

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5118702号
(P5118702)

(45) 発行日 平成25年1月16日(2013.1.16)

(24) 登録日 平成24年10月26日(2012.10.26)

(51) Int.Cl.

A 61 M 11/00 (2006.01)

F 1

A 61 M 11/00

D

請求項の数 22 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2009-525059 (P2009-525059)
 (86) (22) 出願日 平成19年8月21日 (2007.8.21)
 (65) 公表番号 特表2010-501227 (P2010-501227A)
 (43) 公表日 平成22年1月21日 (2010.1.21)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2007/058678
 (87) 國際公開番号 WO2008/023018
 (87) 國際公開日 平成20年2月28日 (2008.2.28)
 審査請求日 平成22年8月20日 (2010.8.20)
 (31) 優先権主張番号 60/823,134
 (32) 優先日 平成18年8月22日 (2006.8.22)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 G L A X O G R O U P L I M I T E D
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 Oエヌエヌ グリーンフォード バークレー アベニュー グラクソ ウエルカム
 ハウス (番地なし)
 G l a x o W e l l c o m e H o u s e , B e r k e l e y A v e n u e G r e e n f o r d , M i d d l e s e x U B 6 O N N , G r e a t B r i t a i n
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 吸入器用アクチュエータ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

底およびヘッドを含み、かつ、薬剤を入れるためのチャンバを画定する本体(7；107)と、前記本体(7；107)から延在し、使用時に缶(5；106)の駆動で薬剤が送り出されるバルブ軸(8；108)とを含む缶(5；106)を収容するための筐体(11；111)；

使用者が使用時吸入を行う排出口(13；105)；ならびに

前記排出口(13；105)からの薬剤送出を行うノズルアセンブリ(4；104)を有し、前記ノズルアセンブリが、前記缶(5；106)の前記バルブ軸(8；108)を収容するノズルブロック(17；127)と、別個に形成された構成要素として、流体で前記ノズルブロック(17；127)に連通しており、使用時に薬剤が送出される排出口オリフィス(41；123)を含むノズル排出口(19；121)とを有し、

前記排出口(105)が、前記排出口(105)を通って使用者が吸入した時に、前記排出口(105)の内側周囲表面で実質的に環状の空気流を与えることで、前記ノズル排出口(121)から送出された時にエアロゾルスプレーに被覆空気流を提供する複数の空気流路(122)を有する、吸入によって薬剤を送出するための吸入器用のアクチュエータ。

【請求項 2】

前記ノズルブロック(17；127)が、前記ノズル排出口(19；121)を収容する横方向空洞部(35；145)を含む請求項1に記載のアクチュエータ。

【請求項 3】

前記ノズル排出口（19；121）が、前記横方向空洞部（35；145）で捕捉されて配置されている請求項2に記載のアクチュエータ。

【請求項 4】

前記ノズル排出口（19）が前記横方向空洞部（35）にスナップ留めされている請求項3に記載のアクチュエータ。

【請求項 5】

前記横方向空洞部（35）が凹部（39）を有し、前記ノズル排出口（19）が前記凹部（39）に捕捉的に係合されている突出部（47）を有し、またはその逆である請求項3または4に記載のアクチュエータ。

10

【請求項 6】

前記ノズル排出口（121）が前記横方向空洞部（145）における締まりバメ部である請求項3に記載のアクチュエータ。

【請求項 7】

前記排出口（105）を前記筐体（111）から分割して、前記排出口（105）を介して吸入した時に、前記排出口（105）の外側周囲表面からのみ引かれるようにする閉鎖した後部を、前記排出口（105）が有する請求項1から6のいずれか一項に記載のアクチュエータ。

【請求項 8】

前記排出口（105）の前記後部が弓状形状を有する請求項7に記載のアクチュエータ。

20

【請求項 9】

前記排出口（105）の前記後部が橢円形状を有する請求項8に記載のアクチュエータ。

【請求項 10】

前記排出口（105）が、使用者の唇で把持される構造を有し、使用時に薬剤を送出する開放端を画定する外側部分（116）と、前記ノズル排出口（121）がつながっている前記後部を画定する内側部分（119）とを有する請求項7から9のいずれか一項に記載のアクチュエータ。

30

【請求項 11】

ノズル排出口（19；121）が、流体で前記排出口オリフィス（41；123）に連通しており、それに向かって狭くなっている送出チャネル（43；125）を有する請求項1から10のいずれか一項に記載のアクチュエータ。

【請求項 12】

前記送出チャネル（43）が弓状壁部分を有する請求項11に記載のアクチュエータ。

【請求項 13】

前記排出口オリフィス（41；123）が、薬剤のエアロゾルスプレーの送出を行うスプレーオリフィスである請求項1から12のいずれか一項に記載のアクチュエータ。

【請求項 14】

ノズル排出口（221；321）と排出口（213；313）を有し、該ノズル排出口（221；321）に1以上の空気吸入口（222；322）を設けることで、前記排出口（213；313）の内側周囲表面で実質的に環状の空気流を与える前記少なくとも一つの空気流路を得ることができる請求項1に記載のアクチュエータ。

40

【請求項 15】

前記ノズル排出口（221；321）に3から20個の空気吸入口（222；322）が設けられている請求項14に記載のアクチュエータ。

【請求項 16】

前記1以上の空気吸入口（222；322）が、円形断面、卵形断面、楔形断面またはスロット形断面からなる群から選択される請求項14または15に記載のアクチュエータ。

50

【請求項 17】

前記ノズル排出口（221；321）が実質的にバケツ形であり、前記排出口オリフィス（223；323）および1以上の空気吸入口（222；322）が前記バケツ底に設けられている請求項14から16のいずれか一項に記載のアクチュエータ。

【請求項 18】

前記1以上の空気吸入口（222；322）が、前記排出口オリフィス（223；323）周囲に配置されている請求項17に記載のアクチュエータ。

【請求項 19】

前記1以上の空気吸入口（222；322）が、前記排出口オリフィス（223；323）周囲で放射状配置されている請求項18に記載のアクチュエータ。 10

【請求項 20】

前記1以上の空気吸入口（222；322）が、前記排出口オリフィス（223；323）周囲で円形配置されている請求項19に記載のアクチュエータ。

【請求項 21】

前記1以上の空気吸入口（222；322）が、前記排出口オリフィス（223；323）周囲で放射状に広がるように配置されている請求項19に記載のアクチュエータ。

【請求項 22】

請求項1から21のいずれか一項に記載のアクチュエータおよび薬剤を含む缶（5；106）を有する吸入器。

【発明の詳細な説明】 20

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2006年8月22日出願の米国暫定特許出願第60/823134号（参照によって全体が本明細書に組み込まれる）からの優先権を主張するものである。

【0002】

以下の米国暫定特許出願、すなわちいずれも2006年8月22日出願の米国暫定特許出願第60/823139号、60/823141号、60/823143号、60/823146号、60/823151号および60/823154号；2007年3月13日出願の米国暫定特許出願第60/894537号；ならびに本願と同時に出願された発明の名称が薬剤ディスペンサーである米国暫定特許出願第XX/XXX，XXX号（代理人整理番号P B 6 2 1 1 8 P 1）および発明の名称が薬剤ディスペンサーである米国暫定特許出願第XX/XXX，XXX号（代理人整理番号P B 6 2 5 4 0 P）の開示内容も、参照によって全体が本明細書に組み込まれる。 30

【0003】

米国を指定国とし、上記の米国暫定特許出願第60/823139号、60/823141号、60/823143号、60/823146号、60/823151号および60/823154号からの優先権を主張する、代理人整理番号P B 6 1 9 7 0、P B 6 2 0 4 8、P B 6 2 0 8 7、P B 6 2 0 8 8、P B 6 2 0 8 9およびP R 6 1 4 4 8下に本願と同時に出願された国際（PCT）特許出願の開示内容も全て、参照によって全体が本明細書に組み込まれる。 40

【0004】

本発明は、吸入による薬剤投与用の吸入器で用いるためのアクチュエータおよびそれを含む吸入器に関するものである。

【背景技術】

【0005】

吸入によって薬剤を送出するための吸入器（例：計量式吸入器（MDI））用にアクチュエータを提供することが知られており、そのアクチュエータは薬剤の入ったバルブ式缶を受け入れるよう配置された筐体を含む。缶は代表的には、底およびヘッドを含みチャンバを画定する本体と、本体から延在して、使用時に缶を駆動すると薬剤が送り出されるバ 50

ルブ軸を有する。アクチュエータには、使用者の口もしくは鼻に当てるよう配置された、使用者が使用時に吸入するのに使用される排出口もある。アクチュエータにはさらに、排出口からの薬剤の放出を行うノズルアセンブリがあり、そのノズルアセンブリは代表的には、缶のバルブ軸を受けるノズルブロックを有する。

【0006】

M D I 吸入器で用いられる従来のアクチュエータでは、ノズルブロックは単一の成形部分として提供され、それは通常、アクチュエータの本体と一体形成で成形されている。従来のノズルブロックは出口オリフィスを有しており、そこからエアロゾル化された薬剤が放出され、それから患者による吸入用の排出口（例：マウスピース）に送られる。本願人は、ノズル排出口がノズルブロックに対して別個に形成された構成要素として提供される場合に、エアロゾル化された薬剤のより制御された通過（例えば、霧状薬剤のより良好な流れ）が行われることを見出している。ノズル排出口は、ノズルブロックに流体で連通しており、使用時に薬剤が送り出される排出口オリフィスを含む。さらにノズル排出口によって、アクチュエータ筐体の排出口（すなわち、マウスピース）末端をより明瞭に見ることができ、それによって患者はクリーニングしやすくなる。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本願人は、そのようなノズルブロックおよびノズル排出口の「2部品構成アセンブリ」を用いることで、ノズルアセンブリの設計全体においてフォレキシビリティーをより大きくすることが可能であることを見出している。従って、例えば、比較的硬い（例えば、比較的太く短い）ノズルブロックを収容することができる。あるいは、比較的小さいジェットオリフィス直径（例えば、0.2から0.5mm）を収容することができる。さらに、異なる材料またはそれらの組み合わせを、ノズルアセンブリの異なる部分に用いることができる。例えば、異なる材料を選択して、異なる仕上がりや静電特性を有するようにすることができる。従って、全体的に、従来のノズルブロックと比較して、ノズルアセンブリの方が、エアロゾル化された薬剤の所望の噴霧／運搬特性を提供するための調整がはるかに容易である。より人間工学的なアクチュエータ形態も容易に作ることができる。

20

【0008】

さらに本願人は、「2部品構成アセンブリ」としてノズルアセンブリを形成することで、その製造時間を簡素化し、短縮できることを見出している。より詳細には、公知の従来型のM D I アクチュエータの従来の単一部品の成形された太く短いノズルブロックでは、複雑な成形手段および長い待ち時間の成形間隔が必要である。対照的に、「2部品構成」アセンブリの別々の部分をより簡単な形とすることができる、それによって、比較的短い待ち時間で成形を行うことができる。

30

【0009】

そこで本発明の目的は、吸入によって薬剤を投与するための吸入器用の改善されたアクチュエータおよびそれを有する吸入器を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0010】

40

本発明の一態様によれば、底およびヘッドを含み、薬剤を入れるためのチャンバを画定する本体と、前記本体から延在し、使用時に缶の駆動で薬剤が送り出されるバルブ軸とを含む缶を収容するための筐体；使用者が使用時吸入を行う排出口；ならびに前記排出口からの薬剤送出を行うノズルアセンブリを有し、前記ノズルアセンブリが、前記缶の前記バルブ軸を収容するノズルブロックと、別個に形成された構成要素として、流体で前記ノズルブロックに連通しており、使用時に薬剤が送出される排出口オリフィスを含むノズル排出口とを有する、吸入によって薬剤を送出するための吸入器用のアクチュエータが提供される。

【0011】

経口経路もしくは経鼻経路による吸入によって薬剤を送出するための吸入器用のアクチ

50

ユエータが提供される。

【0012】

本発明におけるアクチュエータは、いずれか好適な形態を有するが、患者が手で容易に収納する上で適した大きさおよび形状を持った筐体を有する。特に、筐体は、吸入器を片手で操作できるような大きさおよび形状のものである。

【0013】

本発明におけるアクチュエータの筐体は、缶を収容するよう配置されている。缶は、底およびヘッドを有し、薬剤の入ったチャンバを画定する本体と、その本体から延在し、使用時に缶を駆動すると薬剤を送出するバルブ軸とを有する。実施形態によっては、缶はアルミニウムで形成されている。缶は、計量式吸入器（MDI）型吸入装置での使用において公知の型のものであることができる。

