



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102481424 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 07

(21) 申请号 201080037227. 3

(22) 申请日 2010. 06. 24

(30) 优先权数据

61/223, 441 2009. 07. 07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 02. 22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2010/052888 2010. 06. 24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/004287 EN 2011. 01. 13

(73) 专利权人 辉瑞有限公司

地址 英国肯特

(72) 发明人 I·J·史密斯

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 于巧玲

(51) Int. Cl.

A61M 15/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2008/0283057 A1, 2008. 11. 20, 说明书第 [0050]–[0229] 段、附图 1–17.

US 2008/0283057 A1, 2008. 11. 20, 说明书第 [0050]–[0229] 段、附图 1–17.

US 2007/0163581 A1, 2007. 07. 19, 说明书第 [0023]–[0025], [0042]–[0054] 段、权利要求 1–14、附图 1–14.

US 2005/0154491 A1, 2005. 07. 14, 说明书第 [0213]–[0301] 段、附图 1–25.

审查员 陈响

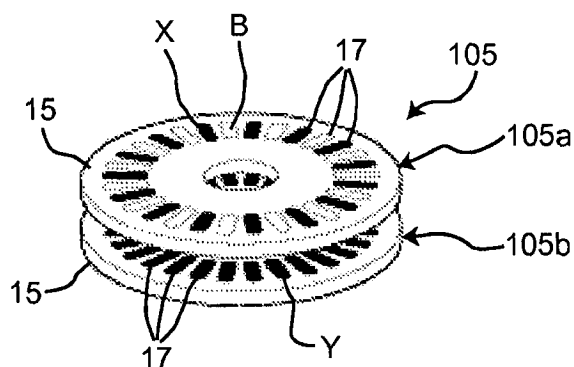
权利要求书2页 说明书9页 附图4页

(54) 发明名称

剂量单元, 剂量单元的包装和用于吸入药物的组合的吸入器

(57) 摘要

本发明涉及用于干粉吸入器的剂量单元, 包含: – 剂量载体, 包括多个袋 (17), 各袋适合包含一剂量的适合吸入的药物粉末, 所述袋依次排列以使袋 (17) 中的内容物可以依次暴露于气流以进行连续吸入, 和 – 排列于剂量载体 (15) 的袋 (17) 中的多个药物粉末剂量 (X)。所述剂量根据一系列的相同组规则地分布于袋中, 各组包括至少一个空白袋 (B) 和一个包含一剂量的药物粉末 (X) 的袋。本发明也涉及包装 (105), 由一个这样的剂量单元 (105a) 和一个另外的剂量单元 (105b) 组成, 所述的剂量单元 (105b) 具有包含药物粉末 (Y) 的所有袋。本发明还涉及一种干粉吸入器, 包括这样的剂量单元的包装 (105)。



1. 用于干粉吸入器的剂量单元, 包含:

- 剂量载体 (15 ;515, 524), 包括多个袋 (17 ;517), 所述袋分别适合包含适用于吸入的一剂量药物粉末, 所述袋依次排列以使袋 (17 ;517) 的内含物可以依次暴露于气流 (Fa) 以连续吸入, 和

- 排列于所述剂量载体 (15) 的袋 (17 ;517) 中的多个药物粉末剂量 (X ;X1, X2),

特征在于, 所述剂量按照一系列的相同组规则地分布于所述袋中, 各组包括至少一个空白袋 (B) 和一个包含一剂量药物粉末 (X ;X1, X2) 的袋, 其中所述空白袋 (B) 是包含赋形剂粉末、不包含药物活性成分的袋。

2. 根据权利要求 1 的剂量单元, 特征在于所述剂量载体 (15) 包含盘状支持结构 (21), 且所述袋 (17) 以环状排列保持于所述支持结构中, 所述支持结构适合可旋转地安装于所述干粉吸入器 (1) 中, 以依次暴露所述袋 (17) 的内含物。

3. 根据权利要求 2 的剂量单元, 特征在于所述盘状支持结构 (21) 包括环状排列的穿孔 (23), 且所述剂量载体 (15) 还包含限定袋 (17) 的硬质插入物 (25), 各所述插入物在储存位置的各自穿孔 (23) 中可滑动地调节并适合离开所述储存位置进入从盘状支持结构 (21) 突出的分配药位置, 其中所述袋的内含物暴露于气流 (Fa)。

4. 根据权利要求 1 的剂量单元, 特征在于所述剂量载体包含由连续的腔 (517) 形成的伸长带 (515), 以限定所述袋沿所述带的主方向 (Δ) 排列。

5. 根据权利要求 4 的剂量单元, 特征在于所述伸长带 (515) 是柔韧性的并形成一圈, 由此所述带适合在干粉吸入器中展开以依次暴露袋 (517) 的内含物。

6. 根据权利要求 1-5 任一项的剂量单元, 特征在于各所述相同组由一个包含一剂量药物粉末 (X ;X1, X2) 的袋和一个空白袋 (B) 组成, 由此所述剂量单元的袋是交替的空白袋 (B) 和包含一剂量药物粉末 (X ;X1, X2) 的袋。

7. 根据权利要求 1-5 任一项的剂量单元, 特征在于所述药物粉末 (X ;X1, X2) 包括单一药物活性成分。

8. 根据权利要求 7 的剂量单元, 特征在于所述单一药物活性成分选自毒蕈碱 M3 受体激动剂或抗胆碱能药物、 β 2- 肾上腺素受体激动剂、具有毒蕈碱拮抗剂和 β 2- 激动剂双重活性的化合物以及糖皮质激素受体激动剂。

9. 根据权利要求 8 的剂量单元, 特征在于所述单一药物活性成分选自异丙托铵、tiotropium、氧托品、trospium、aclidiniums、哌仑西平、替仑西平、麻黄碱、肾上腺素、异丙肾上腺素、奥西那林、苯福林、苯丙醇胺、吡布特罗、瑞普特罗、利米特罗、乙基异丙肾上腺素、卡莫特罗、沙丁胺醇、特布他林、班布特罗、非诺特罗、沙丁胺醇、妥洛特罗、福莫特罗、沙美特罗、泼尼松、泼尼松龙、氟尼缩松、曲安奈德、倍氯米松、布地奈德、氟替卡松、环索奈德、莫米松及其盐和 / 或溶剂化物。

