[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 9/00
A61M 11/00 A61M 15/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01808759.0

[43] 公开日 2003 年 7 月 9 日

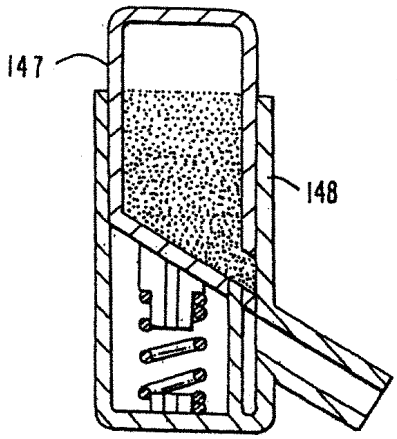
[11] 公开号 CN 1429100A

[22] 申请日 2001.2.26 [21] 申请号 01808759.0
[30] 优先权
[32] 2000. 2.28 [33] GB [31] 0004701.9
[32] 2000. 4.12 [33] GB [31] 0009023.3
[86] 国际申请 PCT/IB01/00251 2001.2.26
[87] 国际公布 WO01/64182 英 2001.9.7
[85] 进入国家阶段日期 2002.10.28
[71] 申请人 维克丘拉有限公司
地址 英国巴斯
[72] 发明人 J·斯塔尼福斯 M·托比恩
[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 陈文青
权利要求书 9 页 说明书 31 页 附图 18 页

[54] 发明名称 口服药物输递中或涉及口服药物输递的改进

[57] 摘要

本发明揭示了一种包含多单位剂量装置的输递药物的系统，该装置包括一个室和一个启动器，所述的装置含有包含药物颗粒的多剂多颗粒，所述的装置启动时输递所述多颗粒的单位剂量，所述的药物颗粒的平均粒径大于 10 微米到约 1 毫米，使得所述药物的有效剂量不会输递到病人的下肺部。本发明也揭示了输递药物的新颖方法、装置和剂型。



ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

1. 一种药物输递系统，它包含多单位给药的装置，所述的装置包括一个室和一个启动器，所述的装置含有包含药物颗粒的多剂多颗粒，所述的装置在启动时输递所述多颗粒的单位剂量，所述药物颗粒的平均粒径大于 10 微米到约 1 毫米，使得有效量的所述药物不会被输递到病人的下肺部。

2. 根据权利要求 1 所述的系统，其中所述的输递通过体内在所述的病人口腔里给予所述的单位剂量来进行。

3. 根据权利要求 1 所述的系统，其中所述的输递通过在体外将所述的单位剂量分发到中间接受器来进行。

4. 根据权利要求 1-3 任一所述的系统，其中所述的单位剂量为不连续的单位的形式。

5. 根据权利要求 1，2 或 4 所述的系统，其中所述的装置将所述的单位剂量对病人的舌头上给药。

6. 根据权利要求 1-5 任何一所述的系统，其中所述的药物颗粒的平均粒径大于约 50 微米。

7. 根据权利要求 1-6 任何一所述的系统，其中所述的多颗粒进一步包含药学上可接受的赋形剂。

8. 根据权利要求 7 所述的系统，其中所述的赋形剂用所述的药物包衣。

9. 根据权利要求 7 所述的系统，其中所述的药物用所述的赋形剂包衣。

10. 根据权利要求 7 所述的系统，其中所述的赋形剂包含味道掩盖剂。

11. 根据权利要求 7 所述的系统，其中所述的赋形剂包含甜味剂、调味剂或其组合。

12. 根据权利要求 7 所述的系统，其中所述的赋形剂包含唾液刺激剂、泡腾剂或其组合。

13. 根据权利要求 7 所述的系统，其中所述的赋形剂包含控释材料。

14. 根据权利要求 13 所述的系统，其中所述的赋形剂占所述多颗粒的约 20 重量%以下。

15. 根据权利要求 1-14 任一所述的系统，其中所述的多剂量包含在储库中。

16. 根据权利要求 15 所述的系统，它进一步包括计量部件，在启动所述系统时从所述储库中定量出所述药物的单位剂量。

17. 根据权利要求 1-16 任一所述的系统，其中所述的装置包括：一个鼓，其中有用于含有所述多颗粒的内腔，所述的鼓有一个外衬，外衬紧密安放的可旋转内衬和紧密地位于所述内衬的一部分上的静止保持带；

所述的外衬在保持带后面有一个分发孔来分发所述的单位剂量；

所述的旋转内衬有一个填充孔位于其中，并具有第一位置，在此处所述的填充孔不与所述的保持带相邻而让所述的多颗粒单位剂量填充其中；

所述的旋转内衬具有第二位置，在此处所述的填充孔径与所述的保持带相邻，且与所述的外部孔相连，其中在启动时当内衬从第一位置移动到第二位置处时，所述的单位剂量从储库中输递到所述的分发孔中，并将单位剂量排出装置。

18. 根据权利要求 1-16 所述的系统，其中所述的装置包括：

含有所述多颗粒的储库，所述的储库有出口孔；在所述储库外的可旋转部件具有外腔，当旋转部件处于第一位置时，该外腔与所述出口孔相连，以便让多颗粒的单位剂量填充于其中；

一个静止的保留室紧密地覆盖在所述旋转部件上，所述的保留室上有分发孔；

所述的可旋转部件有第二位置，在启动时，当可旋转部件所述第一位置移动到所述第二位置时，所述可旋转部件的所述外腔与所述的分发孔相连，其中，所述的单位剂量从储库中输递到所述的分发孔处，并从装置中排出。

19. 根据权利要求 1-16 所述的系统，其中所述的装置包括：

含有多颗粒的储库，所述的储库上有出口孔；所述储库外面的可旋转部件具有多个外腔；

在所述旋转部件上紧密地覆盖着静止保留室，所述保留室上有分发孔；

所述的可旋转部件处于一个外腔与所述出口孔相连的位置，其中可填充所述多颗粒单位剂量，且一个外腔与所述的分发孔相连；

启动时，所述旋转部件可将每个腔向前旋转到下一个相邻的腔的正确位置，其中当包含所述单位剂量的腔被推进到与分发孔相连时，所述多颗粒的单位剂量从分发孔里输递出来。

20. 根据权利要求 1-16 所述的系统，其中所述的装置包括：

含有所述多颗粒的储库，所述储库上有出口孔；

一个可移动板上有填充孔，所述的可移动盘具有第一位置，在此处所述填充孔与所述储库的所述出口孔相连；

一个静止保留板紧密地在可所述移动板下形成带有所述填充孔的填充腔，在所述可移动板处于第一位置时可填充单位剂量的多颗粒，所述静止保留扳上有分发孔；

所述可移动板有第二位置，其中所述填充孔与所述分发孔相连，启动时，所述移动板从第一位置移动到第二位置，所述单位剂量从所述储库里输递到分发孔。

21. 根据权利要求 20 所述的系统，其中所述的装置具有静止的上板紧密覆盖在所述可移动板上，所述的可移动板上有一个孔与所述的储库孔和所述的填充孔相连。

22. 根据权利要求 20 或 21 所述的系统，其中所述的可移动板是矩形的，可从所述的第一位置滑移到所述的第二位置。

23. 根据权利要求 20 或 21 所述的系统，其中所述的可移动板是圆形的，可从所述的第一位置旋转到所述的第二位置。

24. 根据权利要求 1-23 所述的系统，其中所述的装置包括吹口。

25. 根据权利要求 24 所述系统，其中所述的吹口的长度足够长，使多颗粒在装置外的潮气中的暴露最少。

26. 根据权利要求 24 或 25 所述的系统，其中所述的装置进一步包含吹口帽，使多颗粒暴露在装置外的潮气中最少。

27. 根据权利要求 1-26 所述的系统，它进一步包含干燥剂，使多颗粒在装置外的潮气中暴露的最少。

28. 根据权利要求 1-27 所述的系统，其中所述的剂量在启动前都单独地计量。

29. 根据权利要求 28 所述的系统，它进一步包括在基底上的药包，每个药包含有所述的单独计量的单位剂量，所述的药包被密封。

30. 根据权利要求 29 所述的系统，其中所述的药包排列成一行，为一条带的形式。

31. 根据权利要求 30 所述的系统，其中所述的带为卷的形式。

32. 一种供输递药物的装置，包括一个室和启动器，所述装置能含有包含

药物颗粒的多剂多颗粒，所述的装置在启动时能输递所述多颗粒的单位剂量，其中所述的药物颗粒的平均粒径大于 10 微米到约 1 毫米，使得使所述药物的有效剂量不能被输递入病人的下肺部。

33. 根据权利要求 32 所述的装置，其中所述的输递通过体内对所述病人口腔给药来进行。

34. 根据权利要求 32 所述的装置，其中所述的输递通过体外将单位剂量分发到中间接受体中来进行。

35. 根据权利要求 32-34 所述的装置，其中所述的单位剂量为不连续单位形式。

36. 根据权利要求 32,33 或 35 所述的装置，其中所述的装置将所述的单位剂量对病人舌头上给药。

37. 根据权利要求 32-36 所述的装置，其中所述的室有一个内腔用来容纳所述多颗粒的多剂量，所述的室有一个其中带有开口的锥形顶端，和锥形底端；它进一步包括：

安装在在室的锥形底端里的第一位置处的升高杆，它可移动到室的锥形顶端里的第二位置，所述升高杆包括延伸的圆柱体，其在所述延伸圆柱体里带有顶端和内推杆，当所述升高杆处于第一位置时，所述内推杆体位在所述圆柱体顶端下面的点形成填充腔，当所述升高杆处于第二位置时，所述内推杆可移动到圆柱体顶端上方的点才停止；

其中，当装置竖立在第一位置时，所述填充腔被所述多颗粒单位剂量填充，当升高杆移动到第二位置时，内推杆移动到高于圆柱体顶端以上的点，单位剂量从室中输递。

38. 根据权利要求 37 所述的装置，它在锥形顶端的开口中进一步包括一个内垄，所述内垄用来结合并停止延伸的圆柱体的运动，但不影响内推杆的运动，使内推杆可运动到圆柱体顶端上部的点来推出单位剂量。

39. 根据权利要求 37 或 38 所述的装置，其中在延伸的圆柱体中第一位置处的内推杆是可调节的，用以改变所述填充腔的体积并使所述药物的剂量个性化。

40. 根据权利要求 32-36 所述的装置，其中所述的室有一个内腔，该室具有开口将内腔与所述室的外部连接，所述室适合安放在病人的口腔里，其开口对着病人的舌头；它进一步包括

在所述内腔里的一个可移动部件，该可移动部件具有填充穴来包含一剂药物，在所述可移动部件处于第一位置时，所述填充穴被所述室所封闭，所述可移动部件能处于第二位置，其中所述填充穴与所述室相通，以打开将药物容纳入所述穴里，或输递所述的药物。

41.根据权利要求 40 所述的装置，其中所述的可移动部件可从所述第一位置水平滑动到所述第二位置。

42.根据权利要求 40 所述的装置，其中所述的可移动部件在所述延伸的室里是可旋转的，从所述第一位置旋转到所述第二位置。

43,根据权利要求 40-42 所述的装置，进一步包括粉末进料器，当所述可移动部件处于第二位置时，它与所述室的所述开口结合，将所述单位剂量药物送入所述穴中，所述粉末进料器可从所述室的所述开口中移出来，以便将剂量沉积在所述病人的舌头上。

44.根据权利要求 43 所述的装置，其中所述的粉末进料器可从室中移出。

45.根据权利要求 43 所述的装置，其中所述的粉末进料器通过一个折叠部件与所述室连接。

46.根据权利要求 32-36 所述的装置，其中所述的室有一个储库和一个与所述储库相通的轴，所述室有一个开口将轴与所述室的外界相连，所述室适合放置在病人的口腔里，其开口面对病人的舌头；

可移动部件有一个能包容一剂药物的填充穴，所述可移动部件在第一位置固定在轴中，其中所述填充穴与所述储库相通，能填充所述药剂，启动进所述可移动部件可处于第二位置，所述填充穴与所述室开口相通，其中输递了一剂药物。

47.根据权利要求 46 所述的装置，其中所述的可移动部件是从第一位置到第二位置可水平滑动的。

48.根据权利要求 46 所述的装置，其中所述的可移动部件是在所述延伸的室里可旋转的，从所述第一位置旋转到所述第二位置。

49.一种输递药物的方法，包括通过使用多单位装置来输递包含药物颗粒的的多颗粒，所述的装置包括一个室和启动器，所述的装置在启动时能输递所述多颗粒的单位剂量，此后以合适的给药间隔再使用所述的装置来输递所述药物另外的单位剂量，所述的药物颗粒的平均粒径大于 10 微米到约 1 毫米，使得使所述药物的有效剂量不能被输递入病人的下肺部。

50.根据权利要求 49 所述的方法，其中所述的输递通过体内对所述病人口腔给药来进行。

51.根据权利要求 49 所述的方法，其中所述的输递通过体外将单位剂量分发到中间接受体中来进行。

52.根据权利要求 49-51 所述的方法，其中所述的单位剂量为不连续单位形式。

53.根据权利要求 49,50 或 52 所述的方法，其中所述的装置将所述的单位剂量对病人舌头上给药。

54.根据权利要求 49-53 所述的方法，其中所述的多颗粒的平均粒径大于约 50 微米。

55.一种将多颗粒形式的药物输递到病人口腔中的药物输递装置的吹口，所述的吹口具有一个出口供输递所述的多颗粒，和一个入口供接受所述的多颗粒，其改进之处在于，当药物装置在直立位置时，吹口从药物输递装置中以大于约从水平基线测量来计 15 度的角度向下突出，将多颗粒引导积在所述病人的舌头上。

56.根据权利要求 55 所述的吹口，其中所述的吹口出口面向下，将所述的多颗粒对所述病人的舌头给药。

57.根据权利要求 55 或 56 所述的吹口，其中吹口为圆锥形，出口的直径大于多颗粒进入吹口的入口直径。

58.根据权利要求 57 所述的吹口，其中出口的直径比入口的直径大 25%。

59.根据权利要求 57 所述的吹口，其中出口的直径比入口的直径大 50%。

60. 根据权利要求 57 所述的吹口，其中出口的直径比入口的直径大 100%。

61. 根据权利要求 55 或 56 所述的吹口，其中吹口为矩形，其侧面壁以相反的角度从入口向外延伸，得到出口面积大于多颗粒进入所述吹口的入口面积的吹口。

62. 根据权利要求 61 所述的吹口，其中出口的面积比入口的面积大 25%。

63. 根据权利要求 61 所述的吹口，其中出口的面积比入口的面积大 50%。

64. 根据权利要求 61 所述的吹口，其中出口的面积比入口的面积大 100%。

65.根据权利要求 61-64 所述的吹口，它具有顶壁和底壁，其外部边缘是凸起的。

66.一种对病人给予胃肠道沉积药物的方法，包括

以多颗粒形式配制所述的药物；

将所述的多颗粒包含在能将多单位剂量的所述多颗粒输递到口腔里的药物输递装置里；

将单位剂量的多颗粒对口腔给药，其中大于约 80%的单位剂量沉积在胃肠道中。

67. 根据权利要求 66 所述的方法，其中大于约 90%药物沉积在胃肠道中。

68. 根据权利要求 66 所述的方法，其中约 100%的药物沉积在胃肠道中。

69. 一种输递多颗粒形式的多单位剂量药物的装置，包括

包容多单位剂量的包括药物颗粒的多颗粒的盒子，该盒子有一个输递单位剂量的所述多颗粒的开口；

一个计量部件，在从所述盒子接受单位剂量药物的第一位置和将所述单位剂量药物输递到所述盒子开口处的第二位置之间可操作该计量部件；

从装置里通过所述盒子的所述开口处用低于约 20 升/分钟的气流从所述计量部件将所述单位剂量的药物输递到装置的外部。

70. 根据权利要求 69 所述的装置，其中所述的装置不包括使单位剂量药物易于输递的推进剂。

71. 根据权利要求 69 或 70 所述的装置，其中所述的单位剂量药物基本上通过重力从所述开口处输递。

72. 一种制备供输递胃肠道沉积的多剂药物的药物输递系统的方法，包括

以这样的方法制备含有药物颗粒的多颗粒，其中所述的药物颗粒放在口腔并吞咽下后沉积在胃肠道，基本上不沉积到肺部；将多单位剂量的所述多颗粒放入所述装置中，该装置计量出单个单位剂量供输递。

73. 一种治疗需要多剂量胃肠道沉积药物的病人的方法，包括

制备含有药物颗粒的多颗粒，其中所述的药物颗粒当放入口腔里并吞下后沉积在胃肠道，基本上不沉积到肺部；将多单位剂量的所述多颗粒放入装置中，该装置计量出单个单位剂量供输递；且或

（a）对病人的口腔给予所述的单位剂量，或

（b）将所述的单位剂量分发到中间接受器上，此后对所述病人的口腔给药。

74. 一种供胃肠道沉积的药物制剂，包括

非压制的自由流动的多个包含药物和药学上可接受的赋形剂颗粒，所述

的药物颗粒的平均粒径大于 10 微米到约 1 毫米，所述颗粒包含至少约 80%药物。

75. 根据权利要求 74 所述的药物制剂，其中所述的颗粒含有至少约 90%药物。

76. 根据权利要求 74 或 75 所述的制剂，它进一步包含增加所述单位剂量口服给药性的促进剂（facilitating agent）。

77. 根据权利要求 76 所述的制剂，其中所述的方便剂选自吸收增强剂、质地改进剂、遮味道剂、甜味剂、调味剂、唾液刺激剂、泡腾化合物或其组合。

78. 根据权利要求 77 所述的制剂，其中所述的唾液刺激剂选自柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸、琥珀酸，它们的酸酐，酸式盐和其组合。

79. 根据权利要求 74-78 任一所述的制剂，其中所述的赋形剂包含缓释材料。

80. 根据权利要求 74-79 任一所述的制剂，其中所述的颗粒可分割成含有治疗有效量的所述药物的单位剂量，其中所述药物的量为约 1 毫克到约 500 毫克。

81. 根据权利要求 74-79 任一所述的制剂，其中所述的药物颗粒的平均直径大于约 50 微米。

82. 根据权利要求 74-80 任一所述的制剂，其中 80%的药物的直径大于 10 微米到约 1 毫米。

83. 根据权利要求 74-82 所述的制剂，其中 80%的药物颗粒的直径大于约 50 微米到约 1 毫米。

84. 一种制备供胃肠道沉积的药物制剂的方法，包括制备非压制、自由流动的包含药物和药学上可接受赋形剂的多颗粒，所述的颗粒的平均粒径大于约 10 微米到约 1 毫米，所述颗粒包含至少约 80%药物。

