

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4166825号
(P4166825)

(45) 発行日 平成20年10月15日(2008.10.15)

(24) 登録日 平成20年8月8日(2008.8.8)

(51) Int.Cl.

F I

B 0 5 B 7/08 (2006.01)

B 0 5 B 7/08

請求項の数 1 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平9-513129	(73) 特許権者	504303447
(86) (22) 出願日	平成8年9月24日(1996.9.24)		グラクソ、グループ、リミテッド
(65) 公表番号	特表平11-512644		GLAXO GROUP LTD.
(43) 公表日	平成11年11月2日(1999.11.2)		イギリス国ミドルセックス、グリーンフォード、パークレー、アベニュー、グラクソ、ウェルカム、ハウス(番地なし)
(86) 国際出願番号	PCT/EP1996/004153		
(87) 国際公開番号	W01997/011783	(74) 代理人	100075812
(87) 国際公開日	平成9年4月3日(1997.4.3)		弁理士 吉武 賢次
審査請求日	平成15年8月7日(2003.8.7)	(74) 代理人	100091982
審判番号	不服2007-27634(P2007-27634/J1)		弁理士 永井 浩之
審判請求日	平成19年10月9日(2007.10.9)	(74) 代理人	100096895
(31) 優先権主張番号	9519692.9		弁理士 岡田 淳平
(32) 優先日	平成7年9月27日(1995.9.27)	(74) 代理人	100117787
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 勝沼 宏仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 霧化ノズル

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

液体薬剤から吸入治療に適した形状の空気力学的直径が0を超え6.4 μm以下である滴の吸引可能スプレーを形成する方法において、

霧化される前記液体薬剤を第1の流路に沿って噴射するための排出オリフィスを有する第1のノズルと、ガスジェットを第2の流路に沿って形成するための排出オリフィスを有する第2のノズルとを含み、前記第1のノズルおよび前記第2のノズルは、(i)前記第1のノズルの排出オリフィスが25%乃至75%の遮蔽率で前記第2の流路中に位置するとともに、(ii)前記第2のノズルからの前記ガスジェットと前記第1のノズルからの前記液体薬剤とが30°乃至90°の角度で衝突するように配置された、霧化ノズル組立体を準備する工程と、

前記液体と前記ガスジェットとを前記角度で衝突させるように、前記第1のノズルから前記第1の流路に沿って噴射された前記液体薬剤を、前記第2のノズルから前記第2の流路に沿って形成された前記ガスジェットの中に圧力下で導入する工程とを備え、ガスの液体に対する質量流量比を0を超え0.2以下とする事の特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

本発明は液体薬剤製品を投与するための、いわゆるエアロゾル・ポンプ型霧化装置などの手動スプレーヤーに使用される霧化ノズルに関するものである。

エアロゾル型スプレーヤーは例えばヘアラッカー、家具磨き、クリーナー、塗料、殺虫剤および薬剤などの各種製品の分与のために世界中で広く使用されている。最近まで、クロロフ

10

20

ルオロカーボン（CFC）は、不活性で、各種製品と混和性であり、低圧下に容易に液化され、実質的に一定の製品流動率を生じ、また3マイクロメートル乃至100マイクロメートル以上の範囲内の平均直径を有する滴のスプレーを生じる事ができるので、エアロゾル中に使用される最も一般的な推進ガスであった。しかし、1970年に、CFCが地球を保護するオゾン層を空乏化する原因であるらしい事が確認され、1987年に各国はCFCの使用をしだいに停止するモントリオール・プロトコールに署名し、1995年末までにCFCを必要不可欠でない用途に使用する事を停止する事に同意した。このCFCの使用停止の期限に対する1つの顕著な例外は薬剤の計量吸入装置（MDI）に関するものであって、この用途はCFCの必要不可欠な用途とみなされているが、この用途さえも場合によってはしだいに停止されるであろう。

