



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102245238 B

(45) 授权公告日 2014. 09. 10

(21) 申请号 200980149118. 8

(22) 申请日 2009. 10. 07

(30) 优先权数据

61/103, 602 2008. 10. 08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 06. 08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/SE2009/051111 2009. 10. 07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/042034 EN 2010. 04. 15

(73) 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 威廉·贝克维尔 约翰·布赖恩特

帕特里克·坎贝尔 查尔斯·库克

克里斯多夫·格罗姆布里奇

尼古拉斯·哈里森 詹姆斯·D. 约翰

特里沃·J. 彭哈鲁里克

尼古拉斯·斯马特

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

A61M 15/00 (2006. 01)

B65D 83/06 (2006. 01)

(56) 对比文件

EP 1522325 A1, 2005. 04. 13, 说明书第
11-12 栏、说明书摘要、第 [0014], [0017], [0034]
段.

US 2005/0081851 A1, 2005. 04. 21, 说明书摘
要、说明书第 [0046]-[0055] 段.

CN 1120812 A, 1996. 04. 17, 全文.

W0 02/24265 A1, 2002. 03. 28, 全文.

审查员 卜冬泉

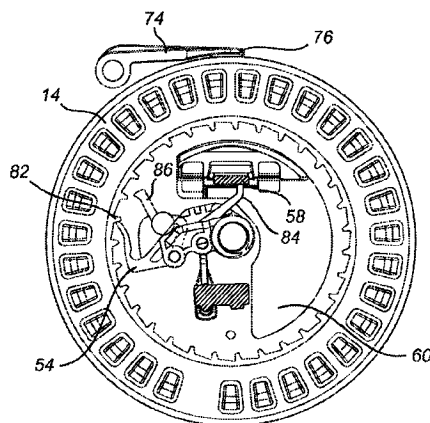
权利要求书3页 说明书16页 附图10页

(54) 发明名称

呼吸致动吸入器

(57) 摘要

本发明涉及包含出口和多个含药物密封隔室的吸入器。提供开启机构以开启当时与出口对齐的隔室。索引机构使所述隔室与所述出口依序对齐。提供锁定件以将开启机构锁定在赋能位置。所述锁定件不能在索引机构使下一隔室与出口对齐之前锁定开启机构。本发明还涉及触发吸入器的方法和从吸入器分配药物的方法。



1. 吸入器, 包含

- 出口,

- 多个含药物的密封隔室,

- 开启机构, 其具有赋能位置, 所述开启机构在该位置通过偏置力朝着无载位置偏置, 所述开启机构通过偏置力移动到该无载位置, 其中在通过偏置力从所述赋能位置向所述无载位置移动期间, 所述开启机构开启与所述出口对齐的密封隔室,

- 索引机构, 其用于使所述隔室与所述出口依序对齐, 其中所述索引机构被配适成在所述开启机构已经从所述无载位置移动至所述赋能位置后使下一隔室与所述出口对齐, 以及

- 锁定件, 其具有第一位置, 在该位置它将所述开启机构锁定在所述赋能位置, 以及第二位置, 在该位置它允许所述开启机构移动至所述无载位置, 其中所述锁定件至少部分地布置在流动通道中, 使得通过所述流动通道的吸入气流作用于所述锁定件上, 使所述锁定件从所述第一位置移动至所述第二位置, 其中在所述索引机构使下一隔室与所述出口对齐之前, 所述锁定件被防止返回至所述第一位置。

2. 权利要求 1 的吸入器, 其包含抓持件, 所述抓持件具有防止位置, 在该位置它防止所述锁定件到达所述第一位置, 和除去位置, 在该位置它允许所述锁定件到达所述第一位置, 其中所述抓持件与所述索引机构连接以及与所述索引机构一起是可移动的。

3. 权利要求 2 的吸入器, 其包含

用于交替关闭和开启所述出口的可移动的出口盖, 和

与所述出口盖连接以及可与所述出口盖一起移动的机械定序组合件,

其中, 在进行所述出口盖的关闭或开启移动之一时, 所述机械定序组合件依序使所述开启机构到达它的赋能位置, 然后所述索引机构使下一隔室与所述出口对齐。

4. 权利要求 3 中的吸入器, 其中所述机械定序组合件包含:

第一力传递元件, 其配适成使所述开启机构从它的无载位置移动至它的赋能位置,

第二力传递元件, 其配适成推动所述索引机构以推进下一隔室与所述出口对齐,

抵制元件, 用于临时抵制所述第二力传递元件的作用, 直到所述开启机构到达它的赋能位置为止。

5. 权利要求 4 的吸入器, 其中所述开启机构包含第一弹簧, 其中所述第一力传递元件对抗所述第一弹簧的力来推动所述开启机构, 以提供位于赋能位置的开启机构。

6. 权利要求 4-5 中任一项的吸入器, 其中

所述索引机构包含

用于推进所述隔室的驱动元件, 和

与所述驱动元件连接的第二弹簧,

其中所述第二力传递元件配适成对所述第二弹簧赋能, 而所述抵制元件临时防止所述隔室移动。

7. 权利要求 6 中的吸入器, 其中

所述机械定序组合件包含轨道, 以及

所述抵制元件包含

制动器, 其配适成防止所述隔室移动, 和

跟随器, 其与所述制动器连接以及当所述机械定序组合件响应于所述出口盖的移动

而移动时,所述跟随器在所述轨道中行进,其中当所述跟随器到达释放点时,所相连的制动器被释放,由此使得所述隔室能够由于赋能的第二弹簧通过所述驱动元件所提供的力而移动。

8. 权利要求 6 的吸入器,其中所述抓持件与所述驱动元件连接,其中

当所述抵制元件防止所述隔室移动时,所述抓持件维持在抓持件的防止位置,以及
当所述驱动元件能够移动所述隔室时,所述抓持件移动至抓持件的除去位置。

9. 权利要求 2 的吸入器,其中所述锁定件包含第一元件和第二元件,所述第一元件与所述开启机构连接,所述第二元件具有

支撑位置,在该位置它固定所述第一元件,由此防止所述开启机构移动至所述无载位置,和

非支撑位置,在该位置所述第一元件能够移动,由此允许偏置的开启机构移动至所述无载位置,其中所述第二元件响应于吸入气流可移动至所述非支撑位置,以及

其中,在抓持件的防止位置,所述抓持件防止所述第一元件被所述第二元件支撑。

10. 权利要求 1 的吸入器,其包含

- 基座,其具有所述多个含药物的密封隔室,所述隔室呈所述基座内的腔室的形式,

- 多个箔片部分,所述箔片部分包含两个侧面,一个侧面与所述基座连接,用于将所述药物密封在相应的腔室中,

- 多个分开元件,每个分开元件与相应箔片部分的另一侧连接,用于使所述箔片部分与所述腔室分开,

其中所述开启机构包含致动器,所述致动器与所述分开元件是可啮合的,以导致所述分开元件从所述腔室移开。

11. 权利要求 1 的吸入器,其中所述药物包含选自以下的活性成分:莫米松、异丙托溴铵、噻托铵及其盐、沙美特罗、丙酸氟替卡松、二丙酸倍氯米松、瑞普特罗、克仑特罗、罗氟奈德及其盐、奈多罗米、色甘酸钠、氟尼缩松、布地奈德、富马酸福莫特罗二水合物、特布他林、硫酸特布他林、沙丁胺醇碱和硫酸沙丁胺醇、非诺特罗、3-[2-(4-羟基-2-氧代-3H-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基氨基]-N-[2-[2-(4-甲基苯基)乙氧基]乙基]丙磺酰胺盐酸盐、昂达特罗、阿地溴铵、N-[2-(二乙基氨基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羟基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]氨基}乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙酰胺或其可药用盐;N-环己基-N3-[2-(3-氟苯基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羟基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]氨基}乙基)-β-丙氨酰胺或其可药用盐;[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-环己基-羟基-苯基-甲基)-噻唑-5-基甲基]-二甲基-铵盐;(R)-1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-3-((S)-2-苯基-2-哌啶-1-基-丙酰氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷盐;或者以上任意两种或更多种的组合。

12. 触发吸入器的方法,所述吸入器包含出口、一系列含药物的密封隔室和用于开启与所述出口对齐的密封隔室的开启机构,所述方法包括:

- 将所述开启机构移动至赋能位置,在该位置所述开启机构通过偏置力朝着无载位置偏置,所述开启机构通过偏置力移动到该无载位置,

- 在所述开启机构移动后推进下一隔室以使所述隔室与所述出口对齐,

- 在推进所述下一隔室后将所述开启机构锁定在它的赋能位置。

13. 从吸入器分配药物的方法,其包括权利要求 12 中的触发的方法以及还包括:
- 提供通过所述吸入器的气流,以激活所述开启机构的解锁,
 - 响应于所述气流解锁所述开启机构,由此允许所述开启机构移动至它的无载位置,
 - 在所述开启机构向它的无载位置移动期间开启与所述出口对齐的密封隔室,以及
 - 分配由气流夹带的药物。

呼吸致动吸入器

技术领域

[0001] 本发明涉及包含多个含药物的密封隔室 (sealed compartments) 的吸入器。本发明还涉及触发 (priming) 吸入器的方法和从吸入器分配药物的方法。

背景技术

[0002] 市场上存在不同类型的吸入器。加压计量吸入器 (pressurized Metered Dose Inhaler, pMDI) 释放气雾形式的固定剂量物质。粉末吸入器通常释放一定剂量夹带在气流中的粉末物质。在粉末吸入器中, 粉末可以提供在吸入器的大体积容器 (bulk container) 中, 从大体积容器中计量粉末的剂量, 以供分配。作为大体积容器的替代品, 粉末吸入器可包括单个隔室或者多个隔室, 用于容放一个或多个离散剂量的粉末物质。这样的隔室可以采取泡罩包装 (blister pack) 中的密封泡罩形式, 与密封条连接的含腔室的条的形式, 或者其它合适的形式。

[0003] EP 1 220 698 披露了用于粉末形式药物的吸入器。将药物布置在吸入器中的多个壳体 (enclosure) 中。当吸入器中的气流达到一定阈值时, 呼吸启动的启动装置 (breath-activated activating means) 导致伸长的中空体 (elongated hollow body) 刺穿壳体, 从而取出药物。例如, 这显示在 EP 1 220 698 的图 3-6 中。在吸入药物后, 使用者关闭口用接管盖 (mouthpiece cover), 这导致将中空体缩回和锁在激发位置 (firing position), 并且将壳体移动一步。然而, 在使用这种类型的吸入器时, 如果口用接管盖未正确关闭, 可存在以下的危险: 中空体缩回并锁定, 但是吸入器未完全索引 (indexed) 至下一壳体。因此, 当下一次使用者想要吸入时, 中空体可具有以下危险: 进入相同的壳体或刚好击中两个壳体之间的中间部分, 而未递送任何药物。

[0004] W02009/008001A2 披露了具有呼吸致动 (breath actuation) 特征的干粉吸入器。开启口用接管帽对弹簧赋能。在吸入时, 移开活板 (flap), 这激发了弹簧的释放, 从而驱动机构以 (i) 刺穿箔片密封的药物腔室 (medicament cavity) 和 (ii) 围绕药物腔室盘 (disc) 外周上的一组棘齿轮使索引器 (indexer) 渐进。在关闭所述帽时, 呼吸活板被重置 (re-set) 以及将圆盘环绕索引一个腔室。当将帽关闭时, 圆盘逐渐环绕移动, 不清楚呼吸活板在何点被重置, 也不清楚呼吸活板实际上如何被重置。存在呼吸活板在圆盘充分索引之前被重置的可能性, 例如如果将帽部分关闭, 然后重新开启。