85. 一种输递多颗粒形式的多单位剂量药物的装置，包括

一个容纳多颗粒形式的多单位剂量药物的室；所述的室有一个用来将所述的多颗粒的单位剂量输递到病人口腔中的吹口；

一个从所述室里移出所述多颗粒的单位剂量并将所述的单位剂量转运到所述吹口的设备，所述的吹口有一个与所述设备相连的药物接受端和药物输递端，通过药物输递端，所述的单位剂量被输递到装置外，所述的吹口装在

所述装置上，使得从所述吹口上排出的药物通过所述吹口沉积在病人的口腔，基本上没有沉积到病人的肺部。

86. 一种输递多颗粒形式的多单位剂量药物的装置，包括

一个容纳多颗粒形式的多剂量药物的室；所述的室有一个用来将所述的多颗粒的单位剂量输递到病人口腔中的吹口；

一个从所述室里除去所述多颗粒的单位剂量并将所述的单位剂量转运到所述吹口的定量器，所述的吹口有一个与所述定量设备相连的药物接受端和药物输递端，通过药物输递端，所述的单位剂量被输递到装置外，所述的吹口装在所述装置上，使得从所述吹口上排出的药物沉积在病人的口腔，基本上没有沉积到病人的肺部。

87. 根据权利要求 1-31 所述的系统，它以向下方向，以与装置无关的垂直基线上约 45－135 度的角度方向输递了大于 80%，优选的是大于约 90%，最好约 100%单位剂量。

88. 根据权利要求 32-48,69-71，85 或 86 任一所述的装置，它以向下方向，以与装置无关的垂直基线上约 45－135 度的角度方向输递了大于 80%，优选的是大于约 90%，最好约 100%单位剂量。

89. 一种装置，它包括根据权利要求 1-31 或 87 所述的系统。

90. 包括权利要求 1-14 任一所述的系统的装置。

91. 包括权利要求 74-83 任一所述制剂的系统。

口服药物输递中或涉及口服药物输递的改进

发明领域

本发明涉及口服给予供胃肠道沉积的粉末形式治疗剂的输递装置和方法。

发明背景

输递治疗剂最主要的模式是通过固体剂型如片剂和胶囊剂通过口服途径释放。口服给予固体剂型是最方便的，比其它给药模式，如非胃肠道给药更易于被人接受。但是，固体剂型的制备、分装和给药不是没有问题和缺陷的。

在制备固体剂型时，除了活性剂外，必须与制剂中的其它组分混合，以增进其物理外观，赋予必须的体积来制片或制胶囊，来改进稳定性，促进可压片性或给药后帮助崩解。但是，这些加入的赋形剂已显示出对活性组分的释放、稳定性和生物利用度有不利影响。加入的赋形剂对需要高剂量才能提供治疗效果的药物，如双膦酸酯（biphosphonate）药物有特别的问题。包含额外的赋形剂会使最终的片剂极为巨大，若不能正确吞咽会由于剂型的物理特性而引起食道损伤。若片剂由于其增大的尺寸在咽喉处停留或通过食道的时间增加，则也可由药物本身的毒性引起食道损伤。

此外，某些药物的制片有许多相关的生产问题。特别是，许多药物，如扑热息痛的可压制性不良，不可直接压制成固体剂型。结果。这类药物为了压片，必须湿法制粒或制备成特殊的级别，这增加了制备步骤和生产成本。

必须坚持良好的颗粒制造实践和过程控制使最终产品的剂型到剂型、批量到批量的变动最小。即使严格地坚持这些实践也不是可接受变动发生的保证。

由于高成本的工业规模生产和固体剂型的政府许可，这类制剂常常在可获得的数量上受到限制，它仅满足了人口中最大部分的需求。不幸的是，该实践使许多病人没有可接受的治疗方式， 医生由于没有满足其临床需要的个性化的剂型而处于窘迫状态。

口服固体剂型的分发由于再包装、不合适的贮存和手工操作也使制剂易受降解和污染。

也有许多病人不能或不愿意摄入常规的口服剂型，对于一些病人，药剂不可接受的味觉或口感会引起作呕反射作用，使病人吞咽困难或不能吞咽。其它病人，如小儿科病人和衰老病人会由于例如片剂太大而难以摄入一般的固体口服剂型。

其它病人，特别是老年病人患有阻碍口服固体剂型使用的疾症，如胃酸缺乏。胃酸缺乏是胃部的胃分泌中游离盐酸异常缺乏或没有游离盐酸的病症。该病情阻碍了口服固体剂型，特别是有高的或不溶赋形剂负载的剂型的崩解和/或溶出。

一些治疗剂的调味溶液/悬浮液被开发成方便通常难以摄入常规固体口服剂型的病人摄入的口服剂。虽然液体制剂更易于对有问题的病人给药，但液体/悬浮制剂也不是没有它们自身的问题和限制的。与片剂和胶囊相比，液体剂型的含量较难控制，许多治疗剂在溶液/悬浮剂中稳定性不充足。确实，大多数悬浮类型的剂型一般是由药剂师重新构建，即使在冰冻条件下其贮存寿命也是有限的。液体制剂另一个问题是活性剂的味道，这在片剂和胶囊剂中不是太大的问题。一些治疗剂的味道是如此难以令人接受，使人们不能接受这些液体制剂。此外，当活性剂必须带有保护性包衣，如遮味包衣或肠溶包衣使活性剂免受胃部强酸条件影响时，一般就不可选择溶液/悬浮液类型的制剂。

对于某些药物，替代口服剂型的另一种形式是气溶胶剂型，其给予的治疗剂沉积到肺部系统。使用气溶胶剂型对病人来说有许多优点。活性剂的包装很方便并易于使用，通常具有有限的手工操作。由于药物密封在装置里，消除了直接处理药物的情况，并使来自空气和湿气中的污染物最小。此外，装置中可带有计量阀，从而能对于特定的病人个性化地给药。但是，这类制剂也有这样的缺陷：由于病人使用不恰当而使药物的生物利用度降低。例如，若病人的呼吸与装置的起动不协调，活性剂不能到达作用位点，这降低了治疗效果。

另一个替换是无水粉末剂型。例如，国际专利申请 WO 94/04133 揭示了一种供吸入的粉末组合物，它含有诸如硫酸舒喘宁的微细的药物和含有抗静电剂的载体。载体是碳酸钙或糖，特别是乳糖。载体的用量是 95-99.99 重量

%。组合物据说能用来向肺部释放活性剂，同时通过使其药物达到肺部最大化而减少其副作用，如恶心。

美国专利 4,590,206 揭示了胶囊、药筒或气溶胶容器，它们含有细分散和不聚集形式的喷雾干燥的色甘酸钠。大部分比例的药物颗粒的大小和形状使其能深度渗入肺部，且可自由流动以填充胶囊。

国际专利申请 W093/25198 涉及供吸入的超细粉末。该粉末包含药物和羟丙基纤维素和/或羟丙基甲基纤维素。粉末中大于 80 重量%的颗粒的粒径为 0.5-10 微米。粉末据说能到达下部气管和支气管。

由于上面讨论的已知药物输递的缺点（和其它缺点），本技术领域需要开发出便于各种治疗剂释放到胃肠道处的手段和方法它使具有不需要的或未知的肺部毒性、但被许可通过口服输递的材料的肺部沉积最小化。

发明目的

本发明的一个目的是提供输递一剂供胃肠道沉积的多颗粒形式治疗剂的方法和系统。

本发明的一个目的是提供给病人口腔里口服给予一剂供胃肠道沉积的多颗粒形式的治疗剂的方法和系统。

本发明的一个目的是提供分发多颗粒形式治疗剂、供随后的口腔给药、胃肠道沉积的剂型的方法和系统。

本发明的再一个目的是提供输递一剂多颗粒形式的多剂治疗剂、使惰性药物赋形剂的用量最小化的方法和系统。

本发明的再一个目的是提供快速、标准、缓释、控释或靶向释放的多剂多颗粒形式治疗剂的方法和系统。

本发明的再一个目的是提供输递一剂胃肠道沉积、使活性组分免受污染和潮气的治疗剂的方法和手段。

本发明的再一个目的是提供输递一剂胃肠道沉积的治疗剂的方法和系统，其剂量可根据个体病人或病人群体调节。

本发明的再一个目的是通过输递一剂供胃肠道沉积的治疗剂的方法和系统，它可于各种治疗剂进行各种治疗，如治疗全身性疾病和/或局部疾病。

本发明的再一个目的是提供同时或不同次地输递两种或多种多颗粒形式的不同药物的方法和系统。该系统的装置可在独立的室各自保持或在相同的室里一起保持 2 种或多种药物。

本发明的再一个目的是提供输递一剂供胃肠道沉积的剂型的方法和系统，它提供了从剂型到剂型、从批量到批量的可接受的可变性。

本发明的再一个目的是提供制备单位剂量的药物，而不受药物的可压制性或药物剂量的的限制方法。

本发明的再一个目的是提供输递一剂供胃肠道吸收、不需借助于液体即可给药和吞入的治疗剂的方法和系统。

本发明的再一个目的是提供多颗粒形式的新的口服剂型。

上述的发明目的和其它目的通过本发明达到，其某些实施方案是提供一种输递供胃肠道沉积的药物的药物输递系统。该系统包括有盒子和促动器的多单位给药装置，该装置含有多剂包含药物颗粒的多颗粒，在开动装置时输递单位剂量的多颗粒供胃肠道沉积，多颗粒的平均粒径大于 10 微米，优选的是低于约 1 毫米，以使多颗粒的肺部沉积最小，使得有效量的药物不会到达病人的下肺部。药物输递系统可用来将单位剂量的多颗粒对病人口腔给药（体内），或将单位剂量分发入中间的接受器（体外） 供随后的胃肠道沉积。

在某些的实施方案中，本发明提供了供输递药物的装置，包括盒子和促动器，该装置可含有多剂包含药物颗粒的多颗粒，该装置开动时能输递单位剂量的多颗粒，其中多颗粒的平均粒径大于 10 微米，优选的是低于约 1 毫米，以使多颗粒的肺部沉积最小化，使得有效剂量的药物不能输递到病人的下肺部。该装置可将单位剂量的多颗粒对病人口腔给药（体内），或将单位剂量分发入中间的接受器（体外） 供随后的胃肠道沉积。

在某些的实施方案中，本发明提供了供输递多剂多颗粒形式的药物的装置，它包括包容多剂包括药物颗粒的多颗粒的盒子，该盒子有一个输递单位剂量的多颗粒的开口；一个计量部件，在从所述盒子接受单位剂量药物的第一位置和将单位剂量药物输递到盒子开口处的第二位置之间可操作该计量部件；从装置里通过盒子的开口处用低于约 20 升/分钟的气流将单位剂量的药物输递到装置的外部。在优选的实施方案中，装置不包括使单位剂量药物易于输递的推进剂，优选的是，单位剂量药物基本上通过重力从开口处输递。

在某些的实施方案中，本发明提供了输递多剂多颗粒形式的药物的装置，它包括含有多剂包含药物颗粒的多颗粒的盒子，该盒子（the housing）具有一个将单位剂量多颗粒输递入病人口腔的吹口；将单位剂量多颗粒从盒子移出并将该单位剂量输递到吹口的装置，吹口具有药物接受端，它与移出装置

和将单位剂量输递到装置外的药物输递端连接，吹口位于装置上，使得通过吹口推出的药物颗粒可基本上沉积到病人的口腔里，而不会将药物颗粒沉积到病人的肺部。

在某些实施方案中，本发明提供了输递多颗粒形式的多剂药物的装置，包括容纳多剂的包含药物的多颗粒的盒子；该盒子有一个将单位剂量多颗粒输递入病人口腔的吹口；一个计量部件供从盒子里取出单位剂量多颗粒，并将单位剂量输递到吹口，吹口有一个药物接受端，与计量部件和将单位剂量输递到装置外的药物输递端连接，吹口位于装置上，使得通过吹口排出的药物颗粒基本上在病人的口腔里沉积，没有药物颗粒沉积在病人的肺部。

在某些实施方案中，本发明提供了制备供输递胃肠道沉积的多剂药物的药物输递系统的方法，包括制备多颗粒药物制剂，制备的方法使所述的颗粒放入口腔并吞下时沉积到胃肠道，而基本上不沉积到肺部；将多剂量所述药物制剂放入以单位剂量计量输递的装置中。

在某些实施方案中，本发明提供了需要多剂供胃肠道沉积的药物治疗病人的方法，包括制备包含药物颗粒的多颗粒，制备的方法使其中的药物颗粒放入口腔并吞下时沉积到胃肠道，不会大量地沉积到肺部；将多剂量的多颗粒放入以单位剂量计量输递的装置中；并（a）对病人的口腔给予单位剂量，或（b）将单位剂量分装入中间接受器，然后将单位剂量对病人口腔给药。

在某些实施方案中，本发明提供了供胃肠道沉积的药物制剂，它包括非压制的自由流动的多个颗粒，所述的颗粒包含药物和药学上可接受的赋形剂，颗粒的平均粒径大于 10 微米到约 1 毫米，颗粒包含至少约 80%药物，优选的是至少 90%药物。

在某些实施方案中，药物制剂可进一步包含促进剂（如，吸附增强剂、质地修饰剂、味道掩盖剂、甜味剂、调味剂、唾液刺激剂、泡腾化合物或它们的组合），它增加的单位剂量的可口服给药性。

在某些实施方案中，药物制剂可进一步包含提供速释、标准释放、缓释、控释或靶向释放的材料。

在某些实施方案中，本发明提供了输递药物的方法，包括通过使用多剂量装置输递包含药物颗粒的多颗粒，所述的装置包括一个盒子和一个促动器，装置被启动时输递出单位剂量的多颗粒，此后，再使用所述的装置输递，以合适的给药间隔输递出另外的单位剂量，药物颗粒的平均直径大于 10 微米，

优选的是低于约 1 毫米，从而使肺部沉积最少，结果有效剂量的药物不会被输递到病人下肺部。在该方法某些实施方案中，启动时，通过对病人的口腔给予单位剂量来进行输递（体内）。或者，启动时，将单位剂量分发入中间接受器（体外）再进行胃肠道沉积。

在本发明的某些实施方案中，大于约 80%，优选的是大于约 90%或大于约 95%，最好是约 100%的单位剂量沉积在胃肠道中。

在本发明优选的实施方案中，单位剂量包括多颗粒的不连续的集合（discreet collection）。为了达到本发明的目的，“不连续的集合”表示多颗粒为非压制的、自由流动单位形式，它不会以烟云或薄雾形式分散，这可使吸入病人肺部的活性剂最少。根据被输递的活性剂剂量，单位剂量可为，如约 0.01 毫克到约 1.5 克。例如，单位量可为 1mg 至 100mg，或可为 10mg 至 50mg.单位剂型最好为舌给药，最好是在齿后舌前给药，在此处最易于在液体的帮助下，或无需、、没有液体的帮助下吞咽。但是，本发明根据如舌头不同部位处的味觉敏感度和/或个体病人喜欢的方式（如口腔位置）设想向舌头的任何部位输递。

在本发明某些实施方案中，颗粒的平均直径为使其被吸入下肺部的量最小。典型的是，药物颗粒的聚集体平均粒径大于 10 微米，优选地大于约 50 微米，或大于约 75 微米。在本发明的某些实施方案中，药物颗粒的平均粒径为约 100 微米到约 1 毫米，在优选的实施方案中，大于 80%的药物颗粒的直径为上述直径（不是平均直径）例如 80%药物颗粒的直径大于 10 微米，或直径为约 100 微米到约 1 毫米。在其它的实施方案中，大于约 90%药物颗粒具有上述揭示的直径。

在本发明的某些实施方案中，药物颗粒的平均直径的改变程度不大于约 20%，优选的是不大于约 15%，最好是不大于约 10%。

在本发明的某些实施方案中，多颗粒包含药学上可接受的赋形剂。赋形剂优选地不超过多颗粒重量的 20%，优选的是不超过约 10%重量。

在本发明的某些实施方案中，赋形剂被药物包衣，或药物用赋形剂包衣。或者，药物和赋形剂为粉末混合物，各自的直径大于 10 微米，优选的是大于约 50 微米或大于约 75 微米。

在本发明的某些实施方案中，赋形剂可为药物遮盖味道。在味道遮盖实施方案和其它实施方案中，赋形剂包括调味剂和/或甜味剂。在其它实施方案

中，赋形剂可使药物慢释或缓释。

在本发明某些实施方案中，多剂药物被包容在储库里。储库可含有一定量的多颗粒以给出任何数量的单位剂量，如，约 2-400 剂单位剂量。为了便于病人使用，储库能足以提供日供给、月供给或年供给的剂量，如 30 或 365 各自供每月或每年每日一次的使用。

在某些实施方案中，为了在不同的次提供不同的剂量，系统可含有多重给药机械装置。例如，系统可包含两个给药的机制，它可在早晨和傍晚提供不同的剂量。在其它实施方案中，为了增加或减少剂量大小，可调节给药机制。

在某些实施方案中，系统可含有一个以上的储库，每个含有不同的药物或药物的对映体形式。启动时，计量出每个药物的所需量供输递，这类计量在工厂里或其它地方，如药房中都存在。这样的系统利于结合疗法，能消除对多个系统的需求，并使可能的剂量和剂量组合的范围比迄今为止可能的范围大得多。

在本发明的某些实施方案中，系统输递最高达系统中约 80%，优选的是最高达约 90%的剂量，因而通过提供有效的系统消除了浪费。

在本发明的某些实施方案中，剂量到剂量之间的变化不大于 5%。在本发明某些实施方案中，由气体输递单位剂量，这可通过病人具有的呼吸自主机动地控制，或者，它可以加压气体或液化气体的形式包含于系统中。或者，可通过液体载体输递单位剂型，在这类实施方案中，将单位剂量从库里排出时或排出后，使液体和单位剂型混合。

在本发明的某些实施方案中，装置包括吹口。优选的是，吹口足够长，使储库对装置外的湿气的暴露最小化。优选的是，吹口包括一吹口帽或密封器，从而使（来自唾液或湿度）的潮气装置的侵入最小化。为了使储库暴露于潮气最小化，本发明也可包括干燥剂。此外还可采取这样的措施：通过用防水性质的材料制备装置来抑制潮气的积聚。例如，装置可由非湿性材料，如硅氧烷构成，若被潮气污染，它会促进液滴的形成，液滴会流走而不粘附在装置的表面上，从而不会使水积聚。在某些实施方案中，装置（特别是吹口）可以由含银的塑料或抗微生物生长的其它材料构成。

