

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6948725号
(P6948725)

(45) 発行日 令和3年10月13日(2021. 10. 13)

(24) 登録日 令和3年9月24日(2021. 9. 24)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 M 11/06 (2006.01) A 6 1 M 11/06
A 6 1 M 13/00 (2006.01) A 6 1 M 13/00

請求項の数 15 (全 46 頁)

(21) 出願番号	特願2019-540509 (P2019-540509)	(73) 特許権者	519130292
(86) (22) 出願日	平成28年10月11日(2016. 10. 11)		カエール バイオセラピューティクス コーポレーション
(65) 公表番号	特表2019-530558 (P2019-530558A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92029, エスコンディード, エス.
(43) 公表日	令和1年10月24日(2019. 10. 24)		アンドリアセン ドライブ 926, ス
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/056477		イート 105
(87) 国際公開番号	W02018/071008	(74) 代理人	100078880
(87) 国際公開日	平成30年4月19日(2018. 4. 19)		弁理士 松岡 修平
審査請求日	令和1年9月13日(2019. 9. 13)	(72) 発明者	イーツ, ドノバン ビー.
			アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92027, エスコンディード, リムロック ドライブ 1420

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 微粒子エアロゾルの生成及び濃縮のための器具及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量(91)で溶液又は懸濁液から吸入可能乾燥粉末エアロゾル(15)を生成するためのエアロゾル生成システムであって、

前記溶液又は前記懸濁液、ノズルガス(2)及び希釈ガス(4)を受けて前記ノズルガス(2)中に浮遊する液体エアロゾル(13)及び前記希釈ガス(4)を出力するよう構成された液体エアロゾル生成ユニットと、

円筒形状の円筒型蒸発チャンバ(6)であって、

前記円筒型蒸発チャンバ(6)の軸方向の一端に、前記ノズルガス(2)中に浮遊する前記液体エアロゾル(13)及び前記希釈ガス(4)の両方を受けるように前記液体エアロゾル生成ユニットに接続された、円筒型蒸発チャンバ入力端(7)を有し、

前記円筒型蒸発チャンバ(6)の軸方向の他端に、一次中間乾燥粉末エアロゾル(14)を一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量(89)及び一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度(90)で出力する、円筒型蒸発チャンバ流出端(8)を有する、

円筒型蒸発チャンバ(6)と、

円筒形状を有し前記円筒型蒸発チャンバ(6)と同軸に配置された円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器(9)であって、前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器(9)の軸方向に沿って順に、

前記円筒型蒸発チャンバ出力端(8)に接続された、内部空洞の断面形状が円形である円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力端(10)と、

10

20

前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力端（１０）から、内部空洞が円形断面が縮径するように収束しながら前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器（９）の軸方向に伸び、収束した先で線状の一本のスリットである円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス（２０）を形成する、収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路（１９）と、

前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス（２０）と平行に向かい合うよう配置された線状の一本のスリットである円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス（２１）から、内部空洞の断面が円形となり拡径するように発散しながら前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器（９）の軸方向に伸びる、発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路（２２）と、

を有する円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器（９）と、
を備え、

前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス（２０）と円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス（２１）を間隔を空けて配置することにより、前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス（２０）と円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス（２１）との間に、エアロゾル生成システムの外部と流体連通する円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間（４０）が形成されている、

エアロゾル生成システム。

【請求項２】

前記ノズルガス（２）及び前記希釈ガス（４）の少なくとも一方はヘリオックス又は空気である、

請求項１に記載のエアロゾル生成システム。

【請求項３】

前記一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量（８９）は80l/minから200l/minの間である、
請求項１又は請求項２に記載のエアロゾル生成システム。

【請求項４】

前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス（２１）は、スリットの長手方向の寸法が1cmから5cmの間であり、スリットの短手方向の寸法が1mmから2mmの間である、

請求項１から請求項３のいずれか一項に記載のエアロゾル生成システム。

【請求項５】

前記収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路（１９）は、前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力端（１０）から前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス（２０）の中心に向かって、10度から60度の間の収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路角度（５２）で収束し、

前記発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路（２２）は、前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス（２１）から、10度から60度の間の発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路角度（５３）で発散する、

請求項１から請求項４のいずれか一項に記載のエアロゾル生成システム。

【請求項６】

前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間（４０）の幅である、前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス（２０）と円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス（２１）との間隔は2mm未満である、

請求項１から請求項５のいずれか一項に記載のエアロゾル生成システム。

【請求項７】

前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間（４０）は、壁（７６，７７，７８）によって閉じられた空間（４３）内にあり、

前記壁（７８）に、前記空間（４３）をエアロゾル生成システムの外側と流体連通させ

10

20

30

40

50

る穴である円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口（４４）が形成されており、
前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口（４４）の直径が10～20mmである、
請求項１から請求項６のいずれか一項に記載のエアロゾル生成システム。

【請求項８】

前記エアロゾル生成システムは、前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器（９）の
前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口（４４）に流動制御装置がない、
請求項７に記載のエアロゾル生成システム。

【請求項９】

前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口（４４）は、前記円筒型線状単スリ
ットエアロゾル濃縮器入力オリフィス（２０）及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮
器出力オリフィス（２１）の長手方向軸と整列されている、
請求項７又は請求項８に記載のエアロゾル生成システム。

【請求項１０】

請求項１から請求項９のいずれか一項に記載のエアロゾル生成システムを用いて吸入可
能乾燥粉末エアロゾル体積流量（９１）で溶液又は懸濁液から吸入可能乾燥粉末エアロゾ
ル（１５）を生成する方法であって、

溶液又は懸濁液、ノズルガス（２）及び希釈ガス（４）を前記液体エアロゾル生成ユニ
ットに供給することで、前記エアロゾル生成ユニットに、前記ノズルガス（２）中に浮遊
する液体エアロゾル（１３）及び前記希釈ガス（４）を円筒型蒸発チャンバ（６）内に出
力させ、前記円筒型蒸発チャンバ（６）に、医学上有効な薬剤を含む粒子を吸入可能にす
る、ガス中に浮遊する微細乾燥粉末粒子を有する一次中間乾燥粉末エアロゾル（１４）を
、一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量（８９）及び一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃
度（９０）で前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器（９）に供給させ、前記発散型
円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路（２２）に、前記一次中間乾燥粉末エアロ
ゾル体積流量（８９）より低い前記吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量（９１）で、且
つ前記一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度（９０）より高い吸入可能乾燥粉末エアロゾ
ル粒子濃度（９２）で前記吸入可能乾燥粉末エアロゾル（１５）出力させる、
方法。

【請求項１１】

前記ノズルガス（２）及び前記希釈ガス（４）の少なくとも一方としてヘリオックス又
は空気を供給することを更に含む、
請求項１０に記載の方法。

【請求項１２】

前記溶液又は前記懸濁液の成分としてサーファクタントを加えることを更に含む、
請求項１０又は請求項１１に記載の方法。

【請求項１３】

溶液粘度又は懸濁液粘度が4から39cStの前記溶液又は前記懸濁液を供給することを更に
含む、
請求項１０から請求項１２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１４】

0.1～3ml/minの溶液体積流量又は懸濁液体積流量で前記溶液又は前記懸濁液を供給する
こと、

4cStを超える溶液粘度又は懸濁液粘度の前記溶液又は前記懸濁液を供給することを更に
含む、

請求項１０から請求項１３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１５】

前記円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス（２０）及び前記円筒型線
状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス（２１）のスリットの長手方向が鉛直とな
るよう前記エアロゾル生成システムを配置することを更に含む、

請求項１０から請求項１４のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

<政府からの支援>

本発明の一部は、交付金R43HL127834により、アメリカ国立衛生心肺血液研究所 (National Institutes of Health, Heart, Lung and Blood Institute) の支援を受けている。アメリカ政府は本発明の一定の権利を有する。

【0002】

<発明の背景>

毎年約20万人のアメリカ人が急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) にかかる。最近の世界規模の研究では、ARDSは過少診断されており、全患者の10.4%がARDS基準を満たし集中治療室 (ICU) への入室を認められていることが示されている。ARDSの症状は、肺拡張不全、肺水腫、肺死腔の増加及び低酸素血症を含む。洗練された集中治療があるにもかかわらず、多くの軽度の低酸素血症 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ が200mmHgから300mmHgの間) の患者が $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ が200mmHg未満のARDSまで悪化する。低一回換気量メンテナンス (low tidal volume ventilation maintenance) が向上しているにもかかわらず、致死率は30~40%のままである。

【0003】

ARDSの病因は多くの場合多因子であるが、ARDSの患者に共通するのは、サーファクタントの機能の低下及び継続的な炎症により引き起こされるサーファクタントの表面張力低減作用の劣化である。ガス交換及び機械式通気に使える含気肺の量は、主に下側肺領域における肺拡張不全により減少する。サーファクタントの低表面張力は、誘導気道の開存性の維持を補助し、少ない呼吸仕事量で肺胞を開くことを可能にする。そのため、エアロゾルサーファクタント補充療法は、救命治療法を提供し得る。

【0004】

しかしながら、ARDS治療用のサーファクタントエアロゾルの臨床試験は、期待されていたサーファクタント投与による臨床効果を示していない。この結果の要因として以下の点が挙げられる。

- ・不十分な肺へのサーファクタントの送給率。
- ・サーファクタントが長期にわたるサーファクタント異常の期間を通して投与されていない。

非侵襲的な方法によるサーファクタントの送給は、医師が、改善された生命維持や、潜在的には延命の顕著な改善を提供することを可能にすると考えられる。

【0005】

サーファクタントの肺へのエアロゾル送給は、肺機能障害がある他の患者が恩恵を受ける可能性がある。これは、有病率が13~20/100,000人でありアメリカにおいては~6万人の患者がいる、特発性肺線維症の患者の治療を含む。加えて、サーファクタントのエアロゾルは、新生児性呼吸促進症候群 (NRDS)、慢性閉塞性肺疾患、ぜんそく、嚢胞性線維症及び肺炎の患者にとって治療的有用性がある可能性がある。院内呼吸器感染は健康に関する大きな問題であり、推定で年間6億ドルの経費がかかっている。このような呼吸器感染の、SUPRAERTMといったシステムを用いた抗感染薬の吸入可能エアロゾル送給による治療によって、これらの医療経費が削減できる可能性がある。また、溶液や懸濁液を形成するエポプロステノール、粘膜反応物質 (mucoactive agent) 及びその他の薬を、臨床環境において少なくとも39cStの粘度までは高送給率で送給可能となった場合、先行技術に対する改善となる。加えて、サーファクタントを薬と一緒に送給することで、薬の効果を増大させる可能性がある。

【0006】

生物製剤は、創薬パイプラインの50%を占めている。生物製剤のうち少なくとも60は、エアロゾルではなく静脈内への送給による肺病治療向けの開発である。存在するエアロゾル送給システムの制約及び製薬業界内での固定認識が原因で、ほとんどの場合、生物製剤を用いた肺病の治療には静脈ルートが選択されている。しかしながら、静脈内投与は、患

10

20

30

40

50

者にとってかなり抵抗があるだけでなく、それに付随する合併症もある。静脈内投与は、エアロゾル吸入により投与する場合と比較して、10から100倍の投与量が必要な可能性が高い。これらの薬剤を吸入可能なエアロゾルの形態で肺に直接送給する能力により、全身毒性だけでなく、薬剤の総投与量や治療費用も顕著に減少する。

【0007】

非小細胞肺癌は、静脈内に送給される薬の混合物を用いて治療されている。肺癌用の生物製剤は、24種類が臨床試験中であり、12種類が市場に出ている。

静脈内投与の場合、

- ・ 2～15%は肺を治療し、
- ・ >85%は他の臓器に作用し、
- ・ 投与量はエアロゾル吸入の場合の10～100倍になる。

10

エアロゾル送給の場合、

- ・ 投与量が減少し、
- ・ 全身性副作用が減少し、
- ・ 治療費が安くなり、より良い結果が得られる可能性もある。

【0008】

ARDSの患者にエアロゾルによりサーファクタントを送給する場合の推定の効果的な投与量は、エアロゾル化装置により送給する場合に必要なサーファクタントエアロゾルの投与レート及び総投与量の指針を提供する。新生子羊の場合、2～7.5mg/kgのサーファクタントエアロゾルの送給が効果的であることが示されている。Windtree Therapeutics社は、新生児に100mg/h或いは0.03mg/sでエアロゾル化されたサーファクタントを送給したが、そのうちのほんのわずかししか肺に送給されていない可能性が高いと判断された。ARDSの場合、プロテインやホスホリパーゼによるサーファクタントの不活性化が起こるため、より多くのサーファクタントを肺に送給することが好ましい可能性がある。健康な肺におけるサーファクタントの質量は5～10mg/kgであると推定されている。従って、70kgの患者のサーファクタント全補充のためには、350～700mgのサーファクタントを肺に沈着させる必要がある。従って、有効性が得られるようにするためには、臨床用途に適した治療量として、300mgから1gの間のサーファクタントエアロゾルを肺に沈着させる必要がある可能性が高い。継続的な炎症により引き起こされるサーファクタントの劣化があるため、このエアロゾルサーファクタント補充療法は何度も繰り返し行う必要がある可能性がある。

20

30

【0009】

肺末梢部に到達し沈着してサーファクタントの異常及び継続的な喪失を治療するために空気動力学的中央粒子径が1.5µmから4µmの間のエアロゾルにエアロゾル化されたサーファクタントの十分な量の送給は、長年の厄介な課題である。エアロゾルの濃度や出力される総投与量だけでなく、エアロゾル粒子サイズ、投与レート及び投与レートの均一性に関する様々な解決すべき課題がある。

【0010】

3µmの粒子を生成する、オリフィスへの液体の供給にベンチュリ効果を利用する噴出型噴霧器が発する出力は低く(3ml/min)、また、液体の粘度(サーファクタント濃度)が高くなるほど低くなる。装置内のサーファクタントの濃度は噴霧化時間とともに増加する。加えて、泡立ちが出力を更に低下させる可能性がある。

40

【0011】

サーファクタント懸濁液の粘度は、サーファクタント濃度の増加に伴って急激に上昇する。高濃度のサーファクタントの懸濁液の粘度は、いくつかのメッシュ型噴霧器がエアロゾル化することができる粘度(4cP)よりもかなり高い。72mgのサーファクタントエアロゾルを1.9µm MMADで送給するのに3時間かかった。

【0012】

Windtree Therapeutics社は、新生児にエアロゾル化されたサーファクタントを送給するために、あるエアロゾル送給システムを使用している。米国特許第6,234,167 B1号に開示されているこのシステムでは、サーファクタント懸濁液は、毛細管を通過すると加熱さ

50

れ蒸発する。凝縮物は、送給されるエアロゾルを形成する。このシステムの新生児での臨床試験においては、3l/minの流量で100mg/h (0.03mg/s)、すなわち0.6mg/lのサーファクタントエアロゾルを生成する。

【0013】

高濃度の微粒子エアロゾルを生成する方法は、米国特許第8,596,268 B2号に開示されており、米国特許第8,596,268 B2号の全体が参照により本明細書に組み込まれている。簡単に説明すると、エアロゾル化ノズルへの水溶液/水性懸濁液の供給に注射器ポンプを用いている。このノズルは、液体の100%をエアロゾル化して、サイズ分布の狭い ($\sigma_g < 2$) 液体エアロゾルを形成させる。このエアロゾル噴煙は、ガスの同軸対向流により停止させられる。暖かい圧縮ガス及び希釈ガスの併用、及び波長が水の吸収帯に最適化された赤外線により、液体を粒子から蒸発させる。その結果得られる乾燥粒子エアロゾルは、放射状に整列した加速ノズル及び減速ノズルを有する多連スリットバーチャルインパクトを用いて濃縮される。粒子は、加速ノズルを通過すると勢いを増す。粒子は、減速ノズルを通過する際に小さい隙間を通過して失速し、低速エアロゾルを形成する。ほとんどのガスは、これらのノズルの間の隙間を通過してエアロゾル流から抜けていく。そのため、低速エアロゾルは、より少ないガスの体積に含まれるかなり高濃度の粒子から成る。このエアロゾルは、3水柱cmでポートから流れ出し、そこでオンデマンドで吸引することができる。しかしながら、肺機能障害がある患者における肺深部沈着のためには、更に小さい径のエアロゾルで、より高い送給率及び高い総ペイロードが、ARDS及びその他の肺症候群や肺病の患者を治療するためには望ましい。従って、本発明の目的は、より高い効率且つ臨床用途に適した高ペイロードで、より小さい粒子をより高い濃度で生成することである。

【0014】

肺機能障害がある患者における気管支拡張剤及びガス交換の効果を向上させ且つ肺末梢部へのエアロゾル沈着を促進させ、それによって治療用エアロゾルの送給のための有力な選択肢を提供するために、典型的には80%のヘリウムと20%の酸素又は70%のヘリウムと30%の酸素からなる、ヘリウムと酸素の混合物であるヘリオックスが使われている。エアロゾルの生成のために70/30ヘリオックスを一定の噴霧器ガス流に用いた研究では、ヘリオックスは、試験した全ての流量において、空気と比較して大きい粒子を生成することが示された。しかし、本明細書で説明する発明を利用することで、同じ圧縮ガスの圧力でも、ヘリオックスでは、空気と比較して、エアロゾル粒子サイズの顕著な減少が達成される。

