

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5448453号
(P5448453)

(45) 発行日 平成26年3月19日(2014.3.19)

(24) 登録日 平成26年1月10日(2014.1.10)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 M 15/00 (2006.01)

A 6 1 M 15/00

Z

請求項の数 13 (全 47 頁)

(21) 出願番号	特願2008-543912 (P2008-543912)	(73) 特許権者	397009934
(86) (22) 出願日	平成18年12月11日(2006.12.11)		グラクソ グループ リミテッド
(65) 公表番号	特表2009-518094 (P2009-518094A)		GLAXO GROUP LIMITED
(43) 公表日	平成21年5月7日(2009.5.7)		イギリス ミドルセックス ティーダブリ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2006/004623		ュ8 9ジーエス プレントフォード グ
(87) 国際公開番号	W02007/068900		レイト ウェスト ロード 980
(87) 国際公開日	平成19年6月21日(2007.6.21)	(74) 代理人	100091096
審査請求日	平成21年12月9日(2009.12.9)		弁理士 平木 祐輔
(31) 優先権主張番号	0525238.2	(74) 代理人	100105463
(32) 優先日	平成17年12月12日(2005.12.12)		弁理士 関谷 三男
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100140246
(31) 優先権主張番号	0623402.5		弁理士 橋本 康重
(32) 優先日	平成18年11月23日(2006.11.23)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤ディスペンサ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも一つのプリスタパックの開いたプリスタポケットから薬剤粉末を送達するのに適した薬剤ディスペンサ装置であって、

(a)ハウジングと、

(b)前記ハウジングに設けられた空気入口と、

(c)前記ハウジングによって閉じ込められた、それによって受入れ可能な少なくとも一つのプリスタパックの開いたプリスタポケットから薬剤粉末を分配する分配メカニズムと、

(d)前記分配メカニズムと関連付けられ、前記空気入口と連通しているマニホルドとを備え、前記マニホルドが、

(i)本体を備え、

(ii)前記本体が、チムニー入口及びチムニー出口を有するチムニーを画定して、前記チムニー入口から前記チムニー出口に気流を方向付け、

(iii)前記本体が、チャンバ入口及びチャンバ出口を有するチャンバをさらに規定し、

(iv)前記チムニー出口及び前記チャンバ入口が互いに並んで位置して、前記プリスタパックの前記開いたプリスタポケットが前記チムニー出口及び前記チャンバ入口に隣接して位置付けられたとき、前記気流が、前記開いたプリスタポケットを介して前記チムニー出口から前記チャンバ入口に方向付けられて、前記薬剤粉末を取り込み、かつ前記気流中の前記薬剤粉末を前記チャンバ入口から前記チャンバ出口に運搬し、

10

20

前記ディスペンサ装置を患者が吸入によって使用する間、前記ハウジングに設けられた前記空気入口のみを通して、前記気流が前記マニホールドの前記チムニーに引き込まれ、かつ、前記空気入口を通して前記マニホールドの前記チムニーに引き込まれる前記気流の一部のみが、前記チムニー出口を介して前記開いたプリスタポケットに向けられ、

前記チムニーと前記チャンバの間に互いに平行に配置された二つの細長いスロット状のブリード穴が設けられ、

前記二つのブリード穴は、前記気流の他の一部が該二つのブリード穴を通して前記チャンバ内に向けられて、取り込まれた前記薬剤粉末を運搬する前記気流の前記一部に破裂的に衝撃を与えるように設けられると共に、前記チャンバの内壁の方向に向けられて、前記気流の前記他の一部が前記チャンバの境界面の周りを流れて該境界面に隣接してシース状の空気のブランケットを形成するように設けられる、薬剤ディスペンサ装置。

10

【請求項 2】

前記ハウジングがシェルの半割り部分二つの噛み合うアセンブリを備える、請求項 1 に記載の薬剤ディスペンサ装置。

【請求項 3】

前記空気入口が保護グリルを備える、請求項 1 又は 2 のいずれか一項に記載の薬剤ディスペンサ装置。

【請求項 4】

前記マニホールドチムニー入口が、前記空気入口と隣接して設けられた請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の薬剤ディスペンサ装置

20

【請求項 5】

前記ハウジングが、前記空気入口を除いて、空気がその中に入ることに對する比較的気密の障壁となる、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の薬剤ディスペンサ装置。

【請求項 6】

前記マニホールドが、マウスピースと前記分配メカニズムの中間の位置で前記ハウジング内に位置する、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の薬剤ディスペンサ装置。

【請求項 7】

前記分配メカニズムが、それによって受入れ可能な複数のプリスタパックそれぞれの開いたプリスタポケットから薬剤粉末を送達するためのものであり、前記マニホールドがチムニー出口及びチャンバ入口の対を複数備え、前記対がそれぞれ、前記複数のプリスタパックのうち一つの開いたプリスタポケットと関連付けられた、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の薬剤ディスペンサ装置。

30

【請求項 8】

前記空気入口の断面積が、吸入による使用の際、前記気流が前記マニホールドを通過してその中に引き込まれる前記マニホールドの任意の部分の断面積よりも大きい、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の薬剤ディスペンサ装置。

【請求項 9】

前記チムニー出口及び／若しくはチャンバ入口が、本質的に円形の輪郭を規定し、1 から 7mm の直径を有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の薬剤ディスペンサ装置。

【請求項 10】

40

前記チムニー出口及び／若しくはチャンバ入口が、前記本質的に円形の輪郭にまたがるクロスピースを備える、請求項 9 に記載の薬剤ディスペンサ装置。

【請求項 11】

前記マニホールドが高密度ポリエチレンから造られた、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の薬剤ディスペンサ装置。

【請求項 12】

前記マニホールドが、全体的に又は部分的に、フルオロポリマー材料でコーティングされた、及び／又は該材料から成る、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の薬剤ディスペンサ装置。

【請求項 13】

50

前記フルオロポリマー材料が、テトラフルオロエチレン(PTFE)、フッ化エチレンプロピレン(FEP)、過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)、フッ化ビニルジエン(PVDF)、塩素化エチレンテトラフルオロエチレン、及びそれらの任意の混合物から成る群から選択された、一つ又は複数のモノマー単位を倍数含む、請求項12に記載の薬剤ディスペンサ装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本出願は、2005年12月12日出願の英国特許出願第0 525 238.2号、及び2006年11月23日出願の英国特許出願第0 623 402.5号の優先権を主張し、それら出願の全内容を参照により本明細書に組み込む。

【0002】

本発明は、例えばブリスタパック状の薬剤キャリアから、乾燥粉末薬剤を分配するためのマニホルドを組み込んだ薬剤ディスペンサ装置に関する。マニホルドは、患者が吸入するための薬剤粉末を、例えば、開いたブリスタポケットからディスペンサのマウスピースに、またそこから患者が吸入するために有効に放出するのを助ける。

【背景技術】

【0003】

薬剤を投与する際、例えば気管支拡張治療の際に、吸入装置を使用することは良く知られている。そのような装置は、一般に、薬剤キャリアがその中に位置する本体又はハウジングを備える。既知の吸入装置としては、薬剤キャリアが、乾燥粉末の形態の薬剤を収容する多数のブリスタポケットを含むブリスタパックであるものが挙げられる。そのような装置は、一般的に、一つ又は複数のブリスタポケットを開くことによって薬剤用量にアクセスするためのメカニズムを含む。メカニズムは、例えば、ブリスタパックのベースシートから蓋シートを剥がす、穿孔手段又は剥離手段のどちらかを備える。その結果、粉末の薬剤は、開いたブリスタポケット(一つ又は複数)から遊離され、吸入するために患者に送達される。

【0004】

上述のタイプの吸入装置は、中に収容された粉末を遊離するため、一つ又は複数の開いたブリスタポケットに気流を案内し、続いて、患者が吸入するためにその遊離粉末をマウスピースに案内する、一般にマニホルドと称される要素を備える。マニホルドの特徴は、粉末を有効に遊離することを保証することと、続いてその遊離粉末をマウスピースに案内することとの両方において重要であることが理解される。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

出願人は、ここで、マニホルドの形態が遊離薬剤粉末の粒径特性に影響を及ぼす可能性があり、その特性は薬学的に重要であることが知られていることを理解している。特に、出願人は、細粒分がマニホルドの形態によって影響を受ける場合があることを理解している。当該技術において知られているように、「細粒分」、すなわちFP分は、一般に、「呼吸に適した」サイズのものである、エアロゾル化した薬剤の所与の用量中における粒子の比率を指す。マニホルドの形態は、マウスピースにおいて患者が吸入できるようになった遊離粉末のFP分を増加させるように作用することが望ましい。

【0006】

一つの態様では、出願人は、マニホルドの性能(例えば、分配された薬剤粉末のFP分)は、吸入に使用するディスペンサ装置に入る気流のすべてを、可能な限り、中に収容された薬剤粉末を遊離させるために開いたブリスタポケットと連通するマニホルドに方向付けることによって改善することができることを考える。特に、出願人は、空気入口を設け、吸入に使用するディスペンサ装置に入る気流がすべてそこを通過して、マニホルドのチムニー構

10

20

30

40

50

成要素を介してマニホルド内に方向付けられるように、ディスペンサ装置のハウジングを配置することが有益であると考える。そのような空気入口を使用して、気流をマニホルドのチムニー内に排他的に方向付けることで、マニホルドに入り、次に開いたブリスタポケットにおいて方向付けられる気流が良好に制御され、結果として、マニホルドの性能の良好な一貫性が保たれ、微調整が可能になる。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の一つの態様によれば、少なくとも一つのブリスタパックの開いたブリスタポケットから薬剤粉末を送達するのに適した薬剤ディスペンサ装置であって、

(a)ハウジングと、

(b)前記ハウジングに設けられた空気入口と、

(c)前記ハウジングによって閉じ込められた、それによって受入れ可能な少なくとも一つのブリスタパックの開いたブリスタポケットから薬剤粉末を分配する分配メカニズムと、

(d)前記分配メカニズムと関連付けられ、前記空気入口と連通しているマニホルドとを備え、マニホルドが、

(i)本体を備え、

(ii)前記本体が、チムニー入口からチムニー出口に気流を方向付けるため、前記チムニー入口及び前記チムニー出口を有するチムニーを規定し、

(iii)本体が、チャンバ入口及びチャンバ出口を有するチャンバをさらに規定し、

(iv)前記ブリスタパックの前記開いたブリスタポケットがチムニー出口及びチャンバ入口に隣接して位置付けられたとき、前記気流が、開いたブリスタポケットを介してチムニー出口からチャンバ入口に方向付けられて、前記薬剤粉末を取り込み、かつ気流中の薬剤粉末をチャンバ入口から前記チャンバ出口に運搬することができてもよいように、チムニー出口及び前記チャンバ入口が互いに並んで位置し、

ディスペンサ装置を患者が吸入によって使用する間、ハウジングに設けられた空気入口のみを通して、気流がマニホルドのチムニーに引き込まれる、薬剤ディスペンサ装置が提供される。

【0008】

少なくとも一つのブリスタパックの開いたブリスタポケットから薬剤粉末を送達するのに適した、薬剤ディスペンサ装置が提供される。

【0009】

薬剤ディスペンサ装置は、任意の適切な形状又は形態を有することができるハウジングを備える。好ましい一つの形態は、蝶番付きか、あるいは他方から完全に分離可能な一つの半割り部分のどちらかであってもよい、シェルの半割り部分二つの噛み合うアセンブリによって形成される、シェル状のハウジングである。ハウジングは、任意の適切な材料から形成されるが、最も一般的には、比較的堅牢であり、ただし大量生産プロセスによって容易に製造もされるプラスチックポリマー材料を含む。

【0010】

ハウジングは空気入口を備える。これは、一般的に、ハウジングの壁に設けられた、適切な形状及びサイズの穴（一つ又は複数）の形態を取る。空気入口は、適切には、通常の使用の間、一般的にユーザの指及び/又は親指によって覆われたり塞がれたりすることがない位置にあるように位置付けられる。空気入口は、適切には、閉塞を防ぎ、及び/又はごみ及び他の粒子状汚染物質の望ましくない流入を最小限に抑えるように作用する、保護グリル又は他の機構によって、少なくとも部分的に覆われる。

【0011】

ハウジングによって閉じ込められて、それによって受入れ可能な少なくとも一つのブリスタパックの開いたブリスタポケットから薬剤粉末を分配する、分配メカニズムが提供される。適切な分配メカニズムの詳細は以下の記載によって提供される。

【0012】

10

20

30

40

50

分配メカニズムと関連付けられ、かつ空気入口と連通（すなわち、流体/気流連通）して、マニホールドが提供される。

【 0 0 1 3 】

マニホールドは、一般に薬剤ディスペンサ装置によって受け入れられるようにサイズ及び形状が決められた本体を備え、その中に、一般的には構成要素部分を備える。マニホールド自体は、単一の一体的な構成要素として、あるいは隣接した構成要素のサブアセンブリ又は一部として含まれてもよく、一般的には、成型部品として形成される。

【 0 0 1 4 】

態様では、マニホールドは、薬剤ディスペンサ装置の他の構成要素と一体であるか、あるいはそれらから分離可能である。一つの態様では、マニホールドは、分離可能なスナップ嵌め構成要素として薬剤ディスペンサ装置に提供され、マニホールド及び/又は薬剤ディスペンサ装置は、この取付け様式を可能にするスナップ嵌め機構（例えば、ディスペンサ装置の本体上に位置する）を備える。

【 0 0 1 5 】

適切には、マニホールドは、患者によって吸入される形態の薬剤を送達するためのマウスピースと、プリスタパックの開いたプリスタポケットがそこでマニホールドに与えられる（すなわち、その薬剤内容物がそこでアクセスされ、取り込まれてもよい）開放ステーションとの間の位置で、薬剤ディスペンサ装置に受け入れられるように配置される。適切には、マニホールドは、スナップ嵌めされたマニホールドとマウスピースのサブアセンブリを形成するなど、マニホールドをマウスピースにスナップ嵌めできるようにする、スナップ嵌め機構を備える。

【 0 0 1 6 】

マニホールドの本体は、チムニー入口及びチムニー出口を有するチムニーを規定する。使用の際、空気は、チムニー入口を通して引き込まれて（例えば、患者が吸入した結果として）、中に気流を作り出す。チムニーは、その気流をチムニー入口からチムニー出口に方向付けるように作用する。

【 0 0 1 7 】

マニホールドの本体は、チャンバ入口及びチャンバ出口を有するチャンバも規定する。空気及びそれに取り込まれた薬剤粉末（以下を参照）は、チャンバ入口を通してチャンバ出口に達してもよい。マウスピースは、一般に、チャンバ出口に隣接して位置する。一つの特定の態様では、本体のチャンバ出口を規定する部分及びマウスピースは、共通の構成要素を備える。

【 0 0 1 8 】

前記プリスタパックの前記開いたプリスタポケットがチムニー出口及びチャンバ入口に隣接して位置付けられたとき、気流が、開いたプリスタポケットを介してチムニー出口からチャンバ入口に方向付けられて、薬剤粉末内容物を取り込んでもよいように、チムニー出口及びチャンバ入口は互いに並んで（すなわち、隣接するか、又は近接して）位置する。それによって、そのように取り込まれた薬剤粒子の輸送が、チャンバ入口からチャンバ出口への気流内で可能になる。

【 0 0 1 9 】

マニホールドは、一つを超えるチムニー出口及びチャンバ入口を規定してもよく、一般的に、マニホールドが、一つを超える開いたプリスタポケットから一度に薬剤を分配する薬剤ディスペンサ装置とともに使用するように設計されている場合に、一つを超えるチムニー出口及びチャンバ入口が規定される。一般的には、並んで位置する一つのチムニー出口及び一つのチャンバ入口が、開いたプリスタポケットそれぞれから粉末を分配するために設けられる。

【 0 0 2 0 】

一つの態様では、本明細書のマニホールドは、複数のプリスタパックそれぞれの開いたプリスタポケットから薬剤粉末を送達する薬剤ディスペンサ装置に使用するのに適しており

10

20

30

40

50

、マニホールドは、チムニー出口及びチムニー入口の複数の対を備え、前記対はそれぞれ、前記複数のプリスタパックのうち一つの開いたプリスタポケットと関連付けられる。したがって、例えば、対のそれぞれ一つが単一の細長いストリップ状のプリスタパックと関連付けられた、一対の開いたプリスタポケットから粉末を分配するように配置された本明細書の好ましい薬剤ディスペンサ装置では、マニホールドは、それぞれ互いに並んで位置する、一対のチムニー出口と関連付けられたチャンバ入口とを備える。

【0021】

本明細書の薬剤ディスペンサ装置は、ハウジングに設けられた空気入口のみを通して、気流がマニホールドのチムニーに引き込まれるようにする。すなわち、マニホールドに流れ込む空気はすべて、空気入口及びマニホールドのチムニーを介して引き込まれる。

10

【0022】

したがって、そのように使用する間、患者はマウスピースを通して吸入し、それがマニホールド内に負圧を作り出し、それによって、空気がディスペンサ装置の外部から空気入口を通り、マニホールドのチムニーに引き込まれる。次に、その気流の少なくとも一部は、開いたプリスタポケットを介してチムニー出口からチャンバ入口に方向付けられて、プリスタポケットの薬剤粉末内容物を取り込む。

【0023】

好ましくは、空気入口は、ディスペンサ装置を患者が吸入によって使用する間、薬剤ディスペンサ装置内への、特に開いたプリスタポケットへの、気流の唯一の（すなわち、固有の）入口点となる。したがって、適切には、他の空気入口又は他の空気入口点はハウジングに設けられず、ハウジング自体は、任意の他の手段によって外気がその中に入ることに對する比較的気密の障壁となる。

20

【0024】

一つの態様では、空気入口を通してマニホールドのチムニーに引き込まれた気流はすべて、次に、チムニー出口を介して開いたプリスタポケットに方向付けられる。

【0025】

しかし、別の好ましい態様では、マニホールドの幾何学形状は、マニホールドのチムニーへの空気入口を通してマニホールドに入る気流のある割合のみが、チムニー出口を介して開いたプリスタポケットに向けて方向付けられるように決められる。好ましくは、流出気流をチャンバ内に方向付けて、取り込まれた薬剤粉末を運搬する気流に分裂的に衝撃を与えてもよいように、一つ又は複数のブリード穴がチムニーとチャンバの間に設けられる。

30

【0026】

適切には、マニホールドのチムニーへの空気入口からマニホールドに入る気流全体の3~50%、好ましくは5~25%（例えば、約20%）が、チムニー出口を介して開いたプリスタポケットに向けて、またそこからチャンバ入口を介してチャンバ内に方向付けられる。すなわち、気流全体の97~50%、好ましくは、95~75%（例えば、約80%）は、一つ又は複数のブリード穴を通してチャンバ内に方向付けられる。

【0027】

本明細書のマニホールドは、患者が吸気して、マニホールドを通して気流及び流出気流を作り出す、薬剤ディスペンサ装置に使用するのに適している。本明細書のマニホールド及び薬剤ディスペンサ装置は、呼吸能力が比較的弱い患者（例えば、喘息患者）が使用するのに適するように設計される。一般的な喘息患者は、薬剤ディスペンサ装置を通して約30~100リットル/分の流量を達成することがある。

40

【0028】

一般的に、マニホールドは、60リットル/分のチムニーに入る一般的な気流に対して、1~5kPa（例えば、2~3kPa）の通気抵抗をもたらし、その場合、気流の約10%の流量が開いたポケットを通るように方向付けられる。チムニーに入る気流はさらに異なることがあり、一般的には30~100リットル/分である。

【0029】

使用の際、患者が達成可能な圧力降下及び流量は、マニホールド及び/又は薬剤ディスペ

50

ンサ装置の通気抵抗のレベルと、患者の呼吸能力(呼吸力)との両方に応じて決まることが理解されるであろう。以下の記載から理解されるように、マニホールドに設けられた一つ又は複数のブリード穴は、特に、マニホールドの全体的な通気抵抗を制御するのに使用されてもよい。

【0030】

特定のマニホールド及び/又は薬剤ディスペンサ装置の通気抵抗率は、圧力降下(kPa単位)の平方根を流量(リットル/分単位)で割ることによって求めることができる。患者が深く息を吸い、それによって薬剤粒子(ディスペンサ装置から送達される)を肺に運搬することができるため、マニホールド及び/又は薬剤ディスペンサ装置の通気抵抗率は低いことが一般に好ましい。

10

【0031】

適切には、薬剤ディスペンサ装置のハウジングに設けられる空気入口の断面積は、入って来る空気がマニホールド内(その下流)で直面するマニホールドの任意の部分の断面積よりも大きい(例えば、少なくとも1.5倍、好ましくは2倍)。したがって、空気入口の断面積は、適切には、チムニーの断面積、チムニー出口と一つ又は複数のブリード穴との断面積の合計、並びにチャンバの断面積のどれよりも大きい。このための理論的根拠は、その結果、空気入口がディスペンサ装置を通る気流を抑制するか、又は別の方法でその性質に影響を及ぼすように作用することができず、したがって、気流(及び気圧など)の制御はすべて、マニホールドの幾何学形状及びレイアウト(任意のマニホールド部品の断面積の選択を含む)の結果であるということである。

20

【0032】

チムニー出口及びチャンバ入口の正確な向きは、プリスタポケットの形状、及びポケット内に方向付けられた気流に薬剤粉末粒子を取り込む所望の機能によって、ある程度決まるであろうことが理解されるであろう。一つの態様では、開いたプリスタポケットは一般に細長い楕円形の輪郭を有し、また、チムニー出口及びチャンバ入口は並んで位置し、使用の際、細長い楕円形の開いたポケットの輪郭の向かい合った端部の上に位置付けられる。

