

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5571560号
(P5571560)

(45) 発行日 平成26年8月13日(2014.8.13)

(24) 登録日 平成26年7月4日(2014.7.4)

(51) Int.CI.

A 6 1 M 15/00 (2006.01)

F 1

A 6 1 M 15/00

Z

請求項の数 11 (全 49 頁)

(21) 出願番号 特願2010-533232 (P2010-533232)
 (86) (22) 出願日 平成20年11月6日 (2008.11.6)
 (65) 公表番号 特表2011-502645 (P2011-502645A)
 (43) 公表日 平成23年1月27日 (2011.1.27)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2008/082593
 (87) 國際公開番号 WO2009/061891
 (87) 國際公開日 平成21年5月14日 (2009.5.14)
 審査請求日 平成23年10月28日 (2011.10.28)
 (31) 優先権主張番号 60/985,741
 (32) 優先日 平成19年11月6日 (2007.11.6)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 505005049
 スリーエム イノベイティブ プロパティ
 ズ カンパニー
 アメリカ合衆国、ミネソタ州 55133
 -3427, セント ポール, ポスト オ
 フィス ボックス 33427, スリーエ
 ム センター
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敏
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100102990
 弁理士 小林 良博

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬品吸入装置及びそれらの構成要素

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素を作製する方法であって、
 a) 前記装置又は前記構成要素の表面の少なくとも一部分に、それぞれ、非金属コーティングを形成する工程であって、前記コーティングが少なくとも1つの官能基を有するものである、工程と、
 b) 前記非金属コーティングの表面の少なくとも一部分に、少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物を適用する工程と、
 c) 前記少なくとも部分的にフッ素化された化合物の少なくとも1つの官能基を、前記非金属コーティングの少なくとも1つの官能基と反応させて、共有結合を形成する工程と、
 を含み、

前記非金属コーティングが、イオン衝撃条件下でプラズマ蒸着によって形成されたダイヤモンド状ガラスであり、

前記非金属コーティングの前記少なくとも1つの官能基が活性水素を有する、方法。

【請求項 2】

前記非金属コーティングがケイ素、酸素、及び水素を含み、所望により炭素を更に含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記非金属コーティングが、無水素ベースで少なくとも約20原子%の炭素及び少なく

とも約30原子%のケイ素と酸素との合計を含有するダイヤモンド状ガラスである、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記非金属コーティングのケイ素対酸素の比率が2未満である、請求項2又は3に記載の方法。

【請求項5】

前記少なくとも部分的にフッ素化された化合物の前記少なくとも1つの官能基が加水分解性基を有し、及び／又は、

前記少なくとも部分的にフッ素化された化合物の前記少なくとも1つの官能基がシラン基であり、及び／又は、

前記少なくとも部分的にフッ素化された化合物がポリフルオロポリエーテルセグメントを含み、所望により、前記ポリフルオロポリエーテルセグメントは、約1000以上の重量平均分子量を有し、及び／又は、全フッ素化ポリフルオロポリエーテルセグメントであり、前記全フッ素化ポリフルオロポリエーテルセグメントの繰り返し単位において、連続する炭素原子の数が最高6であり、及び／又は、

前記少なくとも1つの官能基を含む前記少なくとも部分的にフッ素化された化合物がポリフルオロポリエーテルシランであり、及び／又は、

前記非金属コーティングが実質的に無フッ素であり、及び／又は、

適用に応じて、前記非金属コーティングが前記装置の前記表面上又は前記装置構成要素の前記表面上に形成されて、前記非金属コーティングが前記表面と共有結合する、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素であって、前記装置又は前記構成要素のそれぞれの表面の少なくとも一部分の非金属コーティングと、前記非金属コーティングと結合されたフッ素含有コーティングと、を含み、前記フッ素含有コーティングが、前記非金属コーティングと少なくとも1つの共有結合を共有する少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含み、

前記非金属コーティングが、イオン衝撃条件下でプラズマ蒸着によって形成されたダイヤモンド状ガラスである、医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素。

【請求項7】

前記フッ素含有コーティングが、O-Si基における結合を含む複数の共有結合によって、前記非金属コーティングに共有結合される、請求項6に記載の装置又は構成要素。

【請求項8】

医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素であって、前記装置又は構成要素のそれぞれの表面の少なくとも一部分にプラズマ蒸着された非金属コーティングを含み、前記コーティングがイオン衝撃条件下でプラズマ蒸着されたダイヤモンド状ガラスである、医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素。

【請求項9】

医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素であって、前記装置又は構成要素の表面の少なくとも一部分にダイヤモンド状ガラスコーティングを含み、

前記ダイヤモンド状ガラスコーティングが、イオン衝撃条件下でプラズマ蒸着によって形成される、医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素。

【請求項10】

前記医薬品吸入装置が定量吸入器又はドライパウダー吸入器である、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

前記医薬品吸入装置が定量吸入器又はドライパウダー吸入器である、請求項6～9のいずれか一項に記載の医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品吸入装置及びそのような装置の構成要素、並びにそのような装置及び構成要素を作製する方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

定量加圧吸入器（MDI）のような加圧吸入器及びドライパウダー吸入器を含む医薬品吸入装置（DPI）は、薬剤の送達に広く使用されている。

【0003】

医薬品吸入装置は、典型的に、複数のハードウェア構成要素（MDIの場合は、例えばガスケットシール、定量バルブ（フェルール、バルブ本体、バルブシステム、タンク、バネ保持カップ及びシールのような個々の構成要素を含む）、容器及び作動装置を含む）、並びに保管中に医薬品製剤と接触している場合がある又は送達中に医薬品製剤と接触する場合がある多数の内面を具備する。特定の構成要素にとって望ましい材料が、その表面特性（例えば表面エネルギー）及び／又は医薬品製剤との相互作用に関して不適当であることが発見されることがよくある。例えば、MDIに通常使用される材料（例えばバルブシステムに使われるアセタールポリマー、あるいは容器に使われる深絞りステンレススチール又はアルミニウム）の比較的高い表面エネルギーは、対応する構成要素の表面への懸濁製剤中の薬剤粒子の不可逆な付着を引き起こす場合があり、これは結果的に医薬品送達の均一性に影響を及ぼす。同様の影響がDPIでも観察される。構成要素と医薬品製剤との間に起こり得る望ましくない相互作用のその他の例としては、薬剤劣化の促進、薬剤の吸着若しくは製剤成分の浸透、又はプラスチック材料からの化学物質の抽出を挙げることができる。DPIの場合、周囲の水の浸透及び吸着がしばしば問題となる。また、比較的高い表面エネルギーを有する材料が特定の構成要素（例えば定量バルブ及び／又はその個々の構成要素）に使用されると、医薬品吸入装置の可動構成要素の動作に望ましくない影響を及ぼす場合がある。10

【0004】

定量吸入器の特定の構成要素又は表面に多様なコーティングが提案されてきた。例えば、欧州特許第642992号、国際特許公開第96/32099号、国際特許公開第96/32150-1、国際特許公開第96/32345号、国際特許公開第99/42154号、国際特許公開第02/47829号、国際特許公開第03/024623号、国際特許公開第02/30498号、国際特許公開第01/64273号、国際特許公開第91/64274-5号、国際特許公開第01/64524号、及び国際特許公開第03/006181号を参照されたい。20

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

多くの異なるコーティングが提案されてきたが、医薬品吸入装置及び構成要素に提供されるコーティングシステムの望ましい表面特性（例えば低い表面エネルギー）と共に望ましい構造保全性（例えば付着力、耐久性、頑強性及び／又は装置の寿命期間にかけた劣化抵抗）を有する医薬品吸入装置及びその構成要素、並びにそのような医薬品吸入装置及び構成要素を提供する方法の必要性は、今なおある。30

【課題を解決するための手段】**【0006】**

本発明の態様において、医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素を作製する方法が提供され、この方法は、

a) 医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素の表面の少なくとも一部分に、それぞれ、非金属コーティングを形成する工程であって、このコーティングが少なくとも1つの官能基を有するものである、工程と、40

b) この非金属コーティングの表面の少なくとも一部分に、少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物を適用する工程と、50

c) 共有結合を形成するために、前記少なくとも部分的にフッ素化された化合物の少なくとも1つの官能基を、前記非金属コーティングの少なくとも1つの官能基と反応させる工程と、

を含む。

【 0 0 0 7 】

本発明の追加的な態様は、前述の方法に従って作製された装置及び構成要素と、医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素のそれぞれの表面の少なくとも一部分に非金属コーティングを含む医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素と、この非金属コーティングと結合されたフッ素含有コーティングと、を含み、このフッ素含有コーティングは、非金属コーティングと少なくとも1つの共有結合を共有する少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む。 10

【 0 0 0 8 】

本明細書に記述されるような、少なくとも部分的にフッ素化された化合物に共有結合されたそのような非金属コーティングの適用は、そのような装置及び構成要素の表面に提供されるシステムの望ましい構造保全性と共に、望ましい表面特性（例えば、低い表面エネルギー）を提供する。

【 0 0 0 9 】

そのような望ましい構造保全性は、非金属コーティングが実質的に無フッ素（より好ましくは無フッ素）である特定の好ましい実施形態によって更に促進され得る。あるいは、又は加えて、構造保全性は、非金属コーティングが装置又は構成要素の表面の少なくとも一部分に共有結合される特定の好ましい実施形態において更に促進され得る。あるいは、又は加えて、他の特定の好ましい実施形態では、構造保全性並びに不透性は、イオン衝撃条件下でプラズマ蒸着される非金属コーティングによって更に促進され得る。 20

【 0 0 1 0 】

本発明の更なる態様は、医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素のそれぞれの表面の少なくとも一部分にプラズマ蒸着された非金属コーティングを含む医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素を含み、このコーティングは、イオン衝撃条件下でプラズマ蒸着され、かつ実質的に無フッ素（又は、より好ましくは無フッ素）である。本発明の他の態様は、医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素のそれぞれの表面の少なくとも一部分にダイヤモンド状ガラスコーティングを含む医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素を含む。そのような医薬品吸入装置及び構成要素（特に、そのような構成要素を備える医薬品吸入装置）は、驚くほど望ましい表面特性と共に、非常に好ましい構造保全性を示す。 30

【 0 0 1 1 】

従属請求の範囲は、本発明の更なる実施形態を定義する。

【 0 0 1 2 】

本発明は、方法又は器具形態において様々な組み合わせで、以下の項目リストにより更に特徴づけることができる。

【 0 0 1 3 】

1 . 医薬品吸入装置を作製する方法であって、

a) 装置の表面の少なくとも一部分に非金属コーティングを形成する工程であって、このコーティングが少なくとも1つの官能基を有するものである、工程と、

b) 非金属コーティングの表面の少なくとも一部分に、少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物を適用する工程と、

c) 共有結合を形成するために、少なくとも部分的にフッ素化された化合物の少なくとも1つの官能基を、非金属コーティングの少なくとも1つの官能基と反応させる工程と、を含む、方法。 40

【 0 0 1 4 】

2 . 医薬品吸入装置構成要素を作製する方法であって、

a) 構成要素の表面の少なくとも一部分に非金属コーティングを形成する工程であって

50

- 、このコーティングが少なくとも1つの官能基を有するものである、工程と、
 b) 非金属コーティングの表面の少なくとも一部分に、少なくとも1つの官能基を含む
 少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物を適用する工程と、
 c) 共有結合を形成するために、少なくとも部分的にフッ素化された化合物の少なくとも1つの官能基を、非金属コーティングの少なくとも1つの官能基と反応させる工程と、
 を含む、方法。

【0015】

3 . 非金属コーティングの少なくとも1つの官能基が活性水素を有する、項目1又は2に記載の方法。

【0016】

4 . 活性水素を有する非金属コーティングの少なくとも1つの官能基が、ヒドロキシル基(-OH)、チオール基(-SH)、アミン基(-NH-又は-NH₂)、カルボキシル基(-COOH)又はアミド基(-CONH-又は-CONH₂)からなる群から選択される、項目3に記載の方法。

【0017】

5 . 活性水素を有する非金属コーティングの少なくとも1つの官能基が、ヒドロキシル基(-OH)及びカルボキシル基(-COOH)からなる群から選択される、項目4に記載の方法。

【0018】

6 . 非金属コーティングの少なくとも1つの官能基がヒドロキシル基(-OH)である
 、項目5に記載の方法。

【0019】

7 . 非金属コーティングの少なくとも1つの官能基がシラノール基(-Si-OH)である、項目1~6のいずれか一項に記載の方法。

【0020】

8 . 非金属コーティングが複数の官能基を含む、項目1~7のいずれか一項に記載の方法。

【0021】

9 . 非金属コーティングの形成の前に、装置又は構成要素の表面が、適用に応じて、酸素プラズマ又はアルゴンプラズマに、特定する酸素プラズマに、更に特定するとイオン衝撃条件下での酸素プラズマに曝露される、項目1~8のいずれか一項に記載の方法。

【0022】

10 . 非金属コーティングがプラズマ蒸着によって形成される、項目1~9のいずれか一項に記載の方法。

【0023】

11 . 非金属コーティングがイオン衝撃条件下でプラズマ蒸着によって形成される、項目10に記載の方法。

【0024】

12 . 非金属コーティングがケイ素、酸素、及び水素を含む、項目1~11のいずれか一項に記載の方法。

【0025】

13 . ケイ素、酸素、及び水素を含む非金属コーティングの形成が、オルガノシリコン又は水素化ケイ素のうちの少なくとも1つを含むガスのイオン化を含む、項目12に記載の方法。

【0026】

14 . ガスがオルガノシリコンを含む、項目13に記載の方法。

【0027】

15 . オルガノシリコンが、トリメチルシラン、トリエチルシラン、トリメトキシシラン、トリエトキシシラン、テトラメチルシラン、テトラエチルシラン、テトラメトキシシラン、テトラエトキシシラン、ヘキサメチルシクロトリシロキサン、テトラメチルシクロ

10

20

30

40

50

テトラシロキサン、テトラエチルシクロテトラシロキサン、オクタメチルシクロテトラシロキサン、ヘキサメチルジシロキサン、ビストリメチルシリルメタン、及びこれらの混合物からなる群から選択される、項目1~4に記載の方法。

【0028】

16. オルガノシリコンが、トリメチルシラン、トリエチルシラン、テトラメチルシラン、テトラエチルシラン、ビストリメチルシリルメタン、及びこれらの混合物からなる群から選択される、項目1~5に記載の方法。

【0029】

17. オルガノシリコンがテトラメチルシランである、項目1~6に記載の方法。

【0030】

18. ガスが水素化ケイ素、特定すると、 SiH_4 （四水素化ケイ素）、 Si_2H_6 （ジシラン）、及びこれらの混合物からなる群から選択される水素化ケイ素である、項目1~3に記載の方法。

【0031】

19. ガスが酸素を更に含む、項目1~18のいずれか一項に記載の方法。

【0032】

20. 非金属コーティングが炭素を更に含む、項目1~2~19のいずれか一項に記載の方法。

【0033】

21. 非金属コーティングが、無水素ベースで少なくとも約20原子%の炭素及び少なくとも約30原子%のケイ素+酸素を含有するダイヤモンド状ガラスである、項目2~0に記載の方法。

【0034】

22. ダイヤモンド状ガラスが、無水素ベースで少なくとも約25原子%の炭素と、約15~約50原子%のケイ素と、約15~約50原子%の酸素とを含有する、項目2~1に記載の方法。

【0035】

23. ダイヤモンド状ガラスが、無水素ベースで約30~約60原子%の炭素と、約20~約45原子%のケイ素と、約20~約45原子%の酸素とを含有する、項目2~2に記載の方法。

【0036】

24. ダイヤモンド状ガラスが、無水素ベースで約30~約50原子%の炭素と、約25~約35原子%のケイ素と、約25~約45原子%の酸素とを含有する、項目2~3に記載の方法。

【0037】

25. ダイヤモンド状ガラスが、無水素ベースで約30~約36原子%の炭素と、約26~約32原子%のケイ素と、約35~約41原子%の酸素とを含有する、項目2~4に記載の方法。

【0038】

26. 非金属コーティングのケイ素対酸素の比率が2未満である、項目1~2~25のいずれか一項に記載の方法。

【0039】

27. 非金属コーティングが、少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物の適用の前に、酸素プラズマ又はコロナ処理に、特定すると酸素プラズマに、更に特定するとイオン衝撃条件下での酸素プラズマに曝露される、項目1~2~6のいずれか一項に記載の方法。

【0040】

28. 少なくとも部分的にフッ素化された化合物の少なくとも1つの官能基が加水分解性基を有する、項目1~2~7のいずれか一項に記載の方法。

【0041】

10

20

30

40

50

29. 少なくとも部分的にフッ素化された化合物の少なくとも1つの官能基がシラン基である、項目1～28のいずれか一項に記載の方法。

【0042】

30. シラン基が、少なくとも1つの加水分解性基、特定すると少なくとも2つの加水分解性基、更に特定すると3つの加水分解性基を含む、項目29に記載の方法。

【0043】

31. 少なくとも部分的にフッ素化された化合物がポリフルオロポリエーテルセグメント、特定すると全フッ素化ポリフルオロポリエーテルセグメントを含む、項目1～30のいずれか一項に記載の方法。

【0044】

32. 少なくとも部分的にフッ素化された化合物が、全フッ素化ポリフルオロポリエーテルセグメントを含み、全フッ素化ポリフルオロポリエーテルセグメントの繰り返し単位において、連続する炭素原子の数が最高6であり、特定すると最高4であり、更に特定すると最高3であり、最も特定すると最高2である、項目31に記載の方法。

【0045】

33. 少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物がポリフルオロポリエーテルシランであり、特定すると多官能性ポリフルオロポリエーテルシランであり、更に特定すると二官能性ポリフルオロポリエーテルシランである、項目1～32のいずれか一項に記載の方法。

【0046】

34. ポリフルオロポリエーテルシランの1つ若しくは複数のポリフルオロポリエーテルセグメントが、窒素-ケイ素結合又は硫黄-ケイ素結合を含む官能基を介して官能性シラン基と連結されていない、項目33に記載の方法。

【0047】

35. ポリフルオロポリエーテルシランの1つ若しくは複数のポリフルオロポリエーテルセグメントが、炭素-ケイ素結合を含む官能基を介して官能性シラン基と連結されている、項目33又は34に記載の方法。

【0048】

36. ポリフルオロポリエーテルシランの1つ若しくは複数のポリフルオロポリエーテルセグメントが、 $-C(R)_2-Si$ 官能基を介して官能性シラン基と連結され、式中Rが独立して水素又は $C_{1～4}$ アルキル基であり、更に特定すると水素である、項目35に記載の方法。

【0049】

37. ポリフルオロポリエーテルシランの1つ若しくは複数のポリフルオロポリエーテルセグメントが、 $- (CR_2)_k - C(R)_2 - Si$ 官能基を介して官能性シラン基と連結され、式中kが少なくとも2でありRが独立して水素又は $C_{1～4}$ アルキル基であり、更に特定すると水素である、項目36に記載の方法。

【0050】

38. ポリフルオロポリエーテルシランが式Ia：

$$R_f [Q - [C(R)_2 - Si(Y)_3 - x (R^{1-a})_x]_y]_z \quad Ia$$

であり、

式中、

R_fは、一価又は多価ポリフルオロポリエーテルセグメントであり、

Qは有機二価又は三価の連結基であり、

各Rは独立して水素又は $C_{1～4}$ アルキル基であり、

各Yは独立して加水分解性基であり、

R^{1-a} は $C_{1～8}$ アルキル基又はフェニル基であり、

xは0又は1又は2であり、

yは1又は2であり、

zは1、2、3、又は4である、

10

20

30

40

50

項目 33～36 のいずれか一項に記載の方法。

【0051】

39. ポリフルオロポリエーテルセグメント R_f が、 $- (C_n F_{2n} O) -$ 、 $- (CF(Z)O) -$ 、 $- (CF(Z)C_n F_{2n} O) -$ 、 $- (C_n F_{2n} CF(Z)O) -$ 、 $- (CF_2 CF(Z)O) -$ 及びこれらの組み合わせからなる群から選択される全フッ素化繰り返し単位を含み、式中、 n が 1～6 の整数であり、 Z がペルフルオロアルキル基、酸素含有ペルフルオロアルキル基、ペルフルオロアルコキシ基、又は酸素置換ペルフルオロアルコキシ基であり、それぞれが直鎖、分枝状、又は環状であることができ、1～5 の炭素原子と、酸素含有又は酸素置換であるとき最高 4 の酸素原子と、を有することができ、 Z を含む繰り返し単位では、連続する炭素原子の数が最高 6 である、項目 38 に記載の方法。10

