(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108778249 B
(45)授权公告日 2022.05.27

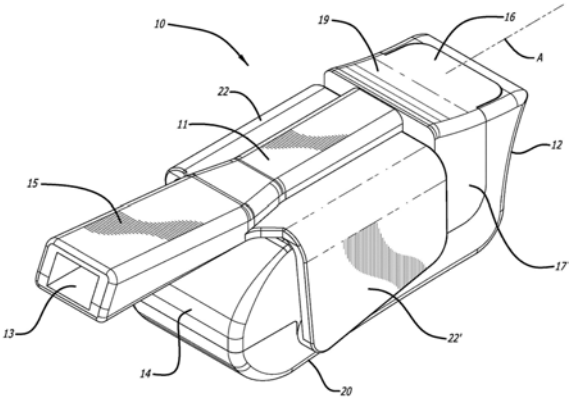
(21)申请号 201780019240.8
(22)申请日 2017.01.27
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108778249 A
(43)申请公布日 2018.11.09
(30)优先权数据
62/289,095 2016.01.29 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.09.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/015486 2017.01.27
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/132601 EN 2017.08.03
(73)专利权人 曼金德公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 P·斯般瑟儿·堪赛
布伦丹·劳伦奇
查得·C·斯穆尼
班诺特·阿达莫 约瑟夫·瓜内里
(74)专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理有限责任公司 11258
专利代理师 柳春雷
(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61M 15/00(2006.01)
(56)对比文件
US 2014083421 A1,2014.03.27
US 2005003003 A1,2005.01.06
US 2013243828 A1,2013.09.19
审查员 王斯婷
权利要求书2页 说明书23页 附图20页

(54)发明名称

干粉吸入器

(57)摘要

公开了一种包括可更换药盒的干粉吸入器，可更换药盒含有用于通过肺呼吸道和肺部进行局部或全身递送的干粉。吸入器与包含医药制剂的可吸入干粉一起使用，医药制剂包括用于局部或全身递送并且用于治疗疾病(比如肺动脉高血压、心血管疾病、过敏症、糖尿病、肥胖、癌症和其他疾病)或者与这些或其他疾病相关的症状(比如恶心、呕吐、疼痛和炎症)的活性剂或活性成分。



CN 108778249 B

1.一种干粉吸入器,包括:

壳体,和

本体,其包括与所述本体一体配置的嘴部,

其中,所述本体包括用于药盒的安装区域,并且所述本体和所述壳体能够相对于彼此线性移动并且可操作地配置为通过插入彼此接合,以实现将所述药盒重新配置,从而获得用于在吸入时排出粉剂的气流路径;

其中,所述干粉吸入器具有制造为单个元件的、相对矩形的本体,并且所述本体还具有大致呈C形的近端;并且

其中,所述干粉吸入器还包括干粉,所述干粉包括二酮哌嗪、大麻成分和磷脂。

2.根据权利要求1所述的干粉吸入器,其中,所述嘴部具有用于与所述吸入器本体的内部隔室连通的空气入口。

3.根据权利要求1所述的干粉吸入器,其中,通过使所述壳体在所述吸入器本体上从打开配置向关闭配置平移,所述壳体重新配置安装在所述吸入器中的所述药盒。

4.根据权利要求1所述的干粉吸入器,其中,通过导轨来促进所述壳体相对于所述本体的移动,所述导轨沿纵向轴线构造并从所述吸入器本体的右侧和/或左侧延伸。

5.根据权利要求1所述的干粉吸入器,其中,所述干粉吸入器配置为达到打开或装载位置以及关闭或给药位置。

6.根据权利要求1所述的干粉吸入器,其中,所述壳体还包括将所述药盒从容纳配置推至给药位置的突起刚性元件。

7.根据权利要求1所述的干粉吸入器,其中,所述吸入器还配置为具有刚性流道。

8.根据权利要求1所述的干粉吸入器,其中,所述壳体包括包覆所述吸入器本体的一部分的罩。

9.根据权利要求1所述的干粉吸入器,其中,所述嘴部还具有从第一入口延伸到出口的内部空间,其中,所述内部空间大于0.2立方厘米。

10.根据权利要求1所述的干粉吸入器,其中,所述吸入器本体包括棘爪,所述棘爪防止组装的吸入装置中的所述本体与所述壳体分离。

11.根据权利要求1所述的干粉吸入器,其中,通过使所述壳体在所述吸入器本体上从打开配置向关闭配置平移,所述壳体将所述药盒定位为与所述嘴部对准。

12.根据权利要求1所述的干粉吸入器,其中,所述干粉为用于吸入的药物成分。

13.根据权利要求12所述的干粉吸入器,其中,所述干粉包括3,6-二(N-富马酰基-4-氨基丁基)-2,5-二酮哌嗪。

14.根据权利要求13所述的干粉吸入器,其中,所述干粉包括1%至40%(w/w)的量的大麻成分。

15.根据权利要求14所述的干粉吸入器,其中,所述大麻成分为四氢大麻酚或大麻二酚。

16.根据权利要求13所述的干粉吸入器,其中,所述磷脂选自1,2-二棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱和1,2-二硬脂酰基-sn-丙三基-3-磷酸胆碱。

17.一种干粉吸入器,包括本体、壳体、药盒和嘴部,所述本体具有用于所述药盒的安装区域,并且所述药盒包括干粉成分,并且其中,所述壳体在所述本体之上沿从近至远的方向

平移滑动以打开所述吸入器或者沿从远至近的方向平移滑动以关闭所述吸入器，其中，当所述吸入器被关闭时，所述吸入器具有用于分配所述干粉的一个或多个刚性空气导管，所述干粉成分包括富马酰基二酮哌嗪的微晶颗粒、大麻成分和磷脂，并且其中，所述干粉吸入器具有制造为单个元件的、相对矩形的本体，并且所述本体还具有大致呈C形的近端。

18.根据权利要求17所述的干粉吸入器，其中，所述大麻成分为四氢大麻酚或大麻二酚。

19.根据权利要求17所述的干粉吸入器，其中，所述磷脂选自1,2-二棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱和1,2-二硬脂酰基-sn-丙三基-3-磷酸胆碱。

干粉吸入器

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35 U.S.C.§119(e)条，本申请要求2016年1月29日提交的62/289,095号美国临时专利申请的权益，其内容通过引用全部并入本申请。

技术领域

[0003] 本公开涉及具有可更换药盒的干粉吸入器，可更换药盒包括用于向肺部和/或通过肺部对活性成分进行局部或全身递送的干粉。吸入器与主要包含医药制剂的可吸入干粉一起使用，医药制剂包括用于治疗疾病(比如肺动脉高血压、心血管疾病、糖尿病、肥胖和癌症)或者与这些或其他疾病相关的症状(例如恶心、呕吐、疼痛和炎症)的活性剂或活性成分。

[0004] 在附加或替代的细节、特征和/或技术背景的教导适用的情况下，本说明书中引用的所有参考文献以及这些参考文献的参考文献通过引用整体并入本文。

背景技术

[0005] 已经使用多种用于吸入的装置实现了对肺部组织的药物递送以治疗局部疾病或失调，用于吸入的装置包括喷雾器和吸入器，比如定量吸入器和干粉吸入器。用于向肺递送药物的干粉吸入器包括粉末制剂的加药系统，该粉末制剂通常散装供应或者量化为存储在单位剂量室(例如硬胶囊或泡罩包装)中的个人剂量。散装容器装配有由患者操作的测量系统，以在吸入之前从粉末中分离出来单次剂量。

[0006] 使用吸入器加药的重复性要求药物制剂是均匀的并且要求剂量连贯并且可重复地递送给患者。因此，加药系统在当患者用药时的吸气动作期间，应理想地操作以有效地完全排出全部药物。然而，只要能够实现可重复给药，则通常不需要粉末从吸入器中完全排出。对于散装容器，粉末制剂的流动性和长期的物理和机械稳定性这方面，对于散装容器来说比对于单个单位剂量容器更为关键。对于诸如泡罩之类的单位剂量室来说更容易实现良好的防潮保护。然而，用于制造泡罩的材料允许空气进入药物室并且其后药物随着长期储存而失效，尤其是如果要递送的制剂是吸湿性的话。渗透通过泡罩的环境空气带入湿气，湿气使得活性成分不稳定。此外，由于泡罩的穿刺膜(puncturing film)或剥离膜所产生的空气导管结构的几何结构的变化，通过吸入、利用泡罩以递送药物的干粉吸入器遭受向肺部给药的不连贯。

[0007] 干粉吸入器可以呼吸激活或呼吸驱动，并且可以通过将载体中的药物颗粒转化为细干粉来递送药物，细干粉被夹带到气流中并被患者吸入。使用干粉吸入器递送来进行局部肺部递送以治疗过敏症、哮喘和/或慢性阻塞性肺病(COPD)的药物包括多剂量吸入器，举例而言，比如FLOVENT®DISKUS、ADVAIR®DISKUS和PULMICORT®FLEXHALER。干粉吸入器不再仅用于治疗肺病，而是也可以用来治疗全身性疾病，使得药物被递送到肺部并被吸收到体循环中。例如，AFREZZA®吸入器为单位剂量干粉吸入器，其递送人胰岛素制剂用于治疗人体的糖尿病。AFREZZA经美国食品药品监督管理局2014年6月批准用于

治疗I型和II型糖尿病。AFREZZA吸入器是将药盒中含有的单一剂量的胰岛素递送至肺部的呼吸激活式多用途吸入器，其中，胰岛素被吸收到循环系统中以有效治疗与糖尿病相关的高血糖症。相应地，干粉吸入器可以用来实现将其他活性剂安全递送至体循环来治疗大量疾病和失调(包括但不限于癌症、糖尿病、肥胖、心血管疾病、神经变性疾病或失调等)以及这些疾病和失调的症状(包括但不限于疼痛、头疼、恶心、呕吐、颤抖、感染等)。

[0008] 干粉吸入器，比如其公开内容通过引用整体并入本发明的7,305,986、7,464,706、8,499,757和8,636,001号美国专利所描述的那些干粉吸入器，通过在包括单次剂量的小盒或药盒内对粉末制剂进行解聚、可以在吸气动作期间产生初级药物颗粒或适合的吸入羽流(inhalation plume)。在吸入期间从吸入器的嘴部(mouthpiece)排出的细粉量，很大程度上取决于例如粉末制剂中的颗粒间附着力和吸入器将那些颗粒分离开以使它们适合吸入的效率。经由肺循环递送药物的好处很多，并且可以包括快速进入动脉循环，避免肝脏代谢药物降解，易于使用而没有不适。

[0009] 用于肺部给药的已开发的一些干粉吸入器迄今为止已取得了一些功效。然而，由于缺乏实用性和/或制造成本，仍有改进的空间。现有技术的吸入器存在的一些长期问题包括缺乏设备的耐用性、剂量不连贯、设备不便、解聚性差，就与推进用途分离而言的递送问题、高生产成本和/或缺乏患者配合性。因此，本发明人已经认定有必要设计和制造具有连贯性提高的粉末递送性能、易于使用、且具有允许更好的患者配合性的离散(discrete)配置的吸入器。

发明内容

[0010] 本文针对于具有可更换药盒的干粉吸入器，可更换药盒包括用于吸入以递送至肺部来对肺循环进行局部或全身给药。干粉吸入器是呼吸驱动式吸入器，其紧凑、可重复使用或者是一次性的，具有各种形状和尺寸，并且包括用于将粉末药剂有效且快速地递送至肺部和体循环的气流导管路径系统。

[0011] 在一个实施例中，干粉吸入器包括单位剂量药盒和干粉制剂，干粉制剂将要被雾化并递送至肺部组织以用于局部组织效应或吸收到肺部的血流中，并且通过体循环递送至对象的目标组织或器官。在实施例中，干粉可以包括载体分子和活性成分(比如多肽和蛋白质以及小分子，包括神经递质)，载体分子包括药学上可接受的载体和赋形剂，例如磷脂、聚合物(比如聚乙二醇、乙交酯、糖类、多糖或二酮哌嗪)。

[0012] 在一个实施例中，干粉吸入器是可重复使用的，并且设置有用于单次使用的可更换药盒，以使用对象设置的单次吸入递送单次剂量。在该实施例中，含有活性成分并且例如包装在泡罩包装中的特定粉末含量的多个药盒可以设置有用于对象多次使用的单个吸入器。在这个和其他的实施例中，药盒可以包括用于治疗各种病情、疾病或失调的症状的干粉制剂，疾病或失调包括细菌感染(比如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染)、肺曲菌病、肺移植、肺动脉高血压(PAH)、骨质疏松症、肥胖、过敏或其症状、嗜中性白血球减少症、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、变态反应，疾病或失调的症状包括急性或慢性疼痛、恶心和呕吐(包括化疗引起的恶心和呕吐)、偏头痛；神经系统失调和疾病，包括痴呆、阿尔茨海默病、抑郁症、帕金森症、多发性硬化症或其症状等。

[0013] 在一个实施例中，干粉吸入器包括本体、壳体和与本体配置在一起的嘴部，其中，

本体包括用于药盒的安装区域，并且本体和壳体能够相对于彼此以线性或角运动的方式进行移动，并且本体的至少一部分和壳体可操作地配置为例如通过插入彼此接合，以获得关闭位置并实现重新配置定位在安装区域中的药盒而获得用于排出药盒中含有的粉末剂量的气流路径。在与此一道的实施例中，药盒由刚性材料制成并且包括能够以平移运动的方式相对于彼此移动的杯体和盖。

[0014] 在示例性实施例中提供包括本体、壳体、药盒和嘴部的干粉吸入器，其中，本体具有用于药盒的安装区域，并且药盒包括干粉成分，干粉成分包括富马酰基二酮哌嗪的微晶颗粒和药物，并且其中，所述壳体在吸入器本体之上沿从近至远的方向平移滑动以打开吸入器或沿从远至近的方向滑动以关闭吸入器，并且其中，当吸入器被关闭时，吸入器具有用于分配干粉的一个或多个刚性空气导管。

[0015] 在另一个实施例中，干粉吸入器包括本体、盖和嘴部；其中，嘴部和盖配置为一个单元并且能够通过嘴部相对于本体的角度转动在吸入器本体上移动。在这个和其他实施例中，本体包括远端、近端、底表面、顶表面、内表面、药盒安装区域和顶表面中用于进入装置内部和药盒安装区域的开口；其中，嘴部配置为具有翼状结构，该翼状结构在竖直平面上延伸至嘴部的空气导管以形成鞍状结构形状的罩或盖状结构，在从竖直角度转动至水平面时，嘴部形成顶表面的打开区域之上的盖，以实现吸入器的关闭并形成吸入器顶部部分的部件。在关闭配置中，装载到药盒安装区域上的药盒从容纳位置平移至给药位置，使得通过药盒形成空气导管并且在吸入操作时药盒中的粉末可以从吸入器排出。在本实施例的一方面中，嘴部配置为具有用于接合药盒安装组件的机构，以实现药盒从容纳配置到给药配置的重新配置。在一个实施例中，吸入器的内表面包括药盒安装区域处的突起，其设计为在装载药盒时固持药盒杯体。在一个实施例中，用于接合药盒安装区域的机构包括齿轮和齿条，二者使吸入器的嘴部部分枢转远离吸入器本体并与水平面中的吸入器本体成竖直位置以将吸入器打开至装载配置，并且枢转至相对于竖直平面的水平位置以将吸入器关闭成将药盒装载到吸入器中的给药配置。

[0016] 干粉包括含有药物制剂的可吸入干粉，药物制剂包括用于肺部给药的活性成分。在一些实施例中，递送会到达深肺(即，达到肺泡区域)，并且在一些这类实施例中，活性剂或活性成分被吸收到肺循环中用于身体定向用途或通用用途。干粉吸入器具有单位剂量药盒，药物递送制剂包括例如二酮哌嗪以及包括甲状旁腺素、胰岛素、胃泌酸调节素和胰高血糖素样肽1的肽和蛋白质等的活性成分。在一些实施例中，活性成分包括一种或多种活性剂，其括但不限于曲前列环素、沙美特罗、肾上腺素、他克莫司、万古霉素、利奈唑胺、非格司亭(filgastrin)、芬太尼、大麻素、帕诺洛司琼、两性霉素B、磷酸二酯酶抑制剂(包括PDE5抑制剂，比如西地那非、阿伐那非、伐地那非(verdenafil)和他达拉非)、前列腺素(包括环前列腺素(PG 12)及其衍生物)、神经递质激动剂、神经递质拮抗剂(包括镇痛剂、麻醉性镇痛剂，比如δ阿片受体激动剂和拮抗剂、卡帕阿片受体激动剂和拮抗剂、阿片受体激动剂和拮抗剂)。

[0017] 在一个实施例中，干粉吸入器包括壳体、可移动构件和嘴部，其中，可移动构件可操作地配置为使容器从粉末容纳位置移动至给药位置。在这个和其他实施例中，可移动构件可以配置为吸入器近端处的盖组件的部件，并形成药盒安装区域的一部分。在本实施例中，嘴部与在关闭吸入器时在药盒安装区域之上遮盖壳体的盖或罩部分一体构建。嘴部从

水平面沿向下方向移动使盖或罩沿角方向移动至竖直位置并打开吸入器来形成到吸入器内部的通道，以允许装载和卸载药盒。相反，嘴部从竖直平面沿向上方向移动至水平面，引起吸入器的关闭并自动产生吸入器与装载到药盒安装区域上的药盒之间的空气路径的开口。

[0018] 在另一个实施例中，干粉吸入器包括本体、壳体和嘴部；吸入器；吸入器在结构上配置为具有打开位置、关闭位置和如下机构，该机构可操作地配置为接收、固持药盒并在所述吸入器从打开位置移动至关闭位置时将药盒从容纳位置重新配置到分配、给药或药物递送位置。在本实施例的版本中，在使用之后当吸入器打开以卸载使用过的药盒时，该机构还可以将安装在吸入器中的药盒从给药位置重新配置到容纳位置。在一个实施例中，该机构可以在使用后将药盒重新配置到可处理或丢弃配置。

[0019] 在一个实施例中，吸入器的本体包括近端部分、本体和远端部分，近端部分包括嘴部，远端部分包括壳体，壳体在结构上配置为本体的部分和吸入器的内部部件之上的滑动罩；其中，壳体包括远端和近端，并且近端具有用于适配和封装吸入器本体的一部分的开口。在一个实施例中，近端接触或抵接吸入器本体以便将吸入器关闭于外部环境。通过壳体的上部部分在本体之上以平移运动的方式沿远端方向移动，吸入器从关闭配置打开以获得吸入器装载和/或卸载位置来插入或移除药盒。借助安装在吸入器中的药盒，壳体上部部分在本体之上沿从远至近的方向平移移动引起药盒从容纳配置移位至给药配置，其中，药盒容器被配置在壳体内部的突起推动至定向配置，当吸入器处于打开配置时，该突起在近端处延伸越过开口。壳体顶部部分的移动通过杆来实现，该杆在顶端处具有按钮状结构并附接于壳体，并且打开和关闭吸入器的药盒安装区域。在关闭配置中，安装在吸入器中的药盒被重新配置来与嘴部及环境空气形成附加空气通道以在吸入时的给药配置中接近药盒中的干粉。在这个其他实施例中，给药配置中药盒的空气通道具有与嘴部中的空气通道连通的空气入口空气出口，其中，嘴部具有其自身的空气入口和空气出口。

[0020] 在一个实施例中，吸入器的本体包括形成在本体近端处的嘴部并且具有与壳体内部连通的空气导管，并且可以与安装在吸入器中的药盒的空气出口以及环境空气直接连通。吸入器本体还包括药盒安装区域，药盒安装区域在结构上与嘴部连续并且具有远端部件和近端部件；其中，近端部件和远端部件与嘴部形成一个单体件并且能够插入壳体中。在一个实施例中，本体和壳体可以被拉离来获得吸入器打开配置以接近内部隔室。在本实施例的打开配置中，包括干粉的药盒可以被装载或安装在本体的药盒安装区域中，并且本体和壳体可以被推动或拉动以打开或者关闭吸入器。在一个实施例中，壳体能够在本体的远端部件之上从打开配置移动至关闭配置，并且其一起关闭吸入器并通过安装在药盒安装区域中的药盒实现空气导管的形成。在本配置中，吸入器获得给药配置以在使用者通过嘴部进行口腔吸入时从吸入器排出药盒中的粉末。在给药配置的这个实施例中，本体和壳体彼此抵接并且通过一个或多个防滑结构紧密适配在一起以防止吸入器拆解。防滑特征结构的示例可以包括卡环或棘爪(detent)，其可以产生声音来警告使用者吸入器准备好使用了。

