

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-505157
(P2017-505157A)

(43) 公表日 平成29年2月16日(2017.2.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 M 15/00 (2006.01)	A 6 1 M 15/00 Z	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/4704 (2006.01)	A 6 1 K 31/4704	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4412 (2006.01)	A 6 1 K 31/4412	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-537491 (P2016-537491)
 (86) (22) 出願日 平成26年11月19日 (2014.11.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年7月21日 (2016.7.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/075058
 (87) 国際公開番号 W02015/086278
 (87) 国際公開日 平成27年6月18日 (2015.6.18)
 (31) 優先権主張番号 1321717.9
 (32) 優先日 平成25年12月9日 (2013.12.9)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 509167132
 ファルマケミー ベスローテン ベンノー
 トシャップ
 オランダ国、エンエル-2031 ヘーア
 ー ハールレム、スヴンスヴェーク 5
 (74) 代理人 110000475
 特許業務法人みのり特許事務所
 (72) 発明者 ファン アシュトーフエン, エルヴィン
 オランダ国、エンエル-2013 ヘーア
 ー ハールレム、スヴンスヴェーク 5
 (72) 発明者 ケーフストラ, ヨハン
 オランダ国、エンエル-2013 ヘーア
 ー ハールレム、スヴンスヴェーク 5

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 吸入可能な薬剤

(57) 【要約】

本発明は、ドライパウダー製剤を収容し、当該容器からの計量された用量の薬剤を送達するための設計を有する容器；前記ドライパウダー薬剤の凝集物を粉砕するためのサイクロン脱凝集器；及び、マウスピースを通る吸入に誘導される空気流を配向するための送達経路、当該送達経路は計量された用量の薬剤に延在している；を含み、前記薬剤は、 $d_{10} < 1 \mu\text{m}$ 、 $d_{50} = 1\text{-}3 \mu\text{m}$ 、 $d_{90} = 3.5\text{-}6 \mu\text{m}$ 及び $\text{NLT}_{99\%} < 10 \mu\text{m}$ の粒子サイズ分布を有する吸入可能な O_2 -アゴニストと、ラクトースキャリアとを含む、ドライパウダー吸入器を提供する。

【選択図】 図 2 4

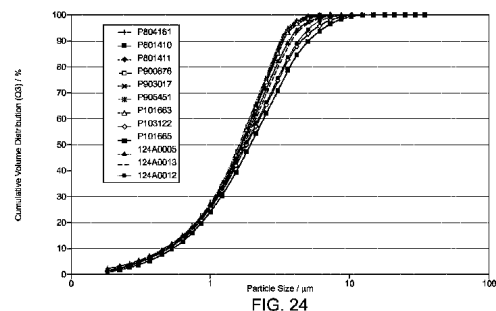


FIG. 24

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ドライパウダー製剤を収容し、当該容器からの計量された用量の薬剤を送達するための設計を有する容器；

前記ドライパウダー薬剤の凝集物を粉砕するためのサイクロン脱凝集器；及び、マウスピースを通る吸入に誘導される空気流を配向するための送達経路、当該送達経路は計量された用量の薬剤に延在している、

を含み、

前記製剤は、 $d_{10} < 1 \mu\text{m}$ 、 $d_{50} = 1 - 3 \mu\text{m}$ 、 $d_{90} = 3.5 - 6 \mu\text{m}$ 及び $\text{NLT}99\% < 10 \mu\text{m}$ の粒子サイズ分布を有する吸入可能な₂-アゴニストと、ラクトースキャリアとを含む、

ドライパウダー吸入器。

10

【請求項 2】

前記脱凝集器は：

第一端から第二端へ軸に沿って延在する旋回チャンバーを規定する内壁；

前記吸入器の前記送達経路と前記旋回チャンバーの第一端との間の流体の交通を提供するための、旋回チャンバーの第一端にあるドライパウダー供給ポート；

前記脱凝集器の外部領域と前記旋回チャンバーの第一端との間の流体の交通を提供する、前記旋回チャンバーの第一端に近接する旋回チャンバーの内壁にある、少なくとも1つの入口ポート；

前記旋回チャンバーの第二端と前記脱凝集器の外部領域との間の流体の交通を提供する出口ポート；及び、

20

少なくとも一部分が前記チャンバーの軸から放射状に外向きに延在する、旋回チャンバーの第一端にある翼、当該翼の各々は前記軸を横断する方向に少なくとも一部分が面する斜め表面を有している；

を含み、

前記出口ポートでの呼吸に誘導される低圧が、前記ドライパウダー供給ポートと前記入口ポートとを通じて旋回チャンバーに入る空気流を起こす、

請求項 1 に記載の吸入器。

【請求項 3】

前記容器が、分配ポートを含む気密容器であり、前記吸入器が、さらに

30

前記分配ポートと交通し、圧開放ポートを含む通路；

前記気密容器の内部と前記通路の前記圧開放ポートとの間の流体の交通を提供するコンジット；及び、

前記分配ポートと整列した時に薬剤を受けようになっている凹部と、前記凹部が前記分配ポートと並んでいない時に前記分配ポートをシールする用設定された第一のシール表面と、前記凹部が分配ポートと整列する時に前記圧開放ポートをシールし、設定された前記凹部が前記分配ポートと並んでいないときには前記圧開放ポートを解放するように設定された第二のシール表面と、を有する、前記通路に可動に受けられるカップ組立体、を含む、

請求項 1 又は 2 に記載の吸入器。

40

【請求項 4】

前記₂-アゴニストが、サルブタモール、レボサルブタモール、テルブタリン、ピルブテロール、プロカテロール、クレンブテロール、メタプロテレノール、フェノテロール、ビトルテロール、リトドリン、イソプレナリン、フォルモテロール、サロメテロール、バンブテロール、インダカテロール、カルモテロール、又は薬学的に許容可能なそれらの塩から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の吸入器。

【請求項 5】

吸入可能な₂-アゴニストがフォルモテロール、好ましくはフマル酸フォルモテロールである、請求項 4 に記載の吸入器。

【請求項 6】

50

前記製剤がさらに、一又は複数の追加的な吸入可能な活性成分を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の吸入器。

【請求項 7】

前記追加的な吸入可能な活性成分がコルチコステロイドである、請求項 6 に記載の吸入器。

【請求項 8】

前記製剤が、フマル酸フォルモテロール、ブデソニド及びラクトースキャリアを含み、前記フマル酸フォルモテロールの粒子サイズ分布が $d_{10} < 1 \mu\text{m}$ 、 $d_{50} = 1 - 3 \mu\text{m}$ 、 $d_{90} = 3.5 - 6 \mu\text{m}$ 及びNLT 99% $< 10 \mu\text{m}$ である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の吸入器。

【請求項 9】

前記 β_2 - アゴニストが $d_{10} = 0.4 - 0.6$ 、 $d_{50} = 1.5 - 2.5$ 及び $d_{90} = 3.6 - 5.1$ の粒子サイズ分布を有する、

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の吸入器。

【請求項 10】

前記 β_2 - アゴニストが、 $d_{10} = 0.46 - 0.53$ 、 $d_{50} = 1.68 - 1.92$ 及び $d_{90} = 3.68 - 5.07$ の粒子サイズ分布を有する、

請求項 9 に記載の吸入器。

【請求項 11】

呼吸器疾患の治療に用いられる、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の吸入器。

【請求項 12】

前記呼吸器疾患が、喘息、又は、慢性閉塞性肺疾患である、請求項 11 に記載の吸入器。

【請求項 13】

前記喘息が、GINAステージ 1, 2, 3 又は 4 に分類される、軽症、中等症又は重症の喘息である、

請求項 12 に記載の吸入器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は吸入可能な薬剤、特に、フォルモテロールのような吸入可能な β_2 - アゴニストに関する。

【0002】

吸入可能な β_2 - アドレナリン受容体アゴニスト（しばしば“ β_2 - アゴニスト”と略称される）は、呼吸器疾患、特に喘息やCOPDの処置に広く用いられている。それらは典型的には、短時間作用型 β_2 - アゴニスト（SABA）及び長時間作用型 β_2 - アゴニスト（LABA）に分けられる。SABAの例は、サルブタモール、レボサルブタモール、テルブタライン、ビルブテロール、プロカテロール、クレンブテロール、メタプロテレノール、フェノテロール、ビトルテロール、リトドリン及びイソプレナリンを含む。LABAの例は、フォルモテロール、サルメテロール、パンブテロール、インダカテロール及びカルモテロールを含む。多くは、薬学的に許容可能な塩として用いられる。特に興味を引く例は、フマル酸フォルモテロールである。

【0003】

吸入可能な β_2 - アゴニストは典型的には、ドライパウダー吸入器（DPI）、加圧計量式吸入器（pMDI）又はネブライザーを用いて投与される。これらのアプローチにおいて、活性成分は、口を通じて肺へと吸入されるために十分に小さな粒子の形態でなければならない。多くの例で、活性成分は製剤の前に微粒化される。これは、活性成分が溶液でない場合には要点となる。吸入可能な β_2 - アゴニストの粒径は、典型的には 1 - 5 ミクロンの領域内である（空気力学的質量中央径）。

【0004】

吸入可能な β_2 - アゴニストは、気道において β_2 - アドレナリン受容体に作用することによって呼吸器障害を処置する。しかしながら、これらの受容体は心臓や血管にも存在

10

20

30

40

50

しており、 β_2 -アゴニストの投与は心臓に対する不利な副作用を導くと広く報告されている。これらの不利な事象は、 β_2 -アゴニストが血流に入った時に生じると考えられている。 β_2 -アゴニストが血流中に入るための共通の機構は、吸入されるには大きすぎる粒子のいくらかが喉に付着し、患者によって飲み込まれることである。本技術分野では、要求される治療効果を提供し、一方で心臓の副作用を最小化する、吸入可能な β_2 -アゴニストの製剤に対するニーズがある。