【0052】

40. n が 1～4 の整数であり、 Z を含む繰り返し単位では、連続する炭素原子の数が最高 4 である、項目 39 に記載の方法。

【0053】

41. n が 1～3 の整数であり、 Z を含む繰り返し単位では、連続する炭素原子の数が最高 3 である、項目 39 又は 40 に記載の方法。

【0054】

42. ポリフルオロポリエーテルセグメント R_f が、 $- (C_n F_{2n} O) -$ 、 $- (CF(Z)O) -$ 及びこれらの組み合わせからなる群から選択される全フッ素化繰り返し単位を含み、式中 n が 1 又は 2 であり、 Z が $-CF_3$ 基である、項目 39～41 のいずれか一項に記載の方法。20

【0055】

43. Z が 1 であり、 R_f が、 $C_3 F_7 O (CF(CF_3)CF_2 O)_p CF(CF_3)$ -、 $CF_3 O (C_2 F_4 O)_p CF_2$ -、 $C_3 F_7 O (CF(CF_3)CF_2 O)_p CF_2 CF_2$ -、 $C_3 F_7 O (CF_2 CF_2 CF_2 O)_p CF_2 CF(CF_3)$ - 及び $CF_3 O (CF_2 CF(CF_3)O)_p (CF_2 O)X$ - からなる群から選択され、式中 X が CF_2 -、 $C_2 F_4$ -、 $C_3 F_6$ -、 $C_4 F_8$ - であり、 p の平均値が 3～50 である、項目 38～40 のいずれか一項に記載の方法。30

【0056】

44. Z が 2 であり、 R_f が、 $-CF_2 O (CF_2 O)_m (C_2 F_4 O)_p CF_2$ -、 $-CF(CF_3)O (CF(CF_3)CF_2 O)_p CF(CF_3)$ -、 $-CF_2 O (C_2 F_4 O)_p CF_2$ -、 $- (CF_2)_3 O (C_4 F_8 O)_p (CF_2)_3$ -、 $-CF(CF_3) - (OCF_2 CF(CF_3))_p O - C_t F_{2t} - O (CF(CF_3)CF_2 O)_p CF(CF_3)$ - からなる群から選択され、式中 t が 2、3 又は 4 であり、 m が 1～50 であり、 p が 3～40 である、項目 38～40 のいずれか一項に記載の方法。

【0057】

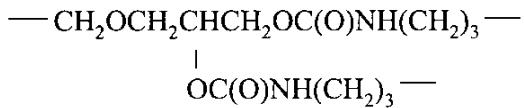
45. R_f が、 $-CF_2 O (CF_2 O)_m (C_2 F_4 O)_p CF_2$ -、 $-CF_2 O (C_2 F_4 O)_p CF_2$ -、及び $-CF(CF_3) - (OCF_2 CF(CF_3))_p O - (CF_2)_t - O (CF(CF_3)CF_2 O)_p CF(CF_3)$ - からなる群から選択され、式中 t が 2、3 又は 4 であり、 $m + p$ 又は $p + p$ 又は p の平均値が約 4～約 24 である、項目 44 に記載の方法。40

【0058】

46. Q が、 $-C(O)N(R) - (CH_2)_k -$ 、 $-S(O)_2 N(R) - (CH_2)_k -$ 、 $-(CH_2)_k -$ 、 $- (CH_2)_k -$ 、 $-CH_2 O - (CH_2)_k -$ 、 $-C(O)S - (CH_2)_k -$ 、 $-CH_2 OC(O)N(R) - (CH_2)_k -$ からなる群から選択され、

【0059】

【化1】



【0060】

式中 R は水素又は C_{1~4} アルキルであり、 k は 2 ~ 約 25 である、

項目 38 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。 10

【0061】

47. Q が、 -C(O)N(R)(CH₂)₂-、 -OC(O)N(R)(CH₂)₂-、 -CH₂O(CH₂)₂-、 又は -CH₂-OC(O)N(R)- (CH₂)₂- からなる群から選択され、 式中 R は水素又は C_{1~4} アルキルであり、 y は 1 である、 項目 46 に記載の方法。

【0062】

48. R が水素である、 項目 36 ~ 47 のいずれか一項に記載の方法。

【0063】

49. X が 0 である、 項目 38 ~ 48 のいずれか一項に記載の方法。 20

【0064】

50. 各加水分解性基が独立して水素基、 ハロゲン基、 アルコキシ基、 アシロキシ基、 ポリアルキレンオキシ基、 及びアリールオキシ基からなる群から選択される、 項目 28 若しくは 30、 又は 項目 38 ~ 49 のいずれか一項に記載の方法。

【0065】

51. 各加水分解性基が独立してアルコキシ基、 アシロキシ基、 アリールオキシ基、 及びポリアルキレンオキシ基からなる群から選択される、 項目 50 に記載の方法。

【0066】

52. 各加水分解性基が独立してアルコキシ基、 特定するとアルコキシ基 -OR' であり、 式中各 R' が独立して C_{1~6} アルキル基、 更に特定すると C_{1~4} アルキル基である、 項目 50 又は 51 に記載の方法。 30

【0067】

53. R_f が、 -CF₂O(CF₂O)_m(C₂F₄O)_pCF₂- であり、 Q-C(R)₂-Si(Y')_{3-x}(R'^{1a})_x が C(O)NH(CH₂)₃Si(OR')₃ であり、 式中 R' がメチル又はエチルであり、 m が 1 ~ 50 であり、 p が 3 ~ 40 であり、 特定すると、 m + p 又は p + p 又は p の平均値が約 4 ~ 約 24 であり、 更に特定すると、 m 及び p がそれぞれ約 9 ~ 12 である、 項目 38 ~ 42 のいずれか一項又は項目 44 ~ 52 のいずれか一項に記載の方法。

【0068】

54. ポリフルオロポリエーテルセグメントの重量平均分子量が約 1000 以上、 特定すると約 1800 以上である、 項目 31 ~ 53 のいずれか一項に記載の方法。 40

【0069】

55. 750 未満の重量平均分子量を有するポリフルオロポリエーテルセグメントを有するポリフルオロポリエーテルシランの量が、 ポリフルオロポリエーテルシランの総量の 10 重量% 以下であり、 特定するとポリフルオロポリエーテルシランの総量の 5 重量% 以下であり、 更に特定するとポリフルオロポリエーテルシランの総量の 1 重量% 以下であり、 最も特定するとポリフルオロポリエーテルシランの総量の 0 重量% である、 項目 33 ~ 53 のいずれか一項に記載の方法。

【0070】

56. 非金属コーティングが実質的に無アミン、 無アミド及び / 又は無チオール官能基 50

であり、特定すると非金属コーティングが無アミン、無アミド及び／又は無チオール官能基である、項目5又は6に直接又は間接に依存して項目30～55のいずれか一項に記載の方法。

【0071】

57. 非金属コーティングが実質的に無フッ素、特定すると無フッ素である、項目1～56のいずれか一項に記載の方法。

【0072】

58. 少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物が有機溶媒を更に含む、項目1～57のいずれか一項に記載の方法。

【0073】

59. 有機溶媒がフッ素化溶媒及び／又は低級アルコールである、項目58に記載の方法。

10

【0074】

60. 少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物が酸を更に含む、項目58又は59に記載の方法。

【0075】

61. 少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物が水を更に含む、項目1～60のいずれか一項に記載の方法。

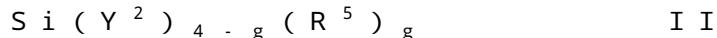
【0076】

62. 少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物が、非フッ素化架橋剤、特定すると、それぞれの化合物が1分子当たり少なくとも2つの加水分解性基を有する、1つ以上の非フッ素化化合物を含む架橋剤を更に含む、項目1～61のいずれか一項に記載の方法。

20

【0077】

63. 非フッ素化化合物が、式IIの化合物であり、



式中 R^5 は非加水分解性基を表し、

Y^2 は加水分解性基を表し、

g は0、1又は2である、

項目62に記載の方法。

30

【0078】

64. 架橋剤が、テトラメトキシシラン、テトラエトキシシラン、テトラプロポキシシラン、テトラブロキシシラン、メチルトリエトキシシラン、ジメチルジエトキシシラン、オクタデシルトリエトキシシラン、3-グリシドキシプロピルトリエトキシシラン、3-アミノプロピルトリメトキシシラン、3-アミノプロピルトリエトキシシラン3-トリメトキシリルプロピルメタクリレート、及びこれらの混合物からなる群から選択される化合物を含む、項目62又は63に記載の方法。

【0079】

65. 少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物が、噴霧、浸漬、ローリング、刷毛塗り、延展、スピンドルコーティング又はフローコーティング、特定すると噴霧又は浸漬によって適用される、項目1～64のいずれか一項に記載の方法。

40

【0080】

66. 組成物を適用した後に硬化工程を更に含む、項目1～65のいずれか一項に記載の方法。

【0081】

67. 硬化が、約40～約300の範囲の高温で行われる、項目66に記載の方法。

。

【0082】

68. 適用に応じて、非金属コーティングが装置の表面上又は装置構成要素の表面上に

50

形成されて、非金属コーティングがこの表面と共有結合する、項目1～67のいずれか一項に記載の方法。

【0083】

69. 適用に応じて、装置の表面又は装置構成要素の表面が、保管又は医薬品吸入装置からの送達の際に、薬剤又は医薬製剤と接触している又は接觸することになる表面である、項目1～68のいずれか一項に記載の方法。

【0084】

70. 適用に応じて、装置の表面又は装置構成要素の表面が、装置の可動構成要素と接觸する表面である、又は装置の可動構成要素の表面である、項目1～69のいずれか一項に記載の方法。

10

【0085】

71. 医薬品吸入装置が定量吸入器又はドライパウダー吸入器である、項目1～70のいずれか一項に記載の方法。

【0086】

72. 項目1に直接又は間接に依存して項目1、又は項目3～71のいずれか一項に従って作製される、医薬品吸入装置。

【0087】

73. 項目2に直接若しくは間接に依存して項目2、又は項目3～71のいずれか一項に従って作製される、医薬品吸入装置構成要素。

【0088】

74. 医薬品吸入装置であって、装置の表面の少なくとも一部分の非金属コーティングと、この非金属コーティングと結合されたフッ素含有コーティングと、を含み、このフッ素含有コーティングが、この非金属コーティングと少なくとも1つの共有結合を共有する少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む、医薬品吸入装置。

20

【0089】

75. 医薬品吸入装置構成要素であって、構成要素の表面の少なくとも一部分の非金属コーティングと、この非金属コーティングと結合されたフッ素含有コーティングと、を含み、このフッ素含有コーティングが、この非金属コーティングと少なくとも1つの共有結合を共有する少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む、構成要素。

30

【0090】

76. フッ素含有コーティングが、複数の共有結合によって、非金属コーティングに共有結合される、項目74に記載の装置又は項目75に記載の構成要素。

【0091】

77. フッ素含有コーティングが、O-Si基における結合、特定するとSi-O-Si基における結合を含む複数の共有結合によって、非金属コーティングに共有結合される、項目74に依存して項目74若しくは76に記載の装置、又は項目75に依存して項目75若しくは76に記載の構成要素。

【0092】

78. 非金属コーティングがケイ素及び酸素を含む、項目74に直接若しくは間接に依存して項目74若しくは項目76～77のいずれか一項に記載の装置、又は項目75に直接若しくは間接に依存して項目75若しくは項目76～77のいずれか一項に記載の構成要素。

40

【0093】

79. 非金属コーティングが炭素を更に含む、項目74に直接若しくは間接に依存して項目78に記載の装置、又は項目75に直接若しくは間接に依存して項目78に記載の構成要素。

【0094】

80. 非金属コーティングのケイ素対酸素の比率が2未満である、項目74に直接若し

50

くは間接に依存して項目78若しくは79のいずれか一項に記載の装置、又は項目75に直接若しくは間接に依存して項目78若しくは79のいずれか一項に記載の構成要素。

【0095】

81. 非金属コーティングが実質的に無フッ素、より特定すると無フッ素である、項目74に直接若しくは間接に依存して項目74若しくは項目76～80のいずれか一項に記載の装置、又は項目75に直接若しくは間接に依存して項目75若しくは項目76～80のいずれか一項に記載の構成要素。

【0096】

82. 非金属コーティングが、装置又は構成要素のそれぞれの表面の少なくとも一部分に共有結合される、項目74に直接若しくは間接に依存して項目74若しくは項目76～81のいずれか一項に記載の装置、又は項目75に直接若しくは間接に依存して項目75若しくは項目76～81のいずれか一項に記載の構成要素。 10

【0097】

83. 非金属コーティングがプラズマ蒸着コーティングである、項目74に直接若しくは間接に依存して項目74若しくは項目76～82のいずれか一項に記載の装置、又は項目75に直接若しくは間接に依存して項目75若しくは項目76～82のいずれか一項に記載の構成要素。

【0098】

84. 非金属コーティングが、イオン衝撃条件下でのプラズマ蒸着コーティングである、項目74に直接若しくは間接に依存して項目83に記載の装置、又は項目75に直接若しくは間接に依存して項目83に記載の構成要素。 20

【0099】

85. 非金属コーティングがダイヤモンド状ガラスコーティングである、項目74に直接若しくは間接に依存して項目74若しくは項目76～84のいずれか一項に記載の装置、又は項目75に直接若しくは間接に依存して項目75若しくは項目76～84のいずれか一項に記載の構成要素。

【0100】

86. ダイヤモンド状ガラスコーティングが、無水素ベースで少なくとも約20原子%の炭素及び少なくとも約30原子%のケイ素+酸素を含有する、項目74に直接若しくは間接に依存して項目85に記載の装置、又は項目75に直接若しくは間接に依存して項目85に記載の構成要素。 30

【0101】

87. ダイヤモンド状ガラスコーティングが、無水素ベースで少なくとも約25原子%の炭素、約15～約50原子%のケイ素、及び約15～約50原子%の酸素を含有する、項目74に直接若しくは間接に依存して項目86に記載の装置、又は項目75に直接若しくは間接に依存して項目86に記載の構成要素。

【0102】

88. ダイヤモンド状ガラスコーティングが、無水素ベースで約30～約60原子%の炭素、約20～約45原子%のケイ素、及び約20～約45原子%の酸素を含有する、項目74に直接若しくは間接に依存して項目87に記載の装置、又は項目75に直接若しくは間接に依存して項目87に記載の構成要素。 40

【0103】

89. ダイヤモンド状ガラスコーティングが、無水素ベースで約30～約50原子%の炭素、約25～約35原子%のケイ素、及び約25～約45原子%の酸素を含有する、項目74に直接若しくは間接に依存して項目88に記載の装置、又は項目75に直接若しくは間接に依存して項目88に記載の構成要素。

【0104】

90. ダイヤモンド状ガラスコーティングが、無水素ベースで約30～約36原子%の炭素、約26～約32原子%のケイ素、及び約35～約41原子%の酸素を含有する、項目74に直接若しくは間接に依存して項目89に記載の装置、又は項目75に直接若しく 50

は間接に依存して項目 8 9 に記載の構成要素。

【 0 1 0 5 】

9 1 . 少なくとも部分的にフッ素化された化合物の少なくとも 1 つの官能基がシラン基である、項目 7 4 に直接若しくは間接に依存して項目 7 4 若しくは項目 7 6 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の装置、又は項目 7 5 に直接若しくは間接に依存して項目 7 5 若しくは項目 7 6 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の構成要素。

【 0 1 0 6 】

9 2 . 少なくとも部分的にフッ素化された化合物がポリフルオロポリエーテルセグメント、特定すると全フッ素化ポリフルオロポリエーテルセグメントを含む、項目 7 4 に直接若しくは間接に依存して項目 7 4 若しくは項目 7 6 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の装置、又は項目 7 5 に直接若しくは間接に依存して項目 7 5 若しくは項目 7 6 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の構成要素。

【 0 1 0 7 】

9 3 . 少なくとも部分的にフッ素化された化合物が、全フッ素化ポリフルオロポリエーテルセグメントを含み、全フッ素化ポリフルオロポリエーテルセグメントの繰り返し単位において、連続する炭素原子の数が最高 6 であり、特定すると最高 4 であり、更に特定すると最高 3 であり、最も特定すると最高 2 である、項目 7 4 に直接若しくは間接に依存して項目 7 4 若しくは項目 7 6 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の装置、又は項目 7 5 に直接若しくは間接に依存して項目 7 5 若しくは項目 7 6 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の構成要素。

【 0 1 0 8 】

9 4 . 少なくとも 1 つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物がポリフルオロポリエーテルシランであり、特定すると多官能性ポリフルオロポリエーテルシランであり、更に特定すると二官能性ポリフルオロポリエーテルシランである、項目 7 4 に直接若しくは間接に依存して項目 7 4 若しくは項目 7 6 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の装置、又は項目 7 5 に直接若しくは間接に依存して項目 7 5 若しくは項目 7 6 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の構成要素。

【 0 1 0 9 】

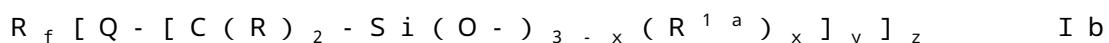
9 5 . 1 つ若しくは複数のポリフルオロポリエーテルセグメントが、窒素 - ケイ素結合又は硫黄 - ケイ素結合を含む官能基を介してシラン基と連結されていない、項目 7 4 に直接若しくは間接に依存して項目 9 4 に記載の装置、又は項目 7 5 に直接若しくは間接に依存して項目 9 4 に記載の構成要素。

【 0 1 1 0 】

9 6 . 1 つ若しくは複数のポリフルオロポリエーテルセグメントが、炭素 - ケイ素結合を含む官能基を介して、特定すると式中 R が独立して水素又は C_{1 ~ 4} アルキル基である - C (R)₂ - Si 官能基を介して、更に特定すると式中 k が少なくとも 2 であり R が独立して水素又は C_{1 ~ 4} アルキル基である - (C R₂)_k - C (R)₂ - Si 官能基を介して、シラン基と連結されている、項目 7 4 に直接若しくは間接に依存して項目 9 4 若しくは 9 5 に記載の装置、又は項目 7 5 に直接若しくは間接に依存して項目 9 4 若しくは 9 5 に記載の構成要素。

【 0 1 1 1 】

9 7 . フッ素含有コーティングが、式 I b のポリフルオロポリエーテルシラン物質を含むポリフルオロポリエーテル含有コーティングであり、



少なくとも 1 つの共有結合を非金属コーティングと共有し、

式中、

R_f は、一価又は多価ポリフルオロポリエーテルセグメントであり、

Q は有機二価又は三価の連結基であり、

各 R 是独立して水素又は C_{1 ~ 4} アルキル基であり、

R^{1 ~ a} 是 C_{1 ~ 8} アルキル又はフェニル基であり、

10

20

30

40

50

x は 0 又は 1 又は 2 であり、

y は 1 又は 2 であり、

z は 1、 2、 3、 又は 4 である、

項目 7 4 に直接若しくは間接に依存して項目 9 4 若しくは 9 5 に記載の装置、又は項目 7 5 に直接若しくは間接に依存して項目 9 4 若しくは 9 5 に記載の構成要素。

【0112】

98. 非金属コーティングと共有される少なくとも 1 つの共有結合が、 Si(O-)_{3-x} における酸素原子への結合である、項目 7 4 に直接若しくは間接に依存して項目 9 7 に記載の装置、又は項目 7 5 に直接若しくは間接に依存して項目 9 7 に記載の構成要素。 10

【0113】

99. ポリフルオロポリエーテセグメント R_f が、 - (C_nF_{2n}O) - 、 - (CF(Z)O) - 、 - (CF(Z)C_nF_{2n}O) - 、 - (C_nF_{2n}CF(Z)O) - 、 - (CF₂CF(Z)O) - 、 及びこれらの組み合わせからなる群から選択される全フッ素化繰り返し単位を含み、式中 n は 1 ~ 6 の整数であり、Z はそれが直鎖、分枝状、又は環状であることができ、酸素含有又は酸素置換であるとき 1 ~ 5 個の炭素原子及び最高 4 の酸素原子を有するペルフルオロアルキル基、酸素含有ペルフルオロアルキル基、ペルフルオロアルコキシ基、又は酸素置換ペルフルオロアルコキシ基であり、Z を含む繰り返し単位において、連続する炭素原子の数が最高 6 である、項目 7 4 に直接若しくは間接に依存して項目 9 7 若しくは 9 8 に記載の装置、又は項目 7 5 に直接若しくは間接に依存して項目 9 7 若しくは 9 8 に記載の構成要素。 20

【0114】

100. n が 1 ~ 4 の整数であり、Z を含む繰り返し単位において、連続する炭素原子の数が最高 4 である、項目 7 4 に直接若しくは間接に依存して項目 9 9 に記載の装置、又は項目 7 5 に直接若しくは間接に依存して項目 9 9 に記載の構成要素。

