

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5517367号
(P5517367)

(45) 発行日 平成26年6月11日(2014.6.11)

(24) 登録日 平成26年4月11日(2014.4.11)

(51) Int.Cl. F 1
A 6 1 M 15/00 (2006.01) A 6 1 M 15/00 Z

請求項の数 23 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2012-157510 (P2012-157510)	(73) 特許権者	506355431
(22) 出願日	平成24年7月13日 (2012.7.13)		イノベータ バイオメド リミテッド
(62) 分割の表示	特願2007-508972 (P2007-508972) の分割		イギリス国 イーエイチ1 2イーエヌ エディンバーグ キャッスル テラス 2 O サルタイアー コート、 ノース セ カンドフロア
原出願日	平成17年4月21日 (2005.4.21)	(74) 代理人	100079049
(65) 公開番号	特開2012-192259 (P2012-192259A)		弁理士 中島 淳
(43) 公開日	平成24年10月11日 (2012.10.11)	(74) 代理人	100084995
審査請求日	平成24年7月25日 (2012.7.25)		弁理士 加藤 和詳
(31) 優先権主張番号	0408817.5	(74) 代理人	100085279
(32) 優先日	平成16年4月21日 (2004.4.21)		弁理士 西元 勝一
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
(31) 優先権主張番号	0424400.0		
(32) 優先日	平成16年11月4日 (2004.11.4)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 吸入器

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

使用時に空気が上流の入口端部から下流の出口端部へ引き込まれる空気路を備えるドライパウダー吸引器であって、該空気路は、薬剤提供領域を含む密閉されたチャンバを備え、前記ドライパウダー吸引器が、更に、1用量の薬剤粉末を、該薬剤粉末が空気流に取り込まれる前に前記チャンバの壁部にある凹部又は第3の開口部に送給する機構を備えることにより、使用時に1用量の薬剤粉末が薬剤提供領域の該空気路に提供され、次に、前記1用量の薬剤粉末がこの空気路を通過する空気流に取り込まれ、空気路は、前記チャンバの壁が保持し第1の開口部となる第1空気入口を有し、該空気路は密閉されたチャンバの壁、及び該薬剤提供領域から該空気路の前記出口端部まで延びるパレルを含み、該パレルの前記入口端部が、前記薬剤提供領域及び該パレルの前記出口端部よりも内側寸法が小さく、前記空気路の狭窄を構成しており、

10

前記空気路に前記チャンバの壁が保持し第2の開口部となる少なくとも1つの第2空気入口がさらに設けられており、使用時には空気が該第2空気入口から前記薬剤提供領域へと入り、前記第2空気入口から前記薬剤提供領域へと流れる空気流は、前記第1空気入口から前記薬剤提供領域へと流れる空気流及び前記パレルに沿って流れる空気流の各方向に対して直角の方向となる、

ドライパウダー吸入器。

【請求項 2】

前記空気路の前記薬剤提供領域が、実質的に密閉されたチャンバから成り、該チャンバ

20

の壁部が、前記第 1 空気入口及び前記第 2 空気入口を保持する、請求項 1 に記載の吸入器。

【請求項 3】

前記薬剤が、前記チャンバの前記壁部にある凹部又は開口部に送給されることによって前記空気路に提供される、請求項 2 に記載の吸入器。

【請求項 4】

前記第 1 空気入口が、前記チャンバの前記壁部にあるスロットである、請求項 2 又は請求項 3 に記載の吸入器。

【請求項 5】

前記スロットが、前記パレルの長手方向軸を横断するように配置されている、請求項 4 に記載の吸入器。

【請求項 6】

前記スロットが、前記チャンバの、前記 1 用量の薬剤が提供される壁部とは反対側の壁部に形成されることにより、空気が、前記チャンバの前記薬剤が提供される前記壁部に向けた該空気の運動成分によって前記チャンバに引き込まれる、請求項 4 又は請求項 5 に記載の吸入器。

【請求項 7】

前記第 2 空気入口がスロットである、請求項 2 ~ 請求項 6 のいずれか一項に記載の吸入器。

【請求項 8】

前記第 2 空気入口が、前記チャンバの、前記薬剤が提供される前記壁部に対して直角である壁部に設けられている、請求項 2 ~ 請求項 7 のいずれか一項に記載の吸入器。

【請求項 9】

前記パレルの前記入口端部の内径が 2 mm ~ 4 mm であり、前記パレルの前記出口端部の内径が 4 mm ~ 8 mm である、請求項 1 ~ 請求項 8 のいずれか一項に記載の吸入器。

【請求項 10】

前記パレルの内壁に溝又は羽根が設けられている、請求項 1 ~ 請求項 9 のいずれか一項に記載の吸入器。

【請求項 11】

前記第 1 空気入口の断面積と前記第 2 空気入口の断面積の比が、10 : 1 ~ 1 : 1 である、請求項 1 ~ 請求項 10 のいずれか一項に記載の吸入器。

【請求項 12】

前記第 1 空気入口の断面積と前記第 2 空気入口の断面積の比が、5 : 1 ~ 2 : 1 である、請求項 11 に記載の吸入器。

【請求項 13】

使用時に空気が上流の入口端部から下流の出口端部へ引き込まれる空気路を備えるドライパウダー吸引器であって、該空気路は、薬剤提供領域を含む密閉されたチャンバを備え、前記ドライパウダー吸引器が、更に、1 用量の薬剤粉末を、該薬剤粉末が空気流に取り込まれる前に前記チャンバの壁部にある凹部又は第 3 の開口部に送給する機構を備えることにより、使用時に 1 用量の薬剤粉末が薬剤提供領域の該空気路に提供され、次に、前記 1 用量の薬剤粉末がこの空気路を通過する空気流に取り込まれ、空気路は、前記チャンバの壁が保持し第 1 の開口部となる第 1 空気入口を有し、該空気路は密閉されたチャンバの壁、及び該薬剤提供領域から該空気路の前記出口端部まで延びるパレルを含み、該パレルの前記入口端部が、前記薬剤提供領域及び該パレルの前記出口端部よりも内側寸法が小さく、前記空気路の狭窄を構成しており、

