

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4344135号  
(P4344135)

(45) 発行日 平成21年10月14日(2009.10.14)

(24) 登録日 平成21年7月17日(2009.7.17)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/46	(2006.01)	A 6 1 K 31/46
A 6 1 K 9/72	(2006.01)	A 6 1 K 9/72
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/16	(2006.01)	A 6 1 K 47/16
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18

請求項の数 14 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-538916 (P2002-538916)	(73) 特許権者	503137975
(86) (22) 出願日	平成13年10月24日(2001.10.24)		ベーリンガー インゲルハイム ファルマ
(65) 公表番号	特表2004-512357 (P2004-512357A)		ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
(43) 公表日	平成16年4月22日(2004.4.22)		テル ハフツング ウント コンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/012292		コマンディトゲゼルシャフト
(87) 国際公開番号	W02002/036104		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成14年5月10日(2002.5.10)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
審査請求日	平成16年10月25日(2004.10.25)	(74) 代理人	100059959
(31) 優先権主張番号	100 54 036.8		弁理士 中村 稔
(32) 優先日	平成12年10月31日(2000.10.31)	(74) 代理人	100067013
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		弁理士 大塚 文昭
前置審査		(74) 代理人	100082005
			弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チオトロピウム塩を含有する吸入液組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

チオトロピウムをベースとする濃度で0.0005~5重量%の活性物質としてのチオトロピウム塩と、

該活性物質用溶媒として水又は水/エタノール混合液と、

pH 2.7-3.1を得るための酸と、

薬理学的に許容しうる防腐剤と、

任意に含んでもよいエデト酸又はその塩であって、これらを含む場合には0より多く25 mg/100 mlまでの量で含む、

該防腐剤のほかに任意に含んでもよい薬理学的に許容しうる錯化剤及び/又は安定剤及び/又は薬理学的に許容しうる共溶媒及び/又は他の薬理学的に許容しうる補助剤や添加剤と

を含み、噴射剤を含まない吸入投与用医薬製剤。

【請求項2】

該チオトロピウム塩がHBr、HCl、HI、モノメチル硫酸エステル、メタンスルホン酸及び/又はp-トルエンスルホン酸との塩であることを特徴とする、請求項1記載の医薬製剤。

【請求項3】

該活性物質が臭化チオトロピウムであることを特徴とする、請求項1記載の医薬製剤。

【請求項4】

該活性物質が臭化チオトロピウム1水和物であることを特徴とする、請求項1記載の医薬

製剤。

【請求項 5】

該溶媒が水であることを特徴とする、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬製剤。

【請求項 6】

該溶媒が、70容量%までのエタノールを含む水/エタノール混合液である、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬製剤。

【請求項 7】

錯化剤を含有していないことを特徴とする、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬製剤。

【請求項 8】

安定剤を含有していないことを特徴とする、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬製剤。

10

【請求項 9】

エデト酸塩が5 mg/100 mlから10 mg/100 ml未満までの量で存在することを特徴とする、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬製剤。

【請求項 10】

エデト酸塩が10 mg/100 mlから25 mg/100 mlの量で存在することを特徴とする、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬製剤。

【請求項 11】

該エデト酸塩がエデト酸ナトリウムであることを特徴とする、請求項1～6及び9～10のいずれか1項記載の医薬製剤。

20

【請求項 12】

チオトロピウムをベースとする濃度が0.001～3重量%であることを特徴とする、請求項1～11のいずれか1項に記載の医薬製剤。

【請求項 13】

防腐剤として塩化ベンザルコニウムを含有することを特徴とする、請求項1～12のいずれか1項に記載の医薬製剤。

【請求項 14】

喘息及び/又はCOPDの治療用薬剤としての請求項1～13のいずれか1項に記載の医薬製剤。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の属する技術分野)

本発明は、水又は水とエタノールの混合液に溶解したチオトロピウムの薬学的に許容しうる塩の噴射剤を含まない吸入剤及びそれから得られる噴射剤を含まない吸入用エアゾール剤に関する。本発明の製剤は、特に喘息やCOPDを治療するために活性物質を吸入投与するのに特に適する。

