

(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2011-507593

(P2011-507593A)

(43) 公表日 平成23年3月10日(2011.3.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 M 13/00 (2006.01)	A 6 1 M 13/00	
A 6 1 M 15/00 (2006.01)	A 6 1 M 15/00	Z

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2010-539380 (P2010-539380)	(71) 出願人	391008951 アストラゼネカ・アクチエボラーグ ASTRAZENECA AKTIEBO LAG スウェーデン国エスエー-151 85セ ーデルテイエ
(86) (22) 出願日	平成20年12月18日 (2008.12.18)	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(85) 翻訳文提出日	平成22年8月16日 (2010.8.16)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(86) 国際出願番号	PCT/SE2008/051488	(72) 発明者	オレスト・ラストウ スウェーデン、エス-221 87ルンド 、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ ・ルンド
(87) 国際公開番号	W02009/082341		
(87) 国際公開日	平成21年7月2日 (2009.7.2)		
(31) 優先権主張番号	61/015, 383		
(32) 優先日	平成19年12月20日 (2007.12.20)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 粉末854を脱凝集解体する装置ならびに方法

(57) 【要約】

本発明は、一服の薬剤粉末(2)を搬送する少なくとも1つの空気流を吸入するデバイス(1)に関する。このデバイスは、粉末収容キャビティ(5)を通過する流路(4)を備える。前記流路(4)の一部は、平坦面領域(7)に沿って広がっている。平坦面領域(7)は、前記粉末収容キャビティ(5)内へのキャビティ開口(20)を備える。前記平坦面領域(7)と前記キャビティ(5)外部とに沿う空気流の通過がキャビティ(5)内に渦を生成し、生成した渦が前記キャビティ(5)内の粉末(2)の脱凝集解体と該キャビティ(5)からの粉末(2)の一掃排出とに寄与する。さらに、本発明はこの種のデバイス(1)での剪断キャビティ原理の使用ならびに薬剤粉末(2)の放出方法に関する。

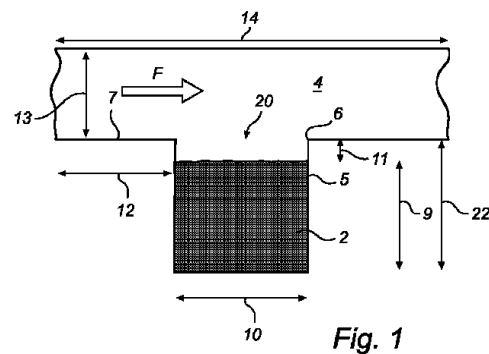


Fig. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一服の薬剤粉末(2)を搬送する少なくとも1つの空気流の分配期間中に脱凝集解体を可能にするデバイス(1)で、粉末収容キャビティ(5)を通過する流路(4)を備えるデバイス(1)であって、該流路(4)の一部が平坦面領域(7)に沿って広がり、該平坦面領域(7)が前記粉末収容キャビティ(5)内への開口(20)を備え、該平坦面領域(7)と該キャビティ(5)外部とに沿う空気流の通過がキャビティ(5)内に渦を生成し、生成した渦が前記キャビティ(5)内での粉末(2)の脱凝集解体と該キャビティ(5)からの粉末(2)の一掃排出とに寄与する、ことを特徴とするデバイス(1)。

【請求項 2】

前記キャビティ(5)は煉瓦形状をなし、キャビティ開口(20)はキャビティ(5)の側面が流路(4)の平坦面領域(7)に合流する箇所に縁(6)を有する、請求項1記載のデバイス(1)。

【請求項 3】

キャビティ(5)は、流路(4)の流れ方向(F)に、該キャビティ(5)の粉末深さ(9)の85%~115%の範囲や、該キャビティ(5)の粉末深さ(9)の95%~105%の範囲の如く、該キャビティ(5)の粉末深さ(9)の65%~135%の範囲の長さ(10)を有する、請求項1または2記載のデバイス(1)。

【請求項 4】

キャビティの一側面は、デバイス(1)が通常の使用状態にあつてキャビティ(5)の開口(20)が上方を向いているときに上方から見たキャビティの断面において、流路(4)の広がる方向に、キャビティ(5)の長さ(10)の45%~115%の範囲や、キャビティ(5)の長さ(10)の50%~100%の範囲の如く、キャビティ(5)の長さ(10)の35%~135%の範囲にある幅(8)を有する、請求項1~3のいずれか1項記載のデバイス(1)。

【請求項 5】

キャビティ(5)には粉末頂部とキャビティの縁(6)との間に頭隙(11)が備わっており、この頭隙(11)は少なくとも1mmである、請求項1~4のいずれか1項記載のデバイス(1)。

【請求項 6】

デバイス(1)を通常操作用に位置決めしたときに、流路(4)は流入口チャンバから吸い口(3)まで概ね水平な直線に従って配置される、請求項1~5のいずれか1項記載のデバイス(1)。

【請求項 7】

流路(4)の両側面は流れ方向(F)に見て互いに対して拡幅する広がりをもって配置される、請求項1~6のいずれか1項記載のデバイス(1)。

【請求項 8】

キャビティ構造ホルダ(19)を個々の服用量の粉末(2)を収容する複数のキャビティ(5)を有するキャビティ構造(18)用にそこに配置し、随意選択的にキャビティ構造ホルダ(19)が流路(4)の側部の少なくとも一方の一部を形成する、請求項1~7のいずれか1項記載のデバイス(1)。

【請求項 9】

複数のキャビティ(5)を前記キャビティ構造(18)内に一体形成した、請求項8記載のデバイス。

【請求項 10】

請求項1~9のいずれか1項記載のデバイス内で薬剤を脱凝集解体する剪断駆動キャビティ原理の使用。

【請求項 11】

一服の薬剤粉末(2)を搬送する少なくとも1つの空気流の分配期間中に薬剤粉末(2)を脱凝集解体する方法(1)であつて、平坦面領域(7)に沿って広がる流路(4)の

10

20

30

40

50

一部に沿って空気流を真っすぐに流す工程で、該平坦面領域(7)が前記粉末収容キャビティ(5)内への開口(20)を備える工程と、前記キャビティ外部に空気流を通過させ、キャビティ(5)内に渦を生成させる工程で、渦がキャビティ(5)内での粉末(2)の脱凝集解体と該キャビティ(5)からの粉末(2)の一掃排出とに寄与する工程とを含む、ことを特徴とする方法(1)。