[0021] 在一个实施例中，吸入器的形状为具有远侧和近侧的基本矩形，并且远侧长度较短；其中，吸入器包括遮盖吸入器本体的远端部分的可移动壳体部分；壳体在本体之上的移动或者本体在壳体之上的移动，通过将吸入器与壳体分离来实现，以暴露吸入器的内部；壳体的移动可以为壳体在吸入器本体之上的拉动或推动动作，吸入器本体具有沿纵向平面从

吸入器的较长侧(第一侧和第二侧)向外延伸的平行导轨或轨道。在本实施例中,吸入器本体被设计为在其远端处具有开口来匹配壳体远端处的开口,以允许和引导环境空气在吸入时进入吸入器的内部腔室。壳体还切合地配置为具有用于在打开和关闭移动期间在导轨之上滑动的凹槽或窄槽,并且还包括防止吸入器拆解的止动端和推动元件,当壳体沿从远至近的方向移动时,推动元件用于在安装并关闭吸入器之后将药盒定位在给药配置中。推动元件使药盒杯体或容器相对于药盒盖移动以形成穿过药盒的空气通道并创建空气入口和空气出口,并且允许杯体中的粉末在吸入期间雾化,以将雾化颗粒递送至吸入器嘴部并进入使用者。在另一个实施例中,推动元件也使药盒组件移动来相对于位于嘴部的基板中的进入开口定位盖。在本实施例的一个方面中,干粉吸入器包括壳体,壳体包括推动元件,其中,壳体通过壳体在吸入器本体上从打开配置向关闭配置平移而将药盒定位为与嘴部对准。

[0022] 在一个实施例中,干粉吸入器包括壳体,壳体具有远端并配置有用于与环境空气连通的开口。在一个实施例中,壳体配置为在吸入器本体之上滑动的罩的形状,以基本包覆吸入器本体的一部分,壳体在本体的远端部分之上平移移动;其中,吸入器可以获得两种配置:打开吸入器以进入其内部隔室、即腔室的第一位置;和抵接近端以获得吸入器的关闭的第二位置。在一个实施例中,壳体的远端部分也能够沿水平面相对于近端移动来向远端延伸并允许进入吸入器的内部隔室和围绕吸入器本体的罩。在本实施例的版本中,壳体的远端部分包括用于接合吸入器本体的部分的平行结构或凸缘,并且形成紧固机构,例如用于将吸入器本体与壳体锁定以将这两个部件紧固在一起并维持给药配置。在实施例中,壳体的远端部分具有在其远端处用于与吸入器的内部连通的开口以及配置为在吸入器本体之上滑动的开口。壳体的远端部分还包括外表面、内表面和配置为在吸入器本体之上滑动的腔室。在一个实施例中,吸入器的远端部分在其上表面上包括平行的翼状结构以在吸入期间将气流引导至嘴部中。

[0023] 在替代实施例中,嘴部通过包括可移动构件(比如铰链)的各种机构与吸入器的本体接合,并且与可移动组件一体配置可移动组件包括用于使药盒盖相对于药盒杯体或容器移动的齿条。可移动组件配置为接收安装在吸入器中的药盒并将其从容纳位置重新配置到给药位置,并且可以被设计为在吸入器部件移动时例如通过将装置从打开配置关闭而手动或自动运行。在一个实施例中,用于重新配置药盒的机构包括附接于嘴部并且可移动地附接于壳体的滑动托盘或滑板。在另一个实施例中,该机构安装或适配于吸入器并且包括一体安装在例如吸入器装置的铰链之内的齿轮机构。在又一个实施例中,可操作地配置为接收药盒并将其从容纳位置重写配置到给药位置的机构包括凸轮,凸轮可以在例如壳体或嘴部转动时重新配置药盒。在一个实施例中,嘴部从水平面的角转动打开吸入器以允许安装或移除药盒,并且嘴部从竖直平面角移动至水平面实现嘴部的关闭和药盒从容纳位置至给药位置的自动重新配置。在实施例中,齿轮机构在致动期间相对于嘴部中的进入开口定位药盒盖并且实现杯体至给药配置的平移。

[0024] 在又一个实施例中,提供了包括本体和嘴部的干粉吸入器,其中,吸入器本体被设计为具有基本矩形的本体,其具有顶部部分、底部部分、近端部分和远端部分,并且顶部部分在吸入器本体的远半部中具有开口以允许进入吸入器的内部隔室和药盒安装区域。在本实施例中,吸入器嘴部包括两个空气入口和在吸入器的近端部分的空气出口,一个空气入

口用于在吸入器的远端处与环境空气连通，一个空气入口用于与药盒出口连通，空气出口用于插入对象口中。在本实施例中，本体和嘴部通过齿轮和齿条以及小齿轮组件接合在一起，其中，可移动的药盒杯体载体配置为通过嘴部沿水平面的移动而从平行于吸入器本体的大约180°角致动到大约90°角或垂直于吸入器本体，这使吸入器打开以装载和/或卸载药盒。嘴部返回180°且平行于吸入器本体的移动使吸入器关闭，并且通过使药盒杯体移位而将放置到吸入器中的药盒重新配置到给药配置，以在吸入器嘴部与药盒之间产生空气通道，并且进一步药盒入口以使环境空气经过药盒内部而在吸入时雾化药盒中的粉末。

[0025] 在另一个实施例中，干粉吸入器包括嘴部、滑板、滑动托盘或滑架、壳体、铰链和齿轮机构，齿轮机构配置为实现滑板或滑动托盘的移动；其中，嘴部和壳体通过铰链可移动地附接在一起。

[0026] 用于与干粉吸入器一起使用的滑架可以制造为容纳任何用于吸入的干粉药剂。在一个实施例中，药盒在结构上配置为适配于特定的干粉吸入器并且可以根据将要一起使用的吸入器的尺寸和形状来制成任何尺寸和形状，例如，如果吸入器具有允许平移运动或转动运动的机构。在一个实施例中，药盒可以配置有金股机构，例如在药盒顶部上具有对应于吸入器中的匹配斜切边缘的斜切边缘，使得药盒在使用时被紧固。在一个实施例中，药盒包括容器和盖或罩，其中，容器可以适配于盖的表面并且可以相对于盖移动，或者盖可以在容器上移动，并且可以根据其位置获得各种配置，例如容纳配置、给药配置或用后配置。在吸入期间，在给药位置中适配于吸入器的药盒允许气流进入外壳并与粉末混合以液化药剂。液化的药剂在封闭空间内移动，使得药剂通过分配孔逐渐退出外壳，其中，退出分配孔的液化药剂被并非来自外壳内的二次流剪切并稀释。描述了用于干粉吸入器的药盒，其包括：配置为固持药剂的外壳；允许气流进入外壳的至少一个入口和允许气流离开外壳的至少一个分配口；至少一个入口配置为响应于压力差而在外壳之内的至少一个分配口处引导进入至少一个入口的气流的至少一部分。

[0027] 在一些实施例中，干粉制剂在少于大约三(3)秒内或通常少于一(1)秒内从吸入器一致地分配。在一些实施例中，吸入器空气导管被设计为产生对空气流值的高抵抗力，例如对大约每分钟0.200(√kPa)/公升近似0.065。因此，在吸入系统中，2kPa至20kPa之间的峰值吸入压降产生大约每分钟7至70公升之间的结果峰值流速。这些流速导致大于75％的药盒内容物分配在1至50mg之间的填充物块中。在一些实施例中，这些性能特征由终端使用者在单次吸入操作中实现以产生大于90％的分配百分比。在某些实施例中，吸入器和药盒系统配置为通过将粉末作为递送至患者的连续流或者一次或多次粉末脉冲从吸入器排出来提供单次剂量。

[0028] 在另一个实施例中，吸入系统包括呼吸驱动式干粉吸入器、含有用于向肺呼吸道和肺部递送的干粉的药盒，干粉包括药剂，其中，药剂可以包括例如用于肺部递送的药物制剂和活性剂，药物制剂比如包括二酮哌嗪的成分，二酮哌嗪为自组合的结晶形态、无定形态和/或包括非自组合的晶粒的微晶形态或者其组合。在替代实施例中，干粉可以由二酮哌嗪之外的其他载体和/或赋形剂和活性剂来配制，例如糖，包括海藻糖。在一些实施例中，活性剂包括多肽和蛋白质，比如胰岛素、胰高血糖素样肽1、胃泌酸调节素、酪酪肽或上述活性成分中的任一种、其衍生物等。吸入系统可以用于例如治疗需要对药剂进行局部或全身递送的情况的方法，例如治疗糖尿病，前驱糖尿病情况，过敏症，感染(包括败血症、泌尿和呼吸

道感染)，过敏反应，肺病，肾脏、肝脏、认知、神经或心血管疾病，血液紊乱，癌症和肥胖以及与这些疾病相关联的症状的方法。在一个实施例中，吸入系统包括工具箱，包括吸入系统用于治疗疾病或失调的部件中的至少一个。

附图说明

[0029] 图1绘示处于关闭位置即可使用位置的干粉吸入器的实施例的立体图。

[0030] 图2绘示图1的干粉吸入器的立体图，其示出处于完全打开的药盒装载/卸载位置并且具有安装在药盒安装区域中的药盒的干粉吸入器，其中，药盒处于粉末容纳配置。

[0031] 图3绘示穿过图1的干粉吸入器的中间纵轴线的剖视图，其示出含有安装在吸入器中的药盒并且处于粉末给药配置的吸入器，粉末给药配置示出通过药盒腔室形成的气流路径。

[0032] 图4绘示穿过图1中吸入器的中间纵轴线的剖视图，其类似于图3，但没有药盒。

[0033] 图5绘示穿过图1中吸入器的中间纵轴线的剖视图，其类似于图4，但没有药盒，并且处于打开配置。

[0034] 图6绘示在关闭位置中示出的替代干粉吸入器实施例的立体图。

[0035] 图7绘示图6的干粉吸入器的立体图，其处于打开的药盒装载/卸载位置并且具有安装在药盒安装区域中的药盒的干粉吸入器，其中，药盒处于粉末容纳配置。

[0036] 图8绘示穿过图6的干粉吸入器的中间纵轴线的剖视图，其示出含处于粉末给药配置的药盒并且处于粉末给药配置的吸入器，粉末给药配置示出通过药盒腔室形成的吸入器气流路径。

[0037] 图9绘示穿过图6中吸入器的中间纵轴线的剖视图，其类似于图8，但没有药盒。

[0038] 图10绘示穿过图6中吸入器的中间纵轴线的剖视图，其类似于图9，但没有药盒，并且处于打开配置。

[0039] 图11绘示处于关闭或吸入位置的干粉吸入器的又一个替代实施例的立体图。

[0040] 图12绘示图11的干粉吸入器，其处于打开的药盒装载/卸载位置并且具有安装在药盒安装区域中的药盒的干粉吸入器，其中，药盒处于粉末容纳配置。

[0041] 图13绘示穿过图11的干粉吸入器的中间纵轴线的剖视图，其示出含处于粉末给药配置的药盒并且处于粉末给药配置的吸入器，粉末给药配置示出通过药盒腔室形成的吸入器气流路径。

[0042] 图14绘示穿过图11中吸入器的中间纵轴线的剖视图，其类似于图13，但没有药盒。

[0043] 图15绘示穿过图12中吸入器的竖直平面中的中间纵轴线的剖视图，其类似于图14，但没有药盒，并且处于打开配置。

[0044] 图16绘示在关闭位置中即可使用的另一个替代干粉吸入器实施例的立体图。

[0045] 图17绘示图16的实施例，其处于打开的药盒装载/卸载位置并且具有安装在药盒安装区域中的药盒的干粉吸入器，其中，药盒处于粉末容纳配置。

[0046] 图18绘示穿过图16的干粉吸入器的中间纵轴线的剖视图，其示出含处于粉末给药配置的药盒并且处于粉末给药配置的吸入器，粉末给药配置示出通过药盒腔室形成的吸入器气流路径。

[0047] 图19绘示穿过图16中吸入器的中间纵轴线的剖视图，其类似于图18，但没有药盒。

[0048] 图20绘示穿过图17中吸入器的竖直平面中的中间纵轴线的剖视图，其类似于图19，但没有药盒，并且处于打开配置。

具体实施方式

[0049] 在本文所公开的实施例中，描述了包括用于通过口腔吸入将干粉递送至对象的药盒的干粉吸入器，干粉包括药剂。在一个实施例中，干粉吸入器为呼吸驱动式干粉吸入器，并且药盒设计为容纳可吸入干粉，可吸入干粉包括但不限于含有活性成分的药物制剂，活性成分包括药物活性物质并且可选地包括医学上可接受的载体。

[0050] 干粉吸入器设置为各种形状和尺寸的实施例，并且可以是可重复使用的、易于使用、廉价地使用塑料或其他可接受材料以简单的步骤大批量制造和/或生产。本文提供了干粉吸入器的各种实施例，并且一般而言，吸入系统包括吸入器、填充粉末的药盒和空的药盒。本吸入系统可以设计为与任何类型的干粉一起使用。在一个实施例中，干粉为需要最佳解聚条件的相对有粘着力的粉末。在一个实施例中，吸入系统提供与含有预计量剂量的干粉制剂的单次使用药盒结合的可重复使用的微型呼吸驱动式吸入器。

[0051] 在本文中使用时，术语“单位剂量吸入器”指的是如下吸入器，其适配为接收包括粉末制剂的单个药盒或容器并通过从单个药盒吸入到使用者来递送单次剂量的干粉制剂。应当理解，在一些情况下，将会需要多个单位剂量来为使用者提供指定的用量。

[0052] 本文使用的“药盒”是配置为固持或容纳干粉制剂的外壳，即干粉容纳外壳，其具有杯体或容器以及盖。药盒由刚性材料支撑，并且杯体或容器能够以平移运动的方式相对于盖移动，或者反之亦然。

[0053] 本文使用的“粉末块”指的是粉末颗粒的团块或具有不规则几何外形(比如宽度、直径和长度)的团块。

[0054] 本文使用的“单位剂量”指的是预计量的用于吸入的干粉制剂。替代地，单位剂量可以为具有可以作为计量的单次量通过吸入来递送的多次剂量的制剂的单个容器。单位剂量药盒/容器容纳单次剂量。替代地，其可以包括多个各自可接近的隔室，每个隔室容纳单位剂量。

[0055] 本文使用的术语“大约”用来表示数值包括采用来确定该数值的装置或方法的误差的标准差。

[0056] 本文使用的术语“微粒”指的是具有大约0.5至大约1000μm直径的颗粒，不考虑精确的外部或内部结构。具有大约0.5至大约10微米之间的直径的微粒可以成功通过大部分天然屏障到达肺部。需要小于大约10微米的直径来应对喉咙的转弯，并且需要大约0.5μm或更大的直径来避免挥发。为了到达据信发生大部分高效吸收的深肺(或肺泡区域)，优选使“可吸入分数”(RF)中含有的颗粒比例最大化，通常接受为具有大约0.5至大约6μm的气动直径的那些颗粒，然而由于使用标准技术、例如安德森级联撞击器来测量，一些参考文献使用略有不同的范围。其他撞击器可以用来测量气动颗粒尺寸，比如NEXT GENERATION IMPACTOR™(NGI™,MSP公司)，对于其可吸入分数由类似的气动尺寸来限定，例如<6.4μm.在一些实施例中，激光衍射装置用来确定颗粒尺寸，例如，8,508732号美国专利公开的激光衍射装置，该公开文件由于其涉及激光衍射的相关教导而整体并入本文，其中，测量颗粒的体积中值几何外形直径(VMGD)来评估吸入系统的性能。例如，在各个实施例中，≥80％、85％

或90％的药盒空置和<12.5μm、<7.0μm或<4.8μm的排出颗粒VMGD可以表示逐渐更好的气动性能。

[0057] 相对于填充量的可吸入分数比(RF/填充量)代表在排出作为剂量使用而填充的粉末内容物时从吸入器排出的剂量中的适于吸入的粉末的比例(％)，即填充剂量中以适于肺部递送的尺寸排出的颗粒的比例，相对于填充量的可吸入分数比是微粒气动性能的度量。如本文所述，40％或大于40％的RF/填充量数值反映了可接受的气动性能特征。在本文公开的某些实施例中，相对于填充量的可吸入分数比可以大于50％。在示例性实施例中，相对于填充量的可吸入分数比可以高达大约80％，其中，大约80％的填充量以使用标准技术测量的<5.8μm的颗粒尺寸排出。

[0058] 本文用的术语“干粉”指的是不悬浮或溶解在推进剂或其他液体中的细颗粒成分。这不必然意味着暗示完全没有任何水分子。

[0059] 本文使用的“无定形粉末”指的是缺少确定的重复形态、形状或结构的干粉，包括非结晶粉末。

[0060] 在同一示例性实施例中，本装置可以通过几种方法来由各种材料来制造。在一个实施例中，吸入器和药盒例如通过注塑成型技术、热成型、吹塑成型、压接、3D打印等使用各种类型的塑料材料(包括聚丙烯、环烯烃(cyclicolephin)共聚物、尼龙和其他兼容性聚合物等)来制成。在某些实施例中，干粉吸入器可以使用各个零部件的自上而下组装方式来组装。在一些实施例中，吸入器通常设置为紧凑的尺寸，例如尺寸上从大约1英寸至大约5英寸，并且通常，装置的宽度和高度小于长度。在某些实施例中，吸入器设置为各种形状，包括相对矩形的本体，然而也可以其他形状，比如圆柱形、椭圆形、管状、正方形、长方形和圆形。

[0061] 在一起描述和例示的实施例中，吸入器通过使用用于允许气流进入吸入器的至少一个相对刚性的流道路径来有效地液化、解聚或雾化干粉制剂。例如，吸入器设置有用于进出容纳干粉的药盒的第一气流路径和可以与退出药盒的第一气流路径融合的第二气流路径。流道例如可以根据吸入器配置而具有各种形状和尺寸。在一个实施例中，吸入器空气导管为高抵抗力吸入管，其抵抗力值为例如对每分钟近似0.065至大约0.200(√kPa)/公升。因此，在该系统中，2kPa至20kPa之间的峰值吸入压降产生大约每分钟7至70公升之间的结果峰值流速。这些流速导致大于75％的药盒内容物分配在1至50mg之间的填充物块中。在一些实施例中，这些性能特征由终端使用者在单次吸入操作中实现以产生大于药盒所容纳的粉末的90％的分配百分比。

[0062] 干粉吸入器10的实施例在图1-5中例示。吸入器10包括两个元件，本体12和嘴部罩11。在本实施例中，干粉吸入器10为相对矩形的，较长侧沿纵向平面延伸，并且设计为获得两种配置，即，为如图1、图3和图4所示的关闭或给药配置的第一配置和如图2和图5所示的第二配置或者打开或药盒装载/卸载配置。如图1-5所示，干粉吸入器10具有相对矩形的本体12，本体12制造为单个元件并且具有近端14和远端16以及右侧17、左侧18、顶侧19和底侧20，近端大致呈C形包括用于接触使用者的嘴唇或口腔的嘴部15。嘴部15具有出口13和第一入口21以允许旁通空气流动穿过空气导管5，空气导管5在吸入器本体12内部之外但通过嘴部第二入口3与吸入器本体的腔室或内部连通，第二入口位于嘴部的与吸入器本体12接触的底部部分中。第二入口具体用于接触安装在药盒安装区域中的药盒的出口或分配口31。图3绘示嘴部15在其远端处的形状较窄并且朝着近端向外成锥形，并且配置有与其外部形

状相类似的空气导管5。嘴部15设计为具有鞍状或翼状结构22、22'的单个元件，鞍状或翼状结构22、22'部分向外延伸至顶侧19之间的连接点并且向下在右侧17和左侧18之上延伸，形成顶侧19的一部分并覆盖或安置在吸入器本体12的右侧17和左侧18之上，以用于作为嘴部罩11关闭吸入器10。为了防止嘴部罩10在使用期间移动，可以设置锁定机构，锁定机构包括滑入配合件、棘爪(比如适配于元件26的棘爪25)。

[0063] 图2和图5图示处于打开配置的吸入器10，其示出本体12的内部。图5绘示处于打开配置的吸入器10，而图2代表将药盒24安装在药盒安装组件23中的吸入器10。为了获得打开配置，从嘴部15向下推动嘴部11并抓持吸入器12的远端顶部部分，这致动整个元件11在角度上转动大约90°以与本体12垂直。通过为吸入器设置铰链实现嘴部罩11的移动，例如，齿条和小齿轮，小齿轮包括连接于具有齿条的齿轮的轮轴32，其接合可移动药盒安装区域23上的齿条。