发明内容

[0005] 本发明的一个目的是避免现有技术吸入器的缺点。该目的和其它目的将在下文中变得明显, 是通过所附权利要求中限定的吸入器和方法来实现。

[0006] 本发明基于以下的理解: 提供呈激发状态 (fire state) 的吸入器, 但是药物剂量未正确对齐的危险可通过提供开启机构 (opening mechanism) 的依序重置和锁定, 并相对于索引机构 (indexing mechanism) 适当定时 (timing) 而降低。

[0007] 根据本发明的第一方面, 提供吸入器。所述吸入器包含

[0008] 出口，

[0009] 多个含药物的密封隔室，

[0010] 开启机构（开启设备），其具有赋能位置，所述开启机构在该位置朝着无载位置偏置，其中在从赋能位置向无载位置移动的过程中，所述开启机构开启与出口对齐的密封隔室，

[0011] 索引机构（索引设备），其用于使所述隔室与所述出口依序对齐，其中所述索引机构配适成在开启机构已经从无载位置移动至赋能位置后使下一隔室与所述出口对齐，以及

[0012] 锁定件（latch），其具有第一位置，在该位置它将开启机构锁定在赋能位置，和第二位置，在该位置它允许开启机构位于所述的无载位置，其中将所述锁定件至少部分地布置在流动通道（flow path）中，使得通过流动通道的吸入气流作用于所述锁定件上，使所述锁定件从第一位置移动至第二位置，其中在索引机构使下一隔室与出口对齐之前，所述锁定件被防止返回至第一位置。

[0013] 因此，通过延缓开启机构在赋能位置的锁定，在下一隔室处于适当位置（即，与出口对齐）之前，吸入器将不会处于触发的状态。这意味着，锁定件可适当地配适成在索引机构使下一隔室与出口对齐的同时或之后移动。在本申请的上下文中，表达“与出口对齐”应理解为将隔室提供在通过出口吸入所含药物的位置。所述出口可为口用接管或鼻连接器（nasal adaptor）。

[0014] 开启机构的延迟锁定可通过各种方式实现。例如，可为吸入器提供多个与各种机构相连的使用者控制件（user controls），在这种情况下可将所述控制件布置成仅可按确定次序操作。为了简化（对于使用者）和减少需要的使用者控制件的数目，所述延迟适合的是作为内置功能（built-in function）提供，其可为机械的或电子的。根据本发明的至少一个示范性实施方案，所述吸入器包含抓持件（catch），其具有防止位置，在该位置它防止锁定件到达第一位置，和除去位置（removed position），在该位置它允许锁定件到达第一位置，其中所述抓持件与索引机构相连并与索引机构一起是可移动的。由于索引机构在开启机构移动至赋能位置后实施它的对齐动作，与索引机构相连的抓持件可配适成防止锁定，直到下一隔室处于适当位置为止。

[0015] 尽管可提供专门指定的使用者控制件用于操作吸入器，例如在吸入器外壳处的单独的杠杆或按钮，但是适合地，出口盖的移动可用于触发吸入器。这反映在本发明的至少一个示范性实施方案中，根据所述实施方案，吸入器包含用于交替关闭和开启出口的可移动的出口盖，和与出口盖相连且可与出口盖一起移动的机械定序组合件（mechanical sequencing assembly）。在进行出口盖的所述关闭或开启移动之一时，相连的机械定序组合件依序使开启机构达到它的赋能位置，然后索引机构使下一隔室与出口对齐。例如，在吸入后当使用者关闭出口盖以覆盖出口（直到下次他/她将吸入）时，关闭移动将作用于机械定序组合件上以导致开启机构达到它的赋能位置，然后索引机构索引隔室一步。当使用者后来开启出口盖时，吸入器已经触发，以及通过使用者的吸气作用导致的气流分配药物。可选方案是，对于机械定序组合件，当使用者开启出口盖时设置实施它的功能。在出口盖和机械定序组合件之间的连接可适合地延伸通过吸入器外壳中的一个或多个开口。

[0016] 所述锁定件也可受机械定序组合件作用。因此，出口盖的开启或关闭移动可用于向第一位置偏置锁定件，在该位置它将开启机构锁定在赋能位置。如果在吸入器中存在上

述防止抓持件,它将抵消所述偏置。一旦所述抓持件在相连索引机构移动时移动,所述偏置将导致锁定件移动至第一位置,由此锁定开启机构。

[0017] 上面讨论的机械定序组合件可布置为分别在不同的时间点将力传递至开启机构和索引机构,以获得延迟。然而,可选方案是允许基本同时地传递力,同时抵消传递至索引机构的力以在索引机构上获得延迟。这反映在至少一个示范性实施方案中。在所述实施方案中,机械定序组合件包含第一力传递元件,其配适成将开启机构从无载位置移动至赋能位置。所述机械定序组合件还包含第二力传递元件,其配适成推动索引机构以推进下一隔室与出口对齐。还提供了抵制元件,用于临时抵制第二力传递元件的作用,直到开启机构达到赋能位置为止。

[0018] 所述第一力传递元件可例如包含推进器,例如在移动体上的突起 (protrusion)、斜面 (ramp)、弯曲壁 (curved wall) 或凸轮 (cam),不过也可想到各种可选方案。第一力传递元件的移动可适合地为旋转移动,不过也可想到其它方向,例如线性。

[0019] 根据至少一个示范性实施方案,所述开启机构包含第一弹簧,其中所述第一力传递元件对抗第一弹簧的力推动开启机构以提供处于赋能位置的开启机构。

[0020] 根据至少一个示范性实施方案,所述索引机构包含用于推进所述隔室的驱动元件 (drive member),和与驱动元件相连的第二弹簧,其中所述第二力传递元件配适成对第二弹簧赋能,同时抵制元件临时防止隔室移动。

[0021] 根据至少一个示范性实施方案,所述机械定序组合件包含轨道。所述抵制元件包含配适成防止隔室移动的制动器和与制动器相连并且当机械定序组合件响应于出口盖的移动而移动时而在所述轨道中行进의 跟随器。当跟随器到达释放点时,相连的制动器被释放,由此使得所述隔室能够由于赋能的第二弹簧通过驱动元件提供的力而移动。

[0022] 如果在吸入器中存在前述抓持件,它可适合地与驱动元件相连,例如与驱动元件作为一体形成。因此,如果驱动元件不动,抓持件也不动。相反,如果驱动元件移动,抓持件也移动。这反映在至少一个示范性实施方案中,根据所述方案,抓持件与驱动元件相连,其中当抵制元件防止隔室移动时,抓持件维持在它的防止位置,以及当驱动元件能够移动隔室时,抓持件移动至它的除去位置。当抓持件位于除去位置时,允许锁定件到达第一位置,在该位置它将开启机构锁定在赋能位置。以此方式,开启机构不锁定,直到完成索引为止,由此降低空 (即,无剂量) 激发的危险。

[0023] 根据至少一个示范性实施方案,所述锁定件朝着其第一位置偏置。偏置程度适合地与可由使用者的吸气导致的预期气流保持平衡。因此,当气流超过某阈值时,偏置力被克服,锁定件被移动至其第二位置。当气流下降至阈值以下时,锁定件可返回至其偏置的第一位置,然而,可提供临时防止这种返回运动以允许吸入器的其它部件 (例如开启机构和隔室) 在锁定发生前移动的机构,例如上述的抓持件。最后,允许锁定件移动至第一位置,以将开启机构锁定在其赋能位置。

[0024] 尽管可将锁定件设计为整体组件 (one piece component),但是它可适合地包含数个组件,例如一个组件响应于气流,而另一组件啮合开启机构。这反映在至少一个示范性实施方案中,根据所述实施方案,锁定件包含第一元件和第二元件,第一元件与开启机构连接。第二元件具有支撑位置,在该位置它固定第一元件,由此防止开启机构移动至无载位置,以及具有非支撑位置,在该位置使得第一元件能够移动,由此允许偏置的开启机构移动

至无载位置,所述第二元件响应于吸入气流可移动至所述非支撑位置。在吸入器包含前述抓持件的情况中,在它的防止位置,所述抓持件将防止第一元件由第二元件支撑。因此,第一元件将仅在抓持件转移至除去位置时被第二元件支撑。另一可想到的可选方案是用抓持件作用于第二元件上。例如,当抓持件位于防止位置时,它能够使第二元件保持在非支撑位置,从而防止它到达支撑位置。因此,第一元件不能得到支撑,并因此开启机构不能被锁定。然后当抓持件转移至除去位置时,第二元件可返回至支撑位置,其中所述第一元件可得到支撑,由此锁定开启机构。

[0025] 第一元件存在多种想得到的运动。例如,第一元件可与开启机构可滑动地连接。另一可选方案是旋转连接,其反映在至少一个示范性实施方案中,其中所述第一元件包含伸长支杆,其具有可绕轴枢转的第一端部和配适成由第二元件支撑的第二端部。所述枢转轴可为形成开启机构的一部分的轴或与开启机构相连的轴。

[0026] 类似地,第二元件存在多种想得到的运动。所述第二元件可滑动地布置在吸入器外壳中,其中从吸入器外壳伸出的弹簧将推动第二元件滑动至支撑位置。在另一个可选方案中,其反映在至少一个示范性实施方案中,第二元件(例如设计为摇杆(rocker))可绕轴枢转,其中响应于吸入气流,使第二元件枢转以允许第一元件(例如支杆)脱离支撑体。

[0027] 本发明构想可应用于各种吸入器形态。例如,它可应用于包含呈泡罩包装中的密封泡罩形式的隔室的吸入器,或包含与密封条连接的含腔室的条的吸入器,或任何其它适合的形态。根据至少一个示范性实施方案,所述吸入器包含

[0028] - 基座,其具有所述多个含药物的密封隔室,所述隔室呈基座中的腔室的形式,

[0029] - 多个箔片部分,所述箔片部分包含两个侧面,一个侧面与基座连接,用于将药物密封在相应的腔室中,

[0030] - 多个分开元件,每个分开元件与相应箔片部分的另一侧面连接,用于使箔片部分从腔室分开,

[0031] 其中所述开启机构包含致动器,所述致动器与所述分开元件是可啮合的,以导致所述分开元件从所述腔室移开。

[0032] 尽管所述基座在一些实施方案中可具有大体上线性形状,例如用于具有较低剂量数目的吸入器,但是它可适合地具有大体上圆形的可旋转盘形态。因此所述基座可包含圆周取向的腔室序列(circumferentially-oriented sequence of cavities)。在盘旋转时,将分开元件接下来依序给予致动器。可使所述可旋转盘与可单独手动操作的杠杆连接。可选方案是使盘旋转与出口盖的移动联系起来。因此,在开启或关闭出口盖的过程中,旋转盘,由此索引吸入器一步,到达下一剂量。例如,在出口盖的关闭导致致动器移动至其赋能位置的实施方案中,可旋转盘也可由于所述关闭而移动(索引)。

[0033] 在多剂量吸入器中,箔片部分可作为一个箔片提供,以及任选地,箔片部分可通过穿孔或其它材料弱点(material weakenings)限定,用于当将关联的分开元件从基座移开时促进从腔室除去箔片部分。作为单一箔片的可选方案,箔片部分可按单独片(patch)的形式施用。可通过焊接、粘合或其它适合的方法使所述箔片部分与基座和分开元件连接。应注意的是,术语“箔片”和“箔片部分”不限于单一材料层。另一方面,箔片或箔片部分可包含多层。例如,箔片可包含金属层,其在一个或两个侧面上以任何适合的组合涂有清漆或聚合物层,以提供希望的刚度、附着能力等。

[0034] 为了从密封腔室分离箔片部分,箔片部分应适当地与关联的分开元件连接。根据本发明的至少一个示范性实施方案,在分开元件和相应的关联的箔片部分之间的附着力大于在基座和箔片部分之间的附着力,由此从关联的腔室移开该分开元件会导致关联的箔片部分从基座分开。

