(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 106470723 B
(45)授权公告日 2019.12.13

(21)申请号 201580030076.1
(22)申请日 2015.06.05
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106470723 A
(43)申请公布日 2017.03.01
(30)优先权数据
14171551.6 2014.06.06 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.12.06
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/NL2015/050413 2015.06.05
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/187025 EN 2015.12.10
(73)专利权人 格罗宁根大学
地址 荷兰格罗宁根
(72)发明人 安妮·哈艾耶·德波尔
保罗·哈格多恩
亨德里克·威廉·弗里杰林克
(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司 11204
代理人 王达佐 王艳春
(51)Int.Cl.
*A61M 15/00*(2006.01)
(56)对比文件
CN 1805765 A,2006.07.19,
US 5840279 A,1998.11.24,
US 2003015195 A1,2003.01.23,
US 6347629 B1,2002.02.19,
审查员 王洋

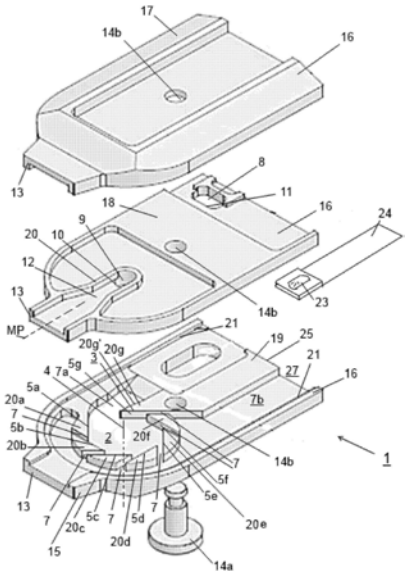
权利要求书1页 说明书5页 附图3页

(54)发明名称

# 呼吸启动的干粉吸入器

(57)摘要

一种具有单个空气循环室的呼吸启动的干粉吸入器，单个空气循环室用于使用吸入空气流的能量使夹带的粉末状药物去聚结。空气循环室具有基本为多边形的侧壁、多个空气供应通道，多个空气供应通基本上与空气循环室的侧壁相切地进入空气循环室。粉末通道穿过吸入器的粉末剂量供应区域切向地延伸至空气循环室中。空气出口从排出口轴向延伸，并连接至延伸到嘴部件的排出通道。多边形侧壁包括至少6个直线部，每个直线部均以相同的第一距离与形成多个空气供应通道的相邻的直线部间隔开。空气供应通道具有相同的宽度。粉末通道由两个直线部限定，这两个直线部以大于第一距离的第二距离彼此间隔开。




CN 106470723 B

1.一种呼吸启动的干粉吸入器,所述吸入器包括基本平坦的壳体,所述壳体由基本平坦元件的堆叠件构成,所述平坦元件包括底板、中间板和顶板,所述平坦元件彼此平行,至少一个平坦元件设置有突起部,在所述堆叠件中的所述平坦元件形成所述吸入器的排出通道、大致盘状的空气循环室、多个空气供应通道和空气供应区域,所述空气循环室用于使用吸入空气流的能量使夹带的粉末状药物去聚结,所述空气供应区域用于粉末流,所述空气循环室具有大致多边形侧壁,所述多边形侧壁围绕中心轴线在所述多边形侧壁的顶壁与底壁之间延伸,所述中心轴线垂直于所述底板延伸,所述空气循环室的高度小于其直径,所述多个空气供应通道围绕所述空气循环室的圆周设置,所述多个空气供应通道从空气入口延伸,并且基本上与所述空气循环室的侧壁相切地进入所述空气循环室,所述壳体包括粉末通道,所述粉末通道通过所述吸入器的粉末剂量供应区域延伸至所述空气循环室,所述粉末通道基本上与所述空气循环室的侧壁相切地进入所述空气循环室,所述空气循环室还包括空气出口,所述空气出口从所述中间板中的排出开口轴向延伸,并连接至排出通道,所述排出通道延伸至嘴部件,其中,所述排出通道基本垂直地连接至所述空气循环室的所述空气出口,

其特征在于,所述吸入器包括单个空气循环室,并且所述多边形侧壁包括至少6个第一直线部或侧部,每个第一直线部均以相同的第一距离与相邻第一直线部间隔开,从而形成所述多个空气供应通道,所述空气供应通道具有相同的宽度,并且围绕所述单个空气循环室的圆周规则地设置,所述粉末通道由两个第二直线部限定,所述两个第二直线部以第二距离彼此间隔开,所述第二距离大于所述第一距离。

