

(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2005-512691

(P2005-512691A)

(43) 公表日 平成17年5月12日(2005.5.12)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 M 11/00	A 6 1 M 11/00	D 4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/12	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 31/56	A 6 1 K 31/56	
A 6 1 K 47/06	A 6 1 K 47/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-554257 (P2003-554257)
 (86) (22) 出願日 平成14年12月19日 (2002.12.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年6月21日 (2004.6.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/014588
 (87) 国際公開番号 W02003/053501
 (87) 国際公開日 平成15年7月3日 (2003.7.3)
 (31) 優先権主張番号 01130521.6
 (32) 優先日 平成13年12月21日 (2001.12.21)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 503332606
 チエシイ・ファルマセウテイシイ・エス・
 ペー・アー
 CHIESI FARMACEUTICI
 S. P. A.
 イタリア国、1-43100 パルマ、ヴ
 ィア パレルモ 26/a
 (74) 代理人 100074675
 弁理士 柳川 泰男
 (72) 発明者 デイビス、レベッカ・ジェイン
 イギリス国、バース BA1 5HF、ウ
 オルコット・パレード 18、フラット3

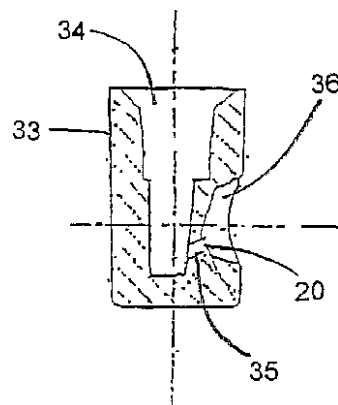
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 用量計量型吸入器

(57) 【要約】

【課題】 レーザで孔あけしたオリフィスを有する用量加圧計量型吸入器 (pMDI) のアクチュエータ、およびこれらアクチュエータを含む薬用エアロゾル溶液配合物製品を提供する。

【解決手段】 本発明は、レーザで孔をあけたオリフィスを有する用量加圧計量型吸入器 (pMDI) のアクチュエータ (2)、およびこれらアクチュエータ (2) を含む薬用エアロゾル溶液配合物製品に関する。特に、本発明は、特定寸法のレーザで孔あけしたオリフィスを有するアクチュエータ (2) を備えた pMDI s を使用して、薬剤のヒドロフルオロアルカン (HFA s) 溶液配合物の射出特性を最適化することに関する。さらに、本発明のアクチュエータ (2) は、高エタノール含量で高比率のエタノール対活性成分を有する溶液配合物の使用を可能にし、それにより溶液配合物に難溶性活性成分を使用することを可能にし、そして低揮発成分を実質的に含まない溶液配合物の使用を可能にする。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

膨張室に通じるアクチュエータオリフィス(20)を含むノズルブロック(14; 30、33)を含む用量加圧計量型吸入器のアクチュエータ(2)において、アクチュエータオリフィス径がアクチュエータオリフィス全長に渡って0.10mm乃至0.20mmの範囲にあり、かつアクチュエータオリフィス長が0.60mm乃至1.0mmの範囲にあることを特徴とするアクチュエータ。

【請求項 2】

アクチュエータオリフィス径が、0.11mm乃至0.18mm、好ましくは0.12mm乃至0.18mmの範囲にあり、そして特には0.12mm、0.14mm、0.16mmまたは0.18mmである請求項1に記載のアクチュエータ。

10

【請求項 3】

アクチュエータオリフィス長が0.60乃至0.80mmの範囲にある請求項1または2のいずれかの項に記載のアクチュエータ。

【請求項 4】

アクチュエータオリフィスがスロット形、十字形、クローバー葉形またはピーナッツ形である請求項1乃至3のいずれかの項に記載のアクチュエータ。

【請求項 5】

ノズルブロックが2個または複数個のオリフィスを含む請求項1乃至4のいずれかの項に記載のアクチュエータ。

20

【請求項 6】

ノズルブロックおよび/またはアクチュエータインサート部品が、アルミニウムまたはステンレス鋼でできている請求項1乃至5のいずれかの項に記載のアクチュエータ。

【請求項 7】

薬用エロゾル溶液配合物製品であって、用量加圧計量型吸入器を含み、該吸入器は、計量弁(3)を備え、そして活性成分、フッ化炭化水素噴射剤、補助溶剤として溶液配合物に基づき7%(w/w)以上のエタノール、ただしエタノール：活性成分の比は少なくとも20：1である、および任意に低揮発成分を0乃至0.5重量%の量で含む薬用エロゾル溶液配合物を含有するキャニスタ(1)と、請求項1乃至6のいずれかの項で規定したアクチュエータ(2)とからなる製品。

30

【請求項 8】

薬用エロゾル溶液配合物が、補助溶剤として少なくとも15%、好ましくは少なくとも20%(w/w)のエタノールを含む請求項7に記載の製品。

【請求項 9】

活性成分が、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、デクスブデソニド、シクレソニド、プロピオン酸フルチカゾンおよびプロピオン酸モメタゾンから選ばれたコルチコステロイド、もしくはホルモテロール、サルメテロールキシナホエートおよびTA2005から選ばれた₂-作用薬である請求項7または8に記載の製品。

【請求項 10】

低揮発成分が、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールおよびミリスチン酸イソプロピルからなる群より選ばれる請求項7乃至9のいずれかの項に記載の製品。

40

【請求項 11】

噴射剤が、HFA227、HFA134aおよびそれらの混合物から選ばれる請求項7乃至10のいずれかの項に記載の製品。

【請求項 12】

膨張室に通じるアクチュエータオリフィスを含むノズルブロックを含む用量加圧計量型吸入器のアクチュエータを製造する方法において、該方法が該アクチュエータオリフィスをレーザで孔あけする工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項 13】

50

方法が、請求項 1 乃至 6 のいずれかの項に記載の用量加圧計量型吸入器のアクチュエータを製造するように設計されていることを特徴とする請求項 1 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、レーザで孔をあけたオリフィスを有する用量加圧計量型吸入器 (p M D I) のアクチュエータ、およびこれらアクチュエータを含む薬用エアロゾル溶液配合物製品に関するものである。特に、本発明は、特定の寸法のレーザで孔あけしたオリフィスを有するアクチュエータを備えた p M D I s を使用して、薬剤のヒドロフルオロアルカン (H F A s) 溶液配合物の射出特性を最適化することに関する。さらに、本発明のアクチュエータは、高エタノール含量で高比率のエタノール対活性成分を有する溶液配合物の使用を可能にし、それにより溶液配合物に難溶性活性成分を使用することを可能にし、そして低揮発成分を実質的に含まない高エタノール含量の溶液配合物の使用を可能にするものである。

10

【背景技術】

【0002】

本発明に用いられるヒドロフルオロアルカン中の薬品溶液配合物は、薬用エアロゾル配合物を放出するのに適したキャニスタに詰めることができる。キャニスタは一般に、H F A 噴射剤の蒸気圧に耐えられる容器からなり、例えばプラスチック又はプラスチック被覆ガラスびん、あるいは好ましくは金属缶、例えばステンレス鋼缶またはアルミニウム缶、好ましくは陽極酸化した、ラッカー被覆および/またはプラスチック被覆 (本出願人の特許文献 1) のような有機物で被覆したステンレス鋼缶またはアルミニウム缶からなり、そしてその容器は計量弁で密閉されている。計量室を含む計量弁は、一作動当り計量した量の配合物を放出し、また弁からの噴射剤の漏れを防ぐためにガスケットを併用するように設計されている。ガスケットは、任意の好適なエラストマー材料、例えば低密度ポリエチレン、クロロブチル、黒白ブタジエン - アクリロニトリルゴム、ブチルゴムおよびネオプレンで構成することができる。特許文献 2 に記載されている熱可塑性エラストマー弁、および E P D M ゴムを含む弁が特に適している。好適な弁は、エアロゾル工業では周知の製造業者から、例えばフランスのパロワ社 (例えば、D F 1 0 、 D F 3 0 、 D F 3 1 、 D F 6 0) 、英国のベスパック p l c 社 (例えば、B K 3 0 0 、 B K 3 5 6 、 B K 3 5 7) 、および英国の 3 M - ネオテクニク (株) (例えば、商品名スプレーマイザー) から、市販されている。

