



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110177592 B

(45) 授权公告日 2023.03.31

(21) 申请号 201880007039.2

(73) 专利权人 诺尔顿沃特福德有限公司

(22) 申请日 2018.01.16

地址 爱尔兰沃特福德

(65) 同一申请的已公布的文献号

(72) 发明人 D·R·巴克

申请公布号 CN 110177592 A

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所  
有限公司 11038

(43) 申请公布日 2019.08.27

专利代理人 姜雪梅

(30) 优先权数据

(51) Int.CI.

1700727.9 2017.01.16 GB

A61K 45/06 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61M 15/00 (2006.01)

2019.07.16

G01N 15/02 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

审查员 张丽敏

PCT/EP2018/051036 2018.01.16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02018/130727 EN 2018.07.19

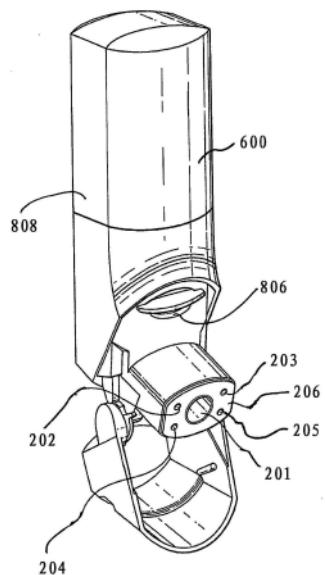
权利要求书1页 说明书13页 附图15页

(54) 发明名称

吸入器和用于吸入器的气流适配器

(57) 摘要

本公开描述了一种用于吸入粉末药物的吸入器。该吸入器具有主体和至少一个容纳粉末药物的容器，所述主体具有进气口和出口，所述出口用于将粉末药物和通过进气口进入主体的空气输送给患者。出口的总流动横截面积大于进气口的总横截面积的80%。



1. 一种用于吸入粉末药物的吸入器,所述吸入器具有主体和至少一个容纳粉末药物的容器,所述主体具有进气口和出口,所述出口用于将粉末药物和通过所述进气口进入所述主体的空气输送给患者,所述出口的用于流动的总横截面积大于所述进气口的总横截面积的80%且小于125%,其中,所述出口包括用于输送夹带在空气中的干粉药物的主要出口以及用于在没有药物的情况下仅输送旁路空气流的至少一个辅助出口,其中所述进气口是通向主要出口和所述至少一个辅助出口的唯一气流源,其中,所述吸入器包括解聚器,所述解聚器具有涡流室,所述涡流室包括用于无粉末药物的空气的至少一个入口端口以及用于有粉末药物的空气的药物入口,通过与药物入口组合的所述至少一个入口端口的流动区域的组合横截面积小于所述主体的进气口的总横截面积。

2. 根据权利要求1所述的吸入器,其中,所述出口的总横截面积大于所述进气口的总横截面积的85%。

3. 根据权利要求1所述的吸入器,其中,所述主要出口是基本上圆形的。

4. 根据权利要求1或3所述的吸入器,其中,所述主要出口的横截面积为 $30\text{mm}^2$ 至 $50\text{mm}^2$ 。

5. 根据权利要求1或3所述的吸入器,其中,所有所述辅助出口的总横截面积为 $5\text{mm}^2$ 至 $15\text{mm}^2$ 。

6. 根据权利要求1或3所述的吸入器,其中,所述进气口的总横截面积为 $40\text{mm}^2$ 至 $60\text{mm}^2$ 。

7. 根据权利要求1或3所述的吸入器,其中,所述进气口具有大致椭圆形形状,并且至少其上边缘部分或下边缘部分是椭圆形的;所述进气口包括至少一个格栅构件,所述格栅构件平行于所述进气口的所述大致椭圆形形状的主轴线跨越地延伸。

8. 根据权利要求1所述的吸入器,其中,所述组合横截面积是所有所述辅助出口的总横截面积的3倍至5倍。

9. 根据权利要求1或3所述的吸入器,其中,所述出口形成于所述吸入器的衙口上。

10. 根据权利要求1或3所述的吸入器,其中,由所述吸入器发射的物质羽流的锥角小于35度。

11. 根据权利要求1或3所述的吸入器,其中,从所述吸入器发射的物质羽流在与吸入器出口相距3cm的距离处的横截面积小于 $6\text{cm}^2$ 。

12. 根据权利要求1或3所述的吸入器,其中,在与吸入器出口相距3cm的距离处,从所述吸入器发射的物质羽流的最大横截尺寸与最小横截尺寸的比率小于1.8。

13. 根据权利要求1或3所述的吸入器,所述吸入器包括干粉药物。

14. 根据权利要求1或3所述的吸入器,其中,所述主要出口和所述辅助出口构造成使得在科普利科技新一代撞击器测试中在2kPa、4kPa和6kPa的压降下第4阶段颗粒的输送在最大颗粒重量和最小颗粒重量之间变化,并且最大颗粒重量比最小颗粒重量大的量小于50%。

15. 根据权利要求1或3所述的吸入器,其中,所述主要出口和所述辅助出口构造成使得在科普利科技新一代撞击器测试中在2kPa、4kPa和6kPa的压降下第5阶段颗粒的输送在最大颗粒重量和最小颗粒重量之间变化,并且最大颗粒重量比最小颗粒重量大的量小20%。

## 吸入器和用于吸入器的气流适配器

### 技术领域

[0001] 本发明涉及干粉吸入器。特别地，本发明涉及一种包括气流适配器的呼吸致动干粉吸入器。本发明还涉及治疗呼吸系统疾病的方法。

### 背景技术

[0002] 在治疗包括哮喘和慢性阻塞性肺病 (COPD) 在内的呼吸问题中，所存在的问题是患者具有不同的疾病严重程度。这种严重程度可能在患者之间以及同一患者在不同日子 (好日子和坏日子) 内有所不同。最严重的患者在吸气时难以产生高流量，而不太严重的患者在吸气时可能总是具有高流量。目前，有一种尺寸，气适合所有吸入器发展的途径。同一装置用于向所有患者 (无论是严重患者还是轻度患者) 给药。为了治疗严重患者，增加活性剂的量。这并未解决患者群体中吸入体积流量的变化以及对细颗粒粒级输送的影响。

[0003] 在WO 01/97889中公开用于呼吸致动干粉吸入器的解聚器。

[0004] EP 2496294-A公开了一种具有空气旁路的吸入器。

[0005] 然而，持续需要降低呼吸致动干粉吸入器对流量的依赖性，特别是它们输送的药物的输送剂量对流量的依赖性。特别地，需要确保不同的患者组从相同的呼吸致动干粉吸入器接收基本相同的输送剂量。

[0006] 还需要提供呼吸致动干粉吸入器，特别是具有解聚器的呼吸致动干粉吸入器，其提供更好的输送剂量特性。特别地，需要一种呼吸致动干粉吸入器，其提供改善的输送剂量均匀性。

[0007] 通过根据独立权利要求所述的包括气流适配器的呼吸致动干粉吸入器以及用于改变通过解聚器的出口的气流的方法来解决了这些和其他问题。在从属权利要求中公开了其他有利实施例。

### 发明内容

[0008] 本说明书公开了一种用于吸入粉末药物 (例如，干粉) 的吸入器，该吸入器具有主体和至少一个容纳粉末药物的容器，该主体具有进气口和出口，该出口用于将干粉药物和通过进气口进入主体的空气传输给患者，该出口用于流动的总横截面积大于进气口的总横截面积的80%。这令人惊讶且有利地提供了在流量范围内改善的细颗粒粒级稠度。这意味着严重的患者将得到与轻度患者相似的药物量。同样，拥有坏日子 (即，低吸入流量) 的轻度患者将获得与好日子 (即，高吸入流量) 相同的量。预期相对于入口流动面积而相对大的出口流动面积 (包括旁通空气)，以便以较低流量减小药物输送。还预期添加气流旁路以产生不可预测的细颗粒粒级输送。然而，令人惊讶的是，实际上降低了对流量的依赖性。

[0009] 出口的总横截面积可以大于进气口的总横截面积的85%；可选地，小于125%，例如为90%至100%，一个示例为约95%。已经发现：在这些值内的设置 (特别是约95%)，在30L/min至90L/min或在45L/min至90L/min的宽流量范围内提供特别好的细颗粒粒级输送。

[0010] 出口可包括用于传输夹带在空气中的干粉药物的主要出口以及用于在没有药物

的情况下仅传输旁路空气流的至少一个辅助出口。

[0011] 每个辅助出口可以是非环状的或非圆形状。

[0012] 每个辅助出口可包括圆形孔。

[0013] 可以提供多个所述辅助出口。在这种情况下,所述辅助出口可以围绕主要出口成系列构造地布置。该系列可以包括四个圆形孔的矩形网格,尽管可以设想其他布置。

[0014] 主要出口可以是基本上圆形的。

[0015] 主要出口的横截面积可以为30mm<sup>2</sup>至50mm<sup>2</sup>,通常为35mm<sup>2</sup>至45mm<sup>2</sup>,一个示例是约38.50mm<sup>2</sup>。

[0016] 所有所述辅助出口的总横截面积可以为5mm<sup>2</sup>至15mm<sup>2</sup>,通常为8mm<sup>2</sup>至12mm<sup>2</sup>,一个示例为约10.00mm<sup>2</sup>。可选地,所有所述辅助出口的横截面积为进气口面积的约10%至50%,通常为15%至25%,一个示例为约20%。

[0017] 进气口的总横截面积可以为40mm<sup>2</sup>至60mm<sup>2</sup>,通常为45mm<sup>2</sup>至55mm<sup>2</sup>,一个示例为约50.80mm<sup>2</sup>。

[0018] 进气口通常为椭圆形的,并且可以至少具有其上边缘部分或下边缘部分,该上边缘部分或下边缘部分是椭圆形的一部分;进气口优选地包括至少一个格栅构件,该格栅构件平行于进气口的大致椭圆形状的主轴线跨越地延伸。

[0019] 吸入器可包括解聚器,该解聚器具有涡流室,该涡流室包括至少一个用于无粉末药物的空气的入口端口以及用于具有粉末药剂的空气的药物入口,流动通过与药物入口组合的至少一个入口端口的流动区域的组合横截面积小于主体的进气口的总横截面积;优选地,(a)也小于出口的横截面积和/或(b)为约40mm<sup>2</sup>。

[0020] 组合横截面积可以是所有所述辅助出口的总横截面积的3至5倍,例如大约4倍大。

[0021] 出口可以形成于吸入器的衔接处。

[0022] 由吸入器发射的物质羽流的锥角可小于35度。在一些示例中,该锥角可以大于25度或大于30度,作为一些示例为大约33.5度或33.52度。在这些情况中的任一种情况下,锥角可以通过在吸入器的衔接处施加4kPa的压降以使空气流过其中来实现。

[0023] 由吸入器发射的物质羽流在与吸入器出口相距3cm处的横截面积可以小于6cm<sup>2</sup>,可选小于5cm<sup>2</sup>,例如为约4.5cm<sup>2</sup>。在这些情况中的任一种情况下,该横截面积可以大于2cm<sup>2</sup>,大于3cm<sup>2</sup>或大于4cm<sup>2</sup>。在这些情况中的任一种情况下,在一些示例中,横截面积可以通过在吸入器的衔接处施加4kPa的压降以使空气流过其中来实现。

[0024] 在与吸入器出口相距3cm的距离处,从吸入器发射的物质羽流的最大横截面尺寸与最小横截面尺寸的比率可以小于1.8,可选地小于1.7或小于1.6,一个示例为1.55。在这些情况中的任一种情况下,该比率可以大于1.2、大于1.3、大于1.4或大于1.5。在这些情况中的任一种情况下,在一些示例中,该比率可以通过在吸入器的衔接处施加4kPa的压降以使空气流过其中来实现。

[0025] 出口羽流可包括在羽流上大致均匀的粉末颗粒喷雾图案,尽管喷雾图案可在羽流附近和中心处具有比羽流的附近或周边边缘更密集的喷雾。

[0026] 吸入器可包括干粉药物。这可包括一种或多种活性成分,其可包含丙酸氟替卡松和沙美特罗组合。沙美特罗可以是沙美特罗昔萘酸盐。如下所述,设想其他活性成分用于其他实施方案。

