

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61M 11/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780012364.X

[43] 公开日 2009年7月22日

[11] 公开号 CN 101489612A

[22] 申请日 2007.4.4

[21] 申请号 200780012364.X

[30] 优先权

[32] 2006.4.5 [33] US [31] 60/789,290

[32] 2007.4.4 [33] US [31] 11/696,683

[86] 国际申请 PCT/US2007/066005 2007.4.4

[87] 国际公布 WO2007/121097 英 2007.10.25

[85] 进入国家阶段日期 2008.10.6

[71] 申请人 微量技术有限公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 斯科特·弗莱明

阿南德·V·古马斯特

利奥·B·克里克桑诺夫

阿丹·阿克曼

[74] 专利代理机构 北京律诚同业知识产权代理有限公司

代理人 徐金国 陈红

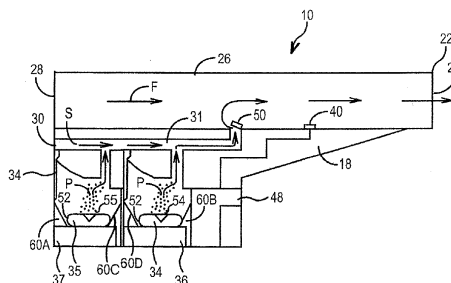
权利要求书6页 说明书15页 附图18页

[54] 发明名称

可变剂量吸入装置

[57] 摘要

一种吸入器，其在一个或多个粉末分散腔室中含有一个或多个振动器机构用于递送不同剂量的治疗剂或药物。



- 1、一种向患者递送治疗剂的吸入装置，其特征在于，所述治疗剂被振动器解聚并且在气流中聚集以递送至患者，其中所述装置包括至少两个振动器，所述振动器选择性地与两个或多个含有相同或不同剂量量的所述治疗剂耦联以产生所述治疗剂的期望剂量。
- 2、根据权利要求1所述的吸入装置，其特征在于，所述至少两个振动器以相同的频率和/或幅度振动。
- 3、根据权利要求1所述的吸入装置，其特征在于，所述至少两个振动器以不同的频率和/或幅度振动。
- 4、根据权利要求1所述的吸入装置，其特征在于，所述至少两个振动器包括压电振动器。
- 5、根据权利要求1所述的吸入装置，其特征在于，所述至少两个振动器包括静电驱动的隔膜。
- 6、根据权利要求1所述的吸入装置，其特征在于，所述治疗剂是干粉的形式或是液体的形式。
- 7、根据权利要求1所述的吸入装置，其特征在于，所述剂量封装包括含有已测量量的所述治疗剂的泡壳封装。
- 8、根据权利要求7所述的吸入装置，其特征在于，在条带上携带多个所述泡壳封装。
- 9、根据权利要求1所述的吸入装置，其特征在于，所述剂量封装包括单个剂量封装。
- 10、根据权利要求1所述的吸入装置，其特征在于，所述剂量封装包括不同剂量尺寸的两个或多个剂量封装。
- 11、根据权利要求10所述的吸入装置，其特征在于，所述剂量封装包括选自由1、2、3、4和5个剂量单位组成的组的剂量尺寸。
- 12、根据权利要求11所述的吸入装置，其特征在于，所述治疗剂包括胰岛素，和所述剂量封装包括1个单位剂量封装的胰岛素、2个单位剂量封装的胰岛素、3个单位剂量封装的胰岛素、4个单位剂量封装的胰岛素和5个单位剂量封装的胰岛素。

13、一种向患者递送一种或多种治疗剂的吸入装置，所述装置提供选取至少两个剂量封装以在一次吸入时产生所述一种或多种治疗剂的期望剂量。

14、根据权利要求 18 所述的吸入装置，其特征在于，所述剂量封装被同时或顺序地递送。

15、一种吸入装置，包括：

谐振腔，

耦联至所述腔的振动器，

多个含有治疗剂的药物封装，所述药物封装设置在载体卷带上，

其中来自一个或多个所述药物封装的所述治疗剂被沉积在所述谐振腔以产生所述治疗剂的期望剂量，和

其中所述振动器的振动造成所述治疗剂被雾化散开并从所述谐振腔中射出，而在一次吸入时递送所述治疗剂。

16、根据权利要求 15 所述的吸入装置，其特征在于，所述治疗剂是干粉的形式或是液体的形式。

17、根据权利要求 15 所述的吸入装置，其特征在于，所述药物封装包括含有已测量量的所述治疗剂的泡壳封装。

18、根据权利要求 15 所述的吸入装置，其特征在于，所述药物封装包括单个剂量封装。

19、根据权利要求 15 所述的吸入装置，其特征在于，所述药物封装包括不同剂量尺寸的两个或多个剂量封装。

20、根据权利要求 19 所述的吸入装置，其特征在于，所述药物封装包括选自 1、2、3、4 和 5 个剂量单位组成的组的剂量尺寸。

21、根据权利要求 20 所述的吸入装置，其特征在于，所述治疗剂包括胰岛素，和所述药物封装包括 1 个单位剂量封装的胰岛素、2 个单位剂量封装的胰岛素、3 个单位剂量封装的胰岛素、4 个单位剂量封装的胰岛素或 5 个单位剂量封装的胰岛素。

22、一种吸入装置，包括：

多个含有治疗剂的药物封装，所述药物封装设置在载体卷带上，

振动器，耦联至至少一个所述药物封装，

其中来自一个或多个所述药物封装的所述治疗剂在所述振动器振动时被

雾化散开并从所述药物封装中射出，和

其中所述药物封装在所述载体卷带上推进以产生在一次吸入时被递送的所述治疗剂的期望剂量。

23、根据权利要求 22 所述的吸入装置，其特征在于，所述治疗剂是干粉的形式或是液体的形式。

24、根据权利要求 22 所述的吸入装置，其特征在于，所述药物封装包括含有已测量量的所述治疗剂的泡壳封装。

25、根据权利要求 22 所述的吸入装置，其特征在于，所述药物封装包括单个剂量封装。

26、根据权利要求 22 所述的吸入装置，其特征在于，所述药物封装包括不同剂量尺寸的两个或多个剂量封装。

27、根据权利要求 26 所述的吸入装置，其特征在于，所述药物封装包括选自由 1、2、3、4 和 5 个剂量单位组成的组的剂量尺寸。

28、根据权利要求 27 所述的吸入装置，其特征在于，所述治疗剂包括胰岛素，和所述药物封装包括 1 个单位剂量封装的胰岛素、2 个单位剂量封装的胰岛素、3 个单位剂量封装的胰岛素、4 个单位剂量封装的胰岛素或 5 个单位剂量封装。

29、一种吸入装置，包括：

多个含有治疗剂的药物封装，

振动器，耦联至一个以上的所述药物封装，

其中一个或多个所述药物封装是被打开的或被刺穿的药物封装，和

其中来自所述被打开的或被刺穿的药物封装的所述治疗剂在所述振动器振动时被雾化散开并从所述被打开的或被刺穿的药物封装中射出以产生在一次吸入时被递送的所述治疗剂的期望剂量。

30、根据权利要求 29 所述的吸入装置，其特征在于，所述治疗剂是干粉的形式或是液体的形式。

31、根据权利要求 29 所述的吸入装置，其特征在于，所述药物封装包括含有已测量量的所述治疗剂的泡壳封装。

32、根据权利要求 29 所述的吸入装置，其特征在于，所述药物封装包括单个剂量封装。

33、根据权利要求 29 所述的吸入装置，其特征在于，所述药物封装包括不同剂量尺寸的两个或多个剂量封装。

34、根据权利要求 33 所述的吸入装置；其特征在于，所述药物封装包括选自由 1、2、3、4 和 5 个剂量单位组成的组的剂量尺寸。

35、根据权利要求 34 所述的吸入装置，其特征在于，所述治疗剂包括胰岛素，和所述药物封装包括 1 个单位剂量封装的胰岛素、2 个单位剂量封装的胰岛素、3 个单位剂量封装的胰岛素、4 个单位剂量封装的胰岛素或 5 个单位剂量封装的胰岛素。

36、一种吸入装置，包括：

至少一个含有治疗剂的药物封装，

振动器，耦联至所述药物封装，所述振动器适于振动和使所述治疗剂雾化散开以及从所述药物封装中射出形成气悬体，

传感器，适于测量所述气悬体中所述治疗剂的量，

其中所述传感器在期望剂量的所述治疗剂于一次吸入时被递送后提供信号以使所述振动器的振动停止。

37、根据权利要求 36 所述的吸入装置，其特征在于，所述治疗剂是干粉的形式或是液体的形式。

38、根据权利要求 36 所述的吸入装置，其特征在于，所述药物封装包括含有已测量量的所述治疗剂的泡壳封装。

39、根据权利要求 36 所述的吸入装置，其特征在于，所述药物封装包括单个剂量封装。

40、根据权利要求 36 所述的吸入装置，其特征在于，所述药物封装包括不同剂量尺寸的两个或多个剂量封装。

41、根据权利要求 40 所述的吸入装置，其特征在于，所述药物封装包括选自由 1、2、3、4 和 5 个剂量单位组成的组的剂量尺寸。

42、根据权利要求 41 所述的吸入装置，其特征在于，所述治疗剂包括胰岛素，和所述药物封装包括 1 个单位剂量封装的胰岛素、2 个单位剂量封装的胰岛素、3 个单位剂量封装的胰岛素、4 个单位剂量封装的胰岛素或 5 个单位剂量封装的胰岛素。

43、根据权利要求 36 所述的吸入装置，其特征在于，所述传感器是光学

传感器或声学传感器。

44、一种用于向患者递送药物的吸入装置，包括：

用于含有药物粉末的筒，具有用于所述药物粉末的阀出口；

定量板，具有与所述筒出口选择性地连通的微定量腔，被选量的药物粉末通过所述出口可被递送至所述板；

阀板，选择性地操作以从所述定量板将被选量的所述药物粉末递送至吸入装置的谐振腔；和

振动器，耦联至所述谐振腔并适于振动以及使所述药物粉末雾化散开并从所述谐振腔射出。

45、根据权利要求 44 所述的吸入装置，其特征在于，所述药剂包括胰岛素。

46、根据权利要求 44 所述的吸入装置，其特征在于，所述阀板包括可转动的阀板。

47、一种吸入装置，包括：

至少一个含有治疗剂的药物封装，

振动器，耦联至所述药物封装，

传感器，适于测量所述药物封装中所述治疗剂的量，

其中来自所述药物封装的所述治疗剂在所述振动器振动时被雾化散开并从所述药物封装中射出以产生在一次吸入时被递送的所述治疗剂的期望剂量，

其中所述传感器在期望剂量的所述治疗剂于一次吸入时被递送后提供信号以使所述振动器的振动停止。

48、根据权利要求 47 所述的吸入装置，其特征在于，所述治疗剂是干粉的形式或是液体的形式。

49、根据权利要求 47 所述的吸入装置，其特征在于，所述治疗剂包括胰岛素。

50、根据权利要求 47 所述的吸入装置，其特征在于，所述传感器是光学传感器、声学传感器或压电传感器。

51、一种吸入装置，包括：

至少一个含有治疗剂的药物封装，

振动器，耦联至所述药物封装，

其中来自所述药物封装的所述治疗剂在所述振动器振动时被雾化散开并从所述药物封装中射出，

其中所述振动持续一段时间以产生所述治疗剂的期望剂量，和

其中所述振动在所述治疗剂于一次吸入时被递送后停止。

52、根据权利要求 51 所述的吸入装置，其特征在于，所述治疗剂包括胰岛素。

53、根据权利要求 50 所述的吸入装置，包括用于检测被递送的所述治疗剂的量的传感器。

54、根据权利要求 53 所述的吸入装置，其特征在于，所述传感器包括光学传感器或声学传感器。

可变剂量吸入装置

技术领域

本发明通常涉及吸入装置领域。本发明在利用振动促进治疗剂或药物以粉末或者液体形式悬浮到被吸入的气流（例如，吸入空气）的吸入装置方面尤其有用，并将结合该应用来描述，当然还预期其他应用。

