



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101965208 B

(45) 授权公告日 2013. 04. 17

(21) 申请号 200880126220. 1

(22) 申请日 2008. 12. 18

(30) 优先权数据

61/015, 383 2007. 12. 20 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 08. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/SE2008/051490 2008. 12. 18

(87) PCT申请的公布数据

W02009/082343 EN 2009. 07. 02

(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 约翰·布莱恩特 奥雷斯特·拉斯托

约翰·雷梅尔加斯

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

A61M 15/00 (2006. 01)

F15D 1/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1179765 C, 2004. 12. 15,

WO 00/64779 A1, 2000. 11. 02,

WO 00/53248 A1, 2000. 09. 14,

WO 92/04069 A1, 1992. 03. 19,

审查员 谢春苓

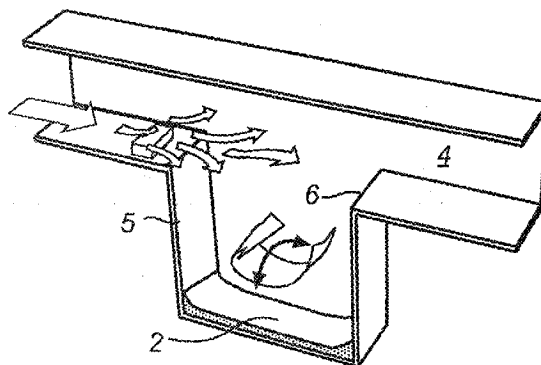
权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 13 页

(54) 发明名称

用于在气流中夹带粉末的方法和分配器

(57) 摘要

本发明涉及一种在气流中夹带药物粉末的方法,该药物粉末包含在具有空腔开口的空腔中。例如,通过流动通道中的阻碍物提供大的气流旋涡。具有大旋涡的气流被设置以经过空腔开口,从而在空腔中产生有助于在所述气流中夹带粉末的涡流。本发明也涉及一种医用分配器,例如吸入器,其中可进行所述方法。



1. 一种在气流中夹带包含在具有空腔开口的空腔中的药物粉末的方法,该方法包括:
提供沿空腔开口经过空腔外部的 airflow,所提供的气流最初具有第一流型,
在所述空腔开口的上游,将所述提供的第一流型变成第二流型,所述第二流型比所述第一流型具有更大的旋涡,其中变成所述第二流型是如下完成的:通过设置在所述空腔的流动路径上游中的阻碍物,使得所述气流绕过所述阻碍物,以及
沿所述空腔开口使具有所述第二流型的气流通过,从而在所述空腔中产生涡流,该涡流有助于在所述气流中夹带所述粉末。
2. 如权利要求 1 的方法,其中所述气流的速度以及所述阻碍物的尺寸和形状被配置以在所述阻碍物下游产生冯·卡门旋涡。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法,所述方法包括引导具有所述第二流型的气流使得其主流动方向基本平行于与限定所述空腔开口的边沿一致的平面。
4. 如权利要求 3 所述的方法,所述方法包括:
在相对于与限定所述空腔开口的边沿一致的平面倾斜的斜面引导具有所述第一流型的气流,以及
在所述气流被引导成基本平行于所述平面之前变成所述第二流型。
5. 一种医用分配器,包括:
含有粉末的空腔,
流动通道,包含位于所述空腔的上游和下游的平坦表面区域,
所述平坦表面区域包含进入所述空腔的开口,所述开口由边沿限定,其中所述平坦表面区域位于与所述边沿一致的平面中,以及
阻碍物,所述阻碍物设置在所述空腔的流动通道上游中,使得气流绕过所述阻碍物,其中所述阻碍物从限定流动通道的壁部分凸出,所述限定流动通道的壁部分设置在所述平坦表面区域的上游且进入所述平坦表面区域并且所述限定流动通道的壁部分相对于所述平坦表面区域倾斜。
6. 如权利要求 5 所述的医用分配器,其中,在垂直于主流动方向,所述阻碍物具有横截面积,所述横截面积为所述流动通道的横截面积的 5-25%。
7. 如权利要求 5 所述的医用分配器,其中,在垂直于主流动方向,所述阻碍物具有横截面积,所述横截面积为所述流动通道的横截面积的 5-20%。
8. 如权利要求 5 所述的医用分配器,其中,在垂直于主流动方向,所述阻碍物具有横截面积,所述横截面积为所述流动通道的横截面积的 5-15%。
9. 如权利要求 5-8 中任一项所述的医用分配器,其中所述含有粉末的空腔是具有单独的流动通道的多个含有粉末的空腔之一,且其中所述阻碍物是多个阻碍物之一,每个阻碍物与相应的流动通道相关联。
10. 如权利要求 5 所述的医用分配器,其中所述分配器为吸入器的形式,所述吸入器包含口用接口或鼻用接口,通过所述口用接口或鼻用接口包含在所述空腔中的药物粉末是可吸入的。

用于在气流中夹带粉末的方法和分配器

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的药物给药至肺部, 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。也有许多已知的用以将粉末状的药物给药至肺部的呼吸驱动的吸入装置 (breath actuated inhalation devices), 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中, 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当中并且向口腔流动。

[0003] 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。

[0004] 美国专利第 6, 655, 381 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末吸入器持续供应精确剂量的药物。该组件包含限定干粉末传送通路的帽 (cap), 用于提供空气到呼吸驱动干粉末吸入器的涡流室的干粉末供应口, 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末的多个储集器。帽和储料盒之一相对于帽和储料盒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末供应口, 其夹带来自位于吸入通道中的储集器的干粉末。该通道在通过储集器的通道中设置有文氏管 (venturi), 以产生经过储集器并携带来自那里的粉末的流动。

[0005] 尽管有众多的现有技术装置, 还是期望简单而又高效地将粉末状的药物给药至肺部的肺泡区域。事实上, 期望药物粉末在被给药至肺部的肺泡区域之前被有效地解聚集 (deaggregate)。除上述现有技术中可实现解聚集的方法之外, 还存在各种方法可实现解聚集, 通过振动、摇动或在流动通道中设置替代的障碍物 (alternative obstacle) 等。通常尽力解聚集, 使得大量的粉末粒子与期望的尺寸和重量一致。这常被称为粉末粒子的分级。由于药物粉末可在装置的下流区域积聚, 例如通过某些替代障碍物, 这些现有技术解聚集装置可导致下游流动通道的污染。当然希望降低或避免如此给药不准确量的药物粉末的风险。因此, 装置中粉末保留量 (powder retention) 的普遍减小是令人期待的。

发明内容

[0006] 通过提供所附权利要求中限定的方法和分配器实现上述目标。

[0007] 本发明基于这样的观点: 在含有粉末的空腔中建立涡流 (eddy) 可有助于将粉末

夹带进入经过的气流 (by-passing airflow)。本发明也基于这样的观点：建立涡流有助于使粉末在空腔内解聚集。已发现这样的涡流可用实际的经过的气流产生。本发明还基于这样的观点：夹带受益于提供一个或多个涡流，该涡流呈现三维旋转方向而不是基本为二维的旋转方向。已发现通过在空腔的上游控制经过空腔的气流的流型 (flow pattern) 可获得在空腔内来回跳跃的一个或多个涡流。具体地，已发现经过空腔开口 (cavity opening) 且具有表现为相对大的旋涡 (vortices) 的流型 (相比于表现为相对小的旋涡的或没有旋涡的流型) 的气流在空腔中产生涡流，这导致对来自空腔的粉末相对增加的夹带。

[0008] 尽管术语“旋涡 (vortices)”与“涡流 (eddy)”或“多个旋涡”与“多个涡流”之间没有语义上的差别，但是在本申请中，为了避免混淆，当描述空腔外部空气的运动时，采用术语“旋涡”和“多个旋涡”，而当描述空腔内部的空气运动时，采用术语“涡流”和“多个涡流”。

[0009] 根据本申请的第一方面，提供一种在气流中夹带药物粉末的方法，所述药物粉末包含在具有空腔开口的空腔中。此方法包括：

[0010] 提供沿空腔开口经过空腔外部的气流，所提供的气流最初具有第一流型，

[0011] 在所述空腔开口的上游将所述提供的第一流型变成第二流型，第二流型具有比第一流型更大的旋涡，以及

[0012] 沿所述空腔开口使具有所述第二流型的气流通过，因而在所述空腔中产生涡流，该涡流促进在所述气流中夹带粉末。

[0013] 以没有旋涡或相对小的旋涡的气流可在空腔中产生涡流，这样的气流可被认为平均起来具有相当对称的速度分布和流型。这样的气流产生的涡流将主要具有二维的旋转方向，即，涡流旋转围绕的几何轴将主要限制在一个方向上。所述几何轴将典型地垂直于所述经过的气流的方向延伸，但是被限制在与经过的气流的方向平行的平面。

[0014] 然而，通过提供具有相对大的旋涡的经过的气流 (气流可被认为具有不对称的速度分布和流型)，湍流气流通过将其在空腔中来回移动而影响所产生的涡流。因此，当涡流的几何轴的延伸在几个方向之间改变时，涡流将变得以不同角度倾斜。相比于上述具有主要在一个方向上延伸的几何轴的涡流，此涡流将可能到达空腔的更多部分且从而增加经过的气流中夹带的粉末的量。

[0015] 根据本发明的至少一个示范性实施方案，通过设置在空腔的流动路径上游中的阻碍物将气流变成所述第二流型 (具有比所述第一流型更大的旋涡)。气流被迫使绕过阻碍物。阻碍物可以是固体物体的形式，诸如具有由三角形、矩形和 / 或其多边形的面形成的多面体的形式。可选择地，阻碍物可具有弯曲的或圆形面，诸如以圆柱体的形式。也可能是其他形式，诸如 U 形、V 形等。尽管阻碍物可以主流动方向为中心，但是也可偏离中心放置。空腔的上游位置既可远离空腔也可靠近空腔，只要在经过空腔时能够形成并保持具有较大旋涡的第二流型。在垂直于主流动方向，例如，阻碍物的横截面积可为流动通道的横截面积的 5-25%，适当地约 5-20%，诸如约 5-15%。

[0016] 尽管阻碍物基本不被经过的气流影响且因此保持静止的，但是其可被设置并成形为柔性体或由柔性材料 (compliant material) 制成使得气流引起阻碍物摆动，这进而可产生气流中的振动。

[0017] 第一初始流型可包括一些小的旋涡且在这种情况下其并不表现为真正的层流。然

而,阻碍物将引起流型的可辨认的变化。阻碍物下游将会有较大的旋涡且速度分布将比阻碍物上游更不对称。因此,阻碍物可被认为是流动通道中的湍流促进体和/或不对称产生(对称破坏)物。此外,由于设置在空腔上游的阻碍物改变空腔中的涡流的行为(相比于当没有阻碍物出现时的情况),所以阻碍物也可被认为是涡流控制特征。