【0015】

多くのエアロゾルを濃縮するためのバーチャルインパクトが既に開示されている。例えば、いくつかの線状スリット濃縮器は、上述したように、矩形V型デザインの収束型流路を用いている。濃縮されたエアロゾルの質量負荷は、濃縮器の効率を低下させる可能性があり、1mg/Lより高い濃度ではノズルの目詰まりにつながる可能性がある。エアロゾルは、高ペイロードの送給のために、濃縮される前の時点で既に高濃度であることが好ましい。指定されたペイロードの生成及び送給の最中に、濃縮器の表面へのエアロゾルの沈着が濃縮器の機能を損なってはならない。本発明の性能を満たすエアロゾル濃縮器はまだ開示されていない。

【0016】

バーチャルインパクトはエアロゾル粒子の慣性に依存するため、4 μ m MMADより小さい粒子の濃縮においては、特に低圧力差において高効率を達成することが困難である。単純化及び臨床的有用化のためには、エアロゾルをバーチャルインパクション (impaction) により濃縮する場合には、排出ガスを除去するためのポンプを用いることなくエアロゾルをわずかな正圧で患者に送給することができるように、低い正圧で濃縮が達成されることが望ましい。この条件によって、基本的に、円形のオリフィスを用いたバーチャルインパクトのような高流動抵抗のバーチャルインパクトの使用が排除される。スリット型のオリフィスは、ガス流に対する抵抗がはるかに低いため、本発明に用いられている。空気力学的に設計された加速ノズル及び減速ノズルは、流動に対する抵抗を減らし、濃縮器の効率

を向上させる。米国特許第8,375,987はこの前提条件を満たしているため、その全体が本明細書に組み込まれている。しかしながら、本発明は、より高いペイロードで送給可能な、より壁損失が低く且つよりエアロゾル濃度が高い、より小さい粒子の生成及び処理を提供する。

【0017】

上述したように、吸入用のサーファクタントエアロゾルの送給のための技術は、本発明の技術を取り入れておらず、本発明に含まれるエアロゾル濃度や送給基準も提供していない。

【発明の概要】

【0018】

本発明の一つの目的は、吸入可能エアロゾル生成システム及びその吸入可能乾燥粉末エアロゾルの生成方法、並びに、a) 溶液又は懸濁液から小径粒子を生成し、b) 次いで吸入可能な粒子サイズの乾燥粉末エアロゾルを生成するために、伝熱及び物質移動を向上させ、それによって液体エアロゾルからの液体の蒸発速度を向上させ、c) エアロゾル壁損失を低減させ、d) エアロゾル濃縮の効率を高め、e) 入出力間の圧力差及び入力圧と環境気圧の圧力差が小さく、f) 従来達成されていたよりも高い効率及びペイロードで超微粒子の高エアロゾル送給率を実現する処理システムを創造することである。

【0019】

本発明の一つの目的は、円筒型線状単スリットバーチャルインパクタを用いて、音響共振を回避しつつ、58%より高い効率で少なくとも最大2gの出力で、高濃度の1.5~4 μm 空気力学的中央粒子径のエアロゾルを毎分10から50リットルの流量で生成し送給することである。

【0020】

本発明の一つの目的は、いずれの濃縮器の排気出口にも補助ファンや流動制御装置を用いずに高濃度の1.5から6 μm MMADのエアロゾルを生成する二段階濃縮器を形成することである。

【0021】

本発明の一態様によれば、吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量で溶液又は懸濁液から吸入可能乾燥粉末エアロゾルを生成するためのエアロゾル生成システムであって、溶液又は懸濁液を受けるよう設計されたノズル入力端を有し、ノズルガスを受けるよう設計されたノズルガス供給部を有し、更にノズルガス中に浮遊する液体エアロゾルを出力するためのノズル出力端を有する液体エアロゾル生成ノズルと、ノズルガス中に浮遊する液体エアロゾル及び希釈ガスの両方を受けるためにノズル入力端及び希釈ガス供給部に接続された円筒型蒸発チャンバ入力端と、一次中間乾燥粉末エアロゾルを一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量及び一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度で出力する円筒型蒸発チャンバ流出端とを有する円筒型蒸発チャンバと、円筒型蒸発チャンバ出力端に接続された円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力端を有する円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器であって、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力端から、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間に接続された円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィスに向かって収束する収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路を備え、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間は円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィスの両方に接続され、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィスは、一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量より低い吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量で、且つ一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度より高い吸入可能乾燥粉末エアロゾル粒子濃度で吸入可能乾燥粉末エアロゾルを出力する発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路に接続されている、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器とを備えるエアロゾル生成システムが提供される。

【0022】

本発明のもう一つの態様によれば、吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量で溶液又は懸

10

20

30

40

50

濁液から吸入可能乾燥粉末エアロゾルを生成する対応する方法であって、溶液又は懸濁液並びにノズルガスを液体エアロゾル生成ノズルに供給し、ノズルガス中に浮遊する液体エアロゾルを液体エアロゾル生成ノズルから円筒型蒸発チャンバに出力し、円筒型蒸発チャンバに希釈ガスを供給し、円筒型蒸発チャンバから、医学上有効な薬剤を含む粒子を吸入可能にする、ガス中に浮遊する微細乾燥粉末粒子を有する一次中間乾燥粉末エアロゾルを、一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量及び一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度で出力し、一次中間乾燥粉末エアロゾルを円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器に供給し、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィスに向かって収束する収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィスから発散する発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路を備え、一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量より低い吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量で、且つ一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度より高い吸入可能乾燥粉末エアロゾル粒子濃度で吸入可能乾燥粉末エアロゾルを出力する方法が提供される。

10

【0023】

本発明の他の態様によれば、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器は、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器と組み合わせることができる。この構成は、特に、第一段階において円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器によって高い体積流量を濃縮することができ、次いで円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器によってより低い体積流量を濃縮することができるという利点がある。この構成は更に、この二段階濃縮の合計効率が例えば80%をはるかに上回る効率のように非常に高くなるように、両方の濃縮器を高効率で動作させることを可能にする。

20

【0024】

更に、本発明の他の態様によれば、システム及び方法は、特に希釈ガスとして、また懸濁液をエアロゾルかさせるためのノズルガスとしても、一以上のヘリオックス源から供給されるヘリオックスを含んでも良い。流れをより層状にしそれによってより高い濃縮器効率を可能にするヘリオックスのより好適なレイノルズ数以外のヘリオックスの具体的な利点は、蒸発チャンバで液体エアロゾルを処理し、後に本発明の好適な実施形態に従って濃縮することが可能な乾燥粉末エアロゾルにする際の、乾燥処理の促進を可能にする高い比熱及び低い比重である。ヘリオックスは、あらゆるタイプの濃縮器において、ここでは具体的に円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器及び円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器の両方においてうまく機能するが、本発明によれば、特に円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器において、空気と比較してうまく機能する。

30

【発明を実施するための形態】

【0025】

< 発明の詳細な説明 >

エアロゾル化させる液体は、溶液又は懸濁液の容器からノズルホルダ上のノズル入力端にくみ上げられ、そこから中央流路を通して液体ノズルまで流れる。圧縮ガスは、ノズルホルダ上の二つのガス入口オリフィスを通してノズルホルダに入り、ノズルホルダ内の少なくとも二つのガス流路を通して環状圧力平衡化チャンバに移送され、環状収束流路を通して環状発散流路に移送され、最終的に液体ノズルとノズル出力端の間のエアロゾル化空間に移送される。この構成は、液体エアロゾル生成ノズルに指定されている。圧縮ガスは、加熱されていてもされていなくても良い。このノズルホルダ及び液体エアロゾル生成ノズルの詳細は、米国特許出願第15/130,235号に更に詳細に記載されている。エアロゾル化させる溶液又は懸濁液と圧縮ガスは、エアロゾル化空間内で相互に作用して液体エアロゾルを形成する。この液体エアロゾルは、ノズル出力端の中央を通してエアロゾル化空間から出ていく。ほとんど粒子を含まないガスのシースは、液体エアロゾルがノズル出力端に接触しないようにこの液体エアロゾルを囲う。好適な構成においては、このガスは空気又はヘリオックスである。

40

【0026】

50

ウェーバー数 We は、ガスがどれくらい効率的に液体を噴霧化するかについての尺度を提供する。

$$We = \frac{\rho v^2 d}{\sigma}$$

で表され、 ρ はガス密度、 v はカスの速度、 d は特性寸法、 σ は液体の表面張力である。
 $\rho_{air} = 1.28 \text{ kg/m}^3$ 、 $\rho_{heliox} = 0.4 \text{ kg/m}^3$ である。空気又はヘリオックスと接している水の表面張力は類似しており 73 mN/m である。 We はヘリオックスが空気の1.62倍高く、従って
 10 同じガス圧ではヘリオックスの方が小さい粒子を生成すると予測される。

【 0 0 2 7 】

ノズルの出口におけるガスの速度は

$$v = \left[\frac{2k}{k-1} RT_0 \left(1 - \frac{p^{\frac{k-1}{k}}}{p_0} \right) \right]^{0.5}$$

で算出することができ、 k = 比熱比であり、空気は $k = 1.4$ 、ヘリオックスは $k = 1.58$ である。
 。また、 R = ガス定数であり、空気は $R = 287 \text{ J/kg} \cdot \text{K}$ 、ヘリオックスは $R = 1546 \text{ J/kg} \cdot \text{K}$ である。
 更に、 T_0 = 上流温度、 P = 下流圧力、 P_0 = 上流滞留圧力である。下流圧力が $P = 14.7 \text{ psi}$
 $i = 1.01 \times 10^5 \text{ Pa}$ 、上流圧力が $P_0 = 25 \text{ psi} = 1.72 \times 10^5 \text{ Pa}$ 、上流ガス温度が $T_0 = 20^\circ \text{C} = 293 \text{ K}$ の場合、
 ノズルの出口における空気の速度は $v_{air} = 287 \text{ m/s}$ 、ヘリオックスの速度は $v_{heliox} = 661 \text{ m/s}$ である。
 従って、ヘリオックスの速度が2.3倍高くなる。ヘリオックスの We は空気の1.64倍である。
 そのため、同じ駆動圧力では、ヘリオックスの方が小さい粒子を生成する。サーファクタントの、水と比較して非常に低い表面張力は、ウェーバー数及び噴霧化効率の更なる増加につながる。

【 0 0 2 8 】

ノズル出力端から出る液体エアロゾルは、液体エアロゾル生成ノズルから約5cmの位置にある対向流オリフィスから出る圧縮ガスの同軸対向流の噴流により停止させられるエアロゾル噴煙を形成する。そのようにして分散した液体エアロゾルは、ノズルホルダを囲う、円筒型蒸発チャンバを通る比較的均一なガス流を提供するように設計された流れ分配器を通して円筒型蒸発チャンバに入る、好適には暖かく乾燥した希釈ガスの流れによって、円筒型蒸発チャンバを通して移送される。赤外線源により提供される、水の吸収帯の範囲内の波長の赤外線は、円筒型蒸発チャンバの壁を通して伝達される。この赤外線は、暖かく乾燥したガスと共に、水を飛沫から蒸発させて一次中間乾燥粉末エアロゾルを形成させる。絶対乾燥状態においては、これらの一次中間乾燥エアロゾルは、主に乾燥速度及びエアロゾル化された溶液又は懸濁液の物理化学的特性によって、個体球状粒子である場合とそうでない場合とがある。当然、飛沫の蒸発が完全でない場合、最初に生成した液体エアロゾルより小さいサイズの液体エアロゾルとなる。好適な構成においては、ガスはヘリオックスである。空気の比熱容量が $1.0 \text{ kJ/kg} \cdot \text{K}$ であるのに対し、ヘリオックスの比熱容量は $4.3 \text{ kJ/kg} \cdot \text{K}$ である。ヘリウムの熱伝導率は空気より約6倍高い($0.02 \text{ W/m} \cdot \text{K}$ 対 $0.149 \text{ W/m} \cdot \text{K}$)。水蒸気の拡散係数は、ヘリウム内においては空気内と比較して3.3倍高い。加えて、対流熱伝導率は飛沫の周囲のガス流に依存する。液体エアロゾル生成ノズルからの圧縮ガス流の増加及びそれによる対向流ガス速度の増加は、飛沫からの水の蒸発速度を増加させる。従って、圧縮ガス圧力及びノズル出力端径が同じであれば、エアロゾルを生成し処理するために空気ではなくヘリオックスを使用することにより、初期飛沫から液体を蒸発させる時間が低減され、その結果、エアロゾル処理システム内における慣性インパクション

10

20

30

40

50

ョン及び堆積による粒子損失が少なくなる。これが本発明の第一構成である。この一次中間乾燥粉末エアロゾルは、円筒型蒸発チャンバ出力端を通して円筒型蒸発チャンバから出てきたところで使用することができる。

【 0 0 2 9 】

本発明の第二構成は、液体エアロゾル生成ノズル、対向流チューブ、流れ分配器、円筒型蒸発チャンバ及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器を備えるエアロゾル処理システムを含む。本発明のこの第二構成においては、一次中間乾燥粉末エアロゾルは、円筒型蒸発チャンバ出力端から、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力端を通して、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器に移動する。円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器は、バーチャルインパクションの原則に基づいて機能する。この円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器においては、円筒型単スリットエアロゾル濃縮器に入る一次中間乾燥粉末エアロゾルの速度は、収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路を通過すると増加する。好適な構成においては、この収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路は、長さが3.25インチで、円形の入口が直径70mmで断面積が徐々に減少する彫刻流路と、好適な構成においては長が32mmで幅が1.3mmであり、長さが0.2cmから6cmの間で幅が1mmから2mmであっても良いスリットを備える、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィスを備える。好適な構成においては、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィスの中心に対する壁の角度は21度であるが、10度から60度の間の他の角度も可能である。この円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィスと同じ長さで幅が1.6mmと円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィスより若干幅が大きい円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィスが、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィスから1.7mm離れた位置にこれと平行に並んでいる。円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィスと円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィスの間には、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間を形成し且つ共振を軽減するよう大きさが最適化された、好適な構成においては1.7mmであり1mmから2mmの間であることが好ましい長手方向円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間がある。円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィスは、発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路の入口である。発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路は、好適な構成においては外周の直径が35mmの円形の出口で終わる長さが5cmの彫刻減速流路であるが、他の長さも可能である。好適な構成においては、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィスの中心に対する壁の角度は20度であるが、10度から60度の間の角度であっても良い。この小さい発散角度により逆流が最小限に抑えられる。一次中間乾燥粉末エアロゾルは、収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路を通過し、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィスを通して円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間に出ることで加速する。一次中間乾燥粉末エアロゾルの運動量は、ほとんどのエアロゾルに、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間を横切らせ、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィスに入って発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路に入らせることを可能にする。ほとんどのガスを含む一次排出エアロゾルは、ごく少量の浮遊している粒子と共に、彫刻プレナムに入るために、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル化空間の各側面の一次中間乾燥粉末エアロゾルから出ていく。彫刻プレナムの好適な体積は170mlであるが、30mlから300mlの間の体積が可能である。この構成の長所は、この円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器のスリットが鉛直配向されている場合、収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路内での重力による壁損失が最小であることである。彫刻プレナムを通して流れる一次排出エアロゾルは、一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度と比較してエアロゾル濃度が顕著に減少している。この彫刻プレナムは、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器に入る少量の粒子粒子を含むこの一次排出エアロゾルが、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間を横切る一次中間エアロゾルの流れと実質的に干渉しないのに十分な容積を有する。一次排出エアロゾルは、好適な構成においては直径15mmの円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口を通

10

20

30

40

50

って彫刻プレナムから出ていく。この排出口のサイズは、彫刻プレナム内での共振定在波の発生を抑制する。

【 0 0 3 0 】

エアロゾル用のインパクションパラメータは

$$\phi = \frac{C\rho_p d_p^2 v}{18\mu D_j}$$

で表され、 ϕ = インパクションパラメータ（無次元）、 C = ガス分子の平均自由行程に匹敵するサイズの粒子のカニンガムの補正係数、 ρ_p = 粒子の比重（ g/cm^3 ）、 d_p = 粒子径（ cm ）、 v = 噴出速度（ cm/sec ）、 D_j は噴射径（ cm ）、 μ = ガスの粘度（ $\text{Pa} \cdot \text{s}$ ）であり、 $\mu_{\text{air}} = 18 \times 10^{-6} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 、 $\mu_{\text{heliox}} = 19.1 \times 10^{-6} \text{Pa} \cdot \text{s}$ と、ヘリオックスと空気の粘度は類似している。空気の相対レイノルズ数はヘリオックスの3.2倍である。円筒型蒸発チャンバと一次排出エアロゾルの間だけでなく円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器全体を通して低圧力差で円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器が高ヘリオックス流量で動作することを可能にする。発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路から出る吸入可能乾燥粉末エアロゾルは、その吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量が発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路に接続されたエアロゾル受け装置によって制限されている状態で低い正圧を有する。吸入可能乾燥粉末エアロゾルは、発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力部を円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器回収コーン、フィルタ又は器具に接続することで、或いは哺乳類により吸入されることにより出力することができる。

