(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112969490 B
(45)授权公告日 2024.07.12

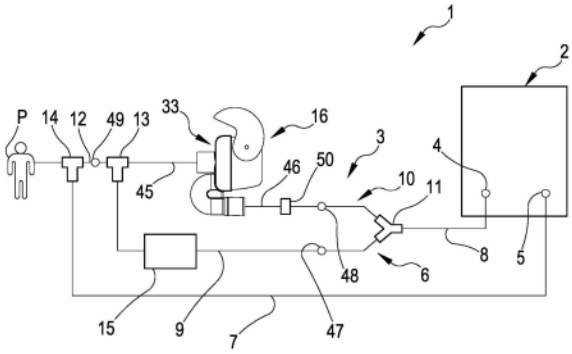
(21)申请号 201980071773.X
(22)申请日 2019.10.22
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112969490 A
(43)申请公布日 2021.06.15
(30)优先权数据
18203344.9 2018.10.30 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.04.29
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/078668 2019.10.22
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/088984 EN 2020.05.07
(73)专利权人 奇斯药制品公司
地址 意大利帕尔马
(72)发明人 R·阿加齐 B·坎波洛
N·达拉卡萨 E·戴维科
C·E·斯佩齐阿里
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 朱海涛
(51)Int.Cl.
*A61M 16/08*(2006.01)
*A61M 16/14*(2006.01)
*A61M 15/00*(2006.01)
*A61M 16/16*(2006.01)
(56)对比文件
CN 1671436 A,2005.09.21
DE 102008050218 A1,2009.07.16
US 2008017198 A1,2008.01.24
审查员 王雨昕
权利要求书2页 说明书13页 附图6页

(54)发明名称

用于向机械辅助呼吸患者施用药物的设备

(57)摘要

向机械辅助呼吸患者施用药物的设备包括：机械呼吸机(2)；人工气道，其与患者(P)相关联；以及呼吸回路(3)，其将机械呼吸机(2)连接到人工气道。呼吸回路(3)包括：吸气管线(6)；干粉吸入器(16)，其在线地布置在吸气管线(6)上；以及连接器(33)，可操作地连接到干粉吸入器(16)和吸气管线(6)上。连接器(33)包括：第一管道(41)，其面向干粉吸入器(16)的出口(25)，并且连接或配置为连接至位于干粉吸入器(16)下游的吸气管线(6)的管段(45)；第二管道(43)，其面向干粉吸入器(16)的进气口(28)，并且连接或配置为连接至位于干粉吸入器(16)上游的吸气管线(6)的管段(46)。




CN 112969490 B

1.一种向机械辅助呼吸患者施用药物的设备,该设备包括:

机械呼吸机(2);

人工气道,其与患者(P)相关联;以及

呼吸回路(3),其将机械呼吸机(2)连接到人工气道;

其中所述呼吸回路(3)包括:

吸气管线(6);

干粉吸入器(16),其在线地布置在所述吸气管线(6)上;以及

连接器(33),其可操作地连接至所述干粉吸入器(16)和所述吸气管线(6);

其中所述连接器(33)包括:

第一管道(41),其面向所述干粉吸入器(16)的出口(25),并且连接至或配置为连接至位于所述干粉吸入器(16)下游的所述吸气管线(6)的管段(45);

第二管道(43),其面向所述干粉吸入器(16)的进气口(28),并且连接至或配置为连接至位于所述干粉吸入器(16)上游的所述吸气管线(6)的管段(46);

其特征在于,所述连接器(33)包括连接器主体(34);其中所述连接器(33)的所述第一管道(41)和所述第二管道(43)分别具有并排设置在所述连接器主体(34)上的第一开口(38)和第二开口(39)。

2.根据权利要求1所述的设备,其中所述干粉吸入器(16)的出口(25)和进气口(28)位于所述干粉吸入器(16)的同一侧上。

3.根据权利要求1所述的设备,其中所述连接器(33)包括连接至所述连接器主体(34)的弯曲管(42);所述弯曲管(42)至少部分地界定所述第二管道(43)。

4.根据权利要求3所述的设备,其中所述连接器(33)包括从所述连接器主体(34)突出的直管段(40),其中所述直管段(40)至少部分地界定所述第一管道(41);其中所述弯曲管(42)相对于所述直管段(40)向后弯曲。

5.根据权利要求3所述的设备,其中所述弯曲管(42)具有基本平行于所述第一管道(41)的末端。

6.根据权利要求4所述的设备,其中所述弯曲管(42)具有基本平行于所述第一管道(41)的末端。

7.根据权利要求3至6中任一项所述的设备,其中所述弯曲管(42)部分地位于所述干粉吸入器(16)的一侧处。

8.根据权利要求3至6中任一项所述的设备,其中所述弯曲管(42)的曲率半径(R)介于14mm至16mm之间。

9.根据权利要求3至6中任一项所述的设备,其中所述弯曲管(42)是U形的。

10.根据权利要求3至6中任一项所述的设备,其中所述弯曲管(42)内的所述第二管道(43)具有介于120$mm^2$与130$mm^2$之间的通道段。

11.根据权利要求1至6中任一项所述的设备,其中所述连接器(33)可拆卸地连接至所述干粉吸入器(16)。

12.根据权利要求2所述的设备,其中所述连接器(33)具有连接座(35),该连接座成形为与所述干粉吸入器(16)的具有出口(25)和进气口(28)的侧面相反的形状;其中所述第一开口(38)和所述第二开口(39)在所述连接座(35)中敞开。

13.根据权利要求1至6中任一项所述的设备,其中所述吸气管线(6)包括并行布置的主分支(9)和辅助分支(10);其中所述干粉吸入器(16)设置在辅助分支(10)上;其中所述呼吸回路(3)包括至少一个阀(47、48),其布置在所述干粉吸入器(16)的上游,以选择性地引导呼吸空气通过所述主分支(9)或通过所述辅助分支(10);其中所述呼吸回路(3)还包括将所述人工气道连接到所述机械呼吸机(2)的呼气管线(7)。

14.根据权利要求13所述的设备,其中当所述至少一个阀(47、48)被配置为引导呼吸空气通过所述辅助分支(10)时,所述呼吸空气的压力触发所述干粉吸入器(16)以输送一剂量。

15.根据权利要求1至6和权利要求12中任一项所述的设备,其中所述干粉吸入器(16)是中高阻力干粉吸入器;其中所述干粉吸入器(16)是多剂量干粉吸入器。

# 用于向机械辅助呼吸患者施用药物的设备

## 技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于向机械辅助呼吸患者施用药物的设备。特别地,本发明涉及一种用于患者的机械辅助呼吸的呼吸设备,其包括干粉吸入器,用以向机械辅助呼吸患者施用粉状药物/药剂制剂。

## 背景技术

[0002] 每天都有大量患有需要机械辅助呼吸的严重呼吸系统疾病(例如哮喘和慢性阻塞性肺病)的患者都被送往医院。大多数门诊患者通过吸入来接受药物,特别是支气管扩张药,例如$\beta_2$-肾上腺素能激动剂和抗胆碱能药。到目前为止,在上述类型的患者中,已使用的主要气雾生成装置包括加压定量吸入器(pMDI)和雾化器。虽然在机械辅助呼吸期间使用干粉吸入器(DPI)也可行,但尚未完全证明其功效。这可能部分是由于通过该途径设置的药物输送效率低下。此外,通过使用能够输送到达肺树远端的相当大部分的药物颗粒的DPI,可以使患有严重呼吸系统疾病的患者受益。所述部分的颗粒在本领域中被引用为超细颗粒。

[0003] 本申请的申请人根据WO 2004/012801了解到一种能够输送超细颗粒的多剂量干粉吸入器。该粉末吸入器包括:容器,其用于存储粉状药物;计量构件,其具有要用一定剂量的粉状药物填充的配量凹槽;以及吸嘴,其与粉末吸入器的吸入通道连通。此外,粉末吸入器包括保护构件,该保护构件可在计量构件上在闭合位置和打开位置之间滑动,其中在该闭合位置上,如果计量构件处于吸入位置则该保护构件至少覆盖计量构件的配量凹槽,而在打开位置上,该保护构件露出配量凹槽,从而使得能够吸入容纳在配量凹槽中的所述剂量的粉状药物。该保护构件以这样的方式联接到吸入致动机构,使得仅当使用者施加的吸入吸力超过预定水平时,吸入致动机构才将保护构件从其闭合位置移动到其打开位置。

[0004] 本申请的申请人根据WO 2016/000983了解到一种用于上述粉末吸入器的吸入致动机构的口盖。该口盖包括基部构件,从基部构件的表面突出的裙状结构,以及将与吸入致动机构的弹性构件联接的联接部分。

[0005] 因此,有利的是提供一种用于通过诸如在WO 2004/012801和WO 2016/000983中公开的那些DPI来改善向机械辅助呼吸患者的药物输送效率的设备。

