

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-529111

(P2005-529111A)

(43) 公表日 平成17年9月29日(2005.9.29)

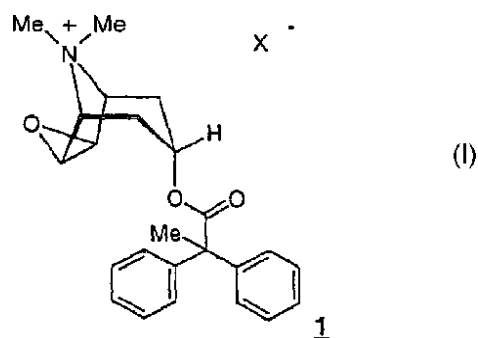
(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/46	A 6 1 K 31/46	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/12	A 6 1 K 9/12	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/72	A 6 1 K 9/72	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/137	A 6 1 K 31/137	4 C 2 0 6
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 31 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-584053 (P2003-584053)	(71) 出願人	503137975
(86) (22) 出願日	平成15年4月9日 (2003. 4. 9)		ペーリンガー インゲルハイム ファルマ
(85) 翻訳文提出日	平成16年12月13日 (2004. 12. 13)		ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/003669		テル ハフツング ウント コンパニー
(87) 国際公開番号	W02003/087097		コマンディトゲゼルシャフト
(87) 国際公開日	平成15年10月23日 (2003. 10. 23)		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(31) 優先権主張番号	102 16 428.2		ハイム ピンガー シュトラーセ 1 7 3
(32) 優先日	平成14年4月12日 (2002. 4. 12)	(74) 代理人	100082005
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 熊倉 禎男
(31) 優先権主張番号	102 56 317.9	(74) 代理人	100084009
(32) 優先日	平成14年12月3日 (2002. 12. 3)		弁理士 小川 信夫
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100084663
			弁理士 稲田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 β 模倣薬と新規な抗コリンエステラーゼ剤を含む薬剤

(57) 【要約】

本発明は、長時間作用する β_2 作動剤と新規な抗コリンエステラーゼ剤の塩 (I) に基づく新規な薬剤組成物、その組成物の製法及び呼吸器系疾患を治療するための使用に関する。

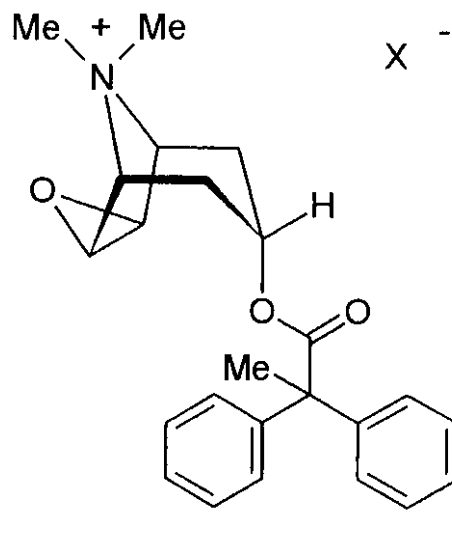


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 1

【化 1】



10

(式中、 X^- は1個の負電荷をもつアニオン、好ましくは塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、スルフェートイオン、ホスフェートイオン、メタンスルホネートイオン、ニトレートイオン、マレエートイオン、アセテートイオン、シトレートイオン、フマレートイオン、タルトレートイオン、オキサレートイオン、スクシネートイオン、ベンゾエートイオン及びp-トルエンスルホネートイオンからなる群より選ばれるアニオンである。

20

)

を有する1種以上の塩を、1種以上のβ模倣薬(2)と組合わせて、任意によりそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物の形で又はラセミ体の形で、任意により溶媒和物又は水和物の形で、任意により薬学的に許容しうる賦形剤と共に含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 2】

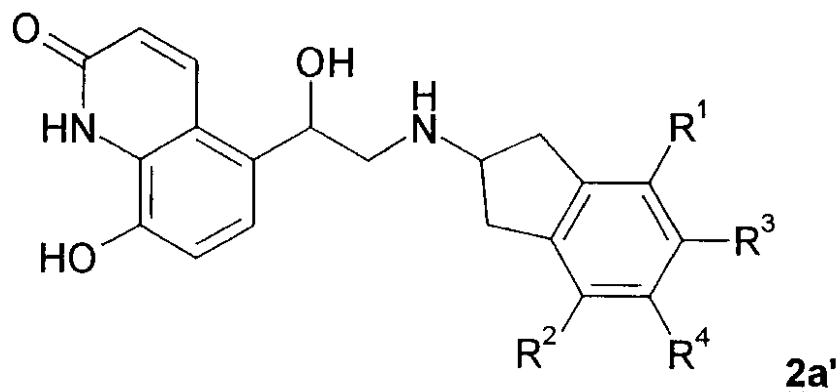
30

活性物質1と2が共に単一製剤で又は2つの個別製剤で存在することを特徴とする、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 3】

β模倣薬2がサルメテロール塩、ホルモテロール塩又は下記式 2a'

【化 2】



40

(式中、 R^1 と R^2 は同じでも異なってもよく、水素又は C_1 - C_4 -アルキルであり； R^3 と R^4 は同じでも異なってもよく、水素、 C_1 - C_4 -アルキル、 $-O$ - C_1 - C_4 -アルキル、 $-C_1$ - C_4 -アルキレン- $-O$ - C_1 - C_4 -アルキルであるか又は R^3 と R^4 が共に架橋基 C_1 - C_4 -アルキレン-又は $-O$ - C_1 - C_4 -アルキレン- $-O$ -の1種である。)

50

を有する化合物の酸付加塩であることを特徴とする、請求項1又は2記載の医薬組成物。

【請求項4】

化合物2が塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、1-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボン酸、4-フェニルケイ皮酸、5-(2,4-ジフルオロフェニル)サリチル酸又はマレイン酸の塩の形で存在することを特徴とする、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】

化合物2がキシナホ酸サルメテロール、4-フェニルケイ皮酸サルメテロール又は5-(2,4-ジフルオロフェニル)サリチル酸サルメテロールであることを特徴とする、請求項3又は4記載の医薬組成物。

10

【請求項6】

化合物2が、式2a'

(式中、 R^1 と R^2 は同じでも異なってもよく、水素、メチル又はエチルであり； R^3 と R^4 は同じでも異なってもよく、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、又はメトキシエチルであるか又は R^3 と R^4 が共に架橋基プロピレン、ブチレン、-0-エチレン-0-又は-0-プロピレン-0-の1種である。)

の化合物の塩であることを特徴とする、請求項3又は4の医薬組成物。

【請求項7】

化合物2が、式2a'

(式中、 R^1 と R^2 は同じでも異なってもよく、水素又はエチルであり； R^3 と R^4 は同じでも異なってもよく、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル又はメトキシメチルであるか又は R^3 と R^4 が共に架橋基ブチレン又は-0-エチレン-0-の1種である。)

の化合物の塩であることを特徴とする、請求項3、4又は6記載の医薬組成物。

20

【請求項8】

化合物2が、式2a'

(式中、a) R^1 と R^2 は水素であり、 R^3 と R^4 はエチルである；又は
b) R^1 と R^2 は水素であり、 R^3 と R^4 はメチルである；又は
c) R^1 と R^2 はエチルであり、 R^3 と R^4 は水素である；又は
d) R^1 と R^2 は水素であり、 R^3 と R^4 は共にブチレンである；又は
e) R^1 と R^2 は水素であり、 R^3 と R^4 は共に-0-エチレン-0-である；又は
f) R^1 と R^2 は水素であり、 R^3 と R^4 はtert-ブチルである；又は
g) R^1 と R^2 は水素であり、 R^3 と R^4 はイソプロピルである；又は
h) R^1 と R^2 は水素であり、 R^3 と R^4 はメトキシメチルである。)

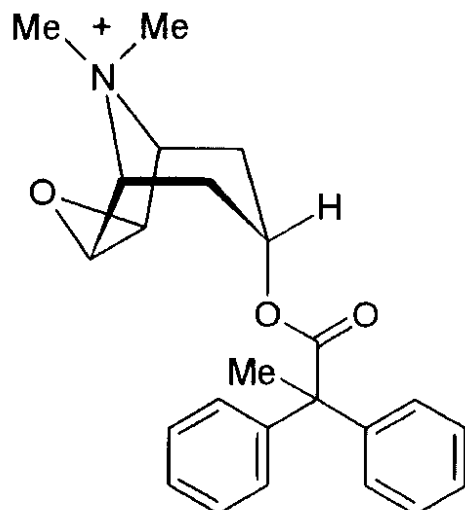
の化合物の塩であることを特徴とする、請求項3、4、6又は7記載の医薬組成物。

30

【請求項9】

下記1'

【化 3】



10

とサルメテロール2'との重量比が約1:30～400:1、好ましくは1:25～200:1の範囲にあることを特徴とする、請求項3～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

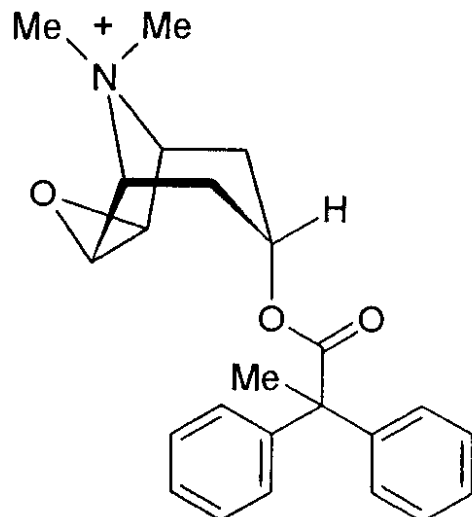
化合物2が塩酸ホルモテロール、硫酸ホルモテロール又はフマル酸ホルモテロールであることを特徴とする、請求項3又は4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 11】

下記1'

【化 4】



30

とホルモテロール2'との重量比が約1:10～300:1、好ましくは1:5～200:1の範囲にあることを特徴とする、請求項10記載の医薬組成物。

【請求項 12】

40

吸入に適した製剤の形であることを特徴とする、請求項1～11のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

吸入用粉末、噴射剤含有計量エアゾール又は噴射剤を含有しない吸入用溶液より選ばれた製剤であることを特徴とする、請求項12記載の医薬組成物。

【請求項 14】

1と2を単糖類、二糖類、オリゴ糖類又は多糖類、多価アルコール類、塩類、又はこれらの賦形剤相互の混合物より選ばれた適切な生理的に許容しうる賦形剤と混合して含有する吸入用粉末であることを特徴とする、請求項13記載の医薬組成物。

【請求項 15】

50

賦形剤の最大平均粒径が250 μ mまで、好ましくは10～150 μ mであることを特徴とする、請求項14記載の吸入用粉末。

【請求項16】

成分として活性物質1と2だけを含む吸入用粉末であることを特徴とする、請求項13記載の医薬組成物。

【請求項17】

1と2を溶解又は分散した形で含む噴射剤含有吸入用エアゾールであることを特徴とする、請求項13記載の医薬組成物。

【請求項18】

噴射ガスとしてn-プロパン、n-ブタン又はイソブタンのような炭化水素又はメタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンの塩素化及び/又はフッ素化誘導体のようなハロゲン炭化水素を含むことを特徴とする、請求項17記載の噴射剤含有吸入用エアゾール。

【請求項19】

噴射ガスがTG11、TG12、TG134a、TG227又はその混合物、好ましくはTG134a、TG227又はその混合物であることを特徴とする、請求項18記載の噴射剤含有吸入用エアゾール。

【請求項20】

5重量%までの活性物質1'及び/又は2'を含むことができることを特徴とする、請求項17～19のいずれか1項に記載の噴射剤含有吸入用エアゾール。

【請求項21】

溶媒として水、エタノール又は水とエタノールの混合物を含む噴射剤を含む吸入用溶液であることを特徴とする、請求項13記載の医薬組成物。

【請求項22】

任意により他の補助溶媒及び/又は賦形剤を含むことを特徴とする、請求項21記載の吸入用溶液。

【請求項23】

補助溶媒としてヒドロキシル基又は他の極性基を有する成分、例えば、アルコール、特にイソプロピルアルコール、グリコール、特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール又はポリオキシエチレン脂肪酸エステルを含むことを特徴とする、請求項22記載の吸入用溶液。

【請求項24】

賦形剤として界面活性剤、安定剤、錯化剤、抗酸化剤及び/又は防腐剤、香味剤、薬理的に許容しうる塩及び/又はビタミンを含むことを特徴とする、請求項22又は23記載の吸入用溶液。

