

公告本

申請日期	91 年 6 月 12 日
案 號	91112804
類 別	A61M 15/00

A4
C4

567075

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	供乾粉吸入器用之粉末調合物崩散系統及方法
	英 文	Powder formulation disintegrating system and method for dry powder inhalers
二、發明 創作人	姓 名	(1) 安·鮑爾 de Boer, Anne H. (2) 多堤·傑特瑪 Gjaltema, Doetie (3) 翰德瑞克·佛萊吉林克 Frijlink, Henderik Willem
	國 籍	(1) 荷蘭 (2) 荷蘭 (3) 荷蘭
	住、居所	(1) 荷蘭崔萊奇頓柏瑞莎士蘭五十三號 Bouriciuslaan 53, 9203 PC Drachten, The Netherlands (2) 荷蘭奧斯特沃德賈汀加八A號 Jardinga 8A, 8431 RE Oosterwolde, The Netherlands (3) 荷蘭艾爾德坎斯達肯十九號 Hemstukken 19, 9761 KM Eelde, The Netherlands
	代 表 人 姓 名	(1) 甘特·納沃德 Nauwald, Gunter 史·高普佛特 Gopfert, S.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 索夫塔克有限兩合公司 Sofotec GmbH & Co. KG
	國 籍	(1) 德國
	住、居所 (事務所)	(1) 德國法蘭克福特威斯慕勒街四十五號 Weismullerstrasse 45, D-60314 Frankfurt, Germany
	代 表 人 姓 名	(1) 甘特·納沃德 Nauwald, Gunter 史·高普佛特 Gopfert, S.

裝

訂

線

申請日期	91 年 6 月 12 日
案 號	91112804
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 賀琴·戈弟 Goede, Joachim (5) 保羅·海吉多恩 Hagedoorn, Paul
	國 籍	(4) 德國 (5) 荷蘭
	住、居所	(4) 德國漢能·格林威瑟路二三號 Gleiwitzer Strasse 23, D-63457 Hanau, Germany (5) 荷蘭亞森艾吉爾斯萊格六十四號 Egelslag 64, 9403 XV Assen, The Netherlands
	姓 名 (名稱)	
三、申請人	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區）申請專利，申請日期：案號：，☐有☐無主張優先權

德國2001 年 6 月 22 日 101 29 703.3☒有主張優先權

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

發明之領域

本發明之領域係關於將一藥物或藥物之一混合物輸送至呼吸道用之乾粉吸入器。乾粉吸入器之設計目的在於貯存及提供一粉末調合物（它含有正確粒子尺寸以便達到有效深肺部澱積作用之藥物），此吸入器包含將有效數量之粉末以可再現方式投服於患者用之一定量系統，將藥物粒子由粉末調合物中釋出用之一崩散系統，以及一接口管。

發明之背景

乾粉吸入器

將乾粉吸入器劃分成（a）單劑量，（b）多單位劑量以及（c）多劑量器件乃為歷史傳統。就第一型類之吸入器而言，製造者乃將單一劑量稱重而填入小容器內，它大部份為硬明膠膠囊，膠囊必須由個別之盒子取出，然後插入吸入器之插座區。其次，膠囊必須被打開，用針或切割刀予以穿孔，以使於吸入期間，容許部份之吸入空氣流通過膠囊以運送粉末，或容許粉末由這些鑽孔，藉由離心力釋放出來，該吸入後，空蕩之膠囊必須再度由吸入器被移出，拆解吸入器大部份乃為插入及移開膠囊所必需者，對某些患者而言，該拆解步驟係困難又負擔之作業，關係到吸入用粉末之硬明膠膠囊使用的其他缺點為（1）防止由周圍空氣吸收濕氣的效果低劣，（b）該膠囊暴露於極端相對濕度後，孔口或鑽孔所帶來之問題，即造成碎裂及裂痕，以及（c）可能吸入膠囊碎片。又，對許多膠囊吸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(2)

入者而言，有不完全排出之報導出現（例如，Nielsen et al., 1997）。

某些吸入器備有一貯存器，由此，彈盒，個別膠囊可被轉移至一接收室內，在此室內，鑽孔及排空作用發生，如 WO 92/03175 內所述及者。其他膠囊吸入器帶有旋轉式貯存器以及可與釋放劑量用之導管一致運作之膠囊室（例如 DE 3927170）。這些膠囊吸入器包括多單位劑量吸入器類型以及浮泡型吸入器，它們帶有一有限數之供給單位劑量在一圓盤或一條帶上。浮泡型吸入器在防蟎藥物吸濕之效果要優於膠囊吸入器。藉由把蓋子以及浮泡箔鑽孔或把蓋子箔剝掉，即可接近粉末，當使用浮泡帶來代替圓盤時，劑量之數目固然可以增加，但病人卻不方便於放同一空泛帶。因此，此類器件通常與併合之劑量系統用後即可丟棄，包括用於運送帶子以及打開浮泡袋之技術設備。

多劑量吸入器並不含有粉末調合物之預先計測之數量。這些吸入器係由相對大之容器以及必須被病人操作之劑量計測元件。容器攜帶多重劑量，這些多重劑量可藉由容量置換，由粉末本體個別被單離。各式各樣之劑量測量元件業已存在，包括可旋轉之膜（例如 EP 0069715）或圓盤（例如 FR 2447725；EP 0424790；DE 4239402 以及 US 5829434），可旋轉之圓筒（例如 EP 0166294；GB 2165159 以及 WO 92/09322）以及可旋轉之截錐體（例如 US 5437270），上述者皆具有空腔，這些空腔必須被來自容器之粉末所填滿。其他多重劑量器件具有測量用之滑

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

枚 (例如 US 2587215 ; US 5113855 以及 US 5840279) 或測量用之滑閥 , 它帶有局部法或周圍法凹槽以便將某些容量之粉末由容器位移至一輸送室或一空氣導管 , 例如 EP 0505321 , DE 4027391 以及 WO 92/04928 。

對多重劑量吸入器器件而言 , 可再現之劑量測量係諸多主要關心之所在中之一。粉末調合物必須展示良好及穩定之流動性質 , 蓋因劑量測量杯或空腔之充滿大部份係在重力之影響下進行。患者必須要正確地運作吸入器 , 且特別是 , 於操作劑量測量元件期間 , 要保持器件於正確位置內。僅有少數例子已知為可方便粉末充填之特別手段 , 例如 EP 0424790 (振動設備) 以及 WO 92/04928 (軸環樣部份 , 它係用於將粉末導引至滑閥內之凸槽) , 就預先加料之單一劑量及多重單位劑量吸入器而言 , 劑量測量正確性及可再重現性可被製造業者所保證。另一方面 , 多重測量吸入器可含有非常高多次劑量 , 然而塞滿劑量之運作次數通常很低。

因為多劑量是器件內之吸入空氣流通常直穿劑量測量空腔 , 且因為多重劑量吸入器之大而重又剛硬之劑量測量系統不能被該吸入空氣流所攪動 , 粉末物質乃簡單地由空腔被帶走 , 而於排出過程中 , 很少之去凝結現象乃告形成。結果 , 分別之崩散設備是必要的。然而 , 在實務上 , 它們並非永遠為吸入器設計之部件。由於多重劑量器件內存在著高數目劑量 , 粉末之黏附在空氣導管以及去黏結設備等之內壁上必須予以極小化及 / 或這些部件之正規清洗必須

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (4)

要可能而不影響器件內之接留劑量。某些多重劑量吸入器具有用後即丟之藥物容器，該容器可於服用法定數次之劑量後予以置換（例如 US 5840279）。就此類帶有用後即丟之藥物容器的半永久性多重劑量吸入器而言，防止藥物蓄積之規定訂得更為嚴格。

粉末調合物

吸入藥物之尺寸範圍許多已被建議為最適者，它括（WO 95/11666）， $0.1 - 5 \mu m$ （WO 97/03649）， $0.5 - 7 \mu m$ （Davies et al., 1976）以及 $2 - 7 \mu m$ （Kirk, 1986）。大於 $7 \mu m$ 之粒子會藉由慣性阻塞而主要澱積於口咽；介於 0.1 至 1 micron 之大部份粒子則由於粒子在整體呼吸道內之低澱積效率的結果而再度被呼出（Martonen and Katz, 1993）。不同之技術可用來製造此類小粒子，例如以小噴射研磨機或其他粉化裝備對較大之粒子施以微粉化，由（超）飽和溶液進行沈澱，噴灑乾燥或超臨界流體方法）。以不同之技術獲得之產物在其表面性質上可以不同，且因此，在黏附性及內聚性上互不相同。粒子－對－粒子交互作用之程度，於吸入期間，會影響去凝聚作業。

經微粉化之粒子的非常內聚性質以及低量之微粉化粒子－其中，吸入藥物被投服以獲致所需之治療效果（通常介於 10 及 $400 \mu g$ 間，profylactic（例如 disodium cromoglycate）及抗生素（例如 colistin sulphate）藥物（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (5)

二者劑量皆介於 mg 範圍內) 則除外) 會使得在投服予病人中心之必要再現性難以獲得。因此, 將藥物或藥物組合物加工成一適宜之粉末調合物變得必要。目前, 二種不同類型之粉末調合物廣泛地被用於吸入器: 球形丸粒以及黏附性混合物。黏附性混合物亦稱之為有序混合物 (Hersey, 1975) 或交互性混合物 (Egermann, 1983)。特別類型之黏附性混合物乃為核凝聚物, 亦稱之為超飽和有序混合物 (Schmidt and Benke, 1985) 或核心凝聚物 (PCT/EP95/02392)。

在球狀丸粒中, 粉化之藥物粒子, 於有或無微化之賦形劑 (乳糖) 之狀況下, 業已被凝聚, 然後被球形化, 以形成遠較大, 球形, 因此, 自由流動之丸粒。此類丸粒之尺寸範圍大約介於 100 及 $200 \mu m$ 間。黏合劑未被使用, 但吸收水之量可被控制以增加內聚力。通常, 吸附用之丸粒非常虛熱且展示介於 0.28 至 $0.38 g/cm^3$ 間之非常低密度 (NL C1008019, 1999)。

黏附性混合物係由相對大之晶體 (通常為 α - 乳糖單水合物) 所構成, 它在其表面上攜帶著微粉化之藥物粒子。標準之混合技術可用於獲得所欲程度之均一性。對良好之劑量再現性而言, 良好之均一性以及足夠之流動性質並非為唯一之先決條件。然而, 於吸入期間, 藥物粒子在能夠進入下呼吸道以前, 必須與載體晶體分開。據認知: 載體表面性質在藥物 - 對 - 載體交互作用中扮演一重要之角色, 且因此乃取決在於吸入期間藥物與載體分開之程度。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

款

五、發明說明 (6)

爲何二類型之粉末調合物中任何其一可與某一種吸入器設計不相合的原因有數個。由於球狀丸粒對衝擊力具有高度敏感性，球形丸粒宜不得使用在下述之吸入器內：此吸入器具有容納粉末用之一散粒容器以及必須被病人運作以單離單一劑量用之一測量用元件。假若病人把吸入器掉落，則自由流動之丸粒可能被扭曲成無形狀之粉末物質，此粉末物質不能以再現之方式填滿容積劑量測量用之空腔。另一方面，帶有低藥物濃度之黏附性混合物宜不與預先加料而容積遠大於粉末之劑量隔室一起使用。藥物粒子可由載體粒子轉移至隔室之內壁，其轉移程度可大於藥物劑量之30%。此轉移可導致被發射之微細粒子劑量的損失，蓋因可由載體粒子輕易被轉移至隔室內壁之粒子亦爲於吸入期間，擁有之移離力能獲致最佳握持作用。

黏附性混合物內之載體材料

於吸入用之黏附性混合物中，晶狀 α -乳糖單水合物係最廣泛使用之載體賦形劑。載體成份之尺寸分佈隨著有關下列之特定要求而有不同。粉末流動，藥物荷載，劑量隔室之變空，於吸入期間精細粒子之分開以及來自澱積於呼吸道內之載體的生理效果。Bell等人(1971)發現到：70-100 μ m尺寸之BP-乳糖部份，由被放置在Fisons Spinhaler(一種吸入器)內之被利穿的膠囊中被排放得最爲完美。Silvasti等人(1996)描述：供Orion Easyhaler(一種吸入器)使用之乳糖尺寸部份，其尺寸大

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

款

五、發明說明 (7)

到足以避免材料澱積在下呼吸道內，但未指明正確之尺寸範圍。Podczeck (1998) 更特別地指出尺寸範圍介於 50 及 200 μm 間之粗載體粒子，彼在生理上為惰性者。近乎相同於 30 至 80 μm 之部份，即，分別為 30 至 90 μm 者乃被提及於美國專利 5478578 以及被 Timsina 等人所提及 (1994)。在 WO 95/11666 中，申請人主張：載體粒子有利地介於 50 及 1000 μm 間，宜小於 355 μm (26 至 250 μm)，甚至更宜介於 90 及 250 μm 間以便具有最好之流動性質。

顆粒狀載體材料之使用亦當被述及。WO 專利申請案 87/05213 描述一種“凝聚體”它係由粒子範圍介於 30 及 150 μm 間之一種水溶性賦形劑 (例如乳糖) 或由此類賦形劑及一種適宜之潤滑劑 (例如硬脂酸鎂) 之混合物所構成，其功用在於充當吸入粉末用之新載體賦形劑。EP 0876814 A1 描述一種尺寸部份介於 50 至 250 μm (宜為 100 - 160 μm) 間之以輥加以乾燥之 β -乳糖，其作用在於充當乾燥粉末吸入用之適宜賦形劑。此類型乳糖具有粉粒狀外觀，而粗糙度介於 1.9 至 2.4 者被特別推薦。在相同之專利案中，晶狀 α -乳糖單水合物 (粗糙度為 1.75) 及經噴灑乾燥之乳糖 (粗糙度介於 2.4 及 2.8 間) 乃以供吸入藥物用之劣等載體之身份被拒斥。

載體表面性質已被 Podczeck (1996) 以及 Kawashima (1998) 作更詳細之研究。Podczeck (使用十種不同之市

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (8)

售 α - 乳糖單水合物產品來製造帶有 salmeterol xinafoate 之黏附性混合物。研究之結果顯示乳糖載體粒子之物理性質與撞擊機澱積資料間之關係複雜，而且以另外品牌或等級之載體材料與原來之載體材料作簡單的互換是不可能的。結論是：DMV International 及 Borculo Whey Products (二者皆為荷蘭公司) 所供給之晶狀 α - 乳糖產物因粒子尺寸減少而表面粗糙度隨著減少，而來自 Meggle (德國) 之產品則展示相反之關係。Kawashima 等人製造帶有不同類型及改進之乳糖之類似尺寸部份的 pranlukast 水合物的混合物，並發現：由 Spinhaler (一種吸入器)，以 60 l/min 速率被輸送之劑量會隨著載體部份之比表面積的增加而增加，而精細之粒子劑量則減少。他們獲得的結論是：並非載體晶體之絕對表面粗糙度似乎顯得重要，而是粗糙度之標度才重要 (微觀對宏觀)。就帶有所謂”超粒子”粗糙度之顆粒而言，藥物及載體間之粒子間鍵，因連鎖之結果而顯得高。WO 95/11666 描述：載體粒子表面內部之粗糙度上及裂隙往往被發現為活性粒子偏好澱積之高表面能量區，且最被強烈地黏附。Buckton (1997) 藉由表面能量及固態性質之不同來解釋物理載體表面性質之不同，例如不定形材料之存在於載體晶體內。

於混合藥物前，先對載體晶體進行處理以改進其作為載體材料之性質業已描述於 WO 95/11666，WO 96/23485 及 WO 97/03649。WO 95/11666 內之處理係由下述者所構成：宜於一球研磨機內，於一低旋轉速率下，將粒子輕柔地研

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (9)

磨。於處理期間，粗糙者，例如小磨粒乃由晶體表面被驅除而附著在裂隙內之高能量部位，然而載體粒子之尺寸卻仍然實質上不變。WO 96/23485 描述將少量細粒狀之抗黏附性或耐摩性材料，例如硬脂酸鎂、白胺酸或二氧化矽，加至載體晶體以佔住活性部位。

於吸入期間，細粒子部份由黏附性混合物釋出之增加可藉由將細賦形劑（乳糖）粒子加至這些混合物而達成。Zeng 等人（1998）發現：相較於無細乳糖部份之混合物的情況下，將 1 . 5 % 量之中度尺寸乳糖（MMD = 1 5 . 9 μ m）加至帶有 salbutamol sulfate 及載體部份 6 3 - 9 0 μ m 之一黏附性混合物的結果導致來自成對衝擊機內之旋轉式吸入器（6 0 ℓ / m i n）的細藥物粒子增加 6 0 % 以上。使摻合物內之較細乳糖量進一步增加至 9 %（w / w）之結果導致細藥物粒子部份增加另外之 5 0 %。US 5478578 主張：吸入粉末內之活性物質之可吸入的部份可藉由組合微化之活性物質及適宜數量之可令人接受之賦形劑的混合物而予以控制在廣泛之限度內，而維持良好之計量正確性。賦形劑混合物之一組份必須具有少於 1 0 μ m 之一平均粒子尺寸，而其他組份則必須具有大於 2 0 μ m 之平均直徑（通常低於 1 5 0 μ m，而宜低於 8 0 μ m）。

粒子－對－粒子相互作用力及瓦解力

當分離力超過粒子間之交互作用力時，足夠之粉末去

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

聚集力會於吸入期間產生，分離力可於不同方式中生成，且在目前市售之器件內，包括，舉例言之，(a) 粒子間相互撞擊或粒子撞擊吸入器內壁之慣性力，(b) 作用於沿著吸入器內壁滑動之凝結塊的摩擦力或剪切力，以及(c) 在湍空氣流內之分散力，例如制動力及升力。在被乾粉末吸入器促動之通氣中，分離力通常隨著逐漸增加之吸氣作用力之增加而變得較高，而吸氣作用之逐漸增加乃是由空氣速率逐漸增加之結果。可用之能量賴以能被拆散或分散之效率亦取決於許多其他因子，例如調合物接受此類力作用之類型(丸粒或黏附性混合物)，調合物由粒子間作用力之幅度的順序，移離力作用於粉末凝結塊(特別是作用於附著在載體表面)之方向。因為粒子受撞擊之定向不能加以控制，為欲在此類粒子之拆分上獲得正確之方向，重複之衝擊可能是需要的。

先前，曾有人描述：乳糖載劑晶體之表面性質對於黏附性混合物內之藥物及載體間之交互作用具有戲劇性效果。它們亦對移離力有效果。制動力及升力對於使小藥物粒子由較大之載體晶體分開並無效果。當載體晶體之表面不平滑(就供製造顆粒而言)，且精細之粒子可於表面不連續之情況下被貯存。就具有較高表面粗糙度之載體粒子而言，摩擦力亦頗不濟於拆斷具有吸附性之藥物粒子，此乃簡單地因為這些精細粒子未觸及吸入器壁，而載體粒子係沿著此壁振動，滾動及滑動。在另一方面，慣性力，例如撞擊上之減速力，於粒子衝擊前，對引導原粒子運動之效

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

款

五、發明說明 (11)

果頗高。精細粒子動量，以及於焉產生之在此引導上之移除效果不僅隨著逐漸增加之空氣速率而增加，亦隨著吸附性粒子之質量提高而增加，該吸附性粒子之提高質量亦可為粒子之小凝結。因此，於混合期間，精細藥物粒子之不完全瓦解似乎對此類型移離力構成一益處。

當有一自由途徑可供這些粒子移離載體晶體時，去速力彈在拆分藥物粒子上有效。當促使載體粒子衝擊之吸入器內壁阻礙時，載體及該吸入器內及間之藥物粒子附著至載體表面之強度變得比衝擊前還大。對於附著至相對之載體表面之粒子或對於因投射於垂直於受撞擊之吸入器內壁之載體表面上而受阻塞之粒子而言亦然（雖然程度較低），蓋因附著於這些載體表面之力道的增加乃取決於精細之粒子動量而非取決於遠較高之載體動量。當藥物粒子及載體晶體間之接觸面積於負荷下會增加時，附著力之增加將可被預期。此現象可，例如，為乳糖雜質之延展性表面層之存在結果。就依賴慣性力之去除聚作用元件而言，載體表面不持續性可能為一益處，蓋因（a）這些表面不持續性會提供被拆分之精細粒子以自由之途徑以及（b）這些表面不持續性可貯存較大之精細粒子附聚體，這些附聚體於混合作業期間仍保持完整，且所具備之動量，在轉移成撞擊上之移離力時，遠高於原始之藥物實體所具備的動量。因為藥物粒子之脫離載體晶體只在一方向內發生而且部份黏附性藥物粒子可能於撞擊下變得更強烈地附著，在相對高速率下進行重複衝擊是於吸入期間，由黏附性混合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

紙

五、發明說明 (12)

獲得可接受之精細粒子分級部份所必需的。

於撞擊下，把軟球形丸粒粉碎所需之能量乃強烈地取決於這些丸粒之結構 (Coury and Aguiar, 1995 及 Boerefijn et al. 1998)。許多不同之理論建議已被提出以預測顆粒及緊密物之強度，這些提議乃由 Rumpf (1962) 及 Cheng (1968) 開始。在大部份之這些提議中，丸粒抗張強度係以平均交互作用對每接觸點，丸粒內之主要粒子的尺寸以及平均配位數之函數的方式加以表達。針對這些建議所作之假定尚可適用於微化之吸入藥物，它通常係或多或少由尺寸差異不懸殊之球形粒子所構成。再者，粒子間之交互作用力為幅度屬同等級者，而丸粒之破裂方式係橫跨粒子間之結合部位。

針對理論建議所作之進一步改進可藉由交互作用力時二粒子間之單位接觸面積以及總接觸面積的表達方式來達成。配位數可以粉末孔隙度加以表達，該孔隙度對軟球形吸入丸粒而言非常高。對應於約 0.30 至 0.40 g / cm³ (NL C1008019, 1999) 之一被報導的密度 (ρ_p)，孔隙度值 ($\varepsilon = 1 - \rho_s / \rho_o$) 可介於 0.69 至 0.77 之間 (對 1.3 g / cm³ 之真正粒子密度， ρ_o ，而言)。吸入丸粒內之粒子間的交互作用力通常乃屬 van der Waals 型。

新近之作業顯示：丸粒內之瑕疵可造成裂隙之成核作用，而沿此裂隙發生斷裂現象 (Coury and Aguiar, 1995)。此類瑕疵相當可觀地減少破裂所需之能量。吸入用之極

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

端多孔性軟球形丸粒展示高程度之不持續性，此代表許多瑕疵，由這些瑕疵，崩散於焉發起，Boerefijn 等人（1998）證明：吸入用之軟球形乳糖丸粒之崩散乃按著撞擊速度之平方值的比例而增加。他們亦研究到貯存條件及丸粒尺寸對斷裂之型態及程度的影響。相較於固體材料，他們發現：較小之丸粒之破裂程度要高於較大之附聚物（就於 5 % 相對濕度下被貯存於乾燥器內之丸粒而言）。他們亦觀察到：暴露於 87 % 相對濕度之丸粒遠較乾燥之丸粒更能拮抗破裂，此乃由於粒子間力道之改變的緣故。來自乾燥受撞擊之丸粒的部份損失物（介於 5 及 30 質量百分率）主要係由單一之粒子以及主要粒子之僅僅數個小群所構成。暴露於 87 % 相對濕度之樣品因受撞擊而造成之部份損失物（介於 0 至 12 質量百分率）則遠為更低，該部份損失物係由尺寸小於原丸粒之小片狀物所構成。由於內部剪切之結果，乾丸粒之核會變形之程度遠強於濕附聚物，更確切的說，展示半脆之故障模式。

類似於黏附性混合物，不同類型之分離力在瓦解軟球形丸粒之效率上頗有差異。當丸粒已在空氣中傳動時，判斷力（例如在湍流動區內）顯得無甚效率。但當丸粒受壓力而進入一劑量隔室內，而且空氣流以高速率突然被引入此隔室內時，則粉末大幅度瓦解且以較小之碎片方式而非於本體內，由隔室上升。當空氣流通過高度多孔性粉末物質而非通過巨大之分子間孔口時；即，當丸粒已被聯結成粉末團塊時，制動力在瓦解此等粉末上顯得特別有效。就

