

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102470223 B

(45) 授权公告日 2014. 08. 06

(21) 申请号 201080029727. 2

5、8-21 段, 图 1-2.

(22) 申请日 2010. 07. 01

US 2004/0084045 A1, 2004. 05. 06, 说明书第  
5、8-21 段, 图 1-2.

(30) 优先权数据

61/222, 418 2009. 07. 01 US

US 6152130 A, 2000. 11. 28, 说明书第 2 栏第  
16 行 - 第 6 栏第 7 行, 图 1-3.

12/828, 133 2010. 06. 30 US

US 4986269, 1991. 01. 22, 说明书第 9 栏第  
9-15 行、第 11 栏第 51-55 行.

(85) PCT 国际申请进入国家阶段日

2011. 12. 30

US 2008/0202514 A1, 2008. 08. 28, 全文.

(86) PCT 国际申请的申请数据

PCT/US2010/040815 2010. 07. 01

审查员 黄运东

(87) PCT 国际申请的公布数据

W02011/003017 EN 2011. 01. 06

(73) 专利权人 微剂量治疗技术公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 安纳德·古马斯特 斯科特·弗莱明  
菲利普·陈

(74) 专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限  
公司 32200

代理人 楼高潮

(51) Int. Cl.

A61M 11/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2004/0084045 A1, 2004. 05. 06, 说明书第

权利要求书1页 说明书4页 附图5页

(54) 发明名称

用于婴幼儿和呼吸功能失调患者的喷雾器

(57) 摘要

一种输送药物给婴幼儿和呼吸功能失调患者  
的喷雾装置, 包括限定可以在其中引入雾化药物  
的气雾室的壳体; 所述室的出口; 至少部分地围  
绕出口的面罩; 和用于气雾化药物并引导药物进  
入室的喷雾器。



1. 一种输送干粉药物至婴幼儿、呼吸功能失调患者和无意识患者的装置,包含在其中限定气雾化药物可被引入的气雾剂室的壳体;  
所述室的出口;  
连接于出口的面罩;  
用于气雾化干粉药物并引导气雾化药物作为云状物或粉末流进入室的喷雾器,云状物或粉末流被患者吸入,所述喷雾器包含振动元件;  
微处理器和振动元件的控制器;  
指示装置和剂量状态的对婴幼儿或患者或护理人员是激活的可视、可听或可触知的反馈;  
允许患者、使用者或者护理人员手动地激活振动元件的开始按钮;以及  
测量固定面罩至患者或婴幼儿的质量的压力传感器。
2. 根据权利要求 1 的装置,进一步包含承载药物的剂量控制罩板包装,所述剂量控制罩板包装包含至少一个药物排出孔,其特征在于,所述的药物通过所述至少一个药物排出孔引入室中。
3. 根据权利要求 1 的装置,其特征在于,进一步包含控制振动元件的计时器。
4. 根据权利要求 1 的装置,进一步包含与连接于婴幼儿或患者的各种医院设备连接的电子通讯设备,其用来控制或同步振动元件。
5. 根据权利要求 1 的装置,其特征在于,所输送的剂量的数量通过振动元件的定时或脉冲激活数来确定。
6. 根据权利要求 1 的装置,其特征在于,所述面罩由弹性可变形材料形成。
7. 根据权利要求 1 的装置,进一步包含用于感测婴幼儿或患者的吸入和 / 或呼出周期的感测器,并且所述喷雾器同步于婴幼儿或患者的潮式呼吸而启动和关闭。
8. 根据权利要求 7 的装置,其特征在于,潮式呼吸使用从流量传感器、压力传感器、温度传感器、气体传感器和胸带组成的组中选择的传感器感测。

## 用于婴幼儿和呼吸功能失调患者的喷雾器

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于可烟雾化材料的干式喷雾的装置及方法。本发明特别的应用于传送粉末状药物制剂给婴幼儿和呼吸功能失调患者，并且也与如此的应用一起进行说明，而其他的应用是预期的。