【 0 0 3 1 】

本発明の第三構成においては、円筒型蒸発チャンバ出力端からの一次中間乾燥粉末エアロゾルが円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器入力端に入るように、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器が円筒型蒸発チャンバ出力端に取り付けられている。この円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器の重要な特徴は米国特許第8,375,987号において先に説明されており、米国特許第8,375,987号の全体が本明細書に組み込まれている。円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器は16の加速スリットオリフィスを有する。この構成では、一次中間乾燥粉末エアロゾルは、円筒型蒸発チャンバ出力端から円筒型放射状マルチスリット濃縮器入力端に移送され、そこから放射状に整列した加速ノズルに移送され、そこでエアロゾルが加速される。一次中間乾燥粉末エアロゾルに含まれる粒子は加速スリットオリフィスと減速スリットオリフィスの間の円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間を横切って放射状に整列した減速ノズルに入り、そこで一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量が低減されて二次中間乾燥粉末エアロゾルが形成される。ガス及び低比率の粒子を含む二次排出エアロゾルは、加速スリットオリフィスと減速スリットオリフィスの間の円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間を通過して出ていき円形プレナム内に入り、円形プレナムの壁にある円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器排出口通して排出される。二次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量は、円筒型放射状マルチスリット濃縮器出力端に接続される外部装置によって制御され、外部装置を通して二次中間乾燥粉末エアロゾルが出力される。

【 0 0 3 2 】

本発明の第四構成においては、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器の円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力端は、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器出力端に接続されている。円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器と円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器が接続されている場合、二段階濃縮器を備えていることになる。好適な構成においては、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器のスリットの合算スリット長は141mmであるのに対し、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器のスリット長は32mmであり、その比率は4.4対1であるが、2対1から6対1の間の比率が可能である。円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィスの幅と円筒型放射状マルチスリットエ

アロゾル濃縮器の減速スリットオリフィスの幅が類似していることや、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間と比較して円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間が類似していることと同様に、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィスの幅と円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器の加速スリットオリフィスの幅も類似している。この構成を前提とすると、第二段階である円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器の吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量が設定されている場合、各段階と、各段階に対応する排出口とにおけるエアロゾル体積流量の配分は、各濃縮器における入力と出力の比率が、入力と出力の比率がはるかに高い単濃縮器より大幅に低くなるような配分である。

【 0 0 3 3 】

10

この第四構成においては、放射状に整列した減速ノズルから出た二次中間エアロゾルは、収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路に入り、そこで二次中間エアロゾルは収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路を通して円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィスに向けて加速される。先に説明したように、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィスから出る粒子のほとんどが、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間を横切り、円筒型線状単スリット濃縮器出力路を通して発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路に入るが、一次排出エアロゾルは、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間を出て彫刻プレナムに流れ込み、彫刻プレナムを通して、彫刻プレナムの外壁にある円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口に流れる。発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路から出る吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器の外部で制御され、吸入可能乾燥粉末エアロゾルを含む。

20

【 0 0 3 4 】

二段階構成の長所は、各段階での入力エアロゾル体積流量と出力エアロゾル体積流量の比率が、円筒型放射状マルチスリット濃縮器のみがかなり高い入力体積流量と出力体積流量の比率で用いられる場合より低いことである。二段階濃縮器を用いた場合の効率是一段階円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器を用いた場合より高く、第二段階出力端での圧力もはるかに低い。これらの特徴は、この構成の実用性及び適応性を向上させる。

【 0 0 3 5 】

円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器は、a) ヘリオックス用、b) 幼児、子供、動物等にエアロゾルを送給する場合等の低出力が望ましい場合における低容量空気投与用、及びc) 本願の円筒型放射状マルチスリット濃縮器と直列に接続した場合には二段階濃縮器の構成要素用として用いることができる。

30

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 6 】

【図 1 A】図 1 A は、本発明の実施形態に係るエアロゾル生成システムの斜視図である。

【図 1 B】図 1 B は、図 1 A に示す実施形態の上面図である。

【図 1 C】図 1 C は、図 1 B における H - H の長手方向断面図である。

【図 2 A】図 2 A は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器を備える、本発明の実施形態に係るエアロゾル生成システムの斜視図である。

40

【図 2 B】図 2 B は、図 2 A に示す実施形態の上面図である。

【図 2 C】図 2 C は、図 2 B における I - I の長手方向断面図である。

【図 3 A】図 3 A は、本発明の実施形態に含まれる液体エアロゾル生成ノズル及び流れ分配器サブアセンブリの斜視図である。

【図 3 B】図 3 B は、図 3 A に示すサブアセンブリの正面図である。

【図 3 C】図 3 C は、図 3 B における B - B の長手方向断面図である。

【図 3 D】図 3 D は、図 3 B における C - C の長手方向断面図である。

【図 4 A】図 4 A は、本発明の実施形態に含まれる液体エアロゾル生成ノズル及びノズルサブアセンブリの斜視図である。

【図 4 B】図 4 B は、図 4 A に示すサブアセンブリの分解斜視図である。

50

【図 4 C】図 4 C は、図 4 A に示すサブアセンブリの側面図である。

【図 4 D】図 4 D は、図 4 C における F - F の長手方向断面図である。

【図 4 E】図 4 E は、図 4 D における A の詳細構造図である。

【図 5 A】図 5 A は、本発明の実施形態に含まれる円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器サブアセンブリの斜視図である。

【図 5 B】図 5 B は、図 5 A に示すサブアセンブリの分解斜視図である。

【図 5 C】図 5 C は、図 5 A に示すサブアセンブリの側面図である。

【図 5 D】図 5 D は、図 5 C における D - D の長手方向断面図である。

【図 6 A】図 6 A は、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器を含む本発明の実施形態に係るエアロゾル生成システムの斜視図である。

【図 6 B】図 6 B は、図 6 A に示す実施形態の上面図である。

【図 6 C】図 6 C は、図 6 B における G - G の長手方向断面図である。

【図 7 A】図 7 A は、直列に並べられた円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器を両方含む本発明の実施形態に係るエアロゾル生成システムの斜視図である。

【図 7 B】図 7 B は、図 7 A に示すエアロゾル生成システムの分解斜視図である。

【図 7 C】図 7 C は、図 7 A に示すエアロゾル生成システムのエアロゾル処理システムの上面図である。

【図 7 D】図 7 D は、図 7 C における A - A の長手方向断面図である。

【図 8 A】図 8 A は、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器の分解正面斜視図である。

【図 8 B】図 8 B は、図 8 A に示す円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器の分解背面斜視図である。

【図 8 C】図 8 C は、図 8 A に示す円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器の正面図である。

【図 8 D】図 8 D は、図 8 A に示す円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器の側面図である。

【図 8 E】図 8 E は、図 8 A に示す円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器の背面図である。

【図 9】図 9 は、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器を用いて、PVP 溶液について、圧縮ガス圧力 (CGP) がエアロゾル粒子の空気力学的中央粒子径 (MMAD) (μm) に与える影響を示した図である。三角形、円形、四角形及び星芒形のドットは、それぞれ KB-N-500 (空気)、KB-N-500 (ヘリオックス)、KB-N-600 (空気) 及び KB-N-600 (ヘリオックス) というノズルで生成されたエアロゾルを示す。

【図 10】図 10 は、PVP 溶液及びサーファクタント懸濁液の双方について、エアロゾル化させる液体のエアロゾル化速度 (AR) (単位: ml/min) がエアロゾル粒子の空気力学的中央粒子径 (MMAD) (単位: μm) に与える影響を示した図である。四角形、三角形、円形及び星芒形のドットは、それぞれ 10% 8kDa PVP (空気)、9.33% サーファクタント (空気)、10% 8kDa PVP (ヘリオックス) 及び 9.33% サーファクタント (ヘリオックス) から生成されたエアロゾルを示す。

【図 11】図 11 は、エアロゾル化させる液体の粘度 (μ_f) (単位: cSt) がエアロゾル粒子の空気力学的中央粒子径 (MMAD) (単位: μm) に与える影響を示す図である。

【図 12】図 12 は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器を用いて、エアロゾル化速度 (AR) 3ml/min において、10% 8kDa PVP 溶液及び 8.85% サーファクタント懸濁液の双方について、圧縮ガス圧力 (CGP) がエアロゾル粒子の空気力学的中央粒子径 (MMAD) (単位: μm) に与える影響を示した図である。三角形及び四角形のドットは、それぞれ 10% 8kDa PVP (ヘリオックス) 及び 8.85% サーファクタント (ヘリオックス) から生成されたエアロゾルを示す。

【図 13】図 13 は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器を用いて、10% 8kDa PVP 溶液及び 9.33% サーファクタント懸濁液の双方について、エアロゾル化速度 (AR) が投与レ

10

20

30

40

50

ート (DR) (単位: mg/min) に与える影響を示した図である。四角形及び三角形のドットは、それぞれ10%8kDa PVP (ヘリオックス) 及び9.33%サーファクタント (ヘリオックス) から生成されたエアロゾルを示す。

【図14】図14は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器を用いて、吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 (RAVF) が出力効率 (OE) 及び質量濃度 (MC) に与える影響を示した図である。

【0037】

< 図面の詳細な説明 >

本発明の第一構成は、液体エアロゾル生成ノズル3、対向流チューブ54、流れ分配器5、及び円筒型蒸発チャンバ6を備えるエアロゾル生成システムを含み、図1に示されている。液体エアロゾル生成ノズル3は、米国特許出願第15/130,235号で詳細に説明されている。流れ分配器5及び円筒型蒸発チャンバ6は、米国特許第8,616,532号で説明されている。これらの出願及び特許は、それぞれ、その全体が本願に参照により組み込まれている。液体エアロゾル生成ノズル3の斜視図及び断面図は図4に示されている。流れ分配器5は図3に示されている。エアロゾル化させる液体は、圧力によって、図1Cに示すノズルホルダ27のノズル入力端11内に供給される。図4Eに描かれているように、この液体は、ノズル入力端11からノズルホルダ27内の中央流路28を通して液体ノズル29に流れ、次いでエアロゾル化空間35に流れる。加熱されていても過熱されていなくても良い圧縮ガスは、流れ分配器5内のノズルガス供給部55を通して提供される (図3A)。この圧縮ガスは流れ分配器5内のノズルガス供給部55から流路56に流れ、そこで流れが分配される (図3C)。流れの一部は、ノズルホルダ27上の二つの圧縮ガス入口オリフィス30につながる圧縮ガス流路57を通して流れる (図4D)。図3C及び図4Dに示すように、ノズルガス2の形態のガスは、これらのガス入口オリフィス30から、ガス流路31 (図4D) を通って、図4Eに示すように環状圧力平衡化チャンバ32内に流れる。ノズルガス2は、この環状圧力平衡化チャンバ32から、環状収束流路33を通して環状発散流路34に流れてエアロゾル化空間35に流れ、そこでエアロゾル化空間35に入る液体と相互に作用する。その結果生成される液体エアロゾル13は、ノズル出力端36 (図4E) を通ってエアロゾル化空間35から出て、図1C及び図3Cに示すようにエアロゾル噴煙37を形成する。図3Cに示すように、ガス流の残りの部分は、狭窄オリフィス58を通り、対向流流路59を通して、中央流路28と同軸の対向流オリフィス38に流れる。このガスは、液体エアロゾル13のエアロゾル噴煙37と反対方向且つ同軸の噴流を形成する。この噴流は、液体エアロゾル13のエアロゾル噴煙37を停止させる。この対向流ガスは、圧縮ガスとは独立して、液体エアロゾル生成ノズル3に供給しその流れを調整することができる。図3A及び図3Dに示すように、加熱されていても過熱されていなくても良い希釈ガス4は、流れ分配器5の希釈ガス供給部60に入り、そこからドーナツ型チャンバ61内に流れ、第一バッフル63の穴62を通して第二円形チャンバ64に流れ、再び第二バッフル65を通して円筒型蒸発チャンバ6内に流れる (図1C)。第二円形チャンバ64に入るいくつかのガスは、内部円筒型チャンバ67の穴66を通して流れ、そこから第二バッフル65の中央領域にある中心孔68を通して円筒型蒸発チャンバ6内に流れる。希釈ガス4は、第二バッフル65の中心孔68及び周辺孔69 (図3A及び図3B参照) の両方を通して、停止させられたエアロゾル噴煙37と一緒に運びながら円筒型蒸発チャンバ6内に流れ、この液体エアロゾル13を円筒型蒸発チャンバ6を通して移送する。この円筒型蒸発チャンバ6は、好適な構成においては、長さが23cmで外径が7cmの石英管70 (図1C) で構成されているが、他の長さ及び外径も可能である。円筒型蒸発チャンバ6に隣接する赤外線源39 (図1A及び図1C) からの赤外線は、石英管70の壁を通して伝達される。赤外線源39に対して円筒型蒸発チャンバ6の反対側にあるリフレクタ72は、石英管70の対向する壁を通して伝達された赤外線を円筒型蒸発チャンバ6内に反射させる。リフレクタ72は半円筒形のアルミニウムでできているが、他の材質及び形状も可能である。液体エアロゾル13が希釈ガス4によって希釈されこの放射領域を通過すると、飛沫内の水が急速に蒸発して一次中間乾燥粉末エアロゾル14が

10

20

30

40

50

形成される。結果として得られる固相一次中間乾燥粉末エアロゾル 14 は、円筒型蒸発チャンバ出力端 8 から出ていき、そこで固相一次中間乾燥粉末エアロゾル 14 が使用可能になる。

【0038】

本発明の第二構成は、液体エアロゾル生成ノズル 3、対向流チューブ 54、流れ分配器 5、円筒型蒸発チャンバ 6 及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 を備えるエアロゾル生成システムを含み、図 2A ~ 2C に示されている。この構成においては、結果として得られる固相一次中間乾燥粉末エアロゾル 14 は、円筒型蒸発チャンバ 6 から出て、円筒型蒸発チャンバ出力端 8 に接続された円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 に入る。円筒型蒸発チャンバ入力端 7 の流れ分配器 5 への接続及び円筒型蒸発チャンバ出力端 8 の円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力端 10 への接続は、リップシール 73 を用いることで気密にしてある。この円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 は、流路の終端が、長さ 33mm、幅 1mm のスリットを備える円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス 20 となるよう彫刻された、長さが 8.4cm の収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路 19 (図 5A ~ 5D) で構成されている。壁の収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス角度 74 (図 2C) 及び収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路角度 52 (図 5D) は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス 20 の端部に対して 11 度、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス 20 の中心に対して 21 度である。長さ 34mm、幅 1.4mm の円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 21 は、円形出口 41 に向かって発散し、発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路 22 を形成する。発散型円筒型線状単スリットエアロゾル出力路 22 の壁の発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス角度 75 及び発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路角度 53 は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 21 の端部に対して 1.4 度、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 21 の中心に対して 20.3 度である。発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路 22 は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 21 と共に、収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路 19 及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス 20 と正確に位置が合うよう配置されている。円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス 20 と円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 21 の間に、1.7mm の円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間 40 がある。収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路 19 の端部の外面 76、発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路 22 の外面 77 及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 の内壁 78 で形成された、彫刻プレナム 43 がある。この彫刻プレナム 43 は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス 20 及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 21 の長手方向軸と整列された円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口 44 を有する。この円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口 44 の内径は 15mm である。一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 89 及び一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 90 の一次中間乾燥粉末エアロゾル 14 は、収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路 19 を通って円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス 20 に向かい且つ円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス 20 を通って流れると加速される。円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス 20 から出る粒子の運動量は、一次中間エアロゾル 14 を含む粒子の大部分が、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間 40 を横切って円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 21 に入り、吸入可能乾燥粉末エアロゾル 15 を形成することを可能にする。ごく少量の一次中間乾燥粉末エアロゾル 14 が、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間 40 を通って一次中間乾燥粉末エアロゾル 14 から出ていき、彫刻プレナム 43 に、一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 89 の方向に対して直角に入り、一次排出エアロゾル 16 を形成する。一次排出エアロゾル 16 は、彫刻プレナム 43 を通って流れて彫刻排出流路 80 (図 2C) から円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口 44 に出

10

20

30

40

50

る。吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 1 及び吸入可能乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 9 2 の吸入可能乾燥粉末エアロゾル 1 5 は、発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路 2 2 を通って回収コーン 7 9 に流れる。この回収コーン 7 9 に接続された装置は、吸入可能乾燥粉末エアロゾル 1 5 の吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 1 を制御する。

