



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94193635.X

[51]Int.Cl⁶

A61K 9/16

[43]公开日 1996年10月2日

[22]申请日 94.9.29

[30]优先权

[32]93.10.1 [33]SE[31]9303215-9

[32]93.12.22[33]SE[31]9304270-3

[86]国际申请 PCT/SE94/00897 94.9.29

[87]国际公布 WO95/09616 英 95.4.13

[85]进入国家阶段日期 96.4.1

[71]申请人 阿斯特拉公司

地址 瑞典南泰利耶

[72]发明人 E·特罗发斯特 M·奥尔森

C·阿尔内克

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 卢新华 谭明胜

A61K 9/72 B01J 2/00

权利要求书 4 页 说明书 11 页 附图页数 3 页

[54]发明名称 工艺技术 II

[57]摘要

本发明提供一种处理颗粒尺寸小于 $10\mu\text{m}$ 、流动性很差的精细分割的粉末药剂的方法，使之在可控状态下形成能自由流动、又能粉碎开以提供精细分割的药剂的附聚物或小球，该方法包括的步骤有：附聚颗粒尺寸小于 $10\mu\text{m}$ 的粉末药剂，即把材料送入一个细筛，让精细分割的粉末药剂通过筛孔，以此取得附聚物；把所取得的附聚物进行球化处理，以提供比从筛子里的附聚过程出来的附聚物更圆、更致密和更坚实的附聚物；以及把附聚物进行按大小分类，以获得统一大小的最终产品。本发明还提供一种实现这一方法的器械。

权利要求书

1. 处理原颗粒尺寸小于 $10\mu\text{m}$ 、流动性很差的精细分割的粉末药剂，使之在可控状态下形成能自由流动、又能粉碎开以提供精细分割的药剂的附聚物或小球的方法。

该方法包括步骤：

a) 附聚颗粒尺寸小于 $10\mu\text{m}$ 的粉末药剂，即把材料送入一个细筛，让精细分割的粉末药剂穿过筛孔，以此获得附聚物，

b) 把所取得的附聚物进行球化处理，以提供比过筛附聚法出来的附聚物更圆、更致密和更坚实的附聚物，以及

c) 把附聚物按大小分类，以获得统一大小的最终产品。

2. 权利要求1的方法，其特征在于使用倾斜的、最好带有一个或多个刮刀的粒化容器来使附聚出来的附聚物进行球化处理。

3. 权利要求1和2的方法，其特征在于使用筛子来把附聚物按大小分类。

4. 权利要求1中任一项的方法，其特征在于精细分割的粉末药剂的颗粒尺寸小于 $10\mu\text{m}$ ，而附聚过程后的附聚物的尺寸小于或等于 2mm 。

5. 权利要求1的方法，其特征在于精细分割的粉末药剂是用机械方法加压而通过基本上为U形槽钵状的筛子的孔的。

6. 权利要求5的方法，其特征在于U形槽钵状的筛子的孔的尺寸是在 $0.2-2\text{mm}$ 之间，优选的是在 $0.3-1.0\text{mm}$ 之间。

