ配置されている、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤マガジン。

【請求項 4】

搬送ピンとの嵌合可能に前記箔ストリップに設けられた前記開口部（4）は、前記パウチ（2，32）を開放するためにも使用できる、請求項 1 ～ 3 のうちいずれか 1 項に記載の薬剤マガジン。

【請求項 5】

前記箔ストリップは、両方の長手方向側部に設けられた開口部（4）を有する、請求項

20

1～4のうちいずれか1項に記載の薬剤マガジン。

【請求項6】

前記開口部(4)は、細長く、前記開口部(4)は異なる機能に対して設けられており、前記異なる機能に対して設けられた開口部は、それぞれの機能に応じて互いに異なる長さを有する、請求項1～5のうちいずれか1項に記載の薬剤マガジン。

【請求項7】

前記パウチ(2, 32)は、前記箔ストリップに設けられた窪み及び実質的に平らなカパーによって形成されている、請求項1～6のうちいずれか1項に記載の薬剤マガジン。

【請求項8】

請求項1～7のうちいずれか1項に記載の薬剤マガジンを開放する装置であって、

10

前記装置は、嵌合目的で前記マガジンに設けられた少なくとも1つの開口部(4)に嵌合可能な少なくとも1本の可動ピンを有し、前記装置は、前記マガジンのための搬送手段及び個々の箔ストリップに形成されたパウチ(2, 32)を開放するためのマガジンのための開放手段を有する装置において、前記少なくとも1本のピンは、前記ピンが搬送方向に対して平行且つ側方に前記搬送方向から間隔を置くと共に前記パウチから間隔を置いて前記箔ストリップに嵌まり込むように配置されており、

マガジンのための前記搬送手段と前記開放手段は、不連続ピンホイール、例えばセグメント状ホイール(43)内で組み合わせられている、

装置。

【請求項9】

20

セグメント状ホイール(43)として構成された前記ピンホイールは、複数個のセグメント(42)を有し、2つの隣り合う前記セグメント相互間の最大間隔は、実質的に、開放状態の薬剤パウチのバンド長さに一致している、請求項8に記載の装置。

【請求項10】

請求項1～7のうちいずれか1項に記載の薬剤マガジンを搬送すると共に開放する方法であって、少なくとも1本のピンが、少なくとも1つの薬剤パウチを有する前記薬剤マガジンに嵌合目的で設けられた開口部(4)に嵌合し、前記少なくとも1本のピンは、搬送運動によって前記マガジンを開放位置に運び、次にマガジンを前記開放位置の付近で前記少なくとも1つの薬剤パウチの前に保持し、この薬剤マガジンの後ろに位置する前記マガジンを前記少なくとも1本のピンによって先へ搬送して前記薬剤パウチが引っ張られて開き、その結果、前記薬剤パウチ内に入っている薬剤を露出させるようにする方法。

30

【請求項11】

前記薬剤パウチ(2, 32)を少なくとも2本のピンが前記薬剤マガジンに嵌まり込み、互いに対して遠ざかることによって開放する、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

セグメント状ホイール(43)の2つのセグメント(42)相互間に配置された薬剤パウチ(2, 32)を2つの前記セグメントを互いに離すことによって開放する、請求項10又は11に記載の方法。

【請求項13】

請求項1～7のうちいずれか1項に記載の薬剤マガジン、及び、請求項8～12のうちいずれか1項に記載の装置のうちの少なくとも一方を有する、多数回投与型粉末吸入器。

40

【請求項14】

60回分の薬剤を有する、請求項13に記載の多数回投与型粉末吸入器。

【請求項15】

ベータミメティック(betamimetic)、抗コリン作用薬、ステロイド、抗アレルギー薬、バックク(麦角)アルカロイド誘導体、トリブタン、CGRP-拮抗薬、ホスホジエストラゼ-V阻害薬、ホスホジエストラゼ-IV阻害薬、LTD4-拮抗薬、及びEGFR-キナーゼ-阻害薬の中から選択された有効物質又は有効物質の組合せを含む薬剤を投与する、請求項13又は14に記載の多数回投与型吸入器。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬剤マガジン、特に独立形式の請求項の前提部に記載されている薬剤を収容したパウチが単一のフィルムストリップに形成されている薬剤マガジンの分野に関する。本発明は又、薬剤マガジンを開放する装置及び方法並びに多数回投与型粉末吸入器に関する。

【背景技術】

【0002】

米国特許出願公開第2005/0172962号明細書から、単一の箔バンドが個々の薬剤パウチの状態に折り畳まれた箔ブリスタが知られている。バンドは、一方の側部にその長さに沿って設けられた開口部を有する。スプロケットホイールが、これら開口部に嵌合し、薬剤パウチが圧電要素に達するやいなやブリスタを定位置に制止する。圧電要素の反対側に設けられた巻き取りリールが、箔バンドを巻き取る。リードは、引き続き箔を引っ張り、ついには、対応の薬剤パウチが開かれ、そして、この中に入っている薬剤を圧電要素によって揺すぶって箔から放出できるようになる。このブリスタ及び開放機構体には、多くの欠点がある。一方において、パウチを含むブリスタバンドは、スプロケット上で転がらなければならない。これを行うため、パウチに設けられた開口部及びバンドの残部は、「持ち上げられて」スプロケットから離れることがないように正確に位置合わせされなければならない。これによっても、パウチが通過した後、ホイールとブリスタが確実に嵌合しているかは疑わしくなる。加うるに、個々のパウチは、スプロケット上に位置しないようにパウチ1つ分の長さよりも長い間隔を置いて配置されなければならない。しかしながら、これにより、相前後して配置されるパウチの所望の高い密度が制限される。さらに、上述の開放機構体は、ホイールの広い間隔の配置状態のために広いスペースを取る。

【0003】

独国特許第19835940号明細書及び国際公開第2004/067069号パンフレットは、ストリップ形マガジンの縁部領域で両方の側部に設けられた搬送開口部又は窪みを有する薬剤マガジンを開示している。しかしながら、これらマガジンは、覆い箔が押し破られ又は剥ぎ取られる箔ブリスタとして構成されている。したがって、単一箔折り畳みブリスタに関して、米国特許出願第2005/0172962号明細書に関して記載した欠点は、これら特許文献では解決されていない。

【0004】

したがって、本発明の目的は、公知の単一箔折り畳みブリスタを改良し、上述した欠点を解決して、箔ブリスタの取り扱いの観点で広範なオプションを提供することにある。

【0005】

【特許文献1】米国特許出願公開第2005/0172962号明細書

【特許文献2】独国特許第19835940号明細書

【特許文献3】国際公開第2004/067069号パンフレット

【発明の開示】

【0006】

本発明は、独立形式の請求項に記載された薬剤マガジン、装置及び方法によってかかる課題を解決する。

【0007】

本発明の好ましい実施形態は、引用形式（従属形式）の請求項に記載されている。

【0008】

本発明の薬剤マガジンは、複数回投与分の薬剤を有し、マガジンは、複数回分の薬剤を収容しているパウチが形成された単一の箔ストリップで作られている。箔ストリップは、少なくとも一方の側部に設けられていて、搬送ピンに係合可能に箔ストリップを搬送する開口部を有する。それと同時に、箔ストリップは、パウチの領域に、他の領域の箔ストリップの幅よりも小さな或る特定の幅を有し、開口部は、箔ストリップの幅の広い領域に配置されている。