10

空気および窒素などのガスは環境に対して無害で、非引火性であり、吸入しても有害作用を及ぼさない利点がある。このようなガスはカニスターから液体を推進するために使用する事ができるが、簡単なオリフィスまたは渦オリフィスの場合には、MDIに適した微細スプレーを生じるためには非常に高い圧力が必要である。

液体薬剤の投与のための他の型のエアロゾル発生装置がネブライザーなどの研究用および医療用施設に使用されている。しかしこれらの装置は一般に大きな滴を除去するためのソーセ板を備えまた大空気流量を使用するので、通常のポータブル霧化装置に使用するには不適当である。

また非常に小さい孔（5 - 10マイクロメートル直径）を通して高圧で液体を押出して直径約5マイクロメートルの滴を製造する事も可能であるが、これらの方法は大規模生産には不適当または不経済である。これは主として、適当素材中に非常に小さい孔を形成する事が困難であり、また孔の閉塞を防止するために、部品の製造に際して例外的な清潔さが必要であり、また噴霧される液体の超濾過処理が必要だからである。

20

呼吸器疾患の治療に使用される薬剤の多くは水などのビヒクル中に不溶であり、サスペンションとして投与される。薬剤粒子は1乃至5マイクロメートルの呼吸可能サイズに形成される。このサイズの粒子は公知の装置に使用される非常に小さい孔（5 - 10マイクロメートル）を閉塞する傾向がある。

獣医学およびある種の医学用ワクチン接種のため、高圧（125 - 500バール）のバネまたはガス作動ポンプ（いわゆる無針注射器）が一般に注射器を使用しないで皮下に薬剤ジェットを注射するために（「皮下注射」のために）使用され、またブタなどの大型動物の鼻腔に薬剤を投与するためジェットをスプレーに変換する装置が使用されている。しかし、この方法で得られる最小滴サイズは40マイクロメートルのオーダーであり、これらのインゼクタの用途範囲が限定される。

30

エアブラシおよび市販の塗料スプレーなどの圧搾空気噴霧装置は多量の空気を消費し、例えば水で5マイクロメートルの滴を得るためには、36：1以上のガス/液体質量比が必要であり、これは簡便なポータブルスプレーにとっては実行不能である。

複数の流体ジェット、例えば空気ジェットと液体ジェットの相互衝突によって液体が霧化されるスプレーノズルが公知である。例えば、米国特許第5385304号に記載の空気支援霧化スプレーノズルにおいては、混合チャンバの中で液体ジェットに対して実質的に直角に指向された数本の空気ジェットの剪断作用で液体ジェットが霧化される。このスプレーノズルは液体を微細噴霧状態で供給するために使用する事ができ、その適当な用途は農業用化学剤および殺虫剤の散布、および石炭炉の石炭湿潤システムおよび攪拌システムである。この種のノズルは相互に対向する交差空気流の使用によって高い空気効率を生じると思われ、前記特許の実施態様の空気/液体質量比は0.13乃至0.27の範囲内である。スプレー粒子の形状は定義されていないが、このノズルは微細液体滴スプレーを生じると記載され、その用途から、このノズルは最小限50マイクロメートル直径の滴形状を生じると思われる。

40

ある種の呼吸器疾患の治療に使用されるMDIの場合、滴が気管・気管支区域および肺の肺胞の中に滲透して堆積できるように、空気力学的粒子形状は15マイクロメートル以下、好ましくは10マイクロメートル以下でなければならない。一定のサイズ範囲を有する

50

滴から成るスプレーの場合、滴の5重量%以上、好ましくは20重量%以上が6.4マイクロメートル以下の空気力学的直径を有しなければならない。

吸入装置は、食餌経路から吸収されにくい薬剤の血中吸着ルートを生じるために、薬剤を肺胞の中に供給するように設計する事ができる。肺胞に達するためには、粒子の空気力学的直径は10マイクロメートル以下、好ましくは0.5乃至5マイクロメートルの範囲内にある必要がある。