7. 权利要求5和6的方法，其特征在于精细分割的粉末药剂用机械方法加压通过U形槽钵状筛子的孔是用机械转子装置进行而获得

附聚物的。

8. 权利要求1的方法，其特征在于粉末是用机械方法加压而通过平板形筛子的孔而获得附聚物的。

9. 权利要求8的方法，其特征在于平板形筛子基本上是水平的。

10. 权利要求8或9的方法，其特征在于平板形筛子的孔的尺寸是在0.2-2.0mm之间，优选的是在0.3-1.0mm之间。

11. 权利要求9或10的方法，其特征在于精细分割的粉末药剂用机械方法加压通过基本上为水平的筛子的孔是用往复运动的机械刮板装置进行的。

12. 权利要求1到11中一项或多项的方法，其特征在于该方法在初始的附聚化和球化步骤之后还包括进一步的按大小分类和球化处理。

13. 权利要求10的方法，其特征在于用另外的筛子来进行进一步的按大小分类，用另外的粒化容器，优选的是带有一个或几个刮刀的粒化容器来进行进一步的球处理。

14. 权利要求12的方法，其特征在于另外的筛子的孔的尺寸在0.2-2.0mm之间，优选的是在0.3-1.0mm之间。

15. 前述权利要求任一项的方法，其特征在于粒化容器的圆周速度最好为0.5-1.0m/s。

16. 将颗粒尺寸小于 $10\mu\text{m}$ 、流动性很差的粉末药剂制成能自由流动、又能粉碎开以提供精细分割的药剂的附聚物或小球的器械，该器械包括筛子(2, 2', 102, 102', 202)、球化装置和按大小分级的装置；筛子上有筛孔，精细分割的粉末药剂被用机械方法迫使通过筛孔而获得附聚物；球化装置用于对所取得的附聚物进行球化处理；分级装置用于将附聚物按大小分类以获得统一大小的最终产品。

17. 权利要求16的器械，其特征在于球化装置是倾斜的粒化容器（18，18'，118，118'），优选的是带的一个或几个刮刀（20，120）。

18. 权利要求16或17的器械，其特征在于分级装置是筛子（22，22'，122，122'）。

19. 权利要求16或18任一项的器械，其特征在于用以获得附聚物的过筛装置是U形槽钵（6，6'）状的筛子。

20. 权利要求19的器械，其特征在于U形槽钵（6，6'）在其内部装有摆动和/或转动装置（10）。

21. 权利要求20的器械，其特征在于摆动和/或转动装置（10）包括一根沿U形槽钵（6，6'）纵轴线安装的轴（14），轴上至少有一个辐条（12）垂直于轴（14）伸出，辐条上装有一块板状挤压器（16），它垂直于辐条（12）安装，并与网的表面接触。

22. 权利要求16的器械，其特征在于筛分装置是一个平板形筛子（106，106'），其中装有往复运动的机械刮板装置（110）。

23. 权利要求22的器械，其特征在于平板形筛子（106，106'）基本上是水平的。

24. 权利要求22的方法，其特征在于机械刮板装置（110）是一块板（112），它竖直安装，垂直于筛子的平面，并与网的表面接触。

25. 权利要求19或22任一项的器械，其特征在于它包括另外的筛子（24，124）用以筛分附聚物，还包括另外的倾斜粒化容器（26，126），优选带有一个或多个刮刀。

26. 权利要求19和25或22和25的器械，其特征在于筛子的孔的尺寸是在0.2-2.0mm之间，优选的是在0.3-1.0mm之间。

27. 权利要求16至26一项或多项的器械，其特征在于粒化容器的圆周速度优选的是 $0.5-1.0\text{m/s}$ 。

28. 权利要求27的器械，其特征在于球化处理的时间优选的是2-20分钟。

29. 权利要求16至28的器械在实施权利要求1至14的方法中的用途。

30. 按照权利要求1至14所述的方法，运用权利要求16至28所述的器械所生产出来的应用于呼吸致动干粉吸入器的附聚物。

31. 权利要求30的附聚物，其中呼吸致动干粉吸入器是Turbohaler®型。

说明书

工艺技术 II

发明背景

本发明涉及使颗粒小于 $10\mu\text{m}$ 的粉末变得能自由流动的方法和器械，它借助的是对颗粒加压，使之变成附聚物。

微小颗粒的粉末常常在吸入疗法中使用，在这里，颗粒的大小是至关重要的。被吸入的颗粒直径必须小于 $10\mu\text{m}$ ，才能保证颗粒充分渗入肺脏的支气管区域。

最精细分割的粉末，如微粉化的粉剂，是轻飘飘的、灰蒙蒙的、有飞扬性的、在搬运装卸、加工处理和储存时往往成问题。直径小于 $10\mu\text{m}$ 的颗粒，它的范德瓦尔力通常大于重力，因此这种材料是有粘聚性的。颗粒倾向于互相粘结形成不定形的附聚物。这种粉末自由流动性极差，常使搬运处理和准确计量发生问题。

使这些粉末变得能自由流动或至少是改善它们的流动性能的方法之一，是在可控状态下把原颗粒加压形成较大的颗粒、附聚物。这种精细分割的粉末药剂在搬运处理，例如储存、输送、过筛、精筛、混合或研磨中会随机形成为定形的附聚物。