前記空気路に前記チャンバの壁が保持し第 2 の開口部となる少なくとも 1 つの第 2 空気入口がさらに設けられており、前記第 1 空気入口の断面積と該第 2 空気入口の断面積の比が 5 : 1 ~ 2 : 1 である、

ドライパウダー吸入器。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

前記第 1 空気入口の断面積が 2 mm^2 よりも大きい、請求項 1 ~ 請求項 13 のいずれか一項に記載の吸入器。

【請求項 15】

前記第 1 空気入口の断面積が 10 mm^2 よりも小さい、請求項 1 ~ 請求項 14 のいずれか一項に記載の吸入器。

【請求項 16】

前記第 2 空気入口の断面積が 0.5 mm^2 よりも大きい、請求項 1 ~ 請求項 15 のいずれか一項に記載の吸入器。

【請求項 17】

前記第 2 空気入口の断面積が 5 mm^2 よりも小さい、請求項 1 ~ 請求項 16 のいずれか一項に記載の吸入器。

10

【請求項 18】

前記第 1 空気入口及び前記第 2 空気入口が、通常の使用時に使用者によって塞がれないように配置されている、請求項 1 ~ 請求項 17 のいずれか一項に記載の吸入器。

【請求項 19】

前記パレルの内径が、前記パレルの前記入口端部から前記出口端部へ向けて徐々に小さくなっている、請求項 1 ~ 請求項 18 のいずれか一項に記載の吸入器。

【請求項 20】

β_2 作用薬、非選択的 作用薬、キサンチン気管支拡張薬、抗コリン剤、肥満細胞安定剤、気管支抗炎症薬、ステロイドから選択される薬剤が充填された、請求項 1 ~ 請求項 19 のいずれか一項に記載の吸入器。

20

【請求項 21】

フェノテロール、フォルモテロール、ピルブテロール、レプロテロール、リミテロール、サルブタモール、サルメテロール、テルブタリン、イソプレナリン、テオフィリン、アミノフィリン、テオフィリン酸コリン、臭化イプラトロピウム、オキシトロピウム、チオトロピウム、クロモグリク酸ナトリウム、ケトチフェン、ネドクロミル・ナトリウム、ベクロメタゾン、フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、シクレソニド、及び/又は、塩若しくはその誘導体から選択される薬剤が充填された、請求項 18 に記載の吸入器。

【請求項 22】

使用時には空気が上流の入口端部から下流の出口端部へ引き込まれる複数の別々の空気路を備え、該空気路のそれぞれが、使用時には 1 用量の薬剤が該空気路に提供される薬剤提供領域であって第 1 空気入口を有する薬剤提供領域と、該薬剤提供領域から該空気路の前記出口端部まで延びるパレルとを含み、該パレルの前記入口端部が、前記薬剤提供領域及び該パレルの前記出口端部よりも内側寸法が小さく、前記空気路の狭窄を構成しており、

30

前記薬剤提供領域に少なくとも 1 つの第 2 空気入口がさらに設けられており、使用時には空気が該第 2 空気入口から前記薬剤提供領域へと入り、前記第 2 空気入口から前記薬剤提供領域へと流れる空気流は、前記第 1 空気入口から前記薬剤提供領域へと流れる空気流及び前記パレルに沿って流れる空気流の各方向に対して直角の方向となる、

請求項 1 ~ 請求項 21 のいずれか一項に記載の吸入器。

40

【請求項 23】

ベクロメタゾンとフォルモテロール、ベクロメタゾンとサルメテロール、フルチカゾンとフォルモテロール、フルチカゾンとサルメテロール、ブデソニドとフォルモテロール、ブデソニドとサルメテロール、フルニソリドとフォルモテロール、フルニソリドとサルメテロール、シクレソニドとサルメテロール、シクレソニドとフォルモテロール、モメタゾンとサルメテロール、モメタゾンとフォルモテロールから成る群から選択される薬剤の組み合わせが充填された、請求項 22 に記載の吸入器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、ドライパウダー吸入器、即ち、吸入によって粉末薬剤を投与する装置、詳細には、エアロゾル化装置として機能する何らかの形態の空気路を備えるような吸入器に関すると共に、この吸入器に関連する治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

吸入による薬剤の投与は、よく知られている。現在、様々な呼吸器疾患の治療のために、様々な薬剤がこのような方法で投与されている。

【0003】

呼吸器疾患の治療に用いられる薬剤の例としては、特に、抗アレルギー薬（例えば、クロモグリケイト、ケトチフェン、ネドクロミル）、消炎ステロイド剤（例えば、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、シクレソニド、トリアムシノロン・アセトニド、フランカルボン酸モメタゾン）、気管支拡張薬（例えば、₂作用薬（例：フェノテロール、フォルモテロール、ピルブテロール、レプロテロール、サルブタモール、サルメテロール、テルブタリン）、非選択的 作用薬（例：イソプレナリン）、キサンチン気管支拡張薬（例：テオフィリン、アミノフィリン、テオフィリン酸コリン））、抗コリン剤（例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、チオトロピウム）が挙げられる。

