

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97181019.2

[45] 授权公告日 2002 年 11 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1094876C

[22] 申请日 1997. 12. 23 [21] 申请号 97181019.2

[30] 优先权

[32] 1996. 12. 27 [33] GB [31] 9626960.0

[86] 国际申请 PCT/EP97/07224 1997. 12. 23

[87] 国际公布 WO98/29321 英 1998. 7. 9

[85] 进入国家阶段日期 1999. 6. 25

[73] 专利权人 葛兰素集团有限公司

地址 英国米德尔克斯郡

[72] 发明人 P·迪吉奥瓦尼 C·V·罗格森

[56] 参考文献

EP0326122A 1989. 8. 2 _

US5674472A 1997. 10. 7 _

审查员 弓 玮

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

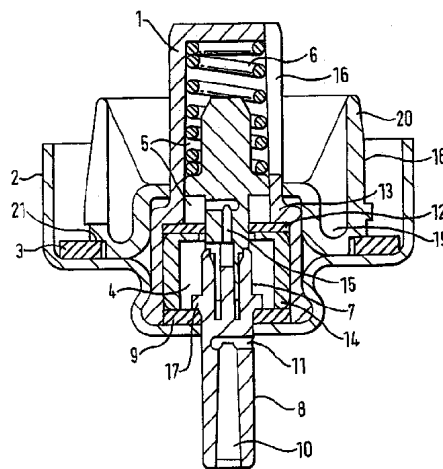
代理人 曾祥凌 黄力行

权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 3 页

[54] 发明名称 用于气雾剂容器的阀

[57] 摘要

一种用于一气雾剂容器、用于分配一种包含在一种液体推进剂中的物质的悬浮剂的阀,该阀包括一个具有至少一个可使一定量的悬浮剂从该容器流入该阀中的孔(16)的阀体(1)。该阀还包括一个绕该阀体(1)设置的环(18),该环设置于该至少一个孔的下面,以便当该容器定位得使该阀设置于其底部时,可减少该至少一个孔的下面的容器内聚集的悬浮剂的体积,该环具有至少一个轴向厚度减小的部分,从而构成一个处于该至少一个孔的下面并围绕该阀体的凹槽(19)。



ISSN 1008-4274

1. 一种用于一种分配气雾悬浮剂的气雾容器的阀，该阀包括一个具有至少一个可使一定量的悬浮剂从该容器流入该阀中的孔（16）的阀体（1），其特征在于：该阀还包括一个绕该阀体（1）设置的环（18），该环（18）设置有一个绕该阀体（1）设置的凹槽（19），所述凹槽（19）设置于该至少一个孔（16）的下面，以便当该容器定位得使该阀设置于其底部时，可减少该至少一个孔（16）的下面的容器内聚集的悬浮剂的体积。

2. 如权利要求 1 所述阀，其特征在于：该阀是一个计量阀，包括：一计量腔（4），一取样腔（5），一个可将一定量的悬浮剂从取样腔（5）输送到计量腔（4）的输送通道（15），及一个具有一个分配通道（11）的阀杆（7），该分配通道（11）可将一定剂量的悬浮剂从计量腔（4）进行分配，该阀杆（7）可在该阀体（1）内滑动以致于：在第一位置，该分配通道（11）与该计量腔（4）隔开而该计量腔（4）通过该输送通道（15）与该取样腔（5）连通，在第二位置，该分配通道（11）与该计量腔（4）连通而该输送通道（15）与该计量腔（4）隔开，该阀体（1）具有一组可使一定量的悬浮剂从该容器输送到该取样腔（5）中的孔（16）。

3. 如权利要求 2 所述阀，其特征在于：该孔（16）是沿基本上轴向方向延伸的各个狭缝。

4. 如权利要求 3 所述阀，其特征在于：各狭缝（16）沿该取样腔（5）的基本上整个轴向长度方向延伸。

5. 如权利要求 3 所述阀，其特征在于：有多于两条的狭缝（16）。

6. 如权利要求 1 所述阀，其特征在于：该环（18）还包括一个用于定位一个用于密封该容器的气封垫（3）的座（21）。

7. 如权利要求 1 所述阀，其特征在于：当该容器定位得使该阀设置于其底部时，该环（18）还包括一组在其周边由各狭缝分开并

基本上朝上延伸的叶片(20)。

8. 包含权利要求1所述阀用于分配一种气雾悬浮剂的气雾剂容器。

5 9. 如权利要求8所述气雾剂容器,其特征在於:包含一种在推进剂中的药物的气雾悬浮剂。

10. 如权利要求9或10所述的气雾剂容器,其特征在於,所述推进剂是液化的HFA134a。

11. 如权利要求9或10所述的气雾剂容器,其特征在於,所述药物适于治疗呼吸道疾病。

10 12. 如权利要求9或10所述的气雾剂容器,其特征在於,所述药物选自沙丁胺醇,沙美特罗,丙酸氟替卡松,双丙酸倍氯米松,特布他林,以及它们的盐,树脂或溶化物,或它们的混合剂。

