

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61M 15/00 (2006.01)

A61M 15/08 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02813709.4

[45] 授权公告日 2008 年 10 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 100428966C

[22] 申请日 2002.6.12 [21] 申请号 02813709.4

[30] 优先权

[32] 2001.6.12 [33] GB [31] 0114272.8

[86] 国际申请 PCT/IB2002/003034 2002.6.12

[87] 国际公布 WO2003/000310 英 2003.1.3

[85] 进入国家阶段日期 2004.1.7

[73] 专利权人 奥普蒂诺斯公司

地址 挪威奥斯陆

[72] 发明人 珀·G·朱佩斯兰德

[56] 参考文献

US5666948A 1997.9.16

US5269296A 1993.12.14

WO97/32539A1 1997.9.12

JP9-140797A 1997.6.3

WO00/51672A1 2000.9.8

EP0658356A2 1995.6.21

审查员 刘明霞

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 李晓舒 魏晓刚

权利要求书 4 页 说明书 27 页 附图 36 页

[54] 发明名称

鼻用装置

[57] 摘要

本发明公开了一种鼻传送装置，用于将物质传送到受治疗者鼻腔导气管中，它包括：装配在受治疗者鼻孔中的鼻形件，该鼻形件包括管嘴，在使用中，物质通过该管嘴传送到鼻腔导气管，还包括至少一个可充气的套箍件，该套箍件在受治疗者呼气后被充气；和传送部件，用于通过该鼻形件的管嘴传送物质。

1. 一种鼻传送装置，用于将物质传送至受治疗者鼻腔导气管中，其特征在于，它包括：

装配在受治疗者鼻孔中的鼻形件，该鼻形件包括管嘴，在使用中，物质通过该管嘴传送至鼻腔导气管，还包括至少一个可充气的套箍件，该套箍件在受治疗者呼气后被充气；

传送部件，用于通过该鼻形件的管嘴传送物质；和

套口部件，使用中受治疗者通过它用口呼气，使受治疗者的口咽帆关闭。

2. 如权利要求1的传送装置，其中该至少一个可充气的套箍件随着受治疗者的呼气而被充气。

3. 如权利要求1的传送装置，还包括：

流动通道，它与鼻形件和套口部件通过流体连接，因而通过该鼻形件传送由呼气产生的呼气气流。

4. 如权利要求1的传送装置，还包括：

流动通道，它与鼻形件通过流体连接，在使用中而与受治疗者呼气产生的呼气气流隔开的气流通过该流动通道传送至该鼻形件；和

将气流供给至流动通道的气体供给部件。

5. 如权利要求1或2的传送装置，其中该传送部件包括供给至少一种物质的剂量部件。

6. 如权利要求5的传送装置，其中该剂量部件包括供给气溶胶的喷雾器。

7. 如权利要求5的传送装置，其中该剂量部件包括供给气溶胶的气溶胶罐。

8. 如权利要求5的传送装置，其中该剂量部件包括供给气溶胶或射流中的一种的传送泵部件。

9. 如权利要求8的传送装置，其中该传送泵部件包括供给液体气溶胶的液体泵部件。

10. 如权利要求8的传送装置，其中该传送泵部件包括供给粉末气溶胶的粉末泵部件。

11. 如权利要求 5 的传送装置, 其中该剂量部件包括传送粉末气溶胶的粉末传送部件。

12. 如权利要求 1 或 2 的传送装置, 还包括:

启动机构, 用于随着受治疗者的呼气而启动传送部件。

13. 如权利要求 1 或 2 的传送装置, 其中该至少一个可充气的套箍件中的至少一个是可充气的, 以与受治疗者鼻腔内壁接合。

14. 如权利要求 13 的传送装置, 其中该至少一个可充气的套箍件在充气时, 可使鼻形件和受治疗者鼻腔内壁之间形成液密密封。

15. 如权利要求 1 的传送装置, 其中该至少一个套箍件在充气时使至少管嘴的远端指向受治疗者鼻腔导气管中的位置。

16. 如权利要求 15 的传送装置, 其中该至少一个套箍件为形状改变的或尺寸改变的、或者形状和尺寸均改变的, 使得当充气时能使至少管嘴的远端指向受治疗者鼻腔导气管中的位置。

17. 如权利要求 15 或 16 的传送装置, 其中该位置包括下鼻道的至少一部分。

18. 如权利要求 15 或 16 的传送装置, 其中该位置包括中鼻道的至少一部分。

19. 如权利要求 18 的传送装置, 其中该位置包括中鼻道的下部。

20. 如权利要求 15 或 16 的传送装置, 其中该位置包括上鼻道的至少一部分。

21. 如权利要求 15 或 16 的传送装置, 其中该位置包括下鼻甲的至少一部分。

22. 如权利要求 15 或 16 的传送装置, 其中该位置包括中鼻甲的至少一部分。

23. 如权利要求 15 或 16 的传送装置, 其中该位置包括上鼻甲的至少一部分。

24. 如权利要求 15 或 16 的传送装置, 其中该位置包括嗅觉区的至少一部分。

25. 如权利要求 15 或 16 的传送装置, 其中该位置至少包括鼻窦口。

26. 如权利要求 15 或 16 的传送装置, 其中该位置至少包括鼻窦漏斗。

27. 如权利要求 15 或 16 的传送装置, 其中该位置包括上咽头的至少一

部分。

28. 如权利要求 15 或 16 的传送装置, 其中该位置至少包括腺样增殖。

29. 如权利要求 15 或 16 的传送装置, 其中该位置至少包括管孔。

30. 如权利要求 1 的传送装置, 其中该至少一个套箍件中的至少一个包括至少一个凸角, 当该至少一个套箍件中的至少一个充气时, 该至少一个凸角伸入受治疗者鼻腔的区域中, 以至少部分地阻挡受治疗者鼻腔并防止气体流入受治疗者鼻腔中。

31. 如权利要求 30 所述的传送装置, 其中该鼻腔区域为受治疗者鼻腔的下部区域。

32. 如权利要求 30 的传送装置, 其中该鼻腔区域为受治疗者鼻腔的中部区域。

33. 如权利要求 30 的传送装置, 其中该鼻腔区域为受治疗者鼻腔的上部区域。

34. 如权利要求 30~33 任一项的传送装置, 其中该至少一个套箍件中的至少一个包括多个凸角, 当该至少一个套箍件中的至少一个充气时, 该多个凸角伸入受治疗者鼻腔的区域中, 以至少部分地阻挡受治疗者鼻腔并防止气体流入受治疗者鼻腔中。

35. 如权利要求 34 的传送装置, 其中该鼻腔区域为受治疗者鼻腔的下部和中部区域。

36. 如权利要求 34 的传送装置, 其中该鼻腔区域为受治疗者鼻腔的下部和上部区域。

37. 如权利要求 34 的传送装置, 其中该鼻腔区域为受治疗者鼻腔的中部和上部区域。

38. 如权利要求 1 的传送装置, 其中该至少一个套箍件由受治疗者呼气排出的空气充气。

39. 如权利要求 1 的传送装置, 其中该至少一个套箍件由与受治疗者呼气隔开的气体源充气。

40. 如权利要求 1 的传送装置, 其中该鼻形件包括单一一个可充气的套箍件。

41. 如权利要求 40 的传送装置, 其中该至少一个套箍件为设置在传送通道周围的大致为环形的元件。

42. 如权利要求 1 的传送装置，其中该鼻形件包括多个可充气的套箍件。

43. 如权利要求 42 的传送装置，其中该鼻形件包括多个围绕其周边设置的套箍件。

44. 如权利要求 43 的传送装置，其中套箍件设置在沿着管嘴长度的一个位置上。

45. 如权利要求 43 的传送装置，其中该鼻形件包括在沿着管嘴长度隔开的位置上的第一和第二套箍件。

46. 如权利要求 45 的传送装置，其中套箍件中的一个设置在管嘴的远端。

鼻用装置

技术领域

本发明涉及一种将物质传送至受治疗者鼻腔导气管(nasal airway)中的鼻传送装置和传送方法，该物质特别是作为悬浮液或溶液的液体、或含有药物(特别是系统治疗或局部治疗的药物)的粉末或疫苗中的一种。

背景技术

参照图 1，鼻腔导气管 1 包括被鼻中隔隔开的两个鼻腔。该导气管 1 包括多个孔(如鼻侧窦孔 3 和管孔 5)和嗅觉细胞，并由鼻粘膜贴覆。鼻腔导气管 1 可与鼻咽 7、口腔 9 和下部导气管 11 连通，而鼻腔导气管 1 通过开和关口咽帆 13 而有选择地与鼻咽 7 的前部区域和口腔 9 连通。通常称为软腭的帆 13 在关闭位置时用实线表示。这个位置可通过在口腔 9 中形成一定的正压力来达到，而正压力则通过口腔 9 呼气来达到，并且在打开位置用虚线表示。

有许多鼻子方面的疾病需要治疗。一种疾病是鼻子发炎，具体来说即鼻炎。鼻炎可以是过敏性或非过敏性的，并经常有感染和妨碍鼻子的正常功能。作为例子，一般在 10~20% 人群中会有过敏性和非过敏性鼻炎导气管发炎，其最普遍的症状是鼻甲的勃起组织充血、流泪、分泌水状粘液、打喷嚏和瘙痒。大家将会了解，鼻子充血妨碍鼻子呼吸，并促使用口呼吸，这会导致打鼾和干扰睡眠。另一些鼻子疾病包括鼻息肉，它是由鼻侧窦、肥大性腺体，分泌性中耳炎，鼻窦疾病和嗅觉降低引起的。

在治疗某些鼻子疾病时，局部给药是优选的，特别是在鼻粘膜是重要的病现象通道的情况下，如治疗或减轻鼻子充血。通常局部传送的药物包括减充血剂、抗组胺、色甘酸盐、类固醇和抗生素。目前，在已知的消炎药物中，局部的类固醇对鼻子充血有作用。还建议使用局部减充血剂来缓解鼻子充血。尽管有些争论，但还提议使用局部减充血剂、类固醇和抗微生物剂来治疗增殖腺和慢性分泌性中耳炎。另外，局部给药已经用于治疗或至少减轻鼻咽前区、鼻侧窦和耳咽管的发炎症状。

还可通过鼻腔导气管来系统地传送药物。由于鼻粘膜的血流动好和表面积大有利于快速的系统的吸入，因此鼻腔导气管成为系统的传送下列药物的良好给药路径，这些药物是激素(如，催产素和 calcitonin)和止痛剂(如，抗周期性偏头痛的合成药物)。

鼻子给药对送入要求快速起作用的药物是有利的，例如止痛药、抗催吐药、胰岛素、抗癫痫药、镇静药和催眠药；另外还有其他药物(如心脏-血管药)。可以设想，鼻子给药以与注射相同的速率快速起作用，并且比口服药起作用的速率快得多。对于许多急性病的治疗，鼻子给药比口服药确实有利，因为胃部郁积可在口服后使起作用减慢。

鼻子给药还可为现代生物工艺技术生产的蛋白质和肽的进入提供有效的传送路径。对于这些物质，肠内的新陈代谢和肝内的第一次通过效应，对可靠的和价格合理的传送形成严重的障碍。

另外，利用本发明的鼻子传送技术的鼻子给药，证明对许多普通的神经学上的疾病的治疗是有效的，如阿尔茨海默氏病、帕金森病、精神病；另外对不能使用现有技术的大脑内的感染也是有效的。本发明的鼻子给药技术可以传送至嗅觉区，该区域位于鼻腔上部区域中，它是可以围绕血至脑的屏蔽(BBB)和可以与脑脊髓液(CSF)和脑连通的唯一区域。

另外，本发明的鼻子传送技术还可有效地传送疫苗。

除了传送药物以外，鼻粘膜用液体(特别是含盐溶液)冲洗通常可除去颗粒和分泌物，以及改善鼻粘膜的粘膜纤毛的活动。这些溶液可以与特效药物结合使用。

对于任何种类药物的传送，精确和可靠的剂量是很重要的，但对于吸入治疗范围狭窄的麻醉药，副作用严重的药和治疗严重的、威胁生命的疾病的药特别重要。对于某些疾病，重要的是对具体情况要使剂量各个互不相同，如在糖尿病蜜剂(mellitus)的情况下。对于糖尿病和许多其他疾病，药物的剂量优选根据实际的实时测量决定。目前，血样是最常使用的，但对于有几种疾病，已经提出用受治疗者呼气时产生的分子分析作为血液分析的替代品。呼吸分析目前用于诊断一些疾病，如引起胃溃疡的螺杆菌幽门感染。

WO-A-00/51672 公布了通过鼻腔双向流动来传送物质(特别是药物)的传送装置，即，气流通过一个鼻孔，围绕着鼻中隔的后边缘，在相反方向

流出另一个鼻孔。这种双向气流可有利地刺激鼻粘膜的感觉神经，使受治疗者适应给药和使传送给药更舒适。

发明内容

本发明的目的是提供一种改进的鼻传送装置和鼻用传送方法，以改进物质向受治疗者鼻腔中的传送。

根据本发明的一个方面，提供了一种鼻传送装置，用于将物质传送至受治疗者鼻腔导气管中，它包括：装配在受治疗者鼻孔中的鼻形件(nosepiece)，该鼻形件包括管嘴，在使用中，物质通过该管嘴传送至鼻腔导气管，还包括至少一个可充气的套箍件，该套箍件在受治疗者呼气后被充气；该鼻传送装置还包括传送部件，用于通过该鼻形件的管嘴传送物质。

根据本发明的另一个方面，提供了一种鼻传送装置，用于将物质传送至受治疗者鼻腔中，它包括：鼻形件，该鼻形件包括管嘴，在使用中，物质通过该管嘴传送至鼻腔导气管，还包括至少一个可充气的套箍件，当充气时，该套箍件在鼻形件和受治疗者鼻腔内壁之间形成液密密封；该鼻传送装置还包括传送部件，用于通过鼻形件的管嘴传送物质。

根据本发明的又一个方面，提供了一种鼻传送装置，用于将物质传送至受治疗者鼻腔导气管，它包括：装配在受治疗者鼻孔中的鼻形件，该鼻形件包括管嘴，在使用中，物质可通过该管嘴传送至鼻腔导气管，还包括至少一个套箍件，在其装入受治疗者鼻腔中时，与受治疗者鼻腔内壁接合，并将管嘴的至少远端指向受治疗者鼻腔导气管中的位置；该鼻传送装置还包括传送部件，用于通过鼻形件的管嘴传送物质。

根据本发明的再一个方面，提供了一种鼻传送装置，用于将物质传送至受治疗者鼻腔导气管，它包括：装配在受治疗者鼻孔中的鼻形件，该鼻形件包括管嘴，在使用中，物质通过该管嘴传送至鼻腔导气管，还包括至少一个套箍件，该至少一个套箍件中的至少一个包括至少一个凸角，当该至少一个套箍件中的至少一个装配在受治疗者鼻腔中时，该至少一个凸角伸入受治疗者鼻腔的区域中，至少部分地阻碍鼻腔并防止流入鼻腔中；该鼻传送装置还包括通过鼻形件的管嘴传送物质的传送部件。

根据本发明的又一个方面，提供了一种鼻传送装置，用于将物质传送至受治疗者鼻腔导气管中，它包括：装配在受治疗者鼻腔中的鼻形件，该

鼻形件包括第一输出口，在使用中物质通过该第一输出口传送至受治疗者鼻腔导气管，还包括至少一个第二输出口，在使用中，与受治疗者的呼气隔开的至少一个气流传送至受治疗者鼻腔导气管；通过鼻形件的第一输出口传送物质的传送部件；和气体供给部件，用于通过该鼻形件的至少一个第二输出口供给气流。

根据本发明的再一个方面，提供了一种将物质传送至受治疗者鼻腔导气管的方法，它包括：将鼻形件装配在受治疗者鼻腔中，该鼻形件包括管嘴，在使用中，物质通过该管嘴传送至鼻腔导气管，还包括至少一个可充气的套箍件；在受治疗者呼气后，给该至少一个套箍件充气；以及通过鼻形件的管嘴传送物质。

根据本发明的另一个方面，提供了一种传送物质至受治疗者鼻腔的方法，它包括下列步骤：将鼻形件装配在受治疗者鼻腔中，该鼻形件包括管嘴，在使用中，物质通过该管嘴传送至鼻腔导气管，还包括至少一个可充气的套箍件，当充气时，该套箍件在鼻形件和受治疗者鼻腔内壁之间形成液密密封；以及通过鼻形件的管嘴传送物质。

根据本发明的又一个方面，提供了一种传送物质至受治疗者鼻腔导气管的方法，它包括下列步骤：将鼻形件装配在受治疗者鼻腔中，该鼻形件包括管嘴，物质通过该管嘴传送至鼻腔导气管，还包括至少一个可充气的套箍件，该套箍件在装配到受治疗者鼻腔中时，与受治疗者鼻腔内壁接合，并使至少管嘴的远端指向受治疗者鼻腔导气管中的位置；和通过鼻形件的管嘴传送物质。

根据本发明的再一个方面，提供了一种将物质传送至受治疗者鼻腔导气管的方法，包括下列步骤：将鼻形件装配在受治疗者鼻腔中，该鼻形件包括管嘴，在使用中，物质通过该管嘴传送至鼻腔导气管，还包括至少一个套箍件，至少一个套箍件中的至少一个包括至少一个凸角，当该至少一个套箍件中的至少一个装配在受治疗者鼻腔中时，该至少一个凸角伸入受治疗者鼻腔的区域中，以至少部分地阻碍鼻腔并防止流入鼻腔；和通过鼻形件的管嘴传送物质。

在本发明的另一个方面中，提供了一种传送物质至受治疗者鼻腔导气管的方法，包括下列步骤：通过第一输出口传送物质，并且与受治疗者的呼气隔开的至少一个气流通过至少一个第二输出口进入受治疗者鼻腔导气

管中。

附图说明

下面利用例子参照附图来说明本发明的优选实施例，附图中：

图 1 示意性地表示人体上呼吸道的解剖模型；

图 2 示意性地表示根据本发明第一实施例的鼻传送装置；

图 3 示意性地表示为了运行将图 2 所示的传送装置插入受治疗者鼻腔中的情况；

图 4 示意性地表示在启动过程中的图 2 所示的传送装置；

图 5 示意性地表示在启动以后的图 2 所示的传送装置；

图 6 示意性地表示根据本发明第二实施例的鼻传送装置；

图 7 示意性地表示为了运行将图 6 所示的传送装置插入受治疗者鼻腔中的情况；

图 8 示意性地表示在启动过程中的图 6 所示的传送装置；

图 9 示意性地表示在启动以后图 6 所示的传送装置；

图 10 示意性地表示根据本发明第三实施例的鼻传送装置；

图 11 示意性地表示为了运行将图 10 所示的传送装置插入受治疗者鼻腔中的情况；

图 12 示意性地表示在启动过程中的图 10 所示的传送装置；

图 13 示意性地表示在启动以后图 10 所示的传送装置；

图 14 示意性地表示根据本发明第四实施例的鼻传送装置；

图 15 示意性地表示为了运行将图 14 所示的传送装置插入受治疗者鼻腔中的情况；

图 16 示意性地表示在启动过程中的图 14 所示的传送装置；

图 17 示意性地表示根据本发明第五实施例的鼻传送装置；

图 18 示意性地表示为了运行将图 17 所示的传送装置插入受治疗者鼻腔中的情况；

图 19 示意性地表示在启动过程中的图 17 所示的传送装置；

图 20 示意性地表示根据本发明第六实施例的鼻传送装置；

图 21 示意性地表示为了运行将图 20 所示的传送装置插入受治疗者鼻腔中的情况；

图 22 示意性地表示在启动过程中图 20 所示的传送装置;

图 23 示意性地表示根据本发明第七实施例的鼻传送装置;

图 24 示意性地表示为了运行将图 23 所示的传送装置插入受治疗者鼻腔中的情况;

图 25 示意性地表示在启动过程中图 23 所示的传送装置;

图 26 示意性地表示在启动以后图 23 所示的传送装置;

图 27 示意性地表示根据本发明第八实施例的鼻传送装置;

图 28 示意性地表示为了运行将图 27 所示的传送装置插入受治疗者鼻腔中的情况;

图 29 示意性地表示在启动过程中图 27 所示的传送装置;

图 30 示意性地表示在启动以后图 27 所示的传送装置;

图 31 示意性地表示根据本发明第九实施例的鼻传送装置;

图 32 示意性地表示为了运行将图 31 所示的传送装置插入受治疗者鼻腔中的情况;

图 33 示意性地表示在启动过程中图 31 所示的传送装置;

图 34 示意性地表示在启动以后图 31 所示的传送装置;

图 35 示意性地表示根据本发明第十实施例的鼻传送装置, 图中表示在不运行的状态;

图 36 示意性地表示驱动装置已准备好可启动的图 35 所示的传送装置;

图 37 示意性地表示为了运行将图 35 所示的传送装置插入受治疗者鼻腔中的情况;

图 38 示意性地表示在启动过程中图 35 所示的传送装置, 其中, 受治疗者开始呼气, 并且传送装置处在启动时刻;

图 39 示意性地表示在启动过程中图 35 所示的传送装置;

图 40 示意性地表示根据本发明第十一实施例的鼻传送装置, 图中表示在不运行的状态;

图 41 示意性地表示驱动装置已准备好可启动的图 40 所示的传送装置;

图 42 示意性地表示为了运行将图 40 所示的传送装置插入受治疗者鼻腔中的情况;

图 43 示意性地表示图 40 所示的传送装置, 其中, 受治疗者开始呼气, 并且传送装置处在启动时刻;

图 44 示意性地表示图 40 所示的传送装置，其中，驱动装置已经启动，驱动装置开始启动气体传送装置并处在物质供给装置的开始启动时刻；

图 45 示意性地表示在完全启动过程中图 40 所示的传送装置；

图 46 示意性地表示根据本发明第十二实施例的鼻传送装置，图中表示在不运行的状态；

图 47 示意性地表示驱动装置已准备好可启动的图 46 所示的传送装置；

图 48 示意性地表示为了运行将图 46 所示的传送装置插入受治疗者鼻腔中的情况；

图 49 示意性地表示在启动过程中图 46 所示的传送装置，其中，受治疗者开始呼气，并且传送装置处在启动时刻；

图 50 示意性地表示图 46 所示的传送装置，其中，驱动装置已经启动，驱动装置开始启动气体传送装置且处在物质供给装置的开始启动时刻；

图 51 示意性地表示在完全启动过程中的图 46 所示的传送装置。

具体实施方式

图 2~5 表示根据本发明第一实施例的利用呼气启动的鼻传送装置。

该传送装置包括壳体 15、装配在受治疗者鼻腔中的鼻形件 (nosepiece)17，和受治疗者通过它呼气以启动传送装置的套口 (mouthpiece)19。

鼻形件 17 包括导向件 20(在该实施例中为一截锥形元件)，用于将鼻形件 17 引导至受治疗者鼻腔中；并且还包括传送装置 21，用于将物质传送至受治疗者鼻腔导气管中。在该实施例中，鼻形件 17 是可更换的部件。

在该实施例中，传送装置 21 包括与套口 19 流体连通的传送通道 23，使受治疗者通过套口 19 呼气时，气流可通过受治疗者鼻腔导气管输入并通过其中；另外还包括用于将物质传送至受治疗者鼻腔导气管的管嘴 25。在该实施例中，管嘴 25 设置在和它同轴的传送通道 23 中。在该实施例中，管嘴 25 的结构可形成气溶胶喷雾。在另一实施例中，为了传送液体，管嘴 25 的结构可传送作为液柱的液体射流。

在该实施例中，传送装置 21 通过一个挠性联轴节与壳体 15 可动连接，可使传送装置 21 在受治疗者鼻腔中定位，这点将在下面更详细地说明。

在另一实施例中，传送装置 21 可以固定在壳体 15 上，而套口 19 可以

通过一个挠性联轴节可动地与管体 15 连接,使传送装置 21 可在受治疗者鼻腔中定位。

在该实施例中,至少传送通道 23 的顶部包括用挠性(优选为弹性)材料制成的管状部分。在一个优选实施例中,该材料为半软的塑料,如硅酮橡胶。

在该实施例中,至少传送通道 23 的顶部具有向其远端变窄的锥形部分。具有狭窄的锥度的传送通道 23 在插入时将受治疗者鼻腔中的狭窄的鼻瓣膜(nasal valve)扩大。在一个优选实施例中,传送通道 23 的截面为椭圆形,优选为卵形。

在一个优选实施例中,传送装置 21 的远端至少伸入受治疗者鼻腔中大约 2cm,优选至少大约 3cm,较优选为大约 2 至 3cm。

鼻形件 17 还包括至少一个可扩张的套箍件 27,用于在受治疗者鼻腔中扩张。在该实施例,至少一个套箍件 27 包括可充气件。

在该实施例中,至少一个套箍件 27 与传送通道 23 流体上连通,使得受治疗者在通过套口 19 呼气时产生的气流可为至少一个套箍件 27 充气。在另一实施例中,传送装置包括单独的泵部件,用于在鼻形件 17 安装之后,为至少一个套箍件 27 充气,并且在一个优选实施例中,是在(优选是随着)通过该套口 19 呼气以后,为该至少一个套箍件 27 充气。