【0005】

この要求は組み合わせ製品でより大きくなる。組み合わせ製品は、本技術分野で確立されており、患者の利便性と適正な服薬とを向上させることが知られている。一つの例は、吸入可能な β_2 -アゴニストと吸入可能なコルチコステロイドとの組み合わせであり、例えば、フマル酸フォルモテロールとブデソニドである。組み合わせ製品の欠点は、個々の活性成分の用量に関するコントロールが低減されることである。吸入されるコルチコステロイドについては、これは深刻な点ではない。なぜなら吸入されるコルチコステロイドの治療範囲は広いからである。つまり、患者にとって、吸入されるコルチコステロイドの一日当たりの推奨摂取量を超えることは困難である。しかしながら、 β_2 -アゴニストについてはより問題がある。なぜなら、治療範囲がより狭く、 β_2 -アゴニストは、前述のように、心臓への副作用を含む深刻な悪影響を伴うからである。

【0006】

従って、本発明は、ドライパウダー吸入器であって：
ドライパウダー製剤を収容し、当該容器からの計量された用量の薬剤を送達するための設計を有する容器；
前記ドライパウダー薬剤の凝集物を粉砕するためのサイクロン脱凝集器；及び、
マウスピースを通る吸入に誘導される空気流を配向するための送達経路、当該送達経路は前記計量された用量の薬剤に延在する、
を含み、
前記製剤は、 $d_{10} < 1 \mu\text{m}$ 、 $d_{50} = 1 - 3 \mu\text{m}$ 、 $d_{90} = 3.5 - 6 \mu\text{m}$ 及び $\text{NLT}99\% < 10 \mu\text{m}$ の粒径分布を有する吸入可能な β_2 -アゴニスト、及び、ラクトースキャリアを含む。

【0007】

このDPIと製剤の組み合わせは、驚くべきことに、全身暴露を低減し、副作用を低減することを示す。

【0008】

本発明は次の図面を参照して説明されるだろう。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】図1は本発明に用いるのに好適なジェットミルを示す。

【図2】図2は、好ましい実施態様によるドライパウダー吸入器の第一の側の等角図である。

【図3】図3は、図2の吸入器の第二の側の分解等角図である。

【図4】図4は、図2の吸入器のメイン組立体の第二の側の等角図である。

【図5】図5は、図2の吸入器のメイン組立体の第二の側の等角図であり、ヨークを除いて示す。

【図6】図6は、図2の吸入器のメイン組立体の第一の側の分解等角図である。

【図7】図7は、図2の吸入器の薬剤カップの分解拡大等角図である。

【図8】図8は、図2の吸入器のホッパーと脱凝集器の第一の側の分解等角図である。

【図9】図9は、図2の吸入器のホッパーと脱凝集器の巡回チャンバーの上板の第二の側の分解等角図である。

【図10】図10は、図2の吸入器のケース、カム、マウスピースカバーの第一の側の分解等角図である。

【図11】図11は、図2の吸入器のカムの1つを拡大した側面等角図である。

【図12】図12は、図2の吸入器のヨークの第二の側の等角図である。

10

20

30

40

50

【図13】図13は、図2の吸入器のヨークの第一の側の等角図であり、ヨークのラチェットと押し棒を示している。

【図14】図14は、図2の吸入器において、ヨークのラチェットと押し棒の縦方向の動きに応答する、薬剤カップのボスの横方向の動きの模式図である。

【図15】図15は、図2の吸入器の用量カウンタの拡大等角図である。

【図16】図16は、図2の吸入器の用量カウンタの分解拡大等角図である。

【図17】図17は、図2の吸入器の部分の一部断面の拡大等角図であり、吸入器を通じた薬剤の吸入を示している。

【図18】図18は、本開示の脱凝集器の分解等角図である。

【図19】図19は、図18の脱凝集器の側面の立面図である。

【図20】図20は、図18の脱凝集器の上面の平面図である。

【図21】図21は、図18の脱凝集器の下面の平面図である。

【図22】図22は、図18の脱凝集器の、図19の5'-5'線に沿った断面図である。

【図23】図23は、図18の脱凝集器の、図20の6'-6'線に沿った断面図である。

【図24】図24は、乾燥粒子分散体でのレーザー光散乱を用いて測定されたフマル酸フォルモテロールの2つのバッチの粒子サイズを示す。

【図25】図25は、2バッチのフォルモテロールの、経時的な平均フォルモテロール濃度を示す。

【0010】

本発明は、狭い範囲の粒子サイズ分布を有する β_2 -アゴニスト製剤と併用される、能動的な計量とサイクロン脱凝集器とを備えたDPIに基づく。d90の値は特に、通常のパウダーよりも粗いものを提供するように厳密にコントロールされており、驚くべきことに、このようなパウダーは β_2 -アゴニストの全身暴露を低減し、心臓への副作用を最小化することが見出された。

【0011】

吸入可能な β_2 -アゴニストは好ましくは、サルブタモール、レボサルブタモール、テルブタリン、ピルブテロール、プロカテロール、クレンプテロール、メタプロテレノール、フェノテロール、ビトルテロール、リトドリン、イソプレナリン、フォルモテロール、サルメテロール、バンブテロール、インダカテロール、カルモテロール又はそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される。このリストはSABA及びLABA(上で定義されている)を含む。特に興味ある例はフマル酸フォルモテロールであり、例えば、フマル酸フォルモテロール二水和物である。

【0012】

吸入可能な β_2 -アゴニストはジェットミルによって調製されうる。そのプロセスは、粒子形態の β_2 -アゴニストを提供する工程、当該 β_2 -アゴニストをジェットミルする工程、及び、生成した微粒化パウダーを集める工程を含む。

【0013】

第一に、 β_2 -アゴニストは粒子形態で提供される。 β_2 -アゴニストの粒子形態は、ミルの工程で広く用いられる。 β_2 -アゴニストの粒子は、ミル工程の間に破砕されるのに十分に硬い。粒子形態の吸入可能な β_2 -アゴニストは好ましくはヤング率が $>0.5\text{GPa}$ 、より好ましくは $>1\text{GPa}$ 、より好ましくは $>5\text{GPa}$ 、最も好ましくは $>10\text{GPa}$ である。ヤング率は、ナノインデンテーションによって、例えば、原子間力顕微鏡(AFM)を用いて決定されうる。

【0014】

パウダーは好ましくはジェットミルによって調製される。図1に示されるように、ジェットミル1は、浅い円柱形の破砕チャンパー2を利用しており、破砕チャンパー2には、マニホールド4を通じてチャンパー2の側面の周りから一定間隔で離間した交換ノズル3から高圧ガスがチャージされる。ガスは、一定の圧力で、高エネルギージェットの状態

10

20

30

40

50

破砕チャンバーに入る。ジェットのアキは、仮想円に対して接線方向であり、チャンバーの外壁とガス出口ポートとの間の半径を有し、この半径は、粉砕される製品と目標とされる粒子サイズとの関数である。流体のジェット（噴流）は、こうして、高速の渦流を生じ、そこに、フィードガス7を用いて微粒化される材料がフィード筒6から導入される。チャンバー2はライナー8で覆われていてもよい。ジェットミルは典型的には次の条件で行われる：フィード圧力8.0-10 bar；粉砕圧力4.0-6.0 bar；フィード量1.8-2.2 Kg/h。粉砕されたパウダーは出口9を通して排出される。これらの条件は特に本発明に好適な₂-アゴニストを提供するために調整されている。より高いフィード量は、より多数の粒子を粉砕するようにエネルギーを分散するため、サイズ低減効果を制限する。

【0015】

生じたパウダーは集められ、また、それは、吸入に好適な形状である。

【0016】

生じた₂-アゴニストパウダーは、次の粒子サイズ分布を有する：d10 < 1 μm、d50=1-3 μm、d90=3.5-6 μm、NLT 99% < 10 μm。好ましくは、₂-アゴニストパウダーは次の粒子サイズ分布を有する：d10=0.4-0.6、d50=1.5-2.5、d90=3.6-5.1。最も好ましくは、次の粒子サイズ分布を有する：d10=0.46-0.53、d50=1.68-1.92、d90=3.68-5.07。これらの粒子サイズ分布は、最も好ましくは、₂-アゴニスト、フマル酸フォルモテロールに適用される。

【0017】

₂-アゴニストパウダーの粒子サイズは、乾燥分散体としてレーザー回折によって、例えば、空気中で、RODOSディスペンサを備えたSympatec HELOS/BFで測定されうる。

【0018】

本発明の製剤はDPIを用いて投与される。キャリアはラクトースである。ラクトースキャリアは好ましくは、d10=20-65 μm、d50=80-120 μm、d90=130-180 μm及び < 10 μm = < 10%の粒子サイズ分布を有する。好ましくはラクトースの粒子サイズ分布はd10=20-65 μm、d50=80-120 μm、d90=130-180 μm及び < 10 μm = < 6%である。ラクトースは好ましくはラクトース-水和物（₂-ラクトース-水和物）であり、標準的な技術、例えば、ふるいによって準備されうる。ラクトースの粒子サイズ分布は乾燥分散体として、上記の技術を用いてレーザー回折によって測定されうる。

【0019】

さらに製剤は、一又は複数の追加的な吸入可能な活性成分を含むことができ、好ましくはコルチコステロイド、例えば、ブデソニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン又はフルチカゾンである。特に好ましい組み合わせはフマル酸フォルモテロールとブデソニドである。