2.根据权利要求1所述的呼吸启动的干粉吸入器,其中,所述多边形侧壁包括11个第一直线部。

3.根据权利要求1或2所述的呼吸启动的干粉吸入器,其中,所述第二距离是所述第一距离的至少两倍。

4.根据权利要求1或2所述的呼吸启动的干粉吸入器,其中,所述第一距离在1mm和2mm之间。

5.根据权利要求1或2所述的呼吸启动的干粉吸入器,其中,所述突起部中的每个的表面均形成相应的直线部,每个表面都具有自由边缘,相应突起部的所述表面的所述自由边缘进行修圆,并位于围绕所述中心轴的圆上。

6.根据权利要求1或2所述的呼吸启动的干粉吸入器,其中,所述单个空气循环室的直径在20mm至30mm之间。

7.根据权利要求1或2所述的呼吸启动的干粉吸入器,其中,所述第二距离是所述第一距离的三倍。

8.根据权利要求1或2所述的呼吸启动的干粉吸入器,其中,所述第一距离为1.5mm。

9.根据权利要求1或2所述的呼吸启动的干粉吸入器,其中,所述单个空气循环室的直径为25mm。

# 呼吸启动的干粉吸入器

[0001] 本发明涉及根据权利要求1的前序部分的、呼吸启动的干粉吸入器，其中，利用吸气气流的能量在空气循环室中使大剂量的粉末状药物去聚结。

[0002] 这种呼吸启动的干粉吸入器从EP-A1-1,488,819中已知，并且用于将药物输送至呼吸道或通过呼吸道。这种肺部药物输送不仅有利于治疗肺部疾病，而且对于常规包括口服或肠胃外给药的许多其它类型治疗也有利。

[0003] 通过肺部途径的药物输送与口服途径相比的优点包括：快速输送至作用部位；在剂量降低的情况下使局部浓度更高；以及施用相对大的分子的可能性，具体地，当通过口服途径给药时表现差或无生物利用性的分子。

[0004] 经由肺部途径输送药物与胃肠道途径相比的优点包括：更容易和更好地接受给药，并增大患者对治疗的依从性。

[0005] 使吸入粉末在空气循环室或“分级”室中去聚结通过采用吸入空气流的能量来实现，并且有必要将未处理的粘性粉末的聚结体和团块减小到允许在目标区域中有效穿透和沉积的粒度，例如，小于5μm的尺寸，优选在1μm至3μm的范围内的尺寸。

[0006] 虽然对于大多数粉末药物很高效，但看起来，极度吸湿的具体粉末药物，具体是高度粘性和粘合性的和/或在压力下表现出高度压实的粉末药物，倾向于粘附至已知吸入器的分类器室的壁。另外，似乎即使在密闭容器中储存时，也形成粉末的柔软聚结体，其包含这种高度内聚的粉末药物，这些聚结物堵塞粉末通道，并使吸入器难以使用或不可使用。

[0007] 本发明总体上旨在当使用具有高压实倾向的、高吸湿性和/或粘性和聚结材料时减轻已知吸入器的缺点，同时保持其优点。

[0008] 为此，本发明提供了如权利要求1所限定的呼吸启动的干粉吸入器。从粉末通道进入空气循环室的颗粒和团块在由经过多个空气供应通道进入该空气循环室的空气流施加的阻力的作用下循环。这些颗粒和团块通过离心力沿着该空气循环室的外周移动，并且与直线部碰撞，因而，这些颗粒和团块分裂成较小的碎片，并且阻力与离心力的比率增大。

[0009] 通过提供具有至少6个直侧部的多边形侧壁，看起来循环颗粒与壁之间的接触表面积减小，使得粉末对壁部分的粘附性降低。另外，碰撞角，即，侧部的假想延长部之间的角度具有这样的值，即，60°或更小，使得压实力的大小同样减小，并且获得碰撞后更高的残余粒子速度。通过空气供应通道的许多空气流还生成用于较小颗粒的连续空气屏障，该连续空气屏障结合减小的离心力与阻力的比率，使较小颗粒远离圆柱形分级壁，并防止较小颗粒有助于针对分级侧壁的粘附和压实。相反，该连续空气屏障使较小颗粒在离多边形侧壁一定距离处循环，并且彼此碰撞，并且由空气流的湍流区域中的内部剪切而分裂。另外，由于粉末通道比空气供应通道宽，所以降低了粉末通道堵塞的风险，但是对空气循环室中的空气循环的对称性产生不利影响。通过提供至少6个直侧部，空气供应通道的数量足够大，使得流过空气供应通道进入空气循环室的空气校正空气循环室中的空气循环的不对称性，从而可正确地分配来自吸入器的粉末。