13. 如权利要求9或10所述的气雾剂容器,其特征在於,所述药物是丙酸氟替卡松。

15 14. 如权利要求9或10所述的气雾剂容器,其特征在於,所述药物是羧萘酸沙美特罗。

15. 如权利要求9所述的气雾剂容器用作分配气雾形式的药物的用途。

20

用于气雾剂容器的阀

5 本发明涉及一种用于一种气雾剂容器的阀，借助于该阀可对该容器中的成分的量进行分配。尽管本发明通常可用于分配气雾剂，但本发明特别适用于分配计量后的药品。

10 在分配一种处于气雾剂形式中的固体时，通常是用一种称之为悬浮剂气雾剂的东西。这就涉及采用一种液体推进剂，而欲被分配的固体悬浮在该液体中。然而不可避免的是：该欲被分配的固体和该推进剂的各自比重会稍稍不同，这就意味着：随着时间的推移和缺少其它的基本的相互作用，因此该两种成分在该容器中趋向于分离，轻的成分向上，而重的成分向下一直沉积到底部。

15 在一些药用气雾剂中，药物颗粒的密度比推进剂大，因此这些颗粒总是趋向于朝该容器的底部沉积。这种现象会因需要增加其物理稳定性而另外添加的药物，例如因被控制的絮凝而变得更加严重。被控制的悬浮剂的絮凝可使扩散中的颗粒的大小从小于 $10\mu\text{m}$ 增加到大于 $100\mu\text{m}$ 。在这种情况下，颗粒半径的平方特性将直接增加沉积率。

20 该悬浮剂气雾剂的使用者都被告知：使用前请将该容器充分地摇晃。然而，即使是在摇晃后，到将一定的该气雾剂的剂量喷出这一段很短的时间段内也足以产生一定程度的沉积。如果悬浮剂材料是药品，这就会形成一个突出的问题，因为它可导致病人虽然在体积上接受了正确的剂量，但该体积剂量中含有过少或过多的药物。

25 已经发现：这个问题在开发使用1, 1, 1, 2-四氟乙烷，也即为所谓的HFA134a作推进剂的不含CFC的气雾剂配方时特别严重，HFA134a的密度比包含推进剂的常规CFC的密度小。采用这种推进剂并利用某个气雾剂药物配方，在该容器的阀设置于其底部时，则药物颗粒迅速沉积到该阀上并围绕着该阀，并且由于例如因输送而引起的振动可使它们进入阀体。这样，这些被困住的药物就不能充分地扩散，即使进行摇晃，也会因阀体的阻止仍是这样，当阀动作使被困住的药物排出进入计量腔时，这就会导致在接下来的动作中，在输送的剂量中含有过量的药物量。当药物是
30 丙酸氟替卡松（fluticasone propionate）时，这个问题特别突出。

英国专利UK2195986描述了一种气雾剂阀，其中吸取点，即液体从容器内部流入该阀的取样腔中的点，处于一个这样的地方，即在容器定位使阀设置于其底部时，该点相对最接近的基本上水平的表面具有一合适的垂直距离。该阀可保证液体从上述最接近的区域流来，进入计量腔中，接着进行扩散运动，沉积的药物颗粒可聚集在该最接近的区域，同时任何可吸入取样腔的药物颗粒与在该取样腔中的该悬浮剂中沉积出的任何药物颗粒总是易于被困住，并且在摇晃时也不能扩散开。此外，由于有意将该吸取点放置于明显比该容器中的最低点高的高度，则可使该容器中相当多的含量不能扩散开，这就形成了显著的浪费。

因此本发明的目的是提供一种可克服上述问题的阀。

根据本发明，其提供了一种用于一种气雾剂容器、对包含在一种液体推进剂中的物质的悬浮剂进行分配的阀，该阀包括：一个具有至少一个孔的阀体，该孔可使一定量的悬浮剂从该容器流入该阀中，其特征在于：该阀还包括：一个绕该阀体设置的环，该环定位于该至少一个孔的下面，以便在该容器的定位是使阀设置于底部时，可减少聚集于该至少一个孔的下方的容器中的悬浮剂体积，这个具有至少一个轴向厚度减少的部分的环设有一个绕阀体设置并处于该至少一个孔的下方的凹槽。