[0027] 主要端口和辅助端口可以构造成使得在科普利科技新一代撞击器测试中在2kPa、4kPa和6kPa的压降下第4阶段颗粒的输送在最大颗粒重量和最小颗粒重量之间变化，并且最大颗粒重量比最小重量小50%以上，可选地小于35%以上或小于30%以上，作为一个示例为约25%以上。最大颗粒重量可以比最小颗粒重量多1%，多5%或多10%。

[0028] 主要端口和辅助端口可以构造成使得在科普利科技新一代撞击器测试中在2kPa、4kPa和6kPa的压降下第5阶段颗粒的输送在最大颗粒重量和最小颗粒重量之间变化，并且最大颗粒重量比最小颗粒重量小20%以上，可选地小于17.5%以上或小于15%以上，作为一个示例为约14%以上。最大颗粒重量可以比最小颗粒重量多1%，多5%或多10%。

[0029] 在另一方面中，本说明书也公开了一种用于吸入粉末药物的吸入器，例如干粉吸入器，该吸入器具有主体和至少一个容纳粉末药物的容器，所述主体具有进气口和出口，所述出口用于将粉末药物和通过进气口进入主体的空气和粉末药物输送给患者，该出口包括用于输送空气中夹带的干粉药物的主要出口以及用于输送旁路空气流的至少一个辅助出口，所述主要出口和辅助出口构造成产生从吸入器发射的颗粒物质羽流，其中，颗粒物质羽流的锥角小于35度。这可选地通过在吸入器上施加4kPa的压降来实现。

[0030] 本说明书在另一方面中公开了一种用于吸入粉末药物(例如，干粉)的吸入器，该吸入器具有主体和至少一个容纳粉末药物的容器，该主体具有进气口和出口，所述出口用于将粉末药物和通过进气口进入主体的空气输送到患者，该出口包括用于输送夹带在空气中的干粉药物的主要出口以及用于输送旁路空气流的至少一个辅助出口，所述主要出口和辅助出口构造成产生由吸入器发射的颗粒物质羽流，所述颗粒物质羽流在与吸入器出口相距3cm的平面处具有小于6cm<sup>2</sup>的横截面积。这可选地通过在吸入器上施加4kPa的压降来实现。

[0031] 本说明书在另一方面中公开了一种用于吸入粉末药物(例如，干粉)的吸入器，该吸入器具有主体和至少一个容纳粉末药物的容器，该主体具有进气口和出口，所述出口用于将粉末药物和通过进气口进入主体的空气输送到患者，该出口包括用于输送夹带在空气中的干粉药物的主要出口以及用于输送旁路空气流的至少一个辅助出口，所述主要出口和辅助出口构造成产生由吸入器发射的颗粒物质羽流，所述颗粒物质羽流在与吸入器出口相距3cm处的最大横截面尺寸和最小横截面尺寸的比率小于1.8。这可选地通过在吸入器上施加4kPa的压降来实现。

[0032] 本说明书在另一方面中公开了一种用于吸入粉末药物(例如，干粉)的吸入器，该吸入器具有主体、至少一个容纳粉末药物的容器、和涡流室，所述涡流室用于使得粉末药物解聚，该主体具有进气口和出口，所述出口用于将粉末药物和通过进气口进入主体的空气输送到患者，该出口包括用于输送夹带在空气中的干粉药物的主要出口以及用于输送旁路空气流的至少一个辅助出口，所述主要出口和辅助出口构造成产生由吸入器发射的颗粒物质羽流，羽角为约95度至约100度。这可选地通过在吸入器上施加4kPa的压降来实现

[0033] 本发明的另一方面提供治疗呼吸系统疾病或病症的方法，所述方法包括致动根据本发明任何一项前述公开的吸入器，以施用有效治疗量的一种或多种活性成分。

[0034] 吸入器可以是干粉吸入器，并且致动吸入器的步骤可以包括通过吸入器吸入。

[0035] 呼吸系统疾病或病症可能是哮喘。

[0036] 呼吸系统疾病或病症可以是慢性阻塞性肺病(COPD)。

- [0037] 一种或多种活性成分可包括布地奈德和/或富马酸福莫特罗。
- [0038] 一种或多种活性成分可包含沙丁胺醇或硫酸沙丁胺醇。
- [0039] 一种或多种活性成分可包含丙酸氟替卡松和沙美特罗组合。沙美特罗可以是沙美特罗昔萘酸盐。
- [0040] 一种或多种活性成分可以以干粉末形式提供。干粉末可包括丙酸氟替卡松和沙美特罗组合。沙美特罗可以是沙美特罗昔萘酸盐。其他活性成分可用于其他示例中。

## 附图说明

[0041] 本发明可以以各种方式实施,现在将参考附图以举例的方式描述优选的公开内容,其中:

- [0042] 图1示出了在优选的吸入器中使用的气流适配器的远端的视图;
- [0043] 图2示出了图1的气流适配器的近端的视图;
- [0044] 图3示出了气流适配器的可替代实施例;
- [0045] 图4示出了与图2的气流适配器或者图3中的变体一起使用的解聚器;
- [0046] 图5示出了图4的解聚器,其包括涡流室旁路端口,所述气流适配器如图2所示;
- [0047] 图6示出了干粉吸入器,其包括图4和图5的部件;
- [0048] 图7示出了图6的干粉吸入器的截面;
- [0049] 图8示出了图6和图7的吸入器的进气口;
- [0050] 图9示出了一批干粉药物的对比细颗粒粒级图,一个图表用于图6和图7的吸入器,另一个图表也用于图6和图7的吸入器,但是通过省略旁路流动孔而省略了空气旁路;和
- [0051] 图10示出了对应于图9的曲线图,但是用于第二批干粉药物。
- [0052] 图11A至11C示出了对应于表1中的结果的曲线图。
- [0053] 图12A和12B示出了羽流锥角测试的结果。
- [0054] 图13A和13B示出了喷雾模式测试的结果。

## 具体实施方式

[0055] 图1示出了根据本公开的气流适配器的实施例,特别地,其示出了在吸入器中使用的气流适配器200的远端2010。气流适配器包括具有第一圆周凸缘206的导管2020。导管2020具有圆形横截面;然而,它可以具有任何横截面形状,例如圆形、正方形或三角形。

[0056] 图2示出了气流适配器200的近端2090的视图。气流适配器包括具有第一圆周凸缘2030的导管2020。所示的导管具有圆形横截面;然而,它可以具有任何横截面形状,例如圆形、正方形或三角形。

[0057] 气流适配器200还包括当呼吸引起的低压施加到气流适配器200的远端时允许空气从适配器的近端2090流到适配器的远端2010而不受导管中气流影响的装置。当呼吸引起的低压施加到气流适配器200的远端2010时允许空气从适配器的近端2090流到适配器的远端2010而不受导管2020中气流影响的装置呈在第一圆周凸缘2030中的四个孔202、203、204、205的形式,其也具有相对大的圆形中心出口201。

[0058] 在可替代实施例中,可以存在其他数量的孔,例如一个、两个、三个、五个、六个、八个或更多个。所示的孔具有圆形横截面;然而,它们可以具有任何横截面形状,例如圆形、正

方形或三角形。

[0059] 如图2所示,气流适配器200还包括第二圆周凸缘208。第二圆周凸缘包括四个孔210、211、212(第四孔未示出)。然而,圆周凸缘可包括任何数量的孔,例如一个、两个、三个、四个、六个或八个孔。所示的孔具有圆形横截面;然而,它们可以具有任何横截面形状,例如圆形,正方形或三角形。在其他实施例中可以省略第二圆周凸缘208。

[0060] 第一圆周凸缘和第二圆周凸缘可以具有任何形状;然而,它们优选地具有能够使它们与干粉吸入器的衔接口配合的形状。优选地,它们配合使得在使用期间空气不会横过配合表面流动。

[0061] 导管2020处的适配器的近端2090允许从解聚器出口端口532到导管2010的远端的流体连通。具体地,如图2所示,气流适配器200具有用于与解聚器500的出口端口532(图5)配合的配合表面214。优选地,它们配合使得在使用期间空气不会横过配合表面流动。应理解的是,在某些实施例中,出口端口和气流适配器可以是一体结构。

[0062] 图3示出了变体的气流适配器300的近端301的视图。气流适配器包括具有第一圆周凸缘303的导管302。所示的导管具有圆形横截面;然而,它可以具有任何横截面形状,例如圆形、正方形或三角形。

[0063] 气流适配器300还包括当呼吸引起的低压施加到气流适配器304、305、306(第四气流适配器未示出)的远端时允许空气从适配器的近端流到适配器的远端而不受导管中气流影响的装置。当呼吸引起的低压施加到气流适配器的远端时允许空气从适配器的近端流到适配器的远端而不受导管中气流影响的装置呈四根第二导管304、305、306(第四导管未示出)的形式,所述四根第二导管从第二圆周凸缘308延伸到第一圆周凸缘309。所示的第二导管具有圆形横截面310、311、312(第四导管未示出);然而,它们可以具有任何横截面形状,例如圆形、正方形或三角形。

[0064] 导管302的近端309适于与干粉吸入器的解聚器的出口端口流体连通。特别地,图3中所示的气流适配器300具有配合表面313,用于与干粉吸入器的解聚器的出口端口配合。优选地,它们配合使得在使用期间空气不会横过配合表面流动。应理解的是,在某些实施例中,出口端口和气流适配器可以是一体结构。

[0065] 本公开的气流适配器可以由任何合适的聚合材料模制而成。合适的聚合物材料包括聚丙烯和丙烯腈丁二烯苯乙烯(均可从BASF获得)。

[0066] 图4示出了适合于包括图1至图3的气流适配器的解聚器500。解聚器500包括:内壁512,其限定了沿轴线A从第一端518延伸到第二端520的涡流室514;涡流室514的第一端518中的干粉供应口522,干粉供应口用于提供吸入器的干粉输送通道与涡流室514的第一端518之间的流体连通;涡流室514的内壁512中、邻近涡流室514的第一端518的至少一个入口端口524、525,提供解聚器500外部的区域与涡流室514的第一端518之间的流体连通;出口端口532,该出口端口提供涡流室514的第二端520和气流适配器(未示出)之间的流体连通;由此,在气流适配器(未示出)的远端处呼吸引起的低压导致空气通过干粉供应口522和入口端口524、525流入涡流室514中。

[0067] 优选地,至少一个入口端口524、525包括两个直径上相对的入口端口524、525,它们沿基本上横向于轴线A并且基本上切向于涡流室514的圆形横截面的方向延伸。结果,由图4中的箭头2和箭头3示出的通过入口端口进入涡流室514的气流至少最初相对于涡流室

的轴线A横向地被引导并且与通过供应口522进入的气流碰撞以产生湍流。由图4中的箭头4示出的组合气流随后与涡流室514的内壁512碰撞,形成涡流,并且随着它们朝向涡流室的第二端520移动产生额外的湍流。

[0068] 参照图4,解聚器500包括位于涡流室514的第一端518处的叶片526,该叶片至少部分地从涡流室的轴线A径向向外延伸。每片叶片526均具有倾斜表面528,该倾斜表面至少部分地面向横向于涡流室514的轴线A的方向。叶片526的尺寸使得组合气流4的至少一部分与倾斜表面528碰撞。优选地,叶片包括四片叶片526,每片叶片均在与轴线A对齐的毂530和涡流室514的壁512之间延伸。

[0069] 如图4所示,解聚器500还包括出口端口532,该出口端口用于在涡流室514的第二端520与气流适配器(未示出)之间提供流体连通。在气流适配器(未示出)的远端处由呼吸引起的低压引起通过供应口522的气流和通过入口端口的气流2、3并且将组合的气流4抽吸通过涡流室514。然后,组合气流4通过出口端口532离开涡流室514。优选地,出口端口532基本上横向于轴线A延伸,使得气流4将与出口端口532的内壁碰撞并产生进一步的湍流。

