



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105517610 A

(43) 申请公布日 2016. 04. 20

(21) 申请号 201480047933. 4

代理人 牛海军

(22) 申请日 2014. 08. 26

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61M 15/00(2006. 01)

61/873, 530 2013. 09. 04 US

A61M 16/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 02. 29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/052632 2014. 08. 26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/034709 EN 2015. 03. 12

(71) 申请人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 斯蒂芬·W·斯坦 王兆霖

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

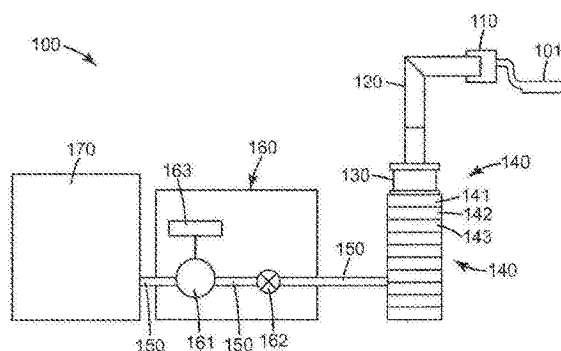
权利要求书2页 说明书12页 附图5页

(54) 发明名称

干粉吸入器及方法

(57) 摘要

一种干粉吸入器,其包括:包括至少一个空气入口的外壳,所述至少一个空气入口通向第一空气通道和从第一空气通道延伸且终止于吸口的第二空气通道;因而,所述外壳提供贯穿至少一个空气入口、第一空气通道和第二空气通道、以及吸口的连续空气通道;包括基部的、刚性的、固定的粉末状药物贮存器,所述贮存器与第一空气通道相联,并且连同第一空气通道形成粉末室;其中穿过粉末室的空气基本上平行于贮存器的上表面和定位在贮存器内的基部上的粉末状药物行进,所述贮存器的上表面具有表面积,并且所述贮存器具有体积。



1. 一种干粉吸入器,所述干粉吸入器包括:

包括至少一个空气入口的外壳,所述至少一个空气入口通向第一空气通道和从所述第一空气通道延伸且终止于吸口的第二空气通道;因而,所述外壳提供贯穿所述至少一个空气入口、所述第一空气通道和所述第二空气通道、以及所述吸口的连续空气通道;

包括基部的、刚性的、固定的粉末状药物贮存器,所述贮存器与所述第一空气通道相联,并且连同所述第一空气通道形成粉末室;

其中穿过所述粉末室的空气基本上平行于所述贮存器的上表面且基本上平行于定位在所述贮存器内的所述基部上的粉末状药物行进,所述贮存器的所述上表面具有表面积,并且所述贮存器具有体积,所述表面积为至少 1cm^2 ,并且所述表面积与体积的比为至少 1cm^{-1} 且不超过 10cm^{-1} ;并且

其中所述干粉吸入器具有至少5mg粉末状药物的单次可吸入剂量递送能力。

2. 根据权利要求1所述的干粉吸入器,其中所述贮存器和粉末室沿平行于通过所述第一通道的空气流的长向轴线伸长;并且其中所述贮存器具有沿所述长向轴线的长度和垂直于所述长向轴线的宽度,所述长度和宽度将长度/宽度的长宽比限定为至少2.5。

3. 根据权利要求2所述的干粉吸入器,其中所述长宽比为至少3.0。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的干粉吸入器,其中所述粉末状药物贮存器具有0.01至5ml的体积。

5. 根据权利要求4所述的干粉吸入器,其中所述体积为0.1ml至2.0ml。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的干粉吸入器,其中所述贮存器的所述上表面与所述第一空气通道的顶表面间距至少1mm且不超过3mm的距离。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的干粉吸入器,所述干粉吸入器还包括与所述贮存器中的所述粉末状药物接触的多个夹带调节结构。

8. 根据权利要求7所述的干粉吸入器,其中所述夹带调节结构从所述贮存器的所述基部伸出。

9. 根据权利要求7或权利要求8所述的干粉吸入器,其中所述夹带调节结构选自由以下项组成的组:立柱、桨板、挡板、平行于空气流的壁、以及它们的组合。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的干粉吸入器,其中在空气穿过所述吸入器的第一个0.5秒期间能够从所述贮存器移出的粉末状药物的量被限制为不超过整个吸气期间移出的总粉末状药物的80%。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的干粉吸入器,所述干粉吸入器还包括解聚器,所述解聚器与所述第二空气通道相联、与所述粉末室相联、或与所述第二空气通道和所述粉末室二者相联,并且包括所述连续空气通道的一部分。

12. 根据权利要求11所述的干粉吸入器,其中所述解聚器通过使所述凝聚物冲击所述干粉吸入器的表面、所述粉末中所包含的其它颗粒、或它们的组合来引起所述粉末的解聚。

13. 根据权利要求11或权利要求12所述的干粉吸入器,其中所述解聚器是颗粒对表面冲击解聚器。

14. 根据权利要求11、12和13中任一项所述的干粉吸入器,其中所述解聚器是S形通路。

15. 根据权利要求14所述的干粉吸入器,其中所述S形通路具有沿所述通路的纵向轴线变化的横截面积,所述横截面积垂直于所述纵向轴线。

16.根据权利要求15所述的干粉吸入器,其中所述通路包括分别对应于约15%至约35%的横截面积减少和约15%至约35%的横截面积增加的至少一个会聚和一个发散。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的干粉吸入器,其中所述吸入器具有至少10mg粉末状药物的单次可吸入剂量递送能力。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的干粉吸入器,其中所述粉末状药物贮存器是可移除的和可替换的。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的干粉吸入器,其中所述粉末状药物贮存器包含可移除的密封件,所述可移除的密封件在使用之前覆盖所述贮存器中的所述粉末。

20.一种向患者递送单次高可吸入剂量的粉末状药物的方法,所述方法包括以下步骤:

提供权利要求1至19中任一项所述的干粉吸入器;以及

使患者通过所述吸入器的所述吸口吸气;

其中所述患者接受至少5mg粉末状药物的可吸入剂量。

21.根据权利要求20所述的方法,其中吸气期间,在空气穿过所述吸入器的第一个0.5秒期间从所述贮存器移出的粉末状药物的量被限制为不超过所述整个吸气期间移出的总粉末的80%。

干粉吸入器及方法

背景技术

[0001] 哮喘和其他呼吸道疾病已经通过吸入适当的药物来治疗。许多年来,两种最广泛使用且便利的治疗选择一直是从加压计量剂量吸入器(pMDI)中的药物溶液或悬浮液吸入药物,或从干粉吸入器(DPI)吸入通常与赋形剂混合的粉末药物。继对地球臭氧层的耗尽和氯氟烃(CFC)的排放量之间的关系的顾虑,对DPI系统的关注已经增加。

[0002] 大多数DPI使用批量粉末贮存器或单独的预定剂量。一般来讲,DPI包括从分配室引出并且在用于插入到使用者口或鼻道中的端口终止的空气通道。在端口处的吸入使空气通过分配室,从而将药物颗粒带入到使用者的肺部中。在这个领域的开发工作主要聚焦在与从吸入器内的批量贮存器或从胶囊或泡罩精确地计量所测量的少量(例如,500微克或更少)粉末相关联的问题。在一些情况下,诸如已经加入强效药物、赋形剂诸如乳糖粉,为了精确的计量或其它原因,增加粉的量最多至,例如,至少1毫克。这种赋形剂是不可取的,因为它们可造成后续的粉末凝聚或解聚问题,并可引起患者口中干燥及其它有害的效应。传统的DPI需要载体赋形剂,诸如乳糖,其稀释有效剂量并增加所需制剂的总质量。

[0003] 干粉吸入器的一个示例包括那些其中药物的预定剂量从片材料分配,该片材料包括填充有药物的分立的微凹陷(具有约5至500微米的深度并且约10至500微米的在片材料表面的开口宽度)。这种性质的DPI在美国专利5,408,994、5,437,271、5,469,843、5,482,032以及5,655,523中公开。

[0004] 但是,仍然存在对提供例如,更大的患者舒适度和有效性和/或改进的给药能力的改进的DPI的关注和需要。

发明内容

[0005] 现已发现,单次高剂量的可吸入药物可借助干粉吸入器递送到患者的肺部,高剂量大于5mg,优选大于10mg的微粉化药物粉末。

[0006] 因此,本发明提供了一种干粉吸入器,其包括:

[0007] 包括至少一个空气入口的外壳,所述至少一个空气入口通向第一空气通道和从第一空气通道延伸且终止于吸口的第二空气通道;因而,外壳提供贯穿至少一个空气入口、第一空气通道和第二空气通道、以及吸口的连续空气通道;

[0008] 包括基部的、刚性的、固定的粉末状药物贮存器,该贮存器与第一空气通道相联,并且连同第一空气通道形成粉末室;