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

此原理而論，朝向頂峰流動速率之一非常高流動速率是必需的。但它亦可藉由使粉末物質內之空氣突然膨脹而達成，例如，藉由於一密閉之劑量隔室內之粉末之孔口容量內之壓力減少或增加（此壓力之增加或減少係相對於相鄰之第一分隔板內的壓力而言），然後使劑量隔室以非常陡峭的方式連接下一個更大之隔離板而達成。

摩擦力高度地有效於使軟球形丸粒去附聚，如在 Astra Turbuhaler (e.g. Steckel and Müller, 1997; de Boer et al., 1997 and de Koning, 2001) 內所標示者。丸粒內之大部份劑量可於丸粒相對簡短的通過帶有螺旋形插入物之一空氣導管而碎裂成遠為更小之實體，由而產生介於標示要求 40 及 60 % 間之玻管內精細粒子分級部份。於丸粒及吸入器內壁接觸期間，摩擦力以及 van der Waals 吸引力乃沿著丸粒之周圍直接及唯一加諸於主要粒子，這些力道會使主要粒子以主要實體或小流束之型式與母丸粒相分離。此原理之一缺點是：van der Waals 力以及 Coulombic 力會使得較小之實體相當大程度地黏附至吸入器內壁，15 至 25 % 劑量之蓄積於吸入器是非常普通。

對球形丸粒而言，最有效者亦為慣性力。由於具有高度多孔性及各向異性結構，丸粒可於撞擊性輕易變形。該變形又造成內部剪切及瓦解，導致片段之分離，如 Boerefijn 等人所觀察者（1998）。當丸粒以高速率，於一空氣霧化室內循環一段時間時，粒子及室內壁間之重複衝擊或粒子間之相互衝擊可予實現，以便使較大之分離片段

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

錄

五、發明說明 (15)

完全崩散。

就相同類型之調合物而言，不同類型之分離力可帶來不同之效果，粉末調合物及去附聚元件間乃存在著不利的組合。如前所述，湍空氣流內之制動力及剪切力對於使精細藥物粒子脫離黏附性混合物內之載體晶體之效果上很差。對此類型之調合物而言，不完全之崩散亦可於帶有螺旋型插入物之空氣導管內達成。另一方面，就球形丸粒子而言，良好之去附聚作用可於空氣管道內以及循環室內進行，於此循環室內，粒子相互間以及粒子與吸入器內壁間之衝擊會發生。但強烈之粒子一對一粒子接觸必須不因粒子之黏附至此壁上而導致劑量之實質損失。就 (a) 丸粒破碎之程度以及 (b) 精細粒子之蓄積而言，其最佳化是必要的。

不能相容之事實涉及：就一預定類型之去附聚元件而言，粉末調合物不能隨意交換，因為由黏附所引起之藥物粒子之不足崩散及嚴重損失可能就是結果。此結果又相當可觀的減少吸入器概念之多用途法。

於乾燥粉末吸入器內之粉末去附聚作用

在許多呼吸受控制之乾燥吸入器中，粉末去附聚作用力與劑量系統之放空相關聯。全部或部份吸入之輔助性空氣流乃被引入，引經或引通過劑量隔室（在此隔室內，單一劑量已被稱重），以便放空隔室以及將被分散之粉末輸送至呼吸道，如同左，例如 GB 1118341，DE 3016127，

五、發明說明 (16)

US 4811731, US 5113855, US 5840279 及 WO 92/09322 內所述及者。空氣流可為湍流或展示特別之流動樣式，以便藉剪切力及制動力或藉粒子一對一粒子撞擊來分散粉末（例如 Hovione ref. report DY002-rev.4, 1995），或空氣流可造成劑量容器起動某種運動（旋轉或振動），藉由此運動，劑量卸放及去附聚作用乃得以促進上述者乃特別是供膠囊吸入器用之機轉，如敘述於，例如，US 3507277；

US 3669113；US 3635219；US 3991761；FR 2352556；

US 4353365 及 US 4889144 內者。膠囊吸入器之主要缺點是：於吸入期間，膠囊之旋轉，擺動或振動運動造成粉末及內膠囊間之強烈接觸，而且沿著該這壁之摩擦及剪切導致實質之藥物蓄積。相對於這些膠囊，浮泡不會輕易遭受振動或旋轉運動。

已被公認的是：簡單的將（部份）吸入之空氣流引經或引過劑量隔室之結果不會使粉末附聚物之瓦解達到所期望之程度。改進粉末分散之不同解決手段業已被提議，不外乎引入（a）狹窄空氣通道，例如文氏管（一種擴散管），以便增加局部空氣速度，（b）撞擊障板，板或壁，這些元件係被佈置於空氣流中，以使大，惰性附聚物撞擊它們，（c）空氣通道，其中，空氣乃藉，例如，螺旋形插入物之力被強迫走彎曲之途徑以及（d）特別循環室，其中，粒子乃進行循環，並相互撞擊或撞擊室壁。

供承載粒子之空氣通過之狹窄空氣通道已被揭示於 US 2587215, FR 2447725, DE 4027391 及 WO 93/09832。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

更詳言之，文氏管類型之通道由，例如 US 4046146，GB 2165159，US 5161524 及 US 5437270 獲知。此類型之去附聚設備可展示相當高之空氣流抗性，而與微化之藥物粒子接觸之吸入器壁，其總表面積很大，由粒子黏附於這些壁上之觀點來看，此現象係一缺點。再者，文氏管喉部內之局部空氣速率可藉由吮吸作用使粉末容易由此區域內之劑量空腔被帶走，然而高速率不可能導致可易使粉末崩散之極端湍流，此乃因為文氏管之基本設計在於使湍流極小化為原則。

使用撞擊壁或障板之吸入器亦包括帶有彎曲接口管區段。空氣管道內之阻塞造成承載著粒子之空氣流改變其方向。擁有之慣性大於空氣之較大粒子並不能沿著彎曲之途徑行走而撞擊阻塞物，此現象被認為導致附聚物粉碎之原因。障板之延伸使用至吸入器乃被敘述於 WO 92/05825，然而藉由粒子撞擊接口管之內表面而獲致之去附聚作用則，例如，被 Parry-Billings 等人（2000）請求供 Clickhaler 多重劑量吸入器使用。

吸入器器件，其中，帶有粒子附聚物之吸入空氣流乃被引經擁有插入支柱或特別內部型面之接口管通道，乃不勝枚舉。通常，插入支柱具有一螺旋形，會迫使空氣流沿著螺旋途徑行走。空氣流內之粒子乃遭受離心力作用而容易集中於螺旋形通路之外部。在該外部球形區中，球形丸粒型類之附聚物或多或少會沿著卸出通道之圓筒形壁滾動。涉及之摩擦及制動力造成主要粒子或小流束與丸粒之外

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

殼相分離。黏附性混合物內之遠更為不規則之載體粒子乃沿著通道壁嘎動而非滾動，而重複之衝擊會導致黏附性藥物粒子脫離。帶有螺旋形插入支柱之接口管通道之例子乃述及於，例如，US 4907538，EP 0424790 以及 EP 0592601。帶有所謂凹槽式煙道管之一吸入器（具有六角形橫切面）乃述及於 US 5829434。進入螺旋途徑運動機構內之煙氣道的粒子會重複地衝擊煙氣道之內壁，如此乃將其動能轉成精細粒子之脫或附聚物破裂。

去附聚元件係由特別之循環室所構成，其中，粒子循環及相互撞擊或撞擊室壁等情節將詳述於后。

於受呼吸控制之乾燥吸入器中，被所有前述崩散元件所為之粉末崩散，其程度乃被患者之吸入努力所決定，即，吸入器性能乃取決於吸入策略。假若努力不能符合特定吸入器設計之要求，則輸送及精細粒子之產生不能完全。結果，藥物之沈積於標的區不足以獲得所欲之治療效果。即使盡了最大之努力，跨過乾燥粉末吸入器之頂峰壓力降低被限制於大約 2 至 20 kPa，然而，待吸入之最大總容量乃介於 1 至 3 公升間，二者則取決於患者之臨床圖象以及年齡，尤其是吸入器對空氣流之抗性。

業已被認知的是：人們不可能設計出能夠在廣泛之流動速率內獲致一致程度之粉末去附聚作用的一去附聚元件—當此元件獨由吸入空氣流導出其能量時。根本的理由是：較高之吸入空氣流速率導致吸入器內部之空氣速度較高，因此導致較高之撞擊或剪切力及較高之湍流。於較高之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

努力時，更多之能量可簡單地利用來拆散粒子附聚物。

數種方法已被提出以減少或消除因吸入流動曲線內之變異而造成之受呼吸控制乾粉末吸入器之精細粉末輸出之可變性。舉例來說，閥之應用已被人提議。於界限流動速率後，首先打開以達良好之崩散作用之舉業已被患者所達成（例如，US 5301666）。US 5161524 揭示被定位在一繼發性空氣流動通道內之一最大速度調節器。針對具有供空氣流動改變之一補償性去附聚幾何形之一吸入器而設之更複雜解決手段乃揭示於 WO 94/23772，而針對於一分散室內產生負壓力而設之解決手段則揭示於 DE 4237568。

取決於劑量卸出及粉末去附聚作用之吸入努力可藉利用加壓之空氣或機械產生之負壓力而予以省掉。再者，橫跨粉末分散系統之遠為更高之壓力差異可加以應用（ $> 100 \text{ kPa}$ ，等於 1 巴，或過壓）。氣溶膠可於被吸入前，由劑量系統被卸出而進入一分隔室。而吸入可在相對低流動速率下進行，如此可減少喉部沈積。對於帶有 $0.04 \text{ kPa}^{0.5} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$ 之中度空度流動抵抗度（R）之一受呼吸控制之吸入器而言， 30 L/min 之一平均流動速率（ Φ ）是頗合理的。由此，於 1.44 kPa （ $1.44 \times 10^3 \text{ N} \cdot \text{m}^{-2}$ ）之吸入期間，平均壓力降落（ dP ）可予以計算，此計算係使用流動收縮之孔口型的簡化方程式： $\sqrt{dP} = R \cdot \Phi$ 。又，對此吸入劑低抗度而言，1.5 公升（ $1.5 \times 10^{-3} \text{ m}^3$ ）之吸入容量（V）亦屬合理，此容量乃對應於可利用於使粉末分散之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (20)

2 . 1 6 N m 總能量 ($E = V \cdot d P$) 。隔離室具有相對小容量，以便將吸入器尺寸維持於可接受之限度內。但即使對具有僅 2 5 0 m l 容量之一隔離室而言，不多於 8 . 6 4 k P a ($\approx 0 . 0 9$ 巴) 之一平均壓力降落為產生相同之能量以及因此，被相同之崩散元件所為之粉末瓦解的相同程度所必需者。然而，崩散元件之設計及效率（於利用可用之能量）可能不同。應用加壓之空氣系統以使粉末去附聚物之乾粉末吸入器之例乃揭示於 DE 2435186，US 3906950，US 5113855，DE 4027391 以及 WO 9962495。

應用輔助性能量使劑量隔室卸料及使粉末去附聚之其他方法乃為 (a) 藉電驅動之泵輪之力，如述及於，例如，US 3948264，US 3971377，US 4147166 及 WO 98/03217 內者，或 (b) 使用一電池供給動力之活塞，由一帶子拔去藥物粒子 (WO 90/13327) 。使用輔助性能量之系統通常體積大，且對精細藥物粒子黏附至其大內壁上敏感，或具有複雜之設計及結構，且對電池故障敏感。

在劑量射出正確性及精細粒子輸出方面或多或少不受患者之吸入努力影響的乾粉末吸入器，其特別群組係由刮刀系統所構成。EP 0407028，DE 4027390 及 WO 93/24165 描述切割，刮除或腐蝕用元件，這些元件係藉由使磨蝕性刀片，於一預定之旋轉角度範圍內靠向一藥物結實體作旋轉式運動而使小數量粉末與該結實體相分離。EP 0407028 描述此類元件與一漩風室之組合，此組合之目的在於供選

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (21)

擇供吸入之較精細粒子以及更均勻地傳佈被承載之粉末之小圓塊，以使藥物劑量能於一較長期時間內被吸入。刮刀元件亦有將微化之粉末壓成片的問題，此結果會產生一完全各相同性結實體，它於不同之周圍狀況下會維持一不變之硬度。藉由將此類結實體刮掉一部份來獲得供吸入之所需藥物尺寸分佈會有相當的問題。

先前技藝

大部份之前述去附聚元件具有共同之一大缺點：由吸入器時會卸出劑量。相對於空氣通過吸入器器件被抽出之總期間而言，粉末在去附聚設備內之時間極短。因此，利用可用之能量的效率很低，且大部份之空氣僅被用於將產生之藥物粒子輸送入呼吸道內。結果是，粉末之去附聚作用，尤其是黏附性混合物之去附聚作用時常很不完全，而且在所需之尺寸範圍內之釋出的藥物粒子的量很低（名義劑量的20%至40%）。依照此事實，來自一劑量之最適效果量不能獲得。此外，所有之粒子，不論其尺寸如何，皆由吸入器被卸出，就某些藥物而言，上述情形可能不理，蓋因由嘴巴及咽喉部內之澱積會帶來嚴重之副作用。舉例來說，據報導：腎上腺皮質類固醇會於沈積於咽喉內後引起嘶啞及念珠菌感染（Selroos et al., 1994）。

由特別循環室構成之去附聚元件（粒子可由此等元件更徐徐被卸入呼吸道內）可減少這些缺點。通常，在此類室內部之環形流動模式係被一個以上正切入口通道之結構

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (22)

所建立，上述之正切入口通道之末端在圓盤形（或管形）室之圓柱形壁處。在該室內部之粉末的停留時間可藉由使判斷力及離心力保持平衡而受影響，而且，在離心力佔支配性之極端狀況中，正切流動提供藉離心分離以維持較大粒子之可能性。揭示於此專利申請案中之發明係屬於去附聚元件之一循環室型。它係帶有不同修正之可隨意更換的觀念，這些修正中之各別修正帶有非常顯著不同之特色。特別與此發明有切題關係之如先前所揭示之去附聚元件乃為同類型者（循環室），或不同類屬但共同擁有一個以上之相同特色者，包括（a）駐留時間控制，（b）大粒子保留以及（c）空氣流動抗性之控制，三者將詳述於后。

帶有內部循環室之吸入器已被敘述於，例如 GB 1478138，FR 2447725，DE 4004904，EP 0407028，WO 91/13646，WO 92/04928，EP 0547429，DE 4239402，DE 19522416 以及未公開之 PCT/NL01/00133。正切流動室之一非常古早觀念乃被揭示於 GB 1118341。此專利揭示一種供粉末劑量用之開口式杯（例如膠囊），它係被安置在中空室之中央內之直立支撐桿的上面。進入室上之蓋子內之一孔口的一空氣噴流乃被導入杯內以卸出粉末。進入室之圓粒形壁內之徑向進入口的補充性空氣流（其進入之水平如同進入粉末杯之開口端的水平），乃被特別之空氣阻擋層或旋渦反轉物迫入一正切途徑。環形空氣流內之湍流預期可輔助粉末在空氣流內分散。

一基本上類似之觀念乃被揭示於 GB 1478138 內，吸入

五、發明說明 (23)

器係由一帶有一接口管之圓柱形容器所構成，此接口管帶有與容器相同之縱向軸，但其直徑則較短。二部件之連接係透過接口管之狹窄管狀伸長部件而為，此伸長部件突起而進入接口圓柱體。空氣乃通過二組通風孔而進入器件，由而在容器之裏面以及在接口圓柱體內產生渦流運動。被放置在容器裏面之粉末乃於循環用之空氣流內被帶走。離心力造成較重之粒子飛向而緊靠容器之壁，而較精細之粒子則藉由制動力之作用通過狹窄管被拉入呼吸道內。

針對循環室而作之完全不同的設計已被揭示於 DE 4004904 A1。一卸出通道乃將承載粒子之空氣流分離成主流及側流，後者乃進入漩風器樣（圓盤型）循環室內。在空氣流被分離所在之區域內，當吸入器於吸入期間被握持在一正確位置上時，主流乃以 90 度空氣管道彎曲之角度被向上引導。在彎曲處下游之垂直引導通路內，制動力之作用方向相反於重力方向。此現象乃造成較大之附聚物降落在通道之部上，然而僅有精細之粒子可進一步朝著吸入器之通口管的方向被制動。在下述部位已有人建造出安頓附聚物用之裝配：於在圓柱形室內進行 180 度旋轉後，側流回返至主流之所在處。此區域內之湍流使附聚物崩散，直至它們變小到足以被朝向吸入器接口管之主流的制動力輸送為止。

被敘述於 EP 0407028 A2 內之循環室乃稱為空氣通路或漩風器設備之一特別安裝，承載空氣之粒子乃通過一單一式空氣進口而進入循環室，上述之空氣進口係切向於其

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

圓柱形牆。與旋風室及進口通道的接合處相鄰的文氏管（一種噴管）乃加速空氣流進入循環室內。循環室乃沿著其縱向軸，透過其出口通道而卸料。此安裝之所主張的優點為（a）在眾多各式各樣尺寸之粒子口數中，僅有較精細之粒被選擇以供吸入，而（b）被帶走之粉末的小圓塊則更均勻地被傳布，以致於藥物劑量乃在一較長之期間被吸入。旋風室被描述與一經強化之藥物供給以及充作測量設備之一刮刀片相組合。帶有一切向進口通道之不同設計之渦流室或可比較的循環乃呈現於 WO 90/15635 中。此等觀念之不同處在於出口通道之位置，渦流室之直徑及形狀，其為一管，一圓盤，或為一圓盤而帶有一漏斗形橫切面向出口通道，具有與渦流室相同之縱向軸。

帶有二相對之特別成型之進口通道而提供湍流空氣流於空腔裏面之一圓盤形空腔乃被提及於 FR 2447725 內。於此專利內，據描述：去附聚作用不在空腔內發生，但卻在吸入器之中央吸氣管裏面之一螺旋形惰性區域發生，空腔之出口通道亦然。就此發明之已市場化之觀念而言，即就被 Meakin 等人（1998）所敘述之 Pulvonal 高阻性乾粉末吸入器而言，空腔乃被稱為霧化室。現今主張，去附聚作用係在此霧化室之中央上升底部及在其上方之吸氣管間的狹窄通路發生。

WO 92/04928 指出所謂旋渦混合室，它帶有一圓盤形，此圓盤帶有一圓形之圓柱形牆。吸氣乃通過正切空氣通道發生，此空氣通道乃通過其旋轉牆內之孔口進入室內。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

錄

五、發明說明 (25)

在旋渦混合室內，第一空氣流乃沿著粉末隔離室被引導，而第二空氣流則以實質橫動方向，與第一空氣流相衝擊。此目的在於將空氣及粉末以合宜之方式混合。在另一例中，粉末乃由一偏心擠壓器樣之劑量機構被卸出進入室內。

EP 0547429 A1, DE 19522416 A1 以及未公開之 PCT/NL01/00133 揭示基本上相同類型之循環室，各就其不同之應用，所擁有之不同觀念。揭示於 EP 0547429 A1 內之基本原則中，來自劑量隔離室之承載粉末的空氣流乃與一不帶有粒子之空氣流混合，此混合作用係於該二股氣流之混合物通過一中央管內之特別成型之隙縫而進入一旋風器室內之前進行，上述之中央管係由旋風器底部突起而進入室內。該等縫隙乃在此室之表面造出一正切流模樣，此模樣具有一圓柱型，它在圓柱體之頂部及底部帶有截錐體。部份空氣流之混合的目的乃在於旋風器室裏面增加粒子速度，由而增加去附聚力，特別是針對黏附性混合物之去附聚力。被拆離之精細藥物粒子係通過一特別之通道而被卸出，此特別之通道係與旋風器室之圓柱形軸呈同軸關係且部份突入該室內。卸出通道朝向病人嘴巴加寬以減少粒子進入呼吸道之速率，並防止旋風器在該通路內部持續作用。吸入氣流之另一部份被用於造出環繞藥物粒子之氣溶膠雲斑之一不含粒子之共軸外罩流。引導吸入空氣之中央進口管道具有一特別閥，此閥於病人產生足夠之壓力降落以後即首先打開以確保良好之劑量捲吸以及粉末去附聚。在一替代性設計中，循環室具有一圓形底，而正切空氣流

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (26)

則來自室之圓柱形牆。

未公開之 PCT/NL01/00133 乃揭示該基本類型之去附聚元件在可力士丁硫酸室 (colistin sulfate) 調合物上之應用。因為來自 C F 治療內高可力士丁 (colistin) 劑量之高粉末載荷對病人可能為一負擔，有關之觀念已特別加以修正，俾藉慣性分離來維持調合物內之較大賦形劑晶體。結果，粉末在呼吸道內之沈積可能侷限於僅僅活性成份。就此類型去附聚元件而言，調合物內之賦形劑粒子並不充當載體或稀釋劑，而是充當掃除劑，其功用在於使活性物質之黏附性細末由崩散室之內表部移離出來。該調合物可以為一物理混合物，其中，在掃除劑晶體及藥物粒子間並無顯著之交互作用，如同在黏附性混合物內者。此現象帶有一優點，即，載體表面性質與於吸入期間獲得之精細粒子分級部份無關聯。

揭示於未公開之 PCT/NL01/00133 內之特定設計並不適用於不帶有掃除劑晶體之球狀丸粒型調合物，蓋因精細粒子黏附在循環室之內壁上嚴厲之故。就此應用而言，第三觀業已被發展出，如敘述於 DE 19522416 A1 內者。此觀念具有相同之圓柱型室作為其基本觀念，如敘述於 EP 0547429 A1 內，但承載粒子之流動 (粉末流) 與不帶有粒子之空氣流間之接觸係在室之裏面進行而非在朝向此室之空氣通道內進行。在其所示之例子中，供額外之空氣流通過之所謂旁通通道的數目為 7，但此通道之數目可以更多或更少。此外，有切向之第 8 縫隙供粉末流通過。由去

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

附聚室之卸出係通過一室，由圓盤形室之圓柱端的中央開始，其縱向軸乃相同於此室之縱向軸。在 DE 19522416 內所敘述之修正中，卸出通道並未突入去附聚室中。此卸出室具有極小之長度以及經強烈減少之直徑，以便藉由黏附於內壁上，使精細粒子之損失達到極小之程度。

DE 19522416 之觀念亦可用於黏附性混合物，雖然去附聚效率或多或少低於揭示於未公開之 PCT/NL01/00133 內之觀念所能達成之去附聚效率。

相對於被揭示於未公開之 PCT/NL01/00133 內之觀念，未有大粒子殘留。大粒子係由去附聚室徐徐被卸出，其卸出速率係被室之尺寸及粒子大小分佈所決定。在去附聚元件表面之某一殘留時間被認為一優點，如先前所述者以及將更詳細述及於后者。總卸出所需之時間，然而，不得超過總吸入時間。最近之指導方針規定總藥物劑量係以 2 公升內之量被吸入，它相當於：在 60 l/min 之平均流動速率下，進行 2 秒之吸入時間。

被敘述於 EP 0547429 A1, DE 19522416 A1 以及未公開之 PCT/NL01/00133 內之去附聚元件，含有一不帶有粒子之外罩流，它可減少粒子由回返流沈積於病人之嘴巴內。外罩流對球狀丸粒特別有效，蓋因由此類型之調合物所產生之射出之氣溶膠雲斑並不含有帶有高慣性之大附聚物，它會於螺旋卸出流模式內之離心力的影響下，移動通過清淨空氣之薄外罩流。就黏附性混合物而言，外罩流之重要性主要被侷限於維持吸入器之空氣流阻於可接受之限度內

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

。

DE 4239402 A1 乃敘述由一駐留室，一輸送室及一供吸入粉末用之崩散室所構成之一錯綜的組合，該吸入粉末可由球狀丸粒構成，或為一黏附性混合物。駐留室係空氣通路之一圓盤形部份，係空氣通路係位於劑量測量系統及接口管之出口之間。其縱向軸係與接口管圓柱體之縱向軸本體。承載粒子之空氣乃通過一加速室，而沿著駐留室之周圍終止，且以正切方向被卸入此室內。駐留室之空氣出口通道位在一圓柱形端處，且與駐留室之圓柱形軸呈同軸關係。它在相鄰之一輸送室內終止，該輸送室亦為圓盤形，且與駐留室共同具有相同之縱向軸。一切向出口通道（稱之為崩散室）乃連接至輸送室。朝向駐留室之加速通道，輸送室之出口通道以及接口圓柱體等具有平行之縱向軸。據主張：粉主張：粉末由駐留室卸出係漸進式，且於頂峰流動率已被病人獲致前，大部份劑量並未被釋出。至於先前述及之元件，持續駐留使得分散力之利用極大化。進一步之去附聚力於崩散室內發生，粉末流乃由中間輸送室加速進入該崩散室。於病人方面，崩散通路乃予加寬，以使減慢空氣及粒子速度，此現象減少嘴巴及咽喉沈積。

