



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102711883 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 08

(21) 申请号 201080038777. 7

(22) 申请日 2010. 06. 30

(30) 优先权数据

61/222, 209 2009. 07. 01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 03. 01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/SE2010/050749 2010. 06. 30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/002406 EN 2011. 01. 06

(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 P. A. 谢尔格伦 O. 拉斯托

J. 雷梅尔加斯 M. 斯文森

(74) 专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事

务所(特殊普通合伙) 11484

代理人 张永新

(51) Int. Cl.

A61M 15/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101965208 A, 2011. 02. 02, 说明书第
[0006]-[0090] 段、附图 1-14c.

CN 101939040 A, 2011. 01. 05, 说明书第
[0007]-[0053] 段、附图 1-5.

审查员 伍新中

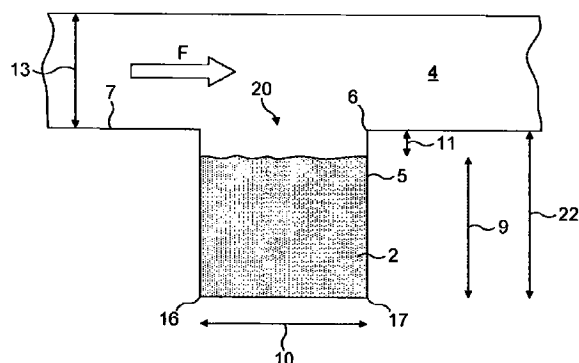
权利要求书4页 说明书21页 附图11页

(54) 发明名称

用于在气流中夹带粉末的分配器和方法

(57) 摘要

本发明涉及一种用于吸入携带药物粉末 (2) 剂量的至少一股气流的装置 (1)。该装置包括通向流动通道 (4) 的含有粉末的空腔 (5)。所述流动通道经设置以导向吸入空气流使其通过空腔开口。从而通过剪切力驱动空腔流的现象在空腔 (5) 中引起循环流。粉末夹带至该循环流中并解聚集, 然后离开空腔并变为夹带在沿着流动通道 (4) 的空气流中。



1. 一种用于分配携带药物粉末剂量的气流干粉吸入器装置, 该装置包括流动通道 (4 ; 37 ; 42 ; 52 ; 210) 和具有开口 (20) 的粉末存储空腔 (5 ; 33 ; 41 ; 51 ; 211), 其中所述空腔开口是在流动通道的壁 (7 ; 54) 中并且流动通道经设置以导向空气流使其通过空腔开口, 并且其中 (i) 所述空腔开口具有四边形形状, 并且 (ii) 所述空腔开口在流动方向 (F) 上的长度 (201) 是 (i) 空腔深度 (202) 的 50% ~ 150%, 以及 (ii) 所述空腔在流动方向上的最大长度的至少 80%。

2. 权利要求 1 的装置, 其特征在于所述四边形形状为矩形或梯形。

3. 权利要求 1 的装置, 其特征在于所述空腔开口 (20) 的圆角半径为 0.001mm 至 0.5mm。

4. 权利要求 1 的装置, 其特征在于所述空腔开口 (20) 的圆角半径为 0.01mm 至 0.3mm。

5. 权利要求 1 的装置, 其特征在于所述开口 (20) 的长宽比的范围为 1.5 至 4.0。

6. 权利要求 1 的装置, 其特征在于所述开口 (20) 的长宽比的范围为 1.8 至 3.5。

7. 权利要求 1 的装置, 其特征在于所述开口 (20) 的长宽比的范围为 2.6 至 3.2。

8. 权利要求 1 的装置, 其特征在于所述空腔开口在流动方向 (F) 上的长度 (201) 是空腔深度 (202) 的 105% ~ 140%。

9. 权利要求 1 的装置, 其特征在于所述空腔开口在流动方向 (F) 上的长度 (201) 是空腔深度 (202) 的 110% ~ 135%。

10. 权利要求 1 的装置, 其特征在于邻近所述空腔的流动通道 (4 ; 37 ; 42 ; 52 ; 210) 的最大高度是 0.5mm ~ 4mm。

11. 权利要求 1 的装置, 其特征在于邻近所述空腔的流动通道 (4 ; 37 ; 42 ; 52 ; 210) 的最大高度是 0.5mm ~ 3mm。

12. 权利要求 1 的装置, 其特征在于邻近所述空腔的流动通道 (4 ; 37 ; 42 ; 52 ; 210) 的最大高度是 1mm ~ 2mm。

13. 权利要求 1 的装置, 其特征在于所述流动通道 (4 ; 37 ; 42 ; 52 ; 210) 经设置产生通过所述空腔开口的基本上单向流动。

14. 权利要求 1 的装置, 其特征在于在空腔区域中的所述流动通道 (4 ; 37 ; 42 ; 52 ; 210) 的最大宽度为 2mm ~ 6mm。

15. 权利要求 1 的装置, 其特征在于针对于流动方向, 所述空腔 (5 ; 33 ; 41 ; 51 ; 211) 的下前缘和 / 或下后缘 (17, 16) 的半径是 0.5 ~ 3mm。

16. 权利要求 1 的装置, 其特征在于针对于流动方向, 所述空腔 (5 ; 33 ; 41 ; 51 ; 211) 的下前缘和 / 或下后缘 (17, 16) 的半径是 1.5mm ~ 2.5mm。

17. 权利要求 1 的装置, 其特征在于针对于流动方向, 所述空腔 (5 ; 33 ; 41 ; 51 ; 211) 的下前缘和 / 或下后缘 (17, 16) 的半径是 1.75mm ~ 2.25mm。

18. 权利要求 1 的装置, 其特征在于流动扰动部件 (44 ; 212) 从流动通道壁伸出, 该流动扰动部件所处位置使得其最上游范围是所述空腔 (5 ; 33 ; 41 ; 51 ; 211) 上游的 1mm ~ 20mm 之间。

19. 权利要求 1 的装置, 其特征在于流动扰动部件 (44 ; 212) 从流动通道壁伸出, 该流动扰动部件所处位置使得其最上游范围是所述空腔 (5 ; 33 ; 41 ; 51 ; 211) 上游的 2mm ~ 10mm 之间。

20. 权利要求 1 的装置, 其特征在于流动扰动部件 (44 ; 212) 从流动通道壁伸出, 该流

动扰动部件所处位置使得其最上游范围是所述空腔 (5 ;33 ;41 ;51 ;211) 上游的 3mm ~ 7mm 之间。

21. 权利要求 18 的装置,其特征在于所述流动扰动部件 (44 ;212) 从其中形成空腔开口的壁伸出。

22. 权利要求 1 的装置,其特征在于与所述空腔关联的盖部件 (35) 可在第一位置和第二位置之间移动,在第一位置空腔 (33) 封闭而在第二位置该空腔开放,并且所述盖部件提供流动通道 (37) 的边界的一部分。

23. 权利要求 1 的装置,其特征在于在所述空腔的下游,第二粉末存储空腔通向流动通道。

24. 权利要求 1 的装置,其特征在于多个流动通道 (37) 设置在圆的环状面周围,所述流动通道经设置使得流动方向针对所述圆是放射状,至少一个所述粉末存储空腔 (33) 位于每个流动通道中。

25. 权利要求 1 的装置,其在一个或多个空腔中装有药物粉末 (38)。

26. 权利要求 25 的装置,其中所述药物粉末包含选自下述的活性成分:莫米松、异丙托溴铵、噻托溴铵及其盐、沙美特罗、丙酸氟替卡松、倍氯美松双丙酸酯、瑞普特罗、克仑特罗、罗氟奈德及盐、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]丙烷-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-丙氨酰胺或其药用盐;[2-(4-氯-苄基氧基)-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;或者它们中任意两种或更多种的组合。

27. 权利要求 26 的装置,其中 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]丙酰胺的所述药用盐为二氢溴酸盐。

28. 权利要求 26 的装置,其中 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-丙氨酰胺的所述药用盐为二-D-苯乙醇酸盐。

29. 权利要求 26 的装置,其中所述 [2-(4-氯-苄基氧基)-乙基]-[2-((R)-环己基-羟基-苯基-甲基)-噻唑-5-基甲基]-二甲基-铵盐为半-萘-1,5-二磺酸盐。

30. 权利要求 26 的装置,其中所述 (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]辛烷盐为氢溴酸盐或甲苯磺酸盐。

31. 一种用于分配携带药物粉末剂量的气流装置,该装置包括 (a) 具有单一开口的粉末存储空腔 (33) 以及 (b) 在第一位置和第二位置之间可移动的盖部件 (35),在第一位置所述空腔封闭而在第二位置所述空腔开放,其中当该盖部件在第二位置时,其提供流动通道 (37) 的边界的一部分,所述空腔开口位于该流动通道的壁中,并且所述流动通道经设置

导向空气流使其通过空腔开口,并且其中 (i) 所述空腔开口具有四边形形状,以及 (ii) 所述空腔开口在流动方向上的长度为空腔深度的 50%~150%。

32. 权利要求 31 的装置,其特征在于所述四边形形状为矩形或梯形。

33. 权利要求 31 的装置,其特征在于在所述空腔的下游,第二粉末存储空腔通向流动通道 (37),并且当盖部件 (35) 位于所述第一位置时第二空腔也是封闭的,且当所述盖部件位于第二位置时第二空腔也是开放的。

34. 权利要求 31 的装置,其在一个或多个空腔中装有药物粉末 (38)。

35. 权利要求 34 的装置,其中所述药物粉末包含选自下述的活性成分:莫米松、异丙托溴铵、噻托溴铵及其盐、沙美特罗、丙酸氟替卡松、倍氯美松双丙酸酯、瑞普特罗、克仑特罗、罗氟奈德及盐、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]丙烷-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-丙氨酰胺或其药用盐;[2-(4-氯-苄基氧基)-乙基]-[2-((R)-环己基-羟基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-二甲基-铵盐;(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;或者它们中任意两种或更多种的组合。

36. 权利要求 35 的装置,其中 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]丙酰胺的所述药用盐为二氢溴酸盐。

37. 权利要求 35 的装置,其中 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-丙氨酰胺的所述药用盐为二-D-苯乙醇酸盐。

38. 权利要求 35 的装置,其中所述 [2-(4-氯-苄基氧基)-乙基]-[2-((R)-环己基-羟基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-二甲基-铵盐为半-萘-1,5-二磺酸盐。

39. 权利要求 35 的装置,其中所述 (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]辛烷盐为氢溴酸盐或甲苯磺酸盐。

40. 一种用于分配携带药物粉末剂量的气流的气流的干粉吸入器装置,该装置包括流动通道 (4;37;42;52;210) 和具有开口 (20) 的粉末存储空腔 (5;33;41;51;211),其中所述空腔开口位于该流动通道的壁 (7;54) 中,并且该流动通道经设置以导向空气流使其通过空腔开口,并且其中所述空腔开口在流动方向 (F) 上的长度 (201) 是 (i) 空腔深度 (202) 的 50%~150%,以及 (ii) 所述空腔在流动方向上的最大长度的至少 80%,其特征在于邻近空腔的流动通道的横截面积的范围是 1mm² 至 20mm²。

41. 权利要求 40 的装置,其特征在于邻近空腔的流动通道的横截面积的范围是 3mm² 至 10mm²。

42. 一种用于分配携带药物粉末剂量的气流的气流的干粉吸入器装置,该装置包括流动通道 (4;37;42;52;210) 和仅具有单一开口 (20) 的粉末存储空腔 (5;33;41;51;211),其中所

述空腔开口位于该流动通道的壁 (7 ;54) 中, 并且该流动通道经设置以导向空气流使其通过空腔开口, 并且其中所述空腔开口在流动方向 (F) 上的长度 (201) 是空腔深度 (202) 的 50% ~ 150%, 其特征在于邻近空腔的流动通道的横截面积的范围是 1mm^2 至 20mm^2 。

43. 权利要求 42 的装置, 其特征在于邻近空腔的流动通道的横截面积的范围是 3mm^2 至 10mm^2 。

44. 一种用于分配携带药物粉末剂量的气流干粉吸入器装置, 该装置包括流动通道 (4 ;37 ;42 ;52 ;210) 和仅具有单一开口 (20) 的粉末存储空腔 (5 ;33 ;41 ;51 ;211), 其中所述空腔开口位于该流动通道的壁 (7 ;54) 中, 并且该流动通道经设置以导向空气流使其通过空腔开口, 并且其中所述空腔开口在流动方向 (F) 上的长度 (201) 是空腔深度 (202) 的 50% ~ 150%, 其特征在于紧邻空腔的流动通道的最大高度是 $0.5\text{mm} \sim 4\text{mm}$ 。

45. 用于权利要求 1 至 44 中任一项所述的装置的置换储料盒, 所述储料盒包括装有药物粉末的一个或多个空腔。

46. 用于干粉吸入器的空腔盘 (32), 所述空腔盘包括以圆形模式设置在该盘上的多个含有粉末的空腔 (33), 所述空腔各自具有梯形开口, 其可被可移动的密封件或盖 (35) 覆盖, 各空腔在径向上的长度为空腔深度的 50% ~ 150%。

47. 权利要求 46 的空腔盘, 其中各空腔 (33) 在径向上的长度为该空腔在所述径向上的最大长度的至少 80%。

48. 权利要求 46 或 47 的空腔盘, 其中针对于流动方向, 空腔 (33) 的下前缘和 / 或下后缘的半径为 $0.5 \sim 3\text{mm}$ 。

49. 权利要求 46 或 47 的空腔盘, 其中针对于流动方向, 空腔 (33) 的下前缘和 / 或下后缘的半径为 $1.5\text{mm} \sim 2.5\text{mm}$ 。

50. 权利要求 46 或 47 的空腔盘, 其中针对于流动方向, 空腔 (33) 的下前缘和 / 或下后缘的半径为 $1.75\text{mm} \sim 2.25\text{mm}$ 。

用于在气流中夹带粉末的分配器和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及在气流中夹带包含在空腔 (cavity) 中的药物粉末的装置和方法。本发明也涉及医用分配器 (medical dispenser), 所述分配器包括含有粉末的空腔。

背景技术

[0002] 有许多装置用以将粉末状药物给药至肺部, 这些装置采用诸如压缩气体 (例如空气) 或液化气推进剂的推进剂, 以分配和分散药物。

[0003] 也有许多已知的用以将粉末状药物给药至肺部的呼吸驱动的吸入装置 (breath actuated inhalation device), 其具有使得药物被吸入的口用接口 (mouthpiece)。英国专利说明书第 1521000 号、第 1520062 号、第 1472650 号以及第 1502150 号公开了更复杂的装置, 其中整个胶囊被插入到该装置中, 从而确保在吸入之前药物没有溅出 (spillage), 以及通过在所述分配装置内部将胶囊刺穿或将其切成两半来获得药物。在吸入时, 空气流入或穿过胶囊, 其中的粉末被释放到气流中进而流向口腔。

