



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101674858 B

(45) 授权公告日 2013. 07. 03

(21) 申请号 200880006600. 1

(22) 申请日 2008. 02. 28

(30) 优先权数据

11/680, 084 2007. 02. 28 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 08. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/055354 2008. 02. 28

(87) PCT申请的公布数据

W02008/106616 EN 2008. 09. 04

(73) 专利权人 微量医疗技术有限公司

地址 美国新泽西

(72) 发明人 利奥·B·克里克桑诺夫

阿南德·V·古马斯特

(74) 专利代理机构 北京律诚同业知识产权代理有限公司 11006

代理人 徐金国 黄韧敏

(51) Int. Cl.

A61M 15/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2005/0087189 A1, 2005. 04. 28, 说明书第 49-55 段, 附图 6-7.

US 6840239 B2, 2005. 01. 11, 全文.

US 2006/0174869 A1, 2006. 08. 10, 全文.

审查员 赵实

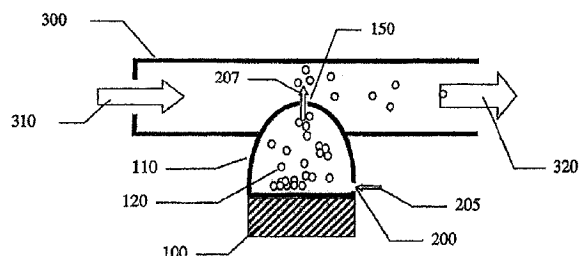
权利要求书2页 说明书11页 附图7页

(54) 发明名称

吸入器

(57) 摘要

干粉吸入器具有一振动器, 与充有干粉药物的泡罩相连。该泡罩中的一个或多个喷射孔基本上与振动器相对。该泡罩中的一个或多个进气孔与振动器是不相对的。当振动器振动时, 药物被分散、雾化、并从药物喷射口喷出供患者吸入。



1. 一种干粉吸入器,配合安装内部放置干粉药物的容器,所述容器的特征在于具有至少一个药物喷射孔和至少一个侧壁进气孔,和与所述容器耦合的振动元件,其中所述容器安装在所述吸入器内,所述容器的所述至少一个药物喷射孔位于与所述振动元件相对处,且所述至少一个侧壁进气孔与所述振动元件不相对,并且所述振动元件配合振动所述容器并通过所述至少一个药物喷射孔从所述容器中喷出所述药物。

2. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述药物在从所述容器喷出时被分散并雾化。

3. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述药物从所述容器的喷射是通过合成射流进行。

4. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述药物在小于 2 秒内从所述容器中喷出。

5. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述药物是以所述药物的 80% 至所述药物的 100% 的重量清除率从所述容器中喷出。

6. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述药物是药粉、所述药粉与辅料的混合物、几种药理学活性成分的混合物、所述几种药理学活性成分与所述辅料的混合物、或其结合。

7. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述至少一个侧壁进气孔具有 25 微米至 400 微米的直径。

8. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述至少一个侧壁进气孔的形状是圆形或多边形。

9. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述容器是箔泡罩、箔囊、塑料泡罩、或其结合。

10. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述容器是可重复使用的。

11. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述容器是由金属构成的。

12. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述容器是由金属箔构成的。

13. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述容器是由涂覆聚合物的金属箔构成的。

14. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述容器是由聚合物膜构成的。

15. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述容器是由涂覆保护层的聚合物膜构成的。

16. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述容器是由聚合物构成的。

17. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述容器是由聚合物薄片构成的。

18. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述振动元件是压电致动器、压电转换器或压电振动器。

19. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述振动元件适于在超声频率下振动,并雾化所述药物供患者吸入。

20. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述容器中的所述至少一个侧壁进气孔适于从所述容器的外部接收空气。

21. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述容器有一个侧壁进气孔和四个药物喷射孔。

22. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述药物基本上全部从所述药物喷射孔喷出。

23. 如权利要求 1 所述的吸入器,其中所述药物是以 1mg 至 100mg 的量存在于所述容器中。

24. 一种干粉吸入器,包括:

容器,其中放置有干粉药物,所述容器具有顶部和底部,所述底部与所述顶部密封;振动元件,与所述底部耦合;和

在所述顶部的至少两个孔,其中至少一个所述孔与所述振动元件相对而用作药物喷射孔,并且其中至少一个所述孔与所述振动元件不相对,其中在致动所述振动元件时,所述干粉药物从与所述振动元件相对的所述孔喷出。

25. 一种干粉吸入器,包括:

容器,具有底面、顶面和侧壁;

在所述侧壁上的至少一个孔;

在所述顶面的至少一个孔;

置于所述容器内的药物;和

振动器,与所述底面耦合,其中所述顶面的所述至少一个孔与由患者吸入的空气流连通;

其中在振动所述振动器时,所述药物从所述顶面的所述至少一个孔喷出,并被所述由所述患者吸入的空气流携带,其中所述侧壁上的所述至少一个孔适于从所述容器的外部接收空气。

吸入器

技术领域

[0001] 本发明的实施方式涉及医疗器械和给药装置,具体地说,涉及雾化药物的传送,用于传送至肺和胃肠道的药物的吸入,以及鼻腔给药。

背景技术

[0002] 用于雾化药物的给药装置(包括经吸入给药)在本领域是已知的,实例包括美国专利:Abrams 和 Gumaste 的 No. 5,694,920、6,026,809、6,142,146, Wilke 等人的 3,948,264, Hickey 等人的 6,971,383, Cox 等人的 7,117,867, Burr 等人的 6,901,929, Genova 等人的 6,779,520, Della Vecchia 等人的 6,748,944, Davies 等人的 5,590,645。以上专利还提供了各种雾化和吸入装置与技术的综述。

[0003] 一些雾化和吸入给药装置是已知的,包括定量吸入器、喷雾器、干粉吸入器、热蒸发器和其他系统,其差异与患者所用药物的传输和雾化的方法与效果有关。定量吸入器通常利用压缩气体使药物雾化。这些吸入器的缺点与控制药物的传输剂量的困难以及与气雾颗粒的速度有关,导致颗粒碰撞并沉积在患者口腔与咽喉中的不同表面上。传送干粉形式的药物的吸入装置被称为干粉吸入器。被动式干粉吸入器依靠患者的吸气动作(inspiratory effort)来分散和雾化药物供吸入,而主动式干粉吸入器通常输入额外的能量,如机械或电能,以便提高粉末分散和雾化的效率,减小需要来自患者的吸气动作,并且达到吸入器性能的更好的吸气流量自主性。典型地对于经吸入到达患者肺部的药物的传送来说,该药物气雾剂颗粒大小必须小于约 10 微米,更优选地小于约 6 微米,而对于传送至深肺来说,为小于约 3.3 微米。较大尺寸的颗粒将沉积在患者的口腔和咽喉,结果将被传送至患者的胃肠道。需要增大患者单次吸气的时候,例如 1 至 3-4 秒内,干粉吸入器能够雾化的药物的量。还需要增大粉末被干粉吸入器分散和雾化的速度。

[0004] Abrams 和 Gumaste 的美国专利 No. 5,694,920、6,026,809、6,142,146 中描述的干粉吸入装置利用振动方式来分散和雾化干粉药物,以便作为气雾剂传输给患者。Gumaste 和 Bowers 的美国专利公开 2005/0183724 披露了一种基于合成射流的药物传送方法和装置。