[0064] 图3为将药盒安装在给药位置的吸入器10的中间纵剖图，并且图示出在给药配置中将药盒完全定位在可移动药盒安装区域23的推动元件33，其中，创建了具有进入药盒杯体30内部的空气入口29和空气出口31的通道。在本实施例中，嘴部在将嘴部15固持于水平面时，嘴部罩11的向上移动关闭吸入器(如图1所示)，并且在移动时，药盒组件的可移动部分在药盒安装区域23中的部分被药盒安装区域的近端部分中的可移动元件向远端推动，导致药盒盖28在药盒杯体30之上向远端移动，杯体30被来自本体12的底侧20的内表面的刚性突起27、27'保持在安装区域处。在使用之后，通过打开吸入器10，药盒返回到排出/卸载位置，并且可以对新的剂量重复该循环。图4绘示图1中处于关闭配置没有药盒的吸入器的中间纵剖图，其图示装置内部的关系。

[0065] 图5通过图1的吸入器的中间纵剖图绘示处于打开配置没有药盒的吸入器10。图示出其刚性突起从吸入器本体12的内部底表面20突出的药盒安装区域，可移动药盒安装区域23的药盒盖推动元件33在药盒的杯体之上平移盖，以在嘴部罩11向关闭位置移动时获得给药配置。

[0066] 图6-10图示替代实施例，其中，干粉吸入器40包括本体42、具有至少两个空气入口和一个出口46的嘴部45以及药盒安装及重新配置机构47。吸入器40还包括不连续的顶侧51、近端48、远端49和底部部分42，底部部分42可以配置有分段的肋状结构。在本实施例中，吸入器40处于关闭位置。吸入器本体42的顶部部分49的远端半部具有沿中间纵向平面的、容纳可移动杆52的开口或窄槽53，以与吸入器本体42的内部隔室中的可移动齿条54接合来实现药盒安装及重新配置机构47的移动，药盒安装及重新配置机构47包括具有推动元件的齿条以在杯体之上平移药盒的盖或者在药盒的固定盖之下平移杯体。在本实施例中，在向远端手动制动杆52时，吸入器配置处于药盒装载位置。图7绘示处于打开配置的吸入器40，其中药盒安装或安置在药盒安装区域55中。在准备用于肺部吸入的剂量时，如图7所示，使用者可以将药盒56放置或安装在吸入器中。在药盒56安装或装载到药盒安装区域55中之后，杆52向近端移动直到其不能继续移动。图8绘示穿过处于关闭或给药配置的吸入器40的中间纵剖图，其中药盒安装在药盒安装及重新配置区域55中，其绘示在给药配置中推动元件66使杯体58在盖59之下移位。当杆52运动时，吸入器内部的与杆52相接合的推动元件66致动齿条的推动元件66，以使药盒56移动并重新配置其盖，从而创建具有空气入口64和空气出口65的空气导管，空气出口与嘴部45的第二入口63连通以在吸入期间将粉末递送至嘴

部空气导管61和出口46。通过第一入口62的进气在吸入时绕开药盒隔室。吸入器顶侧51上的不连续区域允许进入药盒安装区域55。图8也示出与重新配置机构47的轮轴60接合的杆52。

[0067] 图9图示关闭的吸入器40，除了没有药盒之外，其与图8相类似并且位于吸入器本体42的近端处。在这种配置中，图9绘示包括推动元件66的齿条54与水平的第一入口62的关闭接近之间的关系，水平的第一入口62与嘴部45的第二入口63几乎形成直角，以在粉末剂量的吸入期间通过剪力实现粉末解聚。图10通过中间纵剖图图示图9所示的处于打开配置没有药盒的吸入器40，其示出用于固持药盒的杆52和齿条54的位置和吸入器本体42的中心部分中的位置，即吸入器内部的端部。图10还示出一体接合于轮轴60所绘示的可移动机构的齿条54，可移动机构接触杆52以机械推动齿条54。

[0068] 图11-15绘示又一个替代吸入器，即吸入器70，其中，嘴部71能够通过齿轮机构85相对于吸入器本体72移动，齿轮机构85通过沿水平面转动而横向移动至距吸入器70的纵向轴线A大约90°的角度处，以允许进入吸入器本体72的内部来安装或拆卸药盒。嘴部71还包括空气入口74、空气出口73和与吸入器本体72的内部连通的第二空气入口。图11绘示处于关闭或给药配置的吸入器70。图12绘示处于打开配置以安装或装载药盒(如药盒76所例示的)的吸入器70。吸入器70设计具有基本矩形的本体72，本体72具有近端75、远端77、底部78、右侧79、左侧80和顶部81，本体72在一端封闭而在其远端敞开。嘴部71还包括横向延伸部82，横向延伸部82横跨中心空气导管并配置为覆盖吸入器本体顶表面81的单一件。顶表面区域81包括止动端83，止动端83配置为防止嘴部71转动越过与吸入器本体72垂直的平面。嘴部71转动至打开位置的移动致动安装及重新配置机构以能够在本体72的顶表面81的打开区域81处进入，如图12所示。图13和图14分别绘示具有(图13)和没有(图14)药盒的吸入器70的中间纵剖图，以示出处于关闭或给药配置的齿条86在齿轮机构90作用下的移动。嘴部71沿相对于吸入器本体的水平面从右侧79至左侧80的移动致动齿轮机构，使杯体92通过沿近端方向的平移运动相对于盖93移动，以创建具有空气入口94和空气出口95、穿过杯体内部的气流通道，该气流通道与入口89和吸入器70的空气导管96连通以排放杯体92中容纳的粉末。在本实施例中，安装及重新配置机构包括构建在安装区域91的顶表面之内的架结构99以放置药盒盖93，药盒盖93从杯体92向外延伸并安置在架结构99上而被固定，而杯体92坐落在齿条86中并且药盒处于粉末容纳配置。

[0069] 在图16-20所示的又一个干粉吸入器的实施例中，提供了吸入器100，吸入器100包括两个零部件，即吸入器本体101和壳体或罩102，壳体或罩102包覆吸入器本体101的一部分。在图16所示的一个实施例中，吸入器100包括吸入器本体101和壳体102，吸入器本体101包括近端部分103和远端部分105，近端部分103包括嘴部104，壳体102在结构上配置为本体的一部分和吸入器的内部部件之上的滑入配合罩；其中，图17所示的壳体102包括远端107和近端106，并且近端106具有用于适配和封装吸入器本体105的一部分的开口，并且还包括从其上表面的突起113，突起113在吸入时引导气流进入嘴部104的空气导管115。在实施例中，如图16所示，近端106接触或抵接吸入器本体101以便将吸入器100关闭于外部环境。通过壳体102在本体105之上以平移运动的方式沿远端方向移动，吸入器100从关闭配置打开以获得吸入器装载和/或卸载位置，从而插入或移除药盒。图17图示处于打开配置的吸入器100，其中，已经向远端拉开壳体102以允许进入吸入器本体的远端部分105。在这个和其他

实施例中，图17绘示安装在吸入器100的药盒安装区域109中的药盒108，并且示出盖和出口110，出口110通过嘴部104中的次级入口与嘴部中的跨越入口111及出口112的空气导管连通。安装区域109配置为药盒108的形状以恰当地装配，并且配置为向使用者显示出视觉提示以在安装期间使药盒恰当地定位。

[0070] 图18还绘示处于关闭给药配置的吸入器100的中间纵剖面，其图示当壳体102在本体105之上沿从远至近的方向运动时药盒杯体116相对于盖117的位置，这引起药盒108从容纳配置移位至给药配置，其中，药盒容纳杯体116被处于壳体102的内底部部分中的突起刚性元件推动至给药配置，突起刚性元件在近端106处沿水平面延伸越过开口106。突起刚性元件118也可以包括一个或多个竖直突起以便于在使用后移除药盒108。此外，在关闭配置，安装在吸入器100中的药盒重新配置为来与嘴部形成从空气入口119和空气出口120穿过杯体116的空气通道，以便在吸入时环境空气进入处于给药配置的药盒108中的干粉。在这个和其他实施例中，吸入空气通过空气入口119进入处于给药配置的药盒108的空气通道并使干粉颗粒雾化成夹带在空气中，并且雾化的粉末继而通过与嘴部104的空气导管115中的空气入口连通的空气出口120离开，并且在嘴部104中，在粉末通过嘴部出口112离开之前，发生空气通道对粉末的进一步剪切。

[0071] 在一个实施例中，吸入器的本体101包括嘴部和空气导管115，嘴部在本体101的近端处一体形成，空气导管115与本体101和壳体102的内部连通并且可以与安装在吸入器100中的药盒108的空气出口120以及环境空气直接连通。吸入器本体101还包括药盒安装区域121，药盒安装区域121在结构上与嘴部连续并且具有远端部件105和近端部件103；其中，近端部件103和远端部件105与嘴部104形成一个单一件并且远端部件105能够插入壳体102中。在图17和图20所示的一个实施例中，可以手动拉开本体101和壳体102以获得吸入器打开配置从而进入内部隔室。在本实施例的打开配置中，含有干粉的药盒108可以以合适的方向(由视觉提示显示出)装载或安装在本体部件105的药盒安装区域中，并且本体105和壳体102可以被推动或拉动以打开或者关闭吸入器100。在一个实施例中，壳体能够在本体101的远端部件105之上从打开配置移动至关闭配置，并且它们在彼此接触时一起使吸入器100关闭。

[0072] 图18和图19绘示处于关闭或给药配置的吸入器100，其中关闭动作实现药盒108向给药配置的移动，并且其中，药盒杯体被突起元件118进一步推动以独立于盖117进行重新配置，从而形成通过安装在药盒安装区域109中的药盒108的空气导管。在本配置中，吸入器获得给药配置以在使用者通过嘴部104进行口腔吸入时排放杯体116中的粉末。在图18所示的给药配置的这个实施例中，本体和壳体彼此抵接并且通过一个或多个防滑结构紧密适配在一起以防止吸入器脱离。防滑特征结构的示例可以包括卡环或棘爪，其可以产生声音来提醒使用者吸入器准备好使用了。图17和图20图示处于打开配置的吸入器100。在本实施例中，吸入器100的形状为具有长度较小的近侧和远侧的大致矩形；其中，通过拉动或推动吸入器本体105来实现壳体102在本体部件105之上的移动，或者反之亦然，包括导轨或轨道123的本体促进该移动，该导轨或轨道123沿纵向平面从吸入器本体105的较长侧(第一侧和第二侧)向外延伸。在本实施例中，吸入器本体105被设计为在其远端处具有开口来匹配壳体远端处的开口，以允许和引导环境空气在吸入时进入吸入器100的内部腔室。吸入器壳体102也适当地配置为具有用于在移动期间在导轨123之上滑动的凹槽或窄槽124，并且还包

括防止吸入器100拆解的一个或多个止动端。推动或突起元件118设计用于在安装或关闭吸入器100之后将药盒定位在给药配置。突起或推动元件118使药盒杯体或容器116相对于药盒盖117移动以形成穿过药盒的空气通道并创建空气入口119和空气出口120，从而允许杯体中的粉末在吸入期间雾化，以将雾化颗粒递送至吸入器嘴部空气导管115并进入使用者。

[0073] 在吸入器100的版本中，壳体的远端部分包括用于接合吸入器本体的一部分的平行结构或凸缘以形成紧固机构，例如用于将吸入器本体与壳体锁定以将这两个部件紧固在一起并维持给药配置。在实施例中，壳体102的远端部分107具有在其远端处用于与吸入器100的内部连通的开口以及配置为在吸入器本体105之上滑动的开口106。壳体102的远端部分107还包括外表面、内表面和配置为在吸入器本体105之上滑动的腔室。在一个实施例中，壳体102在其上表面上包括平行的翼状结构113以在吸入期间将气流引导至嘴部104中。吸入器本体部件105设计有沿其中间纵向平面的凹槽，以适配突起或推动元件18滑动，从而推动药盒或阻止壳体拆解。吸入器本体部件105还配置为具有在其远端处用于与壳体102接合并紧固这两个吸入器部件的棘爪。

[0074] 与吸入器一起使用的药盒的实施例在8,424,518号美国专利中进行了描述，其公开内容通过引用整体并入本文。总而言之，一起公开的与吸入器的实施例一起使用的药盒包括两个部件，然而其他实施例也是可以预期的。药盒配置为将干粉药剂容纳在储存、紧密密封或容纳位置，并且可以在吸入器内从粉末容纳位置重新配置到吸入或给药配置。在某些实施例中，药盒包括盖和杯体，杯体具有一个或多个孔、容纳配置和给药配置、外表面、限定内部空间的内表面；并且容纳配置限制与内部空间的连通，而分配配置形成闯过所述内部空间的气体通道以允许气流以预定的方式进入和退出内部空间。例如，药盒容器可以配置为使得进入药盒空气入口的气流通过空气出口被引导至内部空间以计量离开药盒的药剂，使得粉末的排出率得到控制；并且其中，药盒中的气流可以基本垂直于空气出口的流动方向翻滚，使内部空间中的粉末在退出分配孔之前混合并液化。根据对象的需要或者关于粉末和/或活性成分稳定性的制剂吸水性，与当前吸入器一起使用的药盒可以设置独立泡罩中或者聚合在一个泡罩中。

[0075] 在本文所述的实施例中，干粉吸入器和药盒形成吸入系统，吸入系统可以在结构上配置为实现可调的或模块化的气流阻力，因为这可以通过在系统的气流路径的任意部分处改变空气导管的横截面积或几何外形来实现。在一个实施例中，干粉吸入器系统的空气导管的几何外形可以产生从每分钟大约0.065至大约0.200(√kPa)/公升的气流阻力值。在其他实施例中，可以采用止回阀来防止气流通过吸入器直到期望的压降，比如已经实现了4kPa，在这一点期望的阻力达到一起给定的范围内的值。

[0076] 在又一个实施例中，提供了用于将干粉制剂递送至患者的吸入系统。该系统包括吸入器，吸入器包括容器安装区域和嘴部，容器安装区域配置为接收容器，嘴部具有至少两个入口孔和至少一个退出孔；其中，至少两个入口孔中的一个入口孔与容器区域流体连通，而至少两个入口孔中的一个经由流动路径与至少一个退出孔流体连通，流动路径配置为绕开容纳区域来将干粉制剂递送至患者；其中，配置为绕开容器区域的气流导管递送在吸入器件经过吸入器的总流量的30％至90％。

[0077] 在另一个实施例中，也提供了用于将干粉制剂递送至患者的干粉吸入系统。该系统包括干粉吸入器，干粉吸入器包括用于药盒的安装及重新配置区域；所述组合的干粉吸

入器和药盒配置为具有给药配置中作为刚性气流导管的至少两个气流路径和提供在使用时用于解聚吸入系统的粉末解聚的机构的多个机构区域;其中,多个用于解聚的机构中的至少一个为容器区域中的结块尺寸的排除孔,其具有0.5mm至3mm之间的最小尺寸。

[0078] 在本文所述的实施例中,干粉制剂可以含有结晶粉末、无定形粉末或其组合,其中,粉末在少于大约2秒内从吸入器一致地分配。本吸入器系统具有每分钟近似0.065至大约0.200(√kPa)/公升的高阻力值。因此,在包括药盒的系统中,施加2kPa至20kPa之间的峰值吸入压降产生大约每分钟7至70公升之间的结果峰值流速。这些流速导致大于75%的药盒内容物分配在1至30mg之间或高达50mg粉末的填充物块中。在一些实施例中,这些性能特征由终端使用者在单次吸入操作中实现以产生大于90%的分配百分比。在某些实施例中,吸入器和药盒系统配置为通过将粉末作为递送至患者的连续流或者一次或多次粉末脉冲从吸入器排出来提供单次剂量。在实施例中,提供了用于将干粉制剂递送至患者肺部的吸入系统,包括干粉吸入器,干粉吸入器配置为具有气流导管,气流导管在给药配置中具有每分钟0.065至大约0.200(√kPa)/公升数值范围内的流动总阻力。在这个和其他实施例中,吸入系统的流动总阻力在0.5kPa至7kPa之间的压差范围中相对恒定。

[0079] 吸入器的结构配置允许结局机构产生大于50%的吸入分数和小于5.8μm的颗粒。吸入器可以在吸入操作期间排出大于85%的容器内容纳的粉末药剂。总而言之,本文所述的吸入器可以在2至5kPa之间的压差下在少于3秒内排出大于90%的药盒内容物或容器内容物,填充块范围高达30mg或50mg。

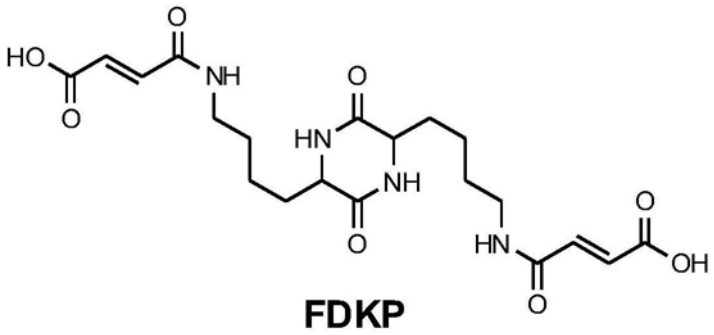
[0080] 虽然本吸入器主要被描述为呼吸驱动式,但在一些实施例中,吸入器可以设置有用于产生解聚和递送干粉制剂所需要的压差的来源。例如,吸入器可以适配于气体驱动源,比如储存压缩气体的能源,比如来自可以设置在空气入口处的氮气罐。可以设置垫片来捕捉羽流,使得患者可以在舒适的速度下进行吸入。

[0081] 在一起描述的实施例中,吸入器可以设置为用于递送单次单位剂量的可再用吸入器。可再用吸入器意味着其可以多次使用,这可以根据要递送的制剂来预定并且一旦吸入器已经到达其最大使用次数就丢弃。

[0082] 这些装置和系统用于粉末的肺部递送,具有广泛的特征。实施例包括如下系统,该系统包括吸入器、一体式或可安装的单位剂量药盒,药盒包括期望的粉末剂量。粉末的肺部递送包括载体和赋形剂,其安全性和疗效已经在商用产品中得到证明。示例性实施例是富马酰基二酮哌嗪,也被称为3,6-二(N-富马酰基-4-氨基丁基)-2,5-二酮哌嗪,FDKP。FDKP产生微粒,根据7,820,676号、7,709,639号和8,551,528号美国专利所公开的工艺,微粒可以是悬浮的晶体板的自组合微粒聚集体;可以制造为无定形粉末或其组合,上述美国专利由于其相关主题而通过引用并入本文。使用二酮哌嗪制造的干粉可以通过冻干或喷雾干燥各种期望制剂的溶液或悬浮液来制成。具有大约35至大约67m^2/g之间的特定表面积(SSA)的DKP晶体微粒表现出有利于将药物递送至肺部的特征,比如提高的气动性能和提高的药物吸收性。在一些实施例中,在含有多肽的制剂中使用的大容量晶体FDKP微粒例如具有小于35m^2/g的特定表面积,并且根据活性剂的量,这些颗粒的具体表面积范围可以为大约19m^2/g至大约30m^2/g或者大约28m^2/g至大约71m^2/g,或者大约19m^2/g至大约57m^2/g。在一些实施例中,具有肽活性剂(例如胰岛素)的FDKP微粒可以具有范围从大约4m^2/g至大约30m^2/g的特定表面积,并且按照可飞性和流动性评估具有提高的气动性能。

[0083] 在一个实施例中，干粉药剂可以包括例如二酮哌嗪和药物活性成分。在本实施例中，根据要治疗的疾病或条件，药物活性成分或活性剂可以为任何类型。在另一个实施例中，二酮哌嗪可以包括例如具有形成颗粒、微粒等的功能的对称分子和非对称二酮哌嗪，其可以用作载体系统来将活性剂递送至身体中的靶点。术语“活性剂”在本文中被称为治疗剂或分子(比如蛋白质或肽或生物分子)和小分子(包括神经递质，神经递质可以封装、联系、接合、络合或截留在二酮哌嗪制剂之内或吸附到二酮哌嗪制剂之上)。活性剂的任何形式都可以与二酮哌嗪组合。药物递送系统可以用来生物递送具有治疗、预防或诊断功能的生物活性剂。

[0084] 富马酰基二酮哌嗪(3,6-二(N-富马酰基-4-氨基丁基)-2,5-二酮哌嗪;FDKP)是一种优选的用于肺部应用的二酮哌嗪。

[0085] 