【請求項12】

前記渦は煉瓦形状キャビティ(5)内で生成される、請求項11記載の方法。

【請求項13】

前記キャビティ(4)内での脱凝集解体作用とそこからの粉末(2)の一掃排出作用とに剪断駆動キャビティ原理を用いる、請求項11または12記載の方法。

10

【請求項14】

流路(4)内のキャビティ(5)を通過する際に空気流が流路(4)内のキャビティ開口の縁(6)に合致する平面に平行に流れる、請求項11～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

請求項1～9のいずれか1項記載の特徴を有するデバイスに実装する、請求項11～14のいずれか1項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一服の薬剤粉末を搬送する少なくとも1つの空気流の分配期間中の脱凝集解体を可能にするデバイスに関するものであり、このデバイスは粉末収容キャビティを通過する流路を備えている。さらに、本発明は薬剤粉末の脱凝集解体方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

肺に粉末化薬剤を投与する多くのデバイスが存在し、それらは圧縮ガス、例えば空気、あるいは液化ガス推進体等の推進体を用いて薬剤を投与し分散させている。

【0003】

肺へ粉末化薬剤を投与する幾つかの周知の呼気作動吸入デバイスもまた存在し、それらは薬剤を吸入する吸い口を有している。英国特許第1521000号、同第1520062号、同第1472650号、同第1502150号明細書はより複雑なデバイスを開示しており、それらは完包カプセルをデバイス内に挿入し、こうして吸入前の薬剤の流出が皆無となるよう保証しており、薬剤へのアクセスは投与デバイス内部でカプセルに穴を穿つかそれを半分に切断することで得られる。吸入時に、空気はカプセル内へ流入しあるいは流動し、その内部の粉末が空気流内へ放出され、口へ向かって流れる。

30

【0004】

米国特許第4210140号明細書は、カプセル半体を引きちぎり、吸入により生ずる空気流内への飛沫同伴に適した位置へ薬剤を一掃排出することにより粉末化薬剤へのアクセスが得られるデバイスを開示している。

【0005】

公開を経た登録特許である米国特許第6,655,381号は、呼気作動乾燥粉末吸入器用に精確な薬剤服用量を一貫して供給する事前計量済み服用量組立体に関するものである。この組立体は、呼気作動乾燥粉末吸入器の渦巻きチャンバの乾燥粉末供給ポートへ空気を供給する乾燥粉末給送流路を画成するキャップと、事前計量済み服用量の乾燥粉末を保持する複数の貯槽を含むマガジンとを含んでいる。マガジンとキャップの一方は、キャップの給送流路内に貯槽を逐次位置決めすべく、マガジンとキャップの他方に対し可動とされている。吸入器の流出ポートにおいて呼気により誘発された低圧が組立体の乾燥粉末給送流路を介して乾燥粉末供給口内への空気流を生じ、これが吸入器を使用する患者による吸入に合わせ流路内に位置する貯槽から乾燥粉末を飛沫同伴させる。流路には貯槽によって流路内にベンチュリ管が配設されていて、貯槽を介する流れを生成してそこから粉末

40

50

を運び出す。

【0006】

多数の先行技術デバイスにも拘わらず、操作が簡単で、肺の胞状領域内へ粉末化薬剤を投与する上で効率的なデバイスが求められている。これ故、本発明のさらなる目的はデバイスにより投与する前に薬剤粉末を脱凝集解体できるようにすることにある。先行技術における脱凝集解体を可能にする前述の方法に加え、振動や震動あるいは流路内に代替障害物を配設する等して脱凝集解体を可能にする様々な方法が存在する。相当量の粉末粒子を所望の寸法および重量に従って作成する脱凝集解体を追求することは、当たり前のことである。これは、しばしば粉末粒子の分粒と呼ばれる。これらの従来技術の脱凝集解体デバイスは、下流側の流路の汚染に帰着することがあり、何故なら薬剤粉末が例えば幾つかの代替的障害物によりデバイスの下流域に堆積することがあるからである。無論、不正確な量の薬剤粉末の投与リスクを低減しあるいは排除することが望ましい。

10

【発明の概要】

【0007】

上記目的は、請求項1の前段に規定され、該流路の一部が平坦面領域に沿って広がり、該平坦面領域が前記粉末収容キャビティ内への開口を備え、該平坦面領域と該キャビティ外部とに沿う空気流の通過がキャビティ内に渦を生成し、生成した渦が前記キャビティ内の粉末の脱凝集解体と該キャビティからの粉末の一掃排出とに寄与することを特徴とする種類のデバイスを提供することで達成される。流路は、キャビティの開口を通過する空気流をそのキャビティ開口の外側に案内できるよう配置される。

20

キャビティ内での渦の蓄積が脱凝集解体の余地を残すであろうことが、分かっている。都合よくは、このデバイスは吸入器である。それは、多数回服用型の吸入器だけでなく一回服用型にも適したものとすることができる。

【0008】

都合よくは、キャビティは煉瓦形状であり、キャビティ開口はキャビティの側面が流路の平坦面領域に合流（変容）する箇所に縁を有する。このようにして、平坦面領域をキャビティ開口の上流と下流の両方に繋げることができる。従って、空気流は、流路内のキャビティを通過する際に流路内のキャビティ開口の縁に合致する平面と平行に流れることができる。これが、デバイス内に剪断駆動キャビティ流を生み出すものである。より詳しくは、流路はキャビティが位置する箇所の流路内のキャビティ開口の縁に合致する平面に平行に流れが向くよう配置される。キャビティの側面は、平坦面領域内に垂直に合流させることができる。