[0009] 其中通过粉末室的空气基本上平行于贮存器的上表面且基本上平行于定位在贮存器内的基部上的粉末状的药物行进,贮存器的上表面具有表面积,并且贮存器具有体积,表面积为至少 1cm^2 ,并且表面积与体积的比为至少 1cm^{-1} 且不超过 10cm^{-1} ;并且

[0010] 其中干粉吸入器具有至少5mg粉末状药物的单次可吸入剂量递送能力。

[0011] 在一个实施例中,贮存器和粉末室沿平行于通过第一通道的空气流的长向轴线伸长;并且其中贮存器具有沿长向轴线的长度和垂直于长向轴线的宽度,其中长度和宽度将长度/宽度的长宽比限定为至少2.5。

[0012] 在另一个实施例中,粉末状药物贮存器具有0.01ml至5ml的体积。

[0013] 在另一个实施例中,贮存器的上表面与第一空气通道的顶表面间距至少1mm且不超过3mm的距离。

[0014] 在另一个实施例中,干粉吸入器还包括与贮存器中粉末状药物接触的多个夹带调节结构。

[0015] 在另一个实施例中,吸气期间,在空气通过吸入器的第一个0.5秒期间可从贮存器移出的粉末状药物的量被限制为不超过整个吸气期间移出的总粉末状药物的80%,优选不超过60%,更优选不超过40%,最优选不超过20%。

[0016] 在另一个实施例中,干粉吸入器还包括解聚器,所述解聚器与第二空气通道相联、与粉末室相联、或与第二空气通道和粉末室二者相联,并且包括连续空气通道的一部分。

[0017] 在另外一个实施例中,粉末状的药物贮存器是可移除的和可替换的。

[0018] 在另外一个实施例中,粉末状药物贮存器包括可移除的密封件,所述可移除的密封件在使用之前覆盖贮存器中的粉末。

[0019] 在另一方面中,本发明提供了一种向患者递送单次高剂量的粉末状药物的方法,该方法包括以下步骤:

[0020] 提供如上所述或根据本文所述的任一实施例的干粉吸入器;以及

[0021] 使患者通过吸入器的吸口吸气;

[0022] 其中所述患者接受至少5mg的粉末状药物的可吸入剂量。

[0023] 本发明的上述发明内容并非旨在描述本发明的每个公开的实施例或每种实施方式。以下描述更具体地举例说明例示性实施例。通观申请全文,在几个部分用示例列表提供指导,列表中的示例可按不同方式组合使用。在每种情况下,引用的列表都只用作代表性的组,并且不应理解为排他性列表。

[0024] 定义

[0025] 本文所用下列术语以下列定义为准。

[0026] 术语“基本上平行”是指空气通过贮存器上方和而不导向进入贮存器或进入贮存器中粉末状药物中的方向。空气以与粉末层的表面平行的方向通过粉末层上方,并且在通过表面上方时已经接触粉末层。粉末层是定位在贮存器中基部上的粉末状药物,同时粉末状药物横跨贮存器的长度和宽度分布。

[0027] 术语“细小颗粒剂量”可与“可吸入剂量”互换使用,其是指从干粉吸入器递送的粉末状药物的量,其具有足够小的颗粒尺寸以被吸入人的肺部中。这种小颗粒的空气动力学直径小于约5微米。

[0028] 本文所使用的术语“刚性的”是指不是薄膜或片材料并且在干粉吸入器使用期间不变形的粉末状药物贮存器。

[0029] 本文所使用的术语“固定的”是指在干粉吸入器使用期间相对于干粉吸入器外壳和与贮存器相联的第一空气通道静止的粉末状药物贮存器。使用期间意指在使用者通过吸入器吸入空气或吸入器在细小颗粒剂量估计装置上测试时。

[0030] 如本文所使用,“一个”、“一种”、“所述”、“至少一个”和“一个或多个”可互换使用。术语“和/或”意指所列要素中的一个或全部。

[0031] 另外,在本文中,通过端点表述的数值范围包括该范围内所含的所有数值(例如,1

至5包括1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5等)。

附图说明

- [0032] 图1是在本实例中使用的细小颗粒剂量估计装置的示意图。
- [0033] 图2是通过包括常规贮存器的干粉吸入器的纵向横截面。
- [0034] 图3是通过包括目前提供的贮存器的目前提供的干粉吸入器的纵向横截面。
- [0035] 图4A是目前提供的贮存器的横截面侧视图。
- [0036] 图4B是图4A中贮存器的透视图。
- [0037] 图4C为图4A中贮存器的横截面端视图。
- [0038] 图5是具有从贮存器的基部伸出的多个桨板的贮存器的透视图。
- [0039] 图6是具有从贮存器的基部伸出的一系列桨板的贮存器的透视图。
- [0040] 图7是具有从贮存器的基部伸出的多个立柱的贮存器的透视图。
- [0041] 图8是具有平行于贮存器的长向轴线运行的多个壁的贮存器的透视图。

具体实施方式

[0042] 目前提供的干粉吸入器被构造使得穿过粉末室的空气基本上平行于贮存器的上表面和定位在贮存器基部上的粉末状药物行进。这样,由于空气通过表面上方,粉末的夹带只可能来自药物的表面,从而保持或减少粉末的夹带率。这样做时,在使用者的整个吸入的较大部分期间,例如,至少0.5秒、一秒、两秒或甚至最多至四秒,粉末可从贮存器移出和夹带,从而实现高剂量药物的递送同时最小化空气流内的颗粒浓度。有利地,可提供增加的患者舒适度,因为口服药物散布相对较长的时间,从而最小化或避免由于大的药物剂量的咳嗽或噎住。

[0043] 这与已知的构造相比较,所述构造中空气被推入粉末的表面或推入粉末本体中,以便夹带所有的粉末,通常在非常短的时间帧内,例如,在一秒的一部分内,诸如0.1或0.2秒。在另一个示例中,其中设想较长的时间帧,用于在延长的时间段期间施用药物组合物的吸入器在美国专利6,622,723中有所报告,其中在施用期间具有调整的开口的给药元件沿给药分配构件的延伸的剂量设置移动以在一到两秒的吸气期间延长药物组合物从给药分配构件释放进入吸入器空气流的时间段。该示例具有制造复杂的缺点,因为移动部件不能够递送由目前提供的吸入器提供的高的可吸入剂量,所述吸入器使用固定的贮存器和外壳而无移动部件。

[0044] 目前提供的干粉吸入器也被构造,使得表面暴露于空气的贮存器的上表面具有至少 1cm^2 的面积。粉末状药物定位在贮存器中和贮存器基部上,优选粉末均匀地分布在贮存器中和贮存器的基部上方。当贮存器中粉末的水平处于与贮存器顶表面相同的水平,粉末状药物剂量的暴露面积(不是颗粒表面的面积)等于贮存器上表面积。对于某些实施例,优选贮存器的上表面积为至少 1.2cm^2 、 1.5cm^2 或 1.7cm^2 。对于这些实施例中的某些,贮存器的上表面积不超过 5cm^2 、 4cm^2 、 3.5cm^2 、 3cm^2 或 2.5cm^2 。对于这些实施例中的某些,优选贮存器的上表面积为 1.5cm^2 至 3cm^2 ,更优选为 1.5cm^2 至 2.5cm^2 ,最优选为 1.7cm^2 至 2.5cm^2 。

[0045] 贮存器具有体积,其可基于贮存器的几何结构计算或通过向贮存器填充液体诸如水来便利地测量,然后在室温下诸如 23°C ,测量需要填充贮存器的液体的体积。对于某些实

施例,优选粉末状药物填充贮存器至贮存器体积的50%、75%、80%、90%或100%。

[0046] 贮存器具有至少 1cm^{-1} 并且优选不超过 10cm^{-1} 的表面积与体积比(表面积/体积)。对于某些实施例,优选贮存器具有至少 2cm^{-1} ,更优选至少 3cm^{-1} ,并且最优选地至少 4cm^{-1} 的表面积与体积比。对于这些实施例中的某些,贮存器具有不超过 10cm^{-1} 、 9cm^{-1} 或 8cm^{-1} 的表面积与体积比。对于这些实施例中的某些,优选贮存器具有至少0.01ml,优选至少0.1ml,更优选至少0.2ml的体积。对于这些实施例中的某些,贮存器具有不超过5ml,优选不超过2ml,并且更优选不超过0.5ml的体积。

[0047] 申请人已发现提供的表面积实现上述受控的夹带,吸入的空气平行于贮存器的表面和其中粉末状药物移动,并且同时提供的贮存器体积足以产生高的可吸入剂量的药物。

[0048] 申请人已发现,先前已知的干粉吸入器一方面不能提供足够的贮存器和暴露于空气的粉末状药物面积,另一方面不能提供具有足够暴露面积的足够的粉末状药物体积,以便递送目前需要的高剂量,但具有从贮存器到吸入的空气中粉末状药物较慢的释放。这个的一个示例在比较例1中示出,其中使用具有“良好”构造的常规贮存器。这具有 0.8cm^2 的表面积,并且将具有非常高的释放率的只有1.9mg的可吸入剂量的粉末状药物从常规贮存器递送到吸入的空气中。