[0070] 在解聚器500与包括干粉输送通道和用于将预定量的干粉暴露于输送通道的干粉储存器800(图7)的呼吸致干粉吸入器结合使用期间,患者在气流适配器200的远端2010处的吸入使得气流2和3分别通过干粉供应口522和入口端口524、525进入。虽然未示出,但是通过供应口522的气流将干粉带入涡流室514中。气流和夹带的干粉由供应口522沿纵向方向引导到涡流室中,而来自入口端口524、525的气流2和3被沿横向方向引导,使得这些气流碰撞并且大体组合。

[0071] 一部分组合气流4和夹带的干粉随后与叶片526的倾斜表面528碰撞,从而使颗粒和干粉的任何聚结物撞击倾斜表面并相互碰撞。涡流室514的几何形状使得组合的气流4和夹带的干粉遵循湍流螺旋路径或旋涡通过涡流室。将理解的是,涡流室514的减小的横截面连续地改变方向并且增大螺旋的组合气流4和夹带的干粉的速度。因此,干粉的颗粒和任何聚结物不断地撞击在涡流室514的壁512上并相互碰撞,从而导致颗粒和聚结物之间的相互研磨或破碎作用。另外,从叶片526的倾斜表面528偏转的颗粒和聚结物引起进一步的冲击和碰撞。恒定的冲击和碰撞导致任何聚结物破碎成额外的颗粒,并且使颗粒基本上微粉化。

[0072] 在离开涡流室514时,组合气流4和夹带的干粉的方向又通过出口端口532相对于轴线A改变为横向方向。组合气流4和夹带的干粉保持流动的涡流分量,使得气流4和夹带的干粉螺旋地成旋涡通过出口端口532。由于微粉化的粉末和任何剩余的聚结物保持从涡流室514施加的涡流,因此涡流引起在出口端口532处的额外冲击,以便在被患者吸入之前致使任何剩余的聚结物进一步碎裂。

[0073] 图5示出了具有根据本发明的气流适配器200的解聚器500。解聚器500包括:气流适配器200,该气流适配器提供出口端口530与解聚器外部的区域之间的流体连通。孔202、203、204、205、210、211、212用作涡流室旁路端口,其允许在呼吸引起的低压施加到气流适配器的远端时空气从气流适配器的近端2090流动到气流适配器200的远端2010(在图5中用箭头示出)而不受涡流室514影响。在气流适配器501的远端处的呼吸引起的低压还使得空气通过干粉供应口522和至少一个入口端口524、525流入涡流室514中。组合的气流(箭头4)通过导管507(如箭头6所示)离开气流适配器501。绕过涡流室的气流通过气流适配器的远

端2010处的第一圆周凸缘206中的孔202、203、204、205(由编号为5的箭头示出)离开气流适配器。

[0074] 在US6748947中公开并以商品名SPIROMAX<sup>TM</sup>销售了合适的呼吸致动干粉吸入器,其包括解聚器和本发明的气流适配器。

[0075] 图6示出了呼吸致动干粉吸入器600的外观,适配器200和解聚器500装配在呼吸致动干粉吸入器600。

[0076] 图7以剖面图示出了包括解聚器500的干粉吸入器600,该解聚器500包括气流适配器200。

[0077] 第一圆周凸缘2030和第二圆周凸缘208中的孔202、203、204、205、210、211、212执行涡流室旁路端口的功能。因此,在使用中,在气流适配器200的远端2010处的呼吸致动的低压使空气流动通过第一圆周凸缘2030和第二圆周凸缘208中的孔。在气流适配器200的远端2010处的呼吸致动的低压还使空气夹带药物并经由供应口将其输送到涡流室514。

[0078] 叶片526非旋转地固定附接到涡流室的第一端并且至少部分地从涡流室514的轴线A径向向外延伸。倾斜表面528使得组合气流的一部分朝向涡流室514的第二端520沿着大体纵向方向偏转。

[0079] 吸入器具有可移除或可旋转的衔接口盖802,用于通过连杆(未示出)可操作地移动定量给药杯804,以用来自容器800的干粉药剂填充定量给药杯804,并将定量给药杯804置于干粉输送通道,所述干粉输送通道从吸入器进气口806(图6和8)通向供应口522(图4)。

[0080] 进气口806是椭圆形的,当吸入器的主体808在吸入期间保持竖直时,椭圆形的长轴线C是水平的。进气口806具有上边缘810和下边缘812,两者都成形为形成椭圆的一部分。进气口806具有沿其主轴线C延伸的中央格栅构件814。进气口806具有 $50.80\text{mm}^2$ 的横截面积。图示的进气口806是通向出口的唯一气流源。供应口522、空气旁路端口、入口端口524、525和出口端口均共用相同的进气口806。

[0081] 供应口522的横截面积约为 $5\text{mm}^2$ 至 $15\text{mm}^2$ ,一个示例约为 $7.5\text{mm}^2$ 。

[0082] 两个入口端口524、525中的每一个均具有约 $10\text{mm}^2$ 至 $20\text{mm}^2$ 的面积,作为两个示例约为 $15\text{mm}^2$ 或约 $16\text{mm}^2$ ,因此它们之间的总面积为约 $20\text{mm}^2$ 至 $40\text{mm}^2$ ,作为两个示例约为 $30\text{mm}^2$ 或约 $32\text{mm}^2$ 。导管2020的中心圆形出口816的横截面积为 $38.50\text{mm}^2$ ,并且每个旁路空气孔202、203、204、205以及第二圆周凸缘208中的四个孔210、211、212中的每一个是 $2.5\text{mm}^2$ ,因而总出口面积为 $48.50\text{mm}^2$ ,这是进气口806的面积的约95%。因此,出口面积相对大,其大约等于入口面积。此外,出口处的所有四个孔202、203、204、205的 $10\text{mm}^2$ 的旁路面积是入口面积的约20%以及中心出口816的面积的约25%。

[0083] 如图9和图10所示,这些布置具有显著的优点。

[0084] 在图9中,批次IS用菱形块900、902、904示出了细颗粒粒级(使用Copley Scientific NGI测试仪测量,如“Copley Scientific-QualitySolutions for Inhaler Testing-2012Edition(科普利科技—吸入器测试质量解决方案—2012版)”中所述),即,第3组或第4组(阶段3、4、5、6、7,MOC)通过如图所示而且具有省略的孔202、203、204、205以及第二圆周凸缘208的吸入器以不同的体积流量输送。批次IM用方形块906、908、910、912示出目前公开的用于吸入器600的等效数据。令人极其惊讶的是,由于引入旁路空气和较之吸入器600的入口区域相对大的出口面积,吸入器600的低流量性能没有出现欠佳下降。相反,与

菱形块900、902、904相比,方形块906、908、910、912的较浅梯度显示出极大性能改进之处在于:在体积流量范围内存在明显更一致的细颗粒粒级输送,较之菱形块的更陡峭的线918,方形块通过更平坦的线性线916表示。同样地,在图10中,对于第二批,与没有空气旁路的吸入器的菱形块930、932、934的直线化线928相比,具有吸入器600的方形块922、924、926的直线化线920明显更平坦。

[0085] 对比测试

[0086] 测试如图6和图7中所示的吸入器衔口(称为“高流量装置”)和衔口相同但不存在通过旁路孔202、203、204、205、210、211、212的旁路流动路径(称为标准装置)。利用使用沙丁胺醇作为活性成分的Copley Scientific Next Generation Impactor(科普利科技新一代撞击器)(NGI)测试仪来测试这些装置,该测试仪在“Copley Scientific-Quality Solutions for Inhaler Testing-2012Edition(科普利科技—吸入器测试质量解决方案—2012版)”中有描述。

[0087] 使用NGI测试仪在以下三种压力设置下进行NGI A测试:

[0088]

压降	标准流量装置	高流量装置
2kPa	装置1	装置1
4kPa	装置1	装置1
6kPa	装置1	装置1

[0089]

在3种不同压降设置条件下的NGI A测试:

[0090]

流量	高流量装置
低 高于标准流量测试 <b>2kPa 的流量</b>	<b>装置 1</b>
中 高于标准流量测试 <b>4kPa 的流量</b>	<b>装置 1</b>
高 高于标准流量测试 <b>6kPa 的流量</b>	<b>装置 1</b>

[0091]

使用的材料是:

[0092]

沙丁胺醇MDPI 90mcg/剂量200剂(硫酸沙丁胺醇),0.65g填充重量,加注501/min。

[0093] 以与进行测试相同的流量来测试装置。

[0094] 结果如下表1所示：

[0095] 表格1

测 试 编 号	吸 入 器	参数(单位)	2kPa		4kPa		6kPa				
			标准 吸 入 器 @46L/min	高流量 吸 入 器 @65L/min	标准 吸 入 器 @46L/min	高流量 吸 入 器 @67L/min	高流量 吸 入 器 @92L/min	标准 吸 入 器 @67L/min			
[0096]	新 一 代 吸 入 器 1-3#22-26 撞 击 器	MP/IP(mcg)	15.25	5.29	7.81	10.31	5.9706	4.4376	8.6468	6.4409	4.5011
		步骤前 ( mcg )	37.24	50.27	51.38	35.44	45.6166	48.6701	34.9633	41.3343	47.8467
		阶段 1 ( mcg )	0.37	1.19	0.49	1.28	2.5615	1.4799	2.1202	3.5801	1.6608
		阶段 2 ( mcg )	0.58	1.25	0.82	1.16	2.95	1.1259	1.7529	4.4723	1.9029
		阶段 3 ( mcg )	2.33	4.36	2.56	4.56	7.5856	3.791	6.0295	9.0953	5.5148
		阶段 4 ( mcg )	10.91	11.85	10.57	14.61	13.3816	11.1413	16.4655	14.7192	12.7265
		阶段 5 ( mcg )	17.44	12.28	13.99	15.31	11.3876	11.386	14.4183	10.7872	11.1037
		阶段 6 ( mcg )	9.58	4.89	5.76	8.75	5.5966	5.3054	8.4375	4.7022	4.5773
		阶段 7 ( mcg )	2.74	1.36	1.69	2.66	2.5954	1.398	2.5336	1.9779	1.2465
		阶段 MOC ( mcg )	0.70	0.29	0.58	0.72	1.0738	0.3035	0.5688	0.5348	0.2694
		总药物输送 量 ( mcg )	97.16	93.04	95.66	94.79	98.7193	89.0387	95.9364	97.6442	91.3497
		质量平衡	108	103	106	105.00	110	99	107	108	101

[0097]		( % )									
		组 1( MP/IP, 步骤前 ) ( mcg )	52	56	59	46.00	52	53	44	48	52
		组 2 ( 阶段 1,2 ) ( mcg )	1	2	1	2.00	6	3	4	8	4
		组 3 ( 阶段 3,4,5 ) ( mcg )	31	28	27	34.00	32.0	26	37	35	29
		组 4 ( 阶段 6,7, MOC ) ( mcg )	13	7	8	12.00	9.0	7	12	7	6

[0098] 如表1所示并且也如图11A至11C的曲线图所示,高流量装置,即具有如参考图6和7所述的具有空气旁路的衙口区域的那些高流量装置较之标准装置因NGI具有第4和5阶段(或其它阶段)的明显更均匀的回收率,所述第4和5阶段是特别有用的治疗粒度。

[0099] 对于第4阶段颗粒,高流量装置在2kPa、4kPa和6kPa条件下分别达到11.85、13.38和14.72mcg的结果,这些数字中的最高值仅比最低值高24%,而标准装置所达到的等同结果分别为10.91、14.61和16.46mcg,其中最高值比最低值高51%。因此,在所施加的压降范围内,高流量装置比标准装置实现更一致的第4阶段颗粒输送。

[0100] 此外,对于第5阶段颗粒,高流量装置在2kPa、4kPa和6kPa条件下分别达到12.28、11.39和10.79mcg的结果,这些数字中的最高值仅比最低值高14%,而标准装置达到17.44、15.31和14.41mcg的等效结果,其中最高值比最低值高21%。因此,在所施加的压降范围内,高流量装置与标准装置相比实现更一致的第5阶段颗粒的输送。