### 背景技术

[0002] 用于治疗哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD)的大多数药物是吸入性的。但是，最近已经发展到输送药物至肺部通过系统性吸收以治疗其他疾病，比如糖尿病。给肺部输送药物，要求药物是以适合于吸入的精细的气雾剂形式存在。制药行业的观点是为了有效的输送和吸收，气雾剂中的颗粒大小需要在1至5微米之间。在气雾剂中的这些颗粒可以是干粉形式或具有药物悬浮或溶解在其中的液体介质的液滴。肺部输送一般的好处是避免首过代谢、药物的定点输送、潜在更高的生物利用度等。三种类型的装置被传统地用于产生肺部输送所需的气雾剂—定量吸入器(MDIs)、干粉吸入器(DPIs)和含水喷雾器。

[0003] MDIs 具有充满液体推进剂的加压罐。药物悬浮或溶解在推进剂中。MDIs 具有计量出已知数量的推进剂和因此而知道药物的数量的计量阀。当罐压向MDI壳体时，已知数量的推进剂被排出。推进剂蒸发留下适合于患者吸入的精细的药物气雾剂。为了有效地将药物输送至肺部，患者需要协调呼吸吸入物与从罐中排出的药物。患者在完成这种导致剂量变化的协调时并不总是有效的。呼吸作用机理的合并解决了这个问题，但是由于“冷”氟利昂效应变化仍旧存在，该效应下当冷气雾剂碰到咽喉后部时患者停止呼吸。这对小儿科患者格外如此，其中协调是主要关注的事项。为了克服这些限制并最小化剂量输送的变化，通常MDI被推荐与特别地用于小孩的垫片一起使用。这种垫片主要的功能是减慢MDI排出并且起到气雾剂喷流(plume)的气压保持器作用。面罩可连接于垫片的端部。这种垫片通常由塑料制成，且因而趋于在垫片的内表面建立静电电荷。与静电电荷耦合的垫片的入口和出口之间的大面积的无效区具有降低剂量输送的数量和在可呼吸的范围内的药物的数量。估计MDIs输送大约10%至20%的剂量至具有好的协调的成人的肺部。研究表明对于3岁到5岁之间的小儿科患者，使用具有垫片和面罩的MDI，肺部输送小于剂量的10%。

[0004] 在DPIs中，药物被微粉化为肺部输送所需的合适的大小。如果药物是有效力的，通常混合赋形剂，比如乳糖。当药物被微粉化为这种大小时，它们趋于聚集。如上面提及的，为了有效地输送至肺部，通常在制药行业可接受的作为单元或在聚集体中颗粒的大小要求在1和5微米之间。通过引导药物进入强气流而使聚集体分散在气雾剂中。分散粉末所需的气流典型地是从30L/分钟到90L/分钟。如果不能建立这样的气流会导致低的剂量输送至肺部。呼吸中任何的不一致将导致输送的剂量的变化。作为一个例子，一种所谓的都保吸入流驱动的吸入器已被研发并被批准用于六岁及六岁以上的孩子，当气流通过患者建立为60L/分钟时，输送20至30%的药物至肺部。但是当气流降到36L/分钟时，输送的药物的量仅仅是15%。因此患者必须采用迅速深吸入法以充分地分散粉末。这对于婴幼儿、少儿和任何年龄的呼吸功能失调患者是不可能的。除了这些患者不能建立强气流，他们还具有

低的吸入量。这严重地阻碍了他们有效地清除产生并且储存在气压保持器(比如 Exubera® (Nektar, San Carlos, CA) 使用的) 气雾剂的能力。