在该实施例中,至少一个套箍件 27 为充气件,它可以在受治疗者呼气时充气。在另一实施例中,至少一个套箍件 27 可以在位于正确位置上的鼻形件 17 上充气。

在该实施例中,至少一个套箍件 27 包括挠性的球状元件,它由在传送通道 23 中产生的压力充气,而该至少一个套箍件 27 在压力从传送通道 23 中释放时放气。在至少一个套箍件 27 由单独的泵部件充气的另一实施例中,该至少一个套箍件 27 同样可以利用同一个泵部件排空气体而放气。

在一个实施例中,至少一个套箍件 27 可以包括弹性球状元件,它可由传送通道 23 中产生的压力充气,而该至少一个套箍件 27 在传送通道 23 的压力释放时,回到原来放气的状态。

在另一个实施例中,至少一个套箍件 27 可以包括可充气海绵体。在一个实施例中为一个具有封装的密封层的泡沫件,该泡沫件可被压缩(在该实施例中通过抽真空),以形成一个紧凑的结构,可插入受治疗者鼻腔中和

充气(在该实施例中为破坏真空),使气体可进入海绵体的多孔结构中。在一个实施例中,这种套箍件 27 可以有选择地与大气流体上连通。在另一实施例中,这种套箍件 27 可以有选择地与传送通道 23 流体上连通,从而使包封在传送通道 23 中的压力可帮助套箍件 27 充气。在另一个包括单独的泵部件的实施例中,泵部件可以用来帮助这种套箍件 27 充气,以及通过排出气体而使套箍件 27 放气。在一个实施例中,受治疗者呼气可以触发充气。在另一实施例中,可在位于受治疗者鼻腔中正确位置上的鼻形件 17 上充气。

该至少一个套箍件 27 设置在传送装置 21 的外表面上,使得在膨胀时与受治疗者鼻腔内壁接合。该可膨胀的至少一个套箍件 27 可使受治疗者鼻腔中的窄的鼻瓣膜膨胀、鼻形件 17 在受治疗者鼻腔中的密封、以及传送装置 21(特别是在某一特定方向上)在受治疗者鼻腔中定位。

在该实施例中,该至少一个套箍件 27 为单独一个环形的套箍件 27,它位于传送装置 21 周围,可以在充气时,使传送通道 23 和受治疗者鼻腔内壁之间密封。

在另一实施例中,该至少一个套箍件 27 可以包括多个套箍件 27。当充气时,这些套箍件一起形成传送通道 23 和受治疗者鼻腔内壁之间的密封。

传送装置还包括物质供给部件 29,用于传送已计量剂量的物质,在该实施例中为用于传送计量体积的气雾剂(优选为氟代氢烷(HFA)挥发剂等)的气溶胶罐。该气溶胶含有药物,这些药物可以为悬浮物或溶液,它与管嘴 25 通过流体连接,从鼻形件 17 中传送物质,在该实施例中,作为气溶胶喷雾传送。

在该实施例中,物质供给部件 29 为传送物质的多个计量的剂量的多剂量部件。在另一实施例中,该物质供给部件 29 可以为传送一个计量剂量的物质的单剂量部件。

物质供给部件 29 为可预先装载的(primeable),在该实施例中通过加载弹性件达到,并包括呼吸启动的松弛机构 31。当触发时,该松弛机构 31 将弹性件释放,并启动物质供给部件 29,通过管嘴 25 传送计量剂量的物质。

在该实施例中,触发机构 31 可使物质供给部件 29 启动,产生通过传送通道 23 的预定的流速。

在另一实施例中,触发机构 31 可使物质供给部件 29 启动,在传送通道 23 内产生预定的压力。

在又一个实施例中，触发机构 31 可使物质供给部件 29 启动，产生通过传送通道 23 的预定的流速或在传送通道 23 内产生预定的压力。

在另一实施例中，物质供给部件 29 可以包括机械式传送泵(特别是液体传送泵或粉末传送泵)，该泵在启动时传送计量剂量的物质。

在再一个实施例中，物质供给部件 29 可以包括干粉传送部件，它在启动时，可传送计量剂量的物质，如干粉。

在又一个实施例中，物质供给部件 29 可以包括喷雾器，它在启动时，可传送计量剂量的物质，如气溶胶喷雾。

下面，将参照附图 3~图 5 来说明传送装置的运行。

参照图 3，鼻形件 17 首先插入受治疗者的一个鼻腔中，直至导向件 20 靠紧鼻孔为止，在这点上，传送装置 21 的远端伸入受治疗者鼻腔中大约 2cm，并且套口 19 夹持在受治疗者的唇部。

接着，受治疗者开始通过套口 19 呼气，呼气关闭受治疗者的口咽帆，并驱动气流通过传送装置 21 的传送通道 23，而气流则进入鼻隔膜的后区周围的一个鼻腔中，并从另一个鼻腔排出，从而得到通过受治疗者鼻腔导气管的双向气流。通过套口 19 呼气可在传送通道 23 中产生压力，该压力可使至少一个套箍件 27 充气。如图 4 所示，至少一个套箍件 27 的膨胀，可以扩大鼻腔中的鼻瓣膜，使传送通道 23 与鼻腔内壁密封，和相对于受治疗者鼻腔设置传送装置 21。从图 4 可以看出，传送装置 21 被迫接受至少一个套箍件 27 所要求的位置，在该实施例中，是由传送装置 21 的挠曲来达到的。

在该实施例中，当通过传送通道 23 产生的流速达到预定的值时，触发放松机构 31，使物质供给部件 29 启动，将计量剂量的物质送至喷嘴 25 和送入受治疗者鼻腔中。在另一实施例中，放松机构 31 可在传送通道 23 内产生预定的压力时触发。

如图 5 所示，在呼气后，传送通道 23 中的压力降低，并且该至少一个套箍件 27 放气，在该点上，套口 19 释放，可将鼻形件 17 从受治疗者鼻腔中抽出。

在传送装置为一个单剂量的装置的一个实施例中，可以废弃该装置。

在另一实施例中，传送装置为多剂量装置，该装置准备好，以在物质供给部件 29 启动后使用。在鼻形件 17 为可以重新更换的优选实施例中，

可用新的鼻形件 17 更换该鼻形件 17。

图 6~9 表示根据本发明第二实施例的呼气启动的鼻传送装置。

该实施例的传送装置与上述第一实施例的传送装置非常相似。因此为了避免不必要的重复说明，只详细说明其差别。相同的标记表示相同的元件。

该实施例的传送装置与上述第一实施例的装置的差别在于，还包括口呼气启动的气体供给装置 33，用于随着受治疗者的呼气，将气流通过传送装置 21 的传送通道 23 传送，另外，差别还在于，套口 19 与气体供给装置 33 流体上连通，而不是与传送装置 21 的传送通道 23 流体上连通。这样，随着通过套口 19 的呼气，气流传送至传送装置 21 的传送通道 23，以及受治疗者鼻腔导气管。

该传送装置的运行与上述第一实施例相同，随着通过套口 19 的呼气，气流传送至传送装置 21 的传送通道 23。

图 10~13 表示根据本发明第三实施例的呼气启动的鼻传送装置。

该实施例的传送装置与上述第一实施例的传送装置非常相似，因此为了避免不必要的重复说明，只详述其差别，相同的标记表示相同的元件。

该实施例的传送装置与上述第一实施例的装置的差别只在于，鼻形件 17 包括多个(在该实施例中为两个)可充气的套箍件 27a, 27b。套箍件 27a, 27b 的结构使最远的套箍件 27b 的尺寸减小，因而容易通过受治疗者鼻腔中的狭窄的鼻瓣膜插入传送装置 21。

该传送装置的运行与上述第一实施例的相同。

图 14~16 表示根据本发明第四实施例的呼气启动的鼻传送装置。

该传送装置包括壳体 35、与受治疗者鼻腔配合的鼻形件 37 和受治疗者通过它呼气以启动传送装置的套口 39。

鼻形件 37 包括导向件 40(在该实施例中为截锥形件)，用于将鼻形件 37 引导至受治疗者鼻腔中；还包括传送装置 41，用于将物质送入受治疗者鼻腔导气管中。在该实施例中，该鼻形件 37 为可更换的部件。

在该实施例中，传送装置 41 包括传送通道 43，它与套口 39 流体上连通，使在受治疗者通过套口 39 呼气时，气流可送入和通过受治疗者鼻腔导气管；还包括管嘴 45，用于将物质送入受治疗者鼻腔中。在该实施例中，管嘴 45 设置在传送通道 43 中，并与传送通道同轴。在该实施例中，管嘴

45 可传送气溶胶喷雾。在另一实施例中，为了传送液体，管嘴 45 可以将液体射流作为液柱输出。

在该实施例中，至少传送通道 43 的顶端包括由挠性(优选为弹性)材料制成的管状部分。在一个优选实施例中，该材料为半软的塑料，如硅酮橡胶。

在该实施例中，至少传送通道 43 的顶部有一个向其远端变窄的锥形部分。该具有狭窄的锥度的传送通道 43 当插入时可使受治疗者鼻腔中的狭窄鼻瓣膜扩张。在一个优选实施例中，传送通道 43 的截面为椭圆形，优选为卵形。

在一个优选实施例中，传送装置 41 伸入受治疗者鼻腔中至少大约 2cm，优选至少大约 3cm，较优选大约 2~3cm。

该鼻形件 37 还包括至少一个套箍件 47，用于与受治疗者鼻腔配合。在该实施例中，至少一个套箍件 47 为弹性件，它可变形，以便插入受治疗者鼻腔中；当插入时，其膨胀可达到在鼻腔中的要求位置，传送装置 41 正确定位在该位置上。当这样设置时，至少一个套箍件 47 可使窄的鼻瓣膜在鼻腔中膨胀、在鼻腔中密封传送装置 41、以及使传送装置 41 在受治疗者鼻腔中定位，特别是方向正确。在该实施例中，该至少一个套箍件 47 包括海绵体，这里为泡沫件。在另一实施例中，该至少一个套箍件 47 可包括充满凝胶的元件，如充满硅酮的元件。

在该实施例中，至少一个套箍件 47 的形状可使当插入鼻腔中时，传送装置 41 指向受治疗者鼻腔的下部区域。在优选实施例中，该至少一个套箍件 47 可以在下鼻道的任何区域和中鼻道的下部区域中，引导传送装置 41，从而物质可以具体地瞄准下部的鼻甲和在鼻咽(epipharynx)的上部区域中的腺样的和管状的口。

鼻腔导气管中邻近下鼻道的区域和中鼻道的下部区域，代表鼻腔导气管中流动阻力最小的路径的区域。利用现有的鼻用喷雾系统，传送的物质沿着鼻腔的表面流动，结果，物质不能到达腺样口或管孔。

在该实施例中，该至少一个套箍件 47 包括至少一个凸起部件 54(这里为一个凸起部件 54)，它可伸入(因而阻碍)受治疗者鼻腔的上部区域中。该至少一个凸角 54 迫使被传送的流体遵循由下鼻道和中鼻道的下部区域构成的流动路径。与颗粒尺寸分布的优化联合的这种流动通路，可将交大部分

的物质传送至下鼻道的位置和中鼻道的下部区域的位置。

在该实施例中，该至少一个套箍件 47 包括设置在传送装置 41 周围的一个环形套箍件 47。

在另一实施例中，该至少一个套箍件 47 可以包括多个设置在传送装置 41 周围的套箍件 47。

传送装置还包括用于传送计量剂量的物质的物质供给部件 49，在该实施例中为用于传送计量体积的气雾剂(优选为氟代氢烷(HFA)挥发剂等)的气溶胶罐。该气溶胶含有药物，这些药物可以为悬浮物或溶液，它与管嘴 45 通过流体连接，从鼻形件 37 中传送物质，在该实施例中，作为气溶胶喷雾传送。

在该实施例中，物质供给部件 49 为传送物质的多个计量的剂量的多剂量部件。在另一实施例中，该物质供给部件 49 可以为传送物质的一个计量的剂量的单剂量部件。

物质供给部件 49 为预先装载的，在该实施例中通过加载弹性件达到，并包括呼吸启动的松弛机构 51。当触发时，该松弛机构 31 将弹性件释放，并启动物质供给部件 49，通过管嘴 45 传送计量剂量的物质。

在该实施例中，触发机构 51 可使物质供给部件 49 启动，产生通过传送通道 43 的预定的流速。

在另一实施例中，触发机构 51 可使物质供给部件 49 启动，在传送通道 43 内产生的预定的压力。

在又一个实施例中，触发机构 51 可使物质供给部件 49 启动，产生通过传送通道 43 的预定的流速或在传送通道 43 内产生预定的压力。

在另一实施例中，物质供给部件 49 可以包括机械式传送泵(特别是液体传送泵或粉末传送泵)，该泵在启动时传送计量剂量的物质。

在再一个实施例中，物质供给部件 49 可以包括干粉传送部件，它在启动时，可传送计量剂量的物质，如干粉。

在又一个实施例中，物质供给部件 49 可以包括喷雾器，它在启动时，可传送计量剂量的物质，如气溶胶喷雾。

下面，参照图 15 和 16 来说明传送装置的运行。

参照图 15，鼻形件 37 首先插入受治疗者的一个鼻腔中，直至导向件 40 靠紧鼻孔为止，在这个点上，传送装置 41 的远端伸入受治疗者鼻腔中大

约 2cm，并且套口 39 夹持在受治疗者的唇部。

接着，受治疗者开始通过套口 39 呼气，呼气关闭受治疗者的口咽帆，并驱动气流通过传送装置 41 的传送通道 43，而气流则进入鼻隔膜的后区周围的一个鼻腔中，并从另一个鼻腔排出，从而得到通过受治疗者鼻腔导气管的双向气流。

在该实施例中，当通过传送通道 43 产生的流速达到预定的值时，触发放松机构 51，使物质供给部件 49 启动，将计量剂量的物质送至喷嘴 45 和送入受治疗者鼻腔中。在另一实施例中，放松机构 51 可在传送通道 43 内产生预定的压力时触发。

呼气之后，套口 39 被释放，可将鼻子形件 37 从受治疗者鼻腔中抽出。

在传送装置为一个单剂量的装置的一个实施例中，可以废弃该装置。

在另一实施例中，传送装置为多剂量装置，该装置准备好，可在物质供给部件 49 启动后使用。在鼻形件 37 为可以重新更换的优选实施例中，可用新的鼻形件 37 更换该鼻形件 17。

图 17~19 表示根据本发明第五实施例的呼气启动的鼻传送装置。

该实施例的传送装置与上述第四实施例的传送装置非常相似。因此为了避免不必要的重复说明，只详细说明其差别。相同的标记表示相同的元件。

该实施例的传送装置与上述第四实施例的不同点只是传送装置 41 和该至少一个套箍件 47 的形状。

在该实施例中，至少一个套箍件 47 的形状，可使当插入受治疗者鼻腔中时，传送装置 41 指向受治疗者鼻腔的中部区域。在优选实施例中，该至少一个套箍件 47 可以在中鼻道的任何区域和上鼻道的下部区域中，引导传送装置 41，从而物质可以具体地瞄准中部的鼻甲和在鼻窦漏斗和鼻窦口。

中鼻道是位于侧面至中间鼻甲下面的鼻腔区域，在许多非常普通的疾病(如、在影响大约 10~15% 人群的慢性鼻窦炎，以及鼻息肉)中，鼻窦漏斗和鼻窦口是主要病理学位置，并且还没有 FDA 批准的治疗方法。唯一的已知治疗这种疾病的方法是在严格和复杂的包括困难的颈部牵引方法过程中和在所谓的“朝圣地(Mecca)”位置使用点滴。然而，由于复杂和疼痛的过程，很难顺从地进行治疗。现有的鼻用喷雾系统对传送物质至鼻腔的这个区域是无效的。

在该实施例中,该至少一个套箍件 47 包括上凸起部分 54a 和下凸起部分 54b,它可伸入(因而阻碍)受治疗者鼻腔的上部和下部区域中的相应区域。该至少一个凸角 54a、54b 迫使被传送的流体遵循由中鼻道和上鼻道的下部区域构成的流动路径。与颗粒尺寸分布的优化联合的这种流动通路,可将较大部分的物质传送至中鼻道的位置和中鼻道的下部区域中的位置。

传送装置的运行与上述第四实施例相同。

图 20~22 表示根据本发明第六实施例的呼气启动的鼻传送装置。

该实施例的传送装置与上述第四实施例的传送装置非常相似。为了避免不必要的重复说明,只详细说明差别。相同的标记表示相同的元件。

该实施例的传送装置与上述第四实施例的传送装置的差别只是传送装置 41 和至少一个套箍件 47 的形状。

在该实施例中,该至少一个套箍件 47 构造成,在插入受治疗者鼻腔时,传送装置 41 指向受治疗者鼻腔的上部区域。在优选实施例中,该至少一个套箍件 17 可使传送装置 41 指向上鼻道的任何区域,特别是瞄准上鼻甲和嗅觉区。

嗅觉区位于鼻腔的上部区域中,一般其表面积大约为 $4 \sim 6\text{cm}^2$ 。嗅觉区代表可以围绕血至脑的屏蔽(BBB)和可以与脑脊髓液(CSF)和脑连通的唯一区域。这种传送对有效治疗神经学疾病(如阿尔茨海默氏和帕金森疾病、精神病)和脑内感染是必需的。

嗅觉区可通过狭窄的隙缝状通道达到,并且利用现有的鼻用传送系统不可能将物质传送至该区域。

在现有的鼻用喷雾系统中,基本上所有颗粒对通过与嗅觉区连通的通道都太大。这种喷雾系统是专门设计用于传送颗粒平均直径大于 10 微米的颗粒的,以便遵守 PDA 的平均直径小于 10 微米的颗粒的最大份额为总份额的 5% 的要求。这个要求的理由是,当帆不关闭时(如同受治疗者通过鼻子吸气进行传送的情况那样),平均直径小于 10 微米的颗粒将从鼻腔跑出,而被吸入肺中。

另外,在现有的鼻用喷雾系统中,输入鼻腔中的颗粒的流动特性不适合于通过与嗅觉区连通的通道传送。

另外,在传送过程中,受治疗者的嗅闻动作可将颗粒吸入流动阻力最小的鼻腔的下部和中部区域中,而只有极小的一部分(如果有的话)颗粒可被

传送至嗅觉区。

在该实施例中，通过保证在传送时软腭关闭和优化颗粒尺寸分布，使它包括较大份额的通常颗粒尺寸小于 10 微米的较小颗粒，并保证传送的空气动力学条件，则该传送装置可以有效地将物质传送至嗅觉区。这种传送方式以前是不知道的，因此本申请人认为它是一种改进的传送装置和传送方法。

在该实施例中，该至少一个套箍件 47 的至少一个凸起部分 54 伸入(因而阻碍)受治疗者鼻腔的下部区域。该至少一个凸起部分 54 迫使被传送的流体遵循由上鼻道并且特别是嗅觉区确定的流动路径。与颗粒尺寸分布的优化联合的这种流动路径可以将较大部分的物质传送至上鼻道并且特别是嗅觉区中的位置。

该传送系统的运行与上述第四实施例的相同。

图 23 至 26 表示根据本发明第七实施例的呼气启动的鼻传送装置。

该传送装置包括壳体 55、装配在受治疗者鼻腔中的鼻形件 57、以及受治疗者通过它呼气以启动传送装置的套口 59。

鼻形件 57 包括导向件 60(在该实施例中为一截锥形元件)，用于将鼻形件 57 引导至受治疗者鼻腔中；并且还包括传送装置 61，用于将物质传送至受治疗者鼻腔导气管中。在该实施例中，鼻形件 57 是可更换的部件。

在该实施例中，传送装置 61 包括与套口 59 流体连通的传送通道 63，使受治疗者通过套口 59 呼气时，气流被输入并通过受治疗者鼻腔导气管；另外还包括用于将物质传送至受治疗者鼻腔导气管的管嘴 65。在该实施例中，管嘴 65 设置在和它同轴的传送通道 63 中。在该实施例中，管嘴 65 的结构可形成气溶胶喷雾。在另一实施例中，为了传送液体，管嘴 65 的结构可液体射流作为液柱输出。

在该实施例中，传送装置 61 通过一个挠性联轴节与壳体 55 可动连接，可使传送装置 61 在受治疗者鼻腔中定位，这点将在下面更详细地说明。

在另一实施例中，传送装置 61 可以固定在壳体 55 上，而套口 59 可以通过一个挠性联轴节可动地与管体 55 连接，使传送装置 61 在受治疗者鼻腔中定位。

在该实施例中，至少传送通道 63 的顶部包括用挠性(优选为弹性)材料制成的管状部分。在优选实施例中，该材料为半软的塑料，如硅酮橡胶。

在该实施例中,至少传送通道63的顶部具有向其远端变窄的锥形部分。具有狭窄的锥度的传送通道63在插入时将受治疗者鼻腔中的狭窄鼻瓣膜扩大。在优选实施例中,传送通道63的截面为椭圆形,优选为卵形。

在优选实施例中,传送装置61的远端至少伸入受治疗者鼻腔中大约2cm,优选至少大约3cm,较优选为大约2~3cm。

鼻形件57还包括至少一个可扩张的套箍件67,用于在受治疗者鼻腔中扩张。在该实施例中,至少一个套箍件67包括可充气件。

在该实施例中,至少一个套箍件67与传送通道63流体连通,使得受治疗者在通过套口59呼气时产生的气流可使至少一个套箍件67充气。在另一实施例中,传送装置可以包括单独的泵部件,用于在鼻形件57安装之后,为至少一个套箍件67充气,并且在优选实施例中,是在(优选是随着)通过该套口59呼气以后,为该至少一个套箍件67充气。

在该实施例中,至少一个套箍件67为充气件,它可以在受治疗者呼气时充气。在另一实施例中,至少一个套箍件67可以在位于正确位置上的鼻形件57上充气。

在该实施例中,至少一个套箍件67包括挠性的球状元件,它由在传送通道63中产生的压力充气,而该至少一个套箍件67在压力从传送通道63中释放时放气。在至少一个套箍件67由单独的泵部件充气的另一实施例中,该至少一个套箍件67可以同样利用同一个泵部件通过排空气体而放气。

在一个实施例中,至少一个套箍件67可以包括弹性球状元件,它由传送通道63中产生的压力充气,而该至少一个套箍件67在传送通道63的压力释放时回到原来放气的状态。

在另一个实施例中,至少一个套箍件67可以包括可充气的海绵体,在一个实施例中为具有封装的密封层的泡沫件,该泡沫件可被压缩(在该实施例中通过抽真空)以形成一个紧凑的结构,可插入受治疗者鼻腔中和充气(在该实施例中为破坏真空),使气体进入海绵体的多孔结构中。在一个实施例中,这种套箍件67可以有选择地与大气流体连通。在另一实施例中,这种套箍件67可以有选择地与传送通道63流体连通,从而使包封在传送通道63中的压力帮助套箍件67充气。在另一个包括单独的泵部件的实施例中,泵部件可以用来帮助这种套箍件67充气,以及通过排出气体而使套箍件67放气。在一个实施例中,受治疗者呼气可以触发充气。在另一实施例中,

可在位于受治疗者鼻腔中正确位置上的鼻形件 57 上引发充气。

该至少一个套箍件 67 设置在传送装置 61 的外表面上,使得在膨胀时,其与受治疗者鼻腔内壁接合。该可膨胀的至少一个套箍件 67 可使受治疗者鼻腔中的窄鼻瓣膜膨胀、鼻形件 57 在受治疗者鼻腔中的密封、以及传送装置 61 在某一特定方向上在受治疗者鼻腔中定位。

在该实施例中,该至少一个套箍件 67 包括一个环形的套箍件 67,它放在传送装置 61 周围,可以在充气时,使传送通道 63 和受治疗者鼻腔内壁之间密封。

在另一实施例中,该至少一个套箍件 67 可以包括多个套箍件 67,当充气时,这些套箍件一起形成传送通道 63 和受治疗者鼻腔内壁之间的密封。

在该实施例中,至少一个套箍件 67 构造成可使当插入鼻腔中时,传送装置 61 指向受治疗者鼻腔的下部区域。在优选实施例中,该至少一个套箍件 67 可以在下鼻道的任何区域和中鼻道的下部区域中引导传送装置 61,从而物质可以具体地瞄准下部的鼻甲和在上咽头的上部区域中的腺体增殖和管孔。

鼻腔导气管中邻近下鼻道的区域和中鼻道的下部区域,代表鼻腔导气管中流动阻力最小的路径的区域。利用现有的鼻用喷雾系统,传送的物质沿着鼻腔的表面流动,结果,物质不能达到腺体增殖或管孔的位置。

在该实施例中,该至少一个套箍件 67 包括至少一个凸起部件 74(这里为一个凸起部件 74),它可伸入(因而阻碍)受治疗者鼻腔的上部区域中,该至少一个凸角 74 迫使被传送的流体遵循由下鼻道和中鼻道的下部区域构成的流动路径。与颗粒尺寸分布的优化联合的这种流动路径可将较大部分的物质传送至下鼻道和中鼻道的下部区域中的位置。

