

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7547593号
(P7547593)

(45)発行日 令和6年9月9日(2024.9.9)

(24)登録日 令和6年8月30日(2024.8.30)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 M	15/00 (2006.01)	A 6 1 M	15/00 Z
A 6 1 K	9/72 (2006.01)	A 6 1 K	9/72
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/28 (2006.01)	A 6 1 K	47/28
請求項の数 48 外国語出願 (全55頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2023-171164(P2023-171164)	(73)特許権者	503385923
(22)出願日	令和5年10月2日(2023.10.2)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(62)分割の表示	特願2020-552863(P2020-552863)の分割		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
原出願日	令和1年5月3日(2019.5.3)		シュレンクテル ハフツング
(65)公開番号	特開2024-1101(P2024-1101A)		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(43)公開日	令和6年1月9日(2024.1.9)		ハイム アム ライン ピンガー シュトラ
審査請求日	令和5年10月30日(2023.10.30)	(74)代理人	ーセ 1 7 3
(31)優先権主張番号	18170839.7		100094569
(32)優先日	平成30年5月4日(2018.5.4)	(74)代理人	弁理士 田中 伸一郎
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		100109070
(31)優先権主張番号	18177939.8	(74)代理人	弁理士 須田 洋之
(32)優先日	平成30年6月15日(2018.6.15)		100098475
(33)優先権主張国・地域又は機関		(74)代理人	弁理士 倉澤 伊知郎
	最終頁に続く		100130937
		(74)代理人	弁理士 山本 泰史
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ネブライザ及び容器

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

流体（2）を噴霧するためのネブライザ（1）と、多様な用量の該流体（2）を収容する容器（3）を含むシステムであって、
前記ネブライザ（1）は、前記流体（2）をエアロゾル（14）に変換するための吸入器であり、そのエアロゾル粒子は、3ミクロンから10ミクロンまでの空気動力的直径を有し、5ミクロンよりも小さいエアロゾル粒子の分量を含み、
前記ネブライザ（1）は、前記容器（3）から流体（2）の用量を引き出し、かつそれぞれの用量を5MPaから250MPaまでの動作圧で噴霧に向けて加圧するための流体ポンプ（5）と、3ミクロンから20ミクロンまでの範囲内の水力直径を有するノズルチャネル（12d）を有するノズル（12）を形成するマイクロ構造化構成要素とを含み、
室温での前記流体（2）は、 1.7×10^{-3} パスカル秒（1.7センチポアズ）よりも高い静止時の粘性を有し、
前記流体（2）は、せん断減粘挙動を有し、
通常動作時に、前記流体ポンプは、前記流体の用量を20MPaから50MPaまでの圧力で加圧するように構成され、前記システムは、前記ネブライザ（1）のプライミング中、すなわち、前記流体ポンプ（5）の初回の作動時に初めて前記流体（2）が前記ネブライザ（1）の中で分散される時に、100MPa（1000bar）までの圧力ピークが発生するように構成されている、
ことを特徴とするシステム。

【請求項 2】

前記ノズルチャネル（12d）は、4ミクロンから12ミクロンまでの範囲内の、又は5ミクロンから8ミクロンまでの範囲内の水力直径を有することを特徴とする請求項1に記載のシステム。

【請求項 3】

室温での前記流体（2）は、0.1パスカル秒（10センチポアズ）よりも高い静止時の粘性を有することを特徴とする請求項1又は2に記載のシステム。

【請求項 4】

前記流体（2）は、室温で 1.6×10^{-3} パスカル秒（1.6センチポアズ）までの粘性を有する液体を含むことを特徴とする請求項1から3のいずれか一項に記載のシステム。

10

【請求項 5】

前記流体（2）は、構造化流体である、及び/又は、前記液体は、水又はエタノール、又は水及びエタノールの混合物であることを特徴とする請求項4に記載のシステム。

【請求項 6】

5ミクロンよりも小さい前記エアロゾル粒子の分量は、噴霧されたエアロゾル粒子の60%の範囲内であることを特徴とする請求項1から5のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 7】

前記流体（2）は、ナノ粒子の懸濁液であることを特徴とする請求項1から6のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 8】

前記ナノ粒子は、 β アドレナリン作動薬又はグルココルチコステロイドのような活性成分を含むことを特徴とする請求項7に記載のシステム。

20

【請求項 9】

前記ナノ粒子は、前記流体（2）中で10%までの濃度を有することを特徴とする請求項7又は8に記載のシステム。

【請求項 10】

前記ナノ粒子は、前記流体（2）中で7%までの、及び/又は1%よりも高い濃度を有することを特徴とする請求項9に記載のシステム。

【請求項 11】

前記流体（2）は、乳濁液であることを特徴とする請求項1から6のいずれか一項に記載のシステム。

30

【請求項 12】

前記流体（2）は、リポソーム流体であることを特徴とする請求項1から11のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 13】

前記流体（2）は、リポソーム、又は脂質小滴、又は脂質粒子を含み、該リポソーム、又は脂質小滴、又は脂質粒子は、溶解した又は埋め込まれた活性成分を含むことを特徴とする請求項12に記載のシステム。

【請求項 14】

前記リポソーム流体は、生理的脂質を含むことを特徴とする請求項12又は13に記載のシステム。

40

【請求項 15】

前記リポソーム流体は、リン脂質を含むことを特徴とする請求項14に記載のシステム。

【請求項 16】

前記リポソーム流体は、レシチン、又は、レシチン及びコレステロールの混合物を含むことを特徴とする請求項14に記載のシステム。

【請求項 17】

前記流体（2）は、17%よりも少ないグリセリンを含むことを特徴とする請求項1から16のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 18】

50

前記流体（２）は、１０％よりも少ないグリセリンを含むことを特徴とする請求項１７に記載のシステム。

【請求項１９】

前記流体（２）は、１％よりも少ないグリセリンを含むことを特徴とする請求項１７に記載のシステム。

【請求項２０】

前記流体（２）は、ゲルであるか又はゲル化剤を含むことを特徴とする請求項１から６のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項２１】

前記流体（２）は、８．５％又はそれよりも少ないゲル化剤を含有することを特徴とする請求項２０に記載のシステム。

10

【請求項２２】

前記流体（２）は、２％よりも少ないゲル化剤を含むことを特徴とする請求項２０に記載のシステム。

【請求項２３】

前記容器（３）が、前記流体（２）を閉じ込める可変、又は圧壊可能、又は圧縮性の容積（４）を含むことを特徴とする請求項１から２２のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項２４】

前記容器（３）は、前記流体（２）を閉じ込める圧壊可能容積（４）としての圧壊可能バッグを含むことを特徴とする請求項２３に記載のシステム。

20

【請求項２５】

前記容器（３）は、前記流体（２）を直接に受け入れるための空間又は該流体（２）を閉じ込める前記可変又は圧縮性の容積（４）を形成する剛性ケーシング（２０）とそこで移動可能な流体ピストン（２８）とを含むことを特徴とする請求項２３に記載のシステム。

【請求項２６】

前記システムが、前記容器（３）内の前記流体（２）を加圧する手段、又は前記流体（２）を閉じ込める前記可変、又は圧壊可能、又は圧縮性の容積（４）に圧力を印加する手段を含むことを特徴とする請求項２３から２５のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項２７】

前記手段は、前記容器からの流体（２）の引き出し中に該流体（２）を（周囲圧に加えて）５０００から 3×10^5 パスカルまで（０．０５から３ｂａｒまで）の圧力で加圧し、又は５０００から 3×10^5 パスカルまで（０．０５から３ｂａｒまで）の圧力を印加することができることを特徴とする請求項２６に記載のシステム。

30

【請求項２８】

前記手段は、前記流体（２）を（周囲圧に加えて）２００００から 10^5 パスカルまで、又は 10^5 から 2×10^5 パスカルまで（０．２～１ｂａｒ又は１～２ｂａｒ）の圧力で加圧することができることを特徴とする請求項２６に記載のシステム。

【請求項２９】

前記可変又は圧壊可能又は圧縮性の容積（４）に圧力を印加する前記手段は、前記流体（２）の引き出し中に前記容器（３）の流体出口の方向に及び／又は流体入口の方向に前記ネプライザ（１）の中に該圧力を印加するように構成されることを特徴とする請求項２６から２８のいずれか一項に記載のシステム。

40

【請求項３０】

前記手段は、前記容器（３）内の前記流体（２）を加圧して該容器（３）から該流体（２）を用量単位で引き出すのを支援するために該容器（３）に関連付けられた空気ポンプ（３０）によって形成される又はそれを含むことを特徴とする請求項２６から２８のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項３１】

前記ネプライザ（１）の使用中に、前記空気ポンプ（３０）及び前記流体ポンプ（５）は、交互に加圧することを特徴とする請求項３０に記載のシステム。

50

【請求項 3 2】

前記空気ポンプ (3 0) は、前記ネブライザ (1) を引張又は装填する時に空気を加圧し、前記流体ポンプ (5) は、流体 (2) の前記用量を分配又は噴霧する時に流体 (2) の用量を加圧することを特徴とする請求項 3 1 に記載のシステム。

【請求項 3 3】

前記空気ポンプ (3 0) は、前記ネブライザ (1) のハウジング (1 b) 内の前記容器 (3) の相対移動によって作動されることを特徴とする請求項 3 0 又は 3 2 に記載のシステム。

【請求項 3 4】

前記容器 (3) は、流体 (2) の用量を引き出す時及び / 又は該流体 (2) の用量を加圧又は分配する時に前記ネブライザ (1) 内でストローク状に移動可能であることを特徴とする請求項 3 3 に記載のシステム。

10

【請求項 3 5】

前記空気ポンプ (3 0) は、前記容器 (3) から前記流体 (2) を用量単位で引き出すのを支援するために空気をポンピングするためのピストン / シリンダ配置を含む又は形成することを特徴とする請求項 3 0 から 3 4 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 3 6】

前記容器 (3) は、前記空気ポンプ (3 0) のポンプピストン (3 1) を駆動する又は形成することを特徴とする請求項 3 0 から 3 5 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 3 7】

前記ポンプピストン (3 1) は、ハウジング部分 (1 8)、又は関連のシリンダ (3 2)、又はインサート (3 3) の中で移動可能であることを特徴とする請求項 3 6 に記載のシステム。

20

【請求項 3 8】

前記ネブライザ (1) 又は空気ポンプ (3 0) は、該空気ポンプ (3 0) 又はそのポンプチャンバ (3 9) 内のいずれの圧力不足も防止する入口弁 (4 4) を含むことを特徴とする請求項 3 0 から 3 7 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 3 9】

前記ネブライザ (1) は、手持ち式デバイス及び / 又は可搬デバイスであることを特徴とする請求項 1 から 3 8 のいずれか一項に記載のシステム。

30

【請求項 4 0】

前記流体 (2) は、少なくとも 2 つの成分から作製 / 生成され、前記容器 (3) は、該少なくとも 2 つの成分のうちの 1 つを各々が閉じ込める少なくとも 2 つのチャンバ / 内側容積を含み、該流体 (2) は、該容器 (3) 内で該 2 つの成分を組み合わせる / 混合することによって作製 / 生成されることを特徴とする請求項 1 から 3 9 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 4 1】

前記少なくとも 2 つの成分は、容器 (3) 内の前記少なくとも 2 つのチャンバ / 内側容積内に貯蔵され、各チャンバ / 内側容積が、該少なくとも 2 つの成分のうちの 1 つを閉じ込め、前記少なくとも 2 つのチャンバ / 内側容積は、(最初に) 流体分離され、

40

前記チャンバ / 内側容積は、前記成分のうちの少なくとも 1 つが他方の中に / 他のチャンバのうちの 1 つの中に少なくとも部分的に移送され、それによって該少なくとも 2 つの成分が前記流体 (2) を作製する / 生成する / 発生させるために混合される / 組み合わせられるように流体接続可能である、

ことを特徴とする請求項 4 0 に記載のシステム。

【請求項 4 2】

前記流体は、該流体 (2) を噴霧するために前記容器 (3) が前記ネブライザ (1) に流体接続される前に作製可能 / 発生可能 / 生成可能であることを特徴とする請求項 4 0 又は 4 1 に記載のシステム。

【請求項 4 3】

50

前記チャンバは、前記ネブライザ（１）で前記容器（３）から流体（２）を噴霧するわずかに前に流体接続可能であることを特徴とする請求項 4 0 から 4 2 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 4 4】

前記流体（２）は、リポソーム流体であることを特徴とする請求項 4 0 から 4 3 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 4 5】

前記リポソーム流体は、レシチン又はジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）を含む少なくとも第 1 の成分及び液体を含む第 2 の成分から生成されることを特徴とする請求項 4 4 に記載のシステム。

【請求項 4 6】

前記液体は、水溶液であることを特徴とする請求項 4 5 に記載のシステム。

【請求項 4 7】

前記リポソーム流体は、少なくとも、貯蔵中に固体である第 1 の成分及び液体である第 2 の成分から生成されることを特徴とする請求項 4 4 から 4 6 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 4 8】

前記第 1 の成分は、粉末の形態及び／又はフリーズドライ又は凍結乾燥された粒子の形態であることを特徴とする請求項 4 7 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、請求項 1 の前文に記載のネブライザ及び容器を含むシステムと請求項 2 9 の前文に記載の方法とに関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

ネブライザは、様々な治療分野において、例えば、皮膚上又は眼の中に流体をスプレーするため、又は吸入器の形態で吸入可能なエアロゾルを発生させるために用いられる。スプレーの発生に向けた推進剤を含むネブライザ（例えば吸入器の場合のいわゆる M D I ）以外に、スプレーを発生させるための機械的ネブライザが存在する。皮膚上にスプレーするための機械的ネブライザは、流体を収容する容器に取り付けられたいわゆるフィンガーポンプを一般的に含む。

【0 0 0 3】

米国特許第 5 1 5 2 4 3 5 号は、一定量の点眼液を眼の表面上に送達するためのフィンガーポンプシステムを開示している。この分配ポンプは、内部にノズル部材が配置されたプッシュボタンアクチュエータと、プッシュボタンを受け入れ、アクチュエータの下方進行を選択的に制限するための制御リングを有するキャップ部材と、キャップ部材内に係入され、計量点眼液量（提示されている例では 0 . 0 5 m l ）を加圧するためのプッシュボタンアクチュエータと連通状態にあるポンプチャンバとを基本的に含む。流体流は、2 . 7 5 ~ 6 . 8 0 m m H g の衝撃圧で送出され、それによって流体流が眼の表面と優しく接触するのが確実になる。眼科投与に関してのフィンガーポンプの欠点は、これらのポンプが、完全な一用量に対して、更に設計されたサイズ及び速度の吐出小滴を得るためにユーザが完全に押下し切ることを頼りとしている点である。また、スプレーノズルは押下されると下方に移動し、従ってスプレーの発生中にその方向を定めるのが困難である。

【0 0 0 4】

国際公開第 1 9 9 8 / 0 1 2 5 1 1 号は、患者の眼の表面に流体を投与するためのデバイスを開示しており、この場合、流体（特に眼を洗浄する又は鎮静させるための液体）は、穴（これは、ネブライザハウジング内で不動であるノズル発生中に固定される）からミストとして放出される。このデバイスは、第 1 の弁を介して装薬チャンバに流体接続された貯蔵チャンバと、付勢手段（バネ）に対するピストンのプライミングによって流体

10

20

30

40

50

用量を装薬チャンバに入れるピストンとを含む。用量を分配する時に、付勢手段は、ピストンをプライミング位置から移動させて流体を装薬チャンバから霧化手段の中に流し込む。示されている例では、霧化手段は、0.1 mmの開孔を有する渦流チャンバを含み、デバイスは、10 ~ 15 μm の直径の小滴で2 ~ 3秒以内に250 μl の用量容積を送出する(4 barの内圧を用いて)。

【0005】

国際公開第03/002045号は、特殊接眼部を含む、角膜又は眼の結合組織の上に液体を投与するためのネブライザを開示している。このネブライザは、噴霧過程に必要とされるエネルギーを供給するためのエネルギー蓄積器を有し、0.00005ニュートンよりも小さい力に相当する運動量を有するエアロゾル雲であるエアロゾル小滴のソフトミスト

10

【0006】

もう1つの治療分野は鼻腔に関係し、すなわち、鼻の中への付着に向けた小滴を発生させるための様々なスプレーデバイス、一般的に、例えば感冒薬の投与に向けたフィンガーポンプシステムが存在する。しかし、鼻への感冒薬又は保湿剤の投与ほどには目立たない幾つかの鼻投与が存在し、すなわち、米国特許出願第2017/0224718号は、患者の体内における嗅覚誘発応答を防止又は治療するための方法を開示しており、この方法によると、水性キャリアを含み、更に粘性剤を含み(組成物中に2.5重量%から約15重量%までの範囲内で)、ある閾値量のせん断応力を受けた時に半固体形態(「粘性ゲル」)から液体形態へと変化し、この量のせん断応力の排除時に半固体状態に戻るように構成されたチキソトロピック組成物が鼻腔に投与される(特に、鼻腔の少なくとも一部分の範囲内に被覆層を形成するために「スプレー」される)。この開示の方法によると、チキソトロピック組成物は、標準の鼻スプレー投与器(特に、容積移送式ポンプピストンを有するもの)又は圧搾式スプレー投与によってスプレーすることができ、この場合、印加力(ポンプ手技によって誘発されるせん断応力又は可撓性容器を圧搾することによって印加される力のどちらか)は、組成物の少なくとも一部分を、投与器の出口を通して放出することができる液体形態へと変化させるのに十分なものである。チキソトロピック組成物のかなりの部分を半固体形態に維持することは、細菌の増殖を抑制することに関して利点を有する。

20

【0007】

国際公開第2009/047173号は、医療エアロゾル療法に向けて薬剤を噴霧するためのネブライザを開示しており、特に、吸入器の中に挿入された容器からチオトロピウム塩の推進剤非含有溶液を投薬するための吸入器を開示している。いわゆるソフトミスト吸入器(SMI)であるネブライザは、パネによって付勢される圧力発生器を含む。ネブライザのノズルは、互いに接合された2つのプレートを含み、そのうちの少なくとも一方が微細構造化され、これらの微細構造は微細濾過フィルタを形成し、2つの出口チャネルが、2つの衝突する溶液噴流を発生させるために2 ~ 10ミクロン幅を有する2つのノズル開口部を生じる。ノズル開口部の小ささは、高い流れ抵抗を生じる。

30

【0008】

容器は、剛性外側ケーシングと多様な溶液用量を収容するバッグとを含む。容器又はそのケーシングは、溶液を引き出す時に圧壊することができるように通気される。容器は、国際公開第96/06011号又は国際公開第00/49988号に説明されているように構成することができる。

40

【0009】

国際公開第2010/094305号は、液体(特に水性又はエタノール性の溶液)を噴霧するためのネブライザを開示している。ネブライザの中には容器を挿入することができる。容器は、剛性外側ケーシングと多様な用量の液体を閉じ込める圧壊可能バッグとを含む。バッグから液体を引き出す時のバッグ内の蒸気又はガスバブルのいずれの望ましくない形成も回避するために、容器は、ケーシング内のガス圧によって加圧されてバッグの圧壊及び液体の引き出しを容易にすることができる。しかし、この加圧は、容器とネブラ

50

イザの圧力発生器又は流体ポンプとの間に追加の弁が設けられる場合であっても非使用時の容器からの望ましくない漏出に至る場合がある。更に、加圧は、液体引き出し中のガス容積の有意な増加に起因して有意に変化し、従って、液体のそれぞれの引き出し用量の有意な変動をもたらす場合がある。

【 0 0 1 0 】

国際公開第 2 0 1 6 / 0 1 2 1 0 2 号は、ネブライザ内に薬物の溶液又は懸濁液を貯蔵するためのカートリッジを開示している。カートリッジは、多様な用量の液体を収容し、かつネブライザの中に挿入することができる。カートリッジは、剛性外側ケーシングと、圧壊可能バッグ又は移動可能ストッパのいずれかとを含む。ネブライザは、バッグを圧壊するか、又はストッパを移動するか、又はカートリッジ内の液体を加圧することを支援する機構を更に含み、液体は、基本的に、空気圧を印加することによる液体の引き出し中にのみ加圧される。一実施形態では、カートリッジは、空気を加圧するためのポンプピストンとポンプピストンを戻すための伸縮バネとを含み、ポンプピストンは、ネブライザのハウジング部分によって形成された作動要素によって作動され、カートリッジの底面内の開口部を通して係合する。別の実施形態では、カートリッジは、ポンプピストンが係入するシリンダを形成するケーシングを含み、ポンプピストンは、ネブライザのハウジング部分と接続される。ネブライザのポンプピストンとカートリッジシリンダとの正確な整合、又は作動要素とカートリッジの底面内の開口部との正確な整合が必要とされ、カートリッジの挿入は問題をはらむ場合がある。更に、空気圧及び従って加圧は、液体容積が低減する時にシリンダ内の空気容積の有意な増加に起因して有意に変化する場合がある。

【 0 0 1 1 】

容器内の空気容積を増加させることへの加圧のこの依存性も、国際公開第 2 0 1 7 / 1 2 9 4 7 7 号に開示されているネブライザに関する特徴であり、ネブライザは、液体ポンプが液体を圧壊可能バッグから容器の中に引き出すのを支援するために容器内の液体を一時的に加圧するためのペローズによって形成された空気ポンプを含む。

【 0 0 1 2 】

国際公開第 9 9 / 0 0 7 3 4 0 号及び米国特許出願第 2 0 0 3 / 0 0 6 4 0 3 2 号は、国際公開第 9 7 / 1 2 6 8 7 号に開示されている推進剤ガスを用いない機械的ネブライザ（国際公開第 2 0 0 9 / 0 4 7 1 7 3 号に開示されているネブライザの先行機）と併用される時に吸入可能エアロゾルを生成するための生物活性高分子（例として特にインスリンが説明されている）を含有する水性エアロゾル調剤を開示している。発生させたスプレーの吸入可能分量が許容範囲内にあるためにはそのようなエアロゾル調剤の動粘性が 1.6×10^{-6} を超えてはならず、すなわち、そのような S M I を用いる噴霧に向けた調剤の動粘性は、水の粘性（5 で 1 . 5 センチポアズ又は 2 0 で 1 . 0 センチポアズ）よりもそれ程高くはないという指摘がある。溶液の粘性を低減するために薬剤溶液にエタノールを添加することが提案されており、この場合、水性製剤中のエタノールの量は、5 0 % までとすることができる。

【 0 0 1 3 】

実際に、国際公開第 2 0 0 9 / 0 4 7 1 7 3 号に開示されているものと類似の S M I を用いた簡易試験によって、水の粘性を永続的にかなり上回る動粘性を有する液体をスプレーするにはこれらの S M I を用いることができないことが明らかになった。これは、マイクロ構造ノズルを通して液体を押圧するのに必要とされる大きいエネルギーに起因する。被験 S M I（Boehringer Ingelheim によって供給されている「Respi mat（登録商標）」型）内のエネルギーは、4 5 N の平均力を有するバネによって供給され（3 0 N から 1 2 0 N までの範囲にわたる平均力を有する他のバネの使用も可能である）、水性薬物溶液、すなわち、室温で 1 センチポアズに近い動粘性を有する溶液を噴霧することに向けて設計されたデバイスがもたらされる。

【 0 0 1 4 】

Respi mat（登録商標）型の S M I 内における霧化の方法は、2 つの液体噴流が衝突して液膜を形成し、更にそれが液系の形成によって小滴へと分裂する二噴流衝突器で

ある。噴流の速度及び直径は、膜厚、従って小滴サイズを決定する。吸入の目的では、これらの小滴は、5ミクロン(μm、マイクロメートル)に近く、かつそれを下回らなければならない。ノズル射出チャンネルは、一般的に5ミクロンから15ミクロンまでの水力直径を有する。

【0015】

いずれかの所与の流量に必要とされるエネルギー又は圧力は動粘性に比例する。同じ所要スプレー時間において同じ流量又は同じ送出用量に対して薬物の動粘性が2倍になった場合には、システム内の圧力を2倍にする必要がある(特に、圧力は、バネ力を強めることによって高められる)。例えば、油は、10センチポアズ及びそれを上回る動粘性を有する傾向があることから、Respimat(登録商標)を用いては全くスプレーすることができない。SMIを用いて例えばシリコン油(55センチポアズの粘性を有する)を試験した時に(簡易試験で)、ノズルから小滴が放出されなかった(油はノズル開口部において湧き出るだけである)。

10

【0016】

一般的に、薬液、特に水溶液を噴霧することは、特に肺疾患を治療する場合に患者に薬剤を投薬する確立された手順である。しかし、新しい薬物候補の大部分が低い水溶性しか有さず、従ってネブライザを用いる吸入療法に向けた候補として通常は考えられない。