現在の考え方からすれば、流体衝突型ノズルから小滴を生じるためには、ガス/液体質量比(GLR)を増大する必要があり、その結果、必要な推進剤質量を供給するためにガスタンク容積を増大させる事になる。しかし、このような技術を携帯手動型吸入装置に応用する場合、必要なタンク容積を制限するためにGLRを低くする事が望ましい。また液体流またはガス流を計量し発生するために手または指によって駆動または始動されるポンプを使用する他の方法においても、ポンプを小型にして患者の努力を最小限にするために所要のガスの体積と圧力を最小限にする必要がある。

本発明の目的は、携帯型吸入装置の中に使用するに適し、通常の液化ガス推進剤を使用しないで吸入に適した形状の滴のスプレーを生じるために使用する事のできる設計の霧化ノズル組立体を提供するにある。

本発明によれば、ガスジェットを形成するガスノズルと前記ガスノズルの下流において前記ガスジェットの中に霧化される液体を噴射するための液体ノズルとを含む液体薬剤から吸入治療に適した形状の呼吸可能の滴スプレーを形成する霧化ノズル組立体において、前記ガスノズルと液体ノズルはガスジェットが液体霧化のために液体に対して鋭角で衝突するように構成される事を特徴とする霧化ノズル組立体が提供される。

さらに本発明によれば、霧化される液体を噴射するための少なくとも1つのノズルと、ガスジェットを形成するための少なくとも1つのノズルとを含み、前記少なくとも1つの液体ノズルと前記少なくとも1つのガスノズルは、吸入治療に適したサイズの滴の呼吸可能スプレーを生じるように液体がガスによって衝突され、またガスの液体に対する流量比率を0.5以下とする霧化ノズル組立体が提供される。

ガスジェットが液体に対して鋭角で衝突するこのようなガス/液体ノズル構成を使用する事によって、0.5以下のGLRを有する呼吸可能スプレーを形成する事が可能となる。

好ましくはガスの液体に対する質量比が0.2またはこれ以下とする。

好ましくは、液体が液体ノズルから直接にガスジェットの中に送られるようにガスノズルが少なくとも部分的に液体ノズルによって遮蔽される。

好ましくは、前記液体ノズルがベベル面を備える。

適当には、液体ノズルとガスノズルが50マイクロメートル乃至200マイクロメートルの範囲内の排出口直径を有する。

ガスジェットが液体に対して30°乃至90°、好ましくは40°乃至60°の範囲内の角度で衝突するようにガスノズルと液体ノズルが構成されている。

適当には、液体ノズル排出口がガスノズル排出口の下流にガスノズル排出口直径の10倍までの距離に配置される。好ましくは、液体ノズル排出口がガスノズル排出口の下流にガスノズル排出口直径の1乃至4倍までの距離に配置される。

本発明の他の特徴において、液体薬剤をガスジェットの中に導入する事によって前記液体薬剤から吸入治療に適した形状の滴の吸引可能スプレーを形成する方法において、前記ガスジェットが液体の流れ方向に対して鋭角で液体に衝突する方法が提供される。

また本発明は、液体薬剤をガスジェットの中に導入する事によって前記液体薬剤から吸入治療に適した形状の滴の吸引可能スプレーを形成する方法において、前記液体が前記ガスジェットによって衝突され、ガスと液体の質量流量比を0.5以下とする方法を提供する。

好ましくは、ガスの液体に対する質量流量比を0.2またはこれ以下とする。

本発明の好ましい実施態様において、液体ノズルとガスノズルの形状およびサイズは所要のガス推進剤の量を最小限にしながらスプレーの吸入可能割合を最大限に成すように選定される。そのためには、ガス流の横断面区域全体に、特にガス高速区域において液体の破

10

20

30

40

50

砕が生じるように液体ノズルがガスを擾乱する形状と位置を有し、またガスジェットと液体ノズルとの相互干渉によって生じる擾乱、渦形成および衝撃波の合成作用がガスジェットの断面にそって小滴への破碎と滴の分散とを改良するように作用する事が必要である。以下、本発明を図面に示す実施例について詳細に説明するが本発明はこれに限定されない。

