



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02812121.X

[45] 授权公告日 2007 年 9 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 100337699C

[22] 申请日 2002.6.15 [21] 申请号 02812121.X

[30] 优先权

[32] 2001. 6. 22 [33] DE [31] 10129703.3

[86] 国际申请 PCT/EP2002/006610 2002. 6. 15

[87] 国际公布 WO2003/000325 英 2003. 1. 3

[85] 进入国家阶段日期 2003. 12. 17

[73] 专利权人 艾美罗实验室有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

[72] 发明人 安妮·H·德布尔

亨德里克·W·弗里林克

多蒂·耶尔特马 约阿希姆·格德

保罗·哈格多恩

[56] 参考文献

GB1478138A 1977. 6. 29

CN1188420A 1998. 7. 22

CN1074381A 1993. 7. 21

DE19522416A1 1997. 1. 2

审查员 汤利容

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 蒋旭荣

权利要求书 5 页 说明书 51 页 附图 16 页

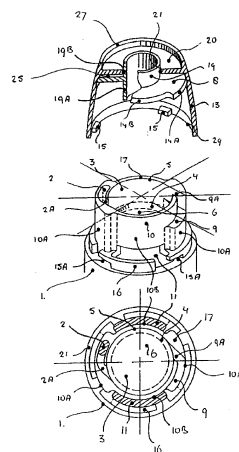
[54] 发明名称

用于干粉吸入器上的粉末剂型分散装置和
方法

[57] 摘要

为提高药物粉末配剂的使用效率,本发明提供一种用于干粉吸入器上的分散部件,该部件包括:一个基本为圆筒形的空气循环通道(3),该通道的高度小于其直径;至少两条空气进送通道(2, 9),这两条通道在圆筒形壁(5)上的两个大体相对的位置上以与该壁(5)相切的方式延伸到腔室(3)内,而且适合于在该腔室(3)内形成一个环形的空气流线,这两个空气通道(2, 9)可设置有多个不同的入口或共用一个被分隔开的入口,以形成一条横切吸入器的剂量测量或剂量进送区域的通道(2),从而能够通过流过该通道(2)的空气将单位剂量的粉末拉入循环腔室(3)内,而另一条通道可被用作一个通向循环腔室(3)的旁通通道(9),该通道适合于为颗粒加速并在所述腔室(3)内形成一个更加对

称的流线;本发明还提供一种分解方法。



1、一种用于干粉末吸入器上的分散部件，其包括：一个基本为圆筒形的空气循环腔室（3），该腔室的高度小于其直径；至少两条空气进送通道（2，9），这两条通道在圆筒形壁（5）的大体相对的侧部处以与该圆筒形壁（5）相切的方式延伸到腔室（3）内，而且适合于在该腔室（3）内形成一个环形的空气流动型式，这两个空气通道（2，9）设置有多个不同的入口或分别共用同一个被分隔开的入口，以形成一条横切吸入器的剂量测量或剂量进送区域的通道（2），从而能够通过流过该通道（2）的空气将一次剂量的粉末拖入循环腔室（3）内，而另一条通道被用作一个通向循环腔室（3）的旁通通道（9），该通道适合于为颗粒加速并在所述腔室（3）内形成一个更加对称的流动型式。

2、根据权利要求1的用于干粉末吸入器上的分散部件，其特征在于：一个管状的排放通道（19）与循环腔室（3）具有大体相同的纵向轴线，但其直径大大小于腔室（3）的直径，该通道（19）的一个延伸部分（19A）延伸到所述腔室（3）内一段长度，该长度小于循环腔室（3）的总高度。

3、根据权利要求1的用于干粉末吸入器上的分散部件，其特征在于：除了两条前述用于循环腔室（3）的空气进送通道（2，9）外，还设置有第三条空气通道（12，18，21，25，26），第三条空气通道设置有一个独立的入口通道或作为旋流的旁通通道（9）的一个分支，作为总吸入流量的一部分通过该通道的空气流量由一个气流限制部件（21，26）来控制，而且通道（12，18，21，25，26）终止于一个介于循环腔室（3）的排放通道（19）和一个同轴的接口柱体（13）之间的环形开口，该接口柱体的内径大于排放通道（19）的内径，其用于控制吸入器装置的总的气流阻力并用于围绕悬浮云状物形成一个由清洁空气构成的外层，该外层可减少从球形丸剂中释放出来的药物颗粒

在口腔内的沉积量，而从丸剂中释放出药物颗粒的操作又是在利用管状的接口柱体通过吸入器进行吸气的过程中由发生在口腔内的回流完成的，该接口柱体的直径小于口腔的高度或宽度。

4、根据前述权利要求之一的用于干粉末吸入器上的分散部件，其特征在于：除了横切吸入器的剂量测量或剂量进送区域的通道(2)外，所述旁通通道用于旁通流量，所述旁通通道设置有一个以上，所有这些旁通通道基本对称分布在循环腔室(3)的圆筒形壁(5)的周边上，使用时，由流过相互邻近的旁通通道(9)的气流在循环的颗粒与腔室内壁之间形成一个所谓的气密层，而且由于减少了所述壁(5)的表面面积，因此可以在很大程度上减少附着在所述壁(5)上的精细颗粒。

5、根据权利要求4的用于干粉末吸入器上的分散部件，其特征在于：由延伸到循环腔室(3)内的空气进送的旁通通道(9)在圆筒形壁(5)的其余部分(22)之间形成了多个约为135度的钝角，使用时，其能够增加冲击角度并使颗粒从腔室(3)的这些壁部分(22)上朝向该腔室(3)的中心弹开一个较长的距离，该距离允许载体颗粒接近或流过循环腔室(3)的中央区域，载体颗粒可从该腔室(3)进入排放通道(19)，这样就能够通过所述排放通道(19)将载体颗粒从循环腔室(3)中逐渐释放出来。

6、根据权利要求3的用于干粉末吸入器上的分散部件，其特征在于：位于排放通道(19)侧的循环腔室(3)之顶端构成了所述腔室(3)的顶板(8)，该顶板的直径大于腔室(3)本身的外径，从而形成一个环形凸缘，该环形凸缘从旋流腔室的外周侧壁(10)伸出并通过与所述接口柱体(13)的内壁相接触而挡住一条通道，该通道用于使空气流过一个介于圆筒形循环腔室(3)与具有较大直径的同轴管状的接口柱体(13)之间的环形通道(12)，除了所述凸缘(18, 26)上的一些小的间断部分外，这些间断部分控制着该通道的气流阻力，适合

循环腔室(3)的预定的总阻力,以用于控制流过环形孔(21)的局部外层流量,该环形孔(21)设置在同轴的接口柱体(13)和循环腔室(3)的排放通道(19)之间并位于该凸缘的下游远侧。

7. 根据权利要求 1-3 中之一的用于干粉末吸入器上的分散部件,其特征在于:除了横切吸入器的剂量测量或计量进送区域的通道(2)外,旁通通道(9)的数量介于 1 和 8 之间,而且循环腔室(3)的形状为角形,而且腔室(3)的壁(5)上的多个部分(22, 32)具有不同的长度,其中长边(32)和相邻的短边(22)交替排列,长边(32)被用作加速边,颗粒可沿该加速边将其运动速度提高至撞击速度,短边(22)与长边(32)形成钝角,而且适合于用作撞击位置。

8. 根据权利要求 1 的用于干粉末吸入器上的分散部件,其特征在于:一个管状的排放通道(19)在其整个长度上具有不同的内径,以控制循环腔室(3)内侧的面积,使载体颗粒可以从循环腔室(3)进入该通道(19),这样以便控制来自循环腔室(3)并具有规定尺寸分布的载体剂量的排放速度。

9. 根据权利要求 1-3 中之一的用于干粉末吸入器上的分散部件,其特征在于:在排放通道(19)的管状内壁上提供纵向隆起(31)或条带,或一个形成于所述通道(19)内的框架(34),所述隆起(31)或框架(34)通过消除流过管状排放通道(19)的颗粒的切向流量分量的方式对流量起到修正作用,从而使这些颗粒能够基本沿纵向方向被排放出去,而不是在离心力的作用下沿侧向被抛出去。

10. 根据权利要求 1-3 中之一的用于干粉末吸入器上的分散部件,其特征在于:还包括两个设置在接口柱体(13)和排放通道(19)之

间的同心环形通道，其中一条通道（12）被用作流向分散部件的旁通流量和外层流量的空气通道；另一条通道被用作一个用于存放保留下来的载体颗粒的内部存放空间，所述接口柱体（13）可相对排放通道沿纵向移动，从而在吸气过程中打开载体存放腔室或者在完成吸气后关闭该腔室，该吸气用于与并非为载体保留而设的分散部件结合时使用。

11、根据权利要求1-3中之一的用于干粉末吸入器上的分散部件，其特征在于：通向循环腔室（3）的进送通道（2，9）的每个入口具有基本矩形的横截面。

12、根据权利要求1-3中之一的用于干粉末吸入器上的分散部件，其特征在于：分散部件具有适合于吸入器装置的必要尺寸，使分散部件容易地与相同的干粉末吸入器装置互换，从而包括一个模块化的系统，该系统能够满足对吸入器所用粉末配剂的特殊要求。

13、根据权利要求1-3中之一的用于干粉末吸入器上的分散部件，其特征在于：还包括机械编码部件，该分散部件可与对应的机械编码部件在配剂系统和分散部件的循环腔室之间在抗体-受体功能的意义上相互作用，以允许分散部件仅与预定的配剂系统或吸入器相连接，以确保分散部件与规定的药物粉末配剂之间的正确组合。

14、一种吸入器，其特征在于：其包括一个根据前述权利要求之一的分散部件。

15、根据权利要求7的用于干粉末吸入器上的分散部件，其特征在于：旁通通道（9）基本对称分布在循环腔室（3）的壁（5，10）的周边上，循环腔室（3）的形状为八角形，短边（22）与长边（32）形成约为

135 度的钝角。

16. 根据权利要求9的用于干粉末吸入器上的分散部件，其特征在于：形成于所述通道（19）内的框架（34），其横截面为十字形并将排放通道（19）分为约四个纵向部分。

用于干粉末吸入器上的粉末剂型分散装置和方法

技术领域

本发明的领域涉及到一种用于将药物或药物的混合物输送到呼吸道内的干粉末吸入器。干粉末吸入器被设计成能够存放和提供粉末剂型的结构形式，而粉末剂型中又含有合适粒度的药物，以使药物能够有效沉积在肺脏的深部，这种干粉末吸入器包括：一个配剂装置，该装置用于将所需量的粉末反复提供给病人；一个分解装置，该装置用于从粉末制剂中释放出药物微粒；和一个接口柱体。

发明背景

干粉末吸入器

过去，人们习惯于将干粉末吸入器划分成（a）单剂量装置；（b）多个单位剂量装置和（c）多剂量装置。对于第一种吸入器而言，制造商将单次剂量称量出来并装入多个小容器内，这些小容器在大部分情况下为硬质凝胶胶囊。必须将胶囊从一个单独的盒子或容器中取出并将胶囊插入到吸入器的插孔区域内。接着，必须用针头或刀片打开或刺穿胶囊，目的是使部分吸入的空气流过胶囊，从而夹带粉末；或者通过这些通孔利用在吸气过程中产生的离心力将粉末从胶囊中排出，而且必须将已排空的胶囊从吸入器上再次拆卸下来。在大部分情况下，插装和拆卸胶囊都需要将吸入器拆开，对于某些病人而言，这种操作十分困难，而且费力。将硬质凝胶胶囊应用到吸入粉末上的其它缺陷在于：（a）防止粉末从周围空气中吸收湿气的措施不利；（b）在胶囊已经预先暴露于较湿润的条件下之后打开胶囊或对胶囊进行穿孔所带来的问题，这样将产生分裂或联合现象；（c）可能吸入胶囊碎片。此外，据报道：很多胶囊吸入器都存在排气不充分的问题（例如Nielsen等人，1997年）。

某些胶囊吸入器设有一个储槽，单个胶囊可由该储槽输送到一个

进行穿孔和排空操作的容纳腔内，具体如W0 92/03175所述。其它的胶囊吸入器设置有多于个旋转储槽，储槽上设置有多于个能够于空气导管对齐的胶囊腔室，以用于将药剂排出（例如DE3927170）。这些胶囊吸入器包括那种多剂量吸入器和气泡吸入器，这些吸入器配有数量有限且放置在圆盘或条带上的备用单位剂量。与胶囊吸入器相比，气泡吸入器为药物提供了更好的防潮效果。通过刺穿封盖及发泡薄膜或通过剥除封盖薄膜就能够接触到粉末。当用发泡条带替代圆盘时，剂量的数量就会增加，但这样不便于病人更换已排空的条带。因此，这种装置通常设置有一个一体的配剂系统，该系统包括用于输送条带和打开泡状袋的（部件）技术。

多剂量吸入器不包含预先测量出来的粉末制剂。多剂量吸入器包括一个较大的容器和一个必须由病人进行操作的剂量测量规则。容器内容纳有多于个分别通过体积排量与散装粉末隔开的剂量。目前已经有很多种剂量测量部件，包括可转动的隔膜（例如EP0069715）或圆盘（例如FR2447725；EP0424790；DE4239402和US5829434），可转动的缸体（例如EP0166294；GB2165159和W0 92/09322）以及可转动的截头体（例如US 5437270），所有这些部件都设置有必须由容器内的粉末来填满的空腔。其它多剂量装置设置有测量滑块（例如US2587215；US5113855和US5840279）或测量柱塞，而测量滑块或测量柱塞上又设置有能够将一定体积的粉末从容器中移动到一个输送腔室或空气导管内的局部凹槽或周边凹槽，例如EP0505321、DE4027391和W0 92/04928。

对于多剂量吸入器装置而言，反复进行剂量测量是一个主要问题。粉末制剂必须具有良好和稳定的流动性，因为将药物装填到剂量测量杯或空腔内的操作一般是在重力的作用下完成的。病人必须正确运用吸入器，尤其在对剂量测量部件进行操作时，更需要使吸入器保持在正确位置上。仅有很少的实例公开了一些便于粉末装填的特殊部件，例如EP0424790（振动部件）和W0 92/04928（用于将粉末导入设置在柱塞上的凹槽内的套环状部分）。对于预先装载的单剂量和多个单位剂量的吸入器而言，剂量测量的精确度和可重复性是由制造商来保证

的。另一方面，多剂量吸入器能够容纳数量更多的剂量，而且装填药剂的次数一般也较少。

由于多剂量装置中的吸入空气流通常直接穿过剂量测量腔，而且由于多剂量吸入器的笨重而坚固的剂量检测装置不能被吸入的空气流所搅动，因此仅是简单地将粉末物质从空腔内带走，而且在排放过程中仅会产生少量的分解现象。因此，就需要设置一个独立的分散部件。但是，实际上，分散部件并非总是吸入器结构的一部分。由于多剂量装置中容纳有数量很多的剂量，因此，必须减少吸附在空气导管的内壁上和吸附在分散部件上的粉末，和/或对这些部件进行定期清洗，这样才不会影响装置中的剩余剂量。某些多剂量吸入器设置有一次性的药物容器，当已经将规定数量的剂量从容器中取出后，就可将该容器换掉（例如US5840279）。对于这些设置有一次性药品容器的半永久性多剂量吸入器而言，对防止药品结块方面的要求尤其严格。

粉末制剂

很多尺寸范围对于吸入药物而言都是最佳的，包括1-5 μm （WO 95/11666），0.1-5 μm （WO 97/03649），0.5-7 μm （Davies等人，1976年）和2-7 μm （Kirk，1986年）。大于7 μm 的颗粒大部分通过惯性冲击作用沉积于咽部内；介于0.1至1微米之间的大部分微粒被呼出，因为该尺寸范围内的微粒很少会沉积在整个呼吸道内（Martonen和Katz，1993年）。现在已经有很多不同的技术用于制造这种小颗粒，例如利用喷射碾机或其它粉碎设备由（超）饱和溶液的沉淀作用通过喷雾干燥或超临界流体方法可使较大的晶体微粉化。利用不同技术制成的产品其表面特性及粘性和/或粘附性各不相同。在吸入过程中，颗粒间相互作用的程度对分解过程有一定影响。

为得到所需的治疗效果而配制的微粉化微粒，因其粘性和数量较少（一般介于10和400 μg 之间，除prophylactic（例如色甘酸二钠）和抗生素（硫酸肠杆菌素）药物（毫克级））而很难在病人服药方面达到所需的可重复性。因此，就需要将药物或多种药物加工成合适的粉末配剂。目前，有两种不同的粉末配剂被广泛应用于吸入器上：球形

丸剂和粘性混合物。粘性混合物也被叫做有序混合物 (Hersey, 1975) 或交互性混合物 (Egermann, 1983)。一种特殊的粘性混合物就是核子团, 其也被称为超饱和有序混合物 (Schmidt和Benke, 1985年) 或核团 (PCT/EP95/02392)。

在球形的丸剂中, 具有或不具有微粉化 (乳糖) 赋形剂的微粉化药品颗粒已经凝结成团并随后成球, 目的是形成较大的、可自由流动的球形丸剂。这些丸剂的尺寸范围约介于100至2000 μm 之间。不采用任何粘合剂, 但可以对吸水量进行控制, 目的是增加粘性。一般情况下, 用于吸入的丸剂非常软, 而且具有介于0.28至0.38g/cm³ (NL C1008019, 1999) 之间的极低的密度。

粘性混合物由较大的晶体组成, 一般为 α 乳糖一水化物, 在其表面上携带有微粉化的药品颗粒。标准的混合技术可用于达到所需的同质度。良好的同质度和足够的流动性不是获得良好再现性的先决条件。但是, 在吸入过程中, 药品颗粒在其进入位于下方的呼吸道内之前必须与载体晶体脱开。已经知道: 载体的表面特性在吸入过程中对药品与载体相互的反应及脱离程度起到重要作用。

这两种粉末制剂均不能用于某些吸入器上的原因在于下面几个原因。由于粉末制剂对冲击力非常敏感, 因此球形丸剂最好不要用于具有一个大型粉末容器和为分离出单个剂量而必须由病人来操作的测量部件的吸入器上。如果吸入器从病人手中脱开并坠落, 那么自由流动的丸剂就会变形为无形的粉末物质, 这些无形的粉末物质不能以可再现的方式充满剂量测量的空腔内。另一方面, 药物浓度较低的粘性混合物最好不要与多个体积远大于粉末的预装剂量隔室一起使用。药物颗粒可从载体晶体以约30%的药品剂量输送到隔室的内壁。这样就使被排出的微粒状剂量的损失很大, 因为能够容易地从载体微粒移送到隔室壁上的颗粒也是在吸入过程中能够被去除力带走的颗粒。

粘性混合物中的载体材料

在吸入的粘性混合物中, 晶体状的 α 乳糖一水化物被广泛用作载体赋形剂。载体部分的尺寸分布可随对粉末流、药品载荷、排空剂量隔

室、吸入过程中精细颗粒的分离和由载体沉积在呼吸道上而产生的生理作用等的特定要求而变化, Bell等人(1971年)发现: 在Fisons Spinhaler中, 从被刺破的硬质凝胶胶囊中排出的最佳量为70至100微米的BP乳糖部分。Silvasti等人(1996)指出: 用于Orion Easyhaler上的乳糖尺寸部分已经足以避免材料沉淀在呼吸道的下部部分上, 但没有具体给出精确的尺寸范围。Podczek(1998)对介于50至200微米之间的粗载体颗粒进行了详细的说明, 这些载体不会产生生理作用。Timsina等人(1994)在美国专利5478578中提到30至90微米的范围, 该范围与30至90微米的范围几乎相同。W095/11666要求: 载体颗粒介于50至1000微米之间比较有利, 小于355微米(26至250微米)较好, 最好的情况是介于90至250微米之间, 这样才具有最佳的流动性。

颗粒状载体材料的使用也已经被披露。专利申请W087/05213公开了一种‘集结成球’的装置, 该装置包括一种水溶性介质(例如乳糖)或这种介质和一种合适的润滑剂(例如硬脂酸镁)的混合物, 这种润滑剂的尺寸范围介于30和150微米之间, 而且被用作一种用于粉末吸入的新型载体赋形剂。EP0876814A1公开了将尺寸介于50至250微米(最好为100-160微米)之间的滚筒烘干的 β 乳糖用作一种可用于干粉吸入的合适的赋形剂。这种乳糖具有颗粒状的外形, 而且推荐的粗糙度最好介于1.9至2.4之间。在该专利中, 晶体状的 α 乳糖一水化物(粗糙度为1.75)和经喷雾烘干的乳糖(粗糙度介于2.4至2.8之间)作为吸入药品的内部载体被丢弃。

Podczek(1996)和Kawashima等人(1998)对载体表面特性的作用进行了细致的研究。Podczek用市场上出售的十种不同的 α 乳糖一水化物制品与salmeterol xinafoate一起制备粘性混合物。研究结果表明: 乳糖载体颗粒与冲击器沉淀数据之间的关系非常复杂, 而且不能用另一品牌或级别的载体进行交换。这样, 就得出结论: 由DMV国际公司和Borculo Whey Products公司(均为荷兰公司)出品的晶体状 α 乳糖制品其表面粗糙度随颗粒尺寸的减小而减小, 而Meggler(德国公司)的产品则显示出一种相反的关系。Kawashima等人制备出尺寸相似、

类型完全不同的pranlukast氢氧化合物和乳糖的变体，而且发现：由Spinhaler输出的剂量（以60升/分）随载体部分的特定表面面积的增加而增加，而精细颗粒剂量则减少。他们推断出：载体晶体的绝对表面粗糙度似乎并不重要，而表面粗糙度的比例（微观比宏观）却非常重要。对于具有所谓“超级粒子”粗糙度的颗粒而言，药物颗粒与载体颗粒间的相互作用力由于相互联锁而非常高。W095/11666发现：载体颗粒表面上的粗糙度和裂口是一个活性颗粒易于沉淀而且粘附力最强的高表面能量区。Buckton（1997）解释了因表面能量和固态特性的不同而在载体表面的物理特性上表现出来的显著差别，例如在载体晶体内存非晶体材料。