【 0 0 3 9 】

本発明の第三構成は、図 6 A ~ 6 C に示すように接続された液体エアロゾル生成ノズル 3、対向流チューブ 5 4、流れ分配器 5、円筒型蒸発チャンバ 6 及び円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 を備えるエアロゾル生成システムを含む。同様の円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 が米国特許第 8,375,987 で説明されており、米
10 国特許第 8,375,987 の全体が本明細書に組み込まれている。この第三構成においては、円筒型蒸発チャンバ出力端 8 は、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器入力端 2 5 に接続されている。円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 の構成は、図 8 A ~ 8 E に示されている。入口プレート 8 1 は、16 の放射状に整列した加速ノズル 4 5 を有し、これらのノズルのうち長いものは中心に向かって伸びており、短いものはより周縁側に位置している。放射状に整列した加速ノズル 4 5 は、エアロゾル沈着を低減するために空気力学的に彫刻されている。これらの放射状に整列した加速ノズル 4 5 の狭窄端には、加速スリットオリフィス 4 7 がある。これらの加速スリットオリフィス 4 7 は、1mm の幅を有する。入口プレート 8 1 の反対側には、放射状に整列した加速ノズル 4 5 が突出して円形プレナム 5 0 (図 6 C) に隣接する入口プレート流路 8 2 が形成されている。これら
20 の放射状に整列した加速ノズル 4 5 と並んで且つ向きが反対の、同様に彫刻された放射状に整列した一連の減速ノズル 4 6 を有する、対応する背面プレート 8 3 がある。これらの放射状に整列した減速ノズル 4 6 も同様に突出して入口プレート流路 8 2 及び円形プレナム 5 0 に隣接する背面プレート流路 8 4 を形成している。これらの放射状に整列した減速ノズル 4 6 は、幅 1.4mm の減速オリフィス 4 8 を有する。放射状に整列した加速ノズル 4 5 は、1.8mm の円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間 4 9 によって放射状に整列した減速ノズル 4 6 から分離されている。円形プレナム 5 0 は、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器排出口 5 1 が終端となる、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 の両側にある二つの収束型排出流路 8 5 に隣接しており、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器排出口 5 1 は、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器排出口 5 1 へのフィルタの固定を容易にするための医療用接続テーパを有する。この構成においては、円筒型蒸発チャンバ 6 を通って移送された一次中間乾燥粉末エアロゾル 1 4 は、放射状に整列した加速ノズル 4 5 に入り、その結果、一次中間乾燥粉末エアロゾル 1 4 内の粒子が加速スリットオリフィス 4 7 と減速スリットオリフィス 4 8 の間の円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間 4 9 を横切って二次中間乾燥粉末エアロゾル 1 7 として放射状に整列した減速ノズル 4 6 に入るための運動量を有するように、速度が増加する。少量のエアロゾルが、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間 4 9 を通って一次中間乾燥粉末エアロゾル 1 4 の流れに直角に出ていき、二次排出エアロゾル 8 6 を形成する。二次排出エアロゾル 8 6 は、入口プレート流路 8 2 及び背面プレート流路 8 4 を通って円形プレナム 5 0 に流れ
40 、そこから二つの収束型排出路 8 5 に流れ、次いで円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器排出口 5 1 を通って出ていく。一次中間乾燥粉末エアロゾル 1 4 は、放射状に整列した減速ノズル 4 6 を通過すると速度が低下して二次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 3 及び二次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 9 4 の二次中間乾燥粉末エアロゾル 1 7 を形成し、二次中間乾燥粉末エアロゾル 1 7 は次いで円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器出力端 2 6 (図 6 C) を通って流れる。二次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 3 は、回収コーン 7 9 に接続される出力装置によって制御される。

【 0 0 4 0 】

本発明の第四構成は、液体エアロゾル生成ノズル 3、対向流チューブ 5 4、流れ分配器 5、円筒型蒸発チャンバ 6 及び円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 と円筒
50

型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 を備える二段階濃縮器 9 6 を備えるエアロゾル生成システムであり、図 7 A ~ 7 D に示されている。この構成においては、二次中間乾燥粉末エアロゾル 1 7 は円筒型放射状マルチスリット濃縮器出力端 2 6 から円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 の収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路 1 9 内に流れる。この二次中間乾燥粉末エアロゾル 1 7 は、第二構成における一次中間乾燥粉末エアロゾル 1 4 が円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 により処理されるのと同じような方法で、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 により処理される。吸入可能乾燥粉末エアロゾル 1 5 は、発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路 2 2 を通って回収コーン 7 9 に流れる。このコーンに接続される装置が、吸入可能乾燥粉末エアロゾル 1 5 の吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 1 を制御する。この二段階構成においては、この二段階濃縮器 9 6 全体を通した流れの分配は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 の吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 1 を制御することによって制御される。

【 0 0 4 1 】

< 例 >

以下のデータは、エアロゾル処理システムをその制御卓上で水平にして動作させた本発明を用いて生成した。

【 0 0 4 2 】

本発明の性能を評価するために、ポリビニルピロリドン (P V P) という幅広い分子量のものが入手可能なポリマー賦形剤を様々な濃度で使用した。P V P は、溶液や懸濁液を形成するサーファクタント及びその他の薬の両方の代わりとして、検討する粘度の範囲内で使用した。Molecular Expressが提供する、Minisurfに含まれるリン脂質を含むサーファクタント懸濁液を使用した。粒子サイズは、Maple Millerカスケードインパクトで測定し、空気動力学的中央粒子径 (MMAD) で示した。これらの実験で使用したヘリオックスは、80% がヘリウム、20% が酸素である。

【 0 0 4 3 】

空気と比較した、ヘリオックスを用いたエアロゾル生成及び処理の粒子サイズへの影響は、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器を本発明に組み込んだ、本発明の第三構成で評価した。

【 0 0 4 4 】

ガスの圧力の影響を評価するために、10% 8kDa PVPを用いて、KB-N-500及びKB-N-600というノズルを用いて、1ml/minで粒子を生成した。一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量は160 ~ 200l/minの範囲内とした。また、吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量は30l/minに制御した。放射状スリット濃縮器を用いた場合の本発明の出力 (MMAD) は、エアロゾル生成及び処理用のガスにヘリオックスを用いた場合に空気と比較して顕著に減少した (図 9 、 1 0) 。粒子サイズは、圧縮ガス圧力 (CGP) が高くなるほど減少した (図 9) 。

【 0 0 4 5 】

エアロゾル化速度が粒子サイズに与える影響を空気とヘリオックスで評価するために、9.33%サーファクタント懸濁液及び10% 8kDa PVP溶液から、KB-N-500というノズルを用いて40psiの圧縮空気 / ヘリオックス圧力でエアロゾルを生成した。0.5ml/minから3ml/minの間の全てのエアロゾル化速度 (A R) において、PVP溶液及びサーファクタント懸濁液の両方で、ヘリオックスを用いて生成され処理されたエアロゾルのMMADが3 μ m未満であった (図 1 0) 。サーファクタントをエアロゾル化させる場合、流量が1ml/minから3ml/minの範囲内では、粒子サイズは流量とはほぼ無関係であると思われる。幾何標準偏差 g は、空気の場合は1.7 ~ 2.2の範囲内であったが、ヘリオックスの場合は1.9 ~ 2.7の範囲内であった。

【 0 0 4 6 】

サーファクタントの濃度が上昇するとサーファクタント懸濁液の粘度が急激に上昇するため、エアロゾル生成及び処理用のガスにヘリオックスを用いて、液体の粘度が粒子サイズに与える影響を評価した。公称分子量が8、29、40及び58kDaのPVPの10%溶液及び20%溶液の粘度をキャピラリレオメータで測定し、cStで示した。オーネゾルゲ数Ohは液体動

10

20

30

40

50

粘度に比例する。高Oh (Oh > 0.01) では、液体の粘性力による減衰の増加により、液体変形及び液体分裂が抑制される。KB-N-700というノズルを用いて、40psiの圧縮ヘリオックス圧力で、1ml/minでPVP溶液をエアロゾル化させると、4cStから39cStの間の粘度 (μ_f) では、粘度が高くなるとわずかに粒子サイズ (MMAD) が大きくなった (図 11)。図 11 には含まれていないが、流体の粘度は39cSt未満には限定されておらず、100cStに及んでも良い。特筆すべきは、メッシュ型の噴霧器によってエアロゾル化された溶液の最大粘度は4cSt未満であるということである。従って、本発明は、微粒子エアロゾルを直ちに生成し送給することが可能な分子の大きさ及び溶液の粘性の高さの範囲を顕著に拡大させる。

【 0 0 4 7 】

円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器を用いて空気及びヘリオックスによるエアロゾル粒子出力効率を調査するため、10%PVP溶液及び9.33%サーファクタント懸濁液を、KB-N-500というノズルを用いて、40psiでエアロゾル化させ、44l/minの吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量で回収した。表 1 から、10%PVPの出力は3ml/minにおいて192mg/minまで上昇することが分かる。ヘリオックスを用いた場合、予想通りの粒子サイズの減少があったにもかかわらず、出力は198mg/minにわずかに上昇した。エアロゾル化用ガスにヘリオックスを用いた場合、サーファクタントの出力効率とPVPの出力効率は基本的に同じであった。

【 表 1 】

PVP エアロゾル及びサーファクタントエアロゾルにおける、空気及びヘリオックスによる PVP 及びサーファクタントの質量出力速度及び効率

	エアロゾル化速度 ml/min	投与レート／効率 mg/min／％	
		空気	ヘリオックス
10% 8kDa PVP	1	64／64	66／66
	2	128／64	132／66
	3	192／64	198／66
9.33% サーファクタント	1	59／63	62／66
	2	118／63	123／66
	3	165／59	182／65

【 0 0 4 8 】

円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器を用いて大きな粒子の塊を処理することが可能であることを示すために、10ml及び20mlの10%8kDa PVP溶液を、3ml/minのエアロゾル化速度で、KB-N-500というノズルを用いて、40psiの圧縮空気圧力でエアロゾル化させた。0.7g及び1.2gの出力質量がそれぞれ3.3min及び6.7minで回収された。これらのデータは、本発明を用いることで、潜在的に、サーファクタントやその他の分子を臨床用途に適した投与量で送給可能であることを示している。

【 0 0 4 9 】

本発明の第二構成においては、CGPがMMADに与える影響、エアロゾル化速度の上昇が投与レート (DR) に与える影響、及び吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 (RAVF) がエアロゾル処理システムの出力質量濃度 (MC) 及び出力効率 (OE) に与える影響を評価するために、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器が単スリットエアロゾル濃縮器に置き換わっている。これらの実験において、一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量は160～200l/minであり、吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量は12～44l/minであった。

【 0 0 5 0 】

10%8kDa PVP溶液及び8.85%サーファクタント懸濁液をエアロゾル化させるために、ヘ

リオックスを用いて、KB-N-500というノズルを用いて、3ml/minのエアロゾル化速度でエアロゾルを生成した。どちらの場合も、CGPが上昇するとMMADが減少した（図12）。比較として、同じノズル及び同じエアロゾル化速度で空気をを用いて40psiで10%8kDa PVP溶液から生成したエアロゾルの粒子サイズは4.1 μ mであった。

【0051】

単スリットエアロゾル濃縮器をヘリオックスと共に44l/minの吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量で使用した場合、最大258mg/minのPVP粒子が最大86%の効率で送給された（図13）。1ml/minのエアロゾル化速度ではサーファクタントの出力質量濃度は78mg/min（効率84%）であり、3ml/minのエアロゾル化速度では出力質量濃度は207mg/minであった。従って、ヘリオックスを円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器と共に用いたことにより、エアロゾルの濃度が円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器を用いて得られるものと比較して顕著に向上した（表1）。

10

【0052】

大きな粒子の塊を単スリットエアロゾル濃縮器を用いて処理することが可能であることを示すために、10ml及び30mlの10%8kDa PVPを、3ml/minで、KB-N-500というノズルを用いて、40psiの圧縮ヘリオックス圧力でエアロゾル化させた。出力において0.86g及び2.2gの出力質量がそれぞれ3.3min及び10minで回収された。

【0053】

これらのデータは、本発明が、一回一回の呼吸の全てにおいて3 μ m MMAD未満の粒子を3mg/sで提供し、合計~2gのサーファクタントの投与量を~10分で出力する潜在力があることを示している。円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器を用いた場合、オリフィスへのエアロゾル沈着が最も少なかった。円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器の壁へのエアロゾル損失が最も少なく、発散型出力路が最も壁沈着が多かった。これらの非常に高い粒子濃度においては、発散型出力路でのこの粒子と壁の相互作用は、本明細書で報告した粒子サイズ、粒子濃度及び総処理質量の範囲内においては、濃縮器の性能には影響しなかったと思われる。従って、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器をヘリオックスと共に用いることで、円筒型放射状マルチスリット濃縮器を用いるよりも、より高い総粒子質量を濃縮することが可能になった。

20

【0054】

高粒子濃度を達成するため、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器を用いた第三構成、及び二段階濃縮器を形成するための円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器の直列の組み合わせを備える第四構成の相対的有用性を、高い吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量に対する一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量の比率で評価した。吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量は12l/minを選択した。

30

【0055】

円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器を用いた第三構成を、エアロゾル生成ガス及び希釈ガスとして空気をを用いて評価した。80l/minの一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量と共に、KB-N-400というノズルを用いて、1ml/minの液体流量の10%8kDa PVPを用いた場合、出力質量濃度は2.2mg/l、出力効率は26%、推定MMADは3.3 μ mであった。出力圧力は0.4水柱cmであった。一次中間乾燥粉末エアロゾル総体積流量を160l/minに上昇させた場合、質量濃度は1.5mg/l、出力効率は20%未満であった。特筆すべきは、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器と共にKB-N-400というノズルを用いて、60ml/minの総流量及び0.5ml/minのエアロゾル化速度で5%8kDa PVPからエアロゾルを生成した際に、0.9mg/lの質量濃度が達成されたことである。出力における圧力は6水柱cmであった。MMADは約2.9 μ mと推定された。

40

【0056】

二段階濃縮器を備える第四構成を、空気をを用いて評価した。空気の一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量が160l/minの場合且つ吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量が12l/minに制限されている場合について評価した。この場合、KB-N-500というノズルを用いて、10

50

%8kDa PVPのエアロゾル化速度を3ml/minとすると、質量濃度は9.3mg/lとなり、二段階濃縮器全体の出力効率は37%となった。出力圧力は1.5水柱cmであった。MMADは約3.2 μ mであった。

【0057】

加えて、第二構成を、KB-N-500というノズル及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器と共に、ヘリオックスを処理ガスとして用いた場合、一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量を160~200l/minとし、吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量を12l/minに制限し、エアロゾル化速度を3ml/minとすると、出力質量濃度は14.5mg/lとなり、出力効率は58%となった(図14)。出力圧力はちょうど15水柱cmであった。MMADは約2.9 μ mであった。

【0058】

これらのデータは、総合すると、空気を用いて高濃度のエアロゾルを生成する場合は、二段階濃縮器を用いた方が有利であることを示している。特筆すべきは、ヘリオックスを使用できる場合は、単段階円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器の効率及び出力が、特に2~3 μ m MMADのエアロゾルが生成される場合に圧倒的に高いことである。

【0059】

二段階濃縮器を備える第四構成における分割されたガス流を、空気又はヘリオックスを用いてエアロゾル化処理無しで評価した。このモードで、空気を用いて、一次中間乾燥粉末体積流量を160l/minとして動作させた場合、二次中間乾燥粉末体積流量に対する一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量の比率は、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器においては2.7と推定された。吸入可能乾燥粉末体積流量に対する二次中間乾燥粉末体積流量の比率は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器においては4.9と推定された。この二段階構成を、ヘリオックスを用いて、一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量を210l/minとし、吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量を12l/minに制限して動作させた場合、出力ガス流に対する入力ガス流の比率は、第一段階の円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器において4.9であり、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器において3.6であり、二段階濃縮器全体の効率は41%であった。出力圧力は0.6cmであった。これは、この二段階濃縮器の多用途性及び実用性を示している。

【0060】

理想的な対数正規分布で球状の粒子が生成されたと仮定すると、直径2.6 μ m($\sigma_g=1.9$)のエアロゾルにおけるヘリオックス1リットル当たりのPVP/サーファクタント粒子の数は、Hatch及びChoateが展開した理論に基づき、14.5mg/lにおいて 9.8×10^9 と算出された。Smolychowskiによるアプローチに基づく、その後、粒子の数は、凝固によって、0.2秒後に0.06%減少する。従って、これらの濃度においては、凝固の影響は本発明においては無視することができる。

【0061】

SUPRAERによるエアロゾル化の前後におけるサーファクタントの表面張力を、Contact Angle Analyzer (FTA-200) でペンダントドロップ法 (pendant drop shape method) を用いて測定した。本発明によるエアロゾル化の前後における4mg/mlのサーファクタントの静的表面張力は、それぞれ22.2mN/m及び22.6mN/mであった。エアロゾル化処理及び再懸濁処理によるサーファクタントの表面張力の低下はなかった。