20

30

【0003】

弁シール、特にガスケットシールおよび計量室周囲のシールは、とりわけ配合物の内容物がエタノールを含む場合には、内容物に不活性で内容物への抽出に耐える材料で製造されていることが好ましい。

【0004】

弁材料、特に計量室の製造材料は、とりわけ配合物の内容物がエタノールを含む場合には、内容物に不活性で内容物による変形に耐える材料で製造されていることが好ましい。計量室の製造に使用するの特に好適な材料としては、ポリエステル、例えばポリブチレンテレフタレート (P B T) およびアセタールを挙げることができ、特に P B T である。

40

【0005】

計量弁からは弁棒が延びて、アクチュエータ本体に位置して弁棒が据え付けられるノズルブロックに、計量した投与物を通すための導管として働く。

【0006】

計量室および/または弁棒の製造材料は、フッ素化されている、特に薬物堆積に耐えるための物質を含むフッ素でフッ素化されるか、あるいは含浸されていることが望ましい。

【0007】

患者の肺または鼻腔に薬を投与するための用量計量型吸入器を作製して使用するのに先

50

立って、充填された各キャニスタが好適な流路付き装置に都合よくはめ込まれる。好適な流路付き装置は例えば、弁アクチュエータと、薬が、充填されたキャニスタから計量弁を通して患者の鼻または口に放出される円筒形又は円錐形の通路、例えば吸い口アクチュエータとから構成される。

【0008】

代表的な配置(図1)では、弁棒7がアクチュエータインサート5を含むノズルブロックに据え付けられていて、アクチュエータインサート5は膨張室に通じるアクチュエータオリフィス6を含んでいる。従来の用量加圧計量型吸入器のアクチュエータは、0.25乃至0.42mmの可変アクチュエータオリフィス径と、0.30乃至1.7mmの長さを有する。別のタイプのアクチュエータでは長さも変化しうる。特許文献3には、アクチュエータオリフィス径として0.15乃至0.45mm、特に0.2乃至0.45mmの範囲が開示されている。この先行技術文献によれば、例えば0.25mm以下、特に0.22mmの小さい径を使用することが有利である。なぜならば、これによって大きなFPM(微粒子質量)および少ないのど堆積をもたらされる傾向にあるからである。さらに、0.15mmも特に適していると記述されている。しかしながら、この先行技術文献には、どのようにして0.2mm以下のアクチュエータオリフィスが得られるのかについては開示されていない。実施例しか、0.22mm、0.33mmおよび0.50mmのアクチュエータオリフィスを有するpMDIsに關与していない。よって、一般に0.2mm以下の小さいアクチュエータオリフィス径にあてはまることではあるが、先行技術は、如何にしてそのような小さいオリフィスが高精度で、すなわち厳密に制御した公差で得られるかについて答えを与えていない。

10

20

【0009】

特許文献4には、液化噴射剤および薬を含有する用量計量型吸入器用のアクチュエータが開示されている。アクチュエータは、ノズルブロックを通して延びた液体流路を有するノズルブロックを含み、液体流路は、流入口と流出口を有する内室で輪郭が定められ、流出口は、該ノズルブロックの一部内に限定され、それを通して延びた出口流路がある。出口流路には、流路の直径が0.3mmかそれ以下である狭い部分があり、狭い部分は、長さが0.5mmかそれ以下であり、そして狭い部分には任意に直径が0.3mm以下の絞りがある。特許文献4によれば、小さい径のオリフィスノズル(0.3mmかそれ以下)を使用することによって達成できる超微粒子画分をなお生じながら、直径が0.3mmかそれ以下のノズルオリフィスを使用することで一般に起こる物質堆積の増加の程度を、より大きな径のノズルで経験するレベルかそれ以下に下げることができる。これは、直径が0.3mmかそれ以下であるノズル流路の部分の長さを0.5mmかそれ以下に制限することによって達成される。

30

【0010】

特許文献5には、特に134a及びノ又は227およびエタノールなどの水素含有噴射剤を用いた無CF₃溶液配合物を使用するための、金属弁棒のある耐閉塞性用量計量弁を有する薬用エアゾル製品が開示されている。さらに、アクチュエータとエアゾル生成物とからなる用量計量型吸入器が開示されている。アクチュエータは、ノズルブロックと吸い口とからなり、ノズルブロックは、弁棒の端部を収納する開口部と、吸い口に向かって延びた開口部に連絡するオリフィスの輪郭を定め、オリフィスの直径は0.4mm以下、好ましくは約0.3mmである。

40

【0011】

用量計量型吸入器は、用いる計量室容積に応じて、一回分の作動または「押し出し」当り薬を決められた単位の投与量で、例えば押し出し当り薬25乃至250μgの範囲で放出するように設計されている。

【0012】

添付図面において、図1は、従来の用量加圧計量型吸入器を示し、キャニスタ1、アクチュエータ(駆動器)2、弁棒7のある計量弁3、経口管4、およびアクチュエータインサート5とアクチュエータオリフィス6とからなるノズルブロックから構成されている。

50

【0013】

図2、3及び4は、従来のアクチュエータのノズルブロックを示す。図3は、図2の2-2線の断面図であり、そして図4は、図3の円で囲んだ部分の拡大反転図である。

【0014】

図面に言及すれば、従来の用量加圧計量型吸入器は、薬用エアロゾル溶液配合物を含有する加圧キャニスタ1を挿入して、リップ11によってその位置を定めることができるアクチュエータの本体部分10からなる。

【0015】

本体部分10のノズルブロック14には、キャニスタ1の弁棒7を受け入れる内腔15がある。本体部分10とキャニスタ1と一緒に圧縮すると弁3が開いて、加圧下で一回分の計量した量の薬物の分散媒が放出されるようにするために、棒の端部は台座内の段16で支持されている。

10

【0016】

投与物は、ノズルブロック14内の通路17に沿って通過し、導管18（アクチュエータオリフィス長の）、例えば平行な内腔の導管を通して、放出ノズル20（アクチュエータオリフィス径の）に達し、それからアクチュエータの本体部分10の吸い口22を通過する。

【0017】

柱状の放出霧およびその中の小滴又は粒子の分散の形状と方向は、制御した投与量を患者に有効に投与することにおいて重要である。

20

【0018】

従来より、放出ノズル20は、平行側面部分24と円錐台形底面26を有するノズルブロック14の円筒状くぼみ23に位置している。患者が吸い口を噴霧物の放出に関して正しい方向で挿入し、同時にアクチュエータの本体部分10とキャニスタ1を好都合な角度で保持するために、吸い口22の軸は、アクチュエータの本体10とノズルブロック14の軸に対して約105度の鈍角で傾斜している。この形状寸法のために、円錐状くぼみはノズルブロック14の表面に対して垂直ではなく、その結果、平行側面部分24は片側がもう一方の側よりも短くなっている。

【0019】

放出ノズル20の寸法（アクチュエータオリフィス径）およびくぼみ23は、柱状放出霧が直接くぼみ23の側面に当たらないようになっている。

30

【0020】

公知の吸入器噴霧ノズルに関する課題は、導管18の寸法（アクチュエータオリフィス長）とノズル20の寸法（アクチュエータオリフィス径）を、特定の薬剤配合物とキャリア噴射剤に十分に調和させるという課題である。薬剤が異なれば、流れや分散特性も（特に、薬剤粒子が配合物に分散しているときは懸濁液間で、薬剤が配合物に完全に溶解しているときは溶液間で）異なり、そして柱形と全投与容量と柱の持続時間の間の最適な均衡を達成することは、往々にして困難なものである。

【0021】

HFAで加圧したエアロゾルの溶液配合物を放出するのに市販のアクチュエータを使用したときに、オリフィス径の0.42から0.25mmへの減少が、生じたエアロゾルの微粒子投与量（FPD）の増加を引き起こすことが開示されている（非特許文献1）。

40

【0022】

FPDは、気道内での堆積や保持に適していると考えられるエアロゾル粒子の直接の測定値となるものであるが、アンダーソン・カスケード・インパクターのフィルタに対して、ステージ3で堆積した粒子（空気動学的直径が4.7µm以下の粒子）の質量として算出される。

