

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61M 15/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97195424.0

[43]公开日 1999年6月30日

[11]公开号 CN 1221352A

[22]申请日 97.6.10 [21]申请号 97195424.0

[30]优先权

[32]96.6.10 [33]US [31]08/661,212

[86]国际申请 PCT/US97/09301 97.6.10

[87]国际公布 WO97/47346 英 97.12.18

[85]进入国家阶段日期 98.12.10

[71]申请人 德尔西斯药品公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 孙海昌 B·辛格 H·C·里文布尔格

P·达塔

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

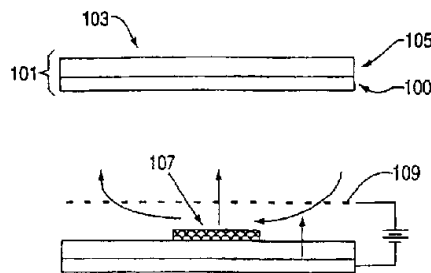
代理人 崔幼平 林长安

权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图页数 2 页

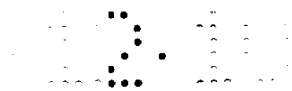
[54]发明名称 用于增强干粉释放的带有电子装置的吸入器设备

[57]摘要

本发明装置针对的是一种带有基片(101)的吸入器,在基片(101)上沉积有一药剂(107)。基片(101)进而包括一导电层(100)和一电介质层(103)。



ISSN 1008-4274



权 利 要 求 书

1. 一帶有基片的吸入器设备，具有药剂以静电的方式沉积于其上的基片，上述的基片包括位于其上的一导电层和一电介质层。

5 2. 根据权利要求 1 的吸入器设备，其中导电层被连接到一电压源。

3. 根据权利要求 1 的吸入器设备，其中导电层包括至少一条埋于基片中的电线。

4. 根据权利要求 1 的吸入器设备，其中导电层包括至少一个浮动电极。

10 5. 根据权利要求 1 的吸入器设备，其中吸入器进而包括一第二导电层，该第二导电层位于基片之上但不与基片接触。

6. 根据权利要求 1 的吸入器设备，其中在基片中的导电层上有开口。

7. 一种用于从一吸入器分配药剂的方法，包括：

15 (a) 提供一种带有基片的吸入器，在上述基片上沉积一药剂，上述基片包括一导电层和一电介质层以及一连接到上述导电层上的电压源，以及

(b) 起动电压源。

20 8. 根据权利要求 7 的方法，其中电压源几乎是与气流同时启动的。

9. 根据权利要求 7 的方法，其中激活是一持续时间介于大约 300 微秒至大约 1 毫秒的脉冲。

10. 根据权利要求 7 的方法，其中电压是介于大约 500 伏至大约 2000 伏之间。

说明书

用于增强干粉释放的带有电子装置的吸入器设备

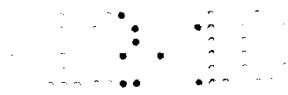
相关的共同未决的美国专利申请

5 相关的共同未决的美国专利申请，即与本申请同时提出的“用于增强干粉释放的带有修改表面的吸入器设备”、序列号 08/630,049 (“声学分配器”，1996年4月9日提出申请，以及与本申请同时提出的它的连续部分)、08/630,505 (“静电夹盘”，1996年4月9日提出申请，以及与本申请同时提出的它的连接部分)、10 08/630,012 (“用于把多个物品定位在一基片上的夹盘及方法”，1996年4月9日提出)、08/471,889 (“以电子控制的方式把药剂粉末沉积在基片预定区域上的方法和设备”，1995年6月6日提出申请，以及其连续部分，1996年6月6日提出申请)、08/467,647 (“以静电的方式把材料沉积并保留于一基片之上的设备”，1995年6月6日提出)、以及 15 08/506,703 (“采用摩擦电荷电技术的吸入器设备”，1995年7月25日提出)的专利申请特别描述了把物品，比如粉末颗粒，以静电的方式沉积到基片，如吸入器基片，之上。上述的各项专利申请的全部内容参考结合于本文之中。

20 本发明一部分是针对一种带有基片的吸入器设备，其基片上沉积有药剂，基片被构造成可以通过电子控制来释放药剂。在另一方面，本发明提供了一种用于从一吸入器分配药剂的方法，包括：(a) 提供一带有基片的吸入器，基片上沉积有药剂，而且基片包括一导电层，一电介质层以及一连接于上述导电层上的电压源；以及 (b) 激活电压源。

