(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 101856532 A
(43)申请公布日 2010.10.13

(21)申请号 201010221562.0

(22)申请日 2004.10.04

(30)优先权数据
0302665-5 2003.10.07 SE

(62)分案原申请数据
200480036381.3 2004.10.04

(71)申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司
地址 瑞典南泰利耶

(72)发明人 马格努斯·奥尔森
伊娃·特罗法斯特

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105
代理人 封新琴

(51)Int.Cl.
A61M 15/00(2006.01)
B29C 71/00(2006.01)
B65B 31/00(2006.01)

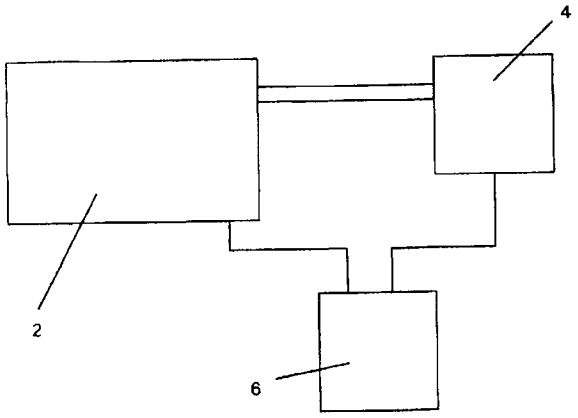
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

(54)发明名称

干粉吸入器

(57)摘要

本发明涉及一种处理方法和装置,更具体而言,涉及处理物体以便除去静电荷和改善递送药物至呼吸道中的吸入器性能。



CN 101856532 A

1. 减少任选地用粉末制剂充满的干粉吸入器中或其一个或多个部件中的静电荷的方法，该方法包括将一个或多个吸入器部件，或完整的吸入器，暴露于气体中一次或多次，所气体的压力为不大于 200mba。

2. 权利要求 1 的方法，其中所述气体为空气。

3. 权利要求 1 的方法，其中所述压力小于 50mbar。

4. 权利要求 3 的方法，其中所述压力小于 1mbar。

5. 前述权利要求中任一项的方法，其包括：

(i) 将所述吸入器或部件放入室中，

(ii) 将所述室封闭，

(iii) 由泵降低所述室的内部压力，且由测量装置控制所述泵以便于降低所述室中的气压达到想要的压力，

(iv) 所述测量装置是自动配置的，以控制系统能重复多次该过程。

6. 权利要求 5 的方法，其中所述粉末制剂包含一种或多种药物和一种或多种可药用载体或赋形剂。

7. 权利要求 6 的方法，其中所述药物为莫米松（例如糠酸酯）、环索奈德、zoticasone、氟莫奈德、氟替卡松（例如 17- 丙酸酯）、布地奈德、沙美特罗（例如昔萘酸盐）和福莫特罗（例如富马酸盐二水合物）或噻托溴铵。

8. 权利要求 6 的方法，其中所述药物为丙酸氟替卡松 / 昔萘酸沙美特罗、环索奈德 / 富马酸福莫特罗二水合物、糠酸莫米松 / 富马酸福莫特罗二水合物、布地奈德 / 富马酸福莫特罗二水合物、丙酸氟替卡松 / 富马酸福莫特罗二水合物和噻托溴铵 / 富马酸福莫特罗二水合物的联用药物。

9. 权利要求 6 的方法，其中所述药物为布地奈德和富马酸福莫特罗二水合物的联用药物。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项的方法所制备的干粉吸入器。

干粉吸入器

[0001] 本申请是中国发明申请（发明名称：干粉吸入器；申请日：2004年10月4日；申请号：200480036381.3（国际申请号：PCT/GB2004/004202））的分案申请。

[0002] 本发明涉及一种处理（processing）方法和装置，更具体而言，涉及处理物体（body）以便除去静电荷和改善递送药物至呼吸道中的吸入器性能。

[0003] 在许多装置的制备中，存在的问题是装置的部件存在静电荷，其在装配和／或出售过程中依然存在。为了克服这个问题，提议使用Corona放电器，具体是通过使用Corona电离来提供离子。该被照射的离子用于中和装置部件上的静电荷。

[0004] 使用Corona放电存在自身的问题。具体是，该放电难于操作，需要使其靠近放电的装置。尽管如此，由于Corona放电器的性能，放电离子在某种程度上以定向的方式被照射，这样难于保证装置内部部件完全放电。也难于获得装置表面的均匀放电。实际上，接近Corona放电器的表面可事实上因它带电。

[0005] 对患者诱导的塑料吸入器装置表面电荷还没有进行广泛地研究。推测生物利用度的降低可能是由于高比例的药物存留在较高带电装置的吸入器上和粘附在药物制剂的载体颗粒上导致的。

[0006] 已经建议能诱导放电的减压导致的放电可用作表面电荷消除的方法（J.Electrostatic 49(2000)，15-22），但是没有任何说明或启示这样的处理对于改善吸入药物递送装置的性能具有影响。这样的药物递送装置的性能取决于装置和药物制剂本身的复合相互作用。