[0101] 羽流几何形状和喷雾模式

[0102] 使用以500Hz操作的高速相机从相同类型的高流量装置和标准装置中捕获配方颗粒的图像,这些装置移动通过由Oxford Lasers提供的FireFLY激光形成的光板,其中,照明平面沿着(竖直)且垂直(也竖直)预期出口流动方向(即,垂直于衙口出口/圆周凸缘206),捕获的图像由应用软件Oxford Lasers Envision Patternate处理,以提供关于来自装置的羽流几何形状和喷雾模式的详细数据。该软件可从Oxford Lasers(牛津激光公司)购买。

[0103] 每种装置类型的空气流量是当将4kPa的压降施加到各个衙口时的空气流量,由此产生的流量对于标准装置而言为约601/min,对于高流量装置而言为约851/min。

[0104] 在下面的图12A、12B、13A和13B以及表2至表5中显示结果。有利地,较之标准吸入器的35.72度,本公开的高流量装置具有平均33.52度的更窄的羽流锥角;有利地,以测量的平均值97.73度(从衙口出口的平面)(而标准装置为104.96度,羽流更笔直地离开高流量装置的衙口。与衙口出口相距3cm处的喷雾形态的喷雾形态面积更小且平均值为4.51cm<sup>2</sup>,而标准装置为6.16cm<sup>2</sup>。此外,在同样的与衙口出口相距3cm的平面处,最大羽流横向尺寸与最小羽流横向尺寸的比率对于高流量装置而言平均值为1.55,小于标准装置所示的1.87,因此,喷雾形态有利地更紧凑或更圆并且可能更有效。如这些图所示,喷雾形态在羽流中心附

近和羽流中心处具有比羽流周边附近或羽流周边处更密集的喷雾。

[0105] 表2. 标准吸入器的喷雾几何测试结果

[0106]	羽流角度 / 取向) (°)		距离衔口 3cm 处的锥面宽度(cm)	长 度 (cm)
	取向) (°)	锥角 (°)		
平均值	104.96	35.72	1.57	10.65
SD	0.71	1.85	0.2	0.66

[0107] 表3. 高流量吸入器的喷雾几何形状测试结果

[0108]	羽流角度 / 取向) (°)		距离衔口 3cm 处的锥面宽度(cm)	长 度 (cm)
	取向) (°)	锥角 (°)		
平均	97.73	33.52	1.41	11.18
SD	1.91	1.94	0.08	0.17

[0109] 表4. 标准吸入器的喷雾形态测试结果

[0110]	最短直径 长度 (cm)	最短直径取 向 (°)	最长直径长 度 (cm)	最长直径取 向 (°)	最小 / 最大的 比率		面 积 (cm    )
					最短直径 长度 (cm)	最长直径长 度 (cm)	
平均值	2	62.02	3.72	37.08	1.87	6.16	
SD	0.22	11.76	0.25	10.25	0.22	0.54	

[0111] 表5. 高流量吸入器的喷雾形态测试结果

	最短直径 长度 (cm)	最短直径取 向 (°)	最长直径长 度 (cm)	最长直径取 向(°)	最小/ 最大的 比率	面 积 (cm )
[0112]	平均 值	<b>1.93</b>	<b>59.78</b>	<b>2.97</b>	<b>31.03</b>	<b>1.55</b> <b>4.51</b>
	SD	<b>0.21</b>	<b>15.56</b>	<b>0.17</b>	<b>14.98</b>	<b>0.08</b> <b>0.59</b>

[0113] 通常,用于呼吸致动干粉吸入器的干粉药物包括选自抗炎剂、抗胆碱能剂、 $\beta$ 2-肾上腺素受体激动剂、抗感染剂、抗组胺剂和其组合构成的组的药物活性物质。

[0114] 合适的抗炎剂包括皮质类固醇和非类固醇消炎药 (NSAID)。可以使用的合适的皮质类固醇包括口服和吸入皮质类固醇及其具有抗炎活性的前体药物。示例包括甲泼尼龙、泼尼松龙、地塞米松、丙酸氟替卡松、6a,9a-二氟-17a-[(2-呋喃基羰基) 氧基]-11-羟基-16a-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17-硫代羧酸S-氟甲基酯、6a,9a-二氟-11-羟基-16a-甲基-3-氧代-17a-丙酰氧基-雄甾-1,4-二烯-17p-硫代甲酸S-(2-氧代-四氢-呋喃-3S-基) 酯、倍氯米松酯(例如17-丙酸酯或17,21-二丙酸酯)、布地奈德,氟尼缩松、莫米松酯(例如糠酸酯)、曲安奈德、罗氟奈德、环索奈德、丙酸布替可特、RPR-106541和ST-126。优选的皮质类固醇包括丙酸氟替卡松、6a,9c-二氟-11-羟基-16a-甲基-17a-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基) 氧基]-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17,8-硫代羧酸S-氟甲基酯和6a,9a-二氟-17a-[(2-呋喃基羰基) 氧基-11-羟基-16a-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17p-硫代羧酸S-氟甲基酯,更优选6a,9a-二氟-17a-[(2-呋喃基羰基) 氧基]-11-羟基-16a-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17-硫代羧酸S-氟甲基酯。

[0115] 合适的NSAID包括色甘酸钠、奈多罗米钠、磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂(例如茶碱、PDE4抑制剂或混合的PDE3/PDE4抑制剂)、白三烯拮抗剂、白三烯合成抑制剂、iNOS抑制剂、类胰蛋白酶和弹性蛋白酶抑制剂、 $\beta$ -2整联蛋白拮抗剂和腺苷受体激动剂或拮抗剂(例如腺苷2a激动剂)、细胞因子拮抗剂(例如趋化因子拮抗剂)或细胞因子合成的抑制剂。

[0116] 合适的其他( $\beta$ 2-肾上腺素受体激动剂包括沙美特罗(例如作为昔萘酸盐)、沙丁胺醇(例如作为硫酸盐或游离碱)、福莫特罗(例如作为富马酸盐)、非诺特罗或特布他林及其盐)。

[0117] 合适的抗胆碱能剂是那些作为毒蕈碱受体拮抗剂的化合物,特别是那些作为M1和M2受体拮抗剂的化合物。化合物包括颠茄植物的生物碱,如阿托品、东莨菪碱、后马托品、莨菪碱等;这些化合物通常以叔胺的盐形式给药。

[0118] 特别合适的抗胆碱能药包括以Atrovent的名称出售的异丙托溴铵(例如作为溴化物)、托溴铵(例如作为溴化物)、格隆溴铵(例如作为溴化物)和噻托溴铵(例如作为溴化物)(CAS-139404-48-1)。同样令人感兴趣的是:乙胺太林(CAS-53-46-3)、溴丙胺太林(CAS-50-34-9)、甲基溴辛托品或Valpin(溴甲辛托品制剂的商品名)50(CAS-80-50-2)、克利溴铵(Quarzan(克利溴铵制剂的商品名),CAS-3485-62-9)、氯化吡咯(Robinul(胃长宁制剂的商

品名))、碘化异丙酰胺(CAS-71-81-8)、溴美喷脂(美国专利2,918,408),氯化三乙己苯胺(Pathilone,CAS-4310-35-4),和环苯甲哌甲硫酸盐(Tral(环苯甲哌甲硫酸盐制剂的商品名),CAS-115-63-9)。参见盐酸环喷托酯(CAS-5870-29-1)、托吡卡胺(CAS-1508-75-4)、盐酸苯海索(CAS-144-11-6)、哌仑西平(CAS-29868-97-1)、替仑西平(CAS-80880-90-9)、AF-DX 116或美索曲明以及W001/04118中公开的化合物。

[0119] 合适的抗组胺药(也称为H1-受体拮抗剂)包括已知的许多抑制H1受体的拮抗剂中的任何一种或多种,并且对人类使用是安全的。所有这些都是组胺与H1受体相互作用的可逆的竞争性抑制剂。示例包括乙醇胺、乙二胺和烷基胺。此外,其他第一代抗组胺药包括可以基于哌嗪和吩噻嗪表征的那些。非镇静剂的第二代拮抗剂具有相似的结构-活性关系,因为它们保留核心乙烯基团(烷基胺)或用哌嗪或哌啶模拟叔胺基团。示例性的拮抗剂如下:乙醇胺:马来酸卡比沙明、富马酸氯马斯汀、盐酸二苯海拉明和茶碱苯海拉明。

[0120] 乙二胺:酰胺吡拉明、盐酸吡苄明、柠檬酸吡苄明。

[0121] 烷基胺:氯苯那敏及其盐,诸如马来酸盐和阿伐斯汀。

[0122] 哌嗪:盐酸羟嗪、双羟萘酸羟嗪、盐酸环嗪、乳酸环嗪、盐酸氯苯苄嗪和盐酸西替利嗪。

[0123] 哌啶类:阿司咪唑、盐酸左卡巴斯汀、氯雷他定或其脱卡乙氧基类似物、特非那定和盐酸非索非那定或其他药学上可接受的盐。

[0124] 盐酸氮卓斯汀是另一种H1受体拮抗剂,可与PDE4抑制剂联合使用。

[0125] 特别合适的抗组胺包括甲基吡咯烷和氯雷他定。

[0126] 通常,适于输送至肺的支气管或肺泡区域的粉末状药物颗粒的质量中值空气动力学直径小于10微米,优选小于6微米。如果需要输送到呼吸道的其他部分,例如鼻腔、口腔或喉咙,可以使用其他尺寸的颗粒。药物可以作为纯药输送,但更合适地,优选的是药物与适于吸入的赋形剂(载体)一起输送。合适的赋形剂包括:有机赋形剂,例如多糖(例如淀粉,纤维素等)、乳糖、葡萄糖、甘露醇、氨基酸和麦芽糊精;和无机赋形剂,例如碳酸钙或氯化钠。乳糖是优选的赋形剂。

[0127] 粉末状药物和/或赋形剂的颗粒可通过常规技术生产,例如通过微粉化、研磨或筛分。

[0128] 另外,药物和/或赋形剂粉末可以被设计成具有特定的密度、尺寸范围或特征。颗粒可包含活性剂、表面活性剂、壁成形材料或本领域普通技术人员认为想要的其他组分。

