

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5507539号  
(P5507539)

(45) 発行日 平成26年5月28日 (2014. 5. 28)

(24) 登録日 平成26年3月28日 (2014. 3. 28)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 M 16/00 (2006. 01)

A 6 1 M 16/00 3 7 5

A 6 1 M 16/06 (2006. 01)

A 6 1 M 16/06 A

A 6 1 M 16/06 C

請求項の数 20 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2011-500899 (P2011-500899)  
 (86) (22) 出願日 平成21年3月17日 (2009. 3. 17)  
 (65) 公表番号 特表2011-515153 (P2011-515153A)  
 (43) 公表日 平成23年5月19日 (2011. 5. 19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/037409  
 (87) 国際公開番号 W02009/117422  
 (87) 国際公開日 平成21年9月24日 (2009. 9. 24)  
 審査請求日 平成24年3月16日 (2012. 3. 16)  
 (31) 優先権主張番号 61/069, 850  
 (32) 優先日 平成20年3月17日 (2008. 3. 17)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/076, 442  
 (32) 優先日 平成20年6月27日 (2008. 6. 27)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 510250515  
 ディスカバリー ラボラトリーズ、インク  
 .  
 アメリカ合衆国、1 8 9 7 6 - 3 6 2 2  
 ペンシルバニア州、ウォーリントン、2 6  
 O O ケリー ロード、スイート 1 O O  
 (74) 代理人 100104411  
 弁理士 矢口 太郎  
 (74) 代理人 100133503  
 弁理士 関口 一哉

早期審査対象出願

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 換気回路アダプターおよび近位エアロゾル送達システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

同時陽圧換気を使用して患者にエアロゾル活性薬剤を送達するためのアダプターであって、

患者インターフェイスポートと、エアロゾルフローチャンネルと、エアロゾルフローチャンパーと、エアロゾル流路と、換気ガス流路と、換気ガスフローチャンパーとを備え、

前記エアロゾルフローチャンパーは、内壁面を有する壁部を有し、このエアロゾルフローチャンパーは長手方向に沿ってこのエアロゾルフローチャンパーの一端に位置するエアロゾル吸気ポートからこのエアロゾルフローチャンパーの他端に位置する患者インタフェースポートに亘って伸びるものであり、

前記エアロゾルフローチャンネルは、エアロゾルフローチャンパー内に位置し、このエアロゾルフローチャンパーは長手方向に沿う軸を有し、この軸は前記前記エアロゾルフローチャンパーの軸と同軸であり、前記エアロゾルフローチャンネルは内壁面と外壁面を有する前記エアロゾルフローチャンネル吸気ポートからエアロゾルフローチャンネル排気ポートへと伸びる壁部を有し、ここで、前記エアロゾルフローチャンネル排気ポートは、前記エアロゾルフローチャンパーの長手方向に沿って奥まって位置しており、ここで、前記エアロゾルフローチャンネル吸気ポートは気密連続的に前記エアロゾルフローチャンパーの内壁面に接続されており、ここで、前記エアロゾルフローチャンネル排気ポートにおけるエアロゾルフローチャンネルの横断領域（壁部を含む部分）の面積は、前記患者インタフェースポートにおけるエアロゾルフローチャンパーの横断領域の面積よりも小さ

10

20

く、それにより前記エアロゾルフローチャンネルの前記外壁面とエアロゾルフローチャンバーの内壁面によって区画された環状領域を提供し、この環状領域は前記患者インターフェイスポートと流体連通しており、これにより、前記エアロゾル流路は前記エアロゾル吸気ポートから前記エアロゾルフローチャンネル内を通して前記患者インターフェイスポートに出るように構成されており、

前記換気ガスフローチャンバーは、換気ガス吸気ポートから前記エアロゾルフローチャンバーの前記壁部を通り、前記環状領域を通過すると共にこれにより前記患者インターフェイスポートと流体連通し、そして、前記エアロゾルフローチャンバー内の前記壁部を通して前記換気ガス排気ポートへ至り、それにより、前記換気ガス流路は前記換気ガス吸気ポートから前記環状領域を通過して換気ガス排気ポートへ延長されたものである

10

ことを特徴とするアダプター。

【請求項 2】

請求項 1 記載のアダプターにおいて、このアダプターは、さらに、  
前記エアロゾル吸気ポートにバルブを有するものである、アダプター。

【請求項 3】

請求項 2 記載のアダプターにおいて、前記バルブは、陽圧換気を維持しながら、器具、カテーテル、チューブ、またはファイバーのうちの少なくとも 1 つを前記エアロゾルフローチャンネルおよび前記患者インターフェイスポートの少なくとも 1 つの中へおよび経由させて導入することを可能にするのに十分な可撓性を有するものである、アダプター。

【請求項 4】

20

請求項 1 記載のアダプターにおいて、前記エアロゾルフローチャンネルは直線エアロゾル流路、曲線状エアロゾル流路、または角度を有するエアロゾル流路を定義するものである、アダプター。

【請求項 5】

請求項 1 記載のアダプターにおいて、前記エアロゾルフローチャンネルは均一の断面積を有するものである、アダプター。

【請求項 6】

請求項 1 記載のアダプターにおいて、前記エアロゾルフローチャンネルの前記エアロゾル吸気ポートは、前記患者インターフェイスポートより大きい断面積を有するものである、アダプター。

30

【請求項 7】

請求項 1 記載のアダプターにおいて、前記換気ガスフローチャンネルは、  
前記エアロゾルフローチャンネルは前記換気ガス吸気ポートからの前記換気チャンバーへのガスの入口よりも下方に且つ前記換気チャンバーからの前記換気ガス排気ポートへのガスの出口よりも下方に延長するような十分な長さである、アダプター。

【請求項 8】

請求項 7 記載のアダプターにおいて、前記エアロゾル排気ポートは前記患者インターフェイスポートから少なくとも 8 ミリメートル奥に位置するものである、アダプター。

【請求項 9】

請求項 7 記載のアダプターにおいて、前記チャンバーは、前記エアロゾル排気ポートと前記患者インターフェイスポートとの間に少なくとも 1 . 4 ミリリットルの容積を有するものである、アダプター。

40

【請求項 10】

請求項 7 記載のアダプターにおいて、このアダプターは、さらに、  
前記エアロゾル排気ポートに一方向バルブを有するものである、アダプター。

【請求項 11】

同時陽圧換気を使用して推進エアロゾル活性薬剤を患者に送達するシステムであって、  
a) 加圧換気ガスを生成する陽圧発生装置と、前記加圧換気ガスを前記患者に送達する第 1 の送達導管と、前記患者からの呼気ガス流を誘導する第 2 の送達導管とを有する陽圧換気回路と、

50

b) エアロゾル活性薬剤を生成する前記エアロゾル発生装置と、  
c) 前記換気ガスおよび前記エアロゾル活性薬剤を前記患者に送達する患者インターフェイスと、

d) 前記陽圧換気回路、前記エアロゾル発生装置、および前記患者インターフェイスに連通するアダプターであって、このアダプターは、

(i) 患者インターフェイスポートと、エアロゾルフローチャンネルと、換気ガスフローチャンネルとを備え、

(ii) 前記エアロゾルフローチャンネルは、長手方向に沿う軸を有し、この軸の長さ方向に沿う両端部にそれぞれエアロゾル吸気ポートとエアロゾル排気ポートとを有し、前記エアロゾル吸気ポートから前記エアロゾル排気ポートまでに亘る全長を有し、このエアロゾルフローチャンネルの全長に沿ったエアロゾルの流れを包囲し前記長手方向に沿う軸に沿って導くように構成されたものであり、かつこのエアロゾルフローチャンネルの前記エアロゾル排気ポートは前記患者インターフェイスポートと流体流通しているか、若しくは前記エアロゾル排気ポートはこの患者インターフェイスポートと一体的に構成されているものであり、

(iii) 前記換気ガスフローチャンネルは、長手方向に沿う軸を有し、この軸の長さ方向に沿う両端部にそれぞれ換気ガス吸気ポートと換気ガス排気ポートとを有し、前記換気ガス吸気ポートから換気ガス排気ポートへ前記長手方向に沿う軸に沿って換気ガスの流れを通過させるように構成されるものであり、

(iv) 前記患者インターフェイスポートは、前記換気ガスフローチャンネルの前記長手方向に沿う軸に沿った一部分でこの換気ガスフローチャンネルと流体連通するように構成されており、

(v) 前記換気ガスフローチャンネルと前記エアロゾルフローチャンネルは、互いの長手方向に沿う軸を離間させ、かつ前記換気ガスフローチャンネルが前記エアロゾルフローチャンネルの周囲をこのエアロゾルフローチャンネルの長手方向に沿う軸周りに部分的又は完全に取り囲むように、互いに分離されて設けられているものである

アダプターと、

e) 前記エアロゾル発生装置と連通して、前記推進エアロゾル活性薬剤を生成するようになっているエアロゾル・エントレインメント・チャンバーと、

f) 前記第1の送達導管と連通する、前記加圧換気ガスを前記患者に送達する補助回路であって、前記第1の送達導管および前記エアロゾル・エントレインメント・チャンバーに接続する第1の補助導管と、選択的に、前記エアロゾル・エントレインメント・チャンバーと前記アダプターを接続する第2の補助導管とを有するものである、前記補助回路とを有し、

前記第1の補助導管は、推進エアロゾル活性薬剤の送達のためのシースガスとして使用されるため前記アダプターへ向けられた前記加圧換気ガスの主流から取り出された前記加圧換気ガスの一部を収容し、且つ、当該加圧換気ガスの一部を前記エアロゾル・エントレインメント・チャンバーに送達するようになっているものであり、これにより前記エアロゾル活性薬剤と結合して前記推進エアロゾル活性薬剤を形成するものであることを特徴とするシステム。

#### 【請求項12】

請求項1記載のシステムにおいて、前記換気ガスフローチャンネルは、前記ガス吸気ポートと前記ガス排気ポートと前記患者インターフェイスポートとを含むチャンバーを形成するものであり、前記エアロゾルフローチャンネルは、前記チャンバー内に入れ子にされ、且つ前記チャンバーの一端の前記エアロゾル吸気ポートから前記チャンバーを經由して前記チャンバー内の前記エアロゾル排気ポートまで延長しており、これにより前記エアロゾル排気ポートが前記チャンバーの反対端の前記患者インターフェイスポートより奥に位置するものであり、前記エアロゾルフローチャンネルは、前記ガス吸気ポートから前記チャンバーへのガスの入口の下方に、且つ前記チャンバーから前記ガス排気ポートへのガスの出口の下方に延出する十分な長さのものである、システム。

## 【請求項 1 3】

請求項 1 2 記載のシステムにおいて、前記アダプターは、前記エアロゾル吸気ポートにバルブをさらに有するものである、システム。

## 【請求項 1 4】

請求項 1 1 記載のシステムにおいて、前記エアロゾル・エントレインメント・チャンバーは、前記アダプターの前記エアロゾル吸気ポートに直接連結するものである、システム。

## 【請求項 1 5】

請求項 1 1 記載のシステムにおいて、前記補助回路は、前記患者の最大吸気流に基づいて前記加圧換気ガスの一部を量り分けるコネクタを有するものである、システム。

10

## 【請求項 1 6】

請求項 1 1 記載のシステムにおいて、前記補助回路は、さらに、前記シースガスの流れを制御する流量制限器を有するものであり、これにより前記シースガスの流れは前記患者の最大吸気流と同じか又はそれよりも高くなるものである、システム。

## 【請求項 1 7】

請求項 1 1 記載のシステムにおいて、第 2 の補助導管は、前記エアロゾル・エントレインメント・チャンバーと前記アダプターのエアロゾル吸気ポートとを連結するために追加されたものである、システム。

## 【請求項 1 8】

請求項 1 記載のアダプターにおいて、前記エアロゾルフローチャンネル吸気ポートは、漏斗形状のフランジを介して前記エアロゾルフローチャンバーの内壁面と連続的に接続されているものである、アダプター。

20

## 【請求項 1 9】

請求項 1 記載のアダプターにおいて、前記エアロゾルフローチャンネル吸気ポートは、このエアロゾルフローチャンバの長手方向軸と直行する方向に延びるフランジを介して前記エアロゾルフローチャンバーの内壁面と連続的に接続されているものである、アダプター。

## 【請求項 2 0】

請求項 1 記載のアダプターにおいて、前記エアロゾルフローチャンネル吸気ポートは、前記エアロゾルフローチャンバーの長手方向に沿って奥まって位置している、アダプター。

30

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は 2 0 0 8 年 3 月 1 7 日付けで米国で出願された「VENTILATION CIRCUIT ADAPTOR」と題する仮特許出願第 6 1 / 0 6 9 , 8 5 0 号および「CIRCUIT ADAPTOR AND PROXIMAL AEROSOL DELIVERY SYSTEM」と題する仮特許出願第 6 1 / 0 7 6 , 4 4 2 号の権利を主張するものであり、この参照によってそれらの全体が本明細書に組み込まれるものである。