[0006] 在现有技术中,论文“A novel in-line delivery system to administer dry powder mannitol to mechanically ventilated patients-Journal of aerosol medicine and pulmonary delivery-Volume 30,Number 2,2017-Mary Ann Liebert Inc.-Pp.100-107”中公开了一种在不与呼吸机断开的情况下向机械辅助呼吸患者施用粉末药物制剂的系统。该论文公开了将来自呼吸机的吸气管线分成两条平行管线,其中一条管线包含用于正常呼吸周期的加湿器,而另一条管线包含单剂量干粉吸入器(**Osmohaler®**)。**Osmohaler®**在穿刺机构上操作,该穿刺机构刺穿两个孔,在胶囊的两端各有一个孔,当在吸气过程中夹带到吸入器中的空气导致胶囊旋转时,粉末将通过所述孔流出。该吸气通过干粉管线,仅在需要向患者施用药物时才将甘露醇粉雾化。

[0007] US2012/0138049涉及适配器和吸入装置。在适配器上配备有用于连接到雾化器和

一个患者侧接口的连接器,这里的连接是以无分支方式的彼此流体连接。吸入装置包括用于中间存储气雾剂的腔室。在吸入装置上配备有雾化器接口、患者侧接口以及用于可呼吸空气的第三接口。该腔室连接到雾化器,并在进气侧上连接到可呼吸空气的接口,以便可呼吸空气可以从可呼吸空气的接口流入腔室。

## 发明内容

[0008] 本发明的一个目的是改善向机械辅助呼吸患者施用粉状药物/药剂制剂的功效。

[0009] 特别地,本发明的一个目的是在通过干粉吸入器施用药物时增加给药剂量中能够到达患者呼吸道的颗粒份量。

[0010] 本发明的另一个目的是提供一种向机械辅助呼吸患者施用粉状药物/药剂制剂的设备,该设备易于使用并且对于专业护理人员而言是安全的。

[0011] 发明内容本发明的一个目的是使得在吸气动作期间并且在短时间段(可选小于1分钟)内施用药物粉末而不断开或中断机械辅助呼吸成为可能。

[0012] 本发明的另一个目的是允许利用标准呼吸管道系统将干粉吸入器连接到机械呼吸机上。

[0013] 基本上通过根据所附权利要求中的一项或多项的向机械辅助呼吸患者施用药物的设备来实现上述目的中的至少一个。

[0014] 以下公开了本发明的各个方面。

[0015] 根据一个独立方面,向机械辅助呼吸患者施用药物的设备包括:

[0016] 机械呼吸机;

[0017] 人工气道,其与患者相关联;

[0018] 呼吸回路,其将机械呼吸机连接到人工气道;

[0019] 其中该呼吸回路包括:

[0020] 吸气管线;

[0021] 干粉吸入器,其在线地(in line)布置在吸气管线上;

[0022] 连接器,其可操作地连接至干粉吸入器和吸气管线;

[0023] 其中该连接器包括:

[0024] 第一管道,其面对干粉吸入器的出口并且连接或配置成连接至吸气管线的位于干粉吸入器下游的管段;

[0025] 第二管道,其面对干粉吸入器的进气口并且连接或配置成连接到吸气管线的位于干粉吸入器上游的管段。

[0026] 根据第二独立方面,被配置为连接至干粉吸入器和呼吸设备的呼吸回路的吸气管线的连接器包括:

[0027] 第一管道,其面对干粉吸入器的出口并且连接或配置成连接至吸气管线的位于干粉吸入器下游的管段;

[0028] 第二管道,其面对干粉吸入器的进气口并且连接或配置成连接到吸气管线的位于干粉吸入器上游的管段。

[0029] 根据第三独立方面,用于使患者呼吸的方法包括:

[0030] 将人工气道与患者相关联;

[0031] 将呼吸回路连接至人工气道和机械呼吸机；

[0032] 将干粉吸入器在线地布置在呼吸回路的吸气管线上；

[0033] 其中布置干粉吸入器包括：

[0034] 将连接器的第一管道连接到吸气管线的位于干粉吸入器下游的管段，其中所述第一管道面对干粉吸入器的出口；并且

[0035] 将连接器的第二管道连接到吸气管线的位于干粉吸入器上游的管段，其中所述第二管道面对干粉吸入器的进气口。

[0036] 在第四方面，套件或总成包括干粉吸入器和根据第二方面和/或根据以下方面之一的连接器。

[0037] 在一方面，干粉吸入器是中高阻力的干粉吸入器。

[0038] 在一方面，干粉吸入器的所需吸气流速为约50-60升/分钟。

[0039] 在一方面，干粉吸入器是单剂量或多剂量干粉吸入器，任选地具有预先细分的单剂量或预先装载有足以用于多个剂量的一定量的粉状药物/药剂，每个剂量通过吸入器内的计量部件称量出来。

[0040] 优选地，干粉吸入器是中高阻力多剂量干粉吸入器。

[0041] 在一方面，干粉吸入器包括用于存储粉状药物/药剂的容器(可选地配置成存储单剂量或预先细分的单剂量或足以用于多个剂量的一定量的粉状药物/药剂)。

[0042] 在一方面，至少在工作位置上，粉状药物/药剂与进气口以及与出口流体连通，以使空气能够通过吸入器从进气口流向出口并吸入一定剂量的粉状药物/药剂。

[0043] 在一方面，干粉吸入器包括：

[0044] 容器，用于存储粉状药物/药剂；

[0045] 计量构件，其具有配量凹槽，该计量构件可在填充位置和吸入位置之间移动，其中在该填充位置上，该配量凹槽与容器的开口对准以便填充一定剂量的粉状药物/药剂，而在吸入位置上，该配量凹槽与吸入通道对准；

[0046] 其中所述出口与所述吸入通道连通，以当所述计量构件处于所述吸入位置时能够吸入容纳在所述计量构件的配量凹槽中的所述剂量的粉状药物/药剂。

[0047] 在一方面，干粉吸入器包括吸入或呼吸致动机构，该吸入或呼吸致动机构联接至用于计量构件的配量凹槽的保护构件，使得如果该保护构件处于其至少部分地覆盖该配量凹槽的闭合位置，则该吸入致动机构促使保护构件移动到打开位置，在该打开位置上，如果吸入通道上的吸入吸力超过预定值，则保护构件不覆盖配量凹槽。

[0048] 在一方面，吸入致动机构包括口盖。

[0049] 在一方面，口盖被布置为使得其可在第一位置和第二位置之间枢转，其中口盖被联接至保护构件，使得如果吸入吸力超过预定值，则将口盖从第一位置移动到第二位置，从而使保护构件从闭合位置移动到打开位置。

[0050] 在一方面，弹性构件被布置成使得如果弹性构件被放松则其将口盖保持在其第一位置，而如果弹性构件被张紧则弹性构件释放口盖，以允许口盖通过超过预定值的吸力从其从第一位置移动至其第二位置。

[0051] 在一方面，口盖包括具有大致板形平坦部分的基部构件，裙部或框架结构从该基部构件向上突出，其中该裙部沿着基部部分的外围延伸并且朝着前方敞开。

[0052] 在一方面,干粉吸入器的出口和进气口位于所述干粉吸入器的同一侧。

[0053] 在一方面,干粉吸入器包括壳体,该壳体具有配备有出口和进气口的上部。

[0054] 在一方面,壳体包括界定出口的吸嘴,并且具有界定进气口的孔,可选为至少一个狭缝。

[0055] 在一方面,第一管道是直的。

[0056] 在一方面,第二管道是弯曲的,可选是U形的。

[0057] 在一方面,连接器包括连接器主体。

[0058] 在一方面,连接器的第一管道和第二管道分别具有并排放置在连接器主体上的第一开口和第二开口。

[0059] 在一方面,连接器包括连接到连接器主体的弯曲管,其中所述弯曲管至少部分地界定第二管道,并且其中第二开口位于弯曲管的近端。

[0060] 在一方面,连接器包括从连接器主体突出的直管段,其中所述直管段至少部分地界定第一管道,并且其中第一开口位于直管段的近端。

[0061] 在一方面,弯曲管的近端基本上平行于第一管道和/或直管段。

[0062] 在一方面,弯曲管具有基本平行于第一管道的末端。

[0063] 在一方面,弯曲管和/或第二管道相对于直管段和/或第一管道向后弯曲。

[0064] 在一方面,弯曲管部分地放置在干粉吸入器的一侧,可选地,其中弯曲管的末端放置在干粉吸入器的一侧。

[0065] 在一方面,弯曲管是U形的。

[0066] 在另一方面,连接器由单件制成,可选地由模制塑料制成。

[0067] 在一方面,弯曲管的曲率半径介于14mm与16mm之间,可选为15mm,其中该曲率半径是弯曲管的中线的曲率半径。

[0068] 在一方面,直管段内的第一管道具有介于20mm与24mm之间的直径,可选为介于21mm与23mm之间。

[0069] 在一方面,弯曲管内的第二管道具有介于120$mm^2$与130$mm^2$之间,可选为介于125$mm^2$与128$mm^2$之间的通道段。

[0070] 在一方面,直管段内的第一管道具有圆锥形状。

[0071] 在一方面,第二管道的末端具有圆锥形状。

[0072] 在一方面,第一管道和/或第二管道的末端具有与呼吸回路的管段的公/母联接件。

[0073] 在一方面,第一管道和/或第二管道的末端根据ISO 5356-1:2004制造,该ISO 5356-1:2004对打算用于连接(例如在呼吸系统、麻醉气体清除系统和蒸发器中的)麻醉和呼吸设备的锥体和承窝的尺寸和计量要求进行了规定。ISO 5356-1:2004给出了以下圆锥形连接器的要求:8.5mm尺寸,用于儿科呼吸系统;15mm和22mm尺寸,用于通用呼吸系统。

