



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0072702
(43) 공개일자 2008년08월06일

(51) Int. Cl.

A61M 15/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7013366

(22) 출원일자 2008년06월02일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년06월02일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/010197

국제출원일자 2006년10월23일

(87) 국제공개번호 WO 2007/062721

국제공개일자 2007년06월07일

(30) 우선권주장

05026286.4 2005년12월02일

유럽특허청(EPO)(EP)

06000866.1 2006년01월17일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

(72) 발명자

로흐르슈나이더 마르크

독일 58093 하겐 안 데어 에게 3

베흐델만 마티아스

독일 44225 도르트문트 암 슈만트쎄 19

던 스티븐 데런스

영국 아이피14 3에이이 서퍽 스타우마켓 그레이트

핀보로 더코티지

(74) 대리인

장훈

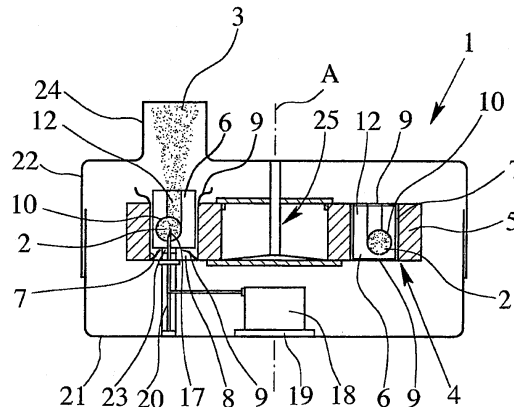
전체 청구항 수 : 총 60 항

(54) 분배장치, 저장장치 및 제형물의 분배방법

(57) 요약

본 발명은 분배장치(1), 저장장치(4) 및 의약 제형물의 분배방법에 관한 것이다. 다회 투여량의 제형물이 다수의 인서트(6)를 갖는 캐리어 속에 저장되며, 이때 각각의 인서트는 1회 투여량을 함유한다. 바람직하게는, 각각의 인서트는 개별 투여량을 분배하기 위한 하나 이상의 덕트 또는 노즐(12)을 포함한다. 각각의 인서트는 캐리어(5) 중의 분리되어 밀봉된 캐비티에 배치된다. 상기 캐비티는 개별 인서트로부터 개별 투여량을 분배하도록 개별적으로 개방된다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

특히 약물을 함유하거나 약물로 이루어진 바람직하게는 의약 제형물(2)을 미세한 입자를 포함하는 분사물(3)로서 분배하기 위한 분배장치(1)로서,

바람직하게는 미리 계량된 다수의 별개 투여량의 제형물(2)을 갖는 저장장치(4)를 수용하도록 구성되거나 상기 저장장치(4)를 포함하며,

상기 저장장치(4)가 바람직하게는 다수의 인서트(6)를 갖는 캐리어(5)를 포함하고, 각각의 인서트(6)가 1회 투여량의 제형물(2)을 내장함을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 2

제1항에 있어서, 제형물(2)이 액체, 특히 용액, 현탁액 또는 서슬루션(suspension)임을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 3

제1항에 있어서, 제형물(2)이 분말임을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 캐리어(5)가 다수의 캐비티(7)를 포함하고, 각각의 캐비티(7)가 인서트(6)들 중의 하나를 함유함을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 5

제4항에 있어서, 캐비티(7)가 서로 분리되며, 특히 서로에 대해 밀봉됨을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 각각의 캐비티(7)가 특히, 바람직하게는 플라스틱 및/또는 금속성 호일에 의해 밀봉됨을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 7

제4항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 캐비티(7)가 2개의 마주보는 개구(8)를 가짐을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 8

제7항에 있어서, 각각의 인서트(6)가, 압축 가스의 공급을 위해 하나의 개구(8)를 통해 연결되고 다른 개구(8)를 통해 각각의 투여량을 분배할 수 있거나, 다른 개구(8)를 통해 적어도 부분적으로 캐비티(7) 밖으로 밀려날 수 있음을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 9

제4항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 인서트(6)가 관련된 캐비티(7) 밖으로 적어도 부분적으로 이동하거나 밀려날 수 있음을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 10

제4항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 인서트(6)가 밀봉부(9)를 개방하기 위한 관련 캐비티(7)의 개별 밀봉부(9)를 통해 밀릴 수 있음을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 11

제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, 캐리어(5)가 성형된 부재, 고리, 스트라이프, 카트리지, 블리스터 또는 컨테이너임을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 12

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서, 캐리어(5)가 경질이거나 가요성임을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 13

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서, 캐리어(5)가 가요성이고 바람직하게는 고리형 벨트를 형성함을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 14

제1항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 있어서, 캐리어(5)가 바람직하게는 인서트(6)용 경질 가이드를 형성함을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 15

제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 인서트(6)가 성형된 부재, 카트리지, 블리스터, 캡슐 또는 컨테이너임을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 16

제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 인서트(6)가 경질이거나 가요성임을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 17

제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 인서트(6)가 개별 투여량을 함유하는 저장 캐비티(10)를 포함함을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 18

제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 인서트(6)가 개별 투여량을 분배하기 위한 하나 이상의 덕트(12) 또는 노즐(13)을 포함함을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 19

제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나의 공동 덕트(12), 노즐(13) 및/또는 마우스피스(24)를 포함함을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 20

제1항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 인서트(6)가, 제형물(2)을 분해시키기 위해, 분사물(3) 속에 소립자를 생성시키기 위해, 분사물(3)의 전개 속도를 느리게 하기 위해 및/또는 상이한 제형물들(2)을 혼합시키기 위해 2개 이상의 제트(P)를 충돌시키기 위한 제트 충돌 수단(26)을 포함함을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 21

제1항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 있어서, 인서트(6)가 2개 이상 또는 3개 이상의 상이한 제형물(2)을 함유하고, 제형물(2)이 바람직하게는 분배 작업 동안만 혼합될 수 있음을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 22

제1항 내지 제21항 중의 어느 한 항에 있어서, 인서트(6)를 개별적으로 개방하거나 피어싱하고/하거나 압축 가스를 각각의 인서트(6)에 공급하여 각 투여량을 분배하기 위한 개구 및/또는 공급 수단, 특히 니들과 같은 피어싱 부재(17)를 포함함을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 23

제22항에 있어서, 개구 및/또는 공급 수단이 적어도 부분적으로 캐리어(5) 밖으로 및/또는 관련 밀봉부(9)를 통

해 인서트(6)를 밀어내기 위한 접합부(23)를 포함함을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 24

제1항 내지 제23항 중의 어느 한 항에 있어서, 제형물(2)을 분배하기 위한 압축 가스, 특히 공기를 제공하기 위한 수단을 바람직하게 포함하고, 바람직하게는 압축 가스를 제공하기 위한 수단으로써 수동으로 작동되는 공기 펌프(18)를 포함함을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 25

제1항 내지 제24항 중의 어느 한 항에 있어서, 캐리어(5)가 한 인서트(6)에서 다음 인서트(6)로 단계적으로 이동하거나 인덱싱(indexing), 특히 회전될 수 있도록 설계됨을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 26

제25항에 있어서, 인서트(6)가 캐리어(5)의 내부 또는 외부 방향으로 회전 가능하거나 이동 가능하며, 상기 방향이 캐리어(5)의 이동 또는 인덱싱 방향에 대해 방사상, 접선, 축 또는 횡단 방향임을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 27

제1항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 있어서, 저장장치(4)가 대체 가능함을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 28

제1항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 있어서, 바람직하게는 경구 흡입기, 특히 건조 분말 흡입기임을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 29

제1항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 있어서, 분배장치(1) 또는 저장장치(4)가 항콜린제, 베타-흥분제, 스테로이드, PDEIV-억제제, LTD4-길항제, EGFR-키나제-억제제 및 항알러지제 중의 하나 이상을 함유하는 제형물(2)을 포함함을 특징으로 하는, 분배장치(1).

청구항 30

바람직하게는 제1항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 따르는 분배장치(1)에 사용하기 위한, 특히 약물을 함유하거나 약물로 이루어진 바람직하게는 의약 제형물(2)용 저장장치(4)로서,

미리 계량된 다수의 별개 투여량의 제형물(2)을 포함하며,

다수의 인서트(6)를 갖는 캐리어(5)를 포함하고, 각각의 인서트(6)가 1회 투여량의 제형물(2)을 내장함을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 31

제30항에 있어서, 제형물(2)이 액체, 특히 용액, 현탁액 또는 서슬루션임을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 32

제30항에 있어서, 제형물(2)이 분말임을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 33

제30항 내지 제32항 중의 어느 한 항에 있어서, 캐리어(5)가 다수의 캐비티(7)를 포함하고, 각각의 캐비티(7)가 인서트(6)들 중의 하나를 함유함을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 34

제33항에 있어서, 캐비티(7)가 서로 분리되며, 특히 서로에 대해 밀봉됨을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 각각의 캐비티(7)가 특히, 바람직하게는 금속성 호일 또는 플라스틱 호일에 의해 밀봉됨을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 36

제33항 내지 제35항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 캐비티(7)가 2개의 마주보는 개구(8)를 가짐을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 37

제36항에 있어서, 각각의 인서트(6)가 압축 가스의 공급을 위해 하나의 개구(8)를 통해 연결되고 다른 개구(8)를 통해 각각의 투여량을 분배할 수 있거나 다른 개구(8)를 통해 적어도 부분적으로 캐비티(7) 밖으로 밀려날 수 있음을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 38

제33항 내지 제37항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 인서트(6)가 밀봉부(9)를 개방하기 위한 관련 캐비티(7)의 개별 밀봉부(9)를 통해 밀려날 수 있음을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 39

제30항 내지 제38항 중의 어느 한 항에 있어서, 인서트(6)가 캐리어(5)의 종방향 또는 원상 확장(circular extension)에 대해 특히 방사상, 접선, 축 또는 횡단 방향으로 적어도 부분적으로 캐리어(5) 밖으로 이동하거나 밀어낼 수 있음을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 40

제30항 내지 제39항 중의 어느 한 항에 있어서, 캐리어(5)가 성형된 부재, 고리, 스트라이프, 카트리지, 블리스터 또는 컨테이너임을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 41

제30항 내지 제40항 중의 어느 한 항에 있어서, 캐리어(5)가 경질이거나 가요성임을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 42

제30항 내지 제41항 중의 어느 한 항에 있어서, 캐리어(5)가 가요성이고 바람직하게는 고리형 벨트를 형성하고/하거나 캐리어(5)가 바람직하게는 인서트(6)용 경질 가이드를 형성함을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 43

제30항 내지 제42항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 인서트(6)가 성형된 부재, 카트리지, 블리스터, 캡슐 또는 컨테이너임을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 44

제30항 내지 제43항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 인서트(6)가 경질이거나 가요성임을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 45

제30항 내지 제44항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 인서트(6)가 개별 투여량을 함유하는 저장 캐비티(10)를 포함함을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 46

제30항 내지 제45항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 인서트(6)가 하나 이상의 덕트(12) 또는 노즐(13)을 포함함을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 47

제30항 내지 제46항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 인서트(6)가, 제형물(2)을 봉해시키기 위해, 분사물(3) 속에 소립자를 생성시키기 위해, 분사물(3)의 전개 속도를 느리게 하기 위해 및/또는 상이한 제형물들(2)을 혼합시키기 위해 2개 이상의 제트(P)를 충돌시키기 위한 제트 충돌 수단(26)을 포함함을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 48

제30항 내지 제47항 중의 어느 한 항에 있어서, 저장장치(4) 또는 하나 이상의 인서트(6)가 항콜린제, 베타-흥분제, 스테로이드, PDEIV-억제제, LTD4-길항제, EGFR-키나제-억제제 및 항알러지제 중의 하나 이상을 함유하는 제형물(2)을 포함함을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 49

제30항 내지 제48항 중의 어느 한 항에 있어서, 인서트(6)가 2개 이상 또는 3개 이상의 상이한 제형물(2)을 함유하고, 제형물(2)이 바람직하게는 분배 작업 동안에만 혼합될 수 있음을 특징으로 하는, 저장장치(4).

청구항 50

미리 계량된 다수의 별개 투여량의 제형물(2)을 포함하는 저장장치(4)로부터 특히 약물을 함유하거나 약물로 이루어진 바람직하게는 의약 제형물(2)을 미세한 입자를 포함하는 분사물(3)로서 분배하는 방법으로서,

투여량이 캐리어(5) 중의 다수의 인서트(6) 속에 저장되고, 각각의 인서트(6)가 제형물(2)의 투여량들 중의 하나를 함유하고 캐리어(5)의 분리되어 밀봉된 캐비티(7)에 배치되고, 캐비티(7)가 각각의 인서트(6)로부터 각 투여량을 분배하도록 독립적으로 개방됨을 특징으로 하는, 분배방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 캐비티(7)가 1개 또는 2개의 공동 밀봉부(9)에 의해 밀봉됨을 특징으로 하는, 분배방법.

청구항 52

제50항 또는 제51항에 있어서, 각각의 캐비티(7)가 적어도 부분적으로 캐비티(7) 밖으로 및/또는 개별 밀봉부(9)를 통해 개별 인서트(6)를 밀어냄으로써 개방됨을 특징으로 하는, 분배방법.