【 0 0 0 9 】

この利点は、箔ブリスタを個々のパウチの位置、向き及び重さとは実質的に無関係に側方に案内できるということにある。ストリップの搬送に悪影響を及ぼさないでパウチを省スペース状態で、例えば、うるこのように互いに上下に配置するのが良い。また、搬送手段と開放手段は、互いに接近した状態で隣接することができ、又は、単一の要素に組合せ可能である。パウチは、搬送、及び（又は）、開放手段にすぐ隣接して、例えば、2つの互いに平行なホイール相互間のスペース内に配置されるのが良い。かくして、箔ブリスタ及びかかる箔ブリスタを収容した装置は、非常にコンパクトに設計できる。

【 0 0 1 0 】

薬剤マガジンの作製後、箔ストリップは、薬剤、例えば粉末が収容された少なくとも1つのパウチを有する。少なくとも1つのパウチの前、又は、後ろ、若しくは、複数個のパウチの場合、これら相互間において、箔バンドは、幅が広く、かかる箔バンドは、ブリスタを搬送し、好ましくは、更に、ブリスタを開放するための開口部を有している。開口部を有するブリスタの幅の広い部分は、マガジンに沿って縁部を形成し、この縁部は、好ましくは、開口部の幅と実質的に同一である。しかしながら、開口部は、パウチ相互間のみ配置されているので、開口部の幅は重要ではなく、即ち、開口部が設けられていることによって、薬剤チャンバは損傷を受けず、しかも、かかるチャンバのサイズは、開口部のサイズによっては影響を受けない。

【 0 0 1 1 】

好ましくは、箔ストリップの両方の縁部には開口部が設けられる。これにより、マガジン又はパウチの非常に制御された、特に対称の搬送及びオプションとして更に開放が可能である。ホイール相互間の領域では、1つ又は2つ以上のパウチは、ピンによる薬剤マガジンの案内とは無関係に自由にぶら下がり又は宙に浮いた状態になることができる。

【 0 0 1 2 】

開口部の配置及び形態は、ブリスタを搬送したり停止させたり開放したりするために使用できる。しかしながら、これら開口部を他の機能のため、例えば、割送り、及び（又は）、監視のために使用することも可能である。個々のパウチを、例えば、開口部のサイズ、例えば、長さ又は間隔の差によって区別することができる。また、それにより、使用済みの又は使用予定の薬剤の投与分の表示を制御することができる。

【 0 0 1 3 】

薬剤パウチを箔ストリップに対称をなして形成することができる。しかしながら、パウチの一方の側部に窪みを設け、次にカバーを実質的に平らな表面として形成すること、又は、まず最初に、箔でループを形成し、次に、充填前後に適当な密封によってループを閉じることも可能である。

【 0 0 1 4 】

薬剤マガジンを開放する装置は、嵌合目的でマガジンに設けられた少なくとも1つの開口部に嵌合可能な少なくとも1本の可動ピンを有する。加うるに、この装置は、マガジンのための搬送手段及び個々の箔ストリップに形成されたパウチを開放するためのマガジンのための開放手段を有する。少なくとも1本のピンは、このピンが搬送方向に対して側方にパウチから間隔を置いて箔ストリップに嵌まり込むよう配置されている。パウチの付近及びパウチ相互間における箔の幅が互いに異なる結果として、ピン又は例えば複数本のピンを有するスプロケットホイールは、パウチに対して平行且つ側方に案内される。移動方向に平行な、オプションとして互いにすぐに隣接し又は相前後して僅かにオフセットしたピンとパウチのこの側方に間隔を置いた状態での案内のために、パウチは、ピンの次では実質的に自由に動くことができる。搬送ピンは、好ましくは、スプロケットホイールに設けられた歯であり、好ましい実施形態では、少なくとも2本のピンは、互いに平行に且つ少なくとも1つの薬剤パウチの幅だけ互いに間隔を置いて配置され、その結果、パウチは、ピン又はピンを有する搬送、及び（又は）、開放手段相互間で実質的に自由に動くことができるようになる。搬送運動と開放運動は、好ましい実施形態によれば、次々に実施される2つの別々のステップである。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 5 】

薬剤マガジンを開放するための装置では、搬送手段と開放手段は、好ましくは、単一の手段に組み合わせられ、この単一の手段は、好ましくは、不連続ピンホイール、例えばセグメント状ホイールの形態を取る。

【 0 0 1 6 】

薬剤マガジンの搬送及び開放中、少なくとも1本のピンは、好ましくは複数の薬剤パウチを有する薬剤マガジンに嵌合目的で設けられた開口部に嵌合し、搬送運動によってマガジンを開放位置に運ぶ。開放位置の付近で薬剤パウチの前に位置するマガジンの部分は、定位置に保持され、この薬剤パウチの後ろに位置するマガジンの部分は、少なくとも1本のピンによって先へ運ばれる。このように、互いに取り付けられた箔の領域を自由にする

10

【 0 0 1 7 】

薬剤パウチは、好ましくは、少なくとも2本のピンが薬剤マガジンに嵌まり込み、互いに対して離れることによって開かれる。ピンがセグメント状ホイールの一部である場合、ピンは、ホイールの別々のセグメントに属し、薬剤パウチは、これらセグメントを離し又はこれらセグメントを開放することにより開かれる。薬剤チャンバが、セグメント状ホイールの2つのセグメント相互間に配置されている。

【 0 0 1 8 】

装置及び方法の好ましい実施形態では、開放運動及び搬送運動は、同一方向に起こる。また、開かれた薬剤チャンバは、好ましくは、開放位置への搬送中、薬剤チャンバと同一の平面内に位置するが、特に、開放プロセス中、開かれるべきパウチを備えたマガジンと同一平面内に位置する。

20

【 0 0 1 9 】

本発明の薬剤マガジン及び開放装置は、代表的には、薬剤小出し装置、好ましくは吸入器、例えば多数回投与型粉末吸入器に用いられる。投与分の回数は、好ましくは、1～100回又は最高200回、好ましくは1～60回、例えば7～180回又は14～150回、例えば30～120回、45～100回、30回、90回、60回、120回である。吸入器の場合、単一投与分の最大回数は、便宜上及び治療上の理由で好ましくは60回である。

30

【 0 0 2 0 】

かくして、本発明の多数回投与型粉末吸入器は、本発明の薬剤マガジン、及び、前記マガジンを開放するための本発明の装置のうちの少なくとも一方を有する。

【 0 0 2 1 】

用いられる薬理学的に有効な物質、物質の調合物又は物質の配合物は、任意の吸入可能な化合物であって良く、例えば、欧州特許出願公開第1003478号明細書に開示されているような吸入可能な高分子である。好ましくは、吸入により取り入れられる物質、物質の調合物又は物質の配合物は、呼吸器疾患を治療するために用いられる。

【 0 0 2 2 】

以下に特定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る本発明の器具に用いることができる。Wの組合せは、例えば次のようなものが考えられる。

40

・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 - 拮抗薬と組み合わせられるベータミメティックを意味する。

