

(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2006-504591

(P2006-504591A)

(43) 公表日 平成18年2月9日(2006.2.9)

(51) Int.Cl.

B65D 75/34 (2006.01)

F I

B65D 75/34

テーマコード (参考)

3E067

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)

(21) 出願番号 特願2004-548838 (P2004-548838)
(86) (22) 出願日 平成15年10月30日 (2003.10.30)
(85) 翻訳文提出日 平成17年6月10日 (2005.6.10)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2003/012159
(87) 国際公開番号 W02004/041672
(87) 国際公開日 平成16年5月21日 (2004.5.21)
(31) 優先権主張番号 0225621.2
(32) 優先日 平成14年11月2日 (2002.11.2)
(33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 397009934
グラクソ グループ リミテッド
GLAXO GROUP LIMITED
イギリス ミドルセックス ユービー6
Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
ー アベニュー グラクソ ウェルカム
ハウス (番地なし)
Glaxo Wellcome Hous
e, Berkeley Avenue G
reenford, Middlesex
UB6 ONN, Great Brita
in
(74) 代理人 100091096
弁理士 平木 祐輔

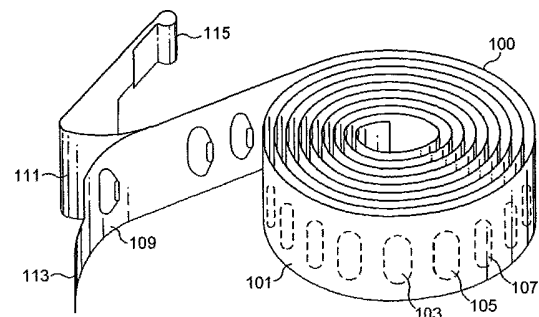
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プリスターパック形態の吸入薬剤キャリアー

(57) 【要約】

(a) 吸入薬剤をその内部に収容するためのポケットを画定するようにプリスターが形成されている基体シート；
と、

(b) プリスターの領域以外は基体シートにシール可能で、かつ、上記吸入薬剤を放出できるように基体シートから機械的に剥離可能な蓋シート；
とを含むプリスター形態の薬剤パックが提供される。上記基体シートおよび/または蓋シートは、(a) アルミニウムホイルの第1層と；(b) 厚さが10~60ミクロンのポリマー材料の第2層を含むラミネート構造を有し、その際、上記ポリマー材料は、25 で0.6 g / (100 インチ²) (24時間) (mil) より低い透湿度を有する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 吸入薬剤をその内部に収容するためのポケットを画定するようにプリスターが形成されている基体シート；と、

(b) プリスターの領域以外は基体シートにシール可能で、かつ、上記吸入薬剤を放出できるように基体シートから機械的に剥離可能な蓋シート；

とを含むプリスター形態の薬剤パックであって、

ここで、上記基体シートおよび／または蓋シートは、

(a) アルミニウムホイルの第 1 層；と、

(b) 厚さが 10～60 ミクロンのポリマー材料の第 2 層

とを含むラミネート構造を有し、上記ポリマー材料が、25 で $0.6 \text{ g} / (100 \text{ インチ}^2)$ (24 時間) (mil) より低い透湿度を有する上記プリスター形態の薬剤パック。

10

【請求項 2】

前記ポリマー材料が、ポリプロピレン；ポリエチレン；ポリ塩化ビニリデン (PVDC)；ポリクロロトリフルオロエチレン (PCTFE)；環状オレフィンコポリマー (COC)；ならびに環状オレフィンポリマー (COP) からなる群より選択される、請求項 1 に記載のプリスター形態の薬剤パック。

【請求項 3】

前記ポリマー材料が、延伸またはキャスト形態からなる群より選択される形態を有するポリプロピレンである、請求項 2 に記載のプリスター形態の薬剤パック。

20

【請求項 4】

前記ポリマー材料が、高、低もしくは中密度形態からなる群より選択される形態を有するポリエチレンである、請求項 2 に記載のプリスター形態の薬剤パック。

【請求項 5】

長さ方向に設けられた多数の個別プリスター部分を有する細長い剥離可能なプリスターストリップの形態をした、請求項 1～4 のいずれかに記載のプリスター形態の薬剤パック。

【請求項 6】

前記第 2 層のポリマー材料が、25 で $0.3 \text{ g} / (100 \text{ インチ}^2)$ (24 時間) (mil) より小さい透湿度を有する、請求項 1～5 のいずれかに記載のプリスター形態の薬剤パック。

30

【請求項 7】

前記第 2 層の厚さが、20～30 ミクロンである、請求項 1～6 のいずれかに記載のプリスター形態の薬剤パック。

【請求項 8】

前記第 2 層が、前記パックの内側層である、請求項 1～7 のいずれかに記載のプリスター形態の薬剤パック。

【請求項 9】

前記蓋シートが、少なくとも以下の連続層：(a) 紙；これが接着する (b) プラスチックフィルム；これが接着する (c) アルミニウムホイル；を含む、請求項 1～8 のいずれかに記載のプリスター形態の薬剤パック。

40

【請求項 10】

前記アルミニウムホイルにヒートシールラッカー層が設けられている、請求項 9 に記載のプリスター形態の薬剤パック。

【請求項 11】

前記プラスチックフィルム層が、ポリエステル、ポリアミド、ポリプロピレンおよび PVC からなる群より選択される材料を含む、請求項 9 または 10 のいずれかに記載のプリスター形態の薬剤パック。

【請求項 12】

前記プラスチックフィルムが、延伸ポリアミド (OPA)、延伸ポリエステル (OPET)、および延伸ポリプロピレン (OPP) から選択される材料を含む延伸プラスチックフィルム

50

である、請求項11に記載のブリスター形態の薬剤パック。

【請求項13】

前記プラスチック層が5～40 μ mの厚さを有する、請求項11または12のいずれかに記載のブリスター形態の薬剤パック。

【請求項14】

前記アルミニウム層が、15～60 μ mの厚さを有する、請求項9～13のいずれかに記載のブリスター形態の薬剤パック。

【請求項15】

前記基体シートが、少なくとも以下の連続層：(a)延伸ポリアミド(OPA)；これが接着する(b)アルミニウムホイル；これが接着する(c)25で0.6g/(100インチ²(24時間)(mil)より低い透湿度を有するポリマー材料からなる厚さ10～60ミクロンの層；を含む、請求項1～14のいずれかに記載のブリスター形態の薬剤パック。 10

【請求項16】

前記ポリマー材料が延伸ポリプロピレン(OPP)を含み、このポリマー層の厚さが20～30ミクロンである、請求項15に記載のブリスター形態の薬剤パック。

【請求項17】

前記ポリマー材料がキャストポリプロピレンを含み、このポリマー層の厚さが20～30ミクロンである、請求項15に記載のブリスター形態の薬剤パック。

【請求項18】

前記ポリマー材料が高密度ポリエチレン(HDPE)を含み、このポリマー層の厚さが35～45ミクロンである、請求項15に記載のブリスター形態の薬剤パック。 20

【請求項19】

前記ポリマー材料が低密度ポリエチレン(LDPE)を含み、このポリマー層の厚さが20～30ミクロンである、請求項15に記載のブリスター形態の薬剤パック。

【請求項20】

前記ポリマー材料がポリ塩化ビニリデン(PVDC)を含み、このポリマー層の厚さが20～30ミクロンである、請求項15に記載のブリスター形態の薬剤パック。

【請求項21】

前記ポリマー材料がポリクロロトリフルオロエチレン(PCTFE)を含み、このポリマー層の厚さが20～45ミクロンである、請求項15に記載のブリスター形態の薬剤パック。 30

【請求項22】

前記ポリマー材料が環状オレフィンコポリマー(COC)を含み、このポリマー層の厚さが20～30ミクロンである、請求項15に記載のブリスター形態の薬剤パック。

【請求項23】

前記パックの1個以上のブリスターが乾燥粉末状の吸入薬剤を含む、請求項1～22のいずれかに記載のブリスター形態の薬剤パック。

【請求項24】

前記吸入薬剤が、抗炎症薬、抗コリン作用薬、その他の β_2 -アドレナリン作用性受容体アゴニスト、抗感染薬、抗ヒスタミン薬、ならびにこれらの任意の混合物からなる群より選択される1種以上の活性薬剤を含む、請求項23に記載のブリスター形態の薬剤パック。 40

【請求項25】

前記抗炎症薬が、コルチコステロイド、NSAID、ならびにこれらの任意の混合物からなる群より選択される、請求項24に記載のブリスター形態の薬剤パック。

【請求項26】

前記コルチコステロイドが、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、6 α ,9 α -ジフルオロ-17 α -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 β -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、6 α ,9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソ-17 α -プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 β -カルボチオ酸S-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル)エステル、ベクロメタゾンエステル、フルニソリド、 50

