

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-529076

(P2016-529076A)

(43) 公表日 平成28年9月23日(2016.9.23)

(51) Int.Cl.
A61M 15/00 (2006.01)F I
A61M 15/00

テーマコード (参考)

Z

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁)

(21) 出願番号 特願2016-540855 (P2016-540855)
 (86) (22) 出願日 平成25年9月4日 (2013.9.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年2月29日 (2016.2.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/058004
 (87) 国際公開番号 W02015/034480
 (87) 国際公開日 平成27年3月12日 (2015.3.12)
 (31) 優先権主張番号 14/017, 531
 (32) 優先日 平成25年9月4日 (2013.9.4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 597148884
 ネクター セラピューティクス
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
 158 サンフランシスコ ミッション
 ベイ ブールバード サウス 455
 (74) 代理人 100105957
 弁理士 恩田 誠
 (74) 代理人 100068755
 弁理士 恩田 博宣
 (74) 代理人 100142907
 弁理士 本田 淳
 (72) 発明者 ゴードン、ベンジャミン モリス
 イギリス国 CB1 7RT ケンブリッ
 ジ フェンドン ロード 26

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ネブライザを駆動するシステム及び方法

(57) 【要約】

様々な配置で、ネブライザのネブライザ要素を駆動信号で通電することができる。駆動信号の位相オフセットを測定することができる。位相 を判定することができる。位相 は、標的位相オフセットと測定された位相オフセットとの間の差を示すことができる。標的位相オフセットは、駆動信号の電圧と駆動信号の電流との間のゼロ以外の標的位相差を示すことができる。駆動信号の周波数は、位相 を減少させるように変化させることができる。

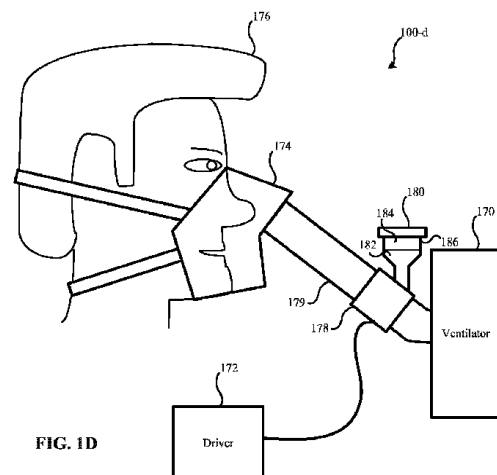


FIG. 1D

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ネブライザのネブライザ要素を駆動するための方法において、
前記ネブライザの前記ネブライザ要素を駆動信号で通電する工程と、
前記駆動信号の電圧と前記駆動信号の電流との間の位相差を示す前記駆動信号の位相オフセットを測定する工程と、
前記駆動信号の前記測定された位相オフセットに基づいて、事前定義された位相オフセットの閾値範囲内で前記駆動信号の前記位相オフセットが維持されるように、前記ネブライザ要素を通電する前記駆動信号の周波数を調整する工程と、からなる方法。

【請求項 2】

前記駆動信号の周波数の経時変化に基づいて、前記駆動信号の電圧の大きさを調整する工程

をさらに備える、請求項 1 に記載のネブライザのネブライザ要素を駆動する方法。

【請求項 3】

前記電圧の大きさが、所定の電圧の大きさの表に基づいて調整される、請求項 2 に記載のネブライザのネブライザ要素を駆動するための方法。

【請求項 4】

所定の電圧の大きさの前記表が、前記ネブライザのリザーバ内に貯蔵される液体のタイプに基づいて選択される、請求項 3 に記載のネブライザのネブライザ要素を駆動するための方法。

【請求項 5】

前記ネブライザの前記ネブライザ要素を前記駆動信号で通電する工程が、液体を霧状にする、請求項 1 に記載のネブライザのネブライザ要素を駆動するための方法。

【請求項 6】

前記液体が医薬品である、請求項 5 に記載のネブライザのネブライザ要素を駆動するための方法。

【請求項 7】

ネブライザのネブライザ要素を駆動するための方法において、
前記ネブライザの前記ネブライザ要素を駆動信号で通電する工程と、
前記駆動信号の電圧と前記駆動信号の電流との間の位相差を示す前記駆動信号の位相オフセットを測定する工程と、
前記駆動信号の前記電圧と前記駆動信号の前記電流との間のゼロ以外の標的位相差を示す標的位相オフセットと、前記測定された位相オフセットとの間の差を示す、位相を判定する工程と、
前記位相を減少させるように前記駆動信号の周波数を変化させる工程とからなる方法。

【請求項 8】

前記位相を減少させるように前記駆動信号の前記周波数を変化させる工程が、
高利得モードで前記位相を閾値位相未満に減少させるように、前記駆動信号の前記周波数を変化させる工程と、
前記位相が前記閾値位相未満であると判定する工程と、
前記位相が前記閾値位相未満であると判定する工程に少なくとも部分的に応答して、低利得モードで前記位相を減少させるように前記駆動信号の前記周波数を変化させる工程とを含んでなり、
前記低利得モードで前記高利得モードより周波数変化が小さくなる、請求項 7 に記載のネブライザのネブライザ要素を駆動するための方法。

【請求項 9】

前記ネブライザ要素のインピーダンスを測定する工程をさらに備え、
前記低利得モードで前記駆動信号の前記周波数を変化させる工程が、前記ネブライザ要素の前記インピーダンスがインピーダンス閾値を超過しないことを条件とする、

10

20

30

40

50

請求項 8 に記載のネブライザのネブライザ要素を駆動するための方法。

【請求項 10】

前記位相オフセットの勾配を判定する工程を含み、

前記低利得モードで前記駆動信号の前記周波数を変化させる工程が、前記位相オフセットの前記勾配が負であることを条件とする、

請求項 8 に記載のネブライザのネブライザ要素を駆動するための方法。

【請求項 11】

前記閾値位相 が 5 度以下である、請求項 8 に記載のネブライザのネブライザ要素を駆動するための方法。

【請求項 12】

前記駆動信号の周波数の経時変化に基づいて、前記駆動信号の電圧の大きさを調整する工程

をさらに備える、請求項 8 に記載のネブライザのネブライザ要素を駆動するための方法。

【請求項 13】

前記駆動信号の前記電圧と前記駆動信号の前記電流との間の前記標的位相オフセットが 25 度～35 度である、請求項 7 に記載のネブライザのネブライザ要素を駆動するための方法。

【請求項 14】

前記駆動信号の前記電圧と前記駆動信号の前記電流との間の前記標的位相オフセットが 30 度である、請求項 13 に記載のネブライザのネブライザ要素を駆動するための方法。

【請求項 15】

前記ネブライザの前記ネブライザ要素を前記駆動信号で通電する工程が、液体を霧状にする、請求項 7 に記載のネブライザのネブライザ要素を駆動するための方法。

【請求項 16】

前記液体が医薬品である、請求項 15 に記載のネブライザのネブライザ要素を駆動するための方法。

【請求項 17】

霧状にされるべき液体を保持するように適合された液体リザーバと、

複数の開口を有するネブライザ要素とからなるネブライザ・システムであって、

前記ネブライザ要素は、前記液体リザーバから排水された前記液体を霧状にするために振動し、

前記ネブライザ要素が駆動信号によって駆動される、ネブライザと、

ドライバとからなり、前記ドライバが、

周波数ジェネレータと、

前記駆動信号の電圧と前記駆動信号の電流との間の位相差を示す前記駆動信号の位相オフセットを測定するように構成された位相シフト検出器と、

前記駆動信号の前記電圧と前記駆動信号の前記電流との間のゼロ以外の標的位相差を示す標的位相オフセットと、前記測定された位相オフセットとの間の差を示す、位相 を判定し、

前記位相 を減少させるように、前記周波数ジェネレータによって出力される前記駆動信号の周波数を変化させる

ように構成されたプロセッサと

からなる、ネブライザ・システム。

【請求項 18】

前記プロセッサが、前記位相 を減少させるように、前記周波数ジェネレータによって出力される前記駆動信号の前記周波数を変化させるように構成されることが、前記プロセッサが、

高利得モードで前記位相 を閾値位相 未満に減少させるように、前記周波数ジェネレータによって出力される前記駆動信号の前記周波数を変化させ、

10

20

30

40

50

前記位相 が前記閾値位相 未満であると判定し、

前記位相 が前記閾値位相 未満であると判定したことに少なくとも部分的にตอบสนองして、低利得モードで前記位相 を減少させるように、前記周波数ジェネレータによって出力される前記駆動信号の前記周波数を変化させるように構成され、

前記低利得モードで前記高利得モードより周波数変化が小さくなる、請求項 17 に記載のネブライザ・システム。

【請求項 19】

前記プロセッサが、

前記ネブライザ要素のインピーダンスを計算するようにさらに構成され、

前記プロセッサが前記低利得モードで前記周波数ジェネレータによって出力される前記駆動信号の前記周波数を変化させることが、前記ネブライザ要素の前記インピーダンスがインピーダンス閾値を下回ることを条件とする、請求項 18 に記載のネブライザ・システム。

10

【請求項 20】

前記プロセッサが、

前記位相オフセットの勾配を判定するようにさらに構成され、

前記プロセッサが前記低利得モードで前記周波数ジェネレータによって出力される前記駆動信号の前記周波数を変化させることが、前記位相オフセットの前記勾配が負であることを条件とする、請求項 18 に記載のネブライザ・システム。

20

【請求項 21】

前記閾値位相 が 5 度以下である、請求項 18 に記載のネブライザ・システム。

【請求項 22】

前記プロセッサが、

前記駆動信号の周波数の経時変化に基づいて、前記ドライバによって出力される前記駆動信号の電圧の大きさを調整するようにさらに構成される、請求項 18 に記載のネブライザ・システム。

【請求項 23】

前記駆動信号の前記電圧と前記駆動信号の前記電流との間の前記標的位相オフセットが 25 度～35 度である、請求項 17 に記載のネブライザ・システム。

【請求項 24】

前記駆動信号の前記電圧と前記駆動信号の前記電流との間の前記標的位相オフセットが 30 度である、請求項 23 に記載のネブライザ・システム。

30

【請求項 25】

前記ネブライザの前記ネブライザ要素を前記駆動信号で通電する工程が、前記液体を霧状にする、請求項 17 に記載のネブライザ・システム。

【請求項 26】

前記液体が医薬品である、請求項 25 に記載のネブライザ・システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の実施形態は、ネブライザに関する。詳細には、本発明は、ネブライザに対する可変周波数ドライバの使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

患者に薬剤を送達するために、多種多様な手順が提案されてきた。いくつかの薬剤送達手順では、薬剤は液体であり、患者が吸い込むために細かい液体の小滴の形で分注される。患者は、肺組織を通して吸収するように、薬剤を吸い込むことができる。さらに、霧状にした噴霧を形成する小滴は、肺の細い気道を通して進むために非常に小さくすることが必要になることがある。そのような噴霧は、ネブライザによって形成することができる。

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

ネブライザを駆動する新規なアーキテクチャの実装のためのデバイス、システム、及び方法を与える。以下にネブライザの共振周波数又は他の共振外周波数（場合によっては位相に基づく）でネブライザを駆動する様々な実施形態を提示する。

【課題を解決するための手段】

【0004】

いくつかの実施形態では、ネブライザのネブライザ要素を駆動する方法が提示される。この方法は、ネブライザのネブライザ要素を駆動信号で付勢、すなわち通電する工程を含むことができる。この方法は、駆動信号の位相オフセットを測定する工程を含むことができる。位相オフセットは、駆動信号の電圧と駆動信号の電流との間の位相差を示すことができる。この方法は、駆動信号の測定された位相オフセットに基づいて、事前定義された位相オフセットの閾値範囲内で駆動信号の位相オフセットが維持されるように、ネブライザ要素を通電する駆動信号の周波数を調整する工程を含むことができる。

10

【0005】

そのような方法の実施形態は、以下の1つ又は複数を伴うことができる。この方法は、駆動信号の周波数の経時変化に基づいて、駆動信号の電圧の大きさを調整する工程を含むことができる。電圧の大きさは、所定の電圧の大きさの表に基づいて調整することができる。この表は、ネブライザのリザーバ内に貯蔵される液体のタイプに基づいて選択することができる。ネブライザのネブライザ要素を駆動信号で通電する工程が、液体を霧状にすることができる。液体は、医薬品とすることができる。

20

【0006】

いくつかの実施形態では、ネブライザのネブライザ要素を駆動する方法が提示される。この方法は、ネブライザのネブライザ要素を駆動信号で通電する工程を含むことができる。この方法は、駆動信号の位相オフセットを測定する工程を含むことができる。位相オフセットは、駆動信号の電圧と駆動信号の電流との間の位相差を示すことができる。この方法は、位相を判定する工程を含むことができる。位相は、標的位相オフセットと測定された位相オフセットとの間の差を示すことができる。標的位相オフセットは、駆動信号の電圧と駆動信号の電流との間のゼロ以外の標的位相差を示すことができる。この方法は、位相を減少させるように駆動信号の周波数を変化させる工程を含むことができる。

30

【0007】

そのような方法の実施形態は、以下の1つ又は複数を伴うことができる。位相値を減少させるように駆動信号の周波数を変化させる工程は、高利得モードで位相を閾値位相未満に減少させるように駆動信号の周波数を変化させる工程と、位相が閾値位相未満であると判定する工程と、位相が第1の閾値位相未満であると判定する工程に少なくとも部分的に応答して、低利得モードで位相を減少させるように駆動信号の周波数を変化させる工程との1つ又は複数を含むことができる。低利得モードでは、高利得モードより周波数変化を小さくすることができる。

【0008】

追加又は別法として、そのような方法の実施形態は、以下の1つ又は複数を伴うことができる。この方法は、ネブライザ要素のインピーダンスを測定する工程を含むことができる。低利得モードで駆動信号の周波数を変化させる工程は、ネブライザ要素のインピーダンスがインピーダンス閾値を超過しないことを条件とする。この方法は、位相オフセットの勾配を判定する工程を含むことができる。低利得モードで駆動信号の周波数を変化させる工程は、位相オフセットの勾配が負であることを条件とすることができる。位相閾値は、5度以下とすることができる。この方法は、駆動信号の周波数の経時変化に基づいて、駆動信号の電圧の大きさを調整する工程を含むことができる。駆動信号の電圧と駆動信号の電流との間の標的位相オフセットは、25度～35度とすることができる。駆動信号の電圧と駆動信号の電流との間の標的位相差は、30度とすることができる。ネブライザのネブライザ要素を駆動信号で通電する工程が、液体を霧状にすることができる。液体は

40

50

、医薬品とすることができる。

【0009】

いくつかの実施形態では、ネブライザ・システムが提示される。ネブライザ・システムは、霧状にするべき液体を保持するように適合された液体リザーバを含むことができる。ネブライザ・システムは、ネブライザを含むことができ、ネブライザは、複数の開口を有する要素を備える。要素は、液体リザーバから排水された液体を霧状にするために振動するように構成することができる。要素は、駆動信号によって駆動することができる。ネブライザ・システムは、ドライバを含むことができる。ドライバは、周波数ジェネレータを含むことができる。ドライバは、駆動信号の位相オフセットを測定するように構成された位相シフト検出器を含むことができる。位相オフセットは、駆動信号の電圧と駆動信号の電流との間の位相差を示すことができる。ドライバは、プロセッサを含むことができる。プロセッサは、位相を判定するように構成することができる。位相は、標的位相オフセットと測定された位相オフセットとの間の差を示すことができる。標的位相オフセットは、駆動信号の電圧と駆動信号の電流との間のゼロ以外の標的位相差を示すことができる。プロセッサは、位相を減少させるように周波数ジェネレータによって出力された駆動信号の周波数を変化させるように構成することができる。