背景技术

已知某些呼吸道的疾病对直接施用治疗剂或药物的治疗产生应答。由于这些试剂或药物最容易以干粉形式获得，所以它们的施用最方便地是通过经鼻或经口吸入粉末物质而完成。这些粉末形式由于试剂或药物准确地沉积到期望的位点以及可能需要其作用的位点而对该试剂或药物产生更好的应用；因此，非常小剂量的试剂或药物通常与通过其他方法给予的更大剂量一样有效，结果是不期望的副作用（包括剂量不足或超剂量以及超过成本的风险）的发生显著降低。或者，以这种形式的试剂或药物可用于治疗那些除了呼吸系统以外的疾病。当试剂或药物沉积在表面积非常大的肺部区域时，它可能被血流迅速吸收；因此，这一施用方法可代替通过注射、片剂或其他常规方法的给药。

医药工业的观点是大多数的药物的生物利用度在递送至呼吸道的药物颗粒为约 1 至 5 微米大小时是最佳的。然而，以该尺寸范围递送药物颗粒存在若干问题：

（1）小尺寸的颗粒在制造和储存期间产生静电荷。这造成颗粒团聚或聚集，产生具有有效尺寸大于约 5 微米的颗粒簇。这些大的簇的可能性造成其到达深肺部然后减少。这反过来导致患者可获得用于吸收的药物的百分比更低。

（2）需要被递送至患者的活性药物的量可能仅仅是少许（例如几十）微克的数量级。例如，沙丁胺醇，在用于哮喘的药物的情况下，它通常是 25 至 50 微克。目前的制造设备可以以可接受的准确性有效地递送毫克剂量范围的药物部分。因此，标准的实践是将活性药物与赋形剂填料或诸如乳糖的填充剂混合。这一添加剂也使药物“易于流动”。由于药物颗粒也通过静电或化学键

而粘结这些颗粒，所以这一填料也被称作载体。这些载体颗粒在尺寸上远大于药物颗粒。干粉吸入器从载体中分离药物的能力在设计有效性上是重要的性能参数。

(3) 具有尺寸大于约 5 微米的活性药物颗粒将在口或喉中沉积。这引起另一水平的不确定性，因为药物在这些位置的生物利用度和吸收不同于肺。干粉吸入器需要使沉积在这些位置的药物最小化以降低与药物生物利用度相关的不确定性。

现有技术的干粉吸入器 (DPIs) 通常具有将药物 (活性药物加载体) 引入至高速气流中的工具。该高速气流被用作使微米级的颗粒簇分解或使药物颗粒从载体中分离的主要机构。现有技术中已知一些用于使这一药剂的粉末形式分散的吸入装置。例如，美国专利 No.3507277、3518992、3635219、3795244 和 3807400 中公开了这样的吸入装置，其具有用于刺穿含有粉末状药剂的胶囊的工具，在吸入时，药剂从刺穿的胶囊中被抽出并且进入使用者的口中。这些专利中的一些公开了推进器工具，其在吸入时，辅助将粉末从胶囊中分散出来，以便不需要单独依靠吸入空气从胶囊中抽吸粉末。例如，美国专利 No.2517482 公开了具有在吸入前置于下腔室中的含粉末胶囊的装置，通过使用者手工压下穿孔针而刺穿该胶囊。刺穿后，开始吸入并且胶囊被引入该装置的上腔室，其在上腔室中以所有方向移动以造成粉末通过刺穿孔分散并进入吸入气流。美国专利 No.3831606 公开了具有多个穿孔针、推进器工具和自带电源的吸入装置，该自带电源通过外部手工操作而控制推进器工具以便在吸入时，推进器工具辅助将粉末分散到吸入空气流中。还参见美国专利 No.5458135。

上述说明的现有技术大部分来自 Wilke 等人的美国专利 No.3948264，他们公开了用于促进粉末药剂吸入的装置，包括具有初级和二级空气进入通道和出去通道。该二级进入通道向含有粉末药剂的胶囊提供腔体而该出去通道形成从主体突出的管口。提供一种胶囊刺穿结构，其在转动时，在胶囊中造成一个或多个孔以便在胶囊被电动机械振动器振动时，可从胶囊中释放粉末药物。Wilke 等人公开的刺穿工具包括三个垂直安装的、偏置弹簧的安装到余摆线腔室中的刺穿针。当手动转动腔室时，该针同时向内径向移动刺穿胶囊。腔室的进一步转动使得被其弹簧所收缩的针固定到它们的初始位置以从胶囊中收回针。该电动机械振动器在其最内端包括振动柱塞杆，其突出到进入通道和出去

通道的交叉口。将使该杆通电进行振动的螺线管蜂鸣器连接至该栓塞杆。该蜂鸣器由高能量电池供电并且被外部按钮开关所激活。根据 Wilke 等人，当通过出去通道吸入同时按下开关以激活电动机械振动工具时，空气通过一条或多条进入通道被吸入而气流通过二级进入通道将胶囊对于振动栓塞杆提高。胶囊因此迅速振动，而粉末被流化并在胶囊中从刺穿孔中分散。这一技术通常在制造中使用以通过料斗分散粉末，该料斗振动以使粉末流化并使其通过料斗出口移动。胶囊中的穿刺孔代表料斗出口。通过进入通道的气流帮助从胶囊中抽回粉末并将该粉末通过出去通道带至使用者的口中。Wilke 等人进一步公开了电动机械振动器工具可能以和进入腔室成直角被放置并且可改变振动的幅度和频率以调节吸入器的分散特征。

Wilke 等人公开的吸入器的振动器是由被螺线管蜂鸣器驱动的杆所组成的电动机械装置。根据 Wilke 等人，该电动机械工具可能是电机驱动凸轮。Wilke 公开的吸入器工具的缺点在于杆需要相对大的机械运动以有效地振动胶囊。因为胶囊壁的弹性和药物及胶囊的惯性，需要该杆通常近几百微米的大运动。

螺线管蜂鸣器通常具有工作频率小于 5kHz。该工作频率趋于嘈杂并且因此在结合到干粉吸入器时，从患者的角度看，是不期望的。Wilke 的电动机械驱动器的再一缺点在于需要高能电源，因此，需要大量电池源或对便携式单元的电池组的频繁更换。从患者的安全和“易于使用”的立场来讲，这些特性是不期望的。

相对于本专利公开文本中引用的其它吸入器，Wilke 等人的吸入器主要意图减少胶囊中剩下的粉末量。然而，Wilke 等人没有提出将粉末解聚成颗粒尺寸或组合像有效递送药剂至肺所需的在尺寸上小于 6 微米一样的需要；相反，Wilke 等人和现有技术的吸入器一样，继续依赖于气流速度以使射入气流的粉末解聚成适于递送至肺的颗粒尺寸。

现有技术中另一吸入装置在 Burns 等人的美国专利 No.5284133 中公开。这一装置中，液体药剂被诸如压电元件的超声装置雾化。通常处于高速的气流，或推进剂随后将该雾化颗粒带至患者。然而，在雾化器中雾化该液体药剂所需的能量可能很高，使得该递送药物至肺的方法基本上只在台式单元上可行。

因此，现有技术装置具有一些缺点，包括：

- 现有技术的吸入器的性能取决于使用者产生的流速。更低的流速可能不

导致粉末被全部解聚并且因此对递送至患者的剂量产生副作用。

- 由于缺乏解聚过程的一致性，因此，不同剂量间的药物的生物利用度不一致。
- 驱动电动机械类吸入器需要巨大能量，其增加该装置的尺寸。

现有技术装置的另一缺点在于只递送固定剂量的药物至患者的能力，然而患者对于药物计量的需求可以根据患者的医学症状的当前状态而变化。例如，糖尿病患者根据患者血液中葡萄糖浓度的测量可能需要不同量的胰岛素。

在申请人 1997 年 12 月 9 日获颁、转让给共同受让人 Microdose Technologies, Inc.的早先美国专利 No.5694920 中，提供了利用振动促进粉末悬浮在气体的吸入器，其克服了上述现有技术中的前述以及其它缺点及弊病。更具体地，申请人的前述专利的吸入器包括用于振动粉末的压电振动器。提供控制器以控制（即振幅和/或频率）向振动器供给驱动电力从而造成适于将该粉末的至少一部分最佳地悬浮在气体中的粉末振动。如申请人前述专利所述，控制器可包括使用者驱动的控制，用于允许使用者选择目前用在吸入器中的粉末类型在气体中最佳地悬浮的振动频率和/或振幅。该使用者驱动的控制用控制器预校准以将该粉末的至少一部分最佳地悬浮到气体中的方式，造成控制器调节供给该振动器的驱动电力的频率和/或振幅至使用者驱动的控制所选择的粉末类型振动所需的频率和/或振幅。使用者驱动的控制可包括按要悬浮在气体中的粉末颗粒的平均尺寸和/或按所需的振动频率和幅度来选择级别。为了将这些通常使用的粉末颗粒最佳地悬浮在气体中，振动频率将被调节到至少约 12kHz。当然，振动频率和幅度可被调节至最佳悬浮待使用的粉末药剂。

穿过气流建立静电场，其通过控制静电场的强度基本上只将目的颗粒尺寸引入气流，而更大尺寸的颗粒被留在容器中。这因为通常用现有技术中描述的装置而沉积到口或喉的大颗粒所以降低了与药物生物利用度相关的不一致性。

申请人在 2000 年 11 月 7 日获颁、也转让给 Microdose Technologies, Inc.的另一在先美国专利 No.6142146 提供了吸入器，其压电元件被设计成以不同幅度和频率振动，即，例如，以至于两种不同的药物可有益地同时从同一吸入器分散，而不影响每种药物的性能。这允许递送两种在一起有活性但可能不能容易地一起储存的药物。例如，可提供含有诸如沙丁胺醇的支气管扩张剂和可需要不同压电设置的胆固醇的哮喘吸入器。

类似地, Coffee 等人在 2004 年 2 月 3 日获颁的美国专利 No.6684879 教导了使用两个或多个压电谐振器的吸入器, 该谐振器被设置成以不同的频率谐振以使液滴雾化散开。

发明内容

本发明提供对诸如前述提及的美国专利 No.6142146 的现有技术的吸入装置的改进。本发明允许使用者容易地给予不同剂量的治疗剂或药物。如本文所使用, 术语“药剂”、“治疗剂”、“试剂”和“药物”可互换使用。现有技术的吸入器只允许使用者一次给予单独或数量极有限的剂量。本发明允许使用者以单独或受控的吸入数给予一种或多种治疗剂或药物的不同剂量。限制给予期望量的药剂或不同药剂的組合的吸入数导致提高的适应性和效力。