第 1 a 図、第 1 b 図、第 1 c 図および第 1 d 図は本発明による液体ノズルとガスノズルの形状を示す断面図、端面図および概略図、

第 2 a 図、第 2 b 図、第 2 c 図および第 2 d 図は第 1 a 図、第 1 b 図、第 1 c 図および第 1 d 図に図示の液体ノズルおよびガスノズルに関するパラメータの変動によって生じる直径 6 . 4 マイクロメートル以下の滴の質量パーセントを示すグラフ、

第 3 a 図、第 3 b 図および第 3 c 図は本発明による液体ノズルおよびガスノズルの他の形状および構造を示す斜視図および断面図、

第 4 図は液体流量の変動に際しての本発明のノズルの平均滴サイズを示すグラフ、また第 5 図は本発明のノズルによって生じる平均滴速度を示すグラフである。

第 1 a 図、第 1 b 図および第 1 c 図について述べれば、好ましい形の噴霧ノズル組立体 1 は 1 2 5 ミクロンの内径を有する円筒形ガスノズル 2 と、類似の内径を有するが部分的にガスノズル 2 の正面に配置された楕円形排出オリフィスを有するベベル形液体ノズル 3 とから成る。液体ノズル 3 はガス排出オリフィスからこのガスオリフィスの約 1 直径分だけ下流に位置するように配置される。ガスノズル 2 に対する液体ノズル 3 の側方位置はガスノズルの遮蔽パーセントで表示され、第 1 c 図において下記の式によって決定される。

$$L = 100 r / D (\%)$$

液体ノズルおよびガスノズルはステンレス鋼ハイポデルミック 3 1 6 またはその他の適当素材から製造する事ができる。ガスノズル 2 と液体ノズル 3 は相互に 40 ° の鋭角を成す。

この装置の使用に際して、空気 4 がガスノズル 2 を通して音速で送られ、また圧下液体 5 が液体ノズル 3 を通してガスジェットの中に約 1 . 4 m / s の速度で導入される。下記の実験結果を得る目的から、使用される液体は水である。しかし液体は例えば薬剤またはその他の生活性分子の水性懸濁液または溶液から成る事ができる。この目的に適した生活性分子はタンパク質、オリゴヌクレオシドまたは適当な液状キャリアと結合された DNA などの遺伝子、例えば嚢状線維症のために使用される DNA 符号化嚢状線維症トランスメンブレン・コンダクタンス調整剤 (CFTR) タンパク質 / カチオン脂質コンプレックスである。

この目的に適した薬剤は、例えば喘息、気管支炎、慢性狭窄性肺疾患および胸部感染症などの呼吸器疾患の治療用薬剤である。追加的薬剤としては、水性懸濁液または溶液として提供される吸入治療に使用される適当薬剤から選択される。従って適当な薬剤は、例えば鎮痛剤、例えばコデイン、ジヒドロモルフィネ、エルゴタミン、フェンタニルまたはモルヒネ；アンギナ治療薬剤、例えばジルチアゼム；抗アレルギー剤、例えばクロモグリケート、ケトティフェンまたはネオドクロミル；抗感染剤、例えばセファロスポリン、ペニシリン、ストレプトマイシン、スルフォンアミド、テトラサイクリンおよびペンタミジン；抗ヒスタミン剤、例えばメタピリレン；抗炎症剤、例えばフルチカゾン、フルニソリド、ブデソニド、チプレダンまたはトリアムシノロン アセトニド；鎮咳剤、例えばノスカピン；気管支拡張剤、例えばサルメテロール、サルブタモール、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール、フォルモテロール、イソブレナリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ピルブテロール、レプロテロール、リミテロール、テルブタリン、イソエタリン、トルブテロール オルシブレナリン、または (-) - 4 - アミノ - 3 , 5 - ジクロロ - α - [[[6 - [2 - (2 - ピリジニル) エトキシ] - ヘキシル] アミノ] メチル] ベンゼンメタノール；利尿剤、例えばアミロリド；抗コリン作動性剤；例えば、イプラトロピウム、アトロピンまたはオキシトロピウム；ホルモン剤、例えばコルチゾン、ヒドロコルチゾンまたはプレドニゾロン；キサンチン、例えばアミノフィリン、コリンテオフィリネート、リジン テオフィリネートまたはテオフィリン、および治療用タンバ