【0062】

< 本発明の実施例の用途 >

これらのデータは、1.5~4 μ m MMADで幾何標準偏差が1.6~2.7の微粒子エアロゾルを大量に投与する際の、本発明のこの構成の優れた効率を示している。本発明は、大人、子供及び幼児におけるエアロゾル送給のニーズに応えることが可能である。本発明は、その他の命にかかわる状況における治療用エアロゾルの極めて迅速な緊急送給にも適している。

【0063】

ヘリオックスの使用と併せた円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器の使用を通して、9.33%サーファクタント懸濁液(粘度:34cP)から空気動力学的中央粒子径(MMAD)が3 μ m未満のエアロゾルを生成する能力が達成され、最大3mg/sの純リン脂質を含む高ペイロ

10

20

30

40

50

ードの乾燥粉末エアロゾルを69%から84%の効率で送給される。サーファクタントの低表面張力特性は、エアロゾル化及び再懸濁の後でも維持される。本発明は、全治療時間にわたって中断することなく各及び全吸気を通して一定の3mg/sを送給できる可能性がある。サーファクタント投与レート及び総投与量は、競合の装置で達成できるレート及び量より10から20倍高い。肺機能が損なわれている大人の様々な治療において、初めて、臨床用途に適したエアロゾル化されたサーファクタントの投与量が達成可能になる。従って、本発明は、SPBプロテイン（又は模倣剤）を含むサーファクタントと共に、肺炎過程の解消を可能にするための救命生理学的有益性を提供できる可能性がある。

【0064】

本発明によれば、ヘリオックスは、空気よりも効率的にサーファクタントエアロゾルを生成し送給する。加えて、ヘリオックスは、特に肺機能障害を有する患者において、肺のより深部へのエアロゾルの浸入を容易にし、ガス交換を改善させる。ヘリオックスの物理的特性は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器を用いた3 μ m MMAD未満のエアロゾルの送給を、空気の場合の効率69%であったのに対し、最大で86%の効率で行うことを可能にした。このより低い損失は、サーファクタントのより高い総送給投与量の実現を可能にした。更に、ヘリオックスが空気よりも高い熱伝導率及び比熱を有することから、エアロゾルから水を蒸発させる処理が促進された。これにより、高送給投与量においてもサーファクタントを高効率でサーファクタントを送給することが可能になった。円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器が、ヘリオックスではなく空気と共にこれらの流量（一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量：160～200l/min、吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量：44l/min）で用いられた場合、患者への送給圧力は38水柱cmより高くなるが、ヘリオックスを用いた場合はこの圧力はたったの13水柱cmである。空気を円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器と共に用いた場合の高エアロゾル送給圧力は、自発呼吸する患者にとって好ましくないだけでなく、それによって集中治療室設備で使用する場合の持続的気道陽圧（CPAP）又は末端呼気正圧（PEEP）での換気に高すぎる下限が設定される。円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器は、空気と共に用いた場合、エアロゾル送給圧力が3水柱cmと低く、効率も59%から64%の間である。ヘリオックスがない、或いはヘリオックスを使わないことを選択している臨床施設におけるニーズに応えるユニットを提供するため、上述した本発明によれば、説明したいくつかの実施例については、エアロゾル生成ガス及びエアロゾル処理ガスとして空気又はヘリオックスを用いることが可能であった。

【0065】

本発明の更なる実施形態1～141は以下に説明されている。

【0066】

1. 吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量91で溶液又は懸濁液から吸入可能乾燥粉末エアロゾル15を生成するためのエアロゾル生成システムであって、

溶液又は懸濁液を受けるよう設計されたノズル入力端11を有し、ノズルガス2を受けるよう設計されたノズルガス供給部55を有し、更にノズルガス2中に浮遊する液体エアロゾル13を出力するためのノズル出力端36を有する液体エアロゾル生成ノズル3と、

ノズルガス2中に浮遊する液体エアロゾル13及び希釈ガス4の両方を受けるためにノズル入力端36及び希釈ガス供給部60に接続された円筒型蒸発チャンバ入力端7と、一次中間乾燥粉末エアロゾル14を一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量89及び一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度90で出力する円筒型蒸発チャンバ流出端8とを有する円筒型蒸発チャンバ6と、

円筒型蒸発チャンバ出力端8に接続された円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力端10を有する円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器9であって、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器9は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力端10から、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間40に接続された円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス20に向かって収束する収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路19を備え、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間40は円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口44及び円筒型線状単

スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 21 の両方に接続され、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 21 は、一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 89 より低い吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 91 で、且つ一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 90 より高い吸入可能乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 92 で吸入可能乾燥粉末エアロゾル 15 を出力する発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路 22 に接続されている、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 と、
を備えるエアロゾル生成システム。

【0067】

2. ノズルガス 2 及び希釈ガス 4 の少なくとも一方はヘリオックスである、
実施例 1 に係るエアロゾル生成システム。

10

【0068】

3. ノズルガス 2 及び希釈ガス 4 の少なくとも一方は空気である、
実施例 1 に係るエアロゾル生成システム。

【0069】

4. 一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 89 は 80l/min から 200l/min の間である、
前述の実施例 1 から 3 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0070】

5. 円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 21 は、長さが 1cm から 5cm の間であり、幅が 1mm から 2mm の間である、
前述の実施例 1 から 4 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

20

【0071】

6. 溶液又は懸濁液はサーファクタントを含む、
前述の実施例 1 から 5 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0072】

7. 円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 は、幅が 2mm 未満であり、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス 20 と円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 21 との間に伸びる、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間 40 を有する、
前述の実施例 1 から 6 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0073】

30

8. 収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路 19 は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力端 10 から円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス 20 の中心に向かって、10度から60度の間の収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路角度 52 で収束する、
前述の実施例 1 から 7 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0074】

9. 発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路 22 は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 21 から、10度から60度の間の発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路角度 53 で発散する、
前述の実施例 1 から 8 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

40

【0075】

10. 円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間 40 と円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口 44 とを接続する彫刻プレナム 43 であって、30ml から 300ml の間の彫刻プレナム容積を有する彫刻プレナム 43 を更に備える、
前述の実施例 1 から 9 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0076】

11. 円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口 44 の直径が 10 ~ 20mm である、
前述の実施例 1 から 10 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0077】

12. 使用時は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス 20 及び円筒型

50

線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 2 1 は実質的に鉛直方向に伸びる、
前述の実施例 1 から 1 1 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0078】

1 3 . エアロゾル生成システムは、円筒型蒸発チャンバ 6 から、ガス中に $1.5 \sim 4 \mu\text{m}$ MMAD のサイズの微粒子として浮遊する一次中間乾燥粉末エアロゾル 1 4 を出力するように設計されている、

前述の実施例 1 から 1 2 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0079】

1 4 . エアロゾル生成システムは、溶液粘度又は懸濁液粘度が 4 から 39cSt の溶液又は懸濁液をエアロゾル化するように設計されている、

10

前述の実施例 1 から 1 3 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0080】

1 5 . ノズルガス 2 は、207kPa から 414kPa の間のノズルガス圧力を有する、

前述の実施例 1 から 1 4 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0081】

1 6 . 吸入可能乾燥粉末エアロゾル 1 5 は、1 水柱 cm 未満の吸入可能乾燥粉末エアロゾル圧力を有する、

実施例 2 に係るエアロゾル生成システム。

【0082】

1 7 . 吸入可能乾燥粉末エアロゾル 1 5 は、2 水柱 cm 未満の吸入可能乾燥粉末エアロゾル圧力を有する、

20

実施例 3 に係るエアロゾル生成システム。

【0083】

1 8 . 吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 1 は $10 \sim 15 \text{ l/min}$ であり、濃縮効率は 30 % より高い、

前述の実施例 1 から 1 7 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0084】

1 9 . エアロゾル生成システムは、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 の円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口 4 4 に流動制御装置がない、

前述の実施例 1 から 1 8 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

30

【0085】

2 0 . 対向流チューブ 5 4、赤外線源 3 9、リフレクタ 7 2 及びエアロゾル回収コーン 9 5 を更に備える、

前述の実施例 1 から 1 9 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0086】

2 1 . エアロゾル生成システムは、 $0.1 \sim 3 \text{ ml/min}$ の溶液体積流量又は懸濁液体積流量で溶液又は懸濁液を受け、少なくとも 150 mg/min の薬質量流量で、 $3 \mu\text{m}$ 以下の乾燥粉末エアロゾル空気力学的中央粒子径 (MMAD) を有する固体粒子の形態で薬を送給するように設計されている、

前述の実施例 1 から 2 0 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

40

【0087】

2 2 . エアロゾル生成システムは、4cSt を超える溶液粘度又は懸濁液粘度の溶液又は懸濁液を受けるように設計されている、

実施例 2 1 に係るエアロゾル生成システム。

【0088】

2 3 . エアロゾル生成システムは、 12 l/min から 44 l/min の間の吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 1 を出力し、それによって、少なくとも 5 mg/l 、最大で 14.5 mg/l の薬質量濃度で薬を送給するように設計されている、

実施例 2 2 に係るエアロゾル生成システム。

【0089】

50

24．吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量91で溶液又は懸濁液から吸入可能乾燥粉末エアロゾル15を生成する方法であって、

溶液又は懸濁液並びにノズルガス2を液体エアロゾル生成ノズル3に供給し、

ノズルガス2中に浮遊する液体エアロゾル13を液体エアロゾル生成ノズル3から円筒型蒸発チャンバ6に出力し、

円筒型蒸発チャンバ6に希釈ガス4を供給し、

円筒型蒸発チャンバ6から、医学上有効な薬剤を含む粒子を吸入可能にする、ガス中に浮遊する微細乾燥粉末粒子を有する一次中間乾燥粉末エアロゾル14を、一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量89及び一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度90で出力し、

一次中間乾燥粉末エアロゾル14を円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器9に供給し、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器9は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス20に向かって収束する収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路19及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス21から発散する発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路22を備え、

一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量89より低い吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量91で、且つ一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度90より高い吸入可能乾燥粉末エアロゾル粒子濃度92で吸入可能乾燥粉末エアロゾル15を出力する、方法。

【0090】

25．ノズルガス2及び希釈ガス4の少なくとも一方としてヘリオックスを供給すること
を更に含む、

実施例24に係る方法。

【0091】

26．ノズルガス2及び希釈ガス4の少なくとも一方として空気を供給することを更に含む、

実施例24に係る方法。

【0092】

27．80l/minから200l/minの間の一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量89で生成することを更に含む、

前述の実施例24から26のいずれか一つに係る方法。

【0093】

28．円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス21を、長さを1cmから5cmの間、幅を1mmから2mmの間とすることを更に含む、

前述の実施例24から27のいずれか一つに係る方法。

【0094】

29．溶液又は懸濁液の成分としてサーファクタントを加えることを更に含む、

前述の実施例24から28のいずれか一つに係る方法。

【0095】

30．円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器9に、幅が2mm未満であり、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス20と円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス21との間に伸びる、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間40を設けることを更に含む、

前述の実施例24から29のいずれか一つに係る方法。

【0096】

31．収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路19を、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力端10から円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス20の中心に向かって、10度から60度の間の収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路角度52で収束するよう設けることを更に含む、

前述の実施例24から30のいずれか一つに係る方法。

【0097】

10

20

30

40

50

32．発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路22を、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス21から、10度から60度の間の発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路角度53で発散するよう設けることを更に含む、
前述の実施例24から31のいずれか一つに係る方法。

【0098】

33．円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間40と円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口44とを接続する彫刻プレナム43であって、30mlから300mlの間の彫刻プレナム容積を有する彫刻プレナム43を設けることを更に含む、
前述の実施例24から32のいずれか一つに係る方法。

【0099】

34．円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口44の直径を10～20mmとすることを更に含む、
前述の実施例24から33のいずれか一つに係る方法。

【0100】

35．円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス20及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス21を、これらが実質的に鉛直方向に伸びるよう配置することを更に含む、
前述の実施例24から34のいずれか一つに係る方法。

【0101】

36．円筒型蒸発チャンバ6から、ガス中に1.5～4μm MMADのサイズの微粒子として浮遊する一次中間乾燥粉末エアロゾル14を出力することを更に含む、
前述の実施例24から35のいずれか一つに係る方法。

【0102】

37．溶液粘度又は懸濁液粘度が4から39cStの溶液又は懸濁液をエアロゾル化させることを更に含む、
前述の実施例24から36のいずれか一つに係る方法。

【0103】

38．ノズルガス2を、207kPaから414kPaの間のノズルガス2圧力で供給することを更に含む、
前述の実施例24から37のいずれか一つに係る方法。

【0104】

39．吸入可能乾燥粉末エアロゾル15を1水柱cm未満の吸入可能乾燥粉末エアロゾル圧力で生成することを更に含む、
実施例25に係る方法。

【0105】

40．吸入可能乾燥粉末エアロゾル1を2水柱cm未満の吸入可能乾燥粉末エアロゾル圧力で生成することを更に含む、
実施例26に係る方法。

【0106】

41．30%より高い濃縮効率で、10～15l/minの吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量91で生成することを更に含む、
前述の実施例24から40のいずれか一つに係る方法。

【0107】

42．エアロゾル生成システムは、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器9の線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口44におけるあらゆる流動制御装置を省くことを更に含む、
前述の実施例24から41のいずれか一つに係る方法。

【0108】

43．対向流チューブ54、赤外線源39、リフレクタ72及びエアロゾル回収コーン79設けることを更に含む、

10

20

30

40

50

前述の実施例 2 4 から 4 2 のいずれか一つに係る方法。

【 0 1 0 9 】

4 4 . 0.1~3ml/minの溶液体積流量又は懸濁液体積流量で溶液又は懸濁液を供給し、少なくとも150mg/minの薬質量流量で、3 μ m以下の乾燥粉末エアロゾル空気力学的中央粒子径(MMAD)を有する固体粒子の形態で薬を送給することを更に含む、

前述の実施例 2 4 から 4 3 のいずれか一つに係る方法。

【 0 1 1 0 】

4 5 . 4cStを超える溶液粘度又は懸濁液粘度の溶液又は懸濁液を供給することを更に含む、
実施例 4 4 に係る方法。

【 0 1 1 1 】

4 6 . 方法は、12l/minから44l/minの間の吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 1 を出力し、それによって、少なくとも5mg/l、最大で14.5mg/lの薬質量濃度で薬を送給するように設計されている、

実施例 4 5 に係る方法。

【 0 1 1 2 】

4 7 . 吸入可能乾燥粉末体積流量 9 1 に対する一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 8 9 の比率が5未満となるよう体積流量の比率を制御することを更に含む、
前述の実施例 2 4 から 4 6 のいずれか一つに係る方法。

【 0 1 1 3 】

4 8 . 吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 1 で溶液又は懸濁液から吸入可能乾燥粉末エアロゾル 1 5 を生成するためのエアロゾル生成システムであって、

溶液又は懸濁液を受けるよう設計されたノズル入力端 1 1 を有し、ノズルガス 2 を受けるよう設計されたノズルガス供給部 5 5 を有し、更にノズルガス 2 中に浮遊する液体エアロゾル 1 3 を出力するためのノズル出力端 3 6 を有する液体エアロゾル生成ノズル 3 と、

ノズルガス 2 に浮遊する液体エアロゾル 1 3 及び希釈ガス 4 の両方を受けるためにノズル入力端 3 6 及び希釈ガス供給部 6 0 に接続された円筒型蒸発チャンバ入力端 7 と、一次中間乾燥粉末エアロゾル 1 4 を一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 8 9 及び一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 9 0 で出力する円筒型蒸発チャンバ出力端 8 とを有する円筒型蒸発チャンバ 6 と、

円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 であって、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 の中心或いはその近傍の位置から、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 の中心からより離れた位置まで伸びる少なくとも3つのスリットを備え、円筒型蒸発チャンバ出力端 8 に接続された円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器入力端 2 5、及び二次中間乾燥粉末エアロゾル 1 7 を二次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 3 及び二次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 9 4 で出力する円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器出力端 2 6 を有し、二次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 3 は一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 8 9 より少なく、二次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 9 4 は一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 9 0 より高い、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 と、

円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器出力端 2 6 に接続された円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力端 1 0 を有する円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 であって、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力端 1 0 から、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間 4 0 に接続された円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス 2 0 に向かって収束する収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路 1 9 を備え、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間 4 0 は円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口 4 4 及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 2 1 の両方に接続され、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 2 1 は、二次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 3 より低い吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 1 で、且つ二次

10

20

30

40

50

中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 9 4 より高い吸入可能乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 9 2 で吸入可能乾燥粉末エアロゾル 1 5 を出力する発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路 2 2 に接続されている、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 と、を備えるエアロゾル生成システム。

【 0 1 1 4 】

4 9 . ノズルガス 2 及び希釈ガス 4 の少なくとも一方はヘリオックスである、実施例 4 8 に係るエアロゾル生成システム。

【 0 1 1 5 】

5 0 . ノズルガス 2 及び希釈ガス 4 の少なくとも一方は空気である、実施例 4 8 に係るエアロゾル生成システム。

10

【 0 1 1 6 】

5 1 . 一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 8 9 は80l/minから200l/minの間である、前述の実施例 4 8 から 5 0 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【 0 1 1 7 】