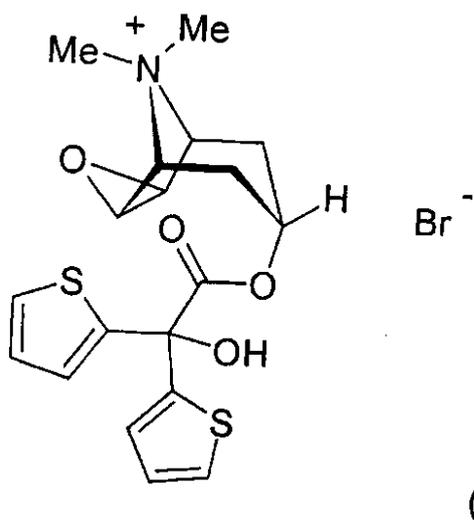
(発明の背景)

チオトロピウム、化学的には(1,2,4,5,7)-7-[(ヒドロキシジ-2-チエニルアセチル)オキシ]-9,9-ジメチル-3-オキサ-9-アゾニアトリシクロ[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]ノナンは臭化チオトロピウムとして欧州特許出願第418 716 A1号から既知である。チオトロピウムの臭化物塩は下記化学構造を有する。

40

【0002】

【化1】



10

## 【0003】

この化合物は、価値のある薬理的性質を有し、臭化チオトロピウムの名称で知られる。チオトロピウムとその塩は、非常に有効な抗コリン作用剤であり、喘息又はCOPD（慢性閉塞性肺疾患）の治療に有益であり得る。臭化チオトロピウムの1水和物も薬理的に有効である。いずれの化合物も本発明の好ましい物である。

20

（発明の内容）

本発明は、これらの化合物が吸入投与され得る液体活性物質製剤に関する。本発明の液体製剤は高品質基準を満たしていなければならない。

肺において活性物質の最適分布を達成するために、適切な吸入器を用いて投与される噴射ガスを含まない液体製剤を用いることは了解することである。数秒以内に治療のために必要とされる投薬で液体製剤の少量を治療用吸入に適したエアゾールに噴射させることができる吸入器が特に適している。本発明の範囲内の好ましいネブライザは、100 μl未満、好ましくは50 μl未満、最も好ましくは20 μl未満の量の活性物質溶液を、好ましくは1回のひと吹きで噴霧させて平均粒子径が20 μm (μ)未満、好ましくは10 μm (μ)未満であるエアゾールを形成することができ、該エアゾールの吸入可能部分が既に治療的に有効な量に対応しているものである。

30

## 【0004】

定量の吸入用液体医薬組成物を噴射剤を含めずに投与するこの種の装置は、例えば、国際出願第91/14468号“Atomizing Device and Methods”や国際出願第97/12687号、図6aと図6bとその説明を参照のこと、に詳述されている。この種のネブライザにおいては、医薬溶液が500 barの高圧によって肺のためのエアゾールに変換され、スプレーされる。上記文献の全体の内容は本願明細書に含まれるものとする。

この種の吸入器においては、溶液の製剤がレザバーに貯蔵される。用いられる活性物質製剤は、貯蔵時に十分安定であると同時に医療目的に従ってできれば操作せずに直接投与し得るようなものであることが不可欠である。更に、吸入器又は溶液又は生成されるエアゾールの医薬特性を損なうように吸入器と相互作用することができる成分を含んではならない。

40

溶液を噴霧させるために、例えば、国際出願第94/07607号又は同第99/16530号に記載される特殊なノズルが用いられる。これらの明細書の記載は本願明細書に含まれるものとする。

国際出願第98/27959号には、添加剤としてエデト酸二ナトリウム塩（エデト酸ナトリウム）を含有する上記吸入器用溶液の製剤が開示されている。上記吸入器を用いて吸入用エアゾールに変換すべき溶液の水性製剤について、スプレー異常の発生を減少させるために明細書には50 mg/100 mlのエデト酸ナトリウムの最低濃度が奨励されている。開示された実

50

施例の中に臭化チオトロピウムを含有する製剤がある。この製剤においては、活性物質は水に溶解している。エデト酸ナトリウムの割合は50 mg/100 mlである。

【0005】

そこで驚くべきことに、添加剤のエデト酸ナトリウムの割合がかなり50 mg/100 ml未満である水又は水-エタノール混合液中のチオトロピウム塩の溶液の製剤が従来技術から既知の臭化チオトロピウムを含有する製剤と比べて送達される組成物のばらつきが減少することがわかった。更に、スプレー特性が非常に良好である。溶媒として水が用いられることが好ましい。得られたエアゾールの特性は、吸入投与に非常に良好である。