【0115】

101. n が 1 ~ 3 の整数であり、Z を含む繰り返し単位において、連続する炭素原子の数が最高 3 であり、更に特定すると、ポリフルオロポリエーテルセグメント R_f が、 - (C_nF_{2n}O) - 、 - (CF(Z)O) - 、 及びこれらの組み合わせからなる群から選択される全フッ素化繰り返し単位を含み、式中 n が 1 又は 2 であり、Z が - CF₃ 基である、項目 7 4 に直接若しくは間接に依存して項目 100 に記載の装置、又は項目 7 5 に直接若しくは間接に依存して項目 100 に記載の構成要素。 30

【0116】

102. z が 1 であり、R_f が、 C₃F₇O(CF(CF₃)CF₂O)_pCF(CF₃) - 、 CF₃O(C₂F₄O)_pCF₂ - 、 C₃F₇O(CF(CF₃)CF₂O)_pCF₂CF₂ - 、 C₃F₇O(CF₂CF₂CF₂O)_pCF₂CF₂ - 、 及び CF₃O(CF₂CF(CF₃)O)_p(CF₂O)X - からなる群から選択され、式中 X が CF₂ - 、 C₂F₄ - 、 C₃F₆ - 、 C₄F₈ - であり、p の平均値が 3 ~ 50 である、項目 7 4 に直接若しくは間接に依存して項目 97 ~ 100 のいずれか一項に記載の装置、又は項目 7 5 に直接若しくは間接に依存して項目 97 ~ 100 のいずれか一項に記載の構成要素。 40

【0117】

103. z が 2 であり、R_f が、 - CF₂O(CF₂O)_m(C₂F₄O)_pCF₂ - 、 - CF(CCF₃)O(CF(CCF₃)CF₂O)_pCF(CCF₃) - 、 - CF(CCF₃) - (OCF₂CF(CCF₃))_pO - C_tF_{2t} - O(CF(CCF₃)CF₂O)_pCF(CCF₃) - 、 - CF₂O(C₂F₄O)_pCF₂ - 、 - (CF₂)₃O(C₄F₈O)_p(CF₂)₃ - からなる群から選択され、式中 t が 2、 3 又は 4 であり、m が 1 ~ 50 であり、p が 3 ~ 40 である、項目 7 4 に直接若しくは間接に依存して項目 97 ~ 100 のいずれか一項に記載の装置、又は項目 7 5 に直接若しくは間接に依存して項目 97 ~ 101 のいずれ 50

か一項に記載の構成要素。

【0118】

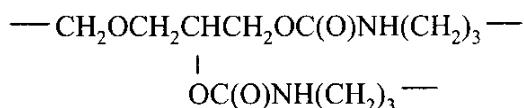
104. R_f が、
 $-CF_2O(CF_2O)_m(C_2F_4O)_pCF_2-$ 、 $-CF_2O(C_2F_4O)_pC$
 F_2- 、及び
 $-CF(CF_3)-OCF_2CF(CF_3)_pO-(C_tF_{2t})-O(CF(C$
 $F_3)CF_2O)_pCF(CF_3)-$ からなる群から選択され、式中 t が 2、3 又は 4 で
あり、 $m + p$ 又は $p + p$ 又は p の平均値が約 4 ~ 約 24 である、項目 74 に直接若しくは
間接に依存して項目 103 に記載の装置、又は項目 75 に直接若しくは間接に依存して項目
103 に記載の構成要素。 10

【0119】

105. Q が、 $-C(O)N(R)-(CH_2)_k-$ 、 $-S(O)_2N(R)-(CH$
 $_2)_k-$ 、 $-(CH_2)_k-$ 、
 $-CH_2O-(CH_2)_k-$ 、 $-C(OS)-(CH_2)_k-$ 、 $-CH_2OC(O)N$
 $(R)-(CH_2)_k-$ からなる群から選択され、

【0120】

【化2】



20

【0121】

式中 R が水素又は $C_{1~4}$ アルキルであり、 k が 2 ~ 約 25 である、
項目 74 に直接若しくは間接に依存して項目 97 ~ 104 のいずれか一項に記載の装置
、又は項目 75 に直接若しくは間接に依存して項目 97 ~ 104 のいずれか一項に記載の
構成要素。 30

【0122】

106. Q が、 $-C(O)N(R)(CH_2)_2-$ 、 $-OC(O)N(R)(CH_2)_2$
 $-CH_2O(CH_2)_2-$ 、又は $-CH_2-OC(O)N(R)-(CH_2)_2-$
からなる群から選択され、式中 R が水素又は $C_{1~4}$ アルキルであり、y が 1 である、項目
74 に直接若しくは間接に依存して項目 105 に記載の装置、又は項目 75 に直接若しくは
間接に依存して項目 105 に記載の構成要素。 30

【0123】

107. R が水素である、項目 74 に直接若しくは間接に依存して項目 96 ~ 106 の
いずれか一項に記載の装置、又は項目 75 に直接若しくは間接に依存して項目 96 ~ 10
6 のいずれか一項に記載の構成要素。 40

【0124】

108. x が 0 である、項目 74 に直接若しくは間接に依存して項目 97 ~ 107 の
いずれか一項に記載の装置、又は項目 75 に直接若しくは間接に依存して項目 97 ~ 107
のいずれか一項に記載の構成要素。 40

【0125】

109. R_f が $-CF_2O(CF_2O)_m(C_2F_4O)_pCF_2-$ であり、 $Q-C(R)_2-Si(O-)_3-x(R^{1a})_x$ が $C(O)NH(CH_2)_3Si(O-)_3$ で
あり、式中 m が 1 ~ 50 であり、p が 3 ~ 40 であり、特定すると、 $m + p$ 又は $p + p$ 又
是 p の平均値が約 4 ~ 約 24 であり、更に特定すると m 及び p がそれぞれ約 9 ~ 12 であ
る、項目 74 に直接若しくは間接に依存して項目 97 ~ 101 のいずれか一項若しくは項
目 103 ~ 108 のいずれか一項に記載の装置、又は項目 75 に直接若しくは間接に依存 50

して項目 97～101 のいずれか一項若しくは項目 103～108 のいずれか一項に記載の構成要素。

【0126】

110. ポリフルオロポリエーテルセグメントの重量平均分子量が約 1000 以上、特定すると約 1800 以上である、項目 74 に直接若しくは間接に依存して項目 92～109 のいずれか一項に記載の装置、又は項目 75 に直接若しくは間接に依存して項目 92～109 のいずれか一項に記載の構成要素。

【0127】

111. ポリフルオロポリエーテルセグメントの重量平均分子量が約 6000 以下、特定すると約 4000 以下である、項目 74 に直接若しくは間接に依存して項目 92～110 のいずれか一項に記載の装置、又は項目 75 に直接若しくは間接に依存して項目 92～110 のいずれか一項に記載の構成要素。10

【0128】

112. 750 未満の重量平均分子量を有するポリフルオロポリエーテルセグメントを有するポリフルオロポリエーテルシランの量が、ポリフルオロポリエーテルシランの総量の 10 重量% 以下であり、特定するとポリフルオロポリエーテルシランの総量の 5 重量% 以下であり、更に特定するとポリフルオロポリエーテルシランの総量の 1 重量% 以下であり、最も特定するとポリフルオロポリエーテルシランの総量の 0 重量% である、項目 74 に直接若しくは間接に依存して項目 94～111 のいずれか一項に記載の装置、又は項目 75 に直接若しくは間接に依存して項目 94～111 のいずれか一項に記載の構成要素。20

【0129】

113. 非金属コーティングが実質的に無窒素及び / 又は無硫黄であり、特定すると無窒素及び / 又は無硫黄である、項目 74 に直接若しくは間接に依存して項目 91～112 のいずれか一項に記載の装置、又は項目 75 に直接若しくは間接に依存して項目 92～112 のいずれか一項に記載の構成要素。

【0130】

114. 医薬品吸入装置であって、装置の表面の少なくとも一部分にプラズマ蒸着された非金属コーティングを含み、このコーティングが、イオン衝撃条件下でプラズマ蒸着され、実質的に無フッ素、特定すると無フッ素である、医薬品吸入装置。

【0131】

115. 医薬品吸入装置構成要素であって、構成要素の表面の少なくとも一部分にプラズマ蒸着された非金属コーティングを含み、このコーティングが、イオン衝撃条件下でプラズマ蒸着され、実質的に無フッ素、特定すると無フッ素である、構成要素。30

【0132】

116. 非金属コーティングが、装置又は構成要素のそれぞれの表面の少なくとも一部分に共有結合される、項目 114 に記載の装置又は項目 115 に記載の構成要素。

【0133】

117. 非金属コーティングがケイ素、酸素、及び水素を含む、項目 114 に依存して項目 114 若しくは 116 に記載の装置、又は項目 115 に依存して項目 115 若しくは 116 に記載の構成要素。40

【0134】

118. 非金属コーティングが炭素を更に含む、項目 114 に直接若しくは間接に依存して項目 117 に記載の装置、又は項目 115 に直接若しくは間接に依存して項目 117 に記載の構成要素。

【0135】

119. 非金属コーティングのケイ素対酸素の比率が 2 未満である、項目 114 に直接若しくは間接に依存して項目 117 若しくは 118 に記載の装置、又は項目 115 に直接若しくは間接に依存して項目 117 若しくは 118 に記載の構成要素。

【0136】

120. 医薬品吸入装置であって、装置の表面の少なくとも一部分にダイヤモンド状ガ

50

ラスコーティングを含む、医薬品吸入装置。

【0137】

121. 医薬品吸入装置構成要素であって、構成要素の表面の少なくとも一部分にダイヤモンド状ガラスコーティングを含む、医薬品吸入装置構成要素。

【0138】

122. ダイヤモンド状ガラスコーティングが、無水素ベースで少なくとも約20原子%の炭素及び少なくとも約30原子%のケイ素+酸素を含有する、項目120に記載の装置、又は項目121に記載の構成要素。

【0139】

123. ダイヤモンド状ガラスコーティングが、無水素ベースで少なくとも約25原子%の炭素、約15～約50原子%のケイ素、及び約15～約50原子%の酸素を含有する、項目120に依存して項目122に記載の装置、又は項目121に依存して項目122に記載の構成要素。 10

【0140】

124. ダイヤモンド状ガラスコーティングが、無水素ベースで約30～約60原子%の炭素、約20～約45原子%のケイ素、及び約20～約45原子%の酸素を含有する、項目120に直接若しくは間接に依存して項目123に記載の装置、又は項目121に直接若しくは間接に依存して項目123に記載の構成要素。

【0141】

125. ダイヤモンド状ガラスコーティングが、無水素ベースで約30～約50原子%の炭素、約25～約35原子%のケイ素、及び約25～約45原子%の酸素を含有する、項目120に直接若しくは間接に依存して項目124に記載の装置、又は項目121に直接若しくは間接に依存して項目124に記載の構成要素。 20

【0142】

126. ダイヤモンド状ガラスコーティングが、無水素ベースで約30～約36原子%の炭素、約26～約32原子%のケイ素、及び約35～約41原子%の酸素を含有する、項目120に直接若しくは間接に依存して項目125に記載の装置、又は項目121に直接若しくは間接に依存して項目125に記載の構成要素。

【0143】

127. ダイヤモンド状ガラスコーティングのケイ素対酸素の比率が2未満である、項目120に直接若しくは間接に依存して項目120若しくは項目122～126のいずれか一項に記載の装置、又は項目121に直接若しくは間接に依存して項目120若しくは項目122～126のいずれか一項に記載の構成要素。 30

【0144】

128. 適用に応じて、装置の表面又は装置構成要素の表面が、保管又は医薬品吸入装置からの送達の際に、薬剤又は医薬製剤と接触している又は接触することになる表面である、項目74～127のいずれか一項に記載の装置又は構成要素。

【0145】

129. 適用に応じて、装置の表面又は装置構成要素の表面が、装置の可動構成要素と接触する表面である、又は装置の可動構成要素の表面である、項目74～128のいずれか一項に記載の方法。 40

【0146】

130. 医薬品吸入装置が定量吸入器又はドライパウダー吸入器である、項目74～129のいずれか一項に記載の装置又は構成要素。

【0147】

131. 構成要素が定量吸入器の構成要素であって、構成要素が作動装置、エアゾール容器、フェルール、バルブ本体、バルブシステム、及び圧縮バネからなる群から選択される、項目75若しくは115に直接若しくは間接に依存して項目73若しくは75、又は項目76～113のいずれか一項に記載の、あるいは項目115若しくは121に直接若しくは間接に依存して項目116～119のいずれか一項に記載の、あるいは項目121に 50

直接若しくは間接に依存して項目 122～127のいずれか一項に記載の、構成要素。

【0148】

132. 構成要素がドライパウダー吸入器の構成要素であって、構成要素が、パウダー容器、密封パウダー容器を開くために使用される構成要素、デアグロメレーションチャンバを少なくとも部分的に画定する構成要素、デアグロメレーションシステムの構成要素、フローチャネルを少なくとも部分的に画定する構成要素、用量輸送構成要素、混合チャンバを少なくとも部分的に画定する構成要素、作動チャンバを少なくとも部分的に画定する構成要素、マウスピース、及びノーズピースからなる群から選択される構成要素である、項目 75 若しくは 115 に直接若しくは間接に依存して項目 73 若しくは 75、又は項目 76～113 のいずれか一項に記載の、あるいは項目 115 若しくは 121 に直接若しくは間接に依存して項目 116～119 のいずれか一項に記載の、あるいは項目 121 に直接若しくは間接に依存して項目 122～127 のいずれか一項に記載の構成要素。10

【0149】

133. 構成要素が医薬品吸入装置用の呼吸作動装置の構成要素、又は呼吸調整装置の構成要素、又はスペーサ、又はスペーサの構成要素、又は用量カウンタの構成要素である、項目 75 若しくは 115 に直接若しくは間接に依存して項目 73 若しくは 75、又は項目 76～113 のいずれか一項に記載の、あるいは項目 115 若しくは 121 に直接若しくは間接に依存して項目 116～119 のいずれか一項に記載の、あるいは項目 121 に直接若しくは間接に依存して項目 122～127 のいずれか一項に記載の、構成要素。20

【0150】

134. 装置が定量吸入器であり、吸入器が製剤並びに HFA 134a 及び / 又は HFA 227 を含む医薬品エアゾール製剤を含む、項目 74 若しくは 114 に直接若しくは間接に依存して項目 72 若しくは 74、又は項目 76～113 のいずれか一項に記載の、あるいは項目 114 若しくは 120 に直接若しくは間接に依存して項目 116～119 のいずれか一項に記載の、あるいは項目 120 に直接若しくは間接に依存して項目 122～127 のいずれか一項に記載の、装置。20

【0151】

135. 医薬品エアゾール製剤が実質的に無エタノールである、項目 134 に記載の装置。30

【0152】

136. 医薬品エアゾール製剤が無エタノールである、項目 135 に記載の装置。30

【0153】

137. 医薬品エアゾール製剤が実質的に無界面活性剤である、項目 134～136 のいずれか一項に記載の装置。30

【0154】

138. 医薬品エアゾール製剤が無界面活性剤である、項目 137 に記載の装置。30

【0155】

139. 医薬品エアゾール製剤が、前記製剤に分散された薬剤を含む、項目 134～138 のいずれか一項に記載の装置。40

【0156】

140. 医薬品エアゾール製剤の医薬品製剤が、アルブテロール、テルブタリン、イブラトロピウム、オキシトロピウム、チオトロピウム、ベクロメタゾン、フルニソリド、ブデソニド、モメタゾン、シクレソニド、クロモリンナトリウム、ネドクロミルナトリウム、ケトチフェン、アゼラスチン、エルゴタミン、シクロスボリン、サルメテロール、フルチカゾン、フォルモテロール、プロカテロール、インダカテロール、TA2005、オマリズマブ、ジレウトン、インスリン、ペントミジン、カルシトニン、ロイプロリド、-1-アンチトリプシン、インターフェロン、トリアムシノロン、及び製薬上許容されるこれらの塩及びエステル並びに混合物からなる群から選択される薬剤を含む、項目 134～139 のいずれか一項に記載の装置。40

【0157】

50

本発明の上述の「課題を解決するための手段」は、本発明の開示される各実施形態又は全ての実施を記載することを目的としていない。以下の説明により、例示的な実施形態をより具体的に例示する。本出願の全体にわたる複数の箇所で、実施例の一覧によって指針が与えられており、それらの例は、個別に及び様々な組み合わせで使用することができる。いずれの場合にも、記載した一覧は、代表的な群としてのみ役立つものであり、排他的な一覧として解釈されるべきではない。

【図面の簡単な説明】

【0158】

ここで、本発明について、添付図面に即して記載する。

【図1a】当該技術分野で既知の加圧定量吸入器の概略的断面図。

10

【図1b】吸入器の一部分の拡大図。

【図2】加圧定量吸入器に使用される当該技術分野で既知の更なる定量バルブの概略的断面図。

【図3】加圧定量吸入器に使用される当該技術分野で既知の更なる定量バルブの概略的断面図。

【図4】加圧定量吸入器に使用される当該技術分野で既知の更なる定量バルブの概略的断面図。

【図5】加圧定量吸入器に使用される当該技術分野で既知の更なる定量バルブの概略的断面図。

【図6】プラズマ蒸着に好適な例示的装置、具体的にはイオン衝撃条件下での、基材（例えば、医薬品吸入装置構成要素）の表面の少なくとも一部分の非金属コーティングのプラズマ蒸着に好適な例示的装置の概略的断面図。

20

【図7】プラズマ蒸着に好適な例示的装置、具体的にはイオン衝撃条件下での、基材（例えば、医薬品吸入装置構成要素）の表面の少なくとも一部分の非金属コーティングのプラズマ蒸着に好適な例示的装置の概略的断面図。

【発明を実施するための形態】

【0159】

本発明は、本明細書で説明する本発明の、特有であり、好適であり、望ましく、好都合であり、有利でありかつ好ましい態様のすべての組み合わせを網羅していることを理解されたい。

30

【0160】

本発明のより良く理解するために、代表的な周知の加圧定量吸入器（図1）並びに加圧定量吸入器用のいくつかの既知の定量バルブ（図2～5）についてまず以下に説明する。具体的には、図1aは、定量ディスペンサー（100）、具体的には定量バルブ（10）が装着されたエアゾール容器（1）を含む吸入器を示す（静止中の位置で図示）。

【0161】

定量吸入器用エアゾール容器は、典型的に、アルミニウム又はアルミニウム合金で作製される。エアゾール容器は、ステンレススチール、ガラス、プラスチック、及びセラミックのようなその他の材料で作製することもできる。

【0162】

図1aを再び参照すると、バルブは、通常、バルブアセンブリの一部として概して提供されるキャップ又はフェルール（11）（典型的には、アルミニウム又はアルミニウム合金で作製される）を介して容器に固定される。例示のバルブは、3M社（米国ミネソタ州セントポール）が市販するスプレーマイザー（SPRAYMISER）（商品名）である。図1aで示すように、容器／バルブディスペンサーには、典型的に、マウスピースのような適切な患者用ポート（6）を含む作動装置（5）が設けられる。鼻腔への投与では、患者ポートは一般に、適切な形態（例えば、小径の管であり、多くの場合、上方に傾斜している）で提供される。作動装置は、通常プラスチック製であり、例えばポリプロピレン又はポリエチレンである。図1aで見られるように、容器の内壁（2）及びこの容器内に位置付けられた定量バルブの部分の外壁は、エアゾール製剤（4）が収容される製剤チャンバ（3）

40

50

を画定する。具体的な定量バルブ及び／又は充填システムに依存して、エアゾール製剤は、コールドフィリング（冷却された製剤を容器内に充填した後、容器に定量バルブを装着する）か、圧送注入（定量バルブを容器に装着してから、バルブを介して容器内に製剤を圧送して充填する）のいずれかによって容器に充填される。