当容器定位得使阀设置于其底部时，借助于在该至少一个孔的下方设置一环可减少聚集在各孔下方的容器内的悬浮剂体积，这就可保证容器中的绝大部分含量可被分配，从而减少了浪费，同时将凹槽绕阀体设置并位于设置有至少一个轴向厚度减少的部分的孔（一个或多个）的下方，使该凹槽用于接纳任何药物颗粒沉积物，以保证进入取样腔的悬浮剂来自于任何药物颗粒沉积物可聚集在一起的上述区域。

较好的是，该阀是一个计量阀，其包括一计量腔，一取样腔，一个可将一定量的悬浮剂从取样腔输送到计量腔的输送通道，及一个具有一个分配通道的阀杆，该分配通道可将一定剂量的悬浮剂从计量腔进行分配，该阀杆可在该阀体内滑动以致于：在第一位置，该分配通道与该计量腔隔开而该计量腔通过该输送通道与该取样腔连通，在第二位置，该分配通道与该计量腔连通而该输送通道与该计量腔隔开，该阀体具有一组可使一定量的悬浮剂从该容器输送到该取样腔中的孔。

借助于设置一个带有一组可使悬浮剂从该容器输送到该取样腔中的孔的阀体，该悬浮剂可通过取样腔自由地流动以致于可使装在该取样腔和容器中的悬浮剂在该容器被摇晃时相互混合，从而可使该取样腔中的任何药物颗粒沉积物扩散开。

- 5 合适的是，各个孔是沿基本上轴向方向延伸的狭缝形的。最好各狭缝延伸基本上通过该取样腔的整个轴向长度。

借助于将各狭缝的长度设置得与取样腔的长度一样，从而悬浮剂可自由地流过整个取样腔，从而可使在取样腔中的药物颗粒沉积物具有最大的扩散。

- 10 最好具有至少两条狭缝。

较合适的是，该环还包括一个使一个气封垫位于容器和阀之间以对该容器进行密封的座。

借助于在该环上设置一个定位该气封垫的座，可使该气封垫的尺寸减小，从而也可使该气封垫暴露给该容器的容纳物的面积减小。

- 15 较合适的是，当该容器定位得使该阀设置于其底部时，该环还包括一组在其周边由各狭缝分开并基本上朝上延伸的叶片。

借助于设置多个由在该环的周边处的狭缝分开的叶片，在该容器被摇晃时，可使悬浮剂绕各叶片流动并且通过各狭缝，并且因此而产生的悬浮剂涡流运动可帮助使沉积在该环上和该环周围的任何药物颗粒沉积物扩散开。

- 20 较合适的是，欲被扩散分配的物质是一种悬浮在液化HFA134a中的药物。最好该药物是丙酸氟替卡松（fluticasone propionate）。

现在参见各附图详细说明本发明，其中：

图1是通过本发明第一实施例的一计量阀的剖视图；

- 25 图2是通过本发明第二实施例的一计量阀的剖视图；

图3是一个用于本发明的阀中的环在局部切开时的透视图。

如图1所示，本发明第一实施例所述阀包括一个阀体1，该阀体由一套箍2的卷曲部分卡紧密封于该套箍2中，该套箍本身以一公知的方式设置于一容器（未示出）的颈部上并将一气封垫3插装于它们之间。该容器中充装有一种在液体推进剂HFA134a中包含的药物的悬浮剂。可以这样充