在该实施例中,该至少一个套箍件 67 为单独一个环形的套箍件 67,它位于传送装置 61 周围。

在另一实施例中,该至少一个套箍件 67 可以包括多个套箍件 67,它位于传送装置 61 周围。

传送装置还包括物质供给部件 69,用于传送已计量剂量的物质,在该实施例中为用于传送计量体积的气雾剂(优选为氟代氢烷(HFA)挥发剂等)的气溶胶罐。该气溶胶含有药物,这些药物可以为悬浮物或溶液,它与管嘴 65 通过流体连接,从鼻形件 57 中传送物质,在该实施例中,作为气溶胶喷

雾传送。

在该实施例中，物质供给部件 69 为传送物质的多个计量的剂量的多剂量部件。在另一实施例中，该物质供给部件 69 可以为传送一个计量剂量的物质的单剂量部件。

物质供给部件 69 为可预先装载的，在该实施例中通过加载弹性件达到，并包括呼吸启动的松弛机构 71。当触发时，该松弛机构 71 将弹性件释放，并启动物质供给部件 69，通过管嘴 65 传送计量剂量的物质。

在该实施例中，触发机构 71 可使物质供给部件 69 启动，产生通过传送通道 63 的预定的流速。

在另一实施例中，触发机构 71 可使物质供给部件 69 启动，在传送通道 63 内产生预定的压力。

在又一个实施例中，触发机构 71 可使物质供给部件 69 启动，产生通过传送通道 63 的预定的流速或在传送通道 63 内产生预定的压力。

在另一实施例中，物质供给部件 69 可以包括机械式传送泵(特别是液体传送泵或粉末传送泵)，该泵在启动时传送计量剂量的物质。

在再一个实施例中，物质供给部件 69 可以包括干粉传送部件，它在启动时，可传送计量剂量的物质，如干粉。

在又一个实施例中，物质供给部件 69 可以包括喷雾器，它在启动时，可传送计量剂量的物质，如气溶胶喷雾。

下面，将参照附图 24~图 26 来说明传送装置的运行。

参照图 24，鼻形件 57 首先插入受治疗者的一个鼻腔中，直至导向件 60 靠紧鼻孔为止，在这点上，传送装置 61 的远端伸入受治疗者鼻腔中大约 2cm，并且套口 59 夹持在受治疗者的唇部。

接着，受治疗者开始通过套口 59 呼气，呼气关闭受治疗者的口咽帆，并驱动气流通过传送装置 61 的传送通道 63，而气流则进入鼻隔膜的后区周围的一个鼻腔中，并从另一个鼻腔排出，从而得到通过受治疗者鼻腔导气管的双向气流。通过套口 59 呼气可在传送通道 63 中产生压力，该压力可使至少一个套箍件 67 充气。如图 25 所示，至少一个套箍件 67 的膨胀，可以扩大鼻腔中的鼻瓣膜，使传送通道 63 与鼻腔内壁密封，和相对于受治疗者鼻腔设置传送装置 61。从图 25 可以看出，传送装置 61 被迫接受至少一个套箍件 67 所要求的位置，在该实施例中，是由传送装置 61 的挠曲来达

到的。

在该实施例中，当通过传送通道 63 产生的流速达到预定的值时，触发放松机构 71，使物质供给部件 69 启动，将计量剂量的物质送至喷嘴 65 和送入受治疗者鼻腔中。在另一实施例中，放松机构 71 可在传送通道 63 内产生预定的压力时触发。

如图 26 所示，在呼气后，传送通道 63 中的压力降低，并且该至少一个套箍件 67 放气，在该点上，套口 59 释放，可将鼻形件 57 从受治疗者鼻腔中抽出。

在传送装置为一个单剂量的装置的一个实施例中，可以废弃该装置。

在另一实施例中，传送装置为多剂量装置，该装置准备好，以在物质供给部件 69 启动后使用。在鼻形件 57 为可以重新更换的优选实施例中，可用新的鼻形件 57 更换该鼻形件 57。

图 27~30 表示根据本发明第八实施例的呼气启动的鼻传送装置。

该实施例的传送装置与上述第七实施例的传送装置非常相似。因此为了避免不必要的重复说明，只详细说明其差别。相同的标记表示相同的元件。

该实施例的传送装置与上述第七实施例的装置的差别只在于传送装置 61 和至少一个套箍件 67 的结构。

在该实施例中，至少一个套箍件 67 构造成可使当插入受治疗者鼻腔中时，传送装置 61 指向受治疗者鼻腔的中部区域。在优选实施例中，该至少一个套箍件 67 可以在中鼻道的任何区域和上鼻道的下部区域中引导传送装置 61，从而物质可以具体地瞄准中部的鼻甲、鼻窦漏斗和鼻窦口(sinus ostia)。

中鼻道是位于侧面至中间鼻甲下面的鼻腔区域，在许多非常普通的疾病(如，在影响大约 10~15% 人群的慢性鼻窦炎，以及鼻息肉)中，鼻窦漏斗和鼻窦口是主要病理学位置，并且还没有 FDA 批准的治疗方法。唯一的已知治疗这种疾病的方法是在严格和复杂的包括困难的颈部牵引方法过程中和在所谓的“朝圣地(Mecca)”位置使用点滴。然而，由于复杂和疼痛的过程，很难顺从地进行治疗。现有的鼻用喷雾系统对传送物质至鼻腔的这个区域是无效的。

在该实施例中，该至少一个套箍件 67 包括上凸起部分 74a 和下凸起部

分 74b, 它可伸入(因而阻碍)受治疗者鼻腔的上部和下部区域中的相应区域。该至少一个凸角 74a、74b 迫使被传送的流体遵循由中鼻道和上鼻道的下部区域构成的流动路径。与颗粒尺寸分布的优化联合的这种流动通路, 可将较大部分的物质传送至中鼻道的位置和中鼻道的下部区域中的位置。

传送装置的运行与上述第七实施例相同。

图 31~34 表示根据本发明第九实施例的呼气启动的鼻传送装置。

该实施例的传送装置与上述第七实施例的传送装置非常相似。为了避免不必要的重复说明, 只详细说明差别。相同的标记表示相同的元件。

该实施例的传送装置与上述第七实施例的传送装置的差别只是传送装置 61 和至少一个套箍件 67 的形状。

在该实施例中, 该至少一个套箍件 67 构造成, 在插入受治疗者鼻腔时, 传送装置 61 指向受治疗者鼻腔的上部区域。在优选实施例中, 该至少一个套箍件 67 可使传送装置 61 指向上鼻道的任何区域, 特别是瞄准上鼻甲和嗅觉区。

嗅觉区位于鼻腔的上部区域中, 一般其表面积大约为 $4 \sim 6\text{cm}^2$ 。嗅觉区代表可以围绕血至脑的屏蔽(BBB)和可以与脑脊髓液(CSF)和脑连通的唯一区域。这种传送对有效治疗神经学疾病(如阿尔茨海默氏和帕金森疾病、精神病)和脑内感染是必需的。

嗅觉区可通过狭窄的隙缝状通道达到, 并且利用现有的鼻用传送系统不可能将物质传送至该区域。

在现有的鼻用喷雾系统中, 基本上所有颗粒对通过与嗅觉区连通的通道都太大。这种喷雾系统是专门设计用于传送颗粒平均直径大于 10 微米的颗粒的, 以便遵守 PDA 的平均直径小于 10 微米的颗粒的最大份额为总份额的 5% 的要求。这个要求的理由是, 当帆不关闭时(如同受治疗者通过鼻子吸气进行传送的情况那样), 平均直径小于 10 微米的颗粒将从鼻腔跑出, 而被吸入肺中。

另外, 在现有的鼻用喷雾系统中, 输入鼻腔中的颗粒的流动特性不适合于通过与嗅觉区连通的通道传送。

另外, 在传送过程中, 受治疗者的吸气可将颗粒吸入流动阻力最小的鼻腔的下部和中部区域中, 而只有极小的一部分(如果有的话)颗粒可被传送至嗅觉区。

在该实施例中，通过保证在传送时帆关闭和优化颗粒尺寸分布，使它包括较大份额的通常颗粒尺寸小于 10 微米的较小颗粒，并保证传送的空气动力学条件，则该传送装置可以有效地将物质传送至嗅觉区。这种传送方式以前是不知道的，因此本申请人认为它是一种改进的传送装置和传送方法。

在该实施例中，该至少一个套箍件 67 的至少一个凸起部分 74 伸入(因而阻碍)受治疗者鼻腔的下部区域。该至少一个凸起部分 74 迫使被传送的流体遵循由上鼻道并且特别是嗅觉区确定的流动路径。与颗粒尺寸分布的优化联合的这种流动路径可以将较大部分的物质传送至上鼻道并且特别是嗅觉区中的位置。

该传送装置的运行与上述第七实施例的相同。

图 35 至 39 表示根据本发明第十实施例的呼气启动的鼻传送装置。

该传送装置包括壳体 75、装配在受治疗者鼻腔中的鼻形件 77、以及受治疗者通过它呼气以启动传送装置的套口 79。

鼻形件 77 包括导向件 80(在该实施例中为一截锥形元件)，用于将鼻形件 77 引导至受治疗者鼻腔中，形成与鼻腔的紧密的密封；并且还包括传送装置 81，用于将物质传送至受治疗者鼻腔导气管中。

在该实施例中，传送装置 81 包括管嘴 82，物质从该管嘴传送进入受治疗者鼻腔中；还包括传送通道 83，与受治疗者呼气隔开的气流通过该传送通道传送，以与从管嘴 82 送出的物质相互作用。这种与该物质相互作用和改变被传送的物质的特性的结构有利地改善了物质的传送。

在该实施例中，管嘴 82 传送气溶胶喷雾。在另一实施例中，为了传送液体，管嘴 82 的结构形成可将液体射流作为液柱传送。

在该实施例中，管嘴 82 设置在与它同轴的传送通道 83 中。在该实施例中，传送通道 83 为环形通道，它围绕着管嘴 82，形成可与从管嘴 82 输出的物质相互作用的环形气流。

传送装置还包括物质供给部件 85，它与管嘴 82 通过流体连接，在启动时可传送计量剂量的物质。在该实施例中，物质供给部件 85 包括启动时传送计量剂量的物质的机械泵。

该传送装置还包括气体供给部件 87，它与传送通道 83 通过流体连接，用于供给气流。该气体供给部件 87 包括气缸 89 和活塞 91，该活塞 91 可动

地设置在气缸 89 内, 并且该活塞的前面形成一个容纳气体的腔 93, 容纳气体的容积一般约为 5 毫升, 当气体供给部件 87 启动时, 气体可被从腔 93 中推出。

该传送装置还包括驱动部件 95, 它可被驱动, 以启动物质供给部件 85 和气体供给部件 87。

该驱动部件 95 包括驱动件 97(在该实施例中为一个块体), 该驱动件与物质供给部件 85 的主体和气体供给部件 87 的活塞 91 连接, 并可在第一静止位置(如图 35~38 所示)和第二驱动位置(如图 39 所示)之间运动, 其中在第一静止位置时, 物质供给部件 85 和气体供给部件 87 处在不驱动位置, 而在第二驱动位置时, 物质供给部件 85 的主体和气体供给部件 87 的活塞 91 前进至驱动位置; 另外还包括返回偏移件 99(在该实施例中为一个弹性件, 具体是压缩弹簧), 用于使驱动件 97 返回至静止位置。

驱动部件 95 还包括负载偏移件 101(在该实施例中为一个弹性件, 具体是压缩弹簧), 用于在静止位置时在启动方向偏移驱动件 97; 还包括加载件 103(在该实施例中为一个杠杆), 用于给负载偏移件 101 加载, 以在静止位置时利用启动力偏移驱动件 97。加载件 103 可在第一(不运行的)位置(如图 35 所示)和第二(运行的)位置(如图 36~39 所示)之间运动, 其中在第一位置时, 负载偏移件 101 不被加载, 而在第二位置, 当偏移件 101 受到抑制时, 以启动力给驱动件 97 加载。

传送装置还包括触发机构 105, 它通常构造成将驱动部件 95 的驱动件 97 锁定在静止位置, 并在受治疗者通过套口 79 呼气时将该驱动件 97 释放。当被负载偏移件 101 加载的驱动件 97 释放后, 它通常会启动物质供给部件 85 和气体供给部件 87。

在该实施例中, 当产生通过套口 79 的预定流速时, 该触发机构 105 使驱动部件 95 启动。

在另一实施例中, 触发机构 105 可以在套口 79 内产生预定的压力时, 启动驱动部件 95。

在该实施例中, 触发机构 105 包括连杆组件 107, 该连杆组件包括第一和第二连杆件 109、111, 和一个偏移件 112(在该实施例中为一个弹性件, 具体是拉伸弹簧), 用于将连杆组件 107 偏移至锁定位置(如图 35~37 所示)。在锁定位置时, 连杆组件 107 将驱动部件 95 的驱动件 97 锁定在静止位置,

并且当被负载偏移件 101 加载时, 防止驱动件 97 运动。

连杆件 109 包括可绕着转动的枢轴 113 以及第一和第二臂 115、117。其中一个臂 115 伸入套口 79 中, 当连杆组件 107 在锁定状态时, 被偏转至静止位置(如图 35~37 所示), 在该位置时, 通过套口 79 的流动路径基本关闭, 因此一个臂 115 构成由受治疗者的呼气作动的叶片。

另一个连杆件 111 的一端与第一连杆件 109 的另一个第二臂 119 的远端枢转连接, 而另一端与驱动部件 95 的驱动件 97 连接; 第一连杆件 109 的第二臂 117 相对于其第一臂 115 成角度设置, 使得当连杆组件 107 在锁定状态时, 第一连杆件 109 的第二臂 117 和第二连杆件 111 在与第一连杆件 109 的第一臂 115 相对的一侧形成小于 180 度的角, 从而使第一连杆件 109 的第二臂 117 和第二连杆件 111 中心重合, 并且当加载时, 支承驱动部件 95 的驱动件 97。

现参照图 36~39 来说明传送装置的运行。

在第一步骤中, 如图 36 所示, 加载件 103 运行, 偏压偏移件 101, 并且以启动力给驱动部件 95 的驱动件 97 加载。

参照图 37, 接着, 首先将鼻形件 77 插入受治疗者鼻腔中, 直至套箍件 80 装配在鼻孔中, 在该点上, 传送装置 81 的远端伸入受治疗者鼻腔大约 2cm, 并且套口 79 被受治疗者的嘴唇夹紧。

接着, 受治疗者开始通过套口 79 呼气, 呼气将关闭受治疗者的口咽帆, 并驱动气流在连杆组件 107 的伸入套口 79 中的第一连杆件 109 的第一臂 115 上流动。当产生的流速不足以使触发机构 105 启动时, 触发机构 105 的连杆组件 107 将驱动部件 95 的驱动件 97 保持在锁定位置, 从而使物质供给部件 85 和气体供给部件 87 不启动。当产生的流速达到预定值时, 如图 38 所示, 第一连杆件 109 的第一臂 115 的转动将第一连杆件 109 的第二臂 117 转动至其与第二连杆件 111 形成的支承不稳定和失去稳定性的位置。参照图 39, 连杆组件 107 的失去稳定性能够使负载偏移件 101 推动驱动部件 95 的驱动件 97 运动至被启动的位置, 这种运动启动物质供给部件 85, 以通过管嘴 82 传送计量剂量的物质; 并启动气体供给部件 87, 以通过传送通道 83 传送计量容积的气体, 该气流与被传送的物质互相作用, 而改变被传送物质的特性, 由此改善对受治疗者鼻腔导气管的给药。

启动之后, 释放套口 79, 并将鼻形件 77 从受治疗者鼻腔中抽出。

然后，驱动部件 95 的加载件 103 回复至不运行位置，而驱动部件 95 的驱动件 97 由返回偏移件 99 回复至静止位置。驱动件 97 回复至静止位置使物质供给部件 85 的主体和气体供给部件 87 的活塞 91 回复至静止位置。

在驱动件 97 回复至静止位置后，连杆组件 107 再次达到锁定状态，而连杆偏移件 112 将连杆组件 107 保持在锁定状态。在这个状态下，传送装置准备好，以备再使用。

图 40~45 表示根据本发明第十一实施例的呼气启动的鼻传送装置。

该实施例的传送装置与上述第十实施例的传送装置非常相似，因此为了避免不必要的重复说明，只详细说明差别，相同的标记表示相同的元件。

该实施例的传送装置与上述第十实施例的差别只是驱动部件 95 的结构。

在该实施例中，驱动部件 95 的驱动件 97 不是如同在上述的第十实施例中那样的使物质供给部件 85 和气体供给部件 87 同时开始启动，而是气体供给部件 87 在物质供给部件 85 启动之前开始启动，从而相互作用的气流在从管嘴 82 输出物质之前以及在从管嘴 82 输出物质的过程中，从传送装置 81 的传送通道 83 中输出，以与物质相互作用。

在该实施例中，物质供给部件 85 的延迟启动是通过使驱动件 97 在静止位置时与物质供给部件 85 的主体隔开来达到的，这样，在物质供给部件 85 和气体供给部件 87 共同启动之前，驱动部件 97 必需前进预定的距离，该距离与预定的时间段对应。在该实施例中，物质供给部件 85 包括用于使物质供给部件 85 在启动后回复至静止位置的偏移件 119。利用这种结构，通过改变驱动件 97 和物质供给部件 85 的主体之间的间隔，可以控制气体供给部件 87 的启动和物质供给部件 85 与气体供给部件 87 的共同启动之间的间隔。

该传送装置的运行与上述第十实施例的相同。

图 46~51 表示根据本发明第十二实施例的呼气启动的鼻传送装置。

该实施例的传送装置与上述第十实施例的传送装置非常相似，因此为了避免不必要的重复说明，只详细说明差别，相同的标记表示相同的元件。

该实施例的传送装置与上述第十实施例的传送装置的区别只在于传送装置 81 的结构和物质供给部件 85 与气体供给部件 87 的组合。

在该实施例中，传送装置 81 包括第二传送通道 120(这里为与管嘴 82

同轴设置的环形通道), 从受治疗者呼气排出的气流通过该第二传送通道输出, 以便将从管嘴 82 输出的物质带走。在该实施例中, 第二传送通道 120 与触发机构下游的套口 79 通过流体连接, 并且该套口 79 包括卸压阀, 其用于在通过受治疗者鼻腔导气管不能产生流动或至少不充分流动的情况下, 在卸压阀的释放压力以上产生流动。

在该实施例中, 物质供给部件 85 包括设置在气体供给部件 87 的腔 93 内的活塞部件。物质供给部件 85 包括气缸 121, 该气缸形成一个腔 122, 并且其前端作为管嘴 82 的延伸部分伸出一个空心的针 123。该物质供给部件 85 还包括第一和第二活塞 124、125, 它们之间包含一个容积的物质, 并且该两个活塞可在腔 122 内运动。

在这个结构中, 前面的活塞 125 被驱动向前, 后部活塞 124 也被驱动向前, 包含在活塞 124、125 之间的物质基本上是不可压缩的。前面的活塞 125 是可刺穿的元件, 当驱动针 123 时, 管嘴 82 的针 123 穿透该活塞, 当刺穿前面的活塞 125 时, 管嘴 82 的针 123 与包含在活塞 124、125 之间的物质流体连通。

在该实施例中, 物质供给部件 85 的前端活塞 125 与管嘴 82 的针 125 隔开预定距离, 使气体供给部件 87 的驱动物质供给部件 85 的后部活塞 124 的活塞 91, 在物质供给部件 85 的前面活塞 125 破裂并且物质通过管嘴 82 传送之前, 能被驱动运动预定距离。这样, 在物质供给部件 85 启动以前, 气体供给部件 87 已开始启动, 从而在物质从管嘴 82 输出之前和在从管嘴 82 传送物质的过程中, 使相互作用的气流从传送装置 81 的传送通道 83 输出, 从而与物质相互作用。在该实施例中, 通过改变物质供给部件 85 的前面的活塞 125 和管嘴 82 的针 123 之前的间隔, 可以控制气体供给部件 87 的启动以及物质供给部件 85 与气体供给部件 87 的共同启动之间的间隔。

该传送装置的运行与上述第十实施例相同。

最后, 应了解, 本发明已用其优选实施例进行了说明, 但在不偏离所附权利要求书确定的本发明的范围的条件下, 可作许多改变。

特别是, 应了解, 任何一个实施例的特点可以包含在另一个任意的实施例中。例如, 第二和第三实施例可以包括第一实施例的特点, 特别是, 如在第一实施例中的至少一个可膨胀的套箍件 27。

另外, 在不要求通过受治疗者鼻腔导气管的夹带的气流的实施例中,

一些实施例可以改变而不包括这种气流。例如，第一次说明的实施例可以改变，使传送装置 21 只包括管嘴 25，而不包括传送通道 23。

在所述的实施例中，套口由受治疗者嘴唇夹紧。在另外一些实施例中，套口可由受治疗者牙齿夹紧并用受治疗者的嘴唇密封。在优选实施例中，套口可以专门形成具有一种或两种形状或几何形状，使传送装置反复地在同一个位置被夹住，从而使相应的鼻形件可靠地插入鼻腔中的相同位置。

在优选实施例中，传送装置构造成在这种压力下通过受治疗者的一个鼻孔传送物质，该压力可使物质围绕着鼻隔膜的后部区域流动并从受治疗者的另一个鼻孔流出，从而达到如在 WO-A-00/51672 中公开的通过鼻腔的双向传送。在另一些实施例中，传送装置可以构造成，在不足以实现通过鼻腔的双向传送的降低的压力下传送物质。与已知的传送装置比较，这些实施例在关闭帆和能够实现向着目标的传送方向方面仍是有利的，特别是当鼻腔的某些区域被套箍件阻碍时尤其如此。