[0035] 适合地,在箔片部分和其关联的连接的分开元件之间的接触面积以下面的方式定尺寸:在发生分离后,不留下破裂的阻碍流动的箔片部分。换句话说,腔室开口的流动通道下游和上游应没有任何箔片的阻碍边缘。适合地,在基座上,腔室开口的流动通道上游和下游在发生分离后完全没有箔片。这可通过以下方法实现:将分开元件在流动通道方向上比箔片部分具有较长(或相等)的延伸。由于箔片部分延伸穿过腔室开口以密封腔室,所以相连的分开元件也应延伸至少穿过腔室开口。如上所述,箔片部分可形成设有限定箔片部分的穿孔或弱点的一个覆盖箔片的一部分。这些穿孔位于腔室开口之间,以及当箔片部分在那些穿孔或弱点处破裂时,从流动方向的视角看,任何边缘将位于腔室侧面,因此在腔室的上游或下游不存在阻碍边缘。

[0036] 有多种方式获得在分开元件/箔片部分界面处比在箔片部分/基座界面处更大的附着力。根据本发明的至少一个示范性实施方案,在分开元件和其关联的箔片部分之间的接触表面大于在箔片部分和基座之间的接触表面。换句话说,分开元件/箔片部分界面大于箔片部分/基座界面。如果分开元件覆盖整个箔片部分,那么在分开元件和箔片部分之间的接触表面将自然而然地大于在箔片部分和基座之间的接触表面,因为箔片部分的直接位于腔室开口上的部分不与任何东西连接,以及仅箔片的环境区域与基座连接。

[0037] 在本发明的至少一个其它示范性实施方案中考虑获得不同附着力的另一方式。箔片部分可包含与基座连接的第一涂层和与分开元件连接的第二涂层,其中所述第二涂层的拉伸强度大于第一涂层的拉伸强度。所述层可提供不同的粘合性质,例如不同类型材料的焊接,或不同类型或量的粘合,或其任何组合。

[0038] 获得不同附着力的其它方式可为提供具有专门设计的几何特征的分开元件,例如可将箔片装在里面的凹槽或例如刺穿箔片以形成牢固结合的其它特征。

[0039] 尽管箔片部分可折叠到分开元件的凹槽中或者以其它方式围绕分开元件弯曲,例如以提高附着面积,但是箔片部分可适合地仅为平坦的,即,仅在平行于基座的单一平面中伸展。这使得能够将分开元件简单地组装至箔片部分。当将它们组装起来时,可使箔片与基座连接。可选方案是首先使箔片部分与基座连接,然后使分开元件附着至相应的箔片部分上。

[0040] 适合地,分开元件的刚度(stiffness)显著大于箔片部分的刚度,其中所述分开元件使得箔片部分能够实施刚体运动,因此可从基座抬起或拉断,而非剥离。

[0041] 尽管上面的示例性实施方案讨论了一个腔室具有一个关联的分开元件,但是可选方案为两个腔室具有一个共同关联的分开元件。例如,如果两种不相容药物组分将被基本上同时吸入,那么它们适合地设置在两个单独的腔室中。所述两个腔室可被一个公共的箔片部分(或各自被一个箔片部分)覆盖和密封,所述箔片部分又与穿过两个腔室伸展的共同关联的分开元件连接。因此,当将分开元件与腔室移开时,它将带起箔片部分,从而露出两个腔室,药物组分可从所述腔室夹带在吸入气流中。腔室可在基座中串联排列(即,一个腔室在另一个腔室的下游),或者它们可平行排列(即,吸入气流基本上同时到达腔室)。

[0042] 尽管密封箔片部分对于降低水分进入的危险可为有利的,但是根据至少一个示范性实施方案,可除去覆盖元件(而非分开元件)可与基座直接连接(例如粘合或焊接),以覆盖相应的腔室,而不存在所述箔片部分。

[0043] 所述吸入器可含有各种待吸入的药物和/或生物活性剂。

[0044] 所述生物活性剂可选自任何治疗剂或诊断剂。例如,它可选自抗变态反应药、支气管扩张药、支气管收缩药、肺表面活性物质(pulmonary lung surfactants)、镇痛药、抗生素、白三烯抑制剂或拮抗剂(leukotrine inhibitors or antagonists)、抗胆碱能药、肥大细胞抑制剂、抗组胺药、抗炎药、抗肿瘤药、麻醉剂、抗结核病药、显像剂、心血管药物、酶、甾类、遗传物质(genetic material)、病毒载体、反义药物、蛋白质、肽及其组合。

[0045] 可结合在本发明吸入设备中的具体药物的实例包括莫米松(mometasone)、异丙托溴铵(ipratropium bromide)、噻托铵(tiotropium)及其盐、沙美特罗(salmeterol)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、瑞普特罗(reproterol)、克仑特罗(clenbuterol)、罗氟奈德(rofleponide)和盐、奈多罗米(nedocromil)、色甘酸钠(sodium cromoglycate)、氟尼缩松(flunisolide)、布地奈德(budesonide)、富马酸福莫特罗二水合物(formoterol fumarate dihydrate)、Symbicort™(布地奈德和福莫特罗)、特布他林(terbutaline)、硫酸特布他林、沙丁胺醇(salbutamol)碱和硫酸沙丁胺醇、非诺特罗(fenoterol)、3-[2-(4-羟基-2-氧代-3H-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基氨基]-N-[2-[2-(4-甲基苯基)乙氧基]乙基]丙烷磺酰胺盐酸盐。所有上面的化合物可为游离碱形式或作为本领域已知的可药用盐。

[0046] 也可使用药物组合,例如福莫特罗/布地奈德;福莫特罗/氟替卡松;福莫特罗/莫米松;沙美特罗(salmeterol)/氟替卡松;福莫特罗/噻托铵盐;扎鲁司特(zafirlukast)/福莫特罗、扎鲁司特/布地奈德;孟鲁司特(montelukast)/福莫特罗;孟鲁司特/布地奈德;氯雷他定(loratadine)/孟鲁司特和氯雷他定/扎鲁司特。

[0047] 其它组合包括噻托铵和氟替卡松、噻托铵和布地奈德、噻托铵和莫米松、莫米松和沙美特罗、福莫特罗和罗氟奈德、沙美特罗和布地奈德、沙美特罗和罗氟奈德以及噻托铵和罗氟奈德。

[0048] 根据本发明的第二方面,提供了触发吸入器的方法,所述吸入器包含出口、一系列含药物的密封隔室和用于开启与出口对齐的密封隔室的开启机构,所述方法包括:

[0049] - 将开启机构移动至赋能位置,在该位置它向无载位置偏置,

[0050] - 在所述开启机构的移动后使下一隔室与出口对齐,

[0051] - 在所述下一隔室的对齐后将开启机构锁定在它的赋能位置。

[0052] 这种操作顺序降低了在无剂量递送的情况下激发的危险。术语“下一隔室”是指依序应与出口对齐的隔室。例如,假定编号为1、2、3、4、5的一组隔室应以此顺序连续与出口对齐以及目前编号为3的隔室与出口对齐,则“下一隔室”将为编号为4的隔室。

[0053] 根据本发明的第三方面,提供了从吸入器分配药物的方法,其包括第二方面的触发的方法以及还包括:

[0054] - 提供通过吸入器的气流以激活开启机构的解锁,

[0055] - 响应于所述气流解锁开启机构,由此允许开启机构移动至它的无载位置,

[0056] - 在开启机构向它的无载位置移动期间开启与出口对齐的密封隔室,和

[0057] - 分配通过气流夹带的药物。

[0058] 应当理解的是,本发明第二和第三方面的方法涵盖根据本发明第一方面的吸入器中描述的任何实施方案或任何特征,以及可以由这些实施方案或特征实现,只要这些实施方案或特征与第二和第三方面的方法兼容即可。

[0059] 药物可包含各种活性成分(可能与其它成分(例如乳糖的载体粒子)一起)。活性剂可选自各种治疗剂或诊断剂。例如,活性成分可以是抗过敏剂、支气管扩张剂(例如, β 2-肾上腺素受体激动剂或毒蕈碱性拮抗剂)、支气管收缩剂、肺用表面活性剂、止痛剂、抗菌素、肥大细胞抑制剂、抗组胺剂、抗炎药、抗癌剂、麻醉剂、抗结核剂、造影剂、抗心血管病剂、酶、甾类、遗传物质、病毒载体、反义剂、蛋白质、肽类、非甾类糖皮质激素受体(GR受体)激动剂、抗氧化剂、趋化因子拮抗剂(例如,CCR1拮抗剂)、皮质类固醇、CRTh2拮抗剂、DP1拮抗剂、组蛋白脱乙酰酶诱导剂、IKK2抑制剂、COX抑制剂、脂氧合酶抑制剂、白细胞三烯受体拮抗剂、MPO抑制剂、p38抑制剂、PDE抑制剂、PPAR γ 激动剂、蛋白酶抑制剂、抑制素、血栓素拮抗剂、血管扩张剂、ENAC阻断剂(上皮钠通道阻断剂)以及上述药物的组合。

[0060] 可加入吸入器中的活性成分的实例包括:

[0061] (i) 抗氧化剂:- 别嘌呤醇(Allopurinol)、厄多司坦(Erdosteine)、甘露醇、N-乙酰基半胱氨酸胆碱酯、N-乙酰基半胱氨酸乙酯、N-乙酰基半胱氨酸、N-乙酰基半胱氨酸酰胺或烟酸(Niacin);

[0062] (ii) 趋化因子拮抗剂:-BX471((2R)-1-[[2-[(氨基羰基)氨基]-4-氯苯氧基]乙酰基]-4-[(4-氟苯基)甲基]-2-甲基哌嗪一盐酸盐)、CCX634、N-{2-[[[(2S)-3-{[1-(4-氯苄基)哌啶-4-基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙基]氧基]-4-羟基苯基]乙酰胺(参见W02003/051839),以及2-{2-氯-5-[[[(2S)-3-(5-氯-1'-H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟基丙基]氧基]-4-[(甲基氨基)羰基]苯氧基]-2-甲基丙酸(参见W02008/010765),656933(N-(2-溴苯基)-N'-(4-氰基-1H-1,2,3-苯并三唑-7-基)脲)、766994(4-([[(2R)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]氨基)羰基)-氨基)甲基)苯甲酰胺)、CCX-282、CCX-915、Cyanovirin N、E-921、INCB-003284、INCB-9471、Maraviroc、MLN-3701、MLN-3897、T-487(N-{1-[3-(4-乙氧基苯基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙基}-N-(吡啶-3-基甲基)-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺)和Vicriviroc;

[0063] (iii) 皮质类固醇:- 二丙酸阿氯米松(Alclometasone dipropionate)、阿氯米松、二丙酸倍氯米松(Beclomethasone dipropionate)、布地奈德、丙酸布替可特(Butixocort propionate)、环索奈德、丙酸氯倍他索(Clobetasol propionate)、去异丁酰基环索奈德(Desisobutyrylciclesonide)、二氯乙酸依替泼诺(Etiprednol dicloacetate)、氟轻松(Fluocinolone acetonide)、糠酸氟替卡松(Fluticasone Furoate)、丙酸氟替卡松(Fluticasone propionate)、依碳酸氯替泼诺(Loteprednol etabonate)(局部用)或糠酸莫米松(Mometasone furoate);

[0064] (iv) DP1拮抗剂:-L888839和MK0525;

[0065] (v) 组蛋白脱乙酰酶诱导剂:-ADC4022、氨茶碱(Aminophylline)、甲基黄嘌呤或茶碱(Theophylline);

[0066] (vi) IKK2抑制剂:-2-{[2-(2-甲基氨基-嘧啶-4-基)-1H-咪唑-5-羰基]-氨

基}-3-(苯基-吡啶-2-基-氨基)-丙酸;

