

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3573213号

(P3573213)

(45) 発行日 平成16年10月6日(2004.10.6)

(24) 登録日 平成16年7月9日(2004.7.9)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 M 15/00

A 6 1 M 15/00

Z

A 6 1 K 9/72

A 6 1 K 9/72

B 6 5 D 83/38

B 6 5 D 83/14

A

請求項の数 22 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平8-531181
 (86) (22) 出願日 平成8年4月11日(1996.4.11)
 (65) 公表番号 特表2000-513237(P2000-513237A)
 (43) 公表日 平成12年10月10日(2000.10.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1996/005009
 (87) 国際公開番号 W01996/032345
 (87) 国際公開日 平成8年10月17日(1996.10.17)
 審査請求日 平成12年3月17日(2000.3.17)
 (31) 優先権主張番号 08/422,280
 (32) 優先日 平成7年4月14日(1995.4.14)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者
 グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ドライブ(番地なし)
 (74) 代理人
 弁理士 佐藤 一雄
 (74) 代理人
 弁理士 小野寺 捷洋
 (74) 代理人
 弁理士 横田 修孝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベクロメタゾンジプロピオネート用計量投与用吸入器

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一以上のフルオロカーボンポリマーを一以上の非フルオロカーボンポリマーと組み合わせて含んでなるポリマーブレンドで内面の一部またはすべてが被覆された計量投与用吸入器であって、ベクロメタゾンジプロピオネートまたはその生理学上許容される溶媒和物と、フルオロカーボン噴射剤と、場合によっては一以上の他の薬学上活性な薬剤または一以上の賦形剤とを組み合わせ含んでなる吸入薬剤配合物を投与するための計量投与用吸入器。

【請求項 2】

薬剤配合物を含有する請求項 1 に記載の吸入器。

10

【請求項 3】

薬剤配合物が界面活性剤をさらに含む、請求項 2 に記載の吸入器。

【請求項 4】

薬剤配合物が極性補助溶媒をさらに含む、請求項 2 または 3 に記載の吸入器。

【請求項 5】

薬剤配合物が、噴射剤の重量を基準にして0.01～5 % w/wの極性補助溶媒を含んでなり、界面活性剤を実質的に含まない、請求項 2 に記載の吸入器。

【請求項 6】

極性補助溶媒がエタノールである請求項 4 または 5 に記載の吸入器。

【請求項 7】

20

薬剤配合物がベクロメタゾンジプロピオネートまたはその生理学上許容される溶媒和物をサルメテロールまたはサルブタモールまたはそれらの生理学上許容される塩と組み合わせて含んでなる、請求項 2 ～ 6 のいずれか一項に記載の吸入器。

【請求項 8】

薬剤配合物が、

(a) ベクロメタゾンジプロピオネート一水和物（実質的にすべての前記一水和物の粒度は20ミクロンより小さい）、

(b) 一水和物に関連する結晶化水に加えて、配合物の重量に対し少なくとも0.15重量%の水、および

(c) フルオロカーボンの噴射剤、

を含んでなる請求項 2 に記載の吸入器。

10

【請求項 9】

配合物が、噴射剤を基準にして0.05～3 % w/wの極性補助溶媒をさらに含む、請求項 8 に記載の吸入器。

【請求項 10】

極性補助溶媒がエタノールである、請求項 9 に記載の吸入器。

【請求項 11】

薬剤配合物がベクロメタゾンジプロピオネートまたはその生理学上許容される溶媒和物と、場合によって組み合わせてもよい一以上の他の薬学上活性な薬剤、フルオロカーボンの噴射剤および噴射剤を基準にして0.01～5 % w/wの極性補助溶媒とから本質的に成り、前記配合物が界面活性剤を実質的に含まない、請求項 2 に記載の吸入器。

20

【請求項 12】

フルオロカーボンの噴射剤が1,1,1,2 - テトラフルオロエタンまたは1,1,1,2,3,3,3 - ヘプタフルオロ - n - プロパンまたはそれらの混合物である、請求項 2 ～ 11のいずれか一項に記載の吸入器。

【請求項 13】

フルオロカーボンの噴射剤が1,1,1,2 - テトラフルオロエタンである、請求項12に記載の吸入器。

【請求項 14】

金属の内面的一部分またはすべてが被覆された金属から作られた缶からなる、請求項 1 ～ 13のいずれか一項に記載の吸入器。

30

【請求項 15】

金属がアルミニウムまたはその合金である、請求項14に記載の吸入器。

【請求項 16】

フルオロカーボンのポリマーがペルフルオロカーボンのポリマーである、請求項 1 ～ 15のいずれか一項に記載の吸入器。

【請求項 17】

フルオロカーボンのポリマーがPTFE、PFA、FEPおよびそれらの混合物から選択される、請求項16に記載の吸入器。

【請求項 18】

フルオロカーボンポリマーが、ポリアミド、ポリイミド、ポリアミドイミド、ポリエーテルスルホン、ポリフェニレンスルフィド、およびアミン - ホルムアルデヒド熱硬化性樹脂から選択された非フルオロカーボンポリマーと組み合わせられた、請求項 1 ～ 17のいずれか一項に記載の吸入器。