另一种改变是，传送装置可以包括两个鼻形件，其中一个实施例是同时传送至每一个鼻腔。这种实施例在通过鼻形件和套口进行三点固定传送装置时是有利的。

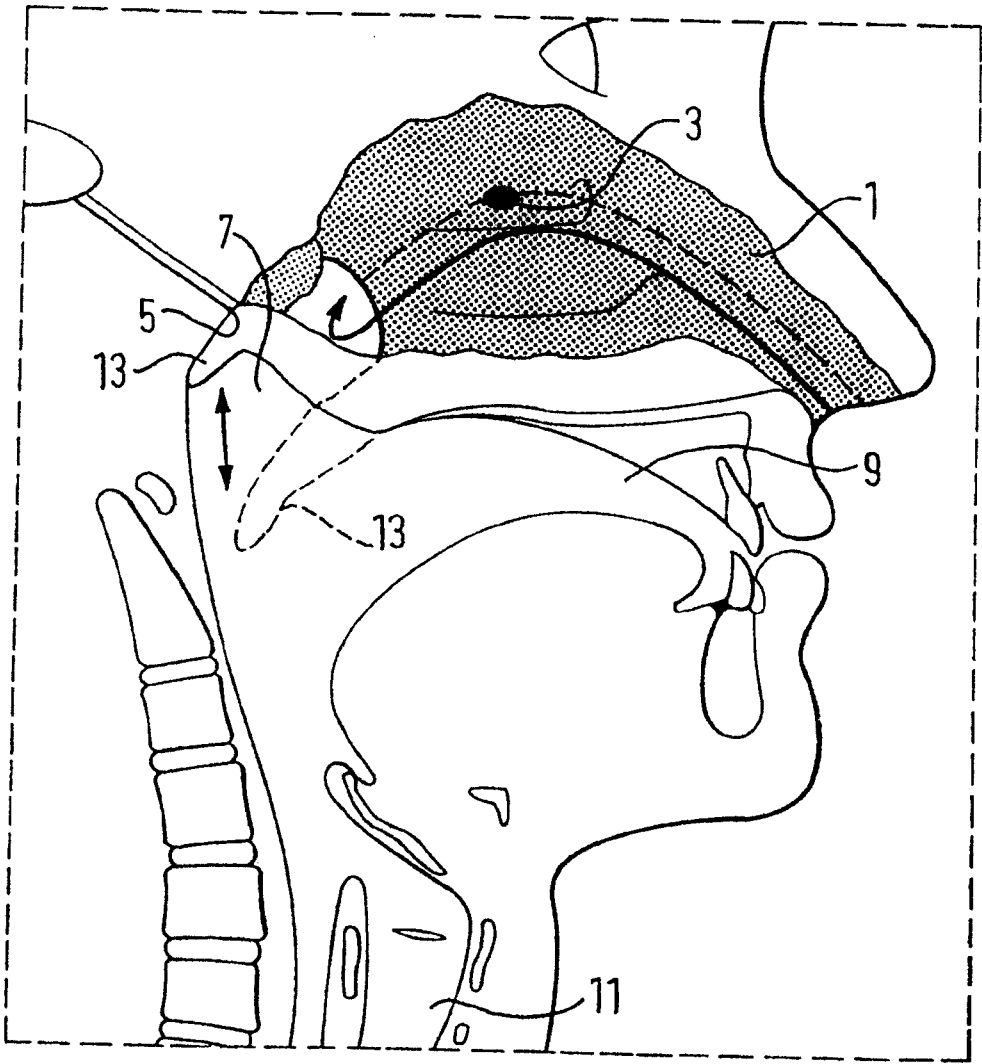


图 1

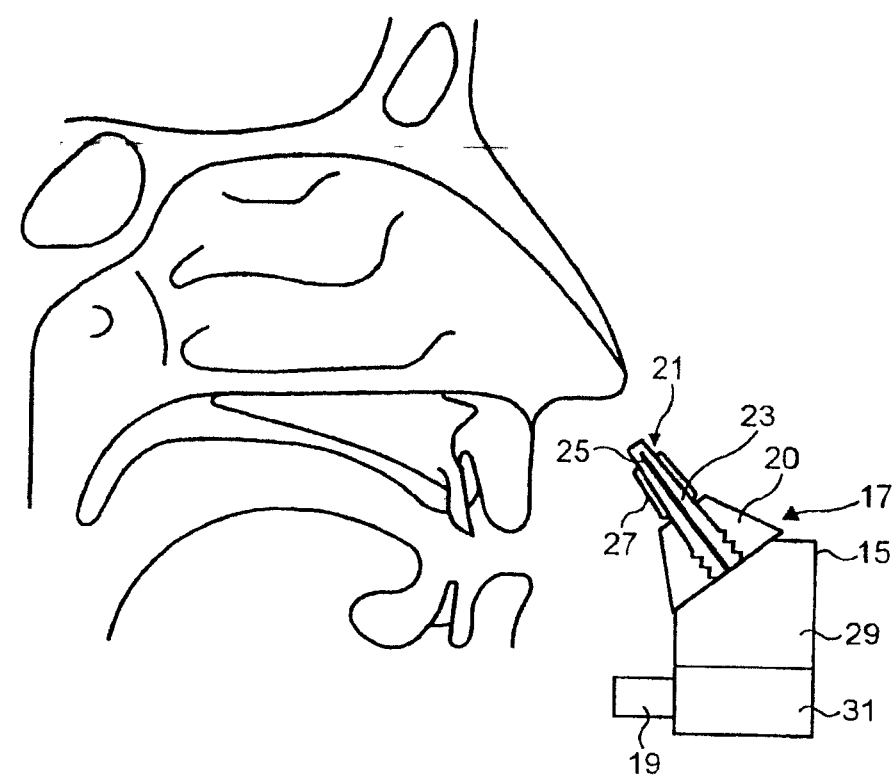


图 2

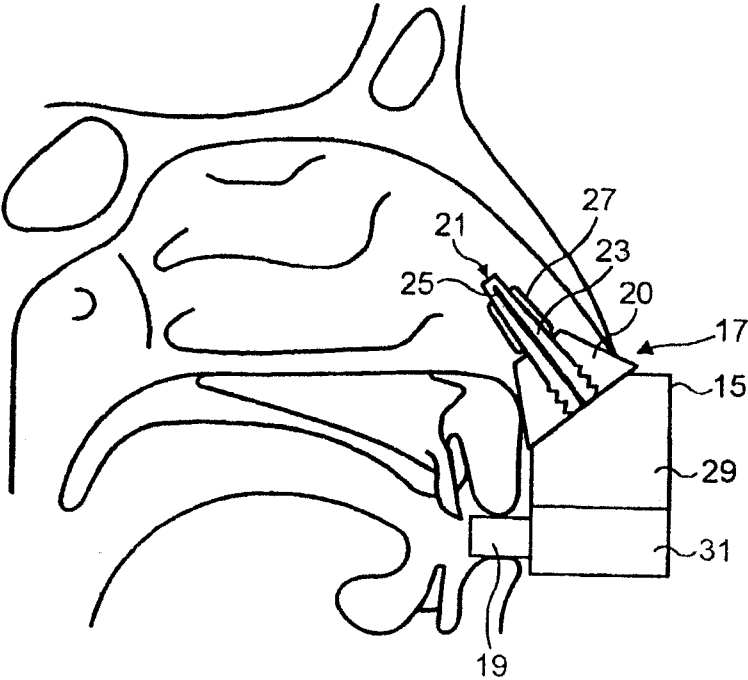


图 3

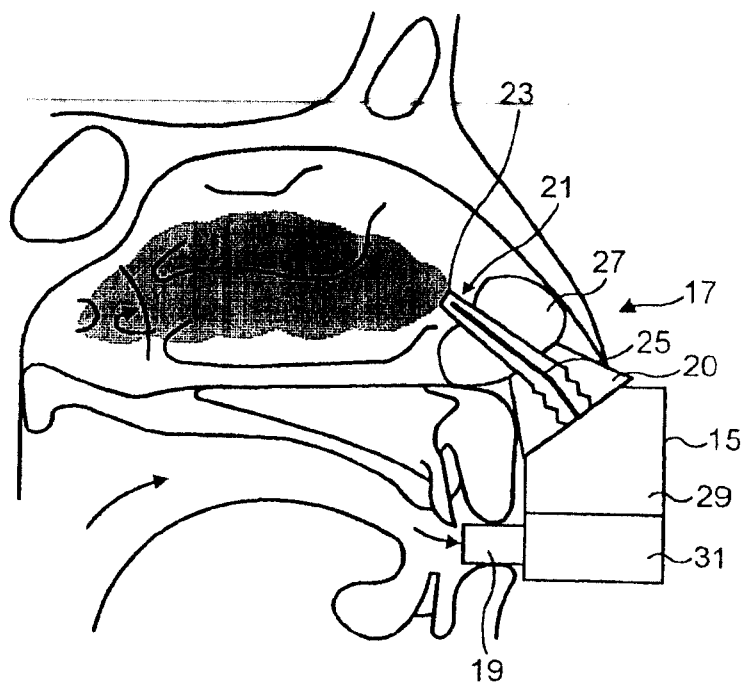


图 4

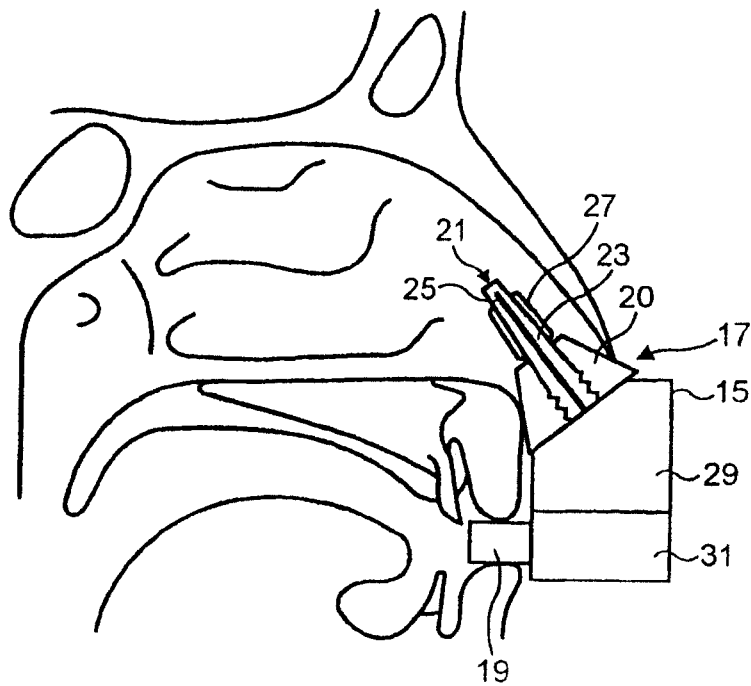
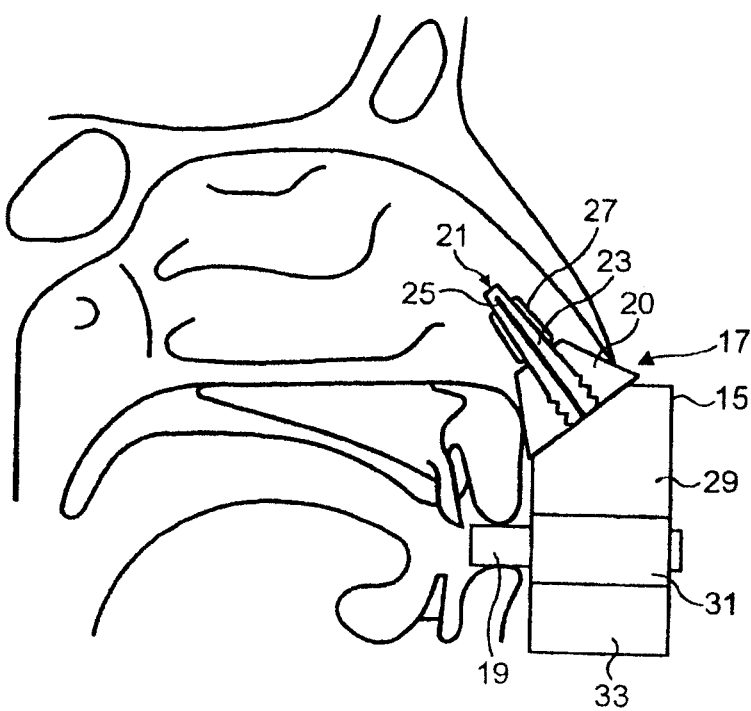
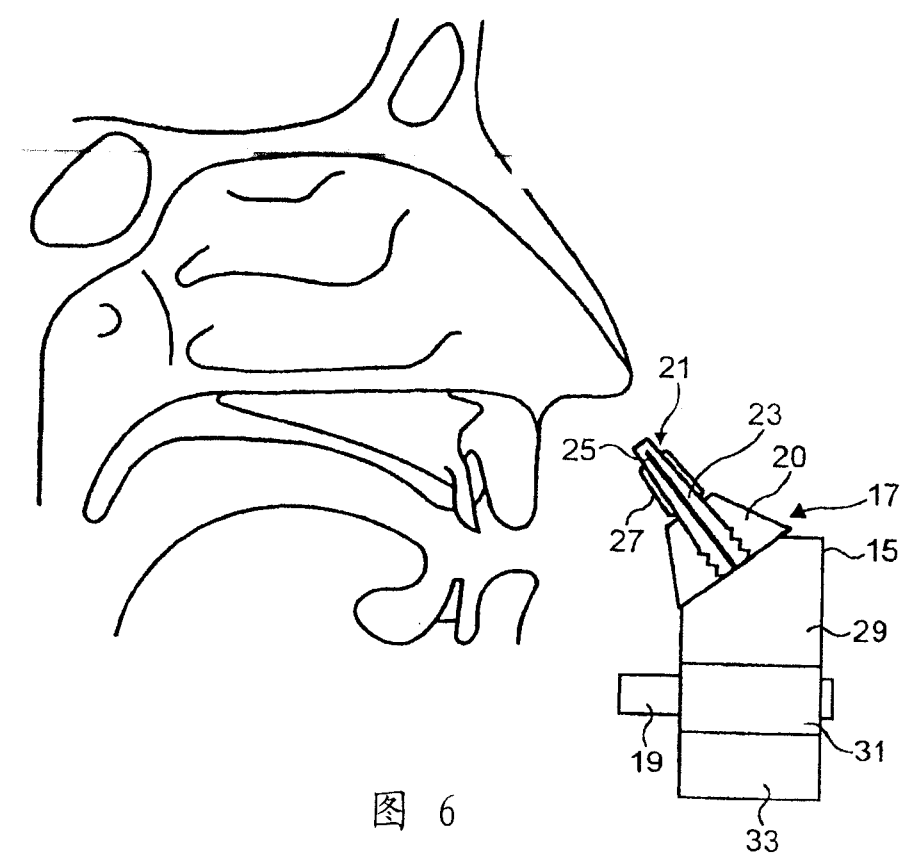