30 装的药品例如是适用于治疗诸如哮喘，支气管炎，慢性阻碍性肺病及胸

部炎症等呼吸道疾病的药物。也可以是选自在从吸入疗法中用的任何其它各种合适的药品，并且这些药品可呈悬浮剂状。其它合适的药品例如可从下列药品中选取：止痛药，例如可待因，二氢吗啡，麦角胺，芬太尼，吗啡；咽炎制剂，例如硫氮罩酮（diltiazem）；抗过敏药，例如色甘酸盐，甲哌噻庚酮（ketotifen）或尼奥多可脑米尔（neodocromil）；抗感染药，例如先锋酶素，青霉素，链酶素，黄胺，四环素和喷他脒（pentamidine）；抗组胺药，例如美沙吡林（methapyrilene）；消炎药，例如丙酸氟替卡松（fluticasone propionate），二丙酸氯地米松（beclomethasone dipropionate），9-去氟肤轻松（flunisolide），丁地去炎松（budesonide），或丙炎松（triamcinolone acetonide）；镇咳药，例如诺斯咳平；支气管扩张药，例如沙美特罗（salmeterol），沙丁胺醇（salbutamol），麻黄碱（ephedrine），肾上腺素（adrenaline），非诺特罗（fenoterol），福莫特罗（formoterol），异丙肾上腺素，二羟苯基异丙氨基乙醇，脱羟肾上腺素，盐酸取甲麻黄碱，吡布特罗（pirbuterol），瑞普特罗（reproterol），利米特罗（rimiterol），特布他林（terbutaline），异他林（isoetharine），丁氯喘异丙喘宁（tulobuterol orciprenaline），或（-）-4-氨基-3,5-二氯- α -[[[6-[2-（2-吡啶基（pyridinyl））乙氧基]-己基]氨基]甲基]苯甲醇；利尿药，例如阿米洛利（amiloride）；抗胆碱能药，如溴化异丙托品（ipratropium），阿托品（atropine）或氧托溴铵（oxitropium）；激素，例如可迪松，去氢可的松，强的松；黄嘌呤，例如氨茶碱（aminophylline），胆碱茶碱化物，耐胺酸茶碱化物或茶碱；及治疗用（therapeutic）蛋白质和肽，例如胰岛素或高血糖素。本技术领域的普通技术人员都很清楚：如果合适，各种药品可按盐的形式使用（例如碱金属或胺基盐或加酸盐）或作为树脂（例如低碱树脂）或作为溶剂化物（例如水合物）使用，以便使该药品的效力和/或稳定性进行优化。优选的药品是：沙丁胺醇（salbutamol），沙丁胺醇（salbutamol）硫化物，羟茶酸沙美特罗（salmeterol xinafoate），丙酸氟替卡松（fluticasone propionate），双丙酸倍氯米松（beclomethasone dipropionate）及

特布他林 (terbutaline) 硫化物。应该懂得各药品的悬浮剂可由一种或多种有效成分组成。

5 阀体1的下部形成有一个计量腔4，其上部形成有一个取样腔5，该取样腔还用作一回位弹簧6的装载腔。此处用的术语“上”和“下”是用于表示在该容器处于使用位置即容器颈部和阀处于该容器的下端时的位置状态，此时相应于图1所示的阀的位置。在该阀体1内设置一阀杆7，该阀杆7的一部分8延伸出该阀并穿过下阀杆密封件9和套箍2。该阀杆部8内形成有一轴向或纵向通道10，该通道10朝该阀杆的外端敞开并与一径向通道11连通。

10 阀杆7的上部直径使得能滑动通过一上阀杆密封件12中的孔并可与该孔的周边配合保持足够的密封。上阀杆密封件12通过一个构成该上阀杆密封件12和下阀杆密封件9之间的计量腔4的滑套14使其处于抵靠在一形成于该阀体1中并处于其上部和下部之间的台阶13上的位置中。该阀杆7具有一通道15，该通道15在该阀杆处于图中所示的非工作位置时可使该
15 计量腔4和取样腔5连通，并且该通道15本身通过形成于阀体1的侧壁中的各个孔16与该容器内部连通。该孔16包括绕该阀体1周边等角度设置并在其轴向方向延伸的三个狭缝，每个狭缝的宽度为大约1mm并且其长度稍稍比取样腔5的长度短一点，所以在该容器中的悬浮剂可自由地流过整个取样腔5。

20 阀杆7由回位弹簧6作用朝下偏压至非工作位置并具有一个与下阀杆密封件9抵靠的肩形部17。在图1所示的非工作位置，该肩形部17抵靠在下阀杆密封件9上并且径向通道11在该下阀杆密封件9下方敞开，以致于计量腔4与通道10隔断，从而内部的悬浮剂不会漏出。

25 一环18绕阀体设置于各狭缝下方，并形成有许多轴向厚度减少部分，这些部分的横截面为U形并在径向方向延伸，从而形成许多绕阀体设置的凹槽19。如图1和3所示，该环形成一个由尼龙或任何其它合适的材料制成的单独部件，并且具有一个内环形接触凸缘，该凸缘的直径适于其与阀体1的上部形成摩擦配合，该环在各狭缝16的下方抵靠在台阶13上。然而，该环18也可作为替换方案形成一个与阀体1一起的整体模压
30 部件。

该环的外壁在轴向方向延伸并形成有许多隔开的且等角布置的狭缝，从而形成从该环的下部朝上延伸的各个叶片20，图3中可最清楚地看出。在图3中描述的环中，具有6个狭缝和6个叶片，但切掉部分的原因，图中没有将它们全部表示出来。然而，清楚的是也可使用更多或更少的狭缝和叶片。该环的下部还具有一个用于装载气封垫3的座21，该座在组