[0005] 喷雾器, 比如喷射喷雾器, 产生精细的气雾剂喷雾 / 液滴, 其承载作为悬浮物或溶解在水介质中的药物。喷射喷雾器使用压缩的空气雾化水溶液。为了最优的药物, 压缩空气的流速应该与患者的吸入流速相匹配。患者可以通过重复的非强制吸入法经历较长的时间周期来给药。输送的药物的量由大量的因素影响, 比如粘度、药物填充的体积、表面张力、吸入流量等。输送的药物的量对于小儿科患者在 3% 至 6% 的范围内变化, 对于成人在 3% 至 13% 的范围内变化。对于小儿科的输送, 喷雾器通常连接于面罩。因为喷雾器在呼吸的呼气循环期间连续产生气雾剂, 这将导致药物的浪费, 增加了患者的脸和眼睛暴露于药物的机会, 也增加了护理人员暴露于药物的机会。通常喷雾器的缺点在于它们输送至患者的不良效率、对于压缩机或压缩空气的要求和近似 5 至 15 分钟的长输送时间等。

[0006] 因此需要用于婴幼儿和少儿、同时也用于呼吸功能失调患者的输送机构, 克服先前所述和其它的现有技术中的缺点, 以有效地方式输送药物, 并且不要求吸入协调, 在低吸入量运行, 最小化护理人员暴露于药物的机会, 短时间内(优选少于一分钟) 输送药物以及低花费且便携。

## 发明内容

[0007] 本发明提供一种装置, 它的用途和气雾化给药干粉药物制剂的方法, 其克服了先前所述的和其它的现有技术中的问题, 且提供了一种简单且花费相对低、操作上独立于压缩载气源的装置。更特别地, 根据本发明提供了一种装置, 它的用途和气雾化给药干粉药物制剂或溶解或悬浮在液体介质中的药物的方法, 该液体介质包含含有震动器件的药物气雾化工具。在一个具体实施方式中, 气雾化工具连接于面罩, 且允许由护理人员手动激活气雾化工具, 且气雾化的药物显示在面罩中。面罩可用鼻套管或接口管代替, 并且手动激活可用气雾化工具的自动激活代替, 自动激活通过对患者的吸入或潮式呼吸手法的检测而实现, 或通过与医院设备同步运行以辅助或取代患者的呼吸, 例如在呼吸机或在输氧中或湿润空气中。本发明具有与气雾化和给婴幼儿或小孩的干燥粉末药物的输送相关联的特别的应用, 并且其将与之联系的这种应用一起说明, 而其他的应用也是被预期的, 包括连续或半连续或间歇性地喷雾化干粉末药物、溶解或悬浮在液体介质中的药物, 并输送给婴幼儿和小孩, 以及呼吸功能失调患者、通气患者和无意识患者。

## 附图说明

- [0008] 本发明的特点和优势将在下面的详细描述中结合相应的附图看出, 其中:
- [0009] 图 1 是根据本发明的优选实施方式的手持小儿科喷雾器的透视图;
- [0010] 图 2 是图 1 的装置的俯视图;
- [0011] 图 3 是显示图 1 的装置的面罩部分的细节的仰视图;
- [0012] 图 4 是阐明根据本发明的喷雾化粉末药物产生的示意图;
- [0013] 图 5 是阐明根据本发明的优选实施方式的药物包装的透视图;
- [0014] 图 6 是阐明本发明的另一实施方式的流程图;
- [0015] 图 7 是气雾化工具的间歇性激发的示意的时序图。