【0023】

エアロゾル配合物の空気動学的粒径分布は、非特許文献2に記載されている方法に従って、マルチステージ・カスケード・インパクターを用いて特徴付けられる。一般には、

50

アンダーソン・カスケード・インパクト（ACI）が利用される。各ACI板上への薬剤の堆積は、高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）によって決定される。平均計量投与量はアクチュエータとACIステージの累積堆積から算出され、平均放出投与量はACIの累積堆積から算出される。気道内での堆積や保持に適していると思われるエアロゾル粒子の直接の測定値となる、平均呼吸可能投与量（微粒子投与量、すなわちFPD）は、粒子 $4.7 \mu\text{m}$ に対応するフィルタ（AF）に対してステージ3（S3）の堆積から得られる。空気動学的直径 $1.1 \mu\text{m}$ の小さい粒子は、フィルタに対してステージ6の堆積から得られる画分に相当する。

【0024】

FPDはまた、弁渡し投与量または回収投与量（すなわち、微粒子画分：FPF_{4.7} μm またはFPF_{1.1} μm ）の百分率として表すことができる。一回分の重量は、作動の前後で各キャニスタの重さを測ることによって測定される。

10

【0025】

HFA溶液配合物は、活性成分を噴射剤に溶解するために通常は補助溶剤を含み、一般にはアルコール、特にエタノールを含んでいる。活性成分の濃度および溶解度特性に応じて、可溶化剤（例えば、エタノール）の濃度を高めることができる。大量のエタノールは、その濃度、アクチュエータオリフィスから離散するエアロゾル小滴の速度に比例して増加する。高速の小滴は、口腔喉頭気道に広がって堆積し、下方の気道に浸透する投与物（すなわち、呼吸可能画分または微粒子画分（FPF））に損害を与える。

【0026】

20

【特許文献1】国際公開第00/30608号パンフレット

【特許文献2】国際公開第92/11190号パンフレット

【特許文献3】国際公開第01/19342号パンフレット

【特許文献4】国際公開第01/58508号パンフレット

【特許文献5】国際公開第99/55600号パンフレット

【非特許文献1】ルイス D. A. (Lewis D.A.)、外著、呼吸性薬物放出6 (Respiratory Drug Delivery VI)、1998年、p. 363 - 364、

【非特許文献1】欧州薬局方 (European Pharmacopoeia)、第2版、1995年、第V.5.9.1部、P. 15 - 17

【発明の開示】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0027】

本発明の基となる技術的課題は、薬剤のヒドロフルオロアルカン（HFAs）溶液配合物の射出特性を最適化した、用量加圧計量型吸入器アクチュエータを提供することにある。特に、本発明の基となる技術的課題は、極めて効率良く噴霧でき、かつ高レベルのエタノールと高比率のエタノール対活性成分を含むHFA溶液配合物を有するアクチュエータ、すなわち、微粒子画分（すなわち、直径が $4.7 \mu\text{m}$ より小さい粒子）を少なくとも50%、好ましくは少なくとも60%、より好ましくは少なくとも70%示し、柱形霧状物と全投与容量と柱持続時間の最適な均衡を示すアクチュエータを提供することにある。さらに、物質堆積による閉塞および目詰りの問題も回避されるべきである。

40

【課題を解決するための手段】

【0028】

これらの技術的課題は、請求項1に記載のアクチュエータ、および請求項7に記載の薬用エアロゾル溶液配合物製品によって解決された。

【0029】

本発明に従って、アクチュエータオリフィスの径が、アクチュエータオリフィス全長に渡って 0.20 mm 以下、好ましくは 0.10 乃至 0.20 mm の範囲、より好ましくは 0.11 乃至 0.18 mm 、特にアクチュエータオリフィス全長に渡って 0.12 乃至 0.18 mm であり、そして特に好ましいのはアクチュエータオリフィス全長に渡って 0.12 mm 、 0.14 mm 、 0.16 mm および 0.18 mm の径である、アクチュエー

50

タを提供する。オリフィス径は、アクチュエータオリフィスの流入口と流出口で異なってもよいが、アクチュエータオリフィス全長に渡って一定の範囲内になければならない。好ましいオリフィス径の流入口/流出口組合せ(mm)は、12/18、18/12、14/18、18/14、16/18、18/16、12/16、16/12、14/16および16/14である。小さいアクチュエータオリフィス径は、レーザを用いてアクチュエータオリフィスを孔あけすることによって得られる。アクチュエータオリフィスを孔あけするのにレーザを使用することの利点としては、数ミクロンまで下げられる非常に高い精度、滑らかな内腔、厳密に制御されたテーパおよび寸法公差、10度まで下げられる入射角の孔、および最小熱損傷を挙げることができる。よって、本発明は、既存の成形技術にとって代わるものを提供し、そして作動当たり単位投与量の薬剤を厳密に制御して再現できるのに必要な、公差が厳密に制御された非常に小さいアクチュエータオリフィス径を有するpMDIアクチュエータを提供するものである。

10

【0030】

アクチュエータオリフィス径に加えて、アクチュエータオリフィス長も本発明に係る本質的な特徴である。アクチュエータオリフィスの長さは0.60mm乃至1.00mmの範囲にあることが好ましく、特に0.60mm乃至0.80mmの範囲にある。

【発明の効果】**【0031】**

特に、本発明は、特定の寸法のレーザで孔あけしたオリフィスを有するアクチュエータを備えたpMDIを使用し、薬剤のヒドロフルオロアルカン(HFA)溶液配合物の射出特性を最適化することに関する。さらに、本発明のアクチュエータは、高エタノール含量で高比率のエタノール対活性成分を有する溶液配合物の使用を可能にし、それにより溶液配合物に難溶性活性成分を使用することを可能にし、そして低揮発成分を実質的に含まない高エタノール含量の溶液配合物の使用を可能にする。

20

【発明を実施するための最良の形態】**【0032】**

例えば、オリフィス径と長さの公差が厳密に制御されたアクチュエータを製造するのに、銅蒸気レーザ(CVL)(オックスフォード・レーザーズ・リミテッド)を使用することができる。

【0033】

アクチュエータオリフィスの寸法は、ミットヨTMWF20X顕微鏡とドラム・ジェンナー・ファイバライトを用いて調べられる。

30

【0034】

本発明によれば、アクチュエータオリフィス径と長さの特定の組合せは、特に、エタノール及び/又は水含量が高くエタノール対活性成分比が高く、かつグリセロール等の低揮発成分の含量が低いか含まれない、薬物のヒドロフルオロアルカン溶液配合物と組み合わせると、アクチュエータ閉塞/装置目詰り特性が改善されたアクチュエータをもたらす。水は、補助溶剤として5重量%までの量で存在していてもよい。さらに、水の存在はある種の活性成分の化学的安定性を改善することができる。

【0035】

本発明のノズルブロックのアクチュエータオリフィス長は、ノズルブロックの設計によっては平行である外面(流出口)と内面(流入口)の間の距離を意味する。

40

【0036】

本発明によれば、活性成分、好ましくは、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、デクスブデソニド、シクレソニド、プロピオン酸フルチカゾンおよびプロピオン酸モメタゾンから選ばれるコルチコステロイド、およびホルモテロール、サルメテロールキシナホートおよびTA2005から選ばれる₂-作用薬、HFA134a、HFA227およびそれらの混合物などのフッ化炭化水素噴射剤、補助溶剤としてのエタノールを溶液配合物に基づき少なくとも7重量%、好ましくは少なくとも15重量%で20又は25重量%までかそれ以上で、かつエタノール:活性成分の比が重量で少なくとも20:1、好

50

ましくは30:1、より好ましくは少なくとも35:1で、および任意にグリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールおよびミリスチン酸イソプロピルなどの低揮発成分を溶液配合物に基づき0乃至0.5重量%の量で、含有する薬用エアロゾル溶液配合物が、計量弁を備えたキャニスタと上記に規定した本発明のアクチュエータとからなる用量加圧計量型吸入器に使用される。