W095/11666、W096/23485和W097/03649对为改善载体材料的特性而在与药物混合之前对作为载体材料的载体晶体进行处理作出了说明。在W095/11666中的处理包括对载体颗粒进行轻柔地研磨，最好用球磨机以低转速研磨若干个小时。在处理过程中，象小粒子这样的表面粗糙度将从载体表面移走并附着裂口内的多个高能位置上，而载体颗粒的尺寸基本保持不变。W096/23485公开了将少量微粒状的防粘剂或减摩剂例如硬脂酸镁、亮氨酸或二氧化硅添加至载体晶体内，以占用活性区域。

还可以通过向这些混合物中加入精细的赋形剂（乳糖）颗粒的方式来提高在吸入过程中从粘性混合物中释放出来的精细颗粒部分。Zeng等人（1998）发现：与不含精细乳糖部分的混合物相比，将1.5%的中等尺寸的乳糖（MMD = 15.9微米）加入到硫酸柳丁氨醇和载体粒级为63 - 90微米的粘性混合物中将使来自双撞击器（60l/min）中的Rotahaler的精细药品颗粒的粒级提高60%以上。如果混合物中较精细的乳糖额外增加9%（W/W），那么药物颗粒的粒级将会再次增长50%。US5478578要求：在保持计量的良好精确度的同时，可通过将微粒化的活性物质与数量合适的合格赋形剂组合在一起而得以在很宽的界限范围内对吸入粉末中活性物质的可吸入部分进行控制。赋形剂混合物中的一种组分其平均尺寸必须小于10微米，而其它组分的平均直径则大

于20微米（一般低于150微米，而且最好小于80微米）。

颗粒间的作用力和分离力

当对颗粒间的相互作用力施加分离力时，就会在吸入过程中产生足够的粉末解聚作用。分离力可以不同的方式产生，包括目前市场上有售的一些设备，例如（a）颗粒撞击时相互作用的惯性力或对吸入器内壁施加的惯性力，（b）作用于沿吸入器内壁滑动的团块上的摩擦力或剪切力，（c）在紊流气流中的分散力，例如拽力或拉力。在呼吸驱动的干粉末吸入器中，分离力一般随着吸气力的增加而变高，因为吸力的增加将导致空气流速的增加。可用能量分散成断裂或分离力的效率也取决于许多因素，例如将受到这些力的作用的配剂的类型，配剂中颗粒间的作用力幅度级别和去除力作用于粉末团块上的方向，尤其是对附着于载体表面上的药物产生的作用方向。由于不能对颗粒在撞击时的方位进行控制，因此，为得到使这些微粒相互分离所需的正确方向，必须进行反复撞击。

目前，已经知道：乳糖载体晶体的表面特性对粘性混合物中药品和载体颗粒间的相互作用有着惊人的作用。而且其表面特性对去除力也有影响。拽力和拉力对于将小型药物颗粒与较大的载体晶体拆开而言并非奏效。当载体晶体的表面不光滑（对颗粒而言），而且精细颗粒可被储存在表面的不连续位置上时，更是如此。对于面粗糙度较高的载体颗粒而言，摩擦力也不能将附着的药物颗粒剪开，仅仅因为这些颗粒与吸入器壁并未接触，而载体颗粒又恰好在吸入器壁上快速移动、滚动或滑动。另一方面，惯性力，例如冲击时产生的减速力对颗粒在撞击前的初始运动方向产生很大影响。精细颗粒的动量及该方向上的去除效率不仅随空气流速的增加而提高，而且还随着附着颗粒质量的增加而提高，附着颗粒也可能是一小块精细颗粒。因此，在混合过程中，精细药物颗粒的不完全分离对于这种去除力而言是一个优点。

当这些颗粒没有路线移离晶体载体时，减速力仅对药物颗粒的分离起作用。当被载体颗粒撞击的吸入器壁受到阻挡时，与先前的撞击相比，介于载体颗粒和吸入器壁之间的药物颗粒就会以更高的强度附

着在载体表面上。这一点同样适用于附着在对侧载体表面上的颗粒，或被垂直于受撞击的吸入器壁的载体表面上的凸起挡住的颗粒，但程度要差一些，因为对这些载体表面的附着力的增加决定于精细颗粒的动量，而非决定于很高的载体动量。当药物颗粒和载体晶体之间的接触面积在载荷的作用下而增加时，接合力也会增加。例如，这可能是因为乳糖杂质存在有多个富有弹性的表面层。对于依赖于惯性力而产生分离作用的解聚部件而言，载体表面的不连续性可以是一个优点，因为（a）其能够为已分离的精细颗粒提供一条自由通道；（b）其能够存放在混合过程中保持完好无损的更大的精细颗粒团块，而且比最初的药物组织具有更大的动量，这些动量能够在冲击时转换成去除力。由于药物颗粒仅沿一个方向与载体颗粒相互脱开，而且附着在载体颗粒上的部分药物颗粒可能在撞击过程中以更高的强度实现附着，因此，为在吸入过程中从粘性混合物中获取可接受的精细颗粒，那么就需要以较高的速度进行反复撞击。

在撞击时破碎柔软的球形丸剂所需的能量主要决定于这些丸剂的结构（Coury和Aguilar, 1995年及Boerefijn等人, 1998年）。Rumpf（1962）和Cheng（1968）已经提出许多不同的理论方法来预测颗粒的强度和压缩强度。在大部分方法中，丸剂的抗拉强度可被表示为每个接触点上的平均作用力、丸剂中主要颗粒的尺寸和平均配位数（coordination number）的函数。对这些理论方法作出的假设可以很好地应用到微粉化的吸入药物上，吸入药物一般由数量不等而且尺寸变化不大的球形颗粒组成。此外，颗粒间的相互作用力均具有相同的数量级，而且丸剂的断裂贯穿于颗粒间的所有连接位置。

对这些理论方法的进一步改进可针对每单位接触面积上的作用力和两个颗粒之间的总接触面积来进行。配位数可用粉末孔隙率来表示，而对于软质的球形吸入丸剂而言，其粉末的孔隙率极高。与一种报告密度约为0.30至约0.40 g/cm³的粉末相对应（NL C1008019, 1999），其孔隙率的数值（ $\varepsilon = 1 - \rho_s / \rho_0$ ）可介于0.69至0.77之间（实际的颗粒密度 ρ_0 为1.3 g/cm³）。吸入丸剂中颗粒间的相互作用力一般为范德瓦尔

斯型 (waals)。

近年来的工作表明：丸剂的缺陷将使裂缝沿产生断裂的方向产生成核作用 (Coury和Aguilar, 1995)。这种缺陷在很大程度上减少了断裂所需的能量。孔隙极多的吸入用软质球形丸剂具有高度的不连续性，这种不连续性就表示存在许多可能导致分裂开始的缺陷。Boerefijn等人 (1998) 提出：吸入用软质球形丸剂的分裂与冲击速度的平方成比例。他们还研究了存储条件、丸剂尺寸及断裂程度的作用。与实心材料不同，他们发现：与较大的团块（以5%的相对湿度存放的丸剂）相比，丸剂越小，那么其断裂程度也越高。他们还发现：由于颗粒间的作用力发生变化，因此处于相对湿度为87%的条件下的丸剂比干燥的丸剂具有更好的抗断裂性。受到撞击的干燥丸剂（质量百分比介于5和30之间）主要由多个独立的颗粒和若干个较小的原始粒子团组成。暴露在相对湿度为87%的条件下的样本在受到撞击时所产生的相对损失非常小（质量百分比介于0至12之间），其相对损失由远小于原始丸剂尺寸的小鳞片构成。另外，还发现：干燥丸剂的核产生更为强烈的变形，这是因为其内部剪切力比湿润的团块要大，从而展现出一种半脆性的损坏方式。

与粘性混合物相类似，不同类型的分离力其分裂软质球形丸剂的效率也不相同。当丸剂已经处于空气中时，拽力（例如在紊流区域）就不是十分奏效。但当丸剂被压入一个剂量隔室内，而且空气流突然以高速穿过该隔室时，粉末将在很大程度上被打碎，而且将以较小的碎屑从隔室内上升，而不是以团状上升。当气流能够穿过孔隙极多的粉末物质本身，而不是穿过颗粒间的大孔隙时，即，当丸剂被接合成一个粉末团时，拽力在分裂这些粉末时尤其有效。但这一点也可以通过使空气在一个粉末块内突然膨胀而得以实现，例如通过在一个封闭的剂量隔室内相对相邻隔离区域内的压力在粉末的孔隙空间内形成一个负压或过压，然后将剂量隔室与更大的隔离区域突然连接在一起的方式来实现。

摩擦力在使软质球形丸剂分裂方面十分奏效，这些内容已在Astra

Turbuhaler（例如Steckel和Muller, 1997; de Boer等人, 1997和de Koning, 2001）中示出。丸剂中的大部分药量都能够在一个较短的通道内通过一个设置有螺旋形插件的空气管道被破碎成非常小的实体单元，从而在管道内形成约40至60%的标签声称量的精细颗粒部分。在丸剂与吸入器壁相接触的过程中，摩擦力和范德瓦尔吸引力沿丸剂的周边直接并单独作用于原始颗粒上，丸剂的周边将其与作为原始实体或小团块的母体丸剂分开。该原理的一个缺陷在于：范德瓦尔力，可能还有库伦力使这些较小的实体在很大程度上粘附在吸入器的壁上。吸入器上一般要积聚约15至25%的剂量。

但是，对球形丸剂最有效的还是惯性力。由于具有孔隙率高和各向异性的结构，使得丸剂能够在受到撞击时，非常容易地产生变形。这种变形产生内部剪切力和分裂，从而将碎屑分开，这是由Boerefijn等人(1998年)观察到的。当丸剂在一个航空硅化腔室(aerosilization chamber)内以高速循环流动一定的时间段时，就能够在颗粒和腔壁之间或颗粒之间产生反复撞击，从而使较大的独立的碎屑完全分裂。

对于同种配剂而言，不同类型的分离力具有不同的功效，因此对于粉末配剂和解聚部件而言就存在不利的组合。如上所述，紊流气流中的拽力和剪切力对于使粘性混合物中的精细药物颗粒与载体晶体相互分离而言不起作用。这种配剂的不完全分离还可在设置有螺旋形插件的空气导管内实现。另一方面，对于球形丸剂而言，在这种空气通道内及在颗粒之间或颗粒与吸入器壁之间反复产生撞击的循环腔室内也能够得到良好的解聚效果。但是，由于颗粒附着在吸入器壁上，因此颗粒对吸入器壁的强烈接触未必使剂量产生很大的损失。这样，就需要对（a）丸剂的破裂程度和（b）精细颗粒的积聚进行优化。

不能并存意味着：对于给定的解聚部件而言，不能任意更换粉末配剂，因为药物颗粒由于附着性而产生不充分的分离或严重的损失可能导致该结果。这样就在很大程度上降低了吸入器内容物的通用性。

干粉吸入器中的粉末解聚

在许多由干粉吸入器控制的呼吸中，粉末解聚与剂量装置的排

空相联系。吸入的全部或部分气体和辅助气流被导入或流过已经称量出单个剂量的剂量隔室内，目的是将隔室排空并将已经散开的粉末输送到呼吸道，如GB1118341、DE3016127、US4811731、US5113855、US5840279和W092/09322所述。

空气流可以是紊流或具有特殊的流动模式，目的是通过剪切部件和拽力或通过颗粒间的撞击（例如Hovione ref. report DY002-rev. 4, 1995）使粉末散开，或者，空气流令剂量容器开始作某种运动（转动或振动），这种运动促使剂量排出和解聚。这些都是非常适用于胶囊吸入器上的机构，具体如US3507277；US3669113；US3635219；US3991761；FR2352556；US4353365和US4889144所述。胶囊吸入器的主要缺点在于：在吸入过程中，胶囊的旋转、摆动或震动将在粉末和胶囊的内壁之间产生剧烈的接触，而且粉末沿这些壁产生的摩擦和剪切通常会产生大量的药物积聚。与胶囊吸入器不同，气泡式吸入器（blister）不易受振动或转动的影响。

人们已经认识到：引导（部分）吸入气流流过或通过剂量隔室不会使粉末团达到所需的分解程度。已经有人提出了一些用于提高粉末分散度的不同方法，这些方法分别公开了下述的内容：（a）设置了多条狭窄的空气通道，例如文丘里管，目的是增加局部空气的流速；（b）在气流中设置撞击隔板、板或壁，目的是使惰性的的大团块冲击这些板或壁；（c）可通过设置多个螺旋形插入件而形成多条空气通道，以使空气被迫沿一条曲折的路线移动；（d）设置特殊的循环腔室，颗粒在这些循环腔室内循环流动并相互撞击或对腔壁进行撞击。

为夹带在气流中的颗粒设置狭窄空气通道的实例已经在US2587215、FR2447725、DE4027391和W093/09832中公开。具体而言，文丘里管型的狭窄通道已在US4046146、GB2165159、US5161524和US5437270中公开。这种解聚部件具有非常高的气流阻力，而且吸入器壁与微粉化药物颗粒相接触的总的表面面积也非常大，从使精细颗粒附着在这些壁上的角度出发，这一点显然不利。此外，文丘里管内的局部较高的空气流速有利于通过抽吸作用将粉末从剂量腔内夹带出来

(Bernouilli效应)，但是高流速不能产生有利于粉末分解的最大程度的紊流，因为文丘里管大体被设计成能够减小紊流的结构形式。

采用冲击壁或冲击挡板的吸入器也包括具有多个弯曲形接口柱体部分的部件。空气导管中的障碍物使夹带在空气流中的颗粒改变方向。比空气具有更大惯性的较大颗粒不能沿曲折的路线移动，而且将对障碍物进行撞击，这样就会使团块分散开来。将挡板延伸到吸入器内的结构已经在W092/05825中公开，而通过使颗粒对接口柱体的内表面进行撞击来实现解聚例如已在Parry-Billings等人(2000)设计的Clickhaler型多剂量吸入器中公开。

目前有许多种吸入器装置，在这些装置中，夹带有颗粒团块的吸入气流流过具有多个插件体或特殊内部轮廓的接口柱体通道。插件体通常为螺旋形，从而能够迫使气流沿一条螺旋形的路线移动。空气流中的颗粒受到离心力的作用并可能集中于螺旋形通道的外部。在该外围区域内，数量不等的球形丸剂团块沿排放通道的圆筒形壁滚动。这样产生的摩擦力和剪切力使原始颗粒或小团块与丸剂的外壳相互分离。粘性混合物中更多的不规则载体颗粒沿通道壁迅速移动，而不是滚动；而且反复的撞击可能使附着的药物颗粒脱开。设置有多螺旋形插件体的接口柱体通道的实例已在US4907538、EP0424790和EP0592601中公开。US5829434描述了一种吸入器，该吸入器设置有所谓的槽形烟筒状体(chimney)，而且具有六边形的横截面。沿螺旋形通道进入烟筒内的颗粒反复撞击烟筒的内壁，从而将其动能转化为精细颗粒分离所需的能量或团块分解所需的能量。

下面将对由特殊循环腔室构成的解聚部件加以详细说明，其中颗粒在循环腔室内循环流动并循环撞击或对腔壁进行撞击。

在呼吸过程中，由所有上述分散部件控制的干粉末吸入器的粉末解聚程度决定于病人的吸力，即，吸入器的性能取决于吸气动作。如果吸力不能满足颗粒吸入器的设计要求，那么就不能完成夹带和产生精细颗粒的任务。因此，药物就不能在目标区域内充分沉积，这样就不能达到所需的治疗效果。即使作出了最大的努力，在整个干粉末吸

入器内的最大压降也不能超过2至20kPa，而需要吸入的最大总体积介于1和3升之间，这些均决定于病人的临床表现，尤其是对吸入器对气流的吸入阻力。

人们已经认识到：实际上，当该解聚部件仅由吸入的空气流中获取能量时，根本不可能设计出一种能够使粉末在整个较宽的流速范围内产生相同的解聚效果的解聚部件（W094/23772）。其原因在于：吸入气流的流速越高，那么吸入器内的空气流速也就越大，这样，撞击力或剪切力也就越大，同时紊流也越剧烈。在力量较大的情况下，仅仅是有更多的能量用于分解颗粒团。

已经有人提出了几种通过改变吸入气流的曲线来缓解或消除由于粉吸入器控制的呼吸过程中精细颗粒输出的易变性。例如，已经有人提出采用多个阀的方法，当病人已经使流速达到产生良好分解效果所需的极限值后，这些阀首先打开（例如US5301666）。US5161524公开了一种最大流速调节器，该调节器设置在一个次级气流通道内。在W094/23772和DE4237568中公开了用于吸入器上的更加复杂的技术方案，W094/23772公开的吸入器具有一个补偿性的解聚形状，以用于改变流速；DE4237568提出了在一个分散腔室内产生一个负压的技术方案。

随剂量排出量和粉末解聚作用的不同而不同的吸气力量可通过利用高压空气或以机械方式产生的负压来消除。此外，还可以在整个粉末分散系统中使用一个更高的压差（ $>100\text{kPa}$ ，等于1bar的过压）。在吸气前，可将悬浮微粒从剂量系统分配到一个隔离腔内，而且吸气也可以在较低的流速下进行，这样就可以减少（药物）在喉部的沉积量。约为30升/分钟的平均流速（ ϕ ）对于一个具有中等气流阻力（ R ） $0.04\text{kPa}^{0.5}$ ·分钟·升⁻¹的控制呼吸的吸入器而言是合理的。这样就能够利用喷嘴型流量收缩管道的简化公式： $\sqrt{dP} = R \cdot \phi$ ，计算出在吸入 1.44kPa （ $1.44 \times 10^3 \text{N} \cdot \text{m}^{-2}$ ）过程中的平均压降（ dP ）。对于这种吸入阻力而言，总的吸入体积为1.5升（ $1.5 \times 10^{-3} \text{m}^3$ ）也是合理的，这与粉末分散所需的总能量（ $E = V \cdot dP$ ）为2.16Nm相对应。隔离腔具有较小的

容积，以使吸入器的尺寸保持在可以接受的范围内。但是，即使对于一个容积仅为250ml的隔离室而言，用同样的分散部件产生相同的能量和相同的粉末破碎程度要求平均压降不大于8.64kPa ($\approx 0.09\text{bar}$)。这些分散部件的结构和（利用可用能量的）效率也是不同的。但是，DE2435186、US3906950、US5113855、DE4027391和W09962495公开了干粉吸入器的一些实例，这些吸入器利用高压空气装置使粉末解聚。

其它采用补充能量使剂量隔室排空和使粉末解聚的方法是利用下述方法实现的：（a）通过电动叶轮，例如US3948264、US3971377、US4147166和W098/03217；或（b）利用一个电池驱动的活塞从一个条带上抽取药物颗粒（W090/13327）。采用辅助能量的系统通常体积较大，或者具有复杂的设计和结构，而且容易出现电池损坏的问题。

一些特殊的干粉吸入器可由刮板系统构成，在这些特殊的干粉吸入器中，病人的吸气力量对药剂的喷射精度和精细颗粒的输出基本没有影响。EP0407028、DE4027390和W093/24165公开了切削、刮削或侵蚀部件，该部件通过使研磨刀片在药块上转动一个预定转角的方式从药块中除下少量的粉末。EP0407028公开了这种部件与一个气旋腔的组合结构，目的是仅仅选出更为精细的吸入颗粒并使被夹带的团状粉末更加均匀地分散，从而能够在一段更长的时间内吸入药剂。刮削器部件也存在对微粉化粉末进行压挤的问题，这样就必须生产出一个完全均质的药块，以在不同的环境条件下保持硬度恒定不变。通过刮掉这种药块的一些部分的方式来获取吸入所需的粒度分布也是一个问题。

现有技术

上述的大部分解聚部件都存在一个共同的缺陷：药剂从吸入装置内的排出几乎发生在一瞬间。相对通过吸入器装置吸入空气的全部时间而言，粉末在解聚部件内的停留时间极为短暂。因此，利用可用能量的效率非常低下，而且大部分空气仅用于将已经产生的药物微粒输送到呼吸道内。这样，粉末的解聚，尤其是粘性混合物的解聚通常都不完全，而且释放出的所需粒度范围内的药物微粒也非常少（额定剂

量的20%至40%)。因此,就不能获得最佳的治疗效果。此外,吸入器将所有的微粒都排放出去,不论微粒的粒度是多大。对于某些药物而言,这是非常不利的,因为药物沉积在嘴和喉咙里将产生非常严重的副作用。例如,据报道:在皮质类固醇沉积在喉咙内后,将导致声音嘶哑和念珠菌病(Selroos等人,1994年)。

由特殊的循环腔室构成的解聚部件能够将微粒更加舒缓地排入呼吸道内,而且可以减少上述的缺陷。总之,在这种腔室内的循环流动方式是由一个或多个切向入口通道的结构造成的,这些切向入口通道终止于圆盘形(或管形)腔室的圆筒形壁上。粉末在腔室内的停留时间可能会受到拉力与离心力的平衡的影响,在极端的情况下,离心力占主导地位,切向流量为通过离心分离法来保留较大的颗粒提供了可能性。在本专利申请中公开的本发明是一种循环腔室型的解聚部件。它是一个具有不同改进之处的组合概念,每种改进都具有独特的特征。与本发明密切相关的上述解聚部件或者是同一类型的装置(循环腔室),或者是不同类型的装置,但共用一个或多个相同的特征,这些特征包括:(a)对停留时间进行控制;(b)保留较大的颗粒;(c)控制气流阻力,这些将在下文加以详细说明。