25 已经有多种用于设计和制造干粉吸入器的方法。例如，WO 93/09832 就公布一种吸入装置，它有一个狭长的药剂粉末的载体，当受到一槌子的撞击时药剂粉末就被释放。这种吸入装置带有一盘旋式的通道用以把药剂粉末的团块解聚。

30 既有技术的吸入器的缺点包括，比如，患有呼吸紊乱，如气喘病，的患者将没有足够的吸力来吸气以获得充足的剂量。例如，患者可能仅能产生每分钟 15 升的气流率。对于大多数干粉吸入器而言，以吸入器分配药剂所需的能量是由患者的吸气来提供的。患者肺所产生的



气流率显著地影响到最终从吸入器释放出并到达肺的药剂量。

既有技术的吸入器的另一个缺点是它无法准确地确定所分配的药剂量，因为吸入器可能会，比如因为患者气流率的不同，分配或多或少的药剂量。

5 既有技术的吸入器的再一个缺点是药剂粉末有结块的问题。结成块的颗粒通常会冲击到嘴及喉咙上，而不是保持在气流中并沉积到肺上。用以解决这一问题的方法之一就是在既有技术的吸入器上设置弯曲的管道以促使粉末团块分散。但这一方法也有缺点，例如，药剂会沿着管道沉积下来从而使剂量分配不准确。

10 既有技术的吸入器的另外一个缺点是意外的脱位，此时药剂会，比如在吸入器掉地上时，漏出来。

鉴于以上原因，需要这样一个干粉吸入器，即需要一个在低气流率，如在分钟 15 升的情况下仍可以输送准确单位剂量的药剂，而且还应在受到撞击时，比如在当吸入器掉地上时，仍可完全地保留药剂。

15

本发明的综述

本发明一部分是针对一种带有基片的吸入器设备，其基片上沉积有药剂。基片包括位于其上的一导电层及一电介质层。在某些特定的实施例中，导电层包括至少一条埋于基片中的电线，而在另外的实施例中，基片中的导电层之上有开口，如网眼。优选地，导电层被连接到一电压源。进而，在某些特定的优选实施例中，导电层包括至少一浮动电极，而且药剂优选地是以由浮动电极所确定的方式沉积在基片之上。

20

在优选实施例中，基片进而包括一第二导电层，其定位于基片之上但并不与基片接触。优选地，第二导电层于其上有开口，而且更优选地，第二导电层的开口的直径应为药剂颗粒的平均直径的大约 1.5 倍。在某些特定的实施例中，电压源被连接到基片中的导电层及基片上的第二导电层之上。优选地，如果基片中的导电层有开口，则开口的直径应与基片上的第二导电层上的开口大致相同。优选地，第二导电层的开口的直径应为药剂颗粒的平均直径的大约 1.5 倍。

30

在其他优选的实施例中，吸入器设备进而包括一位于基片之下的第三导电层，而且电压源优选地被连接到基片上的第二导电层及基片



下的第三导电层之上。

另一方面，本发明提供了一种从一吸入器分配药剂的方法，包括：

- 5 (a) 提供一帶有基片的吸入器，其基片上沉积有药剂，而且上述基片包括一导电层、一电介质层以及一连接于上述导电层上的电压源；以及
- (b) 启动电压源。

10 优选地，电压源是随着气流大致同时被启动的，启动过程优选地是一持续时间为大约 300 微秒到大约 1 毫秒的脉冲。电压优选地是介于大约 500 至 2000 伏特之间。

附图的简要描述

图 1A 和 1B 是基片的一实施例的横截面图解图，在这一实施例中，基片上沉积有药剂，基片被构造得可以用电子来协助药剂的释放。

15 图 2A 和 2B 是另一基片的实施例的横截面图解图，在这一实施例中，基片上沉积有药剂，基片被构造得可以用电子来协助药剂的释放。

图 3 是本发明的吸入器设备的一个实施例的图解图，这一实施例有一用电池供电的电子释放机构（未示出）。

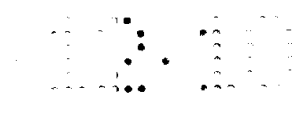
20 图 4 是三种把颗粒附着到吸入器基片上的力的图解图，这三种力分别为：静电力（“ F_e ”），电荷成像力（“ F_{im} ”）以及范德华力（“ F_v ”）。