對個別吸入器設計而言，所有前述之循環室係必要的。相對之下，WO 98/26827 乃提到粉末去附聚及粒子分類元件，該元件事實上係乾粉末吸入器之接口管的一伸長部份。該專利中檔案提到早期乾粉末吸入器發展，其中，旋風器室業已被用於（a）達成去附聚目的及／或（b）使

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (29)

空氣／粉末混合物內之較重及較輕粒子相分離。此類旋風器之使用乃被作者排斥，蓋因在前述專利申請案中，效率乃被病人能夠施加於接口管之吸取動力所決定。就被揭示於 WO 98/26827 內之發明而言，旋風器室之主要功能並非達成去附聚作用，亦非視尺寸承離粒子，而是將較重之粒子保留於軌道內，該較重之粒子已先被位在旋風器室上游處之”循環區”與較輕之粒子相分離。在一指定之實例中，該循環區係本截頭圓錐體，它緊密地被安裝在漏斗形外殼內。朝向截頭圓錐體之頂部由軸流轉換成螺旋狀流是非常陡峭。於撞擊此表面之情況下，粒子乃被去附聚，據主張：較精細及較粗大之粒子乃藉由離心作用而在螺旋形通路內大幅分離，較精細之粒子沿著半徑較小之螺旋形途徑而移動之數量要大於較粗大之粒子。

於此發明之循環區之下游處，空氣乃由靠近漏斗形殼之內壁的途徑，沿著截錐體被引向該外殼之中央軸。於制動力及離心力相對立之此流動區域內，進一步之分類發生。僅有精細之粒子隨後經過出口管道被卸出，該出口管道係透過漏斗形外殼上之一蓋板內的狹窄途徑而與截頭體之軸呈同軸關係。於吸入期間，大粒子繼續與鄰接循環區之旋風器室內循環，或於此室之底部蓄積，但於循環期間脫離之粒子則不被卸出而進入呼吸道內，蓋因無氣流由此室流動至呼吸道。

循環室之另一特別應用乃為化學品 Asmanex (Mometasone Furoate)吸入器 Twisthaler 而呈現者 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (30)

US 5740792, US 5829434, 及 Fan et al., 2000) 。瓦解附聚物用之 Twisthaler 之噴嘴包括 (a) 空腔設備, (b) 旋渦設備以及烟道管設備。空腔設備及旋渦設備構成所謂旋渦室 (Fan et al., 2000) 。被 (部份) 吸入空氣, 由劑量計量空腔帶走之粒子乃通過吸入通道而走向旋渦室。此旋渦室基本上為一圓柱形中空室, 其內壁 (旋渦設備) 乃在一弧狀途徑內橫過此室。此壁之作用在於將承載粒子之空氣流偏轉入正切途徑。當空氣通過烟道管時, 被賦予之旋渦仍然存在。結果, 被空氣攜帶之粉末附聚物 (其慣性量遠高於空氣) 恒撞擊旋渦室之內壁以及引導游走此室之空氣的旋渦壁。附聚物亦相互衝擊, 導致附聚物間產生相互之研磨或粉碎作用。據其敘述: 乃藉由於旋渦室內加入繼發性空氣流而使粒子加速於旋渦室裏面發生之瓦解的臨界限度 (Fan et al., 2000 以及 US 5829434) 。相對於該專利 (US 5829434) , Fan 等人解釋: 烟道管內之粉末一對一牆撞擊乃是形成供吸入之小粒子之關鍵性之瓦解機制。為了在烟道管內更完美地造成該精細粒子瓦解, 去附聚設備之該部份之內壁業已被提供以帶槽之邊緣 (例如, 以便產生六角形橫切面) 。

前述之觀念中, 某些帶有特定之缺點或受限制之應用。循環室應用之可能結果中之一乃是吸入器之總空氣流阻之增加, 如例如被 Meakin 等人 (1998) 針對 Pulvonal 乾粉吸入器所述及者。特別就具有多於一個室之觀念而言, 如所述及於 DE 4239402 內者, 此抗性之增加必須為實質性。固

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

然高阻並非無條件地為一缺點（例如，Svartengren 等人，1995），肺動力減少之病人必須能夠產生足夠之空氣流以配合器件之足夠性能。不論去附聚元件為何，上述之產生足夠之空氣流是需要的，除非使用該帶走劑吸及使粉末去附聚之固定外部能源。在旋風器室上游之流動輸送管之循環區內的粒子的預分離，如揭示於 WO 98/26827 內者，並未能減少或消除此問題，蓋因與載體晶體間之分離仍取決於此區內之分離力量的大小。

主要之關心事乃是精細粒子之黏附於循環型去附聚設備之內壁上，如在未公開之 PCT/NL01/00133 內所述及者。與精細之藥物粒子接觸之吸入器部份的總表面區通常很大，如 DE 4239402，WO 98/26827 及 US 5829434 所針對者。於正規時間間隔之際，此去類型之附聚設備必須予以拆卸以供檢查及／或清潔，此作業總是似乎不可能（例如 DE 4004904）。對病人而言，拆卸作業必須簡單且不得不方便。此外，於檢查及／或清潔後，再裝配不得導至吸入器故障。精細微小黏附之結果中之一乃是帶有充當崩散設備之一循環室的大部份乾粉末吸入器不適合於球狀丸粒。就黏附性混合物而定，此問題較少極端性，蓋因較大之載體粒子掃除來自吸入器壁之黏附性細末。雖然先前評論之專利中有一些提到粉末之某種駐留於去附聚設備裏面（例如 DE 4004904，EP 0407028，DE 4239402，以及 DE 19522416），但就任何元件而言，未有提及駐留時間控制之可能性。藉由改變通過，分別環繞循環室之部份空氣

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

錄

五、發明說明 (32)

流的比率以及改變室之某些尺寸，例如高度及直徑，而達成之駐留時間變異之可能性被述及於 DE 19522416 內。

先前述及之專利中之數個特別提到粗糙粒子保持，例如 GB 1478138，EP 0407028，WO 92/05825，WO 92/04928，EP 0547429，WO 98/26827 以及未公開之 PCT/NL01/00133。帶有高慣性量而藉容器內之空氣的渦流運動被投射向外之粒子（述及於 GB 1478138 內），乃沿著此容器之內壁循環。它們不能通過接口圓柱體之狹窄管狀伸長部，該圓柱體係沿著該容器之縱向軸突出而進入容器內。第二粗糙粒子阱係位在接口圓柱體之出口處之一狹窄管狀通路。述及於 EP 0407028 A2，EP 0547429，WO 98/26827 以及未公開之 PCT/NL01/00133 旋風器設備係依據二競爭力道之相同原理操作，該二力道為離心力及制動力。但 WO 92/04298 內之觀念基本上乃不同，雖然分離作用亦依靠粒子之慣性量。渦旋室下游處之一各別吸取片乃被敘述，其中，帶有高動量之大粒子乃沿著一直途徑進入一終端管，然而較精細之粒子則被空氣流抱曳入一側管內。被分離之粗糙粒子乃在終端管（收集室）之底部被收集。它必須時時被騰空。慣性撞擊亦為帶有不同檔板及本板之撞擊噴射器（如 WO 92/05825 內所述及）之分離機制。

依據離心力之前述分離元件，某些係以旋風器設備方式被述及。然而，這種比喻是不正確，蓋因它們並非被設計來使所有之固體材料與空氣流相分離，但又是依據具慣

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

錄

五、發明說明 (33)

性量，將被空氣傳播之粒子分類成二尺寸類屬，此意即，它們基本上係空氣分類器，如 GB 1478138 內所指出者。然而，除了 WO 92/105825 以外，未有專利提及分類器之截止直徑，此 WO 案提供不同類型之撞擊噴射器之實驗恒定值來說明公式。此專利申請案亦說明：截止直徑亦可予以調整以適合特別藥物及特別應用。

就空氣流抗性能被控制在某種限度內之觀念而言，僅有二種觀念為已知。US 5829434 述及：通過旋渦噴嘴而造成之壓力降落可藉由更改旋渦室及煙道管間之通路內之空氣流的橫切面而予以改變。據其敘述：因通過吸入器造成之壓力降落後宜低於約 5 k P a，俾易於被呼吸功能不全之病人所使用。就 DE 19522416 內之元件而言，據其解釋：吸入之空氣流可被分裂成通過崩散室之一部份流以及經過此室之一部份流，後者係用於建立圍繞射出之氣溶膠雲斑之一不含粒子之外罩。

發明總論

本發明提供吸入粉末用之一種多花樣之分散器，它可與不同類型之該介於 2 及 25 m g 劑量重用之劑量系統，以及不同類型之粉末調合物（帶有或不帶有載體賦形劑）組合使用。在一特別設計中，分散器兼充作一去附聚（崩散；氣溶膠化）設備以及使特別是黏附性混合物分類之空氣分類器。又有精細之藥物粒子被射出，而較大之附聚物及載體晶體則被保留在分散器內。對基本設計所作之修正

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

使得在這些混合物內之載體晶體的釋出能夠受時間控制。在另一修正中，觀念分散器與不含有載體晶體之球狀丸粒間的組合性能予以最適化。分散元件之進一步再設計可藉由加入所謂純淨空氣之外罩流來控制總吸入器抗性以及上呼吸道內之粉末沈積，修正亦使得載體在接口管內可以保留以及使卸料斑之切向分流被排出。

發明之說明

述及於 EP 0547429, DE 19522416 及未公開之 PCT/NL01/00133 包含該不同應用之一族系之去附聚元件，所有之元件均為針對相同之基本設計所作之不同修正。就所有之觀點而言，部份吸入氣流被引入劑量間隔室以帶來粉末。連接劑量間隔室及去附聚室之粉末通道的下游區正切於去附聚室之圓柱形牆，去附聚室具有一圓盤形狀，且與接口圓柱體共有圓柱形軸。具有相同之縱向軸，且其直徑遠小於去附聚室之直徑的管狀卸出通道係由最接近接口管之此室之圓柱形端的中央開始。吸入空氣流之另外部份則通過去附聚室之圓柱形牆之切向隙縫而進入去附聚室。這些旁通通道的數目，就被揭示於未公開之 PCT/NL01/00133 內之觀念而言，可被限定為一，或如在 DE 19522416 內之場合，可以更多，此情況乃取決於去附聚室之特定應用。部份之旁通空氣流乃增加室裏面之切向空氣及粒子速度。吸入之空氣流的第三部並未被引入去附聚室，但卻繞向環形孔口，此孔口係與去附聚室之卸出通道

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

呈同軸關係。來自此環形孔口之空氣流乃與來自去附聚室之承載粒子的空氣流呈同軸關係，藉此構成圍繞氣溶膠之不含粒子的空氣外罩。

在去附聚室裏面循環之粒子乃受三種不同力道之作用：空氣之制動力，離心力以及重力。重力與室裏面之空氣所傳動之粒子的軌跡無關。只要離心力扮演支配性角色，則粒子將被投射向去附聚室之圓柱形壁。粒子是否順利滾動或因其與牆間的短暫接觸而激動乃取決於許多因子，例如去附聚室之負荷，旁通通道之數目以及粒子形狀。又，粒子尺寸分佈在此方面亦很重要。就某一劑量重來說，假如粒子尺寸相對地大，則去附聚室裏面之粒子數則小，而且粒子一對一粒子衝擊之次數受到侷限。此外，室之荷載粒子會變得不對稱，其不對稱程度乃取決於劑量重以及來自粉末通道之卸出模式，在另一方面，假若室裏面之粒子數目遠較高，則粒子間之衝擊次數亦較高，然而負荷會遠更均勻，蓋因大數目之粒子可更均勻地被散播。

被揭示於 DE 19522416 內之觀念以及被揭示於未公開之 PCT/NL01/00133 內之觀念間的差別主要在於使特定應用最適化，被述及於 EP 054729 內之觀念係原本之設計而無最適化設計作為多重單劑量吸入器之一必要部份，針對該吸入器，個別劑量業已被移量而投射入可旋轉之空腔內，DE 19522416 內之觀念業已針對軟球狀丸粒之去附聚作用而予以最適化，但此觀念對黏附性混合物亦非常適合。被述及於未公開之 PCT/NL01/00133 內之觀念業已針對黏附性混

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

合物在載體保留為合宜之應用上加以設計。載體保留之理由可以不同。由藥物實質沈積於病人咽喉內所造成之可能不良副作用業已被提及。被釋出之載體粒子當由吸入器被卸出時，由於其本身之大慣性量作用的結果，會沈積在咽喉內，即使在低流動速率下亦然，且它們於釋出時，會攜帶藥物粒子於其表面上。藉將載體粒子由吸入空氣流動抽出，咽喉沈積情形會相當可觀地減少。但亦就以黏附性混合物調製成之調合物而言，載體抽出可能為有價值。被保留之載體粒子亦可就其殘留之藥物含量加以分析，以獲得於吸入期間有關藥物－對－載體交互反應以及藥物脫離之資訊。此資訊要較來自於撞擊器內收集之精細粒子分級部份的資訊來得正確及可靠，蓋後者資訊會受由黏附於吸入器之內壁上，入口管及衝擊器台所造成之未重現之損失以及由最後階段所造成之不完全收集等之影響。

就 DE 19522416 及未公開之 PCT/NL01/00133 內之二種去附聚觀念而言，二種類型之調合物的瓦解相轉在基本上並不相同。當軟球狀丸粒沿著一去附聚室之圓柱形壁滾動時，它們主要會因磨擦而磨損。脫離之精細粒子或主要粒子之小群束會藉由 van der Waals (或 Columbic) 力而黏附於室之壁上，或它們被空氣流拖曳向卸出室。由於此精細粒子黏附至特別是去附聚元件之圓柱形壁上，被述及於 EP 0547429 內之觀念並不能在未將 (大) 所謂掃除劑晶體加至調合物之情況下，被使用於軟球狀丸粒上，如述及於未公開之 PCT/NL01/00133 內者，在未使用掃除劑晶體之情況下

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

，於去附聚室內停留某一段時間後，球狀丸粒之去附聚作用即告（近乎）完全，但由粒子黏附至吸入器壁上之結果所造成之發射之精細粒子會減少 50 % 或甚至更多，此減少率乃取決於藥物之種類。

於 DE 19522416 內所述及之觀念中，旁通通道之數目已被增加至 7 個以藉由增加中斷數次來減少圓柱形壁之表面積，且在室裏面造出一循環模式，該室乃迫使丸粒衝擊圓柱形壁之殘餘區，其衝擊角度較此壁之二相鄰區間之角度更鈍。丸粒恒被丸粒及殘餘區間之“空氣障壁”所橫跨，而非沿著連續之圓柱形室滾動。丸粒是掠過而非敲擊這些區，而且由於接觸面積強烈減少之結果，精細粒子之黏附於圓柱形壁上乃減低到最小程度、去附聚作用主要係由旁通流之剪切所造成。當丸粒接近圓柱形室之鄰接區時，它們乃進入一區域，在此區域中，旁通流乃以 45 度之角度橫貫其軌跡。由於高空氣速度通過旁通通道之結果（它大約於 60 l/min 之流動速率通入吸入器之情況下，展現 10 ml/s ），相對弱之丸粒乃被瓦解成較小之片段，且最終破裂成主要粒子或小群束，這些粒子或流束精細到足以被拖入卸出通道內。

相比之下，依照未公開之 PCT/NL01/00133 內所揭示之觀念循環之黏附性混合物內之載體粒子則於衝擊後由圓柱形壁彈回而結果呈不規則形狀，此不規則形狀防止載體粒子能如同球狀丸粒一般順利地滾動。這些軌跡最好可被敘述為沿著鄰近之拋物線行走之途徑，全部位在與去附聚室

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (38)

之圓柱形軸呈垂直關係之相同平面上，而其頂端係朝向此室之中央。該由壁彈回後，粒子乃藉受離心力之作用而被迫反朝向去附聚室，以迎向下一次之衝擊。

同時，粒子乃以正切方向通過此室。於撞擊下，精細粒子乃脫離載體晶體，其情形乃取決於衝擊壁之角度及速度，於 EP 0547429 及未公開之 PCT/NL01/00133 內所揭示之基本觀念中，在去附聚室之圓柱形壁中只有二個中斷。結果，粒子軌跡僅受少許干擾，而在一定之吸入流動速率下，高出截止直徑之粒子仍維持很高之效率，拋物線之頂部與室之圓柱形壁間保持小距離，蓋因衝擊角度非常鈍。因此，彈回之粒子以及卸出通道間乃維持某一距離，即使當粒子在拋物線之頂部時亦然。去附聚室裏面之卸出通道的延長乃藉由減少循環室及卸出通道間之通路而促成近乎完全之大粒子引出。於此基本之修正中，循環室兼充當去附聚設備及空氣分類器。圖 1 乃展示空氣分類器觀念之載體引出效率，於一低流動速率，分別為 30, 40 l/min 之情況下，就晶狀 α -乳糖單水合物之不同狹窄尺寸分級部份而言，此觀念乃類似於未公開之 PCT/NL01/00133 內所揭示之觀念，僅針對帶有小於 50 μ m 中間直徑之分級部份，效率乃低於 90%，於相同分類器內之可力士丁硫酸鹽之名義上的截止直徑（就尺寸分佈介於 0.7 及 87 μ m 間之樣本而言），如藉由使用特別之吸入器接合器，由氣溶膠雲斑之雷射繞射測量所導出者，乃予標示於表 2 內。隨著流動速率增加，不僅平均截

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (39)

止直徑減少，個別吸入間之擴展之增加。

去附聚室之圓柱形壁之中斷，貫穿粒子軌跡之許多旁通流動，以及揭示於 DE 19522416 內之觀念，即投射入去附聚室內之卸出室之延長之去除皆影響載體同彈軌跡。撞擊角度稍微更為正確，去附聚室裏面之流動模式更為湍動，而循環室及卸出通道間之通路的橫切面乃增加。結果，載體粒子能夠進入卸出通道，且循環室乃被徐徐變空。如能預期者，就某種載體尺寸分級部份而言，平均載體駐留時間乃隨著流動速率之增加而增加，蓋因會保持粒子循環之離心力增加之故。但流動速度依賴性則隨著平均粒子尺寸增加而減少；就整體中間直徑高出 $150\ \mu\text{m}$ 之載體粒子而言，流動速率效果限制在 30 及 90 ℓ/min 範圍內。駐留時間隨著平均載體直徑之增加而減少，蓋因粒子回彈軌道內之變異隨著粒子慣性量及形狀偏差之增加而更大。大乳糖載體粒子較更精細之晶體更易於帶有遠更不規則之形狀，即使它來自相同批之乳糖亦然，而被循環室裏面之切向空氣流動所運作之制動力的校正效果乃隨著粒子慣性量之增加而減少。載體粒子徐徐釋出之結果，DE 19522416 觀念內之這些粒子的平均駐留時間一般乃低於總吸入時間。上述事實之結果，就相同之黏附性混合物而言，精細粒子之脫離較依照未公開之 PCT/NL01/00133 之觀念獲致之粒子移除要來得少完全，於焉具有接近完全載體引出之優點。

下述者乃為本發明之最大特徵：(a) 吸入之空氣流

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (40)

分裂成三不同之部份流，以及 (b) 圓盤形循環室之存在，二者之組合使得下述者變成可能：

造出圍繞氣溶膠雲斑之無粒子的空氣外罩，以減少來自球狀丸粒之嘴部沈積，

將吸入器抗性控制在可使病人感覺舒服以及在上呼吸道內之藥物沈積方面有利之範圍，

在去附聚室裏面造出一空氣障壁，在球狀丸粒之去附聚的場合中，此障壁會減少精細粒子黏附於此室之黏附上。

使大載體晶體駐留於去附聚室內經某一時間，以增加使精細粒子脫離之可用能量的應用，將粒子依尺寸分類成一有利於沈積於低呼吸道內（位待釋出）的分級部份，以及太粗糙以致不能進入作用部位（待保留）的分級部份，以及

藉於來自吸入器之卸出雲斑內之切向分流之力道，大粒子沈積於病人嘴巴之前方而非沈積在咽喉內，其結果是，大粒子於離開接口管後，立即投射向一邊。此現象使得病人能夠於吸入後，洗濯嘴巴，且避免由該部份劑量帶來之全身性或局部性副作用。

本發明之另二方面乃為載體駐留在去附聚設備內之所期望之時限以及駐留在去附聚室內之時間控制的可能性。

就駐留時間之控制而言，有關針對黏附性混合物之改良型去附聚效率的另一觀念業已被發展，如將以本發明之另一方面的方式加以述及者。揭示於后之另一方面乃是去

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (41)

附聚室之組裝式建造，它能夠使不同之觀念在相同之乾粉末吸入器內進行交換，此交換乃取決於待使用之調合物型類及／或特別之規定，例如對一特定群體之病人所顯現之一特定空氣流動抗性或完整之載體保留所顯現之一特定空氣流阻。

本發明在其各式各樣方面乃提供：

配合乾粉末吸入器使用之一崩散設備，它包含一實質呈圓柱形之空氣循環室，其高度小於其直徑，以及至少二個空氣補充通道，它以切向於其圓柱形壁之方向，通常在此壁之相對面，進入此室內，由而適合在此室之裏面造出一圓形流動模式，二空氣通道具有不同之入口式共同擁有相同但分叉之入口，俾具有一通路以橫貫吸入器之劑量測量或劑量供給區，使得單一劑量之粉末數目能夠被流動通過此通路之空氣拖入循環室內，以及使上述空氣流動通過之其他通路以充作朝向循環室之一旁通通道，它適合使粒子加速流動以及在該室之裏面造出更對稱之流動模式；配合粉末吸入器用之一崩散設備，它具有一管狀卸出通道，此通道之縱向軸相同於循環室之縱向軸，但直徑則遠較小，而該通道之一延長處乃突出而進入所指之室內，其突入之長度小於循環室之總高度；配合粉末吸入器用之一崩散設備，它含有除了供循環室用之前述空氣補充通道以外，尚有一第三空氣通路，此第三空氣通路若非帶有一分離之入口通道，就是以旋風器旁通通道之分支型式存在，而通過此入口通道或分支身為總吸入流之一部份的空氣流可藉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

一空氣流收縮之力而加以控制，上述之第三空氣通路係在循環室之卸出通道及一共軸之接口圓柱體（其內徑大於卸出通道）間之一環形孔口內終止，該第三空氣通路係用來控制吸入器器件之總空氣流動抗性以及造出圍繞氣溶膠雲斑之清淨空氣外罩，此外罩乃減少由球狀丸粒釋出之藥物粒子在嘴巴沈積，上述之現象係由於吸入通過帶有一管狀接口圓柱體（典型上，其直徑小於口腔之高度或寬度）之吸入器的期間，返回流發生的結果；配合乾粉末吸入器用之一崩散設備，它包含一個以上（宜為7個）供旁通流通過之通道，所有之通道實質上以對稱方式分佈於循環室之圓柱形壁之周圍上，橫貫吸入器之一劑量間隔室的通道亦分佈於此圓柱形壁，當使用時，乃在循環之粒子及室之內壁間提供一所謂之空氣障壁，此空氣障壁係被通過相互間十分鄰接之旁通通道之空氣流所造成，上述之供旁通流用之通道亦分佈於該壁之一減少的表面積，此減少之表面積乃綜合地使強烈減少之精細粒子黏附於該壁上，特別是供該精細粒子與軟球狀丸粒組合使用者；配合乾粉末吸入器用之一崩散設備，其中，圓柱形壁之剩餘區間的大約

150度的鈍角乃被進入循環室之空氣供給通道所提供，使用時，該鈍角會使撞擊角度增加並使粒子由這些壁區彈回朝向此室之中央，其彈回距離大到可以容許載體粒子接近或跨過循環室之中央區，由此中央區粒子乃進入卸出通道，導致來自通過該卸出通道之循環室之載體粒子被逐漸放出；配合乾粉末吸入器用之一崩散設備，其中，在其卸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (43)