【0020】

コルチコステロイドの実質的にすべての粒子が、10 μm未満のサイズであることが好ましい。このことは、粒子が効果的に空気流に引き入れられて、作用部位である肺下部に付着することを確実にする。好ましくは、コルチコステロイドの粒子サイズ分布はd10 < 1 μm、d50 = < 5 μm、d90 = < 10 μm及びNLT99% < 10 μmである。

【0021】

₂-アゴニストの送達用量（“ラベルされた”量、すなわち、実際に患者に送達される量）は、₂-アゴニストの性質によるだろう。例として、フマル酸フォルモテロールの塩基としての送達用量は、好ましくは作動あたり1-20 μgであり、特定の例では作動あたり4.5及び9 μgである。用量は、存在するフォルモテロールの量に基づく（すなわち、量は、対イオンの質量の寄与を含まずに計算される）。ブデソニドの送達用量は好ましくは作動あたり50-500 μgであり、特定の例では作動あたり80、160及び320 μgである。特に好ましくはブデソニド/フォルモテロールの送達用量は、μgで、80/4.5、160/4.5及び320/9である。

【0022】

活性成分の送達用量は、USP < 601 > に準じて測定され、次の方法を用いる。真空ポンプ

10

20

30

40

50

(MSP HCP-5) がレギュレータ (Copley TPK 2000) に接続され、レギュレータはDUSAサンプリングチューブ (Dosage Unit Sampling Apparatus, Copley) 中での要求される落下圧力 P_1 を調節するために用いられる。吸入器は、マウスピースアダプタ中に挿入され、確実に気密シールされる。 P_1 はサンプルテストの目的のために、4.0KPa(3.95-4.04KPa)の落下圧力に調節される。吸入器の作動の後、DUSAは取り除かれ、トランスファーピペットの助けで濾紙が中に押し入れられる。既知量の溶媒 (アセトニトリル : メタノール : 水 (40:20:20)) を用いて、マウスピースアダプタがリンスされDUSA中に入れられる。DUSAはサンプルを完全に溶解させるようにシェイクされる。サンプル溶液の一部がAcrodisc PSF 0.45 μ mフィルターを装着された5mLシリンジに移し入れられる。フィルターからの最初の数滴は捨てられ、濾液はUPLCバイアルに移される。標準的なUPLCの技術が続いて用いられ、DUSAに送達された活性成分の量が決定される。吸入器の送達用量は、吸入器の寿命の初期、中期及び終期に収集され、典型的には、異なる3日に集められる。

10

【0023】

本発明はまた、ここに定義される製剤を含むドライパウダー吸入器を提供する。幾つかのタイプのDPIが本技術分野で公知である。本発明の好ましい態様において、ドライパウダー吸入器は次の特徴を含む。

【0024】

好ましい吸入器は、ドライパウダー薬剤を収容し、当該容器からの計量された薬剤を送達するための設計を有する容器；前記ドライパウダー薬剤の凝集物を粉碎するためのサイクロン脱凝集器；及び、マウスピースを通る吸入に誘導される空気流を配向するための送達経路、当該送達経路は計量された用量の薬剤に延在する；を含む。

20

【0025】

好ましい形態では、脱凝集器は：

第一端から第二端へ軸に沿って延在する旋回チャンバーを規定する内壁；

吸入器の送達経路と旋回チャンバーの第一端との間の流体の交通を提供するための、旋回チャンバーの第一端のドライパウダー供給ポート；

脱凝集器の外部領域と旋回チャンバーの第一端との間の流体の交通を提供し、旋回チャンバーの第一端に近接する、旋回チャンバーの内壁の少なくとも1つの入口ポート；

旋回チャンバーの第二端と脱凝集器の外部領域との間の流体の交通を提供する出口ポート；及び、

30

少なくとも部分的にチャンバーの軸から放射状に外向きに延在する旋回チャンバーの第一端の翼、翼の各々は少なくとも部分的に軸を横断する方向に面した斜めの表面を有している；

を含み、出口ポートでの呼吸に誘導される低圧が、ドライパウダー供給ポートと入口ポートとを通じて、空気を旋回チャンバーに流入させる。

【0026】

より好ましい実施態様において、容器は分配ポートを含む密封された容器であり、また、吸入器はさらに、

前記分配ポートと交通し、圧開放ポートを含む通路；

密封容器の内部と通路の圧開放ポートとの間の流体の交通を提供するコンジット；及び、通路に可動的に受けられるカップ組立体、分配ポートと整列した時に薬剤を受けようになっている凹部、凹部が分配ポートと整列していない時に分配ポートを封じるようにされている第一の封止表面、及び、凹部が分配ポートと整列する時に圧開放ポートを封止し、また、凹部が分配ポートと整列していない時に圧開放ポートを開放する第二の封止表面と、を含む。

40

【0027】

用量計量システムは、前記通路に受けられるカップ (当該カップは分配ポートと送達経路の間で可動である)、前記分配ポートと前記送達経路のうちの1つに向かってカップを付勢するカップばね、及び、少なくとも2つの位置の間を可動であるヨークを含む。ヨークは、ヨークが1つの位置にある時にはカップと係合しカップの動きを止め、また、ヨー

50

クが別の位置にある時にはカップの動きを許容するラチェットを含む。

【0028】

吸入器は、活性成分とキャリアの凝集物を粉碎するためのサイクロン脱凝集器を含む。これは患者によるパウダーの吸入に先立って行われる。脱凝集器は、第一端から第二端へ軸に沿って延在する旋回チャンバーを規定する内壁、ドライパウダー供給ポート、入口ポート及び出口ポートを含む。

【0029】

供給ポートは、吸入器のドライパウダー送達経路と旋回チャンバーの第一端との間の流体の交通を提供するために、旋回チャンバーの第一端にある。入口ポートは、旋回チャンバーの第一端に近接して旋回チャンバーの内壁にあり、脱凝集器の外部領域と旋回チャンバーの間の流体の交通を提供する。出口ポートは、旋回チャンバーの第二端と脱凝集器の外部領域との間の流体の交通を提供する。

10

【0030】

出口ポートでの呼吸に誘導される低圧が、ドライパウダー供給ポートと入口ポートとを通じて、旋回チャンバーに空気を流入させる。空気流は、出口ポートを通過する前に、互いに、また、旋回チャンバーの壁と衝突して流れるので、活性成分がキャリア（ラクトース）から分離される。脱凝集器はさらに、引き入れられるパウダーのさらなる衝突や衝撃を作り出すために、旋回チャンバーの第一端に翼を含む。

【0031】

第一の呼吸に作動される空気流は、吸入器から、第一端と第二端との間で縦方向に延在するチャンバーの第一端にドライパウダーを引き込むように配向され、第一の空気流は縦方向に配向される。

20

【0032】

第二の呼吸に作動される空気流は、チャンバーの第一端へ実質的に横方向に配向されて、空気流は互いに衝突し、実質的に組み合わせられる。

【0033】

ついで、組み合わせられた空気流の一部がチャンバーの第二端に向かって実質的に縦方向に偏向され、また、組み合わせられた空気流の残りの部分は、チャンバーの第二端に向かってらせん経路に配向される。組み合わせられた空気流及びそこに引き入れられたドライパウダーの全部が、チャンバーの第二端から患者の口腔へと送達される。

30

【0034】

脱凝集器は、活性分の粒子が、患者による吸入の間に、患者の肺の気管支領域中にパウダーが適切に浸透するために十分に小さいことを確実にする。

【0035】

吸入器は、好ましくは、用量カウンタを有する。吸入器は、患者の吸入のためのマウスピース、用量計量装置によるマウスピースへ送られる薬剤用量の計量の際に所定の経路に沿って移動可能な歯止めを含む用量計量装置、及び、用量カウンタを含む。

【0036】

好ましい形態では、用量カウンタは、ポビンと、回転可能なスプールと、ポビンの軸に対して回転可能で、ポビンに受けられる巻かれたリボンとを含む。リボンは、スプールに固定されたリボンの第一端とポビン上に位置するリボンの第二端との間に、逐次的に存在する印を有する。用量カウンタはまた、スプールから歯止めの所定の経路へ放射状に外向きに延在する歯を含み、それゆえ、マウスピースへ送られる用量を計測する間に、スプールが歯止めによって回され、リボンはスプール上を進められる。

40

【0037】

好ましい吸入器は、患者の吸入のための個別的な分配量及び用量でドライパウダー薬剤を分配する、シンプルで、正確で、一貫性のある機械的な用量計量システムと、一貫した分配用量を確実にする容器加圧システムと、吸入器に残存する用量の数を表示する用量カウンタとを有する。

【0038】

50

図面を参照して、吸入器 10 は、概略的に、ハウジング 18 と、ハウジングに受けられる組立体 12 とを含む（図 3 参照）。ハウジング 18 は、開口端 22 と患者の吸入のためのマウスピース 24 とを有するケース 20、ケース 20 の開口端 22 に固定され、該開口端を閉じるキャップ 26、及び、マウスピース 24 をカバーするためにケース 20 に枢動可能に取り付けられたカバー 28 を含む（図 2、3 及び 10 参照）。ハウジング 18 は、好ましくは、例えばポリプロピレン、アセタール又は成形ポリスチレンのようなプラスチックで製造されるが、金属や他に適した材料で製造されていてもよい。

【0039】

内部組立体 12 は、バルク形態のドライパウダー薬剤を収容するための容器 14、送達経路 34 とマウスピース 24 との間で薬剤を分散させる脱凝集器 10'、及び、容器を脱凝集器に接続するスペーサー 38 を含む。

