

(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2004-501722

(P2004-501722A)

(43) 公表日 平成16年1月22日(2004.1.22)

(51) Int. Cl.⁷

A 6 1 M 15/00

F 1 6 K 15/16

F I

A 6 1 M 15/00

F 1 6 K 15/16

テーマコード (参考)

3 H 0 5 8

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 33 頁)

(21) 出願番号 特願2002-506789 (P2002-506789)
 (86) (22) 出願日 平成13年7月5日 (2001.7.5)
 (85) 翻訳文提出日 平成14年12月26日 (2002.12.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2001/002954
 (87) 国際公開番号 W02002/002168
 (87) 国際公開日 平成14年1月10日 (2002.1.10)
 (31) 優先権主張番号 0016478.0
 (32) 優先日 平成12年7月5日 (2000.7.5)
 (33) 優先権主張国 イギリス (GB)

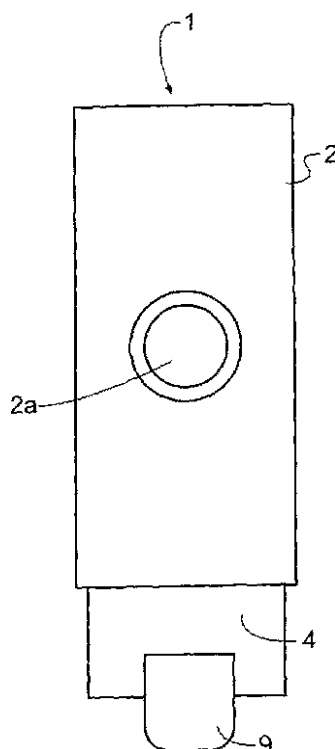
(71) 出願人 502023251
 エムエル・ラボラトリーズ・パブリック・
 リミテッド・カンパニー
 イギリス国、ダブリュー1アール 9エイ
 ジェイ ロンドン、ハノーヴァー・スクエ
 ア 17
 (74) 代理人 100099623
 弁理士 奥山 尚一
 (74) 代理人 100096769
 弁理士 有原 幸一
 (74) 代理人 100107319
 弁理士 松島 鉄男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 可動式の膜を含んでなるアクチュエータ

(57) 【要約】

入口ポートと、出口ポートと、該入口ポートと該出口ポートとの間に位置する弁部材とを含んでなるアクチュエータであって、該弁部材はアパーチャを備えた可動式の膜を含み、該膜のアパーチャが、開位置では前記入口ポートおよび前記出口ポートと一致し、閉位置では前記入口ポートおよび前記出口ポートの一方または両方と一致しないようになっているアクチュエータが説明されている。さらに、このアクチュエータを用いる吸入器システムと、このような吸入器システムを用いて患者に医薬品を投与方法とが説明されている。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

入口ポートと、出口ポートと、該入口ポートと該出口ポートとの間に位置する弁部材とを含んでなるアクチュエータであって、該弁部材はアパーチュアを備えた可動式の膜を含み、該膜のアパーチュアが、開位置では前記入口ポートおよび前記出口ポートと一致し、閉位置では前記入口ポートおよび前記出口ポートの一方または両方と一致しないようになっているアクチュエータ。

【請求項 2】

前記膜の両側の間に圧力差が発生することにより、前記膜が動く請求項 1 に記載のアクチュエータ。

10

【請求項 3】

患者の吸入により、前記圧力差が発生する請求項 2 に記載のアクチュエータ。

【請求項 4】

前記膜を隔てて前記入口ポートと前記出口ポートとの間に圧力差が発生することにより、前記膜が前記閉位置から前記開位置へ動くか、その逆に前記開位置から前記閉位置へ動く請求項 2 に記載のアクチュエータ。

【請求項 5】

弁機構が膨張チャンバの一側面に位置する膜を含んでなり、該膜を隔てた間に圧力差が発生すると、前記膜が前記閉位置から前記開位置へ動くようになっている請求項 1 に記載のアクチュエータ。

20

【請求項 6】

前記膨張チャンバは第 1 の壁と第 2 の壁とを含んでなり、該第 2 の壁の寸法が前記第 1 の壁の寸法より大きい請求項 5 に記載のアクチュエータ。

【請求項 7】

前記閉位置では、前記膜の一部が前記膨張チャンバの外部に位置するようになっている請求項 1 に記載のアクチュエータ。

【請求項 8】

前記膨張チャンバは半球状のチャンバを含んでなり、前記第 2 の壁が半球状またはアーチ状であり、前記第 1 の壁が平面状の壁である請求項 5 に記載のアクチュエータ。

【請求項 9】

前記膜は一端が固定され、他端にバイアス手段が設けられており、該膜が前記膨張チャンバの平面状の壁に対して緊張した状態を維持するようになっている請求項 5 に記載のアクチュエータ。

30

【請求項 10】

前記膜を隔てた間に圧力差が発生すると、前記平面状の第 1 の壁に隣接する膜の側面に加わる圧力が、前記アーチ状の第 2 の壁に隣接する膜の側に加わる圧力より大きくなるようになる請求項 5 に記載のアクチュエータ。

【請求項 11】

前記アーチ状の第 2 の壁に加わる圧力が低くなることにより、圧力差が発生する請求項 1 に記載のアクチュエータ。

40

【請求項 12】

請求項 1 に記載のアクチュエータ機構を含んでなる圧力作動式の医薬品送達装置。

【請求項 13】

医薬品ディスペンサを保持できるように適合された本体と、医薬品を送達するためのオリフィスと、請求項 1 に記載のアクチュエータ機構とを含んでなる請求項 12 に記載の圧力作動式の医薬品送達装置。

【請求項 14】

前記アクチュエータ機構が、前記本体と前記医薬品送達オリフィスとの間に位置し、前記膨張チャンバが、前記アクチュエータ機構から離れた位置にある請求項 13 に記載の圧力作動式の医薬品送達装置。

50

【請求項 15】

前記膨張チャンバが、前記医薬品送達装置の本体の側面に取付けられている請求項 14 に記載の圧力作動式の医薬品送達装置。

【請求項 16】

前記医薬品送達装置が吸入器であることを特徴とする請求項 12 に記載の圧力作動式の医薬品送達装置。

【請求項 17】

前記吸入器が呼吸作動式の吸入器であることを特徴とする請求項 16 に記載の圧力作動式の医薬品送達装置。

【請求項 18】

前記吸入器が M D I であることを特徴とする請求項 16 に記載の圧力作動式の医薬品送達装置。

10

【請求項 19】

前記アクチュエータ機構が、複数のアパーチュアを有する膜を含んでなる請求項 13 に記載の圧力作動式の医薬品送達装置。

【請求項 20】

前記入口ポートおよび前記出口ポートの数は、前記アパーチュアの数に対応する請求項 19 に記載の圧力作動式の医薬品送達装置。

【請求項 21】

前記膨張チャンバに 1 つ以上の空気入口オリフィスが設けられている請求項 13 に記載の圧力作動式の医薬品送達装置。

20

【請求項 22】

ストリップ状の前記膜の先端部が固定され、前記膜の前記ディスペンサ導管に隣接する端部に負荷が加えられている請求項 13 に記載の圧力作動式の医薬品送達装置。

【請求項 23】

1 つ以上の導管が、マウスピースから前記膨張チャンバへつながっている請求項 15 に記載の圧力作動式の医薬品送達装置。

【請求項 24】

請求項 12 に記載の圧力作動式の医薬品送達装置を用いることを含んでなる医薬品の送達方法。

30

【請求項 25】

請求項 12 に記載の圧力作動式の医薬品送達装置を用いて治療効果量の医薬品を投与することを含んでなる疾患を患う患者の治療方法。

【請求項 26】

前記疾患がインスリン依存性糖尿病であり、前記医薬品がインスリンであることを特徴とする請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