청구항 53

제50항 내지 제52항 중의 어느 한 항에 있어서, 인서트(6)가 특히 피어싱 부재(17)에 의해 개별 인서트(6)를 피어싱함으로써 압축 가스의 공급부에 개별적으로 연결됨을 특징으로 하는, 분배방법.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서, 개별 인서트(6)가 피어싱 부재에 의해, 특히 피어싱 부재(17)에서 접합부(23)에 의해 적어도 부분적으로 밀려남을 특징으로 하는, 분배방법.

청구항 55

제53항 또는 제54항에 있어서, 피어싱 부재(17)가 개별 캐비티(7) 및/또는 인서트(6)의 밀봉부(9)를 통해 밀려서, 개별 인서트(6)를 압축 가스 공급원에 연결시킴을 특징으로 하는, 분배방법.

청구항 56

제50항 내지 제55항 중의 어느 한 항에 있어서, 투여량들 분배를 위한 가스 압력을 개별적으로 받음을 특징으로 하는, 분배방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 공기가 압축되고 가스로서 사용되며, 특히 공기가 공기 펌프(18)를 수동으로 작동시킴으로써 압축됨을 특징으로 하는, 분배방법.

청구항 58

제50항 내지 제57항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 투여량이 개별 인서트(6)의 덕트(12) 또는 노즐(13)을 통해 분산됨을 특징으로 하는, 분배방법.

청구항 59

제50항 내지 제58항 중의 어느 한 항에 있어서, 제형물(2)이 액체, 특히 용액, 현탁액 또는 서슬루션이거나 분말임을 특징으로 하는, 분배방법.

청구항 60

제50항 내지 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 제형물(2)이 항콜린제, 베타-흥분제, 스테로이드, PDEIV-억제제, LTD4-길항제, EGFR-키나제-억제제 및 항알러지제 중의 하나 이상을 함유함을 특징으로 하는, 분배방법.

명세서

- <1> 본 발명은 청구항 제1항의 전제부에 따르는 바람직하게는 의약 제형물, 특히 약물 또는 약물 혼합물을 함유하거나 이들로 이루어진 의약 제형물을 분배하기 위한 분배장치, 청구항 제30항의 전제부에 따르는 바람직하게는 의약 제형물, 특히 약물 또는 약물 혼합물을 함유하거나 이들로 이루어진 의약 제형물의 저장장치, 및 청구항 제50항의 전제부에 따르는 바람직하게는 의약 제형물, 특히 약물 또는 약물 혼합물을 함유하거나 이들로 이루어진 의약 제형물의 분배방법에 관한 것이다.
- <2> 분배장치 특히 흡입기를 통해 전달되는 약물은 폐기관계의 특정 부위를 향하여 최적상태로 나아가도록 구성되어 있다. 상기 부위들은 비강 통로, 목, 및 기관지, 세기관지(bronchioles)와 폐포 영역과 같이 폐 속의 여러 위치를 포함한다. 약물을 목표 지역으로 전달하는 능력은 그 중에서도 입자들 또는 액적들의 공기역학적 크기에 의존한다. 현재 타당하다고 생각되는 것으로서, $2\mu\text{m}$ 미만의 공기역학적 직경을 갖는 입자가 폐의 폐포 영역에 퇴적되기에 잠재적으로 최적인 것으로 생각되고 있다. $2\mu\text{m}$ 와 대략 $5\mu\text{m}$ 사이의 공기역학적 직경을 갖는 입자가 세기관지 또는 기관지 영역에 운반되기에 더욱 적절하다. $6\mu\text{m}$, 바람직하게는 $10\mu\text{m}$ 보다 큰 범위의 공기역학적 크기를 갖는 입자는 통상적으로 후두 영역, 목 또는 비강 통로에 운반되기에 적절하다.
- <3> 대부분의 경우, 높은 흡입 분율(high inhalable fraction) 및 높은 운반 효율, 즉 필요한 영역, 특히 폐 속에 도달하는 약물 초기 투여량 중의 분율을 달성할 것을 필요로 한다. 이것은 여러 인자들에 의존하는데, 특히 분사물 플럼(spray plume)의 전파 속도, 입자 크기 및 입자 분포도, 작은 입자들의 분율, 가스의 분율 등과 같이, 발생된 분사물 플럼의 특성들에 의존한다. 본 발명에서, 필요한 분사물 플럼의 특성들은 양호하게 작은 입자 크기, 직경 $6\mu\text{m}$ 이하의 약물 입자들의 높은 비율, 느린 전파 속도 및/또는 긴 주기의 분사물 발생 및 가능한 흡입을 포함한다.
- <4> 본 발명은 바람직하게는 의약 제형물의 분배에 관한 것이다. 용어 "제형물"은 특히 분말에 관한 것이지만, 액체도 포함하거나 액체에 관한 것일 수도 있다. 결과적으로, 미세한 "입자"는 고체 또는 액체일 수 있다. 용어 "액체"는 바람직하게는 특히 용액, 현탁액, 서슬루션(suspension; 용액과 현탁액의 혼합물), 이들의 혼합물 등을 포함하는 광범위한 것으로 이해되어야 한다. 보다 특히, 본 발명은 하나 이상의 약물을 함유하거나 이들로 이루어진 의약 제형물과 같은 흡입용 제형물의 분배에 관한 것이다.
- <5> 이후, 본 명세서는 주로 분말 제형물에 초점을 맞출 것이다. 그러나, 동일한 사항이 액체 제형물에도 적용된다.
- <6> 특히, 본 발명은 약물을 폐에 전달하기 위한 건조 분말 흡입기와 관련된다. 많은 건조 분말 흡입기가 판매되고 있으며 제안되어 있다. 2가지 주요한 방식이 있는데 즉 수동 방식과 능동 방식이 있다. 수동 흡입기에서는 분말을 봉해하여 폐로 전달하는데 필요한 모든 에너지는 사용자, 각각의 환자의 호흡에 의해 제공된다. 능동 흡입기에서는 분말을 분쇄하는데 도움을 주는 보조 에너지원이 있다.
- <7> 대부분의 분말 흡입기는 수동 방식으로, 분말이 보조 에너지원의 도움없이 환자에 의해 흡입된다. 수동 흡입기의 문제는, 흡입 분율 즉 실제로 폐로 들어가는 분말의 분율은 주로 환자의 호흡에 의존한다는 것이다. 분말의 봉해 및 이에 따른 흡입 분율은 장치를 통해 흡입되는 공기의 유량의 함수이므로, 환자에 따라 크게 변하게 된다.

- <8> 건조 분말 흡입기는 1회 투여 장치와 다회 투여 장치로 나누어진다. 다회 투여 흡입기는 또한 투여량이 개별적으로 저장되는 사전계량(pre-metered) 방식과, 분말 투여량이 장치 내에서 계량되는 계량(metering) 흡입기로 더 세분된다.
- <9> 다회 투여 사전계량식 흡입기는, 1회 투여량이 엄격한 공장 조건하에서 계량되고 분말이 매우 용이하게 대기로부터 격리될 수 있다는 장점을 가진다. 많은 응용예에서 활성 약물 분말은 락토즈와 같은 캐리어와 혼합되는데, 락토즈는 대기로부터 습기를 흡수하여 분말이 서로 부착하여 봉해를 어렵게 만드는 경향이 있다.
- <10> 본 발명은 특히 건조 분말 흡입기와 같이, 약물을 포함하거나 약물로 이루어진 제형물을 분배하기 위한 가스(바람직하게는 공기) 동력식 능동 장치로서 미리 계량된 다회 또는 1회 투여 분배장치에 관한 것이다.
- <11> 미국 특허 제4,627,432 A호는 환자에게 의약을 투여하기 위한 장치, 즉 흡입기를 기술한다. 상기 흡입기는 원 내에 배열된 다수의 블리스터 포켓을 갖는 원판형 블리스터 팩을 포함한다. 각각의 블리스터 포켓은 분말 투여량을 함유한다. 플런저가 블리스터 포켓을 개방할 수 있다. 블리스터가 개방되면, 의약은 마우스피스스를 통해 흡입하는 환자에 의해 회수될 수 있다.
- <12> 분배 작업 동안 각각의 블리스터 포켓을 완전히 비우기는 어렵다. 불완전하게 비우면 전달 효율이 감소된다. 공지된 용액은 분말이 노즐에 도달하여 실제로 분배될 때까지 분말이 비교적 긴 경로를 필요로 하기 때문에 일부 분말은 흡입기에서 소실되어 분배되지 않을 수 있다. 이는 전달 효율을 추가로 감소시킬 수 있다. 또한, 분말의 봉해가 어렵고 분말이 배출구 노즐에서 블록킹되어 다회 투여량을 하나씩 차례로 분배하는 데 사용될 수 있다.
- <13> 본 발명의 목적은 특히 높은 전달 효율, 우수한 밀봉성 및/또는 바람직한 분사물 플럼 특성이 달성될 수 있는, 개선된 분배장치, 저장장치 및 바람직하게는 의약 제형물의 분배방법을 제공하는 것이다.
- <14> 상기 목적은 청구항 1에 따르는 분배장치, 청구항 30에 따르는 저장장치, 또는, 청구항 50에 따르는 방법에 의하여 달성된다. 바람직한 실시예들은 종속항의 주제가 된다.
- <15> 본 발명의 한 양태는 다수의 인서트(insert)를 갖는 캐리어로서, 각각의 인서트가 분배될 제형물 1회 투여량을 함유하는 캐리어를 제공한다. 따라서, 상기 캐리어를 최적의 방식으로, 즉 매우 효율적으로 밀봉할 수 있다. 추가로, 상기 인서트는 최적의 방식으로 상기 제형물을 저장하여, 제형물 각 투여량을 용이하고 효율적으로 완전히 전달할 수 있다.
- <16> 바람직한 양태에 따라, 상기 인서트는 특히 캐리어의 관련 밀봉을 통해 개별 인서트를 밀어내거나 적어도 부분적으로 각각의 인서트를 함유하는 캐리어 캐비티밖으로 개별 인서트를 밀어냄으로써 관련 밀봉을 개방시키는 데 개별적으로 사용될 수 있다.
- <17> 또 다른 양태에 따라, 각각의 인서트는 상기 제형물의 각 투여량을 분배하고 미립자를 갖는 목적하는 분사물을 생성시키기 위한 하나 이상의 덕트 또는 노즐을 포함한다.
- <18> 본 발명의 추가 양태, 장점 및 특징들은 청구의 범위와 바람직한 실시양태에 대한 아래의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.
- <19> 도 1은 분배하는 동안 본 발명의 한 실시양태에 따르는 저장장치를 갖는 분배장치의 개략 단면도이다.
- <20> 도 2는 다수의 인서트를 갖는 저장장치의 상면도이다.
- <21> 도 3은 인서트의 개략 단면도이다.
- <22> 도 4는 인서트의 또 다른 개략 단면도이다.
- <23> 도 5는 노즐을 갖는 덕트의 개략 종단면도이다.
- <24> 도 6은 삽입된 피어싱 부재를 갖는 도 4와 유사한 개략 단면도이다.
- <25> 도 7a 내지 도 7c는 단면이 상이한 인서트의 덕트들의 횡단면도이다.
- <26> 도 8은 또 다른 인서트의 개략 단면도이다.
- <27> 도 9는 또 다른 인서트의 개략 단면도이다.
- <28> 도 10은 또 다른 추가의 인서트의 개략 단면도이다.