【0037】

別の好ましい溶液配合物は、系統だった治療効果が生じる肺放出を利用できるような薬剤を含有する。

【0038】

上記の本発明の薬用エアロゾル溶液配合物を、上述した本発明のアクチュエータを含む用量加圧計量型吸入器に使用することは、結果として、少なくとも50%の微粒子画分、および柱形と全投与容量と柱状放出霧の持続時間の最適な均衡を示すエアロゾル化薬剤を供給する、薬用エアロゾル溶液配合物製品をもたらす。さらに、実質的に低揮発成分を含まない、すなわち0乃至約0.5重量%、好ましくは0乃至約0.3重量%、特には0乃至0.1重量%のグリセロール等の低揮発成分を含有する溶液配合物によって、物質堆積による閉塞及び目詰り問題が回避される。この種の溶液配合物の使用は結果として、MMAD(空気動学的質量中央直径) 2の粒子をもたらす。よって、本発明は、実質的に活性成分、エタノールおよび噴射剤としてのフッ化炭化水素からなる溶液配合物と組み合わせ、極めて効率良く噴霧できるアクチュエータを含む、薬用エアロゾル溶液配合物製品用の薬用エアロゾル溶液を提供する。溶液配合物中に更に別の添加剤が存在するとすれば、添加剤は噴霧された粒子のMMADに有害な影響を与えないような量でのみ存在する。

【0039】

本発明の一態様では、ノズル構造物は、ノズルブロック14にはめ込まれる別個のアクチュエータインサート部品として製造される。あるいは、またはそれに加えて、ノズルブロックは本体部分10にはめ込まれる別個の構成部品であってもよい。

【0040】

プラスチックに微細な孔をあけるのにCVLを使用することは大きな熱損傷を与えることになるので、アクチュエータインサート部品は、アルミニウムまたはステンレス鋼で作られていることが好ましい。しかしながら、本発明の一態様によれば、CVLの可視出力の振動数を二倍にすることによって、熱損傷無しにプラスチックにレーザーで孔をあけることが可能である。これは、3つの紫外波長、例えば255nm、271nmおよび289nmを発生させる。これらの紫外波長を用いて、プラスチックに熱損傷無しに高精度で孔をあけることができる。

【0041】

当該分野で知られている如何なる種類のアクチュエータにも、あるいは当該分野で知られている如何なる種類のノズル構造物にも(例えば、英国特許出願公開第2276101号及び国際公開第99/12596号に記載されているような)、レーザーで孔をあけたオリフィスを設けることができる。アクチュエータインサートまたはノズル構造物は、アルミニウムまたはステンレス鋼でできていることが好ましい。

【0042】

本発明の一態様では、当該分野で「チェシィ・ジェット部品」として知られているアルミニウム製ノズルブロックに、レーザーで孔をあけたオリフィスを設ける。図5及び6は、本発明の実施例で使用する「チェシィ・ジェット部品」の寸法を示す。図5は、T字型ノズルブロックの正面図である。図6は、図5のA-A線に沿ったノズルブロックの断面図である。「チェシィ・ジェット部品」は、本体部分10にはめ込まれる別個の構成部品である。詳細な記述については、国際特許出願第99/12596号を参照することができる。

【0043】

ノズルブロック(30)は、T字のような形状であり、装置を形作る2つの外殻に設け

られた2つの受座に収納され保持された2個のひれ(31、32)で構成された上部板と、水平な上部板より短い垂直なステム(33)とから構成されている。

【0044】

垂直なステム(33)は、加圧缶の中空棒を収納する受座が設けられたソケット(34)を含む。

【0045】

ステム(33)の肉厚部分には、ソケット(34)と装置の吸い口(22)とを、くぼみ(36)に位置するオリフィス(20)を介して連結する導管(35)が中ぐりされている。

【実施例1】

【0046】

[実施例1]

本発明の実施例では、アルミニウム製ノズルブロックのモデルとして「チェシィ・ジェット部品」を使用した。アルミニウム製ノズルブロックに一旦孔をあけ、改良型ベスパック630シリーズのアクチュエータ内に収納した。オリフィスの入口(流入口)と出口(流出口)径を調べるのに、試験部品も作って使用した。レーザの出力と焦点を調整することによって、オリフィスの先細りと末広がりを制御する。全てのアクチュエータオリフィスの寸法は、ミットヨTMWF20X顕微鏡とドラム・ジェンナー・ファイバライトを用いて調べた。

【0047】

表1は、アクチュエータオリフィス径の範囲が0.10mm乃至0.18mmで、長さが0.60mm(n=2)である寸法を示す。製造することができる各種の形状のオリフィスは、0.10乃至0.18mmの径に匹敵するオリフィス面積を持つスロット形、十字形、クローバー葉形およびピーナッツ形である。表2に、ピーナッツ形の寸法を示す。複数の孔のあいたアクチュエータオリフィスも製造した。複数孔のあいたオリフィスの寸法も表2に載せる。

【0048】

表 1：製作したオリフィス長0.60mmのアクチュエータインサートの径

オリフィス径(mm)	0.18	0.14	0.12	0.10
オリフィス長(mm)	0.60	0.60	0.60	0.60

【0049】

表 2：形作った又は複数孔のオリフィス(*孔は0.5mm間隔)を持つ製作したアクチュエータインサートの径

面積参照(mm)	0.10	0.12	0.12
オリフィス形状	ピーナッツ	2孔*	4孔*

【0050】

アルミニウムにレーザで孔をあけるのに高い精度を達成することができる。表2で、0.10mmの従来のアクチュエータに匹敵する面積を持つピーナッツ形は、2回のレーザによる孔あけで製造した。

【0051】

[実施例2]

実施例2の実験は、グリセロール有り及び無しのジプロピオン酸ベクロメタゾン(BDP)/エタノール/HFA134a配合物を、改良型ベスパックアクチュエータ(630シリーズ)に収納したアクチュエータインサートを介して、28.3L/分で作動させた

10

20

30

40

50

アンダーソン・カスケード・インパクトに放出させることで構成した。二種類の製品強度、 $50 \mu\text{g}$ / 投与量 (7% w/w エタノールを含む、無グリセロール)、および $250 \mu\text{g}$ / 投与量 (15% w/w エタノールと 1.3% w/w グリセロールを含む) を使用した。アクチュエータ、のどおよびインパクトのステージに堆積した薬物を測定した。放出された投与量、空気動学的質量中央直径 (MMAD)、幾何学的標準偏差 (GSD)、微粒子投与量 $4.7 \mu\text{m}$ (FPD $4.7 \mu\text{m}$)、および微粒子投与量 $1.1 \mu\text{m}$ (FPD $1.1 \mu\text{m}$) を算出した。FPD はまた、弁渡し投与量の % 画分として表した (FPF $4.7 \mu\text{m}$ 、FPF $1.1 \mu\text{m}$)。一回分の重量は、排出の前後で pMDI の重さを測ることにより測定した。

【0052】

表 3 a 及び 3 b に、 $250 \mu\text{g}$ BDP 配合物 (比較、グリセロール有り) と $50 \mu\text{g}$ BDP 配合物 (グリセロール無しの本発明に係る) について、全て 0.60mm 長さのレーザーで孔あけした一連のオリフィス径によって発生した霧のデータをそれぞれ示す。表 4 a 及び 4 b には、 0.30mm オリフィス長のレーザーで孔あけしたオリフィス径を用いて $250 \mu\text{g}$ と $50 \mu\text{g}$ BDP 配合物で生じた比較データをそれぞれ示す。

【0053】

【表 1】

表 3 a : BDP 250 μ g 配合物 (15%w/wエタノール、1.3%w/wグリセロールを含む) 及び
 全て0.60mm長さのレーザーで孔あけした一連のオリフィス径を用いて生じた比較データ

流入口径(mm)	0.30	0.22	0.18	0.14	0.12
長さ(mm)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
回収(μ g)	252.22	250.11	246.84	250.96	251.38
放出(μ g)	235.60	232.15	233.65	133.63	234.65
アクチュエータ(μ g)	16.63	17.94	13.17	13.88	16.74
のど(μ g)	135.47	92.06	53.38	23.65	31.24
ステージ0-2(μ g)	20.46	25.52	21.20	20.97	32.04
ステージ0-2(%)	8.11	10.2	8.59	8.36	12.75
FPD<4.7 μ m(μ g)	79.67	114.59	159.1	192.47	171.37
FPF<4.7(%)	31.59	45.82	64.45	76.69	68.17
投与量<1.1 μ m(μ g)	11.93	12.62	18.44	23.27	19.79
FPF<1.1 μ m(%)	4.73	5.04	7.47	9.27	7.87
MMAD(μ m)	2.7	2.7	2.5	2.4	2.6
GSD	2.1	1.9	1.8	1.8	1.9
一回分の平均重量	57.8 \pm 0.7	58.5 \pm 0.8	57.1 \pm 0.7	58.1 \pm 0.5	55.4 \pm 2.0