出通道側面上之循環室的頂端乃形成該室之頂板，該頂板之直徑大於室本身之外徑，由而造出一圓形凸緣，此凸緣乃由外部旋風器壁伸出且阻擋供空氣通過在圓柱形室及直徑較大之共軸性管狀接口管圓柱體間環形通道用之一通路，其造成阻擋之手段是與所指之接口管圓柱體之內壁，唯在這些凸緣中而控制此通路之空氣流阻之某些小中斷則除外，適應循環室之預定的總抗性以控制部份外罩流通過共軸性接口管圓柱體及循環室（它在此凸緣之更下游處）間之環形孔口；配合乾粉吸入器用之崩散設備，其中，旁通通道之數目介於 1 至 8，宜為 3，該旁通通道宜實質上以對稱方式分佈於循環室之壁之周圍，橫貫吸入器之計劑量設備的通道亦分佈於循環室之壁之周圍，而循環室之形狀乃被作成角，宜為八角，室之壁之各區具有不同之長度，其中較長之側邊及相鄰之較短的側邊交替更迭，較長之側邊充當加速測邊，粒子沿著此側邊獲得移動速率以增加撞擊速度，而較短之側邊則宜與較長之側邊成大約 135 度之鈍角，且適合充當撞擊部位；配合乾粉末吸入器用之一崩散設備，其中管狀卸出通道在其長邊上面具有不同之內徑以控制循環室裏面之區域（載體粒子乃由此循環室進入此通道），進而控制帶有來自循環室之界定尺寸分佈之載體劑量的卸出速率。且更宜地，控制循環室裏面之平均載體駐留時間，該駐留時間乃決定精細粒子脫離載體之程度以及在某一吸入流動速率下，射出之精細粒子劑量；配合乾粉末吸入器用之一崩散設備，它包含位在卸出室之內部

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (44)

管狀壁上面之縱向脊或片修或或以類似壁對壁方式形成在該通道內之一框架，該框架，在其橫切面內，宜具有將卸出室橫向分割成大約 4 縱向切面之形狀，上述之脊或框架乃藉由消除針對移動通過管狀卸出室之粒子的切向分流而提供一流動校正效果。由而使得這些粒子藉由重力作用於縱向方向而非投斜向一邊之方式被卸出；配合乾粉末吸入器用之一崩散劑，它包含介於接口圓柱體及卸出通道間之二同心環狀通道，其中一通道充當一空氣通路，其作用係使旁通流通向崩散設備以及外罩流；另一通道則充當供被保留之載體粒子用之一內部貯存室，所指之接口管圓柱體可在，相對於卸出通道而言，為縱向方向內位移以便於吸入期間打開載體貯存室或於吸入後關閉此室，所指之接口圓柱體係得與未針對載體保留本身未被設計之崩散裝置的觀念組合使用者；配合乾粉末吸入劑用之一崩散劑，其中，進入循環室之補充通道的入口各實質具有正方形橫切面；配合乾粉末吸入器用之一崩散設備，它帶有適配一吸入器系統之主要空間尺寸，以便於崩散設備之各式各樣體系能輕易與相同之乾粉末吸入器交換，如此包含能適應被用於吸入器內之粉末調合物之特定要求的一組裝式系統，以及配合乾粉末吸入器用之一崩散設備，它包含會在劑量系統及崩散室間之拮抗劑－受體功能之意義上，與對應之機械編碼設備起交互作用之機械編碼設備，以容許崩散設備僅連接至預定之劑量系統或吸入器上，以確保崩散設備及一預定之醫療粉末調合物間有正確之組合。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

在另一方面，本發明乃關於一吸入器，它含有前述之崩散設備。本發明乃提供一種配合乾粉末吸入器用之各式各樣及多重方法，其目的在於：於受大約 2 及 25 mg 劑量範圍內之單一劑量之預先活化後，打破病人於透過吸入器吸入期間，吸入之粉末，無黏合劑之藥物調合物，由此，由這些調合物釋出實質量之精細藥物劑量以供於深肺內沈積，以調合物含有微化型之藥物（其尺寸範圍宜介於 1 及 5 μm ）以及主要地，但非必需地，一種充填劑或載體賦形劑（其尺寸大約等同於所謂軟性球狀丸粒中之藥物的尺寸分佈），它亦稱為軟性球狀附聚物，或包含尺寸遠較大之晶體，此晶體攜帶以主要實體型式或以小流束型式存在之藥物粒子，該主要實體或小流束係均勻地分佈於晶體之表面上，且藉由較緩之交互作用力，例如 van der Waals 力，於所謂黏附性，交互性或有序之混合物中被連接，其中，帶有黏附性藥物粒子之各載體粒子亦可被認為一附聚物。

在本發明之另一方法中，此方法包含：當附聚物於室內循環時，使附聚物重複衝擊循環室之圓柱形壁或相互衝擊，以便藉由撞擊力或剪切力，使藥物粒子脫離這些附聚物。

在本發明之另一方法中，此方法包含：藉由制動力及離心力之作用，使由於慣性量之不同而造成之粒子分離發生，受主要之離心力作用之大粒子乃保留於室內，而受主要之制動力作用之小粒子則與吸入之空氣一起釋出，結果

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (46)

是，循環室不僅充當藥物附聚物之一瓦解室，亦充當一空氣分類器，以便使來自未脫離載體晶體或崩散不足之藥物，在嘴巴或咽喉內沈積之情形減少，同時亦帶來下列之益處：投服予病人之粉末量會減少，如此可使刺激之口感及胸緊最小化。

在本發明之另一方法中，此方法包含：吸入器之卸出雲斑具有強烈之正切流動分力，它造成較大粒子，例如不能到達肺內標的區域之載體粒子，立即於由吸入器之接口管卸出後，藉由離心作用，斜向一邊投射，由於造成這些粒子沈積在病人之嘴巴之前部而非在咽喉內，由此減少咽喉內之不良局部副作用，例如與服用皮質甾類有關聯之聲音變粗嘔，念球菌病，它係由未脫離載體粒子之藥物粒子沈積所引起，其益處之另一點則在於易於經由口洗濯而移除這些載體粒子。

載體在去附聚室內循環之期望持續時間乃取決藥物粒子可脫離此室內之載體晶體的速率。被揭示於未公開之 PCT/NL01/00133 內之基本空氣分類器乃提供研究此脫離速率之可能性。被此分類器保留之載體晶體可於吸入後可就殘留之藥物方面上加以分析，以載體殘餘 (C R) 作為吸入 (循環) 時間之函數。就於此空氣分類器觀念帶有三個不同之載體分級部份之 0 . 4 % budesonide 混合物而言，於吸入流動速率 $60 \text{ l} / \text{min}$ (等於 9.3 kPa) 之情況下，載體殘餘 (以佔最初藥物負荷之百分率計) 乃列示於圖 3 A 內。所用之載體分級部份分別為 45 - 63

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (47)

μm , 150 - 200 μm 由 Pharmatose 150M (DMV International, The Netherlands) 及 150 - 200 μm 由 Capsulac 60 (Meggle GmbH, Germany) 。 因為較小之載體通路發生 (圖 1) , 所有之載體殘留值已被推延至 100 % 載體引出。二不同之混合時間被使用：於 Turbula 混合器內，於 90 r.p.m. (W.A. Bachofen, Switzerland) 下混合 10 及 120 分鐘。於混合 10 分鐘後，混合物之釋出曲線 (100 減去 CR) 乃呈現於表 3 B 內。

圖 3 A 乃列示：於 10 分鐘之混合時間後 (開口符號) , 於此類型之分類器內，於吸入之最先半秒期間內，載體殘餘最強烈地減少至最初載體荷載之大約 50 % 。 於接下來之 1.5 秒內，藥物之另外 20 至 25 % 被脫離，而載體殘餘進一步減少至約 30 % (於 2 秒之總吸入時間) 。 且甚至於吸入 6 秒後，終點尚未到達，它似為最初藥物承載之 10 % 附近。此結果證明：就此類型之分類器而言 (於 60 ℓ / min 速率下) , 不同之載體分級部份間之差異並非戲劇性。

圖 3 A 亦展示：混合時間增加造成藥物粒子脫離速率減少。舉例來說，於分類器內循環一秒後，由於混合時間由 10 分鐘增加至 120 分鐘之結果，平均載體殘餘 (就所有之三載體分級部份而言) , 乃由 42 % 增加至 70 % 。 又，基於相同之脫離速率，於混合 10 分鐘後，0.5 秒循環時間所帶來之效果等於混合 120 分鐘後，近乎 3 秒鐘之循環時間所帶來之效果。這些結果符合 Staniforth

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (48)

(1987)所介紹之總混合觀念，意指：於混合期間，存在著進行中之藥物附聚物破裂作用，它導致隨著混合時間之增加，由藥物粒子間之支配性內聚力朝向主要藥物及載體粒子間之黏附力徐徐改變。此現象與另外理論（它述及：於吸入期間，移離力握住較大之藥物附聚物要比握住主要藥物實體來得好（Aulton and Clarke, 1996））說明粉末混合時間之增加造成精細藥物粒子脫離速率之減少。

相較於最銷售之乾粉末吸入器，述及於未公開之 PCT/NL01/00133 內之基本空氣分類器係一高度有效之去附聚元件，述及於 DE 19522416 及 EP 0547429 內之觀念亦然。此乃被列示於圖 4 內，它呈現來自這些觀念及某些市售器件之精細粒子分級部份，此粉末分級部份係於橫過這些器件之 4 k P a 壓力降落下被收集在一針對帶有不同藥物及不同類型載體材料之黏附性混合物之階式撞擊器內。

C I I 代表被揭示於未公開之 PCT/NL01/00133 內之基本類型分類器（如同於圖 3 A 及 B 內使用者），而 Novolizer 則為呈現於 DE 19522416 內之觀念的市售版。使用 C I I 獲得之精細粒子分級部份係來自帶有 0 . 4 % budesonide 以及述及於圖內之市售 Pharmatose 型載體之混合物。使用 Novolizer 獲得之結果係針對帶有 1 % budesonide 或 1 % salbutamol sulfate 及述及於此圖之敘述性文字之載體材料之混合物。針對市售之 d p i ' s ，二種不同之調合物亦受試驗（見敘述性文字）。所有之吸入時間為 3 秒鐘。使用 C I I 及 Novolizer 獲得之平均精細粒子分級部份平均上

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

為使用市售之 $d p i' s$ ，通過吸入器之相同壓力降落下獲得之分級部份的二倍高。

來自試驗吸入器 C I I 及 Novolizer 內之市售吸入器及空氣分類器之精細粒子分級部份的可能說明是：(a) 使用來自吸入通過器件的可用能量的效率不同以及 (b) 對所用之調合物而言，性質不同，該調合物含有標準之乳糖以針對 C I I 及 Novolizer。可利用來使粉末崩散之能量 ($N m$) 之數量可藉由將越過吸入器之壓力降落乘以通過器件之平均容量空氣流動速率 ($m^3 \cdot s^{-1}$) 及吸入操作之持續時間。粉末破裂內之不同效率可能為下列二項之結果：針對去附聚作業展現之不同能量消散速率 ($N m \cdot s^{-1}$) 及 / 或 (b) 能量消耗之不同持續時間；後者係粉末在吸入器器件裏面之不同駐留時間的結果。非常顯而易見的是：對於所帶有之能量消散速率低於用於圖 3 A 及 B 上之分類器之能量消耗速率的吸入器而言，藥物脫離速率亦較低。此亦即，於獲致精細粒子脫離載體粒子之相同程度上，較長的駐留時間是必需的。假若在另一方面，能量消散速率可以增加，則駐留時間可以減少，對於不能維持必需之吸入操作於某一持續時間之病人而言，駐留時間之減少意即減少不完全之劑量吸入的風險。

最近之調整性指南規定：完全之劑量可於 2 公升內被吸。此要求乃將劑量於 $60 \ell / min$ 之平均流動速率下，駐留於去吸附聚室內之時間限制為 2 秒鐘，進一步將輸送脫離之精細藥物粒子至呼吸道內之作用部位之一某容量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (50)

空氣之要求加以考量時，會發現到：藥物粒子脫離宜於此流動速率下，吸入運作開始後 1 至 1.5 秒內完成。針對被揭示於未公開之 PCT/NL01/00133 內揭示之空氣分類器所作之限制包括僅大約 60 至 65 % 劑量可脫離如於圖 3 A 及 B 之實驗內所用之載體材料（它為可由這些載體釋出最大值之大約 70 %）。此現象說明：為何作用於使粉末破裂之能量消散速率（ $Nm \cdot s^{-1}$ ）之進一步增加業已成為本發明之一重要方法。

駐留在循環室內之時間可依下列方式予以控制（a）針對黏附性粉末混合物選擇適當之載體粒子分佈，（b）限制通道吸入器器件之可獲得之流動速率以及（c）改變循環室之卸出通道之直徑。平均載體直徑及吸入流動速率對於駐留於述及於后之型類之特定循環室內時間的效果例乃述及於圖 5 內。此資料業已藉由測量越過設備之壓力降低之減少而予以獲得，而該壓力降落之減少乃由於粒子存在於室內之結果。在無粒子存在之情況下，在室裏面循環之空氣的湍流遠高於在相同流動速率下，充滿粒子之循環室內之空氣的湍流。與空氣之慣性量相較之下，粒子乃藉其遠較高之慣性量，順利地在室內達成流動模式。結果，通過室之壓力降落乃於粒子之存在下變得更低。此差異可以吸入時間之函數加以測量。當壓力降落之減低被減低至 0 時，所有之粒子業已通過此室，如於吸入完全後，藉由檢查循環室而予以校定者，及藉由於吸入期間，使用雷射繞射技術，對來自吸入器之卸出雲斑施以光學濃度測量而

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (51)

予以核定。

就大於 $125\ \mu\text{m}$ 之粒子而言，流動速率之效果，在用於準備圖 5 之觀念中，近乎可以忽略。再者，於此觀念中，此類粒子之駐留時間符合前述之至多 1.5 秒鐘之期望範圍。此乃為去附聚元件之預定設計及尺度所達成的結果。流動速率乃隨著平均載體尺寸之減少而增加，且針對此特定觀念，於 $90\ \text{°}/\text{min}$ 情況下，導致大於 3 秒鐘之一極大值。就遠較低之流動速率而言，駐留時間近乎不受載體粒子分佈之影響。

駐留時間可藉由改變循環室之卸出通道的直徑而更佳地予以控制。此乃列示於圖 6 內，其所針對之觀念乃如同圖 5 內之實驗所使用之觀念，圖 6 之實驗係使用二不同之直徑：7 及 8 mm。此圖內之開口式符號係代表帶有廣尺寸分佈之市售乳糖產物，而密閉式符號則針對衍生自 Pharmatose 110M 之狹窄分級部份。帶有平均直徑 $150\ \mu\text{m}$ 以上（此直徑係藉由將卸出通道之直徑由 7 mm 增加至 8 mm 而獲致者）之產物，其駐留時間近乎為在此類型循環室內之駐留時間的 50%（在 $60\ \text{°}/\text{min}$ 速率下）。這些只不過為說明（a）在此類型去附聚室內之駐留時間之控制的可能性以及（b）時間之範圍，在此範圍內此室內之粒子循環可被改變。

除了前述之效果以外，亦有藥物載荷對載體駐留於循環室裏面之時間的效果，如針對三種不同之載體材料及二種不同之藥物載荷，依照如同用於表 5 及 6 之觀念所列示

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

者（充作實例），圖 7 之實驗係使用 7 及 8 mm 卸出通道（劑量重為大約 1.4 mg）。藥物載荷對載體分級部份之駐留時間所展現的效果，對帶有相對大直徑之載體而言是很小，但對直徑遠較小之粒子而言則非常重大。使駐留時間延長的理由是：藉由使脫離之精細粒子分散入空氣中而使於去附聚室裏面循環之空氣的慣性量增加。氣溶膠之慣性量變得較高（相對於無粒子之空氣之慣性量）之結果是：於載體粒子與吸入器壁撞擊及／或相互撞擊而導致載體粒子於其他方向內驅散後，室裏面之載體粒子途徑可能更佳地角度被引導成原來之環形運動。對於本身具有最低之慣性量之最小載體晶體而言，校正效率為最高。此效果隨著卸出通道之直徑增加而減少：就使用 8 mm 通道之觀念而言，即使針對 $6.3 - 100 \mu m$ 之分級部份，其效果已被減小。

能夠影響調合物駐留在循環室內之時間的所有前述變數可加以控制，唯病人所為之吸入操縱則除外。然而，藉由選擇載體材料之適當尺寸分佈，吸入流動速率之效果可予減少到最低限度（圖 5）。由往後所揭示之此類型去附聚元件所達成之藥物粒子脫離的觀點來看，相對大載體粒子之使用並非問題之所在。此恰與前述之許多其他元件成對照。此事實可由圖 3 及 4 變得清楚。圖 3 內之分級部份 $150 - 200 \mu m$ 所展示之精細粒子脫離速率乃相同於遠較細之分級部份 $4.5 - 6.3 \mu m$ （於 $60 \ell / min$ ）二者之精細粒子脫離速率乃朝向相同之終點值。對呈現於

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (53)

圖 4 內之混合物中之 Pharmatose 110M 及 Capsulac 60 而言，其中間直徑（來自乾雷射繞射分析）分別為大約 $130\ \mu\text{m}$ ($X_{100} = 365\ \mu\text{m}$)， $190\ \mu\text{m}$ ($X_{100} = 360$ 至 $460\ \mu\text{m}$)，視批次而定。由劑量可再現性之觀點來看，較大之直徑甚至為可取者。

使用差示壓力降落減少方法測得之駐留時間乃等於載出由循環室完全卸出所需之時間。因為載體粒子之通過或多或少由吸入之開始漸進，在循環室之平均駐留時間遠較短。假若吸入總劑量必須在 2 公升以內，總載體宜必須有 1.5 公升內完全通過，以使留下一些容量（0.5 公升）來把精細之粒子輸送至作用之部位。因此，在去附聚室內之平均駐留時間，於 $60\ \ell/\text{min}$ 之速率下，乃遠短於 1.5 秒鐘（於完全恒定卸出速率之場合約 0.75 秒）。

由圖 3，下列之結論可以作成：於 0.75 秒後，精細粒子脫離僅大約為劑量之 60%（就於未被公開之 PCT/NL01/00133 內之既有之高效性基本空氣分類器及相當普遍之載體材料，如 Pharmatose 或 Capsulac 分級部份而言）。此事實包括：40% 劑量因載體晶體連合沈積於病人之嘴及咽喉內而被浪費掉。該部份劑量有可能對這些部位造成不良之局部副作用。由被釋出之 60% 藥物劑量，某些是亦被吸入器及因嘴部蓄積所漏失，意指少於一半之劑量能有效進入標的區，但假設：在此部份之劑量範圍內之所有藥物粒子（或小附聚物）具有正確之尺寸分佈。此為

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (54)

觀念之進一步改良的爭辯。由一吸入器增加精細粒子輸出之一可能性是使粉末調合物在載體性質及混合時間上最佳化（例如圖 3 A 及 3 B）。此門徑並非在本發明範圍內。另一途徑則是使吸入器效率在針對粉末去附聚之能量消散速率方面上增加。針對黏附性混合物之吸入器效率的改良乃為本發明之一方法，如先前所提及者。

於相同之循環時間內，精細粒子由循環室內所寄宿之載體晶體脫離出來之效率可藉由下列之方式予以增加（a）增加載體粒子在撞擊上之速度，（b）增加在該循環時間內之撞擊次數以及（c）使撞擊角度最佳化。撞擊上之粒子速度不僅取決於循環室裏面之空氣速度，亦取決於藉制動力來再度加速粒子之二撞擊間的可利用的時間。當載體粒子撞擊吸入器壁時，它們需要放鬆其部份動量以產生慣性量，以其特別是作用於吸附性藥物之減速力。就撞擊間必需之加速時間而言，（a）撞擊後之殘餘速度（於新方向中），（b）二撞擊區間之距離，（c）室裏面之空氣速度以及（d）粒子質量為最切題者。至於朝向接下來之衝擊區撞擊後之殘餘速度，撞擊角度亦為最重要。

揭示於未公開之 PCT/NL01/00133 內之圓形室之圓柱形壁僅具有來自空氣通道之二湍流。就於此室內循環之粒子而言，它們與該圓柱形室撞擊之角度為非常鈍之角度。因此，因撞擊而造成之動量損失並不極端，結果是殘餘之速度非常高。當空氣速度高時，粒子以高速度在此室內循環，此外，撞擊次數／每單位時間亦很高。高速度及高撞擊

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (55)

次數補償撞擊之相當鈍角度。且因為沒有載體通過，使粒子脫離之能量消耗乃針對吸入之全部持續時間而來，如此造成去附聚元件高度有效。就字樣上來說，使用此類型元件獲得之精細粒子分級部份對流動速率具有高度依賴性。

就揭示於 DE 19522416 內之觀念而言，撞擊循環室之內壁之殘餘區段的角度為 45 度，它在撞擊角度及殘餘粒子速度間之平衡內為最適者，但區段間之距離很短，除此以外，通到循環室之旁通通路之數目很高，它減少這些通道裏面之空氣速度。因此，於撞擊後，載體粒子在新方向內之加速並非達到最大。此觀念非常適合軟球狀丸粒之崩散，如前所述者，但對黏附性混合物而言，最佳之可能結果並未能獲得。

就敘及於后之針對黏附性混合物之新發展出的觀念而言，循環室之基本形狀為帶有八個角之八角形，各角為 45 度。然而，相對於 DE 19522416，並非八角形之所有邊具有相同之長度：四個較長之邊與四個較短之邊交替更選。較短之邊包含供載體粒子撞擊之部位。又，相對於該前述之觀念，旁通通道之數目僅為 3。因此，於通過循環室之相同吸入流動速率下，在這些通道裏面之空氣速度遠較高。因此，針對室裏面之載體粒子加速的制動力遠較高。粒子乃沿著八角形之最長邊被加速，並撞擊相鄰之較短邊。針對粒子加速之較高的原制動力以及較長之軌跡共同促成較高之撞擊速度。

平均上，粒子乃以撞擊之相同角度由撞擊邊彈回，且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

於偏轉後，粒子立即朝向接下來之撞擊邊加速。然而，由於載體粒子之不規則形狀，粒子會在其他方向散射。於較高速度下發生此散射之結果（相較於依述及於 DE 19522416 內之觀念，於相同之流動速率下，載體粒子之撞擊速度），通過卸出通道之速率乃較高。固然該卸出速率可藉由選擇適當之載體粒子分佈及卸出通道之直徑而很好地加以控制，如先前所討論者。於未公開之 PCT/NL01/00133 內所揭示之最高載體循環速度（所有觀念之速度）並不會由該基本空氣分類器觀念導致最高之載體卸出速率，蓋因撞擊之角度為鈍角以及投入循環室內之卸出室延伸之緣故。此觀念中之大部份粒子並未於卸出通道之方向內散射，而數個被散射之粒子並未能進入此室，蓋因由分類器之頂壁突出之延伸部份存在的緣故。

在相同之吸入流動速率下，粒子在新發展觀念內循環時之平均粒子速度乃介於揭示於 DE 19522416 及未公開之 PCT/NL01/00133 內之觀念之速度之間。其理由乃是：於此新觀念內之撞擊部位間的距離短於粒子朝向室裏面之空氣速度加速所需之距離。該現象具有一益處，即，精細粒子分級部份（F P F）較未公開之 PCT/NL01/00133 之分級部份不依賴吸入之流動速率。

至於帶有近乎一完全載體保留之觀念（未公開之 PCT/NL01/00133），F P F 亦依賴駐留在針對黏附性混合物之新發展觀念之循環室裏面之時間。此事實乃列示於圖 8 內，圖 8 係針對此新觀念之二不同設計（開口及密閉符

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

號) 經與來自述及於 DE 19522416 (星標) 之去附聚設備的 F P F 作比較, 使用 Capsulac 60 及 2 % budesonide 之一混合物而得者。密閉符號代表來自此觀念之最有效設計的 F P F。增加之效率業已將使大約 40 % 藥物粒子脫離載體粒子所需之循環時間由 2 秒減少至 1 秒。

