



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1700934 B

(45) 授权公告日 2011.08.03

(21) 申请号 03824929.4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2003.09.04

A61M 11/00(2006.01)

(30) 优先权数据

60/408,280 2002.09.06 US

60/444,677 2003.02.04 US

(56) 对比文件

US 5934272 A, 1999.08.10, 全文.

US 6431167 B1, 2002.08.13, 全文.

US 6098620 A, 2000.08.08, 全文.

CN 2136669 Y, 1993.06.23, 全文.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2005.05.08

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2003/027473 2003.09.04

审查员 李燕

(87) PCT申请的公布数据

W02004/022128 EN 2004.03.18

(73) 专利权人 菲利普莫里斯美国公司

地址 美国弗吉尼亚州

(72) 发明人 T·T·阮 C·L·欧文

K·A·科克斯 D·D·麦克里

W·A·尼科尔斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 温宏艳 李连涛

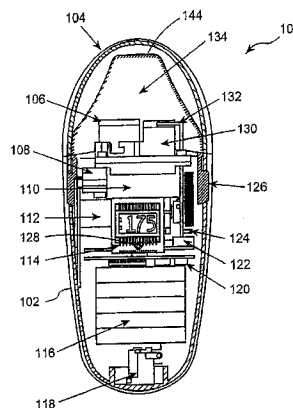
权利要求书 2 页 说明书 17 页 附图 9 页

(54) 发明名称

液体气溶胶制剂和用于制备气溶胶的气溶胶产生装置及方法

(57) 摘要

用于制备气溶胶的液体气溶胶制剂包括至少一种高挥发性载体和一种第二组分。在一些实施方案中,液体气溶胶制剂为不含推进剂的。气溶胶产生装置通过将液体气溶胶制剂通过被加热的流动通道使液体转化为蒸汽,其与空气混合以形成气溶胶,从而制备气溶胶。在一些实施方案中,气溶胶颗粒基本上由第二组分组成。气溶胶发生器可以并入手持式吸入器。使用吸入器可以将气溶胶传输到肺的靶向部分。



1. 一种气溶胶产生装置,包括:一个含有一种高挥发性载体和一种第二组分的液体气溶胶制剂的液体源,一个与液体源进行流体传送的流动通道和一个加热器,该加热器设置成加热在流动通道的被加热部分的液体气溶胶制剂以制备与空气混合而制备气溶胶的蒸汽。

2. 根据权利要求1的气溶胶产生装置,其中,载体为乙醇。

3. 根据权利要求1的气溶胶产生装置,其中,第二组分为一种药剂。

4. 根据权利要求3的气溶胶产生装置,其中,药剂为选自以下组中的至少一种:镇痛剂、咽峡炎制剂、抗过敏剂、抗生素、抗惊厥剂、抗抑郁剂、止呕剂、抗组胺剂、抗帕金森药物、镇咳药、抗焦虑药、支气管扩张药、利尿药、抗胆碱能药、激素和间质性炎抑制剂、用于勃起官能障碍的药物、用于偏头痛的药物、用于治疗酒精中毒的药物、用于治疗成瘾性的药物、肌肉弛缓药、不含类固醇的消炎药和类吗啡物质。

5. 根据权利要求1的气溶胶产生装置,其中,第二组分为沙丁胺醇或布地奈德。

6. 根据权利要求1的气溶胶产生装置,其中,第二组分溶解在载体中。

7. 根据权利要求1的气溶胶产生装置,其中,液体气溶胶制剂为不含推进剂的。

8. 根据权利要求1的气溶胶产生装置,其中,气溶胶包括基本上由第二组分组成的气溶胶颗粒。

9. 根据权利要求1的气溶胶产生装置,其中,气溶胶为一种冷凝的气溶胶。

10. 根据权利要求1的气溶胶产生装置,其中,气溶胶颗粒基本上由干的固体颗粒组成。

11. 根据权利要求1的气溶胶产生装置,还包括:一个电源和一个可操作的控制器,将能量从电源传输到加热器以将加热器维持在一个可有效地挥发流动通道中的液体气溶胶制剂的温度范围。

12. 根据权利要求11的气溶胶产生装置,还包括至少一个设置在液体源和流动通道之间的阀,所述控制器是可操作的以启动阀打开和关闭流动通道以控制液体气溶胶制剂从液体源向流动通道的流动。

13. 根据权利要求11的气溶胶产生装置,还包括:一个接口,气溶胶由此被气溶胶产生装置的使用者吸入;一个压力传感器;一个空气通道,空气由此供应到接口;以及一个阀,其打开和关闭空气通道;其中,当压力传感器检测由于使用者在接口上吸气以使空气被供应到接口而在接口内产生的压降之后,设定所述控制器以在规定的时段内启动阀。

14. 根据权利要求1的气溶胶产生装置,其中,流动通道包括一个具有预定体积的计量室,并且气溶胶产生装置包括一个可操作的排放元件以将与预定体积相当量的液体气溶胶制剂传输到流动通道的被加热部分。

15. 根据权利要求1的气溶胶产生装置,其为手持式吸入器。

16. 根据权利要求1的气溶胶产生装置,进一步包含连接到气溶胶产生装置上的可拆卸的流体传送设备,所述流体传送设备包括所述液体源、所述流动通道和所述加热器。

17. 包括一种高挥发性载体和一种第二组分的液体气溶胶制剂在制备用于治疗疾病的气溶胶中的用途,包括:(a) 从液体源向流动通道供应包括一种高挥发性载体和一种第二组分的液体气溶胶制剂;(b) 在流动通道的被加热部分加热液体气溶胶制剂以制备蒸汽;以及(c) 将蒸汽与空气混合以制备气溶胶。

18. 根据权利要求 17 的用途,其中,载体包括乙醇。
19. 根据权利要求 17 的用途,其中,第二组分为一种药剂。
20. 根据权利要求 19 的用途,其中,药剂为从以下组选出的至少一种:镇痛剂、咽峡炎制剂、抗过敏剂、抗生素、抗惊厥剂、抗抑郁剂、止呕剂、抗组胺剂、抗帕金森药物、精神病抑制剂、镇咳药、抗焦虑药、支气管扩张药、利尿药、抗胆碱能药、激素和间质性炎抑制剂、用于勃起官能障碍的药物、用于偏头痛的药物、用于治疗酒精中毒的药物、用于治疗成瘾性的药物、肌肉弛缓药、不含类固醇的消炎药和类吗啡物质。
21. 根据权利要求 17 的用途,其中,第二组分为沙丁胺醇或布地奈德。
22. 根据权利要求 17 的用途,其中,第二组分溶解在载体中。
23. 根据权利要求 17 的用途,其中,液体气溶胶制剂为不含推进剂的。
24. 根据权利要求 17 的用途,其中,气溶胶包括基本上由第二组分组成的气溶胶颗粒。
25. 根据权利要求 17 的用途,其中,气溶胶为冷凝的气溶胶。
26. 根据权利要求 17 的用途,其中,气溶胶颗粒基本上由干的固体颗粒组成。
27. 根据权利要求 17 的用途,其中,气溶胶的气溶胶颗粒具有小于 2.5 微米的质量中值空气流动力学直径。
28. 根据权利要求 17 的用途,其中,流动通道为毛细管尺寸的流动通道。
29. 根据权利要求 17 的用途,还包括:供应预定体积的液体气溶胶制剂至流动通道的被加热部分;以及加热预定体积的液体气溶胶制剂以制备蒸汽。
30. 根据权利要求 17 的用途,包括连续地制备气溶胶。
31. 根据权利要求 17 的用途,还包括:使用连接到气溶胶产生装置的第一流体传送设备实现 (a)-(c);从气溶胶产生装置除去第一流体传送设备;将第二流体传送设备连接到气溶胶产生装置;以及使用第二流体传送设备重复 (a)-(c)。
32. 根据权利要求 31 的用途,其中,第一流体传送设备供给第一液体气溶胶制剂,并且第二流体传送设备供给不同于第一液体气溶胶制剂的第二液体气溶胶制剂。
33. 根据权利要求 31 的用途,包括用第一流体传送设备制备含有具有第一质量中值空气流动力学直径的气溶胶颗粒的第一气溶胶,以及用第二流体传送设备制备含有具有不同于第一质量中值空气流动力学直径的第二质量中值空气流动力学直径的气溶胶颗粒的第二气溶胶。
34. 根据权利要求 17 的用途,其中,液体气溶胶制剂包括 (i) 20-80% 体积的水和 80-20% 体积的乙醇或 (ii) 80-100% 体积的水和最高达 20% 体积的乙醇。
35. 根据权利要求 17 的用途,其中,高挥发性载体包括乙醇并且液体气溶胶制剂包括至少 1% 重量的布地奈德。
36. 根据权利要求 17 的用途,其中:高挥发性载体包括乙醇;第二组分为沙丁胺醇;并且气溶胶包括具有 0.01-0.1 微米的质量中值空气流动力学直径的气溶胶颗粒。
37. 根据权利要求 21 的用途,其中,载体包括乙醇。
38. 根据权利要求 21 的用途,其中,载体包括 (i) 20-80% 体积的水和 80-20% 体积的乙醇或 (ii) 80-100% 体积的水和最高达 20% 体积的乙醇。
39. 根据权利要求 21 的用途,其中:载体包括乙醇;并且气溶胶包括具有 0.01-0.1 微米的质量中值空气流动力学直径的气溶胶颗粒。

## 液体气溶胶制剂 和用于制备气溶胶的气溶胶产生装置及方法

### 背景技术

[0001] 气溶胶为精细固体或液体颗粒的气态悬浮体,其广泛地被用于各种应用中。例如,  
[0002] 加药的液体可以以气溶胶的形式给药。加药的气溶胶包括可有效地治疗呼吸疾病的材料。在上述应用中,气溶胶可以用气溶胶发生器产生并被吸入病人的肺中。气溶胶也被用在非医学的应用中,包括例如工业应用。

[0003] 气溶胶发生器为已知的,其包括一个用于挥发液体的加热管。例如,一般指定的 U. S. 专利 No. 5, 743, 251, 在此全部被引入作为参考,公开了一种气溶胶发生器,包括一个管道和一个可操作的加热器以将管道加热至足够高的温度使在管道中的液体挥发。它公开了挥发的材料从管道末端膨胀而出并与周围空气混合,从而形成气溶胶。

[0004] 如图 1 所示,在专利' 251 中公开的气溶胶发生器 21 包括一个管道 23,其限定了一个毛细管尺寸的流体通道并具有一个开口端 25。上述管道 23 也包括一个与液体材料源 33 进行流体传送的入口端 31。加热器 27 设置成靠近管道 23。上述加热器 27 连接到电源 29 上。操作时,液体导入管道 23 中。加热器 27 加热管道 23 的一部分至足够高的温度使液体挥发。挥发的材料膨胀而出管道的开口端 25 并与周围空气混合。当希望制备用于药物吸入的气溶胶时,气溶胶发生器 23 优选安装有一个气动传感器 37(如点线所示),其优选组成设置在管道 23 的开口端 25 附近的接口 39 的一部分(如点线所示)。

[0005] 一般指定的 U. S. 专利 6, 234, 167 和 6, 568, 390 以及一般指定的于 2001 年 12 月 6 日申请的 U. S. 专利申请 10/003, 437 中描述了其它含有用于使液体挥发以制备气溶胶的加热管道的气溶胶发生器,每篇都作为参考全部并入本文。

### [0006] 概述

[0007] 提供了用于制备气溶胶的液体气溶胶制剂。液体气溶胶制剂优选包括一种高挥发性液态载体和一种第二组分。此外,提供了用于制备气溶胶的气溶胶产生装置和方法。

[0008] 高挥发性液态载体被加热以制备具有预期颗粒尺寸的气溶胶。根据一种优选的实施方案,高挥发性液态载体可以被加热以形成蒸汽,该蒸汽与冷空气混合时不形成可感知的冷凝气溶胶。那就是说,当与冷空气混合时,高挥发性液体的蒸气基本上保持蒸气形式。然而,当液态载体挥发时,第二组分可以形成或不形成蒸气。因此,气溶胶由第二组分的颗粒形成或者当蒸气与冷空气混合时由第二组分的冷凝蒸气形成。通过挥发液体气溶胶制剂并且随后将该蒸气与冷空气混合,最终的气溶胶包括基本上仅为第二组分颗粒的气溶胶颗粒(也就是说,气溶胶颗粒基本上仅由第二组分组成)。优选的第二组分为药剂,如沙丁胺醇和布地奈德。优选的液体气溶胶制剂包括溶解在高挥发性载体中的药剂以形成溶液。

[0009] 在进一步优选的实施方案中,液体气溶胶制剂为不含推进剂的。此外,液体气溶胶制剂优选为溶液。在上述优选的实施方案中,第二组分为一种溶质,其溶解在液态载体中。高挥发性载体,其可以包括乙醇、水、丙酮、乙酸乙酯、正己烷或其它醇如异丙醇、丁醇,或其混合物,优选沸点为 100°C 或更小。