モメタゾンエステル、トリアンシノロンアセトニド、ロフレボニド、シクレソニド、プロピオン酸ブチキソコルト、RPR-106541、およびST-126、ならびにこれらの任意の混合物からなる群より選択される、請求項25に記載のブリスター形態の薬剤パック。

【請求項27】

前記NSAIDが、ナトリウムクロモグリケート、ネドクロミルナトリウム、ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤、ロイコトリエンアンタゴニスト、ロイコトリエン合成の阻害剤、iNOS阻害剤、トリプターゼおよびエラスターゼ阻害剤、 β -2インテグリンアンタゴニスト、アデノシン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、サイトカインアンタゴニスト、サイトカイン合成の阻害剤、ならびにこれらの任意の混合物からなる群より選択される、請求項25に記載のブリスター形態の薬剤パック。

10

【請求項28】

ハウジング;と、該ハウジング内部にある請求項23~27のいずれか1項に記載のブリスター形態の薬剤パック;とを含む薬剤ディスペンサーデバイスであって、このディスペンサーデバイスは、上記薬剤パックのブリスターから吸入薬剤を投薬するための内部機構を有し、この機構は、

- a) 薬剤パックのポケットを受け入れる開口部位;
 - b) 上記開口部位に受け入れられたポケットの基体シートおよび蓋シートと連動して、基体シートと蓋シートを剥がすことにより、上記ポケットを開口する剥離手段であって、この剥離手段が、開口部位に受け入れられたポケットの蓋シートと基体シートを引き離す蓋駆動手段を含む上記剥離手段;
 - c) 使用者がこのような開口したポケットから薬剤用量にアクセスできる開口ポケットと連通するように位置するアウトレット;
 - d) 薬剤パックの個別ポケットを個々に指標付けするためのインデックス手段;
- を含む上記ディスペンサーデバイス。

20

【請求項29】

吸入薬剤を投薬するための請求項34に記載の薬剤ディスペンサーデバイスの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、肺への吸入による送達のための薬剤を収容するのに好適な剥離可能なブリスターパック形態の薬剤キャリアーに関する。

30

【発明の背景】

【0002】

肺への薬剤の送達に薬剤ディスペンサーを使用することはよく知られている。このようなディスペンサーは、一般に薬剤キャリアーが位置する本体またはハウジングを備えている。周知の吸入デバイスとして、薬剤キャリアーがブリスターパック形態(例えば、細長いブリスターストリップ)をしており、それが、多数の個別用量の粉末状薬剤を収容するものがある。使用の際には、ブリスターパックは、典型的に、ディスペンサー内に受け入れられ、指示された様式でブリスターがディスペンサーにより運搬され、こうして運ばれる個別用量の薬剤にアクセスできるようにする。このようなデバイスは通常、ブリスター内に収容される用量に個別にアクセスする作用機構を有する。周知の到達機構は、典型的に、ブリスターに穴をあける手段か、またはブリスターパックの基体シートから蓋シートを剥がす手段のいずれかを備えている。そうして、粉末状薬剤にアクセスすることができる。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

乾燥粉末状の薬剤を収容するための細長いブリスターストリップ形態の薬剤キャリアーは、適切な湿分移動特性を持っていることが望ましい。ある程度まで、このような特性の最適性は、ブリスター内に収容しようとする具体的医薬製剤の種類に左右されるが、スト

50

リップおよびそれに対して施されるシールの材料は、一般に、プリスター内に收容される薬剤への湿分進入を防止する、あるいは、少なくとも有意に遅らせることにより、湿気起因する薬剤の分解または凝集を防ぐのが有益である。プリスターパックのキャピティーへの湿分透過を低減することにより、そこに收容される薬剤の安定性を増強することが特に関心のある目標となっている。従って、改良ストリップ材料、パック形態およびシール方法の開発に努力が続けられている。

【0004】

従来の高遮断性薬剤プリスターパックは、典型的に、その蓋シートと基体シート部品のいずれにもアルミニウムホイルシートを含む。アルミニウムシートは、実質的に「ピンホール」欠陥がないように十分な厚さを有し、これにより、湿分をほとんど透過させないことから、選択される。その開発では、ラミネート形態のシートが蓋および基体シートのいずれか一方またはその両方に用いられ、このラミネートは典型的に、アルミニウムホイルと1以上のポリマー層を含む。このようなラミネートは、典型的には、プリスターポケットを備える基体シートを形成するのに「常温成形(cold form)」方法が採用される場合に用いられる。ポリマー層の材料として塩化ポリビニル(PVC)が通常用いられている。

10

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは、このようなポリマー層がプリスター内に收容される薬剤への湿分進入の主な経路として働くことをみいだした。湿分の絶対流量は、様々な因子、例えば、優勢な環境条件、ポリマー材料および薬剤自体の特性(例:吸湿性もしくは乾燥性)に応じて変動する。

20

【0006】

本発明者らは、プリスターパックのラミネートシートに使用するのに、従来品ではない特定のポリマー材料を選択することにより、プリスター内部への湿分進入を低減できることをみいだした。本発明者らはまた、従来のポリマー層より厚さの薄いポリマー層をラミネートに用いることにより、湿分進入を低減できることもみいだした。従って、これにより、プリスターパック内に收容される乾燥粉末形態薬剤の保存安定性の向上が達成される。

【0007】

さらに本発明者らは、新規のポリマー材料のいくつか、これまでより高度な酸素遮断をもたらすように作用しうることをみいだした。すなわち、新規のポリマー材料を含む層は、酸素透過を低減し、これによりプリスター内に收容される薬剤に対する酸素進入も低減するように作用する。これは、薬剤が酸化的分解を受けやすい場合、重要になる。

30

【0008】

本発明者らはまた、新規のポリマー材料のいくつか、ラミネートおよびプリスターパックの静電気関連の特性を改変するよう作用しうることもみいだした。これは、粉末状の薬剤が静電気効果のためにプリスターキャピティーの内部に付着しやすく、これによって、開口したプリスターパックから粉末を放出/送達する能力に影響を及ぼす場合、重要になる。

【発明を実施するための最良の形態】

40

【0009】

発明の概要

本発明の一形態によれば、

(a) 吸入薬剤をその内部に收容するためのポケットを画定するようにプリスターが形成されている基体シート(base sheet); と、

(b) プリスターの領域以外は基体シートにシール可能で、かつ、上記吸入薬剤を放出できるように基体シートから機械的に剥離可能な蓋シート(lid sheet);

とを含むプリスター形態の薬剤パックであって、
ここで、基体シートおよび/または蓋シートは:

(a) アルミニウムホイルの第1層; と、

50

(b) 厚さが10～60ミクロンのポリマー材料の第2層；
とを含むラミネート構造を有し、上記ポリマー材料が、25 で $0.6\text{ g} / (100\text{ インチ}^2)$ (24時間) (mil:ミル) より低い透湿度 (water vapor permeability) を有する上記パックが提供される。

【0010】

透湿度は、ASTM試験方法番号：ASTM E96-635 (E) により測定するのが好適である。

【0011】

前記ポリマー材料は、ポリプロピレン (例：延伸またはキャスト (cast) 形態；標準またはメタロセン)；ポリエチレン (例：高、低もしくは中密度形態)；ポリ塩化ビニリデン (PVDC)；ポリクロロトリフルオロエチレン (PCTFE)；環状オレフィンコポリマー (COC) 10
)；ならびに環状オレフィンポリマー (COP) からなる群より選択される材料を含むのが好適である。

【0012】

前記ポリマー材料が、ポリエチレン (例：高密度形態)、ポリプロピレンまたはポリ塩化ビニリデン (PVDC) からなる群より選択される場合には、ポリマー層を介するブリスター内部への酸素透過の低減を達成することができる。ポリマー層を介した酸素透過は、ASTM試験方法D3985-81を用いて試験することができ、この試験では、25 および50%相対湿度で酸素透過を測定する。

【0013】

薬剤キャリア (medicament carrier) は、ブリスターパック形態、特に、その長さに沿って多数の個別のブリスター部分を備えるブリスターストリップを有する。ブリスターは、四角形、円形もしくは長方形の形材をしたものなど、任意の適した形状をしていてもよい。 20

【0014】

薬剤キャリアは、それによって運搬される多数の個別 (すなわち、独立した) 薬剤用量 (medicament dose) を有し、例えば、剥離可能なブリスターストリップ、ディスク、もしくはその他の適当なブリスターパック形態をしているのが好適である。

【0015】

薬剤キャリアは、剥離可能なブリスターパック、特に、細長い形状の剥離可能なブリスターストリップの形態をしている。剥離可能なブリスターパックは、吸入薬剤をその中に収容するためのポケットを画定するようにブリスターが形成されている基体シートと、ブリスターの領域以外は基体シートに気密シールされている蓋シートとを含み、その際、上記蓋シートと基体シートを剥がして離すことにより、1個以上のポケットから吸入薬剤を放出させることができる。本明細書で用いる用語「吸入薬剤 (inhalable medicament)」とは、吸入による肺への送達に適した薬剤を意味する。 30