[0049] 对于某些实施例,优选贮存器和粉末室沿平行于通过第一通道的空气流的长向轴线伸长。贮存器和粉末室具有沿长向轴线的长度和垂直于长向轴线的宽度。长度和宽度平行于贮存器的上表面(以及贮存器中粉末状药物),并且长度和宽度限定长度/宽度的长宽比为至少2.5。现已发现这种构造帮助降低空气流中粉末被夹带的速率,如上所述保持颗粒浓度相对低。这有助于颗粒解聚并且可帮助减少凝聚,这借助常规的贮存器是难以实现的,由于这种贮存器通常产生单次非常大团块的粉末状药物。目前提供的长度/宽度的长宽比还提供了吸入的空气平行于贮存器的表面和粉末行进更多的时间,导致较低浓度的粉末,但具有高的粉末剂量。对于这些实施例中的某些,优选贮存器的长度/宽度的长宽比为至少3、3.5或4。该长宽比优选不超过10。

[0050] 对于某些实施例,优选贮存器的顶表面与第一空气通道的顶表面间距至少1mm且不超过3mm的距离。已发现,该尺寸提供为吸入的空气足够的空间,以移动通过粉末室,并且经过并夹带粉末状药物而不引起过高的压降。

[0051] 对于某些实施例,优选干粉吸入器还包括与贮存器中粉末状药物接触的多个夹带调节结构。粉末状药物部分地或全部地覆盖结构。这种结构可降低药物粉末从贮存器中被夹带的速率。这可帮助阻止贮存器太快排空粉末状药物,从而允许粉末在通过粉末室的更大体积的空气上方散开。这降低吸入的空气中药物的浓度,从而产生上述结果。对于这些实施例中的某些,夹带调节结构从贮存器的基部伸出,但这种结构可从贮存器和粉末状药物正上方的第一空气通道的顶部另外地或替代伸出。夹带调节结构可以是定位在粉末室内的任何结构,其可降低粉末夹带的速率。这帮助阻止粉末状药物从贮存器和粉末室过高的移出速率。优选地,对于某些实施例,夹带调节结构选自以下项组成的组:立柱、桨板、挡板、平行于空气流的壁、以及它们的组合。

[0052] 立柱可以是贮存器中的圆柱形结构。对于某些实施例,立柱可具有不大于从立柱开始的贮存器的基部到贮存器的顶部边缘所测量的贮存器的高度的100%、90%、80%、70%、60%或50%的长度。对于某些实施例,立柱具有从立柱开始的贮存器的基部到第一空

气通道的顶部所测量的粉末室的高度的至少20%、30%或40%的长度。对于某些实施例,优选立柱可具有不大于从立柱开始的贮存器的基部到贮存器的顶部边缘所测量的贮存器的高度的100%、98%、95%、90%或80%的高度,并且对于某些实施例,立柱可具有不大于从立柱开始的贮存器的基部到贮存器的顶部边缘所测量的贮存器的高度至少30%、40%、50%或75%的高度。对于某些实施例,这种立柱可具有贮存器的宽度的至少5%、10%、20%或30%的直径,并且对于某些实施例,立柱可具有贮存器的宽度的至少50%、40%、30%或20%的直径。对于某些实施例,夹带调节结构是立柱。

[0053] 桨板是水平伸长的立柱状的结构,其中所述结构在空气流的方向上伸长。桨板可分别具有如上所述用于立柱结构的高度和直径的高度和宽度(厚度)。桨板伸长的方向可具有桨板宽度的至少2倍的尺寸,并且在某些实施例中,最多至桨板的宽度的5或10倍。

[0054] 挡板是横贯贮存器宽度的至少一部分的结构。在某些实施例中,挡板是如上所述用于桨板的结构,但是其中伸长方向现在垂直于空气流。在这种情况下,挡板仅仅横贯贮存器的宽度的一部分。在其它实施例中,挡板横贯贮存器的整个宽度,形成一系列小的贮存器,例如至少3、4、5、6或7个小的贮存器,并且在某些实施例中,最多至15或10个小的贮存器。

[0055] 平行于空气流的壁可是直的或弯曲的。壁或脊形成与空气流的方向平行运行且延伸贮存器的长度的至少50%、60%、70%、80%、90%或100%的一系列通路。脊或壁可分别具有如上所述用于立柱结构的高度和直径的高度和宽度(厚度)。对于某些实施例,贮存器包括形成至少2、3、4或5个通路的至少1、2、3或4个壁,并且对于某些实施例,包括形成对应的通路的最多至20、10或5个壁。对于某些实施例,每个通路的宽度为至少贮存器宽度的2%、5%、10%、20%、25%、30%或40%。优选每个通路的宽度不超过贮存器宽度的40%或30%。每个通路的宽度从形成通路的每个脊或壁的中心或从脊或壁的中心到形成通路的贮存器的顶部边缘测量。

[0056] 在某些实施例中,如上所述的夹带调节结构可占据包括它们在内的贮存器体积的小于75%、50%、25%或10%。结构可随机地或以几何图案设置;以具有对准的或交错的、直的或弯曲的行的单个或多个行设置。结构可以是大致相同的高度或具有改变的高度。在贮存器内的结构可以单一形状或以两种或更多种形状存在。形状可以是对称的(具有点、线或对称面)或非对称的。各个结构可包括洞、切口或空隙;并且可具有光滑的或结构化表面(包括隆起块、凹陷诸如浅凹等等)。各个结构可以是楔形、喇叭形,或在基部成角度(例如立柱楔形、喇叭形或在基部成角度)。各个结构可以是锥或锥体(具有尖的或截顶的尖端)或穹顶形的形状。圆柱可以是任何几何形状,包括圆形、椭圆形、三角形或楔形、正方形、长方形、梯形、具有3到10个面的多边形、菱形、星形、沙漏形、哑铃形、泪珠形、月牙形和波形。各个结构可具有带有凸面和/或凹面特征的无定形形状。各个结构的边缘可以是直的或圆的,并且各个结构的端部可以是平的、圆的、或尖的、或它们的组合。

[0057] 如上所指出的那样,干粉吸入器被构造以便限制粉末状药物被夹带进吸入的空气速率,从而在分配高剂量的可吸入药物时保持吸入空气中的颗粒浓度低。在一个实施例中,吸气期间,在空气通过吸入器的第一个0.5秒期间可从贮存器移出的粉末状药物的量被限制为不超过整个吸气期间移出的总粉末状药物的80%,优选不超过60%,更优选不超过40%,最优选不超过20%。对于这些实施例中的某些,这些限制在空气通过吸入器的第1

秒期间实现。

[0058] 可吸入颗粒尺寸范围的粉末倾向于高度内聚且易于形成颗粒凝聚物。这种颗粒可太大而不能被吸入受试者的肺部中,但在吸入的空气在去肺部的路径上必须行进通过口腔或其它区域被捕集。这在构造干粉吸入器中可提出挑战,其可通过包括解聚器部分来解决,所述解聚器部分赋予能量于粉末中以将凝聚物解聚到能够渗透到肺部的尺寸(优选地,初级颗粒的尺寸,例如,空气动力学直径小于约5微米)。

[0059] 对于某些实施例,优选解聚器与第二空气通道相联,与粉末室相联,或与第二空气通道和粉末室二者相联。同样地,解聚器包括从贮存器下游的连续空气通道的一部分。解聚器可通过使凝聚物冲击干粉吸入器的表面、包含在粉末中的其它颗粒或它们的组合,引起粉末的解聚。

[0060] 引起粉末以高速度冲击到干粉吸入器设备的表面上的解聚器显示出在将粉末解聚成可吸入颗粒的尺寸时更有效。申请人已发现这对高剂量干粉吸入提出挑战,由于递送的大量粉末引起解聚器被粉末淹没,导致增加的颗粒对颗粒的冲击,减少的颗粒对表面的冲击,以及伴随的解聚器效率的降低。为了最大化用于高剂量干粉吸入器应用的解聚器的效率,申请人发现使粉末包括在构造的贮存器中是需要的,从而粉末状药物如上所述慢慢地释放到气流中,由此使得解聚器不被粉末淹没,并且发生的颗粒对表面冲击量被最大化。同样,申请人已发现将目前提供的贮存器和粉末室构造与解聚器相联有利地增加了解聚器的效率。

[0061] 对于某些实施例,优选解聚器是颗粒对表面冲击解聚器。对于这些实施例中的某些,解聚器是至少一个S形通路。S形通路包括至少两个弯曲,第二弯曲具有与第一弯曲相反或反向的旋向,从而形成“S”弯曲。S形通路结合两个或更多个弯曲,每一个从35°到180°。弯曲中心的曲率半径优选不大于10mm。