【0163】

定量吸入器に使用されるエアゾール製剤は、典型的に、薬剤又は薬剤の組み合わせと、HFA 134a、HFA 227、及びこれらの混合物からなる群から選択される液化噴射剤とを含む。所望又は必要に応じて、エアゾール製剤は、界面活性剤のような賦形剤、共溶媒（例えば、エタノール）、CO₂、又は微粒子充填剤を含むことができる。薬剤は、液化噴射剤中に懸濁した微粒子形態（一般に、サイズ中央値は1～10マイクロメートルの範囲）で提供することができる。あるいは、薬剤は、製剤中の溶液（例えば溶解されている）であってもよい。2つ以上の薬剤の組み合わせが含まれる場合は、全ての薬剤を懸濁させる又は溶液とするか、あるいは1つ以上の薬剤を懸濁させると同時に1つ以上の薬剤を溶液にすることができる。薬剤は、薬物、ワクチン、DNAフラグメント、ホルモン、又は他の治療剤であることができる。薬剤の量は、一吸入当たりの必要用量及び利用可能なバルブのサイズ（典型的に25、50、又は63マイクロリットルであるが、特に大きい用量が必要とされる場合は100マイクロリットルを含む場合がある）によって決定される。好適な薬物としては、呼吸障害を治療するためのもの、例えば気管支拡張剤、抗炎症剤（副腎皮質ホルモン）、抗アレルギー剤、抗喘息剤、抗ヒスタミン剤、及び抗コリン剤が挙げられる。また、吸入による送達のために治療用タンパク質及びペプチドを採用することもできる。吸入による送達のために採用され得る代表的な薬物としては、アルブテロール、テルブタリン、イプラトロピウム、オキシトロピウム、チオトロピウム、ベクロメタゾン、フルニソリド、ブデソニド、モメタゾン、シクレソニド、クロモリンナトリウム、ネドクロミルナトリウム、ケトチフェン、アゼラスチン、エルゴタミン、シクロスボリン、サルメテロール、フルチカゾン、フォルモテロール、プロカテロール、インダカテロール、TA2005、オマリズマブ、ジレウトン、インスリン、ペントミジン、カルシトニン、ロイプロリド、-1-アンチトリプシン、インターフェロン、トリアムシノロン、及び製薬上許容されるこれらの塩及びエステル（硫酸アルブテロール、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、プロピオン酸フルチカゾン、臭化チオトロピウム、酢酸ロイプロリド、及びフロ酸モメタゾンなど）が挙げられるが、これらに限定されない。
10
20
30

【0164】

以下に記述する、本発明の実施形態は、低量の界面活性剤（製剤に対して0.005重量%）を含む、又は実質的に無界面活性剤（薬物に対して0.0001重量%未満）若しくは無界面活性剤である、医薬品エアゾール製剤を含む定量吸入器に関して特に有用である。あるいは、又は加えて、以下に詳述する実施形態は、低量のエタノール（製剤に対して5重量%）を含有する、又は実質的に無エタノール（製剤に対して0.1重量%未満）若しくは無エタノールである、医薬品エアゾール製剤を含む定量吸入器に特に有用である。
40

【0165】

図1aに示すバルブ（図1bに更に見易く図示されている）は、内部バルブ本体（13）によって一部が画定された定量チャンバ（12）を含み、これをバルブシステム（14）が貫通する。バルブシステムは、圧縮バネ（15）によって外側に付勢されており、内部タンクシール（16）及び外側ダイヤフラムシールとスライド密封係合している。このバルブは、また、ボトル空け（bottle emptier）の形状の第2のバルブ本体（20）を含む。

【0166】

（多様な、特に少なくとも2つのバルブ本体を含む定量バルブについて明確に説明するために、以下、定量チャンバを部分的に画定するバルブ本体を「主要」バルブ本体と呼び、その他のタイプのバルブ本体（例えば、プレ計量領域、プレ計量チャンバ、バネケージ及び／又はボトル空け（bottle emptier））を「二次」バルブ本体と呼ぶ。）
50

図1aに戻ると、エアゾール製剤(4)は、製剤チャンバから、二次バルブ本体のフランジ(23)と主要バルブ本体との間の環状空間(21)を通って、二次バルブ本体(20)と主要バルブ本体(13)との間に提供されたプレ計量チャンバ(22)に入ることができる。バルブを作動(発射)するには、図1a及びbに示す静止位置から、バルブシステム(14)を容器に対して内方に押して、製剤が定量チャンバからバルブシステムの側穴(19)を通り、ステム出口(24)を通って作動装置ノズル(7)に入り、患者に向けて出ることを可能にする。バルブシステム(14)を解放すると、製剤は環状空間(21)を通ってバルブ内に入り(具体的にはプレ計量チャンバ(22)内に入る)、次にプレ計量チャンバからバルブシステムの溝(18)を通ってタンクシール(16)を通過し、定量チャンバ(12)に入る。

10

【0167】

上述したように、図2～5は、pMDIに使用される他の既知の定量バルブを示す。図1に図示されるバルブと同様に、図2～5のバルブは、典型的に、フェルールを介してエアゾール容器に装着され、それによって製剤チャンバは容器の内壁と、容器内に位置付けられた部分のバルブの外壁とによって画定される。理解の促進及び比較のために、それぞれのバルブの類似した構成要素は、図において同様の参照番号で識別される。

【0168】

図2は、米国特許第5,772,085号(参照により本明細書に組み込まれる)に開示及び記述されているものと概して類似したタイプの定量バルブ(10)を示す。このバルブは、その静止位置にて図示されており、バルブ本体(20)及びバルブシステム(14)を含む。製剤容器内に収容されているエアゾール製剤の圧力下で外側に付勢されているバルブシステムには、内側シール及び外側シール(16及び17)が設けられている。押して発射するタイプの図1及び図3～5のバルブとは異なり、この図のバルブは解放して発射するタイプのバルブである。バルブを作動させるには、まずバルブシステム(14)を上方に押して製剤チャンバ(図示せず)に入れると、外側シール(17)がバルブ本体の外部に設けられた出口(25)を越えて内側に進み、次に内側シール(16)が内側に進み、バルブ本体の内壁から係合解除され、それによって定量チャンバ(12)が上昇して製剤チャンバに入ることにより、製剤が定量チャンバに入ることができ(バルブのプライミング位置と呼ばれる)、次にバルブシステムが解放されて外側に移動し、内側シールが再びバルブ本体と係合し、次に外側シールが出口を越えて外側に進み、定量チャンバを出口と連通させて、製剤が出口を通って患者へと進む。

20

【0169】

図3は、国際特許公開第2004/022142号(参照により本明細書に組み込まれる)に開示及び記述されているものと概して類似したタイプの定量バルブ(10)を示す。バルブはその静止位置で図示されており、二次バルブ本体(20)と、圧縮バネ(15)によって外側に付勢されたバルブシステム(14)とを含む。バルブには内側シール(16)と外側ダイヤフラムシールとが設けられ、バルブシステムはダイヤフラムシールとスライド密封係合している。このバルブにおいて、二次バルブ本体は、製剤チャンバ(図示せず)とプレ計量チャンバ(22)との連通を提供する3つのスロット(21、2つが見えている)を有するバネケージハウジングの形態である。このバルブは、バルブの作動と同時に形成される移動性定量チャンバを含む。バルブの作動の間、バルブシステム(14)が容器に対して内側に押されるにつれて、バルブシステム(14)の錐体部分(27)の下位表面(28)と主要バルブ本体(13)の上位の傾斜面(31)との間に定量チャンバ(12、見えていない)が形成される。エアゾール製剤はバルブシステムの錐体部分のショルダ(30)の周囲に沿って通過し、この形成される定量チャンバ内に入り、バルブシステムが錐体部分の上位表面(29)に更に押し入れられるにつれて、内側シール(16)とフェイスシールを形成し、それによって定量チャンバを密封する。バルブシステムが更に内側に移動するにつれて、製剤が定量チャンバからバルブシステムの側穴(19)及びバルブシステムのステム出口(24)を通過し、続いて典型的には作動装置ノズル(7、図示せず)を介して、患者に向かって出ることが可能になる。

30

40

50

【0170】

図4は、ベスパック社 (Bespak) (英国ノーフォーク州キングスリン、バーゲンウェイ、P E 3 0 2 J J (Bergen Way, King's Lynn, Norfolk, PE30 2JJ, UK)) から供給されている市販の定量バルブ B K 3 5 7 (商品名) を、その静止位置で図示している。バルブは、製剤チャンバ (図示せず) とプレ計量チャンバ (22)との間の連通を可能にする2つのスロット (21)と、頂上の開口部 (21')と、を有するバネケージの形態である第2のバルブ本体 (20)を含む。バルブは、また、2つの構成要素 (14a、14b) で作られたバルブシステム (14)を含み、このバルブシステムは圧縮バネ (15)によって外側に付勢され、主要バルブ本体 (13)によって部分的に画定された定量チャンバ (12)を通過する。バルブシステムは、内側シール (16)及び外側ダイヤフラムシール (17)とスライド密封係合している。エアゾール製剤は、プレ計量チャンバ (22)からシステム (14)の上位部分 (14a)の側穴 (33a、33b)を通って定量チャンバ (12)に入ることができる。図1に図示したバルブと同様に、バルブを作動 (発射) するには、バルブシステム (14)を容器に対して内側に押して、定量の製剤が定量チャンバからバルブシステムの側穴 (19)及びシステム出口 (24)を通り、次に典型的には作動ノズル (7、図示せず)を通って、患者に向かって出ることを可能にする。

【0171】

図5は、バロア社 (Valois SAS) 医薬営業部門 (Route des Falaises, 27100 le Vaudreuil、フランス) から供給されている商品名が RCS の市販の定量バルブであり、静止位置で図示されている。バルブは、製剤チャンバ (図示せず) とプレ計量チャンバ (22)との間の連通を可能にする3つのスロット (21、2つが見えている)を有するバネケージの形態である二次バルブ本体 (20)を含む。このバルブは、また、圧縮バネ (15)によって外側に付勢される2つの構成要素 (14a、14b) からなるバルブシステムを含み、主要バルブ本体 (13)によって部分的に画定された定量チャンバ (12)を通過する。バルブシステムは、内側シール (16)及び外側ダイヤフラムシール (17)とスライド密封係合している。エアゾール製剤は、プレ計量チャンバ (22)から、バルブシステムの上位部分 (14a)に設けられる側穴 (33)及び内部チャネル (34)を通って定量チャンバに入ることができる。図1に図示したバルブと同様に、バルブを作動 (発射) するには、バルブシステム (14)を容器に対して内側に押して、製剤が定量チャンバからバルブシステムの側穴 (19)及びシステム出口 (24)を通り、次に典型的には作動ノズル (7、図示せず)を通って患者に向かって出ることを可能にする。

【0172】

定量バルブに使用されるエラストマーシールを除き、典型的に、そのようなバルブの構成要素は金属 (例えばステンレススチール、アルミニウム又はアルミニウム合金) 又はプラスチック製である。例えば、圧縮バネは一般に金属製であり、具体的には、従来の材料としてのステンレススチールである。圧縮バネは、また、アルミニウム製又はアルミニウム合金製であってもよい。バルブシステム及びバルブ本体は、一般に金属及び/又はプラスチック製であり、金属としては通常ステンレススチールが使用され (その他の使用可能な金属としては、アルミニウム、アルミニウム合金、及びチタンが挙げられる)、プラスチックとしては通常ポリプロピレンテレフタレート (PBT) 及び/又はアセタールが使用される (その他の使用可能なポリマーとしては、ポリエーテルエーテルケトン、ナイロン、その他のポリエステル (テトラブチレンテレフタレートなど)、ポリカーボネート及びポリエチレンが挙げられる)。

【0173】

保管又は医薬品吸入装置からの送達の際に薬剤又は医薬品製剤と接觸している又は接觸することになる医薬品吸入装置 (例えば、定量吸入器、又はドライパウダー吸入器のパウダー容器のエアゾール容器、作動装置、フェルール、バルブ本体、又は圧縮バネ) の1つ若しくはそれ以上の構成要素の表面の好ましくは少なくとも一部分、より好ましくは全面が、本明細書に記述された方法に従って処置される。最も好ましくは、保管又は吸入器か

らの送達の際に薬剤又は医薬品製剤と接触していない又は接触することにならない任意の1つ若しくはそれ以上の表面（存在する場合）を含む、構成要素の全面が、本明細書に記述された方法に従って処置される。あるいは、又は加えて、保管又は医薬品吸入装置からの送達の際に可動構成要素と接触する又は可動である医薬品吸入装置の1つ若しくはそれ以上の構成要素の表面の好ましくは少なくとも一部分、より好ましくは全面が、本明細書に記述された方法に従って処置される。定量吸入器のそのような構成要素の例としては、例えば、定量バルブのバルブ本体、バルブシステム、又は圧縮バネが挙げられる。

【0174】

特定すると、本発明による、又は本発明による方法に従って作製された医薬品吸入装置構成要素は、定量吸入器の構成要素である。構成要素は、エアゾール容器、作動装置、フェルール、バルブ本体（例えば、主要バルブ本体及び／又は二次バルブ本体）、バルブシステム、及び圧縮バネからなる群から選択することができる。あるいは、本発明による、又は本発明による方法に従って作製された医薬品吸入装置構成要素は、ドライパウダー吸入器の構成要素である。この構成要素は、少なくとも部分的にパウダー容器を画定する構成要素（例えば、多用量リザーバ容器又は一回用量プリスター若しくはカプセル）、密封パウダー容器を開封するために使用される構成要素（例えば、一回用量プリスター又はカプセルを開封する穿刺器）、デアグロメレーションチャンバを少なくとも部分的に画定する構成要素、デアグロメレーションシステムの構成要素、フローチャネルを少なくとも部分的に画定する構成要素、用量輸送構成要素（例えば、構成要素と、用量を輸送するために構成要素が動くハウジングとの間に入れられる一回用量の粉末を収容する寸法の凹みを有する用量ロッド、用量ホイール、又は用量シリンダー）、混合チャンバを少なくとも部分的に画定する構成要素、作動チャンバを少なくとも部分的に画定する構成要素（例えば、吸入の前に用量が分配される保持チャンバ）、マウスピース及びノーズピースからなる群から選択することができる。

【0175】

本発明の特定の態様による実施形態は、医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素（例えば、定量吸入器のエアゾール容器、定量バルブ若しくはその構成要素、又はドライパウダー吸入器のパウダー容器）の表面の少なくとも一部分に非金属コーティングを形成することを含み、このコーティングは少なくとも1つの官能基を有し、少なくとも1つの官能基は、少なくとも部分的にフッ素化された化合物の少なくとも1つの官能基と共有結合を形成することができる。

【0176】

本明細書で使用される用語「少なくとも1つの官能基」は、概して、好ましい実施形態として「複数の官能基」を含むことと理解されたい。

【0177】

非金属コーティングの少なくとも1つの官能基は、望ましくは、活性水素を含む。この少なくとも1つの官能基は、好ましくはヒドロキシリル基（-OH）、チオール基（-SH）、アミン基（-NH-又は-NH₂）、カルボキシリル基（-COOH）、アミド基（-CONH-又は-CONH₂）、又はそのような基の混合物であり、より好ましくはヒドロキシリル基、カルボキシリル基、又はそのような基の混合物であり、最も好ましくはヒドロキシリル基である。

【0178】

好ましくは、前述の非金属コーティングを形成する工程は、ケイ素、酸素、及び水素を含むコーティングを形成すること、より好ましくは、炭素、ケイ素、酸素、及び水素を含む非金属コーティングを形成することを含む。

【0179】

本明細書に記述される非金属コーティングは、多様な既知のコーティング技術によって形成することができる。しかし、プラズマ蒸着、より望ましくはイオン衝撃条件下でのプラズマ蒸着によるそのようなコーティングの適用が望ましいことがわかっている。

【0180】

10

20

30

40

50

特定すると、非金属コーティング（更に特定すると、ケイ素、酸素、及び水素を含むコーティング、最も特定すると、ケイ素、酸素、水素、及び炭素を含むコーティング）は、望ましくは、選択的に酸素のような適切な補助ガスの存在下で適切な1つ若しくはそれ以上のモノマーをプラズマ重合することによって、例えばマイクロ波、誘導結合、DC及びRF（高周波）のプラズマ蒸着に用いられる従来の条件を用いて、基材の表面にポリマーコーティングを提供するために基材上に重合種がプラズマ蒸着で形成されることによって、提供され得る。

【0181】

より望ましくは、非金属コーティング（更に特定すると、ケイ素、酸素、水素を含むコーティング、最も特定すると、炭素、ケイ素、酸素、水素を含むコーティング）は、イオン衝撃条件下でのプラズマ蒸着によって提供される。ここで、プラズマ蒸着は、プラズマ（選択的に酸素などの適切な補助ガスの存在下で、適切な1つ若しくはそれ以上のソース化合物から形成されるプラズマ）の生成と同時にイオンシースが形成されるやり方で、また、コーティング対象の表面を有する基材を、プラズマ蒸着中に基材がイオンシース内に納まるようにプラズマチャンバ内に配置して、実行される。イオンシースの形成の説明は、Brian Chapman, Glow Discharge Processes, 153 (John Wiley & Sons, New York 1980) に見られる。RFプラズマ蒸着では、これは、概して、RF給電電極を使用して、コーティングされる基材をRF給電電極の近くに位置付けることによって達成することができる。マイクロ波プラズマ蒸着及び誘導結合プラズマ蒸着では、これは、マイクロ波又は誘導結合プラズマシステムに、それぞれ、電極を提供し、この電極を付勢し（通常は、負の付勢）、この付勢された電極の近くに基材を位置付けることによって達成することができる。DCプラズマ蒸着では、これは、陰電極又は負に付勢された電極の近くに基材を位置付けることによって達成することができる（例えば、10nm以下の薄いコーティングを提供するために）。このようにして、プラズマ蒸着はイオン衝撃条件下で生じる。更に、プラズマに形成された重合種がイオン衝撃にさらされるので、それらの重合種は、とりわけ基材への蒸着の前及び/又は蒸着と同時に分裂して、有利で密度が高くランダムな共有結合システムを基材表面に提供することが可能になる。そのような非晶性共有結合システム（特定すると、ケイ素、酸素、及び水素を含むシステムであり、更に特定すると、加えて炭素を含むシステム）は、金属、ポリマー、ガラス、及びセラミックを含む多くの基材に対して（例えば共有結合による）優れた付着力を示す。そのような共有結合性の非晶性システムは、例えば、バルブシステム又は圧縮バネのような複雑に形成された構成要素に「シャープな」コーティングを提供する。そのような共有結合性の非晶性システム（特定すると、ケイ素、酸素、及び水素を含むシステムであり、更に特定すると、加えて炭素を含むシステム）は、典型的に透明又は半透明である故、望ましい。更に、そのような非晶性の共有結合システムは、有利な高い原子パッキング密度、典型的には、1立方センチメートル当たりのグラム原子数単位で約0.20～約0.28（特定すると、約0.22～約0.26）の範囲のグラム原子数密度を示す。ポリマーコーティング（例えば、プラズマポリマーコーティング）のグラム原子数密度は、通常約0.18である。そのように高い原子パッキング密度は、最低限の多孔性と、液体又は気体材料に対する優れた拡散抵抗と、優秀な「ダイヤモンド状」の硬度とを有するコーティングの提供を可能にする。ナノインデンターを使用して測定されたそのようなコーティングのマイクロ硬度は、概して、好ましくは少なくとも1GPaであり、より好ましくは少なくとも2GPaである。そのようなコーティングは、また、低い摩擦係数/表面エネルギーを有利にも有する。本明細書で概して「ダイヤモンド状ガラス」と呼ばれる、炭素を更に含むそのようなコーティングは、ダイヤモンド様硬度と共に望ましい可撓性を示し、望ましい長期的耐久性、特に、可動構成要素（例えば、圧縮バネ）又は移動によって他の構成要素と接触する構成要素（例えば、バルブシステム、バルブ本体）におけるコーティングの有利な長期的耐久性を可能にする。ナノインデンターを使用して測定されたそのようなコーティングのマイクロ弾性率は、概して、好ましくは少なくとも11GPaであり、より好ましくは少なくとも13GPaである。前述

10

20

30

40

50

のコーティングの望ましい特性故に、それらは、単独で、又は少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物が上に適用されるコーティングとして、医薬品吸入装置又はその構成要素におけるコーティングとしての使用に特に有利である。後者に関しての場合もまた、望ましい高い原子パッキング密度によって、そのような非金属コーティングは、少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物の適用の際に、後の結合のための密な分布と、活性水素（例えば、ヒドロキシリル基（-OH）及び/又はカルボキシリル基（-COOH）、特にヒドロキシリル基）を有する官能基のような多数の官能基と、の提供を可能にする。