此圖乃列示駐留時間及 F P F 間之相同於圖 3 B 內之類型的相互關係。就圖 3 B 內之基本空氣分類器而言, 外罩流並未加以使用。結果, 於實驗期間, 整體吸入空氣流乃被引導通過去附聚室。就針對載體通過受控制之黏附性混合物的新發展之觀念 (圖 8 內) 而言, 約 1 / 3 之總流動速率業已被用作外罩流以便將此觀念中之空氣流動抗性限制至病人可接受之值。圖 3 B 內之曲線代表已脫離載體晶體之藥物的百分率, 而圖 8 內之曲線則針對於階式撞擊器內收集之精細粒子分級部份。因此, 該二類型曲線之差異應乃為吸入器器件內及進口管內之藥物之黏附至撞擊器上。藥物通過最後撞擊器台時亦會造成精細藥物粒子分級部份之損失。最後, 圖 3 B 內之駐留時間係針對近乎完全之載體分級部份, 而圖 8 內之駐留時間則為載體完全卸出所需之時間。在新發展之觀念內之載體循環的平均持續時間, 因此, 大約為呈現之駐留時間的一半。

於考量這些不同之後, 由圖 3 B 及 8 之比較, 下列之結論可以獲得: 新發展之觀念及呈現於未公開之 PCT/NL01/00133 內之觀念間之效率差異非常重大。針對圖 8 內之最佳化觀念而獲得之精細粒子分級部份, 於駐留時

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

間 1 秒後，佔劑量之大約 45%，此意指：平均循環時間僅約 0.5 秒。此百分率約相同於 0.5 秒後，於圖 3 B 內發現之藥物粒子脫離之百分率。所以，於針對下列二項作校正後：(a) 由於在吸入器及進口管內黏附而造成之 F P F 損失以及 (b) 通過去附聚室之流動速率的差異（應用外罩流之結果，新發展之觀念所用之流動速率減少 1/3），於半秒鐘內藥物之脫離遠高於此新觀念中之藥物脫離。藉由減少外罩流，進一步之效率增加是可能，但由而導致之對空氣流阻增加可使病人對吸入器之使用的合意度變得較低。

於考量新近之調整性指令的情況下，針對高於 60 l/min 之流動速率，將駐留時間減低至小於 1 至 1.5 秒之期間，似乎或多或少帶有強迫性，前述之調整性指令要求完全之劑量可於二公升內予以吸入。

如圖 8 內所列示者，此調整性指令將精細之粒子分級部份，就黏附性混合物而言，限制至大約 40 至 50% 名義上之劑量，即使當黏附性混合物係由一高效率崩散裝置被吸入。特別就達到 1 秒之範圍而言，F P F 乃隨著循環時間之減少而強烈地減少。職是之故，將駐留時間非常小心的轉變是必要的，以使由一吸入劑量獲得最佳之可能治療效果。於循環時間之相同範圍內（0 至 1 秒），黏附性混合物內之載體材料之性質—此性質與藥物粒子之脫離最有關聯，亦為最緊要者。因此，高達 1 秒駐留時間之良好粉末去附聚作用是難以達成，而在重新考量前述之要求上

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (60)

出效率係針對不同類型之晶狀 α - 乳糖單水合物之狹窄尺寸分級部份之平均載體直徑的函數。劑量重為 25 mg。

圖 2 係展示類似於未被揭示於未公開之 PCT/NL01/00133 內之觀念之空氣分類器之截止直徑的一繪圖，該截止直徑係通過針對具有 0.7 及 8.7 μm 間之相對寬度尺寸分佈之 colistin sulfate 之分類器之流動速率的函數，前述之相對寬度尺寸分佈係於 RODOS 分散後，使用雷射繞射裝置予以測量者 (Sympatec, HELOS 緊密, model KA, 帶有 100 mm 透鏡)。截止直徑值等於來自對氣溶膠雲斑進行雷射繞射分析而得之 X_{100} 一值，該氣溶膠雲斑則來自連接至特別吸入器接合器之試驗吸入器 (RuG's 試驗模式)；

圖 3 A 係展示推延至 100% 引出之載體殘餘的一繪圖，該載體殘餘係針對含有 0.4% budesonide 之黏附性混合物且於使用類似於被揭示於未公開之 PCT/NL01/00133 內之觀念之空氣分類下，於 60 ℓ/min 之速度下，作為吸入時間之函數，帶有開口符號之連續線代表於 10 分鐘混合時間後之混合物，帶有密閉符號之間斷線則代表 120 分鐘混合時間後之混合物。載體材料係導自 Pharmatose 150M 之過篩分級部份 45 - 63 μm 及 150 - 200 μm ，以及導自 Capsulac 60 之尺寸分級部份 150 - 200 μm 。劑量重為 25 mg；

圖 3 B 係展示藥物釋出速率之一繪圖，此藥物釋出速率係針對含有 0.4% budesonide 之混合物，於 60 ℓ/min

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (61)

m i n 之速率下，使用類似於被揭示於未公開之 PCT/NL01/00133 內之觀念的一空氣分類器而測得。此曲線係以 1 0 0 減掉圖 3 A 內之值而加以計算；

圖 4 係展示精細粒子分級部份之一繪圖，該藥物釋出速率係針對某些市售之 d p i ' s 及本發明之二種不同之觀念，上述者皆用黏附性混合物，越過吸入器得 4 k P a 。 Glaxo Diskus 及 Diskhaler 皆配合使用 Flixotide 及 Serevent 調合物；I S F 吸入器配合使用 budesonide (Cyclocaps, Pharbita) 及 Foradil (Ciba Geigy) 。空氣分類器 (類似於未公開之 PCT/NL01/00133 內之觀念) 配合使用針對指示之 pharmatose 載體的 0 . 4 % budesonide 混合物；Novolizer (配合 DE 19522416 之觀念者) 配合 1 % budesonide 或 1 % salbutamol/Capsulac 60 混合物 (每藥物之左柱) 以及 1 % budesonide 或 1 % salbutamol/capsula + 5 % Pharmatose 450M (每藥物之右柱) ；

圖 5 係展示導自 Pharmatose 110M 之狹窄過篩分級部份的駐留時間的一繪圖，該駐留時間係於三種不同流動速率下，針對黏附性混合物且使用 8 m m 卸出通道之新發展的觀念內，作為平均粒子直徑之函數。劑量重為 1 0 至 1 1 m g ；

圖 6 係展示於針對黏附混合物之新發展的觀念內，就二種不同之卸出通道，於 6 0 ℓ / m i n 之速率下，不同類型之狹窄過篩分級部份之駐留時間的一繪圖。密閉之符號代表導自 Pharmatose 110M 之狹窄過篩分級部份；開口

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (62)

之符號則針對帶有不同直徑之市售乳糖產物。劑量重為約 11 mg ;

圖 7 A 及 B 係展示帶有二不同藥物載荷 (0 . 4 及 4 . 0 % budesonide) 之黏附性混合物之駐留時間的一繪圖，此駐留時間乃針對分別使用 7 mm (圖 7 A) 及 8 mm (圖 7 B) 之卸出通道，於 60 $^{\circ}$ / min 之速率下，經與未混合之載體材料作比較者，劑量重為約 14 mg 。載體分級部份業已導自 Pharmatose 110M (63 - 100 及 150 - 200 μ m) 及 Capsulac 60 (150 - 200 μ m) ;

圖 8 係在針對黏附性混合物之新發展之去附聚元件原則之不同觀念之內展示精細之粒子分級部份，此分級部份係作為駐留時間之函數，且以 Fison 型之四階段 Lenz Labor 撞擊器，於橫過器件大約 4 kPa 之情況下予以測量者。混合物：帶有 2 % budesonide 之 Capsulac 60。圖 5，6，7 及 8 內之駐留時間業已由 dP - 抑制測量予以獲得。

圖 9 係使載體保留之崩散裝置之基本空氣分類器觀念的立體透視圖；

圖 9 A 係圖 9 之組裝式基本空氣分類器觀念之一橫切面圖；

圖 10 係一繪圖，此繪圖展示基本空氣分類器裏面之空氣流線的主要分流以及粒子軌跡，這些分流及粒子軌跡係回應作用於這些粒子之力道；

圖 11 係在循環室裏面帶有一空氣障壁之觀念的立體

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (63)

透視圖，此障壁防止精細粒子之實質黏附至內室壁上，特別是於軟球狀丸粒破裂之期間；

圖 1 2 係帶有分離之側面及撞擊側面及載體晶體之控制速率之一觀念的分篩圖；以及

圖 1 3 A 及 E 係循環室之頂板之某些不同之修正的分解圖，此循環室連接著卸出通道以針對列示於圖 1 1 及 1 2 之觀念。

圖示之簡要說明

圖 1 係展示，於 3 0 及 4 0 ℓ / min 之速率下，空氣分類器之載體引出效率之一繪圖，此空氣分類器類似於揭示於未公開之 PCT/NL01/00133 內之觀念。

圖 2 係展示類似於未被揭示於未公開之 PCT/NL01/00133 內之觀念之空氣分類器之截止直徑之一繪圖。

圖 3 A 係展示含有 0 . 4 % budesonide 之黏附性混合物之載體殘餘之一繪圖。

圖 3 B 係展示含有 0 . 4 % budesonide 之混合物之藥物釋出速率之一繪圖。

圖 4 係展示，針對某些市售之 d p i ' s 及本發明之二種不同之觀念之精細粒子分級部份之一繪圖。

圖 5 係展示導自 Pharmatose 110M 之狹窄過篩分級部份的駐留時間之一繪圖。

圖 6 係展示於針對黏附混合物之新發展的觀念內，就

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (64)

二種不同之卸出通道於不同類型之狹窄過篩分級部份之駐留時間的一繪圖。

圖 7 A 及 B 係展示帶有二不同藥物載荷 (0 . 4 及 4 . 0 % budesonide) 之黏附性混合物之駐留時間的一繪圖。

圖 8 係展示在不同觀念之新發展的去附聚元件原則之精細的粒子分級部份之駐留時間函數繪圖。

圖 9 係使載體保留之崩散裝置之基本空氣分類器觀念的立體透視圖；

圖 9 A 係圖 9 之組裝式基本空氣分類器觀念之一橫切面圖；

圖 1 0 係展示基本空氣分類器裏面之空氣流線的主要分流以及粒子軌跡的繪圖。

圖 1 1 係在循環室裏面帶有一空氣障壁之觀念的立體透視圖。

圖 1 2 係帶有分離之側面及撞擊側面及載體晶體之控制速率之一觀念的分篩圖。

圖 1 3 A 及 E 係連接著卸出通道之循環室的頂板之某些不同之修正的分解圖。

主要元件對照表

- 1 中央吸入器外殼
- 2 粉末流動通道
- 2 A 粉末流動通道之最終區段

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (65)

- 3 循環室
- 4 次要圓體
- 5 圓柱形壁
- 6 區段 2 2 之底部
- 7 中央吸入器外殼 1 之頂板
- 8 循環室 3 之頂板
- 9 旁通流動通道
- 9 A 旁通流動通道 9 之最終區段
- 1 0 圓柱形壁
- 1 0 A 圓柱形壁 1 0 之較厚區段
- 1 0 B 圓柱形壁 1 0 之較薄區段
- 1 1 孔口
- 1 2 環形室
- 1 3 管狀接口圓柱體
- 1 4 頂板 8 之周圍
- 1 4 A , 1 4 B 圓柱形牆之不同直徑
- 1 5 凸部
- 1 5 A 楔形縫隙
- 1 6 局部中斷之突起邊緣
- 1 7 輪緣
- 1 8 空間
- 1 9 卸出通道
- 1 9 A 通道 1 9 之下部件
- 1 9 B 通道 1 9 之其他部件

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (66)

- 1 9 C 頂輪緣
- 2 0 接口圓柱體之頂板
- 2 1 狹窄通路
- 2 2 (圖 9) 循環室 3 之內壁之殘餘區段
- 2 2 (圖 1 2) 較短邊
- 2 3 內壁
- 2 3 A 上區段
- 2 3 B 下區段
- 2 4 外壁
- 2 5 空腔
- 2 6 缺口
- 2 7 上輪緣
- 2 8 圓形洞口
- 2 9 下輪緣
- 3 1 縱向脊
- 3 2 較長邊
- 3 3 圓體
- 3 4 框架

先前所摘要之發明及其所有之專一性特點，如部份說明於圖 1 至 8 內者，將由下列之技術敘述得以明瞭，此技術敘述必須特別配合圖 9 及 1 3 內之繪圖一起研讀。

內行人士將知悉：圖 9 至 1 3 係藉由實例展示可能之體系，且這些體系可於不違背述及於摘要及進一步定義於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (67)

申請專利範圍內之範圍的情況下，加以修正。

在令說明書中，相同或類似之元件係以相同之參考數字加以標明以易於瞭解本發明。

圖 9 展示連接至一吸入器殼體 1 之基本空氣分類器，但未描述劑量機轉，透過此機轉代表單一劑量之粉末數量乃被通過粉末通道 2 之部份吸入空氣流帶走。空氣分類器之循環室 3 係呈圓柱形，此循環室 3 具有小於其直徑之高度，且在由室 3 之圓柱形壁 5 過渡至底壁 6 之位置處帶有一小圓體 4。通過粉末通道 2 之承載粒子的空氣乃於到達循環室 3 之頂板 8 後被迫改變其流動方向，而以 90 度之角度轉入粉末通道 2 之最後區段 2 A 內，此區段係以正切於循環室之圓柱形壁之方向接近循環室。在循環室 3 之對邊上，乃為旁通流進入此室內之進口處，它係吸入流之第二構件，且為旁通流通道 9 之最終區段 9 A。旁通流通道 9 之該最終區段亦以正切於循環室 3 之圓柱形壁 3 之方位被建構以便支撐該室 3 裏面之基本上圓形空氣流，如圖

10 內所示者。粉末流動通道 2 及旁通通道 9 等之最終區段 2 A 及 9 A 之通道（具有正方形橫切面）約為分類器之循環室之深度的一半。在最終區段 9 A 之上游處之旁通流動通道 9 業已藉由在相同於旁通流動通道 9 A 之深度之高度範圍內將鄰接通道區段 9 A 之循環室 3 之外部圓柱形壁區段 10 A 之厚度減少至與較薄之區段 10 B 之直徑相同，且使厚度縮減之高度成為旁通流通道 9 A 之最終區段之寬度而予以造出。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (68)

循環室 3 之圓柱形壁 1 0 帶有二較薄之區段 1 0 B 及二較厚之區段 1 0 A。通過該等區段之空氣通路 2 及 9 業已被建構，所有之四區段各以約 9 0 度之角度在此壁之周圍之等部份處延伸。在中央吸入器外殼之頂板 7 內，於對應於壁 1 0 之較薄區段處存在著孔口 1 1，它充當通路以供部份旁通流及外罩流通過。通過這些通道 1 1 之空氣乃進入環形室 1 2，如圖 9 A 內，管狀接口圓柱體及循環室 3 之圓柱形壁間所列示者。由於循環室 3 之圓柱型壁 1 0 在厚度上有局部差異，導致環形室 1 2 具有不同之寬度。圖 9 及 9 A 並未展示吸入流之進入孔口以及該吸入流於通過粉末通道 2 而進入循環室之前，分裂而進入橫過吸入器之劑量測量或劑量補給區段之分流，以及 (2) 通過孔口 1 1 而進入環形室 1 2 之另外分流。這些方位係吸入器設計之一部份，但與本發明並無直接關係。

在圖 9 中，循環室 3 的頂板 8 係分離之構件，其因被適度塞入接口圓柱體 1 3 而受壓接合此圓柱體。接口圓柱體 1 3 位於循環室 3 的圓柱形壁 1 0 上並藉由卡接爪而固定至吸入器殼 1，卡接爪的凸部 1 5 連接至接口圓柱體 1 3，接合於稍微尾端漸細的間隙 1 5 A 中，間隙 1 5 A 位於與循環室 3 的外壁 1 0 相鄰之局部中斷的突起邊緣 1 6 之下。在楔形縫隙 1 5 A 中的凸部 1 5 的端位置中，頂板 8 會被緊固地壓著循環室 3 的圓柱形壁 1 0 的輪緣 1 7。圖 1 3 E 顯示此頂板 8 也可以是循環室 3 的整體構件；或者 (未顯示)，其可以為接口圓柱體 1 3 本身的整

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (69)

體構件。如圖 9 及 9 A 中所示的頂板 8 基本上是圓形的，但對於此板的不同部份具有二不同直徑 1 4 A 及 1 4 B，當接口圓柱體 1 3 卡接定位時，對應於循環室 3 的圓柱形壁 1 0 之不同直徑 1 0 A 及 1 0 B。在接口圓柱體 1 3 的內壁與循環室 3 的頂板 8 之間圖 9 A 中的空間 1 8，在頂板具有縮減的直徑之位置處，作為外罩流的通道，其為整個吸入流的一部份。在接口通道 1 3 的內壁與循環室的頂板 8 之間的基本上環狀的縫隙之四分之二的總剖面積有助於外罩流的總通道的氣流阻力。

循環室 3 之頂板 8 具有管狀通路 1 9 以便由該室 3 釋出氣溶膠雲斑。卸出通道 1 9 與循環室共擁有相同之軸，但其直徑則小於室 3 之直徑。通道 1 9 之下部 1 9 A 突出而進入循環室 3，其突出之距離較室 3 之深度的一半稍長。通道 1 9 之其他部份則突出而進入接口圓柱體 1 3 之頂板 2 0。卸出通道 1 9 之外直徑較頂板 2 0 內之圓形孔 2 8 (圖 1 1) 之直徑稍小，由此造出外罩流之狹窄環形通路 2 1。該狹窄之通路亦有助於外罩流之總空氣流阻。所提及之外罩流抗性乃與循環室 3 之空氣流抗性小心地呈平衡關係，以便控制通道吸入器之分流速率。卸出通道 1 9 及接口圓柱體之頂板 2 0 間之環形縫隙並無中斷，以便在圍繞來自卸出通道 1 9 之氣溶膠雲斑處造出不帶粒子之未破裂的共軸空氣外罩。

基本空氣分類器觀念之工作元件乃予說明於圖 1 0 內。圖 1 0 A 展示此室裏面之空氣之流線之關聯組份，而圖

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (70)

1 0 B 則以示意方式表示作用於不同尺寸之粒子及作用於不同循環區域內之力道。沿著圖 1 0 A 內之循環室之周圍之氣流線之主要組份係呈正切方向，但卻較近由室 3 之中央開始之卸出通道 1 9，在徑向及縱向方向內之流動組份則隨著空氣進入此通道內而增加。帶有較大慣性量而沿著循環室 3 之周圍而進入循環室 3 之附聚力乃沿著室 3 之內壁 5 開始基本圓形軌跡，在此內壁處，離心力 (F_c) 為支配性力量 (圖 1 0 B)。即使粒子撞擊循環室 3 之內壁後，粒仍會由此壁彈回而接近室 3 中央處之卸出通道 1 9，大部份之大附聚物會藉由其高動量 ($m V$) 返回至原來之循環途徑，而粒子乃沿著此途徑被制動力 (F_D) 加速。然而，脫離這些附聚物之粒子具有較低之動量，而相較於離心力而言，制動力是相對地高，尤其是在距循環室 3 之壁 5 某些距處之循環區域內為然。這些粒子能夠跟隨空氣之流線且由循環室 3 被卸出，然而較大之附聚物則藉由離心力之作用而被保留在此室 3 之裏面。

基本空氣分類器尤適於使黏附性混合物崩散，在此分類器內，大載體晶體充當掃除晶體，此掃除晶體乃維持循環室 3 之內部圓柱體壁不黏附精細之藥物粒子。若無這些掃除晶體存在，在此室 3 裏面之精細粒子蓄積實質乃如同在應用於乾粉末吸入器之類似旋渦。渦旋或旋風室所發生者。

於本發明之體系中，如圖 1 內所列示者，元件特別適合於使軟球狀丸粒或黏附性混合物崩散，針對上述之丸粒

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (71)

及混合物，較大之粒子，例如載體晶體並未被保留但徐徐由循環室釋對。在下列諸方面上，此觀念不同於圖 9 內之觀念：循環室之形狀及深度，旁通流 9 之通道的數目及形狀，粉末通道 2 之形狀，循環室之頂板以及連接至循環室之卸出通道，以及朝向旁通通道 9 之空氣通路。除了上述者以外，圖 9 及 11 內之觀念間的某些結構性差異乃列以列示，雖然這些差異並非本發明範圍所必要者。

圖 11 之觀念帶有七個供旁通流通過之相同的通道 9，這些通道各具有一般呈正方形之橫切面，且其深度相同於循環室之深度。從上視圖可見，通道 9 給予循環室以八角形，此八角形在循環室 3 之內壁 5 之殘餘區段間帶有八個各為 135 度之相同的開口角。粉末流動通道 2 乃相圖 9 之觀念內之通道，唯通道 9 之最終區段 2A 之深度則例外，該深度係相同於循環室 3 之相關通道之區段的深度。來自旁通通道 9 及粉末通道 2 之空氣流乃掠過這些殘餘之區段 22，這些區段係供較大之附聚物運作之撞擊區。只有較大之粒子能夠由於其高動量才能橫過這些空氣流。帶有遠較低慣性量之精細粒子則被旁邊流遮斷其行進路線，這些旁通流乃在這些粒子及剩餘之牆區段 22 間造出所謂內空氣障壁。結果，精細粒子不能衝擊這些區段 22。因此，相較於精細粒子之黏附於列示於圖 9 中之觀念內之循環系室 3 之內壁 5 上，精細粒子之黏附在區段 22 之衝擊區極端低，即使來自球狀丸粒之崩散的精細粒子亦然。此觀念內之循環室並不在其內壁之剩餘區段 22 及其底部 6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (72)

之間帶有一圓體。

在圖 1 1 之觀念中之循環室 3 之頂板 8 中央內的卸出通道 1 9 並無進入此循環室 3 內之一突出部份。通道 1 9 具有一內壁，其直徑不變，以其一外壁，其直徑乃由頂輪緣 1 9 朝向循環室 3 之頂板 8 而以指數增加。此乃儘可能順利地把外罩流由頂板 2 0 及 8 間之空腔（如描述於圖 9 內者）引導通過卸出通道 1 9 及接口圓柱體 1 3 之頂板

2 0 間之環形通道 2 1。由於來自循環室 3 之頂板之卸出通道 1 9 之突出部件 1 9 A 及未進入室 3 內，進入供較大粒子卸出之卸出道內 1 9 的通路遠較寬廣，上述之較大粒子係指於撞擊後，由循環室 3 之圓柱形牆之剩餘區段 2 2 彈回者。此現象增加區域，由此域大粒子可進入卸出通道 1 9。除此以外，粒子由撞擊區彈回之角度遠較在帶有圓形內壁 5（圖 9 之觀念）之基本空氣分類器內彈回之角度為鈍。結果，在圖 1 1 內之觀念之循環室 3 裏面之粒子軌跡乃更頻繁的橫過一區域，由此區域，粒子可進入卸出通道 1 9 內。因此，大粒子乃徐徐地由循環室釋出，而對崩散元件之該特別觀念而言，並無載體之保留。

於圖 1 1 中之觀念之循環室 3 的頂板 8，就其全部圓周而言，具有相同之直徑。外罩流係由環形室 1 2（圖 9 A），沿著頂板 8 之圓周 1 4，通過許多缺口 2 6 而補給至位於該頂板 3 及接口圓柱體 1 3 之頂板 2 0 間之空腔 2 5（圖 9），上述之缺口業已小心地就其形狀及尺度方面加以控制。就圖 1 1 內之觀念而言，缺口之數目為六，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (73)

且眾缺口以相互間六十度之角度對稱地分佈於頂板 8 之圓周 1 4 上。這些缺口之總空氣流動抗性加上卸出通道 1 9 及接口圓柱體 1 3 之頂板 2 0 間之環形通道 2 1 乃決定與部份旁通及通過吸入器之粉末流電速率有關係之外罩流的速率。