[0062] S形通路在其整个长度上可具有均匀的横截面。然而,对于某些实施例,优选S形通路具有沿通路的纵向轴线变化的横截面积,该横截面积垂直于纵向轴线。纵向轴线由吸入空气行进通过通路的路径限定。优选地,对于某些实施例,通路包括分别对应于约15%至约35%的横截面积减少和约15%至约35%的横截面积增加的至少一个会聚和一个发散。

[0063] S形解聚通路可在粉末室和吸口之间的连续空气通道中的任何点结合。优选地,该通路定位在吸口处或附近,以便最小化压降。某些S形解聚器还在美国专利5,469,843中有所描述。

[0064] 如上所指出的那样,目前提供的干粉吸入器可产生至少5mg的单次可吸入剂量。然而,申请人已经借助本吸入器实现显著的较高的可吸入剂量,例如,至少10mg或更多的粉末状药物。目前提供的干粉吸入器可提供可再现的单次可吸入剂量。本干粉吸入器可提供不超过100mg、75mg、60mg、50mg、40mg、35mg、25mg或20mg的最大可吸入剂量的粉末状药物。

[0065] 对于某些实施例,优选本干粉吸入器可提供至少10%,更优选至少15%,最优选至少20%、30%或甚至50%的细小颗粒分数。细小颗粒分数是可吸入剂量除以加载的剂量,加载的剂量是在使用之前定位在贮存器中的粉末状药物的量。

[0066] 对于某些实施例,粉末状药物贮存器是可移除的和可替换的。这允许患者通过简单地移除用过的贮存器以及安装包含粉末状药物的未使用的贮存器到外壳上以再利用干粉吸入器外壳。

[0067] 为了保护药物不受可降解和凝聚粉末状药物的空气、水以及其它要素的损害,对于某些实施例,优选粉末状药物贮存器在贮存器的上表面处密封。优选密封件呈具有在设备的空气入口的外面延伸的翼片和插片的可剥离膜的形式。使用者可握住翼片或插片并拉动以从贮存器的表面剥离膜,从而当使用者通过吸入器吸口吸气时,使贮存器中的粉末暴露于空气通道和吸入的空气。可密封膜可以是具有低的透氧性和透水性的聚合物膜或金属(例如,铝)箔层。可密封膜可借助热或压力密封膜、粘合剂等等密封到贮存器边缘的顶部。

[0068] 可使用可制成细小粉末形式并且当作为颗粒施用于口、鼻、支气管以及肺组织时有效的任何药物。然而,当以由本干粉吸入器提供的较高剂量施用时可更有效的药物包括抗生素诸如托普霉素、粘菌素、粘菌素甲磺酸盐(colistin sulphomethate)、庆大霉素、粘杆菌素、地纽福素四钠、氨曲南赖氨酸、耐久霉素、羟乙基磺酸戊烷脒、扎那米韦、利巴韦林、两性霉素B、缠霉素硫酸盐、利福平以及多西环素;色甘酸钠;以及特布他林。可以在本干粉吸入器合适地使用的其它药物包括:包括奈多罗米的抗过敏药、包括瑞沙(扎那米韦)的流感治疗药、包括他克莫司的大环内酯抗生素、包括氨氯吡咪的利尿剂、包括CHF6001和BAY19-8004的PDE4抑制剂、白三烯拮抗剂、单克隆抗体、胰岛素、包括阿法链道酶的DNA酶,以及包括生长激素、IL-2、IL-11、重组水蛭素、clancreept和替奈普酶的蛋白质和缩氨酸。可由本干粉吸入器合适地递送的另外的药物在国际公布WO 2012/050945中有所描述。

[0069] 粉末状药物可以包括单一活性药物成分(API)的结晶微粉化颗粒、单一的API的无定形颗粒、包含两种或更多种API的颗粒的混合物,其中各个颗粒由单一API、工程化的粉末组成,其中所述颗粒由赋形剂和一种或多种API,以及包含API颗粒和赋形剂(例如,乳糖)颗粒的粉末共混物组成。为了分配高剂量的单一API,对于某些实施例,优选粉末仅由药物组成。

[0070] 现在参考附图。图1是用于确定由本实例中干粉吸入器提供的可吸入剂量的颗粒剂量估计装置100的示意图。测试干粉吸入器101的吸口通过耦合器110耦合到USP入口120,而在耦合器110和吸口之间以及在耦合器110和USP入口120之间无空气泄漏。入口120通过预分离器130安装在修改后的安德森马克-II级联冲击器(ACI)140上,额定60毫升每分钟的空气。预分离器130通过修改的ACI级段0(141)耦合到ACI级段1(142)。级段0(141)通过加工出包括所有冲击喷嘴的级段的内部薄部分修改,使级段0(141)仅仅成为预分离器130和级段1(142)都耦合到其的外部壳体。没有冲击板布置在级段0(141)下面,以致通过预分离器130的空气直接流到级段1(142)的冲击喷嘴。冲击板(未示出)包括在级段1(142)的下面以收集被认为是主要凝聚颗粒的大颗粒。在使用中,USP入口120和冲击板的内部涂覆有50:50的甘油/甲醇(未示出),以确保接触这些表面的颗粒被捕集。ACI过滤器级段143耦合到级段1(142)。ACI过滤器级段143包括用于收集可吸入颗粒的玻璃纤维过滤器(未示出),收集的可吸入颗粒的总质量构成估计的可吸入剂量。管150将ACI 140耦合到装置B(160),并且将真空源170耦合到装置B(160)。管150被两口电磁阀161和装置B(160)中的流量控制阀162中断。电磁阀161由定时器163控制。尽管未示出,压力计P₂和P₃借助管150连接,一个在流量控制阀162每一侧上。打开电磁阀161允许空气流过测试干粉吸入器101和装置100。通过调整流量控制阀162,建立在干粉吸入器上的4kPa的压降。然后,测量对应的空气流速,这是用于确定可吸入剂量的目标流速。定时器163被设定以在目标流速下打开电磁阀足够的时间,以致4升空气流过测试干粉吸入器101和装置100。

[0071] 在图2中,干粉吸入器200包括外壳210和常规的贮存器主体220。外壳210包括转换到S弯曲解聚器通路240的空气通道230,所述S弯曲解聚器通路240借助出口251在吸口250中终止。常规的贮存器主体220包括粉末井221,并且当与外壳210耦合时与空气入口261形成空气通道260。空气进入入口261穿过空气通道260,在井221中击打粉末状药物222,非常迅速地夹带粉末,然后穿过空气通道230和S弯曲解聚器通路240,并且然后在出口251处排出吸口250。空气通过吸入器200的流动由入口261、通道260和230、贮存器221以及出口251中的箭头表示。这里通过设备的空气不是基本上平行于贮存器的上表面和定位在贮存器中基部上的粉末状药物行进,而是导向到贮存器中和贮存器中的粉末中。外壳元件211转向进入入口261和通道260的空气,以便如通过从通道260至贮存器221的箭头所示冲击到粉末状药物222上。任选地提供辅助空气入口215以用更多的空气另外稀释夹带的粉末状药物。

[0072] 在图3中,目前提供的干粉吸入器300包括外壳310和目前提供的贮存器主体320。外壳310包括空气入口331、空气通道335和转换到S弯曲解聚器通路340的空气通道330,所述S弯曲解聚器通路340借助出口351在吸口350中终止。贮存器主体320包括具有基部323的贮存器321,并且当与外壳310耦合时形成空气通道360,其具有通道330和通道335是连续的。空气通道360具有顶表面361,在某些实施例中,其优选距上贮存器表面324为1至3mm。空气通道360的宽度至少和贮存器321的宽度一样宽。对于某些实施例,优选空气通道360比贮存器321的宽度宽(例如,至少宽5%、10%、20%、30%或40%)。贮存器321的宽度由图4B中宽度425表示。进入入口331的空气通过空气通道335,并且然后通过其中空气基本上平行于贮存器321的上表面324且基本上平行于贮存器321中的粉末状药物322通过的空气通道360,从而夹带粉末比图2中所示的构造显著长的时间段。空气通道360与贮存器321组合形成粉末室,当空气沿形空气通道360时,空气通过该粉末室行进。空气平行于或基本上平行于贮存器321的上表面324和粉末状药物322通过由空气通道360中的箭头示出。对于某些实施例,粉末被夹带至少0.5秒、1秒、2秒、3秒或最多至4秒的时间段。对于某些实施例,吸气期间,在空气通过吸入器的第一个0.5秒期间可从贮存器移出的粉末状药物的量被限制为不超过整个吸气期间移出的总粉末状药物的80%,优选不超过60%,更优选不超过40%,最优选不超过20%。将粉末从贮存器中移出和夹带粉末的时间段优选地在于粉吸入器上的4kPa的压降下确定。对于某些实施例,这是使用在下面实例中使用的FDP装置在至少50,优选地60升每分钟的空气流速下确定的。空气然后通过空气通道330和S弯曲解聚器通路340,然后排出吸口350。任选地提供辅助空气入口315以用更多的空气另外稀释夹带的粉末状药物。