5 装时可帮助使该气封垫定位于正确的位置，并且还可使该气封垫的内直径增大，从而降低该气封垫的质量及该气封垫暴露给容器内容物的面积。这样就可提供一个显著的优点，即避免杂质从该气封垫中沥出溶入所装载的材料中。

10 在使用该装置时，先将该容器摇晃摇晃，使该容器中的悬浮剂均匀。在该容器被摇晃时，其中的悬浮剂自由地流过取样腔5中的各狭缝16，从而可保证取样腔中的悬浮剂与该容器中的悬浮剂完全混合。这样不但可保证在容器和取样腔中的悬浮剂均匀，而且悬浮剂的流动也可用于使可能在取样腔5中从悬浮剂中沉积出的任何药品颗粒沉积物扩散开。

15 摇晃该容器也可使该悬浮剂绕各叶片20流动，从而该悬浮剂的涡流运动和最终的紊流可帮助任何药品的颗粒沉积物在该环上扩散和绕该环扩散开。

然后，使用者按压阀杆7抵销弹簧6的弹性力。当按压阀杆时，通道15的两端运动到处于上阀杆密封件12的远离该计量腔4的侧面上。因此，

20 在该计量腔中对一定的剂量进行计量。继续按压该阀杆将使该径向通道11运动到该计量腔4中，此时上阀杆密封件12相对该阀杆体密封。因此被计量过的剂量通过该径向通道11和出口通道10流出。

松开阀杆将使之在弹簧6的弹性力作用下回到图示位置。然后通道15再一次使计量腔4和取样腔5之间保持连通。因此，在该阶段，液体在压力作用下从该容器中流过狭缝16，再流过通道15，然后进入计量腔4进行

25 充装。

可以看到：如图中所示，在容器和阀的工作位置，绕阀体设置并为U形结构的环18设有一凹槽19，该凹槽处于各狭缝16下方适当的距离处，并用于收集没能扩散入悬浮剂中的任何药品颗粒沉积物，因此保证通过

30 狭缝16进入取样腔5中的悬浮剂可从一个装有没有颗粒沉积物的均匀悬浮剂的区域抽出。

环18还可用于减少被收集于狭缝16下方的容器中的悬浮剂的体积。这样就可保证容器中的绝大部分含量可进行分配，当悬浮剂的高度下降到低于其可进入取样腔中的高度后，唯一需要浪费的悬浮剂量相应于处于各狭缝下方被减少的体积。

- 5 表1和2表示从两套五个吸入器每一个中输送，并以毫克（mg）计的活物作用重量的结果。两个表表示的数据是根据含有相当于160次动作的作用量的液化HFA134a丙酸氟替卡松（fluticasone propionate）悬浮剂的各吸入器得出的，这160次动作的作用量中的120份是输送的目标量，而多充装的40份量是用于损耗和泄漏用的。只有由动作号为115得出的数据表示两套吸入器的数据在该处是一致的。表1从第一套五个具有阀但不具有环的常规吸入器中得出的数据。图2表示从第二套五个具有阀和环的本发明的吸入器中得出的数据。
- 10

表1

用于具有阀但不具环的吸入器的活物作用重量的结果

动作号	作用重量 (mg)				
	吸入器1	吸入器2	吸入器3	吸入器4	吸入器5
115	61	60	62	62	61
116	62	62	62	61	61
117	61	60	62	61	60
118	61	61	62	60	60
119	42	60	62	45	31
120	61	61	62	61	62
121	60	59	61	62	60
122	60	59	61	61	60
123	62	61	62	61	61
124	63	61	62	61	61
125	62	42	47	47	59
126	62	59	64	63	60
127	49	61	53	42	37
128	61	61	63	61	62
129	63	57	39	63	63

130	63	62	63	63	62
131	60	41	34	38	45
132	62	61	61	60	59
133	44	43	39	49	61
134	60	62	58	62	60
135	32	60	17	26	44
136	58	61	60	59	61
137	49	54	58	51	59
138	48	45	34	59	59
139	25	16	14	29	16
140	37	18	20	5	12
141	6	8	5	7	18
142	47	23	30	27	38
143	10	29	23	15	22
144	9	16	18	31	36
145	30	37	29	33	48
146	42	41	32	30	46

表2

用于具有阀和环的吸入器的活物作用重量的结果

动作号	作用重量 (mg)				
	吸入器1	吸入器2	吸入器3	吸入器4	吸入器5
115	60	61	61	60	62
116	62	61	61	61	63
117	61	60	60	60	61
118	61	61	61	60	62
119	60	59	60	60	61
120	60	61	60	60	62
121	60	59	60	59	62
122	60	60	59	59	60