- <29> 도 11은 분배하는 동안 또 다른 양태에 따르는 저장장치를 갖는 분배장치의 개략 단면도이다.
- <30> 도 12는 또 다른 저장장치의 개략도이다.
- <31> 도면에서, 동일한 도면부호는 동일하거나 유사한 구성요소에 사용되고, 반복된 설명은 생략되어 있을지라도 동일하거나 유사한 특성, 특징 또는 장점들이 실현되거나 달성될 수 있다. 또한, 다른 실시양태의 특징 및 양상이 소정의 방법으로 조합될 수 있고/있거나 특히 흡입용 의약 조성물을 분배하기 위한 다른 분배장치 및 분배방법에 사용될 수 있다.
- <32> 도 1은 본 발명에 따르는 분배장치(1)의 개략 횡단면도(예시 목적으로서 실척이 아님)를 도시하고 있다. 분배장치(1)는 능동장치로서, 특히 가스 동력에 의해 작동된다. 바람직하게는, 분배장치(1)는 사용자 또는 환자(도시되지 않음)를 위한 경구 또는 비내 흡입기, 특히 건조 분말 흡입기이다.
- <33> 분배장치(1)는 본 명세서의 도입부에서 기술한 바와 같이 임의의 제형물(2)을 분배하는 데 사용될 수 있다. 특히, 제형물(2)용 의약 또는 흡입용 제형물(2)이 사용될 것이다. 제형물(2)은 바람직하게는 하나 이상의 약물을 함유하거나 약물로 구성된다. 제형물(2)이 분배된 경우, 분사물(3)이 도 1에 나타난 바와 같이 생성된다. 분사물(3)은 미립자(고체 및/또는 액체)를 포함하고, 바람직하게는 목적하는 분사물 플럼 특성을 갖는다.
- <34> 제형물(2)은 액체, 특히 용액, 현탁액 또는 이들의 임의의 혼합물(즉, 일명 서슬루션)일 수 있다. 바람직하게는, 상이한 약물이 동시에 분배되는 경우, 서슬루션이 사용될 수 있다. 서슬루션의 원리는 상이한 약물이 각각 용액과 현탁액으로서 동시에 한 제형물에서 배합될 수 있음을 근거로 한다. 이와 관련하여, 본원에 추가 기술로서 혼입된 EP 1 087 750 A1을 참조한다.
- <35> 바람직하게는, 상기 제형물은 분말이다. 상기 분말은 순수한 약물 또는 둘 이상의 약물의 혼합물일 수 있다. 또한, 상기 분말은 하나 이상의 다른 물질, 특히 락토즈와 같은 약물 캐리어를 함유할 수 있다. 이어서, 본 명세서는 제형물(2)로서 분말에 초점을 맞춘다. 그러나, 이는 액체 제형물(2)이 사용되는 경우 동일한 방식으로 적용된다.
- <36> 바람직하게는, 분말 입자의 평균 직경은 약 2 내지 $7\mu\text{m}$, 특히 $6\mu\text{m}$ 이하이다. 이는 분말이 락토즈와 같은 약물 캐리어를 함유하지 않는 경우 특히 적용된다.
- <37> 분말(2)이 락토즈와 같은 약물 캐리어와 하나 이상의 약물을 포함한다면, 분말(2)은 20 내지 $300\mu\text{m}$, 특히 약 30 내지 $60\mu\text{m}$ 의 입자 크기를 가질 수 있다. 그러나, 봉해(아래에 상세히 설명하게 된다)는 이 경우에서도 예를 들면 약 $10\mu\text{m}$ 이하의 더 작은 입자 크기를 갖는 분사물(3)로 만들 수 있다. 특히, 약물은 봉해 중에 약물 캐리어로부터 분리될 수 있어서 분배장치를 흡입기로서 사용할 때 일차적으로 약물은 약 2 내지 $6\mu\text{m}$ 의 작은 입자 크기로 인해 흡입될 것이고, 더 큰 캐리어는 삼켜질 것이다. 대안으로 또는 추가로, 봉해 중에 캐리어가 파손 또는 개봉될 수 있다.
- <38> 위에서 그리고 아래에 언급된 직경은 질량 매체 공기역학적 직경으로서 이해될 수 있고/있거나 분사물(3)의 입자 크기 또는 입자들의 분율에 적용될 수 있다.
- <39> 분배장치(1)는 바람직하게는 미리 계량된 다회 투여량의 제형물(2)을 저장하기 위한 저장장치(4)를 수용하도록 구성되거나 상기 저장장치(4)를 포함한다. 저장장치(4)는 분배장치(1) 안에 통합되거나 분배장치(1)의 일부를 형성할 수 있다. 대안으로서, 저장장치(4)는 분배장치(1)에 삽입되거나 연결되고 선택적으로 교체될 수 있는 개별 부품일 수 있다.
- <40> 상기 저장장치(4)는 하나 이상의 인서트(6), 바람직하게는 다수의 인서트(6)를 갖는 캐리어(5)를 포함한다. 특히, 캐리어(5)는 인서트(6)를 20 내지 100개, 바람직하게는 30 내지 60개 포함할 수 있다. 각각의 인서트(6)는 바람직하게는 미리 계량된 1회 투여량의 제형물(2)을 함유한다. 그러나, 각각의 인서트(6)는 보다 많은 제형물(2), 즉 상이한 제형물(2)을 함유할 수도 있다. 추가로 또는 대안으로, 상이한 인서트(6)는 상이한 제형물(2)을 함유할 수 있다. 본 발명에서, "상이한"은 특히, 제형물(2)이, 예를 들면, 액상 또는 무수 상태의 제형물(2) 또는 분말(5)의 조성, 약물, 투여량 또는 함량, 농도 및 조도 중의 하나 이상이 상이함을 의미한다.
- <41> 상기 캐리어(5)는 인서트(6)를 수용하기 위한 다수의 캐비티(7)를 포함한다. 특히, 각각의 인서트(6)는 별도의 캐비티(7)에 배치된다.
- <42> 캐비티(7)는 서로 분리되고, 특히 서로에 대해 밀봉된다.
- <43> 본 발명의 실시양태에서, 각각의 캐비티(7)는 2개의 바람직하게는 마주보는 개구(8)를 포함한다. 사용하기 전

에, 개구(8)는 캐리어(5)의 마주보는 면 위의 호일, 특히 금속 호일, 플라스틱 호일 및 다층 배열물 등에 의해 바람직하게 형성되는 각각의 밀봉부(9)로 피복된다.

- <44> 도 2는 캐리어(5)를 갖는 저장장치(4)를 도시하며, 여기서 상부 밀봉부(9)와 일부 인서트(6)가 생략된다. 이러한 양태에서, 캐리어(5)는 고리형이고, 캐비티(7)는 적어도 거의 축방향으로 연장된다. 캐비티(7)는 바람직하게는 인접한 캐비티(7)에 균일 거리로 이격되어 캐리어(5)의 둘레 또는 캐리어(5)를 따르는 둘레의 주변에 분포된다.
- <45> 상기 캐리어(5)는 성형된 부품, 링, 스트라이프, 카트리지, 블리스터 또는 컨테이너일 수 있다. 바람직하게는, 상기 캐리어(5)는 경질이거나 적어도 필수적으로 경질이다.
- <46> 바람직하게는, 캐리어(5)는 호일, 플라스틱, 세라믹 및/또는 복합재, 특히 열가소성 물질 또는 열가소성 엘라스토머로 이루어지고 엘라스토머 또는 실리콘의 밀봉용인 복합재로 이루어진다.
- <47> 각각의 캐비티(7)는 바람직하게는 관련 인서트(6)에 대한 가이드를 형성하여, 특히 인서트(6)가 적어도 부분적으로 캐비티(7) 밖으로 하나 이상의 방향으로 이동할 수 있다.
- <48> 도 1은 왼쪽의 인서트(6)가 이미 적어도 부분적으로 이의 관련 캐비티(7) 밖으로 이미 밀려나고/밀려나거나 밀봉부(9)를 개방하기 위한 이의 관련 캐비티(7)의 각각의 밀봉부(9)를 통해 밀려나는 상황을 도시한다.
- <49> 각각의 인서트(6)는 바람직하게는 캐리어(5)와 별도로 제조된 다음 각각의 캐비티(7) 속으로 삽입된다.
- <50> 바람직하게는, 각각의 인서트(6)는 호일, 플라스틱, 세라믹 및/또는 복합재, 특히 열가소성 물질 또는 열가소성 엘라스토머로 이루어지고 엘라스토머 또는 실리콘의 밀봉용인 복합재로 이루어진다.
- <51> 바람직한 실시양태에 따라, 캐리어(5) 및/또는 인서트(6)는 다음 물질들 또는 이들의 혼합물 또는 배합물 중의 하나 이상으로 이루어질 수 있다:
- <52> ABS(아크릴로니트릴-부타디엔-스티렌 공중합체); SAN(스티렌-아크릴로니트릴-공중합체); PBT(폴리부틸렌 테레프탈레이트); PC(폴리카보네이트); CA(셀룰로즈성 아세테이트); EVA(에틸렌 비닐아세테이트 공중합체); PA(폴리아미드); PE(폴리에틸렌); PP(폴리프로필렌); PMMA(폴리메틸메타크릴레이트); POM(폴리옥시메틸렌, 폴리아세트알); PPS(폴리페닐렌 설파이드); PS(폴리스티렌); PBTP(폴리부틸렌 테레프탈레이트); TPU(열가소성 폴리우레탄); PC와 PBTP와의 배합물; PC와 ABS와의 혼합물; LCP(액정 중합체); PHCS(폴리피롤 또는 폴리티오펜); PPA(폴리프탈아미드); PSU(폴리설폰); PTFE(폴리테트라플루오로에틸렌); PUR(폴리우레탄); SB(스티렌-부타디엔 공중합체); PIB(폴리이소부틸렌); PAN(파옥시아실니트레이트); PET(폴리-에틸렌 테레프탈레이트); AMMA(아크릴로니트릴-메틸메타크릴레이트 공중합체); PAR(폴리아릴레이트); PEEK(폴리에테르에테르케톤).
- <53> 각각의 인서트(6)는 바람직하게는 블록형 유닛을 형성하고 경질일 수 있다. 또는, 인서트(6)는 가요성일 수 있다. 특히, 각각의 인서트(6)는 일체형 유닛이거나 다수의 부품으로 이루어질 수 있다. 각각의 인서트는 성형된 부품, 카트리지, 블리스터, 캡슐, 컨테이너 등일 수 있다.
- <54> 이후, 한 인서트(6)의 바람직한 구조를 설명한다. 바람직하게는, 모든 인서트(6)는 동일하다. 그러나, (모든 또는 일부) 인서트(6)가 상이할 수도 있다. 예를 들면, 두 그룹 이상의 상이한 인서트(6)들이 제공될 수 있다. 한 그룹이 다른 그룹과 상이한 투여량 또는 상이한 제형물(2)을 가질 수 있다. 예를 들면, 상이한 그룹의 인서트(6)는 교대로 연이어 배열되어 환자 또는 사용자가 예를 들면 한 그룹의 인서트(6)를 매일 아침 사용하고 다른 그룹의 인서트(6)를 매일 저녁 사용할 수 있다.
- <55> 각각의 인서트(6)는 1회 투여량의 제형물(2)에 대한 저장 공간(10)을 포함한다. 도 3에 따르는 개략 단면도 및 도 4에 따르는 개략 단면도는 도 3의 라인 IV-IV를 따라 인서트(6)의 한 바람직한 양태를 나타낸다. 인서트(6)는 제형물(2)에 대한 저장 챔버(10)를 포함한다. 본 발명의 실시양태에서, 저장 챔버(10)는 바람직하게는 인서트(6)의 성형된 기본 부재(11)에서 형성되는 것이 바람직하다.
- <56> 인서트(6)/기본 부재(11)는 분배 작업 동안 제형물(2)을 방출하기 위한 덕트(12) 등을 추가로 포함한다. 제형물(2)은 분배 작업 동안, 특히 분말을 봉쇄하고/하거나 분사물(3)을 형성하기 위한 분배 작업 동안 덕트(12)를 통해 분배된다.
- <57> 덕트(12)는 도 5에 따르는 개략 종단면도에 도시된 바와 같이 바람직하게는 배출구에서 노즐(제한) 13을 포함할 수 있다. 대안으로는, 상기 노즐(13) 또는 임의의 기타 적합한 노즐 배열물이 덕트(12) 대신 사용되거나 덕트(12)와 임의로 조합하여 사용될 수 있다.