添付の例および図面を参照して説明するものと実質的に同一であるアクチュエータまたは圧力作動式の医薬品送達装置。

【発明の詳細な説明】

40

【0001】

本発明は、新規な形の弁と、前記新規な弁を備える装置とに関する。

【0002】

より詳細には、本発明は、アクチュエータ、例えば、呼吸式のアクチュエータのような圧力作動式のアクチュエータと、このようなアクチュエータを備える、例えば、吸入装置などの医薬品送達装置とに関する。

【0003】

喘息およびその他の呼吸器疾患は、吸入により投与される医薬品によって治療できることが十分に確立されている。このような医薬品を乾燥粉末の形で投与するのは、乾燥粉末吸入器 (D P I) を用いてでき、溶液または懸濁液の形で投与するのは、加圧型定量式吸入

50

器(MDI)を用いてできる。MDIで生じる問題は、患者がかなりの調整努力を行わないと、加圧型エアゾールを作動させて、所定量の医薬品を取り出し、正しい瞬間に吸入することができないことである。この問題をさらに悪化させるのは、このような医薬品を服用する患者の多数が、しばしば子供または老人であるということである。

【0004】

よって、患者が吸入すると同時に、エアゾールキャニスターが医薬品投与のために作動することを保証する、簡単であるが効果的な呼吸作動式の機構が、長い間求められている。これは、しばしば、呼吸作動式の弁を吸入器に組込むかまたは吸入器と一体的に形成して用いることにより達成されている。このような弁は例えば国際公開番号WO98/41254号公報に記載されている。この公報に記載されている呼吸作動式の弁は、折曲された閉位置から折曲されていない開位置へ可動する可撓性管を備えている。このような弁は簡単で、製造が安価であるが、その欠点は、医薬品の溶液または懸濁液が弁の管を通過しなければならないので、弁の管が、医薬品の沈着により閉塞する危険があることである。

10

【0005】

我々が案出したのは、新規な形のアクチュエータであって、例えば、MDIなどの吸入器内の呼吸作動式のアクチュエータ弁として用いるのに特に適している。さらに、この弁アクチュエータの有用性は高く、例えば、従来知られている油送管、ガス管あるいは配水管などの多数の環境で使用することができる。

【0006】

このようにして、本発明で我々が提供するものは、入口ポートと、出口ポートと、入口ポートと出口ポートとの間に位置する弁部材とを含んでなるアクチュエータであって、この弁部材はアパーチュア(開口部)を備えた可動式の膜を含み、これによって、開位置では、膜のアパーチュアが入口ポートおよび出口ポートと一致し、閉位置では、アパーチュアが入口ポートおよび出口ポートの一方または両方と一致しないようになっているアクチュエータである。

20

【0007】

本発明のいくつかのアクチュエータ機構では、アパーチュアを備えた可動式の膜を機械的または電氣的に動かすことができる。しかしながら、1つの最も好ましい実施形態では、膜の両側の間に圧力差を発生させることによって膜を動かす。例えば、呼吸作動式のアクチュエータ弁の場合、圧力差は、患者の吸入により発生させる。

30

【0008】

このようにして、1つの好ましい実施形態では、我々が提供するものは、前述のようなアクチュエータであって、膜を隔てて入口ポートと出口ポートとの間に圧力差を発生させることによって、膜が開位置から開位置へ動くか、その逆に開位置から閉位置へ動くアクチュエータである。

【0009】

アクチュエータ機構は、膨張チャンバの一側面に設けられた膜を含んでなり、これによって、圧力差が膜を隔てた間に発生すると、膜が開位置から開位置へ動くようになっている。膨張チャンバは第1の壁および第2の壁を備えており、この第2の壁の寸法、例えば表面積などは、第1の壁のものより大きい。膜の寸法は、第2の壁の寸法に類似であり、すなわち、第1の壁の寸法より大きい。よって、閉位置では、膜の一部分が膨張チャンバの外側に位置する。閉位置では、膜は実質的に第1の壁に保持され、これによって、膜のいずれのアパーチュアも、第1の壁に保持されて塞がれている。膜が開位置に動くと、圧力差の作用により膜は第1の壁から離れ、したがってアパーチュアが塞がれなくなり、物質がアパーチュアを経て入口ポートおよび出口ポートを流れる。圧力差が十分であると、膜は第2の壁に実質的に当たって位置するようになり、この場合、アパーチュアは、入口ポートおよび出口ポートと一致するようになる。したがって、閉位置では膨張チャンバの外側に位置する膜の部分は、開位置では膨張チャンバの中に引き込まれる。

40

【0010】

1つの最も好ましい実施形態では、膨張チャンバは半球状チャンバを含んでおり、この場

50

合、第2の壁は半球状またはアーチ状であり、第1の壁は平面状の壁である。半球状の壁には出口ポートが設けられ、平面状の壁には出口ポートが設けられている。

【0011】

前記膜の一端は固定され、他端にはバイアス手段が設けられており、これによって、前記膜を前記膨張チャンバの前記平面状の壁に緊張させた状態で維持するようになっている。

【0012】

このようにして、好ましくは、前記膜を隔てた間に発生する圧力差によって、平面状の第1の壁に隣接する膜の側面に加わる圧力が、アーチ状の第2の壁に隣接する側面に加わる圧力より大きくなる。

【0013】

圧力差の発生は、平面状の第1の壁側に加わる圧力を高くするか、またはアーチ状の第2の壁側に加わる圧力を低くするかにより行われる。呼吸作動式の弁の場合、圧力差の発生は、患者の吸入によって、膜のアーチ状の第2の壁側に加わる圧力を低くすることにより行われる。

【0014】

前述のように、本発明のアクチュエータ機構は、様々な分野で有用である。しかしながら、本発明のアクチュエータ機構が最も有用であるのは、例えばMDIのような医薬品送達装置においてであり、この場合、呼吸作動式のMDIが得られる。したがって、本発明の1つのさらなる特徴では、我々は、前述のようなアクチュエータ機構を備える圧力作動式の定量式医薬品送達装置を提供する。