[0010] 在根据本发明的、呼吸启动的干粉吸入器的优选实施方式中，多边形侧壁包括11个直线部。以这种方式，可最优地减小压实，同时提供更多的空气供应通道，用于在分选器

室中更进一步优化空气循环的对称性以及粉末药物的较低保持和更好的分散。

[0011] 在根据本发明的、呼吸启动的干粉吸入器的另一实施方式中，第二距离是第一距离的至少两倍，优选是第一距离的三倍。这意味着，粉末通道的宽度是空气供应通道的宽度的至少两倍，优选地是空气供应通道的宽度的三倍，从而至少防止大团块很大程度地阻塞粉末通道。作为所述比例的结果，空气流在使用中也强到足以在极少的堵塞情况下破碎大的团块，或者，换言之，再次打开用于粉末流的通道。具体地，当第一距离(即，空气供应通道的宽度)在1mm和2mm之间，优选为约1.5mm时，即使在粉末状药物不包括所谓的清扫颗粒的情况下，也可实现对吸入器的壁的清洁。这种清扫颗粒为大且坚固的晶体或团块，其在与分类器壁碰撞时不破裂或碎裂，并保留在吸入器中。这种清扫颗粒在整个吸入期间沿着分级室的周边循环，并从圆柱形分级壁上扫除附着的药物颗粒，以最小化吸入器保留。与用于吸入的粘合性混合物中的载体颗粒相反，清扫颗粒不是药物制剂的一部分，并且单独地填充至剂量隔室中。

[0012] 在根据本发明的、呼吸启动的干粉吸入器的又一实施方式中，突起部中的每个的表面均形成相应的直线部，每个表面均具有自由边缘，相应突起部的表面的自由边缘位于围绕中心轴的圆上。这种定位有利于分类器室中的空气循环，从而有助于有效地将粉末状药物分配给用户，并且产生对较小颗粒充足的空气阻力，并且进一步防止较小颗粒与壁碰撞。

[0013] 在根据本发明的、呼吸启动的干粉吸入器的有利实施方式中，腔室的直径在约20mm至约30mm之间，优选地为约25mm。以这种方式，获得分级室中的良好空气循环，作为结果，可使用更大的剂量，同时仍然防止材料粘附至室的侧部。

[0014] 本发明将通过仅使用附图中所示的多个优选实施方式的示例进行阐述。在附图中：

[0015] 图1是具有单个循环室的呼吸启动的干粉吸入器的第一实施方式的分解图；

[0016] 图2是根据本发明的吸入器的第二实施方式的底板的俯视图；以及

[0017] 图3是具有带有图2的底板的单个循环室的呼吸启动的干粉吸入器的第二实施方式的分解图。

[0018] 附图示出了作为本发明的非限制性示例给出的示例性实施方式的示意性图示。在附图中，对于各种实施方式，相同或相应的部件用相同的附图标记表示。

[0019] 图1示出了呼吸启动的干粉吸入器1，其包括基本为盘形的单个空气循环室2，空气循环室2用于使用吸入空气流的能量使夹带的粉末状药物去聚结。室2具有多边形侧壁3，多边形侧壁3围绕中心轴线4在空气循环室2的、基本平行的顶壁(由基本平坦的中间板18形成)与底壁(由基本平坦的底板19形成)之间延伸，以使得空气循环室的高度小于其直径。在图1所示的实施方式中，单个空气循环室2的直径为约25mm，但在其它实施方式中，单个空气循环室2的直径可具有在20mm和30mm之间的另一值。在图1所示的实施方式中，多边形侧壁3具有由相应突起20的表面形成的7个直线部或侧部5a-5g。突起部20a-20b、20b-20c、20c-20d、20d-20e、20e-20f和20f-20g彼此间隔相同的距离(也称为第一距离)，以便形成多个空气供应通道7(在图1所示的实施方式中为6个)，多个空气供应通道7具有相同的宽度，并且围绕腔室2的圆周规则地布置，通道7从单独的空气入口延伸，并且该通道基本上与其侧壁3相切地进入室2。所述距离，即，空气供应通道的宽度，在如图1所示的实施方式中为约