製剤の他の利点は、活性物質製剤の添加剤のエデト酸ナトリウムが存在しない或いは減少するために溶液製剤のpHが低下し得ることである。低pHレベルは製剤の長期安定性に必要である。

10

それ故、本発明の目的は、上記吸入器を用いて溶液の最適噴霧を達成することができるように必要とされる高い基準を満たす薬学的に許容しうるチオトロピウム塩を含有する水性活性物質製剤を提供することである。本発明の活性物質製剤は、医薬特性が十分に高くなければならない。即ち、数年、好ましくは少なくとも1年、更に好ましくは2年の貯蔵期間にわたって薬学的に安定でなければならない。

【0006】

他の目的は、組成物が指定された範囲内で再現性のある落下を生じるエアゾールによって送達される、吸入器を用いて圧力によって噴霧させるチオトロピウム塩を含有する溶液の噴射剤を含まない製剤を提供することである。

20

本発明によれば、チオトロピウムの薬学的に許容しうる塩を製剤に用いることができる。チオトロピウム塩という用語が本発明の範囲内で用いられる場合、チオトロピウムと呼ばれるものとする。本発明によれば、遊離アンモニウムカチオンであるチオトロピウムの意味は対イオンとしてアニオンを含む塩（チオトロピウム塩）の形のチオトロピウムの意味に対応する。本発明の範囲内で用いることができるチオトロピウム塩は、チオトロピウムのほかに対イオン（アニオン）として塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸及び/又はメチル硫酸を有する化合物であることが好ましい。

本発明の範囲内の臭化チオトロピウムは塩として好ましい。本発明の範囲内の臭化チオトロピウムの意味は、常に、すべての可能な無定形や結晶形の臭化チオトロピウムの意味とされなければならない。例えば、溶媒分子を結晶構造で含有することができる。すべての結晶形の臭化チオトロピウムのうち本発明によれば水を含有するもの（水和物）が好ましい。本発明の範囲内で臭化チオトロピウム1水和物を用いることが特に好ましい。製剤は、好ましくはチオトロピウム又はその薬学的に許容しうる塩でない他の活性物質を含有しない。

30

【0007】

本発明の製剤においては、チオトロピウム塩を溶媒に溶解する。溶媒は水のみであってもよく、水とエタノールの混合液であってもよい。エタノールと水との相対割合は制限されないが、最高限度は好ましくは70容量%まで、特に60容量%まで、最も好ましくは30容量%までである。残りの容量%は水からなる。好ましい溶媒は、エタノールを添加しない水である。

40

本発明の製剤は、好ましくは単一チオトロピウム塩のみを含有する。しかしながら、本製剤は異なるチオトロピウム塩と溶媒和物の混合物を含有してもよい。

好ましくは、本製剤は上で定義したチオトロピウム以外の活性物質を含有しない。

最終医薬製剤におけるチオトロピウムの割合に基づくチオトロピウム塩の濃度は、求められる治療効果に左右される。チオトロピウムに回答するほとんどの訴えについて、チオトロピウムの濃度は0.0005~5重量%、好ましくは0.001~3重量%である。臭化チオトロピウム又は臭化チオトロピウム1水和物の場合には、チオトロピウムをベースとする量が0.0005~0.5重量%、更に好ましくは0.0005~0.25重量%、特に好ましくは0.001~0.1重量%である。

本発明の製剤のpHは、2.0~4.5、好ましくは2.5~3.5、更に好ましくは2.7~3.3、特

50

に好ましくは2.7~3.2、さらに好ましくは2.7~3.0である。pHの上限3.1が最も好ましい。

【0008】

薬理的に許容しうる酸を添加することによりpHが調整される。このために好ましい無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸及び/又はリン酸が挙げられる。

特に適切な有機酸の例は、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸及び/又はプロピオン酸等である。好ましい無機酸は、塩酸や硫酸である。活性物質と酸付加塩を形成する酸を用いることも可能である。有機酸のうちアスコルビン酸、フマル酸、クエン酸が好ましい。所望される場合には、上記酸の混合物、特に酸性にする性質のほかに他の性質をもつ酸の場合には、例えば、クエン酸又はアスコルビン酸のような香味剤又は抗酸化剤として作用するものを用いることができる。無機酸として特筆すべきは塩酸である。

所望される場合には、薬理的に許容しうる塩基がpHを正確に滴定するのに用いることができる。適切な塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物やアルカリ金属炭酸塩が挙げられる。好ましいアルカリイオンはナトリウムである。この種の塩基を用いる場合には、最終医薬製剤に含まれる得られた塩が上記酸と薬理的に確実に適合することに注意しなければならない。