【0017】

低い水溶性(そうでない場合には、例えば幾つかの小さい分子実体の場合のように良好な浸透性によって補償される)は、多くの場合、それぞれの薬物が低い生物学的利用能しか持たないことを意味する。経口投薬又は経静脈投薬では、幾つかの薬物に関して、低い毒性しか伴わずに高い薬物濃度を実現するためにナノ微粒子製剤が開発されてきた(J. Junghanns及びR. Muller著「Nanocrystal technology, drug delivery及びclinical applications(ナノ結晶技術、薬物送達、及び臨床応用)」、International Journal of Nanomedicine、2008年、3(3)、295~309ページ)。生物学的利用能を求めて、水中又は水性溶液中に薬物結晶の懸濁液が形成される。懸濁液を扱う時には、分散粒子の安定化(すなわち、粒子の成長又は凝集の防止、又は沈降の防止など)及び変化する流れ特性(とりわけ粘性の増加)に関する問題が浮上する。これらの問題に起因して、通常、薬物懸濁液は、噴霧に適すると考えられることにはならず、特に、粒子凝塊によって閉塞される恐れがある小さいチャンネル構造を用いる場合にそうである。

20

30

【0018】

従って、懸濁液の噴霧に関しては数少ない実験しか公知ではない。1つの研究が、C. Jacobs及びR. Muller著の論文「Production及びCharacterization of a Budesonide Nanosuspension for Pulmonary Administration(経肺投薬に向けたブデソニドのナノ懸濁液の生成及び特性評価)」、Pharmaceutical Research、第19巻、第2号、2002年2月、189~194ページに説明されている。この論文には、市販のネブライザ(液薬を定常流として数分にわたって噴霧するために空気流を発生させるコンプレッサを含む卓上機器であるPari Inhalierboy)によって噴霧された水溶液(界面活性剤を含む)中のわずか1%のブデソニド(喘息療法において使用されるコルチコステロイド)の懸濁液が説明されている。

40

【0019】

米国特許出願第2012067343号は、いわゆる次世代ネブライザによるグルココルチコステロイドの投薬に向けた薬物製剤を開示しており、この場合、これらの製剤は、約1ミクロンから約3ミクロンまでのサイズ範囲内にある薬物粒子の水性の分散液又は懸濁液である(例証的な製剤は、0.2mg/mlのブデソニド濃度を有するブデソニド製剤である)。これらの次世代ネブライザは、多くの開孔又は細孔を含むメッシュ又は膜を使用し、薬物製剤は、圧電的又は電気機械的なポンピングによってメッシュ又は膜の開孔

50

を通して押圧され、又はこれに代えてメッシュ開孔に近い直径（１ミクロンと８ミクロンの間）を有する複数の液体フィラメントを発生させるためにメッシュが製剤プールを通して往復するように振動される。これらの次世代ネブライザに関する所与の例は、AradigmのAerX及びEssence、PARIのeFlow、Odom、又はTPPのTouchSpray、RespironicsのIneb及びMyneb、エアロゾル発生器であるOmronのMicroAirシリーズ及びAeogenのAeronebシリーズであり、これらの全ては、噴霧時間（最長で数分間続く）中に使用されることになる（これらのエアロゾル発生器は、エアロゾルの定常流を発生させ、特徴的なパフを発生させない）。

【先行技術文献】

10

【特許文献】

【0020】

【文献】米国特許第5152435号

【文献】国際公開第1998/012511号

【文献】国際公開第03/002045号

【文献】米国特許出願第2017/0224718号

【文献】国際公開第2009/047173号

【文献】国際公開第96/06011号

【文献】国際公開第00/49988号

【文献】国際公開第2010/094305号

20

【文献】国際公開第2016/012102号

【文献】国際公開第2017/129477号

【文献】国際公開第99/007340号

【文献】米国特許出願第2003/0064032号

【文献】国際公開第97/12687号

【文献】米国特許出願第2012067343号

【文献】国際公開第2012/162305号

【文献】国際公開第94/07607A1号

【文献】国際公開第99/16530号

【文献】国際公開第05/000476号

30

【文献】国際公開第07/101557号

【文献】国際公開第08/138936号

【文献】国際公開第2012/007315号

【文献】国際公開第97/39831号

【文献】国際公開第00/23037号

【文献】国際公開第2004/024340号

【文献】国際公開第2009/115200号

【文献】欧州特許出願公開第2614848号

【非特許文献】

【0021】

40

【文献】J. Junghanns及びR. Muller著「Nanocrystal technology, drug delivery及びclinical applications（ナノ結晶技術、薬物送達、及び臨床応用）」、International Journal of Nanomedicine、2008年、3（3）、295～309ページ

【文献】C. Jacobs及びR. Muller著論文「Production及びCharacterization of a Budesonide Nanosuspension for Pulmonary Administration（経肺投薬に向けたブデソニドのナノ懸濁液の生成及び特性評価）」、Pharmaceutical Research、第19巻、第2号、2002年2月、189～194ページ

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0022】

本発明の目的は、水及び水溶液だけではない多種多様な流体を噴霧するのに適する方法及び／又はネブライザ及び容器の好ましくは手持ち式及び／又は可搬のシステムを提供することである。

【0023】

特に、本発明の目的は、特に構造化流体及び／又は水よりも高い粘性を有する流体／液体に関して容器からの流体の引き出しを容易にし、引き出し液体用量のサイズ／容積を一定に保つことができ（特に、容器からの用量の連続／反復引き出しに関して）及び／又は正確な計量をサポートし、及び／又は容器内の圧力不足の形成を防止することができるシステムを提供することである。

10

【0024】

流体材料は、大まかに単純流体及び構造化流体として分類される。単純流体は、純粋な物質又は溶液のような均一相からなる材料である（単純流体に関して、本発明は、特に、均一な液相からなる材料、すなわち液体を対象とする）。不混和液の乳濁液、発泡体中のガス粒子、液体中に分散した固体粒子、及び多相構造からなり、複雑な流れ挙動を示す半固体のような複数の相からなる材料を構造化流体と呼ぶ。これは、一般的に構造化流体の組成物の相互作用が構造化流体の流動挙動を左右するからである。しかし、本発明は、特に、構造化流体が液相又は液体及び固体相のみを含み、すなわち、気相を含有しない構造化流体のみであるシステムを対象とする。

20

【課題を解決するための手段】

【0025】

上述の目的は、請求項1に記載のシステム又は請求項29に記載の方法によって達成される。好ましい実施形態は、従属請求項の主題である。

【0026】

驚くべきことに、SMIを用いて／マイクロ構造化チャネル／マイクロメートル範囲内の直径を有する（好ましくは0.5～15ミクロンの間、最も好ましくは4～12ミクロンの間の水力直径を有する）チャネルを有するノズルを通して製剤を加圧する流体ポンプを含むネブライザを用いて高い動粘性を有する幾つかの製剤（被験製剤のうちの幾つかのものは数万センチポアズまでの粘性を示すことさえもあった）をスプレーすることができること、及び（用いる圧力及びチャネル径に依存して）これらのスプレーが吸入に対して適正な粒子サイズの粒子を十分に含むことが判明した。

30

【0027】

こうしてスプレー可能であることが判明することになった粘性製剤は、ニュートン流体挙動を持たない流体（すなわち非ニュートン流体）であり、この流体は、せん断速度依存又はせん断応力依存の粘性を有し、粘性は、高いせん断速度、せん断応力それぞれにおいて低下し、すなわち、せん断減粘（擬塑性）挙動を有するか、又は揺変性流体であるか、又はビンガム流体である。擬塑性材料は、応力の印加時に瞬時に流れるが、せん断減粘挙動を見せる。ビンガム流体では、流れを開始するために限界応力レベルに到達しなければならず、材料は、この限界応力の下で固体のように振る舞う。

40

【0028】

薬物は、多くの場合に水又はエタノールのようなキャリア中に溶解することができないが、そのような非ニュートン挙動を有する乳濁液又は懸濁液のような構造化流体中で調製することができることから、この振る舞いは、薬物送達において有利である。そのような懸濁液又は乳濁液をネブライザを用いてスプレーすることができる可能性は、肺に送達することができる薬物の種類を広げる。従って、本発明は、特にネブライザが吸入器であるシステムを対象とする。

【0029】

これに代えて、本発明は、特に、ネブライザが眼の角膜又は眼の結合組織に流体を投与

50

するためのデバイス、すなわち眼科投薬に向けたネブライザ／アトマイザであるシステムを対象とする。ネブライザを用いて構造化流体をスプレーすることができる可能性は、噴霧によって眼に送達することができる製剤の種類を広げる（それによって小滴又は擦り込み膏薬としての投与よりも良好な眼の中への製剤の分散及び／又は眼の表面に局所圧力が及ぼされるという理由だけでなく、小滴又は擦り込み膏薬としての投与は不快に感じることからより利便性が高く、従って投薬計画を遵守しやすい投与法がもたらされる）。

【0030】

眼科では、粘性製剤は、その長めの保持時間に起因してより良好な生物接着性をもたらすことから（水溶液のような流れやすい液体と比較して）、多くの場合に膏薬又はゲルのような粘性製剤を眼に投与することが望ましい（例えば、乾燥症候群を治療する時）。特に有利なのは、擬塑性流体の投与である。すなわち、高い粘性に起因して眼の中における接触時間が長くなるが、この流体は、瞼の移動によって及ぼされる圧力に起因してせん断減粘し、従って眼の中に十分に分散されることから眼の中にほとんど又は全く（機械的）刺激を引き起こさない。擬塑性挙動を有するそのような眼科製剤に関する例は、ヒアルロン酸を含有する製剤である。

10

【0031】

これに加えて、o/wの乳濁液又は懸濁液を眼に投薬する可能性は、低い水溶性しか持たない薬物／非水溶性薬物を眼に投薬する可能性を広げる。

【0032】

本発明によるネブライザ（特にSMI／「RespiMat（登録商標）型」ネブライザ）のノズルチャネル内のせん断力は非常に高い。せん断力は、チャネルの中央を通過して進む流体（又は液体）がチャネル壁に対して移動する時に発生する（従って、チャネルのサイズと流体の加圧に依存する流体の速度とによって定義される）。せん断速度は、移動流体の隣接層同士の間での相対運動の程度又は速度の尺度として定義される。

20

【0033】

驚くべきことに、約10000センチポアズの動粘性を有する幾つかの高粘性乳濁液をこのネブライザにおいて使用することができ、このことは、これらのマイクロ構造／ノズルチャネル内で動粘性がほぼ1センチポアズまで低減されることを示唆している。

【0034】

乳濁液は、キャリア液体中に懸濁する不混和流体の小滴を含有する流体、すなわち、第1の液体中に第2の液体が小滴として懸濁する流体である。例えば、「水中油」乳濁液（o/w乳濁液）は、水中に懸濁する油小滴を有し、その例は、ハンドクリーム及び牛乳を含む。水中に懸濁する油粒子中に更に水粒子が懸濁する「水中油中水」乳濁液（w/o/w乳濁液）も存在する。安定した乳濁液中に場合によっては数十種の異なる液体が互いに混合されたボディローションのような更に複雑な乳濁液は、あらゆる数の液体種類を用いて作り出すことができる。多くの場合に極性液体及び無極性液体のような2つの不混和液を分散させるには乳化剤（＝界面活性剤＝表面活性剤）が必要とされることから、ほとんどの合成乳濁液は乳化剤を更に含むことになる。乳濁液中では、界面活性剤は主に不混和液の界面上に見られることになり、界面張力を低下させ、従って界面エネルギーを低下させて乳濁液の安定性を高める。

30

40

【0035】

一般的に、乳濁液は熱力学的に不安定となり（分散小滴は、一緒に流れて表面エネルギー＝表面積と表面張力の積を低減しようとする）、表面活性剤の添加によって安定化される。表面活性剤は、イオン性又は非イオン性の安定剤（又はこれら両方の組み合わせ）とすることができる。

【0036】

いわゆるマイクロ乳濁液は、表面張力／界面張力を低減する（ほぼゼロに下がるまで）テンシド／界面活性剤を含むことから熱力学的に安定である。それに加えて、乳濁液は、両方の相の密度を一致させること、粘性の増加、又は小滴サイズの低減によって動力学的に安定化させることができる。

50

【 0 0 3 7 】

多くの乳濁液は、高いせん断力の下で粘性を変化させる。すなわち、一般的に、濃縮乳濁液の粘性はせん断速度の関数であり、せん断速度の増加に伴って減少し、せん断速度が更に増加すると漸近線に近づく。広い範囲にわたって、せん断応力とせん断速度の間の関係は線形である。

【 0 0 3 8 】

特に、本発明によるシステムでは、噴霧に向けて低い（すなわち 1 . 6 センチポアズを超えない）粘性を有するキャリア液体（水又はエタノールのような）を含む乳濁液が使用される。少なくともそれぞれの油をこのシステムのネブライザを用いてスプレーすることができなかった時には、「油中水」型の被験乳濁液をこのネブライザを用いてスプレーすることができなかった。

10

【 0 0 3 9 】

これは、取り得るせん断速度依存性の限界についての以下の考え方によって裏付けられる。すなわち、粘性がせん断速度に依存しないキャリア液体に基づく乳濁液及び懸濁液に関して圧力依存性が存在する時には、キャリア流体の粘性を下回る値まで構造化流体の粘性を低減することができないことが予測されることになる。

【 0 0 4 0 】

従って、流体 / 乳濁液は、基準粘性 / せん断速度非依存粘性を増加させる成分を好ましくは含まない又は少ない分量しか含まず、すなわち、好ましくは、基準粘性は主にキャリア液体によって決定される。この分量の許容量は、基準粘性に対する当該成分の（個々の）効果 / キャリア液体との当該成分の（個々の）相互作用に依存する。（「許容量」は、一般的に、主に典型的な実験室条件、すなわち室温でのデータ粘性を考察する場合に当該異相に関して 1 . 6 センチポアズを上回る基準粘性を生じないような量である。）

20

【 0 0 4 1 】

基準粘性を増加させるそのような成分は、皮膚を保湿するように機能し、更にローションの調製において増粘目的でも使用される湿潤剤（例えばハンドローション中に使用される）であるグリセリンであることが判明した。特に、本発明によるシステムを用いて噴霧されることになる流体は、15%よりも少ないグリセリン（水の基準粘性を 1 . 65 センチポアズまで増加させる）、特に 10%よりも少ないグリセリン、又は最も好ましくは 1%よりも少ないグリセリンしか含まない、又は全くグリセリンを含まない。

30

【 0 0 4 2 】

グリセリンを含有しない市販で入手可能な様々なボディローションに対する簡易試験が、少なくとも 30% から 50% までの水及び / 又はエタノールで希釈された場合に本発明のシステムのネブライザを用いてスプレー可能であることを証明した。好ましくは、乳濁液は 30% よりも多くの油を含有しない。（例えば、典型的なボディローションは 5% の油を含有する。）

【 0 0 4 3 】

懸濁液は、キャリア液体中に懸濁される不可溶性材料（又は低い可溶性の材料）の粒子を含有し、すなわち、それらは、乳濁液と類似であるが、キャリア流体中に分散された液体小滴の代わりに固体粒子を含有する。複数の実験が、100 センチポアズの動粘性の懸濁液を本発明によるシステムにおいてスプレーすることができることを示している。特に、低い粘性（すなわち 1 . 6 センチポアズを超えない）を有するキャリア液体（水又はエタノールのような）を含む懸濁液は、本発明によるシステムを用いた噴霧に用いられる。

40

【 0 0 4 4 】

好ましくは、本発明に従って噴霧されることになる懸濁液は、いわゆるナノ懸濁液であり、すなわち、この流体中に含有される粒子は、少なくとも 1 つの方向に 1 ミクロンよりも小さい（少なくともこれらの粒子の大部分に関して）。医療用途では、これらのナノ粒子は、粉碎工程において粗結晶から生成される。粉碎条件と粉碎時間に依存して、粒子サイズの分布に関して様々な範囲（例えば 0 . 1 μm から 0 . 5 μm まで）を発生させることができる。懸濁液中では、粒子は、通常はコロイド分散で安定化され（これらの粒子は

50

、キャリア液体中で一般的に低い可溶性しか持たない)、粒子懸濁液を安定化するために界面活性剤を使用することができる(乳濁液における安定化と非常に似ているが、特定の界面活性剤又はポリマー安定剤の使用によって粒子の湿潤性のような表面特質を改変することができ、例えばペプタイザーの添加がコロイド懸濁液の凝固を防止する役割を果たすことができるという追加の態様を有する。)

【0045】

従来の懸濁液及び乳濁液とは別に、類似の流動挙動を示すことができる別の流体群、すなわち、特に、リポソームを含有する水性製剤、脂質小滴を含有する水性製剤(脂質の単層が液体脂質核を封入するナノ乳濁液)、又は脂質ナノ粒子を含有する水性製剤(脂質の単層が固体脂質核を封入する)であるリポソーム流体が存在する(すなわち、リポソーム流体は、乳濁液、懸濁液、又は固体脂質と液体脂質とで構成される核の場合にはこれらの両方とすることもできる)。リポソームは、水性核を封入する脂質層によって形成された粒子又は小滴である(そのようなリポソームを含有する製剤は、ある種のw/o/w乳濁液であると言えることができると考えられる)。

10

【0046】

治療用途では、リポソーム、脂質小滴、又は脂質粒子の核は、溶解(ノ埋め込み)薬物/(薬理)活性成分を含むことができ、すなわち、ナノ懸濁液の場合と同様に、脂質の小滴又は粒子の核に薬物を充填することができる。リポソーム流体又はナノ懸濁液を使用することは、様々な更に別の治療の道筋、すなわち、蛋白質、高分子のカプセル化、局所薬物吸収/受動的及び能動的な薬物標的化、持続性/被制御薬物送達の可能性などをもたらす。特に、リポソーム流体は、人体内にも例えば肺界面活性剤として同様に見られるリン脂質のような生理的脂質を含む。一般的に、リポソームは、卵又は大豆から取得されるレシチンから生成される。レシチンの代替物は、肺界面活性剤の一部であり、従って人体内に自然に生成される物質であるジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)である。治療用途に向けた(例えば吸入に向けた)リポソーム流体は、例えば、キャリア液体としての水と、親水性又は親油性の活性成分と、リン脂質と、緩衝液と、防腐剤とを含むことができる。

20

【0047】

眼科では、リポソーム流体(添加薬物を伴わない場合であっても)の投与は、(例えば)涙液蒸発亢進型ドライアイ(EDE)症状を治療する時に特に興味深い。EDEは、ドライアイ症例のおよそ80パーセントを占め、その原因は、通常は水層/水性層に対するシールとしての機能を果たし、この層が蒸発するのを防止する涙膜の脂質層の欠乏又は不安定性である(涙膜の第3の層が、水と眼の表面との接触を確実にする)。EDE症状を治療するための例証的な流体は、大豆レシチン(水中に分散された)と、流体中に微小球形のリポソームベシクルを形成するリン脂質とを含有する。大豆レシチンは、その双極性に起因して眼の水層と油層とが協働することを可能にする乳化剤である(リン脂質は、水和及び温度に依存してリポソーム、二層膜、ミセル、又はラメラ構造のいずれかを形成することができる)。リポソーム製剤は二様に機能する。すなわち、含有される水が、眼の水性層に継ぎ足され(すなわち眼を加湿する)、眼へのリン脂質の送達、脂質層を修復するのを補助し、それによってEDEを引き起こす脂質の不安定性に対処する。

30

40

【0048】

本発明の一態様により、流体を噴霧するためのネブライザと、流体、特に多様な用量の流体を収容する容器とを含むシステムが提供され、ネブライザは、容器から流体の用量を引き出し、3ミクロンから20ミクロンまで、特に4ミクロンから12ミクロンまで、最も好ましくは5ミクロンから8ミクロンまでの範囲内の水力直径を有する少なくとも1つのチャンネル、好ましくは少なくとも2つのチャンネルを有するノズルを通してそれぞれの用量を5MPaから250MPaまで、特に10MPaから50MPaまでの動作圧で加圧するための流体ポンプを含み、流体は、1.7センチポアズよりも高く(又は2センチポアズよりも高く)、好ましくは10センチポアズよりも高い(及び/又は特に30000センチポアズまでである)静止粘性を有し(室温で)、更にせん断減粘挙動を有する(

50

すなわち、流体の粘性は、高いせん断速度では低下する)。特に、ノズルは、マイクロ構造化構成要素によって形成され、好ましくは、少なくとも2つのノズルチャネルが、衝突する流体噴流を発生させる。好ましくは、せん断減粘挙動は、 1000 毎秒 (1000 s^{-1}) までのせん断速度に対して流体の粘性が 200 センチポアズ又はそれよりも低く低減されるようなものである。好ましくは、 $\eta_0 > 160$ センチポアズの静止粘性を有する流体では、せん断減粘挙動は、せん断速度が 1000 s^{-1} まで増加した時に粘性が静止粘性値 η_0 から粘性値 η_s まで低下するようなものであり、この場合、 η_s は、 $\eta_0 \times 10^{-x}$ よりも小さい (すなわち、 x が少なくとも2という数値又は2よりも大きい数値である時に 10^{-x} 倍低下する)。

【0049】

10

特に、本発明は、流体を噴霧するためのネブライザと、好ましくは、特に、圧壊可能バッグ、移動可能流体ピストン、又は圧縮性内腔又は内腔を形成する内側容器を含むいずれかの他の構成によって形成又は制限された可変、圧壊可能、又は圧縮性の容積の中に流体を収容する薬剤容器とに関する。[1つのタイプの実施形態では、容器は、内側容器 (これは、可撓性/圧壊可能であり、好ましくは、圧壊可能バッグ又はホイル構成などの形態にある) と、ケーシングのような周囲のより剛性の構造とを含み、もう1つのタイプの実施形態では、容器は、剛性構造又はケーシングと、液体のための可変又は圧壊可能容積を形成するためにケーシング内で移動可能な流体ピストンとを含む。]

【0050】

好ましくは、ネブライザは、容器を挿入するために切り離す又は開口することができるハウジング部分を含む。ネブライザは、容器から流体 (特に計量用量の流体) を引き出すための及び/又は流体の用量を特に流体を加圧するための推進剤を使用することなく分配するための流体ポンプ又は圧力発生器を含む。特に、容器は、多様な用量の流体を収容する。

20

【0051】

本発明の追加の態様により、ネブライザ又はその容器は、好ましくは、容器から流体を用量単位で引き出すのを支援するために容器内の流体を加圧するための空気ポンプを含む。好ましくは、特にネブライザ又は空気ポンプが供給する又は発生させる圧力パルスは、ネブライザの引張及び/又は容器からの流体の引き出しの開始時及び/又は最中に可変容積又は容器内の流体に対して作用する。

30

【0052】

特に粘性流体では、容器のこの加圧は、せん断力が最終的に流体に影響を与えるノズルに流体が到達するようにネブライザ内に流体を拡散させるのを支援する。

【0053】

好ましくは、空気ポンプは、容器及び/又は容器内の流体を一時的にのみ、特に、ネブライザがコック、引張、又は装填される (すなわち、液体の用量を噴霧するための準備が行われる) 時及び/又は液体が容器から引き出される時にのみ加圧する。すなわち、容器からの流体のいずれの望ましくない漏出も防止される又は少なくとも最小にすることができ、及び/又は容器とネブライザの流体ポンプ又は圧力発生器との間のいずれの (追加の) 弁も回避することができる。これは、単純構成を可能にする。

40

【0054】

更に、容器内の流体の一時的加圧は、流体/容器内のいずれのガスバブルの形成又は成長も防止することができる。これは、正確な計量をサポートし、及び/又は容器に最初に与えられる流体の全容積の最小化又は低減を可能にする。

【0055】

好ましくは、空気ポンプは、容器から流体を用量単位で引き出すのを支援するために容器内の空気を一時的に加圧するためのピストン/シリンダ配置を含む又は形成する。これは、空気ポンプの非常に単純な構成を可能にする。

【0056】

任意的に、ネブライザ又は空気ポンプは、容器内に空気をポンピングするために容器に

50

よって駆動されるポンプピストンを含む。これは、非常に単純な構成及び／又は公知の容器の使用を可能にする。

【 0 0 5 7 】

代替実施形態により、容器は、容器の中に空気をポンピングするための空気ポンプのポンプピストンを形成することができる。これは、非常に単純な構成を可能にする。

【 0 0 5 8 】

好ましくは、ポンプピストンは、ネブライザのハウジング部分と協働し、又はハウジング部分に結合された又はそれによって保持されたシリンダ又はインサートと協働する。これは、非常に単純な構成を可能にし、かつ公知のネブライザの軽微な改造を必要とするのみである。

10

【 0 0 5 9 】

好ましくは、空気ポンプは、容器を挿入する又は置換するために切り離す又は開くことができるネブライザのハウジング部分に配置され、そこに締結され、又はそれによって形成される。