设置有内部腔室的吸入器已在GB1478138、FR2447725、DE4004904、EP0407028、W091/13646、W092/04928、EP0547429、DE4239402、DE19522416和未出版的PCT/NL01/00133中公开。本申请公开了一种用于粉剂的开口杯(例如胶囊),该开口杯被放置在一个位于中空腔室的中心位置上的直立的支承杆上。通过一个设置在腔盖上的孔而流入的空气射流被引向杯子内,从而将粉末排出。通过设置在圆筒形腔壁上并与粉末杯的开口端处于同一高度位置上的径向入孔流入的多股辅助气流通过特殊的气密层或涡流逆转被压入切向通道内。环形气流中的紊流有利于使粉末散布在空气流中。

一个大体相同的构思已在GB1478138中公开。该吸入器由一个具有一接口柱体的圆筒形容器组成,该接口柱体与容器具有相同的轴线,但其直径小于容器的直径。两个部件之间的连接是通过将接口柱体的

一个狭窄的管状延伸部分伸入到容器内实现的。而且，接口柱体的出口通过一个狭窄的管子延伸到接口柱体的圆筒体内。空气通过两阻通风口进入该装置内，从而在容器及接口柱体的筒体内形成涡旋运动。被放置在容器内的粉末被夹持在循环流动的气流中。离心力使较重的颗粒向外投掷到容器壁上，而比较细小的微粒则在拉力的作用下通过狭窄的管子被抽吸到呼吸道内。

在DE4004904A1中公开了一种完全不同的循环腔室。一个排放通道将夹带在气流中的微粒分离成一个干流和一个支流；支流进入一个旋涡状（圆盘状）的循环腔室内。当吸入器在吸气过程中被固定在一个正确的位置上时，在气流被分离的区域内，干流被一个位于空气导管内的90度的弯曲部分导向上方。在该弯曲部分的下游侧沿垂直方向定向的通道内，拉力与重力的方向相反。这样就使较大的团块落到通道的底部，而仅有精细的微粒才能够被进一步拉向吸入器的接口柱体。沉积下来的团块集中在一个使支流在圆筒形腔室内转动180度后返回干流的位置上。该区域内的涡流使团块分解，直到这些团块足够小，而且能够被干流的拉力送向吸入器的接口柱体。

在EP0407028A2中公开的循环腔室被称为一种具有特殊结构的空气通道或气旋部件，被夹带的药物颗粒可在该通道内循环流动。夹带在空气中的微粒通过一个与其圆筒形壁相切的空气入口进入到腔室内。一个设置在入口通道与气旋腔室之间的接合部分附近的文丘里管使气流加速流入该腔室内。气流通过一个沿腔室的纵向轴线设置的出口从腔室内排出。该装置的优点在于：（a）在具有不同粒度的颗粒块体中，仅选择出较精细的颗粒用于吸入，（b）块状的夹带粉末也会更加均匀地分散开，这样就会在更长的时间段内吸入药剂。下面将结合一个固定的药剂源和一个作为剂量测量部件的刮刀对气旋腔室进行说明。在W090/15635中提供了一种具有不同结构并设置有多个切向入口通道的类似循环腔室或涡旋腔室。该构思的不同之处在于出口通道的位置及涡旋腔室的直径和形状，而且该涡旋腔室可以是一根管子、一个圆盘或一个在朝向出口通道的方向上设置有一烟筒形部分的圆盘，

而且该烟筒形部分与涡旋腔室具有相同的纵向轴线。

FR2447725公开了一种圆盘形的空腔，该空腔设置有两个具有特殊形状的相对的入口通道，从而在空腔内形成紊流的气流。该专利对下述内容作出了说明：解聚作用不在该空腔内进行，而是在一个位于吸入器的中心吸管内部的螺旋形插件区域内进行，而且还在空腔的出口通道内进行。该发明的卖点就在于由Meakin等人（1998）公开的Pulvonal型高阻力干粉末吸入器，该空腔也被叫做雾化腔。现在，他声称：解聚作用在一个狭窄的通道内进行，该狭窄的通道介于雾化腔的中心凸起的底部和位于其上方的吸管之间。

W092/04928涉及到一种所谓的旋转混合腔，其形状为圆盘形，而且具有一个被倒圆的圆筒形壁。吸入作用是通过切向的空气通道进行的，该空气通道通过设置在其倒圆壁上的多个孔进入腔室内。在旋转式混合腔中，第一空气流沿粉末隔室流动，而第二空气流沿基本横切的方向与第一空气流相互撞击。这样做的目的在于以所需的方式将空气和粉末混合在一起。在另一实例中，粉末从一个偏心的类似挤压机的配剂机构中被排放到腔室内。

EP0547429A1、DE19522416A1和未公开的PCT/NL01/00133分别公开了不同的内容，每个申请都具有基本属同一类型的循环腔室。在EP0547429A1所公开的基本原理中，从药剂腔室流出的夹带有粉末的气流与一个无颗粒的空气流在这两种气流的混合物通过多个位于一个中心管上并具有特殊形状的狭槽进入涡旋腔室内之前相互混合，其中中心管从旋流器的底部延伸到该腔室内。这些狭槽在该腔室内形成了一个切向的流型，而该腔室为圆筒形，而且在该圆筒的顶部和底部为截锥形。局部气流的相互混合将增加颗粒在旋流腔室内的流速，从而增加了解聚力，尤其是增加了粘性混合物的解聚力。被分开的精细药物颗粒通过一条特殊的通道被排出，该通道与旋流腔室的圆筒轴线同轴并局部延伸到该腔室内。排放通道在朝向病人嘴的方向上逐渐变宽，目的是降低颗粒进入呼吸道的速度并防止在该通道内产生连续的旋流作用。吸入气流的另一部分用于围绕细的药物颗粒的悬浮云状物形成

一个不含颗粒的同轴的壳层流量 (sheath flow)。吸入空气的中央入口管道可设置有一个特殊的阀, 在由病人产生足够的压降后, 该阀首先打开, 以保证具有良好的药剂夹带性和粉末解聚性 (粉末分解性)。在另一种结构中, 循环腔室设置有一个被倒圆的底部, 而切向气流来自于该腔室的圆筒形壁。

未公开的PCT/NL01/00133公开了这种用于硫酸抗敌素配剂的基本型解聚部件。在CF疗法中, 由于高剂量的黏菌素具有较高的粉末负载量, 因此这对病人是一种负担, 该内容需要进行特殊的修改, 目的是通过惯性分离法在配剂中保持较多的赋形剂晶体。因此, 沉积在呼吸道上的粉末仅局限于活性组分。在这种解聚原理中, 配剂中的赋形剂颗粒并不起到载体或稀释液的作用, 而是被用作一种清扫剂; 这种清扫剂能够将附着性的精细的活性物质从分解腔室的内表面上除去。该配剂可以是一种物理混合物, 在该粘性混合物中, 清扫剂晶体与药物颗粒之间不存在明显的相互作用。这样还具有一个优点: 载体的表面特性与在吸入过程中获得的精细颗粒部分无关。

在未公开的PCT/NL01/00133中披露的特殊结构不能应用到不含清扫剂晶体的球形丸剂药剂中, 因为极为精细的颗粒将会附着在循环腔室的内壁上。对于这种应用而言, 在DE19522416A1中提出了第三种构思。该构思具有相同的圆筒形腔室, 这与EP0547429A1的基本构思相同, 但是, 夹带有颗粒的流量 (粉末流) 与无颗粒的空气流的混合现在就在该腔室内进行, 而不是在朝向该腔室的空气通道内进行。在图示的实例中, 用于附加气流的所谓旁通通道的数量为7个, 但也可以更多或更少。此外, 还设置有第8条切向的粉末流狭槽。从解聚腔室的排出操作是通过一条起始于圆盘形腔室的圆筒端的中心的通道来实现的, 该通道与圆盘形腔室具有相同的纵向轴线。在DE19522416所述的变体结构中, 该排放通道并未延伸到解聚腔室内。该排放通道具有一个最小的长度和很小的直径, 目的是减少因粘附在其内壁上而造成的精细颗粒的损失。DE19522416的构思也可应用于粘性混合物, 尽管其解聚效率略低于上述未公开的PCT/NL01/00133的解聚效率。

与未公开的PCT/NL01/00133的构思不同，其没有留下大颗粒。大颗粒从解聚腔室以一定的速度逐渐排出，该速度决定于腔室的尺寸和载体的粒度分布。在解聚部件内存在一定的停留时间应该是一个优点，这在前面已经提过，而且将在下文中加以详细说明。但是，完全排空所需的时间不应超过总的吸气时间。新的指南规定：总的药剂量应在2升内被吸入，这与平均流速为60升/分钟、吸气时间为2秒钟的情况相对应。

在EP0547429A1、DE19522416A1和未公开的PCT/NL01/00133所提及的那种解聚部件具有一个不含颗粒的外层流量，该外层流量可减少精细颗粒从返回的流量中沉积在病人的嘴里。该外层流量对于球形丸剂尤其有效，因为由这种组分产生的悬浮云状物不含有惯性较大的大团块，而惯性较大的团块可能在离心力的作用下以螺旋形通道的排放流型穿过薄薄的外层清洁空气。对于粘性混合物而言，该外层流量的重要性主要局限于使吸入器的空气流动阻力保持在可接受的限度内。

DE4239402A1公开了一种停留腔室与输送腔室及吸入粉末的分解腔室的复杂组合结构，而吸入粉末可由球形的丸剂组成，或者是一种粘性混合物。停留腔室是空气通道的一个圆盘形部分，该部分设置在剂量测量系统和接口柱体出口之间。其纵向轴线垂直于接口柱体的纵向轴线。夹带在空气中的颗粒流过一个终止于停留腔室周边的加速通道并沿切向排入该腔室内。停留腔室的空气出口通道位于一个圆筒形的端部上，该端部与停留腔室的圆筒轴线同轴。其终止于一个相邻的输送腔室内，该输送腔室也为圆盘形，而且与停留腔室具有相同的纵向轴线。与输送腔室相连接的是一个切向出口通道，该通道也被叫做分解腔室。朝向停留腔室的加速通道、输送腔室的出口通道及接口柱体具有相互平行的纵向轴线。其要求：粉末从停留腔室内以渐进的方式被排出，而且在病人使流速达到最大值之前，药剂的大部分并未被释放出来。与前述的原理相同，持续的停留能够最大地利用分散力。进一步的解聚作用发生于该分解腔室内，粉末流从中间的输送腔室加速流入该分解腔室内。位于病人这端的分解通道需加宽，目的是降低

空气和微粒的流速。这样就可以减少微粒沉积在嘴和喉咙里。

上述的所有循环腔室均于特定的吸入器结构成为一个整体。但是，W098/26827涉及到一种粉末分解和微粒分类部件，该部件实际上是干粉末吸入器的接口柱体的一个延长部分。该专利申请涉及到对早期干粉末吸入器的研发，在该装置中采用了多个漩流腔室，其目的在于：

(a) 完成分解工作；(b) 将空气/粉末混合物中较重和较轻的微粒彼此分开。本申请的申请人并不认同这种漩流的应用，因为上述申请中的效率决定于病人能够作用于接口柱体上的粉末吸力。对于在W098/26827中公开的发明而言，漩流腔室的主要功能既不在于完成解聚操作，也不在于将颗粒分离成不同的粒度，而是在于使通过一个位于漩流腔室上游侧的‘循环部分’已经与较轻颗粒分开的较重颗粒保持正常的运动。在一个给定的实例中，该循环部分是一个紧密装配到烟筒形壳体上的截锥体。流量管是一条或多条具有螺旋形结构的通道，这些通道沿截锥体的锥形边缘部分设置并定位在该截锥体与烟筒形壳体之间。从轴向向螺旋线流的转变在截锥体的顶部非常突然。微粒在对该表面进行撞击时将被分开。该专利申请声称：较细和较大的微粒能够在离心力的作用下在很大程度上相互分离，较细的颗粒沿一条螺旋形通道流动，该螺旋形通道的半径小于较大颗粒的半径。

在该发明的循环流动部分的下游侧，空气由靠近烟筒形壳体的内壁处沿截锥体的底部朝向该壳体的中心轴线流动。在该流动区域内，拉力与离心力的作用方向相反，这样就会对微粒进行进一步的分类。仅有精细的微粒能够通过一条设置在烟筒形壳体的盖子上的狭窄通道由一个与截锥体同轴的出口管排出。在吸气过程中，较大的颗粒继续在一个邻近循环部分的漩流腔室内循环流动，或者积聚在该腔室的底部，而被分离的精细微粒将在该吸气过程中不会被排放到呼吸道内，因为没有从该腔室通向呼吸道的流量。

Asmanex (Mometasone Furoate) Twisthaler (US5740792、US5829434和Fan等人，2000年)提出了循环腔室的另一种特殊应用。用于将团块打碎的Twisthaler型喷嘴包括：(a) 空腔部件；(b) 涡

旋部件和(c)烟筒部件。空气部件和涡旋部件构成了所谓的涡旋腔室(Fan等人, 2000年)。由(部分)吸入空气从剂量测量空气内夹带出来的微粒穿过吸入通道流向涡旋腔室。该涡旋腔室大体为一个圆筒形的中空腔室, 在横切该腔室的方向上设置有一个弧形的内壁(涡旋部件)。该内壁用于使夹带在空气流中的微粒偏转到切向通道。当空气流过烟筒时, 仍然保持既有的涡旋状态。这样, 通过空气运送的、比空气具有更大惯性的粉末团就会一直撞击涡旋腔室的内壁和横切该腔室的空气涡旋壁(US5829434)。这些团块还相互撞击, 这样就在团块之间产生相互摩擦或粉碎作用。该文件还公开了下述内容: 使颗粒加速至一个临界速度, 以用于通过在该腔室内增加次级空气流的方式在涡旋腔室内产生分解作用(Fan等人, 2000年和US5829434)。与该专利(US5829434)不同, Fan等人解释: 颗粒在烟筒内对内壁的撞击对形成可用于吸入的颗粒而言是一个关键的破碎机构。为了能够在该烟筒内使这些精细的颗粒分解或破碎, 该部分解聚部件的内壁应设置有带槽的边缘(例如能够形成六边形横截面的结构)。

某些前述的内容具有特别的缺陷或有限的应用范围。采用循环腔室的一种可能的后果就在于增加吸入器的总的气流阻力, 这一点已在Meakin等人(1998年)的Pulvonal型干粉末吸入器中有所披露。尤其是对于设置有一个以上腔室的结构而言, 如DE4239402所述, 增加量必须很大。虽然高阻力并非绝对不好(例如Svartengren等人, 1995), 但是肺活量较低的病人不能产生足够的气流, 这样就不能使装置具有足够的性能。不论解聚部件的结构如何, 都会存在这样的要求, 除非采用一种恒定的外部能量源, 用于夹带药剂和粉末的解聚。如W098/26827所述, 颗粒在漩流腔室的流到管道的循环部分内的分离不能缓解或消除该问题, 因为精细颗粒与载体晶体的分离决定于该部分内的分离力的大小。

一个主要问题在于精细的微粒附着在循环型解聚部件的内壁上, 如未出版的PCT/NL01/00133所述。与药物颗粒相互接触的吸入器部件的总表面面积通常非常大, 如DE4239402、W098/26827和US5829434所

述。在规定的时段内，必须将这种解聚部件拆卸下来，以进行检查和/或清洗，但这些一直都是不可能做到的（例如DE4004904）。拆卸操作必须简单，而且对病人而言不能不方便。此外，检查和/或清洗后的重新装配也不能使吸入器出现故障。精细颗粒产生粘附作用的一个后果就在于：设置有被用作分离部件的循环腔室的大部分dpi's（干粉末吸入器）不适用于球形丸剂。对于粘性混合物而言，该问题没有那么严重，因为较大的载体颗粒能够将大部分粘附的精细颗粒从吸入器壁上清扫干净。

尽管上述的某些专利涉及到一些粉末停留在解聚部件内部的问题（例如DE4004904、EP0407028、DE4239402和DE19522416），但是上述的部件中没有一种涉及到对停留时间进行控制。DE19522416仅仅对通过改变局部气流在循环腔室内的比例和通过改变腔室的某些尺寸例如高度和直径来改变停留时间作出了说明。

上述的专利中仅有很少几篇具体提及到粗粒子的夹带问题，例如GB1478138、EP0407028、W092/05825、W092/04928、EP0547429、W098/26827和未出版的PCT/NL01/00133。如GB1478138所述，通过空气在容器内的涡旋运动而被向外投掷的惯性较大的颗粒沿该容器的内壁循环流动。这些颗粒不能沿该容器的纵向轴线穿过接口柱体的狭窄的管状延伸部分，其中管状延伸部分突出延伸到容器内。第二粗颗粒收集器是一个位于接口柱体的出口处的狭窄的管状通道。在EP0407028A2、EP0547429、W098/26827和未公开的PCT/NL01/00133中所述的漩流部件是以原理相同的两个竞争力为基础进行操作的，即离心力和拉力。但是，虽然分离操作也是在颗粒的惯性力作用下进行的，但W092/04928的构思则大不一样。一个独立的吸入部件设置在涡旋腔室的下游，具有较大动量的大颗粒沿一条直线流入一个闭塞管，而较细的颗粒则被气流拉入一个侧管内。被分离出来的粗颗粒被收集在闭塞管的底部内，该闭塞管需要经常被倒空。惯性撞击力也是用于冲击喷射器上的分离机构，其具有不同的导流片和板，如W092/05825所述。

利用离心投掷法的某些前述的分离部件被描述成一个漩流部件。

这是不正确的，因为其并没有被设计成能够将所有固态材料与气流分开的结构，而是根据惯性的不同将空气中的颗粒划分为两个粒度等级，这样就意味着它们基本为空气分级器，如GB1478138所述。但是，在上述的专利中，除W092/05825外，没有一篇涉及到分级器的临界直径，该专利为不同类型的冲击喷射器提供了带有实验常数的公式。该专利申请还涉及到可对临界直径进行调整，以适用于特定的药物和特定的领域。

仅有两篇申请公开了可在一定的限度范围内控制气流阻力的内容。在US5829434中，其提出：可通过改变设置在涡旋腔室和烟筒之间的通道内的气流截面来改变涡旋喷嘴上的压降。其还阐述：吸入器上的压降最好应低于约5kPa，以便于病人利用已经较差的呼吸功能。DE19522416解释到：吸入的气流可被划分成一个流过分解腔室的局部流量和一个流过该腔室的局部流量，从而围绕被喷出的气溶胶烟雾形成一个不含颗粒的外层流量。在不影响药剂夹带性和粉末分解性的前提下，可在一定的极限范围内改变这些流量的比率。

发明内容

本发明提供了多种用于吸入粉末的分配装置，这些分配装置可与不同类型的配剂部件结合使用，这些配剂部件其剂量范围介于2和25毫克，而且可具有不同的粉末组分（有或没有载体赋形剂）。在一种特殊的结构中，该分配器既被用作解聚（分解；烟雾化）部件，又被用作特殊粘性混合物的空气分级器。仅有精细的药物颗粒能够被分配器喷射出去，而较大的团块和载体晶体则被保留下来。这种基本结构的变型结构能够以时间控制的方式释放这些混合物中的载体晶体。在另一种变型结构中，当分配器与不含载体晶体的球形丸剂结合使用时对该方案的性能进行了优化。对分配部件进行更进一步的设计可以通过添加一种被叫做外层气流的清洁空气来控制总的吸入阻力和粉末在上呼吸道内的沉积。此外，还可以通过修改其结构而使载体停留在接口柱体内并除去排放云状物的切向流量分量。

对本发明的说明

EP0547429、DE19522416和未出版的PCT/NL01/00133所述的方案包括一组用于不同领域内的解聚部件，所有这些部件都是对同一基本结构所做的修改和变形。对于所有的方案而言，部分吸入气流流过药剂隔室，以夹带粉末。与药剂隔室及解聚腔室相连接的粉末通道的下游部分与解聚腔室的圆筒形壁相切。该解聚腔室为圆盘形，其圆筒轴线与接口柱体的轴线重合。一个也具有相同的纵向轴线，而且比解聚腔室具有更小直径的管状排放通道起始于该腔室的圆筒形端部的中心，该位置距接口柱体最近。吸入气流的另一部分通过设置在解聚腔室的圆筒形壁上的切向狭缝进入到解聚腔室内。这些旁通通道的数量可根据解聚腔室的具体应用条件而被限定为一条，这与未公开的PCT/NL01/00133所公开的内容相同；或者也可限定为更多条，这与DE19522416相同。部分旁通气流增加了腔室内的切向空气量和颗粒的流速。吸入气流的第三部分并未流过解聚腔室，而是绕过该解聚腔室流向环形开口，该环形开口与解聚腔室的排放通道同轴。从该环形开口流出的气流与由解聚腔室流出的夹带在空气流中的颗粒同轴，这样就围绕悬浮颗粒形成了一个不含颗粒的空气外层。

在解聚腔室内循环流动的颗粒受到三个不同力的作用：空气的拉力、离心力和重力。重力与通过空气在腔室内流动的颗粒的运行轨迹无关。只要离心力占优势，那么颗粒就会被投向解聚腔室的圆筒形壁。在许多因素的影响下，例如解聚腔室的负载，旁通通道的数量和颗粒的形状，这些颗粒或者沿该壁滚动，或者仅通过颗粒与壁之间相互接触的瞬时振动。在这方面，颗粒的粒度分布也是一个重要的因素。如果颗粒较大，那么用于某种药剂重量的解聚腔室内的颗粒数量就会较少，而且颗粒间的相互撞击也有限。此外，腔室的颗粒载荷也是不平衡的，这决定于剂量的重量和从粉末通道内排出的模式。另一方面，如果颗粒较小，那么腔室内的颗粒数量就较多，因此颗粒间的碰撞也就较多，而载荷也更加均匀，因为大量的颗粒能够更加均匀地分布。