- <58> 바람직하게는, 덕트(12)/노즐(13)은, 도 4에 도시한 바와 같이, 기본 부재(11)에 의해, 특히 기본 부재(11) 내의 오목부 또는 홈 등에 의해서와 관련 커버 부재(14)에 의해 형성된다. 특히, 덕트(12)는 도 1에 도시된 바와 같이 저장 챔버(10)으로부터 분사물(3)로서 제형물(2)을 방출하기 위한 인서트(6)의 배출구(15)로의 채널을 형성한다.
- <59> 상기 인서트(6)는 압축 가스를 저장 챔버(10)으로 공급하여 덕트(12)/노즐(13)을 통해 제형물(2)을 가압하기 위한 유입구를 포함한다. 본 발명의 실시양태에서, 상기 유입구는 바람직하게는 기본 부재(11) 중에 형성된 튜브형 오목부 또는 블라인드 보어(16)으로서 설계된다. 바람직하게는, 오목부(16)는 저장 챔버(10)에 직접 연결되는 것이 아니라 중간벽에 의해 분리된다. 이러한 벽은 도 6에서 개략적으로 도시된 바와 같은 니들과 같은 피어싱 부재(17)에 의하거나 기타 적합한 개방 및/또는 공급 수단에 의해 관통될 수 있으며, 특히 각각의 인서트(6)가 후술되는 바와 같이 가스 공급부에 연결된 경우 그러하다. 본 발명에서, 표현 "피어싱 부재(17)"는 바람직하게는 캐리어(5), 캐비티(7) 및/또는 인서트(6)를 개방하고/하거나 인서트 또는 각각의 저장 챔버(10)에 직간접적으로 가스를 공급하기 위한 기타 모든 적합한 유형의 수단을 포함한다.
- <60> 분배장치(1)는 분말(2)을 봉쇄하고/하거나 미세한 입자의 분사물(3)을 발생시키기 위해 제형물(2)을 덕트(12)/노즐(13)을 통해 가압하는데 압축가스를 사용한다. 바람직하게는, 분배장치(1)는 압축가스를 공급하는 수단을 포함하며, 이 실시양태에서는 핸들 또는 작동기(19)에 의해 지시된 바와 같이 수동으로 바람직하게 작동될 수 있는 수단을 포함한다. 특히, 공기펌프(18)는 벨로즈(bellows)를 포함하거나 또는 벨로즈에 의해 형성된다. 그러나, 공기펌프는 또한 피스톤-실린더 배열물이 될 수 있다. 공기펌프(18) 대신에, 압축가스 공급수단은, 예를 들면, 분배장치(1)에 동력을 공급하기 위한 즉, 필요한 대로 제형물(2)을 분배하기 위한 압축가스 또는 액화가스를 내장하는 캡슐 또는 컨테이너 등일 수 있다.
- <61> 공기펌프(18)는 300 kPa 미만, 특히 약 50 내지 200 kPa의 가스압력을 공급할 수 있다. 이 압력은 분배장치(1)를 작동시키기에 충분해야 한다. 액화가스 또는 압축가스를 갖는 컨테이너가 사용되는 경우, 가스압력은 100 kPa 내지 약 700 kPa 사이의 범위를 가지는 것이 좋다. 이어서, 이러한 압력은 가스를 저장장치(4), 특히 저장장치의 저장 챔버(10)에 공급하기 전에 바람직한 압력 범위로 감소 또는 억압(throttle)될 수 있다.
- <62> 바람직하게는, 본 명세서와 청구범위에서 언급된 모든 압력값은 게이지 압력 즉, 차압이다. 모든 압력값은 압축가스 또는 액화 가스를 갖는 컨테이너와 같은 가스 저장부내의 압력 또는 공기펌프(18)에 의해 공급되는 압력과 관련되어 있고, 또는 저장 챔버(10) 및/또는 덕트(12)내에서 작용하는 압력과 관련되어 있다.
- <63> 도 1은 분배장치(1)이 인서트(6)를 개별적으로 가스 공급부에, 특히 공기 펌프(18)에 연결하기 위한 메카니즘(20)을 포함한다. 메카니즘(20)은 바람직하게는 피어싱 부재(17) 또는 임의의 기타 적합한 연결 부재를 포함한다. 본 발명의 실시양태에서, 상기 메카니즘(20)은 분배장치(1)의 제1(하부) 하우징 부재(21)와 연관된다. 상기 분배장치(1)은 저장장치(4)/캐리어(5)를 지지할 수 있는 제2(상부) 하우징 부재(22)를 추가로 포함한다.
- <64> 한 양태에 따라, 제1 하우징 부재(21) 및 제2 하우징 부재(22)는 서로 상대적으로, 특히 캐리어(5)의 회전축에 대해 축방향으로 또는 캐비티(7)의 배향과 평행하게 이동할 수 있다. 이러한 상대 이동은 메카니즘(20), 특히 이의 피어싱 부재(17)가 메카니즘(20)에 인접한 각각의 인서트(6)를 연결하거나 관통하도록 할 수 있다.
- <65> 특히, 이러한 상대 이동은 피어싱 부재(17)가 밀봉부(9)를 관통한 다음, 오목부(16) 속에 삽입되어 말단 벽을 통해 저장 챔버(10) 속으로 도입되어 각각의 인서트(6)를 가스 공급부에 연결시킨다. 다음 상(phase)에서, 즉 추가의 이동 동안, 솔더 또는 접합부(23)(도 6에 개략적으로 보다 잘 도시됨)가 인서트(6)에 접합하여, 인서트(6)가 적어도 부분적으로 이의 캐비티(7) 밖으로 다른 개구(8)를 통해서와 각각의 밀봉부(9)를 통해 밀려난다.
- <66> 제1 하우징 부재(21)와 제2 하우징 부재(22)의 상대 이동은 또한 공기 펌프(18)를 작동시키거나 임의의 기타 가스 저장소를 개방시킬 수 있다. 본 실시양태에서, 공기 펌프(18)는 작동기(19)에 의해 별도로 작동될 수 있다.
- <67> 분배하기 위해, 가스는 피어싱 부재(17) 또는 임의의 기타 적합한 공급 부재를 통해 저장챔버(10)에 가압하여 공급된다.
- <68> 가스(공기)는 저장 챔버(10)에 개별 유동을 발생시켜 덕트(12)를 통해 강제로 완전한 투여가 이루어지게 한다.
- <69> 상기 분말은 비교적 낮은 가스압(바람직하게는 300kPa 미만, 특히 약 50 내지 200kPa)으로 방출되며, 특히 덕트(12)를 통해 강제로 방출된다. 선행 기술의 분배장치 내의 가스압에 비해 비교적 낮은 가스압으로 인해 각각 낮은 방출 속도를 가질 수 있으며, 따라서 전개 속도가 느린 낮은 분사물(3)을 가질 수 있다.
- <70> 바람직하게는, 저장 챔버(10)는 가스를 분말과 혼합시키기 위한 혼합 챔버를 형성한다. 상기 챔버(10)는 분말

을 가스와 보다 잘 혼합시키기 위해 가스가 소용돌이 또는 와류를 발생시킬 수 있도록 바람직하게 설계된다. 바람직하게는, 저장 챔버(10)는 단면이 실질적으로 원형, 특히 원통형이다. 그러나, 다른 형태도 가능하다.

- <71> 추가로, 챔버(10)는 날카로운 가장자리 또는 모서리 등이 없이 형성되지만 매끄러운 형상을 가져서, 가스가 모든 챔버 표면을 스윕핑하여 상기 표면 위에 분말이 축적되지 않도록 하고 분말의 완전한 방출이 보장되도록 한다. 특히, 피어싱 부재(17) 또는 임의의 기타 공급 부재에 의해 형성된 가스 유입구는 배출구와 마주보게, 즉 축 또는 배출구 방향의 덕트(12) 및/또는 노즐(13)에 마주보게 배치된다.
- <72> 저장장치(4)는 1회 투여량을 위해 단 하나의 저장챔버(10)를 구비하거나 상이한 제형물(2)을 갖는 다수의 저장 챔버(10)를 갖는 단 하나의 인서트(6)만을 포함할 수 있으며, 이 경우 저장장치(4)는 1회 투여량 또는 사용량만을 위해 사용되지만, 바람직하게는 여러개의 인서트(6)를 포함하여 연속적으로 분배될 수 있는 제형물(2)의 다 회 투여량을 포함할 수 있다.
- <73> 분배 작업 동안, 분사물(3)은 바람직하게는 개별 인서트(6) 또는 이의 덕트(12)/노즐(13)에 의해 직접 발생되고 환자 또는 사용자(도시되지 않음)에 의한 흡입을 위해 도 1에 도시된 바와 같이 분배장치(1)의 마우스피스(24) 속으로 방출된다.
- <74> 1회 투여량을 분배하거나 후속 투여량을 분배한 후, 상기 피어싱 부재(17)는 특히 제1 하우징 부재(21)와 제2 하우징 부재(22)의 마주보는 상대 이동으로 인해 연결된 인서트(6)로부터 회수될 것이다. 이러한 마주보는 이동으로 인해 또는 별도의 작동에 의해 또는 후속 인서트(6)를 가스 공급부에 연결시키기 위한 이동 동안, 캐리어(5)는 특히 인덱싱 또는 이송 메카니즘(도시되지 않음)에 의해 회전되는 후속 인서트(6)에 추가의 한 단계에서 인덱싱될 것이다. 이러한 메카니즘은 제1 하우징 부재(21)와 제2 하우징 부재(22)의 상대 이동에 의해, 기타 작동기를 작동시킴으로써, 또는 분배장치(1)의 캡을 개방하는 등에 의해 바람직하게 작동된다.
- <75> 바람직한 실시양태에서, 캐리어(5)는 바람직하게는 도 1에 도시된 축 "A" 둘레를 회전할 수 있으며, 바람직하게는 제2 하우징 부재(21)에 연결된 개별 홀더(25)에 의해 지지된다. 특히, 분배장치(1)은 개방되고, 저장장치(4)/캐리어(5)는 삽입되거나 대체된다.
- <76> 제1 하우징 부재(21)와 제2 하우징 부재(22)는 상술한 상대 축 이동 대신 또는 상술한 상대 축 이동에 추가해서 서로에 대해 피보팅될 수 있다. 이어서, 바람직한 기능, 특히 개별 인서트(6)의 축 연결 및 변위를 제공하기 위해 메카니즘(20)을 개별적으로 채택할 수 있다.
- <77> 인서트(6)는 바람직하게는 개방됨을, 즉 밀봉되지 않음을 주목해야 한다. 대신, 실험은 캐리어(5)/캐비티(7)의 밀봉이 충분함을 보인다. 덕트(12)/노즐(13)은 바람직하게는 너무 작아서, 개방된 밀봉부(9)를 갖는 경우에도 분배장치(1)/저장장치(4)의 강한 진탕 동안 제형물(2)이 방출되지 않는다.
- <78> 추가로, 상기 인서트(6)와 캐비티(7)는, 밀봉부(9)가 인서트(6)의 말단면과 접촉하여 배출구(15)를 커버하도록 서로 조절하는 것이 바람직하다. 이는 임의의 제형물(2)이 목적하는 분배 전에 덕트(12)/배출구(15)를 통해 분산되는 것을 추가로 방지할 수 있다.
- <79> 인서트(6)와 캐비티(7)의 단면은, 인서트(6)가 캐비티(7) 내부에서 피보팅하는 것을 피하기 위해 바람직하게는 다각형, 특히 직사각형을 주의해야 한다. 그러나, 인서트(6)가 오목부(16) 또는 가스 공급용 임의의 기타 연결부/유입구에 대해서와 이의 배출구(15)에 대해 회전 가능하게 대칭인 경우, 상기 인서트(6)는 원통형일 수도 있고/있거나 캐비티(7) 내부에서 회전할 수 있다. 이는 제조하는 동안 캐비티(7) 내부로의 인서트(6)의 삽입을 용이하게 할 수 있다.
- <80> 바람직한 양태에 따라, 덕트(12)는 편평한 (내부) 횡단면을 가진다. 도 7a 내지 도 7c는 덕트(12)의 가능한 횡 단면들을 도시한다. 도 7a는 실질적으로 시각형 횡단면을 도시한다. 도 7b는 2개의 굴곡부에 의해 연결되는 마주보는 2개의 직선 변을 갖는 편평한 횡단면을 도시한다. 도 7c는 달걀형 또는 타원형 횡단면을 도시한다
- <81> 횡단면은, 횡단면의 최소 길이 d2에 대한 최대 길이 d1의 비가 적어도 2.0일 때에는 편평한 것으로 간주한다. 바람직하게는, 상기 비는 3 내지 50, 특히 약 5 내지 70의 범위이다. 지적하고 싶은 것은 도 7에 도시된 횡 단면은 실적이 아니라는 것이다.
- <82> 최대 길이 d1은 0.5 내지 5mm, 특히 1 내지 3mm가 바람직하다. 가장 바람직하게는, (필요한) 미세 입자 크기 (분말 입자의 질량 평균 직경 또는 분사물(3)의 약 입자의 질량 평균 직경)에 대한 최대 길이 d1의 비가 500 미만, 바람직하게는 300 미만, 특히 약 30 내지 300이다.

