

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

B05B 11/00

B05B 11/02 B05B 5/025

A61M 11/00 A61M 15/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00802613.0

[43] 公开日 2002年5月1日

[11] 公开号 CN 1347346A

[22] 申请日 2000.1.12 [21] 申请号 00802613.0

[30] 优先权

[32] 1999.1.13 [33] EP [31] 99870004.1

[86] 国际申请 PCT/US00/00834 2000.1.12

[87] 国际公布 WO00/41816 英 2000.7.20

[85] 进入国家阶段日期 2001.7.9

[71] 申请人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 D·V·卡恩

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

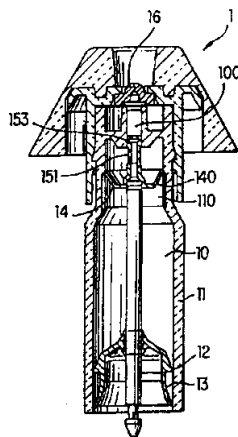
代理人 王宏祥

权利要求书 1 页 说明书 12 页 附图页数 1 页

[54] 发明名称 定量和供给系统

[57] 摘要

本发明提供一种用于流体(10)的分配装置(1),该分配装置(1)包括一贮槽(11)、一轴(12)、一背密封件(13)、一阻尼器(14)、一活塞(151)和一单向阀(16),背密封件(13)密封贮槽的第一端,并可沿轴移动,单向阀位于贮槽的第二端,活塞固定于轴的一端,活塞设置在单向阀与阻尼器之间,阻尼器也固定于轴,阻尼器设置在活塞与背密封件之间,因而活塞具有一打开位置(151)和一关闭位置(152),打开位置允许单向阀与贮槽位于活塞和背密封件之间的部分相流体连通,轴沿其自身轴线的移动造成活塞在打开位置与关闭位置之间移动,当活塞从其关闭位置朝其打开位置移动时,在单向阀与活塞之间构成的区域中的压力降低,当活塞从其关闭位置朝其打开位置移动时,阻尼器收拢,从贮槽位于阻尼器与背密封件之间的部分以及从贮槽位于阻尼器另一侧的部分的仅有流体流动,是在活塞从其打开位置朝其关闭位置移动时位于阻尼器(14)中的一连接通道(140)。



知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

权利要求书

1. 一种用于流体(10)的分配装置(1,2),该分配装置(1,2)包括一贮槽(11)、一轴(12)、一背密封件(13)、一阻尼器(14)、一活塞(151,152)和一单向阀(16),所述背密封件(13)密封所述贮槽(11)的第一端,并可沿所述轴(12)移动,所述单向阀(16)位于所述贮槽(11)的第二端,所述活塞(151,152)固定于所述轴(12)的一端,所述活塞(151,152)设置在所述单向阀(16)与所述阻尼器之间,所述阻尼器(14)也固定于所述轴(12),所述阻尼器(14)设置在所述活塞与所述背密封件(13)之间,因而所述活塞(151,152)具有一打开位置(151)和一关闭位置(152),所述打开位置允许所述单向阀(16)与所述贮槽(11)位于所述活塞(151,152)和所述背密封件(13)之间的部分相流体连通,所述轴(12)沿其自身轴线的移动造成所述活塞(151,152)在所述打开位置与所述关闭位置之间移动,当所述活塞从其关闭位置朝其打开位置移动时,在所述单向阀(16)与所述活塞(151,152)之间构成的区域中的压力降低,当所述活塞从其关闭位置朝其打开位置移动时,所述阻尼器(14)收拢,从所述贮槽(11)位于所述阻尼器(14)与所述背密封件(13)之间的部分以及从所述贮槽(11)位于所述阻尼器(14)另一侧的部分的仅有流体流动,是在所述活塞(151,152)从其打开位置朝其关闭位置移动时位于所述阻尼器(14)中的一连接通道(140)。

2. 如权利要求1所述的分配装置,其特征在于,所述轴(12)由导电材料制成。

3. 如权利要求2所述的分配装置,其特征在于,所述流体在分配之前被充电。

4. 如权利要求1所述的分配装置,其特征在于,在处于所述打开位置的所述活塞与所述单向阀(16)之间所构成的容积小于 $100\mu\text{l}$ 。

5. 如权利要求1所述的分配装置,其特征在于,每次分配操作所分配的流体体积变化低于10%。

6. 如权利要求1所述的分配装置,其特征在于,在所述轴(12)的固定有所述活塞(151,152)一端的另一端设置有一压缩弹簧,它在基本平行于所述轴(12)的轴线的方向上对所述轴(12)施加一个力。

7. 如权利要求1所述的分配装置,其特征在于,所述单向阀(16)是自密封阀。

8. 如权利要求1所述的分配装置,其特征在于,所述连接通道(140)是所述阻尼器(14)中所提供的一个开口。

说明书

定量和供给系统

技术领域

本发明涉及一种用于定量和供给流体的机械组件。

发明背景

用于流体定量和供给的装置广泛地用于消费品或用于医药工业。这种用于流体定量和供给的装置应能够良好地控制定量流体的量以及良好地控制该定量流体的供给。尤其是在医药工业，精确控制剂量和给药是非常重要的。而且，需要以可重复生产和经济的方式来生产这种装置。本发明的目的就在于通过一种经济的定量和供给系统来实现对流体的精确定量和供给。