表 3 b : BDP 50 μ g 配合物 (7% w/w エタノールを含む、無グリセロール) 及び全て 0.60 mm

長さのレーザーで孔あけした一連のオリフィス径を用いて生じたデータ

流入口径(mm)	0.3	0.22	0.18*	0.14*	0.12*
長さ(mm)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
回収(μ g)	50.24	51.97	49.97	50.35	49.77
放出(μ g)	47.05	49.00	46.65	47.00	47.10
アクチュエータ(μ g)	3.23	2.95	3.33	3.39	2.66
のど(μ g)	15.49	9.07	4.45	3.50	3.01
ステージ0-2(μ g)	1.33	1.62	1.11	1.22	1.47
ステージ0-2(%)	2.65	3.12	2.22	2.42	2.95
FPD < 4.7 μ m(μ g)	30.2	38.34	41.08	42.25	42.63
FPF < 4.7 (%)	60.11	73.77	82.21	83.91	85.65
投与量 < 1.1 μ m(μ g)	14.91	19.21	24.14	27.44	24.72
FPF < 1.1 μ m(%)	29.68	36.96	48.31	54.5	49.67
MMA D (μ m)	1.1	1.1	1.0	0.9	1.0
GSD	2.0	1.9	1.9	1.9	1.9
一回分の平均重量	59.8 \pm 0.7	59.6 \pm 0.7	61.7 \pm 0.5	60.2 \pm 0.5	59.4 \pm 0.9

*: 本発明による

表 4 a : BDP 250 μ g 配合物 (15 % w/w エタノールと 1.3 % w/w グリセロールを含む) 及び全て 0.30 mm 長さのレーザで孔あけした一連のオリフィス径を用いて生じた比較データ

流入口径 (mm)	0.30	0.22	0.14	
長さ (mm)	0.3	0.3	0.3	
回収 (μ g)	265.66	261.45	254.91	
放出 (μ g)	243.05	242.80	242.65	
アクチュエータ (μ g)	22.63	18.64	12.27	10
のど (μ g)	136.75	100.16	27.58	
ステージ 0 - 2 (μ g)	23.65	31.34	22.18	
ステージ 0 - 2 (%)	8.90	11.99	8.70	
F P D < 4.7 μ m (μ g)	82.64	111.32	192.89	
F P F < 4.7 (%)	31.11	42.58	75.67	
投与量 < 1.1 μ m (μ g)	12.39	12.97	22.23	
F P F < 1.1 μ m (%)	8.66	4.96	8.72	
M M A D (μ m)	2.8	3.0	2.5	
G S D	2.2	2.1	1.8	
一回分の平均重量	58.0 \pm 1.0	58.8 \pm 0.5	57.7 \pm 0.3	20

【 0 0 5 6 】

表 4 b : BDP 50 μ g 配合物 (7 % w/w エタノールを含む、無グリセロール) 及び全て 0.30 mm 長さのレーザで孔あけした一連のオリフィス径を用いて生じた比較データ

流入口径 (mm)	0.30	0.22	0.14	
長さ (mm)	0.3	0.3	0.3	
回収 (μ g)	53.92	54.59	48.76	30
放出 (μ g)	48.70	50.45	45.25	
アクチュエータ (μ g)	5.20	4.11	3.49	
のど (μ g)	17.86	14.22	7.81	
ステージ 0 - 2 (μ g)	2.52	3.21	4.43	
ステージ 0 - 2 (%)	4.67	5.88	9.09	
F P D < 4.7 μ m (μ g)	28.34	33.06	33.03	
F P F < 4.7 (%)	52.56	60.56	67.74	
投与量 < 1.1 μ m (μ g)	14.90	15.17	21.31	
F P F < 1.1 μ m (%)	27.63	27.79	43.79	
M M A D (μ m)	1.2	1.4	1.2	40
G S D	2.4	2.3	2.9	
一回分の平均重量	58.3 \pm 0.8	60.1 \pm 0.8	59.1 \pm 5.05	

【 0 0 5 7 】

BDP 250 μ g と 50 μ g の配合物について 0.60 mm と 0.30 mm のオリフィス長のアクチュエータを用いて生じたデータは、オリフィス径が減少するにつれて F P F _{4.7 μ m}} の非常に明白な増加を示している。BDP 250 μ g 配合物が F P F _{4.7 μ m}} 76.69 % および M M A D 2.4 を与えて、最適オリフィス径 / 長が 0.14 mm / 0.60 mm であることが分かる。しかしながら、グリセロールを含まない本発明の BDP 50 μ g 配合物を用いると、最適オリフィス径 / 長 0.14 / 0.60 と 0.12 / 0.6

0で、それぞれ改善されたF P F $4.7 \mu\text{m}$ 83.91%と85.65%、および改善されたM M A D 0.9と1.0であることが分かる。F P F $4.7 \mu\text{m}$ の増加は、オリフィス径が減少するにつれてのど堆積およびM M A Dの減少に付随して起こる。アクチュエータ堆積は極僅かしか変化しない。

【0058】

オリフィス長0.60mmと0.30mmの比較は、グリセロールの存在するB D P 250 μg 配合物では違いを示さない。しかしながら、グリセロールの存在しないB D P 50 μg 配合物では、長いオリフィス長で高いF P F $4.7 \mu\text{m}$ および小さいM M A Dが達成される。0.14mm径オリフィスでは、0.60mm長さでF P F $4.7 \mu\text{m}$ 83.91%が達成され、一方0.30mmオリフィス長でF P F $4.7 \mu\text{m}$ 67.74%が達成される。

10

【0059】

要約すると、オリフィス径が0.12乃至0.18mmの範囲でオリフィス長が0.6mm乃至0.8mmである本発明のアクチュエータは、低揮発成分を実質的に含まない溶液配合物と組み合わせると、結果として柱特性（例えば、柱持続時間および微粒子画分）の最適化をもたらす。

【0060】

[実施例3]

表5a及び5bに、実施例2のB D P 250 μg と50 μg 配合物を用いてピーナッツオリフィス形状で生じたデータをそれぞれ示す。表6には、複数孔オリフィスアクチュエータインサートのデータを示す。

20

【0061】

表 5 a : B D P 250 μg 配合物を用いて生じた比較データ

形状	ピーナッツ
匹敵する面積(mm)	0.1
回収(μg)	80.14
放出(μg)	11.95
アクチュエータ(μg)	68.22
のど(μg)	3.65
ステージ0-2(μg)	1.58
ステージ0-2(%)	1.97
F P D < 4.7 μm (μg)	6.7
F P F < 4.7(%)	8.36
投与量 < 1.1 μm (μg)	2.00
F P F < 1.1 μm (%)	2.50
M M A D (μm)	(2.1)
G S D	(2.5)

30

40

【0062】

表 5 b : B D P 50 μg 配合物(2回の孔あけで作製したオリフィス)を用いて生じたデータ

形状	ピーナッツ
匹敵する面積(mm)	0.1
回収(μg)	45.12
放出(μg)	41.2
アクチュエータ(μg)	3.92

50

のど (μg)	4 . 9 2
ステージ 0 - 2 (μg)	3 . 8
ステージ 0 - 2 (%)	8 . 4 2
F P D < 4 . 7 μm (μg)	3 2 . 4 8
F P F < 4 . 7 (%)	7 1 . 9 9
投与量 < 1 . 1 μm (μg)	1 8 . 7 9
F P F < 1 . 1 μm (%)	4 1 . 6 4
M M A D (μm)	1 . 2
G S D	2 . 7