【0015】

このような圧力作動式の定量式医薬品送達装置は、例えば、エアゾールキャニスターなどの形の医薬品ディスペンサ(所定量の医薬品の取り出し器)を保持するように適合された本体と、医薬品を送達するためのオリフィスとを含んでなり、本発明のアクチュエータ機構は、一般に、医薬品ディスペンサと医薬品送達オリフィスとの間に位置するが、アクチュエータ機構を別の場所に位置させることも可能である。

【0016】

1つの好ましい実施形態では、本発明の圧力作動式の医薬品送達装置は、本体と医薬品送達オリフィスとを備え、本体とオリフィスとの間に、前述のようにアクチュエータ機構が位置するが、膨張チャンバは弁機構から離れた場所に位置し、例えば膨張チャンバは本体の側面に取付けられている。

【0017】

圧力作動式という用語は、圧力差の発生により作動することを意味する。よって、圧力差を、圧力を高くしたり低くしたりして発生させるのは、例えば、真空を形成することにより行い得、このように真空を形成することは、例えば、患者が吸い込んだり吸入したりして行い得る。

【0018】

本発明の1つの好ましい態様では、我々は、前述のように弁機構を備える呼吸作動式の吸入器、例えばMDIを提供する。

【0019】

本発明の好ましいMDIは、本体とマウスピースとを備え、本体とマウスピースとの間には、前述のようにアクチュエータ機構が位置し、膨張チャンバが、アクチュエータから離れた位置に設けられ、例えば本体の側面に取付けられている。

【0020】

アクチュエータ機構は、単一のアパーチャまたは複数のアパーチャを有する膜を備えることもできる。複数のアパーチャを用いる場合、対応する数の入口ポートおよび出口ポートを、医薬品ディスペンサとマウスピースとの間に設けることもできる。入口ポートおよび出口ポートは、医薬品ディスペンサとマウスピースとの間に位置する例えば1~2mmの直径の導管の形をとることもできる。複数の導管を設ける場合、導管を膜の両側でそれぞれ設け、これによって、膜を導管の組の間に挟むようにすることができる。このよ

10

20

30

40

50

うな機構では、アクチュエータを作動させると、膜アパーチャが導管と一致するように動き、それまでは膜のアパーチャが導管と一致しないように、これら導管を整列する。

【0021】

膨張チャンバは、好ましくは、1つ以上の空気入口オリフィスを備え、この空気入口オリフィスは、膜の両側の間に圧力差を形成する助けとなる。空気入口オリフィスは、膨張チャンバの平面状の第1の壁内に位置する。任意の数の空気入口オリフィスを設けることができるが、我々が確認したところによると、1~6つ、例えば4つが適する。

【0022】

好ましくは、膜の一端は固定され、負荷物が他端に取付けられている。MDIで用いる場合、膜を固定する位置が、ディスペンサ用導管に隣接するようにし、他端に負荷を加えることも可能である。しかしながら、ストリップ状の膜の先端部を固定して、ディスペンサ用導管に隣接する膜の端部に負荷を加えることが好ましい。

10

【0023】

吸入器のマウスピースは、アクチュエータ機構の膨張チャンバに直接につながることも可能である。しかしながら、膨張チャンバがMDI本体の側面に位置する1つの好ましい実施形態では、1つ以上の導管が、マウスピースから膨張チャンバにつながっている。

【0024】

多数の異なった種類の材料を、アクチュエータ機構内の膜として用いることができる。この材料は、弁を通過する物質の性質に依存して変えることができる。例えば、アクチュエータ機構が油送管で用いられる場合、この材料は、石油と接触しても腐食しないものでなければならない。最も重要なのは、この材料が可撓性であり、非伸縮性であり、非多孔性であることである。より詳細には、アクチュエータ機構を作動するのに、例えば、呼吸作動式MDIにおいてガスの圧力差を用いる場合、膜の材料は、ガスに対して非透過性でなければならない。よって、プラスチック材料が、膜の材料として用いるのに良く適しており、ポリ酢酸ビニルは、このようなプラスチック材料の一例である。

20

【0025】

様々な医薬品の投与を、本発明の吸入器を用いて行うことができる。このような医薬品は、一般に、抗生物質、気管支拡張剤あるいはその他の抗喘息薬である。このような医薬品には、次のものが含まれるが、これらに限定されるものではない。すなわち、例えば、フェノテロール (fenoterol)、フォルモテロール (formoterol)、ピルブテロール (pirbuterol)、レプロテロール (reproterol)、リミテロール (rimiterol)、サルブタモール (salbutamol) およびテルブタリン (terbutaline) などの₂アゴニストと、イソプレナリン (isoprenaline) のような非選択性刺激薬と、例えば、テオフィリン (theophylline)、アミノフィリン (aminophylline) およびコリンテオフィリン (choline theophyllinate) などのキサンチン気管支拡張剤と、例えば、臭化イプラトロピウム (ipratropium bromide) などの抗コリン作動薬と、例えば、クロモグリク酸ナトリウム (sodium cromoglycate) およびケトチフェン (ketotifen) などの肥大細胞安定薬と、例えば、ネドクロミルナトリウム (nedocromil sodium) などの気管支抗炎症薬と、例えば、ジプロピオン酸ベクロメタゾン (beclomethasone dipropionate)、フルチカゾン (fluticasone)、ブデソニド (budesonide) およびフルニソリド (flunisolide) などのステロイドと、これらの組合せとを含む。

30

40

【0026】

2つ以上の医薬品を投与するのは、本発明の範囲内にある。

【0027】

述べるに値する、複数の医薬品の特定の組合せは、例えば、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、フルチカゾン、ブデソニドおよびフルニソリドのような複数のステロイドの組合せと、例えば、フォルモテロールおよびサルメテロール (salmeterol) のような

50

2 アゴニストの組合せが含まれる。同様に本発明の範囲内にあるものとして、前述のステロイドのうちの1つ以上と、前述の 2 アゴニストのうちの1つ以上との組合せなどがある。

【0028】

述べるに値するさらなる医薬品には、インスリン、ヒト成長ホルモン、リュープリン (leuprolide) および インターフェロンのような例えばホルモンおよび伝達物質などの蛋白質性の化合物および/または巨大分子のような全身性の活性物質と、成長因子と、抗凝血薬と、免疫調整剤と、サイトカイン (cytokines) と核酸とを含む。

【0029】

本発明の範囲内には、前述の医薬品のうちの任意のものとの組合せも含まれる。

10

【0030】

本発明の1つのさらなる実施形態では、我々は、前述のように圧力作動式の医薬品送達装置を用いることを含んでなる医薬品の送達方法を提供する。

【0031】

本発明のさらに別の1つの実施形態では、我々は、インスリン依存性糖尿病のような例えば呼吸器疾患または全身性疾患などの疾患を患う患者の治療方法であって、前述のように圧力作動式の医薬品送達装置を用いることにより、治療効果量の医薬品を投与することを含んでなる治療方法を提供する。