[0004] 美国专利第 4, 210, 140 号公开了一种装置, 其中粉末状药物的获取是通过将胶囊拉成两半, 从而使药物清空到合适的位置以夹带在由吸入引起的气流中。

[0005] 美国专利第 6, 655, 381B2 号涉及一种预计量剂量的组件 (pre-metered dose assembly), 用于对呼吸驱动的干粉吸入器持续供应精确剂量的药物。该组件包含限定干粉传送通路的帽 (cap), 用于提供空气到呼吸驱动干粉吸入器的涡流室的干粉供应口, 以及储料盒 (magazine), 所述储料盒包含用于容纳预计量剂量的干粉的多个储集器。储料盒和帽之一相对于储料盒和帽中的另一个是可移动的, 且帽用于在帽的传送通路中顺序定位储集器。通过患者使用吸入器, 在吸入器的出气口处由呼吸引发的低气压引起气流, 该气流经过组件的干粉传送通道并进入干粉供应口, 其夹带来自位于吸入通道中的储集器的干粉。该通道在储集器旁边的通道中设置有文氏管 (venturi), 以产生经过储集器并携来自那里的粉末的流动。

[0006] 美国专利第 4, 446, 862 号 (Baum et al.) 描述了一种吸入器装置, 其中达到粉末状药物的通路通过以下获得: 将胶囊切成两半, 使胶囊的下半部滞留在装置内的直立位置, 其开口端与盘型吸入室的下表面齐平。多个空气入口以及相对于此通向口用接口的更大的空气出口绕着吸入室的一半环状面间隔开。吸入时, 空气吸入经过吸入室并通过胶囊的开口嘴。据说这可在胶囊中产生共振效应, 类似于引起吹过瓶的开口而产生的声音的效应。

[0007] 美国公开专利申请第 2009114220 号 (Boehringer) 披露了一种粉末吸入器装置, 其中粉末空腔提供有通向空气流径的下表面的空气出口开口, 所述空气流径在该出口开口的区域变窄。空腔还具有不通向空气流径的空气入口。文氏管通过以下产生: 使邻近出口的流径变窄, 在通过用户吸入产生流动时引起在该区域的低压。由此空气从入口吸入至出口通过空腔然后进入流径。

[0008] US2009/0084379 (Baxter) 描述了一种适用于胰岛素的单剂量吸入器。药物存储在具有圆形或椭圆形开口的空腔中。空腔的深度大于空腔在流动方向上的长度。从入口至口

用接口的流动通道通过空腔的顶部;该通道的底部和内顶是光滑曲线的并在空腔的上游和下游侧分叉,其中通道的最窄处邻近空腔。”驱动空腔流”据说在空腔中产生从而粉末从空腔中吸出并进入空气流中。

[0009] W02009/152477 (Mannkind) 披露了一种适用于胰岛素的单剂量吸入器,其中药物存储空腔比其在流动方向上的长度更深。所述空腔具有其中形成一个或多个出口孔的盖子,而入口在空腔的上部下游壁中形成。使用时,空气吸入入口中,并产生循环空气流,其向上离开盖中的出口孔。

[0010] 尽管存在众多的现有技术装置,但是仍需要一种装置,具体是多空腔吸入器装置,其是设计简单的并因此是廉价的,尺寸紧凑的,并且也是易于操作的,而且还允许有效地从空腔中清空粉末。一致并有效的清空是重要的,部分地避免因滞留在装置中而浪费昂贵的药物,而且更重要的是,避免残留粉末污染装置以及在后续使用该装置时不注意地吸入。

[0011] 还需要一种在给药前能有效地解聚集粉末的装置。令人期望的是,解聚集过程导致粉末粒子的相当部分在某些空气动力学尺寸范围内。这常常称之为将粉末粒子分类。促成解聚集的各种方式在现有技术中描述。例如,曲折的流径能引起解聚集,因为粒子碰撞流径的壁。或者,障碍物可置于粉末空腔或储集器的下游流径中。振动或摇动是另一可行的方法。上面讨论的 US4, 446, 862 提供胶囊在吸入时快速移动以松散粉末内容物,由此有助于高度粘性或压实粉末的解聚集。

[0012] 在下游流动通道中采用解聚集要素 (feature) 的装置可在使用中阻塞或污染,因为药物粉末可能在这些下游要素上积聚。当然期望的是,降低或避免给药不准确量的药物粉末的风险。当粉末积聚在下游解聚集要素上时,风险是来自几个剂量的积聚粉末可能突然从这些下游要素中移去(例如,若装置掉落),导致患者接收了显著的超剂量。

[0013] 本发明的一个主题是至少减轻上述问题中一些或全部。

[0014] 干粉吸入器装置中的趋势是具有浅的空腔,流动被导向进入该空腔从而夹带粒子并有效地清空空腔。尤其是对于较大剂量的粉末,使用浅的空腔会导致相对大的装置,因为这样的空腔可占据相对大的区域。

[0015] 本申请发明人出乎意料地发现,相对深的空腔可通过优化装置的设计参数以最大化粉末空腔中的剪切力驱动空腔流动现象而非常有效地清空。本申请发明人已经研究空腔的多种不同空腔形状和几何参数以及在该空腔上的流径,并使用计算机流体动力学技术和物理原型比较上述这些的清空和解聚集效率。

[0016] 一般而言,剪切力驱动空腔流的概念是空腔中的旋转流可由使流体流通过空腔的开口引起(不同于将流动导入空腔中或者使用空气流来通过在空腔开口上的文丘里效应产生低压以牵引流体流通过空腔)。流动往往以圆柱形模式旋转。

[0017] 上面提及的 US4, 446, 862 描述了一种装置,其中使一股空气通过标准药物胶囊的间隔的下半部的开口,由此夹带粉末。本发明的发明人认为在该现有装置中可能发生一些剪切力驱动空腔流,并且该现象可部分解释所报道的结果。然而,本申请发明人认为该空腔的形状可能不允许发展剪切力驱动空腔流的圆柱形旋转流模式特性。

[0018] 上面提及的 US2009//0084379 (Baxter) 看起来使用剪切力驱动流现象,但是本申请发明人再次认为空腔和/或流径的形状可能不是最佳的。

[0019] 在含有粉末的空腔中产生圆柱形旋转流可导致快速且有效的空腔清空,而不是仅

仅引起粉末夹带在旋转流中,这是某种程度违反直觉的。然而,本发明的发明人发现粉末可快速从旋转转移至空腔上的线性流中,而不是长时间保持夹带在旋转流中。

[0020] 本申请发明人发现剪切力驱动空腔流效应(优选在较深的空腔中)可通过操纵一个或多个参数诸如流径设计、空腔形状、压降、流动速度或体积流速进行优化。本申请发明人出乎预料地发现,不但快速空腔清空而且粉末在空腔中的解聚集或分类可通过使用剪切力驱动空腔流现象非常有效地在深空腔中实现。

发明内容

[0021] 根据本发明的一个实施方案,用于分配携带药物粉末剂量的气流的气流的干粉吸入器装置包括流动通道和具有开口的粉末存储空腔,其中所述空腔开口位于流动通道的壁中,并且该流动通道经设置以导向空气流使其通过空腔开口,并且其中所述空腔开口具有四边形形状,诸如矩形或梯形,并且所述空腔开口的长度在流动方向上是(i)空腔深度的50%~150%,以及(ii)空腔在流动方向上的最大长度的至少80%。

[0022] 开口的圆角半径可以是0.001mm至0.5mm,优选0.01mm至0.3mm。本申请发明人认为这种形状的空腔开口可促进剪切力驱动空腔流的圆柱形流动模式特征,其比圆形或椭圆形开口更有效。开口的长宽比的范围可优选为1.5至4.0,更优选1.8至3.5,还更优选2.6至3.2。

[0023] 较大的尺度优选与流动通道中流动方向对齐。

[0024] 优选地,空腔开口在流动方向上的长度可以是空腔深度的105%~140%,更优选110%~135%。本申请发明人认为这可促进空腔中的剪切力驱动流动。

[0025] 流动通道优选是波状的,以避免将流导入空腔中,例如空腔开口可在流动通道的平坦壁中形成,还优选平行壁与空腔开口相对。

[0026] 本申请发明人认为具有上面具体指出的几何和尺度的吸入器在人类患者使用时可产生正确特性的空气流,以导致包含在空腔中的粉末的有效清空和解聚集。优选地,邻近空腔的流动通道的最大高度可以是0.5~4mm,优选0.5mm~3mm,更优选1mm~2mm。

[0027] 优选地,流动通道可经设置以产生经过空腔开口的基本上单向流动。这与例如通过US4,446,862中所述的空腔(其在平面图中呈扇形)的流动成对比:尽管该流动具有可被称为沿着扇形的对称线的总体方向,但是它不能描述为“单向的”。

[0028] 此外,在US4,446,862中邻近空腔的流动通道的高度为10mm或更多,这可允许存在流动的基本上垂直的偏差。

[0029] 优选地,流动通道在空腔的区域中的最大宽度(参见下面定义)可以是2mm~6mm。邻近空腔的通道的横截面积的范围因此可以是1mm²至20mm²,优选3mm²至10mm²。

[0030] 根据本发明的另一实施方案,用于分配携带药物粉末剂量的气流的气流的干粉吸入器装置包括流动通道和具有开口的粉末存储空腔,其中所述空腔开口是在流动通道的壁中并且流动通道经设置以导向空气流使其通过空腔开口,并且其中空腔开口在流动方向上的长度是(i)空腔深度的50%~150%,以及(ii)空腔在流动方向上的最大长度的至少80%,其特征在于紧邻空腔的流动通道的最大高度是0.5mm~4mm。

[0031] 本申请发明人认为可促进剪切力驱动空腔流的另一因素包括空腔的下前缘和/或下后缘(lower front and/or rear edges)相对于流动方向的几何形状。这些可以优选

具有 1 ~ 3mm, 优选 1.5mm ~ 2.5mm 的半径 (这不同于空腔开口的圆角半径和空腔的垂直角 / 棱, 如上所述)。

[0032] 空腔本身可具有如下面定义的深度, 其为 3mm ~ 10mm, 优选 4mm ~ 6mm。在流动方向上的最大长度可以为 3mm ~ 10mm, 优选 4mm ~ 7mm。空腔的平均宽度可以为 1mm ~ 5mm, 优选 1.5mm ~ 3mm。至于定义用于在干粉吸入器中包含药物粉末的适当体积, 本申请发明人认为这些尺度将促进有效的清空和解聚集。

[0033] 本申请发明人的初始研究是采用简单的立方空腔 (参见例如, 图 1)。构建了这样的空腔的物理模型, 其装填有粉末并进行测试, 使用高速影像技术记录结果。观察到与图 3a 至 3d 中所示类似的空腔清空。为了改善性能, 改进空腔形状以在下部上游边缘包括大的半径 (约 2mm), 因为这反映了清空过程中粉末的侵蚀模式。发现这改善了空腔的清空。

[0034] 使用计算流体动力学技术 (更具体描述于下文中) 的进一步研究得到目前已知最好的空腔形状, 其在空腔的上游下缘和下游下缘均具有大的半径。

[0035] 优选地, 流动扰动部件可从流动通道壁伸出, 该流动扰动部件所处位置使得其最上游范围是空腔上游的 1mm ~ 20mm, 优选 2mm ~ 10mm, 更优选 3mm ~ 7mm。本申请发明人认为一个或多个所述流动扰动部件可提高在通过空腔的流动中的湍流, 进而可提高在空腔中引起的旋转流的湍流。本申请发明人认为这可提高空腔清空粉末的效率。

[0036] 使用计算流体动力学技术对不同的流动扰动部件设计的研究确认了能获得显著提高的性能。该部件的确切形状和侧面位置可造成影响, 但不是关键的。

[0037] 流动扰动部件可从壁中伸出, 其中形成空腔开口 (即, 从通道的 "底板")。该部件可延伸至通道的整个高度, 或者延伸至通道的整个宽度, 但是优选其仅仅延伸至通道的宽度和 / 或高度的 1% ~ 50%, 更优选 1% ~ 20%。该部件在流动方向上的横截面积可以是在该部件附近的流动通道 (垂直于流动的) 横截面的 1 ~ 25%。优选该部件的横截面是在该部件附近的流动通道的横截面的 3 ~ 20%, 更优选 5 ~ 15%。

[0038] 优选地, 盖部件可与空腔关联, 可在第一位置和第二位置之间移动, 在第一位置空腔封闭而在第二位置该空腔开放, 并且所述盖部件提供流动通道的边界的一部分。

[0039] 在一些情形中, 例如, 如果需要在同一吸入中给药两种单独的药物, 可期望在第一所述空腔的下游具有通向流动通道的第二粉末存储空腔开口。上述盖部件可随着其在第一位置和第二位置之间移动而封闭或开放这两个空腔。

[0040] 所述装置可具有设置在圆的环状面周围的多个流动通道, 所述流动通道经设置使得流动方向针对所述圆是放射状, 至少一个所述粉末存储空腔与任一流动通道关联。如此可提供便于成形的多剂量吸入器。可在盘部件中提供空腔, 其可设置为相对于吸入器口用接口可旋转的, 从而相继地使未使用的含有粉末的空腔登录口用接口。在这样的装置中, 可优选空腔开口具有梯形形状, 其中对称线位于沿着在流动通道中的流动方向。这样的设置可有助于最大化能装入给定大小的盘中的空腔的数目。

[0041] 在上述的多剂量装置中, 流动方向可以是向外放射状的, 其中入口靠近装置的中心, 且口用接口位于外周。在此情形中, 在具有梯形开口的空腔中的流动方向可从开口的较小端至较大端。或者装置可以具有在外周的入口和位于中央的口用接口, 在此情形中, 通过梯形空腔的流动可以从较大端至较小端。

[0042] 根据本发明的另一实施方案, 用于分配携带药物粉末剂量的气流装置包括 (a)

具有开口的粉末存储空腔以及 (b) 可在第一位置和第二位置之间移动的盖部件, 在第一位置空腔封闭而在第二位置该空腔开放, 其中当该盖部件在第二位置时, 其提供流动通道的边界的一部分, 所述空腔开口位于该流动通道的壁中, 并且所述流动通道经设置导向空气流使其通过空腔开口, 并且其中空腔开口在流动方向上的长度是空腔深度的 50%~150%, 以及邻近空腔的流动通道的最大高度是 0.5mm~4mm。优选空腔开口在流动方向上的长度是空腔在流动方向上的最大长度的至少 80%。