10

【0040】

容器 14 は、概略的に、伸縮可能なペローズ 40 と、ペローズ 40 が少なくとも部分的に縮められて容器の内部体積が減少されるのに従って薬剤を分配するための分配ポート 44 を有するホッパー 42 と、からなる（図 3~6、8、9 参照）。

【0041】

ホッパー 42 は、バルク形態のドライパウダー薬剤を保持するためにあり、柔軟なアコーディオン状のペローズ 40 によって、実質的に気密に閉じられた開口端 46 を有する。

【0042】

エアフィルター 48 は、ホッパー 42 の開口端 46 をカバーし、ドライパウダー薬剤がホッパー 42 から漏れるのを防止している（図 8 参照）。

20

【0043】

ホッパー 42 のベース 50 は、スペーサー 38 に固定され、次いで、スペーサー 38 は脱凝集器 10' に固定される（図 4~6、8、9 参照）。ホッパー 42、スペーサー 38 及び脱凝集器 10' は、好ましくは、ポリプロピレン、アセタール又は成形ポリスチレンのようなプラスチックで製造されるが、金属やその他の適切な材料で製造されてもよい。

【0044】

ホッパー 42、スペーサー 38 及び脱凝集器 10' は、部品の間で気密をもたらす方法で接続されている。この目的のために、ヒートシール又はコールドシール、レーザー溶接又は超音波溶接が例えば用いられうる。

30

【0045】

スペーサー 38 とホッパー 42 はともに、薬剤送達経路 34 を規定し、薬剤送達経路 34 は好ましくは、引き込み空気流を作り出すためのベンチュリ 36（図 17 参照）を含む。スペーサー 38 は、ホッパー 42 の分配ポート 44 と連通するスライド通路 52 と、薬剤送達経路 34 と脱凝集器 10' の供給ポート 22' との間の流体の流通を提供するチューブ 54 とを規定する（図 8 及び 9 参照）。スライド通路 52 は、概略的に、吸入器 10 の軸 "A" に関して垂直に延在する。

【0046】

脱凝集器 10' は、ドライパウダーがマウスピース 24 を通って吸入器 10 を離れる前に、ドライパウダー薬剤の凝集物を分散させる。

40

【0047】

図 18 23 を参照して、脱凝集器 10' は、患者による薬剤の吸入の前に、薬剤の凝集物、もしくは薬剤とキャリアの凝集物を分散させる。

【0048】

概略的に、脱凝集器 10' は、軸 A' に沿って第一端 18' から第二端 20' に延在する旋回チャンバー 14' を規定する内壁 12' を含む。旋回チャンバー 14' は、軸 A' を横切るよう設計された円形の断面領域を含み、断面領域は旋回チャンバー 14' の第一端 18' から第二端 20' へと縮小するので、旋回チャンバーの第一端から第二端へ移動するすべての空気流は圧縮され、少なくとも部分的にチャンバーの内壁 12' と衝突する。

50

【0049】

好ましくは、旋回チャンバー14'の断面領域は、単調に減少する。さらに、内壁12'は、好ましくは凸状であり、すなわち、図23に最も良く示されるように軸A'に向かって内側に湾曲する。

【0050】

図18、20及び23に示されるように、脱凝集器10'はまた、吸入器のドライパウダー送達経路と旋回チャンバー14'の第一端18'との間の流体の流通を提供するために、旋回チャンバー14'の第一端18'にドライパウダー供給ポート22'を含む。図23に矢印1'として示される、供給ポート22'を通してチャンバー14'に入る空気流が、少なくとも当初はチャンバーの軸A'に対して平行であるように、ドライパウダー供給ポート22'は実質的に軸A'と平行の方向であることが好ましい。

10

【0051】

図18、23を参照して、脱凝集器10'はさらに、チャンバーの第一端18'に近接して又は近くに、旋回チャンバー14'の内壁12'に少なくとも1つの入口ポート24'を含み、脱凝集器の外部領域と旋回チャンバー14'の第一端18'との間の流体の交通を提供する。好ましくは、少なくとも1つの入口ポートは、実質的に軸A'を横断する方向、かつ、実質的に旋回チャンバー14'の円形の断面の接線方向に延在する、2つの直径方向に向かい合う入口ポート24'、25'を含む。結果的に、図18及び22に矢印2'、3'で示される、入口ポートを通して旋回チャンバー14'に入る空気流は、少なくとも当初はチャンバーの軸A'に対して横断方向に配向され、供給ポート22'を

20

【0052】

図18、20及び23を参照して、脱凝集器10'は、旋回チャンバー14'の第一端18'に、チャンバーの軸A'から少なくとも部分的に放射状に外向きに延在する翼26'を含む。翼26'の各々は、少なくとも一部分がチャンバーの軸A'を横断する方向に面する斜めの表面28'を有する。翼26'は、図23に示されるように、組み合わせられた空気流4'の少なくとも一部4A'が、斜めの表面28'と衝突するように形成されている。

30

好ましくは、翼は4つの翼26'を含み、各々が、軸A'と整列するハブ30'と旋回チャンバー14'の壁12'との間に、延在している。

【0053】

図18、23に示されるように、脱凝集器10'はさらに、旋回チャンバー14'の第二端20'と脱凝集器の外部領域との間の流体の交通を提供する出口ポート32'を含む。出口ポート32'での呼吸に誘導される低圧は、供給ポート22'を通じる空気流1'と入口ポートを通じる空気流2'、3'とを生じさせ、かつ、旋回チャンバー14'を通る組み合わせられた空気流4'を引き込む。組み合わせられた空気流4'は、次いで、出口ポート32'を通じて脱凝集器を出る。好ましくは、出口ポート32'は軸A'に対して実質的に横向きに延在し、空気流4'は出口ポート32'の内壁と衝突して、さらなる乱流を生じさせる。

40

【0054】

吸入器と組み合わせ脱凝集器10'を使用する間、出口ポート32'での患者の吸入は、ドライパウダー供給ポート22'と入口ポートとのそれぞれを通じて入る空気流1'、2'、3'を生じさせる。図示されていないが、供給ポート22'を通る空気流1'は、旋回チャンバー14'中にドライパウダーを引き入れる。空気流1'と引き入れられたドライパウダーとは、供給ポート22'によってチャンバー中に縦向きに配向される。一方、入口ポートからの空気流2'、3'は横向きに配向され、そのため空気流が衝突して実質的に組み合わせられる。

【0055】

50

組み合わせられた空気流 4' の一部と引き入れられたドライパウダーとは、次いで、翼 26' の斜めの表面 28' と衝突し、ドライパウダーの粒子及びドライパウダーのすべての凝集物の斜めの表面に対する衝撃と、互いの衝突とを起こさせる。旋回チャンバー 14' の幾何形状は、組み合わせられた空気流 4' と引き入れられたドライパウダーとがチャンバーを通過して乱流、らせん経路、又は渦流を生じるようにさせる。理解されるように、旋回チャンバー 14' の減縮する断面が連続的に方向を変化させ、組み合わせられた空気流 4' と引き入れられたドライパウダーのらせん運動を加速する。つまり、ドライパウダーの粒子とドライパウダーのすべての凝集物が絶えず旋回チャンバー 14' の壁 12' に対して激突し、互いに衝突して、粒子と凝集物との間の相互的な研磨や粉碎が生じる。さらに、翼 26' の斜めの表面 28' から偏向される粒子や凝集物が、さらなる激突や衝突を生じさせる。

10

【0056】

旋回チャンバー 14' を出ると、組み合わせられた空気流 4 と引き入れられたドライパウダーの方向は、出口ポート 32' を通って、軸 A' に対して横方向に再び変えられる。組み合わせられた空気流 4' と引き入れられたドライパウダーは、流れの旋回成分を保持しており、空気流 4' と引き入れられたドライパウダーは、らせん状に旋回して出口ポート 32' を通る。旋回流は、残っている凝集物が患者によって吸入される前にさらに分散されるように、出口ポート 32' においてさらなる激突を生じる。

【0057】

図 18 - 23 に示されるように、脱凝集器は、好ましくは、2つの部品から組み立てられる：カップ状のベース 40' とカバー 42' である。ベース 40' とカバー 42' は、旋回チャンバー 14' を形成するように接続される。カップ状のベース 40' は、チャンバーの壁 12' と第二端 20' とを含み、出口ポート 32' を規定する。ベース 40' はまた、旋回チャンバー 14' の入口ポートを含む。カバー 42' は、翼 26' を形成し、かつ、供給ポート 22' を規定する。

20

【0058】

脱凝集器のベース 40' 及びカバー 42' は、好ましくは、ポリプロピレン、アセタール、又は成形ポリスチレンなどのプラスチックから製造されるが、金属やその他の適切な材料から製造されてもよい。好ましくは、ドライパウダーが翼 26' に付着することがないよう、カバー 42' は帯電防止剤を含む。ベース 40' とカバー 42' とは、部品間に気密シールが得られるように接続される。この目的のために例えば、ヒートシール、コールドシール、レーザー溶接又は超音波溶接が用いられうる。

30

【0059】

吸入器 10 は特定の脱凝集器 10' と併せて示されているが、吸入器 10 は示された脱凝集器と併せて用いることに制限されず、別のタイプの脱凝集器や単純な旋回チャンバーと併せて用いられうる。

【0060】

用量計量システムは、ハウジング 18 内の内部組立体 12 に備え付けられ、吸入器 10 の軸 "A" と平行に直線方向に可動である、第一のヨーク 66 と第二のヨーク 68 とを含む（図 3 参照）。作動ばね 69 は、マウスピース 24 に向かう第一の方向にヨークを付勢するため、ハウジング 18 のキャップ 26 と第一のヨーク 66 との間に位置している。特に、作動ばね 69 は、第一のヨーク 66 をベローズ 40 に対して、かつ、第二のヨーク 68 をマウスピースカバー 28 に備え付けられたカム 70 に対して、付勢する（図 10 参照）。