【0004】

このような薬剤は、最も一般的には、吸入により投与されるように、粉末の形態で処方される。これまで、多くのこのような組成物は、粉末薬剤が液状噴射剤中に懸濁された加圧エアロゾルとして処方されていた。しかしながら、従来使用されてきた噴射剤の環境への悪影響により、現在では、いわゆるドライパウダー吸入器（DPI：dry powder inhaler）の使用に関心が高まっている。DPIでは、パッケージ化された或いはバルク・リザーバから計量された1単位用量の薬剤粉末が空気路に提供されて、この空気路を通過する空気流に取り込まれる。この空気流は、最も一般的には、患者の吸入行為によって生成される。

【0005】

気道の病態を効果的に治療するためには、粉末のできるだけ高い割合が、空気路に深く侵入できるような微粒子形態であって、詳細には、肺の中に深く搬送されるのが、一般的に望ましい。従って、吸入用粉末薬剤の有効性を判断するのに重要なパラメータは、吸入器から放出される用量のうちの肺に入る可能性のある割合を定義する微粒子割合（FPF：fine particle fraction）である。この微粒子割合は、薬剤のうちの直径が5 μm未満の粒子形態である割合と定義されることが多い。

【0006】

FPFは、薬剤の処方方法にある程度依存すると共に、処方薬剤を送給する装置（吸入器）の性能に大きく依存する。

【0007】

DPIの性能を最適化するには、いくつかの相反する事項に対処しなければならない。薬剤粒子を解凝集するには、乱空気流を生成するのが一般的に望ましく、薬剤粒子は、解凝集しなければ互いに付着し、大きすぎて肺に深く侵入できない凝集体となる。乱空気流を生成するには、比較的速い流速が必要とされる。しかしながら、空気の流速と患者の口腔に入る取り込まれた薬剤の流速は速すぎない方がよく、その理由は、速すぎると、薬剤粒子が中咽頭の表面に付着するだけで、目標とする作用部位に到達しない可能性があるからである。

【0008】

吸入器、特にDPIのFPFを向上させるために、多数の試みが為されてきた。

【0009】

例えば、薬剤粒子が凝集することによりFPFが減少し得る、ということはよく知られている。従って、凝集物を減少させる明白な動機がある。米国特許出願公開第2004/0035412号は、吸入器に使用されるマウスピースであって、いくつかの当接部が横

10

20

30

40

50

断するように延出しているマウスピースについて記載されている。これらの当接部は、互い違いに配置されており、薬剤凝集物を分解するためのものである。

【0010】

同様に、米国特許第6,681,768号は、吸入器用の解凝集システムであって、解凝集手段として機能する複数の周辺羽根を備えたマウスピースを含む解凝集システムについて記載されている。

【0011】

近年、2種類の異なる薬剤を用いる併用療法は、喘息治療法としてますます広く受け入れられるようになってきた。現在、いくつかの併用製品が市販されており、典型的には、同じ吸入器に長時間作用型₂作用薬とコルチコステロイド薬とを含む。このようなタイプのDPI製品は、併用薬剤、即ち、両方の有効成分を含む単一薬剤に重点を置いてきた。別の方法としては、国際公開第01/39823号に開示されているような装置を使用する方法がある。このような装置では、2種類の有効成分に対して別々のリザーバが設けられており、これらの有効成分は別々の空気路を介して送給される。この方法は、いくつかの利点をもたらす一方、空気路性能に関して特定の課題を提示する。これは主に、2種類の薬剤それぞれをエアロゾル化するのに空気流全体の半分しか利用できず、形状寸法が同様の単一空気路に比べて空気流の運動エネルギーも著しく減少することによる。従って、空気路設計の最適化が、このような装置には特に重要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】米国特許出願公開第2004/0035412号明細書

【特許文献2】米国特許第6,681,768号明細書

【特許文献3】国際公開第01/39823号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

そこで、従来技術よりも向上した性能をもたらすと共に、異なる薬剤の組み合わせを送給するのに特に有用な、改良された形態のドライパウダー吸入器が考案された。

【課題を解決するための手段】

【0014】

従って、本発明によれば、

使用時には空気が上流の入口端部から下流の出口端部へ引き込まれる空気路を備え、該空気路が、使用時には1用量の薬剤が該空気路に提供される薬剤提供領域と、第1空気入口と、前記薬剤提供領域から該空気路の前記出口端部まで延びるバレルとを含み、

(i)前記バレルの前記入口端部が、前記薬剤提供領域及び前記バレルの前記出口端部よりも内側寸法が小さく、前記空気路の狭窄を構成しており、

(ii)少なくとも1つの第2空気入口が設けられており、該第2空気入口が、使用時には空気が該第2空気入口から前記空気路へ前記バレルに沿った空気流の方向に対してほぼ直角の方向に入るように配置されている、

ドライパウダー吸入器が提供される。

【0015】

本発明によるドライパウダー吸入器は、主に、薬剤提供領域で取り込まれた薬剤が高い微粒子割合で吸入器の使用者に送給されるという点で有益である。このように薬剤が高い微粒子割合で吸入器の使用者に送給されるのは、薬剤提供領域で比較的高い空気流量の乱空気流が生成されるためであると考えられる。それにもかかわらず、バレルの形状によって薬剤提供領域の下流の空気流が減速し、これにより、取り込まれた薬剤が中咽頭に付着することが少なくなる。詳細には、バレルの入口端部の寸法を小さくし、薬剤提供領域に隣接した空気路に狭窄を設けることで、粉末流の初期加速が増加すると同時に薬剤の分散が最大となる一方、非凝集粒子の減速が可能となる。これらの利点は、別々の空気路を介