【0033】

チムニー出口及びチャンバ入口の形状及び寸法は、プリスタポケットの形状、及びポケットを通る気流に薬剤粒子を取り込む所望の機能によって、ある程度決まるであろうことも理解されるであろう。チムニー出口及びチャンバ入口の断面積を低減することによって、通気抵抗が増加する代わりに、また場合によってはポケットの空虚化性能が低減する代わりに、FP分の性能を改善することができる。一つの態様では、チムニー出口及びチャンバ入口は本質的に円形の輪郭を規定し、1~7mm、特に2~5mmの直径を有する。卵形、長方形、縁部が丸い長方形、及び三日月形など、チムニー出口及びチャンバ入口の他の輪郭形状も想到される。

30

【0034】

適切には、本明細書のマニホールドのチムニーは、開いたプリスタポケットにおいて気流に乱流を作り出すように配置される。すなわち、チムニーは、使用の際、開いたプリスタポケットにおいて乱気流が与えられるように配置される。そのような乱気流は、開いたプリスタポケットの薬剤粉末内容物の取込みを助け、それによって、薬剤粉末内容物を出してポケットを空にするのを助ける。

40

【0035】

一つの態様では、乱流は、せん断応力が作り出された結果として発生し、気流による薬剤粉末の取込みを助ける。せん断応力は、一般に、気流の方向に垂直な速度勾配を意味するものとして規定される。したがって、せん断応力が高い(「高せん断」)領域は、比較的短い距離における速度勾配が比較的大きい領域である。

【0036】

そのような乱流が存在することは、薬剤粉末が非凝集性の粉末成分(例えば、非粘着性のもの、又は緩く結合しているのみの、例えば凝塊形成していないもの)を含む場合に特

50

に有益であり得る。本明細書のマニホールド及び薬剤ディスペンサ装置によって送達される特定の粉末の凝集性を定量化するため、周知のカーインデックス(Carr Index)が使用されてもよい。カーインデックスを測定する方法は、次の参考文献、Carr, R L(1965)Chem Eng 72(1)page 162、Carr, R L(1965)Chem Eng 72(2)page 69、及び、Pharmaceutics:The Science of Dosage Form(1988)Ed.Aulton, M E, Churchill Livingstone, New Yorkに記載されている。

【0037】

本明細書の一つの態様では、乱流は、開いたプリスタポケットにおいて気流をそれぞれ方向付ける複数のチムニー出口をチムニーに設けることによって、開いたプリスタポケットにおいて作り出される。一つの特定の態様では、複数のチムニー出口は、使用の際、複数の気流の噴流が互いに向けて方向付けられて、乱流による(例えば、高せん断の)相互作用を生じるようにして位置付けられる。複数のチムニー出口(したがって、複数の気流の噴流)は、適切には、互いに対してある角度()で位置付けられ、ここで、 は、一般的に $150^{\circ} \sim 30^{\circ}$ 、好ましくは $120^{\circ} \sim 60^{\circ}$ である。

10

【0038】

本明細書の別の態様では、乱流は、非線形の気流を生じるようにチムニー及び/又はチムニー出口を形作ることによって、開いたプリスタポケットにおいて作り出される。一つの特定の態様では、チムニー及び/又はチムニー出口は、本質的に乱流のらせん状(例えば、渦状)の気流を生じるように形作られる。

【0039】

20

本明細書の更なる態様では、非線形の気流を分裂的に作り出すため、チムニー内に、及び/又はチムニー出口に障害物が位置付けられる。一つの特定の態様では、クロスピース又はディバイダ(例えば、ナイフの刃状)がチムニー内に、及び/又はチムニー出口に設けられて、気流を分裂させ、せん断応力の高い乱流領域を生じる。

【0040】

適切には、本明細書のマニホールドのチムニーは、開いたプリスタポケットにおいて、気流中に加速領域又は減速領域を作り出すように配置される。すなわち、チムニーは、使用の際、加速気流又は減速気流が開いたプリスタポケットにおいて与えられるように配置される。そのような加速気流又は減速気流(乱流であるか否かに関わらず)は、開いたプリスタポケットの薬剤粉末内容物の取込みを助け、それによって、薬剤粉末内容物を出してポケットを空にするのを助ける。

30

【0041】

チムニー出口及びチャンバ入口はそれぞれ、一つ又は複数の単純な開口部(すなわち、アパーチャ)を備えてもよく、あるいは、態様では、それらの一方又は両方の開口部(一つもしくは複数)に設けられた「クロスピース」(例えば、十字形)など、特定の機構が設けられてもよい。

【0042】

適切には、マニホールドのチムニー及びチャンバは、互いに並んで、又は上下に重なって配置され、それによって、以下により詳細に記載するように、(i)チムニー出口及びチャンバ入口が互いに並んで位置し、(ii)一つ又は複数のブリード穴がチムニーとチャンバの間に設けられるための要件の助けとなる。

40

【0043】

本明細書のマニホールドは、取り込まれた薬剤粉末が、チャンバ入口からチャンバ出口に気流によってチャンバを介して運搬されることを規定する。流出気流がチャンバ内に方向付けられて、取り込まれた薬剤粉末を運ぶ気流に分裂的に衝撃を与えてもよいように、一つもしくは複数のブリード穴(又は通路/チャンネル)が好ましくはチムニーとチャンバの間に設けられる。そのように配置された一つ又は複数のブリード穴が存在することで、マニホールドの全体的な性能(例えば、FP分の性能)が改善される。

【0044】

特に、流出気流が、チャンバ内の取り込まれた薬剤粉末の分解を促進する(例えば、脱

50

凝集又は脱凝塊形成する)ことが有益である。特に、チムニーからの流出気流をチャンバに導入した結果として起こる、微分力の領域への取り込まれた薬剤粉末の暴露が、チャンバ内における所望の粉末分解を促進するのを助ける。そのような分解の促進は、薬剤粉末が凝集性の粉末成分を含む(例えば、互いに結合する傾向がある粒子を含むもの、又は粒子が凝塊形成しているもの)場合に特に有益であり得る。

【0045】

一つ又は複数のブリード穴が設けられた場合、使用の際、マニホルドのチムニーに入る気流全体が、開いたプリスタポケットに方向付けられて薬剤粉末を取り込む部分と、流出空気として一つ又は複数のブリード穴を通るように方向付けられる部分とに「分離される」ことが理解されてもよい。マニホルドは、これらの「分離された」部分それぞれを構成する気流全体の比率を決定し、それによってマニホルドの性能の微調整を可能にするように、微調整されてもよい。

10

【0046】

従来技術のマニホルド(先行特許出願公報WO98/30262、WO98/11929、WO02/102,444、US-A-2,587,215、US-A-5,383,850、EP-A-1,106,196、WO94/08552、WO94/11044、US-A-5,590,645、及びUS-A-5,113,855に記載されているものを含む)は、チャンバ又はマウスピース要素へのブリード穴を備えるものとして記載されているが、これらの従来技術のマニホルドはすべて、使用の際、外部環境と直接連通している空気入口を通して(すなわち、外部から)流出空気を引き込む。対照的に、チムニーとチャンバの間に一つ又は複数のブリード穴を備えた本明細書のマニホルドは、マニホルド内への気流がすべてチムニーを介し、それが次に、その気流全体を、「開いたプリスタに方向付けられた」空気部分(チムニー出口及びチャンバ入口を介する)と、「流出」空気部分(一つ又は複数のブリード穴を介してチャンバに至る)とに「分離」するように作用する。したがって、流出空気の量とその比率(チムニーに入る気流全体に対して)を良好に制御することが可能である。

20

【0047】

適切には、一つ又は複数のブリード穴は、チムニー及びチャンバに共通の(かつ、それらの間のディバイダとして作用する)壁に設けられる。適切には、チムニー及びチャンバは共通の壁を共有し、一つ又は複数のブリード穴の少なくとも一つ、一層好ましくはすべてが前記共通の壁に設けられる。

【0048】

一つ又は複数のブリード穴は、一般的に、 $1\sim 35\text{mm}^2$ 、好ましくは $10\sim 30\text{mm}^2$ 、最も好ましくは $15\sim 25\text{mm}^2$ の合計断面積(すなわち、すべてのブリード穴の断面積を合計したもの)を有する。一つ又は複数のブリード穴は、楕円形、円形、D字形、及び細長いスロットを含む、任意の適切な輪郭を規定してもよい。

30

【0049】

一つの態様では、一つもしくは複数のブリード穴は円形又は卵形であり、各ブリード穴は、 $1\sim 7\text{mm}$ 、好ましくは $2\sim 5\text{mm}$ の直径を有する。別の態様では、一つもしくは複数のブリード穴はD字形であり、 $1\sim 10\text{mm}$ 、好ましくは $3\sim 7\text{mm}$ の最大直径を有する。別の態様では、一つもしくは複数のブリード穴は、細長いスロットを含むか、又はそれから成り、各々が $1\sim 20\text{mm}$ 、好ましくは $3\sim 10\text{mm}$ の長さ、 $0.5\sim 3\text{mm}$ 、好ましくは $0.7\sim 2\text{mm}$ の幅とを有する。

40

【0050】

一つの特定の態様では、平行に配置された二つの細長いスロット状のブリード穴が、チムニーとチャンバの間に設けられる。好ましくは、平行な細長いスロット状のブリード穴は、チャンバ内の気流に平行に配置される。

【0051】

一つの態様では、一つ又は複数のブリード穴は、チムニー出口及び/又はチャンバ入口に隣接して(すなわち、その隣に)設けられる。

【0052】

別の態様では、一つ又は複数のブリード穴は、チムニー出口及び/又はチャンバ入口から間隔を置いて配置される。一般的に、一つ又は複数のブリード穴とチャンバ入口との間

50

隔は、チャンバ入口からチャンバ出口までで測定したチャンバの長さの少なくとも10%、好ましくは少なくとも20%、より好ましくは少なくとも30%に相当する。

【0053】

一つの態様では、ブリード穴の一つ又は複数のチャンバの壁に向けて方向付けられ、それによって、その壁に近接した高せん断領域を作り出し、粒子を前記壁と衝突させる。好ましくは、チャンバの全体的な幾何学形状は、気流をこれらの高せん断領域内に方向付け、及び/又は壁との衝突を引き起こすように決められる。流出空気をマニホルドの壁に方向付けることの追加の利点は、壁の上に薬剤粒子が堆積するのを防ぐということである。

【0054】

複数のブリード穴が設けられる場合、これらは、結果として得られる流出噴流が互いに相互作用して、高せん断領域を作り出すように、互いに向けて適切に方向付けられる。好ましくは、チャンバの全体的な幾何学形状は、気流がこれらの高せん断領域内に方向付けられるように決められる。

【0055】

適切には、使用の際、一つ又は複数のブリード穴は、一つ又は複数の空気の噴流を方向付けてチャンバの少なくとも一つの内表面に衝撃を与えて、チムニーに入る空気の流量が60リットル/分のとき、3Pa超過の少なくとも一つの高せん断区域をそこに作り出す。

【0056】

適切には、使用の際、ポケットからの薬剤粉末は、チャンバ内の前記少なくとも一つの高せん断区域内に方向付けられて、薬剤粉末に凝塊形成した粒子がある場合、それが分解される。

【0057】

適切には、使用の際、少なくとも一つの高せん断区域は、チャンバの前記少なくとも一つの内表面上における粉末の堆積を低減するように作用する。

【0058】

そのような一つ又は複数のブリード穴を設けることによって、気流の一部(元々チムニーに引き込まれたもの)が開いたブリスタポケットを横断して引き込まれないため、通気抵抗の低減ももたすことが理解されるであろう。したがって、ブリード穴を設けることは、場合によっては、薬剤内容物を出して開いたブリスタポケットを空にする効果に影響を与えることがある。したがって、一つ又は複数のブリード穴を設けることによって、加速気流領域を作り出すこと(チャンバ内における粉末の分解には効果的である)と、通気抵抗を低減する(ならびに、場合によってはポケットの空虚化に影響を与える)ことは、折り合いが付けられなければならない。概して、マニホルドの通気抵抗は、チムニーに入る空気の最小流量が30リットル/分のとき、ポケットの空虚化に関して妥協するレベルよりも下まで低減されるべきではない。

【0059】

一般的に、本明細書のマニホルドは、チムニーに入る気流の3~50%、好ましくは5~25%(例えば、約20%)が、チムニー出口を介して開いたブリスタポケットに向けて方向付けられるように配置される。したがって、気流の残りは開いたブリスタポケットに向けて方向付けられず、その代わりに、一つ又は複数のブリード穴を通過してチャンバに至る。一般用語では、凝集性が弱い粉末の場合、凝集性が強い粉末の場合よりも少ない気流がポケットを通るように方向付けられることが望ましい。

【0060】

本明細書の態様では、マニホルドの任意の入口、出口、及び/又は一つもしくは複数のブリード穴のサイズ及び/又は位置は、使用の際の、ポケットを通る気流、及び/又は通気抵抗、及び/又はマニホルド内のせん断の所望のレベルを達成するように調整される。そのような調整は、マニホルドを通して送達される薬剤粉末の凝集性などを考慮に入れてもよいことが理解されるであろう。

【0061】

それに加えて、チャンバ内での粉末の分解は、チャンバの幾何学形状及び形状が独りで

10

20

30

40

50

に高い差異力の(例えば、高せん断)領域を作り出すように決められた場合に、さらに促進されてもよい。気流及びその中を流れる取り込まれた粉末が、チャンバの壁に衝突しやすいように、チャンバの直径及び/又は形状が、その長さに沿って(すなわち、それが規定する気流の経路に沿って)適切に変化する場合に、適切な高せん断領域が作り出されてもよい。壁自体において気流速度は事実上ゼロであるので、壁とのそのような衝突は常に高せん断領域である(すなわち、高速の気流が低速の気流に隣接する)。

【0062】

別の態様では、粉末の分解は、加速気流又は減速気流の領域が中に作り出されるようにチャンバが配置された場合に、チャンバ内でさらに一層促進されてもよい。すなわち、気道及び取り込まれた粉末が、チャンバの中を流れる際に加速気流又は減速気流の領域に直面する場合に、粉末の分解が促進される。好ましくは、チャンバの全体的な幾何学形状は、取り込まれた粒子を運ぶ気流をこれらの加速気流領域内に方向付けるように決められる。

10

【0063】

使用中、本明細書のマニホールド内に加速気流又は減速気流が存在することなどが、患者の吸入プロフィール又はマニホールドの幾何学形状に応じて決まる可能性があることが理解されるであろう。したがって、緩慢な吸入から迅速な吸入までの変化を伴う患者の吸入プロフィールは、加速気流の「患者が作り出した」領域をもたらすであろう。他方では、動きの速い気流の領域に隣接して動きの遅い気流の領域が作り出される結果をもたらす(あらゆる患者の吸入プロフィールに対して)マニホールドの幾何学形状により、加速気流の所望の領域が得られる。あるいは、マニホールドは、特定の気流圧力にตอบสนองして開くフラップ又はバルブなどの機構を備え、それによって、ゼロフロー(すなわち、フラップ又はバルブが閉じている)から許容フロー(すなわち、フラップ又はバルブが開いている)への「加速」を作り出してもよい。

20

【0064】

適切には、使用の際、マニホールドは、ユーザの吸入プロフィールの影響を修正して、粉末がブリスタポケット内でエアロゾル化されるときに直面する加速を増加させるように配置される。

【0065】

適切には、使用の際、マニホールドは、ユーザの吸入プロフィールの影響を修正して、粉末がブリスタポケットから患者へとチャンバを通して移動するときに直面する加速を増加させるように配置される。

30

【0066】

所与の患者吸入プロフィールに対して、加速気流領域を生じさせる強化された傾向は、適切には、チャンバの断面積(例えば、直径)がフローの方向で低減された場合に作り出されてもよい。より小さな断面積は、所与の流量に対して空気がより高い速度を有することを意味することが、理解されるであろう。したがって、所与の吸入プロフィールに対する加速は比例的に大きくなるであろう。

【0067】

チャンバの断面積(例えば、直径)が直径の点で異なって、例えば、気流及びその中を流れる取り込まれた粉末がより狭い断面積に直面するように、その長さに沿って(すなわち、それが規定する気流の経路に沿って)狭くなるように、あるいは、気流及びその中を流れる取り込まれた粉末がより広い断面積に直面するように、その長さに沿って(すなわち、それが規定する気流の経路に沿って)広くなるように決められた場合にも、加速気流又は減速気流の適切な領域がマニホールドに作り出されてもよい。

40

【0068】

チャンバ断面積のそのような低減はいずれも、通気抵抗の増加ももたらし、したがって、場合によっては、薬剤内容物を出して開いたブリスタポケットを空にする効果に影響を与えることがあることが理解されるであろう。したがって、チャンバの断面積を低減することによって、加速気流領域を作り出すこと(粉末の分解には効果的である)と、通気抵抗

50

を増加させる(ならびに、場合によってはポケットの空虚化に影響を与える)こととは、折り合いが付けられなければならない。

【0069】

一つの態様では、輪郭が円形のチャンバの直径は、チャンバ入口端部における約14~16mmから、チャンバ出口端部における約5~8mmまで狭くなる。

【0070】

別の態様では、チャンバの直径は、その全長にわたって(約14~16mmである従来の直径とは対照的に)約5~7mmである。

【0071】

さらなる態様では、粉末の分解は、チャンバの中に機械的障害物が作られるように配置された場合に、チャンバ内においてさらに一層促進されてもよい。すなわち、気流/取り込まれた粉末が、チャンバの中を流れる際に機械的障害物に直面する場合に、粉末の分解が促進される。

【0072】

チャンバに設けられてもよい適切な機械的障害物は、バッフル、プロペラ、パドル、羽根、及びベンチュリの形態を含むか、又はそれらから成る。あるいは、チャンバ自体が、機械的障害物となる機構を有して(例えば、明確な表面のへこみもしくは突起を有して)形作られてもよい。

【0073】

マニホルドの性能は、薬剤粉末内容物を出してプリスタポケットを空にするのを遅らせるようにマニホルドが配置された場合に、さらに強化されてもよい。

【0074】

一つの態様では、そのような遅れは、開いたプリスタポケットの中を流れる空気量を低減することによって達成される。ただし、ポケットを通る気流が不十分であると、薬剤内容物を出して開いたプリスタポケットを完全に空にすることが妨げられる場合があるため、そのような低減は過度に明白であってはならない。開いたプリスタポケットを通る気流のそのような低減は、マニホルドに、開いたポケットからの気流を「分流する」ように位置付けられた一つ又は複数のブリード穴を設けることによって達成される。

【0075】

粉末の分解を引き起こすことができる差異力(例えば、高せん断/加速空気)の領域がチャンバ内に作り出されるまで、薬剤粉末内容物を出してプリスタポケットを空にするのを遅らせるように、マニホルドが配置された場合に、マニホルドの性能が強化されてもよい。ポケットが空になるのが早過ぎる場合、分解される粉末は、高い差異力の区域が完全に確立される前にそれらの区域を通り抜けてしまうので、ポケットの空虚化を遅らせることは、より多量の粉末が高せん断領域に直面することを保証することによって、マニホルドの性能を改善することになる。

【0076】

適切には、本明細書のマニホルドは、マニホルドチャンバを通る(すなわち、プリスタポケットのみを通るのではない)予め定められた流量が、患者の吸入によって達成されるまで、薬剤粉末内容物を出してプリスタポケットを空にするのを遅らせるように配置される。予め定められた流量の値は微調整されてもよいが、一般に、5~45リットル/分、好ましくは20~30リットル/分の値を有することが望ましい。

【0077】

望ましくは、本明細書のマニホルドは、それによって送達される薬剤用量の均一性を強化するように全体として作用する。

【0078】

望ましくは、本明細書のマニホルドは、患者が吸入するためにチャンバ出口/マウスピースにおいて利用可能になる、薬剤粉末の放出用量(Emitted Dose, ED)を増加させるように全体として作用する。EDは、一般に、例えば、用量均一性サンプリング装置(Dose Uniformity Sampling Apparatus, DUSA)などの用量サンプリング装置を使用して、ディスペン

10

20

30

40

50

サ装置から放出された薬剤粉末の総量を収集することによって測定される。EDはまた、薬剤粉末がそこから遊離される特定のプリスタ(一つ又は複数)内に収容された測定用量(measured dose, MD)の比率(%ED)として表されてもよい。したがって、この場合、%EDは $(ED/MD) \times 100\%$ として計算される。%EDは、少なくとも95重量%、好ましくは98重量%超過であることが望ましい。

【0079】

望ましくは、本明細書のマニホルドはさらに、患者が吸入するためにチャンバ出口/マウスピースにおいて利用可能になる薬剤粉末のFP分を増加させるように作用する。

【0080】

用語「放出用量の細粒分」、すなわちFP分(ED)は、放出用量全体に比べて、「呼吸に適した」サイズであるエアロゾル化された薬剤の所与の放出用量中における粒子の比率を指す。1~6 μ mの粒径範囲が、一般に、「呼吸に適した」サイズであると考えられる。したがって、FP分(ED)は放出用量(ED)の比率として計算されてもよい。したがって、この場合、FP分(ED)は $(FPF/ED) \times 100\%$ として計算される。FP分(ED)は、チャンバ出口/マウスピースにおいて利用可能になった粒子の放出用量の少なくとも25重量%、好ましくは30重量%超過であることが望ましい。