[0016] 现在回到图 1 至 5, 其表示了根据本发明的干粉小儿科喷雾器。喷雾器 10 包含壳体或主体 12, 其有适合舒服地置于成人手中的大小和形状。主体 12 中容纳干粉气雾化工具、电池电源和控制器, 所有的将在下面进行描述。特别地, 参考图 2 和 3, 手持喷雾器 10 在它的出口 14 处与面罩 16 连接。面罩 16 的大小和形状适合安上患者的嘴和鼻子, 且由弹性可变形的材料制成, 比如硅橡胶。面罩 16 可包含单一的壁结构, 或者如果想要的话, 可在它的远端包含柔软的部分充气的袖套(cuff), 任选地可包括单向过滤阀 19 以允许患者的呼出气体逸出。面罩 16 摩擦固定于喷雾装置 12 的出口端, 从而为了清洗和 / 或丢弃而被去除并在其上放置新的面罩。同样, 如果想要的话, 面罩 16 也可使用不同大小, 例如成人的、小孩的和婴幼儿的。面罩可结合压力传感器 17 以测量安装和密封患者的质量, 或者传感器可被结合进吸入器壳内。良好的密封优选是确保药品高效地输送至患者, 并保护护理人员不暴露于药物, 保护患者的眼睛不暴露于药物。

[0017] 参考图 3 至 5, 主体 12 也包括可移动的面板 18, 其允许一个或多个罩板包装或包含粉末药物的成型主体 22 被引导进入限定在主体 12 内部的室 23(在仿真模型中示出)中。罩板包装 22 由导向件 24 导向以振动元件 26 的形式位于与气雾化工具的顶面接触的位置。可替代地, 主体 22 可以是成型主体, 其被重复利用一些剂量。在这种情况下, 主体提供了一种引导药物进入室的方式。振动元件 26 优选地包含压电激活器或压电变换器或机械振动器、电机械振动器或磁致伸缩元件或其它振动机制。优选的是气雾化工具和气雾化室, 比如在美国专利号 6,026,809、6,142,146、6,152,130、7,318,434、7,334,577、7,343,914 和美国申请公开号 2005/0172962 和 2008/0202514 中描述的, 其内容通过引用合并到这里。

[0018] 罩板包装 22 优选包含冷成型或热成型薄膜形成的半球状的干粉药物包装, 并包括圆锥形的、半球形的、椭圆的、金字塔形的或类似顶部部分 34 和平底 28, 比如在转让给共同的受让人的美国专利 7,080,644 中描述的。罩板包装 22 具有至少一个基本上与底部 28 相对的药物排出孔 32, 且主要用于药物颗粒的注射。孔 32 可与胶囊 22 预形成一整体, 或当胶囊 22 插入主体 12 中时形成穿刺孔。

[0019] 罩板包装 22 承载药品物质或优选作为干粉提供的物质。可以使用单一组分或几个药物的组合, 或者药品物质或与赋形剂(比如乳糖及其组合)结合的物质。其它添加剂也可被添加, 比如药物非活性成分、解聚剂等。

[0020] 主体 12 承载给振动元件 26 供电的电池 25, 以及控制振动元件 36 运行的微型处理器或电子控制器 27, 用于吸入和 / 或呼出探测的信号处理传感器等。主体 12 还包括包含一个或多个激活按钮 40, 42 和显示器 44 的控制面板 38。显示器 44 可结合激活的剂量反馈以指示这样的事情, 如装置准备就绪、面罩密封完整、在吸入或潮式呼吸期间气雾剂工具的激活和剂量的完成, 比如在美国申请公开号 US-2005-0183725-A1 中描述的, 其内容通过引用合并到这里。主体 12 还包括一个或多个允许空气从外面进入室(在仿真模型中 23 示出的)的侧壁孔 46。

## 具体实施方式

[0021] 下面将描述喷雾器的操作。

[0022] 护理人员将面罩置于患者的嘴和鼻子之上。其后, 护理人员按下激活振动元件 26 的开始按钮 40 预定的时间, 例如 1-2 秒。振动元件接合罩板包装 22 的底部, 从而粉末状的

药物被解除聚集并作为云状物或粉末流 46 射出罩板包装 34 进入室 23, 云状物或粉末流然后被患者吸入。

[0023] 本发明相对于现有技术有几个优势。一是气雾化干粉和在喷雾器中输送干粉的能力与液体载药相比允许更高的剂量浓度。因此剂量的施用时间相对那些液体喷雾器可在很大程度上被减少。同样,许多药品在水中也是不溶的,且不能使用传统的喷雾器输送,或者它们仅仅在产生其它问题的有机溶剂中是可溶的。