[0010] 一种用于制备气溶胶的气溶胶产生装置的实施方案包括一个液体源和一个与液

体源进行流体传送的流动通道。液体源含有包括一种高挥发性载体和一种第二组分的液体气溶胶制剂。加热器被设置成加热流动通道中的液体以制备蒸气。蒸气从流动通道的出口端排出并与空气混合以制备气溶胶。

[0011] 一种可仿效的制备气溶胶的方法的实施方案包括将含有一种高挥发性载体和一种第二组分的液体供应到流动通道,并加热流动通道中的液体以制备蒸汽,该蒸汽从流动通道排出。蒸汽与空气混合以制备具有预期颗粒尺寸的气溶胶。一种优选的流动通道为毛细管尺寸的流动通道。

[0012] 附图的简要说明

[0013] 图 1 图示了根据现有技术的一种具有被加热的毛细管通道的气溶胶发生器。

[0014] 图 2 为盖子被移开的气溶胶产生装置的一种实施方案的透视图。

[0015] 图 3 显示了图 2 的安装有盖子的气溶胶产生装置。

[0016] 图 4 图示了气溶胶产生装置的一种实施方案。

[0017] 图 5 图示了气溶胶产生装置的流体传送设备的一种实施方案。

[0018] 图 6 图示了包括两个电极的毛细管通道的一种实施方案。

[0019] 图 7 图示了从乙醇 / 沙丁胺醇溶液制备的沙丁胺醇气溶胶颗粒的尺寸分布。

[0020] 图 8 显示了在肺部和肺的气管支气管区的沉积分数和气溶胶颗粒尺寸的关系曲线。

[0021] 图 9 显示了对于 2.8% 的布地奈德 / 乙醇溶液,能量 (向毛细管尺寸的通道供 10 秒) 和流体流动速率之间的关系。

[0022] 图 10 图示了采用在乙醇溶液中含有 2.8% 和 0.25% 的布地奈德制备的气溶胶中布地奈德气溶胶颗粒的 MMAD (质量中值空气流动力学直径) 和流体流动速率之间的关系。

[0023] 图 11 图示了毛细管尺寸的通道的前端温度和施加的能量之间的关系。

[0024] 图 12 图示了对于 1% 的沙丁胺醇硫酸盐水溶液,当流体流动速率为  $5 \mu\text{L}/\text{秒}$  时,沙丁胺醇硫酸盐的回收率%。

[0025] 图 13 图示了对于含有不同百分比的乙醇和水的沙丁胺醇溶液,沙丁胺醇的回收率%。

[0026] 图 14 图示了对于含有不同体积百分比的乙醇和水的沙丁胺醇溶液,沙丁胺醇气溶胶颗粒的 MMAD 和乙醇体积%之间的关系。

[0027] 图 15 显示了对于采用含有以 20% 体积的乙醇 - 水溶液为载体的液体气溶胶制剂制备的沙丁胺醇气溶胶颗粒的质量分数和直径之间的关系。

[0028] 优选实施方案的详细说明

[0029] 提供了液体气溶胶制剂、用于从液体气溶胶制剂制备气溶胶的气溶胶产生装置和方法。

[0030] 液体气溶胶制剂,其可以制备具有选定的组分和受控的颗粒尺寸的气溶胶,适用于不同的应用。例如,对于通过吸入的药物传输应用,液体气溶胶制剂可以被用于制备具有预期的质量中值空气流动力学直径 (MMAD) 的气溶胶以进行靶向传输。气溶胶的“质量中值空气流动力学直径”或“MMAD”指的是空气动力学直径,对其而言,一半的气溶胶颗粒质量是由空气动力学直径大于 MMAD 的颗粒贡献以及一半是由空气动力学直径小于 MMAD 的颗粒贡献。

[0031] 在优选的实施方案中,液体气溶胶制剂可以被用于制备具有受控的颗粒尺寸的药物制剂的气溶胶,可有效地实现肺部传输、气管支气管传输或者传输到口咽或嘴。典型地,对于肺部传输,希望是比气管支气管传输或口头传输更小尺寸的颗粒。

[0032] 在另一实施方案中,液体气溶胶制剂可以被用于为制药或工业应用制备大量的颗粒。可仿效的工业应用包括制备涂料的干颗粒以及制备包括用于微滚珠轴承、泡沫金属和微电子的固体材料的颗粒(例如,金属、金属氧化物和/或合金)。例如,颗粒可以被用在研磨介质中用于精细抛光并作为肥料或滑润剂的组分。

[0033] 液体气溶胶制剂包括至少一种高挥发性载体和至少一种第二组分。在一种优选的实施方案中,所述载体为一种液态溶剂并且第二组分为溶解在液态载体中的一种溶质。然而,液体气溶胶制剂可以为第二组分在高挥发性载体中的悬浮液、分散剂、凝胶或者乳液。

[0034] 在一种优选的实施方案中,液体气溶胶制剂为不含推进剂的,并且液体气溶胶制剂受热挥发并通过将最终的蒸汽与空气接触而气溶胶化。空气优选周围的空气。

[0035] 如本文所用的,术语“高挥发性载体”代表沸点高于 25°C 以及当它受热挥发并且得到的蒸汽与周围空气混合时基本上保持蒸汽状态的液体。然而,当液体气溶胶制剂被挥发并与周围空气混合时,液体气溶胶制剂的第二组分形成一种气溶胶。在一种优选的实施方案中,通过将至少一种高挥发性载体和第二组分结合,液体气溶胶制剂可以被用于制备含有液态和/或固态气溶胶颗粒的气溶胶,这些颗粒基本上仅为第二组分的颗粒,也就是,基本上不含有高挥发性载体的气溶胶颗粒。

[0036] 高挥发性载体具有较低的沸点。在一种优选的实施方案中,高挥发性载体具有 100°C 或更低的沸点,其中,100°C 为水在大气压下的沸点。一种优选的高挥发性载体为乙醇(乙醇),在 1 个大气压下其沸点大约为 78°C。乙醇可以被用于与其它液体结合,例如,含有 1-10% 体积水的乙醇/水溶液。在其它优选的实施方案中,液体气溶胶制剂可以含有大约 20-80% 体积水和大约 80-20% 体积的乙醇作为载体,或大约 80-100% 体积的水以及最高达大约 20% 体积的乙醇作为载体。在通过吸入给药的药品中,乙醇为联邦药物管理局(FDA) 公认的赋形剂。

[0037] 乙醇和其它适当的高挥发性载体可以被用作液体气溶胶制剂如药物制剂的溶剂,该制剂当被加热到汽化状态并且该蒸汽与空气混合时形成气溶胶。优选地,载体基本上仅以汽化状态存在,也就是说,基本上不形成载体的气溶胶。因此,上述气溶胶中的气溶胶颗粒基本上仅为第二组分的颗粒。在一种优选的实施方案中,当液体气溶胶制剂为一种溶液并且第二组分为一种溶质时,气溶胶颗粒基本上仅为溶质,也就是基本上由溶质组成。通过将液体气溶胶制剂加热到足够高的温度(例如,高于乙醇沸点的温度)乙醇从液态转化为蒸汽。在一种优选的实施方案中,由液体气溶胶制剂制备的气溶胶中乙醇的浓度低于空气中乙醇的饱和极限,乙醇与空气混合使得乙醇蒸气基本上不转化为气溶胶。因此,当乙醇被用于形成通过吸入传输的气溶胶或者当被用于形成大体积的干颗粒时基本上保持汽化状态。

[0038] 如上所述,除乙醇之外具有高挥发性的液体可以被用作液体气溶胶制剂中的一种载体。在一种优选的实施方案中,一种具有高挥发性的液态载体,但不是由 FDA 公认的在通过吸入给药的药物中的赋形剂,可以被用在液体气溶胶制剂中,用于除通过这种吸入传输药物之外的应用。上述其它的高挥发性(也就是,非冷凝的)液体可以包括但不局限于水、

丙酮、乙酸乙酯、正己烷、其它的醇如异丙醇、丁醇及其混合物。液态载体可以包括一种亲水性液体或一种疏水性液体。这些液体可以被用作液体气溶胶制剂中的一种载体以制备含有液态和 / 或固态气溶胶颗粒的气溶胶, 这些颗粒基本上仅为液体气溶胶制剂的第二组分的颗粒。

[0039] 多种物质可以被用作液体气溶胶制剂中的第二组分, 取决于液体气溶胶制剂的预期应用。例如, 第二组分可以为任何适当的药剂, 其可以通过气溶胶传输给病人。可仿效的适当的药剂包括但不局限于下述种类之一: 镇痛剂、咽峡炎制剂、抗过敏剂、抗生素、抗惊厥剂、抗抑郁剂、止呕剂、抗组胺剂、抗帕金森药物、精神病抑制剂、镇咳药、抗焦虑药、支气管扩张药、利尿药、抗胆碱能药、激素和间质性炎抑制剂, 如 U. S. 专利 No. 6, 153, 173 中描述的那些, 在此全部被引入作为参考; 用于勃起官能障碍的药物、用于偏头痛的药物、用于治疗酒精中毒的药物、用于治疗成瘾性的药物、肌肉弛缓药、不含类固醇的消炎药、类吗啡物质以及其它兴奋剂。可以选择液体气溶胶制剂以通过吸入气溶胶而提供预期的药剂剂量。

[0040] 典型地, 其中, 药剂为一种抗生素, 其选自下述化合物之一: cefinetazole、头孢唑啉、头孢氨苄、头孢西丁、乙酰头孢菌素、氨基苯乙酰头孢菌素、先锋霉素 II、头孢菌素如头孢菌素 C、头孢噻吩、头霉素如头霉素 A、头霉素 B 和头霉素 C、cepharin、头孢拉定、氨苄青霉素、阿莫西林、海他西林、卡非西林、卡茛西林、羧苄青霉素、戊青霉素、阿度西林、苄青霉素、氯甲西林、氯洒西林、氨环己西林、脂肽、甲氧苄青霉素、萘夫西林、2-戊烯基青霉素、青霉素如青霉素 N、青霉素 O、青霉素 S、青霉素 V、氯丁青霉素、二氯洒西林、联苯青霉素、庚基青霉素和美坦西林。

[0041] 典型地, 其中, 药剂为一种抗惊厥药, 其选自下述化合物之一: 苯并二氮、加巴喷丁、噻加宾和氨己烯酸。

[0042] 典型地, 其中, 药剂为一种抗抑郁剂, 其选自下述化合物之一: 阿密曲替林、阿莫沙平、苯酰甲苄肼、布替林、氯米帕明、地昔帕明、度硫平、多塞平、丙米嗪、kitanserin、洛非帕明、美地沙明、米安色林、马普替林、米氮平、去甲替林、普罗替林、曲米帕明、维洛沙秦、西酞普兰、可替宁、度洛西汀、氟西汀、氟伏沙明、米那普仑、尼索西汀、帕罗西汀、瑞波西汀、舍曲林、噻奈普汀、acetaphenazine、苯奈达林、溴法罗明、西文氯胺、氯伏胺、异丙烟肼、异卡波肼、吗氯贝胺、苯肼、苯乙肼、司来吉兰、西布曲明、反苯环丙胺、腺苷蛋氨酸、阿屈非尼、安麦角、氨磺必利、安哌齐特、贝那替秦、丁氨苯丙酮、卡罗沙酮、吉哌隆、咪唑克生、美曲吡啶、米那普仑、米那普令、奈法唑酮、诺米芬辛、利坦色林、罗克吡啶、S-腺苷蛋氨酸、托芬那辛、曲唑酮、色氨酸、文拉法辛和扎螺酮。

[0043] 典型地, 其中, 药剂为一种止吐剂, 其选自下述化合物之一: 阿立必利、阿扎司琼、苯喹胺、溴必利、布克力嗪、氯丙嗪、桂利嗪、氯波必利、赛克力嗪、苯海拉明、地芬尼多、多拉司琼甲磺酸酯、氟哌利多、格拉司琼、东莨菪碱、劳拉西洋、甲氧氯普胺、美托哌丙嗪、昂丹司琼、奋乃静、异丙嗪、丙氯拉嗪、东莨菪碱、三乙基培拉嗪、三氟拉嗪、三氟丙嗪、曲美苄胺、托烷司琼、domeridone 和帕洛诺司琼。

[0044] 典型地, 其中, 药剂为一种抗组胺剂, 其选自下述化合物之一: 阿扎他定、溴苯那敏、氯苯那敏、氯马斯汀、赛庚啶、右美托咪定、苯海拉明、多西拉敏、羟嗪、塞替利嗪、非索非那定、氯雷他定 (loratidine) 和异丙嗪。

[0045] 典型地, 其中, 药剂为一种抗帕金森药物, 其选自下述化合物之一: 金刚烷胺、巴

氯芬、比哌立登、苯扎托品、奥芬那君、丙环定、苯海索、左旋多巴、卡比多巴、司来吉兰、盐酸司来吉兰、andropinrole、阿扑吗啡、苄丝肼、溴隐亭、布地品、卡麦角林、二氢麦角隐亭、依利罗地、依斯的明、麦角灵普拉克索、氢溴酸加兰他敏、拉扎贝胺、麦角乙脞、马吲哚、美金刚、莫非吉兰、硫丙麦角林 (pergolike)、普拉克索、丙戊茶碱、雷沙吉兰、瑞马西胺、spheramine、特麦角脞、恩他卡朋和托卡朋。