【 0 0 6 0 】

任意的に、容器は、ネブライザを引張、コック、装填する、又は容器から流体の用量を引き出す最中に及び／又は流体の用量を噴霧又は分配する最中に空気ポンプに対して移動可能である。この相対容器移動は、空気ポンプを作動させるために、及び／又は容器内の流体を一時的にのみ加圧する及び／又は空気ポンプを容器に一時的にのみ接続する（好ましくは、空気ポンプは、ネブライザの非引張又は非装填状態では容器に接続されない）ために好ましくは使用される。これは、非常に単純かつ確実な構成を可能にする。

20

【 0 0 6 1 】

任意的に、空気ポンプは、好ましくは容器の出口の反対側に及び／又は容器の通気孔を通じて容器の底部又は軸線方向端部に流体的に接続可能である。これは、非常に単純な構成又は公知のネブライザへの一体化を可能にする。

【 0 0 6 2 】

好ましくは、ネブライザ又は空気ポンプは、流体による容器の充填レベルとは関係なく周囲圧を上回る最大値へと容器内の流体に対して作用する空気圧を制限する制御弁を含む。これは、流体の正確な計量をサポート又は可能にし、及び／又は非常に高い圧力が流体に対して作用する場合に発生する可能性がある流体のいずれの望ましくない漏出も防止する。

30

【 0 0 6 3 】

好ましくは、ネブライザ又は空気ポンプは、空気ポンプ又はそのポンプチャンバ内のいずれの圧力不足も防止する入口弁を含む。これは、正確な計量をサポートし、噴霧中に容器内の流体に対して作用するいずれの負の力も防止することができる。

【 0 0 6 4 】

好ましくは、制御弁及び入口弁は、同じ弁又は弁要素によって形成される。これは、非常に単純な構成を可能にする。

【 0 0 6 5 】

本発明の別の態様（これは、前述の態様とは別個に又はそれらと組み合わせで検討することができる）により、少なくとも2つの成分から作り出された流体、特にリポソーム流体を噴霧するための方法が提供され、流体は、カートリッジとネブライザとのシステムから／を用いて噴霧され、カートリッジは、それ自体をネブライザに流体接続するためのポートを含み、更に少なくとも2つの成分のうちの1つを各々が収容する少なくとも2つのチャンバ／内側容積を含む。貯蔵状況では／カートリッジとの併用に向けてネブライザを準備する前に（特に、カートリッジとネブライザとを流体接続する前に）、少なくとも2つのチャンバは流体分離されている。特に、第1のチャンバは、脂質又は脂質を含む粉末を含有する好ましくはエタノール性の溶液を第1の成分として収容し、第2のチャンバは水性液体を第2の成分として収容し、これら2つの成分を組み合わせる／混合することによってリポソームを含有する生成物が作製／生成される。本発明の更に別の利点、特徴、

40

50

特性、及び態様は、特許請求の範囲及び図面を参照する好ましい実施形態の以下の説明から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 6 6 】

【図 1】非引張状態にある公知のネブライザの略断面である。

【図 2】引張状態にあるネブライザの図 1 と比較して 90°回転した断面図である。

【図 3】マイクロ構造の概略平面図又はネブライザ内への設置に向けてノズルを形成するマイクロ構造化構成要素を通る断面図である。

【図 4】ネブライザのための公知の容器の実施形態の概略断面図である。

【図 5 a】非引張状態にある改造ネブライザ（ネブライザの第 2 の実施形態）の概略断面図である。

10

【図 5 b】引張状態にある改造ネブライザの図 5 a と比較して 90°回転された概略断面図である。

【図 5 c】図 5 a 及び図 5 b に記載のピストン／シリンダ配置が非引張状態にある場合のネブライザの下側部分の概略断面図である。

【図 5 d】弁の好ましい構成を示す図 5 c の部分拡大図である。

【図 6】ネブライザのための容器の第 2 の実施形態の概略断面図である。

【図 7】非引張状態にある第 3 の実施形態によるネブライザの下側部分の概略断面図である。

【図 8】図 7 と類似であるが引張状態にあるネブライザの下側部分の概略断面図である。

20

【図 9】図 7 と同様に非引張状態にあるが改造弁を有するネブライザの下側部分の概略断面図である。

【図 10】作動数の関数としての圧力推移のグラフである。

【図 11】様々なレシチン濃度を有するリボソーム流体の粘性のせん断速度の関数としてのグラフである。

【図 12】25%レシチン濃度を有するリボソーム流体に対してネブライザ 1 の様々な実施形態から分配された質量の作動の回数の関数としてのグラフである。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 6 7 】

これらの図では、同一又は類似の部分に対して同じ参照番号を使用し、好ましくは、関連の説明を繰り返さない場合であっても対応する又は同等の特質及び利点をもたらす。

30

【 0 0 6 8 】

図 1 及び図 2 は、特に水性液体、特に高度に有効な医薬組成物又は薬剤などを霧化するための公知のネブライザ 1 を非引張状態（図 1）及び引張状態（図 2）で示している。ネブライザ 1 は、特に可搬吸入器として構成され、かつ好ましくは機械的にのみ及び／又は推進剤を用いずに動作する。

【 0 0 6 9 】

本発明により、驚くべきことにこのネブライザは、従来の低粘性液体又は特に水溶液を噴霧するためだけではなく、多種多様な流体 2、特に、液相（少なくとも一つの液相）を含み、1.6 センチポアズまでの基準粘性又はせん断速度依存性に起因して 1.6 又はそれを下回るセンチポアズまで低減することができる粘性を有する流体 2 を噴霧するためにも使用することができる。

40

【 0 0 7 0 】

流体 2、より具体的には医薬組成物が噴霧されると、エアロゾル 14（図 1）が形成又は分配され、それをユーザが吸息又は吸入することができる。通常、吸入は、患者が患っている病気又は疾患に依存して 1 日に少なくとも 1 回、より具体的には 1 日に数回、好ましくは、設定された間隔で行われる。

【 0 0 7 1 】

ネブライザ 1 には、流体 2 を収容する挿入可能又は交換可能容器 3 が設けられるか、又はネブライザ 1 はそれを含む。従って、容器 3 は、噴霧される流体 2 に対するリザーバを

50

形成する。

【 0 0 7 2 】

図 1 及び図 2 には容器 3 を概略的にしか示しておらず、図 4 の断面図により詳細に示している。

【 0 0 7 3 】

容器 3 は、好ましくは本質的に円筒形又はカートリッジ形であり、ネブライザ 1 が開けられると、容器 3 をその中に好ましくは下方から挿入し、必要に応じて入れ替えることができる。

【 0 0 7 4 】

好ましくは、容器 3 は、特に、例えば少なくとも 1 0 0 又は 1 5 0、及び / 又は 2 0 0 まで又はそれよりも多い投与単位又は用量を提供するのに十分であり、すなわち、少なくとも 1 0 0 回及び / 又は 2 0 0 回までのスプレー又は投与を可能にするのに十分な流体 2 又は多様な用量の活性物質を収容する。容器 3 は、好ましくは、約 0 . 5 m l から 3 0 m l まで、好ましくは 2 m l から 2 0 m l までの容積を保持する。

【 0 0 7 5 】

更に、容器 3 に収容される用量及び / 又は容器 3 に収容される流体 2 の全容積は、流体 2 又はそれぞれの薬剤に基づいて、容器 3 に基づいて、及び / 又は必要な投薬などに基づいて異なる場合がある。

【 0 0 7 6 】

好ましくは、ネブライザ 1 は、ネブライザ 1 の 1 回作動 / 使用内で / 1 回スプレー / エアゾール送出 / 分配内で 1 マイクロリットルから 8 0 マイクロリットルの流体 2 の用量、更に好ましくは、5 マイクロリットルよりも多く、1 0 マイクロリットル、又は 2 0 マイクロリットル、又は約 5 0 マイクロリットルの用量を噴霧するようになっている。

【 0 0 7 7 】

好ましくは、同じネブライザ 1 で使用することができるネブライザ 1 の総使用回数は制限される。従って、容器 3 を交換する又は置き換えることができる場合に（ネブライザ 1 又は容器 3 を保持するためにネブライザ 1 内にあるホルダ 6 は、容器 3 を解除する又は置き換えることができるように構成される）、同じネブライザで使用することができる容器 3 の個数は、例えば、合計で 3 個、4 個、5 個、又は 6 個に制限される。そのような制限についての詳細は、複数の容器を用いる連続使用に向けたネブライザを開示している国際公開第 2 0 1 2 / 1 6 2 3 0 5 号に示されており、このネブライザは、それと併用されることになる容器の総個数を制限するための機構を含む。

【 0 0 7 8 】

好ましくは、ネブライザは、ある一定の作動回数又は動作回数又は放出用量に達した又はそれを超えた時に更に別の使用を防ぐようにネブライザをロックするロックデバイス 1 2 6 を含む。特に、比較的大きい容器 3 と併用される場合には、作動回数又は動作回数は、1 つの容器 3 から分配されることになる用量に対応する。

【 0 0 7 9 】

ネブライザ 1 は、特に事前設定されて任意的に調節可能な投与量で流体 2 を搬送又は噴霧するための流体ポンプ 5（これは、圧力発生器、すなわちネブライザ 1 の送出機構の一部である）を含む。特に、流体ポンプ 5 は、好ましくは、ネブライザ 1 をコック、引張、又は装填する時に流体 2、すなわち、その用量を容器 3 又はそのバッグ / 容積 4 から引き出す又は吸引する。次いで、好ましくは、引張過程又は装填過程の後の第 2 の段階では、引き出された液体 2 又はその用量が分配、特に加圧及び / 又は噴霧される。特に、ネブライザ 1 は、装填過程又は引張過程に装填される（好ましくは引張される）エネルギー源（好ましくは、駆動バネ 7）を含み、このエネルギーは、引張過程又は装填過程にネブライザ 1 内に引き込まれた流体 2 又はその用量を噴霧するために解放される。従って、好ましいネブライザ 1 の通常使用は、装填過程と分配過程を包含する。

【 0 0 8 0 】

ネブライザ 1 又は圧力発生器 / 流体ポンプ 5 は、好ましくは、容器 3 を保持するための

10

20

30

40

50

ホルダ 6、それに結合された部分的にしか示していない駆動バネ 7、及び／又は好ましくは手動の作動又は押下に向けてボタン 8 b の形態にある又はそれを有する阻止要素 8 を含む。阻止要素 8 は、ホルダ 6 を捕捉して阻止し、ホルダ 6 を解除して駆動バネ 7 が拡張することを可能にするように手動で動作させることができる。

【 0 0 8 1 】

ネブライザ 1 又は圧力発生器／流体ポンプ 5 は、好ましくは、搬送チューブ 9 のような搬送要素、逆止弁 1 0、圧力チャンバ 1 1、及び／又は流体 2 をマウスピース 1 3 内に噴霧するためのノズル 1 2 を含む。

【 0 0 8 2 】

完全に挿入された容器 3 は、搬送要素が容器 3 又はそのバッグ 4 をネブライザ 1 又は圧力発生器／流体ポンプ 5 に流体的に接続するようにホルダ 6 を通じてネブライザ 1 内に固定又は保持される。好ましくは、搬送チューブ 9 は、容器 3 及び／又はバッグ／容積 4 の中に貫通する。

10

【 0 0 8 3 】

駆動バネ 7 が引張過程で又はコック中に軸線方向に引張されると、ホルダ 6 は、容器 3 及び搬送チューブ 9 と共に図面内の下方に移動され、流体 2 は、容器 3 から流体ポンプ 5 又はその圧力チャンバ 1 1 内に逆止弁 1 0 を通して取り込まれる又は吸い込まれる。この状態では、ホルダ 6 は、駆動バネ 7 が圧縮状態に保たれるように阻止要素 8 によって捕捉される。この時に、ネブライザ 1 はコック状態又は引張状態にある。

【 0 0 8 4 】

20

阻止要素 8 の作動又は押下（直接的か又は付属のボタン 8 b を押下するか of のいずれかによる）の後の噴霧過程でのその後の緩和中に、この時点では閉鎖している逆止弁 1 0 を有する搬送要素 9 がこの時点では押圧ラム又はピストンとして作用する駆動バネ 7 の緩和又は力によって圧力チャンバ 1 1 内でこの場合に図面内の上方に後退する時に、圧力チャンバ内 1 1 の流体 2 は、圧力下に置かれる。この圧力は、ノズル 1 2 を通して流体 2 を押圧し、この時に、流体 2 は、図 1 に示すようにエアロゾル 1 4 に霧化され、従って、分配される。

【 0 0 8 5 】

ノズル 1 2 は、好ましくはマイクロ構造化構成要素によって形成される。吸入可能エアロゾルを生成するために、ほとんどのネブライザ設計は、多くの場合に半導体作製からのリソグラフィ製造法、放電加工技法、又はレーザ穴あけ技法のようないわゆるマイクロシステム技術によって生成される極小ノズル構造を必要とする。

30

【 0 0 8 6 】

特定の実施形態において挿入に用いることができるマイクロ構造化構成要素又はノズル 1 2 を図 3 に示している。図示のノズル 1 2 は、好ましくはシリコンのマイクロ構造化プレート 1 2 a と、これらの構造を覆う好ましくはガラスで作られたカバープレート 1 2 b とで構成される。図示の実施形態では、ネブライザを用いた流体の噴霧は、好ましくは 2 つの流体噴流の高速衝突に基づき、すなわち、流体噴流は、好ましくは 2 つのノズルチャンネル 1 2 d から又は付属のノズル開口部 1 2 e から射出し、所定の角度で出会うように導かれ、衝突中に作用する力によって噴霧される。

40

【 0 0 8 7 】

好ましくは、ネブライザ 1 は、ノズル開口部 1 2 e を閉塞のない状態に保ち、それによってノズル 1 2 の動作能力を確実にするためにノズル開口部 1 2 e の上流で粒子を濾過して除去するための手段を含む。

【 0 0 8 8 】

最も好ましくは、マイクロ構造化構成要素又はノズル 1 2 は、ノズル開口部 1 2 e と微細濾過フィルタ 1 2 f との両方を含む。図示の実施形態では、ノズル 1 2 は、（流体の流れ方向に沿って見た場合に）入口開口部 1 2 g、それに続く流入領域 1 2 c、流れ方向に沿う流れフィルタとして設計された微細濾過フィルタ 1 2 f、更にノズルチャンネル 1 2 d（これはノズル開口部を形成する）を形成するマイクロ構造を含む。フィルタ作用は、固

50

体ストラット及び通路の特殊配置によって達成される。特に好ましいのは、製造された四角形断面を有する微細通路の列のジグザグ配置である。好ましくは、通路の幅は、ノズル開口部 1 2 e の幅よりも小さい。

【 0 0 8 9 】

図示の実施形態では、好ましいマイクロ構造化構成要素 1 2 のノズルチャンネル 1 2 d の寸法はわずかに数ミクロンである。好ましくは、ノズルチャンネル 1 2 d は、3 ミクロンから 2 0 ミクロンまで、特に 4 ミクロンから 1 2 ミクロンまで、最も好ましくは 5 ミクロンから 8 ミクロンまでの辺長（水力直径に対する類似の値に対応する）を有する四角形断面を有する。ノズルチャンネルの寸法決定は、多くの場合に、ある一定の時間枠内で吐出すべき用量容積に依存する。1 用量内及び 2 s よりも短いスプレー時間以内に 5 0 μ l の容積を噴霧するためには、作動毎の搬送 / 送出容積をそのように調節する以外に、ノズルチャンネル 1 2 d の幅及び高さを 1 1 ~ 1 2 ミクロンへと拡大するのが適切である。一般的に（図 1 から図 3 に記載のネブライザに注目すると）、1 つの噴霧容積（例えば 1 5 μ l の）から別の噴霧容積（例えば 5 0 μ m の）へとネブライザ 1 の設定を変更するのは、ノズル出口径の寸法、バネ 7 の力、及び圧力チャンバ 1 1 及びその中を移動するピストン（この実施形態では搬送チューブ 9 によって形成される）の断面積を調節するだけでよい。

10

【 0 0 9 0 】

それに応じて、微細濾過フィルタ 1 2 f の通路の幅もわずかに数ミクロンであり、好ましくは、サイズが約 2 ミクロンまでの粒子は、ノズルチャンネル 1 2 d に進入し、その後、噴霧の後に吸入器のユーザによって吸息される前に流体から取り除かれる。好ましくは、ノズルチャンネル 1 2 d は、1 0 ミクロンから 1 0 0 ミクロンまで、特に 2 0 ミクロンから 6 0 ミクロンまで、最も好ましくは 3 0 ミクロンから 5 0 ミクロンまでの長さを有する。好ましくは、ノズル寸法は、噴霧すべき流体に適合するように選ばれる。すなわち、短めのチャンネル長では流速が増大し、小さめの直径では、流体自体に起因するチャンネル閉塞のリスクが高まる恐れがある（特に例えば懸濁液では）。

20

【 0 0 9 1 】

マイクロ構造化構成要素又はノズル 1 2 に対して、又はノズルアセンブリ内に設置された微細濾過フィルタ 1 2 f に対して考えられる構造の更に別の詳細は、国際公開第 9 4 / 0 7 6 0 7 号、国際公開第 9 9 / 1 6 5 3 0 号、国際公開第 0 5 / 0 0 0 4 7 6 号、国際公開第 0 7 / 1 0 1 5 5 7 号、及び国際公開第 0 8 / 1 3 8 9 3 6 号の明細書に開示されている。

30

【 0 0 9 2 】

好ましくは、ネブライザは、ノズル又はそれを形成するマイクロ構造化構成要素に流体 2 が進入する前にそれを濾過するフィルタシステム又は前置フィルタ 1 1 b を含む。好ましくは、フィルタシステム又は前置フィルタ 1 1 f は、圧力チャンバ 1 1 の流体出口領域内に配置される。好ましくは、前置フィルタ 1 1 f 又はそのフィルタシステムを形成する個々のフィルタ構成要素のフィルタ閾値は、各フィルタが、サイズ除外原理に従って当該フィルタの前のフィルタよりも小さい粒子を通すようなサイズのものである。

【 0 0 9 3 】

図示の実施形態では、前置フィルタは、ノズルチャンネル 1 2 d の水力直径よりも若干大きいサイズの濾過閾値、例えばノズルチャンネル 1 2 d に対する 6 ~ 7 ミクロンの水力直径の場合には 1 0 ミクロンの閾値を好ましくは有する（すなわち、このフィルタは、1 0 マイクロメートルよりも大きい粒子を食い止める）。好ましくは、フィルタは、流体 2 又はその含有物と化学反応しない材料からなる。特に、フィルタは、ポリオレフィン、好ましくはポリエチレン（P E）又はポリプロピレン（P P）、最も好ましくはその焼結形態にあるものからなる。

40

【 0 0 9 4 】

逐次高まる分離レベル又は逐次小さくなる細孔サイズを有するフィルタ配置により、全体的に高めのフィルタ性能、すなわち、フィルタの完全な目詰まりを伴わないより多量の粒子又はその凝塊の付着、及びより完全な濾過が達成される。チャンネル内に設置され、最

50

も大きい細孔径を有する第1のフィルタは、大きい粒子又はその凝塊のみを捕集し、小さめの細孔径を有する次のフィルタは小さめの粒子を捕集し、以降同様に続く（マイクロ構造化構成要素の微細濾過フィルタ12f内の通路は濾過構成要素の配列内で最も小さい細孔径を形成する）。送達される流体又は液体の所要の粒子負荷又は粒子の非含有度に依存して、更に別の濾過構成要素を組み込むこともできる。このようにして、微細孔フィルタは、いずれの流体又は液体が通り抜けることも全く許すことができない点まで大きい粒子を直接目詰まりさせることはない。ネブライザ内で考えられる濾過構成要素配列の更に別の詳細は、国際公開第2012/007315号の明細書に開示されている。

【0095】

流体2が固体粒子の懸濁液、例えばナノ懸濁液である場合には、粒子は、ネブライザの全てのフィルタを通過するように好ましくは設計される、すなわち、粒子は、微細濾過フィルタ12fの通路よりも小さい直径を好ましくは有する。好ましくは、粒子は、5ミクロンよりも小さい水力直径を有する（少なくとも粒子の大部分に関して）。最も好ましくは、粒子は、微細濾過フィルタ12fの通路の幅（例えば2ミクロン又はそれよりも小さい直径）よりも小さい主断面を有し、最も大きい断面直径は、微細濾過フィルタ12fの通路の高さ（例えば8ミクロン又はそれよりも小さい）よりも小さい。更に一層好ましくは、懸濁液中の粒子はナノ粒子である。

10

【0096】

好ましくは、粒子は、集合体を形成することへの弱い傾向しか持たない（さもなければ反復作動におけるネブライザの再使用性は、フィルタ性能の急激な消耗に起因して低減されることになる）。一般的に、凝塊形成への傾向は、ナノ粒子の濃度と共に高まる。従って、懸濁粒子の濃度と共にフィルタ段の寸法決定及びフィルタ性能の重要性が高まる。

20

【0097】

凝塊を形成することへの傾向を弱める1つの可能性は、流体2への分散助剤/界面活性剤/湿潤剤の添加であり（すなわち、好ましくは、流体2は、ナノ粒子に加えて分散助剤を含む）、特に、分散粒子は、分散助剤によって（高度に）湿潤される。例えば、そのような分散助剤に起因して、分散粒子の周囲に溶媒和殻が形成され、隣接する粒子同士との距離が確保される。そのような溶媒和殻内に包まれたイオンは、更に電気斥力を生じる。分散助剤を用いた粒子の湿潤を促進するためにテンシドを使用することができる、すなわち、好ましくは、流体2は、分散助剤に加えて少なくとも1つのテンシドを含有する。

30

【0098】

多くの場合、粒子の表面は、負の非溶媒和イオンの吸着に起因して負に帯電される。この負の電荷は、隣接する負の荷電粒子を跳ね返す。表面電荷を相殺するために、例えばペプタイザーの形態にあるイオン（例えば、クエン酸塩、酒石酸塩のような多価アニオン）を添加することができる。表面電荷は、ゼータ電位測定によって決定することができる。

【0099】

流体2、特に懸濁液、乳濁液、又はリボソーム流体が低い安定性しか持たない場合に（例えば、凝塊を形成することへの傾向を分散助剤を添加することによって十分に低減することができない時）、流体2が噴霧されることになるわずか前にそれを幾つかの（安定した）成分から混合/生成することができる。そのような比較的不安定な流体2では、（図示していない）カートリッジを使用することができ、カートリッジ内では、ネブライザがこのカートリッジと併用されるわずか前に流体接続される（混合に向けて）カートリッジの様々な区画/内側容積の中に、流体2の様々な成分からなる例えば粉末が貯蔵される。そのようなカートリッジに関する例は、国際公開第97/39831号及び国際公開第00/23037号に開示されている。国際公開第97/39831号は、例えば薬物の貯蔵時間を延長するための活性成分/薬物及び薬物に対する溶媒の別個の貯蔵に向けて2つの区画を有するカートリッジを開示している。カートリッジがネブライザの中に挿入される時に、活性成分/薬物を収容する区画は、活性成分/薬物を溶媒中に溶解することができるようにカニューレ/中空針（例えば、ネブライザ1の搬送チューブ9のような要素によって形成された）によって穿通される。

40

50

【0100】

流体2の様々な成分を別個に貯蔵し、流体2を使用するわずか前にこれらの成分を混合するというこの方式は、流体2が構造化流体である時にも有利とすることができる、すなわち、流体2の安定性は、構造化流体を形成する分散液の安定性によっても影響を受ける。

【0101】

特に、ネブライザとのカートリッジ（容器3、図示していない実施形態）の併用の少し前又は直前／ネブライザ1を用いて流体2をカートリッジから噴霧する前にリポソーム流体の成分同士を混合することが可能である。好ましくは、リポソーム流体又は流体2中のリポソームは、カートリッジ（容器3、図示していない実施形態）内のチャンバの内部で上記のように形成される。

10

【0102】

本発明の一態様により、カートリッジ／容器3と、そこから流体2を噴霧するためのネブライザ1及びネブライザとのシステムが実現され（好ましくは、流体は、治療／医薬流体又は少なくとも1つの薬物／少なくとも1つの活性成分を含む流体である）、流体2は、少なくとも1つの成分から作られ／生成され、カートリッジは、カートリッジ／容器3をネブライザ1に流体接続するための密封栓25／ポートを含み、カートリッジ／容器3は、少なくとも2つの成分のうちの1つを各々が収容する少なくとも2つのチャンバ／内側容積を含む。貯蔵状況では／カートリッジ／容器3との併用に向けてネブライザ1の準備を整える前に／カートリッジ／容器3とネブライザ1とを流体接続する前に、少なくとも2つのチャンバは流体分離されている。特に、第1のチャンバは、脂質又はそれを含む粉末／粒子を含有する好ましくはエタノール性の溶液を第1の成分として収容し、第2のチャンバは、水性液を第2の成分として収容し、リポソーム薬剤／リポソームを含有する医薬製品が、これら2つの成分を組み合わせる／混合することによって作られる／生成される。