10

20

30

40

50

ク質およびペプチド、例えばインシュリンまたはグルカゴンである。当業者には明かなように、薬剤の活性および/または安定性を最適化するため、これらの薬剤は適当ならば塩（例えばアルカリ金属塩またはアミン塩または酸添加塩）の形で、またはエステル（例えば低アルキルエステル）または溶媒和化合物（例えば、水和物）として使用する事ができる。好ましい薬剤は、サルブタモール、硫酸サルブタモール、サルメトール、サルメトール キシナフォート、フルチカゾン プロピオナート、ベクロメタゾン ジプロピオナートおよび硫酸テルブタリンである。薬剤のサスペンションまたは溶液は純粋に1つまたは複数の有効成分から成る事ができる。

液体ノズル3の形状および位置は空気ジェットと干渉して、液体がノズル先端6に流れ、離脱して、急速に高速ガス区域中に霧化して、ゆっくり移動するスプレーを形成する。ゆっくり移動するスプレーは急速に移動するスプレーの生じるような咽喉背部に対する滴の衝撃量を低下させるので、気管・気管支および肺の肺胞区域に加えるのに特に適している。またゆっくりしたスプレーは装置の作用を吸入動作と調整しやすいのでユーザにとって有利である。滴のサイズは特にそれぞれのガス流量と液体流量および両方のノズルの形状によって制御される。ガスノズル2の前面に液体ノズル3を配置する事により、空気ジェットの中に乱流、渦散乱および衝撃波を生じ、これは液体5の噴霧にとって有利であり、また下記の第2a図について説明するように、直角縁のオリフィスではなくベベル形オリフィスの使用はガスノズルに対する液体ノズルの側方位置に関する融通性を増進し、このようにして装置の製造公差を緩める事が発見された。

第1d図は単一の成形部品の中に液体ノズルとガスノズルとを合体させる方法を示す。ノズルそのものは、皮下注射用毛管インサートを使用しまたは使用せずにレーザー穴あけによりまたは射出成形によって製造する事ができよう。

第2a図は前記のベベル液体オリフィスを有する噴霧ノズルと直角縁液体オリフィスを有する噴霧ノズルとについて、相異なる液体流量で一定のガス流量を使用して、ガスノズルに対する液体ノズルの側方位置（遮蔽パーセント）が形成される粒子量に及ぼす影響、すなわちツイン・インピンジャー装置の第2段階にスプレーを噴射して測定された直径6.4ミリメートル以下の滴の量に及ぼす影響を決定するために実施されたテスト結果を示す。この第2a図から明かなように、1.0ml/分および1.2ml/分の液体流量における最適結果は約50%の遮蔽によって得られるが、直角縁オリフィスを使用した場合よりもベベルオリフィスを使用した場合に、遮蔽率の変化によるスプレー特性の劣化が少ない。

第2b図はベベル液体オリフィスを有する噴霧ノズルと直角縁液体オリフィスを有する噴霧ノズルとについてGLRを変動させ、一定の液体流量について相異なる遮蔽率パーセントを使用して得られた粒子質量の変化を示す。このグラフは、ベベル液体オリフィスを使用して、約0.12のGLRによって20%以上の粒子質量が得られて噴霧効率が著しく改良される事を示す。

第2c図はベベル液体ノズルを使用して、選択された液体流量においてGLRを変動させまたガスノズル遮蔽率を変動させて得られた粒子質量の変化を示す。このグラフは、50%の遮蔽率で、GLRの増大によって装置性能が改良されまた約0.12のGLRにおいて20%の粒子質量の堆積の見られる事を示す。