[0073] 在图4A中,目前提供的贮存器主体400,对应于图3中贮存器主体320,以横截面侧视图示出与图3中外壳310分开。贮存器主体400包括贮存器421、贮存器基部423以及对应于图3中上贮存器表面324的贮存器顶部边缘426。贮存器基部421具有圆形的构造,并且包围贮存器421的所有内表面。因此,所有内角是圆形的以在吸气期间最小化或消除粉末保持在贮存器中。

[0074] 在图4B中,贮存器主体400以透视图示出且包括贮存器421、基部423以及对应于图3中上贮存器表面324的顶部边缘426。贮存器421具有宽度425和长度427。当贮存器主体400安装在干粉吸入器外壳310中时长度427沿空气流的方向取向。在一个示例中,宽度425为9.17mm,宽度427为27.1mm,导致 $9.17\text{mm} \times 27.1\text{mm} = 248.5\text{mm}^2 (2.48\text{cm}^2)$ 的贮存器421中最大的顶表面积和贮存器421中粉末状药物最大暴露的表面积。

[0075] 在图4C中, 贮存器主体400以横截面端视图示出, 并且包括贮存器421和基部423。贮存器421具有最大深度429。在一个示例中, 深度429是3.50mm。

[0076] 图5中示出的贮存器主体500包括多个桨板530, 其仅一部分被标记, 从贮存器521的基部523伸出。桨板530是如上所述的夹带调节结构。在一个示例中, 贮存器521的宽度为6.5mm如对于图4B中的宽度425所述, 贮存器521的长度为26.1mm如对于图4B中的长度427所述, 并且在中心的贮存器521的深度为3.50mm如对于图4C中的深度429所述。在该示例中, 贮存器521中的最大顶表面积和贮存器521中粉末状药物最大暴露的表面积为 $6.5\text{mm} \times 26.1\text{mm} = 170\text{mm}^2 (1.70\text{cm}^2)$ 。在一个示例中, 桨板顶部531, 其仅一部分被标记, 在对应于图3中上贮存器表面324的贮存器顶部边缘526下方0.04mm。

[0077] 图6中示出的贮存器主体600包括多个挡板630, 其仅一部分被标记, 从贮存器621的基部623伸出。挡板630是如上所述的夹带调节结构。在一个示例中, 贮存器621的宽度为6.5mm如对于图4B中的宽度425所述, 贮存器621的长度为26.1mm如对于图4B中的长度427所述, 并且在中心的贮存器621的深度为3.45mm如对于图4C中的深度429所述。在该示例中, 贮存器621中最大顶表面积和贮存器621中粉末状药物最大暴露表面积为 $6.5\text{mm} \times 26.1\text{mm} = 170\text{mm}^2 (1.70\text{cm}^2)$ 。在一个实施例中, 挡板顶部631, 其仅一部分被标记, 在对应于图3中上贮存器表面324的贮存器顶部边缘626下方1.86mm。

[0078] 图7中示出的贮存器主体700包括多个立柱730, 其仅一部分被标记, 从贮存器721的基部723伸出。立柱730是如上所述的夹带调节结构。在一个示例中, 贮存器721的宽度为6.5mm如对于图4B中的宽度425所述, 贮存器721的长度为26.1mm如对于图4B中的长度427所述, 并且在中心的贮存器721的深度为3.50mm如对于图4C中的深度429所述。在该示例中, 贮存器721中最大顶表面积和贮存器721中粉末状药物最大暴露表面积为 $6.5\text{mm} \times 26.1\text{mm} = 170\text{mm}^2 (1.70\text{cm}^2)$ 。在一个示例中, 立柱顶部731, 其仅一部分被标记, 在对应于图3中上贮存器表面324的贮存器顶部边缘726下方0.04mm。

[0079] 图8中示出的贮存器主体800包括限定通路832的多个脊(壁)830。脊830和通路832平行于贮存器821的长向轴线, 并且当安装在干粉吸入器内时平行于空气流。脊830和通路832是弯曲的。脊从贮存器821的基部823伸出。脊830和通路832是如上所述的夹带调节结构。在一个示例中, 贮存器821的宽度为7.25mm如对于图4B中的宽度425所述, 贮存器821的长度为26.4mm如对于图4B中的长度427所述, 并且在中心的贮存器821的深度为3.71mm如对于图4C中的深度429所述。在该示例中, 贮存器821中最大顶表面积和贮存器821中粉末状药物最大暴露表面积为 $7.25\text{mm} \times 26.4\text{mm} = 191\text{mm}^2 (1.91\text{cm}^2)$ 。在一个示例中, 脊顶部831在对应于图3中上贮存器表面324的贮存器顶部边缘826下方0.25mm。

[0080] 本公开还提供了将单次高可吸入剂量的粉末状药物递送到患者的方法。该方法包括提供包括本文所述实施例中任一个或组合的干粉吸入器。该方法还包括使患者通过干粉吸入器的吸口吸气, 其中患者接受至少5mg, 优选至少10mg可吸入剂量的粉末状药物。优选地, 患者接受不超过100mg、75mg、60mg、50mg、40mg、35mg、25mg或20mg的可吸入剂量的粉末状药物。对于这些实施例中的某些, 优选在吸气期间, 在空气通过吸入器的第一个0.5秒期间可从贮存器移出的粉末状药物的量被限制为不超过整个吸气期间移出的总粉末状药物的80%, 优选不超过60%, 更优选不超过40%, 最优选不超过20%。对于这些实施例中的某些, 这些限制在空气通过吸入器的第1秒期间实现。

[0081] 通过下面的实例对本发明的目的和有益效果作出进一步解释,但这些实例中列举的具体材料、构造和值以及其它条件和细节不应理解为是对本发明不当的限制。

[0082] 实例

[0083] 细小颗粒剂量估计装置(FPD装置)

[0084] FPD装置在图1中示出并且也在上面描述。测试干粉吸入器耦合到USP入口(USP (2005),601“Aerosols,”USP 28/NF 23,美国药典委员会公司,马里兰州洛克维尔(United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD))。使用60升每分钟(1pm)预分离器级段代替入口锥,USP入口布置在修改的安德森马克-II级联冲击器(ACI;热-安德森;乔治亚州士麦那(Smyrna, GA))上。预分离器用于收集从设备递送的大颗粒。ACI的修改的ACI级段0在预分离器的正下方。级段0通过获取商业级段0和加工出包括所有冲击喷嘴的级段的内部薄的部分,由此使得级段仅仅具有允许预分离器和级段1耦合的外部壳体。没有冲击板布置在加工出的级段0的下方。这样,通过预分离器的空气直接地流到级段1的喷嘴,以便在级段1之前最小化冲击器的内部表面上的药物损失。冲击板布置在级段1的下方以收集大颗粒。细小颗粒剂量(PFD)是在过滤器级段中的玻璃纤维过滤器上收集的药物的质量。在ACI底部的管耦合到装置B,其反过来使用管连接到真空源。

[0085] 在将粉末加到贮存器之前,测试干粉吸入器耦合到图1中示出的测试装置。电磁阀被打开,由此使得空气流通过系统。调整装置B上的流量控制阀直到在干粉吸入器上的压降为4kPa,并且测量流速。这是用于测试的目标流速。计算在目标流速下取样总计4升需要的时间,并且测试期间调整定时器以打开电磁阀维持该持续时间。USP入口被涂覆以确保冲击在表面上的颗粒被捕集。五滴50:50的甘油/甲醇溶液布置在USP入口的内部,并且拭子用于散布溶液,由此使得USP入口的内部被均匀地涂覆。以类似的方式,使用四滴相同的溶液,涂覆ACI的级段1下面的冲击板。在测试之前,记录玻璃纤维过滤器的质量,并且过滤器布置在ACI的过滤器级段中。待测试的粉末被加载到贮存器中并且记录粉末的质量。贮存器置于干粉吸入器中。干粉吸入器耦合到USP入口,并且装置B上的定时器被启动,这允许空气在目标流速下通过系统被吸入维持所述持续时间。定时器关闭空气流后,通过确定过滤器的重量并将其与过滤器的初始重量比较,通过重量测定法确定药物的细小颗粒剂量(FPD)。

[0086] 比较例1

[0087] 从图2中示出的干粉吸入器构造递送的粉末状药物使用微粉化硫酸沙丁胺醇粉末来评估,并且FPD装置在701pm(4kPa压降)下测试3.4秒,提供4升的吸入空气。设备利用S弯曲解聚器,所述S弯曲解聚器通过药物凝聚颗粒的高速冲击将大的药物颗粒凝聚物分解到S弯曲的表面。贮存器的宽度是8.00mm,并且贮存器的长度是10.00mm。贮存器具有1.25(10mm/8mm)的长度/宽度的长宽比。贮存器顶部的表面积为0.80cm²。贮存器的体积为0.155毫升(ml)(cm³),具有5.2cm⁻¹表面/体积比。微粉化的硫酸沙丁胺醇粉末(47.6mg)被加载到常规的贮存器中并且均匀的分布,并且贮存器定位在图2中示出的干粉吸入器的右侧。从该构造递送的FPD为1.9mg(加载的剂量的4.0%)。图2中的整个干粉吸入器由透光的聚合物材料制成,从而允许贮存器中粉末的目视观察。空气流开始后不到0.2秒,药物从贮存器移出。