[0067] (vii) COX 抑制剂:- 塞来考昔、双氯酚酸钠、依托度酸 (Etodolac)、布洛芬、吲哚美辛、尼美舒利 (Nimesulide)、OC1768、OC2125、OC2184、OC499、OCD9101、帕瑞考昔钠 (Parecoxib sodium)、Piceatannol、吡罗昔康、罗非考昔或伐地考昔;

[0068] (viii) 脂氧合酶抑制剂:- Ajulemic acid、达布非酮 (Darbufelone)、甲磺酸达布非酮、赖氨酸右布洛芬 (一水合物)、Etalocib sodium、Licofelone、林那司特 (Linazolast)、氯萘帕林 (Lonapalene)、马索罗酚 (Masoprocol)、MN-001、替泊沙林 (Tepoxalin)、UCB-35440、Veliflapon、ZD-2138、ZD-4007 和 齐 留 通 (Zileuton) ((±)-1-(1-苯并 [b] 噻烯-2-基乙基)-1-羟基脲);

[0069] (ix) 白三烯受体拮抗剂:- 阿鲁司特、伊拉司特 (CGP 45715A)、孟鲁司特、孟鲁斯特钠、昂唑司特、普仑司特、普仑司特水合物 (一钠盐)、维鲁司特 (MK-679) 和扎鲁司特;

[0070] (x) MP0 抑制剂:- 异羟肟酸衍生物 (N-(4-氯-2-甲基-苯基)-4-苯基-4-[[[4-丙-2-基苯基]磺酰基氨基]甲基]哌啶-1-甲酰胺)、Piceatannol 和白藜芦醇 (Resveratrol);

[0071] (xi) β 2-肾上腺素受体激动剂:- 间羟异丙肾上腺素 (metaproterenol)、异丙肾上腺素 (isoproterenol)、异丙去甲肾上腺素、舒喘灵 (albuterol)、沙丁胺醇 (例如, 硫酸沙丁胺醇)、福莫特罗 (例如, 富马酸福莫特罗)、沙美特罗 (例如, 昔萘酸沙美特罗)、特布他林、奥西那林、比托特罗 (例如, 甲磺酸比托特罗)、吡布特罗、茛达特罗、沙美特罗 (例如, 昔萘酸沙美特罗)、班布特罗 (例如, 盐酸班布特罗)、卡莫特罗、茛达特罗 (CAS no 312753-06-3; QAB-149)、甲酰苯胺衍生物, 例如, 3-(4-{[6-({(2R)-2-[3-(甲酰基氨基)-4-羟基苯基]-2-羟基乙基}氨基)己基]氧基}-丁基)-苯磺酰胺; 3-(4-{[6-({(2R)-2-羟基-2-[4-羟基-3-(羟基-甲基)苯基]乙基}氨基)-己基]氧基}丁基)苯磺酰胺; GSK 159797、GSK 159802、GSK 597901、GSK 642444、GSK 678007; 以及选自以下的化合物: N-[2-(二乙基氨基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羟基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]氨基}乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙酰胺、N-[2-(二乙基氨基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羟基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]氨基}乙基)-3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]丙酰胺、7-[(1R)-2-({[2-([3-{[2-(2-氯苯基)乙基]氨基}丙基)硫基]乙基}氨基)-1-羟基乙基]-4-羟基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮和 N-环己基-N3-[2-(3-氟苯基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羟基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]氨基}乙基)- β -丙氨酸或其可药用盐 (例如, 其中抗衡离子是盐酸盐 (例如一盐酸盐或二盐酸盐)、氢溴酸盐 (例如一氢溴酸盐或二氢溴酸盐)、富马酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、2,5-二氯苯磺酸盐、p-甲苯磺酸盐、萘二磺酸盐 (萘-1,5-二磺酸盐或萘-1-(磺酸)-5-磺酸盐)、乙二磺酸盐 (乙烷-1,2-二磺酸盐或乙烷-1-(磺酸)-2-磺酸盐)、D-扁桃酸盐、L-扁桃酸盐、肉桂酸盐或苯甲酸盐);

[0072] (xii) 毒蕈碱性拮抗剂:- 阿地溴铵、格隆溴铵 (Glycopyrrolate) (如 R, R-, R, S-, S, R-, 或 S, S- 格隆溴铵)、氧托溴铵 (Oxitropium bromide)、哌仑西平 (Pirenzepine)、替仑西平 (telenzepine)、噻托溴铵 (Tiotropium bromide)、3(R)-(2-羟基-2,2-二(噻吩-2-基)乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛烷溴化物、3(R)-1-苯乙基-3-(9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛烷溴化物或 (3R)-3-[(2S)-2-环

戊基-2-羟基-2-(噻吩-2-基)乙酰氧基]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷盐,其中抗衡离子为例如,氯、溴、硫酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐(besylate)、甲苯磺酸盐(tosylate)、萘二磺酸盐(萘二磺酸盐或半萘二磺酸盐)、磷酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐、富马酸盐或琥珀酸盐);

[0073] (xiii)p38 抑制剂:-681323,856553,AMG548(2-[[[(2S)-2-氨基-3-苯基丙基]氨基]-3-甲基-5-(2-萘基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮)、Array-797、AZD6703、Doramapimod、KC-706、PH 797804、R1503、SC-80036、SCI0469、6-氯-5-[[[(2S,5R)-4-[(4-氟苯基)甲基]-2,5-去甲基-1-哌嗪基]羰基]-N,N,1-三甲基- α -氧代-1H-吡啶-3-乙酰胺、VX702 和 VX745(5-(2,6-二氯苯基)-2-(苯基硫基)-6H-嘧啶并[1,6-b]吡嗪-6-酮);

[0074] (xiv)PDE 抑制剂:-256066、Arofylline(3-(4-氯苯基)-3,7-二氢-1-丙基-1H-嘌呤-2,6-二酮)、AWD 12-281(N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-1-[(4-氟苯基)甲基]-5-羟基- α -氧代-1H-吡啶-3-乙酰胺)、BAY19-8004(Bayer)、CDC-801(Calgene)、Celgene 化合物((β R)- β -(3,4-二甲氧基苯基)-1,3-二氢-1-氧代-2H-异吡啶-2-丙酰胺)、Cilomilast(顺-4-氰基-4-[3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苯基]-环己烷羧酸)、2-(3,5-二氯-4-吡啶基)-1-(7-甲氧基螺[1,3-苯并二氧环戊基-2,1'-环庚烷]-4-基)乙酮(CAS number185406-34-2)),(2-(3,4-二氟苯氧基)-5-氟-N-[顺-4-[(2-羟基-5-甲基苯甲酰基)氨基]环己基]-)-3-吡啶甲酰胺)、(2-(3,4-二氟苯氧基)-5-氟-N-[顺-4-[[2-羟基-5-(羟基甲基)苯甲酰基]氨基]环己基]-3-吡啶甲酰胺)、CT2820、GPD-1116、Ibudilast、IC 485、KF 31334、KW-4490、Lirimilast([2-(2,4-二氯苯甲酰基)-6-[(甲基磺酰基)氧基]-3-苯并呋喃基])-脲)、(N-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-1-[3-(3-吡啶基乙炔基)苯基])-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺)、(N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-4-(二氟甲氧基)-8-[(甲基磺酰基)氨基])-1-二苯并呋喃甲酰胺)、ON06126、ORG20241(4-(3,4-二甲氧基苯基)-N-羟基)-2-噻唑甲脒)、PD189659/PD168787(Parke-Davis)、Pentoxifylline(3,7-二氢-3,7-二甲基-1-(5-氧代己基)-1H-嘌呤-2,6-二酮)、化合物(5-氟-N-[4-[(2-羟基-4-甲基-苯甲酰基)氨基]环己基]-2-(硫杂环己烷-4-基氧基)吡啶-3-甲酰胺)、Piclamilast(3-(环戊氧基)-N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-4-甲氧基-苯甲酰胺)、PLX-369(WO 2006026754)、Roflumilast(3-(环丙基甲氧基)-N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-4-(二氟甲氧基)苯甲酰胺)、SCH 351591(N-(3,5-二氯-1-氧化-4-吡啶基)-8-甲氧基-2-(三氟甲基)-5-噻唑甲酰胺)、SelCID(TM)CC-10004(Calgene)、T-440(Tanabe)、替托司特(Tetomilast)(6-[2-(3,4-二乙氧基苯基)-4-噻唑基]-2-吡啶羧酸)、妥非司特(Tofimilast)(9-环戊基-7-乙基-6,9-二氢-3-(2-噻吩基)-5H-吡啶并[3,4-c]-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶)、TPI 1100、UCB 101333-3(N,2-二环丙基-6-(六氢-1H-氮杂茛-1-基)-5-甲基-4-噻唑胺)、V-11294A(Napp)、VM554/VM565(Vernalis)和扎达维林(Zardaverine)(6-[4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基]-3(2H)-哒嗪酮);

[0075] (xv)PDE5 抑制剂:- γ -谷氨酰基[s-(2-碘苄基)半胱氨酰基]甘氨酸、他达拉非(Tadalafil)、伐地那非、西地那非、4-苯基-甲基氨基-6-氯-2-(咪唑-1-基)-噻唑啉、4-苯基-甲基氨基-6-氯-2-(吡啶-3-基)-噻唑啉,1,3-二甲基-6-(2-丙氧基-5-甲

磺酰基氨基苯基)-1,5-二氢吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮或1-环戊基-3-乙基-6-(3-乙氧基-吡啶-4-基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0076] (xvi) PPAR γ 激动剂:-吡格列酮、吡格列酮盐酸盐、马来酸罗格列酮、马来酸罗格列酮((-)-对映异构体,游离碱)、马来酸罗格列酮/盐酸二甲双胍或Tesaglitazar;

[0077] (xvii) 蛋白酶抑制剂:- α 1-抗胰蛋白酶抑制剂、EPI-HNE4、UT-77、ZD-0892、DPC-333、Sch-709156和多西环素;

[0078] (xviii) 抑制素:-阿托伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀或辛伐他汀;

[0079] (xix) 血栓素拮抗剂:雷马曲班(Ramatroban)或塞曲司特(Seratrodist);

[0080] (xx) 血管扩张剂:-A-306552、安贝生坦(Ambrisentan)、Avosentan、BMS-248360、BMS-346567、BMS-465149、BMS-509701、波生坦(Bosentan)、BSF-302146(Ambrisentan)、降钙素基因相关肽(Calcitonin Gene-related Peptide)、Daglutril、达卢生坦(Darusentan)、Fandosentan potassium、法舒地尔(Fasudil)、伊洛前列素(Iloprost)、KC-12615(Daglutril)、KC-12792 2AB(Daglutril)、脂质体 treprostinil、PS-433540、西他生坦钠、阿魏酸钠(Sodium Ferulate)、TBC-11241(西他生坦)、TBC-3214(N-(2-乙酰基-4,6-二甲基苯基)-3-[[4-氯-3-甲基-异噻唑-5-基]氨基]磺酰基)-噻吩-2-甲酰胺)、TBC-3711、曲匹地尔(Trapidil)、Treprostinil 二乙醇胺和 Treprostinil 钠;

[0081] (xxi) ENACs:-阿米洛利、Benzamil、氨苯喋啶、552-02、PSA14984、PSA25569、PSA23682 和 AER002。