DE19522416和未出版的PCT/NL01/00133所披露的内容上的差别主要在于：对于特定领域的优化；EP0547429所公开的内容就是最初的设

计，而没有将多个单位剂量的吸入器优化成一个一体的部件，其中在该吸入器内，单位剂量被称量出来并运送到位于旋转转盘上的空腔内。DE19522416公开的内容已经对软质球形丸剂的解聚操作进行了优化，但该内容也是仅适用于粘性混合物。在未出版的PCT/NL01/00133中披露的构思已经为将粘性混合物应用于需要保留载体的环境下作出了设计。而且已经提到由于大量药物沉积在病人的喉咙内而可能产生的负作用。当载体颗粒从吸入器内排出时，被排出的载体颗粒因具有很大的惯性即使以较低的速度流动也会沉积在喉咙内，而且载体颗粒在被释放时仍然在其表面上携带有颗粒。通过从吸入气流中抽出这些载体颗粒，就能够在很大程度上减少喉部的沉积量。对于利用粘性混合物进行配剂研究而言，载体的抽出也是很有价值的。可根据残留的药物含量对保留下来的载体颗粒进行分析，这样就能够得出有关药物与载体间的相互作用信息及药物在吸入过程中的分解信息。这些信息比在冲击器中收集到的颗粒碎片的信息要更精确、更可靠，因为在冲击器中收集到的颗粒碎片的信息受到附着在吸入器内壁、入口管和冲击器各段上的不能再现的损失和在最终阶段的不完整收集的影响。

在DE19522416和未出版的PCT/NL01/00133中，用于两种配方的分裂机构对于两种解聚作用而言是极其不同的。当软质的球形丸剂沿解聚腔室的圆筒形壁滚动时，这些丸剂主要因摩擦而产生磨损。被分开的精细颗粒或小团的原始颗粒或者在范德瓦尔斯（或库伦）力的作用下粘附到腔壁上，或者被空气流拉向排放通道。由于这些精细的颗粒粘附在解聚部件的圆筒形壁上，因此EP0547429公开的装置在不向配剂中添加（大的）所谓清扫剂晶体的前提下不能用于软质球形丸剂，如未出版的PCT/NL01/00133所述。如果没有这些清扫剂晶体，那么球形丸剂在解聚腔室内停留一定时间后的解聚作用就不完整，但是因附着在吸入器壁上而被排出的精细颗粒约为50%或更高，根据需要吸入的药物的不同而不同。

在DE19522416中，旁通通道的数量已经增加到7个，目的是通过大量的间断部分来减少圆筒形壁的表面面积并在腔室内产生一个迫使丸

剂以一定角度撞击圆筒形壁的存留部分的环流模式，该角度比该壁上的两个相邻部分之间的角度更钝。丸剂通过介于丸剂与其它部分之间的‘空气屏障’一直横向移动，而不是沿一个连续的圆筒形腔壁滚动。这些丸剂将刮削这些部分，而不是撞击这些部分，而且由于接触面积减小很多，因此附着在圆筒形壁上的颗粒也减少。解聚作用主要是通过旁通流量的剪切力来实现的。当丸剂接近圆筒形腔壁的下一部分时，它们将进入一个使旁通流量与其轨迹以45度角相交的区域内。由于高速空气流过这些旁通通道，当以60升/分钟的流量以约10米/秒的速度流过吸入器时，较脆弱的丸剂就会分裂成较小的碎屑，甚至分裂成足以被拉入排放通道内的原始粒子或小块。

相反，在未出版的PCT/NL01/00133所述的装置中循环流动的粘性混合物的载体由于其形状不规则而撞击圆筒形壁后将被圆筒形壁弹开，这样就可以防止其象球形丸剂一样平滑滚动。其轨迹最好被描述成一个沿相邻（两个）抛物线（反射器）延伸的线路，所有这些抛物线反射器都位于同一平面内，该平面垂直于解聚腔室的圆筒轴线，同时其顶部指向该腔室的中心。在从腔壁上弹开后，颗粒在离心力的作用下被迫朝向解聚腔室的周边返回，目的是进行下一次碰撞。

同时，颗粒沿切向穿过该腔室移动。碰撞时，根据与壁发生碰撞的角度和速度，精细的药物颗粒与载体晶体脱开。在EP0547429和PCT/NL01/00133所公开的基本构思中，解聚腔室的圆筒形壁上仅设置有两个间断部分。这对颗粒轨迹的影响很小，而且还能够以非常高的效率保留以给定流速运动的高于临界直径的颗粒。抛物线的顶部距圆筒形腔壁的距离很小，因为撞击角度非常大。因此，就可以在弹出的颗粒与排放通道之间保持一定的距离，即使当颗粒位于抛物线反射器的顶部时。延伸到解聚腔室内部的排放通道有利于通过减小循环腔室和排放通道之间的通道的横截面分离出几近完整的大颗粒。在该基本变形结构中，循环腔室既被用作解聚部件，又被用作一个空气分级器。图1示出了与未公开的PCT/NL01/00133类似的空气分级器的载体分离效率，其用于分别以30和40升/分钟的低流速分离出粒度范围较窄的晶

体状 α 乳糖一水化物。对于直径小于50微米的中级粒子而言，该效率低于90%。图2示出了利用特殊的吸入器适配器对悬浮云状物进行激光衍射测量法测出的处于同一分级器中的硫酸抗敌素的额定临界直径（对于一个实例，尺寸分布在0.7和87 μm ）。随着流速的增加，不仅平均临界直径会降低，而且各吸气之间的范围也减小。

在DE19522416中，解聚腔室的圆筒形壁上的多个间断部分、与颗粒轨迹相交的许多旁通流量及除去延伸到解聚部件内的排放管的延伸部分都会影响载体的弹射轨迹。冲击的角度更加尖锐，解聚腔室内的流动模式更加紊乱，而且循环腔室和排放通道之间的通道的横截面也变大。这样，载体颗粒就能够进入排放通道，而且也能够使循环腔室逐渐排空。对于一定的载体粒度而言，载体的平均停留时间随流速的增加而增加，这是我们所希望看到的，因为离心力在不断增大，这样就能够使颗粒保持循环流动。但是，流速会随载体的平均粒度的增大而减小；对于直径大于150微米的载体微粒而言，介于30至90升/分钟范围内的流速的影响是次要的。停留时间随平均载体直径的增加而降低，因为随着颗粒惯性和形状偏差的增加，颗粒弹射轨迹的变化也更大。较大的乳糖载体比较精细的晶体具有更加不规则的形状，即使是同一批次的乳糖也是如此；而且由循环腔室内的切向空气流施加的拉力的校正作用也会随颗粒惯性的增加而减小。由于载体颗粒的逐渐释放，使得DE19522416的装置中的这些颗粒的平均停留时间大体低于总的吸气时间。这样，对于同一种粘性混合物而言，精细颗粒的分离程度与根据PCT/NL01/00133的构思得到的去除程度相比是不太完整的，因为该构思能够将几近完整的载体分离出来。

本发明的大部分特征在于：（a）将吸入的空气流分成三个不同的局部流量；（b）设置一个圆盘形的循环腔室，这些特征的组合为下面的操作提供了可能性：

围绕悬浮云状物形成一个不含颗粒的外部空气层，以减少球形丸剂沉积在嘴里；

将吸入器的阻力控制在一个使病人感觉舒适和有利于药物沉积在

上呼吸道内的范围内;

在解聚腔室内形成一个气密层, 在球形丸剂解聚时, 该气密层能够减少附着在该腔室内壁上的精细颗粒;

为较大的载体晶体在解聚腔室内提供一定的停留时间, 以提高用于使精细颗粒分离所需的有用能量; 将颗粒分成有利于沉积在下呼吸道内的尺寸部分(准备释放)和过于粗大、不能进入作用位置的尺寸部分(需要保留下来的部分);

通过利用由吸入器排出的云状物中的切向流量使大颗粒沉积在病人口腔的前部, 而不是沉积在喉咙里, 因为大颗粒会在离开口腔后沿侧向被投掷出去。这样就能够使病人在吸气后清洗口腔并避免该部分药剂产生全身的副作用或局部副作用。

本发明的两个其它方面在于载体在解聚部件内的所需停留时间和对解聚室内的停留时间进行控制。

为控制停留时间, 本发明提供了能够提高粘性混合物的解聚效率的另一构思。下文中的另一方面在于使解聚部件具有一种模块化的结构, 这种结构能够根据所用配剂类型的不同和/或特殊要求的不同而使同一干粉末吸入器内的不同内容实现交换, 例如对于一些特殊的病人需要特定的气流阻力或完整的气流夹带性能。

本发明通过其各个不同的方面提供下述部件:

一种用于干粉末吸入器上的分散部件, 该部件包括: 一个基本为圆筒形的空气循环腔室, 该腔室的高度小于其直径; 至少两个空气进送通道, 该通道以与圆筒形壁相切的方式在该壁的相对两侧延伸到腔室内, 而且适合于在该腔室内形成一个环形的气流模式, 所有的空气通道分别设置有入口或者共用同一个被分成多个通道的入口, 其中一条通道用于横切吸入器的药剂测量或药剂进送区域, 以用于通过使空气在该通道内流动的方式将单位剂量的粉末拉入循环腔室内, 另一条通道被用作一个通向循环腔室的旁通通道, 该通道适合于为颗粒加速并在所述腔室内部形成一个更加对称的流动模式; 一个用于干粉末吸入器上的分裂部件(disintegration means), 其包括: 一个管状排

放通道，该通道与循环腔室具有几乎相同的纵向轴线，但其直径远小于循环腔室的直径，而且该通道的一个延伸部分以一个小于循环腔室总高度的长度伸到所述腔室内；一种用于干粉末吸入器上的分裂部件，其除了上述用于循环腔室内的空气进送通道外，还包括：一个第三空气通道，该第三空气通道可以是一个独立的入口通道或作为漩流旁通通道的一个分支，空气流通过该通道，作为总的吸入流量的一部分的气流可通过一个气流收缩部分而得以控制，该通道终止于一个介于循环腔室的排放通道和一个同轴的接口柱体之间的环形开口，该接口柱体的内径大于排放通道的内径，用于控制吸入器装置的总的气流阻力并用于围绕悬浮云状物形成一个外部清洁空气层，从而减少从球形丸剂中释放出来的药物颗粒在口腔内的沉积量，而这种沉积是在通过一个具有管状接口柱体的吸入器进行吸气的过程中在口腔内产生的回流造成的，而该接口柱体的直径一般小于口腔的高度或宽度；一种用于干粉末吸入器的分裂部件，该部件包括一个以上最好为7个旁通流量的空气进送通道，除了横切吸入器的配剂隔室的通道外，所有这些通道基本对称分布在循环腔室的圆筒形壁的周边上，使用时，在循环流动的颗粒与腔室的内壁之间形成了一种由流过紧密相邻的旁通通道的空气流形成的所谓气密层并减少了所述壁的表面面积，这样就能够在很大程度上减少了附着在所述壁上的精细颗粒，尤其是与软质球形丸剂结合使用时；一种用于干粉末吸入器上的分裂部件，其中在圆筒形壁的剩余部分之间约为135度的钝角由延伸到循环腔室内的空气进送通道形成，这样在使用时就能够增大冲击角并使颗粒从腔室的这些壁部分以一个较长的距离弹向该腔室的中心，以允许载体颗粒接近或跨过使其能够进入排放通道的循环腔室的中央区域，令载体颗粒通过所述的排放通道从循环腔室逐渐释放出来；一种用于干粉末吸入器上的分裂部件，其中，设置在其排放通道侧的循环腔室的顶端形成了所述腔室的顶板，该顶板的直径大于腔室本身的外径，从而形成了一个环形凸缘，该环形凸缘由外部旋流壁伸出并通过与所述接口筒的内壁相互接触而挡住了一条用于使空气穿过介于圆筒形循环腔室和与其同轴且

具有较大直径的管状接口筒之间的环形通道，除了一些设置在所述凸缘上的小间断部分外，这些小的间断部分还用于将该通道的气流阻力控制成适合于循环腔室的预定总阻力，从而控制流过介于同轴的接口柱体和位于该凸缘下游侧的循环腔室的排放通道之间的局部外层流量；一种用于干粉末吸入器上的分裂部件，其中旁通通道的数量介于1和8之间，最好为3个，而且除了横切吸入器的配剂部件的通道外，最好大体对称分布在循环腔室壁的周边上，而且循环腔室的形状为带拐角的形状，最好为8个角，而且具有多个长度不同的腔壁，其中长边和相邻的短边交替排列，长边被用作加速边，颗粒沿该加速边提高移动速度，从而提高冲击速度，而短边与长边形成一个最好约为135度的角度并适合于用作冲击位置；一种用于干粉末吸入器上的分裂部件，其中一个管状的排放通道在其整个长度上具有不同的内径，以控制循环腔室内的面积（载体颗粒可通过该循环腔室进入该通道），并控制具有规定粒度分布的载体配剂从循环腔室内排出的速度，更具体地说，是控制载体在循环腔室内的平均停留时间，该停留时间决定着颗粒与载体的分离程度及以一定的吸气流速喷射精细颗粒；一种用于干粉末吸入器上的分裂部件，其包括：一个设置在排放通道的内壁管壁上的纵向隆起部分或条带，或一个横跨其壁设置在所述通道内部的框架，该框架的横截面最好为十字形，该十字形的部件将排放通道划分为约四个纵向部分，所述隆起或框架通过消除穿过管状排放通道移动的颗粒的切向流动分量起到修正作用，从而使这些颗粒能够在纵向部分内得以排出，而不是在离心力的作用下沿侧向被抛掷出去；一种用于干粉末吸入器上的分散部件，其包括：两个设置在接口柱体和排放通道之间的同心管状通道，其中一条通道被用作空气通道，该通道用于使旁通流量朝向分散部件和外层流量流动；另一通道被用作保留下来的载体颗粒的内部存放空间，所述接口柱体可相对排放通道沿纵向移动，以在吸入过程中打开载体存放腔室或在完成吸入后关闭该腔室，其用来与本身并非为保留载体而设计的分散部件一起使用；一种用于干粉末吸入器上的分散部件，其中由进送通道通向循环腔室的多个入口分

别具有大体为矩形的横截面；一种用于干粉末吸入器上的分散部件，该分散部件具有与吸入器系统相匹配的基本尺寸，以能够在同一干粉末吸入器内使分散部件的各种不同的实施例能够容易地互换，从而包括一个模块化的系统，该模块化系统能够满足吸入器所用粉末配剂的具体要求；一种用于干粉末吸入器上的分散部件，其包括：机械编码部件，从配剂系统和分解腔室之间的抗体-受体功能定义上，该部件可与对应的机械编码部件相互作用，以允许分散部件仅与预定的配剂系统或吸入器连接在一起，从而保证分散部件与预定的药物粉末配剂正确组合。

本发明的另一方面涉及到一种包括有上述分散部件的吸入器。

本发明的又一方面提供用于干粉末吸入器上的多种和多功能分解方法，以在激活单位剂量后用于在病人通过吸入器吸气过程中将粉末状的无黏合剂的药物组分破碎成重量介于2至25毫克的颗粒，从而释放出大量药物颗粒，以用于使这些组分沉积在肺的深处，这些组分含有微粒状的药物，其粒度最好介于1和5微米之间，而且对于大部分情况而言（并非必须），还需要加入填料或载体赋形剂，这些填料或载体赋形剂与所谓的软质球形丸剂状药物具有相同的粒度分布，而且球形的丸剂药物也被叫做软质球形团块，或者包括更大的晶体，这些更大的晶体可携带作为原始实体的药物颗粒或作为小块均匀分布在其表面上的药物颗粒，载体和药物颗粒通过轻柔的作用力例如范德瓦尔斯力连接成所谓的粘性、相互作用的或有序的混合物，在这种混合物中，附着有药物颗粒的每个载体颗粒都被认为是一个团块。

根据本发明再一方面的方法包括：使团块与循环腔室的圆筒形壁反复撞击和/或使团块相互撞击，同时使团块在腔室内部循环流动，从而使药物颗粒通过撞击和剪切力与这些团块脱离。

根据本发明另一方面的方法包括：根据惯性的不同利用拉力和离心力的作用将颗粒分离，受到占主要地位的离心力作用的较大颗粒保留在腔室内，而受到占主要地位的拉力作用的较小颗粒则利用吸入的空气将其释放，这样循环腔室不仅被用作药物块体的破碎腔室，而且

还被用作空气分级器，目的是在很大程度上减少未与载体晶体分离或分离不充分的药物在口腔和喉咙内的沉积量及减少病人的粉末服用量，从而降低口感的刺激性和胸部的压迫感。

根据本发明的又一方面的方法包括：使吸入器排出的云状物具有很大的切向流量分量，以使较大的颗粒例如不能到达肺内的目标区域的载体颗粒恰好在由吸入器的接口柱体排出后通过离心力的作用沿侧向抛掷出去，从而使这些颗粒沉积在病人口腔的前部，而不是沉积在喉咙内，这样就可以减少由于未与载体颗粒分离来的药物颗粒的沉积而对喉部的局部副作用，例如，与使用皮质类固醇（corticosteroids）有关的喉咙沙哑或念珠菌病，而且有利于通过口腔清洗除去这些载体颗粒。

载体在解聚腔室内循环流动所需的时间决定于药物颗粒与载体晶体在该腔室内的分离速度。在未出版的PCT/NL01/00133中提到的基本型口腔分级器为研究这种分离速度提供了可能性。可在吸入后根据残留药物（CR：载体残余）与吸入（循环）时间的函数对保留在该分级器内的载体晶体进行分析。图3A示出了吸气流速为60升/分钟（等于9.3kPa）时在该空气分级器中含有0.4%的布地缩松和三种具有不同粒度的载体的混合物中的载体残留量。所用的载体粒度分别为来自Pharmatose 150M（DMV International，荷兰）的45-63微米、150-200微米和来自Capsulac 60（Meggle GmbH，德国）的150-200微米。由于（图1）产生了最小的载体通道，因此可以将所有的载体残留值推广为100%的载体取出。所用的两种不同的混合时间为：在Turbula混合器中转速为90r.p.m.（W.A.Bachofen，瑞士）的情况下，混合10分钟和120分钟。混合物在10分钟的混合时间后，其释放曲线（100负CR）如图3B所示。

图3A示出了经历了10分钟的混合时间后（开符号）在这种分级器中载体残留量在第一个半秒的吸入期内向最初载体载荷的约50%急剧下降。在随后的1.5秒内，药物的20%至25%被分离，而且载体残留量进一步降低到约30%（在2秒的吸入期后）。在6秒后的吸入期后，仍

然没有到达端点, 该端点值约为最初药物载荷的10%。结果表明: 不同载体粒度间的差别对于这种分级器而言并不明显(以60升/分钟的速度)。

图3A还示出了混合时间的增加将使药物颗粒分解的速度下降。例如, 在分级器内流动一秒后, 平均载体残留量(对于所有的三种载体粒度)随着混合时间由10分钟增加到120分钟而从42%提高到70%。就相同程度的分解而言: 混合10分钟后, 0.5秒的循环时间的效果等于120分钟的混合时间后近3秒的循环时间的效果。这些结果与Staniforth (1987)提出的总的混合思想相一致, 这意味着: 在混合过程中同时存在着药块的破碎作用, 随着混合时间的增加, 这将从药物颗粒间的附着力占优势的情况逐渐变化到原始药物和载体颗粒间的附着力占优势的情况。与另一理论结合在一起, 这说明: 与初始的药物实体相比, 吸入过程中的去除力能够更好地夹带较大的药物颗粒(Aulton和Clarke, 1996), 这说明随着粉末的混合时间的延长, 药物颗粒的分解速度逐渐降低。

与市场上出售的大部分干粉吸入器及DE19522416和EP0547429所述的装置相比, 在未出版的PCT/NL01/00133中描述的基本型空气分级器是一种高效的解聚装置。如图4所示, 图中示出了在整个装置上压降为4kPa的条件下, 由这些装置和某些市场上出售的装置收集在分级式冲击器中的精细颗粒的百分比, 其中分级式冲击器用于由不同的药物和不同类型的载体材料组成的粘性混合物。CII表示在未公开的PCT/NL01/00133中提到的一种基本型分级器(与图3A和3B所用的分级器相同), 而Novolizer是在DE19522416中提到的并在市场上出售的装置。利用CII得到的精细颗粒的百分比来自含有0.4%的布地缩松和上述附图中提到的市场上出售的Pharmatose型载体的混合物。利用Novolizer得到的结果是针对布地缩松的含量为1%或沙丁胺醇硫酸酯的含量为1%及在该图的图例中提到的载体材料组成的混合物而言的。另外, 对于市场上出售的吸入器而言, 也对两种不同的配剂进行了检测(见图例)。所有的吸入时间均为3秒。利用CII和Novolizer得到的

精细颗粒的平均百分比是利用市场上出售的吸入器在相同的压降下得到的百分比的二倍。

可用于解释由市场上出售的吸入器和CII型试验吸入器与Novolizer中的空气分级器得到的精细颗粒的百分比存在差别的原因在于：（a）通过该装置的启示对可用能量的利用效率不同；（b）所用配剂的特性不同，其中所用配剂中含有用于CII和Novolizer上的标准乳糖产品。粉末分解可用的能量（Nm）可通过将吸入器上的平均压降（ $N \cdot m^{-2}$ ）乘以通过该装置的平均体积流量（ $m^3 \cdot s^{-1}$ ）和吸气运动所用的时间（s）。粉末破碎的效率不同可能是因为：（a）能量消散的速度（ $Nm \cdot s^{-1}$ ）不同和/或（b）用于解聚过程的能量消耗时间（s）不同；后者可能是因为粉末在吸入器装置内的停留时间不同造成的。能量消散速度较低的吸入器比用于图3A和3B中的分级器更明显，而且药物分解速度也较低。这就意味着：要从载体晶体中分离出相同程度的精细颗粒需要更多的时间。另一方面，如果能量消散速度可以增加，那么就可以减少停留时间，从而减少病人不完整吸入药剂的危险，因为不完整的吸入药剂不能在一定的时间段内维持所需的吸气动作。