例如, 考虑用吸入器递送粉末胰岛素。目前可用的用于递送粉末胰岛素的吸入器都是单剂量装置。然而, 患有糖尿病的人根据他们血糖水平在测量时的测量值可能需要一日多次、不同剂量的胰岛素。这意味着使用者或者必须携带每个吸入装置递送不同剂量的多个吸入装置, 或者患者必须连续几次喘气以便完成期望的剂量。本发明的吸入器提供有效且便利的途径以在一个吸入步骤中提供不同剂量的胰岛素。

一个实施方式中, 本发明提供带有两个(或多个)振动器机构或压电元件以及可写上地址(addressable)的剂量封装的吸入器。因此, 本发明的吸入器可将不同剂量的快速作用胰岛素的泡壳封装(blister)单个插入到吸入器以提供需要的剂量。例如, 如果使用者需要 8 个单位的胰岛素, 可将 5 个单位的泡壳封装和 3 个单位的泡壳封装装入吸入器并以一次射击分散。因此, 本发明的吸入器提供不同量的药剂简单且有效的给予, 而不用现有技术的吸入器所需的多次吸入。

本发明的另一实施方式中, 吸入器含有两个或多个振动器机构或压电元件, 其每个位于分开的粉末分散腔室中。吸入器结构允许使用者将可含有相同或不同尺寸的药剂剂量的单个药物泡壳封装插入吸入器用于一次射击递送。吸入器的第二个实施方式中, 两个或多个振动器机构或压电元件位于同一粉末分散腔室中。

本发明的再一实施方式中, 两个(或多个)药筒条带被插入吸入器的后部。

每个条带含有一个或多个含药物或药品的泡壳封装。使用者通过选取一个或两个（或更多）药筒步骤的一个或多个泡壳封装而选择期望的药品或药物剂量。

本发明的又一实施方式中，使用允许选择的夹具或工具将单个药物或药品泡壳封装插入并且不通过手指接触处理该泡壳封装。

本发明的又一实施方式中，泡壳封装被封装到卷筒或转动药筒上并且一次落到或放到吸入器中。

本发明的另一实施方式中（图 13 所示），含有药物的多个泡壳封装或铂囊可以被单独振动器机构或压电元件所激活，被同时打开或刺穿并在给药之前同时暴露于谐振腔，从而使得通过从谐振腔射出药物而递送可变剂量的药物，例如，通过根据 US2005/0183724-A1 教导的合成喷射，其内容通过引用引入本文。

本发明的又一实施方式中（图 14 所示），通过使用至少一个振动器机构或压电元件，将可变剂量的药物递送至患者，使用该振动器机构或压电元件以同时或顺序地激活多种选择剂量封装以便产生在一次吸入时递送特定剂量的药物，其中该剂量可以根据患者的需要而变化。这一实施方式中，若干更小剂量封装的组合产生满足患者需要的受控的总剂量。剂量封装优选泡壳封装或铂囊。根据本发明的这一实施方式，剂量包装包括铂上或泡壳封装内的多个小腔或微泡壳，它们在一次吸入/给予药物时连续或间歇地移动，通过振动器或压电元件或其它机械驱动器，其中，在一次吸入中被递送至患者的可变剂量被定义为在吸入时被打开或刺穿的小腔或微泡壳并且进行给予患者的数量。一个实施方式中，每个微泡壳可含有相同量的药物，例如 0.5mg 的药物。对于向患者递送 1mg 的药物，2 个微泡壳被打开或刺穿。类似地，对于递送 2mg 的药物，4 个微泡壳被打开或刺穿。

本发明的又一实施方式中（图 15 所示），通过使用至少一个振动器机构或压电元件将可变剂量的药物递送至患者，该振动器机构或压电元件被用于同时驱动一个或多个剂量封装。被驱动的剂量封装的数量将确定递送至患者的总剂量。

本发明的又一实施方式中（图 16 所示），提供传感器以监控被动送的药物的量，该药物以含有超过患者需要量的药物量的剂量封装或封装被给予。一旦需要剂量被递送至患者，那么传感器停止药物递送并且丢弃剩余药物或留作以

后给予。传感器优选能够监测并量化移动通过吸入装置流动管道的气悬体（aerosol）颗粒的光学或声学传感器。传感器的另一实施方式是监测留在泡壳封装或剂量封装或封装中的药物量的传感器，其中，传感器优选石英微天平传感器或压电传感器或声学传感器。一个实施方式中；用于驱动和振动药物的压电元件也用作传感器以通过测量该剂量封装或泡壳封装的谐振频率或压电驱动器的电动机械参数（例如压电驱动器的导纳）而监测留在泡壳或剂量封装中的药物量。另一实施方式中，声学传感器被用作检测泡壳的声学特性或测量该泡壳中产生的谐振声波并因此监控仍旧留在泡壳中的药物量。一旦该传感器通过测量剩余药物量或量化移动通过流动管道的气悬体颗粒而监测到所需药物量已被递送至患者，那么传感器向控制电路发送信号以停止向患者递送药物。另一实施方式中，传感器通过测量通过剂量封装或泡壳的光传输，光学地监测留在剂量封装或泡壳中的药物量。

本发明的又一实施方式中（图 17 所示），含有足够一次药物定量以上的药物量的筒。该筒具有与定量板以及第一阀板相通的出口，该定量板优选的形式包括具有相同或可变尺寸的微定量腔的可转动盘，该第一阀板优选的形式包括在筒和定量板之间定位的第一转动盖以允许选择用于填充药物的腔数，从而允许选择药物的可变剂量。该实施方式中，第一阀板允许从筒朝用于填充药物的选择数量的腔打开。第二阀板位于定量板和吸入器的谐振腔之间，其优选的形式包括第二可转动盘，使用振动器机构或压电元件从该谐振腔进行药物递送以使药物雾状散开并被递送。使用中，第一阀板打开以便选择对应于期望剂量的特定微腔数。然后从筒填充所选择的腔。然后第一阀关闭而第二阀打开以允许药物被转移至谐振腔用于雾化并从谐振腔射出而递送至患者，例如通过根据 US2005/0183724-A1 所教导的合成喷射。

本发明的再一实施方式中，从递送时间和适当的校准曲线估测递送剂量，其中，药物封装或泡壳的振动或压电驱动时间由递送剂量所校正。这一在后的实施方式中，通过控制药物递送时间或更具体地通过控制使振动器机构或压电元件与药物封装接触被激活的时间或负载循环而将需要剂量递送。这一实施方式中，或者单个药物封装或泡壳中含有的所有药物量以最大剂量被递送，或者单个药物封装或泡壳中含有的部分药物量作为药物的更低剂量被递送，。通过在将单个药物封装中含有的整个剂量递送以前关掉振动元件，可以将可变剂量

药物递送至患者。或者，可以通过以更低能量输入操作振动元件产生更低的振动驱动而将可变药物剂量的药物递送至患者，或者通过用更低的负载循环操作振动元件间断地切换输出的开和关而递送至患者。

附图说明

从下述附图和详细描述中将看出本发明的其它方法、装置、特征和优点。所有此种其它方法、装置、特征和优点意图包括在本说明书中，包括在本发明的范围内，并且被所附权利要求所保护。

参考附图，可以更好地理解本发明的许多方面。附图中的组件不必须放大，而在清楚地说明本发明的原理时强调说明。附图中，在若干示图中相同的参考数表示相应的部件，其中：

图 1 是根据本发明进行的第一实施方式的吸入器的纵向横截面示意图；

图 2 是图 1 的吸入器的透视图；

图 3 是图 4 的本发明的第一实施方式中所用的药学或药物泡壳封装或药筒的俯视透视图；

图 6 是本发明的第二实施方式的纵向横截面示意图；

图 7 是本发明的第三实施方式的俯视透视图；

图 8 是图 7 的本发明的第三实施方式所用的药筒带的俯视透视图；

图 9 是本发明的第四实施方式的俯视透视图；

图 10 是图 9 的本发明的第四实施方式的另一俯视透视图；

图 11 是图 9-10 的本发明的第四实施方式所用的囊状罐（pitcher）和第二存储装置的俯视透视图；

图 12 是本发明的第五实施方式以及与吸入器一起使用的卷筒（spool）的俯视透视图；和

图 13-17 示出本发明的其它实施方式。

具体实施方式

图 1-3 示出本发明的第一实施方式。吸入器 10 包括通常具有 L-形纵向横截面的、带有管口盖 11 的硬塑料或金属壳 18。该壳 18 包括四个气流开口 20、28、30 和 32。吸入器 10 包括主气流通道 26，其从壳 18 的前端 22（开口 20

处) 向其后部 24 (开口 28 处) 延伸长度并且通常具有方形横向截面, 以便允许空气流过 (图 3 中以箭头表示)。

可选择的第二空气导管 31 通常是 L 形并且从壳 18 的后部 24 表面的开口 30 向主通道 26 纵向行进。单向流动阀 50 通过偏压弹簧铰接机构 (未示出) 安装在主通道 26 的内表面, 当主管道 26 中空气流 F 的压力低于表明使用者通过通道 26 吸入的预定阈值时, 该偏压弹簧铰接机构适于造成阀 50 完全阻断空气流 S 通过导管 31 到主管道 26。

壳 18 中形成两个粉末分散腔室 54, 55 用于容纳待吸入的粉末药剂的药筒 34, 35。壳 18 包括后部 24 中铰接移动的板部分 75 以允许含有药品或药物的泡壳封装或药筒 34, 35 被引入两个腔室 54, 55 并且被放置到分别在四个导向工具 60A、60B、60C、60D 之间的振动机构 36, 37 的座 52 上以便药筒 34, 35 机械地耦联至药筒 34, 35 以允许从振动机构 36, 37 将最大振动能量传递至药筒 34, 35。导向工具 60A、60B、60C、60D 被设计为允许从任何二级封装 (未示出) 手工容易地插入药筒 34, 35 并且将胶囊保留在两个腔室 54, 55 中的座 52 上。优选地, 管口盖 11 铰接转动地结合板 75。

吸入器 10 也优选地包括安装在导管 26 内表面的常规小型气流速度或压力传感器 40 以便感应空气流 F 的速度和/或压力。优选地, 传感器 40 包括负载弹簧的挡板下沉 (flapper-yield) 开关, 其产生指示在导管 26 中的空气流 F 的流速和/或压力的电信号, 并传递那些信号以基于那些信号控制振动器机构的启动。或者, 传感器 40 可包括压力传感器或声音传感器和控制, 例如在转让给 Microdose Technologies, Inc. 的美国专利 No.6152130 中所述。

优选地, 控制电路 48 作为应用特定的集成电路芯片和/或一些其它类型的高度集成电路芯片。或者, 控制电路 48 可采用微处理器的形式, 或者离散电场和电子组件。