[0082] 吸入器可含有两种或更多种活性成分的组合,例如两种或更多种上述(i)至(xxi)中列出的活性成分的组合。

[0083] 在一个实施方案中,吸入器含有选自以下的活性成分:莫米松、异丙托溴铵、噻托铵及其盐、沙美特罗、丙酸氟替卡松、二丙酸倍氯米松、瑞普特罗、克仑特罗、罗氟奈德及其盐、奈多罗米、色甘酸钠、氟尼缩松、布地奈德、富马酸福莫特罗二水合物、特布他林、硫酸特布他林、沙丁胺醇碱和硫酸沙丁胺醇、非诺特罗、3-[2-(4-羟基-2-氧代-3H-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基氨基]-N-[2-[2-(4-甲基苯基)乙氧基]乙基]丙磺酰胺盐酸盐、茚达特罗、阿地溴铵、N-[2-(二乙基氨基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羟基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]氨基}乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙酰胺或其可药用盐(例如,二氢溴酸盐);N-环己基-N3-[2-(3-氟苯基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羟基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]氨基}乙基)- β -丙氨酸或其可药用盐(例如,二-D-扁桃酸盐);[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-环己基-羟基-苯基-甲基)-噻唑-5-基甲基]-二甲基-铵盐(例如,半萘-1,5-二磺酸盐);(R)-1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-3-((S)-2-苯基-2-哌啶-1-基-丙酰氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷盐(例如,氢溴酸盐或甲苯磺酸盐);或者以上任意两种或更多种的组合。

[0084] 可加入吸入器中的活性成分的具体组合包括:-

[0085] (a) 福莫特罗(例如,富马酸福莫特罗)和布地奈德;

[0086] (b) 福莫特罗(例如,富马酸福莫特罗)和氟替卡松;

[0087] (c) N-[2-(二乙基氨基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羟基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]氨基}乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙酰胺或其可药用盐(例如,二氢溴酸盐)和[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-环己基-羟基-苯基-甲基)-噻

唑-5-基甲基]-二甲基-铵盐(例如,半萘-1,5-二磺酸盐);

[0088] (d)N-[2-(二乙基氨基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羟基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]氨基}乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙酰胺或其可药用盐(例如,二氢溴酸盐)和(R)-1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-3-((S)-2-苯基-2-哌啶-1-基-丙酰氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷盐(例如,氢溴酸盐或甲苯磺酸盐);

[0089] (e)N-环己基-N3-[2-(3-氟苯基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羟基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]氨基}乙基)-β-丙氨酰胺或其可药用盐(例如,二-D-扁桃酸盐)和[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-环己基-羟基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-二甲基-铵盐(例如,半萘-1,5-二磺酸盐);

[0090] N-环己基-N3-[2-(3-氟苯基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羟基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]氨基}乙基)-β-丙氨酰胺或其可药用盐(例如,二-D-扁桃酸盐)和(R)-1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-3-((S)-2-苯基-2-哌啶-1-基-丙酰氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷盐(例如,氢溴酸盐或甲苯磺酸盐)。

附图说明

[0091] 图1是根据本发明至少一个示范性实施方案的吸入器的分解图。

[0092] 图2是吸入器选择细节的截面图。

[0093] 图3示出了从吸入器分配药物时吸入器选择细节的截面图。

[0094] 图4至8和11示出了吸入器的各种细节。

[0095] 图9是吸入器索引前选择细节的截面图。

[0096] 图10是吸入器索引后选择细节的截面图。

具体实施方式

[0097] 图1是根据本发明至少一个示范性实施方案的吸入器2的分解图。吸入器2包括总体上为盘构造的剂量分配组件4、上部外壳部分6、下部外壳部分8、出口(这里表示为口用接管10形式)以及出口盖12。

[0098] 剂量分配组件4包括圆形基座14,其具有沿着基座的圆形延伸依序设置的多个腔室16。腔室16可以设置有药物,例如以干粉末形式,并且由箔片部分18密封,因此提供密封隔室。箔片部分18为一个公用箔片的一部分或者提供为单独的片。在所示的示例中,提供穿孔以限定箔片部分18且便于与基座14分离。在每个腔室16的上面,各分开元件20与箔片部分18的上侧连接。分开元件20通过接合、焊接、粘合等合适的形式与各箔片部分18连接。分开元件20的向上移动或者提升导致连接的箔片部分18使得分开元件与腔室16分开。

[0099] 圆形引导结构22提供在分开元件20的上面。引导结构22包括由垂直延伸壁分开的多个引导部分24,每个引导部分24与各自的分开元件20关联。当分开元件20从保持腔室的基座提升时,相关的引导部分24将引导分开元件20的向上移动。每个引导部分24设置有抵制元件(counteracting element),例如片簧26。在分开元件20已经提升,开启的腔室16中的药物已经夹带至吸入气流中,并且分开元件20已经返回到基座14后,片簧26将保持提升的分开元件20与基座14接触而覆盖腔室16。这使任何残留的粉末难于排出

覆盖的用过的腔室 16, 因此减小了剂量变化的风险, 剂量变化可能由在稍后的吸入中夹带这样的残留粉末而引起的。这也减小了残留粉末排出腔室 16 且堵塞吸入器中的机械部件的风险或者分开元件产生使用者厌恶的格吱噪声的风险。将圆形轨道结构 22 分成引导部分 24 的垂直壁用作侧流通道限定元件 (lateral flow path defining elements)。因此, 防止吸入气流一旦到达基座 14 的腔室区域就侧向偏离且引导到口用接管 10。可选方案是具有较短的垂直壁, 在此情况下, 相邻分隔元件 20 具有侧流通道限定元件的功能。

[0100] 每个分开元件 20 具有基座覆盖部分 28, 其对应着基座中的各腔室 16。另外, 每个分开元件 20 具有中间凸起部分 30。提供有开启机构, 其包括提升分开元件 20 的致动器 32。致动器 32 在这里呈现为可枢转杠杆的形式, 其设置有叉钳 34, 用于抓住分开元件 20 的中间凸起部分 30。致动器 32 具有赋能位置 (图 2 和 6) 和无载位置 (图 3 和 7), 在赋能位置叉钳 34 处于下部位置, 在关于枢转轴 36 枢转后, 在无载位置叉钳 34 处于升高位置。致动器 32 及其叉钳 34 仅围绕水平轴 36 可枢转, 因此在吸入器 2 运行期间保持面对口用接管 12。

[0101] 回到图 1, 总体上盘状的插件 38 提供在上部外壳部分 6 下。插件 38 的上侧设置有两个销子 40。销子 40 通过上部外壳部分 6 中的各弓形开口 42 向上延伸, 并且与出口盖 12 连接。随着出口盖 12 旋转, 销子 40 通过弓形开口 42 将运动传递给插件 38, 插件 38 也将旋转。插件 38 的下侧设置有第一力传递构件, 在这里示出为凸轮 44 的形式 (见图 4), 其将旋转运动转换成作用在致动器 32 的叉钳 34 上的线性力, 以便将致动器 32 从其无载位置返回到其赋能位置。当凸轮 44 与致动器 32 的叉钳 34 接触时 (见图 5), 致动器 32 将朝着分隔元件 20 径向地移动, 并且围绕其枢转轴 36 旋转。再者, 叉钳 34 将下落到致动器 32 的触发或者赋能位置 (见图 2)。叉钳 34 的下降将对抗螺旋弹簧 46 的力, 螺旋弹簧 46 被偏置从而将叉钳 34 升高到无载位置。螺旋弹簧 46 围绕从下部外壳部分 8 向上凸起的柱 48 缠绕。

[0102] 如图 4、6 和 7 所示, 插件 38 的下侧也设置有凸起的第二力传递构件 50, 其构造为且配适成与位于螺旋弹簧 46 下且围绕相同的柱 48 的扭矩弹簧 52 的端部啮合。扭矩弹簧 52 与驱动构件 54 连接, 用于旋转地推进腔室 16 时间增量, 从而每次都使未开启的腔室与口用接管 10 对齐。驱动构件清楚地显示于图 8、9、10 和 11 中。

[0103] 锁定件 56 提供为保持致动器 32 在赋能位置, 由图 2 更清楚可见。锁定件 56 包括以加长顶杆 58 形式的第一元件和以活板 (flap) 60 形式的第二元件。加长顶杆 58 具有围绕第一水平轴 64 可枢转的第一端部 62, 所述第一水平轴 64 靠近致动器 32 的位于远离口用接管 10 的端部 (叉钳 34 位于接近于口用接管 10)。加长顶杆 58 具有第二端部 66, 配适成由活板 60 支撑。活板 60 围绕第二水平轴 68 可枢转。活板覆盖下部外壳部分 8 中提供的多个进气口 70 (图 1-3)。当使用者通过口用接管 10 (出口) 吸气时, 空气允许通过所述进气口 70 进入吸入器 2。

[0104] 图 2 是吸入器的选择细节的截面图, 其中吸入器处于触发状态 (primed state), 即致动器 32 锁定在赋能位置。因此, 致动器 32 的叉钳 34 已经克服螺旋弹簧 46 的力下降, 并且现在封住与口用接管对齐的分隔元件 20 的中心凸起部分 30。加长顶杆 58 的第二端部 66 由活板 60 的匹配部分支撑。包括支杆 58 和活板 60 的锁定件 56 现在在其第一位置, 其中其将致动器 32 锁定在赋能位置。锁定件 56 朝着其第一位置偏移。更具体地讲, 在该所示例的实施例中, 加长顶杆 58 的第二端部 66 和活板 60 之间的界面或者接触点设置在第二水

平轴 68 与活板 60 覆盖进气口 70 的部分同侧（在图 2 中，加长顶杆 58 和活板之间的接触点位于第二水平轴 68 的左侧）。因此，活板 60 的质量中心和加长顶杆 58 提供活板 60 的力位于第二水平轴 68 提供的枢转点的左侧（图 2），由此保持活板 60 在所示的下部位置。只要活板 60 保持静止，支杆 58 也防止移动，由此保持致动器 32 锁定在赋能位置。作用在活板 60 上的力合适地调整以对应于气流阈值，通过使用者的吸入可超过该气流阈值。位置保持元件 72 提供在支杆 58 的第一端部 62。从上面可见，位置保持元件 72 与盘状插件 38 接触（图 1）。这样的接触保证了，在关闭出口盖 12 时，使用者应当在不同方位（例如，上侧朝下）上转动吸入器的情况下，支杆 58 不意外地围绕第一水平轴 64 枢转。因此，活板 60 和支杆 58 能够锁定件致动器 32，即使在关闭出口盖 12 时使用者保持吸入器上侧朝下。

[0105] 在至少一个其它实施例中，所示的位置保持元件 72 可更适合用作偏置弹簧元件 72。在这样的实施例中，偏置弹簧元件 72 不应恰好与盘状插件 38 接触（图 1），而是实际上应由盘状插件 38 向下压。这样作用在偏置弹簧元件 72 的力具有关于第一轴 64 的杠杆作用，推动支杆 58 的第二端部 66 在朝着叉钳 34 和口用接管的方向（图 2 中的顺时针方向旋转）。这样推动第二端部 66 将保持活板 60 偏转在所示的基本上水平的下部位置，第二端部 66 与活板 60 的匹配部分接触。由偏置弹簧元件 72 到活板 60 传递的偏置力应合适调整，以对应于使用者吸入可超过的气流阈值。

[0106] 在另一个实施例中（图中未示出），元件 72 可以由位于插件 38 上的弹簧代替。这可以是钢弹簧，例如携带在支杆 58 顶部的小凸起上，以便将其偏置为与元件 72 基本上相同的方式。

[0107] 为了给药剂量，使用者吸入所产生的足够气流，以克服偏压力升高活板 60。这示于图 3 中。当活板 60 由气流升高且围绕第二轴 68 枢转时（图 3 中的顺时针），活板 60 在轴另一侧上的匹配部分下降，从而支杆 58 的第二端部 66 失去其支撑。这将导致支杆 58 围绕第一轴 64 枢转（图 3 中的逆时针方向），并且“滚动”脱离活板 60 的匹配部分。锁定件 56 现在处于其第二位置，其中它允许致动器 32 移动到所述无载位置。因此，螺旋弹簧 46 的存储能量将导致现在释放的致动器 32 移动。致动器 32 将围绕其轴 36 枢转，并且叉钳 34 将升高，从而啮合的分开元件 20 从基座 14 提升。箔片部分 18 保持与分开元件 20 连接，因此开启保持药物的腔室 16。图 1 用虚线示出了由致动器 32 的叉钳 34 升高的分开元件 20。