【0016】

基体および蓋シートは、典型的には、相互に全くシールされない前方の末端部分を除いて、全幅にわたり相互にシールする。従って、引き離し可能な基体および蓋シートの前方の末端部分がストリップの末端に位置する。

【0017】

本発明における薬剤キャリアの蓋シートおよび/または基体シートは、ラミネートの形状をしており、これは、様々な材料の多数の層を含む。 40

【0018】

その際、基体シートおよび/または蓋シートは、(a) 金属ホイル、特にアルミニウムホイルの第1層と；(b) 25 で $0.6\text{ g} / (100\text{ インチ}^2)$ (24時間) (mil) より低い透湿度を有するポリマー材の第2層とを含む。

【0019】

第2層は、低透湿度のポリマー材料からなる。透湿度は、25 で $0.6\text{ g} / (100\text{ インチ}^2)$ (24時間) (mil) より低い、25 で $0.3\text{ g} / (100\text{ インチ}^2)$ (24時間) (mil) より低いのが好ましく、これは、透湿度を測定する標準的試験方法を定義するASTM E96-635 (50

E)によって測定するのが好適である。

【0020】

基体シートおよび/または蓋シートの第2層は、一般に、薬剤キャリアパック全体の内側層である。

【0021】

前記ポリマー材料は、ポリプロピレン（延伸またはキャスト形態；標準またはメタロセン）；ポリエチレン（高、低または中密度形態）；ポリ塩化ビニリデン（PVDC）；ポリクロロトリフルオロエチレン（PCTFE）；環状オレフィンコポリマー（COC）；ならびに環状オレフィンポリマー（COP）からなる群より選択される。場合により他の材料層が存在することもある。

10

【0022】

Honeywell Inc（米国）によりアクラル（Aclar）という商標で販売されている材料は、本発明における好適なポリクロロトリフルオロエチレン（PCTFE）ポリマー材料である。好適な環状オレフィンコポリマー（COC）は、ドイツのHoechst AGによりトパズ（Topaz）の商標で販売されている。好適な環状オレフィンポリマー（COP）は、Nippon Zeon Co. Ltd（日本、東京）によりゼオノル（Zenor）の商標で販売されている。

【0023】

ポリプロピレンポリマー材料は、1種以上のメタロセン化合物を用いて、そのいずれかの側鎖基の性質を改変および/または制御する方法により製造するのが好適である。

【0024】

20

ポリマー材料の第2層の厚さは10～60ミクロンである。好ましくは、ポリマー材料の厚さは、湿分進入を低減するように最適化し、具体的には、20～30ミクロンである。

【0025】

蓋シートは、少なくとも以下の連続層：（a）紙；これが接着する（b）プラスチックフィルム；これが接着する（c）アルミニウムホイルを含む。

【0026】

アルミニウムホイルは、典型的に、基体シート材料に接着するための層（例：ヒートシールラッカー；フィルムまたは押出しコーティング）でコーティングする。

【0027】

蓋シートの層の各々の厚さは、所望の特性に応じて選択することができるが、典型的には、約5～200ミクロン、特に10～50ミクロンである。

30

【0028】

プラスチック層は、一形態では、ポリエステル（非延伸、一軸または二軸延伸）、ポリアミド、ポリプロピレンもしくはPVCから選択するのが好適である。別の形態では、プラスチックフィルムは延伸プラスチックフィルムであり、延伸ポリアミド（OPA）；延伸ポリエステル（OPET）；ならびに延伸ポリプロピレン（OPP）から選択される。プラスチック層の厚さは典型的に、5～40μm、特に12～30μmである。

【0029】

アルミニウム層の厚さは、典型的に、15～60μm、特に20～40μmである。

【0030】

40

形態によっては、紙層が、最適にはアルミニウムに貼り合わせた紙/押出し層を含む。

【0031】

一つの具体的形態では、蓋シートは、少なくとも：（a）紙；これが接着する（b）ポリエステル；これが接着する（c）アルミニウムホイル；の連続層を含み、これは基体シートに接着させるためのヒートシールラッカーでコーティングされている。各層の厚さは、所望の特性に応じて選択することができるが、典型的には、約5～200ミクロン、特に10～50ミクロンである。

【0032】

形態によっては、接着は、接着層（例：溶剤型接着剤、ここで、溶剤は有機性または水性に基づくものである）；溶剤を含まない接着層；押出しラミネート接着；もしくは熱圧

50

延の形態で達成することができる。

【0033】

別の具体的形態では、基体シートは、少なくとも以下の連続層を含む：(a) 延伸ポリアミド(OPA)；これが接着する(b) アルミニウムホイル；これが接着する(c) ポリマー材料からなる厚さ10～60ミクロンの第3層。ポリマー材料は、25 で0.6g/(100インチ²)(24時間)(mil)より低い透湿度を有する。第3層は、蓋シートと接着し、蓋シートは一般にヒートシールラッカーで処理されている。

【0034】

基体シートの各非ポリマー層の厚さは、所望の特性に応じて選択することができるが、典型的には、5～200ミクロン、特に40～60μmである。本発明によれば、ポリマー層の厚さは、湿分進入を低減するように選択し、10～60ミクロン、さらに具体的には、20～30ミクロンである。

【0035】

ポリマー材料は、ポリプロピレン(例：延伸またはキャスト形態；標準またはメタロセン)；ポリエチレン(例：高、低もしくは中密度形態)；ポリ塩化ビニリデン(PVDC)；ポリクロロトリフルオロエチレン(PCTFE)；環状オレフィンコポリマー(COC)；ならびに環状オレフィンポリマー(COP)からなる群より選択するのが好適である。場合によりその他の材料層が存在してもよい。

【0036】

1つの具体的基体シートは、以下の連続層を含む：(a) 延伸ポリアミド(OPA)；これが接着する(b) アルミニウムホイル；これが接着する(c) 延伸ポリプロピレン(OPP)。ポリマー層の厚さは、10～60ミクロン、特に20～30ミクロンである。

【0037】

別の具体的基体シートは、以下の連続層を含む：(a) 延伸ポリアミド(OPA)；これが接着する(b) アルミニウムホイル；これが接着する(c) キャストポリプロピレン。ポリマー層の厚さは、10～60ミクロン、特に20～30ミクロンである。

【0038】

さらに別の具体的基体シートは、以下の連続層を含む：(a) 延伸ポリアミド(OPA)；これが接着する(b) アルミニウムホイル；これが接着する(c) 高密度ポリエチレン(HDPE)。ポリマー層の厚さは、10～60ミクロン、特に35～45ミクロンである。

【0039】

さらに別の具体的基体シートは、以下の連続層を含む：(a) 延伸ポリアミド(OPA)；これが接着する(b) アルミニウムホイル；これが接着する(c) 低密度ポリエチレン(LDPE)。ポリマー層の厚さは、10～60ミクロン、特に20～30ミクロンである。

【0040】

さらに別の具体的基体シートは、以下の連続層を含む：(a) 延伸ポリアミド(OPA)；これが接着する(b) アルミニウムホイル；これが接着する(c) ポリ塩化ビニリデン(PVDC)。ポリマー層の厚さは、10～60ミクロン、特に20～30ミクロンである。PVDCのグレートは、一般に8～95 gsm、特に10～40 gsmである。

【0041】

さらに別の具体的基体シートは、以下の連続層を含む：(a) 延伸ポリアミド(OPA)；これが接着する(b) アルミニウムホイル；これが接着する(c) ポリクロロトリフルオロエチレン(PCTFE)。ポリマー層の厚さは、10～60ミクロン、特に20～45ミクロンである。

【0042】

さらに別の具体的基体シートは、以下の連続層を含む：(a) 延伸ポリアミド(OPA)；これが接着する(b) アルミニウムホイル；これが接着する(c) 環状オレフィンコポリマー(COC)。ポリマー層の厚さは、10～60ミクロン、特に20～30ミクロンである。

【0043】

さらに別の具体的基体シートは、以下の連続層を含む：(a) 延伸ポリアミド(OPA)

10

20

30

40

50

；これが接着する（b）アルミニウムホイル；これが接着する（c）環状オレフィンポリマー（COP）。ポリマー層の厚さは、10～60ミクロン、特に20～30ミクロンである。

【0044】

様々な周知の方法を用いて、蓋および基体シートを結合し、プリスターをシールすることができる。このような方法として、接着、高周波溶接、超音波溶接およびホットバーシールが挙げられる。

【0045】

本発明の基体シートは、通常の方法より低い温度（例えば、室温に近い温度）で実施される「常温成形」法による形成に特に適している。このような「常温成形」法は、プリスター内に収容する薬剤または医薬製剤が感熱性である（例えば、加熱すると分解または変性する）場合に、特に有用である。