按照本发明，该目的通过这样一种流体分配装置来实现，该分配装置包括一贮槽、一轴、一背密封件、一阻尼器、一活塞和一单向阀，所述背密封件密封所述贮槽的第一端，并可沿所述轴移动，所述单向阀位于所述贮槽的第二端，所述活塞固定于所述轴的一端，所述活塞设置在所述单向阀与所述阻尼器之间，所述阻尼器也固定于所述轴，所述阻尼器设置在所述活塞与所述背密封件之间，因而所述活塞具有一打开位置和一关闭位置，所述打开位置允许所述单向阀与所述贮槽位于所述活塞和所述背密封件之间的部分相流体连通，所述轴沿其自身轴线的移动造成所述活塞在所述打开位置与所述关闭位置之间移动，当所述活塞从其关闭位置朝其打开位置移动时，在所述单向阀与所述活塞之间构成的区域中的压力降低，当所述活塞从其关闭位置朝其打开位置移动时，所述阻尼器收拢，在所述活塞从其打开位置朝其关闭位置移动时，从所述贮槽位于所述阻尼器与所述背密封件之间的部分以及从所述贮槽位于所述阻尼器另一侧的部分的仅有流体流动，是位于所述阻尼器中的一连接通道。

按照本发明所形成的装置具有许多优点。由于装置包括一活塞，该活塞具有一打开位置和一关闭位置，允许在单向阀与贮槽之间的流体连通，待分配的流体量可以通过将活塞从关闭位置移动到打开位置、使所需量的流体从贮槽移动到单向阀部分而受精确控制，贮槽与单向阀之间没有直接相连，这避免贮槽通过单向阀而发生不受控制的排空。而且，随着单向阀与活塞之间

所构成的区域中的压力在活塞从其关闭位置朝其打开位置移动时降低，活塞朝打开位置的移动将需要施加一个足以克服或至少平衡压力降低和内部系统摩擦力的最小力，因而可避免活塞不希望有的移动。剂量供给还通过组合使用单向阀、活塞、阻尼器和背密封件而受精确控制。当然，单向阀仅在活塞朝单向阀向前移动时才允许供给流体，活塞的移动速度受阻尼器中连接通道的尺寸以及流体粘度和所施加的机械力(例如弹簧力)的控制，从而允许对通过单向阀的流体供给速度进行控制。

发明详细描述

下面参照附图来描述本发明，附图中：

图 1 是本发明的分配装置的剖视图，其中活塞处于打开位置；

图 2 是本发明的分配装置的剖视图，其中活塞处于关闭位置。

本发明涉及一种用于流体 10 的分配装置 1 或 2。流体应该理解为它包括具有不同粘度的液体。在本发明的一较佳实施例中的优选流体是药用流体，但也可以是其它的应用场合，诸如空气清新装置。

分配装置 1 或 2 包括一贮槽 11。该贮槽通常是一个腔室，里面储存流体 10。在一较佳实施例中，贮槽基本上是气密的，因而可避免或限制因与例如氧气或水蒸汽相接触而造成的化学演化，或用以将空气隔绝在装置之外，以防配制流体量的偏差。

分配装置还包括一轴 12，该轴通常是一细长构件，其较长的方向作为主轴线，该轴一般还包括一个在垂直于主轴线的平面上有恒定截面的部分，用于允许一背密封件 13 平移，或者制有螺纹，以允许一背密封件 13 沿轴 12 作螺旋移动。

装置还包括一背密封件 13，该背密封件 13 不管贮槽 11 内所含的流体 10 的量有多少，基本上都可使贮槽 11 密封。这例如可以这样来实现，使贮槽 11 具有一主部分，它在垂直于轴 12 的主轴线的平面上具有恒定截面，背密封件 13 具有基本相同的横截面，背密封件 13 的横截面最好略微大于贮槽 11 的恒定横截面，以达到密封，因而背密封件 13 沿轴 12 的移动允许在具有恒定横截面的贮槽 11 的主部分中沿恒定横截面于任何位置使贮槽 11 密封，从而允许以气密的方式密封不同的容积。在一较佳实施例中，背密封件 13 由一柔性和弹性材料制成，它呈伞状，或甚至最好呈双伞状，这样密封件便恒定地压靠于贮槽 11 的横截面周边上。

装置 1 或 2 还包括一阻尼器 14。该阻尼器最好是一个由柔性材料制成的零件，它呈伞状，便于在沿一个方向移动的过程中收拢而在沿另一方向移动的过程中施加阻尼。

本发明的装置中还包括一活塞 151 或 152。活塞 151 或 152 通常是一个在垂直于其主轴线的平面上具有恒定截面的零件，该活塞 151 或 152 沿主轴线呈细长状，活塞 151 或 152 在贮槽 11 的一部分中移动，该部分在垂直于活塞 151 或 152 主轴线的平面上的横截面基本等于但最好略微小于活塞 151 或 152 的横截面，以实现良好的密封。一般，活塞 151 或 152 的主轴线平行于或甚至与轴 12 的主轴线对齐。装置还包括一单向阀 16。单向阀应理解为，在正常使用中，阀 16 允许流体仅沿一个方向通过。在一较佳实施例中，单向阀 16 是一“自密封”阀，例如在 EP-A-0597601，EP-A-0395380 或 EP-A-0160336 中大体描述的。