【0182】

イオン衝撃条件下でのプラズマ蒸着によつてもたらされる、ケイ素、酸素、及び水素を含むコーティングは、望ましくは、2未満のケイ素対酸素の比率を有する。 10

【0183】

ダイヤモンド状ガラスコーティング（例えば、イオン衝撃条件下でのプラズマ蒸着によつてもたらされる、炭素、ケイ素、酸素、及び水素を含むコーティング）は、好ましくは、無水素ベースで少なくとも約20原子%の炭素及び少なくとも約30原子%のケイ素+酸素を含有し、より好ましくは、少なくとも約25原子%の炭素及び約15～約50原子%のケイ素及び約15～約50原子%の酸素を含有し、更により好ましくは約30～約60原子%の炭素及び約20～約35原子%のケイ素及び約20～約45原子%の酸素を含有し、なお更により好ましくは約30～約50原子%の炭素及び約25～約35原子%のケイ素及び約25～約45原子%の酸素を含有し、最も好ましくは約30～約36原子%の炭素及び約26～約32原子%のケイ素及び約35～約41原子%の酸素を含有する。ダイヤモンド状ガラスコーティングは、望ましくは、2未満のケイ素対酸素の比率を有する。「無水素ベース」とは、コーティングに大量に存在していても水素を検出しない化学分析用電子分光法（ESCA）のような方法によって確立された、材料の原子組成を指す。かなり高い量のケイ素及び酸素と有意な量の炭素との組み合わせは、（ダイヤモンド状炭素コーティングのようなガラス又は非晶性炭素コーティングと異なり）ダイヤモンド状ガラスコーティングを可撓性にする。また、この組み合わせにより、ダイヤモンド状ガラスコーティングは、（コーティング内に比較的高い固有の応力を有するために剥がれ落ちやすい傾向を有するダイヤモンド状炭素コーティングと異なり）比較的低い固有の応力を有し、したがつて優れた長期的付着力及び耐久性を有する。このように、ダイヤモンド状ガラスコーティングは、（例えは定量バルブの圧縮バネのように）それ自体が移動する、又は（例えは定量バルブのバルブシステムのように）他の構成要素と共に若しくはそれらに對して移動する医薬品吸入装置構成要素の1つ若しくはそれ以上の表面へのコーティングとして特に有利である。ダイヤモンド状ガラスコーティング、並びに、ダイヤモンド状ガラス作製方法及びダイヤモンドガラス蒸着用装置作製方法は、米国特許第6,696,157号（デビッド（David）ら）に記述されており、この特許の内容全体は本明細書に組み込まれる。 30

【0184】

イオン衝撃条件下でのプラズマ蒸着はプラズマ重合と區別されるものと認識されたい。更に、プラズマ重合技術においては、プラズマ蒸着は、（例えは、従来のマイクロ波又は誘導結合プラズマシステムを使用して）イオンシースが形成されないか、又はイオンシースが形成されるとしても、ポリマーでコーティングされる基材が任意のイオンシースの外に配置されるやり方で実行される。例えは、RF給電電極を使用するRFプラズマシステムに関しては、プラズマ重合のため、すなわち基材にポリマーを蒸着するために、基材は接地電極の近くに位置付けられるか、又は浮動電極に置かれる（すなわち電気的に隔離され、RFプラズマ蒸着中に形成される任意のイオンシースの外に位置付けられる）。 40

【0185】

本明細書に使用される用語「プラズマ蒸着（plasma deposition）」は、特に他に指定しない限り、とりわけプラズマ重合、並びにイオン衝撃条件下でのプラズマ重合を含むものと理解され、いずれのケースでも、イオン衝撃条件下でのプラズマ蒸着が好ましいもの 50

と理解される。同様に、本明細書に使用される「プラズマ蒸着された (plasma deposited)」という用語は、特に他に指定しない限り、とりわけプラズマ重合された、並びにイオン衝撃条件下でプラズマ蒸着されたと理解され、いずれのケースでも、イオン衝撃条件下でプラズマ蒸着されることが好ましいと理解される。

【0186】

本明細書に記述するようにプラズマ蒸着により非金属コーティングを形成することは、米国特許第6,696,157号(デビッド(David)ら)及び第6,878,419号(デビッド(David)ら)に記載されているもののように、RF(高周波)源を電源とする少なくとも1つの電極及び少なくとも1つの接地電極を有する容量結合型システムを有する適した反応チャンバ内で実施できる。10 図6は、プラズマ蒸着、特にイオン衝撃条件下でのプラズマ蒸着に好適な代表的装置(200)を図示し、接地されたチャンバ(120)(ここでは接地電極としても作用する)を示し、このチャンバからポンピングスタック(図示せず)によって空気が除去される。プラズマを形成するためのガス又はガス類は、通常、反応器の壁を通ってチャンバ中心の出口ポンピングポートに向かって内側へ放射状に射出される。基材(140)は、典型的に、それ自体が医薬品吸入装置構成要素であるか、あるいは、続いて構成要素を形成又は加工することができるワークピースであり、好ましくは、RF給電電極(160)の近くに配置される。20 電極(160)は、ポリテトラフルオロエチレン支持体(180)によってチャンバ(120)から絶縁されている。図7は、プラズマ蒸着の別の代表的な装置(200)、具体的にはイオン衝撃条件下でのプラズマ蒸着を図示し、1つ(図7に図示)若しくはそれ以上の基材(140)(この場合も、そのような基材は、典型的に、それ自体が医薬品吸入装置構成要素であるか、あるいは続いてそのような構成要素を形成又は加工することができるワークピースである)は、蒸着の間に混転され、そのような混転は、好ましくも、基材の表面での均一な蒸着を可能にする。30 ここで、チャンバ(120)は管であり、具体的には石英管であり、この管の両端はフランジ(図示せず)、とりわけアルミニウムフランジによって密封されている。各端のフランジには、典型的に、ポートが設けられ、一端のポートはポンピングスタック(図示せず)に接続されており、もう一端のポートはガス供給システム(図示せず)に接続されている。この接続システムと相まったポートは、好ましくは、プラズマ蒸着の間の管、したがってチャンバの回転を可能にするように構成及び配列される。典型的に、充填の後に空気はポンピングスタックによって出口ポンピングポートを通してチャンバから除去され、40 プラズマを形成する1つ若しくはそれ以上のガスは、概して、もう一方の端にある入口ガスポートを通して注入され、次に、それ(ら)のガスがチャンバを通って出口ポンピングポートに向かう。RF給電電極(160)は、有利なことに、管の湾曲に一致する弧として構成され、管のすぐ下に、しかし狭い間隙によって管と分離されて、位置付けられる。チャンバ及びRF給電電極は、好ましくは、反対の接地電極として作用するハウジング(130)、具体的には穿孔金属製のハウジングに収容される。図6に示されるシステムと同様に、典型的に、電力はRF電源(170)によって、適合する回路網(175)を介して提供される。そのようなシステムでの処置の間に、チャンバ(120)は有利なことに回転されるので、コーティングされる1つ若しくはそれ以上の基材(140)は混転する。混転は、望ましくは、管の中にバッフル(125)を含めることによって促進される。適切な程度に基材を充填すると共に、プラズマ蒸着中に適切な速度で混転を行うことによって、コーティング対象の基材は管の下位部分に見されることになるので、RF給電電極(160)の近くに好ましくは配置され、したがって基材はイオンシース内に位置付けられることになる。

【0187】

プラズマ蒸着の前に、基材を酸素プラズマ又は代わりにアルゴンプラズマ、望ましくは酸素プラズマに曝露することが望ましい。基材をイオン衝撃条件下で酸素プラズマに曝露する(すなわち、酸素プラズマ処置の間にイオンシースを生成し、イオンシース内に基材を位置付ける)のが最も望ましい。典型的に、この前処理のために、チャンバ内の圧力は1.3Pa(10mTorr)~27Pa(200mTorr)に維持される。プラズマ50

は、500W～3000WのRF出力レベルで生成される。

【0188】

また、アセトン又はエタノールのような有機溶媒での溶媒洗浄工程を、上述のような酸素又はアルゴンプラズマへの曝露の前に含めることができる。

【0189】

図6の代表的な装置を参照すると、イオン衝撃条件下でのプラズマ蒸着では、基材はチャンバ内のRF給電電極（図6の略図のような）の近くに位置付けられるので、基材はイオンシース内に納まることになる。プラズマ重合では、コーティング対象の基材は浮動電位でチャンバに位置付けられることになり、基材はイオンシース内に納まらないように位置付けられる。あるいは、プラズマ重合では、（チャンバを接地電極として作用させる代わりに）追加的な接地電極を設ける代替システムを用い、コーティング対象の基材を接地電極の近くに位置付けることができる。10

【0190】

チャンバは典型的に、空気及びあらゆる不純物を除去するのに必要な程度まで排気される。これは、チャンバに接続されたポンプスタックで真空ポンプによって達成され得る。ソースガスが所望の流量でチャンバに導入されるが、この流量は反応器の寸法、電極の表面積、及び基材の表面積に依存する。ガスは、通常、望ましくは酸素である。

【0191】

ケイ素、酸素、及び水素を含むプラズマ蒸着コーティング又は炭素、ケイ素、酸素、及び水素を含むプラズマ蒸着コーティングの提供では、プラズマ蒸着の間に、ガスは適切なオルガノシリコン及び／又は水素化ケイ素化合物を更に含み、流量は、プラズマ蒸着を実行するために適切な圧力を確立するのに十分であり、典型的に、0.13Pa～130Pa（0.001Torr～1.0Torr）である。内径が約55cmで高さが約20cmの円筒形反応器の場合、流量は典型的に約50～約500標準立方センチメートル／分（sccm）である。このプラズマ蒸着の圧力及び温度（約50未満）では、ガスは蒸気形態を維持する。RF電界が給電電極に印加されると、ガスがイオン化されプラズマが発生する。RF発生したプラズマ内で、エネルギーは電子を通じてプラズマへと結合する。プラズマは、電極間の電荷キャリアとして作用する。プラズマは、反応チャンバ全体に充満でき、典型的に着色した雲として目に見える。20

【0192】

プラズマは、また、少なくともRF給電電極の近くにイオンシースを形成する。イオンシースは、典型的に電極周辺のより暗い領域として現れる。イオンシースの深さは、通常約1mm～約50mmの範囲であり、使用されるガスの種類及び濃度、チャンバ内の圧力、電極間の間隔、並びに電極の相対的寸法など要因に依存する。例えば、減圧はイオンシースの寸法を増大させるであろう。電極が異なる寸法であるとき、より小さい電極の周辺には、より大きく、より強力なイオンシースが形成されるであろう。一般に、電極寸法の差が大きいほど、イオンシースの寸法の差が大きく、イオンシース前後の電圧の増大は、イオン衝撃エネルギーを増大させるであろう。30

【0193】

好ましい実施形態において、1つ若しくはそれ以上の表面がコーティングされる基材はイオンシース内に位置付けられ、電極に向かって加速するイオンは、プラズマから基材上に蒸着される種を衝撃し、したがって、基材は、プラズマから蒸着されるイオン衝撃された種に曝露される。その結果生じるプラズマ内の反応性種が基材の表面で反応してコーティングを形成し、その組成はプラズマ内でイオン化されているガスの組成によって制御される。コーティングを形成する種が有利なことに共有結合によって基材の表面に付着するので、コーティングは有利なことに基材に共有結合される。40

【0194】

ケイ素、酸素、及び水素を含むコーティング、より好ましくは炭素、ケイ素、酸素、及び水素を含むコーティングの形成を含む好ましい実施形態では、プラズマ蒸着は、少なくとも1つのオルガノシリコン又は水素化ケイ素化合物を含むガスをイオン化する工程を含50

む。典型的には、オルガノシリコン又は水素化ケイ素化合物のうちの少なくとも 1 つのケイ素が、ガス混合物の少なくとも約 5 原子% の量で存在する。それゆえ、酸素のような反応性ガス又はアルゴンのような不活性ガスがオルガノシリコン又は水素化ケイ素源の化合物と共に混合された場合、ガス混合物中のケイ素の原子% は、混合物中の構成成分ガスの体積（又はモル）流量に基づいて計算される。炭素、ケイ素、酸素、及び水素を含むコーティングの形成を含む実施形態では、ガスは、望ましくはオルガノシリコンを含む。特定すると、トリメチルシラン、トリエチルシラン、トリメトキシシラン、トリエトキシシラン、テトラメチルシラン、テトラエチルシラン、テラメトキシシラン、テトラエトキシシラン、ヘキサメチルシクロトリシロキサン、テラメチルシクロテトラシロキサン、テラエチルシクロテトラシロキサン、オクタメチルシクロテラシロキサン、ヘキサメチルジシロキサン、及びビストリメチルシリルメタンのうちの少なくとも 1 つを含む。更に特定すると、オルガノシリコンは、トリメチルシラン、トリエチルシラン、テラメチルシラン、テラエチルシラン、及びビストリメチルシリルメタンのうちの少なくとも 1 つを含み、最も特定すると、オルガノシリコンは、テラメチルシランを含む。加えて、あるいは代わりに、（例えば、20 原子% 未満の炭素（無水素ベースで）を有する又は炭素を有さないケイ素、酸素、及び水素を含むコーティングの提供では）ガスは、水素化ケイ素を含んでもよい。水素化ケイ素は、 SiH_4 （四水素化ケイ素）及び / 又は Si_2H_6 （ジシラン）、特定すると、 SiH_4 （四水素化ケイ素）を含み得る。

【0195】

好ましくは、ガスは酸素を更に含む。

【0196】

ガスは、追加的な 1 つ若しくはそれ以上のガスを更に含むことができる。追加的なガスの各々は、別々に又は互いと合わせて添加できる。ガスは、特にイオン衝撃条件下でのプラズマ蒸着では、アルゴン及び / 又は水素を更に含むことができる。アルゴン（通常、蒸着されたコーティングに組み込まれない）の適用がイオン衝撃を強化する一方、水素の適用は高いパッキング密度の形成を促進し、かつ追加的な水素源を提供する。選択的に、ガスは、アンモニア及び / 又は窒素を更に含むことができる。しかし、以下に詳述する、少なくとも 1 つのシラン基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物が適用される特定の好ましい実施形態では、アンモニア及び窒素ガスを使用することも、硫黄含有ガスを使用することも望ましくない。更に、少なくとも 1 つのシラン基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物が適用される特定の好ましい実施形態では、医薬品吸入装置の寿命期間にわたるコーティングシステムの耐久性及び / 又は頑強性という点で望ましくないと判断されたケイ素 - 窒素又はケイ素 - 硫黄結合の形成が最小化されるか又は回避されるように、本明細書に記述するような非金属コーティングは、実質的に無アミン基であるか、無アミン基であり、かつ実質的に無アミド基であるか、無アミド基であり、かつ実質的に無チオール基であるか、無チオール基であるのが望ましい。したがって、好ましい実施形態において、非金属コーティングは有利なことに実質的に無窒素（例えば、最高約 5 原子% の窒素（無水素ベースで））であり、特定すると、無窒素である。また、好ましい実施形態において、非金属コーティングは有利には実質的に無硫黄（例えば、最高約 1 原子% の硫黄（無水素ベースで））であり、特定すると、無硫黄である。選択的に、ガスは、例えば四フッ素化炭素のようなフッ素源を更に含んでもよい。しかし、（概して、及び特定して、イオン衝撃条件下でのプラズマ蒸着では）非金属コーティングにはフッ素を含まないことが好ましい。フッ素を含めることは、（特に基材表面への非金属コーティングの付着並びに非金属コーティングの全体的な耐久性において）非金属コーティングの構造保全性という点で概して望ましくないことが判断された。また、少なくとも 1 つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物が非金属コーティングに適用される実施形態では、フッ素を含めることは、非金属コーティングへの、適用されるフッ素含有組成物の付着という点で望ましくない。したがって、本発明の特定の態様において、及び本発明の他の態様の好ましい実施形態において、非金属コーティングは有利には実質的に無フッ素（例えば、最高約 1 原子% のフッ素（無水素ベ

10

20

30

40

50

ースで)であり、特定すると無フッ素である。

【0197】

非金属コーティングのプラズマ蒸着は、典型的に、約1～約100nm／秒の範囲の速度で起こる。速度は、圧力、出力、ガス濃度、ガスの種類、電極の相対的寸法等を含む条件に依存する。一般に、蒸着速度は、出力、圧力、及びガス濃度の増大と共に増大するが、速度は上限に近づき得る。

【0198】

望ましくは、非金属コーティングのプラズマ蒸着は、コーティングが約5nm～約500nmの範囲の厚さを有するような時間をかけて実行される。概して、この範囲内では、少なくとも約10nm、より好ましくは少なくとも約50nm、最も好ましくは少なくとも約100nmの厚さを有するコーティングを提供することが好ましい。また、前述の範囲内では、概して、約1000nm未満、より好ましくは最高約950nm、更により好ましくは最高約800nm、なお更により好ましくは最高約675nm、最も好ましくは最高約550nmの厚さを有するコーティングを提供することが好ましい。

10

【0199】

非金属コーティングが形成された後(特定するとケイ素、酸素、及び水素を含む非金属コーティング、更に特定すると炭素、ケイ素、酸素、水素を含む非金属コーティングであって、プラズマ蒸着によるもの)、非金属コーティングの表面を、好ましくは酸素プラズマに、より好ましくは(例えば、非金属コーティングの表面に追加的なシラノール基を形成するために又は形成する)イオン衝撃条件下で酸素プラズマに曝露する。そのような処置は、少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物が適用される実施形態に特に有利である。そのような処置では、プラズマチャンバの圧力は、典型的に、1.3Pa(10mTorr)～27Pa(200mTorr)に維持され、酸素プラズマは約50W～約3000WのRF出力レベルで生成される。

20

【0200】

本発明の特定の態様による実施形態は、非金属コーティングの表面の少なくとも一部分に、少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物を適用する工程と、共有結合を形成するために、この少なくとも部分的にフッ素化された化合物の少なくとも1つの官能基を、この非金属コーティングの少なくとも1つの官能基と反応させる工程と、を含む。好ましくは、組成物は、非金属コーティングの全面に適用される。

30

【0201】

上述したように、少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物を適用する前に、望ましくは非金属コーティングを酸素プラズマに、より望ましくはイオン衝撃条件下で酸素プラズマに曝露する。あるいは、好ましくは、非金属コーティングを、少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物を適用する前にコロナ処理に曝露する。

【0202】

望ましくは、この少なくとも部分的にフッ素化された化合物は、表面特性の強化並びにコーティング効率及び構造保全性の強化のために、ポリフルオロポリエーテルセグメント、好ましくは全フッ素化ポリフルオロポリエーテルセグメントを含む。連続する炭素原子の数が望ましくは最高6、より望ましくは最高4、更により望ましくは最高3、最も望ましくは最高2である炭素の短鎖を含む全フッ素化繰り返し単位を含むポリフルオロポリエーテルセグメントの使用は、適用されたフッ素含有コーティングの耐久性／可撓性を促進すると共に、全フッ素化部分の生体蓄積可能性を最小化する。

40

【0203】

望ましくは、少なくとも部分的にフッ素化された化合物の少なくとも1つの官能基は、加水分解性基(例えば、水の存在下で、選択的に酸性又は塩基性条件下で縮合反応を受けることができる基を生成する加水分解性(例えばシラノール基))を含む。

【0204】

50

望ましくは、少なくとも部分的にフッ素化された化合物の少なくとも1つの官能基はシラン基である。

【0205】

好ましくは、このシラン基は、少なくとも1つの加水分解性基、より好ましくは少なくとも2つの加水分解性基、最も好ましくは3つの加水分解性基を含む。加水分解性基は、同一でも異なっていてもよい。

【0206】

望ましくは、加水分解性基は、水素、ハロゲン、アルコキシ、アシロキシ、アリールオキシ及びポリアルキレンオキシからなる群から選択される基であり、より望ましくは、アルコキシ、アシロキシ、アリールオキシ及びポリアルキレンオキシからなる群から選択される基であり、更により望ましくは、アルコキシ、アシロキシ及びアリールオキシからなる群から選択される基であり、最も望ましくはアルコキシ基（例えば、OR'であり、各R'は独立してC₁~₆アルキル基、特定するとC₁~₄アルキル基）である。

10

【0207】

望ましくは、少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物は、ポリフルオロポリエーテルシランであり、より望ましくは多官能性ポリフルオロポリエーテルシランであり、最も望ましくは二官能性ポリフルオロポリエーテルシランである。

【0208】

本明細書で使用される用語「多官能性ポリフルオロポリエーテルシラン」は、概して、複数の官能性シラン基で官能化された多価のポリフルオロポリエーテルセグメントを意味するものと理解され、本明細書で使用される用語「二官能性ポリフルオロポリエーテルシラン」は、概して、複数の官能性シラン基（特定すると、2~4の官能性シラン基、更に特定すると、2つの官能性シラン基）で官能化された二価のポリフルオロポリエーテルセグメントを意味するものと理解される。

20

【0209】

多官能性ポリフルオロポリエーテルシラン、特に二官能性ポリフルオロポリエーテルシランの使用が、高い適用効率及び被覆並びに非金属コーティングへの広範な結合（共有結合）及びフッ素含有コーティング自体の中での架橋とを可能にして、適用されたフッ素含有コーティングの構造保全性を促進することがわかった。

30

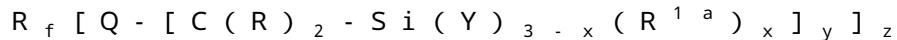
【0210】

安定性及び/又は攻撃（例えば、エタノール、薬物、及び/又は医薬品吸入製剤の他の潜在的構成要素による）に対する抵抗性の強化のために、望ましくは、1つ若しくはそれ以上のポリフルオロポリエーテルセグメントは、窒素-ケイ素結合又は硫黄-ケイ素結合を含む官能基を介してシラン基と連結されていない。特定すると、適用されたフッ素含有コーティングの安定性及び攻撃に対する抵抗性の強化のために、ポリフルオロポリエーテルセグメントは、炭素-ケイ素結合、更に特定すると、-C(R)₂-Si官能基であり式中Rが独立して水素又はC₁~₄アルキル基（好ましくは水素）、最も特定すると、-(C(R)₂)_k-C(R)₂-Si官能基であり式中kが少なくとも2（好ましくは2~約25、より好ましくは2~約15、最も好ましくは2~約10）を含む官能基を介してシラン基と連結されているのが望ましい。kが少なくとも2である-(C(R)₂)_k-を含めることは、有利なことに、曲げ強度を付加的に提供する。