【 0 0 6 3 】

【 表 3 】

表 6 : BEP250 μ g と 50 μ g 配合物及び複数のオリフィスアークチュエータインサートを用いて生じたデータ

BDP/投与量 形状	250 μ g		50 μ g	
	2孔	4孔	2孔	4孔
匹敵する面積(mm)	0.12	0.12	0.12	0.12
回収(μ g)	225.35	204.17	48.96	45.98
放出(μ g)	207.97	180.95	46.05	43.65
アークチュエータ(μ g)	17.37	23.24	2.91	2.31
のど(μ g)	31.77	29.25	4.12	7.53
ステージ0-2(μ g)	30.42	24.58	1.97	4.34
ステージ0-2(%)	13.50	12.04	4.02	9.44
FPD<4.7 μ m(μ g)	145.79	127.10	39.97	31.81
FPF<4.7(%)	64.69	62.25	81.64	69.18
投与量<1.1 μ m(μ g)	16.11	17.26	20.64	16.07
FPF<1.1 μ m(%)	7.15	8.45	42.16	34.95
MMAD(μ m)	2.7	2.5	1.2	1.4
GSD	1.9	1.9	2.0	2.7
一回分の平均重量	52.6 \pm 3.0	47.1 \pm 4.1	59.4 \pm 0.6	56.0 \pm 1.6

10

20

30

40

50

【 0 0 6 4 】

グリセロール無しのBDP50 μ g 配合物では、グリセロール有りのBDP250 μ g 配合物に比べて良好な結果が得られた。単一オリフィス(0.14mm径)と比較すると

、二孔および四孔アクチュエータインサートではF P F $4.7 \mu m$ の更なる改善は達成されない。

【0065】

[実施例4]

表7a及び7bに、比較物として0.22mmベスパックアクチュエータを用いた、BDP 250 μg と50 μg 配合物それぞれに対するエタノール含量の効果を示す。

【0066】

アクチュエータオリフィス径0.14mm/オリフィス長0.60mm(0.14/0.60)の構造を用いて、エタノール7%、15%及び25%を含む50 μg BDP配合物で、エタノール濃度の効果について評価を行った。エタノール15%及び25%を含み、グリセロール有り及び無しの250 μg BDP配合物についても評価を行った。柱特性を目視により評価し、そして投与物発生の持続時間を鋭敏に測定した。

10

【0067】

【表 4】

表 7a: 0.14、0.6オリフィスアークチュエータインサートにおいて、グリセロール有り無しとの
BDP 250 μg 配合物の噴霧に対するエタノールの比率の効果 (*は配合物にグリ
セロールが無いことを示す) 比較用に0.22mmベスパックアークチュエータを載せた。

	ベスパック(0.22、0.7)		レーザ孔あけオリフィス(0.14、0.6)	
	15	15	25	25*
エタノール(%)				
回収(μg)	249.30	250.96	261.18	255.75
放出(μg)	231.90	237.10	238.75	238.85
アークチュエータ(μg)	18.10	13.88	22.42	16.89
のど(μg)	96.20	23.65	60.11	56.58
ステージ0-2(μg)	26.60	20.97	45.68	13.35
ステージ0-2(%)	10.60	8.36	17.49	5.22
FPD<4.7 μm (μg)	108.40	192.47	133.00	168.94
FPF<4.7(%)	43.50	76.69	50.92	66.06
投与量<1.1 μm (μg)	12.00	23.27	11.52	36.90
FPF<1.1 μm (%)	4.80	9.27	4.41	14.43
MMAD(μm)	2.9	2.4	3.3	1.8
GSD	2.0	1.8	1.9	1.9
一回分の平均重量	58.5 \pm 1.5	58.1 \pm 0.5	53.7 \pm 0.5	54.1 \pm 0.6

【 0 0 6 8 】

表 7 b : 0 . 1 4、0 . 6 オリフィスアクチュエータインサートにおいて、グリセロール無しの B D P 5 0 μ g 配合物の噴霧に対するエタノールの比率の効果、比較のために 0 . 2 2 mm ベスパックアクチュエータを載せた。

	ベスパック 0.22、0.7		レーザ孔あけオリフィス (0.14、0.6)	
エタノール (%)	7	7	15	
回収 (μ g)	49.0	50.35	48.3	
放出 (μ g)	44.9	47.0	46.2	10
アクチュエータ (μ g)	4.2	3.4	2.2	
のど (μ g)	6.7	3.5	4.9	
ステージ 0 - 2 (μ g)	0.9	1.2	1.2	
ステージ 0 - 2 (%)	1.9	2.4	2.5	
F P D < 4.7 μ m (μ g)	37.2	42.3	40.0	
F P F < 4.7 (%)	76.0	83.9	82.8	
投与量 < 1.1 μ m (μ g)	22.4	27.4	18.6	
F P F < 1.1 μ m (%)	45.8	54.5	38.4	
M M A D (μ m)	0.9	0.9	1.2	
G S D	1.9	1.9	1.8	20
一回分の平均重量	58.7 \pm 0.3	60.2 \pm 0.5	57.5 \pm 0.3	

【 0 0 6 9 】

B D P 2 5 0 μ g 配合物と 5 0 μ g 配合物においてエタノールの比率を高くした効果を評価するのに、0 . 1 4、0 . 6 0 オリフィスアクチュエータインサートを使用した。2 5 % エタノールの B D P 2 5 0 μ g 配合物であっても、得られた F P F $_{4.7 \mu m}$ 5 0 . 9 % は、1 5 % エタノール配合物と 0 . 2 2 mm 従来のベスパックアクチュエータで得られた F P F $_{4.7 \mu m}$ より高い。しかしながら、エタノール含量を増やした結果として、得られた M M A D も増加する。これは、配合物中のグリセロール（または、一般には低揮発成分）を除去するか、あるいはその比率を変えることにより修正することができる。このことは、必要ならば、配合物を操作して高薬剤負荷および有効な噴霧を達成する大きな余地を配合者に与える。さらに、このことは、エタノール含量を 7 から 1 5 % に増やしたときに、F P F $_{4.7 \mu m}$ の損失が見られない B D P 5 0 μ g の結果（グリセロール無し）によって実証されている。

【 0 0 7 0 】

[実施例 5]

アクチュエータ閉塞について評価するために、アンダーソン・カスケード・インパクト測定を 6 - 1 5 回分および 1 9 1 - 2 0 0 回分を行うことによる、通し寿命試験も行った。

【 0 0 7 1 】

表 8 に、アクチュエータ洗浄をしない通し寿命試験の結果を示す。

【 0 0 7 2 】

表8：BDP250 μ g配合物を用いた、孔あけアクチュエータインサートにおけるアクチュエータ無洗浄通し寿命試験結果【5】

	15%エタノール、1.3%グリセロール			25%エタノール		
	0.14、0.6	6-15	191-200	0.18、0.6	6-15	191-200
オリフィス回数	6-15	191-200	6-15	191-200	6-15	191-200
回収(μ g)	244.83	226.63	237.06	243.51	254.87	234.02
放出(μ g)	233.00	215.20	226.70	237.70	238.10	222.90
アクチュエータ(μ g)	11.83	11.44	10.35	5.81	16.74	11.12
のど(μ g)	25.09	32.92	41.36	65.52	56.11	55.06
ステージ0-2(μ g)	25.61	60.88	25.24	27.34	13.96	21.99
ステージ0-2(%)	10.46	26.86	10.65	11.23	5.48	9.40
F P D < 4.7 μ m(μ g)	182.30	121.39	160.10	144.84	168.06	145.85
F P F < 4.7(%)	74.46	53.56	67.54	59.48	65.94	62.32
投与量 < 1.1 μ m(μ g)	16.92	9.44	14.60	16.51	36.02	29.07
F P F < 1.1 μ m(%)	6.91	4.17	6.16	6.78	14.13	12.42
M M A D (μ m)	2.6	3.5	2.7	2.6	1.8	2.1
G S D	1.8	1.9	1.8	1.8	1.9	2.4
一回分の平均重量	55.4 \pm 0.5	55.5 \pm 1.6	55.9 \pm 0.3	55.2 \pm 0.9	54.2 \pm 0.9	52.2 \pm 0.7

【0073】

通し寿命試験は、250 μ g BDP配合物を用いて実施した。その結果から、0.14、0.6オリフィスインサートでは、噴霧の効率が缶寿命の最後に低下することが明らかである。MMADのより大きな増加も観察されている。エタノール25%を含みグリセロールを含まない配合物で得られた結果は、MMADおよびGSDの小さな増加を示している。しかしながら、缶寿命の始めと最後の間でFPF_{4.7 μ m}}の変化は見られない。0.18、0.6インサートで得られた結果は、寿命を通して効率が少ししか低下しないことを示している。