发明内容

[0005] 简单地说,本发明的实施方式包括一种用于雾化药物吸入的装置,其中使高频振动器与填充了干粉药物的容器耦合(couple)。振动器的震动导致该容器中药物的分散、雾化和喷射,供患者吸入。该容器中的一个或多个孔基本上与该振动器相对,并主要用于药物经由合成射流或者从容器中喷射粉末的其他机制喷出。容器中至少一个其他孔是主要用于外部气体或空气进入该容器。

[0006] 当将本发明的实施方式作为吸入和/或雾化装置进行实验测试时,获得了如以下实施例所示的出人意料的结果,观察到与现有技术相比,干粉的雾化和喷射大幅度加快,并且具有雾化大幅增大的干粉量的能力。

附图说明

[0007] 图 1 是显示与振动器耦合的装有药物的容器的本发明实施方式的剖视图；

[0008] 图 2 是显示与振动器耦合的容器的本发明实施方式的剖视图；

[0009] 图 3 是显示与振动器耦合的装有药物的容器的本发明几种实施方式的剖视图；

[0010] 图 4 是显示与振动器耦合的装有药物的容器的本发明实施方式的剖视图；

[0011] 图 5 是显示与振动器耦合的装有药物的容器的本发明几种实施方式的剖视图；

[0012] 图 6 是显示与振动器耦合的装有药物的容器的本发明实施方式的剖视图；

[0013] 图 7 是显示吸入装置的本发明几种实施方式的剖视图；

[0014] 图 8 是显示吸入装置的本发明实施方式的剖视图；

[0015] 图 9 是显示吸入装置的本发明几种实施方式的剖视图；

[0016] 图 10 是显示吸入装置的本发明实施方式的剖视图；

[0017] 在附图中，相同数字在全部多个视图中代表相同的部件或特征。

[0018] 图 1 示意地说明了本发明的实施方式的剖视图。振动器 100 与容纳药物 120 的泡罩或容器 110 耦合。振动器 100 可以是本领域已知的压电致动器或压电转换器、或机械振动器、电磁振动器、磁致伸缩元件、或其他振动机构。在一种实施方式中，使用压电致动器，典型地由压电陶瓷元件和金属体组成，为单压电晶片或双压电晶片设计。可使用本领域已知的压电致动器设计，包括但不限于空气传感器和压电传感元件。此外，可用高分子压电材料和基于高分子压电材料的致动器作为振动器。如本领域所知，基于压电致动器的振动器是通过向压电元件供应电力（典型地为适当频率和振幅的交流电流）供能。可使用调谐各种谐振频率的压电致动器，例如用约 1kHz 至约 100kHz 范围内，更典型地约 30kHz 至约 45kHz 的超声范围内的谐振频率，以及峰间值约 1 微米至约 50 微米的机械振荡的振幅。振动器 100 能够以固定或可变频率、或多个频率同步地振动，并传输振动运动至容器 110。振动的频率可以在小于 1Hz 至几百 kHz 范围内，更典型地该振动频率是在约 25kHz 至约 50kHz。在图 1 所示的实施方式中，振动器 100 与容器 110 直接接触，并因此与容器 110 直接耦合。

[0019] 容器 110 具有基本上与振动器 100 相对的至少一个药物喷射孔 150，并且主要用于药物 120 的喷射。然而，外部空气或气体也能通过孔 150 进入容器。进一步地，容器 110 具有至少一个侧壁孔 200，其与振动器 100 基本上不相对。侧壁孔 200 不是用于药物的喷射，而是允许空气或气体从外部进入容器 110，并因此有助于药物 120 经由药物喷射孔 150 从容器 110 中分散、雾化和喷射。

[0020] 药物 120 是作为干粉被提供，但药物的其他形式也是可能的，如液体或气体。可使用单一成分的药物（纯药物）、多种药物、或与辅料（如乳糖）结合的药物，或它们的结合。其他添加剂，如药学上无活性成分、分散剂等，也可添加到该药学活性药物中。

[0021] 容器 110 是由金属、塑料或复合材料制成。在本发明的一种实施方式中，容器 110 是由冷成型或热成型薄膜制成的泡罩包装 (blister pack)，薄膜材料是聚合物、金属箔、多层聚合物-金属箔覆膜以涂覆保护层的金属或聚合物薄膜。在图 2 所示的本发明的实施方式中，容器 110 是一次性使用的泡罩包装，通常包括圆锥形、角锥形、半球形、椭圆形或类似的顶部 111 和平坦的底部 112，其中顶部 111 和底部 112 是通过本领域已知的方法相互密封的，包括但不限于粘结、热密封、压力密封、超声密封等。粘结或密封的区域 113 也在图 2 中顶部 111 和底部 112 之间的接触部分示意地显示。振动器 100 显示为与容器 110 的平坦底

部 112 直接接触。

[0022] 图 3A 至 3F 中示意地显示出泡罩包装或容器 110 的许多可能的形状和形式,包括平顶圆锥形(图 3A、3D、3G);圆柱形(图 3B 和 3E),图 4 中也有显示;以及半球形或圆锥形(图 3C、3F、3H)。

[0023] 在一种实施方式中,容器 110 的尺寸为直径约 1mm 至约 30mm,高度约 1mm 至约 30mm,然而根据本发明也可以用更大或更小的容器 110。在另一种实施方式中,容器 110 的直径为约 3 至约 12mm,同时容器 110 的高度为约 3 至约 12mm。

[0024] 药物喷射孔 150 的直径为约 10 微米至约 1000 微米,优选的直径为约 50 微米至约 500 微米。侧壁孔 200 的直径为约 1 微米至约 1000 微米,优选的直径为约 25 微米至约 500 微米。在本发明的一种实施方式中,所有药物喷射孔 150 的总面积(横截面)是所有侧壁孔 200 的总面积(横截面)的至少两倍或更多倍。在本发明的另一种实施方式中,所有药物喷射孔 150 的总面积(横截面)是所有侧壁孔 200 的总面积(横截面)的至少五倍。

[0025] 药物喷射孔 150 的数目为 1 至约 10,在另一种实施方式中药物喷射孔 150 的数目为约 3 至约 6。侧壁孔 200 的数目为 1 至约 10,在另一种实施方式中侧壁孔 200 的数目为 1 至 2。

[0026] 在本发明的一种实施方式中,振动器 100 与容器 110 直接耦合,并且在结合面上具有与容器 110 的直径基本相同的尺寸,使得振动器 100 和容器 110 的相应表面的结合面积基本相同,如图 1、3B、3C、3D、3E、3H 和图 4 所示。在本发明的另一种实施方式中,如图 2、3A、3F 和 3G 显示,与容器 110 的尺寸相比,振动器 100 的尺寸在结合面上更大或更小。现参考图 5 所示的本发明的实施方式,振动器 100 也可经过如图 5A 所示的机械间隔物或整体插件(integral pin)130 或者通过如图 5B 所示的空气间隔 140,与容器 110 耦合。振动器 100 还可以直接或部分地置于容器 110 的内部(实施方式未显示)