[0108] 应当认识到，所示的吸入器 2 的设计利用在腔室 16 中解聚集粉末以及使粉末清空期间称为剪切驱动腔室原理 (shear driven cavity principle) 的现象。剪切驱动腔室是腔室中流动的方式，其中上面的分界线移动在所希望的方向上，因此导致腔室的旋转。图 2 示出了含有药粉的腔室 16，所述腔室 16 在粉末上面具有合适的顶部空间。在图 3 中，吸入气流沿着平坦表面区域通过所述顶部空间，所述平坦表面区域包括通往包含粉末腔室 16 的开口。吸入气流的水平通过导致在腔室 16 中累积漩涡气流，使粉末解聚集且从腔室 16 清空。腔室 16 通常为砖状，并且腔室的开口具有边沿 (rim)，其中腔室的侧面伸入流道平坦表面区域。从而，当气流通过腔室进入流道时，气流优选与流道中腔室开口的边沿一致的平面平行流动。

[0109] 尽管活板 60 可以在分配一剂量后返回到下部位置，但是致动器 32 的叉钳 34 将保持在无载位置（例如，见图 7），直到使用者为下一次剂量触发吸入器。

[0110] 尽管吸入器 2 的触发可以与出口盖 12 的开启或者关闭的任何一个联接，但是，在

示范性实施方案中,假设出口盖 12 的关闭对吸入器 2 进行触发。因此,当使用者已经吸入了一剂量时(图 3 和 7),他/她将关闭出口盖 12 以覆盖口用接管 10(图 1)。尽管,出口盖 12 可以设计为形成各种行进通道,例如线性通道或者阶梯通道,但是,在该示范性实施方案中,对出口盖 12 进行旋转以覆盖口用接管 10。在这样的出口盖 12 关闭期间,连接的插件 38 连同其力传递凸起构件 50 和凸轮 44 将导致致动器 32 的叉钳 34 克服螺旋弹簧 46(图 5)和基座 14 的力旋转而下降,因此将未开启的下一个腔室 16 呈现给叉钳 34。插件 38 还将压下支杆 58 的位置保持元件 72,使得锁定件 56 返回到其第一位置,从而防止致动器 32 提升其叉钳 34。其后,当使用者开启出口盖 12 以便获取另一剂量时,插件 38 将轮到其它通道而不影响锁定件且赋能的致动器 32。吸入器 2 现在已经触发(激发),并且在使用者通过口用接管 10 呼吸时激发,由此使箔片部分 18 能从腔室 16 呼吸触发提升。

[0111] 为了减小锁定的致动器 32 在赋能位置而没有与未启动腔室 16 对齐的风险,防止锁定件 56 在下一个腔室与口用接管 10 对齐前返回到第一锁定件位置。再者,为了减小过索引的风险,即通过超过口用接管 10 的未开启腔室 16 而没有开启腔室 16,提供继续使腔室与口用接管 10 对齐的索引机构,其中,在致动器 32 已经从无载位置移动到赋能位置后,索引机构配适成使下一个腔室 16 与口用接管 10 对齐。

[0112] 因此,在所示示范性实施方案中,在已经分配一剂量后,使用者关闭出口盖 12。如上所述,出口盖 12 的旋转导致总体上盘状插件 38 旋转。通过插件 38 的旋转,所提供的凸轮 44 促动致动器 32(见图 5)移动到其赋能位置。因此,致动器 32 的叉钳 34 将从图 3 和 7 所示的升高的无载位置移动到图 2 和 6 所示的下部赋能位置。

[0113] 基本上与凸轮 44 促动致动器 32 同时,通过插件 38 的旋转,凸起的第二力传递构件 50 将促动索引机构使下一个腔室 16 行进以与口用接管 10 对齐。更具体地讲,如图 6 所示,凸起构件 50 将对与驱动构件 54 连接的扭矩弹簧 52 赋予能量(见图 8)。赋能的扭矩弹簧 52 将促动连接的驱动构件 54 围绕由柱 48 提供的中心轴旋转(见图 1),以便与基座 14 啮合,且由此使基座 14 旋转,从而使下一个腔室 16 与口用接管 10 对齐。

[0114] 然而,凸起构件 50 经由扭矩弹簧 52 提供的驱动构件 54 上的力被临时抵制,至少直到致动器 32 已经到达其赋能位置。如果致动器 32 的叉钳 34 在索引前没有下降,则在索引期间,分隔元件 20 将在下一个轮回遭受撞击叉钳 34 的风险。

[0115] 抵制构件包括制动器 74,其配适成防止隔室移动。制动器 74 与从下部外壳部分 8 突出的侧面柱子 75 连接(见图 1)。制动器包括制动垫 76,其压向基座 14 的外部包封表面(见图 9),因此防止基座 14 旋转。抵制构件还包括跟随器 78(见图 1 和 11),其与制动器 74 连接,并且行进在轨道 80 上,轨道 80 提供在总体上盘状插件 38 的下侧。轨道 80 清楚地显示于图 4、5 和 11 中,其中图 11 示例了跟随器 78 如何行进在轨道 80 上。因此,当跟随器 78 行进在轨道 80 上时,它将跟随不规则通道,并且它到达释放点时,所连接的制动器 74 使其脱离基座 14(图 10)。现在,允许基座 14 被扭矩弹簧 52 促动的驱动构件 54 旋转,如前面所说明。因此,上面示例的机械的依序组件提供对开启机构(这里示例为叉钳致动器 32)和隔室(这里示例为基座 14 中的密封腔室 16)的索引交替赋予能量。

[0116] 如图 9 所示,在制动器 74 释放前,驱动构件 54 的端部与基座 14 中的多个齿 82 之一啮合。臂状抓持件 84 与驱动构件 54 连接,并且甚至可以与驱动构件 54 形成一件。抓持件 84 处于预防位置,其中它防止锁定件 56 的第一元件(支杆 58)变为由锁定件 56 的第二

元件（活板 60）支撑。因此，在吸入器的该状态下，致动器不能变为锁定在赋能位置。因此，减小了从相同的腔室 16 再激发的风险。

[0117] 当制动器 74 释放时，驱动构件 54 将通过啮合齿 82 旋转基座 14 一个腔室的梯级。图 9 和 10 还示出了棘爪 86，其可枢转地安装在驱动构件的枢转点上（由虚线表示）。在图 9 中，棘爪 86 被缩回，而在图 10 中，棘爪 86 已经行进为与齿 82 啮合，这里示出为与相同齿 82 被驱动构件 54 推动的相反侧啮合。棘爪 86 防止驱动构件 54 过度旋转基座 14，保证了吸入器一次仅标定一个腔室的梯级。

[0118] 驱动构件 54 和抓持件 84 与公用的滚筒 88 连接（图 11 中清楚可见），滚筒 88 围绕从下部外壳部分 8 向上突出的中心柱 48 旋转（图 1）。当驱动构件 54 旋转基座 14 时，抓持件 84 将从预防位置去除，如图 10 所示，由此允许支杆 58 变为由活板 60 支撑，并且锁定赋能的致动器。吸入器现在被触发。

[0119] 如前所述，特别是通过图 2 和 3，当使用者开启出口盖 12 且通过口用接管 10 吸入时，活板 60 被升高，从而支杆 58 离开活板 60，由此释放致动器 32。被螺旋弹簧 46 赋能的致动器 32 将升高，从而致动器 32 的叉钳 34 从当前与口用接管 10 对齐的腔室 16 去除分隔元件 20 和箔片部分 18。由图 11 可见，可移动的牵引臂 90 连接驱动构件 54 与致动器 32。当致动器 32 和叉钳 34 升高时，牵引臂 90 跟随者该移动，从而，在牵引臂 90 的另一端上，驱动构件 54 被牵引从图 10 所示的激发状态到图 9 所示的第一状态。抓持件 84 因此被移动返回到其图 9 所示的预防位置。接着，当使用者关闭出口盖 12 时，吸入器将再一次变成触发。

[0120] 如果使用者因为某原因未充分关闭出口盖 12，则行进在轨道 80 上的跟随器 78 将到达其释放点，因此制动器 74 将不被释放。这反过来意味着没有索引。此外，尽管致动器 32 处于其赋能位置，但是它没有变为锁定，因为锁定仅可根据索引而发生，如上所述。因此，如果使用者之后开启没有完全关闭的出口盖 12，则致动器 32 将简单地移动返回到其无载位置。

[0121] 这里所讨论的索引机构能使基座 14 的旋转限于一个方向。因此，可以防止发生未索引。与其它类型的开启机构或分开元件相比，这可能是有利的。

[0122] 应当注意的是，在本申请的术语中，例如，“上面的”、“下面的”、“上方”、“下方”用于说明的目的，以描述吸入器的元件之间的内部关系，而与吸入器如何定向在周围环境中无关。例如，在附图中示例的实施例中，腔室 16 看作设置在箔片部分 18 的“下方”，而分隔元件 20 看作设置在箔片部分 18 的“上方”，与使用者如何固定或者翻转整个吸入器 2 无关。类似地，“水平”是指在箔片部分 18 的平面或者与箔片部分 18 的平面平行的平面中设置的方向，并且“垂直”是指垂直于该平面的任何方向。因此，垂直线可以与腔室 16、箔片部分 18 和分隔元件 20 相交。

[0123] 吸入器 2 的大部分部件，例如基座 14、分开元件 20、致动器 32 和锁定件 56，配适成由诸如聚合物的塑料材料制造，然而作为选择性方案也可以采用诸如金属或陶瓷的其它材料。

[0124] 吸入器 2 可合适地包括提供防湿结构，例如，W02006/000758 中描述的湿气吸收剂接收器，或者任何其它合适的用于容纳干燥剂材料的可选择方案。

[0125] 在进一步实施例中（图中未示出），盖 12 可以由延伸在大部分外壳上。盖相对于

外壳在暴露口用接管的开启构造和口用接管以及大部分外壳被盖封闭的关闭构造之间是可旋转。所述盖具有形成在其内部表面上的凸轮表面 44、50、80，它们是与插件 38 相关的前述实施方案。外壳上提供开口，凸轮表面（例如凸轮表面 50）的一部分或者全部，可通过开口突出，以便与外壳内机构的对应部件啮合（例如，索引弹簧 52）。