【0032】

よって、我々が特に前述のように提供する1つの方法では、疾患はインスリン依存性糖尿病であり、医薬品はインスリンである。

20

【0033】

本発明を、以下、添付図面を参照して例示的にのみ説明する。

【0034】

図1および図2において、アクチュエータ機構1は、入口導管2aを有する入口ポート部材2と、出口導管3aを有する出口ポート部材3と、膜4とを備えている。入口ポート部材2の内面5は、ほぼ平面状であり、出口ポート部材3の内面6は、アーチ状である。膜4は、開口部の形の固定用受入れ点7を備え、この固定点7は、出口ポート部材3の内面6上の突出部の形の固定用差込み点8と係合できる。膜4を緊張状態に維持するために、膜4の、固定用受入れ点7に対して遠くに位置する端部にバイアス重り9を取付けている。出口ポート部材3のアーチ状の内面6は、固定用差込み点8に隣接して位置する平面11を有する。また、平面12は、アーチ状の表面の、固定用差込み点8に対して遠くに位置する端部に設けられている。このようにして、入口ポート部材2と出口ポート部材3とを一緒にすると、膜4は、入口ポート2の平面状の内面5に当って保持される。

30

【0035】

図3および図4において、アクチュエータ機構が閉位置にある場合、膜4が、入口ポート部材2の平面状の内面5に当って保持される状態が、出口ポート部材3の平面状の部分11および12の作用により得られる。

【0036】

入口ポート部材2と出口ポート部材3とを接合すると、平面状の内面5とアーチ状の内面6とで、膨張チャンバ13が形成される。

40

【0037】

バイアス重り9は、膜4の端部10に取付けられ、膜4を緊張状態に維持する。圧力差を膜4を隔てた間に発生させると、例えば、低圧を出口ポート3に加え、(比較的)高圧を入口ポート2に加えると、フィルム材料すなわち膜は、閉位置から移動して、出口ポート部材3のアーチ状の内面6に当って位置するようになる。膜4は、その固定用受入れ点7によって固定されているので、膜4の遠くの端部10は、膨張チャンバ13内に入るようになる。

【0038】

図5において、定量式吸入器(MDI)14は、医薬品を収容するエアゾール16を内蔵

50

するように適合された本体 15 と、マウスピース 17 とを備えている。本体 15 の一側面には膨張チャンバ 19 が設けられ、この膨張チャンバ 19 は、導管 20 を介してマウスピース 17 に接続されている。膨張チャンバ 19 は、アーチ状の内面 22 を備え、膨張チャンバ 19 の、本体 15 に隣接する側には平面 21 が形成されている。膜 23 は、平面 21 に隣接して位置し、アーチ状の部材 26 の平面状の端面 25 内に位置する点 24 で固定されている。膜 23 は、平面 27 および 28 と、マウスピース 17 の内側部分との間に押込まれて締付けられることにより緊張状態に維持されている。

【0039】

図 6 において、マウスピース 17 の内側端部は、マウスピース 17 を医薬品ディスペンサチャンバ 30 につなぐ導管 29 を備えている。膜 23 は、膨張チャンバ 19 の平面 21 に当って固定されている。膜 23 内のアパーチュア 33 は、導管 2a に対して位置が合っていない。導管 29 は 2 つの部分から成り、第 1 の部分は、マウスピース 17 に隣接して位置し、第 2 の部分 32 は、医薬品ディスペンサチャンバ 32 に隣接して位置する。膜 23 内のアパーチュア 33 は、導管 29 と位置合せされておらず、膜 23 は、導管部材 29 の第 1 のポート 31 と第 2 のポート 32 との間に押込まれて締付けられていることにより緊張状態に維持されている。この位置で、弁機構は閉じている。必要不可欠ではないが、膨張チャンバ 19 は空気入口 34 を備え、これによって、圧力差の発生を容易にする。

10

【0040】

図 7 において、患者が医薬品収容エアゾール 16 を押すと、医薬品（図示せず）を解放できるが、弁が閉位置にあるので、医薬品は一切取り出されない。患者がマウスピース 17 を介して吸入すると、圧力差が膜 23 を隔てた間に発生する。この動作は、入口 33 が設けられているので容易に行われる。膜 23 は、膨張チャンバ 19 のアーチ状の表面 6 に当るように動かされる。これによって、膜 23 の遠くの端部 10 は、膨張チャンバ 19 の方へ引っ張られる。したがって、膜 23 のアパーチュア 33 は、導管 29 と位置が合い、これによって、弁機構が開位置となり、ひいては医薬品が自由に流れることができる。

20

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明の弁の分解された状態の斜視図である。

【図 2】

本発明の弁の正面図である。

30

【図 3】

閉位置での本発明の弁の側面の断面図である。

【図 4】

開位置での本発明の弁の側面の断面図である。

【図 5】

本発明の弁を備える定量式吸入器の側面の断面図である。

【図 6】

閉位置での本発明の弁を備える定量式吸入器の一部を示す模式図である。

【図 7】

開位置での本発明の弁を備える定量式吸入器の一部を示す模式図である。

40

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 January 2002 (10.01.2002)

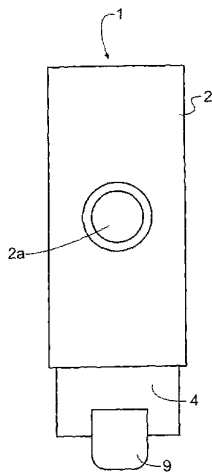
PCT

(10) International Publication Number
WO 02/02168 A1

- (51) International Patent Classification: **A61M 15/00**,
F16K 15/14, A61M 16/20, F16K 31/126
- (72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): **BRAITHWAITE, Philip** (GB/GB); ML Laboratories Plc, 13 Alexandra Way, Ashchurch Industrial Estate, Tewkesbury GL20 8NB (GB).
- (21) International Application Number: PCT/GB01/02954
- (74) Agent: **HARRISON GODDARD FOOTE**, Tower House, Merrion Way, Leeds LS2 8PA (GB).
- (22) International Filing Date: 5 July 2001 (05.07.2001)
- (25) Filing Language: English
- (81) Designated States (national): 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, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 0016478.0 5 July 2000 (05.07.2000) GB
- (71) Applicant (for all designated States except US): **INNOVATEA BIOMED LIMITED** (GB/GB); The Ziggurat, Grosvenor Road, St. Albans AL1 3HW (GB).
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian

[Continued on next page]

(54) Title: ACTUATOR COMPRISING MOVEABLE MEMBRANE



(57) Abstract: There is described an actuator comprising an inlet port and an outlet port and a valve member situated between the inlet and outlet ports, the valve member comprising a moveable apertured membrane such that in the open position an aperture in the membrane is coincident with the inlet and outlet ports and in the closed position the aperture is non-coincident with one or both of the inlet and outlet ports. There is also described an inhaler system using the actuator and a method of administering a medicament to a patient using such an inhaler system.