[0018] 从以上应该清楚的是,具有所述第二流型并经过空腔开口的气流将对在经过的气流中夹带来自空腔的粉末产生积极影响。这是由于摇摆的涡流进入到了空腔的大部分所引起的。然而,对于作为喷射流体而被引导进入空腔而不是平行于限定空腔开口的边沿(rim)引导的气流而言,所述喷射气流具有所述第一流型还是所述第二流型并不产生很大差异。这是因为,与经过的气流对空腔中产生的涡流的影响相反,在引导入空腔的喷射气流的情况下,喷射气流本身将具有主要的清空效应,而任何湍流则仅起到小部分清空效应的作用。

[0019] 根据至少一个示范性实施方案,气流的速度以及阻碍物的尺寸和形状被设置以在阻碍物下游产生冯·卡门(von Kármán)旋涡。已经发现冯·卡门旋涡产生对空腔中的大面积产生影响的波动涡流,从而使得能够比当空腔中出现基本上二维的涡流运动时从空腔中夹带更多的粉末。阻碍物的摩擦力使气流减速,从而增加了气压。冯·卡门旋涡形成为在阻碍物下游产生的尾流(wake),雷诺数(Re)大于47, $Re = Vd/\nu$, 其中 V = 阻碍物上游的稳定速度; d = 阻碍物的直径(或非圆形体的宽度的一些其他合适的尺寸);且 ν = 气流的运动学粘度。可在 Marcel Lesieur, Turbulence in Fluids—Stochastic and Numerical modeling. (1990). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands 中找到关于冯·卡门旋涡的进一步讨论。

[0020] 根据本发明的至少一个示范性实施方案,此方法包括引导具有所述第二流型的气流使得其主要的流动方向基本平行于与限定空腔开口的边沿一致的平面。因此,尽管在可选的实施方案中,气流可以与空腔边沿平面成角度地经过空腔,例如取决于边沿的构造,已发现平行气流提供对空腔中粉末的合适的夹带。这产生了剪切力驱动的空腔气流。更具体地,通过适当设计限定流动通道的壁部分(flow passage-defining wall portions)可使气流具有期望的平行方向,使得流动通道以平行方式引导气流。适当地,空腔的侧边(side)垂直通入平坦表面区域(flat surface region)。

[0021] 根据至少一个示范性实施方案,该方法包括:在相对于与限定空腔开口的边沿一致的平面倾斜的斜面引导具有所述第一流型的气流,且在气流被引导成基本平行于所述平面之前变成所述第二流型。换句话说,这里设置有在边沿的平面上游并相对于边沿的平面成角度的斜坡或倾斜表面。当通过所述阻碍物影响所述改变的情况下,阻碍物可被适当地设置在斜坡或者倾斜的表面上,因为其将促进其中执行此方法的分配器的装配工艺。具体地,在制造时,当粉末被引入分配器的空腔中时,例如,如采用刮擦将粉末提供到空腔中,在此路径中阻碍物可以较少。当然,通过在与边沿的平面一致的平坦表面区域设置阻碍物也是可能的。

[0022] 根据至少一个示范性实施方案,相对于与限定空腔开口的边沿一致的平面,所述倾斜的斜面角度约为 30° - 60° 。

[0023] 根据本发明的第一方面的方法可适当地实施在医用分配器中,例如,吸入器、喷雾器、呼吸器或粉末将被夹带到气流中的其它药物装置。

[0024] 因此,根据本发明的第二方面,提供一种医用分配器。医用分配器包括:

- [0025] 含有粉末的空腔，
- [0026] 流动通道，所述流动通道包括位于空腔上游和下游的平坦表面区域，
- [0027] 所述平坦表面区域包括进入所述空腔的开口，所述开口由边沿限定，其中所述平坦表面区域位于与边沿一致的平面中或与边沿一致的平面平行的平面中，以及
- [0028] 阻碍物，所述阻碍物设置在空腔的流动通道上游中，使气流绕过阻碍物。
- [0029] 根据至少一个示范性实施方案，所述阻碍物从限定流动通道的壁部分凸起。
- [0030] 如前面所讨论的，可在斜坡或倾斜的部分上适当地设置阻碍物。这反映在至少一个示范性实施方案中，根据此实施方案，所述限定流动通道的壁部分设置在所述平坦表面区域的上游并进入所述平坦表面区域，且相对于所述平坦表面区域倾斜。
- [0031] 医用分配器可以是单剂量分配器或多剂量分配器。因此，根据至少一个示范性实施方案，所述含有粉末的空腔是具有单独的流动通道的多个含有粉末的空腔之一，且其中所述阻碍物是多个阻碍物之一，每个阻碍物与相应的流动通道相关联。替换地，可采用单个阻碍物，该单个阻碍物是可移动的以与流动通道和空腔对齐，从该空腔分配下一个剂量。
- [0032] 根据至少一个示范性实施方案，所述限定流动通道的壁部分相对于所述平坦表面区域倾斜的斜面约 30° - 60° 的角度。
- [0033] 根据至少一个示范性实施方案，医用分配器为吸入器形式，其包含口用接口或鼻用接口，包含在所述空腔中的药物粉末通过口用接口或鼻用接口是可吸入的。
- [0034] 根据至少一个示范性实施方案，医用分配器包含用于空腔结构的空腔结构支座 (cavity structure holder)，该空腔结构具有包含相应剂量的粉末的多个空腔。空腔结构支座构成流动通道的至少一个壁部分中的一部分。流动通道的形状允许简单的设计，这进而允许使用更少的元件，从而导致使制造工艺容易。适当地，所述多个空腔整体成形在所述空腔结构中。
- [0035] 根据至少一个示范性实施方案，医用分配器包含密封构件 (seal component)，该密封构件在预吸入的情形下可释放地覆盖所述空腔开口。适当地，空腔开口的密封构件在呼吸驱动下是可释放的 (releasable)。
- [0036] 应理解本发明的第二方面包括与本发明的第一方面相关的任何实施方案以及任何特征，只要那些实施方案或特征与第二方面的医用分配器相适应。
- [0037] 医用分配器，当为吸入器形式时，可包含将待吸入的各种药物和/或生物活性剂。
- [0038] 生物活性剂可选自任何治疗剂或诊断剂。例如，可以选自：抗过敏剂 (antiallergics)、支气管扩张药 (bronchodilators)、支气管收缩药 (bronchoconstrictors)、肺表面活性物质 (pulmonary lung surfactants)、止痛剂 (analgesics)、抗生素 (antibiotics)、白三烯抑制剂或拮抗剂 (leukotrine inhibitors or antagonists)、抗胆碱能剂 (anticholinergics)、肥大细胞抑制剂 (mast cell inhibitors)、抗组胺药 (antihistamines)、抗炎剂 (antiinflammatories)、抗肿瘤剂 (antineoplastics)、麻醉剂 (anaesthetics)、抗结核剂 (anti-tuberculars)、显像剂 (imaging agents)、心血管类药物 (cardiovascular agents)、酶 (enzymes)、激素 (steroids)、遗传物质 (genetic material)、病毒载体 (viral vectors)、反义剂 (antisense agents)、蛋白质 (proteins)、肽 (peptides) 及其组合。
- [0039] 能够被加至本发明的医用分配器中的具体药物实例包括：莫美松

(mometasone)、异丙托溴铵 (ipratropium bromide)、噻托铵 (tiotropium) 及其盐、沙美特罗 (salmeterol)、丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate)、二丙酸倍氯米松 (beclomethasone dipropionate)、瑞普特罗 (reproterol)、克伦特罗 (clenbuterol)、罗氟奈德 (rofleponide) 及盐、奈多罗米 (nedocromil)、色甘酸钠 (sodium cromoglycate)、氟尼缩松 (fiunisolide)、布地奈德 (budesonide)、富马酸福莫特罗二水合物 (formoterol fumarate dihydrate)、SymbicortTM (布地奈德和福莫特罗 (budesonide and formoterol))、特布他林 (terbutaline)、硫酸特布他林 (terbutaline sulphate)、沙丁胺醇碱及硫酸盐 (salbutamol base and sulphate)、非诺特罗 (fenoterol)、3-[2-(4-羟基-2-氧代-3H-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基氨基]-N-[2-[2-(4-甲基苯基)乙氧基]乙基]丙磺胺 (3-[2-(4-Hydroxy-2-oxo-3H-1,3-benzothiazol-7-yl)ethylamino]-N-[2-[2-(4-methylphenyl)ethoxy]ethyl]propanesulphonamide) 盐酸盐。所有以上化合物可以是本领域已知的游离碱或可药用盐的形式。

[0040] 也可采用药物的组合,例如福莫特罗/布地奈德 (formoterol/budesonide); 福莫特罗/氟替卡松 (formoterol/fluticasone); 福莫特罗/莫美松 (formoterol/mometasone); 沙美特罗/氟替卡松 (salmeterol/fluticasone); 福莫特罗/噻托铵盐 (formoterol/tiotropium salts); 扎鲁司特/福莫特罗 (zafirlukast/formoterol), 扎鲁司特/布地奈德 (zafirlukast/budesonide); 孟鲁司特/福莫特罗 (montelukast/formoterol); 孟鲁司特/布地奈德 (montelukast/budesonide); 氯雷他定/孟鲁司特 (loratadine/montelukast) 以及氯雷他定/扎鲁司特 (loratadine/zafirlukast)。

[0041] 其他组合包括:噻托铵和氟替卡松 (tiotropium and fluticasone)、噻托铵和布地奈德 (tiotropium and budesonide)、噻托铵和莫美松 (tiotropium and mometasone)、莫美松和沙美特罗 (mometasone and salmeterol)、福莫特罗和罗氟奈德 (formoterol and rofleponide)、沙美特罗和布地奈德 (salmeterol and budesonide)、沙美特罗和罗氟奈德 (salmeterol and rofleponide)、以及噻托铵和罗氟奈德 (tiotropium and rofleponide)。

附图说明

[0042] 图 1 表示根据本发明示范性实施方案的吸入器。

[0043] 图 2 表示吸入器中的一些示意性的总体细节的局部分解图。

[0044] 图 3 是吸入器内的空腔处的流动通道区域的截面示意图。

[0045] 图 4 是具有可选的构造的空腔处的流动通道区域的截面示意图。

[0046] 图 5a-5d 通过截面示意透图示意性地表示吸入顺序。

[0047] 图 6a 是吸入器中的空腔中产生的涡流的示意说明。

[0048] 图 6b 是吸入器中的空腔中产生的涡流的示意说明,其中在空腔的上游设置有障碍物。

[0049] 图 7 表示可用于本发明的至少一个示范性实施方案中的空腔结构的局部透视图。

[0050] 图 8a 表示吸入器中的空腔处的流动通道区域中的速度分布图。

[0051] 图 8b 表示吸入器中的空腔处的流动通道区域中的速度分布图,其中在空腔的上游设置有障碍物。

[0052] 图 9a 是流动通道区域的截面示意图,其中斜坡变成与限定空腔开口的边沿一致

的平面内的平坦表面区域。

[0053] 图 9b 显示沿图 9a 中的线 b-b 的截面。

[0054] 图 9c 显示沿图 9a 中的线 c-c 的截面。

[0055] 图 10a-10c 至 17a-17c 表示可用于本发明示范性实施方案中的流动通道区域中的各种阻碍物的实例。这些图与图 9a-9c 所示那些相对应。