10. 根据权利要求 1-5 任一项的剂量单元, 特征在于所述药物粉末 (X ;X1, X2) 包括多种药物活性成分的组合。

11. 根据权利要求 10 的剂量单元, 特征在于所述多种药物活性成分的组合是 β 2- 肾上腺素受体激动剂和糖皮质激素受体激动剂的组合。

12. 根据权利要求 11 的剂量单元, 特征在于所述多种药物活性成分的组合是昔萘酸沙美特罗和丙酸氟替卡松的组合, 或者布地奈德和脱水富马酸福莫特罗的组合。

13. 一种包装,包括用于干粉吸入器的根据权利要求 1-12 任一项的第一剂量单元 (105a ;205a ;305a ;405a ;505a) 和第二剂量单元 (105b ;205b ;305b ;405b ;505b), 包含:

- 剂量载体 (15 ;515), 包括多个袋 (17 ;517), 所述袋适合包含适用于吸入的一剂量药物粉末, 所述袋依次排列以使所述袋的内含物可以依次暴露于气流 (Fb) 以连续吸入, 和
- 排列于所述剂量载体 (15 ;515) 的各个袋 (17 ;517) 中的多个药物粉末剂量 (Y ;Y1, Y2), 以使第二剂量单元 (105b ;205b ;305b ;405b ;505b) 的所有袋都包含药物粉末剂量 (Y ;Y1, Y2)。

14. 根据权利要求 13 的包装, 特征在于第一剂量单元 (105a ;205a ;305a ;405a ;505a) 的剂量载体 (15 ;515) 和第二剂量单元 (105b ;205b ;305b ;405b ;505b) 的剂量载体 (15 ;515) 具有相同的袋 (17 ;517) 分布。

15. 根据权利要求 13 或 14 的包装, 特征在于第二剂量单元 (105a ;205a ;505a) 的药物粉末 (Y) 包括单一药物活性成分。

16. 根据权利要求 15 的包装, 特征在于所述单一药物活性成分选自毒蕈碱 M3 受体激动剂或抗胆碱能药物、 β 2- 肾上腺素受体激动剂、具有毒蕈碱拮抗剂和 β 2- 激动剂双重活性的化合物以及糖皮质激素受体激动剂。

17. 根据权利要求 16 的包装, 其中所述单一药物活性成分选自异丙托铵、tiotropium、氧托品、trospium、aclidiniums、哌仑西平、替仑西平、麻黄碱、肾上腺素、异丙肾上腺素、奥西那林、苯福林、苯丙醇胺、吡布特罗、瑞普特罗、利米特罗、乙基异丙肾上腺素、卡莫特罗、沙丁胺醇、特布他林、班布特罗、非诺特罗、沙丁胺醇、妥洛特罗、福莫特罗、沙美特罗、泼尼松、泼尼松龙、氟尼缩松、曲安奈德、倍氯米松、布地奈德、氟替卡松、环索奈德、莫米松及其盐和 / 或溶剂化物。

18. 根据权利要求 13 或 14 的包装, 特征在于第二剂量单元 (105a ;205a ;505a) 的药物粉末 (Y) 包括多种药物活性成分的组合。

19. 用于给患者施用药物粉末的干粉吸入器, 包含根据权利要求 13-18 任一项的包装 (105 ;205 ;305 ;405 ;505) 和工具 (9), 所述工具 (9) 用于在吸入气流 (Fa, Fb) 中同时暴露第一剂量单元 (105a ;205a ;305a ;405a ;505a) 的袋和第二剂量单元 (105b ;205b ;305b ;405b ;505b) 的相应袋的各自内容物。

剂量单元, 剂量单元的包装和用于吸入药物的组合的吸入器

[0001] 发明背景

[0002] 本发明涉及用于干粉吸入器的剂量单元, 包含:

[0003] - 剂量载体, 包括多个袋, 所述袋分别适合包含适用于吸入的药物粉末剂量, 所述袋依次排列以使袋的内含物可以依次暴露于气流以连续吸入, 和

[0004] - 排列于所述剂量载体的袋中的多个药物粉末剂量。

[0005] 典型地, 这些剂量单元的所有袋都包含药物剂量, 所述药物剂量包括至少一种药物活性成分和至少一种赋形剂的混合物。已经有人提出在相同的吸入器中使用一对这样的剂量单元, 更具体地, 提供适合从两个单元中同时递送药物粉末的吸入器。例如在 W0 2005/002654 和 W02004/011070 中描述这样的实施方案。在这些参考文献中已知的具体实施方案中, 第一剂量单元包含第一药物粉末, 第二剂量单元包含与第一药物粉末不同的第二药物粉末, 由此所述吸入器可以用于递送储存于不同载体中的药物活性成分的组合。这在某些治疗中是特别感兴趣的, 用于将必须组合递送但出于稳定性原因而分别储存的药物活性成分施用于患者。

[0006] 然后, 可能需要不仅将两种药物粉末的组合施用于患者, 而且可替代地, 在两种药物必须以不同频率施用的情况下仅要施用这两种药物粉末中的一种。例如, 可能需要一日四次 (QID) 施用第一药物粉末且一日两次施用 (BID) 第二药物粉末。

[0007] 用已知的剂量单元和相关吸入器, 这是不能用一个吸入器实现的, 患者必须交替地使用第一吸入器来吸入第一药物粉末, 使用第二吸入器来吸入第一和第二药物粉末的组合。

[0008] 该方法不仅不方便而且会使患者混淆, 由此它可能会增加错误给药的风险。

[0009] 本发明的一个目的是解决上述问题, 并允许通过单个吸入装置以不同频率递送用于联合治疗的多种可吸入药物。

[0010] 发明简述

[0011] 这是通过本发明的剂量单元实现的, 其中所述剂量按照一系列的相同组规则地分布于所述袋中, 各组包括至少一个空白袋和一个包含一剂量的药物粉末的袋。

[0012] 各空白袋可以是空袋, 或可替代地, 是包含赋形剂粉末的袋。

[0013] 根据本发明的第一个实施方案, 所述剂量载体包含盘状支持结构, 且所述袋以环状排列保持于所述支持结构中, 所述支持结构适合可旋转地安装于干粉吸入器中, 以依次暴露所述袋的内含物。