10

20

30

40

50

して供給される２種類の異なる薬剤を投与するためのDPI装置に特に有益である。

【0016】

好ましくは、前記空気路の前記薬剤提供領域は、実質的に囲われたチャンバから成り、該チャンバの壁部は、前記第1空気入口及び前記第2空気入口を保持する。

【0017】

前記薬剤は、前記チャンバの前記壁部にある凹部又は開口部に送給されることによって前記空気路に提供されるのが好ましい。1用量の薬剤をチャンバに送給する機構の特徴は、本発明に対してそれほど重要ではない。このような機構の例としては、国際公開第92/00771号、第93/16748号、及び第01/39823号に開示されたものが挙げられる。

10

【0018】

前記第1空気入口は、前記チャンバの前記壁部にあるスロットの形態をしているのが最も好ましい。このスロットは、前記バレルの長手方向軸に対して直角に配置されているのが好ましく、前記チャンバの、前記1用量の薬剤が提供される壁部とは反対側の壁部に形成されることにより、空気が、前記チャンバの前記薬剤が提供される前記壁部に向けた該空気の運動成分によって前記チャンバに引き込まれるのが好ましい。これにより、薬剤の収集及び取り込みが促進され得る。

【0019】

前記第2空気入口も、スロットの形態をしているのが最も好ましい。前記第2空気入口は、前記チャンバの、前記薬剤が提供される前記壁部に対して直角である壁部に設けられているのが好ましい。

20

【0020】

従って、前記第1空気入口及び前記第2空気入口から前記チャンバ内への空気流は、互いに直角であるのが好ましい。

【0021】

好ましくは、前記バレルの直径は、前記バレルの前記入口端部から前記出口端部へ向けて徐々に大きくなっている。従って、前記バレルの内側ボアは、ほぼ截頭円錐形をしている。

【0022】

前記バレルの内径は、様々であってよい。詳細には、前記出口端部の内径が8mm以下であると有益なことが分かった。しかしながら、前記バレルの空気入口端部の内径が2mm～4mmである場合、前記バレルの前記出口端部の内径は4mm～8mmである。

30

【0023】

取り込まれた薬剤は、前記バレルの内壁に溝又は羽根を設けることによって、更に容易に解凝集することができる。このような本発明の一実施形態では、1つ以上の羽根が前記バレルの内壁から突出している。前記バレルには、複数の羽根を設けるのが好ましい。これらの羽根は、その長さ全体に沿って、ほぼ同じ高さであってもよい。しかしながら、これらの羽根は、前記バレルの入口端部から出口端部へ向けて高さが低くなっていく方がより好ましい。

【0024】

任意で、前記羽根は、前記バレルの全長に沿って延びていてもよい。或いは且つ好ましくは、前記羽根は、前記バレルの長さの一部に沿ってのみ延びて、前記バレルの出口端部よりも前で終端する。

40

【0025】

前記羽根は、ほぼ直線形で、前記バレルの長手方向軸に対しほぼ平行に延びていてもよい。或いは、前記羽根は、前記バレルを通過する空気流にある程度の回転運動を加えるように構成されてもよい。従って、前記羽根は、全体的に又は部分的に擦れた形状をしていてもよい。前記バレルには、直線形羽根と擦れ羽根を組み合わせ設けてもよい。

【0026】

前記羽根は、ほぼ連続的であってもよいし、断続されていてもよい。連続羽根及び/又

50

は断続羽根を組み合わせて設けてもよい。

【0027】

前記羽根が挟れている場合、前記バレル内におけるその挟れ角度は様々であってよい。前記羽根の角度は、 $90^\circ \sim 270^\circ$ 、好ましくは $135^\circ \sim 225^\circ$ 、最も好ましくは約 180° であるのがよい。

【0028】

また、前記羽根の数も様々であってよい。従って、前記羽根は、1つ～5つ、好ましくは2つ～4つ、特に2つ又は3つあってよい。

【0029】

複数の羽根が設けられている場合、これらの羽根は等角度に離間されていてもいなくてもよい。しかしながら、これらの羽根は等角度に離間されているのが好ましい。

10

【0030】

全空気流のうちの、前記第1空気入口及び前記第2空気入口を介して前記薬剤提供領域に入る割合を適切に制御することにより、性能を最適化することができる。このような割合は、様々な入口の断面積を適切に選択することにより、最も容易に制御することができる。前記第1空気入口と前記第2空気入口の面積の比は、特に、前記薬剤提供領域からの薬剤の収集及び取り込みを最適化したり、乱流を生成したり、薬剤粒子の解凝集を向上させたりするのに重要であり得る。

【0031】

前記第1空気入口の断面積と前記第2空気入口の断面積の比は、好ましくは $10:1 \sim 1:1$ であり、より好ましくは $5:1 \sim 2:1$ （例えば、約 $3:1$ ）である。

20

【0032】

前記第1空気入口の断面積は、好ましくは 2 mm^2 よりも大きく、より好ましくは 4 mm^2 よりも大きく、且つ、好ましくは 10 mm^2 よりも小さく、より好ましくは 8 mm^2 よりも小さい。

【0033】

前記第2空気入口の断面積は、好ましくは 0.5 mm^2 よりも大きく、より好ましくは 1 mm^2 よりも大きく、且つ、好ましくは 5 mm^2 よりも小さく、より好ましくは 3 mm^2 よりも小さい。