[0074] 在一方面,连接器可拆卸地连接到干粉吸入器,其中可选地,连接器卡扣配合在干粉吸入器上,或者连接器插入在干粉吸入器上/在干粉吸入器上滑动。

[0075] 在一方面,布置干粉吸入器包括将连接器连接到干粉吸入器。

[0076] 在一方面,连接器具有连接座,该连接座与干粉吸入器的具有出口和进气口的一侧相对地成形。

[0077] 在一方面,连接器主体具有连接座,该连接座与干粉吸入器的具有出口和进气口的一侧相对形。

[0078] 在一方面,连接座具有用于干粉吸入器的吸嘴的凹槽。

[0079] 在一方面,干粉吸入器包括可选地铰接到壳体的盖或盖子。

[0080] 在一方面,第一开口和第二开口开在所述连接座中。

[0081] 在一方面,盖或盖子可在第一闭合配置和打开配置之间移动,在第一闭合配置中,所述盖位于出口和进气口上,而在打开配置中,所述盖与出口和进气口隔开以允许连接到连接器。

[0082] 在一方面,盖或盖子在第一配置和第二配置之间旋转。

[0083] 在一方面,连接座被形成在连接器主体的第一面上。

[0084] 在一方面,直管段和弯曲管从连接器主体的与第一面相对的第二面突出。

[0085] 在一方面,吸气管线包括平行布置的主分支和辅助分支。

[0086] 在一方面,T或Y结将来自机械呼吸机的吸气管线分成所述主分支和所述辅助分支。

[0087] 在一方面,干粉吸入器在线地布置在辅助分支上。

[0088] 在一方面,呼吸回路可包括至少一个阀,其布置在干粉吸入器的上游,以选择性地引导呼吸空气通过主分支或通过辅助分支。

[0089] 在一方面,当所述至少一个阀被配置成引导呼吸空气通过辅助分支时,呼吸空气的压力触发干粉吸入器以输送一剂量。

[0090] 在一方面,呼吸空气的压力触发干粉吸入器以在由机械呼吸机执行的吸气周期期间输送一剂量。

[0091] 在一方面,该方法包括:执行机械呼吸并且在执行机械辅助呼吸的同时从干粉吸入器输送一剂量。

[0092] 在一方面,通过致动所述至少一个阀以引导呼吸空气通过辅助分支来执行输送一剂量。

[0093] 在一方面,通过致动所述至少一个阀以将呼吸空气从主分支转移到辅助分支来执行输送一剂量。

[0094] 在一方面,呼吸回路包括至少一个止回/单向阀,其布置在干粉吸入器的下游,以防止空气流回到干粉吸入器中。

[0095] 在一方面,呼吸回路包括在线地布置在辅助分支上并且在干粉吸入器上游的过滤器。

[0096] 在一方面,呼吸回路还包括将人工气道连接到机械呼吸机的呼气管线。

[0097] 在一方面,填充在吸入器中的粉状药剂为粉末制剂的形式,该粉末制剂包含生理上可接受的赋形剂的粗载体颗粒和目前通过吸入使用的一种或多种活性成分的微粉化颗粒。

[0098] 有利地,粗载体颗粒可以具有高于90微米的质量中值直径(MMD),并且优选地,质量直径(MD)在50微米至500微米之间,更优选在150至400微米之间,甚至更优选在210微米至355微米之间。粗载体颗粒优选具有相对高的裂缝表面,即在其上存在裂缝和谷以及其他凹入区域,在本文中统称为裂缝。如在WO 01/78695和WO 01/78693中所公开的那样,可以根

据裂缝指数或皱纹系数来定义粗载体颗粒的“相对高裂缝”的表面,并且可以根据其中报告的描述来表征它们。

[0099] 优选地,所述粉末制剂可进一步包含一定份量的由生理上可接受的赋形剂的颗粒和选自抗粘剂(诸如氨基酸亮氨酸和异亮氨酸)或润滑剂(诸如硬脂酸镁、硬脂富马酸钠硬脂醇、硬脂酸和蔗糖单棕榈酸酯)类的添加剂材料组成的MMD小于35微米的微颗粒。

[0100] 更优选地,所述粉末制剂包含一定份量的由根据EP 1274406教导的生理上可接受的赋形剂的微颗粒和硬脂酸镁的颗粒组成的MMD小于15微米,优选小于10微米的微颗粒。

[0101] 生理上可接受的赋形剂可以由动物或植物来源的任何无定形或晶体生理上可接受的惰性材料或其组合构成。优选的材料是结晶糖,例如像葡萄糖或阿拉伯糖之类的单糖,或诸如麦芽糖、蔗糖、右旋糖或乳糖之类的二糖。也可以使用多元醇,例如甘露醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇。最优选的材料是α-乳糖一水合物。商业乳糖的实例是和。**Capsulac®**和**Pharmatose®**。商业甘露醇的一个例子是**Pearlitol®**。在优选实施例中,微颗粒的份量由重量占98%的α-乳糖一水合物和重量占2%的硬脂酸镁组成,并且构成α-乳糖一水合物颗粒的微颗粒份量与粗颗粒份量之间的比例按重量分别为10:90%。

[0102] 最终制剂中硬脂酸镁的重量最好占制剂总重量的0.02%至1.0%,优选占制剂总重量的0.05%至0.5%,更优选占制剂总重量的0.1%至0.4%。

[0103] 活性成分实际上可以是任何可以干粉形式吸入而施用的药物。有利地,所述药物用于治疗呼吸系统疾病(诸如哮喘)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺动脉高压、特发性肺纤维化和囊性纤维化。

[0104] 例如,它们可以选自短效和长效$\beta_2$-激动剂(诸如特布他林、间苯二酚、沙丁胺醇、沙美特罗、福莫特罗、米维特罗、茚达特罗、奥洛他特罗、非诺特罗、克仑特罗、班贝特罗、溴酸邻苯二酚、肾上腺素、异丙肾上腺素或已烯吗啉或其盐和/或溶剂化物形式)、短效和长效抗胆碱能药(诸如噻托溴铵、异丙托溴铵、氧托铵、奥昔布宁、阿奇地铵、托普索铵或其盐和/或溶剂化物形式的其他已知代号为GSK573719和GSK 1 160274的化合物)、双功能毒蕈碱拮抗剂$\beta_2$激动剂(MABA)(诸如GSK 961081)、皮质类固醇(诸如丁氧丁酸、罗氟泊尼、氟尼泊地、布地奈德、环索奈德、莫米松及其酯(即糠酸酯)、氟替卡松及其酯(即丙酸酯和糠酸酯)、倍氯米松及其酯(即丙酸酯)、洛替丁酚或三苯丙酮醇及其溶剂化物形式)、磷酸二酯酶抑制剂(诸如菲拉米司特、吡米拉司特或鲁氟司特)、人中性粒细胞弹性蛋白酶(HNE)抑制剂(诸如WO 2013/037809和WO 2014/095700中公开的那些抑制剂)以及磷酸肌醇3-激酶抑制剂(诸如WO 2015/091685中公开的那些抑制剂)。

[0105] 可以有利地使用的其他药物是β-肾上腺素能激动剂(诸如肾上腺素和去甲肾上腺素)、激素(诸如胰岛素)、抗生素(诸如妥布霉素和粘菌素)以及甘露醇。

[0106] 单独或以其任何组合形式包含$\beta_2$-激动剂和/或抗胆碱能和/或用于吸入的皮质类固醇的粉末制剂构成本发明的特定实施例。

[0107] 本发明的一个甚至更优选的实施例涉及包含富马酸福莫特罗二水合物和倍氯米松二丙酸酯以及任选的格隆溴铵的制剂。

[0108] 申请人证实,根据本发明的设备、方法和总成允许以高效率和有效性向任何呼吸患者(在进行呼吸的同时)施用粉状药物/药剂制剂,而不用断开或中断机械辅助呼吸并且当不需要施用药物时从呼吸回路排除干粉吸入器。

[0109] 可能受益于本发明设备的呼吸患者是任何性别和/或年龄的,患有严重,急性或慢性,受控或不可控制形式的炎性或阻塞性呼吸系统疾病(例如哮喘和慢性阻塞性肺病)的患者(COPD),尤其是因COPD恶化而住院的患者。

[0110] 可能优选受益于本发明的设备的患者是那些患有全球哮喘急性发作(GINA)指南所定义的严重持续性哮喘,或者患有全球慢性阻塞性肺疾病发作(GOLD)指南所定义的严重COPD的患者。