[0014] 优选地, 所述盘状支持结构包括环状排列的穿孔, 且所述剂量载体还包含限定袋的硬质插入物, 各所述插入物在储存位置的各穿孔中可滑动地调节并适合离开所述储存位置进入从盘状支持结构突出的分配药位置, 其中所述袋的内含物暴露于气流。

[0015] 根据本发明的第二个实施方案, 所述剂量载体包含由连续的腔形成的伸长带, 以限定所述袋沿该带的主方向排列。

[0016] 优选地, 所述伸长带是柔韧性的并形成一圈, 由此所述带适合在干粉吸入器中

展开以依次暴露袋的内含物。

[0017] 各所述相同组可以由一个包含一剂量的药物粉末的袋和一个空白袋组成,由此所述剂量单元的袋是交替的空白袋和包含一剂量的药物粉末的袋。

[0018] 所述药物粉末可以包括单一药物活性成分,所述单一药物活性成分优选选自毒蕈碱 M3 受体激动剂或抗胆碱能药物、 β 2- 肾上腺素受体激动剂、具有毒蕈碱拮抗剂和 β 2- 激动剂双重活性的化合物以及糖皮质激素受体激动剂。

[0019] 更具体地,所述单一药物活性成分选自异丙托铵、tiotropium、氧托品、trospium、aclidiniums、哌仑西平 (perenzepine)、替仑西平、麻黄碱、肾上腺素、异丙肾上腺素、奥西那林、苯福林、苯丙醇胺、吡布特罗、瑞普特罗、利米特罗、乙基异丙肾上腺素、卡莫特罗、沙丁胺醇、特布他林、班布特罗、非诺特罗、沙丁胺醇、妥洛特罗、福莫特罗、沙美特罗、泼尼松、泼尼松龙、氟尼缩松、曲安奈德、倍氯米松、布地奈德、氟替卡松、环索奈德、莫米松及其盐和 / 或溶剂化物。

[0020] 可替代地,所述药物粉末可以包括药物活性成分的组合,优选 β 2- 肾上腺素受体激动剂和糖皮质激素受体激动剂的组合。

[0021] 更具体地,所述药物活性成分的组合可以是昔萘酸沙美特罗和丙酸氟替卡松的组合或者布地奈德和脱水富马酸福莫特罗的组合。

[0022] 本发明也涉及一种包装,包括用于干粉吸入器的如上所述的第一剂量单元和第二剂量单元,包含:

[0023] - 剂量载体,包括多个袋,所述袋适合包含可适用于吸入的药物粉末剂量,所述袋依次排列以使所述袋的内含物可以依次暴露于气流以连续吸入,和

[0024] - 排列于所述剂量载体的各个袋中的多个药物粉末剂量,以使第二剂量单元的所有袋都包含药物粉末剂量。

[0025] 有利地,第一剂量单元的剂量载体和第二剂量单元的剂量载体具有相同的袋分布。

[0026] 第二剂量单元的药物粉末可以包括单一药物活性成分,优选毒蕈碱 M3 受体激动剂或抗胆碱能药物、 β 2- 肾上腺素受体激动剂、具有毒蕈碱拮抗剂和 β 2- 激动剂双重活性的化合物以及糖皮质激素受体激动剂。

[0027] 更具体地,所述单一药物活性成分选自异丙托铵、tiotropium、氧托品、trospium、aclidiniums、哌仑西平、替仑西平、麻黄碱、肾上腺素、异丙肾上腺素、奥西那林、苯福林、苯丙醇胺、吡布特罗、瑞普特罗、利米特罗、乙基异丙肾上腺素、卡莫特罗、沙丁胺醇、特布他林、班布特罗、非诺特罗、沙丁胺醇、妥洛特罗、福莫特罗、沙美特罗、泼尼松、泼尼松龙、氟尼缩松、曲安奈德、倍氯米松、布地奈德、氟替卡松、环索奈德、莫米松及其盐和 / 或溶剂化物。

[0028] 可替代地,第二剂量单元的药物粉末可以包括多种药物活性成分的组合。

[0029] 本发明也涉及用于给患者施用药物粉末的干粉吸入器,包含如上所述的包装和用于在吸入气流中同时暴露第一剂量单元的袋和第二剂量单元的相应袋的各自内含物的工具。

[0030] 附图简述

[0031] 现在仅以举例的方式,参考未标刻度的附图来更详细地描述本发明的优选实施方案,其中:

[0032] - 图 1 是根据本发明的第一个实施方案的适合包括剂量单元的一个包装的一种类型的干粉吸入器的立体视图；

[0033] - 图 2 是图 1 的吸入器的放大的局部和概略横切面视图，显示了吸入前在储存位置中各剂量单元的一个袋；

[0034] - 图 3 是类似的视图，显示了吸入期间在分配药位置中的袋；

[0035] - 图 4-7 显示了根据本发明的可适用于图 1 的吸入器的剂量单元的包装的不同视图，显示了药物剂量中的各种分布模式；和

[0036] - 图 8 是根据本发明的第二个实施方案的剂量单元的包装的透视图，在打开位置图示了所述剂量载体的可揭去的罩。

[0037] 详述

[0038] 图 1-3 图示的是干粉吸入器 1，患者可以从其中吸入连续剂量的干粉形式的药物，所述吸入器是从上述专利申请 WO 2005/002654 已知的一种类型，适合在图 4-7 中图示的本发明的第一个优选的实施方案。

[0039] 在图 1 中，沿吸入器的主轴 Z 的分解的视图来显示吸入器 1。在图中轴 Z 是任意表示的垂线，但方向并不假定反映该装置在真实的使用位置上的方向。在本说明书中，描述位置或方向的术语例如“轴”（“axial”）和“半径”（“radial”）应当参照轴 Z 来解释。

[0040] 吸入器 1 主要包括由一对互补壳 3a, 3b 组成的外罩；一对剂量单元 5a, 5b；一对支持体（在图 1 仅可见其一个 7b），其限定内部结构 7（图 2 和 3）以适应剂量单元 5a, 5b；和机械装置 9，患者可操作来激活该吸入器。

[0041] 更具体地参照图 1，所述外罩包含由构成该外罩的壳 3a, 3b 中的孔形成的进气阀。在图 1 中仅能看到在壳 3a 上形成的孔 11a。外罩 3a, 3b 还包括由两个半分体 (halves) 13a, 13b 形成的口状物，它们分别在各壳上形成。