10

【0010】

そのようなネブライザ・システムの実施形態は、以下の1つ又は複数を含むことができる。プロセッサが、位相を減少させるように、周波数ジェネレータによって出力される駆動信号の周波数を変化させるように構成されることは、このプロセッサが、高利得モードで位相を閾値位相未満に減少させるように、周波数ジェネレータによって出力される駆動信号の周波数を変化させ、位相が閾値位相未満であると判定し、位相が第1の閾値位相未満であると判定したことに少なくとも部分的に応答して、低利得モードで位相を減少させるように、周波数ジェネレータによって出力される駆動信号の周波数を変化させるように構成されることを含むことができる。低利得モードでは、高利得モードより周波数変化を小さくすることができる。プロセッサは、ネブライザ要素のインピーダンスを計算するようにさらに構成することができる。プロセッサが低利得モードで周波数ジェネレータによって出力される駆動信号の周波数を変化させることは、ネブライザ要素のインピーダンスがインピーダンス閾値を下回ることを条件とすることができる。

20

【0011】

追加又は別法として、そのようなネブライザ・システムの実施形態は、以下の1つ又は複数を含むことができる。プロセッサは、位相オフセットの勾配を判定するようにさらに構成することができる。プロセッサが、低利得モードで周波数ジェネレータによって出力される駆動信号の周波数を変化させることは、位相オフセットの勾配が負であることを条件とすることができる。位相閾値は、5度以下とすることができる。プロセッサは、駆動信号の周波数の経時変化に基づいて、ドライバによって出力される駆動信号の電圧の大きさを調整するようにさらに構成することができる。駆動信号の電圧と駆動信号の電流との間の標的位相オフセットは、25度～35度とすることができる。駆動信号の電圧と駆動信号の電流との間の標的位相差は、30度とすることができる。ネブライザのネブライザ要素を駆動信号で通電することで、液体を霧状にすることができる。液体は、医薬品とすることができる。

30

40

【0012】

本発明の性質及び利点のさらなる理解は、以下の図面を参照することによって実現することができる。添付の図では、類似の構成要素又は特徴は、同じ参照ラベルを有することができる。さらに、同じタイプの様々な構成要素は、類似の構成要素を区別する第2のラベルによって参照ラベルをたどることによって区別することができる。第1の参照ラベルのみが本明細書で使用される場合、その説明は、第2の参照ラベルにかかわらず、同じ第1の参照ラベルを有する類似の構成要素の任意の1つにも適用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0013】

50

【図 1 A】ネブライザの簡略化された実施形態を示す図。

【図 1 B】ドライバ・ユニットを有するネブライザの簡略化された実施形態を示す図。

【図 1 C】一体化されたドライバ・ユニットを有する手持ち式ネブライザの簡略化された実施形態を示す図。

【図 1 D】ベンチレータと一体化されたネブライザを示す図。

【図 2】ネブライザに結合されたドライバの簡略化された実施形態を示す図。

【図 3】ドライバを有するネブライザを駆動する方法を示す図。

【図 4】ネブライザ要素の共振周波数を最初に判定する方法を示す図。

【図 5】現在の共振周波数で振動するネブライザ要素を維持するために、共振周波数トラッカを使用して、ドライバによって出力される周波数を調整する簡略化された方法を示す図。

【図 6】ネブライザに結合されたドライバの別の実施形態を示す図。

【図 7】異なる電圧周波数で駆動信号によって励磁されたときのネブライザ要素の位相オフセット及びインピーダンスを示すグラフの 1 実施形態を示す図。

【図 8】ネブライザ駆動信号の位相オフセットを維持する方法の 1 実施形態を示す図。

【図 9】ネブライザ駆動信号の位相オフセットを設定及び維持する方法の 1 実施形態を示す図。

【発明を実施するための形態】

【0014】

ネブライザを駆動する新規なアーキテクチャの実装のためのデバイス、システム、及び方法が記載される。ネブライザの共振周波数又は他の共振外周波数（場合によっては位相に基づく）でネブライザを駆動する様々な実施形態が提示される。いくつかの実施形態では、薬剤リザーバから液体が排気されるときに負のバイアス圧力（リザーバ内の圧力がリザーバ外側の圧力未満であることを意味する）を生じさせることが可能な密閉式薬剤リザーバを有するネブライザが提示される。本明細書に詳述する実施形態はまた、ネブライザ要素を駆動するために使用される信号の電流と電圧との間の位相オフセットが維持されるようにネブライザ要素を共振外で駆動することを対象とする。たとえば、ネブライザ要素が共振外動作周波数で駆動されるように、駆動信号の電流と電圧との間のゼロ以外の位相オフセットを維持することができる。事前定義された位相オフセットに関連する動作周波数を使用してネブライザ要素を駆動するには、位相の勾配及び／又はインピーダンスの勾配（駆動信号の周波数が変動させられるとき）を伴う様々な条件を満足させることが必要とされることがある。追加の条件は、追加又は別法として、最大及び／又は最小インピーダンス閾値などを満足させることを必要とされることがある。

【0015】

ネブライザの薬剤リザーバ内に負のバイアス圧力を生じさせることによって、ネブライザの効率を増大させることができ、したがって場合によっては負のバイアス圧力のない同等の条件の場合より小さく一貫した小滴寸法で、霧状にされた液体の液体流量をより大きくすることを可能にすることができる。そのような負のバイアス圧力は、薬剤リザーバを密閉することによって生じさせることができる。液体薬剤が薬剤リザーバから排水されると（薬剤の体積を置き換えるために入る空気はほとんど又はまったくない）、外側の大気圧と比較して、負のバイアス圧力をリザーバ内に生じさせることができる。負のバイアス圧力が一貫して寸法設定された噴霧の小滴を維持するのを助けることができるのに対して、負のバイアス圧力の圧力が減少するため、ネブライザからの液体の流量は増大することがあり、かつ／又はネブライザ要素の共振周波数はシフトされることがある。

【0016】

負のバイアス圧力によって引き起こされる流量の増大は、間違った用量の医薬品が患者に送達されること、及び／又は誤った小滴寸法の生成を招くことがある。そのような誤った小滴寸法は、小滴がどのように人の体内へ吸収されるかを変えることがある。たとえば、患者が大きすぎる小滴を吸い込んだ場合、小滴は、患者の深い肺組織内へ伝わることでできず、小滴は、患者のより大きい気道内に集まる可能性がある。これにより、患者による

10

20

30

40

50

医薬品の小滴の適切な吸収が妨げられることがある。

【 0 0 1 7 】

流量の分散は、追加又は別法として、共振周波数又はその付近で動作することを試みるによって引き起こされることがある。ネブライザ要素が共振周波数で振動されている間に第1の流量が実現され得るのに対して、ネブライザ要素の共振周波数が変化する場合、第1の流量未満となり得る第2の流量は、ネブライザ要素が共振外で振動されるときに得られることがある。したがって、ネブライザ要素が共振周波数で振動するが、共振周波数が変化する場合、ネブライザ要素からの流量は、監視、維持、及び/又は予測するのが困難になることがある。

【 0 0 1 8 】

薬剤リザーバ内の貯蔵された量の液体から、ネブライザ要素によって小滴を生じさせることができる。ネブライザ要素は、複数の小さい孔を有することができる。波形などの電気信号（駆動信号と呼ばれる）が、ネブライザ要素に印加されるとき、ネブライザ要素は、受け取った波形の周波数又はその付近で振動することができる。振動している間に、ネブライザ要素は、ある量の液体を要素上の孔に通すことを可能にし、浮遊小滴を形成することができる。ネブライザ要素は、ネブライザ要素がネブライザ要素の共振周波数又はその付近で振動しているとき、より効率的に機能して、一貫した小滴寸法をもたらすことができる。

【 0 0 1 9 】

ネブライザ要素は、共振周波数付近又は何らかの他の共振外周波数で駆動することができる。共振周波数ではなく、共振周波数付近又は何らかの他の共振外周波数で駆動する結果、所望の動作特徴を得ることができる。ネブライザ要素を共振外で駆動することで、ネブライザ要素を共振周波数で駆動することを試みるより、より一貫した流量の霧状液体を提供することができる。ネブライザ要素の共振周波数でちょうど駆動する結果、霧状液体の流量をより大きくすることができるが、ネブライザ要素の振動を共振で厳密に維持することは、リザーバ内の液体の量が動作中に減少すること、リザーバのバイアス圧力が動作中に変化すること、場合によってはネブライザ要素上に気泡が形成されること、液体の特徴が霧状になること、及び/又はネブライザ要素の温度が変動することを含む変化要因のため、困難になることがある。そのような変化要因の結果、ネブライザ要素の1つ又は複数の共振周波数が増大又は減少することがある。したがって、共振周波数で駆動させることを試みたネブライザ要素は、ネブライザ要素の共振周波数が変化すると、ネブライザ要素が場合によっては共振外で駆動されるため、霧状液体の流量がそれほど予測可能ではなくなることがある。逆に、駆動信号の電流と電圧との間の位相オフセットを一定又はほぼ一定にして、ネブライザ要素を動作周波数において共振外で意図的に駆動することによって、より予測可能な流量を得ることができる。

【 0 0 2 0 】

ネブライザ要素は、ネブライザ要素を励磁するために使用される駆動信号の電流と電圧との間に位相オフセットがないとき、共振周波数で駆動されることができる。ネブライザ要素を共振外周波数で駆動することは、ネブライザ要素の共振周波数が変動する場合（ネブライザの動作条件の変化などのため）、ネブライザ要素からの霧状液体の流量の変動性がより小さいことを含むいくつかの理由のため、望ましいことがある。共振外周波数では、駆動信号の電流と電圧との間の位相オフセットが存在することがある。たとえば、駆動信号の電圧波形と電流波形との間の位相オフセットが30度の状態で、ネブライザ要素を共振外で駆動することで、駆動信号の電圧と電流との間に位相オフセットがない状態でネブライザ要素を共振周波数で駆動することを試みた場合より、一貫した霧状流量をもたらすことができる。共振外周波数の駆動信号を維持することは、密閉式薬剤リザーバが使用されるかどうかにかかわらず、有用となることができる。

【 0 0 2 1 】

密閉式薬剤リザーバに関しては、薬剤リザーバ内の負のバイアス圧力が変化すると（たとえば、薬剤リザーバの内側の圧力と薬剤リザーバの外側の周囲圧力との間により大きい

10

20

30

40

50

差が形成される)、ネブライザ要素の共振周波数は変化することがある。その共振周波数で振動するネブライザ要素を維持するには、ネブライザ要素を駆動するために使用される波形の周波数を変化させることが必要になることがある。同様に、駆動信号の電圧波形と電流波形との間に特定のオフセットが生じる周波数は、薬剤リザーバ内の負のバイアス圧力が変化すると変動することがある。所望の位相オフセットで振動するネブライザ要素を維持するには、ネブライザ要素を駆動するために使用される波形の周波数を変化させることが必要になることがある。

【0022】

したがって、ネブライザの動作中に液体が排水されるときに薬剤リザーバ内で負のバイアス圧力が生じた場合、液体薬剤の一貫した用量及び一貫した小滴寸法を維持することを含むネブライザ要素の効率的な動作を維持するには、薬剤リザーバ内の負のバイアス圧力が変化すると、ネブライザ要素を駆動するために使用される波形の周波数及び大きさが変動することが必要になることがある。

10

【0023】

分かりやすいように、密閉式リザーバとは、液体が薬剤リザーバから排水されるときに空気がリザーバに入るのを防止するリザーバを指す。しかし、空気がネブライザ要素内の孔を通して密閉式薬剤リザーバに入ることを可能とすることもできる。負のバイアス圧力が大きければ大きいほど(すなわち、外部環境の圧力と薬剤リザーバ内の圧力との間の差が大きければ大きいほど)、空気はネブライザ要素内の孔を通してより速く入ることができる。

20

【0024】

図1Aは、可能なネブライザ100-aの1実施形態を示す。ネブライザ100-aは、ネブライザ要素110、薬剤リザーバ120、ヘッド空間130、インターフェース140、及びキャップ150を含むことができる。ネブライザ要素110は、圧電リングから構成することができ、圧電リングは、リングに電圧が印加されると拡大及び収縮することができる。ネブライザ要素110は、振動するネブライザ要素とすることができる。圧電リングは、ネブライザ要素110の穿孔された膜に取り付けることができる。そのような穿孔された膜は、膜を通過する複数の孔を有することができる。圧電リングに電圧が印加されると、これにより、膜を動かしかつ/又は曲げることができる。液体に接触している間の膜のそのような動きは、液体の霧状化(別法として、エアロゾル化と呼ばれる)を引き起こすことができる。

30

【0025】

液体、一般に液体薬剤の供給部は、薬剤リザーバ120内に保持することができる。図示のように、薬剤リザーバは、液体薬剤で部分的に充填される。液体薬剤が霧状にされると、薬剤リザーバ120内に残っている液体薬剤の量は、減少することができる。薬剤リザーバ120内の液体薬剤の量に応じて、リザーバの一部分のみを液体薬剤で充填することができる。薬剤リザーバ120の残り部分は、空気などのガスで充填することができる。この空間は、一般に、ヘッド空間130と呼ばれる。インターフェース140が、薬剤リザーバ120とネブライザ要素110との間で液体薬剤の量を伝達する働きをすることができる。

40

【0026】

ネブライザ及びそのようなネブライザに関連する技法は、完全な開示をあらゆる目的で本願明細書に援用する米国特許第5,164,740号、第5,938,117号、第5,586,550号、第5,758,637号、第6,014,970号、第6,085,740号、第6,235,177号、第6,615,824号、第7,322,349号に概略的に記載されている。

【0027】

密閉式薬剤リザーバを有するネブライザは、より大型のシステムの一部とすることができる。図1Bの実施形態は、そのようなネブライザ・システム100-bを示す。図1Bは、ドライバ152に接続された密閉式薬剤リザーバを有するネブライザ151を示す。

50

図 1 B に示す密閉式ネブライザは、図 1 A のネブライザとすることができ、又は何らかの他のネブライザを代表することができる。ドライバ 152 は、ネブライザ 151 上のネブライザ要素の振動の速度及び大きさを制御することができる。ドライバ 152 は、ケーブル 153 を介してネブライザ 151 の要素に接続することができる。ドライバ 152 は、ネブライザ 151 のネブライザ要素に提供される信号の電圧及び周波数を調節することができる。信号の電圧及び周波数の調節は、ネブライザ 151 のネブライザ要素の共振周波数に基づいて行うことができる。そのような信号は、負のバイアス圧力の大きさに応じて変動することができる。

【0028】

ネブライザのいくつかの他の実施形態では、ネブライザを有する手持ち式ユニット内へドライバを組み込むことができる。図 1 C のネブライザ 100 - c は、一体化されたドライバを有する手持ち式ネブライザの 1 実施形態を示す。ネブライザ 100 - c は、ケース 155、マウスピース 160、トリガ・ボタン 165、及び電気プラグ 169 を含むことができる。ケース 155 は、ネブライザ（図 1 A のネブライザ 100 - a など）及びドライバ（図 1 B のドライバ 152 など）の他の実施形態に見られる要素のいくつか又はすべてを収容することができる。したがって、ケース 155 内には、密閉式薬剤リザーバ、ならびに / 又は薬剤リザーバ内に貯蔵された液体を霧状にする要素を振動するための電圧の大きさ及び周波数で電気信号を生成することが可能なデバイスを収容することができる。霧状液体薬剤を受け取る人物は、マウスピース 160 上に自身の口を配置して吸い込むことができる。霧状液体薬剤を受け取る人物は、吸い込みながらトリガ・ボタン 165 を押して、液体をエアロゾル化し始めるように要素をトリガすることができる。いくつかの実施形態では、ネブライザ 100 - c は、この人物が吸い込んでおり、トリガ・ボタン 165 を必要とすることなく振動するように要素をトリガしたことを検出するセンサを収容することができる。

