

(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2016-530930

(P2016-530930A)

(43) 公表日 平成28年10月6日(2016.10.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 D 7/04 (2006.01)	A 6 1 D 7/04	4 C 0 6 6
A 6 1 M 31/00 (2006.01)	A 6 1 M 31/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願2016-533379 (P2016-533379)
 (86) (22) 出願日 平成26年8月5日 (2014.8.5)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年3月29日 (2016.3.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/049817
 (87) 国際公開番号 WO2015/021064
 (87) 国際公開日 平成27年2月12日 (2015.2.12)
 (31) 優先権主張番号 61/862,484
 (32) 優先日 平成25年8月5日 (2013.8.5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503208552
 マンカインド コーポレイション
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 913
 55 バレンシア スイート300 ライ
 キャニオン ループ 25134
 25134 Rye Canyon Lo
 op, Suite 300, Valenc
 ia, California 91355
 , United States of A
 merica
 (74) 代理人 100095407
 弁理士 木村 満
 (74) 代理人 100109449
 弁理士 毛受 隆典

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 通気装置及び方法

(57) 【要約】

通気装置及びそれを使用する方法が開示される。この装置は、一貫して自動化された方法で、再現可能な気管内エアロゾルを投与するためのインタラクティブシステムを備える。この通気システムは、特に、マウス及びラットを含む実験動物と共に使用するため、及び、動物用医薬品の実施において肺経路を通して小動物を取り扱うためにも有用である。

【選択図】 図 1

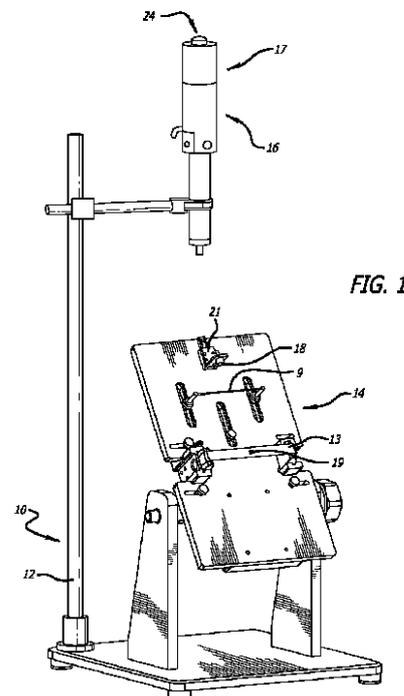


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ソレノイドに適合されたエアポンプと、
前記エアポンプに適合され、カニューレと、薬物組成物を含有するチャンバと、を備える、薬物送達デバイスと、
麻酔をかけられた動物の呼吸周期を検知する 1 つ以上のセンサと、
前記 1 つ以上のセンサからの信号を分析し、伝送し、動物の呼吸パターンを判別し、表示する実行可能なアルゴリズム、を有するデータ獲得ボードであって、前記実行可能なアルゴリズムは、前記麻酔をかけられた動物の呼吸周期に対応する所定の間隔で、前記ソレノイドを動作させる命令を含む、データ獲得ボードと、を備える、
薬物送達システム。

10

【請求項 2】

動物の呼吸を検知するように構成された第 2 のセンサを有する、
請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記 1 つ以上のセンサは、加速度計、マイク、サーミスタ、トランスデューサのうちの少なくとも 1 つである、
請求項 1 又は 2 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記 1 つ以上のセンサは、マイクである、
請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載のシステム。

20

【請求項 5】

呼吸による動物の腹部及び/又は胸部の膨張を検知し、入力信号を生成し、分析のために、当該入力信号をマイクロプロセッサに通信する 1 つ以上のセンサを備える調節可能なストラップを備える、動物配置領域を有するプラットフォームを備える、第 1 のデバイスと、

ソレノイドと、注射器ポンプと、粉末貯蔵庫と、を備える第 2 のデバイスであって、前記ソレノイドは前記注射器ポンプを加圧するオンボードのリレー出力システムによって動作する、第 2 のデバイスと、

を備え、

30

前記第 2 のデバイスは、動物の呼吸パターンを検知し、分析し、命令を送信するプログラム可能なアルゴリズムを有するコンピュータインタフェースをさらに備え、吸入中、所定の間隔で、前記注射器ポンプを加圧するために前記ソレノイドを動作させる、
装置。

【請求項 6】

前記プラットフォームを固定する搭載手段をさらに備える、
請求項 5 に記載の装置。

【請求項 7】

前記第 1 のデバイスは、動物の呼吸を検知するように構成された、第 2 のセンサをさらに備える、
請求項 6 に記載の装置。

40

【請求項 8】

前記 1 つ以上のセンサは、加速度計、マイク、サーミスタ、トランスデューサのうちの少なくとも 1 つである、
請求項 5 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 9】

前記 1 つ以上のセンサは、マイクである、
請求項 5 乃至 8 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 10】

ソレノイドに適合された自動化されたエアポンプの注射器を備える通気装置に動物を配

50

置することと、

前記動物の呼吸信号を検知するために、当該動物上又はその付近に、前記呼吸信号を検知し、伝送し、データ獲得ボードと通信するように構成された1つ以上のセンサを配置することと、

実行可能なアルゴリズムを有するマイクロプロセッサを使用してリアルタイムで前記動物の呼吸頻度及び周期を判別し、分析するために、当該動物の呼吸周期からの前記呼吸信号を分析することと、

前記動物の呼吸周期に対応する吸入の所定の間隔で、所定の力を生成するために、前記ソレノイドを動作させることによって、試験組成物の用量を吸入間隔で投与することと、を含む、

10

通気方法。

【請求項11】

前記通気装置は、カニューレと、薬物組成物を含有するチャンバと、を備える通気デバイスをさらに備える、

請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記1つ以上のセンサは、加速度計、マイク、サーミスタ又はトランスデューサである、

請求項10に記載の方法。

【請求項13】

前記1つ以上のセンサは、マイクである、

請求項10に記載の方法。

20

【請求項14】

前記動物は、麻酔をかけられている、

請求項10乃至13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

前記ソレノイドを動作させることは、プログラム可能なアルゴリズムを有するコンピュータインタフェースからの信号から実行される、

請求項10乃至14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】

前記ソレノイドを動作させることは、前記試験組成物の前記用量を放出する前記エアポンプの注射器において空気圧を発生させる、

請求項10乃至15のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項17】

前記動物に、前記通気デバイスから前記カニューレを挿管すること、をさらに含む、

請求項11に記載の方法。

【請求項18】

前記動物上又はその付近に前記1つ以上のセンサを配置することは、自動化されている、

請求項10乃至17のいずれか1項に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2013年8月5日に提出された、米国仮特許出願第61/862484号の利益を主張するが、その全体の開示がここにおいて、参照により取り込まれる。

【0002】

本開示は、吸入周期中の動物の肺に対する一貫した粉末の放出を送達するための通気装置及び方法を含む、薬物送達システムに関する。特に、本装置は、通気によって、薬物を、例えば、局所的な且つ/又は全身の薬物投与の調査のため、実験動物に対して送達するために使用され得る自動化されコンピュータ化されたシステムで構成されている。本装置

50

は、一貫して、且つ、再現可能に、薬物の送達を達成する。

【0003】

本明細書で引用される全ての参照及びそれらの参照は、ここにおいて、追加的若しくは代替的な詳細、特徴、及び/又は、技術背景の教示に適切な箇所、全体として、参照によって取り込まれる。

【背景技術】

【0004】

投与の肺経路は、局所状態の治療又は全身吸収を実現するために薬剤を肺の中に送達するのに有用である。局所治療のために、薬剤は、化合物が効果を発揮し得る必要がある箇所に直接に送達され得る。肺に送達される多くの現在の薬物は、肺の組織で効果を有するように設計されている。肺送達のための薬剤の例には、血管拡張剤、界面活性剤、化学療法剤又はインフルエンザ若しくは喘息、COPD、嚢胞性線維症及び肺感染症を含む、他の呼吸器疾患の病気の治療のためのワクチンが含まれる。経肺投与は、これらの慢性及び急性の症状の迅速な治療を可能にする。喘息などの肺疾患を治療する製剤は、PULMOZYME（登録商標）での治療などのネブライザを使用すること、SYMBICORT（登録商標）などの定量吸入器を使用すること、ADV AIR DISKUS（登録商標）、PULMICORT FLEXHALER（登録商標）などの乾燥粉末吸入器を使用すること、を含む複数の方法によって得られる。遺伝療法を含む、他の種類の治療における、ヌクレオチド製剤などの生物製剤が、肺に送達され、例えば、嚢胞性線維症の遺伝子治療のため、効果的なアデノシンデアミナーゼを発現するレトロウイルスベクターが肺に送達される。

10

20

【0005】

現在、生物製剤を使用して全身性疾患を治療する製剤が、主に注射可能な組成物を通して得られる。EXUBERA（登録商標）及びAFREZZA（登録商標）を含む、インスリンの肺吸入及び全身送達のための乾燥粉末組成物が使用されている。