FDKP

[0086] 用于肺部递送的具有大约0.5至大约10微粒μm直径的微粒可以到达肺部并且可以到达体循环并递送活性剂。需要小于大约10μm的直径来应对喉咙的转弯，并且需要大约0.5μm或更大的直径来避免挥发。通常，具有大于10μm或大于20μm的直径的微粒用于向呼吸道和肺部递送。

[0087] 具有大约0.5至大约10微米之间的直径的微粒可以成功通过大部分天然屏障到达肺部。需要小于大约10微米的直径来应对喉咙的转弯，并且需要大约0.5微米或更大的直径来避免挥发。本文公开的实施例示出，具有大约4至大约71m^2/g之间的特定表面积(SSA)的DKP晶体微粒表现出有利于将药物递送至肺部的特征，比如提高的气动性能和提高的药物吸收性。在一起的一些实施例中，提供了包括晶体富马酰基二酮哌嗪(FDKP)微粒，其具有大约35％至大约65％、或45％至大约63％、或45％至大约60％的特定反式异构体内容物。

[0088] 在某些实施例中，用于肺部递送的基于二酮哌嗪的成分设置有活性剂，其中，二酮哌嗪为富马酰基二酮哌嗪并且包括多个基本均一形成的微晶颗粒，其中，这些颗粒具有基本中空的球形结构并且包括含有未自组合的二酮哌嗪晶体的壳，并且这些颗粒具有小于等于5μm的体积几何平均直径;其中，这些颗粒通过包括如下步骤的方法形成，即将二酮哌嗪结合在不含表面活性剂的乙酸溶液中，并且同时在高达2000psi的高压下在高剪切搅拌器中均质化;利用去离子水洗涤悬浊液中的沉淀物;在喷雾干燥装置中浓缩悬浊液并干燥悬浊液。

[0089] 在一些实施例中，用于肺部递送的基于二酮哌嗪的成分设置有活性剂，其中，二酮哌嗪为富马酰基二酮哌嗪的盐，包括钠、镁，并且该成分包括无定形粉末。

[0090] 还提供了用于递送可吸入干粉的系统，其包括:a)干粉，其包括药剂，和b)吸入器，其包括粉末容纳药盒和壳体，药盒包括气体入口和气体出口，在壳体中安装药盒并限定两个气流路径，即允许其体进入药盒的气体入口的第一气流路径和允许气体绕开外壳气体入

口第二气流路径，以及嘴部，并且当在吸入器中施加≥2kPa的压降时，从嘴部排放颗粒羽流，其中，所述排放颗粒的50％具有≤10μm的VMAD，其中，绕开药盒气体入口的气流被引导为基本垂直于气体出口流动方向冲击在离开外壳的气流上。

[0091] 本所述的成分和方法中使用的活性剂可以包括任何药物剂。这些可以包括例如合成有机化合物、蛋白质和多肽、多糖和其他糖类、液体、无机化合物和具有治疗、预防或诊断活动的核酸序列。肽、蛋白质和多肽都是通过肽键连接的氨基酸链。

[0092] 可以使用二酮哌嗪制剂递送至身体中的目标或靶点活性剂的示例包括激素、抗凝剂、免疫调节剂、疫苗、细胞毒素剂、神经递质激动剂和抗结剂、抗生素、血管活性剂、神经刺激剂、麻醉剂或镇静剂、类固醇、减充血剂、抗病毒剂、抗转录剂、抗原和抗体。更具体而言，这些复合物包括胰岛素、肝素(包括低分子量肝素)、降钙素、非尔氨脂、舒马曲坦、甲状旁腺素及其活性片段、生长激素、促红素、AZT、DDI、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、拉莫三嗪、绒膜促性腺素释放因子、黄体化释放激素、β-半乳糖苷酶、激动肽、血管活性肠肽和阿加曲班。抗体及其片段可以以非限制性的方式包括SSX-241-49抗原(滑膜肉瘤，X断点2)、NY-ESO-1抗原(食管肿瘤相关抗原)、PRAME抗原(优选表达黑色素瘤抗原)、PSMA抗原(前列腺特异性膜抗原)、黑色素A抗原(黑色素瘤相关抗原)和酪氨酸酶抗原(黑色素瘤相关抗体)。

[0093] 在某些实施例中，用于递送至肺循环的干粉制剂包括活性成分或活性剂，包括肽、蛋白质、激素、其类似物或其组合，其中，活性成分为胰岛素、降钙素、生长激素、促红素、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、绒膜促性腺激素释放因子、黄体化激素释放激素、促卵泡激素(FSH)、血管活性肠肽、甲状旁腺激素(包括黑熊PTH)、甲状旁腺激素相关蛋白质、胰高血糖素样肽1(GLP-1)、激动肽、胃泌酸调节素、酪酪肽、白介素2诱导酪氨酸激酶、Bruton酪氨酸蛋白激酶(BTK)、肌醇必需酶-1(IRE1)或类似物、活性片段、PC-DAC改性衍生物或其O糖基化形式。在特定实施例中，药物成分或干粉制剂包括富马酰基二酮哌嗪，并且活性成分为选自以下中的一种或多种：胰岛素、甲状旁腺激素1-34、GLP-1、胃泌酸调节素、酪酪肽、肝素、脂联素、缩胆囊素(CCK)、促胰液素、胃泌素、胰高血糖素、促胃动素、生长激素抑制素、脑钠肽(BNP)、心房肽(ANP)、IGF-1、生长激素释放因子(GHRF)、整合素β4抗体(ITB4)受体拮抗剂、痛敏肽、痛稳素、孤啡肽2、降钙素、CGRP、血管紧张肽、P物质、神经激肽A、大麻素(包括四氢大麻酚、大麻二酚)、胰多肽、神经肽Y、δ睡眠诱导肽、血管活性肠肽、其中一种或多种活性剂的组合和/或其类似物。

[0094] 可以在用于肺部递送的干粉中使用的其他活性剂包括：曲前列环素、沙美特罗、肾上腺素、他克莫司、万古霉素、利奈唑胺、filgastrin、芬太尼、大麻素(包括大麻二酚和四氢大麻酚)、帕诺洛司琼、两性霉素B、磷酸二酯酶抑制剂(包括PDE5抑制剂，比如西地那非、阿伐那非、伐地那非和他达拉非)、前列腺素(包括环前列腺素)、神经递质激动剂、神经递质拮抗剂(包括镇痛剂、麻醉性镇痛剂，比如δ阿片受体激动剂和拮抗剂、卡帕阿片受体激动剂和拮抗剂、μ阿片受体激动剂和拮抗剂)和/或上述活性剂中一种或多种的组合。

[0095] 本文还提供改进的微晶颗粒、成分、制造微晶颗粒的方法和允许向肺部改进地递送药物以治疗对象的疾病和失调的方法。本文公开的实施例通过提供包括微晶二酮哌嗪颗粒的晶体二酮哌嗪成分来实现改进的递送，微晶二酮哌嗪颗粒具有用于药物吸附的大容量，使得粉末具有对一种或多种活性剂的大药物容量。利用该微晶颗粒制造的粉末可以在

更少量的粉末剂量中递送更多药物内容物，这可以便于向患者递送药物。粉末可以通过各种方法制成，这些方法包括根据原材料利用不含表面活性剂的溶液或包括表面活性剂的溶液的方法。

[0096] 本文公开的替代实施例可以包括用于吸入的干粉，干粉包括多种基本均一的微晶颗粒，其中，微晶颗粒可以具有基本中空的球形结构并且包括可以多孔的壳，壳包括在悬浊液或溶液中未自组合的二酮哌嗪晶体。在某些实施例中，根据提供的药物和/或药物内容物以及制造粉末工艺中的其他因素，微晶颗粒可以为包括二酮哌嗪晶体的基本中空的球形和基本实心的颗粒。在一个实施例中，微晶颗粒包括相对多孔的颗粒，其具有大约0.43cm^3/g的平均孔隙体积，范围从大约从0.4cm^3/g至大约0.45cm^3/g，并且按照BJH吸附确定，孔隙尺寸范围从大约23nm至大约30nm，或者从大约23.8nm至26.2nm。

[0097] 本文公开的某些实施例包括含有多种基本均一的微晶颗粒的粉末，其中，这些颗粒具有基本球形的结构，其包括可以多孔的壳，并且颗粒包括在悬浊液或溶液中未自组合的二酮哌嗪晶体并且颗粒的体积中值几何直径小于5μm；或小于2.5μm。

[0098] 在本文的具体实施例中，高达大约92％的微晶颗粒具有5.8μm的体积中值几何直径。在一个实施例中，颗粒的壳由连锁的二酮哌嗪微晶构成，连锁的二酮哌嗪微晶具有吸附在其表面上的一种或多种药物。在一些实施例中，颗粒可以将药物捕获在其内部孔隙空间中和/或将药物的组合吸附于晶体的表面而将药物捕获在球体的内部孔隙空间中。

[0099] 在某些实施例中，提供了包括多种基本均一形成的微晶颗粒的二酮哌嗪成分，其中，这些颗粒具有基本中空的球形结构并且包括含有未自组合的二酮哌嗪晶体的壳；其中，这些颗粒通过包括如下步骤的方法形成，即将具有范围从大约45％至65％的反式异构体内容物的二酮哌嗪结合在不含表面活性剂的乙酸溶液中，并且同时在高达2000psi的高压下在高剪切搅拌器中均质化；利用去离子水洗涤悬浊液中的沉淀物；在喷雾干燥装置中浓缩悬浊液并干燥悬浊液。

[0100] 该方法还可以包括如下步骤，即在喷雾干燥的步骤之前增加混合包括活性剂或活性成分(比如药物或生物活性剂)的溶液的步骤，使得活性剂或活性成分被吸附和/或捕获在颗粒上或颗粒内。通过这种工艺制成的颗粒可以在喷雾干燥之前达到亚微米级的尺寸范围。

[0101] 在某些实施例中，提供了包括多种基本均一形成的微晶颗粒的二酮哌嗪成分，其中，这些颗粒具有基本中空的球形结构并且包括含有未自组合的二酮哌嗪晶体的壳，并且这些颗粒具有小于等于5μm的体积几何平均直径；其中，这些颗粒通过包括如下步骤的方法形成，即将二酮哌嗪结合在不含表面活性剂的乙酸溶液中，并且同时在高达2000psi的高压下在高剪切搅拌器中均质化；利用去离子水洗涤悬浊液中的沉淀物；在喷雾干燥装置中浓缩悬浊液并干燥悬浊液。

[0102] 该方法还可以包括如下步骤，即在喷雾干燥的步骤之前增加搅拌包括活性剂或活性成分(比如药物或生物活性剂)的溶液的步骤，使得活性剂或活性成分被吸附和/或捕获在颗粒上或颗粒内。通过这种工艺制成的颗粒可以在喷雾干燥之前达到亚微米级的尺寸范围。

[0103] 在某些实施例中，用于肺部递送的基于二酮哌嗪的成分设置有活性剂，其中，二酮哌嗪为富马酰基二酮哌嗪并且包括多个基本均一形成的微晶颗粒，其中，这些颗粒具有基

本中空的球形结构并且包括含有未自组合的二酮哌嗪晶体的壳，并且这些颗粒具有小于等于5μm的体积几何平均直径；其中，这些颗粒通过包括如下步骤的方法形成，即将二酮哌嗪结合在不含表面活性剂且不含活性剂的乙酸溶液中，并且同时在高达2000psi的高压下在高剪切搅拌器中均质化；利用去离子水洗涤悬浊液中的沉淀物；在喷雾干燥装置中浓缩悬浊液并干燥悬浊液。

[0104] 在某些实施例中，其中，包括活性成分的原材料为展现出高度粘性的提取物或具有咪状粘稠外观的物质，如上通过在与提取物或粘稠物质组合之前使用切向流过滤在水中洗涤微晶颗粒来形成微晶颗粒。在水中洗涤之后，产生的颗粒悬浊液被冻干以去除水，并在添加固体的或悬浊液中的或溶液中的活性成分之前重新悬浮在包括乙醇或甲醇的酒精溶液中。在一个实施例中，可选地，制造合成物的方法包括与活性成分同时添加或者在添加火星成为之后、喷雾干燥之前添加任意附加赋形剂的步骤，赋形剂包括一种或多种氨基酸(比如亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、蛋氨酸)或一种或多种磷脂(例如，二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)或二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC))。在某些实施例中，成分的形成包括如下步骤，其中，包括期望活性剂的提取物可选地进行过滤或冷冻以分离和去除不需要的材料(比如油脂)的层，以增加其溶解度。

[0105] 该方法还可以包括在喷雾干燥的步骤之前增加搅拌溶液的步骤，搅拌可以可选地在高剪切搅拌机中均化或不均化的情况下进行，溶液包括活性剂或活性成分，比如药物或生物活性剂，使得活性剂或活性成分被吸附和/或捕获在颗粒上或颗粒内。通过这种工艺制成的颗粒可以在喷雾干燥之前达到亚微米级的尺寸范围，或者这些颗粒可以在喷雾干燥期间从溶液形成。

[0106] 在一起的一些实施例中，药物内容物可以使用FDKP在经体粉末上递送，经体粉末被冻干或喷雾干燥至大约10％或大约20％或大约30％或更高的内容物含量。在使用由FDKP或FDKP二钠盐形成的微晶颗粒的实施例中并且其中这些颗粒未自组合并且包括亚微米尺寸的颗粒，药物含量通常可以大于0.01％(w/w)。在一个实施例中，根据要递送的药物，要通过微晶颗粒递送的药物含量从大约0.01％(w/w)至大约75％(w/w)；从大约1％至大约50％(w/w)，从大约10％(w/w)至大约25％(w/w)，或从大约10％至大约20％(w/w)，或从5％至大约30％，或大于25％。在药物为比如胰岛素的肽的示例性实施例中，当前微粒通常包括近似10％至45％(w/w)或从大约10％至大约20％(w/w)的胰岛素。在某些实施例中，颗粒的药物含量可以根据要递送的药物的形态和尺寸而变化。

[0107] 在实施例中，用于通过本文的吸入器来递送的成分你可以包括富马酰基二酮哌嗪晶体颗粒和活性剂，比如大麻素(包括四氢大麻酚(THC)和/或大麻二酚)、曲前列环素、帕洛诺司琼、甲状旁腺激素、西地那非或肾上腺素。在使用大麻素作为活性剂的成分中，大麻素(包括其衍生物和/或类似物)可以高达40％(w/w)，其中粉末递送高于吸入器内容物的40％。在一些实施例中，成分中大麻素含量的范围可以为粉末内容物的从大约1％至大约30％，从大约5％至大约25％(w/w)。本文的成分也可以包括一种或多种赋形剂(包括氨基酸，比如亮氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸等)和一种或多种磷脂(例如，二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)或二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC))，在喷雾干燥之前含量高达大约25％(w/w)，范围从大约1％(w/w)至大约25％，或者从2.5％至20％(w/w)，或者从5％至15％(w/w)。在本实施例中，吸入器可以在单次吸入中排出从大约50％至100％的成分。在本实施例中，成分可以根

据治疗需要按需供给对象。

[0108] 在使用肾上腺素作为活性剂的实施例中，肾上腺素成分的含量组成粉末含量的高达大约30％(w/w)；并且范围从大约1％至大约35％。在某些实施例中，包括微晶颗粒的成分可以含有从大约2％至大约30％或从大约0.1％至大约20％(w/w)的肾上腺素。在本实施例中，肾上腺素可以通过本文所述的吸入器以大于剂量含量的50％的粉末递送效率来递送。在本实施例中，成分用于如下方法，该方法在过敏原(比如包括花生过敏原的坚果、比如青霉素的抗生素和其他物质)所引起的过敏反应发作之前治疗过敏反应的症状。该方法包括，向需要治疗过敏反应症状且表现出早期过敏反应症状的对象提供吸入器，吸入器包括大约1mg至大约15mg剂量的成分，该成分有效防止过敏反应发作并使对象吸入成分剂量，成分剂量包括足以防止对象的过敏反应发作的量的肾上腺素。

[0109] 在使用曲前列环素作为活性剂的实施例中，干粉成分包括富马酰基二酮哌嗪的微晶颗粒，其中，曲前列环素被吸附于颗粒，并且其中，成分中曲前列环素的含量构成干粉的高达大约20％(w/w)并且范围从大约0.5％至大约10％(w/w)或者从大约1％至大约5％(w/w)。在一个实施例中，本文的成分可以包括用于吸入的其他赋形剂，比如氨基酸，包括蛋氨酸、异亮氨酸和亮氨酸。在本实施例中，曲前列环素成分可以用于通过在单次吸入中自服食包括大约1mg至15mg干粉成分的有效剂量来预防和治疗肺动脉高血压，该干粉成分包括富马酰基二酮哌嗪和曲前列环素的微晶颗粒。

[0110] 在使用帕洛诺司琼作为用于吸入干粉的活性剂的实施例中，成分中帕洛诺司琼的干粉含量构成干粉含量的高达大约20％(w/w)；并且范围从干粉含量的大约0.1％至大约20％，或者从0.1％至大约10％。在一个实施例中，帕洛诺司琼成分可以制成包括富马酰基二酮哌嗪二钠盐或富马酰基二酮哌嗪的晶体成分颗粒以及包括氨基酸(比如亮氨酸、异亮氨酸或蛋氨酸)的赋形剂，以提高成分的储存稳定性。在实施例中，帕洛诺司琼可吸入成分可以用于在患者接收化疗服药之前大约5至30分钟并且优选大约5至15分钟或同时，通过使用本文的吸入器在单次吸入中自服食一剂成分，来预防和治疗化疗性恶心呕吐。

[0111] 在替代实施例中，医学上可接受的用于制造干粉的载体可以包括可用于制造干粉且适于肺部递送的任何载体或赋形剂。合适的载体和赋形剂的示例包括糖类(包括糖类化合物和多糖，比如乳糖、甘露糖蔗糖、甘露醇、海藻糖)、柠檬酸盐、氨基酸(比如甘氨酸、L-亮氨酸、异亮氨酸、三亮氨酸(trileucine)、酒石酸盐、蛋氨酸)、维生素A、维生素E、柠檬酸锌、柠檬酸三钠、氯化锌、聚乙烯吡咯烷酮、聚山梨醇酯80、磷脂(包括磷酸酰胆碱)等。

[0112] 在一个实施例中，也提供了通过干粉吸入系统自服食干粉制剂至肺部的方法。该方法包括：获得处于关闭位置并且具有嘴部的干粉吸入器；获得在容纳配置中包括预先计量的剂量的干粉制剂的药盒；打开干粉吸入器来安装药盒；关闭吸乳器来实现药盒向给药位置的移动；将嘴部放置在患者口中，并且一次深吸入来递送干粉制剂。

[0113] 在又一个另外的实施例中，公开了治疗肥胖、高血糖症、抗胰岛素、肺动脉高血压、过敏反应和/或糖尿病的方法。该方法包括服食可吸入干粉成分或制剂，其包括例如具有2,5-二酮-3,6-二(4-X-氨丁基)哌嗪，其中，X选自由琥珀酰基、戊二酰基、马来酰基和富马酰基组成的组。在本实施例中，干粉成分可以包括二酮哌嗪盐。在又一个实施例中，提供了干粉成分或制剂，其中，二酮哌嗪为2,5-二酮-3,6-二(4-富马酰基-氨基丁基)哌嗪，具有或不具有医学上可接受的载体或赋形剂。

[0114] 提供了用于将干粉制剂递送至患者肺部的吸入系统，该系统包括干粉吸入器，干粉吸入器配置为具有气流导管，气流导管在给药配置中具有每分钟0.065至大约0.200(√kPa)/公升数值范围内的流动总阻力。

[0115] 在一个实施例中，提供了干粉吸入工具箱，其包括上述的干粉吸入器、一个或多个药剂药盒，药剂药盒包括用于治疗失调或疾病、比如呼吸道和肺病、糖尿病和肥胖的干粉制剂。

[0116] 还提供了一同公开的通过干粉吸入器的实施例治疗患者的疾病或失调的方法。治疗方法包括向需要治疗的患者提供干粉吸入器，干粉吸入器包括含有可吸入制剂的剂量的药盒，可吸入制剂包括选自上述组的活性成分和医学上可接受的载体和/或赋形剂；和使患者通过干粉吸入器深度吸入大约3至4秒以递送剂量。在本方法中，此后患者可以重新开始正常呼吸模式。