20

【0103】

好ましくは（この混合方式において）、流体2を形成するために混合される少なくとも2つの成分のうちの少なくとも1つは、貯蔵中に好ましくは粉末及び／又は特に好ましくはフリーズドライ又は凍結乾燥の粒子／リポソームの形態にある固体である。好ましくは、活性成分／薬物は、乾燥した粒子／リポソーム及び／又はリポソーム膜の中に埋め込まれる又はカプセル封入される。粉末又は粒子は、ラクトース、マンニトール、レシチン、コレステロール、ポリエチレングリコール、又はグリセリンなどのような1つ又は2つ以上の添加剤を含むことができる。

30

【0104】

例えば、1つ又は2つ以上の親油性／疎水性の活性成分（薬物）は、リポソーム又はリポソーム膜の中に埋め込まれる又はカプセル封入される（例えば、ブデソニド、シクレソニド、フルチカゾン、又はベクロメタゾンのようなグルココルチコイド）。

【0105】

少なくとも2つの別個に貯蔵された成分のうちの第2のものは流体、特に水又はそれを含む溶媒である。（これに加えて又はこれに代えて）第2の成分は、それぞれの溶媒中への良好な可溶性を有する1つ又は2つ以上の疎油性／親水性活性成分（薬物）（例えば、活性成分は、ベータ-2-交感神経作動薬の群に属する）を含むことができる。

40

【0106】

一般的に、ネブライザ1は、水性流体の噴霧に向けて5MPaから250MPaまで、好ましくは10MPaから50MPaまでの圧力で動作し、ネブライザのプライミング中、すなわち、流体ポンプ5の初回の作動時に初めて流体2がネブライザ1の中（すなわち、圧力チャンバ、ノズルチャネルなどの中）で分散される時に100MPa（1000bar）（一般的に通常動作圧のサイズの約2倍）までの圧力ピークを発生させることができる。

【0107】

非ニュートン流体2の噴霧では、比較的高い圧力範囲での動作が好ましく、すなわち、

50

好ましくは、ネブライザ 1 は、 10 MPa から 100 MPa まで、最も好ましくは 20 MPa から 50 MPa までの圧力で流体 2 に対して動作する。好ましくは、圧力発生のためのエネルギーは、 30 N から 120 N までの範囲にわたる平均力、最も好ましくは 45 N から 90 N までの範囲にわたる例えば 60 N の平均力を有する駆動バネ 7 によって与えられる。(120 N バネの使用は、 1000 bar までの圧力を生じることになるが、デバイスの引張のために比較的高い操作力を必要とする。)

【0108】

好ましくは、ストローク毎に $10\text{ }\mu\text{ l}$ から $50\text{ }\mu\text{ l}$ 、好ましくは $10\text{ }\mu\text{ l}$ から $30\text{ }\mu\text{ l}$ まで、最も好ましくは約 $15\text{ }\mu\text{ l}$ の流体 2 の容積が送出される。

【0109】

流体 2 は、エアロゾル 14 に変換又はエアロゾル 14 として噴霧され、その小滴は、 $20\text{ }\mu\text{ m}$ まで、好ましくは $3\text{ }\mu\text{ m}$ から $10\text{ }\mu\text{ m}$ までの空気動学的直径を有する(ネブライザ 1 が吸入器である場合に、大部分の粒子が吸入に向けて小さめの $5\text{ }\mu\text{ m}$ である)。好ましくは、発生する噴射スプレーは、 20° から 160° 、好ましくは、 80° から 100° の角度を有する。これらの値は、本発明の教示によるネブライザ 1 に特に好ましい値として適用される。

【0110】

ユーザ又は患者(図示せず)は、エアロゾル 14 を吸入することができ、好ましくは、同時に少なくとも 1 つの任意的な空気供給開口部 15 を通して空気をマウスピース 13 内に吸い込むことができる。

【0111】

衝突噴流霧化によって発生するエアロゾルの小滴サイズは、噴流が射出するノズルチャンネル 12 d の直径と、噴流の速度と、表面張力(例えば水では 0.072 N/m)と、流体 2 の密度とに依存する。噴流の速度は、チャンネル寸法と流体 2 に対して発揮される圧力とに依存する。(例えば、 1.5 mm の直径を有するピストン(好ましくは搬送チューブ 9 によって形成された)を押圧する 45 N のパネ力で流体ポンプ 5 が発生させる圧力は、 25 MPa ($=250\text{ bar}$) 程度のものであり、流体 2 がノズルチャンネル 12 d に到達すると 20% だけ低減されて 20 MPa 前後の値になる可能性がある。)

【0112】

流体 2 がチャンネル内を流れる時に、結果として生じる流れは、チャンネルの表面上で流速がゼロであり、チャンネルの中央で最大速度である流れプロファイルを有する。従って、流体 2 がノズルチャンネル 12 d を通って進む時にせん断力が発生する。せん断速度は、移動する流体の隣接層同士の間の相対運動の程度又は速度の尺度として定義され、すなわち、せん断速度は、チャンネル表面からの距離に関する速度勾配である。

【0113】

最終的に、チャンネルの表面から境界層が発達し、流れプロファイルは、中心における比較的平坦なプロファイルと、チャンネル表面での流速の急激な減少とによって更に決定される。

【0114】

本発明により、ノズルチャンネル 12 d 内で発生する速度勾配/せん断力は、非ニュートン流体又は非ニュートン液体の粘性を低減するために用いられる。好ましくは、粘性の低減は(特に 1.6 cP を下回る粘性に至るまでの)、ノズル 12 を通しての流体 2 の分配の開始時に既に発生しており、これは、続いて流体を連続的に/発生したパフの残りの持続時間にわたって実際にスプレーすることができることによる。

【0115】

粘性の低減は、以下の理論に従って説明することができる。すなわち、流体 2 に最初に圧力が印加されると、流体は、最初の高い粘性 η を有する。印加圧への最初の反応として単純な粘性流を仮定すると、流れは、ノズルチャンネル 12 d を通って分配を開始する時に最初にハーゲン・ポアズイユの法則に従う挙動を示す。そのような流れは放物状流れプロファイルを有し、チャンネル表面において最も高い速度勾配が発生する。この場合、速度勾

10

20

30

40

50

配は、二噴流衝突原理に必要とされる噴流を発生させるのに適するレベルまで中心速度が急速に高まることができるように粘性を低減するのに十分に高いものとすることができる。

【 0 1 1 6 】

このモデルによる計算では、(図 3 に記載の実施形態による四角形) ノズルチャネル 1 2 d は、水力直径 $d_H = 2 d b / (d + b)$ (d は高さであり、 b はチャネルの幅であり、計算のための例証的な値は、 $d = 5.6 \mu m = 5.6 \times 10^{-6} m$ 及び $b = 8 \mu m = 8 \times 10^{-6} m$ である) を有する丸形チューブで置き換えられる。流れは、チューブ / ノズルチャネルの内面を力 k で押圧し (チューブ内面積は、チューブ長を l として $F = \pi l d_H / 2 = \pi r l$ であり、例えば $l = 40 \mu m$ である)、すなわち、次式が成り立つ。

【 数 1 】

$$k = \eta F \frac{dv}{dr} = \pi r^2 \frac{dp}{dl}$$

10

【 0 1 1 7 】

この式から、速度勾配を次式として導出することができる。

【 数 2 】

$$\frac{dv}{dr} = \frac{r \Delta p}{\eta l}$$

【 0 1 1 8 】

ここで、チューブ全長 l に沿う圧力差を Δp (例えば通常動作圧として $20 MPa$) としている。

【 0 1 1 9 】

チューブ内の平均速度は、容積流量 V / t と断面面積の比、すなわち、次式によって与えられる。

【 数 3 】

$$\bar{v} = \frac{V}{t \pi r^2} = \frac{r^2 \Delta p}{8 \eta l}$$

20

【 0 1 2 0 】

一般的に、表面での速度勾配が非ニュートン流体の粘性の適切な低減に対して十分に高くなると、流れ / 噴流の速度が高まり、この高まった速度を維持することができる。

【 0 1 2 1 】

$100 cP = 0.1 kg / (ms)$ の粘性を有する流体 (例えば懸濁液) では、このモデルは、今述べた例証的な値に対して $16 \times 10^6 / s$ の速度勾配を与える (この場合、この粘性は中程度の粘性と見なされ、比較のために、水の (低い) 粘性は、この状況では $1.6 \times 10^9 / s$ の勾配を生じることになり、このタイプのデバイスのせん断速度は実際に非常に高い)。スプレーするのに必要な速度増加を達成するためには、粘性のせん断依存性が、上記のような速度勾配が印加される時に大幅に減少するような形態のもでなければならない。

30

【 0 1 2 2 】

$104 cP = 10 kg / (ms)$ の初期粘性を有する乳濁液に対する同じ計算は、 $1.6 \times 10^5 / s$ の速度勾配を生じる。懸濁液の例の場合と同様に、この速度勾配は、この場合に必要とされる粘性の低減に十分でなければならない。ここで解説するネブライザのノズルにおいて発生するせん断速度のこの大きさは、粘性のせん断速度依存性が既知である流体に対して粘性の減少を起こすのに十分でなければならない。 (ここで示す計算が、ネブライザ内で発生する過程に対して理想化された仮定に基づく場合であっても) そのようなせん断速度依存性に関してたびたび引き合いに出す例は、 $100 cP$ と $10^7 cP$ の間の粘性で始まり、一般的にせん断速度は、 $10 / s$ 及びそれを下回るせん断速度で粘性に影響を与え始める (強いせん断速度依存性に関する良い例は、 $10^{-2} / s$ で始まる線形せん

40

50

断速度依存性を有する約 2×10^6 cP の粘性で始まる 0.05% ポリアクリルアミド溶液である)。

【0123】

上述の計算は、ネブライザの通常動作圧に基づくことに注意しなければならない。好ましくは、ネブライザが流体で初めて充填される時に発生する強い圧力パルスが、せん断速度を開始するために使用され、すなわち、ネブライザを初めてブライミングする時に圧力ピークが発生する。この圧力パルスは、非ニュートン流体の場合に必要なとされる粘性の低減を達成するのに必要なせん断速度の増加と同時発生することから、非ニュートン流体を噴霧することに関するシステムの適性が向上する。

【0124】

特に、ここで解説する寸法のネブライザに対する圧力パルスは、30 MPa ~ 65 MPa (又は非常に強いバネでは最大で 200 MPa) の大きさを有する。上述した 10^6 cP の粘性を有する乳濁液の計算例では、この圧力パルスの大きさは、ここで提示する計算による高い初期速度勾配を $54 \times 10^6 / s$ ($1.6 \times 10^8 / s$) 程度の高さのものとすることができることを意味する。

【0125】

初期粘性が増加すると、このモデルによる速度勾配は減少する(それに加えて、境界層厚が粘性と共に増大する)。従って、非常に高い粘性が、高いせん断速度の形成を阻止することになる、すなわち、高粘性流体は、このようなシステムを用いた噴霧を可能にするために低いせん断速度において粘性の強いせん断依存性を予め有していなければならない。しかし、上述のせん断速度計算が示すように、このポンプ - ノズル構成に対する高さ程度のせん断速度では、最終的にノズルチャネルへと流れ始めるいずれのものもせん断されることになる。

【0126】

図1に記載のソフトミスト吸入器/ネブライザを用いた構造化流体の噴霧に関するデータ例は以下の通りである。

【0127】

1. 「7% プデソニド」 - ナノ懸濁液のスプレー:

プデソニドの水溶性ナノ懸濁液 (71.079 mg/mL) は、0.0075% ツイーン 80 及び 0.0075% SDS (これら両方がテンシドであり、すなわち、ツイーン 80 = ポリソルベート 80 は o/w 乳化剤であり、SDS = ラウリル硫酸ナトリウムは w/o 乳化剤である) を含む 1% HPC-SL (分散助剤) 中で調製した。HPC-SL (ヒドロキシプロピルセルロース) は、ナノ懸濁液を安定化するために使用され、すなわち、分散助剤であり、その添加は、結果として生じる流体の粘性の増加を誘発する。このナノ懸濁液の粘性に対して、 106 cP という値 (せん断速度依存性に関する開始値) を測定した (実験室条件、すなわち室温で)。プデソニド粒子のサイズ低減に粉碎処理を用いた。

【0128】

懸濁液の固体粒子 (噴霧後の) の典型的なゼータサイズ測定グラフは、約 132 nm の半径サイズで 46 nm のピーク幅のピークをなす粒子サイズの安定した単峰性分布を示す (これらの粒子は、噴霧の前にも類似のサイズ分布を示した)。

【0129】

「7%」のプデソニド水中懸濁液を用いた実験は、ネブライザ 1 / 図1 ~ 図4に記載のネブライザ 1 / ソフトミスト吸入器 (試験構成: バネ力 45 N 、 $8 \mu\text{m}$ の幅と $5.6 \mu\text{m}$ の高さ) を有するノズルチャネル) を用いて懸濁液を再現可能に噴霧することができることを示した。すなわち、実用試験 (1日当たりの平均作動回数で2回の作動を行う) は、被験ネブライザが、実験を行った3ヶ月にわたって一定の懸濁液容積を分配することを示した。ネブライザの初期充填は、容器からの流体の引き出し中に流体の補助加圧を行うことなく可能であり (補助加圧の選択は、更に高い粘性の流体の噴霧に特に好ましく、これについては後に解説する)、被験システムのほとんどは、最初の作動時でさえも何らかのエアロゾル発生を示し、7% プデソニドナノ懸濁液を用いて試験した全てのネブライザに

10

20

30

40

50

関してプライミングは無難であった（この種のシステムでは、水性液体を噴霧する時であっても、完全な一用量の吐出には、通常は数回の作動が必要である）。

【 0 1 3 0 】

驚くべきことに、噴霧される懸濁液の微粒子分量は、類似のネブライザ（噴霧は、二噴流衝突原理に従って発生する）を用いて噴霧された従来の水溶液に関する分量さえも上回る。すなわち、カスケード衝突器（次世代型衝突器、略して N G I ）を用いたデータ測定は、60%の範囲内の微粒子分量（5ミクロン及びそれよりも小さい直径を有するエアロゾル粒子の分量）を示した。懸濁液中に存在するナノ粒子及び／又は添加剤の種類及び濃度に依存して更に高い微粒子分量が達成可能であるように思われる。

【 0 1 3 1 】

これに関して考えられる説明は、スプレーを発生させる噴流が液膜を形成するのに必要とされる流速を獲得すると、流体の表面張力が、この膜を離れるエアロゾル小滴の形成に関する適切なパラメータであることである。おそらく、ナノ懸濁液に対する表面張力は低減され（従来の水溶液（医療製剤）の表面張力と比較して）、すなわち、固体粒子が存在する場合には流体表面がより簡単に崩壊する。

【 0 1 3 2 】

2. 水中油乳濁液のスプレー：

水中に0.1%シクロスポリンを含む市販で入手可能な乳濁液（水と、シクロスポリンと、グリセリンと、セタルコニウムクロリドと、中鎖トリグリセリド（MCT）と、水酸化ナトリウムと、ポロキサマー188と、チロキサポールとを含む重度角膜炎の治療に向けた点眼液である I k e r v i s （登録商標））を図1～図4に記載のソフトミスト吸入器（試験構成：パネ力60N、8μmの幅と5.6μmの高さとを有するノズルチャネル）を用いて成功裏に噴霧した。この場合、驚くべきことに、噴霧される懸濁液の微粒子分量は、類似のネブライザ（噴霧が二噴流衝突原理に従って発生する）を用いて噴霧された従来の水溶液に関する分量さえも上回る。すなわち、レーザ回折技法によるデータ測定は、75%の範囲内の微粒子分量（5ミクロン及びそれよりも小さい直径を有するエアロゾル粒子の分量）と1.6sのスプレー時間とを示した。（眼科投与では、小さい吸入可能分量しか取得しないようにパネ力及びノズル径を寸法変更しなければならず、この構成における測定は、水中油乳濁液を用いてスプレーを発生させるためのシステムの能力を証明するためだけのものではあった。）

【 0 1 3 3 】

粘性のせん断速度依存性測定は、87.7センチポアズの開始粘性（すなわち室温の「静止」粘性）が4s⁻¹のせん断速度でも既に1センチポアズまで急速に低減されてしまうこと、すなわち、小さい印加圧であっても既に製剤の粘性を水の粘性まで成功裏に低減してしまう（いわゆる「サール型」、すなわち、回転する内側シリンダを含む同心シリンダ粘度計を用いて測定して）ことを明らかにした。ネブライザの初期充填は、容器からの流体の引き出し中に流体の補助加圧を行うことなく可能であり、すなわち、最初のコック過程又は最初の引張過程の間に搬送チューブ9（これは、圧力チャンバ11内に更に加圧ラムを形成している）が圧力チャンバ11から部分的に出された時に圧力チャンバ11内に作り出される圧力不足は、容器3から流体ポンプ5又はその圧力チャンバ11の中へのこの流体2（すなわちこの乳濁液）の引き出しに対して十分である。すなわち、被験システムは、最初の作動時に何らかのエアロゾル発生を示し、すなわち、この乳濁液を用いたシステムのプライミングは良好である／わずかに数回の作動で完了することができる。

【 0 1 3 4 】

3. ゲルのスプレー

水性連続相中にゲル化剤を含有するゲル

水性連続相中にゲル化剤として0.5%アミロペクチン（コーンスターチ由来の）を含有するゲルを、100mlの冷水中に0.5gのスターチを分散させ、それを攪拌しながら60～70℃まで加熱することによって調製した。このゲルを図1～図4に記載のネブライザ1/ソフトミスト吸入器（試験構成：パネ力45N、8μmの幅と5.6μmの高

10

20

30

40

50

さとを有するノズルチャネル)を用いて成功裏に噴霧した。この場合、レーザ回折技法によるデータ測定は、70%の範囲内の微粒子分量(5ミクロン及びそれよりも小さい直径を有するエアロゾル粒子の分量)と1.25sのスプレー時間とを示した。

【0135】

水性連続相中にゲル化剤として1.7%アミロペクチンを含有する同様に調製したゲルでさえも、ゲル化剤の濃度の増加が少なめの微粒子分量と長めのスプレー時間とを生じたものの、図1～図4に記載のネブライザ1(試験構成:パネ力45N、8μmの幅と5.6μmの高さとを有するノズルチャネル)を用いて成功裏に噴霧された。この場合、レーザ回折技法によるデータ測定は、45%の範囲内の微粒子分量と1.4sのスプレー時間とを示した。

【0136】

水性連続相中にゲル化剤として0.3%HEC(ヒドロキシエチルセルロース)を含有するゲルを図1～図4に記載のネブライザ1/ソフトミスト吸入器(試験構成:パネ力45N、8μmの幅と5.6μmの高さとを有するノズルチャネル)を用いて同様に成功裏に噴霧した。この場合、レーザ回折技法によるデータ測定は、50%の範囲内の微粒子分量(5ミクロン及びそれよりも小さい直径を有するエアロゾル粒子の分量)と1.5sのスプレー時間とを示した。ゲル化剤の濃度を0.6%HECまで増加させた時に、同じ構成のネブライザ1を用いたゲルの噴霧がなおも可能であったが、微粒子分量は、約30%まで減少し、スプレー時間は1.9sまで増加した。HEC濃度を1.0%まで増加させると、それ以降ゲルはスプレー不能であった。

【0137】

両方のゲル化剤に関して、ゲルの粘性は、ゲル化剤の濃度を増加させるのにつれて増加した。それにも関わらず、プライミング中にネブライザ1を慎重に取り扱わなければならなかったものの、ネブライザ1の初期充填は、容器からの流体の引き出し中に流体の補助加圧を行わずになおも可能であった。すなわち、最初の引張又はコックを比較的ゆっくりと行わなければならなかった(すなわち、ネブライザ1では、それを図1に示す非引張状態から図2に示す引張状態へと移行させるために内側部分17をハウジング部分16と相対的にゆっくりとしか回転させなかった(180°回転))。

【0138】

特に、高濃度のゲル化剤では、容器からの流体の引き出し中に流体の補助加圧を行うネブライザ1の使用(図6～図9に記載の実施形態に関する後の解説を参照されたい)が好ましい。この場合、追加の実験において、水性連続相中に8.5%アミロペクチンを含有するゲルを2.5gのアミロペクチンを29.5gの冷水中に撒布し、それを攪拌しながら(短時間)沸騰させることによって調製した。粘性のせん断速度依存性測定は、 2000 s^{-1} のせん断速度において17000センチポアズの開始粘性(すなわち「静止」粘性)が100センチポアズまで低減されたことを明らかにした。図4に記載のカートリッジを有する図1に記載のネブライザ1/ソフトミスト吸入器を用いて粘性ゲルを分配する時には、分配されるゲルの量が再現可能値レベルまで増加する(すなわち、ポンプ機構がより再現可能に機能するためにポンプが十分に充填される)前にかかなりの回数のネブライザ作動(すなわち、引張段階の回数)を行わなければならなかった(最初の4回の作動では、いずれの量のゲルも又はごくわずかな量のゲルしかネブライザによって分配されなかった)。比較において、流体引き出し中に補助加圧を行う類似のネブライザ1/ソフトミスト吸入器(この場合は図6に記載のカートリッジを有する図9に記載のネブライザ)を用いてこの粘性ゲルを分配した時に、驚くべきことに、ネブライザ1の初回の作動時に90%を超える量の再現可能値レベル(主にポンプ機構の寸法決定によって決定される)を分配することができた(この場合、全く同じネブライザを両方のカートリッジを用いて試験したが、これらの試験の合間に洗浄して空にした)。

【0139】

医療ゲル製剤

眼科治療に向けて市販で入手可能なゲル「Artelac Nighttime Gel

10

20

30

40

50

(登録商標)」、すなわち、ドライアイ(慢性涙液機能障害)を有する人々に向けて設計され、涙膜の3つ全ての層を補完し、2 mgのカルボマーと、トリグリセリド脂質と、滅菌水とを含有し、それに加えてソルビトール、水酸化ナトリウム、及びセトリミドを防腐剤として含有するアイゲルを図1～図4に記載のネブライザ1/ソフトミスト吸入器(試験構成:バネ力45 N、8 μ mの幅と5.6 μ mの高さとを有するノズルチャネル)を用いて同様に成功裏に噴霧した。この場合、レーザ回折技法によるデータ測定は、43%の範囲内の微粒子分量と1.8 sのスプレー時間とを示した。粘性のせん断速度依存性測定は、300.000センチポアズの開始粘性(すなわち室温での「静止」粘性)は、1000 s^{-1} のせん断速度において200センチポアズまで線形に低減され、使用した試験機材(いわゆる「サール型」、すなわち、回転する内側シリンダを含む同心シリンダ粘度計)を用いてそれよりも高いせん断速度を印加することができなかったが、成功裏の噴霧の結果に起因して、ノズルチャネル12 d内の高めのせん断速度に起因して粘性が更に一層低減されると仮定しなければならない。

10

【0140】

ゲルは、ネブライザ1の初期充填に補助圧力/力が必要である程の高い粘性を有した。この実験では、使用した補助力は、重力と衝撃インパルスとの組み合わせであった。すなわち、ネブライザ1を逆さに位置決めし、すなわち、重力が流体2、すなわちゲルを搬送チューブ9の中に引き込み、システムを叩くことによって流れを起こした。

【0141】

強めのバネ(45 Nの代わりに90 Nのバネ力)を含む類似のネブライザ1を用いてブライミング手技を繰り返す時に、初期充填をより着実に行うことができたが、それに関わらず、数回の作動(6回)が必要であり、これらの作動中に分配した用量の質量は、このネブライザに特有の再現可能値レベルまでゆっくりと増加した。

20

【0142】

4. リポソーム流体のスプレー

大豆レシチンをエタノール中に溶かし、PEG400(ポリエチレングリコール)を添加して攪拌する(水中に分散させる)ことによって様々なリポソーム流体を調製した。その後、別個に攪拌したグリセリンと水(高純度)との混合物を添加し、更に別の攪拌を続けた。変形では、大豆レシチンの量(0.625% m/mから25% m/mまで、それぞれ75 mg~3000 mg)、グリセリンの量(0~16.7容積%、それぞれ0~2 ml)、及びPEGの量(0~8.3容積%、それぞれ0~1 ml)を一定量の水及びエタノール(6 ml及び3 ml)中で変化させた。流体の更に別の変形では、流体の安定性を求めて大豆レシチンの一部をコレステロールで置き換えた(0~35モル%のコレステロールを100~65モル%のレシチンと合せて、好ましくは、コレステロール含有量は25モル%であった、すなわち、例えば、いわゆる「1.25% m/mレシチン製剤」において、3 mlのエタノール及び6 mlの水の中で22.52 mgのコレステロールを112 mgの大豆レシチンと合せて、場合によってPEG400及びグリセリンを添加した)。