[0111] 在通过多剂量粉末吸入器施用药物时,根据本发明的设备、方法和总成允许向患者输送等于或高于标称剂量20%的药物/药剂粉末的超细份量。的确,当干粉吸入器由机械呼吸机产生的压力驱动时,空气流经由进气口、配量凹槽、吸入通道和出口界定的流动路径,并且解结并输送一定剂量的粉状药物/药剂。

[0112] 申请人证实,根据本发明的连接器允许将干粉吸入器相对于人工气道放置在最近端的位置,以便缩短药粉到患者的行程,来限制粉末在管道中的沉积。

[0113] 申请人还证实,根据本发明的连接器允许将干粉吸入器放置在相对于机械呼吸机的吸气肢的最近端位置,以便避免吸入器上游的压力损失。

[0114] 申请人还证实,这样的位置连同连接器的流体动力学特征一起,使得干粉吸入器机构仅通过正向呼吸机气流(吸气动作)而激活,即使干粉吸入器是中高阻力的多剂量干粉吸入器也是如此。

[0115] 申请人还证实,干粉吸入器的活化迅速,并增强了粉末气雾化(它促进了药物的分解,并增强了药物进入患者上呼吸道之前粗颗粒的截留率)。

[0116] 申请人还证实,根据本发明的设备、方法和总成不允许增加管道系统的长度和死空间,从而限制了管道系统的流体阻力并且限制了药物粉末与加湿空气的瞬时接触。

[0117] 此外,在线地布置在辅助分支上并且位于干粉吸入器上游的过滤器允许在气流与药品接触之前对其进行干燥,并且单向阀限制患者呼出空气的污染并避免药粉从回路中逸出。

[0118] 申请人还证实,根据本发明的设备允许将干粉吸入器连接到具有标准呼吸管道系统的机械呼吸机,并且易于使用且对于专业护理人员而言是安全的。

[0119] 定义

[0120] 如本文所用,术语“干粉吸入器(DPI)”是指以干粉形式将药物输送到肺部的装置。DPI可以分为两种基本类型:

[0121] i)单剂量吸入器,用于施用预先细分的单剂量活性化合物;

[0122] ii)多剂量干粉吸入器(MDPI),既可以具有预先细分的单剂量,也可以预先装载足够用于多个剂量的活性成分;每个剂量由吸入器内的计量单元称量出来。

[0123] 根据所需的吸气流速(升/分钟)(该吸气流速又严格依赖于其设计和机械特性),DPI也分为:

[0124] i)低阻力装置(>90升/分钟);

[0125] ii)中阻力装置(约60-90升/分钟);

[0126] iii)中高阻力装置(约50-60升/分钟);

[0127] iv)高阻力装置(小于30升/分钟)。

[0128] 根据欧洲药典(Eur Ph),针对产生4KPa(KiloPascal)压降所需的流速生成报告分

类。

[0129] “机械呼吸机”是一种医疗装置,它是被设计成将可呼吸空气移入和移出肺部来为身体上无法呼吸或呼吸不足的患者提供呼吸的机器。现代呼吸机是计算机化的机器。呼吸机主要用于重症监护医疗、家庭护理和急诊医疗(作为独立单元)和麻醉(作为麻醉机的组成部分)。

[0130] 术语“上游”和“下游”可以参考属于或在呼吸设备上工作的组件所占据的相对位置来使用。这些术语应参考吸气管线中从呼吸机到患者P以及在呼气管线中从患者P到呼吸机的空气/流体流动方向来理解。

## 附图说明

[0131] 图1示出了根据本发明的用于向机械辅助呼吸患者施用药物的设备的示意图;

[0132] 图2示出了图1的设备的放大部分;

[0133] 图3至图7示出了图2的一部分的连接器的相应视图;

[0134] 图8是图3至图8的连接器的剖视图;

[0135] 图9是图3至图8的连接器的另一剖视图;

[0136] 图10示出了图2的一部分的干粉吸入器的透视图;

[0137] 图11是图10的干粉吸入器的剖视图;

[0138] 图12示出了图10的干粉吸入器的致动机构的另一实施例。

## 具体实施方式

[0139] 参考附图,图1示出了根据本发明的用于向机械辅助呼吸患者施用药物的设备1的示意图。本发明的设备包括将在下面详细描述的呼吸设备和干粉吸入器。

[0140] 设备1包括:机械呼吸机2和未示出的人工气道,其配置成与患者P相关联;以及呼吸回路3,其将机械呼吸机2连接到人工气道。机械呼吸机2本身是众所周知的,并且可以包括由动力单元供电并由电子控制单元控制的气动系统。在所示的实施例中,机械呼吸机2具有吸气接口4和呼气接口5。人工气道可以是面罩、呼吸管、声门上气道、环切开术或气管切开术管。

[0141] 呼吸回路3包括吸气管线6和呼气管线7。吸气管线6使人工气道和患者P与机械呼吸机2的吸气接口4流体连通。呼气管线7使人工气道和患者P与机械呼吸机2的呼气接口5流体连通。

[0142] 吸气管线6包括连接到吸气接口4的第一分支8。第一分支8分成彼此平行布置的主分支9和辅助分支10。第一接合点11(例如成形为像T或Y的形状)放置在第一分支8的一端以连接所述第一分支8到主分支9和辅助分支10。主分支9和辅助分支10彼此合并并且并入靠近人工气道的第二分支12。第二接合点13(即成形为T或Y的形状)放置在第二分支12的一端以将主分支9和辅助分支10连接到所述第二分支12。

[0143] 呼气管线7可以是单管,并且连接到患者P和第二接合点13之间的人工气道。第三接合点14(即成形为T或Y的形状)将人工气道连接到第二分支12和呼气管线7。

[0144] 加湿器15放置在主分支9上。干粉吸入器(DPI)16布置在辅助分支10上并与辅助分支10成一条直线。

[0145] 附图中所示的干粉吸入器16是中高阻力(干粉吸入器的所需吸气流速为约50-60升/分钟)多剂量干粉吸入器。干粉吸入器16可以是本申请的申请人从WO 2004/012801或从WO 2016/000983了解的那种干粉吸入器。

[0146] 如图10和11所示,干粉吸入器16包括壳体17,壳体17具有一体式盖或盖子18,该盖或盖子18可枢转或可旋转地联接至壳体17。盖18可被打开以露出吸嘴19,使用者可使用该吸嘴吸入粉状药物/药剂。吸嘴19从壳体17突出。

[0147] 干粉吸入器16包括配量子总成,该配量子总成包括用于存储粉状药物/药剂的容器或贮存器20,将与吸嘴3的吸入通道23联接的计量构件21和解结器装置22。贮存器20被预加载了足以用于多个剂量的一定量的粉状药物/药剂。解结器装置22被构造成使得其产生气旋气流,从而导致很强的速度梯度。

[0148] 计量部件21可在填充位置和吸入位置之间移动,在该填充位置上该计量部件21的配量凹槽24与容器20的开口对准以填充一定剂量的粉状药物/药剂,而在该吸入位置上该配量凹槽24与吸入通道23对齐,并与由吸嘴19界定的出口25对齐。出口25与吸入通道23连通,以当计量构件21处于吸入位置时能够吸入容纳在计量构件21的配量凹槽24中的确定剂量的粉状药物/药剂。

[0149] 计量构件21通过联接机构(例如,包括异型凸轮轨道的联接机构)联接至盖18,该联接机构配置成使得打开盖18会促使计量构件21从其填充位置向前移动至其吸入位置。同样,盖18的关闭会促使计量构件21从其吸入位置向后移动至其填充位置。

[0150] 在计量构件21从填充位置移动到吸入位置期间以及在计量构件21到达其吸入位置之后,保护构件26防止填充在配量凹槽24中的确定剂量的粉状药物/药剂掉落。保护构件26可在计量构件21上在其闭合位置(在该闭合位置上该保护构件26覆盖配量凹槽24)和其打开位置(在该打开位置上,当计量构件21处于吸入位置时,该保护构件26将配量凹槽24暴露于解结器装置22和吸入通道23)之间滑动。

[0151] 干粉吸入器16包括吸入或呼吸致动机构27,该吸入或呼吸致动机构27联接至用于计量构件21的配量凹槽的保护构件26,使得如果保护构件26处于闭合位置(在该闭合位置上其至少部分地覆盖配量凹槽24),则吸入致动机构27促使保护部件26移动到打开位置,在该打开位置上,如果在吸入通道上的吸入吸力超过预定值,则保护部件26不覆盖配量凹槽24。

[0152] 通过上述吸入或呼吸致动机构27将保护构件26保持在其闭合位置,该吸入或呼吸致动机构被构造成使得仅当使用者在吸入通道23中施加的吸入吸力超过预定水平时,保护构件26才从其闭合位置移动到其打开位置。

[0153] 此外,吸入致动机构27被构造成使得仅吸气呼吸而不是吹气呼吸可以致动该机构,并且可以促使保护构件26从其闭合位置移动到其打开位置。

[0154] 在吸嘴19的前上侧,形成有形状像狭缝的进气口28,该进气口28允许空气进入。干粉吸入器16的出口25和进气口28位于所述干粉吸入器16的同一侧。

[0155] 盖18可以在一第一闭合配置和一打开配置之间旋转,在第一闭合配置中,所述盖18位于出口25和进气口28上,而在打开配置中,所述盖18与出口25和进气口28间隔开。