[0043] 在一些情形中, 例如, 如果需要在同一吸入中给药两种单独的药物, 可期望具有通向流动通道的第二粉末存储空腔开口, 当盖部件位于所述第一位置时第二空腔也是封闭的, 当所述盖部件位于第二位置时第二空腔也是开放的。

[0044] 在另一方面, 用于分配携带药物粉末剂量的气流的气流的干粉吸入器装置包括流动通道和具有开口的粉末存储空腔, 其中所述空腔开口位于该流动通道的壁中, 并且该流动通道经设置以导向空气流使其通过空腔开口, 并且其中空腔开口在流动方向上的长度是 (i) 空腔深度的 50%~150%, 以及 (ii) 空腔在流动方向上的最大长度的至少 80%, 其特征在于邻近空腔的流动通道的横截面积的范围是 1mm^2 至 15mm^2 , 优选 3mm^2 至 10mm^2 。

[0045] 在用于人类患者的吸入器中, 在使用中的装置中的总压降通常是 2kPa~6kPa。由于在吸入器装置的其它部分的压力损失, 在流动通道中从空腔一端到另一端的压力差将会稍微小些, 但通常会 0.1kPa~5kPa, 优选 0.5kPa~2kPa。上面提及的流动通道尺度可能导致设计为人类患者使用的吸入器在此范围内的压降。

[0046] 根据本发明的另一实施方案, 用于分配携带药物粉末剂量的气流的气流的干粉吸入器装置包括流动通道和仅具有单一开口的粉末存储空腔, 其中所述空腔开口位于流动通道的壁中, 并且该流动通道经设置以导向空气流使其通过空腔开口, 并且其中空腔开口在流动方向上的长度为空腔深度的 50%~150%, 其特征在于紧邻空腔的流动通道的最大高度为 0.5mm~4mm。

[0047] 根据本发明的另一实施方案, 用于分配携带药物粉末剂量的气流的气流的干粉吸入器装置包括流动通道和仅具有单一开口的粉末存储空腔, 其中所述空腔开口位于该流动通道的壁中, 并且该流动通道经设置以导向空气流使其通过空腔开口, 并且其中空腔开口在流动方向上的长度为空腔深度的 50%~150%, 其特征在于邻近空腔的流动通道的横截面积的范围为 1mm^2 至 15mm^2 , 优选 3mm^2 至 10mm^2 。

[0048] 在另一实施方案中, 本发明可以是载入上述装置中的包含选自下面的明细的化合物或组合的剂型。

[0049] 据信空腔形状对性能具有重要影响。据信因为剪切力驱动空腔流现象往往产生圆柱形旋转流模式, 在平面图中通常为矩形或梯形的空腔, 至少就其深度的一些而言, 例如, 至少空腔的上半部 (较靠近开口的半部, 基于从空腔开口至空腔的最远范围的垂直距离), 将促进旋转空腔流。平面图是指以正交于空腔开口 (如定义) 的平面的方向观看空腔的视图。矩形或梯形开口的对称的纵向线优选定向于在流动通道中的空气流方向。

[0050] 为了产生剪切力驱动空腔流, 据信空腔的开口的横截面积应理想地与空腔的最大横截面在与空腔开口平行的平面上大致相当, 例如, 最大横截面的至少 80%, 优选至少 90%, 更优选约 100%。

[0051] 空腔在粉末填充水平 (当粉末表面是平坦的并且与空腔开口平行) 与空腔开口之

间具有顶空；所述顶空优选为 1mm 至 6mm。

[0052] 本发明还涉及包括空腔或者装有药物粉末的空腔的置换储料盒，用于在前面任一段描述的装置中。

[0053] 本发明还涉及用于干粉吸入器的空腔盘，其可通常成形为固体盘或者为环状，所述空腔盘包括以圆形模式设置在该盘上的多个含有粉末的空腔，所述空腔各自具有梯形开口，其可覆盖有可移动的密封件 (seal) 或盖，各空腔在径向上的长度为空腔深度的 50%~150%。

[0054] 优选地，各空腔在径向上的长度为该空腔在所述径向上的最大长度的至少 80%。

[0055] 优选地，针对于流动方向，空腔 (33) 的下前缘和 / 或下后缘可具有 0.5~3mm，优选 1.5mm~2.5mm，更优选 1.75mm~2.25mm 的半径。

[0056] 根据本发明，前面任一段中描述的装置可在一个或多个空腔中装有药物粉末。

[0057] 药物粉末可包含各种活性成分。活性成分可选自任何治疗剂或诊断剂。例如，活性成分可以是：抗过敏剂、支气管扩张药（例如， β 2-肾上腺素受体激动剂或毒蕈碱拮抗剂）、支气管收缩剂、肺表面活性剂 (pulmonary lung surfactant)、止痛剂、抗生素、肥大细胞抑制剂、抗组胺剂、抗炎剂、抗肿瘤药、麻醉剂、抗结核药 (anti-tubercular)、成像剂、心血管药、酶、类固醇、遗传物质、病毒载体、反义剂、蛋白质、肽、非类固醇类糖皮质激素受体 (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、DPI 拮抗剂、组蛋白脱乙酰基酶诱导剂、IKK2 抑制剂、COX 抑制剂、脂氧化酶抑制剂、白三烯受体拮抗剂、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、血管扩张药、ENAC 阻断剂（上皮钠离子通道阻断剂）以及它们的组合。

[0058] 可引入至药物粉末中的具体活性成分的实例包括：

[0059] (i) 抗氧化剂：- 别嘌呤、厄多司坦、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和烟酸 (Niacin)；

[0060] (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 WO 2003/051839）、和 2-{2-氯-5-[[[(2S)-3-(5-氯-1H,3H-螺[1-苯并呋喃-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 WO2008/010765）、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、蓝藻抗病毒蛋白 N(Cyanovirin N)、E-921、INCB-003284、INCB-9471、马拉韦罗 (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；

[0061] (iii) 皮质类固醇：- 二丙酸别氯地米松、阿洛米松、倍氯美松双丙酸酯、布地奈德、布替可特丙酸酯、环索奈德、氯倍他索丙酸酯、脱异丁酰基环索奈德 (Desisobutyrylciclesonide)、艾泼诺酯 (Etiprednol dicloacetate)、氟轻松、氟替卡松糠酸酯、丙酸氟替卡松、氯替泼诺碳酸乙酯（局部）和莫米松糠酸酯。

[0062] (iv) DPI 拮抗剂：-L888839 和 MK0525；

- [0063] (v) 组胺脱乙酰酶诱导剂：-ADC4022、氨茶碱、甲基黄嘌呤或茶碱；
- [0064] (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；
- [0065] (vii) COX 抑制剂：-塞来考昔、二氯芬酸钠、依托度酸、布洛芬、咪唑美辛、美洛昔康、尼美舒利、OC1768、OC2125、OC2184、OC499、OCD9101、帕瑞考昔钠、白皮杉醇、吡罗昔康、罗非考昔和伐地考昔；
- [0066] (viii) 脂氧化酶抑制剂：-Ajulemic 酸、达布非酮、甲磺酸达布非酮、右布洛芬赖氨酸（一水合物）、艾他洛西钠、利克飞龙、林那司特、氯萘帕林、马索罗酚、MN-001、替泊沙林、UCB-35440、维夫拉朋、ZD-2138、ZD-4007 和齐留通（(±)-1-(1-苯并[b]噻吩-2-基乙基)-1-羟基脲）；
- [0067] (ix) 白三烯受体拮抗剂：-阿鲁司特、伊拉司特（CGP 45715A）、孟鲁司特、孟鲁司特钠、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；
- [0068] (x) MPO 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）、白皮杉醇和白藜芦醇；
- [0069] (xi) β 2-肾上腺素受体激动剂：-间羟异丙肾上腺素（metaproterenol）、异丙去甲肾上腺素（isoproterenol）、异丙肾上腺素（isoprenaline）、阿布叔醇、沙丁胺醇（例如，作为硫酸盐）、福莫特罗（例如，作为富马酸盐）、沙美特罗（例如，作为昔萘酸盐）、特布他林、奥西那林、比托特罗（例如，作为甲磺酸盐）、吡布特罗、茚达特罗、沙美特罗（例如，作为昔萘酸盐）、班布特罗（例如，作为盐酸盐）、卡莫昔罗、茚达特罗（CAS 号 312753-06-3；QAB-149）、甲酰苯胺衍生物例如，3-(4-[[6-((2R)-2-[3-(甲酰氨基)-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；以及选自下述的化合物：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、乙苯磺酸盐、2,5-二氯苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、萘二磺酸盐（萘-1,5-二磺酸盐或者萘-1-(磺酸)-5-磺酸盐）、乙二磺酸盐（乙烷-1,2-二磺酸盐或者乙烷-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）；
- [0070] (xii) 毒蕈碱拮抗剂：-阿地溴铵、甘罗溴铵（诸如 R, R-, R, S-, S, R-、或 S, S- 甘罗溴铵）、氧托溴铵、哌仑西平、替仑西平、噻托溴铵、3(R)-1-苯乙基-3-(9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴盐、(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]辛烷溴盐、季盐（诸如 [2-((R)-环己基-羟基-苯基-甲基)-噻唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-铵盐、

[2-(4-氯-苄基氧基)-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,其中抗衡离子例如是氯离子、溴离子、硫酸根离子、甲磺酸根离子、苯磺酸根离子、甲苯磺酸根离子、萘二磺酸根离子(萘二磺酸根离子或半-萘二磺酸根离子)、磷酸根离子、乙酸根离子、柠檬酸根离子、乳酸根离子、酒石酸根离子、甲磺酸根离子、马来酸根离子、富马酸根离子或琥珀酸根离子);

[0071] (xiii)p38 抑制剂:-681323、856553、AMG548(2-[[(2S)-2-氨基-3-苯基丙基]氨基]-3-甲基-5-(萘-2-基)-6-(吡啶-4-基)-4(3H)-嘧啶酮)、Array-797、AZD6703、多马莫德(Doramapimod)、KC-706、PH 797804、R1503、SC-80036、SCI0469、6-氯-5-[[(2S, 5R)-4-[(4-氟苯基)甲基]-2,5-二甲基-1-哌嗪基]羰基]-N,N,1-三甲基-1-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]哒嗪-6-酮);

[0072] (xiv)PDE 抑制剂:-256066、阿罗茶碱(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)、BAY 19-8004(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)、西洛司特(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-苯并间二氧杂环戊烯-2,1'-环戊]-4-基)乙酮(CAS 号 185406-34-2)、(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、异丁司特、IC 485、KF 31334、KW-4490、利米司特([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-萘啶-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、ORG 20241(4-(3,4-二甲氧基苯基)-N-羟基)-2-噁唑甲脒)、PD 189659/PD 168787(Parke-Davis)、己酮可可碱(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-4-基氧基)吡啶-3-甲酰胺)、吡拉米司特(3-(环戊基氧基)-N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-4-甲氧基-苯甲酰胺)、PLX-369(WO 2006026754)、罗氟司特(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-喹啉甲酰胺)、SelCID(TM)CC-10004(Calgene)、T-440(Tanabe)、替托司特(6-[2-(3,4-二乙氧基苯基)-4-噁唑基]-2-吡啶羧酸)、妥非司特(9-环戊基-7-乙基-6,9-二氢-3-(2-噁吩基)-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-氮杂萘-1-基)-5-甲基-4-嘧啶胺)、V-11294A(Napp)、VM554/VM565(Vernalis)、和扎达维林(6-[4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基]-3(2H)-哒嗪酮)。

[0073] (xv)PDE5 抑制剂:- γ -谷氨酰基[s-(2-碘苄基)半胱氨酰]甘氨酸、他达拉非、伐地那非、昔多芬、4-苯基-甲基氨基-6-氯-2-(1-咪唑基)-喹唑啉、4-苯基-甲基氨

基-6-氯-2-(3-吡啶基)-喹唑啉、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-酮和1-环戊基-3-乙基-6-(3-乙氧基-4-吡啶基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0074] (xvi) PPAR γ 激动剂：-吡格列酮、盐酸吡格列酮、马来酸罗西格列酮、马来酸罗西格列酮((-)-对映体、游离碱)、马来酸罗西格列酮/盐酸二甲双胍和替格列扎；

[0075] (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；

[0076] (xviii) 抑制素：-阿托伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀和辛伐他汀；

[0077] (xix) 血栓素拮抗剂：雷马曲班和塞曲司特；

[0078] (xx) 血管扩张药：-A-306552、安贝生坦、阿伏生坦、BMS-248360、BMS-346567、BMS-465149、BMS-509701、波生坦、BSF-302146(安贝生坦)、降钙素基因相关肽、Daglutril、达卢生坦、泛多生坦钾、法舒地尔、伊洛前列素、KC-12615(Daglutril)、KC-12792 2AB(Daglutril)、曲前列环素脂质体、PS-433540、司他生坦钠、阿魏酸钠、TBC-11241(司他生坦)、TBC-3214(N-(2-乙酰基-4,6-二甲基苯基)-3-[[4-氯-3-甲基-5-异噁唑基]氨基]磺酰基)-2-噻吩甲酰胺)、TBC-3711、曲匹地尔、曲前列尼尔二乙醇胺和曲前列尼尔钠；

[0079] (xxi) ENACs：-阿米洛利、Benzamil、氨苯蝶啶、552-02、PSA14984、PSA25569、PSA23682 和 AER002。

[0080] 药物粉末可包含两种或更多种活性成分的组合，例如两种或更多种在如上(i)至(xxi)中列出的具体活性成分的组合。

[0081] 在一个实施方案中，药物粉末包含选自下述的活性成分：莫米松、异丙托溴铵、噻托溴铵及其盐、沙美特罗(salmeterol)、丙酸氟替卡松、倍氯美松双丙酸酯、瑞普特罗、克仑特罗、罗氟奈德及盐、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]丙烷-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 -丙氨酸或其药用盐(例如，二-D-苯乙醇酸盐)；[2-(4-氯-苄基氧基)-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)；(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)；或者它们中任意两种或更多种的组合。

[0082] 可引入至药物粉末中的活性成分的具体组合包括：

[0083] (a) 福莫特罗(例如，作为富马酸盐)和布地奈德；

[0084] (b) 福莫特罗(例如，作为富马酸盐)和氟替卡松；

[0085] (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]丙酰胺或其药用盐(例如，二

氢溴酸盐)和[2-(4-氯-苄基氧基)-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);

[0086] (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-苯并噁唑-7-基)乙基]氨基}乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙酰胺或其药用盐(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);

[0087] (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-苯并噁唑-7-基)乙基]氨基}乙基)-β-丙氨酰胺或其药用盐(例如,二-D-苯乙醇酸盐)和[2-(4-氯-苄基氧基)-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);