5 2 . 円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 2 1 は、長さが1cmから5cmの間であり、幅が1mmから2mmの間である、前述の実施例 4 8 から 5 1 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【 0 1 1 8 】

5 3 . 溶液又は懸濁液はサーファクタントを含む、前述の実施例 4 8 から 5 2 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

20

【 0 1 1 9 】

5 4 . 円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 は、幅が2mm未満であり、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス 2 0 と円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 2 1 との間に伸びる、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間 4 0 を有する、前述の実施例 4 8 から 5 3 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【 0 1 2 0 】

5 5 . 収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路 1 9 は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力端 1 0 から円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス 2 0 の中心に向かって、10度から60度の間の収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路角度 5 2 で収束する、前述の実施例 4 8 から 5 4 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

30

【 0 1 2 1 】

5 6 . 発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路 2 2 は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 2 1 から、10度から60度の間の発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路角度 5 3 で発散する、前述の実施例 4 8 から 5 5 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【 0 1 2 2 】

5 7 . 円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間 4 0 と円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口 4 4 とを接続する彫刻プレナム 4 3 であって、30mlから300mlの間の彫刻プレナム容積を有する彫刻プレナム 4 3 を更に備える、前述の実施例 4 8 から 5 6 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

40

【 0 1 2 3 】

5 8 . 円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口 4 4 の直径が10~20mmである、前述の実施例 4 8 から 5 7 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【 0 1 2 4 】

5 9 . 使用時は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス 2 0 及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 2 1 は実質的に鉛直方向に伸びる、前述の実施例 4 8 から 5 8 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【 0 1 2 5 】

50

60. エアロゾル生成システムは、円筒型蒸発チャンバ6から、ガス中に1.5~4 μ m MMADのサイズの微粒子として浮遊する一次中間乾燥粉末エアロゾル14を出力するように設計されている、

前述の実施例48から59のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0126】

61. エアロゾル生成システムは、溶液粘度又は懸濁液粘度が4から39cStの溶液又は懸濁液をエアロゾル化するように設計されている、

前述の実施例48から60のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0127】

62. ノズルガス2は、207kPaから414kPaの間のノズルガス圧力を有する、

前述の実施例48から61のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0128】

63. 吸入可能乾燥粉末エアロゾル15は、1水柱cm未満の吸入可能乾燥粉末エアロゾル圧力を有する、

実施例49に係るエアロゾル生成システム。

【0129】

64. 吸入可能乾燥粉末エアロゾル15は、2水柱cm未満の吸入可能乾燥粉末エアロゾル圧力を有する、

実施例50に係るエアロゾル生成システム。

【0130】

65. 円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器24の円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器総スリット長さは、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器9の円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器スリット長さより少なくとも4倍長い、

前述の実施例48から64のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0131】

66. 吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量91は10~15l/minであり、濃縮効率は30%より高い、

前述の実施例48から65のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0132】

67. エアロゾル生成システムは、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器24の円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器排出口51及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器9の円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口44に流動制御装置がない、

前述の実施例48から66のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0133】

68. 対向流チューブ54、赤外線源39、リフレクタ72及びエアロゾル回収コーン95を更に備える、

前述の実施例48から67のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0134】

69. エアロゾル生成システムは、0.1~3ml/minの溶液体積流量又は懸濁液体積流量で溶液又は懸濁液を受け、少なくとも150mg/minの薬質量流量で、3 μ m以下の乾燥粉末エアロゾル空気力学的中央粒子径(MMAD)を有する固体粒子の形態で薬を送給するように設計されている、

前述の実施例48から68のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0135】

70. エアロゾル生成システムは、4cStを超える溶液粘度又は懸濁液粘度の溶液又は懸濁液を受けるように設計されている、

実施例69に係るエアロゾル生成システム。

【0136】

71. エアロゾル生成システムは、12l/minから44l/minの間の吸入可能乾燥粉末エアロゾル

10

20

30

40

50

ル体積流量 9 1 を出力し、それによって、少なくとも 5mg/l、最大で 14.5mg/l の薬質量濃度で薬を送給するよう設計されている、
実施例 7 0 に係るエアロゾル生成システム。

【 0 1 3 7 】

7 2 . 吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 1 で溶液又は懸濁液から吸入可能乾燥粉末エアロゾル 1 5 を生成する方法であって、

溶液又は懸濁液並びにノズルガス 2 を液体エアロゾル生成ノズル 3 に供給し、

ノズルガス 2 中に浮遊する液体エアロゾル 1 3 を液体エアロゾル生成ノズル 3 から円筒型蒸発チャンバ 6 に出力し、

円筒型蒸発チャンバ 6 に希釈ガス 4 を供給し、

円筒型蒸発チャンバ 6 から、医学上有効な薬剤を含む粒子を吸入可能にする、ガス中に浮遊する微細乾燥粉末粒子を有する一次中間乾燥粉末エアロゾル 1 4 を、一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 8 9 及び一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 9 0 で出力し、

一次中間乾燥粉末エアロゾル 1 4 を、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 であって、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 の中心或いはその近傍の位置から、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 の中心からより離れた位置まで伸びる少なくとも三つのスリットを備える円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 内に供給し、

円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 から、二次中間乾燥粉末エアロゾル 1 7 を、一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 8 9 より低い二次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 3 及び一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 9 0 より高い二次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 9 4 で出力し、

二次中間乾燥粉末エアロゾル 1 7 を円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 に供給し、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 は、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス 2 0 に向かって収束する収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路 1 9 及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 2 1 から発散する発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路 2 2 を備え、

二次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 3 より低い吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 1 で、且つ二次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 9 4 より高い吸入可能乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 9 2 で吸入可能乾燥粉末エアロゾル 1 5 を出力する、
方法。

【 0 1 3 8 】

7 3 . ノズルガス 2 及び希釈ガス 4 の少なくとも一方としてヘリオックスを供給することを更に含む、

実施例 7 2 に係る方法。

【 0 1 3 9 】

7 4 . ノズルガス 2 及び希釈ガス 4 の少なくとも一方として空気を供給することを更に含む、

実施例 7 2 に係る方法。

【 0 1 4 0 】

7 5 . 80l/min から 200l/min の間の一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 8 9 で生成することを更に含む、

前述の実施例 7 2 から 7 4 のいずれか一つに係る方法。

【 0 1 4 1 】

7 6 . 円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 2 1 を、長さを 1cm から 5cm の間、幅を 1mm から 2mm の間とすることを更に含む、

前述の実施例 7 2 から 7 5 のいずれか一つに係る方法。

【 0 1 4 2 】

7 7 . 溶液又は懸濁液の成分としてサーファクタントを加えることを更に含む、

前述の実施例 7 2 から 7 6 のいずれか一つに係る方法。

10

20

30

40

50

【0143】

78．円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器9に、幅が2mm未満であり、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス20と円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス21との間に伸びる、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間40を設けることを更に含む、

前述の実施例72から77のいずれか一つに係る方法。

【0144】

79．収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路19を、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力端10から円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス20の中心に向かって、10度から60度の間の収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路角度52で収束するよう設けることを更に含む、

前述の実施例72から78のいずれか一つに係る方法。

【0145】

80．発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路22を、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス21から、10度から60度の間の発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路角度53で発散するよう設けることを更に含む、

前述の実施例72から79のいずれか一つに係る方法。

【0146】

81．円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間40と円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口44とを接続する彫刻プレナム43であって、30mlから300mlの間の彫刻プレナム容積を有する彫刻プレナム43を設けることを更に含む、

前述の実施例72から80のいずれか一つに係る方法。

【0147】

82．円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口44の直径を10～20mmとすることを更に含む、

前述の実施例72から81のいずれか一つに係る方法。

【0148】

83．円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス20及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス21を、これらが実質的に鉛直方向に伸びるよう配置することを更に含む、

前述の実施例72から82のいずれか一つに係る方法。

【0149】

84．円筒型蒸発チャンバ6から、ガス中に1.5～4 μ m MMADのサイズの微粒子として浮遊する一次中間乾燥粉末エアロゾル14を出力することを更に含む、

前述の実施例72から83のいずれか一つに係る方法。

【0150】

85．溶液粘度又は懸濁液粘度が4から39cStの溶液又は懸濁液をエアロゾル化させることを更に含む、

前述の実施例72から84のいずれか一つに係る方法。

【0151】

86．ノズルガス2を、207kPaから414kPaの間のノズルガス2圧力で供給することを更に含む、

前述の実施例72から85のいずれか一つに係る方法。

【0152】

87．吸入可能乾燥粉末エアロゾル15を1水柱cm未満の吸入可能乾燥粉末エアロゾル圧力で生成することを更に含む、

実施例73に係る方法。

【0153】

88．吸入可能乾燥粉末エアロゾル15を2水柱cm未満の吸入可能乾燥粉末エアロゾル圧力で生成することを更に含む、

実施例 7 4 に係る方法。

【 0 1 5 4 】

8 9 . 円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 の円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器総スリット長さを、円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 のスリット長さより少なくとも4倍長くすることを更に含む、
前述の実施例 7 2 から 8 8 のいずれか一つに係る方法。

【 0 1 5 5 】

9 0 . 30%より高い濃縮効率で、10~15l/minの吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 1 で生成することを更に含む、
前述の実施例 7 2 から 8 9 のいずれか一つに係る方法。

10

【 0 1 5 6 】

9 1 . エアロゾル生成システムは、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 の円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器排出口 5 4 及び円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9 の円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口 4 4 におけるあらゆる流動制御装置を省くことを更に含む、
前述の実施例 7 2 から 9 0 のいずれか一つに係る方法。

【 0 1 5 7 】

9 2 . 対向流チューブ 5 4、赤外線源 3 9、リフレクタ 7 2 及びエアロゾル回収コーン 7 9 設けることを更に含む、
前述の実施例 7 2 から 9 1 のいずれか一つに係る方法。

20

【 0 1 5 8 】

9 3 . 0.1~3ml/minの溶液体積流量又は懸濁液体積流量で溶液又は懸濁液を供給し、少なくとも150mg/minの薬質量流量で、3 μ m以下の乾燥粉末エアロゾル空気力学的中央粒子径 (MMAD) を有する固体粒子の形態で薬を送給することを更に含む、
前述の実施例 7 2 から 9 2 のいずれか一つに係る方法。

【 0 1 5 9 】

9 4 . 4cStを超える溶液粘度又は懸濁液粘度の溶液又は懸濁液を供給することを更に含む、
実施例 9 3 に係る方法。

【 0 1 6 0 】

9 5 . 方法は、12l/minから44l/minの間の吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 1 を出力し、それによって、少なくとも5mg/l、最大で14.5mg/lの薬質量濃度で薬を送給するよう設計されている、
実施例 9 4 に係る方法。

30

【 0 1 6 1 】

9 6 . 二次中間乾燥粉末体積流量 9 3 に対する一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 8 9 の比率及び吸入可能乾燥粉末体積流量 9 1 に対する二次中間乾燥粉末体積流量 9 3 の比率が両方とも5未満となるよう体積流量の比率を制御することを更に含む、
前述の実施例 7 2 から 9 5 のいずれか一つに係る方法。

【 0 1 6 2 】

9 7 . 溶液又は懸濁液から吸入可能乾燥粉末エアロゾル 1 5 を生成するためのエアロゾル生成システムであって、

40

溶液又は懸濁液を受けるよう設計されたノズル入力端 1 1 を有し、ノズルヘリオックス 2 を受けるよう設計されたノズルヘリオックス供給部 5 5 を有し、更にノズルヘリオックス 2 中に浮遊する液体エアロゾル 1 3 を出力するためのノズル出力端 3 6 を有する液体エアロゾル生成ノズル 3 と、

ノズルヘリオックス 2 に浮遊する液体エアロゾル 1 3 及び希釈ヘリオックス 4 の両方を受けるためにノズル入力端 3 6 及び希釈ヘリオックス供給部 6 0 に接続された円筒型蒸発チャンバ入力端 7 と、一次中間乾燥粉末エアロゾル 1 4 を一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 8 9 及び一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 9 0 で出力する円筒型蒸発チャンバ

50

出力端 8 とを有する円筒型蒸発チャンバ 6 と、

円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 であって、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 の中心或いはその近傍の位置から、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 の中心からより離れた位置まで伸びる少なくとも 3 つのスリットを備え、円筒型蒸発チャンバ出力端 8 に接続された円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器入力端 2 5、及び一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 8 9 より低い吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 1 で、且つ一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 9 0 より高い吸入可能乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 9 2 で吸入可能乾燥粉末エアロゾル 1 5 を出力する円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器出力端 2 6 を有する、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 と、

10

を備えるエアロゾル生成システム。

【0163】

9 8 . 一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 8 9 は 80 l/min から 200 l/min の間である、実施例 9 7 に係るエアロゾル生成システム。

【0164】

9 9 . 溶液又は懸濁液はサーファクタントを含む、前述の実施例 9 7 から 9 8 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0165】

1 0 0 . エアロゾル生成システムは、円筒型蒸発チャンバ 6 から、ガス中に 1.5 ~ 4 μ m MMAD のサイズの微粒子として浮遊する一次中間乾燥粉末エアロゾル 1 4 を出力するように設計されている、

20

前述の実施例 9 7 から 9 9 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0166】

1 0 1 . エアロゾル生成システムは、溶液粘度又は懸濁液粘度が 4 から 39 cSt の溶液又は懸濁液をエアロゾル化するように設計されている、

前述の実施例 9 7 から 1 0 0 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0167】

1 0 2 . ノズルヘリオックス 2 は、207 kPa から 414 kPa の間のヘリオックス圧力を有する、前述の実施例 9 7 から 1 0 1 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0168】

30

1 0 3 . 吸入可能乾燥粉末エアロゾル 1 5 は、1 水柱 cm 未満の吸入可能乾燥粉末エアロゾル圧力を有する、

前述の実施例 9 7 から 1 0 2 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0169】

1 0 4 . 吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 9 1 は 10 ~ 15 l/min であり、濃縮効率は 30 % より高い、

前述の実施例 9 7 から 1 0 3 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0170】

1 0 5 . エアロゾル生成システムは、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4 の円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器排出口 5 1 に流動制御装置がない、

40

前述の実施例 9 7 から 1 0 4 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0171】

1 0 6 . 対向流チューブ 5 4、赤外線源 3 9、リフレクタ 7 2 及びエアロゾル回収コーン 9 5 を更に備える、

前述の実施例 9 7 から 1 0 5 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0172】

1 0 7 . エアロゾル生成システムは、0.1 ~ 3 ml/min の溶液体積流量又は懸濁液体積流量で溶液又は懸濁液を受け、少なくとも 150 mg/min の薬質量流量で、3 μ m 以下の乾燥粉末エアロゾル空気力学的中央粒子径 (MMAD) を有する固体粒子の形態で薬を送給するように設計されている、

50

前述の実施例 97 から 106 のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0173】

108. エアロゾル生成システムは、4cStを超える溶液粘度又は懸濁液粘度の溶液又は懸濁液を受けるよう設計されている、

実施例 107に係るエアロゾル生成システム。

【0174】

109. エアロゾル生成システムは、12l/minから44l/minの間の吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 91 を出力し、それによって、少なくとも5mg/l、最大で14.5mg/lの薬質量濃度で薬を送給するよう設計されている、

実施例 108に係るエアロゾル生成システム。

10

【0175】

110. 吸入可能システム出力体積流量 91 で溶液又は懸濁液から吸入可能乾燥粉末エアロゾル 15 を生成する方法であって、

溶液又は懸濁液並びにノズルヘリオックス 2 を液体エアロゾル生成ノズル 3 に供給し、ノズルヘリオックス 2 中に浮遊する液体エアロゾル 13 を液体エアロゾル生成ノズル 3 から円筒型蒸発チャンバ 6 に出力し、

円筒型蒸発チャンバ 6 に希釈ヘリオックス 4 を供給し、

円筒型蒸発チャンバ 6 から、医学上有効な薬剤を含む粒子を吸入可能にする、ガス中に浮遊する微細乾燥粉末粒子を有する一次中間乾燥粉末エアロゾル 14 を、一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 89 及び一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 90 で出力し、

20

一次中間乾燥粉末エアロゾル 14 を、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 24 であって、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 24 の中心或いはその近傍の位置から、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 24 の中心からより離れた位置まで伸びる少なくとも三つのスリットを備える円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 24 内に供給し、

一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 14 より低い吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 91 で、且つ一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 90 より高い吸入可能乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 92 で吸入可能乾燥粉末エアロゾル 15 を出力する方法。

30

【0176】

111. 80l/minから200l/minの間の一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 89 で生成することを更に含む、

実施例 110に係る方法。

【0177】

112. 溶液又は懸濁液の成分としてサーファクタントを加えることを更に含む、前述の実施例 110 から 111 のいずれか一つに係る方法。

【0178】

113. 円筒型蒸発チャンバ 6 から、ガス中に1.5~4µm MMADのサイズの微粒子として浮遊する一次中間乾燥粉末エアロゾル 14 を出力することを更に含む、