图 5 是一静电夹盘的横截面图解图，这一静电夹盘带有位于上导电层之上的浮动电极，用以电荷成像。

25 图 6 是图 5 中浮动电极的俯视图。

本发明的详细描述

一旦一粉末被沉积到一吸入器的基片上时，粉末优选地是在患者吸气时被准确地释放的。需要克服的一个障碍是粉末颗粒附着在基片上的附着力。把颗粒保持于基片之上的其中一种力是范德华力。另一种保持力是静电力。第三种保持力是电荷成像力（Charge image force），这种力是由于粉末颗粒所附着的基片的局部区域上的粉末颗粒电荷所产生的。这些力因为，比如，基片导电性的差别而在大



小上有所不同。范德华吸引力是随着时间增大的，增加的速率则与颗粒因为接触面积变大而产生变形的速率有关系。例如，看图 4，图 4 是上述各种力的数学计算的一个图解式表示，它表明上述这些力是随着颗粒大小的增大而增大的。

5 上述问题和其他的一些问题在本发明中都得以解决。一方面，本发明为吸入器设置了一种用以增强干粉释放的电子装置。

在本发明的优选实施例中，用以增强干粉释放的电子装置是这样设置的，即：给吸入器设置一个基片，这一基片包括一导电层及一电介质层，电介质层与沉积于其上的粉末相接触。优选地，电介质层就
10 足够厚以防止基片把粉末吸附得太牢，而且也可以防止粉末例如因为吸入器掉地上而产生冲击力而导致的意外释放。

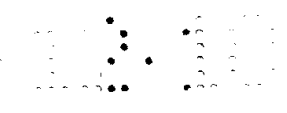
例如，为了使一个荷质比为 q/m 的粉末颗粒在一厚度为 d ，介电常数为 ϵ_r 的电介质层上能够承受 $500x$ 的重力，此时 ϵ_0 是自由空间的介电常数，忽略范德华力，则必须满足以下等式。

15

$$500x g \leq \frac{(q/m)^2 m}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r d^2}$$

假设，比如 $q/m = 30\mu\text{C/g}$ ， $m = 7\text{pg}$ ， $\epsilon_r = 2$ ， d 可以大到 $76\mu\text{m}$ 。实际上，保持力因为范德华引力的存在将大于 $500Xg$ 。上述公式可以用作确定基片电介质层优选厚度的一个通用指标。
20

吸入器上的基片上沉积有粉末，这些粉末在吸气时将被释放。用于沉积粉末的一种方法是离子印，如在系列号 08/471, 889 中所描述的技术一般。然而，优选地，在药剂粉末沉积之前不要使基片事先带上电荷以便把粉末吸引到基片上。取而代之，优选地，使用一静电夹盘把荷电的粉末通过静电吸引过来使其沉积。例如，在某些特定的实施例中，基片本身形成一个静电夹盘。具体说，基片的导电层被构造得象一静电夹盘并带有浮动电极用以电荷成像，这在共同未决的专利申请系列一号 08/630, 050（题目“静电夹盘”，1996 年 4 月 9 日提出申请）中有描述，该申请的全部内容被结合于本文中。可以用声学
25 分配器把粉末沉积到基片上，声学会分配器在共同未决的专利申请序列号 08/630, 049（题目“声学分配器”，1996 年 4 月 9 日提出申请）
30 中有描述，该申请的全部内容作为参照被结合于本文中。



简要地说，一用于电荷成像的静电夹盘包括三层，优选地有一备选的第四层。最底层是下导电层，通常称为“后背电极”。第二层是一位于下导电层的电介质层。第三层是位于电介质层之上的上导电层，这一上导电层有两类电极，即浮动电极和屏蔽电极。在优选的实施例中，浮动电极和其他的导体是电绝缘，而且在浮动电极和屏蔽电极之间有一间隙。位于上导电层之上的第四层是一电介质层，优选地这一层是与药剂粉末相接触的，这一层的厚度就是上述数学公式所要确定的。优选地这一层是由多聚酰亚胺 (Polyimide) 或其他高电介力的材料做成的。不局限于某一特定的理论，人们都相信当在屏蔽电极和后背电极之间施加一电势时，在浮动电极之间的电荷将重新分布。电荷的重新分布将导致被以静电方式充电的物质被吸引到夹盘上与浮动电极相对应的区域，从而沉积在这些区域。优选地，在浮动电极和屏蔽电极之间的间隙中有一具有高边缘效应的电场，但这一电场优选地不应大得导致放电。

