

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4417518号
(P4417518)

(45) 発行日 平成22年2月17日(2010.2.17)

(24) 登録日 平成21年12月4日(2009.12.4)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 M 15/00 (2006.01)

A 6 1 M 15/00

Z

請求項の数 11 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2000-77677 (P2000-77677)
 (22) 出願日 平成12年3月21日(2000.3.21)
 (65) 公開番号 特開2000-279518 (P2000-279518A)
 (43) 公開日 平成12年10月10日(2000.10.10)
 審査請求日 平成19年2月26日(2007.2.26)
 (31) 優先権主張番号 P19912265.2
 (32) 優先日 平成11年3月18日(1999.3.18)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者 500125098
 ゲーエスエフ・フォルシュングツェントル
 ム フュー ウンヴェルト ウント ゲズ
 ントハイト ゲーエムペーハー
 ドイツ 8 5 7 6 4 オバーシュライスハ
 イム インゴルシュテッター ランドシュ
 トラッセ 1
 (74) 代理人 100104662
 弁理士 村上 智司
 (72) 発明者 ゲルハルト ショイフ
 ドイツ 3 5 2 8 5 ゲミュンデン タウ
 ヌスシュトラッセ 1 2
 (72) 発明者 ヌット ゾメラ
 ドイツ 8 1 2 4 1 ミュンヘン オット
 ーディシュナーヴェク 1 3
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤用量一定供給装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

低吸気吸入投与法における所定の薬剤用量を一定して供給する装置であって、
 収縮可能な密閉容器 1 1 と、
 上記容器 1 1 に接続され、エアロゾルを使用可能とする為の粉末エアロゾル吸入
 器と接続できるマウスピース 1 2 と、
 上記容器 1 1 の全側面を包囲すると共に収縮可能になっており、そこから上記マ
 ウスピース 1 2 が気密状に引き出されているハウジング 1 3 と、
 上記容器 1 1 と上記ハウジング 1 3 との間の領域内へのエアの吸い込みをコント
 ロールする弁 1 7、及び上記容器 1 1 と上記ハウジング 1 3 との間の領域内からのエアの
 吐き出しをコントロールする弁 1 8 とを含んで成り、
 上記ハウジング 1 3 は、自身が膨張する為の手段を有し、この膨張の為の手段に
 よって収縮した状態から膨張した状態へと変化することにより、上記容器 1 1 に意図され
 た容量のエアロゾルを充填できるようになっており、
 上記エアの吸い込みをコントロールする弁 1 7 は、上記エアの吐き出しをコント
 ロールする弁 1 8 よりも少ない流量となるように構成されていることを特徴とする低吸気
 吸入投与法における薬剤用量一定供給装置。

【請求項 2】

上記膨張の為の手段が、外側に係合する少なくとも一つの圧縮ばねを含むように構成さ
 れて成ることを特徴とする請求項 1 記載の低吸気吸入投与法における薬剤用量一定供給装

10

20

置。

【請求項 3】

低吸気吸入投与法における所定の薬剤用量を一定して供給する装置であって、
収縮可能な密閉容器 1 1 と、
上記容器 1 1 に接続され、エアロゾルを使用可能とする為の粉末エアロゾル吸入
器と接続できるマウスピース 1 2 と、
上記容器 1 1 の全側面を包囲すると共に収縮可能になっており、そこから上記マ
ウスピース 1 2 が気密状に引き出されているハウジング 1 3 と、
上記容器 1 1 と上記ハウジング 1 3 との間の領域内へのエアの吸い込みをコント
ロールする弁 1 7、及び上記容器 1 1 と上記ハウジング 1 3 との間の領域内からのエアの
吐き出しをコントロールする弁 1 8 とを含んで成り、
上記ハウジング 1 3 は、膨張した状態である元の形状に弾性的に復帰することの
できる材料から構成され、この弾性作用によって収縮した状態から膨張した状態へと変化
することにより、上記容器 1 1 に意図された容量のエアロゾルを充填できるようになって
おり、
上記エアの吸い込みをコントロールする弁 1 7 は、上記エアの吐き出しをコント
ロールする弁 1 8 よりも少ない流量となるように構成されていることを特徴とする低吸気
吸入投与法における薬剤用量一定供給装置。