10

【0014】

アクチュエータは、使用時に使用者が吸入を行う排出口を有する。実施形態によっては、排出口は筐体から延在している。排出口は、患者の身体腔部に挿入するよう配置されている。患者身体腔部が患者の口である場合、排出口はマウスピースを画定するような形状となっている。患者身体腔部が患者の鼻である場合、排出口は、患者の鼻孔に入るようなノズル形態に成形されている。実施形態によっては、排出口には、マウスピースカバーまたはノズルカバーなどの着脱式の保護カバーが取り付けられている。

【0015】

アクチュエータは、排出口を通じて薬剤を送出するノズルアセンブリを有する。ノズルアセンブリは、缶のバルブ軸を受けるノズルブロックを含む。

20

【0016】

ノズルアセンブリはまた、別個に形成された構成要素として、流体でノズルブロックに連通しており、使用時に薬剤が送り出される排出口オリフィスを含むノズル排出口を有する。実施形態によっては、ノズル排出口は、放出（例えばエアロゾル化）薬剤をノズルブロックからの筐体排出口にガイドして、患者による吸入に供するような形態となっている。実施形態によっては、ノズル排出口の末端（すなわち、ノズルブロックに連通していない末端）は、筐体の排出口と合体するような形態となっている。

【0017】

実施形態によっては、ノズルブロックは筐体とつながっている。実施形態によっては、ノズルブロックは筐体と一体形成されている。

30

【0018】

実施形態によっては、排出口は筐体とは別個に形成される。実施形態によっては、ノズル排出口は前記排出口とつながっている。実施形態によっては、ノズル排出口は前記排出口と一体形成されている。

【0019】

他の実施形態では、排出口は筐体と一体形成されている。

【0020】

実施形態によっては、ノズルブロックは排出口とつながっている。実施形態によっては、ノズルブロックは排出口と一体形成されている。

40

【0021】

実施形態によっては、ノズルブロックには、ノズル排出口を収容する横方向空洞部がある。実施形態によっては、ノズル排出口は横方向空洞部に係留配置されている。ノズル排出口は、圧入法もしくはスナップ留め法の使用、クリップ係合機構の使用、オーバーモールド法の使用または加熱固定法の使用等の好適な連結もしくは封止法によって、横方向空洞部に好適に保持される。実施形態によっては、ノズル排出口は横方向空洞部でのスナップ部である。

【0022】

実施形態によっては、横方向空洞部には凹部があり、ノズル排出口には凹部に捕捉係合される突出部がある。実施形態によっては、ノズル排出口は横方向空洞部での締まりバメ

50

部である。

【0023】

実施形態によっては、排出口には、排出口を通して使用者が吸入した時に排出口の内側周囲表面で実質的に環状の空気流を提供することにより、ノズル排出口から送出された時にエアロゾルスプレーに被覆空気流を与える少なくとも一つの空気流路がある。実施形態によっては、環状の空気流はノズル排出口から離れる方向のものである。実施形態によっては、排出口には、一体となって排出口の内側周囲表面で実質的に環状の空気流を提供する複数の空気流路がある。

【0024】

実施形態によっては、排出口は、筐体から排出口を分割することで、排出口を通して吸入すると、空気流が排出口の外側周囲表面からのみ引かれるようにする閉じた後部を有する。一つの実施形態において、排出口後部は弓状形状を有する。別の実施形態では、排出口後部は橢円形状を有する。

10

【0025】

実施形態によっては、排出口は、使用者の唇で把持されるような構造で、使用時に薬剤が送出される開放端を画定する外側部分と、ノズル排出口がつながっている後部を画定する内側部分を有する。

【0026】

実施形態によっては、ノズル排出口には、流体で排出口オリフィスに連通しており、そのオリフィスに向かって狭くなっている送出チャネルがある。一つの実施形態において、送出チャネルは弓状壁部分を有する。別の実施形態において、送出チャネルは実質的に真っ直ぐな壁部分を有する。

20

【0027】

実施形態によっては、排出口の内側周囲表面で実質的に環状の空気流を提供することで、排出口で使用者が吸引した時に、ノズルアセンブリから送出される時にエアロゾルに被覆空気流が提供する前記少なくとも一つの空気流路は、ノズル排出口に1以上の空気吸入口を設けることで可能であり、ノズル排出口は好ましい実施形態では、排出口と一体形成されている。実施形態によっては、3から20個、好ましくは3から10個の空気吸入口がノズル排出口に設けられる。実施形態によっては、前記1以上の空気吸入口の合わせた（すなわち加算した場合の合計）断面積は、10から100mm²、例えば15から85mm²、好ましくは20から45mm²である。被覆空気流の速度は、合わせた断面積の値を最適化することで最適化することができる（すなわち、大きすぎず、小さすぎない）。前記1以上の空気吸入口は、円形断面、卵形断面、楔形断面またはスロット形断面などの好適な形態を採用することができる。

30

【0028】

実施形態によっては、ノズル排出口は実質的に井戸形状またはバケツ形状であり（例えば、平坦な井戸またはバケツ底を有する）、排出口オリフィスおよびその1以上の空気吸入口がバケツの底に設けられている。実施形態によっては、前記1以上の空気吸入口が、通過してマウスピースに入る薬剤（例えば、噴霧剤の形態）が被覆空気流を受けるように排出口オリフィス周囲に配置されている。実施形態によっては、1以上の空気吸入口は、排出口オリフィス周囲の対称配置を採用している。実施形態によっては、1以上の空気吸入口は、排出口オリフィス周囲で放射状（例えば円形）配置を採用している。ある好ましい配置は、排出口オリフィス周囲に配置された3から10個の円形空気吸入口の円形配置であり、そのオリフィスは円形配置の中央にある。別の好ましい配置は、排出口オリフィスから放射方向に出ているスロット形もしくは楔形の空気吸入口の配置であり、そのオリフィスは放射状配置の中央にある。

40

【0029】

実施形態によっては、排出口オリフィスは、薬剤のエアロゾルスプレーの送出を行うスプレーオリフィスである。

【0030】

50

実施形態によっては、少なくとも排出口の後部は、ノズルアセンブリから離れる方向で内部の寸法が大きくなしていく。一つの実施形態において、排出口は実質的に円錐形状の内部を画定する。別の実施形態では、排出口は実質的にバケツ形状の内部を画定する。

【0031】

実施形態によっては、排出口はマウスピースである。実施形態によっては、排出口（例えばマウスピース）は交換可能となるように配置されている。実施形態によっては、排出口（例えばマウスピース）は、使用者の快適性および／またはそれの握りに関して選択された構築材料を用いる二重成形法によって形成される。

【0032】

実施形態によっては、排出口（例えばマウスピース）はスペーサーの形態を取る。すなわち、それは、放出されたエアロゾル薬剤が内部で広がることができる細長い形状および／または広がった形状を有するように形成される。

10

【0033】

ノズルアセンブリおよび／またはノズルブロックおよび／またはノズル排出口は、それらの目的に具体的に適している異なる材料で、そして異なる仕様で形成することができる。好適な材料の例には、ポリプロピレン、ABS、HDPEおよびポリカーボネートなどのプラスチックポリマー材料ならびにステンレス鋼などの金属材料などがある。場合により、プラスチックポリマー材料は、成形法またはコーティング法（例えば、仕上げ後）などによって帯電防止剤で満たすことができる。異なる部分を異なる材料で構成することで、ノズルの全体的な性能を至適化する実施形態が想到される。

20

【0034】

本発明はさらに、上記のアクチュエータおよび薬剤を入れるための缶を含む吸入器にも適用される。

【0035】

本発明はさらに、上記のアクチュエータおよびそれに収容することができる薬剤を入れるための缶を含む部分のキットにも適用される。

【0036】

本発明の吸入器は、好適には公知の「計量式吸入器」（MDI）型のものであり、より好適には、手持ち式、手で操作可能な呼吸同調式MDIである。そのようなMDIでは、患者は手動でMDIを駆動して、缶から薬剤を放出させながら、同時に排出口で吸入を行う。そして、吸入と駆動が同調する。これは、吸入事象自体がMDIを駆動するため、同調は必要ない呼吸動作型MDIとは異なっている。

30

【0037】

本発明の別の態様および特徴について、特許請求の範囲ならびに本発明の例示的実施形態の説明に記載しており、以下、それらの実施形態について添付の図面を参照しながら説明を行う。そのような例示的実施形態は、互いに排除し合う関係で実施することができるか、そうでなくとも良く、それにより各実施形態は1以上の他の実施形態の1以上の特徴を組み込んでいても良い。理解すべき点として、例示的な実施形態は本発明を説明するために示されているものであり、本発明はこれら実施形態に限定されるものではない。

【図面の簡単な説明】

40

【0038】

【図1】本発明の第1の実施形態による、手持ち式の手で操作可能な呼吸同調型の計量式吸入器（MDI）の垂直断面図である。

【図2】図1の吸入器のアクチュエータの下方端の部分垂直断面図を拡大した図である。

【図3】図1の吸入器のアクチュエータの部分斜視図を拡大した図である。

【図4】本発明の第2の実施形態による、手持ち式の手で操作可能な呼吸同調型のMDIの垂直断面図である。

【図5】図4の吸入器のアクチュエータの下方端の部分垂直断面図を拡大した図である。

【図6】図4の吸入器のアクチュエータの部分斜視図を拡大した図である。

【図7】本発明の第3の実施形態による、手持ち式の手で操作可能な呼吸同調型のMDI

50

の斜視図である。

【図8】「使用」位置にある吸入器本体中への空気流を示す図7のアクチュエータの第1の半分の斜視図である。

【図9】「使用」位置にある吸入器本体を通る空気流を示す図7のアクチュエータの第2の半分の切欠斜視図である。

【図10】「使用」位置にある吸入器本体を通る空気流を示す図7から9の第3の実施形態の軽微な変形形態であるアクチュエータの第2の半分の切欠斜視図である。

【図11a】マウスピースに対する代替物として図7から9または10の薬剤ディスペンサー装置で用いることができるマウスピース形態の正面図である。

【図11b】マウスピースに対する代替物として図7から9または10の薬剤ディスペンサー装置で用いることができるマウスピース形態の正面図である。 10

【図11c】マウスピースに対する代替物として図7から9または10の薬剤ディスペンサー装置で用いることができるマウスピース形態の正面図である。

【図11d】マウスピースに対する代替物として図7から9または10の薬剤ディスペンサー装置で用いることができるマウスピース形態の正面図である。

【図11e】マウスピースに対する代替物として図7から9または10の薬剤ディスペンサー装置で用いることができるマウスピース形態の正面図である。

【図11f】マウスピースに対する代替物として図7から9または10の薬剤ディスペンサー装置で用いることができるマウスピース形態の正面図である。

【図11g】マウスピースに対する代替物として図7から9または10の薬剤ディスペンサー装置で用いることができるマウスピース形態の正面図である。 20

【図11h】マウスピースに対する代替物として図7から9または10の薬剤ディスペンサー装置で用いることができるマウスピース形態の正面図である。

【図11i】マウスピースに対する代替物として図7から9または10の薬剤ディスペンサー装置で用いることができるマウスピース形態の正面図である。

【図11j】マウスピースに対する代替物として図7から9または10の薬剤ディスペンサー装置で用いることができるマウスピース形態の正面図である。

【図11k】マウスピースに対する代替物として図7から9または10の薬剤ディスペンサー装置で用いることができるマウスピース形態の正面図である。

【図11l】マウスピースに対する代替物として図7から9または10の薬剤ディスペンサー装置で用いることができるマウスピース形態の正面図である。 30

【図11m】マウスピースに対する代替物として図7から9または10の薬剤ディスペンサー装置で用いることができるマウスピース形態の正面図である。

【図11n】マウスピースに対する代替物として図7から9または10の薬剤ディスペンサー装置で用いることができるマウスピース形態の正面図である。

【発明を実施するための形態】

【0039】

図1から3に、本発明の第1の実施形態による吸入器を示してある。

【0040】

その吸入器は、主本体3および主本体3につながって吸入器駆動時に薬剤のエアロゾルスプレーの送出を行うノズルアセンブリ4を有するアクチュエータと、吸入器の駆動時に送出される薬剤を含み、主本体3に嵌合され、流体でノズルアセンブリ4に連通しているエアロゾル缶5を含む。 40

【0041】

缶5は、加圧下に推進剤中の薬剤の入ったチャンバを画定する本体7、本体7の一方の端であるヘッドから延在するバルブ軸8、ならびに通常は閉位置に付勢され、バルブ軸8が押されて本体7中に入った時に缶5から計量された用量の薬剤を送出するために開く内部計量バルブ9を有する。

【0042】

この特定の実施形態では、缶5は、金属、例えばステンレス鋼またはより好ましくはア 50

ルミニウムもしくはアルミニウム合金製である。缶は加圧された医用エアロゾル製剤を含む。その製剤は、薬剤（1以上の医薬活性成分）および流体推進剤、そして適宜に1以上の賦形剤および/または補助剤を含む。その薬剤は、製剤においては溶液または懸濁液の状態である。推進剤は代表的にはCFCを含まない推進剤であり、好適には液体推進剤であり、好ましくはHFA-134aもしくはHFA-227またはこれらの組み合わせなどのHFA推進剤である。医薬活性成分は、喘息または慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの呼吸器の疾患もしくは状態の治療で使用される種類のものである。その活性成分は、呼吸器の疾患もしくは状態の予防または緩和用であることもできる。