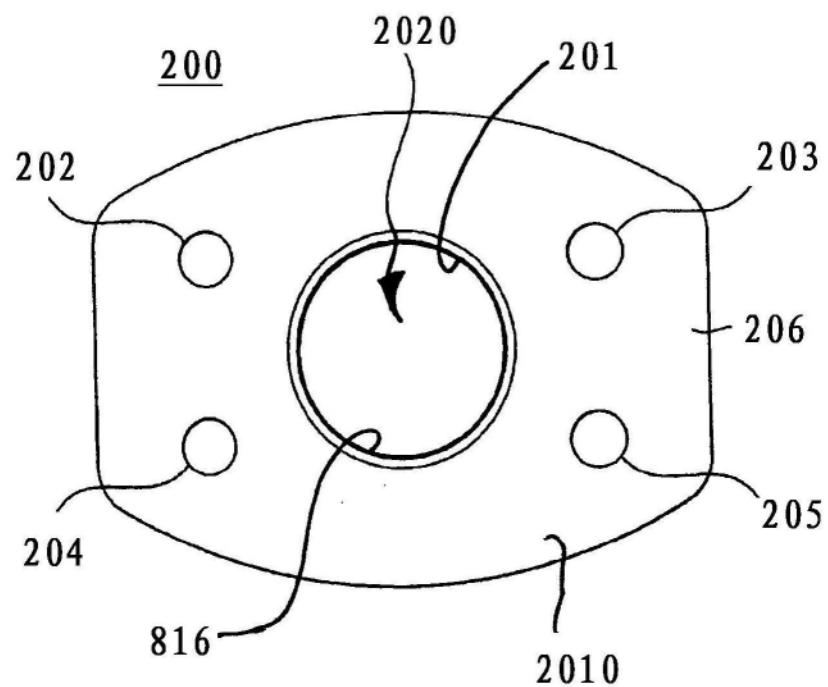


图1

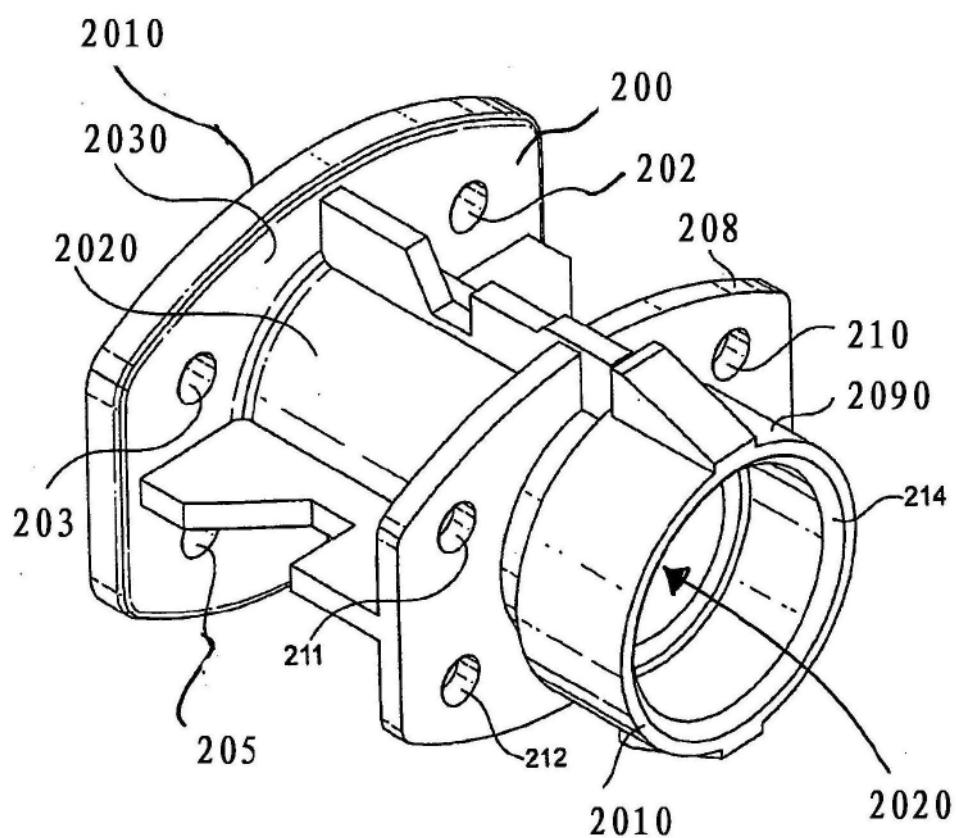


图2

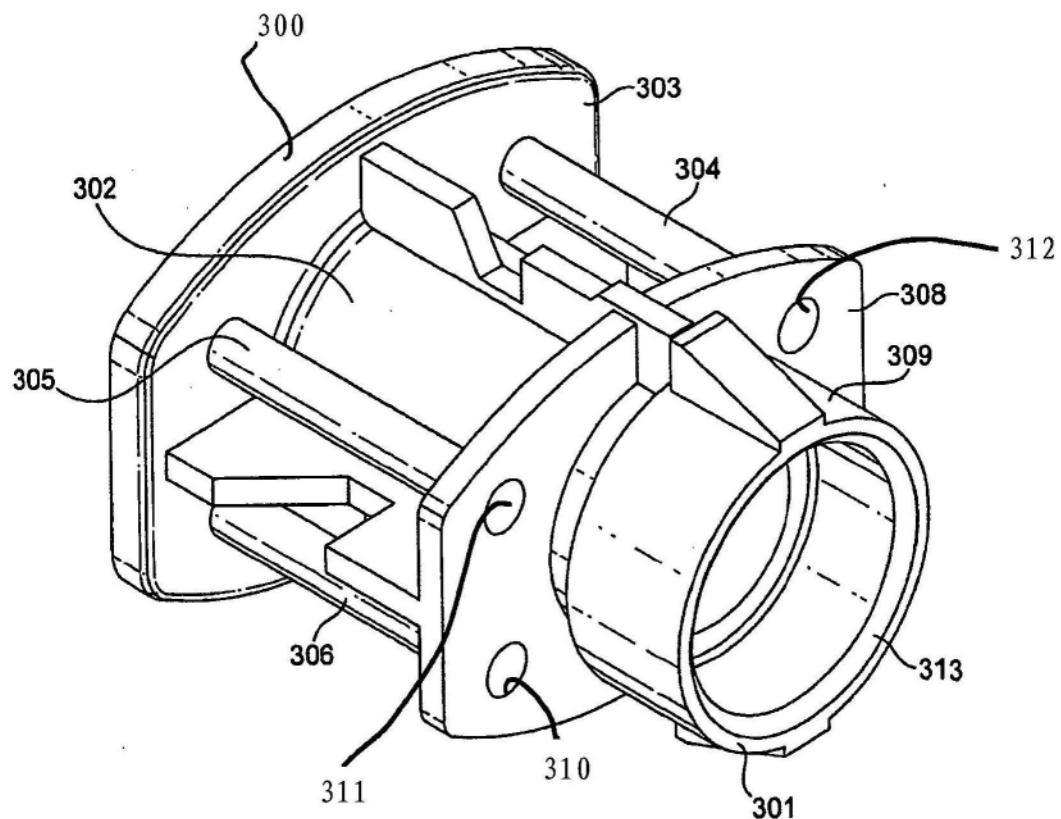


图3

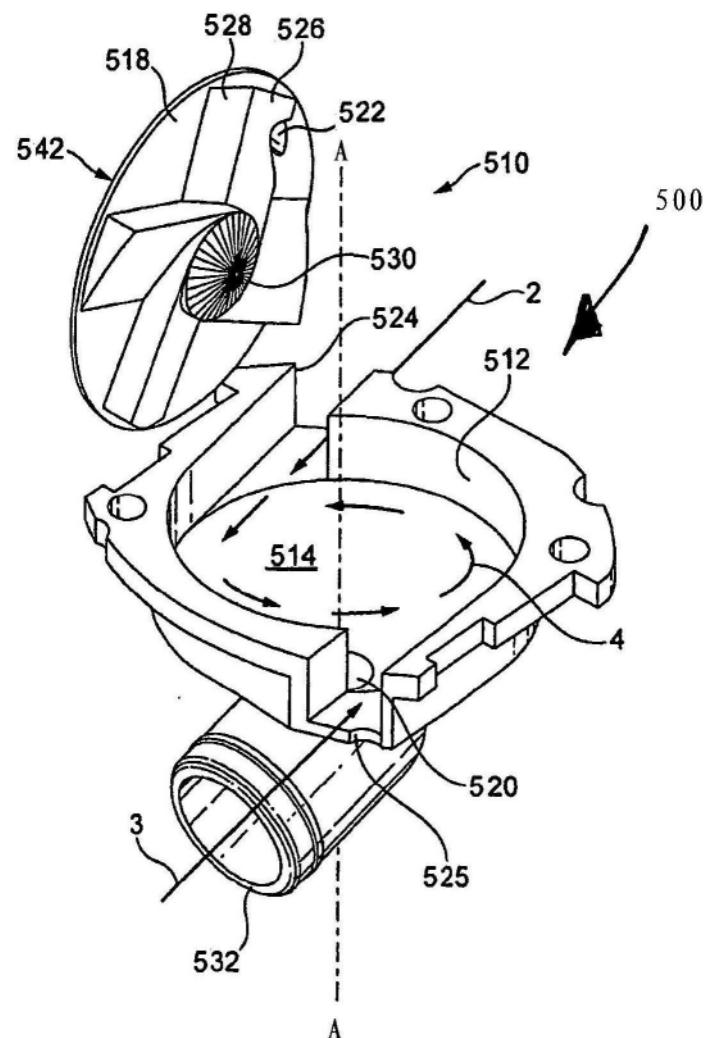


图4

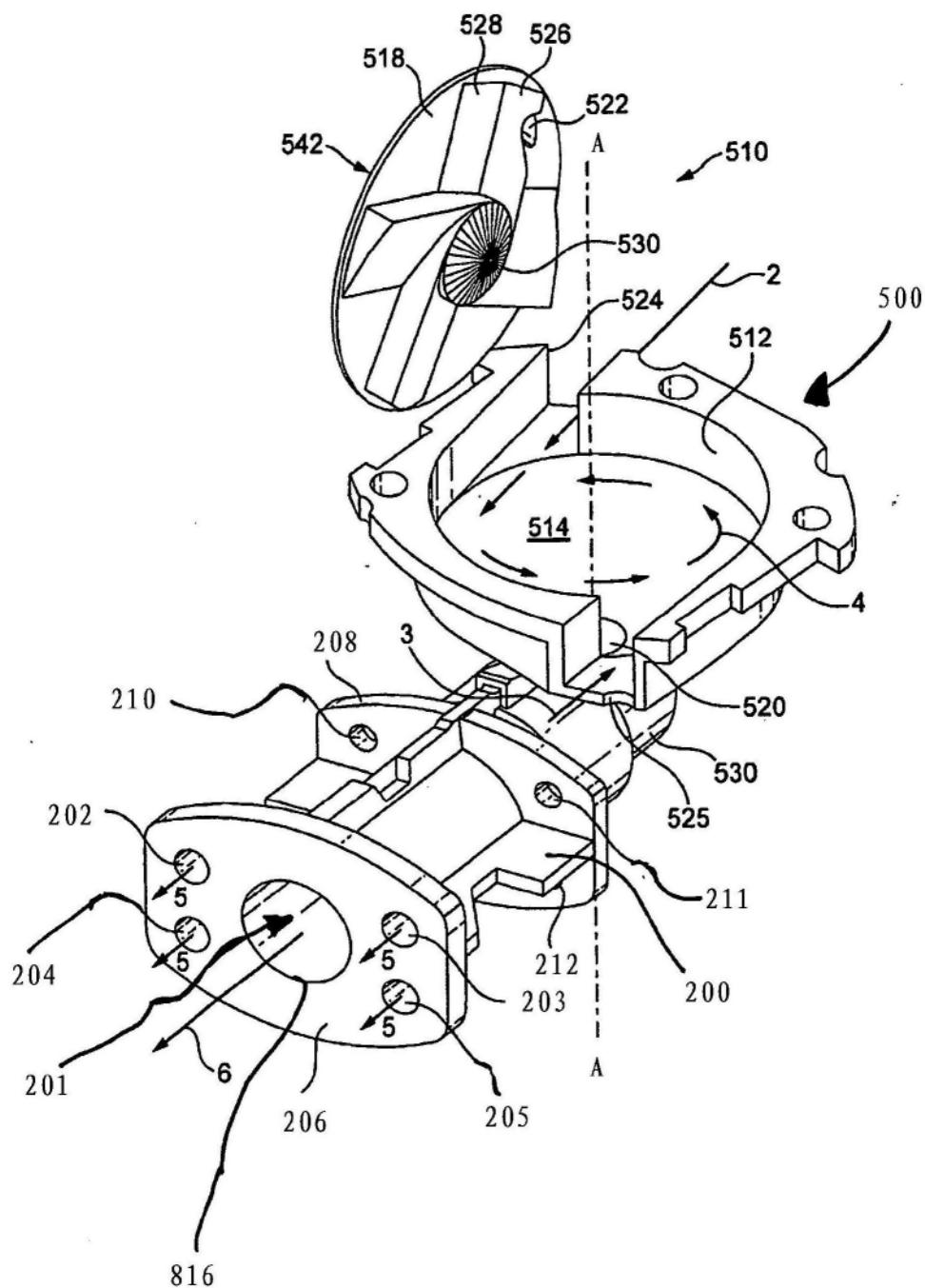


图5

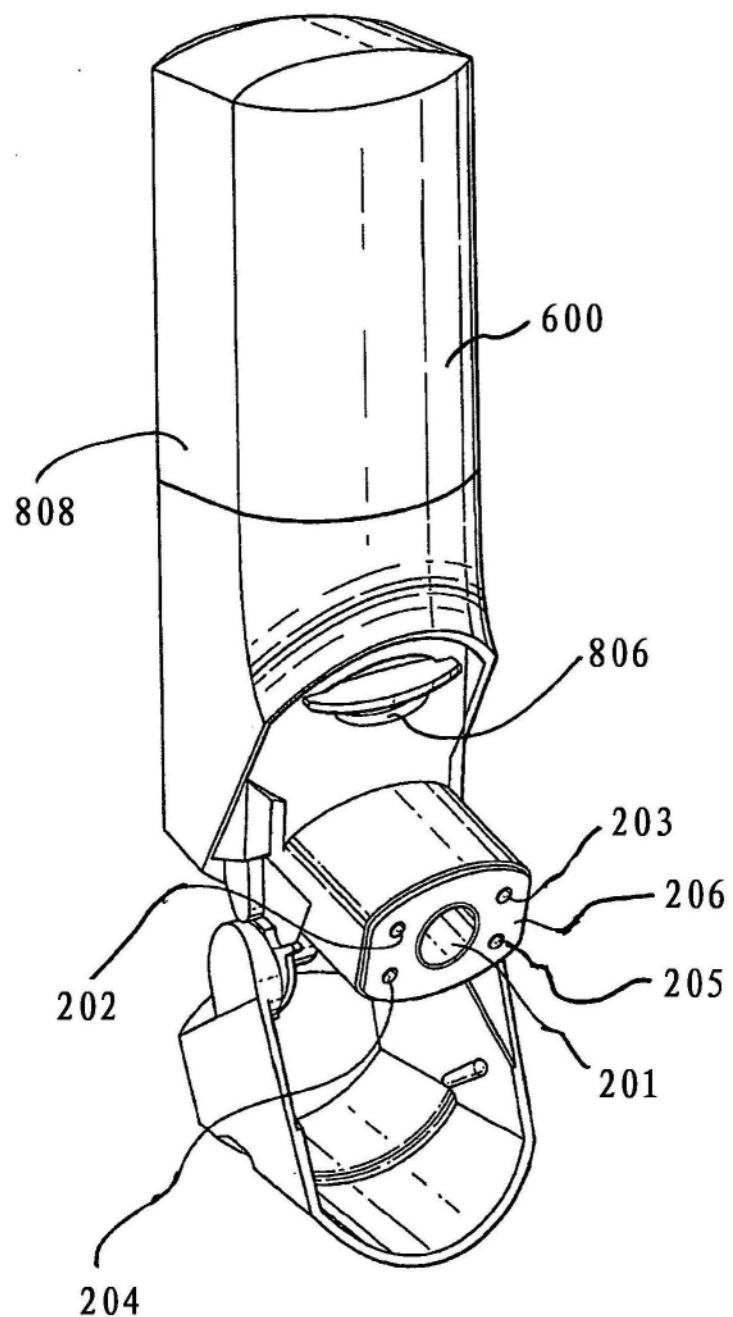


图6

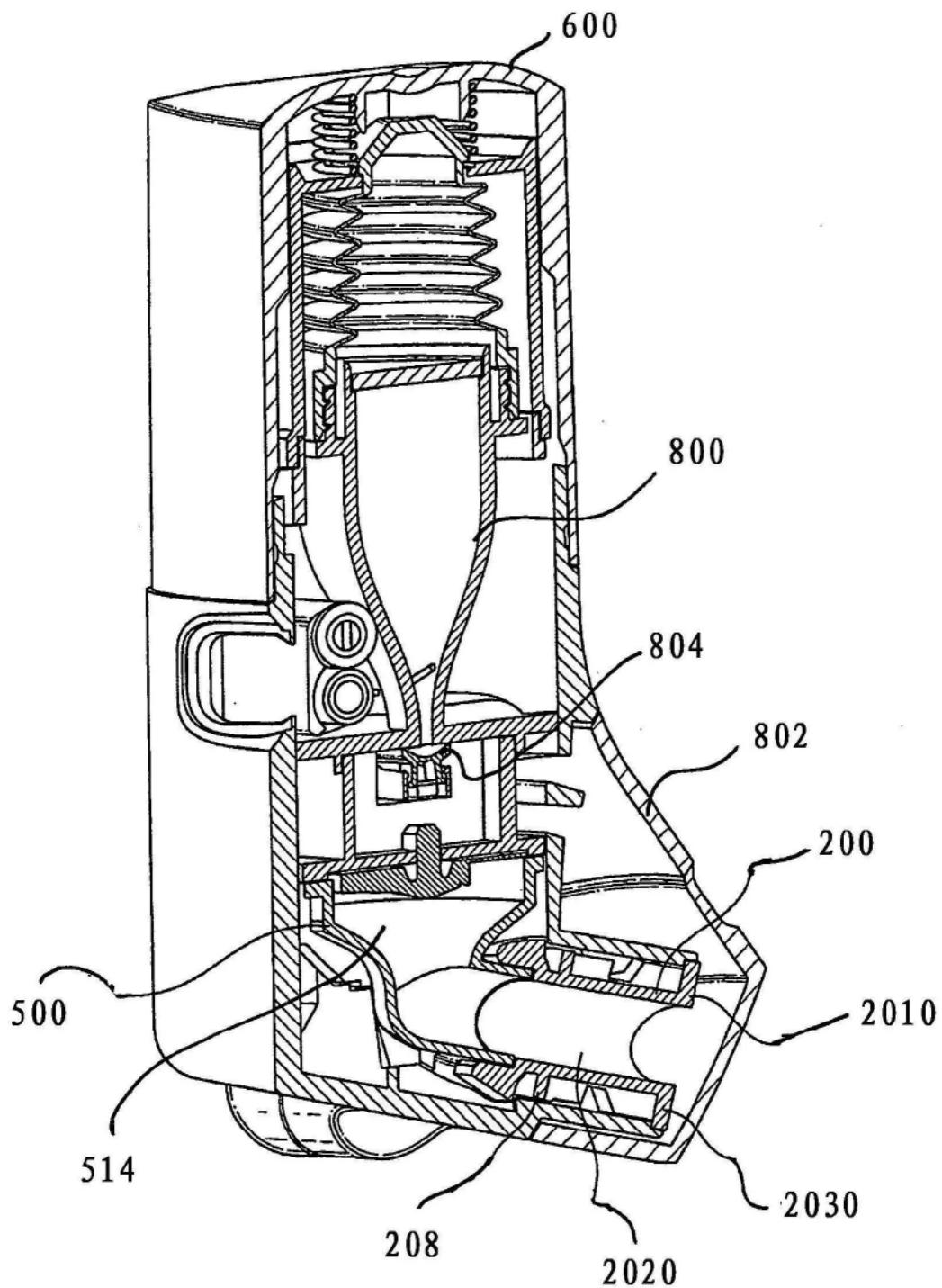