WO 02/02168 A1

WO 02/02168 A1

patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:
— *with international search report*

WO 02/02168

PCT/GB01/02954

ACTUATOR COMPRISING MOVEABLE MEMBRANE

This invention relates to a novel form of valve and to devices comprising the novel valve.

5

More especially the invention relates to an actuator, for example a pressure activated actuator, e.g. a breath actuator, and a medicament delivery device, e.g. an inhalation device, comprising such an actuator.

10 It is well established that asthma and other respiratory diseases can be treated with medicaments administered by inhalation. Such medicaments may be administered in the form of a dry powder with the use of a dry powder inhaler (DPI) or in the form of a solution or suspension with the use of a pressurised metered dose inhaler (MDI). A particular problem encountered with MDI's is that considerable coordination is
15 required for the patient to actuate the pressurised aerosol, thus dispensing the medicament, and inhaling at the correct moment. The problem is exacerbated by the fact that many patients being administered such medicaments are often children or the elderly.

20 Thus, there has long been a need for a simple but effective breath actuated mechanism which ensures that the patient inhales at the same time as the aerosol canister is actuated for administration of the medicament. This is often achieved by the use of a breath actuated valve situated in the inhaler or as an integral part of the inhaler. Such a valve is described, for example, in International Patent Application
25 No WO 98/41254. The breath actuated valve described therein comprise a flexible tube which is moveable from a closed, kinked, position to an open, unkinked, position. Whilst such a valve is simple and inexpensive to manufacture, it suffers from the disadvantage that, because a solution or suspension of the medicament must pass through the valve tube, it risks becoming blocked with a build up of deposited
30 medicament.

WO 02/02168

PCT/GB01/02954

We have now found a novel form of actuator which is especially suitable for use as a breath activated actuator valve in an inhaler eg an MDI. However, the valve actuator does have greater utility and may be adapted for use in numerous settings eg conventionally known oil, gas or water pipes.

5

Thus according to the invention we provide an actuator comprising an inlet port and an outlet port and a valve member situated between the inlet and outlet ports, the valve member comprising a moveable apertured membrane such that in the open position an aperture in the membrane is coincident with the inlet and outlet ports and
10 in the closed position the aperture is non-coincident with one or both of the inlet and outlet ports.

In some actuator mechanisms of the invention it is conceivable that the moveable apertured membrane is mechanically or electromechanically moved. However, in the
15 most preferred embodiment the membrane is moved by the creation of a pressure differential on either side of the membrane. For example, in the case of a breath activated actuator valve, the pressure differential is created by the patient inhaling.

Thus according to a preferred embodiment we provide an actuator mechanism as
20 hereinbefore described wherein the membrane is moveable from the closed to the open position, or vice versa, by the creation of a pressure differential across the membrane between the inlet and the outlet ports.

The actuator mechanism may comprise a membrane situated at one side of an
25 expansion chamber, such that when the pressure differential is applied across the membrane, the membrane is moved from the closed position to the open position. The expansion chamber comprises a first wall and a second wall, the second wall being of greater dimensions eg of greater surface area, than the first wall. The dimensions of the membrane will be such as to be similar to the dimensions of the
30 second wall ie greater than the first wall. Thus, in the closed position a portion of the membrane will lie outside the expansion chamber. In the closed position the

WO 02/02168

PCT/GB01/02954

membrane is held substantially against the first wall, such that any apertures in the membrane are held and sealed against the wall. When the membrane moves to the open position, the applications of the pressure differential urges the membrane to move from the first wall and therefore exposing the apertures and allowing flow of material through the inlet and outlet ports via the apertures. If the pressure differential applied is sufficient, then the membrane may be urged to lie substantially against the second wall, in which the apertures will be arranged so as to be coincident with the inlet and outlet ports. Therefore, a portion of the membrane outside the expansion chamber in the closed position, will be drawn into the expansion chamber in the open position.

In the most preferred embodiment the expansion chamber comprises a hemispherical chamber wherein the second wall is hemispherical or arcuate and the first wall is plane wall. The hemispherical wall is provided with an outlet port and the plane wall is provided with an inlet port.

The membrane is anchored at one end and is provided with biasing means at the other end, keeping the membrane taught against the plane wall of the expansion chamber.

Thus the pressure differential applied across the membrane preferably provides a greater pressure on the side of the membrane adjacent the plane first wall than that experienced on the side adjacent the arcuate second wall.

The pressure differential can be applied by increasing the pressure on the plane first wall side or by decreasing the pressure on the arcuate second wall side. In the case of a breath actuated valve, the pressure differential is created by the patient inhaling, thus decreasing the pressure on the arcuate second wall side of the membrane.

As previously mentioned, the actuator mechanism of the invention has utility in a variety of areas. However, it is most suitable for use in a medicament delivery

WO 02/02168

PCT/GB01/02954

device, such as an MDI, thus creating a breath actuated MDI. Therefore according to a further feature of the invention we provide a pressure activated metered dose medicament delivery device comprising an actuator mechanism as hereinbefore described.

5

Such a pressure activated metered dose medicament delivery device will comprise a body adapted to retain a medicament dispenser eg in the form of an aerosol canister, and a medicament delivery orifice, the actuator mechanism of the invention will generally be situated between the medicament dispenser and the medicament delivery orifice although other sitings of the actuator mechanism are possible.

10

In a preferred embodiment, a pressure activated medicament delivery device of the invention comprises a body and a medicament delivery orifice and situated between the body and the orifice is an actuator mechanism as hereinbefore described, but the expansion chamber is remote from the valve mechanism for example, the expansion chamber may be attached to the side of the body.

15

By the term pressure activated we mean activated by the creation of a pressure differential. Thus, the pressure differential may arise from an increase or a decrease in pressure, e.g. by application of a vacuum, for example, by a patient sucking or inhaling.

20

According to a preferred aspect of the invention we provide a breath actuated inhaler, e.g. an MDI, comprising a valve mechanism as hereinbefore described.

25

The preferred MDI of the invention comprises a body and a mouthpiece; situated between the body and the mouthpiece is an actuator mechanism as hereinbefore described; an expansion chamber is provided which is remote from the actuator mechanism, for example, at the side of the body.

30

WO 02/02168

PCT/GB01/02954

The actuator mechanism may comprise a membrane with a single aperture or a plurality of apertures. When a plurality of apertures is used then a corresponding number of inlet and outlet ports may be present between the medicament dispenser and the mouthpiece. The inlet and outlet ports may take the form of conduits of eg 1-
5 2mm diameter between the medicament dispenser and the mouthpiece. When a plurality of conduits are present, there may be either side of the membrane such that the membrane is sandwiched between the sets of conduits. In such a mechanism the conduits will be aligned whilst the apertures of the membrane are non-coincident with the conduits until the actuator is activated and the membrane apertures are
10 moved to be coincident with the conduits.