40

## 【0 0 0 2】

本発明は肺治療および肺機能の換気補助に関する。特に、本発明は、非侵襲性または侵襲性の呼吸換気サポートと組み合わせて、エアロゾル化した物質の肺送達および/または他の治療目的および/または診断目的のためのエアロゾル送達システムおよび換気回路アダプターに関する。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 3】

様々な特許、特許公報、科学雑誌が本明細書を通して参照される。これらの文書の各々の内容は、この参照によって、その全体が本明細書に組み込まれるものである。

## 【0 0 0 4】

50

呼吸不全または呼吸器疾患を有する大人および幼児の患者は、適切な救助および予防的治療を提供するため一般的に機械的に酸素が供給される。大人若しくは幼児の呼吸不全は、貧弱な呼吸、筋力低下、肺組織の異常、胸壁異常、および同類のものに関するいずれの状態においても引き起され得る。また、例えば、呼吸窮迫症候群（RDS）、胎便吸引症候群（MAS）、遷延性肺高血圧症（PPHN）、急性呼吸促迫症候（ARDS）、ニューモシスチスカリニ肺炎（PCP）、新生児一過性多呼吸（TTN）および同類のものなどの呼吸器疾患を有して生まれた早期および満期出産乳児は、多くの場合予防的または救助的呼吸補助を必要とする。呼吸補助に加えて、RDAにかかっている若しくはリスクのある幼児は、多くの場合、ガス交換を改善し、死亡率に劇的な影響を及ぼす外因性界面活性剤（サーファクタント）を使用して治療する。通常は、外因性の物質は液体急速静注薬（ボラス）として気管内チューブを通して導入されたカテーテルを介して中枢気道へ送達される。28週間またはそれ以前に生まれた新生児はほとんど例外なく挿管され、機械的に酸素が供給される。挿管工程の間に失敗が起こる重大な危険性があり、上部気管、喉頭部ひだ、および周囲組織への損傷を起こす重大な危険性がある。長時間の人工呼吸、特に高酸素圧が使用されている場合には急性肺障害を引き起こす可能性もある。長時間の挿管および酸素が要求される場合および／または換気が十分に制御されていない場合、臨床的帰結は気管支肺異形成症、慢性肺疾患、肺出血、脳室内出血、および脳室周囲白質軟化症を含み得る。

#### 【0005】

呼吸窮迫症候群を発症する危険性が明白でない体重の重いまたは妊娠期間の長かった新生児、または呼吸窮迫症候群の完全な治療を受けた新生児は非侵襲的手段によって支持され得る。挿管なしに液体界面活性剤を、自発呼吸下する新生児にカテーテルを経由して後咽頭へ[1]、または一時的な陽圧換気（positive pressure ventilation: PPV）を使用する咽頭マスクを経由して咽頭へ投与する[2]。別の非侵襲的アプローチは、経鼻持続的気道陽圧法（nasal continuous positive airway pressure ventilation: nCPAPまたはCPAP）である。CPAPは挿管の侵襲的な治療を避けながら、自発的換気補助を提供する手段である。経鼻CPAPは、軽度／中程度のRDSを有する早産児の換気補助の低侵襲的モードとして臨床医の間で広く受け入れられている。CPAPは、肺胞機能を安定させ改善させることによって機能的残気量（functional residual capacity: FRC）を増加させること[3]、および咽頭を拡張させること[4]に効果的であることが実証されている。動物実験を基にすれば、サーファクタント療法との併用でCPAPはまた、出産予定日より早いヒトにおいては、気管支肺異形成症（BPD）の発症の危険性は最小限になることが示されている[5]。RDSの予防法においてnCPAPの使用に焦点を当てた無作為化臨床試験は、気管内チューブを介したサーファクタントの注入後nCPAPの利益を示さなかった[6、7]。CPAPは加湿およびわずかに上回る加圧ガス（大気圧を超える約5 cm H<sub>2</sub>O）を鼻カニューレまたはぴったりフィットする鼻マスクを用いて新生児の鼻の通路に提供する。CPAPはまた、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、睡眠時無呼吸、急性肺損傷（ALI）／ARDS、および同類のものを含む様々な疾患を有する大人に有効な治療を提供する可能性がある。

#### 【0006】

陽圧換気を投与する標準的な換気回路は、例えばマスク、鼻カニューレ、気管内チューブなどの管によって患者のインタフェースに接続された陽圧発生装置と、例えば酸素吸入器または「バブル（bubble）」CPAPに関する水面下レセプタクルへの呼気の排出を可能にする管のような呼気経路とを含む。吸気管および呼気管は、通常「Y」コネクタを介して患者のインターフェイスに接続され、患者のインタフェース用のポートおよび一般に圧力センサーと接続するポートに加えて、吸気管および呼気管の各々に接続するポートを含む。例えばぴったりフィットするマスクまたは気管内チューブの使用のようなクローズドシステムにおいて、例えば肺サーファクタントの他の肺治療の投与または診断は、一般に、肺治療が投与されるまたは診断が行われている間、換気補助の一時的な切断が

10

20

30

40

50

要求される。

【0007】

送達を高めるおよび長期の侵襲的人工呼吸器の身体的外傷を避けるまたは最小限にするため、最近の努力はサーファクタントおよびエアロゾル状の他の活性薬剤の送達に焦点が当てられてきた。しかしながら、患者が継続して換気補助を受けている際、エアロゾル化した活性薬剤の投与は、エアロゾルが投与されている間換気補助の中断を必要とする。結果として、非侵襲性陽圧と共にエアロゾル化された活性薬剤の送達を行うように試みられてきた。例えば、Beggrenら(Acta Paediatr. 2000, 89: 460 - 464)はCPAPと同時に肺表面活性物質(サーファクタント)を送達しようとする試みは、十分な量のサーファクタントが肺に届かないため成功しなかった。

10

【0008】

Nivenらの米国特許出願公開第2006/0120968号は、陽圧換気と肺表面活性物質を含むエアロゾル化活性薬剤との同時送達を開示している。送達、換気ガス流により希釈されるのを実質的に避けながら、患者のインターフェイスへのエアロゾルの流れおよび方向を改善するように設計された装置およびシステムの使用を通して達成されることが報告された。このシステムは、エアロゾル調整チェンバーと、エアロゾルおよび換気ガスを制御するための定形外のコネクターとを使用する。

【0009】

Finkらの米国特許第7,201,167号は、サーファクタント欠乏または機能不全の疾患をエアロゾル肺表面活性物質をCPAPシステムの中でガス流の中へ提供することにより治療する方法を開示している。Finkらの特許の図1および6に図示されるように、前記エアロゾルは、流れ発生装置から送られた空気により運ばれ、この空気により前記エアロゾルは希釈されている。

20

【0010】

一般に、呼吸補助に使用される定流量CPAP/人工呼吸器回路は、吸気アームと、患者インターフェイスと、呼気アームと、呼吸終末陽圧源(水のPEEPバルブまたはカラム)とから成る。現在、エアロゾル発生装置の製造者は、前記CPAP/人工呼吸器の管回路の吸気アーム内に噴霧器(ネブライザー)を設置している。これは潜在的にエアロゾルの希釈を導き、エアロゾル濃度を減少させる(Finkらの米国特許第7,201,167号を参照)。エアロゾル希釈は、治療を受けている患者の最大吸気流量(peak inspiratory flow: PIF)と比較して、前記CPAP/人工呼吸器回路でのさらに速い流れによって引き起こされる。Finkらによって提案された「Y」コネクターと気管内チューブ(endotracheal tube: ET)若しくは他の患者のインターフェイスとの間のネブライザーの配置では[11]、患者の適切な換気を悪化させる死腔が著しく増加する。

30

【0011】

この従来技術の欠点を克服するため、出願人は、新規なエアロゾル送達システムに加えて、最大の換気を保持しながらエアロゾル流を換気流から十分に分離することが可能な特定の補助器具(アダプター)を開発した。

【0012】

40

本明細書において引用された全ての参照文献は、この参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれるものである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明の1つの観点は、同時陽圧換気を使用して患者にエアロゾル活性薬剤を送達するのに有用な呼吸換気アダプターを提供することを特徴とする。前記アダプターは、(a)エアロゾル吸気ポートと患者インターフェイスポートとを有し、前記エアロゾル吸気ポートから前記患者インターフェイスポートへおよび経由するエアロゾル流路を定義するエアロゾルフローチャンネルと、(b)前記エアロゾルフローチャンネルに流体連通し、ガス吸気

50

ポートとガス排気ポートとを有し、前記ガス吸気ポートから前記ガス排気ポートへおよび經由する換気ガス流路を定義するものである換気ガスフローチャンネルとを有し、前記換気ガス流路は、少なくとも部分的に前記エアロゾル流路から外れており、且つ、少なくとも部分的に前記エアロゾル流路を取り囲むものである。

【 0 0 1 4 】

前記アダプターはさらに、圧力センサーポートを有することができる。また、前記アダプターは、前記エアロゾル吸気ポートにバルブをさらに有してもよい。1つの実施形態では、前記バルブはスリットバルブまたはクロススリットバルブである。様々な実施形態において、前記バルブは、器具、カテテル、チューブ、またはファイバーを前記エアロゾルフローチャンネルおよび前記患者インターフェイスポートの中にまたは經由して導入することができる程に十分に可撓性がある。また、前記アダプターは、前記エアロゾル吸気ポートを覆う着脱可能なキャップをさらに有してもよい。前記アダプターは、前記エアロゾル排気ポートに一方向バルブを有してもよい。

10

【 0 0 1 5 】

特定の実施形態において、前記エアロゾルフローチャンネルは実質的に直線エアロゾル流路を定義し、他の実施形態では、前記エアロゾルフローチャンネルは曲線状のまたは角度を有する流路を定義する。前記エアロゾルフローチャンネルはその全長に亘って略同一の断面積であり、若しくは前記エアロゾル吸気ポートの断面積を前記患者インターフェイスポートより大きくすることもできる。特定の実施形態では、前記エアロゾルフローチャンネルと前記換気ガスフローチャンネルとの間の流体連通は開口部により提供される。

20

【 0 0 1 6 】

特定の実施形態において、前記換気ガスフローチャンネルは、前記ガス吸気ポート、前記ガス排気ポート、および前記患者インターフェイスポートを含むチャンバーを形成するようになっており、前記エアロゾルフローチャンネルは前記チャンバー内に包含され、前記チャンバーの一端にある前記エアロゾル吸気ポートから、前記チャンバーを經由して、前記チャンバー内のエアロゾル排気ポートに延長しており、前記チャンバーの反対端の前記患者インターフェイスポートから奥に位置しており、前記エアロゾルフローチャンネルは前記ガス吸気ポートおよび排気ポートを越えて延出する十分な長さである。特定の実施形態では、前記エアロゾル排気ポートは前記患者インターフェイスポートから約8ミリメートル以上奥に位置している。他の特定の実施形態では、前記エアロゾル排気ポートと前記患者インターフェイスポートの間のチャンバー内容積は約1.4ミリリットル若しくはそれ以上である。

30

【 0 0 1 7 】

本発明の別の観点は、同時陽圧換気を使用してエアロゾル活性薬剤を送達するシステムに関するものであり、このシステムは、(a)加圧換気ガスを生成する陽圧発生装置と、前記加圧換気ガスを患者に送達し、患者からの排気ガスを誘導する送達手段とを有する陽圧換気回路と、(b)前記エアロゾル活性薬剤を生成するエアロゾル発生装置と、(c)前記換気ガスおよび前記エアロゾル活性薬剤を患者に送達する患者インターフェイスとを有し、前記陽圧換気回路および前記エアロゾル発生装置は呼吸換気アダプターを介して前記患者インターフェイスに接続され、(i)エアロゾル吸気ポートと患者インターフェイスポートとを有するエアロゾルフローチャンネルであって、前記エアロゾル吸気ポートから前記患者インターフェイスポートへのおよび經由するエアロゾル流路を定義するものである、前記エアロゾルフローチャンネルと、(ii)前記エアロゾルフローチャンネルと流体連通し、ガス吸気ポートとガス換気ポートとを有する換気ガスフローチャンネルであって、前記ガス吸気ポートから前記ガス排気ポートへのおよび經由する換気ガス流路を定義するものである、前記換気ガスフローチャンネルとを有するものである、前記エアロゾル発生装置とを有し、前記換気ガス流路は少なくとも部分的に前記エアロゾル流路から外れており、且つ、少なくとも部分的には前記エアロゾル流路を取り囲むものである。

40

【 0 0 1 8 】

前記アダプターは、前記エアロゾル吸気ポートのバルブに加えて、圧力センサーに接続

50

する圧力センサーポートを有する。前記システムの実施形態において、前記エアロゾル発生装置と前記アダプターが接続しているとき前記バルブは開いた状態であり、前記エアロゾル発生装置が前記アダプターから離れているとき前記バルブは閉じた状態である。特定の実施形態において、閉じているときの前記バルブは、陽圧換気を維持しながら、器具、カテーテル、チューブ、またはファイバーを前記エアロゾルフローチャネルおよび前記患者インターフェイスポートの中へおよび経由して導入することができるように十分な可撓性がある。前記システムはさらに、前記エアロゾル発生装置が前記アダプターから切断されているときに用いられる、前記エアロゾル吸気ポート用の着脱可能キャップを備えたアダプターを有することもできる。特定の実施形態において、前記患者インターフェイスは、侵襲的な例えば気管内チューブである。