[0042] 如图 1-3 所示，剂量单元 5a, 5b 分别包含剂量载体 15，其具有多个袋 17，所述袋每个适合包含适用于吸入的一剂量药物粉末，在剂量载体 15 的袋 17 中排列多个药物粉末剂量 19（图 2 和 3）。

[0043] 在本专利申请中，短语“药物粉末剂量”应当理解为一剂量的粉末，其适合患者吸入且包括至少一种药物活性成分。典型地，如本说明书前文所指出的那样，所述药物粉末是由一种或多种药物活性成分的颗粒与一种或多种赋形剂的颗粒的混合物组成。这种制剂通常命名为干粉制剂。相反，在本说明书的上下文中，包含一种或多种赋形剂但不包含药物活性成分的一剂量粉末不应当认为是“药物粉末剂量”。

[0044] 根据本发明，所述药物活性成分可以选自任何种类的适合通过吸入治疗或预防疾病、病症和障碍的药物。这些疾病、病症和障碍的例子包括例如变应性、炎性和 / 或呼吸系统疾病例如鼻炎、鼻窦炎、哮喘、婴儿喘鸣综合征、毛细支气管炎、支气管炎、支气管肺病、鼻息肉、慢性阻塞性肺病 (COPD)、肺气肿、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、纤维囊泡症、间质性肺病、肺纤维化、支气管痉挛、肺过敏症、由其他药物治疗引发的气道高反应性恶化、肺动脉高压、肺炎、肺栓塞、肺结核、普通感冒、流行性感冒、咽炎、肺癌等。

[0045] 因此，根据本发明的一种或多种药物活性成分可以选自很多类型的药物，例如糖皮质激素受体激动剂、PDE 抑制剂，特别是 PDE4 抑制剂、色甘酸钠、毒蕈碱 M3 受体激动剂或抗胆碱能药物、 β 2- 肾上腺素受体激动剂、具有毒蕈碱拮抗剂和 β 2- 激动剂双重活性的化

合物、抗肿瘤坏死因子 (anti-TNF- α) 药物、腺苷 A2a 受体激动剂和 A2b 拮抗剂、组胺 H3 拮抗剂和 H4 拮抗剂、前列腺素 D2 的调节剂包括 DP1 拮抗剂, DP2 拮抗剂和造血前列腺素 D 合酶 (hPGDS) 的抑制剂、NF κ B 途径的调节剂例如 IKK 抑制剂、细胞因子信号途径的调节剂例如 p38MAP 激酶, PI3 激酶, JAK 激酶, syk 激酶, EGFR, MK-2, fyn 激酶或 ITK 等。

[0046] 根据本发明一个优选的实施方案, 所述一种或多种药物活性成分可以选自:

[0047] - 毒蕈碱 M3 受体激动剂或抗胆碱能药物例如异丙托铵、tiotropium, 氧托品、trospium、aclidinium、哌仑西平、替仑西平和其他毒蕈碱激动剂例如在 WO 03/035599、WO 2007/034325、WO 08/035157 或 WO2009/034432 中描述的那些, 以及其盐和 / 或溶剂化物;

[0048] - β 2- 肾上腺素受体激动剂, 例如麻黄碱、肾上腺素、异丙肾上腺素、奥西那林、苯福林、苯丙醇胺、吡布特罗、瑞普特罗、利米特罗、乙基异丙肾上腺素、卡莫特罗、沙丁胺醇、特布他林、班布特罗、非诺特罗、沙丁胺醇、妥洛特罗、福莫特罗、沙美特罗和其他 β 2- 激动剂, 例如在 WO 04/032921、WO 05/080313、WO 05/080324、WO 05/090287、WO05/092840 和 WO 2007/010356 中描述的那些, 以及其盐和 / 或溶剂化物;

[0049] - 具有毒蕈碱拮抗剂和 β 2- 激动剂双重活性的化合物, 例如在 WO2007/107828 或 WO 2008/041095 中描述的那些;

[0050] - 糖皮质激素受体激动剂例如泼尼松、泼尼松龙、氟尼缩松、曲安奈德、倍氯米松、布地奈德、氟替卡松、环索奈德、莫米松以及其盐和 / 或溶剂化物;

[0051] 以及它们的两种或三种的组合。

[0052] 在使用干粉制剂前, 药物活性成分应当以适合通过吸入递送的大小存在以进行施用。这可以通过用例如高切力湿磨或超声结晶化 (sonocrystallisation) 来进行药物活性成分的可控结晶和分离, 然后使用任何适当的粉碎方法例如螺旋气流动力磨、流化床气流动力磨、超临界液体处理法、高压匀化或喷雾干燥。由此获得的颗粒典型的平均空气动力学粒径小于 10 μ m, 优选小于 6 μ m, 更优选小于 5 μ m。

[0053] 在本发明的上下文中使用的赋形剂可以是任何生理学可接受的可以用于可吸入制剂领域的赋形剂。例如, 所述赋形剂可以选自单糖、二糖、寡-和多糖。这些赋形剂的例子包括葡萄糖、阿拉伯糖、乳糖、蔗糖、麦芽糖、右旋糖酐。优选使用单糖或二糖。更优选地, 在本发明的上下文中使用的赋形剂是乳糖, 最优选单水合乳糖。

[0054] 根据本发明的赋形剂粉末还可以由包含本文前述组分的组分和选自下列的其他组分的混合物构成: 例如, 磷脂例如磷酸卵磷脂、改性剂例如 /- 亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁。适当的调味剂例如甲醇和左薄荷醇, 或甜味剂例如糖精或糖精钠可以加入到预期吸入 / 鼻内施用的本发明的那些制剂中。

[0055] 可以用于本发明上下文的赋形剂粉末是由平均粒径小于 200 μ m, 优选小于 100 μ m 的颗粒构成的。更优选地, 所述赋形剂粉末是由平均粒径为 10 μ m-80 μ m, 更优选 15-60 μ m 的颗粒构成的。

[0056] 根据一个优选的实施方案, 本发明的药物粉末剂量包含一种或多种选自如本文前述的毒蕈碱 M3 受体激动剂、 β 2- 肾上腺素受体激动剂和 / 或糖皮质激素受体激动剂的药物活性成分, 和作为赋形剂的乳糖。