[0046] 典型地,其中,药剂为一种抗精神病药物,其选自下述化合物之一:醋奋乃静、阿立必利、安哌齐特、苯哌利多、苯喹胺、溴哌利多、布拉克酯、布他哌嗪、丙酰奋乃静、卡匹帕明、氯丙嗪、氯普噻吨、氯卡帕明、氯胺丙压吡、氯哌噻吨、氯螺旋嗪、氯噻平、氟美马嗪、氟哌利多、三氟噻吨、氟奋乃静、氟司必林、氟哌啶醇、美索达嗪、美托奋乃酯、吗茛酮、五氟利多、哌氟嗪、奋乃静、匹莫齐特、匹洋哌隆、哌西他嗪、哌泊噻嗪、丙氯拉嗪、丙嗪、瑞莫必利、舍吡哚、螺哌隆、舒必利、硫利达嗪、替沃噻吨、三氟派啶醇、三氟丙嗪、三氟拉嗪、齐拉西酮、佐替平、珠氯噻醇、氨磺必利、布他拉莫、氯氮平、美哌隆、奥氮平、喹硫平和利培酮。

[0047] 典型地,其中,药剂为一种药物即一种抗焦虑药,其选自下述化合物之一:甲氯噻酮、美托咪定、美托咪酯、阿地唑仑、氯氮卓、氯苯西洋、氟西洋、劳拉西洋、氯普唑仑、咪达唑仑、阿吡坦、阿舍西隆、安非尼酮、阿扎环醇、溴米那、丁螺环酮、N-氨基甲酰基天冬氨酸钙、卡普托胺、卡普脞、卡波氯醛、卡溴脞、氯醛甜菜碱、恩西拉嗪、氟辛克生、伊沙匹隆、来索吡琼、洛沙平、甲噻酮、methprylon、萘氧丙醇安、坦度螺酮、三唑酮、佐匹克隆和唑吡坦。气溶胶颗粒可以由镇静药-催眠药如扎来普隆、佐匹克隆和唑吡坦形成。

[0048] 典型地,其中,药剂为一种用于勃起官能障碍的药物,其选自下述化合物之一:cialis(IC351)、昔多芬、伐地那非、阿扑吗啡、阿扑吗啡维生素 K4、酚妥拉明和育亨宾。用于治疗女性个体中性功能障碍的药剂颗粒包括给药到个体的阴道、外阴区或尿道一种药物制剂,其含有有效量的血管活性物质并选自天然的前列腺素、合成的前列腺素衍生物、内皮-衍生松弛因子、血管活性肠内多肽激动药、平滑肌弛缓药、白细胞三烯抑制剂、钙通道阻滞剂、磷酸二酯酶抑制剂、硝酸盐、 $\alpha$ -受体阻滞剂、麦角胺药物、抗高血压剂、药学上可接受的盐、酯、类似物、衍生物、前体药物和上述任何一种的包合络合物及其组合物。

[0049] 典型地,其中,药剂为一种用于偏头痛的药物,其选自下述化合物之一:ahmotriptan、alperopride、可待因、二氢麦角胺、麦角胺、依来曲普坦、夫罗曲普坦、异美汀、利多卡因、麦角乙脞、甲氧氯普胺、那拉曲坦、羟考酮、丙氧酚、利扎曲普坦、舒马普坦、托芬那酸、佐米曲坦、阿密曲替林、阿替洛尔、可乐定、赛庚啶、地尔硫卓、多塞平、氟西汀、赖诺普利、美西麦角、美托洛尔、纳多洛尔、去甲替林、帕罗西汀、苯噻啶、苯噻啶、萘氧丙醇安、普罗替林、舍曲林、噻吗洛尔和维拉帕米。

[0050] 典型地,其中,药剂为一种用于治疗酒精中毒的药物,其选自下述化合物之一:纳洛酮、纳曲酮和双硫仑。

[0051] 典型地,其中,药剂为一种用于治疗成瘾性的药物,它为丁丙诺啡。

[0052] 典型地,其中,药剂为一种肌肉弛缓药,其选自下述化合物之一:巴氯芬、环苯扎林、奥芬那君、奎宁和替扎尼定。

[0053] 典型地,其中,药剂为一种不含类固醇的消炎药,其选自下述化合物之一:醋氯芬酸、阿明洛芬、氨芬酸、氨丙吡酮、阿米西群、苯洛芬、溴芬酸、丁苯羟酸、卡洛芬、胆碱、水杨酸盐、辛可芬、桂美辛、clopriac、氯美辛、双氯芬酸、依托度酸、吲哚洛芬、马泼尼酮、甲氯灭



酸的结合碱、吡罗昔康、吡洛芬和托芬那酸。

[0054] 典型地,其中,药剂为一种类吗啡物质,其选自下述化合物之一:阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、benzylnorphine、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、卡必芬、cipramadol、氯尼他秦、可待因、右吗拉胺、右丙氧酚、二醋吗啡、二氢可待因、地芬诺酯、地匹哌酮、芬太尼、氢吗啡酮、L- $\alpha$  乙酰基地美庚醇、洛芬太尼、左啡诺、哌替啶、美沙酮、美普他酚、美托酮、吗啡、纳布啡、烯丙吗啡、羟考酮、阿片全碱、哌替啶、喷他佐辛、非那佐辛、瑞芬太尼、舒芬太尼和曲马多。

[0055] 典型地,其中,药剂为另一种止痛剂,其选自下述化合物之一:阿扎丙宗、苄哌吡酮、benzhydramine、咖啡因、氯尼辛、依索庚嗪、氟吡汀、奈福泮、奥芬那君、丙帕他莫和丙氧酚。

[0056] 典型地,其中,药剂为一种兴奋剂,其选自下述化合物之一:苯丙胺、马钱子碱、咖啡因、右旋芬氟拉明、右苯丙胺、麻黄碱、芬氟拉明、马吲哚、methyphenidate、匹莫林、芬特明和西布曲明。

[0057] 如果希望的话,药剂颗粒可以由抗生素的酯、抗惊厥药的酯、抗抑郁剂的酯、抗组胺剂的酯、抗帕金森病药物的酯、用于偏头痛药物的酯、用于治疗酒精中毒药物的酯、肌肉弛缓药的酯、抗焦虑药的酯、不含类固醇的消炎药的酯、其它镇痛剂的酯以及类固醇酯形成。

[0058] 药剂颗粒可以包括生理学上的活性化合物,包括氯氮卓、倍他司汀、可乐定、睾酮、成对的雌激素、雌激素酯、雌二醇、雌二醇酯、乙炔基雌二醇、乙炔基雌二醇酯或莨菪碱。

[0059] 用于治疗焦虑的药剂颗粒可以包括阿普唑仑、艾司唑仑、咪达唑仑和三唑仑。

[0060] 药剂颗粒可以被制备为用于治疗中风、促进血管发生、促进侧支血管形成、促进神经再生、促进伤口愈合、治疗或预防神经系统疾病,即中枢神经系统疾病或周围神经系统疾病,或预防心脏病和外科手术中的心肌损伤。

[0061] 药剂颗粒可以包括含有阿替洛尔、吲哚洛尔、艾司洛尔、萘氧丙醇安或美托洛尔的 $\beta$ -阻滞剂。药剂颗粒可以包括含有脂肽化合物的抗菌剂。

[0062] 药剂颗粒可以包括多糖如糖胺聚糖、肝素、肝素硫酸盐、低分子量肝素、生物技术衍生的肝素、化学修饰的肝素、肝素模仿物(例如,单糖、寡糖或具有至少一种类肝素功能如AT-III结合的多糖),或未分馏的肝素制品。

[0063] 在一种优选的实施方案中,液体气溶胶制剂中的药剂为沙丁胺醇或布地奈德,其被用于治疗哮喘。沙丁胺醇和布地奈德充分溶解在乙醇中或在环境状态下形成溶液。沙丁胺醇或布地奈德的乙醇溶液可以被提供于不同的组分中。例如,1%的沙丁胺醇(或布地奈德)/乙醇溶液可以被用于制备用于通过吸入传输有效治疗量的药剂的气溶胶。溶液中的药剂浓度可以被改变以控制上述气溶胶中的药剂量。例如,液体气溶胶制剂可以包括与高挥发性载体混合的高于大约0.1重量./重量.%的药剂(例如,0.2、0.5、1、2、4、10、20、30重量./重量.%或更高)。根据一种实施方案,药剂的乙醇溶液可以被用于制备药剂的干颗粒。大体积的药剂干颗粒可以包含在多种药物传输制剂中(例如,用于口头给药的胶囊、注射液或外用软膏)。

[0064] 沙丁胺醇或布地奈德的溶液也可以通过使用包括乙醇和水的一种载体形成。此外,溶液可以仅用水作为高挥发性载体形成。

[0065] 液体气溶胶制剂可以包括一种非药剂。例如,在一种优选的实施方案中,液体气溶胶制剂可以包括另一种类型的物质,如研究、商业或工业应用中油漆、香水或燃料中使用的组分。

[0066] 如上提到的,可供选择地,至少一种高挥发性载体和第二组分可以在液体中含有固体颗粒的悬浮液的形式提供,即第二组分的固体颗粒在高挥发性液态载体中。由于采用如上所述的溶液,上述悬浮液可以被加热以形成含有液态和 / 或固态气溶胶颗粒的气溶胶,其中颗粒基本上仅为第二组分的颗粒。

[0067] 在液体气溶胶制剂被用于形成用于其它目的如工业应用的气溶胶的实施方案中,不同的第二组分可以用在液体气溶胶制剂中,取决于气溶胶颗粒的预期组分。如果希望的话,一种以上的第二组分可以被用在液体气溶胶制剂中。

[0068] 在一种优选的实施方案中,液体气溶胶制剂流经毛细管尺寸的流动通道,液体在那里被加热到足够高的温度以挥发液体。蒸汽排出流动通道并与气体特别是周围空气混合,以制备一种气溶胶,其优选基本上为第二组分的气溶胶颗粒,被使用者吸入。因此,制备的气溶胶颗粒的尺寸可以被控制以传输到肺部。

[0069] 与制备高流速弹道流的助推式气溶胶发生器相比,在受热的毛细管通道的开口端出现的低流速射流可以长时间传输药物剂量的气溶胶,例如,长于 1 秒,更优选至少 2 秒,在气溶胶包括用于使用者吸入的加药剂量的实施方案中,其允许在气溶胶形成和吸入之间有更大的协调作用。

[0070] 利用图 1 所示的气溶胶发生器可以使高挥发性液体气溶胶制剂气溶胶化。图 2-4 图示了一种可仿效实施方案的另一种气溶胶产生装置 100,其可以被用于制备用于通过吸入传输的液体气溶胶制剂的气溶胶。气溶胶产生装置 100 包括一个腔体 102,可拆卸的保护帽 104,其可启动主开 / 闭开关(未显示),含有一个液体源 106 和一个加热器单元 130 的流体传送设备 110,一个显示器 114,一个电池组单元 116,一个充电插孔 118,控制电路 120,一个压力传感器 122,一个空气入口 124,一个用于从气溶胶产生装置 100 拆下流体传送设备 110 的释放装置 126,一个手动式主体启动开关 128,一个空气通道 132 和一个可拆卸的接口 134。图 2 显示了帽 104 从气溶胶产生装置 100 移走,而图 3 显示了安装有帽。

[0071] 在一种优选的实施方案中,流体传送设备 110 通过任何适当的附件结构(例如,搭锁、扭转件等)可拆卸的连接到气溶胶产生装置 100 的一部分。例如,导电触点(未显示)可以设置在气溶胶产生装置内使得当流体传送设备 110 连接到气溶胶产生装置上时气溶胶发生装置与加热器单元 130 电连接。在上述实施方案中,流体传送设备 110,其包括气溶胶产生装置的湿润部件,可以在蒸气制备设备中作为一个完整的单元替换。如下所述,流体传送设备 110 可以提供具有受控的颗粒尺寸的气溶胶。可提供具有不同组分和 / 或颗粒尺寸的气溶胶的不同的流体传送设备 110 可以在气溶胶产生装置中相互交换。

[0072] 当液体源 106 中含有的液体已经被消耗完之后,流体传送设备 110 可以被移开并替换。包括含有相同或不同药剂的液体源并制备相同或不同的气溶胶颗粒尺寸的流体传送设备 110 可以随后安装在气溶胶产生装置中。

[0073] 图 5 图示了流体传送设备 110 的一部分,包括一个液体源 106 和一个加热器单元 130。从液体源 106 将液体通过流动通道 150 提供到加热器单元 130。