40

【請求項 19】

フルオロカーボンのポリマーをポリアミドイミドおよびポリエーテルスルホンと組み合わせる、請求項 1 ～ 18のいずれか一項に記載の吸入器。

【請求項 20】

ポリマーブレンドがPTFEとポリエーテルスルホンとからなる、請求項 1 ～ 19のいずれか一項に記載の吸入器。

50

【請求項 2 1】

薬剤配合物の経口または経鼻吸入のための適当な流路装置に装着された、請求項 1 ~ 20のいずれか一項に記載の計量投与用吸入器を含んでなる計量投与用吸入器装置。

【請求項 2 2】

呼吸器疾患の治療に用いられる、請求項 21 に記載の計量投与用吸入器装置。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

呼吸器疾患および鼻疾患の治療用薬剤は、口または鼻を通してエアゾール配合物の形でしばしば投与される。そのようなエアゾール薬剤配合物の投薬に広く用いられている 1 つの方法は、微粉としての薬剤の噴射剤として公知の液化ガス中の懸濁配合物を製造するものである。懸濁液は噴射剤を液体として維持するのに必要な圧力に耐えうる密閉容器に貯蔵される。懸濁液は容器に固定された投与量計量バルブの働きによって分散される。

計量バルブは、操作毎に一定の所定量の薬剤配合物をばらつきなく放出するように設計しうる。懸濁液を噴射剤の高い蒸気圧によって無理に容器から投与量計量バルブに通す際に、噴射剤は急速に気化し、薬剤配合物の非常に細かい粒子の急速移動雲が残る。この粒子の雲は円筒または開口円錐のような流路装置によって患者の鼻または口に送られる。エアゾール投与量計量バルブの操作と同時に、患者は薬剤粒子を肺または鼻腔に吸入する。薬剤をこのように投薬する装置は「計量投与用吸入器」(MDI)として公知である。この形の治療法の一般的な背景については Peter Byron, Respiratory Drug Delivery, CRC Press, Boca Raton, FL (1990) を参照。

次第に衰弱し、そして場合によっては生命の危険性がある呼吸器疾患を速やかに治療する場合、患者は MDI によって放出される薬剤にしばしば頼る。従って、患者に対して放出されるエアゾール薬剤の所定投与量が、製造業者による規定をばらつきなく満たし、FDA および他の取り締まり当局の要件に従うものであることは必須のことである。すなわち、缶中の各投与量は精密許容差内で同じでなければならない。

エアゾール薬剤によっては、MDI の内面、すなわち缶の壁、バルブおよびキャップに付着する傾向がある。このような缶であると、MDI の活性化毎に患者が得る薬剤配合物の量は所定量より有意に少ない量となる。P11、P114 および P12 のようなクロロフルオロカーボンに代わる近年開発されたヒドロフルオロアルカン (単に「フルオロカーボン」としても公知である) 噴射剤システム、例えば P134a および P227 にとってこれは特に深刻な問題である。

我々は、MDI の缶の内面をフルオロカーボンポリマーで被覆すると、薬剤の缶表面への付着または堆積問題が有意に減少したり、あるいは本質的になくなり、従って、MDI からのエアゾール中の薬剤の放出にばらつきが確実になくなることを見いだした。

発明の概要

本発明は、ジプロピオン酸ベクロメタゾンまたはその生理学的に許容される溶媒和物と、フルオロカーボン噴射剤と、場合によってはこれらに組み合わせてもよい一以上の他の薬理的に活性な薬剤または一以上の賦形剤とを含む吸入薬剤配合物を投薬するための、一以上のフルオロカーボンポリマーおよびこれに組み合わせてもよい一以上の非フルオロカーボンポリマーで金属内面の一部または全部が被覆された計量投与用吸入器である。

発明の具体的な説明

「計量投与用吸入器」または「MDI」という用語は、缶、缶の口を覆うクリップキャップ、およびキャップ内に位置する薬剤計量バルブを含む装置を意味し、「MDI 装置」という用語は適当な流路装置も含む。「MDI 缶」という用語は、キャップおよびバルブのない容器を意味する。「薬剤計量バルブ」または「MDI バルブ」という用語は、操作毎に MDI から所定量の薬剤配合物を放出するバルブおよびそれに関連する装置を意味する。流路装置は、例えば、バルブおよび薬剤を充填 MDI 缶から MDI バルブを経て患者の鼻または口へ放出しうる円筒状または円錐状の通路のための作動装置、例えばマウスピース作動器を含む。一般的な MDI の部品の関係は、米国特許第 5,261,538 号 (参照することによってここに記載されたものとする) に説明されている。