【0029】

ネブライザ 100 - c はまた、電気プラグ 169 を含むことができる。電気プラグ 169 は、ネブライザ 100 - c に給電するように電気出口に接続することができる。ネブライザ 100 - c は、電池を収容することができ、それによってネブライザ 100 - c が人物によって使用されていないときは電気プラグ 169 を電気出口に接続することを可能にし、電池を充電することを可能にする。別法として、ネブライザ 100 - c のいくつかの実施形態では、ネブライザ 100 - c が人物によって使用されているとき、電気プラグ 169 を電気出口に接続することが必要になることがある。いくつかの実施形態では、ネブライザ 100 - c は、交換可能な電池をその電源として使用することができる。

【0030】

いくつかの実施形態では、ネブライザは、ベンチレータとともに動作することができる。図 1 D のネブライザ・システム 100 - d は、ベンチレータ 170 を介して人物 176 へ霧状液体薬剤を供給するネブライザ 178 を示す。ベンチレータ 170 は、呼吸に適した空気を人物 176 へ供給することができる。ベンチレータ 170 は、空気を人物 176 の肺の中へ送り、次いで空気を解放して呼吸を模倣することによって、人物 176 が呼吸するのを助けることができる。人物 176 がベンチレータ 170 を使用している間に、人物 176 に液体薬剤などの霧状液体を提供することが必要になることがある。

【0031】

ネブライザ 178 は、キャップ 180 によって密閉された薬剤リザーバ 186 に接続することができる。薬剤リザーバ 186 は、ある量の液体薬剤 182 を収容することができる。この液体薬剤はネブライザ 178 へ送達することができ、液体薬剤はネブライザ 178 によって霧状にされる。液体薬剤が霧状にされるとき、液体薬剤 182 を薬剤リザーバ 186 から排水し、それによってヘッド空間 184 の体積を増大させることができる。ヘッド空間 184 は、空気を収容することができる。液体薬剤 182 が排水されるとき、ヘッド空間 184 の体積は増大することができるが、薬剤リザーバ 186 は、ヘッド空間 184 に入る空気をゼロ又は最小にすることを可能にするため、圧力は減少することができ

る。いくつかの実施形態では、薬剤リザーバ 186 は、密閉することができず、したがって、圧力は一定のままとすることができる。

【0032】

図 1B のドライバ 152 と同じドライバを代表することができる（又は何らかの他のドライバを代表することができる）ドライバ 172 は、ネブライザ 178 へ信号を送達することができる。この駆動信号は、ネブライザ 178 の要素の振動を制御することができる。ネブライザ 178 は、空気及び霧状液体薬剤を人物 176 へ送達するために使用される管 179 に取り付けることができる。管 179 は、人物 176 の口及び / 又は鼻を覆うマスク 174 内で終端をなすことができる。次いで、空気及び霧状液体薬剤は、人物 176 の気道に入ることができる。

10

【0033】

図 1A ~ 1D に示すようなネブライザは、図 2 に示すようなドライバに接続することができる。図 2 は、ネブライザ・システム 200 の簡略化されたブロック図を示す。ネブライザ 260 は、図 1A のネブライザ 100 - a とすることができ、又は参照した応用例もしくは図 1B ~ 1D などの何らかの他の形のネブライザを代表することができる。ネブライザは、ケーブル 270 を介してドライバに接続することができる。ドライバ 210 は、図 1B のドライバ 152 とすることができ、又は何らかの他のドライバとすることができる。ケーブル 270 は、ドライバ 210 がネブライザ 260 の要素を駆動するように（電圧の）周波数及び大きさが変動する電気波形信号（駆動信号）をケーブル 270 を通して伝送することを可能にすることができる。

20

【0034】

ドライバ 210 は、増幅器 230、電流位相シフト検出器 240、共振周波数トラッカ 220、及び電圧プロファイル 250 を含むことができる。ネブライザ 260 に供給される電流と増幅器 230 によって生成される電圧との間の位相シフトに基づいて、ネブライザ要素の共振周波数を判定することができる。この共振周波数から、ネブライザの薬剤リザーバ内の負のバイアス圧力を判定することができ、ネブライザ 260 を駆動する電気波形信号の周波数及び / 又は大きさを調整することができる。

【0035】

共振周波数の判定は、電流位相シフト検出器 240 を使用して実現することができる。電流位相シフト検出器 240 は、増幅器 230 によってネブライザ 260 へ出力される電流の位相と増幅器 230 によってネブライザ 260 へ出力される電圧の位相との間の位相シフトを監視する。電流位相シフト検出器 240 によって観察される電圧と電流との間の位相シフトに基づいて、共振周波数トラッカ 220 は、増幅器 230 へ出力波形を出力し、その結果、増幅器 230 は、ネブライザ 260 の要素を駆動する電気波形信号の電圧と電流との間で一定又はほぼ一定の位相シフトを有する電気波形信号を出力する。電気波形信号の電圧と電流との間で一定（又はほぼ一定）の位相シフトを有する電気波形信号とは、 ± 0.5 度又は ± 1 度など、所望の位相シフトの閾値範囲内で保持されている位相シフトを指すことができる。一定又はほぼ一定の位相シフトを維持するには、ネブライザの動作条件が変化するにつれて駆動信号の周波数を調整することが必要になることがある。たとえば、動作中、共振周波数（及び共振外周波数における位相オフセット）は、変化することがある。したがって、一定又はほぼ一定の位相オフセットを維持するために、駆動信号の周波数を増大又は減少させることができる。この一定又はほぼ一定の位相オフセットは、液体がネブライザ要素によって霧状にされている間など、一定期間にわたって維持することができる。

30

40

【0036】

液体が霧状にされ、薬剤リザーバ内のバイアス圧力が変化すると、ネブライザ要素の共振周波数が変化することがある。さらに、ネブライザ 260 の密閉式薬剤リザーバ内のバイアス圧力以外の要因も、ネブライザ要素の共振周波数を変化させることがある。たとえば、ネブライザ要素の温度、ネブライザ要素上の過剰な液体、及び / 又はネブライザ要素の損傷が、ネブライザ要素の共振周波数の変動を引き起こすことがある。しかし概して、

50

動作中、ネブライザ要素の共振周波数の変化は通常、ネブライザの薬剤リザーバ内のパイプ圧力の変動によって生じると考えることができる。

【 0 0 3 7 】

共振周波数及び / 又は共振周波数の測定された変化は、共振周波数トラッカ 2 2 0 によって電圧プロファイル 2 5 0 へ伝送することができる。電圧プロファイル 2 5 0 を使用して、霧状液体の一貫した小滴寸法及び用量を維持するように、特定の共振周波数でネブライザ要素に印加されるのに適正な電圧の大きさを判定することができる。いくつかの実施形態では、電圧プロファイル 2 5 0 は、実験的に集められたデータの表を含むことができる。そのような実施形態では、共振周波数は、表内に特定することができ、増幅器 2 3 0 が出力すべき電圧の適当な大きさを指定する対応するアナログ又はデジタル信号が、増幅器 2 3 0 へ出力される。たとえば、表は、特定の共振周波数が共振周波数トラッカ 2 2 0 によって測定されるときに増幅器 2 3 0 へ通信することができる所定の電圧の大きさを含むことができる。電圧プロファイル 2 5 0 はまた、値のグラフとして表すことができ、x 軸は、共振周波数トラッカ 2 2 0 によって生成される波形の周波数であり、y 軸は、増幅器 2 3 0 が正しい大きさの電気信号を出力するように増幅器 2 3 0 へ供給されるべき適当な電圧の大きさを表す。

10

【 0 0 3 8 】

電圧プロファイル 2 5 0 に対する 1 組の可能な値の大まかな説明は、ネブライザ要素の共振周波数が増大すると、ネブライザへ出力される電気信号の所望の振幅が減少することである。特定の閾値で、共振周波数が引き続き増大すると、電圧は電圧プロファイル 2 5 0 によって最小レベルで保持される。電圧プロファイル 2 5 0 のいくつかの実施形態では、増幅器 2 3 0 へ出力される信号は、共振周波数トラッカ 2 2 0 によって供給される共振周波数を使用する計算に基づいて判定される。

20

【 0 0 3 9 】

電圧プロファイルは、ネブライザの薬剤リザーバ内の異なる液体の特徴（表面張力など）に対応するように修正又は調整されることが必要になることがある。いくつかの実施形態では、アミカシンなどの液体薬剤が使用される。他の実施形態では、異なる液体薬剤又は液体（医薬品以外とすることができる）が使用される。いくつかの実施形態では、複数の液体又は液体薬剤に必要な電圧プロファイルは、複数の液体又は液体薬剤に対して 1 つの電圧プロファイルのみを使用するだけで十分なほど類似したものとすることができる。電圧プロファイル 2 5 0 を修正又は交換することは、ドライバ 2 1 0 上のユーザ・インターフェースを介して異なる液体を選択すること、又は異なるソフトウェア、ファームウェア、及び / もしくはハードウェアをドライバ 2 1 0 内へロードすることを伴うことができる。

30

【 0 0 4 0 】

共振周波数トラッカ 2 2 0 は、ネブライザ要素の現在判定された共振周波数又はその付近の波形を増幅器 2 3 0 へ伝送することができる。電圧プロファイル 2 5 0 は、増幅器 2 3 0 によって出力されるべき所望の電圧振幅を示す信号を増幅器 2 3 0 へ伝送することができる。電圧プロファイル 2 5 0 からのこの信号は、増幅器 2 3 0 の利得を制御する働きをすることができる。共振周波数トラッカ 2 2 0 からの入力波形及び電圧プロファイル 2 5 0 から受け取った所望の電圧振幅に基づいて、増幅器 2 3 0 は、ネブライザの開口板を駆動するために使用することができる出力電気信号を生成する。増幅器 2 3 0 は、可変利得の線形電力増幅器とすることができる。いくつかの実施形態では、固定利得の電力増幅器を可変利得の増幅器又はポテンショメータとともに使用することができる。さらに、様々な他の増幅器又は増幅器ベースの回路を使用して、ネブライザ 2 6 0 を駆動するための出力電気信号を生成することもできる。

40

【 0 0 4 1 】

電流位相シフト検出器 2 4 0 は、共振周波数トラッカ 2 2 0 へのフィードバック・ループを生じさせることができる。電流位相シフト検出器 2 4 0 は、増幅器 2 3 0 から出力されている電流の位相シフトを判定することができる。そのような位相シフトは、共振周波

50

数トラッカ 220 へ伝送することができ、それによって、密閉式薬剤リザーバ内のバイアス圧力が変化するとネブライザ要素の共振周波数が変化することに対応して、共振周波数トラッカ 220 が同じ周波数信号を維持すること（位相がシフトしなかった場合）、周波数を増大させること、又は出力信号の周波数を減少させることを可能にする。電流位相シフト検出器 240 によるフィードバックは、液体が霧状にされている間に、ネブライザ要素へ出力される電気信号の大きさ及び周波数をドライバ 210 が周期的又は継続的に調整することを可能にすることができる。これにより、液体リザーバ内のバイアス圧力のあらゆる変化がドライバによって継続的に調整されることを可能にすることができる。

【0042】

ネブライザ・システム 200 の様々な構成要素は、1 つ又は複数のプロセッサ及び / 又は非一時的コンピュータ可読記憶媒体を使用して実施することができることを理解されたい。図 2 を参照すると、様々な図示の構成要素は、単一のプロセッサ又は複数のプロセッサによって実行することができる。たとえば、電圧プロファイル 250 は、コンピュータ可読記憶媒体上に記憶することができ、増幅器 230 へ提供される利得を判定するために、プロセッサによってアクセスすることができる。

10

【0043】

図 2 のドライバ 210 などのドライバは、図 3 の方法 300 などの方法によってネブライザ要素を駆動することができる。別法として、方法 300 は、ネブライザの何らかの他のドライバを使用して実行することができる。方法 300 は、図 1A ~ 1D 及び図 2 のネブライザなどの様々な異なるネブライザを使用して実行することができる。方法 300 を使用して、ネブライザ要素を通電しかつ / 又はロックイン周波数を判定するために使用される駆動信号の周波数及び / 又は大きさを調整することができる。工程 310 で、ドライバは、ネブライザの要素（開口板とも呼ばれる）を電気信号（駆動信号とも呼ばれる）によって駆動することができる。この電気信号は、特定の周波数及び大きさで生成される波形とすることができる。

20

【0044】

工程 320 で、ネブライザへ出力される電気信号の電圧と電気信号の電流との間の位相シフトを測定することができる。この位相シフトを使用して、工程 330 で、ネブライザ要素のロックイン周波数を判定することができる。駆動信号の周波数は、ロックイン周波数を判定するために調整することが必要になることがある。ロックイン周波数は、標的位相オフセットが生じる周波数とすることができる。ロックイン周波数は、駆動信号の電流と電圧との間の所望の位相オフセットを得るためにネブライザ要素が駆動された周波数とすることができる。ロックイン周波数を得ることについて、図 4 に関連してさらに説明する。前述のように、標的位相オフセットが生じる周波数は、ネブライザの液体リザーバ内の負のバイアス圧力が変化し、かつ / 又はネブライザ要素の他の動作条件が変化するとき、経時的にシフトすることができる。

30

【0045】

工程 340 で、工程 320 で判定された周波数から、液体リザーバ内のバイアス圧力を判定することができる。いくつかの実施形態では、負のバイアス圧力に対する値は判定されない。いくつかの実施形態では、ネブライザ要素を駆動するために使用される現在の周波数と事前に判定されたロックイン周波数との間の周波数差値が判定される。したがって、工程 340 で計算される周波数差値は、所望の電流と電圧の位相オフセットを維持するために生じた周波数漂動の量を示すことができる。

40

【0046】

工程 350 で、ネブライザ要素を駆動するために使用される電気信号の電圧の大きさを判定することができる。大きさは、工程 330 で判定された共振周波数及び / 又は工程 340 で判定された負のバイアス圧力を使用して判定することができる。ロックイン周波数とネブライザ要素を通電するために使用されている現在の周波数との間の差を示す周波数差値を使用して、電圧の大きさを判定することができる。共振周波数、判定された周波数差値、及び / 又は判定された負のバイアス圧力を使用して、電圧プロファイルの値の表を

50

調べることができる。この値の表は、ネブライザ要素を駆動する電気信号に対して使用されるのに適当な電圧の大きさを指定することができる。別法として、共振周波数、判定された周波数差値、及び／又は判定された負のバイアス圧力を使用して、ネブライザ要素を駆動するのに適当な電圧の大きさを計算することができる。適当な大きさは、ネブライザから分注される液体の一定の投与速度及び小滴寸法を維持することが意図される大きさに対応することができる。計算又は表は、分注されている液体の特性に応じて変動することができる。したがって、ネブライザ要素によって霧状にされている液体又は液体の特徴に応じて、異なる計算又は表を使用することができる。