40

【0061】

第一のヨーク 66 は、ベローズ 40 の冠部 74 を受け、保持する開口 72 を含み、第一のヨーク 66 がキャップ 26 に向かって、すなわち作動ばね 69 に対抗して動かされる時に、ベローズ 40 を引っ張り、拡張するようになっている（図 3 参照）。第二のヨーク 68 は、第一のヨーク 66 を受けるベルト 76 と、第 1 のヨーク 66 と逆方向に（図 4、12、13 参照）マウスピースカバー 28 のカム 70 に向かって（図 10、11 参照）ベル

50

トから延在する２つのカムフォロワー７８とを含む。

【００６２】

用量計量システムはまた、マウスピースカバー２８に備え付けられ（図１０、１１参照）、開位置と閉位置との間をカバー２８とともに動くことができる、２つのカム７０を含む。カム７０はそれぞれ開口８０を含み、ケース２０の外向きに延在するヒンジ８２はそこを通過して、カバー２８の第１の凹部８４に受けられるようになっている。カム７０はまた、外向きに延在し、カバー２８の第二の凹部８８に受けられるボス８６を含み、そのため、カバー２８はヒンジ８２の周りに枢動し、カム７０がヒンジの周りにカバー２８とともに動く。

【００６３】

各カム７０はまた、第一、第二、及び第三のカム表面９０、９２、９４を含み、第二のヨーク６８のカムフォロワー７８は、作動ばね６９によってカム表面に対して付勢されている。カム表面９０、９２、９４は、カムフォロワー７８が、カバー２８が閉じられた時には第一のカム表面９０と、カバー２８が部分的に開かれた時にはカム表面９２と、また、カバー２８が完全に開かれた時には第三のカム表面９４と、逐次係合するように設けられている。第一のカム表面９０は、第二及び第三のカム表面よりもヒンジ８２からさらに離れており、また、第二のカム表面９２は、第三のカム表面９４よりもヒンジ８２からさらに離れている。それゆえ、カム７０は、ヨーク６６、６８が、カバー２８が開くにつれて、第一、第二、第三の位置を通過して（マウスピース２４に向かう）第一の方向に吸入器１０の軸“Ａ”と平行に作動ばね６９によって動かされることを許容する。カム７０はまた、カバー２８が閉じるにつれて、第三、第二、第一の位置を通過して（作動ばね６９に対抗し、ハウジング１８のキャップ２６に向かって）軸“Ａ”と平行な第二の方向に、ヨーク６６、６８を押し。

【００６４】

用量計量システムはさらに、容器１４の分配ポート４４と送達経路３４との間を移動可能なカップ組立体９６を含む。カップ組立体９６は、ホッパー４２の下で、スプーサー３８のスライド通路５２にスライド可能に受けられたスレッド１００に備え付けられた、薬剤カップ９８を含む（図６、７参照）。薬剤カップ９８は、容器１４の分配ポート４４から薬剤を受けるとして設定された凹部１０２を含み、ドライパウダー薬剤が満たされた時、所定量の該薬剤を保持するように形成されている。カップスレッド１００は、スライド通路５２に沿って、ホッパー４２の分配ポート４４から送達経路３４に向かってカップばね１０４によって付勢されており、カップばね１０４はホッパー４２に固定されている（図５、６参照）。

【００６５】

用量計量システムはまた、第二のヨーク６８のカムフォロワー７８の１つの上に、カップスレッド１００のボス１１０に係合するラチェット１０６と押し棒１０８とを含む（図６、１２、１３参照）。ラチェット１０６は、柔軟なフラップ１１２上に備え付けられており、ボス１１０が押し棒１０８によって係合された時に、スレッド１００のボス１１０がラチェット１０６を押し下げてラチェット１０６の上を通過することを許容する。用量計量システムの操作は次に述べられる。

【００６６】

容器加圧システムは、容器１４の内部と流体交通する圧開放コンジット１１４（図８、９参照）と、ホッパー４２の圧開放コンジット１１４との流体交通を提供するスライド通路５２の壁にある圧開放ポート１１６（図６、９参照）と、を含む。

【００６７】

薬剤カップ組立体９６は、カップ組立体が送達経路３４へと動かされると（図６、７参照）、分配ポート４４をシールするように設定されている第一のシール表面１１８を含む（図５、６参照）。シールばね１２０は、スレッド１００とカップ９８との間に、薬剤カップ９８をホッパー４２の下部表面に対して付勢して、容器１４の分配ポート４４をシールするように備えられている。カップ９８は、カップが容器に対して付勢されるが、カッ

10

20

30

40

50

ブをスレッド 100 内に保持するようにするクリップ 122 を含む。

【0068】

スレッド 100 は、カップ 98 の凹部 102 が分配ポート 44 と整列する時に圧開放ポート 116 をシールするように設定されている第二のシール表面 124 と、第一のシール表面 118 が分配ポート 44 と整列するときに圧開放ポート 116 を開放するように設定されたへこみ部 126 とを含む（図 7 参照）。加圧システムの操作が次に述べられる。

【0069】

用量カウントシステム 16 は、ホッパー 42 に備え付けられ、リボン 128 を含み、リボン 128 は、それに印刷された連続番号又はその他の適当な印を有しており、ハウジング 18 に備えられる透明窓 130 と整列している（図 3 参照）。用量カウントシステム 16 は、回転可能なポビン 132、一方向に回転可能なインデックススプール 134、ポビン 132 上に受けられ、巻かれて、第一端 127 がスプール 134 に固定されているリボン 128 を含み、リボン 128 は、スプール 134 が回転あるいは前進するに従って印が逐次的に表示されるように、ポビン 132 から巻き出される。

【0070】

スプール 134 は、容器 14 から送達経路 34 への薬剤の一用量の送達を実行するヨーク 66、68 の動きに伴って回転するよう設定されており、吸入器 10 によって新たな一用量が分配されたことを示すように、リボン 128 上の番号が前に進められる。リボン 128 は、数字やその他の適切な印が、スプール 134 の回転に伴って増える又は減るように設計される。例えば、リボン 128 は、吸入器 10 に残存する用量の数を示すように、スプール 134 の回転に伴って、数字やその他の適切な印が減るように設定されている。

【0071】

また、リボン 128 は、吸入器 10 によって分配された用量の数を示すように、スプール 134 の回転に伴って、数字又は他の適切な印が増えるように設定される。

【0072】

インデックススプール 134 は、好ましくは、放射状に延在する歯 136 を含み、歯 136 は、第二のヨーク 68 のカムフォロワー 78（図 4、12 参照）の 1 つから延在する歯止め 138 によって係合されており、ヨークの動きに伴ってインデックススプール 134 を回転あるいは前進させる。より具体的には、歯止め 138 は、マウスピース 24 カバー 28 が閉じられて、ヨーク 66、68 がハウジング 18 のキャップ 26 に向かって後ろ向きに動くときのみ、歯 136 と係合してインデックススプール 134 を前進させるように形成され設定されている。

【0073】

用量カウントシステム 16 はまた、用量カウントシステムをホッパー 42 に固定するシャーシ 140 を含み、また、ポビン 132 とインデックススプール 134 とを受け取るためのシャフト 142、144 を含む。ポビンシャフト 142 は、好ましくは分岐し、シャフト 142 上のポビン 132 の回転に対して弾性抵抗を生み出すための放射状の突起 146 を含んでいる。クラッチばね 148 は、インデックススプール 134 の端部で受けられ、一方向のみ（図 15 に示されるように、反時計回り）にスプール 134 の回転を許容するようにシャーシ 140 に固定されている。用量カウントシステム 16 の操作が次に述べられる。

【0074】

図 14 は、マウスピースカバー 28 が開閉される際の、カップスレッド 100 のボス 110 と、第二のヨーク 68 のラチェット 106 と押し棒 108 の相対的な動きを図示する。ヨーク 66、68 の第一の位置（カバー 28 は閉じられており、カムフォロワー 78 はカム 70 の第一のカム表面 90 と接している）において、ラチェット 106 は、カップばね 104 がカップスレッド 100 を送達経路 34 へ動かすことを止めている。用量計量システムは、ヨークが第一位置にある時に、薬剤カップ 98 の凹部 102 が容器 14 の分配ポート 44 に直接的に整列し、スペーサー 38 の圧開放ポート 116 がカップスレッド 1

10

20

30

40

50

00の第2のシール表面124によってシールされるように設定される。

【0075】

カバー28が部分的に開かれ、カム70の第二のカム表面92がカムフォロワー78と係合すると、作動ばね69がヨーク66、68をマウスピース24に向かって直線的に第二の位置へ動かすことが許容され、薬剤容器14のペローズ40を部分的に押し縮める。部分的に押し縮められたペローズ40は、容器14の内部を加圧し、容器の分配ポート44から分配される薬剤が薬剤カップ98の凹部102を満たすようにして、所定量の用量が提供されることを確実にする。しかしながら、第二の位置において、ラチェット106はカップスレッド100が送達経路34から動かされることを抑止し、それゆえ、薬剤カップ98の凹部102は容器14の分配ポート44と整列したままで、スパーサー38の圧開放ポート116は、カップ組立体96の第二のシール表面124によってシールされたままである。