【0009】

本発明によれば、安定剤又は錯化剤として本製剤にエドト酸(EDTA)又はその既知の塩の1種、エドト酸ナトリウムを添加することを必要としない。

他の実施態様は、エドト酸及び/又はその上記塩を含有する。

この種の好適実施態様においては、エドト酸ナトリウムに対する含量は10 mg/100 ml未満である。その場合、ある好ましい範囲は5 mg/100 mlから10 mg/100 ml未満までであり、ある好ましい範囲は0より大きく5 mg/100 mlまでである。

他の実施態様においては、エドト酸ナトリウムの含量は10~30 mg/100 ml、好ましくは25 mg/100 ml以下である。

好適実施態様においては、この添加剤は全く除外される。

エドト酸ナトリウムに関する所見は、錯体形成特性を有する他の匹敵する添加剤に同じようにあてはまり、代わりに、例えば、ニトリロトリ酢酸又はその塩を使用し得る。

錯化剤とは、本発明の範囲内で錯体結合に入ることができる分子を意味することが好ましい。好ましくは、これらの化合物は錯体形成カチオン、最も好ましくは金属カチオンの作用をもっていなければならない。

エタノールだけでなく他の共溶媒及び/又は他の補助剤も本発明の製剤に添加することができる。

【0010】

好ましい共溶媒は、ヒドロキシル基又は他の極性基を有するもの、例えば、アルコール、特にイソプロピルアルコール、グリコール、特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルであり、溶媒又は懸濁剤として既に用いられていないものである。

補助剤や添加剤とは、このような関連においては、活性物質でなく、活性物質製剤の性質を改善するために薬理的に適切な溶媒中で活性物質と共に処方することができる薬理的に許容しうる物質でありかつ治療的に有効な物質を意味する。好ましくは、これらの物質は所望の治療の関連において薬理学的作用がなく、認知できる或いは少なくとも望ましい薬理学的作用がない。補助剤や添加剤としては、例えば、大豆レシチン、オレイン酸、ソルビタントリオレートのようなソルビタンエステル、ポリビニルピロリドンのような界面活性剤、他の安定剤、錯化剤、最終医薬製剤の寿命を延長する抗酸化剤及び/又は防腐剤、香味剤、ビタミン及び/又は他の当該技術において既知の添加剤が挙げられる。添加剤としては、例えば、塩化ナトリウムのような薬理的に許容しうる塩が挙げられる。好ましい賦形剤としては、pHを調整するために用いられなかった、例えば、アスコルビ

10

20

30

40

50

ン酸のような抗酸化剤、ビタミンA、ビタミンE、トコフェノール、ヒト体内に存在する類似のビタミン類又はプロビタミン類が挙げられる。

#### 【0011】

防腐剤は、病原細菌による汚染から製剤を保護するために添加し得る。適切な防腐剤は、従来技術から既知のもの、特に塩化ベンザルコニウム又は安息香酸又は安息香酸ナトリウムのような安息香酸塩であり、従来技術から既知の濃度にある。

好ましい製剤は、溶媒の水とチオトロピウム塩のほかに塩化ベンザルコニウムとエデト酸ナトリウムのみを含有している。他の好適実施態様においては、エデト酸ナトリウムが除外されている。

何度も述べたように、臭化チオトロピウムは欧州特許第418 716 A1号で得られ、結晶性臭化チオトロピウム1水和物は下で詳述される方法を用いて得ることができる。

本発明の結晶性1水和物を調製するために、例えば、欧州特許第418 716 A1号に開示された方法で得られた臭化チオトロピウムを、まず水に溶解し、加熱し、活性炭で精製しなければならず、活性炭を除去した後、徐々に冷却しながら臭化チオトロピウム1水和物が徐々に結晶化する。

#### 【0012】

次の手順を行うことが好ましい。

適切な寸法の反応容器で溶媒と、例えば、欧州特許第418 716 A1号に開示された方法で得られた臭化チオトロピウムとを混合する。

中に入れる臭化チオトロピウムの各モルについては、0.4~1.5 kg、好ましくは0.6~1 kg、最も好ましくは約0.8 kgの水が溶媒として用いられる。

得られた混合液を攪拌しながら、好ましくは50 より高く、最も好ましくは60 より高く加熱する。選び得る最高温度は、用いられる溶媒の沸点によって求められる。好ましくは、混合液は80~90 の範囲まで加熱される。