[0024] 本发明另一个特征和优势是粉末流的产生独立于吸入速率和吸入时间。因此本发明的喷雾器在婴幼儿和小孩、呼吸功能失调患者和无意识患者的情况下是特别有用的。上面描述的发明提供了控制的、可重复的和可记录的来自预测量的罩板包装的肺部剂量。可替代地,必要时多个罩板包装可作为套筒(cartridge)被提前安装在主体 12 中。可替代地,剂量数可通过输送“脉冲”数量和持续时间或气雾剂激活周期来控制。

[0025] 本发明易于修改。例如,面罩 16 可被除去,或者喷雾器直接安装至已存在的连续或半连续或间歇运行的呼吸器 / 喷雾系统。喷雾器也可以是通过如在图 6 和 7 中描述的感测患者的潮式呼吸而触发性的开启和关闭,并相对于一次或多次呼吸运行。如图 7 中所示,吸入和 / 或呼出周期被感测,且气雾剂产生器被开启短暂的持续时间,随后一定数量的追随空气(chase air)承载或伴随颗粒进入患者。当吸入量低且吸入周期短时,确保肺部沉积的足够数量的追随空气是必要的。任何可被用于测量或确定吸入和呼出策略在特性方面的差别的传感器或传感器的组合能用于同步并开启和关闭气雾剂产生器。用于检测患者吸入 / 呼出的传感器的例子是流量传感器、压力传感器、测量吸入和呼出呼吸之间的温度差的温度传感器、测量吸入和呼出呼吸之间气体组分标高差距的二氧化碳或氧化氮或其它气体传感器,和物理测量系统比如测量胸腔膨胀和收缩的胸带等能用于这样的目的。其它一些改变仍旧是可能的。例如可提供激活的可视、可听或可触知的指示装置和剂量的状态的反馈给患者或护理人员,包括例如可视或可听装置,如在美国专利 7,343,914 中所教导的,其内容通过引用被合并到此处。同样,如果希望的话,用于控制或同步振动元件的电子通讯设备也可被提供用于连接该装置至与患者连接的设备。如果希望的话,输送给患者的剂量或数量也可通过计算和控制振动元件的定时或脉冲激活数来决定。动物或动画图像也可印刷在面罩 16 的内表面 48 上,从而使得器械对于儿童患者是更友好的,或者装置反馈系统,例如光和声音以及振动可被用于该目的。

[0026] 同样,尽管本发明被描述特别地用于治疗哮喘和 COPD 的药物,本发明用于其它药物的输送也是有优势的,包括但不限于包括但不限于治疗病毒的抗病毒药,病毒包括但不限于 RSV,和抗菌素、抗真菌药和治疗肺部感染和其它疾病的抗传染病药,或者治疗肺癌的药物。