10

【0046】

本発明において薬剤キャリアーを形成する一方法は、以下のステップを含む（a）第1の合わせ面を有する基体シートと、第2の合わせ面を有する蓋シートとを用意し、その際、基体シートは、周辺領域を有する少なくとも1つのプリスターを含み、このプリスターは薬剤組成物を受け取るように設計されており；（b）上記プリスターを医薬組成物で充填し；（c）基体シートを蓋シートに接着することにより、両者の間に一次シールを形成する。この薬剤キャリアーは、良好な気流（air flow）を達成する（例えば、中に収容される粉末のエアロゾル化を助ける）のであればどんな形状のものでもよく、好ましくは、実質的に細長い、もしくは実質的に円形でよい。

20

【0047】

好適には、基体シートは、第1の合わせ面に付着させた少なくとも1種の第1接着材料を含み、蓋シートは、第2の合わせ面に付着させた少なくとも1種の第2接着材料を含む。一実施形態では、第1または第2接着材料の一方または両方が、少なくとも1つのポリマー材料を含む。別の実施形態では、第1または第2接着材料の一方または両方が、剥離による引き離しを可能にする物質、例えば、ヒートシールラッカー、プラスチックフィルムもしくはコーティングを含む。

【0048】

好適な製造設備は、以下のものを含む（a）基体シートを充填場まで運搬する基体運搬装置で、該基体シートは、吸入薬剤組成物を受け入れるのに適合させた少なくとも1つのプリスターポケットを含み、該基体シートはさらに第1接着材料を含む；（b）プリスターに吸入薬剤組成物を充填するための充填装置；（c）充填した基体シート近傍に蓋シートを運搬する蓋運搬装置であり、該蓋シートは、さらに第2接着材料を含む；（d）第1および第2接着材料を接着することにより、両者間に一次シールを形成するための接着機構。

30

【0049】

使用に際し、薬剤キャリアーは、薬剤キャリアーを受け入れるためのハウジングを含む薬剤ディスペンサーにより受け入れ可能であるのが好適である。一形態では、薬剤ディスペンサーは単一形式（unitary form）を有し、ハウジングはこれと一体である。別の形態では、薬剤ディスペンサーは、再充填カセットを受け入れるように構成され、ハウジングはその再充填カセットの一部をなす。

40

【0050】

ハウジングの内部は、薬剤キャリアーをハウジング中に適切にガイドするように成形されているか、あるいは、特定のガイド装置が設けられているのが好適である。特に、ガイドによって、薬剤キャリアーが、ハウジングの内部機構（例えば、指標付けおよび開口機構（indexing and opening mechanisms））と相互作用するよう適切に配置されるのを確実にしなければならない。

【0051】

該ディスペンサーは、患者への投与（例えば、吸入により）のための薬剤キャリアーが保持する個々の吸入薬剤用量を投薬（dispensing：分配）するための内部機構を有する。こ

50

の機構は、以下に挙げるものを含むのが好適である：

- a) 薬剤キャリアーを受け入れる受け入れ手段；
- b) 上記受け入れ手段が薬剤キャリアーを受け入れると、該キャリアーから個々の薬剤用量を放出する放出手段；
- c) 上記放出手段により放出可能な薬剤用量と連通するように配置されたアウトレット；
- d) 上記薬剤キャリアーの個別薬剤用量を個々に指標付け(indexing)するインデックス手段(indexing means)。

【0052】

前記機構は、薬剤キャリアーを受け入れる受け入れ手段(receiving means)(例えば、受け入れ部位：receiving station)を含む。

10

【0053】

前記機構はさらに、上記受け入れ部位が薬剤キャリアーを受け入れると、該キャリアーから個別薬剤用量を放出する放出手段も含む。この放出手段は、典型的に、プリスターストリップから機械的に剥離する手段を備える。

【0054】

アウトレットは、上記放出手段により放出可能な個別薬剤用量と連通するように配置する。このアウトレットは、どんな好適な形状をしていてもよい。一形態では、マウスピースの形状をし、別の形態では、患者の鼻腔内に挿入するためのノズルの形状をしている。

【0055】

アウトレットは、好ましくは、単一の出口であり、これは、一般的な通気手段(例えば、通気管または一般的なマニホールド)を介して上記放出手段により放出可能な個別薬剤用量と連通する。従って、患者は、単一の出口を通じて呼吸することができ、共通の通気手段を介して放出された薬剤用量に吸気が運ばれ、これにより薬剤の吸入が可能になる。

20

【0056】

前記機構はまた、薬剤キャリアーの個別薬剤用量を個々に指標付けするためのインデックス手段も含む。この指標付けは、典型的には連続的に行なわれ、例えば、細長いキャリアーの長さに沿って順次配置された単位用量にアクセスする。

【0057】

場合により、前記薬剤ディスペンサーは、薬剤キャリアーの個別薬剤用量が上記インデックス手段により表示される毎に、計数する計数手段も備える。

30

【0058】

別の形態では、計数手段は、薬剤キャリアーの個別薬剤用量が上記インデックス手段により指標付けされる毎に、計数するように構成される。インデックス手段と計数手段は、互いに直接または間接的に(例えば、連結により)連動して、指標付け毎に計数できるようにするのが好適である。

【0059】

計数手段は、摂取すべき残りの個別用量の数または摂取した用量の数を患者に示すための表示装置を備える(もしくはこれと連絡している)のが好適である。

【0060】

好ましい形態では、前記薬剤ディスペンサーは、吸入薬剤用量を収容するための多数の個別ポケットを有する薬剤キャリアーと一緒に使用するためのディスペンサーの形態をしており、上記ポケットは、互いに固定された2つの剥離可能なシートの長さに沿って間隔をあけて位置し、両者の間に画定されており、前記ディスペンサーは上記薬剤キャリアー内に収容される薬剤用量を投薬するための内部機構を有し、上記機構は以下のものを含む：

40

- a) 薬剤キャリアーのポケットを受け入れる開口部位；
- b) 上記開口部位に受け入れられたポケットの基体シートおよび蓋シートと連動して、基体シートと蓋シートを剥がすことにより、上記ポケットを開口する剥離手段であって、この剥離手段は、開口部位に受け入れられたポケットの蓋シートと基体シートを引き離す蓋駆動手段を含む、上記剥離手段；

50

c) 使用者がこのような開口したポケットから薬剤用量にアクセスできる開口ポケットと連通するように位置するアウトレット；

d) 薬剤キャリアーの個別ポケットを個々に指標付けするためのインデックス手段。

【0061】

好適には、上記インデックス手段は、くぼみがある回転可能なインデックスホイールを含み、このインデックスホイールは前記薬剤ディスペンサーと一緒に使用する薬剤キャリアーと連動可能であり、これにより、上記くぼみが各々、前記薬剤ディスペンサーと一緒に使用するプリスターストリップの基体シートの各ポケットを受け入れる。

【0062】

本発明の別の形態によれば、少なくとも1種の薬剤キャリアーを含む（またはこれが装填された）薬剤ディスペンサーが提供される。 10

【0063】

本発明を添付の図面を参照にして説明する。

【0064】

図面の詳細な説明

図1は、本発明に従う具体的形態を有するように製造することができる薬剤キャリアー100を示す。薬剤キャリアーは、複数のポケット103、105、107を画定するフレキシブルなストリップ101を含み、ポケットの各々は、吸入することができる粉末状の薬剤の1単位用量を含む。

【0065】

上記ストリップは、プリスターがポケット103、105、107を画定するように形成される基体シート109と、プリスターの領域を除いて基体シートに気密シールされる蓋シート111とを含み、上記蓋シート111と基体シート109は剥がして離すことができる。シート109、111は、好ましくは相互に全くシールしない先端部分113、115を除いて、全幅にわたり相互にシールする。蓋111および基体109シートは、ラミネートから形成され、熱シールにより相互に接着するのが好ましい。 20

【0066】

図示したストリップ101は、ストリップ101の長さに対して横断方向に延びている細長いポケット103、105、107を有する。これは、所与のストリップ101長さに多数のポケット103、105、107を設けることができるため、好都合である。ストリップ101には、例えば、60または100個のポケットを設けることができるが、ストリップ101のポケット数は、好適であればどんな数でもよいことは理解されたい。 30

【0067】

図2では、ラミネート集成体（assembly）またはプリスターストリップ200の形態の薬剤キャリアーを下から見た図が示されている。プリスターストリップは、実質的に細長い形状をしており、その基体209に形成される複数のプリスター203、205、207を含み、これらのプリスターは、好ましくは乾燥粉末状の医薬組成物14を収容するように設計されている。各プリスター203、205、207は、好ましくは1.5～15.0 mm、さらに好ましくは1.5～8.0 mmの長さ l_1 、実際的な実施形態では、長軸に沿って測定した7.5 mmの長さ l_1 と、好ましくは1.5～10.0 mm、さらに好ましくは1.5～8.0 mmの幅 l_2 、実際的な実施形態では、短軸に沿って測定した4.0 mmの幅 l_2 を有する。 40