・Wは、ベータミメティック、コルチコステロイド、PDE4 - 阻害薬、EGFR - 阻害薬又はLTD4 - 拮抗薬と組み合わせられる抗コリン作用薬を意味する。

50

・ Wは、P D E 4 - 阻害薬、E G F R - 阻害薬又はL T D 4 - 拮抗薬と組み合わせられるコルチコステロイドを意味する。

・ Wは、E G F R - 阻害薬又はL T D 4 - 拮抗薬と組み合わせられるP D E 4 - 阻害薬を意味する。

・ Wは、L T D 4 - 拮抗薬と組み合わせられるE G F R - 阻害薬を意味する。

【 0 0 2 3 】

ベータミメティックとして用いられる化合物は、好ましくは、アルブテロール、アルフォルモテロール、バンブテロール、ピトルテロール、ブロクサテロール、カルブテロール、クレンプテロール、フェノテロール、ホルモテロール、ヘキソブレナリン、イブテロール、イソエタリン、イソブレナリン、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、オルチブレナリン、ピルブテロール、プロカテロール、レプロテロール、リミテロール、リトドリン、サルメファモル、サルメテロール、ソテレノール、スルホンテロール、テルブタリン、チアラミド、トルブテロール、ジンテロール、C H F - 1 0 3 5、H O K U - 8 1、K U L - 1 2 4 8、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 - エチル] - 8 - ヒドロキシ - 1 H - 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 (3 H) - ベンゾチアゾロン、

・ 1 - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - [4 - (1 - ベンジミダゾリル) - 2 - メチル - 2 - ブチルアミノ] エタノール、

・ 1 - [3 - (4 - メトキシベンジル - アミノ) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 2 - [4 - (1 - ベンジミダゾリル) - 2 - メチル - 2 - ブチルアミノ] エタノール、

・ 1 - [2 H - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 8 - イル] - 2 - [3 - (4 - N , N - ジメチルアミノフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ] エタノール、

・ 1 - [2 H - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 8 - イル] - 2 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ] エタノール、

・ 1 - [2 H - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 8 - イル] - 2 - [3 - (4 - n - ブチルオキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ] エタノール、

・ 1 - [2 H - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン 8 - イル] - 2 - { 4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イル] - 2 - メチル - 2 - ブチルアミノ } エタノール、

・ 5 - ヒドロキシ - 8 - (1 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピルアミノブチル) - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 3 - (4 H) - オン、

・ 1 - (4 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - 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 } - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、

・ 6 - ヒドロキシ - 8 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (エチル 4 - フェノキシ - アセテート) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、

・ 6 - ヒドロキシ - 8 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - フェノキシ - 酢酸) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、

・ 8 - { 2 - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル) - エチル

10

20

30

40

50

アミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル} - 6 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ[1 , 4] オキサジン - 3 - オン、

・ 6 - ヒドロキシ - 8 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - ベンゾ[1 , 4] オキサジン - 3 - オン、

・ 6 - ヒドロキシ - 8 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - ベンゾ[1 , 4] オキサジン - 3 - オン、

・ 8 - { 2 - [2 - (4 - エチル - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ[1 , 4] オキサジン - 3 - オン、

・ 8 - { 2 - [2 - (4 - エトキシ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ[1 , 4] オキサジン - 3 - オン、

・ 4 - (4 - { 2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1 , 4] オキサジン - 8 - イル) - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル } - フェノキシ) - 酪酸、

・ 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 - 4 H - ベンゾ[1 , 4] オキサジン - 3 - オン、

・ 1 - (4 - エトキシ - カルボニルアミノ - 3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 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] - ホルムアミド、

・ 8 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - { 2 - [4 - (6 - メトキシ - ビフェニル - 3 - イルアミノ) - フェニル] - エチルアミノ } - エチル) - 1 H - キノリン - 2 - オン、

・ 8 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - (6 - フェネチルアミノ - ヘキシルアミノ) - エチル) - 1 H - キノリン - 2 - オン、

・ 5 - [2 - (2 - { 4 - [4 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロボキシ) - フェニルアミノ] - フェニル } - エチルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン、

・ [3 - (4 - { 6 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - エチルアミノ] - ヘキシルオキシ } - ブチル) - 5 - メチル - フェニル] - ウレア、

・ 4 - (2 - { 6 - [2 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンジルオキソ) - エトキシ] - ヘキシルアミノ } - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 2 - ヒドロキシメチル - フェノール、

・ 3 - (4 - { 6 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - エチルアミノ] - ヘキシルオキシ } - ブチル) - ベンジルスルホンアミド、

・ 3 - (3 - { 7 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - エチルアミノ] - ヘプチルオキシ } - プロピル) - ベンジルスルホンアミド、

・ 4 - (2 - { 6 - [4 - (3 - シクロペンタンスルホニル - フェニル) - ブトキシ] - ヘキシルアミノ } - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 2 - ヒドロキシメチル - フェノール、

・ N - アダマンタン - 2 - イル - 2 - (3 - { 2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒド

10

20

30

40

50

ロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - アセトアミドの中から選択された化合物であり、

オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物又は水和物である。本発明によれば、ベータミメティックの酸添加塩は、好ましくは、ヒドロクロリド(塩酸塩)、ヒドロブロミド(臭化水素酸塩)、ヒドロイオジド(沃化水素酸)、ヒドロスルフェート(重硫酸塩)、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ - p - トルエンスルホネートの中から選択される。

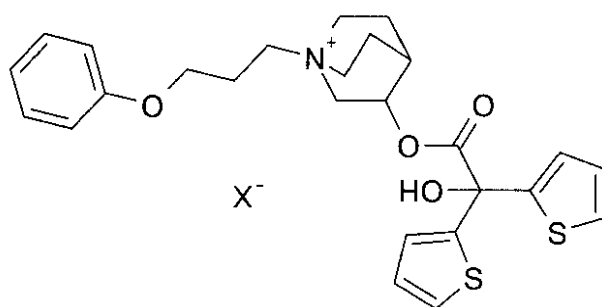
【0024】

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、トルテロジンのの中から選択された化合物である。好ましくはブロミド塩の中から選択された化合物である。上述の塩に関し、陽イオンは、薬理的に有効な成分である。陰イオンとして、上述の塩は、好ましくは、クロリド、ブロミド、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を含むのが良く、クロリド、ブロミド、イオジド、スルヘート、メタンスルホネート、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、ブロミド、イオジド及びメタンスルホネートが特に好ましい。

【0025】

他の好ましい抗コリン作用薬は、次の化学式AC - 1、即ち、

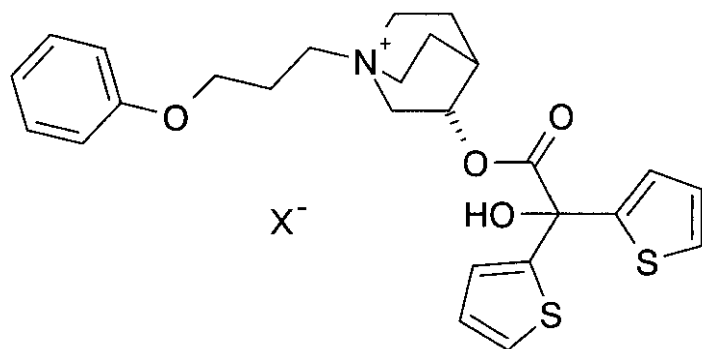
【化1】



AC-1

の塩の中から選択され、この化学式において、 X^- は、単一の負の電荷を備えた陰イオン、好ましくは、フルオリド、クロリド、ブロミド、イオジド、スルフェート、ホスフェート、メタンスルホネート、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、ブロミド、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、特に好ましくはブロミドを意味し、オプションとしてこれらのラセミ化合物、エナンチオマー又は水和物を意味している。次の化学式AC - 1 - ene、即ち、