本发明的装置的一个必要特征在于，背密封件 13 密封贮槽 11 的第一端。这允许使用一气密贮槽 11，该贮槽可用于使流体产品 10 保持稳定，并且对于装置的工作也是必需的，如下面将要描述的。

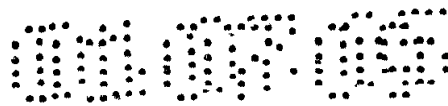
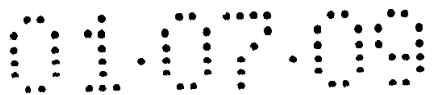
背密封件 13 还应可以沿轴 12 移动，这种移动例如包括直线移动或螺旋移动。

单向阀 16 位于贮槽 11 的第二端。实际上，贮槽一般是沿轴的主方向呈细长状，并仅包括两个端部，第一端由背密封件 13 密封，另一端包括单向阀 16。

活塞 151 或 152 固定于轴 12 的一端。实际上，活塞 151 或 152 在本发明的装置 1 或 2 中是用于将一定剂量的产品 100 朝单向阀 16 推。为此，活塞 151 或 152 设置在单向阀 16 与阻尼器 14 之间。

阻尼器 14 也固定于轴 12，阻尼器 14 设置在活塞 151 或 152 与背密封件 13 之间。当然，阻尼器 14 设置在贮槽 11 的不容纳有已准备用于分配的剂量 100 的部分 110 中。实际上，本发明的装置 1 或 2 主要用于多次使用，因而阻尼器 14 位于贮槽 11 的含有许多剂量的部分中，这些剂量由于不位于活塞与单向阀之间，因而还没有准备用于分配。应予理解，装置 1 或 2 也可适用于单次使用。

为了使本发明的装置可以工作，活塞 151 或 152 具有一打开位置 151 和一关闭位置 152，打开位置 151 允许单向阀 16 与贮槽 11 位于活塞 151 和背密封件 13 之间的部分有流体通路 153。该流体通路 153 允许使一定剂量的产品



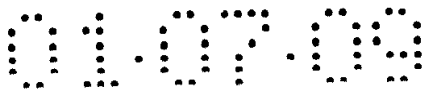
100 在分配之前位于在活塞 151 与单向阀 16 之间。

活塞在打开位置 151 和关闭位置 152 之间的移动是由轴 12 沿其自身轴线、也就是主轴线的移动所造成的。当活塞从其关闭位置 152 朝其打开位置 151 移动时，在单向阀 16 与活塞之间所构成的区域中的压力降低，从而产生部分真空。这使得贮槽 11 的位于活塞与背密封件之间的部分中的一部分的产品 100 在活塞移动到打开位置 151 时“吸入”单向阀与活塞之间的部分 100。

当活塞从其关闭位置 152 朝其打开位置 151 移动时，阻尼器 14 收拢。这就使分配的准备工作的进行，并在操作者驱动装置时避免产生过大的反抗力，因而活塞从其关闭位置朝其打开位置的移动将使贮槽位于活塞和背密封件之间的部分与贮槽位于单向阀和活塞之间的部分 100 之间的流体通路 153 打开，用以通过上述的压力降低或部分真空而使流体充入后一部分 100，一定剂量的流体 100 通过通路 153 因压力降低而被“吸入”该部分，并在受活塞推压时可供通过单向阀而分配。

由于从贮槽位于阻尼器与背密封件之间的部分以及从贮槽位于阻尼器另一侧的部分的仅有流体流动，是在活塞从其打开位置朝其关闭位置移动时位于阻尼器中的一连接通道 140，因而这种导致待供给流体的供给的运动受到位于阻尼器 14 中的连接通道 140 中对流体流动限制的阻碍。当然，为了供给位于活塞与单向阀 16 之间的剂量 100，活塞必须从其打开位置 151 朝其关闭位置 152 移动，因而在阻尼器 14 和活塞固定于轴 12 时使阻尼器 14 移动，阻尼器 14 移动通过流体 10，从而在贮槽 11 的位于阻尼器 14 和背密封件 13 之间的部分与位于阻尼器 14 和活塞之间的部分之间产生不平衡，这种不平衡由位于阻尼器 14 中的连接通道 140 中的流动来补偿，从而利用控制活塞的移动来控制准备通过单向阀 16 分配的剂量 100 的供给排出速度。实际上，活塞的最大速度或多或少取决于可压缩性，并主要取决于流体粘度以及装置的几何和/或机械特性。例如，连接通道 140 越大或施加于轴 12 的推进力越高，最大速度就越大。

在一较佳实施例中，轴由导电材料制成，诸如金属。在一更佳的实施例中，流体在分配之前被充电。本发明的装置尤其适用于这种场合，因为通过控制流动可以便于对流体进行充电。具体说，存在一个最大速度，超出该速度，对流体进行充电就变得较为困难或甚至不可行，因此，受阻尼的供给可实现良好的充电。较佳的是，充电速率与流体流动速率相匹配，以对流体实现有效的电-流体动力的雾化。