[0117] 以下示例说明用于制造适于与本文所述的吸入器一起使用的干粉的一些工艺和从使用干粉的实验中获得的数据。

[0118] 示例1

[0119] 制备用于吸入器的包括FDKP未经粉末的无表面活性剂干粉：在示例性实施例中，制备了包括FDKP微晶颗粒的无表面活性剂干粉。使用双线馈电的高剪力搅拌机，在2000psi下通过0.001-in2孔口馈送近似相等质量的维持在大约25℃±5℃下的乙酸溶液(表1)和FDKP溶液(表2)，以通过均化形成沉淀物。在大约相等温度的去离子(DI)水中收集沉淀物。悬浊液中FDKP微晶的重量百分比含量为大约2-3.5％。可以通过烘干法来分析悬浊液的FDKP浓度以用于固含量。FDKP微晶悬浊液可以可选地使用去离子水通过切向流过滤来洗涤。FDKP微晶可以可选地通过过滤、浓缩、喷雾干燥或冻干来分离。

[0120] 表1FDKP溶液的成分

[0121]

成分	成分范围(重量％)
FDKP	2.5-6.25
30％的NH4OH溶液	1.6-1.75
去离子水	92-95.9

[0122] 表2乙酸溶液的成分

[0123]

成分	成分范围(重量％)
乙酸	10.5-13.0
去离子水	87.0-89.5

[0124] 检测通过上述方法制成的包括微晶颗粒的干粉(A、B、C和D)的各种特征，包括表面积、水含量和孔隙率测量。本实验中使用了四种不同的粉末。所有测试的粉末都具有0.4％的残留水含量。表2a展示从实验中获得的数据。

[0125] 表2a

[0126]

	表面积	孔隙体积	孔隙尺寸
粉末 ID	BET 表面积（m^2/g）	孔隙的 BJH 吸附总体积（cm^3/g）	BJH 吸附平均孔隙直径（4V/A）（nm）
A	61.3	0.43	25.1
B	62.3	0.43	24.4
C	63.0	0.42	23.8
D	59.0	0.44	26.2

[0127] 表2a中的数据显示，所测试的试样的包括微晶颗粒的散装干粉在喷雾干燥后的表面积范围为从59m^2/g至63m^2/g。孔隙率数据表明，微晶颗粒相对多孔，按照BJH吸入确定，具有大约0.43cm^3/g的平均空隙体积和范围为大约23.8nm至26.2nm的平均孔隙尺寸。孔隙率测量数据表明，这些颗粒不同于现有技术的FDKP微粒，已经显示现有技术的FDKP微粒具有大约0.36cm^3/g的平均孔隙体积和大约20nm至大约22.6nm的平均孔隙尺寸。

[0128] 示例2

[0129] 包括含有肾上腺素的微晶FDKP颗粒的干粉的制备。向如示例1所述获得的FDKP微晶悬浊液中添加近似5％重量比的肾上腺素的大约5％乙酸水溶液。可选地，还向FDKP微晶悬浊液添加亮氨酸。混合物使用配备有高效旋风的Buchi B290喷雾干燥器来进行喷雾干燥。使用氮气作为工艺气体(60mm)。混合物使用10％-20％泵流量、90％-100％吸入速度和170-190℃的入口温度来干燥。产生的粉末中的肾上腺素和亮氨酸的重量百分比浓度分别为2％-30％和0％-20％。这些粉末在从干粉吸入器排出之后的递送效率范围在近似50％至80％之间。

[0130] 示例3

[0131] 包括含有帕洛诺司琼的微晶FDKP颗粒的干粉的制备。向如示例1所述获得的FDKP微晶悬浊液中添加近似5％重量比的盐酸帕洛诺司琼的DI溶液。可选地，亮氨酸和蛋氨酸的去离子水(DI)溶液。混合物利用氢氧化铵滴定至pH6.5±0.5。混合物使用配备有高效旋风的Buchi B290喷雾干燥器来进行喷雾干燥。使用氮气作为工艺气体(60mm)。混合物使用10％-12％泵流量、90％-100％吸入速度和170-190℃的入口温度来干燥。产生的粉末中的帕洛诺司琼、亮氨酸和蛋氨酸的重量百分比浓度分别为5％、0％-20％和0％-10％。这些粉末在从干粉吸入器排出之后的递送效率范围在近似50％至70％之间。

[0132] 示例4

[0133] 包括含有曲前列环素的微晶FDKP颗粒的干粉的制备。向如示例1所述获得的FDKP微晶悬浊液中添加含有0.2-1.0％重量比的曲前列环素的乙醇溶液。混合物使用配备有高效旋风的Buchi B290喷雾干燥器来进行喷雾干燥。使用氮气作为工艺气体(60mm)。混合物使用10％-12％泵流量、90％-100％吸入速度和170-190℃的入口温度来干燥。产生的粉末中的曲前列环素的重量百分比浓度为0.5％-10％。这些粉末在从干粉吸入器排出之后的递

送效率范围在近似50％至70％之间。

[0134] 示例5

[0135] 包括含有Δ9-THC或CBD的微晶FDKP颗粒的干粉的制备。如示例1中制备的分离FDKP微晶颗粒悬浮在乙醇中。添加近似1％-4％重量比的大麻提取物(主要包括Δ9-THC或CBD)的乙醇溶液和FDKP微晶乙醇悬浊液。可选地,添加溶解在乙醇中的添加剂溶液。混合物使用配备有高效旋风的Buchi B290喷雾干燥器来进行喷雾干燥。使用氮气作为工艺气体(60mm)。混合物使用12％-15％泵流量、70％-100％吸入速度和110-190℃的入口温度来干燥。表3中提供了Δ9-THC和附加添加剂的重量百分比浓度。这些粉末在从干粉吸入器排出之后的递送效率范围在近似50％至70％之间。

[0136] 表3.含有Δ9-THC或CBD的微晶FDKP颗粒的成分

[0137]

成分	成分范围(wt.％)
Δ9-THC和/或CBD	10-40
DPPC	5-15
DSPC	5-15
PVP	0.5-5
PEG	2
PS-80	2

[0138] 通过上述方法制成的干粉使用9,016,147号美国专利所述的基本解剖校正气道(ACA)系统来测试。干粉在室温下展现出显著的稳定度,例如在一个月的储存下,大于90％的THC或CBD保持活性,其中使用这种方法的递送效率范围为大约35％至大约75％。

[0139] 前面的公开是示例性实施例。本领域的技术人员应该明白,这里所公开的设备、技术和方法说明了在本公开的实践中功能良好的代表性实施例。然而,在本公开的启示下,本领域的技术人员将理解,在不脱离本发明的精神和范围的条件下,在所公开的具体实施例中可以作出很多改变,并且这些改变仍然可以得到相似或相同的结果。

[0140] 除非另有说明,在说明书和权利要求书中使用的表示成分、诸如分子量、反应条件等的性质的所有数字,被认为通过术语“大约”在所有情况下可修改。因此,除非相反地说明,在下面的说明书和权利要求书中所述的数字参数都是可以根据获得的所需性质而变化的近似值。最低限度地并且不试图限制权利要求的范围的等同物的教导的应用地,每个数字参数至少被解释为关于所报告的明显数字和通过四舍五入得到的数字。尽管描述较宽范围的数字范围和参数是近似值,但是在具体示例中所陈述的数值是尽可能精确地报告的。然而,任何数值固有地包含由在它们的各自的测试测量中发现的标准偏差所必然导致的某些误差。

[0141] 在描述本发明的上下文中(尤其是在所附权利要求书的上下文中)所使用的术语“一”、“一个”和“该”以及类似的表示,除非被指出或与上下文明确地相抵触,均解释为覆盖单数和复数。这里的值的范围的陈述仅仅意图用作单独地指落在范围内的每个独立的值的速记方法。除非这里被指出,每个单独的值就像其在这里被单独地陈述一样结合到说明书中。除非这里被指出或者与上下文明确地相抵触,这里所述的所有方法可以任何适合的顺序执行。这里所提供的任何和所有示例或示例性语言(例如,“诸如”)仅意图更好地说明本发明,并且除另有声明外不对范围进行限制。说明书中的语言不解释为指示本发明的实践

所必须的任何未要求保护的组件。

[0142] 在权利要求书中的术语“或”的使用，虽然本公开支持仅引用替代物以及“和/或”的限定，除非明确地指示仅引用替代物或替代物相互排斥，否则即用来意指“和/或”。

[0143] 这里所公开的替代组件或实施例的分组不解释为限制性的。每个组的部件可以单独地或以与组的其他部件任何组合或这里所发现的其他组件指代并且要求。期望为了方便和/或可专利性，组的一个或多个组件可以包含在组内或从组内删除。当这样的包括或删除发生时，说明书在这里被认为包含被修改的组，从而实现在权利要求中使用的所有马库什组的已写说明书。

[0144] 这里描述了优选实施例，包括发明人所知的实施本发明的最好方式。当然，阅读了上面的说明以后，这些优选实施例的变体对本领域的普通技术人员将显而易见。发明人希望本领域的技术人员适当地使用这些变体，并且发明人意图以除了这里所具体描述地方式实施本发明。因此，本发明包括在如适合的法律所允许的所附权利要求中所述的主题的所有修改和等同物。而且，以各种可能的变化的上述元件的任何组合被包含在本发明中，除非这里被指出或与上下文明确地相抵触。

[0145] 这里所公开的具体实施例可以利用包括或主要包括语言在权利要求书中进一步被限制。当在权利要求书中使用时，无论是作为提交还是每次修改的补充，该过渡术语排除在权利要求中没有指出的任何元件、步骤或成分。过渡术语“主要包括”将权利要求的范围限制到具体的材料或步骤，以及没有本质地影响基本和新颖特性的材料和步骤。这里本质上地或清楚地描述并且使能了这样要求的实施例。

[0146] 此外，在整个说明书中多次引用了专利和印刷出版物。以上引用的文献和印刷出版物的各个在这里整体地通过引用单独地结合。

[0147] 此外，应该明白，这里所公开的本发明的实施例是本发明的原理的说明。在本发明的范围内可以采用其他的修改。因此，以示例而非限制的方式，根据这里的教导可以利用本发明的替换配置。因此，本发明不限于所示和所述的精确描述。