【0068】

図2に示す実施例では、プリスターストリップ200は、12.5 mmの幅を有する。基体209の厚さは、75～200ミクロンの範囲にある。蓋の厚さは40～100ミクロンの範囲にある。基体209と蓋（図では見えない）を合わせた厚さは、約115～300ミクロンである。プリスター203、205、207同士は、プリスターストリップ200に沿って典型的に7.5 mmの間隔を有する。各プリスター203、205、207は、有効用量の粉末、好ましくは30 mg以下の粉末、さらに好ましくは、5～25 mgの粉末、最も好ましくは約12.5 mgの粉末を含む。この粉末は、少なくとも1種の活性薬剤を含む吸入薬剤組成物である。

【0069】

好適な材料を用いて、基体209と蓋（図では見えない）を製造する。本発明によれば、基体209および／または蓋は、基体209または蓋のいずれかの少なくとも一方の合わせ面に少なくとも1種の接着材料を有するラミネート構造を含む。接着材料は、少なくとも1種のポリマー材料とヒートシールラッカー（例えば、ビニルヒートシールラッカー）を含むのが好ましい。

【0070】

図4を参照すると、プリスターパック400の蓋は多層構造をしており、以下の連続層を含む：紙425；これが接着するポリエステル427；これが接着するアルミニウムホイル429で、これはヒートシールラッカー430でコーティングされている。基体も多層構造を有し、以下の連続層を含む：延伸ポリアミド（OPA）420；これが接着するアルミニウムホイル422；これが接着する第3ポリマー層424。プリスターパック400には、乾燥粉末状の吸入薬剤414が充填されている。

【0071】

図4のプリスターパックの変種では、ポリマーが、ASTM E96-635 (E)で測定して25 で $0.6 \text{ g} / (100 \text{ インチ}^2)$ (24時間) (mil) より低い透湿度を有するという要件を満たすのであれば、異なるポリマーを基体シートの第3ポリマー層に用いてもよい。

【0072】

一つの具体的変種では、図4のプリスターパックの基体シートは、以下の構造を有する：層厚さが25ミクロンの延伸ポリアミド（OPA）420；これが接着する厚さ45ミクロンのアルミニウムホイル422；これが接着する厚さ30ミクロンのポリ塩化ビニリデン（PVDC）424であって、これはASTM E96-635 (E)で測定した透湿度が、25 で $0.6 \text{ g} / (100 \text{ インチ}^2)$ (24時間) (mil) より低い。

【0073】

別の具体的変種では、図4のプリスターパックの基体シートは、以下の構造を有する：層厚さが25ミクロンの延伸ポリアミド（OPA）420；これが接着する厚さ60ミクロンのアルミニウムホイル422；これが接着する厚さ20ミクロンの延伸ポリプロピレン424であって、これはASTM E96-635 (E)で測定した透湿度が、25 で $0.6 \text{ g} / (100 \text{ インチ}^2)$ (24時間) (mil) より低い。

【0074】

別の具体的変種では、図4のプリスターパックの基体シートは、以下の構造を有する：層厚さが25ミクロンの延伸ポリアミド（OPA）420；これが接着する厚さ60ミクロンのアルミニウムホイル422；これが接着する厚さ25ミクロンのキャストポリプロピレン424であって、これはASTM E96-635 (E)で測定した透湿度が、25 で $0.6 \text{ g} / (100 \text{ インチ}^2)$ (24時間) (mil) より低い。

【0075】

別の具体的変種では、図4のプリスターパックの基体シートは、以下の構造を有する：層厚さが25ミクロンの延伸ポリアミド（OPA）420；これが接着する厚さ60ミクロンのアルミニウムホイル422；これが接着する厚さ20ミクロンの延伸ポリプロピレン424であって、これはASTM E96-635 (E)で測定した透湿度が、25 で $0.6 \text{ g} / (100 \text{ インチ}^2)$ (24時間) (mil) より低い。

【0076】

別の具体的変種では、図4のプリスターパックの基体シートは、以下の構造を有する：層厚さが25ミクロンの延伸ポリアミド（OPA）420；これが接着する厚さ60ミクロンのアルミニウムホイル422；これが接着する厚さ25ミクロンのキャストポリプロピレン424であって、これはASTM E96-635 (E)で測定した透湿度が、25 で $0.6 \text{ g} / (100 \text{ インチ}^2)$ (24時間) (mil) より低い。

【0077】

別の具体的変種では、図4のプリスターパックの基体シートは、以下の構造：層厚さが25ミクロンの延伸ポリアミド（OPA）420；これが接着する厚さ60ミクロンのアルミニウムホイル422；これが接着する厚さ25ミクロンのポリプロピレン424を有し、該ポリプロピレ

ンは1種以上のメタロセン化合物を用いてその側鎖を制御する方法により製造され、ASTM E96-635 (E)で測定したその透湿度が25 で $0.6 \text{ g} / (100 \text{ インチ}^2)$ (24時間) (mil) より低い。

【0078】

別の具体的変種では、図4のブリスターパックの基体シートは、以下の構造を有する：層厚さが25ミクロンの延伸ポリアミド(OPA)420；これが接着する厚さ60ミクロンのアルミニウムホイル422；これが接着する厚さ40ミクロンの低密度ポリエチレン(LDPE)424であって、これはASTM E96-635 (E)で測定した透湿度が、25 で $0.6 \text{ g} / (100 \text{ インチ}^2)$ (24時間) (mil) より低い。

【0079】

別の具体的変種では、図4のブリスターパックの基体シートは、以下の構造を有する：層厚さが25ミクロンの延伸ポリアミド(OPA)420；これが接着する厚さ60ミクロンのアルミニウムホイル422；これが接着する厚さ40ミクロンの高密度ポリエチレン(HDPE)424であって、これはASTM E96-635 (E)で測定した透湿度が、25 で $0.6 \text{ g} / (100 \text{ インチ}^2)$ (24時間) (mil) より低い。

【0080】

別の具体的変種では、図4のブリスターパックの基体シートは、以下の構造を有する：層厚さが25ミクロンの延伸ポリアミド(OPA)420；これが接着する厚さ60ミクロンのアルミニウムホイル422；これが接着する厚さ20ミクロンのポリクロロトリフルオロエチレン(PCTFE)424であって、これはASTM E96-635 (E)で測定した透湿度が、25 で $0.6 \text{ g} / (100 \text{ インチ}^2)$ (24時間) (mil) より低い。具体的実施形態では、PCTFEは、Honeywell Inc. (米国)によりアクラル(Aclar)の商標で販売されているポリマー材料である。

【0081】

別の具体的変種では、図4のブリスターパックの基体シートは、以下の構造を有する：層厚さが25ミクロンの延伸ポリアミド(OPA)420；これが接着する厚さ60ミクロンのアルミニウムホイル422；これが接着する厚さ25ミクロンの環状オレフィンコポリマー(COC)424であって、透湿度が、25 で $0.6 \text{ g} / (100 \text{ インチ}^2)$ (24時間) (mil) より低い環状オレフィンコポリマー。具体的実施形態では、上記環状オレフィンコポリマー(COC)は、Hoechst AG (ドイツ)によりトパズ(Topaz)の商標で販売されている材料である。

【0082】

別の具体的変種では、図4のブリスターパックの基体シートは、以下の構造を有する：層厚さが25ミクロンの延伸ポリアミド(OPA)420；これが接着する厚さ60ミクロンのアルミニウムホイル422；これが接着する厚さ25ミクロンの環状オレフィンポリマー(COP)424であって、透湿度が、25 で $0.6 \text{ g} / (100 \text{ インチ}^2)$ (24時間) (mil) より低い環状オレフィンポリマー。

【0083】

当業者には理解されるように、本発明の範囲内で、様々な通常の接着剤を用いてラミネート層を接着することができる。このような接着剤として、限定するものではないが、シアノアクリレート、アクリル樹脂およびポリウレタンが挙げられる。

【0084】

典型的なブリスターストリップ製造方法では、各ブリスター412に医薬組成物414を充填した後、シールする。シール方法のシール温度およびその他のパラメーター(工具設備、滞留時間、シール圧力および速度を含む)は変動しうる。ヒートシール工程では、基体および蓋の対合層(例えば、PVC424とヒートシールラッカー430)を接着し、これによって、收容しようとする医薬組成物414の安全な容器を形成する。接着により、気密シールが形成されるのが理想的である。理解されるように、各ブリスター412を気密シールして、外部環境からの汚染の可能性を排除することは、製造方法の重要な事項となる。

【0085】

ブリスターストリップを接着およびシールするのに、様々な接着スキームおよびパターンが用いられてきた。図2および3に示した接着スキームおよびパターンはその例である

10

20

30

40

50

。

【0086】

図2には、プリスターストリップ200の少なくとも一面全体に実質的に均一に分布させた熱を用いて、対合する基体209と蓋表面の個別接着領域を形成する接着スキームが示されている。この接着スキーム（例えば、ジグザグ、点、チェック模様など）により様々な接着パターンを形成することができるが、この実施例ではチェック模様のグリッド216パターンを用いている。