[0027] 其它的改变也是可能的。例如,与仅通过控制颗粒大小的较低的呼吸道截然相反,控制输送给鼻道的药物的数量是可能的。其它的改变仍旧是可能的。

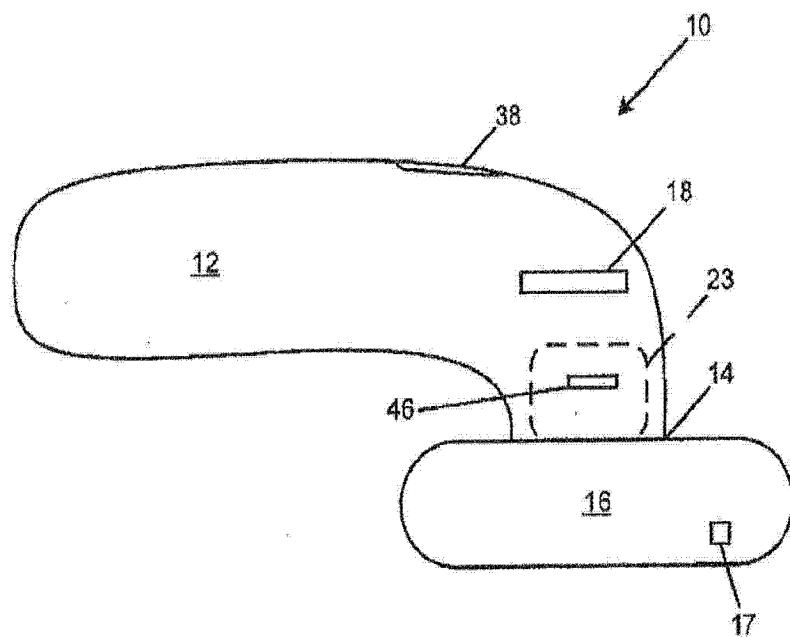


图 1

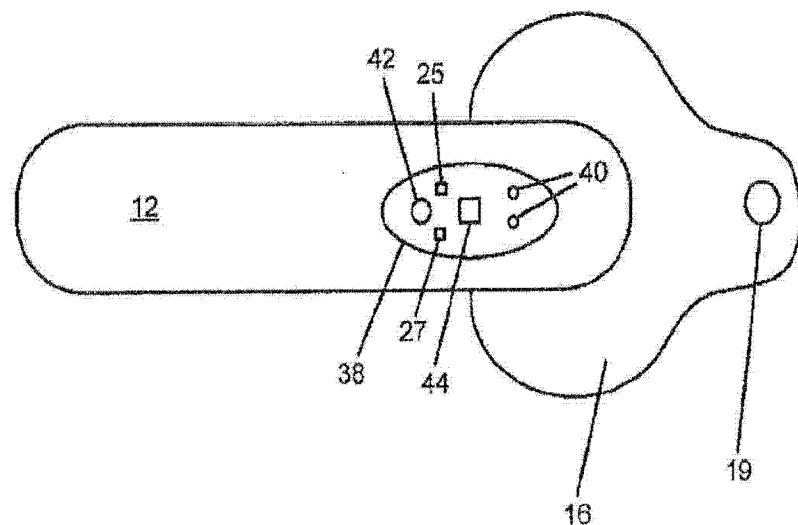