10

【0081】

FP分はさらに、薬剤粉末がそこから遊離される特定のプリスタ(一つ又は複数)内に収容された測定用量(MD)の比率として規定されてもよい。したがって、この場合、FP分(MD)は $(FPF/MD) \times 100\%$ として計算される。FP分(MD)は、少なくとも25重量%、好ましくは30重量%超過であることが望ましい。

20

【0082】

本明細書のマニホルドは、一般的に、乾燥粉末形態の薬剤を収容した一つ又は複数のプリスタポケットを有するプリスタパックを受け入れるように配置された、薬剤ディスペンサ装置に(その構成要素部品として)設けられる。

【0083】

一つの態様では、プリスタパックは、乾燥粉末形態の薬剤製品を収容する複数のプリスタを備える。プリスタは、一般的に、薬剤をそこから放出することを容易にするため、規則的な形で配置される。プリスタは、正方形、円形、卵形、又は長方形の輪郭のものを含む、任意の適切な形状を有してもよい。

30

【0084】

プリスタポケットの形状及び断面積などの特定の形態は、気流の性質に、特に、本明細書のマニホルドを通して患者が吸入するときに、開いたポケットにおいて直面する通気抵抗及び圧力降下に影響を及ぼす。

【0085】

一例として、プリスタポケット内の薬剤粉末の一般的な用量は17 μ lである。ポケットが球体の形態を取った場合、この用量を収容するため、1.7mmの半径と8.0mm²の断面積を有するであろう。

【0086】

8mm²の面積を通る60リットル/分のフローは平均速度125m/sと同等である。このフローによる圧力降下は次式にほぼ等しくなる。

40

【0087】

$$\Delta P = \frac{K\rho V^2}{2}$$

(ここで、 ρ =空気の密度=1.3kg/m³、V=平均速度=125m/s、及びK=幾何学的因子である。)

大きな断面から8.0mm²へ急激に収縮した場合、K=0.5(およそ)であるので、圧力降下は5

50

.1kPaになる。8.0mm²から大きな断面積へ急激に拡張した場合、K=1(およそ)であるので、圧力降下は10.2kPaになる。

【0088】

したがって、8.0mm²の入口及び8.0mm²の出口を有するポケットの幾何学形状は、60リットル/分で15.3kPaの抵抗を有するであろう。

【0089】

ポケットの抵抗率は $(15.3)/60=0.065(\text{kPa})^{0.5}$ 分/リットルなので、圧力降下が2kPaの場合、フローは、 $(2)/0.065=22$ リットル/分、すなわちフロー全体の約1/3になるであろう。

【0090】

GlaxoSmithKline Plcによって販売されているような、かつ以下により詳細に記載されるような、周知のDiskus(商標)装置とともに使用するのに適したプリスタポケットの場合、薬剤粉末はさらに広げられ(球体内ではなく)、ポケット内の断面は約4mm²なので、60リットル/分での平均速度は250m/sになるであろう。

【0091】

単純な入口・出口システム(上述のような)の場合、60リットル/分における圧力降下は61.2kPaになり、抵抗率は $0.130(\text{kPa})^{0.5}$ 分/リットルになり、2kPaの圧力降下に対するフローは11リットル/分(フローの18%)になるであろう。周知のDiskus(商標)装置とともに使用するのに適したプリスタポケットの場合、抵抗率は約 $0.15(\text{kPa})^{0.5}$ 分/リットルになり、2kPaの圧力降下に対するフローは9.4リットル/分(60リットル/分のフローの16%)になるであ

【0092】

一つの態様では、複数用量プリスタパックは、ディスク状のプリスタパック上にほぼ円形に配置された複数のプリスタを含む。そのようなディスク状プリスタパックから薬剤粉末を分配するのに適した薬剤ディスペンサ装置の一例は、GlaxoSmithKline Plcによって販売されているような、周知のDiskhaler(商標)装置である。

【0093】

別の態様では、プリスタパックは、例えばストリップ又はテープを含む、細長い形態である。好ましくは、プリスタパックは、互いに剥離可能に固定された二つの部材の間に規定される。Glaxo group Ltdの名義の米国特許第5,860,419号、第5,873,360号、及び第5,590,645号は、この一般型の薬剤パックについて記載している。この態様では、装置は、通常、部材を剥離して各薬剤用量にアクセスするための剥離手段を含む開始ステーションを備える。

【0094】

適切には、薬剤ディスペンサ装置は、剥離可能な部材が、長さに沿って間隔を置いて配置された複数の薬剤容器を規定する細長いシートである場合に使用されるように適合され、装置は、各容器を順に割り送るための割送り手段を備える。より好ましくは、薬剤ディスペンサ装置は、シート的一方が複数のポケットを中に有するベースシートであり、シートの他方が蓋シートであり、各ポケットと蓋シートの隣接部分とが容器のそれぞれ一つを規定する場合に使用されるように適合され、薬剤ディスペンサ装置は、開放ステーションにおいて蓋シートとベースシートを引き剥がすための駆動手段を備える。このタイプの薬剤ディスペンサ装置の一例は、GlaxoSmithKline Plcによって販売されているような周知のDiskus(商標)装置である。

【0095】

一つの態様では、プリスタ状の薬剤パックは、

(a) プリスタがそこに形成されて、吸入可能な乾燥粉末製剤を中に収容するポケットを規定するベースシートと、

(b) プリスタの領域を除いてベースシートに封止可能であり、かつ、前記吸入可能な乾燥粉末製剤を放出できるようにするため、ベースシートから機械的に剥離可能な蓋シートと、を備え、

10

20

30

40

50

前記ベースシート及び/又は前記蓋シートは、(a)アルミニウム箔の第1の層、及び(b)厚さ10~60ミクロンのポリマー材料の第2の層を含む積層体構造を有する。

【0096】

ベースシート及び蓋シートは、一般的に、それらが一般的にはまったく互いに封止されない前端部分を除いて、それらの全幅にわたって互いに封止される。したがって、別個のベースシート及び蓋シートの前端部分は、ストリップの端部において与えられる。

【0097】

適切には、ポリマー材料は、25 において、 $0.6\text{g}/(645.2\text{cm}^2(100\text{インチ}^2))$ (24時間)(mil)未満の透湿性を有する。透湿性は、ASTM試験法ASTM E96-635(E)によって適切に測定される。

10

【0098】

適切には、ポリマー材料は、ポリプロピレン(例えば、延伸又は注型された形態のもの、標準又はメタロセン)、ポリエチレン(例えば、高密度、低密度、又は中間密度の形態のもの)、ポリ塩化ビニル(PVC)、ポリ塩化ビニリデン(PVDC)、三フッ化ポリ塩化エチレン(PTFE)、環状オレフィンコポリマー(COC)、ならびに環状オレフィンポリマー(COP)から成る群から選択された材料を含む。

【0099】

適切には、蓋シートは少なくとも、(a)紙、(b)それが接合されたプラスチックフィルム、(c)それが接合されたアルミニウム箔の連続層を含む。

【0100】

20

アルミニウム箔は、一般的に、ベースシート材料に接合するための層(例えば、ヒートシールラッカーの層、フィルム又は押出しコーティング)でコーティングされる。

【0101】

蓋シートの層それぞれの厚さは、所望の性質に従って選択されてもよいが、一般的に、5~200ミクロン程度、特に10~50ミクロンである。

【0102】

プラスチック層は、一つの態様では、適切には、ポリエステル(非延伸、一軸、もしくは二軸延伸)、ポリアミド、ポリプロピレン、又はPVCから選択される。別の態様では、プラスチックフィルムは延伸プラスチックフィルムであり、適切には、延伸ポリアミド(OPA)、延伸ポリエステル(OPET)、及び延伸ポリプロピレン(OPP)から選択される。プラスチック層の厚さは、一般的に、5~40 μm 、特に10~30 μm である。

30

【0103】

アルミニウム層の厚さは、一般的に、10~60 μm 、特に15~50 μm 、例えば20~30 μm である。

【0104】

態様では、紙層は、最適にはアルミニウムに積層された、紙/押出し層を含む。

【0105】

一つの特定の態様では、蓋シートは少なくとも、(a)紙、(b)それが接合されたポリエステル、(c)それが接合されたアルミニウム箔の連続層を含み、アルミニウム箔は、ベースシートに接合するため、ヒートシールラッカーでコーティングされる。各層の厚さは所望の性質に従って選択されてもよいが、一般的に、5~200ミクロン程度、特に10~50ミクロンである。

40

【0106】

接合は、態様では、接着剤接合(例えば、溶剤が有機的もしくは水ベースである、溶剤ベースの接着剤)、溶剤を含まない接合、押出し積層された接合、又は熱カレンダー加工として提供されてもよい。

【0107】

適切には、ベースシートは少なくとも、(a)延伸ポリアミド(OPA)、(b)それが接着剤接合されたアルミニウム箔、(c)それが接着剤接合された、ポリマー材料を含む厚さ10~60ミクロンの第3の層の連続層を含む。ポリマー材料は、好ましくは、25 において、 0.6g

50

$\div (645.2\text{cm}^2 (100\text{インチ}^2)) (24\text{時間}) (\text{mil})$ 未満の透湿性を有する。第3の層は、一般にヒートシールラッカーで処理された蓋シートと接合するであろう。

【0108】

ベースシートの非ポリマー層それぞれの厚さは、所望の性質に従って選択されてもよいが、一般的に、5~200ミクロン程度、特に20~60ミクロンである。本発明によれば、ポリマー層の厚さは、水分の進入を低減するように選択され、10~60ミクロン、特に25~45ミクロン、好ましくは30~40ミクロンである。

【0109】

適切には、ポリマー材料は、ポリプロピレン(延伸又は注型された形態のもの、標準又はメタロセン)、ポリ塩化ビニル(PVC)、ポリエチレン(高密度、低密度、又は中間密度の形態のもの)、ポリ塩化ビニリデン(PVDC)、三フッ化ポリ塩化エチレン(PCTFE)、環状オレフィンコポリマー(COC)、ならびに環状オレフィンポリマー(COP)から成る群から選択される。場合によっては、材料の他の層も存在する。

10

【0110】

様々な既知の技術を用いて、蓋及びベースシートを結合し、したがってブリスタを封止することができる。そのような方法としては、接着剤接合、高周波溶接、超音波溶接、及びホットバーシーリングが挙げられる。

【0111】

本明細書のベースシートは、従来の方法よりも低い温度で(例えば、室温に近い温度で)実施される「冷間成形」方法によって形成するのに特に適している。そのような「冷間成形」方法は、ブリスタ内に収容される薬剤又は製剤が感熱性である(例えば、加熱すると分解もしくは変性する)場合に特に有用である。

20

【0112】

ブリスタパックは、適切には、パックを受け入れるハウジングをさらに備える、本明細書のマニホールドを備える薬剤ディスペンサによって受入れ可能である。一つの態様では、薬剤ディスペンサは一体の形態を有し、ハウジングはそれと一体である。別の態様では、薬剤ディスペンサは取替えカセットを受け入れるように構成され、ハウジングはその取替えカセットの一部を形成する。

【0113】

適切には、ハウジングの内部は、ブリスタ状の薬剤パックを適切にハウジング内に案内するように形作られるか、あるいは特定の案内機構を備える。特に、案内は、ブリスタパックが適切に位置して、ハウジングの内部メカニズム(例えば、割送りメカニズム及び開放メカニズム)と相互作用することを保証するべきである。

30

【0114】

適切には、薬剤ディスペンサ装置は、患者に(例えば、吸入によって)投与するため、ブリスタパックのブリスタによって運ばれる、個別の乾燥粉末薬剤用量を分配する内部メカニズムを有する。適切には、メカニズムは、

- a) ブリスタパックを受け入れる受入れステーションと、
 - b) 前記受入れステーションによってブリスタパックが受け入れられると、そのブリスタから個別の薬剤用量を放出する放出ステーションと、
 - c) ブリスタパックの個別の薬剤用量を個々に割り送る割送りステーションと、を備え、
- 本明細書のマニホールドは、前記放出ステーションによって放出可能な薬剤用量と連通するように位置付けられる。

40

【0115】

メカニズムは、ブリスタパックを受け入れる受入れ手段(例えば、受入れステーション)を含む。

【0116】

メカニズムは、受入れステーションによってブリスタパックが受け入れられると、そのブリスタから個別の薬剤用量を放出する放出手段をさらに備える。放出手段は、一般的に、ブリスタストリップを機械的に剥離する手段を備える。

50

【0117】

本明細書のマニホルドは、前記放出手段によって放出可能な個別の薬剤粉末用量と連通するように位置付けられる。そのように放出された薬剤は、好ましくは、マニホルドの一体部分と連通している、又はそれを形成する単一の出口を通して、患者が吸入するために患者に送達される。出口は任意の適切な形態を有してもよい。一つの態様では、それは、患者の口に挿入されるマウスピースの形態を有し、別の態様では、患者の鼻腔に挿入されるノズルの形態を有する。

【0118】

メカニズムは、プリスタ状の薬剤パックの個別の薬剤用量を収容したプリスタを個々に割り送る、割送り手段をさらに備える。前記割送りは、一般的に、連続する形で起こり、例えば、プリスタ状の薬剤パックの長さに沿って連続して配置された用量部分にアクセスする。

10

【0119】

任意に、薬剤ディスペンサは、プリスタ状の薬剤パックの個別の薬剤用量が前記割送り手段によって割り送られるごとに計数する計数手段をさらに含む。

【0120】

一つの態様では、計数手段は、薬剤キャリアの個別の薬剤用量が前記割送り手段によって割り送られるごとに計数するように配置される。適切には、割送り手段及び計数手段は、互いに直接又は間接的に(例えば、継手を介して)互いと係合して、割送りごとの計数を可能にする。

20

【0121】

適切には、計数手段は、服用のために残っている個別の用量の数又は服用された用量の数を患者に対して表示する、ディスプレイを備える(又はそれと連通している)。

【0122】

一つの好ましい態様では、薬剤ディスペンサは、吸入可能な薬剤用量を収容する複数の個別のポケットを有する本明細書のプリスタ状の薬剤パックとともに使用されるディスペンサの形態を取り、前記ポケットは、互いに固定された二つの剥離可能なシートの長さに沿って間隔を置いて位置され、かつそれらの間に規定され、前記ディスペンサは、前記薬剤パック内に収容された薬剤用量を分配する内部メカニズムを有し、前記メカニズムは、

30

a) 薬剤パックのポケットを受け入れる開放ステーションと、

b) 前記開放ステーションに受け入れられているポケットのベースシートと蓋シートを係合するように位置付けられた、そのようなベースシート及び蓋シートを剥離してそのようなポケットを開くピーラーであって、前記開放ステーションにおいて受け入れられているポケットの蓋シートとベースシートを剥離するための蓋ドライバを含む剥離手段と、

c) 薬剤パックの個別のポケットを個々に割り送る割送りステーションと、を備え、

本明細書のマニホルドは、薬剤用量がそこを通して送達可能である開いたポケットと連通するように位置付けられる。

【0123】

適切には、割送り手段は窪みを有する回転可能な割送りホイールを備え、前記割送りホイールは、薬剤パックと係合可能であり、使用の際、前記窪みがそれぞれ、前記薬剤ディスペンサとともに使用しているプリスタストリップのベースシートの各ポケットを受け入れるように、前記薬剤ディスペンサと係合可能である。

40

【0124】

本発明の別の態様によれば、少なくとも一つの乾燥粉末薬剤を収容した本明細書のプリスタパックを備える(例えば、それが装填された)薬剤ディスペンサが提供される。

【0125】

本明細書のマニホルドを、プリスタパックの開いたポケットから薬剤を分配するのに適した薬剤ディスペンサ装置とともにそれを使用することに関して上記に記載してきた。マニホルドはさらに、開いたキャビティから薬剤を分配するのに適したあらゆる薬剤ディス

50

ペンサ装置とともに使用するために用いられてもよく、そのキャビティは、例えば、カプセル状のパックの開いたカプセルによって提供されてもよいことが理解されるであろう。

【0126】

したがって、少なくとも一つのパックの開いたキャビティから薬剤粉末を送達するのに適した薬剤ディスペンサ装置であって、

(a)ハウジングと、

(b)前記ハウジングに設けられた空気入口と、

(c)前記ハウジングによって閉じ込められた、それによって受入れ可能な少なくとも一つのパックの開いたキャビティから薬剤粉末を分配する分配メカニズムと、

(d)前記分配メカニズムと関連付けられ、前記空気入口と連通しているマニホールドとを備え、マニホールドが、

(i)本体を備え、

(ii)前記本体が、チムニー入口からチムニー出口に気流を方向付けるため、前記チムニー入口及び前記チムニー出口を有するチムニーを規定し、

(iii)本体が、チャンバ入口及びチャンバ出口を有するチャンバをさらに規定し、

(iv)前記パックの前記開いたキャビティがチムニー出口及びチャンバ入口に隣接して位置付けられたとき、前記気流が、開いたキャビティを介してチムニー出口からチャンバ入口に方向付けられて、前記薬剤粉末を取り込み、かつ気流中の薬剤粉末をチャンバ入口から前記チャンバ出口に運搬することができてもよいように、チムニー出口及び前記チャンバ入口が互いに並んで位置し、

ディスペンサ装置を患者が吸入によって使用する間、ハウジングに設けられた空気入口のみを通して、気流がマニホールドのチムニーに引き込まれる、薬剤ディスペンサ装置がさらに提供される。

【0127】

適切には、本明細書の薬剤ディスペンサは、パッケージング材料に納められたディスペンサ(及びその薬剤パック)への周囲水分の進入を低減するように設計されたパッケージング材料を含む、パッケージ(すなわち、例えばオーバーラップの形態の外装)内に納められる。

【0128】

パッケージは、適切には、水分を通さない、又は実質上通さないあらゆる材料で形成される。パッケージング材料は、好ましくは、拡散などによって吸入器の本体及び/又はブリスタ状の薬剤パックを形成するプラスチックから逃げる可能性がある揮発分を透過させることができ、それによって圧力の蓄積を防ぐ。

【0129】

本発明のさらなる態様及び特徴は、添付の特許請求の範囲に、ならびに添付図面を参照してなされる例示的な実施形態の以下の詳細な説明に開示される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0130】

図1は、細長いブリスタストリップの形態を有する薬剤キャリア100を示す。薬剤キャリア100は、GlaxoSmithKline PlcのDISKUS(登録商標)ADVAIR(登録商標)乾燥粉末吸入器に使用されるタイプのものであり、吸入可能な薬剤粉末の用量(又はその一部)をそれぞれ収容している複数のポケット104を規定する可撓性ストリップ102を含む。ストリップ102は十分に可撓性であって、図1に示されるようにロール状に巻かれている。

【0131】

ストリップ102は、冷間成形又は深絞り成形によってブリスタ106が中に形成されて、ポケット104を規定しているベースシート110と、ブリスタ106の領域を除いてベースシート110に気密封止されて、ポケット104を密閉して覆っている蓋シート112とを含む。ベースシート110と蓋シート112の気密封止は、薬剤粉末にアクセスするため、ベースシート110及び蓋シート112を剥離させて、ポケット104を開くことができるようなものである。シート110及び112は、好ましくは互いにまったく封止されない前端部分114及び116を除いて、そ

これらの全幅にわたって互いに封止される。

【0132】

蓋シート112及びベースシート110はそれぞれプラスチック/アルミニウム積層体で形成され、ヒートシールによって互いに付着される。蓋シート112は少なくとも、(a)紙、(b)それが接着剤接合されたポリエステル、(c)それが接着剤接合された、ベースシートに接合するためにヒートシールラッカーでコーティングされたアルミニウム箔の連続層を含む。ベースシート110は少なくとも、(a)延伸ポリアミド(OPA)、(b)それが接着剤接合されたアルミニウム、(c)それが接着剤接合された、ポリマー材料(例えば、ポリ塩化ビニル)を含む第3の層の連続層を含む。

【0133】

あるいは、蓋シート112は、2006年9月26日出願の国際特許出願PCT/US06/37438に記載されているように構成されてもよく、該国際出願ならびにそれに対応する米国国内段階出願の全内容を参照により本明細書に組み込む。

【0134】

ポケット104は互いに同一であり、ストリップ102の前端にある試験ポケット108を除いて、ストリップ長さに沿って均等に間隔を置いて配置される。ポケット104は細長く、ストリップ102の長さに対して横断方向に延びる。これは、所与のストリップ長さに多数のポケット104を設けることができるという点で便利である。ストリップ102は、例えば、30個、60個、又は100個のポケット104を備えてもよいが、ストリップ102は任意の適切な数のポケット104を有してもよいことが理解されるであろう。

【0135】

ストリップ102のさらなる詳細は、米国特許第5,590,645号に見出すことができ、その全内容を参照により本明細書に組み込む。

【0136】

本明細書においてその実施例を後述する本発明の実施形態では、複数のそのようなストリップ102が単一の薬剤ディスペンサ装置に用いられ、各ストリップは、複合薬剤製品の成分薬剤用量部分を供給する。そのようなストリップ102はそれぞれ、同じサイズのものであり、及び/又は同じ用量(例えば、体積もしくは質量)を収容してもよく、あるいは、代替実施形態では、異なるサイズの、及び/又は異なる用量を収容したストリップが併用されてもよい。

【0137】

図2は、本発明によるマニホールドを備えるように適合されてもよい、乾燥粉末吸入器の形態の、第1の手持ち式の手動薬剤ディスペンサ装置を示す。吸入器220は、GlaxoSmithKline PlcによってDISCUS(登録商標)の商標名で販売されている一般型のものであり、その詳細は、上記の米国特許第5,590,645号に、特にその図13~16を参照して開示されている。吸入器220は、ここでは番号202で指定されている図1の薬剤キャリアを含み、他のストリップ機構も類似の番号が割り当てられている。