在一较佳实施例中，打开位置的活塞与单向阀之间所构成的容积小于 $100\mu\text{l}$ 。

在另一较佳实施例中，对供给的控制使得每次分配操作所分配的流体容积变化低于 10%。更佳的是，容积变化低于 5%。

在又一较佳实施例中，在轴的固定有活塞一端的另一端设置有一压缩弹簧，在基本平行于轴的轴线的方向上对轴施加一个力。

在另一较佳实施例中，连接通道是阻尼器中所提供的一个开口，甚至更好是一圆形开口。

本发明的一最佳实施例可通过将本发明的装置结合于待批专利申请 GB9806937.0 和 GB9806939.6 中所揭示的喷雾装置而获得。

这种喷雾装置尤其适合于治疗影响鼻区的疾病，诸如花粉热或因感冒引起的充血。最近，人们已认识到，鼻腔粘膜可以用作药效针对身体其它区域的药剂的一方便给药点。例如参见 W092/11049，它揭示了一种用于鼻区给药（尤其是胰岛素）的笔形装置。喷雾形式对于这种治疗通常是较为方便的。对眼睛的治疗也可方便地通过喷雾装置来进行。对于这种场合，较佳的容积剂量一般较低，低至 $10\mu\text{l}$ 以下。通常，为了使治疗充分发挥效用，需要反复定量给药。实现喷雾装置的完全的停止-启动流动而供给这种较低的容积可能是较为困难的。通常所遇到的问题包括：阀在使用之后发生残留物滴漏，这可能导致逆向污染；以及阀阻塞。

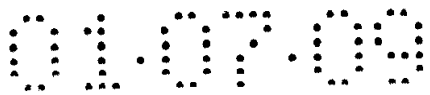
使用弹性体阀，尤其是使用狭缝阀，可提供完全的停止-启动流动，即使喷雾流体包括细分的颗粒固体，也不会造成阻塞，这尤其是通过阀（完全启动）和因卸压区造成的压力骤降（完全停止）的组合来实现。

最好，喷雾装置适于提供一或多个单位的流体剂量，每个剂量的体积约在 1 到 $100\mu\text{l}$ 的范围内，装置包括一弹性体的自密封阀，该阀具有一流体侧和一供给侧，当在流体侧对流体施加压力时，阀打开而允许流体通过，而当撤去该压力时，阀密封。

最好，喷雾装置是一静电喷雾装置，它在喷雾进入鼻孔之前对其进行充电。

流体

本发明的装置最好包括一流体贮槽，它容纳有一种在医药学上合格的流体，该流体包括一种在医药学上合格的治疗质剂，该质剂从药物、调味剂、盐类、表面活性剂和它们的混合物中选取。该流体可选择地包括溶解或弥散



于其中的辅剂。该流体可以是水成的，也可以是非水成的。合适的水成流体包括水以及水与水溶性溶剂的混合物，诸如甘油、丙二醇或酒精(如乙醇或异丙醇)。也可以使用水乳液，或者是油包水乳液，或者是水包油乳液。流体最好是水溶液、水分散体或水包油乳液。合适的非水成流体包括聚乙二醇、甘油、丙二醇、二甲基异山梨醇、硅酮油、酮、醚以及它们的混合物。

虽然对电阻率的范围没有限定，但本发明特别应用于低电阻率的液体，特别是体积电阻率低于 $1 \times 10^8 \text{ohm. cm}$ ，优选的电阻率低于 $1 \times 10^4 \text{ohm. cm}$ ，更优选的是低于 $1 \times 10^3 \text{ohm. cm}$ 。需要时，液体可包含电阻率修饰剂，如医药学上合格的盐，以使体积电阻率处于所需的范围里。

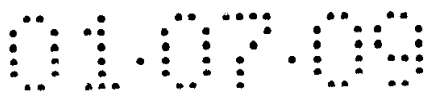
所述流体优选的是医药学上合格的鼻内用载体。优选的是，鼻用组合物是等渗的，即它与血液和泪液的渗透压相同。本发明组合物所需的等渗性可使用已经存在的氯化钠，或其它医药学上合格的试剂，如右旋糖、硼酸、柠檬酸、酒石酸钠、柠檬酸钠、磷酸钠、磷酸钾、丙二醇或其它无机或有机溶质来达到。氯化钠对于含钠离子的缓冲液尤为优选。Remington's Pharmaceutical Sciences (Alfonso Gennaro 第 18 版, 1990) 1491-1497 页揭示了氯化钠等价物的例子，在此并入供参考。

药物

所述流体可包括各种药物。“药物”表示对机体有治疗作用的药物或其它物质。药物的合适水平是 0.001-20%，优选的是 0.01-5%，更优选的是 0.1-5%。应当明白，特定药物的水平根据包括药物的效力、安全曲线、溶解度/分散的容易性和迅速的作用等许多因素而定。药物可为，在使用时对施加部位有作用的物质，如减充血剂、抗组胺或抗炎药物，或供全身吸收的药物，如抗病毒药、抗抑郁药、抗呕吐药、解热药或激素或类似的药物。药物可溶于或不溶于所述流体，或是分散在所述流体里的细分散颗粒液体或固体。