【0047】

工程360で、工程330で判定された周波数及び／又は工程350で判定された大きさに従って、ネブライザ要素を駆動する電気波形信号を調整することができる。駆動信号の動作周波数は、工程350の所望の電流と電圧の位相オフセットを維持するように調整（たとえば、増大又は減少）することができる。ネブライザ要素の共振周波数が変化しなかった場合（及び／又は所望の電流と電圧の位相オフセットが変化しなかった周波数）、ネブライザ要素を駆動する電気駆動信号の周波数及び／又は大きさも変化することができない。方法300は、ネブライザ要素がドライバによって駆動されている間、繰り返すことができる。

【0048】

図2の共振周波数トラッカ220などの共振周波数トラッカは、図2のネブライザ260の要素などのネブライザ要素の共振周波数又はその付近で駆動信号を判定及び維持するために、様々な方法で 사용할 ことができる。別の形の周波数ジェネレータを使用して、駆動信号が電流と電圧の位相オフセットを維持するための周波数を生成することもできる。たとえば、図6のドライバ610を使用することができる。図4は、ネブライザ要素の共振周波数を判定し、駆動信号の電圧と電流との間の位相シフトに基づいて、ネブライザ要素を駆動する出力電気信号を調整する方法400の1実施形態を示す。図4の方法400は、図2の共振周波数トラッカ220を使用して実施することができ、又はソフトウェア、ファームウェア、及び／もしくはハードウェアで実施される何らかの他の共振周波数トラッカを使用して実施することができる。方法400は、駆動信号の電流と電圧との間の選択された位相オフセットが維持されるように、共振周波数（電流と位相のオフセットに対応しない）又は共振外動作周波数（特定の電流と位相のオフセットに対応する）を維持するように適用することができることを理解されたい。「ロックイン周波数」とは、所望の電流と電圧の位相オフセットが最初に検出される駆動信号の周波数を指す。共振周波数の場合、この電流と電圧の位相オフセットをゼロとすることができ、共振外で動作する場合、電流と電圧の位相オフセットは、30度など、ゼロ以外とすることができる。

【0049】

所望の電流と電圧の位相オフセットを有する共振周波数又は周波数が共振周波数トラッカによって判定又は「ロックオン」されなかった場合、方法400を行うことができる。共振周波数トラッカは、たとえばドライバが電源投入もしくは起動された直後の場合、新しいネブライザがドライバ・ユニットに取り付けられた場合、ネブライザ要素が干渉された場合、又はネブライザ要素が損傷した場合、共振周波数又は所望の電流と電圧の位相オフセットを有する周波数にロックオンされないことがある。

【0050】

工程411で、共振周波数トラッカは、電流位相シフト検出器から受け取った位相信号に無限インパルス応答フィルタ（「IIRフィルタ」）を適用することができる。IIRフィルタは、アナログ及び／又はデジタル構成要素を使用して実施することができる。ここから、フィルタリングされた位相値を得ることができる。このフィルタリングされた位相値は、電流と電圧の位相オフセットを示すことができる。この値は、絶対値とすることができる（したがって、この値には正又は負の符号が取り付けられない）。いくつかの実施形態では、フィルタリングされた位相値の大きさを判定するために必要な構成要素は、大きさを判定する上で、符号付きの値を判定する構成要素より正確であるという傾向を有

10

20

30

40

50

することができる。

【0051】

フィルタ位相値を使用して、工程412で、フィルタリングされた位相と所望の位相設定点との間の位相誤差（共振周波数の場合はゼロ又は共振外動作の場合はゼロ以外とすることができる）を判定することができる。工程413で、判定された位相誤差値を使用して、この誤差が、1秒などの事前定義された期間より長い間にわたって、事前定義された閾値より小さい値であるかどうかを判定することができる。いくつかの実施形態では、2秒又は2分の1秒など、異なる長さの時間が使用される。さらに、工程413で、ロックイン・フラグが設定されたか否かを判定することができる。

【0052】

誤差が事前定義された期間より長い間にわたって閾値未満であり、かつロックイン・フラグがまだ設定されていない場合、工程414で、ネプライザへ出力される信号の現在の周波数が、ロックイン周波数として記憶される。さらに、工程415で、ロックイン周波数が得られたことを示すようにロックイン・フラグを設定することができる。工程413に戻ると、誤差が事前定義された期間より長い間にわたって閾値未満ではなかった場合、方法400は、工程411へ進むことができる。方法400が実行されている間に、駆動信号の周波数を調整する方法800又は方法900などの別の方法を実行することができる。したがって、方法400が繰り返されると、その結果は、ネプライザの動作特徴の変化及び駆動信号の周波数の変化のために変動することがある。

【0053】

いくつかの実施形態では、電流が閾値を超えたかどうかを判定するために、追加の工程を実行することができる。たとえば、電流が事前定義された電流閾値より低くなった場合、ロックイン周波数を特定するために掃引を再開することが有利になることがある。工程430で、駆動信号の平均電流が何らかの閾値電流値より小さい場合、工程432で、駆動信号の出力電圧周波数及び/又は電圧の大きさは、開始電圧周波数及び電圧の大きさに設定することができる。工程434で、共振周波数トラッカによって判定されたロックイン周波数は、初期値にリセットすることができ、ロックイン・フラグをクリアすることができる。いくつかの実施形態では、平均電流が閾値電流値より小さい場合、工程432及び434を実行することができない。

【0054】

ロックイン周波数が判定された後、別の方法を実行することができる。ロックイン周波数の判定は、工程414のロックイン・フラグが設定されることを伴うことができる。図5は、駆動信号の電圧の大きさを調整する方法500を示す。方法500は、所望の電流と電圧の位相オフセット（ゼロ又はゼロ以外とすることができる）を有する周波数で振動するネプライザ要素を維持しながら実行することができる。方法500は、図3の工程350のより詳細な実施形態を表すことができる。工程521で、駆動信号の現在の周波数とロックイン周波数との間の誤差の量を示す誤差率値を判定することができる。

【0055】

共振周波数トラッカによって生成されている駆動信号の現在の周波数がネプライザ要素のロックイン周波数より大きいかどうかという判定は、工程522で行うことができる。はいの場合、工程523で、出力電圧は、工程521で判定された誤差率値に減衰率をかけた値によってスケールリングすることができる。工程524で、駆動信号の電圧の変化速度は、閾値速度を上回る及び/又は下回る速度で電圧が変化されないように制限することができる。工程525で、出力電圧は終了電圧に制限することができる。これにより、出力電圧が最大及び/又は最小閾値を超過するのを防止することができる。次に、方法500は、工程530へ進むことができる。工程522で現在の周波数が共振周波数以下であると判定された場合、工程526で、駆動信号の出力電圧を開始電圧に設定することができ、方法500は、工程530へ進むことができる。

【0056】

工程525及び526に続いて、ネプライザ要素へ出力される電圧の大きさを制御する

10

20

30

40

50

ために、方法 500 を繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、方法 500 は、工程 530 へ進むことができる。工程 530 で、駆動信号の電流が閾値電流値より小さいかどうかを判定することができる。その場合、工程 532 で、出力電圧の大きさ及び周波数を開始電圧に設定することができ、工程 534 で、ロックイン周波数をリセットすることができる。

【0057】

いくつかの実施形態では、論じたように、ネブライザ要素をちょうど共振周波数で振動させることを試みるのではなく、ネブライザが共振外で動作される場合、エアロゾル化される液体の量をより正確に制御することを可能とすることができる。ネブライザ要素へ伝送される駆動信号の電圧と電流との間のゼロ度の位相シフトでの動作は、ネブライザ要素が共振周波数で振動されることを示すことができる。ネブライザ・ドライバによって出力される電流と電圧との間のゼロ度の位相で動作することを試みるのではなく、30度などの位相オフセットを維持することができる。ネブライザ要素の共振周波数外のそのような位相シフトの結果、より正確な用量の霧状にした医薬品を患者へ送達することができる。たとえば、ネブライザ要素の共振周波数が変化し、何らかの量の位相オフセット漂動が生じた場合、ネブライザ要素が共振外周波数で通電されるとき、エアロゾル化される液体の量は、それほど変動することができない。しかし、駆動信号の電流と電圧との間の位相シフトがゼロ度及び/又はその前後である場合、位相シフト漂動の結果、ネブライザ要素が共振周波数での通電から共振外周波数へシフトするため、エアロゾル化される液体の量が著しく分散することがある。

10

20

【0058】

ネブライザのいくつかの実施形態で、負にバイアスされた圧力を有するリザーバを使用することができるのに対して、ネブライザの他の実施形態では、リザーバを使用して、負にバイアスされていない液体を貯蔵することができる。図 6 ~ 9 の実施形態は、液体リザーバが負にバイアスされているか否かにかかわらず使用することができる。図 6 は、ネブライザ・システム 600 の簡略化されたブロック図を示す。ネブライザ・システム 600 は、ネブライザ・システム 200 のより詳細な実施形態を表すことができる。したがって、前述の詳細な方法及びシステムは、ネブライザ・システム 600 の使用を伴うことができる。ネブライザ・システム 600 のいくつかの構成要素は、ネブライザ・システム 200 と同じ構成要素を代表することができる。ネブライザ・システム 200 及びネブライザ・システム 600 の構成要素の少なくともいくつかの機能は、プロセッサ 680 又は何らかの他のプロセッサによって実行することができることを理解されたい。したがって、ネブライザ・システム 600 は、1つ又は複数のプロセッサを含むことができる。ネブライザ・システム 600 はまた、非一時的コンピュータ可読記憶媒体を収容することができる。

30

40

【0059】

ネブライザ 660 は、図 1 A のネブライザ 100 - a を代表することができ、又は参照した応用例及び/もしくは図 1 B ~ 1 D などの何らかの他のネブライザを代表することができる。ネブライザ 660 は、ケーブル 670 を介してドライバ 610 に接続することができる。ドライバ 610 は、図 1 B のドライバ 152 を代表することができ、又は何らかの他のドライバとすることができる。ケーブル 670 は、ドライバ 610 がネブライザ 660 の要素を駆動するように（電圧の）周波数及び大きさが変動する電気波形信号をケーブル 670 を通して伝送することを可能にすることができる。

【0060】

ドライバ 610 は、増幅器 630、電流電圧位相シフト検出器 640、周波数ジェネレータ 620、電圧プロファイル 650、及びプロセッサ 680 を含むことができる。ネブライザ 660 への電流出力と電圧出力との間の位相シフトに基づいて、ネブライザ要素の共振周波数を判定することができる。この共振周波数は、増幅器 630 による電流出力と電圧出力との間の位相差がゼロ度になったときに生じると考えることができる。

【0061】

50

出力電圧と出力電流との間の位相差の判定は、電流電圧位相シフト検出器 640 によって実行することができる。電流電圧位相シフト検出器 640 は、増幅器 630 によってネプライザ 660 へ出力される電流の位相と増幅器 630 によってネプライザ 660 へ出力される電圧の位相との間の位相シフトを監視することができる。電流電圧位相シフト検出器 640 によって観察される電圧と電流との間の位相シフトに基づいて、ネプライザ 660 の要素を駆動する信号の電圧と電流との間で事前定義された位相シフトを有する電気波形信号を増幅器 630 が出力するように、周波数ジェネレータ 620 によって出力される波形の周波数をプロセッサ 680 によって変化させることができる。プロセッサ 680 は、電流電圧位相シフト検出器 640 によって示される位相シフトを監視することができ、周波数を一定のまま保持するべきか、それとも変化させるべきかを示す出力を周波数ジェネレータ 620 に提供することができる。電流電圧位相シフト検出器 640 及び / 又は周波数ジェネレータ 620 は、プロセッサ 680 の一部とすることができることを理解されたい。いくつかの実施形態では、位相シフト検出器は、周波数ジェネレータ 620 と直接通信する。

10

20

30

40

50

【0062】

開始の際、プロセッサ 680 は、周波数ジェネレータ 620 に第 1 の事前定義された電圧開始周波数及び大きさの生成を始めさせることができる。第 1 の事前定義された周波数は、すべて又は大部分のネプライザに対する所望の位相オフセットの周波数未満になることが予想されるように選択することができる。ネプライザ及びドライバ間の分散のため、特定の位相オフセットが生じる厳密な周波数（及び共振周波数が生じる周波数）は変動することがあることを理解されたい。第 1 の事前定義された開始周波数は、122 kHz とすることができる。プロセッサ 680 は、電流電圧位相シフト検出器 640 によって標的位相オフセットが示されるまで、周波数ジェネレータ 620 によって出力される周波数を増大させることができる。標的位相オフセットに到達することなく第 2 の事前定義された周波数に到達した場合、プロセッサ 680 は、掃引によって、又は段階的に、第 1 の事前定義された開始周波数から再び開始することができる。いくつかの実施形態では、第 2 の事前定義された周波数は 145 kHz である。したがって、実験などを介して、駆動信号の動作周波数が 122 kHz ~ 145 kHz にある範囲内ですべて又はほぼすべてのネプライザ要素に対して標的位相オフセットが生じると事前に判定することができる。標的位相オフセットに到達したとき、プロセッサ 680 は、周波数ジェネレータ 620 によって生成される周波数を増大又は減少させるのを止めることができる。

【0063】

いくつかの実施形態では、電流電圧位相シフト検出器 640 は、位相シフトが正であるか、それとも負であるかを識別するように構成されないことがある。出力電圧と電流との間の位相オフセットを維持することに加えて、プロセッサ 680 は、様々な他の条件が満足されたかどうかを判定することができる。プロセッサ 680 は、ネプライザ 660 のインピーダンスが事前定義された制限を上回るか、それとも下回るかを判定することができる。また、プロセッサ 680 は、周波数ジェネレータ 620 によって出力された周波数が増大（又は減少）するにつれて、位相シフトが増大しているか、それとも減少しているかを判定することができる。ある周波数で標的位相オフセットが存在するが、ネプライザのインピーダンスが閾値を下回らず（もしくは上回らず）、かつ / 又は周波数が増大するにつれて（正の勾配）、位相オフセットが増大している場合、プロセッサ 680 は、この周波数を無視し、第 1 及び第 2 の事前定義された周波数によって画定される範囲内で条件のそれぞれが満足される別の周波数を引き続き検索することができる。他の実施形態は、位相オフセットに対する負の勾配又は勾配閾値を、満足させる必要のある条件として使用することができる。

【0064】

いくつかの実施形態では、周波数ジェネレータ 620 によって生成されている周波数を、電圧プロファイル 650 へ伝送することができる。電圧プロファイル 650 を使用して、霧状液体の一貫した小滴寸法及び用量を維持するように、特定の周波数でネプライザ 6

60へ出力される電圧の適切な大きさを判定することができる。いくつかの実施形態では、電圧プロファイル650は、実験的に集められたデータの表を含むことができる。そのような実施形態では、表内には、大きさ値とともに周波数を示すことができる。増幅器630が出力すべき電圧の大きさを指定するアナログ又はデジタル信号を、増幅器630へ出力することができる。たとえば、電圧プロファイル650は、特定の周波数が周波数ジェネレータ620によって生成されるときに増幅器630へ通信することができる所定の電圧の大きさを含むことができる。電圧プロファイル650はまた、値のグラフとして表すことができ、x軸は、周波数ジェネレータ620によって生成される波形の周波数であり、y軸は、増幅器630が正しい大きさの電気信号を出力するように増幅器630へ供給されるべき適当な電圧の大きさを表す。電圧プロファイル650は、プロセッサ680の一部を実施することができる。