30

【0009】

渦はそれが筒状の動きパターンを描くときに効率的に成長するため、問題とする1つのキャビティまたは複数のキャビティをキャビティ内に筒状の風流れパターンを可能にする形状とすることが好都合である。キャビティは、周囲環境に対し1つの開口を有する構造内の空間であると了解されたい。より具体的には、キャビティはキャビティ深さの85%～115%の範囲、例えばキャビティ深さの95%～105%の範囲の如く、キャビティ深さの65%～135%の範囲で流路の流れ方向（F）に長さを持たせることができる。これ故、相応しくはキャビティの深さは寸法において流れ方向の長さの値を越えないようにする。

40

【0010】

相応しくは、デバイスが通常の使用状態にあってキャビティの開口が上方を向いているときに上方から見てキャビティの断面を切り取ったときに、少なくとも1つのキャビティの側面は、流路の広がる方向に見てキャビティの長さの45%～115%の範囲、例えばキャビティの長さの50%～100%の範囲の如く、キャビティの長さの35%～135%の範囲のキャビティの幅を有する。その結果、上方から見た適当なキャビティ断面形状は矩形形状である。

【0011】

さらに、キャビティ深さとキャビティ長さの関係はそれらが実質四角形断面を形成する

50

ようにできる。これ故、キャピティの内側角部は本質的に鋭利となる。空気流方向を横断して広がり、キャピティの底部に存在するキャピティのエッジには、生成渦の回転運動に何らかの案内を提供すべく、若干湾曲した形状を持たせることができる。

【0012】

キャピティは、粉末頂部とキャピティの縁との間に頭隙が備わっており、頭隙は少なくとも1mmである。初期状態におけるキャピティ頂部から粒子層頂部までの距離は、1mmもしくは1mm超とすることができる。この距離は、キャピティの頭隙と呼ばれる。例えば3mmの頭隙は、本デバイスにおける条件にとっては十分であるが、キャピティ深さ全体にも依存する。恐らく、頭隙はキャピティの形状が本発明に従って脱凝集解体用に適合させることを条件に、キャピティ深さの10～80%の間で変えることができる。

10

デバイスの質量流量がキャピティの深さに殆ど影響されないことも、分かっている。頭隙の範囲は、キャピティ深さの15%～35%の間にあり、煉瓦形状キャピティの縁から底部までのキャピティ深さは約5mmの如く、4～10mmの間にある。

【0013】

本デバイスの設計が、キャピティ内での粉末の脱凝集解体ならびにそこからの粉末の一掃排出操作期間中に剪断駆動キャピティ原理として示される現象の使用を規定することを理解されたい。相応しくは、流路はデバイスを通常操作用に位置決めしたときに流入口チャンバから吸い口へ概ね水平な直線に従って配置される。

【0014】

剪断駆動キャピティは、上側の境界が所望の流れ方向に移動し、このようにしてキャピティ内に回転を引き起こす場合のキャピティ内の流れモデルである。流れは恐らく4000を越すレイノルズ数で発生し、よって上部境界流は一般的事例では乱流であると見なすことができる。このプロセス期間中のパターンは、実に複雑である。キャピティによる剪断駆動キャピティ流現象を支援すべく、流路の両側面は互いに対して拡幅する広がりをもって配置される。流路は、キャピティに対する上流域内の上側と下側の平坦面領域の間の一定の距離をもって形成することができる。さらに、キャピティに対する下流域内の流路は上流域と同じ距離をもって形成することが望ましい。キャピティ領域における流路の断面形状もまた、同じように形成される。流路の断面形状は、2～5mmの範囲の寸法を有する矩形とすることができる。

20

【0015】

矩形キャピティは、それらが適切な深さを有する限り魅力的である。これらのキャピティにとって、一掃排出時間と壁配置ファクタは深さの増大に合わせ増大すると予測される。脱凝集解体の潜在能力は深さが5mmを越えて増大するのに合わせ減少すると予測されるが、局所的な最大値は深さ4mm近傍に見いだされる。この深さは、傾斜壁を有するキャピティにとっても重要である。

30

【0016】

流路に対するキャピティの向きは、一掃排出時間と脱凝集解体潜在能力に対し顕著な影響を有することが分かっている。キャピティの深さとキャピティ充填物の半径とチャンネル高さは、一掃排出時間と脱凝集解体潜在能力とに対し軽微な影響しか持たないと予想される。流れ挙動の検分は、キャピティから逃避せんとする粉末粒子がキャピティに再進入しやすくなるようキャピティが空気流に対し影響を及ぼすが故に、傾斜角度 > 0 であるデバイスによって脱凝集解体が促されることを示唆している。キャピティから逃避できない粒子は代わりにキャピティの下流壁に衝突し、そのことが脱凝集解体を引き起こす。明らかに、 > 0 を有するデバイスでは粒子はキャピティからより逃避しにくいいため、一掃排出時間はより長くなる。

40

【0017】

相応しくは、個々の服用量の粉末を収容する複数のキャピティを有するキャピティ構造向用にキャピティ構造ホルダをそこに配置するデバイスもまた提供される。キャピティ構造ホルダは、流路の側部の少なくとも一方の一部を形成する。流路の形状は、製造工程の簡単化に通ずるより少数の要素の使用を片や可能にする簡単な設計の余地があるものと予

50

想される。都合よくは、複数のキャビティを前記キャビティ構造内に一体形成する。

【0018】

さらに、事前吸入状態において前記キャビティ開口を解放可能に覆う箔等の封止構成要素を設けることは、本発明のさらなる利点である。都合よくは、キャビティ開口の封止構成要素は呼気作動時に解放可能である。キャビティ内で効率的に脱凝集解体するデバイスならびに方法の発見により、薬剤粉末が下流域で捕捉されるリスクの著しき低減に通ずる流出口の簡単設計が可能となる。このようにして、薬剤粉末の投与は例えば服用量に対し安全な仕方ですべて遂行することができるものと理解されたい。

【0019】

薬剤粉末の投与期間中に薬剤粉末を脱凝集解体する方法もまた、説明する。よって、吸入デバイス内で薬剤粉末を脱凝集解体する方法を開示する。一服の薬剤粉末を搬送する少なくとも1つの空気流を供給する方法は、平坦面領域に沿って広がる流路の一部に沿って空気流を真っすぐに流す工程で、該平坦面領域が前記粉末収容キャビティ内への開口を備える工程と、前記キャビティ外部に空気流を通過させ、該キャビティ内に渦を生成する工程で、渦が前記キャビティ内での粉末の脱凝集解体と該キャビティからの粉末の一掃排出とに寄与する工程とを含む。