The expansion chamber may advantageously be provided with one or more air inlet orifices which aid the creation of a pressure differential at either side of the membrane. The air inlet orifices should be in the planar first wall of the expansion
15 chamber. Any number of air inlet orifices may be included, but we have found that from 1 to 6, e.g. 4, is suitable.

Preferentially, the membrane is anchored at one end and a load attached at the other end. When used in an MDI, the membrane may be anchored adjacent the dispensing
20 conduits and loaded at the other end. However, it is preferred that the membrane is anchored at the distal end of the strip and loaded at the end adjacent to the dispensing conduits.

The mouthpiece of the inhaler may lead directly to the expansion chamber of the
25 actuator mechanism. However, in the preferred embodiment wherein the expansion chamber is situated on the side of the MDI body one or more conduits may lead from the mouthpiece to the expansion chamber.

Many different materials may be used as the membrane in the actuator mechanism.
30 The material may vary depending upon the nature of the material intended to pass through the valve for example, if the actuator mechanism is intended to be used in an

WO 02/02168

PCT/GB01/02954

oil pipeline, then it must be non-perishable when in contact with oil. Most importantly it should be a flexible, non-elastic and non-porous material. More particularly when the actuator mechanism is used such it is actuated by a gas pressure differential, as in a breath actuated MDI, then the membrane material should be non-gas permeable. Thus, plastics materials are well suited for use as the membrane material, poly vinyl acetate being one example of such a plastics material.

A variety of medicaments may be administered by using the inhaler of the invention. Such medicaments are generally antibiotics, bronchodilators or other anti-asthma drugs. Such medicaments include, but are not limited to β_2 -agonists, e.g. fenoterol, formoterol, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol and terbutaline; non-selective beta-stimulants such as isoprenaline; xanthine bronchodilators, e.g. theophylline, aminophylline and choline theophyllinate; anticholinergics, e.g. ipratropium bromide; mast cell stabilisers, e.g. sodium cromoglycate and ketotifen; bronchial anti-inflammatory agents, e.g. nedocromil sodium; and steroids, e.g. beclomethasone dipropionate, fluticasone, budesonide and flunisolide; and combinations thereof.

It is within the scope of this invention for two or more medicaments to be administered.

Specific combinations of medicaments which may be mentioned include combinations of steroids, such as, beclomethasone dipropionate, fluticasone, budesonide and flunisolide; and combinations of β_2 -agonists, such as, formoterol and salmeterol. It is also within the scope of this invention to include combinations of one or more of the aforementioned steroids with one or more of the aforementioned β_2 -agonists.

Further medicaments which may be mentioned include systemically active materials, such as, proteinaceous compounds and/or macromolecules, for example, hormones and mediators, such as insulin, human growth hormone, leuprolide and alpha

WO 02/02168

PCT/GB01/02954

interferon; growth factors, anticoagulants, immunomodulators, cytokines and nucleic acids.

It is within the scope of this invention to include combinations of any of the
5 aforementioned medicaments.

According to a further aspect of the invention we provide a method of delivering a
medicament which comprises the use of a pressure activated medicament delivery
device as hereinbefore described.

10 According to a yet further aspect of the invention we provide a method of treatment
of a patient suffering from a disorder, e.g. a respiratory disorder or a systemic
disorder, such as insulin dependent diabetes which comprises the administration of a
therapeutically effective amount of a medicament by the use of a pressure activated
15 medicament delivery device as hereinbefore described.

Thus we especially provide a method as hereinbefore described wherein the disorder
is insulin dependant diabetes and the medicament is insulin.

20 The invention will now be described by way of example only and with reference to
the accompanying drawings, in which Figure 1 is a perspective drawing of a
disassembled valve of the invention;

Figure 2 is an end view of a valve of the invention;

25 Figure 3 is a cross-sectional side view of valve of the invention in the closed
position;

Figure 4 is a cross-sectional side view of a valve of the invention in the open
position;

30 Figure 5 is a cross-sectional side view of a metered dose inhaler comprising a
valve of the invention;

WO 02/02168

PCT/GB01/02954

Figure 6 is a schematic partial representation of a metered dose inhaler comprising a valve of the invention in the closed position; and

Figure 7 is a schematic partial representation of a metered dose inhaler comprising a valve of the invention in the open position.

5

Referring to Figures 1 and 2, an actuator mechanism (1) comprises an inlet port member (2) with an inlet conduit (2a) and an outlet port member (3) with an outlet conduit (3a), and a membrane (4). The inner surface(s) of the inlet port member (2) is substantially planar and the inner surface (6) of the outlet port member (3) is arcuate. The membrane (4) is provided with an anchorage point (7) in the form of an aperture which is adapted to engage with an anchoring point (8) in the form of a protrusion on the inner surface (6) of the outlet port member (3). In order to retain the membrane (4) taut, a biasing weight (9) is attached to the end (10) of the membrane (4) distal to the anchorage point (7). Also, the inner arcuate surface (6) of the outlet port member (3) has a planar surface (11) adjacent the anchoring point (8). A planar surface (12) is also provided at the end of the arcuate surface distal to the anchoring point (8). Thus, when the inlet port member (2) and the outlet port member (3) are brought together, the membrane (4) is held against the inner planar surface (6) of the inlet port (2).

15

Referring to Figures 3 and 4, when the actuator mechanism is in the closed position, the membrane (4) is held against the inner planar surface (5) of the inlet port member (2) by the planar portions (11 and 12) of the outlet port member (3).

20

The inlet port member (2) and the outlet port member (3) join together and the inner planar surface (5) and the inner arcuate surface (6) create an expansion chamber (13).

25

The biasing member (9) is attached to the end (10) of the membrane (4) and keeps the membrane (4) taut. When a pressure differential is applied across the membrane (4), for example a lower pressure is exerted on the outlet port (3), leaving a (relatively) higher pressure on inlet port (2), then the film material is urged from the

30

WO 02/02168

PCT/GB01/02954

closed position, to lie against the inner arcuate surface (6) of the outlet port member (3). Since the membrane (4) is anchored around its anchorage point (7), the distal end (10) of the membrane (4) is urged into the expansion chamber (13).

5 Referring to Figure 5, a metered dose inhaler (MDI) (14) comprises a body (15), adapted to house a medicament containing aerosol (16), and a mouthpiece (17). The body (15) is provided on one side (18) with an expansion chamber (19) which is connected to the mouthpiece (17) via a conduit (20). The expansion chamber (19) comprises an inner arcuate surface (22) and on the side adjacent to the body (15) it has a planar surface (21). A membrane (23) lies adjacent the planar surface (21) and is anchored about a point (24) between a planar end surface (25) of the arcuate member (26). The membrane (23) is kept taught by squeezing between planar surfaces (27 and 28) and the inner portion of the mouthpiece (17).