[0027] 图 1、2、3A-3F、4 和 5 中显示的药物喷射孔 150 的方向基本上是常规的或者垂直于振动器 100 的顶面,或垂直于振动器 100 和容器 110 之间的结合平面,而侧壁孔 200 的方向基本上平行于振动器 100 的顶面、或平行于振动器 100 和容器 110 之间的结合平面。然而,孔 150 和 200 的其他方向也可使用,如图 3G 和 3H 所示,其中药物喷射孔 150 不是常规的或垂直于振动器 100 的顶面或振动器 100 和容器 110 之间的结合平面,侧壁孔 200 不是基本上平行于振动器 100 的顶面或平行于振动器 100 和容器 110 之间的结合平面。

[0028] 在本发明一种实施方式的操作中,当驱动振动器 100 并开始振动时,振动能量被转移到容器 110,从而药物通过至少一个药物喷射孔 150 从容器 110 中喷出。在本发明的一种实施方式中,通过药物喷射孔 150 形成流体的合成射流,其可以是气体或气体/药物混合物。合成射流的特点在于,该流体朝向贯穿孔 150 的两个方向运动,在该孔的两侧同时形成旋涡。气体或液体的合成射流是本领域技术人员已知的,特点是从封闭腔室的孔射出的气体或其他液体的高速射流,流体穿过孔多次进出该腔室,使得从该腔室排出的流体被从外部进入该腔室的流体补足。参见 Gumaste 和 Bowers 的美国专利公开 2005/0183724,其描述了合成射流。由于气体穿过孔在两个方向上运动,合成射流能无限地继续下去。形成合成射流可能需要声波的建立,例如,该声波可通过压电振动器建立;还可能需要具体参数的组合,包括频率、孔尺寸、容器形状和尺寸,以便建立强的、持久的、可再生的合成射流。

[0029] 现参考图 6,显示了操作中的本发明的实施方式,其中当驱动振动器 100 时,侧壁

孔 200 允许外部空气或气体进入容器 110 (示意地如箭头 205 所示), 并由此促进药物 120 从药物喷射孔 150 的有效喷射 (示意地如箭头 207 所示), 增大了能够从容器 110 喷出的药物的喷射速度和数量。

[0030] 现参考图 7, 本发明的实施方式显示干粉吸入器的示意图, 包括容器 110、振动器 100 和流体通道 300。图 7A 中显示的流体通道 300 是横向流类型, 因此空气通常是在垂直于药物 120 从容器 110 喷射的方向流动, 所述喷射的方向由箭头 207 表示。图 7B 中显示的流体通道 300 是平行流类型, 因此空气通常是在平行于药物 120 从容器 110 喷射的方向流动, 喷射的方向由箭头 207 表示。流体通道 300 和容器 110 的一系列中间安排也是可能的, 由此空气是在介于平行流和横向流之间的更复杂的路径上移动 (实施方式未显示)。当被患者吸入时, 空气通过流体通道 300 流动, 空气进入如箭头 310 所示, 流出该装置供吸入如箭头 320 所示。

[0031] 当驱动振动器 100 时, 药物 120 被分散、雾化并穿过药物喷射孔 150 从容器 110 喷射。药物 120 的分散、雾化和喷射的顺序并不一定是以上述次序进行, 其中全部的三个过程可同时发生, 或者根据过程的参数以任何次序连续发生, 最终结果是药物 120 穿过药物喷射孔 150 从容器 110 喷射, 并且雾化的药物 120 出现在流体通道 300 的内部。然后, 药物 120 的气雾剂被容器外部的空气流 310 携带, 导致药物 120 如箭头 320 所示传送至吸气患者。如箭头 205 所示, 外部空气穿过侧壁孔 200 的进入有助于药物 120 穿过药物喷射孔 150 的分散、雾化和喷射。

[0032] 现参考图 8, 本发明的一种实施方式显示为带有吸入器主体 (inhaler body) 480 的干粉吸入器的示意图, 其中吸入器主体 480 的内部以及外部放置有数个吸入器元件, 包括容器 110; 振动器 100; 流体通道 300; 用于电力地驱动振动器 100 的电子板和电路 462 以及吸入器的其他电子元件。电池 464 用于为电子元件和振动器供电, 所述电池可以是任何能量源, 例如电池组, 其可以是一次电池或可再充电电池, 或燃料电池。图 8 中显示的吸入器的其他可选元件是穿孔装置 400, 用于刺穿容器或泡罩 110 的药物喷射孔和 / 或侧壁孔; 额外的单剂量药物容器 450; 传感器 420, 用于感觉和检测使用者或患者的吸入, 适合检测如箭头 310 所示的被使用者吸入的空气流, 并与电子电路 462 相互关联以激活振动器 100 和药物喷射与雾化过程。传感器 420 优选地能够与电子板和电路 462 一起来检测吸入器中空气流的存在和强度, 并可选地检测空气流的方向。患者反馈装置 460 和 466 是为患者提供感觉反馈, 并且可选的剂量计数器和迹象显示为使用者指示药物传送和各种选项的状态。箭头 320 指示被患者吸入的空气。通道 220 提供外部空气进入侧壁孔 200 的通路, 使得当驱动振动器 100 时, 外部空气能如箭头 205 所示的那样进入容器 110。

[0033] 现参考图 9, 本发明的实施方式显示为带有多次使用容器 118 的干粉吸入器的示意图, 其中药物 120 是在布置于运载带 620 和 700 上的单次使用药物包装 610 和 710 中提供。该运载带的移动方向如箭头 650 所示。在图 9A 所示的实施方式中, 单次使用药物包装 610 被封盖带 630 覆盖, 封盖带 630 被聚集在线轴 635 上, 由此将药物 120 暴露出来以便经由药物喷射孔 150 喷射。在另一种实施方式 (未显示) 中, 封盖带 630 不是从单次使用药物包装 610 中除去, 而是在进入多次使用容器 118 之前或进入时被打孔, 由此将药物暴露出来以便经由药物喷射孔 150 喷射。多次使用容器 118 通过可压缩垫圈或 O- 环 600 与运载带 620 接触。当患者吸气时, 振动器 100 被致动, 由此将药物 120 通过喷射孔 150 喷出。外

部空气如箭头 205 所示经由侧壁孔 200 进入容器 118,同时雾化的药物如箭头 320 所示被患者吸入,并且空气如箭头 310 所示进入流体通道 300。

[0034] 类似地,图 9B 中,药物 120 是在布置于运载带 700 上的单次使用的药物包装 710 中提供,药物包装 710 包括带自身折叠带的小囊 (pocket)。带移动的方向如箭头 650 所示。拉动运载带 700 导致多次使用容器 118 下面的 710 的小囊打开,多次使用容器 118 通过可压缩垫圈或 O-环 600 与运载带 700 接触。当患者吸气时,振动器 100 被致动,由此将药物 120 通过喷射孔 150 喷出。外部空气如箭头 205 所示经由侧壁孔 200 进入容器 118,同时雾化的药物如箭头 320 所示被患者吸入,并且空气如箭头 310 所示被患者的吸气驱动进入流体通道 300。