10

【請求項 4】

上記弁 1 7 及び弁 1 8 が、それぞれ逆止弁から成ることを特徴とする請求項 1 ~ 3 記載
 のいずれかの低吸気吸入投与法における薬剤用量一定供給装置。

20

【請求項 5】

上記ハウジング 1 3 が、側縁に折畳み部を有する略円筒状又は方形状の形状を有するこ
 とを特徴とする請求項 1 ~ 4 記載のいずれかの低吸気吸入投与法における薬剤用量一定供
 給装置。

【請求項 6】

上記容器 1 1 が弾性材料から構成されていることを特徴とする請求項 1 ~ 5 記載のいづ
 れかの低吸気吸入投与法における薬剤用量一定供給装置。

【請求項 7】

上記容器 1 1 が、バルーン状の形状を有することを特徴とする請求項 6 記載の低吸気吸
 入投与法における薬剤用量一定供給装置。

30

【請求項 8】

上記容器 1 1 が、上記マウスピース 1 2 の部位だけでなく、上記ハウジング 1 3 の内側
 のマウスピース 1 2 から隔たる部位にも固定されていることを特徴とする請求項 1 ~ 7 記
 載のいずれかの低吸気吸入投与法における薬剤用量一定供給装置。

【請求項 9】

上記ハウジング 1 3 の少なくとも一部は、上記容器 1 1 の充填レベルを確認する為に透
 明になっていることを特徴とする請求項 1 ~ 8 記載のいずれかの低吸気吸入投与法におけ
 る薬剤用量一定供給装置。

【請求項 10】

上記ハウジング 1 3 が、解除可能に上記収縮位置に固定する為の手段 1 4 , 1 5 , 1 6
 を含むことを特徴とする請求項 1 ~ 9 に記載のいずれかの低吸気吸入投与法における薬剤
 用量一定供給装置。

40

【請求項 11】

エアロゾル粗粒を保持するセパレータが上記マウスピース 1 2 内に設けられていること
 を特徴とする請求項 1 ~ 10 記載のいずれかの低吸気吸入投与法における薬剤用量一定供
 給装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

50

本発明は、所定の薬剤用量を一定して吐出する低吸気吸入投与法における一定薬剤用量供給装置に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】

薬剤吸入の重要性は、更に増大するであろう。これに関して、第一に配慮すべきことは、ゆっくりと吸息するだけで、つまり低吸気量でも、エアロゾル粒子が効率良く肺内部に到達できるようにすることである。しかし、これまでの所謂粉末剤吸入器では、分解により吸入用粒子とするのに必要なエネルギーを粉末剤に与えるには、約 60 l/m と比較的高い吸気量が必要となる。だが大半の患者は、このような高吸気吸息はできない為、粉末剤をエアロゾル化できなかつたり、ごく僅かしかエアロゾル化できなかつたりする。その上、薬剤吸入投与法においてエアロゾルの流量が大きいのとは不利である。というのは、このような適用法だと、かなりの量の薬剤が肺に到達せずに咽頭腔内、特に声門部に滞留するからである。

10

【 0 0 0 3 】

薬剤吸入投与法におけるもう一つの問題は、患者の吸気量にばらつきがある為、肺に到達する薬剤の量にもかなりのばらつきが生じるということである。この呼吸量は、同一の患者においても変動するし、また患者によっても異なる。

【 0 0 0 4 】

従って、適用部位及び使用する薬剤の投与量に応じて、選択的に効果を得る為には、低吸気吸入投与法において薬剤用量の一定した供給を可能とすることが強く望まれている。

20

【 0 0 0 5 】

【課題を解決するための手段及びその効果】

請求項 1 に記載した本発明の特徴により、問題点が解消される。該装置の更に好適な実施態様は、それぞれの従属クレームに由来する。

【 0 0 0 6 】

本発明において、マウスピースを有する密閉容器が定義される。この容器は収縮可能であり、一回の吸息で好適に吸入されるような、一定量の薬剤を含む所定容量のエアロゾル (aerosol) を収容し、この弾性容器はマウスピース側に圧縮され、粉末エアロゾル生成手段がマウスピースに接続され、エアフローをコントロールした状態で弾性容器を膨張させて粉末エアロゾル生成手段からエアを導入し、容器内に目的のエアロゾルを生成する。弾性容器は、圧縮可能な密閉ハウジングに包囲される。密閉ハウジングは、膨張用の吸い込み弁と、ハウジング内に吸気圧力を加えることにより膨張させた状態の弾性容器から、ハウジングから引き出されたマウスピースを介し、好ましくは低流量でエアを吐き出す為の吐出弁とを含む。

