



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109219463 B

(45) 授权公告日 2021.05.11

(21) 申请号 201780032117.X

(22) 申请日 2017.01.11

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 109219463 A

(43) 申请公布日 2019.01.15

(30) 优先权数据  
62/312,878 2016.03.24 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2018.11.23

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/CA2017/050027 2017.01.11

(87) PCT国际申请的公布数据  
WO2017/161442 EN 2017.09.28

(73) 专利权人 阿诺尔德·琼·兹杜卡医疗服务  
有限公司  
地址 加拿大魁北克

(72) 发明人 阿诺尔德·兹杜卡

(74) 专利代理机构 北京睿邦知识产权代理事务  
所(普通合伙) 11481  
代理人 徐丁峰 付伟佳

(51) Int.Cl.  
A61M 15/00 (2006.01)  
A61M 11/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
EP 0957961 B1, 2002.08.28  
EP 0957961 B1, 2002.08.28  
US 5906202 A, 1999.05.25  
US 5579760 A, 1996.12.03  
CN 105396206 A, 2016.03.16  
CN 104436386 A, 2015.03.25  
GB 2468794 A, 2010.09.22

审查员 林中琳

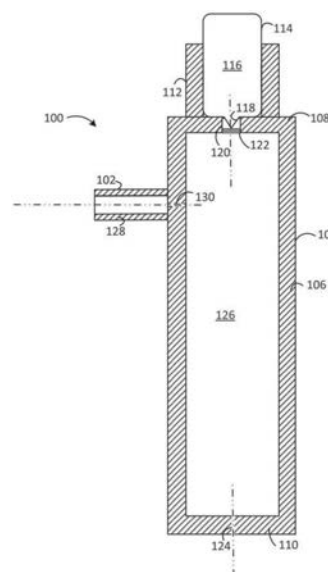
权利要求书2页 说明书12页 附图9页

### (54) 发明名称

用于将颗粒输送到上呼吸道中的装置和方法

### (57) 摘要

本发明提供了一种向上呼吸道输送气雾剂或粉末形式的物质的方法。通过咽将该物质口服给喉,并且从鼻子中呼出,以最小化吸入到肺中的量,从而在气管、下呼吸道和肺中的少量沉积的情况下,实现在上呼吸道中的颗粒的沉积。本发明还提供了一种口腔输送装置,其具有用于口腔吸入物质流到上呼吸道中的嘴部件和用于能使吸入物最小化到达气管、下呼吸道和肺的限制流量的限流器,其使在气管、下呼吸道和肺中的少量沉积的情况下,实现在上呼吸道中的颗粒的沉积。本发明还提供了一种口腔输送装置,其具有用于将物质流进入上呼吸道的嘴部件,以及用于将所述物质加压通过上呼吸道的气流发生器。



1. 使用者用于递送气雾剂或粉末形式的物质的剂量到使用者的上呼吸道的口腔输送装置,所述口腔输送装置包括:

适于容纳在所述使用者的口腔中用于口腔接受空气的气流到所述使用者的上呼吸道中的嘴部件;

用于接纳所述物质的物质入口,以使所述空气的气流用于携带所述物质;和

输送调节器,其包括:

用于在将所述物质吸入使用者的肺之前能够停止口腔吸入的限流器,通过在所述停止之后的所述空气的气流的鼻腔呼出,以实现所述物质的颗粒在使用者的口腔、喉腔、咽腔和鼻腔中的沉积,同时实现在使用者的气管、下呼吸道和肺中的所述颗粒的有限沉积,所述限流器包括:

与所述嘴部件流体连通的腔室,其具有有效允许所述空气的气流进入所述嘴部件的容积,和空气入口,其用于在所述吸入进行时,以限制的速率从所述嘴部件吸入环境空气,所述嘴部件被构造为使得使用者感到不适,停止吸入作用并且从鼻子里呼气,所述空气入口的尺寸在所述递送所述剂量期间是固定的,并且所述空气入口被定尺寸为使得使用者的吸入在所述腔室内产生低于-34cm水柱的负压。

2. 如权利要求1所述的输送装置,其特征在于,所述输送调节器包括限定用于接纳所述物质的物质入口的腔室,所述腔室与所述嘴部件流体连通,以便所述气流从所述腔室行进,通过所述嘴部件,进入所述上呼吸道中。

3. 如权利要求2所述的输送装置,其特征在于,所述物质为气雾剂形式。

4. 如权利要求1,2或3所述的输送装置,其中所述输送调节器包括所述限流器。

5. 如权利要求4所述的输送装置,其特征在于,所述腔室限定了空气入口,其用于在从所述嘴部件吸入操作时吸入周围空气。

6. 如权利要求5所述的输送装置,其特征在于,所述空气入口的尺寸被确定为限制所述吸入的速率,从而使得所述剂量被递送到的人能够及时地停止所述口腔吸入。

7. 如权利要求6所述的输送装置,其特征在于,所述限流器包括可调节的阀,其安装在所述空气入口内,以根据所述剂量被递送到的人的情况调节所述吸入的速率的限制,从而使得所述人能够及时地停止所述口腔吸入。

8. 如权利要求5至7中任一项所述的输送装置,其中所述限流器包括传感器,其根据所述吸入的体积足够大使所述物质的颗粒在口腔、喉腔、咽腔和鼻腔中沉积,而且还够小使得在气管、下呼吸道和肺中的沉积被限制时发出信号。

9. 如权利要求8所述的输送装置,其特征在于,所述传感器在将所述物质进入输送装置中时被激活。

10. 如权利要求8所述的输送装置,其中所述传感器可以根据所述剂量被递送的人的情况调整所述体积。

11. 如权利要求8所述的输送装置,其中所述信号可通过人的感官被感知,以指示所述气流要被停止,以防止吸入到气管、下呼吸道和肺中。

12. 如权利要求8所述的输送装置,其中所述限流器包括用于响应于所述信号在吸入到肺中之前停止所述气流的快门。

13. 根据权利要求2所述的输送装置,其中所述物质入口被构造成防止所述腔室的内容

物通过其中流动到筒体中。

14. 如权利要求5至7中任一项所述的输送装置,其中所述空气入口被构造成将所述腔室的内容物通过其中,流出到环境大气的物质量最小化。

15. 如权利要求1所述的输送装置,其特征在于,所述输送装置适合于改装在气雾剂或粉末药物输送装置上。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的输送装置和皮质类固醇的组合,所述皮质类固醇的所述剂量是治疗有效剂量,用于治疗如下病症:过敏性鼻炎,非过敏性鼻炎,鼻窦炎和上呼吸道咳嗽综合症。

17. 如权利要求16所述的组合,其特征在于,所述物质是环索奈德。

## 用于将颗粒输送到上呼吸道中的装置和方法

[0001] 本申请要求2016年3月24日提交的美国临时申请62/312878的优先权。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及医疗领域,更具体地,涉及输送呼吸道中的颗粒的领域。

### 背景技术

[0003] 上呼吸道咳嗽综合症引起慢性咳嗽和咽腔分泌物。这些综合症通常可归因于鼻内滴和鼻炎,其是可阻塞鼻气道的鼻腔的粘膜的炎症。

[0004] 一种主要的治疗方法包括通过鼻腔输入雾化皮质类固醇。患者通过鼻孔喷雾皮质甾类并吸入,从而皮质甾类颗粒的流动将通过鼻子行进,进入口咽,并可能进入喉腔以消除,或至少减少上呼吸道咳嗽综合征的症状。然而,颗粒的流动经常被阻止在鼻腔的前部区域中,因为鼻腔内的生理构造,其是肿胀的,尤其是患有鼻炎的患者。这阻止了在产生上述分泌物的区域中的颗粒的充分沉积:鼻腔的后部区域,咽腔,喉腔。结果,治疗通常具有有限的有效性。

[0005] 通过对哮喘药物的口服吸入,可同时实现咽和喉内颗粒的沉积。皮质类固醇或其它哮喘药物可被包装在可操作地与嘴部件连接的加压罐中。患者将嘴部件插入口腔中,压下罐,其以雾化形式释放皮质类固醇,从所述嘴部件中吸入所释放的皮质类固醇,并通过所述口腔和喉腔,并进入肺。大部分皮质类固醇沉积在肺的气道上,在随后的呼气中引起有限的回流。

### 发明内容

[0006] 本发明的一个目的是提供一种在口腔、喉腔、咽腔和鼻腔中有效沉积颗粒的方法,以及在气管、下呼吸道和肺中具有有限沉积。沉积的目的可以用于治疗上呼吸道的疾病或简单地作为药物递送到血流中的递送工具。

[0007] 申请人发现,在递送上呼吸道中的物质的剂量的方法中,包括:将所述物质以气雾剂或粉末形式通过咽送到喉腔的步骤,并从鼻腔呼出,以最小化吸入到肺中的量,从而在气管、下呼吸道和肺中的有限沉积的情况下,实现在口腔、咽腔、喉腔和鼻腔中的颗粒的沉积的优点。

[0008] 根据本发明的实施例,提供了一种向上呼吸道输送气雾剂或粉末形式的物质的剂量的方法,所述方法包括:将所述物质以气雾剂或粉末形式通过咽送到喉腔的步骤,并从鼻腔呼出,以最小化吸入到肺中的量,从而在气管、下呼吸道和肺中的有限沉积的情况下,实现在口腔、咽腔、喉腔和鼻腔中的颗粒的沉积。