[0156] 吸入致动机构27包括:仅在图11中示出的子框架29,该子框架29保持用作吸入致动构件的口盖30、优选为叉形的联接构件31和优选为驱动弹簧形式的弹性构件32。

[0157] 当口盖30由弹性构件32保持在图11所示的水平位置时,如果使用者吹入吸嘴19,则保护构件26防止容纳在配量凹槽24中的粉状药物/药剂从解结器装置22中排出。此外,如果使用者吹入给出正反馈的装置,则口盖30提供阻力。

[0158] 然而,如果通过打开盖18来向前推动计量构件21,则弹性构件32被压缩并加载,并且由端部施加在口盖30上的复位力被释放,从而如果在吸入通道23中有足够高的吸入吸力,则口盖30可以从水平的第一位置枢转或旋转到相对于水平的第一位置向下枢转的第二位置。

[0159] 在后一种情况下,口盖30移动到其第二位置会释放联接构件31的臂,这使得弹性构件32由于其压缩而能够使其第二端部以及联接构件31稍微向上移动。

[0160] 通过联接构件31的该向上旋转移动,从联接构件31的下侧延伸的延长部向前移动,从而使保护构件26从其闭合位置移动至其打开位置,并且将配量凹槽24暴露于解结装置22内部,以便可以通过解结装置22和吸入通道23以及吸嘴19吸入确定剂量的粉状药物/药剂。

[0161] 在该第二工作位置,粉状药物/药剂与进气口28和出口25流体连通,以使空气能够通过干粉吸入器16从进气口28流向出口25并吸入一定剂量的粉状药物/药剂。

[0162] 图12示出了干粉吸入器16的吸入致动机构27的不同实施例。在该实施例中,弹性构件32具有与图11所示的弹性构件32类似的功能,但是在形状上不同于弹性构件32。因此,关于图12的弹性构件32的功能,可以大体上参考关于图11所示的弹性构件32的以上说明。根据图12所示的实施例,口盖30包括具有大致板状平坦部分的基部构件30a,裙部30b或框架结构从基部构件30a向上突出。裙部沿基部的外围延伸,但是朝向前方敞开。

[0163] 待联接至吸入致动机构27的弹性构件32的联接构件31从基部的下表面向下突出。此外,基部构件包括在平坦部分的后端处的轴部,该轴部被设置成可枢转地或可旋转地将口盖30支撑在干粉吸入器16的壳体17内的吸入致动机构27中。

[0164] 设备1还包括连接器或适配器33,该连接器或适配器33被连接或配置成连接至干粉吸入器16和辅助分支10的吸气管线6。

[0165] 连接器33包括形状像平行六面体的连接器主体34。连接座35形成在连接器主体34的第一面上。连接座35是与干粉吸入器16的具有出口25和进气口28的一侧形状相对(形状互补)的凹槽。

[0166] 在所示的实施例中,连接座35由配置成抵靠连接器主体34的边缘的外围边缘36界定。当盖18打开时,外围边缘36在连接器主体34的侧部上中断,以允许所述连接器主体34在干粉吸入器16上滑动(图2)。在不同的实施例中,连接器33可以卡扣配合在干粉吸入器16上。在这两个实施例中,连接器33可拆卸地连接到干粉吸入器16。

[0167] 连接座35具有用于干粉吸入器16的吸嘴19的凹槽37。第一开口38形成在凹槽37中,穿过连接体34并且在连接体34的与第一面相对的第二面上敞开。第二开口39形成在连接座中,并且第二开口39被放置在凹槽37的一侧。第二开口39穿过连接体34并且在连接体34的与第一面相对的第二面上敞开。

[0168] 直管段40从连接器主体34的第二表面突出。直管段40界定了第一管道41。第一开口38被放置在直管段40的近端,并且第一管道41与第一开口38流体连通。

[0169] 弯曲管42连接到连接器主体34,并从所述连接器主体34的第二面突出。弯曲管42

界定第二管道43。第二开口39被放置在弯曲管42的近端,并且第二管道43与第二开口39流体连通。

[0170] 如图8所示,弯曲管42的近端平行于第一管道41和/或直管段40。弯曲管42是U形的,并且相对于直管段40向后弯曲,使得弯曲管42的末端平行于第一管道41并且在相反侧敞开。当将连接器33安装在干粉吸入器16上时(图2),弯曲管42的末端位于干粉吸入器16的一侧。加强板44放置在U形弯曲管42的两个臂之间。连接器33(连接器主体34、直管段40、弯曲管42、加强板44)由单块模制塑料制成。

[0171] 直管段40内的第一管道41具有约22mm的直径,以允许插入和阻塞管段端部。弯曲管42内的第二管道43具有大约127mm$^2$的通过部分。弯曲管42的末端具有约19.5mm的内径,以允许插入和阻塞管段端部。弯曲管42的曲率半径R(弯曲管42或第二管道43的中线的曲率半径R)为15mm。

[0172] 当连接器33安装在干粉吸入器16上时,第一管道41面对干粉吸入器16的出口25,而第二管道43面对干粉吸入器16的进气口28。

[0173] 如图2所示,连接器33通过将位于干粉吸入器16下游的所述吸气管线6的管段45连接至直管段40,并且通过将位于干粉吸入器16上游的吸气管线6的管段46连接至弯曲管42,而连接至吸气管线6的辅助分支10。

[0174] 呼吸回路3还包括至少一个阀,该至少一个阀布置在干粉吸入器16上游,以选择性地引导由呼吸机2产生的呼吸空气通过主分支9或通过辅助分支10。在公开的实施例中,呼吸回路3包括在主分支9上的第一阀47和在辅助分支10上的第二阀48。

[0175] 第一阀47和第二阀48可以可操作地连接至电子控制单元以自动控制所述阀47、48。

[0176] 止回/单向阀49布置在管段45上并且在干粉吸入器16的下游,以防止空气回流到干粉吸入器16中。止回阀49位于第二接合点13与第三接合点14之间。

[0177] 过滤器50在线地布置在辅助分支10上并且在干粉吸入器16的上游,用于在空气流与药物/药剂接触之前干燥空气流。

[0178] 在使用中并且根据本发明的方法,在通过呼吸回路将人工气道与患者P和呼吸机相关联之后,开始机械辅助呼吸。

[0179] 辅助分支10上的第二阀48关闭,而主分支9上的第一阀47打开以允许通气。

[0180] 如先前段落中所公开的那样,干粉吸入器16的盖18被打开,并且连接器33被安装在干粉吸入器16上。由于盖是打开的,因此计量构件21被向前推动,并且如果进气口28与出口25之间有足够的压差,则口盖30可以从水平的第一位置旋转到相对于水平的第一位置向下枢转的第二位置。

[0181] 连接器33连接到位于干粉吸入器16下游的管段45和位于干粉吸入器16上游的管段46。

[0182] 当要从干粉吸入器16中输送一定剂量的药物/药剂并施用到患者P时,第一阀47关闭,且第二阀48打开。由呼吸机2产生的呼吸空气的压力触发干粉吸入器16以在机械呼吸机2的吸气周期期间输送一剂量。这种压力将口盖30移动到第二位置。在该位置,粉状药物/药剂与进气口28和出口25流体连通。在吸气周期中,空气通过干粉吸入器16从进气口28到出口25的流动将一定剂量的粉状药物/药剂输送给患者P。剂量输送在机械辅助呼吸过程中进

行并且由机械辅助呼吸产生。

[0183] 可有利地使用任何可商用的呼吸机系统,例如可从意大利Bovezzo的Air Liquid Medical Systems S.p.A获得的Monnal T75。

[0184] 通常,设置以下通气条件:一次呼吸量:400-500ml;PEEP 5-20cm$H_2O$;流速:约40-45升/分钟;呼吸频率:15bpm;吸气呼气比(IER)介于1:25到1:4之间。

[0185] 在未示出的其他实施例中,连接器33和干粉吸入器16可以结合成一体。

[0186] 在未示出的其他实施例中,干粉吸入器16的壳体被成形为包括第一管道41和第二管道43。

[0187] 在其他实施例中,干粉吸入器可以是单剂量干粉吸入器或具有预先细分的单剂量的多剂量干粉吸入器。

[0188] 本发明通过以下实施例说明。

[0189] 例子

[0190] 根据WO 2013/110632的例2和3的教导制备粉末制剂,并将其装入WO 2016/000983中描述的多剂量干粉吸入器中。

[0191] 使用可从意大利Bovezzo的Air Liquid Medical Systems S.p.A获得的呼吸机系统Monnal T75。

[0192] 还使用了导管架(内径10mm,长17cm)和气管导管(内径8mm,长8.5cm)。

[0193] 其他设备为标准设备。

[0194] 设置以下条件:一次呼吸量:500ml;PEEP 5cm$H_2O$;流速:约41升/分钟;呼吸频率:15bpm。

[0195] 所有测试均在室温和肺部温度(约37℃)下利用在线加湿(约75%相对湿度系统)进行。

[0196] 吸入器通过本发明的连接器连接到呼吸系统。

[0197] 根据2015年出版的《欧洲药典》8.5版的第2.9.18段、第309-320页中报道的条件,使用下一代冲击器(NGI)进行气雾剂性能评估。

[0198] 从吸入器装置雾化三剂后,将NGI设备拆走,并通过用溶剂混合物洗涤回收阶段中沉积的药物量,然后通过高效液相色谱(HPLC)进行定量。确定以下药物:富马酸福莫特罗二水合物(FF)和倍氯米松二丙酸酯(BDP)。