10

【0076】

カバー28が完全に開けられ、第三のカム表面94がカムフォロワー78と係合すると、作動ばね69がヨーク66、68をさらにマウスピース24に向かって第三の位置へと動かすことが許容される。第三の位置に動かされる時、ラチェット106は係合が外れ、又はカップスレッド100のボス110の下に落ち、カップスレッド100がカップばね104によって動かされることを許容し、それゆえ、カップ98の満たされた凹部102が送達経路34のベンチュリ36に位置し、容器14の分配ポート44はカップ組立体96の第一のシール表面118によってシールされる。さらに、圧開放ポート116は、ス

20

【0077】

図17に示されるように、送達経路34を通して流れる呼吸に誘導される空気流4'は、ベンチュリ36を通過し、薬剤を引き入れ、吸入器10の脱凝集器10'に薬剤を運ぶ。他の2つの呼吸に誘導される空気流2'、3'(1つのみが示されている)は、直径方向の両側の入口ポート24'、25'を通して脱凝集器10'に入り、送達経路34からの薬剤が引き入れられた空気流150と組み合わせられる。組み合わせ流4'と引き入れられたドライパウダー薬剤は、次いで、脱凝集器の出口ポート32'へ移動し、患者の吸入のためにマウスピース24を通して流れる。

30

【0078】

一度吸入が完了すると、マウスピースカバー28は閉じられうる。カバー28が閉じられた時、トリガークカム70がヨーク66、68を上向きに動かし、第一のヨーク66がペローズ40を拡張し、第二のヨーク68の歯止め138が、一用量が分配されたという視覚的な表示を提供するように、用量カウントシステム16のインデックススプール134を前進させる。さらに、カップ組立体96が、上向きに動く第二のヨーク68の押し棒108によって第一の位置へと戻され(図14参照)、カップスレッド100のボス110が、第二のヨーク68のラチェット106に係合し、保持される。

40

【0079】

本発明はまた、呼吸器疾患の治療において用いられるための本発明のあらゆる局面及び態様の吸入器をも提供する。特に、呼吸器疾患は喘息、又は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)でありえる。

【0080】

発明のあらゆる局面において、喘息はあらゆる重症度の喘息、例えば、軽症、軽症から中等症、中等症から重症、又は重症の喘息が想定される。このような喘息は、当業者に理解されうるとおり、Global Initiative for Asthma (GINA)ガイドラインに従ってGINAステージ1, 2, 3, 4に分類されうる。

【0081】

50

本発明は、実施例を参照して説明されるが、制限されることを意図しない。

【実施例】

【0082】

実施例 1

フマル酸フォルモテロール二水和物の2つのサンプルが、ジェットミルで微粒化された。2つのバッチは7544MA（従来法のミル）及び7544MO（本発明）というコードを与えられた。微粒化の条件が表1に示される。

【0083】

【表1】

表1. 微粒化条件

工程 パラメータ	微粒化 コード 7544MA	微粒化 コード 7544MO
フィード圧力	9.5-10.0 bar	8.0-10.0 bar
粉砕圧力	6.0 bar	5.0 bar
フィード量	0.5 ± 5% Kg/hour	2.0 ± 10% Kg/hour
ガス	窒素	窒素

【0084】

バッチ7544MOのための工程は、バッチ7544MAよりも、低い粉砕圧力と高いフィード率とを用いた。このように、バッチ7544MOのための工程は、バッチ7544MAよりも、フォルモテロールの微粒化についてより低いエネルギーを用いた。これが、7544MOプロセスで作られたバッチが、7544MAプロセスで作られたバッチのそれよりも、一貫して高いd90直径を有する理由である。

【0085】

2つのバッチの粒子サイズは、レーザー光散乱と乾燥粒子分散体法、すなわち、空气中で、RODOSディスペンサを備えたSympatec HELOS/BFを用いて測定された。結果は表2及び図24に示される。

【0086】

【表2】

表2. フォルモテロール バッチの粒子サイズ

微粒化コード	PSD			
	d10 (μm)	d50 (μm)	d90 (μm)	<10 μm (%)
7544MA	0.5	1.6	3.2	100
	0.6	1.8	3.4	100
	0.6	1.7	3.3	100
	0.5	1.6	3.3	100
	0.5	1.6	3.3	100
	0.5	1.6	3.4	100
	0.5	1.6	3.3	100
7544MO	0.5	1.7	4.6	99
	0.5	1.9	5.1	99
	0.5	1.7	3.7	100
	0.5	1.7	3.9	100
	0.5	1.8	4.3	100

【0087】

微粒化されたフォルモテロールの異なるバッチの粒子サイズ分布は、1.6-1.9mmの範囲で、約1.7mmの平均中心径（d50）を示す。2つの微粒化されたもののコード、7544MA及び7544MOは、微細粒子サイズ区画、おおむねd50より下、では顕著な違いがなかった。しかしながら、2つの微粒化コードは、粗大粒子の区画では明らかな違いを示した；図25に明らかである。表2は、5つの7544MOフォルモテロールのバッチ（約4.3mm）のd90は、7つの7544MAフォルモテロールのバッチ（約3.3mm）よりも高いことを示している。

【 0 0 8 8 】

実施例 2

薬物動態 (PK) 臨床研究が行われた。PK研究は、多くの鍵となる製剤パラメータ、計量用量 (装置の用量カップの体積)、製剤のブレンドの強度、薬物の粒子サイズ及びラクトースの粒子サイズで、ステップワイズな方法を用いて試験された。PK研究は、中程度の強度の製品 (160/4.5 μg) で行われた。バッチAはフォルモテロール7544MAを含み、バッチBはフォルモテロール7544MOを含んでいた。バッチA、Bの両方について、吸入器、ブデソニド及びラクトースは同一であった。

【 0 0 8 9 】

PK研究の重要な発見が図 2 5 に強調されている。データは、より粗い粒子サイズのフォルモテロールは、 C_{max} を顕著に、すなわち 20% 以上も、低めることを示している。