【0138】

より詳細には、吸入器220は、細長いプリスタストリップ202のポケット204から薬剤粉末の単位用量を分配するように配置されている。吸入器は、本体222内に薬剤ストリップ202を封じ込める外側ケーシング221で構成される。患者は、装置220を自分の口に当てて保持し、レバー224を押し下げ、マウスピース226を通して吸入することによって吸入器を使用する。レバー224を押し下げることで、吸入器の内部メカニズムが作動して、コイル状の薬剤プリスタストリップ202の蓋シート212及びベースシート210が、蓋シート巻取りホイール230を引張る動作の結果として割送りホイール228において剥離することによって分離される。剥離されると、蓋シート212は巻取りホイール230に巻かれることが理解されるであろう。次に、分離されたベースシート210はベースシート巻取りホイール232に巻き付く。開いたプリスタポケット204'内にある粉末薬剤の単位用量は、開放ステーション238において放出され、マニホールドキャビティ240を、かつ最終的にはマウスピース226を通して患者によって吸入されてもよい。マニホールドキャビティ240に提供されるであろうマニ

10

20

30

40

50

ホルドの正確な形態は図2では目に見えないが、本発明にしたがった、かつ本明細書に後述する図面に示されるような形態を有するものである。

【 0 1 3 9 】

図3a及び3bは、乾燥粉末吸入器の形態の、かつその全内容が参照により本明細書に組み込まれるUS-A-2005/0154491 A1(アンダーソン他)に開示されているタイプの、本発明による第2の手持ち式の手動薬剤ディスペンサ装置を大幅に概略化した図である。

【 0 1 4 0 】

すなわち、第2の薬剤ディスペンサ装置は、図1を参照して上述した可撓性プリスタストリップ302a及び302bの形態の、二つの薬剤キャリア300a及び300bを備える(類似の参照番号を使用してこれらの機構を指定する)。可撓性プリスタストリップ302a及び302bは同一であり、それらそれぞれのポケットは同じ形状及びサイズのものであって、ストリップ長さに沿って均等に間隔を置いて配置されている。

【 0 1 4 1 】

ストリップの第1のもの302aは、そのポケットそれぞれに同じ薬剤粉末を収容しており、活性成分(一つ又は複数)の量も、そのストリップの各ポケットにおいて同じである。他方のストリップ302bは、同様に、そのポケットそれぞれに共通の薬剤粉末を収容しており、そのようなポケットはそれぞれ、やはり同じ量の活性成分(一つ又は複数)を中に有している。各ストリップ内の薬剤粉末は、単一の活性成分又は活性成分の混合物を含んでもよい。ただし、一方のストリップ内の薬剤粉末は、他方のストリップには含まれていない少なくとも一つの活性成分を含む。さらに詳細に後述されるように、第2の薬剤ディスペンサ装置を操作すると、プリスタストリップ302a及び302bそれぞれのポケットが剥離して開かれて、それらの中の異なる薬剤粉末が露出する。次に、患者はマウスピースにおいて吸入を行って、ストリップ300a及び300bの開いたポケット304a及び304bから粉末を同時に吸入する。このようにして、患者は、開いたポケット304a、304bそれぞれからの異なる薬剤粉末がその各用量部分を構成する、計量された一定の用量の薬剤粉末を受け取る。

【 0 1 4 2 】

図3aは、第2の薬剤ディスペンサ装置の基本ユニット319を示す。第1及び第2の薬剤を収容したプリスタストリップ302a及び302bは、基本ユニット319の左側チャンバ323a及び右側チャンバ323bそれぞれの中に位置付けられる。プリスタストリップ302a及び302bはそれぞれ、複数ポケット割送りホイール328a及び328bそれぞれを係合し、それによって、連続するポケットが共通して配置された開放ステーション333に向かって案内される。割送りホイール328a及び328bの回転は連結される。開始ステーション333で、ストリップ302a及び302bそれぞれの蓋側の箔部分312a及び312bならびにベース側の箔部分310a及び310bは、嘴部336a及び336bの周りで剥離して分離可能である。結果として生じる空のベース側の箔310a及び310bは、ベース巻取りチャンバ332a及び332bそれぞれの中に巻かれる。使用済みの蓋側の箔312a及び312bは、その嘴部336a及び336bそれぞれを越えて送られ、蓋巻取りチャンバ331a及び331b内の蓋巻取りスピンドル330a及び330bの周りに巻かれる。

【 0 1 4 3 】

第1のストリップ302a及び第2のストリップ302b両方の開いたポケット304a及び304bから放出された粉末状の薬剤は、図3bに概略的にのみ示されているマニホルド350を介してアクセス可能であるが、この実施形態は、図14a及び図16aに示され、図4~17の第3の薬剤ディスペンサ装置を参照して詳細に記載されるマニホルド450及び550の一つの形態を取る。マニホルド350はマニホルド受入れステーション341に位置する。

【 0 1 4 4 】

使用の際、放出された粉末は、患者による吸入のため、マニホルド350から、それと流体連通しているマウスピース(図示なし)まで移動する。マニホルド350は特定の幾何学形状を規定し、それを通して放出された粉末が移動して、マウスピースにおいて送達される前に混合される。図3aの基本ユニット319により、異なる薬剤タイプをストリップ302a及び302bそれぞれに別個に格納し、ただし「混合された」多重活性複合吸入製品としてそれらを同時に放出し、患者に送達することが可能になる。

【 0 1 4 5 】

図3bは、開いたポケット304a及び304b(図3a)からの薬剤の放出をより詳細に示す。患者はマウスピース(図示なし)を通して吸気し、その結果、負圧が、マニホールド350を通して、開放ステーション333におけるストリップ302a及び302bの開いたポケット304a及び304b(図3a)に伝達される。これにより、一般的に、ベンチュリ効果が作り出され、その結果、開いたポケット302a及び302bそれぞれの中に収容された粉末がマニホールド350を通して引き出され、そこからマウスピースに達して、患者によって吸入される。

【 0 1 4 6 】

図4～15は、本発明による第3の手持ち式の手動薬剤ディスペンサ装置の様々な図を提供する。第3の薬剤ディスペンサ装置は、乾燥粉末吸入器の形態のものであり、当業者には理解されるように、その機能と操作の一般原理とに関して、上記の第2の薬剤ディスペンサ装置と同様である。

【 0 1 4 7 】

すなわち、第3の薬剤ディスペンサ装置は、図1を参照して上述したような、可撓性ブリスタストリップ402a及び402bの形態の二つの薬剤キャリア400a及び400bを備え、類似の参照番号を使用してこれらの機構を指定する。ただし、ストリップ402a及び402bでは、試験ポケットは、より離れて配置される代わりに、均等に間隔を置いて配置された一連のポケット404a及び404bの一部を形成する。ストリップ402a及び402bそれぞれにおけるポケット404a及び404bの数は同じであり、正確な番号付けは、何日間の治療が計画されているか、ならびに投薬レジームに応じて決まる。一例として、ストリップ402a及び402bは、1日1回での30日間の治療プログラムに対して、それぞれ31個のポケットを有する。余分のポケットは試験ポケットである。

【 0 1 4 8 】

可撓性ブリスタストリップ402a及び402bは同一であり、そのそれぞれのポケット404a及び404bは、同じ形状及びサイズのものであり、ストリップ長さに沿って均等に間隔を置いて配置されている。ストリップの第1のもの402aは、そのポケットそれぞれに同じ薬剤粉末を収容しており、活性成分(一つ又は複数)の量も、そのストリップの各ポケットにおいて同じである。他方のストリップ402bは、同様に、そのポケットそれぞれに共通の薬剤粉末を収容しており、そのようなポケットはそれぞれ、やはり同じ量の活性成分(一つ又は複数)を中に有している。各ストリップ内の薬剤粉末は、単一の活性成分又は活性成分の混合物を含んでもよい。ただし、一方のストリップ内の薬剤粉末は、他方のストリップには含まれていない少なくとも一つの活性成分を含む。さらに詳細に後述されるように、装置が使用のために準備されており、患者が装置のマウスピース426において吸入を行うとき、患者は、ストリップ400a及び400bそれぞれの単一の開いたポケット404a及び404bから粉末を同時に吸入して、開いたポケットそれぞれからの異なる薬剤粉末がその各用量部分を構成する、計量された一定の用量の薬剤粉末を受け取る。

【 0 1 4 9 】

図4a～4c及び図5a～5cはそれぞれ、第3の薬剤ディスペンサ装置を使用する準備をする、対応する連続工程を示す。図示されるように、第3の薬剤ディスペンサ装置は、マウスピース426と、マウスピース426を覆うマウスピースカバー438とを備えたハウジング420を備える。ハウジング420には窓424がさらに設けられ、それを通して用量カウンタ(図示なし)の用量計数表示425が見える。より詳細に後述されるように、かつ図6及び9～15から理解されるように、マウスピース426は開放ステーション427に位置するマニホールド450と相互作用し、マニホールド450は、使用の際、開放ステーション427におけるストリップ400a及び400bそれぞれの単一の開いたポケットからの薬剤粉末を、患者による吸入のために方向付けるように配置される。

【 0 1 5 0 】

図5aに見られるように、マウスピースカバー438は、複合歯車メカニズム440の爪車446と相互作用するように取り付けられるための、取付けアパーチャ436を備えたアーム434を有する。使用の際、マウスピースカバー438は、爪車446の回転軸線によって規定される軸線の

周りで回転移動可能である。

【0151】

図4a及び5aでは、マウスピースカバー438は、マウスピース426がそれによって覆われている第1の位置にある。

【0152】

図4b及び5bでは、マウスピースカバー438は第2の位置まで回転されており、その際、マウスピース426及び空気入口グリル470は部分的に露出しているが、歯車メカニズム440と、より詳細に後述される関連する分配メカニズムとは作動されておらず、したがって薬剤用量は吸入できるようにされていない。それに加えて、用量カウンタ(図示なし)は作動されておらず、したがって計数表示425は同じままである。この特定の実施形態における計数表示425は、ストリップ402a及び402bそれぞれに残っている開かれていないポケット404a及び404bの数を示している。

10

【0153】

図4c及び5cでは、マウスピースカバー438は第3の位置までさらに回転されており、マウスピース426及び空気入口グリル470を完全に露出させ、又は開かせている。カバー438の一部は、この位置では、ハウジング420の基部421までほぼ及んでいる。第2の位置から第3の位置までさらに移動させた結果として、歯車メカニズム(図6及び7a~7cを参照してより詳細に後述される)及び分配メカニズム(図9を参照してより詳細に後述される)は、分配装置において作動されて、薬剤用量を吸入できるようにしている。換言すれば、薬剤ディスペンサ装置はこの段階で使用できるようになっている。この移動により、薬剤ディスペンサ装置の用量カウンタ(メカニズムは図示されていない)も、用量計数表示425を一単位減少させて新しい読取値「29」とするように作動されている。

20

【0154】

使用後、マウスピースカバー438は第1の(すなわち、図4a及び5aのような)位置に戻される。これは、ディスペンサ装置の格納(「マウスピース保護」)位置に相当する。

【0155】

次に図6を参照すると、歯車メカニズム440の態様が示される。より詳細には、ハウジング420は、歯車メカニズム440の部品を外面的に受け入れる内部シャーシ428を備えたものとして見なされてもよい。シャーシ428内には、図9を参照することでさらに分かるように、薬剤を分配する鏡像形態の(「左」及び「右」側の)分配メカニズム448a及び448bが設けられる。歯車メカニズム440は、分配メカニズム448a及び448bの一部を形成するものと見なすことができる。

30

【0156】

図9をより詳細に参照すると、第1及び第2の薬剤を収容したプリスタストリップ400a及び400bは、シャーシ428の左側チャンバ403a及び右側チャンバ403bそれぞれの中に位置付けられる。プリスタストリップ400a及び400bはそれぞれ、US-A-2005/0126568(Daviesら)(図16の割送りホイール416を参照)及びUS-A-2005/0154491(Andersonら)の「ツインストリップ」吸入装置に記載され、示されているような、GlaxoSmithKlineのDISKUS(登録商標)吸入器に使用されるタイプの、複数ポケット割送りホイール430a及び430bそれぞれを係合し、それによって、連続するポケットが中央の開放ステーション427に向かって案内される。開始ステーション427では、ストリップ400a及び400bそれぞれの、蓋側の箔部分412a及び412bならびにベース側の箔部分410a及び410bは、嘴部409a及び409bの周りで剥離して分離可能である。結果として生じる空のベース側の箔410a及び410bは、ベース巻取りチャンバ415a及び415bそれぞれの中に巻かれる。回転可能なベース巻取りスピンドル413a及び413bは、そのチャンバ415a及び415b内において、ベース側の箔410a及び410bそれぞれの端部414a及び414bをしっかりと固定する。ベース巻取りスピンドル413a及び413bそれぞれが進行的に回転することによって、「廃棄」されるベース側の箔410a及び410bがその周りにきつく巻き付けられる。ベーススピンドル413a及び413bそれぞれの回転は、割送りホイール430a及び430bそれぞれの回転に連結される。

40

【0157】

50

使用済みの蓋側の箔412a及び412bは、その嘴部409a及び409bそれぞれを越えて送られ、やはり回転して蓋側の箔412a及び412bをその上に巻き付ける蓋巻取りホイール417a及び417bそれぞれの周りに巻かれる。蓋巻取りホイール417a及び417bはそれぞれ、蓋側の箔412a及び412bの端部416a及び416bがそれぞれそこに付着されるとともに、その周りに巻かれる中央ハブと、ハブがその周りで回転可能であるとともに、ねじりばね(図示なし)がそれに取り付けられる中央のスピンデル(図示なし)とを備える。これは、WO-A-2006/018261(Glaxo Group Limited)に、特にその図1~4を参照して記載されている実施形態に詳細に記載されており、該国際出願とそれに基づく米国国内段階の特許出願とを参照により本明細書に組み込む。ねじりばねの機能は、各ストリップ長さ全体にわたって、ストリップ400a及び400bそれぞれに対して、その蓋巻取りホイール417a及び417bによってほぼ一定の駆動張力が供給されることを保証することである。特に、各ねじりばねは、使用済みの蓋側の箔412a及び412bが徐々に蓋巻取りホイール417a及び417bに巻き付けられるに従って、各ホイールの有効巻回径が増加することに関連して、駆動張力が変動するのを補償するように作用する。その結果、ストリップ400a及び400bそれぞれの均一な割送りが、ストリップ長さ全体にわたって維持されてもよい。

10

【0158】

使用の際、ディスペンサ装置は、カバー438が第2の位置(図4b及び5bに示される)から第3の位置(図4c及び5cに示される)まで移動することによって、図4a~4c及び5a~5cに示されるように準備されて、割送りホイール430a及び430bならびに蓋巻取りホイール417a及び417bを駆動して回転させてプリスタストリップ400a及び400bをそれぞれ前進させ、それによって、その前端の開かれていないポケットを剥離して開く。次に、開いたポケットの内容にアクセスするため、患者はマウスピース426を通して吸気を行う。図10~15を参照してより詳細に記載されるように、これによって、負圧が、マニホールド450を通して、開放ステーション427におけるストリップ400a及び400bそれぞれの開いたポケットに伝達される。これによって、次に、開いたポケットそれぞれの中に収容されている薬剤粉末が、共通のマニホールド450を通して同時に引き出されてマウスピース426に達し、結果として、吸入複合薬剤用量として患者に達する。

20

【0159】

図6を再び参照すると、歯車メカニズム440は、駆動スピンデル431上に取り付けられた爪車装置442を備えるものとして見なされてもよい。爪車装置442は、他の歯車と同様に、向かい合った内表面441及び外表面443(ディスペンサ装置の外面に対して)と、それらの間の外周面445aとを有するホイール状である。外表面443は、外周面445aに対して向かい合った内周面445bを規定するように窪んでいる。図から分かるように、外周面445a及び内周面445bは、爪車446で歯止めされてそれと相互作用する(図7a~7cを参照してより詳細に記載される)ように、外側及び内側の爪車機構444a及び444bをそれぞれ設けるため、階段状の輪郭を備える。爪車機構444a及び444bは、等角を成して間隔を置いて配置された爪車歯であり、この実施形態では、周面445a及び445bそれぞれの上に5個の歯がある。外周面445a上の歯444a(「外側歯444a」)は、内周面445b上の歯444b(「内側歯444b」)からずれている。換言すれば、内側歯444bがその上に位置する歯車442の回転軸線からの半径はいずれも外側歯444aとは一致しない。

30

40

【0160】

図7aから分かるように、内周面445bは、隣接した一対の内側歯444bそれぞれを接続する表面セグメント449を備える。各表面セグメント449は、セグメント449の向かい合った端部から内向きに延びる第1の区画449a及び第2の区画449bから成り、第1の区画449aは一つの内側歯444bから第2の区画449bまで内向きに延び、第2の区画449bは次に隣接している内側歯444bから第1の区画449aまで内向きに延びる。第1の区画449aの曲率半径は第2の区画449bよりも大きいため、第2の区画449bは、第1の区画449aに対して傾斜した区画を形成する。

【0161】

図6を参照すると、ベース巻取りスピンデル413a及び413b、ならびに蓋巻取りホイール4

50

17a及び417bのスピンドル(図示なし)は、ベース巻取り歯車462a及び462bならびに蓋巻取り歯車461a及び461bにそれぞれ接続されることが理解されるであろう。割送りホイール430a及び430bも歯車を備える。爪車装置442の内表面441は、(i)割送りホイール第1のもの430aの歯車、及び(ii)第1の遊び歯車464との駆動相互作用(噛合)のため、駆動歯車歯447を備える。第1の割送りホイール430aの歯車は蓋巻取りホイール歯車の第1のもの461aと噛み合い、次に、第2の割送りホイール430bの歯車は第2の蓋巻取り歯車461bと噛み合う。第1の遊び歯車464はベース巻取りスピンドル歯車の第1のもの462bと噛み合い、次に、第2の遊び歯車465は第2のベース巻取りスピンドル歯車462aと噛み合う。この歯車列の配置により、マウスピースカバー438がその第2の位置からその第3の位置へ移動すると、薬剤キャリア400a及び400bが割り送られ、ベースシート410a及び410b、ならびに蓋シート412a及び412bが巻き取られる。

10

【0162】

ディスペンサ装置に使用される適切なカウンタメカニズムは、WO-A-2005/079727(Glaxo Group Limited)により詳細に記載されており、該公報とそれに基づく米国国内段階の特許出願第10/597,551号を参照により本明細書に組み込む。ベース巻取りスピンドル413bは、その駆動ホイール/増速歯車ホイールと係合することによって、このカウンタメカニズムを駆動するために使用することができる。

【0163】

図6~8に示されるように、爪車446は中央ハブ446aを備え、その外周から、等角を成して間隔を置いて配置され、円周方向に向けられた複数の弾性脚部446bが伸びている。爪車ハブ446aは隆起446cをさらに備え、それは、図5aに示されるように、マウスピースカバーアーム434の取付けアパーチャ436に嵌合して、マウスピースカバー438と爪車446の間の直接駆動接続を確立し、その結果、以下により詳細に記載されるように、マウスピースカバー438がその第1から第3の位置の間で回転移動することで、爪車装置442の爪車446が回転移動する。この特定の実施形態では、5個の脚部446bが爪車ハブ446aから伸びている。換言すれば、爪車脚部446bの数は、爪車装置442の内側歯444bの数と一致するように選択される。

20

【0164】

爪車装置442と爪車446の相互作用は、図4a~4cに対応する連続工程に使用されるように準備されたときの、第3の薬剤ディスペンサ装置の歯車メカニズム440の部品の動きを示す図7a~7cを参照して、さらに理解することができる。

30

【0165】

図7aの静止位置(すなわち、マウスピースカバー438が閉じている)では、爪車446は爪車装置442内で角度を成して配置されるので、爪車装置442の内部歯444bは、爪車脚部446bの自由端から円周方向に間隔を置いて配置される。図7bの第2の位置(すなわち、マウスピースカバー438が部分的に開いている)では、爪車446は爪車装置442内で回転して、内周面445bの隣接した表面セグメント449の上を爪車脚部446bが滑動して、内部歯446bを係合している。したがって、この第2の位置では、爪車装置442は移動する準備ができていますが、まだ移動されておらず、そのため、歯車メカニズム440ならびに分配メカニズム448a及び448bの全体はまだ前進していないことが理解されるであろう。図7cの第3の位置(すなわち、マウスピースカバー438が完全に開いている)では、爪車446及び爪車装置442は両方とも、爪車脚部446bと内部歯444bの相互係合によってともに(図示されるように、72°だけ)回転し、それによって歯車メカニズム440ならびに分配メカニズム448a及び448bの全体を前進させ、それによって、薬剤キャリア400a及び400bそれぞれを割り送り、前進させて、それぞれの一つのポケットを開き、その結果、開放ステーション427におけるマニホルド450で、開いたマウスピース426を通して開いたポケットそれぞれの中に収容された薬剤粉末を患者が同時に吸入できるようになる。

40

【0166】

図8を参照すると、ディスペンサ装置は、歯車メカニズム440を覆う内部保持プレート481をさらに含む。保持プレート481は、爪車装置442及び爪車446の上に位置する弓状の棚部