[0009] 本发明的目的是提供一种治疗上呼吸道疾病的方法

[0010] 申请人发现,在治疗上呼吸道疾病的方法中,涉及以气雾剂或粉末形式给予呼吸道有效剂量的药物的治疗,将所述药物以气雾剂或粉末形式通过咽送到喉腔的步骤,并从鼻腔呼出,以最小化吸入到肺中的量,从而在气管、下呼吸道和肺中的有限沉积的情况下,

实现在口腔、咽腔、喉腔和鼻腔中的药物的沉积的优点。

[0011] 本发明的一个目的是提供一种用于在口腔、喉腔、咽腔和鼻腔中有效沉积颗粒的口腔输送装置,并实现在气管、下呼吸道和肺中具有有限沉积。

[0012] 申请人发现,在用于将物质以气雾剂或粉末形式递送到呼吸道的口腔输送装置中,所述口腔输送装置具有适于容纳在所述口腔中的嘴部件,用于将所述物质的气流吸入到所述呼吸道中,用于在吸入到肺中之前能够抑制流量的限流器实现了在口腔、喉腔、咽腔和鼻腔中有效沉积颗粒,并在气管、下呼吸道和肺中具有有限沉积。

[0013] 根据本发明的一个方面,提供了一种用于向上呼吸道输送气雾剂或粉末形式的物质的剂量的口腔输送装置,所述口腔输送装置具有适于容纳在所述口腔中的嘴部件,用于将所述物质的气流吸入到所述呼吸道中,用于在吸入到气管中之前能够抑制流量的限流器实现了在口腔、喉腔、咽腔和鼻腔中有效沉积气雾化物质的颗粒,并在气管、下呼吸道和肺中具有有限沉积。

[0014] 申请人还发现,在用于递送气雾剂或粉末形式的物质的药剂给呼吸道的口腔输送装置中,所述口腔输送装置具有适于容纳在所述口腔中的嘴部件,所述嘴部件用于将所述物质的气流从口腔进入所述呼吸道,用于将所述物质通过嘴部件,压入到所述口腔中的流发生器,吸入期间防止从鼻部流出,从而实现了在口腔、喉腔、咽腔和鼻腔中有效沉积颗粒,并在气管、下呼吸道和肺中具有有限沉积。

[0015] 根据本发明的一个方面,提供了一种用于向上呼吸道输送气雾剂或粉末形式的物质的药剂的口腔输送装置,所述口腔输送装置包括适于容纳在所述口腔中的嘴部件,所述嘴部件用于接纳所述物质流到所述上呼吸道中;以及用于将所述物质通过嘴部件,压入到所述口腔中的流发生器,吸入期间防止从鼻部流出,从而实现了在气管、下呼吸道和肺中具有有限沉积药剂颗粒。

[0016] 根据本发明的又一实施例,本发明提供了一种皮质类固醇在制备以气雾剂或粉末形式口服给药到口腔、喉腔、咽腔和鼻腔的药物中的用途,以用于治疗上呼吸道疾病。

[0017] 附图的简要描述

[0018] 通过参考附图,结合以下对本发明实施例的详细描述,将更好地理解本发明,其中:

[0019] 图1是呼吸道的局部视角视图,其中通过上呼吸道的物质的流动由箭头表示;

[0020] 图2是本发明的口腔输送装置的第一实施例的侧视截面图,其具有与周围大气流体连通的腔室,所述腔室具有适于限制吸入速率的开口嘴部件;

[0021] 图3是本发明的口腔输送装置的第二实施例的侧视截面图,其具有与周围大气流体连通的腔室,所述腔室具有适于限制吸入速率的开口嘴部件,所述腔室和所述嘴部件沿所述装置的纵向轴线定位;

[0022] 图4是本发明的口腔输送装置的第三实施方式的侧视截面图,其具有用于响应于足够吸入量而发出信号的传感器,以及用于响应于所述信号来阻止吸入的快门;

[0023] 图5是本发明口腔输送装置的第四实施例的侧视截面图,其具有直接喷射物质的嘴部件,所述装置具有用于响应于足够吸入量而发出信号的传感器,以及用于响应于所述信号来阻止吸入的快门;

[0024] 图6是本发明的口腔输送装置的第五实施例的侧视截面图,该装置具有可移动地

安装在腔室内的柱塞,以将其内容压为穿过上呼吸道的气流;

[0025] 图7是本发明的口腔输送装置的第六实施例的侧视截面图,该装置具有呈波纹管状的腔室,其可收缩以将其内容压为穿过上呼吸道的气流;

[0026] 图8是本发明的口腔输送装置的第七实施例的侧视截面图,所述装置具有通风元件,所述通风元件被构造成对腔室的内容进行加压,在防止吸入时,产生流经上呼吸道的气流;

[0027] 图9是本发明的口腔输送装置的第八实施例的侧视截面图,所述装置包括粉末输送吸入器。

### 具体实施例

[0028] 本发明涉及医疗领域,更具体地,涉及输送颗粒到呼吸道。本发明的一个目的是提供一种在口腔、喉腔、咽腔和鼻腔中有效沉积颗粒的方法,以及在气管、下呼吸道和肺中具有有限沉积。

[0029] 参见图1,其示出了呼吸道。有时期望将物质的颗粒输送到口腔302、喉腔304、咽腔306、鼻腔308,用于治疗上呼吸道的医疗状况,例如鼻内流涕或上呼吸道咳嗽综合症,以改善所述上呼吸道的状况,或用于快速输送到血流中。所述物质的经鼻吸入的气流经常在鼻腔308的前部区域中被阻止,这是由于生理结构决定的,特别是在患有鼻炎的人中,其阻止了在喉腔304、咽腔306和鼻腔308的一部分中的颗粒的充分沉积。

[0030] 本发明的方法提供了更有效的颗粒沉积。在应用中,使用者将气雾剂或粉末形式的物质口服给咽腔306、喉腔304、并且可能是气管腔310,并且通过咽腔306和鼻腔308流出,如箭头所示,同时最小化吸入到气管310、下呼吸道312和肺314的量。当药剂物质行进通过上呼吸道时,没有任何结构障碍,例如在鼻腔308中存在的任何生理结构的障碍,颗粒沿所述方式沉积在内表面上以达到所需的效果。重要的是注意应用该方法,当不需要沉积到下呼吸道312和肺314时,使用者最小化这种沉积,这种沉积可以减小在喉腔304、咽腔306和鼻腔308中沉积的颗粒数,从而损害所述方法的有效性,并且在吸入到下呼吸道和肺314中的情况下可能是有害的。

[0031] 在一些实施方式中,一旦所述物质通过口腔302给药,通过鼻腔的呼出促进了对有效的其他空腔的给药进展。更具体地,当使用者通过鼻子呼气时,离开肺314的空气流通过喉腔304、咽腔306和鼻腔308推动给药物物质以完成颗粒的沉积。然而,在其它实施例中,使用者吸入以填充肺314并随后操作机械装置,以将所述物质加压到朝向所述口腔的后部流动。因为所述肺被填充,所以所述流动不能向肺314前进。类似的,由于所述流动朝向口腔302的后部,不会将大量的流量重新朝向口腔流动。结果,气流被引导到喉腔304、咽腔306和鼻腔308以完成颗粒的沉积。

[0032] 在一些实施方案中,所述药物剂量通过口服吸入,其在将任何大量的物质进入气管、下呼吸道和肺314之前被阻止。在鼻部呼气过程中,离开肺314的空气流通过喉腔304、咽腔306和鼻腔308推动吸入物质,以完成颗粒的沉积。在其它实施方式中,所述剂量通过操作产生压力的机械装置来使药物物质进入朝向口腔302的后部的气流。如前面所述,在操作机械装置之前,使用者填充肺314,从而防止进入其中的气流。

[0033] 在一些实施方式中,将所述物质喷射到与嘴部件流体连通的防静电室中。在所述

防静电室中,将所述物质的颗粒保持在悬浮状态,直至它们在进入口腔302之前从所述腔中抽出并进入所述嘴部件。颗粒可以通过嘴部件吸入或通过机械装置的操作而被吸入,所述机械装置将颗粒压出腔室并进入嘴部件中。在其它实施方案中,所述物质以粉末形式释放,将所述物质的颗粒保持在悬浮状态,直至它们在进入口腔302之前被抽入所述嘴部件。颗粒可以通过嘴部件吸入或通过机械装置的操作而被吸入,所述机械装置将颗粒压出并进入嘴部件中。

[0034] 机械装置的操作可包括使腔室塌陷,以减小了其容量,从而将其内容加压到朝向所述嘴部件的气流中。为了示例的目的,腔室可以是在其上由使用者施加的两个相反的力下可收缩的波纹管。可选地,机械装置可包括可移动地安装在腔室内的柱塞,其中所述使用者可相对于所述腔室的内容移动所述柱塞,以产生指向所述嘴部件的气流。

[0035] 在所述剂量通过口腔吸入给药的实施方式中,所述使用者吸入大于第一阈值的量,其提供了在上呼吸道中沉积颗粒,即口腔302、喉腔304、咽腔306和鼻腔308,其小于第二阈值,以最小化沉积到气管、下呼吸道和肺314中的量。