图 5



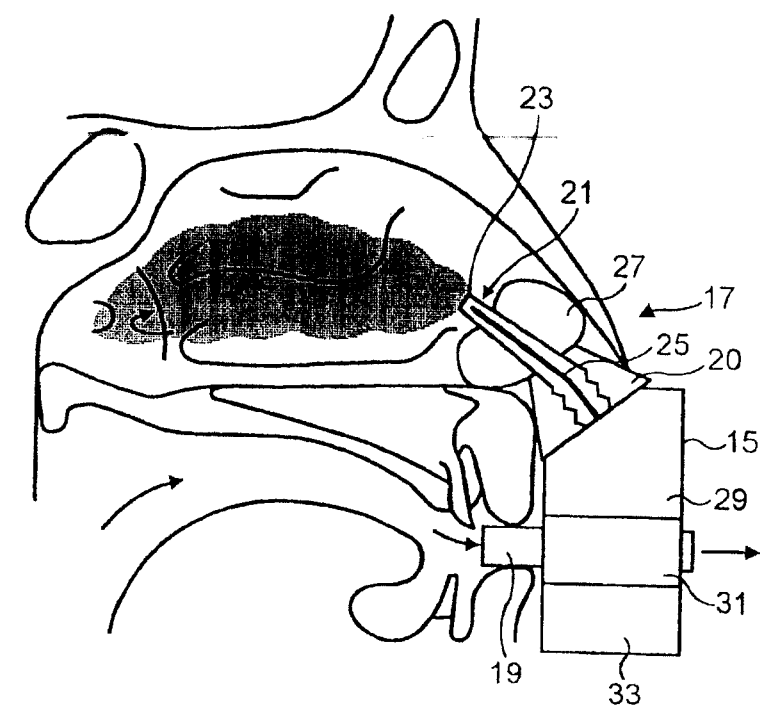


图 8

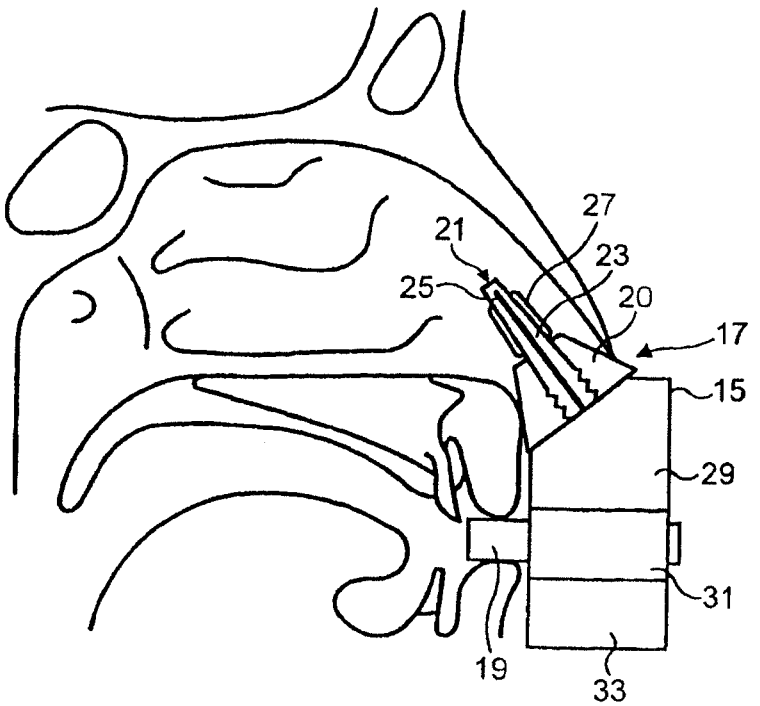


图 9

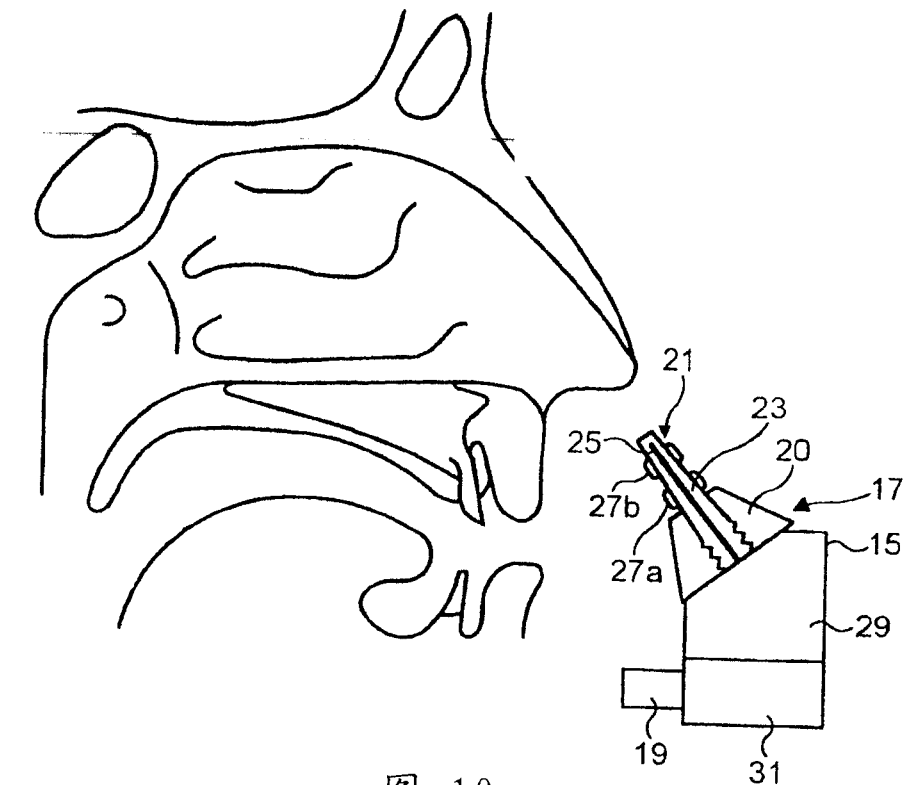


图 10

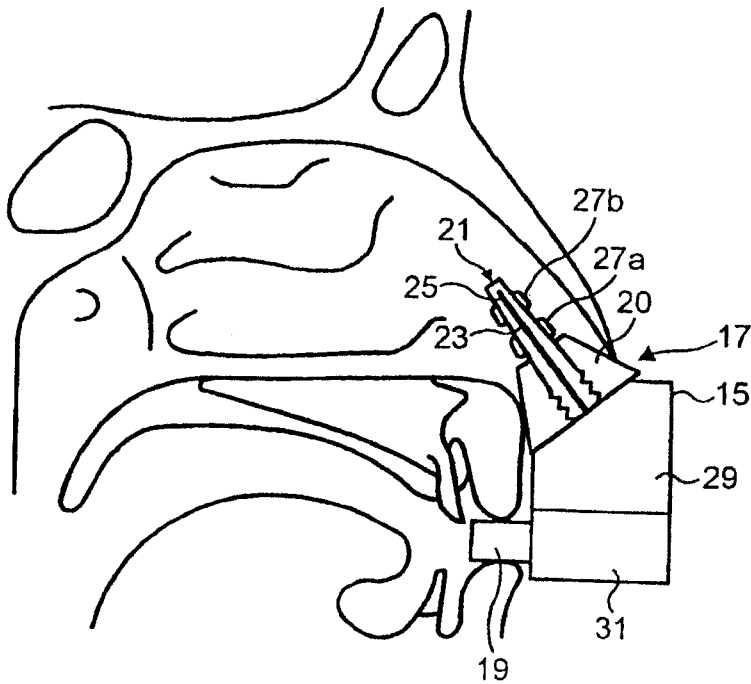


图 11

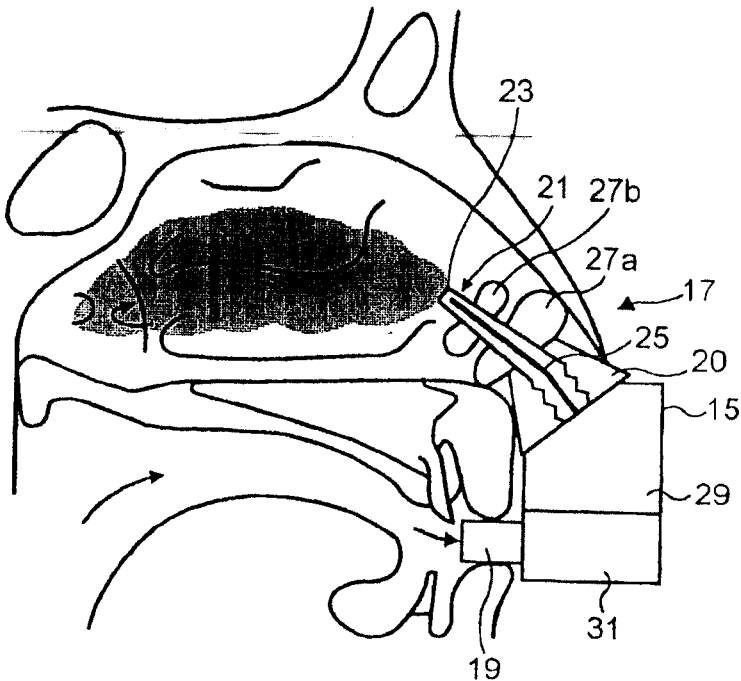


图 12

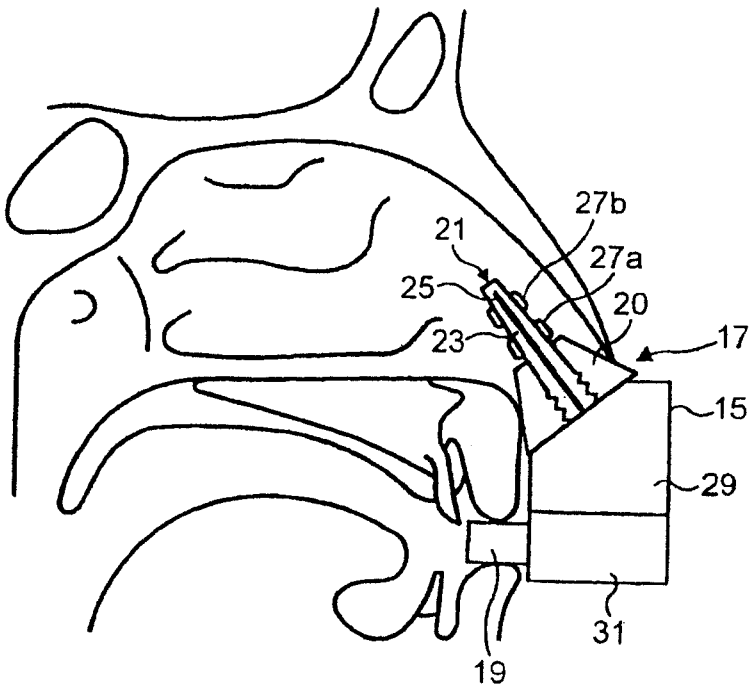


图 13

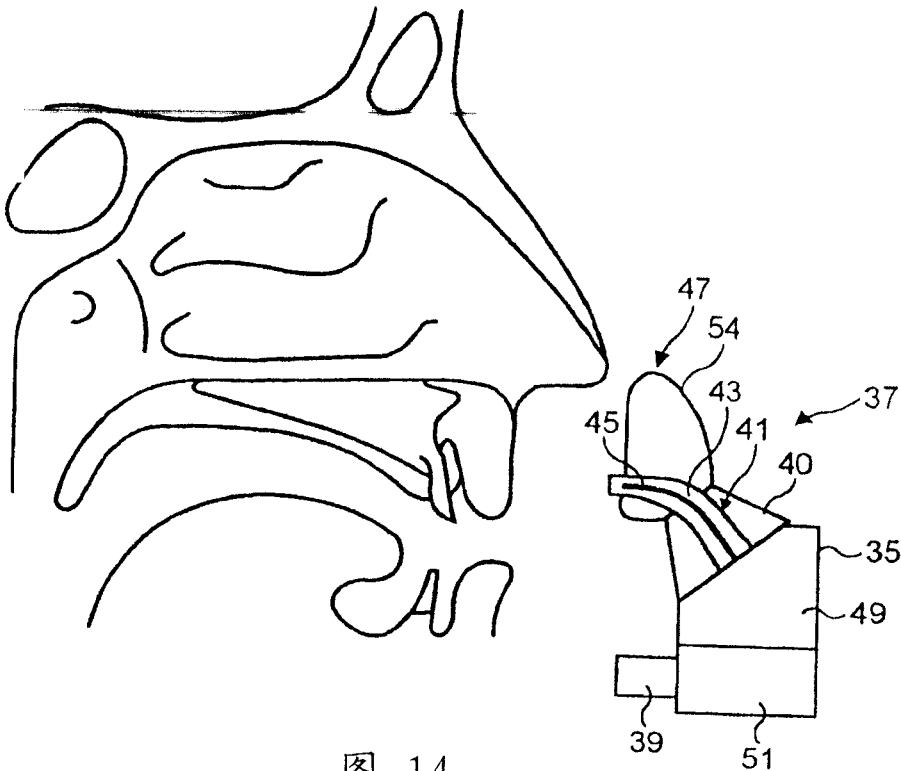


图 14

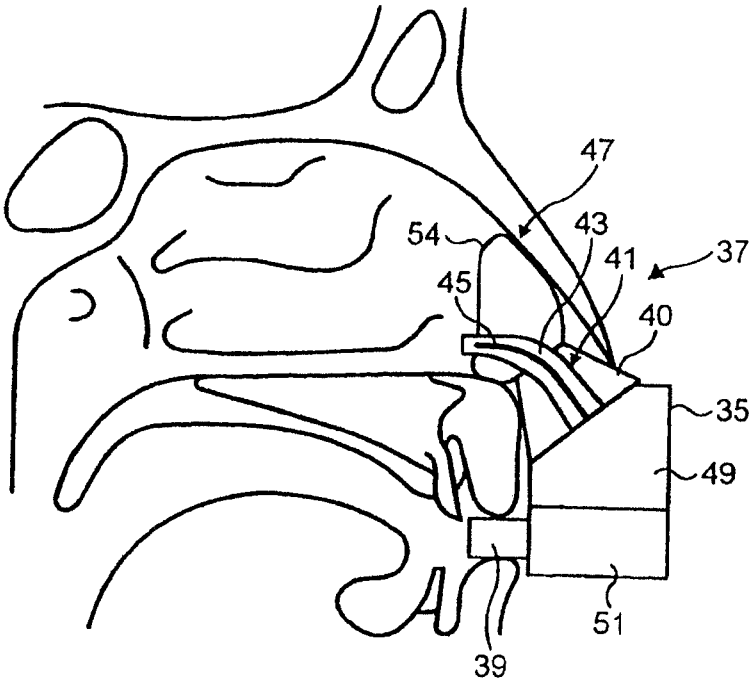


图 15

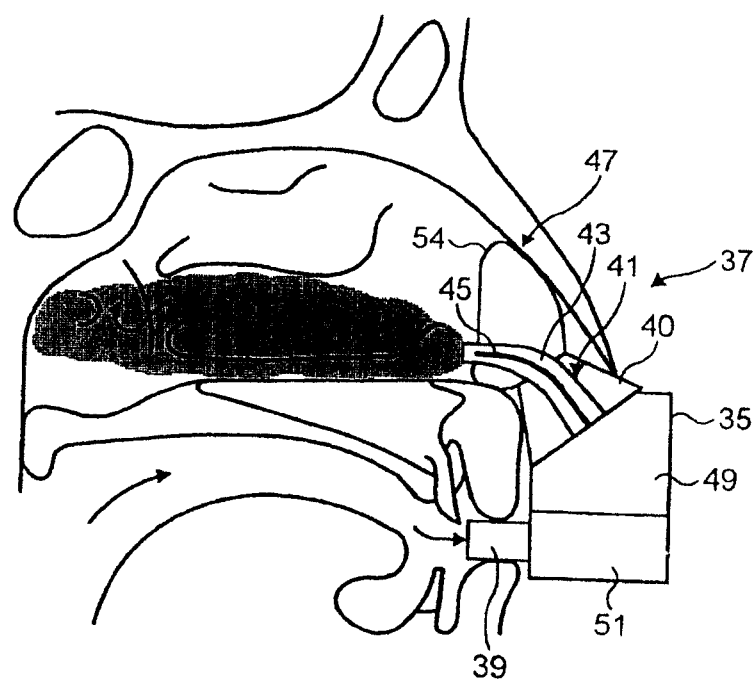


图 16

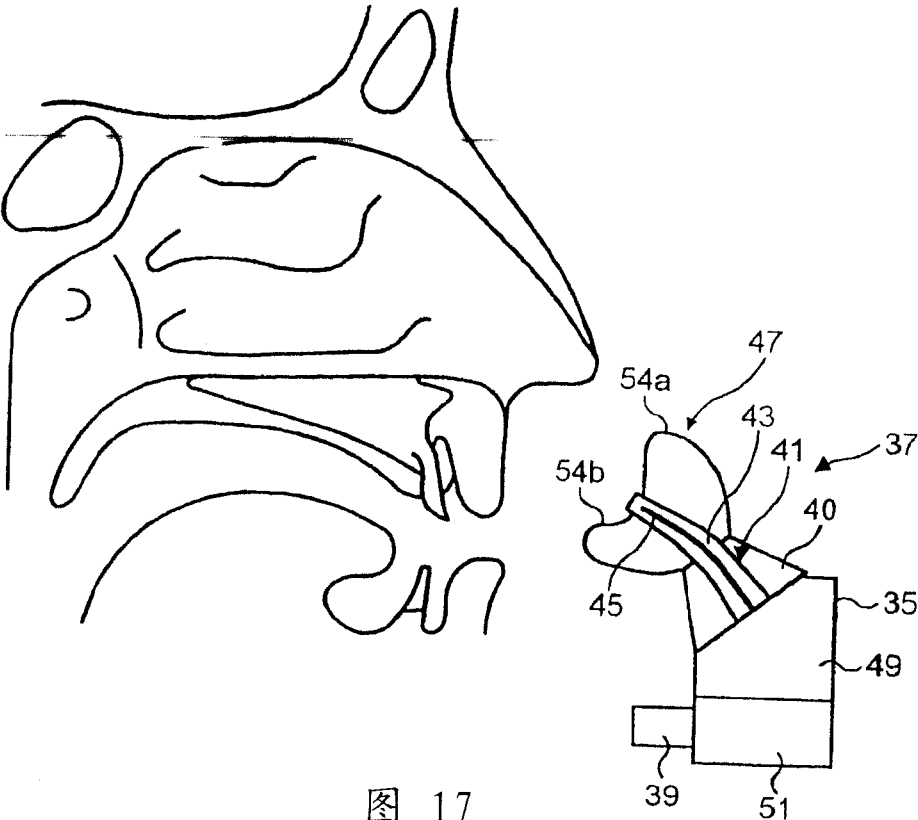


图 17

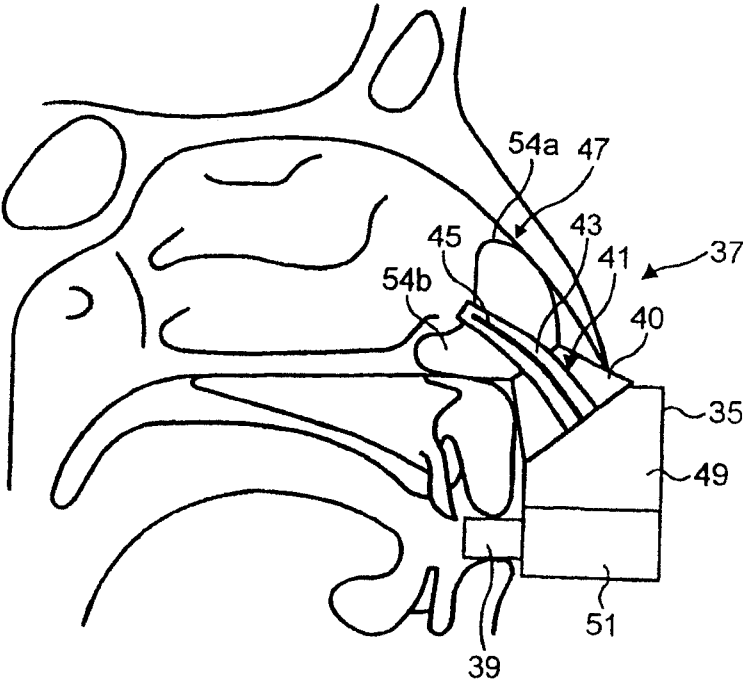