球形附聚物能自由流动，这是常积，它们包装方便而且均匀，它们是外包涂层的理想形状，因此常在药品配方中使用。

粘聚性很强的粉末可用振动诱导的附聚作用来改善它的流动性。根据粉末的类型不同，在附聚时可加入液体（通常是水）或固体粘合剂，但没有粘合剂也可以附聚起来。

所有材料，包括各种混合粉剂，原则上都可采用附聚方法。任何粉末，只要它含有足够数量的直径小于 $10\mu\text{m}$ 的精细颗粒，都可以不加粘合剂而靠有次序的对粒子材料进行搅动或转动把它制成粒状或球状。

附聚的粉末是由相对较大的、较致密而坚实的球体所组成，它能表现出正常的流动特性，但同时又须具有足够低的内聚力，以便在用吸入器吸入时又能粉碎成有治疗作用的直径的药剂的原有小颗粒。

用吸入法引入机体可使药剂直接分送入呼吸道。用这种引入机体的方法可减少剂量并借此把副作用减到最小，否则的话，如果这种物质在人体的其他部位，例如胃肠道和口咽道淀积，就有可能发生副作用。

现有技术

在现有技术中已知有几种可控附聚方法。例如，Claussen 和 Petzow (Journal of Materials Technology, Vol 4(3), 148-156 (1973)) 曾描述过一种干式附聚法，此法不故意加入粘合剂而靠在一只与水平转轴成倾斜角的圆筒内翻滚，来制成直径为 $0.1-3\text{mm}$ 的小球。根据作者的意见，细颗粒的干式附聚需要附聚核作起始，但是几乎所有的粉末都有天然的附聚物在其中起着核的作用。他们还作出结论说，用普通设备例如旋转筒或粒化盘做出来的附聚物，其颗粒大小分布甚广，因此需要多次过筛，所制得的产品常表现为球形度差而致密度低。

US-A-5 143 126 描述了一种振动输送机，它能把原先流动性很差的细粒粉末在运输和计量以前经受机械振动的工序而做成能流动的附聚物。

GB-A-1 569 611 描述了一种把药品附聚成松软小球的工艺技

术。它用水分作为粘合剂做成一个剂量，再把它挤压穿过筛孔做成附聚物。

GB-A-2 187 952 描述了一种方法，它把ibuprofen 微晶在用螺旋输送机输送时通过一台挤压机揉合而压实。

EP-A-0 490 649 描述了制成松软小球的实验室工艺。它用一个细筛，其筛孔大小为210 至500 微米。它用一把抹子把粉末挤压穿过细筛。所形成的压出物放入玻璃缸中，玻璃缸则放在一排辊子上以对压出物作进一步处理。

本发明内容

本发明的目的是提供一种精细分割的粉末药剂的可控附聚化方法，这些粉剂原颗粒的直径小于 $10\mu\text{m}$ ，优选的是小于 $5\mu\text{m}$ ，例如微粉化粉剂。本方法不需要粘合剂，制出的附聚物大小一致，其结构可为该粉剂的运输和计量提供足够的流动性，然而它又有足够低的内聚力，可在吸入装置例如干粉吸入器中，粉碎成有治疗作用的，例如其直径小于 $10\mu\text{m}$ 的药剂颗粒。

本发明的方法提供了一种工艺技术，它可简化技术操作并大大增强物质的药用价值。已经发现，本方法所生产的附聚物具有极优良的搬运处理性能，它有足够的强度，能经受得起包装和储存，但它又有足够的松软性，当在吸入治疗时它们从吸入器中被喷出时，它们又会粉碎成原来的颗粒。

本发明提供了一种生产附聚物的方法，它包括把精细分割的药剂颗粒在一定条件下经受一次机械操作，药剂中也可掺有需要把它掺合到附聚物中去的别的成分。更具体地说，是提供了一种处理精细分割的、颗粒直径小于 $10\mu\text{m}$ 的、流动性很差的粉末药剂的方法，使之在可控状态下形成附聚物或小球，它们能自由流动并能粉碎开以提供精