[0036] 在一些实施例中,所述口腔吸入装置能够以计时的方式被所述使用者阻止,这由于到达第一和第二阈值之间的短暂时间的流逝是有挑战性的。使用者可能发生误操作,在第一阈值之前停止,由于害怕吸入气管、下呼吸道和肺314,或在达到第二阈值后仍然继续,由于担心吸入不足的剂量。由于此理由,在一些实施例中,雾化物质被吸入的速率被限制,以延长所述吸入量在到达所述第一阈值和所述第二阈值之间的时间长度,并且使得所述使用者能够及时地停止吸入。例如,在物质通过嘴部件从腔室吸入的实施方式中,使得所述腔室与所述嘴部件连通的所述出口的尺寸可以被确定为能够充分地减小所述流量。可选择地,安装在嘴部件或腔室中的传感器可测量从腔室移动到嘴部件中的体积,以及发出指示所述使用者的所述口腔吸入要被停止的信号。在又一实施例中,腔室是当其内容被口吸入时逐渐塌陷的袋,所述袋被构造成当所述口腔吸入被阻止时达到可识别的塌缩状态。

[0037] 在其它实施例中,在不需要使用者的任何介入的情况下,将自动停止吸入。例如,在其中物质通过嘴部件从腔室吸入的实施方式中,安装在所述嘴部件或腔室中的传感器可测量从所述腔室移动到所述嘴部件中的体积,并且一旦所述体积达到所述第一阈值,则发出信号。安装在所述腔室内或所述嘴部件中的快门响应于所述信号而中断所述气流,从而确保吸入的停止和最小化到达气管、下呼吸道和肺314的物质的量。

[0038] 第一和第二阈值可以根据使用者的情况而变化。例如,如果要治疗的状况是严重的,较大剂量是优选的,其转化为更大的第一阈值。然而,如果使用者是儿童,则呼吸道较短,其转化为较小的第二阈值。在一些实施例中,本发明的方法包括根据使用者的情况而调节传感器的步骤,以确保给使用者建议计时的方式或自动执行停止吸入。在所述物质通过嘴部件从所述腔室吸入的实施方式中,在腔室和嘴部件之间的出口的尺寸可以使用可调节的阀可变地限制,以便调节吸入内容的速率。例如,如果使用者是具有严重状况的孩子,在到达第一和第二阈值之间的时间长度可能比其它使用者更短,因此,可以调节所述阀以进一步限制所述出口的尺寸。

[0039] 本发明的方法是用来治疗上呼吸道的医疗状况,其中可通过提供有效剂量的药物到口腔302、喉腔304、咽腔306和鼻腔308来实现。例如,它通过提供有效剂量的治疗雾化皮质类固醇的递送,用于治疗过敏性鼻炎,无过敏性鼻炎,鼻窦炎,以及上呼吸道咳嗽综合症。

在一些实施方案中,用于治疗过敏性和非过敏性鼻炎,鼻窦炎,上呼吸道咳嗽综合症的气雾化皮质类固醇的治疗有效剂量为25-1000微克。或者,本发明的方法是用来治疗上呼吸道的非医疗状况,其中可通过提供有效剂量的物质到口腔302、喉腔304、咽腔306和鼻腔308来实现。可替换地,本发明的方法是用来治疗医疗状况,其中可通过提供有效剂量的药物快速透过口腔302、喉腔304、咽腔306和鼻腔308的表面输送到血液中来实现,这样,即使被处理的状况不是影响上呼吸道的。例如,本发明的方法可用于快速递送用于治疗偏头痛的治疗有效剂量的舒马酸。

[0040] 本申请人已经对患有鼻内滴和上喉综合征的患者进行了两轮试验,期间有两周的间隔,每一轮包括使用本发明的方法给药治疗有效剂量的环索奈德。紧接在每一轮治疗之前,患者报告具有典型的上呼吸道咳嗽综合征的症状,而在每一轮治疗结束后,患者报告症状的显著缓解。在一些实施方案中,治疗上呼吸道咳嗽综合征的治疗有效剂量为25-800微克。用于治疗上呼吸道咳嗽综合征的环索奈德的优点是避免了典型的在后鼻区,咽和喉内给药皮质类固醇带来的真菌感染。

[0041] 在进行测试的过程中,本申请人使用了本发明的如图3所示的口腔输送装置的实施方式。口腔输送装置的有效体积为375毫升。应注意,在一些实施方式中,有效体积大于或小于375毫升。在操作中,患者释放两次气雾化的环索奈德喷雾到口腔输送装置中,每一次含有200微克环索奈德,进行四至六次口服吸入,所述吸入中的每一次之后,进行鼻呼出到所述环境大气中。所述吸入的每一次将环境空气吸入口腔输送装置中,以置换出一定增加量的气雾化环索奈德。平均地,患者吸入16毫升气雾化的环索奈德到口腔302、咽腔306、喉腔304、气管腔310和鼻腔312。所述吸入的每一次产生从负34至负65厘米水柱的峰值负压,平均值为-50.5厘米水柱。当所述患者呼出时,口腔的顶部的软腭抵靠所述舌部闭合,从而防止口腔呼气。随后的口腔负压吸入环境空气来补充到口腔输送装置,以进行下一次吸入。以每分钟约24次的频率执行一种吸入和一次呼气的组合。一组四至六次吸入和呼气的组合,每天早上和晚上各进行一次,持续两周。在每一组合的吸入和呼气完成之后,患者用水清洗口腔以最小化口腔中的环索奈德。

[0042] 在本发明方法的一些实施方案中,所述剂量的递送分布在前述口服给药所述物质的步骤的几次重复,每次重复提供子剂量的递送,所述子剂量是要递送的剂量和重复次数的函数。

[0043] 在一些实施例中,本发明的方法包括根据使用者的情况调整重复次数的步骤。例如,如果使用者是具有严重状况的孩子,在到达第一和第二阈值之间的时间间隔可能比其它使用者更短。在几次重复上的分布在这种情况下特别有用。当口服给药子剂量而不是剂量时,在较短的时间内达到第一阈值,从而延长在到达所述第一阈值和所述第二阈值之间的时间间隔。

[0044] 虽然本发明的方法已经描述为涉及将吸入最小化到气管、下呼吸道和肺314中,其可替代地包括将吸入最小化到呼吸道内的其它区域中,例如气管310和主支气管312中。在另一个实施例中,该方法可以包括吸入到气管310中,但将最小化到气管310,主支气管312和肺314中的吸入量。无论使用者是否执行还是由传感器操作的快门的机构执行,可以相应地调节。

[0045] 本发明的方法可使用各种装置来执行。本发明的目的是提供一种用于在口腔、喉



腔、咽腔和鼻腔中有效沉积颗粒的口腔输送装置,同时最小化沉积到气管、下呼吸道和肺中。

[0046] 现在参考图2,示出了口腔输送装置100的第一实施例,具有嘴部件102和具有限流器形式的输送调节器。限流器具有气密封的模制塑料腔室104,圆柱状并且具有合适的尺寸、重量和形状以适合人手握持。腔室104具有圆柱形侧壁106,横向顶壁108和横向底壁110,所有这些材料均优选由防静电材料制成,或涂覆有防静电材料以限制,如果不能完全阻止,在其上积聚颗粒。重要的是注意,在一些实施例中,圆柱形侧壁106,横向顶壁108,横向底壁110均不由防静电材料制成,也不涂覆有防静电材料。

[0047] 与顶壁108成一体的是从腔室104延伸的较小圆柱形壁112,以限定孔,在该孔中接收加压物质116的筒体114。筒体114具有朝向顶壁108延伸并进入物质入口120的喷嘴118,其采取从顶壁108延伸到腔室104中的管口的形式,从而在所述腔室104和所述筒体114之间建立流体的单向连通。物质入口120将扩散器122保持在其中,其是多孔的,并且可以由诸如塑料之类的刚性材料或诸如橡胶的柔性材料制成。当筒体114朝顶壁108下压时,通过物质入口120将测定剂量的物质116以雾化形式分配在腔室104内。由于侧壁106,顶壁108和底壁110的可能的防静电性质,更多的所分配的物质116的颗粒将保持在腔室104内的悬浮状态中,直到嘴部件102的吸入。

[0048] 底壁110限定空气入口124,空气入口124在环境大气和腔室104之间建立流体单向连通。空气入口124允许空气从环境大气进入腔室104,但限制了腔室104的内容物126释放到环境大气中。

[0049] 与侧壁106一体形成并从腔室104延伸的是限定嘴部件102的圆柱形壁128。嘴部件102具有适于容纳在使用者口腔内的合适尺寸和形状。侧壁106还限定了形成气流的出口130,腔室104和嘴部件102之间的单向连通。当使用者将嘴部件102放入口腔和吸入口中时,空气入口124允许环境空气进入腔室104中以产生流动,并且所述出口130允许所产生的流体从所述腔室104流过所述嘴部件102并进入所述呼吸道。