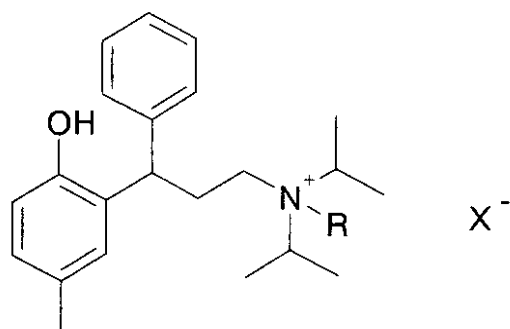
【化 2】

**AC-1-ene**

10

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】

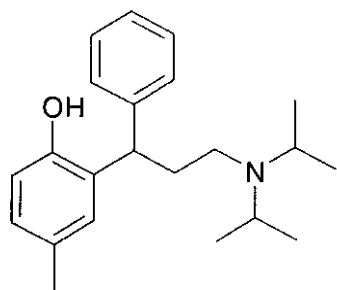
**AC-2**

20

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、

30

【化 4】

**AC-2-base**

40

の形態で存在しても良い。

【0026】

他の特定される化合物は、次の通りである。

- ・トロペノール 2, 2 - ジフェニルプロピオネートメトブロミド、
- ・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、

50

- ・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、
- ・シクロプロピルトロピン 9 - メチル - フルオレン - 9 - カルボキシレートメトブロミド
- ・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ブロミド
- ・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ブロミド
- ・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ブロミド、
- ・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ブロミド、
- ・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ブロミド、
- ・トロペノール 9 - メチル - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、
- ・スコピン 9 - メチル - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、
- ・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ブロミド、
- ・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ブロミド、
- ・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ブロミド。

【 0 0 2 7 】

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

【 0 0 2 8 】

コルチコステロイドとして、ベクロメタソン (beclomethasone)、ベータメタソン (betamethasone)、ブデソニド (budesonide)、ブチキソコルテ (butixocorte)、シクレソニド (ciclesonide)、デフラザコルテ (deflazacorte)、デキサメタソン (dexamethasone)、エチプレドノル (etiprednole)、フルニソリド (flunisolide)、フルチカソン (fluticasone)、ロテプレドノル (loteprednole)、モメタソン (mometasone)、プレドニソロン (prednisolone)、プレドニソン (prednisone)、ロフレボニド (rofleponide)、トリアムシノロン (triamcinolone)、R P R - 1 0 6 5 4 1、N S - 1 2 6、S T - 2 6、及び

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

・ (S) - (2 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 3 S - イル) 6, 9 - ジフルオロ - 1 1 - ヒドロキシ - 1 6 - メチル - 3 - オキソ - 1 7 - プロピオニルオキシ - アンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 1 7 - カルボチオネート、

・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 - 17 - (2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチルシクロプロピルカルボニル) オキシ
- アンドロスタ - 1 , 4 - ジエン - 17 - 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。

10

【 0 0 2 9 】

使用できる P D E 4 - 阻害薬は、好ましくは、エンプロフィリン、テオフィルリン、ロ
フルミラスト、アリフロ(チロミラスト)、トフィミラスト(tofimilaste)、プマフェ
ントリン(pumafentrine)、リリミラスト(lirimilaste)、アロフィリン(arofylline
)、アチゾラム(atizorame)、D - 4418、ベイ(Bay) - 198004、BY3
43、CP - 325.366、D - 4396(Sch - 351591)、AWD - 12 -
281(GW - 842470)、NCS - 613、CDP - 840、D - 4418、PD
- 168787、T - 440、T2585、V - 11294A、C1 - 1018、CDC
- 801、CDC - 3052、D - 22888、YM - 58997、Z - 15370及び

20

・ 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 - [(4 a R^{*} , 10 b S^{*}) - 9 - エトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 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 - ブロモベンジル) - 4 - [(3 - シクロペンチルオキシ
) - 4 - メトキシフェニル] - 2 - ピロリドン、

・ 3 - (シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - N - [N - 2
- シアノ - S - メチル - イソチオウレイド] ベンジル) - 2 - ピロリドン、

・ シス[4 - シアノ - 4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) シク
ロヘキサン - 1 - カルボン酸]、

30

・ 2 - カルボメトキシ - 4 - シアノ - 4 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ジフル
オロメトキシフェニル) シクロヘキサン - 1 - オン、

・ シス[4 - シアノ - 4 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ジフルオロメトキシフ
ェニル) シクロヘキサン - 1 - オル]、

・ (R) - (+) - エチル[4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル
) ピロリジン - 2 - イリデン] アセテート、

・ (S) - (-) - エチル[4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル
) ピロリジン - 2 - イリデン] アセテート、

・ 9 - シクロペンチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 7 - エチル - 3 (2 - チエニル) - 9 H -
ピラゾロ[3 , 4 - c] - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ[4 , 3 - a] ピリジン、

40

・ 9 - シクロペンチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 7 - エチル - 3 - (t - プチル) - 9 H -
ピラゾロ[3 , 4 - c] - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ[4 , 3 - a] ピリジンの中から選択
された化合物であり、

オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマー及
びオプションとして上記化合物の薬理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、P D E 4 阻害薬の酸添加塩は、好ましくは、ヒドロク
ロリド(塩酸塩)、ヒドロブロミド(臭化水素酸塩)、ヒドロイオジド(沃化水素酸)、
ヒドロスルフェート(重硫酸塩)、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒ
ドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマ

50

レート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ - p - トルエンスルホネートの中から選択される。

【 0 0 3 0 】

用いられる L T D 4 - 拮抗薬は、好ましくは、モンテルカスト、ブランルカスト、ザフィルルカスト、M C C - 8 4 7 (Z D - 3 5 2 3)、M N - 0 0 1、M E N - 9 1 5 0 7 (L M - 1 5 0 7)、V U F - 5 0 7 8、V U F - K - 8 7 0 7、L - 7 3 3 3 2 1、及び

・ 1 - (((R) - (3 - (2 - (6 , 7 - ジフルオロ - 2 - キノリニル) エテニル) フェニル) - 3 - (2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル) フェニル) チオ) メチルシクロプロパン - 酢酸、

・ 1 - (((1 (R) - 3 (3 - (2 - (2 , 3 - ジクロロチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) - (E) - エテニル) フェニル) - 3 - (2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチレチル) フェニル) プロピル) チオ) メチル) シクロプロパン - 酢酸、

・ [2 - [[2 - (4 - t - ブチル - 2 - チアゾリル) - 5 - ベンゾフラニル] オキシメチル] フェニル] 酢酸の中から選択された化合物であり、

オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物及び(又は)水和物である。本発明によれば、これらの酸添加塩は、好ましくは、ヒドロクロリド(塩酸塩)、ヒドロブロミド(臭化水素酸塩)、ヒドロイオジド(沃化水素酸)、ヒドロスルフェート(重硫酸塩)、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ - p - トルエンスルホネートの中から選択される。L T D 4 - 拮抗薬がオプションとして形成できる塩又はその誘導体は、例えば、アルカリ金属、例えばナトリウム塩、カリウム塩、スルホベンゾエート、ホスフェート、イソニコチネート、アセテート、ジクロロアセテート、プロピオネート、ジヒドロゲンホスフェート、パルミテート、ピバレート又はフロエートを意味している。