30

【 0 0 0 7 】

本発明の好適な実施態様に対応して、外的力、好ましくはハウジングに係合する少なくとも一つの伸張ばねにより、ハウジング内の吸気圧力を発生させる。別の方法として、ハウジングの形状復帰弾性により、ハウジング内の吸気圧力を発生させることも可能である。この形状復帰弾性は材料に由来し、圧縮されていない元の状態にハウジングを復帰させる。

40

【 0 0 0 8 】

つまり本発明では、電子コントローラを追加しなくても簡単な手段を用いて、有効な低吸気吸入の実現に貢献するよう吐出時にエアフローをコントロールしながら圧縮することで、所定の薬剤用量を一定して確実に吐出させることができ、これを吸入投与において実施すると、所定の薬剤用量を一定して確実に供給することができる。

【 0 0 0 9 】

本発明の提供する一実施態様では、収縮可能な密閉容器と、容器に接続され、エアロゾルを使用可能とする為の粉末エアロゾル生成器が接続されるマウスピースと、収縮可能であって、容器の全側面を包囲し、そこからマウスピースが気密状に引き出されてい

50

るハウジングと、容器とハウジングの間の領域内へのエアの吸い込み及びその領域からのエアの吐き出しをコントロールする手段とが設けられ、ハウジングは圧縮された状態から、容器内に意図された容量のエアロゾルを生成する為の意図された有効状態へと変化することができるようになっている。つまり本発明の構成により、製造が非常に簡単であって、エアロゾルを生成する度にエアロゾルを低流量で吸入するのに適した装置が提供される。

【 0 0 1 0 】

エアの吸い込みと吐き出しをコントロールする手段は、二つの逆止弁を含んで成り、これらの弁は、相反する作用を有し、異なる場所に配置されるのが好適である。

【 0 0 1 1 】

本発明の好適な実施態様に対応して、ハウジングにはハウジングの膨張に使用される独立した手段が設けられ、この独立手段は外側に係合する少なくとも一つの圧縮ばねを含むように構成されるのが好適であり、ハウジングは側縁に折畳み部を有する略円筒形状を有する。

【 0 0 1 2 】

別の方法として、該独立手段の代わりに又は独立手段に加えて、有効状態である元の形状に復帰する弾性材料でハウジングを構成することも可能である。ハウジング内の容器は、弾性材料で構成され、バルーン形状を有するのが好適である。本発明の改良によると、エアロゾル収容の為の容器の膨張を促すように、容器はマウスピースの部位だけでなく、ハウジング内側のマウスピースから隔たる部位にも固定される。

【 0 0 1 3 】

本発明の別の好適な実施態様によると、容器の充填レベルを確認する為に、ハウジングは少なくとも一部が透明になっている。これにより、該装置を使用する患者は、充填量及び吸入時の容器内のエアロゾル量を目視確認することができる。

【 0 0 1 4 】

本発明の別の実施態様に対応して、圧縮状態、つまりハウジングとそれに収容された容器を、マウスピース側に最も収縮した位置に解除可能に係止する為の手段が、ハウジングに設けられる。例えば付勢手段として構成されるような、この解除可能手段により、この所謂収縮状態を利用して、該装置を販売目的の状態に整えることも可能である。

【 0 0 1 5 】

本発明の装置によると、少なくとも一部が透明であって、バルーン状容器を収容し、付勢されるハウジングが提供される。如何なる粉末エアロゾル生成システム（DPI：乾粉末吸入器）をも簡単に、マウスピースに気密状に取り付けることができる。ハウジングが圧縮状態から解放されて自動的に意図通りに膨張すると、ハウジング内に同様に設けられた容器が部分真空効果の下に展開し、エアが粉末エアロゾル生成器からバルーン状容器内に吸い込まれて、目的用量分のエアロゾルが生成される。本発明の更に好適な実施態様に対応して、空気動力学的直径が $10\text{ }\mu\text{m}$ 以上のエアロゾル粗粒はいずれにせよ吸入できないので、これらの粒子を保持する所謂インパクションセパレータ（impaction separator）をマウスピース内に設けることも可能である。