现在的调整指令规定：完整的剂量能够在2升内被吸入。该要求将平均流速为60升/分钟的药剂在解聚腔室内的停留时间限定为2秒。如果继续考虑需要用一定体积的空气将已经分解的精细药物颗粒输送到呼吸道的的作用位置上，那么药物颗粒的分解最好应在以该流速开始吸入操作时的第一个1至1.5秒内完成。对在未公开的PCT/NL01/00133中提到的空气分级器所作的这些限制包括：当用于图3A和B所示的试验中时，仅有约60至65%的剂量能够与载体材料分离（从这些载体中释放出来的最大释放量约有70%）。这就解释了为什么进一步提高粉末破碎的能量消耗速度（ $Nm \cdot s^{-1}$ ）是本发明一个重要方面的原因。

控制颗粒在循环腔室内的停留时间可通过下述方式完成：（a）为粘性粉末混合物选择粒度分布合适的载体；（b）限制流过吸入器装置的可实现流速速率；（c）改变循环腔室的排放通道的直径。图5给出了在下述类型的特定循环腔室内对平均载体直径和在停留时间的吸气

流速进行控制的实例。这些数据是通过对整个装置上的压降减小进行测量得出的，而压降的减小又是因为在腔室内存在颗粒造成的。如果没有颗粒，那么在循环腔室内循环流动的空气的紊流远高于以相同流速在循环腔室内流动的夹带颗粒的紊流程度。由于颗粒的惯性远大于空气的惯性，因此，这些颗粒能够使该腔室内的流动模式趋于平滑。这样，在存在颗粒的情况下，腔室内的压降也较小。差值可通过吸入时间的函数得出。当减小量降低为零时，所有的颗粒都流过该腔室，这一点可通过在完成吸入操作后检查循环腔室而实现，或通过吸气过程中利用激光衍射技术对由吸入器排出的烟雾进行光学浓度测量而得出。

在用于图5的剂型的装置中，对于大于125微米的颗粒而言，流速的影响几乎可以忽略不计。此外，这些颗粒在该装置内的停留时间与最大为1.5秒的所需范围一致，如上所述。这是因为解聚部件具有预定的结构和尺寸。流速的影响随着平均载体粒度的减小而增加，而且对于流速为90升/分钟的特定装置而言，最大值大于3秒。对于流速较低的情况而言，停留时间与载体粒度的分布几乎无关。

通过改变循环腔室的排放通道的直径可对停留时间进行更好的控制。在图6中以两个不同的直径示出：7和8毫米，该图与图5中试验所用的装置相同。该图中的开符号表示市场上有售的乳糖制品，这种乳糖制品具有较宽的粒度分布；而闭合符号表示由Pharmatose110M提供的较窄的粒度分布。对于平均直径为150微米（或更大）的制品而言，由于将排放通道的直径从7毫米增加至8毫米而使其停留时间的平均减少量几乎约为这种循环腔室（流速为60升/分钟）的50%。这些仅仅是举例，这些实例说明：（a）对这种解聚腔室内的停留时间进行控制可以有多种方法；（b）可以改变颗粒在该腔室内的循环流动的时间范围。

除了上述的影响外，药物载荷对载体在循环腔室内的停留时间也有影响，在图7中为图5和6所用的相同装置示出了三种不同的载体材料和两种药物载荷，而且排放通道为7和8毫米（剂量重量约为14毫克）。对于粒度不同的载体而言，在载体直径较大时，药物载荷对停留时间

的影响很小，在颗粒非常小时，该影响可能非常大。延长停留时间的原因在于通过使分离出来的精细颗粒分布到空气中的方式来增加循环空气在解聚腔室内的惯性。由于这种烟雾惯性高于不含颗粒的空气的惯性，因此腔室内的载体颗粒通道能够在已经因载体颗粒与吸入器壁的碰撞和/或载体颗粒的相互碰撞而沿其它方向散开后得以重新回到原来的环形运动。这种修正效率对于本身具有最小惯性的最小载体晶体而言是最大的。这种作用随着排放通道直径的增加而减小：对于一个通道直径为8毫米的装置而言，这种效果已经减小，对于粒度为63-100微米的颗粒而言，更是如此。

除了病人的呼吸外，上述所有影响配剂在循环腔室内的停留时间的变量都能够得到控制。但是，通过为载体材料选择合适的粒度分布，也能够降低吸气流速的影响（图5）。从利用本发明的解聚部件分离精细颗粒的角度考虑，采用较大的载体材料并不存在问题。这一点与前述的许多其它装置不同。从图3和4可以清楚地看到这一点。图3中介于150至200微米之间的粒度与更加精细的粒度45-63微米的最终值具有相同的精细颗粒分离速度（60升/分钟）。对于图4所用混合物中的Pharmatose 110M和Capsulac 60而言，由于批次的不同，其中等直径（通过干激光衍射分析）分别约为130微米（ $X_{100} = 365$ 微米）和190微米（ $X_{100} = 360$ 至460微米）。从剂量的再现性而言，较大的直径更好。

利用不同压降减小方法测得的停留时间等于将载体从循环腔室内完全排出所需的时间。由于载体颗粒的流动是从吸气开始逐渐变大或变小的，因此循环腔室内的平均停留时间非常短。如果全部剂量的吸入应该在2升内，那么全部载体通过量应该最好在1.5升内完成，目的是留下一些容积将精细颗粒运送到作用位置上。因此，在解聚腔室内的平均停留时间在60升/分钟时（在恒定的排放速度保持在约0.75秒的情况下）远小于1.5秒。

通过图3，可以得出结论：精细颗粒的分离在0.75秒后仅有约60%的剂量（对于在未出版的PCT/NL01/00133的高效基本型空气分级器和象Pharmatose或Capsulac粒度一样非常普通的载体材料而言）。这

样就可以得出结论：约40%的剂量通过与载体晶体一起沉积在病人口腔和喉咙内而被浪费掉了。这部分剂量对这些位置可能产生副作用。在这些被释放出来的60%的药剂中，一定的剂量还通过积聚在吸入器和口腔内而损失掉，这就意味着：如果位于该剂量范围内的所有药物颗粒（或小型块体）都具有合适的尺寸分布，那么只有少于一半的剂量能够进入目标区域。这就是需要对该装置进行进一步改进的理由。一种可增加吸入器输出精细颗粒的方法就在于根据载体特性和混合时间来优化粉末配剂（例如图3A和3B）。该方法并未落入本发明的范围内。另一种方法就是在粉末解聚所需的能量消耗率方面提高吸入器的效率。提高用于粘性混合物的吸入器的效率是本发明的一个方面，如上所述。

在相同的循环时间内，颗粒与基质载体晶体在循环腔室内的分离效率可通过下述方式得以提高：（a）增加载体颗粒的撞击速度，（b）增加载体颗粒在所述循环时间内的撞击次数，（c）优化冲击角度。撞击时的颗粒速度不仅决定于循环腔室内的空气速度，而且决定于两次撞击之间的可用时间，这段时间能够使颗粒在拉力的作用下重新加速。当载体颗粒撞击吸入器壁时，它们无需损失部分动量去产生惯性，具体而言，就是作用于附着的药物颗粒上的减速力。对于在撞击之间所需的加速时间而言，（a）撞击后（沿新方向）的残存速度，（b）两个撞击区之间的距离，（c）腔室内的空气速度及（d）颗粒的质量是最相关的因素。对于撞击后朝向下一撞击区的残存速度而言，冲击角度也是一个很重要的因素。

在未公开的PCT/NL01/00133所披露的环形腔室的圆筒形壁相对空气通道仅有两个紊流部分。对于在该腔室内循环流动的颗粒而言，颗粒与该圆筒形腔室的撞击角度是一个非常大的钝角。因此，撞击时的动量损失不是很大，因此，剩余速度仍然很高。当空气速度很高，而且单位时间内的撞击次数也很高时，颗粒以高速在该腔室内循环流动。高速度和很高的撞击次数补偿了钝角形式的冲击角度。而且，因为没有载体通过，因此精细颗粒分离所消耗的能量在整个吸气过程中都存

在，而且这使得解聚部件具有很高的效率。通过限定，利用这种装置得到的精细颗粒在流速上具有高度的依赖性。

对于在DE19522416中公开的内容而言，对循环腔室的残留部分的冲击角度为45度，该角度在保持冲击角度和剩余颗粒速度之间的平衡方面是最佳的，但是各个部分之间的平衡非常短暂。此外，通向循环腔室的旁通空气通道的数量也很高，这样就可以减少空气在这些通道内的速度。因此，载体颗粒在撞击后沿新方向的加速度就不是最大的。该构思非常适用于软质球形丸剂的分解，如上所述，但对于粘性混合物而言，并未得到最佳的结果。

对于新近研发的用于粘性混合物上的上述装置（技术说明）而言，循环腔室的基本形状是一个具有8个45度角的八角形。但是，与DE19522416不同，并非所有的八个边都具有相同的长度：四个长边与四个短边交替排列。后者包括载体颗粒的撞击位置。而且，与前述的内容不同，旁通通道的数量仅为3个。因此，当以相同的吸气流速流过循环腔室时，这些通道内的空气速度非常高。因此，用于为循环腔室内的载体颗粒加速的拉力也非常大。颗粒沿八角形的最长边得到加速并对相邻的短边进行撞击。最初的拉力越大，颗粒加速的轨迹越长，那么冲击速度也越高。

平均而言，颗粒大体以与冲击角度相同的角度从撞击侧弹开，而且在偏转后，这些颗粒会立刻向下一个撞击侧加速。但是，由于载体晶体的形状不规则，因此颗粒会沿其它方向散射。在这种以较高速度（与载体颗粒在DE19522416所述的装置中以相同的流速产生的撞击速度相比）的散射作用下，经排放通道的通过率就会较高。但是，排放率可通过选择合适的载体粒度分布和排放通道的直径而得以很好地控制，如上所述。在未出版的PCT/NL01/00133中，（在所有装置中）载体的最高循环流动速度不会通过基本型空气分级器使排放率达到最高，因为冲击角度是钝角，而且排放管的延长部分延伸到循环腔室内。该装置内的大部分颗粒不会沿排放通道的方向散射，而且仅有很少的颗粒不能进入到该通道内，因为存在着从分级器的顶壁上突出的延伸

部分。

在吸气流速相同的情况下，颗粒在新近研发的装置内循环流动的平均颗粒速度介于颗粒在DE19522416和PCT/NL01/00133所述装置中循环流动的平均颗粒速度之间。其原因在于：在新装置中，撞击位置之间的距离短于使颗粒加速到腔室内的空气速度所需的距离。这种结构具有下述优点：与未出版的PCT/NL01/00133相比，精细颗粒的百分比（FPF）对吸入流速的依赖性降低。

对于能够将几乎所有载体保留下来的装置（未公开的PCT/NL01/00133）而言，FPF也决定于其在用于粘性混合物的新型装置的循环腔室内的停留时间。图8示出了这种新构思的两种不同结构（开符号和闭符号）与DE19522416所述的解聚部件的FPF相对比的情况，并采用了Capsulac 60与2%布地缩松的混合物。闭符号表示通过这种效率最高的构思结构得到的FPF。效率的提高使用于将约40%的药物颗粒与载体晶体分离的循环时间由两秒降低到不足一秒。

该图示出了停留时间与FPF的相互关系，这种关系与图3B所示的关系相同，但是也存在一些区别。对于图3B所示的基本型空气分级器而言，没有采用外层流量。因此，在实验过程中，所有吸入的空气流都通过解聚腔室流动。对于用于粘性混合物的新型装置而言，其设置有图8所示的受控制的载体通道，而且总流量的约1/3被用作外层流量，目的是将该装置的气流阻力限定为一个病人可以接受的数值。图3B所示的曲线表示已经与载体晶体分离的药物的百分比，而图8所示的曲线表示被收集在一个分级冲击器内的精细颗粒部分。因此，两条曲线之间的差别在于：药物在吸入器装置和冲击器的入口管上的粘附。当最精细的颗粒部分流过冲击器的最终阶段时也将产生一些损失。最后，图3B中的停留时间用于表示几近完整的载体部分，而图8中的停留时间用于表示将载体完全排出所需的时间。因此，载体在该新型装置中的平均循环时间约为上述停留时间的一半。

当将这些区别纳入考虑时，就可以通过将图3B和8进行对比而得出结论：新型装置和PCT/NL01/00133所述装置之间的效率差非常大。利

用图8所示的优化装置得到的精细颗粒部分在停留时间为1秒后接近剂量的45%，这意味着平均循环时间约为0.5秒。这与在图3B中的药物颗粒分离后的0.5秒后得到的百分比相同。这样，在对下述项目进行修正后，利用这种新型装置就可以在半秒钟内使药物以很高的比例分离：

(a) 由于附着在吸入器和入口管上而导致的FPF损失，(b) 经过解聚腔室的流速差（由于采用了外层流量，因此利用该新型装置可使其减少约三分之一）。通过减少外层流量，就可以进一步提高效率，但是因此而导致的气流阻力的增加可能会令吸入器对病人的适应性差一些。

将停留时间降低到小于1至1.5秒，对于高于60升/分钟的流速，该停留时间可以更短，这样看起来似乎在一定程度上必须要考虑新型的调节指令，其要求应在2升内吸入全部剂量。如图8所示，这实际上将精细颗粒的百分比限定为粘性混合物的规定剂量的约40%至50%，即使当利用高效分散部件吸入颗粒时。对于最大为1秒的范围而言，FPF会随着循环时间的减小而急剧下降。这样，为利用吸入剂量而达到可能的最佳治疗效果，就需要对停留时间进行非常细致的调整。在相同的循环时间范围（0至1秒）内，粘性混合物中载体材料的特性也是最关键的因素，载体材料的特性与药物颗粒的分离有关。因此，对于最大为1秒的停留时间而言，很难使粉末达到良好的解聚效果，而且这样应该是重新考虑前述要求的最重要的理由。

对本发明最佳实施例的说明

下面将参照附图，对本发明的新型装置加以说明。

具有模块化结构的解聚部件是本发明的另一方面。这种结构能够在相同的吸入器装置内更换不同的部件（例如，用优化过的粘性混合物解聚部件替代基本型的空气分级器）和/或利用不同吸入器上的部件替代不同的部件。部件的选择决定于（a）具体的应用或（b）配剂的类型（剂型）。

除了模块化结构及解聚腔室的不同部件外，各种不同的实施例和变型也是有用和最佳的，而且包括：在循环腔室的排放通道内采用纵

向的导流板，该导流板可消除切向的流量分量（增加药物在该通道内的积聚成本）；利用一种用于夹带大载体颗粒的特殊接口柱体，其中载体颗粒在从接口柱体排出后通过离心力沿径向方向被抛掷出去。这样就减少了口腔的刺激感和因载体沉积在口腔内而导致的念珠菌病。接口柱体可被设计成一个（同轴）双筒体的结构形式，从而在两个圆筒体之间形成一个环形腔室，该环形腔室用于存放被保留下来的载体颗粒。在吸气前，外部接口柱体（通过旋转，利用螺纹，或通过顶推）沿纵向放置在内部筒体上。吸气后，该环形腔室再次关闭。

附图说明

图1是一个图表，图中示出了一种与PCT/NL01/00133所述部件相类似的空气分级器的载体取出效率，该效率是在30和40l/min介于狭窄粒度范围内的不同类型的晶体状 α 乳糖一水化物的平均载体直径的函数。剂量的重量为25毫克；

图2为是一个图表，图中示出了一种与PCT/NL01/00133所述部件相类似的空气分级器的临界直径，该临界直径是流过硫酸抗敌素分级器的流速的函数，其中硫酸抗敌素具有介于0.7和87微米之间的较宽的粒度分布范围，该粒度是在RODOS分散后利用激光衍射装置（Sympatec, HELOS compact, 具有100毫米透镜的KA型）测量出来的。临界值等于对来自实验用吸入器的烟雾进行激光衍射分析得到的 X_{100} 值，其中该实验用吸入器与一个特殊的吸入器适配器（RuG's test model）连接在一起。

图3A是一个图表，图中示出了含有0.4%布地缩松的粘性混合物中被推断为100%取出的载体残余量，该载体残余量是对于与PCT/NL01/00133相类似的空气分级器而言，在速度为60升/分钟的情况下的吸入时间的函数。具有开符号的连续曲线表示混合10分钟后的混合物；具有断开线的闭符号表示混合时间为120分钟后的混合物。载体材料为从Pharmatose 150M中选出的筛分粒度级为45-63微米和150-200微米的材料和从Capsulac 60中选出的筛分粒度级为150-200微米的材料。剂量重量为25毫克。

图3B是一个图表，该图表示出了与PCT/NL01/00133所述装置相似的空气分级器以60升/分钟的速度工作时含有0.4%布地缩松的混合物的药物释放量。该曲线被计算为图3A中的负100；

图4是一个图表，该图表示出了用于某些市场上出售的吸入器和本发明的两种装置中的精细颗粒的百分比，所有这些装置都利用粘性混合物，而且该图表是在整个吸入器上的压降为4kPa的情况下作出的。Glaxo Diskus和Diskhaler均具有Flixotide和Serevent配剂；ISF吸入器利用布地缩松(Cyclocaps, Pharbita)和Foradil(Ciba Geigy)。与未公开的PCT/NL01/00133所述构思类似的空气分级器CII利用含有0.4%布地缩松的混合物，该混合物中采用指定的Pharmatose载体；Novolizer(采用DE19522416的构思)利用1%布地缩松和1%柳丁氨醇的Capsulac(每种药物的左柱)和Capsulac 60与5%的Pharmatose 450M(每种药物的右侧柱)的混合物。

图5是一个图表，该图表示出了筛分粒度级范围较窄的Pharmatose 110M的停留时间，该停留时间是在利用具有8毫米排放通道的用于粘性混合物的新型装置以三种不同流速工作的平均粒度直径的函数。剂量的重量为10至11毫克。

图6是一个图表，该图表示出了对于两种不同的排放通道，在以60升/分钟的速度流动时，不同类型的载体材料在用于粘性混合物的新型装置中的停留时间。闭符号为从Pharmatose 100M中得到的较窄的筛分粒度级；开符号用于表示具有不同中等直径的市场上销售的乳糖制品。剂量重量约为11毫克。

图7A和B均为图表，图表中示出了与未混合的载体材料相对比，具有两种不同药物载荷(0.4和40%的布地缩松)的粘性混合物以60升/分钟的流速分别用于排放通道为7(图7A)和8毫米(图7B)的新型装置内的停留时间。剂量重量约为14毫克。载体的百分比可自Pharmatose 110M(63-100和150-200微米)和Capsulac 60(150-200微米)中导出。

图8为一个图表，该图表示出了利用Fisons型四阶段Lenz Labor

冲击器在整个装置上的压降约为4kPa时测得的精细颗粒的百分比，该百分比是在用于粘性混合物的新型解聚装置的不同部件内的停留时间的函数。混合物：含有2%布地缩松的Capsulac 60。图5、6、7和8中的停留时间已经通过dP抑制测量法（dP-suppression measurement）得出。

图9为具有载体保留功能的分散部件的基本型空气分级器的部件分解透视图；

图9A为图9的基本型空气分级器处于装配状态下的剖视图；

图10是一个示意图，图中示出了空气和颗粒在基本型空气分级器的循环腔室内的轨迹的流线的主流分量，该分量与作用于此颗粒上的力有关；

图11为在循环腔室内设置有气密层的装置的部件分解透视图，这样可以防止大量精细颗粒附着在腔室内壁上，尤其是在软质球形丸剂的破碎过程中；

图12为设置有独立的加速边和冲击边及可对载体晶体的释放速度进行控制的装置的部件分解图；

图13A至E为循环腔室的顶板的一些不同改型结构的部件分解图，而且循环腔室连接有排放通道，以用于图11和12所示的装置中。

参照附图9至13，通过阅读下述的技术说明，可以清楚地理解上述的本发明及在图1至8中阐明的特征。

本领域的技术人员应该理解：图9至13通过实例示出了可能的实施例，而且在由所附权利要求书限定的本发明之保护范围内，可对这些实施例进行多种修改和变形。

为便于理解本发明，在所有附图中，相同或类似的部件由相同的附图标记表示。

图9示出了与一个吸入器主体1相连接的基本型空气分级器，但没有示出配剂机构的细节，流过粉末通道2的部分吸入气流将代表单个剂量的粉末量从配剂机构中夹带出去。空气分级器的循环腔室3为圆筒形，其高度小于其直径；而且，一个较小的圆圈4设置在从圆筒形壁5

到腔室3之底壁6的过渡位置上。夹杂在流过粉末通道2的空气中的颗粒在到达循环腔室3的顶板8后被迫将其流动方向改变90度，进入到粉末通道2的最终部分2A，该最终部分以与循环腔室的圆筒形壁5相切的方式接近循环腔室。在循环腔室3的对侧设置有一个用于使作为吸入气流第二部分的旁通流量进入该腔室的入口，该入口就是旁通流量通道9的最终部分9A。旁通流道9的最终部分9A也被构造成与循环腔室3的圆筒形壁5相切的结构形式，目的是支承在该腔室3内基本为环形的气流，如图10所示。具有矩形截面的粉末流道2和旁通通道9的最终部分2A和9A的深度约为分级器的循环腔室3的深度的一半。位于最终部分9A上游侧的旁通流道9是通过在邻近通道部分9A的位置上将循环腔室3的圆筒形外壁部分10A的厚度减小到与较薄部分10B的直径相同并使其高度与旁通流道9A的最终部分的深度相同的方式形成的。