【0043】

缶5は、適宜に米国特許第6143277号；第6511653号；第6253762号；第6532955号；および第6546928号に開示のポリテトラフルオロエチレンおよびポリエーテルスルホン（PTFE-PES）の混合物などの非フルオロカーボン系ポリマーとの混合物で、フルオロカーボンポリマーでコーティングされた内側表面を有していても良い。これは、薬剤が製剤において懸濁液の状態である場合に、特には懸濁液製剤が薬剤およびHFA推進剤のみまたは実質的にそれらのみで構成されている場合に特に好ましい。

10

【0044】

バルブ軸8は、当業者には明らかであるように、エアロゾル業界で公知の製造者、例えばフランスのヴァロア（Valois）（例：DF10、DF30、DF60）、英国のベスピック公社（Bespak plc）（例：BK300、BK356、BK357）および英国の3M-ネオテクニック社（3M-Neotechnic Ltd）（例；スプレーマイザー（Spraymiser；商標名））から市販されている計量バルブの一部を形成する。計量バルブの実施形態は、米国特許第6170717号；第6315173号；および第6318603号に記載されている。計量バルブの計量チャンバは、例えばUS-A-2003/0101993に詳細に記載されたコールドプラズマ重合により、パーフルオロヘキサンから形成されるものなどのフッ素化ポリマーコーティングでコーティングすることができる。

20

【0045】

缶5は、例えばUS-A-2006/0096594に開示されているように、駆動インジケータまたは用量インジケータと関連させることもできる。

【0046】

30

缶5についてのこの記述は、下記の本発明の他の例示的な実施形態における缶に対しても同じく当てはまる。

【0047】

主本体3は、缶5が使用時に嵌合する筐体11と、筐体11の下端と流体で連通しており、使用時に使用者の唇によって把持される、本実施形態では管状要素であるマウスピース13を有する。一つの実施形態において、筐体11およびマウスピース13は、好ましくはプラスチック材料で一体形成されている。

【0048】

ノズルアセンブリ4は、缶5のバルブ軸8を収容するための本実施形態では筐体11の底面に配置されているノズルブロック17と、ノズルブロック17の別個に形成されている構成要素であって、流体でノズルブロック17に連通していることでマウスピース13を通って薬剤のエアロゾルスプレーの送出を行うノズル排出口19とを有する。一つの実施形態において、ノズルブロック17は、主本体3の筐体11およびマウスピース13と一体形成されている。

40

【0049】

ノズルブロック17には、缶5のバルブ軸8を収容する管状ボア23があり、それは本実施形態では、筐体11の長軸と同軸である。管状ボア23は、その一端である上端で開いており、缶5のバルブ軸8に外側寸法と実質的に同じである内部寸法を有する上側部分25とより小さい寸法を有する下側部分27を有しており、部分25、27が一体となって、バルブ軸8の遠位端用の環状座部を画定している。

50

【0050】

ノズルブロック17には、ノズル排出口19を受け取り、流体で管状ボア23に連通している横方向空洞部35がある。

【0051】

本実施形態では、ノズル排出口19は、ノズルブロック17における横方向空洞部35でスナップ留めされるように構成されている。

【0052】

本実施形態では、ノズルブロック17における横方向空洞部35には、ノズル排出口19上の突出部47を収容することで、ノズル排出口19を捕捉により横方向空洞部35と封止係合された状態に保持する凹部39が周囲表面にある。

10

【0053】

ノズル排出口19には、薬剤のエアロゾルスプレーの送出を行うスプレーオリフィス41および流体でスプレーオリフィス41に連通している送出チャネル43がある。

【0054】

本実施形態では、送出チャネル43はスプレーオリフィス41に向かって狭くなっているテーパ状チャネルである。本実施形態では、送出チャネル43は弓状壁部分を有する。さらに、本実施形態において、ノズルブロック17は管状ボア23の直下には膨張チャンバを持たない（管状ボア133の直下に所定の膨張チャンバ149部分を有する図5の実施形態と比較）。

20

【0055】

ノズルアセンブリ4をこの構成として、ノズルブロック17およびノズル排出口19は、それらの目的に具体的に適している異なった材料で、そして異なった仕様で形成することができる。

【0056】

一つの実施形態では、ノズルブロック17は、アクチュエータの主本体3に対して缶5の本体7を押すことで吸入器の駆動を行った時に通常起こると考えられる撓みに耐える硬プラスチック材料などの比較的剛性の材料で形成することができる。ノズルブロック17の短く太い形状についても言及することができ、それもやはり、駆動時の撓みに耐える上で役立つものである。本願人は、撓みに対するそのような耐性により、薬剤のより安定した送出を行うことができ、それによってより良好な微粒子質量（FPM）送出特性が得られることを確認している。

30

【0057】

一つの実施形態において、ノズル排出口19は、先行技術の装置でのようにノズルブロック17と一体形成された場合に得られると考えられるものより高い耐性と異なる設計となるように作ることができる。

【0058】

一つの実施形態において、吸入器はさらに、マウスピース13を閉じるマウスピースキヤップ（不図示）を有する。

【0059】

図4から6には、本発明の第2の実施形態による吸入器を示してある。

40

【0060】

その吸入器は、主本体103、主本体103につながって吸入器駆動時に薬剤のエアロゾルスプレーの送出を行うノズルアセンブリ104を有するアクチュエータおよび主本体103の下端につながり、使用時に使用者の唇に把持されるマウスピース105と、吸入器の駆動時に送出される薬剤を含み、主本体103に嵌合され、流体でノズルアセンブリ104に連通しているエアロゾル缶106を含む。

【0061】

缶106は、加圧下に推進剤中の薬剤の入ったチャンバを画定する本体107、本体107の一方の端であるヘッドから延在するバルブ軸108、ならびに通常は閉位置に付勢され、バルブ軸108が押されて本体107中に入った時に缶106から計量された用量

50

の薬剤を送出するためを開く内部計量バルブ(不図示)を有する。

【0062】

主本体103には、使用時に缶106が嵌合する筐体111と、マウスピース105および筐体111の封止係合を行って、マウスピース105が内部で筐体111から分割され、使用者による吸入時にマウスピース105を通って引き込まれる空気流がマウスピース105の外側周囲表面から引き込まれるようにする封止部材114がある。本実施形態では、筐体111および封止部材114は別個の構成要素として形成されるが、別の実施形態では一体形成されることが考えられる。

【0063】

マウスピース105は、対象者の唇で把持されるように構成され、薬剤のエアロゾルスプレーが使用時に吸入器の駆動で送出される実質的に円筒形の開口前端を画定する外側部分116、閉じた後部を有する内側部分119、ならびに内側部分119の後端につながることで、内側部分119内にそしてそれを通過してエアロゾルスプレーを送出するノズル排出口121を有する。

【0064】

本実施形態では、外側および内側部分116、119は、ノズル排出口121から送出されるエアロゾルスプレーを覆うことで、エアロゾルスプレーを取り込み、マウスピース105の内側表面での堆積を低減する、マウスピース105の内側周囲表面で実質的に環状の空気流を提供する少なくとも1個、本実施形態では複数の空気流路122を画定するような構成となっている。

【0065】

本実施形態では、内側部分119の後部は、弓状形状、ここでは橢円形状を有する。

【0066】

ノズル排出口121には、マウスピース105の内側部分119を通ってエアロゾルスプレーの送出を行うスプレーオリフィス123、および流体でスプレーオリフィス123に連通している送出チャネル125がある。

【0067】

本実施形態では、送出チャネル125は、スプレーオリフィス123に向かって狭くなっているテーパ状チャネルである。本実施形態では、送出チャネル125は真っ直ぐな壁部分を有する。

【0068】

本実施形態では、マウスピース105は、代表的にはプラスチックポリマー材料から形成された、単一の一体型の構成要素を含む。

【0069】

ノズルアセンブリ104は、缶106のバルブ軸108を収容するための本実施形態では筐体111の底面に配置されているノズルブロック127と、流体でノズルブロック127に連通していることでマウスピース105を通ってエアロゾルスプレーの送出を行うマウスピース105のノズル排出口121とを有する。一つの実施形態において、ノズルブロック127は、主本体103の筐体111と一体形成されている。

【0070】

ノズルブロック127には、缶106のバルブ軸108を収容する管状ボア133があり、それは本実施形態では、筐体111の長軸と同軸である。管状ボア133は、その一端である上端で開いており、缶106のバルブ軸108に外側寸法と実質的に同じである内部寸法を有する上側部分135とより小さい寸法を有する下側部分137を有しており、部分135、137が一体となって、バルブ軸108の遠位端用の環状座部を画定している。本実施形態では、ノズルブロックには、管状ボア133の直下に配置された別個の膨張チャンバ149部分が設けられている。

【0071】

ノズルブロック127には、マウスピース105のノズル排出口121を収容し、流体で管状ボア133に連通している横空洞部145がある。

10

20

30

40

50

【0072】

この実施形態では、ノズル排出口 121 は、ノズルロック 127 における横空洞部 145 での強摩擦の嵌合部であるように構成される。望ましくは、強摩擦嵌合部は気密封止を提供する。他の実施形態では、やはり好ましくは気密封止を提供するように配置された他の種類の封止方法を用いることができる。

【0073】

ノズルアセンブリ 104 の構成をこのようにして、ノズル排出口 121 およびノズルロック 127 は、それらの目的に具体的に適している異なった材料で、そして異なった仕様で形成することができる。

【0074】

一つの実施形態において、ノズル排出口 121 は、先行技術の装置でのようにノズルロック 127 と一体形成された場合に得られると考えられるものより高い耐性と異なる設計となるように作ることができる。

【0075】

一つの実施形態では、ノズルロック 127 は、アクチュエータの主本体 103 に対して缶 106 の本体 107 を押すことで吸入器の駆動を行った時に通常起こると考えられる撓みに耐える硬プラスチック材料などの比較的剛性の材料で形成することができる。

【0076】

一つの実施形態において、吸入器はさらに、マウスピース 105 を閉じるマウスピースキャップ(不図示)を有する。

【0077】

第2の前述の実施形態のある変形形態では、ノズルロック 127 は、マウスピース 105 と着脱式となるように連結されていると考えられる。

【0078】

第2の前述の実施形態の別の変形形態では、マウスピース 105 に変更を加えて、少なくとも一つの周辺空気流路 122 を省略し、代わりに開口した後部を有することで、空気流が従来のようにマウスピース 105 を通って筐体 111 から引かれるようにすることもできると考えられる。

【0079】

図7から9に、本発明の第3の実施形態による吸入器の態様を示してある。

【0080】

図7には、いずれも好適にプラスチックで形成されている正面 203a および背面 203b の上側筐体部分および下側筐体部分 202 の組み合わせによって画定されている筐体を有する本発明における吸入器を示してある。言及しておく点として、筐体の全体の形態は、使用者が手で受け取りやすいように配置されていることで、一般的に言えば、下側筐体部分 202 の後部を使用者が手の平で受け取るようになっている。マウスピース 213(図7では見えないが、図8を参照する)は、下側筐体部分 202 の正面から延在する着脱式のマウスピースカバー 250 によって保護されており、使用時には、患者の口に挿入してそこから吸入を行うように配置される。下側筐体部分 202 の底に突き出し部 252 が設けられていることで、突き出し部 252 およびマウスピースカバー 250 の上で「直立する」ように装置を配置できるようになっている。マウスピースカバー 250 は、本願人の同時係属中のPCT特許出願第WO-A-2007/028992号(UK特許出願第0518355号からの優先権を主張するものであり、これら両出願の全内容が、参照によって本明細書に組み込まれる)に記載の形態を取ることができる。

【0081】

図7に示したように、上側筐体部分 203a、203b は、互いに、そして下側筐体部分 202 に永久的に固定されている。別の実施形態では、上側筐体部分 203a、203b は、互いに対しても永久的に固定されているが、好適な可逆固定機構により、下側筐体部分 202 に可逆的に固定されていることで、上側部分 203a、203b は、下側部分 202 から可逆的に外して、それの内部を扱えるようになっている。そのような別途実施

10

20

30

40

50

形態は、使い切った薬剤缶（図9の缶206を参照）を取り替えることで再充填可能であるように吸入器が配置されている場合に特に好適である。好適な可逆的固定機構には、ネジ固定機構；および押し込み固定機構および／またはスナップ留め固定機構などがある。