为了使病人方便，本发明的某些实施方案包括计数器或指示器来显示系统里剩余的剂数或被促动的剂数。

在本发明的某些实施方案中，单位剂量（如胶囊或药包）在促动前被单独计量，其中每个药包含有一个单位剂量。系统能含有多个预计量的单位剂量，如约 2-400 个药包（blister）。

在本发明特定的实施方案中，在完全或部分耗完时系统能再负载另外的剂量（在库中或预计量的形式）。或者，该系统可制成装置一次性的，不能再装载另外的单位剂量的那种。

本发明也涉及对病人给予供胃肠道沉积的药物的方法，包括配制多颗粒形式的药物；将多颗粒包容在能将多单位剂量的多颗粒输递入口腔的药物输递装置里；向病人的口腔里给予单位剂量的多颗粒，其中大于 80%的药物沉积在胃肠道里。该方法可通过，如控制至少下列之一的因素达到：a）配制平均直径大于 10 微米的多颗粒；b）用具有吹口的装置给予多颗粒，所述的吹口将多颗粒导向病人的舌头上；c）用输递不连续集合单位剂型的装置给予多颗粒；和 d）用具有喇叭吹口的装置给予多颗粒。

本发明也涉及输递方法（如体内给予或体外分发）和使用任何揭示的涉及组合物的实施方案的治疗方法。本发明也涉及制备所有揭示的实施方案的方法。

本发明也涉及含有粒径大于 10 微米的颗粒药物和 10 微米颗粒或低于 10 微米的颗粒的相同或不同药物的系统，启动时，它输递出单位剂量供口腔给药和肺部给药。

本发明也涉及适合固定在用于将多颗粒形式的药物对病人口腔给药的药物输递装置上的吹口，其改进在于吹口从药物输递装置上以一定的角度突出，以将多颗粒导向病人的舌头上。

本发明也涉及圆锥形或矩形的吹口，它带有喇叭开口，其中吹口的出口面积大于吹口的入口面积。这可降低输递多颗粒的速度，以使肺部沉积最少。

本发明也涉及将单位剂量垂直落在舌头上，水平速度最小或没有水平速度的吹口和装置。其作用是将单位剂量导下至舌头，使向喉咙后移动的颗粒最少，从而使肺部沉积最少或避免肺部沉积。在优选的实施方案中，如所述使用该装置时，大于 80%的单位剂量从与装置的垂直基线成约 45 度到约 135 度的向下方向给予。优选的是大于 90%的药物按此方向给药。

本发明也涉及给病人提供治疗效果的方法，包括使用本文揭示的系统、装置和制剂对病人给予单位剂量的药物。本发明也涉及制备本文揭示的系统、

装置和制剂的方法。

本发明也涉及口服给予本文揭示的新颗粉末。

为了达到本发明的目的，术语“装置”指能输递单位剂量药物的器具。

术语“系统”指结合了具有本文特别说明的如药物粒径、赋形剂类型等的多颗粒的药物输递装置。

术语“不连续的集合”指多颗粒的非压制、自由流动单位，其分散周围环境的颗粒物（如云或雾）最少。

术语“药物”指能给病人提供药物沉积于胃肠道时有治疗效果的任何药剂。它涵盖了所有意在供吸收产生全身作用（不管其实际的生物利用度）的药物，以及意在内脏和/或口腔里产生局部作用的药物，如制霉菌素、抗生素或局部麻醉剂。

术语“粒径”指颗粒的直径。

术语“沉积”指单位剂量在预定吸收和/或作用位点的沉积。例如，胃肠道沉积表示单位剂量在胃肠道系统的沉积，供吸收产生全身作用或局部作用。肺部沉积表示，不管单位剂量在肺部沉积前进入口腔与否，药物在肺部沉积产生药理作用。

术语“分发”用于与本发明的装置和系统相关时，表示装置和系统在体外输递单位剂量，以接着供给哺乳动物给药。例如，装置或系统可将单位剂量分发入食品、液体、匙或其它中间的接受器中。

术语“给予”与本发明的装置和系统结合使用时，表示装置或系统体内输递单位剂量，即直接输递入哺乳动物的胃肠道。

术语“输递”意在覆盖所有的体外和体内输递，即分发和给药。

术语“病人’指需要治疗剂的人和其它哺乳动物，如家养的宠物或家畜。该术语也指需要治疗或接受预防性治疗的人体或哺乳动物。

在某些实施方案中，颗粒根据其使其有效剂量不能输递入病人下肺部的大小来进行功能性的限定。但是，该限定应当理解为小部分药物（但不是达到治疗效果量的药物）会不利地输递入病人的肺部。该定义也表示对颗粒的定义不仅限于用来限定对人的治疗。本发明也可用来对其它哺乳动物输递药物。

附图简述

图 1 是本发明输递装置向上的侧视图；

图 2 是图 1 装置反向（输递）位置的侧视图。

图 3 是本发明有吹口的输递装置另一种形式的垂直截面图；

图 4 是带有折叠入贮存位置的吹口的图 3 装置的前视图；

图 5 是具有吹口的本发明输递装置的第三种形式的垂直截面图；

图 6 是吹口折叠入贮存位置的图 5 装置的前视图；

图 7 是本发明输递装置第四种形式的垂直截面图。

图 8 显示了包含桶形储库的本发明的一个实施方案。

图 9 显示了储库外具有可旋转部件的本发明的一个实施方案。

图 10 显示了储库外具有旋转轮的本发明的一个实施方案。

图 11 显示了具有旋转平板机制的本发明的一个实施方案。

图 12 显示了具有可滑动平板机制的本发明的一个实施方案。

图 13 显示了具有阿基米德螺杆的本发明的一个实施方案。

图 14 显示了具有可滑动部件机制的本发明的一个实施方案。

图 15 显示了具有可滑动储库的本发明的一个实施方案。

图 16 显示了有拉绳构件的本发明的一个实施方案。

图 17 显示了药包包装。

图 18 显示了用来打开药包带或卷的机制。

图 19 显示了用来刺穿药包带或卷的机制。

图 20 和 20A 显示了圆形的药包包装。

图 21 显示了包括升起杆的粉末输递装置。

图 22 显示了带有任选的配对的粉末进料器的粉末输递装置。

图 23 显示了带有内储库的粉末输递装置。

图 24 显示了成角度的吹口。

图 25 显示了弯曲的吹口。

图 26 显示了直角吹口。

图 27 显示了锥形吹口。

图 28 显示了矩形吹口。

图 29 显示了扇状矩形吹口。

发明详述

一般来说，本技术领域业已意识到，干燥粉末的吸入或吹入制剂必须由

直径约 2 微米的颗粒构成，吸入时到达外周或“深”肺部，包括肺泡。直径大于 10 微米的颗粒吸入时不会达到深肺部，因为它们集中在人体咽喉的后部和气道的上部。因此，已知的粉末输递系统用粒径低于 10 微米的颗粒进行配制，从而使颗粒达到作用位点，肺部系统。已知的粉末输递装置没有打算用来输递达到胃肠道沉积目的的多剂量颗粒，因此避免使用药物粒径太大，如大于 10 微米的药物颗粒。依靠本发明，业已令人惊奇地发现，大于 10 微米的药物颗粒可从多用途药物输递装置里输递出来供病人胃肠道沉积用，从而使吸入肺部的药物颗粒最少，使基本上所有的剂量沉积在胃肠道系统中。

本发明涉及一种包括含有多剂量的呈多颗粒形式的药物的装置的系统。当该系统启动时，装置优选地是通过病人的口腔口服来输递单位剂量，该单位剂量沉积在病人的胃肠道系统供接着的吸收和/或作用。优选的是，单位剂量接着由病人吞入供在胃部和/或小肠吸收和/或发生作用。但是，该系统也可用来输递供舌下或颊部吸收和/或作用的单位剂量。

为了增加胃肠道的沉积并减少肺部沉积，单位剂量优选不连续的集合（discreet collection）给药。不连续的集合给予单位剂量可以确保多颗粒聚集在一起，在口腔里没有趋向被吸入肺部的分散物或“雾状物”。

单位剂量平均的药物粒径大于 10 微米，优选的是大于约 50 微米，以使吸入肺部的药物最少，使得有效剂量的所述药物不会释放到病人的下肺部。例如。药物粒径可大于约 75 微米，或大于约 100 微米。优选的平均药物粒径是约 100 微米到约 500 微米，但 1mm 的药物粒径和大于 1 毫米的药物粒径在本发明中也是有作用的。优选的是，单位剂量中的任何非活性颗粒也是大于 10 微米的，以便使这类颗粒吸入肺部的最少。

为了达到所需的平均粒径，若活性剂本身低于 10 微米，则活性材料可掺入较大颗粒中。这可由本技术领域已知的技术，如制粒、包衣、聚集或喷洒包衣，来进行。较大颗粒可包括适用于药物制剂的赋形剂。

本发明也涉及含有药物颗粒大于 10 微米和药物颗粒小于 10 微米的相同或不同药物的系统，启动时，对口腔和肺部进行给药的单位剂型。例如，需要胃肠道沉积时，药物可配制成，如有至少 95%重量胃肠道剂量具有空气动力学直径至少为 50 微米。对于吸入剂型，药物可为多颗粒形式，其中至少 90%重量吸入剂量的空气动力学直径不大于 10 微米。这些颗粒可排列成能从较大载体颗粒上释放的形式。

胃部剂型和吸入剂量可掺入包含载体颗粒的单个制剂中；可吸入药物在载体颗粒表面上，从装置中吸入时从中释放；较大颗粒用于在胃肠道沉积。可将两种剂量包含在相同的储库里或分别包含，启动时共同给药。

在本发明优选的实施方案中，多颗粒的平均药物粒径的变动不超过约20%，更优选的是不超过约 15%，最好是不超过约 10%。优选的是，任何非活性颗粒也在该范围内。

在优选的实施方案中，超过约 80%，较好的是超过 90%，最好是大约 100%的药物颗粒在上述变化范围内。例如，在优选的实施方案中，约 90%单位剂量的药物颗粒的平均粒径为约 450-550 微米，但是该实施例并非是对其的一个限定。优选的是，任何非活性颗粒也在该范围里。

单位剂量的大小根据需要提供的治疗效果的药物用量和必需的任何药学上可接受的赋形剂的用量而定。典型的是，约 0.01mg 到约 1.5 克的单位剂量足以提供含有治疗有效量的药物进行释放，但是，该范围不是限定性的，其用量根据药物和必需的赋形剂用量可小些或大些。一般来说，单位剂量不能太大，这会使病人吞咽太困难。优选的是，单位剂量足够小，使人们无需任何附加的液体即可吞下，但是，本发明不限定这类用量，其剂量可以是需要液体辅助吞下的剂量。优选的是，根据活性剂的效力，单位剂量从约 1 毫克到约 100 毫克，或从约 10 毫克到约 50 毫克。在单位剂量太大而难以吞咽的情况下，可以试图使系统多次开动，使之接序释放，以将剂量划分成更易于被病人吞咽的剂量。

当不使用附加的液体就能吞下单位剂量时，本发明特定的实施方案提供了多颗粒，它包含有效量的刺激唾液产生的药剂以便于吞下单位剂量。这类药剂包括任何对人体使用安全的酸，包括食用酸、酸酐和酸性盐。食用酸包括酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸、以及琥珀色和果酸，如柠檬酸。也可使用上述酸的酸酐。酸性盐可包括磷酸二氢盐钠、焦磷酸二氢二钠、弱性柠檬酸盐和弱性亚硫酸钠。

在本发明的其它实施方案中，多颗粒可包含泡腾化合物或组合物，它能提供令人愉快的器官感觉效应，基本上能遮盖粉末中活性组分不令人愉快的味觉。泡腾作用也可刺激唾液的产生。泡腾剂包括形成气体的化合物。优选的泡腾剂通过暴露于液体（如口腔中的唾液）时发生化学反应而形成气体。该产生泡沫或气体的化学反应常常在酸（如上述的刺激唾液产生的酸）和碱

金属碳酸盐/碳酸氢盐或碱反应时发生，与唾液接触时，这两类化合物的反应产生二氧化碳。

使用酸和/或泡腾组分对患有胃酸缺乏的病人或不使用液体吞咽单位剂量有问题的病人尤为有用。

为了便于吞咽，并使肺部吸入多颗粒最少，优选地将系统设置成将单位剂量分发到病人舌头上的形式。可以伸出舌头，以便于单位剂量放置其上，或优选的是这样设置发药器，使病人无需伸出舌头就能把单位剂量沉积在舌上。较好的是，该系统是这样的一种设置，使单位剂量沉积到牙齿后舌头前部处。舌头前部是刺激单位剂量自然吞入食道的优选部位。这可减少任何单独颗粒在空气中传播并吸入肺部系统的可能性，并便于通过启动更自然的吞咽反射来吞下单位剂量。但是，单位剂量应可放在舌头上的任何部位，包括放在舌头后但不刺激软上腭，引起呕吐反射。

对于大多数药物制剂，常常需要向药物中加入药学上可接受的赋形剂。例如，当将药剂配制成片剂或胶囊剂时，需要使用增量剂，从而赋予片剂或胶囊剂足够的质量。这会产生上述已经讨论过的固体剂型的许多缺陷。

但是，本发明不需要大百分比的赋形剂构成的制剂，因本发明优选的是将尽可能小的单位剂量放在病人的舌头上以便于吞咽。本发明中使用赋形剂是为了可改进流动性，遮盖味道，刺激唾液流动以便于吞咽，或可改变药物的释放。在优选的实施方案中，赋形剂少于多颗粒的约 20%重量，更好的是少于多颗粒的约 10%重量。赋形剂这些优选的百分重量并非用来限定。例如，对于微剂量药物，如地高辛或左旋甲状腺素，所需赋形剂的百分数可高于 20%以得到足够的容积供可接受的流动或剂量计量特性。

多颗粒药学上可接受的赋形剂可对药物包衣。在这类实施方案中，赋形剂可用来修饰药物的释放。例如，这类多颗粒可配制成缓释剂型，其中药物在小肠里释放。也可配制用赋形剂包衣的多颗粒以得到在胃肠道里的一段时间里持续释放药物的效果。也可用赋形剂包衣来遮盖某些药物的苦味。

或者，赋形剂可用作基底，药物可涂覆在赋形剂上。为了得到需要的流动性能，并提供药物的临界质量使肺部吸入最少，可选择该制剂。

也可将赋形剂用于混合物中，以得到所需的性质（如流动性质），从而使单位剂量作为不连续单位（discreet unit）输递，使悬浮在空气中的多颗粒最少。

当多颗粒配制成控释粉末时，药物可与溶解的、不溶的、可渗透的、不可渗的或生物可降解的聚合物混合。聚合物可为聚合物或共聚物。聚合物可为天然或合成的聚合物。天然聚合物包括多肽、多糖和藻酸。合适的多肽是玉米蛋白，合适的多糖是纤维素。药物/聚合物组合可用已知的方法，如制粒、喷洒涂覆或聚集来形成。

代表性的合成聚合物包括烷基纤维素，羟烷基纤维素，纤维素醚，纤维素酯，硝基纤维素，丙烯酸类和甲基丙烯酸类和它们的酯的聚合物，聚酰胺，聚碳酸酯，聚烯烃类，聚二醇，聚环氧烷，聚对苯二甲酸亚烷二醇酯，聚乙烯醇，聚乙烯醚，聚乙烯酯，聚乙烯卤化物，聚乙烯基吡咯烷酮，聚乙醇酸交酯，聚硅氧烷和聚氨酯，以及它们的共聚物。所用的聚合物由其毒性和它们与所用的特定活性组分的相容性来决定，本技术领域的人员不难对其作出选择。

特别合适的聚合物包括：甲基纤维素，乙基纤维素，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，羟丁基甲基纤维素，乙酸纤维素，丙酸纤维素（低分子量，中等分子量或高分子量），乙酸－丙酸纤维，乙酸－丁酸纤维素，乙酸－苯二甲酸纤维素，羧甲基纤维素，三乙酸纤维素，硫酸纤维素钠盐，聚（甲基丙烯酸甲酯），聚（甲基丙烯酸乙酯），聚（甲基丙烯酸丁酯），聚（甲基丙烯酸异丁酯），聚（甲基丙烯酸己酯），聚（甲基丙烯酸异癸酯），聚（甲基丙烯酸月桂酯），聚（甲基丙烯酸苯酯），聚（丙烯酸甲酯），聚（丙烯酸异丙酯），聚（丙烯酸异丁酯），聚（丙烯酸十八烷酯），聚（乙烯），低密度聚（乙烯），高密度聚（乙烯），聚（丙烯），聚（乙二醇），聚（环氧乙烷），聚（对苯二甲酸亚乙酯），聚（乙烯醇），聚（乙烯基异丁基醚），聚（乙酸乙烯酯），聚（氯乙烯）和聚乙烯基吡咯烷酮。特别合适的共聚物包括：甲基丙烯酸丁酯/甲基丙烯酸异丁酯共聚物，高分子量，甲基乙烯基醚/马来酸共聚物，甲基乙烯基醚/马来酸，单乙基酯共聚物，甲基乙烯基醚/马来酸酐共聚物和乙烯醇/乙酸乙烯酯共聚物。

代表性的生物可降解聚合物包括聚交酯，聚乙醇酸交酯，聚（邻苯二甲酸亚乙酯），聚羟基丁酸酯，聚羟基戊酸酯和聚氨酯。

代表性的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯是聚丙烯酸和甲丙烯酸聚合物，如商品名为 Trademarks Eudragit（Amberlite 和 Carbopol）的产品。

适合用于本发明的药物类别包括抗酸类，抗炎物质，冠状动脉扩张剂，

大脑扩张剂，外周血管扩张剂，抗传染剂，作用于精神病的药物，抗狂躁药，兴奋剂，抗组胺药，轻泻剂，解充血药，维生素，胃肠道镇静剂，抗腹泻制剂，抗心绞痛药物，血管扩张剂，抗心律失常药，抗高血压药物，血管收缩剂和偏头痛治疗剂，抗凝血剂和抗血栓药物，止痛药，抗发烧药，催眠药，镇静药，抗呕吐药，抗恶心药，抗惊厥药，神经肌肉药物，升高血糖剂和降低血糖剂，甲状腺和抗甲状腺制剂，利尿剂，抗痉挛药，子宫松弛剂，无机物和营养物添加剂，抗肥胖药物，合成代谢药物，红血球生成药物，抗哮喘药，支气管扩张剂，化痰药，咳嗽抑制剂，粘液溶解剂，影响钙化和骨更新的药物，和 anti－uricemic 药物。