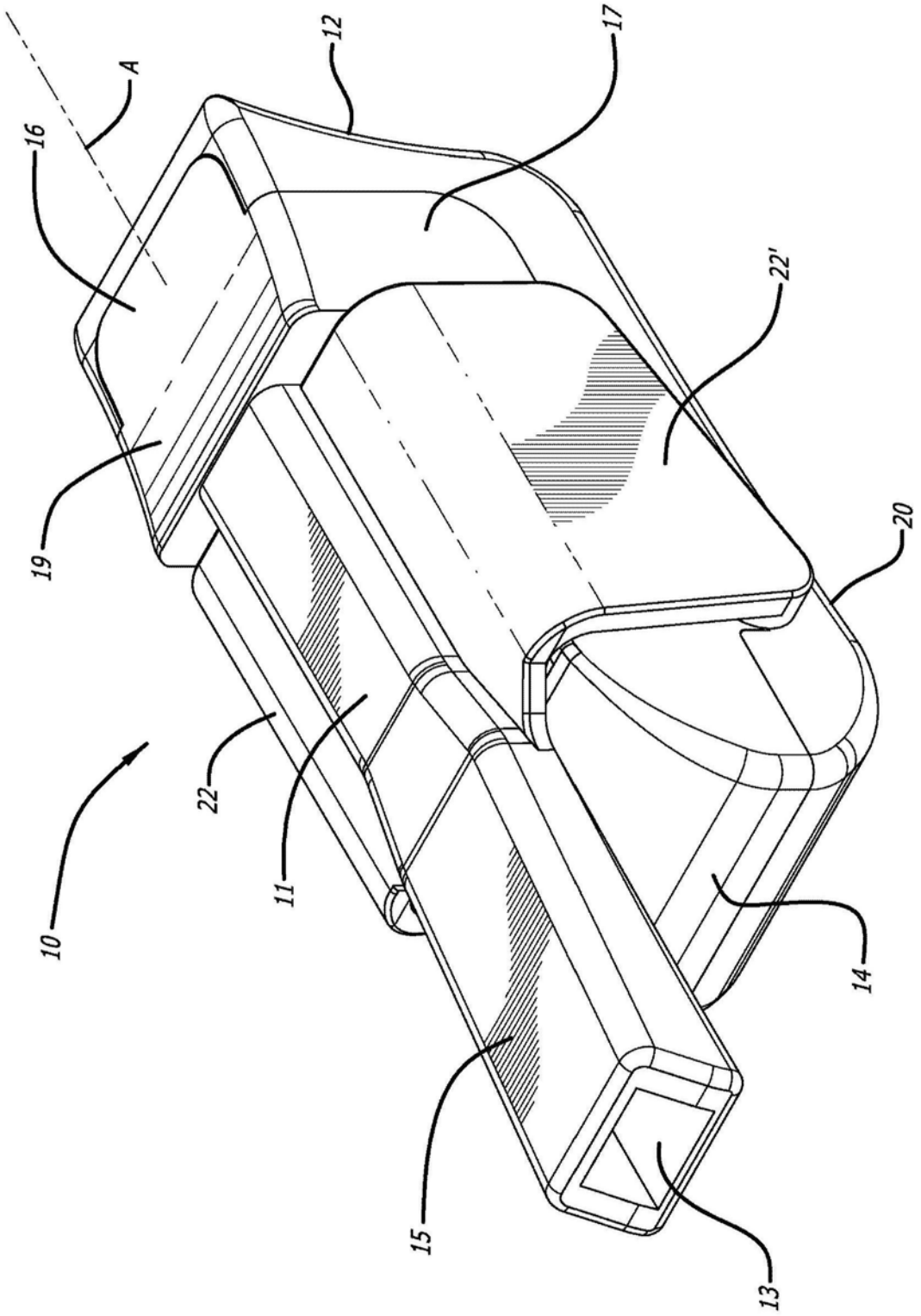


图1

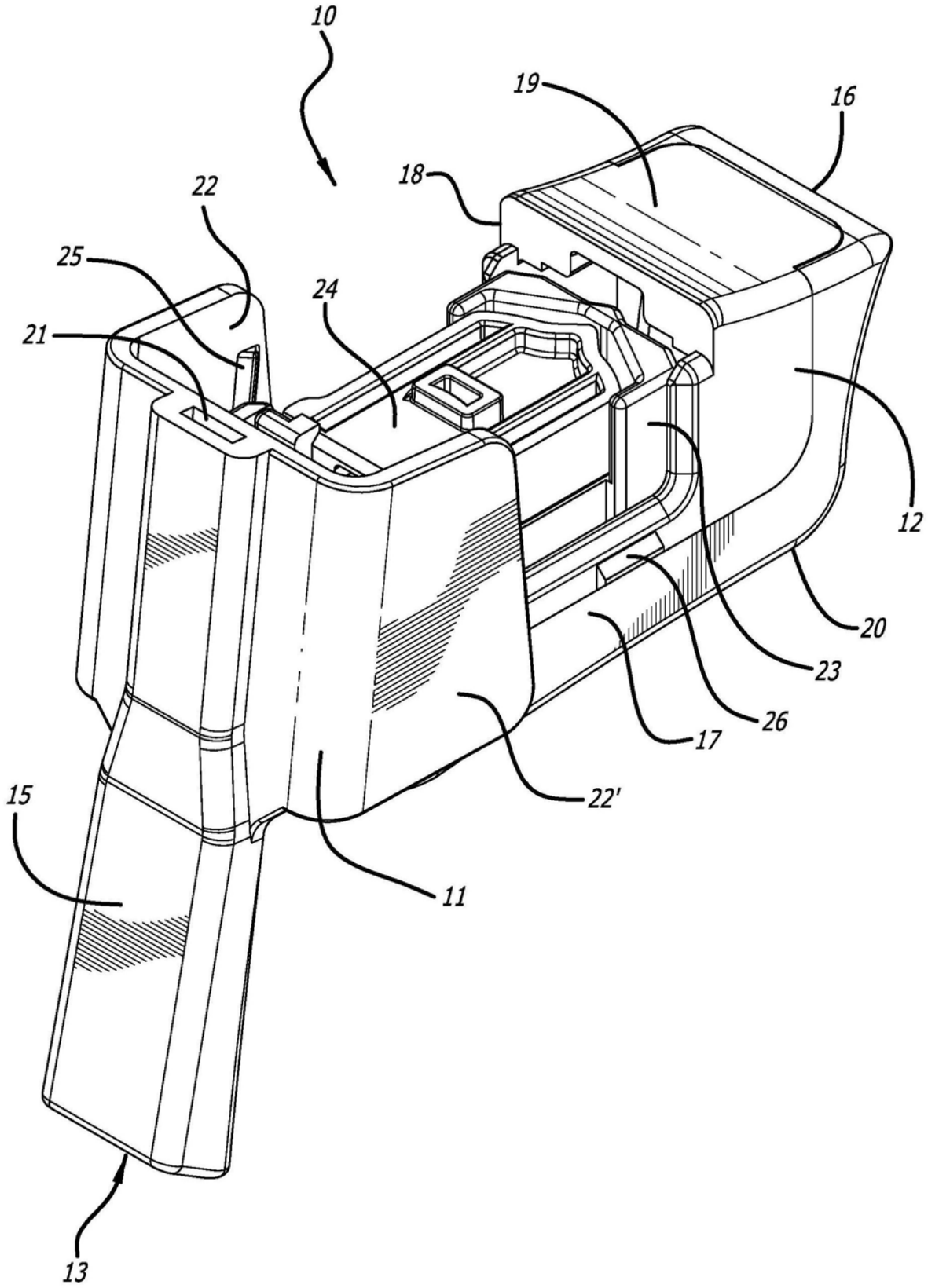


图2

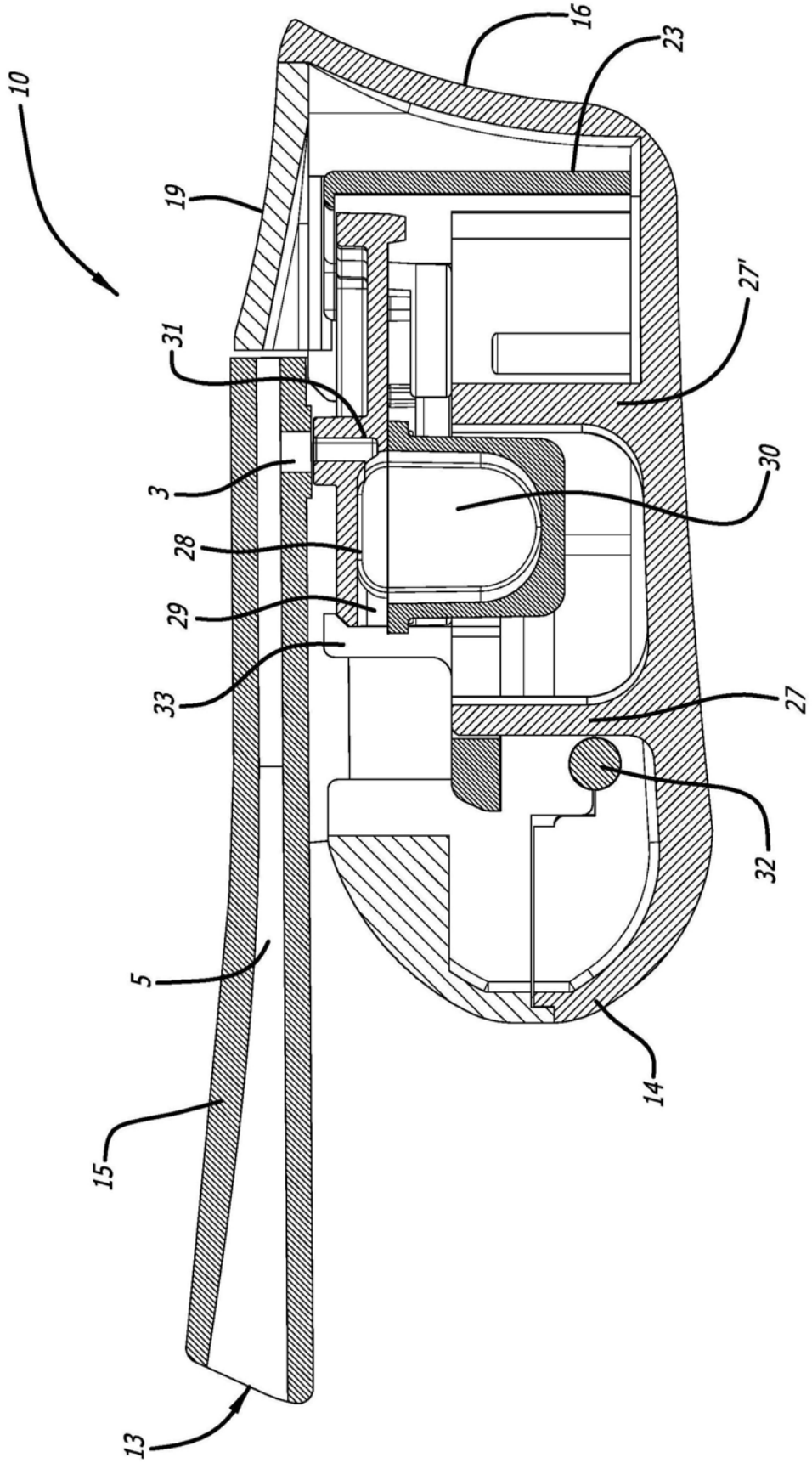


图3

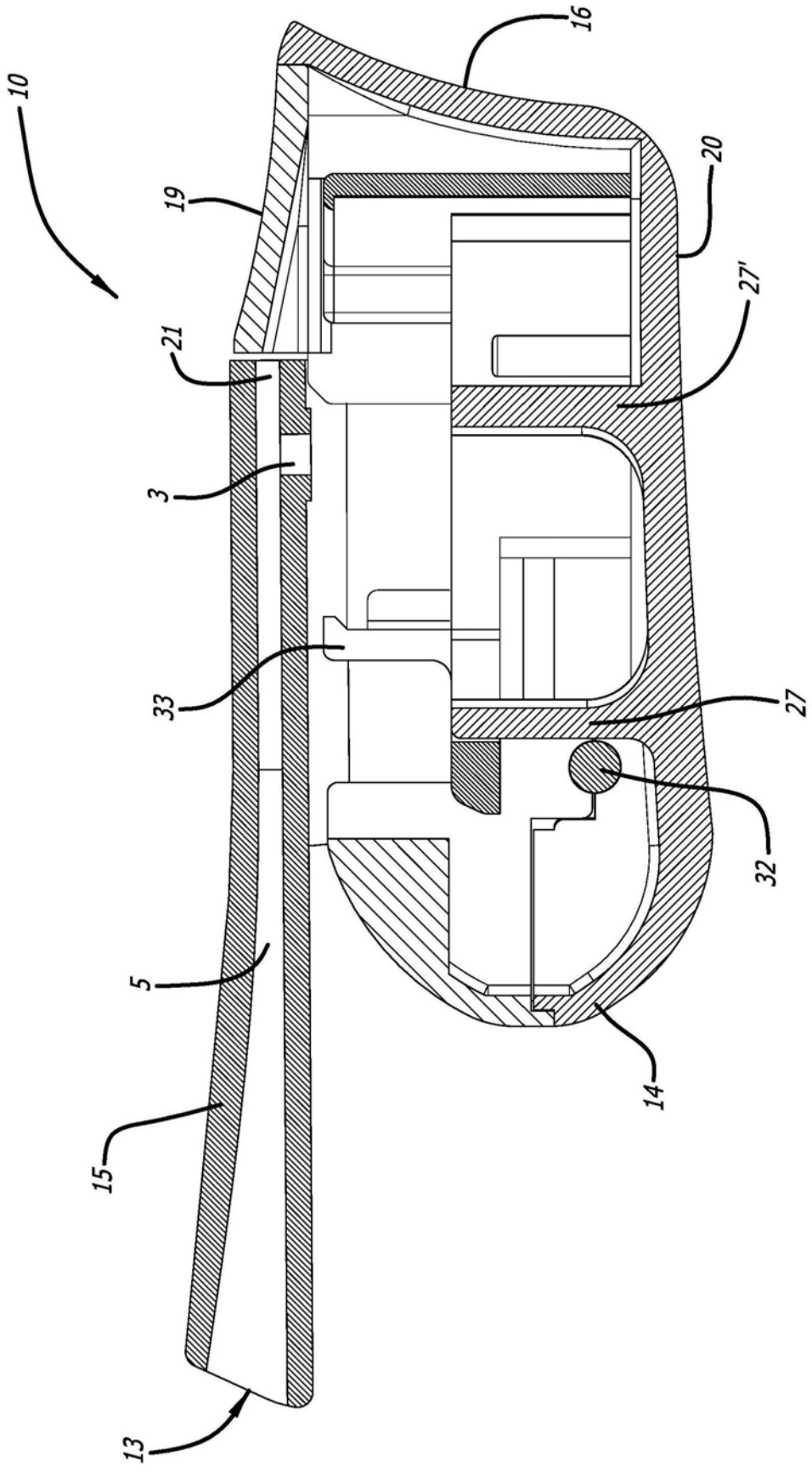


图4

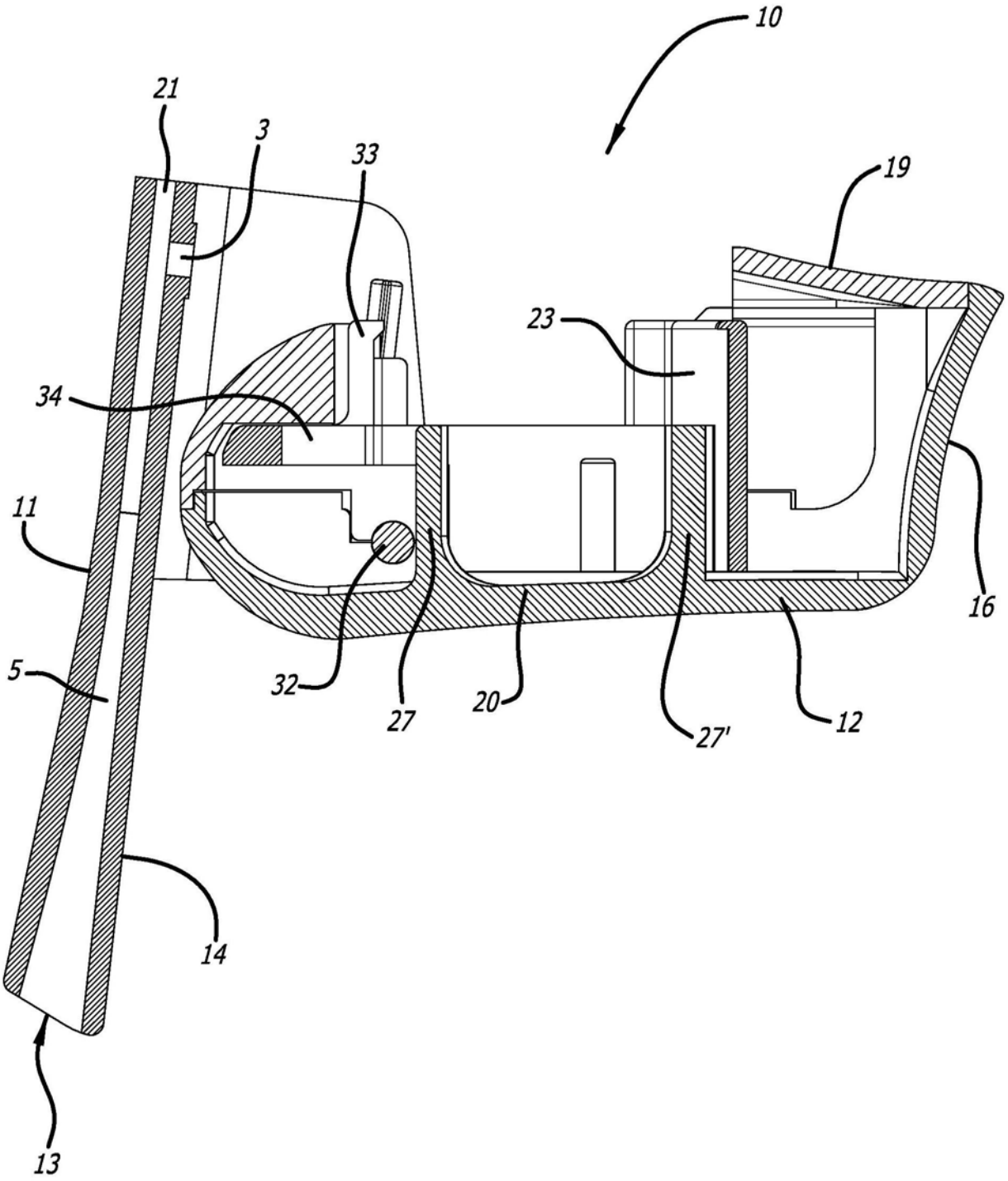


图5

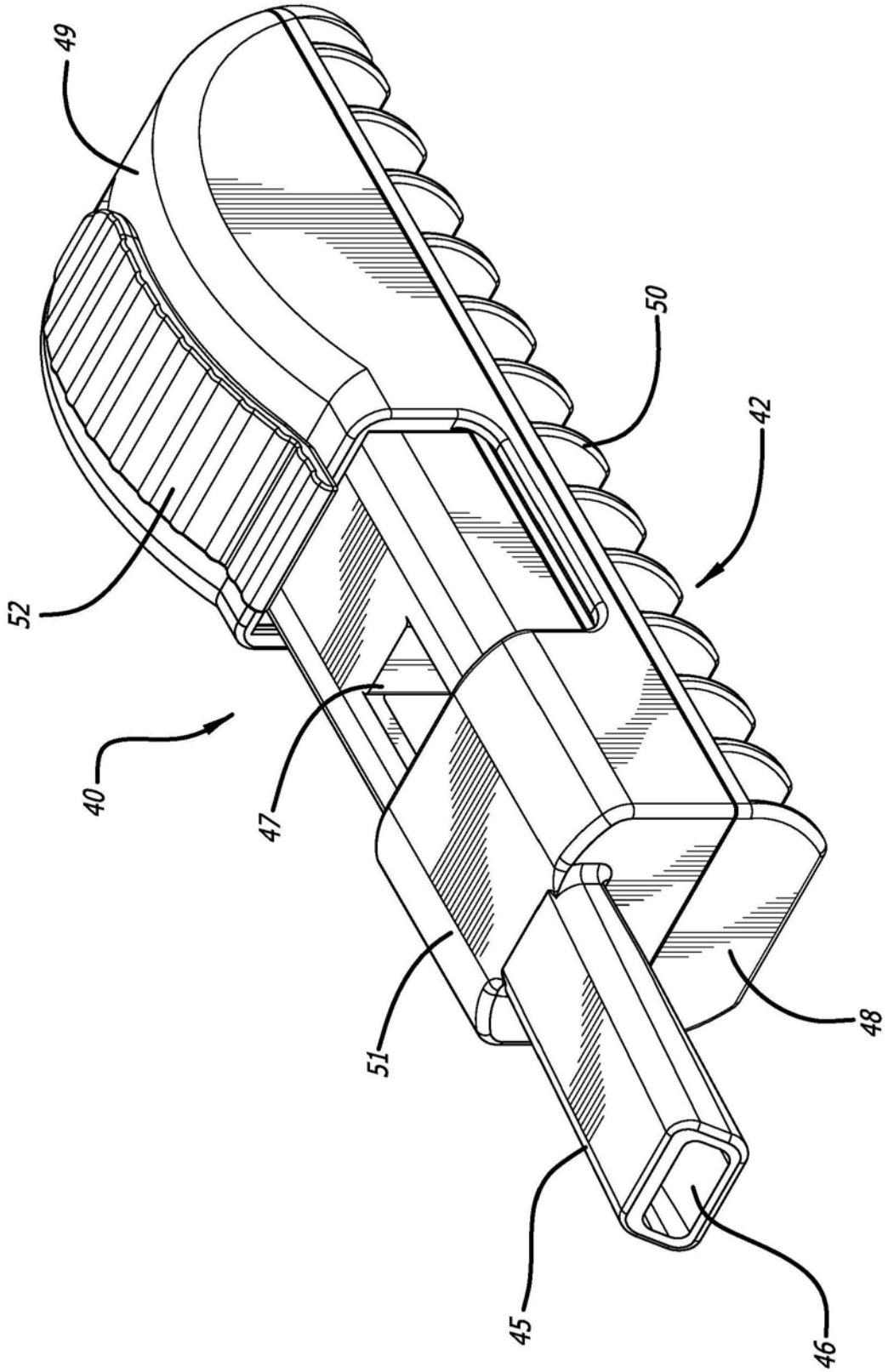


图6

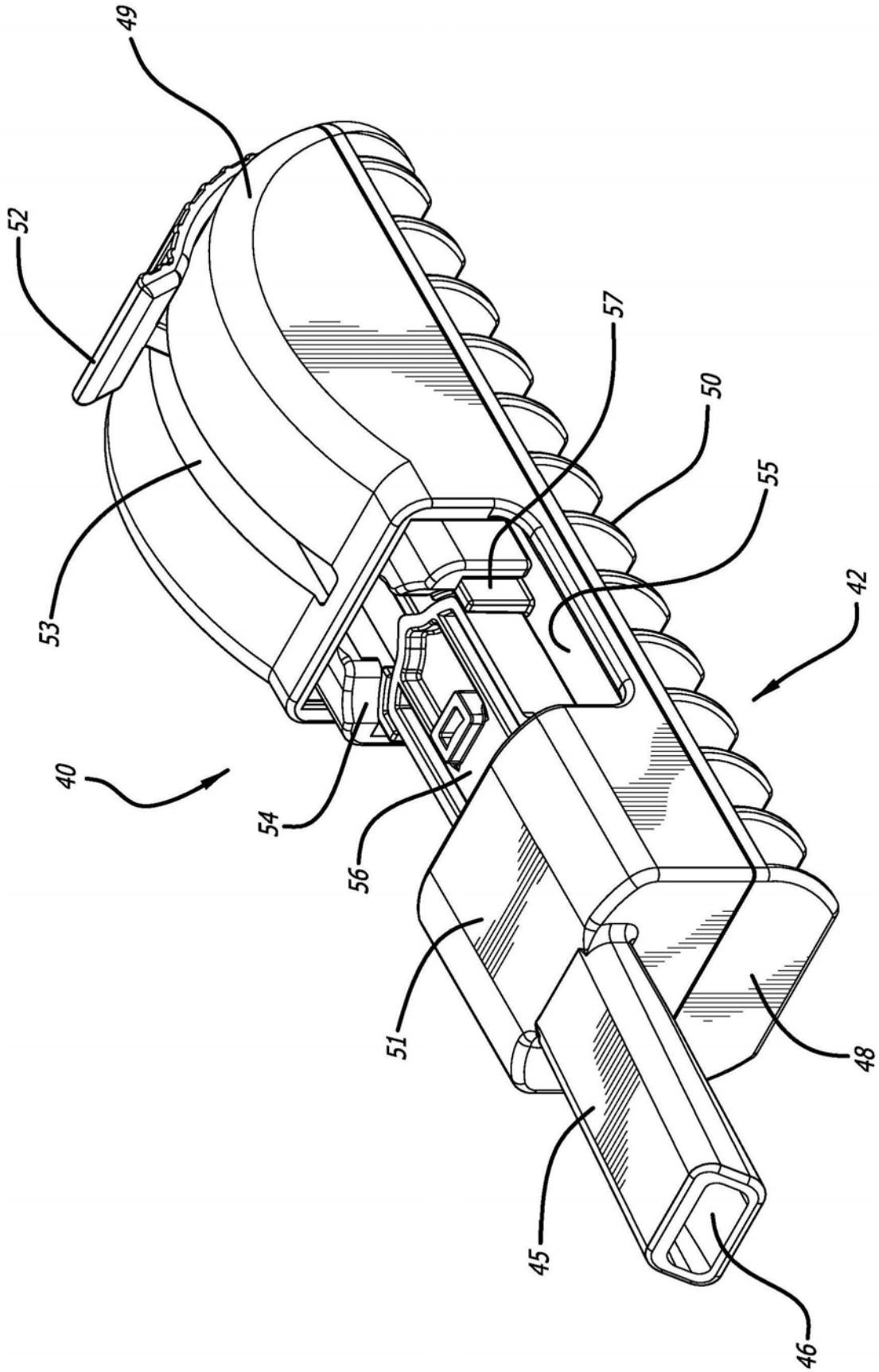