循环腔室3的圆筒形壁10具有两个较薄的部分10B和两个较厚的部分10A，空气通道2和9通过这些部分构造而成，所有四个部分在该壁周边的相等部分内延伸，而且每个部分都与约90度的角度对应。在吸入器的中央壳体1的顶板7上，在与壁10的较薄部分相对应的位置上设置多个开口11，这些开口被用作局部旁通流量和外层流量的通道。进入这些通道11内的空气进入环形腔室12内，如图9A所示，该环形通道介于接口柱体13和循环腔室3的圆筒形壁10之间。由于环形腔室3的圆筒形壁10的厚度存在局部差别，因此环形腔室12具有不同的宽度。图9和9A没有示出吸入气流的入口和将该流量划分成：（a）在通过粉末通道2进入循环腔室内之前横切吸入器的剂量测量部分或剂量进送部分的部分气流；（b）通过开口11进入环形腔室12的另一部分气流。这些方面为吸入器结构的一部分，而且与本发明无关。

在图9中，循环腔室3的顶板8是一个独立的部件，该部件通过适度卡入接口柱体13内而被压装在该接口柱体上。该接口柱体13定位在循环腔室3的圆筒形壁10的上方并被一个卡爪固定到吸入器壳体1上，该卡爪的凸起15与接口柱体13相连接并装配在略呈锥形的间隙15A内，该间隙位于局部断开的凸起边缘16的下方，而且该凸起边缘16还邻接循

环腔室3的外壁10。在位于锥形狭槽15A内的凸起15的端部位置上，顶板8被紧紧压靠在循环腔室3的圆筒形壁10的凸缘17上。图13E示出了该顶板8也可以是循环腔室3的一个一体部分的结构形式；或者（未示出），其也可以是接口柱体13本身的一个一体部分。如图9和9A所示的顶板8基本为环形，而且在该板的不同部分分别具有两个不同的直径14A和14B，当将接口柱体13卡装到位时，这两个直径与循环腔室3的圆筒形壁10的直径10A和10B相同。在图9A中，介于接口柱体13的内壁和循环腔室3的顶板8之间的空间18在顶板直径较小的位置上被用作外层流量的通道，该通道是全部吸入气流的第三部分。介于接口柱体13的内壁和循环腔室的顶板8之间基本为环形的狭缝的两个四分之一部分的总横截面面积为外层流量的总通道提供了空气流阻力。

循环腔室3的顶板8设置有一个管状通道19，该通道用于将悬浮颗粒烟雾从所述腔室3中释放出去。排放通道19与循环腔室3共用轴线，而且其直径小于腔室3的直径。通道19的下部19A以一定的距离突出到循环腔室3内，该距离略大于腔室3的深度的一半。通道19的另一部分19B突出到接口柱体13的顶板20内。排放通道19的外径略小于位于顶板20上的环形孔28的直径（图11），这样就形成了一条用于外层流量的狭窄的环形通道21。该狭窄的通道21还为外层流量提供了总的空气流阻力。上述外层流量的阻力相对循环腔室3的空气流阻力应精确地平衡，目的是控制通过吸入器的局部流速。介于排放通道19和接口柱体13的顶板20之间的环形狭缝没有中断部分，目的是围绕从排放通道19排出的悬浮颗粒烟雾形成一个没有中断的同轴的不含颗粒的空气外层。

基本型空气分级器部件的工作原理已在图10中示出。图10A示出了该腔室内的空气流线的相关分量，而图10B示意性地表示出力对具有不同粒度的颗粒作用和对不同循环区域内的颗粒的作用。在图10A中，流线沿循环腔室3的周边的主要分量位于切线方向上，而更加靠近排放通道19并从腔室3的中心开始沿径向和纵向的流量分量随空气进入该通道而逐渐变大。沿循环腔室的周边进入循环腔室3的具有较大惯性的块

体沿其内壁5开始一个基本为环形的轨迹，而在其内壁5上，离心力(F_c)占主要地位(图10B)。即使在与循环腔室3的内壁5产生撞击后，颗粒仍然可从该壁弹出并接近位于该腔室3之中心位置上的排放通道19，大部分大块体将通过其较高的动量(mV)返回最初的环形路线上，在其环形路线上颗粒通过拉力(F_b)得以加速。但是，与这些块体分开的精细颗粒则具有较小的动量，而与离心力相比，拉力相对较大，尤其是在距循环腔室3的壁5存在一定距离的循环区域内。这些颗粒能够沿空气的流线移动并由循环腔室3排放出去，而较大的块体则通过离心力的作用保留在该腔室3内。

基本型空气分级器尤其适用于粘性混合物的分解，在分解过程中，大的载体晶体充当清扫剂晶体的作用，保持循环腔室3的圆筒形内壁5上不粘附精细的药物颗粒。如果没有这些清扫剂晶体，那么积聚在该腔室3内的精细颗粒就会相当多，在将类似的涡旋、涡流或旋流腔室应用到干粉吸入器上也会如此。

在本发明的另一实施例中，如图11所示，该部件尤其适用于软质球形丸剂或粘性混合物，因为较大的颗粒例如载体晶体不会保留下来，而是从循环腔室3内逐渐释放出去。该装置与图9所示的装置的不同之处在于：循环腔室3的形状和深度，旁通流量通道9的数量和形状，粉末通道2的形状，循环腔室的顶板8和用来与循环腔室相连接的排放通道19及朝向旁通通道9的空气通道。此外，图9和11所示装置在结构上的差别已经在附图中示出，而且对于本发明的保护范围而言，不是必要的特征。

图11所示的装置设置有7条相同的旁通流量通道9，每个通道的横截面都大体为矩形，而且与循环腔室具有相同的深度。通道9使循环腔室3的顶视图在很大程度上呈现出一个八角形，而且该八角形具有八个各为135度的相同的张开角，这些张开角介于循环腔室3的内壁5的其余部分22之间。粉末流道2与图9所示的粉末流通通道相同，除了通道9的最终部分2A的深度与循环腔室3的深度相同外。来自旁通通道9和粉末通道2的空气流从这些其余部分22上掠过，这些部分就是较大块体的

撞击区域。仅有较大的颗粒能够横穿这些流量，因为它们具有较高的动量。惯性较小的精细颗粒当然会借助于旁通流量转向，而旁通流量在这些颗粒和其余的内壁部分22之间形成了一种所谓的内部气密层。这样，精细颗粒就不能撞击这些部分22。因此，与附着在图9所示的装置的循环腔室3之内壁5上的颗粒量相比，附着在部分22的撞击区域内的精细颗粒量极少，即使是在球形丸剂分解时。该装置的循环腔室3没有一个设置在其内壁的其余部分22及其底部6之间的圆环。

位于图11所示的装置的循环腔室3的顶板8的中心位置上的排放通道19没有一个突出到循环腔室3内的凸起。通道19具有一个内壁23，该内壁具有恒定的直径，但是其外壁24的直径从顶部凸缘19C到循环腔室3的顶板8成指数增加。这样的目的在于将外层气流从介于顶板20和8之间的空腔25（如图9所示）尽可能平滑地流过介于排放通道19和接口柱体13的顶板20之间的环形通道21。由于在排放通道19上没有设置由循环腔室3的顶板8延伸到该腔室3内的凸起部分19A，因此用于在撞击后使从循环腔室3的圆筒形壁的其余部分22上弹开的较大颗粒进入排放通道19的通道更加宽阔。这样就增加了用于使大颗粒能够进入到排放通道19内的区域。此外，颗粒从冲击区域22弹开的角度比设置有环形内壁5的基本型空气分级器的弹开角度要小一些（less obtuse）（见图9）。因此，颗粒在图11所示的装置的循环腔室3内的运行轨迹更加频繁地横穿过能够令颗粒进入排放通道19的区域。这样，大颗粒就会逐渐从循环腔室3内释放出去，而且对于这种特殊的分解装置而言，没有载体的存留。

用于图11所示的装置上的循环腔室3之顶板8的整个周边具有相同的直径。将外层流量从环形腔室12（图9A）进送到介于该顶板3和接口柱体13的顶板20之间的空腔25（图9）内的操作是通过多个设置在顶板8之周边14上的缺口26实现的，而且需要对其形状和尺寸进行严格地控制。对于图11的装置而言，缺口26的数量为6个，而且这些缺口以60度的间隔对称分布在顶板8的周边14上。这些缺口26的总的气流阻力及介于排放通道19和接口柱体13的顶板20之间的环形通道21的气流阻力

决定了外层流速相对局部旁通流量的速度和粉末流过吸入器的流速。

与本发明的范围不是非常相关的是接口柱体13的形状，该接口柱体13为环形，对于图9的装置而言，其直径从底部边缘29到顶部边缘27逐渐减小，但对于图11所示的装置而言，可沿相同的方向将其形状从环形改变为椭圆形。上部凸缘27可相对接口柱体13的顶板20隆起。

分解装置的另一种结构如图12所示。对于该装置而言，循环腔室3的形状基本为八角形，但该八角形的八个边具有两种不同的长度。长度最好相同的四个长边32与长度最好相等的四个短边22交替排列。长边32被用作块体的加速区域，这些块体具有较大的惯性，而且还需要一定的距离，在该段距离内气流可以拉动这些块体，从而提高速度；而短边22被用作这些颗粒的撞击区域。与图11所示的装置相比，用于旁通流量的通道9的数量已经减少到3个。这些通道的横截面大体为矩形，而且每个通道9的横截面面积略小于图11所示的装置的旁通通道9的横截面面积。此外，所有通道9的总的横截面面积也小于图11所示装置的所有通道的总的横截面面积。这样，对于图12的装置而言，用于旁通流量的通道9内的空气速度是最高的，而用于旁通流量的该通道的总的气流阻力也略高一些。

对于图11所示的装置而言，排放通道19没有设置延伸到循环腔室3内的部件19A。通道19的内径与载体晶体在循环腔室3内的所需停留时间相匹配。通过改变该直径，就可以控制腔室3内使载体颗粒能够进入通道19的区域，如图8所示，在图中，相似的符号表示相同部件的停留时间，但是排放通道19具有不同的直径。除了用于外层流量的缺口26的数量（可选择，但不是必须的）不同外，与直径不同的排放通道19相连接的顶板8可以在其它各个方面保持相同，如图13B1-B3所示。它们设置有匹配的接口柱体13，位于其顶板20上的环形孔28按照下述方式被调整为通道19的外径：使流过环形通道21的外层流量的横截面面积大体相同，其中环形通道21设置在环形孔28的内壁30和排放通道19的外壁24之间。沿循环腔室3的顶板8的周边14设置的用于外层流量的缺口26之数量是可以改变的（图13B1），目的是相对下述腔室3的气流

阻力对外层流量的全部通道的气流阻力进行微调。

在循环腔室3的顶板8的另一实施例中，排放通道19设置有两个不同的部分，一个内径恒定不变的上部23A和一个在朝向循环腔室的方向上直径逐渐变大的下部23B（图13B4）。过渡部分大体位于通道19的中点。该通道19的下部部分为截锥形。为对载体在循环腔室3内的停留时间进行控制，就可能要改变该截锥体的底部的宽度。这样做的优点在于：不需要对接口柱体通道13进行改装，而且能够提供不同停留时间的不同排放通道19可与相同的接口柱体13组合使用。

图13C示出了一个用于循环腔室3上的顶板8，而且排放通道19在其内壁上以相等的间隔设置有多个纵向隆起部分31。这些纵向隆起部分31在排放通道19的整个长度范围内延伸并从其内壁23以一个小于通道19之内径的距离延伸到通道19内，而且这些纵向隆起能够将颗粒在该通道19内的螺旋运动转换为纵向移动。这样就减少了由于具有较大惯性的颗粒例如载体晶体在离心旋转过程中沉积在口腔的前部，而且这些载体晶体在离开循环腔室3后在其表面上仍然携带有部分药剂。这样就减少了口腔的感觉，但增加了喉部的沉积量。对于大部分应用环境而言，最好采用没有这种隆起部分31的结构。这些隆起部分31可能突入到排放通道19内，而且它们可能相互接触，另外其还包括一个坚固的框架34，框架在顶视图为十字形（图13D）。

最后，在图13（E）中示出了一种底部朝上（处于倒置位置上）的结构，在这种结构中，循环腔室3的顶板8是该腔室的一个一体的部分。这种结构具有下述优点：粉末通道2的纵向部分到最终部分2A的过渡部分与循环腔室3相切，其流向垂直于该部分2，而且该过渡部分可设置有一定的环圈33。这种环圈能够在很大程度上减少积聚在该流动过渡区域内的粉末量。

在本申请中引用的非专利文献的目录:

- Aulton, M., Clarke, A. Powder Technology and Powder Characterization in Dry Powder Inhalation Systems. In: Pharmaceutical Aerosols and Dry Powder Systems. Proceedings of the Eur. Continuing Education College, London, November 1996.
- Bell, J.H., Hartley, P.S. and Cox, J.S.G. Dry powder aerosols I: a new powder inhalation device. *J. Pharm. Sci.* 60 (1971) 1559-1564.
- De Boer, A.H., Bolhuis, G.K., Gjaltema, D. and Hagedoom, P. Inhalation characteristics and their effects on in vitro drug delivery from dry powder inhalers. Part 3: the effect of flow increase rate (FIR) on the in vitro drug release from the Pulmicort 200 Turbuhaler. *Int. J. Pharm.* 153 (1997) 67-77.
- Boerefijn, R., Ning, Z. and Ghadiri, M. Disintegration of weak lactose agglomerates for inhalation applications. *Int. J. Pharm.* 172 (1998) 199-209.
- Cheng, D.C.H. *Chem. Eng. Sci.* 23 (1968) 1405-1420.
- Coury, J.R. and Aguiar, M.L. Rupture of dry agglomerates. *Powder Technol.* 85 (1995) 37-45.
- Davies, P.J., Hanlon, G.W. and Molyneux, A.J. An investigation into the deposition of inhalation aerosol particles as a function of air flow rate in a modified 'Kirk Lung'. *J. Pharm. Pharmac.* 28 (1976) 908-911.
- Egermann, H. Ordered mixtures-Interactive mixtures. *Powder Technol.* 36 (1983) 117-118.
- Fan, B.J., Yang, T.T. and Kenyon, D. Application of computer modeling in the design and development of the new mometasone furoate dry powder inhaler (MF-dpi) nozzle. *Resp. Drug Delivery VII* (2000) 585-587.
- Hersey, J.A. Ordered mixing: a new concept in powder mixing practice. *Powd. Technol.* 11 (1975) 41-44.
- Hovione, FlowCaps Information Pack, Ref. no. DY002-rev.4 (1995).
- Kawashima, Y., Serigano, T., Hino, T., Yamamoto, H. and Takeuchi, H. Effect of surface morphology of carrier lactose on dry powder inhalation property of pranlukast hydrate. *Int. J. Pharm.* 172 (1998) 179-188.
- Kirk, W.F. Aerosols for inhalation therapy. *Pharm. International* (1986) 150-154.
- De Koning, J.P. Dry powder inhalation; technical and physiological aspects, prescribing and use. Thesis, University of Groningen, 2001. ISBN 90-367-1393-5.
- Martonen, T.B. and Katz, I.M. Deposition patterns of aerosolized drugs within human lungs: effects of ventilatory parameters. *Pharm. Res.* 10 (1993) 871-878.
- Meakin, B.J., Ganderton, D., Panza, I. and Ventura, P. The effect of flow rate on drug delivery from Pulvinal, a high-resistance dry powder inhaler. *J. Aerosol Med.* 11 (1998) 143-152.
- Nielsen, K.G., Skov, M., Klug, B., Ifversen, M. and Bisgaard, H. Flow-dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from the Aerolizer®, *Eur. Resp. J.* 10 (1997) 2105-2109.

- Parry-Billings, M., Boyes, R.N., Clisby, L.M., Braithwaite, P., Williamson, S. and Harper, A.E. Design, development and performance of a multidose dry powder inhaler. *Pharm. Technol. Europe* (February 2000) 38-45.
- Podczec, F. The relationship between physical properties of lactose monohydrate and the aerodynamic behaviour of adhered drug particles. *Int. J. Pharm.* 160 (1998) 119-130.
- Rumpf, H. in Knepper, W.A. (editor). *Agglomeration*. Interscience, New York (1962) 379-418.
- Schmidt, P.C. and Benke, K. "Supersaturated" ordered mixtures on the basis of sorbitol. *Drugs made in Germany* 28 (1985) 49-55.
- Selroos, O., Backman, R., Forsén, K-O., Löfroos, A-B., Niemistö, M., Pietinalho A., Äkäs C. and Riska, H. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids – a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler®. *Allergy* 39 (1994) 888-890.
- Silvasti, M. Sormunen, H., Laurikainen, K., Lähelmä, S. and Toivanen, P. Easyhaler®, a novel multidose powder inhaler – comparison with metered dose inhaler. *Drugs of Today* 32 (1996) 353-363.
- Staniforth, J.N. Order out of chaos. *J. Pharm. Pharmacol.* 39 (1987) 329-334.
- Steckel, H. and Müller, B.W. In vitro evaluation of dry powder inhalers I: drug deposition of commonly used devices. *Int. J. Pharm.* 154 (1997) 19-29.
- Svartengren, K., Lindestad, P-A., Svartengren, M., Philipson, K., Bylin, G. and Camner, P. Added external resistance reduces oropharyngeal deposition and increases lung deposition of aerosol particles in asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152 (1995) 32-37.
- Timsina, M.P., Martin, G.P., Marriott, D., Ganderton, D. and Yianneskis, M. Drug delivery to the respiratory tract using dry powder inhalers. *Int. J. Pharm.* 101 (1994) 1-13.
- Wetterlin, K. Turbuhaler: a new powder inhaler for administration of drugs to the airways. *Pharm. Research* 5 (1988) 506-508.
- Zeng, X.M., Martin, G.P., Tee, S-K. and Marriott, C. The role of fine particle lactose on the dispersion and deaggregation of salbutamol sulphate in an air stream in vitro. *Int. J. Pharm.* 176 (1998) 99-110.