[0050] 所述使用者吸入大于第一阈值的体积,所述第一阈值为所述颗粒提供在所述上呼吸道中的沉积,还小于第二阈值以使沉积到气管、下呼吸道和肺中的沉积最小化。所述口腔吸入动作能够以计时的方式被所述使用者停止,这对于到达第一阈值和第二阈值之间的时间的流逝很短的情况,是有挑战性的。使用者很可能发生错误操作,早于第一阈值就停止,因为害怕吸入肺中,或者在达到所述第二阈值之后仍然继续吸入,因为担心吸入不足的剂量。为此,空气入口124和出口130的尺寸被确定为限制雾化物质吸入的速率,被限制为延长在到达所述第一阈值和所述第二阈值之间的时间间隔,使得所述使用者能够以计时的方式停止吸入。

[0051] 在操作中,使用者将嘴部件102放置在口腔中并压下筒体114朝向顶壁108,响应于此,从其中分配物质116的测定的剂量。在通过所述物质入口120进入所述腔室104之前,所述扩散器122将所分配的物质116雾化。物质116的颗粒保持悬浮在腔室104中,直到使用者从嘴部件102吸入,通过空气入口124将空气从环境大气抽吸到腔室104中,以与颗粒混合。在进入口腔和喉腔之前,所述混合物从所述腔室104流过所述出口130并进入所述嘴部件102。所述空气入口124和所述出口130的尺寸确定为限制所述混合物流动的速率,从而使得所述使用者能够及时地停止吸入,在所述气流进入所述气管、下呼吸道和肺之前。更具体

地,当使用者吸入时,内容物126从腔室104排出的速率大于其被补充的速率。当腔室104耗尽了内容物126时,对吸入的阻力增加,在使用者的部位上形成不舒适感。在感觉到很大的不适时,使用者将停止吸入并呼气,通过咽并从鼻子呼出。当流动穿过上呼吸道时,物质116的颗粒被沉积在口腔、喉腔、咽腔、鼻腔等,而在气管、下呼吸道和肺内形成最小化的沉积。当使用者呼气时,腔室104通过空气入口124补充空气。重要的是,注意到,口腔输送装置100使使用者能够吸入到上呼吸道的区域,而该区域根据鼻腔的解剖特征而难以通过鼻腔到达。这将物质116吸入气管、下呼吸道和肺中的量实现最小化,这将防止物质116的浪费,并且还减少对气管、下呼吸道和肺的损害。

[0052] 申请人已经发现,在口腔输送装置中,所述口腔输送装置具有适于容纳在口腔中的嘴部件,用于将气雾剂或粉末形式的物质的口腔吸入到上呼吸道中,腔室形式的限流器通过空气入口和出口与所述环境大气和所述嘴部件流体连通,其至少一个的尺寸被确定为限制吸入速率,使得使用者能够及时地停止吸入,由此提供了将气雾化物质的颗粒高效输送到上呼吸道的优点,即口腔、喉腔、咽腔和鼻腔,同时在气管、下呼吸道和肺中具有有限的沉积。

[0053] 虽然已经描述了空气入口124和出口130的尺寸以限制吸入速率,从而使得使用者能够及时地停止吸入,在可选实施例中,只有空气入口124和出口130中的一个的尺寸来实现这样的限制。同样,虽然已经描述了空气入口124和出口130的尺寸以实现这种限制,可选地,它们可从安装在其中的阀来获得该功能,以调节其尺寸。根据又一实施例,空气入口124和出口130中的至少一个受益于所述阀可以根据所述使用者的个人特征调节所述吸入速率的限制。例如,由于儿童的呼吸道不与成人的呼吸道一样长,可以调节阀门进行更大的限制。同时,在物质入口120,空气入口124,并且所述出口130已经被描述为建立单向连通,至少其中之一可替代地建立不损害口腔输送装置100的有效性的双向连通。

[0054] 虽然嘴部件102已被描述为管状,但其可替代地采取其它形式。例如,嘴部件102可以采取能够通过口腔气道吸入内容物126的面罩的形式,但不是通过鼻气道。此外,虽然口腔输送装置100已经描述为沿垂直轴线呈现嘴部件102和腔室104,如图3所示,其可选择性地沿同一轴线呈现嘴部件102和腔室104。

[0055] 腔室104已经描述为具有空气入口124,其可选地不存在除物质入口120之外的任何入口。因为使用者从嘴部件102吸入,腔室104的内容物126逐渐耗尽,直到达到真空状态,此时停止吸入。腔室104的容量足够小,从而达到真空状态,从而在显著的流量到达肺之前阻止吸入。在口腔吸入过程中气流穿过口腔和喉腔,产生了足够大的流量,和在鼻子呼出的过程中,通过咽和鼻子,而当所述气流穿过所述上呼吸道时,气雾化物质的颗粒沉积在口腔、咽腔、喉腔、以及鼻腔。

[0056] 虽然腔室104的容量已被描述为固定的,然而也可根据使用者的情况在使用之前可选择地调整。例如,由于儿童呼吸道不像成人那样长,可以减小室的容量以适应儿童,或相反地扩张以适应成人。在一个实施例中,如图7所示,腔室104可以是可收缩的且可膨胀的,以调节其容量。可选地,在图6所示的实施例中,限流器可具有可移动地安装在腔室104内以调节其容量的柱塞136。

[0057] 在一些实施方式中,口腔输送装置100呈现具有限流器的腔室104,所述腔室104的形式为在吸入过程中可收缩的袋状物。所述袋由柔性材料制成,例如塑料,当所述流体行进

到所述嘴部件102中时,所述袋收缩。在操作中,使用者将嘴部件102放置在口腔中并压下筒体114,其产生响应,所述物质116的测定剂量被分配到其中,并且在进入所述腔室104之前被处理成气雾化形式。分配的物质116的颗粒保持悬浮在腔室104中,直到使用者从嘴部件102吸入,在进入口腔和喉腔之前,腔室104的内容物126通过出口130流入嘴部件102。在吸入过程中,腔室104朝着嘴部件102折叠,直到其达到坍塌状态,其指示所述吸入要被停止。随后的鼻呼气完成了在口腔、咽腔、喉腔和鼻腔的物质116的颗粒的沉积,以及在气管、下呼吸道和肺中具有有限的沉积。

[0058] 现在参考图4,示出了口腔输送装置100的第三实施例,其呈现所述嘴部件102和具有所述腔室104的限流器,传感器146和快门148。所述腔室104通过所述空气入口124与所述环境大气流体连通,并且通过所述出口130与所述嘴部件102流体连通。当使用者从嘴部件102吸入时,空气通过空气入口124从环境大气抽吸到腔室104中。传感器146,安装在空气入口124内,测量吸入腔室104中的空气体积,其对应于从所述腔室104中抽出的流量的体积,其进入用于口腔吸入的嘴部件102中。当测量的体积对于在口腔、咽腔、喉腔和鼻腔中的物质116的颗粒的沉积足够大,但足够小以限制气管、下呼吸道和肺中的沉积,所述传感器146发出信号,而响应于此,安装在所述出口130中所述快门148关闭出口130以阻止吸入并使到达气管、下呼吸道和肺的流量最小化。

[0059] 在操作中,使用者将嘴部件102放置在口腔中并压下筒体114朝向顶壁108,响应于此,从其中分配物质116的测定的剂量,并且在通过所述物质入口120进入所述腔室104之前,由所述扩散器122雾化。物质116的颗粒保持悬浮在腔室104中,直到使用者从嘴部件102吸入,从环境大气抽吸空气并通过空气入口124进入腔室104,与物质116的颗粒混合。在进入口腔和喉腔之前,混合物从腔室104流动并通过出口130流入嘴部件102。传感器146,安装在空气入口124内,测量吸入腔室104中的空气体积,其对应于从所述腔室104中抽出的流量的体积,其进入用于口腔吸入的嘴部件102中。当测量的体积对于在口腔、咽腔、喉腔和鼻腔中的物质116的颗粒的沉积足够大,但足够小以限制气管、下呼吸道和肺中的沉积,所述传感器146发出信号,而响应于此,安装在所述出口130中所述快门148关闭出口130以阻止吸入并使到达气管、下呼吸道和肺的流量最小化。使用者随后呼气,通过咽并从鼻子呼出。当流动穿过上呼吸道时,物质116的颗粒被沉积在口腔、喉腔、咽腔和鼻腔中,并且这在气管、下呼吸道和肺中具有最小化的沉积。

[0060] 虽然传感器146已经描述为测量吸入腔室104中的空气,其可以在对筒体114的下压时特别地进行这样的测量,因此,减少了传感器146和快门148的不需要的操作。在一些实施例中,可控制所述传感器以设置所述阈值体积,所述阈值体积根据所述使用者的情况触发信号的发出,例如,由于儿童呼吸道不像成人那样长,因此,可以相应地减小阈值体积。

[0061] 虽然图4中所示的实施例已经描述为具有传感器146和快门148,可替代地,其可替代地不具有快门,在这种情况下,传感器146发出使用者可感知的信号,例如音频信号,并且指示所述口腔吸入要被停止以使到达肺的流量最小化。此外,虽然已经描述了传感器146安装在空气入口124内,其可替代地安装在口腔输送装置100内的其它位置,例如在出口130内,其中,所述传感器146测量从所述腔室104进入到所述嘴部件102中的内容物的体积,而所述快门148已经被描述为安装在所述出口130中,其可以替代地安装在输送装置100内的其它位置,例如在嘴部件102内。