【請求項25】

錯化剤としてエデト酸又はエデト酸の塩、好ましくはエデト酸ナトリウムを含むことを特徴とする、請求項24記載の吸入用溶液。

【請求項26】

呼吸器系の炎症性又は閉塞性疾患、特に喘息又はCOPDを治療する薬剤を調製するための請求項1～25のいずれか1項に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、長時間持続する効果をもつ β_2 作動剤と新規な抗コリン作用剤の塩に基づく新規な医薬組成物、その製法及び呼吸器系疾患を治療するための使用に関する。

発明の説明

本発明は、 β_2 作動剤と新規な抗コリン作用剤の塩1に基づく新規な医薬組成物、その製法及び呼吸器系疾患を治療するための使用に関する。

本発明の範囲内で用いられる抗コリン作用剤は下記式

10

20

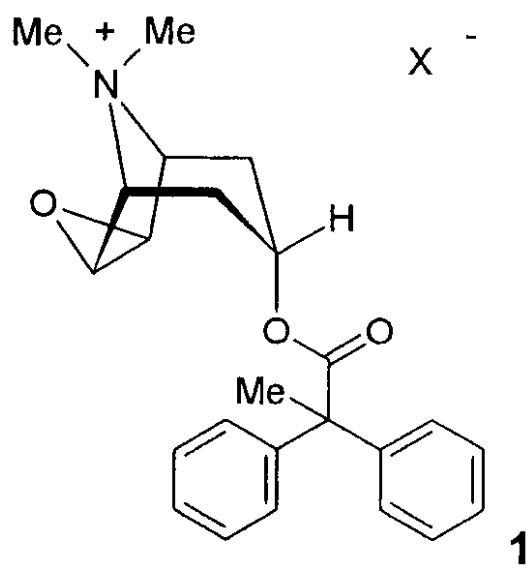
30

40

50

【0002】

【化1】



10

【0003】

(式中、 X^- は1個の負電荷をもつアニオン、好ましくは塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、スルフェートイオン、ホスフェートイオン、メタンスルホネートイオン、ニトレートイオン、マレエートイオン、アセテートイオン、シトレートイオン、フマレートイオン、タルトレートイオン、オキサレートイオン、スクシネートイオン、ベンゾエートイオン及びp-トルエンスルホネートイオンからなる群より選ばれたアニオンである。)

20

を有する塩である。

好ましくは、 X^- が塩化物イオン、臭化物イオン、4-トルエンスルホネートイオン及びメタンスルホネートイオン、好ましくは臭化物イオンより選ばれた1個の負電荷をもつアニオンである

式1の塩が用いられる。

30

最も好ましくは、 X^- が塩化物イオン、臭化物イオン及びメタンスルホネートイオン、好ましくは臭化物イオンより選ばれた1個の負電荷をもつアニオンである

式1の塩が用いられる。

X^- が臭化物イオンである式1の塩が本発明によれば特に好ましい。

抗コリン作用剤は、多くの疾患を治療するために適切に用いることができる。例えば、喘息又はCOPD(慢性閉塞性肺疾患)の治療を特に挙げるべきである。これらの疾患を治療するために、国際出願第92/16528号には、例えば、スコピン、トロペノール又はトロピンの塩基構造をもつ抗コリン作用剤が提唱されている。

国際出願第92/16528号に基づく課題は、長時間持続する活性を特徴とする抗コリン作用的に活性な化合物の調製である。この課題を解決するために、国際出願第92/16528号には、特に、スコピン、トロペノール又はトロピンのベンジル酸エステルが開示されている。

40

慢性疾患を治療するためには、持続作用の長い医薬組成物を調製することがしばしば望ましい。これにより、一般的には、治療効果を達成するために必要とされる濃度の活性物質を体内に長時間、医薬組成物が繰返しあまりにも頻繁に投与されることを必要とせず存在させることが確実になる。更に、活性物質が長い時間間隔で投与される場合には、かなりの程度まで患者の健康の感覚にあずけられる。一日一回(単一用量)投与することにより治療的に良好な効果まで使用し得る医薬組成物を供給することが特に望ましい。一日一回の適用は、患者がその日の特定の時間に薬剤を規則的に取ることにより比較的すぐに慣れることができるという利点がある。

【0004】

50

一日一回の投与用薬剤として用いられる場合には、投与すべき活性物質は特定の要求を満たさなければならない。まず、医薬組成物の投与後に活性の所望される発生は比較的急速に起こらなければならない。理想的には、活性が次のかなり長い期間にわたってできるだけ一定のままでなければならない。一方、医薬組成物の活性の持続時間はほぼ一日の時間をあまり超えてはならない。理想的には、活性物質は、一日一回投与するように企図され且つ活性物質を治療的に適した用量で含有する医薬組成物の調製が適切に制御されるような活性プロファイルをもたなければならない。

国際出願第92/16528号に開示されたスコピン、トロペノール又はトロピンのベンジル酸エステルはこれらのストリンジェントな要求を満たさないことがわかった。上で指定したほぼ一日の期間を著しく超える活性の持続が非常に長いことから、一日一回の単一用量で治療的に用いることができない。

10

驚くべきことに、式1の抗コリン作用剤を1種以上のβ模倣薬2と用いた場合に呼吸器系の炎症性及び/又は閉塞性疾患の治療に予想外の有益な治療効果、特に相乗効果を見ることができる。この相乗効果の観点から、通常の方法の単独治療で用いられる個々の化合物による場合より少ない用量で本発明の薬剤併用を使用し得る。従って、本発明の確実な態様として、更に、例えば、β2作動剤を投与したときに起こり得るような望まれていない副作用が減少する。これに関連した望ましくない副作用は、特に、β模倣薬にしばしば起因する心臓に対する刺激作用、特に頻拍、動悸、狭心症様疼痛、不整脈である。

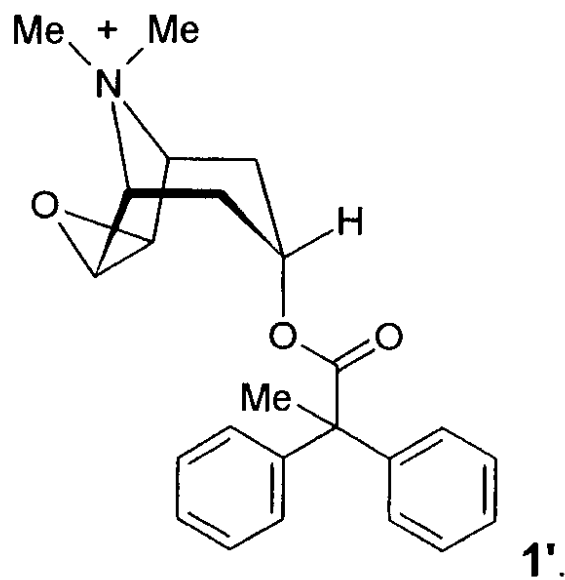
2種の活性物質を単一活性物質製剤で同時に投与した場合も個別製剤で連続して投与した場合も上記の効果を見ることができる。本発明によれば、2種の活性物質成分を単一製剤で同時に投与することが好ましい。

20

本発明の範囲内での下記化合物1'に対するいかなる指示も塩1に含まれる下記式：

【0005】

【化2】



30

【0006】

の薬理的に活性なカチオンに対する指示とみなされるべきである。

上記薬剤併用においては、活性物質1と2は単一製剤に組合わせられてもよく、2つの個別製剤に含まれてもよい。本発明によれば単一製剤中に活性物質1と2を含む医薬組成物が好ましい。

本発明によれば長時間作用するβ模倣薬としてサルメテロール塩又はホルモテロール塩を用いることが好ましい。β模倣薬2なるいかなる指示にもその関連したエナンチオマー又は混合物に対する指示が含まれる。従って、本発明の好ましい化合物2、サルメテロールやホルモテロールの塩には、R-サルメテロール、S-サルメテロール、R,R-ホルモテロール、S,S-ホルモテロール、R,S-ホルモテロール、S,R-ホルモテロールの関連したエナンチ

40

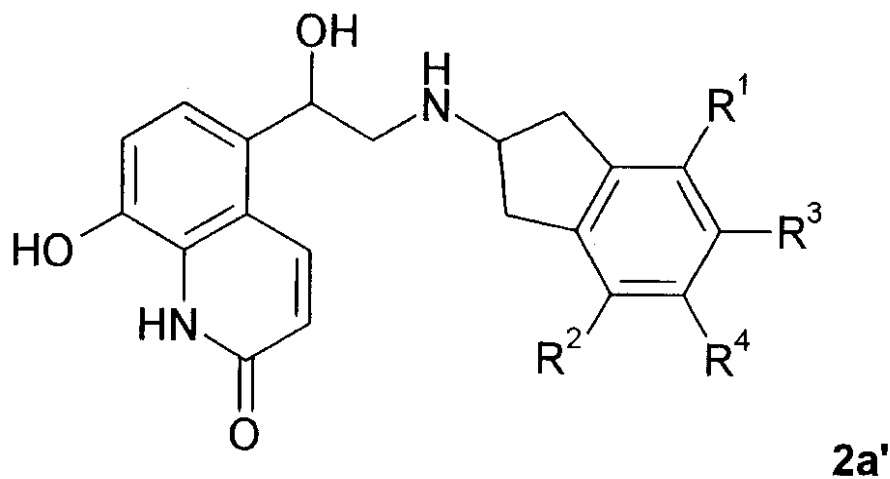
50

オマー塩、又はその混合物が含まれ、R-サルメテロールやR,R-ホルモテロールのエナンチオマー塩が特に重要である。化合物2は、本発明によればその水和物又は溶媒和物の形で存在することができる。

長時間作用するβ模倣薬2は、下記式2a'

【0007】

【化3】



10

20

【0008】

(式中、 R^1 と R^2 は同じでも異なってもよく、水素又は C_1 - C_4 -アルキルであり； R^3 と R^4 は同じでも異なってもよく、水素、 C_1 - C_4 -アルキル、-O- C_1 - C_4 -アルキル、- C_1 - C_4 -アルキレン-O- C_1 - C_4 -アルキルであるか又は R^3 と R^4 が共に架橋基 C_1 - C_4 -アルキレン-又は-O- C_1 - C_4 -アルキレン-O-の1種である。)

を有する化合物の塩であってもよい。

好ましくは、 R^1 と R^2 が同じでも異なってもよく、水素、メチル又はエチルであり； R^3 と R^4 が同じでも異なってもよく、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、又はメトキシエチルであるか又は R^3 と R^4 が共に架橋基プロピレン、ブチレン、-O-エチレン-O-又は-O-プロピレン-O-の1種である

30

式2a'の化合物の塩が本発明の併用に用いられる。

更に好ましくは、 R^1 と R^2 が同じでも異なってもよく、水素又はエチル、好ましくは水素であり；

R^3 と R^4 が同じでも異なってもよく、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル又はメトキシメチルであるか又は

R^3 と R^4 が共に架橋基ブチレン又は-O-エチレン-O-の1種である

式2a'の化合物の塩が本発明の併用に用いられる。

最も好ましくは、本発明によれば、次の式2a'の化合物の塩、

式中、a) R^1 と R^2 は水素であり、 R^3 と R^4 はエチルである；又は

b) R^1 と R^2 は水素であり、 R^3 と R^4 はメチルである；又は

c) R^1 と R^2 はエチルであり、 R^3 と R^4 は水素である；又は

d) R^1 と R^2 は水素であり、 R^3 と R^4 は共にブチレンである；又は

e) R^1 と R^2 は水素であり、 R^3 と R^4 は共に-O-エチレン-O-である；又は

f) R^1 と R^2 は水素であり、 R^3 と R^4 はtert-ブチルである；又は

g) R^1 と R^2 は水素であり、 R^3 と R^4 はイソプロピルである；又は

h) R^1 と R^2 は水素であり、 R^3 と R^4 はメトキシメチルである、

が本発明の併用に用いられる。

40

式2a'の化合物は、国際出願第00/75114号から既知である。

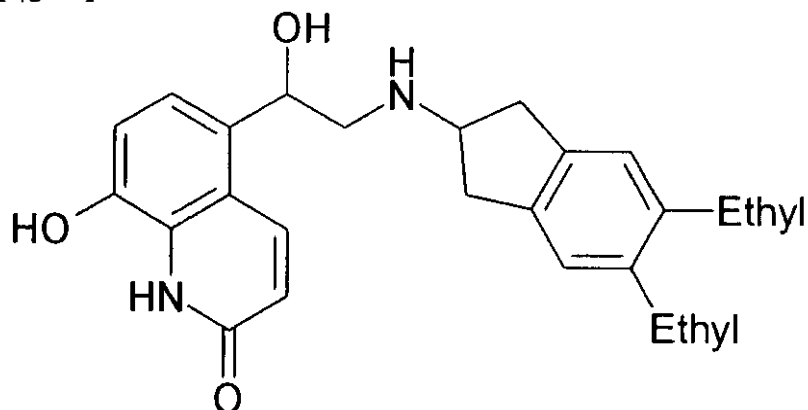
上記化合物のa)(式中、 R^1 と R^2 は水素であり、 R^3 と R^4 はエチルである。)に定義された