10

【0065】

電圧プロファイルは、ネブライザの薬剤リザーバ内の異なる液体の特徴（表面張力など）に対応するように修正又は調整されることが必要になることがある。いくつかの実施形態では、アミカシンなどの液体薬剤が使用される。他の実施形態では、異なる液体薬剤又は液体が使用される。いくつかの実施形態では、複数の液体又は液体薬剤に対する電圧プロファイルは、複数の液体又は液体薬剤に対して1つの電圧プロファイルのみを使用するだけで十分なほど類似したものとすることができる。電圧プロファイル650を修正又は交換することは、ドライバ610上のユーザ・インターフェースを介して異なる液体を選択すること、又は異なるソフトウェア、ファームウェア、及び/もしくはハードウェアをドライバ610内へロードすることを伴うことができる。

20

【0066】

周波数ジェネレータ620からの入力波形及び電圧プロファイル650から受け取った所望の電圧振幅に基づいて、増幅器630は、開口板などのネブライザ要素を駆動するために使用することができる出力駆動信号を生成することができる。増幅器630は、可変利得の線形電力増幅器とすることができる。いくつかの実施形態では、固定利得の電力増幅器を可変利得の増幅器又はポテンショメータとともに使用することができる。さらに、様々な他の増幅器又は増幅器ベースの回路を使用して、ネブライザ660を駆動するための出力電気信号を生成することもできる。

【0067】

30

電流電圧位相シフト検出器640は、プロセッサ680を介して周波数ジェネレータ620へのフィードバック・ループを生じさせることができる。電流電圧位相シフト検出器640は、増幅器630から出力されている電流と電圧の位相シフトを判定することができる。そのような位相シフトを使用して、周波数ジェネレータ620によって出力される周波数を調整することができ、それによって周波数ジェネレータ620が同じ周波数信号を維持すること（たとえば、特定の位相オフセットを維持すること）、周波数を増大させること、又は出力信号の周波数を減少させること（たとえば、位相オフセットを調整すること）を可能にする。位相シフト検出器640によるフィードバックは、液体が霧状にされている間に、ネブライザ要素へ出力される駆動信号の大きさ及び周波数をドライバ610が周期的又は継続的に調整することを可能にすることができる。たとえば、ネブライザ660に液体を供給する液体リザーバ内のバイアス圧力に変化（たとえば、液体がリザーバから排気されることによる）がある場合、特定の位相オフセットが生じる周波数が漂動することがある。この漂動は、ドライバ610によって調整することができる。

40

【0068】

図7は、駆動信号電圧と駆動信号電流との間の位相オフセット及び異なる電圧周波数におけるネブライザ要素のインピーダンスを示すグラフ700の1実施形態を示す。インピーダンス710は、様々な電圧周波数におけるネブライザ要素のインピーダンスを示す。インピーダンス710は、ネブライザ要素に印加される電流及び電圧を測定し、次いでこれらの測定値を使用してインピーダンスを計算することによって判定することができる。位相オフセット720は、駆動信号の電圧と駆動信号の電流との間の位相オフセットを示

50

す。この駆動信号は、ネブライザ要素を励磁して振動させ、液体を霧状にするために使用される。位相オフセット 720 によって示される位相オフセットは、図 6 の位相シフト検出器 640 などの位相シフト検出器によって測定することができる。

【0069】

グラフ 700 は、様々な電圧周波数における特定のネブライザ要素の位相及びインピーダンスを示す。グラフ 700 をもたらしするために使用されるネブライザ要素と同じ仕様に製造することを試みられたものを含む他のネブライザ要素も、インピーダンス及び/又は位相オフセット値を変動させることができることを理解されたい。したがって、特定の周波数で、異なるネブライザ要素が異なる特徴を呈することができる。

【0070】

グラフ 700 をもたらしするために使用されるネブライザ要素の場合、ネブライザ要素を共振周波数から外して通電することが好適な場合がある。共振周波数で通電する結果、霧状にされる液体の量をより大きくすることができる一方、その共振周波数でネブライザ要素を継続的に励磁することが困難になることがある。この 1 つの理由は、ネブライザのリザーバから液体が分注されるにつれてネブライザ要素の共振周波数が変化することがあることである。ネブライザ要素を共振周波数外に通電することによって、霧状にされる液体の量をより容易に調節し、一定に維持することができる。そのような一貫性は、噴霧されている液体が医薬品であるときに特に重要になることがある。

【0071】

グラフ 700 をもたらしするために使用されるネブライザ要素の場合、試験を介して、ネブライザ要素は、駆動信号の印加電圧と電流との間で 30° の位相オフセットが維持されるように通電されるはずであることが事前に判定された。さらに、ネブライザ要素ごとに特徴が変動することができる一方、共通の仕様に従って製造されるネブライザ要素は、所望の位相が生じる周波数が周波数範囲内であると予測することができるのに十分なほど類似している特徴を有すると予測することができる。この周波数範囲は、周波数範囲 750 によって示される。周波数範囲 750 は、低周波数及び高周波数を示す。周波数範囲 750 内で、 30° の標的位相オフセットが生じる周波数を特定することを試みることができる。他の実施形態では、 $0^\circ \sim 60^\circ$ の電圧電流位相オフセットが使用される。いくつかの実施形態では、 $10^\circ \sim 70^\circ$ の電圧電流位相オフセットが使用される。

【0072】

いくつかの実施形態では、周波数範囲 750 の低周波数で、標的位相オフセットが生じる周波数に対する走査を開始することができる。グラフ 700 の図示の実施形態では、この低周波数は 122 kHz である。 122 kHz で、ネブライザ要素の位相オフセットは約 72° である。これは所定の 30° の標的位相オフセットではないため、周波数の走査を行うことができる。ネブライザ要素に印加される電圧の周波数は、連続的又は段階的に増大させることができる。たとえば、 250 Hz の段階を使用することができる。各段階後、駆動信号の電流と電圧との間の位相オフセットを判定することができる。グラフ 700 の図示の実施形態では、 130 kHz で、標的位相オフセットを実現することができる。動作点 740 が、この周波数を示す。この動作周波数に到達した後は、駆動信号の電圧の周波数をこれ以上変化させることができない。逆に、周波数は、動作点 740 で維持することができる。

【0073】

グラフ 700 内で、 30° の位相オフセットが存在する第 1 の周波数は、動作点 740 として使用されるべき周波数である。しかし、周波数範囲 750 内では、複数の他の周波数が 30° の位相オフセットを有することを見ることができる。グラフ 700 内では、約 134 kHz 、 137 kHz 、及び 141 kHz もまた、 30° の位相を有する。周波数範囲 750 の走査が周波数範囲 750 の高い周波数から開始した場合、又は 130 kHz における 30° の位相オフセットを走査誤差のために最初に取り損なった場合、 30° の位相オフセットのこれらの他の事例の 1 つが最初に特定されることがある。 30° の位相オフセットのこれらの他の事例は、それらの周波数における霧状化特徴のため、あまり

10

20

30

40

50

望ましくないことがある。

【0074】

位相オフセットを調べることに加えて、ネブライザ要素へ伝送される駆動信号の他の特徴を使用して、標的位相オフセットを有する所望の動作点に到達したかどうかを判定することができる。他の特徴は、ネブライザ要素のインピーダンス及び位相オフセットの勾配を含むことができる。インピーダンスを参照すると、標的位相オフセットが実現されるが、ネブライザ要素インピーダンスが最大及び／又は最小インピーダンス閾値を満たさない場合、標的位相オフセットが生じる別の周波数を特定することを試みて、周波数範囲750の走査が継続されるように、最大及び／又は最小インピーダンス閾値を画定することができる。141kHzを参照すると、30°の位相オフセットが存在するが、インピーダンスは約9000オームである。同様に、137kHzを参照すると、30°の位相オフセットが存在するが、インピーダンスは約3000オームである。いずれの事例でも、たとえば400オームの最大のインピーダンス閾値を超過するはずである。したがって、141kHz及び137kHzは、400オームという最大インピーダンス閾値の違反のため、動作点として使用されないはずである。

10

【0075】

約133kHz～138kHzの位相オフセット領域730は、位相オフセットの極大を示す。位相オフセットを判定するために使用される構成要素は、大きさを測定することができるが、符号（正又は負）を測定することはできず、したがって、位相オフセット領域730は、負の位相オフセットに対応することができることを理解されたい。したがって、位相オフセット720は、位相の大きさを示す。

20

【0076】

インピーダンス閾値に追加として、勾配を使用して、周波数範囲750内の標的位相オフセットに整合する特定の位相オフセットを除外することができる。実験的実証に基づいて、所望の動作点で、駆動信号の電圧周波数が増大又は減少されるにつれて、位相は増大又は減少することを知ることができる。グラフ700のネブライザ要素の場合、周波数が増大されるにつれて、所望の動作点で位相オフセットの大きさが減少する（すなわち、位相オフセット720が負の勾配を有する）ことを知ることができる。したがって、所望の動作点となる候補として、134kHzを除去することができる。134kHzが標的位相オフセットに整合することができ、かつインピーダンス閾値を満たすことができるとき、周波数は位相とともに増大する（すなわち、位相オフセットは正の勾配を有する）。

30

【0077】

グラフ700の実施形態では、周波数範囲750内の単一の周波数のみが、位相オフセット要件、最大インピーダンス閾値、及び位相オフセット勾配要件を満足させる。したがって、周波数130kHzのみが、動作点740として使用するのに適当である。周波数範囲750にわたる走査中に、130kHzを取り損なった場合（たとえば、走査誤差による）、周波数範囲750の高い周波数に到達することがある（145kHz）。この時点で、周波数範囲750の低い周波数から、周波数の走査を再び開始することができる。

40

【0078】

ネブライザ要素を励磁するために使用される駆動信号の電流と電圧との間で位相オフセットを維持する様々な方法を実行することができる。図8は、ネブライザ駆動信号の位相オフセットを特定して維持する方法800の1実施形態を示す。方法800は、ネブライザ要素の電流と電圧との間の様々な位相オフセットを維持するために使用することができる。たとえば、方法800を使用して、ネブライザ駆動信号の電流と電圧との間で任意のゼロ以外の位相オフセットを維持することを可能とすることができる。いくつかの実施形態では、駆動信号の電流と電圧との間で30度の標的位相オフセットが望ましい。位相オフセットは、ネブライザ要素による所望の霧状化特徴（たとえば、何らかの周波数漂動又は位相オフセット漂動が生じた場合の、大きい流量、わずかな流量変動）をもたらす事前に識別された設定点に基づいて選択することができる。

50

【 0 0 7 9 】

方法 8 0 0 は、ネブライザ及びネブライザ・ドライバによって実行することができる。たとえば、図 6 のネブライザ・システム 6 0 0 を使用して、方法 8 0 0 を実行することができる。方法 8 0 0 を実行する際、図 1 A ~ 1 D に示すようなネブライザを使用することができる。方法 8 0 0 を実行する手段は、前述のネブライザ及びネブライザ・ドライバを含む。

【 0 0 8 0 】

工程 8 1 0 で、標的位相オフセットの指示を受け取ることができる。この標的位相オフセットは、ネブライザ・ドライバ内へプログラムすることができ、又はその他の方法でネブライザ・ドライバによって記憶することができる。たとえば、図 6 の位相シフト検出器 6 4 0 又はプロセッサ 6 8 0 は、ネブライザ要素に印加される駆動信号の電流と電圧との間で維持されることが望ましい標的位相オフセットの指示を記憶することができる。いくつかの実施形態では、標的位相オフセットはゼロ以外である。たとえば、標的位相オフセットは 3 0 ° である。ゼロの位相オフセットは、共振周波数で動作するネブライザ要素に関連することができる。標的位相オフセットの指示は、製造時に、又は製造後にプログラムもしくは再プログラムされている間に、ネブライザ・ドライバによって受け取ることができる。追加として、工程 8 1 0 で、最小周波数及び最大周波数を示す周波数範囲を、方法 8 0 0 を実行するネブライザ・システムによって受け取ることができる。この周波数範囲内で、ドライバが標的位相オフセットを得るために駆動信号の周波数を変動させることを許可することができる。

【 0 0 8 1 】

工程 8 2 0 で、ネブライザ要素は、計算された周波数及び計算された大きさを有する駆動信号で通電することができる。方法 8 0 0 の第 1 の実行中、最初の事前定義された周波数及び事前定義された振幅を駆動信号に対して使用することができる。事前定義された周波数及び事前定義された大きさ又は計算された周波数及び計算された大きさから、ネブライザ・ドライバは、標的位相オフセットが得られるまで、駆動信号の周波数を増大又は減少させることができる。方法 8 0 0 の詳細な実施形態では、駆動信号の周波数は、所望の位相オフセットが得られるまで、最初の事前定義された周波数から増大させることができる。他の実施形態では、周波数は、最初の事前定義された周波数から減少させることができることを理解されたい。例として、図 7 のグラフ 7 0 0 を参照すると、最初の事前定義された周波数は、1 2 2 k H z とすることができる。したがって、グラフ 7 0 0 に使用される最初の事前定義された周波数はまた、ドライバが標的位相オフセットを得るために駆動信号の周波数を変動させることを許可される周波数範囲の最小周波数である。

【 0 0 8 2 】

工程 8 3 0 で、ネブライザ要素に通電するために使用される駆動信号の電圧と電流との間の位相オフセットを測定することができる。図 6 のネブライザ・システム 6 0 0 を参照すると、位相シフト検出器 6 4 0 は、ネブライザ 6 6 0 の要素へ提供される駆動信号の電圧と電流との間の位相差を測定することができる。

【 0 0 8 3 】

工程 8 4 0 で、ネブライザ要素に印加されるべき駆動信号の周波数を計算することができる。これは、駆動信号の周波数を設定量だけ増大させることを伴うことができる。したがって、駆動信号の周波数を段階的に増大させることができる。方法 8 0 0 の他の実施形態では、駆動信号の周波数は、標的位相オフセットに到達するまで連続的に増大させることができる。ドライバがネブライザ要素を励磁するために使用することを許可される周波数範囲の最大周波数に到達した場合、駆動信号の周波数は、周波数範囲の最小周波数に減少させることができる。この 1 例として、グラフ 7 0 0 を参照すると、駆動信号の周波数は、1 4 5 k H z に増大させることができる。1 4 5 k H z に到達した後、駆動信号の周波数は、1 2 2 k H z にリセットすることができる。方法 8 0 0 の図示の実施形態は、周波数範囲にわたって駆動信号の周波数を増大させることを伴うが、他の実施形態は、周波数範囲にわたって駆動信号の周波数を減少させることを伴うことができる。方法 8 0 0 は

、ネブライザ・システムの動作中、特定の位相オフセットを維持するために繰り返すことができる。したがって、動作中、事前定義された位相オフセットを維持するために、必要に応じて、方法 800 を使用して駆動信号の周波数を増大又は減少させることができる。いくつかの実施形態では、ロックイン周波数が得られるまで、周波数を 1 方向のみに調整する（たとえば、増大させる）ことができる。ロックイン周波数が得られた後、事前定義された位相オフセットを維持するために、駆動信号の周波数を増大及び / 又は減少させることができる。