例如，看图 5，图 5 是一静电夹盘的横截面图解图，这一静电夹盘带有多个位于上导电层之上的用以电荷成像的浮动电极，也可看图 6，它是图 5 浮动电极的一个俯视图。也可参考共同未决的美国专利申请系列号 08/630,050 (“静电夹盘”，1996 年 4 月 9 日提出申请，其连续部分于此同时提出申请)。例如，参照图 5，夹盘 1110 有一下导电层 1120，在下导电层 1120 上有一电介质层 1130。在电介质层之上有一上导电层 1140。上导电层 1140 与屏蔽电极 1160 及浮动电极 1170 是电相连的，但在屏蔽电极 1160 及浮动电极 1170 之间有一间隙 1150。图 6 示出了上导电层 1140 的一个俯视图，其中浮动电极 1170 位于中间，而在浮动电极 1170 和环绕着它的屏蔽电极 1160 之间有一间隙 1150。

电荷成像夹盘的浮动电极决定了药剂粉末在基片上的沉积样式并且把粉末保持在基片上。在粉末沉积的过程中，电荷成像夹盘与一电源电相连，这一电源在沉积完成之后即被断开。浮动电极可能被构造成，比如，在空间上决定吸入器基片上的单个剂量。比如，图 1 中所示的基片 101 的导电层 100 可以是一电荷成像夹盘。这一夹盘的导电层也可以根据本发明被用于粉末的电子协助释放。

具体地，图 1A 和 1B 是一基片 101 的横截面图解图，该基片 101

之上沉积着药剂，该基片含有一导电层 100 及一电介质层 105。基片 101 与药剂 107 接触的那一表面 103 优选地是根据与此申请共同提出的共同未决申请来修改的，那一申请的题目为“用以增强干粉释放的带有修改表面的吸入器设备”。在协助释放中，被图解成一网眼的导电层 109 被定位于基片之上而且跨越这两个导电层施加一电压，如图 1B 中所示。

因此，根据本发明的一个方面，当患者吸气时，粉末在一电子机构的协助下从吸入器中释放出来。优选地，基片中的导电材料被施加一电脉冲。

在某些特定的实施例中，比如当基片为实体时，为了把药剂从吸入器的基片释放出来，必须在夹盘内的导电层上施加一电势。优选地，一导电材料，如一网状结构，在粉末释放时被置于基片之上但并不与基片接触，而且在基片和网状结构之间施加一电势。例如，可以参照图 1B。

为了开始释放，在网状结构和基片中的导电层之间施加一高压脉冲。优选地，脉冲是在吸气时被气流所触发的并且与气流同步比如，吸入器优选地具有一开关，开关在吸气由气流通过上述开关触发脉冲。启动过程优选地是一持续时间为大约 300 微秒至大约 1 毫秒的脉冲。所使用的电压优选地是介质大约 500 至大约 2000 伏特之间。

基片可以按另一方案包括一并非电荷成像夹盘的导电层。例如，基片可以带有一其上有许多孔眼从而形成网状结构的导电层。为了释放粉末，可以在基片之上和之下分别设置一其上带有孔眼的第二导电层，但第二导电层不与基片接触。位于基片上下的两个导电层电连接起来就可以以电子的形式协助粉末从基片上释放出来。比如，参考图 2。优选地，设置于基片上下的导电层离开基片大约 1mm 至大约 2mm。在释放时，在两个导电网状结构之间施加一高压脉冲。优选地，脉冲是在吸气时被气流触发的而且与气流同步。

图 2A 和 2B 是一基片 200 的横截面图示图，在基片 200 上沉积有药剂 107，基片本身是一网状结构。在协助释放的过程中，被图解成网状结构的基上带有孔眼的两个导电层 202 及 204 被设置于基片的上下两侧并这两个导电层之间施加一电压，如图 2B 中所示。当基片上有孔眼时，分别位于基片上下两侧的两个导电层优选地被用于把药剂



从基片上释放出来。并不局限于某一特定的理论，人们相信使用两个导电层并于它们之间施加一电势可以增强粉末从带孔基片上向上朝着吸口释放出来。优选地基片的厚度是大约 1 密耳至大约 30 密耳之间。

5 当基片的导电材料上有孔眼，比如当它是一网状结构时，孔眼优选地被构造得可使气流量最大，这样大量的粉末可得以释放，而且在优选实施例中，孔眼的直径介于大约 6000 微米至大约 2 毫米之间。优选地，网状结构是由金属，如不锈钢，做成的，而网眼优选地是用一电介质，如多聚四氟乙烯（“特氟隆（TEFLON）”）涂覆的。网状
10 结构可以是，比如，吸口的一部分，而且优选地在吸气之前被调节得与单一剂量相匹配。