特定的药物包括胃肠道镇静剂，如甲氧氯普胺和溴丙胺太林；抗酸剂，如三硅酸铝，氢氧化铝，雷尼替丁和西莫替丁；抗炎剂，如保泰松，吲哚美辛，萘普生，布洛芬，氟比洛芬，双氯芬酸，地塞米松，泼尼松和泼尼松龙；冠状动脉扩张药物，如三硝酸甘油，二硝酸异脱二水山梨糖醇和四硝酸季戊四醇；外周血管和大脑血管扩张剂，如 soloctidilum，长春胺，草酸萘呋胺，co-dergocrine mesylate，环扁桃酯，罂粟碱和烟酸；抗感染物质，如硬脂酸红霉素，头孢氨苄，萘啶酸，盐酸四环素，氨比西林，氟氯西林钠，扁桃酸六胺和马尿酸六胺；安定药物，如氟西泮，地西泮，替马西泮，阿米替林，多塞平，碳酸锂，硫酸锂，氯丙嗪，硫利达嗪，三氟拉嗪，氟奋乃静，piperothiazine，氟哌啶醇，盐酸马普替林，米帕明和去甲醚帕明；中枢神经刺激剂，如哌醋甲酯，麻黄碱，肾上腺素，异丙肾上腺素，硫酸苯丙胺，和盐酸苯丙胺；抗组胺药物，如苯海拉明，二苯拉林，氯苯那敏和溴苯那敏；抗腹泻药物，如比沙可啶和氢氧化镁；轻泻药，二辛基硫代琥珀酸钠；营养补充剂，如抗坏血酸，α－生育酚，硫胺和维生素 B6；抗痉挛药物，如双环维林和地芬诺酯；影响心率的药物，如维拉帕米，硝苯地平，地尔硫䓬，普鲁卡因胺，丙吡胺，溴苄铵托西酸盐，硫酸奎尼丁和葡糖酸奎尼丁；用于治疗高血压的药物，如盐酸普萘洛尔，单硫酸胍乙啶，甲基多巴，盐酸氧烯洛尔，卡托普利和肼屈嗪；用于治疗偏头痛的药物，如麦角胺；影响血液凝结能力的药物，如ε－氨基己酸和硫酸精蛋白；止痛药，如乙酰水杨酸，扑热息痛，磷酸可待因，硫酸可待因，羟考酮，酒石酸二氢可待因，oxycodeinone，吗啡，海洛因，纳布啡，酒石酸布托啡诺，盐酸喷他佐辛，cyclazacine，哌替啶，丁丙诺啡，东莨菪碱和甲芬那酸；抗癫痫药物，如苯妥英钠和丙戊酸

钠；神经肌肉药物，如丹曲林钠；用于治疗糖尿病的物质，如甲苯磺丁脲，disbenase glucagon 和胰岛素；用于治疗甲状腺失调的药物，如三碘甲状腺原氨酸，甲状腺素和丙基硫代尿嘧啶，利尿药，如呋塞米，chlorthalidone，氢氯噻嗪，螺内酯和氨苯蝶啶；子宫松弛药如利托君；食欲抑制剂，如盐酸芬氟拉明，芬特明和盐酸安非拉酮；抗哮喘和支气管扩张药物，如氨茶碱，茶碱，沙丁胺醇，硫酸奥西他林和硫酸特布他林；化痰药，如愈创甘油醚；咳嗽抑制剂，如右吗拉胺和那可丁；粘液溶解药，如羧甲司坦；防腐剂，如氯化十六烷基吡啶鎓，短菌杆素和氯己定；解充血药物，如苯基丙醇胺和假麻黄碱；催眠药物，如氯醛比林和硝西泮；抗呕吐药物，如异丙嗪茶氯酸盐；生血药物，如硫酸亚铁，叶酸和葡糖酸钙；促尿酸脲的药物，如磺吡酮，别嘌醇和丙磺舒；和诸如磷酸氢盐类影响钙化的药剂，如羟乙磷酸盐，pamidronate，alendronate，residronate，teludronate，氯屈膦酸盐和alondronate。

具有味道和/或气味特性的药物没有任何赋形剂口服时会使给药对象对药物或治疗剂感到不舒服，需要掩盖味道的药物包括，但不限于，H2 受体拮抗剂，抗体，止痛药，心血管药物，肽类或蛋白质，激素，抗偏头痛药，抗凝结剂，抗呕吐药，抗高血压药，致幻拮抗剂，螯合剂，抗心绞痛剂，化疗剂，镇静剂，抗赘生物药，前列腺素，抗利尿剂等等。典型的药物包括，但不限于，尼扎替丁，西米替丁，雷尼替丁，法莫替丁，罗沙替丁，依汀替丁，鲁匹替丁，nifentidine，niperitone，舒福替丁，妥伐替丁，唑替丁，红霉素，青霉素，氨苄青霉素，罗红霉素，clarithromycin，psylium，环丙沙星，茶碱，硝苯地平，泼尼松，泼尼松龙，酮替芬，扑热息痛，布洛芬，右布洛芬，lysinate，氟比洛芬，萘普生，可待因，吗啡，双氯芬酸钠，乙酰水杨酸，咖啡因，假麻黄碱，苯基丙醇胺，苯海拉明，右扑尔敏，右甲吗喃，黄连素，氯苯哌酰胺，甲芬那酸，氟芬那酸，阿司咪唑，特非那定，certirizine，苯妥英，guafenesin，N-乙酰基普鲁卡因胺 HCl，它们的药学上可接受的盐和衍生物。

干粉末吸入装置需要很高的空气流动来产生足以将离散的药物颗粒分离在肺部系统的剪切条件。空气流动越大，装置将粉末化的药物分散成更小的更可吸入的颗粒。该空气流范围是约 20-150 升/分钟，其对药物聚集体产生很高的剪切力，并使粉末化药物的聚集体之间发生碰撞，这两种情况都使大

的聚集体去聚集成肺部沉积所需的颗粒。在本发明的某些实施方案中，所提供的空气流足以使药物的单位剂量离开装置，但不足以使颗粒成为“雾状物”让其吸入肺部系统。该空气流低于 20 升/分钟，优选的是低于约 10 升/分钟。本发明中，可修改来自现有技术的装置，使其给出低于 20/分钟的空气流。在另外的实施方案中，通过重力或机械作用使来自装置的最小的空气流和粉末分散物进入口腔。在某些实施方案中，在分散前先计量出单位剂量，并将其（以与重力方向相反或相同的方向）机械地移动到装置的分发孔处。

在某些实施方案中，多颗粒包含在储库里。优选的是，储库含有多剂多颗粒以给出多个单位剂量。包含在储库里并能被系统输递的单位剂量数根据给药频率和要分发的药物的治疗持续时间等因素而定。例如，对于急性治疗，系统可设定成输递 30 个单位剂量的前述抗菌素，处方或每天给药三次，共 10 天。或者对于慢性治疗，系统可设定成含有 30 剂，100 剂，甚至于 365 剂抗高血压药物，每天给药一次。

在某些实施方案中，本发明的系统可设定成储库是可替换的，如为可替换的药筒，或者，其中储库是可再填充的，如通过带有一个可打开的塞子来引入批量粉末。但是，对于能再填充的系统来说，优选的是系统使用可替换的系统，如前述的药筒，而不是通过未加塞的孔装入批量粉末的再填充系统，因为后者倾向于使人们产生错误，如由于溢出或不恰当的操作使粉末流失。此外，批量粉末的操作会引起储库、粉末或其两者被潮气和/或污染物污染。

在其它实施方案中，该系统是可弃置的，其中给予所有单位剂量后，系统不能被药物的另外的单位剂量所代替。该实施方案从许多理由上来看是有好处的。最主要的是，可弃置的系统会给病人，开处方者和制造商较大的保证，使病人从很长时间经受不正确操作和/或内部摩擦，因而能够从功能系统中得到正确的剂量。这类可弃置的装置也可减少制造者的总体成本，因为只需要制备特定时间里所需提供精确剂量的装置。对于再填充系统，制造过程和材料选择过程中必须特别小心，以保证装置在很长的时间里（如一年以上）都能提供精确的剂量。可弃置系统和再提出系统的折中方案是，制备再填充系统，通知病人，在一定的时间和/或疗程后，该系统必须被新的装置替代。

这类系统由于下述原因而对病人、开处方者和制造者是有利的：可降低制造成本，由再填充改进病人的便利性，并确告所有的当事人，病人不会使用由于内部摩擦和/或不恰当的处理而不再工作的装置。

在某些实施方案中，系统可包括计数器，这大大地方便了病人。这可由计数器或指示器来了解业已摄入了多少剂量，因为这些病人有时会忘记他们以前的摄入剂量。对于固体剂型，若病人忘记以前摄入的剂量，常常需要计算出剩余的剂量来确定他是否摄入过。这就产生了诸如污染的问题，也有由于计量错误而使病人可能一次使用了双剂或跳过一剂产生的误计的可能性。计数器也可告知使用者何时药物会用完，有助于病人及时地制定到药房去的频率。这可减少系统没有单位剂量时让病人感到“出乎意料”的可能性。该装置也可计数出加起来输递的剂量，或做减法，显示出系统中剩余的单位剂量。该计数器可为本技术领域公知的电子或机械机制。指示器也可是肉眼可见的设备，如，粉末落到了颜色标志以下表示剩余的剂量数，该装置可将内部粉末暴露于窗口，或其它本技术领域的已知的机制。

本发明中，不像片剂或胶囊剂，病人按照次级容器上的说明标签使用，本发明系统的标签由制造者、开处方者或分发者永久地固定在容器上。当药物没有从容器中分开时，标签没有从药物上分离，可以在每剂量或每剂之间看见标签。

在某些实施方案中，从储库里计量多颗粒的单位剂量并从装置中推出。优选的是单位剂量从储库出来，进入输送导管中，它将单位剂量送出装置，运送入病人的口腔或中间的接受体中。输递导管可为空心管道，或带有中空的浇铸导管，其中可运送单位剂量。在某些实施方案中，单位剂量由于重力通过输递导管进入口腔，其中在启动和输递时需要将部件保持在向上的位置。但是，本发明的某些实施方案通过使用气体或液体载体将单位剂量运出储库，并通过导管来输递单位剂量。例如，启动时可释放气体，便于单位剂量向装置外运动。气体可为加压的并存在于系统的另外的储库中，或气体可被压缩在与多颗粒相同的库中。加压的气体可为压缩的空气或液的化气体，其从容器中释放时成为气体。在另一个实施方案中，液体可从独立的储库中释放，其中启动后多颗粒与液体混合，多颗粒的液体悬浮液沉积到了病人的口腔中。

在优选的实施方案中，通过机械手段让系统给单位剂量施加与重量相反的力。在这类实施方案中，给药前和启动时，含有单位剂量的储库或药包处在口腔的下方，启动时单位剂量与重力相反地输出腔道，沉积在舌头上。沉积时可使用重力。这是对病人来说更为舒服和方便的运动方式，而不是对于单位剂量高于口腔并用重力或借助于重量进行运送的方案。例如，当内含物

向上被吸到舌头时吸管给使用者更舒服方便的感觉，而不是从源头，如储库里向下吸出。

也可以试图让单位剂量机械地从装置里排出，如通过活塞、螺丝钻或相似的机器将单位剂量排出。这可用来保证所有的单位剂量从装置中排出。例如，若排出点处被潮气污染，单位剂量会有一些粘在装置上。活塞、螺丝钻或相似的机械结构会使此种情况最少或消除此种情况的可能性。

如前所述，可以试图让单位剂量在一些情况下不是排出进入口腔，而是在摄入前先进入饮料、食物、支持物（如调羹）或其它合适的中间接受器。

某些实施方案的详述

参照图 1，输递装置 1 具有室 2，所述的室 2 包括基底 3 和出口 4。在室里是圆形截面的小室 5。小室封闭了一批颗粒化药物制剂 6，例如粉末或颗粒制剂，该制剂包含口服活性药物。在小室 5 的上端是输递导管 7，其与输递出口 8 相连。帽子 9 可覆盖在出口 8 上，并可通过摩擦固定或吸力固定装置（未在图中显示）连接到室 2 的圆周表面上。在小室 5 的外周装上计量装置 10 来计量来自小室 5 的剂量，并将量得的剂量输出到输递导管 7 中。计量装置（未在图 1 中显示）可为在干粉吸入器中定量干粉制剂的设备。欧洲专利 0661071B 揭示了一种这类定量设备的合适形式。

图 2 显示了翻转位置下的图 1 的装置。翻转后，制剂马上与输递导管 7 和定量装置 10 相邻。启动定量装置（对于 EP 0661071B 的装置，通过旋转启动），计量出制剂的剂量，将其输出到导管 6，通过导管在重力的影响下进入输递出口 8。需要时，可在接受器 11 中接受分散的剂量。

若使用诸如本技术领域公知的干粉吸入器的可旋转定量装置时，通常需要使用者用他们的两个手使用该装置，因为它需要扭动作用来启动定量装置。可以看到，本发明的装置在可旋转装置和装置室上的远端启动装置之间可带有齿轮装置，用握着装置的手安排远端启动装置即可开动该系统。远端启动设备可通过压缩或挤压小突出部或按钮来操作。

参见图 3，在本发明另一种形式的装置中，药物可直接输递入病人的口腔。图 3 和 4 的装置具有延长的室 21，其中安装着含有被分发的颗粒材料 23 的浅的鼓形状的储库 22。储库 22 的轴横向穿过室，储库 22 的直径大于室 21 的宽度，结果储库的端点超过了室的侧面。储库 22 是可旋转的，并可用图 1

和 2 所述的相似方式来计量颗粒材料 23。输递导管 24 装在室中、储库 22 的下面，以收集其中计量出的材料，并将其输递到开口 25 处。吹口 26 逆着开口 25 附近的室。

吹口 26 里围成的通道 27 与开口 25 相连，以收集其中的颗粒材料。室 21 还带有带有阀门的空气开口（也未在图中显示），也可与输递导管 24 相连，当病人通过吹口吸气时，空气通过该空气开口被吸入。这样安排阀门，在病人进行单次吸气动作时，其仅允许有限量的空气（一般低于 20 厘米 ^{3}）通过开口进入，在空气通过后阀门关闭，以防止再有空气进入。

吹口 26 有一个延伸部分 28 与开口 25 相邻。从延伸部分 28 处伸出的相对于室 21 的远端是外倾的部分 29，它稳定了向下面的输递出口 30。在延伸部分 28 下是一个停止部件 31，它用来指导使用者将口腔插入吹口 26 的正确深度。吹口 26 安装在枢轴 32 上，其中出口可从工作位置转动到储存位置。贮存位置如图 3 中虚线所示。当吹口 26 处于储存位置时，在输递导管 24 的出口处的开口 25 可通过可滑动的封闭盘 33 闭合，在分发操作之间这可防止潮气进入储库 22 中。从储存位置释放吹口 26 时，可允许启动设备（未显示）来开动分发设备（包括储库 22）和剂量定量器。图 4 中，所显示的是吹口 26 在储存位置处。

这样选择图 3 和 4 装置中吹口 26 的位置和相对尺寸，以基本上保证所有被分散的颗粒材料 23 能被输递到并沉积病人的口腔中。特别是，以预防偶然吸入材料为目的进行选择。因此，吹口 26 的延伸部分 28 限定了相对截面积较小的流动通路 27a（例如，圆形截面的直径为 5 毫米），其在远端处向外张开进入输递出口 30，在此通路 27b 的截面积大得多。此外，输递出口 30 向下定向。通路 27b 的远端开口会使来自通路 27a 的空运材料减速，减速再加上出口 30 的定向促进了材料在病人口腔里，特别是在舌头上沉积。另外，如下所讨论的，特定的材料优选地这样配制，使给药时为空运形式的材料最少，因此可使吸入最少。

图 5 和 6 的装置 34 与图 3 和 4 的相似，图 3 和 4 中的部件的标号与图 5 和 6 中的是相同的。除了结构业已在图 3 和 3 中揭示外，图 5 的装置还含有另外的储库 35，它有剂量设备（未显示）和输递导管 36。输递导管 24 和 36 与吹口 26 中的通道 27 连接，来输递储库 22 和 35 中的微粒材料。图 6 显示了图 5 装置中处于储存位置的吹口 26。储库 35 通常含有微粒材料 37，其所

包含的口服活性药物不同于微粒材料 23 中的口服活性药物，但应当知道的是，需要时，材料 37 可含有相同的口服活性药物用于储备源，或用于不同的剂型。例如，一个库可含有 glitazone 药物，而另一个则可含有磺脲。进一步组合选择是本技术领域人员根据药物的已知活性和任何相关的相反一指征可作出的常规事宜。

图 7 装置 38 与图 3 和 4 中的装置 20 有些相似，图 3 和 4 中部件的编号与图 7 中的相同。但是，对于装置 38，还另有储库 39 和定量设备（没有显示）供含有吸入药物的第二微粒材料 40。该装置具有输递导管 41，来自储库 39 的材料进入其中供使用。输递导管与吸入通风孔 42 相连，它用来接受来自导管 41 的材料。来自储库 22 通过输递导管 24 进入吹口 26 的通路和来自储库 39 通过输递导管 41 进入通风孔 42 的通路彼此独立。而如图 3 和 4 的装置 20 所示，输递导管 24 与有限制吸入空气的阀门的空气开口相连，输递导管 41 与室中隔离的空气开口相连，该空气开口基本上可让病人通过通风孔 42 吸入的空气不限制地进入。该装置包括选择设备（没有显示），它可通过病人的操纵以选择服用材料 23 或 40。根据病人的选择，空气通路与未被选择的材料连接的输递导管被关闭了。

与吹口 26 中的张开的出口 30 相反，装置 38 的通风孔 42 基本上是恒定的，或甚至截面积逐渐变细，向下稍微倾斜。结果，通风孔 42 中的空气流以相对高的速度流动，甚至可能被加速。结合气孔的出口定向，从而促进微粒材料的吸入。储库 22 和 39 中组合使用微粒材料包括上述的任何口服活性药物（对于储库 22 来说），和适合吸入给药的任何药物（对于储库 39 来说），条件是选定的药物使用时是相容的。适合吸入的药物包括，但不限于，用于治疗或预防呼吸疾病的药物。