【0074】

[実施例6]

最後に、図7に、15% w/wエタノールと1.3% w/wグリセロールを含むBDP 250 μ g配合物を用いて生じた、レーザで孔あけしたアクチュエータインサートの噴霧(柱)持続時間と微粒子投与量との関係を示す。用語「(0.14、0.6)」は、アクチュエータオリフィス径が0.14 mmでオリフィス長が0.6 mmのアクチュエータを意味する。

10

【0075】

要約すると、オリフィス径の減少と長さの増加が組み合わさって微細な噴霧を生じると結論することができる。図7は、オリフィス径が減少するにつれて噴霧持続時間が増加することをはっきりと示している。0.14 mm径及び0.6 mm長のオリフィスでは、FPF_{4.7 μ m}}の損失を得ることなく、1秒を越える噴霧持続時間を生じることができる。

20

【0076】

よって、本発明により、アクチュエータオリフィスの径及び長さの変化が、霧の速度(持続時間)や微粒子特性に影響を及ぼすことが確認された。

【0077】

[実施例7]

実施例7では、アクチュエータ閉塞/装置目詰りについて、低揮発成分(LVC)有り及び無しのジプロピオン酸ベクロメタゾン(BDP、250 μ g)溶液配合物で試験を行った。

【0078】

表9は、アクチュエータ試験の結果を示す。

30

【0079】

【表 6】

表 9 : アクチュエータ閉塞に対する低揮発成分の影響 (アクチュエータオリフィス長 = 0.6 mm)

薬剤	%EtOH	%LVC	オリフィス径		アクチュエータ 材料	合格/ 不合格
			流入口 (mm)	流出口 (mm)		
BDP 250	15	グリセロール 1.3%	0.14	0.14	アルミニウム	不合格
			0.14	0.14	アルミニウム	合格

10

20

30

40

【0080】

本発明のノズルブロックのアクチュエータオリフィス長は、ノズルブロックの設計によ

50

っては平行であることが好ましい、外面（流出口）と内面（流入口）間の距離を意味する。

【0081】

表9に示した結果によれば、1.3%グリセロールの存在は、アルミニウム製で流入口と流出口のオリフィス径が0.14mmであるアクチュエータでアクチュエータ閉塞をもたらした。一方、グリセロールを含まない相当する溶液配合物は、アクチュエータ閉塞試験に合格した。

【0082】

[実施例8]

実施例8では、デクスブデソニドを17重量%エタノール中に含む溶液配合物における低揮発成分の存在の影響について、オリフィス径0.14mm及びオリフィス長0.6mmのアクチュエータで試験を行った。FPF $4.7 \mu\text{m}$ およびMMADを求めた(表10)

10

【0083】

【表 7】

表 10

薬剤投与量 (μg)	エタノール (EtOH)%	グリセロール %	オリフィス 径 mm	FPF $_{\leq 4.7\mu\text{m}}$ %	MMAD μm
デクスブデソニド 160	17	0.3	0.14	82.8	1.8
デクスブデソニド 160	17	1.3	0.14	70.1	2.9

10

20

30

40

【0084】

表 10 に示した結果によれば、低揮発成分（グリセロール）の量の増加は低い FPF $_{4.7\mu\text{m}}$ および高い MMAD をもたらす。従って、溶液配合物における低揮発成分の 0 乃至 0.5%、好ましくは 0 乃至 0.3% という低い含量は、アクチュエータの閉塞問題に関

50

して有益な効果があるのみならず、加えてF P F $4.7 \mu\text{m}$ およびM M A Dも相当に改善される。

【0085】

0.14mm径及び0.7mm長のレーザで孔あけしたオリフィスから放出された、15重量%のエタノールと2重量%の水を含む80 μg のデクスブデソニドH F A溶液配合物で、追加の結果が得られ、75%を越えるF P Fを与える。従来の0.22mmベスパックアクチュエータを供された同一の配合物は、45%のF P Fを与える。

【0086】

データは、p M D Iの使用に重要な新しい洞察を示している。高レベルのエタノールと高比率のエタノール対活性成分を含み、グリセロールのような低揮発成分を実質的に含まない配合物では、極めて効率の良い噴霧を達成することができる。15%までのエタノールを含む配合物では、噴霧効率の損失が見られない。25%のエタノールを含む配合物では、50%を越えるF P F $4.7 \mu\text{m}$ を達成することができる。これによって、難溶性の活性成分を溶液に移すのに、高エタノール含量のH F A溶液配合物に難溶性の活性成分を使用することが可能になる。従って、本発明は、本発明がなす以前には可能ではなかった、難溶性の活性成分も含む新規な溶液配合物の使用を可能にするものである。

【0087】

さらに、データは、小さい径の孔あけしたインサートを用いると、以前は肺放出に適さなかった配合物(7%以上のエタノールでエタノール対活性成分の比が少なくとも20:1、0乃至約0.5%のグリセロール)が、ずっと小さいM M A Dを有する非常に効率の良い噴霧、のど及びアクチュエータ堆積の減少を生じることができ、一方でアクチュエータ閉塞及び目詰り問題を回避できることを明らかにしている。

【0088】

本発明に従って使用することができるその他の好ましい配合物は、以下の通りである：

【0089】

配合物1：

サルメテロールキシナホエート	3mg / 缶 (~ 0.025% w/w)
エタノール	30% (w/w)
水	3% (w/w)
H F A 134a	67% (w/w)

【0090】

配合物2：

プロピオン酸フルチカゾン	15mg / 缶 (~ 0.12% w/w)
エタノール	30% (w/w)
水	3% (w/w)
H F A 134a	67% (w/w)

【0091】

配合物3：

プロピオン酸モメタゾン	6mg / 缶 (~ 0.05% w/w)
エタノール	30% (w/w)
水	3% (w/w)
H F A 134a	67% (w/w)

【0092】

50 μl と100 μl の間の容量を放出することが可能な計量弁により、配合物を作動させる。

【0093】

計量弁およびタイプの選択は、当該分野の熟練者の知識に従ってなされる。

【図面の簡単な説明】

【0094】

【図1】従来の用量加圧計量型吸入器を示す。

【図 2】従来のアクチュエータのノズルブロックを示す。

【図 3】図 2 の 2 - 2 線の断面図である。

【図 4】図 3 のまるで囲んだ部分の拡大反転図である。

【図 5】T 字型ノズルブロックの正面図である。

【図 6】図 5 の A - A 線に沿ったノズルブロックの断面図である。

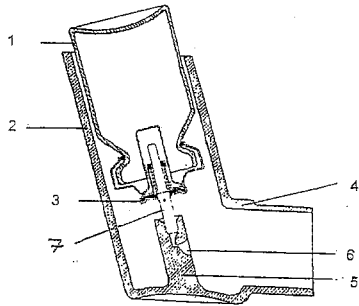
【図 7】レーザで孔あけしたアクチュエータインサートの噴霧（柱）持続時間と微粒子投与量との関係を示す。

【符号の説明】

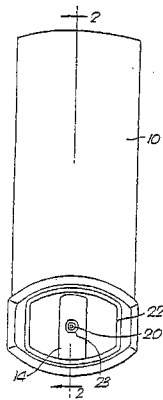
【 0 0 9 5 】

1	キャニスタ	10
2	アクチュエータ	
3	計量弁	
4	経口管	
5	アクチュエータインサート	
6	アクチュエータオリフィス	
7	弁棒	
10	アクチュエータの本体部分	
11	リブ	
14、30	ノズルブロック	
15	内腔	20
16	段	
17	通路	
18、35	導管	
20	オリフィス	
22	吸い口	
23、36	円筒状くぼみ	
24	平行側面部分	
26	円錐台形底面	
31、32	ひれ	
33	垂直ステム	30
34	ソケット	