[0074] 液体源 106 包括用于容纳一定体积液体 153 的贮液器 152。在一种实施方案中,液

体源 106 具有一个液体容量,用于传输选定体积的的选定剂量数。例如,剂量可以为 5L 的剂量并且贮液器 152 的尺寸可以容纳多个剂量。优选地,液体源可以容纳大约 10 个剂量到大约 500 个剂量,例如,50 到 250 个剂量。然而,液体源的剂量容量可以由气溶胶产生装置的预期应用确定。液体源中容纳的液体可以为任何液体气溶胶制剂,其可以在气溶胶产生装置中挥发和气溶胶化以制备如上所述的预期的气溶胶。在一种优选的实施方案中,液体含有一种被制成以气溶胶形式吸入使用者肺部的药剂。

[0075] 液体源 106 包括一个上游流动通道 154,其提供了从贮液器 152 到流动通道 150 的流体传送。气溶胶产生装置 100 优选包括至少一种阀,设置成控制从液体源 106 到加热器单元 130 的液体流动。例如,气溶胶产生装置可以包括单阀(未显示)或多个阀以控制流动通道中的液体流动。在一种优选的实施方案中,气溶胶产生装置包括一个入口阀 156 和一个出口阀 158。入口阀 156 为可操作性的以打开和关闭流动通道 150 的入口,其控制着液体从液体源 106 供应到流动通道 150。出口阀 158 为可操作性的以打开和关闭流动通道 150 的出口端,其控制着液体从流动通道 150 供应到受热的流动通道 160。

[0076] 气溶胶产生装置 100 优选包括一个计量室 162,位于流动通道 150 中入口阀 156 和出口阀 158 之间。计量室 162 的尺寸优选可容纳预定体积的液体,如与气溶胶化药剂的一次剂量相应的液体体积。排放元件 164 可以被用于在液体填充周期打开计量室 162,并且在液体传输周期清空计量室,如下面更加详细地描述的那样。

[0077] 流体传送设备 110 的加热器单元 130 包括被加热的流动通道 160。被加热的流动通道 160 优选是毛细管尺寸的流动通道,在下文中称为“毛细管通道”。毛细管通道 160 组成了气溶胶产生装置 100 中整个流动通道的一部分。毛细管通道 160 包括一个打开的入口端 166 和对面一个打开的出口端 168。在气溶胶产生装置 100 运行期间,液体从流动通道 150 被供应到毛细管通道 160 的入口端 166。

[0078] 毛细管通道 160 可以具有不同的横截面形状(例如,不规则的形状或规则的形状如圆形、椭圆形、三角形、正方形、矩形等)。毛细管通道的不同部分可以具有不同的横截面形状。毛细管通道 160 的尺寸可以由一个横向尺寸或由其横截面面积限定。例如,毛细管通道可以具有 0.01-10mm 的最大横向尺寸,优选 0.05-1mm,并且更优选 0.1-0.5mm。毛细管通道可以具有大约  $8 \times 10^{-5}$ -80mm<sup>2</sup> 的横截面面积,优选大约  $2 \times 10^{-3}$ - $8 \times 10^{-1}$ mm<sup>2</sup>,并且更优选大约  $8 \times 10^{-3}$ - $2 \times 10^{-1}$ mm<sup>2</sup>。

[0079] 作为一种实施例,毛细管通道可以包括一个不锈钢管道,在上面连有电导线,用于经由管道通过 DC 电流。不锈钢管道可以具有任何预期的直径。一个 32 测流速管具有 0.11mm(0.004 英寸)的内径而一个 26 测流速管具有 0.26mm(0.01 英寸)的内径。如果希望液体的流动速率较高,可采用较大尺寸的流动通道以使液体挥发。尽管不锈钢管道可以被用作一种毛细管通道/加热器组合体,但其它装置可以被用作毛细管通道/加热器装置。

[0080] 如在一般指定的于 2002 年 9 月 6 日申请的 U.S. 临时专利申请 60/408,295 描述的,在此全部被引入作为参考,毛细管通道 160 的实施方案可以包括一个出口部分,其控制着从毛细管通道出口端 168 排出的蒸汽的速度,即蒸汽的出口速度,以便控制由气溶胶产生装置 100 制备的气溶胶的颗粒尺寸。

[0081] 形成毛细管通道的材料可以为任何适当的材料,包括金属、塑料、聚合物、陶瓷、玻璃或上述材料的组合。优选地,上述材料为耐热材料,能够经受温度、重复的加热周期和用

于制备多剂量气溶胶的压力。此外,上述形成毛细管通道的材料优选不与气溶胶化的液体反应。

[0082] 毛细管通道可以是聚合物、玻璃、金属和 / 或陶瓷的一体式或多层(叠层的)结构形式(未显示)。适当的用于形成毛细管通道的陶瓷材料包括但不限于氧化铝、氧化锆、二氧化硅、硅酸铝、二氧化钛、氧化钇稳定的氧化锆或其混合物。通过任何适当的技术,例如包括切削、塑型、挤压等,毛细管通道可以以一体式或多层的形式制成。

[0083] 在实施方案中,毛细管通道可以具有 0.5-10cm 的长度,并优选 1-4cm。

[0084] 在气溶胶产生装置 100 运行期间,从液体源 106 供应的流体在毛细管通道中被加热以形成蒸汽。在如图 6 所示的一种优选实施方案中,毛细管 160 包括经由第一电极 138 和第二电极 140 沿着毛细管长度通电流而加热的金属管道。然而,如上所述,毛细管通道可以具有其它可供选择的结构,如一体式或多层结构,其包括一个加热器如电阻加热材料设置成加热毛细管通道中的流体。例如,电阻加热材料可以设置在毛细管通道内部或外部。

[0085] 毛细管通道 160 可以包括一个导电的管道,设有电极 138(即下游电极)和电极 140(即上游电极)。上游电极 140 优选由铜或含铜材料制成,而下游电极 138 优选由较高电阻的材料如不锈钢制成。在该实施方案中,毛细管 160 为一种受控的温度分布结构,如在 copending 和一般指定的于 2001 年 9 月 21 日申请的 U. S. 申请系列号 09/957,026 中公开的,在此全部被引入作为参考。在上述受控的温度分布毛细管中,下游电极 138 具有一个足以使其在气溶胶产生装置运行期间被加热的电阻,从而使毛细管管道出口端(即下游端)处的热损失最小化。

[0086] 形成毛细管通道的管道可以完全由不锈钢或其它任何适当的导电材料制成。可供选择地,管道可以由非导电的或半导电的材料制成,结合由导电材料如铂制成的加热器。沿着管道长度在间隔位置连接的电极在电极之间限定了一个被加热的区域。根据制造管道或加热器的材料的电阻率和其它参数如被加热区域的横截面面积和长度,在两个电极之间施加的电压在毛细管通道的被加热区域产生热量。由于流体流经毛细管通道进入第一和第二电极之间的被加热区域,流体被加热并转化为蒸汽。蒸汽从毛细管通道的被加热区域通过并从出口端排出。在一些优选的实施方案中,由于挥发的流体从出口排出时混入周围空气中,使挥发的流体形成气溶胶如冷凝的气溶胶。在一种优选的实施方案中,气溶胶颗粒尺寸的 MMAD 大约为 0.5-2.5  $\mu\text{m}$ 。

[0087] 毛细管通道中液体的温度可以根据测量的或计算的加热元件的电阻计算。例如,加热元件可以为金属管道的一部分,或者可供选择地为电阻加热材料条或线圈。控制电路可以被用于通过监控加热器的电阻调节毛细管通道的温度。

[0088] 电阻控制可以基于加热器的电阻随温度增加而增加的简单原理。当对加热元件供电时,由于电阻加热使其温度增加并且加热器的实际电阻也增加。当关闭电源时,加热器的温度减小并且其电阻相应地减小。因此,通过监控加热器的一种参数(例如,加热器两端的电压,使用已知电流以计算电阻)并控制电源的应用,控制电路可以将加热器维持在与特定的电阻指标相应的温度。在电阻加热器不用于加热毛细管通道中液体的情况下,一个或多个电阻元件也可以被用于监控被加热液体的温度。

[0089] 电阻指标被选择成与足以引起热量转移到液体使得上述液体挥发并膨胀而出毛细管通道开口端的温度相应。控制电路启动加热器,如通过将脉冲能量施加到加热器一段

时间。在上述持续时间内和 / 或之后,控制电路采用测量设备的输入来测定加热器的实时电阻。加热器的温度可以采用一种设计成与测量的加热器电阻相关的软件程序计算。在该实施方案中,通过测定与加热器串连的分流电阻器(未显示)两端的电压并测定加热器两端的电压降(从而根据测量的电压和流经分流电阻器的电流测定电阻)计算加热器的电阻(从而测定流向加热器的电流)。为获得连续测定,少量电流可以连续地流经分流电阻器和加热器以计算电阻。较高电流的脉冲可以用于将加热器加热至预期的温度。

[0090] 如果希望的话,加热器的电阻可以从流经加热器的电流测定中得出,或者通过其它被用于获取相同信息的技术。控制电路根据加热器的预期电阻指标和由控制电路测定的实际电阻之间的差别决定是否发送额外的持续能量。

[0091] 在发展的模式中,供应到加热器的能量持续时间设定为 1 毫秒。如果加热器的被监控电阻减去一个校正值后小于电阻指标,另一持续能量被供应到加热器。校正值考虑到诸如,例如,当加热器未被启动时的加热损失、测量设备的误差以及控制器和开关设备的循环周期的因素。因为加热器的电阻作为其温度的函数而改变,电阻控制可以被用于实现温度控制。

[0092] 在一种实施方案中,毛细管通道 160 可以用两个或多个 32 测流速管、304 不锈钢管制成。在该实施方案中,下游电极可以为 3.5mm 长的 29 测流速管,而上游电极可以具有任何使电极的电阻最小化的形状,如镀金(Au)的铜(Cu)钉。

[0093] 控制电路 120 可以通过监控被用于加热毛细管通道 160 的加热器的电阻来控制毛细管通道 160 的温度。在一种实施方案中,控制电路 120 测定电压和电流以计算沿毛细管通道 160 长度的电阻。如果控制电路确定计算的电阻低于目标值,控制电路打开电源(例如,连续电源或脉冲电源)一段选定的时间。同样,如果控制电路确定电阻高于目标值,控制电路关闭电源一段选定的时间。控制电路继续重复上述过程直到达到用于毛细管通道 160 的指标电阻。

[0094] 在该实施方案中,控制电路 120 可以包括任何能够通过电极 138 和 140 控制毛细管通道 160 的电阻的处理器,如用汇编语言编程的微芯片 PIC16F877,可从位于 Arizona, Chandler 的微芯片技术有限公司购买。

[0095] 设备可以被编程以实现多种控制计划。例如,电阻控制计划可以被用于使加热器装置过热和受热最小化。特别是,程序可以被用于将电发送到加热器直到达到指标电阻值。在电源控制计划中,一定量的电量被供应到加热器装置并且电源被监控和调节以维持加热器装置在预期温度。在电压控制计划中,一定的电压(例如,4 伏)可以连续地供应到加热器装置并且程序(例如,算法)被用于监控和将电压维持在目标值。

[0096] 如上提到的,气溶胶产生装置可以包括一个压力传感器。如图 4 和 5 所示,压力传感器 122 通过空气通道 132 与接口 134 进行流体传送。空气通道 132 包括空气入口 124,通过使用者在接口 134 上吸气,腔体内的周围空气穿过该入口而进入空气通道 132。在一种优选的实施方案中,气溶胶产生装置 100 通过使用者在接口 134 的出口 144 上吸气而被启动。这种吸气在空气通道 132 中引起压差,其由压力传感器 122 进行检测。压力传感器 122 可以非常敏感。例如,压力传感器可以在空气流经空气通道 132 时于选定的阈值被触发,例如,低到大约 3 升 / 分。该数值相当于小于一般人的吸气流速的 1/10 左右。因此,使用者可以在不浪费可感知的肺体积的情况下触发压力传感器。

[0097] 可供选择地,流体传送设备 110 可以由使用者用手压下开关 128 而被启动,或者流体传送设备 110 可以被编程以提供液体气溶胶制剂的连续流动从而制备气溶胶颗粒的连续流。

[0098] 压力传感器 122 或开关 128 启动流体传送设备 110 以使液体 153(例如,包括一种高挥发性载体和一种药物的液体气溶胶制剂)从液体源 106 流到加热器单元 130 的毛细管通道 160。流体在毛细管通道 160 中由加热器加热至足够高的温度以挥发液体。周围空气经空气通道 132 传输至毛细管通道出口端附近的冷凝区 146,蒸汽在那里与周围空气混合以制备气溶胶如冷凝的气溶胶或非冷凝的气溶胶。

[0099] 在可供选择的实施方案中,压缩空气源可以和气溶胶产生装置用于提供与气溶胶混合的稀释空气。例如,压缩空气源可以为设置在气溶胶产生装置内的压缩空气源(未显示),风扇/鼓风机使空气流入接口,或其它任何适当的设备。