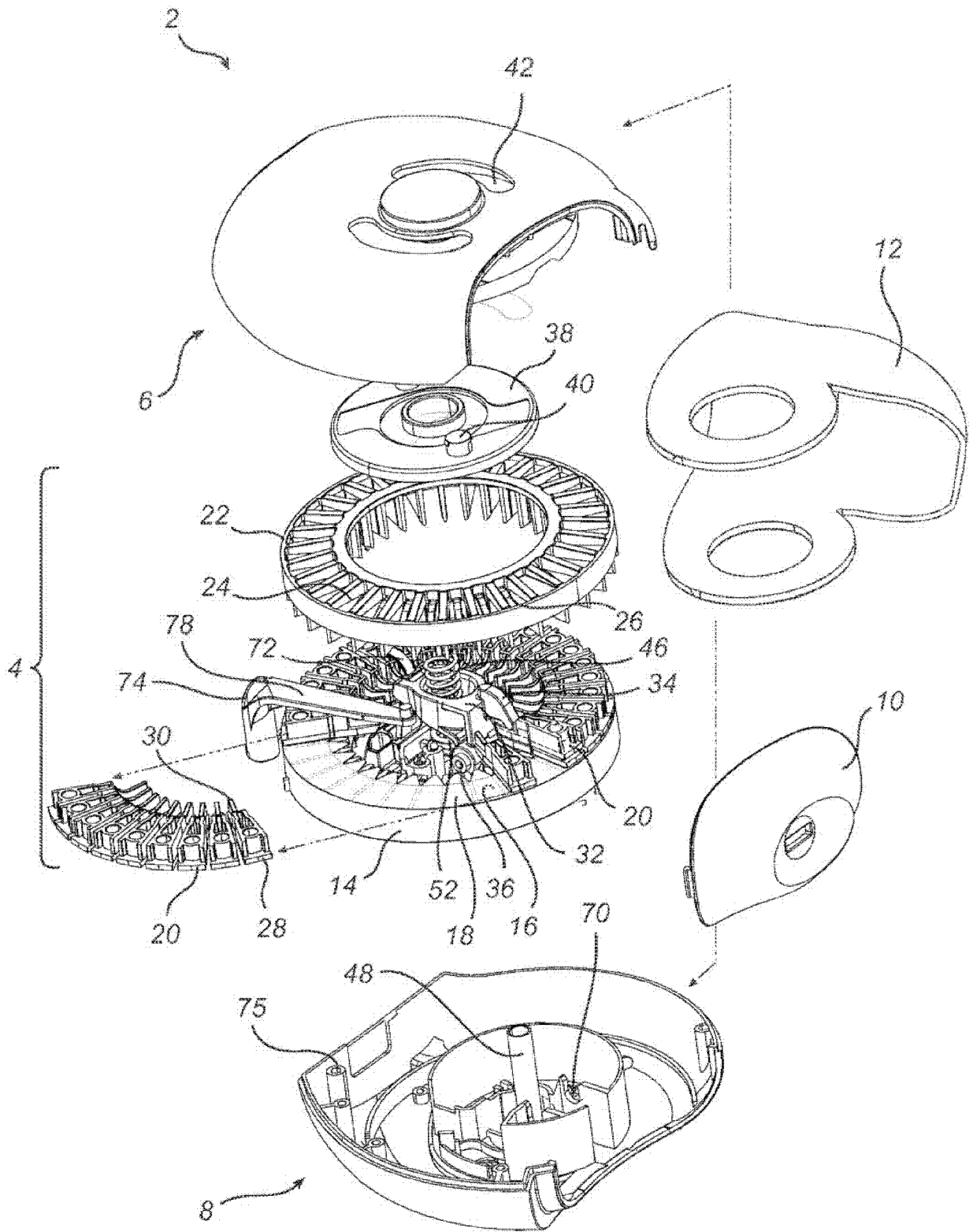


图 1

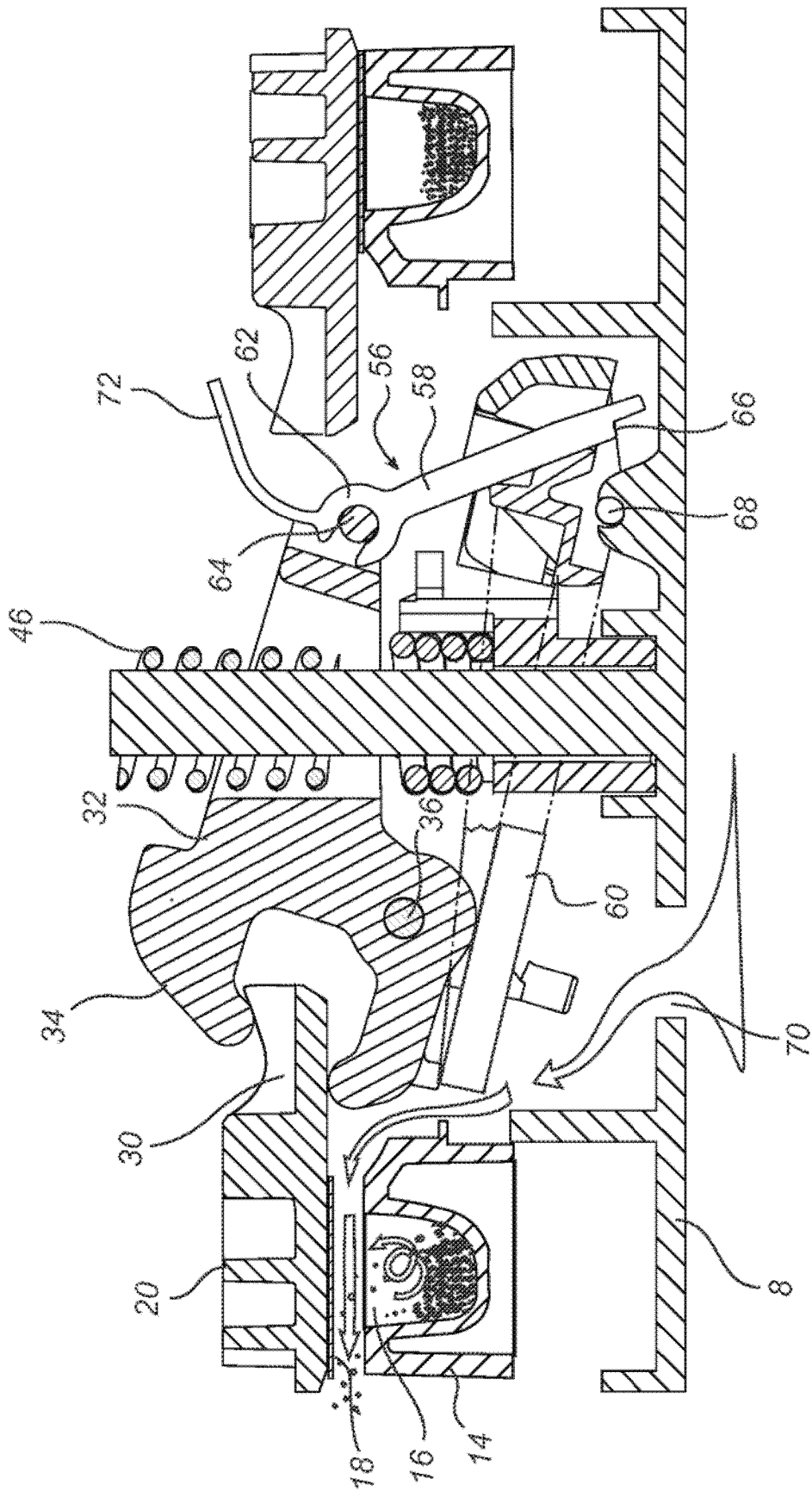


图 3

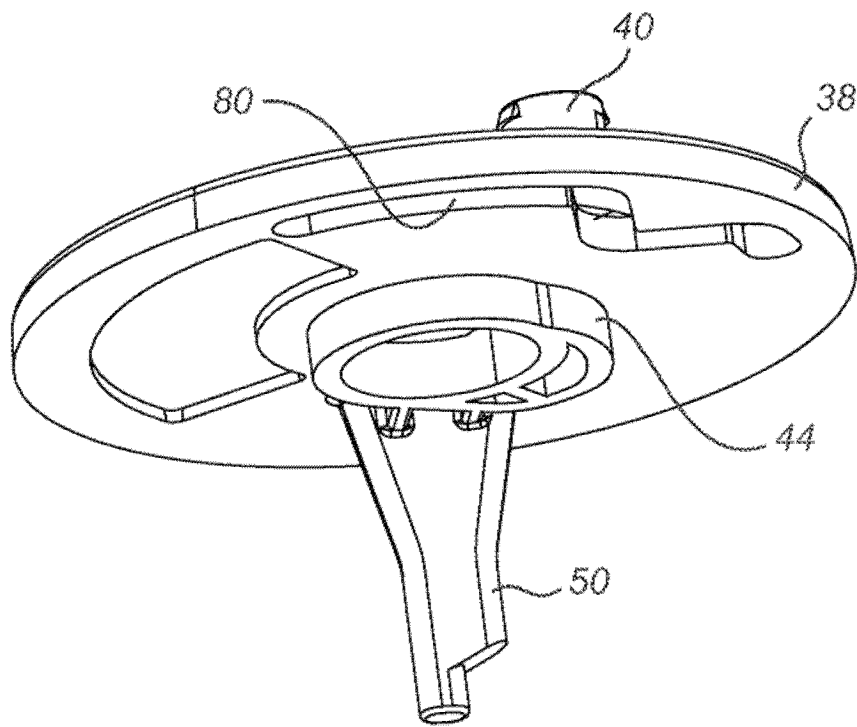


图 4

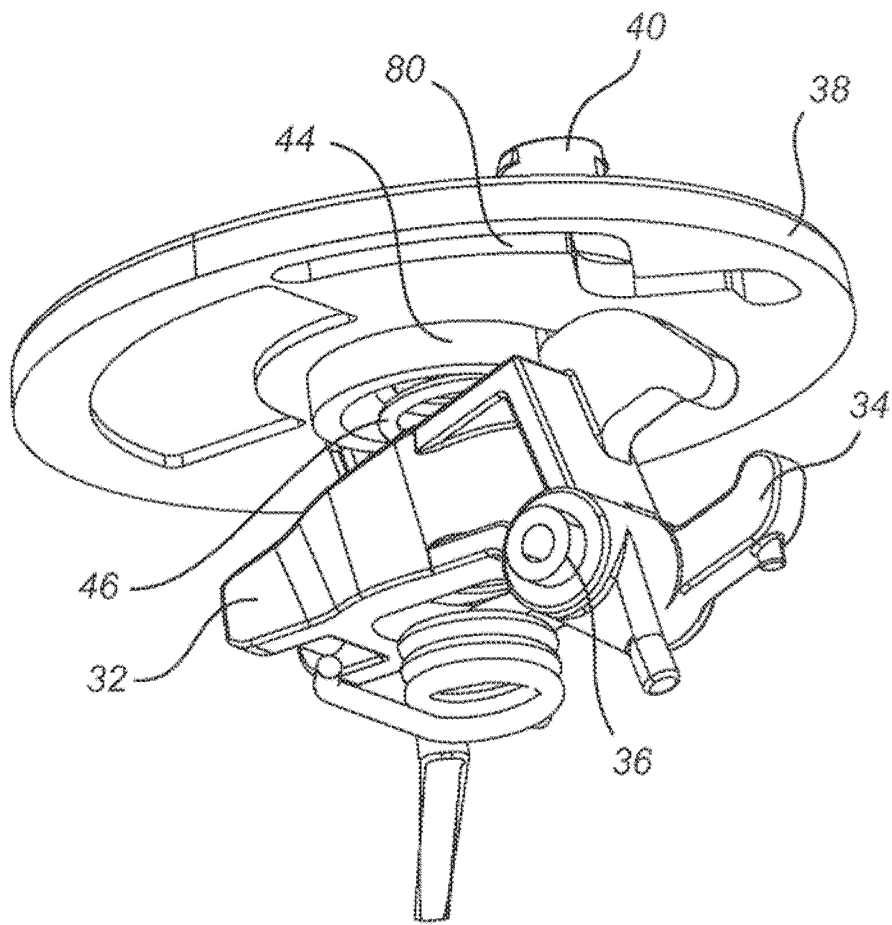


图 5

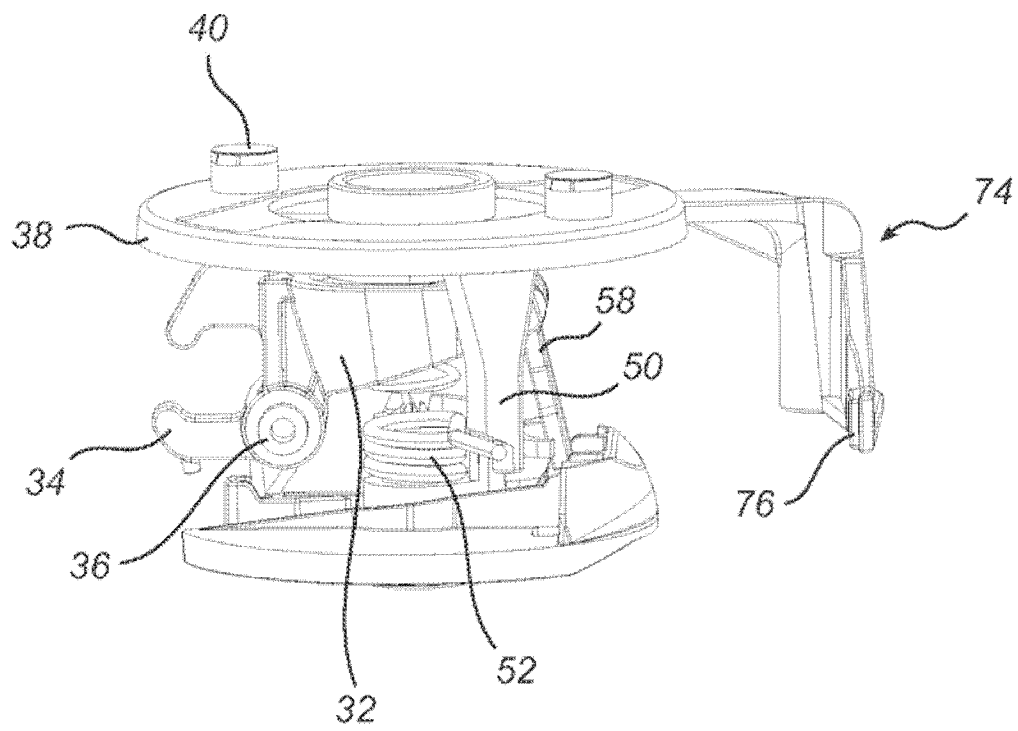