10

## 【0019】

本発明の別の観点は、同時陽圧換気を使用して推進エアロゾル活性薬剤を肺表面活性物質を必要としている患者に送達するシステムであって、このシステムは (a) 加圧換気ガスを生成する陽圧発生措置と、前記加圧換気ガスを前記患者に送達し、前記患者からの呼息ガスを誘導する送達導管とを有する陽圧換気回路と、(b) エアロゾル活性薬剤を生成するエアロゾル発生装置と、(c) 前記換気ガスおよび前記エアロゾル活性薬剤を前記患者に送達する患者インターフェイスと、(d) 前記陽圧換気回路、前記エアロゾル発生措置、および前記患者インターフェイスと連通する呼吸換気アダプターと、(e) 前記エアロゾル発生装置と連通して、前記推進エアロゾル活性薬剤を生成するエアロゾル・エントレインメント・チャンバーと、(f) 前記加圧換気ガスを前記患者に送達する前記送達導管に連通する補助回路であって、前記送達導管および前記エアロゾル・エントレインメント・チャンバーと接続する第1の補助導管と、前記エアロゾル・エントレインメント・チャンバーおよび前記呼吸換気アダプターと接続する第2の補助導管とを有し、前記第1の補助導管は、前記呼吸換気アダプターに向けられた前記加圧換気ガスの主流から取り出された当該加圧換気ガスの一部を收容し、前記エアロゾル活性薬剤と結合させて前記推進エアロゾル活性薬剤を形成するため、前記加圧換気ガスの一部が前記エアロゾル・エントレインメント・チャンバーに送達できるようになっており、前記第2の補助導管は、前記推進エアロゾル活性薬剤を前記呼吸換気アダプターに送達するようになっている。

20

## 【0020】

更に、本発明の別の観点は、同時陽圧換気を使用して推進エアロゾル活性薬剤を患者に送達する方法に関し、この方法は、a) 加圧換気ガスを生成する陽圧発生装置と、前記加圧換気ガスを前記患者に送達し、前記患者からの排気ガスを誘導する送達導管とを有する陽圧換気回路を提供する工程と、b) エアロゾル活性薬剤を生成するエアロゾル発生装置を提供する工程と、c) 前記換気ガスおよび前記エアロゾル活性薬剤を送達する患者インターフェイスと、d) 前記陽圧換気回路、前記エアロゾル発生装置、および前記患者インターフェイスと連通する呼吸換気アダプターと、e) 前記エアロゾル発生装置と連通するエアロゾル・エントレインメント・チャンバーを提供する工程と、f) 前記加圧換気ガスを前記患者に送達するため、前記送達導管と連通する補助回路を提供する工程とを有し、前記補助回路は、前記送達導管および前記エアロゾル・エントレインメント・チャンバーと接続する第1の補助導管と、前記エアロゾル・エントレインメント・チャンバーおよび前記呼吸換気アダプターと接続する第2の補助導管とを有するものである、前記提供する工程と、g) 前記呼吸換気アダプターに向けられ前記第1の補助導管に誘導された前記加圧換気ガスの主流から当該加圧換気ガスの一部を取り出し、前記当該加圧換気ガスの一部を前記エアロゾル・エントレインメント・チャンバーに誘導することにより、前記加圧換気ガスと結合させて推進エアロゾル活性薬剤を形成するものである、取り出す工程と、h) 前記推進エアロゾル活性薬剤を前記第2の補助導管へ誘導することにより、前記推進エアロゾル活性薬剤を前記呼吸換気アダプターに送達するものである、誘導する工程と、i) 前記推進エアロゾル活性薬剤および前記加圧換気ガスを前記患者インターフェイスに提供することにより、前記換気ガスおよび前記推進エアロゾル活性薬剤を前記患者に送達するものである、提供する工程とを有する。

30

40

50

## 【 0 0 2 1 】

更に、本発明の別の観点は、同時陽圧換気を使用してエアロゾル活性薬剤を肺表面活性物質を必要とする患者に送達する方法を改善することであり、この改善は、前記患者に誘導された加圧換気ガスの一部を転送して、前記チャンバー内で前記濃縮エアロゾル活性薬剤と結合させるものである、転送する工程と、前記エアロゾル活性薬剤を前記患者に送達するため、前記加圧換気ガスの一部をキャリア（シース）ガスとして使用する工程とを有する。

## 【 0 0 2 2 】

更に、本発明の別の観点は、同時陽圧換気を使用してエアロゾル活性薬剤を患者に送達する方法であって、この方法は、a) 加圧換気ガスを生成する陽圧発生措置と、前記加圧換気ガス量を前記患者に送達し、前記患者からの排気ガス流を誘導する送達導管とを有する陽圧換気回路を提供する工程と、b) 前記エアロゾル活性薬剤を生成するエアロゾル発生装置を提供する工程と、c) 前記換気ガス、前記エアロゾル活性薬剤、またはそれらの混合物を前記患者に送達する患者インターフェイスを提供する工程と、d) 前記陽圧換気回路および前記エアロゾル発生装置をアダプターを介して前記患者インターフェイスに接続する工程であって、このアダプターは、i) エアロゾル吸気ポートと患者インターフェイスポートとを有するエアロゾルフローチャンネルと、ii) 前記エアロゾルフローチャンネルと流体連通し、ガス吸気ポートとガス排気ポートとを有する換気ガスフローチャンネルであって、前記ガス吸気ポートから前記ガス排気ポートへのおよび経由した換気ガス流路を定義するものであり、この換気ガス流路は少なくとも部分的に前記エアロゾル流路から外れており、且つ、少なくとも部分的に前記エアロゾル流路を取り囲むものである、前記アダプターを有するものである、前記接続する工程と、e) 前記加圧換気ガスを前記患者に供給する工程であって、前記加圧換気ガスの容量は、前記エアロゾルフローチャンネルの長さの少なくとも1つによって調節され、前記圧力は、前記エアロゾル流動に一致しない空気の需要増大により作成されるものである、前記供給する工程と、f) 前記エアロゾル活性薬剤のエアロゾル流動を前記アダプター内のチャンバーに提供する工程であって、これにより前記エアロゾル流動は前記換気ガスフローチャンネルの下方で導入され、前記エアロゾル流動は前記患者の吸気流動に一致するように選択され、これにより前記エアロゾル活性薬剤を前記患者に提供するものである、前記提供する工程とを有する。本発明のその他の特徴および利点は、以下の図面、詳細な説明、および実施例を参照することにより理解されるであろう。

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 2 3 】

【図 1 A】図 1 A は、本発明のアダプターの実施形態の等角図である。

【図 1 B】図 1 B および 1 C は、アダプターの別の実施形態の等角図である。

【図 1 C】図 1 B および 1 C は、アダプターの別の実施形態の等角図である。

【図 2 A】図 2 A は、図 1 A のアダプターの正面平面図である。

【図 2 B】図 2 B は、図 2 A の線 2 B - 2 B に沿って見えるアダプターの断面図である。

【図 2 C】図 2 C は、別の内部構造を示す図 2 A の線 2 B - 2 B に沿って切断されたアダプターの断面図である。

【図 2 D】図 2 D は、図 2 A の線 2 D - 2 D に沿って切断されたアダプターの断面図である。

【図 3】図 3 は、図 1 A のアダプターの一部の等角断面図である。

【図 4】図 4 は、図 1 A のアダプターの別の部分の別の等角断面図である。

【図 5 A】図 5 A は、本発明のアダプターの別の実施形態の等角図である。

【図 5 B】図 5 B および 5 C は、アダプターの代替的な実施形態の等角図である。

【図 5 C】図 5 B および 5 C は、アダプターの代替的な実施形態の等角図である。

【図 6】図 6 は、図 5 B に示されたアダプターの上面図である。

【図 7】図 7 は、図 5 B のアダプターの正面平面図である。

【図 8】図 8 は、図 1 A、1 B、または 1 C に示したタイプのアダプターを含む換気回路

10

20

30

40

50

を図示する。

【図 9】図 9 は、近位エアロゾル送達システム (proximal aerosol delivery system: PADS) を図示する回路図である。

【図 10】図 10 は、複数の物質の送達に適した近位エアロゾル送達システム (PADS) の別の実施形態を図示する回路図である。

【図 11】図 11 は、複数の物質の送達に適した近位エアロゾル送達システム (PADS) の別の実施形態を図示する回路図である。

【発明を実施するための形態】

【0024】

本発明は、とりわけ非侵襲性または侵襲性換気補助の投与と同時に、1 若しくはそれ以上のエアロゾル活性薬剤を患者へ送達する肺送達装置およびシステムを提供する。

【0025】

特に他に表示していない限り、本明細書に使用されている用語は、特定の実施形態を説明する目的のためののみであり、本発明の範囲を限定することを意図したものではない。

【0026】

本明細書および特許請求の範囲で使用されている単数形「1 つ (a)」、「および (and)」、「前記 (the)」は、文脈が別段明確に指示していない限り複数の対象も含むことは留意されなければならない。

【0027】

本明細書で使用されている、例えば量、時間的期間などの測定可能な値について言及するときの「約、略 (About)」は、特定の値から  $\pm 20\%$  または  $\pm 10\%$  の偏差、好ましくは  $\pm 5\%$ 、より好ましくは  $\pm 1\%$ 、さらに一層好ましくは  $\pm 0.1\%$  の偏差を含むことを意味し、そのような偏差は開示された方法を実行するのに適しているものである。

【0028】

本明細書で使用されている用語「活性薬剤」は、治療目的 (例えば、薬)、診断目的、または予防目的に使用できる肺送達を用いる薬物または薬物若しくは装置の組み合わせについて言及している。例えば、活性薬剤は患者の疾患の有無または患者の状態を診断するおおよび / または患者の疾患または患者の状態の治療に使用できる。特定の「活性薬剤」は、肺経路により送達されるとき生物学的効果を発揮することのできる薬物または薬物の組み合わせである。生物活性剤は中性電荷、正の電荷、または負の電荷であり得る。典型的な薬剤は、例えば、インスリン、自能性薬物、抗菌物質、解熱剤、消炎性、サーファクタント、抗体、抗菌類、抗菌性物質、鎮痛薬、食欲抑制薬、抗関節炎薬、抗痙攣薬、抗鬱薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、抗マラリア薬、抗原虫薬、反痛風剤、精神安定剤、抗不安薬、麻薬拮抗薬、反パーキンソン症候群、アセチル - コリン作動性作動薬、抗甲状腺ホルモン剤、酸化防止剤、抗癌性、抗ウイルス性、食欲抑制剤、制吐薬、抗コリン作用剤、抗ヒスタミン薬、反片頭痛、骨を調整している剤、気管支拡張薬および反喘息薬、キレータ、解毒剤および拮抗剤、造影剤、コルチコステロイド、粘液溶解薬、咳抑制剤および鼻粘膜充血除去薬、脂質を調整している薬、全身麻酔薬、局所麻酔薬、筋弛緩剤、栄養的な剤、副交感神経作動薬、プロスタグランジン、放射性医薬品、利尿薬、不整脈治療剤、制吐薬、免疫調節薬、造血薬、抗凝血物質および血栓溶解薬、冠状拡張剤、脳拡張剤、周辺血管拡張剤、ホルモン類、避妊具、利尿薬、抗高血圧剤、心臓血管作用薬 (例えば、強心薬、麻酔薬、ビタミン、ワクチンなど) を含む。

【0029】

1 つの実施形態において、使用される活性薬剤は、治療的な高投与量である。この種の高用量治療は、抗生物質 (例えば、アミカシン、ゲンタマイシン、コリスチン、トブラマイシン、アンホテリシン B など) を含む。その他は、粘液溶解薬 (例えば、N - アセチルシステイン、ナシステリン、アルギン・アーズ、メルカプトエタノールおよび同類のもの) を含む。リバビリン、ガンシクロビルなどのような抗ウイルス薬、ペンタミジンなどのようなジアミジン、および抗体のようなタンパク質も考察される。

【0030】

10

20

30

40

50

好適な活性薬剤は、肺予防または治療（例えば、肺表面活性物質（pulmonary surfactant：PS）など）に使用される薬物または薬物の組合せである。

【0031】

自然なPSは、成熟した哺乳類の肺の肺胞上皮に沿って並ぶ。前記自然なPSは「リポ蛋白質複合体」と説明され、それは肺気液界面で表面張力を調整して、それらの圧壊を防止するために肺胞を安定させるように一緒に作用するリン脂質およびアポ蛋白を含むためである。4つのタンパク質（すなわち、SP-A、SP-B、SP-C、およびSP-D）が、肺表面活性物質と関係していることが発見された（Mar、Biophysical Journal 1998、74：1899-1907）。特に、SP-Bは、適切な肺脂質と関係しているとき、肺表面活性物質の完全な生物物理特性を与えるように見える。SP-Bの欠如は、出生時呼吸不全と関係している。SP-A、SP-B、SP-CおよびSP-Dは、動物源からまたは合成的に誘導することが可能なカチオン性ペプチドである。動物由来のサーファクタントが使用されるときに、PSは多くの場合ウシまたはブタ由来である。