【0082】

対向レバー254a、254bが、正面203aおよび背面203b上側筐体部分に設けられた開口255a、255bから突出している。レバー254a、254bは、患者が使用時にそれぞれ指および親指を収容するような形状となっていることで、装置を片手で操作しやすくなっている。本質的には、レバー254a、254bは、代表的には指および親指による圧迫動作によって、患者がレバー254a、254bを互いにに対して押すとそれに反応して吸入器が発射を行うことができるよう配置されている。実施形態によつては、レバー254a、254bは、使用者の使いやすさおよび／または握りのために選択された構築材料を用いた二重成形プロセスによって形成される。

【0083】

図8には、マウスピース213が露出しており、レバー254bが内側に押されて開口255bを開いている「使用」位置にある図7のアクチュエータの一方の半分を示してある。それにより、マウスピース213を介した患者吸入に反応して、この開口255bから（そして同様に、他の側にある開口255aからも）、外部の空気260を吸入器筐体の本体に引き込むことができる。

【0084】

図9には、図7の吸入器の内側の動作、特には、やはり「使用」位置で示してある吸入器本体を通る空気流260、262をより詳細に示してある。

【0085】

図9についてより詳細に説明すると、吸入器は、下側本体部分202に連結されていて、吸入器駆動時に薬剤のエアロゾルスプレーを送出するノズルアセンブリ204を有することがわかる。マウスピース213も下側本体部分202に連結されており、使用時に使用者の唇に把持されて、経口吸入をしやすくしている。吸入器内に収容されて、吸入器の駆動時に送出される薬剤が入っており、主本体に嵌合されて、流体でノズルアセンブリ204に連通しているエアロゾル缶206がある。

【0086】

缶206には、加圧状態で推進剤中の薬剤が入ったチャンバを画定する本体207、本体207の一方の端であるヘッドから延在するバルブ軸208、ならびに通常は閉位置に付勢され、バルブ軸208が押されて本体207中に入った時に缶206から計量された用量の薬剤を送出するために開く内部計量バルブ（不図示）がある。

【0087】

マウスピース213は、対象者の唇で把持されるように構成され、薬剤のエアロゾルスプレーが使用時に吸入器の駆動で送出される実質的に円筒形の開口前端を画定する外側部分216、閉じた後部を有する実質的に「バケツ形状」の内側部分219（後述される空気孔222およびスプレーオリフィス223以外）、ならびに内側部分219の後端につながることで、内側部分219内にそしてそれを通過してエアロゾルスプレーを送出するノズル排出口221を有する。本実施形態におけるマウスピース213は、ノズルプロック227に連結するように組み立てられる吸入器の別個に形成された構成要素部分である。

【0088】

本発明の吸入器のこの実施形態の使用において、空気260は、吸入器本体の後部203bを下降し、ノズルアセンブリ204周囲を通過し、マウスピースの内側部分219の後方に向かって引かれ、その内側部分の後部（すなわち、「バケツ」の底部分）には、スプレーオリフィス223周囲に配置された2本の水平方向のスロット様空気穴222が設けられている。空気穴222は、スプレーオリフィス223から等間隔に配置することができる。見てわかる通り、空気260がこれら2本の空気穴222を通って引かれると、

10

20

30

40

50

マウスピース 213 内で空気流 262 の二重性が確定する。これにより、ノズル排出口 221 のスプレーオリフィス 223 から送出されるエアロゾルスプレー 264 を一部覆っているマウスピース 213 の内側周囲表面で部分的に環状の空気流が提供され、それによつてエアロゾルスプレーが取り込まれ、マウスピース 213 の内部表面での堆積が減少する。

【0089】

この実施形態では、内側部分 219 の後部は、「バケツ」の底を形成しているほぼ平坦な形状を有している。底の縁は外に向けて湾曲していることで、内側部分 219 はノズルアセンブリ 204 から離れる方向で内部寸法が徐々に大きくなっている。

【0090】

ノズル排出口 221 には、マウスピース 213 の内側部分 219 を通つてエアロゾルスプレーを送出するスプレーオリフィス 223 と流体でスプレーオリフィス 223 に連通している送出チャネル 225 がある。

【0091】

この実施形態では、送出チャネル 225 は、スプレーオリフィス 223 に向かって狭くなっているテーパ状チャネルである。この実施形態では、送出チャネル 225 は直線の壁部分を有する。

【0092】

この実施形態では、ノズルアセンブリ 204 は、缶 206 のバルブ軸 208 を収容するノズルブロック 227 と、流体でノズルブロック 227 に連通していることで、マウスピース 213 を通つてエアロゾルスプレーの送出を行うマウスピース 213 のノズル排出口 221 を有する。この実施形態では、ノズルブロック 227 は、下側本体部分 202 と一体形成されている。

【0093】

ノズルブロック 227 には、缶 206 のバルブ軸 208 を収容する管状ボア 233 があり、それは本実施形態では、筐体の長軸と同軸である。管状ボア 233 は、それの一端である上端で開いており、缶 205 のバルブ軸 208 に外側寸法と実質的に同じである内部寸法を有する上側部分 235 とより小さい寸法を有する下側部分 237 を有しており、部分 235、237 が一体となって、バルブ軸 208 の遠位端用の環状座部を画定している。

【0094】

本実施形態では、ノズルブロック 227 には、マウスピース 213 のノズル排出口 221 を収容し、流体で管状ボア 233 に連通している横空洞部 245 がある。ノズル排出口 221 は、ノズルブロック 227 における横空洞部 245 での強摩擦の嵌合部となるよう構成されている。望ましくは、強摩擦嵌合部は気密封止を提供する。他の実施形態では、やはり好ましくは気密封止を提供するように配置された他の種類の封止方法を用いることができる。

【0095】

ノズルアセンブリ 204 の構成をこのようにして、ノズル排出口 221 およびノズルブロック 227 は、それらの目的に具体的に適している異なった材料で、そして異なった仕様で形成することができる。

【0096】

レバー 254a、254b によって、2006年8月22日出願の米国暫定特許出願第 60/823139 号および指定国を米国とし代理人整理番号 P B 61970 下で本願と同時に出願された、それからの優先権を主張する国際 (PCT) 特許出願；2007年3月13日出願の米国暫定特許出願第 60/894537 号；ならびにそれぞれ代理人整理番号 P B 62118P1 および P B 62540P 下に本願と同時に出願された発明の名称が「薬剤ディスペンサー」である二つの米国暫定特許出願（これらいずれの特許出願も、参照によって全体が本明細書に組み込まれるものとする）に記載のように、缶 206 に取り付けられた機構との協働で、缶 206 から薬剤を放出することができる。

10

20

30

40

50

【0097】

図10には、第3の実施形態の二重水平スロット様空気穴222に代えて、マウスピース313の内側部分319の後方（すなわち、「バケツ」底）でのスプレーオリフィス322周囲の4個の円形空気穴322（図10では3個のみを見ることができる）となっている以外は、全ての態様において第3の実施形態と同じである図7から9の吸入装置の第3の実施形態の変形形態を示してある。4個の空気穴322が、スプレーオリフィス周囲にほぼ円状に配置されており、この実施形態では互いに角度90°。ですれています。スプレーオリフィスは、空気穴322の円状配置の中心に配置することができる。4つの円形空気穴322の合計（すなわち、合算した場合の合計）断面積は20から45mm²である。図10でわかるように、空気360がこれら複数の間隔を設けて配置された空気穴322を通って引かれると、マウスピース313内で複数の空気流362が確定する。これによって、マウスピース313の内側周囲表面で実質的に環状の空気流が得られ、それはノズル排出口321のスプレーオリフィスから送出されるとエアロゾルスプレー364を実質的に覆い、それによってエアロゾルスプレーが取り込まれ、マウスピース313の内部表面での堆積が減少する。

【0098】

図10の実施形態の変形形態においては、4個の空気穴322の対称な円形配置に代えて、3個もしくは5個から10個の空気穴322の対称な円形配置としている。図10の実施形態の他の変形形態では、4個の空気穴322の対称な円形配置に代えて、3から10個の楔形もしくはスロット形の空気穴322が対称な放射状に広がる配置としている。

【0099】

図11aから11nには、マウスピース13、113に代わるものとして図7から9および図10の薬剤ディスペンサー装置で用いることができる他のマウスピース形態413aから413nを示してある。これらの代替マウスピース形態413aから413nは、これらの代替マウスピース形態413aから413nの内側部分419aから419nの後部に設けられた個々の空気穴422aから422nの大きさ、形状および数のみにおいて異なっており、空気穴422aから422nは、前述のように、スプレーオリフィス423aから423nの周囲に配置されている。

【0100】

そして、図11aから11dおよび11iには、4個の円形空気穴422aから422dおよび422iの異なる配置が示してあり；図11eおよび11fには、3個のスロット様空気穴422e、422fの異なる配置を示してあり；図11gおよび11hには、6個のスロット様空気穴422g、422hの異なる配置を示してあり；図11jには、多くの円形空気穴422jの配置を示してあり；図11kには、二つの同心環に配置された6個の湾曲スロット空気穴422kの配置を示してあり；図11lから11nには、環パターンで配置された3個の湾曲スロット空気穴422lから422nの異なる配置を示してある。

【0101】

本明細書で示した排出口の形態（例えば、マウスピース）により、その清浄性を保ちやすくなっている。特に、本明細書における特定の実施形態の排出口の内側周囲表面に設けられた環状の空気流は、その表面清浄性を維持する上で役立つ。

【0102】

本発明の上記実施形態のそれぞれに変更を加えて、前記の「関連出願の相互参照」のセクションまたは本明細書で言及している他の特許／特許出願で言及されている米国暫定特許出願および／または国際（PCT）特許出願で開示されている1以上の特徴を組み込むことができる。それらの実施形態にさらに変更を加えて、本発明の説明および添付の特許請求の範囲における1以上の特徴を組み込むことができる。

【0103】

本発明におけるアクチュエータおよび／または吸入器は、患者への薬剤製剤の投与で使用する上で好適である。その薬剤製剤はいずれか好適な形態を取ることができ、希釈剤、

溶媒、担体および推進剤などの他の好適な成分を含むことができる。

【0104】

薬剤の投与は、軽度、中等度または重度の急性もしくは慢性症状の治療、あるいは予防処置に適応とすることができます。投与される正確な用量は、患者の年齢および状態、使用される特定の薬剤ならびに投与回数によって決まり、最終的には担当医の裁量で決定されることは明らかであろう。薬剤の組み合わせを用いる実施形態が想到される。

【0105】

そこで適切な薬剤は、例えばコデイン、ジヒドロモルヒネ、エルゴタミン、フェンタニルまたはモルヒネなどの鎮痛薬；ジルチアゼムなどの狭心症薬；クロモグリク酸化合物（例：ナトリウム塩）、ケトチフェンまたはネドクロミル（例：ナトリウム塩として）などの抗アレルギー薬；セファロスボリン類、ペニシリン類、ストレプトマイシン類、スルホンアミド類、テトラサイクリン類およびペニシリンなどの抗感染薬；メタピリレンなどの抗ヒスタミン薬；ベクロメタゾン（例：ジプロピオン酸エステルとして）、フルチカゾン（例：プロピオン酸エステルとして）、フルニソリド、ブデソニド、ロフレポンide（rofleponide）、モメタゾン（mometasone）（例：フロン酸エステルとして）、シクレソニド（ciclesonide）、トリアムシノロン（例：アセトニドとして）もしくは6¹⁰，9²⁰-ジフルオロ-11¹¹-ヒドロキシ-16¹²-メチル-3¹³-オキソ-17¹⁴-プロピオニルオキシ-アンドロスター-1¹⁵,4¹⁶-ジエン-17¹⁷-カルボチオ酸S-（2¹⁸-オキソテトラヒドロ-フラン-3¹⁹-イル）エステル；ノスカピンなどの鎮咳薬；アルブテロール（例：遊離塩基または硫酸塩として）、サルメテロール（例：キシナホ酸塩として）、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール（例：臭化水素酸塩として）、サルメファモール、カルブテロール、マブテロール、エタンテロール、ナミンテロール、クレンブテロール、フレルブテロール（flebuterol）、バムブテロール（bambuterol）、インダカテロール、ホルモテロール（例：フマル酸塩として）、イソプレナリン、メタプロテレノール、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ピルブテロール（例：酢酸塩として）、レプロテロール（例：塩酸塩として）、リミテロール、テルブタリン（例：硫酸塩として）、イソエタリン、ツロブテロールまたは4²¹-ヒドロキシ-7²²-[2²³-[2²⁴-[3²⁵-[2²⁶-フェニルエトキシ]プロピル]スルホニル]エチル]アミノ]エチル-2²⁷(3H)-ベンゾチアゾロンなどの気管支拡張薬；2R,3R,4S,5R)-2²⁸-[6²⁹-アミノ-2³⁰-（1S-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ）-プリン-9-イル]-5³¹-（2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル）-テトラヒドロ-フラン-3,4-ジオール（例：マレイン酸塩として）などのアデノシン2a作動薬；(2S)-3-[4-（{[4-（アミノカルボニル）-1-ペリジニル]カルボニル}オキシ）フェニル]-2-[（(2S)-4-メチル-2-{[2-（2-メチルフェノキシ）アセチル]アミノ}ペンタノイル）アミノ]プロパン酸（例：遊離酸またはカリウム塩として）などの³²インテグリン阻害薬；アミロリドなどの利尿薬；イプラトロピウム（例：臭化物として）、チオトロピウム(tiropium)、アトロピンまたはオキシトロピウム(oxitropium)などの抗コリン作動薬；コルチゾン、ハイドロコルチゾンまたはブレドニゾロンなどのホルモン類；アミノフィリン、コリン・テオフィリネート、リジンテオフィリネートまたはテオフィリンなどのキサンチン類；インシュリンまたはグルカゴンなどの治療タンパク質およびペプチド；ワクチン類、診断薬および遺伝子治療から選択することができる。当業者には、適宜に医薬を、塩の形で（例：アルカリ金属塩またはアミン塩あるいは酸付加塩として）、またはエステルとして（例：低級アルキルエステル）、または溶媒和物として（例：水和物）用いて、その医薬の活性および/または安定性を至適化させることができることは明らかであろう。