[0062] 在一些实施例中,本发明的输送装置100可在哮喘吸入器上进行改造,并以附件的形式呈现嘴部件和限流器。所述附件具有近端,使用者可从所述近端吸入,和远端,通过摩擦配合安装在哮喘吸入器的嘴部件102内。限流器包括在附件的远端处的延伸部,所述延伸部限定了与所述哮喘吸入器建立流体连通的开口。开口被设定尺寸以限制吸入速率,从而使使用者能够及时地停止吸入,即,在吸入了足够大的体积以用于上呼吸道中的颗粒的沉积之后,但足够小以使气管、下呼吸道和肺中的沉积最小化。

[0063] 现在参考图5,示出了本发明的第四实施例口腔输送装置100,其具有嘴部件102和限流器。所述嘴部件102具有用于吸入所述嘴部件102的所述内容物的近端,以及限定空气开口154的远端。所述限流器呈现传感器146和快门148。当使用者从嘴部件102吸入时,空气从环境大气抽吸并通过空气开口154进入腔室104以产生流动。安装在空气开口154内的传感器146测量吸入嘴部件102中的空气体积,其对应于从所述嘴部件102吸入并进入所述上呼吸道的气流的体积。当测量的体积对于在口腔、咽腔、喉腔和鼻腔中的物质116的颗粒的沉积足够大,但足够小以限制气管、下呼吸道和肺中的沉积,安装在所述空气开口154内的所述传感器146发出信号,而响应于此,安装在所述嘴部件102内的所述快门148关闭所述嘴部件102以阻止吸入并使到达气管、下呼吸道和肺的流量最小化。

[0064] 在操作中,使用者将嘴部件102放置在口腔中并压下筒体114,响应于此,在所述物质116的颗粒进入所述嘴部件102之前,所述物质116的测定剂量被分配和雾化。所述物质116的颗粒进入所述嘴部件102,所述使用者吸入,通过所述空气开口154将空气从所述环境大气中吸入进入所述腔室104中,以与所述物质116的颗粒混合。所得到的混合物流入口腔和喉腔中。传感器146安装在空气开口154内,测量吸入到嘴部件102中的空气体积,其对应于吸入的混合物的体积。当测量的体积对于在口腔、咽腔、喉腔和鼻腔中的物质116的颗粒的沉积足够大,但足够小以限制肺中的沉积,所述传感器146发出信号,而响应于此,安装在所述嘴部件102中的所述快门148关闭所述嘴部件102以阻止吸入,以防止任何到达气管、下呼吸道和肺的显著流量。使用者随后呼气,通过咽并从鼻子呼出。当流动穿过上呼吸道时,物质116的颗粒被沉积在口腔、喉腔、咽腔和鼻腔中,并且这在气管、下呼吸道和肺中具有有限的沉积。

[0065] 申请人已经发现,所述口腔输送装置具有被构造成在其中直接接收物质的嘴部件,所述嘴部件具有在远端处的空气开口,所述空气开口与环境大气流体连通,近端适于容纳在所述口腔中,用于与通过所述空气开口从所述环境大气吸入的空气混合的所述物质的口腔吸入,具有传感器和快门的限流器,所述传感器用于测量通过所述嘴部件吸入的体积并且一旦所测量的体积足够大以在所述上呼吸道中沉积颗粒,还足够小以限制吸入到气管、下呼吸道和肺中,则发出信号,并且所述快门被构造为响应于由传感器发出的信号,闭合所述嘴部件,从而阻止吸入,该方式提供了有效递送气雾化的物质颗粒到达上呼吸道,并且在气管、下呼吸道和肺中具有有限的沉积的优点。

[0066] 虽然传感器146已经描述为测量吸入嘴部件102中的空气,其可以在对筒体114的压下时特别地进行这样的测量,因此,减少了传感器146和快门148的不需要的操作。在一些实施例中,可控制所述传感器148以设置所述阈值体积,所述阈值体积根据所述使用者的情况触发信号的发出,例如,由于儿童呼吸道不像成人那样长,因此,可以相应地减小阈值体积。

[0067] 本发明的前面公开的口腔输送装置要求使用者口腔吸入来自嘴部件的雾化物质的剂量,以便将剂量输送到上呼吸道。这种装置的使用对具有未发育的肺如儿童的使用者带来了挑战,或者对于经历肺问题的使用者妨碍它们在吸入期间吸入或施加控制的能力。出于这些原因,期望提供一种可供选择的装置,如果可以的话,在不进行实质吸入的情况下使用这种装置。

[0068] 现在参考图6,示出了根据本发明的口腔输送装置100的第五实施例,所述口腔输送装置100呈现所述嘴部件102和具有所述腔室104和柱塞136的流发生器,所述腔室104具有容纳体积的能力,当被施用到上呼吸道中时,确保在口腔、喉腔、咽腔和鼻腔中的颗粒的充分沉积。相反,所述容量使得不能保持超过所需的额外体积,从而最小化给药物物质的不必要的和潜在的有害的过度沉积。腔室104通过出口130与嘴部件102流体连通,并且限定了孔口156,柱塞136可移动地安装在孔口156中。柱塞136可以相对于腔室104的内容物130移动,以将内容物126压入流过出口130的流中,并且在进入上呼吸道之前进入嘴部件102。柱塞136可以沿相反方向移动,以通过嘴部件102从周围大气中抽吸空气。

[0069] 第五实施例呈现两种不同的操作模式。在第一操作模式下,所述使用者将所述嘴部件102放入口腔中,并将所述筒体114压向所述顶壁108,响应于此,所述物质116的测定剂量在通过所述物质入口120进入所述腔室104之前被所述扩散器122分配和雾化。物质116的颗粒保持悬浮在腔室104中,直到使用者操作手柄132以使柱塞136相对于腔室104的内容物126移动,由此将所述内容物126加压成流经所述出口130并在进入口腔之前,进入所述嘴部件102的气流。当柱塞136沿腔室104移动到第一位置时,所述使用者吸入足以允许所述内容物126的所述部分被压入所述嘴部件102中,但不足以接纳内容物126的剩余部分。重复该过程直到腔室104耗尽了内容物126,此时,柱塞136被拉回到底壁110以用空气补充腔室104。在该特定操作模式下,柱塞136朝向顶壁108的运动,通过所述内容物126的体积而被加压到所述嘴部件102中,减小了所述腔室104的体积。结果是,保持在腔室104中的部分内容物126处于大气压力,并且保持其雾化物质的浓度,以使一个吸入与另一个吸入具有更大的一致性。

[0070] 或者,在第二操作模式下,使用者可吸空气入肺,将所述嘴部件102放入口腔中,并将所述筒体114压向所述顶壁108,响应于此,所述物质116的测定剂量在通过所述物质入口120进入所述腔室104之前被所述扩散器122分配和雾化。物质116的颗粒保持悬浮在腔室104中,直到使用者操作手柄132以使柱塞136相对于腔室104的内容物126移动,由此将所述内容物126加压成流经所述出口130并在进入口腔之前,进入所述嘴部件102的气流。由于肺被充满,所以流量将限制朝向气管、下呼吸道和肺的进展。类似地,由于流体朝向口腔的后部引导,不会将大量的流量重新返回朝向口腔。结果,气流被导向喉腔、咽腔和鼻子以完成颗粒的沉积。一旦柱塞136到达顶壁108,当所施用的体积提供在上呼吸道中的颗粒充分沉积时,所述流动被停止。使用者然后可返回正常呼吸。

[0071] 申请人发现,在用于递送呼吸道中的物质的剂量的口腔输送装置中,所述口腔输送装置具有适于容纳在所述口腔中的嘴部件,所述嘴部件用于将所述物质的气流经口腔进入所述呼吸道,流发生器用于将所述物质加压到通过所述嘴部件行进的流动中,在吸入停止时从鼻子中排出,并且当所述流量达到足够的体积,实现在口腔、喉腔、咽腔和鼻腔中沉积雾化物质的颗粒时,能够停止所述流,该方式提供了有效沉积颗粒到口腔、喉腔、咽腔和

鼻腔中的的优点,以及在鼻呼气之后,在气管、下呼吸道和肺中具有有限的沉积的优点。

[0072] 在这里提到的是,在操作口腔输送装置100之前,使用者可吸空气入肺,当给予物质116时,防止气流朝向气管、下呼吸道和肺前进,不需要使用者在气流停止前保持停止呼吸。可选地,在给予所述物质的过程中,所述使用者可经鼻呼吸,从而促进流动在到达喉腔之后朝向咽腔和鼻子的行进。

[0073] 虽然流发生器已经描述为包括腔室104和柱塞136,其可选地以波纹管的形式包括腔室104,如图7所示,其中,所述腔室104可被收缩以将所述内容物130加压成朝向所述嘴部件102的气流,膨胀以将空气从周围大气通过嘴部件102吸入腔室104中。

[0074] 在另一实施例中,参见图8,所述流发生器包括通风元件或风扇156(例如,使用电池驱动),其安装在所述空气入口124中,用于从所述环境大气抽吸空气并进入所述腔室104,以产生朝向所述嘴部件102的流动。通风元件156可构造成由使用者直接启动,在雾化物质被分配在腔室104内之后,使用者可以选择要启动所述物质的给药的时间来启动通风元件。可选地,通风元件156可构造成用于在筒体114下压时启动,从而使用者需要较少的步骤。通风元件156可构造成在特定时间量之后自动关闭,所述时间量使得所施用的体积提供了在呼吸道中的颗粒的充分沉积。在又一实施例中,传感器测量从腔室104吸入到嘴部件102中的体积,当所测量的体积提供足够的颗粒在呼吸道中的沉积时,关闭通风元件156。在一些实施例中,通风元件156可根据使用者的情况调节。例如,如果使用者是儿童,则可减少通风元件156自动关断之前的时间量。