【0006】

全身吸収が望ましい場合において、肺の広大な表面積、その薄い壁構造及びその体循環への局所的な近接性は、有益である。肺への薬物の送達は、酵素の失活又は腸における分解に敏感な、タンパク質及びペプチドなどの活性を有する薬剤の経口投与を上回る利点を提供する。さらに、肺を経由する体循環への吸収は、注射及び他の投与経路によって送達される大部分の薬物の代謝作用の場である肝臓をバイパスするため、より効果的に目標組織に到達する。ペプチド及びタンパク質から小分子にわたる、肺を経由して多数の他の組成物を全身投与する可能性は、度々、使用される送達システムに依存する多数の調査及び手法を必要とする。

30

【0007】

肺送達のために、薬剤は、エアロゾル化され、患者に吸入されるよう、度々、液体又は乾燥粉末の形式に製剤化される。エアロゾル化は、液体又は乾燥粉末の形式のペイロードを呼吸に適した分散体に変換する、吸入器、アトマイザ及びネブライザなどの送達デバイスによって実現される。分散体は、気道を移動し、肺に堆積するのに適した小さい粒子で構成されている。大きすぎる粒子は、過度の慣性を有し、喉の奥に衝突し、飲み込まれる。小さすぎる粒子は、吐き出され得、肺に堆積しない。

40

【0008】

初期の薬物の製剤の開発作業は、度々、非臨床試験を必要とする。これは、マウス、ラット及び他のげっ歯類を含む、小動物を関与させることがあり、薬物の送達、暴露、結果として得られる効果が、大型動物及びヒトへの投与試験に移行する前に調査され得る。薬物動態学的及び薬力学的効果は、候補の薬物製剤の開発を進行させ又は中止するのに役立つ動物モデルを用いて、有害事象とともに評価され得る。したがって、潜在的な薬物を評価する場合に、試験されている製剤の送達が、より高い精度でヒトにおいて想定される送達に一致していることを確かめることは、極めて重要である。例えば、薬物が、乾燥粉末製剤とともに吸入器を使用する単一の吸入における送達のために意図されるならば、小動

50

物試験は、ヒトにおいて想定される手法を模すべきである。

【0009】

肺送達のための薬物の送達及び効果の評価に用いられる現在のモデルの方法論は、液体の点滴注入又は乾燥粉末通気を含む。これらの方法は、候補の薬物製剤を直接肺に配置することを可能とするため、研究者によって開発された。これらの方法は、ペンセンチュリー(PennCentury)DP-4などの注射器のようなシステムを利用し、細長く平滑化されたカニューレ、乾燥粉末チャンバ及び注射器が、当該チャンバの内容物を動物の肺の中に分散させるために使用される。通気を実行するため、動物は、軽く麻酔をかけられ、デバイスカニューレを、声帯を越えて、気管支に至る気管の分岐である竜骨の直前の気管中に挿入するために挿管される。挿入ステップ中、研究者がカニューレを導入するのを補助するため、喉頭鏡が度々使用される。その後、液体、懸濁液又は粉末のいずれかの内容物をチャンバから押し出し、カニューレを押し下げ、動物の肺の中に入れるように、注射筒が押し下げられる。吸入器から粉末を放出する空気の体積は、典型的には、動物の種により、1.0から5.0mlの間である。この器具を用いれば、粉末チャンバ内部でのパルブ機能が、最低閾値圧力に達するまで、気流及び後続のエアロゾル化を防止する。したがって、研究者は、活性化中、注射器プランジャを押し下げる手動力を加え、それによって、最小の空気の体積で、チャンバの内容物をエアロゾル化する。

10

【0010】

前述の技術は、2つの主要な課題に直面する。第1の課題は、呼吸周期中の薬物の送達のタイミングに関することである。吐き出し中に粉末を動物に放出することは、内容物が吹き返され、被験体に送達されない可能性があるため、最適以下の送達の結果となる。粉末の送達で、粉末の吹き返し状態は、薬物の吐き出しの結果となり、薬物の送達の大きさを見積もることを不可能にし、当該薬物による測定可能ないかなる効果も混同する。吹き返しを避ける粉末又は液体の手動の放出は、高い呼吸頻度又は小さい肺活量の動物、例えば、典型的に1分間に90回の呼吸をするマウス、においては困難である。第2の課題は、再現性及び/又は一貫性である。現在の技術は、薬物の製剤を分散させるために最低限の圧力を要する。デバイスは、分散の質と一貫性の両方に影響を与えるその最低を超える圧力範囲を許容する。要求される最低限の圧力で起こる気流は、肺の深くに吸入されない大きい粒子サイズのエアロゾルの排出を生成し得る。大きいサイズは、慣性力が大きくなりすぎ、薬物を積んだ粒子を肺の上気道の分岐に押し込むため、肺の深くに移動することが妨げられる。逆に、より高い加圧圧力で起こる気流は、はるかに優れた質のエアロゾルの放出を生成し得る。これらの放出されたエアロゾルに収まる粒子サイズは、低減され、それゆえ、肺のより深くに堆積する、はるかに高い可能性を有する。加えられた注射器プランジャの圧力の一貫性の依存性もまた克服することが困難である。点滴注入及び/又は通気の研究は、手順が手動で実行されるならば、典型的に、動物によって薬物送達のばらつきにつながり得る複数の動物を関与させる。薬物送達のばらつきの根源は、薬物の効果の評価をより解釈困難にする。

20

30

【0011】

実験中の投薬再現は、薬物の製剤が、対象に一貫性のある、再現可能な結果を備えて送達されることを必要とする。それゆえ、発明者らは、現在使用されている標準的な装置及び手順が直面する問題を克服する装置、システム及び方法を設計し、製造する必要があることを理解した。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

エアロゾル化した粒子を含む、薬物組成物を肺に送達する装置及び方法が開示され、それらを備える薬物送達システムが提供される。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本装置は、動物の呼吸周期を測定し且つ記録し、特に吸入中に、当該呼吸周期の間隔を

50

確かめ、動物の呼吸に対する所定の間隔でエアロゾルを送達するように構成されたデバイスを有する。本装置は、加速度計、マイク、歪みゲージ及びトランスデューサを含む、種々のセンサから選択される1つ以上のセンサを有し得るが、これらに限定されない。

【0014】

一実施形態において、センサに固有のコンピュータアルゴリズムは、動物の呼吸パターンを特徴付け、定量化し、送達を自然な吸入動作と同期させるために、いつ通気を引き起こすかを判別し得る。一実施形態において、投薬組成物の送達は、吸入に先立って、又は、その最中に、呼吸周期の異なる部分と同期されてもよい。吸入の持続時間もまた、確認され、吸入の開始と終了に対する送達の量を判別するために評価されてもよい。一実施形態において、動物の呼吸の能動的監視は、吸入/吐出の持続時間、呼吸の規則性及び呼吸周期の他の特徴のデータをも生成する。この実施形態及び他の実施形態において、装置は、電気機械的なデバイスを採用することにより、通気デバイスを通して、空気を置換する自動化された駆動機構を備える。一実施形態において、反復可能な駆動力を保証し、反復可能な排出流量をもたらす、ポンプのピストンを移動させるために、線形ソレノイドも使用され得る。

10

【0015】

一実施形態において、

動物配置領域を有すると共に動物を所定位置に固定するように構成され、且つ、呼吸による動物の腹部及び/又は胸部の膨張を検知し、信号を生成し、分析のために、当該信号をマイクロプロセッサに通信する1つ以上のセンサを備える調節可能なストラップを備えるプラットフォームと、前記プラットフォームを固定するためのスタンドを含む、搭載手段とを有する、第1のデバイスと、

20

ソレノイドと、注射器ポンプと、粉末貯蔵庫とを備える第2のデバイスであって、前記ソレノイドは前記注射器ポンプを加圧するオンボードのリレー出力システムによって動作する、第2のデバイスと、

を備え、

前記第2のデバイスは、動物の呼吸パターンを検知するプログラム可能なアルゴリズムを有するコンピュータインタフェースをさらに備え、前記ソレノイドは、吸入中、前記粉末貯蔵庫から粉末ブルームを放出するために、所定の間隔で、前記注射器ポンプを加圧するように動作する、第2のデバイスと、

30

を有する、装置が提供される。

【0016】

一実施形態において、前記第1のデバイスは、前記動物の呼吸周期から生成される音声を検知し得る、第2のセンサをさらに有してもよい。この実施形態及び他の実施形態において、前記装置は、自動化されたオンオフスイッチなどの、出力信号を中継するリレーボードを有する1つ以上のモジュールと、データ獲得ボードをも有してもよい。この実施形態において、第1のセンサは、第1の入力信号のセットを、前記センサからの前記入力信号を捉えるデータ獲得ボードを備えて構成された第1のマイクロプロセッサに通信し、第1のデバイスにおいて、前記第1の信号のセットを処理し、分析し、コンピュータに継続的に流し、前記ソレノイドを動作させるリレーボードと通信し、所定の間隔で、前記粉末貯蔵庫に格納された粉末を放出するように、前記注射器を加圧する。

40

【0017】

一実施形態において、前記第1のデバイスは、トランスデューサがその上に搭載された調節可能なカンチレバーアームを備え、横隔膜の膨張などの、呼吸に関連する生理的变化を最適に測定するために、動物上の望ましい位置に配置され得る。

【0018】

特定の実施形態において、ソレノイドに適合されたエアポンプと、前記エアポンプに適合可能であると共に、薬物組成物を含有するチャンバとカニューレとを有する、通気又は点滴デバイスと、動物の呼吸周期から信号を検知し得る1つ以上のセンサと、前記1つ以上のセンサからの信号を分析し、伝送する、実行可能なアルゴリズム、を有するデータ獲