具体实施方式

[0056] 图 1 表示根据本发明的示范性实施方案的吸入器 1。使用者可吸入连续剂量的干粉末形式的药物。尽管所示装置为多剂量吸入器,但是该总的发明构思也可应用于并包括单剂量吸入器。吸入器 1 包括外壳和口用接口 3。口用接口 3 可通过线性移动口用接口盖而被打开。根据另一示范性实施方案的口用接口盖被吸入器 1 的外壳枢转地 (pivotally) 支撑。

[0057] 将结合附图 6a-6b 及其之前的附图来讨论本发明构思,在空腔开口的上游将第一流型变成第二流型,第二流型具有比第一流型更大旋涡。作为讨论的开始,参看图 2-5,首先呈现的是,在吸入器中使用剪切力驱动空腔原理的发明构思,其中经过空腔的气流在空腔中产生涡流 (eddy),用于解聚集和夹带 (entrainment) 包含在空腔中的粉末。

[0058] 图 2 表示吸入器中的一些示意性总体细节的局部分解图。吸入器的外壳内部设置有包含多个空腔 5 的空腔结构 18。根据所示实施方案,空腔结构 18 位于空腔结构支座 19 中。空腔结构 18 适当地提供有呈环形图案的多个空腔 5。此外,根据所示实施方案的空腔结构 18 是环状的,在其中心处具有相对大的孔。这里表示为环状箔片 (annular foil) 的密封构件 21 被贴附至空腔结构 18 以密封含有粉末的空腔 5。移除空腔 5 上面的密封构件 21 的一部分可使吸入气流能够夹带包含在空腔中的粉末。

[0059] 图 3 是吸入器中空腔 5 处的流动通道区域的截面示意图。空腔 5 是砖形的且空腔开口具有边沿 6,空腔 5 的侧边在边沿 6 处变成流动通道平坦表面区域 7。在空腔 5 中,当其描绘为圆形移动流型 (cylindrical movement pattern) 时,涡流被有效地扩大。所讨论的一个空腔 / 多个空腔 5 被成形以容许空腔 5 内圆形气流空气流型 (cylindrical wind flow pattern) 是有利的。当装置保持在正常操作状态下时,空腔中的圆柱形流型将绕着轴发展,该轴设置为横穿流动方向且在空腔的中间。合适地,空腔的侧边垂直地变成空腔结构 18 的平坦表面区域 7,其又与空腔结构支座 19 的平坦表面对齐,以在流动通道中提供合适的流动方向 (图 2 中未示出)。

[0060] 部分流动通道 4 沿平坦表面区域 7 延伸。当吸入器处于其期望的使用状态下时,平坦表面区域 7 形成流动通道 4 的底部,平坦表面区域 7 包括进入所述含有粉末的空腔 5 的空腔开口 20。气流沿所述平坦表面区域 7 在主流动方向 (F) 上且在所述空腔 5 的外部通过,这产生空腔 5 中的涡流,而且产生的涡流有助于所述空腔 5 中的粉末 2 的解聚集。当产生剪切力驱动的空腔涡流时,粉末粒子被带到在空腔 5 内撞击侧边。当粉末粒子撞击空腔 5 的侧边时,它们变得解聚集且从而适合给药。此外,产生的涡流有助于从所述空腔 5 清空粉末 2。

[0061] 更具体地,空腔 5 和空腔开口 20 每个都具有在流动通道 4 的主流动方向 (F) 上的长度 10,其为空腔深度 22 的 65% 至 135%。更合适地,空腔 5 和空腔开口 20 每个都具有在

流动通道 4 的主流动方向 (F) 上的长度 10, 其为空腔深度 22 的 85% 至 115%, 更优选为所述空腔 5 的空腔深度 22 的 95% 至 105%。更具体地, 当如上所示在空腔的截面上观察时, 当装置处于正常使用状态下且空腔的开口面朝上时, 一个空腔侧边在流动通道 4 的扩展方向上具有宽度 8 且其为空腔 5 的长度 10 的 35% 至 135%, 优选为空腔 5 的长度 10 的 45% 至 115%, 且更优选为空腔 5 的长度 10 的 50% 至 100%。

[0062] 适当地, 从空腔 5 的顶部到初始条件下的粉末粒子床的顶部的距离是 1mm 或大于 1mm。此距离是指空腔的顶部空间 11。空腔 5 设置有在粉末顶部与空腔边沿 6 之间的顶部空间 11; 顶部空间 11 为至少 1mm。在 1-3mm 之间的顶部空间是合适的但也取决于总的空腔深度。可能地, 顶部空间可在空腔深度的 10 至 80% 之间变化, 条件是空腔的形状如上所述适合于解聚集。还发现至少在约 5-10ms 的初始诱导之后, 装置 1 的质量流量对空腔的深度 22 相当不敏感。顶部空间 11 的范围在空腔深度 22 的 10% 至 35% 之间是合适的, 且从边沿 6 到砖形空腔 5 的底部的空腔深度 22, 在 4 至 10mm 之间。

[0063] 结果, 当从侧边看时, 空腔 5 的合适的截面形状是方形形状。空腔的内部拐角相当锋利。横向扩展到空气流方向且出现在空腔 5 的底部的空腔 5 的边缘 16、17 可具有轻微弯曲的形状 (图 3 中未示出), 以对所产生的涡流的旋转运动提供一定引导。

[0064] 图 4 是具有可选的构造的空腔的流动通道区域的截面示意图。空腔 5 的侧边相对于主流动方向 (F) 的法线方向成角度 (α)。空腔开口 20 的边沿 6 仍然与平行于空腔 5 的流动通道 4 中的气流的主流动方向 (F) 的平面对齐。侧壁 (side wall) 相对于流动通道 4 的倾斜将使得产生的涡流更难以提供来自空腔 5 的粉末的分配。因此, 根据此可选方案的设计延长了药物粉末 2 经历壁接触碰撞的时间, 从而解聚集时间周期被延长。另一方面, 与类型相似但按照图 3 的设计相比, 对于此可选方案, 清空时间与以上的解释类似也会被延长。还发现装置中的流体性质上类似于大多数流动速率。

[0065] 继续参考图 4 和空腔 5 的形状, 适当地, 基本为砖形形状的空腔的最底部的边缘 16、17 位于相对于流动方向 (F) 的横向方向上, 且具有弯曲的形状。相对于第二边缘 16 处于更下游的位置的第一边缘 17 具有比第二边缘 16 更短的半径。第一箭头 9 指示空腔粉末深度是如何测量的。顶部空间 11 是干粉末的顶部与空腔 5 的边沿 6 之间的距离。空腔的长度 10 以带有参考标号 10 的箭头也表示在图 4 中。

[0066] 图 5a-5d 以截面示意性透图的方式示意性地表示了吸入顺序。在空腔 5 中的粉末 2 解聚集且从空腔 5 将粉末 2 清空的操作期间, 装置的所示设计利用称为剪切力驱动空腔原理的现象。合适地, 流动通道 4 从空腔的上游到下游沿大体水平的线设置。流动通道 4 被设置以引导气流在空腔开口 20 的外侧通过空腔 5 的开口 20。

[0067] 在图 5a 中, 公开了被粉末 2 填充并具有适当的顶部空间 11 的空腔 5。沿流动通道 4 的空气流在流动方向 (F) 上被启动并开始清空空腔 5。到图 5b, 其中一些粉末 2 保留在空腔 5 中, 在空腔 5 中已经开始建立涡流空气气流, 当到图 5c 时, 空腔 5 的下游区域被清空, 且上游区域被进一步清空。从图 5a 中的情形到完成空腔 5 的清空时的图 5d 中的情形所经历的时间周期当然取决于流体的尺寸和大小、深度、粉末组成、粉末深度、顶部空间等等。在至少一个示范性实施方案中, 包含解聚集的清空时间从 30ms 起。例如, 包含解聚集的清空时间可以为 500ms。

[0068] 剪切力驱动的空腔是空腔 5 中的流动模型, 其中上部边界在期望的方向 (F)

上移动,并从而在空腔 5 中引起气体 / 空气旋转。流动发生在可能大于 4000 的雷诺数 (Reynolds number),所以上边界流动在一般情况时被假设为湍流。此过程期间的流型是十分复杂的。流动通道 4 的相对侧表面在流动方向上相对于彼此设置有加宽的扩展 (broadening propagation)。提及的实例是,根据图 2 所示包括具有 60 个空腔的盘的装置将具有流动通道的侧壁,该侧壁以相对于流动通道的中心线 4 度的角度加宽。在盘被设置有 30 个空腔的可选的实施方案中,流动通道的侧壁相对于流动通道的中心线以 12 度的角度加宽。流动通道 4 可形成为在相对于空腔 5 的上游区域中上部和下部平坦表面区域之间具有不变的距离。此外,相对于空腔 5 的下游区域中的流动通道 4 可被形成为与上游区域具有相同的距离。空腔区域中的流动通道 4 的截面形状也以相同的方式形成。流动通道 4 的截面形状适当地基本为矩形,尺寸在 1 至 5mm 的范围。剪切力驱动的空腔流动原理也可应用在包含一个具有药物粉末的空腔的单个吸入器装置中。

[0069] 矩形空腔 5 是具有吸引力的,条件是空腔 5 具有合适的深度。对于这些空腔,清空时间和壁沉积因素被预测随着深度增加而增加。解聚集潜力被预测随着深度增加超过 5mm 时而减小,然而在接近 4mm 的深度出现了局部最大值。

[0070] 对流动行为的检查表明了对 $\alpha > 0$ 的装置而言解聚集得到了促进,因为空腔 5 以这样的方式影响空气气流:即将脱离空腔的粉末 2 粒子更容易重新进入空腔。没能脱离空腔 5 的粒子则碰撞到空腔 5 的下游的壁上,这引起解聚集。由于对于 $\alpha > 0$ 的装置而言粒子不容易脱离空腔,所以清空时间更长。

[0071] 为了说明和解释的目的,图 5a-5d 示出了粉末从空腔被完全清空,然而,实际上,在使用者吸入后在空腔中一般保留有一定量的粉末。结合下面的附图,将描述一些降低空腔中的粉末保留量的示范性实施方案。