50

483を備える。棚部483の一端は、切欠き485が設けられた弾性の指部484として構成される。爪車446は、図8に示されるように、爪車(及びしたがって、マウスピースカバー438)が図7aにおけるその第1の静止位置にあるとき、切欠き内に係合する突起446dを含む。爪車突起446dと保持プレートの切欠き485との相互係合は、図4a、5a、7a、及び8における「マウスピースが閉じた」、すなわち静止位置でマウスピースカバー438を留置する移動止めとして作用する。

【0167】

保持プレート481はさらにまた、爪車装置442の外側歯444aと相互作用して、爪車装置442の「戻り止め」機構を形成する固定の弾性爪脚部487を備える。マウスピースカバー438が開かれるとき、爪車446を、次いで爪車装置442を回転させるため、爪車脚部446bが内側歯444bに係合すると、爪脚部487及び外側歯444aの向きと爪脚部487の弾性によって爪脚部487が外側歯444aの上に乗るので、爪脚部487は爪車装置442の回転移動の障害とはならない。しかし、マウスピースカバー438がその閉止位置に戻され、次に爪車446を回転させてその静止位置まで戻すとき、爪脚部487と外側歯444aの一つとが係合することによって、爪車装置442は逆回転しないように保持される。したがって、マウスピースカバー438を閉じる際の爪車446の逆回転は歯車メカニズム440に伝達されない。したがって、マウスピースカバー438が完全に開閉されるごとに、爪車装置442は一つの回転方向でのみ漸進される。

【0168】

マウスピースカバー438がその第1のカバー位置(図4a)に戻されて、爪車装置442内の爪車446を回転させてその静止位置(図7a)に戻すとき、弾性脚部446bは内周面445bの上を滑動して戻って、別の内側歯444bの後方に間隔を置いて配置され、次にマウスピースカバー438を開くための準備ができる。

【0169】

図7aでは、割送りホイール430aの歯車歯の一つの拡大図が示されて、その輪郭を示している。歯車メカニズムの歯車すべての歯車歯はこの輪郭を備える。

【0170】

要約すると、患者がマウスピースカバー438を、それがマウスピース426を閉じる第1の位置(例えば、図4a)からマウスピース426を完全に開く第3の位置(例えば、図4c)まで手で動かすことによって、爪車446が歯車メカニズム440ならびに分配メカニズム448a及び448bを駆動するので、プリスタストリップ402a及び402bそれぞれが分配装置内で割り送られて、ストリップ402a及び402bそれぞれの単一のプリスタポケット404a及び404bが開かれ、開放ステーション427におけるマニホールド450に与えられて、新しく開いたポケット404a及び404bそれぞれの粉末内容物を患者が同時に吸入し、結果として異なる薬剤活性物質の複合物の固定用量を受け入れる準備ができる。患者が新しく開いたポケットの粉末内容物を吸入した後、患者は、次の使用に備えるため、マウスピースカバー438をその第1の位置まで手で戻す。次に使用する際、ストリップ402a及び402bそれぞれの次の閉じたポケット404a及び404bが開かれ、マニホールド450まで割り送られて、患者が複合薬剤の次の固定用量を吸入することが可能になる。その結果、この開閉サイクルは、計数表示425によって明示されるように、ポケット404a及び404bがすべて空になるまで、複合薬剤の処方レジーム(例えば、1日1回、1日2回など)に従って継続する。上述したように、マウスピースカバー438をその第1の位置から中間の第2の位置(例えば、図4b)まで移動させても、プリスタポケット404a及び404bの割送り/開放は生じない。

【0171】

次に、第3の薬剤ディスペンサ装置のマニホールド450を、図10~15を参照してより詳細に記載する。

【0172】

図10は、そのマウスピース426を取り除いた第3の薬剤ディスペンサ装置を示す。より詳細には、ハウジング420は、噛み合う第1のシェルカバー部分420a及び第2のシェルカバー部分420bを備え、それらは組み合わされて、そのディスペンサ装置メカニズムを閉じ

10

20

30

40

50

込めるように作用する。マニホルド450はチムニー452への入口453を規定するリップが、空気入口グリル470を規定する第1のシェルカバー部分420aの内壁472内に受け入れられるように、第1のシェルカバー部分420aによって受け入れられる。

【0173】

上述したように、かつ図4a~4cに示されるように、第1のシェルカバー部分420aの空気入口グリル470は、マウスピースカバー438がその第1の、すなわち閉止位置(図4a)にあるときはそれによって覆われ、マウスピースカバー438がその第2の、すなわち部分的に開いた位置(図4b)にあるときは部分的に露出し、マウスピースカバー438がその第3の、すなわち開放位置(図4c)にあるときは完全に露出する。

【0174】

使用の際、図12の矢印483によって概略的に示されるように、患者がマウスピース426を通して吸入することに対応して、空気入口グリル470によって、空気がチムニー452へのチムニー入口453を介して、第3の薬剤ディスペンサ装置の外部からマニホルド450に入ることが可能になる。特に、この空気入口グリル470は、患者がマウスピース426において吸入を行うと、空気が外部から薬剤ディスペンサ装置に入る唯一の意図される入口点となる。より具体的には、空気入口グリル470は、患者がマウスピース426において吸入を行うと、ディスペンサ装置の外部にある空気がマニホルド450に入る唯一の入口点となる。

【0175】

マニホルド450は、その突出足部455がマニホルド受入れキャビティ475内に納まるようにして、第2のシェルカバー部分420bにも受け入れられる。マニホルド450は、マニホルド450をマウスピース426に押し付けることを可能にするアセンブリ機構である、一対のウィング456a及び456bを備える。

【0176】

図12~15を参照しても分かるように、マニホルド450は特定の内部構造を有し、その中でチムニー452がチャンバ460の上に位置し、それと共通の壁459を部分的に共有し、共通の壁459は、チムニー452の底壁とチャンバ460の頂壁の一部とを形成する。用語「~の上(above)」、「底部(bottom)」、及び「頂部(top)」は、単に、マニホルド450が図12及び13に示されるような向きの場合の、マニホルド450内における機構の相対的な位置付けを説明するために使用される。

【0177】

チムニー452は、チムニー入口453と、一対のチムニー出口454a及び454bとを有する。使用の際、チムニー452は、内向きの気流(マウスピース426において患者が吸入すると、空気入口グリル470を通して排他的に受け入れられる)を、チムニー入口453から一対のチムニー出口454a及び454bに方向付ける。チャンバ460は、一対のチャンバ入口473a及び473bと、チャンバ出口474とを有する。一対のチムニー出口454a及び454b、ならびに一対のチャンバ入口473a及び473bは両方とも、この実施形態では直径約3mmである一対の円形穴によって規定され、各穴はそれぞれ十字形451及び461を備える。チムニー出口454a及び454bはそれぞれ、互いに隣接して位置付けられることによってチャンバ入口473a及び473bの一つと対になる。マウスピース426は、チャンバ出口474に設けられ、スナップ取付け機構476を介してそれにスナップ取付けされる。

【0178】

詳細に上述したように、マウスピースカバー438がその第3の位置まで完全に開かれると、歯車メカニズム440ならびに分配メカニズム448a及び448bが作動されて、プリスタストリップ400a及び400bがそれぞれ前進され、各ストリップの単一のポケット404a及び404bが剥離して開かれる。図14b及び15cから理解されるように、ストリップ400a及び400bそれぞれの剥離して開かれたプリスタポケット404a及び404bは、チムニー出口454a及び454bとチャンバ入口473a及び473bとの対のそれぞれ一つに隣接して位置する。

【0179】

具体的には、第1のプリスタストリップ402aの開いたプリスタポケット404aは、第1のチムニー出口454a及び第1のチャンバ入口473aに隣接して位置し(図15cに示されるように

10

20

30

40

50

)、第2のプリスタストリップ402bの開いたプリスタポケット404bは、同様に、他方のチムニー出口454b及びチャンバ入口473bに隣接して位置する。図1を参照して上述したように、プリスタポケット404a及び404bは細長く、ストリップ402a及び402bの長手方向軸線に対して横に延びる。したがって、ポケット404a及び404bは、ストリップの長手方向軸線の向かい合った側において第1及び第2の側を有するものと見なすことができる。開いたポケット404a及び404bが開始ステーション427においてマニホルド450に与えられたとき、ポケット404a及び404bは、その横方向の向きが、チムニー出口454aとチャンバ入口473a、ならびにチムニー出口454bとチャンバ入口473bの間の方向に並ぶように向き付けられる。したがって、図15cに示されるように、チムニー出口454a及び454bならびにチャンバ出口473a及び473bは、ポケット404a及び404bの異なる側の上に位置し、その結果、使用の際、空気はポケット404a及び404bを通してその横方向の向きで、すなわち、ストリップ402a及び402bの長手方向軸線(もしくは長さ方向)に対して横向きに流れる。

10

【0180】

図12、13、及び15に示されるように、患者がマウスピース426において吸入すると、気流483は、空気入口グリル470のみを通してディスペンサ装置の外部からマニホルド450に入り、空気入口グリル470に対して並置されているチムニー入口453を介してチムニー452に流れ込む。図13、15a、及び15cに図式的に示されるように、この気流483の第1の(すなわち主要)部分485は、チムニー出口454a及び454bそれぞれを介して、開放ステーション427においてストリップ400a及び400bそれぞれの開いたプリスタポケット404a及び404bに流れ込み、それによって、ポケットに収容されている薬剤粉末が気流に取り込まれ、そこから、ポケット404a及び404bを出て、チャンバ入口473a及び473bを介してチャンバ460に入る。次に、薬剤粉末が取り込まれた気流は、マウスピース426から流れ出て患者の呼吸器官に入る。

20

【0181】

図12～15に示されるように、単一のD字形のブリード穴480が、チムニー452をチャンバ460から分離する壁459に設けられる。D字形のブリード穴480は、チムニー出口454a及び454bとチャンバ入口473a及び473bの両方に隣接して位置する。図13、15b、及び15cに図式的に示されるように、使用の際、ブリード穴480は、気流483の第2の部分486(「流出部分」)をチムニー452から直接チャンバ460内に方向付けて、取り込まれた薬剤粉末をチャンバ460内に運搬する気流483の第1の部分485に分裂的に衝撃を与え、それによって、薬剤粉末に粉末が凝塊形成した成分がある場合、それを分解するように作用する。

30

【0182】

図15a及び15bは、単に、例示を容易にするため、気流483の第1の部分485及び第2の部分486の流路を選択的に示すものであることに留意されたい。当業者には理解されるように、第1の部分485及び第2の部分486は、図13及び15cで示されるように、患者がマウスピース426において吸入を行うとマニホルド450内で同時に作り出される。

【0183】

図16及び17は、「D字形の穴」タイプのブリード穴480を有するマニホルド450の変形例(かつその代替例)である、第3の薬剤ディスペンサ装置用の第2のマニホルド550を示す。第1のマニホルド450の機構に相当する第2のマニホルド550の機構は、同様の参照番号によって指定されている。

40

【0184】

この第2のマニホルド550の全体的な形状及び形態は「D字形の穴」のマニホルド450のものに相当するので、第3の薬剤ディスペンサ装置において他方と容易に置き換えられてもよいことが理解されるであろう。ただし、「D字形の穴」タイプのブリード穴480の代わりに、第2のマニホルド550は、チムニー552をチャンバ560から分離する壁559に設けられた、二つの細長いスロット状のブリード穴580a及び580bを有する。

【0185】

より詳細には、第2のマニホルド550は内部構造を有し、その中でチムニー552がチャンバ560の上に位置し、それと壁559を部分的に共有し、壁559は、チムニー552の底壁とチャ

50

ンバ560の頂壁の一部とを形成する。用語「～の上」「底部」、及び「頂部」は、単に、マニホルド550が図17aに示されるような向きの場合の、マニホルド550内における機構の相対的な位置付けを説明するために使用される。上述のように、ウィング556a及び556bがマニホルドに設けられる。

【0186】

チムニー552は、チムニー入口553と、二元のチムニー出口554a及び554bとを有する。使用の際、チムニー552は、内向きの気流583(やはり、図17aに示されるように、空気入口グリル470を通して排他的に受け入れられる)を、チムニー入口553からチムニー出口554a及び554bに方向付ける。チャンバ560は、二元のチャンバ入口573a及び573bと、チャンバ出口564とを有する。チムニー出口554a及び554b、ならびにチャンバ入口573a及び573bは両方とも、直径約3mmの円形穴によって規定され、各穴はそれぞれ十字形の機構551及び561を備える。

10

【0187】

図17a及び17bに示されるように、チムニー出口554a及び554bならびにチャンバ入口573a及び573bは、互いに隣接して位置付けられるので、開いたプリスタポケット404a及び404b(図16a及び17aを参照)が開放ステーション427においてそれらに隣接して位置するとき(例えば、図11を参照)、内向きの気流583の第1の部分585は、開いたポケット404a及び404bを介して、チムニー出口554a及び554bからチャンバ入口573a及び573bに方向付けられ、チャンバ560に入る。この気流は、開いたプリスタポケット404a及び404bにおいて、ポケット404a及び404bそれぞれの粉末内容物を取り込み、吸入気流583中のその粉末内容物を、チャンバ入口573a及び573bからチャンバ出口564に、またそこから、マウスピース426を介して吸入する患者に運搬することを可能にする。

20

【0188】

細長いスロット状のブリード穴580a及び580bは、チムニー552をチャンバ560から分離する壁559に設けられる。細長いスロット状のブリード穴580a及び580bは、チムニー出口554a及び554bならびにチャンバ入口573a及び573bの両方から離れて位置する。図17a及び17cに図式的に示されるように、使用の際、ブリード穴580a及び580bは、気流583の第2の部分586(「流出部分」)をチムニー552から直接チャンバ560内に方向付けて、取り込まれた薬剤粉末を運搬する気流583の第1の部分585に分裂的に衝撃を与え、それによって、薬剤粉末に粉末が凝塊形成した成分がある場合、それを分解するように作用する。

30

【0189】

図16aを参照すると、ブリード穴580a及び580bはそれぞれ、チャンバ出口574に最も近いその第1の端部における幅が $1.32\text{mm}(\pm 0.15\text{mm})$ 、チムニー出口554a及び554bに最も近い反対側の第2の端部における幅が $1.11\text{mm}(\pm 0.15\text{mm})$ 、第1の端部から第2の端部までの長さが $6.465\text{mm}(\pm 0.1\text{mm})$ である。ブリード穴580a及び580bそれぞれの断面積は 7.8mm^2 である。したがって、ブリード穴580a及び580bは、第1の端部から第2の端部へ狭くなっている先細状の輪郭を有する。当然ながら、これらの寸法は、プリスタストリップ402a及び402bから送達される薬剤に応じて変更されてもよい。

【0190】

理解されるように、気流583の第1の部分585及び第2の部分586は、マウスピース426において患者が吸入した結果としてマニホルド550に同時に生じる。

40

【0191】

図17cからも分かるように、ブリード穴580a及び580bは、気流583の第2の部分586が付加的にチャンバ560の境界面591の周りをして、境界面591に隣接してシース状の空気のブランケットを形成するように、構成され配置される。このことは、薬剤粉末がマウスピース426に向かって運ばれるときに薬剤粉末が境界面591上に堆積するのを軽減する助けとなる。

【0192】

マニホルド450及び550の内部構造は、チムニー入口453及び553から隔壁459及び559まで延びるチムニー452及び552の長手方向軸線が、チャンバ入口473a、473b及び573a、573bか

50

らチャンバ出口474及び574まで延びるチャンバ460及び560の長手方向軸線に垂直であるか、ほぼ垂直であるようなものであることが分かるであろう。したがって、吸入気流483及び583の流出部分486及び586は、チャンバ460及び560内の第1の薬剤運搬部分485及び585に対して直角に、又はほぼ直角に衝撃を与える。

【0193】

さらに、マニホールド450及び550は、マニホールドに入る気流全体がチムニー入口453及び553を介し、それが次に、気流483及び583全体を、「開いたプリスタに方向付けられた」空気部分485及び585(チムニー出口454a、454b及び554a、554b、ならびにチャンバ入口473a、473b及び573a、573bを介する)と、チャンバ460及び560への「流出」空気部分486及び586(一つもしくは複数のブリード穴480及び580a、580bを介する)とに、「分離」するように作用することを必要とすることが分かるであろう。したがって、この配置を有するマニホールドを用いて、流出空気486及び586の全量に対して、特にそのある比率に対して(チムニー入口453及び553を介してマニホールド450及び550に流れこむ全体の気流に対して)良好な制御を行うことが可能である。一对の薬剤キャリア400a及び400bを有する第3の薬剤ディスペンサ装置の場合、気流483及び583全体の流出空気部分486及び586は、理想的には80%、又は約80%であり、その残りが開いたポケット404a及び404bを通過する。

10

【0194】

プリスタストリップ402a及び402bは、マニホールド450及び550内へのそれらの開口部全体にわたって完全な封止を形成するものではないので、マウスピース426において患者が吸入する際、具体的にはチムニー出口454a、454b及び554a、554bを介して、また恐らくは、より具体的にはチムニー入口473a、473b及び573a、573bを介して、マニホールド450及び550へのある程度の空気の漏れが起こり得ることが理解されるであろう。それでもなお、そのような何らかの空気の漏れは、空気入口グリル470を介して、チムニー入口453及び553を通過してマニホールド450及び550に引き込まれることが意図される吸入気流483及び583全体に比べて、無視できるものである。

20

【0195】

上述の実施形態では、マニホールド450及び550は一個片の射出成型プラスチック構成要素である。より具体的には、マニホールド450及び550は高密度ポリエチレン(HDPE)から作られるが、それは、この材料が、マニホールド450及び550を射出成型するのに、特に高速射出成型するのに適していると同時に、薬剤粉末がその上に堆積するのを最小限に抑える、又は阻害するのに十分に低い表面エネルギーを有するためである。ただし、他の材料、ならびに生産プロセス又は成型プロセスを使用することができる。他の可能な材料として、フッ化エチレンプロピレン(FEP)などのフルオロポリマー、ならびにポリプロピレン(PP)などの他の非フルオロポリマーが言及されてもよい。

30

【0196】

薬剤に接触するあらゆる装置の部品、又はそのあらゆる構成要素は、フルオロポリマー材料(例えば、PTFEもしくはFEP)など、薬剤がそれに付着する傾向を低減する材料から成るか、あるいはそれらでコーティングされてもよいことが理解されるであろう。あらゆる可動部品にも、それらの所望の移動特性を強化するコーティングが施されてもよい。したがって、摩擦接触を強化する摩擦コーティングが施されてもよく、必要に応じて、摩擦接触を低減する潤滑剤(例えば、シリコンオイル)が使用されてもよい。

40

【0197】

特に、マニホールド自体は、全体的又は部分的に、薬剤がそれに付着する傾向を低減する材料から成るか、あるいはその材料で部分的又は全体的にコーティングされてもよい。そのような材料は、例えば、関連するマニホールド表面の表面エネルギーを低下させてもよい。適切には、フルオロポリマー材料が用いられる。高密度ポリエチレン(HDPE)及び/又は改質アセタール材料も適切である。

【0198】

適切なフルオロポリマー材料としては、テトラフルオロエチレン(PTFE)、フッ化エチレンプロピレン(FEP)、過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

50

レン(ETFE)、フッ化ビニルジエン(PVDF)、及び塩素化エチレンテトラフルオロエチレンの、多数の一つ又は複数のモノマー単位を含むものが挙げられる。過フルオロカーボンポリマー、例えば、PTFE、PFE、及びFEPなどの、炭素に対して比較的高い比のフッ素を有するフッ化ポリマーが特に適切である。特にコーティングとして使用されるとき、フルオロポリマーは、任意に、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、硫化ポリフェニレン、及びアミンホルムアルデヒドの熱硬化性樹脂などの、非フッ化ポリマーとブレンドされる。これらの添加ポリマーは、基材に対するポリマーコーティングの付着を改善する場合が多い。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)、及びFEPベンゾグアナミンである。

【0199】

10

「課題を解決するための手段」の項は、添付図面を参照して記載される代表的な薬剤ディスペンサ装置、薬剤キャリア(一つ又は複数)、及びマニホールドに対する追加の詳細、変更、又は適合を開示していることが、さらに理解されるであろう。

【0200】

特に言及されない場合、本明細書の薬剤ディスペンサ装置の構成要素は、従来の工学材料から、特に従来の工学プラスチック材料から、より具体的には構成要素の成型を可能にするものから作られてもよい。

【0201】

本明細書の薬剤ディスペンサ装置は、特に、喘息及び慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの呼吸器疾患、気管支炎及び胸部感染症の治療用の、粉末製剤を分配するのに適している。

20

【0202】

特に、前記装置は、以下に列举する薬剤の一つ又は複数をベースにした粉末製剤を送達するのに使用されてもよい。前記装置が単一のブリスタパックのみとともに使用される場合、そのパック内の製剤は、列举される薬剤の一つのみを含む(単独療法)か、あるいは列举される薬剤の複数を含んでもよい(併用療法)。前記装置が複数の(特に二つの)ブリスタパックとともに使用されるものである場合、各パックは、列举される薬剤の一つ又は複数を含有粉末製剤を収容してもよく、一方のパックは、他方のパック又はその少なくとも一つには見出されない、少なくとも一つの薬剤を収容する。前記装置が二つのブリスタパックとともに使用されるものである場合、一方のパック内の粉末製剤は、他方のパックには見出されない薬剤を含む。一般的に、各パックは他方のパックとは異なる薬剤(一つ又は複数)を有する。