图7

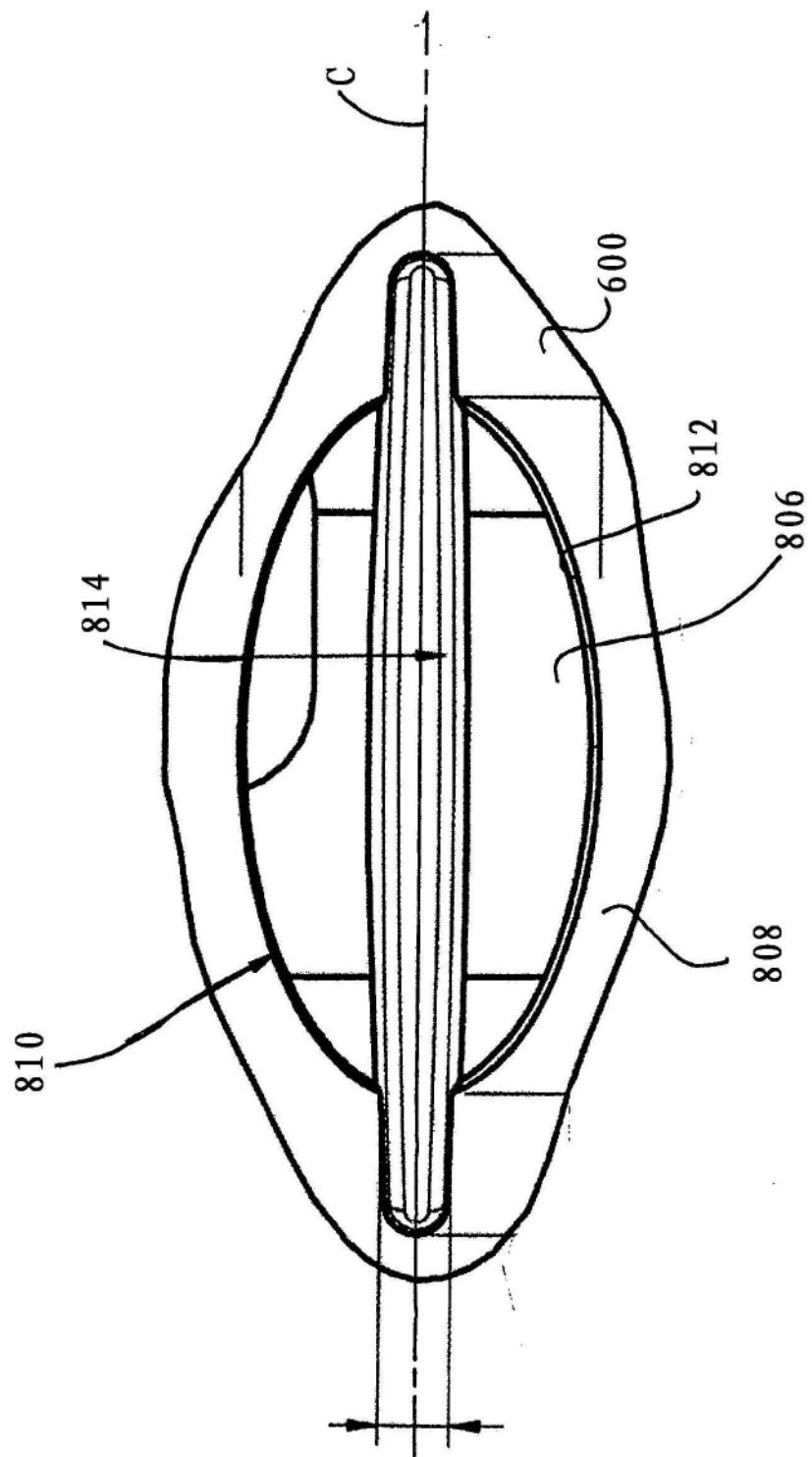


图8

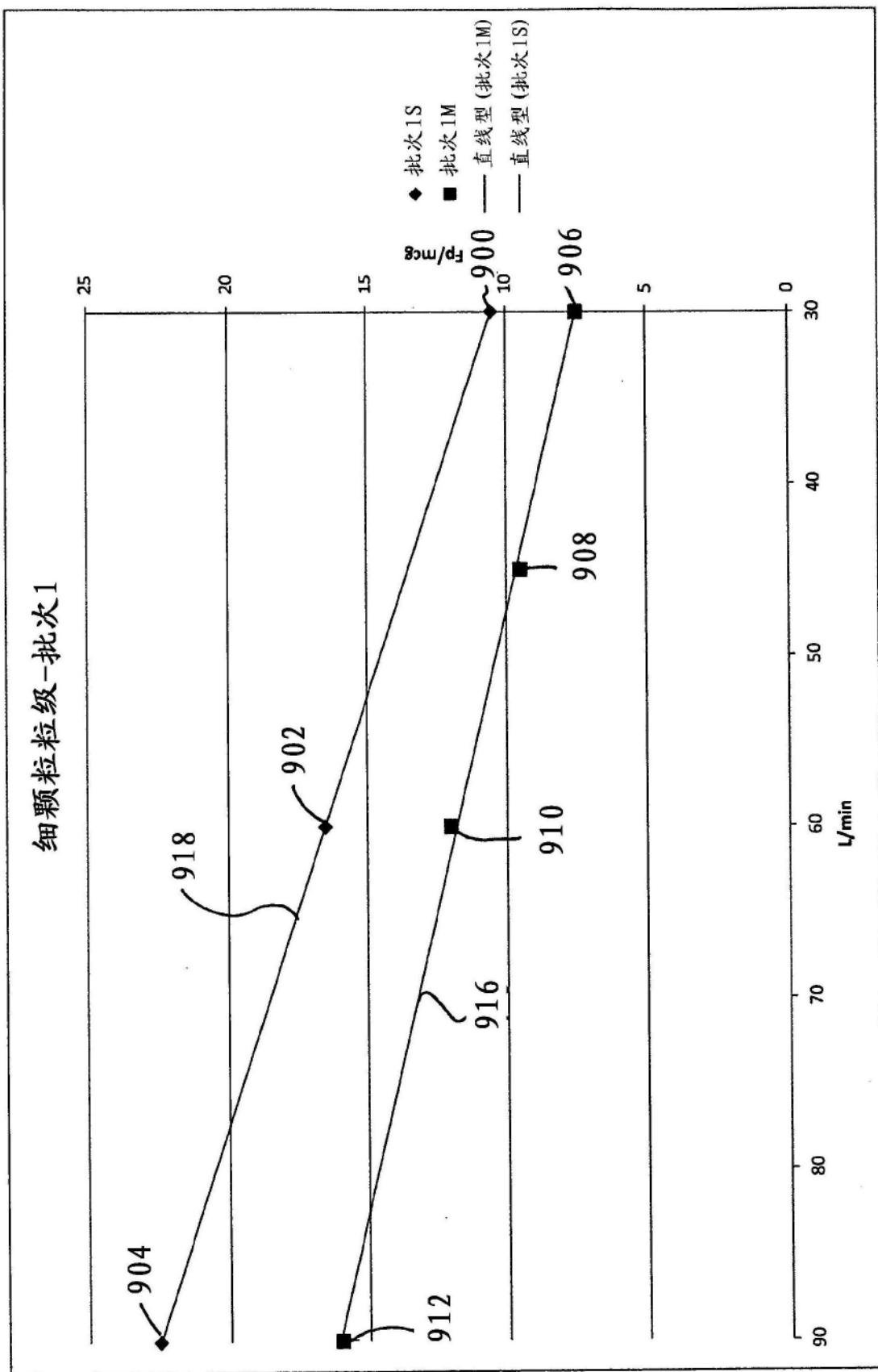


图9

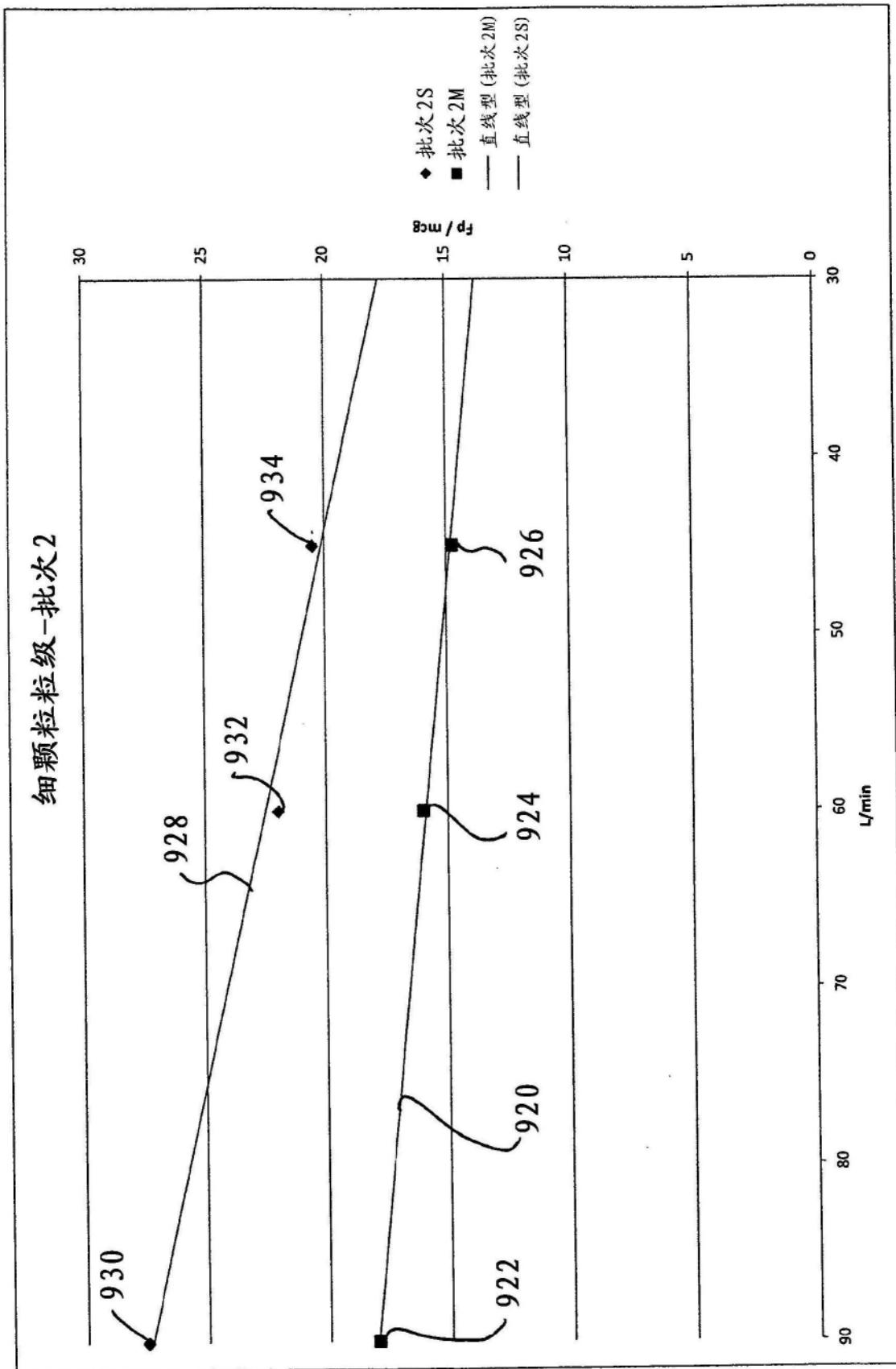


图10

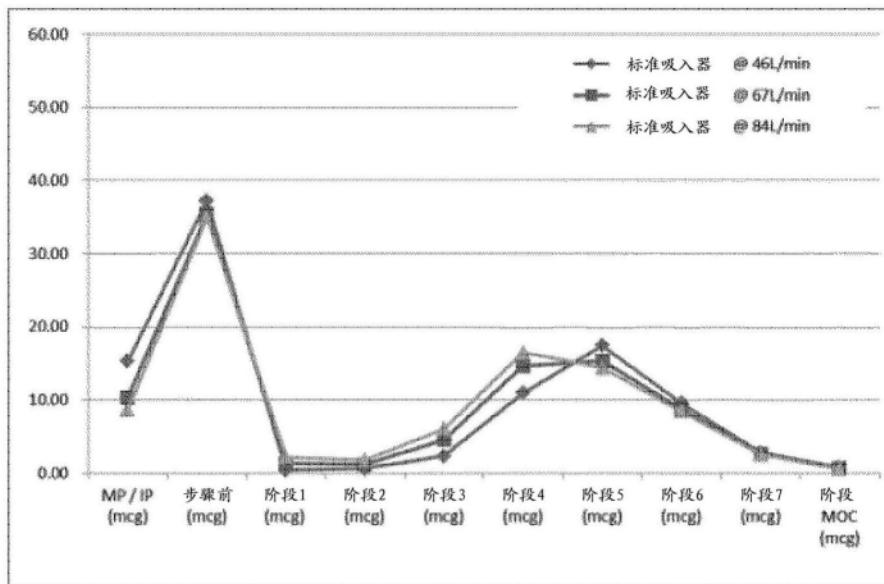


图11A

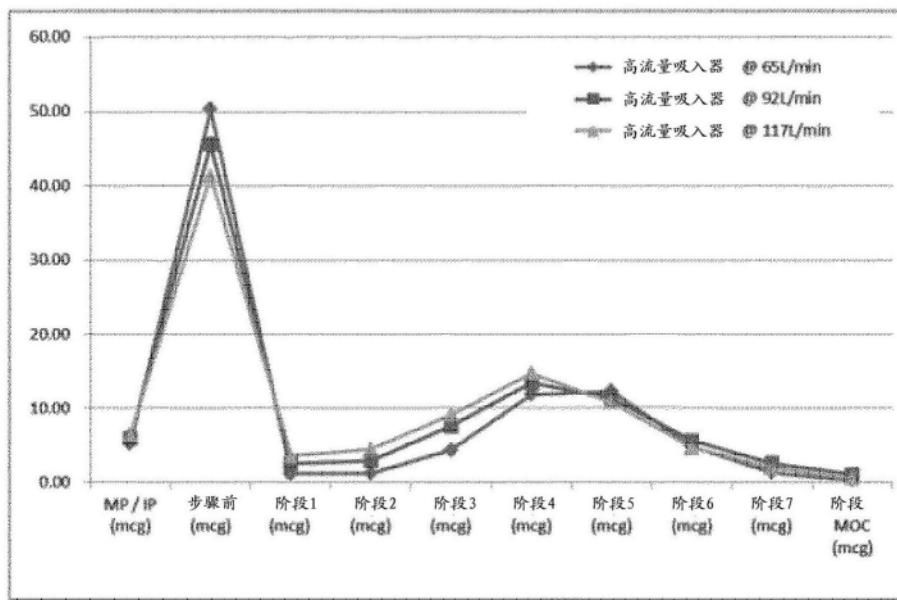


图11B

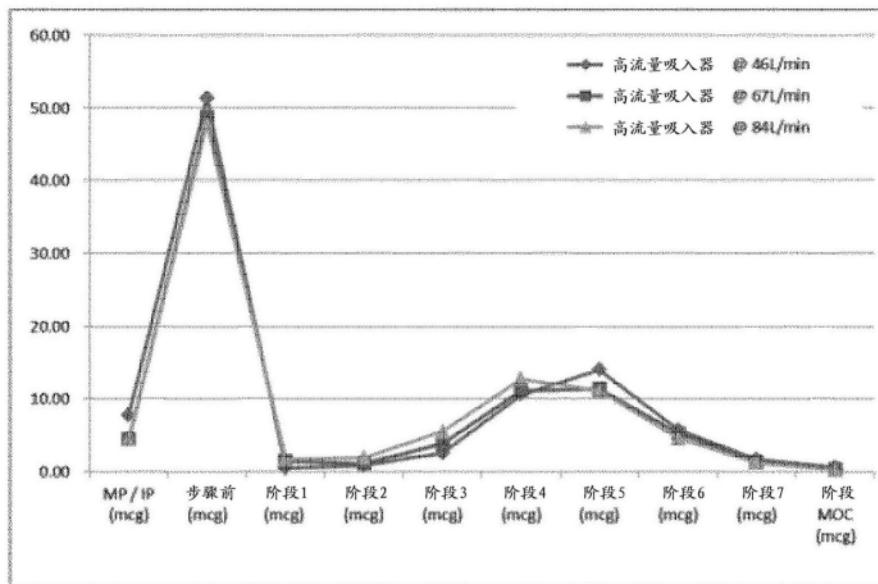


图11C