10

20

30

40

50

米国特許第3,312,590号（参照することによってここに記載されたものとする）は、化学名9 - クロロ - 11D,17,21 - トリヒドロキシ - 16fi - メチルプレルグナ - 1,4 - ジエン - 3,20 - ジオン - 17,21 - ジプロピオネートおよび一般名「ジプロピオン酸ベクロメタゾン」で知られ抗炎症ステロイド化合物を教示している。エアゾールの形態のジプロピオン酸ベクロメタゾンは、ぜん息の治療に有用であるとして医学界で受け入れられており、「Becl ovent」、[Becotide] および「Beconase」の商標名で市販されている。

「薬剤配合物」という用語は、一以上の他の薬理学的に活性な薬剤、例えば他の抗炎症薬、鎮痛薬または他の呼吸薬剤と組み合わせてもよいジプロピオン酸ベクロメタゾン（またはその生理学的に許容される溶媒和物）を意味し、場合によっては一以上の賦形剤を含有していてもよい。ここで用いる「賦形剤」という用語はほとんどまたは全く薬理活性をもたないが（使用量では）、薬剤配合物を増強したりあるいはMDI装置の性能を高める化学薬剤を意味する。例えば、賦形剤は界面活性剤、防腐剤、フレーバー剤、酸化防止剤、凝集防止剤、並びにエタノールおよびジエチルエーテルのような補助溶媒であるが、これらに限定されない。

適した界面活性剤は一般当業界で公知であり、例えば、ヨーロッパ特許出願第0327777号に記載の界面活性剤である。用いる界面活性剤の量は、薬剤に対して0.0001 ~ 50重量%、特に0.05 ~ 5重量%である。特に有用な界面活性剤は、3,5,9 - トリオキサ - 4 - ホスファドコサン - 1 - アミニウム,17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,22 - トリデカフルオロ - 7 - [(8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,13 - トリデカフルオロ - 1 - オキシトリデシル) オキシ] - 4 - ヒドロキシ - N,N,N - トリメチル - 10 - オキシ - , 分子内塩, 4 - オキシドとしても知られている1,2 - ジ [7 - (F - ヘキシル) ヘキサノイル] - グリセロ - 3 - ホスホ - N,N,N - トリメチルエタノールアミンである。

C₂₋₆ 脂肪族アルコールおよび多価アルコール、例えば、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のような極性補助溶媒は、唯一の賦形剤としてまたは界面活性剤のような他の賦形剤に加えて、薬剤配合物に所望の量で含有させてよい。薬剤配合物は、噴射剤を基準にして0.01 ~ 5 % w/w、好ましくは0.1 ~ 5 % w/w、例えば約0.1 ~ 1 % w/wの極性補助溶媒、例えばエタノールを含有するのが適している。所望ならば、本発明で用いる薬剤配合物が、プロピオン酸フルチカゾン（またはその生理学的に許容される溶媒和物）を、一以上の他の薬理的に活性な薬剤と組み合わせて含有していてもよいことは当業者にとって明らかなことである。そのような薬剤は吸入療法に有用な適した薬剤から選択しうる。従って、適当な薬剤は、例えば、鎮痛薬、例えばコデイン、ジヒドロモルフィン、エルゴタミン、フェンタニルまたはモルフィネ；狭心症製剤、例えばジルチアゼン；抗アレルギー薬、例えばクロモグリケート、ケトチフェンまたはネドクロミル；抗感染症薬、例えばセファロスポリン、ペニシリン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリンおよびペンタミジン；抗ヒスタミン、例えばメタピリレン；抗炎症薬、例えばベクロメタゾン（例えば、ジプロピオネート）、フルニソリド、ブデソニド、チプレダンまたはトリアムシノロンアセトニド；鎮咳薬、例えばノスカピン；気管支拡張薬、例えばサルブタモール、サルメテロール、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール、ホルモテロール、イソプレナリン、メタプロテレノール、フェニルエフリン、フェニルプロパノールアミン、ピルブテロール、レプロテロール、リミテロール、テルブタリン、イソエタリン、ツロブテロール、オルシブレナリン、または(-) - 4 - アミノ - 3,5 - ジクロロ - [[[6 - [2 - (2 - ピリジニル) エトキシ] ヘキシル] アミノ] メチル] ベンゼンメタノール；利尿薬、例えばアミロリド；抗コリン作動薬、例えばイプラトロピウム、アトロピンまたはオキシトロピウム；ホルモン、例えばコルチゾン、ヒドロコルチゾンまたはプレドニソロン；キサンチン、例えばアミノフィリン、コリンテオフィリネート、リシンテオフィリネートまたはテオフィリン；および治療タンパクおよびペプチド、例えばインスリンまたはグルカゴンから選択されうる。適切な場合、薬剤を塩の形で（例えば、アルカリ金属もしくはアミン塩としてまたは酸付加塩として）あるいはエステル（例えば、低級アルキルエステル）としてあるいは溶媒和物（例えば、水和物）として用いて、薬剤の活性および/または安定性を最適なものにしうることを、