[0100] 在气溶胶产生装置 100 中,控制电路 120 可以实现多种选定的功能。例如,在气溶胶产生装置 100 运行期间,控制电路 120 可以控制毛细管通道 160 的温度分布。控制电路 120 也可以控制显示器 114 的输出。显示器优选液晶显示器(LCD)。显示器可以描述与气溶胶产生装置 100 的状况或运行有关的选定信息。在气溶胶产生装置 100 运行期间,控制电路也可以控制入口阀 156、排放元件 164 和出口阀 158 的运行;监控由吸气引起的初始压降并由压力传感器 122 进行检测;以及监控为气溶胶产生装置的部件提供电源的电池组单元 116 的状况。

[0101] 在图 4 所示的实施方案中,电池组单元 116 可以包括,例如,一个或多个充电电池。电池组单元优选通过充电插孔 118 充电。电池组单元为气溶胶产生装置的组件(例如,控制电路 120、压力传感器 122 等)和主开/关开关提供电源。

[0102] 在气溶胶产生装置 100 运行期间,主开/关开关控制电源接通和电源切断。主开/关开关也启动显示器 114。在一种实施方案中,显示器提供的信息例如包括液体源 106 内残留的剂量数量、加热器单元 130 的状况以及检测的电池组单元 116 的低压状况。控制电路 120 也可以包括通过处理器实现的功能,如用于显示残留的剂量数量、病人配合信息、同步时间和/或儿童安全锁定。

[0103] 在气溶胶产生装置 100 运行期间,使用者移开帽 104 以启动气溶胶产生装置的组件并露出接口 134。使用者启动开关 128,或在接口上吸气,其在接口内部产生压降。上述压降由压力传感器 122 检测,其随后发送一个信号至控制电路 120 包含的控制器,其使流体传送设备 110 运行。

[0104] 通过排放元件 164 的启动填充和清空计量室 162。入口阀 156 关闭且出口阀 158 打开时关闭排放元件 164 清空了计量室 162 内的液体,其迫使出现在计量室下游的流动通道 150 中的液体进入毛细管通道 160。计量室 162 确保了预期体积的液体以气溶胶形式由气溶胶产生装置 100 传输到使用者。计量室可以具有选定的剂量体积,例如 5 $\mu$ L。然而,计量室可以具有任何预期的体积,其取决于气溶胶产生装置 100 的应用。当预期体积的药剂传输到毛细管通道 160 后,出口阀 158 被关闭,并且从液体源 106 向流动通道 150 重新填充液体。

[0105] 在气溶胶产生装置 100 填充周期中,计量室 162 被填充有来自液体源 106 的液体。当排放元件 164 被打开时,出口阀 158 被关闭并且入口阀 156 被打开以使液体填充计量室

162。

[0106] 在向毛细管通道 160 传输液体期间,入口阀 156 被关闭。当入口阀 156 关闭时,出口阀 158 被打开,同时排放元件 164 被关闭以清空计量室 162 并迫使液体从流动通道 150 进入被加热的毛细管通道 160。

[0107] 液体流经被加热的毛细管通道 160 并作为蒸汽排出。在毛细管通道 160 的出口,由空气通道 132 提供的周围空气在冷凝区域 146 与蒸汽混合以形成冷凝或非冷凝的气溶胶。例如,液体气溶胶制剂的第二组分可以挥发并冷凝以形成冷凝的气溶胶。

[0108] 优选地,气溶胶颗粒的 MMAD 在大约  $0.5\ \mu\text{m}$  和大约  $2.5\ \mu\text{m}$  之间。然而,在其它一些优选的实施方案中,气溶胶颗粒可以具有更小的颗粒尺寸,如 MMAD 大约小于  $0.5\ \mu\text{m}$ ,例如,大约小于  $0.1\ \mu\text{m}$ 。如上所述,气溶胶产生装置可以提供具有受控的颗粒尺寸的气溶胶,包括用于将药物靶向传输到肺部的尺寸的气溶胶。上述气溶胶提供了许多用于将药物传输到肺的深部的优势。例如,口和咽喉的沉积最小,同时肺的深部的沉积最大,特别是当与呼吸相结合时。

[0109] 气溶胶产生装置优选制备气溶胶,其中,95%的气溶胶颗粒(气溶胶液滴)的尺寸在大约  $0.5\ \mu\text{m}$  到大约  $2.5\ \mu\text{m}$  之间。然而,气溶胶可以含有大约小于  $0.5\ \mu\text{m}$  的气溶胶颗粒,例如大约小于  $0.1\ \mu\text{m}$ 。当载体为乙醇时,优选的气溶胶颗粒尺寸大约小于  $0.5\ \mu\text{m}$ 。气溶胶产生装置优选包含一个处理器芯片,用于控制制备过程。处理器具有适当的传感器,在吸气期间的任何预期时间也触发气溶胶的制备。

[0110] 用于传输气溶胶化药剂的优选的气溶胶产生装置的运行过程如下。首先,含有至少一种高挥发性液态载体和药剂的液体气溶胶制剂被传输至被加热的毛细管通道。液体在毛细管通道中挥发并作为蒸汽射流从毛细管通道的开口端排出。蒸汽射流夹入并混入到周围空气中以及形成高度浓缩的精细气溶胶。如上所述,应用热量使液体挥发优选通过将电流通过加热器的电阻加热而实现。调节施加的能量以使流体最大程度地转化为蒸汽。

[0111] 气溶胶产生装置可以形成具有一定流体流动速率范围的气溶胶,其取决于毛细管通道的尺寸和可用于使液体挥发的能量。

[0112] 如将被重视的,气溶胶产生装置能够控制药物制剂的挥发以及形成气溶胶。气溶胶产生装置可以提供将气溶胶即时传输到病人,从而不浪费病人受健康限制的肺容量。气溶胶产生装置也可以提供将受控量的药物制剂一致地传输到病人。此外,在优选的实施方案中,由包括毛细管通道的气溶胶产生装置制备的气溶胶仅稍微受到相对湿度和温度的影响。

[0113] 在一种优选的实施方案中,发射剂量(即气溶胶化的剂量)可以为被用于制备气溶胶的液体的计量剂量的至少大约 75%,优选大约 75% -95%;发射剂量的可呼吸部分可以至少为发射剂量的 75%,优选大约为 75% -95%;并且发射剂量的变化可以大约小于 5%。

[0114] 设备可以传输气溶胶颗粒的连续流。例如,设备可以制备大量的颗粒,用作药剂、或作为油漆、香水等的组分。如在一般指定的于 2001 年 7 月 31 日申请的 U.S. 临时专利申请 60/308,608 中公开的,设备可以例如根据要求间歇地或连续地运行。例如,通过以  $5\ \mu\text{L}/\text{s}$  的速度流过 1% 的布地奈德乙醇溶液可以获得 140 毫克/小时量级的气溶胶制备率。典型地,大量的布地奈德颗粒具有  $0.04\ \mu\text{m}$  的 MMAD 和 1.8 的几何标准偏差。气溶胶颗粒可以

为液态或固态,取决于溶质(即第二组分)的平衡相。

[0115] 实施例

[0116] 实施例 1:

[0117] 进行试验以证明从包括一种高挥发性载体和一种溶质的液体气溶胶制剂制备气溶胶。1%的沙丁胺醇乙醇溶液,一种高挥发性载体,在气溶胶产生装置中受热的毛细管尺寸的通道中被加热和挥发。最终的蒸汽与空气混合以形成气溶胶。用阶式撞击取样器(MOUDI 型号,购自 MSP 公司,Minneapolis, Minnesota)分析气溶胶中气溶胶颗粒的尺寸分布。

[0118] 通过直观检查阶式撞击取样器的平板,气溶胶颗粒被确定主要为干的固态沙丁胺醇颗粒。测量的气溶胶颗粒的尺寸分布如图 7 所示。气溶胶颗粒的平均 MMAD 为 0.66 微米。气溶胶颗粒的几何标准偏差( $\sigma_g$ )为 5.6,其显示出气溶胶颗粒具有相对较宽的尺寸分布。

[0119] 实施例 2:

[0120] 进行试验以证明气溶胶产生装置能够使用包括高挥发性载体和一种除沙丁胺醇之外的药剂的液体气溶胶制剂制备气溶胶。特别是,使用的液体气溶胶制剂含有载体乙醇和药剂布地奈德。测定了一定的布地奈德浓度范围以及液体气溶胶制剂的流动速率内的气溶胶颗粒的回收率和尺寸分布。布地奈德的乙醇溶液在气溶胶产生装置中受热的毛细管尺寸的通道内被加热和挥发。最终的蒸汽与空气混合以形成气溶胶。用八级阶式撞击取样器(MOUDI 型号,购自 MSP 公司,Minneapolis, Minnesota)分析气溶胶中气溶胶颗粒的尺寸分布。

[0121] 采用 0.5%重量/重量的布地奈德乙醇溶液进行测试。气溶胶产生装置包括一个 32 测流速管,17mm 长的毛细管尺寸的通道。气溶胶制备时间为 10 秒。注射泵中一个 500  $\mu$ L 的 Hamilton 注射器被用作流体源以供应液体气溶胶制剂至毛细管尺寸的通道。

[0122] 用阶式撞击取样器测定的气溶胶颗粒尺寸分布显示出气溶胶颗粒的 MMAD 非常小。对阶式撞击取样器平板的直接检查显示出沉积的气溶胶颗粒为干的布地奈德粉末。这种使用乙醇和布地奈德制备气溶胶的结果与实施例 1 中使用乙醇和沙丁胺醇制备干气溶胶产品是一致的。

[0123] 表 1 显示了由入口和阶式撞击取样器的八个平板切割的气溶胶颗粒直径以及对于每个阶段、重复操作 1-3 次时相关的布地奈德回收率。数据显示出在每次操作中大部分布地奈德沉积在过滤器上,表明大部分回收的布地奈德具有小于第 8 阶段切割直径的直径(即小于 0.18  $\mu$ m)。数据被拟合为假定的对数正态形状并且结果显示在表 2 中。对于三次操作,气溶胶的平均 MMAD 为 0.06  $\mu$ m $\pm$ 0.006  $\mu$ m 并且 GSD 为 3.09 $\pm$ 0.49。

[0124] 表 1



阶段	由阶段切割的气溶胶颗粒直径 ( $\mu\text{m}$ )	回收率 (%)		
		第一次	第二次	第三次
肘部		5.1	6.2	8.8
入口	18	0	0	0.9
1	10	0	0	0
2	5.6	0	0	0
3	3.2	1.1	1.2	1.1
4	1.8	2.3	2.6	2.3
5	1.0	3.2	3.2	3.7
6	0.56	5.0	6.0	7.5
7	0.32	3.0	4.0	5.1
8	0.18	3.5	4.1	4.4
过滤器	0	44.8	38.8	36.2

[0125] 表 2

	第一次	第二次	第三次
MMAD ( $\mu\text{m}$ )	0.05	0.06	0.06
GSD	2.6	3.1	3.6

[0126] 布地奈德气溶胶颗粒的回收率数据 (表 1 和 2) 显示出有相当大比例的布地奈德沉积在设备的肘部。相信上述结果可能是由于形成了未汽化溶液的大液滴, 其聚集在肘部。

[0127] 测试期间未观察到气溶胶产生装置的毛细管尺寸的通道堵塞。此外, 测试期间未观察到布地奈德产品分解, 最可能是由于所使用的气溶胶制备温度。

[0128] 实施例 3:

[0129] 使用 1% 重量 / 重量的布地奈德乙醇溶液作为液体气溶胶制剂进行进一步试验。在上述试验中使用的气溶胶产生装置包括一个 28 测流速管毛细管尺寸长 25mm 的通道。对用溶液制备的气溶胶进行单次气溶胶颗粒尺寸测定。气溶胶颗粒的平均 MMAD 大约为 0.06  $\mu\text{m}$ , GSD 大约为 2.7。

[0130] 采用气溶胶产生装置使用乙醇 / 布地奈德溶液制备的非常小的气溶胶颗粒非常有效地通过扩散将药剂传输到肺的深部。图 8 显示出在肺部和气管支气管区的肺沉积分数和颗粒尺寸的关系。如所显示的, 在描述的直到 5 微米的颗粒尺寸范围内, 在肺部区的颗粒分数比气管支气管区大。图 8 显示出对于可使用一种高挥发性载体如以乙醇为载体制备的非常小的颗粒, 肺部沉积很高。

[0131] 实施例 4:

[0132] 进行试验以测定液体气溶胶制剂中布地奈德的浓度和液体气溶胶制剂进入被加

热的毛细管尺寸的通道的流体流动速率对制备的气溶胶颗粒尺寸的影响。在不同的流动速率下,使用 0.25%和 2.8%重量 / 重量的布地奈德的乙醇溶液进行试验。

[0133] 图 9 显示出为制备气溶胶而施加到毛细管尺寸的通道的能量 (10 秒) 和 2.8%的布地奈德溶液的流体流动速率之间的关系。气溶胶产生装置运行期间进行自动地电阻控制。气溶胶产生装置的控制电路自动调节传输到加热器的能量以补偿流动速率的变化。图 9 显示出传输到加热器的能量和流动速率之间的线性关系。图 9 也显示出当流体流动速率为零时,将加热器维持在指标电阻 (由于能量损失) 所需的能量大约为 1.3 瓦。