[0072] 结合图 6a-6b 及之前的图,现将讨论在空腔开口的上游将第一流型变成具有比第一流型更大的旋涡的第二流型的本发明构思。

[0073] 图 6a 是吸入器中的空腔中产生的涡流的示意说明。粉末以图 5a-5d 所述的相同的方式被夹带。从而,气流(直箭头)基本线性地穿过流动通道 4。气流的主方向与由空腔 5 的边沿 6 限定的平面基本平行。当气流经过空腔 5 时,其影响出现在空腔 5 中的空气层,因而在空腔 5 中产生涡流(弯曲箭头)。产生的涡流围绕基本指向一个跨过空腔 5 的方向(即垂直于主流动方向且在与由空腔 5 的边沿 6 限定的平面平行的平面内)的几何轴旋转。换句话说,所述几何轴沿空腔 5 的宽度延伸。

[0074] 图 6b 是吸入器中的空腔 5 中产生的涡流的示意说明,其中阻碍物 40 设置在空腔 5 的上游。此图表示阻碍物 40 将影响流动通道 4 中的气流。在到达阻碍物 40 之前,即阻碍物 40 的上游,气流具有第一流型,其基本对应于图 6a 所示的情况中的流型。第一流型没有速度或具有相对小的漩涡。这以线性宽箭头表示。然而,当气流到达阻碍物 40 时,其迫使气流绕着阻碍物 40 通过,从而将气流变成具有相对大的漩涡(vortices)的第二流型。这以各种方向和曲率的多个小箭头表示。阻碍物 40 的下游,现在气流具有第二流型,当气流经过空腔 5 时,仍将具有沿流动通道 4 的主流动方向。因此,其将类似于图 6a 所示的情况在空腔 5 中产生涡流。然而,由于图 6b 中所示的第二流型具有较大的漩涡且更不对称,所以涡流将会摇摆(wobble)。这以双头箭头表示。因此,涡流旋转围绕的几何轴将改变方向。这意味着与相对稳定的涡流所到达的部分(图 6a)相比,摇摆的涡流将到达空腔的更大部

分(图 6b),诸如拐角部分。如图 6b 所示意性表示的,作为摇摆的涡流达到空腔 5 的更大部分的结果,粉末的保留量将更小。应注意图 6a 和 6b 仅以示意性表示和解释发明原理而提供。

[0075] 图 7 表示本发明的至少一个示范性实施方案中可用的空腔结构 118 的透视局部图。相比于图 2 所示的空腔结构 18,图 7 所示的空腔结构 118 具有在内部周边处的不同设计。每个空腔 105 的上游,设置有相应的斜坡 130。斜坡 130 从内部周边升起并在位于斜坡 130 的下游但在空腔 105 的上游的平坦表面区域 107 处到达其顶部。平坦表面区域 107 在限定空腔开口 120 的边沿 106 的平面内。多个斜坡 130 被中间垂直侧壁 132 分隔,中间垂直侧壁 132 形成部分的限定流动通道的壁部分。从每个斜坡 130,各个障碍物 140 在朝向边沿 106 限定空腔开口 120 的平面的方向上向上凸出。在此示范性实施方案中,障碍物 140 具有基本为三角形的截面的多面体形状。障碍物 140 的顶表面位于与平坦表面区域 107 平行或一致的平面中。

[0076] 应理解图 7 仅仅是示范性实施方案,还有许多其它可选的实施方案。例如,空腔结构可形成为没有斜坡(诸如图 2)使得每个障碍物从空腔上游的平坦表面区域凸出(诸如图 6b)。同样地,障碍物的形状可为另一种多面体类型或甚至为圆形形状,且障碍物的高度和宽度也可变化。

[0077] 下面,对于在空腔 105 的上游出现和没出现障碍物 140 的情况,在空腔 105 处的流动通道区域中速度分布之间进行比较。图 8a 表示吸入器中空腔 105 处的流动通道区域中的速度分布。图示出空腔 105 以上取得的图。较密的区域表示比不密的区域更高的气流速度。如所示的,在与由空腔开口的边沿限定的平面平行的平面内,速度分布沿主流动方向基本对称。

[0078] 图 8b 表示吸入器中空腔 105 处的流动通道区域中的速度分布,其中障碍物 140 设置在空腔 105 的上游。在这种情况下速度分布相比于图 8a 所示的速度分布更加不对称。此不对称的速度分布表示在经过空腔 105 的气流中比若没有障碍物出现在空腔 105 的上游的情况出现了更大的漩涡。因此,障碍物的设置对于速度分布和流型具有影响。在障碍物 140 的上游,任何漩涡都相对小,而在障碍物的下游,漩涡相对大。

[0079] 如在发明内容部分所述的,通过提供具有相对大的漩涡的经过气流(by-passing airflow),湍流的气流通过将其在空腔中来回移动而影响空腔中产生的涡流。因此,当涡流的几何轴的延伸将在多个方向之间改变时,涡流将变成在各种角度上倾斜。相比于结合图 5a-5d 描述的具有主要在一个方向上延伸的几何轴的涡流,此涡流将可能达到空腔的更多部分,从而增加经过的气流中夹带的粉末的量。

[0080] 下面,将讨论对于设置有不同障碍物的流动通道 104(图 10a-10c 至 17a-17c)并与不具有障碍物的流动通道 104(图 9a-9c)比较,空腔 105 中粉末的保留量。在每种情况下,空腔 105 具有 14-16mg 的粉末组成,其包含乳糖和布地奈德(budesonide)(5%)。此剂量在 1.5kPa(约 401pm)下抽取。吸入体积为 4 升。

[0081] 从图 9a 开始,显示流动通道区域的截面示意图,其中斜坡 130 变成与限定空腔开口 120 的边沿 106 一致的平面内的平坦表面区域 107。图 9b 显示沿图 9a 中线 b-b 的截面,且图 9c 显示沿图 9a 中线 c-c 的截面。在空腔 105 的上游,没有障碍物用于将具有小漩涡的气流的流型变成具有大漩涡的气流的流型。空腔保留量,即如以上具体描述抽取剂量后

空腔中剩余的粉末量,为总剂量的 10%。

[0082] 图 10a-10c 至图 17a-17c 表示可被用在本发明的示范性实施方案中的流动通道区域中的阻碍物的各种实例。图对应于图 9a-9c 所示。

[0083] 在图 10a-10c 中,存在阻碍物 140 并对应于图 7 所示的示范性实施方案。阻碍物 140 的最高部分相对于斜坡 130 从斜坡 130 的表面凸出约 0.6mm 的高度 (h)。阻碍物的顶表面与平坦表面区域 107 的平面以及限定空腔开口 120 的边沿 106 齐平。阻碍物 140 的长边具有约 0.85mm 的长度 (l)。阻碍物 140 的短边具有约 0.5mm 的宽度 (w)。阻碍物 140 旋转使其长边与流动通道 104 的中心几何轴成约 135° 的角度 (ϕ)。从图上可看到,流动通道 104 在下游方向上加宽。因此,阻碍物 140 相比于流动通道 104 的横截面积的相对横截面积在流动方向上将会变化。然而,平均起来,在垂直于主流动方向上,阻碍物 140 的横截面积约为流动通道 104 的横截面积的 5.2%。在此实例中阻碍物 140 与空腔 105 之间的最小距离约为 1.69mm。空腔 105 保留量为 5%。换句话说,阻碍物 140 的存在相比于当没有阻碍物存在时的情况 (如图 9a-9c 所示) 使吸入后保留在空腔 105 中的粉末的量降低了一半。

[0084] 图 11a-11c 显示阻碍物 240,其类似图 10a-10c 中所示的障碍物,例如,具有相同的长度 (l)、宽度 (w) 和角度 (ϕ)。然而,阻碍物的最高部分相对于斜坡 130 从斜坡 130 的表面凸出约 1mm 的高度 (h)。因此,阻碍物 240 的顶表面在平坦表面区域 107 的平面和限定空腔开口 120 的边沿 106 以上约 0.4mm。此外,在垂直于主流动方向上,阻碍物 240 的平均横截面积约为流动通道的横截面积的 10.7%。在此实例中阻碍物 240 与空腔 105 之间的最小距离约为 1.19mm。空腔保留量仅为 3%。

[0085] 图 12a-12c 显示阻碍物 340,其尺寸类似于图 10a-10c 所示的阻碍物的尺寸,例如,具有相同的长度 (l)、宽度 (w) 和角 (ϕ),然而,阻碍物 340 从斜坡 130 之上的吸入器的顶板部分 150 向下凸出约 0.6mm。因此,阻碍物 340 与斜坡 130 间隔开。顶板部分 150 有助于限定流动通道 104。在垂直于主流动方向,阻碍物 340 的平均横截面积约为流动通道 104 的横截面积的 8.1%。空腔保留量为 5%。

[0086] 图 13a-13c 显示阻碍物 440,其具有与图 12a-12c 所述的障碍物类似的尺寸,例如,具有相同的长度 (l)、宽度 (w) 和角 (ϕ),然而,阻碍物 440 从顶板部分 150 向下凸出约 1mm。阻碍物的底表面与平坦表面区域 107 的平面以及限定空腔开口 120 的边沿 106 基本齐平。在垂直于主流动方向,阻碍物 440 的平均横截面积约为流动通道 104 的横截面积的 13.5%。空腔保留量为 4%。

[0087] 图 14a-14c 显示阻碍物 540,其相对于流动通道的中心几何轴对称,且其从顶板部分 150 凸出。阻碍物 540 成形为直角支架 (right-angled bracket),两个支柱 (leg) 相对于彼此凸出 90° ,且在阻碍物的上游端彼此相遇。每支柱的宽度 (w) 约为 0.5mm 且阻碍物 540 跨过流动路径的最长的范围 (l) 约为 1.3mm。阻碍物的高度 (h) 为 0.6mm。在阻碍物 540 的最长范围 (l),流动通道具有约 3.39mm 的宽度以及约 1.57mm 的从顶部部分 150 到斜坡 130 的高度。因此,在垂直于主流动方向,阻碍物 540 的横截面积约为流动通道 104 的横截面积的 14.7% ($(1.3 \times 0.6) / (3.39 \times 1.57)$)。空腔 105 与阻碍物 540 之间的距离约为 2mm。空腔保留量为 7%。

[0088] 图 15a-15c 显示从顶壁部分 150 凸出的圆柱体形式的阻碍物 640。圆柱体的高度

(h) 为 0.6mm 且直径 (d) 为 1.3mm。因此,相对于图 14a-14c 中所示的成角度的障碍物 540,在垂直于主流动方向,圆柱体障碍物 640 覆盖约 14.7% 的流动通道 104 的横截面积。空腔 105 与障碍物 640 之间的距离约为 1.7mm。空腔保留量为 4%。