1.5mm，但是在其它实施方式中可在1mm与2mm之间。然而，突起部20a和突起部20g彼此间隔较大的距离，从而形成粉末通道7a。在所示的实施方式中，该较大的第二距离(即，粉末通道的宽度)为第一距离的约三倍至四倍，优选为3.5倍，即，约5mm，但是在其它实施方式中可为第一距离的至少两倍，即，至少3mm。粉末通道7a从连接空气供应入口延伸至吸入器1的粉末剂量区域8。室2还包括空气出口9，空气出口9从位于室2的顶壁中心中的排放开口10轴向延伸，其连接至排放通道12。排放通道12延伸至吹口13。请注意，在图1中公开了具有7个侧部的实施方式，但是本发明不限于该数量，可提供任何数量的侧部，只要多于6个侧部即可。

[0020] 排出通道12基本横向地连接至室的空气出口9。嘴部件13的轴线MP横向于分选室2的中心轴线4定向。

[0021] 吸入器1可通过可插入吸入器1的部件的相应开口14b中的组装元件14a进行组装，使得吸入器1包括基本平坦的壳体，该壳体具有厚信用卡的形状和尺寸，构造为例如一次性单元。请注意，本发明不限于部件彼此连接的方式，例如，也可为利用落入相应孔中的柔性唇状部或锥形销将部件卡扣在一起的构造。室2设置在壳体中，使得室2的中心轴线4横向于底板19延伸。排放通道12设置在壳体中，使得排放通道12在平行于底板的平面中延伸。嘴状件13设置在壳体的周边边缘15上。排出通道12和循环室2在基本平行的平面中延伸。在吸入期间，嘴状件13在平行于吸入器壳体的纵向轴线的方向上从空气再循环室2排出去聚结的粉末颗粒的气溶胶云，其中，平行于吸入器壳体的纵向轴线与轴线MP重合，而分级室2的轴线垂直于吸入器壳体14的纵向轴线。

[0022] 因而，壳体由基本平坦的元件16的堆叠件构成。这些元件16包括底板19、中间板18和顶板17。平坦底板19设置有突起部20和开口10，在堆叠中形成室2、空气供应通道7、用于粉末流8的空气供应区域以及吸入器1的排放通道12。底板19的顶表面例如形成室2的底壁，并且承载形成侧部5a至5g的突起部20。侧部的自由边缘可以指向室2的中心修圆，并且基本上位于假想圆上。室2被中间板18的底表面封闭，从而形成室2的顶壁。中间板18在底部平面与平行的顶部平面之间形成分隔部，其中，室2在底部平面中延伸，排出通道12在平行的顶部平面中延伸。中间板18中的排出开口10形成用于空气和夹带的去聚结的药物颗粒的通道，该药物颗粒通过与轴线4同轴延伸的空气出口9离开室。

[0023] 底板19包括周边脊状部21，从而限定其中放置中间板18的孔。顶板17堆叠在顶部中间板18和底板19上。板16至板18的装配使得壳体基本上是气密的。

[0024] 在图1所示的实施方式中，粉末剂量供应区域8由包括预先测量剂量的粉末状药物的密封剂量隔室23形成。请注意，为了附图清楚起见，密封剂量隔室被示出为相对于使用位置上下颠倒。剂量隔室23包括于粉末通道7a中，并且阻塞通过通道7a的空气通道，直至去除剂量隔室23的密封件24。密封剂量隔室23示出为用可去除的覆盖箔24密封的泡罩袋。泡罩袋23包括于堆叠件中部，其中，覆盖箔24从吸入器1延伸出，作为拉出部分。如图1所示，壳体形成用于单次剂量的一次性单元。请注意，本发明不限于使用泡罩袋作为粉末药物的隔室。

[0025] 空气入口27设置在吸入器的后部25上，与口腔件13大体相对。顶板17的厚度局部减小，使得在通过嘴部件13吸入期间，空气可在顶板17与中间板18之间进入，以夹带来自供给区域8的粉末，并将该粉末运送至粉末通道7a中。请注意，还可能是用于形成空气入口的其它实施方式。