123	61	61	61	61	61
124	61	60	61	61	63
125	61	60	60	59	31
126	61	60	61	60	62
127	61	59	61	60	61
128	61	61	61	60	63
129	62	58	61	61	57
130	62	61	61	61	63
131	60	61	61	60	60
132	61	60	61	61	62
133	61	61	61	60	62
134	61	61	61	61	62
135	61	60	60	60	62
136	61	60	60	60	62
137	59	60	59	58	60
138	59	59	59	59	60
139	59	55	59	60	55
140	31	61	61	59	60
141	25	48	61	60	33
142	61	60	61	60	60
143	21	9	23	20	26
144	17	25	32	26	25
145	44	32	36	25	35
146	17	9	26	19	28

从表1中可看出：对于不具环的阀来说，在自动作号为124之后，作用重量开始变得不很一致了。但从表2中可看出：直到动作号为137时，作用重量仍保持大致一致，但这之后本发明所用的这些具有环的阀的数值迅速变小。因此可清楚地看出：环对所输送的活物作用重量的结果具有明显的影响。

本发明图2所示的第二实施例所述的阀是图1所示阀的一种变形，其中与图1所用的零部件对应的零部件在此用相同的标号标出。两个实施例的主要区别是图2所示阀的阀体1的设计不同，该阀体只有单个的孔26使取样腔5和容器内部之间保持连通。该阀的工作方式与图1所示的阀完全相同。图2所示的阀可用于这样的悬浮剂，即取样腔的沉积问题不是很严重，但阀周围的沉积比较严重。

表3表示当用于分配液化HFA134a丙酸氟替卡松（fluticasone propionate）悬浮剂时，采用本发明第一实施例所示的并具有一个带有图1所示的三个狭缝的阀体的阀，与本发明第二实施例所示的并具有一个带有图2所示的单个孔的阀体的阀相比而得出的改进过的剂量再现性。表中给出的各数值是从至少五个吸入器中分配的平均剂量重量。对每一个吸入器来说，对从两次动作得出的剂量在将每个吸入器进行振动试验之前进行测量，以便模拟输送效果，之后再对从其它两次动作得出的剂量进行测量：

表3
振动对输送剂量的影响

阀的类型	振动前剂量 (μg)		振动后剂量 (μg)	
	第一作用量	第二作用量	第一作用量	第二作用量
带单个孔的 阀体	233	246	217	688
带三个狭缝 的阀体	288	285	275	317

表3中所示数据清楚地表示：具有单个取样点（孔）的阀的极限剂量可变特性与带三个狭缝的阀的特性相比，因液化HFA134a丙酸氟替卡松（fluticasone propionate）的高沉积特性而显著降低。