[0089] 图 16a-16c 显示两部件的障碍物 740,其基本是图 10a-10c 所示的障碍物 140 与图 13a-13c 所示的障碍物 440 的组合。因此,该两部件的障碍物 740 基本从斜坡 130 一直延伸到顶壁部分 150。在垂直于主流动方向,该两部件的障碍物 740 的平均横截面积约为流动通道 104 的横截面积的 20.9%。空腔保留量为 6%。

[0090] 图 17a-17c 显示两部件的障碍物 840,其基本是图 10a-10c 所示的障碍物 140 与图 12a-12c 所示的障碍物 340 的组合。因此,障碍物的一个部分 140 凸出斜坡 130,且障碍物的另一部分 340 从顶壁部分 150 凸出,其中在两部分之间存在间隙。在垂直于主流动方向,两部件的障碍物 840 的横截面积约为流动通道 104 的横截面积的 14.6%。空腔保留量为 6%。

[0091] 应了解上述实施方案的特性并不是对本发明的所有方面的彻底说明,在要求的保护范围之内,可以进一步结合来自不同的实施方案的特征。因此,可以结合所要求范围内的不同实施方案的各种特征从而得以实现本发明的更多方面。此外,附图中的各种特征主要为了解释目的被示出,因此不必按比例绘示。