[0075] 尽管所述腔室104的容量已经被描述为被限制,使得不能保持超过所需的额外体积,其可选择地保持更大的体积,但是当给药了足够的体积时通知使用者。例如,在图6所示的实施例中,侧壁106可具有标记的刻度,其每一个对应于不同使用者情况的期望体积。由于儿童呼吸道不像成人那样长,与儿童相关联的刻度可以更靠近底壁110,而与成人相关联的刻度可以更靠近顶壁108。柱塞136在与使用者的情况相关联的标记处被停止。类似的刻度可以在图7所示的实施例上进行标记,其中,腔室104将被折叠,直到其达到与使用者的情况相关联的刻度。可选择地,可以将腔室104的尺寸定为使得当要停止给药时可实现可识别的塌缩状态。例如,所述腔室104的尺寸可以使得一旦所述腔室104收缩一半,则所述给药要被停止。在又一实施例中,一种安装在口腔输送装置100中的传感器包括测量从所述腔室104吸入所述嘴部件102中的体积,当所述测量体积提供在所述上呼吸道中足够的颗粒沉积时,传感器发出所述使用者可感知的信号,所述信号通知使用者所述流量要被停止。可选地,发出的信号可以激活安装在口腔输送装置100内的快门,以停止流动。该快门可以通过例如关闭出口130来阻止流动。

[0076] 虽然本发明的口腔输送装置已被描述为递送气雾剂形式的物质,可替代地用于输送粉末形式的物质。图2至图8所示的实施例可适于将粉末物质输送到该端部。现在参考图9,示出了口腔输送装置100的第八实施例,其具有嘴部件102,粉末吸入装置164和具有腔室104的限流器。腔室104通过空气入口124与环境大气流体连通,且通过所述出口130与所述粉末吸入装置164连接。所述粉末吸入装置164,还与所述嘴部件102通过粉末吸入装置出口160流体连通。所述内容物126包括空气。

[0077] 当使用者从嘴部件102吸入时,所述内容物126从所述腔室104流到所述粉末吸入装置164,并通过所述出口130流出,用于与待输送的粉末物质混合。产生的混合物流过粉末

吸入装置出口160并进入嘴部件102用于口腔吸入。空气入口124的尺寸被确定为限制所述混合物被吸入的速率,从而延长到达所述第一阈值和所述第二阈值之间的时间间隔,使得所述使用者能够及时地停止吸入。

[0078] 在操作中,使用者将嘴部件102放置在口腔中并启动粉末吸入装置164,响应于此,所述粉末物质的所测定剂量在其中释放。粉末物质的颗粒保持悬浮在粉末吸入装置164中,直到使用者从嘴部件102吸入,通过空气入口124将空气从环境大气抽吸到腔室104中。腔室104的内容物126包括空气,从所述腔室104流到所述粉末吸入装置164,并通过所述出口130流出,以与所述粉末物质混合。空气入口124的尺寸设置成限制混合物流动的速度,从而使得使用者能够及时地停止吸入,在任何实质的流量被接纳到肺中之前。更具体地,当使用者吸入时,内容物126从腔室104排出的速率大于其被补充的速率。当腔室104耗尽了内容物126时,对吸入的阻力增加,从而使使用者感觉到很大的不适,其给出停止吸入的信号。使用者随后呼气通过咽并从鼻子流出。当流动穿过上呼吸道时,粉末物质的颗粒沉积在口腔、喉腔、咽腔和鼻腔中,并且限制,如果有的话,在气管、下呼吸道和肺中的沉积。重要的是要注意,口腔输送装置100使使用者能够定向于上呼吸道的区域,而该区域根据鼻腔的解剖特征而难以通过鼻腔到达。这将粉末物质吸入气管、下呼吸道和肺中的量实现最小化,这将防止粉末物质的浪费,并且还减少对气管、下呼吸道和肺的损害。