[0057] 更优选地, 根据本发明的药物粉末剂量包含一种或多种选自异丙托铵、tiotropium、氧托品、trospium、aclidiniums、哌仑西平、替仑西平、麻黄碱、肾上腺素、异

丙肾上腺素、奥西那林、苯福林、苯丙醇胺、吡布特罗、瑞普特罗、利米特罗、乙基异丙肾上腺素、卡莫特罗、沙丁胺醇、特布他林、班布特罗、非诺特罗、沙丁胺醇、妥洛特罗、福莫特罗、沙美特罗、泼尼松、泼尼松龙、氟尼缩松、曲安奈德、倍氯米松、布地奈德、氟替卡松、环索奈德、莫米松及其盐和 / 或溶剂化物的药物活性成分,和作为赋形剂的乳糖。

[0058] 仍然更优选地,根据本发明的药物粉末剂量包含一种或多种选自异丙托铵、tiotropium、氧托品、trospium、aclidiniums、哌仑西平、替仑西平、麻黄碱、肾上腺素、异丙肾上腺素、奥西那林、苯福林、苯丙醇胺、吡布特罗、瑞普特罗、利米特罗、乙基异丙肾上腺素、卡莫特罗、沙丁胺醇、特布他林、班布特罗、非诺特罗、沙丁胺醇、妥洛特罗、福莫特罗、沙美特罗、泼尼松、泼尼松龙、氟尼缩松、曲安奈德、倍氯米松、布地奈德、氟替卡松、环索奈德、莫米松及其盐和 / 或溶剂化物的药物活性成分,和作为赋形剂的单水合乳糖。

[0059] 如图 2 和 3 所看到的那样,各剂量载体 15 包括硬质盘 21 形式的支持结构和限定袋 17 的硬质插入物 25,硬质盘 21 具有很多从盘的一面延伸至另一面的穿孔 23,硬质插入物 25 分别在各穿孔 23 中调节。各插入物 25 是杯状的,其外表面装配于相应的穿孔 23 的内表面上,由此插入物 25 能够轴向在穿孔中从储存位置(图 2)滑到分配药位置(图 3)。插入物 25 具有限定杯状闭合侧的底壁并具有外扁平表面 27,在储存位置上外扁平表面 27 伸长到盘 21 的第一侧的平面上。在杯状的开放侧,插入物 25 具有外缘 29,在储存位置上外缘 29 基本伸长到盘 21 的第二侧的平面上。相同剂量载体 15 的所有插入物 25 都以相同方式定向,其意味着所有插入物 25 在盘 21 的同一侧具有它们的闭合侧。

[0060] 各剂量载体 15 也包括分别附着在盘 21 的第一和第二面上的一对箔片(未显示),以将插入物 25 和包含于其中的粉末紧紧包裹,保护粉末在递送前免受任何湿气进入和污染。应用于盘的第二侧的箔片设计为:当所述插入物轴向从第一侧推向第二侧时由插入物 25 的外缘 29 破裂打开,以允许粉末暴露于气流中。

[0061] 再回到图 1,穿孔 23 是在盘 21 中根据环状分布形成的,其中该孔是有角的且在轴 Z 周围彼此规则地间隔。因此,插入物 25 以环状排列保持于盘 21 中,限定剂量单元 5a,5b 的袋 17 的分布。还应注意的是,两个剂量单元 5a,5b 具有相应或相同的袋 17 分布,其意味着具有相同数目的袋,且于其间有相同角间隔。

[0062] 支持体 7a,7b 可以分别包含铁砧板(未显示)和气道板(未显示),设计用于附着到各自的剂量单元 5a,5b 上并将在外罩 3a,3b 中可旋转地与各自的剂量单元安装在一起。由支持体 7a,7b 限定的内部结构 7 设计用于使插入物 25 从它们的储存位置适当地抽出至它们的分配药位置并为进气阀 11a 和口状物 13a,13b 的出气口之间穿过各袋 17 吸入气流提供各个通道。

[0063] 在图 2 和 3 上,出于清楚的目的,内部结构 7 概略地表示为单个片,尽管实际上并非如此。如在这些图上所看到的,对于各剂量单元 5a,5b 的各个袋 17 而言,所述结构 7 限定了气流的途径 33,途径 33 具有使气流向上流过相关袋的部分 35 和向下流过相同袋的部分 37。各途径 33 的下游部分 37 最后汇于共用管 38,至出气口。

[0064] 在储存位置(图 2)上,插入物 25 完全包裹于相关盘 21 中,在分配药位置(图 3)上,它从该盘中突出,以使其壁的整个部分限定气流途径 33 并将包含于该插入物中的粉末暴露于气流中。在图 3 中,与剂量单元 5a 有关的气流称作 F_a ,与剂量单元 5b 有关的气流称作 F_b 。

[0065] 因为从前述专利申请 WO 2005/002654 已知类似的装置,在本申请中不会太详细地描述机械装置 9,参考该专利申请,我们可以了解吸入器 1 的构造和操作的更多详情。然而,重要的是注意对本发明的理解而言,即机械装置 9 包含在轴 Z 周围可旋转地安装于外罩 3a,3b 中的可移动部分 40,所述可移动部分具有或者上总的来说由杆 41 和旋转凸轮 43 组成。凸轮 43 形成环状部分,以一定角度基本延伸到侧表面,并且具有随轴 Z 周围的旋转角度而变化的厚度。该机械装置也具有两个凸轮随动件,其为两个 prodgers 45 的形式,分别根据凸轮 43 的角度位置可轴向移动,且分别与各自的剂量单元 5a,5b 相关。

[0066] 机械装置 9 也具有工具,例如在支持体 7a,7b 上提供的与互补齿咬合的齿轮,目的是用杆 41 操作来一起旋转所述支持体和剂量单元 5a,5b 环绕轴 Z 进行一定角度的移动。

[0067] 应当认识到,在吸入器 1 的装配构造中,剂量单元 5a,5b,支持体 7a,7b 和机械装置 9 包裹在外罩 3a,3b 中,杆 41 伸出该外罩所限定的内部区域之外,以便于使用者操作。