50

構造は、本発明の薬剤併用に例外的に重要である。この化合物の酸付加塩を以後化合物2aと呼び、この化合物の遊離塩基に対するいかなる指示も下記式：

【0009】

【化4】



2aa'

10

【0010】

で表される呼称2aa'を特徴とする。

本発明の医薬組成物においては、式2a'の化合物の塩はそのラセミ体、エナンチオマー又は混合物の形で存在することができる。エナンチオマーのラセミ体からの分離は、当該技術において既知の方法(例えば、キラル相によるクロマトグラフィー等)を用いて行うことができる。式2a'の化合物の塩がエナンチオマーの形で用いられる場合には、C-OH基がR配置のエナンチオマーを用いることが特に好ましい。

20

用いられるアルキル基は、特にことわらない限り、炭素原子1~4個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。例としては、メチル、エチル、プロピル又はブチルが挙げられる。基メチル、エチル、プロピル又はブチルは、略号Me、Et、Prop又はBuによって表されてもよい。定義プロピルやブチルには、特にことわらない限り、対象の基の可能な異性体がすべて含まれる。従って、例えば、プロピルにはn-プロピルとイソプロピルが含まれ、ブチルにはイソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等が含まれる。

用いられるアルキレン基は、特にことわらない限り、炭素原子1~4個を有する分枝鎖又は直鎖二重結合アルキル架橋である。例としては、メチレン、エチレン、プロピレン又はブチレンが挙げられる。

30

用いられるアルキルオキシ基(-O-C₁-C₄-アルキル基としても知られる)は、特にことわらない限り、酸素原子を介して結合する炭素原子1~4個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。例えば、次の基：メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ又はブチルオキシを挙げることができる。基メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ又はブチルオキシは、略号MeO、EtO、PropO又はBuOによって表されてもよい。特にことわらない限り、定義プロピルオキシやブチルオキシには対象の基の可能な異性体がすべて含まれる。従って、例えば、プロピルオキシにはn-プロピルオキシとイソプロピルオキシが含まれ、ブチルオキシにはイソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等が含まれる。アルコキシなる語は、おそらくはアルキルオキシなる語の代わりに本発明の範囲内で用いることができる。基メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ又はブチルオキシもメトキシ、エトキシ、プロポキシ又はブトキシと呼ばれてもよい。

40

【0011】

アルキレン-アルキルオキシ基は、特にことわらない限り、アルキルオキシ基でモノ、ジ又はトリ置換、好ましくはモノ置換されてもよい炭素原子1~4個を有する分枝鎖又は直鎖二重結合アルキル架橋である。

本発明の範囲内で化合物2に対するいずれの指示もその生理的に許容しうる酸付加塩に対する指示を意味すると取るべきである。本発明のβ模倣薬2の生理的に許容しうる酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コ

50

ハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、1-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボン酸、4-フェニルケイ皮酸、5-(2,4-ジフルオロフェニル)サリチル酸又はマレイン酸の塩より選ばれる薬学的に許容しうる塩である薬学的に許容しうる塩である。所望される場合には、塩2を調製するために上記酸の混合物を用いることができる。

本発明によれば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、4-フェニルコハク酸塩、5-(2,4-ジフルオロフェニル)サリチル酸塩、マレイン酸塩又はキシナホ酸塩より選ばれたβ模倣薬2の塩が好ましい。サルメテロールの場合には、塩酸塩、硫酸塩、4-フェニルケイ皮酸塩、5-(2,4-ジフルオロフェニル)サリチル酸塩又はキシナホ酸塩より選ばれた2の塩が特に好ましく、4-フェニルケイ皮酸塩、5-(2,4-ジフルオロフェニル)サリチル酸塩、特にキシナホ酸塩が特に重要である。ホルモテロールの場合には、塩酸塩、硫酸塩、フマル酸塩より選ばれた2の塩が特に好ましく、塩酸塩又はフマル酸塩が特に好ましい。フマル酸ホルモテロールが本発明によれば例外的に重要である。最も好ましくは、化合物2aa'の場合には、2の塩は塩酸塩又はマレイン酸塩より選ばれ、マレイン酸塩が特に好ましい。

本発明が塩の形でないβ模倣薬に関係する場合には、化合物2'に対する指示によって表される。例えば、塩の形でない本発明の好ましいβ模倣薬2'にはホルモテロール、サルメテロール又は式2a'の化合物の遊離塩基が含まれるが、本発明の特に好ましい化合物2はキシナホ酸サルメテロール、フマル酸ホルモテロール又は式2a'の化合物の酸付加塩2aである。

【0012】

本発明の範囲内のβ模倣薬2は、おそらく交感神経刺激剤又はベータ₂-作動剤(β₂-作動剤)と言われることもある。これらの用語はすべて本発明のために同じ意味とみなされるべきである。

一態様においては、本発明は、治療的に有効な量の1と2に加えて薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。他の形態においては、本発明は、治療的に有効な量の1と2に加えていかなる薬学的に許容しうる担体も含まない上記医薬組成物に関する。

本発明は、また、呼吸器系の炎症性又は閉塞性疾患を治療するために長時間作用するβ模倣薬2も含有する医薬組成物を調製するための治療的に有効な量の塩1の使用に関する。好ましくは、本発明は、また、喘息又はCOPDを治療する医薬組成物を調製するための上記使用に関する。

本発明の範囲内の化合物1と2は同時に又は連続して投与することができるが、本発明によれば化合物1と2を同時に投与することが好ましい。

本発明は、更に、呼吸器系の炎症性又は閉塞性疾患、特に喘息又はCOPDを治療するための治療的に有効な量の塩1と長時間作用するβ模倣薬2の使用に関する。

活性物質1と2が本発明の活性物質の併用に用いることができる割合は、可変である。活性物質1と2はおそらく溶媒和物又は水和物の形で存在していることがある。化合物1と2の選択によっては、本発明の範囲内で用いることができる重量比は種々の塩の形の異なる分子量に基づいて変化する。それ故、下で指定される重量比はカチオン1'とβ模倣薬サルメテロール、ホルモテロール、本発明の好ましい化合物2aa' (=R¹とR²が水素であり、R³とR⁴がエチルである式2a)の遊離塩基2'に対するものとした。

本発明の薬剤併用は、ホルモテロールの場合には1'と2'を、例えば、1:10~300:1、好ましくは1:5~200:1、好ましくは1:3~150:1、更に好ましくは1:2~100:1の範囲にある重量比で含むことができる。

【0013】

例えば、本発明の範囲を制限しない本発明の1と2の好ましい併用は、カチオン1'とホルモテロール2'を次の重量比: 1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1、26:1、27:1、28:1、29:1、30:1、31:1、32:1、33:1、34:1、35:1、36:1、37:1、38:1、39:1、40:1、41:1、42:1、43:1、44:1、45:1、46:1、47:1、48:1、49:1、50:1、51:1、52:1、53:1、54:1、55:1、56:1、57:1、58:1、59:1、60:1、61

:1、62:1、63:1、64:1、65:1、66:1、67:1、68:1、69:1、70:1、71:1、72:1、73:1、74:1、75:1、76:1、77:1、78:1、79:1、80:1、81:1、82:1、83:1、84:1、85:1、86:1、87:1、88:1、89:1、90:1、91:1、92:1、93:1、94:1、95:1、96:1、97:1、98:1、99:1、100:1で含むことができる。

1と2の併用を含む本発明の医薬組成物は、通常は、薬理的に活性なカチオン1'とホルモテロール2'が5～5000 μ g、好ましくは10～2000 μ g、更に好ましくは15～1000 μ g、更に良好には20～800 μ g、好ましくは本発明によれば、30～600 μ g、好ましくは40～500 μ gの用量で共に存在するように投与される。

例えば、本発明の1と2の併用は、カチオン1'とホルモテロール2'の量を1回の用量につき全投薬量が約10 μ g、15 μ g、20 μ g、25 μ g、30 μ g、35 μ g、40 μ g、45 μ g、50 μ g、55 μ g、60 μ g、65 μ g、70 μ g、75 μ g、80 μ g、85 μ g、90 μ g、95 μ g、100 μ g、105 μ g、110 μ g、115 μ g、120 μ g、125 μ g、130 μ g、135 μ g、140 μ g、145 μ g、150 μ g、155 μ g、160 μ g、165 μ g、170 μ g、175 μ g、180 μ g、185 μ g、190 μ g、195 μ g、200 μ g、205 μ g、210 μ g、215 μ g、220 μ g、225 μ g、230 μ g、235 μ g、240 μ g、245 μ g、250 μ g、255 μ g、260 μ g、265 μ g、270 μ g、275 μ g、280 μ g、285 μ g、290 μ g、295 μ g、300 μ g、305 μ g、310 μ g、315 μ g、320 μ g、325 μ g、330 μ g、335 μ g、340 μ g、345 μ g、350 μ g、355 μ g、360 μ g、365 μ g、370 μ g、375 μ g、380 μ g、385 μ g、390 μ g、395 μ g、400 μ g、405 μ g、410 μ g、415 μ g、420 μ g、425 μ g、430 μ g、435 μ g、440 μ g、445 μ g、450 μ g、455 μ g、460 μ g、465 μ g、470 μ g、475 μ g、480 μ g、485 μ g、490 μ g、495 μ g、500 μ g、505 μ g、510 μ g、515 μ g、520 μ g、525 μ g、530 μ g、535 μ g、540 μ g、545 μ g、550 μ g、555 μ g、560 μ g、565 μ g、570 μ g、575 μ g、580 μ g、585 μ g、590 μ g、595 μ g、600 μ g等であるように含有する。上で指定した1回の用量に対して示した投薬量は実際に述べられる数値に限定するものとしてみなすべきでないことは当業者に明らかである。当業者に明らかのように、約 $\pm 2.5\mu$ gのばらつき、特に少数範囲でのばらつきが含まれる。これらの投薬量範囲においては、活性物質1'と2'は上で示した重量比で存在することができる。

【0014】

例えば、本発明の範囲をそれに限定しない本発明の1と2の併用は、カチオン1'とホルモテロール2'の量を各々1回の用量につき8.3 μ gの1'と2.5 μ gの2'、8.3 μ gの1'と4.9 μ gの2'、8.3 μ gの1'と9.8 μ gの2'、8.3 μ gの1'と14.7 μ gの2'、8.3 μ gの1'と19.6 μ gの2'、8.3 μ gの1'と24.4 μ gの2'、16.5 μ gの1'と2.5 μ gの2'、16.5 μ gの1'と4.9 μ gの2'、16.5 μ gの1'と9.8 μ gの2'、16.5 μ gの1'と14.7 μ gの2'、16.5 μ gの1'と19.6 μ gの2'、16.5 μ gの1'と24.4 μ gの2'、33.0 μ gの1'と2.5 μ gの2'、33.0 μ gの1'と4.9 μ gの2'、33.0 μ gの1'と9.8 μ gの2'、33.0 μ gの1'と14.7 μ gの2'、33.0 μ gの1'と19.6 μ gの2'、33.0 μ gの1'と24.4 μ gの2'、49.5 μ gの1'と2.5 μ gの2'、49.5 μ gの1'と4.9 μ gの2'、49.5 μ gの1'と9.8 μ gの2'、49.5 μ gの1'と14.7 μ gの2'、49.5 μ gの1'と19.6 μ gの2'、49.5 μ gの1'と24.4 μ gの2'、82.6 μ gの1'と2.5 μ gの2'、82.6 μ gの1'と4.9 μ gの2'、82.6 μ gの1'と9.8 μ gの2'、82.6 μ gの1'と14.7 μ gの2'、82.6 μ gの1'と19.6 μ gの2'、82.6 μ gの1'と24.4 μ gの2'、165.1 μ gの1'と2.5 μ gの2'、165.1 μ gの1'と4.9 μ gの2'、165.1 μ gの1'と9.8 μ gの2'、165.1 μ gの1'と14.7 μ gの2'、165.1 μ gの1'と19.6 μ gの2'、165.1 μ gの1'と24.4 μ gの2'、206.4 μ gの1'と2.5 μ gの2'、206.4 μ gの1'と4.9 μ gの2'、206.4 μ gの1'と9.8 μ gの2'、206.4 μ gの1'と14.7 μ gの2'、206.4 μ gの1'と19.6 μ gの2'、206.4 μ gの1'と24.4 μ gの2'、412.8 μ gの1'と2.5 μ gの2'、412.8 μ gの1'と4.9 μ gの2'、412.8 μ gの1'と9.8 μ gの2'、412.8 μ gの1'と14.7 μ gの2'、412.8 μ gの1'と19.6 μ gの2'、412.8 μ gの1'と24.4 μ gの2'が存在するように含有することができる。