[0035] 容器 110 中孔的刺穿可在药物传送至患者之前立即进行。在一种实施方式中,本发明操作如下:吸入器被激活备用,药物容器中的孔同时或相继地被穿孔装置 400 刺穿;或者在基于带的药物包装 610 的情况下,封盖材料 630 被除去或切断;或者基于带的小囊 710 被打开;然后当患者通过该吸入器吸气时,药物 120 被雾化。在其他实施方式中,当患者吸气时,个别药物包的打开或穿孔通过电动机械或机械的方式自动进行,例如弹簧或电磁致动器、或热蒸发器,全部可选地被吸入检测传感器 420 激活。

[0036] 在另一种实施方式中,如图 10 所示,多次使用容器 118 用于传送药物 120,从而侧壁孔 200 经由管道 910 与药物源 900 相连。药物源 900 有至少两个或多个剂量的药物 120。传送至患者的药物 120 的量是通过该装置的致动时间或通过传感器来控制,所述传感器检测传送的药物 120 的实际数量并控制振动器 100 的致动。

[0037] 本发明的其他实施方式和应用也被考虑到。传送至患者的药物可以是疫苗, DNA 或 RNA 片段,用于治疗疼痛、哮喘、气肿、慢性支气管炎、囊肿性纤维化、COPD、糖尿病治疗的药物,或者以雾化形式传送至患者时能够预防或治疗疾病或缓解疾病症状并且具有局部和/或全身效应的其他药物。

[0038] 在另一种实施方式中,本发明用于传送雾化药物,不是用于吸入而是用于鼻腔给药、口腔给药、眼部给药或皮肤表面给药。在另一种实施方式中,用本发明可传送液体药物配方。

[0039] 实施例 1

[0040] 在实验测试中使用与图 7A 所示的设计相似的模型吸入装置,其能够与仅有药物喷射孔的泡罩或有药物喷射孔和侧壁孔的泡罩一起工作。该装置有集成电路和可移除的流体通道。将日本 Murata Electronic 制造的基于改性空气传感器的压电致动器用作振动器。致动该压电致动器 4 秒钟,并且 90%的时间是在 33kHz 的频率下,10%的时间是在 34.4kHz 的频率下致动,以 10Hz 的速率在这些频率之间转换(负载周期)。利用步波形中回扫电路产生的约 160-200 伏的交流电压来致动该压电致动器。利用有近半球形顶部和平坦底部的泡罩作为含有供雾化的模型干粉的单次使用容器。该泡罩的高度为约 5.5mm,且基底处泡罩室的直径为约 11mm,该泡罩的形状与图 3C 中所示的形状类似。该泡罩是由覆有聚合物层的铝箔制成。该泡罩的顶部和底部是相互热密封的。泡罩的(半球形)顶部用直径 320 微米的金属针刺穿有 4 个药物喷射孔,类似于图 3C,图 3C 中仅显示两个药物喷射孔 150。在一些实验中,泡罩顶部的侧壁刺穿有至少一个侧壁孔 200,类似于图 3C。使用直径 240 微米的针刺穿侧壁孔。使用真空泵将经过该装置流体通道的空气流确定为 30 升每分钟(LPM)。

泡罩充有不同数量的模型干粉,并在不同的实验条件下进行泡罩中重量清除率的测试。

[0041] 实验结果列于表 1。如表 1 所见,获得了意想不到的结果,其中与没有侧壁孔的情况相比,一个或多个侧壁孔的存在导致药物喷射的速度以及可被有效喷出的粉末量显著增大。测试 1 和 2 ;2 和 2a ;3 和 3a ;7 和 7a ;9 和 9a 的比较显示,当与没有侧壁孔的泡罩相比时,在相同的条件下,侧壁孔导致粉末从泡罩中的清除率非常显著地增大。测试 4 和 4a ;5 和 5a ;6 和 6a 的比较也显示,没有压电致动,即便在侧壁孔存在时,也检测不到明显的清除。侧壁孔使常规量的粉末,即 3-6mg 的量级,以及大量的粉末,例如 15-20mg 以及高达 37mg 的量级,从泡罩中都有非常高的重量清除率,其中在没有侧壁孔的相同条件下,实际上从泡罩中是观察不到粉末喷射的,如测试 3 和 3a ;7 和 7a ;8 和 9a 所示。视觉上可检测到的是,有侧壁孔的泡罩的清除进行很快,有时小于 1 秒,比没有侧壁孔的泡罩要快,没有侧壁孔的泡罩甚至在 4 秒内都未完全清除。可以看出,在测试进行期间,没有任何可感知数量的粉末从侧壁孔喷出。

[0042] 表 1 :

[0043]

##	泡罩中的 粉末, mg	泡罩的孔	用药程序	从泡罩中 清除的粉	重量清 除率%	测试条件
----	----------------	------	------	--------------	------------	------

[0044]

				末, mg			
1*	5.037	刺穿的 4 个药物 喷射孔 & 侧壁孔	压电致动, 真空泵致动	4.807	95.4%	有侧壁孔的泡罩, 用压电 致动	
2	4.204	刺穿的 4 个药物 喷射孔	压电致动, 真空泵致动	1.035	24.6%	无侧壁孔的泡罩, 用压电 致动	
2a**	3.169	刺穿的 2 个侧壁 孔和 4 个药物喷 射孔	压电致动, 真空泵致动	3.061	96.6%	刺穿 2 个侧壁孔后重复的 #2 泡罩	
3	19.028	刺穿的 4 个药物 喷射孔	压电致动, 真空泵致动	1.051	5.5%	无侧壁孔的泡罩, 用压电 致动	
3a*	17.977	刺穿的侧壁孔和 4 个药物喷射孔	压电驱动, 真空泵驱动	17.903	99.6%	有侧壁孔重复的 #3 泡罩	
4*	12.215	刺穿的侧壁孔和 4 个药物喷射孔	真空泵致动 20 秒	0.634	5.2%	有侧壁孔的泡罩, 暴露于 泵空气流中 20 秒; 无压电 致动	

4a*	11.581	刺穿的侧壁孔和 4 个药物喷射孔	压电致动， 真空泵致动	11.483	99.2%	用压电致动重复的 #4 泡罩
5*	7.388	刺穿的侧壁孔和 4 个药物喷射孔	真空泵致动 20 秒	0.072	1.0%	有侧壁孔的泡罩，暴露于 泵空气流中 20 秒；无压电 致动
5a*	7.316	刺穿的侧壁孔和 4 个药物喷射孔	压电致动， 真空泵致动	7.22	98.7%	用压电致动重复的 #5 泡罩 (有侧壁孔)
6*	5.147	刺穿的侧壁孔和 4 个药物喷射孔	真空泵致动 20 秒	0.025	0.5%	有侧壁孔的泡罩，暴露于 泵空气流中 20 秒；无压电 致动
6a*	5.122	刺穿的侧壁孔和 4 个药物喷射孔	压电致动， 真空泵致动	5.015	97.9%	用压电致动重复的拍泡罩 (有侧壁孔)
7	17.139	刺穿的 4 个药物	压电致动，	1.67	9.7%	无侧壁孔的泡罩，用压电

[0045]