10

20

30

40

50

そして／あるいは噴射剤中の薬剤の溶解度を最低にすることは当業者にとって明らかなことである。

特に好ましい薬剤配合物はジプロピオン酸ベクロメタゾン（またはその生理学的に許容される溶媒和物）を、気管支拡張薬、例えばサルブタモール（例えば、遊離塩基若しくは硫酸塩として）またはサルメテロール（例えば、キシナフォエート塩として）と組み合わせる含有する。

本明細書で用いる「噴射剤」は、単独でまたは組み合わせると温室で高い蒸気圧となる、沸点がほぼ室温（25℃）ないし約 - 25℃ の薬理学的に不活性な液体を意味する。MDI装置を作動させると、MDI中の噴射剤の高い蒸気圧が計量された量の薬剤配合物を計量バルブに通し、噴射剤は非常に急速に気化して薬剤粒子を分散させる。本発明で用いられる噴射剤は低沸点フルオロカーボン；特に、「噴射剤134a」または「P 134a」としても知られている1,1,1,2 - テトラフルオロエタン、または「噴射剤227」または「P 227」としても知られている1,1,1,2,3,3,3 - ヘプタフルオロ - n - プロパンである。

本発明で用いる薬剤配合物は、配合物賦形剤、例えば界面活性剤および補助溶媒等を含まなくてもまた実質的に含まなくてもよい。そのような薬剤配合物は実質的に味および臭いがなく、賦形剤含有配合物よりも刺激および毒性が少ないので有利である。従って、好ましい薬剤配合物はジプロピオン酸ベクロメタゾン（またはその生理学的に許容される溶媒和物）、これに組み合わせてもよい一以上の他の薬理学的に活性な薬剤、特にサルブタモール（またはその生理学的に許容される塩）、およびフルオロカーボン噴射剤から本質的になる。好ましい噴射剤は1,1,1,2 - テトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3,3 - ヘプタフルオロ - n - プロパンまたはこれらの混合物、特に1,1,1,2 - テトラフルオロエタンである。

MDI缶およびキャップのほとんどはアルミニウムまたはアルミニウム合金から製造されが、薬剤配合物によって影響されない他の金属、例えばステンレス鋼、銅の合金またはブリキを用いてもよい。MDI缶はガラスまたはプラスチックから製造してもよい。しかしながら、本発明で用いられるMDI缶はアルミニウムまたはその合金から製造されるのが好ましい。強化アルミニウムまたはアルミニウム合金MDI缶を用いると有利である。そのような強化MDI缶は特に応力の多い被覆および硬化条件、例えば、特に高温に耐えることができ、これは特定のフルオロカーボンポリマーに必要であるかもしれない。高温で変形する傾向が少ない強化MDI缶には、側壁および底を厚くしたMDI缶、および底が標準的なMDI缶の半球状の底ではなく実質的に楕円形の底の（缶の側壁と底との間の角度を大きくする）MDI缶が含まれる。楕円形の底を有するMDI缶は被覆工程が容易となる利点をさらに有する。薬剤計量バルブは、ステンレス鋼、薬理学的に不活性かつ噴射剤に耐えるポリマー、例えばアセタール、ポリアミド（例えば、ナイロン（登録商標））、ポリカーボネート、ポリエステル、フルオロカーボンポリマー（例えば、テフロン（登録商標））またはこれらの材料の組み合わせから通常製造される部品よりなる。さらに、各種材料（例えば、ニトリルゴム、ポリウレタン、アセチル樹脂、フルオロカーボンポリマー）または他のエラストマー材料のシールおよび「O」リングをバルブの中および周りに用いる。

本発明で用いるフルオロカーボンポリマーには、一以上の下記単量体単位から製造されるフルオロカーボンポリマーが含まれる：テトラフルオロエチレン（PTFE）、フッ素化エチレンプロピレン（FEP）、ペルフルオロアルコキシアルカン（PFA）、エチレンテトラフルオロエチレン（ETFE）、フッ化ビニリデン（PVDF）および塩素化エチレンテトラフルオロエチレン。炭素に対するフッ素の比率が比較的高いフッ素化ポリマー、例えば、PTFE、PFAおよびFEPのようなペルフルオロカーボンポリマーが好ましい。

フッ素化ポリマーを、非フッ素化ポリマー、例えばポリアミド、ポリイミド、ポリエーテルスルホン、ポリフェニレンスルフィドおよびアミン - ホルムアルデヒド熱硬化性樹脂とブレンドしてもよい。これらの付加ポリマーは、缶壁へのポリマー被覆の接着性を改善する。好ましいポリマーブレンドはPTFE/FEP/ポリアミドイミド、PTFE/ポリエーテルスルホン（PES）およびFEP - ベンゾグアナミンである。