- <83> 최소 길이 d2는 0.05 내지 0.5mm, 특히 약 0.07 내지 0.25mm가 바람직하다. 가장 바람직하게는, 질량 평균 (필요한) 미세입자 크기(분말 입자의 질량 평균 직경/분사물(3)의 약물 입자의 질량 평균 직경)에 대한 최대 길이 d2의 비가 50 미만, 바람직하게는 30 미만, 특히 약 3 내지 20이다.
- <84> 덕트(12)의 길이는 편평한 횡단면의 길이를 의미한다. 따라서, 덕트(12)는 더 긴 길이를 가질 수 있으며, 즉 다른 횡단면 형상 및/또는 더 큰 단면적을 갖는 추가의 부분을 가질 수 있으며, 이러한 추가 부분은 편평한 횡단면을 갖는 덕트(5)의 부분에 비하여 가스 및 분말의 혼합물에 미치는 영향을 감소시킨다. 그러나, 편평한 횡단면의 단면적 및/또는 형상은 덕트(12)(편평한 횡단면이 있는 부분)의 길이에 따라 변할 수 있다. 따라서, 덕트(12)의 단면적은 유입구에서부터 배출구를 향해 점점 좁아지거나 또는 점점 넓어질 수 있다.
- <85> 가장 바람직하게는, 덕트(12)는 편평한 횡단면의 적어도 한 부분이 일정한 단면적 즉, 일정한 직경 및/또는 형상을 갖는 것이다.
- <86> 덕트(12)-즉 편평한 횡단면이 있는 부분-의 길이는 3mm 내지 80mm 범위, 특히 5 내지 15mm 범위에 있을 수 있다. 바람직하게는, 덕트 길이는 덕트(12)의 평균 수력학적 직경에 맞게 구성되어서 덕트(12)의 길이 대 평균 수력학적 직경의 비가 5 이상, 특히 약 10 이상, 바람직하게는 20 내지 60이 되게 하는 것이며, 여기서 수력학적 직경은 단면적의 4배를 덕트 둘레로 나눈 값으로서 정의한다.
- <87> 바람직하게는 원형 또는 원통형 또는 원추형 챔버(10)의 직경은 제형물(2)의 각 투여량의 용적 또는 질량에 의존한다. 1회 투여량은, 예를 들면, 1 내지 2 mg(캐리어없는 순수한 약) 또는 2 내지 10 mg(캐리어, 특히 락토즈를 갖는 약물의 혼합물)을 가질 수 있다. 첫 번째 경우, 직경의 범위는 1.5 내지 2.5mm가 양호하다. 두 번째 경우, 직경 범위는 2와 5mm 사이가 양호하다. 덕트(12)의 횡단면은 유사한 방법으로 변하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 최소 길이 d2는 첫 번째 경우에는 약 0.07 내지 0.1mm, 두 번째 경우에는 약 0.15 내지 0.25mm이다. 더 큰 (내부) 길이 d1은 분말 또는 입자 크기에 그렇게 크게 의존하지 않는다. 바람직하게는, 더 긴 길이 d1은 첫 번째 경우에 약 1 내지 2mm 범위에 있고, 두 번째 경우에 1 내지 3mm 범위에 있다.
- <88> 덕트(12)의 평균 수력학적 직경은 1mm 미만, 특히 0.1mm 내지 0.6mm가 바람직하다.
- <89> 바람직하게는, 덕트(12)가 커버를 갖는 편평한 홈으로 성형되고/되거나 형성된다.
- <90> 또 다른 양태에 따라, 상기 분배장치(1)는 한 인서트(6)로부터의 제형물(2)의 투여량을 분배하기 위한 공동 덕트(12)/노즐(13)을 다른 것 이후에 포함할 수 있다. 이 경우, 인서트(6)는, 예를 들면, 도 1에 도시된 이승된 인서트(6) 위에, 즉 마우쓰피스(24) 내부 또는 아래에 배열될 수 있는 공동 덕트(12)/노즐(13)(도시되지 않음)에 대해 배출구(15)와 함께 가압될 수 있다.
- <91> 각각의 인서트는 동시에 1회 투여량을 분배하기 위한, 특히 전체 질량 유동 또는 방출을 증가시키기 위한 다수의 덕트(12)를 포함하여, 목적하는 투여량이 요구되고/되거나 필요한 충분히 단시간 내에 방출 또는 분배될 수 있도록 할 수 있다.
- <92> 도 8은 도 3과 유사한 단면도에서 인서트(6)의 또 다른 양태를 도시한다. 도 8에서, 인서트(6)는 동일한 저장 챔버(10)과 연관되거나 이에 연결된 2개의 덕트(12)를 포함한다.
- <93> 도 9는 다수의 제트 충돌수단(18)을 형성하는 감속 수단을 갖는 또 다른 인서트(6)의 개략 단면도를 도시한다. 상기 충돌수단(18)은 도 9에 도시된 바와 같이 서로 충돌, 즉 타격하는 다수-2개 이상-의 제트 P를 형성한다. 본 실시양태에서 덕트(12)는, 두 섹션(12a, 12b)들에서 분사하는 제트 P가 서로를 향해 진행하여 충돌하도록 개구들 또는 배출구들이 서로를 향해 진행하도록 설계되어 있다. 예를 들어, 유동분리기(27) 또는 다른 가이딩 수단이 유동 경로에 배치되어 도 9에 도시된 바와 같이 덕트(12)의 적어도 두 섹션(12a, 12b)을 형성한다.
- <94> 덕트 섹션(12a 및 12b)의 단면적은 바람직하게는 편평하지 않지만 임의의 저합한 단면적을 가질 수 있음을 추가되어야 한다.
- <95> 제트 P들 사이의 충돌각 α 는 30° 내지 180°, 바람직하게는 90° 이상, 특히 약 90° 내지 150°이다. 제트 P들이 충돌하면 분사물(3)의 속도가 감소되고/되거나 분말을 봉쇄하고/하거나 소형 액적을 형성하고/하거나 캐리어로부터 약물 입자들을 분리시키고/시키거나 분사물(3)을 보다 잘 집중시킬 수 있다. 이러한 효과들은 충돌각 α 에 의존한다. 충돌각 α 가 더 클수록 더 양호한 효과가 얻어진다. 액체 제트와는 대조적으로, 분말의 경우 90° 이상의 충돌각 α 가 가능하며 또한 바람직하다. 이러한 충돌각들은 아래 실시양태에도 적용된다.
- <96> 덕트(12)는 바람직하게는 도 9에 도시된 실시양태에서 저장챔버(10)에 적어도 접선방향으로 연결된다. 바람직

하계는, 덕트(12)는 바람직하게는 원통형 챔버(10)의 하나의 축방향 단부에 연결되고, 가스 입유구는 챔버(10)의 다른 축방향 단부에 연결된다. 특히, 가스 유입구도 역시 저장챔버(10)에 접선방향으로 연결되어, 가스가 도입될 때 소용돌이가 발생되며, 상기 소용돌이 방향은 소용돌이의 회전방향에 대해 접선방향으로 연결되는 덕트(12)를 통한 가스 및 제형물(2)의 혼합물의 방출을 지지한다.

- <97> 주목해야 할 것은, 본 발명, 특히 분배장치(1) 및/또는 저장장치(4)가 하나의 약물, 약물들의 혼합물 또는 2개 이상 또는 3개 이상의 개별 약물을 분배하는데 사용될 수 있다는 것이다. 후자의 경우에, 개별 약물들은 개별 저장챔버(10)에 저장되고, 분배 작동 동안 약물들이 공동 혼합챔버에서 또는 각각의 저장챔버(10)에서 가스와 함께 혼합된다. 또한, 개별 약물들은 공동 덕트(12)/노즐(13)을 통해 또는 개별 덕트(12)/노즐(13)을 통해 방출될 수 있다. 후자의 경우에, 개별 약물들은 개별 덕트(12)/노즐(13)을 떠난 후에 혼합되거나 또는 마우스피스(24)에서 또는 어떤 다른 적합한 (추가) 혼합챔버에서 혼합된다. 또한 개별 약물들의 제트들을 충돌시킴으로써 개별 약물들을 혼합할 수 있다. 개별 약물들을 분배하기 위해, 공동 가스 공급부 또는 공기펌프(7)와 같은 가스 압축 수단을 사용하는 것이 바람직하다.
- <98> 도 10은 인서트(6)의 또 다른 실시양태의 개략 단면도를 도시한다. 2개의 상이한 제형물(2', 2'')은 각각 개별 저장챔버(10', 10'')에 내장된다. 가스는 공동 유입구/오목부(16)을 통해 각각 저장챔버(10', 10'')로 공급될 수 있다. 제형물(2', 2'')는 개별 덕트(12', 12'') 또는 별개 노즐(도시되지 않음) 등에 의해 분배되고 분해될 수 있다. 별개 덕트(12', 12'')로부터 분사되는 개별 및 상이한 제형물(2', 2'')의 제트 P는 바로 분사물(3)(도시되지 않음)을 형성하는 경우에 별개 제형물(2', 2'')를 혼합하도록 바람직하게 충돌된다. 제트 충돌 수단(26)은 별개 제형물(2', 2'')를 혼합하지만, 분사물(3)의 전개 속도를 느리게 하고/하거나 분말 제형물(2', 2'')의 분해를 지지하거나 캐리어로부터 각각의 약물의 분리를 지지하는 작용도 할 수 있다.
- <99> 도 9 및 도 10에 따르는 실시양태는 또한 2개 이상의 분말 제트 P를 충돌시키는데 적합하다. 예를 들어, 도면에 수직인 횡단면에서 4개의 배출구 방향 및 제트 P를 원추체의 표면에 배치하는 유사한 배열물을 구비할 수 있다. 그러나, 유사한 효과를 갖는 다수의 다른 배열물도 가능하다.
- <100> 또 다른 (도시되지 않은) 실시양태에 따라, 덕트(12)는 제형물(2)에 대한 저장소(저장 챔버(10))으로서 사용될 수 있다. 이 경우, 별개 저장챔버(10)는 필요 없다. 이어서, 덕트(12)는 가스와 제형물(2)이 충분히 혼합되고 분말 제형물(2)이 충분히 분해될 수 있도록 설계된다.
- <101> 바람직하게는, 분사물(3)은 (배출구(15)/마우스피스(24)로부터 20cm 떨어진 곳에서) 2m/s 미만, 특히 1m/s 미만의 평균 속도를 가진다. 바람직하게는, 분사물(3)의 평균 지속 시간은 0.2초 이상 또는 0.3초 이상, 특히 약 0.5 내지 2초이다.
- <102> 도 11은 분배장치(1)의 또 다른 실시양태를 도시한다. 이후, 오직 차이점만을 강조할 것이다. 전술한 설명, 특히 도 1에 따르는 실시양태에 관한 설명이 추가로 또는 유사한 방식으로 적용된다.
- <103> 도 11에 따르는 실시양태에서, 캐비티(7)는 캐리어(5)의 접선 방향 또는 방사상 방향으로 배향한다. 결과적으로, 인서트(6)는 도 11에 지시한 바와 같이 제형물(2)의 개별 투여량을 분배하기 위한 각각의 외부 밀봉부(9)를 개방하기 위해 접선 방향 또는 방사상 방향으로, 특히 외부로 개별적으로 이동할 수 있다. 따라서, 메카니즘(20)은 인서트(6)를 개별적으로 가스 공급부로 연결하고 인서트(6)를 개별적으로 적어도 부분적으로 각각의 캐비티(7) 밖으로 및/또는 각각의 밀봉부(9)를 통해 인서트(6)를 밀기 위해 방사상 방향으로 작동한다. 이러한 방사상 이동으로 인해 분배장치(1)가 특히 축 방향으로 매우 콤팩트하게 설계되도록 한다.
- <104> 바람직하게는, 마우스피스(24) 및 분배 방향은 도 11에 도시된 바와 같이 방사상 또는 접선 방향으로 확장된다.
- <105> 바람직하게는, 분배장치(1)는 캐리어(5)를 추가의 한 단계, 즉 후속 인서트(6)로 인덱싱(indexing)하고/하거나 메카니즘(20)을 작동시키고, 바람직하게는 각각의 인서트(6)를 가스 공급부로 연결시키거나 각각의 인서트(6)를 이동하거나 밀고 제형물(2)의 각 투여량을 분배하기 위한 개별 밀봉부를 개방하기 위해 수동 작동을 위한 레버 또는 핸들(도시되지 않음)을 포함한다.
- <106> 상술한 모든 분배장치(1)는 바람직하게는 기계적으로만 작동함을 주목해야 한다.
- <107> 도 12는 저장장치(4)/캐리어(5)의 또 다른 양태를 도시한다. 도 12에서, 캐리어(5)는 밴드 또는 스트라이프, 즉 바람직하게는 필수적으로 선형 또는 직선과 같다. 이는 캐리어(5)의 마주보는 직선 측면 상의 밀봉부(9)의 적층이 단순하기 때문에 캐리어(5)의 제조를 용이하게 한다. 특히, 호일과 같은 밀봉부(9)는, 예를 들면, 고온 밀봉 등에 의해 캐리어(5)로 적층된다.