10

【 図 1 】

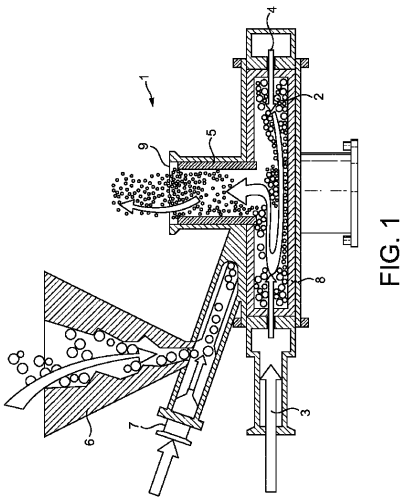


FIG. 1

【 図 2 】

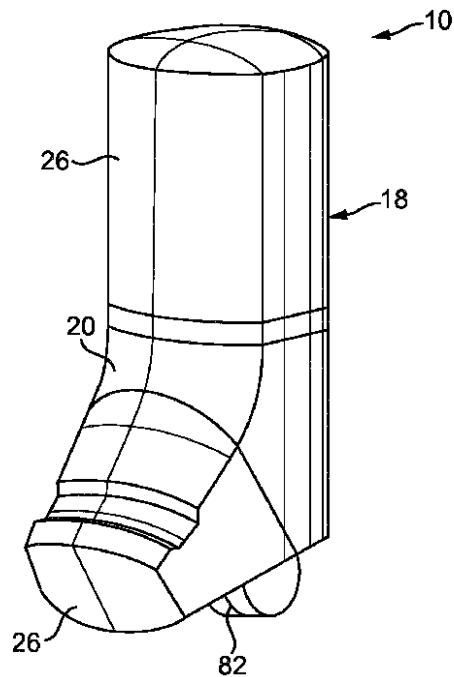


FIG. 2

【 図 3 】

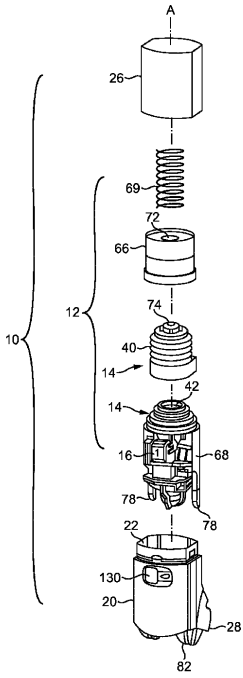


FIG. 3

【 図 4 】

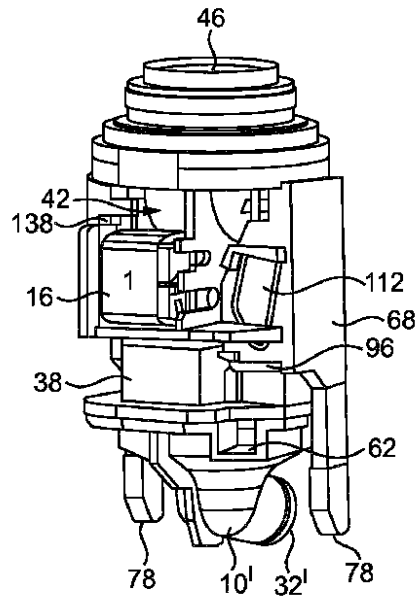


FIG. 4

【 図 5 】

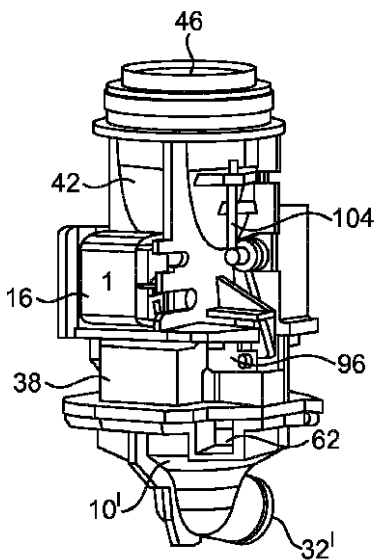


FIG. 5

【 図 6 】

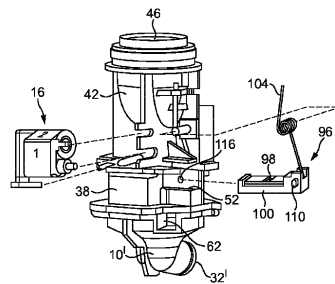


FIG. 6

【 図 7 】

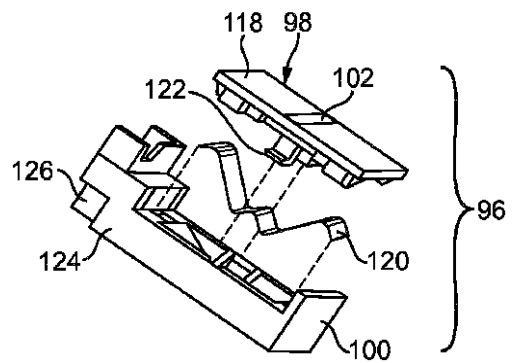


FIG. 7

【 図 8 】

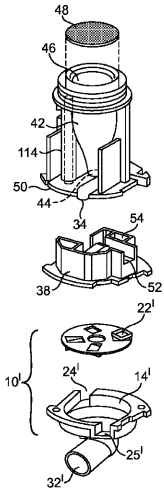


FIG. 8

【 図 9 】

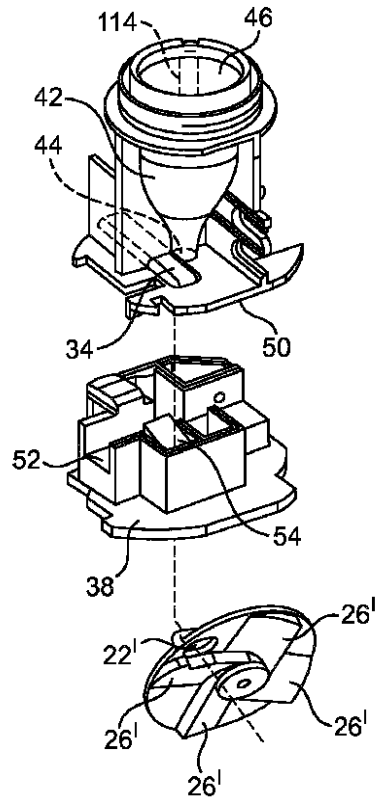


FIG. 9

【 図 10 】

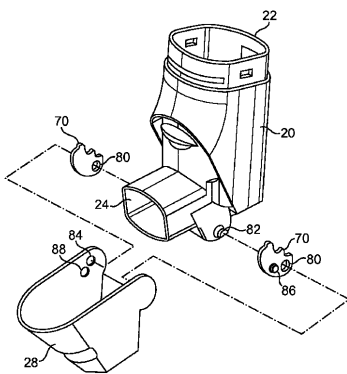


FIG. 10

【 図 11 】

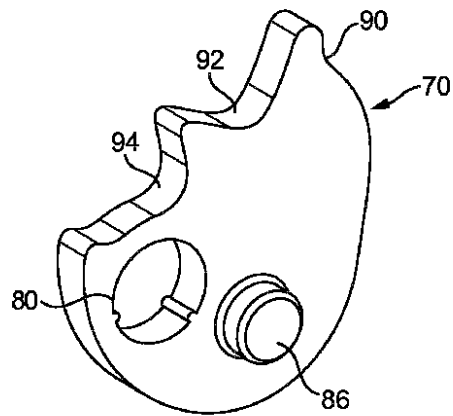


FIG. 11

【 図 1 2 】

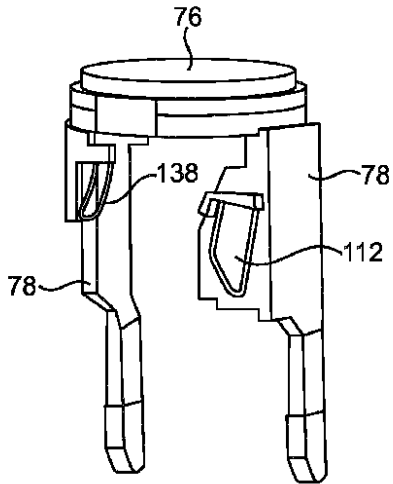


FIG. 12

【 図 1 3 】

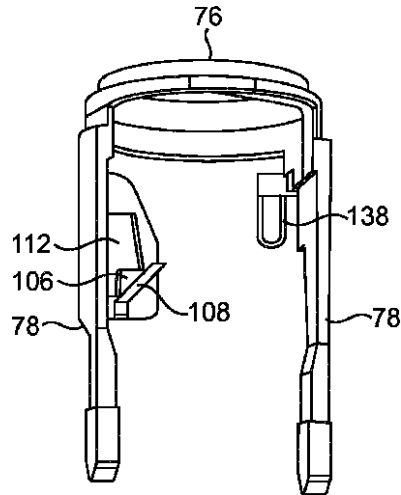


FIG. 13

【 図 1 4 】

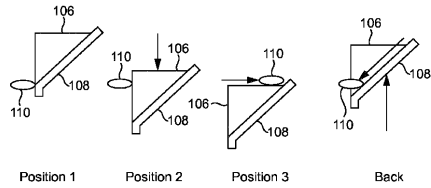


FIG. 14

【 図 1 5 】

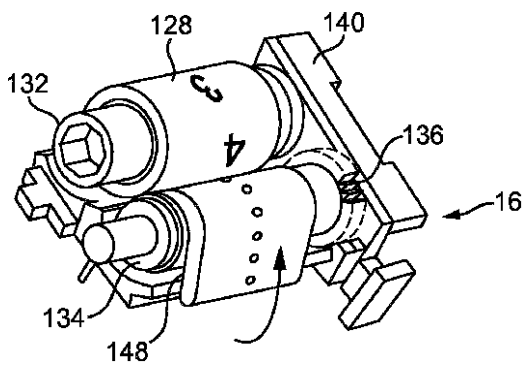


FIG. 15

【 図 1 7 】

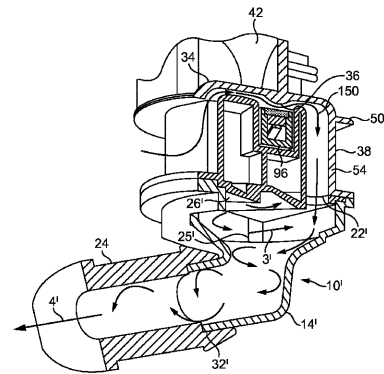


FIG. 17

【 図 1 6 】

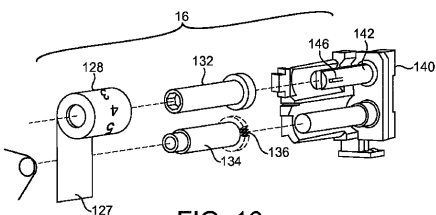


FIG. 16

【 図 1 8 】

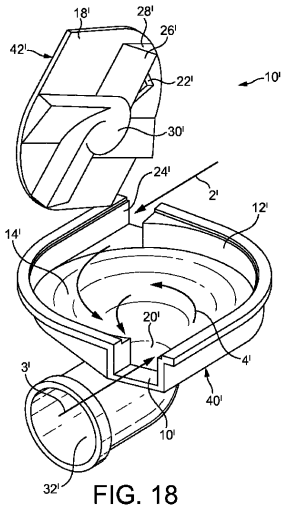


FIG. 18

【 図 1 9 】

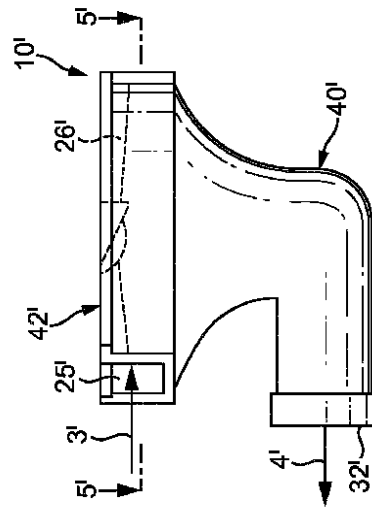


FIG. 19

【 図 2 0 】

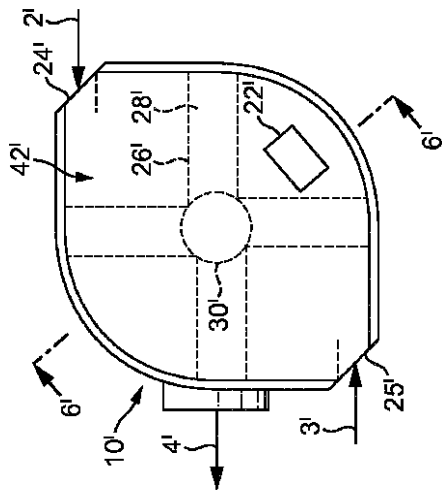


FIG. 20

【 図 2 1 】

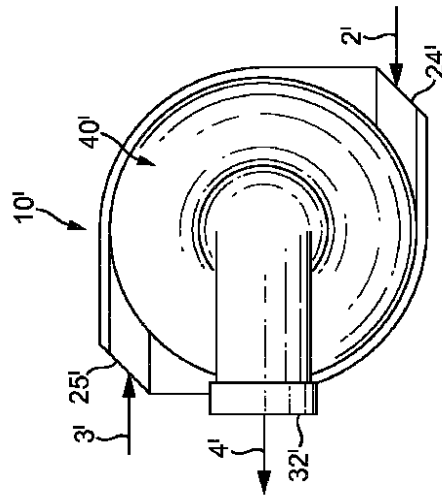


FIG. 21

【 図 2 2 】

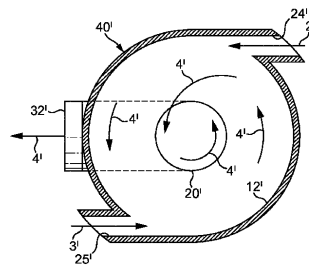
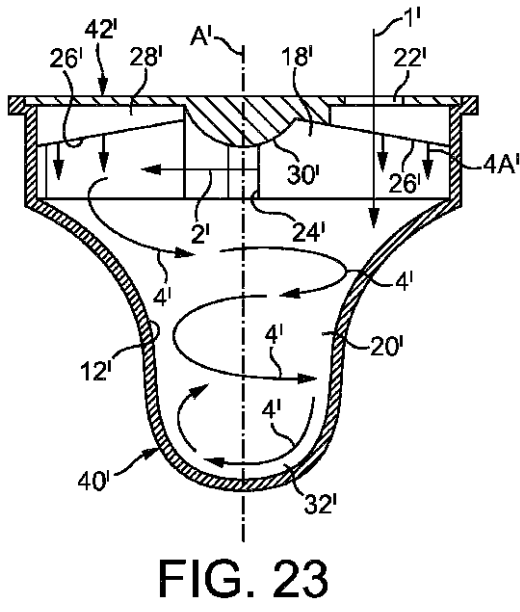
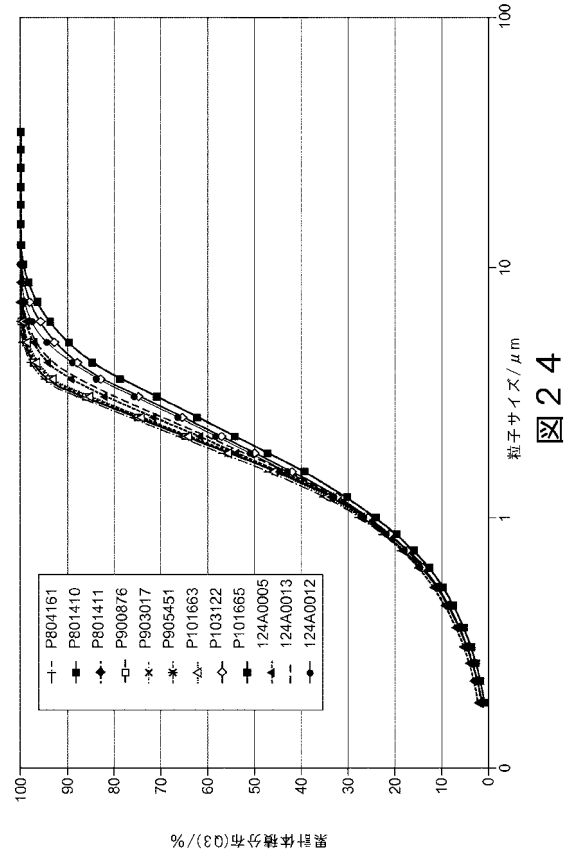


FIG. 22

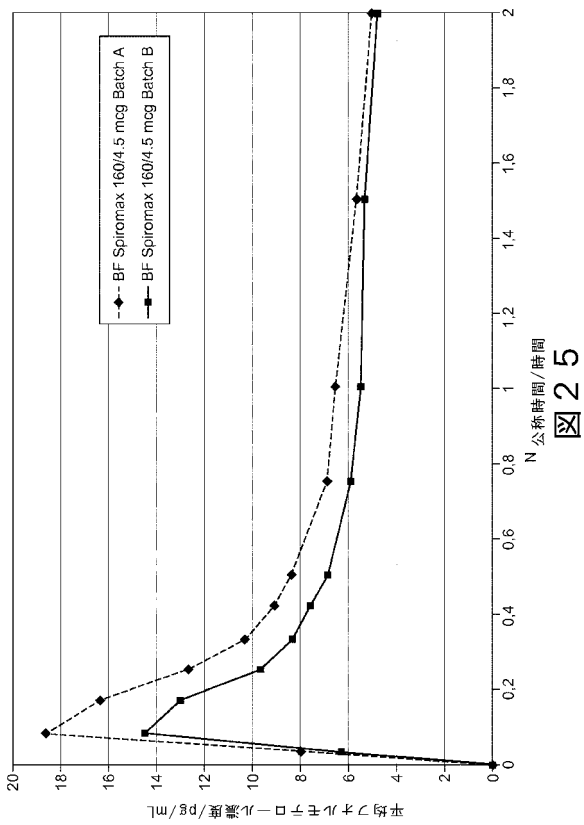
【 図 2 3 】



【 図 2 4 】



【 図 2 5 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/075058

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A61M15/00 A61K31/167 A61K31/58 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61M		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/00281 A2 (IVAX CORP [US]; NORTON HEALTHCARE LTD [GB]) 3 January 2002 (2002-01-03) the whole document -----	1-13
Y	WO 2011/093817 A1 (BILGIC MAHMUT [TR]) 4 August 2011 (2011-08-04) claims -----	1-13
A	US 2002/088463 A1 (KEANE LAWRENCE [GB] ET AL KEANE LAURENCE [GB] ET AL) 11 July 2002 (2002-07-11) paragraph [0022] - paragraph [0032]; figures 1-6 -----	2
Y,P	EP 2 682 108 A2 (ARVEN ILAC SANAYI VE TICARET A S [TR]) 8 January 2014 (2014-01-08) claims; examples -----	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 23 February 2015		Date of mailing of the international search report 02/03/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Couckuyt, Philippe

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/075058

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 0200281	A2	03-01-2002	AT 281861 T 15-11-2004			
			AT 548062 T 15-03-2012			
			AU 7011301 A 08-01-2002			
			AU 2001270113 B2 12-08-2004			
			CA 2407262 A1 03-01-2002			