第2d図は1.0ml/分の一定液体流量を使用した場合に、相異なるガス流量に対する最適ガスノズル遮蔽率を示す。製造の目的から、製造不正確さを許すためには、一定の液体オリフィス位置の範囲内において所要のスプレー特性の得られる事が望ましい。またこれはノズルの使用期間中、一定の性能を達成するのに役立つ。この第2d図から明かなように、6.4マイクロメートル以下の直径の滴を20%形成するためには、120ml/分およびこれ以上のガス流量であれば、ある程度の遮蔽公差が許される。

液体流量を増大すればガス流量を比例的に増大させて同一GLRを保持する事ができ、また第2d図に図示のものと同様の傾向が見られるが、より高い遮蔽率において最適特性が見られる。125マイクロメートルの直径のノズルと0.2のGLR値を使用する場合、1.2ml/分および1.8ml/分の液体流量がそれぞれ $50 \pm 5\%$ および $75 \pm 5\%$

10

20

30

40

50

の最適遮蔽率を示す。

第3a図は第1a図乃至第1c図のノズルと類似であるがガスノズル6が長方形断面を有するようにした他のノズル組立体設計を示す。このようなガスノズル輪郭はガスジェットを通しての液体ジェットの「パンチング」による非霧化または部分的霧化の可能性を低下させる事ができる。ガスノズルと液体ノズルとを適当に設計する事により、液体ノズル排出口回りのガス渦散乱を増大させて霧化効果を増大させる事ができる。

第3b図に図示の他のノズルにおいては、ガスノズル7は第1a図乃至第1c図に図示のものと類似の輪郭を有するが、液体ノズル8が「直角縁」を有する円形オリフィスを示す。ガスノズルの正面に部分的にブレード9が配置され、これはガスジェットの中に乱流、渦散乱、および衝撃波を発生して液体の霧化および分散を促進するのに役立つ。ブレード9はその効果を促進するために、追加的に振動させられる事ができる。

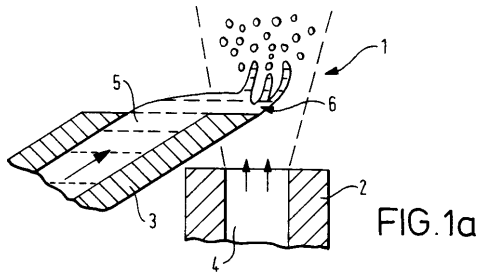
第3c図に図示のノズル組立体においては、スプレーの形状と液体-ガス混合を促進するため、ガスノズル10が側壁延長部10を含みまた液体ノズルが切り出された部分11を有する。

第4図は、それぞれベベル液体排出オリフィスを有する2つの125マイクロメートル直径のノズルを使用する霧化装置によって形成された平均滴サイズを示す。平均滴直径を求める2つの方法が使用される。すなわち、 $D_v, 0.5$ は体積平均直径であり、 D_{32} はサウター平均直径である。測定は、液体ノズルから100mm下流の位置においてMalvern ST2600レーザ回折装置を使用して実施された。その測定結果は、一定の霧化空気流量に対して、液体流量が増大するほど滴サイズが増大する事を示す。しかし、0.1ml/分と1.2ml/分の液体流量に対する全滴形状分布は形成された滴質量の21.3%が6.3マイクロメートル直径以下である事を示しているが、これはMDIに対して満足な操作条件を与えるのに十分である。