【0087】

図2に示すように、グリッド216は、プリスター203、205、207への汚染因子および／または湿分の進入が制限され、曲がりくねった経路（矢印Mにより概略を示す）を提供する

10

。

【0088】

図3には、プリスターストリップ300の少なくとも一面全体に実質的に均一に分布させた熱を用いて、対合する基体309と蓋表面の個別接着領域を形成する別の接着スキームが示されている。この実施例では、突起状の接着パターン316を用いている。突起形状316により、プリスター303、305、307への汚染因子および／または湿分の進入が制限され、曲がりくねった経路（矢印Mにより概略を示す）が提供される。

【0089】

本発明の薬剤パックおよび関連する薬剤ディスペンサーデバイス (medicament dispenser device) は、喘息および慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、気管支炎ならびに胸部炎症などの

20

呼吸器疾患の治療を目的とする医薬製剤を投薬するのに適している。

【0090】

従って、適切な薬剤は、例えば、以下に挙げるものから選択することができる：鎮痛薬、例えば、コデイン、ジヒドロモルヒネ、エルゴタミン、フェンタニルもしくはモルヒネ；狭心症製剤、例えば、ジルチアゼム；抗アレルギー薬、例えば、クロモグリケート（例えば、ナトリウム塩の形態で）、ケトチフェンもしくはネドクロミル（例えば、ナトリウム塩の形態で）；抗感染薬、例えば、セファロsporin、ペニシリン、ストレプトマイシン、スルホナミド、テトラサイクリンおよびペンタミジン；抗ヒスタミン薬、例えば、メタピリレン；抗炎症薬、例えば、ベクロメタゾン（例えば、ジプロピオン酸エステル形態で）、フルチカゾン（例えば、プロピオン酸エステル形態で）、フルニソジド、ブデソニド、ロフレボニド、モメタゾン（例えば、フロ酸エステル形態で）、シクレソニド、トリアンシノロン（例えば、アセトニドの形態で）もしくは6 α 、9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソ-17 α -プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 β -カルボチオ酸S-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3-イル)エステル；鎮咳薬、例えば、ノスカピン；気管支拡張薬、例えば、アルブテロール（例えば、遊離塩基または硫酸塩の形態で）、サルメテロール（例えば、キシナホエートの形態で）、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール（例えば、臭化水素酸の付加塩の形態で）、フォルモテロール（例えば、フマル酸塩の形態で）、イソプレナリン、メタプロテレノール、フェニルエフリン、フェニルプロパノールアミン、ピルブテロール（例えば、酢酸塩）、レプロテロール（例えば、塩酸塩の形態で）、リミテロール、テルブタリン（例えば、硫酸塩の形態で）、イソエタリン、ツロブテロールまたは4-ヒドロキシ-7-[2-[[2-[[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]スルホニル]エチル]アミノ]エチル-2(3H)-ベンゾチアゾロン；アデノシン2aアゴニスト、例えば、2R,2R,4S,5R]-2-[6-アミノ-2-(1S-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-テトラヒドロ-フラン-3,4-ジオール（例えば、マレイン酸塩の形態で）； α_4 インテグリン阻害薬、例えば、(2S)-3-[4-({[4-(アミノカルボニル)-1-ピペリジニル]カルボニル}オキシ)フェニル]-2-[[[(2S)-4-メチル-2-{[2-(2-メチルフェノキシ)アセチル]アミノ}ペンタノイル)アミノ]プロパノイン酸（例えば、遊離酸またはカリウム塩）、利尿薬、例えば、アミノリド；抗コリン作用薬、例えば、イプロトロピウム（例えば、臭化物の形態で）、チオトロピウム、アトロピンもしくはオキシトロピウム；ホルモン、例えば、コルチゾン、ヒドロ

30

40

50

コルチゾンもしくはプレドニゾン；キサンチン、例えば、アミノフィリン、コリンテオフィリネート、リシンテオフィリネートもしくはテオフィリン；治療タンパク質およびペプチド、例えば、インスリンまたはグルカゴン；ワクチン、診断薬、ならびに、遺伝子治療薬。当業者であれば、必要に応じて、薬剤を塩（例えば、アルカリ金属またはアミン塩もしくは酸付加塩の形態）またはエステル（例えば、低級アルキルエステル）あるいは溶媒化合物（例えば、水和物）の形態で使用するにより、薬剤の活性および／または安定性を最適化することができるのは明らかであろう。

【0091】

形態によっては、薬剤は、単一治療（すなわち、単一の活性薬を含む）製剤でもよいし、組合せ治療（すなわち、複数の活性薬を含む）製剤でもよい。

10

【0092】

組合せ治療製剤の好適な薬剤または薬剤成分は、典型的には、抗炎症薬（例えば、コルチコステロイドまたはNSAID）、抗コリン作用薬（例えば、 M_1 、 M_2 、 M_1/M_2 もしくは M_3 受容体アンタゴニスト）、その他の β_2 -アドレナリン作用性受容体アゴニスト、抗感染薬（例えば、抗生物質または抗ウイルス）、ならびに抗ヒスタミン薬からなる群より選択される。あらゆる好適な組合せが考えられる。

【0093】

好適な抗炎症薬としては、コルチコステロイドおよびNSAIDが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて用いることができる好適なコルチコステロイドは、経口および吸入投与される前記コルチコステロイド、ならびに、抗炎症活性を有するそれらのプロドラッグである。その例を以下に挙げる：メチルプレドニゾン、プレドニゾン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、 $6\alpha, 9\alpha$ -ジフルオロ- 17α -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]- 11β -ヒドロキシ- 16α -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン- 17β -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、 $6\alpha, 9\alpha$ -ジフルオロ- 11β -ヒドロキシ- 16α -メチル-3-オキソ- 17α -プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン- 17β -カルボチオ酸S-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル)エステル、ベクロメタゾンエステル（例えば、 17 -プロピオン酸エステルまたは $17,21$ -ジプロピオン酸エステル）、ブデソニド、フルニソリド、モメタゾンエステル（例えば、フロ酸エステル）、トリアンシノロンアセトニド、ロフレボニド、シクレソニド、プロピオン酸ブチキソコルト、RPR-106541、ならびにST-126。好ましいコルチコステロイドとして、プロピオン酸フルチカゾン、 $6\alpha, 9\alpha$ -ジフルオロ- 11β -ヒドロキシ- 16α -メチル- 17α -[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン- 17β -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、ならびに $6\alpha, 9\alpha$ -ジフルオロ- 17α -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]- 11β -ヒドロキシ- 16α -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン- 17β -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、さらに好ましくは、 $6\alpha, 9\alpha$ -ジフルオロ- 17α -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]- 11β -ヒドロキシ- 16α -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン- 17β -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル。

20

30

【0094】

好適なNSAIDとしては、以下のものが挙げられる：クロモリナトリウム、ネドクロミルナトリウム、ホスホジエステラーゼ（PDE）阻害剤（例えば、テオフィリン、PDE4阻害剤もしくは混合PDE3/PDE4阻害剤）、ロイコトリエンアンタゴニスト、ロイコトリエン合成の阻害剤、iNOS阻害剤、トリプターゼおよびエラスターゼ阻害剤、 β_2 -インテグリンアンタゴニストならびにアデノシン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト（例えば、アデノシン2aアゴニスト）、サイトカインアンタゴニスト（例えば、ケモカインアンタゴニスト）もしくはサイトカイン合成の阻害剤。好適なその他の β_2 -アドレナリン作用受容体アゴニストとして、サルメテロール（例えば、キシナホエート）、サルブタモール（例えば、硫酸塩もしくは遊離塩基）、ホルメテロール（例えば、フマル酸塩）、フェノテロールもしくはテルブタリンおよびそれらの塩。

40

【0095】

好適なホスホジエステラーゼ4（PDE4）阻害剤には、PDE4酵素を阻害することが知られ

50

ている化合物、もしくはPDE4阻害剤として作用することがみいだされた化合物、ならびに、PDE4阻害剤だけである化合物が含まれるが、PDE4と一緒にPDEファミリーの他のメンバーも阻害する化合物は含まれない。一般に、高親和性のロリプラムに結合するPDE4触媒形態の IC_{50} を低親和性のロリプラムに結合する形態の IC_{50} で割った IC_{50} 比が約0.1以上であるPDE4阻害剤を用いるのが好ましい。本発明の開示の目的ために、低親和性のRおよびSロリプラムに結合するcAMP触媒部位は、「低親和性」結合部位(LPDE 4)と称し、他方の高親和性のロリプラムに結合する触媒部位の形態は「高親和性」結合部位(HPDE 4)と称する。

【0096】

用語「HPDE4」を、ヒトPDE4を指すのに用いられる「hPDE4」と混同してはならない。

10

【0097】

IC_{50} 比を決定する方法は、米国特許第5,998,428号に記載されている(この文献は、参照として本明細書にその全文を組み込むものとする)。また、これ以外に、上記アッセイが記載されたPCT出願WO 00/51599も参照されたい。