與本發明之範圍無特別關聯者乃是接口圓柱體 1 3 之形狀，就圖 9 內之觀念而言，此形狀係圓形由輪緣底部 2 9 至輪緣頂板逐漸減少，但更正確地說，就圖 1 1 內所描述之觀念而言，於相同之條件內，由圓形改變成橢圓形。相對於接口圓柱體 1 3 之頂板 2 0，頂輪緣 2 7 可予上升。崩散元件之另一觀念乃被描述於圖 1 2 內。就此觀念而言，循環室 3 之形狀基本上為八角形，但八角形之八個邊具有二不同之長度。宜具有通常相同長度之四個較長邊 3 2 乃與宜具有通常相同長度之四個較短邊更迭交替。較長之邊 3 2 充當附聚物之加速區，這些邊具有較高之慣性量且需要某段距離，這些邊可被空氣流制動以便增加速度，而較短之邊則充作這些粒子之衝擊區。旁通流之通道 9 之數目，相較於圖 1 1 內所描述之觀念，業已被減少至 3。這些通道之橫切面通常為正方形，而橫切面／每通道 9 稍高於列示於圖 1 1 內之觀念中之旁通通道之橫切面。固然如此，所有通道 9 之橫切面積的總和仍低於圖 1 1 內之觀念之通道的橫切面積總和。結果，在旁通流之通道 9 裏面之空氣速度，就圖 1 2 內之觀念而言，乃為最高，而旁通流之此通路的總空氣流阻亦稍微較高。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (74)

至於描述於圖 1 1 內之觀念，卸出通道 1 9 並無突出而進入循環室 3 內之部件 1 9 A。通道 1 9 之內部直徑被修正以適應循環室裏面之載體晶體之期望的駐留時間。藉由改變此直徑，室 3 裏面之區域（載體粒子由此區域可進入通道 1 9 內）可加以控制，如圖 8 內所列示者，在此，類似之符號代表相同觀念之駐留時間，然而，卸出通道 1 9 之直徑則不同。連接至具有不同直徑之卸出通道 1 9 的頂板 8，在其他方面上可以相同，如列示於圖 1 3 B 1 - B 3 內者，唯針對外罩流（隨意，但非必需）而設定之缺口 2 6 的數目則屬例外。它們具有相配之接口圓柱體 1 3，在該圓柱體之頂板 2 0 內之圓形洞孔被調整成通道 1 9 之外部直徑，其調整方式係以下列為原則：通過圓形洞孔 2 8 之內壁 3 0 及卸出通道 1 9 之外壁 2 4 間之外罩流，其橫切面大約相同。針對外罩流，沿著循環室 3 之頂板 8 之圓周而設定之缺口，其數目可予改變以便，相對於循環室 3 之空氣流阻，精細調整外罩流之總通路的空氣流阻。

於循環室 3 之頂板 8 之另一體系中，卸出通道 1 9 具有二不同之區段，其中，上區段 2 3 A 具有不變之內直徑，而其下區段具有朝向循環室增加之直徑（圖 1 3 B 4）。過渡大約位在通道 1 9 之中央點處。通道 1 9 之低部件具有一截錐體之形狀，為欲控制循環室 3 裏面之載體駐留時間，該截錐體之基底的形狀可予改變。這有一益處，即接口圓柱體 1 3 之修正而使之適應並不需要，而且，提供

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (75)

不同駐留時間之卸出管道 1 9 又可與相同之接口圓柱體組合使用。

圖 1 3 C 展示循環室 3 之頂板 8，其卸出通道 1 9 在內壁上帶有縱向脊，各脊相互間之距離相同。這些縱向脊沿著卸出通道 1 9 之總長方向延伸，並在少於通道 1 9 之內直徑之距離內由其內壁 2 3 突出而進入通道，這些縱向脊由而能夠將於此通道 1 9 裏面之粒子移動實質上由螺旋方向轉換成縱向方向。此可以減少因帶有相對大慣性量之粒子（例如載體晶體）的離心擺動而造成之沈積在嘴部之前面，上述之粒子於離開循環室 3 後仍然負荷部份藥物劑量於其表面上。此現象減少嘴感，但增加咽喉沈積。在大部份應用上，不帶有這些脊 3 1 之設計因此將較可取。脊突出而進入卸出室 1 9 內之路程是如此遙遠以致於諸脊會相互影響而包含一堅實的框架 3 4，頂視圖展示框架 3 4 帶有十字形之形狀（圖 1 3 D）。

最後，於圖 1 3（E）內，一設計乃以底部朝天之方式被列示，其中，循環室 3 係此室之一整體部份。此類結構具有下列之益處：粉末通道 2 之縱向部件之過渡進入最終之區段 2 A（該區段 2 A 正切於循環室 3，且於此區段 2 A 內，流動方向乃垂直於區段 2 內之流動方向）可用一可靠之圓體 3 3 予以構成。此類圓體可使該流動過渡區內之粉末蓄積實質減少。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (76)

引證於本專利申請案中之非專利文獻之個別部份

- 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 Hagedoorn, 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.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (77)

- 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.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：

供乾粉吸入器用之粉末調合物崩散系統及方法

爲了改進醫療用粉末調合物之應用效率，乾粉吸入器用之一崩散裝置乃被提議，此裝置包含一實質上呈圓柱形之空氣循環室（3），此室之高度小於其直徑，以及至少二個空氣供給通道（2，9），該等通道通常於圓柱形壁（5）之反面處，以正切方向進入圓柱形牆壁，由此適合在室（3）內部造出空氣流動模式，二空氣供給通道（2，9）帶有不同之入口或共同擁有分叉之相同入口，俾使一通道（2）橫跨吸入器之劑量測量或劑量供給區，使得單一劑量之粉末數量能夠藉由流通過此通道（2）之空氣被拖入循環室（3），而另一通道則充作通向循環室（3）旁通通道（9），如此適配在該室（3）使粒子加速流動，且造出更對稱之流動模式，及一種方法。

英文發明摘要（發明之名稱：

Powder formulation disintegrating system and method for dry powder inhalers

For improving efficiency of the application of medical powder formulations a disintegration means for dry powder inhalers is proposed, comprising a substantially cylindrical air circulation chamber (3) with a height being smaller than its diameter, and at least two air supply channels (2, 9) which enter the chamber (3) as tangents to its cylindrical wall (5) at generally opposite sides of this wall (5), suitable for creating a circular air flow pattern inside the chamber (3), both air channels (2, 9) either having different inlets or alternatively sharing the same inlet which is split up, so as to have one passageway (2) for traversing the dose measuring or dose supplying region of the inhaler for enabling the powder quantity of a single dose dragged into the circulation chamber (3) by air flowing through this passageway (2), and the other passageway to serve as a bypass channel (9) towards the circulation chamber (3) suitable for accelerating the particles and creating a more symmetrical flow pattern inside said chamber (3), and a method.

圖 1

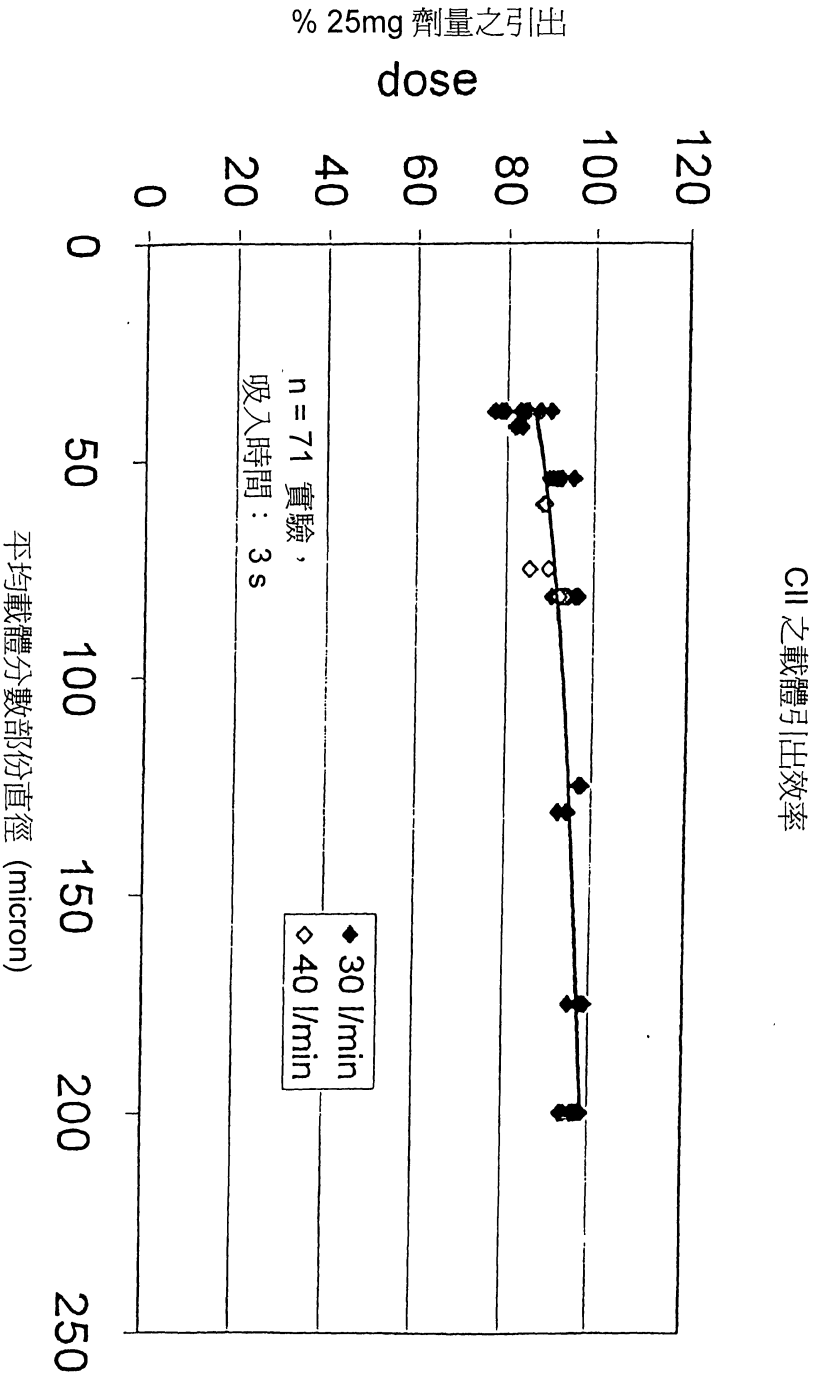
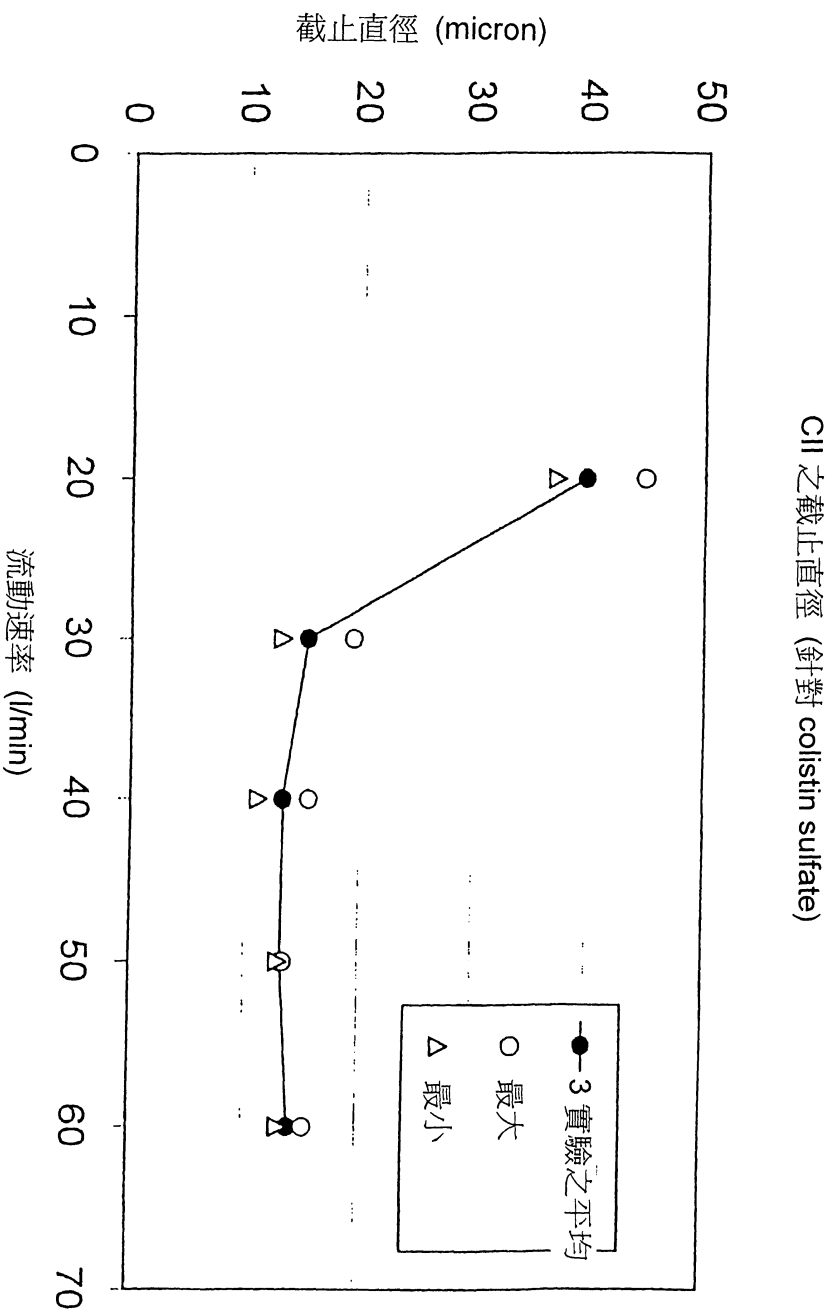


圖 2



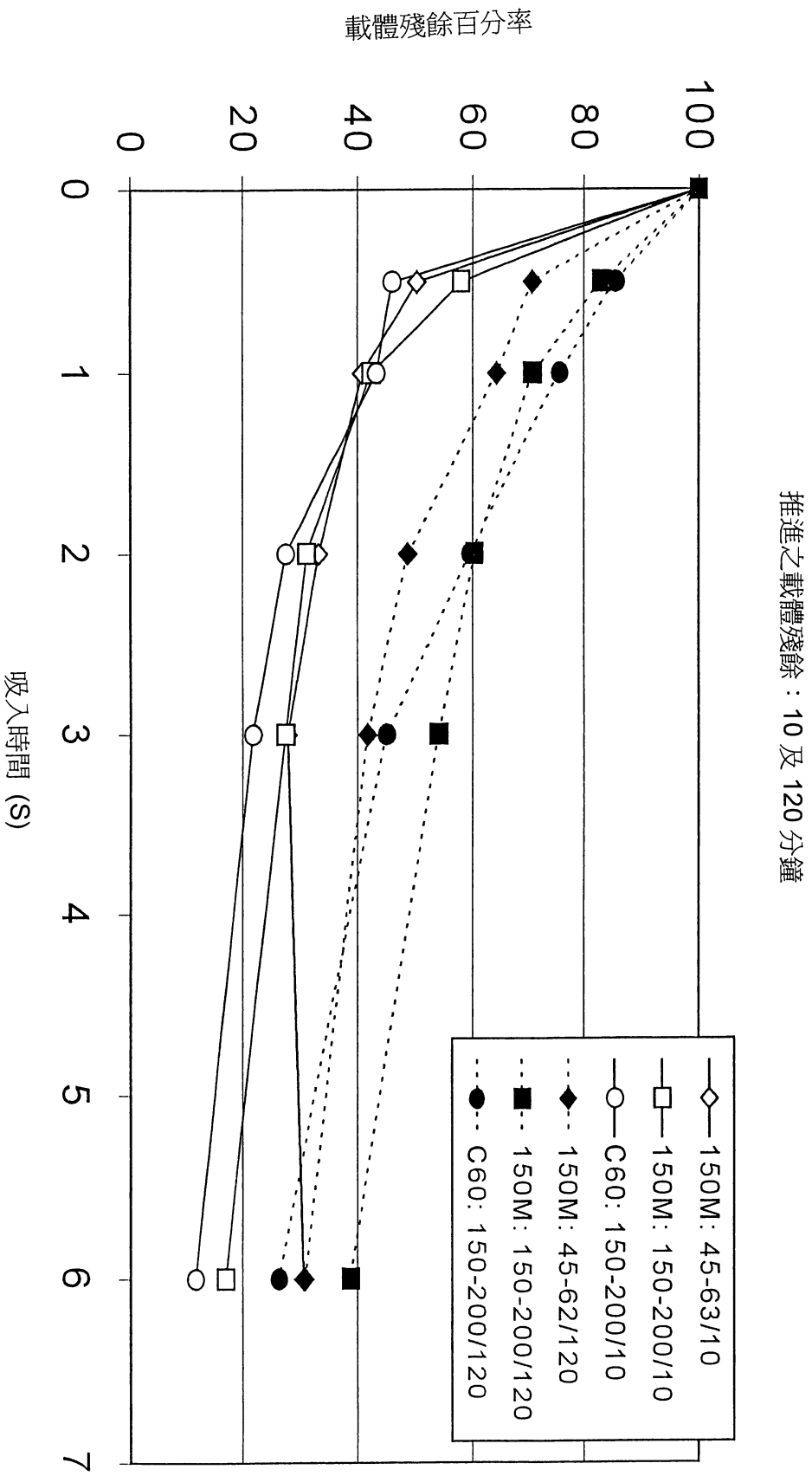


圖 3A

圖 3B

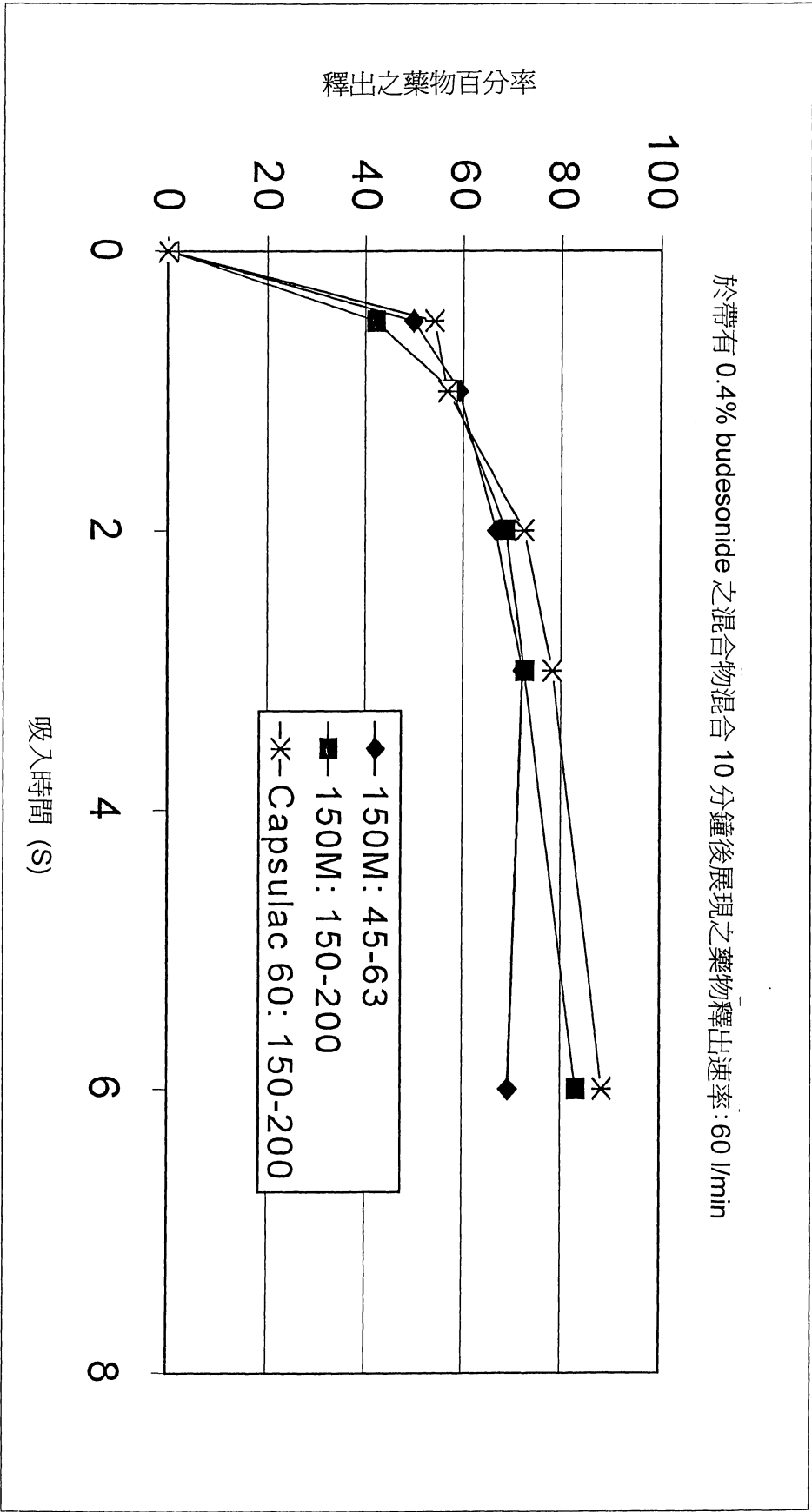


圖 4

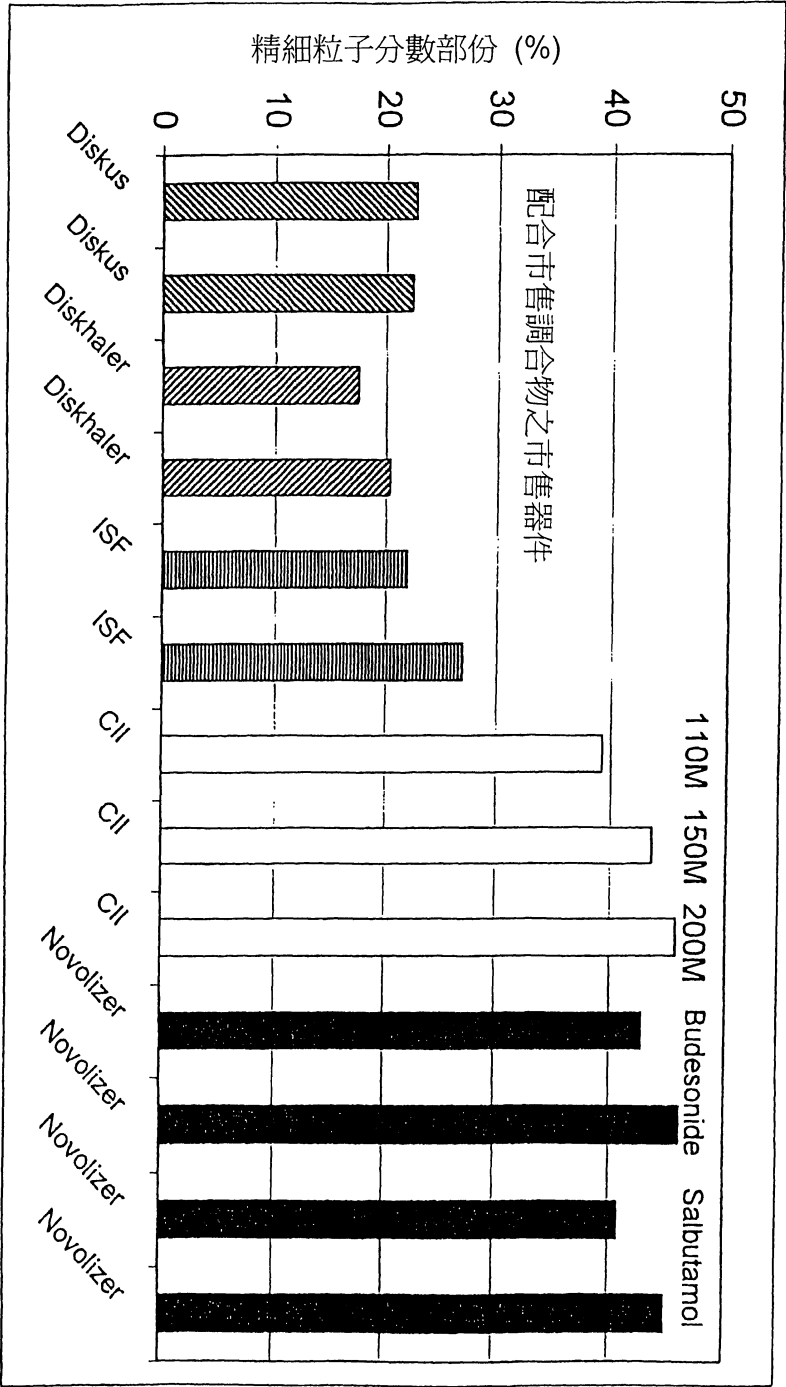
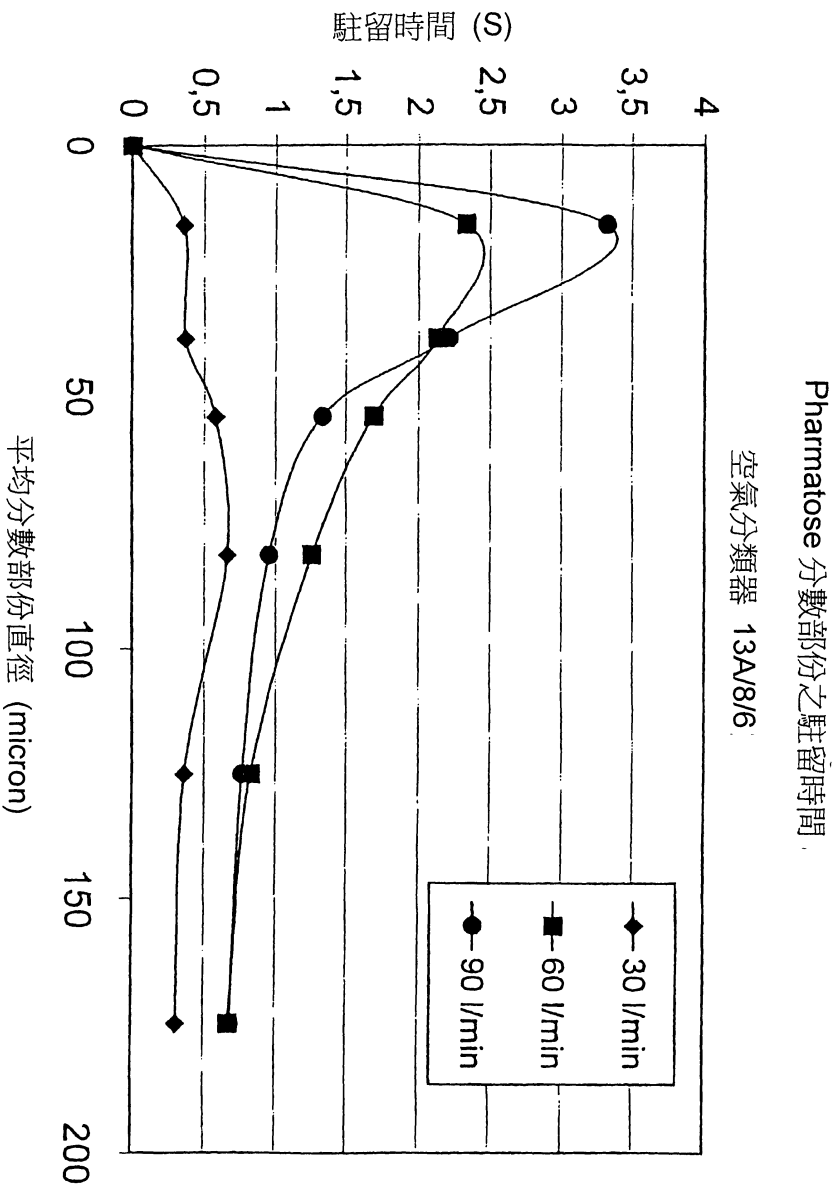