[0134] 实施例 5 :

[0135] 使用十阶段 MOUDI 撞击取样器进行三次测试 (即额外的最后两级加到八级设备上) 以提供低到  $0.05 \mu\text{m}$  气溶胶颗粒切割。表 3 给出了 2.8%重量 / 重量的布地奈德乙醇溶液在流体流动速率为  $5 \mu\text{L}/\text{秒}$  时的测试结果。数据被拟合为假定的对数正态曲线。大多数被收集的气溶胶颗粒物质在最后的过滤器上,即使增加了额外两阶段。对于三次测试,气溶胶颗粒的平均 MMAD 值非常小,即接近  $0.01 \mu\text{m}$ 。

[0136] 表 3

	第一次试验	第二次试验	第三次试验
MMAD ( $\mu\text{m}$ )	0.02	0.01	0.01
GSD	6.2	5.6	5.8

[0137] 实施例 6 :

[0138] 进行测试以评估使用乙醇 / 布地奈德溶液制备的气溶胶颗粒的 MMAD 对溶液的流体流动速率的依赖性。使用了两种不同的溶液浓度即 0.25 和 2.8%重量 / 重量的布地奈德乙醇溶液。在流体流动速率为  $5\text{--}12 \mu\text{L}/\text{秒}$  时,制备出  $\mu$  小于  $0.1 \mu\text{m}$  到大约  $1.5 \mu\text{m}$  范围内的气溶胶颗粒尺寸。如图 10 所示,2.8%的布地奈德溶液的结果反映出 MMAD 对流动速率有很强依赖性,而使用 0.25%的布地奈德溶液制备的气溶胶颗粒尺寸显示出对流动速率有相当小的依赖性。上述测试结果证明使用含有高挥发性载体如乙醇的液体气溶胶制剂制备的气溶胶的颗粒尺寸可以通过改变药剂浓度和 / 或流体流动速率而被控制。也就是说,在特定的流体流动速率下,可以改变药剂浓度以控制气溶胶颗粒的尺寸,并且在特定的药剂浓度下,可以改变流动速率以控制气溶胶颗粒的尺寸。

[0139] 实施例 7 :

[0140] 评估了气溶胶产生装置的毛细管尺寸的通道的前端 (出口) 温度和施加到毛细管尺寸的通道的能量之间的关系。图 11 显示出流动速率为  $5 \mu\text{L}/\text{秒}$  时平均前端温度为施加的能量的函数。乙醇的沸点大约为  $78^\circ\text{C}$ 。毛细管尺寸的通道的最佳调节节点相对于能量大约为 5.5 瓦,与大约  $100^\circ\text{C}$  的前端温度相应。因此,前端温度优选高于载体的沸点。

[0141] 上述测试结果证明气溶胶产生装置可以被用于制备布地奈德气溶胶,回收率大于 100%,无显著降解,以及使用一种包括乙醇的载体制备足够小的用于吸入的颗粒尺寸。此外,测试结果证明了气溶胶颗粒尺寸可以通过改变药剂浓度和 / 或液体气溶胶制剂的流体流动速率而被控制。

[0142] 实施例 8 :

[0143] 进行试验以证明气溶胶产生装置也能够使用水作为高挥发性载体制备气溶胶。图 12 显示出对于 1% 重量的沙丁胺醇硫酸盐水溶液, 在溶液流动速率为  $5 \mu\text{L}/\text{秒}$  时, 利用 26 测流速管毛细管尺寸的长 21mm 的通道时沙丁胺醇硫酸盐的百分比回收率。上述结果显示大约 40% 的沙丁胺醇硫酸盐被回收在过滤器上并且大约 40% 沉积在肘部。

[0144] 实施例 9:

[0145] 也进行测试以测定当乙醇加入到实施例 8 使用的沙丁胺醇 / 水溶液中时对沙丁胺醇颗粒尺寸分布和 MMAD 的影响。那就是说, 两种高挥发性载体, 水和乙醇, 被用作载体。图 13 显示出当载体中有从 0% 体积的乙醇 (即 100% 体积的水) 到 50% 体积的乙醇 (即 50% 体积的水) 的不同体积百分比的乙醇时沙丁胺醇 / 乙醇 / 水系统中沙丁胺醇的回收率。增加载体中乙醇的体积百分比 (降低水的体积百分比) 增加了沙丁胺醇的回收率。

[0146] 也测定了对于大于 50% 体积的乙醇附加物, 改变载体中乙醇的百分比对沙丁胺醇的 MMAD 的影响。图 14 显示出增加载体中乙醇的百分比减小了气溶胶中沙丁胺醇的 MMAD。

[0147] 图 15 显示出对于 20% 体积的乙醇水溶液作为载体, 气溶胶颗粒的质量分数相对于气溶胶颗粒直径的关系。如所显示的, 沙丁胺醇的颗粒尺寸分布相当窄。沙丁胺醇气溶胶颗粒的平均 MMAD 大约为 3 微米, 其为在人肺部沉积的预期尺寸。沙丁胺醇的回收率大约为 47%。

[0148] 从直观上分析使用如上所述的一种在水中含有不同百分比的乙醇的载体制备的沙丁胺醇气溶胶颗粒并确定为干的气溶胶。

[0149] 实施例的测试结果证明了从含有一种选定的形成气溶胶的组分和一种或多种高挥发性载体的液体气溶胶制剂可以制备含有微米和亚微米直径颗粒的气溶胶。可以使用多种形成气溶胶的组分如沙丁胺醇和布地奈德以及一种或多种高挥发性载体制备气溶胶。在一种优选的实施方案中, 从液体气溶胶制剂制备的气溶胶为干气溶胶, 其含有基本上为组分干颗粒的气溶胶颗粒 (也就是, 气溶胶颗粒基本上不含有从高挥发性载体转化为气溶胶时形成的液体)。

[0150] 而且, 测试结果证明可以从含有一种选定的形成气溶胶的组分和一种载体, 其含有至少一种高挥发性载体, 如乙醇或乙醇和水的液体气溶胶制剂制备含有微米和亚微米直径的气溶胶颗粒的气溶胶。可供选择地, 高挥发性载体可以单独为水。使用含水载体制备的气溶胶优选为干的气溶胶, 其含有基本上由形成气溶胶的组分的干颗粒组成的气溶胶颗粒。

[0151] 使用至少一种高挥发性载体和至少一种其它组分制备干气溶胶可以提供传输气溶胶颗粒的干粉末的能力, 无需额外的步骤, 如加热颗粒以保持粉末干燥、减小了颗粒团聚和 / 或提供粉末夹入流体流中。

[0152] 使用高挥发性载体的液体气溶胶制剂制备的气溶胶可以被用在多种应用中, 例如包括控制用于通过吸入靶向传输至肺部的药剂精细颗粒的制备、制备细分的药物、为工业应用控制精细颗粒制备 (连续或非连续的) 以及为涂覆物体而制备精细颗粒的射流。

[0153] 上述可仿效的方式并非用于进行限制。对本领域普通技术人员而言, 在不偏离附属的权利要求书中提到的精神和主题的条件下对其进行改变是显而易见的。例如, 尽管被加热的毛细管管道被描述为毛细管通道的优选结构, 毛细管通道可以包括薄板中具有沿通道设置一个加热器的一个或多个通道、多个毛细管道装置、一个内部具有加热器的通道、含