应该懂得：本发明所公开的内容只是起到说明的作用，并不起限制作用，并且本发明的范围可包括在此基础上的各种修改，变形和改进。

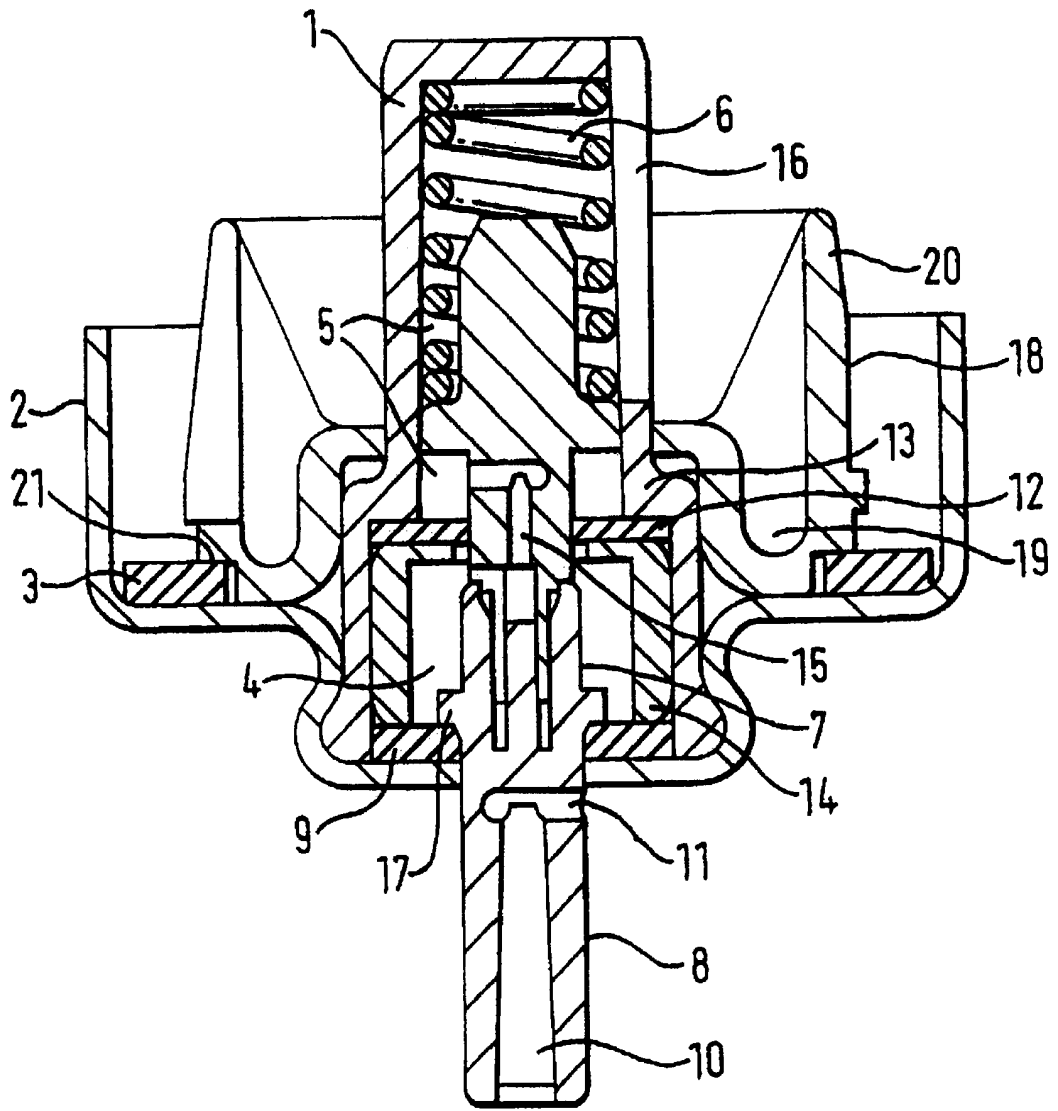