【0098】

好適なPDE4阻害剤には、有益な治療比を有する化合物、すなわち、酵素が低親和性のロリプラムに結合する形態である場合、cAMP触媒活性を優先的に阻害することによって、高親和性のロリプラムに結合する形態の阻害と明らかに関連する副作用を低減する化合物が含まれる。別の言い方をすれば、好ましい化合物は、高親和性のロリプラムに結合するPDE4触媒形態の IC_{50} を低親和性のロリプラムに結合する形態の IC_{50} で割った IC_{50} 比が約0.1

20

【0099】

この標準をさらに詳述すると、PDE4阻害剤は、約0.1以上の IC_{50} 比を有し、この比は、基質として $1\mu M$ [3H]-cAMPを用いて低親和性のロリプラムに結合する形態のPDE4触媒活性を阻害する IC_{50} 値に対する、高親和性のロリプラムに結合するPDE4の形態との $1\mu M$ の [3H]R-ロリプラムの結合と競合する IC_{50} 値の比である。

【0100】

最も好適なものは、0.5以上の IC_{50} 比を有するPDE4であり、特に1.0以上の比を有する化合物である。好ましい化合物を以下に挙げる：シス4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オンおよびシス-[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オル]；これらは、低親和部位に優先的に結合し、0.1以上の IC_{50} 比を有する化合物の例である。

30

【0101】

その他の好適な薬剤化合物として、以下のものが挙げられる：米国特許第5,552,433号に開示されたシス4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]シクロヘキサン-1-カルボン酸(シクロマラストとしても知られる)、ならびにその塩、エステル、プロドラッグもしくは物理的形態；エルビオンからのAWD-12-281(Hofgen, N.ら、15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98; CAS参照番号24758 4020-9)；NCS-613 (INSERM)という名称の9-ベンジルアデニン誘導体；Chiroscience and Schering-PloughからのD-4418；CI-1018(PD-168787)と同定され、Pfizerに属するベンゾジアゼピンPDE4阻害剤；W099/16766にKyowa Hakkoが開示したベンゾジオキソール誘導体；Kyowa HakkoからのK-34；NappからのV-11294A(Landells, L.J.ら、Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2 393)；ロフルミラスト(CAS参照番号162401-32-3)およびByk-Guldenからのフトラジノン(W099/47505、この文献の開示内容は、参照として本明細書に組み込む)；プマフェントリン、Byk-Gulden(現在のAltana)により製造および公開された混合PDE3/PDE4阻害剤である(-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-エトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-2-メチルベンゾ[c][1,6]ナフチリジン-6-イル]-N,N-ジイソプロピルベンザミド；Almirall-P

40

50

【0110】

特に好適な抗ヒスタミン薬として、メタピリレンおよびロラタジンがある。

【0111】

組合せ製剤に関して、共製剤化適合性(co-formulation compatibility)は一般に周知の方法により実験に基づいて決定するが、これは、選択した薬剤ディスペンサー作用のタイプに左右される。

【0112】

組合せ製剤の薬剤成分は、抗炎症薬（例えば、コルチコステロイドまたはNSAID）、抗コリン作用薬（例えば、 M_1 、 M_2 、 M_1 / M_2 もしくは M_3 受容体アンタゴニスト）、その他の β_2 -アドレナリン作用性受容体アゴニスト、抗感染薬（例えば、抗生物質または抗ウイルス）
10、ならびに抗ヒスタミン薬からなる群より選択するのが好適である。あらゆる好適な組合せが考えられる。

【0113】

好適には、共製剤化適合性成分は、 β_2 -アドレナリン作用受容体アゴニストおよびコルチコステロイドを含み、共製剤化非適合性成分は、PDE-4阻害剤、抗コリン作用薬もしくはそれらの混合物を含む。 β_2 -アドレナリン作用受容体アゴニストは、例えば、サルブタモール（例えば、遊離塩基もしくは硫酸塩の形態で）またはサルメテロール（例えば、キシナホエート塩の形態で）、もしくはホルモテロール（例えば、フマル酸塩の形態で）
20でよい。コルチコステロイドは、例えば、ベクロメタゾンエステル（例えば、ジプロピオン酸エステル）またはフルチカゾンエステル（例えば、プロピオン酸エステル）もしくはブデソニドでよい。

【0114】

一例では、共製剤化適合性成分は、プロピオン酸フルチカゾンおよびサルメテロール、もしくはそれらの塩（特に、キシナホエート塩）を含み、共製剤化非適合性成分は、PDE-4阻害剤、抗コリン作用薬（例えば、臭化イプラトプロピウムまたは臭化チオトロピウム）
もしくはそれらの混合物を含む。

【0115】

別の実施形態では、共製剤化適合性成分は、ブデソニドおよびホルモテロール（例えば、フマル酸塩）を含み、共製剤化非適合性成分は、PDE-4阻害剤、抗コリン作用薬（例えば、臭化イプラトプロピウムまたは臭化チオトロピウム）
30もしくはそれらの混合物を含む。

【0116】

一般に、肺の気管支または肺胞領域への送達に適した粉末薬剤粒子は、10マイクロメートルより小さい、好ましくは6マイクロメートルより小さい空気力学的直径を有する。気道の他の部分、例えば、鼻腔、口内もしくは咽喉に送達したい場合には、上記以外の大きさの粒子を用いてもよい。薬剤は、純粋薬物として送達することもできるが、さらに好適には、吸入に適した賦形剤（担体）と一緒に薬剤を送達するのが好ましい。好適な賦形剤として、有機賦形剤、例えば、多糖（すなわち、デンプン、セルロースなど）、ラクトース、グルコース、マニトール、アミノ酸、およびマルトデキストリン、ならびに、炭酸カルシウム
40もしくは塩化ナトリウムのような無機賦形剤が挙げられる。ラクトースは、好ましい賦形剤である。

【0117】

粉末状の薬剤および／または賦形剤は、通常の方法、例えば、超微粉碎、微粉碎もしくは篩い分けにより製造することができる。加えて、特定の密度、粒度範囲、もしくは特徴を有する薬剤および／または賦形剤粉末を作製することもできる。粒子は、活性薬剤、界面活性剤、壁形成材料、もしくは当業者が望ましいとみなすその他の成分を含んでもよい。
。

【0118】

賦形剤は、例えば、添加、共沈殿などの周知の方法により薬剤に含有させることができる。賦形剤と薬剤のブレンドは、典型的に、ブレンドを用量に正確に計量および分散でき
50

るように製剤化する。標準ブレンドは、例えば、50マイクログラムの薬剤と混合した13,000マイクログラムのラクトースを含み、賦形剤対薬剤の比は、260：1である。賦形剤対薬剤の比が100：1～1：1の投与ブレンドを用いることができる。しかし、賦形剤対薬剤の比が非常に低いと、薬剤用量の再現性が変動しやすくなる可能性がある。

【0119】

本発明の薬剤パックおよびディスペンサーデバイスは、呼吸器疾患、例えば、肺および気管支の疾患（喘息および慢性閉塞性肺疾患（COPD）を含む）の治療を目的とする薬剤を投薬するのに適した一形態をしている。別の実施形態では、本発明は、薬剤の全身循環による治療を必要とする状態、例えば、片頭痛、糖尿病、痛みの軽減（例：モルヒネ吸入）の治療のための薬剤を投薬するのに適している。

10

【0120】

従って、本発明に従う呼吸器疾患（例えば、喘息およびCOPDなど）の治療を目的とする薬剤パックおよびディスペンサーデバイスの使用が提供される。あるいは、本発明は、例えば、喘息およびCOPDのような呼吸器疾患を治療する方法であって、本発明の薬剤パックまたはディスペンサーデバイスから本明細書に記載したような有効量の医薬剤の吸入による投与を含む方法を提供する。

【0121】

いうまでもなく、治療効果を達成するのに必要な特定の薬剤化合物または薬学的に許容される塩、溶媒化合物もしくは生理学的に機能的なその誘導体の量は、具体的化合物、投与経路、治療中の被験者、ならびに治療しようとする具体的障害または疾患に応じて変動する。本発明における呼吸器疾患の治療のための薬剤は、例えば、0.0005 mg～10 mg、好ましくは、0.005 mg～0.5 mgの用量での吸入により投与することができる。成人に対する用量は、一般に、1日当たり0.0005 mg～100 mg、好ましくは、0.01 mg～1 mgの範囲である。

20

【0122】

本発明の開示内容は、説明を目的とするにすぎず、本発明には、変更、変種および改善も含まれる。

【0123】

以上の記載内容およびクレームを含む本発明の出願は、後続するすべての出願に対する優先権の根拠として用いることができる。このような後続出願のクレームが、そこに記載される特徴または特徴の組合せに関する場合もある。それらは、製品、方法もしくは使用クレームに関する形態をし、限定するものではないが、例えば、添付の1以上のクレームを含むこともあるであろう。