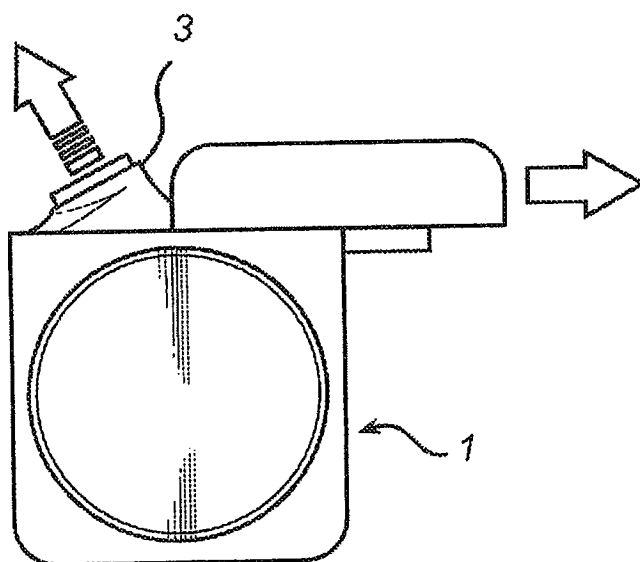


图 1

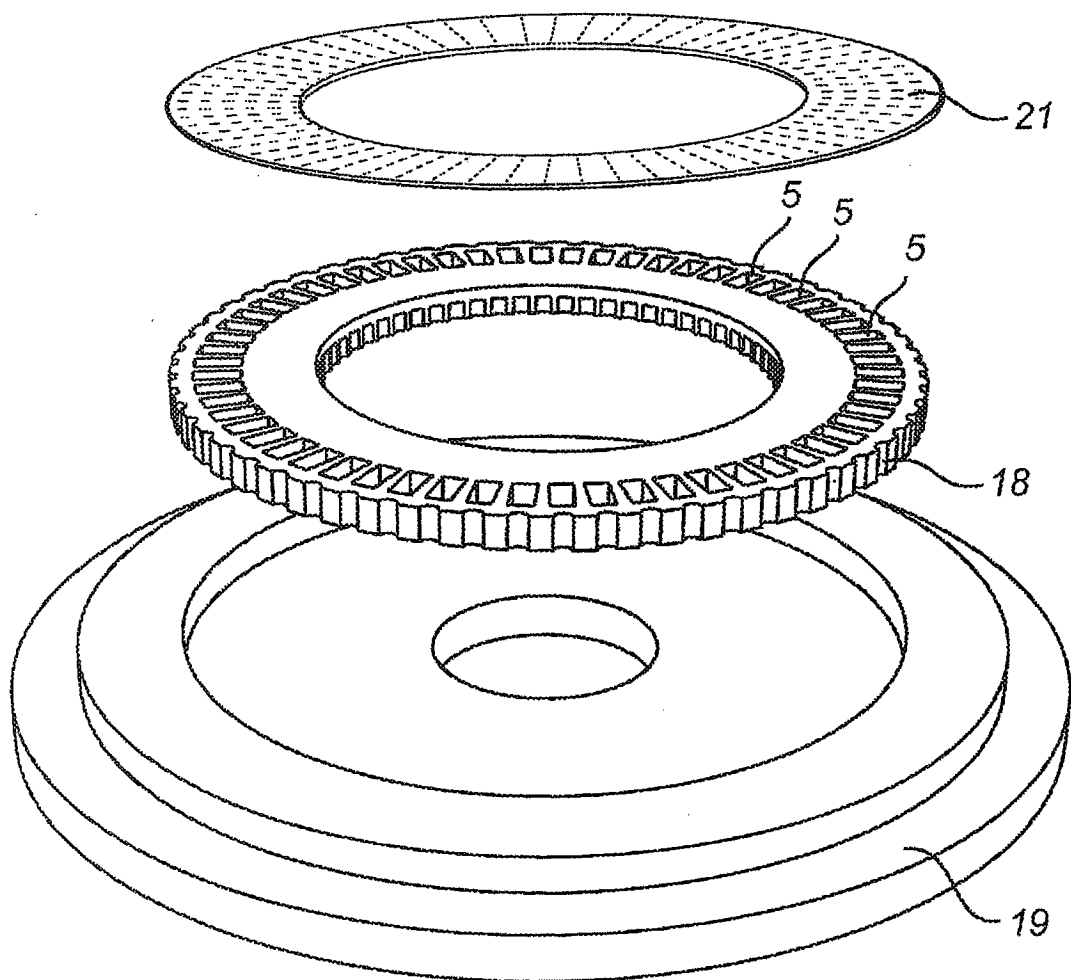


图 2

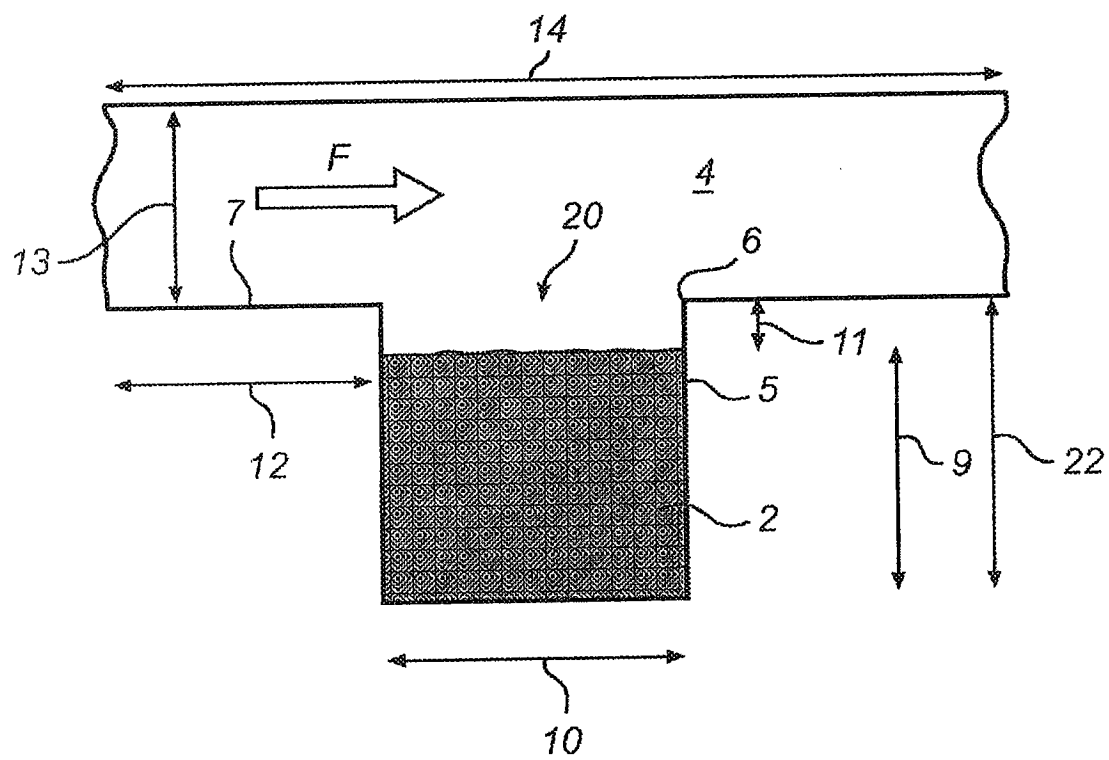


图 3

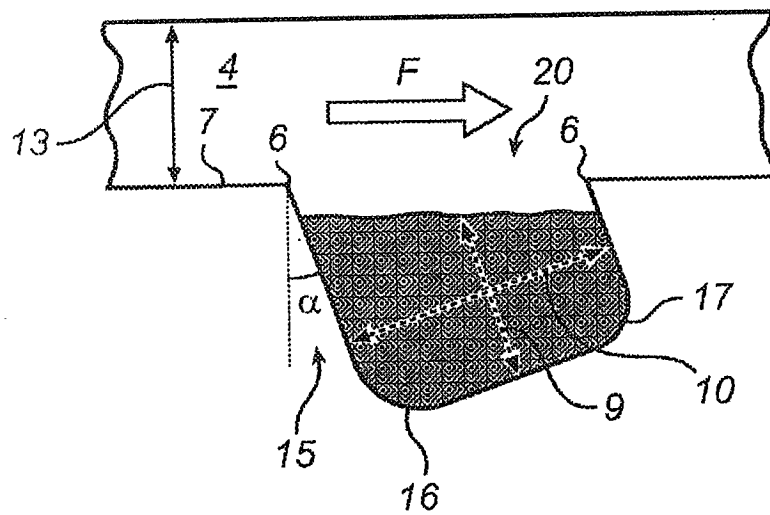


图 4

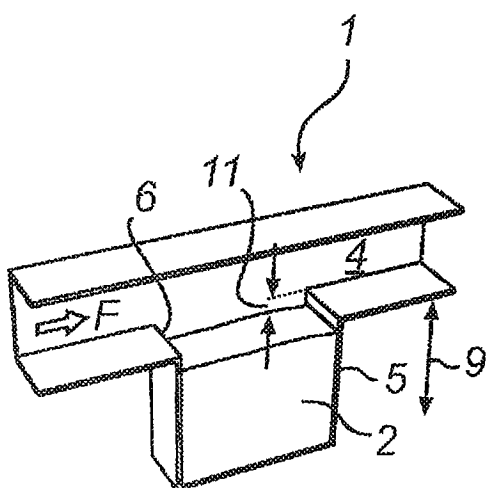


图 5a

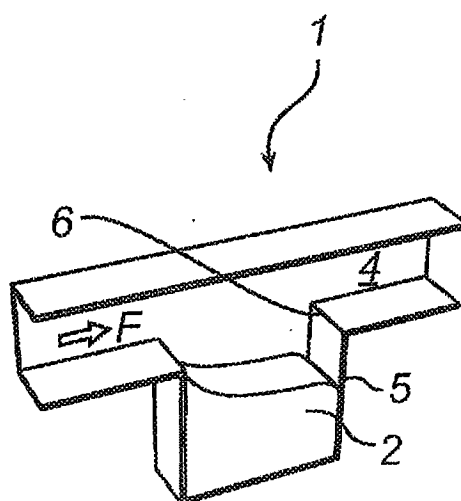


图 5b

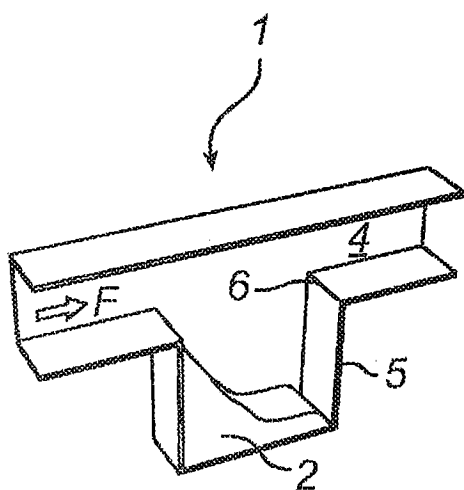


图 5c

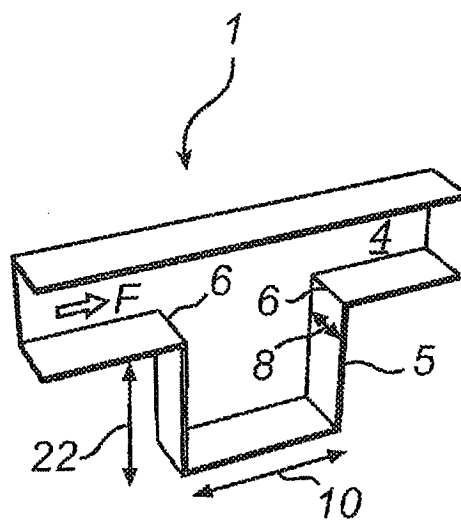


图 5d

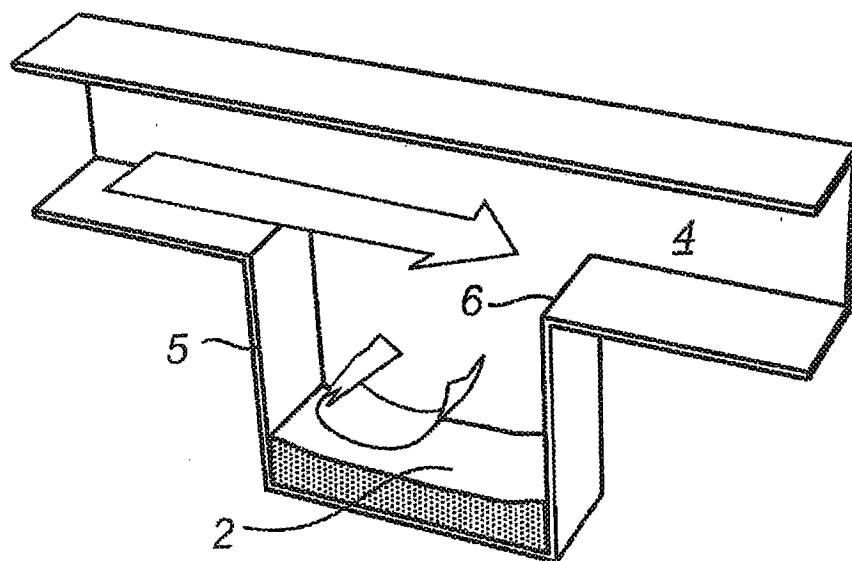


图 6a

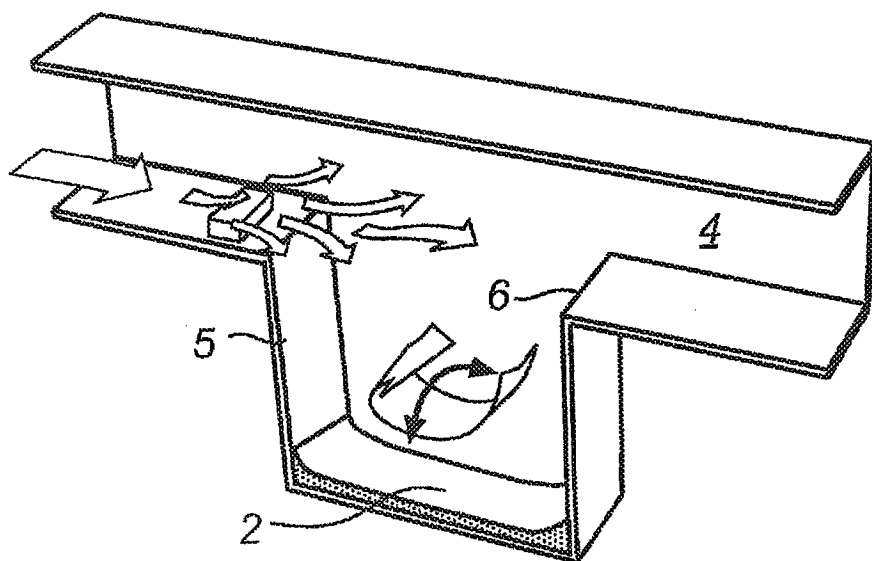


图 6b

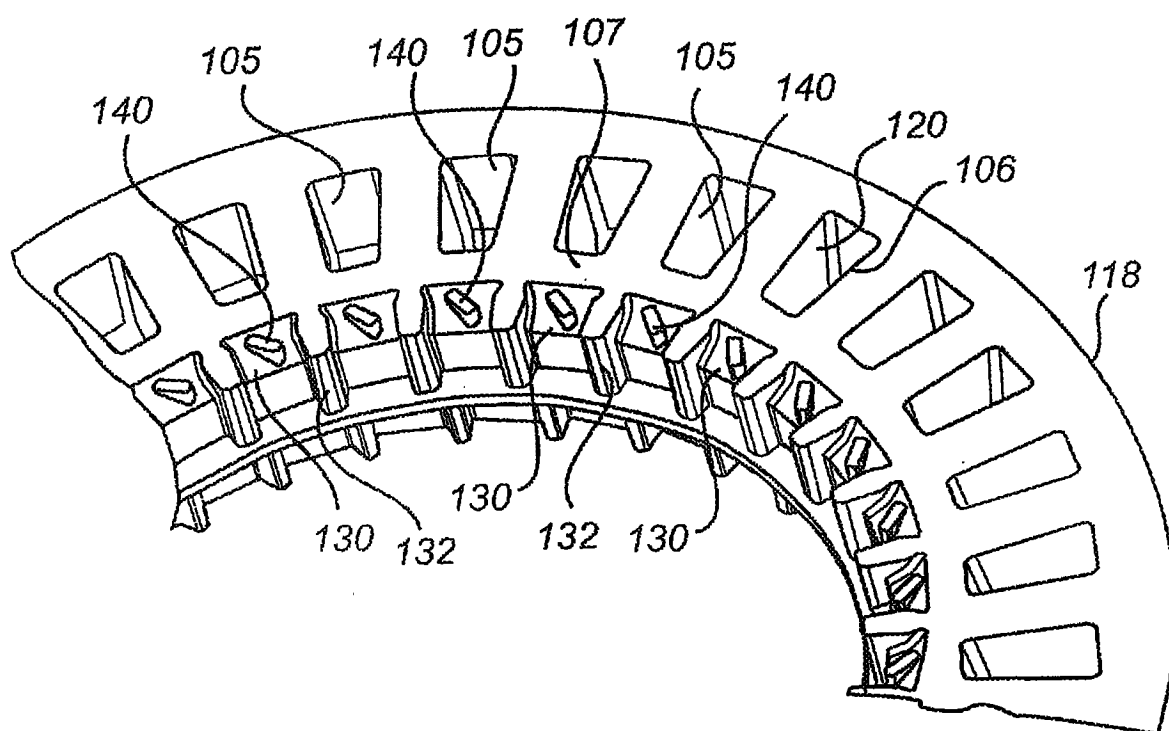


图 7

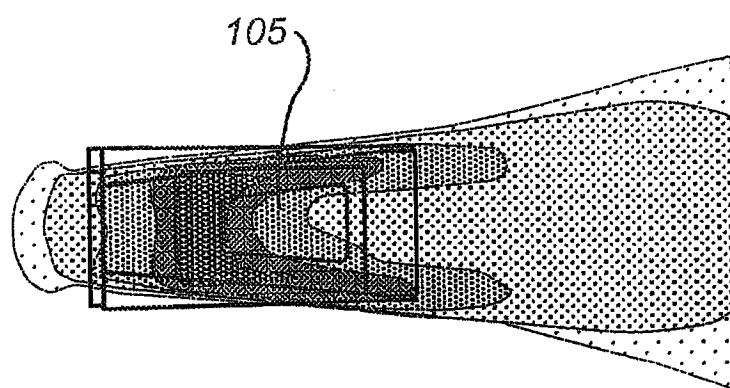


图 8a

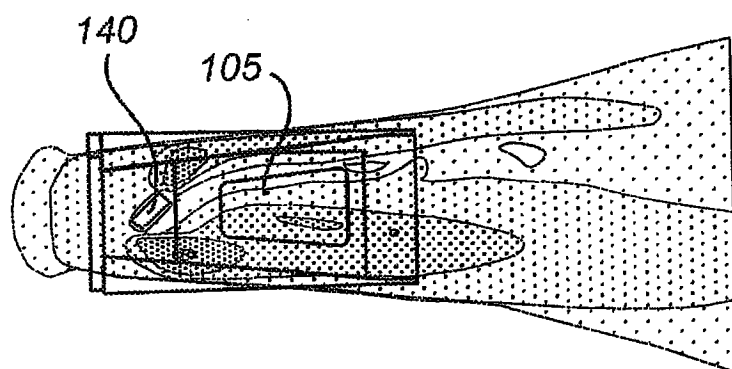


图 8b

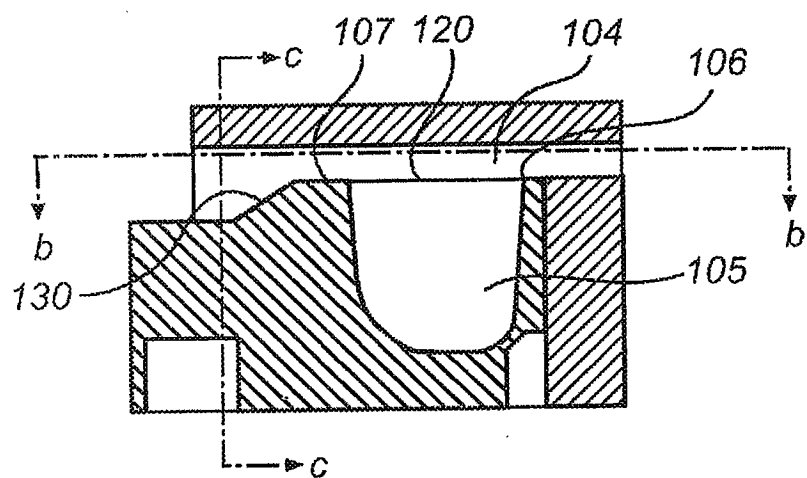