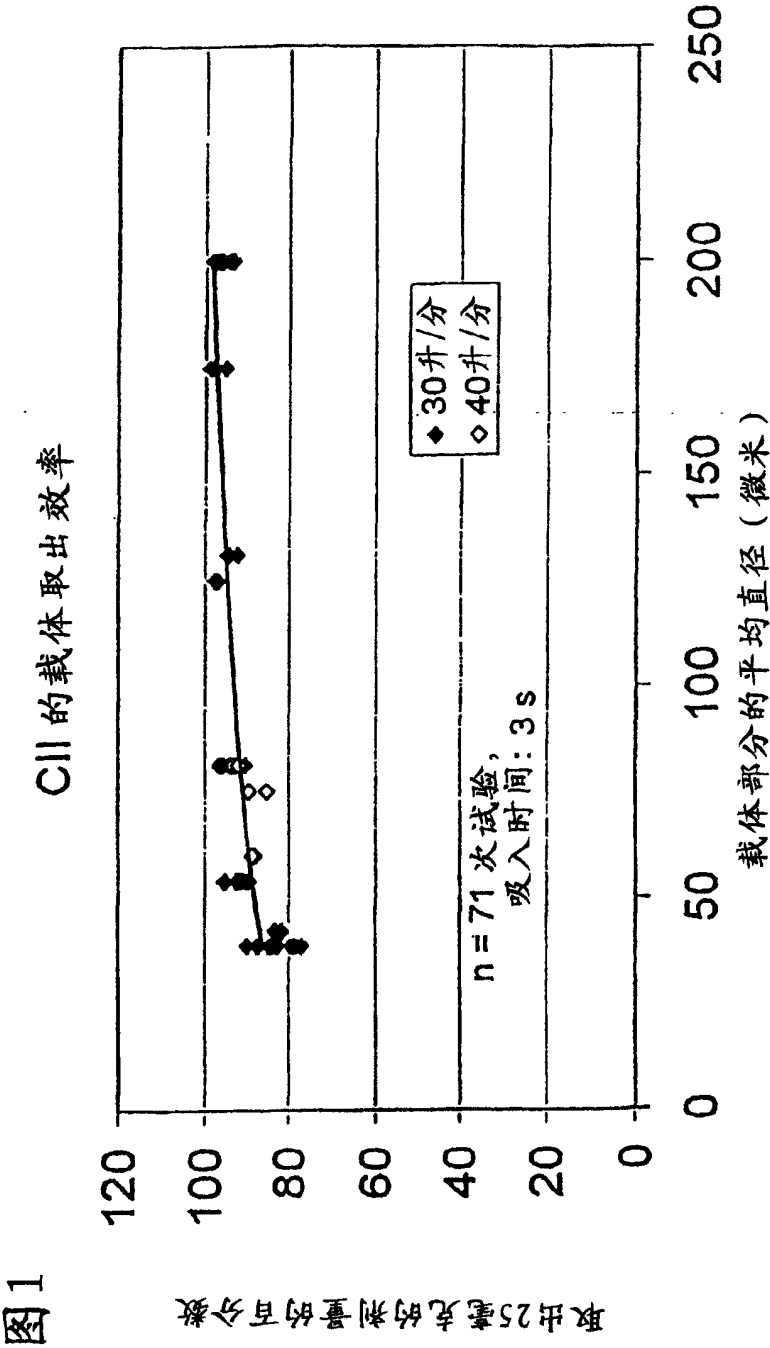


图2 C11的临界直径（对于粘菌素硫酸酯）

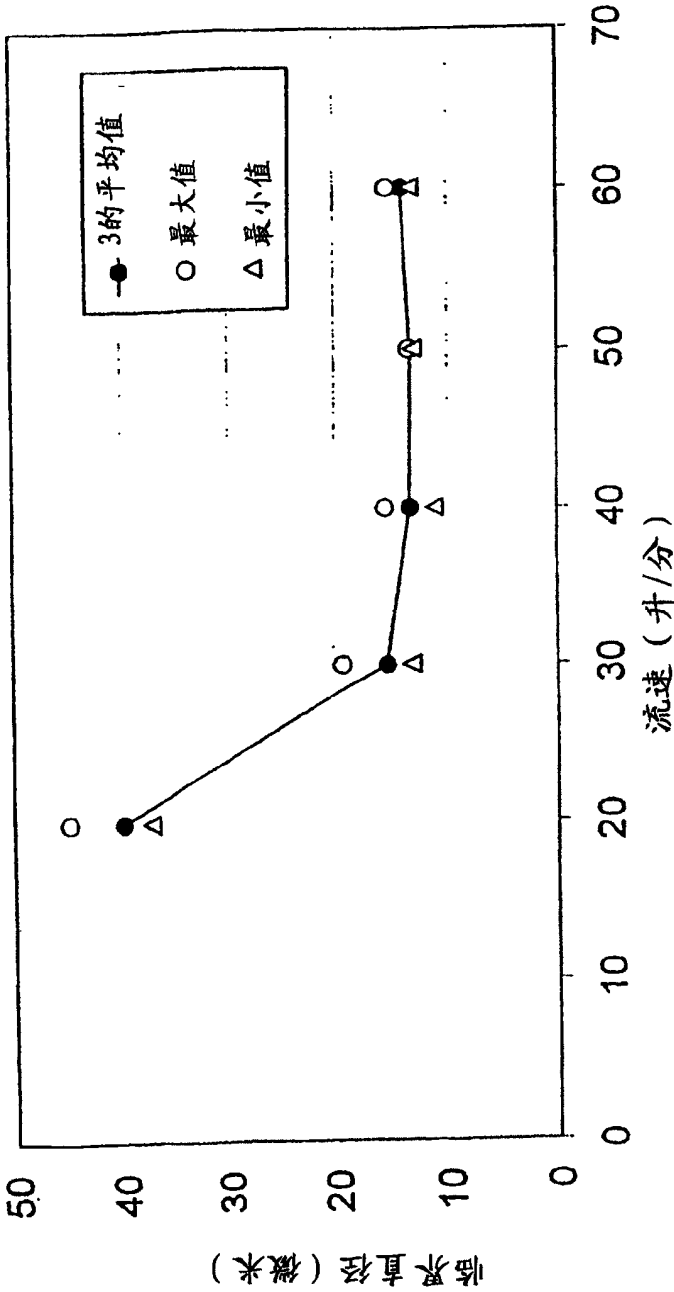


图 3 A

推知的载体残余量: 10和120分钟

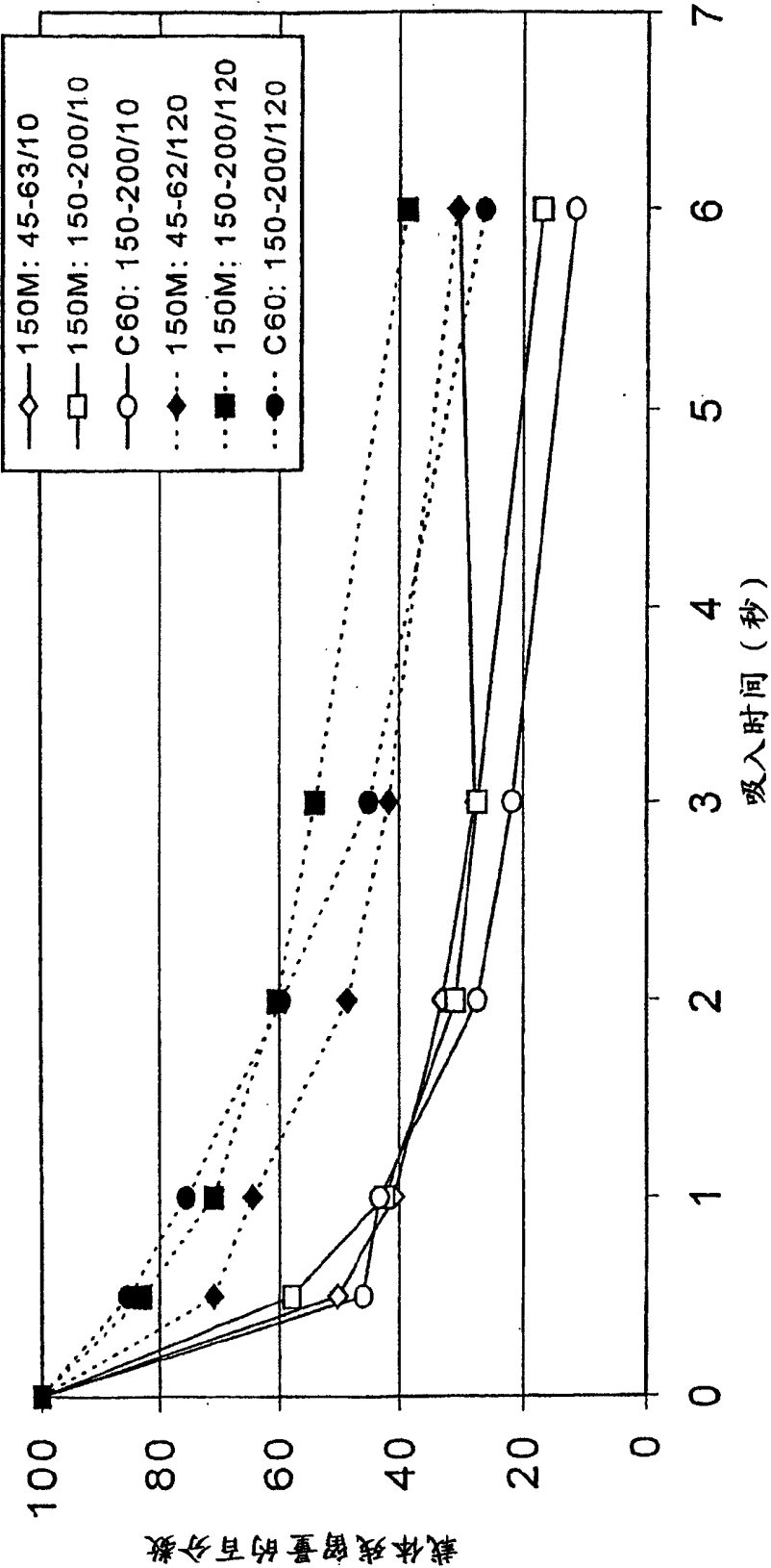
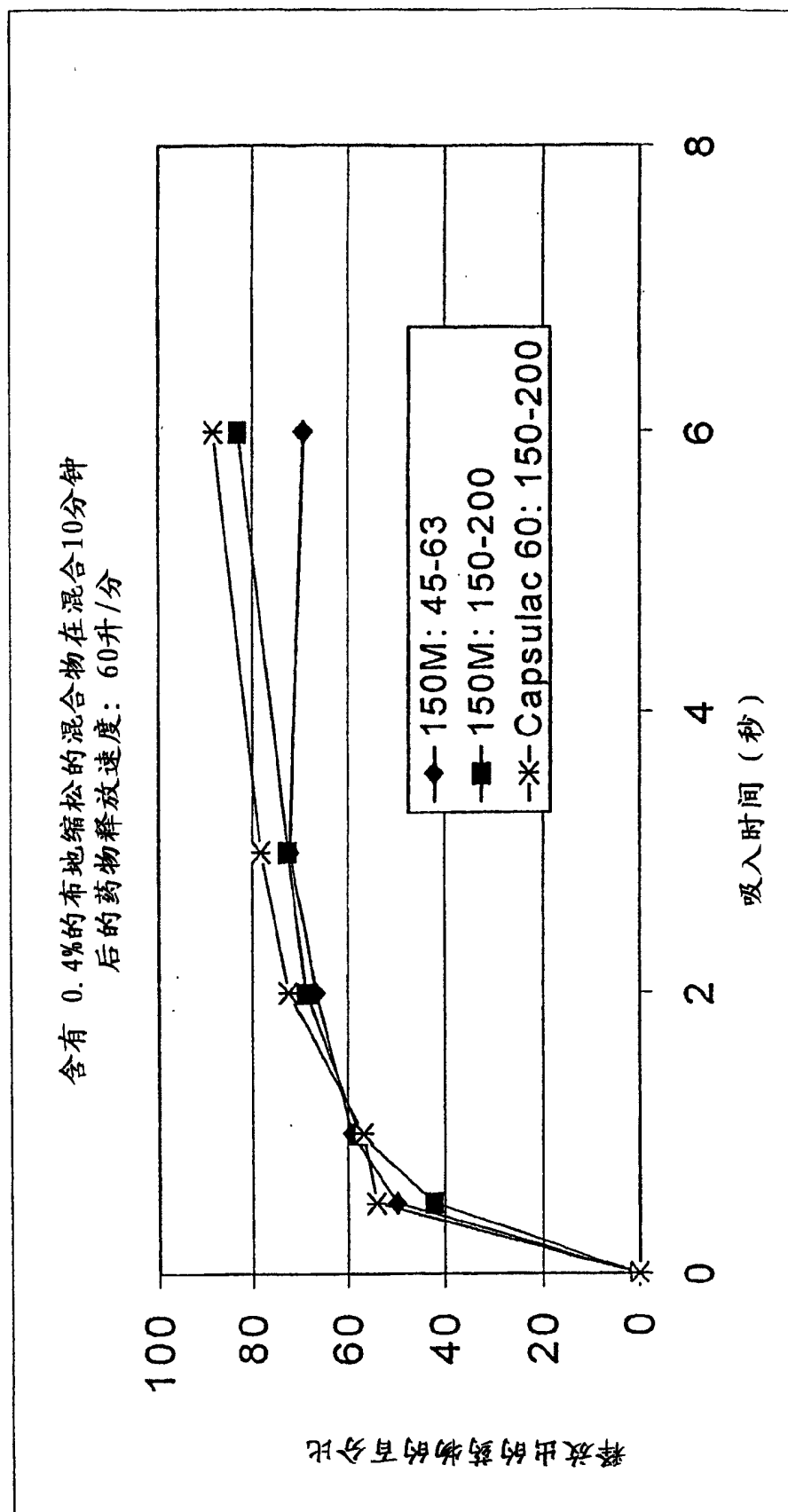


图 3'B



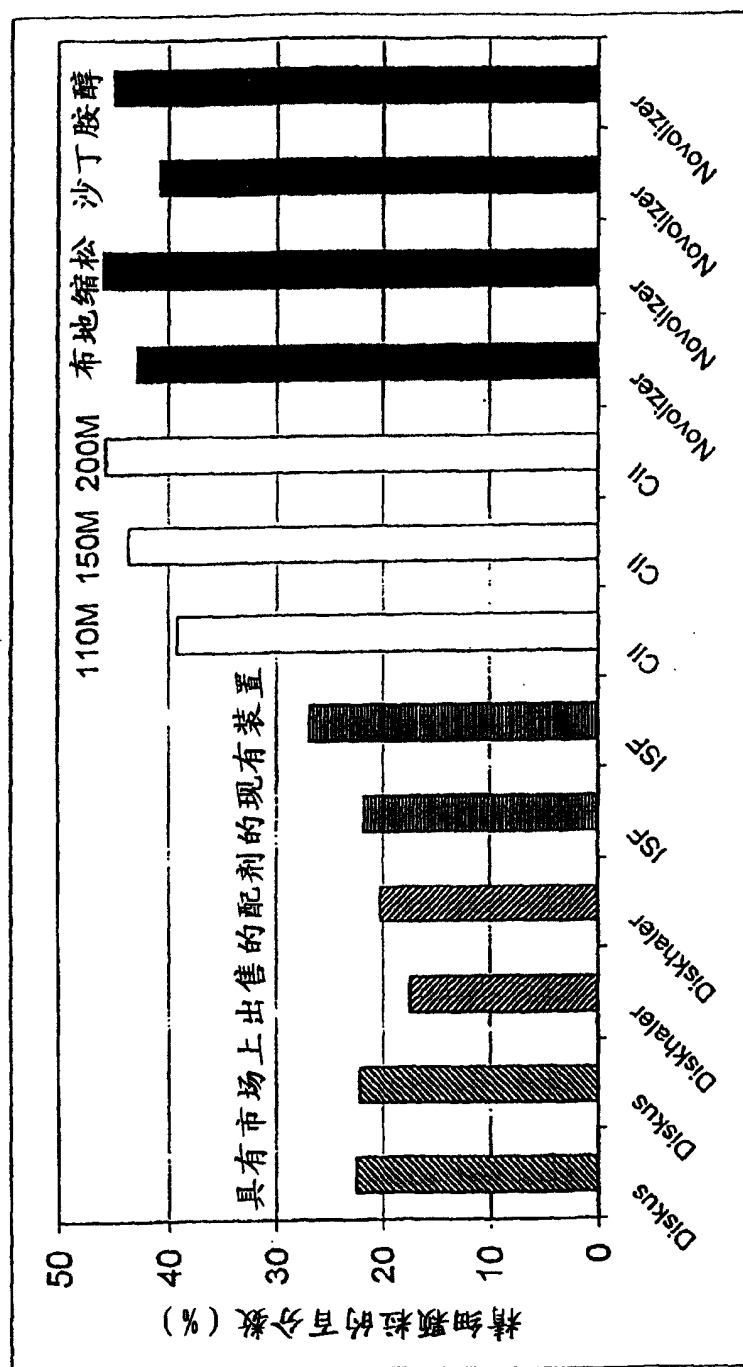


图4

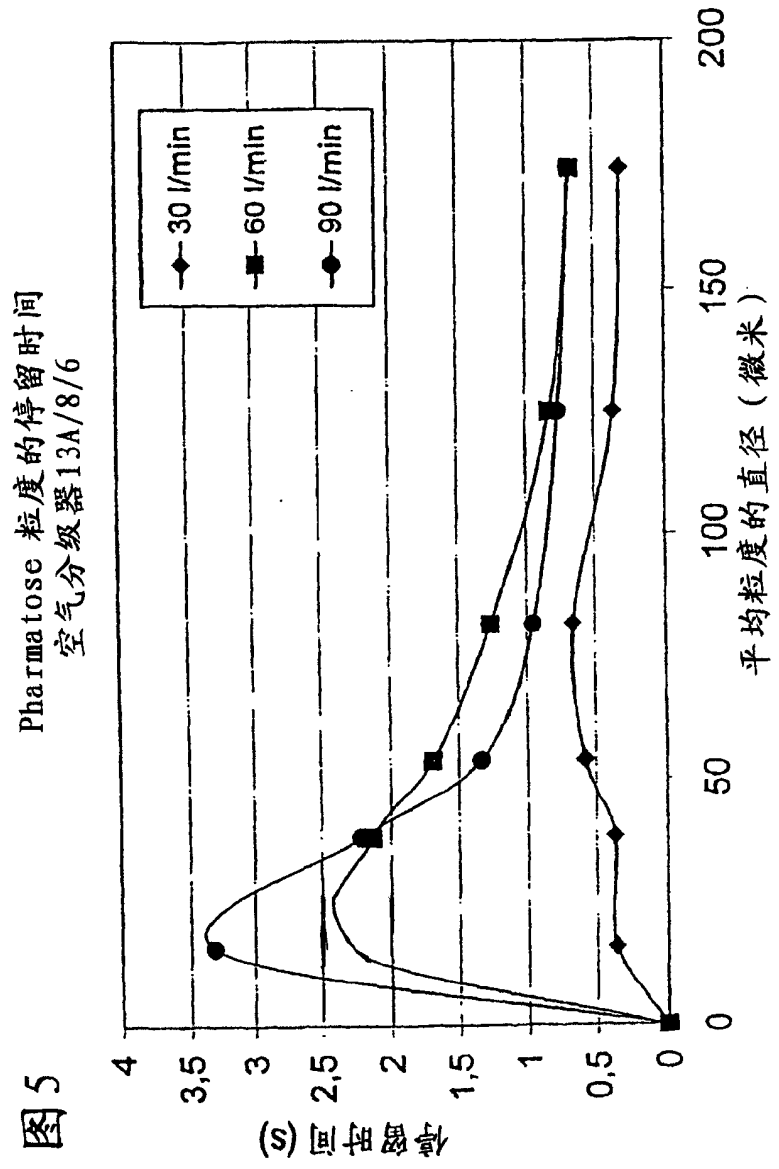
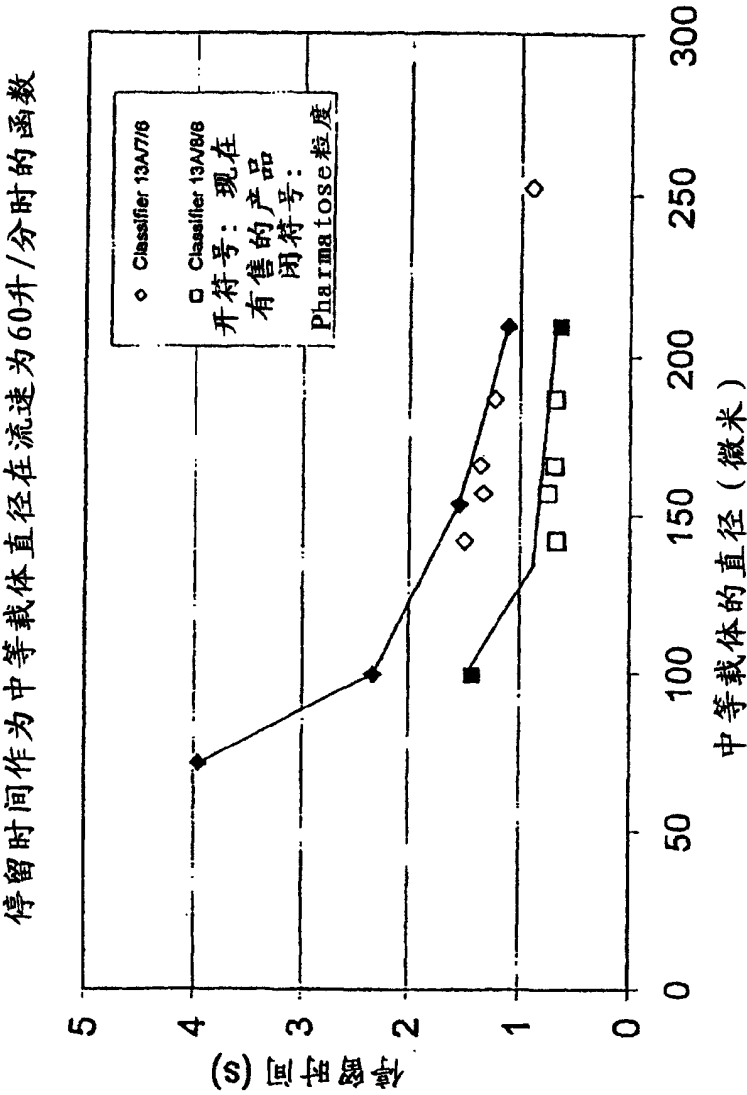
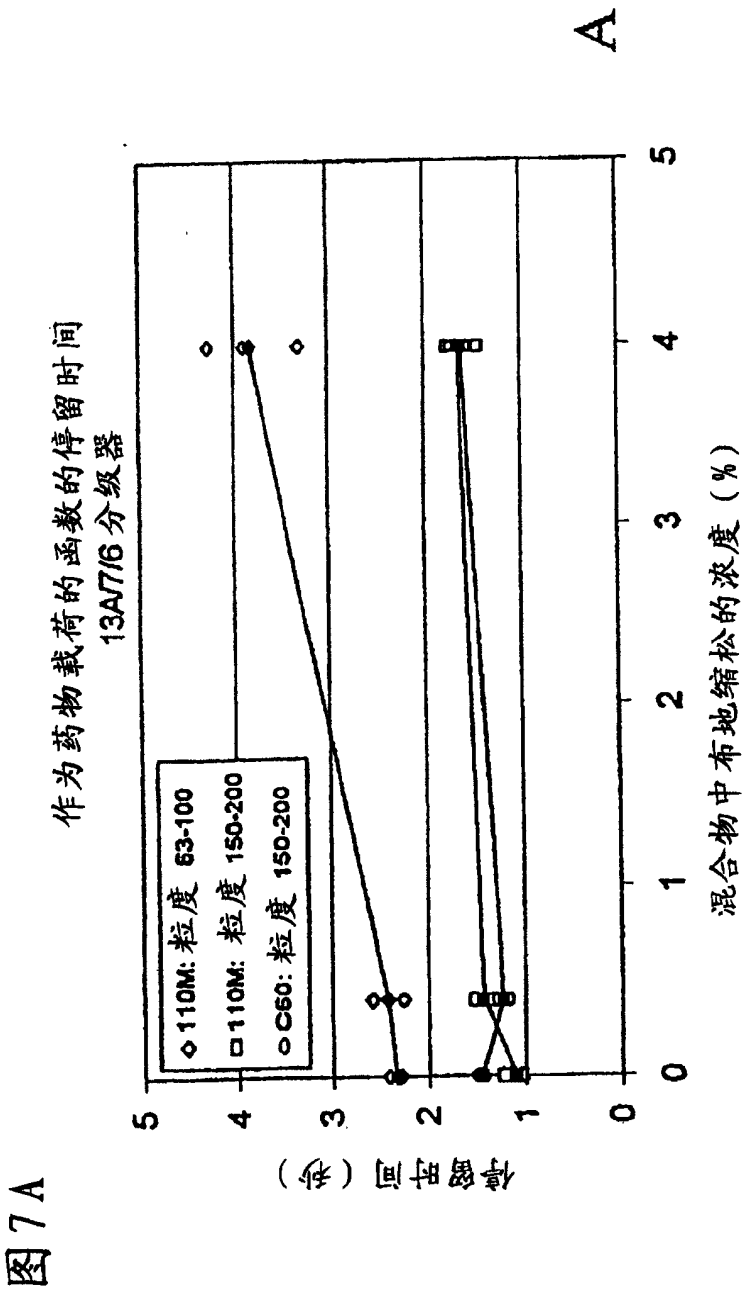