图 7 的装置尤其适合于需要快速反应并持续作用的给药。例如，对于控制疼痛，常常需要快速缓解疼痛，保持疼痛的缓解。使用的再一个潜在领域是通过白天吸入药物，夜晚使用较慢作用的口服活性药物来治疗呼吸疾病。

如图 8 显示的某些实施方案中，系统包括一个装置，该装置包括有内腔 82 分布其中供包含多颗粒 83 的鼓 81。该鼓有一个外部衬里 84，设置在外部衬里上的可旋转的内部衬里 85，和处于内部衬里一部分上的一个静止的保持带 86。外部衬里在保持带下有一个分发孔 87 用来分发单位剂量，旋转内部衬里上有一个填充孔 88。旋转内部衬里具有第一位置 89，其中填充孔不与保持

带相邻从而让多颗粒单位剂量填充于其中；第二位置 810 中，所述的填充孔与保持带相邻，并与外部孔相连。启动时，内部衬里从第一位置移动到第二位置，单位剂量从储库里输递到分发孔，然后从装置中排出输递给病人。在该实施方案中，保留多颗粒的鼓可为球形或圆柱形。

在图 9 显示的另一个实施方案中，系统包括这样的装置，该装置包括含有多颗粒 91 的储库 90，其中有出口孔 92；在储库外的可旋转部件 93 具有外腔 94，当旋转部件处于第一位置时，该外腔 94 与出口孔相连，以便让多颗粒的单位剂量填充于其中；静止的保留室 95 覆盖在旋转部件上，保留室上有分发孔 96；可旋转部件的第二位置中，在启动时，可旋转部件的外腔与分发孔相连。可旋转部件从第一位置移动到第二位置，从而使单位剂量从储库中输递到分发孔处，并从装置中排除，对病人进行输递。

在图 10 显示的另一个实施方案中，系统包括这样的装置，该装置包括含有多颗粒 102 的储库 101，储库上有出口孔 103；储库外面的可旋转部件 104 具有多个外腔 105；静止保留室 106 覆盖在旋转部件上，保留室上有分发孔 107；可旋转部件处于外腔与出口孔相连的位置时，可填充多颗粒单位剂量，且一个外腔与分发孔相连；旋转部件可向前旋转到下一个相邻的腔，其中当包含单位剂量的腔准备与分发孔相连时，多颗粒的单位剂量从分发孔里输递出来。

在图 11 显示的另一个实施方案中，系统包括这样的装置，该装置包括含有多颗粒 112 的储库 111，储库上有出口孔 113；可移动盘 114 上有填充孔 115，可移动盘的第一位置处，填充孔与储库的出口孔相连；静止保留盘 116 在可移动盘下形成带有填充孔的填充腔，在可移动盘处于第一位置时可填充单位剂量的多颗粒，静止保留盘上有分发孔 117；可移动盘在第二位置处填充孔与分发孔相连。启动时，移动盘从第一位置移动到第二位置，单位剂量从库里输递到分散孔，并从装置中排除输递给病人。在另一个实施方案里，装置有一个在可移动盘上方的静止上盘 118，上盘上有与储库孔和填充孔相连的孔，以便在从第一孔转到第二孔期间单位剂量保留在腔里。在图 11 显示的某些实施方案中，可移动的盘 114 是圆形的，且可从第一位置旋转到第二位置。在图 12 显示的其它实施方案中，可移动盘 114 是矩形的，可从第一位置滑移到第二位置。

在本发明的另一个实施方案中，系统包括这样的装置，该装置包括能往

复运动分发来自储库 132 的多颗粒的单位剂量，将其从装置中排除送入病人口腔的阿基米德螺杆 131。

在图 14 显示的本发明的另一个实施方案中，系统包括这样的装置，该装置包括与储库 142 相连的轴 141 和与轴相连的输递导管 143，其中，所述的装置能向输递导管提供来自储库的药物的单位剂量。在某些实施方案中，装置进一步包括在储库和轴里的可滑动的部件 144，可滑动部件上有填充腔 145，可滑动部件的第一位置处填充腔在储库里，第二位置处，填充腔在轴里且与输递出口相连。启动时，可滑动部件从第一位置向第二位置移动，药物的单位剂量从储库里排放到输递导管，接着进入病人的口腔。在优选的实施方案中，一个机械设备，如弹簧 146，在释放了单位剂量后，将可滑动部件恢复到第一位置。在图 15 显示的另一个实施方案中，可滑动部件在封闭在室 148 中的储库 147 里。

在图 16 显示的本发明另一个实施方案中，系统包括这样的装置，该装置包括具有内部绳索 162 的可延伸的管 161，该绳索有多个均匀分布的节结 163，它塞住了管，在管里形成多个均匀分布的空气袋 164，每个含有多颗粒 165 的单位剂量；其中启动时，拉出绳索来暴露一个空气袋，分发来自系统的单位剂量，接着再分发到病人的口腔中。

在本发明的某些实施方案中，单位剂量在启动前被单个计量。图 17 显示了这样一个实施方案，包括将单位剂量包容在基底 172 上的药包 171 中，每个药包含有单位剂量，基底和药包被密封物 173 覆盖。在某些实施方案中，药包线性排列形成带状，在可替换的实施方案中，带为卷状物形式。

在如图 18 所示的包含预先计量的药包的系统的实施方案中，启动时，通过齿轮机械 180 向前推进药包带或卷，通过第一卷入辊 181 卷起一个的密封覆盖的药包，等部分的基底由第二卷入辊 182 卷起，从而从带中推出单位剂量的多颗粒，并从系统中分发入病人口腔。优选的是，用捏压辊 183 来拉直基底以便于辊压和过用的药包基底储存。

在图 19 显示的包括预定量药包的系统的其它实施方案中，该系统进一步包括穿刺部件 191，其中，向前推进带，从而在启动时使药包上排列穿刺部件，穿刺部件穿刺了药包，单位剂量的多颗粒就从带中放出，从系统中分发入病人的口腔。

在包括预定量药包系统的实施方案中，基底为碟状，药包排列在碟的外

周。如图 20 所示，药包彼此之间的距离和其到包装中心的距离都是相等的，其中在启动时，基底围绕其中心轴旋转，将排列中的一个药包放到穿刺部件下。穿刺部件刺入药包以从药包中释放出单位剂量，从而从系统中将其分发入病人的口腔。在替换的实施方案中，药包可如图 20a 所示的矩阵形式排列，这需要更复杂的机械来推进药包达到穿刺部件，反之亦然。

图 21 显示的另一个实施方案涉及将含有药物的单位剂量多颗粒沉积到病人舌头上的装置，包括室 211，其中形成了供容纳多剂多颗粒 213 的内腔 212，该室有一个其中带有开口 215 的锥形顶端 214，和锥形底端 216；固定在第一位置 218 处的在室的锥形底端里的升高杆 217，它可在室的锥形顶端里移动到第二位置 219，升高杆包括延伸的圆柱体 220，其在延伸圆柱体里带有顶端 221 和内推杆 222，当升高杆处于第一位置时，该延伸的圆柱体在圆柱体顶端下面的点形成填充腔 223，见（b），当升高杆处于第二位置时，内推杆可移动到圆柱体顶端上方的点才停止，见（d）；其中，当装置竖立在第一位置，填充腔用多颗粒单位剂量充满，当升高杆移动到第二位置时，内推杆移动到高于圆柱体顶端以上的点，单位剂量从室中排放到病人的口腔中（见（f））。本发明的该实施方案进一步包括末端帽 224 覆盖在锥形顶端的开口处，或至少一个覆盖在锥形顶端处的关闭物 225，其中当升高杆处于第二位置时，至少一个覆盖在锥形顶端的开口处的关闭物被打开。本发明的该实施方案在锥形顶端开口里可进一步包括一个内垄 226，该内垄用来停止延伸的圆柱体的运动，但不影响内推杆的运动，让内推杆可运动到圆柱体顶端上部的点来推出单位剂量。第一位置处的内推杆优选的是可调节的以改变填充腔的体积并使药物的剂量个性化。优选的是，顶部圆柱形端足够地长，使剂量能沉积在病人的舌头背面。在某些实施方案中，装置可负载药物，在启动前在第一和第二位置之间竖动（如（c）所示）。

如图 22 所示的本发明另一个实施方案涉及将药物沉积到病人舌头上的装置，该装置包括一个具有内腔 223 的延伸室 221，该室具有开口 224 将内腔与室的外部连接，室适合固定在病人的口腔里，其开口对着病人的舌头；可移动部件 225 在内腔里，该可移动部件具有填充穴 226 来包含药物剂量。在可移动部件处于第一位置时，填充穴被室所封闭（参见（e）），如（f）所示，可移动部件能处于第二位置，其中填充穴与室相连，以打开将药物容纳入穴里，或将药物排放到病人的舌头上。在某些实施方案中，可移动部件从第一

位置水平滑动到第二位置，或在延伸的室里是可旋转的，从第一位置旋转到第二位置（参见（h，i））。优选的是，延伸室足够地长，使药物能沉积在病人的舌头背部。该实施方案也包括粉末进料器 227，当可移动部件处于第二位置时，它与室的开口结合，将单位剂量药物送入穴中，粉末进料器可完全从室中移动出来，以便将剂量沉积在病人的舌头上。在优选的实施方案中，粉末进料器通过一个折叠部件（如，铰链，弹簧，弹性带或相似的机械设备）与室连接，这为其提供了关闭位置和开口位置。当室和粉末进料器处于关闭位置时，粉末进料器与室的开口结合，将药物的单位剂量沉积到填充穴 226 中，此时可移动部件在第二位置。在开口位置中，室和粉末进料器处于空间关系，由于粉末进料器的存在而让室将单位剂量没有阻碍地分发入使用者的口腔。为了减少分发药物的步骤，从开口位置到关闭位置，或从关闭位置到打开位置的折叠作用可开动分发过程中的步骤。例如，装置的打开可引起穴的填充和/或可运动部件从第二位置移动到第一位置。或者。在开始期间，装置的打开会引起穴的填充，可运动部件从第二位置运动到第一位置，在打开作用末了，可运动部件返回第一位置供分散，此时接着的分发不被粉末进料器作阻碍。粉末进料器可包括供定量粉末的任何机械设备，包括上述的任何储库系统，如粉末进料器可包括室 228 所形成的内储库 229 来保持呈粉末形式的多剂量药物 230，轴 231 与储库相连，输递出口 232 与轴相连，其中粉末进料器能从储库中为输递出口提供单位剂量的药物。在一个实施方案中，粉末进料器进一步包括在内储库里的可移动的部件 233 和有填充腔 234 分散于其中的轴，可移动部件有第一位置，其填充腔在储库里，和第二位置 236，其填充腔在轴里且与输递出口相连，其中，当可换部件从第一位置运动到第二位置时，单位剂量的药物从粉末进料器排入可移动部件的填充穴。

图 23 显示的本发明的另一个实施方案涉及将药物沉积在病人舌头上的一个装置，它包括室 231，它形成了储库 232，轴 233 与储库相连，室有一个开口 234 将轴与室的外部相连，室适合固定在病人的口腔里，其开口面对病人的舌头；可移动部件 235 有一个能包容药物的填充穴 236，可移动部件在第一位置固定在轴中（参见（b）），其中填充穴与储库相连，能填充剂量，可移动部件处于第二位置时，填充穴与室开口，其中药物剂量被排放到病人口腔上（参见（d））。在某些实施方案中，可移动部件是从第一位置到第二位置水平滑动的，或是在延伸的室里旋转，从第一位置旋转到第二位置。装置可

进一步包括锁定机械设备 237 以保持填充穴处于第一和第二位置之间的位置（参见 c）。优选的是，装置包括一种机械设备，如弹簧 238，在释放锁定机械设备时，将可移动部件方到第二位置。优选的是，顶部锥形端足够地长，让剂量能沉积在病人的舌头背部，且该顶部锥形端还有一个可移动的帽 239。

本发明的系统和装置应当含有粉末，以防止外界环境的污染，并保证封闭来防止粉末的损失和浪费。这可由弹性密封垫圈来完成，该垫圈能在储库和其它部件之间提供密封，来防止粉末从储库中泄漏或流失。或者，可用如螺丝来加偏压，以使含有药物的部件紧密摩擦地接合。

本发明的另一方面涉及有助于将单位剂量协调地送入口腔的新颖的吹口。

在某些实施方案中，吹口开始以标准吸入器中传统的吹口方式从装置中突出。但是，在最初的突出后，吹口角度向下，从而把单位剂量引入使用者的口腔（如图 24 所示）。该可保证接近 100%的单位剂量被胃肠道吸收，不会吸入肺部系统，成角度的吹口可为锐角（图 24）或可为如图 25 所示的弯曲。

在另一个实施方案中，除了成角或曲线状的吹口外，吹口可为直线，但当装置处于竖直位置时，吹口可以一定的角度从装置中突出（图 26），以便将单位剂量引入舌头上，且也可减少由于成角的吹口和曲线吹口产生的偏斜，后面两者会使保留一些药物，不为系统所释放。

本发明吹口的另一个新颖特征是具有一个张开的吹口，它可减少多颗粒的速度，预防会引起肺部吸入的剂量的散开和分散。在现有技术中，窄化的吹口或 venturi 样式的吹口使输递期间的速度增大，这有利于肺部吸收。通过本发明张开的吹口，多颗粒的速度没有增加，从而增加了沉积在胃肠道的药物百分数。如图 27 所示，张开的吹口可为圆锥形 270，其中吹口出口 271 大于单位剂量进入吹口的内部进口 272。在优选的实施方案中，出口直径比吹口的入口直径大 25%，50%或 100%。但是，这些百分数不意味着对其的限定。

在图 28 显示的其它的实施方案中，吹口可为矩形 281，具有水平顶部 282 和底部 283，它们比边 284 大，以便适合用于病人的口腔。与圆锥形吹口相似，开口的出口 285 大于入口开口 286。例如开口出口的表面积比入口处大 25%，50%或 100%。

在如图 29 所示的矩形吹口的其它实施方案中，吹口 291 向外突出部分可为扇状。在这类实施方案中，吹口的侧面壁 292 从吹口的开始处以一定的角度（如 15 度）以相对的方向向外延伸，得到一个张开形状。当壁到达所需的

距离。吹口 294 的顶部和底部在它们外界边缘 295 处凸起，以得到扇状外观。

在本发明的某些实施方案中，可修改/改变本技术领域，如粉末吸入领域，已知的药物输递设备，使其具有促动粒径适合胃肠道输递、吸入肺部系统最少的单位剂量颗粒输递的能力和容量。这类装置如上述 WO94/04133、US 4,590,206 和 WO 93/25198 所述。其它装置如下所述。

一个这类装置是 PCT 公开 WO92/00771 中揭示的 Bespak 装置，购自 Innovata Biomed Limited。这里揭示的装置包括供储存将要给药的粉末化药物的储备室和有计量杯的计量部件，其中单剂量粉末化的药物放置在计量杯中。在装置的一端通过吸入通道吸入空气，并与业已填充了粉末化药物的计量杯接触。计量杯向上开口以面对空气流，并能使粉末从杯中释放。吸入时，剂量与空气流混合，连续地通过吹口吸入。在计量部件上的计量杯装在截头圆锥形壁的外面，使每个计量杯在吸入期间处于向上开口且面对空气流的位置。旋转计量部件，使计量杯在储存室中接受定量粉末药物的位置到计量杯暴露于空气流中的位置之间移动。当一个杯子暴露于空气流时，另一个杯子与储存室排成一行，并被填充粉末。从计量杯中吹出剂量后，借助旋转计量杯，通过擦洗部件除去任何未分散的粉末，然后通过潮气吸收材料干燥来擦洗和清洁该杯。

美国专利 2,587,251（Priestly）揭示了另一种输递吸入粉末的装置。Priestly 揭示了一种吸入器，它具有含有粉末化药物的储存室，混合室和用来将一组药物剂量从储存室移动到混合室的设备。剂量与空气在混合室里混合，通过吹口吸入。

美国专利 4,274,403（Struve）揭示了适合用于输递粉末吸入的药物的另一种吸入装置。Struve 揭示了一种供鼻给予粉末化药物的吸入器，它包括用于包容一定量药物的储存设备。该储存设备包括进料孔，通过该进料孔来接受来自储存设备的粉末化药物。该装置进一步包括分发头，操作时与储存设备结合，将粉末化药物分发入鼻子。Struve 吸入器的分发头包括喷嘴，主体部分，分发圆锥体和通风设备。喷嘴被定形为在使用者的鼻通道里接受的形状。喷嘴包括用于将剂量分发入病人鼻腔的分发途径。主体部分在喷嘴的相邻处，其中有横向的孔。横向的孔运转着地将喷嘴中的分发通道与进料孔连接，通向药物储存装置。进料孔和分发通道相对于彼此在进入横向孔处横断地形成分支。

分发圆柱体包括计量室。计量室可选择性地与进料孔或分发通路排成一行。分发圆柱体可滑动地接受横向孔，以便在第一横向位置（计量室与进料孔排成一行）和第二横向位置（计量室与分发通路排成一行）之间运动。在其第一位置处，吸入时，计量室可填充粉末化的药物。在第二位置处，使用者可将负载的粉末化药物放入分发途径供吸入。通风设备是分发圆柱体的一部分，仅在圆柱体的第二位置处，即当粉末沉积在装置中，使其能被使用者吸入时它能使计量室与大气相通。

美国专利 4,524,769（Wetterlin）揭示了另一种吸入装置。Wetterlin 揭示了用于对病人给予微粉化的药理活性物质的剂量吸入器。该吸入器包括气体导管设备，通过该导管来通过负载微粉化物质的气体供人使用。吸入器进一步包括有多个预先选择的打孔部分的膜，每个部分适合保持和分发低于 50 毫克所述活性物质的可重现的单位剂量（为无水粉末形式）。粉末颗粒的粒径低于 5 微米。膜可移动地与气体导管设备连接，结果预先选定的部分可处于气体导管设备中，使保留在预先选定部分的物质可被分发。剩余的预先选定部分可在所述气体导管设备的外部位置来接受所述的活性物质。膜可通过许多位置来移动，从而膜的每个预先选定部分可依次处于气体导管中来分发其所持有的活性物质。每个活性物质业已分发的预先限定部分可移动到所述的外部位置来接受活性物质。

英国专利申请 2,041,763 揭示了一种吸入器，它有粉末储存室和有给药孔的可旋转的计量部件，所述的给药孔在一个位置对储存室是打开的，在另一个位置对混合室打开。旋转计量部件时，粉末从储存室被带到混合室供人吸入。