[0199] 计算出以下参数:i)输送剂量,该剂量是在冲击器所有部分中回收的从该装置中输送的药物量;ii)细颗粒质量(FPM),即颗粒大小等于或小于5.0微米的输送剂量;iii)超细FPM,其是具有颗粒大小等于或小于2.0微米和/或等于或小于1.0微米的输送剂量;iv)微颗粒份量(FPF),即微颗粒质量与输送剂量之比;v)超细颗粒份量,即超细FPM与输送剂量之比;和vi)MMAD。

[0200] 结果(平均值±S.D)列于表1中。

[0201] 表格1

[0202]

| BDP+FF 100+6μg/10mg DPI – 释放 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | FPM (μg) | FPF (% on DD) | EFPM (μg) | EFPF (% on DD) | DD (μg) | MMAD (μg) |
| FF | 2.88 | 62.09 | 0.88 | 18.98 | 4.64 | 1.68 |
| BOP | 51.99 | 64.14 | 23.85 | 29.43 | 81.05 | 1.32 |
| BDP+FF 100+6μg/10mg DPI 37℃ 75% RH T- vol 500 | | | | | | |
| | FPM (μg) | FPF (% on DD) | EFPM (μg) | EFPF (% on DD) | DD (μg) | MMAD (μg) |
| FF | 2.27 | 59.19 | 1.06 | 27.69 | 3.84 | 1.08 |
| BOP | 41.19 | 61.92 | 23.12 | 34.76 | 66.52 | 0.85 |