[0088] 实例2

[0089] 从图3中示出的干粉吸入器构造递送的粉末状药物使用图4A、图4B以及图4C中示出的贮存器设计来评估。在621pm(4kPa压降)下使用微粉化的硫酸沙丁胺醇粉末和FPD装置

维持3.9秒。使空气导向入空气流路径的干粉吸入器约与贮存器的顶表面平行。位于贮存器之上的流动路径为1.30mm高和11.99mm宽。在最顶部的贮存器的宽度是9.17mm,并且贮存器的长度是27.1mm。贮存器具有 $2.96(27.1\text{mm}/9.17\text{mm})$ 的长度/宽度的长宽比。贮存器顶部的总表面积为 2.48cm^2 。在中心的贮存器的深度为3.50mm。贮存器的体积为350微升(ml)(0.350cm^3),并且贮存器的表面/体积比为 $2.48\text{cm}^2/0.350\text{cm}^3=7.09\text{cm}^{-1}$ 。图3中的干粉吸入器中使用的S弯曲解聚器与图2中使用的S弯曲相同。总计66.8mg的微粉化的硫酸沙丁胺醇粉末被加载到贮存器中并且均匀地分布,并且贮存器定位在图3中示出的干粉吸入器的底部上。从该构造递送的FPD为10.6mg(加载的剂量的15.9%)。图3中的整个干粉吸入器由透光的聚合物材料制成,从而允许贮存器中粉末的目视观察。空气流开始后,从贮存器释放的药物粉末的持续时间持续超过0.5秒。

[0090] 实例3

[0091] 从图3示出的干粉吸入器构造递送的粉末状药物使用图5中所示的贮存器设计、硫酸沙丁胺醇粉末以及FPD装置在621pm(4kPa压降)下维持3.9秒来评估。在最顶部的贮存器的宽度是6.5mm,并且贮存器的长度是26.1mm。贮存器具有 $4.02(26.1\text{mm}/6.5\text{mm})$ 的长度/宽度的长宽比。贮存器顶部的总表面积为 1.70cm^2 。在中心的贮存器的深度为3.50mm。贮存器的体积为401ml(0.401cm^3),并且表面/体积比为 $1.70\text{cm}^2/0.401\text{cm}^3=4.24\text{cm}^{-1}$ 。贮存器包括从贮存器的基部伸出的十七个桨板,如图5中示出桨板处于交错的行。桨板的顶部比贮存器的顶部低0.04mm。总计63.4mg的硫酸沙丁胺醇粉末被加载到贮存器中并且均匀分布,并且贮存器定位干粉吸入器的底部如图3中示出。从该构造递送的FPD为10.1mg(加载的剂量的15.9%)。空气流开始后,从贮存器释放的药物粉末的持续时间持续超过0.5秒。

[0092] 实例4

[0093] 从图3中示出的干粉吸入器构造递送的粉末状药物使用图6中示出的贮存器设计、硫酸沙丁胺醇粉末以及FPD装置在621pm(4kPa压降)下维持3.9秒来评估。在最顶部的贮存器的宽度是6.5mm,并且贮存器的长度是26.1mm。贮存器具有 $4.02(26.1\text{mm}/6.5\text{mm})$ 的长度/宽度的长宽比。贮存器顶部的总表面积为 1.70cm^2 。在中心的贮存器的深度为3.45mm。贮存器的体积为363ml(0.363cm^3),并且表面/体积比为 $1.70\text{cm}^2/0.363\text{cm}^3=4.68\text{cm}^{-1}$ 。存在六个楔形脊或挡板,每一个延伸横跨贮存器的宽度并从贮存器基部伸出。挡板沿贮存器的长度定位并且形成如图6中示出的位于挡板之间一系列小的贮存器。脊的顶部比贮存器的顶部低1.86mm。总计65.6mg的硫酸沙丁胺醇粉末被加载到贮存器中并且均匀分布,并且贮存器定位干粉吸入器的底部如图3中示出。从该构造递送的FPD为6.7mg(加载的剂量的10.2%)。空气流开始后,从贮存器释放的药物粉末的持续时间持续超过0.5秒。

[0094] 实例5

[0095] 从图3中示出的干粉吸入器构造递送的粉末状药物使用图7中示出的贮存器设计、硫酸沙丁胺醇粉末以及FPD装置在621pm(4kPa压降)下维持3.9秒来评估。在最顶部的贮存器的宽度是6.5mm,并且贮存器的长度是26.1mm。贮存器具有 $4.02(26.1\text{mm}/6.5\text{mm})$ 的长度/宽度的长宽比。贮存器顶部的总表面积为 1.70cm^2 。在中心的贮存器的深度为3.50mm。贮存器的体积为359ml(0.359cm^3),并且表面/体积比为 $1.70\text{cm}^2/0.359\text{cm}^3=4.74\text{cm}^{-1}$ 。贮存器包括34个从贮存器的基部伸出的立柱,并且所述立柱如图7中示出定位处于交错的行。立柱的顶部比贮存器的顶部低0.04mm。总计60.2mg的硫酸沙丁胺醇粉末被加载到贮存器中并且均

匀分布,并且贮存器定位干粉吸入器的底部上如图3中示出。从该构造递送的FPD为12.3mg(加载的剂量的20.4%)。空气流开始后,从贮存器释放的药物粉末的持续时间持续超过0.5秒。

[0096] 实例6

[0097] 从图3中示出的干粉吸入器构造递送的粉末状药物使用图8中所示的贮存器设计、硫酸沙丁胺醇粉末以及FPD装置在621pm(4kPa压降)下维持3.9秒来评估。在最顶部的贮存器的宽度是7.25mm,并且贮存器的长度是26.4mm。贮存器具有 $3.64(26.4\text{mm}/7.25\text{mm})$ 的长度/宽度的长宽比。贮存器顶部的总表面积为 1.91cm^2 。在中心的贮存器的深度为3.71mm。贮存器的体积为 $375\text{mcl}(0.375\text{cm}^3)$,并且表面/体积比为 $1.91\text{cm}^2/0.375\text{cm}^3=5.09\text{cm}^{-1}$ 。贮存器包括沿贮存器的长度运行并且限定通路平行于空气流的三个弯曲的脊。脊的顶部比贮存器的顶部低0.25mm。总计65.0mg的硫酸沙丁胺醇粉末被加载到贮存器中并且均匀分布,并且贮存器定位干粉吸入器的底部上如图3中示出。从该构造递送的FPD为7.8mg(加载的剂量的12.0%)。空气流开始后,从贮存器释放的药物粉末的持续时间持续超过0.5秒。

[0098] 本文引用的专利、专利文献和出版物的全部公开内容均以全文引用方式并入本文,如同每一个都单独并入一样。在不脱离本发明的范围和实质的前提下,对本发明的各种修改和改变对本领域的技术人员将显而易见。应当理解,本发明并非旨在不当地限制于本文所示出的示例性实施例和实例,并且上述实例和实施例仅以举例的方式提出,而且本发明的范围仅受下面本文所示出的权利要求书的限制。