10

【0032】

本願明細書において、前記用語PSは、自然に生じるおよび合成の肺表面活性物質に関する。本明細書で使用される合成PSとは、無タンパク質肺表面活性物質および天然に存在するサーファクタント・タンパク質の合成ペプチドまたはペプチド擬態から成る肺表面活性物質の両方を意味する。現在使用されているまたはRDSおよび他の肺疾患患者用に今後開発されるいかなるPSも、本発明の使用に適している。典型的なPS製品としては、これに限定されるものではないが、lucinactant（Surfaxin（登録商標）、Discovery Laboratories, Inc., Warrington, 米国ペンシルバニア州）、poractant alfa（Curosurf（登録商標）、Chiesi Farmaceutici SpA, Parma, イタリア）、beractant（Survanta（登録商標）、Abbott Laboratories, Inc., Abbott Park, 米国イリノイ州）、およびcolfosceril palmitate（Exosurf（登録商標）、GlaxoSmithKline, PLC, Middlesex, 英国）などがある。

20

【0033】

本発明の方法およびシステムでは上述のように活性薬剤（例えば、肺表面活性物質組成物、抗生物質、抗ウイルス性、粘液溶解薬など）の使用を考察しているが、合成肺表面活性物質も好適な活性薬剤である。薬理学的観点から、治療で使用する最適な外因性PSは、実験室において完全に合成される。この点に関しては、役立つことが発見されたSP-Bの模倣薬の1つはKL4であって、21アミノ酸カチオン性ペプチドである。特に前記KL4ペプチドは、急速な表面張力変調を可能にし、圧縮リン脂質単層を安定させるのを助ける。KL4は、例えば米国特許第5,260,273号および第5,407,914号に開示されているPS模倣薬のペプチドの一系統を代表する。好ましくは、前記ペプチドは、リン脂質および遊離脂肪酸または脂肪アルコールの水性分散液の中で、例えば、DPPC（ジパルミトイル・ホスファチジルコリン）およびPOPG（パルミトイル・オレイル・ホスファチジルグリセロール）およびパルミチン酸（PA）である。米国特許番号5,789,381号を参照。

30

40

【0034】

本明細書で使用している用語「エアロゾル」は、ガスの中で漂う液体または固体粒子について言及する。概して、上記で述べたように、本願明細書において言及される「エアロゾル」または「エアロゾル剤」は1若しくはそれ以上の活性薬剤を含む。エアロゾルは、溶液、懸濁液、エマルジョン、粉、固体、または半固形製剤の形である。

【0035】

本明細書で用いられる用語「換気」または「呼吸換気」は、患者の呼吸の機械的または人工的補助について言及する。人工呼吸器の原理は運動方程式によって制御され、この運動方程式とは肺を膨らますのに必要とされる圧力の量が抵抗、容積弾性係数、一回換気量

50

、および吸気流に基づくことをいう。機械的人工換気法の原理は、H e s s および K a c m a r e k の E S S E N T I A L S O F M E C H A N I C A L V E N T I L A T I O N、第2版、M c G r a w - H i l l 社(2002)において詳述されている。機械的人工換気法の全体的目的は、人工呼吸器によって誘発される肺損傷を最小限に抑え、共に、ガス交換、呼吸の患者作業、および患者の快適さを最大限にすることである。機械的人工換気法は、陽圧呼吸または陰圧呼吸を経て送達することができる。また、前記陽圧呼吸は、非侵襲的または侵襲的に送達することもできる。

【0036】

非侵襲的人工呼吸器(noninvasive mechanical ventilation: NIMV)は、一般に患者の鼻および/またはポートを通して換気補助を提供するマスクまたは鼻カニューレについて言及する。非侵襲的陽圧換気で最も一般に用いられるインタフェースは、鼻カニューレ、鼻咽頭チューブ、マスク、またはポート鼻マスクである。非侵襲的換気マスクの望ましい特徴は、少ない空所または死腔(デッドゾーン)、透明、軽量、固定が簡単、顔面圧迫感が少ないながら十分な密閉性がある、使い捨てできる若しくは掃除が簡単、皮膚への刺激性がない(非アレルギー性)、および安価であることを含む。

【0037】

NIMVは、人工気道(気管内チューブ、喉頭マスク気道、または気管切開チューブ)を有する患者の上気道を迂回する侵襲的機械的換気法と区別される。NIMVは、いずれの二層式圧支持(いわゆる「bi-level pressure support: B I - P A P」)または持続的気道陽圧法(continuous positive airway pressure: C P A P)のいずれかによって提供することができる。二層式支持(bi-level support)は、換気補助および肺レクルートメント(lung recruitment)のため吸気気道陽圧および肺容量を補充するのを助け、さらに重要なことには十分な肺拡張を維持する吸気気道陽圧を提供する。持続的気道陽圧法は、呼吸サイクル全体にわたって大気圧を越える状態に保たれるように、単一レベルの気道内圧を提供する。侵襲的および非侵襲的人工呼吸の更なる検討のためには、C h e i f e t z、I . M . R e s p i r a t o r y C a r e、2003、48:442-453を参照ください。

【0038】

侵襲性であるか非侵襲的であるにせよ人工呼吸の使用はさまざまな呼吸ガスの使用を含み、そのことは当業者によって認識されるものである。呼吸ガス肺呼吸療法は本明細書において時々において、「C P A Pガス」「換気ガス」「換気空気」または単に「空気」と称される。しかしながら、それらの用語は呼吸療法のために通常使用するガスのいかなるタイプも含むこと意図している。用語「チャンネル」および「チャンバー」は、この開示において互換性を持つように使われており、いかなる特定の形状または形態に限定されることを意図していない。

【0039】

用語「送達手段」は換気ガスと共に使用され、導管またはアダプターへおよびから換気ガス(好ましくは、加圧換気ガス)の送達を可能にするのに(必要に応じて)必要な各種装置(圧力弁、センサーなど)を含んでいる導管ネットワークについて言及する。導管のタイプ、幾何構造、およびそれらができている材料は、いかなる特定のものにも限定されない。当業者は、本願明細書において開示される教示および本技術分野において利用可能な知識に基づいて適切な導管および装置を選択することが可能なはずである。

【0040】

次に図面を検討してみると、図1Aは、本体15と、エアロゾルフローチャンネル17と、換気ガスフローチャンバー18とを含む換気回路アダプター10の実施形態を示す。前記エアロゾルフローチャンネル17は随意的バルブ(図示せず)を有するエアロゾル吸気ポート14と、患者インターフェイスポート16とを有する。図2Bを参照して、エアロゾルはエアロゾル発生装置(図示せず)から(例えば、チューブを介して)直接または間接

10

20

30

40

50

的に前記エアロゾル吸気ポート 14 を通って前記エアロゾルフローチャンネル 12 の中へ流れ、前記エアロゾルフローチャンネル 12 を出て前記エアロゾル排気ポート 30 を経由して前記患者インターフェイスポート 16 へおよび経由して患者へ向かう。前記患者インターフェイスポート 16 は患者インターフェイスに（例えば、チューブを介して）直接または間接的に患者インターフェイス（例えば、気管内チューブ、マスク、または鼻カニューレなど）（図示せず）に接続している。図 1 A を参照すると、前記換気ガスフローチャンバー 18 は換気ガス吸気ポート 20 と排気ポート 22 とを有する。前記吸気ポートと排気ポートは切り替えることが可能であり、前記吸気ポートは排気ポートとなることができ、前記排気ポートは吸気ポートになり得ることは理解されるものである。この実施形態では、図 2 A ~ 4 でさらに詳しく示しているように、前記換気ガスフローチャンバー 18 は前記エアロゾルフローチャンバー 17 と結合し、換気ガスを使用して希釈なしにまたは最小限の希釈で前記エアロゾル流を促進させる。前記本体 15 はさらに、随意の圧力センサーポート 24 を備えている。前記アダプター 10 の本体は、好ましくはその全長に沿って略円柱状であるが、前記本体アダプター 10 の本体は任意の断面形状を有し得ることは、当業者であれば理解するであろう。

#### 【 0 0 4 1 】

図 1 B および 1 C は図 1 A に示したアダプターの別の実施形態を図示している。図 1 B は角度を有する構成であり、図 1 C は曲線状の構成である。

#### 【 0 0 4 2 】

図 1 A ~ 2 D は図 1 A で示したアダプターの実施形態をさらに詳細に図示している。図 2 A に示されているように、前記換気ガスフローチャンバー 18 はエアロゾルフローチャンバー 17 と結合して結合本体 15 を形成し、この結合本体はチャンバー 28 を収容する（図 2 B、2 C、および 4 に図示する）。前記エアロゾルフローチャンネル 12 は、前記チャンバー 28 内に入れ子になっている。図 2 B に示すように、前記エアロゾル 21 は前記エアロゾルフローチャンネル 12 のバルブ 26 を介してエアロゾル吸気ポート 14 を経由して前記エアロゾルフローチャンネル 12 に導入される。前記エアロゾル 21 は、前記エアロゾルフローチャンネル 12 を介して前記エアロゾル排気ポート 30 へおよび経由して流れ、次に前記患者インターフェイスポート 16 へおよび経由して流れる。前記エアロゾルフローチャンネル 12 は前記患者ガスフローチャンバー 18 を超えて延長する十分な長さであり、前記チャンバー 28 内に長さ L2 だけ奥に位置しており、これにより患者の呼吸から生ずる抵抗を最小限にする。本発明者は、L1 の固有値の選択が、前記患者インターフェイスポートに届く換気ガス量に直接の影響を及ぼすことを発見した。換気ガス 23 はガス吸気ポート 20 を経由して換気ガスフローチャンネル 19 の中へ導入され（図 2 D を参照）、そして前記エアロゾルフローチャンネル 12 を部分的に取り囲む流路に従って流れるが、特定の環境化において前記患者インターフェイスポート 16 に向かって引き込まれる（例えば、エアロゾル流動が生成されていない時または前記エアロゾル流量が前記患者の吸気流（patient's inspiratory flow: PIF）より少ない時に図 2 B および 2 C において「破線」で表示されている）。図 2 B に示されているように、前記エアロゾルフローチャンネル 12 は、前記エアロゾル吸気ポート 14 近位部での前記換気ガスフローチャンバー 18 より上部の前記エアロゾルフローチャンバー 17 の全容量を占有し、そして前記換気ガスフローチャンバー 18 と前記エアロゾル排気ポート 30 との間で狭くなり、このように前記エアロゾル流と前記換気流の間の分離壁を作成することにより、前記換気ガスフローチャンバー 18 が少なくとも部分的に前記エアロゾルフローチャンネル 12 を取り巻くことを可能にする。前記エアロゾル流と前記換気流の間の分離壁は所定の長さ L1 を有する。本発明者は、前記換気ガスフローチャンネルより下位の点で前記エアロゾルを前記チャンバー 28 に導入することにより、大きな換気流量が前記エアロゾルを希釈することを妨げ、または少なくとも前記エアロゾル希釈の効果を減少させることを発見し、これにより多くの前記エアロゾルが前記患者インターフェイスに届くようにすることが可能となることを発見した。エアロゾル吸気量を最大限にしてエアロゾル損失を減少させるため、前記エアロゾル流は前記 RIF に一致するように選択される。しか

10

20

30

40

50

しながら、換気流量は常にR I Fより相当高いものである。このように、エアロゾル流を比較的高い換気流から分離することによって、エアロゾル流が前記換気流路に直接導入されるときに必ず起こるエアロゾル希釈は避けられるかまたは最少限になる。本発明のアダプターを使用すると、患者に送達された前記換気ガスの量は、前記エアロゾルフローチャンネルの長さを選択するおおよび／または前記エアロゾル流にマッチしない空気の増加した需要によって作成された圧力を制御することにより、（例えば、R I Fが前記エアロゾル流量より多きとき）制御が可能である。

#### 【 0 0 4 3 】

図2Bに示されているように、前記エアロゾルフローチャンネル12は漏斗様の形状を形成している。この配置構成は隅部を最小限にして、前記アダプター内に沈着物が溜まるのを防ぐのを助ける。図2Cに示す別の実施形態では、前記エアロゾルフローチャンネル12はその全長に亘って略同一の直径であり、漏斗のようには構成されていない。いずれの実施形態においても、前記エアロゾルフローチャンネル12は前記チャンバー28より十分に狭いものであり、前記エアロゾルフローチャンネル12の周りを換気ガス23が流れるのを許容する。