合适的减充血剂包括去甲唑啉、曲马唑啉、赛洛唑啉、萘甲唑林、tetrahydrazoline、假麻黄碱、麻黄碱、苯福林，它们的医药学上合格的盐，如盐酸盐，和它们的混合物。优选的减充血剂选自去甲唑啉、赛洛唑啉，它们的医药学上合格的盐，和它们的混合物。本发明使用的特别优选的是盐酸去甲唑啉，它溶于水。当用于本发明组合物时，去充血剂优选的存在浓度为约 0.01%-3.0%，更优选的是约 0.01-1%。

用于本发明的抗组胺包括，但不限于，速效的组胺 H-1 受体拮抗剂。这类 H-1 受体抗组胺药选自下列抗组胺类：烷基烷、乙醇胺、亚乙基二胺、哌



嗪、吩噻嗪、哌啶。有用的速效抗组胺例子包括阿伐斯汀、卡比沙明、苯海拉明、氯苯那敏、溴苯那敏、右氯苯那敏、多西那敏、氯马斯汀、异丙嗪、阿利马嗪、甲地嗪、羟嗪、美吡拉敏、曲吡那敏、美克洛嗪、曲普利啶、阿扎他定、赛庚啶、rocastine、苯茛胺或其医药学上合格的盐，和它们的混合物。其它有用的抗组胺类包括特非那定、氮草斯汀、西替利嗪、阿司咪唑、依巴斯汀、酮替芬、洛草氨酸、氯雷他定、左旋卡巴斯汀、美喹他嗪、奥沙米特、司他斯汀、他齐茶碱、替美斯汀或其医药学上合格的盐，和它们的混合物。当用于本发明组合成份时，抗组胺组分优选的浓度为约 0.01-3.0%，更优选的是约 0.01-1%。

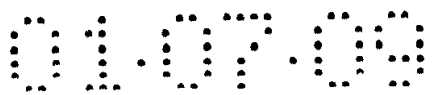
也可使用抗炎药物，如皮质类固醇。该类中特别优选的是糖皮质激素，选自倍他米松、9-去氟肤轻松、氟替米松、memetasone、布地奈德，其医药学上合格的盐，和它们的混合物。用于本发明组合成份时，抗炎药优选的浓度为约 0.001%-0.1%，更优选的是约 0.01%-0.1%。

在此还有用的是黄嘌呤衍生物，如咖啡因和甲基黄嘌呤等；抗变态反应药；溶粘蛋白剂；抗胆碱药；非鸦片类止痛剂，如扑热息痛、乙酰水杨酸、布洛芬、依托度酸、fenbuprofen、非诺洛芬、酮咯酸、氟比洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、萘普生，其医药学上合格的盐，和它们的混合物；诸如布托啡诺的鸦片类止痛剂；白三烯受体拮抗剂；肥大细胞(mast cell)稳定剂，如色甘酸钠、奈多罗米和洛草氨酸；脂肪氧合酶抑制化合物；以及尼古丁、胰岛素和卡西诺丁(calcinotin)。

在 W097/46243、EP-A-780127、US-A-5,656,255 和 US-A-5,705,490 中可发现合适药物的其它例子。

调味剂

各种调味和/或芳香组分（如，醛和酯）可用于本发明的流体。这些包括，如甲醇、樟脑、桉脑、苯甲醛（樱桃、杏仁）；柠檬醛（柠檬、酸橙）；橙花醛；癸醛（橙、柠檬）；C-8 醛、C-9 醛和 C-12 醛（柑橘类水果）；甲苯醛（樱桃、杏仁）；2,6-二甲基辛醛（绿色水果）；2-十二碳烯醛（柑橘、中国柑桔）；和草本植物组分，如麝草香、迷迭香和鼠尾草油。适用于本发明的另外的芳香组分包括美国专利 4,136,163（授予 Watson 等）、美国专利 4,459,425（授予 Amano 等）和美国专利 4,230,688（授予 Rowsell 等）中所揭示的芳香组分，所有这些专利文献并入本文供参考。也可使用这些芳香物的混合物。



表面活性剂

所述流体也可包含一种或多种医药学上合格的表面活性剂。这类表面活性剂可用于分散或乳化药物或调味剂，以增加穿越鼻膜的吸收，或凭本身的性能作为治疗剂，如供软化耳垢。表面活性剂可为阴离子、非离子、阳离子或两性离子型的，优选的是非离子型的。用于本发明的典型的非离子表面活性剂包括：山梨醇酸酐的脂肪酸偏酯的聚氧乙烯衍生物，如吐温 80；脂肪酸的聚氧乙烯衍生物，如聚氧乙烯 50 硬脂酸酯，以及氧乙烯化的叔辛基苯酚甲醛聚合物（Sterling organics 出售，商品名 Tyloxapol）或它们的混合物。通常的浓度为 0.1-3 重量%。

盐类

所述流体也可包含一种或多种医药学上合格的盐。该盐可为无机盐，如氯化钠，或有机盐，如柠檬酸钠。

其它辅剂

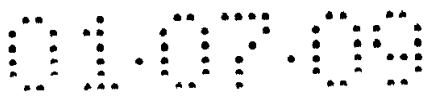
所述流体可进一步包含其它组分，如增稠剂、湿润剂、悬浮助剂、形成胶囊助剂、螯合剂和保存剂。