- <108> 진술한 실시양태에서, 캐리어(5)는 바람직하게는 경질이다. 본 실시양태에서, 캐리어(5)는 바람직하게는 가요성이고 바람직하게는 고리형 배열물로 굴곡되고, 예를 들면, 접촉제에 의해 이의 단부가 인접한 벨트 또는 루프에 연결된다.
- <109> 인서트(6)는 바람직하게는 경질이고, 특히 성형된 부재 등에 의해 형성되는 경우 경질이다. 그러나, 인서트(6)가 달리 가요성일 수도 있으며, 특히 블리스터 등에 의해 형성되는 경우 가요성이다.
- <110> 화살표 P는 개별 밀봉부(9)를 개방하기 위해 인서트(6)들 중의 하나의 가능한 이동을 나타낸다.
- <111> 또 다른 양태(도시되지 않음)에 따라, 인서트(6)는 임의의 덕트(12) 또는 노즐(13) 등 없이 캡슐 등으로서 형성될 수 있다. 대신, 각각의 인서트(6)는 가스 공급부에, 그리고 제형물(2)의 개별 투여량을 분배하기 위한 덕트(12) 또는 노즐(13) 등과 같은 공동 배출구 배열물에 개별적으로 연결된다.
- <112> 또 다른 양태에 따라, 제2 팩키징이 저장장치(4)/캐리어(5)를 팩킹 및 보호하는 데 사용될 수 있으며, 특히 저장장치(4)/캐리어(5)를 분배장치(1) 속으로 삽입하기 전에 저장용으로 사용될 수 있다. 추가로, 저장장치(4)/캐리어(5)를 포함하는 전체 장치(1)는 2차 수증기 차단 팩킹에 저장될 수 있다.
- <113> 추가 실시양태에 따라, 분배장치(1)은 호흡 활성화될 수 있으며, 특히 환자 또는 사용자의 흡입율이 바람직하게는 과열 부재, 멤브레인 또는 밸브와 같은 감압성 수단 또는 임의의 기타 메커니즘을 사용함으로써 소정 수준에 도달한 후에만 제형물(2)이 방출된다.
- <114> 이후, 덕트(12)를 갖는 바람직한 인서트(6)의 효과를 보여주는 2개의 실시예가 기술된다.
- <115> 실시예 1: 락토즈 200 90.0중량%, 미세한 락토즈 9.7중량% 및 티오토로프(Tiotropium) 0.3중량%를 갖는 배합물이 사용되었다. 락토즈 200의 평균 입자 직경은 약 $45\mu\text{m}$ 이고, 미세한 락토즈의 평균 입자 직경이 약 $4\mu\text{m}$ 이며, 티오토로프의 평균 입자 직경이 약 $4\mu\text{m}$ 이었다. 배합물 약 5.5mg이 직경이 3mm이고 축방향 길이가 3mm인 실질적으로 원통형인 저장챔버(10) 속에 분말로서 배치된다. 압축 공기 5ml가 약 100 kPa의 게이지압을 갖는 챔버(10) 속으로 공급되었다. 상기 분말이 최소 길이가 약 0.18 mm이고 최대 길이가 약 1.5 mm인 실질적으로 직사각형 횡단면의 덕트(12)를 경유하여 분배되었다. 덕트(12)는 2개의 덕트섹션(12a, 12b)(특히 도 9에 도시된 것)으로 분할되었고, 여기서 섹션 각각은 최소 길이가 약 0.18 mm이고 최대 길이가 약 0.75 mm인 실질적으로 직사각형 횡단면을 가진다. 섹션(12a, 12b)을 포함하는 덕트(12)의 총 길이는 약 8mm이었다. 그 결과, 계량된 질량 100% 즉 챔버(10)내의 모든 분말이 분배되었다. 티오토로프의 대략 50%가 30l/min 및 60l/min 둘 다에서 앤더슨 캐스케이드 임팩터(Anderson Cascade Impactor)에서 미세 분획으로서 측량되었다.
- <116> 실시예 2: 평균 입자 직경 $4\mu\text{m}$ 인 페노테롤(Fenoteno1) 약 1.5mg이, 직경이 2mm이고 축방향 길이가 2mm인 실질적으로 원통형 모양인 저장챔버(10)에 분말로서 배치되었다. 압축 공기 5 ml가, 0.5 mm의 유입구 오리피스를 갖는 가스 유입구를 경유하여 약 150 kPa의 게이지 압력으로 챔버(10)내에 공급되었다. 분말이 최소 길이가 약 0.075mm이고 최대 길이가 약 1.5mm인 실질적으로 직사각형 횡단면의 덕트(12)를 경유하여 분배되었다. 덕트(12)는 2개의 덕트섹션(12a, 12b)(특히 도 9에 도시된 것)으로 분할되었고, 여기서 섹션 각각은 최소 길이가 약 0.075 mm이고 최대 길이가 약 0.75 mm인 실질적으로 직사각형 횡단면을 가진다. 섹션(12a, 12b)을 포함하는 채널의 총 길이는 약 8mm 이었다. 그 결과, 계량된 질량 100%, 즉 챔버(10)내의 모든 분말이 분배되었다. 페노테롤의 대략 45%가 30l/min 및 60l/min 둘 다에서 앤더슨 캐스케이드 임팩터에서 미세 분획으로서 측량되었다.
- <117> 상기 조성물은 추가의 약제학적 제형물은 바람직하게는 하기 그룹들로부터 선택된 추가의 약리학적 활성 물질 또는 이들 물질의 혼합물을 함유하거나 이들로 이루어질 수 있다:
- <118> 후술되는 화합물들은 단독으로 사용되거나 본 발명에 따르는 장치에서 사용하기 위한 기타 활성 물질과 배합되어 사용될 수 있다. 이들은 특히 베타흥분제, 항콜린제, 부신피질호르몬, PDE4-억제제, LTD4-길항제, EGFR-억제제, 도파민-효능제, 항알러지제, PAF-길항제 및 PI3-키나제 억제제 뿐만 아니라 후술되는 바와 같은 2종 또는 3종의 활성 물질의 배합물도 포함한다:
- <119> - 베타흥분제와 부신피질호르몬, PDE4-억제제, EGFR-억제제 또는 LTD4-길항제와의 배합물;
- <120> - 항콜린제와 베타흥분제, 부신피질호르몬, PDE4-억제제, EGFR-억제제 또는 LTD4-길항제와의 배합물;
- <121> - 부신피질호르몬과 PDE4-억제제, EGFR-억제제 또는 LTD4-길항제와의 배합물;
- <122> - PDE4-억제제와 EGFR-억제제 또는 LTD4-길항제와의 배합물; 및

- <123> - EGFR-억제제와 LTD4-길항제와의 배합물.
- <124> 언급될 수 있는 바람직한 베타항분제의 예는 알부테롤, 아르포르모테롤, 밤부테롤, 비톨테롤, 브록사테롤, 카부테롤, 클렌부테롤, 페노테롤, 포르모테롤, 헥소프레날린, 이부테롤, 이소에타린, 이소프레날린, 레보살부타몰, 마부테롤, 멜루아드린, 메타프로테놀, 오르시프레날린, 피르부테롤, 프로카테롤, 레프로테롤, 리미테롤, 리토드린, 살메파몰, 살메테롤, 소테레놀, 설폰테롤, 테르부탈린, 티아라미드, 톨루부테롤, 진테롤, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248 및 하기 화합물들을 포함한다:
- <125> 3-(4-(6-[2-하이드록시-2-(4-하이드록시-3-하이드록시메틸-페닐)-에틸아미노]-헥실옥시)-부틸)-벤질-설향아미드;
- <126> 5-[2-(5,6-디에틸-인단-2-일아미노)-1-하이드록시-에틸]-8-하이드록시-1H-퀴놀린-2-온;
- <127> 4-하이드록시-7-[2-([2-([3-(2-페닐에톡시)프로필]설폰일)에틸]-아미노)에틸]-2(3H)-벤조티아졸론;
- <128> 1-(2-플루오로-4-하이드록시페닐)-2-[4-(1-벤즈이미다졸릴)-2-메틸-2-부틸아미노]에탄올
- <129> 1-[3-(4-메톡시벤질-아미노)-4-하이드록시페닐]-2-[4-(1-벤즈이미다졸릴)-2-메틸-2-부틸아미노]에탄올;
- <130> 1-[2H-5-하이드록시-3-옥소-4H-1,4-벤조사진-8-일]-2-[3-(4-N,N-디메틸아미노페닐)-2-메틸-2-프로필아미노]에탄올;
- <131> 1-[2H-5-하이드록시-3-옥소-4H-1,4-벤조사진-8-일]-2-[3-(4-메톡시페닐)-2-메틸-2-프로필아미노]에탄올;
- <132> 1-[2H-5-하이드록시-3-옥소-4H-1,4-벤조사진-8-일]-2-[3-(4-n-부틸옥시페닐)-2-메틸-2-프로필아미노]에탄올;
- <133> 1-[2H-5-하이드록시-3-옥소-4H-1,4-벤조사진-8-일]-2-{4-[3-(4-메톡시페닐)-1,2,4-트리아졸-3-일]-2-메틸-2-부틸아미노}에탄올;
- <134> 5-하이드록시-8-(1-하이드록시-2-이소프로필아미노부틸)-2H-1,4-벤조사진-3-(4H)-온;
- <135> 1-(4-아미노-3-클로로-5-트리플루오르메틸페닐)-2-3급-부틸아미노에탄올;
- <136> 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-메톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- <137> 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-페녹시-아세트산 에틸에스테르)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- <138> 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-페녹시-아세트산)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- <139> 8-{2-[1,1-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페닐)-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- <140> 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-하이드록시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- <141> 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-이소프로필-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- <142> 8-{2-[2-(4-에틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- <143> 8-{2-[2-(4-에톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- <144> 4-(4-{2-[2-하이드록시-2-(6-하이드록시-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-8-일)-에틸아미노]-2-메틸-프로필}-페녹시)-부티르산;
- <145> 8-{2-[2-(3,4-디플루오로페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- <146> 1-(4-에톡시-카보닐아미노-3-시아노-5-플루오로페닐)-2-(3급-부틸아미노)에탄올;
- <147> 2-하이드록시-5-(1-하이드록시-2-{2-[4-(2-하이드록시-2-페닐-에틸아미노)-페닐]-에틸아미노}-에틸)-벤즈알데히드;

- <148> N-[2-하이드록시-5-(1-하이드록시-2-{2-[4-(2-하이드록시-2-페닐-에틸아미노)-페닐]-에틸아미노}-에틸)-페닐]-포름아미드;
- <149> 8-하이드록시-5-(1-하이드록시-2-{2-[4-(6-메톡시-비페닐-3-일아미노)-페닐]-에틸아미노}-에틸)-1H-퀴놀린-2-온;
- <150> 8-하이드록시-5-[1-하이드록시-2-(6-페네틸아미노-헥실아미노)-에틸]-1H-퀴놀린-2-온;
- <151> 5-[2-(2-{4-[4-(2-아미노-2-메틸-프로폭시)-페닐아미노]-페닐}-에틸아미노)-1-하이드록시-에틸]-8-하이드록시-1H-퀴놀린-2-온;
- <152> [3-(4-{6-[2-하이드록시-2-(4-하이드록시-3-하이드록시메틸-페닐)-에틸아미노]-헥실옥시}-부틸)-5-메틸-페닐]-우레아;
- <153> 4-(2-{6-[2-(2,6-디클로로-벤질옥시)-에톡시]-헥실아미노}-1-하이드록시-에틸)-2-하이드록시메틸-페놀;
- <154> 3-(4-{6-[2-하이드록시-2-(4-하이드록시-3-하이드록시메틸-페닐)-에틸아미노]-헥실옥시}-부틸)-벤젠설포나미드;
- <155> 3-(3-{7-[2-하이드록시-2-(4-하이드록시-3-하이드록시메틸-페닐)-에틸아미노]-헵틸옥시}-프로필)-벤젠설포나미드;
- <156> 4-(2-{6-[4-(3-사이클로펜탄설포닐-페닐)-부톡시]-헥실아미노}-1-하이드록시-에틸)-2-하이드록시메틸-페놀;
- <157> N-아다만탄-2-일-2-(3-{2-[2-하이드록시-2-(4-하이드록시-3-하이드록시메틸-페닐)-에틸아미노]-프로필}-페닐)-아세트아미드.
- <158> 상기 바람직한 베타홍분제의 예는 임의로 라세미 형태이거나 에난티오머 및 부분입체이성체로서 존재하거나 약리학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로서 존재할 수 있다. 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로메탄설포네이트, 하이드로니트레이트, 하이드로말리에이트, 하이드로아세테이트, 하이드로시트레이트, 하이드로푸마레이트, 하이드로타르트레이트, 하이드로옥살레이트, 하이드로석시네이트, 하이드로-벤조에이트 및 하이드로-p-톨루엔설포네이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 염이 바람직하다.
- <159> 언급될 수 있는 바람직한 항콜린제의 예는 티오토로프 염, 바람직하게는 이의 브로마이드 염, 옥시트로프 염, 바람직하게는 이의 브로마이드 염, 플루트로프 염, 바람직하게는 이의 브로마이드 염, 이프라트로프 염, 바람직하게는 이의 브로마이드 염, 글리코피로늄 염, 바람직하게는 이의 브로마이드 염, 트로프 염, 바람직하게는 이의 클로라이드 염, 톨테도딘을 포함한다. 상술한 염으로부터, 약리학적 활성 부분은 양이온이고, 가능한 음이온은 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 포스페이트, 메탄-설포네이트, 니트레이트, 말리에이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 옥살레이트, 석시네이트, 벤조에이트 또는 p-톨루엔설포네이트이다. 추가로, 다음과 같은 음이온이 있다:
- <160> 2,2-디페닐프로피온산 트로페놀에스테르-메토브로마이드;
- <161> 2,2-디페닐프로피온산 스코핀에스테르-메토브로마이드;
- <162> 2-플루오로-2,2-디페닐아세트산 스코핀에스테르-메토브로마이드;
- <163> 2-플루오로-2,2-디페닐아세트산 트로페놀에스테르-메토브로마이드;
- <164> 3,3',4,4'-테트라플루오로벤질산 트로페놀에스테르-메토브로마이드;
- <165> 3,3',4,4'-테트라플루오로벤질산 스코핀에스테르-메토브로마이드;
- <166> 4,4'-디플루오로벤질산 트로페놀에스테르-메토브로마이드;
- <167> 4,4'-디플루오로벤질산 스코핀에스테르-메토브로마이드;
- <168> 3,3'-디플루오로벤질산 트로페놀에스테르-메토브로마이드;
- <169> 3,3'-디플루오로벤질산 스코핀에스테르-메토브로마이드;
- <170> 9-하이드록시-플루오렌-9-카본산 트로페놀에스테르 -메토브로마이드;
- <171> 9-플루오로-플루오렌-9-카본산 트로페놀에스테르 -메토브로마이드;