图7

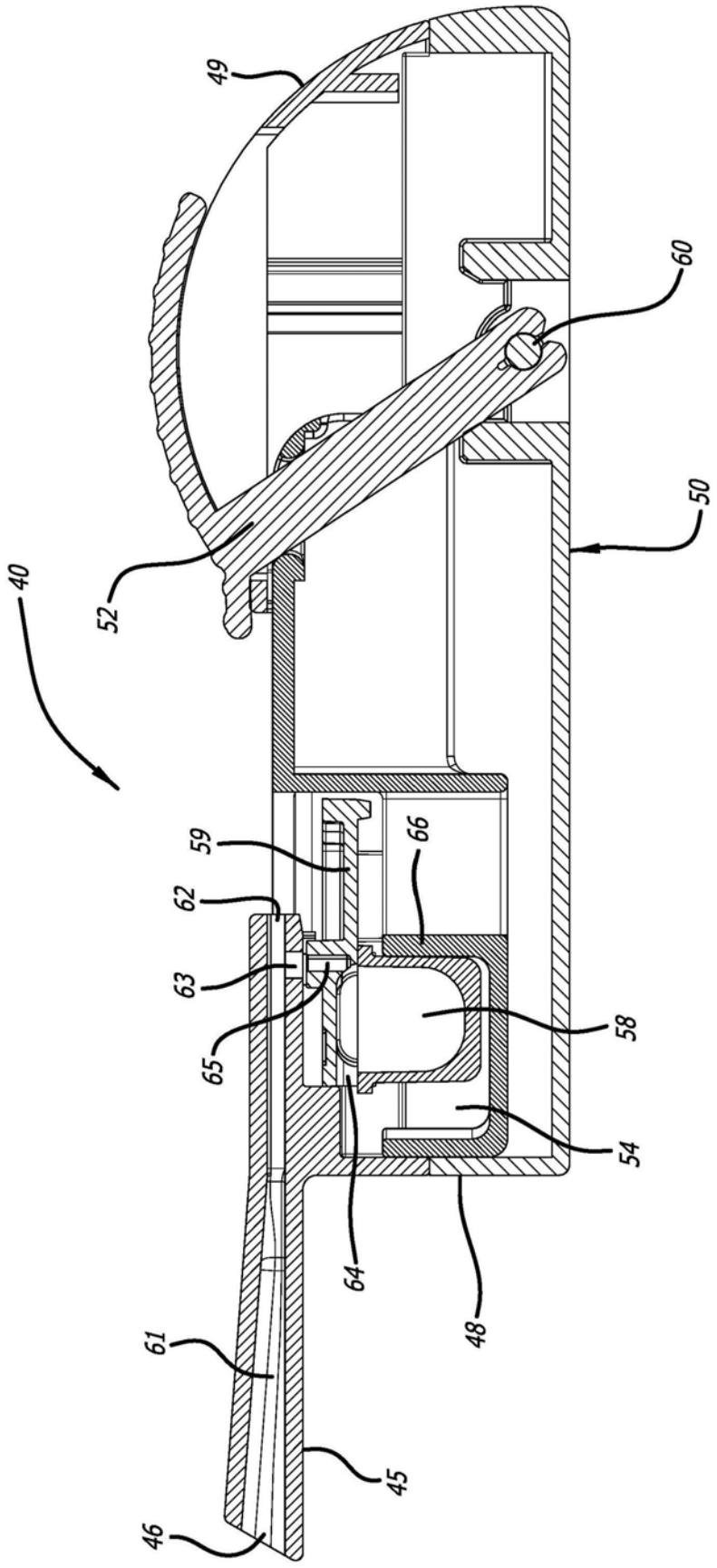


图8

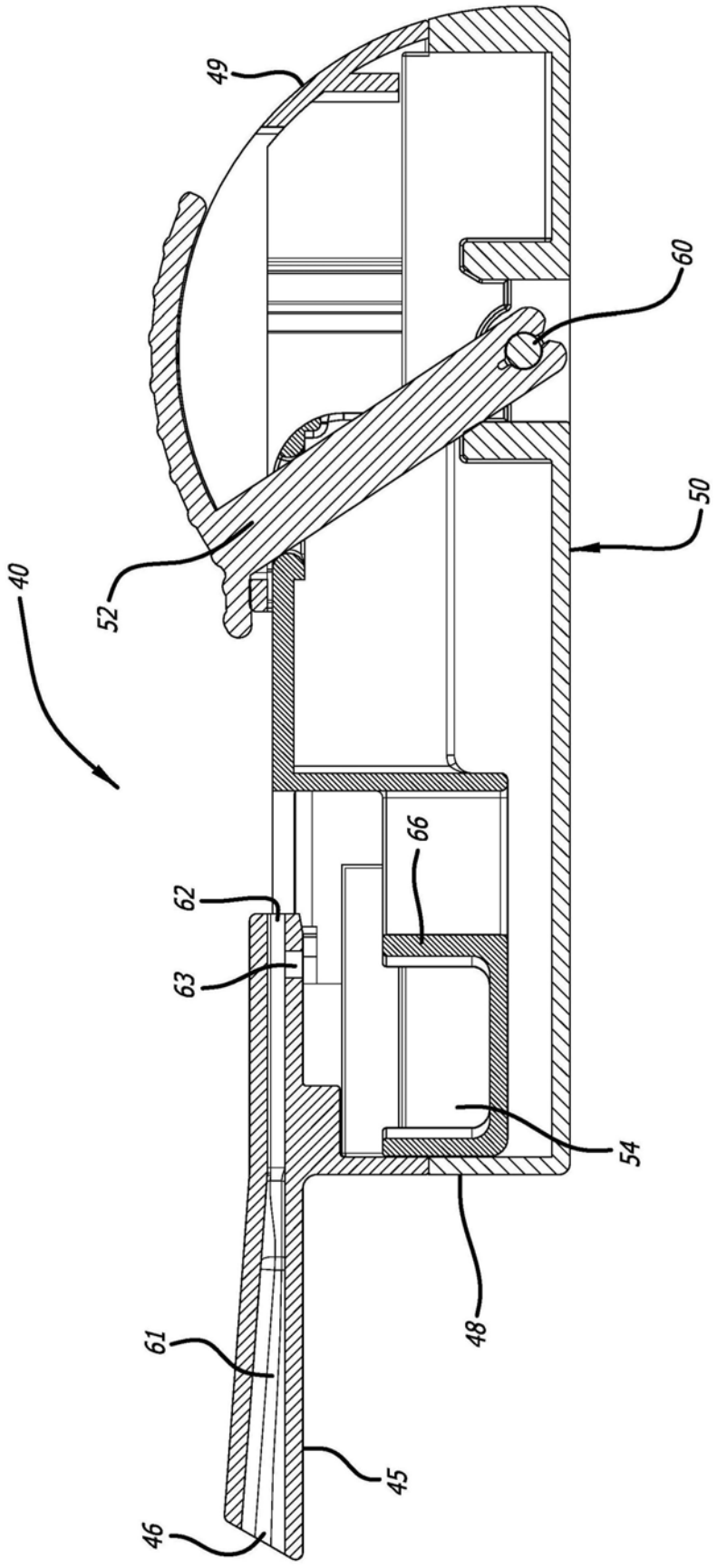


图9

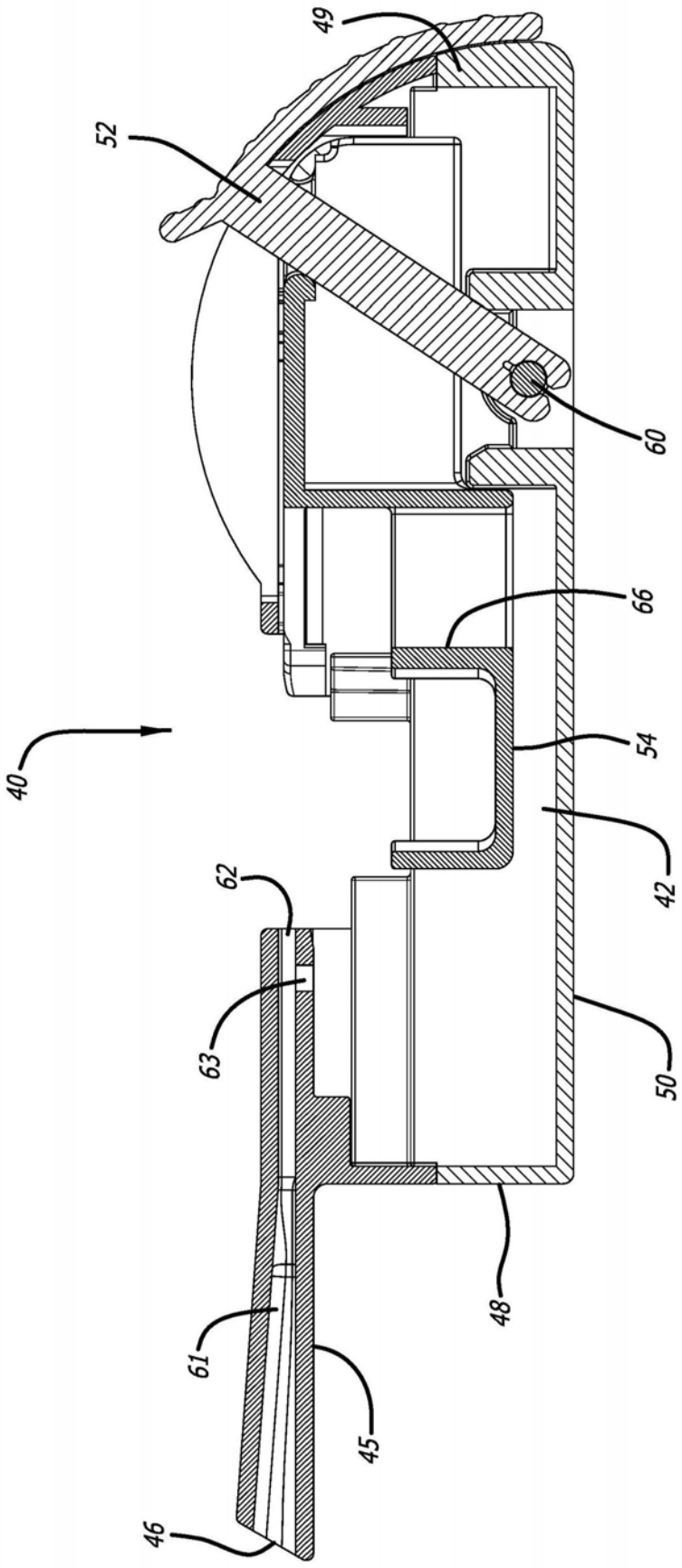


图10

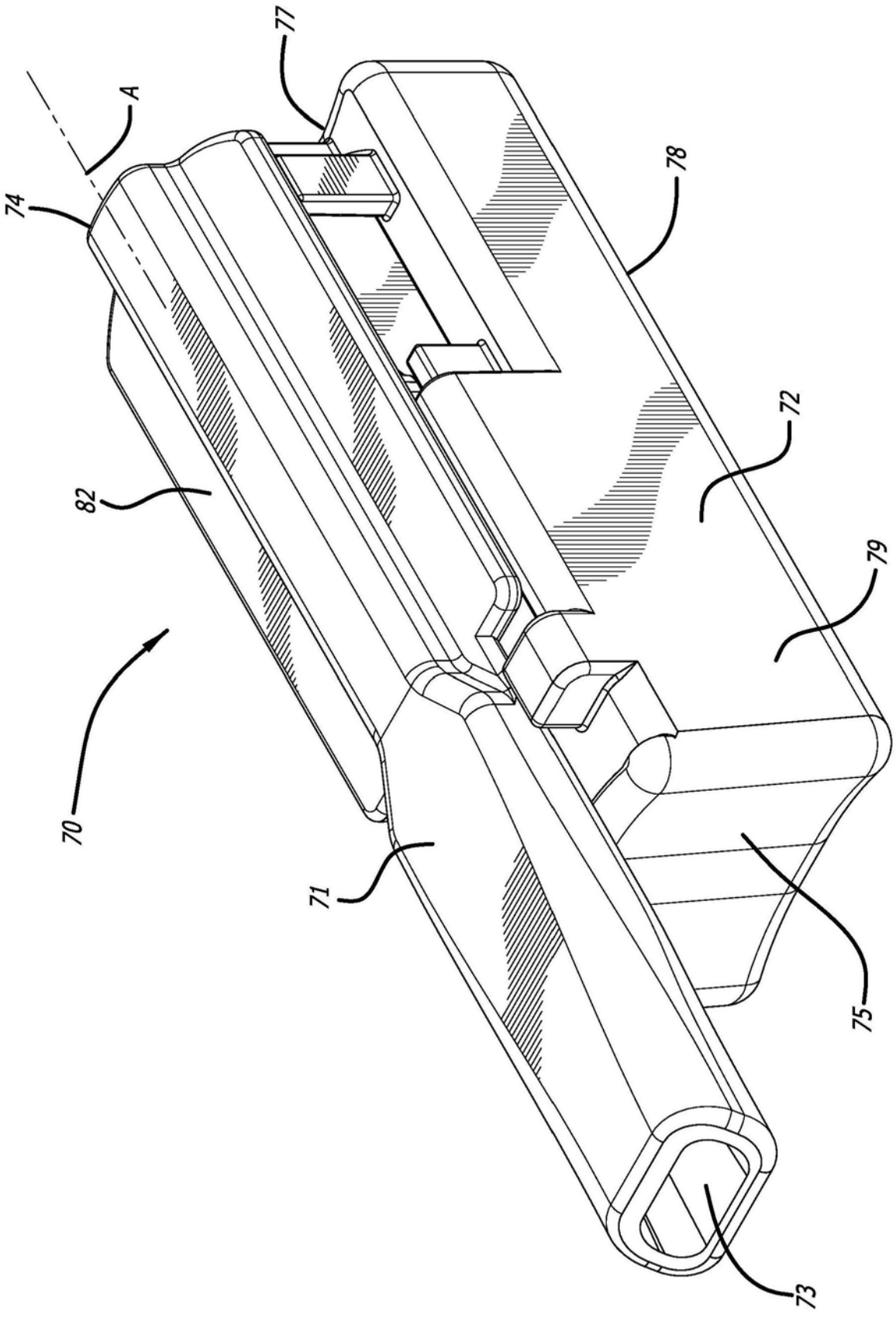


图11

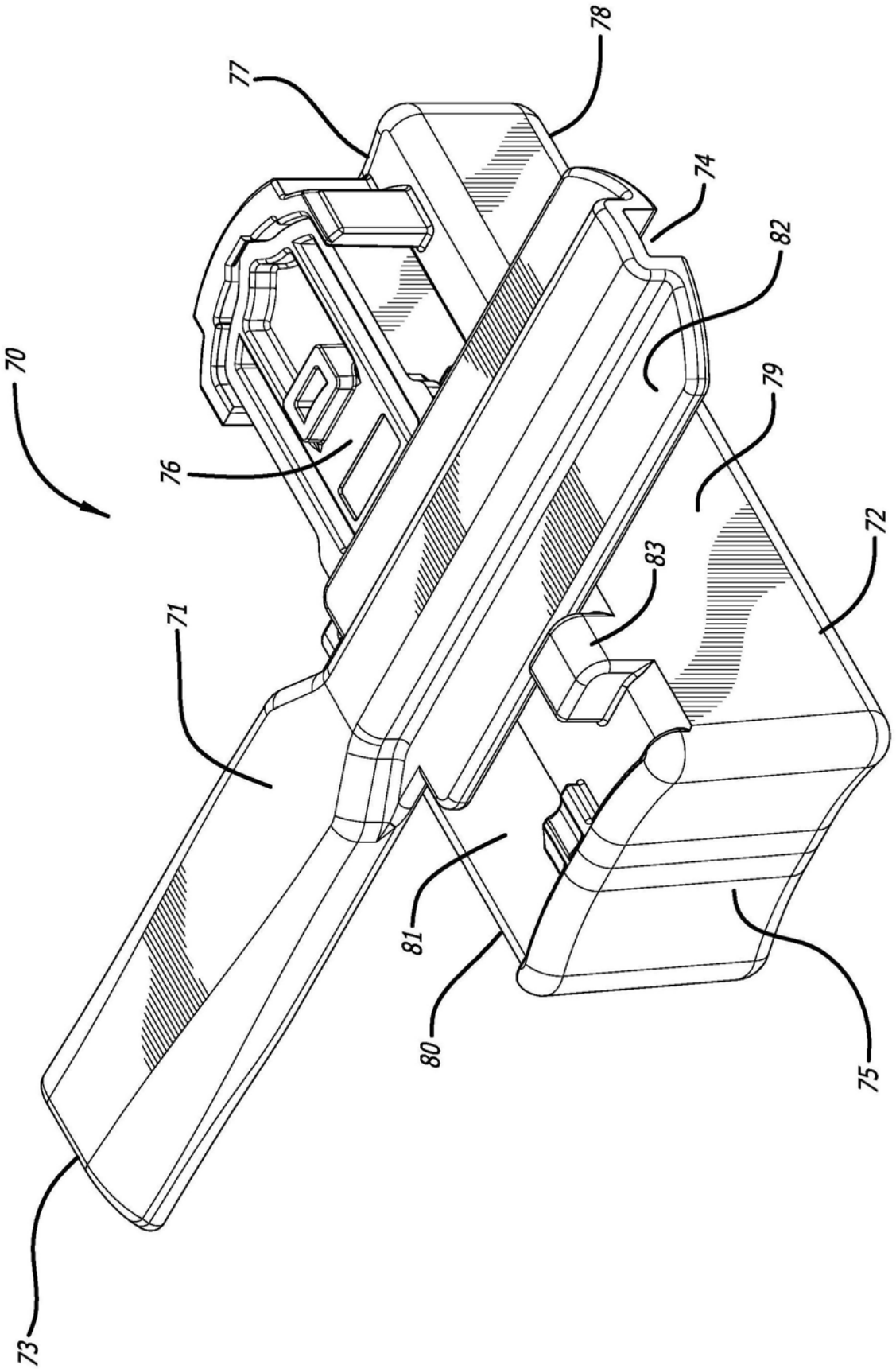


图12

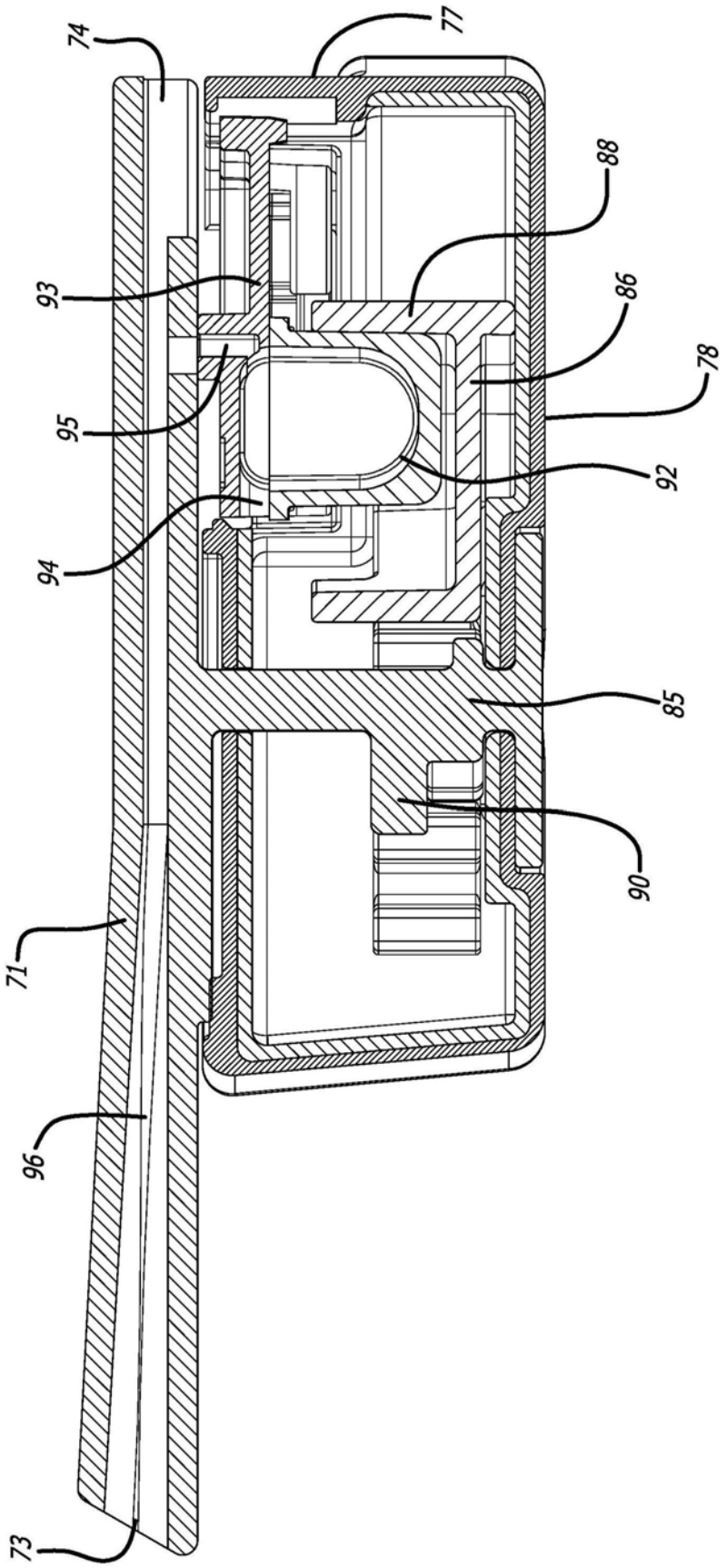


图13