特に好ましい被覆は、純粋なPFA、FEP、およびPTFEとポリエーテルスルホン（PES）との

10

20

30

40

50

ブレンドである。

フルオロカーボンポリマーはTeflon(登録商標)、Tefzel、Halar(登録商標)、Hostafilon(登録商標)、Polyflon(登録商標)およびHeoflon(登録商標)のような商標名で販売されている。ポリマーのグレードにはFEPデュポン856-200、PFAデュポン857-200、PTFE-PESデュポン3200-100、PTFE-FEP-ポリアミドイミドデュポン856P23485、FEPパウダーデュポン532、およびPFAヘキスト6900nが含まれる。被覆の厚さは約 $1\mu\text{m}$ ~約 1mm である。被覆の厚さは約 $1\mu\text{m}$ ~約 $100\mu\text{m}$ 、例えば $1\mu\text{m}$ ~約 $25\mu\text{m}$ であるのが適している。被覆は1回以上の塗装で施す。

本発明で用いるフルオロカーボンポリマーは、金属から製造されたMDI、特にアルミニウムまたはその合金から製造されたMDI缶に被覆するのが好ましい。

10

粒状(超微粉)薬剤の粒子サイズは、エアゾール配合物を投与したとき、実質的にすべての薬剤が肺に吸入されうるような大きさにすべきであり、従って100ミクロン未満、望ましくはミクロン未満、特に1~10ミクロン、例えば1~5ミクロンである。

最終エアゾール配合物は、配合物の全重量に対して、0.005~10重量%、特に0.005~5重量%、とりわけ0.01~1.0重量%の薬剤を含有しているのが望ましい。

本発明の別の態様は、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、フルオロカーボン噴射剤、およびこれらに組み合わせてもよい一以上の他の薬理学的に活性な薬剤および一以上の賦形剤を含む吸入薬剤配合物を投薬するための、一以上のフルオロカーボンポリマーおよびこれに組み合わせてもよい一以上の非フルオロカーボンポリマーで内部金属面の一部または全部が被覆されている計量投与用吸入器である。

20

本発明の計量投与用吸入器において使用するための特定の配合物は、

(a)ベクロメタゾンジプロピオネート水和物(実質的にすべての前記一水和物の粒度は20ミクロンより小さい)、

(b)一水和物に関連する結晶化水に加えて、配合物の重量の少なくとも0.015重量%の水、および

(c)フルオロカーボンの噴射剤、
を含んでなる。

このようなエアロゾル配合物は、望ましくは、配合物の少なくとも0.015重量%(例えば、0.015~0.1重量%)の水(ベクロメタゾンジプロピオネート水和物に関連する結晶化水を排除する)、好ましくは少なくとも0.02重量%、例えば、0.025重量%またはそれより多い添加された水を含有する。本発明による好ましい配合物は、ベクロメタゾンジプロピオネート水和物に関連する結晶化水に加えて、少なくとも0.026重量%、例えば、0.026から0.08重量%の水を含有する。必要に応じて、補助溶媒、例えば、エタノールを所望の量で配合物の中に含めることができる。適当には、噴射剤に基づいて0.05~3.0%w/wの極性補助溶媒、例えば、エタノールを含有することができる。好ましくはフルオロカーボンの噴射剤は1,1,1,2-テトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパンまたはそれらの混合物、特に1,1,1,2-テトラフルオロエタンである。

30

本発明において使用するための他の薬剤配合物は界面活性剤を含まないか、または実質的に含まない。したがって、他の配合物は、ベクロメタゾンジプロピオネートまたはその生理学上許容される溶媒和物、必要に応じて一以上の他の薬学上活性な薬剤、フルオロカーボンの噴射剤および前記噴射剤を基準にして0.01~0.05%w/wの極性補助溶媒を含んでなるか、またはから本質的に成り、前記配合物は界面活性剤を実質的に含まない。好ましくはフルオロカーボンの噴射剤は1,1,1,2-テトラフルオロエタンまたは1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパンであるが、それらの混合物を使用することもできる。

40

本発明の詳しい態様は、上で定義したような薬剤配合物を投薬するための、ポリアミドイミドまたはポリエーテルスルホンの下塗りを有するまたは有さない、PFAまたはFEP、あるいはPTFE-PESのようなブレンドされたフルオロポリマー樹脂系で内部表面の一部または実質的に全部が被覆されているMDIである。好ましくは、MDI缶はアルミニウムまたはその合金から製造することができる。