【0034】

一般的に、前記空気路の出口端部は、使用時には使用者の唇に挟まれて薬剤が通って吸入されるマウスピースの一部を形成するか、このようなマウスピースの内部に収容される。

30

【0035】

例えば、ディスクヘラー(Diskhaler)（登録商標）、ディスク(Diskus)（登録商標）、アキュヘラー(Accuhaler)（登録商標）という商標で販売されている装置（いずれもグラクソ・スミスクライン(GlaxoSmithKline)社から入手可能）のようないくつかの従来技術の装置では、空気路の出口部分に2つの対称的な通気口が設けられている。しかしながら、例えばディスクヘラー（登録商標）では、このような通気口は、空気路出口に非常に近い位置にあるため、使用時には患者の口で覆われてしまう可能性がある。従って、本発明では、前記空気入口が、通常の使用時に、使用者の唇によって又は実に使用者の身体その他いずれの部分（例えば、装置を保持する手の指）によっても塞がれないように配置されることが好ましい。

40

【0036】

本発明の吸入器は、従来知られているいずれの投与装置（例えば、単回投与装置、好ましくは、バルク・リザーバ）を備えていてもよい。

【0037】

本発明の吸入器を用いて、様々な薬剤を投与することができる。通常、このような薬剤は、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD: chronic obstructive pulmonary disease)、及び呼吸器系感染症の治療に適したものである。このような薬剤としては、₂作用薬（

50

例えば、フェノテロール、フォルモテロール、ビルブテロール、レプロテロール、リミテロール、サルブタモール、サルメテロール、テルブタリン)、非選択的 作用薬(例えば、イソプレナリン)、キサンチン気管支拡張薬(例えば、テオフィリン、アミノフィリン、テオフィリン酸コリン)、抗コリン剤(例えば、臭化イプラトロピウム、オキシトロピウム、チオトロピウム)、肥満細胞安定剤(例えば、クロモグリク酸ナトリウム、ケトチフェン)、気管支抗炎症薬(例えば、ネドクロミル・ナトリウム)、ステロイド(例えば、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、モメタゾン、シクレソニド、及び、塩若しくはその誘導体)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0038】

10

上記のように、本発明の吸入器は、別々に処方された薬剤を組み合わせて送給するのに特に適している。このような薬剤は、別々の空気路を介して送給されるのが特に好ましい。従って、本発明の特定の態様では、

使用時には空気が上流の入口端部から下流の出口端部へ引き込まれる複数の別々の空気路を備え、該空気路のそれぞれが、使用時には1用量の薬剤が該空気路に提供される薬剤提供領域と、第1空気入口と、前記薬剤提供領域から該空気路の前記出口端部まで延びるバレルとを含み、

(i)前記バレルの前記入口端部が、前記薬剤提供領域及び前記バレルの前記出口端部よりも内側寸法が小さく、前記空気路の狭窄を構成しており、

(ii)少なくとも1つの第2空気入口が設けられており、該第2空気入口が、使用時には空気が該第2空気入口から前記空気路へ前記バレルに沿った空気流の方向に対してほぼ直角の方向に入るように配置されている、

20

ドライパウダー吸入器が提供される。

【0039】

薬剤の具体的な組み合わせとしては、ステロイド剤と₂作用薬の組み合わせが挙げられる。このような組み合わせの例としては、ベクロメタゾンとフォルモテロール、ベクロメタゾンとサルメテロール、フルチカゾンとフォルモテロール、フルチカゾンとサルメテロール、ブデソニドとフォルモテロール、ブデソニドとサルメテロール、フルニソリドとフォルモテロール、フルニソリドとサルメテロール、シクレソニドとサルメテロール、シクレソニドとフォルモテロール、モメタゾンとサルメテロール、モメタゾンとフォルモテ

30

【0040】

更なる薬剤としては、全身的活性材料(タンパク体及び/又はタンパク性高分子(例えば、インスリン、ヒト成長ホルモン、ロイプロリド、インターフェロンのような、ホルモン及びメディエータ))、成長因子、抗凝固剤、免疫賦活剤、サイトカイン、核酸が挙げられる。

【0041】

本発明の更なる態様によれば、前述したようなドライパウダー吸入器を使用することを含み、粉末送給方法が提供される。

【0042】

40

前述したようなドライパウダー吸入器を使用して少なくとも1種類の薬剤を投与することを含み、呼吸器疾患患者の治療方法がさらに提供される。

【0043】

本発明のドライパウダー吸入器を使用して薬剤を投与することを含み、全身性疾患患者の治療方法も提供される。

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】本発明によるドライパウダー吸入器の一部を形成する空気路の第1実施形態の斜視図である。

【図2】図1の線I I - I Iにおける断面図である。

50

【図3】ドライパウダー吸入装置の構成要素の略分解図であり、図1の空気路の位置が破線で示されている。

【図4】図3に対応する部分断面及び部分切取側面図であり、同じく空気路の位置が破線で示されている。

【図5】本発明によるドライパウダー吸入器の第2形態の内側構成要素の斜視図であり、空気路の第2実施形態を含んでいる。

【図6】図4と同様であるが、図5の吸入器の計量機構の動作原理を示す略図である。

【図7】図5の吸入器に含まれている空気路の第2実施形態の斜視図である。

【図8】本発明による空気路を用いて送給された薬剤の量を流速の関数として調べた結果を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0045】

次に、本発明を、添付の図面を参照しながら、単なる例として、より詳細に説明する。

【0046】

まず図1を参照すると、ドライパウダー吸入器に使用される空気路（概略的に参照番号1で示されている）は、入口端部2及び出口端部3を備える。この空気路1は、エアロゾル化装置として機能し、使用時には、吸入器の使用者により空気が吸い込まれて、この空気路の入口端部2へ入り出口端部3から出ていく。