---

有一个用于流体流动等的环形通道的同轴装置或其它。

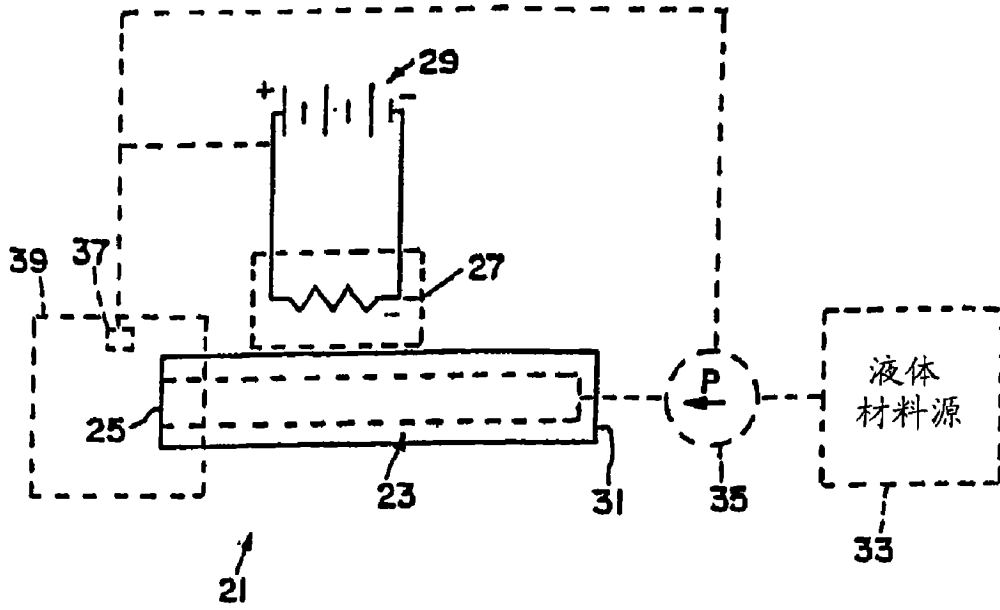


图 1

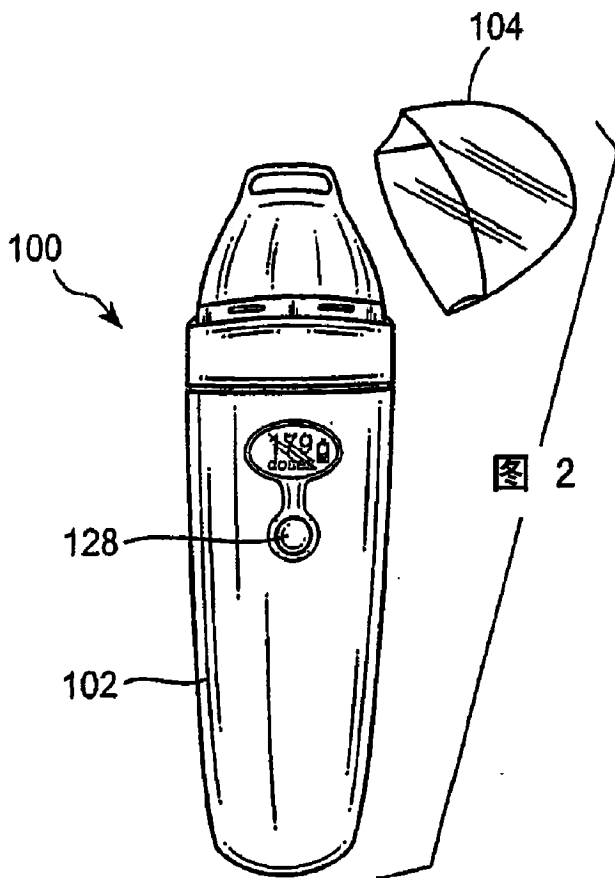


图 2

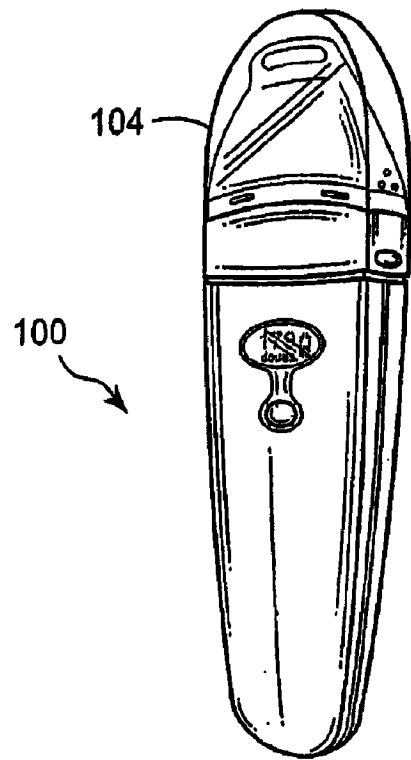


图 3

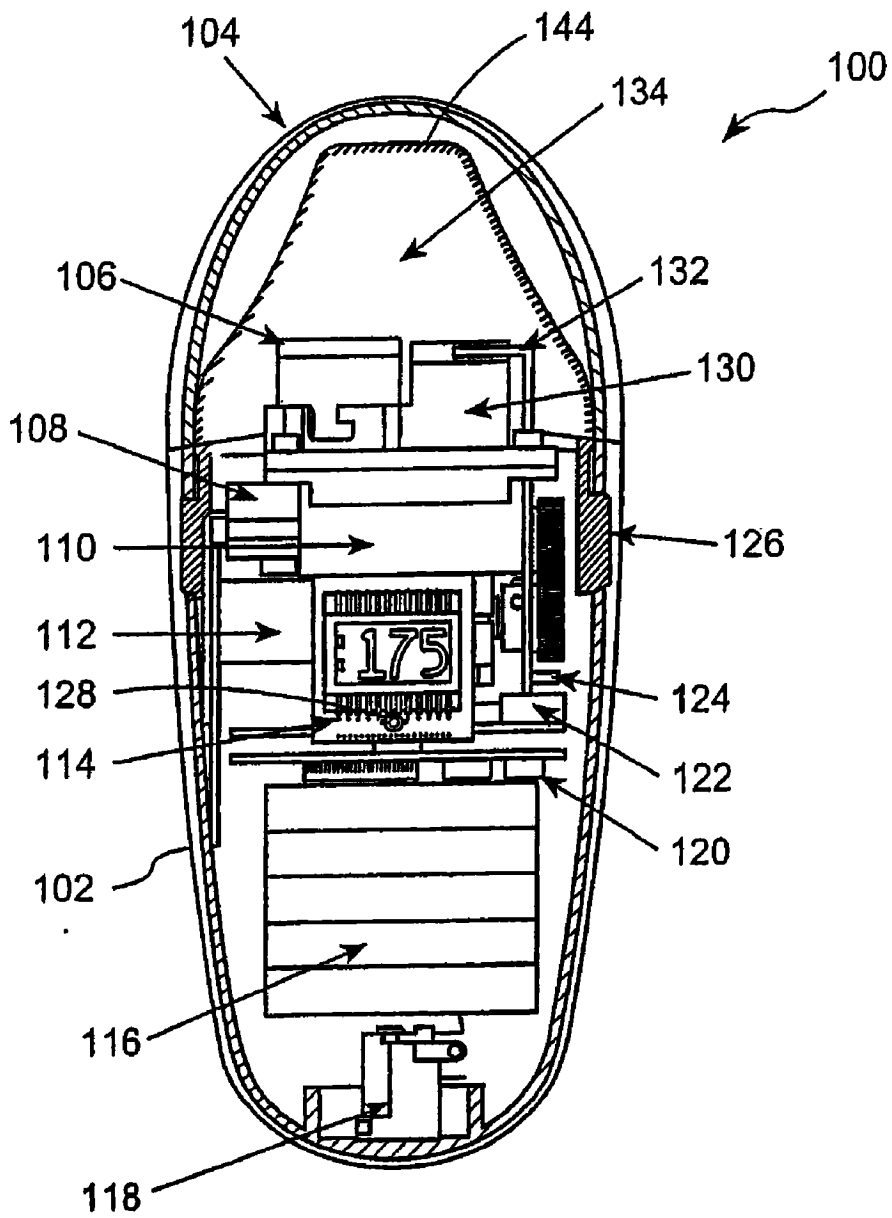


图 4

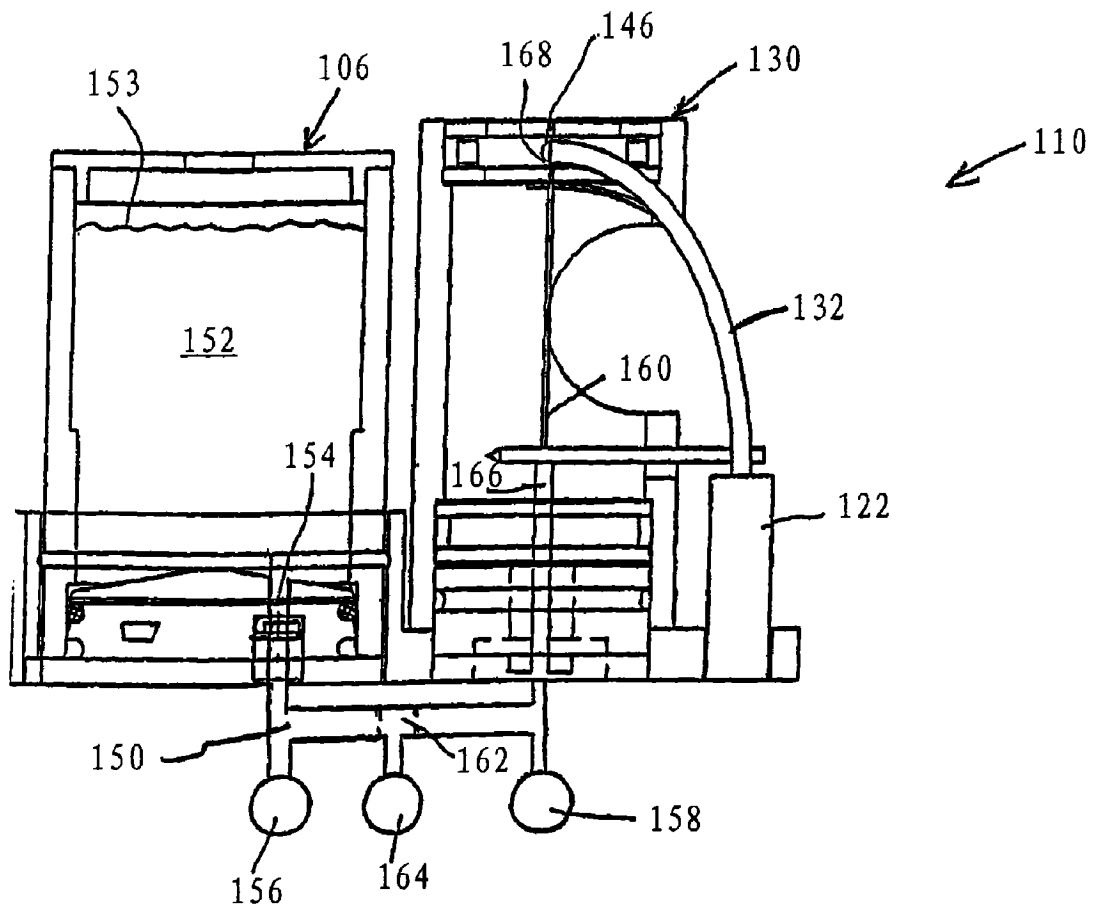


图 5

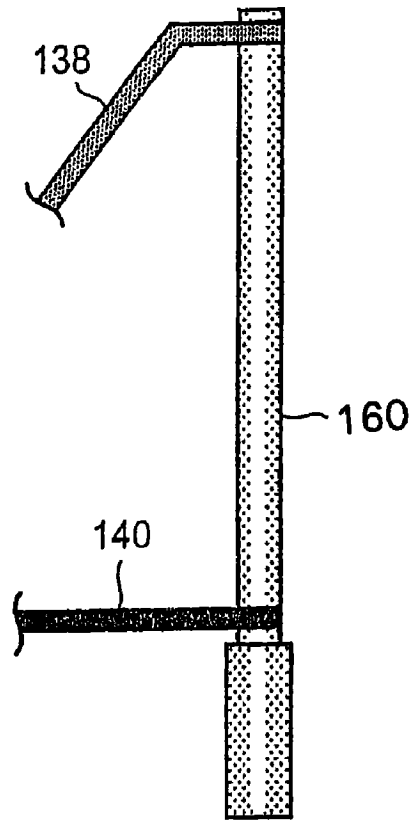


图 6



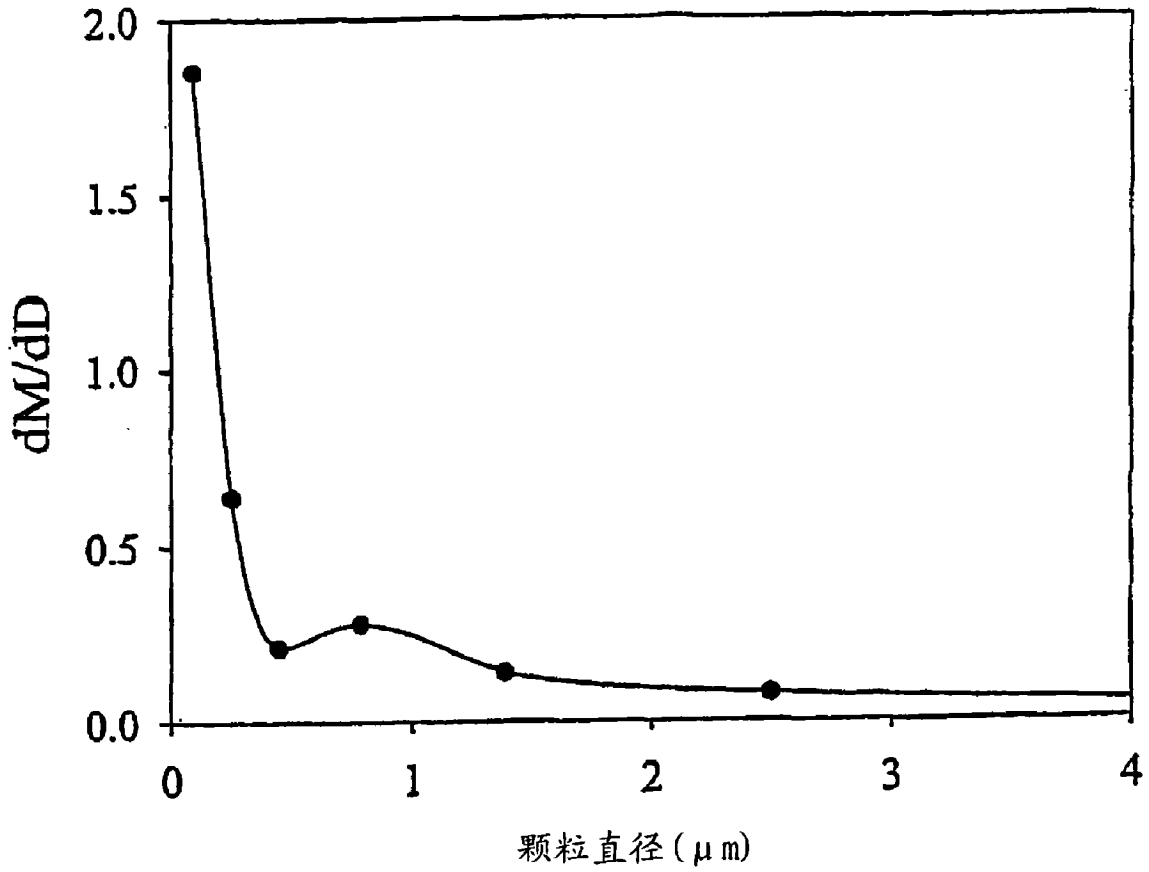


图 7