圖 5



6
圖

於 60 L/min 速率下，作為中間載體直徑函數之駐留時間

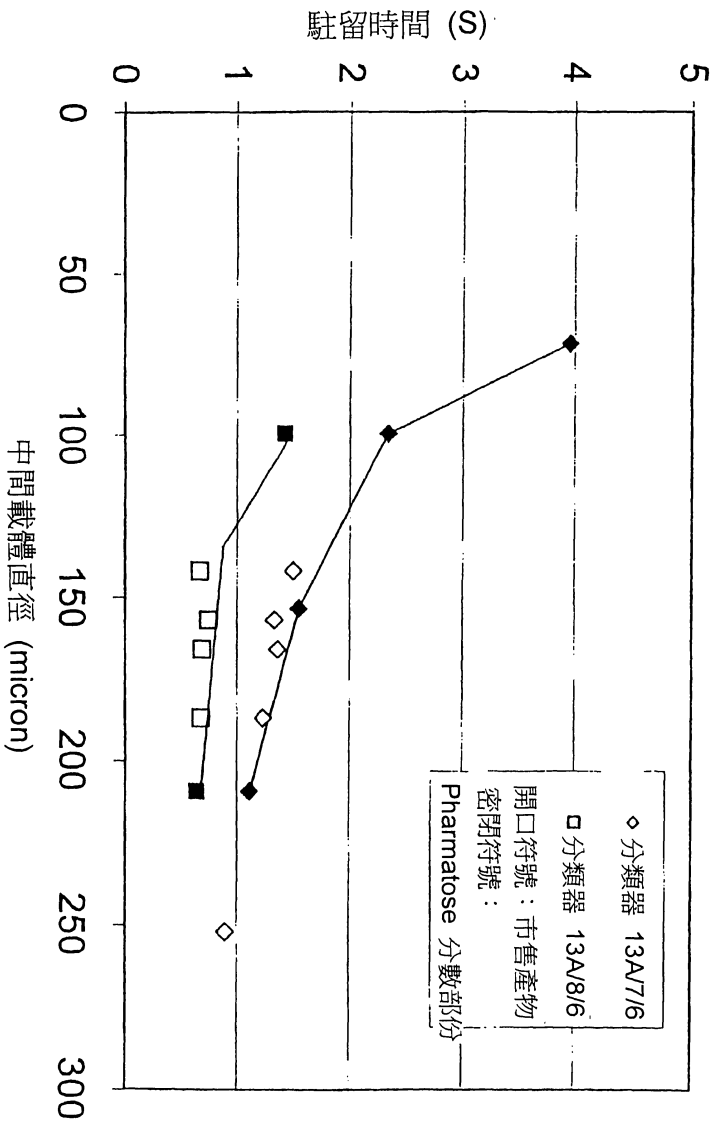
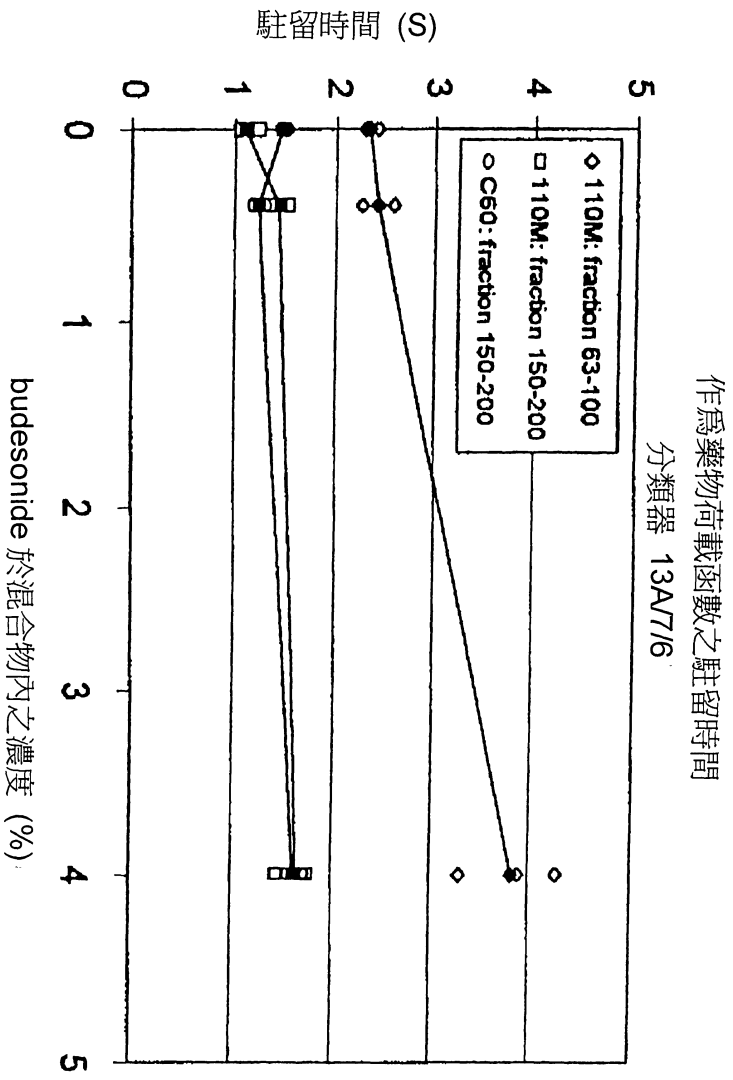
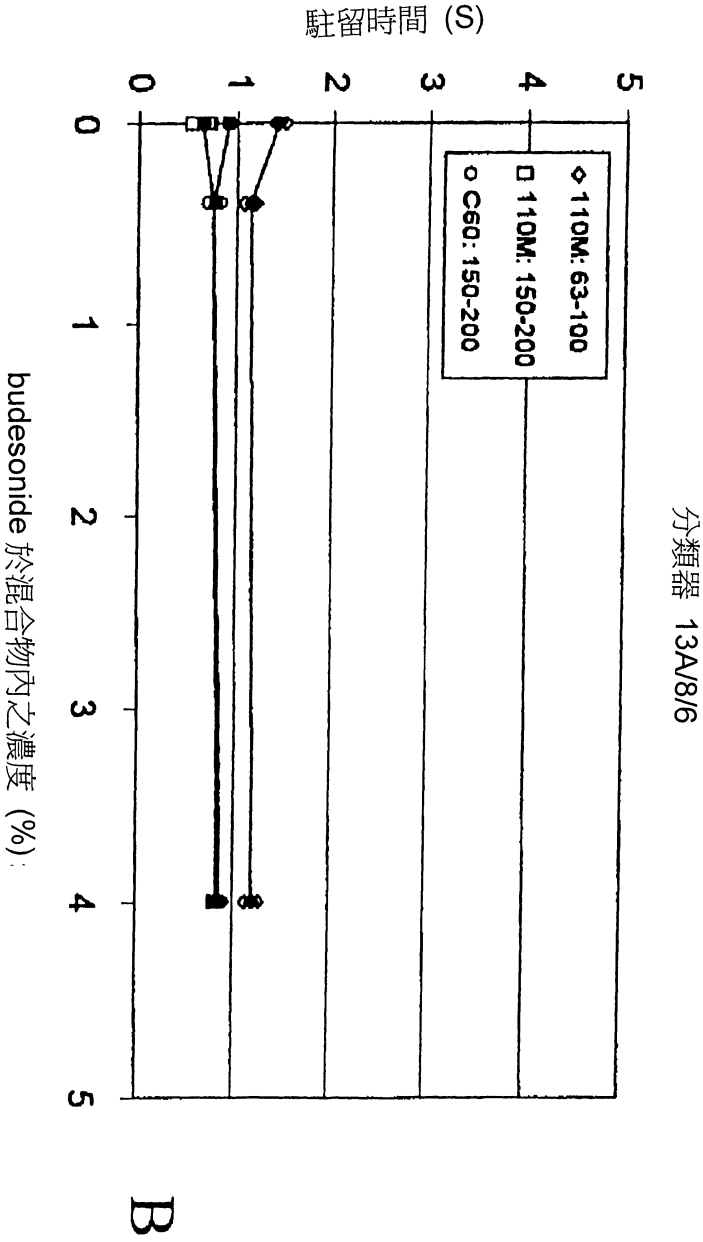


圖 7A



A

圖 7B



8

圖

作為駐留時間之函數之精細粒子分數部份

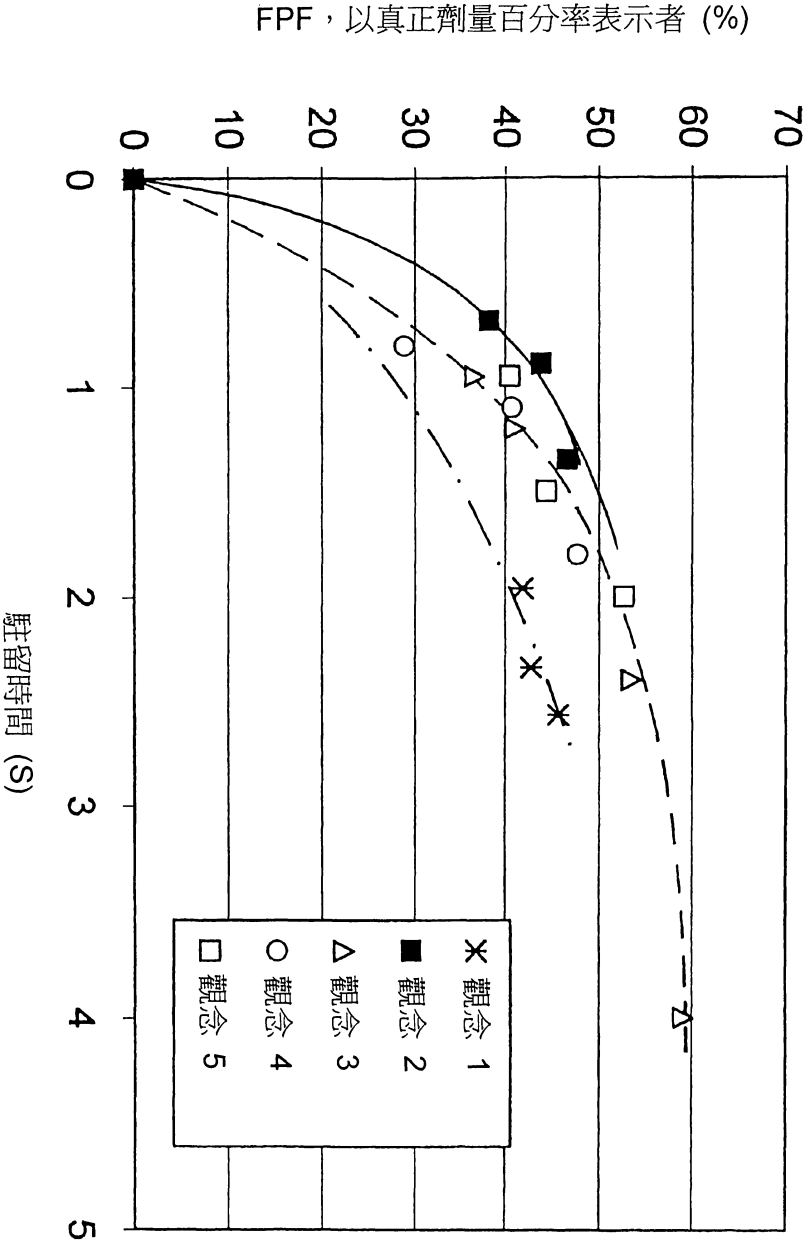


圖 9

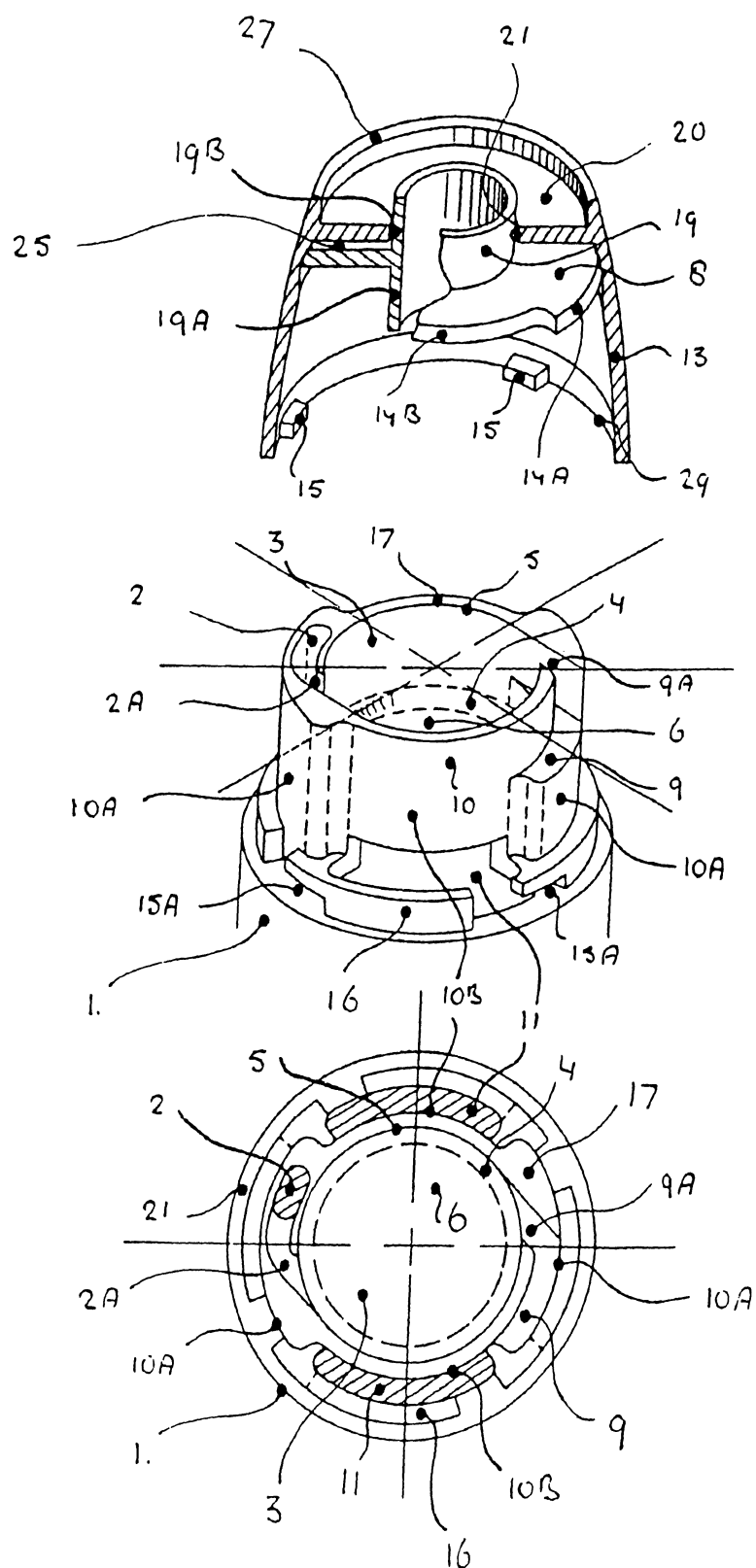
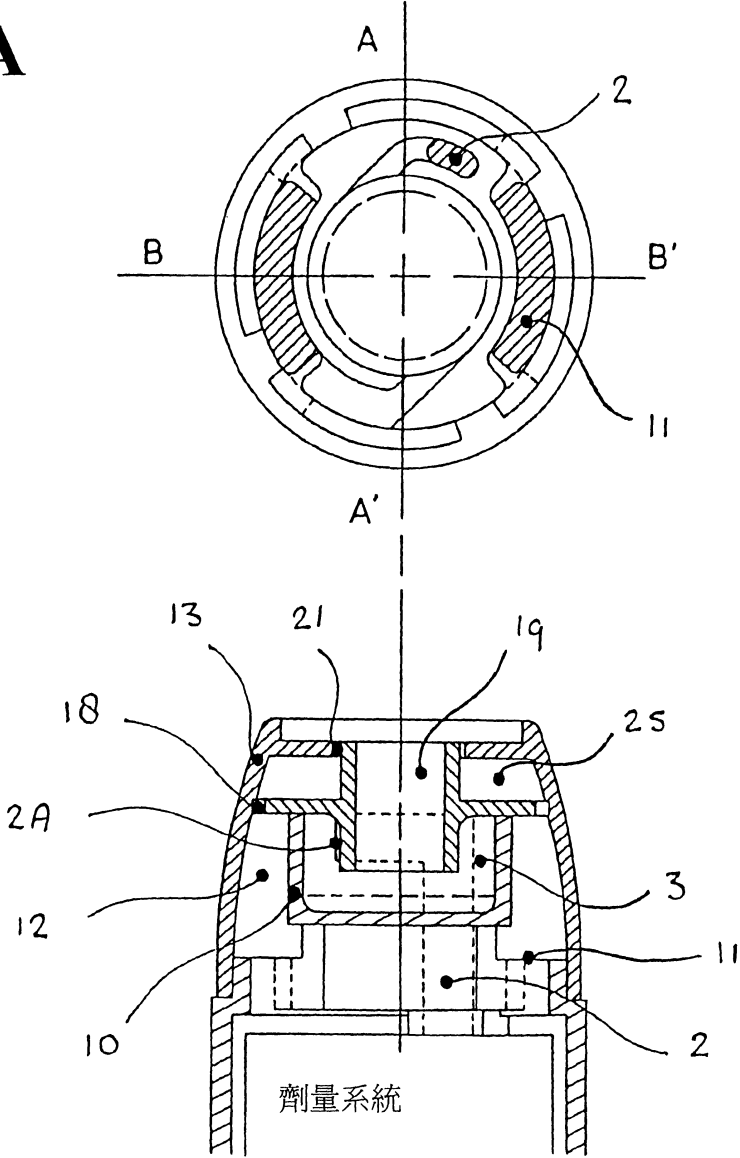


圖 9A



橫切面 B-B'