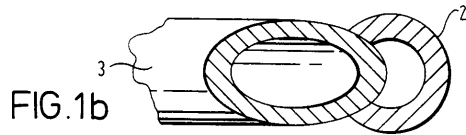
第5図は、180ml/分のガス流量に対して40°に設定された2本の125マイクロメートル直径ノズルを使用する霧化装置によって形成されるスプレーの中心線にそって測定された液体ノズルからの種々の距離における平均滴速度を示す。この測定はDantec位相ドップラー・アネモメーターを使用して実施された。表示された滴速度は、通常の推進剤に基づくMDIによって与えられる滴速度より低い。このように低い滴速度の結果、呼吸器官に薬剤を供与するために口中に噴霧された時に口・咽頭区域の薬剤の堆積量が低下する。このような特性は、経口吸収による局所作用および系統露出の減少の故に、通常の推進剤に基づくMDI供与よりも明瞭にすぐれている。

噴霧装置は前述のような複数の霧化ノズル組立体を1列に配置した構造を含む事ができるものと事を了解されたい。

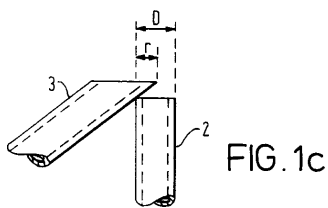
【図 1 a】



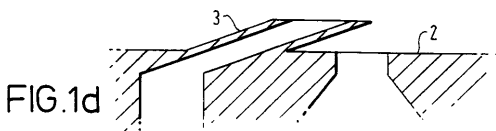
【図 1 b】



【図 1 c】



【図 1 d】



【図 2 b】

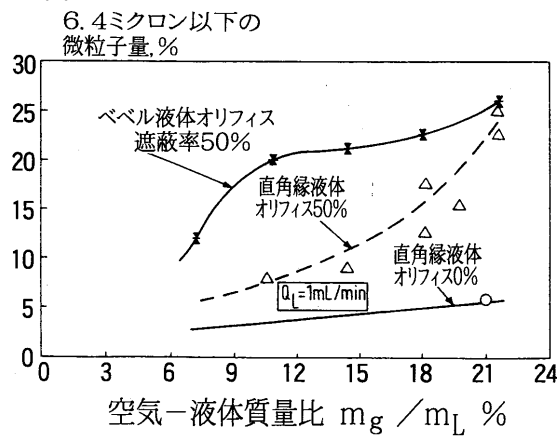


FIG.2b

【図 2 a】

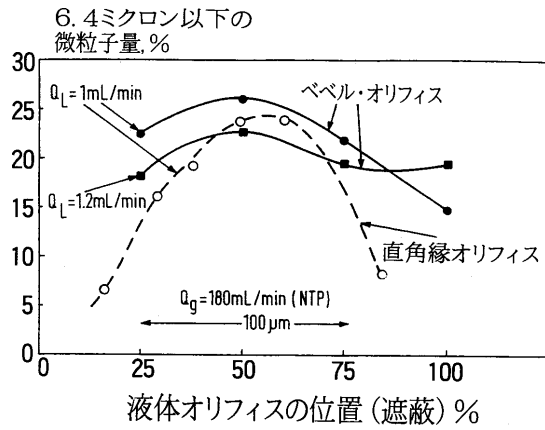


FIG.2a

【図 2 c】

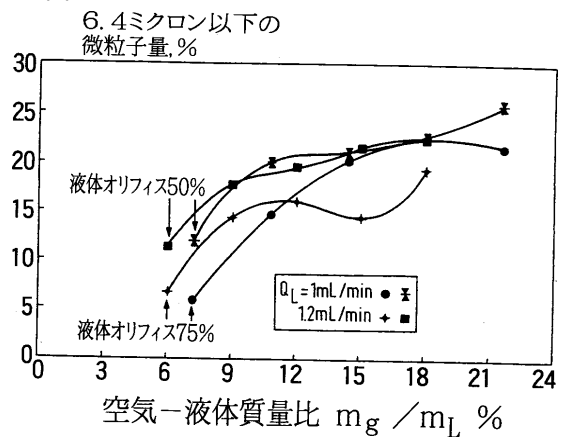