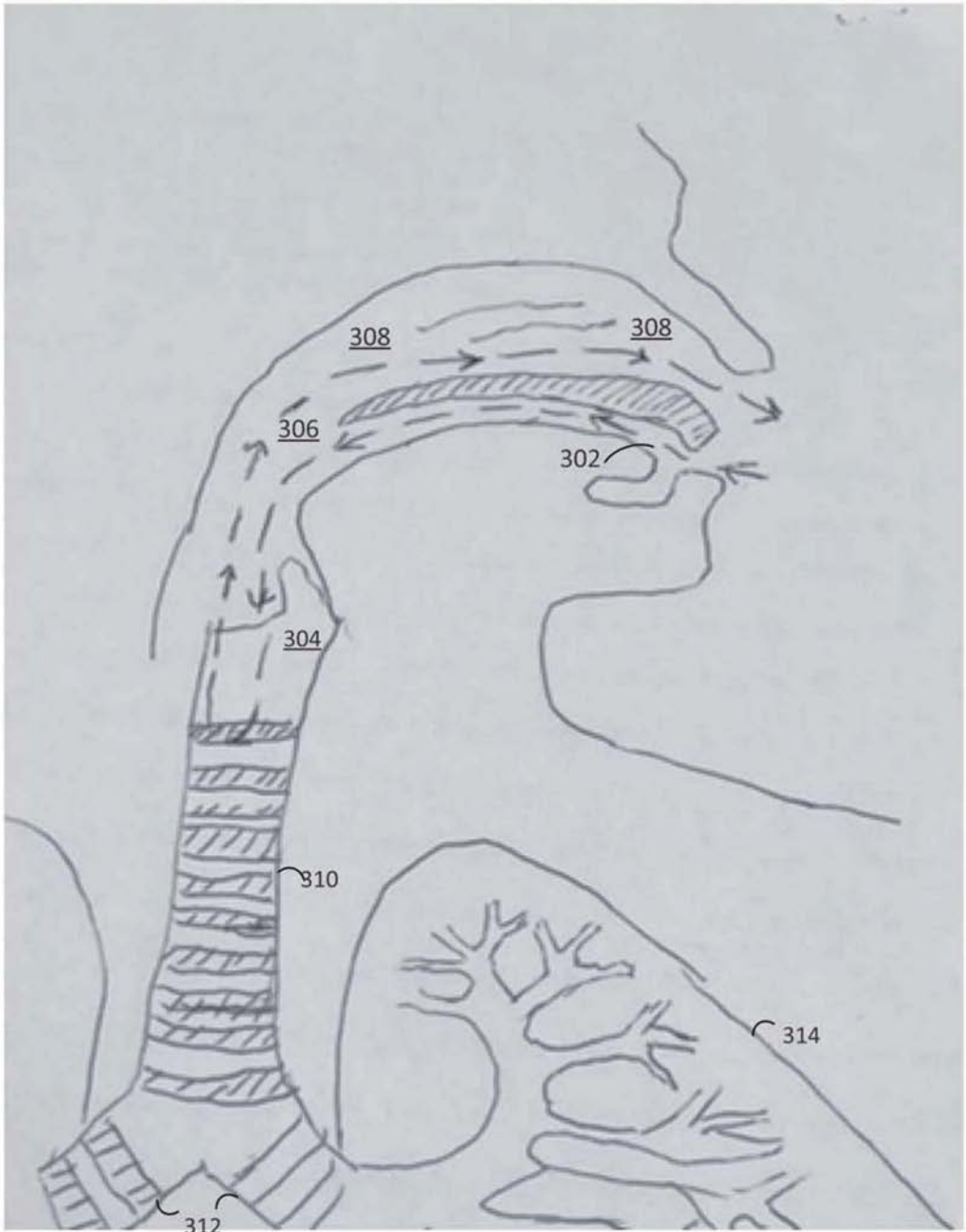


图1



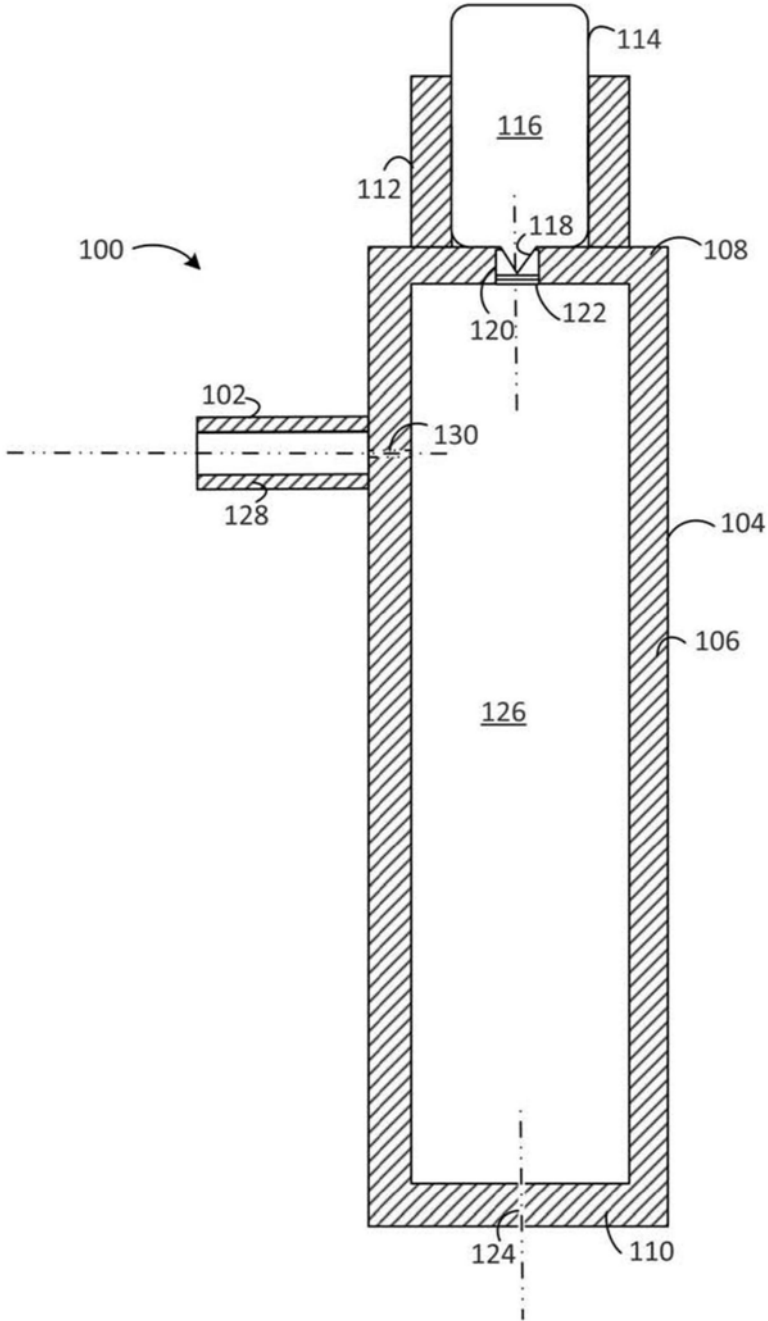


图2

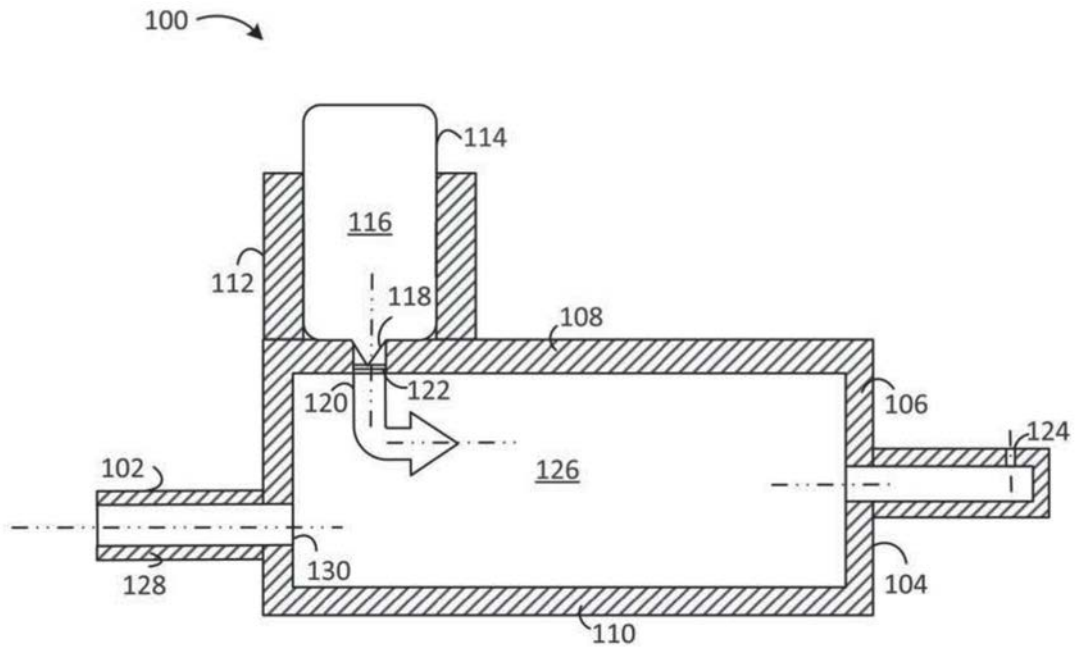


图3

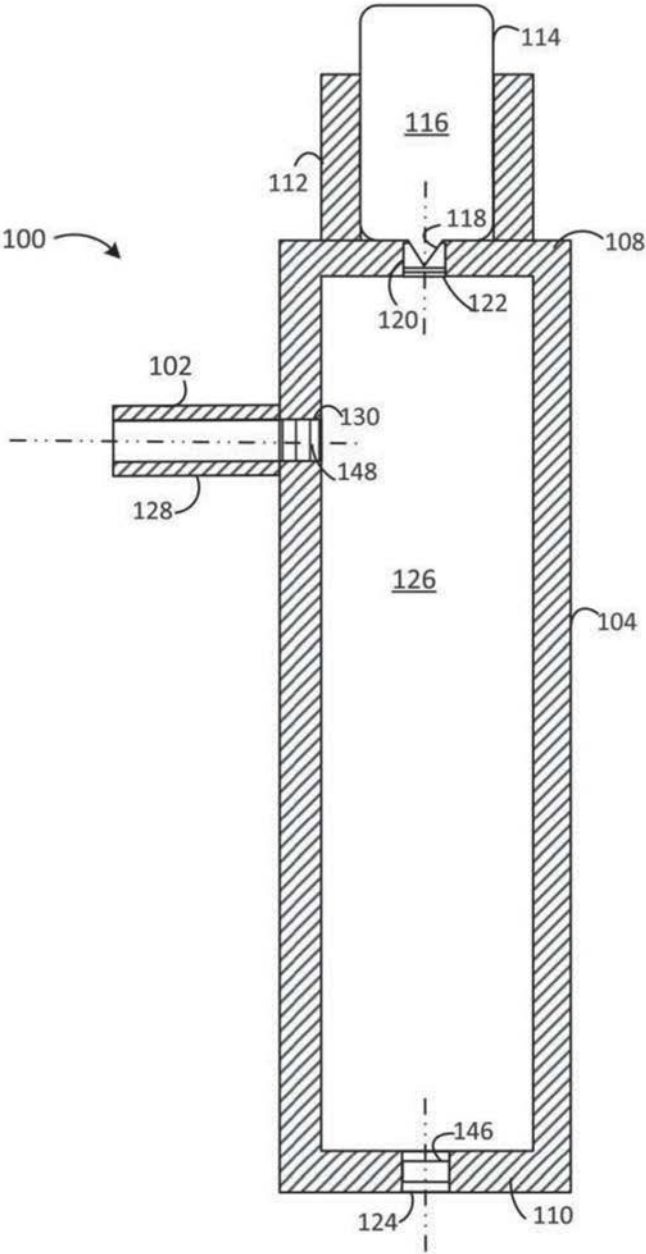


图4