【 0 0 3 1 】

使用できる E G F R - 阻害薬は、好ましくは、セツキマブ (cetuximab)、トラスツズマブ (trastuzumab)、A B X - E G F、マブ (M a b) I C R - 6 2、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 - 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 - ジエチルアミノ) - 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 - 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 - 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 - { ((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 - 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 - 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 - ((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 - 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 - [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 - 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 - シクロペンチルオ
キシ - キナゾリン、

・ 4 - [(R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ] - 6 - ({ 4 - [N , N - ビス (
- (2 - メトキシ - エチル) - アミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ }
- 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、

・ 4 - [(R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ] - 6 - ({ 4 - [N - (2 - メト
キシ - エチル) - N - メチル - アミノ] - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル } アミノ)
- 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、

・ 4 - [(R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ] - 6 - ({ 4 - [N - (2 - メト
キシ - エチル) - N - メチル - アミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル } アミノ)
- 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、

・ 4 - [(R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ] - 6 - ({ 4 - [N - (テトラヒ
ドロピラン - 4 - イル) - N - メチル - アミノ] - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル }
アミノ) - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、

・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - ({ 4 - [N , N - ジ
メチルアミノ] - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - ((R) - テトラ
ヒドロフラン - 3 - イルオキシ] - キナゾリン、

・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - ({ 4 - [N , N - ジ
メチルアミノ] - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 3 - イルオキシ] - キナゾリン、

・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - ({ 4 - [N - (2 -
メトキシ - エチル) - N - メチル - アミノ] - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル } アミ
ノ) - 7 - シクロペンチルオキシ - キナゾリン、

・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - ({ 4 - (N - シクロ
プロピル - N - メチル - アミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 -
シクロペンチルロキシ - キナゾリン、

・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (N , N - ジ
メチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - [(R) - (テト
ラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ] - キナゾリン、

・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (N , N - ジ
メチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - [(S) - (テト
ラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ] - キナゾリン、

・ 4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 , 7 - ビス - (2 - メトキシ - エト
キシ) - キナゾリン、

・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - モルフォリン - 4 - イ
ル) - プロピルオキシ] - 6 - [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、

10

20

30

40

50

- ・ 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 - ブチルオキシカルボニル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - 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、
 - ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - {1 - [(ピペリジン - 1 - イル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、
 - ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - アミノカルボニルメチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、
 - ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (シス - 4 - {N [(テトラヒドロピラン - 4 - イル) カルボニル] - N - メチル - アミノ} - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、
 - ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (シス - 4 - {N - [(モルフォリン - 4 - イル) カルボニル] - N - メチル - アミノ} - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、
 - ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (シス - 4 - {N - [(モルフォリン - 4 - イル) スルホニル] - N - メチル - アミノ} - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、
 - ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (トランス - 4 - エタンスルホニルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、
 - ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - 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 - 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 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、
 - ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [1 - (2 - メトキシ - アセチル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 7 - (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、
 - ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (シス - 4 - アセチルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、
 - ・ 4 - [(3 - エチニル - 4 - フェニル) アミノ] - 6 - [1 - (t - ブチルオキシカルボニル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、
 - ・ 4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、
 - ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (シス - 4 - {N - [(ピペリジン - 1 - イル) カルボニル] - N - メチル - アミノ} - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、
 - ・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (シス - 4 - {N -

[(4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) カルボニル] - N - メチル - アミノ } - シクロ
ヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、

・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { シス - 4 - [(モル
フォリン - 4 - イル) カルボニルアミノ] - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ } - 7 -
メトキシ - キナゾリン、

・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { 1 - [2 - (2 -
オキソピロリジン - 1 - イル) エチル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ } - 7 - メトキシ
- キナゾリン、

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

・ 4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4
- イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、

・ 4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 -
イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、

・ 4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - メタンスルホニル - ピペリ
ジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、

・ 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - 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、

・ 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、

・ 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、

・ 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

10

20

30

40

50

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、

・ 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 - { 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、

オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物又は水和物である。本発明によれば、これらの酸添加塩は、好ましくは、ヒドロクロリド (塩酸塩)、ヒドロブロミド (臭化水素酸塩)、ヒドロイオジド (沃化水素酸)、ヒドロスルフェート (重硫酸塩)、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ - p - トルエンスルホネートの中から選択される。

【 0 0 3 2 】

用いられるドーパミン作用薬は、好ましくは、ブロモクリプチン (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)、ベルゴリド (pergolide)、プラミペクソール (pramipexole)、ロキシンドール (roxindole)、ロピニロール (ropinirole)、タリペクソール (talipexole)、テルグリド (terguride)、ピオザン (viozane) のの中から選択された化合物であり、オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物又は水和物である。本発明によれば、これらの酸添加塩は、好ましくは、ヒドロクロリド (塩酸塩)、ヒドロブロミド (臭化水素酸塩)、ヒドロイオジド (沃化水素酸)、ヒドロスルフェート (重硫酸塩)、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ - p - トルエンスルホネートの中から選択される。

【 0 0 3 3 】

使用できる H 1 - 抗ヒスタミン薬は、好ましくは、エピナスチン (epinastine)、セチ

10

20

30

40

50

リジン (cetirizine)、アゼラスチン (azelastine)、フェクソフェンダジン (fexofenadine)、レボカバスチン (levocabastine)、ロラタジン (loratadine)、ミゾラスチン (mizolastine)、ケトチフェン (ketotifene)、エメダスチン (emedastine)、ジメチンデン (dimetindene)、クレマスチン (clemastine)、バミピン (bamipine)、セクスクロルフェニラミン (cexchlorpheniramine)、フェニラミン (pheniramine)、ドキシルアミン (doxylamine)、クロロフェノキサミン (chlorophenoxamine)、ジメンヒドリネート (dimenhydrinate)、ジフェンヒドラミン (diphenhydramine)、プロメタジン (promethazine)、エバスチン (ebastine)、デスロラチジン (desloratidine)、メクロジン (meclozine) の中から選択された化合物であり、オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物又は水和物である。本発明によれば、これらの酸添加塩は、好ましくは、ヒドロクロリド (塩酸塩)、ヒドロブロミド (臭化水素酸塩)、ヒドロイオジド (沃化水素酸)、ヒドロスルフェート (重硫酸塩)、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ - p - トルエンスルホネートの中から選択される。

【 0 0 3 4 】

また、欧州特許出願公開第 1 , 0 0 3 , 4 7 8 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。

【 0 0 3 5 】

さらに、化合物は、バッカク (麦角) アルカロイド誘導体、トリブタン、CGRP - 拮抗薬、ホスホジエステラーゼ - 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。

【 0 0 3 6 】

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。

【 0 0 3 7 】

吸入に適した物質の例としては、上述の有効物質並びにその塩及びエステル並びにこれら有効物質、塩及びエステルの組合せを含む薬剤、薬剤調合物及び薬剤混合物が挙げられる。

【 0 0 3 8 】

薬剤マガジンを製造するため、薬理的に許可された材料を用いることが好ましい。単一箔折り畳みブリスタに用いられるフィルムは、例えば多層フィルムであるのが良く、かかる多層フィルムは、従来型ブリスタの製造にも適している。これらは、通常、PE、PP又はPVCの層及びアルミニウム層を有する多層フィルムである。特定の要件に応じて、フィルムは、それに応じて、例えば窪みがフィルムに形成される場合、安定性がより高いように作られる。箔は又、例えばPET層を備えることにより耐引き裂き性であり、したがって、引き裂くことなく箔ストリップを引っ張ることにより薬剤チャンバを開放することができる。好ましい実施形態では、箔は、ブリスタに対して内側に位置する外側密封可能層を有する。このように、パウチの縁部領域は、熱を加えることにより溶着 / 融着可能である。