【0106】

実施形態によっては、薬剤製剤は、単独療法（すなわち、単一の活性薬剤を含む）製品であることができるか、併用療法（すなわち、複数の活性薬剤を含む）製品であることができる。

【0107】

50

併用療法製品の好適な薬剤または薬剤成分は、代表的には抗炎症剤（例：コルチコステロイドまたはNSAID）、抗コリン作用薬（例：M₁、M₂、M₁/M₂またはM₃受容体拮抗薬）、他の₂-アドレナリン受容体作動薬、抗感染薬（例：抗生物質または抗ウィルス薬）、抗ヒスタミン薬からなる群から選択される。全ての好適な組み合わせが想到される。

【0108】

好適な抗炎症剤としては、副腎皮質ステロイドおよびNSAID類が挙げられる。本発明の化合物と組み合せて使用できる好適な副腎皮質ステロイドは、経口および吸入副腎皮質ステロイドのものおよび抗炎症活性を有するそれらのプロドラッグである。例としては、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、デキサメサゾン、プロピオニ酸フルチカゾン¹⁰、6,9-ジフルオロ-17-[(2-フルニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸 (carbothioic acid) S-フルオロメチルエステル、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-プロピオニルオキシ-アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸 S-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル)エステル、ベクロメタゾンエステル（例えば、その17-プロピオニ酸エステルまたはその17,21-ジプロピオニ酸エステル）、ブデソニド、フルニソリド、モメタゾンエステル（例えば、フランカルボン酸モメタゾン）、トリアムシノロンアセトニド、ロフレポニド (rofleponide)、シクレソニド (ciclesonide)、プロピオニ酸ブチキソコート (butixocort propionate)、RPR-106541、およびST-1²⁰26が挙げられる。好ましい副腎皮質ステロイドとしては、プロピオニ酸フルチカゾン、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸 S-フルオロメチルエステル、6,9-ジフルオロ-17-[(2-フルニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸 S-フルオロメチルエステル、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-(2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピルカルボニル)オキシ-アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸 S-シアノメチルエステル、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-(1-メチルシクロプロピルカルボニル)オキシ-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸 S-フルオロメチルエステルおよび9,21ジクロロ-11,17-メチル-1,4-ブレグナジエン-3,20ジオン-17-[2]フロ酸エステル（フロ酸モメタゾン）などがある。

【0109】

さらに別の副腎皮質ステロイドは、WO02/088167、WO02/100879、WO02/12265、WO02/12266、WO05/005451、WO05/005452、WO06/072599およびWO06/072600に記載されている。

【0110】

転写促進に対して転写抑制の選択性を有することができ、有用となり得る糖質コルチコイド作動作用を有する非ステロイド系化合物が、WO03/082827、WO98/54159、WO04/005229、WO04/009017、WO04/018429、WO03/104195、WO03/082787、WO03/082280、WO03/059899、WO03/101932、WO02/02565、WO01/16128、WO00/66590、WO03/086294、WO04/026248、WO03/061651、WO03/08277、WO06/000401、WO06/000398およびWO06/015870に開示されている。

【0111】

好適なNSAID類としては、クロモグリク酸ナトリウム、ネドクロミルナトリウム、

10

20

30

30

40

50

ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害剤 (例えば、テオフィリン、PDE4 阻害剤または混合PDE3 / PDE4 阻害剤)、ロイコトリエン拮抗薬、ロイコトリエン合成の阻害剤、iNOS 阻害剤、トリプターゼおよびエラスターーゼ阻害剤、 α_2 -インテグリン拮抗薬およびアデノシン受容体作動薬または拮抗薬 (例えば、アデノシン2a作動薬)、サイトカイン拮抗薬 (例えば、ケモカイン拮抗薬)、サイトカイン合成の阻害剤または4-リポキシゲナーゼ阻害薬が挙げられる。iNOS 阻害薬の例には、WO93/13055、WO98/30537、WO02/50021、WO95/34534およびWO99/62875に開示のものなどがある。CCR3 阻害薬の例には、WO02/26722に開示のものなどがある。

【0112】

10

好適な気管支拡張薬は、キシナホ酸サルメテロールなどのサルメテロール (ラセミ体またはR-エナンチオマーのような単一のエナンチオマーであることができる)、硫酸サルブタモールもしくは遊離塩基としてのサルブタモール (ラセミ体またはR-エナンチオマーのような単一のエナンチオマーであることができる)、フマル酸ホルモテロールなどのホルモテロール (ラセミ体またはR, R-ジアステレオマーなどの単一のジアステレオマーであることができる)、またはテルブタリンおよびこれらの塩などの α_2 -アドレナリン受容体作動薬である。他の好適な α_2 -アドレナリン受容体作動薬は、3-(4-{[6-{[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ]ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンゼンスルホンアミド、3-(3-{[7-{[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ]ヘプチル]オキシ}プロピル)ベンゼンスルホンアミド、4-{(1R)-2-[6-{2-[[(2,6-ジクロロベンジル)オキシ]エトキシ}ヘキシル]アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノール、4-{(1R)-2-[6-{4-[3-(シクロペンチルスルホニル)フェニル]ブトキシ}ヘキシル]アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノール、N-[2-ヒドロキシ-5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-[[2-4-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]フェニル]エチル]アミノ]エチル]フェニル]ホルムアミドおよびN-2-{2-[4-(3-フェニル-4-メトキシフェニル)アミノフェニル]エチル}-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2(1H)-キノリン-5-イル)エチルアミン、ならびに5-[{(R)-2-(2-{4-[4-(2-アミノ-2-メチル-プロポキシ)フェニル]エチルアミノ}-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オンである。好ましくは、 α_2 -アドレナリン受容体作動薬 (LABA) であり、例えば約12時間またはそれ以上にわたり効果的な気管支拡張を行う化合物である。

20

【0113】

30

他の α_2 -アドレナリン受容体作動薬には、WO02/066422、WO02/070490、WO02/076933、WO03/024439、WO03/072539、WO03/091204、WO04/016578、WO2004/022547、WO2004/037807、WO2004/037773、WO2004/037768、WO2004/039762、WO2004/039766、WO01/42193およびWO03/042160に記載のものなどがある。

40

【0114】

好ましいホスホジエステラーゼ4 (PDE4) 阻害薬は、シス4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オンおよびシス-[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]である。

【0115】

50

他の好適な薬剤化合物には、米国特許第5552438号に開示のシス-4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]シクロヘキサン-1-カルボン酸(シロミラスト(cilomast)としても知られる)およびその塩、エステル、ブロドラッグまたは物理的形態；エルビオン(elbion)からのAWD-12-281(Hofgen, N. *et al.* 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98 ; CAS参照番号247584020-9)；NCS-613(INSERM)と命名された9-ベンジルアデニン誘導体；カイロサイエンス(Chiroscience)およびシェリングプラウ社からのD-4418；C1-1018(PD-168787)と名付けられたベンゾジアゼピンPDE4阻害剤(ファイザーに帰属する)；協和発酵によりWO99/16766に開示されたベンゾジオキソール誘導体；協和発酵からのK-34；NappからのV-11294 10 A(Landells, L.J. *et al.* Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393)；ロフルミラスト(roflumilast)(CAS参照番号162401-32-3)およびビック・グルデン社(Byk-Gulden)からのフタラジノン(WO99/47505、その開示は参考により本明細書に組み込まれる)；ビック・グルデン社(現アルタナ社)で製造され発表されている混合PDE3/PDE4阻害剤であるプマフェントリン(Pumafentrine)、(-)-p-[4aR*,10bS*]-9-エトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-2-メチルベンゾ[c][1,6]ナフチリジン-6-イル]-N,N-ジイソプロピルベンズアミド；アルミラル・プロデスファーマ(Almirall-Prodesfarma)で開発中のアロファイリン(arofylline)；ヴェマリス(Vemalis)からのVM554/UM565；またはT-440(田辺製薬; Fuji, K. *et al.* J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162)およびT2585などがある。 20

【0116】

別の化合物が、いずれもグラクソグループ(Glaxo Group Limited)のものであるWO04/024728、WO04/056823およびWO04/103998に開示されている。

【0117】

好適な抗コリン剤は、ムスカリ受容体で拮抗薬として作用する化合物、特にはM₁またはM₃受容体の拮抗薬、M₁/M₃またはM₂/M₃受容体の二重拮抗薬またはM₁/M₂/M₃受容体のpan-拮抗薬である化合物である。例示化合物としては、アトロビン、スコポラミン、ホマトロピン、ヒヨスチアミンのように例証されるベラドンナ植物のアルカロイドが挙げられ；これらの化合物は通常3級アミンの塩として投与される。 30

【0118】

他の好適な抗コリン剤は、(3-エンド)-3-(2,2-ジ-2-チエニルエテニル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド、(3-エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニルエチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロマイド、4-[ヒドロキシ(ジフェニル)メチル]-1-{2-[フェニルメチル]オキシ}エチル}-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド、(1R,5S)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニルエチル)-8-メチル-8-{2-[フェニルメチル]オキシ}エチル}-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロマイド、(エンド)-3-(2-メトキシ-2,2-ジ-チオフェン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド、(エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド、(エンド)-3-(2-カルバモイル-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンヨージドおよび(エンド)-3-{2,2-ジフェニル-3-[1-フェニル-メタノイル]-アミノ}-プロピル}-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロマイドなどのムスカリ受容体である。 40

る。

【0119】

特に好適な抗コリン薬としては、アトロベントの名前で販売されているイプラトロピウム（例えば、臭化物として）、オキシトロピウム（例えば、臭化物として）およびチオトロピウム（例えば臭化物として）（CAS - 139404 - 48 - 1）が挙げられる。またメタンテリン（methantheline）（CAS - 53 - 46 - 3）、臭化プロパンテリン（CAS - 50 - 34 - 9）、アニソトロピンメチルプロミドまたはバルピン50（CAS - 80 - 50 - 2）、臭化クリジニウム（clidinium）（Quarzan、CAS - 3485 - 62 - 9）、コピロレート（copyrrolate）（Robinul）、ヨウ化イソプロパミド（isopropamide）（CAS - 71 - 81 - 8）、臭化メベンゾラート（米国特許第2918408号）¹⁰、塩化トリジヘキセチル（tridihexethyl）（Pathilone、CAS - 4310 - 35 - 4）、およびヘキソシクリウムメチルサルフェート（hexocyclium methylsulfate）（Tral、CAS - 115 - 63 - 9）も興味深い。また、シクロペントレート塩酸塩（CAS - 5870 - 29 - 1）、トロピカミド（CAS - 1508 - 75 - 4）、トリヘキシフェニジル塩酸塩（CAS - 144 - 11 - 6）、ピレンゼピン（CAS - 29868 - 97 - 1）、テレンゼピン（telenzepine）（CAS - 80880 - 90 - 9）、AF - DX 116、またはメトクトラミン（methoctramine）、およびWO01/04118に開示された化合物も参照する。興味深いものとしては、レバトロペート（revatropate）（例えば、臭化水素酸塩として、CAS 262586 - 79 - 8）およびWO01/04118に開示されているLAS - 34273、ダリフェナシン（CAS 133099 - 04 - 4または臭化水素酸塩についてはCAS 133099 - 07 - 7、エナブレクス（Enable x）の名称下に販売）、オキシブチニン（CAS 5633 - 20 - 5、ジトロパン（Ditropan）の名称で販売）、テロジリン（CAS 15793 - 40 - 5）、トルテロジン（CAS 124937 - 51 - 5または酒石酸塩についてはCAS 124937 - 52 - 6、デトロール（Detroit）の名称で販売）、オチロニウム（例えば、プロマイドとして、CAS 26095 - 59 - 0、スパスモメン（Spasmomen）の名称で販売）、塩化トロスピウム（CAS 10405 - 02 - 4）およびソリフェナシン（CAS 242478 - 37 - 1またはコハク酸塩についてはCAS 242478 - 38 - 2、YM - 905とも称され、ベシケア（Vesicare）の名称で販売）もある。²⁰