【0020】

渦は、それが筒状の運動パターンを描くときに効率的に成長するため、問題とする1つのキャビティ/複数のキャビティをキャビティ内で円形やあるいはやや筒状の風流れパターンを可能にする形状とすることは好都合である。キャビティ内の筒状の流れパターンは、デバイスを通常の状態に保持したときに流れ方向を横断して位置する軸周りにキャビティの中央部で成長する筈である。キャビティは、周囲環境に対し1つの開口を有する構造内の空間であると理解されたい。より具体的には、キャビティはキャビティ深さの85%~115%の範囲、例えばキャビティ深さの95%~105%の範囲の如く、キャビティ深さの65%~135%の範囲で流路の流れ方向(F)に長さを持たせることができる。これ故、相応しくはキャビティの深さは寸法において流れ方向の長さの値を越えないようにする。

【0021】

脱凝集解体の技術分野では、粉末粒子を所望寸法でかつ可能な限り団塊の重量へ脱凝集解体するよう努力することは当たり前である。これらの寸法比を用いることで、キャビティ内の剪断駆動キャビティに起因する脱凝集解体は効率的に行われることになる。これは、より大きな粒子がより小さな粒子ほど簡単にはキャビティを離れられないことを意味する。よって、より大きな粒子はキャビティ内で何らかの追加のループにさらされ、こうして脱凝集解体を増大させることになる。より大きな粉末粒子が一旦適当な大きさへ脱凝集解体されると、それらはキャビティを離れることになる。分粒効果が可能となる点が、この環境に用いられる剪断駆動キャビティ原理の利点の1つである。

【0022】

その結果、側面から見た断面における適当な形のキャビティは本質的に四角形状をなすことが分かった。キャビティの内側角部は、都合よくは鋭利とする。空気流方向を横断して広がり、キャビティの底部に存在するキャビティのエッジには、生成渦の回転運動に何らかの案内を提供すべく若干湾曲した形状を持たせることができる。

【0023】

相応しくは、デバイスが通常の使用状態にあつてキャビティの開口が上方を向いているときに上方から見てキャビティの断面を切り取ったときに、少なくとも1つのキャビティの側面は、流路キャビティの広がる方向に長さの35%~135%の範囲の幅を有していて、脱凝集解体とキャビティの一掃排出とを遂行する能力をもって渦の生成を可能にする。例えば、キャビティ開口はキャビティの長さの50%~100%の範囲の如く、キャビティの長さの45%~115%の範囲でキャビティ開口内に一定の幅を持たせることができる。

【0024】

10

20

30

40

50

薬剤収容キャビティには、様々な薬物および/または生物活性剤を含ませることができる。生物活性剤は、任意の治療薬剤や診断薬剤から選択することができる。例えば、それは抗アレルギー性物質、気管支拡張薬、気管支収縮剤、肺疾患肺界面活性剤、鎮痛薬、抗生物質、ロイコトリエン抑制剤または拮抗剤、抗コリン作用薬、マスト細胞抑制剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症薬、抗悪性腫瘍薬、麻酔薬、抗結核剤、造影剤、心血管薬品、酵素、ステロイド、遺伝物質、ウイルス媒介剤、アンチセンス薬品、タンパク質、ペプチドとそれらの組み合わせの群からのものとすることができる。

【0025】

本発明に従って薬剤収容キャビティ内に組み込むことのできる具体的な薬物の例には、モメタゾン、イプラトロピウム臭化物、チオトロピウムとその塩類、サルメテロール、フルチカゾン・プロピオン酸塩、ベクロメタゾンニプロピオン酸塩、レプロテロール、クレンブテロール、ロフレボニドと塩類、ネドクロミル、ナトリウム・クロモグリク酸、フルニソリド、ブデソニド、フォルモテロール・フマル酸エステル・ジハイドレート、Symbiort (商標) (ブデソニドとフォルモテロール)、テルブタリン、硫酸テルブタリン、サルブタモール塩基、硫酸塩、フェノテロール、3-[2-(4-ヒドロキシ-2-オクソ-3H-1,3-ベンゾチアゾル-7-yl)エチルアミノ]-N-[2-[2(4-メチルフェニル)エトキシ]エチル]プロパン-スルホンアミド、ハイドロクロライドが含まれる。上記化合物は全て、当業界では周知の遊離塩基の形態もしくは薬学的に受容可能な塩類とすることができる。

10

【0026】

薬物の組み合わせ、例えばフォルモテロール/ブデソニド、フォルモテロール/フルチカゾン、フォルモテロール/モメタゾン、サルメテロール/フルチカゾン、フォルモテロール/チオトロピウム塩、ザフィルルカスト/フォルモテロール、ザフィルルカスト/ブデソニド、モンテルカスト/フォルモテロール、モンテルカスト/ブデソニド、ロラタジン/モンテルカストやロラタジン/ザフィルルカストを用いることもできる。

20

【0027】

さらなる組み合わせは、チオトロピウムとフルチカゾン、チオトロピウムとブデソニド、チオトロピウムとモメタゾン、モメタゾンとサルメテロール、フォルモテロールとロフレボニド、サルメテロールとブデソニド、サルメテロールとロフレボニド、チオトロピウムとロフレボニドを含む。

30

【0028】

ここで、実施形態を介しかつ添付図面を参照し、本発明を例示目的により詳細に説明することにする。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】少なくとも1つの例示実施形態の流路領域の概略断面図である。