30

【0143】

粒子の平均サイズ及び多分散指数(PDI)を図1～図4に記載のネブライザ1/ソフトミスト吸入器を用いた噴霧の前後の様々なリポソーム流体のゼータサイズ測定によって決定した(10%を含む、最大でそこまでのレシチン濃度に関する試験構成:バネ力45 N、8 μ mの幅と5.6 μ mの高さとを有するノズルチャネル、25%レシチンを有する製剤を噴霧するためのバネ力90 N)。全ての被験リポソーム流体を図1～図4に記載のネブライザ1/ソフトミスト吸入器によって噴霧することができたものの、比較的高いレシチン含有量では(すなわち、680センチポアズの粘性を有する粘性流体では)、流体を成功裏に噴霧するのに比較的高いバネ力及び/又はより大きいブライミング労力が必要とされた。しかし、この場合であっても、レーザ回折測定により、25%レシチンを含有する流体に関して50%の範囲内の微粒子分量に到達することができた。

40

【0144】

リポソーム/脂質粒子の安定性を向上させるためのコレステロール又はその他の成分を

50

含有しない流体では、ゼータサイザ測定がわずか4日の時間範囲内で流体中における凝塊の形成を示したことから、全ての測定は、流体を調製したその日のうちに行った。この場合、平均粒子サイズとPDIとの両方に関する測定値は、1.25% m/m レシチン製剤（1 ml のPEG 400、2 ml のグリセリン、3 ml のエタノール、及び6 ml 中に150 mg の大豆レシチン）ではほぼ2倍になった。しかし、4日経った流体のネブライザ1を用いた噴霧後の測定は、同様に調製した新鮮な流体に対するものと類似の値を見せ、ネブライザ1内での噴霧過程が、貯蔵中に形成する凝塊を破壊することを示した。

【0145】

様々なリポソームのうちの幾つかのものに関するゼータサイザ測定は、70%を上回るPDI値、すなわち、流体の著しい多分散性を示す値を示した。特に、比較的多量のグリセリン（16.7容積%）を含有する流体は、その大部分が、特にPEG 400も含有する場合に70%を上回るPDI値を示した（そのままの流体の測定と噴霧済み流体の測定との両方に関して）（「1.25% m/m レシチン製剤」に関して測定した。）同じ流体に関して、レーザ回折技法によるデータ測定は、低い含有量のPEG 400及びグリセリンを有する流体では高い微粒子分量を示し、被験「1.25% m/m レシチン製剤」では、いずれのPEG 400及びグリセリンも含有しない流体に対して最も高い微粒子分量値（5ミクロン及びそれよりも小さい直径を有するエアロゾル粒子の分量に関して約65%）を得た（グリセリンの低減は、PEGの低減よりも噴霧済み流体の微粒子分量に対して一層強い効果を有する）。すなわち、リポソーム流体に関しても、本発明によるシステムを用いて噴霧すべき流体は、15%よりも少ないグリセリンしか含有してはならず（上記で説明したように約17%の濃度のグリセリンを含む試験流体を噴霧することもできたが）、特に10%よりも少ないグリセリン又は最も好ましくは1%よりも少ないグリセリンのみ又はいずれのグリセリンも含有してはならない。

【0146】

比較的高い含有量のPEG 400（8.3容積%）及びグリセリン（16.7容積%）を有する流体では、大豆レシチン含有量の比較的小さい変化であっても、ゼータサイザ測定によって得られた値に対して強い影響、すなわち、0.83% m/m レシチンに対してPDI = 32%（噴霧の前後の両方で）、1.25% m/m レシチンに対してPDI = 53%（噴霧後には85%）、及び1.67% m/m レシチンに対してPDI = 78%（噴霧後には100%）を示した（全体のデータは、高いPEG 400含有量（この場合には8.3容積%）を有する流体が噴霧される時にPDI値の増大を示した）。

【0147】

いずれのPEG 400及びグリセリンも含有しない噴霧済み流体のレーザ回折測定は、大豆レシチン濃度への微粒子分量値（5ミクロン及びそれよりも小さい直径を有するエアロゾル粒子の分量）の依存性を示した。すなわち、微粒子分量は、レシチン濃度が増加した時に減少するが、効果は、5% m/m までのレシチン濃度ではそれ程顕著ではなく、これらの濃度では70%までの微粒子分量値に到達することができ、10% m/m のレシチン濃度では50%の微粒子分量を得た。それと並行して、対応するスプレー持続時間（同様にレーザ回折測定によって得られた）は、0.625% から10% m/m へのレシチン濃度の増加に対して1.45 s から1.71 s へと延長した。これは、増加するレシチン濃度に対する流体の静止粘性の増加に対応する。すなわち、0.625% m/m のレシチン濃度を有する流体（PEGなし、グリセリンなし）に対して約1.7 cP ± 0.6 cP の粘性、10% m/m のレシチン濃度に対して286センチポアズの粘性、及び25% m/m のレシチン濃度に対して681センチポアズの粘性が決定された。（0.625% m/m のレシチン濃度に対する粘性データは、わずかな不定のデータ変動を除いてはせん断速度への依存性を示さず、この場合、増加するせん断速度に対して取得したデータセットの最初の値（1.24 cP）ではなく、0.1/s と1/s との間のせん断速度に対して取得した値の平均を「静止」粘性に対する値として採用したことに注意されたい。）

【0148】

粘性の測定は、リポソーム流体に関する非ニュートン挙動、特に流体の粘性のせん断速

10

20

30

40

50

度依存性を明らかにした。図 1 1 に記載のグラフは、様々なレシチン濃度を有する流体のせん断速度依存性を示している。0.625 % m / m のレシチン濃度を有する流体に関する粘性は、顕著なせん断速度依存性を示さず、流体中のエタノールが著しく蒸発し始める（全ての測定に関して非常に高いせん断速度において）まで大部分において 2 センチポアズよりも低く留まった。しかし、高めの静止粘性を有する被験リボソーム流体はせん断速度依存の粘性値を示し、これらの値は、10 % m / m レシチン濃度を有する被験流体では 50 s^{-1} のせん断速度において、25 % m / m レシチン濃度を有する被験流体では 500 s^{-1} のせん断速度において 10 センチポアズ未満まで降下する。

【0149】

25 % レシチン濃度を有する比較的高い粘性（室温で 680 センチポアズの静止粘性）の流体を噴霧するために、図 4 に記載のカートリッジを有する図 1 に記載のネブライザ 1 / ソフトミスト吸入器に、例えば 10 % m / m レシチン濃度を有する流体を噴霧するためのものよりも強いバネ（45 N の代わりに 90 N のバネ）を装備した。強めのバネを用いても、ポンピングした流体質量の量が再現可能値レベルまで増加する（すなわち、ポンプ機構がより再現可能に機能するためにポンプが十分に充填される）前にかなりの回数のネブライザ作動（すなわちかなりの回数の引張段階）を行わねばならなかった（この流体に関する再現可能値レベルの 75 % を超える量を有する質量をポンピングで放出するのにネブライザ 1 の 5 回の作動 / 動作が必要であった）。比較において、流体引き出し中に補助加圧を行う（図 6 に記載のカートリッジを有する図 9 に記載のネブライザ 1 に対する構成を使用して）ネブライザ 1 を用いてこの粘性リボソーム流体を分配する時に、驚くべきこと

【0150】

図 1 2 に記載のグラフは、25 % m / m レシチンを含有する流体を有するカートリッジがネブライザ 1 の中に挿入された / ネブライザ 1 に流体接続された（すなわち搬送チューブ 9 に接続された）後に、ネブライザ 1 からポンピングされる質量（「計量」質量） / ネブライザ 1 からスプレーとして分配される質量がネブライザ 1 の作動 / 動作の回数と共にどのように変化するかを示している。この実験では、全く同じネブライザ 1 を 2 つの異なるタイプのカートリッジを用いて試験した後に、すなわち、図 4 に記載のカートリッジを用いてネブライザ 1 を試験した（補助加圧を行わずに）後に、洗浄して空にし、図 6 に示す設計によるカートリッジを取り付けた（この場合には新しいカートリッジに適合するように、すなわち、図 9 に示すようなシステムを形成するようにハウジング部分 18 を適応させた / 置き換えた）。

【0151】

初回の作動中に、流体 2 がネブライザ 1 のノズル 12 を射出することができる前、すなわち、いずれかの流体質量をネブライザ 1 からポンピングで放出することができる前に、まずネブライザ 1 のポンプ機構を充填しなければならない。従って、この種のネブライザでは、ネブライザからポンピングで放出される質量が再現可能値レベルに到達するまでいずれかのポンピング作動（連続する作動及び動作の段階）が必要とされるのが一般的である。流体 2 の質量を解説する時に注目することができる 2 つの異なる種類の質量、すなわち、実際に発生させるスプレーの質量（本明細書では「分配質量」と呼ぶ）又はネブライザ 1 の動作時（又は図示の実施形態の場合のようにボタン 8 b を押下した時）にノズル 12 においてポンピングで放出され、スプレー形成中にノズル 12 の表面に形成される小滴を更に含む質量（本明細書では「計量質量」と呼ぶ）がある。必然的に、両方の種類の質量値が同じプライミング依存性を示し、各作動における個々の小滴形成によってしか異なる。図 1 2 では、補助加圧を行ったカートリッジ（図 6 及び図 9 に記載の構成）が用いられる時に、ネブライザをプライミングするのに、すなわち、分配質量 / 計量質量を定常値レベルまで持って行くのに必要とされる作動 / 動作の回数が少ないことを見ることができる。この場合、ネブライザ 1 のポンプ機構の初期充填は、補助加圧によって促進される（補助加圧なしではポンプの吸引力が被験粘性流体の流れを強めるのに完全に十分であ

るとは言えない)。

【0152】

驚くべきことに、図12のグラフに示すデータは、ネブライザ1が補助加圧を行ったカートリッジと併用される時に計量質量と分配質量との両方に関して定常/再現可能値レベルが高めであることを示している。これに関して考えられる説明は、定常質量吐出状態に到達した後であっても、ネブライザポンプへの(粘性)流体の充填は、補助加圧が使用されない時には完璧に完了することはないことである。内部に取り込まれた気泡又は死容積は、計量質量/分配質量の定常値レベルを低下させる可能性がある。

【0153】

図示していない代替形態により、ネブライザ1は、流体を角膜又は眼の結合組織の上に投与するための可搬ネブライザとして、すなわち、眼科投与に向けたネブライザとして構成される。眼科投与に向けたそのようなネブライザ1は、マウスピース13の代わりにアイピースを含み、又は国際公開第03/002045号に開示されているようにマウスピース13に固定された接眼部を含む。眼の側では、アイピース又は接眼部は、眼の周囲に密着することができるように構成される。パネ7の力及びチャネルノズル12dは、デバイスを用いて生成されるスプレーが少なくとも10ミクロン、好ましくは約20ミクロン又はそれよりも大きい直径のエアロゾル粒子/小滴からなるように好ましくは寸法決定される(エアロゾル粒子の吸入可能分量は、粒子を不用意に吸入することに起因するいずれの副作用も低減されるように眼科ネブライザでは好ましくは非常に低い)。上記で説明したIkervis(登録商標)及びArtelac Nighttime Gel(登録商標)を用いた実験は、本発明によるネブライザ1を用いたこれらの眼科製剤のスプレー可能性を簡単に証明したが、偶然にも、この実験は、吸入器を用いて行い、すなわち、パネ7の力及びノズル寸法は、眼に対する投与に適する直径のエアロゾル粒子を発生させるようには選ばなかった。しかし、これは、小滴の形成を支配する法則に従う適切な設計を選ぶ専門家の問題である。

【0154】

後に説明する実施形態のより明快な理解のために、次に、図1～図2に記載のネブライザの実施形態の幾つかの更に別の技術的詳細を説明することにする。

【0155】

ネブライザ1は、好ましくは、ハウジング1b及び/又は(上側)ハウジング部分16を含み、任意的に、好ましくは、それに対して回転可能である(図2)及び/又は上側部分17aと下側部分17bとを有する(図1)付勢又は内側部分17を含む。

【0156】

ネブライザ1又はハウジング1bは、好ましくは、(下側)ハウジング部分18を含む。この部分18は、特に手動で操作可能であり、及び/又は好ましくは保持要素19を用いて内側部分17の上に解除可能に固定され、特に装着又は保持される。

【0157】

好ましくは、ハウジング部分16及び18、及び/又は他の部分は、ネブライザ1のハウジング1bを形成する。

【0158】

容器3を挿入する及び/又は置換するために、好ましくは、ハウジング1bは、開くことができ、及び/又はハウジング部分18は、ネブライザ1、内側部分17、又はハウジング1bから切り離すことができる。ハウジング部分18は、キャップ状下側ハウジング部分を好ましくは形成し、及び/又は(挿入された)容器3の下側自由端部分の周りに又はそれにわたって適合する又はそれを覆う。

【0159】

一般的にかつ好ましくは、容器3は、ハウジング1bが閉じられる前、及び/又はハウジング部分18がハウジング1bに接続される前に挿入することができる。容器3は、ハウジング部分18をハウジング1bに(完全に)接続する時及び/又はハウジング1b/ネブライザ1を(完全に)閉じる時に自動的又は同時に挿入され、開かれ、及び/又は送

10

20

30

40

50

出機構又は流体ポンプ 5 に流体的に接続することができる。好ましくは、容器 3 は、現在の容器 3 を用いて初めてネブライザ 1 を引張する時に開かれる又は流体的に接続される。

【 0 1 6 0 】

好ましくは、ネブライザ 1 又は駆動バネ 7 は、特に作動部材の作動又は回転により、ここでは好ましくはハウジング部分 1 8 又はいずれかの他の構成要素を回転させることにより、手動で起動、引張、又は装填することができる。

【 0 1 6 1 】

作動部材、好ましくは、ハウジング部分 1 8 は、上側ハウジング部分 1 6 に対して作動され、ここでは回転させることができ、内側部分 1 7 を帯同する又は駆動する。内側部分 1 7 は、ギア又はトランスミッションに対して作用して回転を軸線方向移動に変換する。その結果、駆動バネ 7 は、内側部分 1 7、特にその上側部分 1 7 a とホルダ 6 との間に形成されてホルダ 6 に対して作用するギア又はトランスミッション（図示せず）によって軸線方向に引張される。引張中に、容器 3 及びホルダ 6 は、容器 3 が図 2 に示す端部位置を取るまで軸線方向に下方に移動される。この起動又は引張状態では、駆動バネ 7 は張力下にあり、阻止要素 8 によって捕捉又は保持することができる。噴霧過程中に、容器 3 は、駆動バネ 7（の力）によって元の位置（図 1 に示す非引張位置又は状態）に後退する。従って、容器 3 は、引張過程及び噴霧過程中に持ち上げ移動又はストローク移動を実行する。

【 0 1 6 2 】

駆動バネ 7 が引張されると、容器 3 は、その末端部分又はベース 2 2 と共にハウジング部分 1 8 の中に（より深く）又はその端面に向けて移動する。こうして、容器 3 又はそのベース 2 2 とハウジング部分 1 8 又はその中に組み立てられたいずれかのデバイス / 機構との間の一時的相互作用を可能にすることができる。

【 0 1 6 3 】

ネブライザ 1 は、特にネブライザ 1 の作動回数を好ましくはその引張又は上側部分 1 6 又はハウジング 2 4 と相対的な内側部分 1 7 の回転を検出することによって計数する好ましくはインジケータデバイス 1 2 5 を含む。好ましくは、カウンタデバイス 2 5 又は付属のロックデバイス 2 6 は、（更に別の）作動又は使用に防ぐためにネブライザ 1 をロックし、例えば、ハウジング部分 1 8 / 内側部分 1 7 の更に別の回転、従ってネブライザ 1 又はその駆動バネ 7 の引張を阻止し、及び / 又はある一定回数の作動又は動作又は放出用量に到達した又はそれを超過した時にロック状態にある阻止要素 8 の作動を阻止する。例えば、この作動回数は、容器から確実に取り出すことができる及び / 又は（流体の粒子負荷に依存して）フィルタ段を著しく閉塞することなく確実に通過することができる用量に従って事前設定することができる。

【 0 1 6 4 】

適切なロックデバイスの詳細は、国際公開第 2 0 0 4 / 0 2 4 3 4 0 号に開示されている。

【 0 1 6 5 】

容器 3 は、好ましくは剛性構成のものであり、流体 2 は、特に、容器 3 内にある可変容積の可撓性又は圧縮性の内側容器のような可変又は圧壊性の容積 4 の中に保持される。そのような容器 3 は、特にエタノール系の液体を圧壊可能バッグの中に貯蔵する容器の実施形態を開示している国際公開第 2 0 0 9 / 1 1 5 2 0 0 号に説明されているように構成することができる。

【 0 1 6 6 】

図 4 は、水性製剤を貯蔵するために最初に開発したものであり、内側容器が圧壊可能バッグである容器の実施形態を示している。

【 0 1 6 7 】

図 4 に示すように、特に、容器 3 は、剛性ケーシング 2 0、流体出口又はヘッド 2 1、及び / 又は出口又はヘッド 2 1 の反対側のベース 2 2 を含む。好ましくは、容器 3、ケーシング 2 0、又はベース 2 2 には、初回使用前又は最中に開通される通気開口部又は通気孔 2 3 が設けられる。

10

20

30

40

50

【 0 1 6 8 】

図 1 及び図 2 に記載の実施形態では、穿通要素 1 8 b を有する軸線方向に作用するバネのような給気デバイス 1 8 a、又は先細で傾斜した及び / 又は尖鋭な先端を有する好ましくは中空の針を含むデバイスが、ハウジング部分 1 8 の中に配置され、容器がハウジング部分 1 8 の中に移動する時に容器 3 のベース 2 2 と接触する。容器 3 のベース 2 2 が初めてこのデバイスと接触する時に、給気デバイス 1 8 a は、好ましくは、通気孔 2 3 を開口又は穿通することによって空気が入ること又は給気を可能にするために、容器 3 又はその上にあるシール又はホイル 2 6 を開口又は穿通する。通気孔 2 3 は、ネブライザ 1 の引張中に流体 2 が容器 3 から引き出される時に容器 3 の内側の圧力補償を可能にする。

【 0 1 6 9 】

特に、図 4 に示す容器 3 は、外側の好ましくは金属のケーシング 2 0 に加えて、内側の好ましくは剛性の容器又はシェル 2 4 を含む。シェル 2 4 は、バッグ / 可変容積 4 を包囲する又は取り囲む。

【 0 1 7 0 】

シェル 2 4 は、プラスチックで好ましくは製造され、及び / 又は出口又はヘッド 2 1 まで延びる。

【 0 1 7 1 】

好ましくは、シェル 2 4 は、ケーシング 2 0 内に剛的に固定される又は受け入れられる。しかし、他の構造的ソリューションも可能である。

【 0 1 7 2 】

バッグ / 容積 4 は、好ましくは、流体 2 が引き出される時にシェル 2 4 内で圧壊することができるようにシェル 2 4 内に受け入れられる。

【 0 1 7 3 】

容器 3 又はバッグ / 容積 4 は、図 4 に示すように閉鎖部 2 5 によって閉じられる。図 4 では容器 3 又は閉鎖部 2 5 は閉じられたままであり、特に搬送要素又はチューブ 9 は依然として挿入されていないことに注意しなければならない。

【 0 1 7 4 】

更に、図 4 は、依然として閉じられた通気部を有する容器 3 を示している。特に、ホイルなどのようなシール 2 6 は、容器 3 又はそのケーシング 2 0 のベース 2 2 又は通気孔 2 3 を覆う又は密封する。しかし、他の構造的ソリューションも可能である。

【 0 1 7 5 】

通気部、特にシール 2 6 が開口すると、圧力均等化が可能である又は達成されるように、空気又はいずれかの他のガスが通気孔 2 3 を通ってケーシング 2 0 内に流れ込み、かつ通気開口部 2 7 を通ってシェル 2 4 内に流れ込む。特に、流体 2 を引き出す時に、従って、バッグ / 容積 4 を圧壊する時に、負の空気圧を回避するか又は少なくとも補償することができる。しかし、通気孔 2 3 及び通気開口部 2 7 の絞り効果は、流体引き出し中に発生する一時的な圧力差に対して異なる影響を有する場合があります、それによって引き出し用量のある程度の容積変化がもたらされる場合がある。

【 0 1 7 6 】

特に構造化流体の噴霧に主眼を置く本発明の追加の態様により、流体の粘性に起因する効果（特に粘性流体に関するネブライザの緩慢な初期充填）は、後に詳細に説明するように流体引き出し中に容器 3 内で流体 2 を加圧することによって最小にすることができる。これに加えて、流体引き出し中に容器 3 内で発生する負圧に起因する効果は、流体 2 を好ましくは一時的に加圧すること及び / 又は容器 3 の中に空気を一時的にポンピングすることによって最小にする又は回避することができる。

【 0 1 7 7 】

特に、この好ましくは一時的に加圧する段階は、高めの粘性の流体 2 でネブライザ 1 をプライミングする時に有効である。高めの粘性の流体 2 では、ネブライザ 1 をコックする時（すなわち、搬送チューブ 9 内に圧力不足を作り出す時）に生成されただけの圧力差は、流体 2 を搬送チューブ 9 の上方へと引き上げるのには十分でない可能性があり、搬送チ

10

20

30

40

50

ューブ内のせん断力は、（非ニュートン）流体の粘性に十分に影響を与え、それを低減する（コック時に発生する圧力不足の下でこの流体がノズル 12 に向けて圧力チャンバ内へと進むことができるように）のには十分に高くない可能性がある。容器内の正圧は、初めてネブライザ 1 をプライミングする / 充填する時に高めの粘性の流体 2 がネブライザ 1 / 搬送チューブ 9 に流入するのを支援 / 可能にする。

【0178】

試験例により、約 1000 センチポアズの非常に高い静止粘性を有する市販で入手可能な「べたつかない」ボディローションは、図 1 及び図 2 に記載のソフトミスト吸入器 / ネブライザ 1 を用いて原理的にはスプレーすることができた。このボディローションのパッケージ説明は、水、流動パラフィン、PEG-150、ミリスチルアルコール、ソルビタンステアレート、セチルパルミタート、ソルビタンオレアート、イソプロピルパルミタート、オクチルドデカノールパルミチン酸、アラキジン酸、オレイン酸、カルボマーナトリウム、フェノキシエタノール、リナロール、リモネン、BHT、ゲラニオール、シトロネロール、シトラル、及び香料という成分を表示していた。使用したネブライザの試験構成は、バネ力 60 N、8 μ m の幅と 5.6 μ m の高さとを有するノズルチャンネルであった。最終的に、被験ネブライザは、一定容積の乳濁液（66% のボディローション及び 33% の水）を水性液体をスプレーするのと類似の様態でスプレーした。しかし、ネブライザの初期充填は、ネブライザのプライミング中に流体の補助加圧を行わずには困難であり、すなわち、図 4 に記載の容器 3（その中の流体のいずれの加圧も行わずに使用した）からの完全な一用量のスプレーを達成するのに約 20 回のネブライザ作動が必要とされた。従って、高い粘性の流体（すなわち、100 センチポアズを明らかに超過する粘性を有する流体）のスプレーには、容器内の流体 2 に圧力が印加される容器 3 の使用が好ましい。

【0179】

好ましくは、容器 3 からの流体 2 の引き出しの（少なくとも）最中には、0.05 bar から 3 bar までの圧力が容器 3 内の流体 2 に印加される（一般的に 1.013 bar の周囲圧に加えて）。流体 2 / それを収容する圧縮性容積に対して 1 ~ 2 bar の圧力を印加することによって良好な結果が達成された。従って、高めの粘性の流体を流体 2 の中で推進剤を使用することなくスプレーすることができる。好ましくは、本発明によるシステムは、推進剤を含まないが、機械的又は空圧的に容器内の流体 2 を加圧する。

【0180】

ネブライザ 1 は、好ましくは、バッグ / 容積 4 を圧壊することを支援するために及び / 又は容器 3 からの流体 2 の引き出し又は吸引を容易にするために容器 3、特に容器 3 内のバッグ / 可変容積 4 内の流体 2 を特に一時的に加圧するための空気ポンプ 30 を好ましくは含む。

【0181】

図 5 a 及び図 5 b は、図 1 及び図 2 に示す実施形態と同様であるが、空気ポンプ 30 を更に含む改造ネブライザ 1 を示している。改造ネブライザ 1 は、非引張状態（図 5 a）及び引張状態（図 5 b）で示されている。