			CA 2552468 A1 03-01-2002			
			DE 60107107 D1 16-12-2004			
			DE 60107107 T2 03-11-2005			
			DK 1486227 T3 02-04-2012			
			DK 2314336 T3 03-11-2014			
			EP 1330280 A2 30-07-2003			
			EP 1486227 A2 15-12-2004			
			EP 2314336 A2 27-04-2011			
			ES 2233659 T3 16-06-2005			
			ES 2382734 T3 13-06-2012			
			ES 2520966 T3 12-11-2014			
			GB 2365778 A 27-02-2002			
			GB 2365779 A 27-02-2002			
			GB 2366208 A 06-03-2002			
			JP 4015943 B2 28-11-2007			
			JP 4897569 B2 14-03-2012			
			JP 4897570 B2 14-03-2012			
			JP 2004501685 A 22-01-2004			
			JP 2007252946 A 04-10-2007			
			JP 2007289716 A 08-11-2007			
			KR 20030066328 A 09-08-2003			
			KR 20050039884 A 29-04-2005			
			KR 20050048687 A 24-05-2005			
			PE 00742002 A1 05-02-2002			
			PE 00752002 A1 05-02-2002			
			PE 01632002 A1 04-03-2002			
			PT 1330280 E 29-04-2005			
			PT 1486227 E 10-04-2012			
			PT 2314336 E 29-10-2014			
			TW I224512 B 01-12-2004			
			TW I224513 B 01-12-2004			
			TW I224514 B 01-12-2004			
			US 2002073996 A1 20-06-2002			
			US 2002078949 A1 27-06-2002			
			US 2002078950 A1 27-06-2002			
			US 2009178678 A1 16-07-2009			
			UY 26794 A1 31-01-2002			
			UY 26795 A1 31-01-2002			
			UY 26796 A1 31-01-2002			
			WO 0200281 A2 03-01-2002			

			WO 2011093817	A1	04-08-2011	EP 2528585 A1 05-12-2012
						TR 201000680 A2 22-08-2011
						WO 2011093817 A1 04-08-2011

			US 2002088463	A1	11-07-2002	AR 028747 A1 21-05-2003
						AR 064449 A2 01-04-2009
						AT 460955 T 15-04-2010
						AU 8464301 A 02-01-2002
						AU 2001284643 B2 09-09-2004
						CA 2407051 A1 27-12-2001
						CY 1110161 T1 14-01-2015
						DK 1294421 T3 12-07-2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/075058

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 1294421 A2	26-03-2003
		EP 2189176 A2	26-05-2010
		ES 2343511 T3	03-08-2010
		GB 2366740 A	20-03-2002
		JP 4511785 B2	28-07-2010
		JP 2003535656 A	02-12-2003
		KR 20030028738 A	10-04-2003
		PE 00672002 A1	05-02-2002
		PT 1294421 E	06-05-2010
		SI 1294421 T1	31-08-2010
		TW I224511 B	01-12-2004
		US 2002088463 A1	11-07-2002
		US 2004200475 A1	14-10-2004
		UY 26793 A1	31-01-2002
		WO 0197889 A2	27-12-2001
EP 2682108	A2	08-01-2014	EP 2682108 A2
			WO 2014007767 A1
			08-01-2014
			09-01-2014

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	9/72	(2006.01)	A 6 1 K	9/72

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, H N, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG , NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 ホラー, ミハエル, イムレ

オランダ国、エンエル 2 0 1 3 ヘーアー ハールレム、スヴンスヴェーク 5

F ターム(参考) 4C076 AA29 AA93 BB01 BB27 CC04 CC12 FF68 GG03
 4C086 AA10 BC17 BC28 DA12 MA02 MA04 MA43 MA52 NA10 ZA61
 ZC43 ZC75
 4C206 AA10 FA14 KA17 MA02 MA04 MA21 NA10 ZA61 ZC43