用医药学上合格的增稠剂使组合物的粘度保持在选定的水平。合适的增稠剂包括，如黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羧甲基纤维素、脱乙酰壳多糖、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧基乙烯基聚合物、carbomer 等或其医药学上合格的盐。也可使用这类增稠剂的混合物。增稠剂优选的浓度取决于所选的试剂。重要的是使用能达到选定粘度的用量。通常通过加入这类粘稠剂而从溶液中制备粘稠的组合物。

用于本发明的流体也可包含约 0.01%-5%湿润剂，以抑制粘膜干燥，并防止刺激。也可使用各种医药学上合格的湿润剂，包括，如山梨醇、丙二醇、聚乙二醇、甘油或它们的混合物。增稠剂的粘度可随选定的试剂而变，但这些试剂的存在与否，或它们的浓度不是本发明的必要特征。

通常使用医药学上合格的保存剂以增加本发明组合物的贮存期限。可使用各种保存剂，包括，如苄基醇、对羟苯甲酸酯类、苯乙基醇、硫柳汞、氯丁醇、葡萄糖洗必太或氯苄烷铵。用于本发明的最优选的保存剂系统是氯苄烷铵、葡萄糖酸洗必太和作为螯合剂的 EDTA 二钠的组合。虽然根据所选定的试剂有所改变，但保存剂合适的浓度，基于总重量，为 0.001%-2%。

装置适于提供一或多个单位流体剂量，最好是多个流体剂量，每个剂量的溶剂较佳的约在 1 至 100 μ l 的范围内，更佳的约为 1 至 20 μ l、最佳的约为



5 至 $15\mu\text{l}$ 。剂量容积最好是预先设定，但也可由使用者调节到所需容积。较佳的是，装置是一重新充注单元，该单元是一较大装置的一部分，并可以更换。

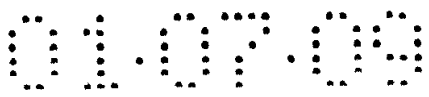
该装置最好适于产生具有流体直线部分的喷雾，该直线部分从喷头处延伸，并具有一喷头端部和一发送端，该喷雾还包括一喷雾锥形部分，它自直线部分的发送端散开。所谓的“喷头端部”是一点，在该点处画一垂直于直线部分的轴线的平面（下面叫做“喷头平面”），该平面正好与喷头的外部接触，且与直线部分的中心相交。该直线部分从喷头端部到发送端较佳的是具有从约 1 至约 20mm、更佳的是从约 1 至约 10mm、最佳的是从约 2 至约 8mm、特别是从约 3 至约 6mm 的长度。

在较佳的实施例里，喷雾锥形部分具有从约 10° 至约 90° 、较佳的是从约 20° 至约 50° 、更佳的是从约 30° 至约 40° 的锥形角。在静电装置里，直线部分的长度和喷雾锥形角可通过以下方式进行调节，即改变流体的粘性或表面张力，改变流体流速或输出速率，或改变阀狭缝特性或阀材料性能，或通过施加电压、电位梯度或使用强化电场电极改变电场强度。

直线部分的总长度可大于、较佳的是大于从喷头端部至发送端的长度，因为直线部分较佳的是从在喷头平面的装置一侧的一点处、诸如从这里所述的弹性的自密封阀处发生、并通过在该喷头里的一通道。从直线部分的发生点至喷头平面的距离在从约 2 至约 15mm、较佳的是在从约 3 至约 10mm、更佳的是在从约 5 至约 9mm 的范围内。这样，喷头可作为强化电场，从而有助于控制直线部分的长度。为此，喷头较佳的是非导电材料、诸如聚丙烯之类的塑料，但较佳的是柔软的热塑性弹性体，当抵着鼻子时它能提供较大的舒适性。这里所述的用于自密封阀的弹性体也适用于喷头。

国际专利申请第 W096/40441 号、欧洲专利第 EP-A-501,725 号和待批申请第 PCT/GB97/02746 号介绍了能以直线方式喷雾的静电装置。本装置较佳的是一种按照欧洲专利第 EP-A-501,725 号或待批申请 PCT/GB97/02746 中的实施例的装置，其中，通过机械装置产生喷射，并且所施加的高电压将使喷射或直线部分散开成喷雾锥形部分。适当的喷射速率约为 0.5 至 0.8、较佳的是约为 1 至 3ms^{-1} 。

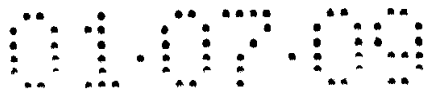
适当的高电压约在 1kV 至 15kV 的范围内，较佳的约为 2kV 至 10kV，更佳的约为 2kV 至 5kV。该电压可较容易地由一低电压（1.5V 就足够了）电池加上一升压变压器提供给流体，即使是在小型手持式装置里。该电池较佳的是