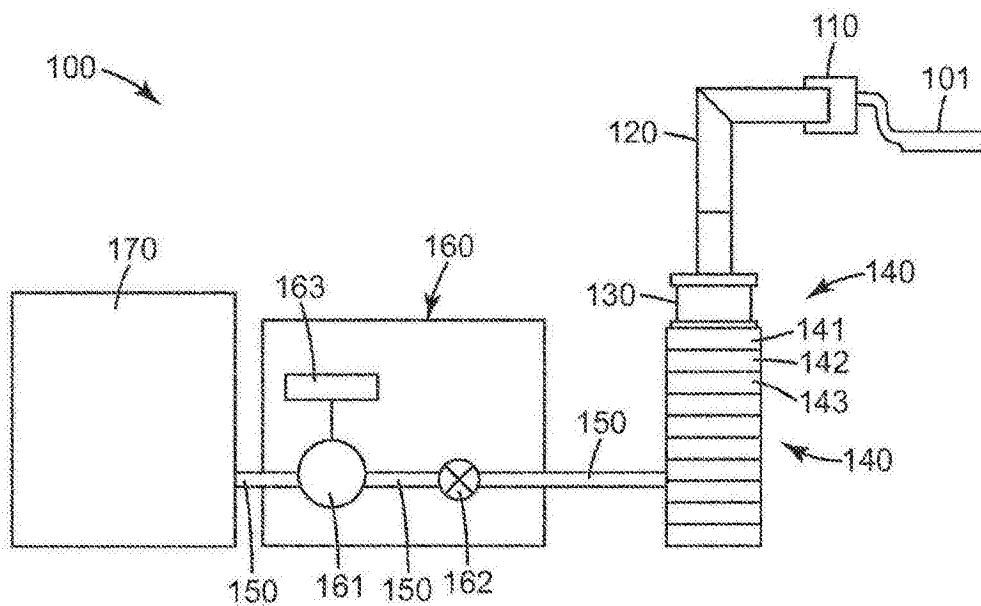


图1

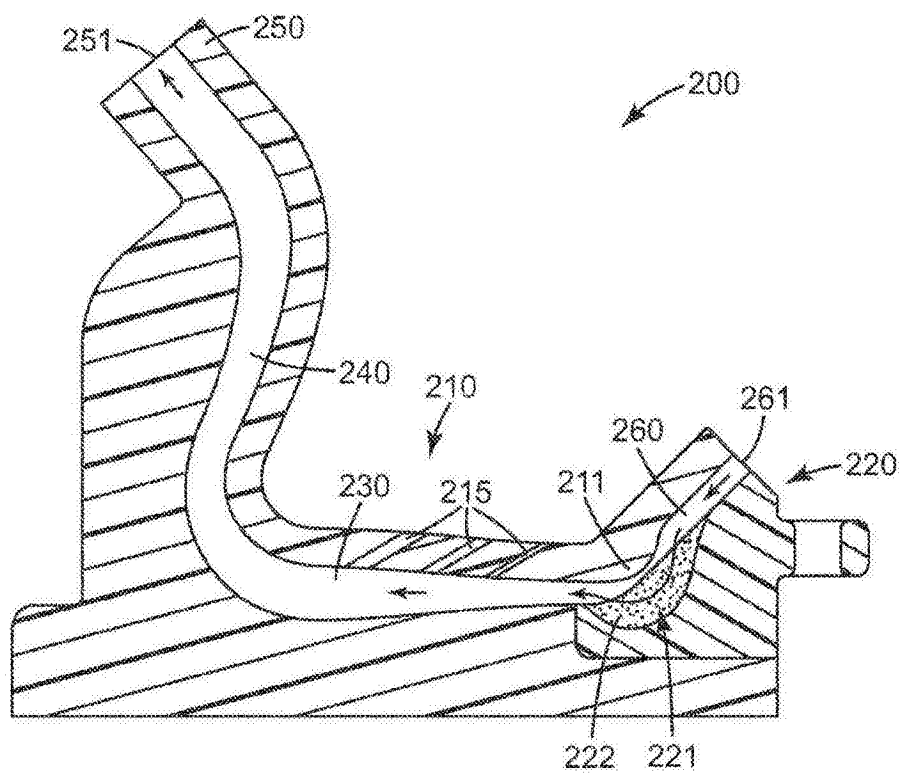


图2

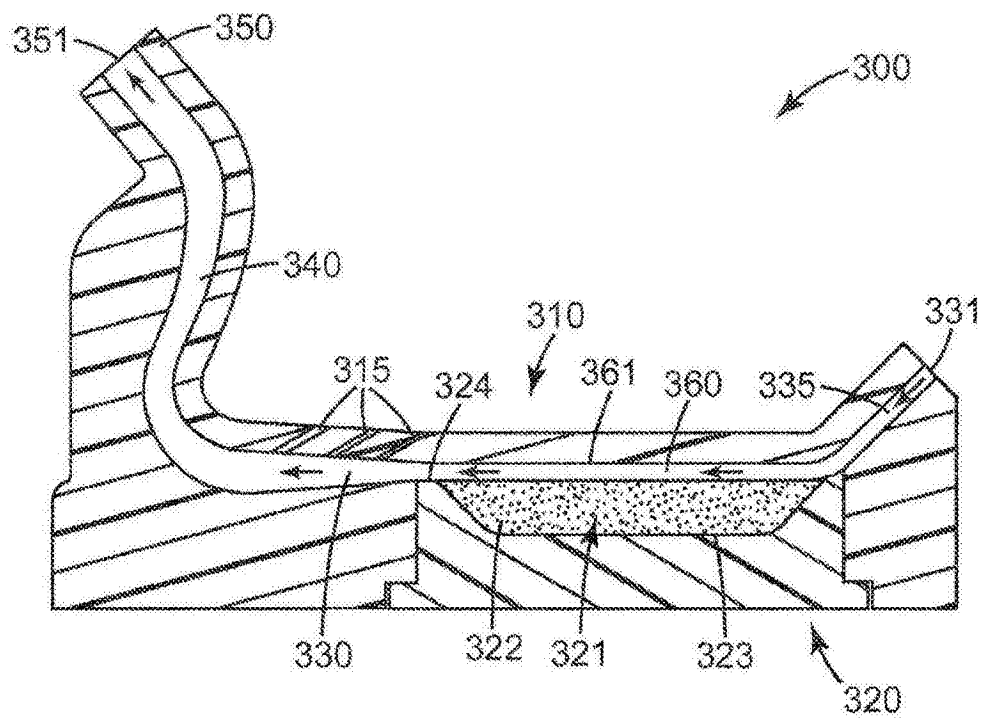


图3

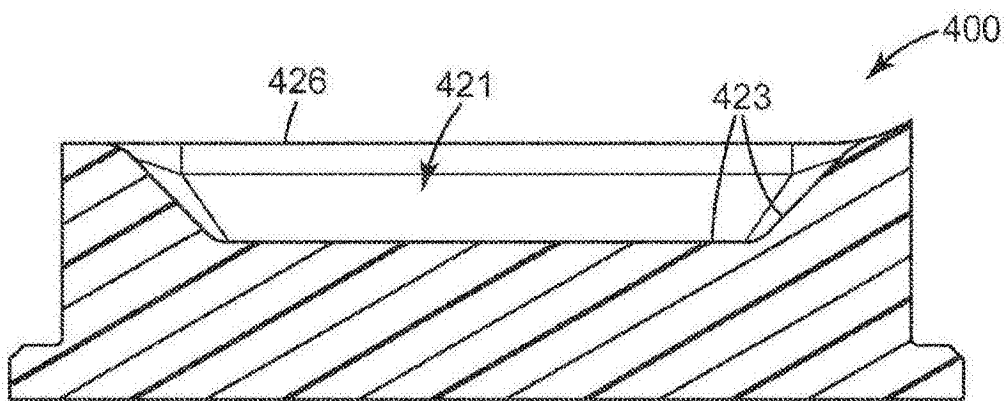


图4A

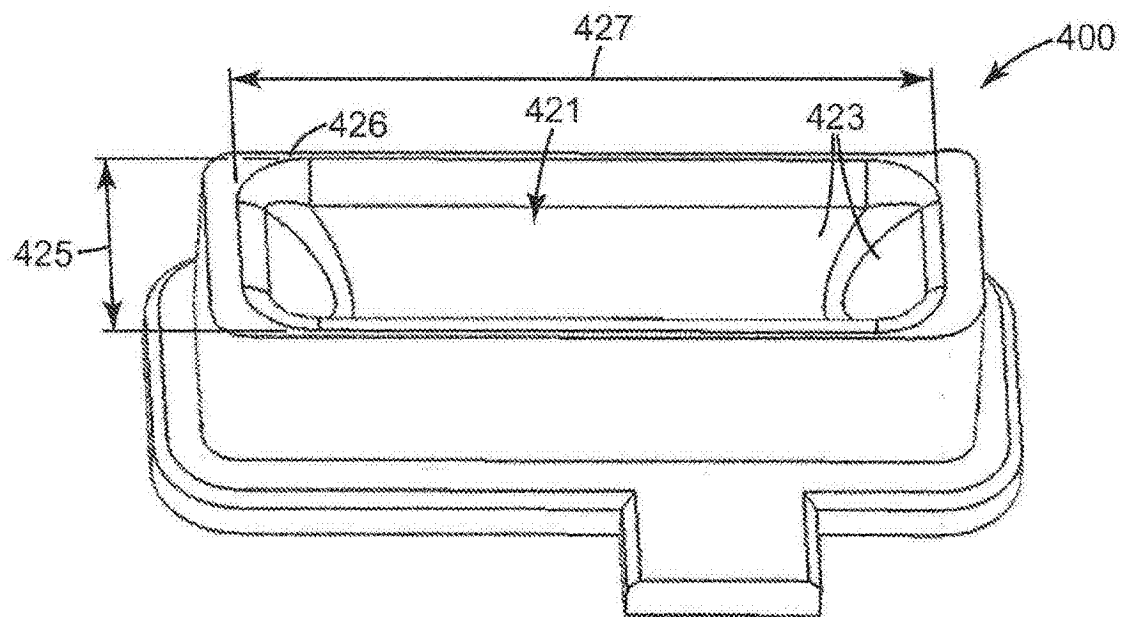


图4B