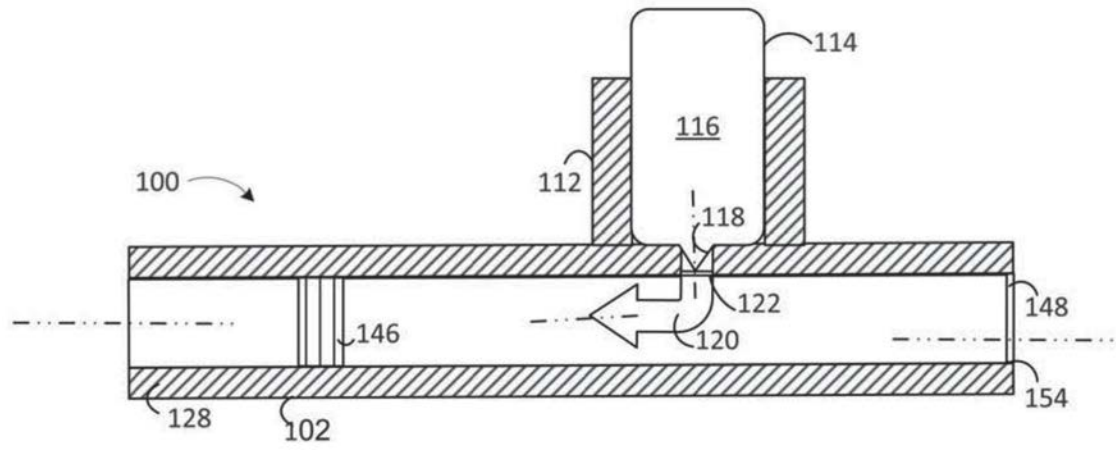


图5

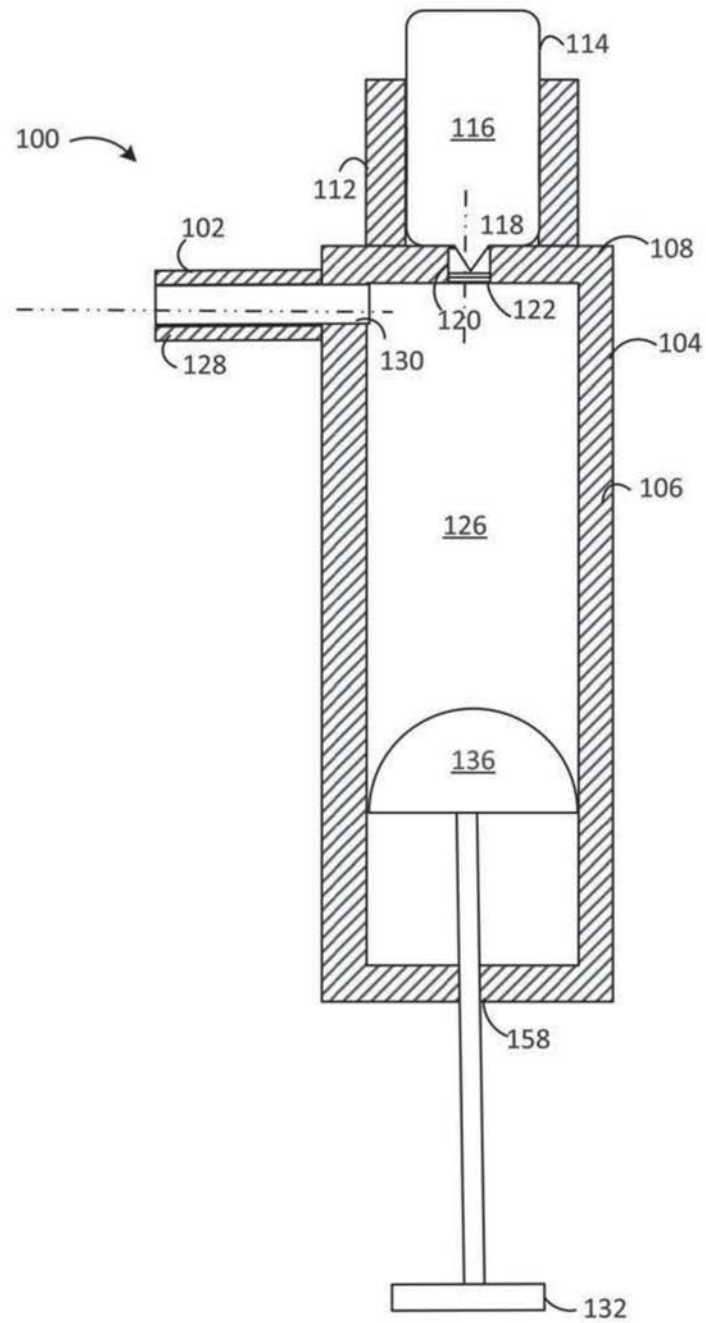


图6

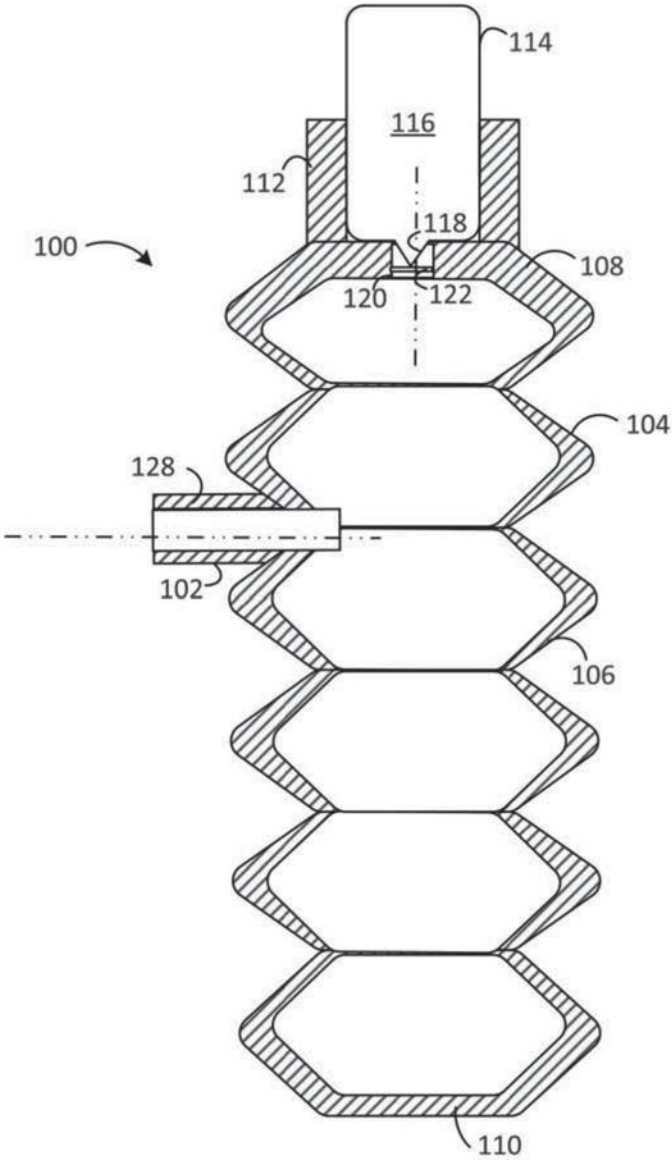


图7

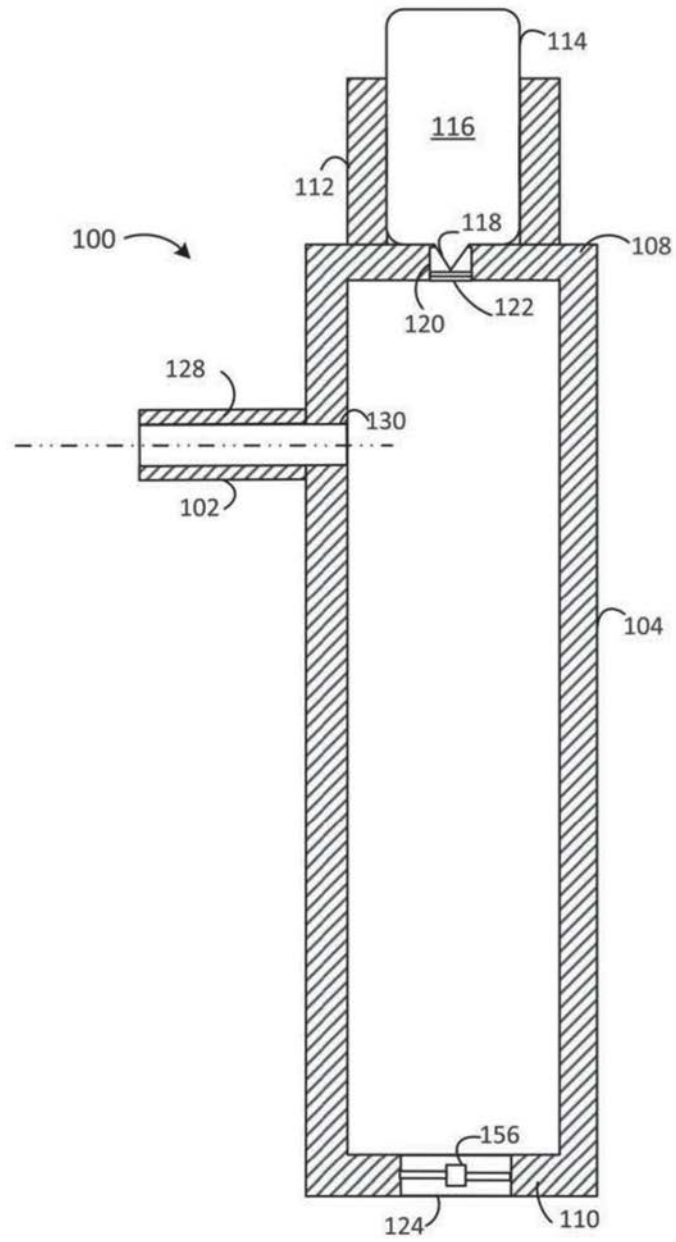


图8

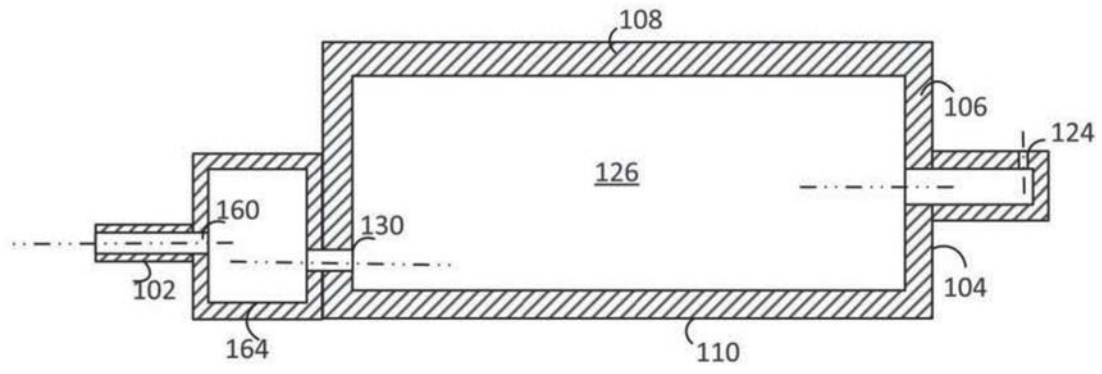


图9