图 2

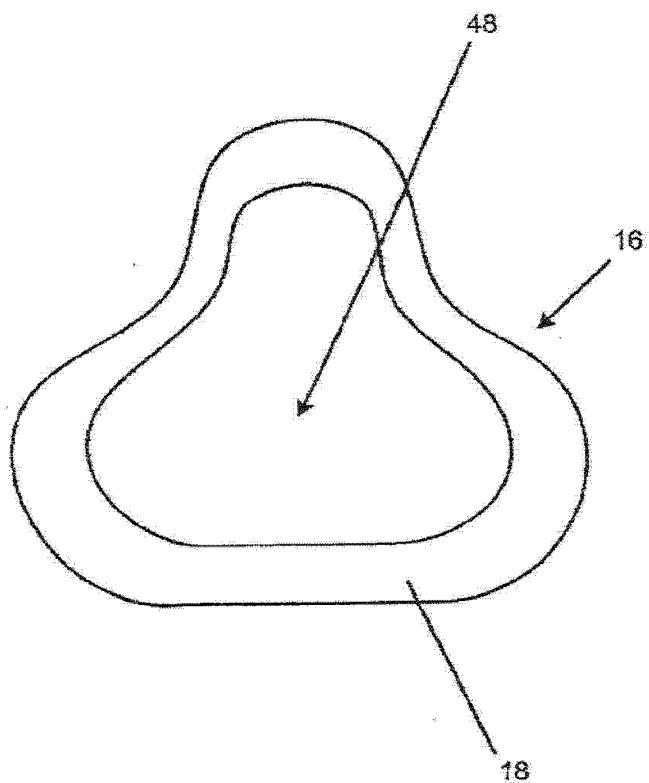


图 3

## 运行的原理

压电振动器解聚雾化药物粉末并射入气流内

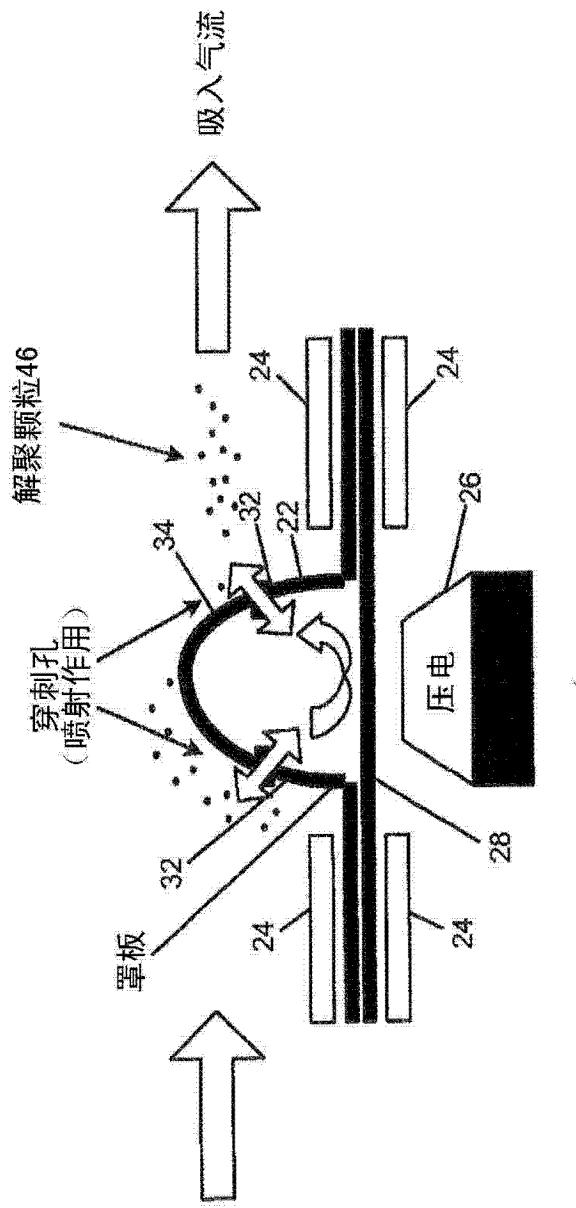