15 Referring to Figure 6, the inner end of the mouthpiece (17) is provided with conduits (29) connecting the mouthpiece (17) to the medicament dispensing chamber (30). A membrane (23) is anchored against the planar surface (21) of the expansion chamber (19). Apertures (33) in the membrane are misaligned with the conduits (29). The conduits (29) are made up of two parts, a first part (31) adjacent to the mouthpiece
20 (17) and a second part (32) adjacent to the medicament dispensing chamber (30). Apertures (33) in the membrane are misaligned with the conduits (29) and the membrane (23) is held taught by being squeezed between the first and second ports (31 and 32) of the conduit member. In this position, the valve mechanism is closed. Although not essential, the expansion chamber (19) is provided with air inlets (34) to
25 facilitate creation of a pressure differential.

Referring to Figure 7, when a patient depresses the medicament containing aerosol (16) (not shown) medicament is released, but with the valve in the closed position, no medicament is dispensed. When a patient inhales through the mouthpiece (17) a
30 pressure differential is created across the membrane (23). This is facilitated by the presence of air inlets (33). The membrane (23) is urged against the arcuate surface:

WO 02/02168

PCT/GB01/02954

(6) of the expansion chamber (19). This causes the distal end (10) of the membrane (23) to be pulled towards the expansion chamber (19). Therefore, the apertures (33) of the membrane (23) are brought into line with the conduits (29) and thus bringing the valve mechanism into the open position and allowing the free flow of
5 medicament.

10

15

20

25

30

35

40 P36139WO

WO 02/02168

PCT/GB01/02954

CLAIMS

1. An actuator comprising an inlet port and an outlet port and a valve member situated between the inlet and outlet ports, the valve member comprising a moveable
5 apertured membrane such that in the open position an aperture in the membrane is coincident with the inlet and outlet ports and in the closed position the aperture is non-coincident with one or both of the inlet and outlet ports.
2. An actuator according to claim 1 wherein the membrane is moved by the
10 creation of a pressure differential on either side of the membrane.
3. An actuator according to claim 2 wherein the pressure differential is created by a patient inhaling.
- 15 4. An actuator according to claim 2 wherein the membrane is moveable from the closed to the open position, or vice versa, by the creation of a pressure differential across the membrane between the inlet and the outlet ports.
5. An actuator according to claim 1 wherein the valve mechanism comprises a
20 membrane situated at one side of an expansion chamber, such that when the pressure differential is applied across the membrane, the membrane is moved from the closed position to the open position.
6. An actuator according to claim 5 wherein the expansion chamber comprises a
25 first wall and a second wall, the second wall being of greater dimensions than the first wall.
7. An actuator according to claim 1 wherein, in the closed position a portion of
30 the membrane lies outside the expansion chamber.

WO 02/02168

PCT/GB01/02954

8. An actuator according to claim 5 wherein the expansion chamber comprises a hemispherical chamber wherein the second wall is hemispherical or arcuate and the first wall is plane wall.
- 5 9. An actuator according to claim 5 wherein the membrane is anchored at one end and is provided with biasing means at the other end, keeping the membrane taut against the plane wall of the expansion chamber.
- 10 10. An actuator according to claim 5 wherein the pressure differential applied across the membrane provides a greater pressure on the side of the membrane adjacent the plane first wall than that experienced on the side adjacent the arcuate second wall.
- 15 11. An actuator according to claim 1 wherein the pressure differential is applied by decreasing the pressure on the arcuate second wall side.
- 20 12. A pressure activated medicament delivery device comprising an actuator mechanism according to claim 1.
13. A pressure activated medicament delivery device according to claim 12 comprising a body adapted to retain a medicament dispenser, a medicament delivery orifice and an actuator mechanism according to claim 1.
- 25 14. A pressure activated medicament delivery device according to claim 13 wherein the actuator mechanism is situated between the body and the medicament delivery orifice. and the expansion chamber is remote from the actuator mechanism.
15. A pressure activated medicament delivery device according to claim 14 wherein the expansion chamber may be attached to the side of the body of the device.
- 30

WO 02/02168

PCT/GB01/02954

16. A pressure activated medicament delivery device according to claim 12 characterised in that the device is an inhaler.
17. A pressure activated medicament delivery device according to claim 16 characterised in that the inhaler is a breath actuated inhaler.
18. A pressure activated medicament delivery device according to claim 16 characterised in that the inhaler is an MDI.
19. A pressure activated medicament delivery device according to claim 13 wherein the actuator mechanism comprises a membrane with a plurality of apertures.
20. A pressure activated medicament delivery device according to claim 19 wherein the number of inlet and outlet ports corresponds to the number of apertures.
21. A pressure activated medicament delivery device according to claim 13 wherein the expansion chamber is provided with one or more air inlet orifices.
22. A pressure activated medicament delivery device according to claim 13 wherein the membrane is anchored at the distal end of the strip and loaded at the end adjacent to the dispensing conduits.
23. A pressure activated medicament delivery device according to claim 15 wherein one or more conduits lead from the mouthpiece to the expansion chamber.
24. A method of delivering a medicament which comprises the use of a pressure activated medicament delivery device according to claim 12.
25. A method of treatment of a patient suffering from a disorder which comprises the administration of a therapeutically effective amount of a medicament by the use of a pressure activated medicament delivery device according to claim 12.

WO 02/02168

PCT/GB01/02954

26. A method according to claim 25 characterised in that the disorder is insulin dependant diabetes and the medicament is insulin.

5 27. An actuator or a pressure activated medicament delivery device substantially as described with reference to the accompanying examples and drawings.