【0084】

図 9 は、ネブライザ駆動信号の位相オフセットを維持する方法 900 の 1 実施形態を示す。方法 900 は、図 8 の方法 800 のより詳細な実施形態を代表することができる。方法 900 は、ネブライザ要素を通電するために使用される駆動信号の電流と電圧との間で様々な位相オフセットを維持するために使用することができる。たとえば、方法 900 を使用して、ネブライザ駆動信号の電流と電圧との間で様々なゼロ以外の位相オフセットを維持することを可能とすることができる。いくつかの実施形態では、駆動信号の電流と電圧との間で 30° の位相オフセットが望ましい。位相オフセットは、ネブライザ要素による所望の霧状化特徴（たとえば、何らかの周波数漂動又は位相オフセット漂動が生じた場合の、大きい流量、わずかな流量変動）をもたらす事前に識別された位相オフセットに基づいて選択することができる。方法 900 は、ネブライザ及びネブライザ・ドライバによって実行することができる。たとえば、図 6 のネブライザ・システム 600 を使用して、方法 900 を実行することができる。方法 900 を実行する際、図 1A ~ 1D に示すようなネブライザを使用することができる。方法 900 を実行する手段は、前述のネブライザ及びネブライザ・ドライバを含む。

【0085】

工程 910 で、標的位相オフセットの指示を受け取ることができる。この標的位相オフセットは、ネブライザ駆動ユニット内へプログラムすることができ、又はその他の方法でネブライザ駆動ユニットによって記憶することができる。たとえば、図 6 の位相シフト検出器 640 又はプロセッサ 680 は、ネブライザ要素に印加される駆動信号の電流と電圧との間で維持されることが望ましい標的位相オフセットの指示を記憶することができる。多くの実施形態では、標的位相オフセットはゼロ以外である。たとえば、標的位相オフセットを 30° とすることができる。ゼロの位相オフセットは、その共振周波数の 1 つで動作するネブライザ要素に関連することができる。標的位相オフセットの指示は、製造時に、又は製造後にプログラムもしくは再プログラムされている間に、ネブライザ・ドライバによって受け取ることができる。追加として、工程 910 で、最小周波数及び最大周波数を示す周波数範囲を受け取ることができる。この周波数範囲内で、ドライバが標的位相オフセットを得るために駆動信号の周波数を変動させることを許可することができる。

【0086】

さらに、工程 910 で、標的位相オフセットが判定された後に周波数にロックオンするべきかどうかを判定する際に使用するために、1 つ又は複数の追加の評価基準をドライバによって受け取り、記憶することができる。ドライバが駆動信号の周波数を変動させることを許可される周波数範囲内で、駆動信号の電流と電圧との間の位相オフセットが標的位相オフセットに等しい複数の周波数が存在することがある。しかし、標的位相オフセットに整合するこれらの位相オフセット点の 1 つのみが、動作点として使用するのに望ましいものとなることができる。たとえば、図 7 のグラフ 700 を参照すると、周波数範囲 754 内に、位相オフセットが 30° になる点が存在する。所望の動作点を判定するために使用することができる追加の評価基準は、最小及び / 又は最大インピーダンス閾値を含むことができる。追加の評価基準はまた、位相オフセットの勾配（たとえば、正、負、もしくは閾値ベース）及び / 又はネブライザ要素のインピーダンスを含むことができる。

【0087】

工程 920 で、方法 900 の第 1 の実行中、ネブライザ要素は、最初の事前定義された周波数及び事前定義された振幅を有する駆動信号で通電することができる。方法 900 の

その後の実行中、ネブライザ要素は、位相オフセット測定に基づいて、計算された周波数及び計算された振幅の駆動信号で通電することができる。計算又は事前定義された周波数から、ネブライザ・ドライバは、標的位相オフセットが得られるまで、駆動信号の周波数を増大又は減少させることができる。方法 900 の図示の実施形態では、駆動信号の周波数は、ロックイン周波数が得られるまで、最初の事前定義された周波数から増大され、次いでその周波数は、位相オフセットを維持するために、必要に応じて増大及び/又は減少される。他の実施形態では、周波数は、最初の事前定義された周波数から減少させることができることを理解されたい。例として、図 7 のグラフ 700 を参照すると、最初の事前定義された周波数は、122 kHz とすることができる。したがって、グラフ 700 に使用される最初の事前定義された周波数はまた、ドライバが標的位相オフセットを得るために駆動信号の周波数を変動させることを許可される周波数範囲の最小周波数である。ネブライザ・システム 600 を参照すると、周波数ジェネレータ 620 は、プロセッサ 680 及び/又は位相シフト検出器 640 によって示されるような周波数を有する波形を生じさせることができる。出力されるべき駆動信号の大きさは、周波数ジェネレータ 620 によって生成されている周波数に従って、電圧プロファイル 650 によって画定することができる。増幅器 630 は、周波数ジェネレータ 620 からの波形及び電圧プロファイル 650 からの振幅の指示を使用して、ネブライザ 660 へ出力される駆動信号を生じさせることができる。

10

【0088】

工程 930 で、ネブライザ要素を通電するために使用される駆動信号の電圧と電流との間の位相オフセットを測定することができる。たとえば、図 6 のネブライザ・システム 600 を参照すると、位相シフト検出器 640 は、ネブライザ 660 へ出力される駆動信号の電圧と電流との間の位相差を測定することができる。追加として、工程 930 で、ネブライザ要素のインピーダンスを測定（又は計算）することができる。ネブライザ要素のインピーダンスの計算は、駆動信号の電流及び電圧を使用して、オームの法則に従って得ることができる。したがって、ネブライザ要素のインピーダンスは、ネブライザ・ドライバで判定することができる。

20

【0089】

工程 935 で、駆動信号の電流が事前定義された閾値を下回るかどうかに関する判定を行うことができる。駆動信号の電流が事前定義された閾値を下回る場合、工程 936 で、最大の事前定義された段階寸法に従って、駆動信号の周波数を増大（又は減少）させることができる。次いで、方法 900 は、工程 920 へ戻ることができる。

30

【0090】

電流が工程 935 の事前定義された閾値を上回る場合、方法 900 は、工程 940 へ進むことができる。工程 940 で、位相 が閾値量未満であるかどうかを判定することができる。「位相 」とは、標的位相オフセットと測定された位相オフセットとの間の大きさの差を指す。位相 が、1°、2°、3°、4°、5°、10°（又は何らかの他の閾値範囲）など、標的位相オフセットの事前定義された閾値範囲内にないと判定された場合、方法 900 は、工程 960 へ進むことができる。位相 が標的位相オフセットの事前定義された閾値範囲内にあると判定された場合、工程 941 で、低利得モード・フラグを設定することができる。次いで方法 900 は、工程 960 へ進むことができる。

40

【0091】

さらに、工程 940 で、追加の評価基準を評価することができる。これは、最小及び/又は最大の閾値インピーダンスが満足されたかどうかを判定することを伴うことができる。追加として、位相オフセットの勾配及び/又はインピーダンスの勾配を判定することができる。勾配は、事前に測定されたインピーダンス及び/又は位相オフセット測定値の 1 つ又は複数と現在測定されたインピーダンス及び/又は位相オフセット測定値との比較によって判定することができる。勾配が正であるか、それとも負であるかは、評価基準としての働きをすることができる。勾配の大きさもまた、評価基準としての働きをすることができる。駆動信号の周波数が増大されつつあり、かつ位相オフセットもまた増大している

50

場合、これは、正の勾配の実証となることができる。たとえば、図 7 のグラフ 700 を参照すると、位相オフセットのそのような正の勾配は、133 kHz 前後に存在する。駆動信号の周波数が増大されつつあり、かつ位相オフセットが減少している場合、これは、負の位相オフセット勾配の実証となる。この場合も、グラフ 700 を参照すると、そのような負の勾配は、130 kHz 近傍に存在する。位相 が閾値未満であるかどうかにかかわらず、工程 940 で追加の評価基準が満足されない場合、方法 900 は、工程 960 へ進むことができる。工程 960 で、測定されたインピーダンス及び / 又は位相オフセット値を記憶することができる。これらの記憶された値は、ネプライザ要素のインピーダンスの勾配及び / 又は位相オフセットの勾配の判定のために後に使用することができる。

【0092】

工程 960 で、低利得モード・フラグが設定されていないと判定された場合、方法 900 は、工程 961 へ進むことができる。工程 961 で、ネプライザ要素の電流位相オフセット値及び / 又はインピーダンス（駆動信号の電圧及び電流に基づく）を、インピーダンス又は位相オフセットの勾配計算などのために記憶することができる。工程 962 の周波数の調整は、「高利得」モードの一部として行うことができる。工程 940 で、標的位相オフセットが事前定義された閾値内にないと判定されたため、標的位相オフセットが実現される前に周波数の著しい変化が生じる必要があると予想することができる。高利得モードにおける工程 962 の周波数の調整は、周波数のより速い走査 / ステッピングを許可することができる。いくつかの実施形態では、高利得モードは、「低利得」モードより大きい周波数段階寸法が調整に使用されることを伴うことができる。したがって、工程 962 で、周波数は、250 Hz などの大きい段階だけ増大させることができる。工程 962 に続いて、工程 920 で、駆動信号に対する新しく計算された周波数（及び場合によっては振幅）を使用してネプライザ要素を通電することができ、工程 930 で、ネプライザ要素の位相オフセット（及びインピーダンス）を再び測定することができる。

【0093】

工程 962 で、ドライバがネプライザ要素を励磁するために使用することを許可される周波数範囲の最大周波数に到達した場合、駆動信号の周波数は、周波数範囲の最小周波数に設定することができる。この 1 例として、グラフ 700 を参照すると、駆動信号の周波数は、145 kHz に増大させることができる。145 kHz に到達した後、駆動信号の周波数は、122 kHz にリセットすることができる。方法 900 の図示の実施形態は、周波数範囲にわたって駆動信号の周波数を増大させることを伴うが、他の実施形態は、周波数範囲にわたって駆動信号の周波数を減少させることを伴うことができる。

【0094】

工程 940 に戻ると、位相 が閾値量未満であり、かつ工程 941 で低利得モード・フラグが設定されたと判定された場合、方法 900 は、工程 960 後、工程 965 へ進むことができる。工程 965 で、ネプライザ要素の位相オフセット値及び / 又はインピーダンスを記憶することができる。これらの記憶された値は、ネプライザ要素のインピーダンスの勾配及び / 又は位相オフセットの勾配の判定のために使用することができる。位相 がゼロである場合、これは、工程 930 で測定された位相オフセットが標的位相オフセットに等しいことを意味する。

【0095】

工程 966 の周波数の調整は、「低利得」モードの一部として行うことができる。工程 940 で、標的位相オフセットが標的位相オフセットの閾値範囲内にあると判定されたため、標的位相オフセットが実現される前に周波数のわずかな変化のみが生じる必要があると予想することができる。低利得モードにおける工程 966 の周波数の調整は、周波数のより厳密な走査 / ステッピングを許可することができる。いくつかの実施形態では、低利得モードは、「高利得」モードより小さい周波数段階寸法が調整に使用されることを伴うことができる。したがって、工程 966 で、周波数は、50 Hz などの小さい段階だけ増大させることができる。工程 966 に続いて、工程 930 で、ネプライザ要素の位相オフセット（及びインピーダンス）を再び測定することができる。位相 がゼロである場合、

10

20

30

40

50

工程 9 6 6 で周波数調整は必要ない。

【 0 0 9 6 】

多種多様な薬剤、液体、液体薬剤、及び液体中に溶解させた薬剤をエアロゾル化することができるが、以下は、エアロゾル化することができるものの広範な例を提供する。追加の例は、あらゆる目的で開示全体を本願明細書に援用する米国特許出願第 1 2 / 3 4 1 , 7 8 0 号に提供されている。ほぼあらゆる抗グラム陰性、抗グラム陽性抗生物質、又はそれらの組合せを使用することができる。追加として、抗生物質は、広域スペクトル性の有効性又は混合スペクトル性の有効性を有するものを含むことができる。ポリエーテル材料、特にアンホテリシン B などの抗真菌薬もまた、本明細書での使用に適している。抗グラム陰性抗生物質又はその塩の例は、それだけに限定されるものではないが、アミノグリコシド又はその塩を含む。アミノグリコシド又はその塩の例は、ゲンタマイシン、アミカシン、カナマイシン、ストレプトマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、パラメシン、トブラマイシン、それらの塩、及びそれらの組合せを含む。たとえば、硫酸ゲンタマイシンは、ミクロモノスポラ・ブルブレアの成長によって産生される抗生物質の硫酸塩又はそのような塩の混合物である。硫酸ゲンタマイシン、U S P は、フージャン・フーカン・ファーマスーティカル社 (F u j i a n F u k a n g P h a r m a c e u t i c a l C o . , L T D) [中国フーチョウ (F u z h o u) 所在] から得ることができる。アミカシンは、典型的には、硫酸塩として供給され、たとえばブリストル・マイヤーズ・スクイブ (B r i s t o l - M y e r s S q u i b b) から得ることができる。アミカシンは、カナマイシンなどの関連物質を含むことができる。

10

20

【 0 0 9 7 】

抗グラム陽性抗生物質又はその塩の例は、それだけに限定されるものではないが、マクロライド又はその塩を含む。マクロライド又はその塩の例は、それだけに限定されるものではないが、バンコマイシン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、それらの塩、及びそれらの組合せを含む。たとえば、塩酸バンコマイシンは、バンコマイシンの塩酸塩であり、以前はストレプトマイセス・オリエンタリスと呼ばれたアミコラトプシス・オリエンタリスの特定の菌株によって産生される抗生物質である。塩酸バンコマイシンは、主にバンコマイシン B の一塩酸塩からなる関連物質の混合物である。すべてのグリコペプチド抗生物質と同様に、塩酸バンコマイシンは、中核ヘプタペプチドを含む。塩酸バンコマイシン、U S P は、アルファーマ (A l p h a r m a) [デンマーク、コペンハーゲン所在] から得ることができる。

30

【 0 0 9 8 】

いくつかの実施形態では、この組成物は、抗生物質と、1 つ又は複数の追加の活性剤とを含む。本明細書に記載の追加の活性剤は、何らかの薬理的で多くの場合有益な効果を提供する作用物、薬剤、又は化合物を含む。これは、食品、補助食品、栄養分、薬剤、ワクチン、ビタミン、及び他の有益な作用物を含む。本明細書では、これらの用語は、患者に局部的又は全身的な効果をもたらす任意の生理学的又は薬理的に活性の物質をさらに含む。本明細書に記載の製剤内に組み込むための活性剤は、無機又は有機化合物とすることができ、それだけに限定されるものではないが、末梢神経、アドレナリン受容体、コリン受容体、骨格筋、心臓血管系、平滑筋、血管循環系、シノプティック部位、神経効果器接合部位、内分泌及びホルモン系、免疫系、生殖器系、骨格系、オータコイド系、消化器及び排出系、ヒスタミン系、及び中枢神経系に作用する薬剤を含む。

40

【 0 0 9 9 】

追加の活性剤の例は、それだけに限定されるものではないが、抗炎症剤、気管支拡張薬、及びそれらの組合せを含む。

気管支拡張薬の例は、それだけに限定されるものではないが、アゴニスト、抗ムスカリン剤、ステロイド、及びそれらの組合せを含む。たとえば、ステロイドは、硫酸アルブテロールなどのアルブテロールを含むことができる。