30

【図面の簡単な説明】

【0124】

【図1】本発明に従う使用に好適な形態をした薬剤キャリアーの形状の斜視図を示す。

【図2】本発明に従う使用に好適な形態をした薬剤キャリアーの形状の平面図を示す。

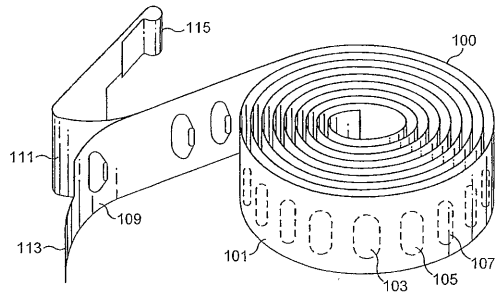
【図3】本発明に従う使用に好適な形態をした別の薬剤キャリアーの形状の平面図を示す。

。

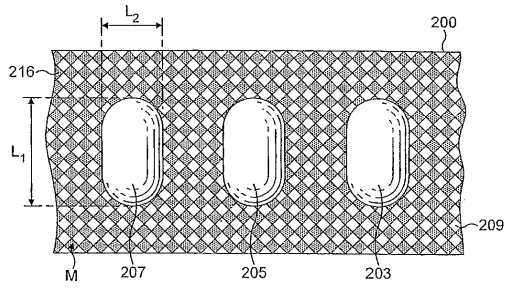
【図4】本発明に従うラミネート形態の薬剤キャリアーの形状の側断面図を示す。

40

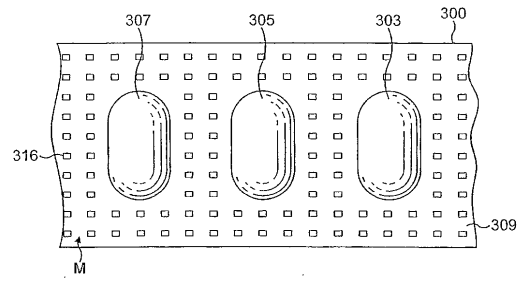
【図 1】



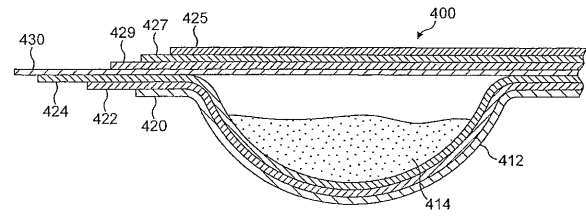
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/12159

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 B65D75/34 B32B15/08 A61J1/03		
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 B65D B32B A61J		
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) EP0-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 337 113 B1 (PASBRIG ERWIN ET AL) 8 January 2002 (2002-01-08)	1-7, 16-19, 23-27
Y	column 1, line 13 - column 2, line 10 column 3, line 4 - line 24 examples 1,2 column 7, line 59 - column 8, line 44 ---	15, 20-22
X	EP 0 646 367 A (SCHERER LTD R P) 5 April 1995 (1995-04-05)	1, 2, 5, 8-11, 14
Y	column 3, line 2 - line 46; figure 4 ---	12
Y	EP 0 845 350 A (ALUSUISSE LONZA SERVICES AG) 3 June 1998 (1998-06-03) claims 1-12 ---	12
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ 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 22 April 2004		Date of mailing of the international search report 13. 05. 2004
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 Bevilacqua, V

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12159

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 270 869 B1 (BREITLER HANS PETER ET AL) 7 August 2001 (2001-08-07) column 1, line 35 - column 2, line 30 column 5, line 39 - column 6, line 40 ---	15,20,22
Y	US 5 139 878 A (LONG THOMAS C ET AL) 18 August 1992 (1992-08-18) column 8, line 31 - line 50; example 2 ---	21
A	US 5 589 275 A (BREITLER HANS P ET AL) 31 December 1996 (1996-12-31) column 2, line 29 - line 51 column 4, line 24 ---	
A	EP 1 038 792 A (PROCTER & GAMBLE) 27 September 2000 (2000-09-27) column 9, line 2 - line 25 ---	
A	US 5 469 968 A (MATTHEWS GENE C ET AL) 28 November 1995 (1995-11-28) column 5, line 56 - column 6, line 37; figure 5 -----	8-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/12159**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.:
1-27
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 03/ 12159

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. Claims: 1-7,15-27

a blister form medicament pack comprising a base sheet in which blisters are formed to define pockets therein and a lid sheet which is sealable to the base sheet and peelable from the base sheet wherein the base sheet or the lid sheet have a laminate structure comprising a first layer of aluminium foil and a second layer made of one of many possible polymeric materials having optimized thickness in order to achieve low water vapour permeability

2. Claims: 8-14

a blister form medicament pack comprising a base sheet in which blisters are formed to define pockets therein and a lid sheet which is sealable to the base sheet and peelable from the base sheet wherein the base sheet or the lid sheet have a laminate structure comprising a first layer of aluminium foil and a second layer made of a polymeric material whereby the lid sheet has a particular layer composition

3. Claims: 28,29

A medicament dispenser housing a known blister medicament pack and a plurality of mechanical components, and its use

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/12159

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6337113	B1	08-01-2002	CH 689799 A5	30-11-1999
			AU 7488796 A	19-06-1997
			CA 2237996 A1	05-06-1997
			WO 9719811 A1	05-06-1997
			DE 59610246 D1	24-04-2003
			EP 0863812 A1	16-09-1998
			JP 2000502014 T	22-02-2000
			US 2002041943 A1	11-04-2002
			ZA 9609799 A	09-07-1997
EP 0646367	A	05-04-1995	US 5343672 A	06-09-1994
			EP 0646367 A2	05-04-1995
			GR 3023853 T3	30-09-1997
			AT 153530 T	15-06-1997
			AT 165730 T	15-05-1998
			AU 677030 B2	10-04-1997
			AU 5654594 A	22-06-1994
			BR 9305805 A	18-02-1997
			CA 2129254 A1	09-06-1994
			CN 1089829 A ,B	27-07-1994
			DE 69311109 D1	03-07-1997
			DE 69311109 T2	25-09-1997
			DE 69318429 D1	10-06-1998
			DE 69318429 T2	03-09-1998
			EP 0710101 A1	08-05-1996
			ES 2102143 T3	16-07-1997
			ES 2118368 T3	16-09-1998
			FI 943537 A	27-07-1994
			WO 9412142 A1	09-06-1994
			HK 1007489 A1	16-04-1999
			HK 1013245 A1	12-05-2000
			HU 69435 A2	28-09-1995
			JP 2796578 B2	10-09-1998
			JP 8187271 A	23-07-1996
			JP 2568479 B2	08-01-1997
			JP 7508676 T	28-09-1995
			KR 227315 B1	01-11-1999
			NO 942805 A	28-07-1994
			NZ 258600 A	21-12-1995
			US 5729958 A	24-03-1998
EP 0845350	A	03-06-1998	EP 0845350 A1	03-06-1998
			CA 2221426 A1	29-05-1998
US 6270869	B1	07-08-2001	CA 2291207 A1	02-06-2000
			EP 1005977 A1	07-06-2000
US 5139878	A	18-08-1992	CA 2115254 A1	04-03-1993
			DE 69222650 D1	13-11-1997
			DE 69222650 T2	05-02-1998
			EP 0598822 A1	01-06-1994
			JP 2744132 B2	28-04-1998
			JP 6504742 T	02-06-1994
			MX 9204557 A1	01-02-1993
			WO 9303922 A1	04-03-1993
US 5589275	A	31-12-1996	CH 684746 A5	15-12-1994
			AT 201164 T	15-06-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/12159

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5589275	A	AT 238903 T	15-05-2003
		CA 2133645 A1	01-09-1994
		WO 9419184 A1	01-09-1994
		DE 59409749 D1	21-06-2001
		DE 59410281 D1	05-06-2003
		EP 0637285 A1	08-02-1995
		EP 0872335 A2	21-10-1998
EP 1038792	A	27-09-2000	EP 1038792 A1
			27-09-2000
			AU 3758000 A
			09-10-2000
			EP 1163163 A1
			19-12-2001
			WO 0056628 A1
			28-09-2000
US 5469968	A	28-11-1995	NONE

フロントページの続き

(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,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,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,EG,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,M N,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU ,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(72)発明者 パスブリグ,エルウィン

ドイツ連邦共和国 7 8 2 2 1 シンゲン,アルスリンゲン プラッツ 1,ローソン マースデ
ン シンゲン ゲーエムベーパー

(72)発明者 ウォーカー,リチャード,イアン

イギリス国 エスジー 1 2 0 ディーピー ハートフォードシャー,ウェア,パーク ロード,グ
ラクソスミスクライン

F ターム(参考) 3E067 AA17 AB81 AC04 AC11 AC18 BA34A BB14A BB25A CA24 EA06

EA32 EC08 FB04 FC01