[0026] 空气流夹带粉末，并通过在底板19与中间板18之间形成的宽通道7a将粉末输送至

分级室2。在图1所示的实施方式中，空气流经由中间板18中的孔11通过，并通过由打开的泡罩袋形成的供应区域8。空气通过孔11进入打开的泡罩中以夹带粉末，并且在泡罩杯的下游壁上引导粉末流通过在中心板的底侧成形的通道。具有倾斜和下降深度的该通道始于泡罩袋的长度的大约1/2处，并且终止于粉末通道的下降部分之上，朝向分选器，并且该通道的最大深度在该通道长度的50％处。

[0027] 没有粉末的空气流从壳体的后部25处的中心入口27通过连接通道7b流动至形成于突出部20和底板19与中间板18之间的供应通道7至室2。在所示的实施方式中，连接通道7b平行于粉末通道7a延伸，当从吸入器的纵向轴线MP观察时，粉末通道7a位于与连接通道相对的位置。

[0028] 因而，粉末颗粒通过空气夹带引入室2内，空气通过粉末供应通道7a切向地进入室2。附加的空气通过供应通道7供应至室2，供应通道7也切向地进入室。这样，在吸入期间，在室2中生成圆形气流，并且由于室2的直径相对大，所以循环足以用于更大剂量的药物。通过围绕室的圆周均匀地分布相对大量的供应通道7，进一步增强了室2中的流的循环。

[0029] 另外，与现有技术相比，由于7个线部或侧部5a至5g，所以循环颗粒和壁之间的接触表面面积降低，这导致抵靠壁部件压紧粉末降低。因为关于图2更详细地解释的碰撞角仅为约45°，从而获得压实的进一步减小。大量的空气通道导致分级室内改进的流动对称性，其中较小的颗粒在离多边形侧壁一定距离处循环。这防止较小的颗粒与侧壁碰撞，从而防止对该壁的粘附和压实。通过延长形成粉末通道7a的壁中的一个的突出部20g的壁20g'，可进一步影响流动对称性。由于相对宽的粉末通道7a，极大地减少了粉末通道7a的堵塞，其中，粉末通道7a为空气流动通道7的宽度的至少两倍，并且优选为三倍。

[0030] 由于室2的多边形形状、至少6个侧部5和室的相对大的直径，粉末颗粒正确地破碎，即，粉末颗粒正确地分散，同时大大减少保留，使得吸入器适合于强吸湿和压实粉末。另外，在主要阻力的作用下，从室2轴向地通过空气出口9离开的空气流有效地夹带较细的颗粒。

[0031] 较大的颗粒，包括用于从室2的壁清洁沉积颗粒的清扫晶体，在主导的离心力的作用下保留在室2中，除非这些较大的颗粒破裂。本发明的吸入器的另一个优点在于，即使在干燥粉末不包含清扫晶体的情况下，室的侧部5也可保持清洁。

[0032] 通过空气出口轴向地离开室的空气流流入通向嘴部件13的排出通道。

[0033] 由于排出通道12具有垂直于室2的中心轴线4延伸的中心轴线MP，所以排出通道12横向地连接至室2的空气出口9的中心轴线，该中心轴线与中心轴线4重合，实现了从空气出口9至排放通道的流在离开嘴部件13之前将方向从与室轴线同轴改变成横向于室轴线。这样，流中的切向分量减少，使得口腔沉积减少，而不需要提供鞘流。这提高了实际向肺输送药物的效率。

[0034] 剂量隔室23中的粉末可以是活性成分或具有活性成分的制剂，例如为未处理的粉末、球形丸粒制剂、粘合混合物或物理混合物和/或载体赋形剂或清洁剂赋形剂，从而可以将粉末(制剂)的性质调节至分级机的具体性质。单剂量的活性成分(具有或不具有赋形剂)可在多个剂量隔室袋23上分开，用于同时吸入或随后吸入。每个隔室均可包括相同的组分或混合物，或可包括不同的组分或混合物。隔室可从壳体中的计量装置进行装载，但优选进行预填充。