细分割的药剂，这个方法包括下列步骤：

a) 把颗粒直径小于 $10\mu\text{m}$ 的粉末药剂送入细筛，使精细分割的粉末药剂穿过筛孔借此获得附聚物，

b) 把取得的附聚物进行球化处理，以使之变成比过筛附聚法得到的附聚物更圆、更致密、更坚实，以及

c) 把附聚物按大小分类以取得统一大小的最终产品。

本发明还提供一种实现这一处理颗粒直径小于 $10\mu\text{m}$ 、流动性很差的精细分割的粉末药剂，使之在可控状态下做成附聚物或小球的方法的器械，做成的附聚物或小球能自由流动，还能粉碎以提供精细分割的药剂。该器械包括带孔的筛，精细分割的粉末被机械驱动穿过筛孔而获得附聚物。该器械还包括一个球化处理装置和一个分类装置，用以将附聚物按大小分类，以获得统一的最终产品。

本方法进一步的优选步骤可从后附的从属权利要求 2 - 14 中加以明确，而优选的器械实施方案则可从后附的从属权利要求 15 - 25 中加以明确。

还提供了实现本发明方法的器械的用途。

本发明的另一目的是提供按本发明的方法生产出的附聚物的使用方法，是用一种呼吸致动的干粉吸入器，例如Turbuhaler®。

附图简述

现在，本发明的方法将用实施例并参考附图加以说明，其中：

图 1 示出本发明的器械和工艺技术的第一实施方案的简图，

图 2 是图 1 中沿 A - A 线的断面图，

图 3 示出图 1 所示器械和工艺技术的替代方案简图，

图 4 示出本发明的器械和工艺技术的第二实施方案简图，

图 5 示出图 4 所示器械和工艺技术的替代方案简图，

图 6 示出本发明的器械的简图，图中有附聚筛的第三实施方案，图 7 是小球直径随所用细筛的不同小孔大小而变的分布曲线图。

附图详述

按照本发明，将精细分割的粉末药剂送入细筛 2、102、202，加压将粉末穿过筛孔。使用机械装置将粉末压过筛孔。在这一处理过程中会形成细小柔软的附聚物或小球，它们是可以粉碎开来提供精细分割的药剂的，而它们又可能被球化处理成更圆、更致密稳固的形态。球化处理后的附聚物要比附聚化处理后的附聚物更硬些，但它们仍能粉碎开以提供精细分割的药剂，如上所述，当附聚物被用于吸入治疗时，这一点是至关重要的。

实现本发明的方法的器械的第一实施方案见图 1。用来做附聚化用的细筛 2 在此做成槽钵状 6，基本上是 U 形。U 形槽钵的壁是用任何硬材料，为金属、塑料或其他材料做的网 8。

做出的附聚物的大小取决于网 8 上小孔的尺寸。如何取得适于作下一步球化处理的大小和形态的附聚物，将在后面作更详细的描述，筛孔的尺寸应在 0.2—2.0mm 之间，优选是在 0.3—1.0mm 之间。

在 U 形槽钵内有一摆动和 / 或转动装置 10。该摆动装置最好装上至少一根辐条 12，装在轴 14 上，轴是沿 U 形槽钵 6 的纵向轴线安装的，如图 1 和图 2 所示。在优选的实施方案中，摆动装置 10 装有四根辐条 12，互相垂直安装。在每根辐条的端部与辐条成直角装有平板 16，见图 2。这些平板，由于摆动装置 10 在摆动和 / 或转动时会因摆动运动而向送入 U 形槽钵 6 中的精细分割的粉末加压而通过网 8 上的小孔，借此形成附聚物。

摆动装置 10 上的轴 14 与电动机 4 或类似机器连接，电动机用来产生和向器械传递摆动和 / 或转动的运动。

从细筛上附聚出来的附聚物大小各异而且较软，需作进一步处理以取得需要的性能指标。因此才把附聚物收集在球化处理设备内。最好是一只旋转容器，例如一只盘或圆筒 18，最好上面还装有一个或多个刮刀 20（图中只是简单示出）。容器 18 是倾斜的，而且是转动的。容器 18 的转动运动会使附聚物旋转并翻滚，因为容器是倾斜的。刮刀会进一步使附聚物转动并形成，借此使它们更好地球化。在转动中，附聚物会变得更坚固、更致密、坚实、形态一致，外表面更光滑。在旋转容器 18 内取得的在外形、硬度和密度方面的改进将会进一步改善它们在搬运处理和储存时的流动性和抗破碎能力。容器的转速决定着附聚物在球化后的性能指标。试验显示，容器的最佳圆周速度在 0.2—2.0，优选的是在 0.4—1.0 m/s 之间，球化处理的时间优选的是在 1—20 分钟之间。试验显示，在 3—10 分钟后，附聚物通常即可获得要求的最佳尺寸，具有破碎开以提供精细分割的药剂的能力，以及获得将来使用所需的密度。