この溶液に乾いた又は水で湿らせた活性炭を添加する。好ましくは10~50 g、更に好ましくは15~35 g、最も好ましくは約25 gの活性炭が、用いられる臭化チオトロピウムの1モルに対して中に入れられる。所望される場合には、臭化チオトロピウムを含有する溶液に添加する前に活性炭を水に懸濁させる。活性炭を懸濁させるために中に入れる臭化チオトロピウム1モルに対して70~200 g、好ましくは100~160 g、更に好ましくは約135 gの水が用いられる。臭化チオトロピウムを含有する溶液に添加する前に活性炭を水に予め懸濁させる場合には、同量の水ですすぐことが好ましい。

活性炭を添加した後、一定温度で5~60分間、好ましくは10~30分間、更に好ましくは約15分間攪拌を続け、得られた混合液をろ過して活性炭を除去する。次にフィルターを水ですすぐ。このために140~400 g、好ましくは200~320 g、最も好ましくは約270 gの水が、用いられる臭化チオトロピウムの1モルに対して用いられる。

#### 【0013】

次にろ液を、好ましくは20~25 の温度まで徐々に冷却する。冷却は、10~30分毎に1~10、好ましくは10~30分毎に2~8、更に好ましくは10~20分毎に3~5、最も好ましくは約20分毎に3~5の冷却速度で行われる。所望される場合には、20~25まで冷却した後20より低い温度、更に好ましくは10~15に冷却されてもよい。

冷却が完了した後、20分~3時間、好ましくは40分~2時間、更に好ましくは約1時間~結晶化を完了するまで攪拌が続けられる。

得られた結晶をろ過又は吸引ろ過して溶媒を除去することにより単離する。得られた結晶を洗浄工程に供することが必要でなければならぬ場合には、洗浄溶媒として水又はアセトンを用いることが好ましい。得られた臭化チオトロピウム1水和物結晶を洗浄するために中に入れる臭化チオトロピウム1モルに対して0.1~1.0リットル、好ましくは0.2~0.5リットル、更に好ましくは約0.3リットルの溶媒を用いることができる。必要な場合には洗浄工程を繰り返すことができる。得られた生成物を減圧下で又は循環加熱空気を用いて水分が2.5~4.0%になるまで乾燥する。

それ故、態様によれば本発明は、上記手順によって得ることができる結晶性臭化チオトロ

10

20

30

40

50

ピウム1水和物を用いた上記タイプの溶液の製剤に関する。

本発明のチオトロピウム塩を含有する医薬製剤は、本発明の噴射剤を含まないエアゾールを生成するために上記種類の吸入器で用いることが好ましい。この点で我々は本明細書に含まれるものとする上記特許文書にもう一度言及しなければならない。

【0014】

最初に記載されたように、好ましい吸入器の開発された実施態様は国際出願第97/12687号とその図6に開示されている。このネブライザ (Respimat(登録商標)) は、活性物質としてチオトロピウム塩を含有する本発明の吸入用エアゾールを生成するために有利に使用し得る。形が円筒状であり、便利なサイズの長さが9 cm未満から15 cmまで、幅が2~4 cmであることから、患者が器具をどこにでも運ぶことができる。ネブライザによって、吸入用エアゾールを生成するように高圧で小さなノズルを通して定量の医薬製剤がスプレーされる。

10

好ましいアトマイザは、実質的にハウジング上部と、ポンプハウジングと、ノズルと、ロッキングクランプと、スプリングハウジングと、スプリングと、貯蔵容器とからなり、該ハウジング上部に固定されかつ一端に該ノズル又はノズル配列をもつノズルボディを備えたポンプハウジング、

バルブボディをもつ中空ピストン、

該中空ボディが固定されかつ該ハウジング上部内にあるパワーテイクオフフランジ、

該ハウジング上部内にあるロッキングクランピングメカニズム、

回転軸受によって該ハウジング上部に回転可能に取り付けられた、スプリングがその中に

20

あるスプリングハウジング、

スプリングハウジングに軸方向に取り付けられたハウジング下部

を特徴とする。

【0015】

バルブボディをもつ中空ピストンは、国際出願第97/12687号に開示された器具に対応している。ポンプハウジングのシリンダの中に部分的に突出し、シリンダ内で軸方向に移動可能であるように配置されている。特に図1~図4、特に図3と説明の関連部分に言及されている。スプリングが緩む時にバルブボディをもつ中空ピストンによって5~60 Mpa (約50~600 bar)、好ましくは10~60 Mpa (約100~600 bar) が液体、計量の活性物質溶液に高圧の最後に加えられる。1動作に対して10~50  $\mu$ lの容量が好ましくは、10~20  $\mu$ lの容量が更に好ましく、15  $\mu$ lの容量が特に好ましい。