振动机构 36, 37 优选为压电元件, 其由具有高频率, 优选超声谐振振动频率 (例如约 10kHz 至 100MHz) 的材料所形成, 并且根据施用到该压电元件 36, 37 的激发式 (excitation) 电的频率和/或幅度而产生该特定频率和幅度的振动。可被用于包括该压电元件 36, 37 的材料的实例包括石英和多晶陶瓷材料 (例如, 钛酸钡和锆钛酸铅)。有益地, 通过在超声频率振动该压电元件 36, 37, 可以避免在低 (即非超声) 频率下与振动压电元件 36, 37 相关的噪声。

本发明也公开了没有可选择的空气导管 30 以及没有气流开口 30 和阀 50 的吸入器的实施方式。该实施方式中，药物粉末直接排放到主气流管道 26。

本发明的这一第一实施方式中，药物以单位剂量存储在单个泡壳封装 34, 35 中。具体参考图 3，该单个泡壳封装 34, 35 含有两部分：泡壳 90 和标记的底物 92。该泡壳 90 含有干粉药剂或液体药物的受控部分或剂量。该标记的底物 92 用于若干目的：其提供关于泡壳中药物或药剂的那种类型及量的信息；其支撑该泡壳；并且其提供容易地将泡壳 34, 35 装载到吸入器 10 的把手。标记 92 上的大的数字或其他记号（这一情况下，数字“9^{IU}”）表明该泡壳封装含有 9 个单位的胰岛素。其他尺寸的剂量封装，例如，3 个单位的封装将允许使用者通过选择一个或两个泡壳封装的结合而在一次喘气中选择 3, 6, 9 或 12 个单位的剂量。类似地，含有 1, 2 和 4 个单位的泡壳封装将允许使用者通过选择一个或两个泡壳封装的结合而在一次喘气中选择 1, 2, 3, 4, 5, 6, 和 8 个单位的剂量。类似的方式，含有 3, 4 和 5 个单位的泡壳封装将允许使用者通过选择一个或两个泡壳封装的结合而在一次喘气中选择 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 个单位的剂量。大的编号使得使用者轻易地计算期望的泡壳封装的组合而插入到吸入器中。该泡壳封装 34, 35 还可含有电学或机械学可读的标记或标签；该标记或标签含有关于泡壳含量的信息。吸入器可包括读取该信息的机构以检查使用者接收到正确药物的正确剂量。

本发明的第二优选实施方式 100 如图 4 所示。该实施方式中，吸入器 100 只含有一个粉末分散腔室 102。该腔室 102 含有两个振动机构 104, 106，其使得两个泡壳封装 34, 35 被放置到振动机构 104, 106 的座上。包括来自两个药筒 34, 35 的药物的空气流 P 流经通道 108，通过导管 31 到主通道 26。

图 5-6 示出本发明的第三实施方式 202。该实施方式中，吸入器被设计为容纳一对药筒条带（只示出其中一个 214），它们被插入到吸入器 202 的后部 204 的槽（未示出）中。管口盖 206（未示出）铰接转动地在吸入器前端附接管口（未示出）。每个药筒条带有多个泡壳封装 34。优选地，一个特定条带上的所有泡壳封装 34 含有相同量的药剂。使用者通过将具有不同泡壳封装的两个药筒条带装载到吸入器中，并且滑动吸入器 202 顶部的按钮 212 以选取并刺穿每个条带上的一个或多个泡壳封装来控制所期望的药品或药物剂量。一旦使用者选择了期望的剂量并且该泡壳 90 已被刺穿，那么压电振动器就使药剂解

聚。优选地，可提供诸如噪声产生器或一个或多个灯 210 的流动传感器和反馈（例如已公开的美国专利 No.US2003/0041859-A1 所述），以提醒使用者何时该药品被正确吸入以及何时该定量完成。根据所需的总剂量，使用者可能需要转换药筒条并且再次吸入或用同一药筒另外吸入。使用者吸入以后，各自的条带被推进经过使用过的泡壳，例如像胶片相机。优选地，绕条带 214 的盖 208 是透明的从而允许使用者观察何时该条带 214 空了。

图 6 示出与本发明的第三优选实施方式一致的药筒条带 214。该药筒条带 214 由多个在其上具有印刷的标记或记号的药筒 34 所组成。

如图 7-9 所示，本发明的第四实施方式 300 允许使用者从保护的药筒中选择单个泡壳 90 或其结合，并且根据所需药物的剂量将一个或两个泡壳 90 用夹具或工具 314 插入吸入器 300 中的接收槽 312。如早前所述，该吸入器可包括诸如噪声产生器或灯 310 的流动传感器和反馈以提醒使用者何时该药品被正确吸入以及何时该定量完成。另外，如果使用者没有正确吸入，吸入器 300 可以被编程为停止该剂量直到使用者正确地吸入。该吸入器 300 还可被编程以计算分散的泡壳数的总和以及保持用于持续定量事件的运转总量，并且在 LCD302 等上显示该总量。

这一实施方式中，第二封装装置或保护药筒 320 在单个泡壳 90 使用前保护并存储它。该第二封装装置 320 含有槽 322 以固定泡壳 90。泡壳 90 从第二封装装置 320 向吸入器 300 的移动是通过使用夹具或工具 314 所完成。夹具或工具 321 优选地包括带有凹槽的一对平行轨道 324 以允许容易收集泡壳 90。夹具或工具 314 上的保护罩 316 由于在药筒和被使用的工具间的转运而保护泡壳 90。夹具或工具 314 通过槽 322 插入到药筒 320 中以抓住泡壳 34。使用者然后收回夹具或工具 314 并且移动它以及将其插入吸入器 300 的开口 312。吸入器被使用时，该夹具或工具 314 被留在原位。然后拿掉该夹具或工具 314，用它取出用过的泡壳。使用夹具或工具的特征和优点在于可避免由使用者的手或手指接触对泡壳所造成的污染或可能的损害。

如图 10 所示，本发明的第五实施方式使用卷筒或转盘 402 以在递送前保护泡壳 90。使用时，将转盘 402 安装到吸入器 400 的槽 404 中。转动该转盘 402 以将泡壳 90 递送到开口 410。然后可以使泡壳 90 从槽 404 落下，通过开口 410 进入吸入器，在吸入器中泡壳可以像以前一样被打开并被处理。卷筒转

盘中含有的泡壳每个都含有相同剂量的药物。图 11-12 示出用于保护泡壳的其他封装技术和结构。

现在参考图 13A 和 13B, 本发明的实施方式包括谐振腔 500, 其能够使药物物质雾化散开并从药物射出装置 510 射出, 该谐振腔 500 由与其耦联的振动器 530 驱动, 例如压电驱动器或转换器。提供剂量封装或泡壳递送窗 520 以将可变量的药物物质沉积到谐振腔 500。利用卷带推进机构啮合泡壳卷带 540 并且在定量前推进以使含药物的剂量封装或泡壳与递送窗 520 相接触。这一实施方式中, 泡壳卷带 540 上被选数量的泡壳 550 被刺穿或被打开以造成期望剂量的药物的递送。这一实施方式中, 多个剂量封装 550 被一个振动器 530 激活同时被打开并在给予药物之前同时暴露于谐振腔 520, 从而使得通过射出药物而从谐振腔递送可变剂量的药物, 例如通过合成喷射。

现在参考图 14A, 本发明的另一实施方式中, 通过使用至少一个振动器 690 将可变剂量的药物递送至患者, 该振动器例如压电元件, 其同时或者顺序地激活多个被选的剂量封装 630 或 635 从而导致递送特定期望量的药物, 优选以一次吸入。该递送剂量可以根据患者的需要通过选择一种或多种剂量封装 630 或 635 而改变。如图 14B 和 14C 所示, 将剂量封装 630 和 635 在卷带 600, 610 或 620 上以一或多排设置, 并且可以是可变形状, 例如图 14D 所示的圆形剂量封装 630 或长形剂量封装 635。剂量封装 630 和 635 优选泡壳或在能够固定预定量的药物的载体卷带 600, 610 或 620 上形成的类似腔室。一个实施方式中, 卷带 600 连续或间断地穿过振动器 690 表面, 其覆盖卷带 (lidding tape) 680 通过推杆 (peel) 机构 680 从单个剂量封装 630 上脱落。卷带 600 被卷带推进机构 660 从卷筒 670 推进。箭头 650 指示被射出和被雾化分开的药物在振动器 690 驱动时的移动方向。递送至患者的药物剂量被打开的剂量封装 630 的数量所控制并且在药物递送事件期间与压电驱动器接触。根据本发明的这一实施方式, 剂量封装 630 或 635 在卷带或囊上或在泡壳封装内包括多个小腔或微泡壳, 其在一次吸入/给予药物时, 连续或间断地移动, 通过振动器或压电元件或其他机构驱动器, 其中在一次吸入时递送至患者的可变剂量由吸入时被打开或被刺穿并且向患者进行给予的小腔或微泡壳所限定。一个实施方式中, 每个微泡壳或剂量封装 630 可含有相同量的药物, 例如, 0.5mg 的药物。为了向患者递送 1mg 的药物, 2 个微泡壳被打开或刺穿。类似地, 为了递送 2mg

的药物，4个微泡壳被打开或刺穿。

现在参考14E，示出本发明的一个实施方式，其中被选数量的剂量封装或微泡壳630通过将剂量封装的顶盖刺穿而被打开；从而使得在接触振动器690时射出药物（未示出刺穿机构）。这一实施方式中，多个微泡壳或剂量封装690与振动器690在定量事件中接触。药物的射出只从被刺穿或被打开的微泡壳或剂量封装690中进行，从而被刺穿或打开的微泡壳或剂量封装690的数量选择限定被递送至患者的药物的可变剂量。箭头650指示在振动器690驱动时被射出和被雾化散开的药物的移动方向。

现在参考图15A和15B，本发明的另一实施方式中，通过使用至少一个振动器700将可变剂量的药物递送至患者，该振动器用作同时驱动一个或多个剂量封装710。被驱动的剂量封装的数量将确定递送至患者的总剂量。图15A示出从多个被刺穿或打开的剂量封装710递送大量药物，箭头720示意性地示出药物的雾化散开和射出。

图15B示出从一个被刺穿或打开的剂量封装710递送小量药物，箭头720示意性地示出药物的雾化散开和射出。这一实施方式中，药物的可变剂量由已被刺穿或打开的剂量封装或泡壳710的数量所限定。

图15C和15D示出的本发明的另一实施方式中，通过选择被刺穿或打开并且全部偶联至振动器700的单个剂量封装或泡壳710的数量进行可变剂量的药物递送。图15C示出一个单个剂量封装710和图15D示出三个单独剂量封装710，其中箭头720示意性地示出药物的雾化散开和射出。

图16A和16B示出本发明的另一实施方式，其中提供传感器或监测器用于监控被递送药物的量。从含有大于患者需要量的药物量的剂量封装或封装中射出药物。一旦将必需剂量递送至患者，那么药物的递送停止并且剩下的药物被丢弃或保留用于以后的给予，导致递送可变剂量的药物。通过中断向剂量封装或泡壳提供振动能量的振动器（例如压电振动器）的驱动而停止药物递送。传感器优选能够监测并量化移动通过吸入装置流动管道的气悬体颗粒的光学或声学传感器。

如图16A和16B所示，被雾化分开的药物800喷流（也可以与赋形剂混合的药物）通过吸入器流动通道810移动，如箭头804和802所示。现在参考图16A，气悬体800经过能够测量气悬体喷流800的特性并且能够推断流经流