50

得ボードであって、当該実行可能なアルゴリズムは、前記動物の呼吸周期の所定の間隔で、前記ソレノイドを動作させる命令を含む、データ獲得ボードと、を有する、薬物送達システムが提供される。一実施例において、前記獲得ボードは、前記システムをモジュール化するコンピュータ内で、前記センサからの前記信号を処理してもよく、又は、前記ソレノイドに組み込まれたマイクロプロセッサの一部であってもよい。一実施形態において、前記動物は、麻酔をかけられ、前記システムは、加速度計及びマイクを含む、2つ以上のセンサを有してもよい。

【0019】

さらなる実施形態において、例えば、イヌ、ネコ、サル及びマウス又はラットなどのげっ歯類を含む、動物に通気する方法が開示される。特定の実施形態において、前記方法は、動物に麻酔をかけることと、前記通気装置内の動物上又はその付近に1つ以上のセンサを配置することと、前記動物の呼吸周期を検知し、分析し、当該動物の吸入間隔で、試験組成物の用量を投与することと、を含む。代替的な実施形態において、前記方法は、動物に溶液、懸濁液及び/又は蒸気を吹き込むためにも使用され得る。

10

【0020】

特定の実施形態において、前記動物の呼吸周期を検知し、分析することは、加速度計、マイク又はトランスデューサなどの1つ以上のセンサを、前記動物上又はその付近に配置することを含み、1つ以上のセンサは、前記動物からの信号を検知し、当該信号をデータ獲得ボードに通信し、当該データ獲得ボードを通して、信号は、例えば、オンボードコンピュータのマイクロプロセッサ又はプログラム可能なロジックコントローラ(PLC)によって実行可能なアルゴリズムを使用して、分析され、評価される。

20

【0021】

一実施形態において、マイク、熱電対、歪みゲージ、加速度計などを含むが、これらに限定されない、1又は複数のセンサからの信号が、前記動物に対して当該センサを最適に配置するために使用される。この実施形態において、配置情報は、アルゴリズムが前記センサの出力を検知するコンピュータインタフェースを通して中継される。アルゴリズムは、例えば、ノイズに対する信号の有効性、ピーク検出、傾き検出、ベースラインノイズなどの、センサに固有の基準を使用して、前記配置が許容されるかを判別する。センサの配置は、オペレータによって手動でなされてもよく、又は、モータ、空気圧式及びセンサのフィードバックを含むコンピュータ制御を用いて自動的になされてもよい。

30

【0022】

一実施形態において、前記方法は、試験される動物をアクセス可能な領域に配置すること、例えば、加速度計、トランスデューサ及び/又はマイクを含む、1つ以上のセンサを備える調節可能なベルトを備えるプラットフォームに前記動物をストラップで固定することと、前記動物の呼吸周期から生成される1つ以上の信号を検知する前記1つ以上のセンサを配置することと、電源を作動させ、前記加速度計が前記動物の呼吸パターンを特徴付ける所定数の入力信号を検知するように設定することと、吸入中、エアロゾル化した粉末ブルームを前記動物に送達することと、を含む。特定の実施形態において、前記方法は、前記動物の呼吸頻度及び吸入間隔を判別することと、吸入間隔で、エアロゾル化した組成物の用量を送達することと、を含む。特定の実施形態において、前記動物は、必要に応じて拘束領域を有する前記プラットフォームにストラップで固定され得る。特定の実施形態において、前記調節可能なベルトは、弾性材料を備え得る。

40

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】図1は、薬物送達システム又は装置の一実施形態の概略図を描写する。

【図2A】図2Aは、図1の装置の実施形態の概略図を描写し、動物に配置される加速度計を備えるストラップに適合されたプラットフォームの実施形態の詳細を説明する。

【図2B】図2Bは、試験管内(in vitro)試験の調査のための装置に適合されたバルーンマウスシミュレータを示す図2Aを描写する。

【図3】図3は、ソレノイド及び注射器ポンプシステムを示す図1の一実施形態のデバイ

50

スの部品の概略図を描写する。

【図 4】図 4 は、図 1 の装置に関する機能システムを説明するフローチャートを描写するとともに、一実施形態の概略図を描写する。

【図 5】図 5 は、図 1 において説明された装置に適合し、薬物チャンバ又は貯蔵所を含み、動物に挿管し、粉末剤を送達するためのカニューレを説明する、通気デバイスの一実施形態を描写する。

【図 6 A】図 6 A は、構成部品を示す図 1 において説明された実施形態のプラットフォームの区画の写真であり、付属のバルーンシミュレーションアダプタが、小動物を表すために図 6 B に示されている。

【図 6 B】図 6 A は、構成部品を示す図 1 において説明された実施形態のプラットフォームの区画の写真であり、付属のバルーンシミュレーションアダプタが、小動物を表すために図 6 B に示されている。

【図 7】図 7 は、小さいげっ歯類のための呼吸周期中などの膨張及び収縮を真似ることにより呼吸をシミュレーションするポンプ（図 6 B のセットアップ）に接続されたバルーンを使用して得られた信号である、装置に組み立てられた一実施形態の装置からの出力信号を示すコンピュータのスクリーンショットである。

【図 8】図 8 は、図 1 の装置の実施形態の、小さい実験動物とともに使用する線形位置センサを有する可動カンチレバーアームを描写する、代替的なプラットフォームの実施形態の概略図である。

【図 9】図 9 は、ステージ上で移動可能なカンチレバーの配置を示す、図 8 におけるプラットフォームの実施形態の変形された平面図の概略図である。

【図 10】図 10 は、薬物送達装置のオペレーティングシステムの機能部品の概略図である。

【図 11】図 11 は、ここに記載された装置の実施形態のハードウェア通信システムの概略図である。

【図 12】図 12 は、実験動物とともに使用する一実施例を使用する通気の順序の概略図である。

【図 13】図 13 は、図 8 及び 9 において実証されたスプラーグ - ドーリーラットの通気中に使用された実施形態の装置での通気の調査から得られたデータから生成された出力信号を示すコンピュータのスクリーンショットである。

【発明を実施するための形態】

【0024】

ここで開示される実施形態において、通気によって動物に薬物を送達する装置、システム及び方法が開示される。

【0025】

図 1 乃至 7 において説明される実施例において、マウス及びラットを含む、小動物に気管内エアロゾルを投与するインタラクティブなシステム及び方法を備えた通気装置が開示される。装置 10 は、乾燥粉末、懸濁液又は液体形式のエアロゾルを送達するために使用され得る。一実施形態において、装置 10 は、例えば、マウス又はスプラーグ - ドーリーラットに、研究及び開発における試験薬物製剤を送達するために、乾燥粉末エアロゾルを用いて通気するように用いられ、イヌ、ネコ、モルモット、ハムスター、サルなどを含む、動物用の医薬品における小動物の試験のために使用され得る。

【0026】

この実施形態及び図 1 に示されているように、通気装置 10 は、スタンドと、マウス又はラットを含む動物を配置するプラットフォーム 14（図 2 A 及び 2 B）と、可動で調節可能なリテナ 9 と、データ取得システム（図示されていない）と、加速度計及び / 又はマイクなどのセンサ 15 を有するストラップ 13 と、小さい体積のエアポンプ 16（図 3）に適合したソレノイド 17 と、カニューレ 28 に適合した粉末貯蔵庫から予め計量された量の粉末を分散する単位用量再利用可能通気デバイス（図 5）と、を備える。この実施形態において、装置は、音声信号、気流、胸部又は横隔膜の膨張信号などを含む、呼吸信

10

20

30

40

50

号を監視する、マイク及び加速度計 19 などのセンサ 18 を備える。特定の実施形態において、装置は、トランスデューサ、歪みゲージ、圧力ゲージ又はサーミスタを含むが、これらに限定されない、動物からの異なる種類の信号を検知するために使用し得る、単一のセンサ又は複数のセンサを有していてもよい。

【0027】

図 4 は、本明細書による一実施形態の概略図であり、装置 10 の種々の部品間の物理的及び / 又は電子的相互作用の一例を説明するが、装置 10 は、2 つのセンサ、すなわち、腹部の膨張を検知するための加速度計 19 であり得る第 1 センサ、及び、例えば、動物の呼吸周期から生成される呼吸音を検知する小型マイク 19 である第 2 センサを備える。この実施形態において、第 1 センサ 18 及び第 2 センサ 19 から生成される両方の種類の信号がデータ獲得ボード 22 に中継されるが、当該データ獲得ボードは、異なる種類の信号を受信し、それらをリアルタイムの呼吸の監視分析を備え、動物の呼吸周期の能力を分析するソフトウェアインタフェースに流す。装置 10 は、センサからの特徴的な電気信号を動物の呼吸に関連づけるためのソフトウェアアルゴリズムで制御されている。図 4 は、通気動作が試験又は治療手順の最中に用量を投与することが必要とされたときに、自動的にソレノイドを動作させるため、データ獲得ボード 22 からの出力信号が、注射器ポンプ 16 に適合したソレノイド 17 を動作させる自動化されたポンプコントローラ 26 に送信されることも示している。