【0120】

他の抗コリン薬には、USSN 60 / 487981 およびUSSN 60 / 511009に開示の化合物などがある。

【0121】

好適な抗ヒスタミン薬（H₁ - 受容体拮抗薬とも呼ばれる）としては、H₁ - 受容体を阻害し、ヒトの使用に安全である公知の数多くの拮抗薬の任意の1以上が挙げられる。全てのものは、ヒスタミンとH₁ - 受容体との相互作用の可逆的、競争的阻害剤である。例としては、エタノールアミン類、エチレンジアミン類およびアルキルアミン類などがある。さらに、他の第一世代抗ヒスタミン薬としてはピペリジンおよびフェノチアジンを基礎とする点で特徴付けることができるものが挙げられる。非鎮静性の第二世代の拮抗薬は、それらが核となるエチレン基（アルキルアミン）を保持するか、3級アミン基に似るという点で、ピペラジンまたはピペリジンと類似の構造活性相関を有する。⁴⁰

【0122】

H₁拮抗薬の例としては、アメレキサノックス、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、アクリバスチン、プロムフェニラミン、セチリジン、レボセチリジン、エフレチリジン、クロルフェニラミン、クレマスチン、シクリジン、カレバスチン、シプロヘプタジン、カルビノキサミン、デスカルボエトキシロラタジン、ドキシラミン、ジメチレンデン、エバスチン、エピナスチン、エフレチリジン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、ロラタジン、レボカバスチン、ミゾラスチン、メキタジン、ミアンセリン、ノベラスチン（noberastine）、メクリジン、ノラステミゾール（norastemizole）、オロパタジン、ピクマスト（picumast）、ピリラミン、プロメタジン、テルフェナジン、ト⁵⁰

リペレナミン、テメラスチン、トリメプラジンおよびトリプロリジン、特にはセチリジン、レボセチリジン、エフレチリジンおよびフェキソフェナジンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0123】

H1拮抗薬の例は下記の通りである。

【0124】

エタノールアミン類：マレイン酸カルビノキサミン、フマル酸クレマスチン、ジフェンヒドラミン塩酸塩(diphenylhydramine hydrochloride)およびジメンヒドリナート；

エチレンジアミン類：マレイン酸ピリラミン、塩酸トリペレナミン(tripeleannamine)、およびクエン酸トリペレナミン；

アルキルアミン類：クロロフェニラミン(chlorpheniramine)およびマレイン酸塩等のその塩、並びにアクリバストチン(acrivastine)；

ピペラジン類：塩酸ヒドロキシジン、パモ酸ヒドロキシジン、塩酸シクリジン、乳酸シクリジン、塩酸メクリジン、および塩酸セチリジン；

ピペリジン類：アステミゾール、塩酸レボカバストチン、ロラタジンまたはそのデスカルボエトキシ類縁体、並びにテルフェナジンおよび塩酸フェキソフェナジンもしくは他の製薬上許容される塩。

【0125】

塩酸アゼラスチンもPDE4阻害剤と組合せて用いることのできる別のH1受容体拮抗薬である。

【0126】

それらの薬剤またはそれら薬剤のいずれかは、H3拮抗薬（および/または逆作動薬）である可能性がある。H3拮抗薬の例には、例えばWO2004/035556およびWO2006/045416に開示の化合物などがある。

【0127】

使用可能な他のヒスタミン受容体拮抗薬には、例えばジャブロノウスキーラの報告(Jablonski et al., J. Med. Chem., 46: 3957-3960 (2003))に開示の化合物などのH4受容体の拮抗薬（および/または逆作動薬）などがある。

【0128】

実施形態によっては、薬剤製剤は、 α_2 -アドレナリン受容体作動薬、副腎皮質ステロイド、PDE-4阻害薬および抗コリン薬のうちの1以上を含む。

【0129】

一般に、気管支または肺の肺胞領域への送達に好適な粉末薬剤粒子は、10 μm 未満、好ましくは1から6 μm の空気力学的直径を有する。鼻腔、口または咽頭などの気道の他の部分への送達が望まれる場合には、他の大きさの粒子を用いても良い。

【0130】

治療効果を達成するのに必要な特定の薬剤またはその製薬上許容される塩、溶媒和物もしくは生理機能性誘導体の量は、当然のことながら、特定の化合物、投与経路、治療する患者、および治療する特定の障害または疾患によって変動する。本発明の呼吸器障害治療用の薬剤は、0.0005mgから10mg、好ましくは0.005mgから0.5mgの用量で吸入により投与することができる。成人における用量範囲は、一般的には1日あたり0.0005mgから100mg、好ましくは1日あたり0.01mgから1.5mgである。

【0131】

一つの実施形態において薬剤は、他の製薬上許容される添加化合物を含んでいてもよい好適なエアロゾル製剤として製剤される。実施形態によっては、エアロゾル製剤は、薬剤の推進剤中の懸濁液を含む。実施形態によっては、推進剤はフルオロカーボンまたは水素含有クロロフルオロカーボン推進剤である。

【0132】

好適な推進剤には、例えばCH₂ClF、CClF₂CHClF、CF₃CHClF、

10

20

30

40

50

$\text{CHF}_2\text{CClF}_2$ 、 CHClFCHF_2 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ および CClF_2CH_3 などの C_{1-4} 水素含有クロロフルオロカーボン類； CHF_2CHF_2 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ 、 CHF_2CH_3 および $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$ などの C_{1-4} 水素含有フルオロカーボン類；ならびに CF_3CF_3 および $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$ などのパーフルオロカーボン類等がある。

【0133】

フルオロカーボンまたは水素含有クロロフルオロカーボンの混合物を用いる場合、それらは、上記の化合物の混合物または例えば CHClF_2 、 CH_2F_2 および CF_3CH_3 の他のフルオロカーボンもしくは水素含有クロロフルオロカーボンとの混合物、好ましくは二元混合物であることができる。好ましくは、単一のフルオロカーボンまたは水素含有クロロフルオロカーボンを推進剤として用いる。推進剤として特に好ましいものは、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$)および1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロ - n - プロパン($\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$)またはこれらの混合物などの C_{1-4} 水素含有フルオロカーボン類である。

【0134】

その薬剤製剤は好ましくは、 CCl_3F 、 CCl_2F_2 および CF_3CCl_3 などのクロロフルオロカーボンを実質的に含まない。推進剤は、好ましくは液化 HFA134a もしくは HFA-227 またはこれらの混合物である。

【0135】

推進剤はさらに、例えばプロパン、n - ブタン、液化されたペンタンおよびイソペンタンまたはジメチルエーテルなどのジアルキルエーテルのような揮発性補助剤を含むことができる。通常、推進剤の50重量%以下が、揮発性炭化水素を含むことができ、例えば1から30重量%である。しかしながら、揮発性補助剤を含まないか実質的に含まない製剤が好ましい。ある一定の場合では、適切な量の水を含むことが望ましい場合があり、それは推進剤の誘電特性を変える上で有利となり得る。

【0136】

エタノール、イソプロパノールおよびプロピレングリコール、好ましくはエタノールなどの C_{2-6} 脂肪族アルコール類ならびに多価アルコール類のような極性共溶媒を、唯一の賦形剤として、あるいは界面活性剤などの他の賦形剤に加えて薬剤製剤に所望の量で含有させて、製剤の分散性を高めることができる。実施形態によって、薬剤製剤は、推進剤に基づいて0.01から5重量%の極性共溶媒、例えばエタノールを含むことができ、好ましくは0.1から5重量%、例えば約0.1から1重量%である。本発明の実施形態においては、医薬成分の一部または全てを溶解させるだけの量で溶媒を加え、そのような製剤は一般に「溶液」エアロゾル薬剤製剤と称される。

【0137】

エアロゾル製剤では、界面活性剤を用いることもできる。従来の界面活性剤の例が、EP - A - 372777に開示されている。使用される界面活性剤の量は、薬剤に対して0.0001重量%から50重量%比の範囲であることが望ましく、特には0.05から10重量%比である。

【0138】

エアロゾル製剤は望ましくは、製剤の総重量に対して0.005から10重量%、好ましくは0.005から5重量%、特に0.01から2重量%の薬剤を含む。

【0139】

別の実施形態において薬剤は、適宜に製薬上許容される添加剤成分を含む好適な流体製剤、特には溶液(例:水溶液)製剤または懸濁液製剤として製剤される。

【0140】

好適な製剤(例:溶液または懸濁液)は、pHを適切に選択することで安定化させることができる(例えば、塩酸または水酸化ナトリウムを使用)。代表的にはpHは、4.5から7.5、好ましくは5.0から7.0、特には約6から6.5に調節する。

【0141】

10

20

30

40

50

好適な製剤（例：溶液または懸濁液）は、1以上の賦形剤を含むことができる。本明細書において「賦形剤」という用語は、無毒性で有害な形で組成物の他の成分と相互作用しない実質的に不活性な材料を意味し、医薬用の炭水化物、有機および無機塩、ポリマー、アミノ酸、リン脂質、湿展剤、乳化剤、界面活性剤、ポロキサマー類、ブルロニック類（pluronics）およびイオン交換樹脂ならびにこれらの組合せなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0142】

好適な炭化水素には、果糖などの単糖類；乳糖など（それに限定されるものではない）の二糖類ならびにそれらの組合せおよび誘導体；セルロースなど（それに限定されるものではない）の多糖類ならびにそれらの組合せおよび誘導体；デキストリン類など（それに限定されるものではない）のオリゴ糖類ならびにそれらの組合せおよび誘導体；ソルビトールなど（それに限定されるものではない）の多価アルコール類ならびにそれらの組合せおよび誘導体などがある。

【0143】

好適な有機および無機塩には、リン酸ナトリウムもしくはカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ならびにそれらの組合せおよび誘導体などがある。

【0144】

好適なポリマーには、ゼラチンなど（それらに限定されるものではない）の天然生体分解性タンパク質ポリマー類ならびにそれらの組合せおよび誘導体；キチンおよびデンプン、架橋デンプンなど（それらに限定されるものではない）の天然生体分解性多糖類ポリマー類ならびにそれらの組合せおよび誘導体；キトサンの誘導体など（それらに限定されるものではない）の半合成生体分解性ポリマー類；ならびにポリエチレングリコール類（PEG）、ポリ乳酸（PLA）など（それらに限定されるものではない）の合成生体分解性ポリマー類、ポリビニルアルコールなど（それに限定されるものではない）の合成ポリマーならびにそれらの組合せおよび誘導体などがある。

【0145】

好適なアミノ酸には、ロイシンなどの非極性アミノ酸類ならびにそれらの組合せおよび誘導体などがある。好適なリン脂質には、レシチン類ならびにそれらの組合せおよび誘導体などがある。

【0146】

好適な湿展剤、界面活性剤および／または乳化剤には、アカシアガム、コレステロール、脂肪酸類（それらに組合せおよび誘導体を含む）などがある。好適なポロキサマー類および／またはブルロニク類には、ポロキサマー188、ブルロニク（登録商標）F-108ならびにそれらの組合せおよび誘導体などがある。好適なイオン交換樹脂には、アンバーライトIR120ならびにそれらの組合せおよび誘導体などがある。

【0147】

好適な溶液製剤は、界面活性剤などの可溶化剤を含むことができる。好適な界面活性剤には、- [4- (1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェニル] - - ヒドロキシポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)ポリマー類、例えばトリトン(Triton)シリーズのもの、例えばトリトンX-100、トリトンX-114およびトリトンX-305(X数は、広くポリマー中のエトキシ繰り返し単位の平均数(代表的には7から70、特には約7から30、特には約7から10)を示す)など、ならびに相対分子量が3500～5000、特には4000～4700(特定のものとしてはチロキサポール(Tyloxapol))を有するものなどのホルムアルデヒドおよびオキシランとの4- (1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノールポリマー類などがある。界面活性剤は代表的には、製剤の重量に基づいて約0.5から10重量%、好ましくは約2から5重量%の濃度で用いる。

【0148】

好適な溶液製剤はまた、ヒドロキシ含有有機共溶媒和剤を含むこともでき、それにはポリエチレングリコール類(例:PEG200)およびプロピレングリコールなどのグリコール類；デキストロースなどの糖類；ならびにエタノールなどがある。デキストロースお

10

20

30

40

50

およびポリエチレングリコール（例：PEG 200）が好ましく、特にはデキストロースである。プロピレングリコールは好ましくは、20%以下、特には10%以下の量で使用し、最も好ましくは全く使用しない。エタノールは好ましくは使用しない。ヒドロキシル含有有機共溶媒和剤は代表的には、製剤の重量に基づいて約0.1から20重量%、例えは約0.5から10重量%、例えは約1から5重量%の濃度で用いる。