30

バルブボディは、ノズルボディに面した中空ピストンの端に取り付けられていることが好ましい。

ノズルボディのノズルは微細構造であること、即ち、マイクロエンジニアリングによって製造されることが好ましい。微細構造ノズルボディは、例えば、国際出願第94/07607号に開示され、その明細書の内容、特に図1とその説明を本願明細書に含まれるものとする。

ノズルボディは、例えば、2枚のシートが一緒に固定されたガラス及び/又はシリコンからなり、少なくとも1枚はノズル入口端をノズル出口端に接続する1以上の微細構造チャネルを有する。ノズル出口端に深さ2~10  $\mu$ m ( $\mu$ )、幅5~15  $\mu$ m ( $\mu$ )の少なくとも1つの丸い又は丸くない穴があり、深さ4.5~6.5  $\mu$ m ( $\mu$ )、長さ7~9  $\mu$ m ( $\mu$ )が好ましい。

40

【0016】

ノズル穴が複数、好ましくは2つある場合には、ノズルボディのノズルの噴射の向きは相互に平行してもよく、ノズル穴の向きに相互に傾斜してもよい。出口端に少なくとも2つのノズル穴をもつノズルボディの場合には、噴射の向きは20~160°の角度、好ましくは60~150°の角度、最も好ましくは80~100°の角度で相互に傾斜してもよい。ノズル穴は、好ましくは10~200  $\mu$ m ( $\mu$ )の間隔、更に好ましくは10~100  $\mu$ m ( $\mu$ )の間隔で配列している。50  $\mu$ m ( $\mu$ )の間隔が最も好ましい。それ故、噴射の向きはノズル穴の領域に適合している。

既に述べたように液体医薬製剤は600 barまで、好ましくは200~300 barのエントリー圧でノズルボディに当て、ノズル穴を通して吸入用エアゾールに噴霧させる。エアゾールの

50

好ましい粒子径は $20\mu\text{m}$  ( $\mu$ )まで、好ましくは $3\sim 10\mu\text{m}$  ( $\mu$ )である。

ロッキングクランピングメカニズムは、機械エネルギーの貯蔵としてスプリング、好ましくは円筒形圧縮コイルばねを有する。スプリングは、ロッキング部分の位置で決まる動きをスプリング部分としてのパワーテイクオフフランジに作用する。パワーテイクオフフランジの移動は上止め具と下止め具によって正確に制限される。スプリングは、好ましくはステッピングアップギア、例えば、スライディングコイルギアを介してハウジング上部がハウジング下部のスプリングハウジングに相対して回転するときに生じる外部トルクによって伸張する。この場合、ハウジング上部とパワーテイクオフフランジは単速度又は多速度のスプラインギアを有する。

【0017】

ロッキング面が係合しているロッキング部分は、パワーテイクオフフランジの周りに環状構造に配列している。例えば、固有に半径方向に弾性的に変形可能であるプラスチック又は金属のリングからなる。リングはアトマイザの垂直な面に配列している。スプリングをロッキングした後、ロッキング部分のロッキング面はパワーテイクオフフランジの通路にスライドし、スプリングが緩むのを防止する。ロッキング部分はボタンによって作動する。作動ボタンはロッキング部分に接続又は結合している。ロッキングクランピングメカニズムを作動させるために、作動ボタンを環状面に平行に、好ましくはアトマイザの中に移動し、それにより変形可能リングが環状面で変形する。ロッキングクランピングメカニズムの構成の詳細は、国際出願第97/20590号に記載されている。

ハウジング下部は、スプリングハウジング上に軸方向に押され、軸受と、スピンドル用駆動部と、液体用貯蔵容器とを包含している。

アトマイザが作動したとき、ハウジングの上部はスプリングハウジングを保持している下部に相対して回転する。その間スプリングが圧縮し、コイルスライディングギアによってバイアスがかけられ、クランピングメカニズムが自動的に係合する。回転角度は、好ましくは $360^\circ$ の整数部分、例えば、 $180^\circ$ である。スプリングが伸張すると同時に、ハウジング上部のパワーテイクオフ部品が一定量だけ移動し、中空ピストンがポンプハウジングのシリンダー内に引っ張られ、その結果として貯蔵容器からの液体の一部がノズルの前の高圧チャンバに吸引される。