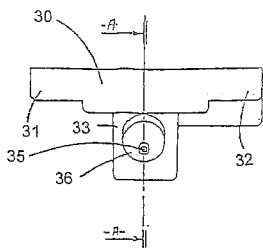
【 図 1 】



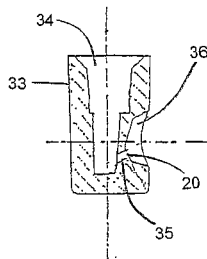
【 図 2 】



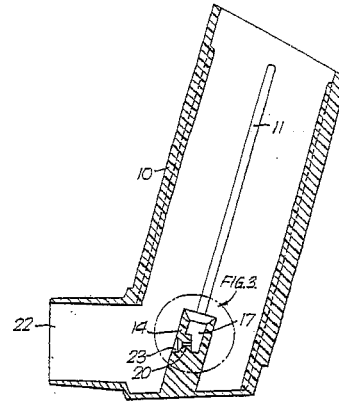
【 図 5 】



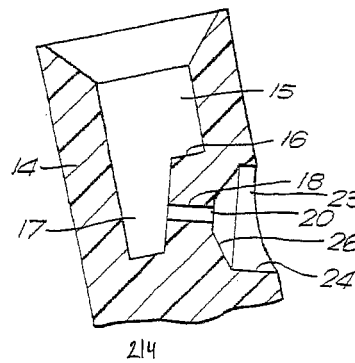
【 図 6 】



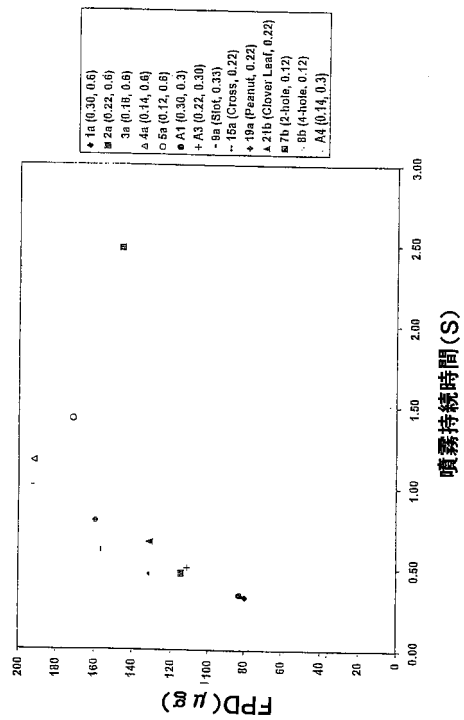
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 7 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 02/14588

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61M15/00 A61K9/00 B05B15/02		
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) IPC 7 A61M A61K B05B		
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 practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2 354 007 A (GLAXO GROUP LTD) 14 March 2001 (2001-03-14) cited in the application	1-3
Y	page 11, line 5 - line 15	7-11
X	WO 01 58508 A (GLAXO GROUP LTD ;ZHAO JUNGUO (US)) 16 August 2001 (2001-08-16) cited in the application page 1, line 17 -page 2, line 13; figure 1 page 3, line 1 - line 7 page 12, line 4 -page 13, line 14; figures 2A-6 page 15, line 17 -page 16, line 17 page 17, line 3 - line 9 page 18, line 23 - line 29	1-6, 12, 13
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *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) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
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 *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 *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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 April 2003		Date of mailing of the international search report 16/04/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Zeinstra, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intl
 onal Application No
 PCT/EP 02/14588

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 30608 A (BRAMBILLA GAETANO ;LEWIS DAVID (IT); VENTURA PAOLO (IT); GANDERTON) 2 June 2000 (2000-06-02) page 1, paragraph 1 page 11, line 6 - line 25 page 6, line 6 - line 12; examples 3-7 ---	7-11
A	GB 2 276 101 A (CSB MOULDS LTD) 21 September 1994 (1994-09-21) cited in the application page 1, line 3 -page 2, paragraph 2; figures page 4, last paragraph -page 5, paragraph 2 ---	1,5
A	WO 98 24420 A (GOODMAN MICHAEL ;BIOGLAN IRELAND R & D LTD (IE); MCCARTHY PAUL (IE) 11 June 1998 (1998-06-11) page 8, line 7 - line 10; example 6 page 9, line 4 - line 7; claims 4,12,38 ---	8-10
A	WO 01 62227 A (BRAMBILLA GAETANO ;FERRARIS ALESSANDRA (IT); LEWIS DAVID (IT); GAN) 30 August 2001 (2001-08-30) page 4, line 7 - line 9 page 8, line 23 -page 9, line 5 page 9, line 16 -page 10, line 23 page 11, line 1 -page 12, line 19; claims 3,4,6 ---	8,11
A	US 5 464 154 A (NIELSEN KENNETH A) 7 November 1995 (1995-11-07) column 22, line 3 - line 31; figures 3A-4C column 22, line 53 -column 23, line 20 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/14588

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP 02 14588

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-6

Metered dose inhaler actuator

2. Claims: 7-11

Medicinal aerosol formulation

3. Claims: 12,13

Laser drilling an actuator orifice

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int Application No
PCT/EP 02/14588

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2354007	A	14-03-2001	AU 7026800	A 17-04-2001
			CA 2317999	A1 11-03-2001
			EP 1143930	A2 17-10-2001
			FR 2798290	A1 16-03-2001
			FR 2820322	A1 09-08-2002
			WO 0119342	A2 22-03-2001
			IT RM20000491	A1 12-03-2001
			JP 2003509359	T 11-03-2003
			US 6479035	B1 12-11-2002
			WO 0158508	A
EP 1292395	A2 19-03-2003			
WO 0158508	A2 16-08-2001			
WO 0030608	A	02-06-2000	IT MI982559	A1 25-05-2000
			IT MI991712	A1 30-01-2001
			AU 1556300	A 13-06-2000
			BG 105532	A 31-12-2001
			BR 9916868	A 06-11-2001
			CA 2352484	A1 02-06-2000
			CN 1328445	T 26-12-2001
			CZ 20011834	A3 12-12-2001
			DE 29923839	U1 01-03-2001
			EE 200100276	A 16-12-2002
			WO 0030608	A1 02-06-2000
			EP 1131051	A1 12-09-2001
			HU 0104411	A2 28-03-2002
			JP 2002530156	T 17-09-2002
			NO 20012516	A 23-07-2001
			PL 348717	A1 03-06-2002
			SK 7042001	A3 06-11-2001
			TR 200101441	T2 21-08-2001
			GB 2276101	A
WO 9824420	A	11-06-1998	AU 726510	B2 09-11-2000
			AU 5402898	A 29-06-1998
			EP 1011646	A1 28-06-2000
			WO 9824420	A1 11-06-1998
			IE 970858	A2 12-08-1998
			JP 2001505171	T 17-04-2001
			NO 992677	A 15-07-1999
			NZ 336049	A 29-09-2000
			US 6413496	B1 02-07-2002
			ZA 9710923	A 02-09-1998
WO 0162227	A	30-08-2001	IT MI20000312	A1 22-08-2001
			AU 4645001	A 03-09-2001
			WO 0162227	A2 30-08-2001
			EP 1257254	A2 20-11-2002
US 5464154	A	07-11-1995	AT 155051	T 15-07-1997
			AU 692476	B2 11-06-1998
			AU 7854994	A 18-04-1995
			CA 2172951	A1 06-04-1995
			DE 69404159	D1 14-08-1997
			DE 69404159	T2 30-10-1997
			DK 721379	T3 01-09-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No
PCT/EP 02/14588

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5464154	A	EP 0721379 A1	17-07-1996
		ES 2105768 T3	16-10-1997
		GR 3024612 T3	31-12-1997
		JP 2777936 B2	23-07-1998
		JP 9503158 T	31-03-1997
		KR 185182 B1	15-04-1999
		WO 9509057 A1	06-04-1995

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/14	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 M 11/08	A 6 1 M 11/08	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ガンダートン、デビッド
イギリス国、エクセター E X 6 6 J L、チャリトン・ピショップ、"クルッキッド・チムニーズ" (番地なし)

(72) 発明者 ルイス、デビッド・アンドリュウ
イギリス国、エヌアール パース S N 1 3 9 X W、コーシャム、マーソンズ・ウエイ 3 7

(72) 発明者 ミアキン、ブライアン・ジョン
イギリス国、パース B A 2 6 D S、クレヴァートン・ダウン、オークレイ 5、サセックス・ロッジ (番地なし)

F ターム(参考) 4C076 AA12 AA24 BB03 CC04 DD35 DD37A DD41E EE23E FF68
4C086 AA02 DA10 DA12 MA05 MA13 NA10 ZA59 ZB13