[0088] (f)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-苯并噁唑-7-基)乙基]氨基}乙基)-β-丙氨酰胺或其药用盐(例如,二-D-苯乙醇酸盐)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] 优选药物粉末配制为定制(ordered)的混合物,其中细粉末活性成分粒子粘附于较大的载体粒子例如乳糖上。

[0090] 根据本发明,用于分配携带药物粉末剂量的气流的方法包括使空气流通过含有粉末的空腔的开口,其中空腔开口在流动方向上的长度是(i)空腔深度的50%~150%,以及(ii)所述空腔在流动方向上的最大长度的至少80%,其特征在于紧邻空腔开口的流动的最大速度是至少15m/s,优选至少20m/s,更优选至少30m/s,更优选至少40m/s或者高达50m/s。流动可优选在范围15m/s至100m/s,更优选20m/s至80m/s。

[0091] 本申请发明人认为通过产生具有这种通过空腔开口的速度的流动,可在空腔中生成旋转流,这将导致有效的清空和解聚集。当然,可能存在通过通道的横截面的流动的波动。

[0092] 优选地,分配后在空腔中残留活性药物成分(API)的质量占分配前在空腔中API总质量的0.1%~10%,优选1%~8%,更优选1%~5%。通常测量按API质量计而不是按总粉末质量计的保留。本申请所用的术语“药物粉末”是指全部的粉末制剂,包括API、载体粒子和任何其它成分。

[0093] 所述装置意在用于递送宽范围的粉末制剂的平台。因此具体的粉末与本发明无关。所述装置已经用大量标准和实验制剂进行测试。因为这些制剂中的一些在提交本申请时还处于研发中以及制剂的组成是商业上机密信息,所以该信息并未包括在本申请中。

[0094] 然而,本申请发明人认为,基于下面实施例6中阐述的研究,在通过计算流体动力学技术建模的流动中的表面剪切应力,具体在空腔的下半部的平均表面剪切应力(基于从空腔开口的平面至空腔的最深范围的垂直距离的一半)给出了清空空腔的好的测量。尽管清空会在不同制剂之间变化,但是本申请发明人认为,在空腔的下半部中的表面剪切应力越高通常导致清空越有效。

[0095] 根据本发明的一个可供选择的实施方案,用于分配携带药物粉末剂量的气流的方法包括使空气流通过含有粉末的空腔的开口,其中空腔开口在流动方向上的长度是(i)空腔深度的50%~150%,以及(ii)所述空腔在流动方向上的最大长度的至少80%,在空

腔的下半部的平均表面剪切应力为至少 0.5Pa, 优选至少 1Pa, 更优选至少 1.5Pa, 这些范围的上限是 20Pa 或优选 15Pa。这是基于对空腔中流动的计算机建模, 其中采用 ANSYS® 软件 Fluent 版本 6.3.26 进行雷诺平均纳维-斯托克斯方程式 (Reynolds averaged Navier-Stokes, RAND)、湍流、三维、稳态计算流体动力学 (CFD) 算法。

[0096] 在另一实施方案中, 本发明包括用于分配携带药物粉末剂量的气流的方法, 其包括使空气流通过仅具有单一开口的含有粉末的空腔的开口, 其中空腔开口在流动方向上的长度是空腔深度的 50%~150%, 其特征在于紧邻空腔开口的流动的最大速度是至少 15m/s, 优选至少 20m/s, 更优选至少 30m/s, 更优选至少 40m/s 或者高达 50m/s。流动可优选在范围 15m/s 至 100m/s, 更优选 20m/s 至 80m/s。

[0097] 根据本发明的一个可供选择的实施方案, 用于分配携带药物粉末剂量的气流的方法包括使空气流通过仅具有单一开口的含有粉末的空腔的开口, 所述空腔开口在流动方向上的长度为空腔深度的 50%~150%, 在空腔的下半部的平均表面剪切应力为至少 0.5Pa, 优选至少 1Pa, 更优选至少 1.5Pa, 这些范围的上限是 20Pa 或优选 15Pa。这是基于对空腔中流动的计算机建模, 其中采用 ANSYS® 软件 Fluent 版本 6.3.26 进行雷诺平均纳维-斯托克斯方程式 (RAND)、湍流、三维、稳态计算流体动力学 (CFD) 算法。

[0098] 还存在空腔中流动的大量其它参数, 其可能使用上述的计算流体动力学技术进行计算。本申请发明人不确定这些参数中的哪些给出空腔清空效率的最佳指示。下面提及的参数也是源于计算机建模, 其中采用 ANSYS® 软件 Fluent 版本 6.3.26 进行 RAND、湍流、三维、稳态 CFD 算法。

[0099] 因此, 根据本发明的另一实施方案, 用于分配携带药物粉末剂量的气流的方法包括使空气流通过含有粉末的空腔的开口, 其中空腔开口在流动方向上的长度是 (i) 空腔深度的 50%~150%, 以及 (ii) 所述空腔在流动方向上的最大长度的至少 80%, 在空腔的下半部内的平均湍流动能是至少 $3\text{m}^2/\text{s}^2$, 优选至少 $4\text{m}^2/\text{s}^2$, 更优选至少 $5\text{m}^2/\text{s}^2$ 。这些范围的上限可以是 50m/s, 优选 20m/s。

[0100] 根据本发明的另一实施方案, 用于分配携带药物粉末剂量的气流的方法包括使空气流通过含有粉末的空腔的开口, 其中空腔开口在流动方向上的长度是 (i) 空腔深度的 50%~150%, 以及 (ii) 所述空腔在流动方向上的最大长度的至少 80%, 在空腔的下半部内的平均涡量为至少 2,0001/s, 优选至少 4,0001/s, 更优选至少 10,0001/s。这些范围的上限可以是 100,0001/s, 优选 50,0001/s, 更优选 20,0001/s。

[0101] 根据本发明的另一实施方案, 用于分配携带药物粉末剂量的气流的方法包括使空气流通过含有粉末的空腔的开口, 其中空腔开口在流动方向上的长度是 (i) 空腔深度的 50%~150%, 以及 (ii) 所述空腔在流动方向上的最大长度的至少 80%, 在空腔的下半部内的平均流速是至少 1.5m/s, 优选至少 3m/s, 更优选至少 4m/s。这些范围的上限可以是 30m/s, 优选 20m/s, 更优选 10m/s。

[0102] 根据本发明的另一实施方案, 用于分配携带药物粉末剂量的气流的方法包括使空气流通过仅具有单一开口的含有粉末的空腔的开口, 所述空腔开口在流动方向上的长度为空腔深度的 50%~150%, 在空腔的下半部内的平均湍流动能是至少 $3\text{m}^2/\text{s}^2$, 优选至少 $4\text{m}^2/\text{s}^2$, 更优选至少 $5\text{m}^2/\text{s}^2$ 。这些范围的上限可以是 $50\text{m}^2/\text{s}^2$, 优选 $20\text{m}^2/\text{s}^2$ 。

[0103] 根据本发明的另一实施方案, 用于分配携带药物粉末剂量的气流的方法包括使

空气流通过仅具有单一开口的含有粉末的空腔的开口,所述空腔开口在流动方向上的长度为空腔深度的 50%~150%,在空腔的下半部内的平均涡量是至少 2,0001/s,优选至少 4,0001/s,更优选至少 10,0001/s。这些范围的上限可以是 100,0001/s,优选 50,0001/s,更优选 20,0001/s。

[0104] 根据本发明的另一实施方案,用于分配携带药物粉末剂量的气流的方法包括使空气流通过仅具有单一开口的含有粉末的空腔的开口,所述空腔开口在流动方向上的长度为空腔深度的 50%~150%,在空腔的下半部内的平均流速是至少 1.5m/s,优选至少 3m/s,更优选至少 4m/s。这些范围的上限可以是 30m/s,优选 20m/s,更优选 10m/s。

[0105] 如上面任一段定义的在空腔中的流动优选仅仅通过剪切力驱动空腔流动现象产生。

[0106] 优选地,在上面定义的方法中,药物粉末包含选自上面给出的明细中的化合物或组合。

[0107] 定义:

[0108] 空腔开口的长宽比(aspect ratio)定义为开口的垂直长度(在梯形情形中,是对称线的长度)除以平均宽度。

[0109] 涉及流动通道的术语“高度”应指从其中形成空腔开口的通道壁到相对的通道壁之间的垂直距离。

[0110] 涉及流动通道的术语“宽度”在流动通道中任何给定的位置上应指在该处两个侧壁之间的最短距离。

[0111] 术语“底板”应指其中形成空腔开口的流动通道的壁。术语“内顶”应指相对于底板的流动通道的壁。

[0112] 与流动通道有关的术语“侧壁”应指在底板与内顶之间延伸的流动通道壁。

[0113] 空腔开口的平面应指由空腔的边缘限定的平面,该边缘是空腔与流动通道之间的界面。如果该边缘没有完全落入一个平面中,则空腔开口的平面应指与该边缘最适合的平面。

[0114] 术语“四边形”应指具有 4 个直边的形状,但是该术语不排除具有如本申请所指出的圆角半径的拐角。

[0115] 与空腔相关的术语“深度”应指从空腔开口的平面到空腔的最深点之间的垂直距离。

[0116] 空腔的最大长度应定义为在与空腔开口的平面平行的平面中测量的空腔在流动方向上的最大长度。

[0117] 当表述诸如“上”和“下”在本申请中针对装置使用时,假定装置的取向使得一个或多个空腔的开口朝上。

[0118] 术语“药物粉末”应指除了任何活性药物成分之外,所有的粉末制剂还包括但不限于任何的载体、稀释剂或包衣。

附图说明

[0119] 出于示例目的,将通过实施方案和实施例并参照附图更详细描述本发明,其中:

[0120] 图 1 是第一实施方案的流动通道区域的截面示意图;

- [0121] 图 2 是第二实施方案的流动通道区域的截面示意图；
- [0122] 图 3a-3d 是图 1 的流动通道区域的局部的示意性透视图，显示运转的顺序；
- [0123] 图 4 是整个第一实施方案的平面图；
- [0124] 图 5 是第一实施方案的空腔盘和支持物的分解透视图；
- [0125] 图 6 是第三实施方案的局部的纵剖图，显示空腔盘和两个空腔；
- [0126] 图 7 是实施例 1 中使用的 US4, 446, 862 的吸入器的流径的计算机建模的透视图；
- [0127] 图 8 是图 7 的计算机流径建模的侧视图；
- [0128] 图 9 是实施例 2 中使用的本发明的吸入器的流径的计算机建模的透视图；
- [0129] 图 10 是显示对在图 7 和 8 的流径中以及在本发明的流径中夹带粉末的计算机建模的结果的图；
- [0130] 图 11a 是本发明的流径的计算机建模的侧视图；
- [0131] 图 11b 是图 11a 中所示的空腔的平面图；
- [0132] 图 12 是显示 4 种不同形状的空腔的粉末保留的柱形图；
- [0133] 图 13 是显示两种备选设计的空腔和 9 种不同粉末制剂的粉末保留度的图；
- [0134] 图 14a 和 14b 分别是本发明的装置的备选的流径建模的侧视图和透视图；
- [0135] 图 15a 和 15b 分别是具有增大的通路高度的装置的备选的流径建模的侧视图和透视图；以及
- [0136] 图 16 是第三实施方案的改进形式的空腔盘的透视图。
- [0137] 实施例 1 (现有技术)
- [0138] 图 7 和 8 显示在 US4, 446, 862 (上文中提及) 中所述的装置的流径的计算机建模。该模型基于在该现有的专利中所述的主要实施方案 (图 1 至 4a)。该装置包括平的圆柱形流动室 101, 其底座位于包含吸入用粉末的标准尺寸 4 药物胶囊的单独部分 102 中。6 个空气入口 103 绕着流动室的一半环状面平均地间隔开并位于朝向下端的位置。直径比入口 103 的直径大得多的口用接口 104 与入口 103 对称地相对。
- [0139] 一些尺度具体描述在 US4, 446, 862 中。例如入口直径据称为 2mm (参见第 6 栏第 19 行), 且标准尺寸 4 胶囊的使用具体描述在第 7 栏第 15 行。尺寸 4 胶囊的胶囊底座内直径为约 5mm, 胶囊底座长度为约 7mm。其余尺度取自根据文中指出的值按比例绘制的图 4a 中。
- [0140] 该模型用于模拟装置中的流动, 其中使用计算流体动力学技术, 具体是采用 ANSYS® 软件 Fluent 版本 6. 3. 26 进行雷诺平均纳维 - 斯托克斯方程式 (RANS)、湍流、三维、稳态计算流体动力学 (CFD) 算法。
- [0141] 在 US4, 446, 862 中, 装置的压降据称为 4. 7cm H₂O (约 0. 46kPa), 以产生 28. 31/min 的流速。在 CFD 模拟中, 该压降产生 21. 91/min 的流速, 这表示模拟结果与 US4, 446, 862 中报道的结果的非常好的相关性。为了得到较接近 US4, 446, 862 的目标流速的流速, 在模型中需要 0. 76kPa 的压降。
- [0142] 测试吸入器设计的目前标准压力差是 4kPa, 即普通患者往往会产生的。虚弱的患者可能产生约 2kPa, 而非常健康的人会产生约 6kPa。
- [0143] 下表显示 4 组不同压力和相应的体积流速的结果。采用 4kPa 压力, 因为它是现代日标准测试条件。基于上面讨论的原因采用 0. 46kPa 和 0. 76kPa, 而基于下面在实施例 2 的

讨论中解释的原因采用 0.17kPa。每种情形都用计算机计算多个如下参数,在下表 1 中标记为 1-8:

- [0144] 参数 1:在整个空腔内的空腔表面处的平均剪切应力 (Pa);
 [0145] 参数 2:在空腔的下半部的空腔表面处的平均剪切应力 (Pa);
 [0146] 参数 3:在整个空腔内的平均流速 (ms^{-1});
 [0147] 参数 4:在空腔的下半部的平均流速 (ms^{-1});
 [0148] 参数 5:在整个空腔内的平均涡量 ($1/\text{s}$);
 [0149] 参数 6:在空腔的下半部的平均涡量 ($1/\text{s}$);
 [0150] 参数 7:在整个空腔内的平均湍流动能 (m^2/s^2);以及
 [0151] 参数 8:在空腔的下半部的平均湍流动能 (m^2/s^2)。

[0152] 本申请发明人认为,就空腔的下半部(基于从空腔开口平面到空腔的底部的垂直距离的一半)而言,在空腔的壁上的平均表面剪切应力代表该模型的清空效率的最佳指示。壁剪切应力定义为:

[0153]
$$\tau_w = \frac{\mu}{r} \frac{v}{n}$$

[0154] 其中

[0155] μ 是分子粘度,而 $\frac{v}{n}$ 是在壁上的法向速度梯度。

[0156] 表 1 中, ΔP 是压力差 (kPa), Q 是体积流速 ($1/\text{min}$)。

[0157] 表 1

[0158]			参数							
	P(kPa)	Q(l/min)	1	2	3	4	5	6	7	8
	4.00	66.53	1.72	0.43	2.73	1.18	5000	1800	32.00	3.10
	0.46	21.90	0.28	0.06	0.39	0.85	1637	592	2.49	0.26
	0.17	12.96	0.10	0.02	0.45	0.19	876	288	0.69	0.06
	0.76	28.58	0.45	0.08	1.11	0.49	2133	724	4.70	0.45

[0159] 实施例 2- 本发明的装置的 CFD 建模

[0160] 本发明的装置的计算机建模使用实施例 1 中所用的同一软件产生。整个吸入器装置具有更自动化的功能,并且比 US4,446,862 中所述的装置更复杂。在吸入器中存在两条流径,即,一条通过粉末空腔的流径和旁路通道。通过空腔的流径比现有技术中的流径稍微更曲折些,并且在流动通道达到空腔之前可存在中等显著的压降。例如,在向上通向空腔的整个流径的部分,在正常使用中可存在 0.01 至 2.0kPa 的压降。在该范围的下限优选为例如,0.1 至 1.0kPa。

[0161] 由于这些原因,基于在这两种吸入器之间的总体压力和体积流动等的直接比较并非真正的最好测试。但是,以在空气入口与口用接口之间的 4kPa 压力差分析整体吸入器,其结果示于下表 2 中第 1 排。表 2 中的其余结果是更好地对应于在 US4,446,862 中所述的装置的非常简单流径的流径区段的结果。

[0162] 建模的流径示于图 9 中。该流径准确地表示关于清空粉末空腔的流动的关键部

分。该空腔示于 41, 通过空腔的流动通道示于 42。空腔的尺度在下表 3 的“ A” 栏给出。邻近空腔的流动通道的高度为 1.5mm, 以及针对流动方向 F, 在上游端的宽度为 3.1mm, 在下游端的宽度为 5.1mm。在空腔的上游侧上的流动通道 42 的底板的部分 43 是倾斜的。从该底板伸出引起湍流的是障碍物或凸出物 44, 即所谓的“ 扰流子 (turbulator) ”。该要素的目的是促进在通道 42 中的流动中的湍流, 然后在空腔 41 中赋予剪切力驱动流。在该实施例中, 在流径中具有或不具有扰流子 44 的情形下得到结果; 这在表中已经指出。

[0163] 针对本发明的装置, 用计算机计算实施例 1 中采用的同样 8 个参数, 并且下表 2 中的编号栏对应于表 1。

[0164] 8 个结果中的 4 个结果是参数在整个空腔的平均, 而其它 4 个是仅仅对空腔的下半部的平均。图 9 中空腔向下一半处的线 45 显示空腔的上半部和下半部之间的分界线: 其位于从空腔开口平面到空腔底部的垂直距离的一半处。

[0165] 第一排结果是就 4kPa 的标准压降而言整个吸入器的计算机建模的结果。该压降中约 1kPa“ 损失” 在吸入器模型的其它部分。因此, 就第一排结果而言, 通过图 9 所示的流径的压降可假定为约 3kPa。用于第一排结果的模型包括旁路通道, 这意味着体积流速与图 9 中所示的流径的短区段的其它结果相比是非常高的。仅通过图 9 流动通道的体积流速在括号中示出。

[0166] 其余结果是就仅通过图 9 流径的给定压降而言。该流径区段的选择使得其尽可能与 US4, 446, 862 装置相当。在这些情形的 3 种情形中, 在流径中包括扰流子。在一种情形中, 省略扰流子。

[0167] 表 2

[0168]

	P(kPa)	Q(l/min)	参数							
			1	2	3	4	5	6	7	8
整个吸入器 -无扰流子	4.00	57.50 (12.1)	3.46	2.00	5.14	4.44	15800	10400	9.67	5.96
有扰流子	1.50	12.26	4.17	1.87	5.38	4.36	17661	11012	10.23	5.19
无扰流子	1.50	12.86	3.57	1.65	4.73	3.98	15563	10498	8.05	4.58
有扰流子	0.46	6.16	1.26	0.37	2.43	1.63	8108	4106	3.08	1.11
有扰流子	7.00	29.70	19.77	14.10	15.51	15.09	49053	39056	45.96	32.49

[0169] 在表 1 中, ΔP 是压力差 (kPa), Q 是体积流速 (l/min)。

[0170] 比较这些结果, 显而易见的是在本发明的装置中的空腔内比 US4, 446, 862 的空腔内引起强劲得多的流动。在表 1 和 2 的第 4 行中, 施加了 US4, 446, 862 中指定的 0.46kPa 压降。在本发明的装置中在空腔的下半部的平均表面剪切应力 (参数 2) 是 0.37Pa, 而在 US4, 446, 862 的装置中仅仅是 0.06Pa。该差异高于 6 倍, 其是在如上所讨论, 本申请发明人认为是空腔清空效率的最佳指示的参数上的差异。

[0171] 比较各表的第 1 排 (在各情形中在整个吸入器施加 4kPa 的压降), 本发明的吸入

器和 US4, 446, 862 的装置的参数 2 的值分别为 3.46Pa 和 1.72Pa(大于 2 倍), 尽管压力损失会在本发明的吸入器的其它部分中发生并且流动中的大部分会通过旁路通道。

[0172] 在表 2 的第 3 排中, 在流径中施加 1.5kPa 的压降, 其中没有扰流子要素; 这导致流速为约 12.91/min 以及空腔下半部的平均表面剪切应力为 3.57Pa。在 US4, 446, 862 的装置中的类似流速产生仅仅 0.02Pa 的空腔下半部的平均表面剪切应力。

[0173] 实施例 3

[0174] 采用一种不同的 CFD 建模技术(使用 ANSYS® 软件 CFX® 版本 11.0, 进行 RANS 湍流、三维、暂态多相 CFD) 来对多个空腔中的空气流中的粉末移动建模, 具体得到与空腔清空相关的结果。该软件使用具有 50 微米粒度的分散颗粒模型来模拟相间的动量转移。

[0175] 将实施例 2/ 图 9 的流径(无扰流子)与实施例 1 的流径(US4, 446, 862 的装置的 CFD 模型)相比较。将相同的流速 12l/min 应用至各流径, 并且在该模型中, 空腔初始填充有粉末至总体空腔体积的 2/3。

[0176] 对在启动空气流之后的首个 100ms 进行模拟。从图 10 中的结果曲线图可看出, 在 100ms 之后, 本发明的流径的空腔基本上是空的, 而 US4, 446, 862 装置的空腔还包含超过原始粉末质量的 90% 的粉末。如果展开该模拟则可能更多的粉末夹带在 US4, 446, 862 装置内的空气流中, 但是该实施例至少表明清空本发明的装置或流径中的空腔的速率看起来显著优于 US4, 446, 862 的速率。通常在吸入器领域中被认为适宜的是在尽可能短的时间内带走粉末。

[0177] 实施例 4

[0178] 参照图 11a 和 11b, 显示本发明的流径。在实施例 2 中所述的 CFD 模型中改变空腔的各种尺度。这些尺度示于图 11a 和 11b, 还示于下表 3 中。圆角半径示于图 11b 的 207 处, 后半半径示于图 11a 的 203 处, 前(下游)半径示于 204 处, 长度示于 201 处, 深度示于 202 处。后半宽度示于图 11b 的 205 处, 前半宽度示于 206 处。通过空腔的流动通道示于 210 处, 空腔示于 211 处。流动方向通过箭头 F 指示。一种备选的空腔形状(其中相应的附图标记指示几何形状的相当的要素)示于图 11c 和 11d 中。共测试了六种设计。

[0179] 采用与实施例 1 和 2 中相同的软件进行分析。该模型包括扰流子(在图 11a 中标为 212)。对于各几何形状, 计算在空腔的下半部的平均表面剪切应力。结果示于下表 3 中。

[0180] 表 3

[0181]

空腔设计	A	B	C	D	E	F
圆角半径[mm]	0.3	0.2	0.22	0.2	0.2	0.201
后半径(下上游边)[mm]	2	2.2	2.09	2.16	2.14	2.17
前半径(下下游边)[mm]	1	2.2	1.8	2.1	2.06	1.8
流动方向上的长度[mm]	4.5	5.5	4.95	5.43	5.5	5.19
深度[mm]	4.5	4.2	4.58	4.95	5.5	4.46
长度/深度	1.00	1.31	1.08	1.10	1.00	1.16
后半部宽度[mm]	0.958	0.8	1.03	1.1	1.3	1.1
前半部宽度[mm]	1.35	1.1	0.7	0.67	0.65	0.72
空腔面积[mm ²]	58.3	57.6	56.9	67.1	79	59
空腔下半部的面积[mm ²]	30.4	29.4	28.9	34.3	40.6	30.1
空腔体积[mm ³]	39.13	35.3	32.8	40.5	51.4	35.5
空腔下半部的剪切应力[Pa]	2.08	3.46	4.16	4.34	4.32	4.6

[0182] 从上面结果可看出,改变空腔形状可对平均剪切应力具有显著的影响。设计 A 示于图 11a 和 11b 中。这也是图 9 中所示的设计。该设计已经采用在空腔物理模型中的粉末流的高速成像进行发展,已确定该形状产生比大致相等的全体比例(长度、深度、宽度)的简单立方体好得多的空腔清空。

[0183] 然而,表 3 中的 CFD 结果出乎预料地显示通过进一步改进几何形状可能得到相当程度更好的性能。

[0184] 改变设计 A 以增大在平面图中的长宽比(即,增大相对于宽度的长度)看起来在空腔的下半部中导致显著更大的表面剪切应力。此外,增大前半径(即,下游半径)的大小看起来具有显著的影响。这些变化可在例如图 11c 和 11d 中所示的设计 B 中看出。

[0185] 最优化空腔形状的工作正在进行中,但是目前据信最佳几何形状将包括前半径和后半径均为 1.75mm ~ 2.25mm。

[0186] 实施例 5

[0187] 实施例 4 中的设计 A、B、C 和 F 的物理原型使用快速原型技术产生。然后通过使它们填充有两种不同粉末制剂（一种非常具有挑战性，另一种具有较小的挑战性）测试这些模型。将 1.5kPa 的压力施加到各设计中以产生通过与非常虚弱的人类患者吸入相当的原型的空气流。对各设计，测定清空图（表示为空腔中残留的活性药物成分（API）的质量百分数）。

[0188] 结果示于图 12 中。阴影柱表示更具挑战性制剂的结果，而普通柱表示具有较小挑战性的制剂的结果。在设计 A 和设计 B 之间可看出 API 粉末的保留的显著降低，与表 3 中 CFD 结果一致。然而，从设计 B 到设计 C 可看出保留增大，尽管在 CFD 研究中设计 C 的平均表面剪切应力值高于设计 B。设计 F 显示与设计 B 大致类似的保留，尽管根据 CFD 研究表面剪切应力较高。

[0189] 本申请发明人认为设计 C 和 F（尤其是设计 C）的物理原型是差的设计，并且这是与设计 B 相比保留增大的主要原因。从表 3 中可看出设计 C 和 F（事实上还有设计 D 和 E）具有“相反的锥度”（即它们上游端比它们下游端宽）并且这种形状与目前的多剂量吸入器设计不一致（参见下面第 3 实施方案的描述）。因此，目前至少停止设计 C 至 F 的研究并集中注意力到设计 B 上。然而，这还只是本申请发明人的观点，如果适当制造和填充，则设计 C 至 F 会具有比设计 B 更少的粉末保留。这些“相反的锥度”设计（C 至 F）也可用于不同设计的吸入器中。

[0190] 实施例 6

[0191] 与实施例 5 类似地进行测试，其中使用设计 A 和 B 的原型，使用 9 种不同标准和实验粉末制剂。

[0192] 图 13 显示设计 A 和设计 B 的粉末在空腔中的保留曲线。可看出，每个制剂设计 B 显示较少的粉末保留。

[0193] 对于这两种空腔形状，在流经区段的压降是 1.5kPa。在空腔的下半部的平均表面剪切应力就初始设计而言（在实施例 4 中计算）为 2.08Pa，而第二种形状的上述值（来自实施例 4）为 3.46kPa。本申请发明人认为该结果支持它们的假设，即在空腔的下半部的平均表面剪切应力与清空效率相关。

[0194] 实施例 7

[0195] 出于评价流动通道高度对装置性能的影响的目的，产生本发明的装置的流径的稍有不同计算机建模。1.5mm 的通路高度和 10mm 的通路高度分别示于图 14a 和 b 以及图 15a 和 b。这两种模型的通路宽度是相同的，其中在下游方向略有分叉，从其最窄处为 3.1mm 至其最宽处 5.1mm。重新设计流动通道 52 的上游部分 53 使其具有平的“底板”54（即，其中形成空腔的流径的壁）。如此设计的原因是发现如果在具有增大“内顶”高度（即，从“底板”至相对的壁之间的距离 55）的模型中保留倾斜的底板的话，则流动被导向向上而远离流动通道底板。当空腔上的通道高度小（例如，约 1.5mm）时，倾斜的上游通道具有相对小的影响，但是本申请发明人认为仅当通道继续导向流动使其经过空腔开口（与远离空腔开口相反）时才能进行正确评价增大流动通道高度的效果。

[0196] 建模了多种不同的通路高度，各自具有设计 A 的空腔 51（参见上面的实施例 5 和 6）。

[0197] CFD 计算基于在各情形中通过通路的体积流速为 25l/min 进行。针对各种情形，计

算空腔的下半部的平均表面剪切应力,其中使用与实施例 1 和 2 中所用的相同的软件并且采用相同的定义。结果示于下表 4 中。

[0198] 表 4

[0199]

流动通道高度 (mm)	平均表面剪切应力 - 空腔的下半部 (Pa)
1.5	6.6
3	0.99
5	0.05
10	0.03

[0200] 可看出,增大流动通道高度的结果是在空腔的下半部的平均表面剪切应力的显著减少。本申请发明人认为这主要是因为通过空腔的空气流速的降低。

[0201] 在目前的设计中,为了使公差保持在合理的限度内以及具有可容易制造的装置,流动通道高度为 1.5mm。然而,如果有必要进一步增大装置的清空效率,那么本申请发明人认为更进一步降低流动通道高度可容易地实现该目的。预期流动通道高度为 1mm 或者甚至 0.5mm。