【 0 1 0 0 】

活性剤は、たとえば、催眠薬及び鎮静剤、精神賦活剤、精神安定剤、呼吸器用薬剤、抗

50

けいれん薬、筋弛緩剤、抗パーキンソン剤（ドーパミン拮抗剤）、鎮痛薬、消炎剤、抗不安薬（不安緩解放剤）、食欲抑制剤、抗偏頭痛剤、筋収縮剤、追加の抗感染薬（抗ウイルス薬、抗真菌薬、ワクチン）、抗関節炎薬、抗マラリア薬、制吐剤、抗てんかん薬、サイトカイン、成長因子、抗癌剤、抗血栓剤、抗高血圧薬、心臓血管用薬剤、抗不整脈薬、アンチオキシカント（antioxidant）、抗ぜん息剤、避妊薬を含むホルモン剤、交感神経作用薬、利尿薬、脂質調節剤、抗アンドロゲン剤、駆虫薬、抗凝血剤、新生物薬、抗新生物薬、血糖降下薬、栄養剤及び補助薬、成長補助薬、抗腸炎剤、ワクチン、抗体、診断剤、及び造影剤を含むことができる。活性剤は、吸引によって投与されるとき、局部的又は全身的に作用することができる。

【0101】

活性剤は、それだけに限定されるものではないが、小分子、ペプチド、ポリペプチド、蛋白、多糖類、ステロイド、生理学的効果を引き出すことが可能な蛋白、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、脂肪、電解液などを含む複数の構造クラスの1つに分類することができる。

【0102】

本発明で使用するのに適した活性剤の例は、それだけに限定されるものではないが、カルシトニン、アンホテリシンB、エリスロポイエチン（EPO）、第VII因子、第IX因子、セラデース（ceredase）、セラザイム（cerezyme）、シクロスポリン、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、トロンボポイエチン（TPO）、 α -1プロテアーゼ阻害剤、エルカトニン、顆粒球マクロファージ・コロニー刺激因子（GM-CSF）、成長ホルモン、ヒト成長ホルモン（HGH）、成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）、ヘパリン、低分子量ヘパリン（LMWH）、インターフェロン α 、インターフェロン β 、インターフェロン γ 、インターロイキン-1受容体、インターロイキン-2、インターロイキン-1受容体拮抗剤、インターロイキン-3、インターロイキン-4、インターロイキン-6、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）、第IX因子、インスリン、プロ-インスリン、インスリン類似体（たとえば、全体として本願明細書に援用する米国特許第5,922,675号に記載のモノアシル化インスリン）、アミリン、C-ペプチド、ソマトスタチン、オクトレオチドを含むソマトスタチン類似体、バソプレッシン、卵胞刺激ホルモン（FSH）、インシュリン様成長因子（IGF）、インスリントロピン（insulintropin）、マクロファージ・コロニー刺激因子（M-CSF）、神経成長因子（NGF）、組織成長因子、ケラチノサイト成長因子（KGF）、グリア成長因子（GGF）、腫瘍壊死因子（TNF）、内皮細胞成長因子、副甲状腺ホルモン（PTH）、グルカゴン様ペプチド、チモシン α 1、IL-1b/IL-1ra阻害剤、 α -1抗トリプシン、ホスホジエステラーゼ（PDE）化合物、VLA-4阻害剤、ビスホスホネート、呼吸器合胞体ウイルス抗体、嚢胞性線維症膜制御因子（CFTR）遺伝子、デオキシリボヌクレアーゼ（Dnase）、殺細菌性/透過性増大作用蛋白（BPI）、抗CMV抗体、13-シスレチノイン酸、オレアンドマイシン、トロレアンドマイシン、ロキシスロマイシン、クラリスロマイシン、ダベルシン（davercin）、アジスロマイシン、フルリスロマイシン（flurithromycin）、ジリスロマイシン（dirithromycin）、ジョサマイシン、スピロマイシン、ミデカマイシン、ロイコマイシン、ミオカマイシン（miocamycin）、ロキタマイシン、アングジスロマイシン、及びスウィノリド（swinolide）A；シプロフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、トロバフロキサシン、アラトロフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、エノキサシン、グレバフロキサシン、ガチフロキサシン、ロメフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン、ペフロキサシン、アミフロキサシン、フレロキサシン、トスフロキサシン、ブルリフロキサシン、イルロキサシン、バズフロキサシン、クリナフロキサシン、及びシタフロキサシンなどのフルオロキノロン、テイコプラニン、ランボラニン（rampolanin）、ミデプラニン（mideplanin）、コリスチン、ダプトマイシン、グラミシジン、コリスチメタート、ポリミキシンBなどのポリミキシン、カブレオマイシン、バシトラシン、ペネム；ペニシリンG、ペニシ

10

20

30

40

50

リン V などのペニシリナーゼ感受性剤、メチシリン、オキサシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フロキサシリン、ナフシリンなどのペニシリナーゼ耐性剤を含むペニシリン；アンピシリン、アモキシシリン、及びヘタシリン、シリン (c i l l i n) 、及びガランピシリン (g a l a m p i c i l l i n) などのグラム陰性菌活性剤；カルペニシリン、チカルシリン、アズロシリン、メズロシリン、及びビペラシリンなどの抗緑膿菌性ペニシリン；セフポドキシム、セフプロジル、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セファロチン、セファピリン、セファレキシン、セフラジン、セフォキシチン、セファマンドール、セファゾリン、セファロリジン、セファクロル、セファドロキシム、セファログリシン、セフロキシム、セホラニド、セフォタキシム、セファトリジン、セファセトリル、セフェピム、セフィキシム、セフォニシド、セフォペラゾン、セフォテタン、セフメタゾール、セフトジダイム、ロラカルベフ、及びモキサラクタムなどのセファロsporin、アズトレオナムなどのモノバクタム；ならびにイミペネム、メロペネムなどのカルバペネム、ペンタミジン・イセチオネート、リドカイン、硫酸メタプロテレノール、ベクロメタゾン・ジプロピオネート、トリアンシノロン・アセトアミド、ブデソニド・アセトニド、フルチカゾン、臭化イプラトロピウム、フルニソリド、クロモリン・ナトリウム、酒石酸エルゴタミン、ならびに該当する場合、上記の類似体、アゴニスト、拮抗剤、阻害剤、及び薬学的に許容できる塩形態の 1 つ又は複数を含む。ペプチド及び蛋白に関して、本発明は、合成、天然、グリコシル化、非グリコシル化、ペグ化の形態、ならびにそれらの生物学的に活性の断片、誘導体、及び類似体を包含することが意図される。

10

20

【0103】

本発明で使用するための活性剤は、そのままの核酸分子、ベクタ、関連するウイルス粒子、プラスミド DNA もしくは RNA、又は細胞のトランスフェクションもしくは形質変換、すなわちアンチセンスを含む遺伝子治療に適したタイプの他の核酸構造として、核酸をさらに含む。さらに、活性剤は、ワクチンとして使用するのに適した生又は死滅ウイルスを含むことができる。他の有用な薬剤は、全体として本願明細書に援用する「医師用卓上参考書 (P h y s i c i a n ' s D e s k R e f e r e n c e) (最新版) 」内に挙げられているものを含む。

【0104】

製剤中の抗生物質又は他の活性剤の量は、所望の結果を実現するために治療的又は予防的に効果的な単位容量当たりの活性剤の量を送達するのに必要な量である。実際には、これは、特定の作用物、その作用、治療すべき症状の深刻さ、患者数、用量要件、及び所望の治療効果に応じて広く変動する。この組成物は、概して、活性剤の約 2 重量% ~ 約 95 重量% 又は約 5 重量% ~ 85 重量% など、約 1 重量% ~ 約 99 重量% をある程度含有し、また、組成物中に含有される添加物の相対的な量に依存する。本発明の組成物は、0.01 mg / 日 ~ 75 mg / 日の用量又は 0.10 mg / 日 ~ 50 mg / 日の用量など、0.001 mg / 日 ~ 100 mg / 日の用量で送達される活性剤に特に有用である。本明細書に記載の製剤には 2 つ以上の活性剤を組み込むことができ、「作用物」という用語の使用は、2 つ以上のそのような作用物の使用を除外しないことを理解されたい。

30

【0105】

概して、この組成物は、過度の賦形剤のないものである。1 つ又は複数の実施形態では、水性組成物は、本質的に、アミカシンもしくはゲンタマイシン又はその両方などの抗グラム陰性抗生物質、及び / 又はその塩と、水とからなる。

40

【0106】

さらに、1 つ又は複数の実施形態では、水性組成物は、保存料のないものである。これに関して、水性組成物は、メチルパラベン及び / 又はプロピルパラベンのないものとすることができる。さらに、水性組成物は、塩類のないものとすることができる。

【0107】

1 つ又は複数の実施形態では、組成物は、抗感染薬及び賦形剤を含む。組成物は、肺の中に取り入れることができ、被験者、特に被験者の肺に対して著しい毒性の悪影響をもたない薬学的に許容できる賦形剤又は担体を含むことができる。活性剤に加えて、製剤は、

50

任意選択で、肺への投与に適した1つ又は複数の薬学的賦形剤を含むことができる。これらの賦形剤は、存在する場合、概して、安定性、表面改質、促進効果、又は組成物の送達など、所期の機能を実行するのに十分な量で組成物中に存在する。したがって、存在する場合、賦形剤は、約0.5重量%～約80重量%、約1重量%～約60重量%など、約0.01重量%～約95重量%の範囲とすることができる。好ましくは、そのような賦形剤は、部分的に、たとえば活性剤のより効率的かつ再現可能な送達を提供しかつ/又は製造を容易にすることによって、活性剤組成物の特徴をさらに改善する働きをする。1つ又は複数の賦形剤はまた、製剤中の活性剤の濃度を低減させることが望ましいときに充填剤として働くように提供することができる。

【0108】

たとえば、組成物は、塩化ナトリウムなど、1つ又は複数の重量オスモル濃度調整剤を含むことができる。たとえば、塩化ナトリウムを塩酸バンコマイシンの溶液に添加して、溶液の重量オスモル濃度を調整することができる。1つ又は複数の実施形態では、水性組成物は、本質的に、塩酸バンコマイシンなどの抗グラム陽性抗生物質、重量オスモル濃度調整剤、及び水からなる。

【0109】

本製剤に有用な薬学的賦形剤及び添加物は、それだけに限定されるものではないが、単独又は組合せで存在することができる、アミノ酸、ペプチド、蛋白、非生物ポリマー、生物ポリマー、糖類などの炭水化物、アルジトールなどの誘導体化糖類、アルドン酸、エステル化糖類、及び糖ポリマーを含む。

【0110】

例示的な蛋白賦形剤は、ヒト血清アルブミン(HSA)、組み換え型ヒト・アルブミン(rHA)、ゼラチン、カゼイン、ヘモグロビンなどのアルブミンを含む。緩衝能で機能することもできる適当なアミノ酸(本発明のジロイシル・ペプチドを除く)は、アラニン、グリシン、アルギニン、ペタイン、ヒスチジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、システイン、リシン、ロイシン、イソロイシン、バリン、メチオニン、フェニルアラニン、アスパルテーム、チロシン、トリプトファンなどを含む。分散剤として機能するアミノ酸及びポリペプチドが好ましい。このカテゴリに分類されるアミノ酸は、ロイシン、バリン、イソロイシン、トリプトファン、アラニン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、ヒスチジン、及びプロリンなどの疎水性アミノ酸を含む。

【0111】

本発明で使用するのに適した炭水化物賦形剤は、たとえば、フルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、D-マンノース、ソルボースなどの単糖類；ラクトース、スクロース、トレハロース、セロビオースなどの二糖類；ラフモース、メレジットース、マルトデキストリン、デキストラン、澱粉などの多糖類；及びマンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、キシリトール・ソルビトール(グルシトール)、ピラノシル・ソルビトール、ミオイノシトールなどのアルジトールを含む。

【0112】

製剤はまた、緩衝剤又はpH調整剤、典型的には有機酸又は塩基から準備される塩を含むことができる。代表的な緩衝剤は、クエン酸、アスコルビン酸、グルコン酸、炭酸、酒石酸、琥珀酸、酢酸、もしくはフタル酸の有機酸塩、トリス、トリズマ塩酸塩、又はリン酸塩の緩衝剤を含む。

【0113】

製剤はまた、高分子賦形剤/添加物、たとえば、ポリビニルピロリドン、セルロース、及びヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの誘導体化セルロース、フィコール(ポリマー糖)、ヒドロキシエチル澱粉、デキストレート(たとえば、2-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン及びスルホプロピルエーテル-シクロデキストリンなどのシクロデキストリン)、ポリエチレン・グリコール、ならびにペクチンを含むことができる。

【0114】

製剤は、着香剤、矯味剤、無機塩（たとえば、塩化ナトリウム）、抗菌剤（たとえば、塩化ベンザルコニウム）、甘味料、酸化防止剤、静電防止剤、界面活性剤（たとえば、「TWEEN 20」及び「TWEEN 80」などのポリソルベート）、ソルビタン・エステル、脂質（たとえば、レシチンなどのリン脂質及び他のホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン）、脂肪酸及び脂肪酸エステル、ステロイド（たとえば、コレステロール）、ならびにキレート剤（たとえば、EDTA、亜鉛、及び他のそのような適当なカチオン）をさらに含むことができる。本発明による組成物中で使用するのに適した他の薬学的賦形剤及び／又は添加物は、どちらも全体として本願明細書に援用する「レミントン：薬学の科学と実践（Remington：The Science & Practice of Pharmacy）」、第19版、ウィリアムズ・アンド・ウィリアムズ（Williams & Williams）（1995）、及び「医師用卓上参考書（Physician's Desk Reference）」、第52版、メディカル・エコノミクス（Medical Economics）、[米国ニュージャージー州モンペール所在]、（1998）に記載されている。

10

20

30

40

【0115】

上記で論じた方法、システム、及びデバイスは、単なる例示のみを目的とすることに留意されたい。様々な実施形態で適当な場合、様々な手順又は構成要素を省略し、置き換え、又は追加することができることが強調されなければならない。たとえば、代替実施形態では、これらの方法は、記載とは異なる順序で実行することができ、様々な工程を追加し、省略し、又は組み合わせることができることを理解されたい。また、特定の実施形態に関して記載の特徴を、様々な他の実施形態で組み合わせることができる。実施形態の異なる態様及び要素を、同様に組み合わせることができる。また、技術は進化するものであり、したがって要素の多くは例であり、本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではないことが強調されるべきである。

【0116】

特有の詳細は、実施形態の徹底的な理解を提供するために説明中に与えられる。しかし、実施形態は、これらの特有の詳細がなくても実行することができることが、当業者には理解されるであろう。たとえば、よく知られている処理、アルゴリズム、構造、及び技法は、実施形態を曖昧にすることを回避するため、不必要な詳細なしに示されている。この説明は、例示的な実施形態のみを提供しており、本発明の範囲、適用可能性、又は構成を限定しようとするものではない。逆に、実施形態の前述の説明は、本発明の実施形態を実施することを可能にする説明を当業者に提供する。要素の機能及び配置には、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、様々な変更を加えることができる。

【0117】

さらに、前述の説明は、全体として、液体薬剤のエアロゾル化について詳細に述べている。しかし、類似のデバイス及び方法を使用して、液体薬剤以外の液体をエアロゾル化することができることを理解されたい。

【0118】

また、実施形態は、流れ図又はブロック図に示す処理として説明することができることに留意されたい。それぞれ連続する処理として動作を説明することができるが、動作の多くは、並行して又は同時に実行することができる。追加として、動作の順序は入れ替えることができる。処理は、図に含まれない追加の工程を有することができる。