【0018】

所望される場合には噴霧させるべき液体を含有する複数の置換可能貯蔵容器を続けてアトマイザに挿入し使用し得る。貯蔵容器は、本発明の水性エアゾール剤を含有している。噴霧プロセスは、作動ボタンを弱く押圧することにより開始する。次にクランピングメカニズムがパワーテイクオフ部品の方向を開放する。バイアスをかけたスプリングがピストンを押しポンプハウジングのシリンダーに入る。液体がアトマイザのノズルからスプレーの形で出る。

構成の詳細は、本願明細書に含まれるものとする国際出願第97/12683号と同第97/20590号に開示されている。

アトマイザ(ネブライザ)の部品は、それらの機能に適した材料から製造されている。アトマイザのハウジングと機能が可能である場合には他の部分もプラスチックから、例えば、射出成形によって製造されることが好ましい。医療用の場合、生理的に許容しうる材料が用いられる。

国際出願第97/12687号の図6a/bと同じ図1a/bは、本発明の水性エアゾール剤が有利に吸入され得るRespimat(登録商標)ネブライザを示す図である。

【0019】

ハウジング上部(51)はポンプハウジング(52)を有し、その端にアトマイザノズルのホルダ(53)が取り付けられている。ホルダ内にノズルボディ(54)とフィルタ(55)がある。ロッキングクランピングメカニズムのパワーテイクオフフランジ(56)に固定された中空ピストン(57)がポンプハウジングのシリンダの中に一部突出している。その端に中空ピストンがバルブボディ(58)を備えている。中空ピストンはガスケットによって密封されている。スプリングが緩んだときにパワーテイクオフフランジが載っている止め具(

10

20

30

40

50

60) はハウジング上部内側にある。スプリングが伸張しているときにパワーテイクオフフランジが載っている止め具(61)はパワーテイクオフフランジ上にある。スプリングが伸張した後、ロッキング部分(62)は止め具(61)とハウジング上部の支持体(63)との間にスライドする。作動ボタン(64)はロッキング部分に接続している。ハウジング上部の端は口金(65)であり、取り外し可能保護キャップ(66)によって仕切られている。圧縮スプリングをもつスプリングハウジング(67)は、スナップフィットラグ(69)と回転軸受によってハウジング上部に回転可能に取り付けられている。ハウジング下部(70)は、スプリングハウジングの上に押される。スプリングハウジング内部に噴霧すべき液体(72)の取り替え可能な貯蔵容器(71)がある。貯蔵容器はストッパ(73)で仕切られ、中空ピストンが貯蔵容器の中に突出し、その端が液体(活性物質溶液の供給部)に浸漬している。

10

#### 【0020】

機械的カウンタのスピンドル(74)はスプリングハウジングの外側に取り付けられている。駆動ピニオン(75)はハウジング上部に面したスピンドルの端にある。スピンドル上にスライダ(76)がある。

上記ネブライザは、吸入に適したエアゾールを形成する本発明のエアゾール剤を噴霧させるのに適している。

本発明の製剤を上記方法(Respimat(登録商標))を用いて噴霧させる場合には、吸入器の動作のすべての少なくとも97%、好ましくは少なくとも98%で追い出される質量(ひと吹き)は、許容量の範囲がこの量の25%以下、好ましくは20%の定量に対応しなければならない。好ましくは5~30 mg、更に好ましくは5~20 mgの製剤がひと吹き当たりの定量として送達される。