EP 0 079 478 揭示了有储存室、吸入空气通道和其中形成腔的可旋转输递部件的吸入器。输递部件可从腔接受来自储存室粉末的一个位置旋转到另一个位置，其中粉末由于重力的作用从腔里落入到处于空气通道的收集器中。

美国专利 4,860,740（Kirk 等）揭示了有其中形成凹进处的可旋转计量部件的吸入器。凹进处含有粉末化药物。旋转计量部件时，暴露于空气吸入通路的凹进处之一被空气流带动并被吸入。

Easyhaler. TM.在 PCT 公开 WO92/09322(可从 Easyhaler. TM.得到)中揭示了另一种合适的装置,它可适合/修改为用来输递本发明制剂的设备.该设备包括提供粉末化医药物质的供给器和一个"给药设备",其是一个可旋转的圆柱

体,在圆柱体外周上均匀围绕排列着 5 个凹进处。旋转圆柱体，使一个凹进处与药物供给器排成一行，并填充一定量的药物，而另一个凹进处则和与吹口相连的空气通道排列成一行。填充的凹进处然后旋转到吸入空气流的方向的另一个位置。该剂量由可旋转给药装置的凹进部分来预先设定，通过经吸入室的直接的空气流来冲洗。为了操作该装置，旋转给药设备，使充满的给药室（在前面使用后业已填充）旋转到与空气通路排成一行，引向吹口的位置。使用者吸入时，空气通过穴和喷嘴直接进入给药室。空气流冲洗了给药室，使被空气携带的药物以吸入的方向通过吹口。空气通路的轴与给药设备的轴成 70-110 度角度，优选的是 90 度（垂直）。

美国专利 5,176,132 揭示了一种通过吸入粉末形式的药物对肺部给药的装置。该装置包括吹口，与所述吹口连接的药物储库，和用于从储库中分发一剂药物的定量设备。储库包含粉末化药物的紧密体，其含有松散形式下粒径为 1-10 微米的活性组分。定量设备包括可旋转的螺旋浆供磨下紧密体。这样，启动时，螺旋浆将压紧的粉末化药物磨削成能被病人呼吸道吸入的颗粒。

国际专利申请 PCT/Ep93/01157 和 PCT/EP93/01158（转让给 GGU）各自涉及吸入装置和环形片。GGU 的装置包括在吹口里的药物储库体。该储库体形成了吸入管的开始，通过该吸入管来吸入药物。药物为压紧的和环化的形式。使用时，平面研磨切割机旋转，产生药物的颗粒。吸入时，空气流经套中的和平面研磨切割机的切割边缘区域中的空气入口开口。它们与分散物一起处于在切割边缘之间，入口开口和分散物形成了空气通道指向吹口，通过吹口来吸入药物颗粒。

每剂的量由平面研磨切割机的旋转量来定。弹簧压缩了吸入管，因此药物向平面研磨切割机运动（the face mill cutter)。操作时，旋转卷起按钮来负载弹簧。通过扳动引发机来释放弹簧，从而将上部旋转到与平面研磨切割机连接的位置。

其它用于修改的代表性的吸入器如下述文献所述，US 3,157,179; 3,178,784;
3,183,907;3,356,088;3,361,306;3,456,644;3,456,646;3,565,070;3,656,070;3,636,949;3,658,059;3,732,864; 3,789,843; 3,814,297; 3,991,761;3,826,413; 4,206,758; 4,414,972; 4,484,577;4,534,345; 4,592,348; 4,484,577;4,926,852; 4,790,305; 4,210,155;4,852,561;

4,644,107; 4,677,975; 4,803,978; 4,934,358;4,955,371; 5,020,527; 5,048,514; 5,060,643; 5,224,471; 5,250,287; 5,284,133;和 5,351,683。用于大的哺乳动物，如马的代表性鼻一咽吸入器如美国专利 5,062,423。

在一些美国专利，包括 US 6,142,146; 6,116,238; 6,073,818; 6,071,498;6,065,471;6,029,663;6,006,747;5,934,273;5,875,776; 5,871,010;5,785,049; 5,577,497;5,694,920; 5,642,728;5,568,807;5,546,932;5,524,613;5,476,093;5,447,151; 5,383,850; 5,372,128;5,301,666; 5,287,850; 5,263,475; 5,042,472; 4,889,114;4,860,740; 4,846,168; 4,338,931; 5,458,1351; 5,388,572; 5,349,947; 5,042,472; 3,507,277;3,518,992; 3,635,219; 3,831,606; 3,948,264; 3,971,377 和 4,147,166 显示和揭示了处理粉末形式药物的代表性装置。干粉吸入器包括剂量吸入器，如商品名为 Monohaler®的单剂量吸入器，和多剂量吸入器，如多剂量、呼吸启动的粉末吸入器，如商品名为 Turbohaler®的吸入器。这些现有技术中的许多装置使用单个剂量包含在每个明胶胶囊里或药包中的粉末化药物。例如，US 3,507,277; 3,518,992; 3,635,219; 3,795,244;和 3,807,400 中揭示了有供刺入含粉末药物的胶囊的上部的装置，吸入时可从刺破的胶囊将药物吸入使用者的口腔。美国专利 2,517,482 揭示了一种将含有粉末的胶囊在吸入前放入下部室，在此由使用者用手动的针将其刺破。刺破后，开始吸入，胶囊被拉入装置的上部室，其中它被移动到使粉末通过刺穿的孔来分发粉末并进入吸入空气流的方向。一个公知的干燥粉末吸入器是 Diskhaler（如美国专利 4,627,432 所述），它将单个药物剂量封入药包盘中的药包里。活塞刺穿药包来释放每个剂量。通过旋纽来推进盘依次刺穿每个剂量。美国专利申请 08/681,103 揭示的 Spiros 吸入器是也可使用药包盘的干燥粉末吸入器。PCT 申请 PCT/US93/09751 揭示了另一种吸入器，它含有单个药剂，它们储存在含药药筒中的多个穴中。药筒用手工推进来旋转出药筒包含的药物中的各自剂量。美国专利 5,327,883 和 5,577,497 揭示了有旋转推进器的吸入器。

输递气溶胶药物供病人吸入的已知装置包括手工操作和呼吸启动的定量吸入器。输递气溶胶药物供吸收的装置的一些例子如下：US 5,960,792; 5,848,587 ; 5,738,087; 5,666,948 ; 5,617,844; 5,505,194; 5,394,866;5,,290,539; 5,165,391; 5,027,806; 4,955,371; 4,852,561;

4,790,305; 4,509,515; 5,954,047; 5,755,218;5,724,986; 5,622,162; 5,544,647; 5,505,194; 5,392,768; 5,304,125; 4,852,561;3,187,748;3,565,070;3,814,297; 3,826,413; 4,592,348; 4,648,393; 4,803,978; 4,896,832;来自 3M Healthcare 的产品：Aerosol Actuator and Cap；和来自 Riker Laboratories 的 Autohaler。

美国专利 3,918,451; 3,991,761;4,011,864; 4,069,819; 4,227,522; 4,265,236; 4,454,877; 4,5776,157; 4,648,393; 4,860,740; 5,002,048; 5,012,804;5,115,803;5,134,993;5,134,993; 5,161,524;和 5,178,138 揭示了一个刺入结构的固定气溶胶启动装置的一些例子。

美国壮丽 3,739,950; 3,788,316;3,927,806;3,994,421;4,130,116;4,292,966;4,509,515; 4,637,528; 和 4,641,644 揭示了接合的且可折叠或压缩以便于携带在口袋里或钱包里的装置。

呼吸活化的吸入器与加压气溶胶吸入器的不同之处在于，呼吸活化的吸入器通过使用者吸入来活化，结果药物被容易地吸到肺的远端。典型的呼吸活化吸入器如美国专利 6,102,036; 5,483,954; 4,846,168;4,524,769 所述。其它的系统也包括通过开始吸入来引发药物释放的设备。这类装置在美国专利 4,664,107; 4,803,978 和 4,739,754 中进行了揭示。

WO89/01348，美国专利 4,265,236 中揭示了一些可弃置的、呼吸启动的吸入器。美国专利 6,102,035、6,062,213、5,660,169、5,533,505、4,955,371 揭示了其它的可弃置吸入器。

美国专利 6,149,892; 6,143,277;6,131,566;6,116,234;6,062,213;6,083,514;6,074,668; 和 5,878,917 揭示了吸入器中更多的新近进展。