【 0 0 3 9 】

また、封止ラッカ、例えばヒートシールラッカを用いることが可能である。これには、ラッカを塗布するための追加のステップが必要である。その結果、箔又は箔層のためにより多くの又は他の材料又は材料の組合せが考えられる。

【 0 0 4 0 】

密封のため、溶着されるべき又は密封されるべき対応の箇所を熱を加える。これは、種々の方法、例えばヒートパンチ又は誘導によって実施でき、他方、アルミニウム層は、誘

10

20

30

40

50

導層としての役目を果たすことができ、熱を周囲のプラスチック層に放出し、周囲のプラスチック層は、別個のラッカ塗膜として、一体化されたラッカフィルムの層として又はフィルム被膜として構成されている。

【発明を実施するための最良の形態】

【0041】

以下において、実施例及び図を用いて本発明を詳細に説明する。

【0042】

図1は、単一の箔バンドで作られた折り畳みブリスタ1を示している。好ましくは粉末状薬剤を収容したパウチ2が、箔バンドに一定間隔で形成されている。薬剤がパウチから漏れ出るのを阻止するために、パウチは、これらの縁部（シール3）のところで密封されている。開かれた状態の薬剤パウチ2は、パウチの一方の面の箔バンドに向けられたウェル（井戸）の形をした窪み5を有し、他方の面は、実質的に平らなカバーである。この種の箔の形態により、本質的にカバーを動かせば良い。すなわち、カバーを付着させたり取り外すだけで良いパウチの充填を可能にし、例えばパウチの開放中又はその後であっても粉末は、外に落ちる恐れなく窪み内に入れられる。

【0043】

パウチは、互いに平行に且つストリップの長手方向軸線に対して直角に配置され、ブリスタは、代表的には、ストリップの長手方向軸線に沿う方向に搬送される。パウチを相前後してこのように配置することにより、実装密度を非常に高く保つことができる。

【0044】

パウチを形成する箔ストリップの領域6が、箔ストリップの残部よりも幅が狭い。開口部4が、パウチに対して側方に突き出た箔ストリップの幅の広い部分（広幅部分）に設けられている。これら開口部は、対応の搬送及び（又は）開放手段、例えばホイールの搬送又は開放ピンと嵌合するのに役立つ。

【0045】

開口部は、個々のパウチ相互間にのみ配置されている。開口部は、これらがパウチの形成後に開口部から成る実質的に連続した列を形成するよう配置されている。しかしながら、開口部、凹部等（割送り）の互いに異なる間隔、互いに異なるサイズによって個々のパウチを識別することも可能である。例えば、同一サイズの多くの開口部が、ブリスタを搬送するために設けるのが良いが、各薬剤パウチについてたった1つの大きな開口部が設けられる。例えば停止のために設けられた幅の広いピンが、これに対応して、この大きな開口部にのみ嵌合し、それにより停止行為を開始させる。

【0046】

ブリスタの特別な形態のために、各パウチについて単一の側方開口部を設け、この大きな開口部のための隙間はさておき、隣り合うパウチが直接互いに隣り合うよう配置することが可能である。

【0047】

パウチの領域の幅が狭いということにより、フィルムブリスタを側方に案内することができる。箔ブリスタの取り扱い全体は、本質的に、個々のパウチの位置及び向きとは無関係である。具体的に説明すると、1つ又は2つ以上の搬送ホイールの1本又は2本以上の搬送ピンは、任意所望の位置又は任意所望の時点でブリスタに側方に嵌まり込むことができる。1本のピン又は複数本のピン若しくはホイールは、移動方向に見て薬剤マガジンに平行に配置されるのが良い。ピンは、パウチに平行に且つこれに隣接して案内されるのが良い。1本又は複数本のピンの嵌合のために、パウチ相互間に正確な位置を定める必要はない。パウチをスプロケットホイールの上方に位置合わせする必要もない。パウチは、バンドの搬送に悪影響を及ぼさずに、省スペース配置状態でうるこのように互いに重ね合わされるのが良い。この独立性は、例えば搬送ホイールから開放ホイールまでの移動にとっても特に有利であり、2つは、本質的に互いにすぐ隣り合わせであるのが良い。パウチは、ホイールの隣りに又は2つの互いに平行なホイール相互間のスペース内に配置され、かかるスペースは、いずれの場合においても、通常、この種のホイールの直径に鑑みて存

在する。かくして、搬送機構体と開放機構体は、互いに近接して配置されるのが良い。かくして、搬送及び開放手段を含む薬剤マガジンの全幅は、パウチの高い実装密度を損なう必要なく且つ例えば搬送ピンによって多数のパウチを掴むというような別の欠点を生じさせないで、箔の幅に制限できる。この構成は又、この種の箔ブリスタが収納される薬剤小出し装置の観点においても利点をもたらす。これは、主として、特に開放機構体が側方開口部の配置状態及び（又は）形態によってトリガされる場合、パウチの深さ又はその間隔とは無関係に設計できる。

【 0 0 4 8 】

図 2 a から図 2 c は、折り畳みブリスタを開放する方法のシーケンスを概略的に示している。図 2 a では、薬剤で充填された複数個のパウチ 2 を備えた折り畳みブリスタが示され、次に開放又は開封されるべき前に位置するパウチ 2 が示されると共に開かれた状態のパウチが示されている。開かれた状態のパウチは、吸入チャンバ 7 によって概略的に示された取り出し位置に存在している。

10

【 0 0 4 9 】

ブリスタは、2つの搬送ホイール 8、即ち、上側搬送ホイールと下側搬送ホイールとの間で案内される。これらホイールは、ブリスタを所望の位置に、即ち、薬剤パウチ 2 の通過後に固定するロック機構体を備えるのが良い。また、下側又は上側の搬送ホイール 8 のみを設けることも可能であり、かかる 1つの搬送ホイールは、好ましくは、ブリスタストリップの両方の長手方向側部に設けられる。ブリスタ又は開けられるべき薬剤パウチは、好ましくは、開放後、これが取り出し位置に直接位置するような箇所に正確に停止される。搬送ホイールは、ブリスタの移動方向に関してパウチの後ろに配置されているが、1つの開放ホイール 9 は、これ又移動方向で見て開かれるべきパウチの前に配置されている。開放ホイールのピンが、好ましくは、ブリスタの開口部と嵌合し、開放ホイールがブリスタの両方の側部に設けられていることによって、箔バンドの前側端部を先へ引っ張ることができ、そして、パウチ 2 を開くことができる。かくして、スプロケットホイールであるのが良い開放ホイールは、パウチを開放するのに必要な距離だけ回転する。1つ又は複数の開放ホイールは又、薬剤パウチの側方に配置されているので、薬剤で満たされた窪みを 2つの側方に配置された開放ホイール相互間で先へ引っ張ることができる。開放ホイールは、案内としての役目も果たす。