图 18

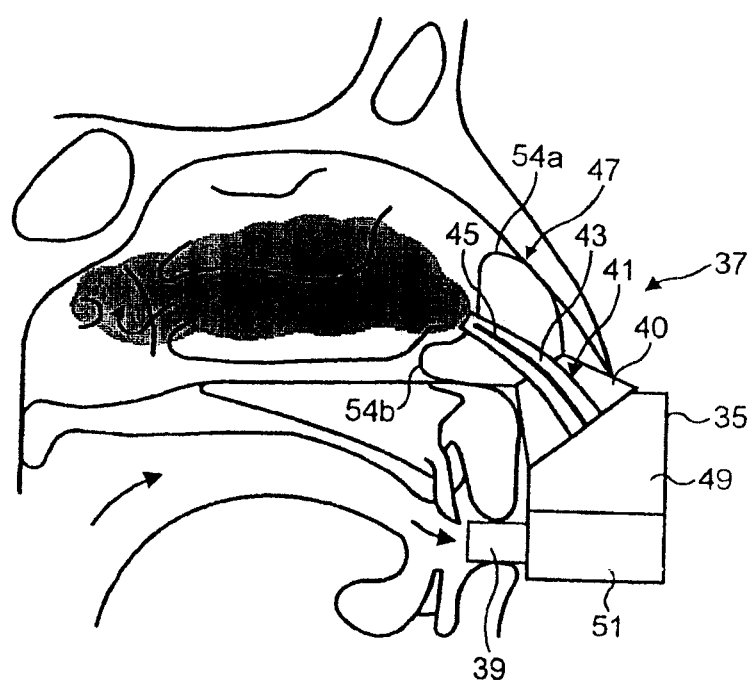


图 19

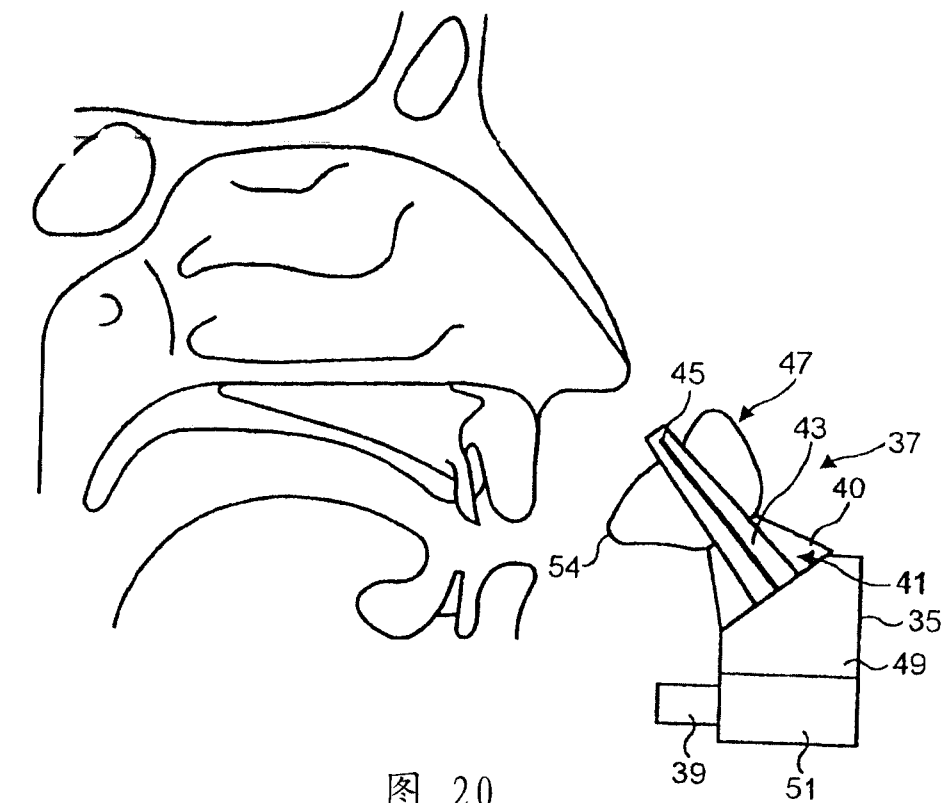


图 20

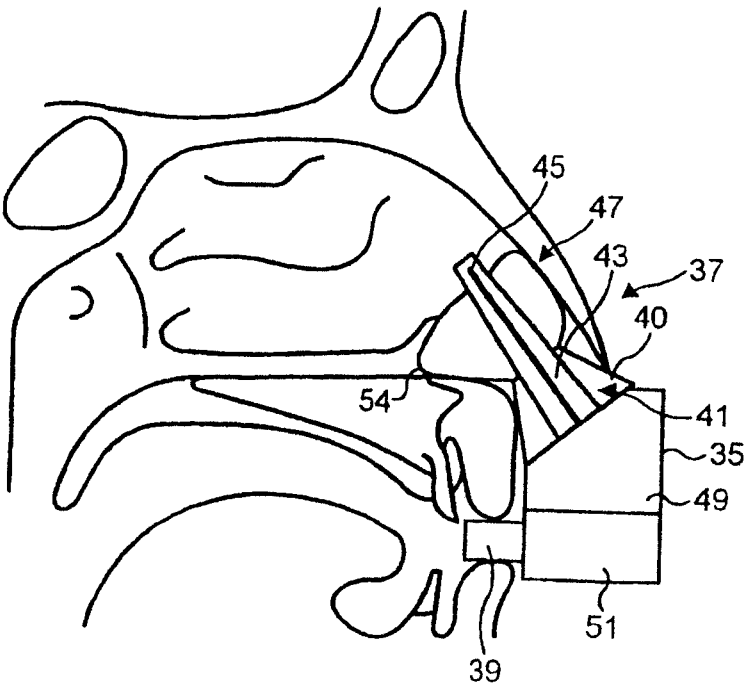


图 21

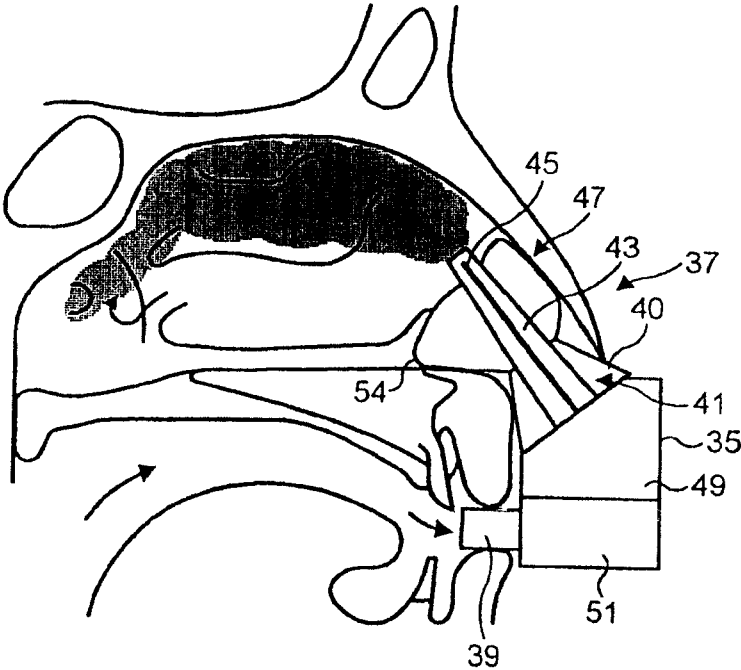


图 22

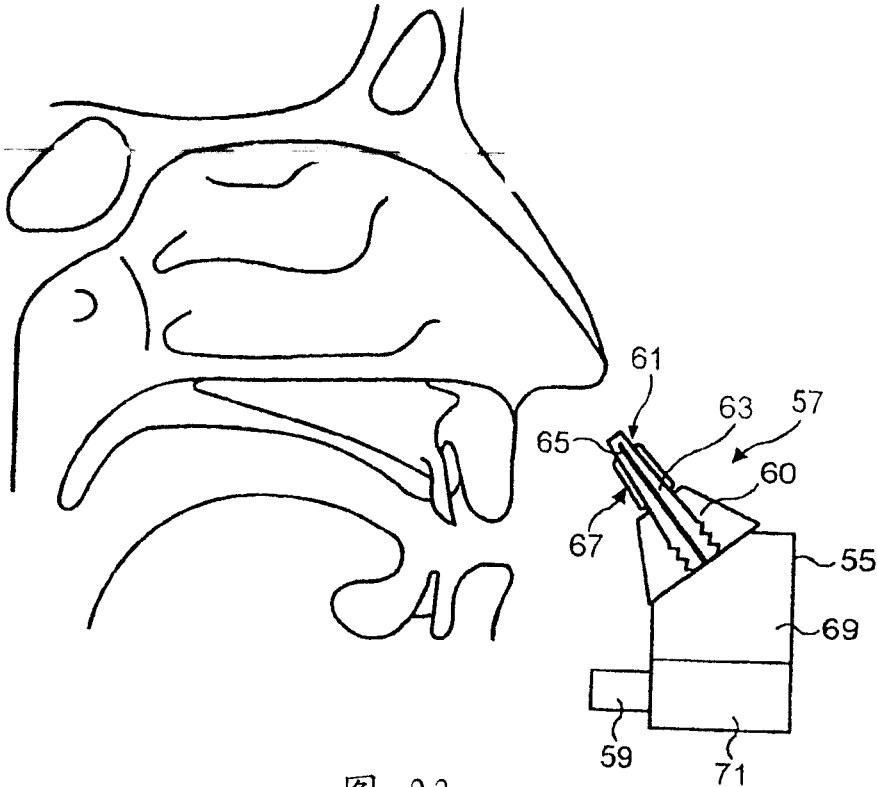


图 23

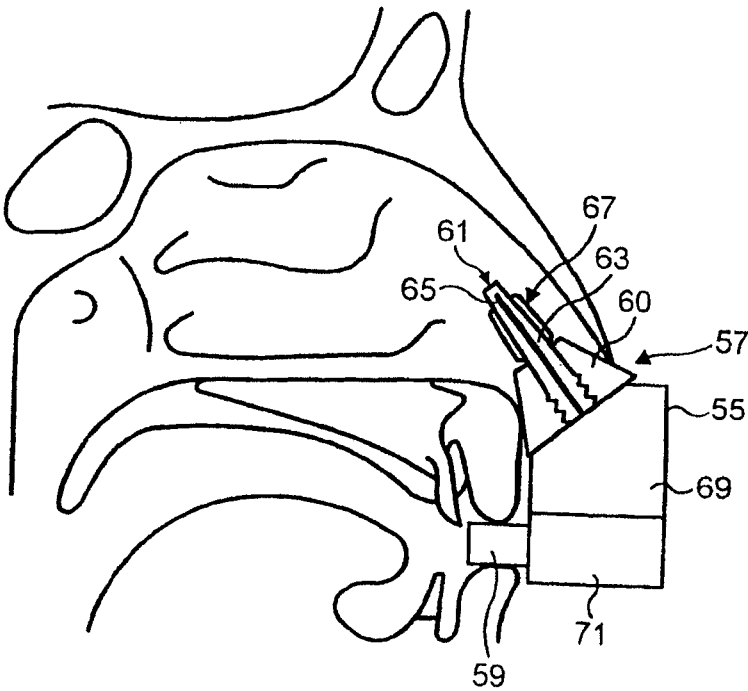


图 24

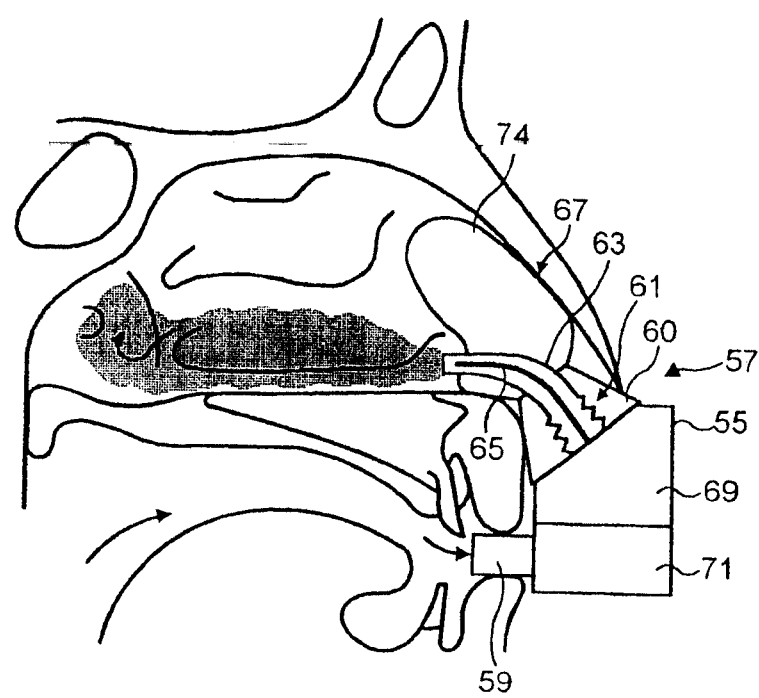


图 25

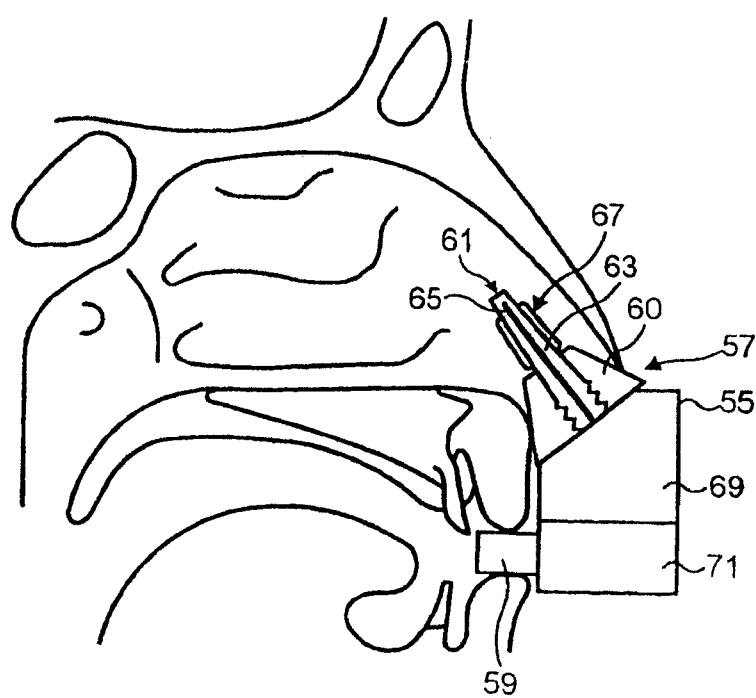


图 26

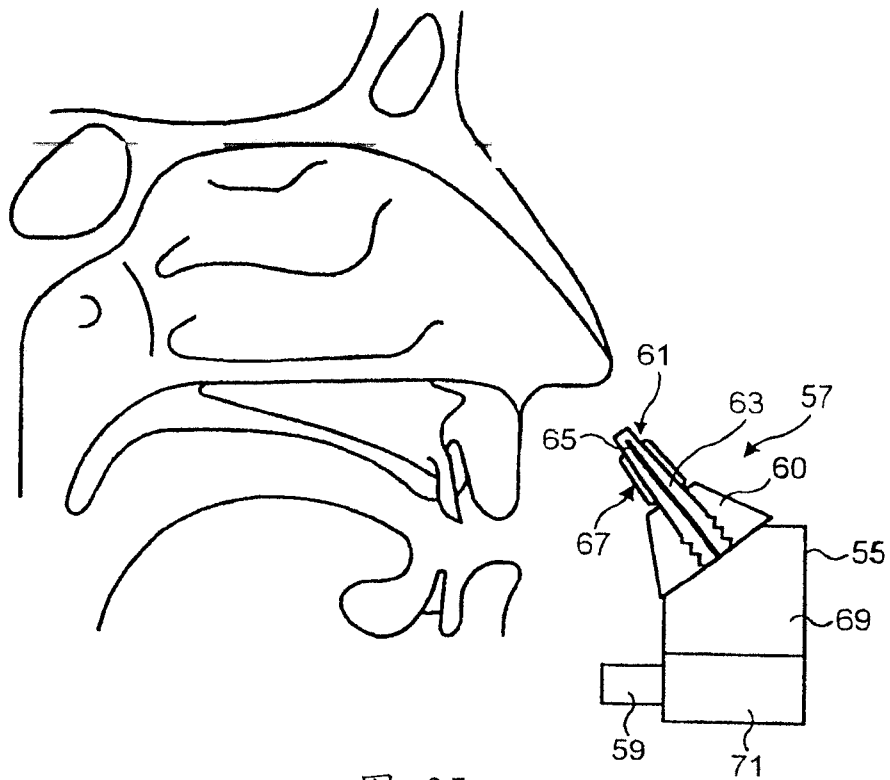


图 27

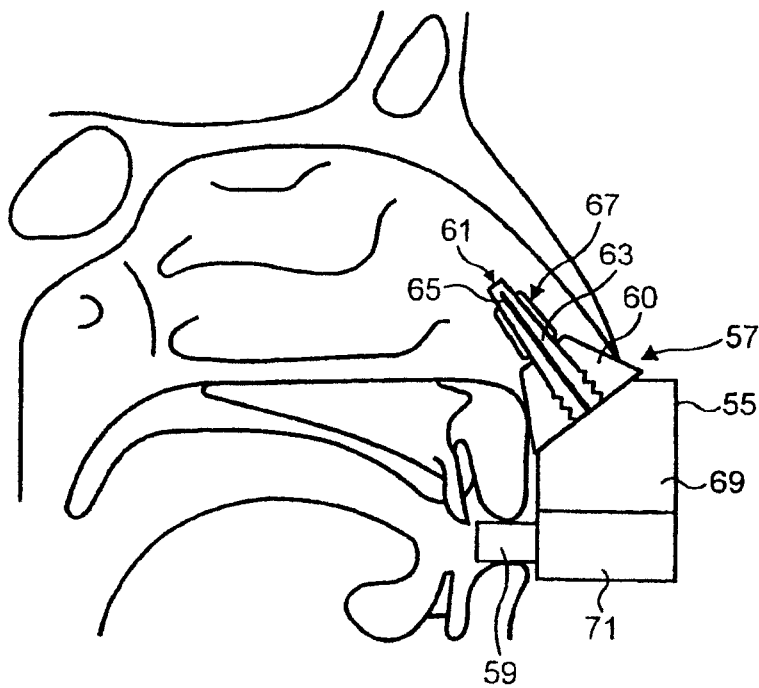


图 28

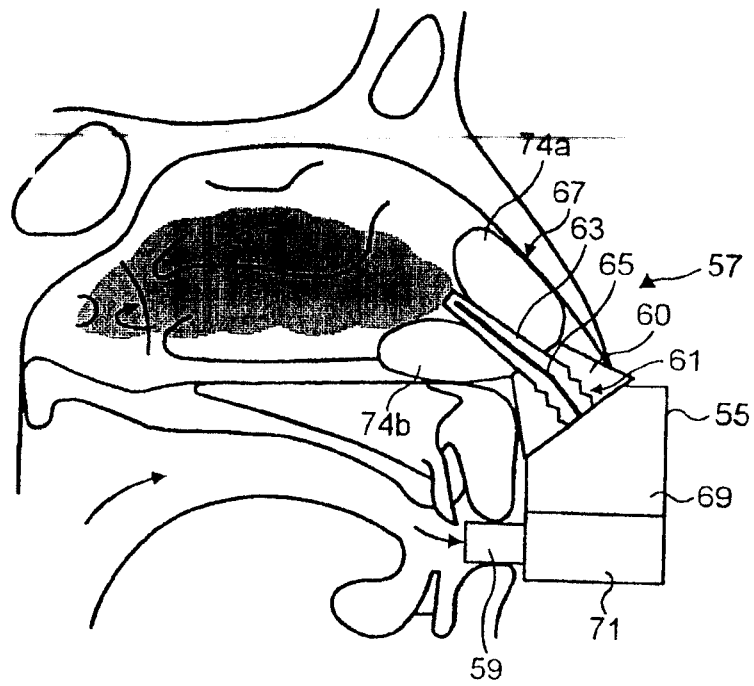