[0035] 在图2和图3中示出了呼吸启动的干粉吸入器201的另一实施方式，其中，多边形侧壁具有11个直线部或侧部205a至205k(为了绘制方便，仅示出侧部205a和侧部205k)，直线部或侧部205a至205k由相应突起部220的表面形成。突起部220a-220b、220b-220c、220c-220d、220d-220e、220e-220f、220e-220f、220f-220g、220g-220h、220h-220i、220i-220j和220j-220k以相同的距离彼此间隔开，从而形成多个空气供应通道207(在图2和图3中示出的实施方式中为10个)，空气供应通道207具有相同的宽度，并且围绕室的周长规则地设置。突起部220a和突起部220k再次彼此间隔更大的距离，从而形成粉末通道207a。由于11个侧部205a至205k，循环颗粒与壁之间的接触表面区域更进一步减小，这导致粉末抵靠壁部件上压紧的减少。关于图1的实施方式，因为碰撞角ca-即，侧部的假想延伸部之间的角度-为约30°，所以获得了压实的进一步减少。这种大量的空气通道在分级室中产生更好的流动对称性，其中，较小的颗粒在离多边形侧壁一定距离处循环，以防止较小的颗粒与侧壁碰撞，从而防止较小的颗粒有助于粘附和压实。另外，突起部的自由边缘均位于假想圆(由虚线表示)上。请注意，为了避免不必要地重复对部件的描述，参考图1，其中描述了吸入器的其它类似部件。在图3中，另外示出了作为组装元件214a的锁定夹290。