30

【0203】

したがって、適切な薬剤は、例えば、コデイン、ジヒドロモルヒネ、エルゴタミン、フェンタニル、又はモルヒネなどの鎮痛剤、ジルチアゼムなどのアンギナ性製剤、クロモグリケート(例えば、ナトリウム塩として)、ケトチフェン、又はネドクロミル(例えば、ナトリウム塩として)などの抗アレルギー剤、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、及びペンタミジンなどの抗感染剤、メタピリレンなどの抗ヒスタミン剤、ベクロメタゾン(例えば、ジプロピオナートエステルとして)、フルチカゾン(例えば、プロピオナートエステルとして)、フルニソリド、ブデソニド、ロフレボニド、モメタゾン(例えば、フロン酸エステルとして)、シクレソニド、トリアムシノロン(例えば、アセトニドとして)、又は、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3-イル)-エステルなどの抗炎症剤、ノスカピンなどの鎮咳剤、アルブテロール(例えば、遊離基もしくは硫酸塩として)、サルメテロール(例えば、キシナホ酸として)、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール(例えば、臭化水素酸塩として)、サルメファモール、カルブテロール、マブテロール、エタンテロール、ナミンテロール、クレンブテロール、フレルブテロール(flerbuterol)、パンブテロール、インダカテロール、フォルモテロール(例えば、フマル酸塩として)、イソプレナリン、メタプロテレノール、フェニレフリン、フェニルプロパノラミン、ピルブテロール(例えば、酢酸塩として)、レプロテロール(例えば、塩酸塩として)、リミテロール、

40

50

テルブタリン(例えば、硫酸塩として)、イソエタリン、ツロブテロール、又は、4-ヒドロキシ-7-[2-[[2-[[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]スルホニル]エチル]アミノ]エチル-2(3H)-ベンゾチアゾロンなどの気管支拡張薬、2R,3R,4S,5R)-2-[6-アミノ-2-(1S-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(2-エチル-2H-テトラゾル-5-イル)-テトラヒドロ-フラン-3,4-ジオール(例えば、マレイン酸塩として)などのアデノシン2a作動薬、(2S)-3-[4-({4-(アミノカルボニル)-1-ピペリジニル}カルボニル)オキシ]フェニル]-2-(((2S)-4-メチル-2-{[2-(2-メチルフェノキシ)アセチル]アミノ}ペンタノイル)アミノ)プロパン酸(例えば、遊離酸又はカリウム塩として)などの₄インテグリン阻害薬、アミロリドなどの利尿薬、イプラトロピウム(例えば、臭化物として)、チオトロピウム、アトロピン、又はオキシトロピウムなどの抗コリン作用薬、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、又はプレドニゾロンなどのホルモン、アミノフィリン、コリンテオフィリナート、リジンテオフィリナート、又はテオフィリンなどのキサンチン、インシュリン、又はグルカゴンなどの治療タンパク質及びペプチド、ワクチン剤、診断用薬、ならびに遺伝子治療薬から選択されてもよい。適切であれば、薬剤は、薬剤の活性及び/又は安定性を最適化するため、塩(例えば、アルカリ金属もしくはアミン塩として、又は酸添加塩として)の形態で、あるいはエステル(例えば、低級アルキルエステル)として、あるいは溶媒化合物(例えば、水酸化物)として使用されてもよいことが、当業者には明白であろう。

【0204】

製剤製品は、態様では、単独療法用の(すなわち、単一の活性薬剤を含む)製品であってもよく、あるいは、併用療法用の(すなわち、複数の活性薬剤を含む)製品であってもよい。

【0205】

併用療法用の製品の適切な薬剤又は薬剤成分は、一般的に、抗炎症剤(例えば、コルチコステロイドもしくはNSAID)、抗コリン作動薬(例えば、M₁、M₂、M₁/M₂、もしくはM₃受容体拮抗薬)、他の₂アドレナリン受容体作動薬、抗感染剤(例えば、抗生物質もしくは抗ウイルス薬)、及び抗ヒスタミン剤から成る群から選択される。すべての適切な組み合わせが想到される。

【0206】

適切な抗炎症剤としては、コルチコステロイド及びNSAIDが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されてもよい適切なコルチコステロイドは、経口及び吸入用のコルチコステロイド、ならびに抗炎症活性を有するそれらのプロドラッグである。例としては、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、デksametaゾン、フルチカゾンプロピオナート、6₉-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、6₉-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-メチル-3-オキソ-17-プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル)エステル、ベクロメタゾンエステル(例えば、17-プロピオナートエステル、もしくは17,21-ジプロピオナートエステル)、ブデソニド、フルニソリド、モメタゾンエステル(例えば、フロン酸エステル)、トリアムシノロンアセトニド、ロフレボニド、シクレソニド、ブチキソコートプロピオナート、RPR-106541、及びST-126が挙げられる。好ましいコルチコステロイドとしては、フルチカゾンプロピオナート、6₉-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、6₉-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、6₉-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-(2,2,3,3-テトラメチシクロプロピルカルボニル)オキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-シアノメチルエステル、6₉-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-(1-メチシクロプロピルカルボニル)オキシ-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、ならびに、9₂₁ジクロロ-11₁₇メチル-1,4プレグナジエン3,20ジオン

-17-[2']フロン酸(カルボン酸モメタゾン)が挙げられる。

【0207】

さらなるコルチコステロイドは、W002/088167、W002/100879、W002/12265、W002/12266、W005/005451、W005/005452、W006/072599、及びW006/072600に記載されている。

【0208】

転写活性化に対する転写抑制機構の選択性を有してもよく、かつ本明細書のマニホールドによる併用療法に有用であってもよい、グルココルチコイド作用作用を有する非ステロイド系化合物は、W003/082827、W098/54159、W004/005229、W004/009017、W004/018429、W003/104195、W003/082787、W003/082280、W003/059899、W003/101932、W002/02565、W001/16128、W000/66590、W003/086294、W004/026248、W003/061651、W003/08277、W006/000401、W006/000398、及びW006/015870に開示されている。

10

【0209】

適切なNSAIDとしては、ナトリウムクロモグリケート、ネドクロミルナトリウム、ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬(例えば、テオフィリン、PDE4阻害薬、もしくは混合PDE3/PDE4阻害薬)、ロイコトリエン拮抗薬、ロイコトリエン合成の阻害薬、iNOS阻害薬、トリプターゼ及びエラスターゼの阻害薬、 α_2 インテグリン拮抗薬、及びアデノシン受容体作用薬もしくは拮抗薬(例えば、アデノシン2a作用薬)、サイトカイン拮抗薬(例えば、ケモカイン拮抗薬)、サイトカイン合成の阻害薬、あるいは5-リボキシゲナーゼ阻害薬が挙げられる。iNOS阻害薬の例としては、W093/13055、W098/30537、W002/50021、W095/34534、及びW099/62875に開示されているものが挙げられる。CCR3阻害薬の例としては、W002/26722に開示されているものが挙げられる。

20

【0210】

適切な気管支拡張薬は、サルメテロール(ラセミ体、もしくはR-エナンチオマーなどの単一エナンチオマーであってもよい)、例えばキシナホ酸サルメテロール、サルブタモール(ラセミ体、もしくはR-エナンチオマーなどの単一エナンチオマーであってもよい)、例えば硫酸サルブタモール又は遊離基としてのもの、フォルモテロール(ラセミ体、もしくはR,Rジアステレオマーなどの単一ジアステレオマーであってもよい)、例えばフマル酸フォルモテロール又はテルブタリン及びそれらの塩類などの、 β_2 アドレナリン受容体作用薬である。他の適切な β_2 アドレナリン受容体作用薬は、3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ}ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンゼンスルホンアミド、3-(3-{[7-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル]フェニル]エチル)-アミノ}ヘプチル]オキシ}プロピル)ベンゼンスルホンアミド、4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-ジクロロベンジル)オキシ]エトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノール、4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(シクロペンチルスルフォニル)フェニル]ブトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノール、N-[2-ヒドロキシ-5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-[[2-4-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]フェニル]エチル]アミノ]エチル]フェニルホルムアミド、及び、N-2{2-[4-(3-フェニル-4-メトキシフェニル)アミノフェニル]エチル}-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2(1H)-キノリノン-5-イル)エチルアミン、ならびに、5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-アミノ-2-メチル-プロポキシ)-フェニルアミノ]-フェニル}-エチルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オンである。好ましくは、 β_2 アドレナリン受容体作用薬は、長時間作用性 β_2 アドレナリン受容体作用薬(LABA)、例えば、有効な気管支拡張を約12時間以上もたらす化合物である。

30

40

【0211】

他の β_2 アドレナリン受容体作用薬としては、W002/066422、W002/070490、W002/076933、W003/024439、W003/072539、W003/091204、W004/016578、W02004/022547、W02004/037807、W02004/037773、W02004/037768、W02004/039762、W02004/039766、W001/42193、及びW003/042160に記載されているものが挙げられる。

【0212】

適切なホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害薬としては、PDE4酵素を阻害することが知ら

50

れている化合物、又はPDE4阻害薬として作用することが発見された化合物、及び単にPDE4阻害薬である化合物が挙げられるが、PDE4のみならずPDE系の他の要素も阻害する化合物は含まない。一般に、親和性の高いロリプラムを結合するPDE4触媒形態の IC_{50} を、親和性の低いロリプラムを結合する形態の IC_{50} で割ったものに関して、約0.1以上の IC_{50} 比を有するPDE4阻害薬を使用することが好ましい。本開示の目的のため、親和性の低いR及びSロリプラムを結合するcAMP触媒部位は「低親和性」結合部位(LPDE 4)と称され、親和性の高いロリプラムを結合するこの触媒部位の他の形態を「高親和性」結合部位(HPDE 4)と称される。この用語「HPDE4」は、ヒトPDE4を表すのに使用される用語「hPDE4」と混同されるべきではない。

【0213】

IC_{50} 比を決定する方法は、米国特許第5,998,428号に提示されており、本明細書において提示されるものとして、該特許の全体を参照により本明細書に組み込む。前記アッセイの別の説明については、PCT出願W000/51599も参照のこと。

【0214】

適切なPDE4阻害薬としては、有益な治癒比を有する化合物、すなわち、酵素が親和性の低いロリプラムを結合する形態である場合に、cAMP触媒活性を優先的に阻害し、それによって、親和性の高いロリプラムを結合する形態を阻害することに明らかに結び付けられる副作用を低減する化合物が挙げられる。このことを提示する別の形として、好ましい化合物は、親和性の高いロリプラムを結合するPDE4触媒形態の IC_{50} を、親和性の低いロリプラムを結合する形態の IC_{50} で割ったものに関して、約0.1以上の IC_{50} 比を有する。

【0215】

この基準をさらに改良すると、PDE4阻害薬は約0.1以上の IC_{50} 比を有し、前記比は、1nMの $[^3H]$ R-ロリプラムを親和性の高いロリプラムを結合するPDE4の形態と結合させることに匹敵する IC_{50} 値と、 $1\mu M$ の $[^3H]$ -cAMPを基質として使用して、親和性の低いロリプラムを結合する形態のPDE4触媒活性を阻害する IC_{50} 値との比である。

【0216】

最も適切なのは、0.5超過の IC_{50} 比を有するPDE4阻害薬、特に1.0超過の比を有する化合物である。好ましい化合物は、シス4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン、及び、シス-[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]であり、これらは、低親和性結合部位に優先的に結合し、かつ0.1以上の IC_{50} 比を有する化合物の例である。

【0217】

他の適切な薬剤化合物としては、米国特許第5,552,438号に開示されている、シス-4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]シクロヘキサン-1-カルボン酸(シロマラスト(cilomast)としても知られている)、及びその塩、エステル、プロドラッグ、もしくは物理的形態、エルピオンからのAWD-12-281(Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P. 98; CAS参照番号247584020-9)、NCS-613 (INSERM)として指名される9-ベンジルアデニン誘導体、Chiroscience及びSchering-Plough製のD-4418、CI-1018(PD-168787)として特定される、Pfizer製のベンゾジアゼピンPDE4阻害薬、W099/16766(協和発酵)に開示されているベンゾジオキソール誘導体、協和発酵製のK-34、Napp製のV-11294A(Landells, L. J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12(Suppl. 28): Abst P2393)、Byk-Gulden製のロフルラスト(roflumilast)(CAS参照番号162401-32-3)及びブトラジノン(phthalazinone)(その開示を参照により本明細書に組み込むW099/47505)、Byk-Guldenによって調製され公表されている複合PDE3/PDE4阻害薬であり、現在はAltanaであるPumafentrine、すなわち、(-)-p-[(4aR*, 10bS*)-9-エトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-2-メチルベンゾ[c][1,6]ナフチリジン-6-イル]-N,N-ジイソプロピルベンザミド、Almirall-Prodesfarmaが開発中であるアロフィリン(arofylline)、Vernalis製のVM554/UM565、あるいは、T-440(田辺

10

20

30

40

50

製薬、Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1):162)、ならびに、T2585が挙げられる。

【0218】

さらなる化合物が、W004/024728、W004/056823、及びW004/103998(すべてGlaxo Group Limited)に開示されている。

【0219】

適切な抗コリン作動薬は、ムスカリン受容体において拮抗薬として作用する化合物であり、特に、 M_1 もしくは M_3 受容体の拮抗薬、 M_1/M_3 もしくは M_2/M_3 受容体の複合拮抗薬、又は、 $M_1/M_2/M_3$ 受容体の汎拮抗薬(pan-antagonists)である化合物である。代表的な化合物としては、アトロピン、スコポラミン、ホマトロピン、ヒヨスチアミンなどによって示される、ペラドンナ植物のアルカロイドが挙げられ、これらの化合物は通常、三級アミンである塩として投与される。

10

【0220】

他の適切な抗コリン薬は、(3-エンド)-3-(2,2-ジ-2-チエニルエテニル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアバイシクロ[3.2.1]オクタンヨウ化物、(3-エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニルエチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアバイシクロ[3.2.1]オクタン臭化物、4-[ヒドロキシ(ジフェニル)メチル]-1-{2-[(フェニルメチル)オキシ]エチル}-1-アゾニアバイシクロ[2.2.2]オクタン臭化物、(1R,5S)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニルエチル)-8-メチル-8-{2-[(フェニルメチル)オキシ]エチル}-8-アゾニアバイシクロ[3.2.1]オクタン臭化物、(エンド)-3-(2-メトキシ-2,2-ジ-チオフェン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-バイシクロ[3.2.1]オクタンヨウ化物、(エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-バイシクロ[3.2.1]オクタンヨウ化物、(エンド)-3-(2-カルバモイル-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-バイシクロ[3.2.1]オクタンヨウ化物、(エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジ-チオフェン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-バイシクロ[3.2.1]オクタンヨウ化物、ならびに、(エンド)-3-{2,2-ジフェニル-3-[(1-フェニル-メタノイル)-アミノ]-プロピル}-8,8-ジメチル-8-アゾニア-バイシクロ[3.2.1]オクタン臭化物などの、ムスカリン性拮抗薬である。

20

【0221】

特に適切な抗コリン作用薬としては、Atroventの名称で販売されているイプラトロピウム(例えば、臭化物として)、オキシトロピウム(例えば、臭化物として)、ならびにチオトロピウム(例えば、臭化物として)(CAS-139404-48-1)が挙げられる。さらに重要なものとしては、メタンテリン(CAS-53-46-3)、臭化プロパンテリン(CAS-50-34-9)、アニソトロピン臭化メチルもしくはValpin 50(CAS-80-50-2)、臭化クリジニウム(Quarzan、CAS-3485-62-9)、コピロレート(Robinul)、ヨウ化イソプロパミド(CAS-71-81-8)、臭化メペンゾラート(米国特許第2,918,408号)、塩化トリジヘキセチル(Pathilone、CAS-4310-35-4)、ならびにメチル硫酸ヘキサジクリウム(Tral、CAS-115-63-9)がある。塩酸シクロペントラート(CAS-5870-29-1)、トロピカミド(CAS-1508-75-4)、塩酸トリヘキシフェニジル(CAS-144-11-6)、ピレンゼピン(CAS-29868-97-1)、テレンゼピン(CAS-80880-90-9)、AF-DX 116、すなわちメトクトラミン、ならびにW001/04118に開示されている化合物も参照のこと。さらに重要なものとしては、レバトロペート(例えば臭化水素酸塩として、CAS 262586-79-8)、及びW001/04118に開示されているLAS-34273、ダリフェナシン(CAS 133099-04-4、もしくはEnblexの名称で販売されている臭化水素酸塩の場合、CAS 133099-07-7)、オキシブチニン(CAS 5633-20-5、Ditropanの名称で販売)、テロジリン(CAS 15793-40-5)、トルテロジン(CAS 124937-51-5、もしくはDetrolの名称で販売されている酒石酸塩の場合、CAS 124937-52-6)、オチロニウム(例えば臭化物として、CAS 26095-59-0、Spasmomenの名称で販売)、塩化トロスピウム(CAS 10405-02-4)、ならびに、ソリフェナシン(CAS 242478-37-1、又はYM-905としても知られ、Vesicareの名称で販売されている琥珀酸塩の場合、CAS 242478-38-2)がある。

30

40

【0222】

他の抗コリン作動薬としては、USSN 60/487,981、及びUSSN 60/511,009に開示されてい

50

る化合物が挙げられる。

【0223】

適切な抗ヒスタミン剤(H_1 受容体拮抗薬とも称される)は、 H_1 受容体を阻害し、ヒトが使用するのに安全であることが知られている多数の拮抗薬の任意の一つ又は複数を含む。すべて、ヒスタミンと H_1 受容体との相互作用の可逆的かつ競合的な阻害薬である。例としては、エタノールアミン、エチレンジアミン、及びアルキルアミンが挙げられる。それに加えて、他の第1世代の抗ヒスタミン剤としては、ピペリジン及びフェノチアジンをベースとするものとして特徴付けることができるものが挙げられる。鎮静性ではない第2世代の拮抗薬は、コアエチレン基(アルキルアミン)を保持するか、又はピペリジンもしくはピペリジンによって三級アミン基を模倣するという点で、類似の構造活性関係を有する。

10

【0224】

H_1 拮抗薬の例としては、アメルキサノクス(amelexanox)、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、アクリバスチン、プロムフェニラミン、セチリジン、レボセチリジン、エフレチリジン、クロルフェニラミン、クレマスチン、シクリジン、カレバスチン、シプロヘプタジン、カルピノキサミン、デスカルボエトキシロラタジン、ドキシラミン、ジメチンデン、エバスチン、エピナスチン、エフレチリジン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、ロラタジン、レボカバスチン、ミゾラスチン、メキタジン、ミアンセリン、ノベラスチン、メクリジン、ノルアステミゾール、オロパタジン、ピクマスト、ピリラミン、プロメタジン、テルフェナジン、トリペレナミン、テメラスチン、トリメプラジン、及びトリプロリジン、特に、セチリジン、レボセチリジン、エフレチリジン、及びフェキソフェナジンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0225】

代表的な H_1 拮抗薬は、エタノールアミン(マレイン酸カルピノキサミン、フマル酸クレマスチン、塩酸ジフェニルヒドラミン、及びジメンヒドリナート)、エチレンジアミン(ピリラミンアムレアート(pyrilamine amleate)、塩酸トリペレナミン、及びクエン酸トリペレナミン)、アルキルアミン(クロルフェニラミン(chlorpheniramine)、及びマレイン酸塩などのその塩、ならびにアクリバスチン)、ピペラジン(塩酸ヒドロキシジン、パモ酸ヒドロキシジン、塩酸シクリジン、乳酸シクリジン、塩酸メクリジン、及び塩酸セチリジン)、ピペリジン(アステミゾール、塩酸レボカバスチン、ロラタジンもしくはそのデスカルボエトキシ類似体、及びテルフェナジン、ならびに塩酸フェキソフェナジン、又は別の薬学的に許容可能な塩)である。

30

【0226】

塩酸アゼラスチンは、PDE4阻害薬と組み合わせて使用されてもよいさらに別の H_1 受容体拮抗薬である。

【0227】

薬剤、もしくは複数の薬剤の一つは、 H_3 拮抗薬(及び/又は逆作動薬)であってもよい。 H_3 拮抗薬の例としては、例えば、WO2004/035556、及びWO2006/045416に開示されている化合物が挙げられる。

【0228】

使用されてもよい他のヒスタミン受容体拮抗薬としては、 H_4 受容体の拮抗薬(及び/又は逆作動薬)、例えば、Jablonowski et al., J. Med. Chem. 46: 3957-3960 (2003)に開示されている化合物が挙げられる。

40

【0229】

複合製品に関して、共同製剤の適合性は、一般に、既知の方法による実験に基づいて決定され、薬剤ディスペンサ装置動作の選択されたタイプに応じて決まってもよい。

【0230】

複合製品の薬剤成分は、適切には、抗炎症剤(例えば、コルチコステロイドもしくはNSAID)、抗コリン作動薬(例えば、 M_1 、 M_2 、 M_1/M_2 、もしくは M_3 受容体拮抗薬)、他の β_2 アドレナリン受容体作動薬、抗感染剤(例えば、抗生物質もしくは抗ウイルス薬)、及び抗ヒスタミン剤から成る群から選択される。すべての適切な組み合わせが想到される。

50

【0231】

適切には、共同製剤の適合性をもつ成分は、 β_2 アドレナリン受容体作動薬及びコルチコステロイドを含み、共同製剤の適合性をもたない成分は、PDE4阻害薬、抗コリン作動薬、又はそれらの混合物を含む。 β_2 アドレナリン受容体作動薬は、例えば、サルブタモール(例えば、遊離基もしくは硫酸塩として)、又はサルメテロール(例えば、キシナホ酸塩として)、又はフォルモテロール(例えば、フマル酸塩として)であってもよい。コルチコステロイドは、例えば、ベクロメタゾンエステル(例えば、ジプロピオナート)、又はフルチカゾンエステル(例えば、プロピオナート)、又はブデソニドであってもよい。