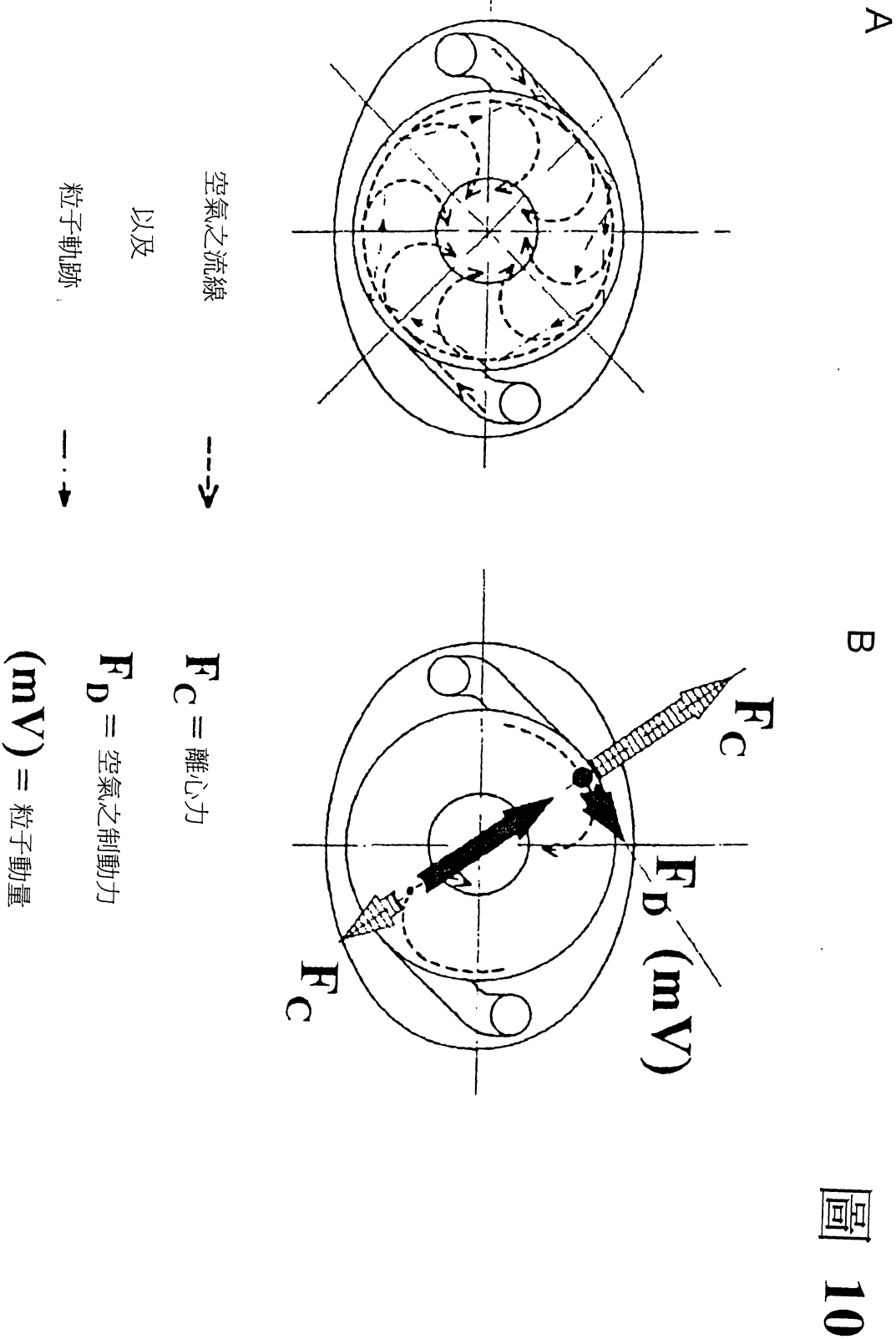


圖 11

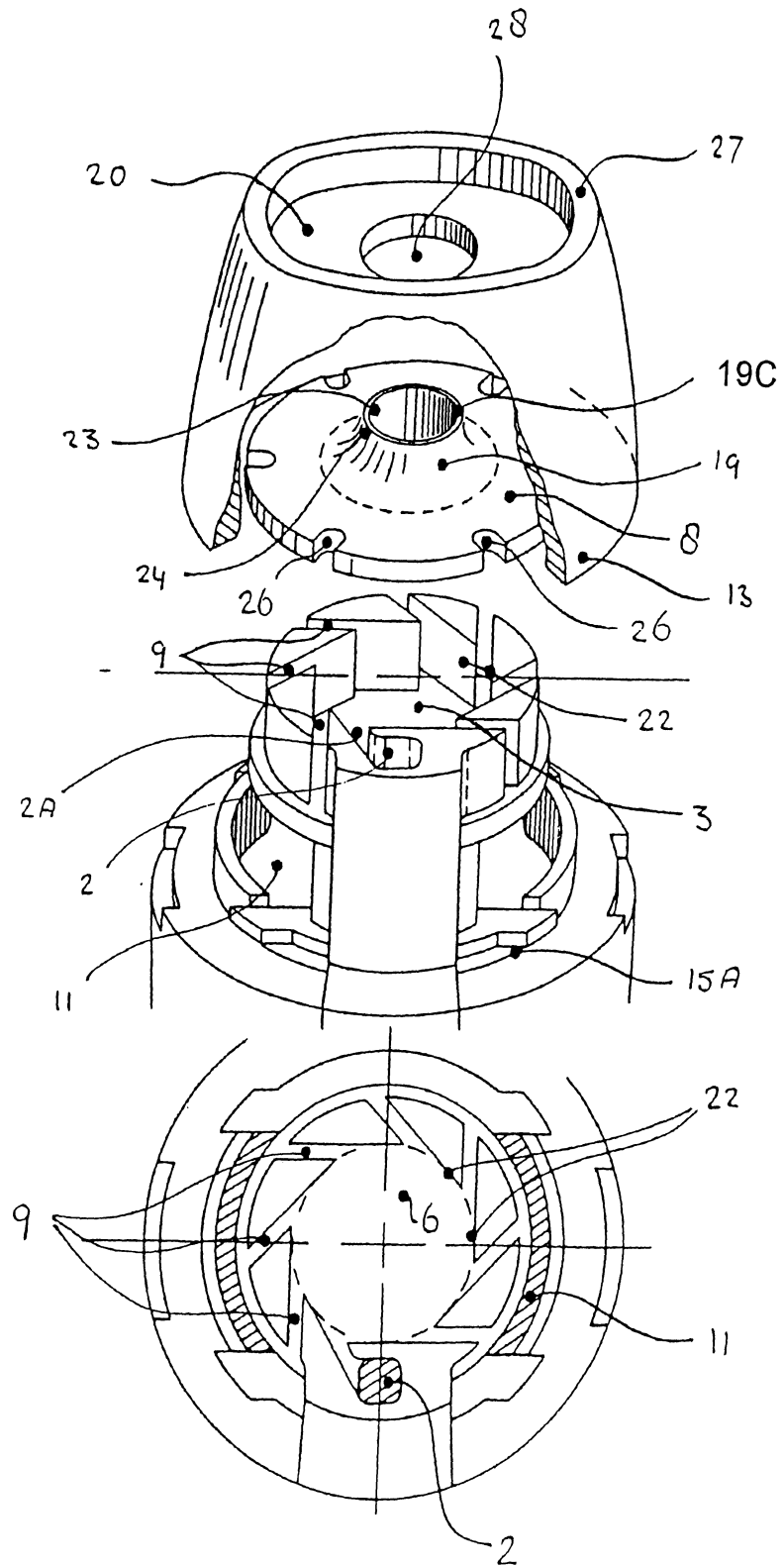


圖 12

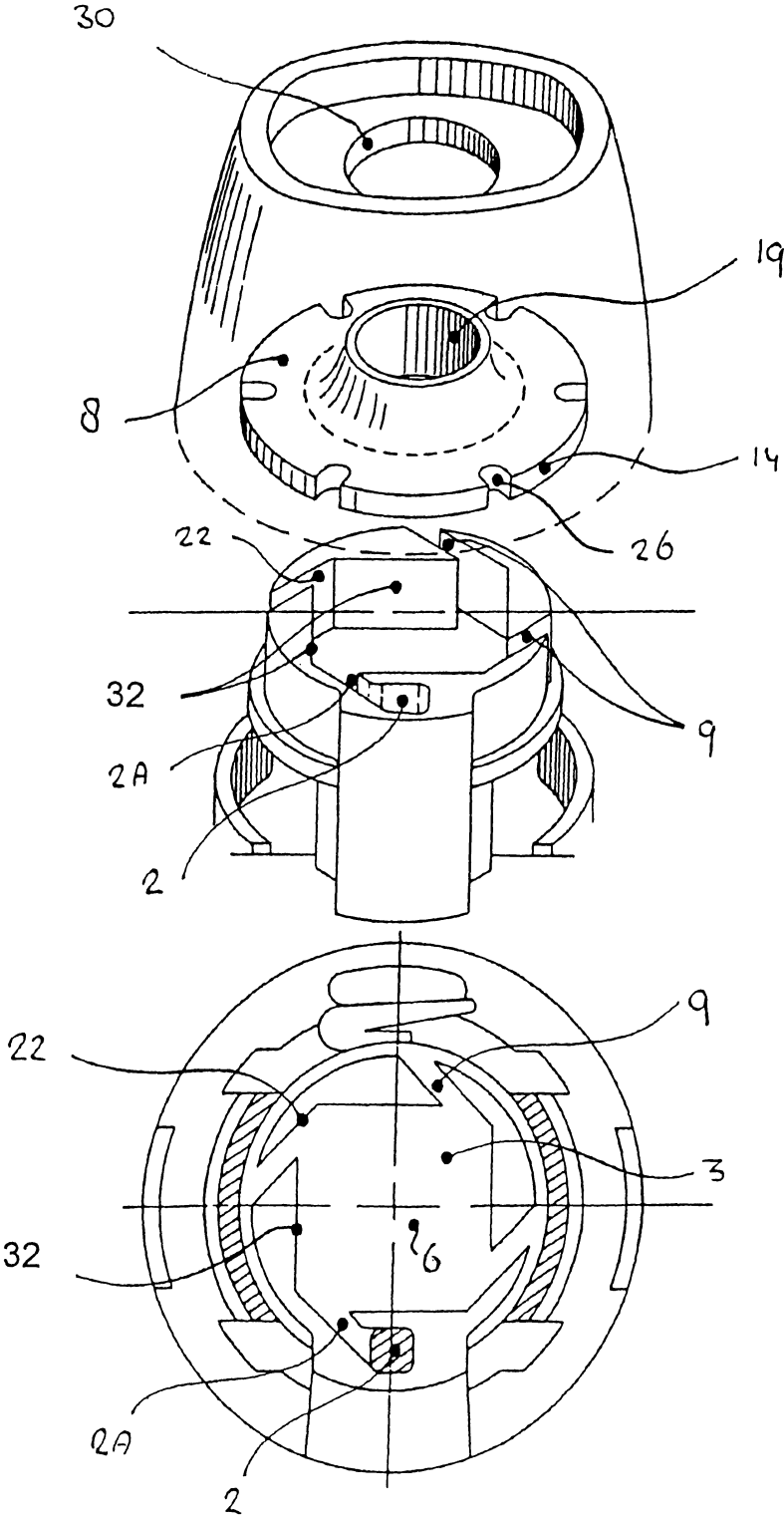
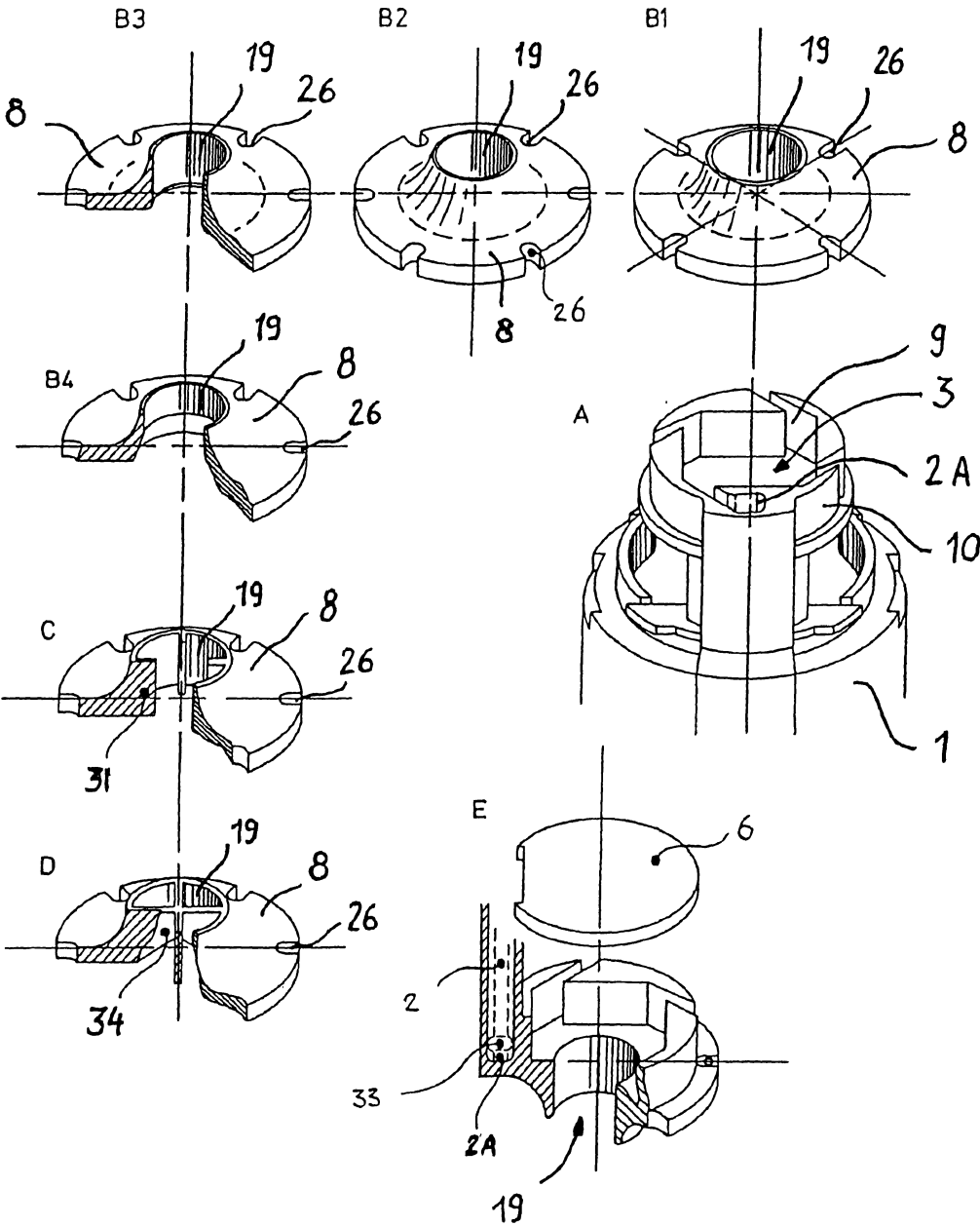


圖 13



五、發明說明 (59)

，此事實必須為一審慎之論據。

本發明之合宜體系的敘述

新發展出之觀念將依據附圖加以敘述。

去附聚設備之組裝或設計乃為本發明之另一方法，該設計可在相同之吸入器器件及／或不同吸入器之觀念之使用的範圍內，交換不同之觀念（例如使基本空氣分類器受配合黏附性混合物用之最佳化去附聚元件的置換）。觀念之選擇乃取決於調合物之（a）特定應用或（b）型類。

除了以針對去附聚室之不同觀念達成之組裝式設計以外，各式各樣之體系及變異亦為可用及合宜者，且包括使用循環室之卸出通道裏面之縱向流動障板，此障板會消除切向分流（在增加該室裏面之藥物蓄積的代價上）；以及使用一用於帶走大載體粒子之特別接口管，該大載體粒子係於立即由接口管卸出後，藉離心作用，於徑向方向內被投射。此現象減輕因載體沈積於嘴巴內所引起之刺激性口感及念珠菌病。接口管可依下式方式予以設計成一雙（共軸式）圓柱體；於供貯存保留之載體粒子用之二圓柱體內造出一環形室。於吸入前，於縱向方向內，將外部接口管將靠內部圓柱體以使造出載體粒子之一通路。於吸入後，環形室再度予以關閉。

圖 1 係展示，於 30 及 40 l / m i n 之速率下，空氣分類器之載體引出效率之一繪圖，此空氣分類器類似於揭示於未公開之 PCT/NL01/00133 內之觀念，上述之載體引

六、申請專利範圍

附件 2: 第 91122804 號專利申請案

中文申請專利範圍 無劃線替換本

民國 92 年 10 月 20 日修正

1 . 一種配合乾粉末吸入器使用之崩散設備，其包含一實質呈圓柱形之空氣循環室（3），其高度小於其直徑，以及至少二個空氣供給通道（2，9），它以正切於其圓柱形壁（5）之方向，通常在此壁（5）之相對面，進入此室（3）內，由而適合在此室（3）之裏面造出一圓形流動模式，二空氣通道（2，9）具有不同之入口或共同擁有相同但分叉之入口，俾具有一通路（2）以橫貫吸入器之劑量測量或劑量補充區，使得單一劑量之粉末數目能夠被流動通過此通路（2）之空氣拖入循環室（3）內，以及供上述空氣流動通過之其他通路以充作朝向循環室之一旁通通道（9），它適合使粒子加速流動以及在該室（3）之裏面造出更對稱之流動模式。

2 . 如申請專利範圍第 1 項之一種配合乾粉末吸入器使用之崩散設備，其包含一管狀卸出通道（19），此通道（19）之縱向軸相同於循環室（3）之縱向軸，但直徑則遠較小，而該通道之一延長處（19A）乃突出而進入所指之室（3）內，其突入之長度小於循環室（3）之總高度。

3 . 如申請專利範圍第 1 項之一種配合乾粉末吸入器使用之崩散設備，其中除了供循環室（3）用之前述空氣

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

六、申請專利範圍

補充通道 (2, 9) 以外, 尚有一第三空氣通路 (12, 18, 21, 25, 26), 此第三空氣通路 (12, 18, 21, 25, 26) 若非帶有一分離之入口通道, 就是以旋風器旁通通道 (9) 之分支型式存在, 而通過此入口通道或分支之身為總吸入流之一部份的空氣流可藉一空氣流收縮之力而加以控制, 上述之第三空氣通路 (12, 18, 21, 25, 26) 係在循環室 (3) 之卸出通道 (19) 及一共軸之接口圓柱體 (13) (其內徑大於卸出通道 (19)) 間之一環形孔口 (21) 內終止, 該第三空氣通路 (12, 18, 21, 25, 26) 係用來控制吸入器器件之總空氣流阻以及造出圍繞氣溶膠雲斑之清淨空氣外罩, 此外罩乃減少由球狀丸粒釋出之藥物粒子在嘴巴沈積, 上述之現象係由於吸入通過帶有一管狀接口圓柱體 (典型上, 其直徑小於口腔之高度或寬度) 之吸入器的期間, 返回流發生的結果。

4. 如申請專利範圍第1項之一種配合乾粉末吸入器使用之崩散設備, 其包含一個以上 (宜為7個) 供旁通流通過之一空氣供給通道 (9), 所有之通道 (9) 實質上以對稱方式分佈於循環室 (3) 之圓柱形壁 (5) 之周圍上, 橫貫吸入器之一劑量間隔室的通道 (2) 亦分佈於此圓柱形壁, 當使用時, 乃在循環之粒子及室 (3) 之內壁間提供一所謂之空氣障壁, 此空氣障壁係被通過相互間十分鄰接之旁通通道 (9) 之空氣流所造成, 上述之供旁通流通過之通道 (9) 亦分佈於該壁 (5) 之一減少的表面

六、申請專利範圍

積，此減少之表面積乃綜合地使強烈減少之精細粒子黏附於該壁（5）上，特別是供該精細粒子與軟球丸粒組合使用者。

5．如申請專利範圍第4項之一種配合乾粉末吸入器使用之崩散設備，其中圓柱形壁（5）之剩餘區段間（22）的大約135度的鈍角乃被進入循環室（3）之空氣供給通道（9）所提供，使用時，該鈍角會使撞擊角度增加並使粒子由這些壁區段（22）彈回朝向此室（3）之中央，其彈回距離大到可以容許載體粒子接近或跨過循環室（3）之中央區，由此中央區粒子乃進入卸出通道（19），導致來自通過該卸出通道（19）之循環室（3）之載體粒子被逐漸放出。

6．如申請專利範圍第1項之一種配合乾粉末吸入器使用之崩散設備，其中管狀卸出通道（19）之縱向軸相同於循環室（3）之縱向軸，以及在卸出通道（19）側面上之循環室（3）之板端形成該室（3）之頂板（8），該頂板（8）之直徑大於室（3）本身之外徑，由而造出一圓形凸緣，此凸緣乃由外部旋風器壁（10）伸出且阻擋供空氣通過在圓柱形室（3）及直徑較大之共軸性管狀接口圓柱體（13）間之環形通道（12）用之一通路，其造成阻擋之手段是與所指之接口圓柱體（13）之內壁接觸，唯在這些凸緣（18，26）中控制此通路之空氣流阻之某些小中斷則除外，適應循環室（3）之預定的總阻以控制部份外罩流通過共軸性接口圓柱體（13）及

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

六、申請專利範圍

循環室（3）之卸出通道（19）（它在此凸緣之更下游處）間之環形孔口（21）。

7．如申請專利範圍第1項之一種配合乾粉末吸入器使用之崩散設備，其中旁通通道（9）之數目介於1至8，宜為3，該旁通通道（9）宜實質上以對稱方式分佈於循環室（3）之壁（5，10）之周圍，橫貫吸入器之計劑量設備的通道（2）亦分佈於循環室（3）之壁（5，10）之周圍，而循環室（3）之形狀乃被作成角，宜為八角，室（3）之壁（5）之各區段（22，32）具有不同之長度，其中較長之側邊（32）及相鄰之較短的側邊（22）交替更迭，較長之側邊（32）充當加速測量，粒子沿著此側邊獲得移動速率以增加撞擊速度，而較短之側邊（22）則宜與較長之側邊（32）成大約135度之鈍角，且適合充當撞擊部位。

8．如申請專利範圍第1項之一種配合乾粉末吸入器使用之崩散設備，其中管狀卸出通道（19）在其長邊方向上具有不同之內徑以控制循環室（3）裏面之區域（載體粒子乃由此循環室（3）進入此通道（19）），進而控制帶有來自循環室（3）之界定尺寸分佈之載體劑量的卸出速率，且更宜地，控制循環室（3）裏面之平均載體駐留時間，該駐留時間乃決定精細粒子脫離載體之程度以及在某一吸入流動速率下，射出之精細粒子劑量。

9．如申請專利範圍第1項之一種配合乾粉末吸入器使用之崩散設備，其中位在卸出室（19）之內部管狀壁

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

六、申請專利範圍

上面之縱向脊（31）或片條或以類似壁對壁方式形成在該通道內之一框架（34），該框架（34），在其橫切面內，宜具有將卸出室（34）橫向分割成大約4縱向切面之形狀，上述之脊（31）或框架（34）乃藉由消除針對移動通過管狀卸出室（19）之粒子的切向流動分量而提供一流動校正效果，由而使得這些粒子藉由重力作用於縱向方向而非投射斜向一邊之方式被卸出。

10．如申請專利範圍第1項之一種配合乾粉末吸入器使用之崩散設備，其包含介於接口圓柱體（13）及卸出通道（19）間之二同心環狀通道（12），其中一通道（12）充當一空氣通路，其作用係使旁通流通向崩散設備以及外罩流；另一通道則充當供被保留之載體粒子用之一內部貯存室，所指之接口管圓柱體可在，相對於卸出通道而言，為縱向方向內位移以便於吸入期間打開載體貯存室或於吸入後關閉此室，所指之接口圓柱體（13）係供與未針對載體保留本身未被設計之崩散裝置的觀念組合使用者。

11．如申請專利範圍第1項之一種配合乾粉末吸入器使用之崩散設備，其中供給通道（2，9）之進入循環室（3）之入口各實質上具有正方形橫切面。

12．如申請專利範圍第1項之一種配合乾粉末吸入器使用之崩散設備，其包含適配一吸入器系統之主要空間尺寸，以便於崩散設備之各式各樣體現能輕易與相同之乾粉末吸入器交換，如此包含能適配被用於吸入器內之粉末

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

六、申請專利範圍

調合物之特定要求的一組裝式系統。

1 3 . 如申請專利範圍第 1 項之一種配合乾粉末吸入器使用之崩散設備，其包含會在劑量系統及崩散室間之拮抗劑－受體功能之意義上，與對應之機械編碼設備起交互作用之機械編碼設備，以容許崩散設備僅連接至預定之劑量系統或吸入器上，以確保崩散設備及一預定之醫療粉末調合物間有正確之組合。

1 4 . 一種吸入器，其特徵在於如申請專利範圍第 1 項所申請之一種崩散設備。

1 5 . 一種配合乾粉末吸入器用之各式各樣及多重目的崩散方法，其目的在於：於受大約 2 及 25 mg 劑量範圍內之單一劑量之預先活化後，瓦解病人於透過吸入器吸入期間，吸入之粉末，無黏合劑之藥物調合物，由此，由這些調合物釋出實質量之精細藥物劑量以供於深肺內沈積，以調合物含有微化型之藥物（其尺寸範圍宜介於 1 及 5 μm ）以及主要地，但非必需地，一種充填劑或載體賦形劑（其尺寸大約等同於所謂軟性球狀丸粒中之藥物的尺寸分佈），它亦稱為軟性球狀附聚物，或包含尺寸遠較大之晶體，此晶體攜帶以主要實體型式或以小流束型式存在之藥物粒子，該主要實體或小流束係均勻地分佈於晶體之表面上，且藉由較緩之交互作用力，例如凡得瓦爾力（van der Waals forces），於所謂黏附性，交互性或有序之混合物中被連接，其中，帶有黏附性藥物粒子之各載體粒子亦可被認為一附聚物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

六、申請專利範圍

1 6 . 如申請專利範圍第 1 5 項之方法，其進一步包含：當附聚物於循環室（3）內循環時，使附聚物重複衝擊循環室（3）之圓柱形壁（5）或相互衝擊，以便藉由撞擊力或剪切力，使藥物粒子脫離這些附聚物。

1 7 . 如申請專利範圍第 1 5 或 1 6 項之方法，其中：藉由制動力及離心力之作用，使由於慣性量之不同而造成之粒子分離發生，受主要之離心力作用之大粒子乃保留於室（3）內，而受主要之制動力作用之小粒子則與吸入之空氣一起釋出，結果是，循環室（3）不僅充當藥物附聚物之一破裂室，亦充當一空氣分類器，以便使來自未脫離載體晶體或崩散不足之藥物，在嘴部或咽喉內沈積之情形減少，同時亦帶來下列之益處：投服予病人之粉末量可以減少，如此使刺激性口感及胸緊最小化。

1 8 . 如申請專利範圍第 1 5 或 1 6 項之方法，其中：吸入器之卸出雲斑具有強烈之切向流動分量，它造成較大粒子，例如不能到達肺內標的區域之載體粒子，立即於由吸入器之接口管卸出後，藉由離心作用，斜向一邊投射，由於造成這些粒子沈積在病人之嘴巴之前部而非在咽喉內，由此減少咽喉內之不良局部副作用，例如與服用腎上腺皮質類固醇有關聯之聲音變粗嘔或念球菌病，它係由未脫離載體粒子之藥物粒子沈積所引起，其益處之另一點則在於易於經由口洗濯而移除這些載體粒子。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線