【図2】代替実施形態の代替流路領域の概略断面図である。

【図3a】断面の概略斜視図により大筋で吸入シーケンスを開示するものである。

【図3b】断面の概略斜視図により大筋で吸入シーケンスを開示するものである。

【図3c】断面の概略斜視図により大筋で吸入シーケンスを開示するものである。

40

【図3d】断面の概略斜視図により大筋で吸入シーケンスを開示するものである。

【図4】少なくとも1つの例示実施形態による吸入デバイスの側面図を開示するものである。

【図5】キャビティ構造ホルダをより詳しく開示する吸入デバイス的一部分解図を示す。

【発明を実施するための形態】

【0030】

本発明の少なくとも1つの例示実施形態は、ユーザが乾燥粉末の形で一連の服用量の薬剤を吸入することのできる吸入デバイスである。この種の吸入デバイスが、図4に例示してある。デバイス1は、ハウジングと吸い口3とを含んでいる。吸い口3は、吸い口カバーの直線的移動により開放することができる。第2実施形態による吸い口カバーは、デバ

50

イス 1 のハウジングにより回転可能に支持してある。

【0031】

デバイス 1 は薬剤粉末の供給に用いられ、その内部の一部が図 5 に開示されている。ハウジング内部には、複数のキャビティ 5 を含むキャビティ構造 18 が配設してある。例示実施形態によれば、キャビティ構造 18 はキャビティホルダ 19 内に配置されている。キャビティ構造 18 には、環状パターンにて複数のキャビティ 5 を配設することができる。さらに、例示実施形態によるキャビティ構造 18 はその中心に比較的大きな孔を有するリング形状をなしている。

【0032】

キャビティ 5 は煉瓦形状であり、キャビティ開口はキャビティ 5 の側面が流路平坦面 7 の領域に合流する箇所に縁 6 を有する。渦は、それが円形の動きパターンを描くときに効率的に成長する。問題とする 1 つのキャビティ / 複数のキャビティ 5 は、キャビティ 5 内に筒状の風流れパターンを可能にする形状とすることが好都合である。キャビティ内の筒状の流れパターンは、デバイスを通常の状態に保持したときに流れ方向を横断して位置する軸周りにキャビティの中央部で成長する筈である。キャビティの側面はキャビティ構造 18 の平坦面領域内に垂直に合流させることができ、構造は片やキャビティホルダ 19 の平坦面に整列し、流路 (図 5 に図示せず) 内に適切な流れ方向を規定する。

【0033】

ここで、図 1 を参照し、本発明の少なくとも 1 つの例示実施形態によるデバイス 1 の機能全体をより詳しく説明することにする。流路 4 の一部が、平坦面領域 7 に沿って広がっている。平坦面領域 7 は、デバイス 1 がその意図した使用状態にあるときに流路 4 の底部を形成しており、前記粉末収容キャビティ 5 内へのキャビティ開口 20 を備えている。前記平坦面領域 7 と前記キャビティ 5 外部に沿う流れ方向 (F) の空気流の通過がキャビティ 5 内に渦を生成し、生成した渦が該キャビティ 5 内での粉末 2 の脱凝集解体に寄与する。粉末粒子は、剪断駆動キャビティ渦が生成する際にキャビティ 5 内の側面に対し運び込まれる。粉末粒子がキャビティ 5 の側面に衝突すると、それらは脱凝集解体させられ、よって服用に適したものとなる。さらに、生成した渦は前記キャビティ 5 からの粉末 2 の一掃排出に寄与する。

【0034】

より具体的には、キャビティ 5 とキャビティ開口 20 はそれぞれ流路 4 の流れ方向 (F) に長さ 10 を有しており、それは前記キャビティ深さ 22 の 65% ~ 135% の範囲にある。より相応しくは、キャビティ 5 とキャビティ開口 20 はそれぞれ流路の流れ方向 (F) に長さ 10 を有しており、それは前記キャビティ 5 のキャビティ深さ 22 の 95% ~ 105% の範囲の如く、キャビティ深さ 22 の 85% ~ 115% の範囲にある。より詳しくは、デバイスが通常の使用状態にあつてキャビティの開口が上方を向いているときに上方から見てキャビティの断面を切り取ったときに、1 つのキャビティの側面は流路 4 の広がる方向に幅 8 を有しており、それはキャビティ 5 の長さ 10 の 45% ~ 115% の範囲、例えばキャビティ 5 の長さ 10 の 50% ~ 100% の範囲の如く、キャビティ 5 の長さ 10 の 35% ~ 135% の範囲にある。

【0035】

キャビティ 5 の頂部から初期状態に寝かせた粉末粒子の頂部までの距離は、例えば 1 mm もしくは 1 mm 超である。この距離は、キャビティの頭隙 11 と呼ばれる。キャビティ 5 には、粉末頂部とキャビティの縁 6 との間に頭隙 11 が備わっており、頭隙 11 は少なくとも 1 mm である。頭隙 11 は、本発明による吸入デバイス 1 用の条件にとって十分である。1 ~ 3 mm の間の範囲の頭隙は、本吸入器における条件にとって十分な筈であるが、キャビティの深さ全体にも依存する。恐らく、頭隙はキャビティの形状が本発明に従って脱凝集解体用に適合させることを条件に、キャビティ深さの 10 ~ 80% の間で変えることができる。このデバイス 1 の質量流量がキャビティの深さ 22 に殆ど影響を受けず、少なくともほぼ 5 ~ 10 m/s の初期誘発期間に従うことも分かっている。頭隙 11 の範囲は、キャビティ深さ 22 の 10 ~ 35% の間とすることができ、煉瓦形状キャビティ 5 の

10

20

30

40

50

縁 6 から底部までのキャビティ深さ 22 は 4 ~ 10 mm の間にある。

【0036】

その結果、側面から見たキャビティ 5 の適切な断面形状は四角形状となる。キャビティの内側角部は、本質的に鋭利である。空気流方向を横断して広がり、キャビティ 5 の底部に存在するキャビティ 5 のエッジ 16, 17 には、生成渦の回転運動に何らかの案内を提供すべく若干湾曲した形状 (図 1 に図示せず) を持たせることができる。

【0037】

図 2 には、本発明の第 2 実施形態が開示されている。キャビティ 5 の側面は、流れ方向 (F) に垂直な方向に対し角度 () をもって配置してある。キャビティ開口 20 の縁 6 は、キャビティ 5 により依然として流路域 4 内の空気流の流れ方向に平行な平面に整列することになる。流路 4 に対する側壁の傾斜は、生成渦がキャビティ 5 からの粉末の投与を規定するのをより困難とすることになる。これ故、第 2 の実施形態に従う設計は薬剤粉末 2 が壁接触衝撃にさらされる間の時間を増大させることになり、よって脱凝集解体時間期間を引き延ばすことができる。他方、一掃排出時間は前記説明との類推から類似種ながら図 1 に従う設計を伴うものと比べ第 2 実施形態についてもより長いものとなる。デバイス内の流れが大半の流速について品質的に類似することもまた、分かっている。