试验显示，容器 18 离垂线的最佳倾斜角为 10°—80° 之间，优选的是在 30°—60° 之间，选择这样的角度范围可使附聚物取得最佳的致密化和生长的效果。

颗粒化容器应采用惰性的不污染粉末的材料来制作，例如金属、塑料或任何其他适当的材料。为避免在球化过程中静电积聚，容器可以接地。

在倾斜容器 18 内球化处理后，附聚物就被送到按大小分类的设施内，优选的设施为细筛 22，筛孔尺寸在 0.2—2.0mm 之间，优选的是在 0.3—1.0 之间。这最后的筛子是用来获得统一尺寸的附聚物的。是否需要采用这道作业是强烈地取决于采用何种吸入装置的。

如果附聚物是在干粉吸入器中使用，则对统一尺寸和合适密度的

要求就更高些。在吸入时，至关重要是附聚物应粉碎成粒子尺寸小于 $10\mu\text{m}$ 的大量原粒子。

为要最有效、经济地利用这一工艺技术，和使太大的附聚物数量减到最少而不得不重复进行这一工艺技术周期，本方法还可包括进一步的过筛和球化处理步骤。最后形成的附聚物也会更一致，这一点也会使附聚物在被吸入时粉碎成原颗粒的性能得到改善。在这里，进一步的过筛是紧接在球化处理过程之后，而第二次球化处理是紧接在这次过筛之后。本发明这一实施方案的器械示于图3，精细分割的粉末药剂在本质上为U形的槽钵6'内形成附聚物，得到的附聚物被送往粒化容器18'内形成附聚物，得到的附聚物被送往粒化容器18'内。在球化处理后又被送到筛子24'上以取得更一致的尺寸。这次筛分后的附聚物又被第二个粒化容器26'中进行第二次球化处理。这第二个粒化容器26'与第一个容器18'是同一型号，而圆周速度和球化时间也与第一次球化处理所规定的相同。在第二次球化处理后，附聚物被通过最后的筛子22'筛分下来而获得统一尺寸和最终产品。这次筛分是必要的，因为有时附聚物会在球化处理中过分长大而在最终产品中可能含有大于要求尺寸即 $0.2-2\text{mm}$ 、最好是 $0.3-1\text{mm}$ 的附聚物。

在图4中示出实现本发明的方法的器械的第二实施方案。在该方案中，精细分割的粉末药剂被送入一个平的、本质上为水平的筛子106中，筛子与机械设备110相连，机械设备对精细分割的粉末加压使穿过筛子106内的网108。在挤压通过网孔时，粉末就会形成附聚物或小球，它们具有为下一步在粒化容器中进行致密化处理所需要的性能。在这一实施方案中，工艺技术的最后步骤也包括将附聚物筛分以取得统一大小的最终产品。

迫使粉末通过筛孔的机械设备最好做成刮板112，刮板在筛子106

的网108 上作往复运动，在往复运动中把精细分割的粉末药剂加压通过筛子106 的筛孔。

筛孔的大小是与附聚物的要求大小相关联的。如上所述，这一尺寸是在0.2—2 mm 之间，优选的是在0.3—1.0mm 之间，优选的筛孔尺寸将使附聚物获得适于进行下一步球化处理尺寸。

在这一实施方案中，从基本水平的筛106 的附聚工序出来的附聚物，也需要进一步处理以获得需要的性能指标。为此将附聚物收集到装有一个或多个刮刀120 的旋转容器118 中。这一容器与本发明第一实施方案中的容器是同一类型，其转速、球化时间和角度都相同。