#### 【 0 0 4 4 】

図2Dおよび3は前記換気ガス吸気ポート20および排気ポート22と、前記随意の圧力センサー24と、前記エアロゾルフローチャンネル12の周りの換気ガス流を示している。換気ガスは前記吸気ポート20を介して前記換気ガスフローチャンネル19の中へ流れ、前記排気ポート22から流出し、換気ガスの一部は前記チャンバー28を経由して前記患者インターフェイスポート16に向かって引き込まれるものであり、前記チャンバー28は前記エアロゾル流路21に略平行である（例えば、エアロゾル流が生成されていない場合、または前記エアロゾル流量が患者の吸気流より少ない場合）。

#### 【 0 0 4 5 】

図4は前記アダプターの最上部にある前記エアロゾル排気ポートの配置を図示している。着脱式キャップ32が示してある。前記キャップ32は、前記エアロゾル発生装置が使用されたいときに使用され、前記アダプターが前記エアロゾル発生装置に接続されているときは外される。前記エアロゾル流はバルブ26を介して前記エアロゾルフローチャンネル12の中に流れ込む。前記バルブ26は、好ましくは本技術分野で知られているタイプのスリットバルブまたはクロススリットバルブである。前記エアロゾル発生装置が前記アダプターに装着されと、前記バルブ26は開放位置に設定される。前記バルブ26は、前記エアロゾル発生装置から取り外されると閉じる。前記アダプター10はさらに、前記エアロゾル排気ポート30に一方向バルブ34を有し、過剰な呼気の間に起こるかもしれないあらゆる逆エアロゾル流を減らすまたは防ぐものである。

#### 【 0 0 4 6 】

図5Aは前記換気回路アダプター110の別の実施形態を示しており、エアロゾルフローチャンネル112と、換気ガスフローチャンネル118とを含む。図1A～4に示した前記アダプターに加えて、前記エアロゾルフローチャンネル112は、随意のバルブ（図示せず）を有するエアロゾル吸気ポート114と、患者インターフェイスポート116とを有する。前記換気ガスフローチャンネル118は換気ガス吸気ポート20と排気ポート22とを有する。この実施形態では、前記換気ガスフローチャンネルは、前記エアロゾルフローチャンネルが通るようなチャンバーを形成ようにはなっていない。代わりに、前記エアロゾルフローチャンネル112および前記換気ガスフローチャンネル118は実質的に別々のチューブとして形成され、開口部36（図7に図示）を介して流体連通している。実施形態で示すように、前記随意の圧力センサー24が前記エアロゾルフローチャンネル112の前記患者インターフェイスの近位に位置付けられている。前記2つのフォローチャンネルは略チューブ状であるが、いずれかのまたは両方のチューブが任意の断面寸法であってもよいことは当業者によって理解されるであろう。

#### 【 0 0 4 7 】

図5Bおよび5Cは、図5Aに示されたアダプターの別の実施形態を図示している。図

10

20

30

40

50

5 Bは前記エアロゾルフローチャンネル112の真っ直ぐな構成を示し、図5Cは前記エアロゾルフローチャンネル112の角度を有する構成を示している。

【0048】

図6および図7は、図5Bで示したアダプターの実施形態を異なる角度から眺めたものを図示している。図6の上面図および図7の正面図に示してあるように、前記換気ガスフローチャンネル118は前記エアロゾルフローチャンネル112から実質的に分離し、開口部36を介して流体連通している。エアロゾルはエアロゾル吸気ポート114を介して随意のバルブ126（図示せず）を経由して前記エアロゾルフローチャンネル112の中に導入される。前記エアロゾルは、前記エアロゾルフローチャンネル112を通して前記患者インターフェイスポート116へおよび経由して流れる。換気ガスは、ガス吸気ポート20を介して導入され、前記エアロゾルフローチャンネル112を部分的に取り囲む流路に沿って流れてガス排気ポート22で流出するが、特定の状況下（例えば、エアロゾル流が生成されていない場合、または前記エアロゾル流量が患者の吸気流より少ない場合）で、前記開口部36を介して前記エアロゾルフローチャンネル112の中に移動して前記患者インターフェイスポート116に向かって流れる。

【0049】

図8は、新生児用設定で使用される本発明のシステムの前記アダプター10および様々な換気およびエアロゾルチューブの配置を描写している。前記アダプターは、肺エアロゾル送達に適したあらゆる設定またはあらゆる装置を用いて使用できることが理解される。前記エアロゾル発生装置（発生装置は図示せず）からのチューブ38が前記アダプターの前記エアロゾル吸気ポート14に取り付けられている。換気ガス吸気ポート20および排気ポート22は、前記陽圧発生装置（図示せず）を含む前記換気回路からのそれぞれのチューブ20および42に装着される。前記圧力センサーポート24（図示せず）は、チューブ44を介して圧力センサー（圧力センサーは図示せず）に取り付けられる。前記患者46には、患者インターフェイス（例えば、前記患者インターフェイスポート16に装着された気管内チューブ48）を介して呼吸療法が提供されている。

【0050】

本発明の換気回路アダプターは、例えば、ポリカーボネートまたは他の任意の適切な材料から成形されるが、特に適切な材料は、例えば典型的な換気回路の管コネクタに使用されるタイプの成形プラスチックおよび同類のものである。利用される前記材料は、1若しくはそれ以上の標準的な手段による殺菌が行われ易いものであるべきである。特定の実施形態では、前記アダプターは使い捨て可能な材料でできている。特定の実施形態では、前記アダプターは、殺菌に適している温度および圧力に耐え得る材料でできている。

【0051】

前記アダプターは、本明細書に記載される関数パラメーターの中のいかなるサイズまたは形状であってもよい。好適な実施形態において、前記アダプターは、人工呼吸回路で使用される標準的な管および器材で使うことが可能なサイズおよび形状のものである。これは、以前開示された特定のコネクタに対して特に有効であり、例えばNivenらの米国特許出願公開第2006/0120968号では、チャンバーのサイズが有意な死腔換気の割合を占めるため、非侵襲的人工呼吸器適用における効果的な使用を最小限にする、また、例えばFinkらの米国特許第7,201,167号では、エアロゾルが換気ガスで希釈される他のコネクタでも有効である。特定の実施形態において、前記アダプターは換気回路で使用される典型的な"Y"または"T"コネクタを置き換える設計であり、それは、追加の死腔換気が前記換気回路の中へ導入されないようなサイズである。ただし、カスタムサイズおよび形状のものが、必要に応じて定形外装置または器具を受け入れられるように製作することもできる。

【0052】

前記換気回路アダプターは、1若しくはそれ以上のオプション機能を単一でまたは組み合わせで有することができる。これらは次のものを含む：（1）監視装置（例えば、圧力センサーなど）を取り付けるための1若しくはそれ以上のポート、（2）前記エアロゾル

吸気ポートのバルブ、(3)前記エアロゾル吸気ポート用の着脱式キャップ、(4)前記エアロゾル排気ポートの一方向バルブ、および(5)温度プローブ。

【0053】

前記監視装置を取り付けるための前記ポートは、標準またはカスタム機器の何を使用するかまたは前記ポート機能の何を保持するかに従って、前記アダプターの様々な位置に置くことが可能である。例えば、圧力センサーポートは、換気および/またはエアロゾル流圧力が正確に測定できるようにするためには、前記アダプターに配置されるべきである。

【0054】

前記エアロゾル吸気ポートのバルブは、前記アダプターの特に有用なオプション機能である。特に適したバルブは、スリットバルブまたはクロススリットバルブである。前記バルブはエアロゾルチューブまたは前記エアロゾル発生装置そのものを取り付けることにより開放位置に設定され、前記エアロゾル発生装置チューブが切り離されたとき閉鎖位置に戻る。当業者であれば容易に理解するように、前記バルブは、前記エアロゾル発生装置が切り離されたとき前記バルブが実質的に閉鎖した密閉した位置に戻ることが可能なように十分に可撓性がある弾性的な材料から製造されている。このように、前記エアロゾル吸気ポートのバルブは、たとえ前記エアロゾル発生装置が前記アダプターに取り付けられていなくても前記換気回路内で、実質的な一定圧力が維持されることを可能にする。有利な点は、実質的な一定陽圧力を維持する前記バルブおよびその結果として生じる能力により、前記アダプターがアクセスポイントとして機能することができ、例えば、換気補助下で呼吸補助の中断をしないで光ファイバースコープなどのカテーテルまたは外科用および診断装置の患者への安全な適用を可能にする。前記カテーテルは、上気道および下気道を掃除するのに使用される洗浄カテーテル、エアロゾル化された他の物質と同様に薬剤を送達する噴霧カテーテル、または他の物質と同様に液剤を前記気道へ送達する導管であってもよい。前記アダプターはまた、前記ポートが未使用のとき前記エアロゾル吸気ポートを密閉する着脱式キャップを含めることができる。

【0055】

特定の実施形態において、前記アダプターはさらに、前記エアロゾル排気ポートに一方向バルブを含めることができる。前記一方向バルブは前記エアロゾル吸気ポートのバルブを製造するのに使用された材料と同じまたは異なる可撓性のある弾力的な材料から製造できる。前記エアロゾル排気ポートの一方向バルブは、過剰な呼気の間に起こるかもしれないいかなる逆エアロゾル流も減らすまたは防ぐことができる。

【0056】

図1A~4に描写した幾つかの特定の実施形態において、前記換気ガスフローチャネルは、前記エアロゾルフローチャネルが通るようなチャンバーを形成するようになっている。このような実施形態では、前記エアロゾルフローチャネルを画成する壁部は、前記換気ガス吸気ポートおよび排気ポートによって定義される前記換気ガスフローチャネルを越えて延長する。しかしながら、また、前記エアロゾルフローチャネルの長さは、前記エアロゾル排気ポートが前記患者インターフェイスポートより奥に位置する長さであり、これにより調節機械換気(controlled mechanical ventilation: CMV)または間欠機械換気(intermittent mechanical ventilation: IMV)の間の呼吸抵抗の危険度または発生率を減少させる。新生児用に設計された特定の実施形態では、前記エアロゾル排気ポートは、前記患者インターフェイスポートから少なくとも約8ミリメートル奥に位置しており(図2BのL2)、前記奥に位置した部分のチャンバー容量は、少なくとも約1.4ミリリットルである。年長児、子供、または大人用に設計された特定の実施形態では、前記エアロゾル排気ポートは、前記患者インターフェイスポートからさらに奥に位置しており、例えば少なくとも約9、10、11、12、13、14、15、または16ミリメートルであって、前記奥に位置した部分のチャンバー容量も同時に増加し、例えば少なくとも1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、または3.0ミリリットルである。

10

20

30

40

50

## 【0057】

本発明の換気回路アダプターは、本明細書に記載されている物質の送達に適したあらゆる材料（例えば、ポリマー、金属、または複合材料など）から作ることができる。前記材料は殺菌可能な材料が好ましい。前記アダプターは本技術分野で知られている、例えば射出成形などの方法で製造することができる。

## 【0058】

本発明の換気回路アダプターは、エアロゾル発生装置との使用に適用するあらゆる換気回路が使用される。前記エアロゾル発生装置は、前記アダプターを介して前記回路に導入される。前記エアロゾル発生装置は、当業者であれば理解するように、例えばチューブなどを介して、前記アダプターに直接または間接的に接続される。噴霧器またはアダプターはあらゆるタイプのものが使用される。例えば、前記エアロゾル発生装置は、超音波噴霧器、振動膜噴霧器、または振動篩噴霧器であり得る。本発明の方法では全てのタイプの噴霧器（ネブライザーまたはアトマイザー）が適応できるのだが、一般的にはジェット噴霧器は用いられない。1つの実施形態では、前記エアロゾル発生装置は、Aeroneb（登録商標）Professional Nebulizer（Aerogen Inc. , Mountain View, 米国カリフォルニア州）である。別の実施形態では、前記エアロゾル発生装置は毛細管エアロゾル発生器であり、その1つの例はPhilip Morris USA, Inc. Richmond, 米国バージニア州からのソフトミスト発生器である（米国特許第5,743,251号および第7,040,314号；T. T. Nguyen, K. A. Cox, M. Parker and S. Pham (2003) Generation and Characterization of Soft-Mist Aerosols from Aqueous Formulations Using the Capillary Aerosol Generator, J. Aerosol Med. 16:189を参照）。

## 【0059】

1つの実施形態において、前記アダプターは、前記エアロゾル吸気ポートの中に挿入され、前記エアロゾルフローチャンネルを通して、前記患者インターフェイスを出て患者の鼻（例えば、鼻カニューレまたは鼻チューブ）またはポート（例えば、気管内チューブ）の中に到達する導管と共に使用できる。

## 【0060】

前記換気回路はさらに、患者インターフェイスを有し、それは投与される換気補助のタイプに適用するように選択される。調節換気、補助換気、間欠的強制換気法などの非侵襲的適用では、気管内チューブまたは気管切開チューブを患者インターフェイスとして使用するであろう。例えばCPAPまたはBI-PAPなどの非侵襲的適用では、患者インターフェイスとして鼻カニューレ、鼻咽頭チューブ、または鼻を覆う若しくは鼻と口の両方を覆うマスクを使用してもよい。特定の実施形態では、前記患者インターフェイスは前記アダプターに直接接続されている。他の実施形態では、管（チューブ）の長さは、前記アダプターと前記患者インターフェイスとの間に導入されるものである。