【図 1 A】

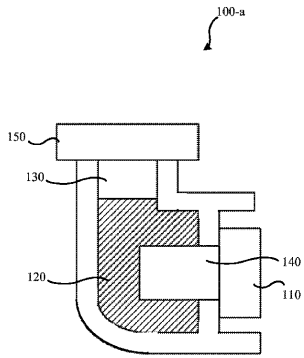


FIG. 1A

【図 1 C】

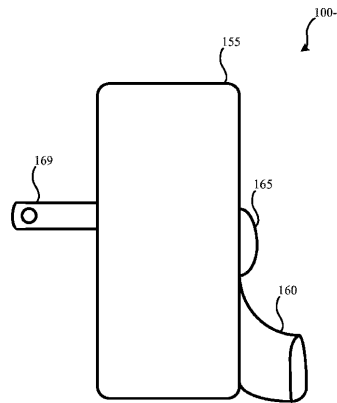
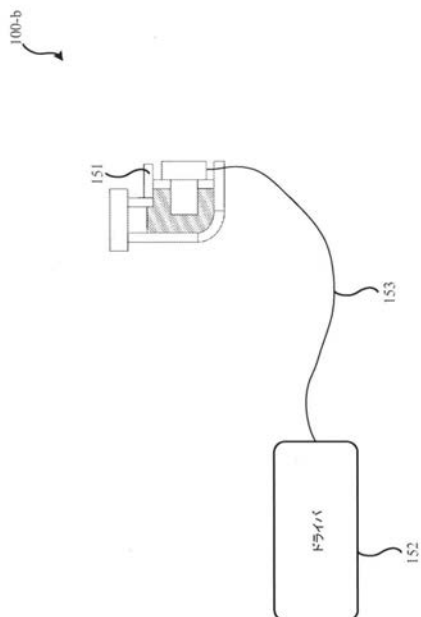
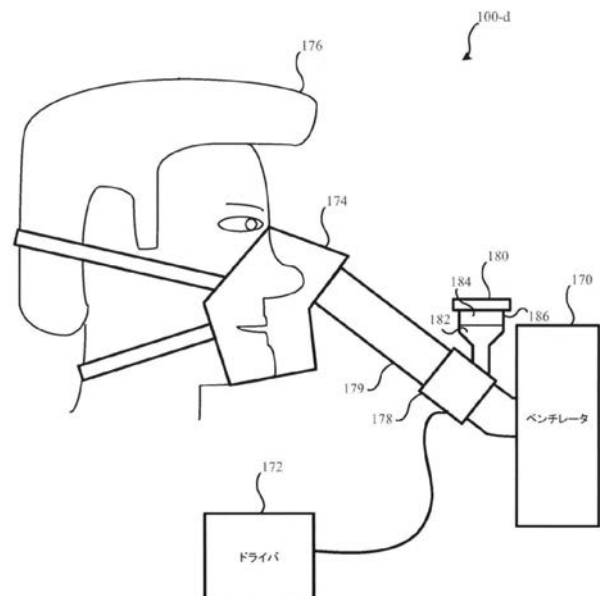


FIG. 1C

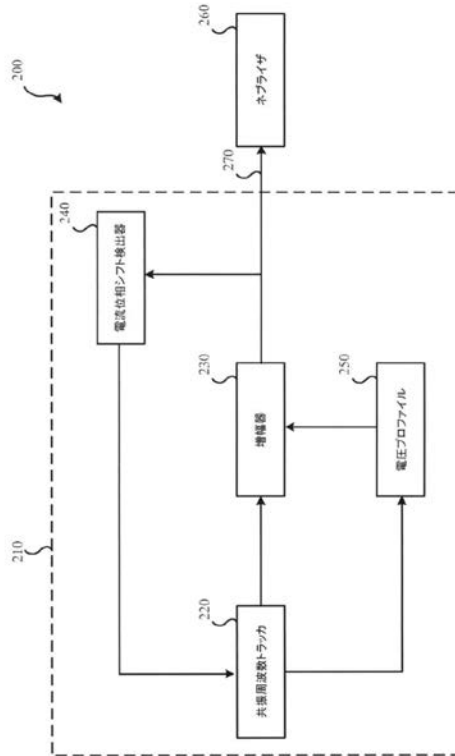
【図 1 B】



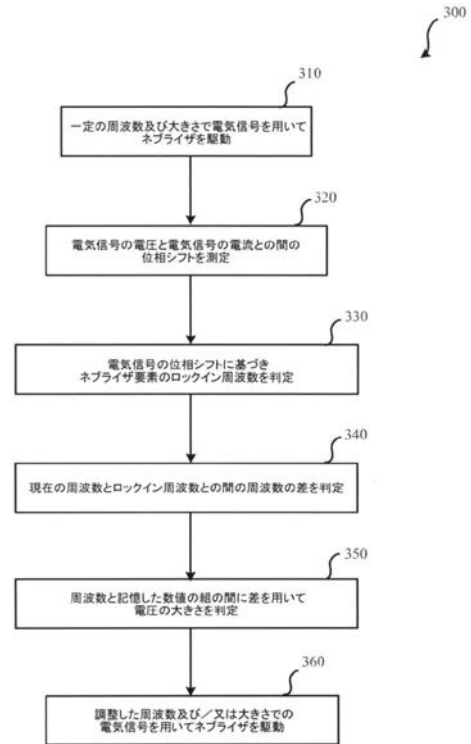
【図 1 D】



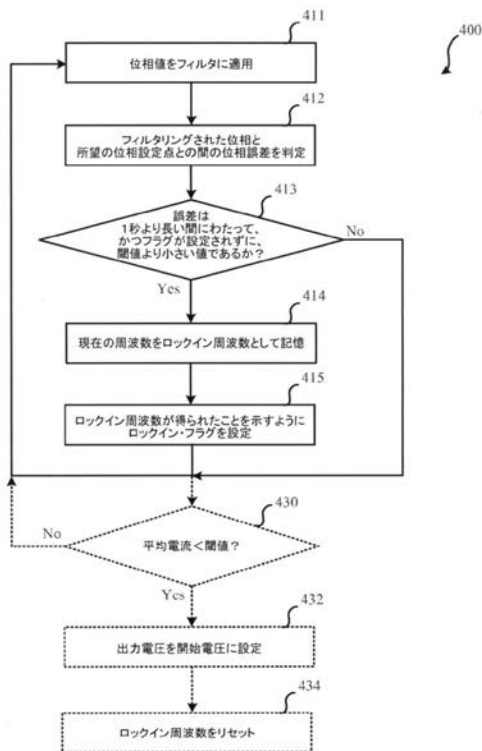
【 図 2 】



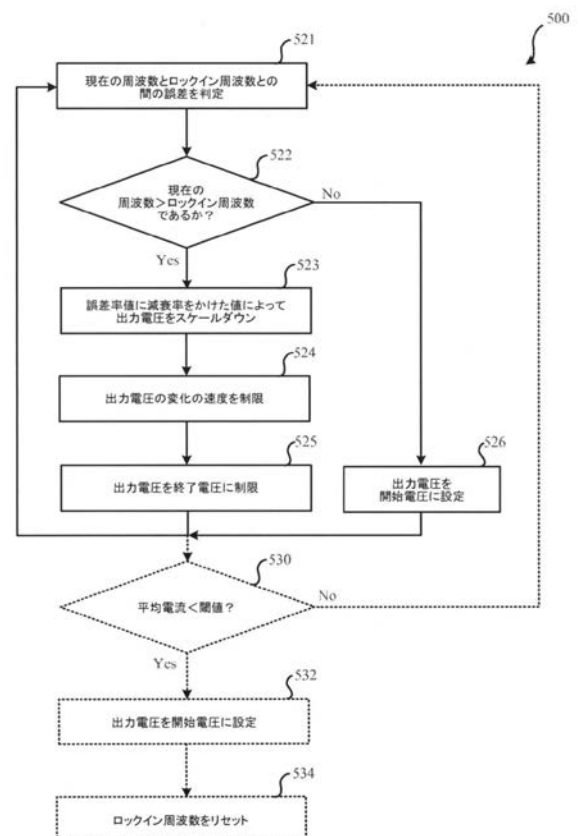
【 図 3 】



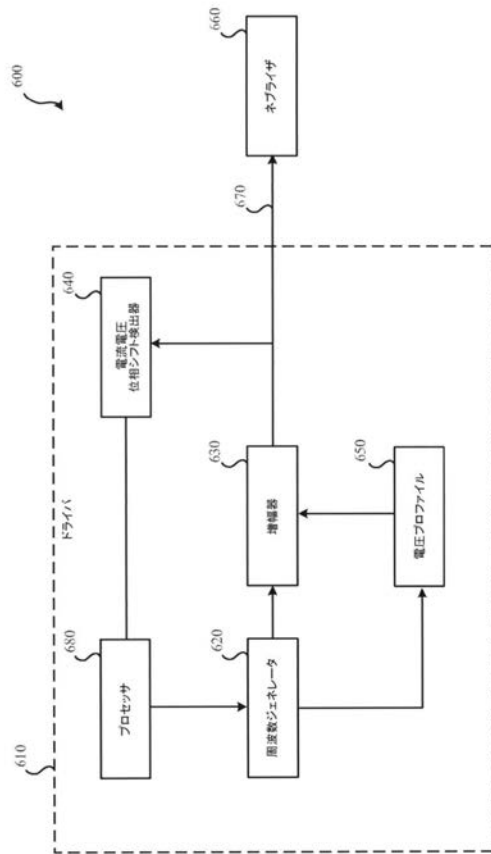
【 図 4 】



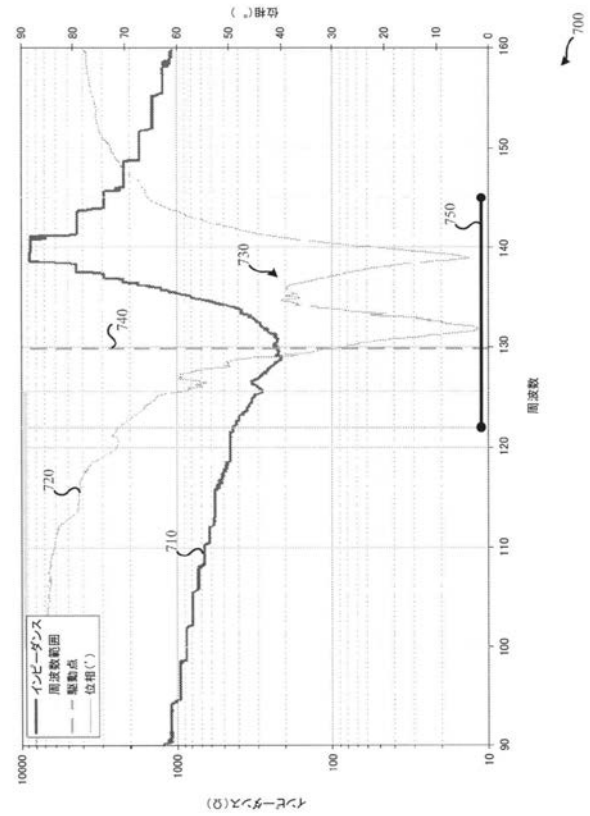
【 図 5 】



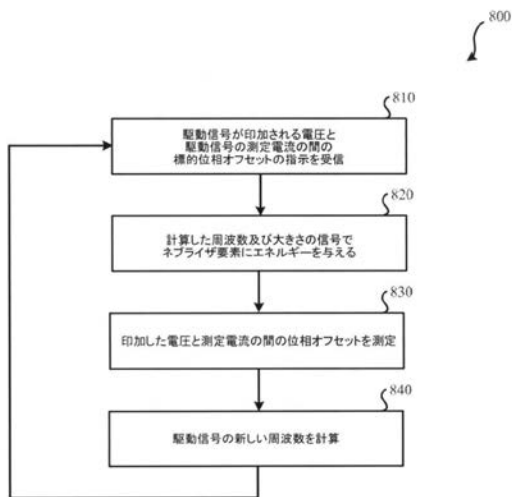
【図 6】



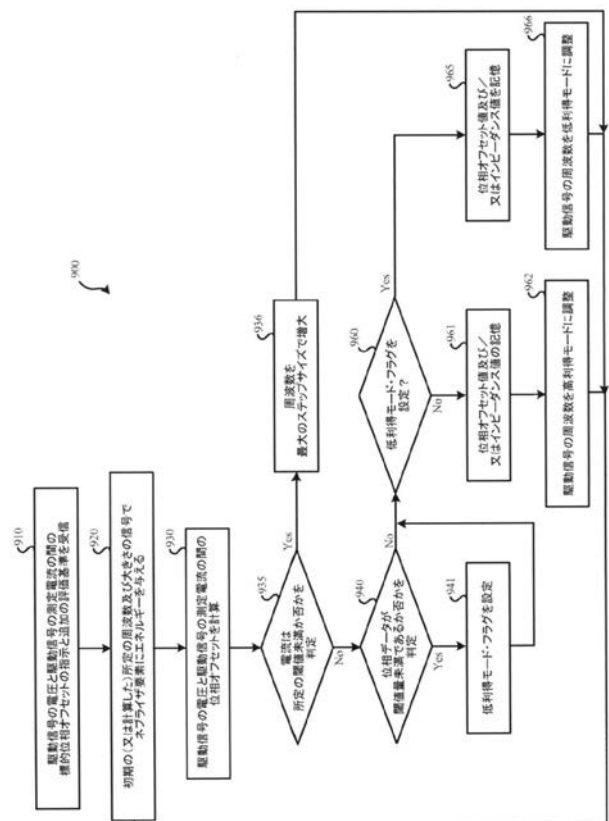
【図 7】



【図 8】



【図 9】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/058004

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61M11/00 B05B17/06 H01L41/04 B06B1/02
ADD. B05B12/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61M B05B H01L B06B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/009133 A1 (NEKTAR THERAPEUTICS [US]; GORDON BENJAMIN MORRIS [GB]; GARDNER STEVEN) 20 January 2011 (2011-01-20) paragraph [0035] - paragraph [0037]; figures 1A-5	1-26
A	US 2001/039389 A1 (SAKURAI TOMOHISA [JP] ET AL) 8 November 2001 (2001-11-08) paragraph [0120] - paragraph [0129]	1-26
A	US 2003/196660 A1 (HAVERI HEIKKI [FI]) 23 October 2003 (2003-10-23) paragraph [0080]	1-26
A	US 2002/129813 A1 (LITHERLAND CRAIG [US] ET AL) 19 September 2002 (2002-09-19) paragraph [0051] - paragraph [0055]	1-26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 June 2014

Date of mailing of the international search report

07/07/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schork, Willi

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/058004

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011009133 A1	20-01-2011	AU 2010273957 A1 CA 2768487 A1 CN 102573745 A EA 201200134 A1 EP 2453864 A1 JP 2012533367 A KR 20120052997 A US 2012111963 A1 WO 2011009133 A1	23-02-2012 20-01-2011 11-07-2012 30-08-2012 23-05-2012 27-12-2012 24-05-2012 10-05-2012 20-01-2011
US 2001039389 A1	08-11-2001	US 2001039389 A1 US 2003199793 A1 US 2004162509 A1	08-11-2001 23-10-2003 19-08-2004
US 2003196660 A1	23-10-2003	NONE	
US 2002129813 A1	19-09-2002	CA 2441190 A1 EP 1370129 A1 US 2002129813 A1 WO 02078424 A1	10-10-2002 17-12-2003 19-09-2002 10-10-2002

フロントページの続き

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

(72)発明者 ガードナー、スティーブン デイビッド

イギリス国 P E 7 3 E X ヤックスリー メドウ ウォーク 9

(72)発明者 ヘイズ、マシュー ジェームズ

イギリス国 C B 2 2 5 L J ケンブリッジ グレイト シェルフォード タンウェルズ レー
ン 3 1