图 6

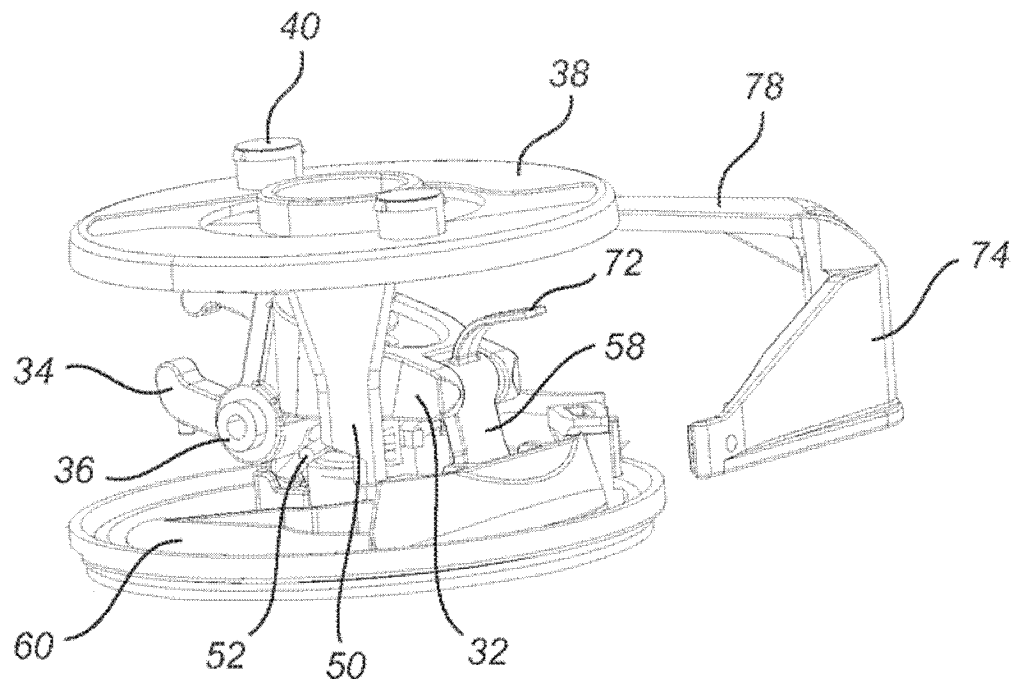


图 7

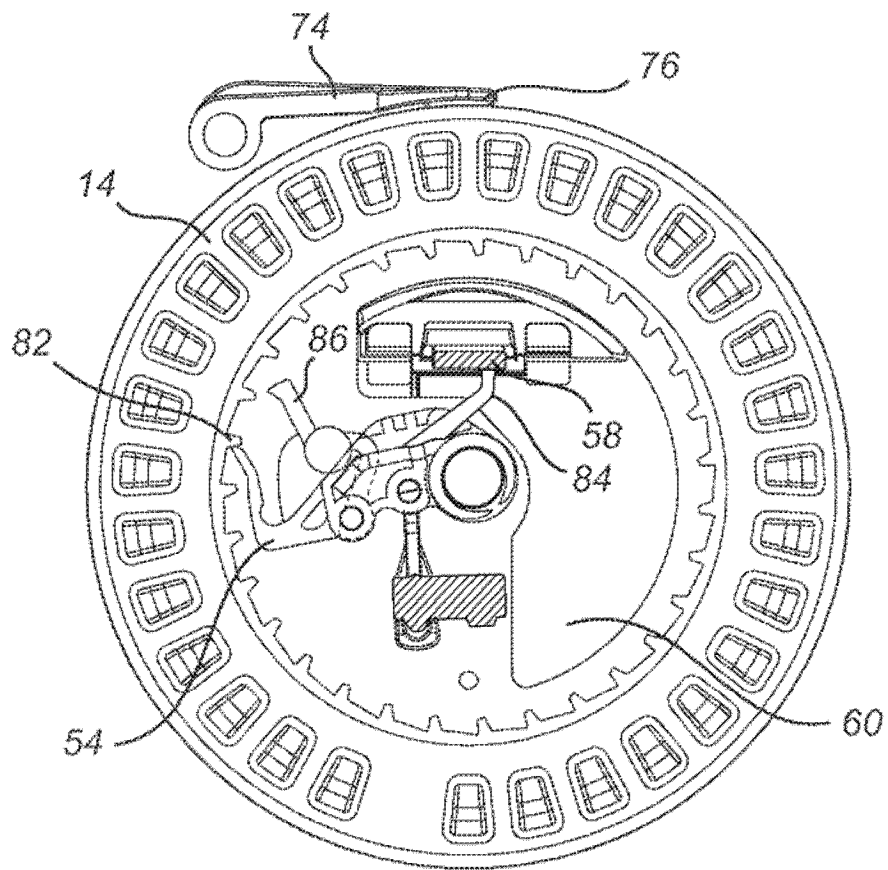


图 9

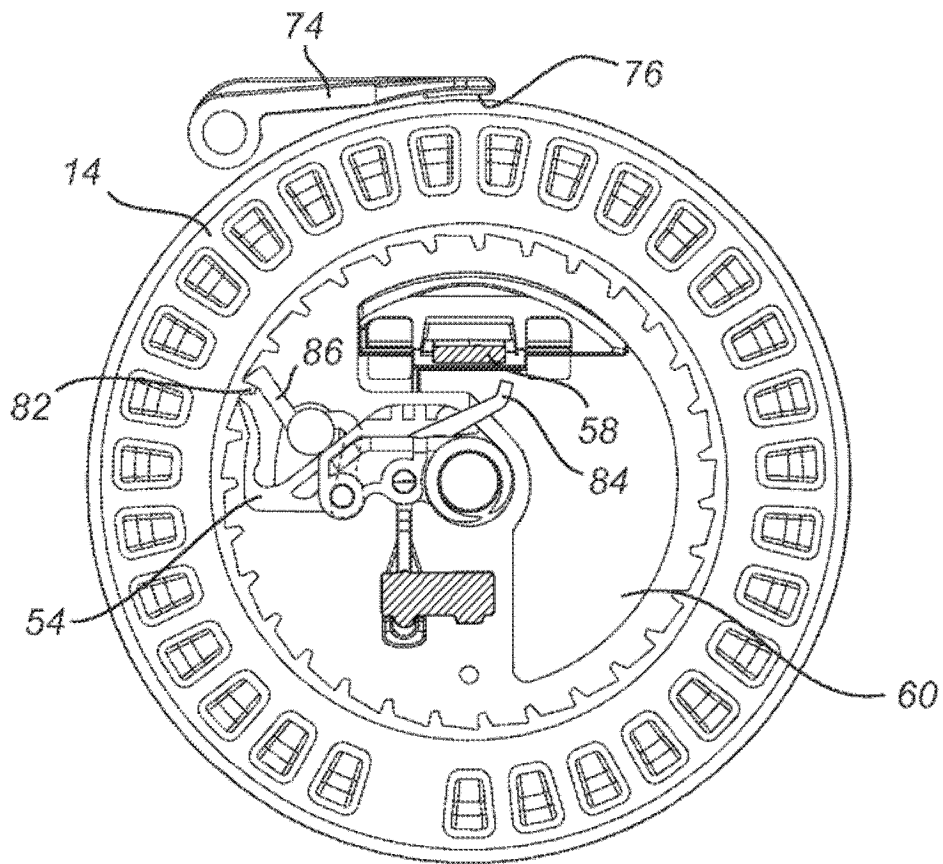


图 10

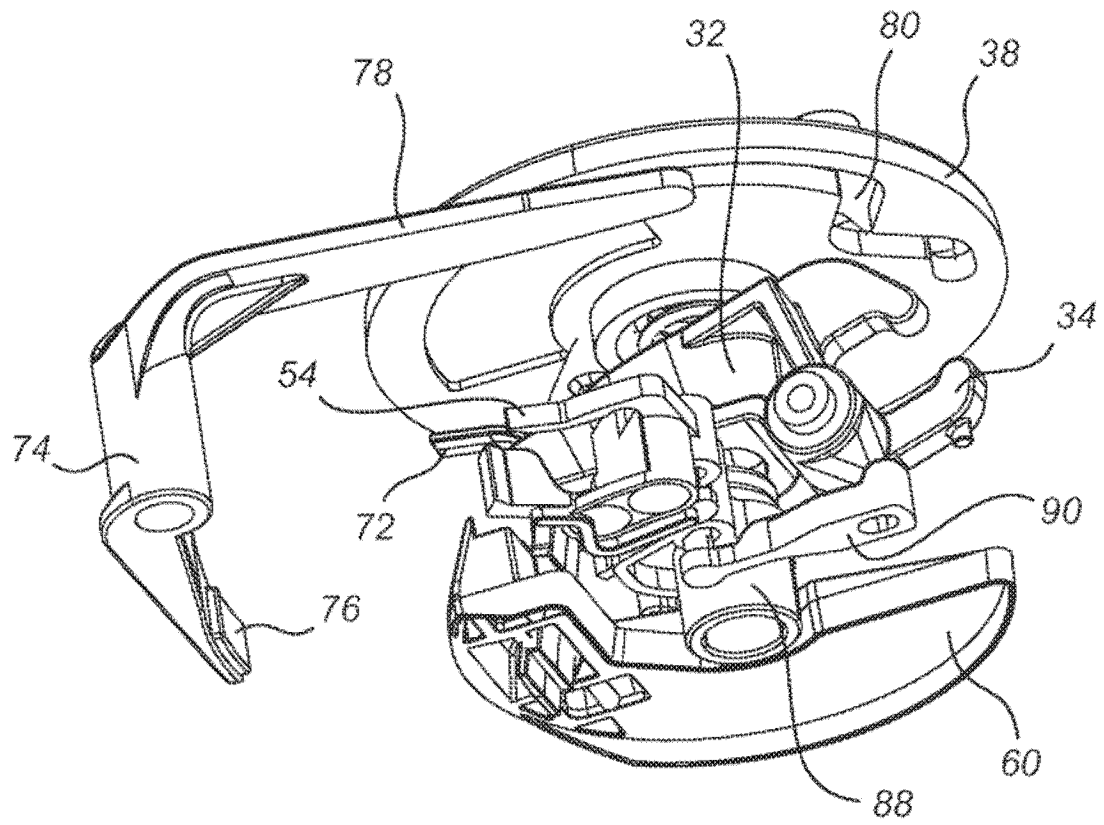


图 11