10

【0038】

煉瓦形状とカプセル形状のキャビティ 5 を用いた数値解析研究を行い、煉瓦形状キャビティ 5 がカプセル形状キャビティよりも有望な結果を示したことが分かった。一掃排出速度は、カプセル形状キャビティを有するデバイス 1 で僅かにより低速であることが分かっている。煉瓦形状キャビティ 5 内の流れが実質 2 次元であることが分かっているが、カプセル形状キャビティ内の流れは 3 次元であることが分かっている。カプセル形状のキャビティ内の 3 次元流は、キャビティの中心線下流とその近傍でのより大きな粒子濃度に帰着することが分かっている。しかしながら、主たる差異は適切な脱凝集解体に片や通ずる筒状流れパターンを可能にする能力にある。筒状カプセルの形状は、筒状の流れパターンが堆積する余地のないことが予想される。

20

【0039】

ここで、引き続き図 2 を参照してキャビティ 5 の形状を続ける。流れ方向 (F) に対し横断方向に位置する実質煉瓦形状のキャビティの最低部エッジ 16, 17 は、湾曲形状を持たせることができる。第 2 のエッジ 16 に対しより下流位置にある第 1 のエッジ 17 は、該第 2 のエッジ 16 よりも短い半径を有する。第 1 の矢印 9 は、キャビティ粉末の深さを計測する仕方を示している。頭隙 11 は、乾燥粉末の頂部とキャビティ 5 の縁 6 との間の距離である。キャビティの長さ 10 は、参照符号 10 を担う矢印をもって図 2 内にも図示してある。

30

【0040】

図 3 a ~ 図 3 d に続き、本発明の少なくとも 1 つの例示実施形態に従う投与原理をさらに説明する。本デバイス 1 の設計が、キャビティ 5 内での粉末 2 の脱凝集解体とそこからの粉末 2 の一掃排出作用期間中の剪断駆動キャビティ原理として示される現象の使用を規定することを理解されたい。相応しくは、流路 4 はデバイス 3 を通常操作作用に位置決めしたときに流入口から吸い口への概ね水平な直線に従って配置される。流路は、キャビティの開口を通過する空気流をそのキャビティ開口外部に案内するよう配置してある。

40

【0041】

図 3 a には、適当な頭隙 11 をもって粉末 2 を充填したキャビティ 5 が開示されている。流路 4 に沿う空気流は流れ方向 (F) にて始まり、キャビティ 5 の一掃排出が始まる。図 3 b に移るに、ここでは粉末 2 の一部がキャビティ 5 を去っている。キャビティ 5 内の渦空気流の堆積が始まり、キャビティ 5 は図 3 c へ移動する際に下流域およびさらなる上流において一掃排出されることが見てとれる。キャビティ 5 の一掃排出が完了する際の図 3 a の状況から図 3 d の状況までに経過する時間期間は、無論、流れの大きさと量、深さ、粉末組成、粉末深さ、頭隙等に依存する。少なくとも 1 つの例示実施形態では、脱凝集解体を含む一掃排出時間は 30 ms からである。例えば、脱凝集解体を含む一掃排出時間

50

は 500ms とすることができる。

【0042】

剪断駆動キャビティは、上側境界が所望の流れ方向(F)に移動し、その結果キャビティ5内にガス/空気の回転を生ずる場合のキャビティ5内の流れモデルとなる。流れは恐らく4000を越すレイノルズ数で発生し、よって上部境界流は一般的事例では乱流であると見なすことができる。このプロセス期間中のパターンは、実に複雑である。流路4の両側面は、流れ方向に互いに拡幅する広がりをもって配置されている。60個のキャビティを有する図5の実施形態によるディスクを有するデバイスは、流路の中心線に対し4度の角度で拡幅する流路の側壁を有することになる。

【0043】

ディスクに30個のキャビティが備わる代替実施形態では、流路の側壁は流路の中心線に対し12度の角度で拡幅する。流路4は、キャビティ5に対し上流域内の上側と下側の平坦面領域の間に一定距離をもって形成することができる。さらに、キャビティ5に対する下流域内で流路4は上流域と同じ距離をもって形成することが望ましい。キャビティ領域内の流路4の断面形状もまた、同じように形成される。流路4の断面形状は、1~5mmの範囲の寸法を有する矩形とすることができる。

【0044】

本発明の第3実施形態によれば、本デバイスは薬剤粉末を有する1個のキャビティを含む一回吸入デバイスである。

【0045】

矩形キャビティ5は、それらが適切な深さを有する限り魅力的である。これらのキャビティにとって、一掃排出時間と壁配置ファクタは深さの増大に合わせ増大すると予測される。脱凝集解体の潜在能力は深さが5mmを越えて増大するのに合わせ減少すると予測されるが、局所的な最大値は深さ4mm近傍に見いだされる。この深さは、傾斜壁を有するキャビティにとっても重要である。

【0046】

流路に対するキャビティの向きは、一掃排出時間と脱凝集解体潜在能力に対し顕著な影響を有することが分かっている。キャビティの深さとキャビティ充填物の半径とチャンネル高さは、一掃排出時間と脱凝集解体潜在能力とに対し軽微な影響しか持たないと予想される。流れの挙動の検分は、キャビティから逃避せんとする粉末2の粒子がキャビティに再進入しやすくなるようキャビティ5が空気流に影響するが故に、 >0 のデバイス1により脱凝集解体が促されることを示唆している。キャビティ5から逃避できない粒子は、代わりにキャビティ5の下流壁に衝突し、そのことで脱凝集解体を引き起こす。 >0 では粒子はキャビティから逃避しそうもないため、一掃排出時間はより長くなる。