10

【0028】

この実施形態及び他の実施形態において、ソレノイド 17 によるエアポンプ 16 の動作は、ハードウェア及びソフトウェアアルゴリズムの特徴の選択に基づいて、一定又は可変の力のレベルをはたらかせるようにも制御され得る。一実施形態において、自動化されたエアポンプ 16 のトリガは、実行可能なアルゴリズムによって制御され、呼吸周期中の任意の時点において動作され得る。これは、呼吸周期中の特徴から、又は、吸入、吐出若しくは呼吸周期中の他の目印の予測の方法で、ポンプのオフセットをトリガすることを許容する。この実施形態において、最適な動作は、動物の吸入期間の開始時であることが予期される。一実施形態において、用量及び動物に応じて、単一又は複数の短いバーストで、単一の、若しくは複数の連続的な、又は不連続的な吸入の間、エアロゾルの送達が起こる。

20

【0029】

図 1 乃至 5 に開示されている実施例において、図 1 は、動物スタンド 12、14 及びソレノイド 17 で駆動されるハンドポンプ 16 を描写する。図 2 は、プラットフォーム 14 と、動物を保持する調節可能なパーデバイス 9 と、センサ 19 を含む動物ストラップ 13 と、を備える、図 1 に描かれている動物スタンドの拡大を提供する。この特定の実施形態においては、動物スタンド 14 は、マイクスライド 20 と、ブラケット 21 と、マイク 18 と、ぶら下げワイヤ及びネック支持ポスト 9 と、調節可能なストラップ 13 のマウントと、それに搭載された加速度計 19 を備えたストラップとを備える。この実施形態においては、ラットは、切歯によってワイヤ 9 からぶら下げられることが意図され、ネックポストは、動物の首の後部に対する支持及び位置合わせを提供する。ストラップ 13 及び加速度計 19 は、動物の呼吸周期を検知するため、胸腹領域の横隔膜上に配置されるように設計されている。マイク 18 は、呼吸周期を監視することができるように、動物の鼻付近に配置されている。データは、データ獲得ボード 22 上のアナログポートによってマイク 18 及び加速度計 19 から集められ、加速度計及びマイクの両方の信号を動物の呼吸パターンを記述する情報に変換する実行可能なアルゴリズムが実行される。

30

40

【0030】

図 2 B は、通気装置の試験管内の試験のためのアダプタを備え、アダプタの中央に配置されたバルーンを備え、小動物の呼吸パターンをシミュレーションするため、所定の間隔でバルーンを膨張させるエアポンプに接続された、図 2 A の実施形態である。一実施形態において、エアポンプは、コンピュータプログラムによって自動的に制御される。

【0031】

50

図3は、図1の自動化されたポンプの実施形態の拡大又はより詳細な図を提供する、実施形態の図面である。自動化されたエアポンプのアセンブリ16は、調節可能なバネ復帰ハンドポンプと、ソレノイド17搭載シリンダと、ソレノイド24とを有する。一実施形態において、ハンドポンプ16の放出体積は、通気手順中に動物の肺の過加圧を低減するため、動物の通常の又は一回呼吸の体積より小さい体積に調節され得る。小動物のために、通気される動物に応じて、エアポンプは、5ml未満、3ml未満、2ml未満又は1ml未満の体積を放出し得る。一実施形態において、注射器ポンプ16によって送達される加圧された空気の体積は、約0.25mlから約1.5ml、又は、約1から1.5mlである。特定の実施形態において、動物及び投与される用量のサイズに応じて、3mlより大きい体積の空気が送達され得る。一実施形態において、注射器ポンプは、力が一貫した方法で加えられるため、反復可能な方法及び一貫した力のプロファイルという結果を生成する、ソレノイドアセンブリによって駆動される。自動化されたエアポンプのアセンブリは、使用時に通気デバイスからの用量の内容を送達する典型的な吸入器に必要とされる空気の体積を減少させ、通気後の投与量の吹き返しを限定する。

10

20

30

40

50

【0032】

図4は、自動化に必要なとされる順序を示すブロック図を特に描写する。この実施形態において、装置10は、ソフトウェアインタフェース上の実行ボタンを押すことによって活性化され得る。装置10の動作トリガによって、加速度計19及びマイク18の両方からの信号の収集が開始される。加速度計19からのアナログ信号は、データ獲得ボード22より前で処理される。センサ18及び19のそれぞれからのアナログ信号は、データ獲得ボード22に伝送され、当該データ獲得ボードは、更なる処理及びリアルタイム分析のため、当該信号を、コンピュータ又はPLCのソフトウェアに伝送する。ソフトウェアの命令セットを用いて、センサ18及び19のそれぞれからの信号は、例えば、吸入の持続時間、吐出の持続時間、1分間あたりの呼吸数、呼吸頻度の変化、一回呼吸の体積などの、関連するパラメータにより、動物の呼吸パターンを記述する信号に変換される。コンピュータソフトウェア29の命令は、動物の吸入動作の開始を迅速に特定することを可能にし、単一の吸入の終わりに先立って、ポンプを動作させ、薬物の液体、懸濁液又は粉末を放出させる。特定の実施形態において、薬物の量が1回の吸入で投与され得る体積を超過するならば、所定数の連続的な吸入により、又は、1回以上の吸入を飛ばし得る所定の間隔で、当該薬物を投与することが可能である。

【0033】

前述したように、通気システムは、気管内通気法により、液体、懸濁液及び乾燥粉末を投与するために使用され得る。図5は、単一の用量の再使用可能な通気デバイス30の実施形態を描写し、当該通気デバイスは、げっ歯類通気システムなどの小動物で使用するために、エアポンプ16と直列に、装置10に適合され得る。この実施形態において、通気デバイス30は、乾燥粉末を含む、異なる種類の組成物を投与するように設計され、注射器30の形式で、実質的に円筒形の本体を備える。一実施形態において、通気デバイス30は、短い管17aによって自動化されたエアポンプ16に接続し得る。当該デバイスは、通気される薬物組成物への静的影響を軽減する金属を含む材料で作られ得る。通気デバイス30は、粉末組成物を含有する1つ以上のバルブを備えたチャンバ15をさらに有する。代替的な実施形態において、チャンバ15は、点滴に使用される液体又は懸濁液の貯蔵庫を有し得る。通気デバイス30の先端は、平滑化されたカニューレ28を備え、当該カニューレは、麻酔をかけられた動物に直接挿管するために使用される。動物に挿管されると、カニューレの平滑末端は、通気される薬物組成物の肺堆積を確実にするため、気道の気管領域の竜骨付近に達するまで、動物の口を経由して位置決めするために用いられる。図5は、注射器ポンプ16のピストンが引っ込むときにポンプに空気が入ることを可能にする空気導入口32と、送達に先立って空気の取り込み及びチャンバ15内での粉末の封じ込めを調整する1つ以上のバルブ(図示されていない)と、をさらに備える通気デバイス30をも説明する。さらに、チャンバ15は、個々の投与単位毎の交換を提供するために、カニューレ28とともに、又は、それを伴わずに、短い管17aから除去されても

よい。

【 0 0 3 4 】

別の実施形態において、通気装置は、ストラップで固定され又は拘束される必要のない動物に使用するためのプラットフォーム 40 を備える。図 8 及び 9 に示されているこの実施形態において、プラットフォーム 40 は、ベース 44 と、プラットフォーム 40 を保持するように構成された、ヒンジ 48 に適合された支持梁 46、46' と、エアポンプを保持し且つ支持するシャフト 45 と、ソレノイドと、通気デバイスと、を備えるスタンド 42 上に搭載されている。この実施形態において、プラットフォーム 40 は、ベース 44 上に構成されたスタンド 43 によって支持され、通気される動物のサイズに応じて異なる位置に移動させられ得るカンチレバーアーム 52 を含む調節可能なステージアセンブリ 50 を備えるように構成されている。一実施形態において、アーム状の構造 52 は、旋回、回転又は展開するため、ジョイントを通してプラットフォーム 40 に接続され、動物の腹部を覆うように配置され得る。図 9 は、図 8 及び 9 において示されるプラットフォームに適合される、図 1 で説明された装置の一部分の変形平面図である。図 8 及び 9 において示されるように、センサ 54 は、トランスデューサ、特にピン 56 を含むリニアセンサピン 54 と、ワイヤポスト 58、58' と、例えば、ラットをその切歯によって保持する、ワイヤ 60 と、動物にセンサを配置し且つ調節するステージを調節又は移動するネジ 62 と、を備える。この実施形態において、ネジ 62 は、垂直な平面上でカンチレバーアームを上下に移動させる。特定の実施形態においては、プラットフォーム 40 は、センサ 54、マイク、サーミスタ、トランスデューサ又は加速度計を含む、複数のセンサを有するロボットアームに適合され得る。

10

20

【 0 0 3 5 】

特定の実施形態において、プラットフォーム 40 は、プラットフォームの上端に除去可能に取り付けられ得るノーズコーン 57 をさらに有してもよい。ノーズコーン 57 は、動物が麻酔をかけられた状態の維持のため、挿管が通過することを可能にするマウントとしての役割を果たし得る。

【 0 0 3 6 】

代替的な実施形態において、カンチレバーアーム上のセンサは、加速度計又は他の種類の感知デバイスを備えてもよい。センサ 54 は、動物からの呼吸信号を監視するため、アームの末端に位置してもよい。図 8 は、通気装置のスィベルアーム状の部品を備えた実施形態を描写する。代替的な実施形態において、プラットフォーム 40 は、加速度計を備えるロボットアームを有する。