40

【0211】

好ましくは、少なくとも1つのシラン基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物は、式Iaのポリフルオロポリエーテルシランであり、



式中、

R_fは、一価又は多価ポリフルオロポリエーテルセグメントであり、

Qは有機二価又は三価の連結基であり、

各Rは独立して水素又はC₁~₄アルキル基であり、

50

各 Y は独立して加水分解性基であり、

R^{1a} は $C_{1~8}$ アルキル又はフェニル基であり、

x は 0 又は 1 又は 2 であり、

y は 1 又は 2 であり、

z は 1、2、3、又は 4 である。

【0212】

式 I a によるポリフルオロポリエーテルシランの適用は、該当する場合、医薬品吸入装置又はその構成要素の表面の少なくとも一部分の非金属コーティング、及び非金属コーティングに結合されたポリフルオロポリエーテル含有コーティングを含む医薬品吸入装置又はその構成要素の提供を好ましくは可能にするものであり、このポリフルオロポリエーテル含有コーティングは、以下の式 I b のポリフルオロポリエーテルシラン物質を含み、
10



これは少なくとも 1 つの共有結合を非金属コーティングと共有し、

式中、

R_f は、一価又は多価ポリフルオロポリエーテルセグメントであり、

Q は有機二価又は三価の連結基であり、

各 R は独立して水素又は $C_{1~4}$ アルキル基であり、

R^{1a} は $C_{1~8}$ アルキル又はフェニル基であり、

x は 0 又は 1 又は 2 であり、

y は 1 又は 2 であり、
20

z は 1、2、3、又は 4 である。

【0213】

有利なことに、非金属コーティングと共有される少なくとも 1 つの共有結合は、 $Si(O-)_3$ における酸素原子への結合である。好ましいことに、そのようなポリフルオロポリエーテル含有コーティングは、典型的に、透明又は半透明である。

【0214】

一価又は多価ポリフルオロポリエーテルセグメント、 R_f は、飽和又は不飽和であってよい直鎖、分枝状、及び / 又は環状構造を含み、2つ以上の鎖内酸素原子を含む。 R_f は、好ましくは全フッ素化基である（すなわち、すべての C - H 結合が C - F 結合によって置換されている）。ただし、2 個の炭素原子に対して水素原子が 1 つ以下で存在するならば、フッ素原子の代わりに水素原子が存在してもよい。水素原子が存在する場合、好ましくは、 R_f は少なくとも 1 つのペルフルオロメチル基を含む。
30

【0215】

特定の実施形態では、一価又は多価ポリフルオロポリエーテルセグメント、 R_f は、
- (C_nF_{2n}) -、- ($C_nF_{2n}O$) -、- ($CF(Z)$) -、- ($CF(Z)O$) -
、- ($CF(Z)C_nF_{2n}O$) -、- ($C_nF_{2n}CF(Z)O$) -、- ($CF_2CF(Z)O$) - 及びこれらの組み合わせからなる群から選択される全フッ素化繰り返し単位を含み、Z はペルフルオロアルキル基、酸素含有ペルフルオロアルキル基、ペルフルオロアルコキシ基、又は酸素置換ペルフルオロアルコキシ基であり、この各々が直鎖、分枝状、又は環状であることができ、1 ~ 5 個の炭素原子及び酸素含有又は酸素置換の場合には 4 個までの酸素原子を有することができる。Z を含む単位では、単位当たりの連続する合計炭素原子数は、最高 6 (より望ましくは最高 4、最も望ましくは最高 3) が望ましい。オリゴマー又はポリマーの性質であることから、これらの化合物は混合物として存在し、そのような使用に適している。全フッ素化繰り返し単位は、ランダム、ブロック、又は交互の順序で配列されることができる。好ましくは、ポリフルオロポリエーテルセグメントは、- ($C_nF_{2n}O$) -、- ($CF(Z)O$) -、- ($CF(Z)C_nF_{2n}O$) -、- ($C_nF_{2n}CF(Z)O$) -、- ($CF_2CF(Z)O$) - 及びこれらの組み合わせからなる群から選択される全フッ素化繰り返し単位を含み、より好ましくは、- ($C_nF_{2n}O$) -、- ($CF(Z)O$) -、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される全フッ素化繰り返し単位を含む。これらの実施形態のいくつかでは、n は 1 ~ 4、又は
40

1～3、又は1若しくは2の整数である。これらの実施形態のいくつかでは、Zは-CF₃基である。

【0216】

上記実施形態のいずれか1つを含む特定の実施形態では、R_fは一価であり、zは1である。これらの実施形態のいくつかでは、R_fは、C_nF_{2n+1}-、C_nF_{2n+1}O-、及びX'C_nF_{2n}O-からなる群から選択される基で終端され、式中、X'は水素である。これらの実施形態のいくつかでは、末端基はC_nF_{2n+1}-又はC_nF_{2n+1}O-であり、式中、nは1～6又は1～3の整数である。これらの実施形態のいくつかでは、R_fのおよその平均構造はC₃F₇O(CF(CF₃)CF₂O)_pCF(CF₃)-、CF₃O(C₂F₄O)_pCF₂-、C₃F₇O(CF(CF₃)CF₂O)_pCF₂CF₂-、C₃F₇O(CF₂CF₂CF₂O)_pCF₂CF₂-、又はC₃F₇O(CF₂CF₂CF₂O)_pCF(CF₃)-、又はCF₃O(CF₂CF(CF₃)O)_p(CF₂O)X-であり(式中XはCF₂-、C₂F₄-、C₃F₆-、C₄F₈-である)、pの平均値は3～50である。
10

【0217】

適用されたフッ素含有コーティングの高い構造保全性を、適用効率及び被覆の強化並びに非金属コーティングへの広範な結合及びフッ素含有コーティング自体の内部連結によって促進するために、R_fは、好ましくは多価であり、zは2、3又は4であり、より好ましくはR_fは二価であり、zは2である。これらの実施形態のいくつかでは、R_fのおよその平均構造は、-CF₂O(CF₂O)_m(C₂F₄O)_pCF₂-、-CF₂O(C₂F₄O)_pCF₂-、-CF(CF₃)O(CF(CF₃)CF₂O)_pCF(CF₃)-、-(CF₂)₃O(C₄F₈O)_p(CF₂)₃-、-CF(CF₃)-(OCF₂CF(CF₃))_pO-(C_tF_{2t})_tO(CF(CF₃)CF₂O)_pCF(CF₃)-_t(式中tは2～4)からなる群から選択され、mは1～50であり、pは3～40である。これらの実施形態のいくつかでは、R_fは、-CF₂O(CF₂O)_m(C₂F₄O)_pCF₂-、-CF₂O(C₂F₄O)_pCF₂-、及び-CF(CF₃)-(OCF₂CF(CF₃))_pO-(C_tF_{2t})_tO(CF(CF₃)CF₂O)_pCF(CF₃)-からなる群から選択され、tは2、3又は4であり、m+p又はp+p又はpの平均値は約4～約24である。
20

【0218】

30

上記の構造式は、およその平均構造であり、ランダムに分布される全フッ素化繰り返し単位の数はp及びmによって決まる。更に、上述のもののようなポリフルオロポリエーテルシランは、また、典型的に、オリゴマー及び/又はポリマーの分布を含むので、p及び/又はmは非整数である場合があり、数はこの分布のおよその平均である。

【0219】

有機二価又は三価の連結基Qは、飽和又は不飽和であってよい直鎖、分枝状、又は環状の構造を含むことができる。有機二価又は三価の連結基Qは、硫黄、酸素、及び窒素からなる群から選択される1つ以上のヘテロ原子を任意に含有し、及び/又はエステル、アミド、スルホンアミド、カルボニル、カーボネート、ウレイレン、及びカルバメートからなる群から選択される1つ以上の官能基を任意に含有する。ここでも、曲げ強度Qは、好ましいことに、2つ以上の炭素原子を有するセグメントを含み、Qのセグメントは、シラン含有部分の-C(R)₂-基に直接結合される(すなわち、式Iaでは-C(R)₂-Si(Y)_{3-x}(R^{1a})_xであり、式Ibでは-C(R)₂-Si(O-)_{3-x}(R^{1a})_xである)。そのような実施形態では、概して、Qは約25以下の炭素原子を含む。Qは、好ましくは、加水分解、及び求核攻撃のような他の化学的形質転換に対して実質的に安定である。1つを超えるQ基が存在するとき、Q基は同一であっても異なっていてもよい。
40

【0220】

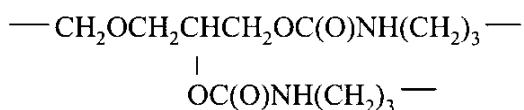
上述の任意の実施形態を含め、特定の実施形態では、Qは、-C(O)N(R)-(CH₂)_k-、-S(O)₂N(R)-(CH₂)_k-、-(CH₂)_k-、-CH₂O-

50

(C₂H₂)_k-、 -C(O)S-(C₂H₂)_k-、 -CH₂OOC(O)N(R)- (C₂H₂)_k-などの有機連結基を含み、

【0221】

【化3】



10

【0222】

式中、Rは水素又はC₁～₄アルキルであり、kは2～約25である。これらの実施形態のいくつかでは、kは2～約15又は2～約10である。

【0223】

好ましくは、Qは二価の連結基であり、yは1である。特定すると、Qは、好ましくは1～約15個の炭素原子を含み、かつ選択的に1～4個のヘテロ原子及び/又は1～4個の官能基を含有する、飽和又は不飽和炭化水素基である。これらの実施形態のいくつかでは、Qは、1～約10個の炭素原子を含有し、任意に1～4個のヘテロ原子及び/又は1～4個の官能基を含有する、直鎖炭化水素である。これらの実施形態のいくつかでは、Qは1つの官能基を含有する。これらの実施形態のいくつかでは、Qは好ましくは、-C(O)N(R)(C₂H₂)₂-、-OC(O)N(R)(C₂H₂)₂-、-CH₂O(C₂H₂)₂-、又は-CH₂-OC(O)N(R)-(C₂H₂)₂-であり、式中Rは水素又はC₁～₄アルキルである。

20

【0224】

Rが存在する上記実施形態のいずれか1つを含む特定の実施形態では、Rは水素である。

【0225】

式Iaの加水分解性基Yは同一でも異なっていてもよく、加水分解が可能であり、例えば、水の存在下で、任意に酸性又は塩基性条件下で、縮合反応を受けることができる基、例えばシラノール基を生成することができる。

30

【0226】

望ましくは、式Iaの各Yは独立して、水素、ハロゲン、アルコキシ、アシロキシ、アリールオキシ、及びポリアルキレンオキシからなる群から選択される基であり、より望ましくは、各Yは独立してアルコキシ、アシロキシ、アリールオキシ、及びポリアルキレンオキシからなる群から選択される基であり、更により望ましくは、各Yは独立してアルコキシ、アシロキシ、及びアリールオキシからなる群から選択される基であり、最も望ましくは、各Yは独立してアルコキシ基である。

【0227】

本明細書に記述された任意の関連する実施形態を含む特定の実施形態では、
好ましくは、アルコキシは-OR'であり、アシロキシは-OC(O)R'であり、式中各R'は独立して低級アルキル基であり、選択的に1つ以上のハロゲン原子によって置換されている。特定の実施形態では、R'は好ましくはC₁～₆アルキルであり、より好ましくはC₁～₄アルキルである。R'は、直鎖又は分枝状アルキル基ができる。

40

【0228】

好ましくは、アリールオキシは-OR"であり、式中、R"は、独立してハロゲン原子及び1つ以上のハロゲン原子によって任意に置換されたC₁～₄アルキルから選択された1つ以上の置換基によって任意に置換されたアリールである。特定の実施形態では、R"は、好ましくは非置換又は置換C₆～₁₂アリールであり、より好ましくは非置換又は置

50

換 C₆ ~ C₁₀ アリールである。

【0229】

好ましくは、ポリアルキレンオキシは、 - O - (C H R⁴ - C H₂ O)_q - R³ であり、式中、R³ は C₁ ~ C₄ アルキルであり、R⁴ は水素又はメチルであり、R⁴ の少なくとも 70% は水素であり、q は 1 ~ 40、好ましくは 2 ~ 10 である。

【0230】

上記実施形態のいずれか 1 つを含む特定の実施形態では、x は 0 である。

【0231】

式 I a による化合物を含め、上記の実施形態のいずれか 1 つを含む特定の実施形態では、R_f は、 - C F₂ O (C F₂ O)_m (C₂ F₄ O)_p C F₂ - であり、Q - C (R)₂ - S i (Y)₃ - x (R^{1a})_x は C (O) N H (C H₂)₃ S i (O R')₃ であり、式中、R' はメチル又はエチルである。式 I b による物質を含め、上記の実施形態のいずれか 1 つを含む特定の実施形態では、R_f は、 - C F₂ O (C F₂ O)_m (C₂ F₄ O)_p C F₂ - であり、Q - C (R)₂ - S i (O -)₃ - x (R^{1a})_x は C (O) N H (C H₂)₃ S i (O -)₃ である。これらの実施形態のいくつかでは、m 及び p はそれぞれ約 9 ~ 12 である。

10

【0232】

上記の式 I a の化合物は、標準的技術を用いて合成できる。例えば、米国特許第 3,810,874 号（ミッチ（Mitsch）ら）によると、市販の又は容易に合成されるペルフルオロポリエーテルエステル（又はそれらの官能性誘導体）を 3 - アミノプロピルアルコキシシランのような官能化されたアルコキシシランと組み合わせることができる。

20

【0233】

特定の実施形態では、ポリフルオロポリエーテルセグメントの重量平均分子量は、約 1000 以上であり、より望ましくは約 1800 以上である。より高い重量平均分子量は耐久性を更に促進し、かつ生体蓄積可能性を最小化する。使用及び適用の便宜上、概して、ポリフルオロポリエーテルセグメントの重量平均分子量は、望ましくは最高約 6000 であり、より望ましくは最高約 4000 である。

【0234】

上述のポリフルオロポリエーテルシランは、オリゴマー及び / 又はポリマーの分布を通常含む。望ましくは、ポリフルオロポリエーテル含有コーティングの構造保全性を促進し、かつ生体蓄積可能性を最小化するために、重量平均分子量が 750 未満のポリフルオロポリエーテルセグメントを有する（そのような分布における）ポリフルオロポリエーテルシランの量は、その分布におけるポリフルオロポリエーテルシランの総量の 10 重量 % 以下（より望ましくは 5 重量 % 以下、更により望ましくは 1 重量 % 以下、最も望ましくは 0 %）である。

30

【0235】

上記実施形態のいずれか 1 つを含む特定の実施形態では、少なくとも 1 つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物は、有機溶媒を更に含む。

【0236】

少なくとも 1 つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物がポリフルオロポリエーテルシランである上記実施形態のいずれか 1 つを含む特定の実施形態では、ポリフルオロポリエーテルシランは、望ましくは、ポリフルオロポリエーテルシランと有機溶媒とを含む組成物として適用される。典型的に使用される有機溶媒又は有機溶媒ブレンドは、少なくとも約 0.01 重量 % のポリフルオロポリエーテルシラン、特定すると式 I a の 1 つ以上のシランを溶解することができる。溶媒又は溶媒の混合物は、水に対する溶解度が少なくとも約 0.1 重量 % であり、これらの実施形態のいくつかでは、酸に対する溶解度が少なくとも約 0.01 重量 % であることが望ましい。

40

【0237】

適した有機溶媒、又は溶媒の混合物は、メタノール、エタノール、及びイソプロパノールのような脂肪族アルコール、アセトン及びメチルエチルケトンのようなケトン、酢酸エ

50

チル及びギ酸メチルのようなエステル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルt-ブチルエーテル及びジプロピレングリコールモノメチルエーテル(DPM)のようなエーテル、アルカンのような炭化水素溶媒、例えば、ヘプタン、デカン、及びパラフイン溶媒、ペルフルオロヘキサン及びペルフルオロオクタンのようなフッ素化炭化水素、ペンタフルオロブタンのような部分的にフッ素化された炭化水素、メチルペルフルオロブチルエーテル及びエチルペルフルオロブチルエーテルのようなヒドロフルオロエーテルから選択できる。上記実施形態のいずれか1つを含む特定の実施形態では、有機溶媒はフッ素化溶媒であり、これはフッ素化炭化水素、部分的にフッ素化された炭化水素、及びハイドロフルオロエーテルを含む。これらの実施形態のいくつかでは、フッ素化溶媒は、ハイドロフルオロエーテルである。これらの実施形態のいくつかでは、ハイドロフルオロエーテルは、メチルペルフルオロブチルエーテルである。上記実施形態のいずれか1つを含む特定の実施形態では、有機溶媒がフッ素化溶媒である場合を除いて、有機溶媒は低級アルコールである。これらの実施形態のいくつかでは、低級アルコールは、メタノール、エタノール、イソプロパノール、及びこれらの混合物からなる群から選択される。これらの実施形態のいくつかでは、低級アルコールはエタノールである。

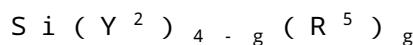
【0238】

上記の任意の実施形態を含め、有機溶媒が低級アルコールであり組成物が少なくとも1つのシラン基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む特定の実施形態では、組成物は、好ましくは、酸を更に含む。これらの実施形態のいくつかでは、酸は、酢酸、クエン酸、ギ酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ペルフルオロ酷酸、硫酸、及び塩酸からなる群から選択される。これらの実施形態のいくつかでは、酸は塩酸である。

【0239】

少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物は、架橋反応に関与することができる非フッ素化架橋剤を好ましくは更に含むことができる。好ましくは、そのような架橋剤は、それぞれの化合物が少なくとも2つの加水分解性基を有する1つ以上の非フッ素化化合物を含む。有利なことに、そのような架橋剤は、1分子当たり少なくとも2つの加水分解性基を有するケイ素の1つ以上の非フッ素化化合物を含む。好ましくは、この加水分解性基は、式IIによりケイ素に直接結合される。

【0240】



II

式中R⁵は非加水分解性基を表し、

Y²は加水分解性基を表し、

gは0、1又は2である。

【0241】

非加水分解性基R⁵は、概して、少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的に(フッ素化された)化合物を含む組成物の適用中に使用される条件下では加水分解能力がない。例えば、非加水分解性基R⁵は、独立して炭化水素基から選択することができる。gが2であれば、この非加水分解性基は同一であっても異なっていてもよい。好ましくは、gは0又は1であり、より好ましくは、gは0である。加水分解性基Y²は同一であっても異なっていてもよく、架橋剤が縮合反応を受けることができるよう、適切な条件下、例えば酸性水性条件又は塩基性水性条件下で通常加水分解可能である。加水分解性基は、加水分解すると、シラノール基のような、縮合反応を受けることが可能な基を生成することが好ましい。典型的かつ好ましい加水分解性基の例には、式Iaに関して記述したものが挙げられる。好ましくは、Y²はアルコキシ、-OR⁶であり、より好ましくはR⁶がC₁~₄アルキルであるアルコキシである。

【0242】

架橋剤に使用するのに好ましい非フッ素化ケイ素化合物の代表的な例としては、テトラメトキシシラン、テトラエトキシシラン、テトラプロポキシシラン、テトラブトキシシラン、メチルトリエトキシシラン、ジメチルジエトキシシラン、オクタデシルトリエトキシシラン、3-グリシドキシプロピルトリエトキシシラン、3-アミノプロピルトリメト

10

20

30

40

50

キシシラン、3-アミノプロピルトリエトキシシラン、3-トリメトキシシリルプロピルメタクリレート、及びこれらの混合物が挙げられる。好ましくは、この架橋剤は、ケイ素のC₁～C₄テトラ-アルコキシ誘導体を含み、より好ましくは、この架橋剤はテトラエトキシシランを含む。

【0243】

非フッ素化架橋剤に対する少なくとも部分的にフッ素化された化合物の量は、約10：1から約1：100に変わることができ、好ましくは約1：1から約1：50に、最も好ましくは約1：2から約1：20に変わることができる。