此后这一工艺技术在筛子122 的最后筛分后结束，一如第一方案所述。

如果需要的话，第二实施方案的工艺技术也可以加上进一步的过筛和球化处理步骤，就象对本发明方法第一实施方案所说的那样。

第二实施方案的替代方案如图 5 所示，图中有第二个筛子124 和第二个粒化容器126 加进器械中，它们是插在第一个粒化容器118' 之后和最后筛分的筛子122' 之前。

在图 6 中示出附聚筛的第三个实施方案。筛子的网208 做成截头圆锥体形，并装有刮刀装置212 。刮刀装置可做成任何形状，但优选的是做成在轴上装有水平部件。从水平部件按网208 的角度，亦即截头圆锥体的角度向外至少装两根臂板。轴与电动机204 相连，电动机带动刮刀装置作旋转运动。在附聚工序中，刮刀装置的转动会迫使粉末的精细分割的颗粒通过网208 的网孔，借此形成具有要求性能指标的符合规定的附聚物。

在附聚化以后，附聚物即进行象本发明的第一和第二实施方案所述的那些处理过程。

现在将对本发明的附聚化工艺技术用实验来加以描述，对这些实验的解释不应对后附权利要求中所述的本发明的范围构成限制。

从本发明的工艺技术获得的附聚物是用于干粉吸入器的，优选的是用于干粉呼吸致动吸入器的。因此，附聚物的硬度是至关重要的。能在吸入时粉碎成原颗粒的附聚物的要求硬度已用MHT-4型微硬度测试仪（A. Paar, Austria制造）测定，并发现具有良好解聚性能并在吸入时能在吸入器中能粉碎成原颗粒的附聚物的硬度是在0.5至20mN之间，硬度值在20mN以上，解聚的附聚物数量将较少，而硬度值大于100mN，附聚物就极少解聚。

实施例 1

测定了三种不同粉末的附聚物的性能，请见下表。粉末是由精细分割的颗粒组成并通过了本发明的方法的各个步骤：

物质名称	大量平均直径 (μm)	表面积 (m^2/g)	堆积密度 (g/ml)
Terbutaline	1.7	9	0.25
Budesonide	2.0	6	0.24
乳糖	3.0	6	0.32

粒子尺寸小于 $10\mu\text{m}$ 的、含有精细分割颗粒的附聚粉末的堆积密度，典型地是在 0.2mg 至 $0.4\text{g}/\text{ml}$ 之间变化。表面积是随物质而变的，但微粉化的和微粉化加附聚化（和球化）的粉末的表面积是没有区别的。表面积是在 $2-20\text{m}^2/\text{g}$ ，优选的是在 $3-12\text{m}^2/\text{g}$ 之间。

实施例 2

将微粉化（大量平均直径（MMD）） $3.2\mu\text{m}$ 的乳糖慢慢地加到由U形筛网构成的安装在Erweka AR 400上的摆动装置上。借助于摆动装置上的板条的动作，把乳糖推压通过筛网。所用筛网的孔隙的尺寸在一次试验中是 0.63mm ，在另一次试验中是 1.0mm 。两次的摆动频率

都是 90 周 / 分钟。形成的附聚物被收集起来并加到不锈钢粒化器 (Eirisch 型, 直径 240mm) 中, 该粒化器的角度约 45°, 上装刮刀以使小球生长。附聚物在其中翻滚的转速为 50 转 / 分钟, 共转 8 分钟。把小球收集起来并在 Relsch 型筛子中按大小分类, 该筛子的筛孔尺寸达 2 mm。作为对照, 还曾把微粉化的乳糖不经在摆动筛中的预处理而加以球化。其结果示于图 7 中的曲线。

实施例 3

附聚化开始于粒子与粒子的接触和粘连 (核化)。这些粒子团起着附聚物进一步生长的核的作用。本发明的附聚化步骤会在翻滚过程中产生出大小比较均匀的小球, 而若把粘结得很好的粉末直接进行翻滚却会产生出大的粉球, 大小差别悬殊。因此, 球的大小的差异是由于在翻滚中发生了不同的生长方式。由于用小筛孔的摆动设备进行的过筛能产生出可控大小的核, 就使剩下的可加大附聚物尺寸的未附聚的细粉较少。大量未附聚细粉的存在会在翻滚中造成失控的小球生长, 加大球体大小的差别, 并使球的平均直径较大、球的平均容积也较大。这些情况见下表所示, 其中计算了在不锈钢粒化器中生长 8 分钟后得到的小球的平均球直径 (msd) 和单位重量平均球体积 (msv), 以及相对标准差 (RSD)。