## 羽流几何形状-标准衔接口内部

	取向 (°)	锥角 (°)	宽度 (cm)	长度 (cm)
平均值	104.96	35.72	1.57	10.65
STD	0.71	1.85	0.2	0.66

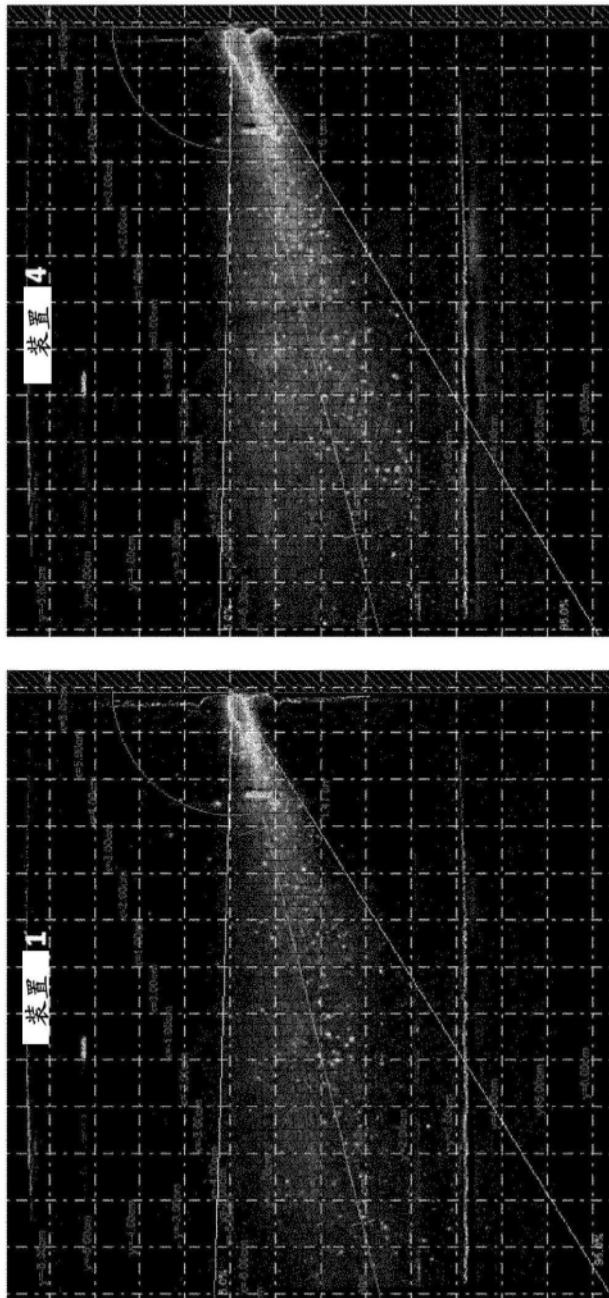


图12A

## 羽流几何形状-高流量衙口内部

	取向 (°)	锥角 (°)	宽度 (cm)	长度 (cm)
平均值	<b>97.73</b>	<b>33.52</b>	<b>1.41</b>	<b>11.18</b>
STD	1.91	1.94	0.08	0.17

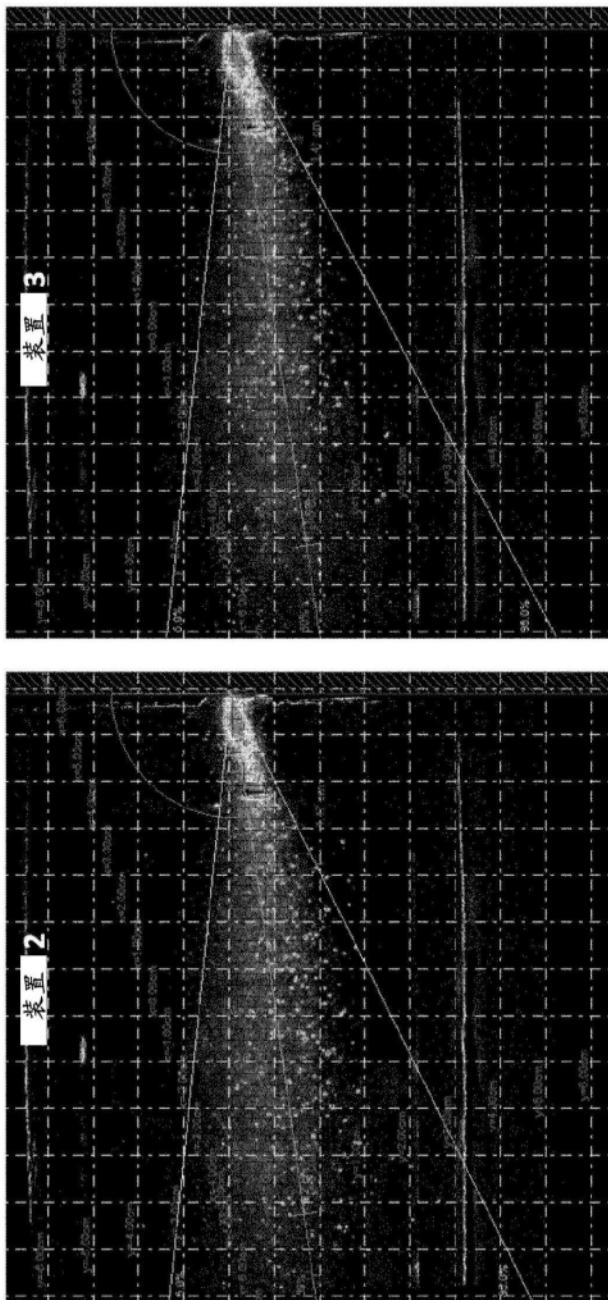