MDI缶は金属被覆分野で公知の方法によって被覆しうる。例えば、アルミニウムまたはス

50

テンレス鋼のような金属は、缶の形に型押ししたりまたは引き延ばす前に、コイル素材として予備被覆し、硬化してもよい。この方法は二つの理由で大量生産に非常に適している。第一に、コイル素材を被覆する技術は十分に開発されており、均質性の基準が高く、厚さが広範囲の被覆金属コイル素材をいくつかの製造業者に注文することができる。第二に、未被覆素材の引き延ばしまたは型押しに用いられるのと本質的に同じ方法によって、予備被覆素材を高速および高精度にて型押しまたは引き延ばしを行うことができる。

被覆缶を得るための他の技術は、静電乾燥粉末被覆によるか、あるいは予備形成MDI缶の内側に被覆フッ素化ポリマー／ポリマーブレンドの配合物を吹き付け、その後硬化することによる。予備形成MDI缶はフルオロカーボンポリマー／ポリマーブレンド被覆配合物に浸し、そして硬化してもよく、従って、内側および外側が被覆されることになる。フルオロカーボンポリマー／ポリマーブレンド配合物をMDI缶の内側に注ぎ、そして排出させると、内側にポリマー被覆が残る。製造の容易さから、予備形成されたMDI缶をフッ素化ポリマー／ポリマーブレンドで吹き付け被覆するのが好都合である。

フルオロカーボンポリマー／ポリマーブレンドは、フルオロカーボン単量体のプラズマ重合を用いて、缶壁にその場で形成してもよい。フルオロカーボンポリマーフィルムをMDI缶の内側に吹き込んでバッグを形成してもよい。ETFE、FEPおよびPTFEのような各種フルオロカーボンポリマーをフィルム素材として利用することができる。

適切な硬化温度は、被覆のために選択したフルオロカーボンポリマー／ポリマーブレンドおよび用いる被覆法による。しかしながら、コイル被覆および吹き付け被覆の場合、約5～10分間のように約20分間まで、例えば約8分間または必要ならばそれ以上の間、ポリマーの融点を越える温度、例えば融点より約50℃上の温度が一般に必要である。上記の好ましいおよび特に好ましいフルオロカーボンポリマー／ポリマーブレンドの場合、約300～約400℃、例えば約350～約380℃の硬化温度が適しており、プラズマ重合の場合、約20～約100℃の温度が一般的に用いられる。

フルオロカーボンポリマーは、フルオロカーボンモノマーのプラズマ重合を用いて缶表面のその場で形成させることもできる。フルオロカーボンポリマーフィルムはバッグを形成するように缶の内側に吹き付けることができる。フィルムとしては、ETFE、FEP、及びPTFEのようなフルオロカーボンポリマーが利用できる。

ここに教示するMDIは、一般的な缶をフッ素化ポリマーで被覆された缶に置き換えて、従来の方法（例えば、Byronの上記文献および米国特許第5,345,980号参照）によって製造しうる。すなわち、ジプロピオン酸ベクロメタゾンおよび配合物の他の成分を、フッ素化ポリマー／ポリマーブレンドで被覆されたエアゾール缶に充填する。適所をクリンプするキャップアセンブリーを缶に取り付ける。液状フルオロカーボン噴射剤中の薬剤の懸濁液は、米国特許第5,345,980号（参照することによってここに記載されたものとする）で教示されるような計量バルブを通して導入しうる。

ここで教示するフルオロカーボンで内部が被覆されたMDIは、現在臨床で使用されている非被覆MDIと同様に医学的慣行で用いられる。しかしながら、ここで教示するMDIは、MDI装置の内壁および部品に堆積または付着する傾向のある吸入薬剤配合物と、134aのようなヒドロフルオロアルカンフルオロカーボン噴射剤、およびわずかなまたは本質的に含まれない賦形剤とを共に含有するのにおよび投薬するのに特に有用である。特定の場合、例えば、患者が賦形剤に対してアレルギーであったり、あるいは薬剤が賦形剤と反応する場合、賦形剤を本質的に含まない吸入薬剤を投薬するのが有利である。

上記配合物を含有するMDI、MDI装置、およびそのようなMDI装置をぜん息のような呼吸器疾患の治療に用いることは、さらに本発明の別の態様を構成する。

本発明の精神を逸脱することなく上記の本発明を容易に変更しうることは当業者にとって明らかなことである。そのような変更を含めたここに記載のすべては保護される。

次の実施例は本発明を説明するものであり、本発明を限定するものではない。

実施例

実施例 1

標準の12.5ml MDI缶（プレスパート社、ノースカロライナ州キャリー）を下塗り（デュボ

10

20

30

40

50

ン851 - 204) で吹き付け被覆し (リピングストーン・コーティング社、ノースカロライナ州シャーロット)、ベンドール標準法に従って硬化し、FEPまたはPFA (各々、デュボン856 - 200および857 - 200) のいずれかをさらに吹き付け被覆し、ベンドール標準法に従って硬化した。被覆の厚さは約10 ~ 50 μm である。これらの缶の空気をパージし (PCT出願第W 094/22722 (PCT/EP94/00921) 号を参照)、バルブを適所でクリンプし、約8gのP134a中の約24mgのジプロピオン酸ベクロメタゾンの懸濁液をバルブを通して充填する。