耐用型的，并且可重复充电。发生器可由使用者通过外部开关启动，而该开关还可以使泵启动。该开关较佳的是包括一金属部分，使用者可利用该金属部分实现至高电压线路的接地回路。PCT/GB97/02746 介绍了一种整个装置结构的适当布局。这样，使用者不会得到净电荷。也可使用交流设备来提供交流电压，从而防止产生电荷积聚。

最好，启动该装置而产生喷雾。喷雾的直线部分在散开形成喷雾锥形部分前延伸通过鼻孔开口，进入前庭，较佳的是鼻瓣(nasal valve)开口的一短距离内。

为了在低单位体积时提供完全的切断，该装置最好包括一弹性的自密封输出阀，该阀具有一流体侧和一输送侧，当对流体侧的流体施加压力时，该阀打开以允许流体通过，当压力消失时，阀关闭。较佳的是，完全停止通过使活塞的向前移动结束于一卸压腔室(直径较大区域)内来实现，这导致即刻的压力降低，并造成阀关闭。这里所述的“输出阀”是指该弹性阀是最后一个分配阀，该装置没有其它的元件来机械地约束或改变在该阀的下游侧的流体流动。在较佳的实施例里，该阀是一狭缝阀。该阀可包括一条狭缝或两条以上的相交的狭缝，以便形成例如交叉的形状。然而，较佳的是，该阀包括一条狭缝。虽然该阀可以是扁平的，但较佳的是一圆拱形的，这意味着它是一个具有凹槽的非扁平的阀，诸如具有半球形的或截头圆锥形的圆拱。在较佳的实施例里，该阀基本上是半球形的圆拱，具有沿着其周边的凸缘，这样，可用一套环将该阀固定在该装置上。阀的直径(包括凸缘)一般从约 2 至 6mm，而圆拱部分具有从约 1 至约 4mm、通常约 2.5mm 的直径，并具有从内向外约 0.5 至约 1.5mm、较佳的是约 1mm 的厚度。该阀不需要均匀的厚度。在较佳的实施例里，该阀的圆拱形的外表面是半球形的，但内表面在圆拱形顶部处、即形成狭缝的地方可略平坦。适当的狭缝宽度从约 50 至约 400 μm 、较佳的是从约 150 至约 250 μm 。应该明白，狭缝的宽度涉及狭缝第一次形成时的最长尺寸。这里所使用的术语“弹性体”涉及一种材料，它既可弹性压缩，又可弹性伸长。可使用的弹性体的范围包括(但不限于)聚氨酯、氯丁二烯、丁基合成橡胶、丁二烯和苯乙烯-丁二烯橡胶，以及硅弹性体，诸如 2 份室温硫化(RTV)硅树脂。这里较佳的是使用 2 份硅树脂 RTVs。适当的硅树脂 RTVs 的商标是 Nusil，它具有从约 30 至约 80 的肖氏 A 硬度、较佳的是从约 40 至 70 肖氏 A 硬度。该弹性体可有选择地与适当的可塑剂或发泡剂混合，以使它们具有更好的压缩性。该弹性体也可有其它的分布在其中的材料，以便改变它的性能，



诸如它的导电性。如果使用低撕裂强度的弹性体，在狭缝保持打开一较长时间时狭缝的宽度可能会增加。该狭缝阀可通过使用一具有尖锐末端的针刺穿一注塑或压缩模塑成形的、具有与所需阀相同尺寸和形状的弹性密封件而形成。狭缝的宽度大致与针的宽度成比例。该针可以是一扁平的刀片，也可以具有多边形或圆形的横截面。该针较佳的是具有多边形、特别是圆形的横截面。已经发现，锥形的、尖锐边缘的针产生的切口使用时更象是一条扁平缝，而不是一个孔。这可能导致喷射不是笔直的、或者甚至产生两个以上的喷射，从而可能导致不可靠的和不可预知的喷射。针的适当直径从约 100 至约 350、较佳的是从 150 至 250 μm 。当使用硅树脂弹性体时，较佳的是刺穿针在形成狭缝后迅速退出，以避免狭缝不必要地扩大。还发现，弹性密封件的几何形状和刺穿的方法对狭缝形成的效率和重复性具有显著的影响。如果密封件的刺穿是从圆拱的内侧而不是从外侧进行，可更可靠地形成狭缝。

正常情况下，当在流体侧对流体施加压力时，阀打开，当压力消失时，阀关闭。如前面所述的，可由诸如注射泵之类的定量设备对流体施加压力。所施加的压力适合于在从约 200 至约 5000mbar (20 至 500kPa) 的范围内，较佳的是从约 500 至约 3000 mbar (50 至 300kPa) 的范围内。通过阀的流动速率一般与所施加的压力成比例，适合于从约 5 至约 50、较佳的是从约 5 至约 30 $\mu\text{l s}^{-1}$ 的范围内。在该压力下，并具有所述的阀类型及狭缝尺寸时，可获得输出速率在从约 0.5 至约 8、较佳的是从约 1 至约 3 m s^{-1} 范围内的笔直的流体直线部分。