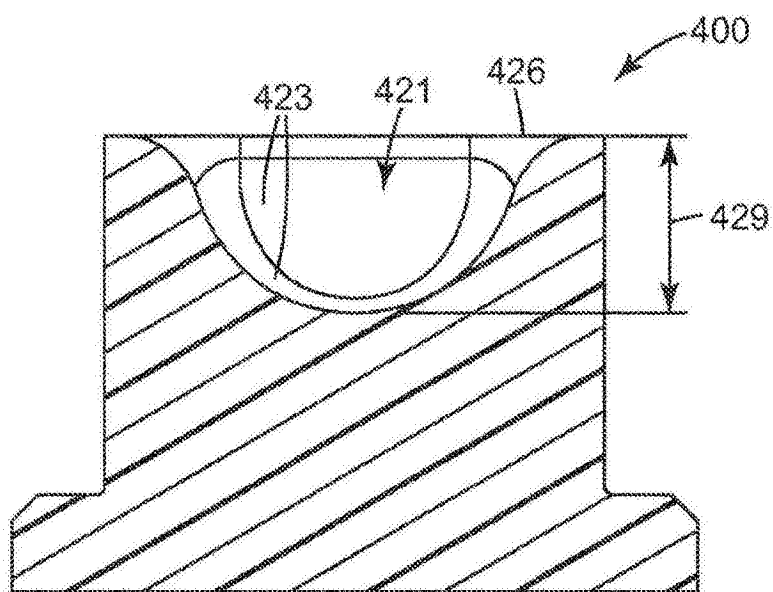


图4C

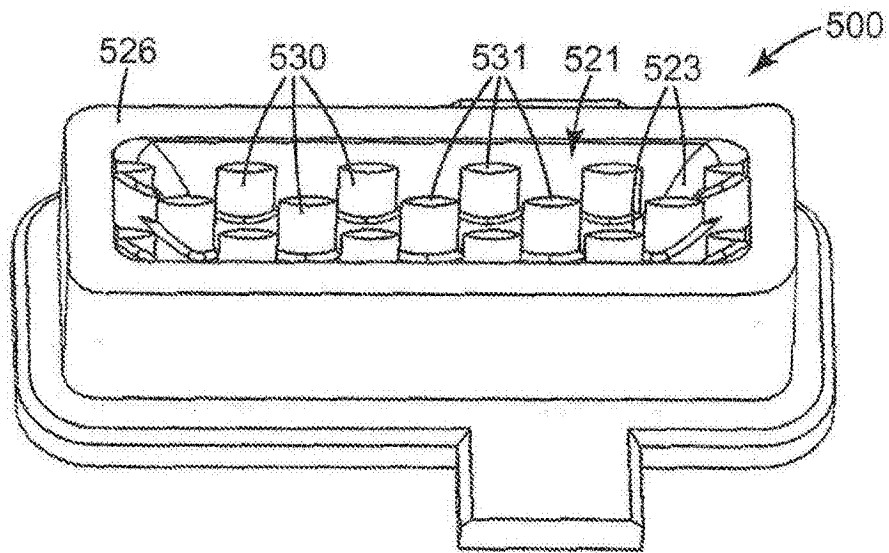


图5

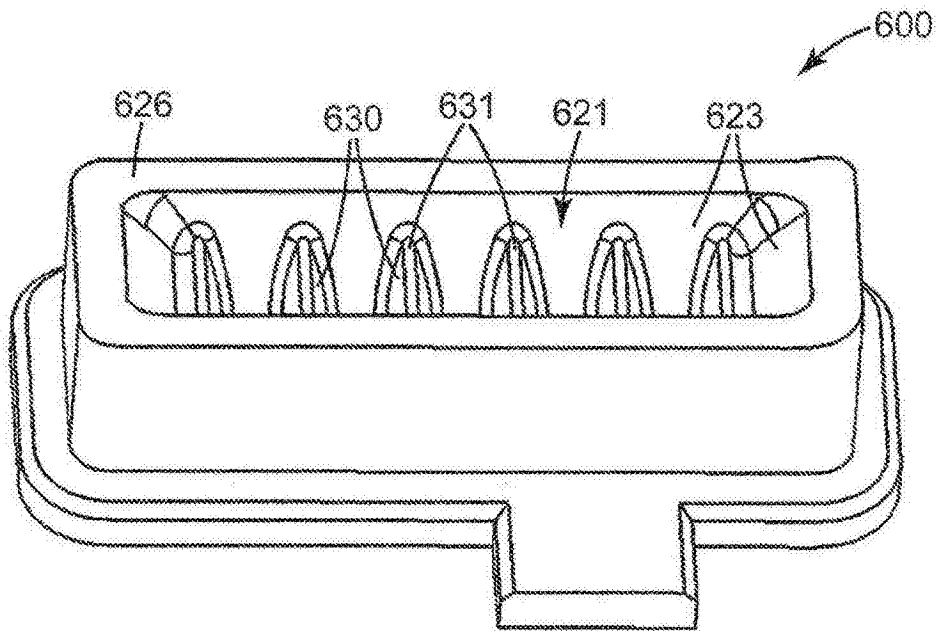


图6

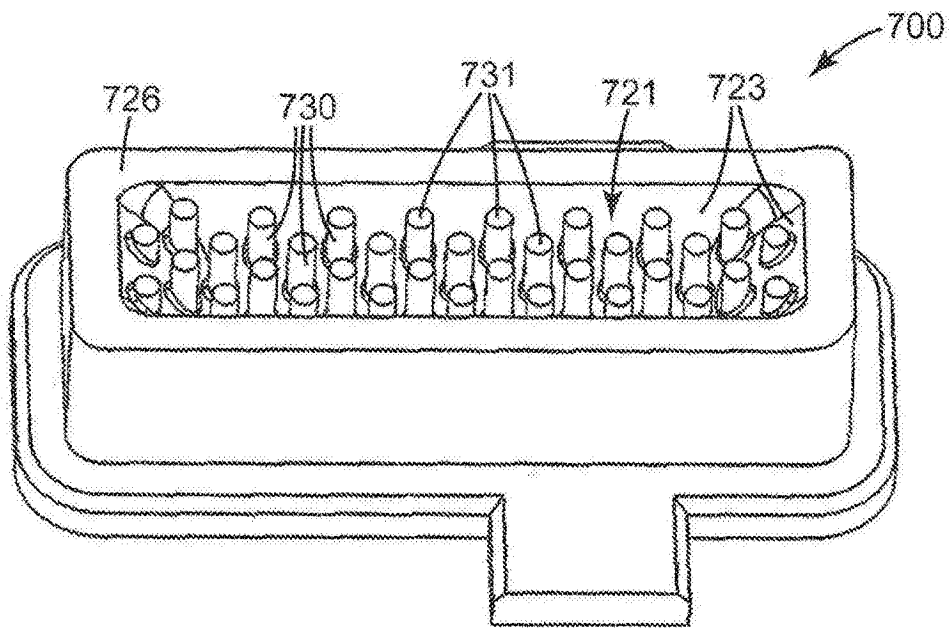


图7

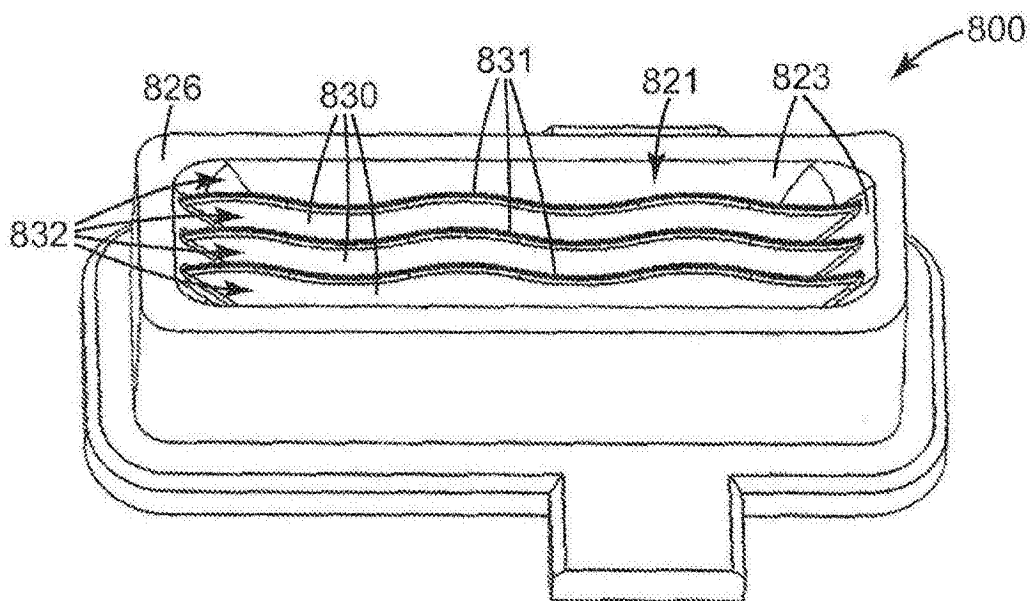


图8