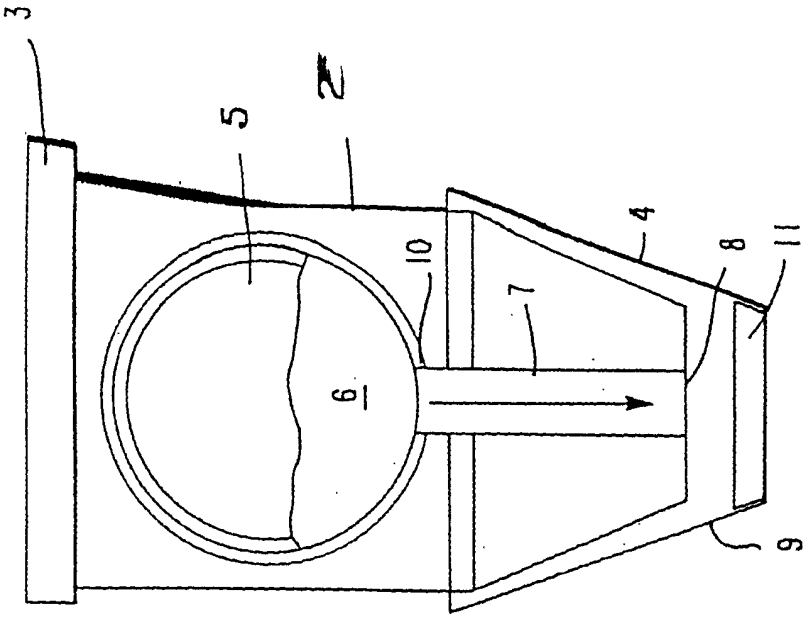


图 2

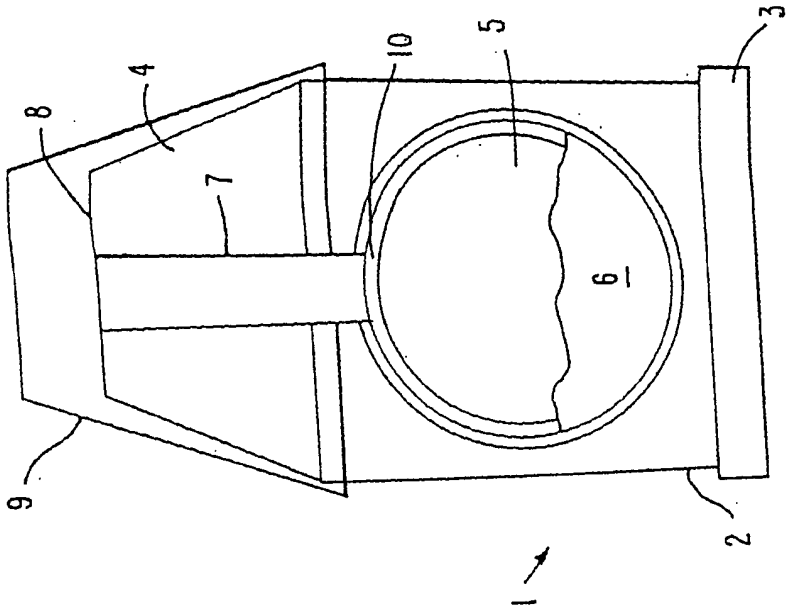


图 1

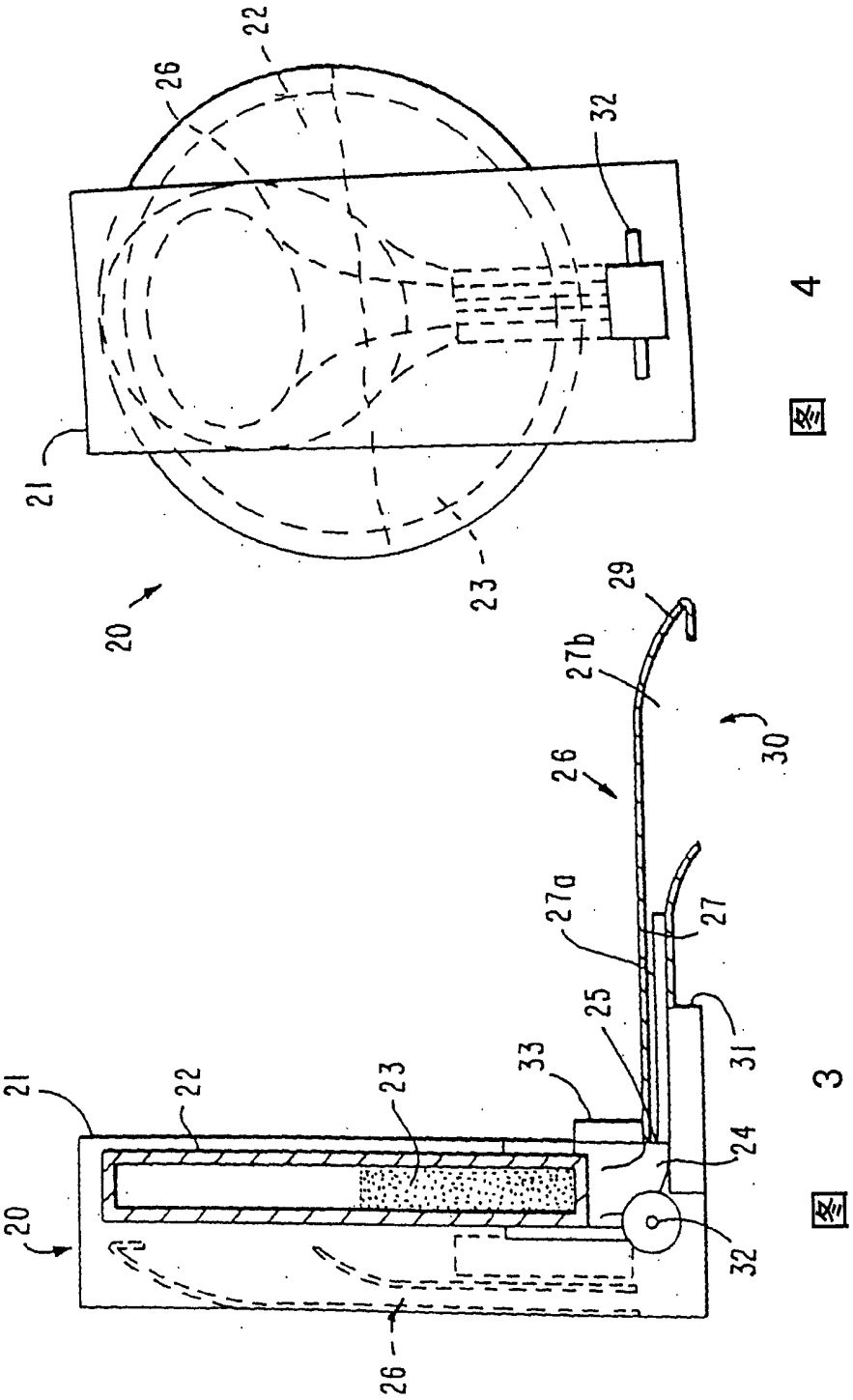


图 4

图 3

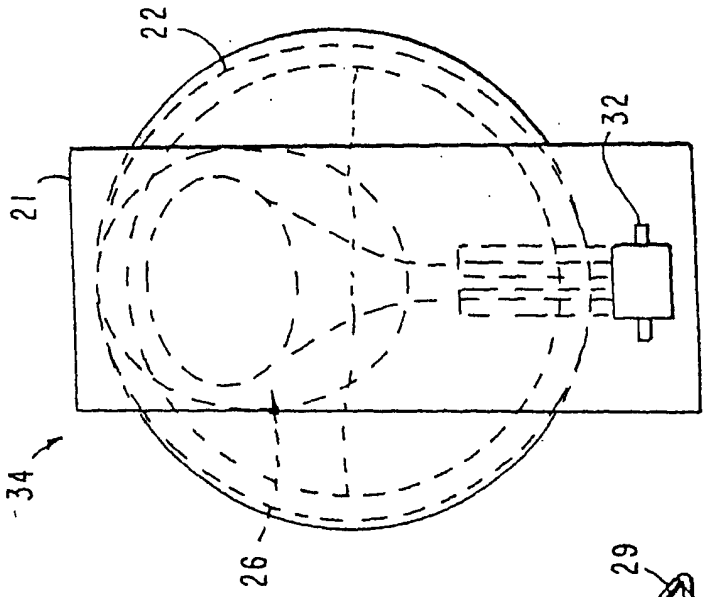


图 6

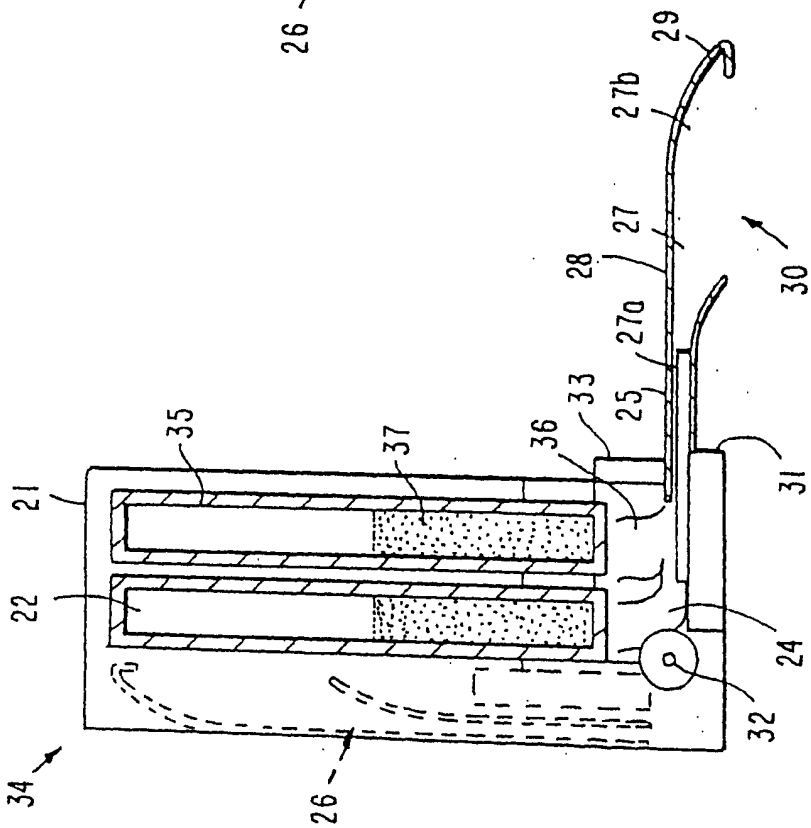


图 5

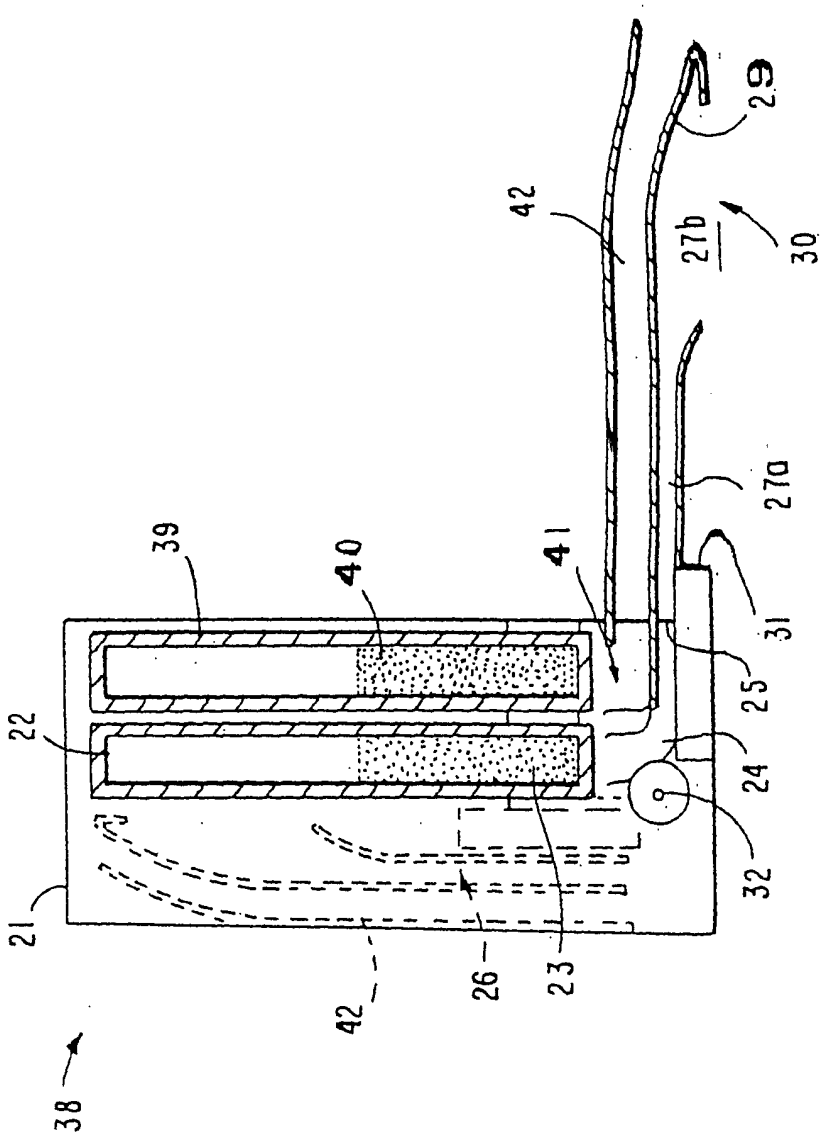


图 7

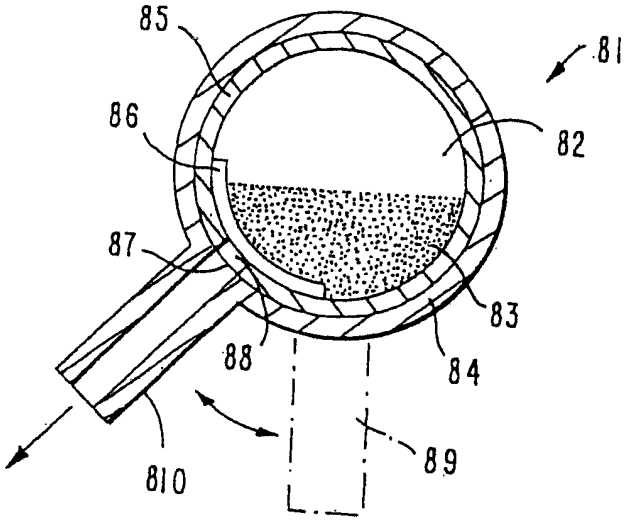


图 8

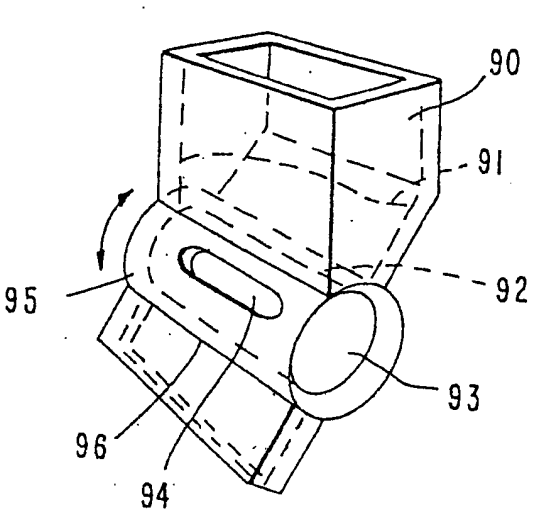


图 9

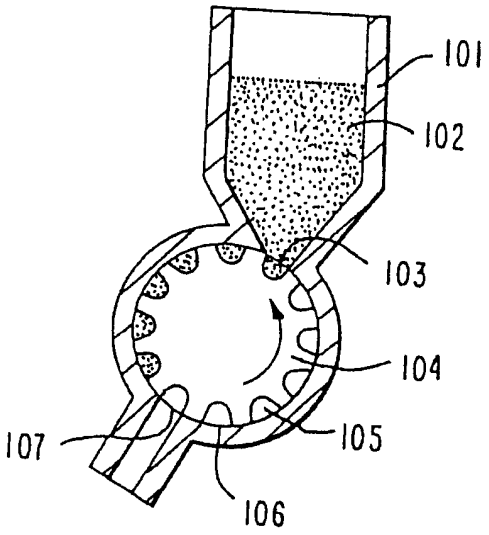


图 10

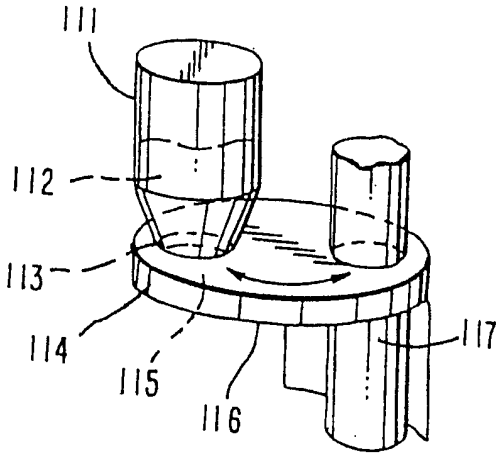


图 11

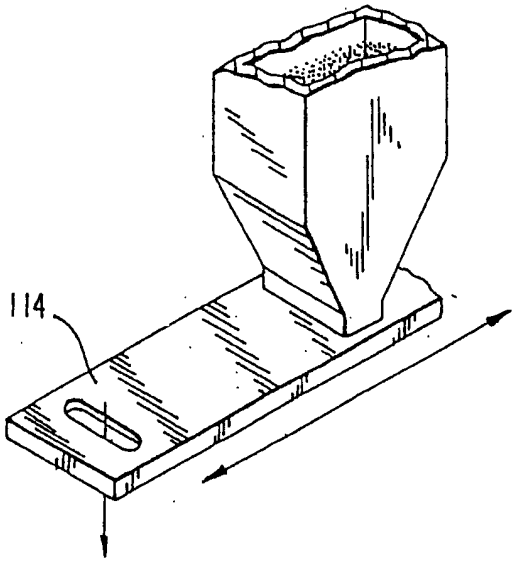


图 12

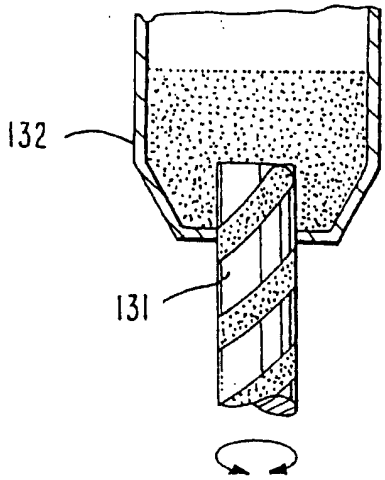


图 13

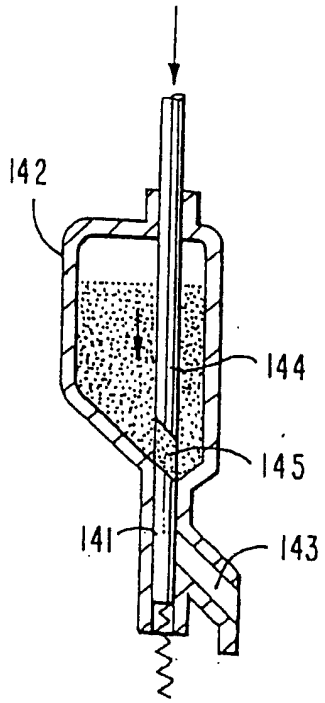


图 14

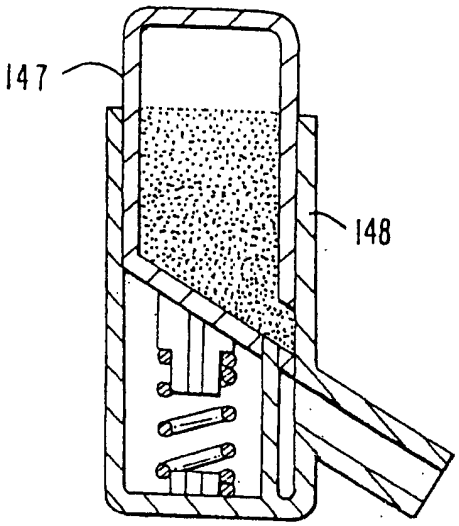


图 15

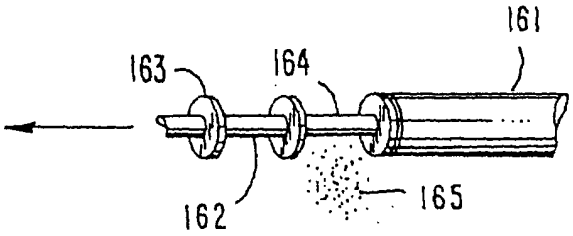


图 16

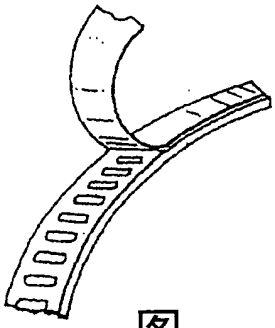


图 17

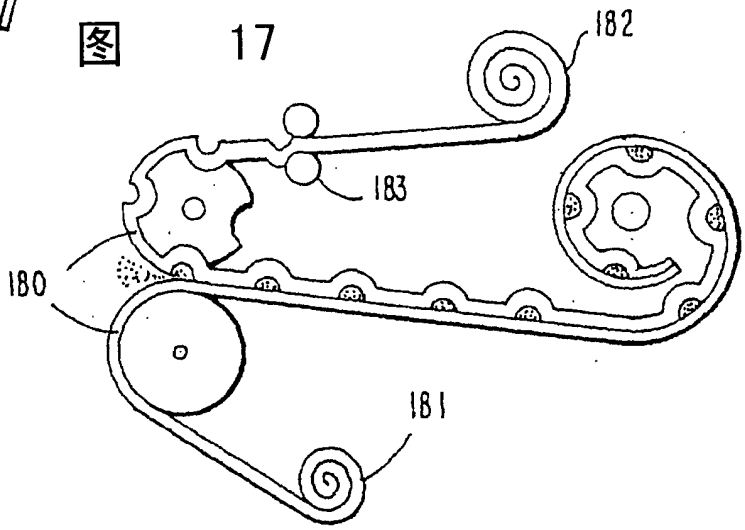


图 18

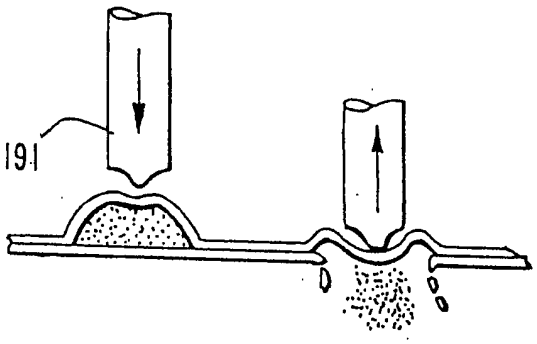


图 19

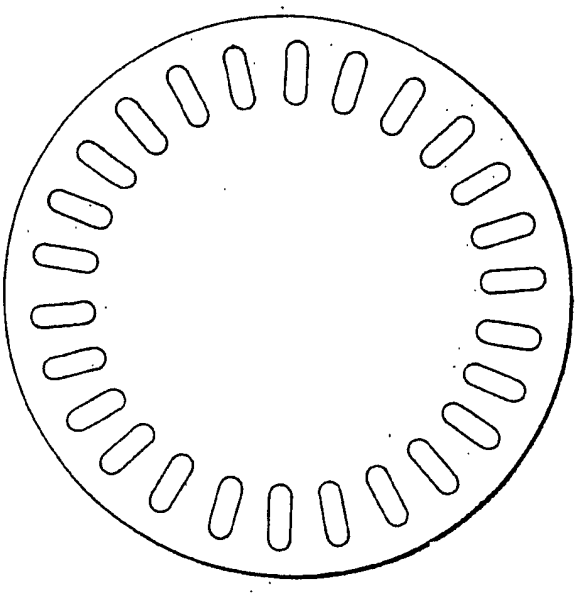


图 20

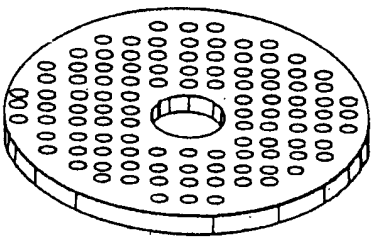


图 20A

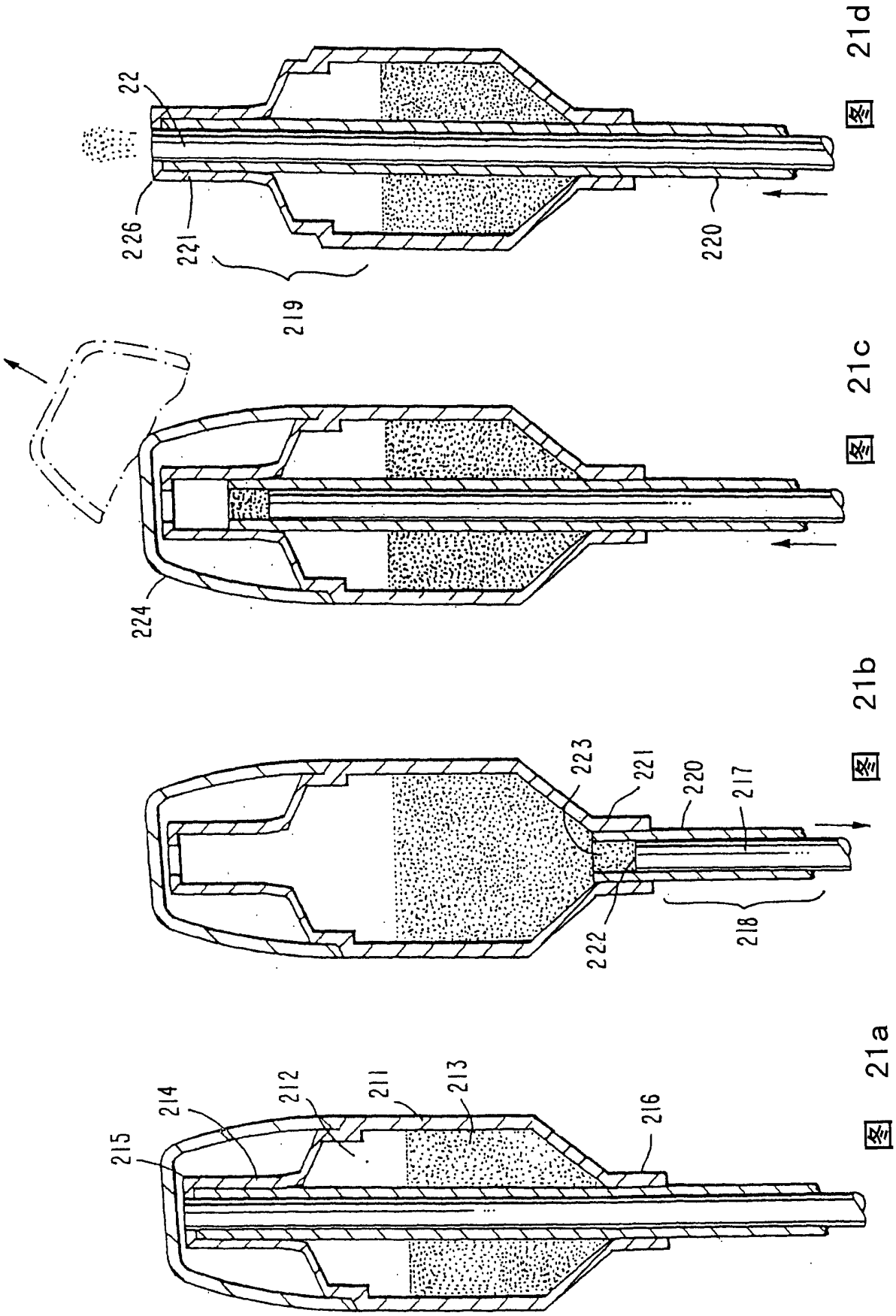


图 21d

图 21c

图 21b

图 21a

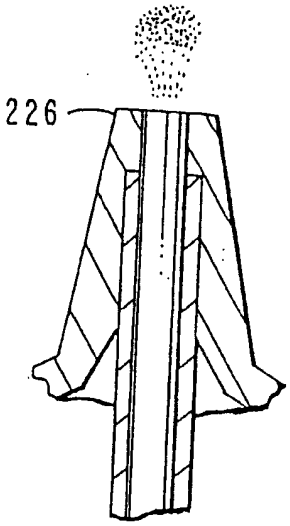


图 21e

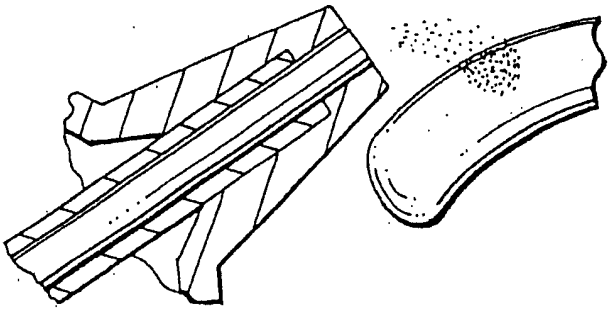