## 【0061】

このように実際には、本発明のシステムは、前記アダプターを含む回路を利用した呼吸換気を患者に施す、1若しくはそれ以上の活性薬剤を前記アダプターに取り付けられた前記エアロゾル発生装置の中に導入して、前記エアロゾル活性薬剤流を前記アダプターを経由して患者に送達することによって利用できる。前記活性薬剤の実際の投与量は、当然ながら、例えば被検者の露出の程度および特定の状況などの要素に従って変わる（例えば、被検者の年齢、サイズ、適応度（フィットネス）、症状の程度、感受性要因など）。本明細書での「有効量」は、投与された目的の効果が発生する量を意味する。正確な投与量は、当業者によって周知技術を使って確かめられる。1つの例示的な実施形態では、本発明の方法による患者に送達される肺表面活性物質の有効量は、約2mg/kgサーファクタント合計リン脂質（total phospholipid: TPL）から約175mg/kgサーファクタントTPLである。また、治療時間の長さは当業者によって確かめら

れ、前記活性薬剤の投与量および送出量に基づく。例えば、患者へのエアロゾル送出量が約  $0.6 \text{ mg/min}$  である実施形態では、 $100 \text{ mg}$  を超えるエアロゾルが3時間からず送出できる。比較的低い送出量は比較的長い投与時間に相当し、比較的高い送出量は比較的短い時間に相当することは熟練した実践者であれば理解するであろう。同様に、用量の変更は治療時間に影響する。

#### 【0062】

本発明の別の観点では、同時陽圧換気を使用してエアロゾル活性薬剤を患者に送達する方法を改善することであって、この改善は、加圧換気ガスの一部の流れ方向を前記患者に向ける工程と、それをチャンバー内で濃エアロゾル活性薬剤と結合する工程と、前記加圧換気ガスの一部をキャリア（シース）ガスとして使用して、前記患者への前記エアロゾル活性薬剤を送達するものである、使用する工程とを有し、これによりキャリアガスおよびエアロゾルを患者に送達する補助回路を作成する。下記に詳細に記載する補助回路が、換気ガスとエアロゾルとの結合流を患者へ送達するのを可能にするあらゆる装置またはアダプターと共に使用できることは理解されるべきである。

#### 【0063】

さらに別の実施形態において、本発明のアダプターは新規エアロゾル送達システムで使用できる。上述した前記アダプターおよび前記換気回路の結合は、図9～11に例示しているような近位エアロゾル送達システム（Proximal Aerosol Delivery System: PADS）100を作成する。前記PADSにおいて、エアロゾル活性薬剤を調節器への送達のためキャリアガスまたはシースガスとして使用される吸気換気流の一部の流れ方向をエアロゾル・エントレインメント・チャンバー（aerosol entrainment chamber: AEC）に向けるための補助回路が作成される。有利な点は、前記AECは濃エアロゾル活性薬剤を収集し、この濃エアロゾル活性薬剤は次に前記シースガスと望ましい濃度まで希釈される。このように、前記シースガスは、前記エアロゾル活性薬剤の輸送体および希釈剤としての二重の役割を果たす。

#### 【0064】

PADS 100はT-コネクタ39を装備した吸気アーム40を有する。前記T-コネクタ39は、前記換気回路からの流動の所定の割合を前記シースガストューブ51へ向けることを可能にする。前記シースガストューブ51へ向けられた前記換気ガス量は患者のPIF（新生児には $2 \sim 5 \text{ L/min}$ 、小児科集団には $6 \sim 20 \text{ L/min}$ 、大人には $20 \sim 30 \text{ L/min}$ ）に基づいて選択される。シースガストューブ51は流量制限器50を有する。前記流量制限器50を備えた前記シースガストューブ51は、エアロゾル・エントレインメント・チャンバー（AEC）への適切な気流の送達を確実にする。前記シースガス流は、前記患者のPIF以上であり、流量制限器により制御される。前記シースガス流は、好ましくは新生児集団では $2 \sim 5 \text{ L/min}$ の範囲であり、小児科集団および大人集団ではそれぞれ例えば $6 \sim 20 \text{ L/min}$ および $20 \sim 30 \text{ L/min}$ である。別の異なる作り付けの気流量調整弁を、前記シースガス流を調節するための流量制御器の変わりに使用することができる。この場合、前記作り付け気流量調整弁は前記AECに配置される。

#### 【0065】

前記シースガストューブ51は、加熱器/加湿器（図示せず）の前または後で前記換気回路の吸気アーム40に接続できる。前記シースガストューブコネクタの位置は、患者に送達されるエアロゾルのタイプによって決まる。前記噴霧器によって生成されるエアロゾルが比較的乾燥しており、加湿環境で粒子成長の危険性がある場合、前記シースガストューブコネクタは前記加熱器/加湿器の前に置かれる。前記噴霧器によって生成されるエアロゾルが比較的湿っており、加湿環境でさらなる粒子成長の危険性がない場合、前記シースガストューブコネクタは前記加熱器/加湿器の後に置かれる。

#### 【0066】

前記吸気アーム40は、上述したように前記吸気流ポート20を介して前記アダプター10へ前記換気流23のバランスを送達するようになっている。

## 【 0 0 6 7 】

P A D S 1 0 0 はまた、呼気フィルター（図示せず）が装備された呼気アーム 4 2 を有する。前記呼気フィルターは、エアロゾルが P F F P バルブおよび／または「バブル C P A P」回路設定の周囲空気に到達するのを防ぐのに十分な能力がある。前記呼気アーム 4 2 は、前記呼気流ポート 2 2 を介して前記アダプター 1 0 に接続し、換気気流 2 3 を前記アダプター 1 0 から取り除くようになっている。

## 【 0 0 6 8 】

前記アダプター 1 0（または 1 1 0）は、吸気流ポート 2 0 および呼気流ポート 2 2 により前記吸気アーム 4 0 および前記呼気アーム 4 2 のそれぞれが接続されている。前記アダプターは、希釈されていないエアロゾルを患者に向けて誘導する換気流の適切な分離を確実にする。

10

## 【 0 0 6 9 】

前記 A E C 5 2 の目的は、最大のエアロゾルエントレインメントおよび高エアロゾル濃度を前記アダプター 1 0 に提供することである。前記 A E C 5 2 は、シースガス流調節のための作り付け流量調整弁を有してもよい。

## 【 0 0 7 0 】

エアロゾル発生装置 5 5 は、前記 A E C 5 2 の近位に置かれ或いは接続されている。例えば、メッシュ振動、ジェット、または毛細管エアロゾル発生器を含むあらゆるタイプのエアロゾル発生装置が本発明で使用できることは、理解されるべきである。

## 【 0 0 7 1 】

20

薬物貯蔵部 5 6 は、薬物供給ライン 5 7 によって前記エアロゾル発生装置 5 5 に接続されている。前記薬物貯蔵部 5 6 および前記供給ラインは、連続供給を含む噴霧化が要求されるどんなときでも前記エアロゾル発生装置への薬物の供給を確実にする。異なる薬物を収容する複数の薬物貯蔵部または薬物以外の補助物質（例えば、複数の供給ラインを使用した薬学的に受け入れられるキャリアなど）を収容する複数の薬剤貯蔵部を、必要に応じて提供することができる（例として図 1 1 を参照）。また、複数のエアロゾル発生装置を使用することもできる。そのような複数のエアロゾル発生装置の例示的な実施形態が、図 1 0 に示してあり、第 1 のエアロゾル発生装置 5 5 および第 2 のエアロゾル発生装置 6 1 が、第 1 の薬物供給ライン 5 7 および第 2 の薬物供給ライン 6 0 のそれぞれを介して薬物貯蔵部 5 6 に接続されている。特定の実施形態では、前記供給ラインは取り除かれ、前記薬物貯蔵部は前記エアロゾル発生装置に直接接続される。

30

## 【 0 0 7 2 】

図 9 および 1 0 に示されている加熱器 5 9 は前記シースガストューブ 5 1 の中に位置しており、前記 A E C 5 2 に入る前に前記シースガストューブ 5 1 経由して流れる前記シースガス 5 8 を加熱するのに使用される。前記加熱器は随意（オプション）である。これは加熱空気／エアロゾル混合物を患者へ送達するのに使用できる。前記シースガスの加熱はまた、前記シースガスが加湿されていない場合の粒子成長の可能性を減少させることができる。

## 【 0 0 7 3 】

図 1 1 に示すように、2 つの薬物貯蔵部 5 6 および 6 2 は、薬物供給ライン 5 7 および 6 0 を介してそれぞれのエアロゾル・エントレインメント・チャンバー 5 2 および 5 7 に接続されている。補助回路は、2 つの T - コネクタおよび流量制限器 5 0 および 6 3 を介して形成され、前記エアロゾル薬物に接触するように、吸気換気ガスの一部の流れ方向をシースガストューブ 5 1 および 6 4 の中へそれぞれの A E C 5 2 および 6 7 の方向に向ける。接続導管 5 3 および 6 8 は、各 A E C と対応する制御ユニット 5 4 および 6 9 を接続する。加熱器 5 9 および 6 5 は前記シースガストューブ 5 1 および 6 4 内にそれぞれ位置する。エアロゾル流 2 1 は、エアロゾルチューブ 3 8 に位置する接合点で結合する。

40

## 【 0 0 7 4 】

A E C および薬物貯蔵部は、ポリカーボネート、または温度および圧力が 1 8 ~ 4 0 および 5 ~ 6 0 c m H<sub>2</sub>O の範囲で動作するのに適した本技術分野で知られている物質

50

から作られている。

【0075】

エアロゾルチューブ38は、前記AEC52からエアロゾル吸気ポート14に混入エアロゾル21を運ぶようになっている。前記エアロゾルチューブ38の長さは、エアロゾルのタイプおよび本技術分野で知られているエアロゾル発生装置の特徴に基づいて最適供給を達成するように選択することができる。特定の実施形態では、前記AEC52は前記エアロゾルチューブ38なしで前記ポート14に直接接続される。適切な密閉を証明するあらゆる知られているコネクタが、この目的のために使用できる。特定の実施形態ではエアロゾルチューブ38の長さは、20cmを超えない。好ましくは、前記エアロゾルチューブ38は、噴霧器の最適設置（例えば、患者にできるだけ近く、しかし、あらゆる看護手順を制限するのを避け且つ患者が頭を動かせる快適な位置）を確保するため拡張可能である。拡張可能チューブは、鋭角が生成されないようにするのを助け、これにより前記送達システム内でのエアロゾル堆積の危険性を避ける。

10

【0076】

前記エアロゾルチューブは、随意の拡張可能エアロゾル貯蔵部（図示せず）を装備することもできる。この貯蔵部は、患者の一回換気量と同等量若しくはできるだけ近い量を有し、およびコンプライアンス均等PIFを有するバルーンである。吸気の間、患者は上述したように希釈しないエアロゾルで呼吸するが、呼気の間は、前記バルーンは一回換気量また同様の量までエアロゾルで満たされ、このことにより前記回路の呼気アームへのエアロゾル損失を制限する。吸気後の段階の間、前記患者は弾性力によって前記バルーンから押し出される最適化された高濃度エアロゾルを吸気する。このシステムは、呼気間の薬物の損失を制限する。前記バルーンのサイズは、前記患者の一回換気量によって決まり、特定の年齢群で異なる。

20

【0077】

制御ユニット54は、患者のベッド（図示せず）の外側に置かれる。前記制御ユニット54は、関連情報（例えば患者の体重）の入力/出力を可能にするユーザインターフェイスを有する。あらゆる適切な制御ユニットが、本発明で使用できる。患者の体重がPIFを決定し、シースガス流量と一致する。制御ユニット54は、ワイヤー53または無線（例えば、ブルートゥース（bluetooth）技術）を介して前記エアロゾル発生装置55およびAEC52と連通している。

30

【0078】

存在するエアロゾル送達モデルと比較したPADSの利点は、（a）換気回路内での高換気ガス流によるエアロゾル希釈を無くす、（b）シースガス流またはエアロゾル流用のための追加源を無くす、（c）患者インターフェイスの近位設置により前記PADS内の薬物損失の可能性を減らすことである。さらに、前記PADSの構成要素のいずれも死腔を増やさない。前記制御ユニットの遠隔位置は、装置の動作をさらに容易にする。

【0079】

PADSは、これに限定されるものではないが、CPAP、IMV、および同期間欠人工吸気（synchronized intermittent mechanical ventilation；SIMV）を含む異なるモードの換気で利用できる。作り付け流量調整弁のないPADSの単純バージョンは、前記換気回路内の増加流若しくは圧力によって駆動された、AECを経由した前記シースガス流のこの同じ相対的增加に基づいてIMV/SIMVモードで動作できる。このように、前記増加シースガス流は、患者に吸気の間前記アダプターを介してよりエアロゾルを送達する。作り付け流れ発生装置を有するPADSの比較的複雑なバージョンは、患者により始動された機構に基づいてシースガス流を増加させる。そのような引金機構（トリガメカニズム）は、例えばGrasbayaカプセル検出横隔膜運動（Grasbaya capsule sensing diaphragm motion）または横隔膜の電気的活動（Electric Activity of the Diaphragm：EAdi[12]）に基づくことができ、これは横隔（膜）神経インパルスを検出するNeuronal Adjusted