图5

图6





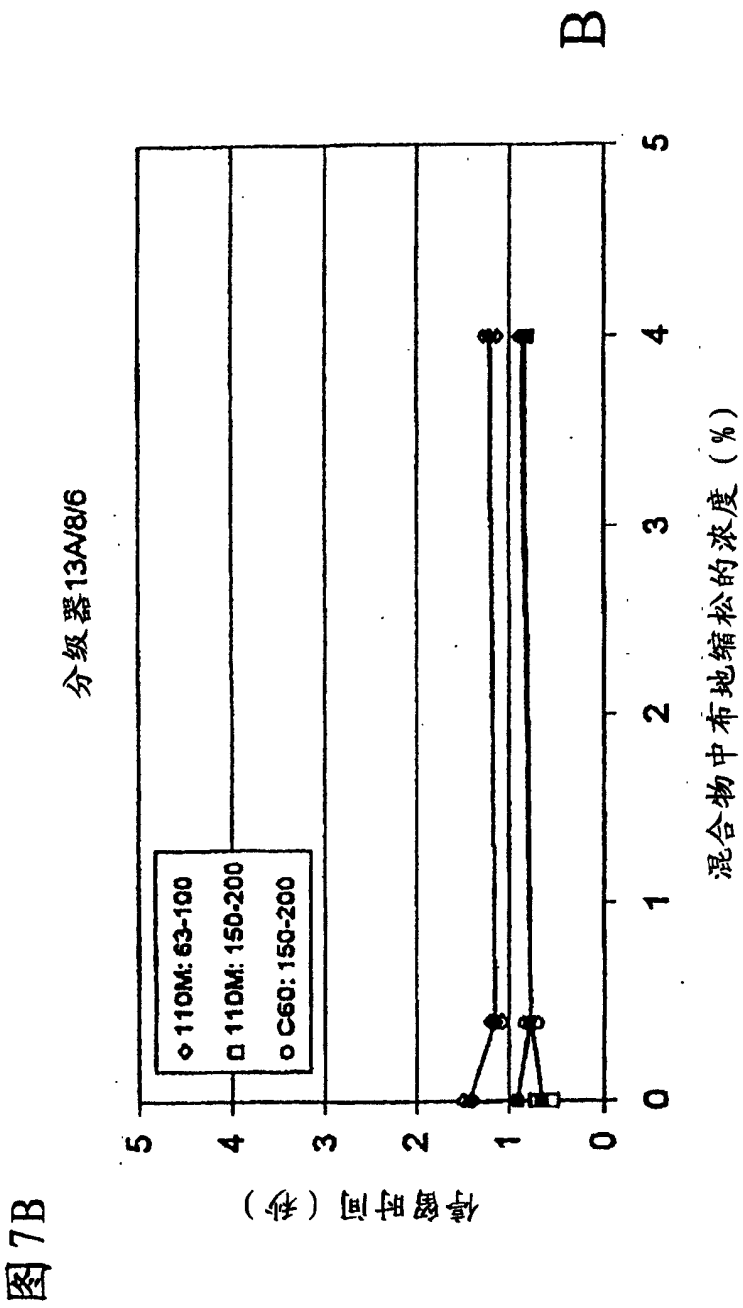


图8

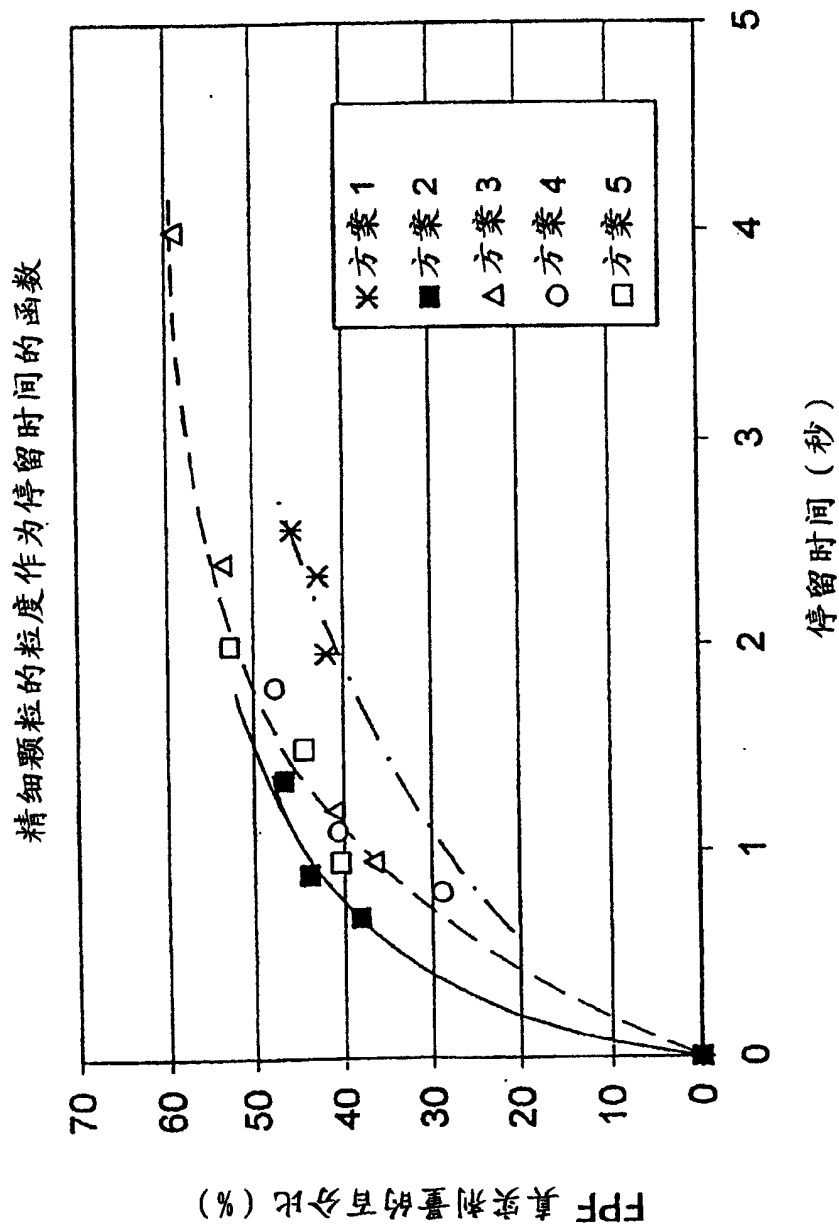


图9

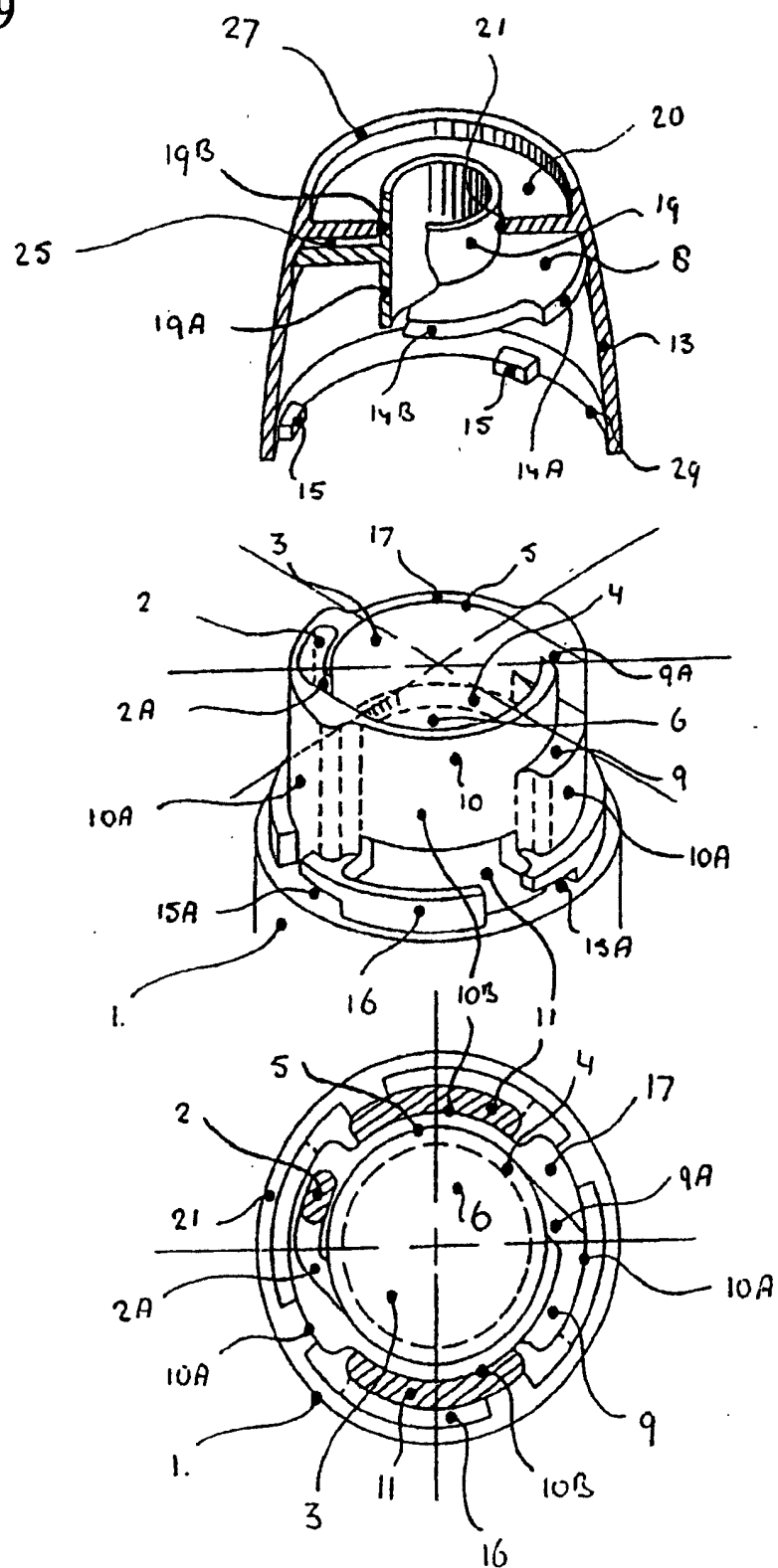
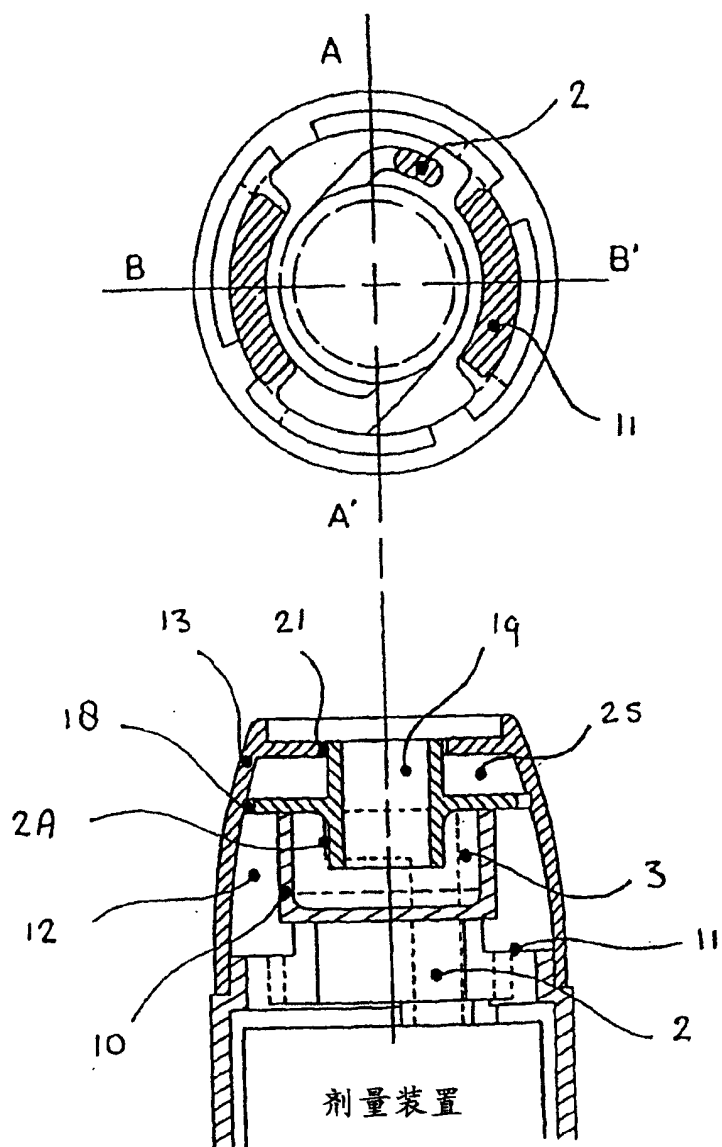


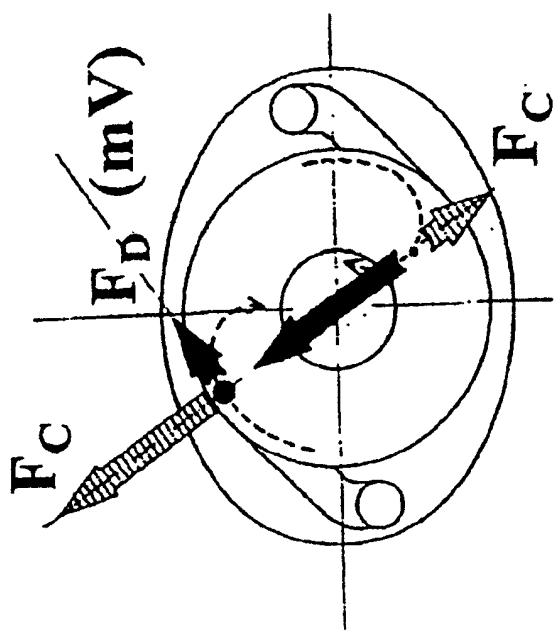
图9A



B-B' 横截面图

图10

B

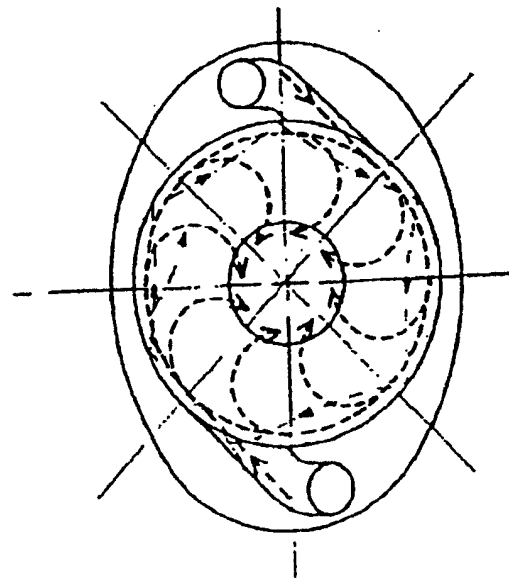


$F_C =$ 离心力

$F_D =$ 空气的拉力

(mV) = 颗粒动量

A



空气流线 --->

及

颗粒的轨迹 --->

图11

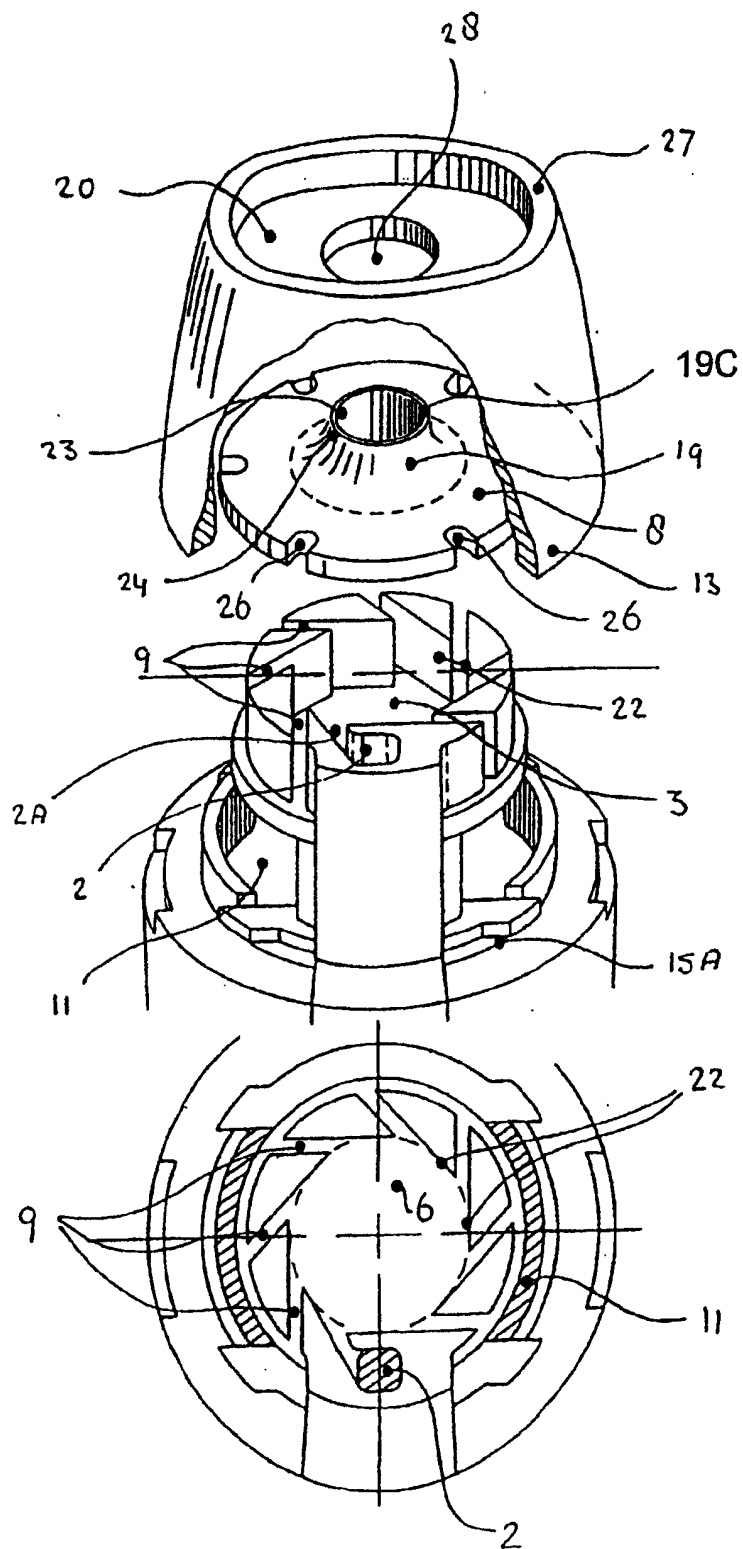


图12

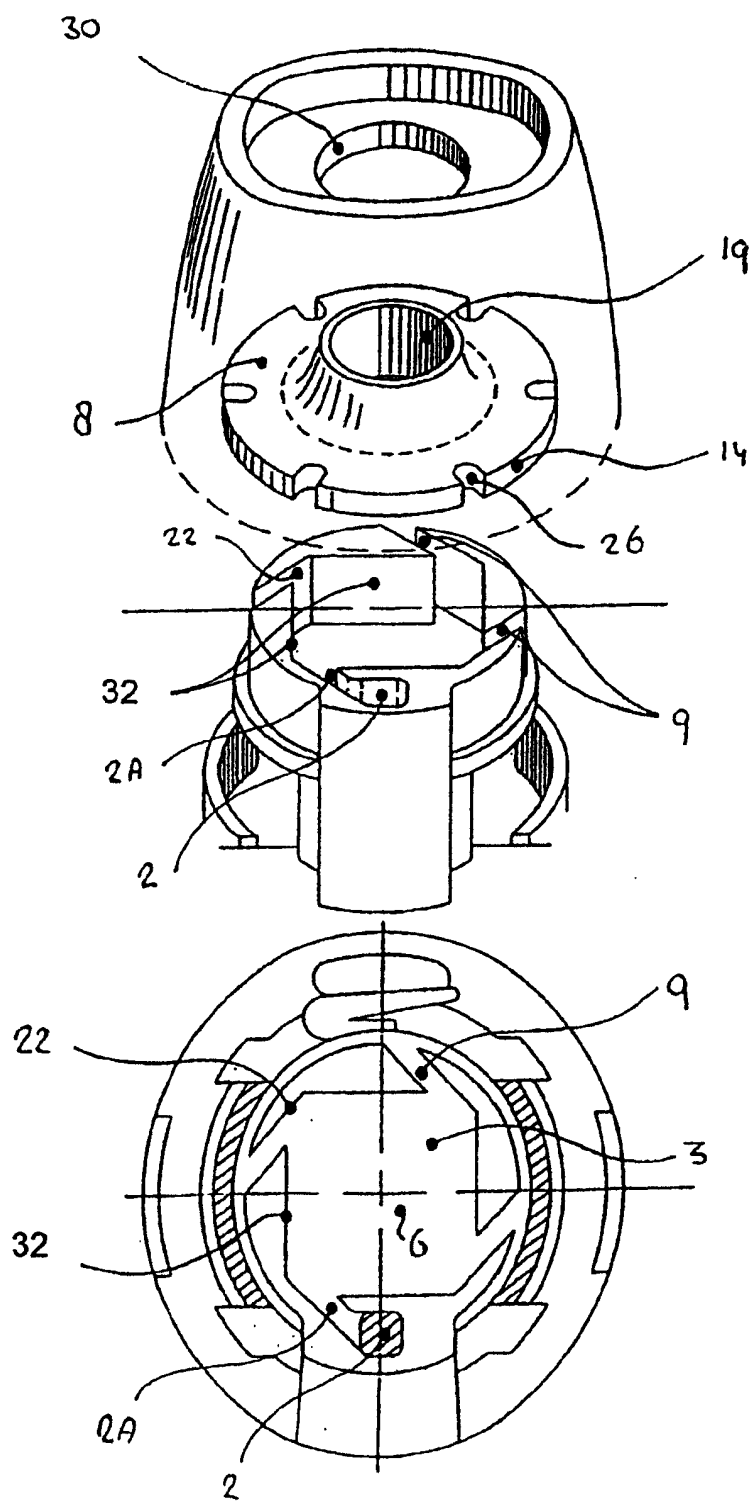


图13