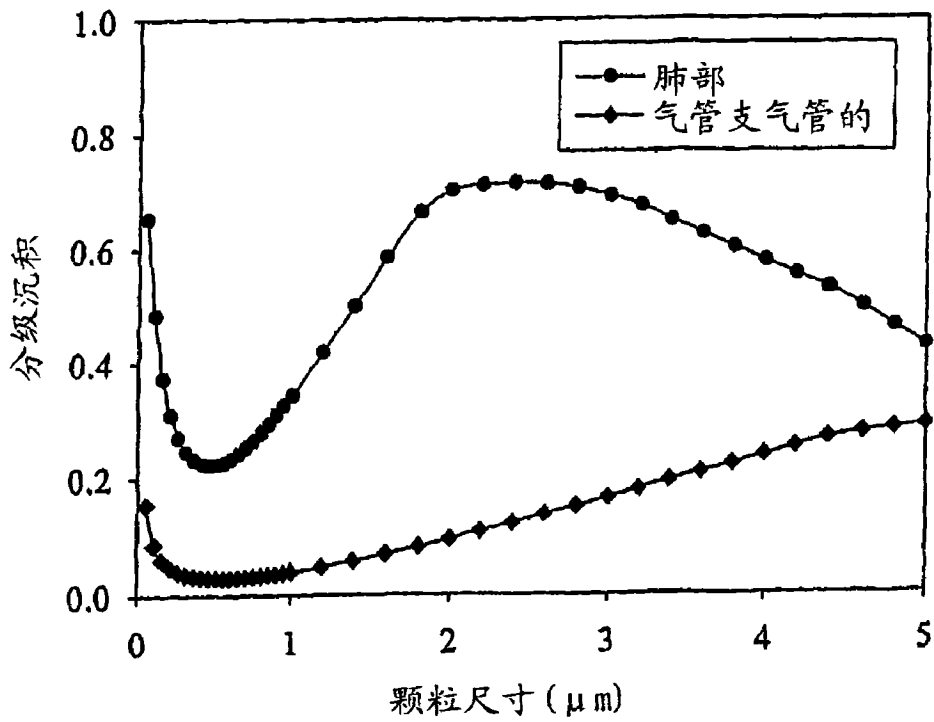


图 8

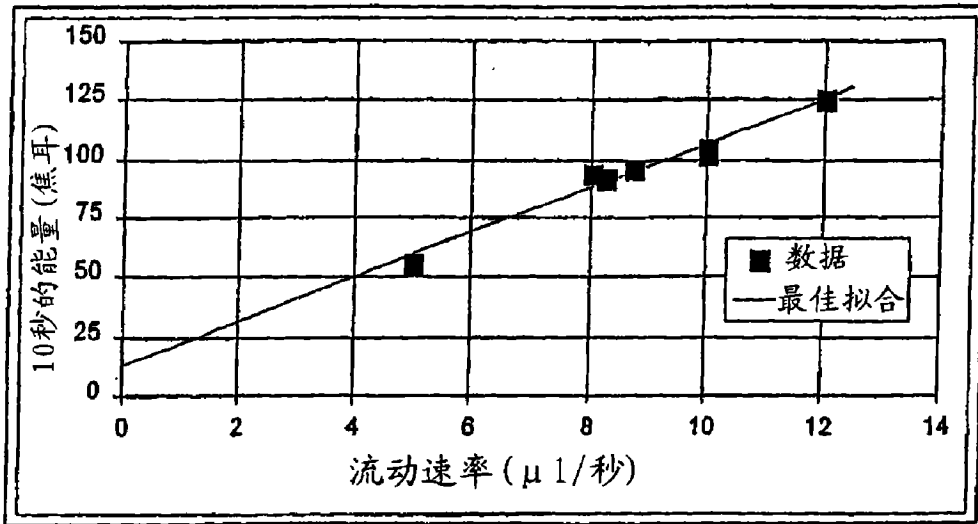


图 9

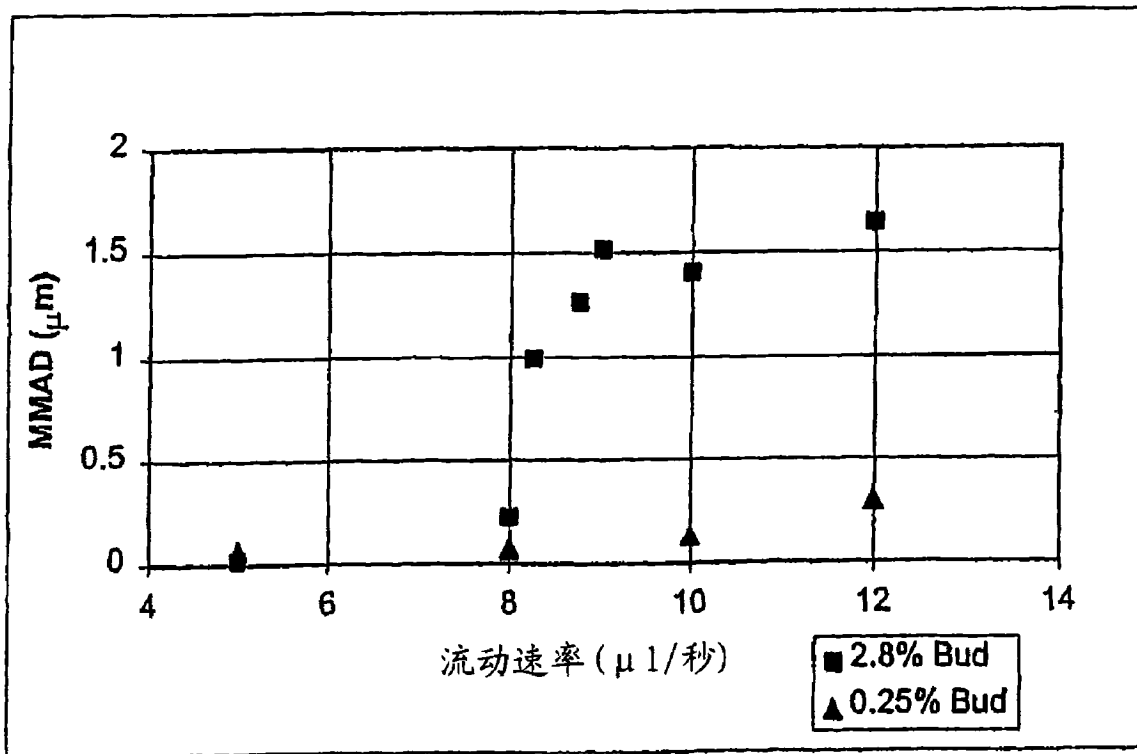


图 10

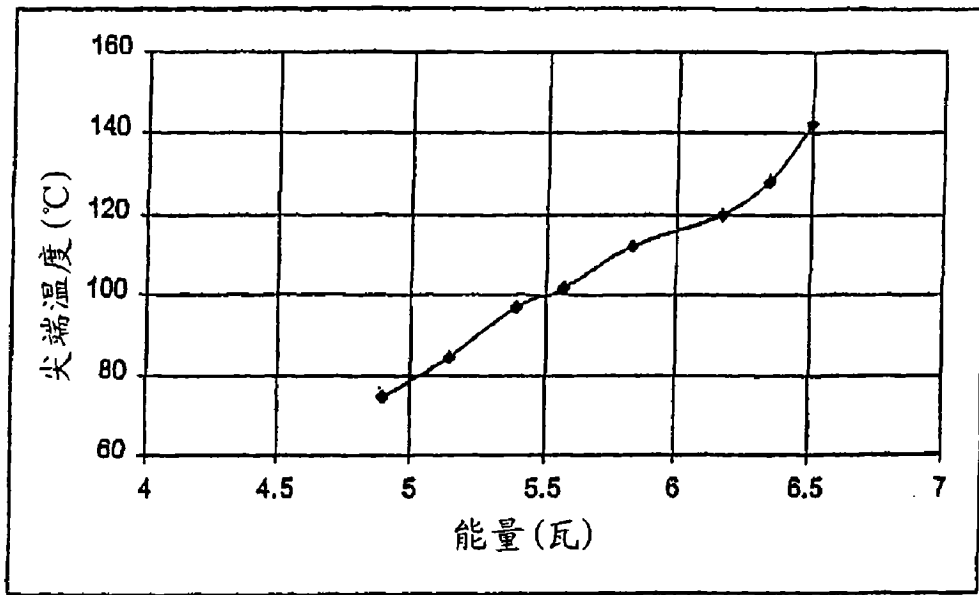


图 11

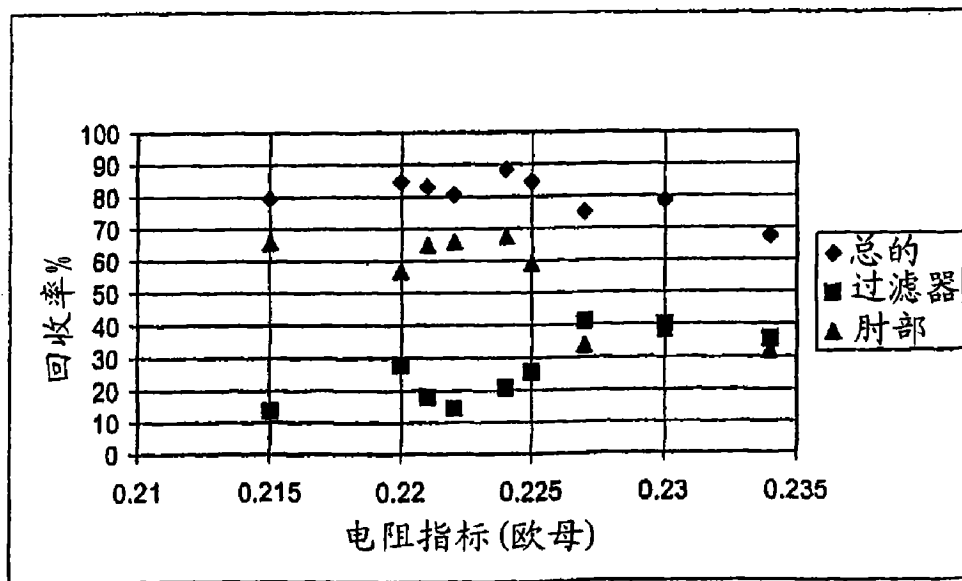


图 12

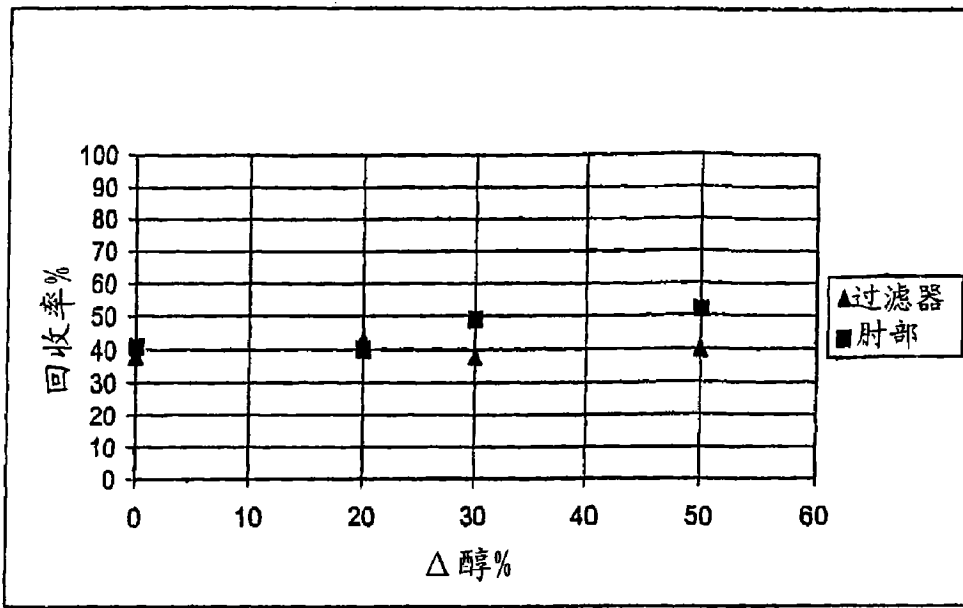


图 13

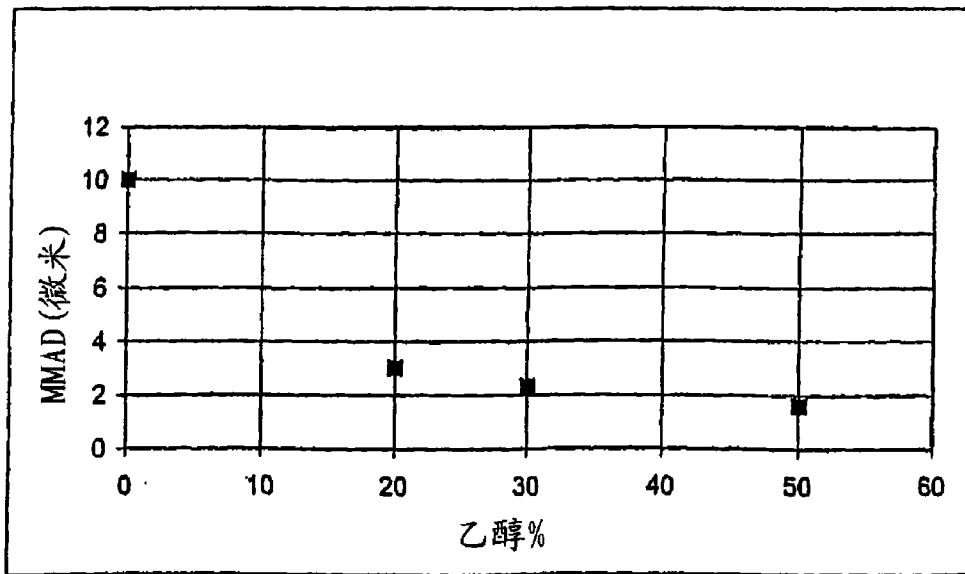


图 14

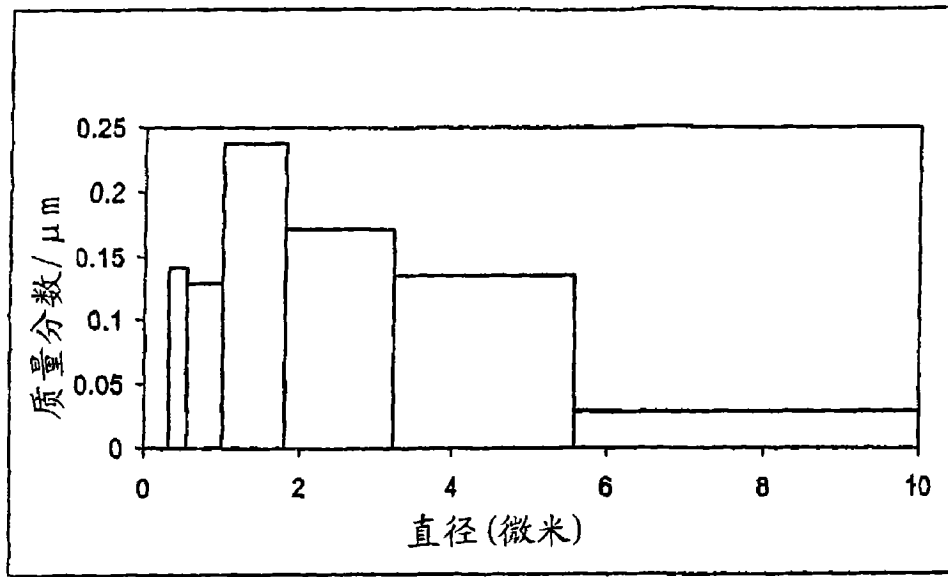


图 15