30

【 0 0 3 7 】

図 10 は、薬物送達装置の 1 つのオペレーティングシステムの機能部品の概略図である。図 10 に示されているように、動物から生成された入力信号 70 は、プログラムがセンサ 72 の位置決めを開始すると、センサ 74 によって検知される。この信号は、センサからデータ獲得ボードに伝送され、コンピュータで処理される。センサ 76 が適切な位置であると判別されたならば、信号は処理され、ベースラインの呼吸データ 78 として出力される。センサが動物上に適切に配置されていないと判別されたならば、当該センサは、許容されるベースラインの信号が得られるまで調整される (79)。ベースラインの呼吸信号が適切に検知されたとき、投与が開始し得る (80)。センサ出力がオンボードシステム 82 によって検知され (81)、信号が吸入の開始を示しているかが判別される。信号が吸入からではないならば、それに基づいてシステムがエアポンプ 84 を活性化するソレノイドの動作をトリガし得る吸入を検知するまで、システムは監視を続ける。一実施形態において、通気システムは、単一の用量の送達 86 のために設定され得る。複数の用量が投与され、又は反復して投与されるならば、システムは、それが最後のトリガ 86 であるかを照会する。最後のトリガでなければ、システムは、全用量が送達されるまで吸入信号を検知し続け、出力データ 88 が画面に表示され、印刷され又はマイクロプロセッサ若しくはコンピュータシステムに保存される。

40

【 0 0 3 8 】

50

図 1 1 は、特許請求に係る装置の一実施形態のハードウェア通信システムの概略図である。マイク、加速度計、サーミスタ又はトランスデューサであり得るセンサ 9 0 は、信号をデータ獲得ボード 9 1 に送信するが、当該センサは、マイクロプロセッサ又はコンピュータモジュールの一部であってもよい。データ獲得ボード 9 1 からの信号は、センサの配置及び/又は用量を検知し、且つ、動物の呼吸パターン及び適切なセンサの配置に関する出力もコンピュータ 9 5 に通信する、処理アルゴリズム 9 2 を用いて処理され、分析される。処理アルゴリズム 9 2 は、動物からの吸入情報 9 4 も分析し、吸入が検知されたならば、更なる動作のため、当該情報をデータ獲得ボード 9 6 に送信する。データ獲得ボードは、通気のトリガが必要とされるかを判別し、もしそうであれば、動物が吸入を開始するように、ソレノイド 9 8 を動作させ、且つ、エアポンプに通気を開始するように、リレーボード 9 7 に指示する。

10

【 0 0 3 9 】

図 1 2 は、実験小動物、例えば、ラット又はマウスに使う例示的な実施形態の装置を使用する通気の調査を実行するために必要とされるステップの順序を要約する概略図である。

【 0 0 4 0 】

前述の開示は、例示的な実施形態である。ここにおいて開示された技術は、本開示の実施において良好に機能する代表的な技術を明らかにすることが、当該技術分野における通常の知識を有する者によって理解されるべきである。しかし、当該技術分野における通常の知識を有する者は、本開示に照らし、開示された特定の実施形態において多数の変更が可能であり、本発明の本質及び範囲から離れることなく、同様の、又は、類似の結果がまだ得られることを理解すべきである。

20

【 0 0 4 1 】

実施例 1

測定用量の粉末組成物の監視及び送達

図 6 A 及び 6 B の写真は、小動物に使用することが意図されている実際の装置のセットアップを描写し、この例では、当該装置は、ラット又はマウスなどのげっ歯類に使用するように設計された。図 6 A は、プレキシガラスと、金属スタンドと、プラットフォームからなる通気システムのプロトタイプを描写する。図 6 A 及び 6 B に示されているように、プラットフォームを保持する支持部を有する搭載手段に取り付けられたルーサイトプラットフォームから構成されている、スタンドの一部が見られる。試験目的のため、この吸入装置は、呼吸中のラット又はマウスの腹部/胸部の変位運動をシミュレーションするために、加速度計のストラップの下に搭載されたバルーンを用いて説明されている。バルーンは、プラットフォームに固定され、通気手順のシミュレーションを受けるためである。バルーンは、通気されるプロセスにあるであろう動物の腹部と同じ位置に配置されていた。この構成は、ストラップの中央に搭載された加速度計によって捉えられる信号を評価することを可能とする試験としての役割を果たすためのものである。バルーンは、加圧空気源及び三方弁に接続され、小動物の呼吸パターンを模倣するため、周期的に膨張及び収縮され得る。

30

【 0 0 4 2 】

バルーンを用いた実験から獲得された図 7 のスクリーンショットは、加速度計から集められ、画面に表示された、データのプロットを伴う制御インタフェースを示す。信号は、バルーンの静止時のベースラインによって特徴づけられる。バルーンの素早い膨張及び収縮のとき、加速度計は、素早く変化する振動信号を測定する。システムは、第 2 デバイスのソレノイドを動作させるように設定され、エアポンプ(図示されていない)は、シミュレーションされる吸入中、所定の間隔で粉末貯蔵庫から粉末を放出するため、注射器ポンプに圧力を加える。

40

【 0 0 4 3 】

実施例 2

ラットでの通気実験

50

スプラッグ - ドーリー (Sprague - Dawley) ラットがこれらの実験で使用された。ラットは、図 5 及び 8 に示されている通気アセンブリを使用し、図 1 2 に記載された方法及びラットの体重 1 k g あたり 5 m g の乾燥粉末組成物を使用して、麻酔をかけられ、挿管され、監視された。それぞれのラットへの用量の投与は、システムによって検知される自然な吸入中に、システムによってトリガされた。これらの実験から集められたデータは、挿管及び吸入のプロセスが、一貫した方法での吸入中に (データは示されていない)、中性子活性化二酸化セリウム (N M - 2 1 2、比活性は、 $5.7 \mu\text{Ci} \text{の}^{141}\text{Ce} / \text{mg} \text{ CeO}_2$) の用量のラットへの送達で達成可能であったことを示している。表 1 は、この調査から得られたデータを説明する。

【 0 0 4 4 】

【表 1】

通気中の吸入の特徴

動物 ID	吸入数	平均		1 分間あたりの吸入数
		吸入の持続時間 (秒)	吸入の周期 (秒)	
rat 25	10	0.260	1.275	47.1
rat 26	10	0.169	1.524	39.4
rat 27	10	0.226	1.224	49.0
rat 28	10	0.108	0.685	87.5
rat 29	10	0.096	0.863	69.5
rat 30	8	0.274	1.357	44.2
rat 31	9	0.182	1.041	57.6
rat 32	10	0.115	0.682	88.0
rat 33	10	0.140	0.867	69.2
rat 34	8	0.216	0.897	66.9
rat 35	10	0.156	1.255	47.8
rat 36	9	0.062	1.111	54.0
	平均	0.167	1.065	56.3

【 0 0 4 5 】

表 1 のデータは、本明細書において、装置によって検知された呼吸周期が 0 . 5 秒より大きいことを示す。具体的には、当該データは、呼吸周期が検知されたラットが、約 6 2 から約 3 0 0 ミリ秒継続する吸入で、0 . 6 8 から 1 . 5 2 秒の間の間隔で呼吸していたことを示す。

【 0 0 4 6 】

図 1 3 は、スプラッグ - ドーリーラットの吸入中に、ここに記載された、実施形態の装置での吸入調査から得られたデータから生成された出力信号を示すコンピュータのスクリーンショットである。図 1 3 から理解されるように、ラットに対するそれぞれの呼吸周期は、図 8 及び 9 に記載された線形位置センサで集められたデータのリアルタイムプロットにおける谷から谷で示される。

【 0 0 4 7 】

前述の開示は、例示的な実施形態である。ここにおいて開示された技術は、本開示の実施において良好に機能する代表的な技術を明らかにすることが、当該技術分野における通常の知識を有する者によって理解されるべきである。しかし、当該技術分野における通常の知識を有する者は、本開示に照らし、開示された特定の実施形態において多数の変更が

10

20

30

40

50

可能であり、本発明の本質及び範囲から離れることなく、同様の、又は、類似の結果がまだ得られることを理解すべきである。

【0048】

そうでないことが示されない限り、本明細書及び請求の範囲において使用されている分子量、反応条件などの成分の量、性質を表す全ての数字は、全ての場合において、「約」(about)という用語によって修飾されているように理解されるべきである。従って、逆に示されない限り、本明細書及び付属の請求の範囲において説明される数字のパラメータは、本発明によって得られることが求められた好ましい性質によって変化し得る近似である。最低でも、且つ、請求の範囲に対する均等論の適用を限定する意図としてではなく、それぞれの数字のパラメータは、少なくとも、報告された有効数字の数に照らして、通常丸め技術を適用することによって解釈されるべきである。本発明の広い範囲を説明する数字の範囲及びパラメータは近似であるにもかかわらず、特定の例において説明された数字の値は、可能な限り正確に報告されている。しかし、どの数字の値も、個々の試験の測定において発見される標準偏差の結果として必然的に生じる特定の誤差を本質的に含む。