[0203] 可以理解,在通过本发明的连接器连接到呼吸系统时,气溶胶性能与释放时来自DPI吸入器的气溶胶性能相当。

[0204] 特别地,超细颗粒份量证明高于20%。

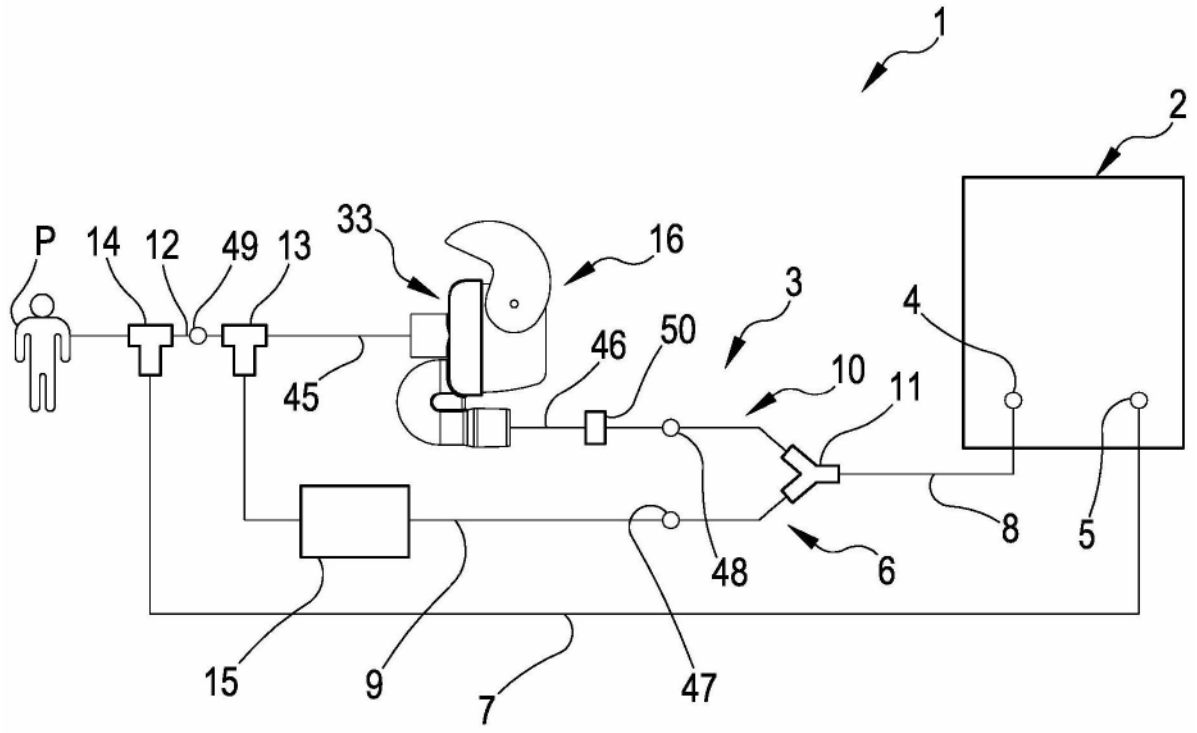

1
2
P
14
12
49
13
33
16
3
4
46
50
10
11
45
8
5
48
6
15
9
7
47

图1

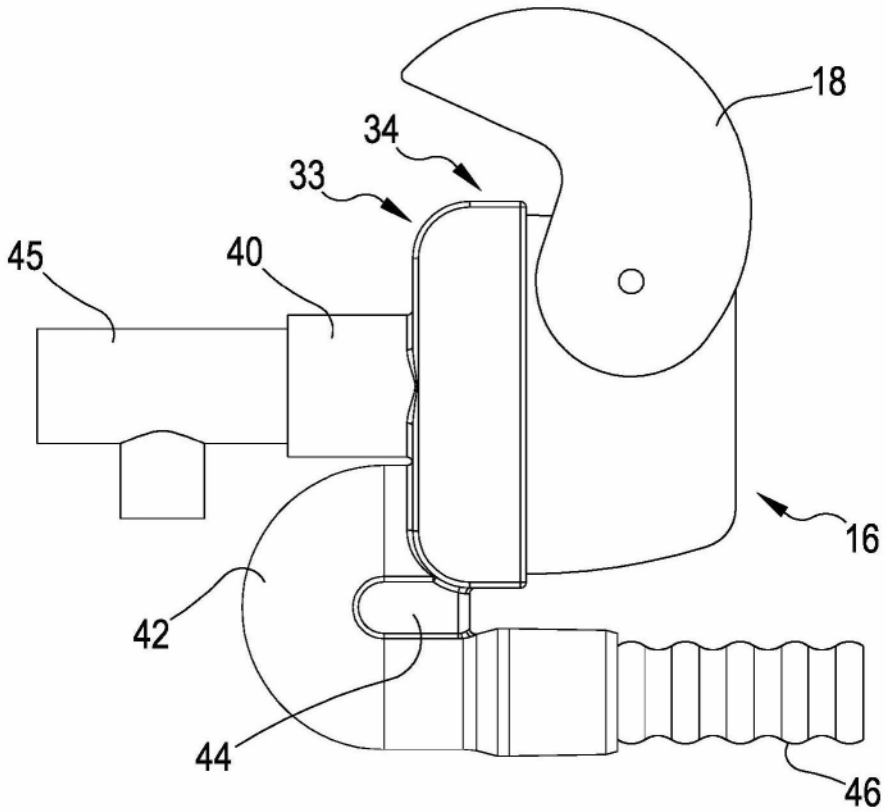

18
34
33
45
40
16
42
44
46

图2

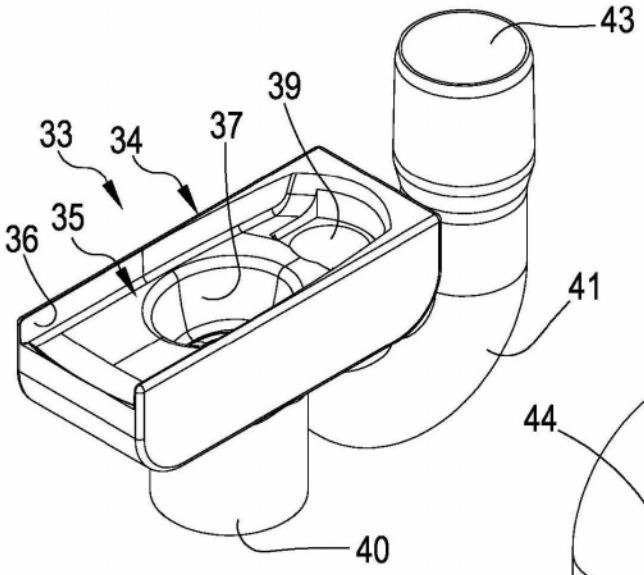

43
39
33
34
37
35
36
41
40

图 3

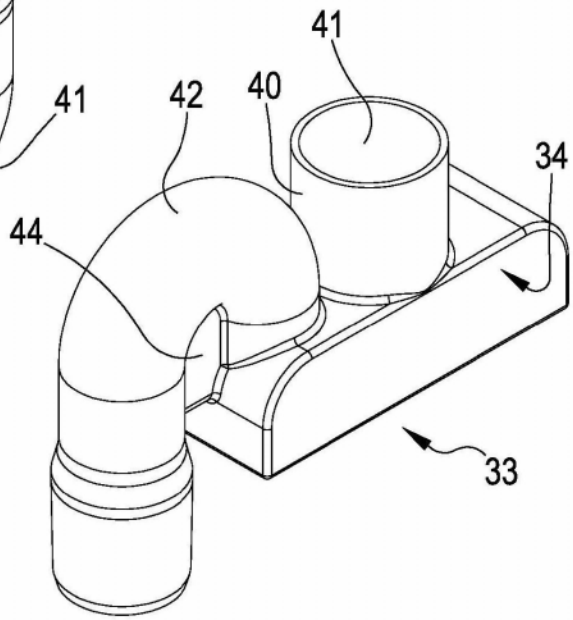

41
42
40
34
44
33

图 4

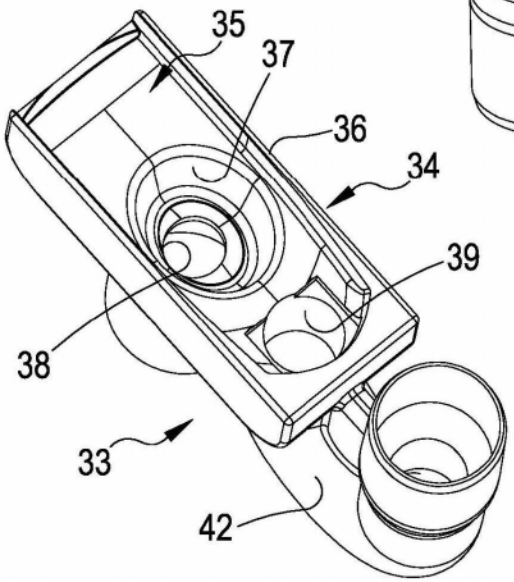

35
37
36
34