臭化物が塩1として用いられ且つ2がフマル酸ホルモテロールである活性物質併用が本発明の1と2の好ましい併用として用いられる場合には、例として挙げられる1回の用量に対して投与される活性物質1'と2'の量は、1回の用量に対して投与される1と2の次の量：10 μ gの1と2.9 μ gの2、10 μ gの1と5.7 μ gの2、10 μ gの1と11.5 μ gの2、10 μ gの1と17.2 μ gの2、10 μ gの1と22.9 μ gの2、10 μ gの1と28.5 μ gの2、20 μ gの1と2.9 μ gの2、20 μ gの1と5.7 μ gの2、20 μ gの1と11.5 μ gの2、20 μ gの1と17.2 μ gの2、20 μ gの1と22.9 μ gの2、20

μg の1と28.5 μg の2、40 μg の1と2.9 μg の2、40 μg の1と5.7 μg の2、40 μg の1と11.5 μg の2、40 μg の1と17.2 μg の2、40 μg の1と22.9 μg の2、40 μg の1と28.5 μg の2、60 μg の1と2.9 μg の2、60 μg の1と5.7 μg の2、60 μg の1と11.5 μg の2、60 μg の1と17.2 μg の2、60 μg の1と22.9 μg の2、60 μg の1と28.5 μg の2、100 μg の1と2.9 μg の2、100 μg の1と5.7 μg の2、100 μg の1と11.5 μg の2、100 μg の1と17.2 μg の2、100 μg の1と22.9 μg の2、100 μg の1と28.5 μg の2、200 μg の1と2.9 μg の2、200 μg の1と5.7 μg の2、200 μg の1と11.5 μg の2、200 μg の1と17.2 μg の2、200 μg の1と22.9 μg の2、200 μg の1と28.5 μg の2、250 μg の1と2.9 μg の2、250 μg の1と5.7 μg の2、250 μg の1と11.5 μg の2、250 μg の1と17.2 μg の2、250 μg の1と22.9 μg の2、250 μg の1と28.5 μg の2、500 μg の1と2.9 μg の2、500 μg の1と5.7 μg の2、500 μg の1と11.5 μg の2、500 μg の1と17.2 μg の2、500 μg の1と22.9 μg の2、500 μg の1と28.5 μg の2に対応する。

10

【0015】

2がフマル酸ホルモテロール2水和物であり且つ塩1が臭化物である活性物質併用が本発明の1と2の好ましい併用として用いられる場合には、例として挙げられる1回の用量に対して投与される活性物質1'と2'の量は、1回の用量に対して投与される1と2の次の量：10 μg の1と3 μg の2、10 μg の1と6 μg の2、10 μg の1と12 μg の2、10 μg の1と18 μg の2、10 μg の1と24 μg の2、10 μg の1と30 μg の2、20 μg の1と3 μg の2、20 μg の1と6 μg の2、20 μg の1と12 μg の2、20 μg の1と18 μg の2、20 μg の1と24 μg の2、20 μg の1と30 μg の2、40 μg の1と3 μg の2、40 μg の1と6 μg の2、40 μg の1と12 μg の2、40 μg の1と18 μg の2、40 μg の1と24 μg の2、40 μg の1と30 μg の2、60 μg の1と3 μg の2、60 μg の1と6 μg の2、60 μg の1と12 μg の2、60 μg の1と18 μg の2、60 μg の1と24 μg の2、60 μg の1と30 μg の2、100 μg の1と3 μg の2、100 μg の1と6 μg の2、100 μg の1と12 μg の2、100 μg の1と18 μg の2、100 μg の1と24 μg の2、100 μg の1と30 μg の2、200 μg の1と3 μg の2、200 μg の1と6 μg の2、200 μg の1と12 μg の2、200 μg の1と18 μg の2、200 μg の1と24 μg の2、200 μg の1と30 μg の2、250 μg の1と3 μg の2、250 μg の1と6 μg の2、250 μg の1と12 μg の2、250 μg の1と18 μg の2、250 μg の1と24 μg の2、250 μg の1と30 μg の2、500 μg の1と3 μg の2、500 μg の1と6 μg の2、500 μg の1と12 μg の2、500 μg の1と18 μg の2、500 μg の1と24 μg の2、500 μg の1と30 μg の2に対応する。

20

本発明の活性物質併用は、1'と2'を、サルメテロールの場合には、例えば、約1:30~400:1、好ましくは1:25~200:1、好ましくは1:20~100:1、更に好ましくは1:15~50:1の範囲の重量比で含有することができる。

30

例えば、本発明の範囲を制限しない本発明の1と2の好ましい併用は、カチオン1'とサルメテロール2'を次の重量比：1:15、1:14、1:13、1:12、1:11、1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1、26:1、27:1、28:1、29:1、30:1、31:1、32:1、33:1、34:1、35:1で含むことができる。

1と2の併用を含む本発明の医薬組成物は、通常は、カチオン1'とサルメテロール2'が5~5000 μg 、好ましくは10~2000 μg 、更に好ましくは15~1000 μg 、なお更に好ましくは20~800 μg 、好ましくは本発明によれば、30~750 μg 、好ましくは40~700 μg の用量で共に存在するように投与される。

40

【0016】

例えば、本発明の1と2の併用は、1'とサルメテロール2'の量を1回の用量につき全投薬量が約15 μg 、20 μg 、25 μg 、30 μg 、35 μg 、40 μg 、45 μg 、50 μg 、55 μg 、60 μg 、65 μg 、70 μg 、75 μg 、80 μg 、85 μg 、90 μg 、95 μg 、100 μg 、105 μg 、110 μg 、115 μg 、120 μg 、125 μg 、130 μg 、135 μg 、140 μg 、145 μg 、150 μg 、155 μg 、160 μg 、165 μg 、170 μg 、175 μg 、180 μg 、185 μg 、190 μg 、195 μg 、200 μg 、205 μg 、210 μg 、215 μg 、220 μg 、225 μg 、230 μg 、235 μg 、240 μg 、245 μg 、250 μg 、255 μg 、260 μg 、265 μg 、270 μg 、275 μg 、280 μg 、285 μg 、290 μg 、295 μg 、300 μg 、305 μg 、310 μg 、315 μg 、320 μg 、325 μg 、330 μg 、335 μg 、340 μg 、345 μg 、350 μg 、355 μg 、360 μg 、365 μg 、370

50

μg、375 μg、380 μg、385 μg、390 μg、395 μg、400 μg、405 μg、410 μg、415 μg、420 μg、425 μg、430 μg、435 μg、440 μg、445 μg、450 μg、455 μg、460 μg、465 μg、470 μg、475 μg、480 μg、485 μg、490 μg、495 μg、500 μg、505 μg、510 μg、515 μg、520 μg、525 μg、530 μg、535 μg、540 μg、545 μg、550 μg、555 μg、560 μg、565 μg、570 μg、575 μg、580 μg、585 μg、590 μg、595 μg、600 μg、605 μg、610 μg、615 μg、620 μg、625 μg、630 μg、635 μg、640 μg、645 μg、650 μg、655 μg、660 μg、665 μg、670 μg、675 μg、680 μg、685 μg、690 μg、695 μg、700 μg等であるように含有する。上で指定した1回の用量に対して示した投薬量は実際に述べられる数値に限定するものとしてみなすべきでないことは当業者に明らかである。当業者に明らかのように、約±2.5 μgのばらつき、特に少数範囲でのばらつきが含まれる。これらの投薬量範囲においては、活性物質1'と2'は上で示した重量比で存在することができる。

例えば、本発明の範囲をそれに限定しない本発明の1と2の併用は、カチオン1'とサルメテロール2'の量を各々1回の用量につき、例えば、8.3 μgの1'と12.5 μgの2'、8.3 μgの1'と25 μgの2'、8.3 μgの1'と50 μgの2'、8.3 μgの1'と75 μgの2'、8.3 μgの1'と100 μgの2'、8.3 μgの1'と200 μgの2'、16.5 μgの1'と12.5 μgの2'、16.5 μgの1'と25 μgの2'、16.5 μgの1'と50 μgの2'、16.5 μgの1'と75 μgの2'、16.5 μgの1'と100 μgの2'、16.5 μgの1'と200 μgの2'、33.0 μgの1'と12.5 μgの2'、33.0 μgの1'と25 μgの2'、33.0 μgの1'と50 μgの2'、33.0 μgの1'と75 μgの2'、33.0 μgの1'と100 μgの2'、33.0 μgの1'と200 μgの2'、49.5 μgの1'と12.5 μgの2'、49.5 μgの1'と25 μgの2'、49.5 μgの1'と50 μgの2'、49.5 μgの1'と75 μgの2'、49.5 μgの1'と100 μgの2'、49.5 μgの1'と200 μgの2'、82.6 μgの1'と12.5 μgの2'、82.6 μgの1'と25 μgの2'、82.6 μgの1'と50 μgの2'、82.6 μgの1'と75 μgの2'、82.6 μgの1'と100 μgの2'、82.6 μgの1'と200 μgの2'、165.1 μgの1'と12.5 μgの2'、165.1 μgの1'と25 μgの2'、165.1 μgの1'と50 μgの2'、165.1 μgの1'と75 μgの2'、165.1 μgの1'と100 μgの2'、165.1 μgの1'と200 μgの2'、206.4 μgの1'と12.5 μgの2'、206.4 μgの1'と25 μgの2'、206.4 μgの1'と50 μgの2'、206.4 μgの1'と75 μgの2'、206.4 μgの1'と100 μgの2'、206.4 μgの1'と200 μgの2'、412.8 μgの1'と12.5 μgの2'、412.8 μgの1'と25 μgの2'、412.8 μgの1'と50 μgの2'、412.8 μgの1'と75 μgの2'、412.8 μgの1'と100 μgの2'、412.8 μgの1'と200 μgの2'が存在するように含有することができる。

【0017】

臭化物が塩1として用いられ且つ2がキシナホ酸サルメテロールである活性物質の併用が本発明の1と2の好ましい併用として用いられる場合には、上で指定した1回の用量に対して投与される活性物質1'と2'の量は、1回の用量に対して投与される1と2の次の量：10 μgの1と18.2 μgの2、10 μgの1と36.3 μgの2、10 μgの1と72.6 μgの2、10 μgの1と108.9 μgの2、10 μgの1と145.2 μgの2、10 μgの1と290.4 μgの2、20 μgの1と18.2 μgの2、20 μgの1と36.3 μgの2、20 μgの1と72.6 μgの2、20 μgの1と108.9 μgの2、20 μgの1と145.2 μgの2、20 μgの1と290.4 μgの2、40 μgの1と18.2 μgの2、40 μgの1と36.3 μgの2、40 μgの1と72.6 μgの2、40 μgの1と108.9 μgの2、40 μgの1と145.2 μgの2、40 μgの1と290.4 μgの2、60 μgの1と18.2 μgの2、60 μgの1と36.3 μgの2、60 μgの1と72.6 μgの2、60 μgの1と108.9 μgの2、60 μgの1と145.2 μgの2、60 μgの1と290.4 μgの2、100 μgの1と18.2 μgの2、100 μgの1と36.3 μgの2、100 μgの1と72.6 μgの2、100 μgの1と108.9 μgの2、100 μgの1と145.2 μgの2、100 μgの1と290.4 μgの2、200 μgの1と18.2 μgの2、200 μgの1と36.3 μgの2、200 μgの1と72.6 μgの2、200 μgの1と108.9 μgの2、200 μgの1と145.2 μgの2、200 μgの1と290.4 μgの2、250 μgの1と18.2 μgの2、250 μgの1と36.3 μgの2、250 μgの1と72.6 μgの2、250 μgの1と108.9 μgの2、250 μgの1と145.2 μgの2、250 μgの1と290.4 μgの2、500 μgの1と18.2 μgの2、500 μgの1と36.3 μgの2、500 μgの1と72.6 μgの2、500 μgの1と108.9 μgの2、500 μgの1と145.2 μgの2、500 μgの1と290.4 μgの2に対応する。

1回の用量につき投与される本発明の医薬組成物中の活性物質量は、キシナホ酸サルメテロールの代わりに本発明に従って好ましく用いられる化合物2サルメテロール-4-フェニルケイ皮酸塩(4-フェニルシンナメート)やサルメテロール-5-(2,4-ジフルオロフェニル)サリチル酸塩(5-(2,4-ジフルオロフェニル)サリシレート)が用いられる場合にも同様に計

算し得る。

本発明の活性物質併用は、1'と2aa'を約1:30~400:1、好ましくは1:25~200:1、好ましくは1:20~100:1、更に好ましくは1:15~50:1の範囲にある重量比で含有することができる。