成核步骤	MSD mm	RSD %	MSV mm ³	RSD %
筛子	0.813	1.4	0.335	3
筛子	0.851	7.4	0.433	9.8
不用筛子	3.18	13.3	73.2	92.1

试验清楚地显示了用 U 形筛得到的球的大小的分布是很窄的, 相比之下, 用精细分割的原粉末直接球化处理工序所得到的球就不一样

了。筛孔较小时球的大小更均匀些，因此建议的优选筛孔尺寸为0.3至1.2。大的附聚物/小球最终会破碎并因此使附聚物/小球的大小分布很宽，这会导致剂量的准确性较差。

理所当然，按本发明的工艺技术所生产的附聚化粉末，其最终产品在批量之间的差异也是可以接受的。差异小对从吸入器送出的剂量的准确性来说是至关重要的。

可能的改变

本发明的方法当然是可以在后附的权利要求范围内加以改变的，本发明的器械也是这样。

因此，筛子或挤压装置的形状、筛孔的大小都是可以变化的。筛孔的大小必须针对被附聚的精细分割的粉末药剂的特性来选取。筛孔可以有不同的形状，例如可以是圆的或其他任何优选的形状。

迫使粉末通过网孔的摆动和/或转动装置或机械刮板装置，可以是任何合适的形状。例如在用U形槽钵的第一实施方案中，这种装置可做成带形，在带上装上翼板，与网相垂直。在权利要求范围内的其他形状也是可能的。

也可以改变粒化容器的尺寸、形状、速度和倾斜角，以此来改变最终附聚物的大小。

球化处理也可在一种叫做marumerizer的器械中进行，这是一种商用的粒化或球化器械。球化处理也可用能旋转的对称容器，例如圆柱形或桶形容器采取任何别的合适办法来进行。