【 0 0 1 6 】

有効性が確保されると、バルーン状容器には、常に一定して、予め決めることのできる量のエアロゾルが収容されている。このエアロゾルの量を決定するのは、粉末エアロゾル吸入器と、エアフローをコントロールした状態でのハウジングの膨張と、インパクションセパレータの構造だけに限られる。該装置は非常に扱い易く、未熟練者でも簡単に扱える。また、上述の有効状態が整った後、患者がすべきことは単に、粉末エアロゾル吸入器をマウスピースから取り外し、マウスピースに唇を当て、バルーン状容器の内容物を一回の吸息で排出させるだけである。ハウジングと容器との間の領域のエアフローがコントロールされているので（これは逆止弁により実施される）、患者は調節できうる範囲の最大流量でしか吸息できない。そしてこのように流量が抑えられると共にバルーン状容器の容量が限定されている為、患者は常に同量のエアロゾルを吸入する。粗粒は既にシステ

10

20

30

40

50

ム内に保持されており、又流量が制限されているので、胸郭外領域における粉末の滞留は都合良く最小限に抑えられる。

【0017】

本発明装置の実施態様により、咽頭腔内に薬剤が残留するという不都合をなくして薬剤の胸郭外滞留を防止し、個々の患者の最大吸気量に影響されることなく吸入投与を行う為の必要条件が好適に整えられる。と同時に、患者は上限を制限されたフローで一定容量を吸息するので、一定用量が確保される。該装置は、非常にコンパクトに且つ低コストで製造することができ、コンパクトに折り畳まれた状態にすると流通や輸送の際に有利である。電子的手段を必要とせず、材料費はごく僅かですむ。しかも、該装置は、これまでに実施許諾を取得している全ての乾燥粉末吸入器に問題なく適用することができる。

10

【0018】

従ってこの新規の装置を使用すると、低吸気吸入投与法において一定した薬剤投与を有利に行うことができ、これにより、特定範囲の適用において安全且つ信頼性の高い容量決定が可能となる。一方、冒頭部に述べた欠点を持つ従来の乾燥粉末吸入器は、僅か2～10%程含まれる有効成分を正確な用量で投与するのに適するものとなる。つまり、本発明装置は同時に、薬剤の利用法の明瞭な改良に役立ち、患者の長期治療に要するコストも削減される。装置に使用される材料については、容器の方は、薬剤と一緒に使用できる帯電防止材料が考えられ、ハウジングの方は、薬剤と接触しないので、材料の選択を限定するのは意図された機能だけとなる。

【0019】

20

本発明（請求項1～11に記載した各発明）に適用可能な物質は、薬理学的効果、大抵は有利な効果を実現する作用剤、薬剤、化合物、組成物、混合物質を含む。これには、食品、保健食品、栄養素、薬剤、ワクチン、ビタミン類、その他の有益な作用剤が含まれる。該物質は更に、患者の局所的又は全身的效果を実現する生理学的又は薬理学的に有効な全ての成分を含む。供給可能な作用剤としては、抗体、抗ウィルス剤、抗てんかん剤、鎮痛剤、抗炎症剤、気管支拡張剤を含み、これらは有機化合物でも無機化合物でもよく、これらの化合物は更に、抹消神経系、アドレナリン受容体、コリン受容体、骨格筋、循環系、平滑筋、血液循環系、ニューロンシナプス、内分泌・ホルモン系、免疫系、生殖系、骨格系、食物供給排泄系、ヒスタミンカスケード、中枢神経系等に作用する薬剤を含むが、これらには限定されない。使用可能な作用剤としては、例えば多糖類、ステロイド