【0232】

一例では、共同製剤の適合性をもつ成分は、フルチカゾンプロピオナート及びサルメテロール、又はそれらの塩(特に、キシナホ酸塩)を含み、共同製剤の適合性をもたない成分は、PDE4阻害薬、抗コリン作用薬(例えば、臭化イプラトロピウムもしくはチオトロピウム臭化物)、又はそれらの混合物を含む。

10

【0233】

別の例では、共同製剤の適合性をもつ成分は、ブデソニド及びフォルモテロール(例えば、フマル酸塩として)を含み、共同製剤の適合性をもたない成分は、PDE4阻害薬、抗コリン作動薬(例えば、臭化イプラトロピウムもしくはチオトロピウム臭化物)、又はそれらの混合物を含む。

【0234】

一般に、肺の気管支領域もしくは肺泡領域に送達するのに適した粉末薬剤粒子は、10マイクロメートル未満、好ましくは1~6マイクロメートルの空気動学的直径を有する。鼻腔、口、又は喉など、呼吸器官の他の部分に送達されることが望ましい場合、他のサイズの粒子が使用されてもよい。薬剤は、純薬として送達されてもよいが、より適切には、薬剤が吸入に適した添加剤(キャリア)とともに送達されることが好ましい。適切な添加剤としては、多糖(すなわち、デンプン、セルロースなど)、ラクトース、グルコース、マンニトール、アミノ酸、及びマルトデキストリンなどの有機添加剤、ならびに炭酸カルシウム又は塩化ナトリウムなどの無機添加剤が挙げられる。ラクトースは好ましい添加剤である。

20

【0235】

粉末薬剤及び/又は添加剤の粒子は、従来の技術によって、例えば、微粉化、混練、又はふるい分けによって製造されてもよい。それに加えて、薬剤及び/又は添加剤の粉末は、特定の密度、サイズ範囲、又は特性で設計されてもよい。粒子は、活性剤、界面活性剤、壁成形材、又は当業者によって望ましいと見なされる他の成分を含んでもよい。

30

【0236】

添加剤は、混和、共沈などの周知の方法によって、薬剤に含められてもよい。添加剤と薬剤のブレンドは、一般的に、ブレンドを正確に計量し用量に分散させることができるように製剤される。標準のブレンドは、例えば、50マイクログラムの薬剤と混合された13000マイクログラムのラクトースを含んで、260:1の添加剤対薬剤の比をもたらす。添加剤対薬剤の比が100:1~1:1の投薬ブレンドが使用されてもよい。しかし、添加剤対薬剤の比が非常に低い場合、薬剤用量の再現性はより変動しやすくなることがある。

40

【0237】

本明細書に記載される薬剤ディスペンサ装置は、一つの態様では、喘息及び慢性閉塞性肺疾患(COPD)を含む、肺及び気管支の疾患などの呼吸器疾患の治療用の薬剤を分配するのに適している。別の態様では、本発明は、薬剤を体循環させることによる治療を必要とする症状、例えば、偏頭痛、糖尿病、鎮痛の治療用の薬剤、例えば吸入モルヒネを分配するのに適している。

【0238】

したがって、喘息及びCOPDなどの呼吸器疾患を治療するための、本明細書の薬剤ディスペンサ装置の使用法が提供される。あるいは、本発明は、本明細書に記載されるような薬剤製品の有効量を、本明細書の薬剤ディスペンサ装置から吸入することによる投与を含む

50

、例えば喘息及びCOPDなどの、呼吸器疾患を治療する方法を提供する。

【0239】

治療効果を達成することが求められる、任意の特定の薬剤化合物、又は薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、もしくはその生理学的に機能的な誘導体は、当然ながら、特定の化合物、投与経路、治療を受ける対象、ならびに治療される特定の疾患又は疾病によって異なってくる。呼吸器疾患を治療するための本明細書の薬剤は、例えば、0.0005mg～10mg、好ましくは0.005mg～0.5mgの用量で吸入によって投与されてもよい。成人のヒト向けの用量範囲は、一般に、1日当たり0.0005mg～100mg、好ましくは1日当たり0.01mg～1.5mgである。

【0240】

本開示は単に例示のためのものであり、本発明は、その変更例、変形例、及び改善例に及ぶことが理解されるであろう。

【0241】

この記載及び請求項がその一部を成す本出願は、あらゆる後続出願に対する優先権の基礎として使用されてもよい。そのような後続出願の請求項は、本明細書に記載されるいずれかの機構又は機構の組み合わせを対象とすることがある。それらは、製品、方法、もしくは使用法の請求項の形態を取ることがあり、一例として、かつ非限定的に、添付の請求項の一つ又は複数を含むことがある。

【図面の簡単な説明】

【0242】

【図1】本発明による薬剤ディスペンサ装置とともに使用するのに適した、細長いストリップの形態のプリスタパック状薬剤キャリアを示す斜視図である。

【図2】本発明に従って適合されるのに適した、図1の薬剤キャリアを備える薬剤ディスペンサ装置を示す横断面図である。

【図3a】図3aは、一对の図1の薬剤キャリアを備え、かつ本発明による使用法に適した第2の薬剤ディスペンサ装置の基本ユニットを大幅に概略化した横断面図である。

【図3b】図3bは、図3aの基本ユニットの詳細を大幅に概略化した斜視図である。

【図4a】図4aは、一对の図1の薬剤キャリアを含む第3の薬剤ディスペンサ装置を患者による分配用途のために準備する連続工程を示す斜視図である。

【図4b】図4bは、一对の図1の薬剤キャリアを含む第3の薬剤ディスペンサ装置を患者による分配用途のために準備する連続工程を示す斜視図である。

【図4c】図4cは、一对の図1の薬剤キャリアを含む第3の薬剤ディスペンサ装置を患者による分配用途のために準備する連続工程を示す斜視図である。

【図5a】図5aは、その外側ケーシングを取り除いて示される、第3の薬剤ディスペンサ装置を使用する準備をする対応する連続工程を示す側面図である。

【図5b】図5bは、その外側ケーシングを取り除いて示される、第3の薬剤ディスペンサ装置を使用する準備をする対応する連続工程を示す側面図である。

【図5c】図5cは、その外側ケーシングを取り除いて示される、第3の薬剤ディスペンサ装置を使用する準備をする対応する連続工程を示す側面図である。

【図6】第3の薬剤ディスペンサ装置の歯車メカニズムを示す分解斜視図である。

【図7a】図7aは、図4a～4c及び5a～5cに対応する連続工程に使用されるように準備されたときの歯車メカニズムの詳細を示す側面図である。

【図7b】図7bは、図4a～4c及び5a～5cに対応する連続工程に使用されるように準備されたときの歯車メカニズムの詳細を示す側面図である。

【図7c】図7cは、図4a～4c及び5a～5cに対応する連続工程に使用されるように準備されたときの歯車メカニズムの詳細を示す側面図である。

【図8】第3の薬剤ディスペンサ装置の爪車「戻り止め」メカニズムの詳細を示す側面斜視図である。

【図9】第3の薬剤ディスペンサ装置の分配メカニズム及び薬剤キャリアを示す側面斜視図である。

10

20

30

40

50

【図 1 0】そのマウスピースを取り除いた第 3 の薬剤ディスペンサ装置を示す部分分解組立図である。

【図 1 1】マニホールドが設けられた第 3 の薬剤ディスペンサ装置のシェルハウジングの一つの半割部分を示す側面図である。

【図 1 2】第 3 の薬剤ディスペンサ装置を示す切断図である。

【図 1 3】第 3 の薬剤ディスペンサ装置のマウスピースと第 1 のマニホールドのアセンブリを示す切断図である。

【図 1 4 a】図 14a は、図 13 の第 1 のマニホールドを示す側面図である。

【図 1 4 b】第 3 の薬剤ディスペンサ装置の薬剤キャリアとの「使用中」の関係を示す、図 15b の線 XIVb で取った第 1 のマニホールドを示す横断面図である。

10

【図 1 5 a】図 15a は、第 3 の薬剤ディスペンサ装置のマウスピースにおいて患者が吸入するとマニホールドを通る主要空気及び流出空気のフローを示す、図 14a の線 XVa で取った第 1 のマニホールドを示す平面断面図である。

【図 1 5 b】図 15b は、第 3 の薬剤ディスペンサ装置のマウスピースにおいて患者が吸入するとマニホールドを通る主要空気及び流出空気のフローを示す、図 14a の線 XVb で取った第 1 のマニホールドを示す平面断面図である。

【図 1 5 c】図 15c は、第 3 の薬剤ディスペンサ装置のマウスピースにおいて患者が吸入するとマニホールドを通る主要空気及び流出空気のフローを示す、図 14b の線 XVc で取った第 1 のマニホールドを示す概略平面断面図である。

【図 1 6 a】図 16a は、図 13 のマウスピースとマニホールドのアセンブリに使用するのに適した代替のマニホールドを示す側面図である。

20

【図 1 6 b】図 16b は、第 3 の薬剤ディスペンサ装置の薬剤キャリアとの「使用中」の関係を示す、図 17b の線 XVIb で取った代替のマニホールドの横断面図である。

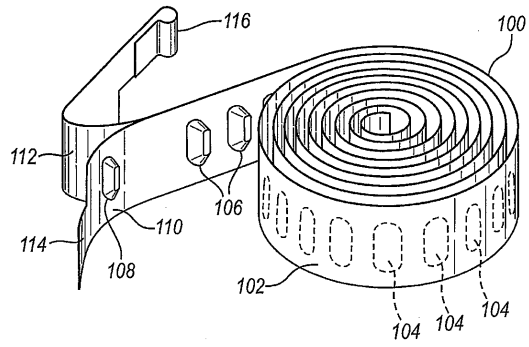
【図 1 7 a】図 17a は、第 3 の薬剤ディスペンサ装置のマウスピースと代替のマニホールドとのアセンブリを示す切断図である。

【図 1 7 b】図 17b は、第 3 の薬剤ディスペンサ装置のマウスピースにおいて患者が吸入するとマニホールドを通る主要空気及び流出空気のフローを示す、図 16b の線 XVIIb で取った代替のマニホールドの平面断面図である。

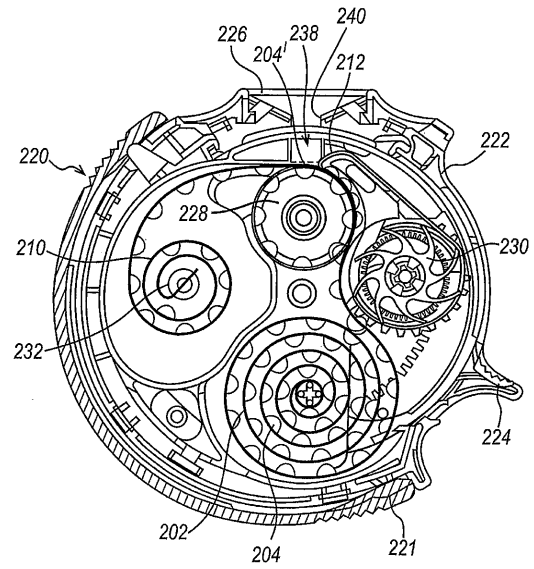
【図 1 7 c】図 17c は、第 3 の薬剤ディスペンサ装置のマウスピースにおいて患者が吸入するとマニホールドを通る主要空気及び流出空気のフローを示す、図 16b の線 XVIIc で取った代替のマニホールドの平面断面図である。