[0068] 吸入器 1 还包含由外罩 3a,3b 可旋转地支持的口状物盖(未显示)以在储存位置和使用位置之间可移动,其中所述口状物盖盖住口状物 13a,13b 和杆 41,由此防止从其中进入和操作吸入器,其中使用位置使得可以自由使用口状物和杆。

[0069] 从齿轮的空档起始位置开始,当杆 41 被激活时,它随即

[0070] (i) 随两个连续的袋 17 之间的角度间隔一起旋转支持体 7a,7b 和各自的剂量单元 5a,5b,以对应于各自的 prodger 45 来放置各剂量单元的一个新袋,然后

[0071] (ii) 通过 prodgers 45 上的凸轮 43 的作用同时代替,这两 prodgers 45 在轴的方向,以如图 2 和 3 所示,将插入物 25 从它们的储存位置推入它们的分配药位置。

[0072] 随着各自的 prodgers 45 将插入物 25 推出穿孔 23 以外,它们通过防护性盖箔片而突出,以适当地将粉末暴露于气流。如图 3 所示,当吸入发生时两个相应的袋 17 的粉末同时在各自的气流中 Fa, Fb 分配药,它们向下在管 38 中混合在一起。

[0073] 在该操作结束时,通过图中未显示的工具使杆恢复到其起始位置,而不会导致剂量单元的任何其他或逆旋转。

[0074] 应当认识到,由于盘 21 可旋转地安装于吸入器的外罩中,剂量单元 5a,5b 中的袋 17 的环状排列确定了依次的排列,使得袋中的内含物依次暴露于气流以连续吸入。

[0075] 在图 4-5 中显示了本发明的第一个实施方案的不同方式,其中适合在吸入器 1 中使用的两个剂量单元的包装如上所述。

[0076] 在图 4 的方式中,包装 105 包括

[0077] - 例如参照图 1 对剂量单元 5a 的描述,第一剂量单元 105a 以环状排列具有一系列的袋,其是交替的空白袋 B 和包含第一药物粉末 X 剂量的袋;和

[0078] - 例如参照图 1 对剂量单元 5b 的描述,第二剂量单元 105b 以环状排列具有一系列的袋,所有袋包含一剂量第二药物粉末 Y,优选不同于第一药物粉末 X。

[0079] 在本说明书中,“空白”袋应当理解为不包括药物活性成分的袋。空白袋可以是空袋,但它优选可以是包含赋形剂粉末(例如乳糖)而不包含药物活性成分的袋,由此通过空白袋的存在不会影响吸入效果和使用者的感受。与“空白”相反,在说明书下文的一些情况下术语“活性袋”可以称为包含药物粉末的袋。

[0080] 第一药物粉末 X 和第二药物粉末 Y 各自可以包含单一药物活性成分或者两种或更多种药物活性成分的组合。

[0081] 在对应于优选实施方案的第一个示例性实施例中：

[0082] 第一药物粉末 X 包括单一药物活性成分，选自 β 2- 肾上腺素受体激动剂例如麻黄碱、肾上腺素、异丙肾上腺素、奥西那林、苯福林、苯丙醇胺、吡布特罗、瑞普特罗、利米特罗、乙基异丙肾上腺素、卡莫特罗、沙丁胺醇、特布他林、班布特罗、非诺特罗、沙丁胺醇、妥洛特罗、福莫特罗、沙美特罗和其他 β 2- 激动剂例如在 WO 04/032921, WO05/080313, WO 05/080324, WO 05/090287, WO 05/092840 和 WO2007/010356 中描述的那些及其盐；

[0083] 第二药物粉末 Y 包括单一药物活性成分，选自糖皮质激素受体激动剂例如泼尼松、泼尼松龙、氟尼缩松、曲安奈德、倍氯米松、布地奈德、氟替卡松、环索奈德、莫米松及其盐。

[0084] 在对应于另一个优选实施方案的第二个示例性实施例中：

[0085] 第一药物粉末 X 包括两种药物活性成分的混合组合，第一种选自 β 2- 肾上腺素受体激动剂例如麻黄碱、肾上腺素、异丙肾上腺素、奥西那林、苯福林、苯丙醇胺、吡布特罗、瑞普特罗、利米特罗、乙基异丙肾上腺素、卡莫特罗、沙丁胺醇、特布他林、班布特罗、非诺特罗、沙丁胺醇、妥洛特罗、福莫特罗、沙美特罗和其他 β 2- 激动剂例如在 WO04/032921, WO 05/080313, WO 05/080324, WO 05/090287, WO05/092840 和 WO 2007/010356 中描述的那些及其盐，第二种选自糖皮质激素受体激动剂例如泼尼松、泼尼松龙、氟尼缩松、曲安奈德、倍氯米松、布地奈德、氟替卡松、环索奈德、莫米松及其盐；

[0086] 第二药物粉末 Y 包括单一药物活性成分，选自毒蕈碱 M3 受体激动剂或抗胆碱能药物例如异丙托铵、tiotropium、氧托品、trospium、aclidiniums、哌仑西平、替仑西平和其他毒蕈碱激动剂例如，在 WO03/035599, WO 2007/034325, WO 08/035157 或 WO 2009/034432 中描述的那些，及其盐。

[0087] 在对应于另一个优选实施方案的第三个示例性实施例中：

[0088] - 第一药物粉末 X 包括活性成分的组合，其是昔萘酸沙美特罗和丙酸氟替卡松的组合，或者布地奈德和脱水富马酸福莫特罗的组合；和

[0089] - 第二药物粉末 Y 包括单一药物活性成分，选自噻托溴铵。

[0090] 使用参考图 4 所描述的构造，使得用相同的吸入器以不同频率分配两种不同的药物粉末 X, Y 成为可能，药物粉末 Y 以两倍于药物粉末 X 的频率分配。因此使得例如，一日两次分配药物粉末 X (与 Y 组合) 和一日四次分配药物粉末 Y (包括与 X 联合的两次) 成为可能。