10

15

20

25

30

35

40

1/5

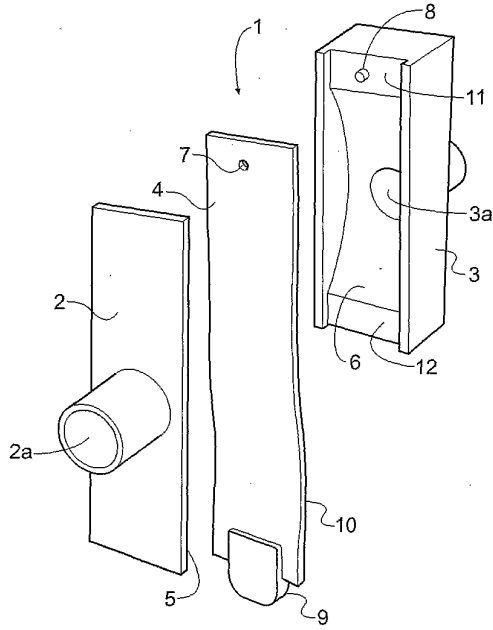


Fig. 1

2/5

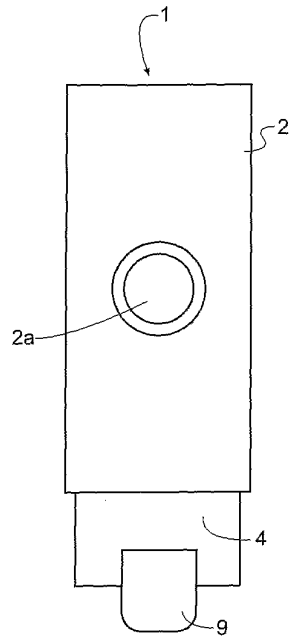


Fig. 2

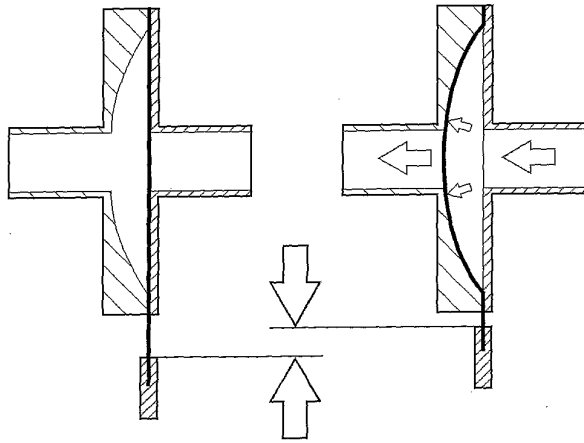


Fig. 3

Fig. 4

4/5

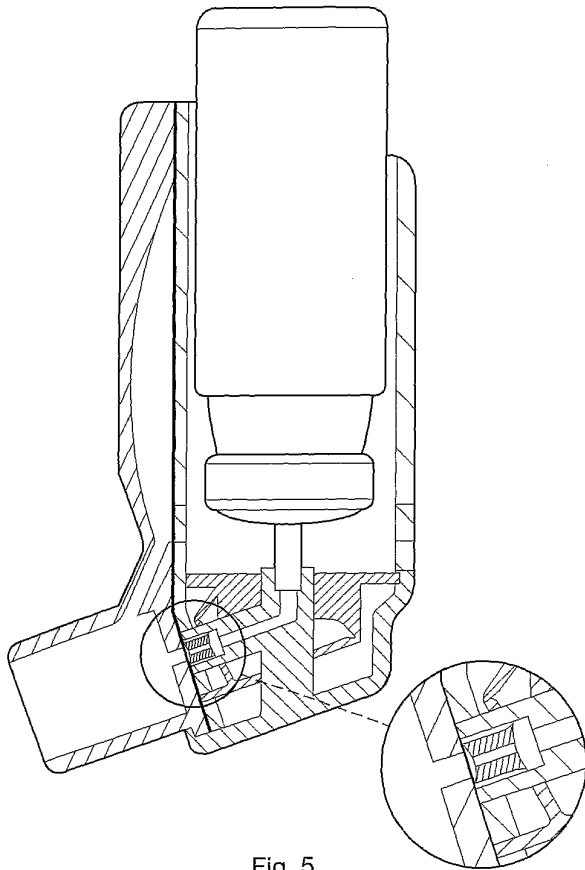


Fig. 5

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

5/5

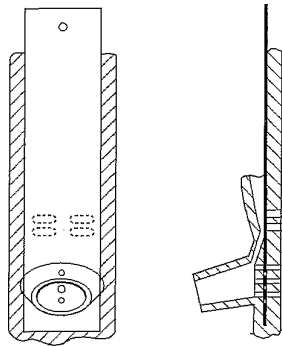


Fig. 6

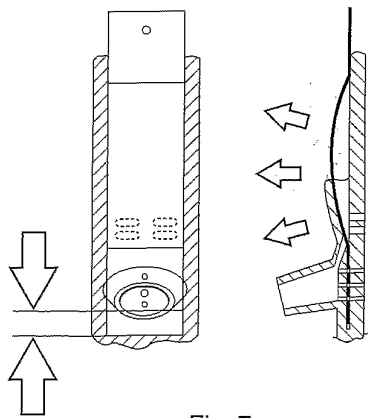


Fig. 7

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern. Application No. PCT/GB 01/02954
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61M15/00 F16K15/14 A61M16/20 F16K31/126		
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 F16K		
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, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 00399 A (BARAK SMI ;CAESARIA MED ELECTRONICS LTD (IL)) 3 January 1997 (1997-01-03) abstract; figure 5 page 7, line 8 - line 27	1,2, 4-15, 19-23
X	WO 99 26676 A (MEDICARD LTD ;ROTTENBERG DAN (IL)) 3 June 1999 (1999-06-03) page 12, line 4 - line 10; figure 4AB	1
A	EP 0 514 085 A (LINDREW PTY LTD) 19 November 1992 (1992-11-19) the whole document	1-4, 11-23
A	US 4 534 343 A (NOWACKI CHRISTOPHER ET AL) 13 August 1985 (1985-08-13)	
<input 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 principles 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 October 2001		Date of mailing of the international search report 24/10/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6819 Patentlaan 2 NL - 2200 HV The Hague Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lakkis, A

Form PCT/ISA/210 (Sections 80-83) (July 1999)

International Application No. PCT/GB 01 02954

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 27

see Rule 6.2a PCT

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten	Application No
PCT/GB	01/02954

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9700399	A	03-01-1997	IL 114190 A 17-08-1999
			AU 707529 B2 15-07-1999
			AU 6941296 A 15-01-1997
			CA 2219499 A1 03-01-1997
			EP 0830533 A2 25-03-1998
			WO 9700399 A2 03-01-1997
			JP 11508346 T 21-07-1999
			US 6182698 B1 06-02-2001
			WO 9926676
AU 5132498 A 15-06-1999			
AU 6515898 A 15-06-1999			
EP 1045708 A1 25-10-2000			
EP 1035880 A1 20-09-2000			
WO 9926677 A1 03-06-1999			
EP 0514085	A	19-11-1992	AT 154883 T 15-07-1997
			AU 651882 B2 04-08-1994
			AU 1611492 A 19-11-1992
			CA 2068360 A1 15-11-1992
			DE 69220618 D1 07-08-1997
			DE 69220618 T2 12-02-1998
			DK 514085 T3 16-02-1998
			EP 0514085 A1 19-11-1992
			ES 2106829 T3 16-11-1997
			HK 1001491 A1 19-06-1998
			JP 6205832 A 26-07-1994
			NZ 242663 A 25-03-1994
			US 5385140 A 31-01-1995
US 4534343	A	13-08-1985	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,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,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,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ブレイズウェイト, フィリップ

イギリス国、ジーエル208エヌビー テュークスベリー、アッシュチャーチ・インダストリアル・エステイト、アレクサンドラ・ウェイ 13、エムエル・ラボラトリーズ・パブリック・リミテッド・カンパニー内

Fターム(参考) 3H058 AA11 AA13 CA04 CA11 CB14 EE04 EE20