30

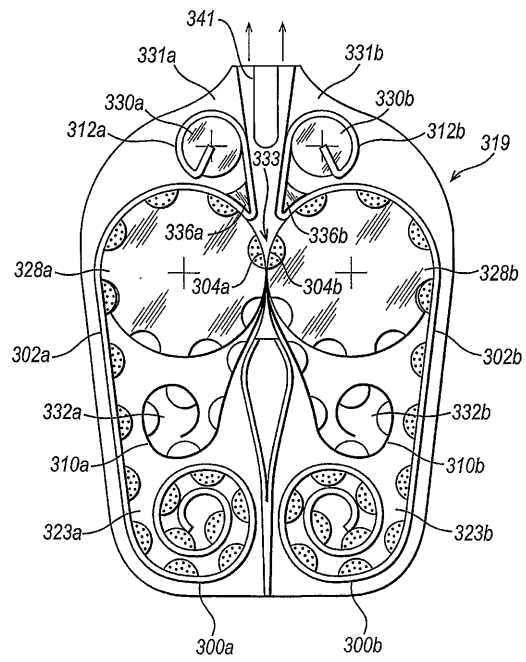
【図 1】



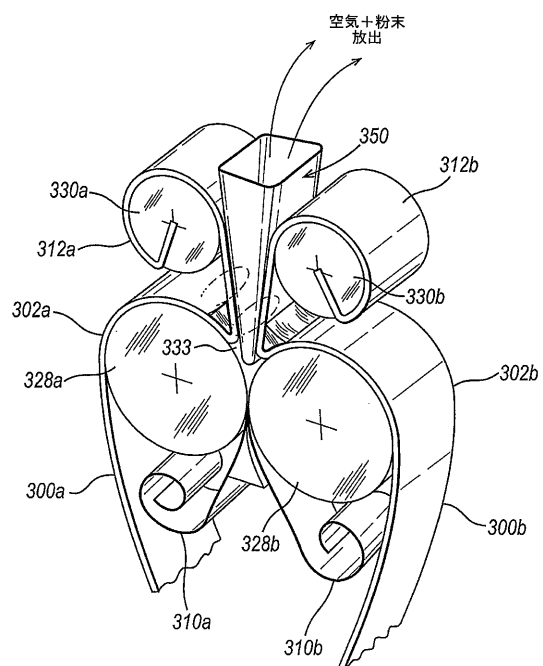
【図 2】



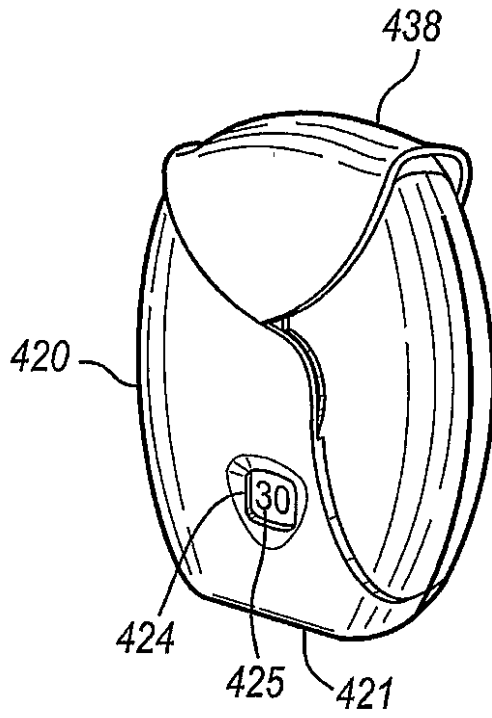
【図 3 a】



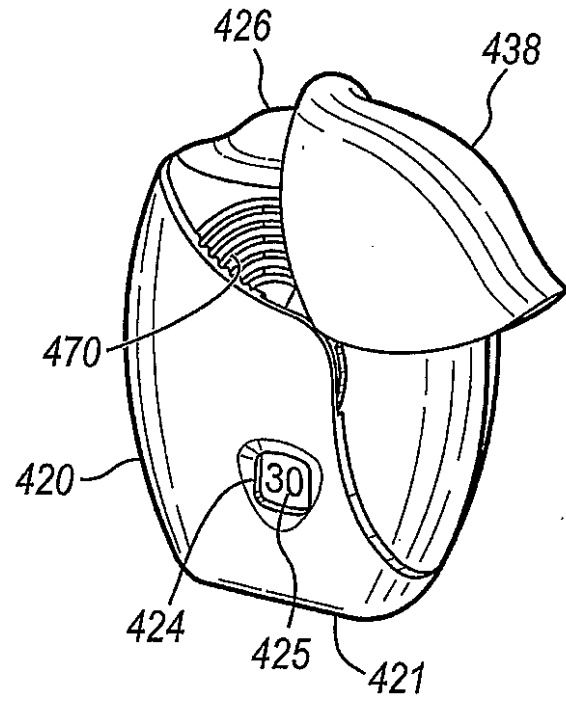
【図 3 b】



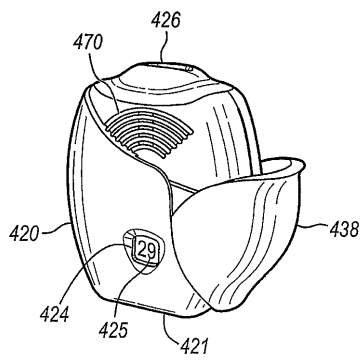
【図 4 a】



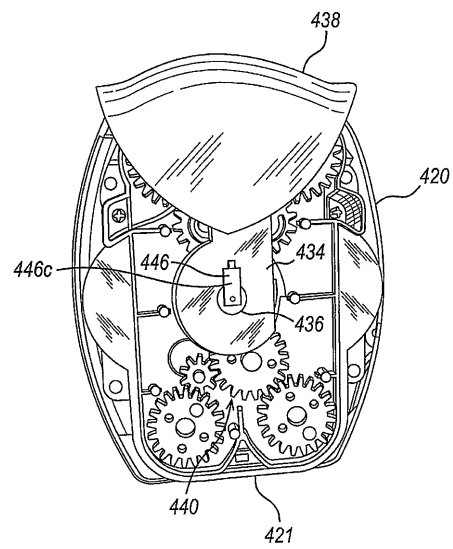
【図 4 b】



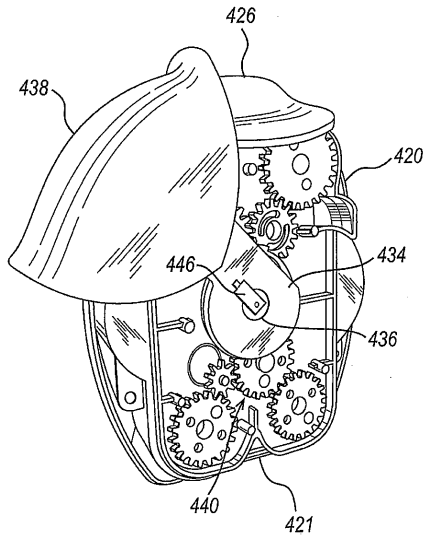
【図 4 c】



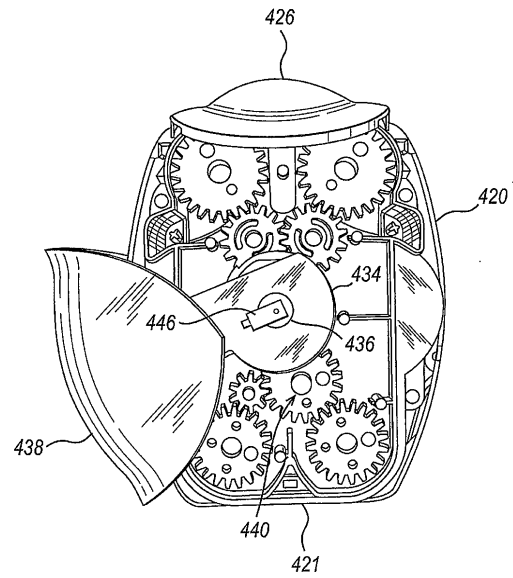
【図 5 a】



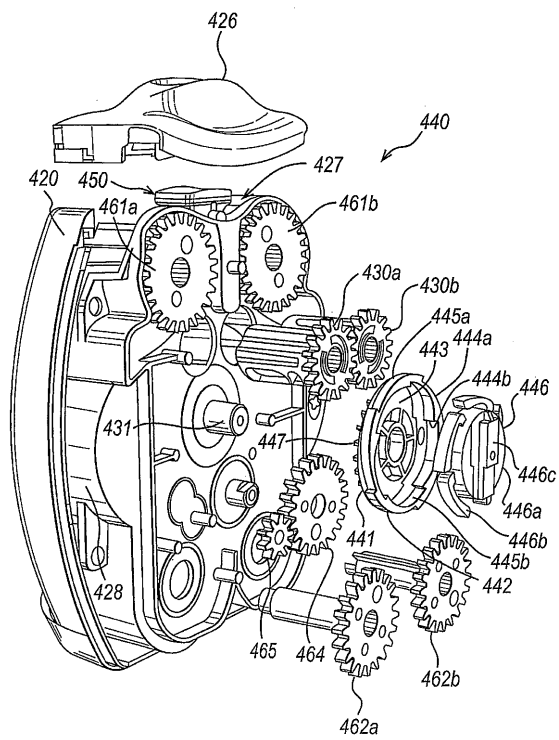
【図 5 b】



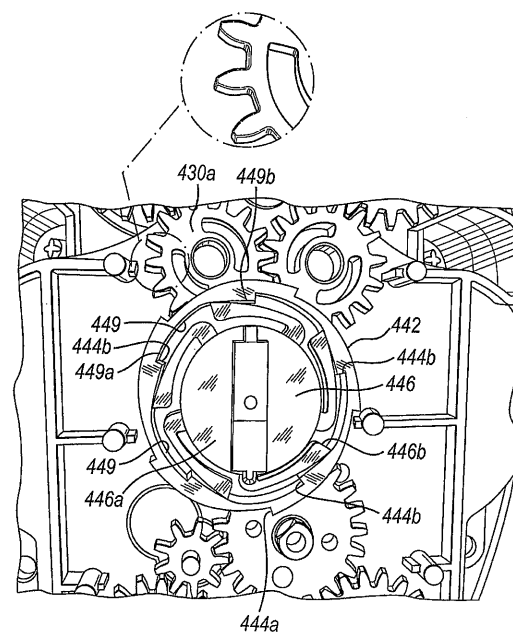
【図 5 c】



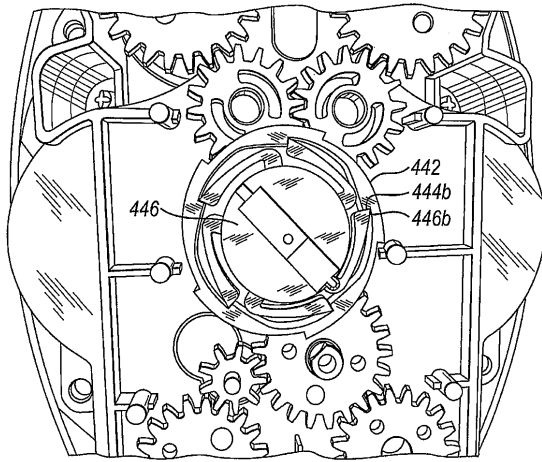
【図 6】



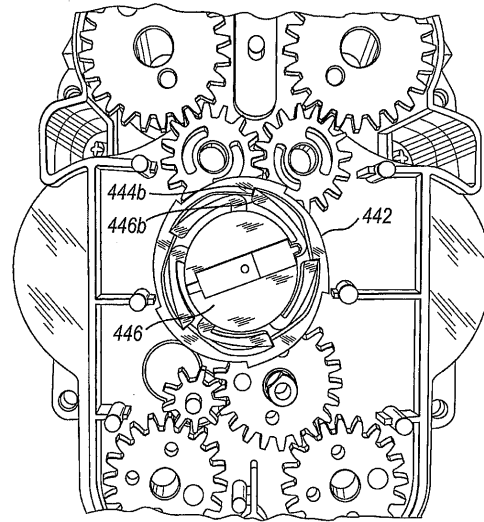
【図 7 a】



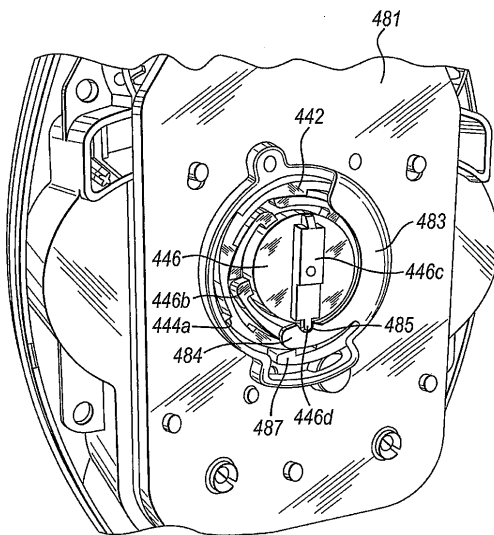
【図 7 b】



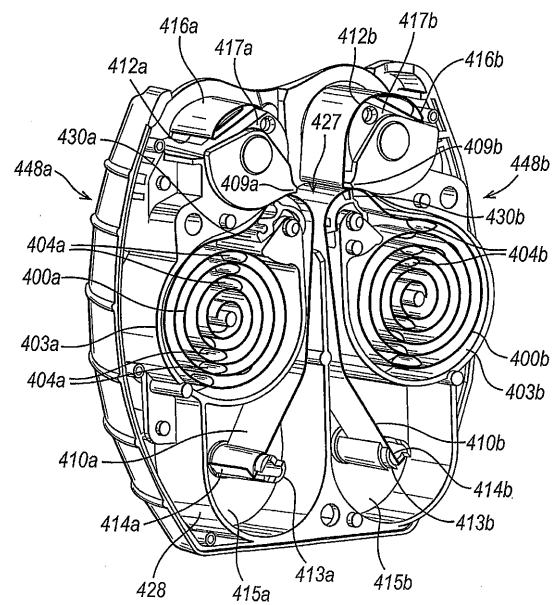
【図 7 c】



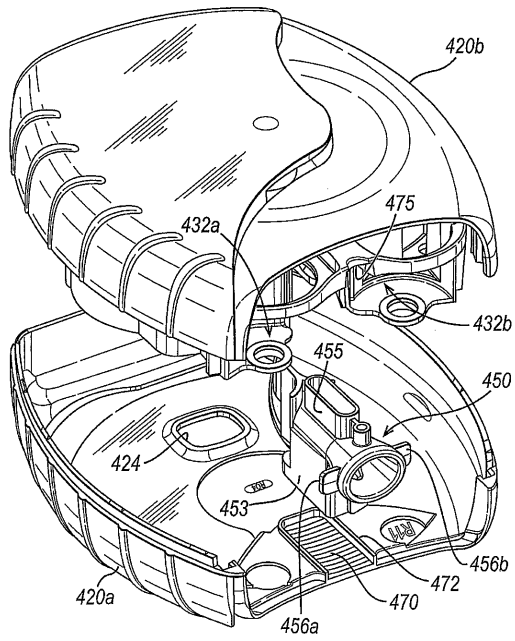
【図 8】



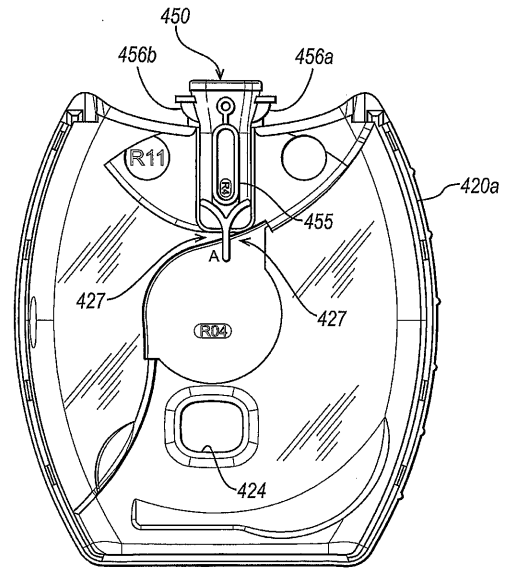
【図 9】



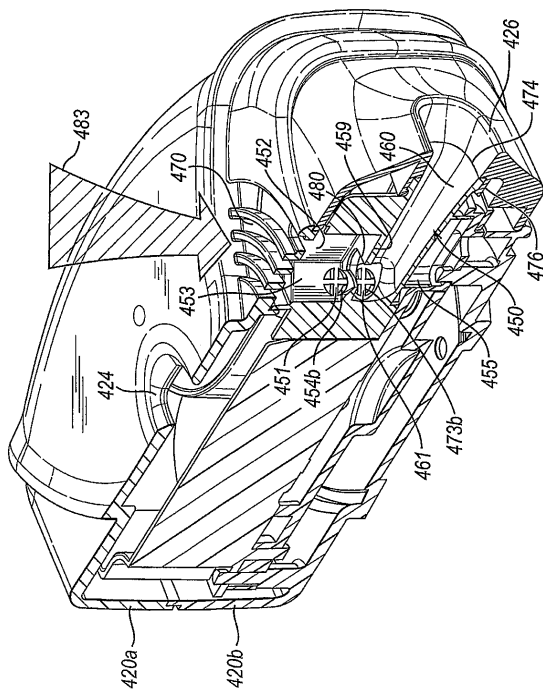
【図10】



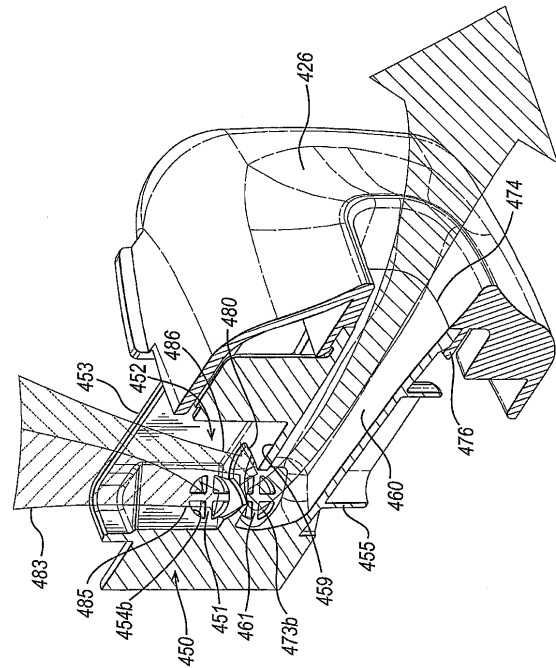
【図11】



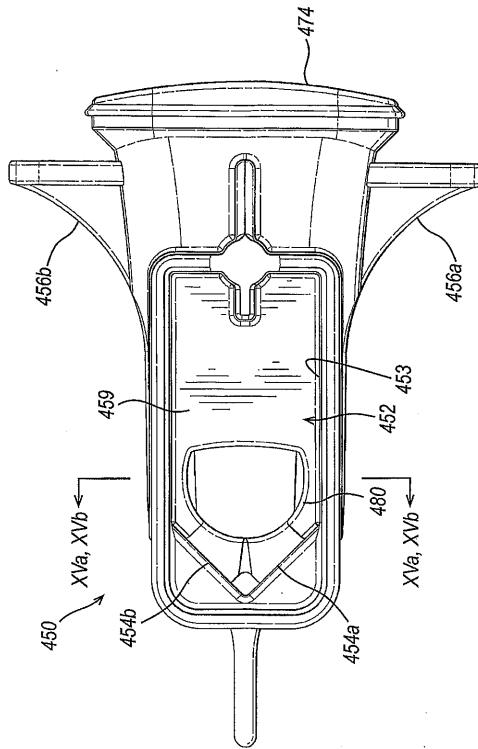
【図12】



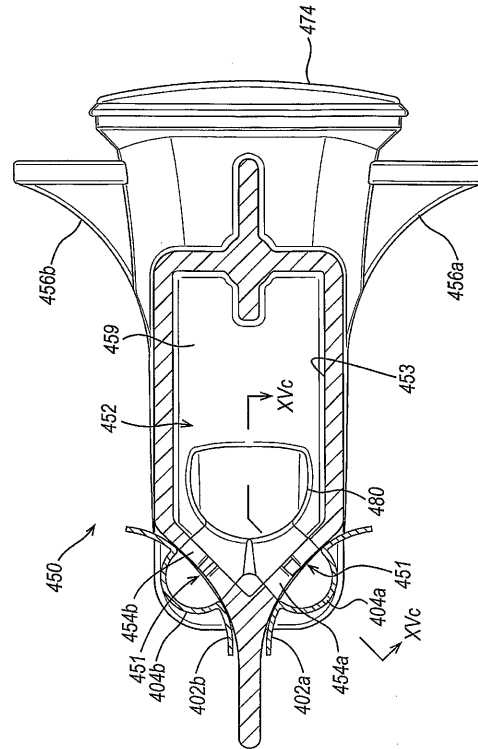
【図13】



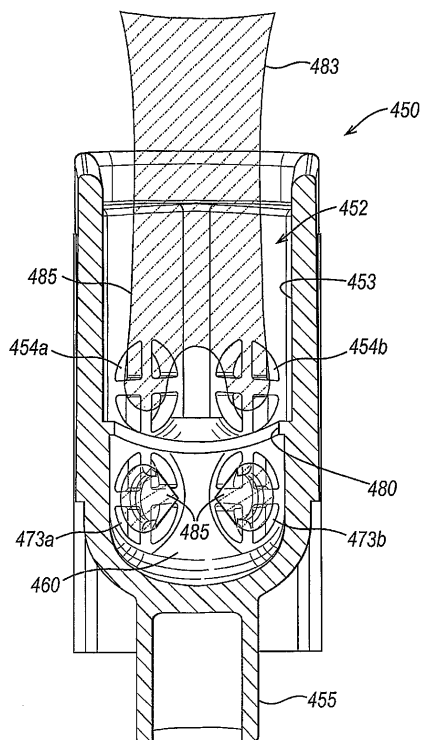
【図14a】



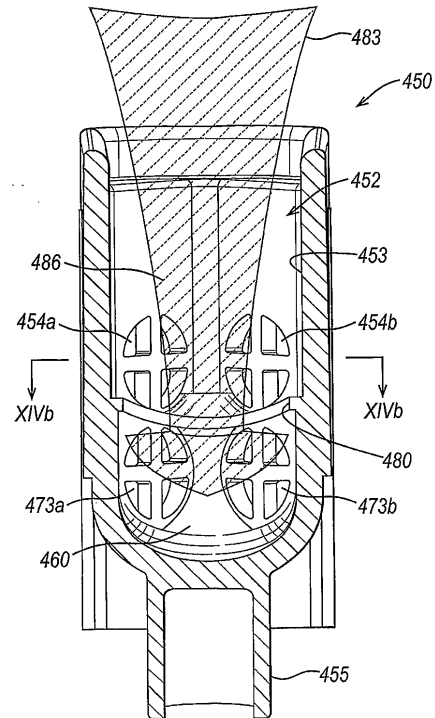
【図14b】



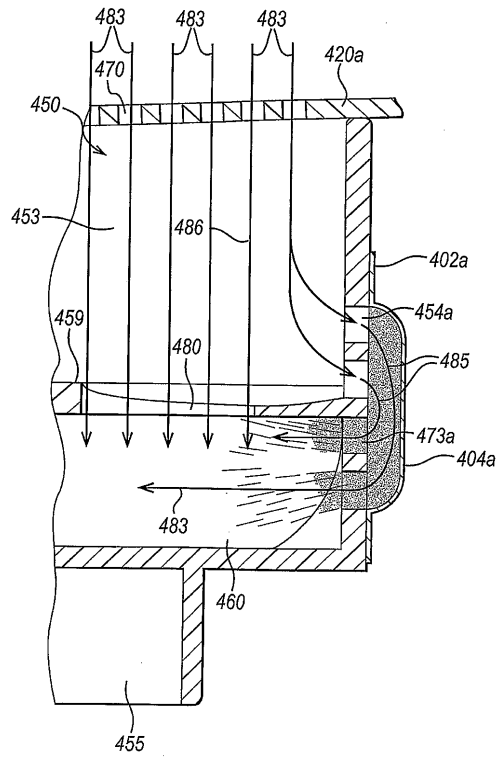
【図15a】



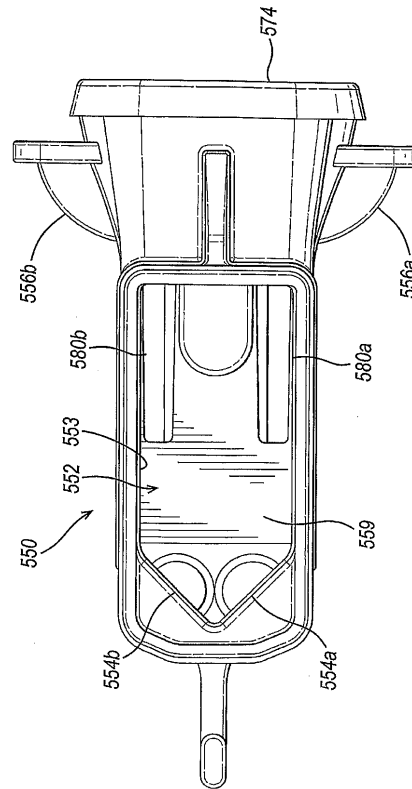
【図15b】



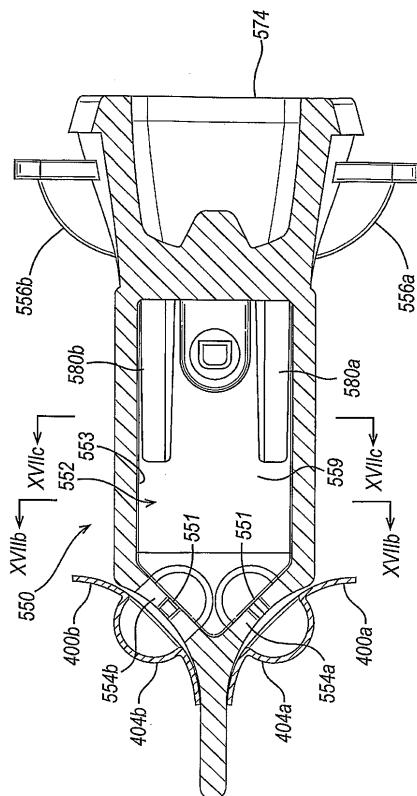
【図15c】



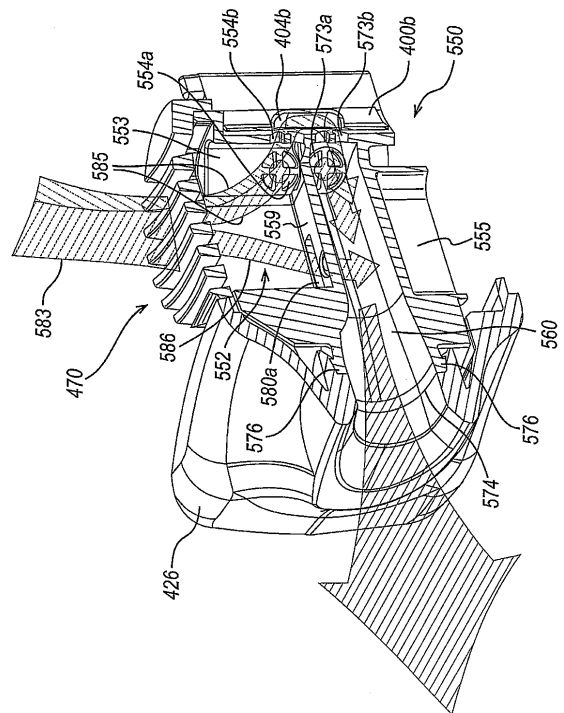
【図16a】



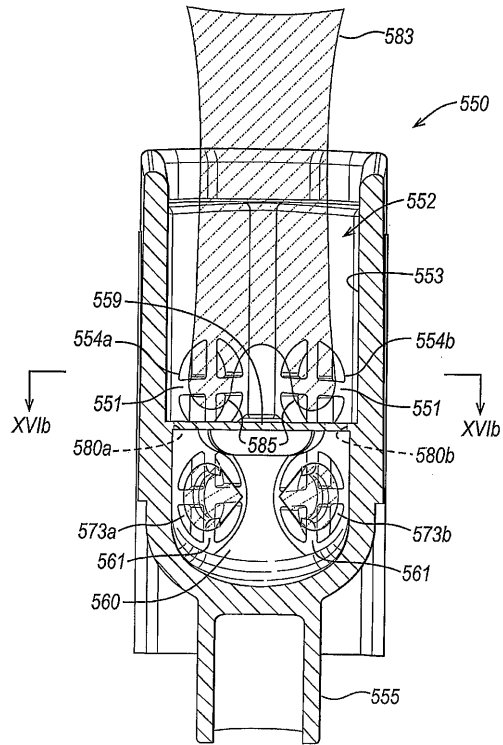
【図16b】



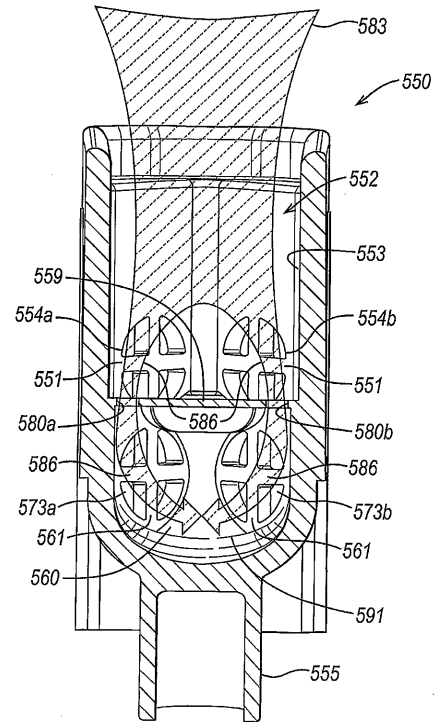
【図17a】



【図 17 b】



【図 17 c】



フロントページの続き

- (72)発明者 アンダーソン, グレゴール, ジョン, マクレナン
イギリス国 エスジー 12 0 ディーピー ハートフォードシャー ウェア, パーク ロード, グ
ラクソスミスクライン
- (72)発明者 デイビス, マイケル, パーシャ
イギリス国 エスジー 12 0 ディーピー ハートフォードシャー ウェア, パーク ロード, グ
ラクソスミスクライン
- (72)発明者 ハイレー, マーク, アンドリュー
イギリス国 エスジー 12 0 ディーピー ハートフォードシャー ウェア, パーク ロード, グ
ラクソスミスクライン
- (72)発明者 パーマー, マーク, グレゴリー
イギリス国 エスジー 12 0 ディーピー ハートフォードシャー ウェア, パーク ロード, グ
ラクソスミスクライン
- (72)発明者 ウォーカー, リチャード, イアン
イギリス国 エスジー 12 0 ディーピー ハートフォードシャー ウェア, パーク ロード, グ
ラクソスミスクライン

審査官 佐藤 高弘

- (56)参考文献 国際公開第 2005/037353 (WO, A1)
国際公開第 2001/026720 (WO, A1)
国際公開第 2005/014089 (WO, A1)
特表 2005-533581 (JP, A)
特表平 04-507357 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61M 15/00