[0091] 在图 5 的方式中，包装 205 包括：

[0092] - 第一剂量单元 205a 以有规律重复的方式，具有一系列的两个空白袋 B 和包括一剂量第一药物粉末 X 的一个活性袋；和

[0093] - 第二剂量单元 205b, 包括一剂量第二药物粉末 Y 的所有活性袋。

[0094] 很容易可以想到，这种构造允许以分配粉末 X 的一种或多种药物活性成分的频率的三倍的频率来分配粉末 Y 的一种或多种药物活性成分。

[0095] 在图 6 和 7 的方式中，各剂量单元具有两个环状排列袋，其中第一环状排列的各袋具有，在第二环状排列中以相同角度位置径向间隔的相应袋。应当注意的是，这些剂量单元适用于在图 1-3 所示的吸入器中使用，条件是 prodgers 45 适合同时喷出两个相应的袋。

[0096] 在图 6 的方式中，包装 305 包括：

[0097] - 第一剂量单元 305a, 包含:

[0098] ○在第一环状排列中, 其是最外面的径向排列, 一系列交替的空白袋 B 和各自包含第一药物粉末 X1 剂量的活性袋;

[0099] ○在第二环状排列中, 其是最里面的径向排列, 仅是各自包含一剂量第二药物粉末 X2 的活性袋;

[0100] - 第二剂量单元 305b, 包含:

[0101] ○在第一环状排列中, 其是最外面的径向排列, 仅是各自包含一剂量第三药物粉末 Y1 的活性袋;

[0102] ○在第二环状排列中, 其是最里面的径向排列, 仅是各自包含一剂量第四药物粉末 Y2 的活性袋。

[0103] 应当理解的是, 这种构造允许根据下列重复顺序, 以相同的频率分配粉末 X2, Y1, Y2 的药物活性成分, 并以该频率的一半分配粉末 X1 的药物活性成分:

[0104] (i) 分配组合 X1+X2+Y1+Y2;

[0105] (ii) 分配组合 X2+Y1+Y2。

[0106] 在图 7 的方式中, 包装 405 包括:

[0107] - 第一剂量单元 405a, 包含:

[0108] ○在第一环状排列中, 其是最外面的径向排列, 一系列交替的空白袋 B 和各自包含第一药物粉末 X1 剂量的活性袋;

[0109] ○在第二环状排列中, 其是最里面的径向排列, 一系列交替的空白袋 B 和各自包含第一药物粉末 X2 剂量的活性袋, 第二排列的空白袋与第一排列的空白袋呈一定角度偏离以使来自这两个排列的每对的两个对应袋具有一个空白袋与 X1 和 X2 交替的活性袋;

[0110] - 第二剂量单元 405b, 包含:

[0111] ○在第一环状排列中, 其是最外面的径向排列, 仅是各自包含一剂量第三药物粉末 Y1 的活性袋;

[0112] ○在第二环状排列中, 其是最里面的径向排列, 仅是各自包含一剂量第四药物粉末 Y2 的活性袋。

[0113] 应当理解的是, 这种构造允许根据下列重复顺序, 以第一频率分配粉末 X1, X2 的药物活性成分, 以第二频率分配粉末 Y1, Y2 的药物活性成分, 其中第二频率两倍于第一频率:

[0114] (iii) 分配组合 X1+Y1+Y2;

[0115] (iv) 分配组合 X2+Y1+Y2。

[0116] 在上述所有构造中, 第一剂量单元的药物粉末剂量按照相同组的顺序规则地分布于袋中, 各组包括至少一个空白袋和一个包含一剂量药物粉末的袋。

[0117] 参考图 8, 现在描述本发明的第二个实施方案, 其涉及在例如专利申请 W0 004/011070 中所公开类型的吸入装置。使用该装置, 可以从包括伸长和柔韧带的一对剂量单元中分配药物的组合。

[0118] 还如在图 8 中概略表示的那样, 其显示了本发明的剂量单元 505a, 505b 的袋 505, 适合在这样的吸入器中使用的典型的剂量单元 505b 包含由连续的腔 517 形成的伸长带 515 形式的剂量载体。限定袋以包含吸入粉末的所述腔 517 是沿带 515 的主方向 Δ 排列。剂

量单元 505b 也包含覆盖片 524,其开始密封于带 515 上以密封该袋,并且可以从带 515 上剥去。

[0119] 与覆盖片 524 相连的伸长带 515 适合形成圈,并且在 WO 004/011070 已知类型的吸入器中,适合在覆盖片 524 逐步从带 515 上剥去时一步一步地展开并沿主方向 Δ 前进,由此连续袋的内含物可以暴露于吸入气流。

[0120] 同样,图 8 所示的包装 505 的另一剂量单元 505a 适合在相同类型的吸入器中使用,其与剂量单元 505b 联合来分配药物粉末的组合。

[0121] 根据本发明,第一剂量单元 505a 包括沿主方向 Δ 的连续袋的排列,所述排列包含交替的空白袋 B 和包括第一药物粉末 X 的活性袋。

[0122] 本发明的包装 505 的第二剂量单元 505b 包括沿主方向 Δ 的连续袋的排列,所述排列仅包含包括第二活性粉末 Y 的活性袋。

[0123] 与图 4 所示的构造类似,图 8 的实施方案允许用相同的吸入器以不同频率分配两种不同的药物粉末 X,Y。在该具体实施例中,药物粉末 Y 以两倍于药物粉末 X 的频率分配,药物粉末 X 与药物粉末 Y 联合分配。