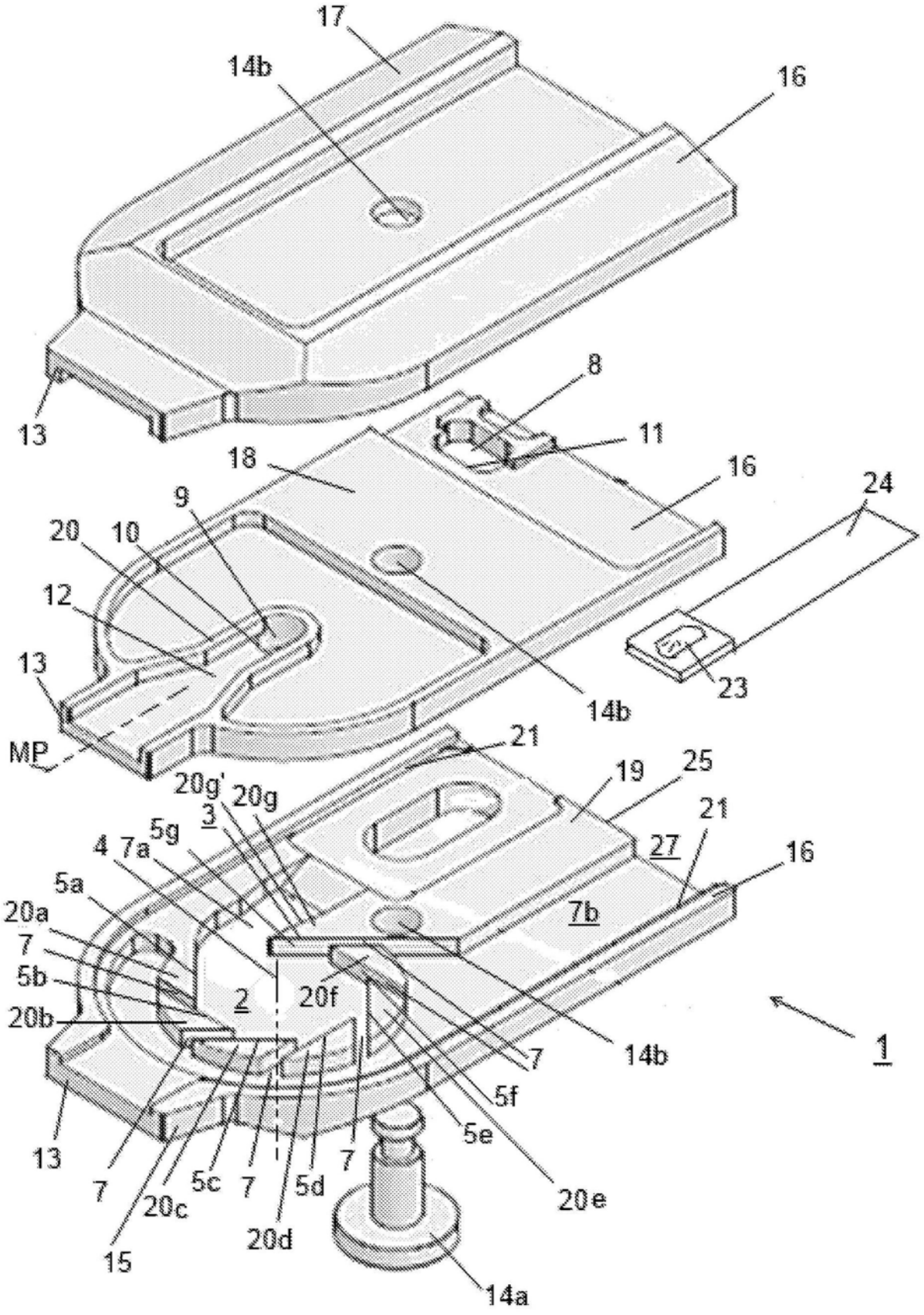

17
14b
16
13
8
11
18
16
24
9
20
10
12
13
14b
23
MP
21
20g'
20g
19
25
3
5g
4
7a
21
27
16
5a
20a
7
5b
20b
2
20f
7b
14b
1
7
5f
5e
13
7
5c
7
5d
7
20e
20c
20d
15
14a

图1

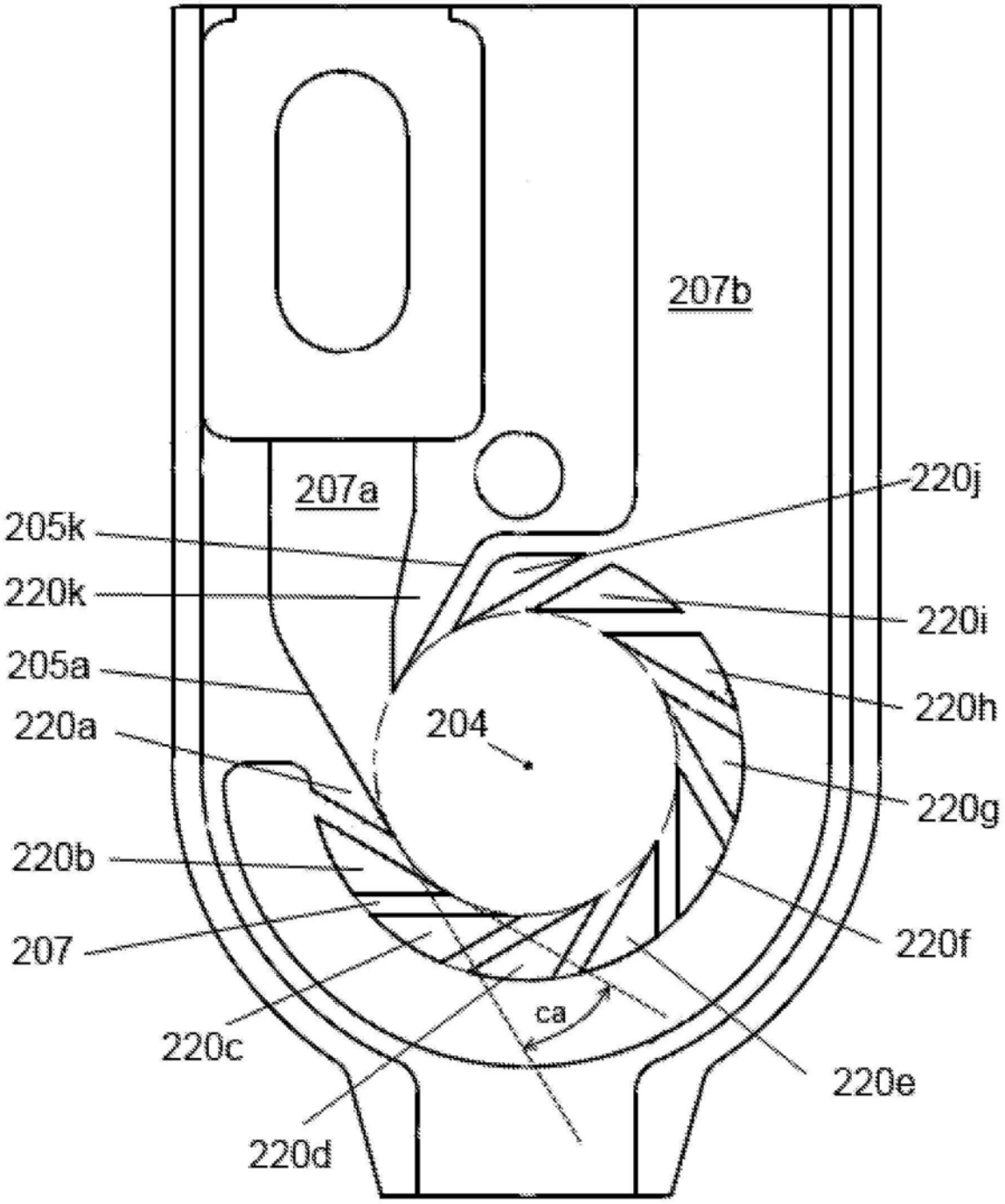

207b
207a
205k
220k
205a
220a
220b
207
220c
220d
220e
220f
220g
220h
220i
220j
204
ca