前述の実施例 110 から 112 のいずれか一つに係る方法。

40

【0179】

114. 溶液粘度又は懸濁液粘度が4から39cStの溶液又は懸濁液をエアロゾル化させることを更に含む、

前述の実施例 110 から 113 のいずれか一つに係る方法。

【0180】

115. ノズルヘリオックス 2 を、207kPaから414kPaの間のノズルヘリオックス 2 圧力で供給することを更に含む、

前述の実施例 110 から 114 のいずれか一つに係る方法。

【0181】

116. 吸入可能乾燥粉末エアロゾル 15 を1水柱cm未満の吸入可能乾燥粉末エアロゾル

50

圧力で生成することを更に含む、

前述の実施例 110 から 115 のいずれか一つに係る方法。

【0182】

117. 30%より高い濃縮効率で、10~15l/minの吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 91で生成することを更に含む、

前述の実施例 110 から 116 のいずれか一つに係る方法。

【0183】

118. エアロゾル生成システムは、円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 24 の円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器排出口 54 におけるあらゆる流動制御装置を省くことを更に含む、

前述の実施例 110 から 117 のいずれか一つに係る方法。

【0184】

119. 対向流チューブ 54、赤外線源 39、リフレクタ 72 及びエアロゾル回収コーン 79 設けることを更に含む、

前述の実施例 110 から 118 のいずれか一つに係る方法。

【0185】

120. 0.1~3ml/minの溶液体積流量又は懸濁液体積流量で溶液又は懸濁液を供給し、少なくとも150mg/minの薬質量流量で、3μm以下の乾燥粉末エアロゾル空気力学的中央粒子径(MMAD)を有する固体粒子の形態で薬を送給することを更に含む、

前述の実施例 110 から 119 のいずれか一つに係る方法。

【0186】

121. 4cStを超える溶液粘度又は懸濁液粘度の溶液又は懸濁液を供給することを更に含む、

実施例 120 に係る方法。

【0187】

122. 方法は、12l/minから44l/minの間の吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量 91 を出力し、それによって、少なくとも5mg/l、最大で14.5mg/lの薬質量濃度で薬を送給するよう設計されている、

実施例 121 に係る方法。

【0188】

123. 吸入可能乾燥粉末体積流量 91 に対する一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 89 の比率が5未満となるよう体積流量の比率を制御することを更に含む、

前述の実施例 110 から 122 のいずれか一つに係る方法。

【0189】

124. 溶液又は懸濁液から吸入可能乾燥粉末エアロゾル 15 を生成するためのエアロゾル生成システムであって、

溶液又は懸濁液を受けるよう設計されたノズル入力端 11 を有し、ノズルヘリオックス 2 を受けるよう設計されたノズルヘリオックス供給部 55 を有し、更にノズルヘリオックス 2 中に浮遊する液体エアロゾル 13 を出力するためのノズル出力端 36 を有する液体エアロゾル生成ノズル 3 と、

ノズルヘリオックス 2 に浮遊する液体エアロゾル 13 及び希釈ヘリオックス 4 の両方を受けるためにノズル入力端 36 及び希釈ヘリオックス供給部 60 に接続された円筒型蒸発チャンバ入力端 7 と、一次中間乾燥粉末エアロゾル 14 を一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 89 及び一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度 90 で出力する円筒型蒸発チャンバ出力端 8 とを有する円筒型蒸発チャンバ 6 と、

を備えるエアロゾル生成システム。

【0190】

125. 一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量 89 は80l/minから200l/minの間である、実施例 124 に係るエアロゾル生成システム。

10

20

30

40

50

【0191】

126．溶液又は懸濁液はサーファクタントを含む、
前述の実施例124から125のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0192】

127．エアロゾル生成システムは、円筒型蒸発チャンバ6から、ガス中に1.5~4 μ m MMADのサイズの微粒子として浮遊する一次中間乾燥粉末エアロゾル14を出力するように設計されている、
前述の実施例124から126のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0193】

128．エアロゾル生成システムは、溶液粘度又は懸濁液粘度が4から39cStの溶液又は懸濁液をエアロゾル化するように設計されている、
前述の実施例124から127のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。 10

【0194】

129．ノズルヘリオックス2は、207kPaから414kPaの間のノズルヘリオックス圧力を有する、
前述の実施例124から128のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0195】

130．対向流チューブ54、赤外線源39、リフレクタ72及びエアロゾル回収コーン95を更に備える、
前述の実施例124から129のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。 20

【0196】

131．エアロゾル生成システムは、0.1~3ml/minの溶液体積流量又は懸濁液体積流量で溶液又は懸濁液を受け、少なくとも150mg/minの薬質量流量で、3 μ m以下の乾燥粉末エアロゾル空気力学的中央粒子径(MMAD)を有する固体粒子の形態で薬を送給するように設計されている、
前述の実施例124から130のいずれか一つに係るエアロゾル生成システム。

【0197】

132．エアロゾル生成システムは、4cStを超える溶液粘度又は懸濁液粘度の溶液又は懸濁液を受けるように設計されている、
実施例131に係るエアロゾル生成システム。 30

【0198】

133．溶液又は懸濁液から吸入可能乾燥粉末エアロゾル15を生成する方法であって、
溶液又は懸濁液並びにノズルヘリオックス2を液体エアロゾル生成ノズル3に供給し、
ノズルヘリオックス2中に浮遊する液体エアロゾル13を液体エアロゾル生成ノズル3から円筒型蒸発チャンバ6に出力し、
円筒型蒸発チャンバ6に希釈ガス4を供給し、
円筒型蒸発チャンバ6から、医学上有効な薬剤を含む粒子を吸入可能にする、ガス中に浮遊する微細乾燥粉末粒子を有する一次中間乾燥粉末エアロゾル14を、一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量89及び一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度90で出力する、
方法。 40

【0199】

134．80l/minから200l/minの間の一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量89で生成することを更に含む、
実施例133に係る方法。

【0200】

135．溶液又は懸濁液の成分としてサーファクタントを加えることを更に含む、
前述の実施例133から134のいずれか一つに係る方法。

【0201】

136．円筒型蒸発チャンバ6から、ガス中に1.5~4 μ m MMADのサイズの微粒子として浮遊する一次中間乾燥粉末エアロゾル14を出力することを更に含む、 50

前述の実施例 1 3 3 から 1 3 5 のいずれか一つに係る方法。

【 0 2 0 2 】

1 3 7 . 溶液粘度又は懸濁液粘度が4から39cStの溶液又は懸濁液をエアロゾル化させることを更に含む、

前述の実施例 1 3 3 から 1 3 6 のいずれか一つに係る方法。

【 0 2 0 3 】

1 3 8 . ノズルヘリオックス 2 を、207kPaから414kPaの間のノズルヘリオックス 2 圧力で供給することを更に含む、

前述の実施例 1 3 3 から 1 3 7 のいずれか一つに係る方法。

【 0 2 0 4 】

1 3 9 . 対向流チューブ 5 4、赤外線源 3 9、リフレクタ 7 2 及びエアロゾル回収コーン 7 9 設けることを更に含む、

前述の実施例 1 3 3 から 1 3 8 のいずれか一つに係る方法。

【 0 2 0 5 】

1 4 0 . 0.1~3ml/minの溶液体積流量又は懸濁液体積流量で溶液又は懸濁液を供給し、少なくとも150mg/minの薬質量流量で、3 μ m以下の乾燥粉末エアロゾル空気力学的中央粒子径(MMAD)を有する固体粒子の形態で薬を送給することを更に含む、

前述の実施例 1 3 3 から 1 3 9 のいずれか一つに係る方法。

【 0 2 0 6 】

1 4 1 . 4cStを超える溶液粘度又は懸濁液粘度の溶液又は懸濁液を供給することを更に含む、

前述の実施例 1 3 3 から 1 4 0 のいずれか一つに係る方法。

【 符号の説明 】

【 0 2 0 7 】

ノズルガス 2

液体エアロゾル生成ノズル 3

希釈ガス 4

流れ分配器 5

円筒型蒸発チャンバ 6

円筒型蒸発チャンバ入力端 7

円筒型蒸発チャンバ出力端 8

円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器 9

円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力端 1 0

ノズル入力端 1 1

液体エアロゾル 1 3

一次中間乾燥粉末エアロゾル 1 4

吸入可能乾燥粉末エアロゾル 1 5

一次排出エアロゾル 1 6

二次中間乾燥粉末エアロゾル 1 7

収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路 1 9

円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス 2 0

円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス 2 1

発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路 2 2

円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器 2 4

円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器入力端 2 5

円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器出力端 2 6

ノズルホルダ 2 7

中央流路 2 8

液体ノズル 2 9

10

20

30

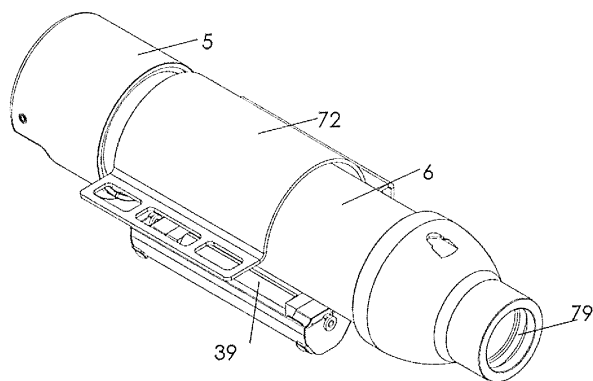
40

50

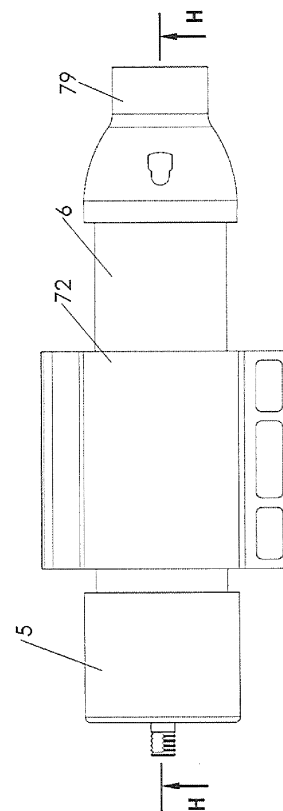
ガス入口オリフィス	3 0	
ガス流路	3 1	
環状圧力平衡化チャンバ	3 2	
環状収束流路	3 3	
環状発散流路	3 4	
エアロゾル化空間	3 5	
ノズル出力端	3 6	
エアロゾル噴煙	3 7	
対向流オリフィス	3 8	
赤外線源	3 9	10
円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間	4 0	
円形出口	4 1	
彫刻プレナム	4 3	
円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器排出口	4 4	
放射状に整列した加速ノズル	4 5	
放射状に整列した減速ノズル	4 6	
加速スリットオリフィス	4 7	
減速スリットオリフィス	4 8	
円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器エアロゾル分離空間	4 9	20
円形プレナム	5 0	
円筒型放射状マルチスリットエアロゾル濃縮器排出口	5 1	
収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力路角度	5 2	
発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力路角度	5 3	
対向流チューブ	5 4	
ノズルガス供給部	5 5	
流路	5 6	
圧縮ガス流路	5 7	
狭窄オリフィス	5 8	
対向流流路	5 9	
希釈ガス供給部	6 0	30
ドーナツ型チャンバ	6 1	
第一バッフルの穴	6 2	
第一バッフル	6 3	
第二円形チャンバ	6 4	
第二バッフル	6 5	
内部円筒型チャンバの穴	6 6	
内部円筒型チャンバ	6 7	
中心孔	6 8	
周辺孔	6 9	
石英管	7 0	40
半円筒形アルミニウムリフレクタ	7 2	
リップシール	7 3	
収束型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器入力オリフィス角度	7 4	
発散型円筒型線状単スリットエアロゾル濃縮器出力オリフィス角度	7 5	
収束型流路の外表面	7 6	
発散型流路の外表面	7 7	
内壁	7 8	
回収コーン	7 9	
彫刻排出流路	8 0	
入口プレート	8 1	50

入口プレート流路	8 2
背面プレート	8 3
背面プレート流路	8 4
収束型排出流路	8 5
二次排出エアロゾル	8 6
一次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量	8 9
一次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度	9 0
吸入可能乾燥粉末エアロゾル体積流量	9 1
吸入可能乾燥粉末エアロゾル粒子濃度	9 2
二次中間乾燥粉末エアロゾル体積流量	9 3
二次中間乾燥粉末エアロゾル粒子濃度	9 4
二段階濃縮器	9 6