【0182】

空気ポンプ 30 は、好ましくは、容器 3 とは別個に形成される。

【0183】

空気ポンプ 30 は、容器 3、又はそのケーシング 20 又はベース 22、又は通気孔 23 に特に一時的にのみ好ましくは接続可能である。

【0184】

空気ポンプ 30 は、流体ポンプ 5、及び / 又は容器 3 の流体出口又はヘッド 21 の反対側に好ましくは配置される。

【0185】

空気ポンプ 30 は、好ましくは、ハウジング部分 18 に又は内に及び / 又は容器 3 のベース 22 に隣接して配置又は位置付けられる。

【0186】

10

20

30

40

50

好ましくは、空気ポンプ 30 は、ポンプピストン 31 及びポンプピストン 31 と協働するシリンダ 32 を含む。従って、空気ポンプ 30 は、容器 3 内の流体 2 を加圧するための及び / 又は容器 3 内に空気をポンピングするためのピストン / シリンダ配置を含む又は形成する。

【0187】

好ましくは、ポンプピストン 31 はカップ状である。

【0188】

任意的に、ポンプピストン 31 とシリンダ 32 の間に密封を設けることができる。例えば、Oリングなどのような密封要素を使用することができる。これに代えて又はこれに加えて、摩擦を低減するために及び / 又は密封のためにシリンダ 32 の内面及び / 又はポンプピストン 31 の外面にシリコーンのような滑走剤を設けることができる。

10

【0189】

シリンダ 32 は、ハウジング部分 18 により、又はネブライザ 1、ハウジング 1b、又は最も好ましくはハウジング部分 18 に取り付けられた又はそこに配置された要素又はインサート 33 によって形成することができる。

【0190】

図示の実施形態では、インサート 33 は、圧入又はぴったりと、又は接着又は溶接などによってハウジング部分 18 内に固定される。

【0191】

空気ポンプ 30 又はポンプピストン 31 は、好ましくは、空気ポンプ 30 を容器 3 又はそのベース 22 又は通気孔 23 に空氣的に接続するためのポート 34 及び / 又はシール 35 を含む。

20

【0192】

好ましくは、シール 35 は、ポート 34 の場所又はその周りに配置され、それを形成し、及び / 又はポンプピストン 31 によって保持される。

【0193】

好ましくは、シール 35 は、容器 3 が空気ポンプ 30 に接続された又はその逆である時に、容器ベース 22 との接合部を密封するための及び / 又は通気孔 23 を取り囲むための環状リップ及び / 又は円錐接続部分を形成する。この状態では、ポート 34 又はシール 35 は、好ましくは容器ベース 22 に当接する。

30

【0194】

好ましくは、空気ポンプ 30、ポンプピストン 31、ポート 34、及び / 又はシール 35 は、中心に、容器 3、ベース 22、又は通気孔 23 の下に、及び / 又は容器 3 又はそのストローク移動との軸線方向位置合わせ状態で配置される。

【0195】

空気ポンプ 30 は、好ましくは、ポンプピストン 31 を図 5a に示すその初期位置に戻す又は付勢するための伸縮バネ 36 を含む。ポンプピストン 31 は、特に、ネブライザ 1 が使用状態にない時又は引張状態にない時にこの初期位置又は上側位置にある。

【0196】

好ましくは、空気ポンプ 30 又はインサート 33 は、ポンプピストン 31 の戻り進行を抑制するための及び / 又はポンプピストン 31 の初期位置又は上側位置を定めるための図 5c に示す止め具 33a を含む。

40

【0197】

図示の実施形態では、伸縮バネ 36 は、ポンプピストン 31 とハウジング部分 18 又はインサート 33 との間に作用する。

【0198】

好ましくは、伸縮バネ 36 は、螺旋バネによって形成され、容器 3 の軸線方向又はストローク移動方向に延び、及び / 又はネブライザ 1 内、容器 3 の下、及び / 又は空気ポンプ 30 内で中心に配置される。

【0199】

50

好ましくは、ポンプピストン 31 は、伸縮バネ 36 の関連の端部を保持するための凹部又は突起のような担持部分 37 を含む。

【0200】

好ましくは、インサート 33 又はハウジング部分 18 は、伸縮バネ 36 の関連の端部を保持するための凹部又は突起のような担持部分 38 を含む。

【0201】

空気ポンプ 30 は、ポンプピストン 31 とシリンダ 32 / インサート 33 との間に形成されたポンプチャンバ 39 を含む。特に、ポンプチャンバ 39 の容積は、ポンプピストン 31 の位置又は移動によって定められる又は変えられる。

【0202】

図 5 b は、ポンプピストン 31 が作動位置又は押下位置にある引張状態にあるネブライザ 1 を示している。この位置では、ポンプピストンは、シリンダ 32、インサート 33、又はハウジング部分 18 の中に（より深く）入り込んでおり、ポンプチャンバ 39 内に収容された空気が圧縮されている及び / 又は容器 3 内に送出されている。

【0203】

空気ポンプ 30 は、好ましくは、機械的に機能する。

【0204】

好ましくは、空気ポンプ 30 は、ネブライザ 1 の中心に、容器 3 の下に、及び / 又はネブライザ 1 及び / 又は容器 3 との軸線方向位置合わせ状態で配置される。

【0205】

空気ポンプ 30 又はポンプピストン 31 は、ネブライザ 1 内の容器 3 の移動、及び / 又は容器 3 のストローク状移動又は引張移動によって好ましくは作動される。

【0206】

特に、容器 3 又はそのベース 22 は、ネブライザ 1 又は容器 3 が非引張状態にある時又は用量を噴霧した後に空気ポンプ 30、ポンプピストン 31、ポート 34、又はシール 35 から離間する。

【0207】

すなわち、空気ポンプ 30 は、一時的に開かれ、及び / 又は容器 3 から（空氣的に）切り離され、又はその逆である。特に、非引張状態では、容器ケーシング 20 内の圧力と外側の雰囲気との間で自由補償が可能であるように、給気孔又は通気孔 23 は開かれる又は露出される。

【0208】

好ましくは、容器 3 のストローク状移動又は引張移動は、空気ポンプ 30 の開口又は充填を制御する。

【0209】

ネブライザ 1 を引張する時に、容器 3 は、空気ポンプ 30 又はそのポンプピストン 31 に向けて及び / 又はそれに対して移動する。引張移動の第 1 の（短めの）部分の後に、容器 3 又はそのベース 22 は、空気ポンプ 30 又はそのポンプピストン 31 又はポート 34 / シール 35 と（空氣的に）接続する。引張移動の更に別の又は第 2 の（より大きい）部分中に、空気ポンプ 30 又はポンプピストン 31 は、ここでは、好ましくは、ポート 34 / シール 35 及び通気孔 23 を通して容器 3 内の流体 2 に対して又はより厳密には容器 3 内のバッグ又は可変容積 4 に対して直接に作用することができる空気圧が発生するように作動又は押下される。言い換えれば、空気ポンプ 30 は、バッグ又は可変容積 4 とケーシング 20 / シェル 24 との間の空間内に空気をポンピングする。

【0210】

好ましくは、空気ポンプ 30 は、0.1 cm よりも大きく、特に 0.5 cm よりも大きく、より好ましくは、1.0 cm よりも大きい全容積及び / 又はポンプ容積を含む。特に、ポンプ容積は 1 cm と 4 cm の間にある。

【0211】

好ましくは、空気ポンプ 30 のポンプ容積、すなわち、ここでは空気ポンプ 30 の非圧

10

20

30

40

50

縮状態と圧縮状態の間の容積差、及び／又は各作動中に空気ポンプ 30 によって容器 3 内にポンピングされる空気の最小容積は、最大用量の又は全ての流体 2 を引き出した後の容器 3 の空気容積の 3 % よりも大きく、特に 5 % よりも大きく、最も好ましくは 8 % よりも大きく、及び／又は 50 % よりも小さく、好ましくは、40 % よりも小さく、最も好ましくは、30 % よりも小さい。

【0212】

好ましくは、空気ポンプ 30 は、特にネブライザ 1 を引張した直後に容器 3 内（特に内側容器とケーシング 20 及び／又はシェル 24 の間の空間内）に 25 hPa よりも高く、好ましくは、40 hPa よりも高く、最も好ましくは、50 hPa よりも高いか又は 100 hPa の定められた又は限定的な圧力増大を発生させ（空気ポンプ 30 によって達成される最大空気圧に依存して）、又は流体 2 / 可変容積 4 に対して作用する。

10

【0213】

上述の圧力増大は、バッグの圧壊又は可変容積 4 の圧縮の状態に依存する場合がある。上述の値は、特に、バッグが完全に圧壊された（又は可変容積が完全に圧縮された）時及び／又は流体 2 の最大引き出し用量に到達した時に適用される。

【0214】

容器 3 内のバッグ / 可変容積 4 に対して作用する圧力は、容器 3 の引張移動の第 2 の部分中、すなわち、空気ポンプ 30 の作動中に引張状態又は端部位置及び最大空気圧に到達するまで増大する。この圧力増大は、容器 3 又はそのバッグ / 可変容積 4 からの流体 2 の引き出し又は吸引を支援する又は容易にする。

20

【0215】

好ましくは、ネブライザ 1 又は空気ポンプ 30 は、（最大）空気圧を制御する又は制限するために、空気ポンプ 30 又はそのポンプチャンバ 39 に給気するために、及び／又は空気ポンプ 30 又はポンプチャンバ 39 内のいずれの圧力不足（周囲圧力に対して負の圧力）も防止するために、少なくとも 1 つの空気漏出部又は弁 40 を含む。しかし、弁 40 は任意的なものに過ぎず、省くことができる。

【0216】

好ましくは、圧力は、噴霧過程中に再度、特に自動的に低下し（好ましくは、作動位置から初期位置へのポンプピストン 31 の移動に起因して、伸縮バネ 36 によって引き起こされるポンプチャンバ 39 の拡大に起因して、又は容器 3 の噴霧移動中の容器 3 からの空気ポンプ 30 又はポート 34 の切り離しに起因して）、及び／又は好ましくは既に引張状態でさえも低下する（好ましくは、空気漏出部及び／又は弁 40 に起因して）。

30

【0217】

従って、バッグ / 可変容積 4 又は流体 2 は、好ましくは、主として引張移動中にのみ、及び／又は好ましくは主として容器 3 又はそのバッグ / 容積 4 からの流体 2 の用量の引き出し中にのみ加圧される。

【0218】

容器 3 又はそのバッグ / 容積 4 から流体 2 を引き出した又は吸引した後に、ネブライザ 1 は引張状態又はコック状態にあり、及び／又は分配 / 噴霧のために待機状態にある。

【0219】

40

引張状態又はコック状態では、例えば、ポンプピストン 31 とシリンダ 32 との間及び／又はポート 34 / シール 35 と容器ベース 22 との間の空気漏出部に起因して、空気圧及び従って流体 2 の加圧が低下し（ネブライザが引張状態又はコック状態で長めの時間にわたって保持された時）、好ましくは、特に自動的に終了する。望ましい漏出を達成するために、ポンプピストン 31 とシリンダ 32 の間に半径方向遊びを設ける及び／又は例えばシール 35、弁 40、又はポンプピストン 31 内にそれぞれの漏出チャネル又は漏出通路 41 を設けることができる。

【0220】

図 5 c は、ネブライザ 1 / ハウジング部分 18 の下側部分にある空気ポンプ 30 を図 5 a の部分拡大図に示している。図 5 d は、弁 40 の区域内の図 5 c の拡大図を示している。

50

【 0 2 2 1 】

図示の実施形態では、空気ポンプ 3 0 又はポンプピストン 3 1 には、図 5 c に示すように漏出通路 4 1 が好ましくは設けられる。しかし、漏出通路 4 1 は任意的である。

【 0 2 2 2 】

好ましくは、漏出通路 4 1 又はポンプピストン 3 1 とシリンダ 3 2 の間の任意的な / 好ましい半径方向遊びのようないずれの他の空気漏出部もスロットルを形成し、これは、その流れ抵抗が、引張ストローク中に十分に高い空気圧を発生させる程十分に高く、かつ解放（噴霧を開始するために阻止要素 8 を作動させる段階）の前のネブライザ 1 の引張状態でのいずれの望ましくない流体流れも回避するように引張状態で加圧空気がポンプチャンバ 3 9 からハウジング 1 b 及び / 又は環境の中に比較的急速に散逸することができ、それによって引張状態で空気圧が急速に低下する程十分に低いように寸法決めされる。

10

【 0 2 2 3 】

好ましくは、要素 8 を作動させるか又はボタン 8 b を押下することによってネブライザ 1 を作動又は解放させた後に、圧力発生器又は流体ポンプ 5 は、先に引き出された流体 2 の用量を加圧及び分配し、この間に容器 3 は反対方向に移動し、最終的に空気ポンプ 3 0 及び / 又はポンプピストン 3 1 / ポート 3 4 / シール 3 5 から後退する。

【 0 2 2 4 】

伸縮バネ 3 6 及び / 又はいずれかの他の戻し手段は、ポンプピストン 3 1 を好ましくはその初期位置に付勢するか又は後退させる。これは、空気ポンプ 3 0 の定められた動作を保証し、分配ストロークが補助され、及び / 又は分配ストローク中、すなわち、図 5 b に示す位置から始まる上方移動中に容器 3 に対して作用するあらゆる負の力又は保持効果の発生が防止又は低減される。

20

【 0 2 2 5 】

空気ポンプ 3 0 は、弁 4 0 を設けること又は弁 4 0 に接続することができ、空気ポンプ 3 0 の迅速及び / 又は容易な再充填を可能にし、及び / 又は例えばネブライザ 1 の分配ストローク又は作動ストローク中の空気ポンプ 3 0 内のあらゆる圧力不足が防止され、従って、容器 3 の分配移動と反対に作用する保持力のような空気ポンプ 3 0 のあらゆる悪影響が確実に防止される。

【 0 2 2 6 】

図 5 c 及び図 5 d には弁 4 0 を示すが、弁 4 0 は任意的なものでしかなく、すなわち、弁 4 0 は省くことができる。

30

【 0 2 2 7 】

好ましい実施形態では、弁 4 0 は、特に、単体プラスチック部品として好ましくは形成された弁要素 4 2 を含む。

【 0 2 2 8 】

弁 4 0 又は弁要素 4 2 は、好ましくは、引張ストローク中に、すなわち、ポンプピストン 3 1 が図 5 b に示す作動位置から図 5 a 及び図 5 c に示す初期位置に後退する時に空気ポンプ 3 0 又はポンプチャンバ 3 9 内のいずれの不足圧力も回避するか又は少なくとも最小にするために開く入口弁、又は一方向性バルブ / 逆止弁 4 3 を形成する又は含む。

【 0 2 2 9 】

好ましくは、弁 4 0、弁要素 4 2、又は入口弁 4 3 は、図 5 d に示すように特に 2 つの可撓性部分 4 2 a を含む（好ましくは、部分 4 2 は、図 5 d に示す閉鎖位置でダックビル形態を取ることができる 2 つの平坦区域を有し、部分 4 2 a の自由端が互いに接触して弁 4 3 を閉鎖する）。

40

【 0 2 3 0 】

弁 4 0 / 4 3、特に各部分 4 2 a は、周囲空気がポンプチャンバ 3 9 内に流れ込み、それによってポンプチャンバ 3 9 内のいずれの不足圧力も防止するために屈曲して互いに分離することによって好ましくは非常に容易に（すなわち、周囲圧力とポンプチャンバ 3 9 内の圧力の間の非常に低い圧力差で）開く。言い換えれば、この実施形態では、弁 4 0、特に各部分 4 2 a は、好ましくは、入口弁又は逆止弁 4 3 を形成する。

50

【 0 2 3 1 】

好ましくは、弁 4 0 / 4 3、特に各部分 4 2 a は、好ましくは回復力に起因して、及び / 又はポンプチャンバ 3 9 内で環境内よりも高い圧力による低い圧力差に起因して閉鎖位置に自動的に戻ることができる。

【 0 2 3 2 】

噴霧ストローク中に、伸縮バネ 3 6 は、ポンプピストン 3 1 を作動位置から始めて初期位置に後退させる。この戻り進行中に、空気ポンプ 3 0 又はポンプピストン 3 1 は、初期位置及び / 又は止め具 3 3 A に到達するまでシール 3 5 を容器ベース 2 2 との接触状態に保つ。この戻り移動中にポンプチャンバ 3 9 は拡大し、有意な圧力不足を発生させることになり、従って、給気は有利である。特に、給気弁又は入口弁 4 3 は、この戻り進行又は戻り移動中のあらゆる（有意な）圧力不足を防止する。

10

【 0 2 3 3 】

弁 4 0 又は入口 / 逆止弁 4 3 は、好ましくは、ここでは任意的なインサート 3 3 内に形成された開口部 4 5 を通じて、及び / 又はハウジング部分 1 8 内に好ましくは形成されたチャンネル 4 6 を通じて雰囲気と接続され、底部又は環境に対して開くことができる。

【 0 2 3 4 】

これに代えて又はこれに加えて、空気ポンプ 3 0 又はそのポンプチャンバ 3 9 の通気又は給気を可能にするために、すなわち、ポンプチャンバ 3 9 内への空気流入（のみ）を可能にするために、ネプライザ 1 又はそのハウジング 1 b の内側を弁 4 0 又は入口 / 逆止弁 4 3 と流体的に接続するためのチャンネル 4 7 を図 5 c に破線で示すようにハウジング部分 1 8 内に及び / 又はインサート 3 3 内に形成することができる。

20

【 0 2 3 5 】

弁 4 0、弁要素 4 2、又はネプライザ 1 又は空気ポンプ 3 0 の別の弁は、好ましくは、容器 3 内の流体に対して作用し、及び / 又は空気ポンプ 3 0 によって与えられる又は到達される空気圧を制御する又は制限するための制御弁 4 4 を含む又は形成する。

【 0 2 3 6 】

図示の実施形態では、制御弁 4 4 は、好ましくは傘のように形成され、及び / 又は図 5 d に示すように 1 又は 2 以上の出口開口部 4 8 を覆う。

【 0 2 3 7 】

制御弁 4 4 は、好ましくは、空気ポンプ 3 0 又はポンプチャンバ 3 9 内で予め決められた又は望ましい空気圧に到達した時に開く。従って、容器 3 内の流体 2 を加圧するために定められた又は最大の空気圧が与えられる。

30

【 0 2 3 8 】

制御弁 4 4 は、周囲空気（又は周囲圧力を有するネプライザ 1 の内側からの空気）が、好ましくは、非常に低いか又は無関係な流れ抵抗しか受けずに又はそれを全く受けずにポンプチャンバ 3 9 内に流れ込むことができるように、好ましくは、自動的に、特に環境とポンプチャンバ 3 9 の間の圧力差に応答して開閉する。反対の流れ方向には、制御弁 4 4 は、好ましくは閉じる及び / 又はいずれの流れも防止する。しかし、制御弁 4 4 は、空気漏出部を形成するために及び / 又は例えば漏出通路 4 1 を省くことができるようにこの反対方向に定められた漏出流量を許すことができる。

40

【 0 2 3 9 】

ポンプ 3 0 によって与えられる空気圧の最大空気圧に対する（すなわち、周囲空気圧よりも大きい最大値に対する）好ましい制御又は制限は、容器 3 内の流体 2 が容器 3 の充填レベルとは独立に、すなわち、容器 3 の空気容積とは独立に望ましい圧力及び / 又は予め決められた圧力で加圧されるという利点をもたらす。

【 0 2 4 0 】

図示の実施形態では、弁 4 0、入口 / 逆止弁 4 3、及び / 又は制御弁 4 4 は、好ましくは、ポンプチャンバ 3 9 又は担持部分 3 8 内に又はそこに位置付けられる。しかし、他の構造的ソリューションも可能である。

【 0 2 4 1 】

50

好ましくは、弁 4 0 又はその弁要素 4 2 は、構成を簡素化するために入口 / 逆止弁 4 3 と制御弁 4 4 との両方を形成する。

【 0 2 4 2 】

しかし、シール 3 5 が弁 4 0、入口 / 逆止弁 4 3、及び / 又は制御弁 4 4 を形成すること又はその逆も可能である。

【 0 2 4 3 】

図 5 c に示す実施形態では、任意的な給気デバイス 1 8 a は、ポート 3 4 及び / 又はシール 3 5 内に又はこれらに隣接して、及び / 又はポンプピストン 3 1 及び / 又は担持部分 3 7 の場所に又はこれらに隣接して好ましくは配置される。特に、給気デバイス 1 8 a 又はその穿通要素 1 8 b (例えば、好ましくは中空の針の形態にある)は、ポンプピストン 3 1 又は担持部分 3 7 などと協働するか又は接続した半径方向リブ又はインサートなどによって保持される。

10

【 0 2 4 4 】

図示の実施形態では、給気デバイス 1 8 a は、好ましくは、ポート 3 4、シール 3 5、及び / 又は担持部分 3 7 に又は内に配置されるが、これらを通る十分な又は無制限の空気流量を許す。この目的のために、少数の半径方向リブのみを設けることができ、及び / 又は給気デバイス 1 8 a 又はその針を中空のものとすることができる。

【 0 2 4 5 】

図 6 は、容器 3 の第 2 の実施形態を略断面図に示している。ここでは、流体 2 に対する可変又は圧壊可能な容積 4 は、好ましくは、(外側)ケーシング 2 0 と、以下で流体ピストン 2 8 と呼ぶ移動可能要素又はピストンとによって形成又は制限される。

20

【 0 2 4 6 】

好ましくは、流体ピストン 2 8 は、軸線方向に及び / 又は容器 3 又はケーシング 2 0 内で移動可能である。

【 0 2 4 7 】

好ましくは、容器 3 には、流体ピストン 2 8 とケーシング 2 0 との間に作用するシール 2 9 が設けられる。特に、シール 2 9 は、リング又はリップとして形成され、及び / 又は流体ピストン 2 8 によって保持される。しかし、他の構造的ソリューションも可能である。

【 0 2 4 8 】

図 6 は、流体ピストン 2 8 が容器 3 からいずれかの流体 2 を引き出す前の初期位置にある完全充填状態にある容器 3 を示している。特に、初期位置は、出口又はヘッド 2 1 の反対側の容器 3 又はケーシング 2 0 のベース 2 2 又は軸線方向端部に近い又はそこにある。従って、容器 3 の最大充填容積を達成することができる。

30

【 0 2 4 9 】

流体 2 を引き出す時に、ピストン 2 8 は、出口又はヘッド 2 1 に向けて軸線方向に、ここでは図 6 に記載の図の上方に移動する。この移動は、粘性流体を容器から引き出す時に特に有利である。すなわち、流体に対する圧力が、容器 3 の出口に向けて、従ってネブライザ 1 の初期充填が発生する方向に導かれる。流れ方向と圧力衝撃とのこの整合は、粘性流体をネブライザに沿って押進するのに必要とされる更に別のブライミング作動の回数を低減することができるように流体によるネブライザの初期充填を支援する。

40

【 0 2 5 0 】

図 6 に示す実施形態による容器 3 も、好ましくは、図 4 に記載の実施形態による容器と同様に少なくとも本質的に円筒形の形態、及び / 又は類似のケーシング 2 0、ヘッド 2 1、及び / 又は閉鎖部 2 5 を含む。

【 0 2 5 1 】

好ましくは、容器 3 の両方のタイプ又は実施形態は、図 5 a 及び図 5 b に示すネブライザ 1 に使用することができ、特に、容器の両方のタイプ又は実施形態は、空気ポンプ 3 0 と併用することができる。ネブライザ 1 又は空気ポンプは、使用すべき容器の特定の実施形態に依存して若干の改造を必要とする場合がある。例えば、第 2 の実施形態の容器 3 とは逆に、図 4 に示す第 1 の実施形態の容器 3 (すなわち、圧壊可能内側容積 4 としてのバ

50

ッグと、流体の引き出しに向けて開口されることになる通気孔 2 3 とを有する容器) は、給気デバイス 1 8 a / 穿通要素 1 8 b の存在を必要とする。

【 0 2 5 2 】

図 6 に示す第 2 の実施形態による容器 3 が使用される場合に、空気ポンプ 3 0 のシール 3 5 は、流体ピストン 2 8 に対する開口部内ではなく容器 3 の端部又はベース 2 2 に当接するようになっていなければならない。

【 0 2 5 3 】

特に、容器 3 は、ここでは図 6 に示す改造端部 4 9 をケーシング 2 0 に取り付けられた追加の部分、リング、又はスリーブなどとして含むことができる。この改造端部 4 9 は、シール 3 5 が協働することができる容器 3 の環状端面又はベース 2 2 を形成することができる。