20

【 0 0 5 0 】

開放ホイールは、本質的に、搬送要素として構成されるのが良く、又、これを箔ストリップと一緒に対応の距離だけ且つ箔ストリップの前側部分に平行に移動方向に動かし、それによりパウチを開放するのが良い。好ましくは、開放位置への搬送及び開放は、個々のステップで次々に実施される。

30

【 0 0 5 1 】

パウチを開放する引張力は、好ましくは、開放ホイールから得られるが、使用済みの開かれた状態の箔バンドを巻き取る巻き取りリール 10 から得ることができる。巻き取りリール 10 は、直径の差を補償することができるようにするために対応の滑りを呈する。引張力が開放ホイールから得られる場合、使用済み箔バンドは、例えば、小出し装置内にこのために設けられるスペースに単に入ることができ又はこのスペースから出ることができ、この時点で、ストリップを切断して除去することができる。

40

【 0 0 5 2 】

また、開放は、本質的には、別個の開放ホイールを用いしないで、巻き取りリールによって実施できる。この場合も又、巻き取りリールは、好ましくは、幾分かの滑りを有する。

【 0 0 5 3 】

図 2 b 及び図 2 c では、開かれるべきパウチ 2 が搬送及び開放の種々の段階で示されている。搬送ホイール 8 及び開放ホイール 9 は、窪み及びカバーを備えたパウチのための案内として設計されている。開放ホイールの支持機能の結果として、窪みは、水平位置に運ばれてここに保持される。これら手段により、粉末は、例えば箔ブリスタの傾け又は開放若しくは搬送中に生じることがある力のパルスの結果として開放中にパウチから逃げ出

50

るのが阻止される。

【 0 0 5 4 】

好ましい実施形態では、セグメント状ホイールは、図 4 及び図 5 a ~ 図 5 d に以下に詳細に示されているように、本発明によれば、箔ブリスタの搬送及び開放を受け持つ。

【 0 0 5 5 】

好ましい実施形態では、少なくとも、開かれるべき薬剤パウチを備えた箔ストリップの部分は、開かれた状態の薬剤チャンバと同一平面内に位置し、搬送及び開放運動の方向も又、この平面内に位置する。

【 0 0 5 6 】

この種の薬剤マガジンが互いに平行に配置された 2 つのスプロケットホイールによって案内される場合、マガジンに設けられたパウチは、スプロケットホイール相互間の領域では実質的に自由に動くことができる。パウチの深さは、オプションとして、2 つのスプロケットホイールを案内するスピンドルによっても制限される。より深いパウチ又は小さなスプロケットホイールを設けることが望ましい場合、スプロケットホイールは、例えば、外側から設けられるのが良く、その結果、ホイール相互間のスペース全体は、好ましくは一方の側部のみが案内又は搬送される単一箔折り畳みブリスタの場合と同様、パウチにとって自由であるようになっている。

【 0 0 5 7 】

図 3 は、単一箔折り畳みブリスタを製造する別の形態又は方法を示している。パウチ 3 2 には箔バンドを形成する。パウチを側方に密封し（図示せず）、薬剤を導入し、箔をパウチの充填開口部上に配置し、ここで、箔を密着させ、それによりパウチを閉鎖する。ブリスタの幅が狭いパウチ領域及び側方開口部を前もって箔バンドに形成する必要はなく、例えば、パウチの側方密封又は上側密封を行うと同時に設けることができる。

【 0 0 5 8 】

一般に、単一箔折り畳みブリスタは、たった 1 枚の箔ストリップで作られる。関連のカバーを備えたパウチ又は窪みは、同一の箔及び連続した箔部分から作られる。

【 0 0 5 9 】

図 4 及び図 5 a から図 5 d は、セグメント状ホイール及び本発明の折り畳みブリスタの関連の開放方法を示している。

【 0 0 6 0 】

箔ブリスタ 1 は、複数個の薬剤パウチ 2 が形成された箔バンドから作られている。箔バンドは、パウチ相互間の箔バンドの側方縁部領域に相前後して一定間隔で配置された複数個の開口部を有している。パウチを形成する箔領域は、幅が狭く、搬送ピンのための開口部を備えていない。パウチ相互間の領域の長さは、セグメント状ホイール 4 3 の周囲の弧状セグメントの長さに一致し、この弧状セグメントは、個々のセグメント 4 2 の端面によって形成されている。箔バンドに設けられた開口部の形状及び数は、搬送ピンとして役立つ突出部、この例では、各場合において 2 つの列をなして配置された 4 つの突出部に一致している。突出部は、互いに平行に配置されたセグメントの 2 つの側部に設けられ、半径方向外方に向いている。折り畳みブリスタは、セグメント状ホイールの一部にわたり、互いにロック状態にある開口部と搬送ピン上で巻き取られたり再び巻き出されたりする。

【 0 0 6 1 】

個々のセグメントは、薬剤パウチがセグメントの側部相互間のキャビティ内で休止又は静止状態になるよう U 字形断面を有している。セグメントの側部、それ故に、搬送ピンの列又は個々の搬送ピンは、少なくともパウチの幅 1 つ分だけ互いに間隔を置いて位置する。好ましくは、これらは、パウチの幅 1 つ分よりも、ほんの少し、例えば 0 . 1 ~ 2 mm だけ互いにより間隔を置いて位置する。その目的は、できるだけ摩擦が少ない状態でブリスタの搬送を可能にして良好な案内を可能にすると共に占有するスペースをできるだけ少なくすることにある。セグメント状ホイールは、複数の個々に動くことができるセグメント、この場合 6 つのセグメントから形成され、他方、セグメントは全て一緒になっても、完全な円を構成することはない。2 つのセグメント相互間に形成される自由ホイール領域

10

20

30

40

50

は、個々のセグメントがこれを通過する際にセグメントパウチを開放するために用いられる。したがって、自由ホイール領域は、セグメントパウチの長さ又はその2倍に合わされる。プリスタストリップ及びセグメントは、薬剤パウチが2つのセグメント相互間に正確に位置するよう互いに合わされる。2つのセグメントを互いに分離することにより、薬剤パウチを形成する箔の部分が引き離されて薬剤チャンバ及びこの中に入っている薬剤が露出される。

【0062】

セグメント状ホイールのすぐ前及びすぐ後に、2つの保持ローラ41, 41 が設けられ、これら保持ローラは、折り畳みプリスタをセグメント状ホイール上の位置に保持する。

10

【0063】

セグメントホイールによる開放操作を図5a～図5dに示すように実施するのが良い。折り畳みプリスタをセグメント状ホイールで案内し、その間、個々のセグメントの搬送ピンは、プリスタの開口部と嵌合している。ホイールの回転運動により、プリスタをホイールと一緒に搬送する。図5aは、プリスタを薬剤チャンバが空になった取り出し位置で示している。取り出し位置は、セグメントの無い領域にあり、セグメントは全て、互いに当接した状態で先へ搬送される。

【0064】

セグメント状ホイールの回転運動が続けられ、ついには、次の薬剤パウチbが図5bに示すように開放位置に来る。この時点で、ロック機構体を例えばセグメント状ホイールのハブ内に設けられた機構体によりトリガし、プリスタストリップを開放位置で停止させるようにする。開かれるべき次の薬剤パウチbがすぐ後に続く次のセグメントBだけを移動方向に先へ動かす(図5c)。箔バンドに及ぼされる力の結果として、パウチbが開き、取り出し位置でセイシ状態になり、開き、そして図5dに示すようにいつでもでも空にされる状態にある。セグメントBの突出部は、箔をセグメントBのところに保持し、セグメントCの突出部は、箔をセグメントC上に保持する。セグメントBを移動方向において先へ移動させることにより、箔が引っ張られ、ついには、薬剤パウチの箔領域相互間のシールが引き離されてパウチが開く。