10

【0049】

(特に以下の請求の範囲の)本発明を記載する文脈において使用される「a」、「an」、「the」という単語及び類似の指示対象は、そうでないことがそこで示されるか、又は、文脈によって明らかに矛盾しない限り、単数及び複数の両方を含むと理解されるべきである。本明細書における値の範囲の列挙は、当該範囲に収まる個々の値に言及する短縮方法としての役割を果たすことが意図されているにすぎない。本明細書においてそうでないことが示されない限り、個々の値は、個々に列挙されているかのように、明細書に取り込まれる。本明細書に記載された全ての方法は、そうでないことがそこで示されるか、又は、文脈によって明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で実行され得る。本明細書において提供された任意の全ての例、又は、例示的な言葉(例えば、「など」(such as))の使用は、本発明をより明確にすることが意図されているにすぎず、そうでないことが請求されない限り、本発明の範囲に限定を課すものではない。本明細書における全ての用語は、請求されていない本発明の実施に必須の要素を示すと解釈されるべきでない。

20

【0050】

本明細書で開示された本発明の代替要素又は実施形態のグループ分けは、限定するものと解釈されるべきではない。それぞれのグループのメンバーは、個々に、又は、当該グループの他のメンバー若しくは本明細書で理解される他の要素との任意の組合せで参照され、且つ、請求され得る。グループの1つ以上のメンバーは、利便性及び/又は特許性の理由により、グループに含まれ、又は、グループから削除されてもよいことが予期される。このような任意の包含又は削除が起こるとき、本明細書は、修正されたグループを含むとみなされ、それゆえ、付属の請求の範囲において使用される全てのマーカッシュグループの記載を満たす。

30

【0051】

発明を実施するために発明者に知られているベストモードを含む、この発明の特定の実施形態が、本明細書に記載されている。当然、上記の記載を読めば、これらの記載された実施形態の変形が、当該技術分野における通常の知識を有する者にとって明らかになる。発明者は、当業者がこのような変形を適切に利用することを予期し、且つ、発明者は、本明細書において特に記載されたことを超えて、本発明が異なる形態で実施されることを意図している。従って、この発明は、適用される法が許容するように、以下に付属する請求の範囲に列挙された主題の全ての変形及び均等を含む。さらに、全ての可能な変形における上述の要素の任意の組合せは、そうでないことがそこで示されるか、又は、文脈によって明らかに矛盾しない限り、本発明に含まれる。

40

【0052】

さらに、本明細書の全体を通して、特許及び刊行物に多数の参照がなされてきた。上述

50

の参照及び刊行物は、個々に、それらの全体が、ここにおいて、取り込まれる。

【0053】

本明細書において開示された特定の実施形態は、請求の範囲において、「からなる」(consisting of)及び/又は「本質的に～からなる」(consisting essentially of)という言葉を使用してさらに限定され得る。請求の範囲において使用されるとき、出願されたように、又は、修正ごとに追加されたように、「からなる」(consisting of)という移行用語は、請求の範囲で示されていない全ての要素、ステップ又は成分を除外する。「本質的に～からなる」(consisting essentially of)という移行用語は、請求の範囲を、示された材料又はステップ、及び、基本的且つ新規な特徴に実質的に影響を与えないものに限定する。このように請求される本発明の実施形態は、本質的に又は明示的に、本明細書において、記載され、利用可能とされる。

10

【0054】

最後に、本明細書において開示された本発明の実施形態は、本発明の本質の例示であることが理解されるべきである。実施され得る他の変更は、本発明の範囲内にある。このように、限定ではなく、例の方法として、本発明の代替的な構成が、本明細書における教示によって利用され得る。したがって、本発明は、説明され且つ記載された通りに、厳密には限定されない。

【0055】

(付記)

20

(付記1)

ソレノイドに適合されたエアポンプと、

前記エアポンプに適合され、カニューレと、薬物組成物を含有するチャンバと、を備える、薬物送達デバイスと、

麻酔をかけられた動物の呼吸周期を検知する1つ以上のセンサと、

前記1つ以上のセンサからの信号を分析し、伝送し、動物の呼吸パターンを判別し、表示する実行可能なアルゴリズム、を有するデータ獲得ボードであって、前記実行可能なアルゴリズムは、前記麻酔をかけられた動物の呼吸周期に対応する所定の間隔で、前記ソレノイドを動作させる命令を含む、データ獲得ボードと、を備える、

30

薬物送達システム。

(付記2)

動物の呼吸を検知するように構成された第2のセンサを有する、

付記1に記載のシステム。

(付記3)

前記1つ以上のセンサは、加速度計、マイク、サーミスタ、トランスデューサのうちの少なくとも1つである、

付記1又は2に記載のシステム。

(付記4)

前記1つ以上のセンサは、マイクである、

付記1乃至3のいずれか1つに記載のシステム。

40

(付記5)

呼吸による動物の腹部及び/又は胸部の膨張を検知し、入力信号を生成し、分析のために、当該入力信号をマイクロプロセッサに通信する1つ以上のセンサを備える調節可能なストラップを備える、動物配置領域を有するプラットフォームを備える、第1のデバイスと、

ソレノイドと、注射器ポンプと、粉末貯蔵庫と、を備える第2のデバイスであって、前記ソレノイドは前記注射器ポンプを加圧するオンボードのリレー出力システムによって動作する、第2のデバイスと、

を備え、

前記第2のデバイスは、動物の呼吸パターンを検知し、分析し、命令を送信するプロゲ

50

ラム可能なアルゴリズムを有するコンピュータインタフェースをさらに備え、吸入中、所定の間隔で、前記注射器ポンプを加圧するために前記ソレノイドを動作させる、装置。

(付記 6)

前記プラットフォームを固定する搭載手段をさらに備える、付記 5 に記載の装置。

(付記 7)

前記第 1 のデバイスは、動物の呼吸を検知するように構成された、第 2 のセンサをさらに備える、

付記 6 に記載の装置。

(付記 8)

前記 1 つ以上のセンサは、加速度計、マイク、サーミスタ、トランスデューサのうち少なくとも 1 つである、

付記 5 乃至 7 のいずれか 1 つに記載の装置。

(付記 9)

前記 1 つ以上のセンサは、マイクである、付記 5 乃至 8 のいずれか 1 つに記載の装置。

(付記 10)

ソレノイドに適合された自動化されたエアポンプの注射器を備える通気装置に動物を配置することと、

前記動物の呼吸信号を検知するために、当該動物上又はその付近に、前記呼吸信号を検知し、伝送し、データ獲得ボードと通信するように構成された 1 つ以上のセンサを配置することと、

実行可能なアルゴリズムを有するマイクロプロセッサを使用してリアルタイムで前記動物の呼吸頻度及び周期を判別し、分析するために、当該動物の呼吸周期からの前記呼吸信号を分析することと、

前記動物の呼吸周期に対応する吸入の所定の間隔で、所定の力を生成するために、前記ソレノイドを動作させることによって、試験組成物の用量を吸入間隔で投与することと、を含む、

通気方法。

(付記 11)

前記通気装置は、カニューレと、薬物組成物を含有するチャンバと、を備える通気デバイスをさらに備える、

付記 10 に記載の方法。

(付記 12)

前記 1 つ以上のセンサは、加速度計、マイク、サーミスタ又はトランスデューサである、

付記 10 に記載の方法。

(付記 13)

前記 1 つ以上のセンサは、マイクである、付記 10 に記載の方法。

(付記 14)

前記動物は、麻酔をかけられている、

付記 10 乃至 13 のいずれか 1 つに記載の方法。

(付記 15)

前記ソレノイドを動作させることは、プログラム可能なアルゴリズムを有するコンピュータインタフェースからの信号から実行される、

付記 10 乃至 14 のいずれか 1 つに記載の方法。

(付記 16)

前記ソレノイドを動作させることは、前記試験組成物の前記用量を放出する前記エアポ

10

20

30

40

50

ンプの注射器において空気圧を発生させる、
付記 10 乃至 15 のいずれか 1 つに記載の方法。

(付記 17)

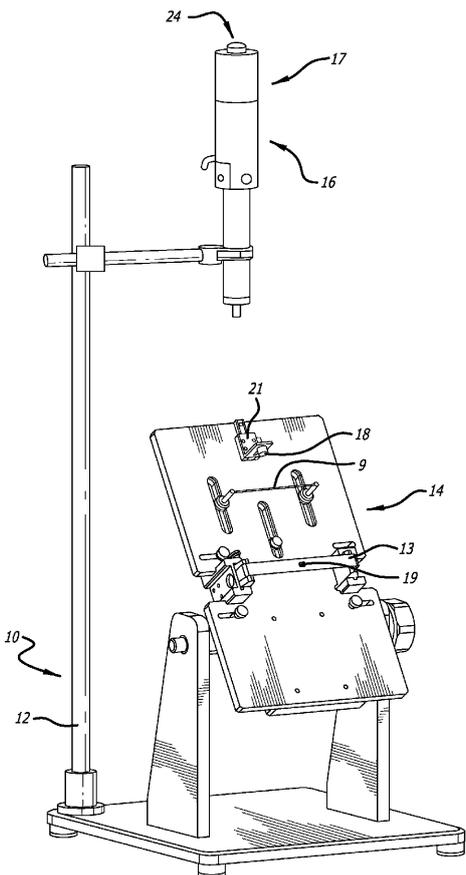
前記動物に、前記通気デバイスから前記カニューレを挿管すること、をさらに含む、
付記 11 に記載の方法。