【0244】

特定の実施形態、例えば、加水分解性基を含む組成物では、この組成物は更に水を含むことができる。10

【0245】

少なくとも1つの官能基（特定すると1つのシラン基）を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物（上記の任意の実施形態を含む）を、非金属コーティングの表面の少なくとも一部分に、様々なコーティング方法を用いて適用することができる。このような方法としては、噴霧、浸漬、スピンドルコーティング、ローリング、刷毛塗り、延展、フローコーティングが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい適用方法には、噴霧及び浸漬が挙げられる。上記の任意の実施形態を含む特定の実施形態に関して、少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物は、上記の任意の実施形態において、非金属コーティングが形成される基材の少なくとも一部分を組成物に浸漬することによって適用される。あるいは、上記の任意の実施形態を含む特定の実施形態に関して、上述の任意の実施形態を含む、少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物は、非金属コーティングが形成される基材の少なくとも一部分を組成物で噴霧することによって適用される。20

【0246】

組成物が少なくとも1つのシラン基（特定するとポリフルオロポリエーテルシラン、又は更に特定すると式Iaの実施形態の任意の1つ）を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含み、非金属コーティングがケイ素、酸素、及び水素、例えば-SiOHを伴うものを含む好ましい実施形態において、組成物を適用をすると、Si-O-Si基における結合を含む共有結合の形成によって、極めて耐久性のあるコーティングが形成される。そのような耐久性コーティングの調製では、Si-O-Si基を形成するための縮合が起こり、それによって硬化が起こるように、上記の加水分解性基の加水分解を引き起こすための十分な水が存在しなくてはならない。水は、例えば、処理用組成物中又は基材表面に吸着されて存在できる。典型的には、適用が、室温にて、含水雰囲気中、例えば、相対湿度が約30%～約80%の雰囲気で実行される場合、耐久性コーティングの調製に十分な水が存在する。30

【0247】

適用は、典型的には、基材を通常、室温（典型的に約20～約25）で処理用組成物に接触させることによって実行される。あるいは、例えば60～150の温度で予め加熱した基材に処理用組成物を適用してもよい。適用後、処理された基材は、周囲温度又は（好ましくは）高温（例えば、40～300）にて、乾燥及び硬化に十分な時間にわたり、乾燥及び硬化させることができる。所望又は必要に応じて、処理用組成物は熱反応開始剤を更に含んでもよい。あるいは、又はそれに加えて、処理用組成物の適用後、処理された基材を照射（例えば紫外線照射器などの手段）によって硬化してもよい（これも所望又は必要に応じて）。ここで、処理用組成物は典型的に光開始剤を更に含み、硬化は、処理用組成物に使用される光開始剤のタイプ及び存在それぞれに依存して、それ自体が既知の方法で行われる。40

【0248】

処理後のプロセスは、余分な材料を取り除くためのすすぎ工程（例えば、所望又は必要に応じて乾燥／硬化の前又は後に）を含み、次いで乾燥工程が続いてもよい。50

【0249】

好ましくは、フッ素含有コーティングの厚さは少なくとも約20nmであり、好ましくは少なくとも約30nmであり、最も好ましくは少なくとも約50nmである。これらの実施形態のいくつかでは、厚さは最高約300nmであり、好ましくは最高約200nmであり、より好ましくは最高約150nmであり、最も好ましくは最高約100nmである。

【0250】

非金属コーティング及びフッ素含有コーティングを含む本明細書に記述した実施形態では、これら2つのコーティングを組み合わせた厚さは約25～約5200nmの範囲であることができる。この範囲内で、これら2つのコーティングを組み合わせた厚さは約1000nm未満であり、より好ましくは最高約950nmであり、更により好ましくは最高約850nmであり、なお更により好ましくは約750nmであり、最も好ましくは最高約650nmである。

【0251】

本発明の追加的な態様は、前述の方法に従って作製された装置及び構成要素、該当する場合は医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素の表面の少なくとも一部分に非金属コーティング、及び非金属コーティングと結合されたフッ素含有コーティングを含む医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素を含み、このフッ素含有コーティングは、非金属コーティングと少なくとも1つの共有結合を共有する少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物を含む。

【0252】

好ましくは、フッ素含有コーティングは、複数の共有結合によって、より好ましくはO-Si基における結合を含む共有結合によって、より望ましくはSi-O-Si基における結合を含む共有結合によって、非金属コーティングに共有結合される。好ましくは、非金属コーティング（フッ素含有コーティングに共有結合される）はケイ素及び酸素を含み、より好ましくは炭素、ケイ素、及び酸素を含む。少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物を含む組成物の適用前の非金属コーティングの特定の組成に依存して、組成物の適用後に非金属コーティング（フッ素含有コーティングに共有結合される）は水素を含む場合と含まない場合がある。しかし、概して、非金属コーティング（フッ素含有コーティングに共有結合される）は水素を更に含む。望ましくは、非金属コーティングは実質的に無フッ素であり、より好ましくは無フッ素である。望ましくは、非金属コーティングは実質的に無窒素であり、より好ましくは無窒素である。望ましくは、非金属コーティングは実質的に無硫黄であり、より好ましくは無硫黄である。望ましくは、非金属コーティングは、適用に応じて、装置又は構成要素の表面の少なくとも一部分に共有結合される。望ましくは、非金属コーティングはプラズマ蒸着コーティングであり、より望ましくは、イオン衝撃条件下で蒸着されたプラズマ蒸着コーティングである。望ましくは、非金属コーティングはダイヤモンド状ガラスコーティングである。好ましくは、少なくとも部分的にフッ素化された化合物の官能基は、シラン基である。好ましくは、少なくとも部分的にフッ素化された化合物はポリフルオロポリエーテルセグメント、より好ましくは全フッ素化ポリフルオロポリエーテルセグメントを含む。望ましくは、少なくとも1つの官能基を含む少なくとも部分的にフッ素化された化合物は、ポリフルオロポリエーテルシランであり、より望ましくは多官能性ポリフルオロポリマーシランであり、最も望ましくは二官能性ポリフルオロポリエーテルシランである。望ましくは、そのようなポリフルオロポリエーテルシランにおいて、1つ若しくはそれ以上のポリフルオロポリエーテルセグメントは、炭素-ケイ素官能基を介してシランセグメントに連結される。

【0253】

本発明の更なる態様は、医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素のそれぞれの表面の少なくとも一部分にプラズマ蒸着された非金属コーティングを含む医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素を含み、このコーティングは、イオン衝撃条件下でプラズマ蒸着され、実質的に無フッ素（又は、より好ましくは無フッ素）である。望ましくは、非金属

10

20

30

40

50

コーティングは、装置又は構成要素のそれぞれの表面の少なくとも一部分に共有結合される。好ましくは、非金属コーティングはケイ素、酸素、及び水素を含み、より好ましくは、炭素、ケイ素、酸素、及び水素を含む。これらの実施形態では、非金属コーティングにおけるケイ素対酸素の比率は2未満であるのが好ましい。

【0254】

本発明の他の態様は、医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素のそれぞれの表面の少なくとも一部分にダイヤモンド状ガラスコーティング（上記に詳述）を含む医薬品吸入装置又は医薬品吸入装置構成要素を含む。

【0255】

所望の表面特性及び構造保全性を有する医薬品吸入装置及びその構成要素の提供以外に、本明細書に記述したような医薬品吸入装置及び構成要素を提供する方法が、その万能性及び／又はそのような医薬品吸入装置の多様な構成要素の作製への広範な適用性において有利であり、そのような構成要素は、大きく異なる材料で作製された大きく異なる形状及び形態を有する。例えば、本明細書に記述した方法は、有利なことに、MDIエアゾール容器、特定するとアルミニウム又はアルミニウム合金製の従来のMDIエアゾール容器並びにステンレススチールのような他の金属製のMDIエアゾール容器の内面の少なくとも一部（好ましくは内面の全面、より好ましくは全面）にコーティングを提供するために用いることができる。本明細書に記述した方法は、更に有利なことに、バルブシステム又はバルブ本体、特定するとPBT又はアセタールのようなポリマー製のバルブシステム又はバルブ本体の表面の少なくとも一部分（好ましくは全面）にコーティングを提供するために用いることができる。事実、ほとんど変更せず又は全く変更せずに同じ方法（化学品、プロセス条件など）を用いて、アルミニウム又はアルミニウム合金製MDI容器並びに金属製及び／又はポリマー製バルブシステム及びバルブ本体（典型的にステンレススチール及び／又はPBT及び／又はアセタール）、並びに圧縮バネ（典型的にステンレススチール製）及び作動装置（典型的にポリエチレン又はポリプロピレン製）をコーティングすることができる。これは、大規模な製造及びコーティング、並びにコーティング用製造プロセス、施設及び／又は設備の合理化にとって特に有利であると同時に、構成要素の基本材料の選択に関して自由が与えられ、場合によっては構成要素の基本材料の可能性が広がる。

【0256】

上で詳述したように、特定の実施形態（特に、本明細書で述べられるように単独の、又はフッ素含有コーティングでオーバーコーティングされる、ダイヤモンド状ガラスコーティングを含む実施形態）は、非常に好ましい不透性の特徴を有する。これらのコーティングは、DPIパウダー容器又はMDIエアゾール容器で使用するのに特に有利である。更に、それらの非常に好ましい不透性の特徴により、そのようなコーティングは、外側から内側への水分の浸透、容器材料から若しくは容器材料へのエアゾール製剤の浸透、及び／又はエアゾール製剤への容器材料の抽出の可能性のためにこれまで使用不可とされてきたプラスチック又は他の材料で作製された容器（例えばMDIエアゾール容器）の使用を可能にする。更に、本明細書に記述したような透明又は半透明のコーティングを用いて、患者が容易に容器の内容物を（すなわち、中身が空で交換の必要があるかを）観察できる点で有利であり得る透明又は半透明プラスチック製MDIエアゾール容器を提供することができる。

【0257】

また、本明細書に記述した方法を用いて、ネブライザ、ポンプスプレー器、鼻腔ポンプ、加圧されていない作動装置又はそのような装置の構成要素を含む他の医薬品吸入装置を提供することができる。したがって、本明細書に記述した医薬品吸入装置又は構成要素は、ネブライザ、ポンプスプレー器、鼻腔ポンプ、加圧されていない作動装置又はそのような装置の構成要素を含む他の医薬品吸入器であってもよい。

【0258】

また、本明細書に記述された方法を用いて、呼吸作動式装置、呼吸調整装置、スペーサ、用量カウンタ、又はそのような装置、スペーサ、及びカウンタの個別の構成

10

20

30

40

50

要素のような、医薬品吸入装置に用いられる他の構成要素を提供することもできる。したがって、本明細書に記述された構成要素は、呼吸作動式装置、呼吸調整装置、スペーサ、用量カウンタ、又はそのような装置、スペーサ、及びカウンタのそれぞれの個別の構成要素であってもよい。医薬品吸入装置の用量カウンタの構成要素（1つ若しくはそれ以上）の提供に関して、本明細書に記述したコーティングの望ましい表面特性及び構造保全性（特に、耐久性及び磨耗抵抗）により、そのようなコーティングを用量カウンタの1つ若しくはそれ以上の構成要素（特に、1つ若しくはそれ以上の可動構成要素及び／又は可動構成要素と接触する1つ若しくはそれ以上の構成要素）に提供することは、乾いた潤滑によって促進される用量カウンタの滑らかな動作を提供する。

【0259】

10

本発明の目的及び利点は、下記の実施例によって更に例示されるが、これらの実施例において列挙された特定の材料及びその量は、他の諸条件及び詳細と同様に本発明を過度に制限するものと解釈すべきではない。

【実施例】

【0260】

(C H₃ O)₃ Si (C H₂)₃ N (H) C (O) C F₂ O (C F₂ C F₂ O)_{9~1}
₀ (C F₂ O)_{9~1}₀ C F₂ C (O) N (H) (C H₂)₃ Si (O C H₃)₃ の調製
 C H₃ O C (O) C F₂ O (C F₂ C F₂ O)_{9~1}₀ (C F₂ O)_{9~1}₀ C F₂ C
 (O) O C H₃ (商品名「フォンプリンズディール (FOMBLIN ZDEAL)」でソルベイ・ソレクシス (Solvay Solexis) (テキサス州ヒューストン) から得られるペルフルオロポリエーテルジエステル (50グラム (g)) を、オープン乾燥した100mL丸底フラスコに窒素雰囲気下で加え、電磁攪拌器を用いて室温で急速に攪拌した。このフラスコに、3-アミノプロピルトリメトキシシラン (商品名「シリクエストA-11110 (SILQUEST A-1110)」でGEシリコーンズ (GE Silicones) (コネチカット州ウィルトン) から入手) (9.1g) を一部加えた。最初は混合物は二相であったが、試薬が混合されると、混合物は濁った。反応による約50℃の温度の発熱が観察された。反応を60℃で2時間継続した後、徐々に反応物を室温に冷却すると、やや曇りのある薄黄色の液体となった。反応は、ガスクロマトグラフィー (GC) による過剰な3-アミノプロピルトリメトキシシランの観察及びフーリエ変換赤外分光法 (FTIR) による未反応エステル官能基の観察によって観測され、3-アミノプロピルトリメトキシシランの添加後90分以内に完了することがわかった。

20

【0261】

30

反応生成物を高速で攪拌し、フラスコ内の圧力を133Pa (1mmHg) まで徐々に低下させて、突沸を最小限に抑えた。メタノール副生成物を2時間かけてフラスコから蒸留し、57.5gの(C H₃ O)₃ Si (C H₂)₃ N (H) C (O) C F₂ O (C F₂ C F₂ O)_{9~1}₀ (C F₂ O)_{9~1}₀ C F₂ C (O) N (H) (C H₂)₃ Si (O C H₃)₃ をフラスコから回収した（平均分子量は約2400であり、750未満の重量平均分子量を有するポリフルオロポリエーテルセグメントを伴うシランの分留はゼロである）。

【0262】

40

特に他に明記されない限り、実施例では以下に説明するようにプラズマ処理及びそれに続くシラン処理を実行した。

【0263】

プラズマ処理法

例示の構成要素／基材を、PTFE支持体及び中央ガスピッピングによってチャンバから隔離された66cm (26インチ) の低RF給電電極で反応性イオンエッチング用に構成されたプラズマサーモモデル (Plasmatherm Model) 3032 (プラズマサーモ (Plasmatherm) (ニュージャージー州クレッソン) から入手可能なバッチプラズマシステム) で処理した。接地されたチャンバを、ドライメカニカルポンプ (エドワーズ (Edwards) モデル i Q D P 80、ボックエドワーズ (Boc Edwards)) で支持されたルーツ型送風機 (

50

エドワーズモデル E H 1 2 0 0 、ボックエドワーズ (Boc Edwards) 、英国ウエストサセクス州 (West Sussex)) に接続した。プラズマは、5 kW、13.56 MHz 固体発生装置 (マサチューセッツ州ウィルミントン (Wilmington) の MKS パワー・ジェネレーターズ・アンド・サブシステムズ (MKS Power Generators and Subsystems) より入手可能な RF プラズマプロダクトモデル (RF Plasma Products Model) RF 50 S 0) 及び高周波インピーダンス整合ネットワーク (プラズマサーモ (Plasmatherm) より入手可能な プラズマサーモモデル (Plasmatherm Model) AMN - 30) を動力とした。システムは、公称ベース圧力が 0.67 Pa (5 mTorr) であった。ガスの流量は、MKS パワー・ジェネレーターズ・アンド・サブシステムズ (MKS Power Generators and Subsystems) より入手可能な流量制御装置によって制御された。蒸着される構成要素 / 基材を、低給電電極上に配置した (したがって、プラズマ生成の際に形成されるイオンシースに位置付けられた)。

【 0 2 6 4 】

プラズマ処理は以下の工程を含んだ。

【 0 2 6 5 】

工程 1 . 例示の構成要素 / 基材を、最初に酸素ガス (99.99%、UHP グレード、ペンシルバニア州プラムステッドヴィル (Plumsteadville) のスコット・スペシャルティ・ガス (Scott Specialty Gases) より入手可能) を 500 標準立方センチメートル / 分 (sccm) の流量で流し、圧力を 6.9 パスカル (Pa) (52 ミリトール (mto r r)) 及びプラズマ出力 1000 ワットを維持することによって、酸素プラズマ中で処理した。この酸素プライミング工程を、60 秒間実施した。

【 0 2 6 6 】

工程 2 . 酸素プラズマプライミングに続いて、テトラメチルシラン (99.9%、NMR グレード、ミズーリ州セントルイス (St. Louis) のシグマ - アルドリッヂ・ケミカルズ (Sigma-Aldrich Chemicals) より入手可能) を導入した。酸素流量を 500 sccm に維持しながら、テトラメチルシラン蒸気をチャンバ内に流量 150 sccm にて導入した。圧力を 8.5 Pa (64 mtorr) に維持し、プラズマ出力を 1000 W に維持した。処理時間は 60 秒であり、蒸着速度は約 170 nm / 分とした。

【 0 2 6 7 】

工程 3 . テトラメチルシランガスを、その後遮断し、酸素ガスを流量 500 sccm で流し続けた。圧力を 6.9 Pa (52 mtorr) に維持し、プラズマ出力を 1000 W で供給した。この蒸着後酸素プラズマ処理の最終工程を、60 秒間持続させた。

【 0 2 6 8 】

各工程で用いた出力密度は 0.27 ワット / 平方センチメートルであった。

【 0 2 6 9 】

典型的に、最高 50 の例示の構成要素 / 基材のバッチを低給電電極上のトレーに置き、上述の 3 工程処理を 3 回行った。処理と処理との間にチャンバを雰囲気に発散させ、(構成要素 / 基材、及びトレー上のそれらの位置を再分布するために) トレーを取り外して振った後、低給電電極上に再び配置した。

【 0 2 7 0 】

シリコンウェファー基材に蒸着されたそのようなコーティングの試料のマイクロ硬度 (H) 及び弾性率 (E) を、MTS DCM ナノインデンター (MTS DCM Nanoindenter) (MTS ナノインスツルメンツ (MTS Nano Instruments) (米国テネシー州オークリッジ、スカーボロロード 701、#100、37830 (701 Scarboro Road Suite 100 Oak Ridge, TN 37830)) を使用して測定した。コーティングの試験は、上面から試料をプローブし行った。全ての実験で、ダイヤモンドのベルコビッチ (Berkovich) プローブを使用した。空間的ドリフトは最大 0.01 nm / 秒に維持した。一定ひずみ速度実験は、深さ 100 nm を目標として (いくつかのケースでは 200 nm) 、0.05 / 秒で実行して、基材から有効に独立した結果を得る深さ (この深さは 50 nm) を確定した。動的励起周波数 75 Hz 及びインデンターの振幅 1 nm を一定に保った。結果は、試料の異なる位

10

20

30

40

50

置で行った 10 ~ 15 測定値に関して報告される。

【0271】

コーティングがイオン衝撃条件下で蒸着されなかったことを除き、上述したのと同じ試験方法を用いて、蒸着されたコーティングのマイクロ硬度及び弾性率を測定した。1つのケースでは、基材を浮動電位に置き、基材がイオンシースの外になるように配置し、別のケースでは、このシステムを（接地電極として機能するチャンバの代わりに）接地電極を含むように修正し、基材を接地電極上に置いた。

【0272】

0.7 GPa (浮動電位) 及び 0.2 GPa (接地電極) と比較し、イオン衝撃条件下で蒸着されたプラズマ蒸着コーティング（すなわち、基材が給電電極上に配置されたもの）の測定マイクロ硬度は 2.5 GPa であった。10

【0273】

0.2 GPa (浮動電位) 及び 2.6 GPa (接地電極) と比較し、イオン衝撃条件下で蒸着されたプラズマ蒸着コーティング（すなわち、基材が給電電極上に配置されたもの）の測定弾性率は 17.5 GPa であった。

【0274】

シラン処理法

HFE-7100 フルイド（ミネソタ州セントポール（St. Paul）の 3M 社（3M Company）から商品名「ノベック（NOVEC）HFE-7100」で入手可能）中 0.1% の (C₂O)₃Si(CH₂)₃N(H)C(O)CF₂(CF₂CF₂O)_{9~10}(CF₂O)_{9~10}CF₂C(O)N(H)(CH₂)₃Si(OCH₃)₃ 溶液（3 リットル（L））を、室温で 4 L のビーカー内に入れた。ビーカーをディップコーナー内に設置した。上述の方法によりプラズマ処理した各代表的構成要素 / 基材をこの溶液の上に垂直に固定し、この溶液中に導入して全体を液面下に沈降させ、少なくとも 5 秒間、定位置に保持した。例示の構成要素（1つ若しくはそれ以上）を溶液から引き出して、ドレンさせてからアルミニウムのパンに載せた。次いで、パンを 120 °C にて 60 分間オーブンに入れた。次に例示の構成要素を少なくとも 24 時間置いておいた。このシラン処理法によつてもたらされたコーティングの厚みは、典型的に、約 20 ~ 100 nm の範囲であった。20