FIG.2c

【図 2 d】

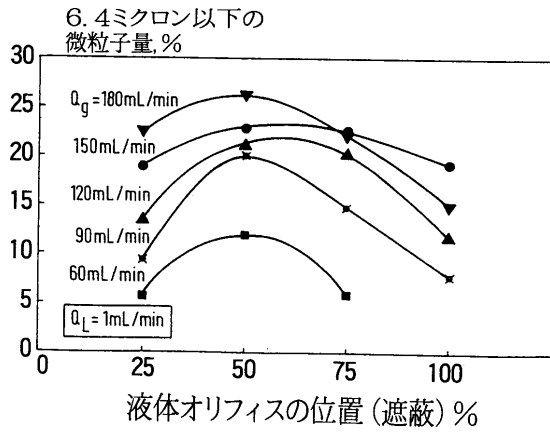


FIG.2d

【図 3 a】

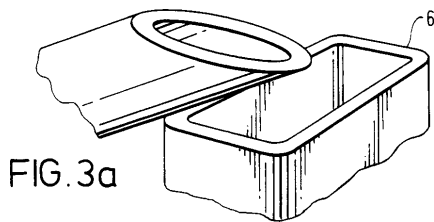


FIG.3a

【図 3 b】

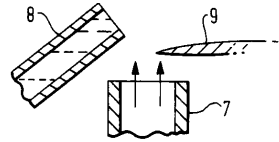


FIG. 3b

【図 3 c】

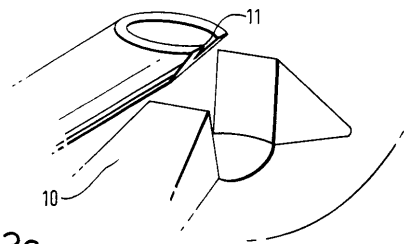


FIG. 3c

【図 4】

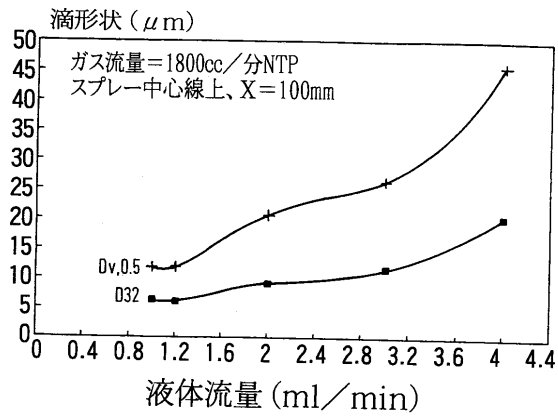


FIG.4

【図 5】

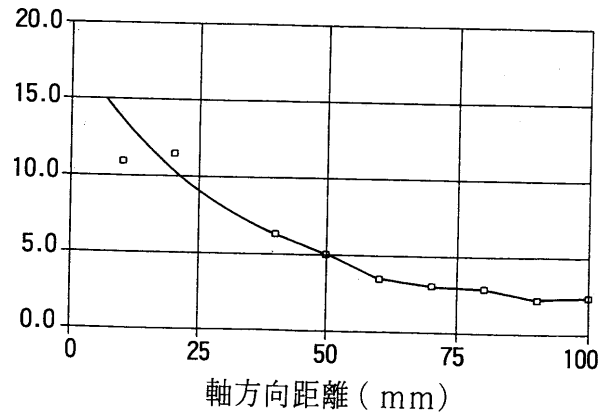


FIG.5

フロントページの続き

(72)発明者 ユール, アンドルー ジェイ.
イギリス国マンチェスター、ピー．オー．ボックス、88、ユニバーシティ、オブ、マンチェスター、インスティテュート、オブ、サイエンス、アンド、テクノロジー、デパートメント、オブ、メカニカル、エンジニアリング内

合議体

審判長 早野 公恵

審判官 西本 浩司

審判官 小谷 一郎

(56)参考文献 実開平7-39953(JP, U)
独国特許出願公開第4306458(DE, A1)
実開平4-30067(JP, U)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
B05B 7/00 - 9/08, B05B 17/00 - 17/08