图2

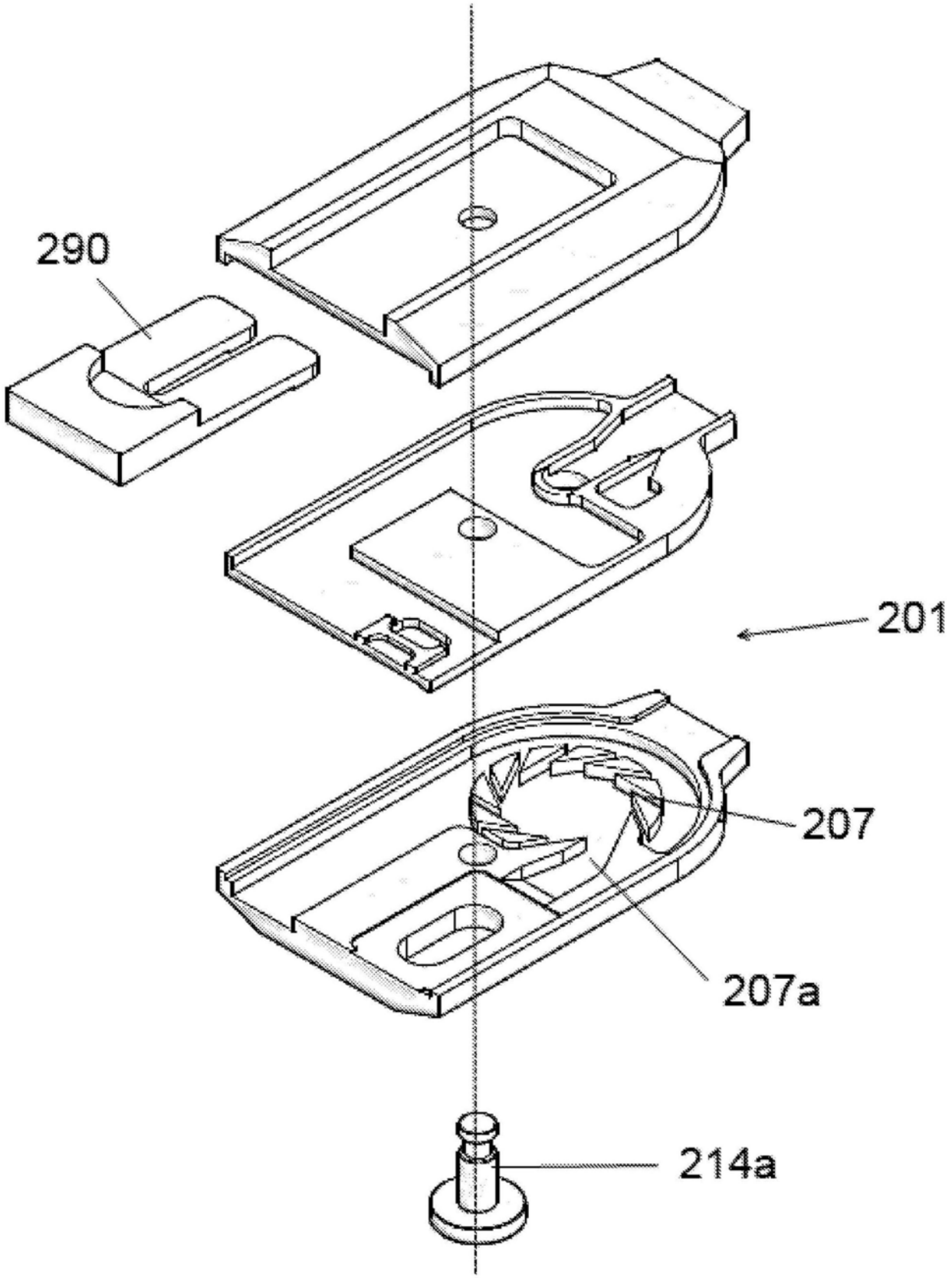



图3