[0202] 在这些结果中内插值,对于 4mm 流动通道高度,在空腔的下半部的平均表面剪切应力值将为约 0.5Pa (基于在图中的 3mm 值与 5mm 值之间画直线)。这表示对在相等条件下由 US4,446,862 装置产生的表面剪切应力值的可观的改善。

[0203] 实施例 8

[0204] 进行具有简单立方体和胶囊形状空腔的 CFD 研究,发现立方体形状空腔显示比胶囊形状空腔更有前景的结果。对于胶囊形状空腔,发现清空速度稍慢。发现在立方体形状空腔中的流动是基本上二维的,而发现在胶囊形状空腔中的流动是三维的。发现这种在胶囊形状空腔中的三维流动导致在空腔的中心线下游处和附近的粒子浓度较大。主要差异是促进圆柱形流动模式的能力。

[0205] 据信胶囊形状空腔不能建立圆柱形流动模式。

[0206] 参考附图 1 至 6 和图 16,现在描述本发明的多个非限制性实施方案。

[0207] 本发明的第一实施方案示意于图 4 中。这是多剂量吸入装置,用户可由其吸入干粉形式的药物剂量。装置 1 包括机座 23 和口用接口 3。口用接口 3 可通过直线移动口用接口封盖 24 而外露出来。在该实施方案的一种变体(未示出)中,口用接口封盖得到机座的枢轴支持。

[0208] 装置 1 内部的基本部分(它们涉及本发明)示于图 1、3、4 和 5 中。在机座 23 内是包含多个空腔 5 的盘型结构 18。空腔盘 18 可旋转支持在空腔盘支架 19 中。空腔 5 以环形模式沿着盘的圆周设置。盘 18 具有大的中心孔 26,中心孔 26 容纳吸入器装置的其它组件,包括空气入口通路(未示出)和用于使盘四周移动以将新空腔暴露于各个吸入的机构(也未示出)。在各空腔 5 上提供单独的流动通路(未示出),其中盘 18 的上表面 25 形成通路的下表面。

[0209] 图 1 示意性说明第一实施方案的空腔 5 和邻近的流经 4。该流经的高度示于 13 处。空腔 5 是立方体形并且空腔开口 20 具有边缘 6, 其中空腔 5 的侧边与流动通道下壁或“底板” 7 相接触。空腔包含药物粉末 2。有利的是, 空腔成形以在空腔 5 内允许圆柱形空气流模式。在空腔内的圆柱形流动模式沿着处于横穿流动方向并且大致在空腔的中心的轴扩展。空腔的侧边与底板 7 垂直。

[0210] 现在参照图 1 和 3, 更具体地描述装置 1 的总体功能。流动通道 4 的一部分具有平的底板 7 (即, 当装置处于其正常的取向时, 通道的下壁)。底板 7 包括通向含有粉末的空腔 5 的开口 20。由于剪切力驱动空腔流动现象, 气流在流动方向 F 上沿着流动通道通过并且穿过开口 20 在空腔 5 中产生圆柱形循环流。粉末粒子在该强劲并有些湍流的循环流中搅动, 并且还撞击空腔的侧边。据信粒子夹带在强劲流中以及粒子撞击空腔 5 的侧边二者均有助于解聚集, 从而使制剂成为吸入备用状态。本申请发明人认为在所述循环流中夹带的粉末粒子往往被向外抛出 (或者, 更准确地说, 往往与流动成切线方向移动), 从而离开空腔并成为夹带在通道 4 内的空气流中。

[0211] 空腔 5 和空腔开口 20 各自在流动通道 4 的流动方向 F 上具有 5mm 的长度 10。空腔深度 22 也是 5mm。

[0212] 从空腔 5 的顶部 (即, 空腔开口的平面) 到齐平的粉末粒子床在初始状态的顶部之间的距离 11 是 1mm。该距离称为空腔的顶空 11。在空腔中的粉末深度示于 9 处。

[0213] 在侧区段, 空腔为四方的; 空腔的内拐角基本上是锐角, 换言之下沿 (下游) 边 16 和下后 (上游) 边 17 是锐利的。在第一实施方案的一种变体 (未示出) 中, 它们可具有约 0.5mm 的半径从而在产生的循环流的旋转移动中提供一些导向。

[0214] 图 3a 至 3d 示意性显示空腔 5 的清空。在由患者吸入产生的压降 (未示出) 的影响下, 空气沿着通道 4 移动。对于整个吸入器, 这可以是 2 至 6kPa。在图 3 所示的通道的区段中的压降可以是 0.5kPa 至 5kPa。

[0215] 图 3a 显示粉末填充的空腔 5 的初始状态。在流动方向 F 上启动沿着流动通道 4 的空气流, 然后空腔 5 的清空开始。在图 3b 中粉末 2 中的一些离开空腔 5, 循环流在空腔 5 中的累积开始, 可看出空腔 5 在下游端开始清空。在图 3c 中可看出, 粉末水平逐渐向下并在上游方向销蚀。从图 3a 中的初始状态至图 3d 中的最终状态所花费的时间部分取决于流动速度和具体的粉末组成, 但是该实施方案的正常时间会是约 300ms。

[0216] 现在参照图 2 描述本发明的第二实施方案。唯一相对于第一实施方案发生变化的方面是空腔的形状。对于相等的要素, 在该实施方案中的附图标记与第一实施方案相同。

[0217] 在第二实施方案中, 空腔 5 的平行前壁和后壁相对于垂直方向 (空腔开口的法向方向) 成锐角。在邻近空腔 5 的流动通道 4 中, 空腔开口 20 仍然与流动通道底板 7 对齐。据信壁相对于流动通道 4 的倾斜使得夹带在空腔内循环流中的粒子更难以逃入流动通道 4 中。因此, 本申请发明人认为在第二实施方案中解聚集程度可能增大, 因为药物粉末 2 夹带在强的循环流中以及进行壁接触 / 碰撞的时间增长。另一方面, 清空时间对于第二实施方案可能更长。在图 2 中显示空腔在流动方向 (箭头 F) 上形成角度, 但是在第二实施方案的变体中空腔可在相反的方向上形成角度, 换言之在图 2 中的角度具有负值。

[0218] 已经发现粉末可在下上游和下游拐角 / 边被空腔保留。为了抵消这种情况, 在第二实施方案中空腔 5 的下沿 (下游) 边 17 具有约 0.5mm 的半径, 而下后 (上游) 边 16 具

有约 1mm 的半径。

[0219] 现在参照图 6 描述本发明的第三实施方案,其显示多剂量干粉吸入器 30 的局部的纵剖图。机座部件 31 以及吸入器机座的其它组件(未示出)包括各种吸入器组件。然而,仅仅与本发明相关的组件示于图 6 中。

[0220] 空腔盘 32 具有多个含有粉末的空腔 33。使用中,对于第一实施方案,盘 32 旋转从而使单个空腔登录位于装置的边缘的口用接口(未示出)。在图 6 中未示出的组件中有支持和推进空腔盘的机构。

[0221] 盖部件 35 与各空腔 33 关联,其在初始状态下通过密封膜 36 密封空腔。在外壳 31 中提供空气入口 34(在患者经口用接口吸气时通过其抽去空气)。空气沿着图 6 中的箭头 B 所示路径流经装置。进入装置的气流触发盖部件 35 的举起,此时与之相关联的任一空腔登录口用接口。触发和举盖机构在图 6 中未示出。

[0222] 在图 6 的左手侧的盖部件 35 显示为开放位置。可看出盖部件 35 提供流动通道 37 的上壁或内顶,流动通道 37 通过目前开放的空腔 33 的上部。流动通道的下壁或底板由空腔盘 32 上表面提供。流动通道 37 的侧壁由开放部件 35 的各侧上的密封盖部件 35 提供。密封盖部件 35 示于例如图 6 的右侧,但是应理解沿着盘 32 的环状面存在多个这些部件 35。在该实施方案的变体中,可通过在盖组件 35 之间延伸的单独的壁部件(未示出)提供流动通道 37 的侧壁。

[0223] 从上面的描述可看出,空腔 33 基本上在与空气流通过流动通道 37 经过空腔开口的同时开启。在 39 高度示意性表示的循环空气流通过剪切力驱动空腔流动现象在空腔中引起。空腔内的粉末 38 夹带在循环流 39 中,期间它发生解聚集,然后解聚集的粉末随后夹带在通过流动通道 37 的流动中,接着经由口用接口到达患者。

[0224] 各空腔在流动方向上是 4.5mm 长,5mm 深并且在流动方向上是锥形(在平面图中),其中平均宽度是 2.3mm。空腔填充有粉末至 2.5mm 的深度,剩余 2.5mm 的顶空。在空腔的上游下边上提供大半径(2mm)以有助于发展圆柱形循环流。在下游下边上提供较小的 1mm 半径。

[0225] 该装置旨在空腔开口朝上时使用。然而,由于空腔仅当在装置中已经存在空气流时才开放,据信在粉末有机会在重力下从空腔中落下之前在空腔中引起循环、剪切力驱动流。事实上,已经发现装置的性能很大程度上与取向无关。

[0226] 在第三实施方案的变体中,空腔具有设计 B 的形状(参见实施例 4)。来自改良的第三实施方案的空腔盘具有这种形状的空腔,其示于图 16 中。附图标记对应于图 6 中的那些。

[0227] 本发明的第四实施方案(在图中未示出)是包括一个空腔的单一吸入装置,其中药物粉末在具有入口和口用接口的简单圆柱形塑料盒中。空腔具有与第三实施方案中任一空腔相同的几何形状,并且在空腔上的流动通道具有相同的尺度。流动通道与空气入口和口用接口相通。空腔用箔条密封来代替盖膜,箔条延伸至吸入器的机座的外部并且可通过牵拉除去。