10

【 0 2 5 4 】

しかし、他の構成的ソリューションが可能である。例えば、容器 3 には、空気ポンプ 3 0 又はポンプピストン 3 1 の代わりにシール 3 5 を設けることができる。

【 0 2 5 5 】

これに代えて、ポンプピストン 3 1 は、容器 3 又はそのベース 2 2 と直接に接続するか又は接続可能にすることができる。この場合に、下記で説明する第 2 の実施形態と同様に伸縮バネ 3 4 を省くことができる。

【 0 2 5 6 】

以下では、更に別の図面を参照してネブライザ 1 の第 3 の実施形態を説明することにし、この説明は、相違点及び新しい態様及び特徴に重点を置くことにし、従って、繰り返さない場合であっても前の説明が追加又は類似の方式で適用されるものとする。

20

【 0 2 5 7 】

図 7 は、容器 3 を有し、非引張状態にあるネブライザ 1 の第 3 の実施形態の下側部分、すなわち、図 5 と類似であるが改造空気ポンプ 3 0 を有する拡大図を示している。図 8 は、第 3 の実施形態によるものであるが、引張状態にあるネブライザ 1 及び容器 3 を類似の断面図に示している。

【 0 2 5 8 】

第 2 の実施形態によるネブライザ 1 は、図 6 に示す第 2 の実施形態による容器 3 を使用する。

30

【 0 2 5 9 】

第 3 の実施形態では、容器 3 は、ポンプピストン 3 1 を形成する又はそれとして使用される。容器 3 は、容器 3 から流体 2 を用量単位で引き出すことを支援するために空気を容器 3 内にポンピングするためのピストン / シリンダ配置が形成されるようにハウジング部分 1 8 又はインサート 3 3 によって好ましくは形成されたシリンダ 3 2 と協働する。

【 0 2 6 0 】

ここでは、ポンプチャンバ 3 9 は、容器 3 又はそのベース 2 2 とシリンダ 3 2 / インサート 3 3 の間に形成される。

【 0 2 6 1 】

容器 3 又はその改造端部 4 9 は、好ましくは、非常に低い摩擦しか受けずにシリンダ 3 2 内で移動可能であるか又は誘導され、及び / 又は (わずかな) 半径方向遊びが望ましい空気漏出部を形成し、任意的な定められた漏出通路 4 1 を回避することを可能にする。

40

【 0 2 6 2 】

第 3 の実施形態では、空気ポンプ 3 0 は、容器 3 の可変容積 4 内の流体 2 を加圧するために流体ピストン 2 8 に対して直接に作用する。

【 0 2 6 3 】

第 3 の実施形態では、弁 4 0 は、第 2 の実施形態の場合と同様に好ましくは構成され、及び / 又は同じ機能を提供する。

【 0 2 6 4 】

第 3 の実施形態では、給気チャネル 4 7 は、好ましくは、インサート 3 3 内に形成され

50

る。

【 0 2 6 5 】

容器 3 又は流体ピストン 2 8 は、好ましくは、容器 3 が完全に充填された時、すなわち、流体ピストン 2 8 が容器ベース 2 2 の場所にあるか又はそこに近い軸線方向端部位置にある時に、ポンプチャンバ 3 9 の底部又はベースに配置された弁 4 0 が引張状態で突入することができるような凹部 2 8 a を含む。

【 0 2 6 6 】

一般的に、大きい圧力増大 / 増幅、及び / 又は大きいポンプ容積を保証するために、ポンプチャンバ 3 9 又はシリンダ 3 2 / ポンプピストン 3 1 の直径は、容器 3 内のバッグ / 容積 4 の直径よりも好ましくは大きい。

10

【 0 2 6 7 】

本発明又は空気ポンプ 3 0 は、流体 2 の用量が容器 3 から引き出されるか又は吸引される時に容器 3 内の流体 2 内にいずれかの圧力不足又は少なくともいずれかの有意な圧力不足が発生することができる状況を防止する。従って、常に同じ容積が容器 3 から引き出されることを保証することができる。

【 0 2 6 8 】

特に、図示の又は本提案の容器 3 は、あらゆる圧力差に応答して、特に容器 3 又は容積 4 内の流体 2 に対して作用するあらゆる圧力不足に応答して流体 2 に対する可変又は圧壊可能な容積 4 の適応化を可能にする（ここではバッグを圧壊すること又は流体ピストン 2 8 の移動により）。容積 4 の適応化に関して、特に、バッグを圧壊するか又は流体ピストン 2 8 を移動するために、あらゆる慣性及び / 又は摩擦又は接着に打ち勝つために予め決められた圧力差を印加しなければならない。好ましくは、空気圧又は空気ポンプ 3 0 を用いた可変容積 4 の好ましくは一時的な又は短期間のみの加圧は、容積 4 を縮小するために所望 / 所要の圧力差を達成することを支援する又それをサポートする。従って、容器 3 からの流体 2 の用量の引き出し中に容積 4 内でいずれの不足圧力も回避することができる。

20

【 0 2 6 9 】

好ましくは、特にネブライザ 1 又は空気ポンプ 3 0 によって与えられる圧力パルスは、ネブライザ 1 の引張及び / 又は容器 3 からの流体 2 の引き出し開始時及び / 又はその最中に容器 3 内の可変容積 4 又は流体 2 に対して作用する。これは、液体 2 / 容器 3 内にいずれのガスバブルの形成又は成長も伴わずに容器から流体 2 を用量単位で引き出すことを支援する。

30

【 0 2 7 0 】

図 9 は、容器 3 が挿入され、非引張状態にあり、改造弁 4 0 を有する第 3 の実施形態によるネブライザ 1 を図 7 と類似の部分断面図に示している。この改造バージョンでは、弁 4 0 は、好ましくはドーム状に成形される。

【 0 2 7 1 】

改造弁 4 0 は、好ましくは、これまでに説明したバージョンと同じ機能を提供し、ポンプチャンバ 3 9 内の（最大）空気圧を制御又は制限し、及び / 又はポンプチャンバ 3 9 内のいずれの不足圧力も防止するために周囲空気がポンプチャンバ 3 9 内に流れ込むことを許す。

40

【 0 2 7 2 】

好ましくは、改造弁 4 0 の弁要素 4 2 は、スリット及び / 又は可撓性部分 4 2 a を含む（好ましくは、部分 4 2 a は、弁要素 4 2 の上面図で円の扇形を形成する）。

【 0 2 7 3 】

弁 4 0、特に部分 4 2 a は、周囲空気がポンプチャンバ 3 9 内に流れ込むことを許してポンプチャンバ 3 9 内のいずれの不足圧力も防止するために空気ポンプ 3 0 又はポンプチャンバ 3 9 内に向けて好ましくは非常に容易に（すなわち、周囲圧力とポンプチャンバ 3 9 内の圧力の間の非常に低い圧力差で）開く。言い換えれば、弁 4 0、特に部分 4 2 a は、好ましくは、上述した入口弁又は逆止弁 4 3 を形成する。

【 0 2 7 4 】

50

好ましくは、弁 4 0、特に部分 4 2 a は、外側に屈曲するか又は開き、ポンプチャンバ 3 9 の内側の圧力が周囲空気圧よりも有意に高い場合にのみ、すなわち、圧力差が、最大空気圧に対応する最大値に到達又は超過した場合にのみ空気がポンプチャンバ 3 9 から散逸することを許すことができる。言い換えれば、弁 4 0、特に部分 4 2 a は、好ましくは、上述した制御弁 4 4 を形成する。

【 0 2 7 5 】

ネプライザ 1、ハウジング部分 1 8、空気ポンプ 3 0、又は弁 4 0 には、好ましくは、特に下方から、インサート 3 3 内のそれぞれの開口部内で及び / 又は流入及び / 又は流出の空気通路を絞るために、弁要素 4 2 を支持又は固定するための半径方向スリットなどを有するリングのような支持 / スロットル要素 5 0 が設けられる。しかし、他の構造的ソリューションも可能である。

10

【 0 2 7 6 】

図示の実施形態では、空気通路 4 1 は、例えば、図 7 及び図 8 に示すインサート 3 3 内又は図 5 c に示すポンプピストン 3 1 内の別個又は追加のボア又は孔によっては実現されず、むしろ一方をシリンダ 3 2 とし、他方をポンプピストン 3 1 / 改造端部 4 9 とした場合のこれらの間の好ましいかつ定められた半径方向遊びによって実現される。

【 0 2 7 7 】

前の実施形態でのように、漏出通路 4 1 は、ポンプチャンバ 3 9 と周囲空気圧の間で比較的緩慢な（空気ポンプ 3 0 の引張移動又は作動中の圧力増大と比較して）好ましくは約 2 から 10 s の範囲、最も好ましくは約 4 から 6 s の範囲の圧力の補償又は均等化を可能にする。

20

【 0 2 7 8 】

更に、噴霧移動に対して作用する負の力は噴霧過程に悪影響を及ぼす可能性があるので、半径方向遊びは、そのような負の力が回避されるように容器 3 とシリンダ 3 2 の間の摩擦を回避するか又は最小にする。

【 0 2 7 9 】

一般的に、空気ポンプ 3 0 又はポンプチャンバ 3 9 の絶対最大空気圧（この圧力にはネプライザ 1 が引張状態に到達した瞬間に到達する）は、周囲空気圧まで 10 s 以内、特に約 8 s、好ましくは約 6 s で又はそれよりも早く自動的に及び / 又は徐々に戻ることが好ましい。この戻り時間は、空気漏出部の寸法及び / 又は弁 4 0 の構成に依存する。

30

【 0 2 8 0 】

好ましくは、（相対）最大空気圧（すなわち、空気ポンプ 3 0 / ポンプチャンバ 3 9 内の空気圧と環境の間の圧力差）は、80 mbar よりも高く、特に 100 mbar よりも高く、及び / 又は 300 mbar よりも低く、特に 200 mbar よりも低い。

【 0 2 8 1 】

流体ピン 2 8 などを含む容器 3 では、一般的に、流体ピストン 2 8 とケーシング 2 0 / シリンダ 3 2 との間で摩擦が発生する。この摩擦は、「滑走力」として公知である。流体 2 の用量が容器 3 から引き出される時には圧力不足が発生する。この圧力不足は、流体ピストン 2 8 を内向きに「吸引」する。

【 0 2 8 2 】

40

容器 3 が長期にわたって使用されなかった時に、流体ピストン 2 8 がシリンダ壁に付着するような「解放力」として公知の追加の摩擦力が発生する可能性がある。

【 0 2 8 3 】

引張中に空気ポンプ 3 0 を用いて及び / 又は空気圧の印加により、滑走力、特に解放力に打ち勝つことができる。

【 0 2 8 4 】

好ましくは、摩擦、特に滑走力及び / 又は解放力を低減するために、容器 3、そのケーシング 2 0、又はシリンダ 3 2 は、ガラスで製造するか又はガラスの内面を設けることができる。

【 0 2 8 5 】

50

これに代えて又はこれに加えて、摩擦、特に滑走力及び／又は解放力を低減するために、シリンダ 3 2 の内面にシリコンのような滑走剤及び／又はシリコン焼成部などを設けることができる。

【 0 2 8 6 】

特に、焼成によって好ましくはオイルの均一なコーティングを生成することができる。そのようなフィルムは、シリンダ 3 2 の内面上でより安定し、容器 3 が流体 2 で充填された時でさえも定められた場所に留まる。

【 0 2 8 7 】

好ましくは、容器 3 又はケーシング 2 又はシリンダ 3 2 の内面は、シリコンで焼成される又は覆われる。これは、好ましくは、容器 3 を流体 2 で充填する直前に行われる。充填の前に、焼成された容器 3 は好ましくは滅菌される。

10

【 0 2 8 8 】

空気ポンプ 3 0 (特に空気圧制御手段、すなわち弁 4 0 を有する)の使用は、非常に正確な計量を可能にし、サポートし、又は保証し、及び／又は分配用量の容積を高度に一定に保つことを容易にする(流体容量のほとんどの部分が既に引き出されてしまった容器に関しても)。更に、流体 2 又はバッグ / 可変容積 4 内のいずれのガスバブルの形成又は成長も防止することができる。

【 0 2 8 9 】

図 1 0 は、第 1 の実施形態による容器 3 (図 4 に示す)を有する第 2 の実施形態によるネブライザ 1 / 空気ポンプ 3 0 (図 5 a、図 5 b、及び図 5 c に示す)に関して異なる圧力推移を作動(流体 2 の分配用量)の関数としてグラフに示している。

20

【 0 2 9 0 】

X 軸は、作動回数を表している。この軸は、流体 2 のいずれの用量も容器 3 から引き出されていないか又は分配されていないこと、すなわち、この時点では容器 3 又はその容積 4 が完全に充填されていることを意味する「0」で始まる。

【 0 2 9 1 】

Y 軸は、b a r を単位として圧力を表している。1 . 0 b a r の圧力は、計算において常圧(周囲空気圧)を表す又はそれに対応する。

【 0 2 9 2 】

上述のように、流体 2 の用量の引き出し中に可変容積 4 内のいずれの不足圧力も回避するか又は少なくとも最小にすることができるよう、及び／又は非常に正確な / 定められた特に一定の容積の流体 2 が各引張ストローク、又はポンプ過程、又は流体ポンプ 5 の装填中に引き出されるように、あらゆる慣性及び／又は摩擦又は接着に打ち勝って可変容積 4 の望ましい圧壊を保証するための予め決められた圧力差を印加しなければならない。この圧力差は、特に 4 0 m b a r と 1 0 0 m b a r の間にあり、図示の図では 7 0 m b a r であると仮定されたものである。この圧力差は、解説したように正確な計量を確実又は容易にするために到達又は超過しなければならない 7 0 m b a r の所望又は仮定の圧力差に対応する絶対圧力を示す曲線 C 4 によって反映されている。

30

【 0 2 9 3 】

曲線 C 1 から C 3 は、異なる条件下での圧力推移の異なる計算を示している。曲線 C 1 の推移は、それぞれの実験(弁 4 0 / 4 3 を用いない)によって確認されたものである。更に、計算に用いた値は、実験に用いたサンプルに対応する。

40

【 0 2 9 4 】

曲線 C 1 から C 3 は、作動又は引張中に到達する最大空気圧を示している。

【 0 2 9 5 】

全ての場合に、容器 3 の空気容積は開始時点で約 2 m l であり、空気ポンプ 3 0 のポンプ容積は約 3 . 5 m l である。

【 0 2 9 6 】

曲線 C 1 では、空気ポンプ 3 0 の全容積は約 5 m l であり、引き出し流体 2 の各用量の容積は 1 5 マイクロリットルである。

50

【0297】

曲線C2では、空気ポンプ30の全容積は約10mlであり、各作動中に引き出される流体2の各用量に対する容積は15マイクロリットルである。特に、空気ポンプ30の全容積を2倍にする／変化させるために、シリンダ32／インサート33の有効長が2倍にされている／変えられている。

【0298】

曲線C3では、同じ容積、すなわち、約10mlが空気ポンプ30の全容積であり、流体2の各用量の容積は30マイクロリットルである。

【0299】

望ましい最小圧力（差）に到達するか又はそれを超過し、正確な計量を予想するか又はサポートすることができるように、3つ全ての曲線C1からC3が望ましい最小曲線C4を有意に超えることを見ることができる。すなわち、この構成では、最初に0.4barの圧力（周囲圧を上回る）を付加するだけでも正確な計量をサポートするのに十分である（この構成における最小付加圧は0.07barよりも大きい）。好ましくは、付加圧は、0.2bar（最小付加圧の3倍）と1barとの間又はそれよりも高い範囲にわたる。

10

【0300】

一方を曲線C1とし、他方を曲線C2及びC3とした場合のこれらの間の差は、空気ポンプ30の全容積、空気緩衝部の全容積（全空気容積、すなわち、空気ポンプ30と完全に充填された容器3との和から空気ポンプ30のポンプ容積を差し引いたもの、すなわち、C1では約3.5ml及びC2及びC3では約8.5ml）、及び／又は空気ポンプ30と容器3の両方の全容積が、特に、曲線C2及びC3の勾配が小さめの全容積／空気緩衝部の場合の曲線C1の勾配よりも小さいように作動回数への依存性に影響を及ぼすことを示している。従って、より均一な動作を達成するには、より大きい全空気容積／空気緩衝部を有利とすることができる。

20

【0301】

更に、上述の比較は、小さめの全空気容積は、望ましくない流体漏出をもたらす可能性がある高めの空気圧レベルをもたらすことを示している。従って、好ましくは、弁40又は43を用いた空気圧の制御は、特にこの場合に有利である場合がある。しかし、曲線C1からC3では、任意的な弁40／43の効果を考慮していない。

【0302】

30

曲線C2とC3の比較は、流体2の引き出し用量の容積の影響が全空気容積の影響と比較して相対的に小さいが、各用量の容積が大きい曲線C3の方が各用量の容積が小さい曲線C2よりも早く低下することを示している。

【0303】

説明した実施形態の個々の特徴、態様、及び／又は原理は、必要に応じて互いに組み合わせることができ、特に図示のネブライザ1に対して使用することができるが、類似の又は異なるネブライザ内で使用することもできる。

【0304】

自立式機器などとは異なり、本提案のネブライザ1は、可搬であるように好ましくは設計され、特に移動可能な手動デバイスである。

40

【0305】

しかし、本提案のソリューションは、本明細書で特定の説明するネブライザ1内だけではなく、他のネブライザ又は吸入器、又は流体製剤の送出的ための他のデバイス内でも使用することができる。

【0306】

好ましくは、流体2は、既に述べたように医薬製剤であり、キャリア液体として特に水及び／又はエタノールを含む。好ましくは、流体という表現は、液体、溶液、懸濁液、サスルーション、液化製剤、乳濁液などを包含する（しかし、ガス形態物質又はキャリアとしてガスを有する物質を含まない）と広義に理解されたい。

【0307】

50

好ましくは、流体 2 は、低い蒸気圧及び／又は特に 80 よりも高い又は 90 の高い沸点を有する。

【0308】

好ましくは、流体 2 は推進剤を含まない。

【0309】

好ましくは、医薬品の流体 2 の好ましい成分及び／又は製剤は、特に国際公開第 2009/115200 号の好ましくは 25 ページから 40 ページ、又は欧州特許出願公開第 2614848 号の段落 0040 から 0087 に列挙されており、これらの文献は引用によって本明細書に組み込まれている。特に、これらの液体 2 は、水性又は非水性溶液、混合物、又はエタノールを含有する又はいずれの溶剤も含まない製剤などとすることができる。

10

【0310】

好ましくは、流体 2 は、 β アドレナリン作動薬又はグルココルチコステロイドのような活性成分を含む粒子を有する懸濁液である。

【0311】

本発明によるシステム内で使用すべき流体 2 の中で採用することができるグルココルチコステロイドは、21 - アセトキシプレグネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニゾン、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、エノキシロン、フルアザコート、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロンアセタート、フルプレドニデンアセタート、フルプレドニゾロン、フルランドレノロン、フルチカゾン／フルチカゾンプロピオナート、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロベタゾールプロピオナート、ハロメタゾン、ハロプレドンアセタート、ヒドロコルタマート、ヒドロコルチゾン、ロテプレドノールエタボナート、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾン／モメタゾンフロアート、パラメタゾン、プレドニカルバート、プレドニゾロン、プレドニゾロン 25 - ジエチルアミノアセタート、プレドニゾロンナトリウムホスファート、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、リメキシロン、チキシコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、トリアムシノロンヘキサアセトニド、(11b, 16a) 16, 17 [ブチリデンビス(オキシ)] 11, 21 - ジヒドロキシ - 16 - メチルプレグナ - 1, 4 - ジエン - 3, 20 - ジオン 21 - (4' - ニトロオキシメチル) ベンゾアート]、及びこれらの誘導体、類似体、鏡像異性体形態、立体異性体、無水物、酸付加塩、塩基塩、溶媒和化合物、及び化合物を含むがこれらに限定されない。

20

30

【0312】

好ましくは、流体 2 は、ポリソルベート 20、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、ポリソルベート 80、レシチン、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポロキサマー、及びナトリウムラウリルスルファートからなる群から選択された少なくとも 1 つの分散促進剤を含む。

40

【0313】

本発明の更に別の態様は以下の通りである。

【0314】

1. 流体 (2) を噴霧するためのネブライザ (1) と、多様な用量の流体 (2) を収容する容器 (3) とを含むシステムであって、ネブライザ (1) は、容器 (3) から流体 (2) の用量を引き出し、それぞれの用量を 5 MPa から 250 MPa まで、特に 10 MPa から 50 MPa までの動作圧で噴霧に向けて加圧するための流体ポンプ (5) と、3 ミクロンから 20 ミクロンまで、特に 4 ミクロンから 12 ミクロンまで、最も好ましくは 5 ミクロンから 8 ミクロンまでの範囲内の水力直径を有するノズルチャネル (12d) を有

50

するノズル(12)を形成するマイクロ構造化構成要素とを含み、流体(2)は、構造化流体及び/又は非ニュートン流体であり、特にせん断速度依存又はせん断応力依存の粘性を有することを特徴とするシステム。

【0315】

2. 粘性は、高いせん断速度、せん断応力それぞれにおいて降下すること、及び/又はせん断減粘/擬似塑性挙動を有することを特徴とする態様1に記載のシステム。

【0316】

3. 流体(2)は、 1.600×10^{-3} パスカル秒(1.6センチポアズ)までの粘性又は1.6センチポアズを超過しない粘性を有するキャリア液体を含み、特に、キャリア液体は、水又はエタノール、又は水とエタノールとの混合物であることを特徴とする態様1又は2に記載のシステム。

10

【0317】

4. 流体(2)は、ナノ粒子の懸濁液であることを特徴とする態様1から態様3のうちの1つに記載のシステム。

【0318】

5. ナノ粒子は、 β アドレナリン作動薬又はグルココルチコステロイドのような活性成分を含むことを特徴とする態様4に記載のシステム。

【0319】

6. ナノ粒子は、流体(2)中で10%まで、好ましくは7%まで、特に1%よりも高い濃度を有することを特徴とする態様4又は5に記載のシステム。

20

【0320】

7. 流体(2)は、乳濁液、特に「水中油」乳濁液であることを特徴とする態様1から態様3のうちの1つに記載のシステム。

【0321】

8. 流体(2)は、リポソーム流体であることを特徴とする態様1から態様7のうちの1つに記載のシステム。

【0322】

9. 流体(2)は、リポソーム、脂質小滴、又は脂質粒子を含み、リポソーム、脂質小滴、又は脂質粒子は、溶解した又は埋め込まれた活性成分を含むことを特徴とする態様8に記載のシステム。

30

【0323】

10. リポソーム流体は、生理的脂質、特にリン脂質、好ましくはレシチン又はレシチンとコレステロールとの混合物を含むことを特徴とする態様8又は9に記載のシステム。

【0324】

11. 流体(2)は、17%よりも少ないグリセリン、特に10%よりも少ないグリセリン、又は最も好ましくは1%よりも少ないグリセリンを含む、又はグリセリンを含まないことを特徴とする態様1から態様10のうちの1つに記載のシステム。

【0325】

12. 流体(2)は、ゲルである又はゲル化剤を含み、特に、8.5%又はそれよりも少ないゲル化剤、好ましくは2%よりも少ないゲル化剤を含有することを特徴とする態様1から態様3のうちの1つに記載のシステム。

40

【0326】

13. 容器(3)は、流体(2)を閉じ込める可変、圧壊可能、又は圧縮性の容積(4)を含むことを特徴とする態様1から態様12のうちの1つに記載のシステム。

【0327】

14. 容器(3)は、流体(2)を閉じ込める圧壊可能容積(4)としての圧壊可能バッグを含むことを特徴とする態様13に記載のシステム。

【0328】

15. 容器(3)は、流体(2)を直接に受け入れるための空間又は流体(2)を閉じ込める可変又は圧縮性の容積(4)を形成する剛性ケーシング(20)と、その中で移動

50

可能な流体ピストン（２８）とを含むことを特徴とする態様１３に記載のシステム。

【０３２９】

１６．システムは、容器（３）内の流体（２）を加圧するための手段又は流体（２）を閉じ込める可変、圧壊可能、又は圧縮性の容積（４）に圧力を印加するための手段を含み、特に、これらの手段は、容器（３）からの流体（２）の引き出し中に流体（２）を（周囲圧に加えて）０．０５ｂａｒから３ｂａｒまでの圧力で加圧するか又は０．０５ｂａｒから３ｂａｒまで、好ましくは０．２～１ｂａｒ又は１～２ｂａｒの圧力を印加することができることを特徴とする態様１３から態様１５のうちの１つに記載のシステム。

【０３３０】

１７．流体（２）の引き出し中に、可変、圧壊可能、又は圧縮性の容積（４）に対する圧力は、容器（３）の流体出口の方向及び／又は流体入口、特に搬送チューブ（９）の方向にネブライザ（１）の中へと印加されることを特徴とする態様１３から態様１６のうちの１つに記載のシステム。