动通道 810 的药物量的光学、声学或其他物理传感器或监测器。示出安装在流动通道 810 的光源或声源 820，而也安装在该流动通道 810 的光学或声学监测器 830 由于与气悬体 800 相互作用而能够监测由源 820 发射的信号的衰减。随气悬体经过流动通道 810 的时间而统一的信号的衰减，能够推断经过了流动通道 810 的药物量。当预定剂量通过流动通道 810 后，压电驱动器（未示出）的驱动被停止并因此中断药物递送。从而可以递送可变剂量的药物。另一实施方式中，安装能够将衰减的光或声信号反射到光或声源 820 的反射器（未示出）来代替光或声监测器 830，如本领域公知，该反射器在这一实施方式中也能够接受反射信号。随气悬体经过流动通道 810 的时间而统一的信号的衰减，能够推断经过了流动通道 810 的药物量。

现在参考图 16B，提供安装在流动管道 810 外侧的光源 850，其带有进入流动管道 810 的光纤光导或光纤或光导管 840。离开光纤 840 的光信号被气悬体 800 所衰减并且被光监测器 860 所监测。随气悬体经过流动通道 810 的时间而统一的信号的衰减，能够推断经过了流动通道 810 的药物量。当所需剂量通过流动通道 810 后，压电驱动器（未示出）的驱动被停止并因此中断药物递送。从而可以递送可变剂量的药物。

或者，传感器是监测留在泡壳或剂量封装或封装中的药物量的传感器，其中该传感器优选石英微天平传感器或压电传感器或声学传感器。一个实施方式中，用于驱动和振动泡壳以射出药物的压电元件也用作传感器以通过测量该压电驱动器的谐振频率或电动机械参数（例如压电驱动器的导纳）而监测留在泡壳或剂量封装中的药物量。另一实施方式中，声学传感器被用作检测泡壳的声学特性或测量在该泡壳中产生的谐振波并因此监控仍旧留在泡壳中的药物量。又一实施方式中，传感器通过测量经剂量封装或泡壳的光传输，光学地监测留在剂量封装或泡壳中的药物量。一旦传感器通过测量剩余药物量或量化移动通过流动管道的气悬体颗粒而监测到已将所需药物量递送至患者，那么传感器向控制电路发送信号以停止药物递送至患者。

现在参考图 17A-17F，本发明的另一实施方式中，含有大量（即多剂量）药物量的筒 900。该筒可包括可选择的吸湿元件 920 以吸收水分并保持筒 900 内的最佳的湿度水平。筒 900 具有与定量板 930 以及第一阀板 940 相通的出口，该定量板 930 优选的形式包括具有相同或不同尺寸的微定量腔 960 的可转动

盘,该第一阀板 940 优选的形式包括在筒和定量板之间定位的第一转动盖以允许选择用于填充药物的腔数,从而允许选择药物的可变剂量。该实施方式中,第一阀板 940 允许从筒 900 朝用于填充药物的被选数量的腔打开。第二阀板 950 位于定量板和吸入器的谐振腔之间,其优选形式是包括第二可转动盘,药物递送使用振动器机构或压电元件从该谐振腔进行以使药物雾状散开并被递送。使用时,第一阀板 940 打开以便选择对应于期望剂量的特定微腔 960 数。然后从筒 900 填充所选择的腔,如箭头 970 示意性地示出。然后第一阀 940 关闭而第二阀 950 打开以允许药物被转移至谐振腔(未示出)用于雾化并通过对谐振腔射出而递送至患者,如箭头 980 示意性地示出,例如通过合成喷射。图 17B-17C 分别示出关闭的定量板 930,打开用于填充粉末 910,并且打开用于排放粉末 910。图 17E 和 17F 是定量板 930 的俯视平面图,示出在第一阀板 940 打开来通过选择微剂量腔 960 的可变数量而选择药物粉末 910 的可变剂量。

本发明的再一实施方式中,提供与图 1 所示吸入器 10 或图 4 所示吸入器 100 类似的吸入器,只是该吸入器只有一个振动机构 36 或 37 或 104 或 106。从递送时间和适当的校准曲线估测来自偶联至振动机构的单个药筒 34 或 35 的递送剂量,其中,可以是药物封装或泡壳的药筒 34 或 35 的振动或压电驱动时间由递送剂量所校正。这一在后的实施方式中,通过控制药物递送时间或更具体地通过控制使振动器机构或压电元件与药物封装接触被激活的时间或负载循环而将需要剂量递送。这一实施方式中,或者单个药物封装或泡壳中含有的所有药物量以最大剂量被递送,或者单个药物封装或泡壳中含有的部分药物量作为药物的更低剂量被递送。通过将单个药物封装中含有的整个剂量递送以前关掉振动元件,可以将可变剂量药物递送至患者。或者,可变药物剂量可以通过以更低能量输入操作振动元件,导致更低的振动驱动而递送至患者,或者通过用更低的负载循环操作振动元件,间断地切换输出的开和关而递送至患者。

本发明的上述实施方式仅仅是实施中可能的实例,其提出仅为了清楚地理解本发明的原理。可对本发明的上述实施方式进行许多改变或修改而实质上背离本发明的精神和原理。此处的所有修改或改变意图包括这一公开文本及本发明的范围内并被下述权利要求所保护。