		喷射孔	真空泵致动			致动
--	--	-----	-------	--	--	----

7a*	15.469	刺穿的侧壁孔和 4 个药物喷射孔	压电致动, 真空泵致动	14.482	93.6%	有侧壁孔重复的 #7 泡罩
8*	23.949	刺穿的侧壁孔和 4 个药物喷射孔	压电致动, 真空泵致动	23.636	98.7%	有侧壁孔的泡罩,用压电 在动
9	37.582	刺穿的 4 个药物 喷射孔	压电致动, 真空泵致动	0.229	0.6%	无侧壁孔的泡罩,用压电 致动
9a*	37.353	刺穿的侧壁孔和 4 个药物喷射孔	压电致动, 真空泵致动	37.105	99.3%	有侧壁孔重复的 #9 泡罩

[0046] * 以至少一个侧壁孔测试

[0047] 实施例 2

[0048] 用与实施例 1 的实验装置类似的实验装置进行实验测试,不同的是用调谐谐振频率 34.5kHz 的专有压电致动器 G9,90% 的时间在 34kHz 的频率下致动而 10% 的时间在 35kHz 的频率下致动,以 10Hz 的速率在这些频率之间转换(负载周期)。利用步波形中回扫电路产生的约 160-200 伏的交流电压来致动该压电致动器。利用带有近半球形顶部和平坦底部的泡罩作为含有供雾化的模型干粉的单次使用容器。使用粉末状的胰岛素,并显示出从泡罩中非常好的清除率。在该实验中,与典型的每泡罩 1-3mg 的量相比,使用了数量更大的药品量。在两次测试中,含有 5mg 药粉并且除四个药物喷射孔以外还有侧壁孔的泡罩,在 4 秒的压电致动时间中,显示出泡罩中 94.6% 和 95.9% 的药粉清除率。观察到实际的清除时间小于 4 秒的压电致动时间。因此,出人意料地,与典型地在同样的但无侧壁孔的泡罩中看到的相比,更大数量的粉末被从有一侧壁孔的泡罩中清除;同样的但无侧壁孔的泡罩只有在填充数量低得多的胰岛素时,即高至约 2mg,才达到约 80 至 95% 的清除率。

[0049] 实施例 3

[0050] 用与实施例 2 描述的装置类似的实验装置进行混和乳糖的模型药物粉末的试验,具有非常好的清除率,其中 6mg 的混合物以 97.5% 的重量清除率从带有侧壁孔的泡罩中清除。无侧壁孔的相同泡罩表现出低得多的重量清除率。

[0051] 实施例 4

[0052] 使用与实施例 1 所述的实验装置类似的实验装置进行试验,但是带有一个非改装的 Murata Electronics 空气传感器作为压电致动器,具有 40kHz 的谐振频率。其他谐振频率的压电致动器也可以使用,典型地是在 30-45kHz 范围内。使用真空泵将通过该装置的气流确立在 28LPM。将塑料圆锥形顶和圆锥形的平顶、带有平坦金属箔底部的泡罩作为单次使用容器使用,该容器包含用于雾化的模型粉末,相应地与图 3F 和 3D 中描述的泡罩类似。圆锥形顶部的泡罩具有直的圆锥形顶,而圆锥形的平顶泡罩具有趋于平坦末端的直径约 2mm 的圆锥顶部。这些泡罩的高度为约 4.5mm,且基底处泡罩室的直径为约 8mm。泡罩顶部是由热成型的 PVC 或 PETG 塑料制成,并且与由聚合物包层铝箔制成的泡罩底部热密封。泡罩的

顶部用直径 240 微米的金属针刺穿 3 个孔,从而形成药物喷射孔,与图 3D 类似。在一些实验中,泡罩圆锥形部分的侧壁被刺穿有至少一个侧壁孔,与图 3A、3B、3C 类似。使用 240 微米直径的针刺穿侧壁孔。这些实验的结果列于表 2:

[0053] 表 2:

[0054]

##	泡罩形状	泡罩中粉末, mg	压电致动时间	从泡罩清除的粉末, mg	重量清除率 %	试验条件
10*	圆锥形	4.006	4 秒	3.902	97.4%	侧壁孔
11*	圆锥形	5.514	4 秒	5.454	98.9%	侧壁孔
12	圆锥形	3.764	4 秒	2.516	66.8%	无侧壁孔
13*	圆锥形平顶	6.769	2 秒	6.617	97.8%	侧壁孔
14	圆锥形平顶	3.194	2 秒	2.984	93.4%	无侧壁孔

[0055] * 以至少一个侧壁孔测试

[0056] 从表 2 可以看出,获得了出人意料的结果,其中通过实验观察到,与无侧壁孔的条件相比,粉末喷射的速度以及从泡罩喷出的粉末量显著增加。

[0057] 实施例 5

[0058] 在具有数个药物喷射孔和至少一个侧壁孔的泡罩的内部与外部进行空气流的测试。实验装置与实施例 1 描述的装置类似,但是在这些试验中泡罩内不存在粉末,并且未使用空气泵产生空气流。此外,塑料毛细管从外部与侧壁孔相连。在第一个试验中,当泡罩间歇地用压力致动器致动时,观察到敏感的轻质标记 (lightweight flag) 朝向塑料毛细管的入口移动,由此记录真空和 / 或通过毛细管和通过侧壁孔进入泡罩的空气流,同时空气从泡罩顶端的药物喷射孔喷出。

[0059] 在第二个试验中,将第二轻质标记放置于泡罩顶部的药物喷射孔的上方,观察到所述轻质标记向上移动,检测到从药物喷射孔射出的空气射流。同时,观察到第一敏感轻质标记朝向塑料毛细管的入口移动,由此记录真空和 / 或经过毛细管和经过侧壁孔进入泡罩的空气流。所述第一标记被吸入塑料毛细管入口并将其阻塞。进一步观察到,当所述第一标记被手动从阻塞的塑料毛细管入口除去,并由此从阻塞的进入侧壁孔的空气入口除去时,第二标记显示出从泡罩顶部的药物喷射孔喷出的空气射流明显增大。这样看来,通过提供空气补给进入泡罩,侧壁孔有助于增大从泡罩射出的空气射流。

[0060] 实施例 6

[0061] 在与实施例 2 描述的实验装置相似的装置内进行实验,但是没有激活真空泵,没有驱动任何空气通过该实验装置的流体通道。本试验中使用模型乳糖干粉。在无侧壁孔的泡罩中,填充 6.390mg 乳糖,观察到清除率仅 28.4%。在有侧壁的泡罩中,填充 5.013 和 6.560mg 乳糖粉末,观察到 80.8% 和 93.4% 的清除率。由此看来,通过提供空气补给进入泡

罩,侧壁孔有助于增大从泡罩射出的空气的射流。获得了出人意料的结果,其中通过实验观察到,与没有侧壁孔的情况相比,粉末喷射的速度以及可喷出的粉末的量均显著增大。

[0062] 尽管已经结合具体的优选实施方式对本发明做出详细的说明,但很显然,本领域的技术人员根据上述说明可明显做出许多替换、修改和变化。因此应考虑到,附加的权利要求将包括同样落入本发明实际范围和精神的所有此类替换、修改和变化。