実施例 2

標準の0.46mm厚さのアルミニウムシート (ユナイテッド・アルミニウム) をFEP (デュボン856 - 200) で吹き付け被覆し (デュボン、デラウェア州ウィルミントン)、硬化した。次に、このシートを缶 (プレスパート社、ノースカロライナ州キャリー) 中に深く引き延ばした。被覆の厚さは約10 ~ 50 μm である。これらの缶の空気をパージし、バルブを適所でクリンプし、約8gのP134a中の約60mgのジプロピオン酸ベクロメタゾンの懸濁液をバルブを通して充填する。

10

実施例 3

標準の12.5ml MDI缶 (プレスパート社、ノースカロライナ州キャリー) をPTFE - PESブレンド (デュボン) で単一被覆として吹き付け被覆し、ベンドール標準法に従って硬化する。被覆の厚さは約1 ~ 約20 μm である。これらの缶の空気をパージし、バルブを適所でクリンプし、約18.2gのP134a中の約68mgの超微粉碎ジプロピオン酸ベクロメタゾンの懸濁液をバルブを通して充填する。

実施例 4

標準の12.5ml MDI缶 (プレスパート社、ノースカロライナ州キャリー) をPTFE - FEP - ポリアミドイミドブレンド (デュボン) で吹き付け被覆し、ベンドール標準法に従って硬化する。標準の厚さは約1 ~ 約20 μm である。これらの缶の空気をパージし、バルブを適所でクリンプし、約18.2gのP134a中の約68mgの超微粉碎ジプロピオン酸ベクロメタゾンの懸濁液をバルブを通して充填する。

20

実施例 5

標準の12.5ml MDI缶 (プレスパート社、ノースカロライナ州キャリー) を、静電ガンを使用して、FEP粉末 (デュボンFEP532) で吹き付け被覆する。被覆の厚さは約1 ~ 約20 μm である。これらの缶の空気をパージし、バルブを適所でクリンプし、約6.1mgの水および約18.2gのP134a中の約68mgの超微粉碎ジプロピオン酸ベクロメタゾン-水和物の懸濁液をバルブを通して充填する。

30

実施例 6

標準の0.46mm厚さのアルミニウムシートをFEP - ベンゾグアナミンで吹き付け被覆し、硬化する。次に、このシートを缶中に深く引き延ばした。これらの缶の空気をパージし、バルブを適所でクリンプし、約6.1mgの水および約18.2gのP134a中の約68mgの懸濁液をジプロピオン酸ベクロメタゾン-水和物を通して充填する。

実施例 7

標準の12.5ml MDI缶 (プレスパート社、ノースカロライナ州キャリー) をPFA (ヘキストPFA - 6900n) の水性分散液で吹き付け被覆し、硬化する。被覆の厚さは約1 ~ 約20 μm である。これらの缶の空気をパージし、バルブを適所でクリンプし、約6.1mgの水および約18.2gのP134a中の約68mgの超微粉碎ジプロピオン酸ベクロメタゾン-水和物の懸濁液をバルブを通して充填する。

40

実施例 8

標準の12.5ml MDI缶 (プレスパート社、ノースカロライナ州キャリー) を、PTFE - PESブレンド (デュボン) で単一被覆として吹き付け被覆し、ベンドール標準法に従って硬化する。被覆の厚さは約1 ~ 約20 μm である。これらの缶の空気をパージし、バルブを適所でクリンプし、約182mgのエタノールおよび約18.2gのP134a中の約68mgの超微粉碎ジプロピオン酸ベクロメタゾン-水和物の懸濁液をバルブを通して充填する。

実施例 9

標準の12.5ml MDI缶 (プレスパート社、ノースカロライナ州キャリー) を、PTFE - FEP -

50

ポリアミドイミドブレンド（デュボン）で吹き付け被覆し、ベンドール標準法に従って硬化する。被覆の厚さは約1～約20 μ mである。これらの缶の空気をパージし、バルブを適所でクランプし、約182mgのエタノールおよび約18.2gのP134a中の約68mgの超微粉碎ジプロピオン酸ベクロメタゾン-水和物の懸濁液をバルブを通して充填する。

実施例10

標準の12.5ml MDI缶（プレスパート社、ノースカロライナ州キャリアー）を、静電ガンを使用して、FEP粉末（デュボンPEP532）で吹き付け被覆する。被覆の厚さは約1～約20 μ mである。これらの缶の空気をパージし、バルブを適所でクランプし、約182mgのエタノールおよび約18.2gのP134a中の約68mgの超微粉碎ジプロピオン酸ベクロメタゾン-水和物の懸濁液をバルブを通して充填する。