20

しかしながら、本発明の製剤は上記以外の吸入器、例えば、ジェットストリームインヘラーを用いて噴霧させ得る。

#### 【0021】

##### 実施例

##### I. 臭化チオトロピウム1水和物の合成例

15.0 kgの臭化チオトロピウムを適切な反応容器内の25.7 kgの水に添加する。その混合液を80~90 に加熱し、透明な溶液が生じるまで一定温度で攪拌する。水で湿らせた活性炭(0.8 kg)を4.4 kgの水に懸濁し、この混合液を臭化チオトロピウムを含有する溶液に添加し、4.3 kgの水ですすぐ。このようにして得られた混合液を80~90 で少なくとも15分間攪拌してから外部温度70 に予熱した装置に加熱フィルターでろ過する。フィルターを8.6 kgの水ですすぐ。装置の内容物を20分毎に3~5 の速度で20~25 の温度に冷却する。冷水を用いて装置を10~15 に冷却し、少なくとも1時間攪拌することにより結晶化を完了する。吸引ろ過ドライヤーを用いて結晶を単離し、単離したスラリーを9リットルの冷水(10~15 )と冷アセトン(10~15 )で洗浄する。得られた結晶を窒素流れにおいて25 で2時間乾燥する。

30

収量: 13.4 kgの臭化チオトロピウム1水和物(理論値の86%)。

#### 【0022】

##### II. 製剤の実施例

100 gの医薬製剤は下記成分を含有する。

40

#### 【表1】

実施例	チオトロピウムをベースとする臭化チオトロピウムの量	チオトロピウムをベースとする臭化チオトロピウム1水和物の量	塩化ベンザルコニウムの量	エデト酸ナトリウムの量	HCl (1N) で調整したpH
1	0.099 g	---	10 mg	25 mg	3.0
2	0.006 g	---	10 mg	25 mg	3.0
3	0.099 g	---	10 mg	10 mg	3.0
4	0.006 g	---	10 mg	10 mg	3.0
5	---	0.099 g	10 mg	25 mg	3.0
6	---	0.006 g	10 mg	25 mg	3.0
7	---	0.099 g	10 mg	10 mg	3.0
8	---	0.006 g	10 mg	10 mg	3.0

10

20

残部は水である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1aは、スプリングが伸張しているアトマイザを示す縦断面図であり、図1bはスプリングが緩められたアトマイザを示す縦断面図である。

【図1a】

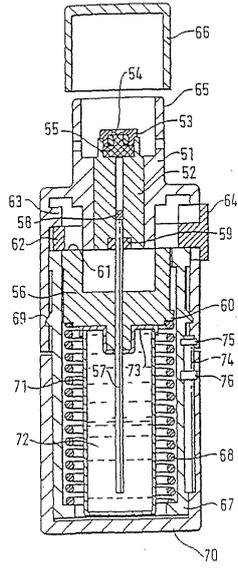


Fig. 1a

【図1b】

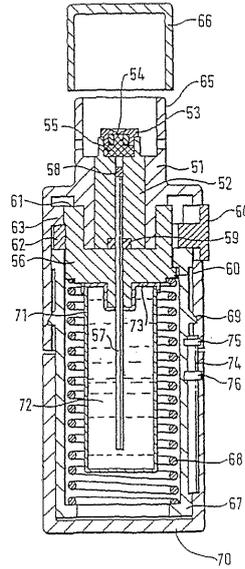


Fig. 1b

## フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I  
**A 6 1 P 11/06 (2006.01)** A 6 1 P 11/06  
**A 6 1 P 11/00 (2006.01)** A 6 1 P 11/00
- (74)代理人 100086771  
 弁理士 西島 孝喜
- (74)代理人 100084663  
 弁理士 箱田 篤
- (72)発明者 ニクラウス フンケ バーバラ  
 ドイツ連邦共和国 5 5 4 3 2 ダムシャイト ツーム ミューラッカー 1
- (72)発明者 シュメルツァー クリステル  
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム アム ライン ヴェルフエンシュトラーセ 1  
 4
- (72)発明者 バルト ペトラ  
 ドイツ連邦共和国 5 5 1 3 1 マインツ オーベレル ラウベンハイマー ヴェーク 1 7
- (72)発明者 ドレクセル カーリン  
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム ヴァッケルンハイマー シュトラーセ 1 7

審査官 淵野 留香

- (56)参考文献 国際公開第 0 0 / 0 2 3 0 3 7 ( W O , A 1 )  
 国際公開第 9 8 / 0 2 7 9 5 9 ( W O , A 1 )  
 特表平 0 8 - 5 0 1 9 7 9 ( J P , A )  
 特表平 1 1 - 5 1 2 6 4 9 ( J P , A )

## (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/33-33/44  
 A61P 1/00-43/00  
 A61K 9/00- 9/72  
 A61K 47/00-47/48  
 CAplus(STN)  
 REGISTRY(STN)  
 BIOSIS(STN)  
 EMBASE(STN)  
 MEDLINE(STN)