图 4

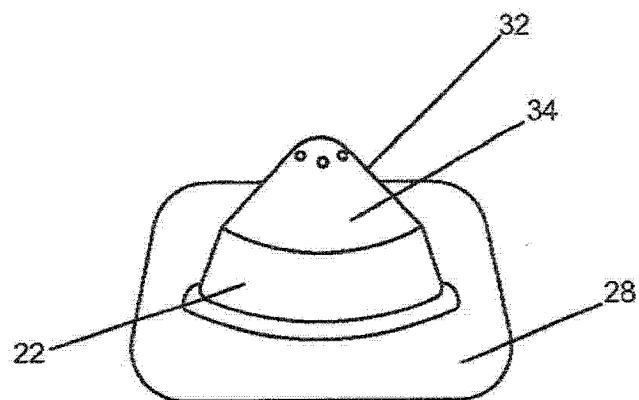


图 5

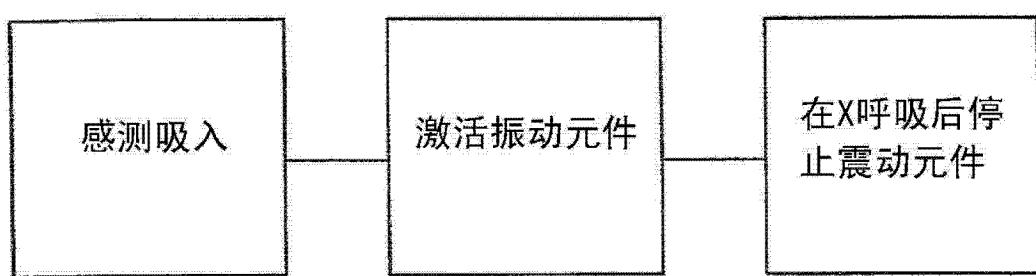


图 6

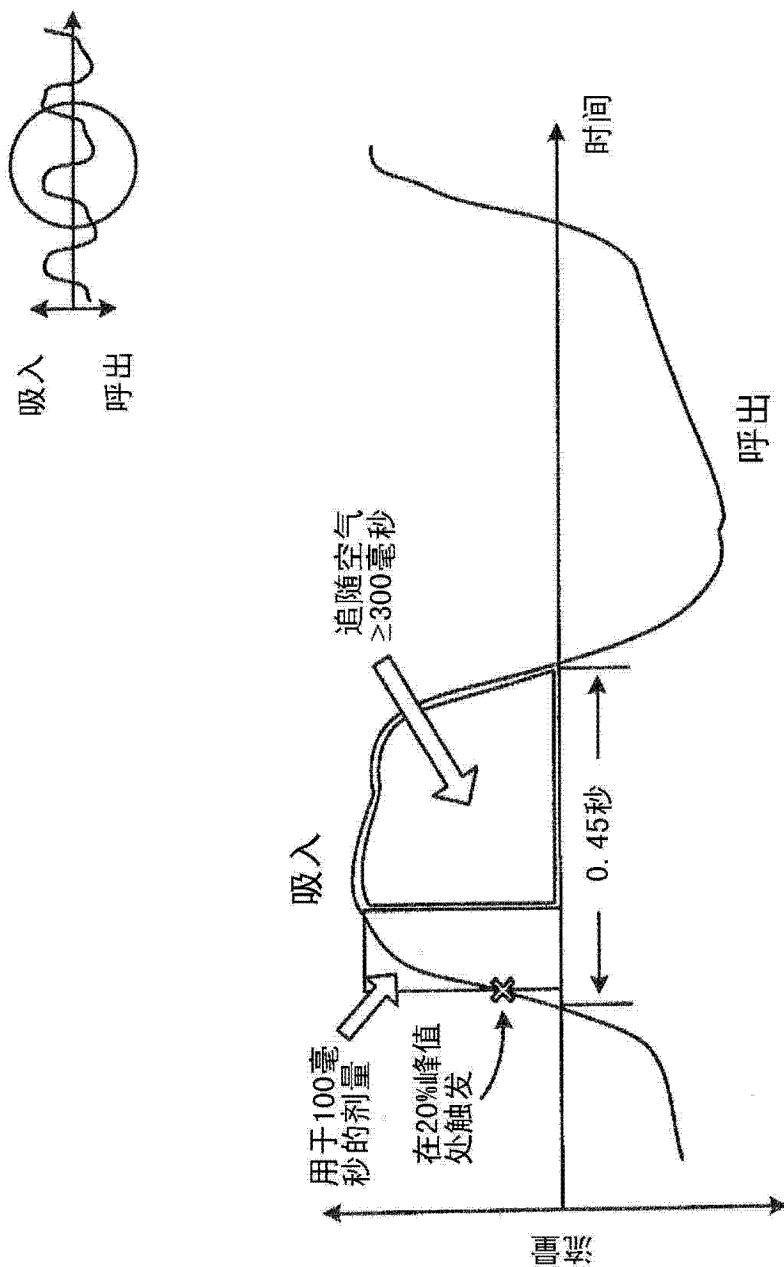


图 7