10

実施例11

標準の0.46mm厚さのアルミニウムシートをFEP-ベンゾグアナミンで吹き付け被覆し、硬化する。次に、このシートを缶中に深く引き延ばした。これらの缶の空気をパージし、バルブを適所でクランプし、約182mgのエタノールおよび約18.2gのP134a中の約68mgの超微粉碎ジプロピオン酸ベクロメタゾン-水和物の懸濁液をバルブを通して充填する。

実施例12

標準の12.5ml MDI缶（プレスパート社、ノースカロライナ州キャリアー）をPFA粉末（ヘキストPFA-6900n）の水性分散液で吹き付け被覆し、硬化する。被覆の厚さは約1～約20 μ mである。これらの缶の空気をパージし、バルブを適所でクランプし、約182mgのエタノールおよび約18.2gのP134a中の約68mgの超微粉碎ジプロピオン酸ベクロメタゾン-水和物の懸濁液をバルブを通して充填する。

20

実施例13

標準の12.5ml MDI缶（プレスパート社、ノースカロライナ州キャリアー）をPTFE-PESブレンド（デュボン）で単一被覆として吹き付け被覆し、ベンドール標準法に従って硬化する。被覆の厚さは約1～約20 μ mである。これらの缶の空気をパージし、バルブを適所でクランプし、約107mgのエタノールおよび約21.4gのP227中の約13.6mgの超微粉碎ジプロピオン酸ベクロメタゾンの懸濁液をバルブを通して充填する。

実施例14

標準の12.5ml MDI缶（プレスパート社、ノースカロライナ州キャリアー）をPTFE-FEP-ポリアミドイミドブレンド（デュボン）で吹き付け被覆し、ベンドール標準法に従って硬化する。被覆の厚さは約1～約20 μ mである。これらの缶の空気をパージし、バルブを適所でクランプし、約107mgのエタノールおよび約21.4gのP227中の約13.6mgの超微粉碎ジプロピオン酸ベクロメタゾンの懸濁液をバルブを通して充填する。

30

実施例15

標準の12.5ml MDI缶（プレスパート社、ノースカロライナ州キャリアー）を、静電ガンを使用して、PEP粉末（デュボンPEP532）で吹き付け被覆する。被覆の厚さは約1～約20 μ mである。これらの缶の空気をパージし、バルブを適所でクランプし、約107mgのエタノールおよび約21.4mgのP227中の約13.6mgの超微粉碎ジプロピオン酸ベクロメタゾンの懸濁液をバルブを通して充填する。

実施例16

標準の0.46mm厚さのアルミニウムシートをFEP-ベンゾグアナミンで吹き付け被覆し、硬化する。次に、このシートを缶中に深く引き延ばした。これらの缶の空気をパージし、バルブを適所でクランプし、約107mgのエタノールおよび約21.4mgのP227中の約13.6mgの超微粉碎ジプロピオン酸ベクロメタゾンの懸濁液をバルブを通して充填する。

40

実施例17

標準の12.5ml MDI缶（プレスパート社、ノースカロライナ州キャリアー）をPFA（ヘキストPFA-6900n）の水性分散液で吹き付け被覆し、硬化する。被覆の厚さは約1～約20 μ mである。これらの缶の空気をパージし、バルブを適所でクランプし、約107mgのエタノールおよび約21.4gのP227中の約13.6mgの超微粉碎ジプロピオン酸ベクロメタゾンの懸濁液をバルブを通して充填する。

50

実施例18～22

硫酸塩のような塩の遊離塩基または等価物の重量で約24mgのサルブタモールを、約364mgのエタノールおよび約18.2gのP134a中の12mgの超微粉碎ジプロピオン酸ベクロメタゾンー水和物とともにバルブを通して充填する以外は、実施例3～7を繰り返す。

実施例23～42

底が実質的に楕円状の改良された12.5mlのMDI缶（プレスパート社、ノースカロライナ州キャリー）を使用する以外は、実施例3～22を繰り返す。

使用を通じて放出投与量の有意な減少を示す未被覆缶へ充填した対照MDIに比べて、同様な使用条件下で試験したMDIからの投与量の放出は一定であることが分かる。

フロントページの続き

- (72)発明者 アシュースト, イアン シー .
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ド
ライブ グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内
- (72)発明者 ハーマン, クレイブ エス .
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ド
ライブ グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内
- (72)発明者 リー, リ - ポベット
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ド
ライブ グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内
- (72)発明者 イグナチウス, ロイ、ブリット
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ド
ライブ グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内

審査官 安井 寿儀

- (56)参考文献 特開平07 - 076380 (JP, A)
特表平07 - 501811 (JP, A)
国際公開第94 / 003153 (WO, A1)
特開平03 - 018376 (JP, A)
特表平07 - 502033 (JP, A)
特表平07 - 502034 (JP, A)
特表平06 - 501700 (JP, A)
米国特許第5202110 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61M 11/00
A61M 13/00
A61M 15/00
A61M 9/72
B65D 83/38