图 9a

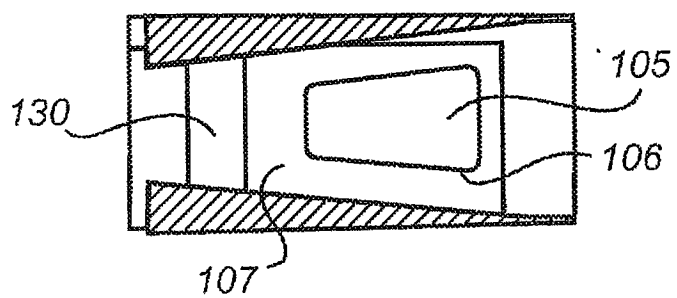


图 9b

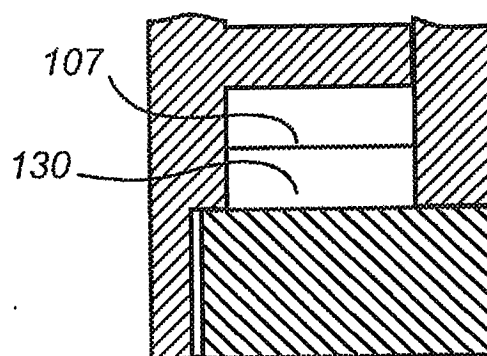


图 9c

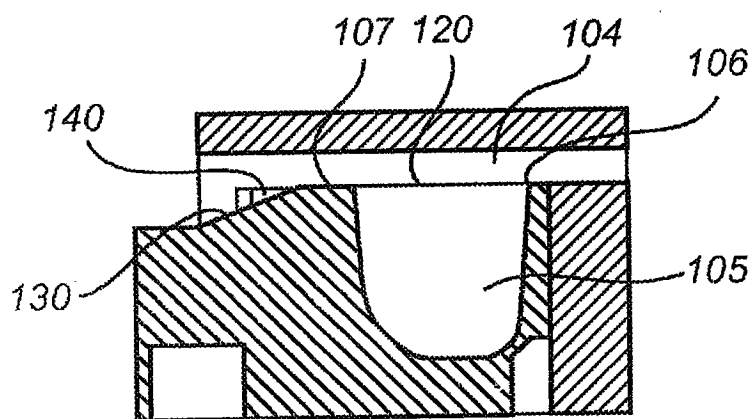


图 10a

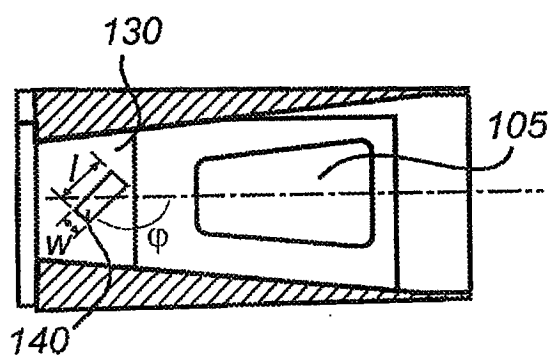


图 10b

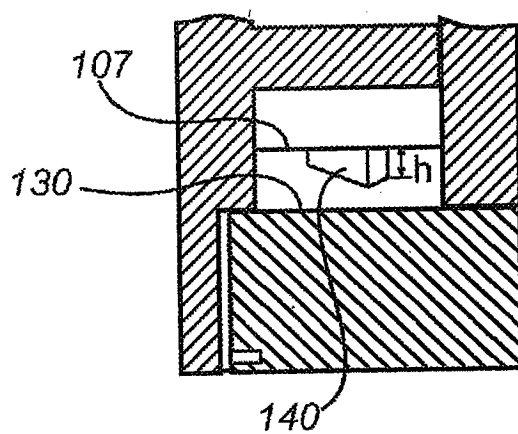


图 10c

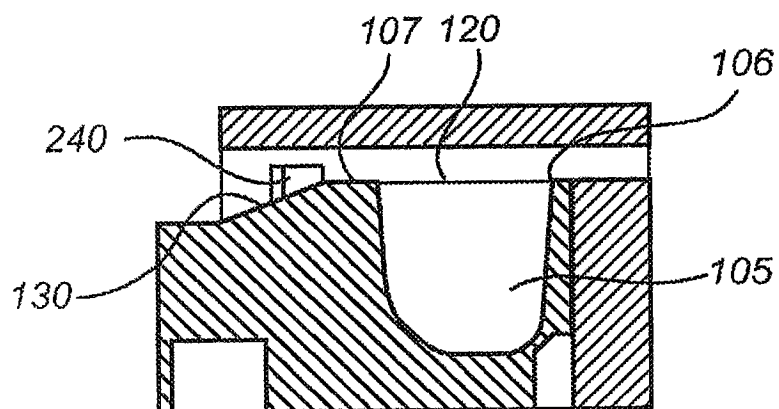


图 11a

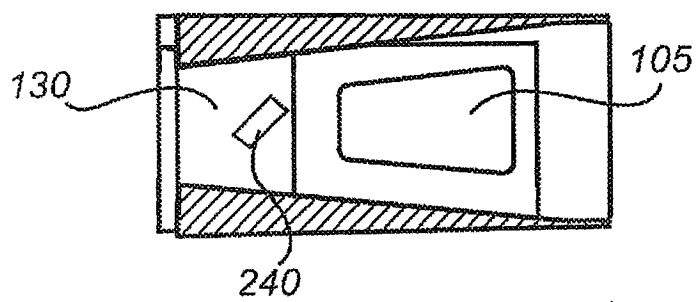


图 11b

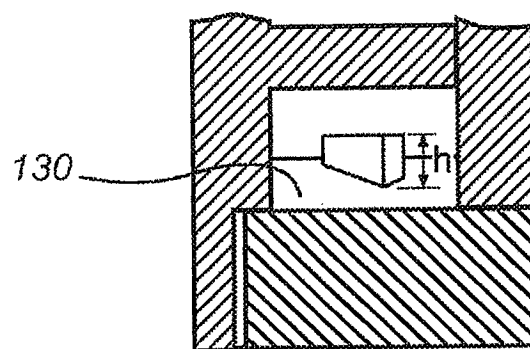


图 11c

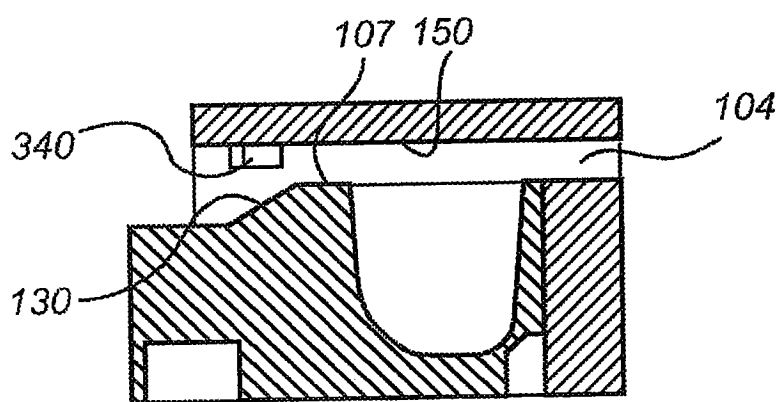


图 12a

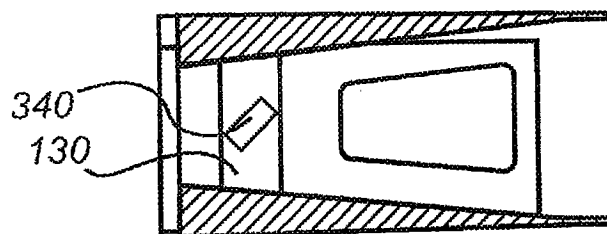


图 12b

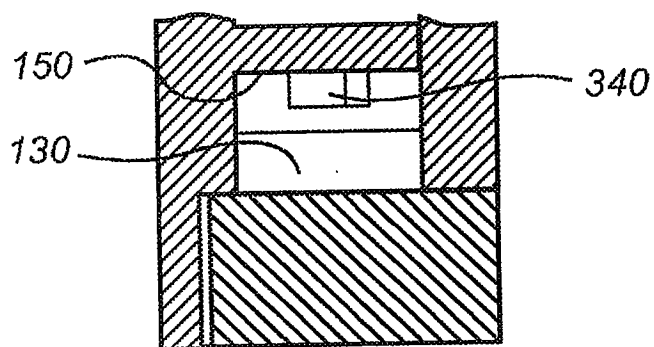


图 12c

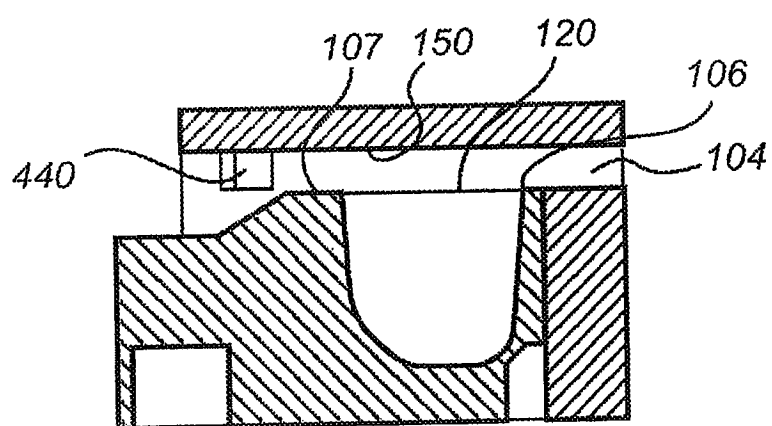


图 13a

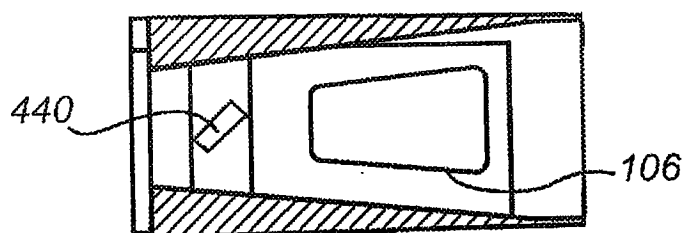