30

【0020】

本発明は特に、以下の作用剤の吸入適用に適するが、適用される作用剤はこれだけには限定されない。インシュリン、カルシトニン、エリスロポエチン(EPO)、ファクターVIII、ファクターIX、サイクロスポリン、顆粒球コロニー活性化因子(G-CSF)、 α -1-プロテイナーゼ阻害剤、エルカトニン、顆粒球マクロファージコロニー活性化因子(GM-CSF)、成長ホルモン、ヒト成長ホルモン(HGH)、成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)、ヘパリン、低分子量ヘパリン(LMWH)、インターフェロン α 、インターフェロン β 、インターフェロン γ 、インターロイキン-2、黄体化ホルモン放出ホルモン(LHRH)、ソマトスタチン、オクトレオチド(octreotides)等のソマトスタチン類似体、バソプレシン類似体、卵胞刺激ホルモン(FSH)、インシュリン様成長因子、インシュリントロピン、インターロイキン-1受容体アンタゴニスト、インターロイキン-3、インターロイキン-4、インターロイキン-6、マクロファージコロニー活性化因子(M-CSF)、神経成長因子、副甲状腺ホルモン(PTH)、チモシン α 1、IL-1 β /IL-1 α -抑制因子、 α -1-抗トリプシン、RSウイルス抗体、のう胞性繊維症透過調節遺伝子(CFTR)、DNA分解酵素(DNase)、殺菌剤、透過性増強蛋白(BPI)、抗-CMV

40

50

抗体、インターロイキン-I受容体、レチン酸、ペントミジン、硫酸アルブテロール、硫酸メタプロテレノール、ベクロメタゾンジブプリピオネート (beclomethasondiprepionate)、ベクロメタゾンジブプロピオン酸 (beclomethasondipropionate)、トリアムシノロンアセタミド、ブデソニドアセトニド (budesonid acetone)、臭化イプラトロピウム、フルニソリド、フルチカソン (fluticasone)、クロモリンナトリウム (chromolyn sodium)、酒石酸エルゴタミン、及び上記物質の類似体とアゴニストとアンタゴニスト。作用剤としては更に、純粋核酸分子状核酸、ウィルスベクター、付帯ウィルス粒子、リピッド類又はリピッド含有物質に付帯する又は含まれる核酸、特に肺の肺胞細胞における細胞トランスフェクションや細胞変換に有用なプラスミドDNAやRNA或はその他の核酸構築物などが使用できる。

10

【0021】

作用剤は、可溶性分子や非可溶性分子、荷電分子や非荷電分子、分子複合体成分、薬理学的に公認された補助剤など様々な形態で存在することができる。作用剤は、自然界にある分子やその組み替え産物から成り、またその分子は自然界にある作用剤の類似体や組み替え型作用剤の類似体でもよい。この組み替え構築物では、一種又はそれ以上のアミノ酸が付加したり、欠失していたりする。作用剤は更に、弱毒性ワクチンやワクチン用に破壊されたウィルスを含有してもよい。インシュリン剤の場合、ヒト抽出天然インシュリン、組み替え型ヒトインシュリン、ウシ及び/又はブタから抽出したインシュリン、組み替え型ブタ又はウシインシュリン、上記のインシュリン混合物などが含まれる。インシュリンは純インシュリンとして、つまりほぼ精製された状態で存在してもよいし、商業慣行で通常行われるように抽出物を含むこともできる。「インシュリン」という用語は、自然界にあるインシュリンや組み替え型インシュリンの一種又はそれ以上のアミノ酸が付加したり欠失しているインシュリン類似体も含む。

20

【0022】

【発明の実施の形態】

以下装置の実施態様を参照して、本発明を更に詳しく説明する。図1は、装置の折り畳まれた状態を示す概略図であり、図2は、図1の装置を展開して、低吸気吸入投与法において薬剤用量が一定して投与される状態であることを示す概略図である。

【0023】

図1及び図2は、低吸気吸入投与法において薬剤用量を一定供給する為の装置10を示す概略図である。該装置10は、弾性バルーン状の密閉容器11から成り、密閉容器11は収縮可能であり、マウスピース12に接続できるようになっている。容器11は、同様に収縮可能なハウジング13に収容される。このハウジング13からは、マウスピース12が気密状に引き出されている。

30

【0024】

参照番号14と15は、相互に係止可能な構造16を有するツーパーツ付勢装置を示す。この装置14, 15は、ハウジング13の対向側部に固定され、ハウジング13を図1に示すような収縮状態に保持する。参照番号17は、逆止弁であり、ハウジング13の膨張時に、エアがハウジング13と容器11との間の空洞に流入できても、流出できないようにする。この弁17は、ハウジング13が膨張する間、バルーン状容器11を一定した流量で充填して意図通りにエアロゾルが生成されるように形状設計されている。これについては、以下に更に詳しく説明する。参照番号18も、逆止弁で、ハウジング13の収縮時に容器11とハウジング13との間の領域から確実にエアを吐き出すと共に、この弁からエアが流入するのを防ぐ。この弁18は、その形状設計により、吸気量を意図通りに制限するように設けられ、ここでは図示しないが、調節可能な構成となっている。従って、弁17と18により、エアフローをコントロールしながらバルーン状容器11を膨張させたり圧縮できるので、意図された薬剤エアロゾルが一定の流量(弁17)で使用に供される一方で、弁18を介して低吸気吸入投与に必要な条件が整えられる。