10

【０３３１】

１８．手段は、容器（３）内の流体（２）を加圧して容器（３）から流体（２）を用量単位で引き出すのを支援するために容器（３）に結合された空気ポンプ（３０）によって形成される又はそれを含むことを特徴とする態様１６に記載のシステム。

【０３３２】

１９．ネブライザ（１）の使用中に、空気ポンプ（３０）及び流体ポンプ（５）は交互に加圧し、特に、空気ポンプ（３０）は、ネブライザ（１）を引張又は装填する時に空気を加圧し、流体ポンプ（５）は、流体（２）の用量を分配又は噴霧する時に流体（２）の用量を加圧することを特徴とする態様１８に記載のシステム。

20

【０３３３】

２０．空気ポンプ（３０）は、ネブライザ（１）のハウジング（１ｂ）内における容器（３）の相対移動によって作動され、特に、容器（３）は、流体（２）の用量を引き出す時及び／又は流体（２）の用量を加圧又は分配する時に好ましくはストローク状に移動可能であることを特徴とする態様１８又は１９に記載のシステム。

【０３３４】

２１．空気ポンプ（３０）は、容器（３）から流体（２）を用量単位で引き出すのを支援するために空気をポンピングするためのピストン／シリンダ配置を含む又は形成することを特徴とする態様１８から態様２０のうちのいずれか１つに記載のシステム。

30

【０３３５】

２２．容器（３）は、好ましくは切り離し可能なハウジング部分（１８）又は関連のシリンダ（３２）又はインサート（３３）と好ましくは協働する又はその中で移動可能である空気ポンプ（３０）のポンプピストン（３１）を駆動又は形成することを特徴とする態様１８から態様２２のうちのいずれか１つに記載のシステム。

【０３３６】

２３．ネブライザ（１）又は空気ポンプ（３０）は、空気ポンプ（３０）又はそのポンプチャンバ（３９）内におけるいずれかの圧力不足を防止する入口弁（４４）を含むことを特徴とする態様１８から態様２３のうちの１つに記載のシステム。

40

【０３３７】

２４．ネブライザ（１）は、純粹に機械的に動作することを特徴とする態様１から態様２３のうちの１つに記載のシステム。

【０３３８】

２５．ネブライザ（１）は、手持ち式デバイス及び／又は可搬デバイスであることを特徴とする態様１から態様２４のうちの１つに記載のシステム。

【０３３９】

２６．ネブライザ（１）は、吸入器であることを特徴とする態様１から態様２５のうちの１つに記載のシステム。

【０３４０】

50

２７．ネブライザ（１）は、流体（２）の眼科投与に向けたデバイスであることを特徴とする態様１から態様２５のうちの１つに記載のシステム。

【０３４１】

２８．流体（２）は、少なくとも２つの成分から作製／生成され、容器（３）は、少なくとも２つの成分のうちの１つを各々が収容する少なくとも２つのチャンバ／内側容積を含み、流体（２）は、２つの成分を容器（３）内で組み合わせる／混合することによって作製／生成されることを特徴とする態様１から態様２７のうちの１つに記載のシステム。

【０３４２】

２９．容器（３）から流体（２）の用量を引き出し、それぞれの用量を３ミクロンから２０ミクロンまで、特に４ミクロンから１２ミクロンまで、最も好ましくは５ミクロンから８ミクロンまでの範囲内の水力直径を有する少なくとも１つのノズルチャネル（１２ｄ）、好ましくは少なくとも２つのノズルチャネル（１２ｄ）を有するノズル（１２）を通して５ＭＰａから２５０ＭＰａまで、特に１０ＭＰａから５０ＭＰａまでの動作圧で加圧するための流体ポンプ（５）を含むネブライザ（１）を用いて流体（２）を噴霧する方法であって、流体（２）は、少なくとも２つの成分から作製／生成され、少なくとも２つの成分は、容器（３）内の（最初に）流体分離されたチャンバ／内側容積内に貯蔵され、各チャンバ／内側容積は、少なくとも２つの成分のうちの１つを収容し、チャンバ／内側容積は、流体（２）を作製する／生成する／発生させるために少なくとも２つの成分が混合される／組み合わせられるように成分のうちの少なくとも１つが他のチャンバ／他のチャンバのうちの１つの中に少なくとも部分的に移送されるように流体接続されることを特徴とする方法。

【０３４３】

３０．流体は、それを噴霧するために容器（３）がネブライザ（１）に流体接続される前に作製される／発生する／生成されることを特徴とする態様２９に記載の方法。

【０３４４】

３１．流体（２）を噴霧するためのネブライザ（１）と流体（２）を収容する容器（３）とを含むシステムであって、ネブライザ（１）は、容器（３）から流体（２）の用量を引き出し、それぞれの用量を３ミクロンから２０ミクロンまで、特に４ミクロンから１２ミクロンまで、最も好ましくは５ミクロンから８ミクロンまでの範囲内の水力直径を有する少なくとも１つのノズルチャネル（１２ｄ）、好ましくは少なくとも２つのノズルチャネル（１２ｄ）を有するノズル（１２）を通して５ＭＰａから２５０ＭＰａまで、特に１０ＭＰａから５０ＭＰａまでの動作圧で加圧するための流体ポンプ（５）を含み、流体（２）はゲルであることを特徴とするシステム。

【０３４５】

参照番号のリスト

- １ ネブライザ
- １ｂ ネブライザハウジング
- ２ 流体
- ３ 容器
- ４ 可変／圧壊可能容積
- ５ 圧力発生器／流体ポンプ
- ６ ホルダ
- ７ 駆動バネ
- ８ 阻止要素
- ８ｂ ボタン
- ９ 搬送チューブ
- １０ 逆止弁
- １１ 圧力チャンバ
- １１ｂ 前置フィルタ
- １２ ノズル

10

20

30

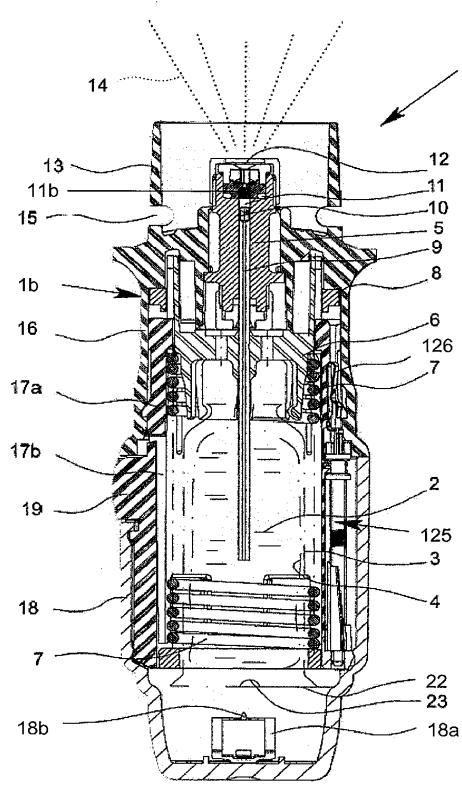
40

50

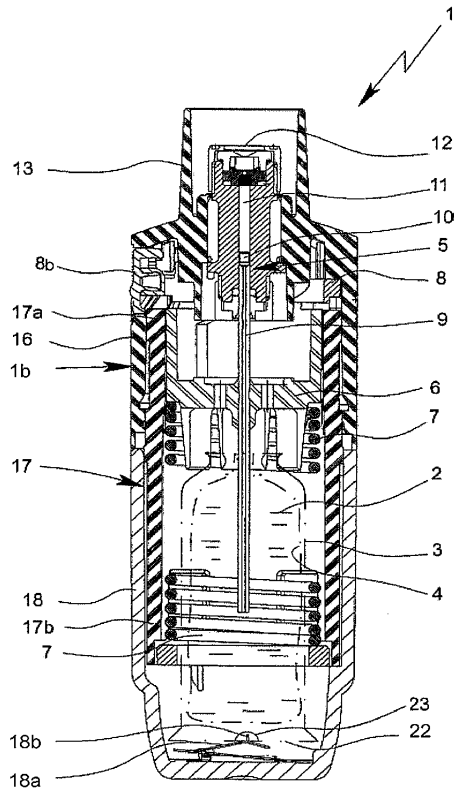
1 2 a	プレート	
1 2 b	カバープレート	
1 2 c	流入領域	
1 2 d	ノズルチャネル	
1 2 e	ノズル開口部	
1 2 f	微細濾過フィルタ	
1 2 g	入口開口部（ノズルの）	
1 3	マウスピース	
1 4	エアロゾル	
1 5	空気供給開口部	10
1 6	上側ハウジング部分	
1 7	内側部分	
1 7 a	内側部分の上側部分	
1 7 b	内側部分の下側部分	
1 8	ハウジング部分（下側部分）	
1 8 a	給気デバイス	
1 8 b	穿通要素	
1 9	保持要素	
2 0	（外側）ケーシング（容器の）	
2 1	ヘッド（容器の）	20
2 2	ベース（容器の）	
2 3	通気孔	
2 4	シェル／内側ハウジング	
2 5	閉鎖部	
2 6	シール	
2 7	通気開口部	
2 8	流体ピストン	
2 8 a	凹部	
2 9	シール（流体ピストンの）	
3 0	空気ポンプ	30
3 1	ポンプピストン	
3 2	シリンダ	
3 3	インサート	
3 3 a	止め具	
3 4	ポート	
3 5	シール（ポートの）	
3 6	伸縮バネ	
3 7	担持部分	
3 8	担持部分	
3 9	ポンプチャンバ	40
4 0	弁	
4 1	漏出通路	
4 2	弁要素	
4 2 a	可撓性部分	
4 3	入口／逆止弁	
4 4	制御弁	
4 5	開口部	
4 6	チャネル	
4 7	チャネル	
4 8	出口開口部	50

- 4 9 改造端部
- 5 0 支持/スロットル要素
- 1 2 5 インジケータデバイス
- 1 2 6 ロックデバイス
- C 曲線
- X 軸
- Y 軸

【図面】
【図 1】



【図 2】



10

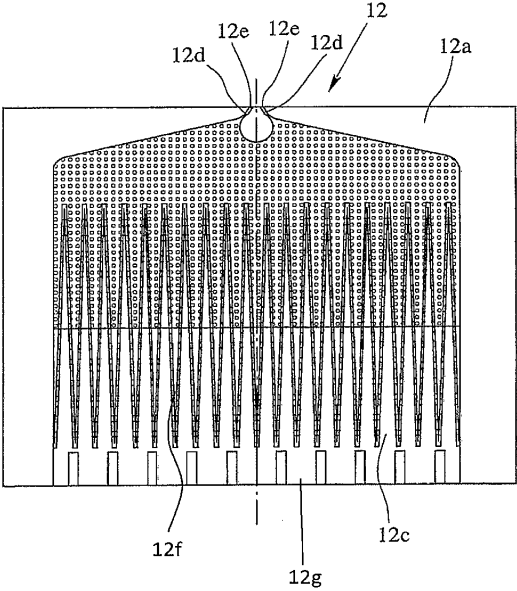
20

30

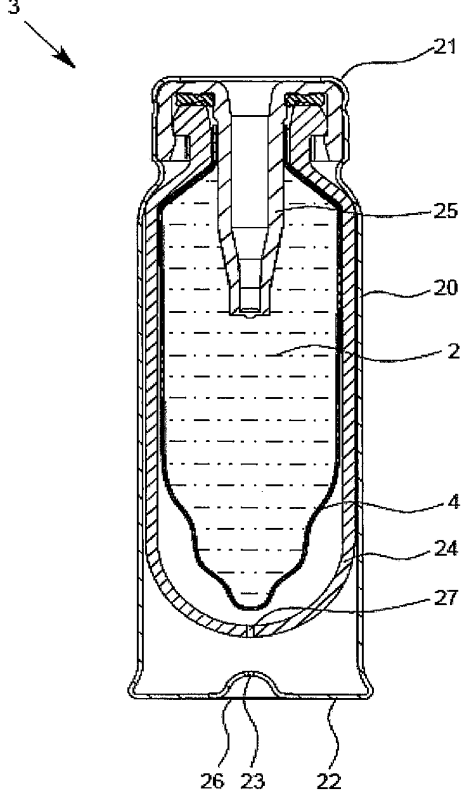
40

50

【図 3】



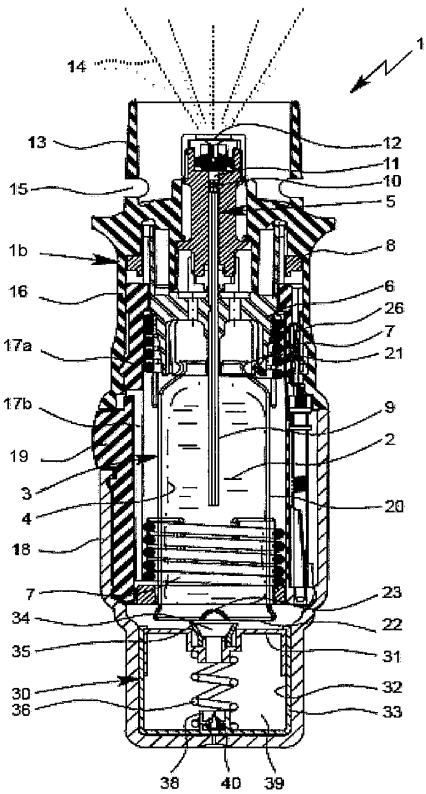
【図 4】



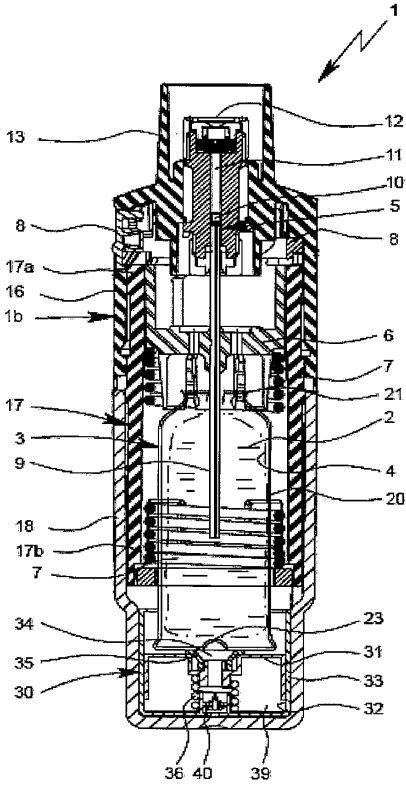
10

20

【図 5 a】



【図 5 b】

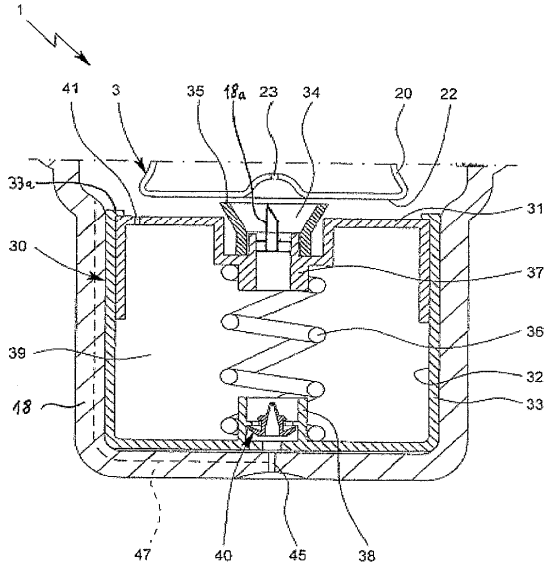


30

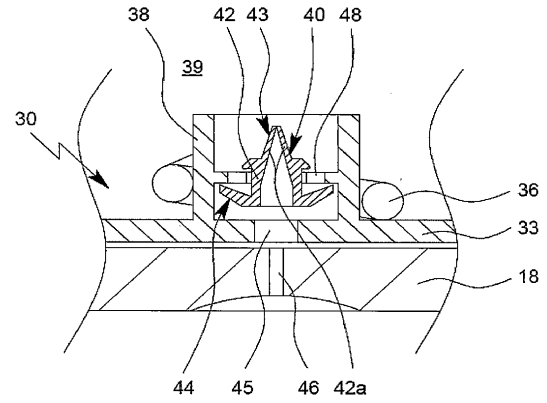
40

50

【図 5 c】

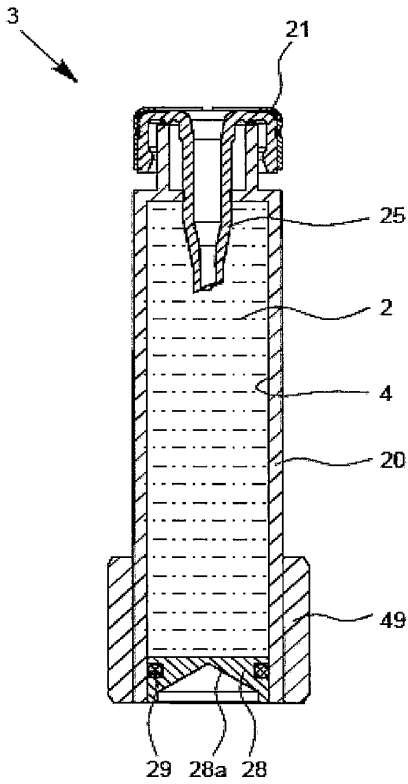


【図 5 d】

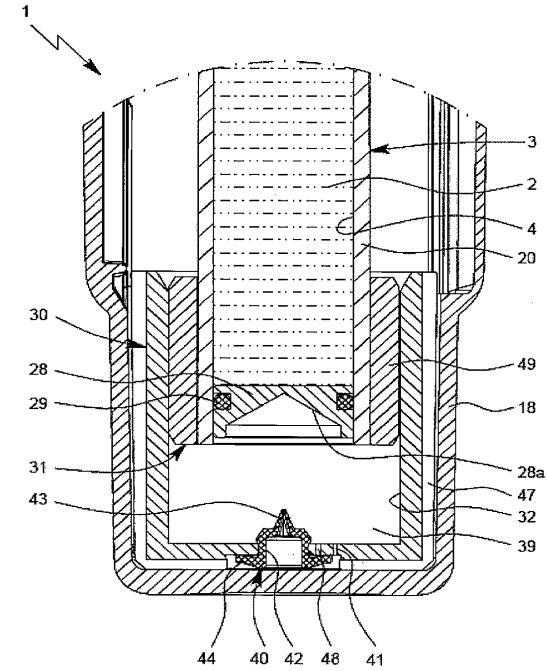


10

【図 6】



【図 7】



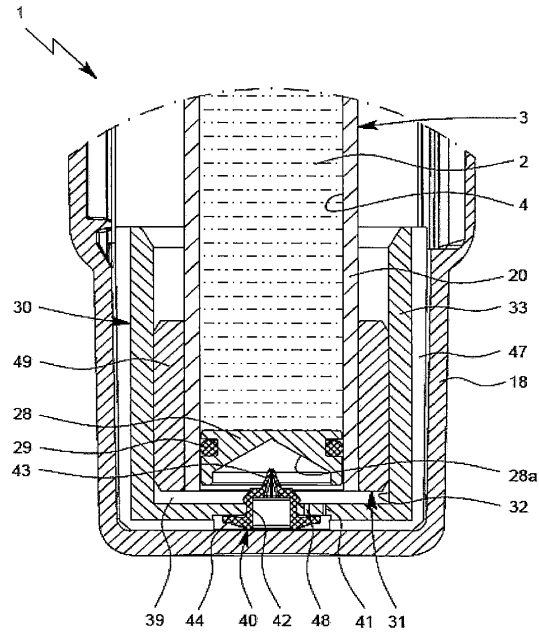
20

30

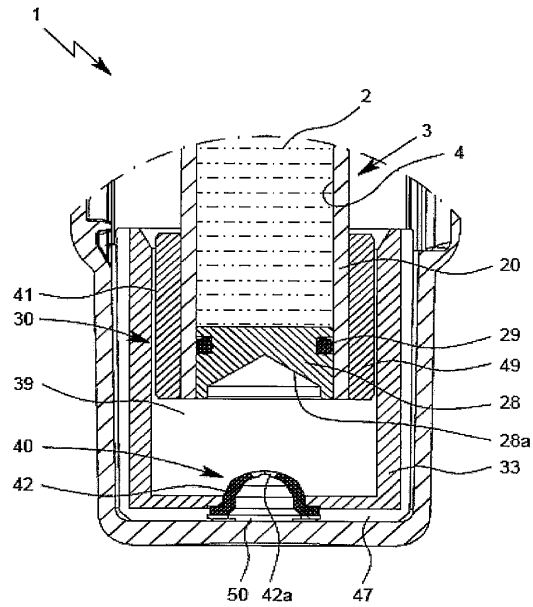
40

50

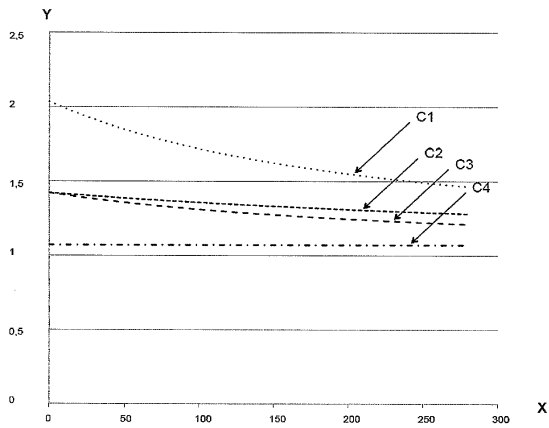
【図 8】



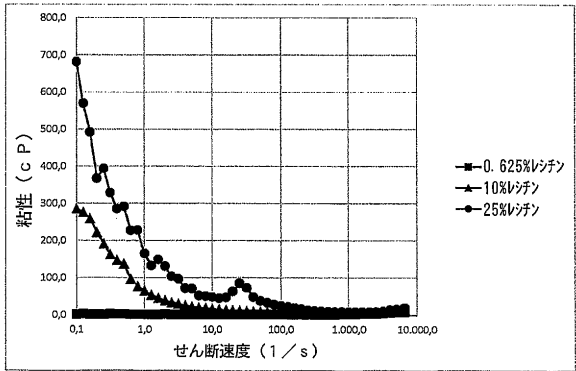
【図 9】



【図 10】



【図 11】



10

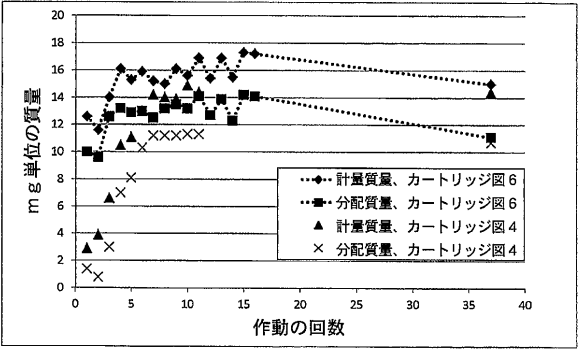
20

30

40

50

【図 12】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/58 (2006.01)
A 6 1 K 9/107(2006.01)
A 6 1 K 9/127(2006.01)
A 6 1 K 9/06 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/58
A 6 1 K 9/107
A 6 1 K 9/127
A 6 1 K 9/06
A 6 1 P 11/06

欧州特許庁(EP)

(74)代理人 100144451

弁理士 鈴木 博子

(72)発明者 ダン ステフェン テレンス

ボルトガル 1 4 5 0 - 7 0 7 ポルト ロルデロ ド オウロ エ マサレロス ファ セラルヴェス
3 0 9 エーデーエフィ 4 エスク 2

(72)発明者 フィッシュ ダナ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3 ベー
ーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハ
フツング コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ラングート ピーター ロルフ ウェルナー

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3 ベー
ーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハ
フツング コーポレート パテンツ内

審査官 関本 達基

(56)参考文献

特表 2 0 0 1 - 5 1 3 4 9 2 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 1 7 / 0 2 2 4 7 1 8 (U S , A 1)
特表 2 0 1 4 - 5 2 0 1 2 4 (J P , A)
特表 2 0 1 7 - 5 2 1 1 9 5 (J P , A)
米国特許第 0 7 8 1 9 3 4 2 (U S , B 2)
国際公開第 2 0 1 6 / 0 7 5 4 3 3 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 M 1 5 / 0 0
A 6 1 K 9 / 7 2
A 6 1 K 4 7 / 1 0
A 6 1 K 4 7 / 2 4
A 6 1 K 4 7 / 2 8
A 6 1 K 3 1 / 5 8
A 6 1 K 9 / 1 0 7
A 6 1 K 9 / 1 2 7
A 6 1 K 9 / 0 6
A 6 1 P 1 1 / 0 6