(付記 18)

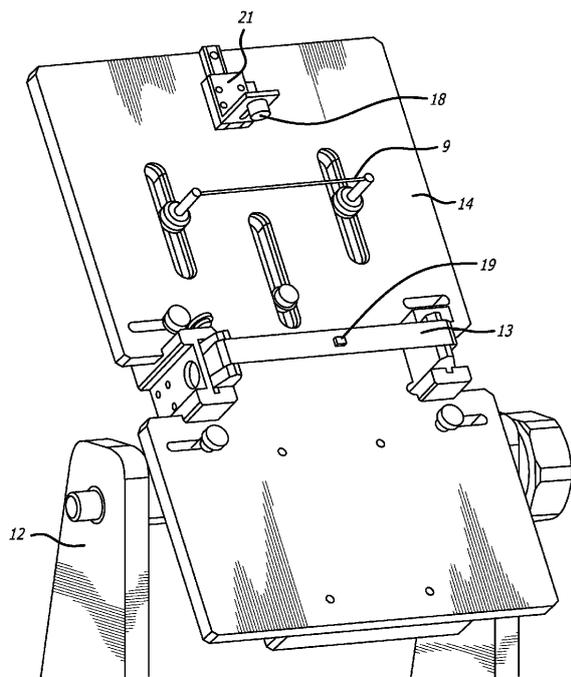
前記動物上又はその付近に前記 1 つ以上のセンサを配置することは、自動化されている