[0124] 应当理解的是,无论吸入器的类型和相关剂量载体的类型如何,本发明提供了根据重复的顺序用一个单一吸入器以不同频率实现不同的药物粉末分配的手段。

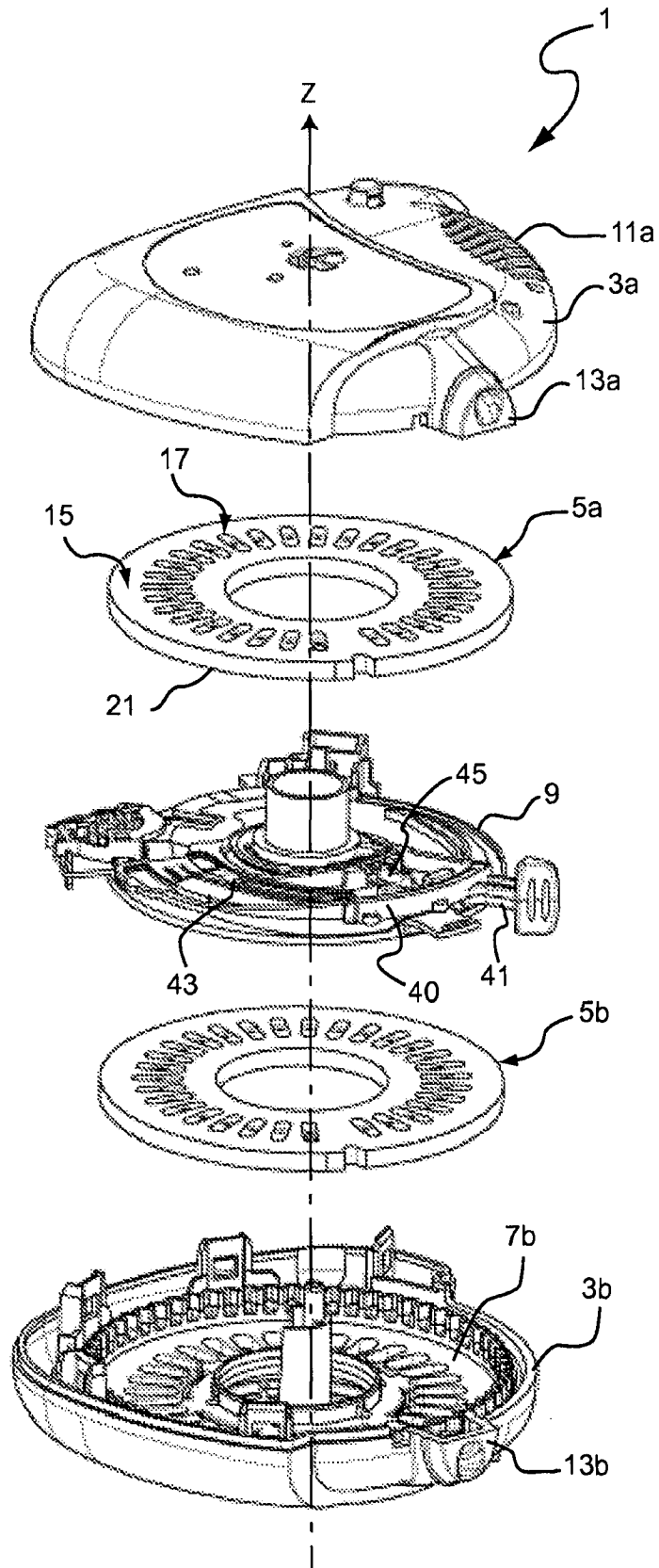


图 1

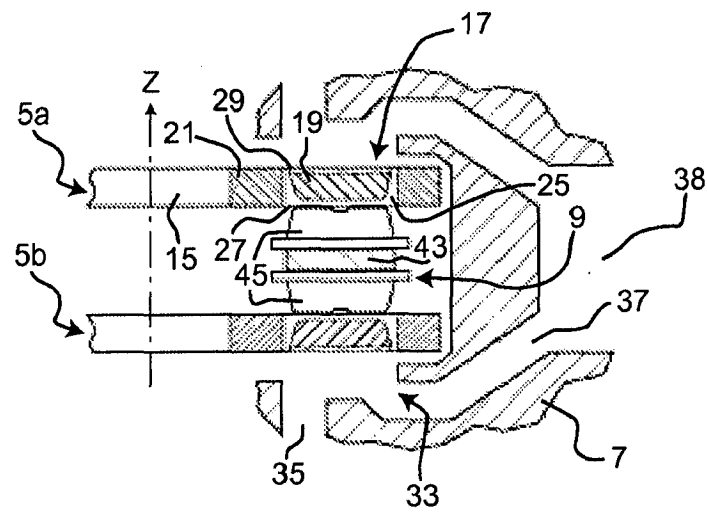


图 2

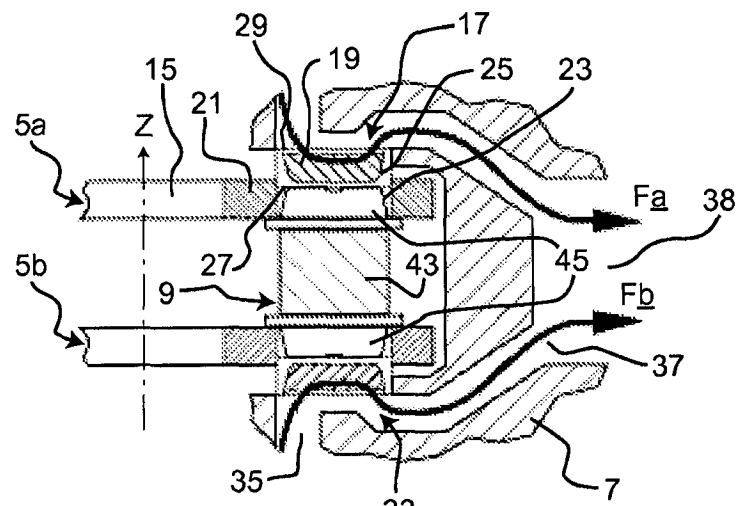


图 3

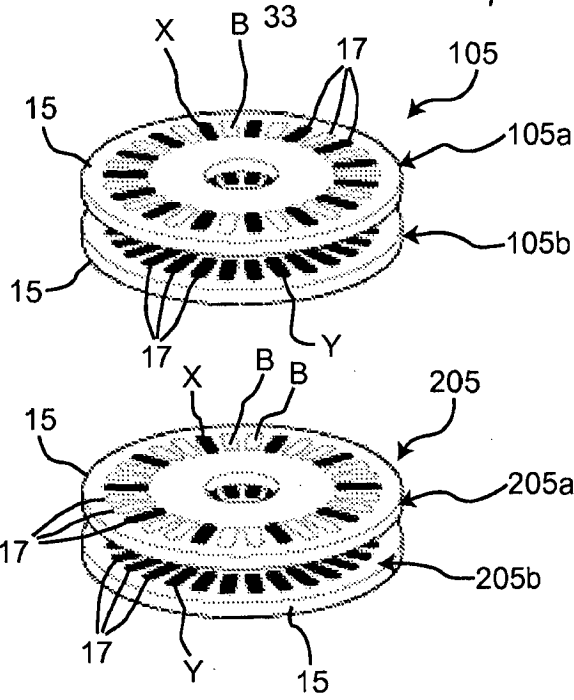


图 4

图 5