图 13b

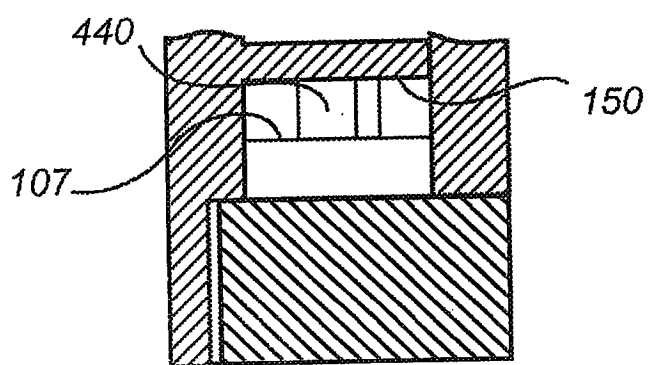


图 13c

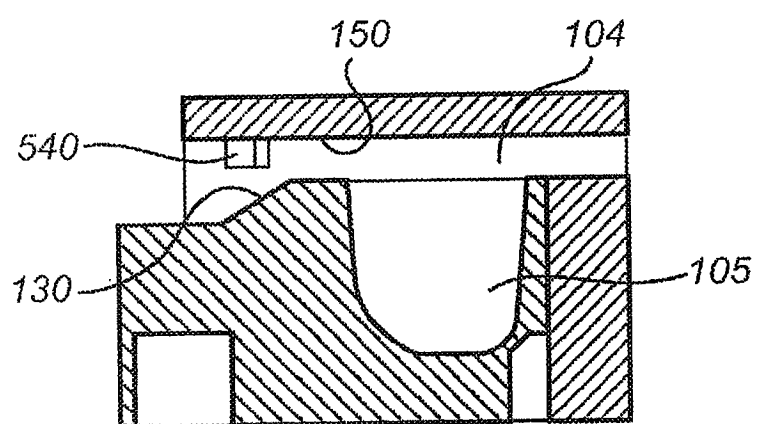


图 14a

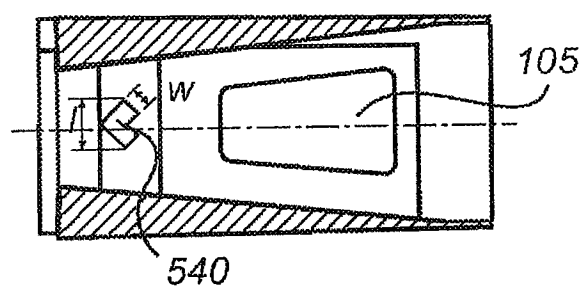


图 14b

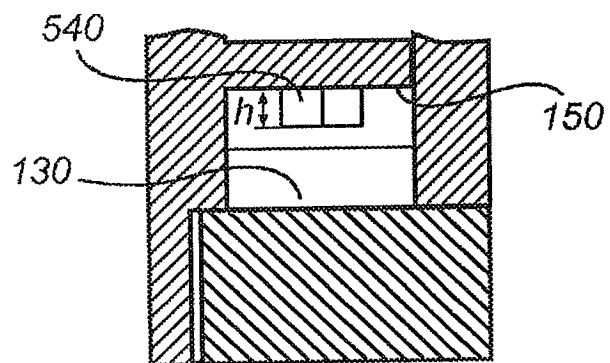


图 14c

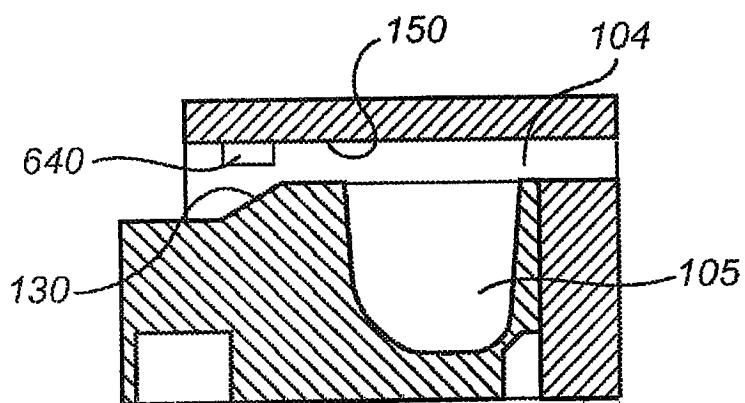


图 15a

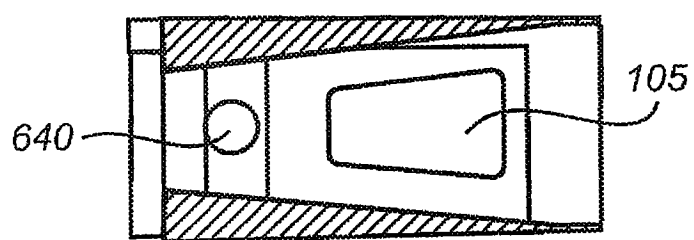


图 15b

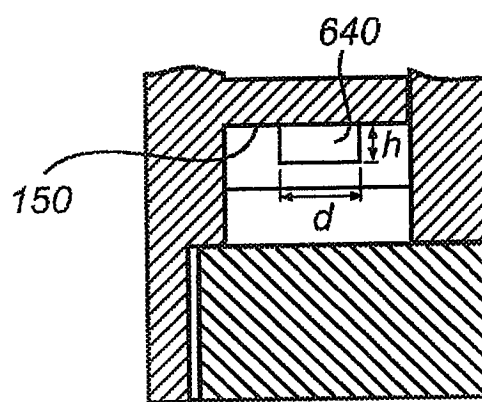


图 15c

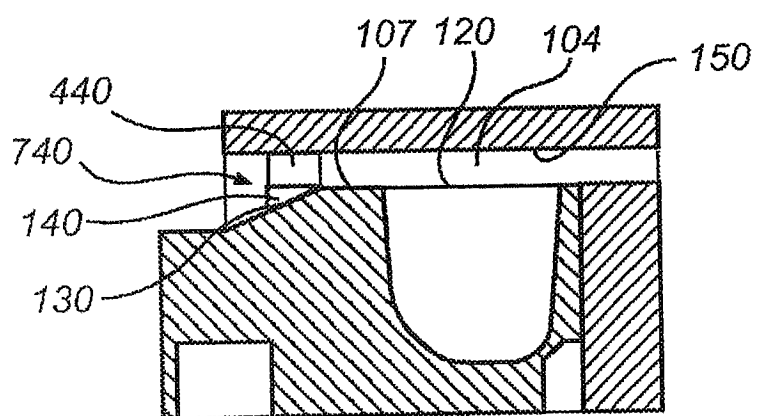


图 16a

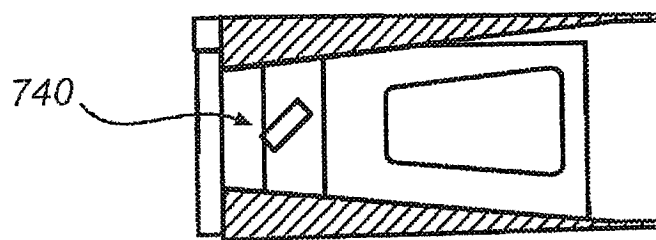


图 16b

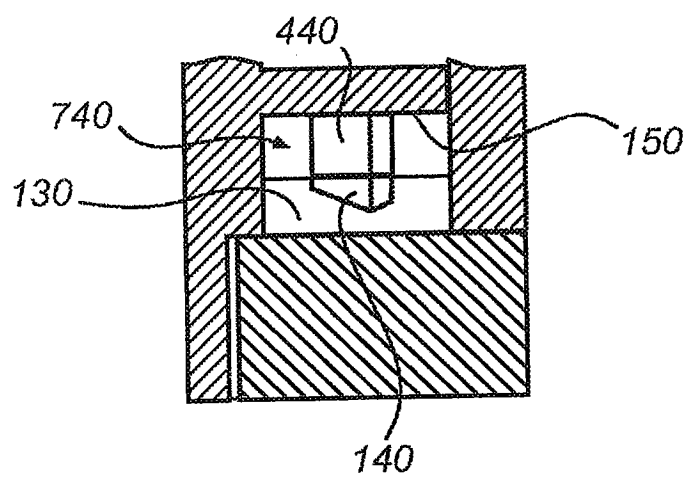


图 16c

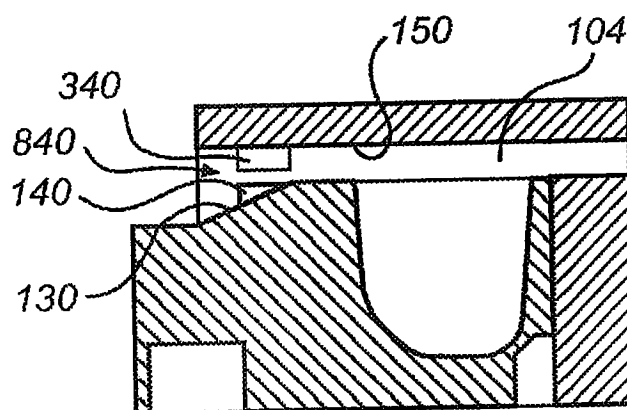


图 17a

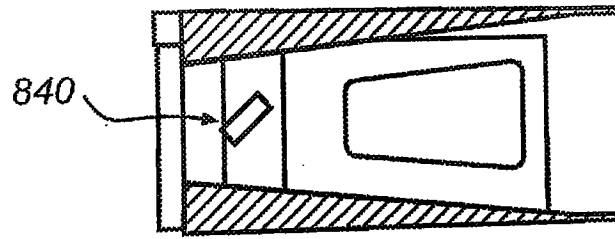


图 17b

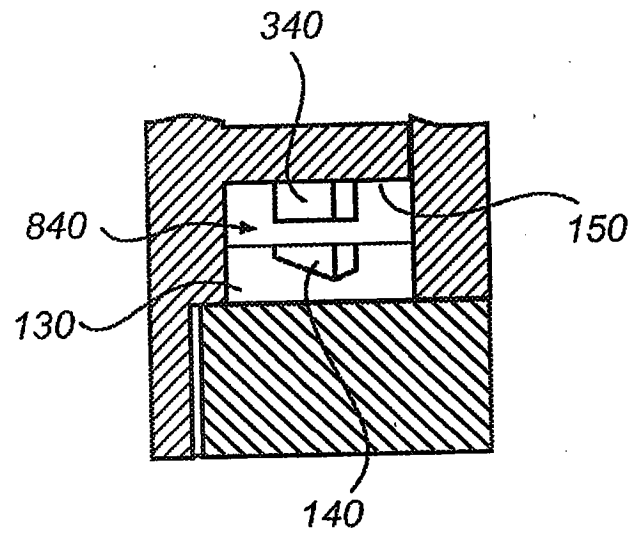


图 17c