- <172> 9-하이드록시-플루오렌-9-카본산 스코핀에스테르 -메토브로마이드;
- <173> 9-플루오로-플루오렌-9-카본산 스코핀에스테르 메토브로마이드;
- <174> 9-메틸-플루오렌-9-카본산 트로페놀에스테르메토브로마이드;
- <175> 9-메틸-플루오렌-9-카본산 스코핀에스테르메토브로마이드;
- <176> 벤질산 사이클로프로필트로핀에스테르-메토브로마이드;
- <177> 2,2-디페닐프로피온산 사이클로프로필트로핀에스테르-메토브로마이드;
- <178> 9-하이드록시-크산텐-9-카본산 사이클로프로필트로핀에스테르메토브로마이드;
- <179> 9-메틸-플루오렌-9-카본산 사이클로프로필트로핀에스테르-메토브로마이드;
- <180> 9-메틸-크산텐-9-카본산 사이클로프로필트로핀에스테르-메토브로마이드;
- <181> 9-하이드록시-플루오렌-9-카본산 사이클로프로필트로핀에스테르 -메토브로마이드;
- <182> 4,4'-디플루오로벤질산 메틸에스테르사이클로프로필트로핀에스테르-메토브로마이드;
- <183> 9-하이드록시-크산텐-9-카본산 트로페놀에스테르 -메토브로마이드;
- <184> 9-하이드록시-크산텐-9-카본산 스코핀에스테르 메토브로마이드;
- <185> 9-메틸-크산텐-9-카본산 트로페놀에스테르 -메토브로마이드;
- <186> 9-메틸-크산텐-9-카본산 스코핀에스테르메토브로마이드;
- <187> 9-에틸-크산텐-9-카본산 트로페놀에스테르 메토브로마이드;
- <188> 9-디플루오로메틸-크산텐-9-카본산 트로페놀에스테르 -메토브로마이드;
- <189> 9-하이드록시메틸-크산텐-9-카본산 스코핀에스테르 -메토브로마이드.
- <190> 언급될 수 있는 바람직한 부신피질호르몬의 예는 베클로메타손, 베타메타손, 부테소나이드, 부티소코르테, 사이클소나이드, 데플라자코르테, 텍사메타손, 에티프레드놀, 플루니솔라이드, 플루티카손, 로테프레드놀, 모메타손, 프레드니손, 프레드니손, 로플레포나이드, 트리암시놀론, RPR-106541, NS-126, ST-26 및 하기 화합물들을 포함한다:
- <191> 6,9-디플루오로-17-[(2-푸라닐카보닐)옥시]-11-하이드록시-16-메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17-카보티온산(S)-플루오로메틸에스테르;
- <192> 6,9-디플루오로-11-하이드록시-16-메틸-3-옥소-17-프로피오닐옥시-안드로스타-1,4-디엔-17-카보티온산(S)-(2-옥소-테트라하이드로-푸란-3S-일)에스테르;
- <193> 6a,9a-디플루오로-11b-하이드록시-16a-메틸-3-옥소-17a-(2,2,3,3-테트라메틸사이클로-프로필카보닐)옥시-안드로스타-1,4-디엔-17b-카복실산 시아노메틸 에스테르.
- <194> 상기 바람직한 부신피질호르몬의 예는 임의로 라세미 형태이거나 에난티오머 및 부분입체 이성체로서 존재하거나 약리학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로서 존재할 수 있다. 바람직한 염 및 유도체의 예는 알칼리 염, 즉 나트륨 또는 칼륨 염, 설포벤조에이트, 포스페이트, 이소니코니네이트, 아세테이트, 디클로로아세테이트, 프로피오네이트, 디하이드로겐포스페이트, 팔미테이트, 피발레이트 또는 푸로에이트이다.
- <195> 언급될 수 있는 PDE4-억제제의 예는 엔프로필린, 테오필린, 로플루밀라스테, 아리플로(실로밀라스트), 토피미라스테, 푸마펜트린, 리리밀라스테, 아로필린, 아티조람, D-4418, Bay-198004, BY343, CP-325,366, D-4396(Sch-351591), AWD-12-281(GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, C1-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370 및 하기 화합물들을 포함한다:
- <196> N-(3,5-디클로로-1-옥소-피리딘-4-일)-4-디플루오로메톡시-3-사이클로프로필메톡시-벤즈아미드;
- <197> (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-에톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사하이드로-8-메톡시-2-메틸벤조[s][1,6]나프티리딘-6-일]-N,N-디이소프로필벤즈아미드;

- <198> (R)-(+)-1-(4-브로모벤질)-4-[(3-사이클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-2-피롤리돈;
- <199> 3-(사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-1-(4-N'-[N-2-시아노-S-메틸-이소티오우레이도]벤질)-2-피롤리돈;
- <200> 시스[4-시아노-4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)사이클로헥산-1-카본산];
- <201> 2-카보메톡시-4-시아노-4-(3-사이클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시-페닐)사이클로헥산-1-온;
- <202> 시스[4-시아노-4-(3-사이클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)사이클로헥산-1-ol];
- <203> (R)-(+)-에틸[4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)피롤리딘-2-일리텐]아세테이트;
- <204> (S)-(-)-에틸[4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)피롤리딘-2-일리텐]아세테이트;
- <205> 9-사이클로펜틸-5,6-디하이드로-7-에틸-3-(2-티에닐)-9H-피라졸로[3,4-c]-1,2,4-트리아졸[4,3-a]피리딘; 및
- <206> 9-사이클로펜틸-5,6-디하이드로-7-에틸-3-(3급-부틸)-9H-피라졸로[3,4-c]-1,2,4-트리아졸[4,3-a]피리딘.
- <207> 상기 바람직한 PDE4-억제제의 예는 임의로 라세미 형태이거나 에난티오머 및 부분입체이성체로서 존재하거나 약리학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로서 존재할 수 있다. 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로메탄설포네이트, 하이드로니트레이트, 하이드로말리에이트, 하이드로아세테이트, 하이드로시트레이트, 하이드로푸마레이트, 하이드로타르테이트, 하이드로옥살레이트, 하이드로석시네이트, 하이드로-벤조에이트 및 하이드로-p-톨루엔설포네이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 염이 바람직하다.
- <208> 언급될 수 있는 LTD4-길항제의 예는 몬텔루카스테, 프란푸카스테, 자피르루카스테, MCC-847(ZD-3523), MN-001, MEN-91507(LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321 및 하기 화합물을 포함한다:
- <209> 1-(((R)-(3-(2-(6,7-디플루오로-2-퀴놀리닐)에테닐)페닐)-3-(2-(2-하이드록시-2-프로필)페닐)티오)-메틸사이클로프로판-아세트산;
- <210> 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-디클로로-티에노[3,2-b]피리딘-5-일)-(E)-에테닐)페닐)-3-(2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐)프로필)티오)메틸)사이클로프로판 아세트산; 및
- <211> [2-[[2-(4-3급-부틸-2-티아졸릴)-5-벤조푸라닐]옥시메틸]페닐]아세트산.
- <212> 상기 바람직한 LTD4-길항제의 예는 임의로 라세미 형태이거나 에난티오머 및 부분입체이성체로서 존재하거나 약리학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로서 존재할 수 있다. 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로메탄설포네이트, 하이드로니트레이트, 하이드로말리에이트, 하이드로아세테이트, 하이드로시트레이트, 하이드로푸마레이트, 하이드로타르테이트, 하이드로옥살레이트, 하이드로석시네이트, 하이드로-벤조에이트 및 하이드로-p-톨루엔설포네이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 염이 바람직하다. 임의의 바람직한 염 및 유도체의 추가 예는 알칼리염(즉, 나트륨 또는 칼륨 염), 설포벤조에이트, 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 디하이드로겐포스페이트, 팔미테이트, 피발레이트 또는 푸로에이트이다.
- <213> 언급될 수 있는 바람직한 EGFR-억제제의 예는 세특시마베, 트라스투즈마베, ABX-EGF, Mab ICR-62 및 하기 화합물을 포함한다:
- <214> 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린;
- <215> 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디에틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린;
- <216> 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린;
- <217> 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린;
- <218> 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린;

- <219> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{{4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노}-7-[(S)-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시]-퀴나졸린;
- <220> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{{4-((R)-2-메톡시메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린;
- <221> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[2-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-7-메톡시-퀴나졸린;
- <222> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린;
- <223> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{{4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린;
- <224> 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{{4-(N,N-비스-(2-메톡시-에틸)-아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린;
- <225> 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-에틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린;
- <226> 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린;
- <227> 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-({4-[N-(테트라하이드로피란-4-일)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린;
- <228> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{{4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노}-7-((R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-퀴나졸린;
- <229> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{{4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노}-7-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-퀴나졸린;
- <230> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린;
- <231> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{{4-(N-사이클로프로필-N-메틸-아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린;
- <232> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{{4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노}-7-[(R)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린;
- <233> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{{4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노}-7-[(S)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린;
- <234> 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6,7-비스-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린;
- <235> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[3-(모르폴린-4-일)-프로필옥시]-6-[(비닐-카보닐)아미노]-퀴나졸린;
- <236> 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-(4-하이드록시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
- <237> 3-시아노-4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{{4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노}-7-에톡시-퀴놀린;
- <238> 4-{{3-클로로-4-(3-플루오로-벤질옥시)-페닐}아미노}-6-(5-{{(2-메탄설폰닐-에틸)아미노}메틸}-푸란-2-일)퀴나졸린;
- <239> 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{{4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노}-7-메톡시-퀴나졸린;
- <240> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{{4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노}-7-[(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린;
- <241> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-({4-[N,N-비스-(2-메톡시-에틸)-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-

7-[(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린;

- <242> 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-{[4-(5,5-디메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-퀴나졸린;
- <243> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[2-(2,2-디메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-7-메톡시-퀴나졸린;
- <244> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[2-(2,2-디메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-7-[(R)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린;
- <245> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[2-(2,2-디메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-6-[(S)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린;
- <246> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{2-[4-(2-옥소-모르폴린-4-일)-피페리딘-1-일]-에톡시}-7-메톡시-퀴나졸린;
- <247> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(3-급-부틸옥시카보닐)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린;
- <248> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <249> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-메탄설폰닐아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <250> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <251> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <252> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일-옥시}-7-메톡시-퀴나졸린;
- <253> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(메톡시메틸)카보닐]-피페리딘-4-일-옥시}-7-메톡시-퀴나졸린;
- <254> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <255> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(2-아세틸아미노-에틸)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린;
- <256> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <257> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-7-하이드록시-퀴나졸린;
- <258> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린;
- <259> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(디메틸아미노)설폰닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린;
- <260> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(모르폴린-4-일)카보닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린;
- <261> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(모르폴린-4-일)설폰닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린;
- <262> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-(2-아세틸아미노-에톡시)-퀴나졸린;
- <263> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-(2-메탄설폰닐아미노-에톡시)-퀴나졸린;
- <264> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(피페리딘-1-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린;
- <265> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-아미노카보닐메틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <266> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{N-[(테트라하이드로피란-4-일)카보닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <267> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{N-[(모르폴린-4-일)카보닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <268> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{N-[(모르폴린-4-일)설폰닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;

- <269> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-에탄설폰아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <270> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메탄설폰아미노-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <271> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메탄설폰아미노-피페리딘-4-일옥시)-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린;
- <272> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일옥시]-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린;
- <273> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-아세틸아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <274> 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-[1-(3-급-부틸옥시카보닐)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린;
- <275> 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <276> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{N-[(피페리딘-1-일)카보닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <277> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{N-[(4-메틸-피페라진-1-일)카보닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <278> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{시스-4-[(모르폴린-4-일)카보닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린;
- <279> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린;
- <280> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린;
- <281> 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-(1-아세틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <282> 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <283> 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-(1-메탄설폰아미노-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- <284> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-7(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린;
- <285> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-이소프로필옥시카보닐-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <286> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-메틸아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <287> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{시스-4-[N-(2-메톡시-아세틸)-N-메틸-아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린;
- <288> 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <289> 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린;
- <290> 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린;
- <291> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(시스-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린;
- <292> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(2-메틸-모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린;
- <293> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(S,S)-(2-옥사-5-아자-비사이클로[2.2.1]헵트-5-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린;
- <294> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(N-메틸-N-2-메톡시에틸-아미노)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린;
- <295> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-에틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;