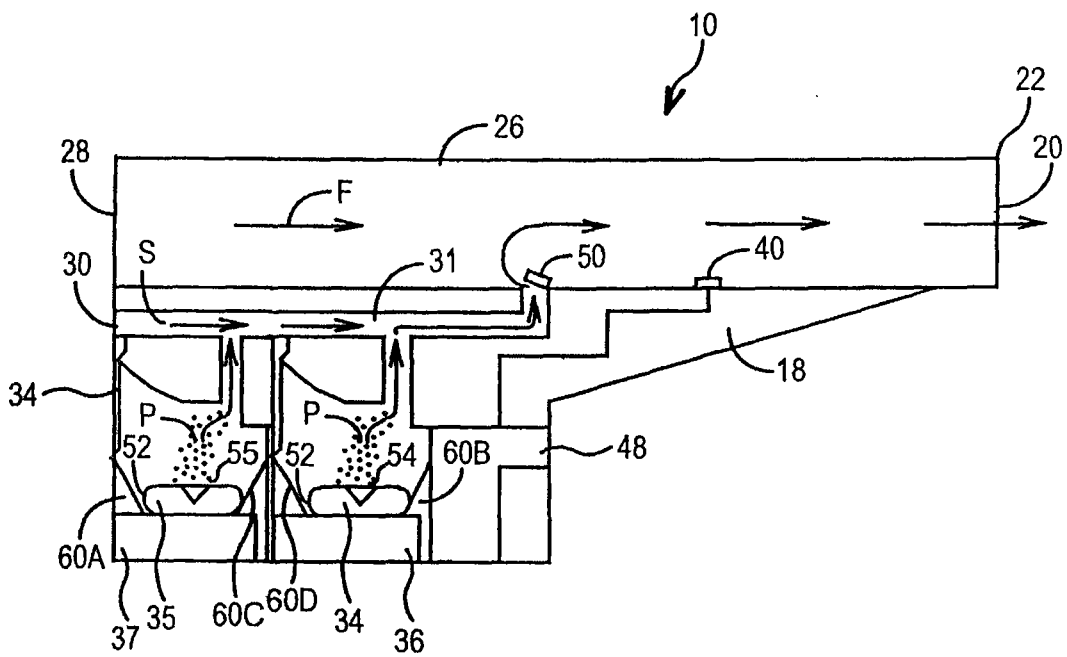


图 1

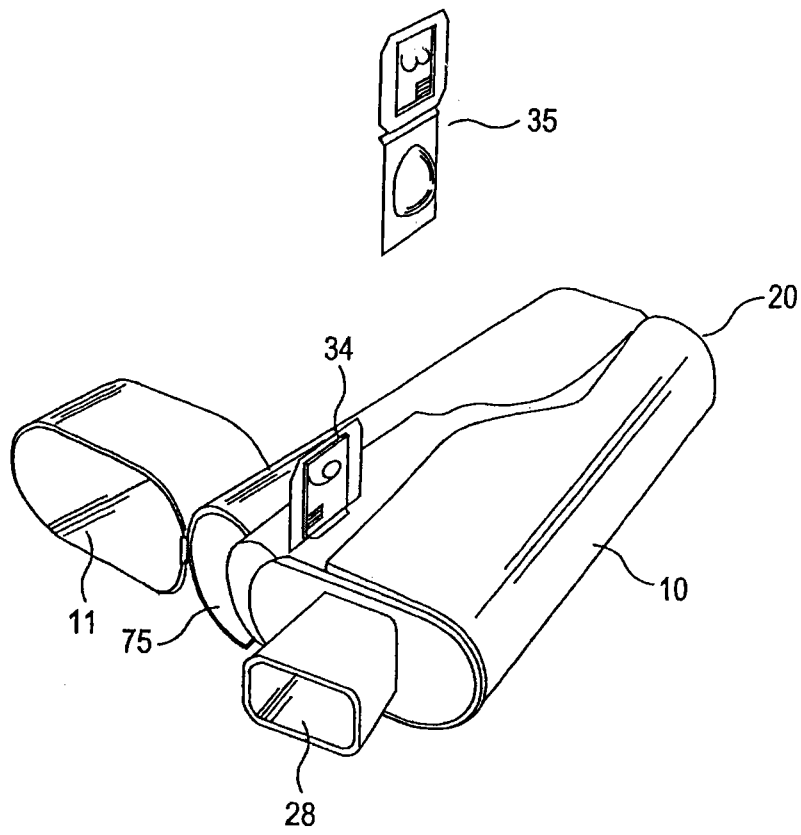


图 2

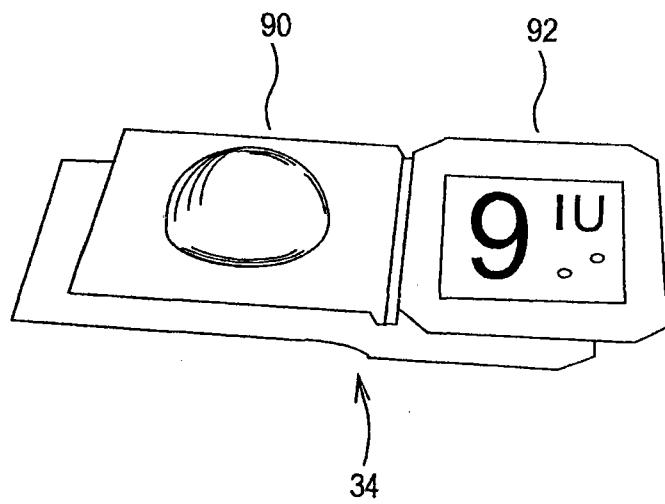


图 3

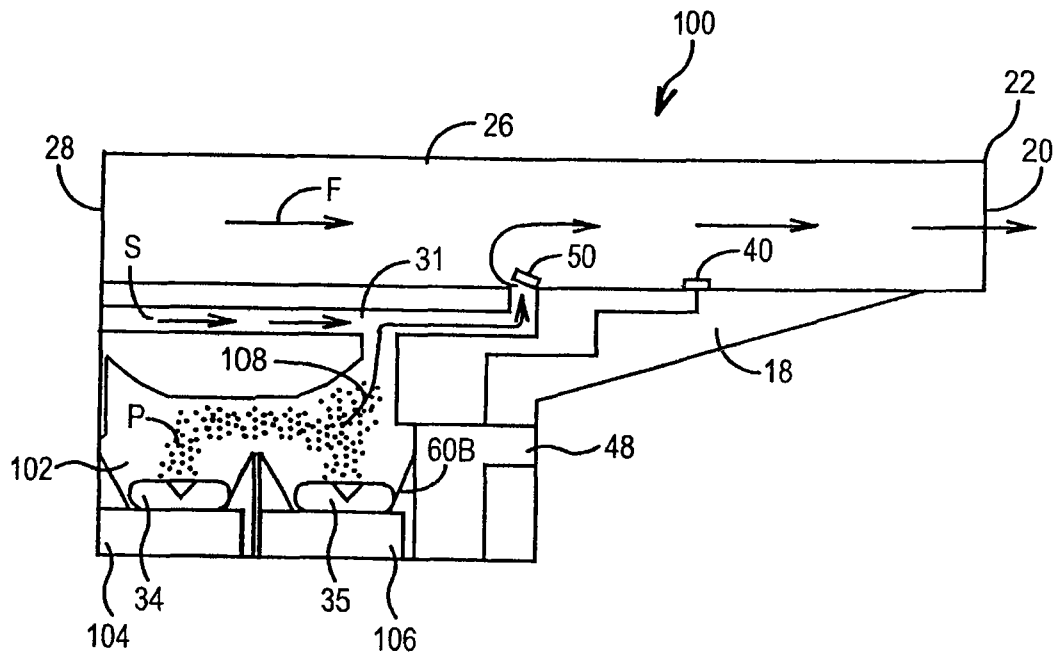


图 4

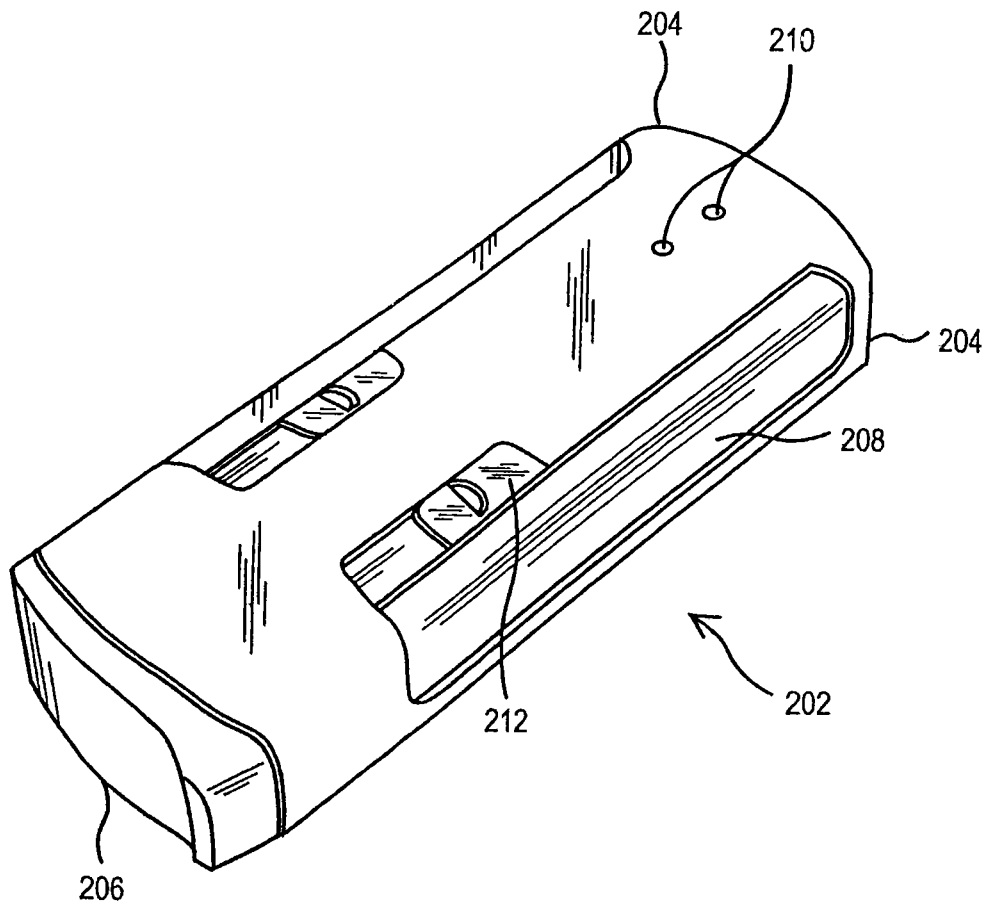


图 5

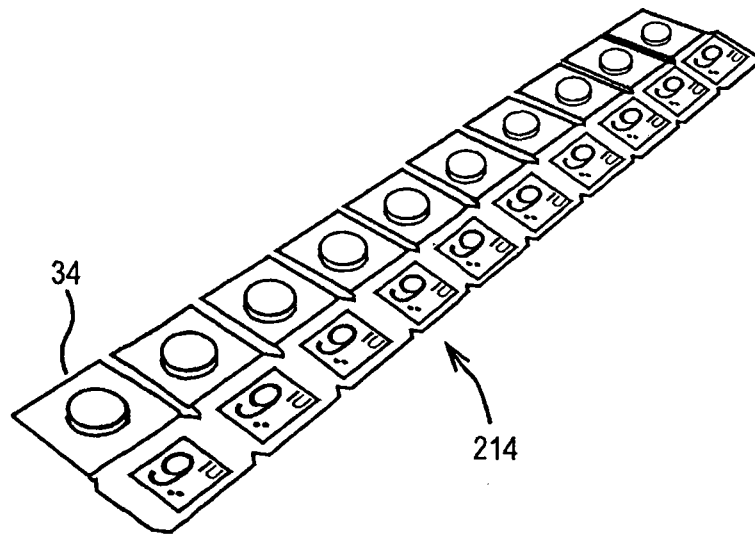


图 6

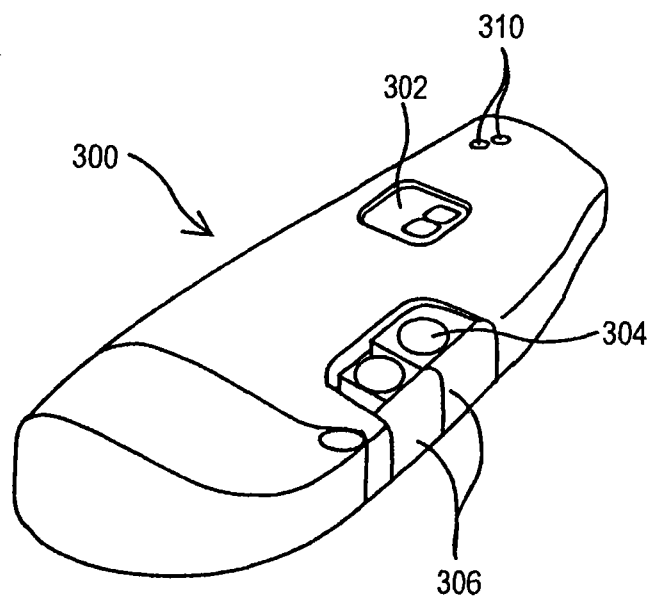


图 7

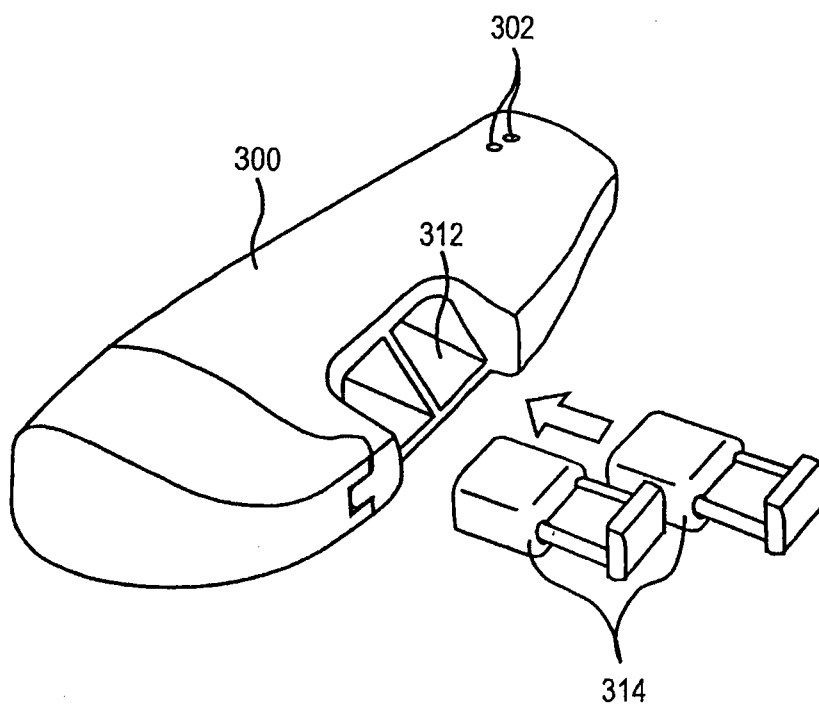
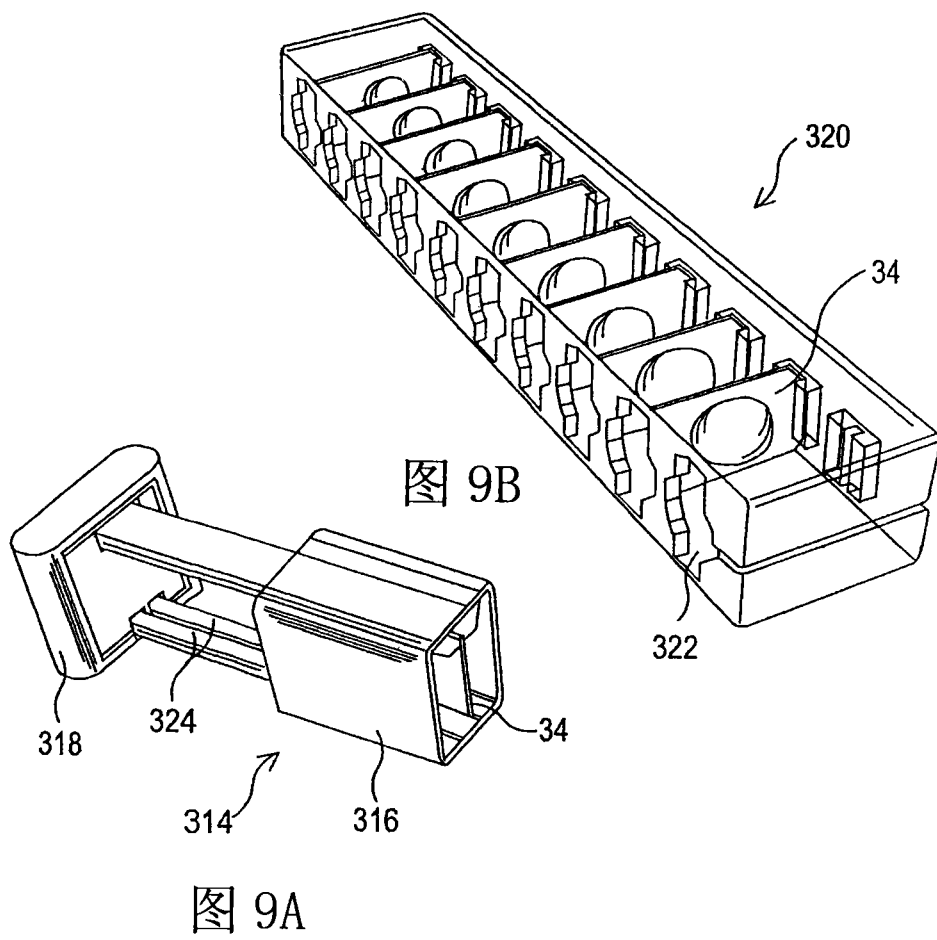