所喷出的直线部分的直径部分地是由流动速率决定的，且一般小于狭缝阀的宽度。按照所述的流动速率，即使在阀的狭缝宽度是 200 μm ，也可获得小于 50 μm 的直线部分直径。直线部分的直径显著地影响喷雾在散开成锥形部分后的喷雾的微粒大小，微粒尺寸大部分类似于直线部分的直径。这里所述的直线方式的静电喷雾的特点是，可获得紧密分布的、几乎单一散开的喷雾。这样，有可能获得约为 20 至 80、较佳的约为 30 至 70、更佳的约为 40 至 60 μm 的中间小滴尺寸，微粒尺寸分布通常具有小于 5、一般小于 2 μm 、较佳的是小于 1 μm 的标准偏差。一般的共识是，对于鼻内喷雾来说，10 μm 或更小的微粒尺寸是不希望的，这样，微粒不会被携带入肺里。然而，据信，喷雾微粒所具有的静电荷将使它们不大可能被携带至鼻子后面，因为带电微粒趋向于相当快地到达接地表面。

末端阀的完全停止性能可通过在阀后部导入压力释放特征而得到进一步

的改善。当活塞进入该区域而接近完成其向前行程时，该区域可提供一压力骤降，并即刻和可靠地关闭阀，在全剂量的末尾不会有滴落。

方法

这里所述的喷雾装置适合于向体腔、特别是人的鼻子、嘴巴或耳朵喷雾。低容量和温和的喷雾也使它适合于例如眼药喷雾。较佳的是，该装置是一鼻内喷雾装置。实施从喷雾装置向鼻腔提供流体的较佳方法包括，将流体喷入鼻腔，而基本上不需要该装置进入鼻孔。这里所谓的“基本上不需要进入鼻孔”是指，没有一个喷嘴或类似东西插入鼻子前庭。使用时，该装置的喷头较佳的是与鼻孔开口接触，从而获得这里所述的、与喷头有关的强化电场效果的全部好处。如果由使用者提供压力，为确保接触或有助于其取向，可使鼻孔略微张开或与隔膜软骨重叠，但不管怎样，喷头将不会完全被鼻孔包围。

说明书附图

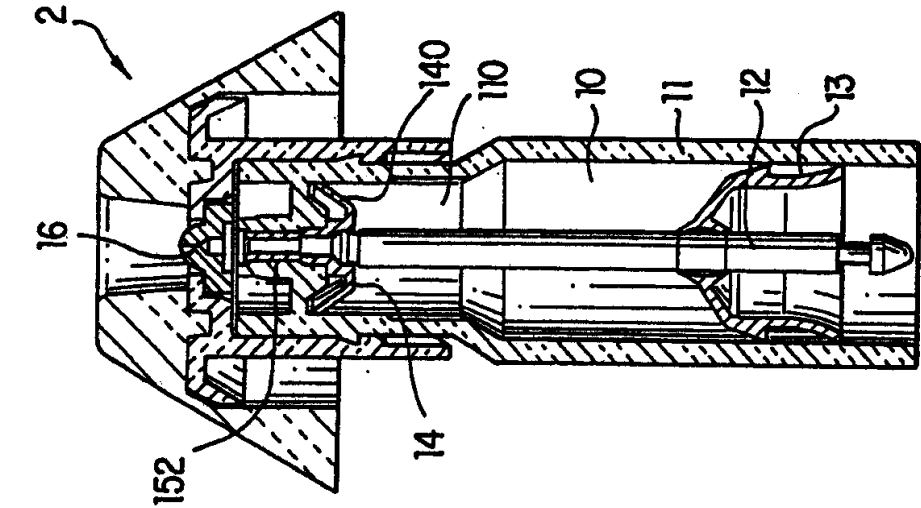


图 2

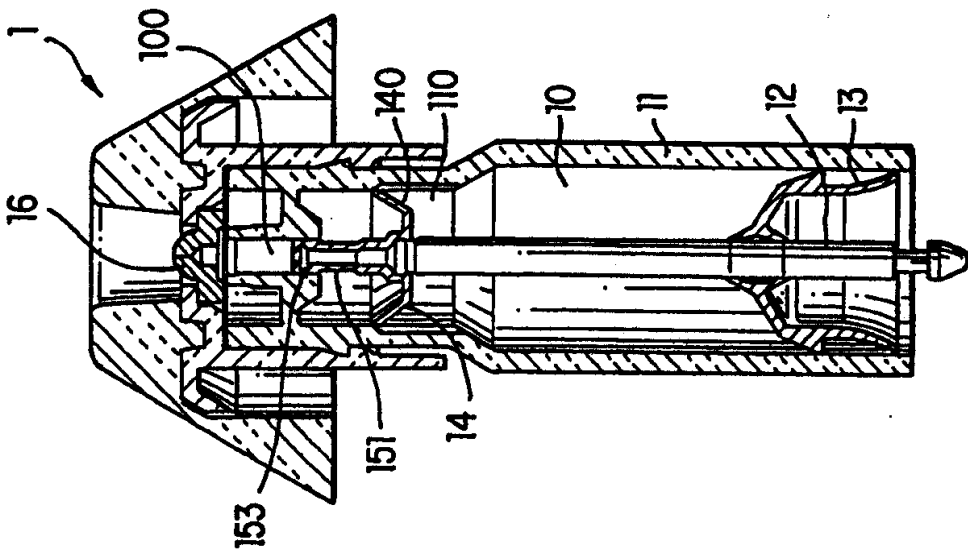


图 1