例えば、本発明の範囲を制限しない本発明の1と2の好ましい併用は、カチオン1'とサルメテロール2aa'を次の重量比：1:15、1:14、1:13、1:12、1:11、1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1、26:1、27:1、28:1、29:1、30:1、31:1、32:1、33:1、34:1、35:1で含むことができる。

1と2の併用を含む本発明の医薬組成物は、通常は、カチオン1'と化合物2aa'が5~5000 μg 、好ましくは10~2000 μg 、更に好ましくは15~1000 μg 、なお更に好ましくは20~800 μg 、好ましくは本発明によれば、30~750 μg 、好ましくは40~700 μg の用量で共に含むように投与される。

【0018】

例えば、本発明の1と2の併用は、1'と2aa'の量を1回の用量につき全投薬量が約15 μg 、20 μg 、25 μg 、30 μg 、35 μg 、40 μg 、45 μg 、50 μg 、55 μg 、60 μg 、65 μg 、70 μg 、75 μg 、80 μg 、85 μg 、90 μg 、95 μg 、100 μg 、105 μg 、110 μg 、115 μg 、120 μg 、125 μg 、130 μg 、135 μg 、140 μg 、145 μg 、150 μg 、155 μg 、160 μg 、165 μg 、170 μg 、175 μg 、180 μg 、185 μg 、190 μg 、195 μg 、200 μg 、205 μg 、210 μg 、215 μg 、220 μg 、225 μg 、230 μg 、235 μg 、240 μg 、245 μg 、250 μg 、255 μg 、260 μg 、265 μg 、270 μg 、275 μg 、280 μg 、285 μg 、290 μg 、295 μg 、300 μg 、305 μg 、310 μg 、315 μg 、320 μg 、325 μg 、330 μg 、335 μg 、340 μg 、345 μg 、350 μg 、355 μg 、360 μg 、365 μg 、370 μg 、375 μg 、380 μg 、385 μg 、390 μg 、395 μg 、400 μg 、405 μg 、410 μg 、415 μg 、420 μg 、425 μg 、430 μg 、435 μg 、440 μg 、445 μg 、450 μg 、455 μg 、460 μg 、465 μg 、470 μg 、475 μg 、480 μg 、485 μg 、490 μg 、495 μg 、500 μg 、505 μg 、510 μg 、515 μg 、520 μg 、525 μg 、530 μg 、535 μg 、540 μg 、545 μg 、550 μg 、555 μg 、560 μg 、565 μg 、570 μg 、575 μg 、580 μg 、585 μg 、590 μg 、595 μg 、600 μg 、605 μg 、610 μg 、615 μg 、620 μg 、625 μg 、630 μg 、635 μg 、640 μg 、645 μg 、650 μg 、655 μg 、660 μg 、665 μg 、670 μg 、675 μg 、680 μg 、685 μg 、690 μg 、695 μg 、700 μg 等であるように含有する。上で指定した1回の用量に対して示した投薬量は実際に述べられる数値に限定するものとしてみなすべきでないことは当業者に明らかである。当業者に明らかのように、約 $\pm 2.5 \mu\text{g}$ のばらつき、特に少数範囲でのばらつきが含まれる。これらの投薬量範囲においては、活性物質1'と2aa'は上で示した重量比で存在することができる。

例えば、本発明の範囲をそれに限定しない本発明の1と2の併用は、カチオン1'と2aa'の量を各々1回の用量につき、例えば、8.3 μg の1'と12.5 μg の2aa'、8.3 μg の1'と25 μg の2aa'、8.3 μg の1'と50 μg の2aa'、8.3 μg の1'と75 μg の2aa'、8.3 μg の1'と100 μg の2aa'、8.3 μg の1'と200 μg の2aa'、16.5 μg の1'と12.5 μg の2aa'、16.5 μg の1'と25 μg の2aa'、16.5 μg の1'と50 μg の2aa'、16.5 μg の1'と75 μg の2aa'、16.5 μg の1'と100 μg の2aa'、16.5 μg の1'と200 μg の2aa'、33.0 μg の1'と12.5 μg の2aa'、33.0 μg の1'と25 μg の2aa'、33.0 μg の1'と50 μg の2aa'、33.0 μg の1'と75 μg の2aa'、33.0 μg の1'と100 μg の2aa'、33.0 μg の1'と200 μg の2aa'、49.5 μg の1'と12.5 μg の2aa'、49.5 μg の1'と25 μg の2aa'、49.5 μg の1'と50 μg の2aa'、49.5 μg の1'と75 μg の2aa'、49.5 μg の1'と100 μg の2aa'、49.5 μg の1'と200 μg の2aa'、82.6 μg の1'と12.5 μg の2aa'、82.6 μg の1'と25 μg の2aa'、82.6 μg の1'と50 μg の2aa'、82.6 μg の1'と75 μg の2aa'、82.6 μg の1'と100 μg の2aa'、82.6 μg の1'と200 μg の2aa'、165.1 μg の1'と12.5 μg の2aa'、165.1 μg の1'と25 μg の2aa'、165.1 μg の1'と50 μg の2aa'、165.1 μg の1'と75 μg の2aa'、165.1 μg の1'と100 μg の2aa'、165.1 μg の1'と200 μg の2aa'、206.4 μg の1'と12.5 μg の2aa'、206.4 μg の1'と25 μg の2aa'、206.4 μg の1'と50 μg の2aa'、206.4 μg の1'と75 μg の2aa'、206.4 μg の1'と100 μg の2aa'、206.4 μg の1'と200 μg の2aa'、412.8 μg の1'と12.5 μg の2aa'、412.8 μg

の1'と25 μ gの2aa'、412.8 μ gの1'と50 μ gの2aa'、412.8 μ gの1'と75 μ gの2aa'、412.8 μ gの1'と100 μ gの2aa'、412.8 μ gの1'と200 μ gの2aa'を含むように含有することができる。

【0019】

塩1が臭化物として用いられ且つ2aaが化合物2aa'のマレイン酸塩である活性物質併用が本発明の1と2の好ましい併用として用いられる場合には、例として挙げられる1回の用量に対して投与される活性物質1'と2aa'の量は、1回の用量に対して投与される1と2aaの次の量：10 μ gの1と16.2 μ gの2aa、10 μ gの1と32.4 μ gの2aa、10 μ gの1と64.8 μ gの2aa、10 μ gの1と97.2 μ gの2aa、10 μ gの1と129.6 μ gの2aa、10 μ gの1と259.2 μ gの2aa、20 μ gの1と16.2 μ gの2aa、20 μ gの1と32.4 μ gの2aa、20 μ gの1と64.8 μ gの2aa、20 μ gの1と97.2 μ gの2aa、20 μ gの1と129.6 μ gの2aa、20 μ gの1と259.2 μ gの2aa、40 μ gの1と16.2 μ gの2aa、40 μ gの1と32.4 μ gの2aa、40 μ gの1と64.8 μ gの2aa、40 μ gの1と97.2 μ gの2aa、40 μ gの1と129.6 μ gの2aa、40 μ gの1と259.2 μ gの2aa、60 μ gの1と16.2 μ gの2aa、60 μ gの1と32.4 μ gの2aa、60 μ gの1と64.8 μ gの2aa、60 μ gの1と97.2 μ gの2aa、60 μ gの1と129.6 μ gの2aa、60 μ gの1と259.2 μ gの2aa、100 μ gの1と16.2 μ gの2aa、100 μ gの1と32.4 μ gの2aa、100 μ gの1と64.8 μ gの2aa、100 μ gの1と97.2 μ gの2aa、100 μ gの1と129.6 μ gの2aa、100 μ gの1と259.2 μ gの2aa、200 μ gの1と16.2 μ gの2aa、200 μ gの1と32.4 μ gの2aa、200 μ gの1と64.8 μ gの2aa、200 μ gの1と97.2 μ gの2aa、200 μ gの1と129.6 μ gの2aa、200 μ gの1と259.2 μ gの2aa、250 μ gの1と16.2 μ gの2aa、250 μ gの1と32.4 μ gの2aa、250 μ gの1と64.8 μ gの2aa、250 μ gの1と97.2 μ gの2aa、250 μ gの1と129.6 μ gの2aa、250 μ gの1と259.2 μ gの2aa、500 μ gの1と16.2 μ gの2aa、500 μ gの1と32.4 μ gの2aa、500 μ gの1と64.8 μ gの2aa、500 μ gの1と97.2 μ gの2aa、500 μ gの1と129.6 μ gの2aa、500 μ gの1と259.2 μ gの2aaに対応する。

本発明の1と2の活性物質併用は、吸入により投与することが好ましい。このために、1と2は吸入に適した形で役に立たなければならない。本発明の吸入用製剤としては、吸入用粉末、噴射剤含有計量エアゾール又は噴射剤を含有しない吸入用溶液が含まれる。活性物質1と2の併用を含有する本発明の吸入用粉末は、活性物質だけ又は活性物質と生理的に許容しうる賦形剤との混合物からなってもよい。本発明の範囲内の担体なる用語は、賦形剤なる用語の代りに用いられてもよい。本発明の範囲内の噴射剤を含有しない吸入用溶液なる用語には濃縮物又は用時調製吸入用滅菌溶液が含まれる。本発明の製剤は、活性物質1と2の組合わせを1つの製剤で一緒にか又は2つの個別製剤で含有してもよい。本発明の範囲内で用いることができるこれらの製剤は、明細書の次のパートで更に詳述される。

【0020】

A) 本発明の活性物質1と2の併用を含有する吸入用粉末：

本発明の吸入用粉末は、1と2だけで又は適切な生理的に許容しうる賦形剤と混合して含有することができる。

活性物質1と2が生理的に許容しうる賦形剤と混合して存在する場合には、本発明の吸入用粉末を調製するために次の生理的に許容しうる賦形剤を用いることができる：単糖類（例えば、グルコース又はアラビノース）、二糖類（例えば、ラクロース、サッカロース、マルトース、トレハロース）、オリゴ糖類又は多糖類（例えば、デキストラン）、多価アルコール類（例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール）、塩類（例えば、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム）又はこれらの賦形剤の相互との混合物。好ましくは単糖類又は二糖類が用いられ、ラクトース又はグルコースの使用が好ましく、特に、全部ではないが水和物の形で用いられる。

本発明の吸入用粉末の範囲内の賦形剤の最大平均粒径は、250 μ mまで、好ましくは10～150 μ m、最も好ましくは15～80 μ mである。上記賦形剤に平均粒径が1～9 μ mの微細な賦形剤部分を加えることがしばしば適切であると思われることがある。これらの微細な賦形剤は、可能な上記賦形剤の群より選ばれる。最後に、本発明の吸入用粉末を調製するために、平均粒径が、好ましくは0.5～10 μ m、更に好ましくは1～6 μ mの微粉化活性物質1と2が賦形剤混合物に添加される。粉碎し微粉化し、最後にその成分を共に混合することにより

、本発明の吸入用粉末を製造する方法は、従来技術から既知である。本発明の吸入用粉末は、1も2も含有する単一粉末混合物の形か又は1又は2のみを含む個別の吸入用粉末の形で調製投与することができる。

【0021】

本発明の吸入用粉末は、従来技術から既知の吸入器を用いて投与することができる。1と2に加えて1種以上の生理的に許容しうる賦形剤を含有する本発明の吸入用粉末は、例えば、米国特許出願第4570630号に記載される計量チャンバを用いて又はドイツ特許出願第3625685号に記載される他の手段によって供給部から1回の投与量を送り出す吸入器によって投与することができる。1と2の場合によっては生理的に許容しうる賦形剤と共に含有する本発明の吸入用粉末は、例えば、Turbuhaler(登録商標)の名前で知られる吸入器を用いて又は、例えば、欧州特許出願第237507号を用いて投与することができる。好ましくは、1と2に加えて生理的に許容しうる賦形剤を含有する本発明の吸入用粉末は、例えば、国際出願第94/28958号に記載される吸入器に用いられるカプセル(いわゆるインハレットを製造するために)へ充填される。

10

インハレットにおいて本発明の薬剤併用を用いるのに特に好ましい吸入器を図1に示す。

カプセルから粉末医薬組成物を吸入させるこの吸入器(ハンディヘラー)は、2つの窓2を有するハウジング1、空気注入口があり且つスクリーンハウジング4によって固定されたスクリーン5を備えているデッキ3と、2つの鋭いピン7とスプリング8に対する可動カウンタを備えた押しボタンがあるデッキ3に接続した吸入チャンバ6、及びハウジング1、デッキ3と、ぱっと開いたり閉じたりすることを可能にするスピンドル10によるカバー11に接続したマウスピース12、並びに流動抵抗を調整するエアホール13を特徴とする。

20

本発明の吸入用粉末を上記好ましい使用のカプセル(吸入器)へ充填する場合には、各カプセルへ充填する量は、1カプセル当たり1~30mgでなければならない。本発明によれば、これらのカプセルは共にか又は別個に各単一投与量について上述した1又は1'と2又は2'の投与量を含有する。