40

【0025】

図1及び図2に示す実施態様において、ハウジング13は側縁に折畳み部19を

50

有する略円筒状又は方形の形状構成を有する。ハウジング 13 を意図通りに膨張させる為に、折畳み部は元の形状に戻ろうとして図 2 に示すような膨張状態になるような弾性材料で構成される。別の構成として、外側に係合する少なくとも一つの圧縮ばね（図示せず）を、更に設けることも可能である。

【0026】

図 2 は、図 1 に示した装置 10 において、ハウジング 13 が膨張し且つバルーン状容器 11 が膨張し充填されている状態を示す。この装置 10 は、付勢装置 14 ~ 16 を解放した後、自動的にこの状態になる。図 2 の状態において、該装置 10 は、処方された特定薬剤用量を意図通りに低吸気吸入投与する状態にある。

【0027】

この意図された薬剤用量をエアロゾル化する為に、従来の粉末剤吸入器が装置 10 の図 1 の位置に配されたマウスピース 12 に気密状に取り付けられるようになっている。付勢手段 14 ~ 16 を解放すると、ハウジング 13 は膨張し、部分真空効果によりバルーン状容器 11 も同様に展開する。これにより、エアロゾル生成用粉末エアロゾル生成器を介してエアが吸い込まれ、その間、バルーン状容器 11 は、弁 17 のエアフローコントロール機能により、例えば 560 l / m などの一定した高流量で充填されて、吸入器の粉末に必要なエネルギーが供給される為、分離による「吸入用粒子」の生成が可能となる。

【0028】

図 2 の状態が確立すると、患者は、それまで気密状にマウスピースに取り付けられていた粉末エアロゾル生成器を取り外すだけで、一回の吸息により、望ましい様式で肺にエアロゾルを充填することができる。この充填は、弁 18 の作用により一定した低吸気量で、吸入容量と薬剤用量を一単位として行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明の一実施形態に係る薬剤用量一定供給装置の折り畳まれた状態を示す概略図である。

【図 2】 図 1 に示した本実施形態に係る薬剤用量一定供給装置を展開して、低吸気吸入投与法において薬剤用量が一定して投与される状態であることを示すための概略図である。

【符号の説明】

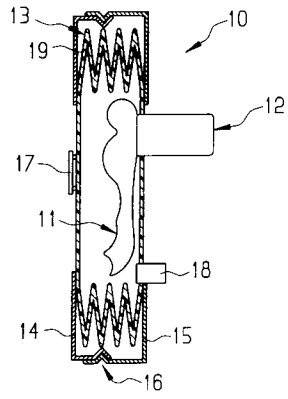
- 10 薬剤用量一定供給装置
- 11 (密閉) 容器
- 12 マウスピース
- 13 ハウジング
- 14 , 15 , 16 付勢装置 (手段)
- 17 逆止弁
- 18 逆止弁
- 19 折り畳み部

10

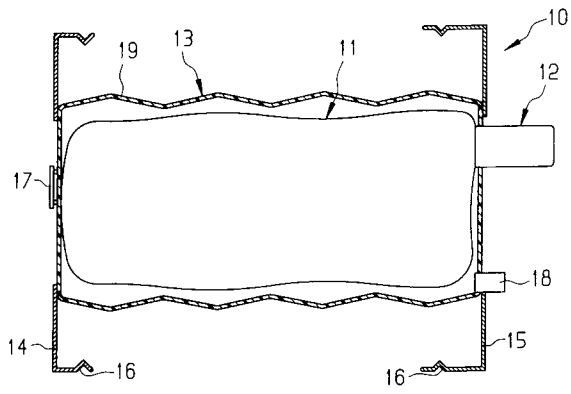
20

30

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

審査官 久郷 明義

- (56)参考文献 実開平01-157761(JP, U)
特開昭60-072563(JP, A)
特開平11-057008(JP, A)
英国特許出願公開第02301040(GB, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61M 15/00