图 29

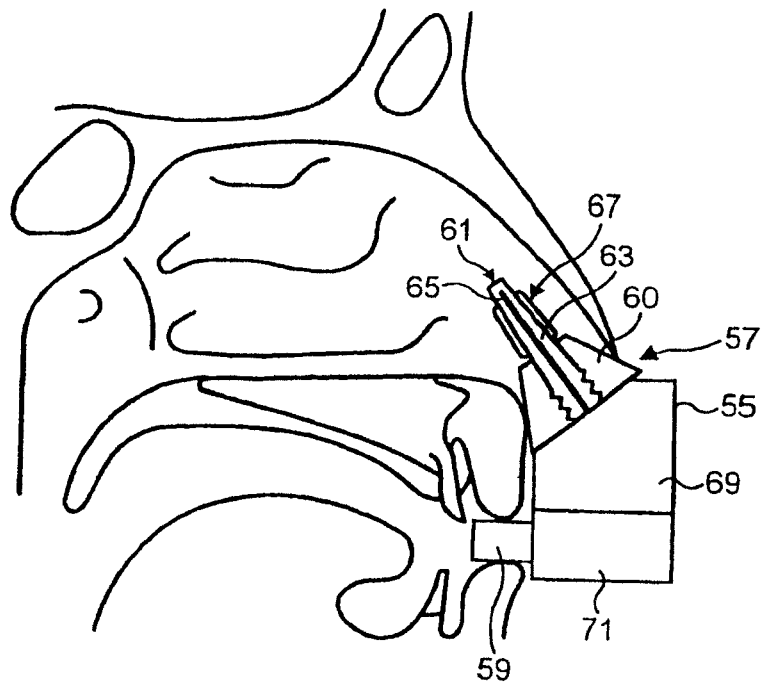


图 30

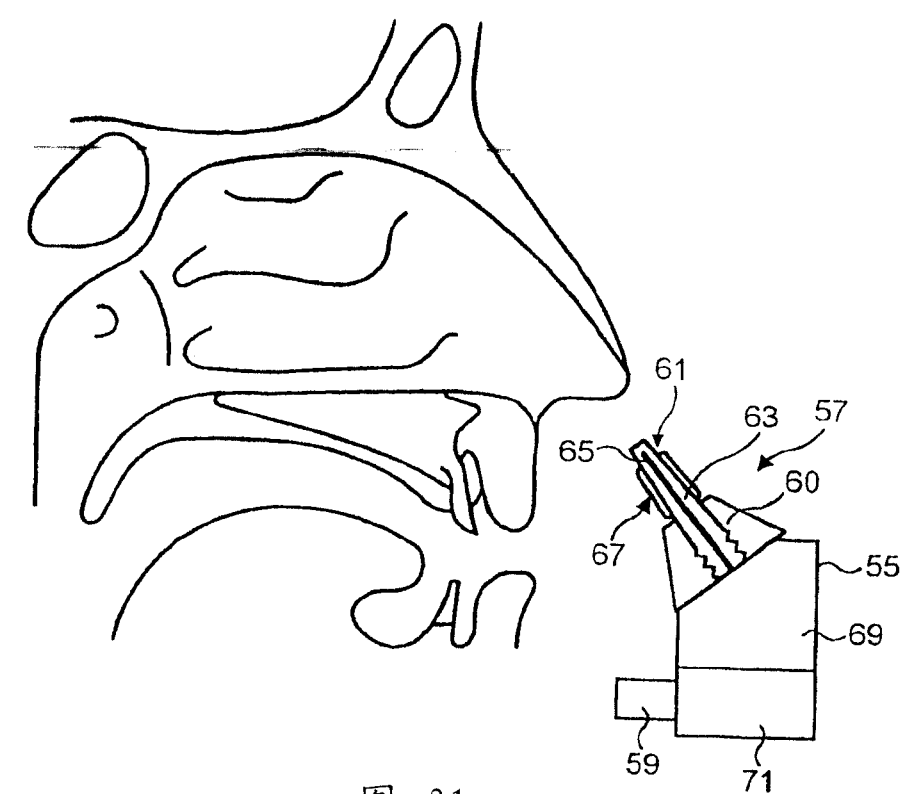


图 31

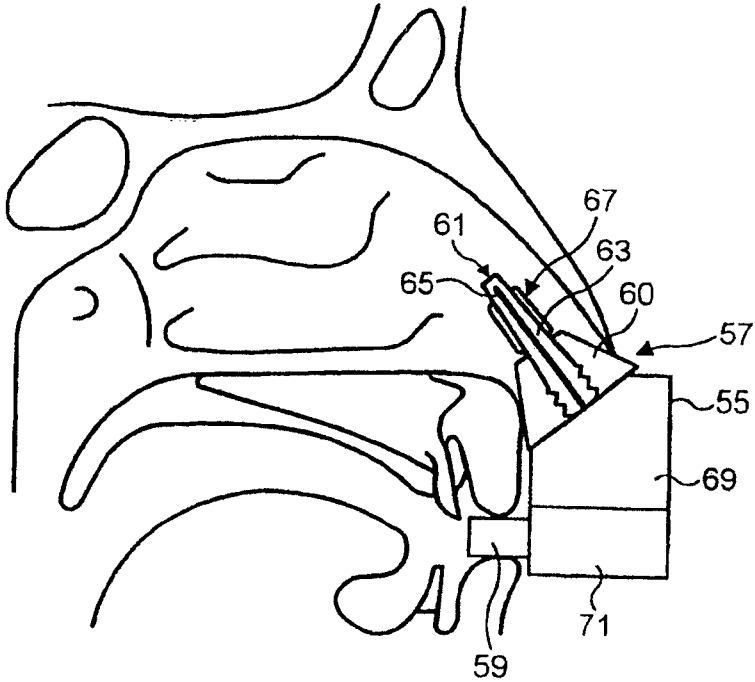


图 32

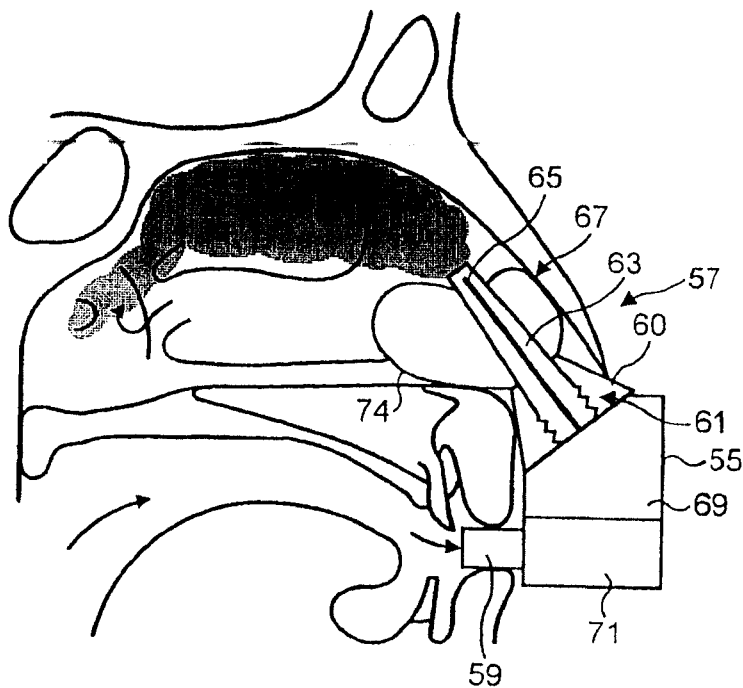


图 33

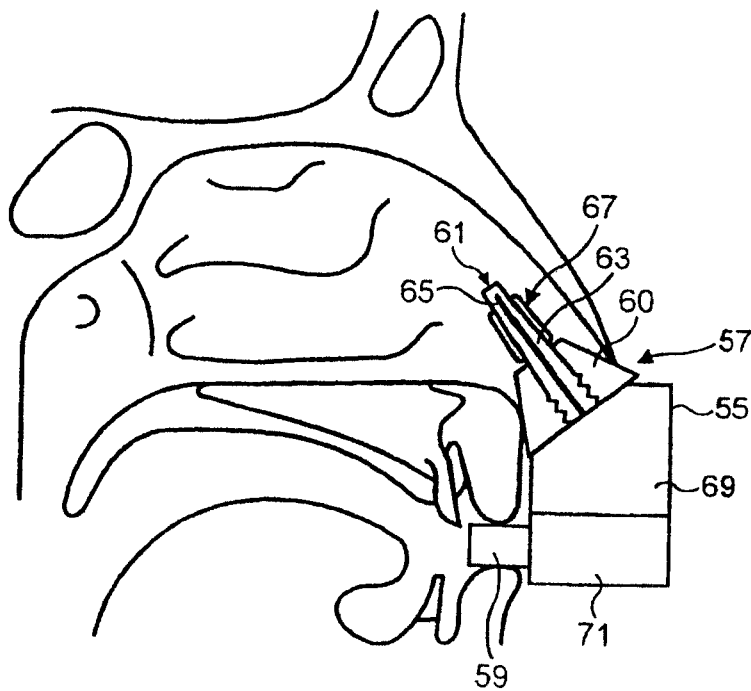


图 34

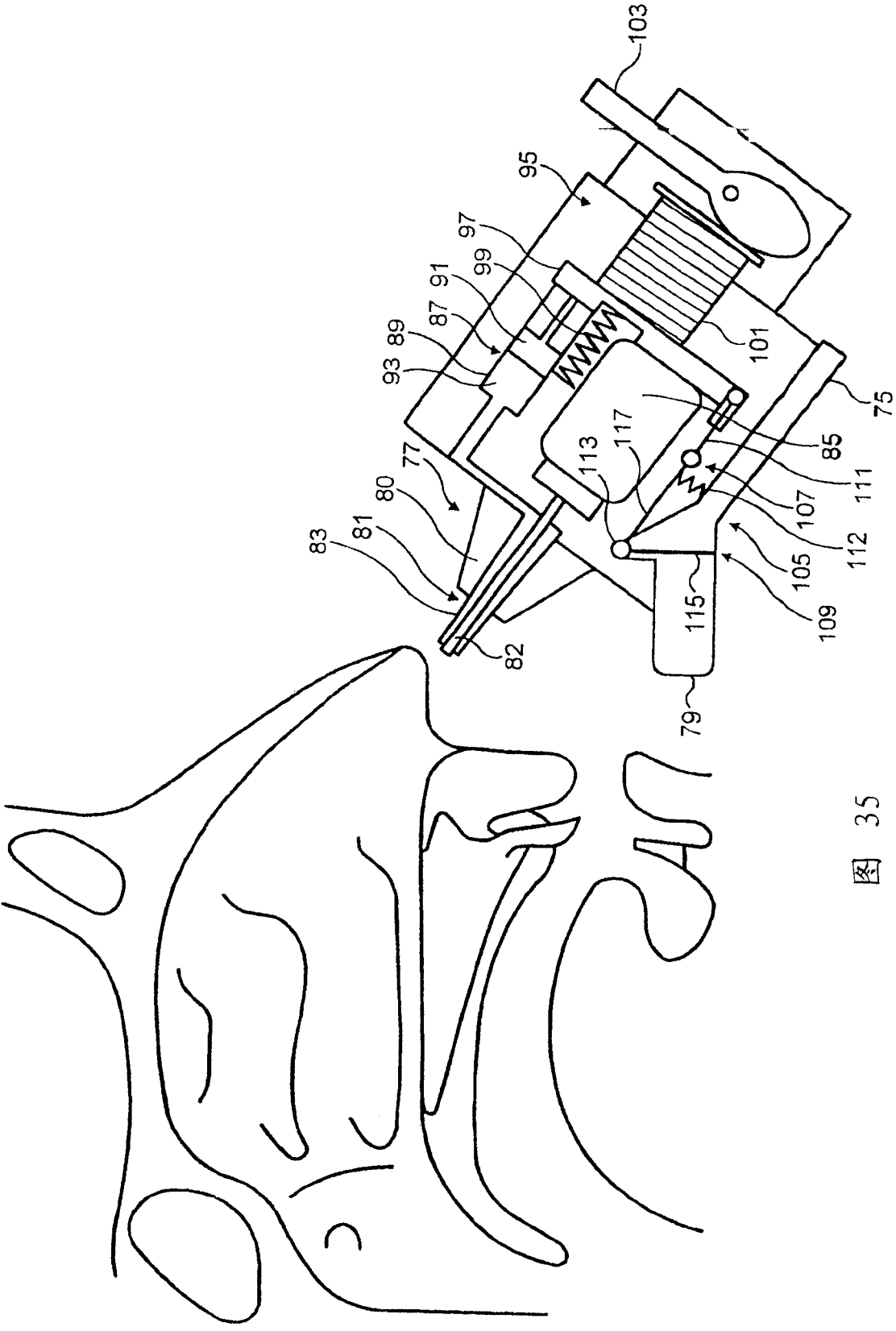


图 35

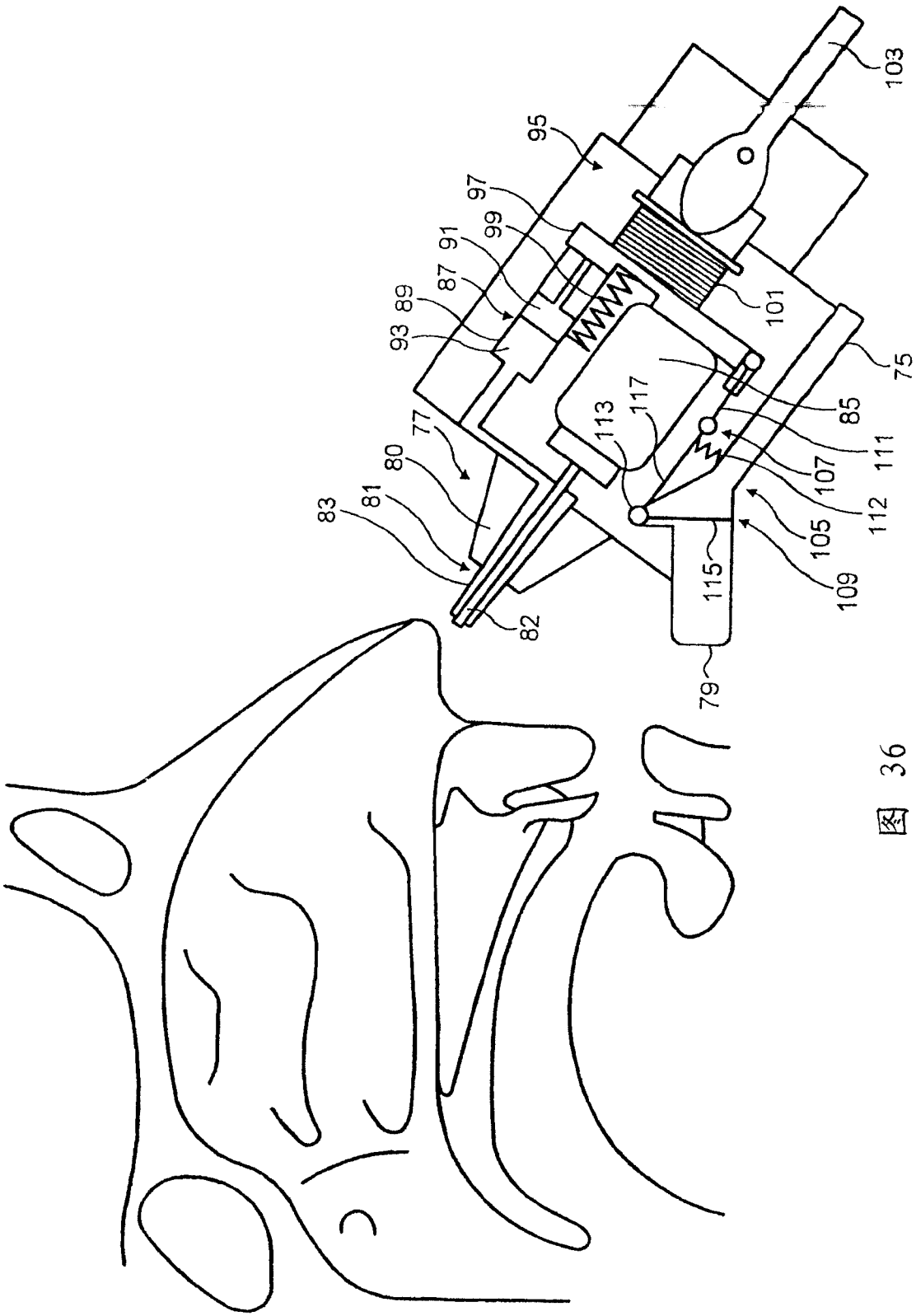


图 36

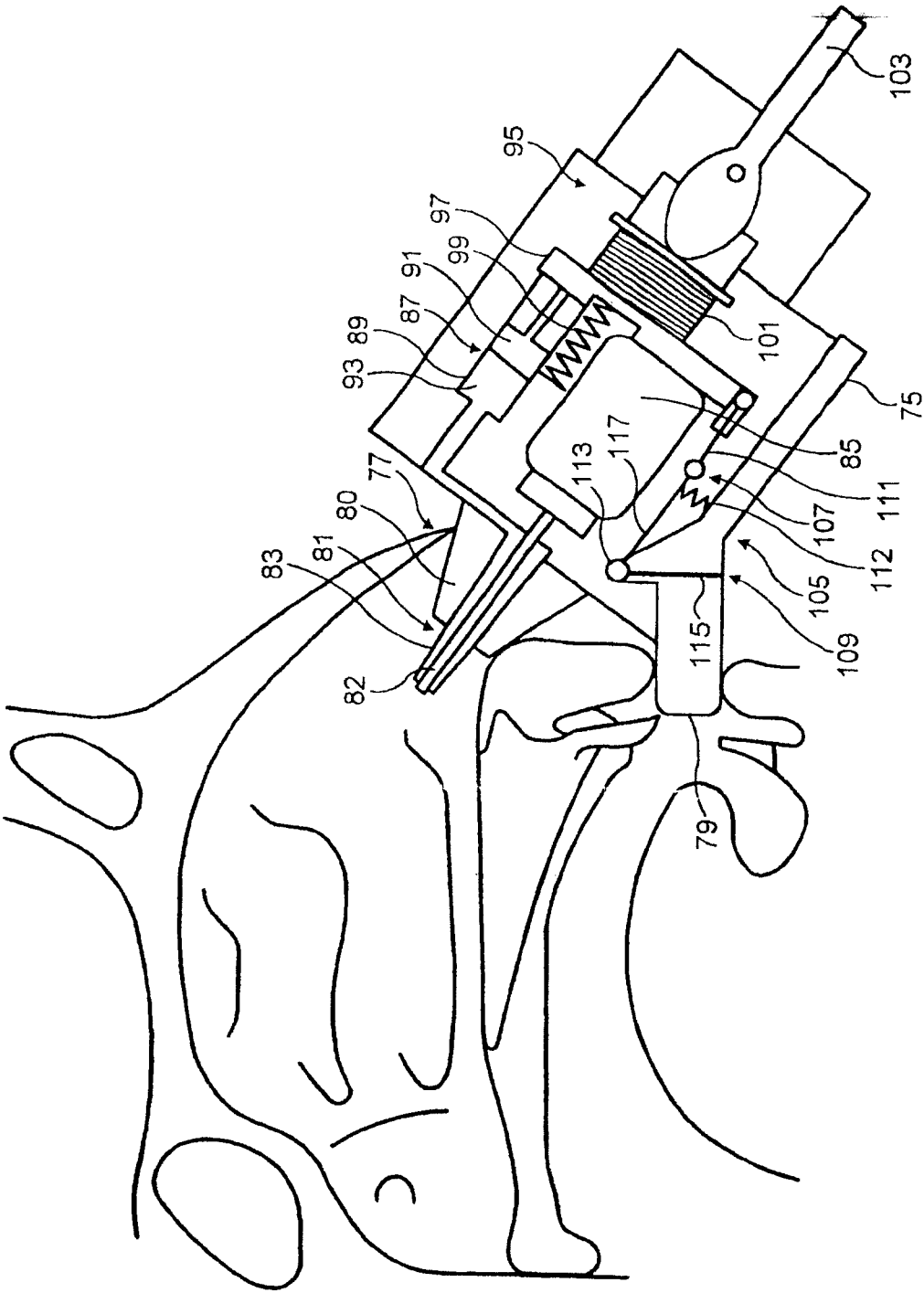


图 37

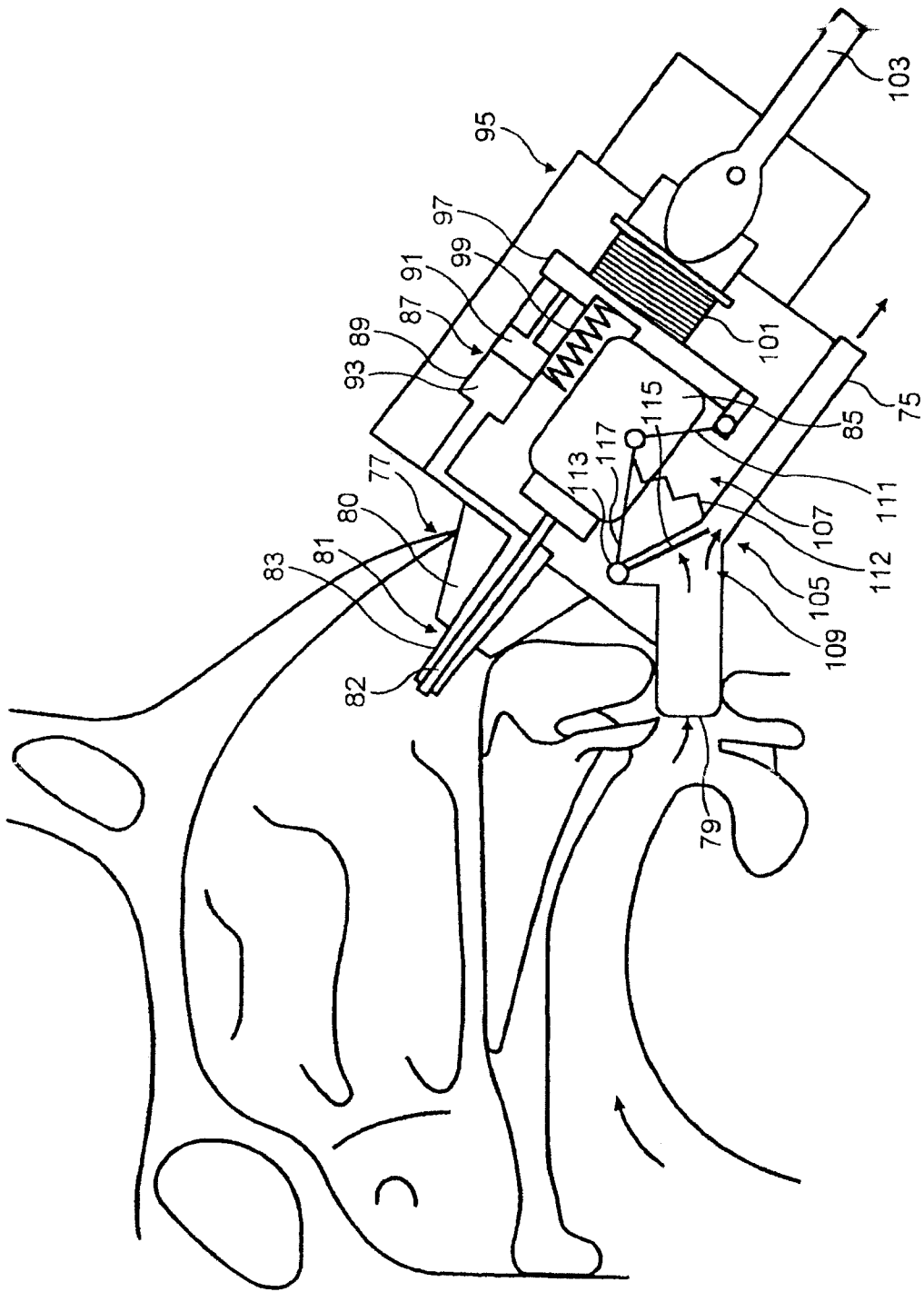


图 38

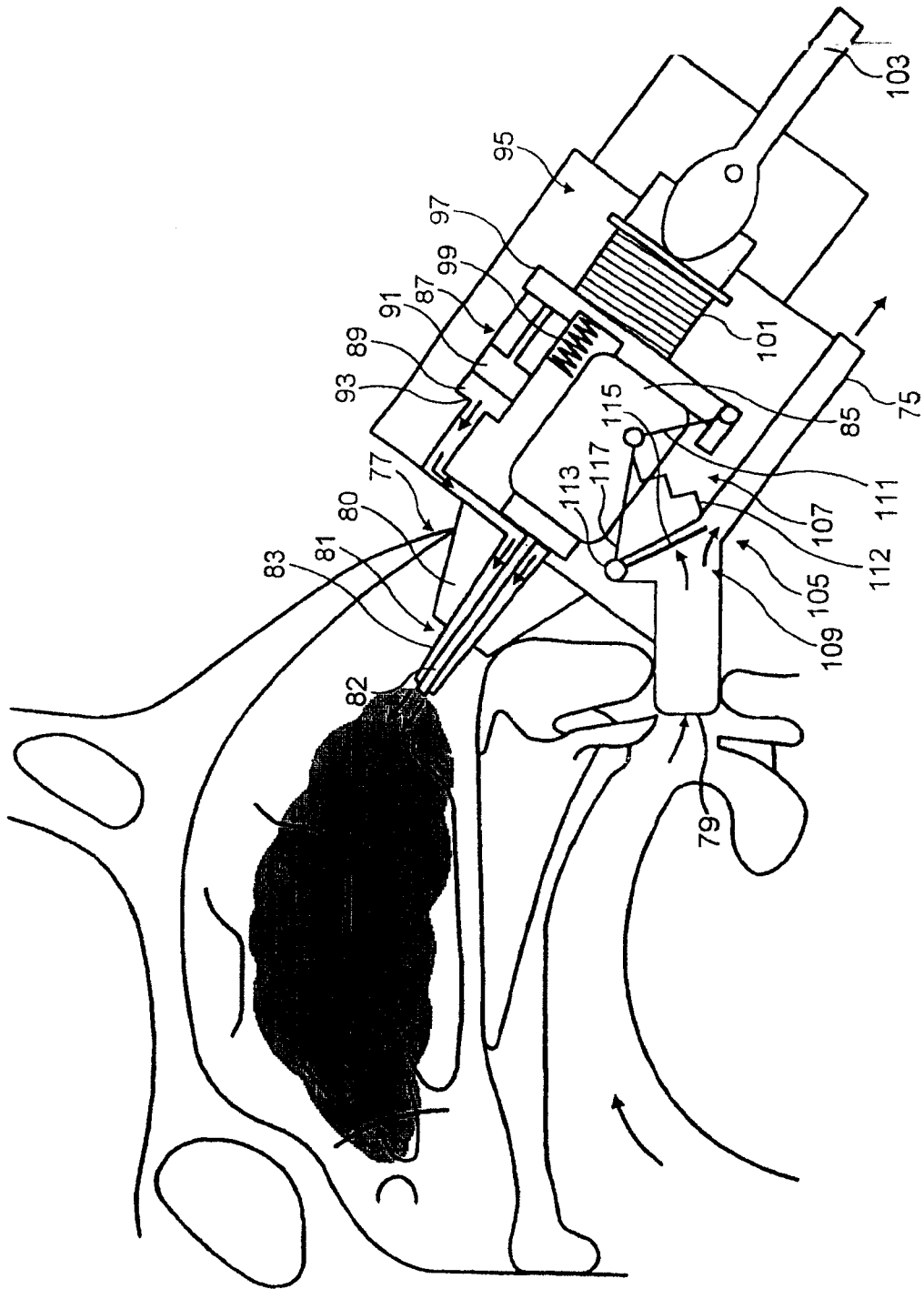


图 39

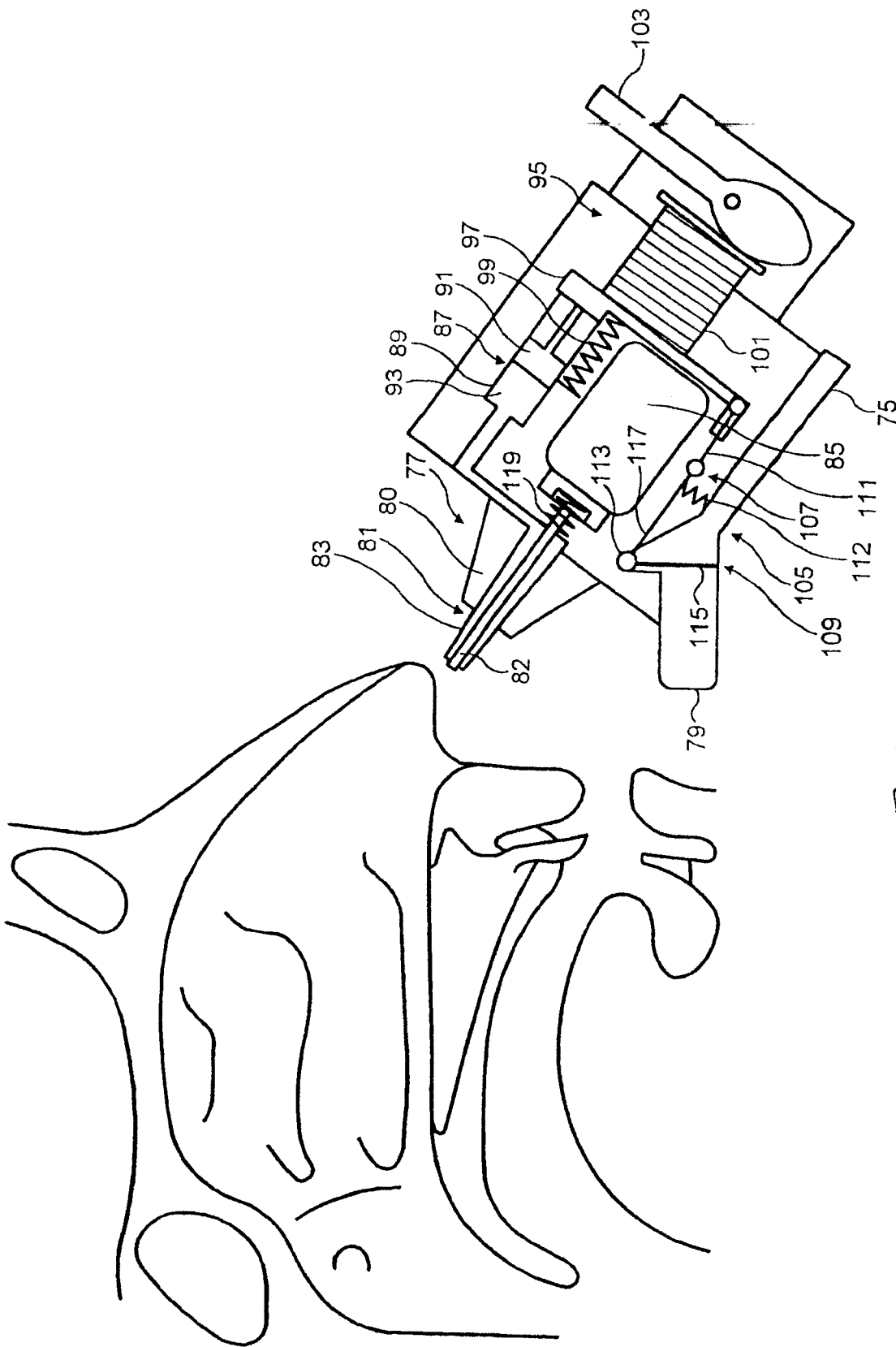


图 40