图 8



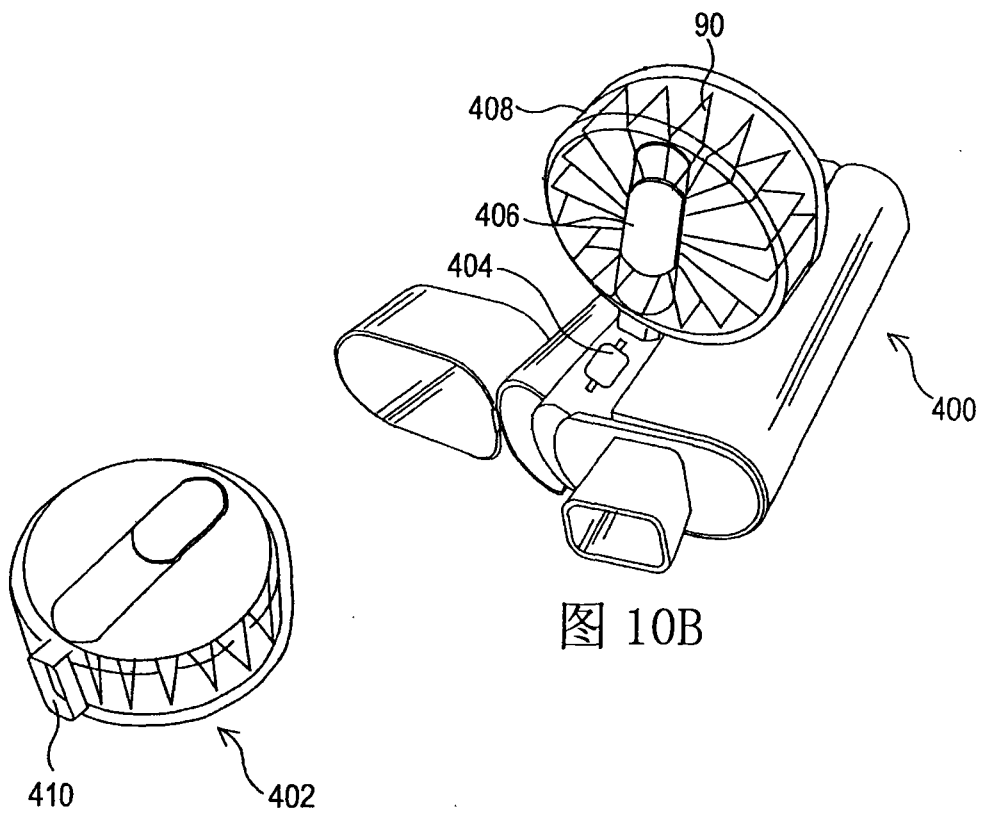


图 10A

图 10B

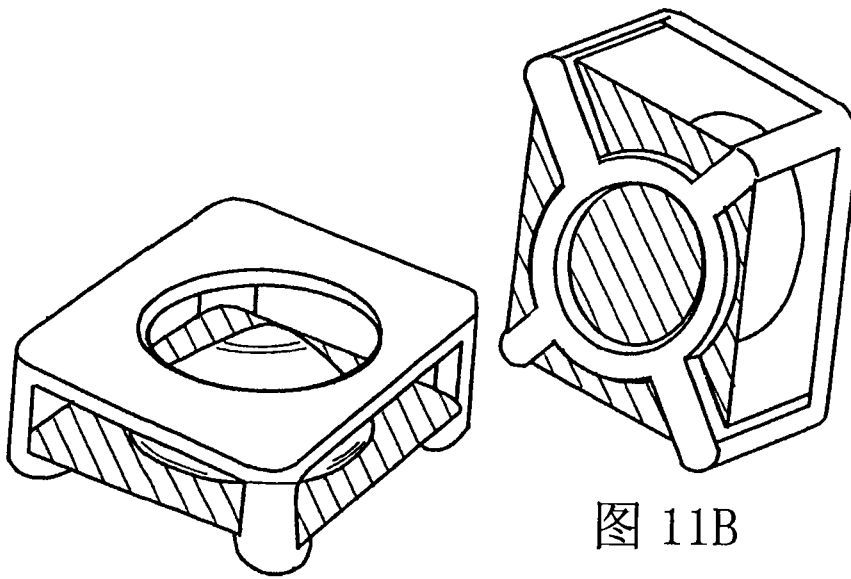


图 11A

图 11B

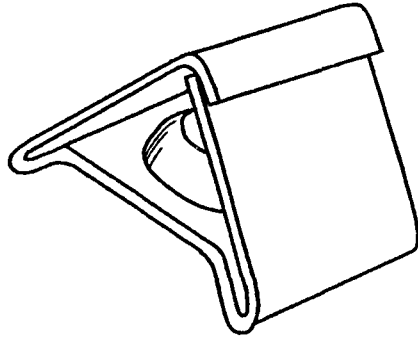


图 12A

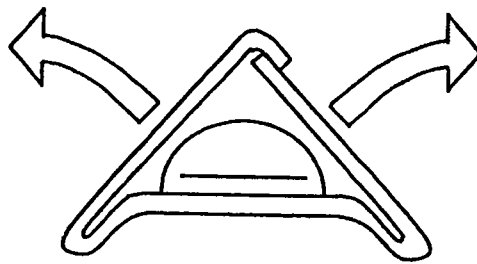


图 12B

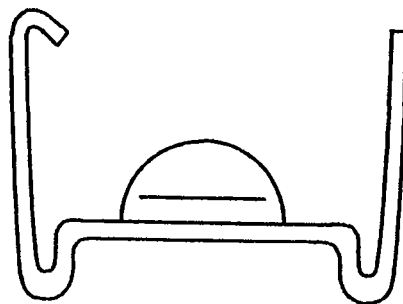


图 12C

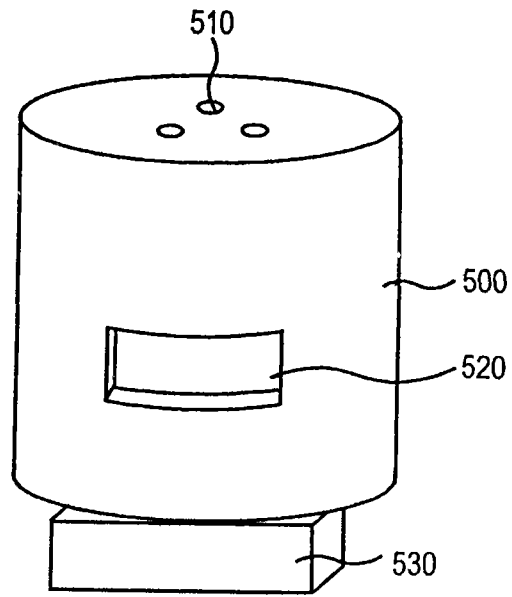


图 13A

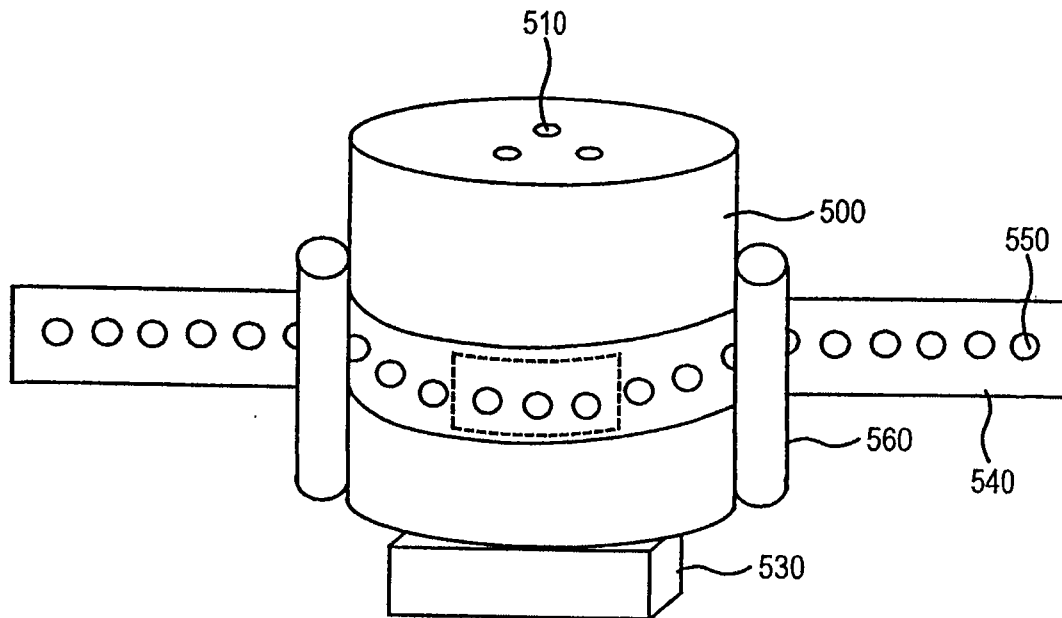


图 13B

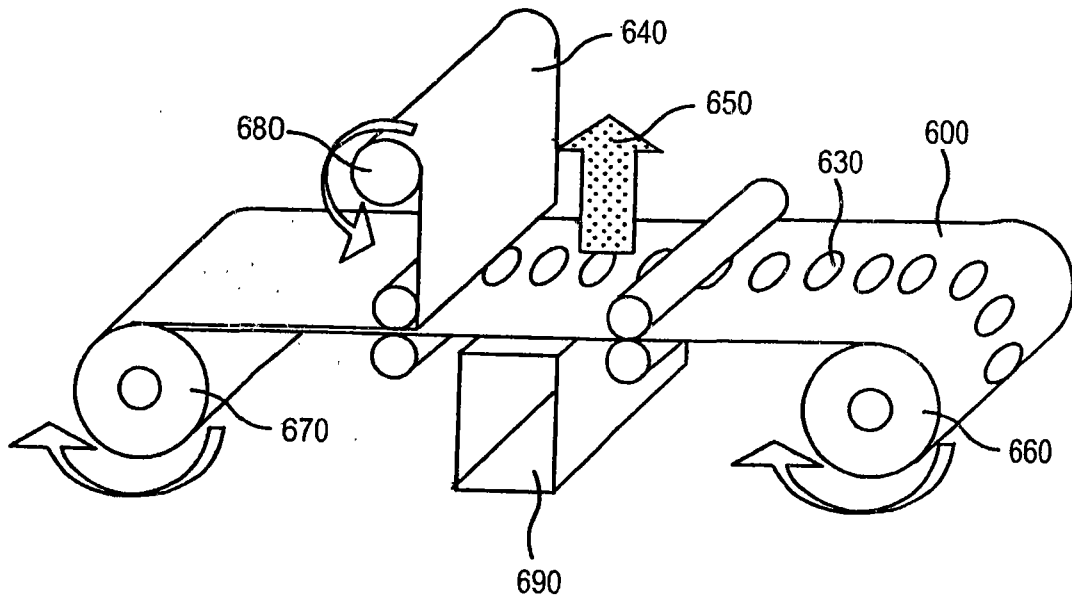


图 14A

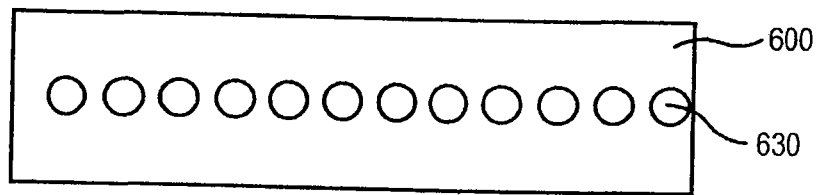


图 14B

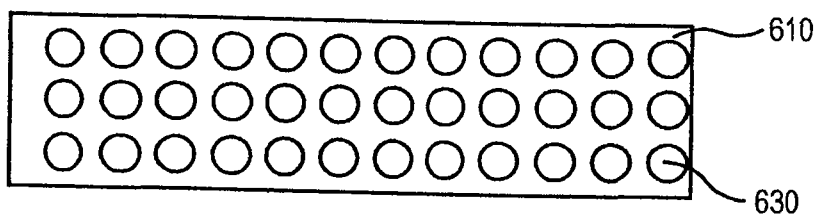


图 14C

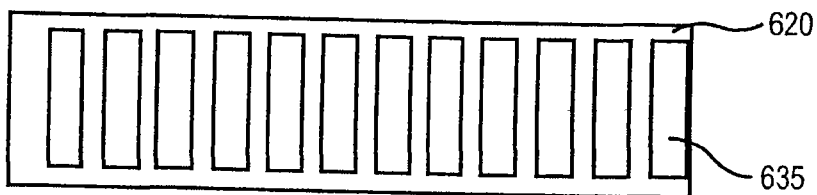


图 14D

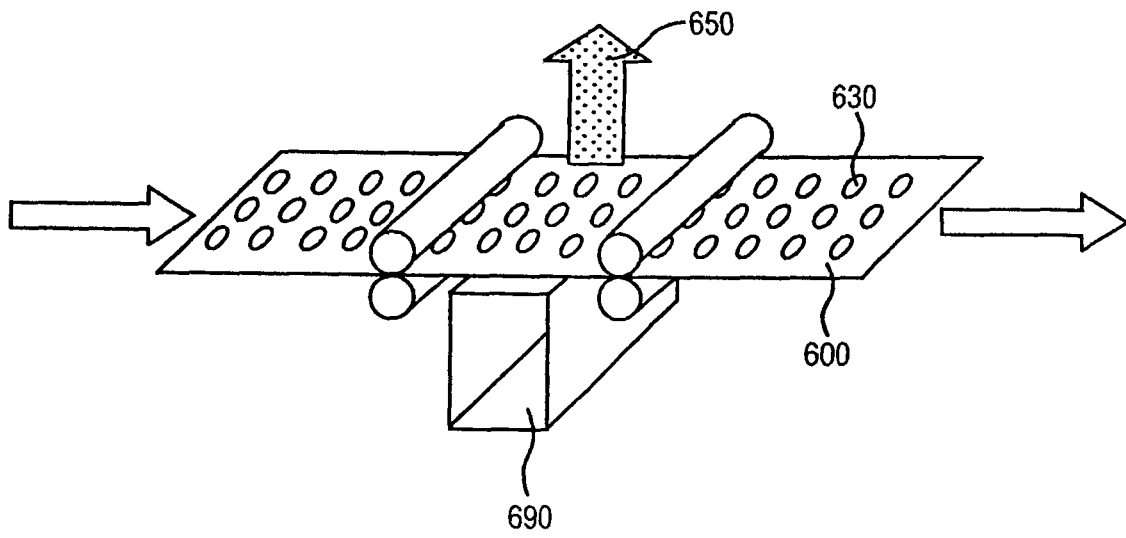