20

【0065】

次のセグメントBは、今や、この時点までセイシ状態であったホイールの他のセグメントに隣接して位置するので、図5a～図5dの方法を1つ置いて次の薬剤チャンバc及び1つ置いて次のセグメントCについて繰り返すことができる。開放プロセス中、使用済みチャンバaを保持ローラ41により遠ざけ、例えば、巻き取りリールに巻き付け又は薬剤装置から放出し、薬剤装置では、使用済みチャンバを有する箔の一片を除去するのが良い。

30

【0066】

薬剤パウチの開放機構体を含むセグメント状ホイールの搬送を薬剤小出し装置の開放機構体、例えば、多数回投与型粉末吸入器のマウスピースの開放と組み合わせることができる。

【0067】

セグメント状ホイール及び2つの保持ローラは、定位置で互いに固定され、そして、薬剤小出し装置、例えば吸入器内でこれらのそれぞれの回転軸線回りに回転することができる。

40

【図面の簡単な説明】

【0068】

【図1】単一箔折り畳みプリスタを示す図である。

【図2】部分図2a、2b、2cにより単一箔折り畳みプリスタの開放操作のシーケンスを示す図である。

【図3】単一箔折り畳みプリスタの別の実施形態を示す図である。

【図4】セグメント状ホイールの形態をした搬送・開放機構体を示す図である。

50

【図 5 a】折り畳みプリスタの一開放位置を示す図である。

【図 5 b】折り畳みプリスタの別の開放位置を示す図である。

【図 5 c】折り畳みプリスタの別の開放位置を示す図である。

【図 5 d】折り畳みプリスタの別の開放位置を示す図である。

【図 1】

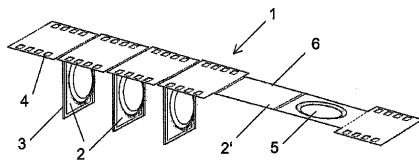


Fig. 1

【図 2】

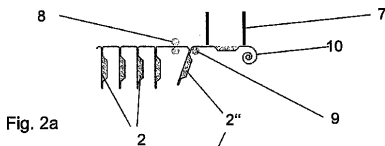


Fig. 2a



Fig. 2b



Fig. 2c

【図 3】

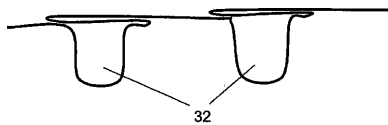


Fig. 3

【図 4】

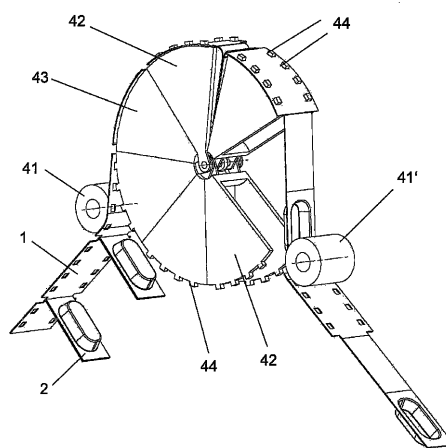
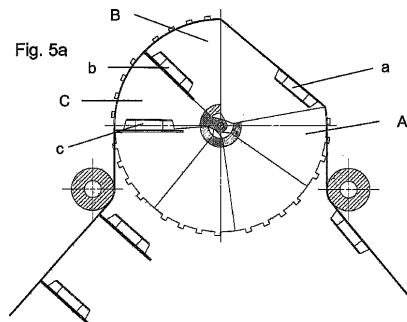
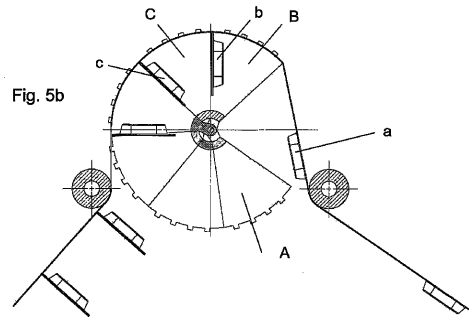


Fig. 4

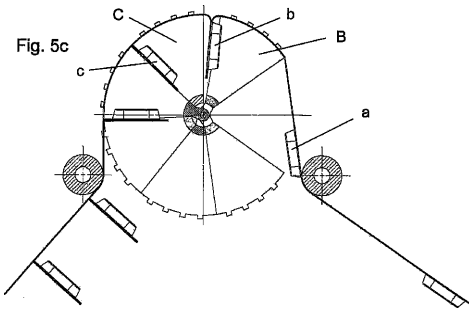
【図 5 a】



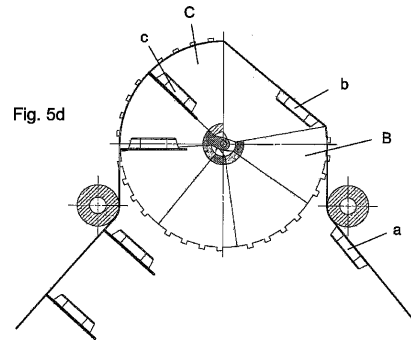
【図 5 b】



【図 5 c】



【図 5 d】



フロントページの続き

- (74)代理人 100098475
弁理士 倉澤 伊知郎
- (74)代理人 100098693
弁理士 北村 博
- (72)発明者 ヴァハテル ヘルベルト
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム アム ライン イム ミューレンガルテン 4
- (72)発明者 ゲゼル ヨハネス
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム アム ライン フォルデラー ベール 2 3
- (72)発明者 メッツガー ブルークハルト ペー
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム アム ライン ハウスガルテンシュトラッセ 2 4
- (72)発明者 シュパレク ミハエル
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム アム ライン シュタウファーリンク 4 0
- (72)発明者 クリュウガー ミハエル
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム アム ライン クルップファルツシュトラッセ 1 9
- (72)発明者 クンツェ フーベルト
ドイツ連邦共和国 4 4 2 2 7 ドルトムント ヴァルター ベルク ヴェーク 1
- (72)発明者 モーゼル アーヒム
ドイツ連邦共和国 0 9 1 3 0 シェムニッツ フンボルトシュトラッセ 2 0
- (72)発明者 モック エルマー
スイス ツェーハー 2 0 1 3 コロンビエ ポント 4
- (72)発明者 ランチ アントニオ
スイス ツェーハー 3 0 0 6 ベルン リーベッグヴェーク 4 アー
- (72)発明者 クロップフェンシュタイン アンドレ
スイス ツェーハー 2 5 2 0 ラ ヌーヴヴィル シュマン ド ロンダン 3 7 アー

審査官 鈴木 洋昭

- (56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 7 2 9 6 2 (U S , A 1)
特表 2 0 0 5 - 5 2 1 4 8 3 (J P , A)
特表 2 0 0 2 - 5 4 2 9 9 9 (J P , A)
特表 2 0 0 2 - 5 4 2 9 9 8 (J P , A)
特表平 9 - 5 0 3 7 2 3 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 4 / 0 6 7 0 6 9 (W O , A 2)
独国特許出願公開第 1 9 8 3 5 9 4 0 (D E , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61J 1/03
A61M 15/00