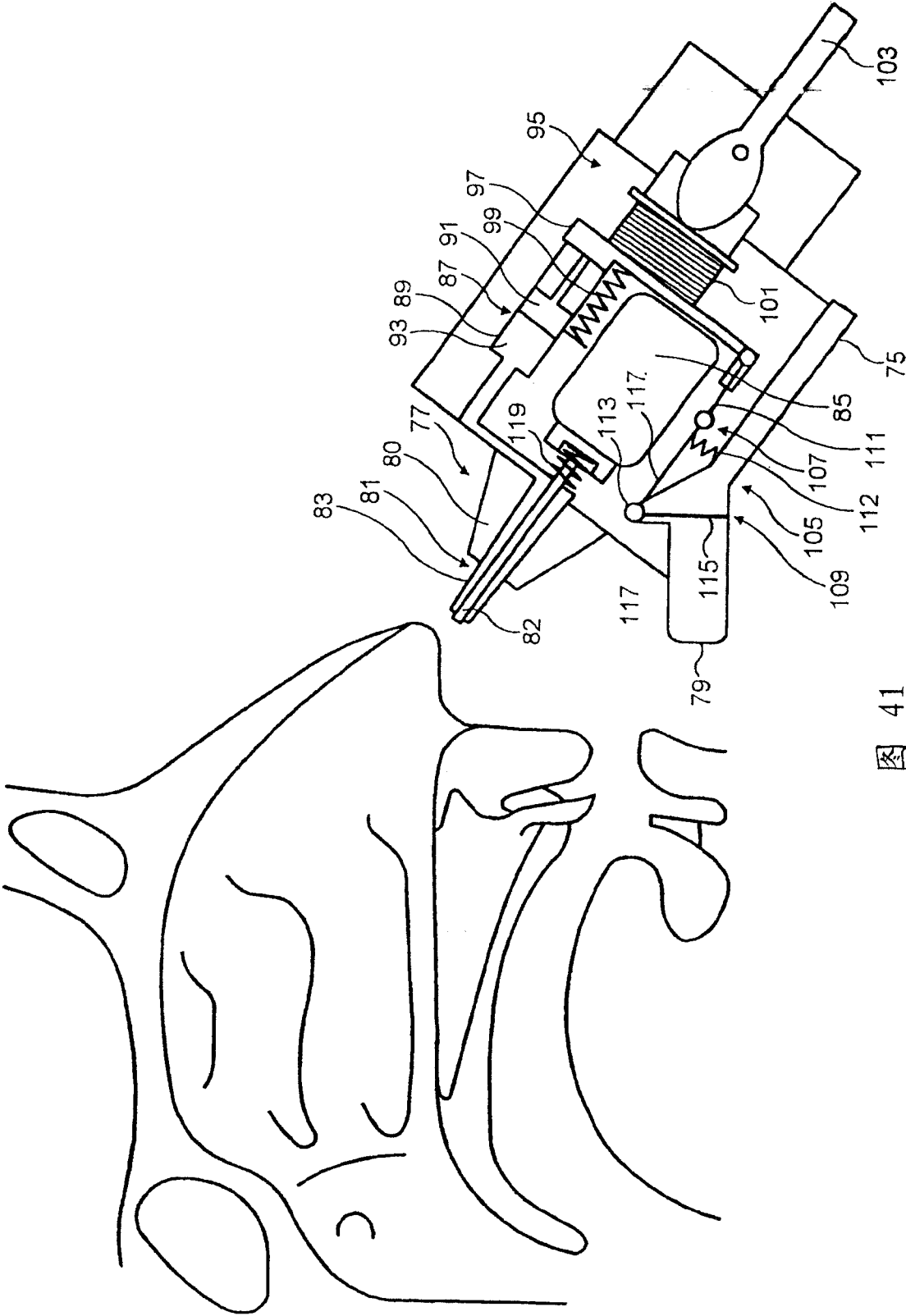


图 41

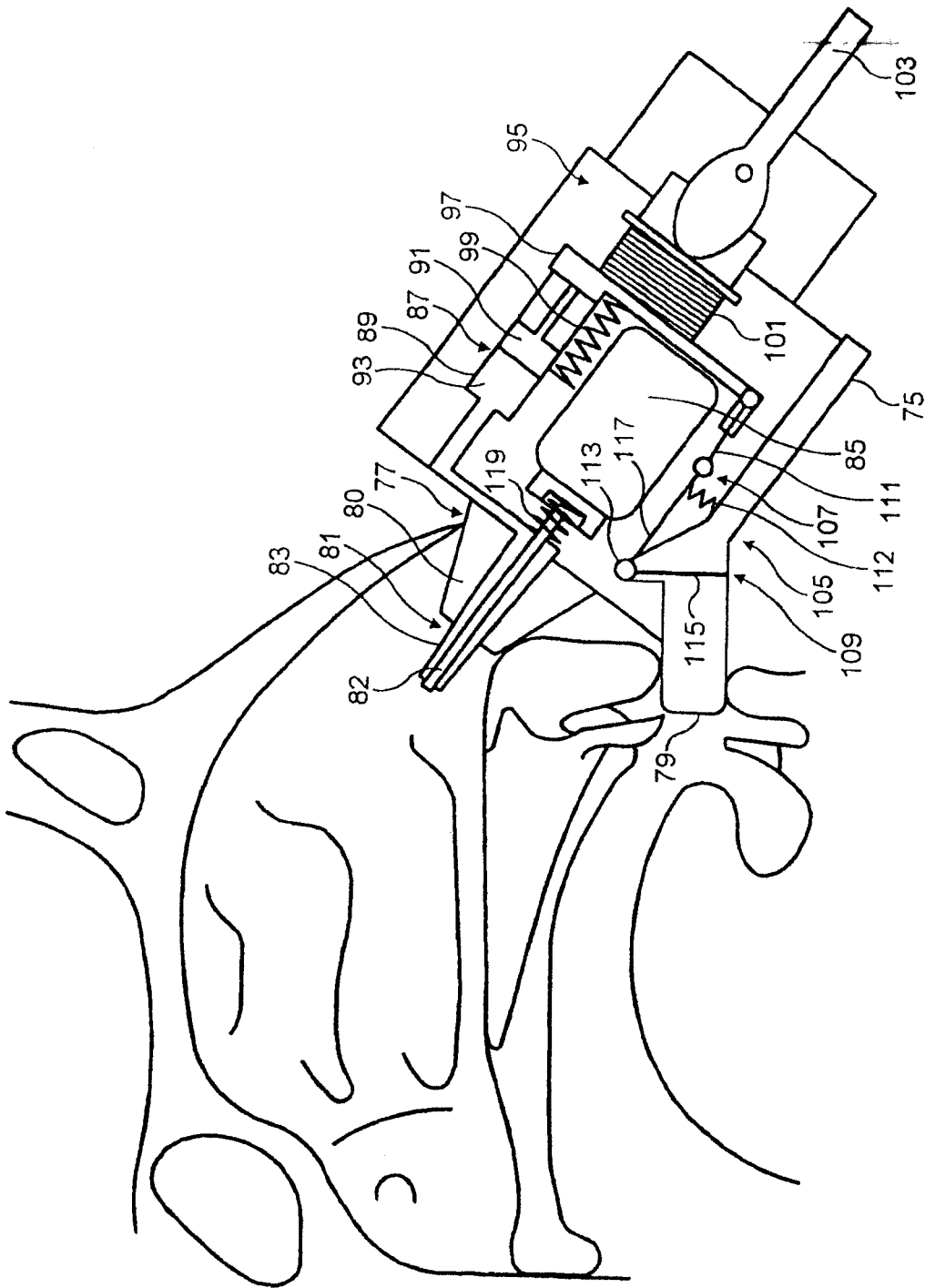


图 42

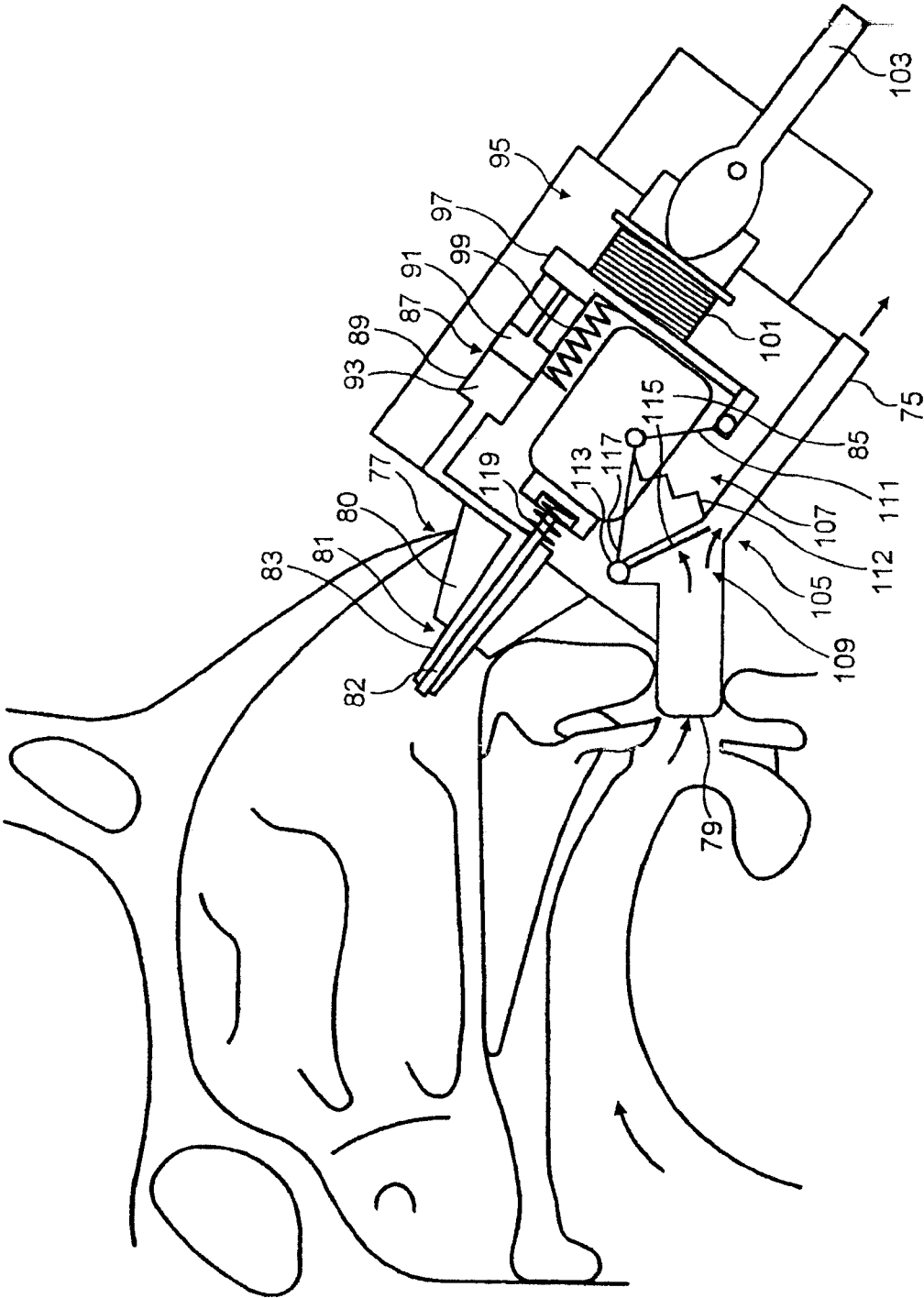


图 43

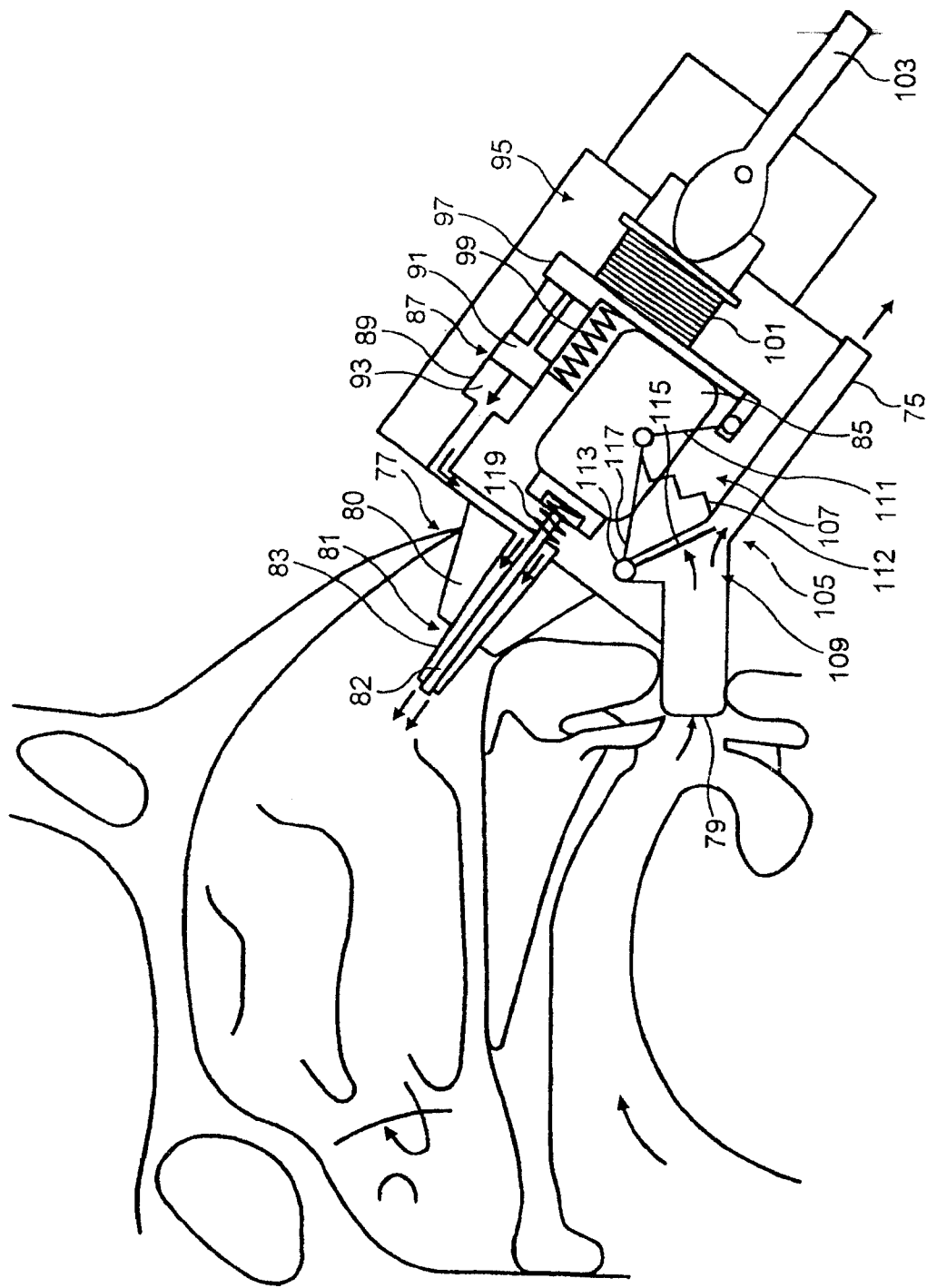


图 44

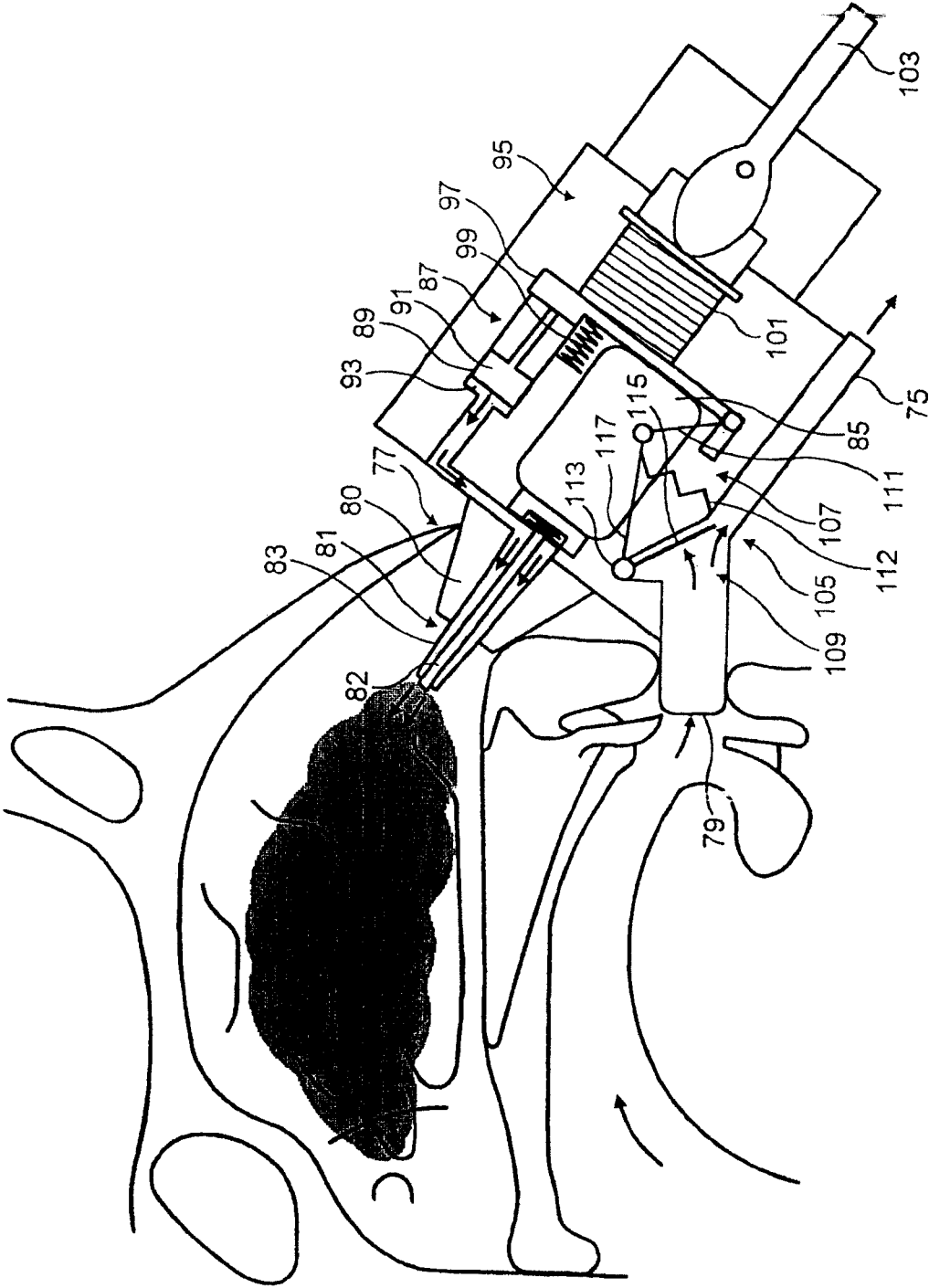


图 45

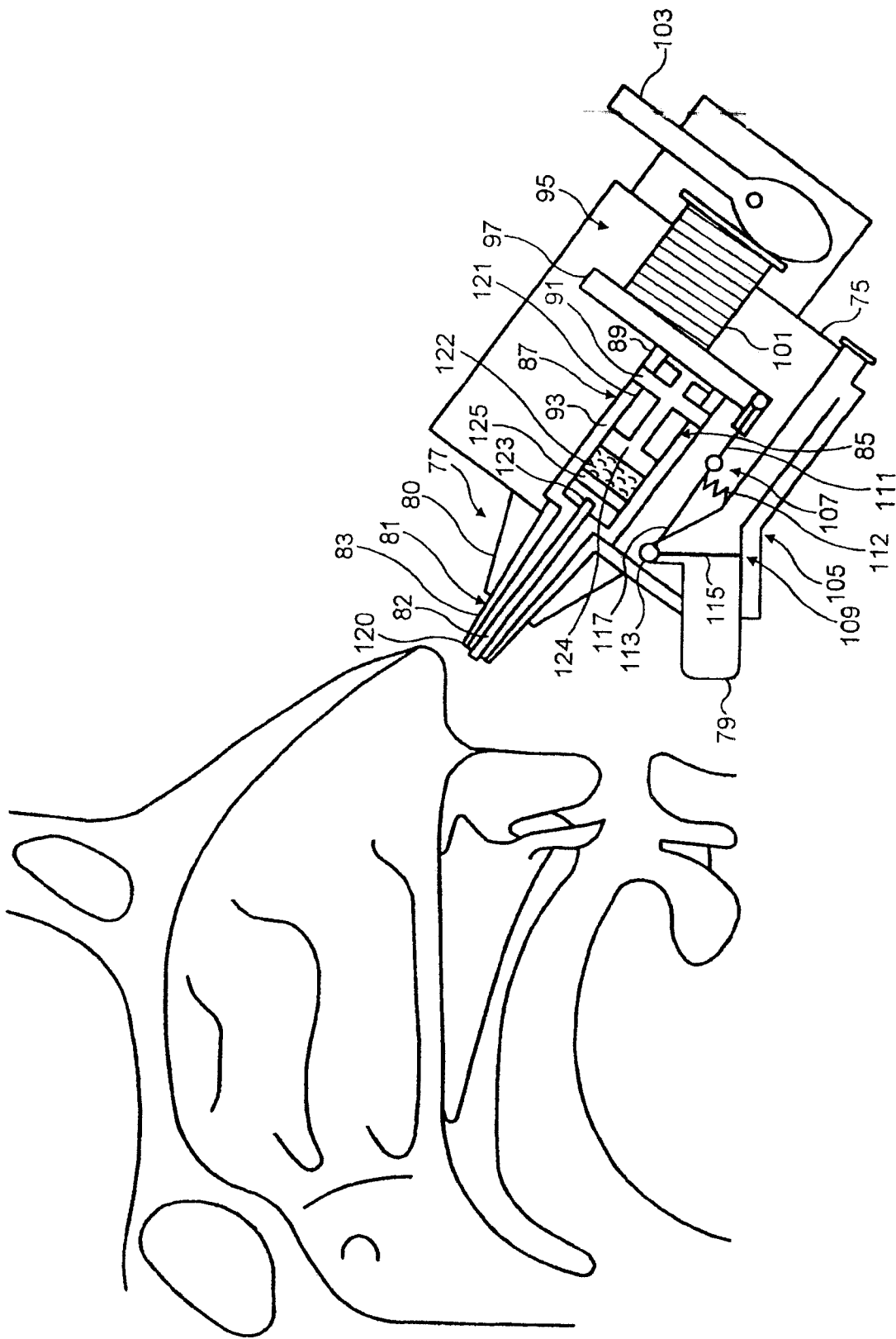


图 46

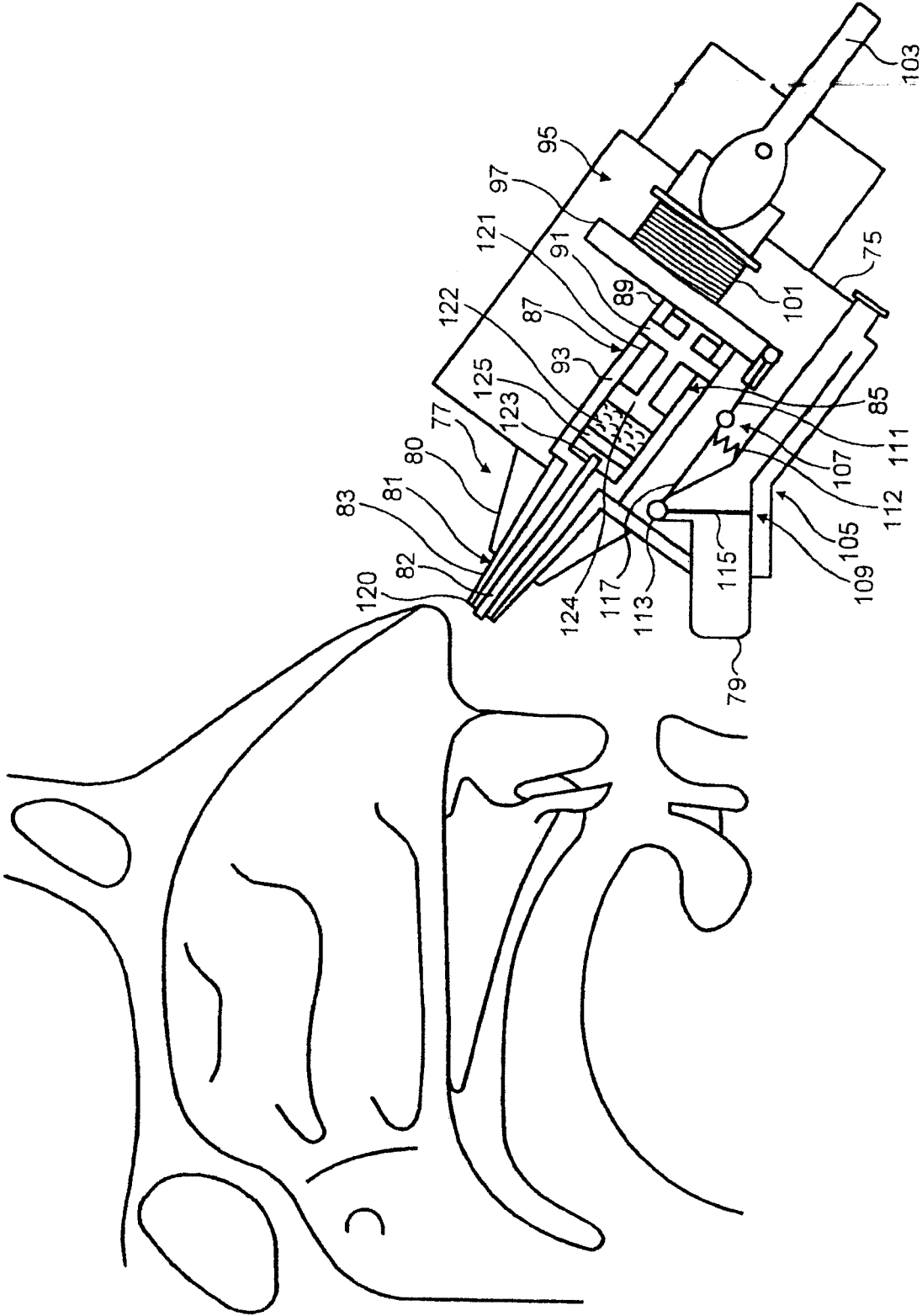


图 47

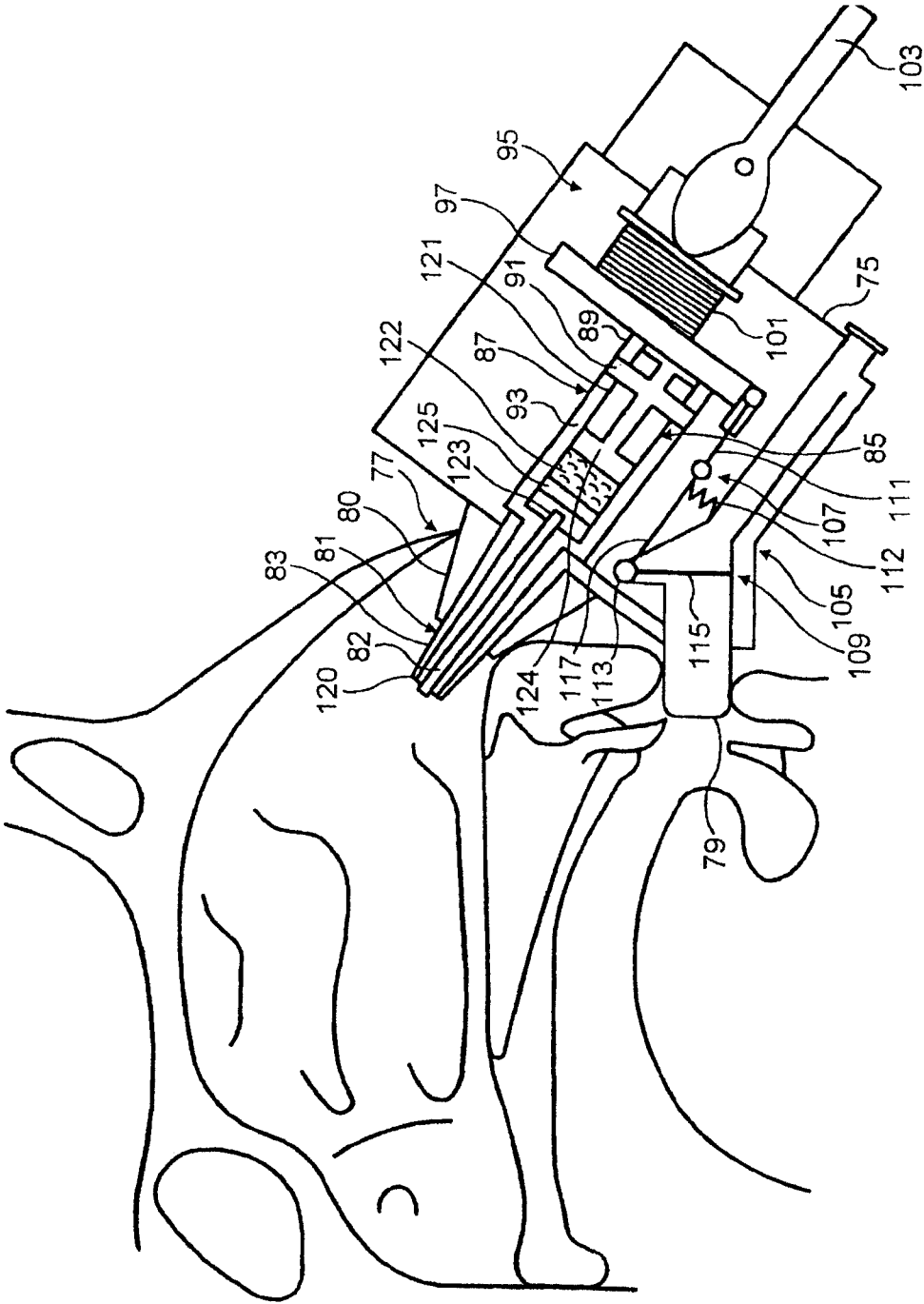


图 48

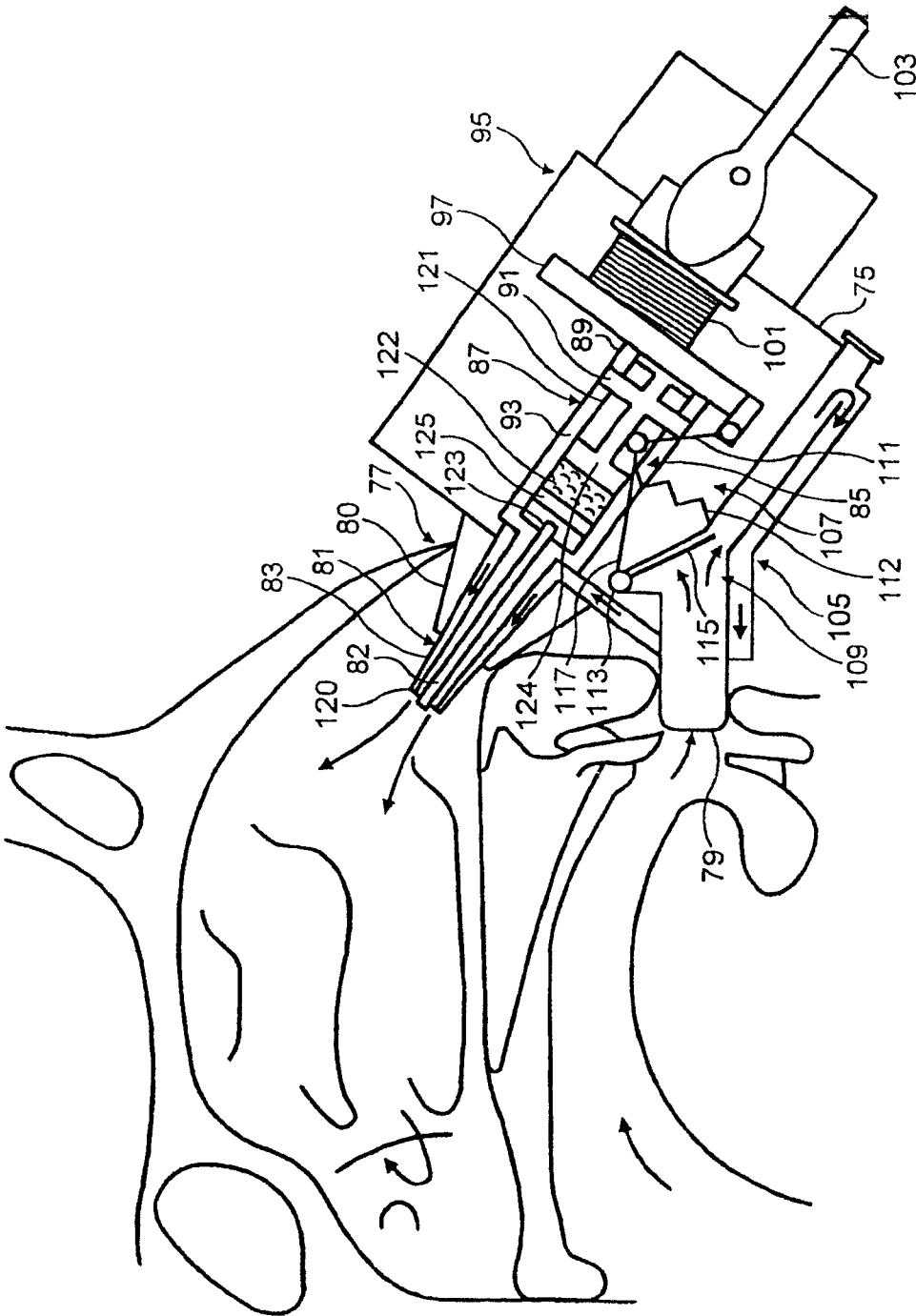


图 49

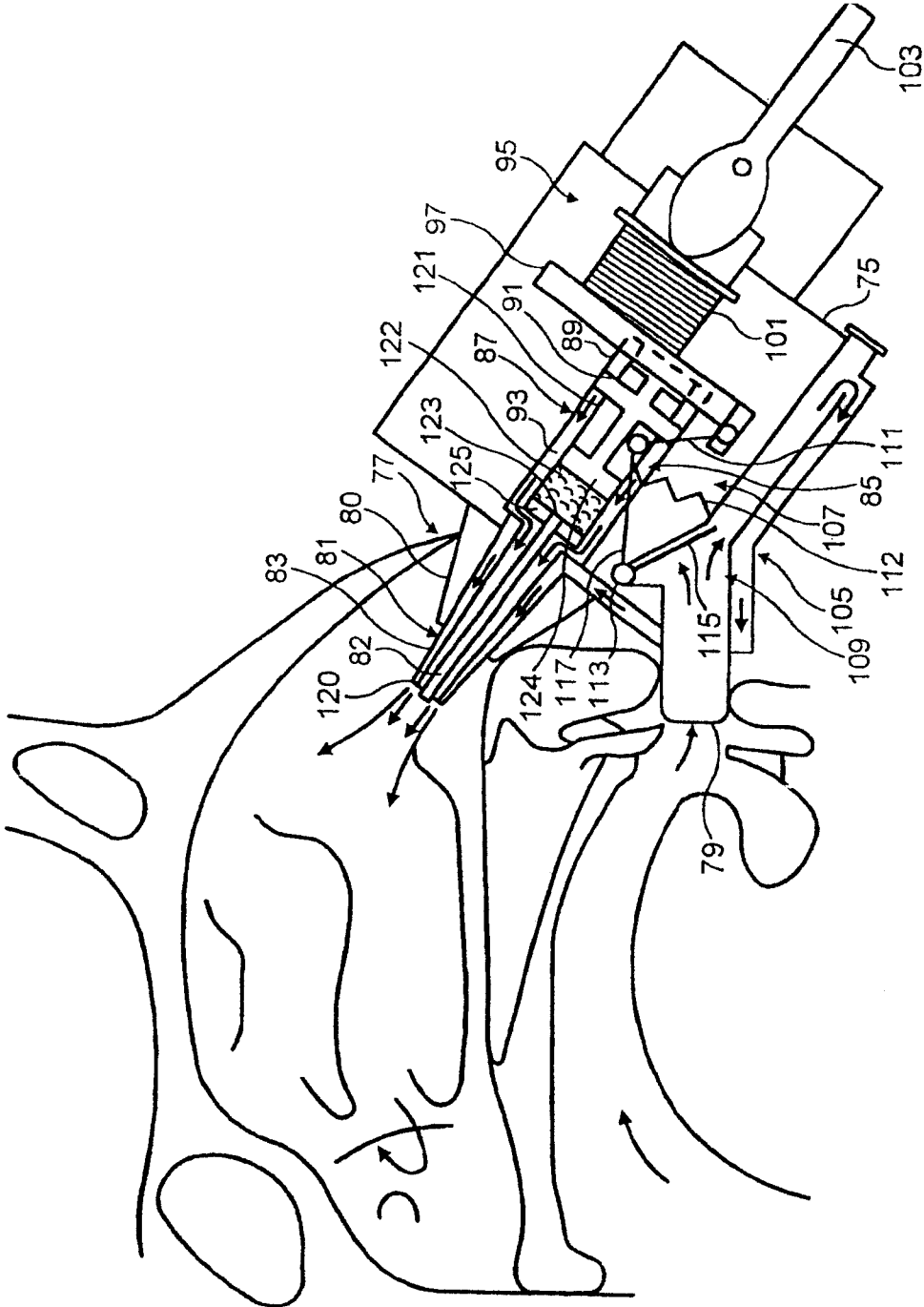


图 50

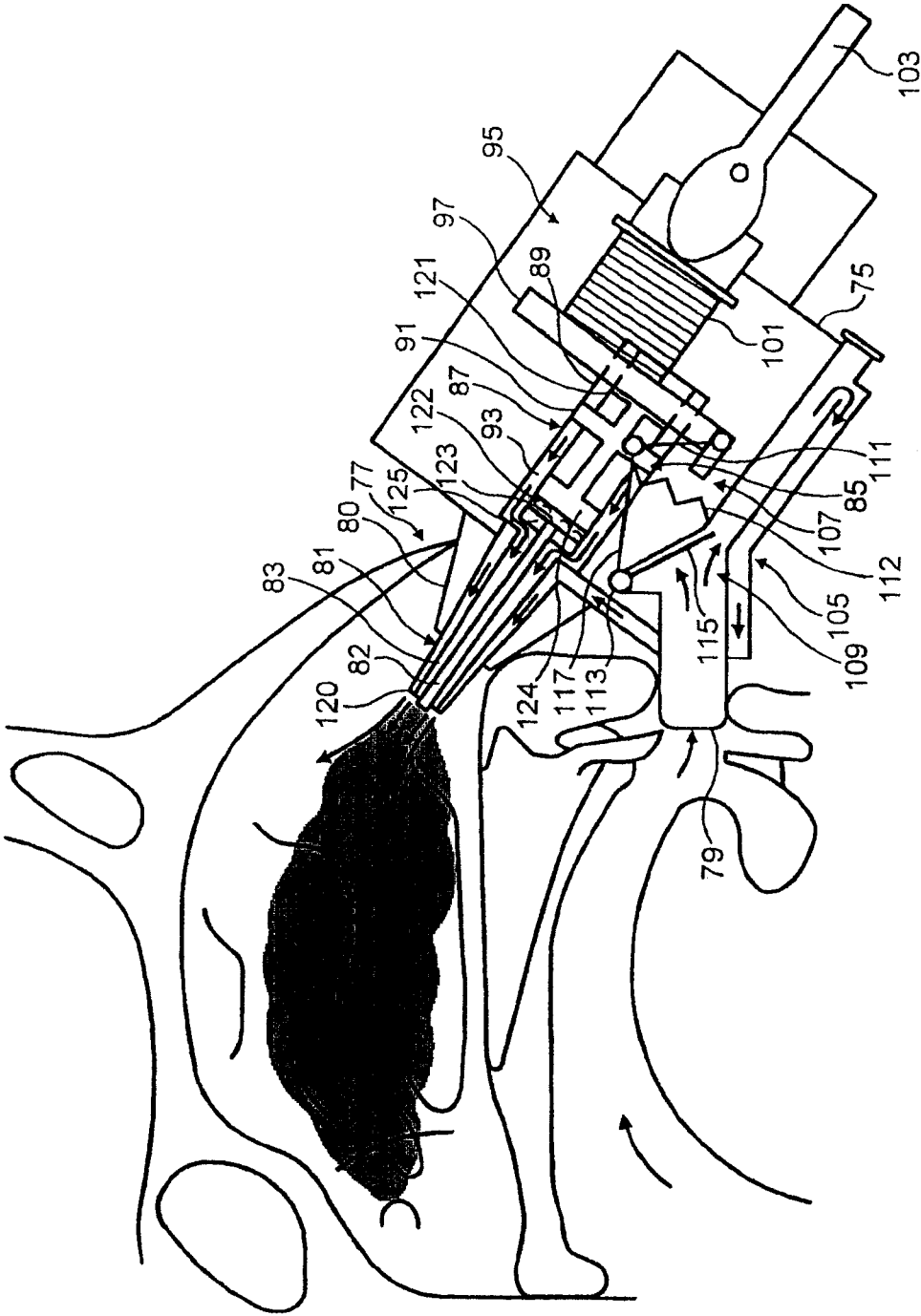


图 51