图 1

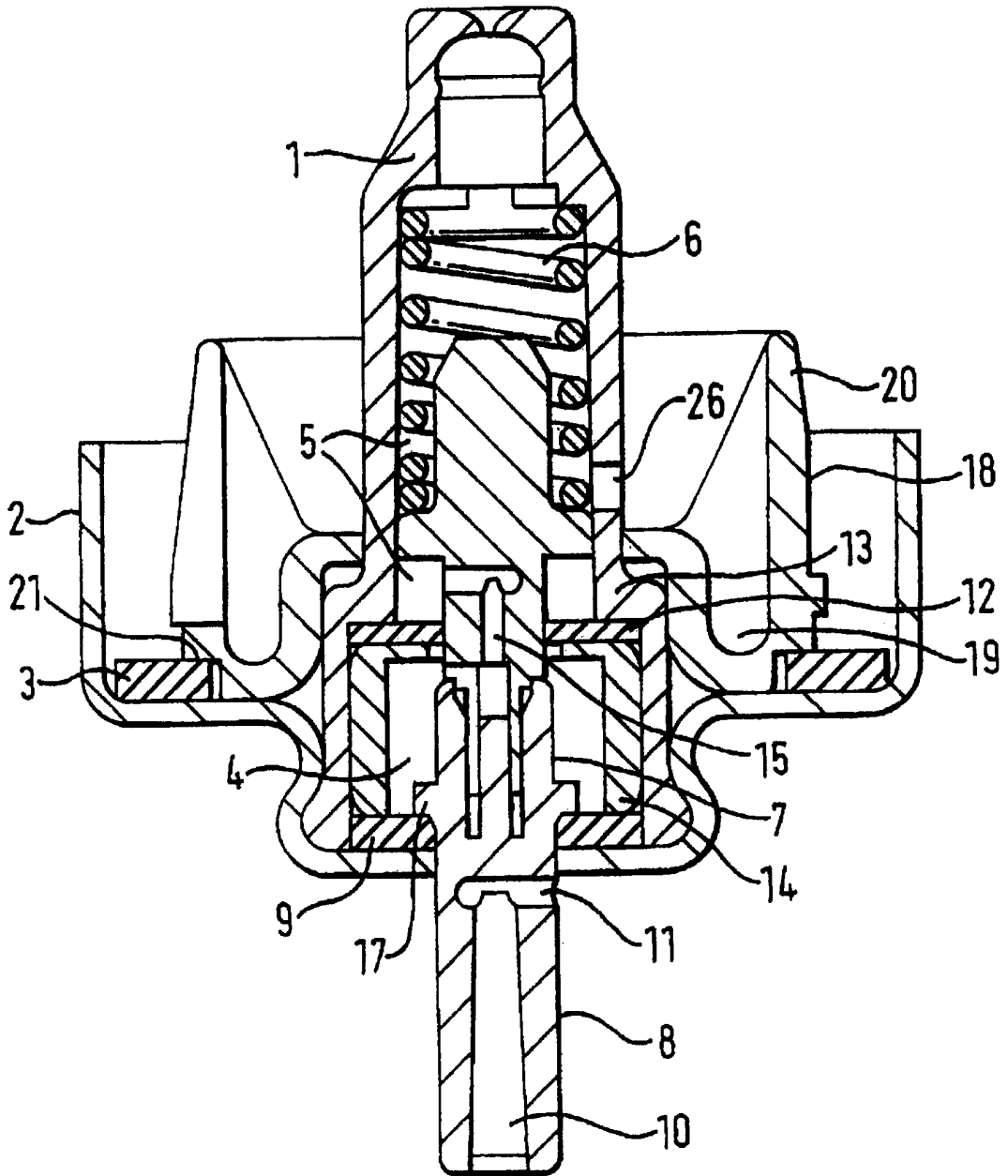


图 2

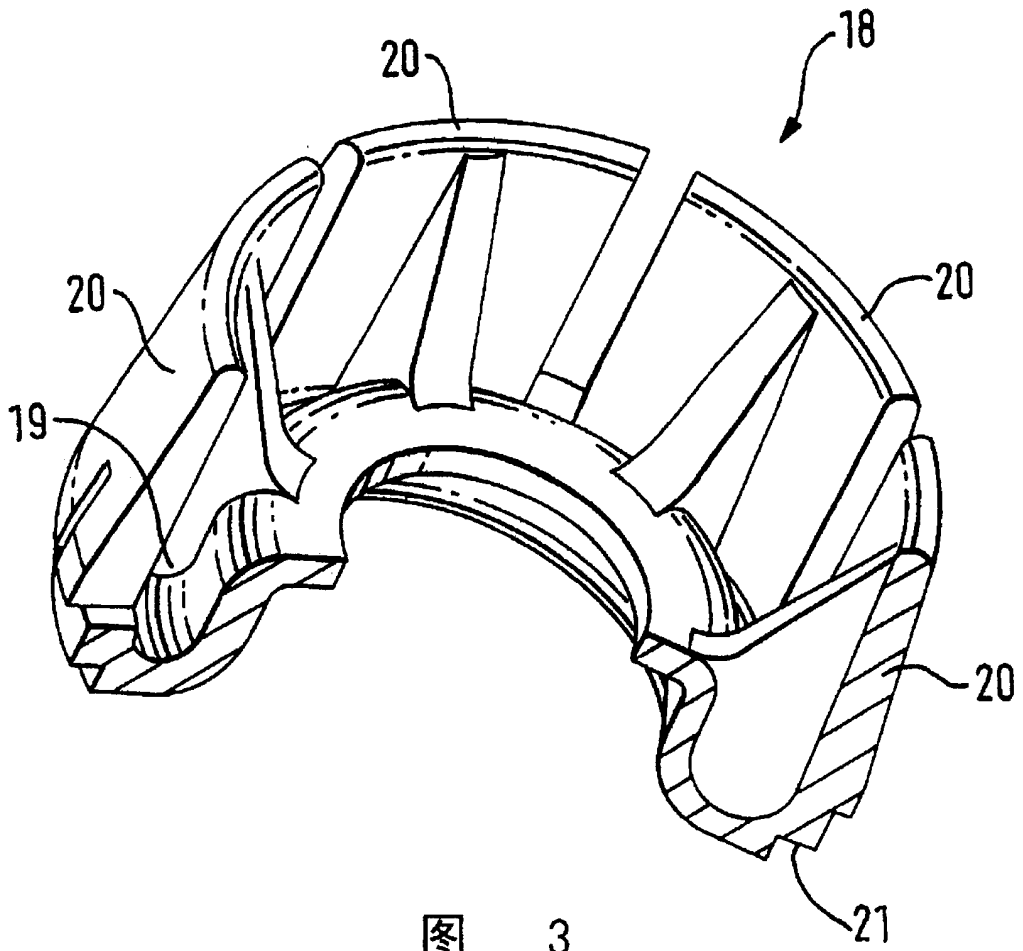


图 3