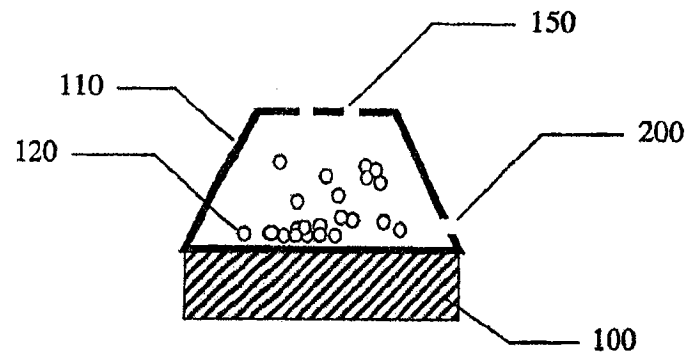


图 1

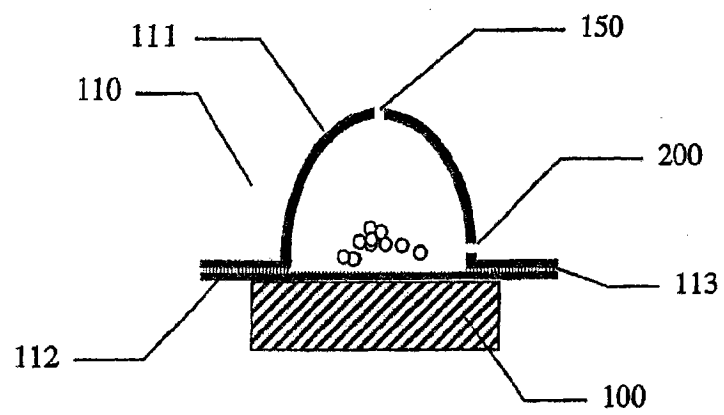


图 2

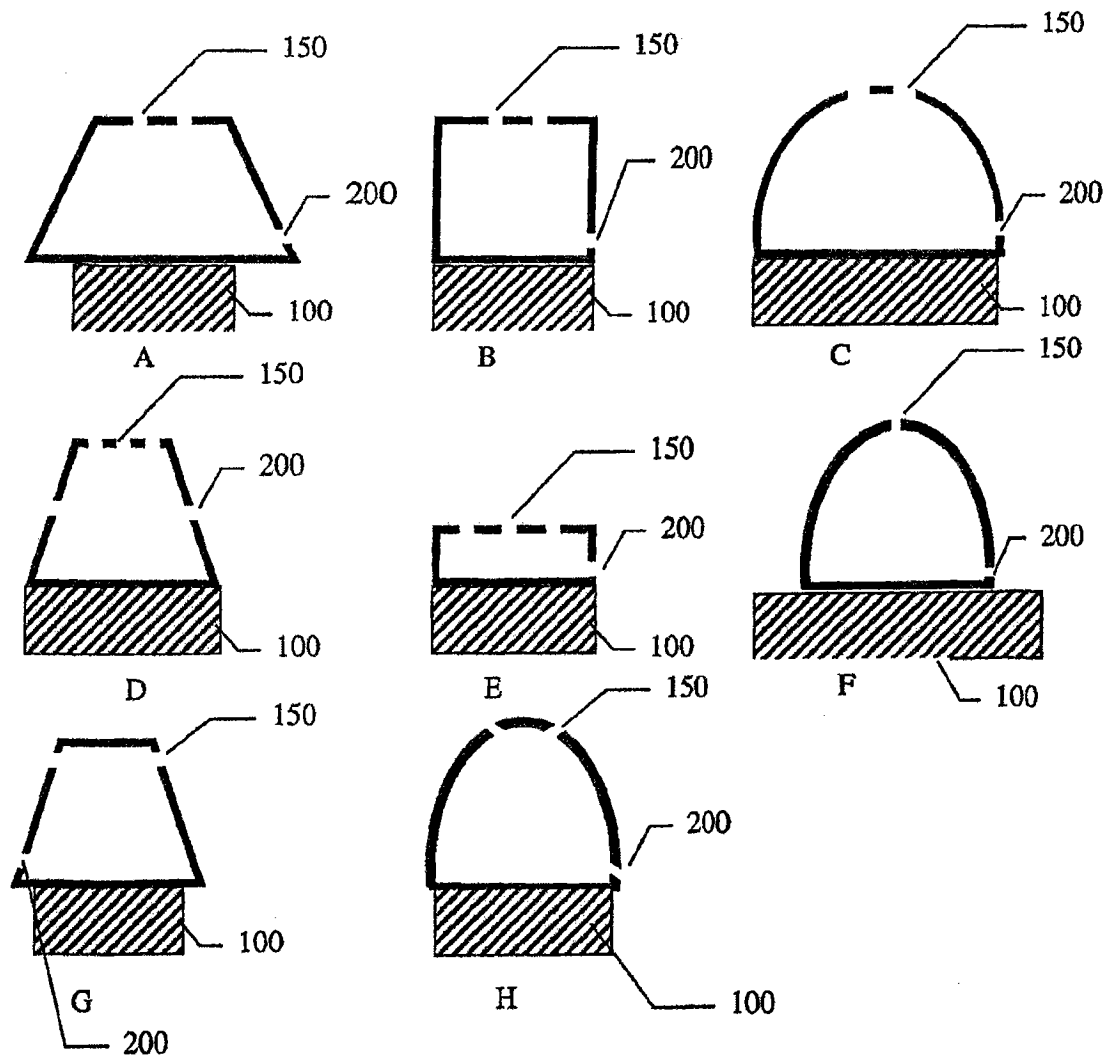


图 3