【0047】

上記に提示された実施形態の特徴は本発明の全態様の完全な説明ではなく、異なる実施形態からの特徴のさらなる組み合わせが特許請求の範囲記載の保護範囲内で想到可能であることを理解されたい。これ故、特許請求の範囲内の異なる実施形態に様々な特徴を複合し、本発明のさらなる態様を可能にすることができる。

10

20

30

【 図 1 】

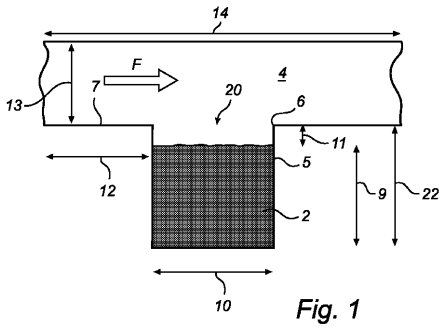


Fig. 1

【 図 2 】

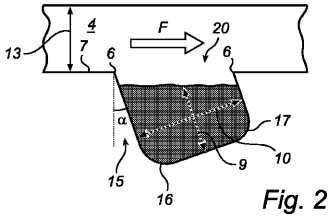


Fig. 2

【 図 3 a 】

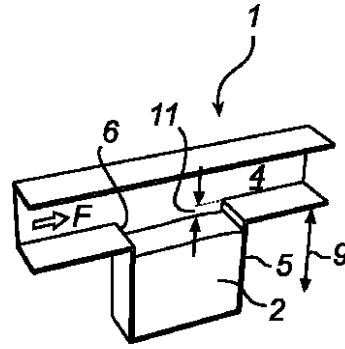


Fig. 3a

【 図 3 b 】

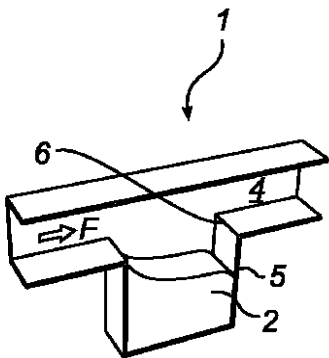


Fig. 3b

【 図 3 c 】

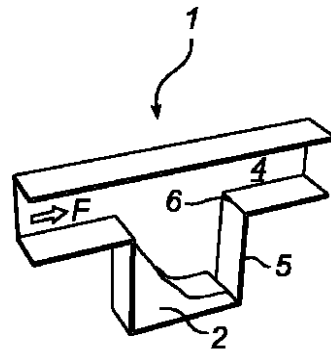


Fig. 3c

【 図 3 d 】

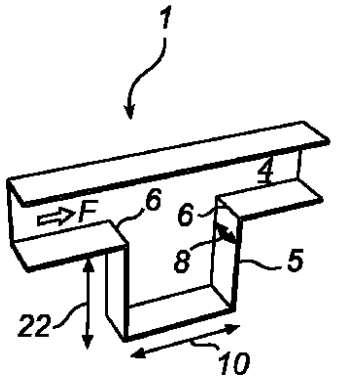


Fig. 3d

【 図 4 】

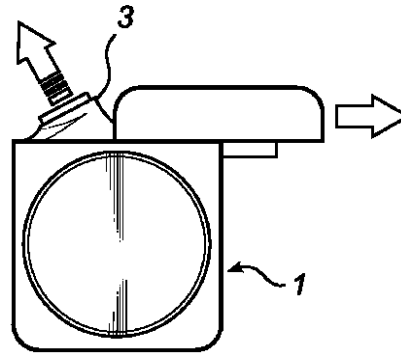


Fig. 4

【 図 5 】

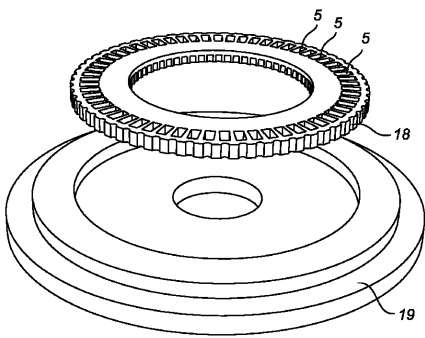


Fig. 5

【手続補正書】

【提出日】平成22年8月24日(2010.8.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一服の薬剤粉末(2)を搬送する少なくとも空気流の分配期間中の脱凝集解体を可能にする吸入器(1)で、薬剤粉末収容キャビティ(5)を通過する流路(4)を備える吸入器であって、前記流路(4)の一部が平坦面領域(7)に沿って広がり、該平坦面領域(7)が前記薬剤粉末収容キャビティ(5)内への開口(20)を備えており、該キャビティ(5)は煉瓦形状をなし、キャビティ開口(20)はキャビティ(5)の側面が流路(4)の平坦面領域(7)に合流する箇所に縁(6)を有しており、前記平坦面領域(7)と前記キャビティ(5)外部とに沿う空気流の通過がキャビティ(5)内で渦を生成し、生成した渦が前記キャビティ(5)内での粉末(2)の脱凝集解体と該キャビティ(5)からの粉末(2)の一掃排出とに寄与する、ことを特徴とする吸入器(1)。

【請求項2】

キャビティ(5)は、流路(4)の流れ方向(F)に、該キャビティ(5)の粉末深さ(9)の85%~115%の範囲や、該キャビティ(5)の粉末深さ(9)の95%~105%の範囲の如く、該キャビティ(5)の粉末深さ(9)の65%~135%の範囲にある長さ(10)を有する、請求項1記載の吸入器(1)。

【請求項3】

吸入器(1)が通常の使用状態にあり、かつキャビティ(5)の開口(20)が上方を向いているときに上方から見たキャビティの断面において、キャビティの一方の側面が、流路(4)の広がり方向に、キャビティ(5)の長さ(10)の45%~115%の範囲や、キャビティ(5)の長さ(10)の50%~100%の範囲の如く、キャビティ(5)の長さ(10)の35%~135%の範囲の幅(8)を有する、請求項1または2記載の吸入器(1)。

【請求項4】

キャビティ(5)には粉末頂部とキャビティの縁(6)との間に頭隙(11)が備わっており、該頭隙間(11)は少なくとも1mmである、請求項1~3のいずれか1項記載の吸入器(1)。