【0275】

（実施例 1）

50 mcl の定量チャンバを有する商品名「スプレーマイサー（SPRAYMISER）」（3M 社（3M Company）（米国ミネソタ州セントポール）で市販されているタイプの定量バルブのステンレススチール圧縮バネ及びステンレススチール主要バルブ本体を処理した。次に、コーティングされた構成要素を組み入れてバルブを構築した。対照バルブも、コーティングされていないバネ及び主要バルブ本体を使用して構築した。30

【0276】

微粒子薬物のモデル基材として、ブリリアントブルー食用染料（ワーナー・ジェンキンソン・ヨーロッパ社（Warner Jenkinson Europe Ltd.）（英国ノーフォーク州キングズリン、オールドメドーロード（Oldmeadow Road, King's Lynn, Norfolk）PE30 4 LA から市販）を、過半数の微粒子が 1 ~ 3 マイクロメートルの範囲となるように流体エネルギー ミルを使用して微粉化して使用した。40

【0277】

コーティングされた構成要素を含む例示のバルブの特性を対照バルブと比較評価するために、以下のモデル製剤を含む缶にバルブ（例示のバルブ 3 つ及び対照バルブ 3 つ）を圧着して、6 つの試験ユニットを提供した。

【0278】

【表1】

製剤1	mg/mL	%重量/重量
微粉化ブリリアントブルー (Brilliant Blue) 食用染料	0. 132	0. 0109
サブミクロン無水ラクトース*	2. 64	0. 2179
オレイン酸	0. 0606	0. 0050
脱水されたエタノール	24. 2285	2. 0000
HFA 134a	1184. 3653	97. 7662

10

【0279】

* DMVインターナショナルファーマ (DMV International Pharma) から商品名ファーマトース (Pharmatose) 325Mで入手した微粉化ラクトース水和物を、アベスチン (Avestin) C50高圧ホモジナイザーを用いて処理して、過半数の粒子を0.2~1マイクロメートルの範囲にした。

【0280】

各試験ユニットを5回作動してプライムした後、50回作動させた。その後、ユニットを-60℃に冷却し、バルブを缶から外した。バルブを慎重に解体した。各バネ及び主要バルブ本体を10mLの脱イオン水で洗浄して、構成要素に蒸着したブリリアントブルー (Brilliant Blue) 食用染料を定量的に収集し、収集された染料の量を、629nmの波長での吸光度の分光分析により測定した。結果を下表(表1)にまとめる。

20

【0281】

【表2】

表1

	圧縮バネ: ブリリアントブルー (mcg)	主要バルブ本体: ブリリアントブルー (mcg)
実施例1		
ユニットA	1. 5	3. 4
ユニットB	1. 4	3. 9
ユニットC	2. 5	3. 7
対照		
ユニットA	11. 0	11. 9
ユニットB	7. 6	7. 8
ユニットC	9. 2	14. 1

30

【0282】

40

(実施例2)

50mLの定量チャンバを有する、商品名BK357(ベスペック (Bespak plc)) (英国ノーフォーク州キングスリン、バーゲンウェイ (Bergen Way, Kings Lynn Norfolk) PE30 2JJ)で市販されているタイプのバルブのアセタールバルブシステム及びPBT主要バルブ本体を処理した。次に、コーティングされた構成要素を組み入れてバルブを構築した。コーティングされていないバルブシステム及び主要バルブ本体を有するバルブを対照として用いた。以下のモデル製剤を含む缶にバルブ(例示のバルブ3つ及び対照のバルブ3つ)を圧着して、6つの試験ユニットを提供した。

【0283】

【表3】

製剤2	mg/mL	%重量/重量
上述の微粉化ブリリアントブルー食用染料	1.2	0.0091
オレイン酸	0.0606	0.0050
脱水されたエタノール	24.2285	2.0000
HFA 134a	1185.9373	97.8959

10

【0284】

各試験ユニットを5回作動してプライムした後、89回作動させた。その後、JJロイド引張試験機を使用して、ユニットそれぞれのバルブカプロファイル（作動に必要な力及びバルブシステムによってバルブ復帰ストロークに付加される力）を測定し（3回繰り返し、3回作動）、次に、バルブシステムとシールとの間の摩擦（すなわちバルブ摩擦）を計算した。測定されたバルブ摩擦平均値を表2に記載する。

【0285】

処理された構成要素を有する定量バルブの戻り力測定値は、6.4~9.7ニュートンの範囲であった。力の測定の後、ユニットを-60℃に冷却し、バルブを缶から外した。バルブを慎重に解体し、各バルブシステム及び主要バルブ本体の蒸着を、実施例1に記述したように測定し、結果を表2にまとめた。

20

【0286】

【表4】

表2

	バルブ摩擦 ニュートン	バルブシステム： ブリリアントブルー (mcg)	主要バルブ本体： ブリリアントブルー (mcg)
実施例2			
ユニットA	7.5	11	34
ユニットB	7.2	8	16
ユニットC	9.0	14	21
対照			
ユニットA	9.9	49	83
ユニットB	10.6	31	125
ユニットC	10.2	38	73

30

【0287】

40

(実施例3)

6.3mc1定量チャンバを有する図1に示したものと類似のタイプの定量バルブ用の、いずれもステンレス製である圧縮バネ、主要バルブ本体、及び加工バルブシステムを処理した。次に、処理された構成要素を組み入れてバルブを構築した。対照バルブも、未処理の圧縮バネ、主要バルブ本体、及び加工バルブシステムを用いて従来の方法で構築した。（過半数の粒子が1~3マイクロメートルの範囲内である）1.97mg/mlの硫酸アルブテロールとHFA 134aとかなる製剤を含む缶にバルブ（例示のバルブ5つ及び対照バルブ5つ）を圧着して、10個の試験ユニットを提供した。各試験ユニットを5回作動してプライムした後、200回作動させた。その後、ユニットそれぞれのバルブカプロファイル（作動するために必要な力及びバルブシステムがバルブ復帰ストロークに付加され

50

る力)を、実施例2に記述したように測定した。測定されたバルブ摩擦の結果を表3に報告する。処理された構成要素で組み立てられた定量バルブの戻り力は、5.8~11.6ニュートンの範囲であることがわかった。実施例2と同様に、蒸着の測定を実行した。ここでユニットを穿刺して、残りの液体内容物を排出し、バルブを取り外して慎重に解体した。薬物の検査が行われる各構成要素を蓋付きの管に配置した。5mlの試料希釀液(45:55の比率のメタノール:0.1%リン酸溶液)を各管に分配し、希釀液を分配した直後に蓋を戻した。次に、各管を音波洗浄器に2分間置いて、次いで反転及び旋回によって1分間やさしく振って、構成要素上の硫酸アルブテロールの蒸着を定量的に収集した。次に、各管からのアリコートを、HPLC分析に送って、蒸着した硫酸アルブテロールの量を測定した。結果を表3にまとめる。

10

【0288】

【表5】

表3

	バルブ摩擦 ニュートン	圧縮バネ:	バルブシステム:	主要バルブ本体:
		硫酸アルブテロール (mcg)		
実施例3				
ユニットA	11.7	152.7	*	156.5
ユニットB	6.1	301.7	73.7	222.1
ユニットC	13.2	243.4	90.5	171.5
ユニットD	12.2	144.3	69.6	115.5
ユニットE	9.8	243.7	85.0	255.9
対照				
ユニットA	18.8	1252.1	616.4	515.0
ユニットB	18.0	1636.0	611.3	492.1
ユニットC	16.9	1064.5	419.0	404.9
ユニットD	18.5	1140.3	604.7	388.0
ユニットE	17.1	1233.3	547.0	342.8

20

30

【0289】

* 試料の汚染のため測定せず

(実施例4)

この実施例では、例示の構成要素/基材を以下の混転プラズマ処理法で処理して、ダイヤモンド状ガラスコーティングのみを有する構成要素を提供した。

【0290】

混転プラズマ処理法

例示の構成要素/基材を、カスタム構築された混転円筒形プラズマシステムにて処理した。直径15cm、長さ30cmの石英管(4つの内部バッフルを有する)であるチャンバに、アルミニウム製端フランジを真空グレードシーラント(Torr - Seal)によって取り付ける。端フランジのそれぞれに直径3.8cm(1.5インチ)のステンレス管が設けられ、1つはロータリーシールで、機械式ポンプ(レイボルド(Leybold)モデルD65BCS(米国ペンシルベニア州エクスポート)で支持されたルーツ型送風機(アルカテル(Alcatel)モデルRSV600(フランス、アンセー(Annecy))に接続し、もう1つはロータリーシールでガス供給システムに接続した。プラズマは、水平軸の石英管の下に位置付けられた幅15cm、長さ25cmの、6mmの厚さの銅の外部電極によって生成した。石英管との間に2mmの間隙を空けて15cmの幅の電極が石英管の湾曲と一致するように、銅の電極を円の弧に巻いた。接地された反対電極として、またファラデー

40

50

(Faraday) シールドとしても作用する穿孔金属シート製のハウジング内に石英管アセンブリ全体を納めて、プラズマシステムを包囲する自由空間に電磁放射線が逃げないよう防いだ。はるかに大きい穿孔金属接地構造物内に、より小さい給電電極が位置付けられて、非対称プラズマシステムが構築された。プラズマは、1 kW、13.56 MHz の固体発電機（セレン（Seren）、モデル番号 R1001（米国ニュージャージー州バインランドのセレンIPS社（Seren IPS, Inc.）より入手可能）及び高周波数インピーダンス整合ネットワーク（Rf プラズマプロダクツ（Rf Plasma Products）モデル AMN-10（米国コロラド州フォートコリンズのアドバンスド・エナジー（Advanced Energy）より入手可能）で出力させた。システムは、公称ベース圧力が 0.67 Pa (5 mTorr) であった。ガスの流量は、マサチューセッツ州ウィルミントンの MKS パワー・ジェネレーターズ・アンド・サブシステムズ（MKS Power Generators and Subsystems）より入手可能な流量制御装置によって制御した。蒸着される構成要素 / 基材を石英管の中に、給電電極に隣接するイオンシース内に本質的に位置付けて配置し、給電電極を石英管の真下に位置付けた。石英管を毎分 1.2 回転のゆっくりした速度で一定に回転させた。
10

【0291】

プラズマ処理は以下の工程を含み、各工程は 0.53 ワット / 平方 cm の出力密度を使用した。

【0292】

工程 1. 例示の構成要素 / 基材を最初に、酸素ガス（99.99%、UHP グレード、ペンシルベニア州プラムステッドヴィル（Plumsteadville）のスコット・スペシャルティ・ガス（Scott Specialty Gases）より入手可能）を 100 標準立方センチメートル / 分（sccm）の流量で流し、圧力を 6.9 パスカル（Pa）（120 ミリトール（mtoorr））及びプラズマ出力 200 ワットを維持することによって、酸素プラズマの中で処理した。この酸素プライミング工程を、300 秒間実施した。
20

【0293】

工程 2. 酸素プラズマプライミングに続いて、テトラメチルシラン（99.9%、NMR グレード、ミズーリ州セントルイス（St. Louis）のシグマ - アルドリッヂ・ケミカルズ（Sigma-Aldrich Chemicals）より入手可能）を導入した。酸素流量を 30 sccm に維持しながら、テトラメチルシラン蒸気を、チャンバ内に、流量 60 sccm にて導入した。圧力を 13 ~ 20 Pa (100 ~ 150 mtoorr) に維持し、プラズマ出力を 200 W に維持した。処理時間は 900 秒であった。
30

【0294】

（蒸着されたダイヤモンド状ガラスフィルムをその元来の蒸着表面状態で残すために、酸素プラズマによる後処理は行わなかった）。

【0295】

典型的に、最高 500 個の例示の構成要素 / 基材を石英管の中に配置し、この石英管を毎分 1.2 回転で回転しながらプラズマ処理工程 1 及び 2 を行った。蒸着と蒸着との間に研磨パッドを使い、結果的に生じた塵を真空吸引して、石英の壁に蓄積した蒸着を洗浄した。この洗浄は、前に行われた蒸着による、石英の壁上の物質 / 蓄積物が蒸着中に剥がれ落ち、作られつつある薄膜の中に入り込み、作られつつある膜に欠陥を引き起こす可能性を防ぐために行われた。膜の蒸着後、石英管チャンバを大気に放出させ、構成要素を取り出した。
40

【0296】

実施例 3 で使用したタイプの圧縮バネ、主要バルブ本体、及び加工バルブシステムを、前述の混転プラズマ処理法によって処理した。次に、処理した構成要素をバルブに組み込んで構築し、これらのバルブ（5 つの例示のバルブ）を、実施例 3 で使用したタイプの硫酸アルブテロール製剤を収容する缶に圧着し、実施例 3 に記述したように硫酸アルブテロール蒸着の測定を実行した。結果を表 4 にまとめる。

【0297】

【表6】

表4

	圧縮バネ:	バルブステム:	主要バルブ本体:
	硫酸アルブテロール (m c g)		
実施例4			
ユニットA	190.7	107.1	113.4
ユニットB	134.6	92.9	165.1
ユニットC	180.1	109.6	178.2
ユニットD	171.8	94.8	162.8
ユニットE	125.2	106.5	64.2

10

【図1a】

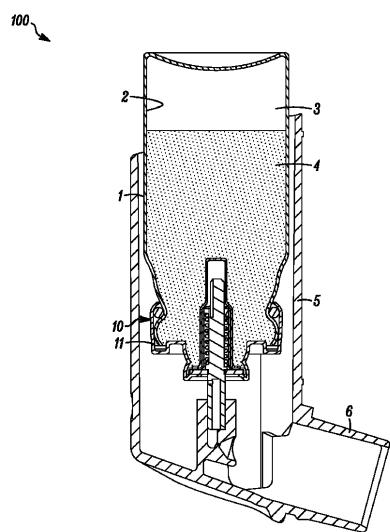


FIG. 1a

【図1b】

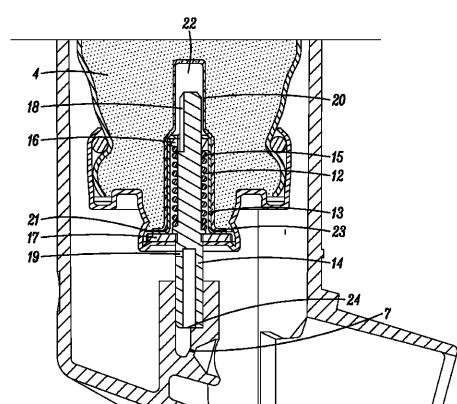


FIG. 1b

【図2】

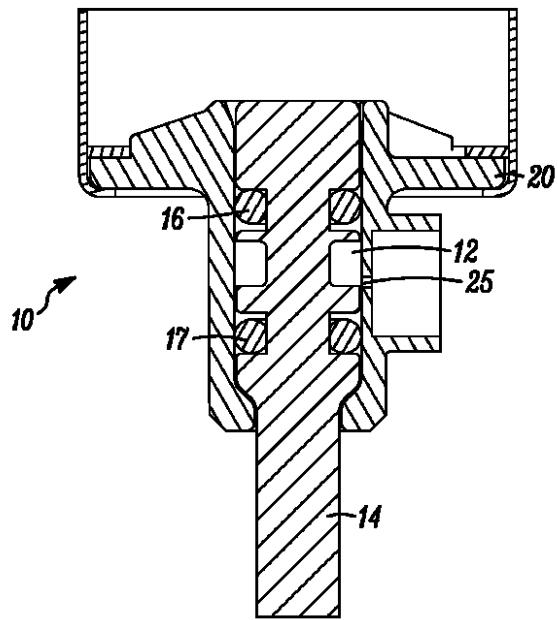


FIG. 2

【図3】

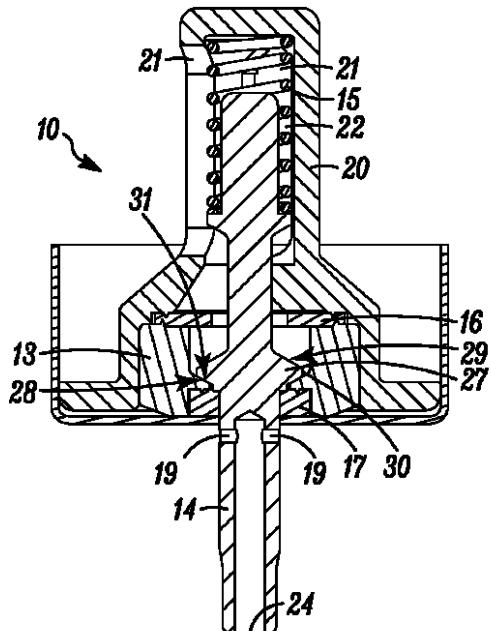


FIG. 3

【図4】

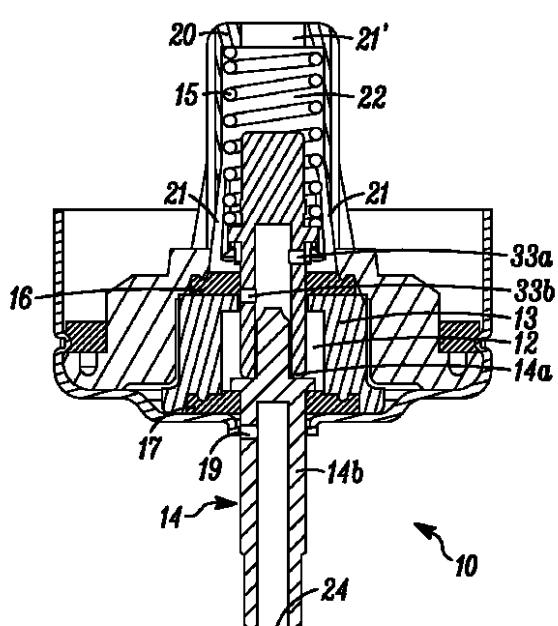


FIG. 4

【図5】

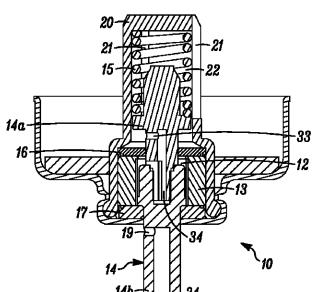


FIG. 5

【図6】

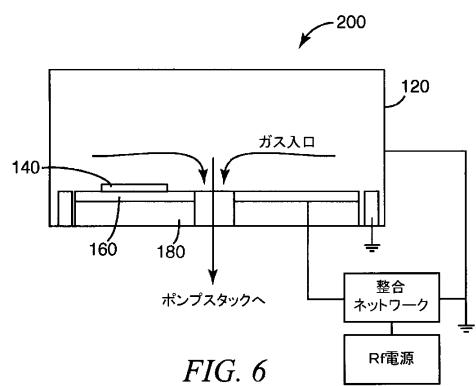


FIG. 6

【図7】

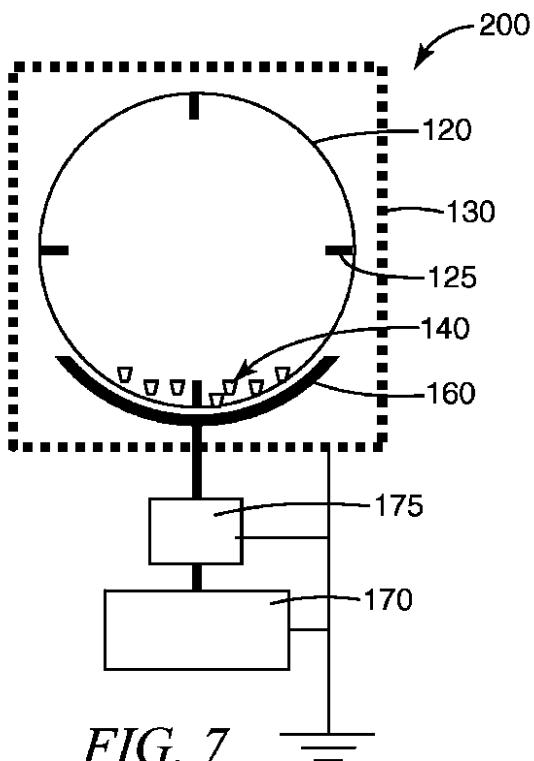


FIG. 7

フロントページの続き

(74)代理人 100128495

弁理士 出野 知

(74)代理人 100154391

弁理士 鈴木 康義

(72)発明者 ジンクス, フィリップ エー.

イギリス国, バークシャー アールジー 12 8エイチティー, ブラックネル, カイン ロード,
スリーエム センター

(72)発明者 デイビッド, モーゼス エム.

アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427, セント ポール, ポスト オフィス ボック
ス 33427, スリーエム センター

(72)発明者 ダムス, ルドルフ イエー.

ベルギー国, ベー-1831 ディーゲム, ヘルメスラーン 7

審査官 近藤 政克

(56)参考文献 特表2004-520107(JP,A)

特表2005-511210(JP,A)

特表2005-515848(JP,A)

特表2003-526010(JP,A)

特表2004-515354(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 M 15 / 00

A 61 K 9 / 00