图 21f

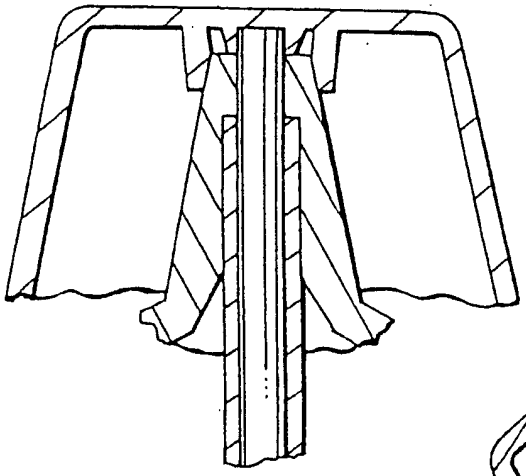


图 21g

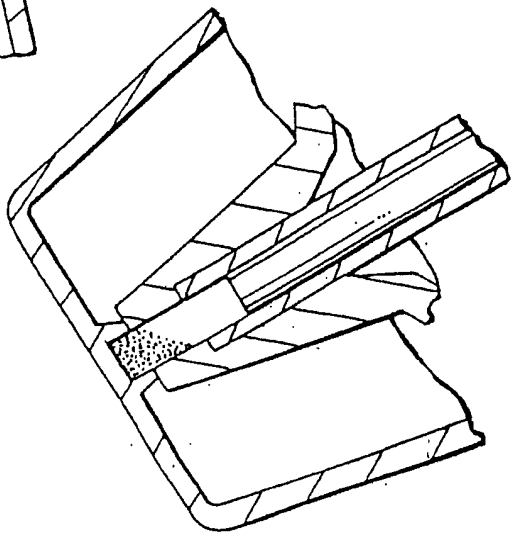


图 21h

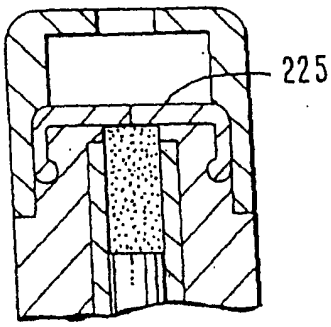


图 21i

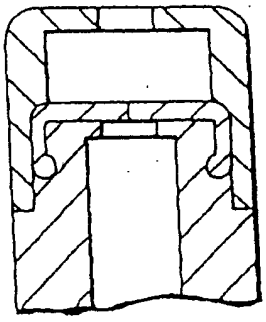


图 21j

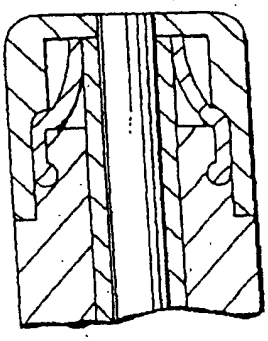


图 21k

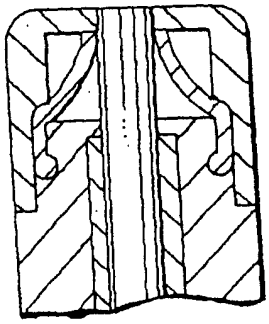


图 21l

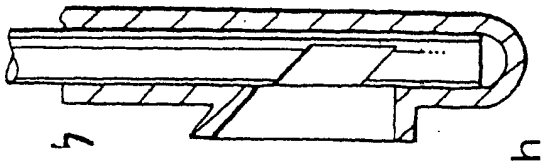


图 22h

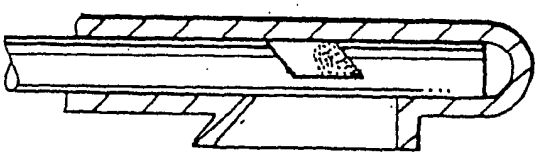


图 22i

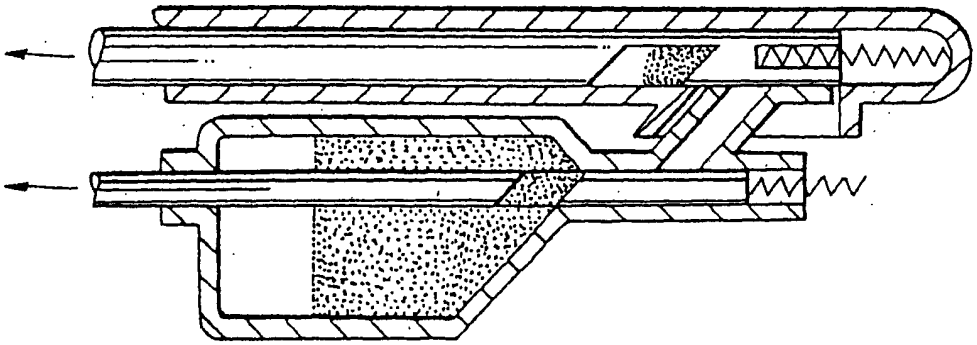


图 22c

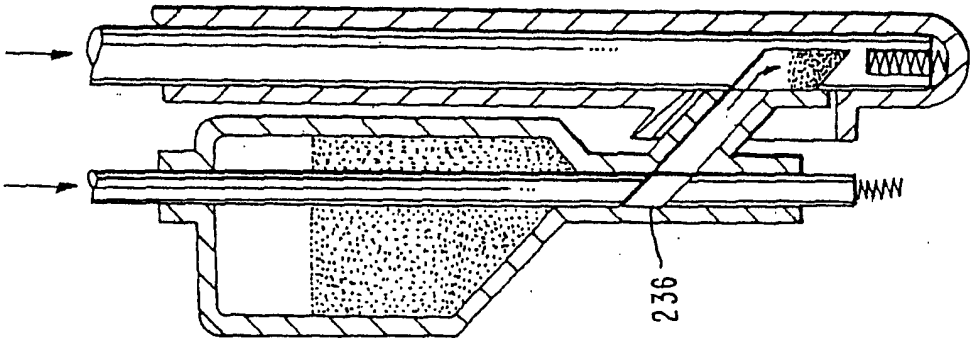


图 22b

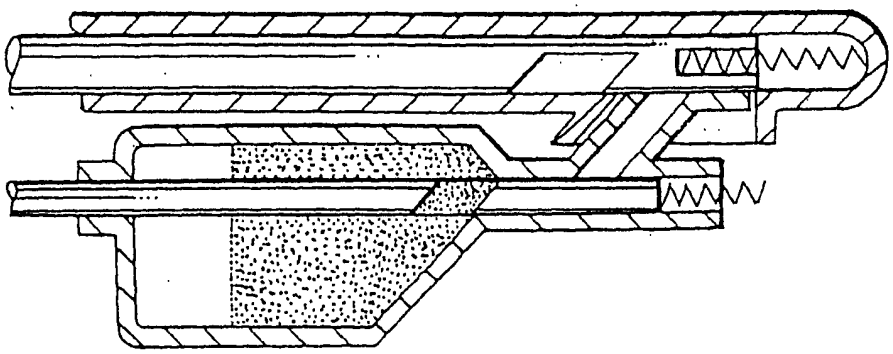


图 22a

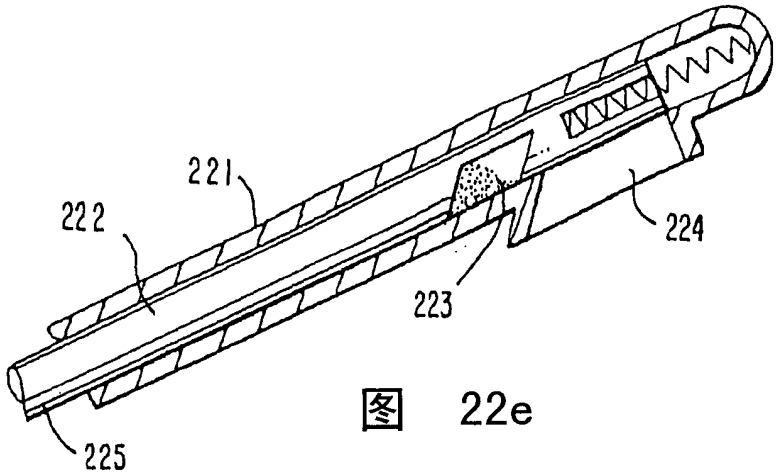


图 22e

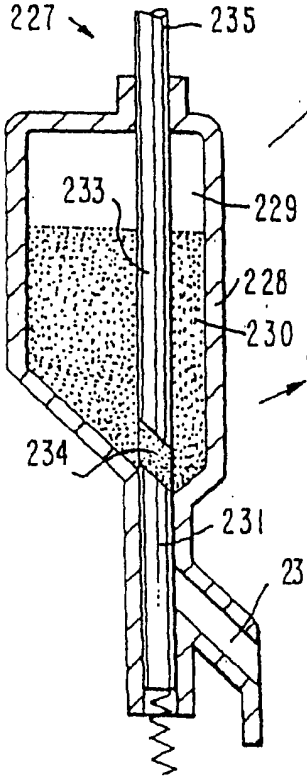


图 22d

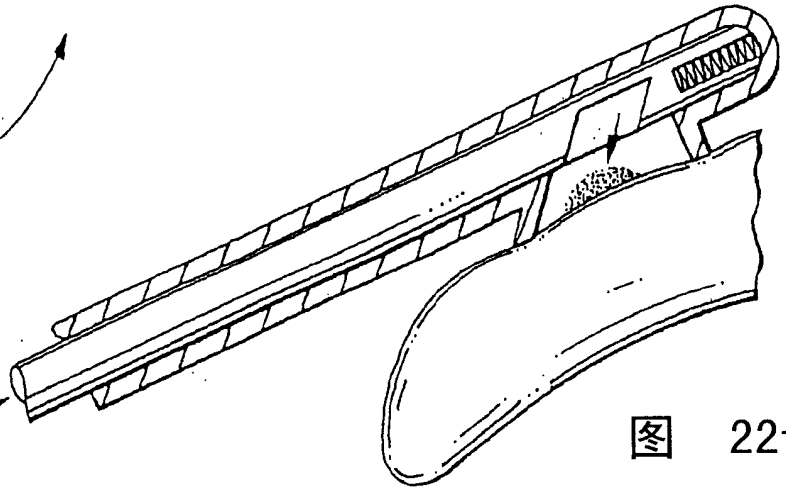


图 22f

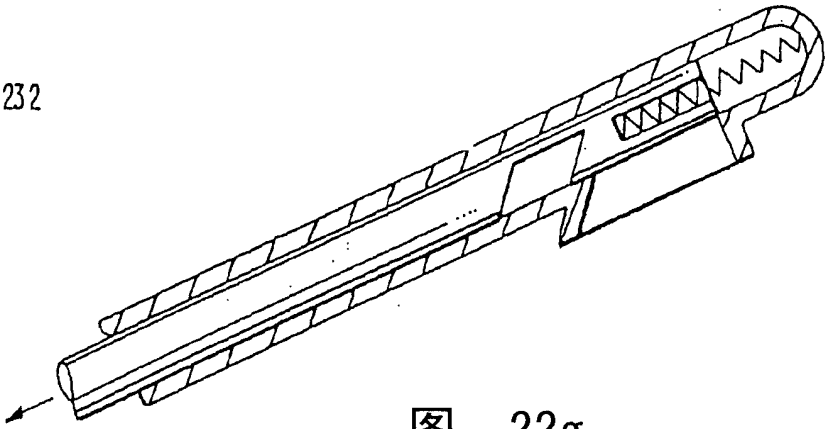
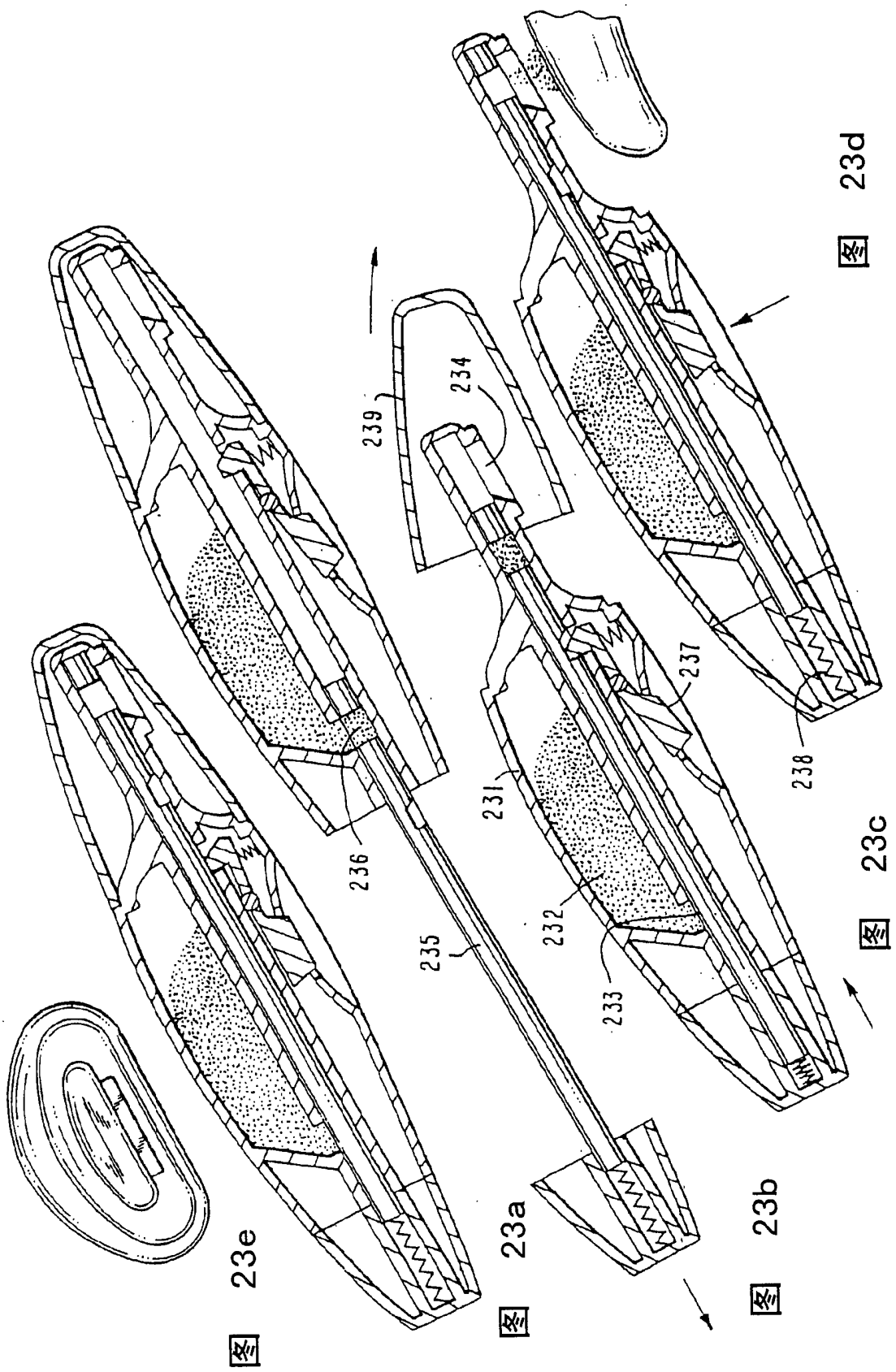


图 22g



23e 图

23a 图

23b 图

23c 图

23d 图

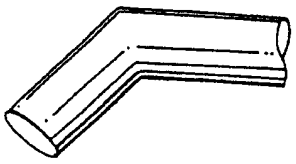


图 24

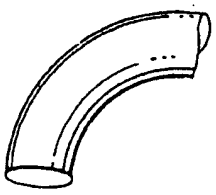


图 25

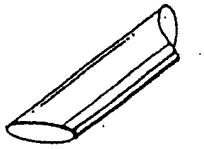


图 26

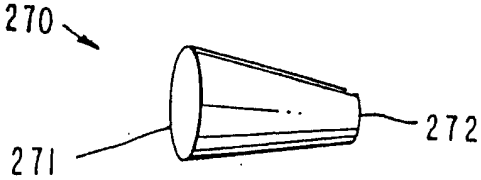


图 27

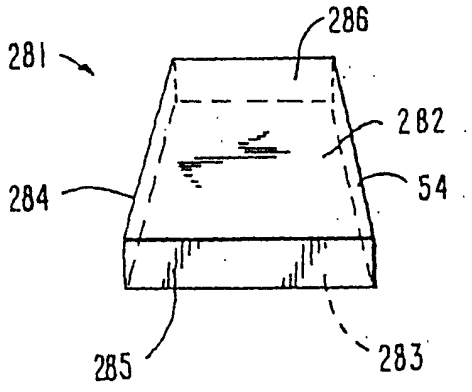


图 28

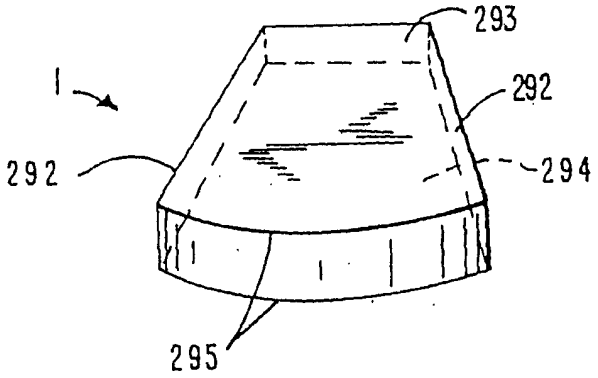


图 29