【0047】

空気路1の入口端部2は、吸入器の他の構成要素、具体的には、吸入器の計量装置（後でより十分に説明する）と結合された際、実質的に密閉されたチャンバが形成されるように構成されており、このチャンバの中には、1単位用量の薬剤が吸入のために提供される。従って、この空気路1の入口端部2（空気路1の残部に比べて寸法が拡大されている）は、空気路の薬剤提供領域4を構成している。

20

【0048】

パレル5が、この空気路1の薬剤提供領域4から出口端部3まで延びている。パレル5の直径は徐々に大きくなっており、このパレル5の出口端部3における内径は入口端部における内径よりもおよそ50%大きい。

【0049】

薬剤提供領域4は、第1空気入口10及び第2空気入口11を備える。

30

【0050】

図3及び図4は、空気路1をドライパウダー吸入器の他の構成要素に結合する方法を概略的に示している。当業者には認められるであろうが、これらの図3及び図4は、吸入器の計量機構及びこの計量機構を空気路に結合する方法を概略的に示しているにすぎない。完全な吸入器には他にも多数の構成要素がなくてはならず、このような適切な構成要素の形態の特徴は当業者には容易に明らかであろう。概して、このような他の構成要素は、本発明に関係がない。

【0051】

図3を参照すると、定量の単一薬剤を送給するドライパウダー吸入器が、概略的に参照番号20で示されている。この吸入器20は、（図3に見られるような）直立した中空円柱の形態である薬剤リザーバ22を備え、このリザーバ22には、一定嵩量の粉末薬剤が充填される。このリザーバ22は、頂部が栓24によって閉鎖されており、下方端部が開放されている。このリザーバ22と一体化して形成されたホイール・シュラウド（覆い）28には、截頭円錐形の計量ホイール26がぴったりと嵌め込まれている。このホイール26は、リザーバ22の下方開放端部を閉鎖する機能を果たす。

40

【0052】

ホイール26の截頭円錐面には、一連の計量カップ30が形成されており、ホイール・シュラウド28には、これらの計量カップ30よりもわずかに大きい開口部32が形成されている。

【0053】

50

ホイール 26 は、ホイール・シュラウド 28 内でのみ、一方向に割送り回転することができるように構成されている。ホイール 30 には 12 の計量カップ 30 が形成されており、これらのカップ 30 は等角度に離間されている。従って、これらのカップ 30 の角距離は 30° であり、ホイール 30 は各割送り回転によって 30° 回転するため、各計量カップ 30 は隣接したカップ 30 が前に（即ち、割送り回転前に）あった位置に移動する。

【0054】

リザーバ 22 の下方開放端部の下には、常に、これらの計量カップ 30 のうちの 1 つが位置する。従って、このカップ 30 に、粉末薬剤が重力の影響を受けて充填される（図 4 参照）。計量カップ 30 大きさ及び粉末薬剤の処方は、このようなカップ 30 の 1 つの中身が所望単位用量の薬剤となるように選択される。

10

【0055】

ホイール・シュラウド 28 の開口部 32 は、リザーバ 22 の中心軸から 60° の角度を隔てて配置されている。従って、ホイール 26 を 2 回割送り回転させることによって、1 単位用量の薬剤が充填された計量カップ 30 が開口部 32 と位置合わせされる。この用量の薬剤は、開口部 32 を通過する空気流によって、計量カップ 30 から流出させることができる。このために、空気路 1 が、図 3 の破線によって示されているように、ホイール・シュラウド 28 に嵌合される。従って、薬剤提供領域 4 とその上に嵌合されるホイール・シュラウド 28 の外面とは、実質的に密閉されたチャンバを形成する。

【0056】

空気路 1 のバレル 5 の出口端部は、使用時には使用者の唇の間に挟まれるマウスピースを構成するか、或いは、このようなマウスピース内に配置される。使用者が吸入することにより、空気が第 1 空気入口 10 及び第 2 空気入口 11 を通って空気路へ引き込まれる。このような空気流によって、用量の薬剤が、開口部 32 に位置する計量カップ 30 から流出し、この空気流に取り込まれる。このように空気が、互いにほぼ直角に位置する 2 つの異なる空気入口、即ち、第 1 空気入口 10 及び第 2 空気入口 11 から薬剤提供領域へ流れることによって、空気流の乱流度が高くなり、粉末薬剤の解凝集、取り込み、及びエアロゾル化が向上する。

20

【0057】

薬剤提供領域 4 の内側寸法よりも小さいバレル 5 の入口端部は、空気路に制限を設けている。このような狭窄には、それを通過する空気を加速させることによって、取り込まれた薬剤の解凝集をさらに高めるという効果がある。一方、この狭窄下流のバレル 5 を太くすることによって、空気流が減速する。従って、この空気流は遅い速度でバレル 5 から流出するため、薬剤が使用者の喉及び上気道に付着する傾向は弱まり、下気道へ深く侵入する薬剤の割合は増える。

30

【0058】

図 2 に示されているように、バレル 5 の内面には、いくつかの掬れ羽根 7 が形成されており、これらの掬れ羽根 7 は、バレル 5 を通過する空気流にある程度の回転を加えることによって、この空気流の乱流度をさらに高める。しかしながら、このような羽根は、任意のものであり、本発明になくてはならないものとは見なされない。

【0059】

次に、図 5 ~ 図 7 を参照すると、本発明によるドライパウダー吸入器及び空気路の第 2 実施形態は、別々のバルク・リザーバに収容された 2 種類の異なる処方薬剤を送給するようになっている。図 5 の吸入器（その内側構成要素のみが示されている）では、リザーバは、中心体 41 に収容されており、第 1 実施形態に関して上述したのと同様の計量機構とそれぞれ結合されている。二重空気路 42（図 7 に示されている）が中心体 41 に嵌合され、計量機構と連係して両方の薬剤に対する薬剤提供領域を画定する。