40

50

Ventilation (NAVA)として臨床的に知られている。このような場合は、前記信号は、前記AEC内の流量計を制御するマイクロプロセッサにより分析され、それによってシースガス流が調整できる。上述の両方の形態で、前記噴霧器は、その間ずっとエアロゾルを継続して生成する動作を行っている。前記エアロゾル発生装置も、前記患者の引金機構に基づいて制御されている。また、NAVA技術に基づくインパルスは、AEC内に内蔵されたマイクロプロセッサによる信号分析により、患者が吸気を始める前にエアロゾル生成を始動させることができる。前記エアロゾル発生装置の始動は、上述したように前記増加シースガス流で支持するようにすることができる。エアロゾル生成と同様に吸気の終了も、NAVAによって表される神経細胞信号の強さに基づいて決定できる。

【0080】

本発明について以下の実施例を参照しながらさらに詳細に説明するが、本発明がそれに限定されると見なされないことは理解されるべきである。

【実施例1】

【0081】

#### 実施例1 - 異なるアダプター設計による酸素希釈

この実験計画(プロトコル)は、CPAPを用いた3つの異なる換気回路アダプターのエアロゾル希釈効果の特性を明らかにするように設計されている：a) Nivenらの米国特許出願公開第2006/120968号に開示されたアダプター(アダプター1)、b) '高い抵抗アダプター'(図1A、2A~4に記載された、10mmエアロゾルフローチューブ(図2BのL1)のアダプター2)、およびc) '低い抵抗アダプター'(図1A、2A~4に記載された、5~6mmエアロゾルフローチューブ(図2BのL1)のアダプター3)。エアロゾル希釈を測定するため、2つの異なる濃度の酸素を有するガスが使用された：エアロゾル流用の100%酸素ガスおよびCPAP流用の21%酸素ガス。前記アダプターは、異なるCPAP流の状態(6、8、10、および12L/min)、異なる定常状態、見込み吸気流(0.3、1.04、3.22、および5.17L/min)の下でテストされた。前記エアロゾル流は、一定の3L/minであり、前記CPAP圧力は、全てのテスト状態で5cm H<sub>2</sub>Oを維持した。

【0082】

前記CPAP換気回路は、流量計を有するInfant Star追加混合ガス源(Infant Star additional blended gas source)に基づいている。前記回路の吸気肢(リム)の一端は前記混合ガス流量計に接続され、他端は前記テスト用換気回路アダプターの吸気ポートに接続された。前記回路の呼気肢(リム)は前記アダプターの呼気ポートに接続され、他端は5cm H<sub>2</sub>O PEEPバルブに接続された。テスト用アダプターのETチューブポートは、'T'コネクタを介して浮子式流量計(ロータメーター)に接続された。前記酸素濃度計は、この'T'コネクタを介して前記回路に接続された。圧力計は圧力監視ポートを介して前記アダプターに接続された。前記酸素濃度計および圧力計は当該実験を開始する前に校正した。酸素チューブは、酸素源の流量計に接続され、他端は前記エアロゾル流を模倣する前記アダプターのエアロゾルポートに接続された。それぞれの測定には10秒毎に5つの記録が行われた。集められたデータは酸素濃度を表し、下記等式の計算に使用する希釈ファクター値として表された。

【0083】

【数1】

$$Y = x - 21\% / 79\%$$

【0084】

結果は、表1の希釈ファクター値として提示されている。前記アダプター1と前記アダプター2(高い抵抗アダプター)の双方は、異なるCPAP流と異なる吸気流との間の関係を示さなかった、すなわち、希釈がテストされたどの組み合わせにも観察されなかった。吸気流がエアロゾル流を超えたとき(例えば、約3L/minより大きいとき)はいつ

でも、予測されたように希釈効果が観察された。前記アダプター 2 は、吸気流とエアロゾル流が等しいとき、その状態の幾分良い結果を示した。前記アダプター 3（低い抵抗 C P A P アダプター）は他の 2 つのアダプターと同様には機能しなかった。有意な希釈効果が、4 L / m i n より高い C P A P 流を有する前記アダプター 3 で観察された。ほとんど希釈のない他の 2 つのアダプターと比較して、最大の希釈効果が 1 2 L / m i n の C P A P 流で 0 . 8 希釈効果として示された。

【 0 0 8 5 】

全体としては、前記アダプター 2 および 3 の設計は、前記アダプター 1 の設計とかなり異なっている。前記アダプター 2 および 3 の双方の内部体積は前記標準 ' Y ' コネクタの内部体積と同程度であり、これはあらゆるタイプの呼吸補助の組み合わせにおいてはるかに安全な使用を可能にする。これらのアダプターは、異なる換気補助の条件の下でエアロゾル送達のためまたはエアロゾル治療中の合間の単なる換気のため、取り換えて使用できる。

10

【 0 0 8 6 】

要約すると、この研究において、前記アダプター 2 は L 1 の選択によって、他の 2 つのテスト用アダプターと比較して、患者インターフェイスに向けて希釈されていない酸素を導入および誘導することにより優れている。

【 0 0 8 7 】

【表 1】

表 1

低抵抗のアダプター - アダプター-3										高い抵抗のアダプター - アダプター-2										従来技術のアダプター - アダプター-1									
CPAP 流 L/min										CPAP 流 L/min										CPAP 流 L/min									
4 6 8 10 12										4 6 8 10 12										4 6 8 10 12									
0.3L/min										0.3L/min										0.3L/min									
#1	1	0.98734	0.98734	0.9747	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	1	1.01266	1	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734
#2	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734
#3	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734
#4	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734
#5	0.987342	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734
平均	0.987468	0.98494	0.98228	0.9848	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	1.00253	0.98747	0.98747	0.98747	0.98747	0.98747	0.98747	0.98747	0.98747	0.98747	0.98747	0.98747	0.98747	0.98747	0.98747	0.98747	0.98747	0.98747	0.98747	0.98747
標準偏差 (SD)	0.005661	0.00693	0.00693	0.0057	1.2E-16	1.2E-16	1.2E-16	1.2E-16	1.2E-16	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566
吸気流 1.04L/min																													
#1	0.987342	0.97468	0.97468	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.97468	0.97468	0.97468	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734
#2	0.987342	0.97468	0.97468	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.97468	0.97468	0.97468	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734
#3	0.974684	0.98203	0.97468	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734
#4	0.974684	0.97468	0.97468	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.97468	0.97468	0.97468	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734
#5	0.974684	0.97468	0.97468	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.97468	0.97468	0.97468	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734
平均	0.979747	0.97215	0.97215	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.9797	0.98228	0.98481	0.98481	0.98481	0.98481	0.98481	0.98481	0.98481	0.98481	0.98481	0.98481	0.98481	0.98481	0.98481	0.98481	0.98481	0.98481	0.98481
標準偏差 (SD)	0.006833	0.00566	0.00566	0.00566	1E-16	1.2E-16	1.2E-16	1.2E-16	1.2E-16	1.2E-16	0.0069	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693
吸気流 3.22L/min																													
#1	0.936708	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671
#2	0.924051	0.94937	0.94937	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671
#3	0.936709	0.94937	0.94937	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671
#4	0.924051	0.94937	0.94937	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671
#5	0.936709	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671	0.93671
平均	0.931646	0.9443	0.9443	0.93418	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316	0.9316
標準偏差 (SD)	0.006833	0.00693	0.00693	0.00566	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069	0.0069
吸気流 5.18L/min																													
#1	0.696203	0.67069	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962
#2	0.696203	0.67069	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962
#3	0.683544	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962
#4	0.686203	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354	0.68354
#5	0.683544	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962	0.6962
平均	0.681139	0.68354	0.68354	0.68114	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861	0.6861
標準偏差 (SD)	0.006833	0.01266	0.00693	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057

【 0 0 8 8 】

【 実施例 2 】

【 0 0 8 9 】

実施例 2 - 異なるアダプター設計の抵抗測定

この研究の目的は、'Y'コネクタにおけるCPAP換気回路の中へのエアロゾル導入に使用される異なる換気回路アダプターの運転特性を評価するためである。運転特性は、潜在的標的である新生児集団に対する典型的な換気状態の下でテストされた異なるアダプタ

10

20

30

40

50

一の抵抗値を基に評価される。

#### 【0090】

この実験計画は、間欠人工呼吸 (intermittent mechanical ventilation: IMV) として動的流れ状態の下で3つの異なる換気回路アダプターおよび標準 'Y' コネクタの運転特性の特徴を明らかにするように設計された: a) Nivenらの米国特許出願公開第2006/120968号に開示されたアダプター (アダプター1)、b) '高い抵抗アダプター' (図1A、2A~4に記載された、10mmエアロゾルフローチューブ (図2BのL1) のアダプター2)、c) '低い抵抗アダプター' (図1A、2A~4に記載された、5~6mmエアロゾルフローチューブ (図2BのL1) のアダプター3)、およびd) '標準Yコネクタ' (アダプター4)。これらCPAPアダプターは、2つの異なる吸気流状態の下でテストされた (それぞれ約1および3 L/min)。異なるアダプターの運転特性は、気道検圧法 (airway manometry) および呼吸気流計によって実行される抵抗測定を基に明らかにされた。

#### 【0091】

前記換気回路は、Harvard小動物人工呼吸器 (Harvard small animal ventilator) を基にしている。前記回路の吸気肢 (リム) の一端は前記人工呼吸器の吸気ポートに接続され、他端は前記テスト用換気回路アダプターの吸気ポートに接続された。前記回路の呼気肢 (リム) は前記アダプターの呼気ポートに接続され、他端は前記Harvard人工呼吸器の呼気ポートに接続された。圧力計は前記圧力監視ポートを経由して前記アダプターに接続された。前記圧力計は、前記実験が開始される前に較正された。前記アダプターのエアロゾルポートはしっかりと密閉された。少なくとも10呼吸周期から前記PIDS計算に基づいて行われた測定毎に1つずつ記録された。データは、吸気抵抗、呼気抵抗、および合計抵抗の平均値および当該平均値の標準誤差 (SEM) を表す。

#### 【0092】

結果は、表2に合計抵抗、吸気抵抗、および呼気抵抗の平均値およびSEM値として表す。どのテスト用アダプターも、このテストの参照用として役割を果たす前記 '標準Yコネクタ' (アダプター4) と比較して、より高い抵抗値 (10%以内) を示した。実際、前記 '高い抵抗アダプター' (アダプター2) は、2つの異なる吸気流状態の下で、前記 '標準Yコネクタ' より低い抵抗値が測定された。

#### 【0093】

#### 【表2】

表2

アダプター	PIF = 1.3-1.4 mL/min						PIF = 2.9-3.2 mL/min					
	抵抗 mL/cmH <sub>2</sub> O						抵抗 mL/cmH <sub>2</sub> O					
	吸気		呼気		合計		吸気		呼気		合計	
	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM	Mean	SEM
#1	28.02	0.68	35.56	0.12	24.62	0.06	33.58	0.23	57	0.7	39.98	1.46
#2	27.9	0.44	32.08	0.04	25.34	0.07	26	0.22	49.78	0.28	30.43	0.19
#3	33.63	0.28	35.55	0.13	27.11	0.18	31.57	0.18	55.17	0.57	38.74	0.21
#4	32.04	0.28	30.26	5.5	26.61	0.7	29.98	0.4	55.39	0.33	36.46	0.27

#### 【0094】

#### 【実施例3】

#### 【0095】

#### 実施例3 - 前臨床試験

未熟仔羊の前臨床試験は、RDSを予防する吸気用エアロゾルシナクタント (肺サーファクタント製剤) の効力を提供することを目指し、図1A、2Aに示された本発明の換気回路アダプターの実施形態を利用した。妊娠126~128日の4頭の仔羊が、早期産後CPAPを使用して治療された。出生後30分以内に、前記エアロゾル界面活性剤処理

が開始された。前記アダプターは、気に留まるような有害事象もなく前記動物にエアロゾルを効果的に送達した。

【 0 0 9 6 】

本発明は、詳細にまた本明細書の特定の実施例を参照しながら説明したが、本発明の要旨および範囲を逸脱しない範囲で、様々な変更および修正が可能なことは当業者にとっては明らかである。

【 0 0 9 7 】

【 表 3 】

参考文献：

10

1. Kattwinkel, J., et al., *Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube*. J Perinatol, 2004. **24**: p. 360-365.
2. Trevisanuto, D., et al., *Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome*. Biol Neonate, 2005. **87**(4): p. 217-20.
3. Richardson, C. and A. Jung, *Effect of continuous positive airway pressure on pulmonary function and blood gases of infants with respiratory distress syndrome*. Pediatr Res, 1978. **12**: p. 771-4.
4. Gaon, P., et al., *Assessment of effect of nasal continuous positive pressure on laryngeal opening using fibre optic laryngoscopy*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1999. **80**(3): p. F230-2.
5. Thomson, M., et al., *Treatment of immature baboons for 28 days with early nasal continuous positive airway pressure*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**(9): p. 1054-62.
6. Verder, H., et al., *Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group*. N Engl J Med, 1994. **331**(16): p. 1051-5.
7. Verder, H., et al., *Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation*. Pediatrics, 1999. **103**(2): p. E24.
8. Dolovich, M., *Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung*. Respir Care, 2000. **45**(6): p. 597-608.
9. Becquemin, M., et al., *Particle deposition and resistance in the nose of adults and children*. Eur Respir J, 1991. **4**: p. 694-702.
10. Salmon, B., N. Wilson, and M. Silverman, *How much aerosol reaches the lungs of wheezy infants and toddlers*. Arch Dis Child, 1989. **65**: p. 401-403.
11. Fink, J.B., et al., *Can high efficiency aerosol delivery continue after extubation*. Crit Care, 2005. **9**(Suppl1): p. P129.
12. Beck, J., et al., *Prolonged neural expiratory time induced by mechanical ventilation in infants*. Pediatr Res, 2004. **55**(5): p. 747-754.