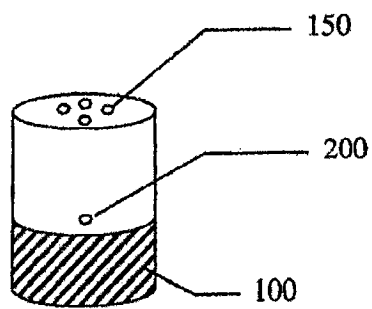


图 4

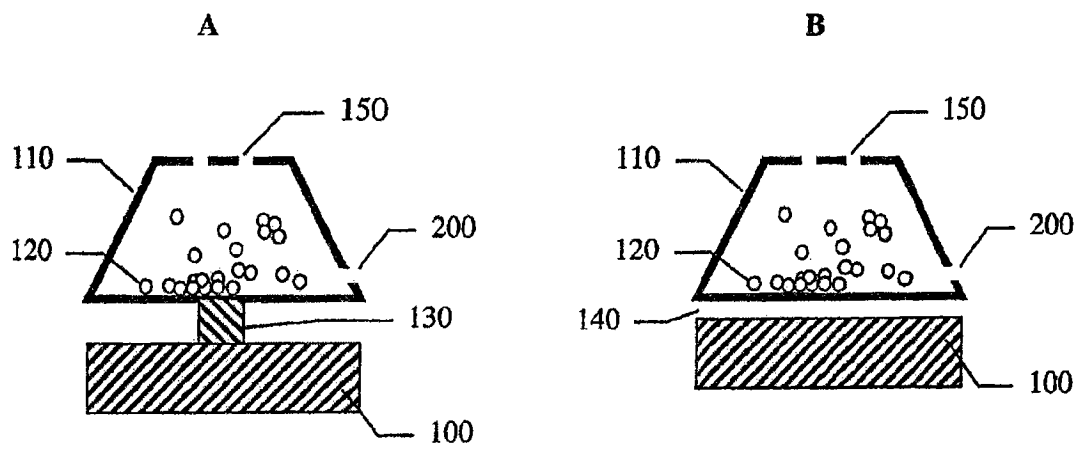


图 5

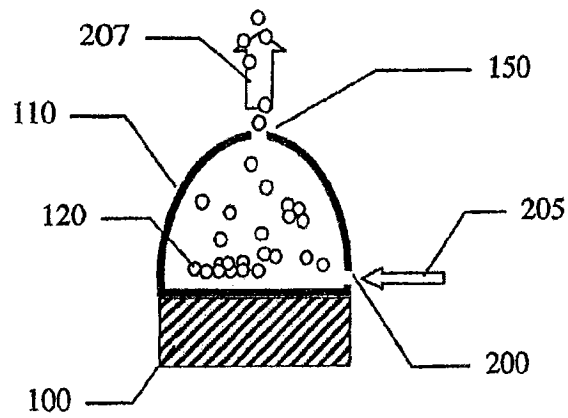


图 6

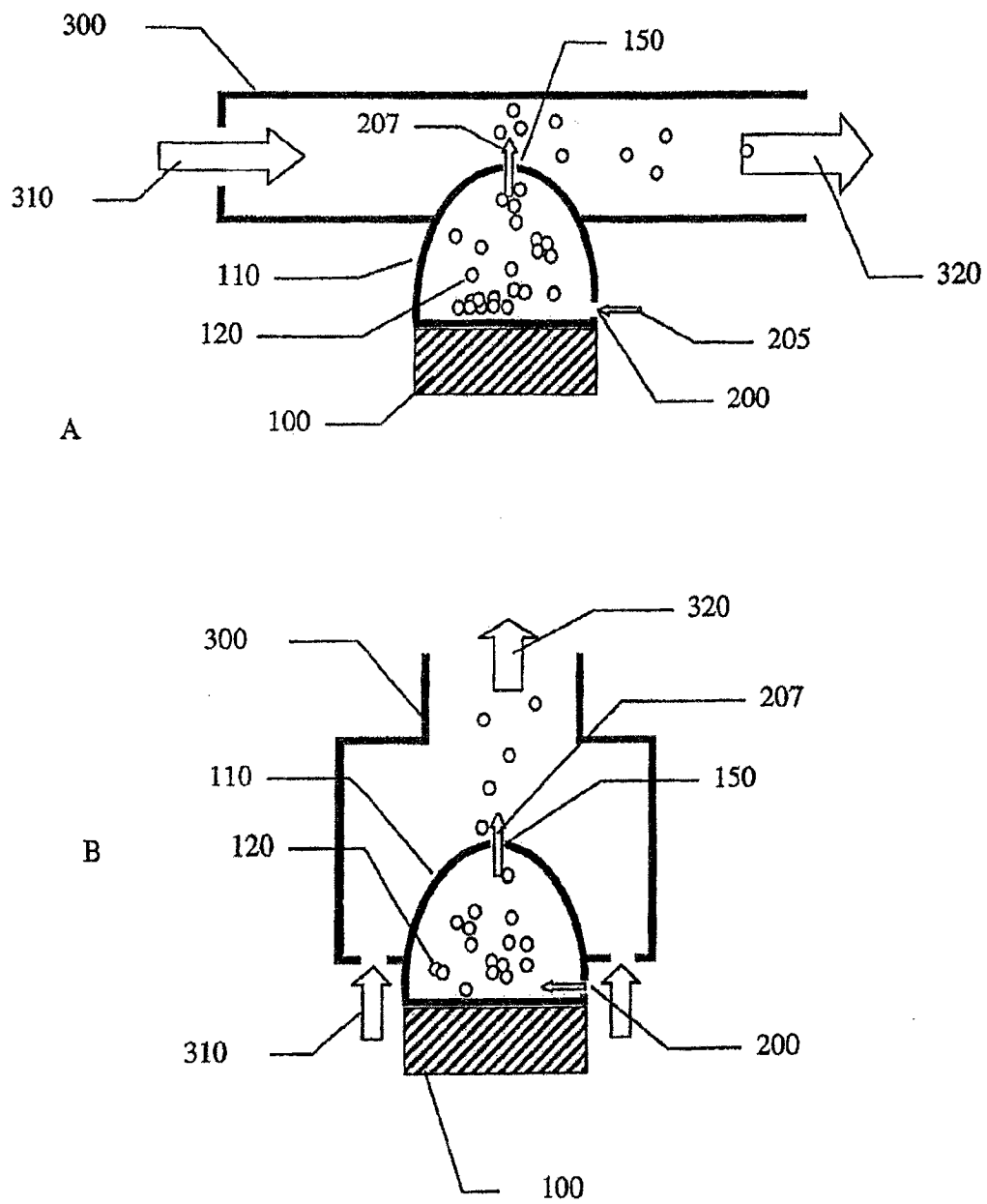