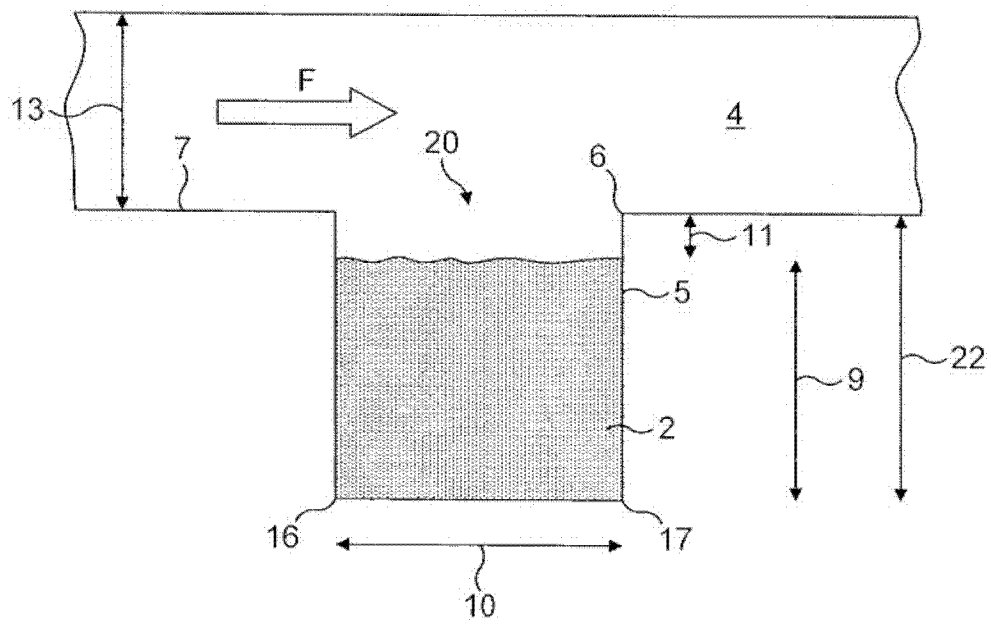


图 1

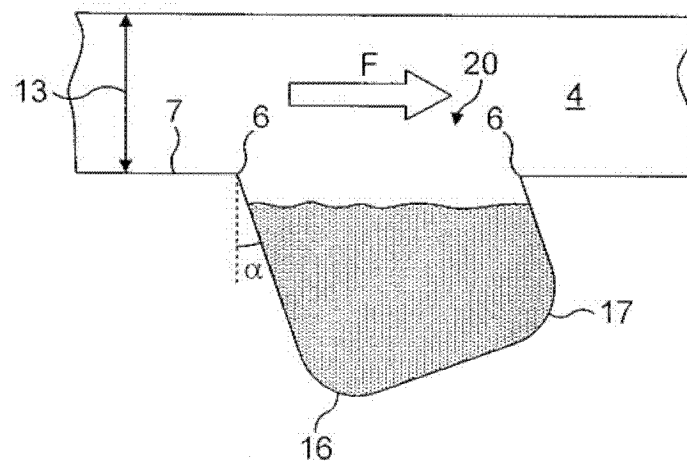


图 2

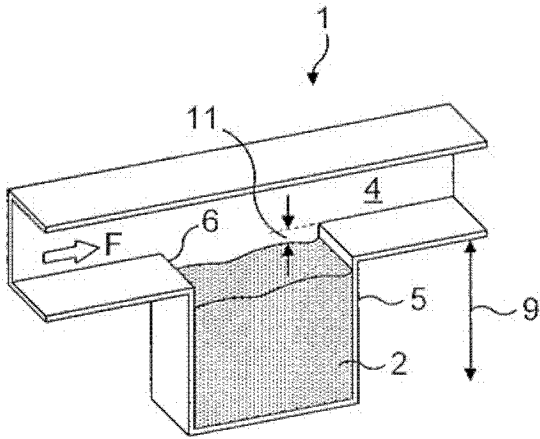


图 3a

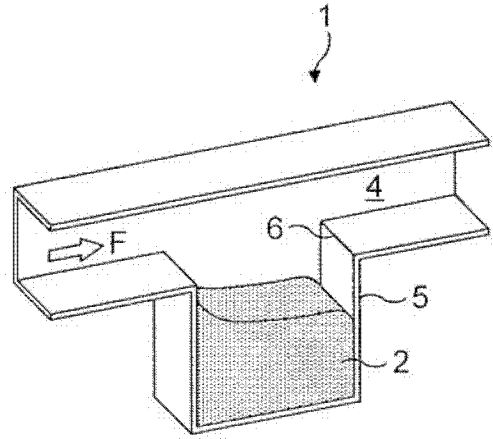


图 3b

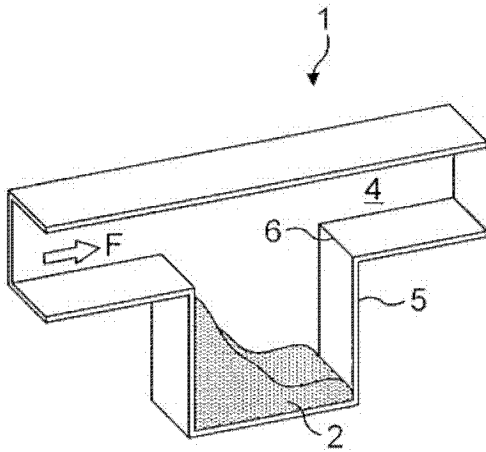


图 3c

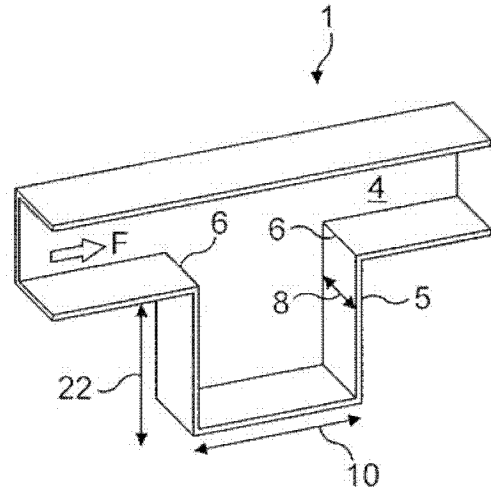


图 3d

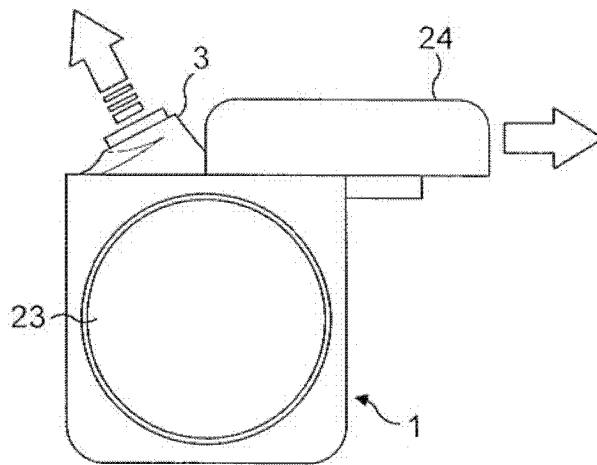


图 4

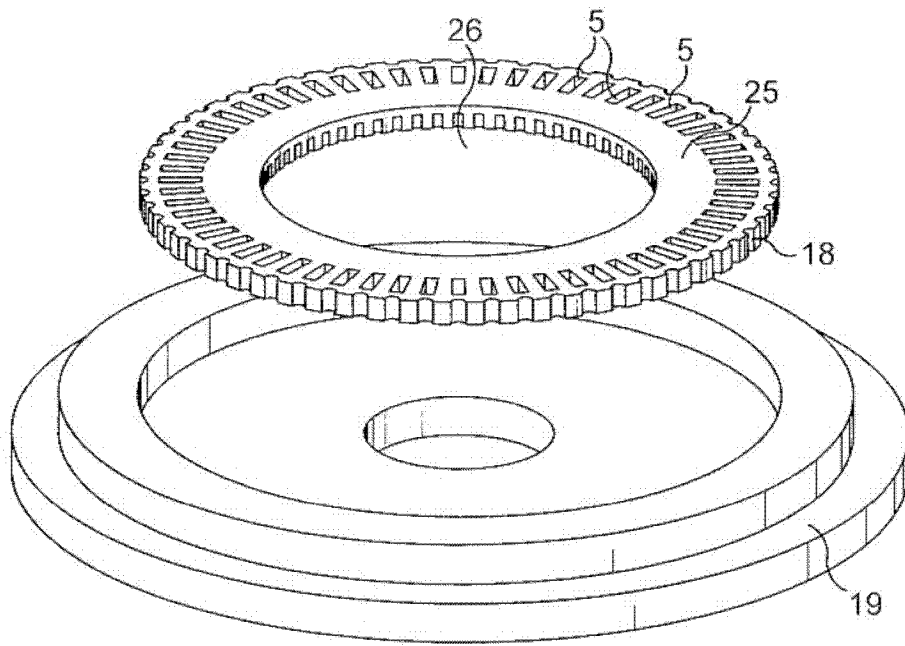


图 5

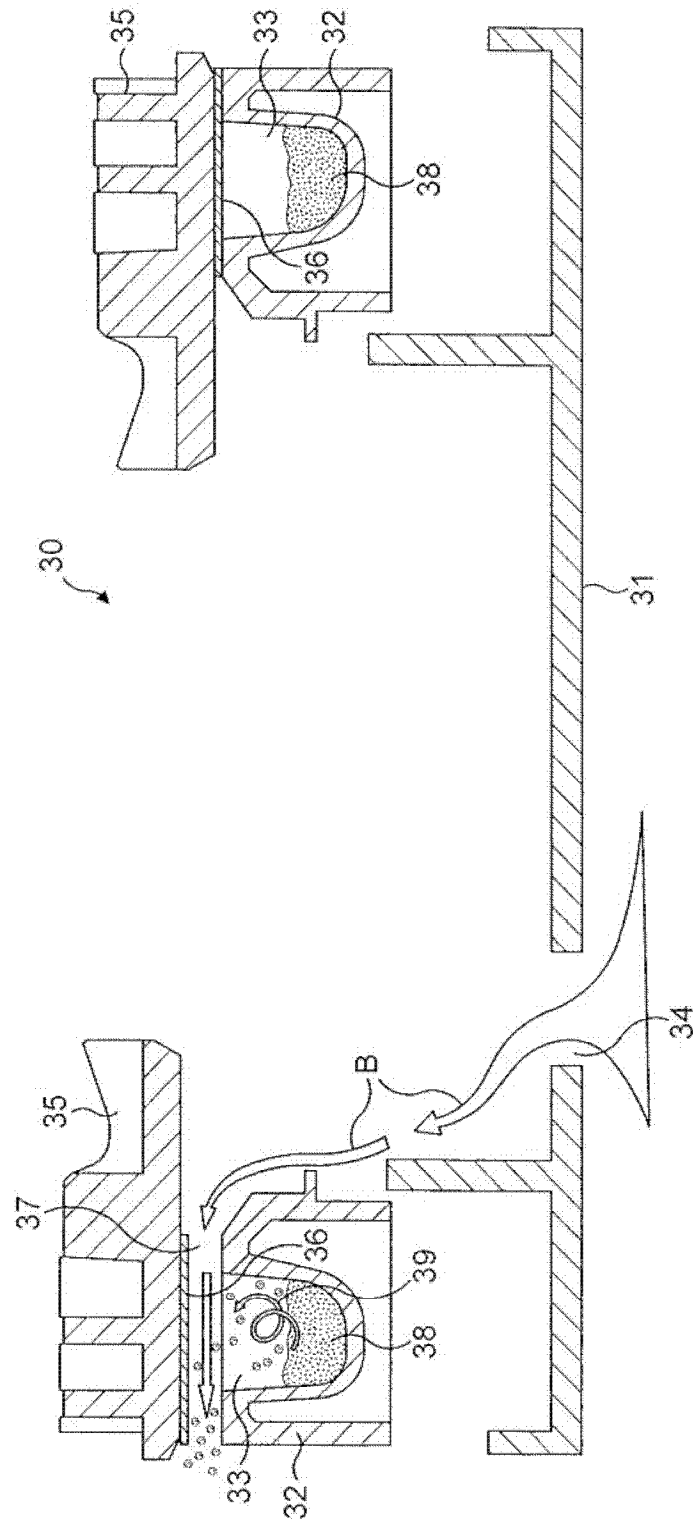


图 6

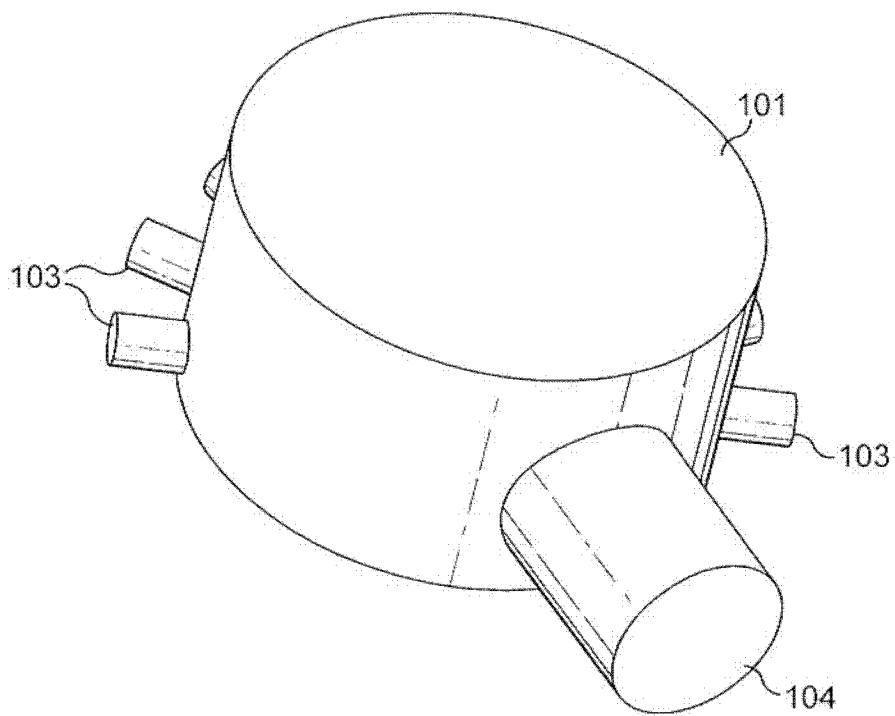


图 7

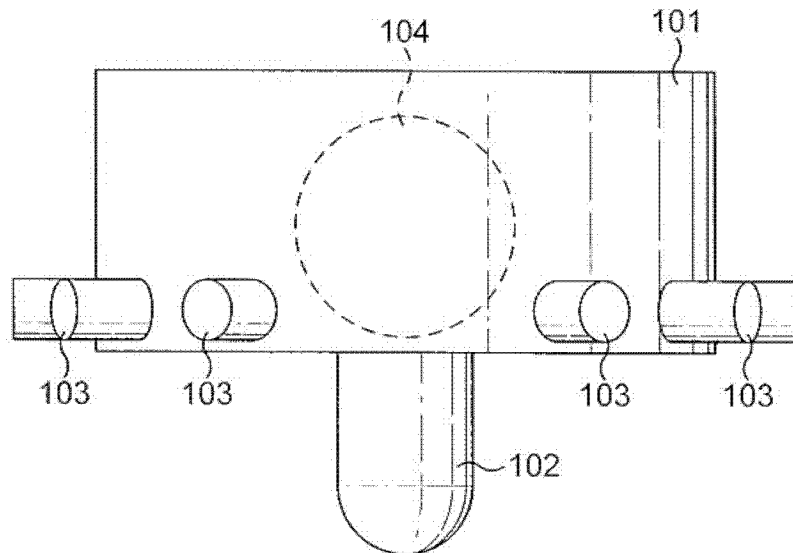


图 8

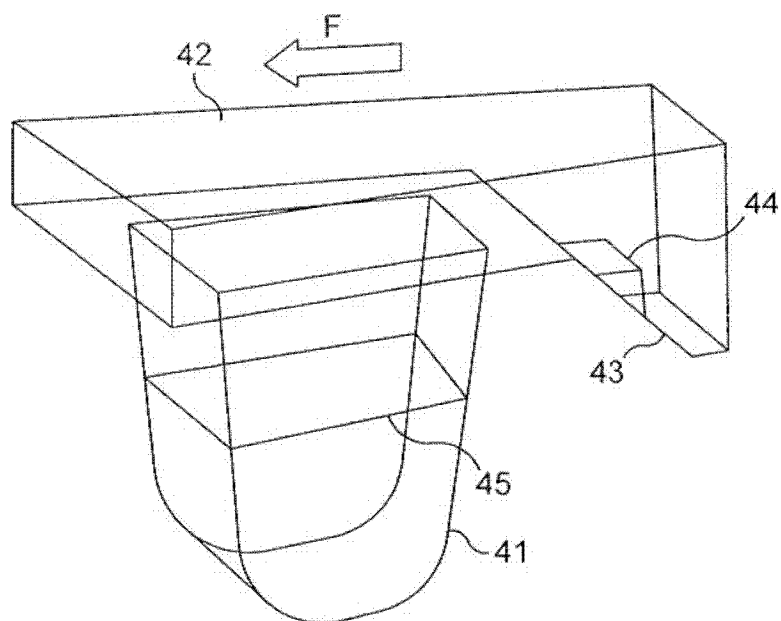


图 9