图 14E

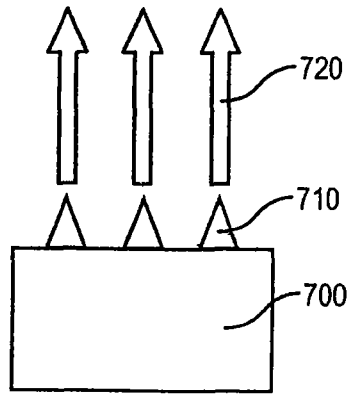


图 15A

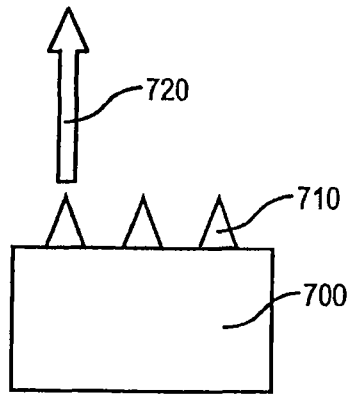


图 15B

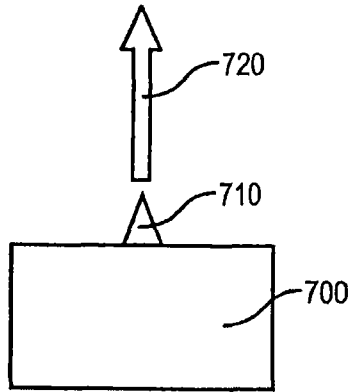


图 15C

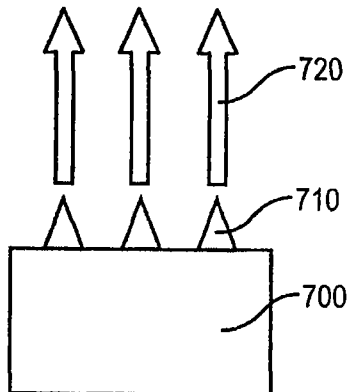


图 15D

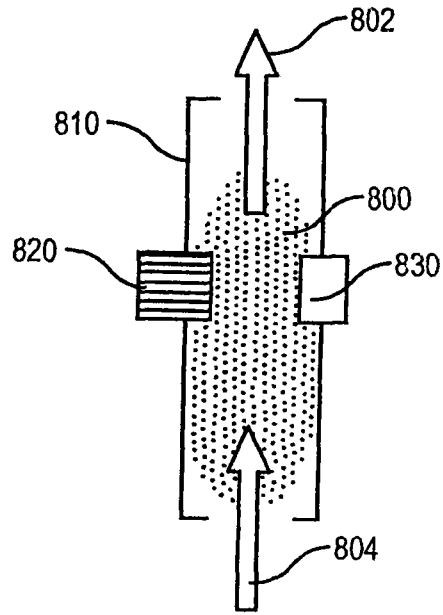


图 16A

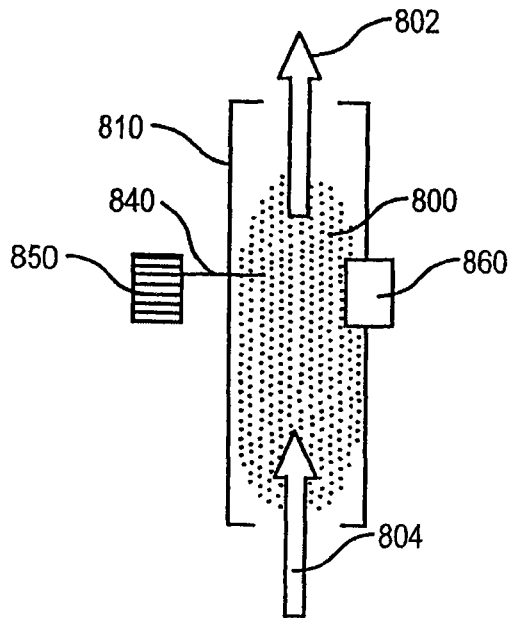


图 16B

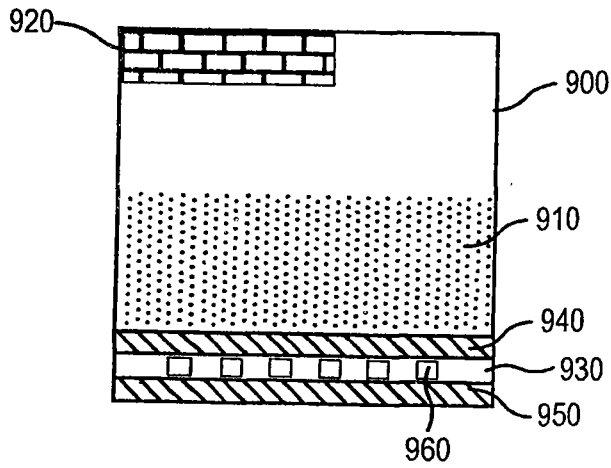


图 17A

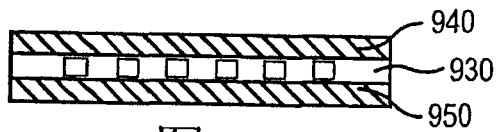


图 17B

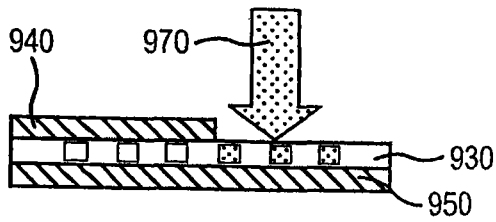


图 17C

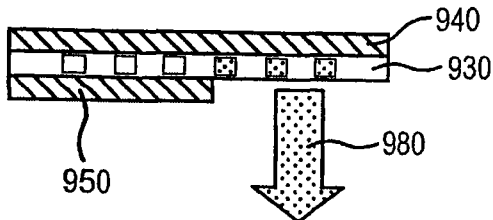


图 17D

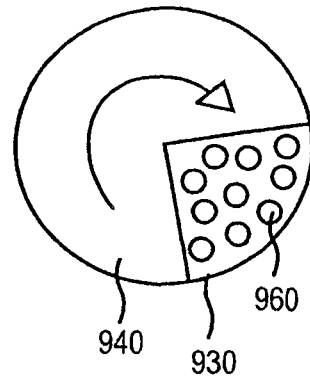


图 17E

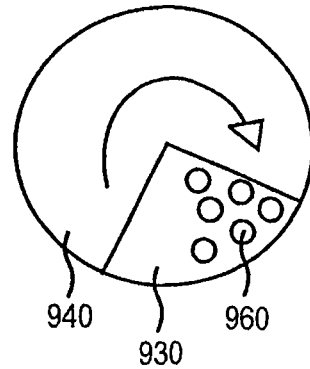


图 17F