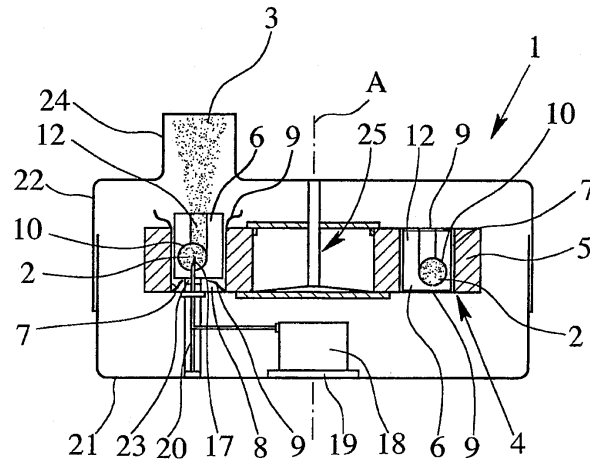
- <296> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(2-메톡시에틸)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린;
- <297> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(3-메톡시프로필-아미노)-카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린;
- <298> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[시스-4-(N-메탄설폰닐-N-메틸-아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린;
- <299> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[시스-4-(N-아세틸-N-메틸-아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린;
- <300> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-메틸아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <301> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[트랜스-4-(N-메탄설폰닐-N-메틸-아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린;
- <302> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-디메틸아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <303> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-{N-[(모르폴린-4-일)카보닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린;
- <304> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[2-(2,2-디메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-7-[(S)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린;
- <305> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린; 및
- <306> 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-시아노-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린.
- <307> 상기 바람직한 EGFR-억제제의 예는 임의로 라세미 형태이거나 에난티오머 및 부분입체이성체로서 존재하거나 약리학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로서 존재할 수 있다. 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로메탄설폰네이트, 하이드로니트레이트, 하이드로말리에이트, 하이드로아세테이트, 하이드로-시트레이트, 하이드로푸마레이트, 하이드로타르트레이트, 하이드로옥살레이트, 하이드로석시네이트, 하이드로-벤조에이트 및 하이드로-p-톨루엔설폰네이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 염이 바람직하다.
- <308> 언급될 수 있는 바람직한 도파민 길항제의 예는 브로모크립틴, 카베르골린, 알파-디하이드로에르고크립틴, 리수라이드, 페르골라이드, 프람펙솔, Roxindole, 로피니롤, 탈리펙솔, 테르구라이드 및 비오잔을 포함하며, 이들은 임의로 라세미 형태이거나 에난티오머 및 부분입체이성체로서 존재하거나 약리학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로서 존재할 수 있다. 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로메탄설폰네이트, 하이드로니트레이트, 하이드로말리에이트, 하이드로아세테이트, 하이드로-시트레이트, 하이드로푸마레이트, 하이드로타르트레이트, 하이드로옥살레이트, 하이드로석시네이트, 하이드로-벤조에이트 및 하이드로-p-톨루엔설폰네이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 염이 바람직하다.
- <309> 언급될 수 있는 바람직한 항알리지제의 예는 에피나스틴, 세티리진, 아젤라스틴, 펙소페나딘, 레보카바스틴, 로라타딘, 미졸라스틴, 케토티펜, 에메다스틴 디메텐펜, 클레마스틴, 바미펜, 섹스클로르페니르민, 페니라민, 독실아민, 클로르페독사민, 디멘하이드리네이트, 디펜하이드라민, 프로메타진, 에바스틴, 데슬로라티딘 및 메클로진을 포함하며, 이들은 임의로 라세미 형태이거나 에난티오머 및 부분입체이성체로서 존재하거나 약리학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로서 존재할 수 있다. 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로메탄설폰네이트, 하이드로니트레이트, 하이드로말리에이트, 하이드로아세테이트, 하이드로-시트레이트, 하이드로푸마레이트, 하이드로타르트레이트, 하이드로옥살레이트, 하이드로석시네이트, 하이드로-벤조에이트 및 하이드로-p-톨루엔설폰네이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 염이 바람직하다.
- <310> 또한, 흡입성 거대분자들이 EP 1 003 478 A1 또는 CA 2297174 A1에 기재된 바와 같이 약리학적 활성 물질로서 사용될 수 있다.
- <311> 또한, 상기 화합물은 에르고탈카로이드 유도체, 트립탄, CGRP-길항제, 포스포디에스테라제-V-억제제의 그룹으로부터 선택될 수 있으며, 이들은 임의로 라세미체, 에난티오머 또는 부분입체이성체의 형태이며, 임의로 이의 약

리화적으로 허용되는 산 부가염 및 수화물이다.

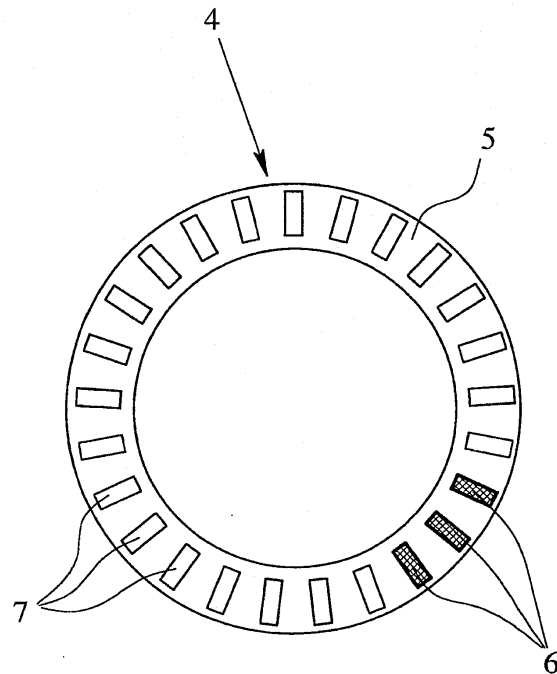
<312> 알칼로이드의 유도체로서, 디하이드로에르고타민 및 에르고타민이 있다.

도면

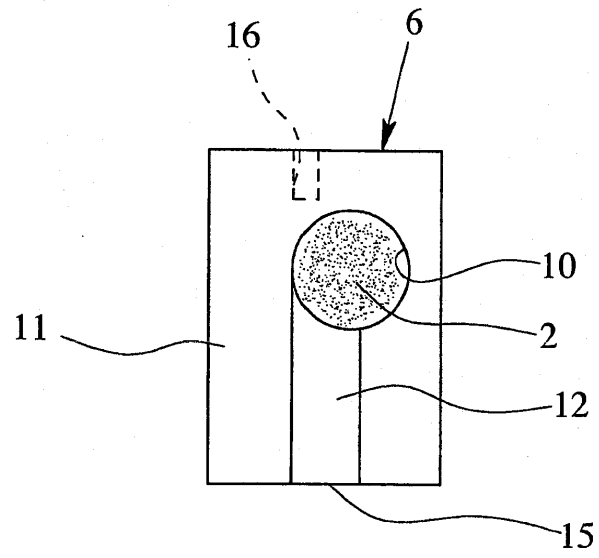
도면1



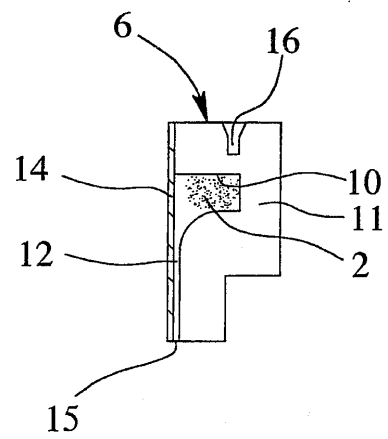
도면2



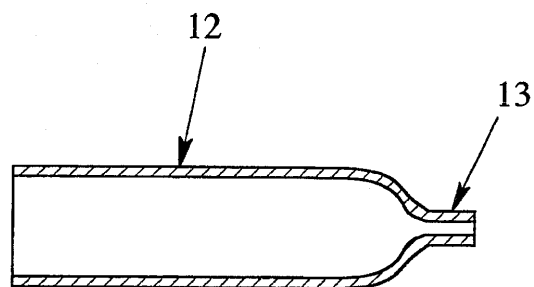
도면3



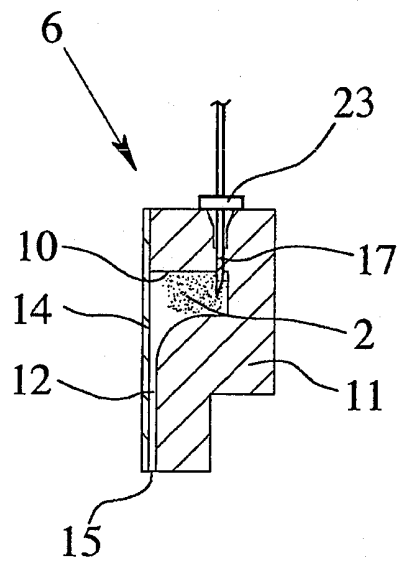
도면4



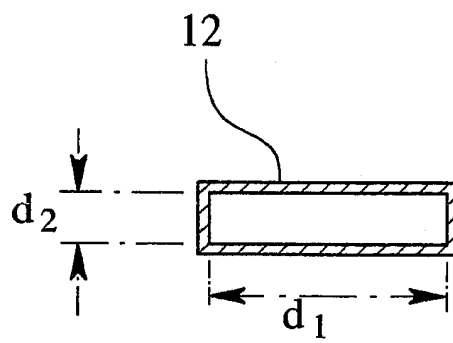
도면5



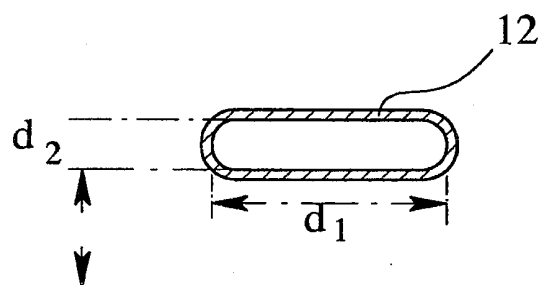
도면6



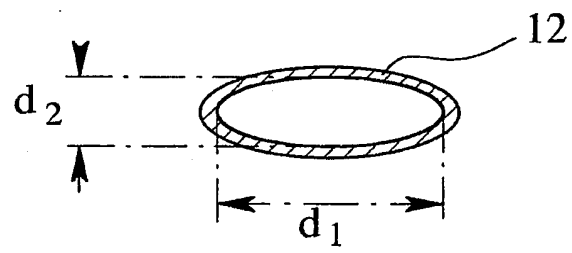
도면7a



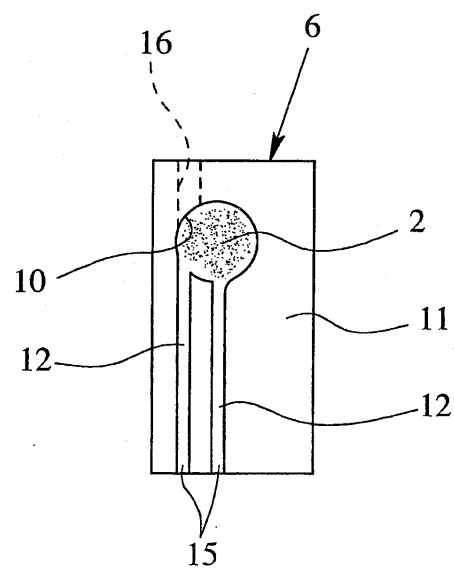
도면7b



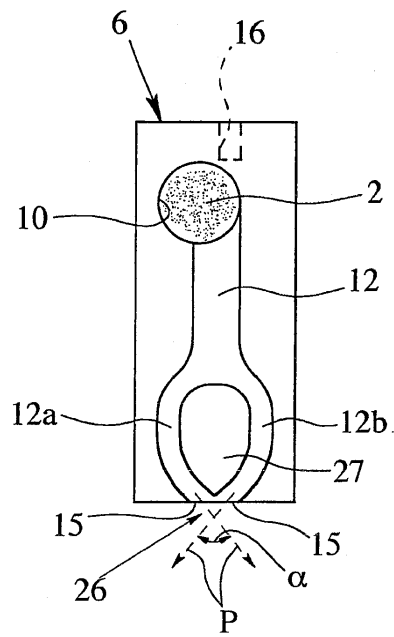
도면7c



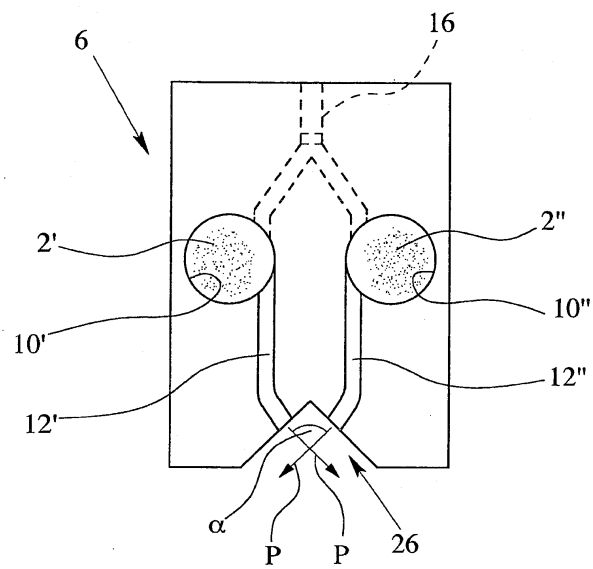
도면8



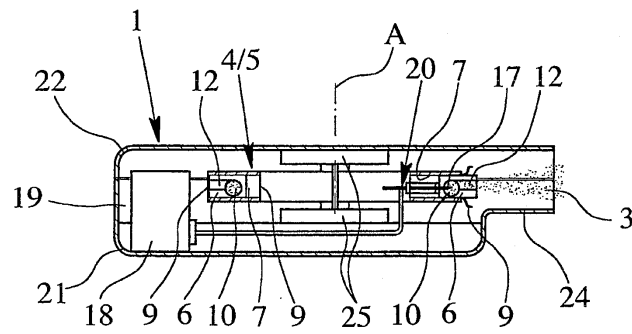
도면9



도면10



도면11



도면12