【0022】

B) 活性物質1と2の併用を含有する噴射ガス駆動吸入エアゾール:

本発明の噴射ガスを含有する吸入エアゾールは、噴射ガスに溶解した又は分散した形の物質1と2を含有することができる。1と2は、個別製剤又は単一製剤で存在することができる、1と2を両方溶解するか、両方分散するか又は成分の一方だけを溶解し、もう一方を分散させる。本発明の吸入エアゾールを調製するために用いることができる噴射ガスは、従来技術から既知である。適切な噴射ガスは、n-プロパン、n-ブタン又はイソブタンのような炭化水素又はメタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンのフッ素化誘導体のようなハロゲン炭化水素より選ばれる。上記噴射ガスは、それだけで又は混合物で用いることができる。特に好ましい噴射ガスは、TG12、TG134a(1,1,1,2-テトラフルオロエタン)又はTG227(1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン)又はその混合物より選ばれたハロゲン化アルカン誘導体であり、噴射ガスTG134a、TG227又はその混合物が好ましい。

30

本発明の噴射剤駆動吸入エアゾールは、補助溶媒、安定剤、界面活性剤、抗酸化剤、滑沢剤、防腐剤又はpH調整剤のような他の成分を含むことができる。これらの成分はすべて当該技術において既知である。

40

本発明の噴射剤を含む吸入エアゾールは、5 wt.%までの活性物質1及び/又は2を含有することができる。本発明のエアゾールは、例えば、0.002~5 wt.%、0.01~3 wt.%、0.015~2 wt.%、0.1~2 wt.%、0.5~2 wt.%又は0.5~1 wt.%の活性物質1及び/又は2を含有する。

活性物質1及び/又は2が分散された形で存在する場合には、活性物質粒子の平均粒径は、10 µmまで、好ましくは0.1~6 µm、更に好ましくは1~5 µmであることが好ましい。

上記本発明の噴射剤駆動吸入エアゾールは、当該技術において既知の吸入器(MDI = 計量吸入器)を用いて投与することができる。従って、他の態様においては、本発明は、こ

50

これらのエアゾールを投与するのに適した1種以上の吸入器と組合わせた上記噴射剤駆動エアゾールの形での医薬組成物に関する。更に、本発明は、本発明の上記噴射ガス含有エアゾールを含有することを特徴とする吸入器に関する。本発明は、また、適切なバルブを備え且つ適切な吸入器に用いることができるとともに本発明の上記噴射ガス含有エアゾールの1種を含有するカートリッジに関する。適切なカートリッジ及びこれらのカートリッジを本発明の噴射ガスを含有する吸入用エアゾールで充填する方法は従来技術から既知である。

【0023】

C) 本発明の活性物質1と2の併用を含有する噴射剤を含有しない吸入用溶液又は懸濁液:

本発明の噴射剤を含有しない吸入用溶液や懸濁液は、例えば、水性溶媒又はアルコール溶媒、好ましくはエタノール溶媒、場合によっては水性溶媒と混合したエタノール溶媒を含有する。水性/エタノール溶媒混合物を用いる場合、水と比較したエタノールの相対割合は制限されず、最大が70容量%まで、特に60容量%、最も好ましくは30容量%までである。残りの容量は水を利用する。1と2を別個に又は共に含有する溶液又は懸濁液は、適切な酸を用いてpH 2~7、好ましくは2~5に調整される。pHは無機又は有機酸より選ばれた酸を用いて調製することができる。適切な無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸及び/又はリン酸が挙げられる。特に適切な有機酸の例としては、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸及び/又はプロピオン酸が挙げられる。好ましい無機酸は、塩酸や硫酸である。活性物質の1種と酸付加塩を既に形成した酸を用いることも可能である。有機酸のうち、アスコルビン酸、フマル酸、クエン酸が好ましい。所望される場合には、特に酸化する性質のほか他の性質を、例えば、香味剤、抗酸化剤又は錯化剤としてもつ酸、例えば、クエン酸又はアスコルビン酸の場合に上記酸の混合物を用いることができる。本発明によれば、pHを調整するために塩酸を用いることが特に好ましい。

本発明によれば、安定剤又は錯化剤としてエデト酸(EDTA)又はその既知の塩の1種、エデト酸ナトリウムの添加は本発明の製剤に不要である。他の実施態様は、この化合物又はこれらの化合物を含有することができる。好適実施態様においては、エデト酸ナトリウムに基づく含量は100mg/100ml未満、好ましくは50mg/100ml未満、更に好ましくは20mg/100ml未満である。一般的には、エデト酸ナトリウムの含量が0~10mg/100mlである吸入用溶液が好ましい。

補助溶媒及び/又は他の賦形剤は本発明の噴射剤を含有しない吸入用溶液に添加することができる。好ましい補助溶媒は、ヒドロキシ基又は他の極性基を有するもの、例えば、アルコール-特にイソプロピルアルコール、グリコール-特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール又はポリオキシエチレン脂肪酸エステルである。これに関連した賦形剤や添加剤なる用語は、活性物質でなく、活性物質製剤の定性的性質を改善するために生理的に適切な溶媒中で1種又は複数種の物質と配合され得る薬理的に許容しうる物質を示している。好ましくは、これらの物質は、薬理作用がなく、所望の治療に関連して認知できる薬理作用がなく、少なくとも望ましくない薬理作用がない。賦形剤や添加剤としては、大豆レシチン、オレイン酸、ソルビタンエステル、例えば、ポリソルベート、ポリビニルピロリドンのような界面活性剤、他の安定剤、錯化剤、最終医薬製剤の寿命を保証又は延長する抗酸化剤及び/又は防腐剤、香味剤、ビタミン及び/又は当該技術において既知の他の添加剤が含まれる。添加剤には、また、等張剤として塩化ナトリウムのような生理的に許容しうる塩が含まれる。

【0024】

好ましい賦形剤としては、pH、ビタミンA、ビタミンE、トコフェノール又はヒト体内で生じるビタミン又はプロビタミンを調整するために既に用いられていなければ、例えば、アスコルビン酸のような抗酸化剤が含まれる。

防腐剤は、病原体による汚染から製剤を保護するために用いることができる。適切な防腐剤は、当該技術において既知のもの、特に塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニ

10

20

30

40

50

ウム又は安息香酸又は安息香酸ナトリウムのような安息香酸塩の従来技術より既知の濃度のものである。上記防腐剤は、好ましくは50mg/100mlまで、更に好ましくは5~20mg/100mlの濃度で存在する。

好ましい製剤は、溶媒の水と活性物質1と2の組合わせに加えて、塩化ベンザルコニウムとエデト酸のみを含有する。他の好適実施態様においては、エデト酸ナトリウムは存在しない。

本発明の噴射剤を含有しない吸入用溶液は、特に治療的吸入に適したエアゾールを生じる数秒以内で少量の液体製剤を治療用量で噴射させることができる種類の吸入器を用いて投与される。本発明の範囲内の好ましい吸入器は、エアゾールの吸入可能部分が治療的に有効な量に相当するようにして100 μ l未満、好ましくは50 μ l未満、更に好ましくは20~30 μ lの活性物質溶液の量を、好ましくは1回の噴霧作用で平均粒径が20 μ m、好ましくは10 μ mのエアゾールを形成するように噴射させることができるものである。

吸入用液体医薬組成物の定量の噴射剤を含まずに送り出すこの種類の装置は、例えば、国際出願第91/14468号や国際出願第97/12687号(特に図6aと図6bを参照のこと)に記載されている。その中に記載されているネブライザ(装置)はRespimat(登録商標)の名前で知られている。

そのネブライザ(Respimat(登録商標))は、活性物質1と2の併用を含有する本発明の吸入用エアゾールを生じるように有利に用いることができる。形が円筒状であり、便利なサイズの長さが9 cm未満から15 cmまで、幅が2~4 cmであることから、患者がその装置をどこにでも運ぶことができる。ネブライザによって、吸入用エアゾールを生じるように小さなノズルを通して高圧を用いて一定量の医薬製剤がスプレーされる。

【0025】

好ましいアトマイザは、本質的にハウジング上部と、ポンプハウジングと、ノズルと、ロッキングメカニズムと、スプリングハウジングと、スプリングと、貯蔵容器とからなり、

- 該ハウジング上部に固定されかつ一端に該ノズル又はノズル配置をもつノズルボディを含むポンプハウジング、
 - バルブボディをもつ中空ブランジャ、
 - 該中空ブランジャが固定され且つ該ハウジング上部内にあるパワーテイクオフフランジ、
 - 該ハウジング上部内にあるロッキングメカニズム、
 - 回転軸受によって該ハウジング上部に回転可能に取り付けられた、スプリングがその中にあるスプリングハウジング、
 - スプリングハウジングに軸方向に取り付けられたハウジング下部
- を特徴とする。

バルブボディをもつ中空ブランジャは、国際出願第97/12687号に開示された装置に対応している。ポンプハウジングのシリンダの中に部分的に突出し、シリンダ内で軸方向に移動可能である。特に図1~図4、特に図3と説明の関連部分に言及されている。スプリングが作動する時にバルブボディをもつ中空ブランジャによって5~60 Mpa(約50~600 bar)、好ましくは10~60 Mpa(約100~600 bar)が液体、計量の活性物質溶液に高圧の最後に加えられる。1スプレーにつき10~50 μ lの容量が好ましくは、10~20 μ lの容量が更に好ましく、15 μ lの容量が最も好ましい。

バルブボディは、ノズルボディに面した中空ブランジャの端に取り付けられていることが好ましい。

ノズルボディ内のノズルは微細構造であること、即ち、マイクロテクノロジーによって製造されることが好ましい。微細構造バルブボディは、例えば、国際出願第94/07607号に開示され、その明細書の内容、特にその中の図1と関連がある説明とは本願明細書に含まれるものとする。

ノズルボディは、例えば、2枚のシートが一緒に固定されたガラス及び/又はシリコンからなり、少なくとも1枚はノズル入口端をノズル出口端に接続する1以上の微細構造チャン

ネルを有する。ノズル出口端に深さ $2 \sim 10 \mu\text{m}$ (μ)、幅 $5 \sim 15 \mu\text{m}$ (μ)の少なくとも1つの丸い又は丸くない穴があり、深さ $4.5 \sim 6.5 \mu\text{m}$ (μ)、長さ $7 \sim 9 \mu\text{m}$ (μ)が好ましい。

【0026】

ノズル穴が複数、好ましくは2つある場合には、ノズルボディのノズルの噴霧の向きは相互に平行してもよく、ノズル穴の向きに相互に傾斜してもよい。出口端に少なくとも2つのノズル穴をもつノズルボディにおいては、噴霧の向きは相互に $20 \sim 160^\circ$ の角度、好ましくは $60 \sim 150^\circ$ の角度、最も好ましくは $80 \sim 100^\circ$ の角度であってもよい。ノズル穴は、好ましくは $10 \sim 200 \mu\text{m}$ (μ)の間隔、更に好ましくは $10 \sim 100 \mu\text{m}$ (μ)の間隔、最も好ましくは $30 \sim 70 \mu\text{m}$ (μ)で配列している。 $50 \mu\text{m}$ (μ)の間隔が最も好ましい。それ故、噴霧の向きはノズル穴の領域に適合する。

10

液体医薬製剤は600 barまで、好ましくは200~300 barのエントリー圧でノズルボディに当たり、ノズル穴を通して吸入用エアゾールへ噴霧される。エアゾールの好ましい粒子径又は小滴は $20 \mu\text{m}$ (μ)まで、好ましくは $3 \sim 10 \mu\text{m}$ (μ)である。

ロッキングメカニズムは、機械エネルギーの貯蔵としてスプリング、好ましくは円筒形圧縮コイルばねを有する。スプリングは、ロッキング部分の位置で決まる動きを作動部分としてのパワーテイクオフフランジに作用する。パワーテイクオフフランジの移動は上止め具と下止め具によって正確に制限される。スプリングは、好ましくは、パワーステップアップギア、例えば、ヘリカルスラストギアを介してハウジング上部がハウジング下部のスプリングハウジングに対して回転するときを生じる外部トルクによってバイアスがかかる。この場合、ハウジング上部とパワーテイクオフフランジは単一又は複数のV形ギアを有する。

20

ロッキング面が係合しているロッキング部分は、パワーテイクオフフランジの周りにリングで配列している。例えば、固有に半径方向に弾性的に変形可能であるプラスチック又は金属のリングからなる。リングはアトマイザ軸に対して垂直な角度の面に配列している。スプリングにバイアスがかけられた後、ロッキング部分のロッキング面はパワーテイクオフフランジの通路に移動し、スプリングが緩むのを防止する。ロッキング部分はボタンによって作動する。作動ボタンはロッキング部分に接続又は結合している。ロッキングメカニズムを作動させるために、作動ボタンを環状面に平行に、好ましくはアトマイザの中に移動し、それにより変形可能リングが環状面で変形する。ロッキングメカニズムの詳細は、国際出願第97/20590号に記載されている。