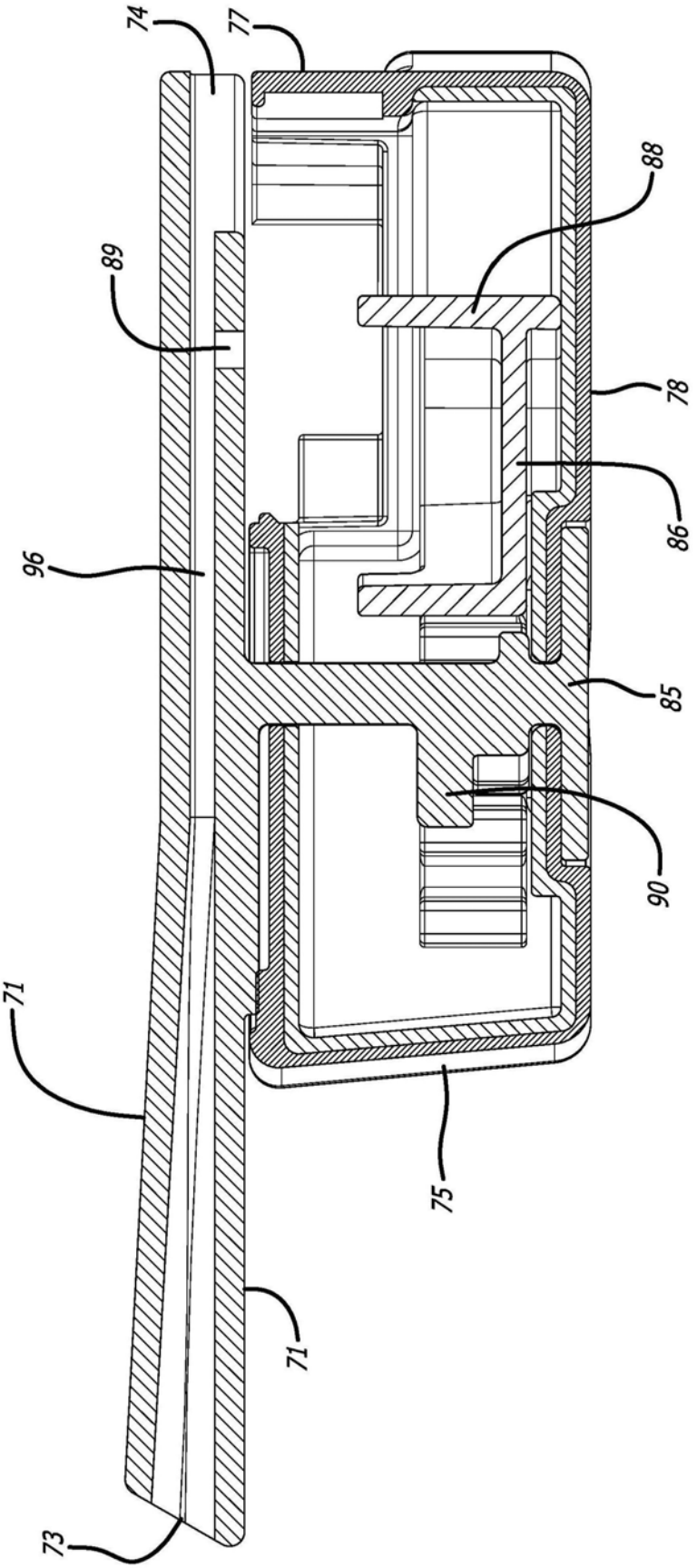


图14

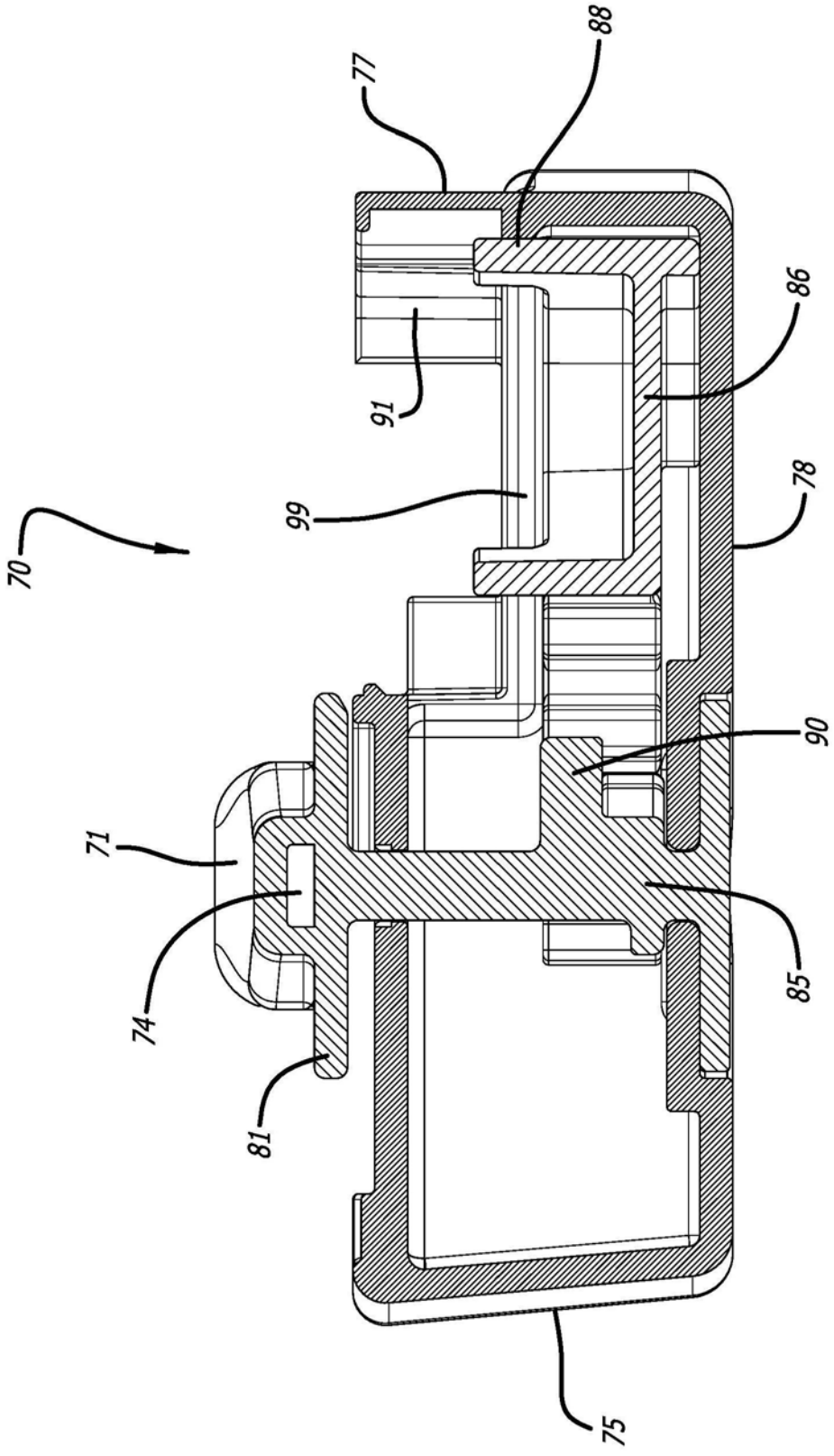


图15

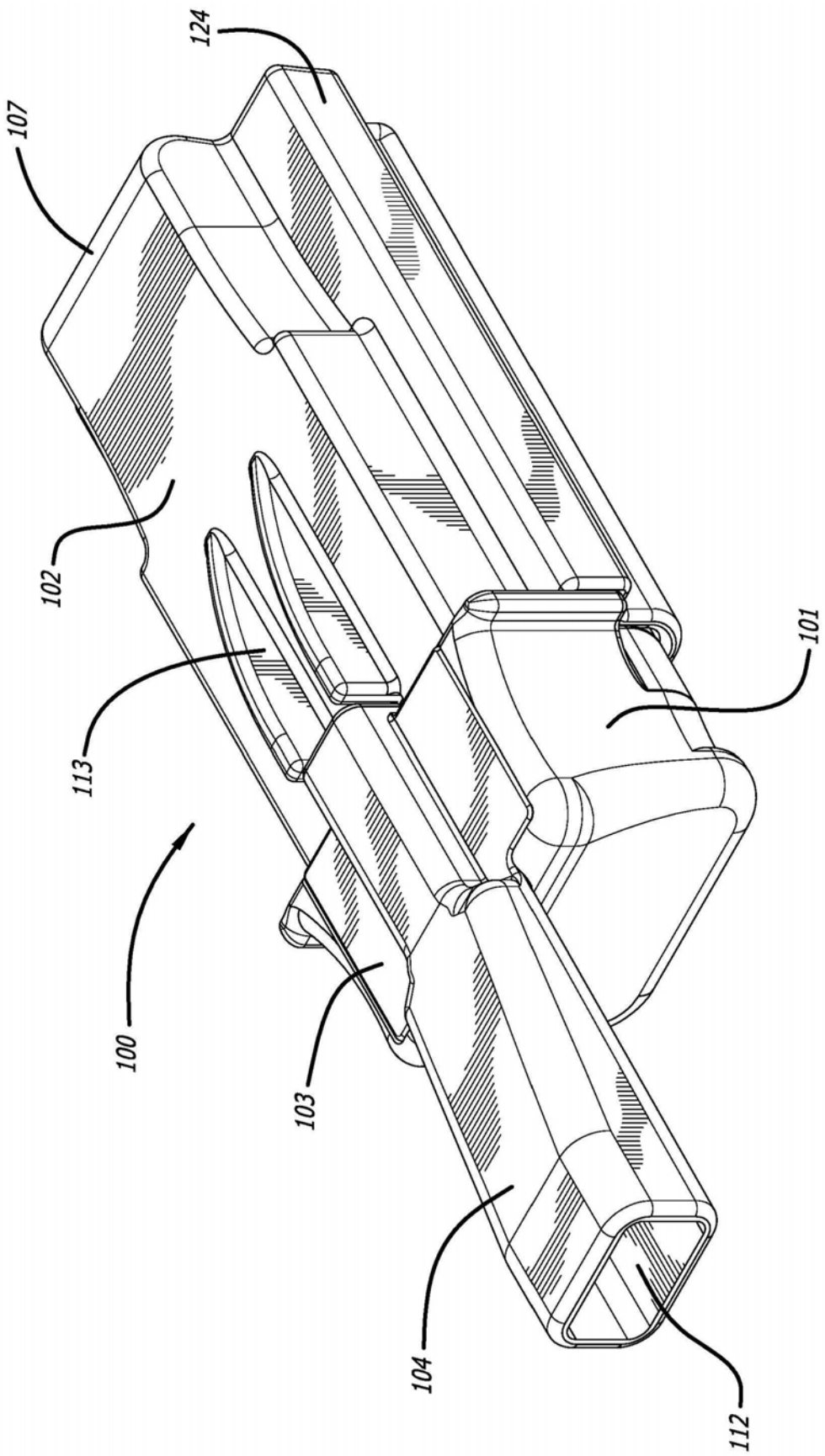


图16

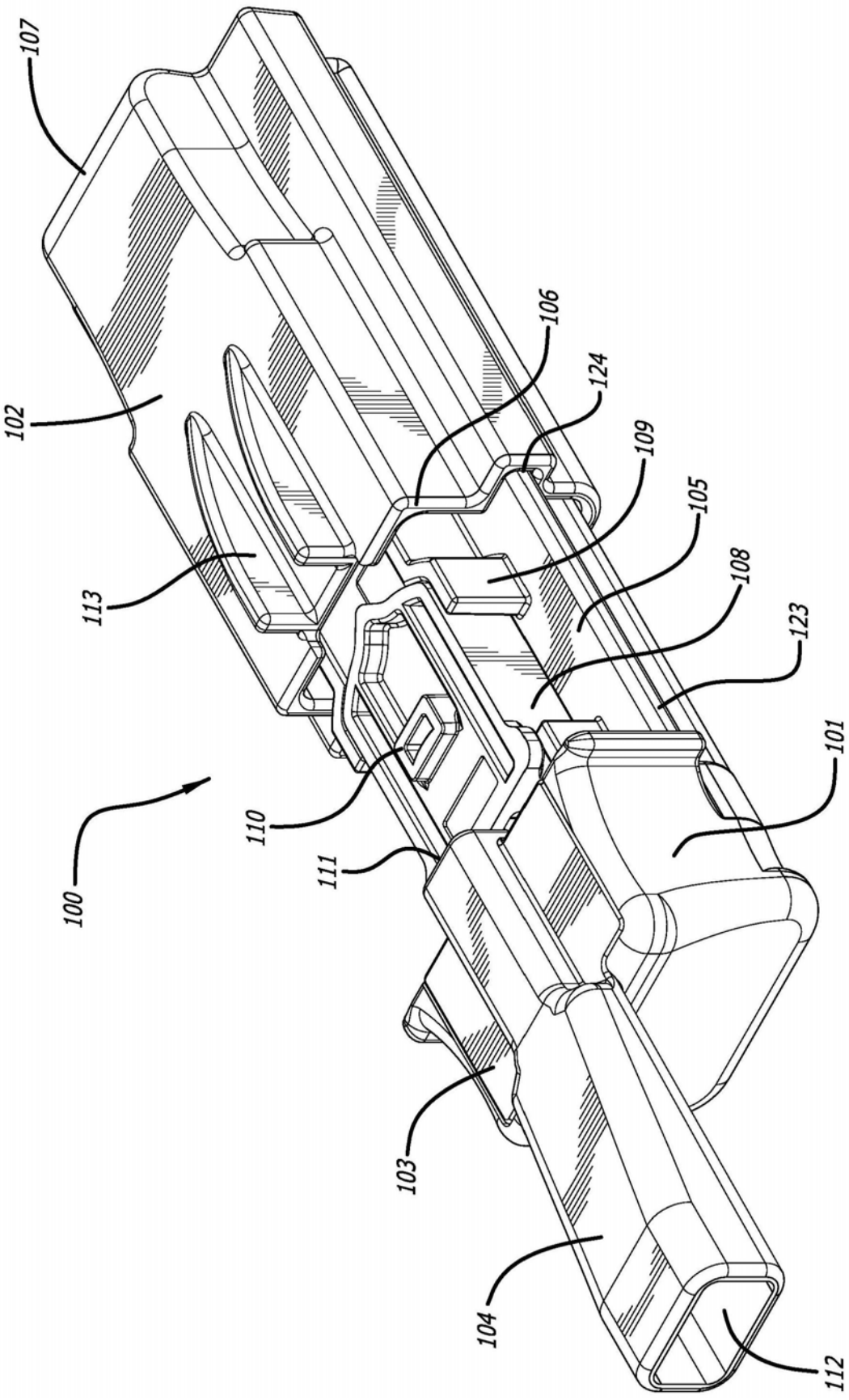


图17

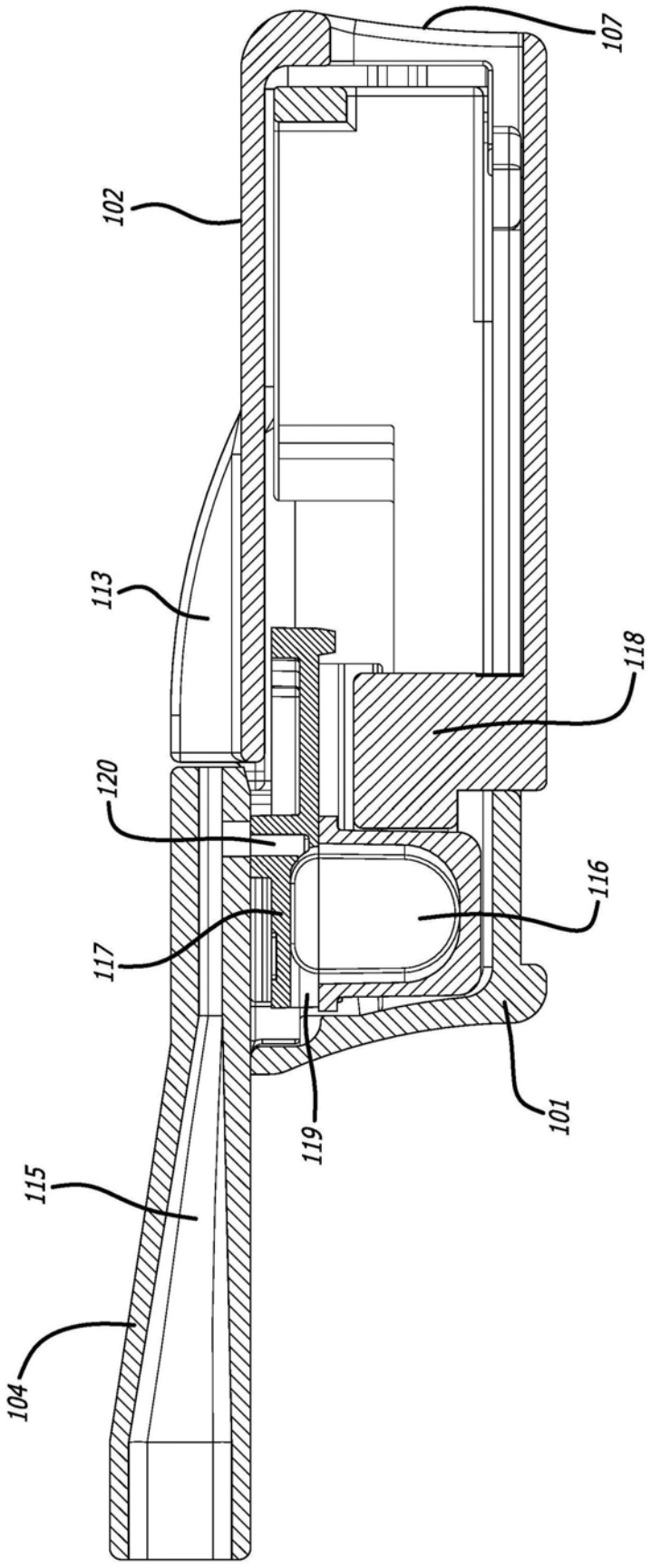


图18

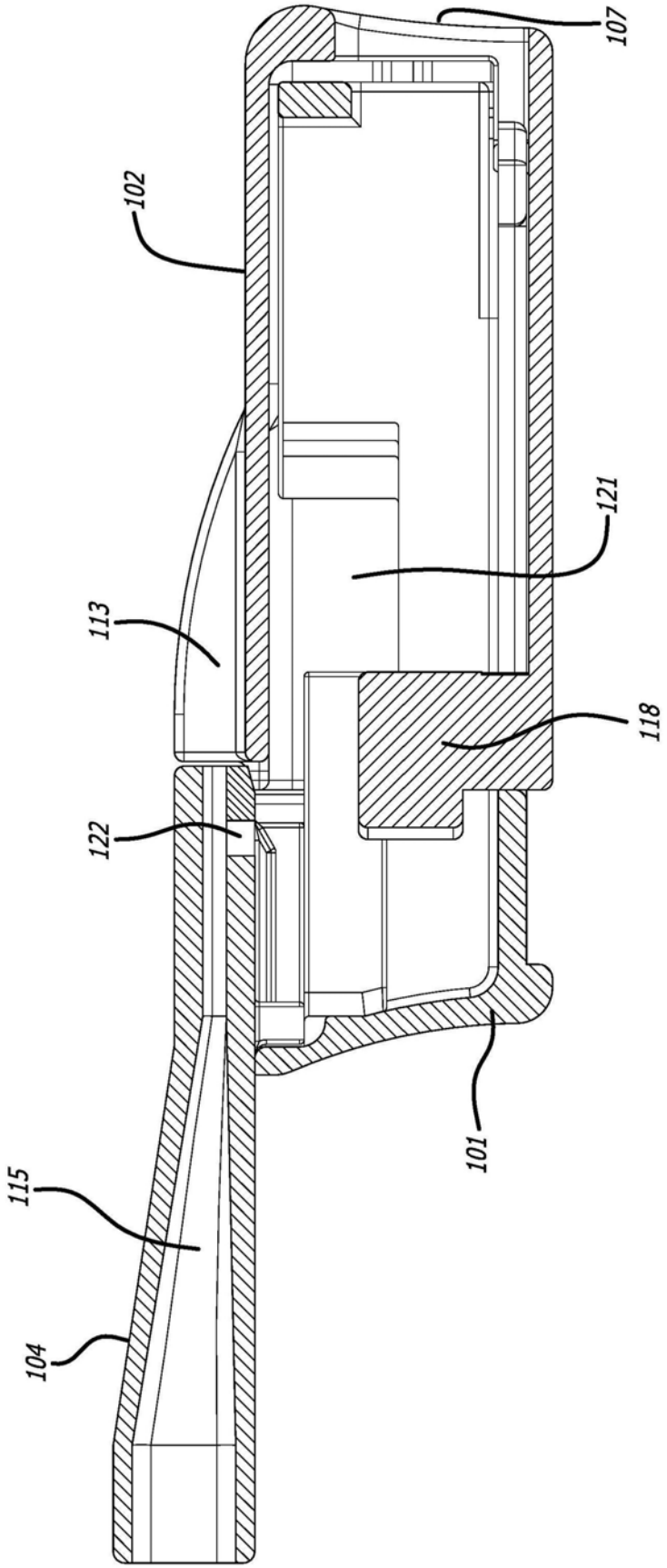


图19

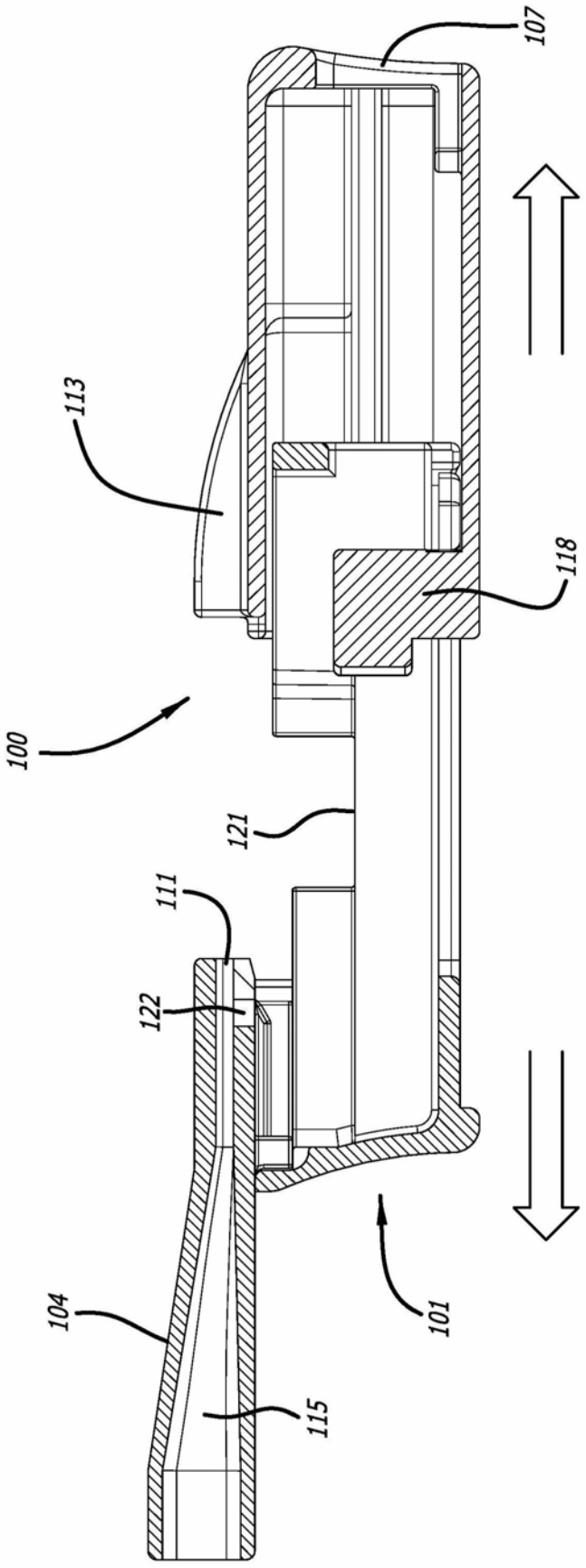


图20