39
38
33
42

图 5

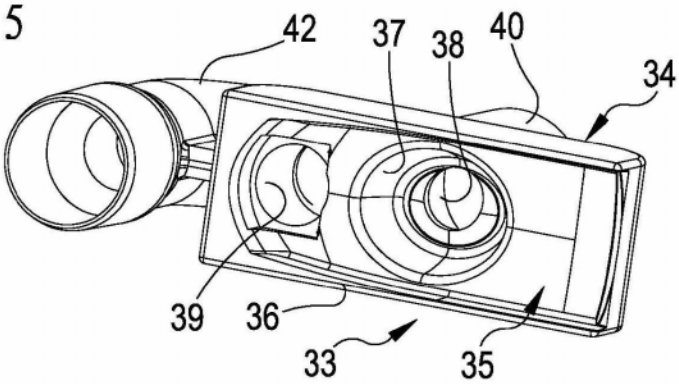

42
37
38
40
34
39
36
33
35

图 6

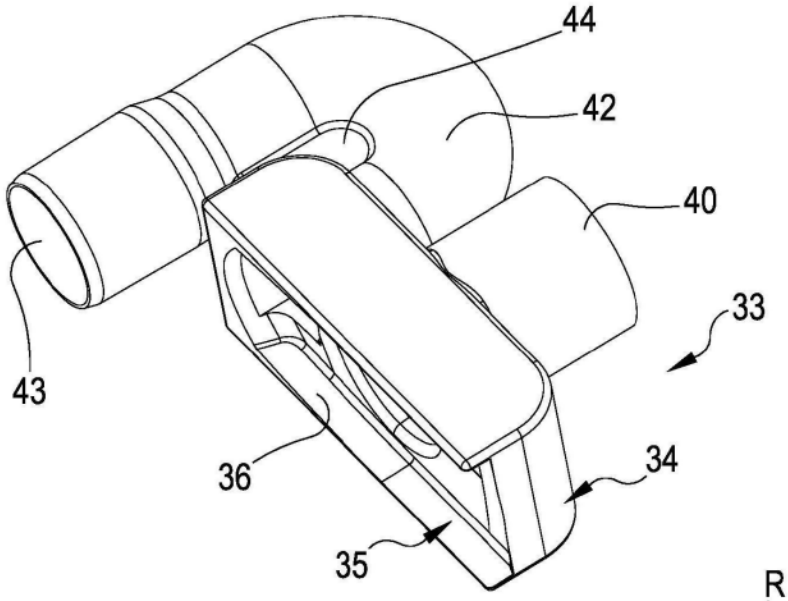

44
42
40
33
43
36
34
35

图7

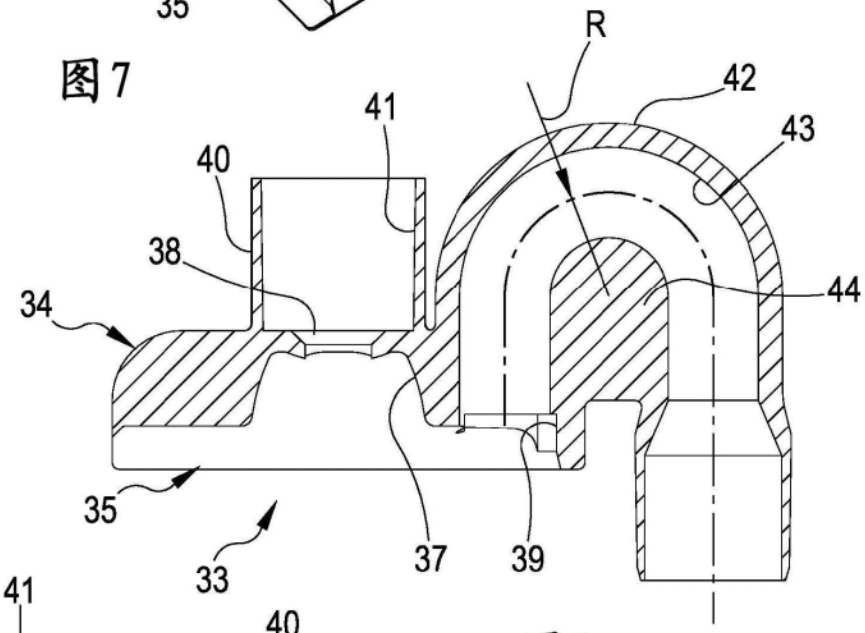

R
42
41
43
40
38
44
34
35
33
37
39

图8

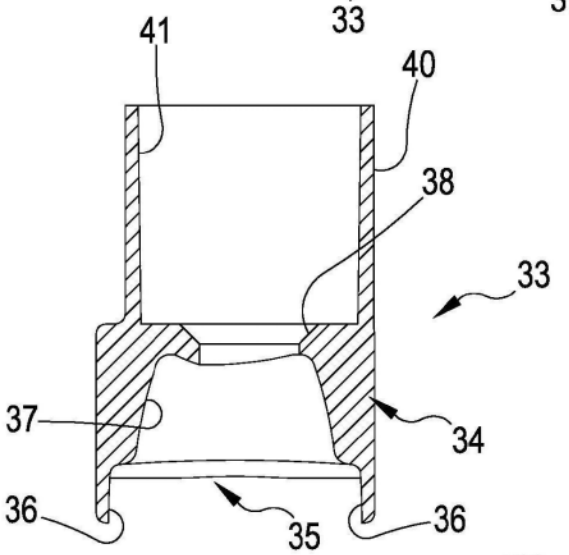

41
40
38
33
37
34
36
35
36

图9

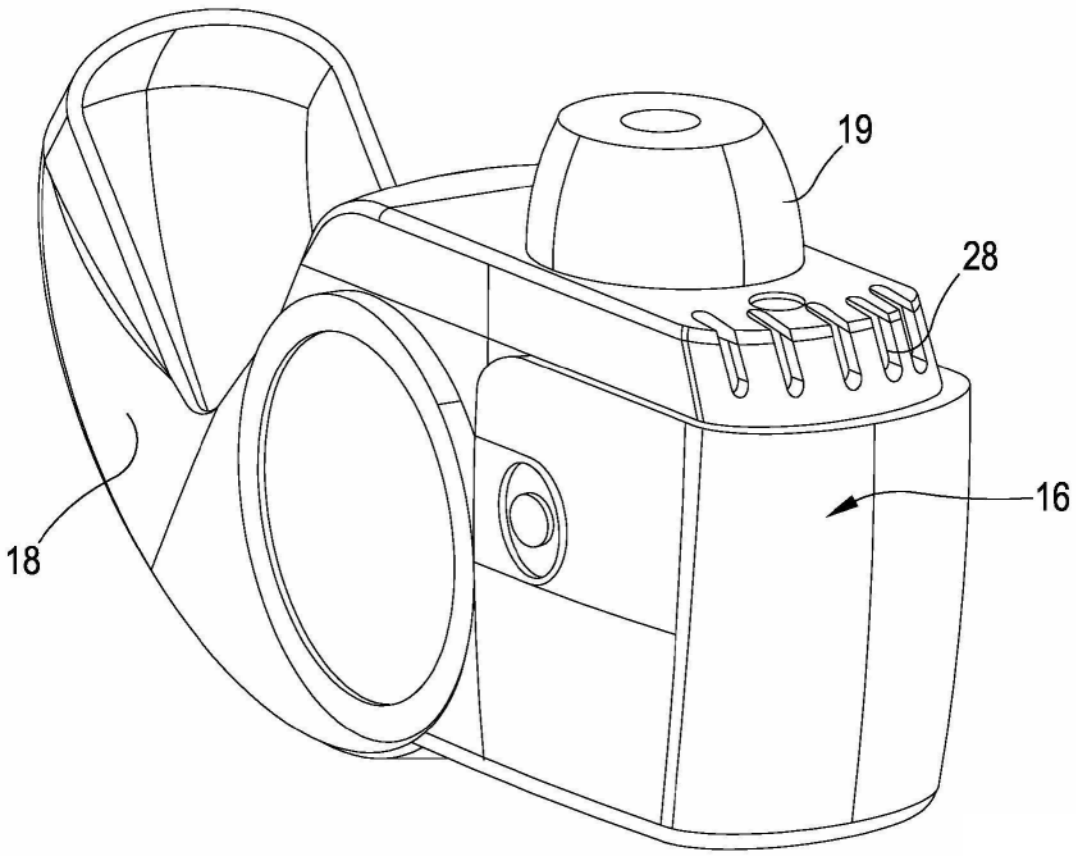



图10

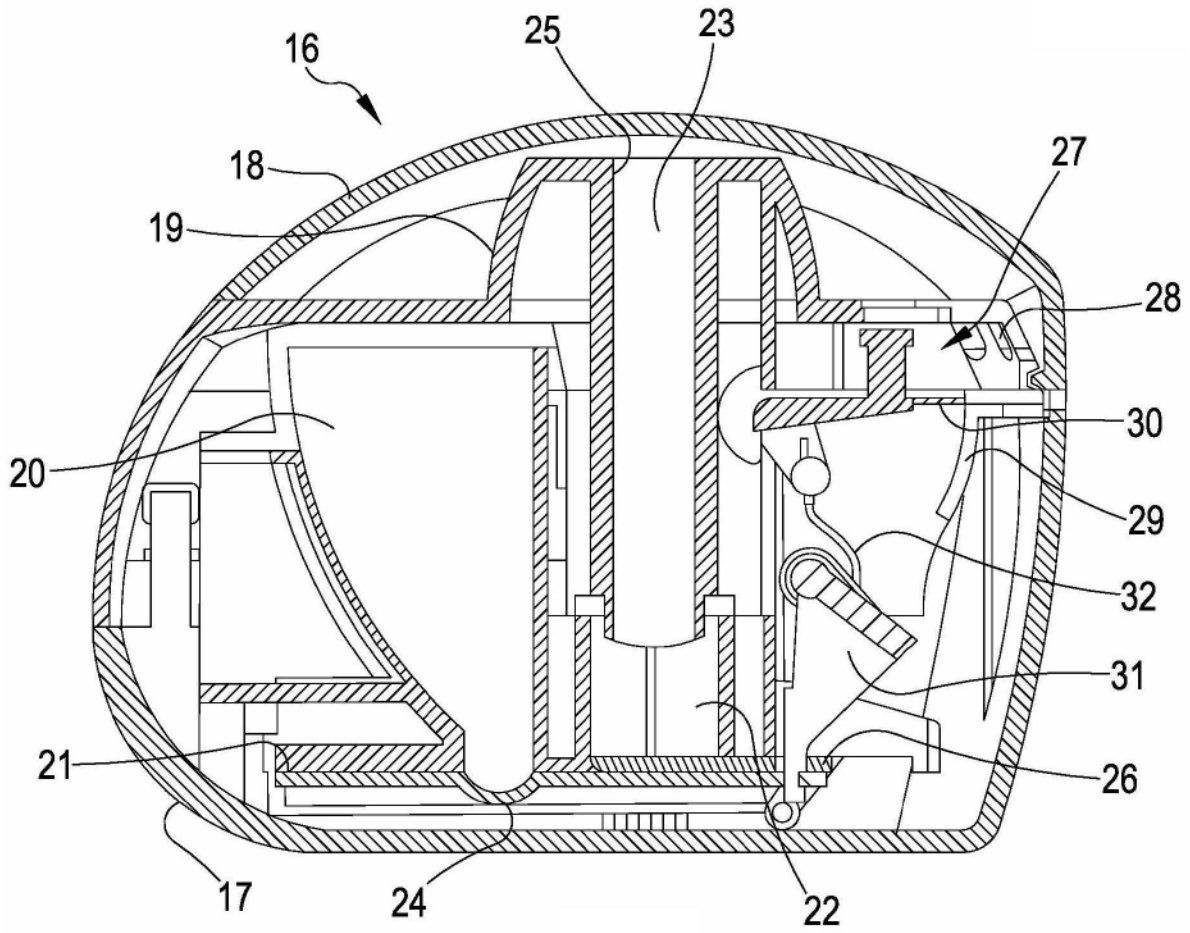



图11

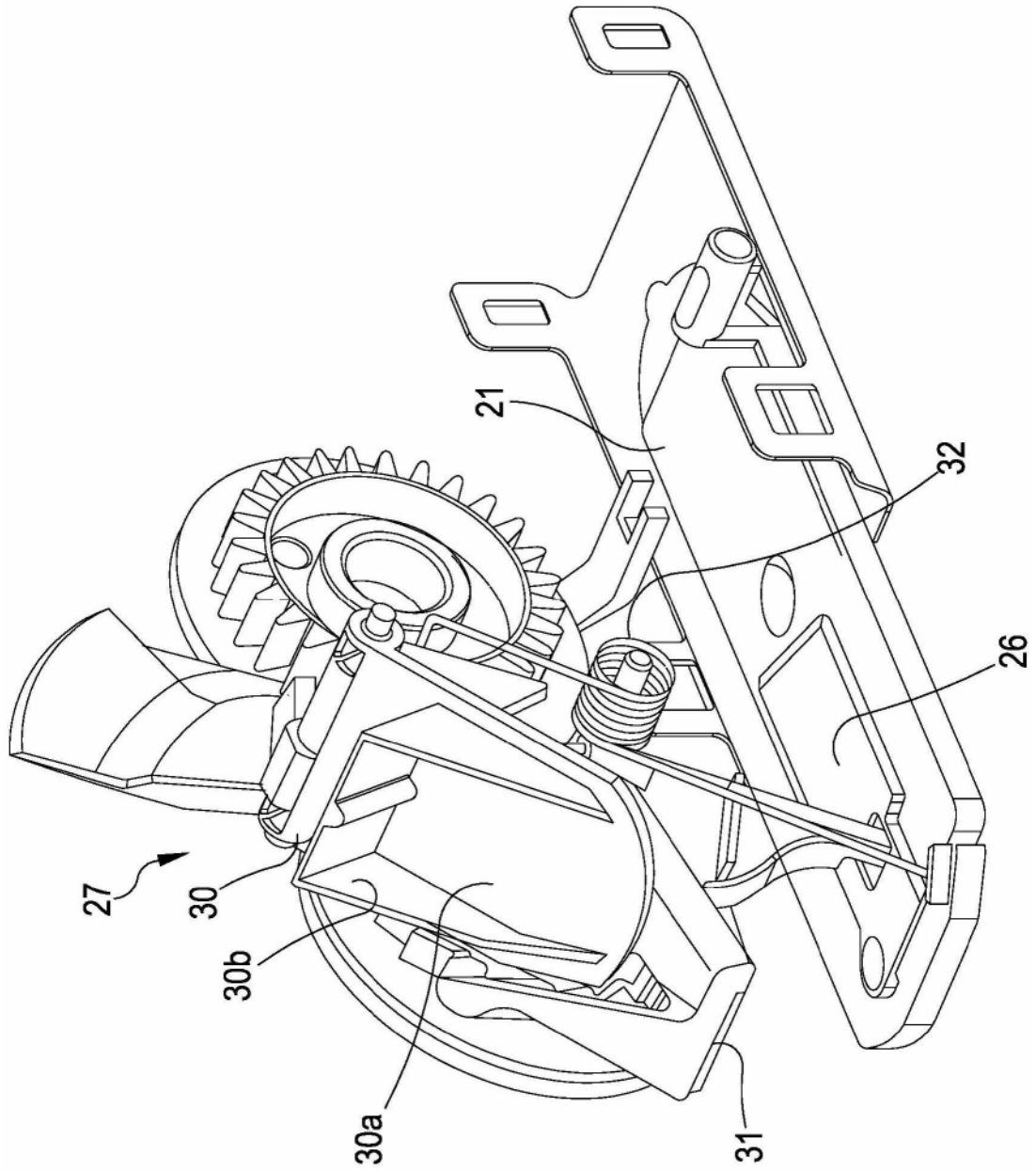



图12