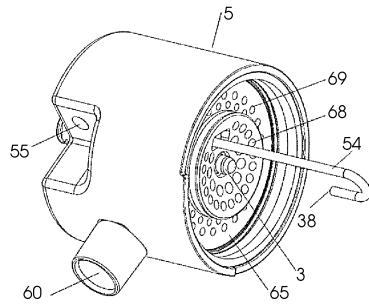
【図 1 A】



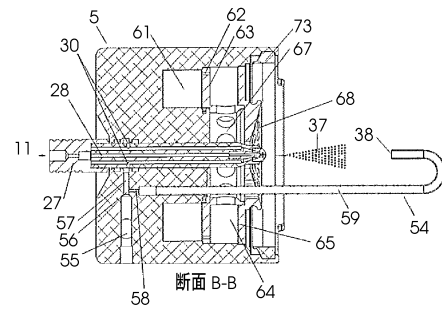
【図 1 B】



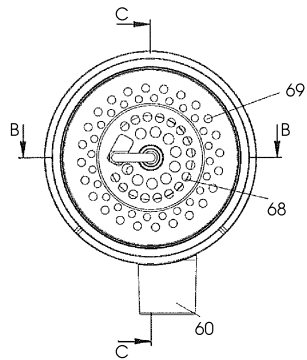
【図 3 A】



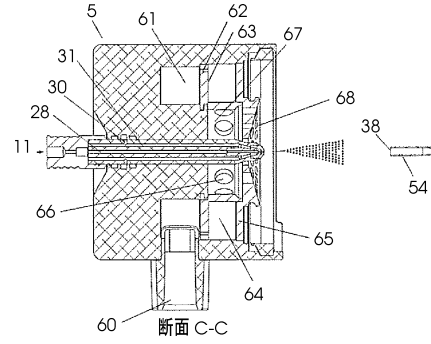
【図 3 C】



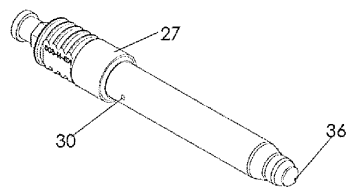
【図 3 B】



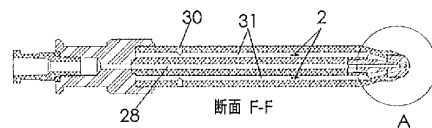
【図 3 D】



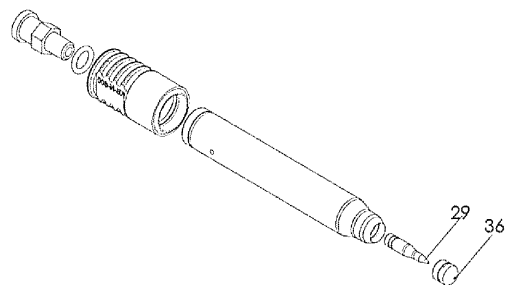
【図 4 A】



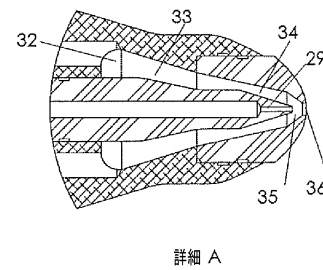
【図 4 D】



【図 4 B】



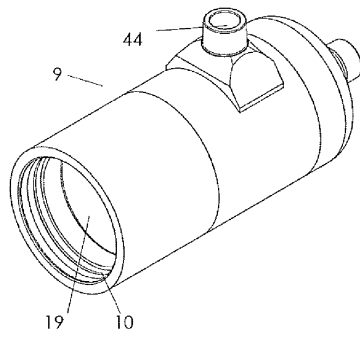
【図 4 E】



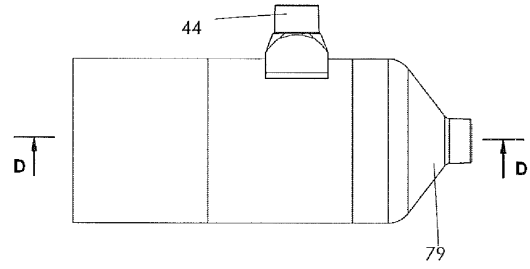
【図 4 C】



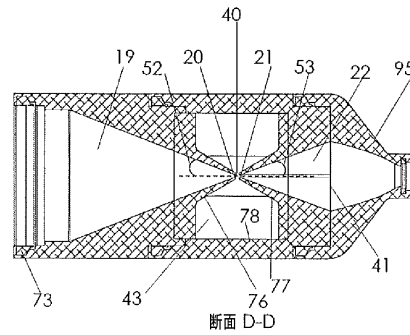
【図 5 A】



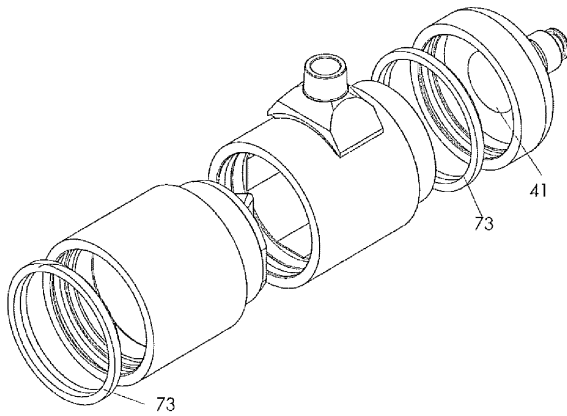
【図 5 C】



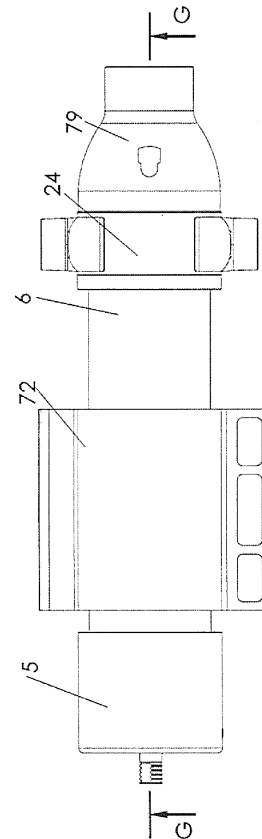
【図 5 D】



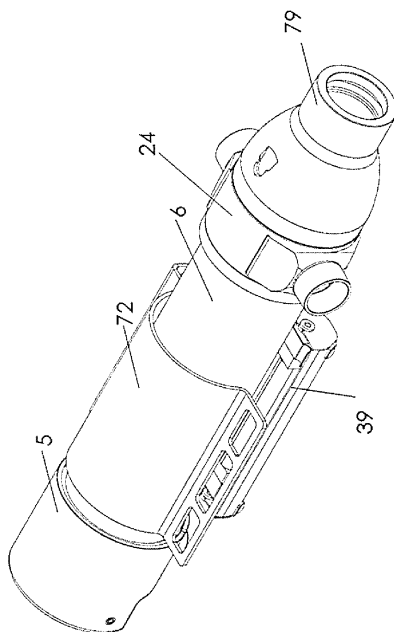
【図 5 B】



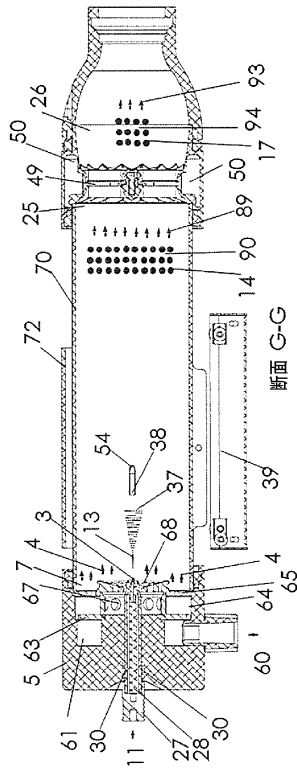
【図 6 B】



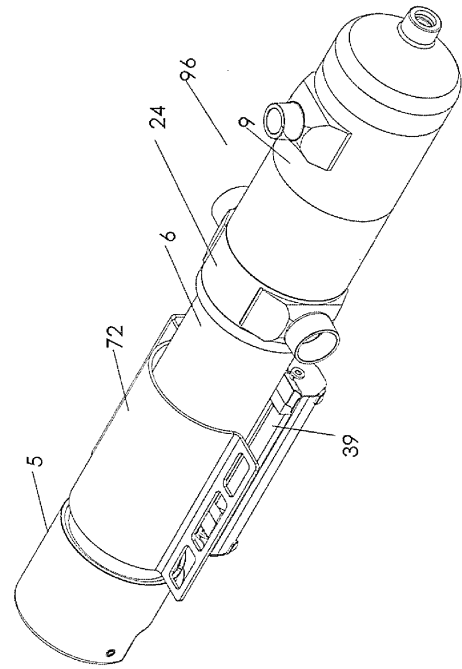
【図 6 A】



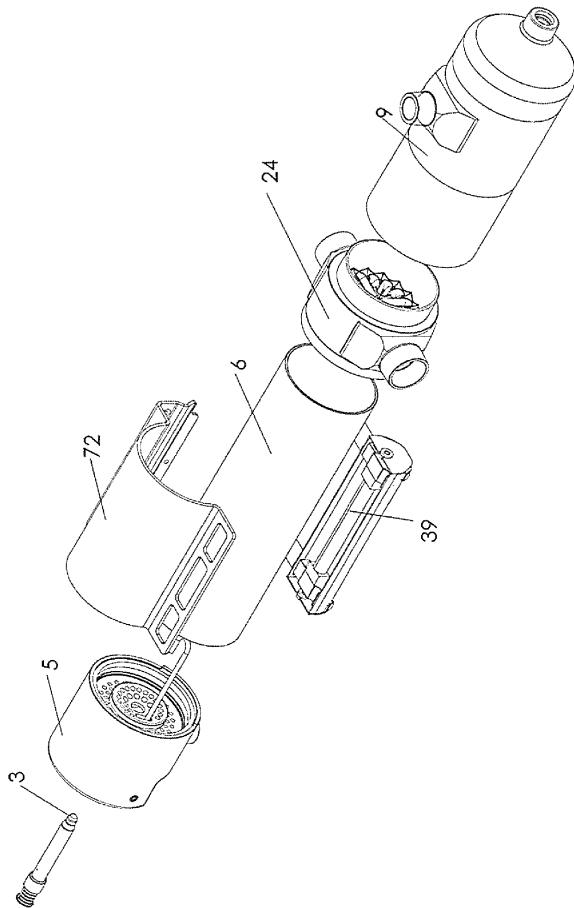
【図 6 C】



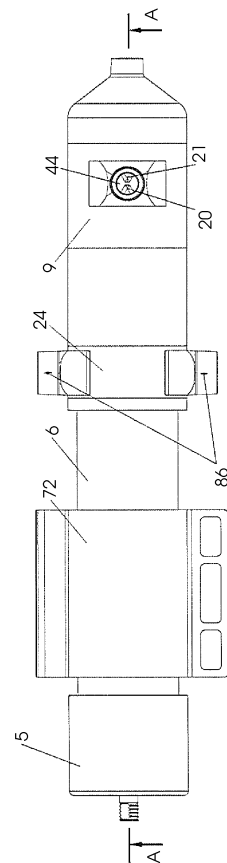
【図 7 A】



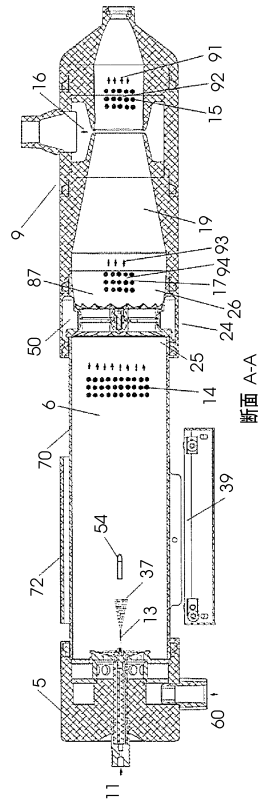
【図 7 B】



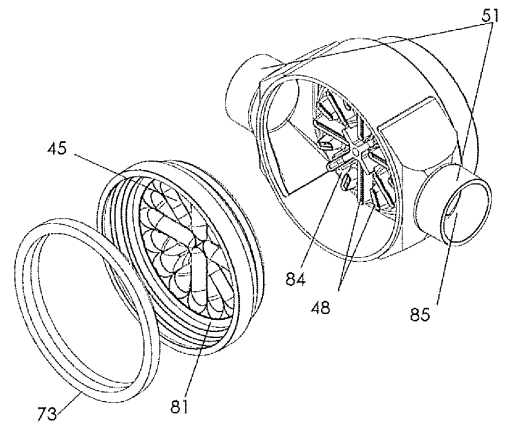
【図 7 C】



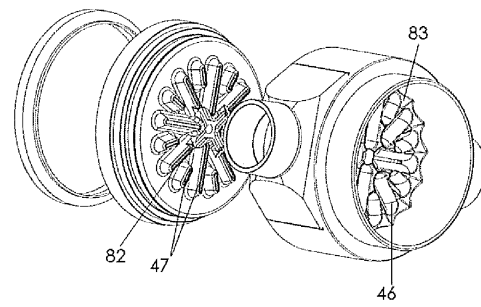
【図 7 D】



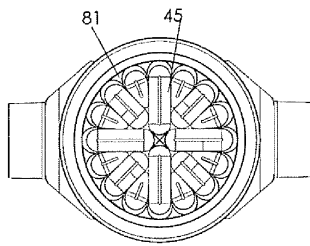
【図 8 A】



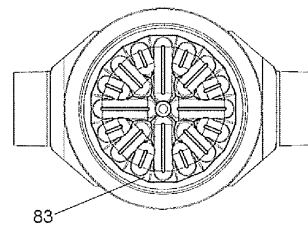
【図 8 B】



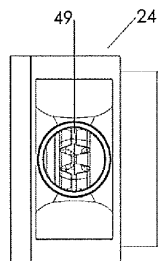
【図 8 C】



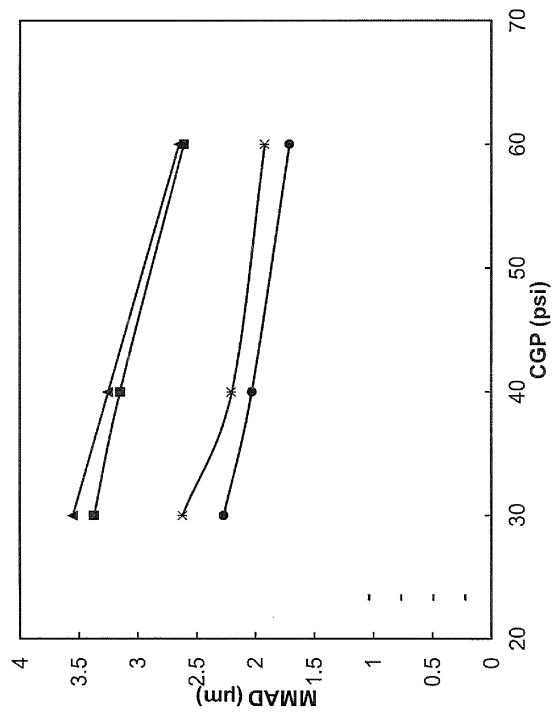
【図 8 E】



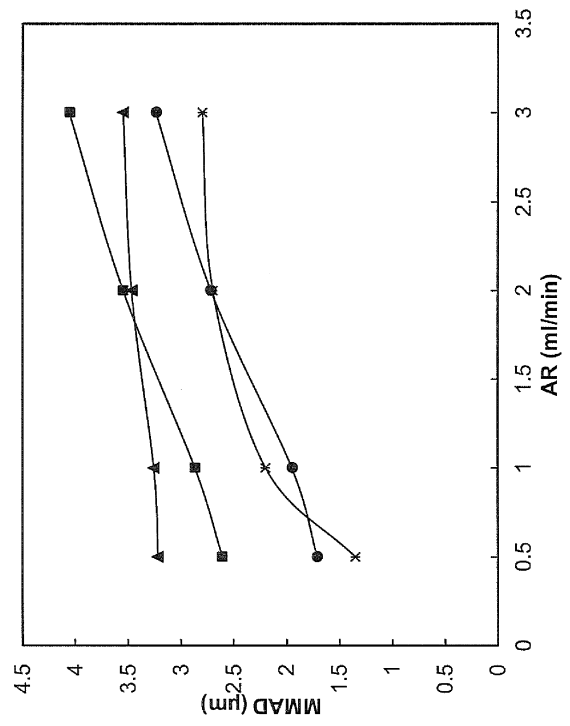
【図 8 D】



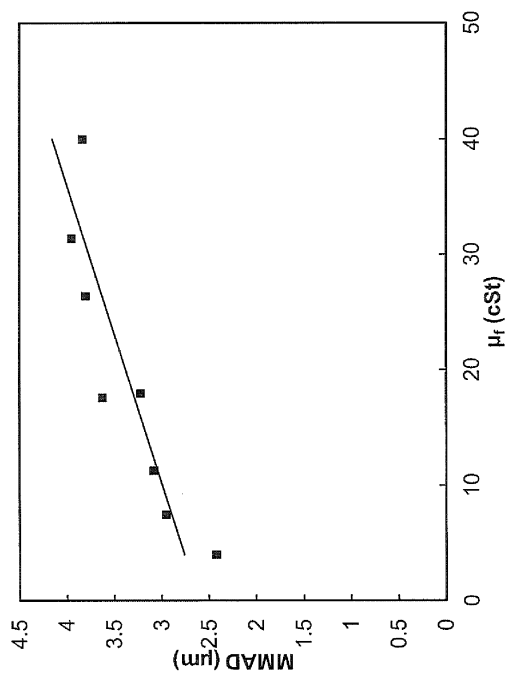
【図 9】



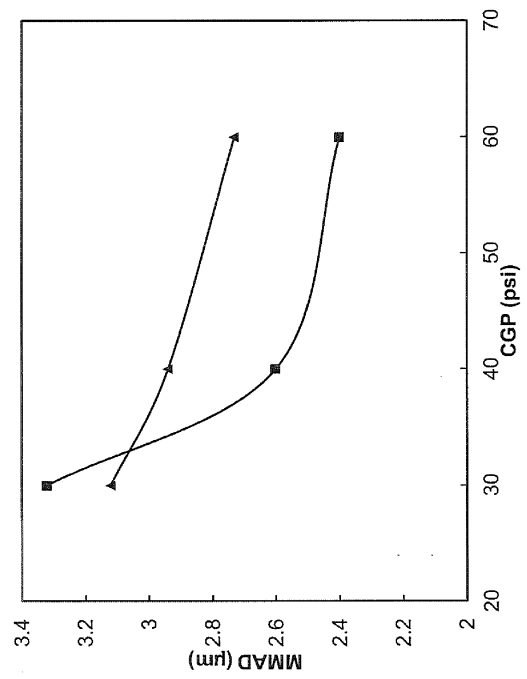
【図 10】



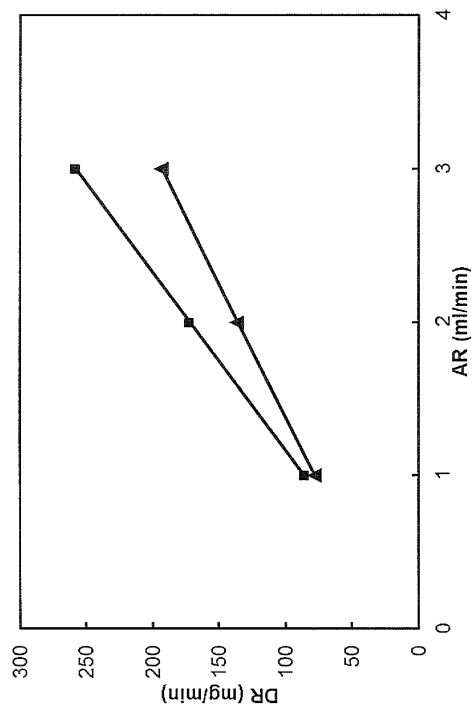
【図 11】



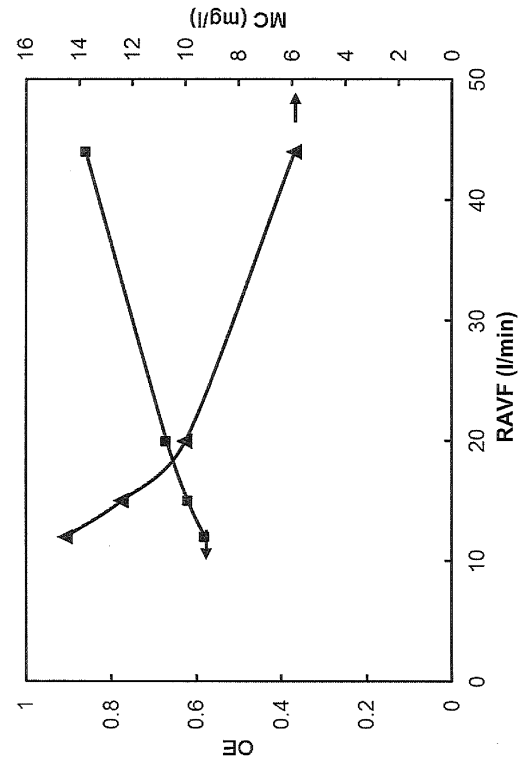
【図 12】



【図 13】



【図 14】



フロントページの続き

(72)発明者 ヘン, シン

アメリカ合衆国 テキサス州 75070, マッキニー, ブローケン スパー 5812

審査官 今関 雅子

(56)参考文献 特表2013-543392(JP, A)

米国特許第05788741(US, A)

特表2008-511398(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 11/00 - 13/00

A61M 16/00