说明书附图

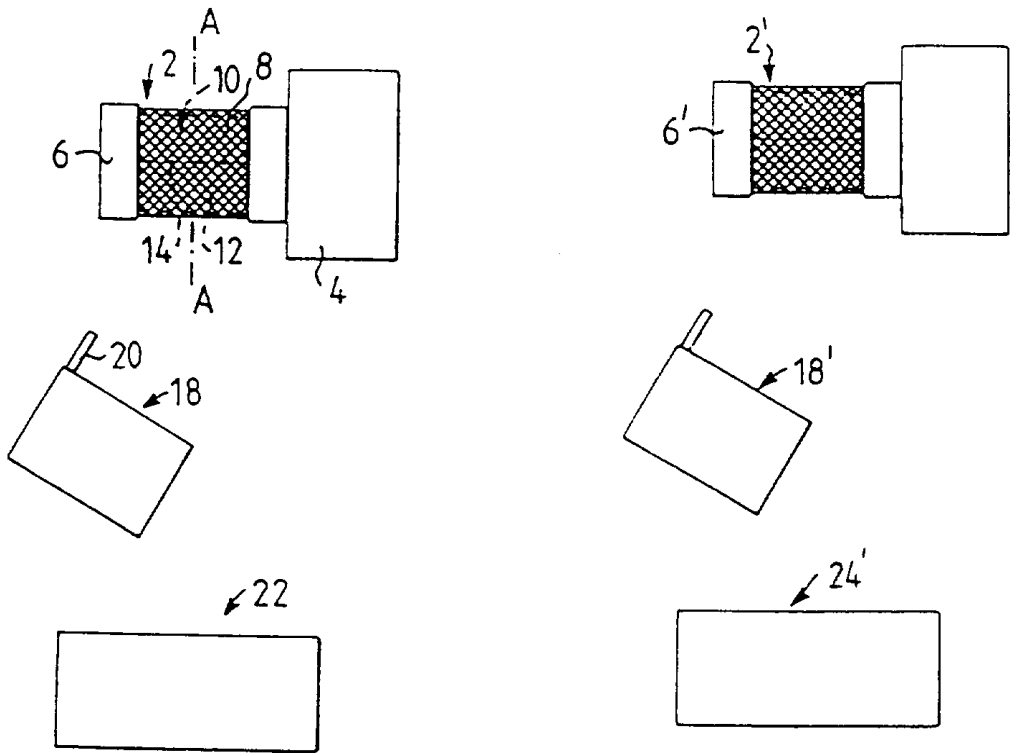


图 1

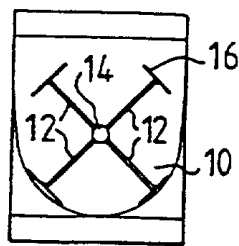


图 2

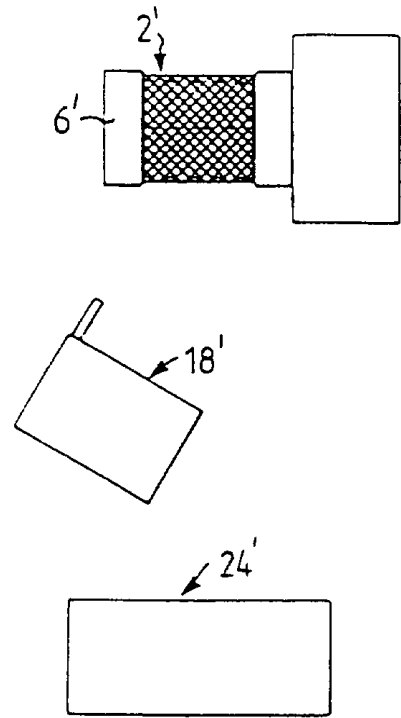


图 3

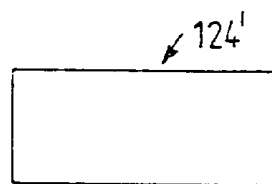
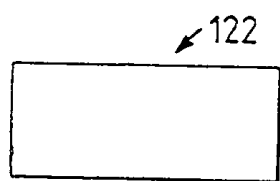
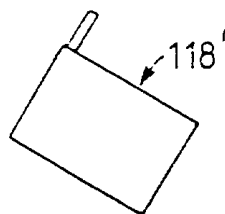
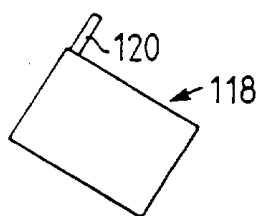
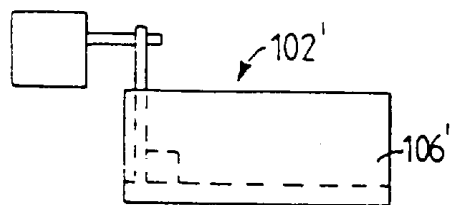
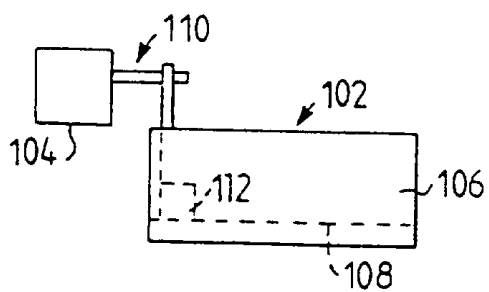


图 4

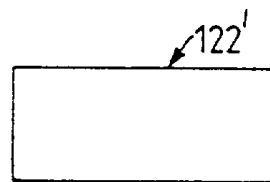
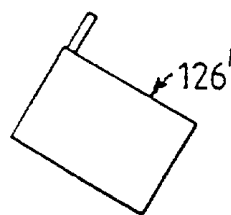


图 5

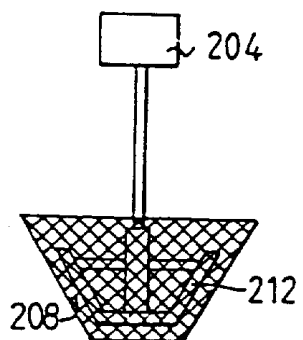


图 6

图 7

小球分布