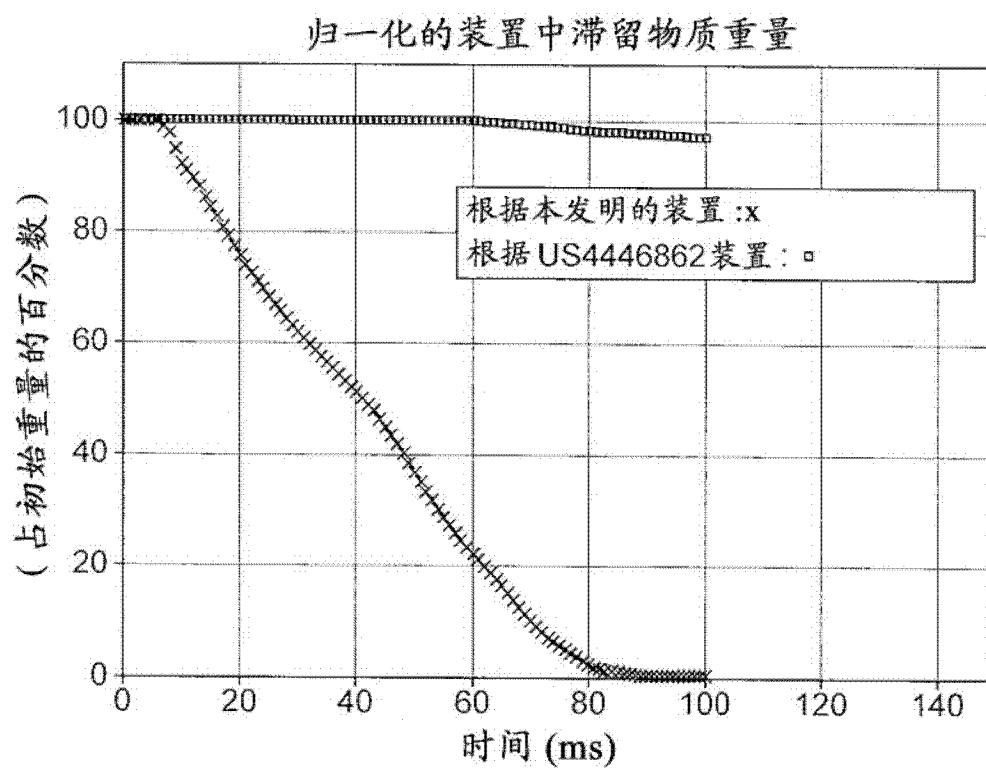


图 10

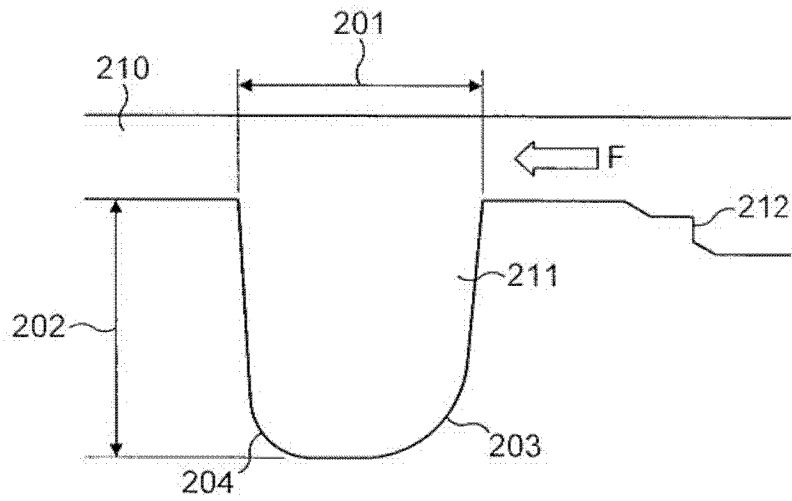


图 11a

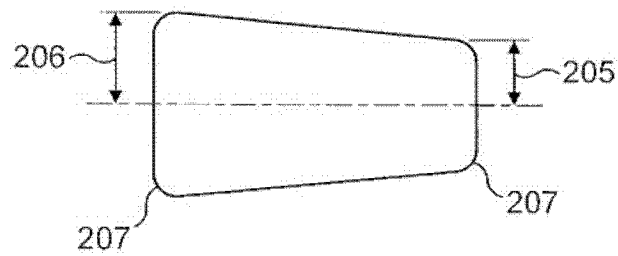


图 11b

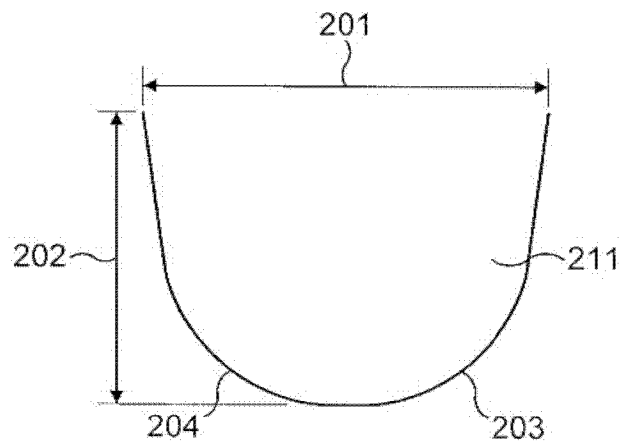


图 11c

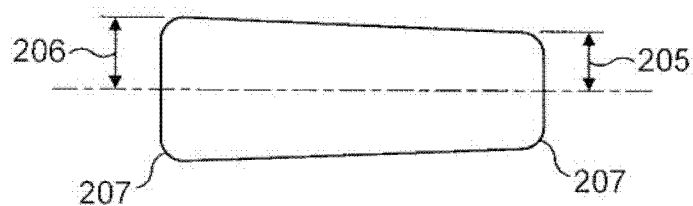


图 11d

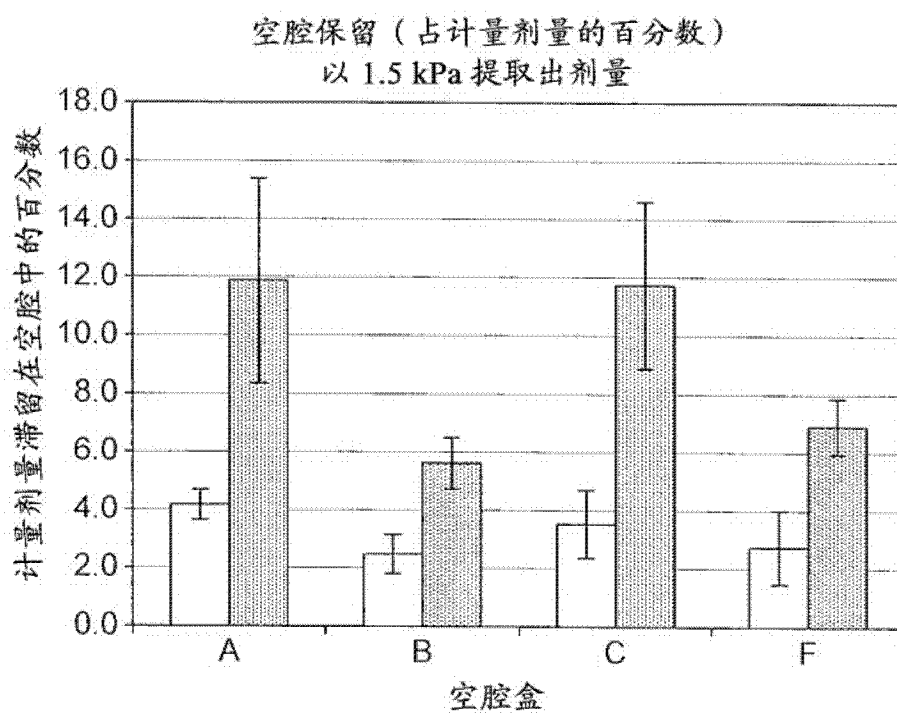


图 12

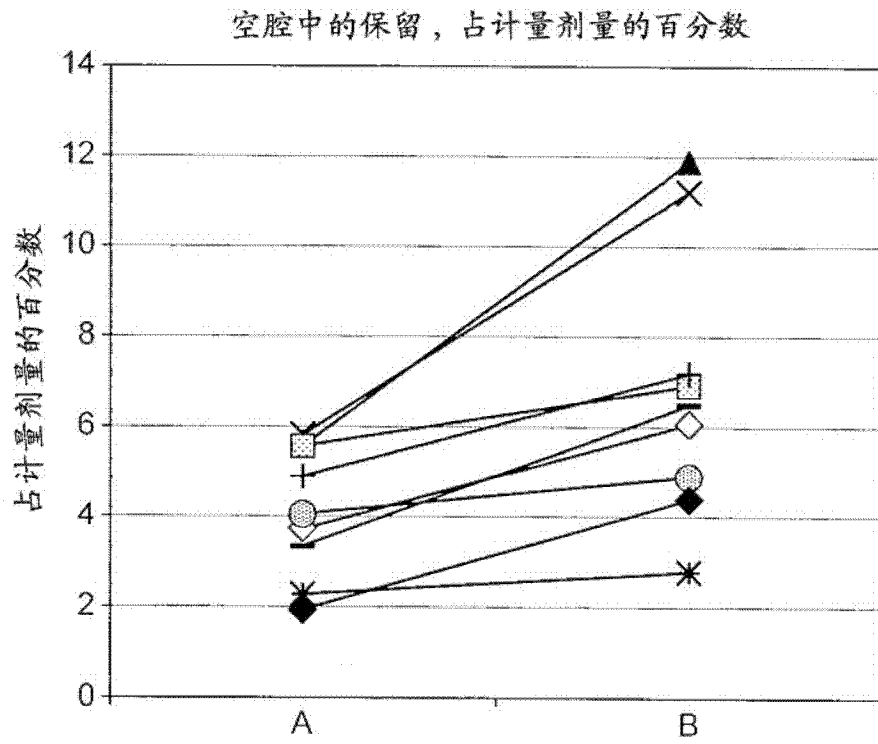


图 13

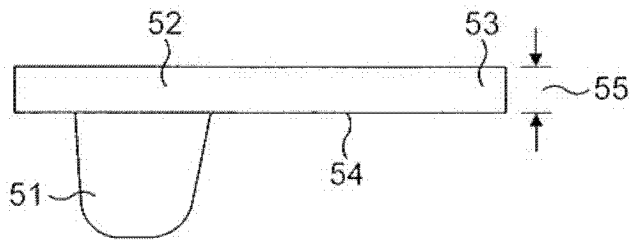


图 14a

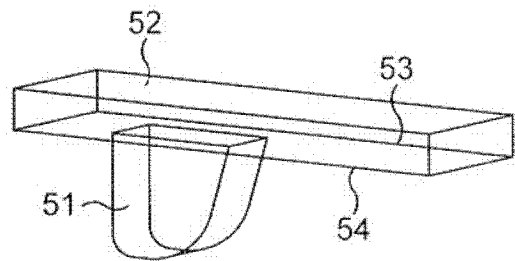


图 14b

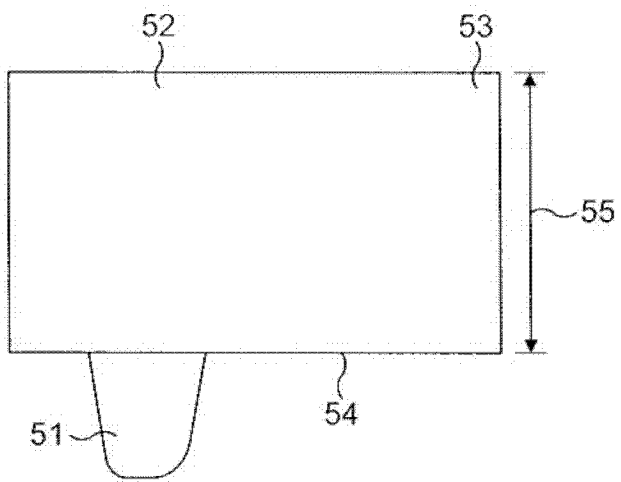


图 15a

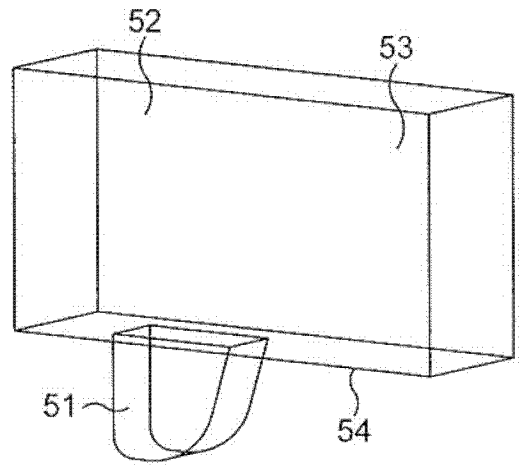


图 15b

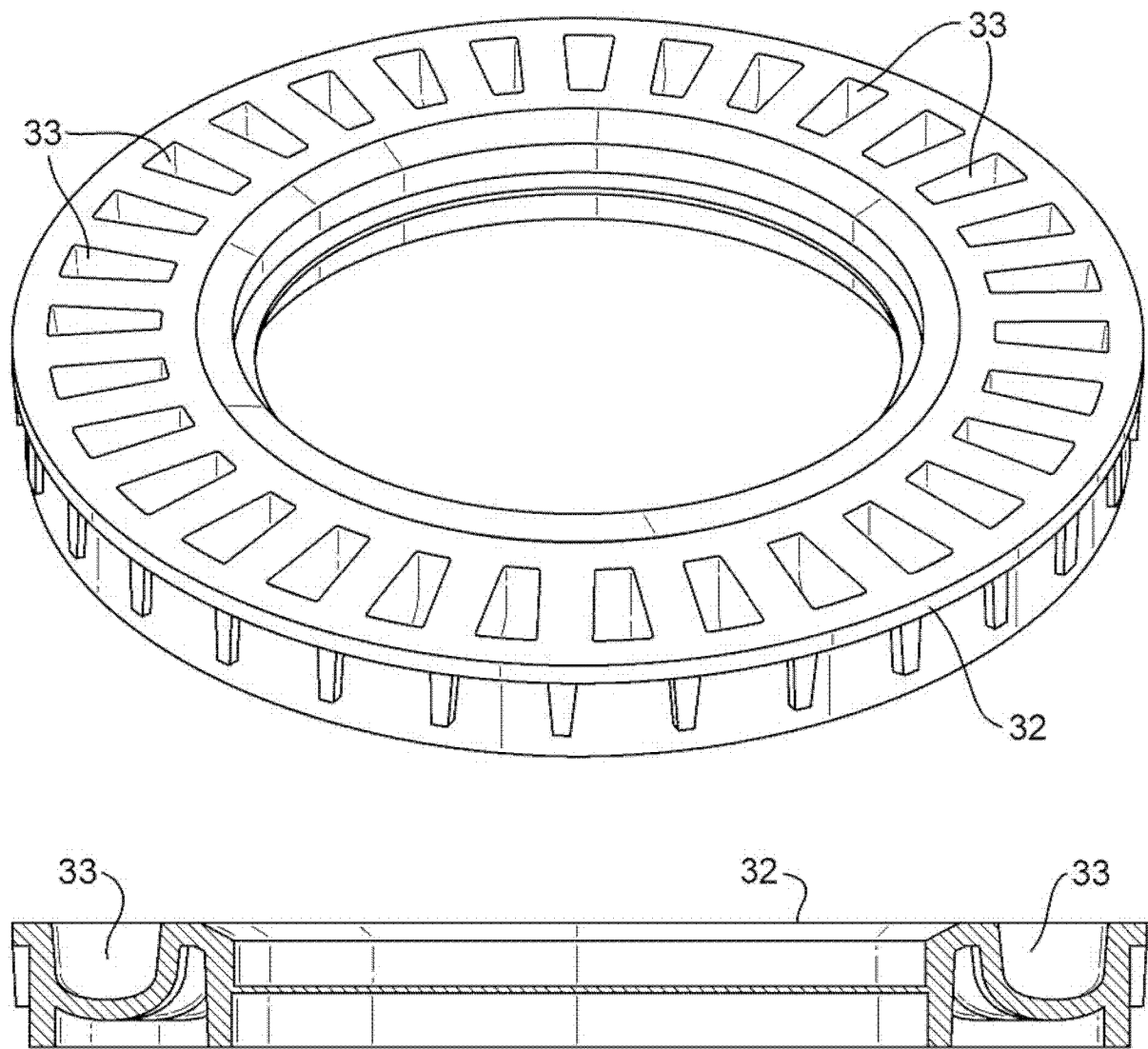


图 16