【0149】

好適な溶液製剤はまた、ポリソルベート、グリセリン、ベンジルアルコール、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリエチレングリコールおよびポリオキシエチレンアルキルエーテル類（例：クレモフォル類（Cremophors）、ブリジ（Brij））などの可溶化剤を含むことができる。

10

【0150】

好適な溶液製剤は、また、増粘剤；保存剤；ならびに等張性調節剤という1以上の成分を含むことができる。

【0151】

好適な増粘剤には、カルボキシメチルセルロース、ビーガム（veegum）、トラガカント、ベントナイト、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポロキサマー類（例：ポロキサマー407）、ポリエチレングリコール類、アルギン酸類、キサンチン（xanthym）ガム類、カラギーナン類およびカルボポール類などがある。

20

【0152】

好適な保存剤には、4級アンモニウム化合物（例：塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミドおよび塩化セチルピリジニウム）、水銀剤（例：硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀およびチメロサール）、アルコール剤（例：クロロブタノール、フェニルエチルアルコールおよびベンジルアルコール）、抗菌エステル類（例：パラ-ヒドロキシ安息香酸のエステル類）、エデト酸二ナトリウム（EDTA）などのキレート剤、ならびにクロルヘキシジン、クロロクレゾール、ソルビン酸およびその塩およびポリミキシンなどの他の抗細菌剤などがある。

【0153】

好適な等張性調節剤は、体液（例：鼻腔の液）との等張性を得ることで、多くの鼻製剤に関連する刺激のレベルを低下させる等の作用を行うものである。好適な等張性調節剤の例には、塩化ナトリウム、デキストロースおよび塩化カルシウムがある。

30

【0154】

好適な懸濁液製剤は、粒子状薬剤ならびに適宜に懸濁剤、保存剤、湿展剤または等張性調節剤の水系懸濁液を含む。

【0155】

好適な懸濁剤には、カルボキシメチルセルロース、ビーガム、トラガカント、ベントナイト、メチルセルロースおよびポリエチレングリコール類などがある。

【0156】

好適な湿展剤は、薬剤粒子を濡らして、その組成物の水相での分散を促進するよう機能する。使用可能な湿展剤の例には、脂肪族アルコール類、エステル類およびエーテル類がある。湿展剤は、好ましくは親水性のノニオン系界面活性剤であり、最も好ましくはポリオキシエチレン（20）ソルビタン・モノオレエート（ポリソルベート80）という製品名で販売）である。

40

【0157】

好適な保存剤および等張性調節剤は、溶液製剤に関して上記で説明した通りである。

【0158】

一つの実施形態において本発明の薬剤ディスペンサー装置は、喘息および慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの肺および気管の障害のような呼吸器障害を治療するためのエアロゾル化された薬剤を分配する上で好適である（例えは、口からの吸入用）。別の実施形態では、本発明は、例えは片頭痛、糖尿病、疼痛緩和などの薬剤の全身循環による治療を必

50

要とする状態の治療用にエアロゾル化された薬剤を分配する上で好適である（例：モルヒネの吸入）。

【0159】

エアロゾル化形態での薬剤の投与は、軽度、中等度または重度の急性もしくは慢性症状の治療、あるいは予防処置に適応とすることができます。投与される正確な用量は、患者の年齢および状態、使用される特定の粒子状薬剤ならびに投与回数によって決まり、最終的には担当医の裁量で決定されることは明らかであろう。薬剤の組み合わせを用いる場合、その組み合わせの各成分の用量は一般的には、単独で用いられる場合に各成分について使用される用量である。代表的には投与は、1日に1以上の回数、例えば1から8回として、例えば各回で1、2、3もしくは4回エアロゾルを押し出すことができる。各バルブ駆動によって、例えば5μg、50μg、100μg、200μgまたは250μgの薬剤を送出することができる。代表的には、計量式吸入器で使用される各充填缶には、60、100、120または200回の計量用量または押出量の薬剤が入っており、各薬剤の用量は公知であるか当業者には容易に確認可能である。

10

【0160】

別の実施形態では、本発明の薬剤ディスペンサー装置は、鼻炎（例えば、季節性鼻炎および通年性鼻炎）などの鼻道の炎症状態および/またはアレルギー状態ならびに喘息、COPDおよび皮膚炎などの他の局所炎症状態の治療のために流体薬剤製剤を投薬する上で好適である。ある好適な投与方法は、鼻腔をきれいにした後に患者が鼻からゆっくり吸入するというものであると考えられる。吸入の際、他方の鼻孔を手で圧迫しながら、製剤を片方の鼻孔に投与することになると考えられる。次に、この手順を他方の鼻孔で繰り返すことになる。代表的には、鼻孔当たり1回または2回の吸入量を、1日3回以下、理想的には1日1回、上記の手順によって投与することになると考えられる。例えば各用量は、活性薬剤5μg、50μg、100μg、200μgまたは250μgを投与することができる。正確な用量は、公知であるか当業者には容易に確認可能である。

20

【0161】

以上、本発明をほんの一例を挙げて説明したが、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲から逸脱しない限りにおいて、上記の説明には多くの異なる形で変更を加えることが可能であることは明らかであろう。

30

【0162】

さらに、特許請求の範囲において数値に言及したものが入っているが、それは例示のみを目的としたものであり、特許請求の範囲に限定を加えるものと解釈すべきではないことは明らかであろう。

【0163】

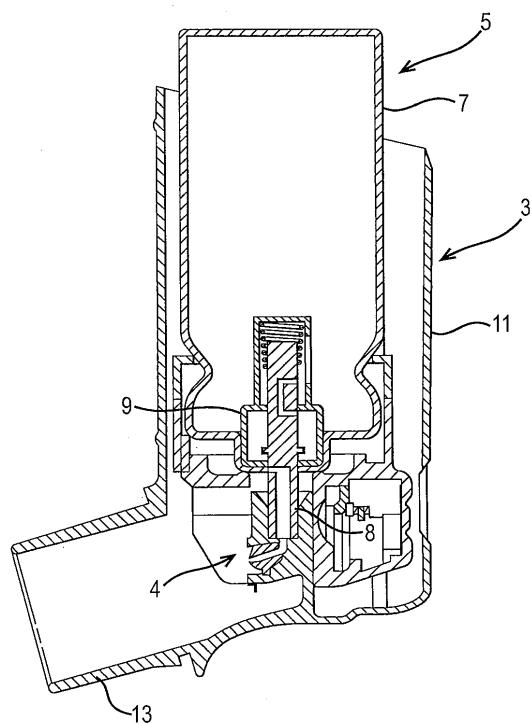
本明細書で引用されている刊行物、特許および特許出願はいずれも、あたかもそれぞれの刊行物、特許もしくは特許出願が具体的かつ個別に参照によって組み込まれることが示されていると同程度に、参照によって全体が本明細書に組み込まれる。

【0164】

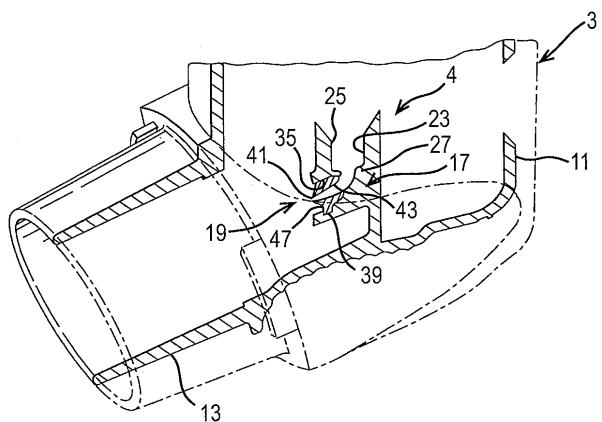
指摘しておくべき点として、本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合に、単数形である「ある」、「一つの」、「その」および「1個の」は、文脈により明瞭に別の形で指示されていない限り、複数の指示対象を含するものである。