30

【0027】

ハウジング下部は、スプリングハウジング上に軸方向に押され、取付部と、スピンドルの駆動部と、液体用貯蔵容器とを包含している。

アトマイザが作動したとき、ハウジングの上部はスプリングハウジングを保持している下部に相対して回転する。それによりスプリングが圧縮し、コイルスラストギアによってバイアスがかけられ、ロッキングメカニズムが自動的に係合する。回転角度は、好ましくは 360° の整数部分、例えば、 180° である。スプリングにバイアスがかかると同時に、ハウジング上部のパワーテイクオフ部分が一定距離だけ移動し、中空プランジャがポンプハウジングのシリンダー内に引っ張られ、結果として貯蔵容器から液体の一部がノズルの前の高圧チャンバへ吸引される。

40

所望される場合には噴霧させるべき液体を含有する多くの置換可能貯蔵容器をアトマイザへ次々に押入れ、続けて用いることができる。貯蔵容器は、本発明の水性エアゾール製剤を含有している。

噴霧プロセスは、作動ボタンを弱く押圧することにより開始する。結果として、ロッキングメカニズムがパワーテイクオフ部分の通路を開放する。バイアスをかけたスプリングがプランジャを押してポンプハウジングのシリンダーへ入る。液体がアトマイザのノズルから噴霧の形で出る。

構成の詳細は、本願明細書に含まれるものとする国際出願第97/12683号と同第97/20590号に開示されている。

アトマイザ(ネブライザ)の部品は、その機能に適した材料から製造されている。アト

50

マイザのハウジングと動作が可能である場合には他の部分もプラスチックから、例えば、射出成形によって製造されることが好ましい。医療用の場合、生理的に安全な材料が用いられる。

国際出願第97/12687号の図6a/bと同じである本特許出願に添付した図2a/bは、本発明の水性エアゾール製剤を吸入させるために有利に使用し得るRespimat(登録商標)ネブライザを示した図である。

図2aは、スプリングにバイアスがかけられたアトマイザの中の縦断面図であり、図2bはスプリングが緩んだアトマイザの中の縦断面図である。

【0028】

ハウジング上部(51)はポンプハウジング(52)を有し、その端にアトマイザノズルのためのホルダ(53)が取り付けられている。ホルダ内にノズルボディ(54)とフィルタ(55)がある。ロッキングメカニズムのパワーテイクオフフランジ(56)に固定された中空プランジャ(57)がポンプハウジングのシリンダの中に一部突出している。その端に中空プランジャがバルブボディ(58)を備えている。中空プランジャはシール(59)によって密封されている。スプリングが緩んだときにパワーテイクオフフランジが載っている止め具(60)はハウジング上部内側にある。スプリングのバイアスがかけられたときにパワーテイクオフフランジが載っている止め具(61)はパワーテイクオフフランジ上にある。スプリングにバイアスがかけられた後、ロッキング部分(62)は止め具(61)とハウジング上部の支持体(63)との間に移動する。作動ボタン(64)はロッキング部分に接続している。ハウジング上部の端は口金(65)であり、載置し得る保護カバー(66)によって密封されている。

圧縮スプリング(68)をもつスプリングハウジング(67)は、スナップインラグ(69)と回転軸受によってハウジング上部に回転可能に取り付けられている。ハウジング下部(70)は、スプリングハウジングの上に押される。スプリングハウジング内部に噴霧すべき液体(72)の取り替え可能な貯蔵容器(71)がある。貯蔵容器はストッパ(73)で密封され、中空プランジャが貯蔵容器の中に突出し、その端が液体(活性物質溶液の供給部)に浸漬している。

機械的カウンタのスピンドル(74)はスプリングハウジングの外側に取り付けられている。駆動ピニオン(75)はハウジング上部に面したスピンドルの端にある。スピンドル上にスライダ(76)がある。

上記ネブライザは、吸入に適したエアゾールを生じる本発明のエアゾール製剤を噴霧させるのに適している。

本発明の製剤を上記方法(Respimat(登録商標))を用いて噴霧させる場合には、吸入器の動作(スプレー動作)のすべての少なくとも97%、好ましくは少なくとも98%で追い出される量は、許容する一定量がこの量の25%以下、好ましくは20%に対応しなければならない。好ましくは5~30 mg、最も好ましくは5~20 mgの製剤が各動作に対する一定質量として送り出される。

【0029】

しかしながら、本発明の製剤は上記以外の吸入器、例えば、ジェットストリーム吸入器を用いて噴霧させることができる。

従って、他の態様においては、本発明は、上記噴射剤を含有しない吸入用溶液又は懸濁液の形でこれらの製剤を投与するのに適した装置と、好ましくはRespimat(登録商標)と共に組合わせた医薬製剤に関する。好ましくは、本発明は、Respimat(登録商標)の名称で知られる装置と共に本発明の活性物質1と2の組合わせを特徴とする噴射剤を含有しない吸入用溶液又は懸濁液に関する。更に、本発明は、上記本発明の噴射剤を含有しない吸入用溶液又は懸濁液を含むことを特徴とする上記吸入用装置、好ましくはRespimat(登録商標)に関する。

本発明によれば、活性物質1と2を含有する吸入用溶液が好ましい。“単一製剤”なる用語には、例えば、国際出願第00/23037号に開示されている2室カートリッジ中に2つの成分1と2を含有する製剤も含まれている。この明細書の記載は本願明細書に含まれるものとす

10

20

30

40

50

る。

本発明の噴射剤を含有しない吸入用溶液又は懸濁液は、濃縮物又は用時調製吸入用滅菌溶液又は懸濁液、また、Respimat(登録商標)に用いられるように設計された上記溶液や懸濁液の形を取ることができる。用時調製製剤は、例えば、濃縮物から等張生理食塩水を添加することにより作ることができる。用時調製滅菌製剤は、ベンチュリー原理又は他の原理により超音波又は圧縮空気によって吸入用エアゾールを生じるエネルギー作動自立型又は携帯型ネブライザを用いて投与することができる。

従って、他の態様においては、本発明は、濃縮物又は用時調製滅菌製剤の形を取る上記噴射剤を含有しない吸入用溶液又は懸濁液の形で、これらの溶液を投与するのに適した装置と組合わせた医薬組成物であって、該装置がベンチュリー原理又は他の方法による超音波又は圧縮空気によって吸入用エアゾールを生じるエネルギー作動自立型又は携帯型ネブライザであることを特徴とする、前記医薬組成物に関する。

10

次の実施例は、例としての次の実施態様に対して本発明の範囲を制限せずに詳細に本発明を説明するものである。

まず、当該技術において既知でない本発明の範囲内で用いられる化合物1と2の調製を記載する。

【0030】

1) 式1の化合物の調製:

1.a.: 2,2-ジフェニルプロピオン酸クロリド:

52.08g (0.33モル)の塩化オキサリルを25.0 g (0.11モル)の2,2-ジフェニルプロピオン酸と100 mlのジクロロメタンと4滴のジメチルホルムアミドの懸濁液に20 で徐々に滴下する。その混合液を20 で1時間と50 で0.5時間攪拌する。溶媒を留去し、残存する残留物を精製せずに次のステップに用いる。

20

1.b.: スコピン2,2-ジフェニルプロピオネート:

ステップ1.a.から得られた残留物を100 mlのジクロロメタンに溶解し、それに40 で200 mlのジクロロメタン中の51.45 g (0.33モル)のスコピンの溶液を滴下する。得られた懸濁液を40 で24時間攪拌し、生じた沈殿を吸引ろ過し、ろ液をまず水で抽出し、次に塩酸水溶液で抽出する。合わせた水相を炭酸ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、ジクロロメタンで抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発乾固し、残留物から塩酸塩を沈殿する。生成物をアクリロニトリルから再結晶することにより精製する。

30

収量: 20.85 g (= 理論値の47 %)

DC: Rf値: 0.24 (溶離液: sec.ブタノール/ギ酸/水75:15:10);

m.p.: 203-204 。

1.c: スコピン2,2-ジフェニルプロピオネート臭化メチル塩:

11.98 g (0.033モル)のステップ1.bからの化合物、210 mlのアセトニトリル、70 mlのジクロロメタン、20.16 g (0.1モル)の46.92 %のプロモメタンをアセトニトリル中で20において合わせ、3日間放置する。その溶液を蒸発乾固し、残留物をイソプロパノールから再結晶する。

収量: 11.34 g (= 理論値の75 %); m.p.: 208-209 。

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_3 \times \text{Br}$ (458.4);

40

元素分析: 計算値: C (62.89) H (6.16) N (3.06)

実測値: C (62.85) H (6.12) N (3.07)。

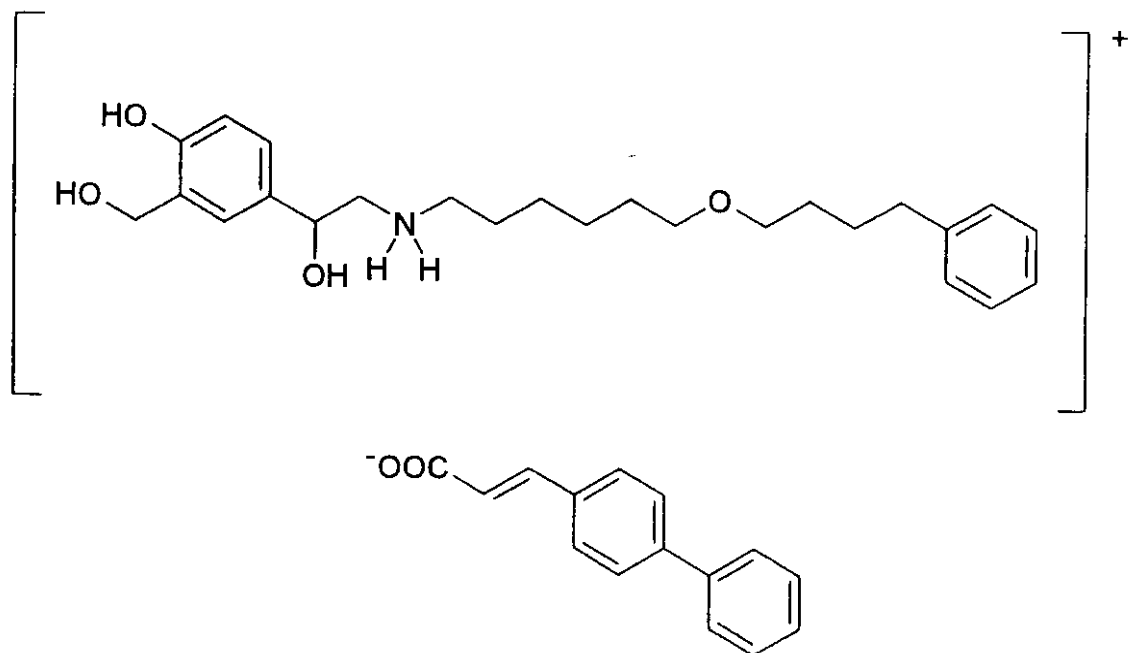
X^- が臭化物イオン以外の1個の負電荷をもつアニオンである塩1はステップ1.3と同様の方法で得ることができる。

2.) 式2の化合物の調製:

2.1: 4-フェニルケイ皮酸サルメテロール塩2b:

【0031】

【化 5】



10

【 0 0 3 2 】

1.35 g(6ミリモル)の4-フェニルケイ皮酸を75 mlの酢酸エチル中で還流することにより溶解する。この溶液に25 mlの酢酸エチル中の2.5 g (6ミリモル)のサルメテロールの加温溶液を添加する。その溶液を冷却し、室温で16時間攪拌する。その懸濁液をろ過し、沈殿を酢酸エチルとtert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、減圧下25～30 で乾燥する。47 gの標記化合物を無色の固形物として得る。融点：109 ；

2.2.: 5-(2,4-ジフルオロフェニル)サリチル酸サルメテロール塩2c:

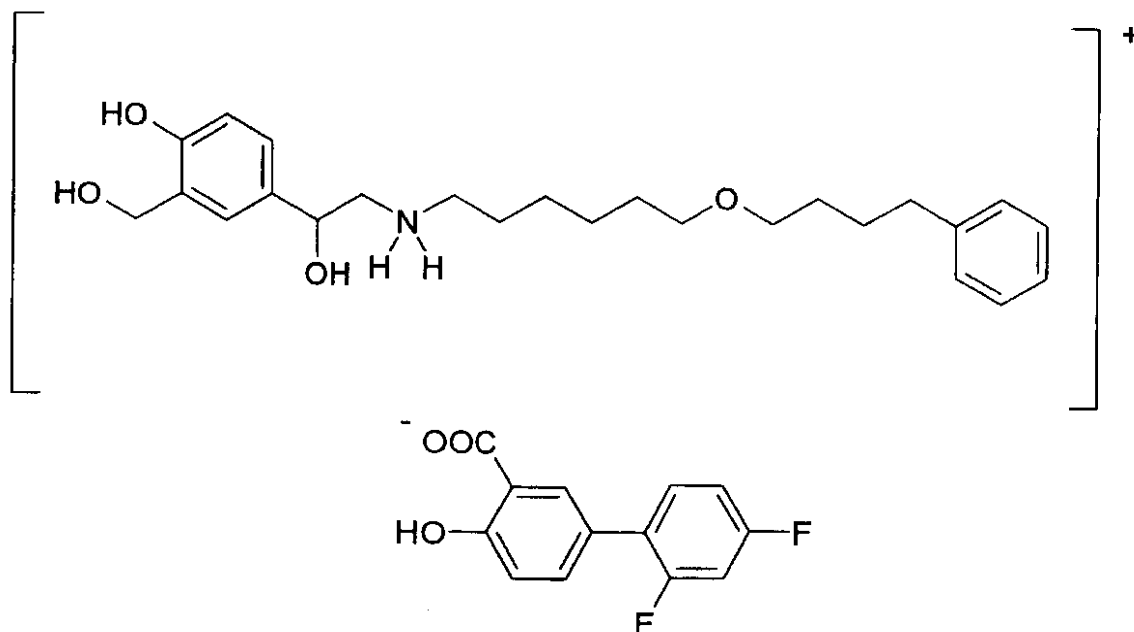
20

30

40

【 0 0 3 3 】

【化 6】



10

【0034】

30 gのサルメテロールを300 mlの酢酸エチル中で還流することにより溶解する。この溶液に18.3 gの5-(2,4-ジフルオロフェニル)サリチル酸(ジフルニサル)を添加する。その溶液を周囲温度に冷却する。その懸濁液をろ別し、沈殿を酢酸エチルで洗浄し、減圧下35で乾燥する。46 gの標記塩を無色の固形物として得る。

融点：104

当該技術において既知の方法と同様に得ることができる次の製剤の例は、これらの例の内容に限定することなく本発明を詳細に説明するためのものである。

【0035】

製剤の例

A) 吸入用粉末:

1)

成分	μg / カプセル
1'-ブロミド	200
フマル酸ホルメテロール2水和物	12
ラクトース	24788
全量	25000

30

2)

成分	μg / カプセル
1'-ブロミド	100
キシナホ酸サルメテロール	50
ラクトース	12350
全量	12500

40

3)

成分	μg / カプセル
<u>1'</u> -プロミド	200
キシナホ酸サルメテロール	50
ラクトース	12250
全量	12500

10

4)

成分	μg / カプセル
<u>1'</u> -プロミド	200
フマル酸ホルモテロール2水和物	24
ラクトース	24776
全量	25000

20

【 0 0 3 6 】

5)

成分	μg / カプセル
<u>1'</u> -プロミド	100
<u>2b</u>	50
ラクトース	12350
全量	12500

30

6)

成分	μg / カプセル
<u>1'</u> -プロミド	200
<u>2c</u>	50
ラクトース	12250
全量	12500

40

7)

成分	μg / カプセル
<u>1'</u> -プロミド	100
<u>2aa'</u> マレイン酸塩	65
ラクトース	12335
全量	12500

8)

成分	μg / カプセル
1'-プロミド	200
2aa' マレイン酸塩	65
ラクトース	12235
全量	12500

10

【 0 0 3 7 】

B) 噴射剤含有吸入用エアゾール:

1) 懸濁液エアゾール:

成分	重量 %
1'-プロミド	0.020
キシナホ酸サルメテロール	0.066
大豆レシチン	0.2
TG 11 : TG12 = 2:3	全量 100

20

2) 懸濁液エアゾール:

成分	重量 %
1'-プロミド	0.039
キシナホ酸サルメテロール	0.033
無水エタノール	0.5
ミリスチン酸イソプロピル	0.1
TG 227	全量 100

30

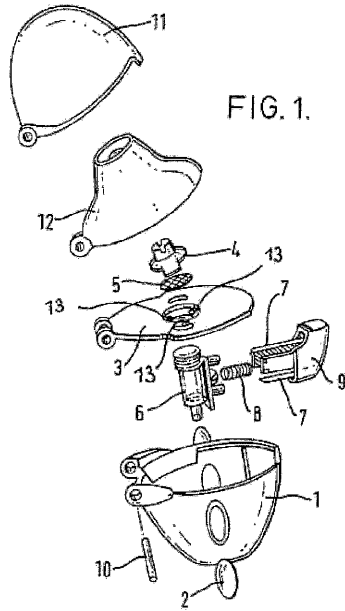
【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 8 】

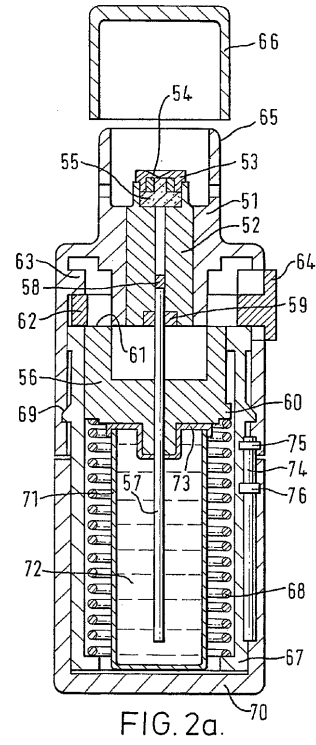
【 図 1 】 インハレットにおいて本発明の薬剤併用を用いるのに特に好ましい吸入器を示した図である。

【 図 2 】 本発明の水性エアゾール製剤を吸入させるために有利に使用し得るRespimat(登録商標)ネブライザを示した図であり、図2aは、スプリングにバイアスがかけられたアトマイザを示す縦断面図であり、図2bはスプリングが緩んだアトマイザを示す縦断面図である。

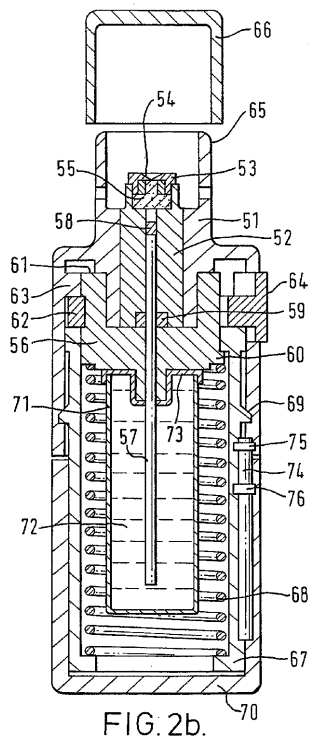
【 図 1 】



【 図 2 a 】



【 図 2 b 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/EP 03/03669
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P11/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DE 100 50 994 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 18 April 2002 (2002-04-18) page 10, paragraphs 51,52; claims 1,10; example 1	1-26
A	WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ;BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)) 1 October 1992 (1992-10-01) cited in the application example 1	1-26
P,A	DE 100 50 995 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 18 April 2002 (2002-04-18) claims 1,11	1-26
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 July 2003		Date of mailing of the international search report 06/08/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bakboord, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/03669

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10050994 A	18-04-2002	DE 10050994 A1	18-04-2002
		AU 1397502 A	29-04-2002
		EE 200300151 A	16-06-2003
		WO 0232899 A1	25-04-2002
		EP 1325001 A1	09-07-2003
		US 2002115680 A1	22-08-2002
WO 9216528 A	01-10-1992	DE 4108393 A1	17-09-1992
		AT 202778 T	15-07-2001
		AU 662128 B2	24-08-1995
		AU 1345792 A	21-10-1992
		CA 2105575 A1	16-09-1992
		CZ 9301917 A3	18-05-1994
		DE 59209907 D1	09-08-2001
		DK 579615 T3	17-09-2001
		WO 9216528 A1	01-10-1992
		EP 0579615 A1	26-01-1994
		ES 2160577 T3	16-11-2001
		FI 934000 A	13-09-1993
		GR 3036792 T3	31-01-2002
		HU 65132 A2	28-04-1994
		IE 920815 A1	23-09-1992
		IL 101225 A	14-05-1996
		JP 3352684 B2	03-12-2002
		JP 6505718 T	30-06-1994
		MX 9201139 A1	01-10-1992
		NO 933274 A	12-11-1993
		NZ 241961 A	26-07-1995
		PL 179673 B1	31-10-2000
		PT 100234 A ,B	30-07-1993
		SG 43037 A1	17-10-1997
		SK 94993 A3	06-04-1994
		US 5654314 A	05-08-1997
		ZA 9201875 A	13-09-1993
DE 10050995 A	18-04-2002	DE 10050995 A1	18-04-2002
		AU 1397702 A	29-04-2002
		WO 0232898 A2	25-04-2002
		US 2002119991 A1	29-08-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		PCT/EP 03/03669
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P11/06		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	DE 100 50 994 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 18. April 2002 (2002-04-18) Seite 10, Absätze 51,52; Ansprüche 1,10; Beispiel 1	1-26
A	WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ;BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)) 1. Oktober 1992 (1992-10-01) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 1	1-26
P, A	DE 100 50 995 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 18. April 2002 (2002-04-18) Ansprüche 1,11	1-26
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
10. Juli 2003		06/08/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Bakboord, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 03/03669

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10050994 A	18-04-2002	DE 10050994 A1	18-04-2002
		AU 1397502 A	29-04-2002
		EE 200300151 A	16-06-2003
		WO 0232899 A1	25-04-2002
		EP 1325001 A1	09-07-2003
		US 2002115680 A1	22-08-2002
WO 9216528 A	01-10-1992	DE 4108393 A1	17-09-1992
		AT 202778 T	15-07-2001
		AU 662128 B2	24-08-1995
		AU 1345792 A	21-10-1992
		CA 2105575 A1	16-09-1992
		CZ 9301917 A3	18-05-1994
		DE 59209907 D1	09-08-2001
		DK 579615 T3	17-09-2001
		WO 9216528 A1	01-10-1992
		EP 0579615 A1	26-01-1994
		ES 2160577 T3	16-11-2001
		FI 934000 A	13-09-1993
		GR 3036792 T3	31-01-2002
		HU 65132 A2	28-04-1994
		IE 920815 A1	23-09-1992
		IL 101225 A	14-05-1996
		JP 3352684 B2	03-12-2002
		JP 6505718 T	30-06-1994
		MX 9201139 A1	01-10-1992
		NO 933274 A	12-11-1993
		NZ 241961 A	26-07-1995
		PL 179673 B1	31-10-2000
		PT 100234 A ,B	30-07-1993
		SG 43037 A1	17-10-1997
		SK 94993 A3	06-04-1994
		US 5654314 A	05-08-1997
		ZA 9201875 A	13-09-1993
DE 10050995 A	18-04-2002	DE 10050995 A1	18-04-2002
		AU 1397702 A	29-04-2002
		WO 0232898 A2	25-04-2002
		US 2002119991 A1	29-08-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/02	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/06	A 6 1 K 47/06	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/18	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 パンホルツァー ロルフ

ドイツ連邦共和国 7 0 5 9 7 シュツットガルト プフリンガー シュトラッセ 5 5

(72)発明者 ミード クリストファー ジョン モンタギュー

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

(72)発明者 マイスナー ヘルムット

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム ハルガルテナーシュトラッセ 9

(72)発明者 モルシュホイザー ゲルト

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ リセッガー シュタイゲ 9 7

(72)発明者 ベレ ミシェル

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

(72)発明者 ビーパー ミヒャエル ペー

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

(72)発明者 ポール ゲラルト

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ アカツィーンヴェーク 1 2

(72)発明者 ライヒル リハルト

ドイツ連邦共和国 5 5 4 3 5 ガウ アルゲスハイム イム ヒッペル 5 5

(72)発明者 シュベック ゲオルク

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 イン デル ビッツ 1 0

(72)発明者 コネッツキ インゴ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン ミューラーヴェーク 9

F ターム(参考) 4C076 AA24 AA93 BB25 CC15 DD22 DD34 DD35 DD37 DD38 DD67

EE30 FF04 FF12 FF68

4C084 AA19 MA02 MA13 MA59 NA05 NA10 NA12 ZA591 ZC022 ZC751

4C086 AA01 AA02 CB22 MA01 MA02 MA04 MA13 MA59 NA05 NA10

NA12 ZA59 ZC02 ZC75

4C206 AA01 AA02 FA14 MA01 MA02 MA04 MA33 MA79 NA05 NA10

NA12 ZA59 ZC02 ZC75