40

【0060】

計量機構の動作様式が図 6 に示されている。この図に見られるように、2 つのリザーバ 44 及び 45 は、一定嵩量の 2 種類の異なる粉末薬剤が充填され、その下方端部が截頭円錐形の計量ホイール 46 及び 47 によってそれぞれ閉鎖されている。これらのホイール 4

50

6及び47は、共通の軸を中心に回転するように背中合わせに配置されている。また、これらのホイール46及び47には、第1実施形態のカップ30と同様の計量カップが設けられている。これらの計量カップは、単位用量の薬剤が充填され、第1実施形態と全く同じように、用量の2種類の薬剤がエアロゾル化装置42に提供される位置へ一緒に割送り回転される。

【0061】

二重空気路42は、図7に最も明瞭に示されている。この図に見られるように、二重空気路42は、一体成型された単一構成要素であるが、図1のものと基本的には同様の1組の空気路と考えてよい。これら2つの空気路は併置されており、一方が他方の鏡像となっている。これら2つの空気路はそれぞれ、入口端部に拡張チャンバ43を備え、このチャンバ43は、計量機構の外周と連係して薬剤提供領域を形成する。このチャンバ43は、第1空気入口44及び第2空気入口45を有する。また、このチャンバ43から、内径が徐々に大きくなったバレル46が延出している。

10

【0062】

使用時には、使用者が吸入することにより、空気が（図5の矢印A及びBによってそれぞれ示されているように）第1空気入口44及び第2空気入口45をそれぞれ通って2つのチャンバ43へ引き込まれる。第1実施形態と同様に、このような空気流には、用量の粉末薬剤を計量カップから流出させてこの空気流に取り込むという効果があり、次に、この空気流は、バレル46を通過する（図5の矢印C）。図5～図7の実施形態は基本的には別々の2つの空気路を備えるため、空気流全体の半分しか各薬剤の取り込み、解凝集、及びエアロゾル化に利用できない、ということは認められるであろう。従って、低流速でも十分な細粒分（割合）を生成できるような乱空気流をエアロゾル化装置が効果的に生じさせる、ということが特に重要である。

20

【0063】

本発明の第2実施形態の性能を、以下のように調べた。

【0064】

方法

2つの製剤試験方法を用いて、空気路設計の製剤性能を調べた。様々な空気入口及び空気路タイプの初期開発段階における迅速スクリーニング試験には、ツイン・ステージ・インピンジャー（TSI：twin stage impinger）に基づいた粉末模倣試験を用いた。このTSI試験によれば、微粒子用量（FPD：fine particle dose）及び微粒子割合（FPF）を測定するのに、薬剤含有開発混合物を用いるアンダーセン・カスケード・インパクト（ACI：Andersen cascade impactor）試験をさらに最初に選択した。

30

【0065】

TSI試験に関しては、マンニトール15%（w/w）（メチレンブルー1%（w/w）を含む）と乳糖85%（w/w）との混合微粒子を用いた。ACI試験に関しては、2種類の薬剤粉末、即ち、ステロイド薬剤混合物及び気管支拡張薬剤混合物を用いた。これらの試験に用いられた計量チャンバは、用量計量部材（計量カップ）の容積が7mm³及び14mm³であった。

【0066】

40

結果

・計量用量重量及び送給用量

3つの流速それぞれにおいて、2つの装置を5回作動させることにより（測定数10）、TSI薬剤模倣試験を行った。図8は、両方の用量計量部材に対する送給用量を示している。これら2つの曲線の勾配は0.016及び0.0143mg/l/分であり、30～60l/分の範囲にわたる流速への依存度は弱いことを示している。

【0067】

吸入されたステロイド薬剤混合物に対するACI試験の結果によれば、低用量型製品及び高用量型製品の平均（相対標準偏差）作動重量がそれぞれ5.3mg（5.8%）及び10.1mg（4.8%）であることが示された。気管支拡張薬剤混合物の平均計量用量

50

重量は、5.7 mg (4.8%)であった。

【0068】

・粒度分布(FPD及びFPF)

ACI分析により、流速60 l /分における切捨て微粒子径が5 μmであるという、装置の解凝集性能が実証された。ステロイド薬剤混合物の平均FPFは、7 mm³用量計量部材では38.5%、14 mm³用量計量部材では33.5%であった。気管支拡張薬剤混合物に関しては、平均FPFは42.3%であった。

【0069】

更なる実験では、装置にわたる2、4及び6 kPaの圧力降下において空気路性能が評価された。表1は、計量質量が最も高い最も困難な混合物のデータを示していると共に、

10

【0070】

【表1】

吸入装置にわたる2、4及び6 kPaの圧力降下におけるACI平均データ

	2 kPa	4 kPa	6 kPa
FPD < 5 μm (μg)	74.2	76.2	81.0
FPF < 5 μm (%)	40.3	42.2	43.8
流速 (l /分)	39.5	54.5	69.0