40

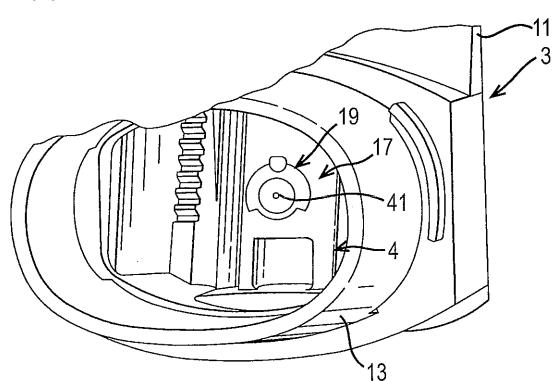
【図1】



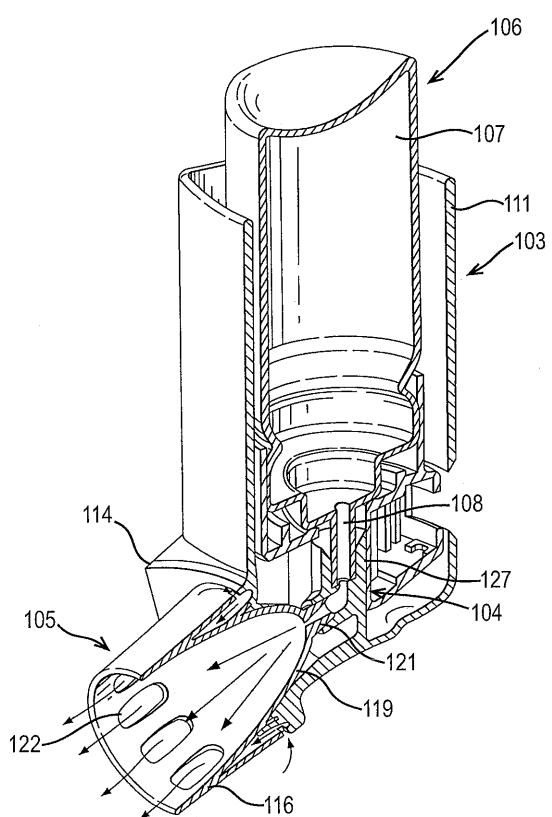
【図2】



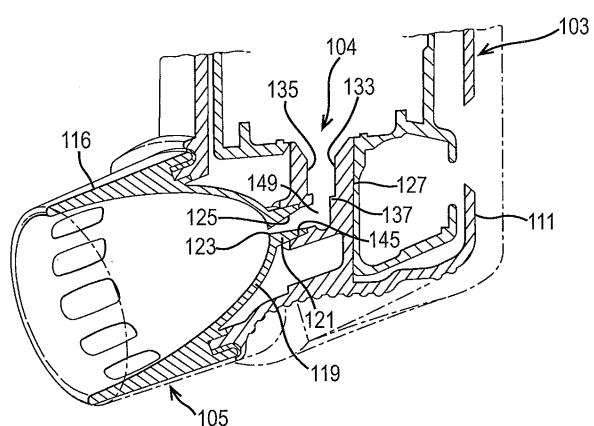
【図3】



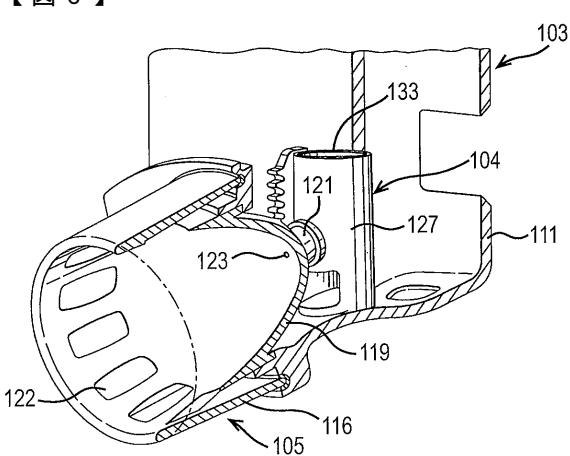
【図4】



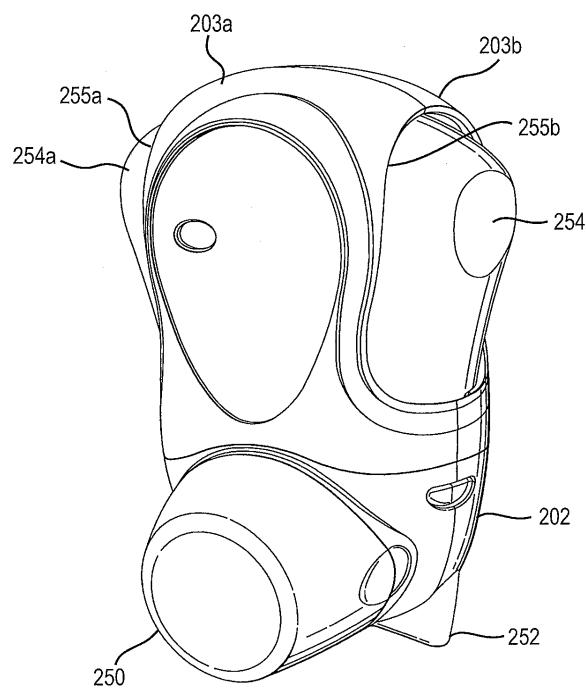
【図5】



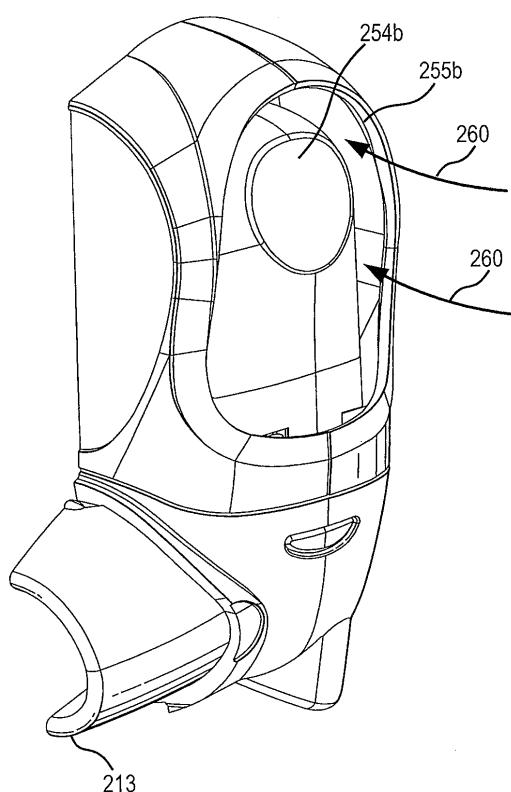
【図6】



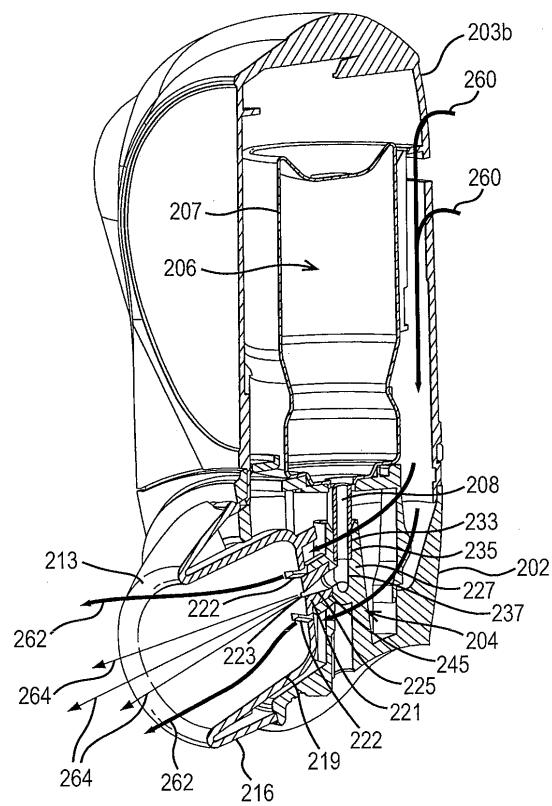
【図7】



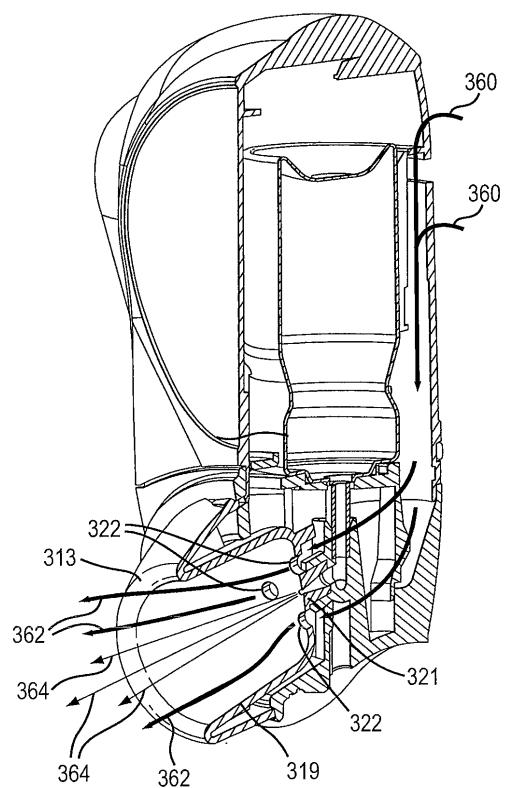
【図8】



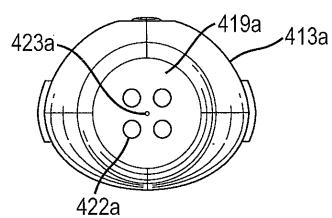
【図9】



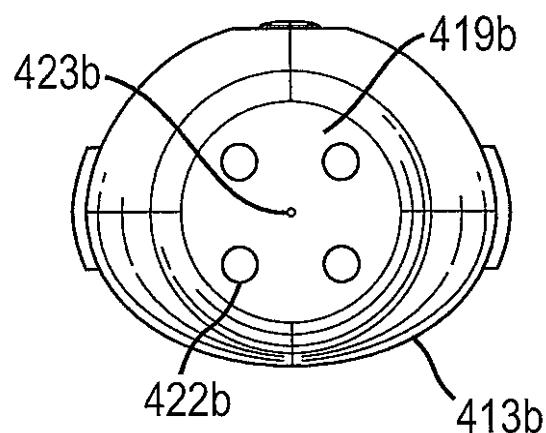
【図10】



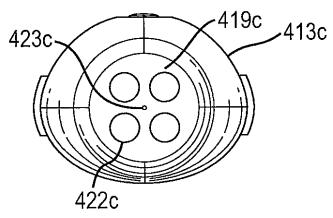
【図 1 1 a】



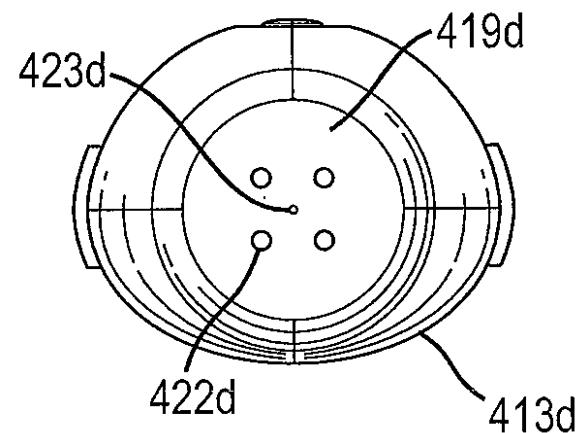
【図 1 1 b】



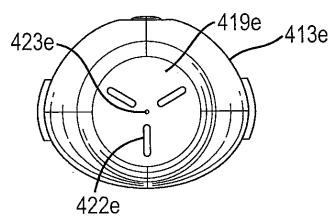
【図 1 1 c】



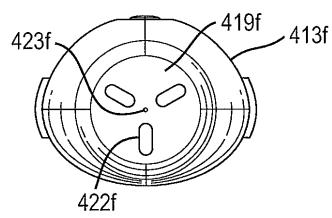
【図 1 1 d】



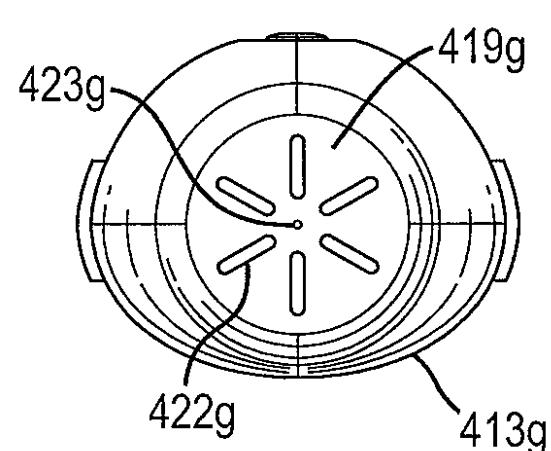
【図 1 1 e】



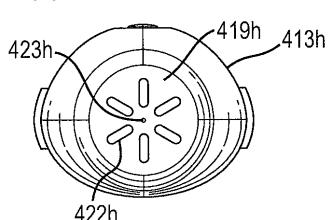
【図 1 1 f】



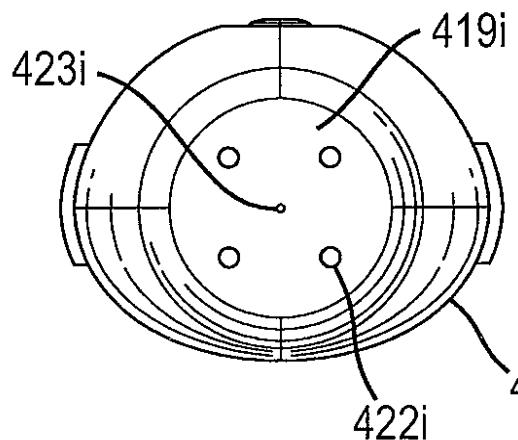
【図 1 1 g】



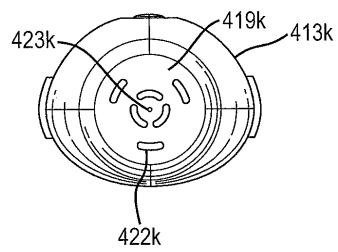
【図 1 1 h】



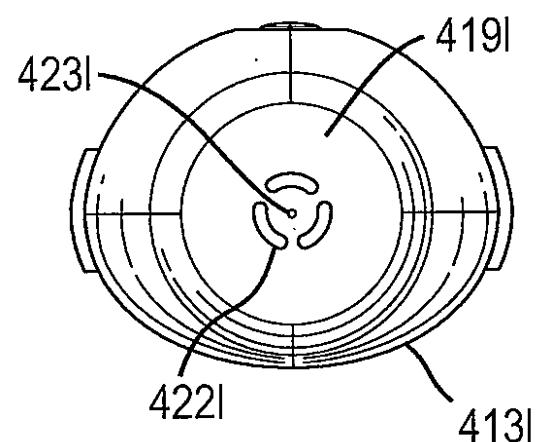
【図 1 1 i】



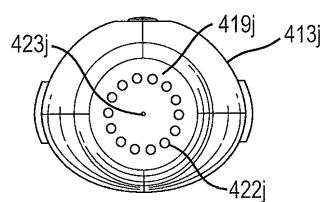
【図 1 1 k】



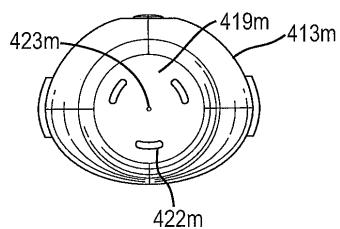
【図 1 1 l】



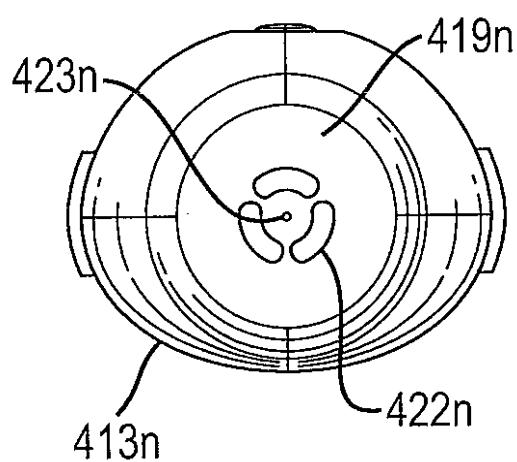
【図 1 1 j】



【図 1 1 m】



【図 1 1 n】



フロントページの続き

(74)代理人 100105463
弁理士 関谷 三男

(74)代理人 100140246
弁理士 橋本 康重

(72)発明者 アンダーソン, グレゴール, ジョン, マクレナン
イギリス国 エスジー12 0ディーピー ハートフォードシャー ウェア, パーク ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 バーゲス, ペネロプ, アン
イギリス国 エスジー12 0ディーピー ハートフォードシャー ウェア, パーク ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 クロスピー, ゲーリー, トーマス
イギリス国 エスジー12 0ディーピー ハートフォードシャー ウェア, パーク ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 フェアプラザー, トリスタン
イギリス国 エスジー12 0ディーピー ハートフォードシャー ウェア, パーク ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ファー, フィリップ, ウィリアム
イギリス国 エスジー12 0ディーピー ハートフォードシャー ウェア, パーク ロード, グラクソスミスクライン

審査官 土田 嘉一

(56)参考文献 英国特許出願公開第01219090 (GB, A)
特表2004-507327 (JP, A)
特表2002-537077 (JP, A)
特表2006-511297 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 11/00