图12B

喷雾形态 (@与衔口相距3cm的距离处)-标准衔口内部

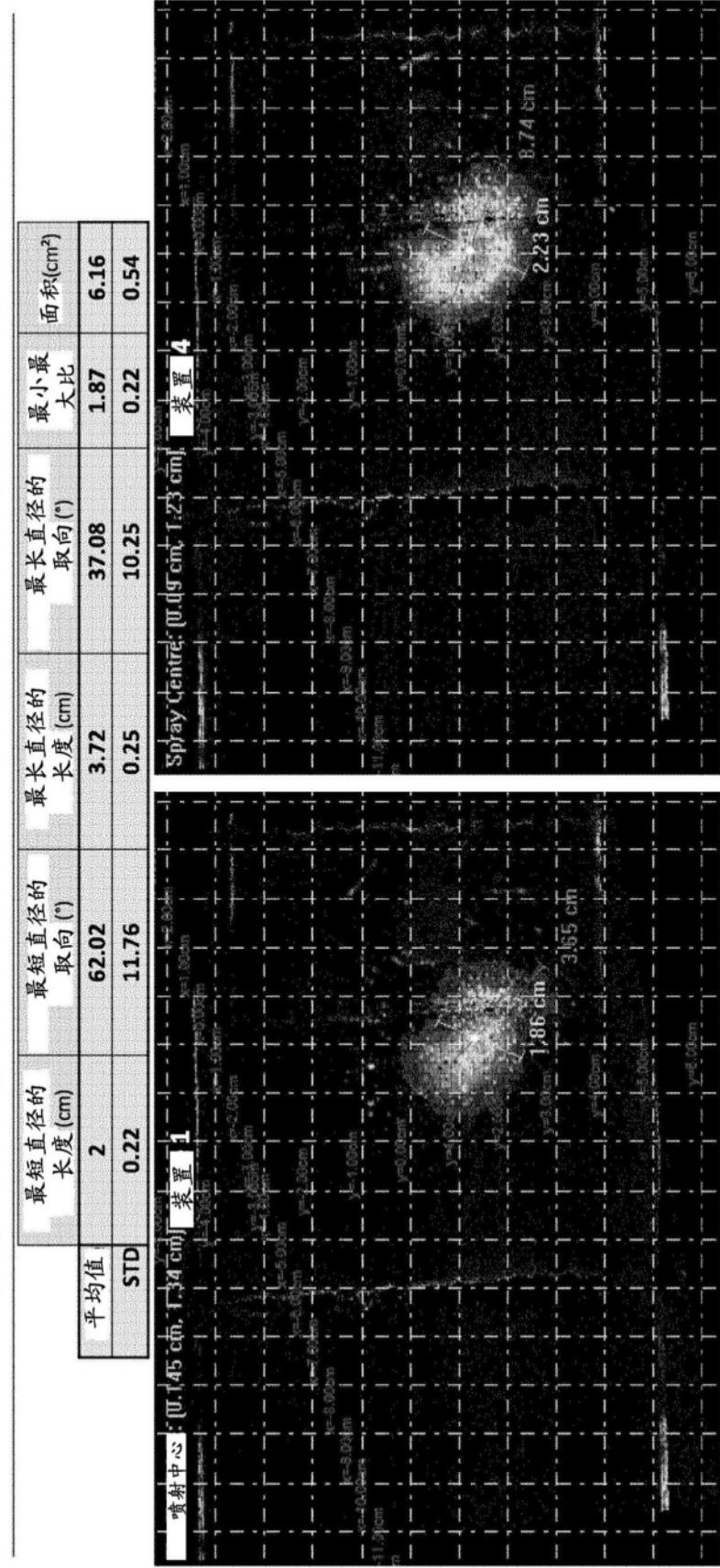


图13A

## 喷雾形态 (@与衔口相距3cm距离处)-高流量衔口内部

	最短直径的 长度(cm)	最短直径的 取向(°)	最长直径的 长度(cm)	最长直径的 取向(°)	最小最 大比	面积(cm <sup>2</sup> )
平均值	1.93	59.78	2.97	31.03	1.55	4.51
STD	0.21	15.56	0.17	14.98	0.08	0.59

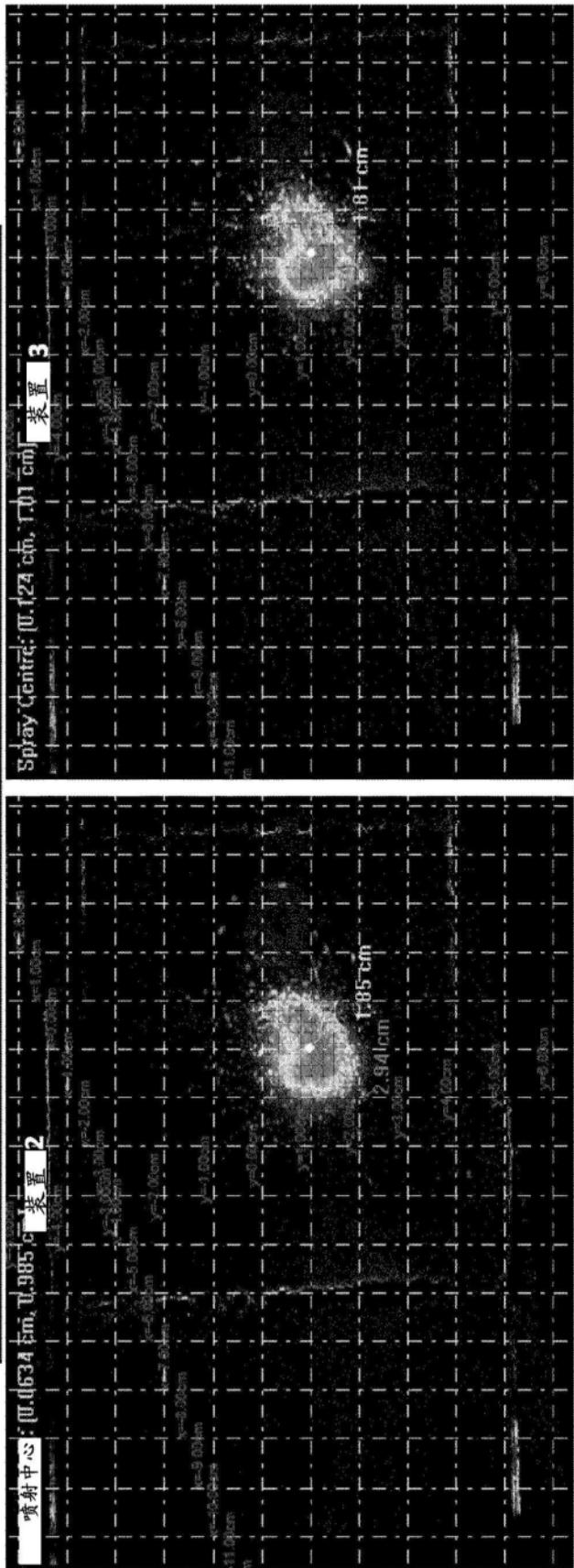


图13B