图 7

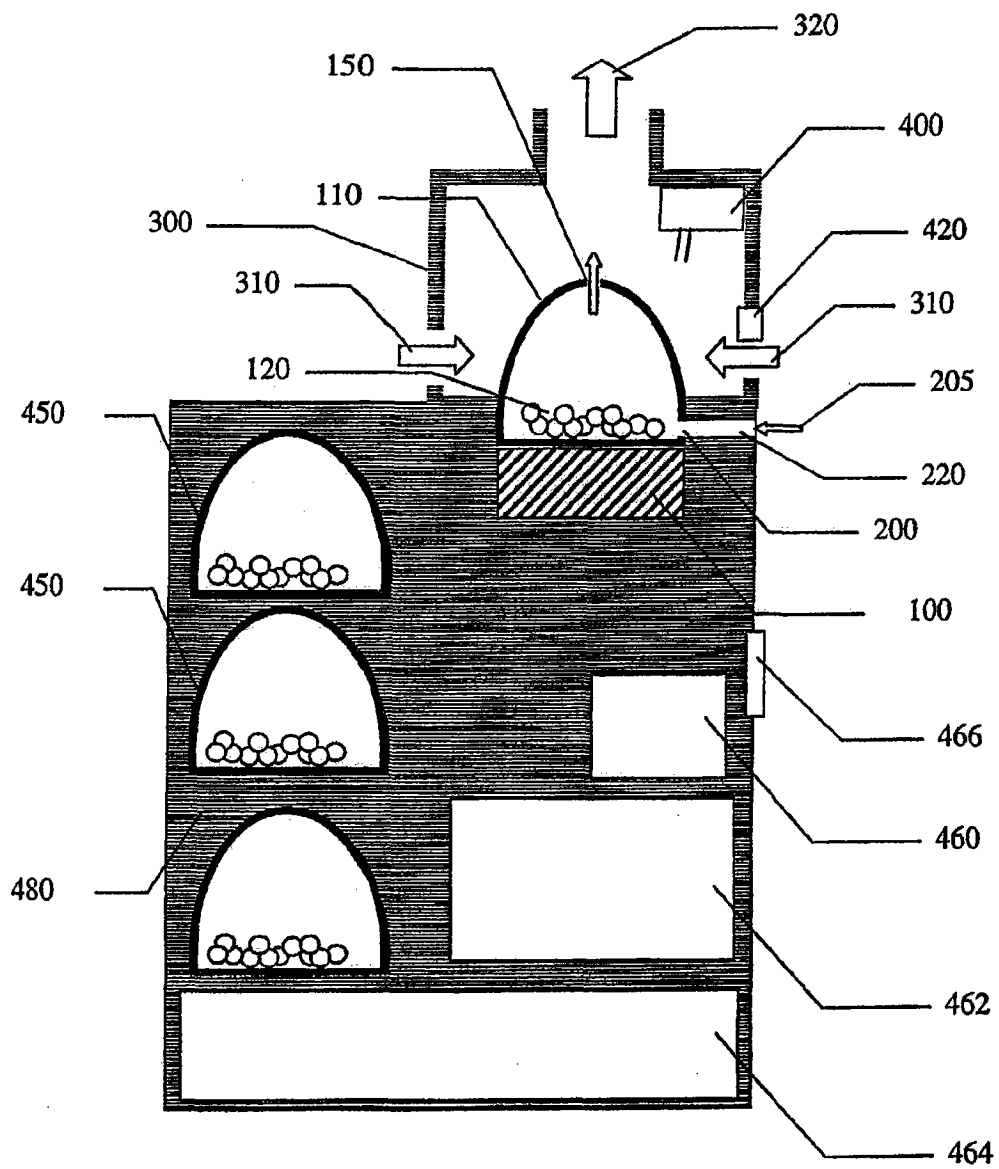


图 8

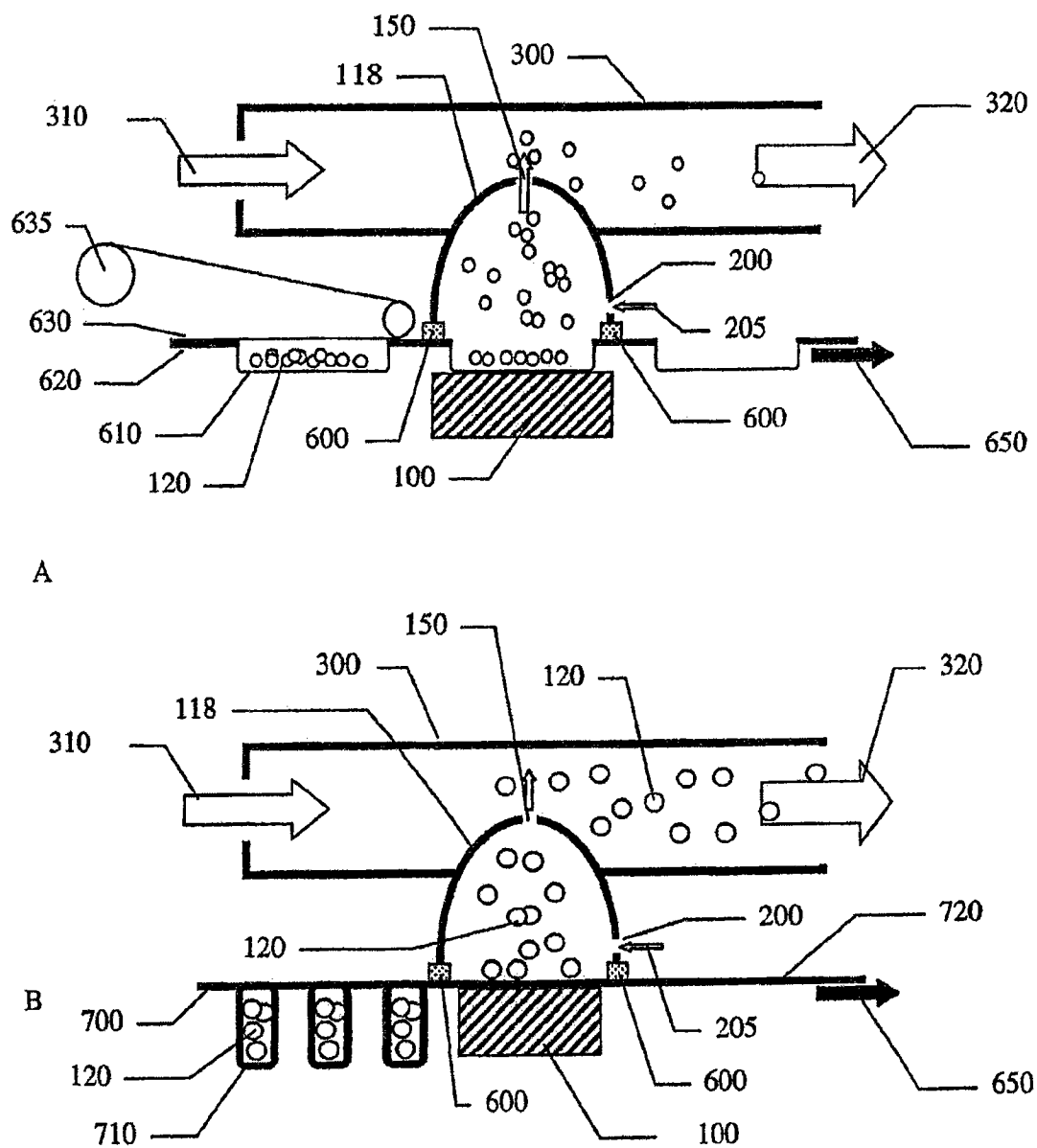


图 9

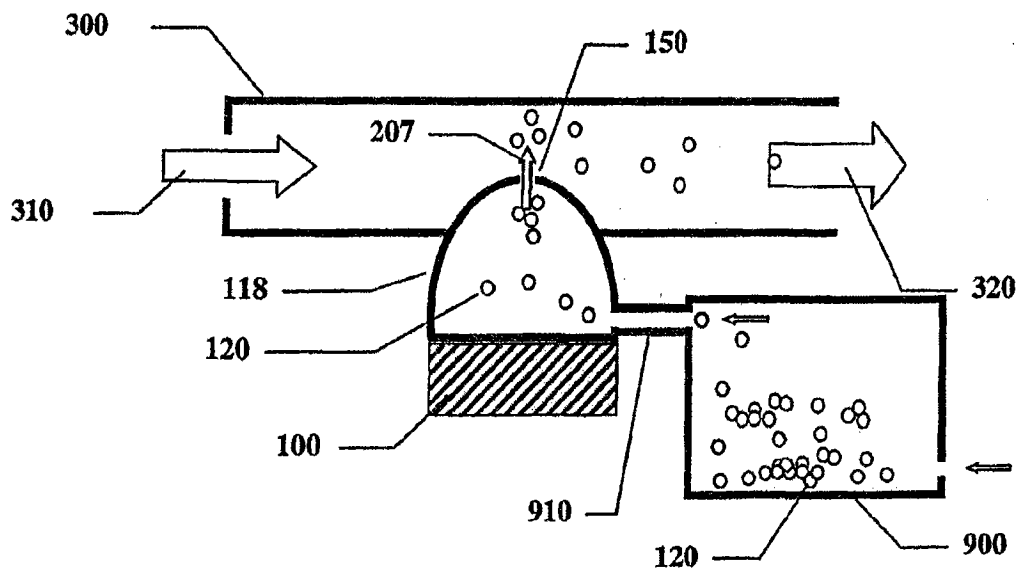


图 10