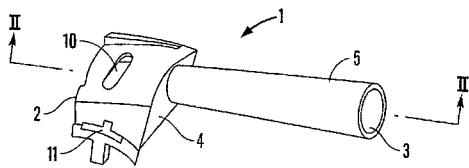
20

【0071】

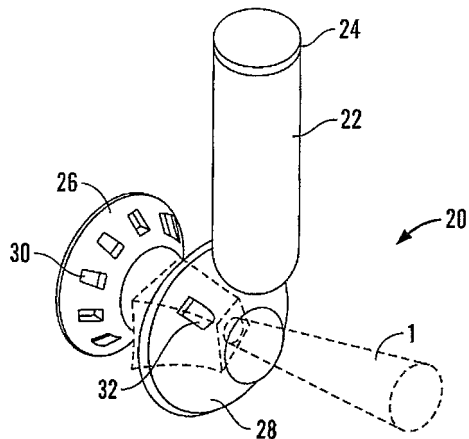
結論

この空気路は、低流速 (< 30 l /分)において乱空気流を生成することが分かった。装置にわたる2、4及び6 kPaの圧力降下及び比較的遅い流速において、この空気路は効率的で且つ流速に依存しない製剤性能をもたらすことができた。

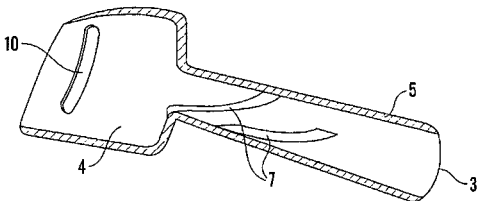
【図1】



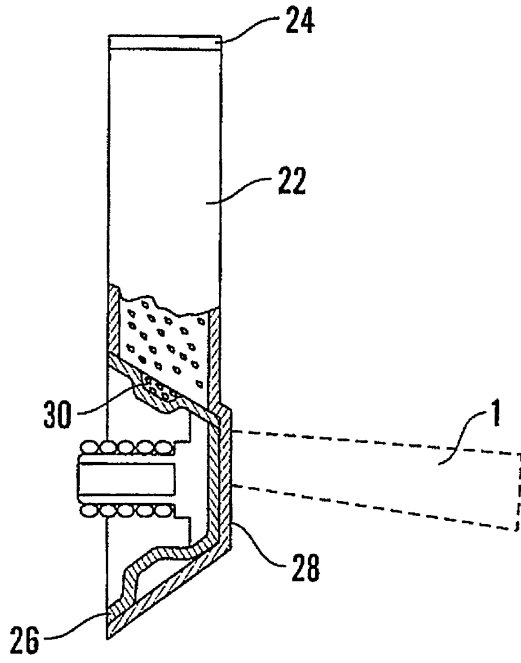
【図3】



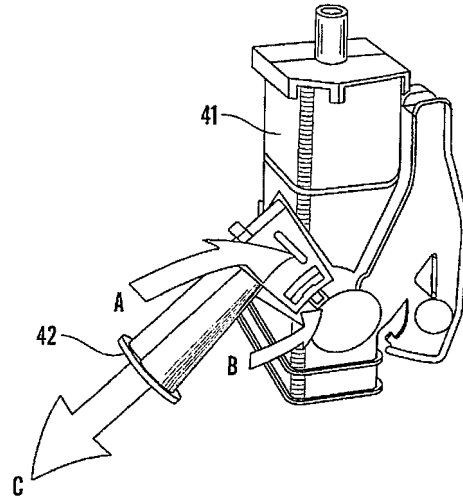
【図2】



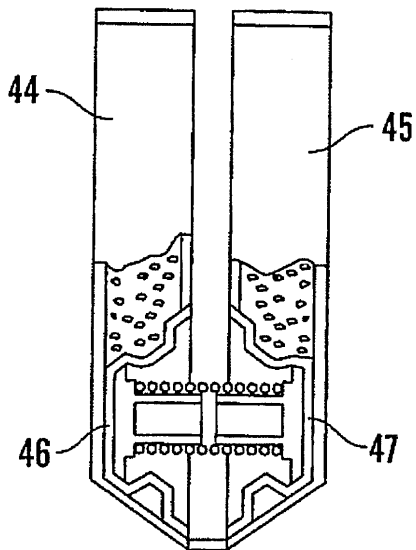
【 図 4 】



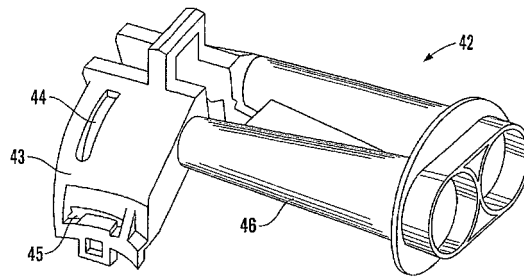
【 図 5 】



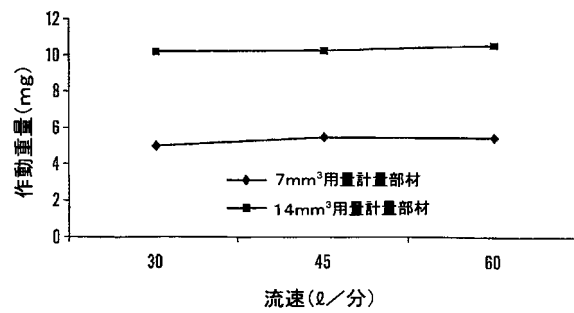
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



フロントページの続き

(31)優先権主張番号 0426910.6

(32)優先日 平成16年12月8日(2004.12.8)

(33)優先権主張国 英国(GB)

(72)発明者 ペング、ウェイドン

イギリス国 ビーエス6 6エイチエス ブリストル レッドランド コッサム ベール 37
ホール フロア フラット

(72)発明者 タウンSEND、クリストファー、アンドリュー

イギリス国 ジーエル17 0ディーワイ ゴウセスター ミッチェルディーソン エイベンホール
ロード サン ハウス 2

審査官 久郷 明義

(56)参考文献 特表平09-503928(JP,A)

特表2003-515396(JP,A)

特表平07-501231(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 15/00