作为替代，例如，在有药剂沉积于其上的吸入器的基片之中可以包埋一个连续导电材料。例如，在基片内可以包埋一条或多条电线。优选地，导电材料是一金属。

15 在图 3 所示的示例性吸入器中示出了一个用以电子协助释放的电源。图 3 所示的是根据本发明的吸入器设备的一个实施例的图示图，这一吸入器设备
20 有一由电池 303 供电的电子释放机构（未示出）。在这一实施例中，诸多空气入口 302 中的每一个都与一通道 304 相连接以增加从吸口 305 释放出来的粉末的量。为几个空气入口 302 设置
25 阀门机构 306。吸口 305 与沉积有药剂的基片 307 保持空气流通。基片 307 呈狭长形带，它由卷轴 308 输送并由卷轴 309 带动。基片有一由卷轴 310 接收的密封件。

粉末释放的电子协助可以结合其他的机构以便促进粉末的释放，包括但并不局限于使用带有槽状缺刻的基片以便减少基片和粉末
25 颗粒接触的面积。优选地，基片是按照共同未决的题为“用于增强干粉释放的带有修改表面的吸入器装置”的申请中所描述的内容来修改，上述申请与本申请同时提出而且其全部内容被作为参考结合于本文之中。

应该认识到的是，本发明的吸入器可被应用于多种类型的药剂，
30 除了口服施药以外，本发明的吸入器也可以被用于鼻服施药。



说明书附图

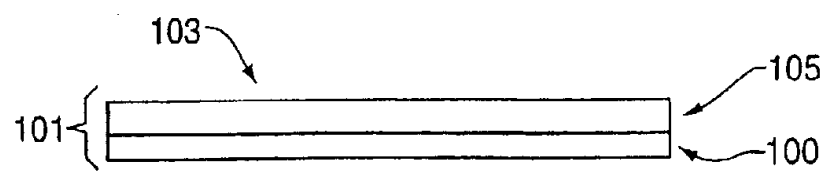


图 1A

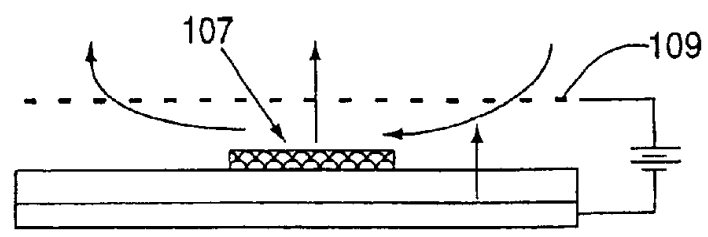


图 1B



图 2A

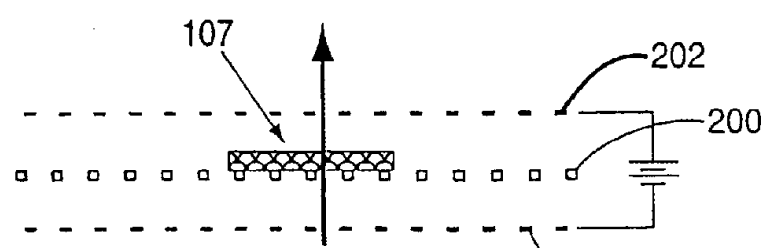


图 2B

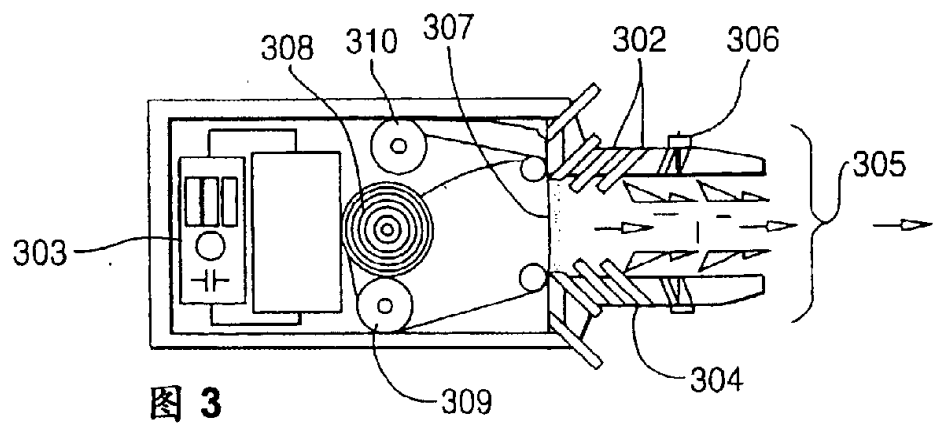


图 3

各种颗粒直径下的F(vdW)与静电力

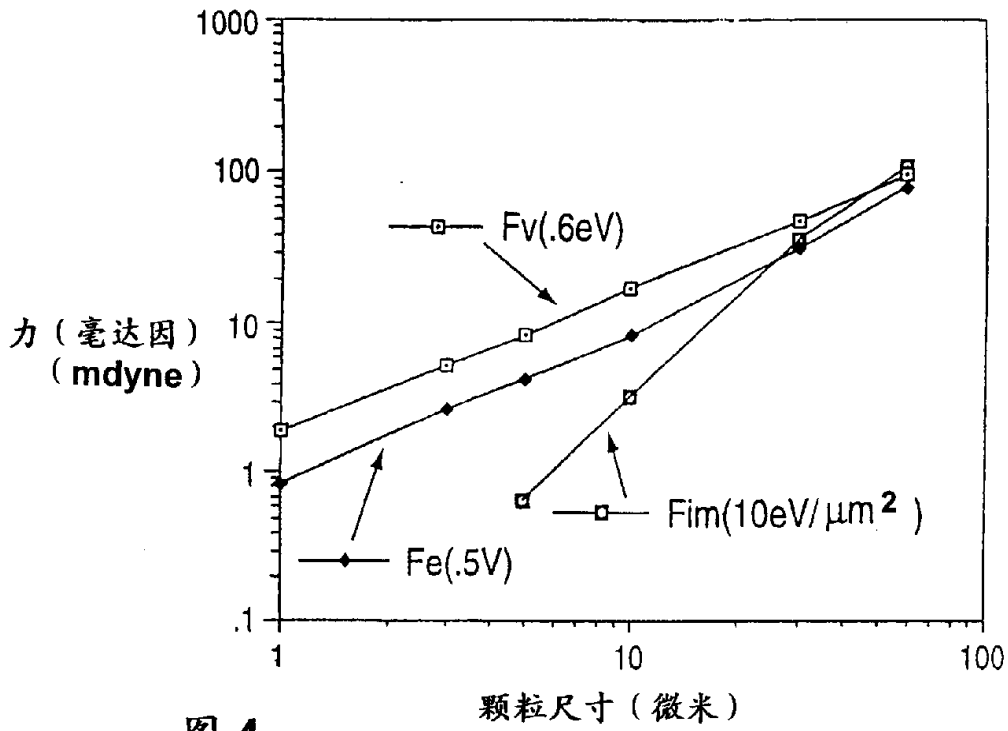


图 4

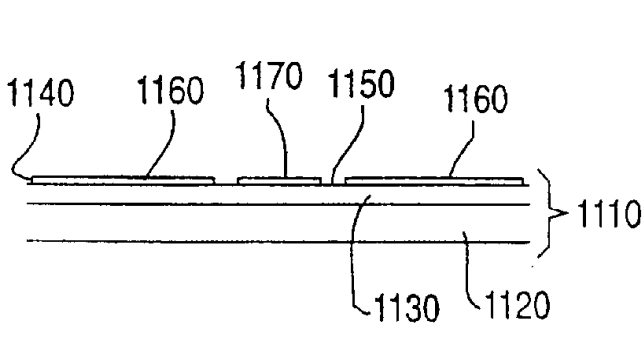


图 5

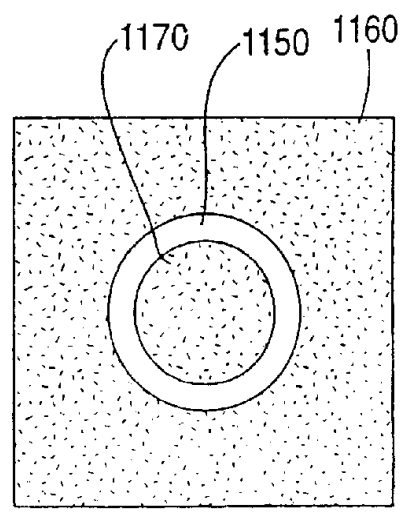


图 6