【請求項5】

流路(4)は、吸入器(1)を通常操作に位置決めしたときに、流入口チャンバから吸い口(3)まで概ね水平な直線に従うよう配置される、請求項1~4のいずれか1項記載の吸入器(1)。

【請求項6】

流路(4)の両側面は流路方向(F)に見て互いに対して拡幅する広がりをもって配置される、請求項1~5のいずれか1項記載の吸入器(1)。

【請求項7】

キャビティ構造ホルダ(19)を、個々の服用量の粉末(2)を収容する複数のキャビティ(5)を有するキャビティ構造(18)用にそこに配置し、随意選択的にキャビティ構造ホルダ(19)が流路(4)の側部の少なくとも一方の一部を形成する、請求項1~6のいずれか1項記載の吸入器(1)。

【請求項8】

複数のキャビティ(5)を前記キャビティ構造(18)内に一体形成した、請求項7記載の吸入器。

【請求項9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載のデバイス内で薬剤を脱凝集解体する剪断駆動キャビティ原理の使用。

【請求項 10】

一服の粉末(2)を搬送する少なくとも1つの空気流の分配期間中に薬剤粉末(2)を脱凝集解体する方法(1)であって、平坦面領域(7)に沿って広がる流路(4)の一部に沿って空気流を真っすぐに流す工程で、該平坦面領域(7)が煉瓦形状をなす粉末収容キャビティ(5)内への開口(20)を備える工程と、前記キャビティ外部に空気流を通過させてキャビティ(5)内に渦を生成する工程で、渦が前記キャビティ(5)内での粉末(2)の脱凝集解体と該キャビティ(5)からの粉末(2)の一掃排出とに寄与する工程と、を含む方法(1)。

【請求項 11】

剪断駆動原理を前記キャビティ(4)内の脱凝集解体作用とそこからの粉末(2)の一掃排出作用とに用いる、請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

空気流は、流路(4)内でキャビティ(5)を通過する際に流路(4)内のキャビティ開口の縁(6)に合致する平面に平行に流れる、請求項 10 または 11 記載の方法。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の特徴を有するデバイスに実装した、請求項 10 ~ 12 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の特徴を有するデバイスを用いて肺に粉末化薬剤を投与する方法。

【 国際調査報告 】

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2008/051488

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC: see extra sheet 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: A61M, F15D, B05B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 20040069303 A1 (BROWN ET AL), 15 April 2004 (15.04.2004), figures 1,5, abstract, paragraphs (0014)-(0015),(0027),(0065) --	11-15
A	US 20030192539 A1 (MYRMAN), 16 October 2003 (16.10.2003), figures 17a,17b, abstract, paragraphs (0093),(0096),(0116),(0121) --	11-15
A	AU 651910 B (FRANCO DEL BON ET AL), 16 March 1993 (16.03.1993), abstract --	11-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
9 March 2009		03-03-2009
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Mimmi Westman / JA A Telephone No. +46 8 782 25 00

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2008/051488
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 20030015195 A1 (HAAIJE DE BOER ET AL), 23 January 2003 (23.01.2003), abstract, paragraphs (0076),(0080) --	11-15
A	US 5469843 A (HODSON), 28 November 1995 (28.11.1995), column 3, line 12 - line 26; column 4, line 58 - line 66; column 6, line 23 - line 34, abstract --	11-15
A	US 20040107963 A1 (FINLAY ET AL), 10 June 2004 (10.06.2004), figures 3-4, abstract, paragraphs (0007),(0028) --	11-15
A	DE 102005046645 B3 (BRAUNFORM GMBH), 20 July 2006 (20.07.2006), figure 4a, abstract, paragraphs (0010)-(0011),(0022)-(0023) --	11-15
A	US 5383850 A (SCHWAB ET AL), 24 January 1995 (24.01.1995), abstract -- -----	11-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2008/051488

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-10
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See extra sheet.

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2008/051488
--

II (2)

Claim 1 describes a device for enabling deaggregation and emptying of a cavity. The device is constructed with a flow passage with a flat surface region which passes over an open cavity. Eddy currents are thus generated in the open cavity where the medicament is kept and the eddies empty the cavity and at the same time deaggregates the particles in the medicament. The subject matter of claim 1 hence describes, and seeks to protect, a standard device for the generation of shear driven cavity flow which is a well known physical phenomena.

According to Article 17 (2)(a)(i) and Rule 39.1 (i) the International Searching Authority is not required to search an invention the subject matter of which is a scientific theory. On these grounds no search or examination has been conducted for the subject matter of claims 1-10.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2008/051488
--

International patent classification (IPC)**A61M 15/00 (2006.01)****F15D 1/00 (2006.01)****Download your patent documents at www.prv.se**

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **SUYCVNFSDP**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/SE2008/051488

US	20040069303	A1	15/04/2004	NONE		
US	20030192539	A1	16/10/2003	NONE		
AU	651910	B	16/03/1993	AU	2421192 A	16/03/1993
				CA	2093809 A	16/02/1993
				EP	0553326 A	04/08/1993
				FI	931661 A	14/04/1993
				HU	64242 A	28/12/1993
				JP	6504223 T	19/05/1994
				WO	9303782 A	04/03/1993
US	20030015195	A1	23/01/2003	NONE		
US	5469843	A	28/11/1995	NONE		
US	20040107963	A1	10/06/2004	NONE		
DE	102005046645	B3	20/07/2006	EP	1769818 A	20/06/2007
US	5383850	A	24/01/1995	AT	142515 T	15/09/1996
				DK	572969 T	24/02/1997
				EP	0572969 A,B	11/09/1996
				SE	0572969 T3	
				ES	2092727 T	01/12/1996
				FI	110064 B	29/11/2002
				FI	932544 A	06/12/1993
				GR	3021212 T	31/12/1996
				JP	3510647 B	29/03/2004
				JP	6039038 A	15/02/1994
				NO	304876 B	01/03/1999
				NO	932050 A	06/12/1993

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ヨハン・レンメルガス
スウェーデン、エス - 4 3 1 8 3メルンダル、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・メルン
ダル