20

30

【図 1 A】

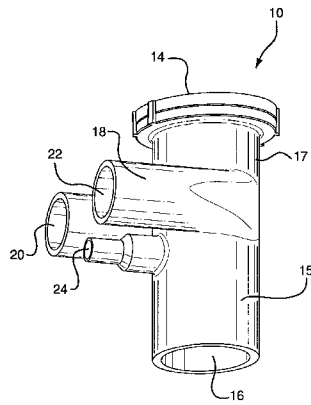
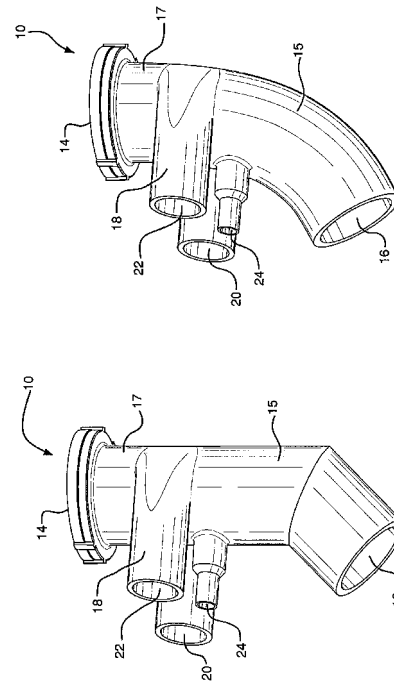


FIG. 1A

【図 1 B】



(FIG. 1C)

FIG. 1B

【図 1 C】

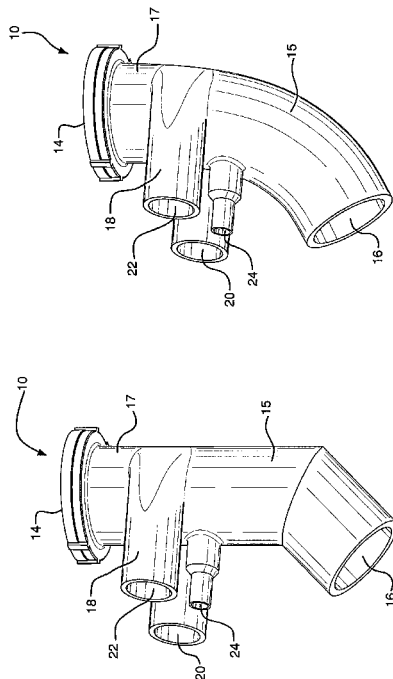


FIG. 1C

(FIG. 1B)

【図 2 A】

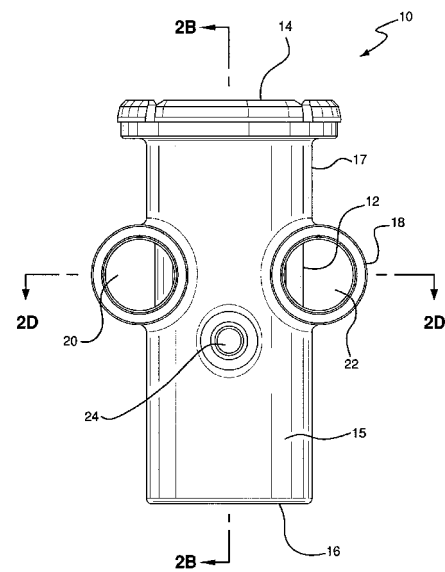


FIG. 2A

【図 2 B】

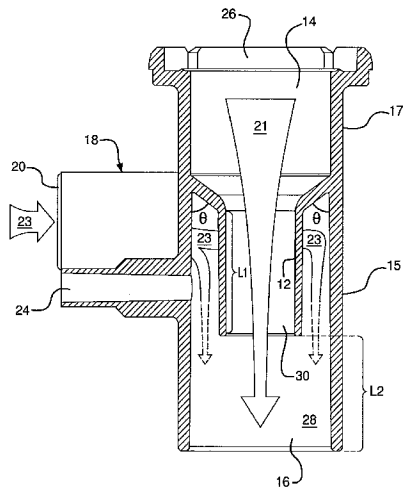


FIG. 2B

【図 2 C】

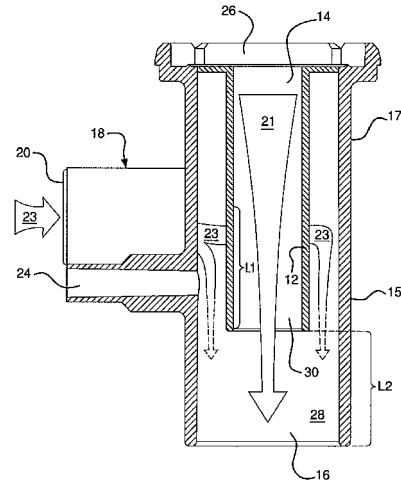


FIG. 2C

【図 2 D】

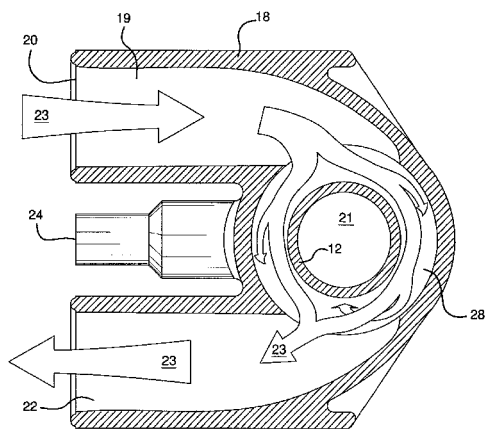


FIG. 2D

【図 3】

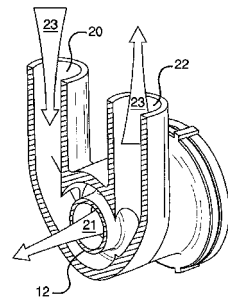


FIG. 3

【図 4】

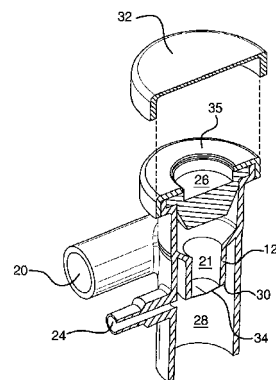


FIG. 4

【図 5 A】

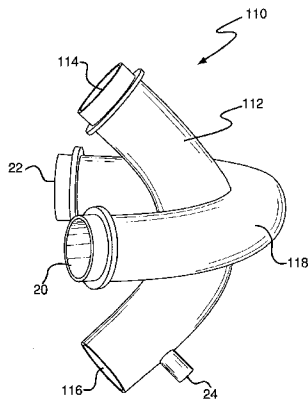
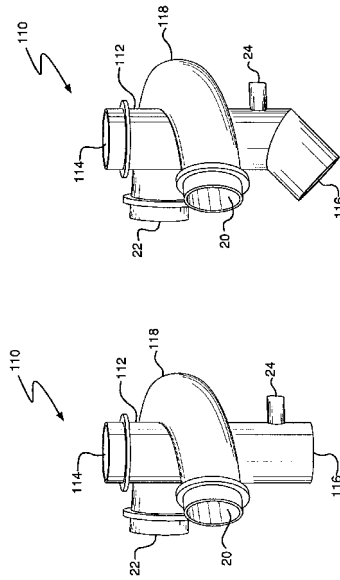


FIG. 5A

【図 5 B】



(FIG. 5C)

FIG. 5B

【図 5 C】

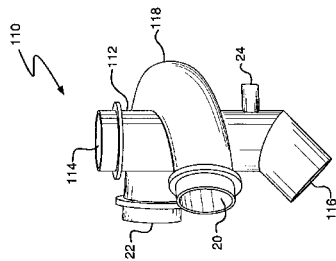


FIG. 5C

【図 6】

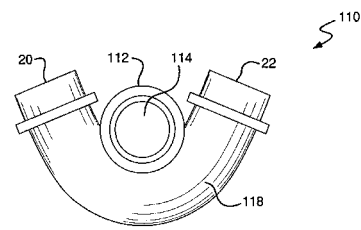


FIG. 6

【図 7】

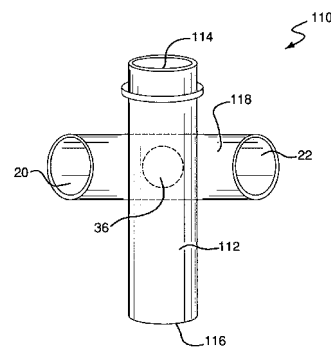


FIG. 7

(FIG. 5B)

【図 8】

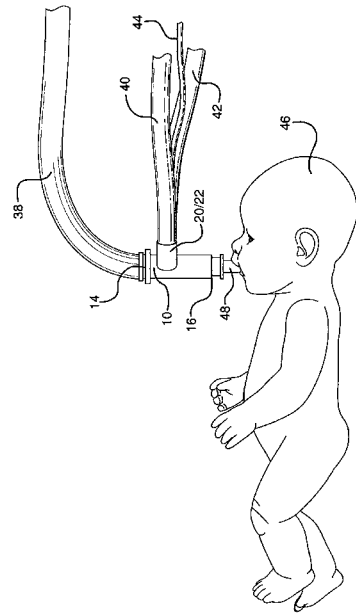


FIG. 8

【図 9】

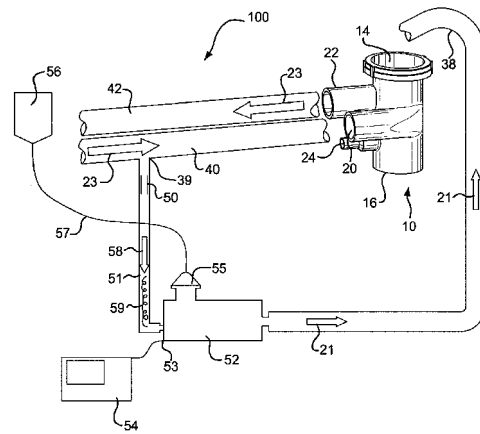


FIG. 9

【図 10】

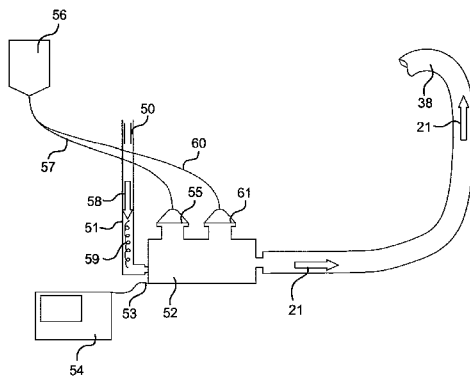


FIG. 10

【図 11】

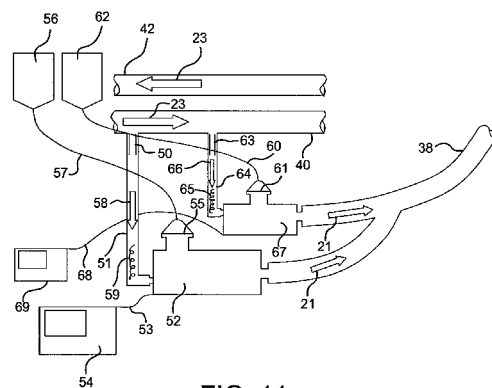


FIG. 11

---

フロントページの続き

(72)発明者 マゼラ、ジャン

アメリカ合衆国、18976-3622 ペンシルバニア州、ウォリントン、2600 ケリー  
ロード、スイート 100、ディスカバリー ラボラトリーズ、インク。

(72)発明者 ヘンダーソン、クリストファー

アメリカ合衆国、92075 カリフォルニア州、ソラーナ ビーチ、139 サウス ナード

審査官 佐々木 一浩

(56)参考文献 国際公開第2006/026237(WO, A1)

米国特許出願公開第2004/0094150(US, A1)

特開2007-111558(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 16/00

A61M 16/06