付記 10 乃至 17 のいずれか 1 つに記載の方法。

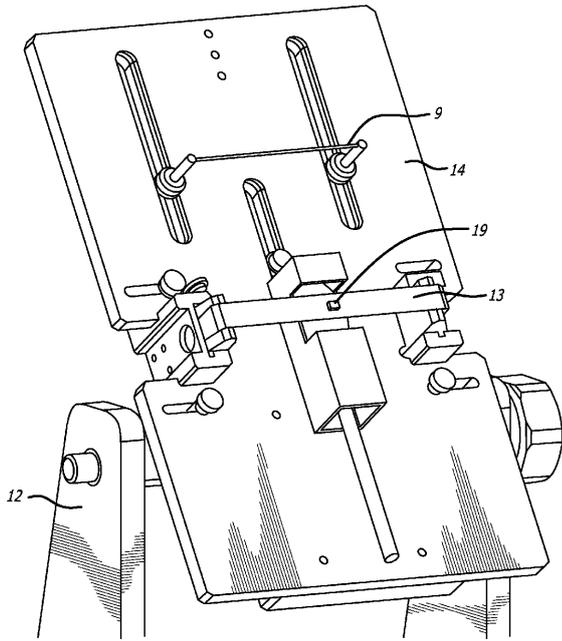
【 図 1 】



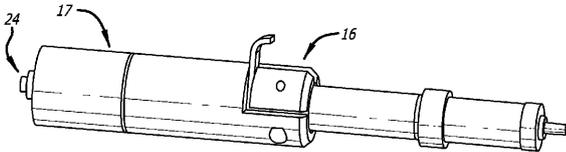
【 図 2 A 】



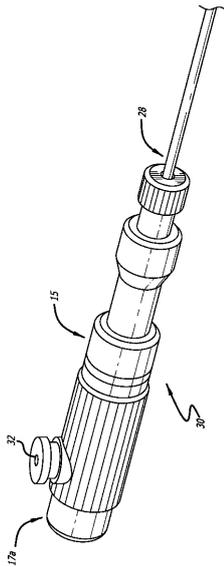
【 図 2 B 】



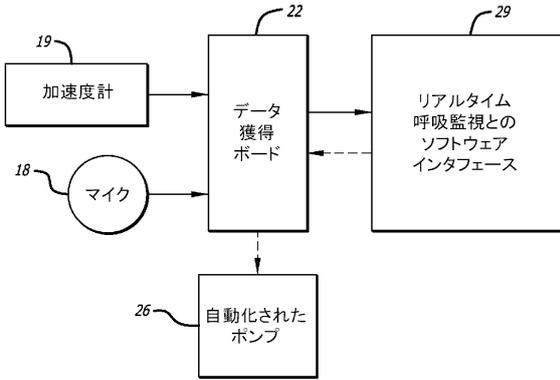
【 図 3 】



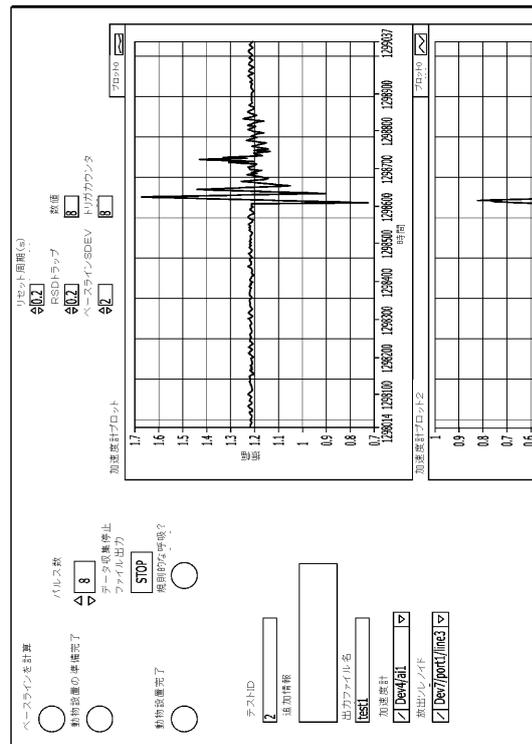
【 図 5 】



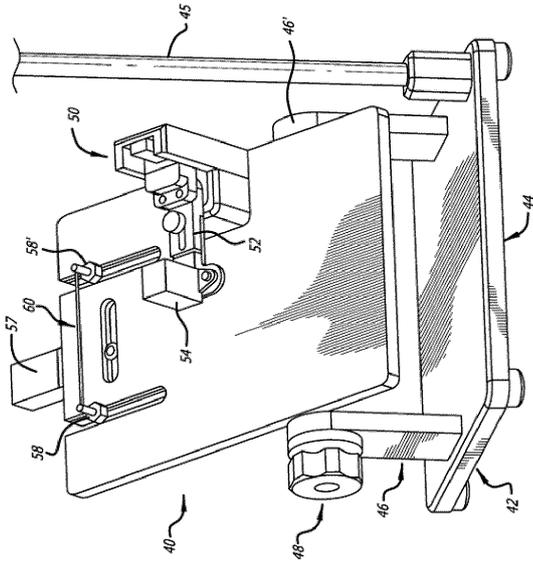
【 図 4 】



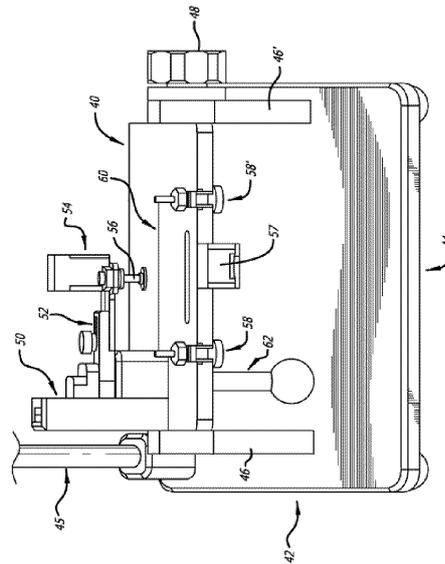
【 図 7 】



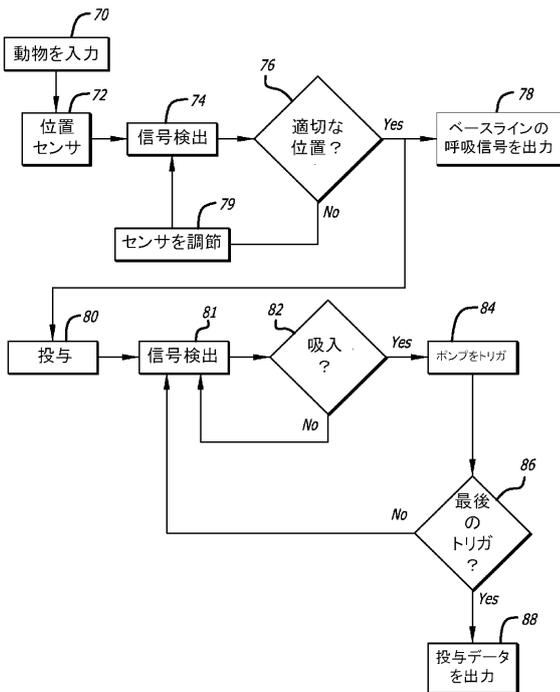
【図8】



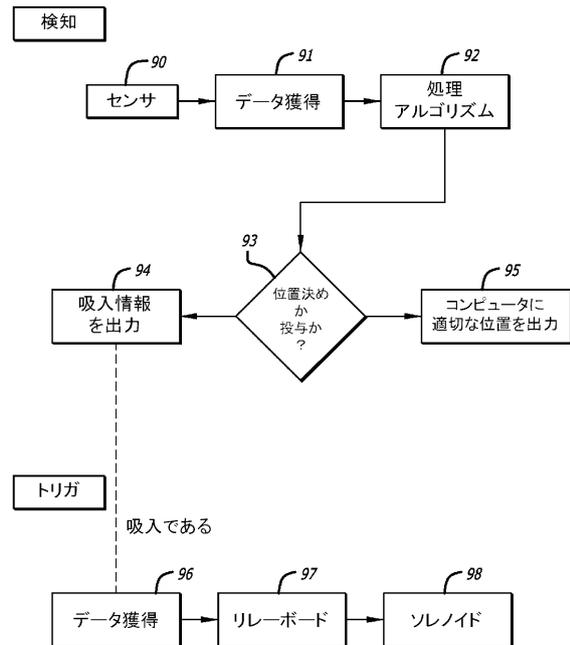
【図9】



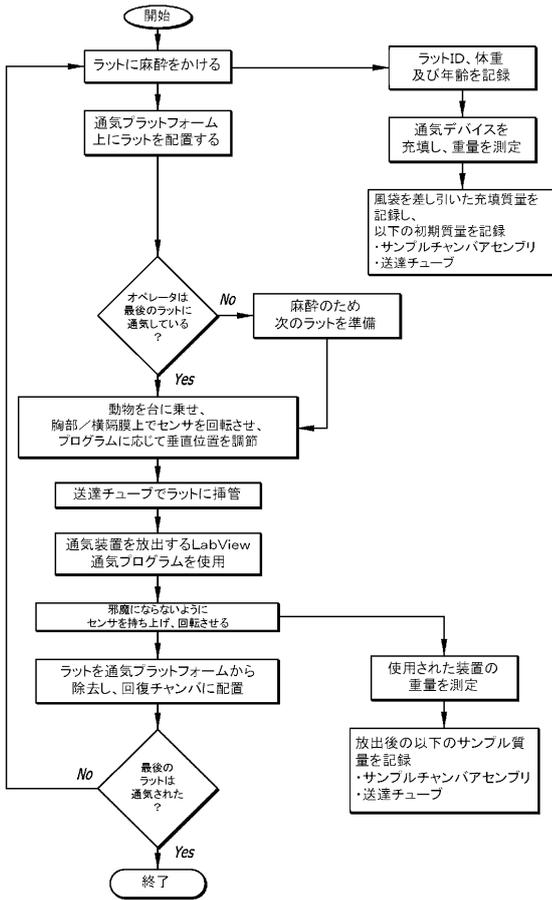
【図10】



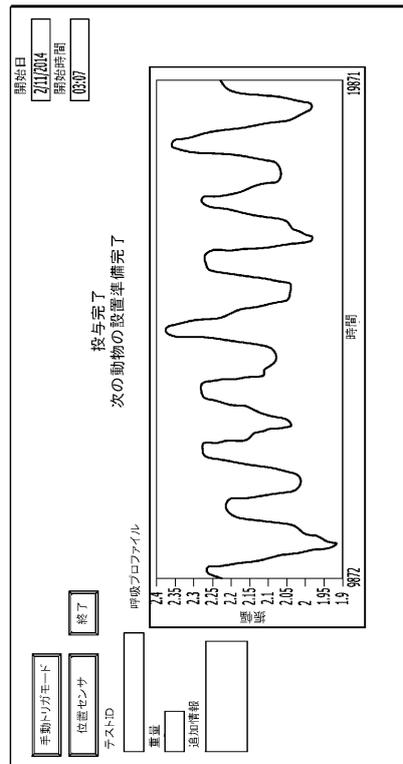
【図11】



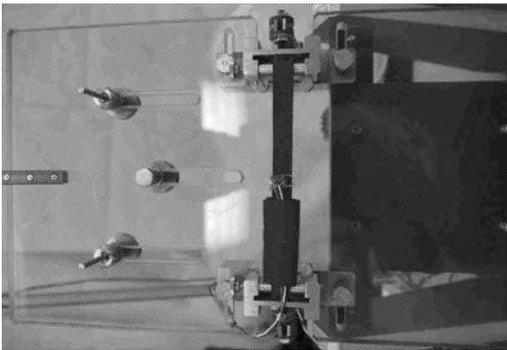
【 図 1 2 】



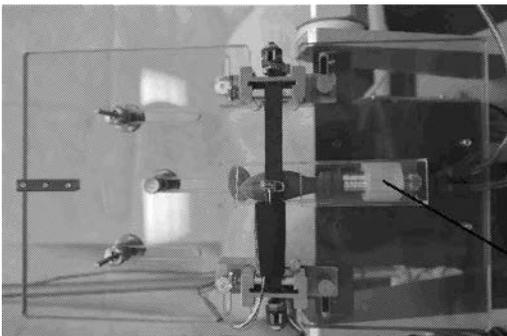
【 図 1 3 】



【 図 6 A 】



【 図 6 B 】



バルーンアダプタ

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/049817

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61M11/00 A61M15/00 A01K1/06 ADD.		
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) A61M A01K A61B		
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/000482 A1 (GUMASTE ANAND [US] ET AL) 6 January 2011 (2011-01-06)	1-3,5-9
Y	abstract; figures 1, 2 paragraphs [0011], [0013] - [0016] -----	4,9
X	US 2009/151720 A1 (INOUE MASAOKI [JP] ET AL) 18 June 2009 (2009-06-18)	1,2
A	abstract; figures 1-7 paragraphs [0084], [0085], [0090], [0094], [0095], [0096], [0103], [0107] - [0109], [0113], [0130] - [0133] -----	3-9
Y	US 2004/163648 A1 (BURTON DAVID [AU]) 26 August 2004 (2004-08-26)	4,9
	abstract paragraph [0046] ----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
11 November 2014	19/11/2014	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Moraru, Liviu	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/049817

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2009/149727 A1 (TRUITT PATRICK [US] ET AL) 11 June 2009 (2009-06-11) the whole document -----	1-9
A	US 2008/015457 A1 (SILVA CARLOS D [AR]) 17 January 2008 (2008-01-17) the whole document -----	1-9
A	US 2008/255468 A1 (DERCHAK P ALEXANDER [US] ET AL) 16 October 2008 (2008-10-16) the whole document -----	1-9
A	US 6 279 511 B1 (LOUGHNANE MICHAEL H [US]) 28 August 2001 (2001-08-28) the whole document -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/049817**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 10-18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2014/049817

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 10-18

Methods of providing ventilation to a subject as defined in claims 10-18 of the present application are methods for treatment of human or animal body by therapy. Indeed these methods are meant to provide an aerosolized powder plume to an animal during inhalation (see paragraph 0022). Thus, claims 10-18 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rules 39.1(iv) and 67.1(iv) PCT, and no international search report has been established with respect to the subject-matter of these claims (Article 17(2)(a)(i)PCT). Consequently, no opinion will be formulated with respect to novelty, inventive step and industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i)PCT).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/049817

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011000482 A1	06-01-2011	CA 2766803 A1	06-01-2011
		EP 2448560 A1	09-05-2012
		JP 2012531974 A	13-12-2012
		JP 2014193407 A	09-10-2014
		US 2011000482 A1	06-01-2011
		WO 2011003022 A1	06-01-2011
US 2009151720 A1	18-06-2009	EP 2022445 A1	11-02-2009
		US 2009151720 A1	18-06-2009
		WO 2007129515 A1	15-11-2007
US 2004163648 A1	26-08-2004	AT 404236 T	15-08-2008
		AU 765937 B2	02-10-2003
		AU 1293201 A	25-06-2001
		CA 2394217 A1	21-06-2001
		CN 1409646 A	09-04-2003
		DK 1237613 T3	15-12-2008
		EP 1237613 A1	11-09-2002
		HK 1053433 A1	26-03-2010
		JP 4771638 B2	14-09-2011
		JP 2003516825 A	20-05-2003
		US 7204250 B1	17-04-2007
		US 2004163648 A1	26-08-2004
		US 2010147304 A1	17-06-2010
		WO 0143804 A1	21-06-2001
US 2009149727 A1	11-06-2009	EP 2229094 A2	22-09-2010
		JP 2011505925 A	03-03-2011
		US 2009149727 A1	11-06-2009
		WO 2009076325 A2	18-06-2009
US 2008015457 A1	17-01-2008	NONE	
US 2008255468 A1	16-10-2008	EP 2214556 A2	11-08-2010
		US 2008255468 A1	16-10-2008
		WO 2009058866 A2	07-05-2009
US 6279511 B1	28-08-2001	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100132883

弁理士 森川 泰司

(74)代理人 100148633

弁理士 桜田 圭

(74)代理人 100147924

弁理士 美恵 英樹

(72)発明者 アダモ、ブノア

アメリカ合衆国 10549 ニューヨーク州 マウントキスコ ウエストストリート255 ア
パートメント2G

(72)発明者 ローレンツィ、ブレンダン エフ

アメリカ合衆国 06762 コネチカット州 ミドルベリー リチャードソンドライブ130

(72)発明者 スマットニー、チャド シー

アメリカ合衆国 06795 コネチカット州 ウォータータウン バンカーヒルロード1501

Fターム(参考) 4C066 AA01 BB01 CC05 DD04 DD12 FF01 QQ23 QQ41 QQ58 QQ61

QQ71 QQ82