[0007] 干粉末易于带静电荷。尽管已经表明药物粉末中的摩擦起电（Triboelectrification）受到许多因素的影响，它仍然是非常复杂和不清楚的过程，所述因素例如颗粒粒径和颗粒形状、接触表面的理化性质、接触面积和接触频率、表面纯度和大气状况（Powder Technology，37(1)，71-85(1984)。

[0008] 几乎在每次处理粉末过程中都发生静电充电，所述处理过程例如研磨、微粉化、流动、流化作用、压片和填充胶囊。

[0009] 静电荷也可由颗粒和容器壁之间的碰撞产生。摩擦起电也是粉末粘附任意接触容器壁的一个主要原因。对想要每次都获得精确和均匀的剂量的塑料吸入器而言，这样就产生了一个问题。

[0010] 颗粒表面的水分吸收是一种最有效的除去表面电荷的方法。这与干粉吸入器所要求的相矛盾。

[0011] 在干粉吸入器中使用的微粉化粉末的控制可能是由于颗粒聚集、粘聚和粘附至制备装置上、吸入器装置和容器材料上。WO 02/80884涉及用于粉末的表面修饰以便减少细颗粒的静电荷电率，从而改善在制备干粉吸入器期间的粉末流动性和改善在应用期间的粉末分散性。通过对活性物质表面修饰，在药物制备过程中和在处理／递送药物过程中由于摩擦起电产生的静电荷减少了。

[0012] WO 03/35028公开了调节电荷密度以改善喷雾干燥蛋白的特性。

[0013] 我们已知低压处理干粉吸入器、空的干粉吸入器、用粉末制剂或制剂本身填充的

吸入器的部分，可降低塑料部件或粉末的电荷，并获得吸入器的高性能特性，即剂量均匀度。

[0014] 在本发明第一方面，提供一种制备干粉吸入器的方法，其包括在制备期间，将任选地用粉末制剂填充的干粉吸入器或其一个或多个部件，暴露于低压气体中。

[0015] 在吸入器的完全制备或吸入器的部分制备期间，可使用本发明的方法。

[0016] 所述气体优选是空气，压力小于 200mbar，优选小于 100mbar，更优选小于 50mbar，最优选小于 1mbar。

[0017] 根据本发明，还提供一种用于除去任选地用干粉制剂填充的干粉吸入器中或其一个或多个部件中的静电荷的装置，该装置包括：

[0018] i) 包含一个或多个吸入器部件的室，或完整的吸入器，任选地用粉末制剂填充，

[0019] ii) 用于降低室中气压的装置，

[0020] iii) 用于 a) 降低室中气压和 b) 然后恢复气压至大气压的控制器 / 装置，

[0021] 用于步骤 iii) 的适合控制器 / 装置，将气压降低至足够低值，气体的离子在干粉吸入器或其部件的静电场的影响下加速，在碰撞间运动足够远，获得足够能力，在碰撞时，电离另一个分子，触发涌至 (trigger an avalanche)。

[0022] 在本发明的另一方面，提供减少任选地用粉末制剂填充的干粉吸入器中或一个或多个部件中的静电荷的方法，该方法包括：

[0023] i) 将任选地用粉末制剂填充的干粉吸入器，或其一个或多个部件，置于室中，

[0024] ii) 降低室中的气压，

[0025] iii) 恢复该压力至大气压，

[0026] iv) 任选地重复步骤 ii) 和 iii)。

[0027] 本发明的优点在于该方法可在室温完成。

[0028] 根据本发明，提供减少任选地用粉末制剂充满的干粉吸入器中或其一个或多个部件中的静电荷的方法，该方法包括将其一个或多个吸入部件，或完整的吸入器，任选地用粉末制剂填充，暴露于气体中一次或多次，所述气体优选空气，所气体的压力为不大于 200mba，优选小于 50mbar，最优选小于 1mbar。在存在粉末的情况下，也会除去粉末中的电荷。优选地将这种放电的方法重复多次。任选地单独处理粉末。

[0029] 本发明还涉及以下方面：

[0030] 项 1. 制备干粉吸入器的方法，包括在制备中将任选地用粉末制剂填充的干粉吸入器或其一个或多个部件暴露在低压气体中。

[0031] 项 2. 根据项 1 的方法，其中气体是空气。

[0032] 项 3. 根据项 1 或 2 的方法，其中压力低于 200mbar。

[0033] 项 4. 根据项 1 至 3 中任一项的方法，其中压力低于 100mbar。

[0034] 项 5. 根据项 1 至 4 中任一项的方法，其中吸入器是 Turbuhaler。

[0035] 项 6. 根据项 1 至 5 中任一项的方法，其中粉末制剂包含一种或多种药物和一种或多种可药用载体或赋形剂。

[0036] 项 7. 根据项 1 至 5 中任一项的方法，其中药物为莫米松（例如糠酸酯）、环索奈德、zoticasone、氟莫奈德、氟替卡松（例如 17- 丙酸酯）、布地奈德、沙美特罗（例如昔萘酸盐）和福莫特罗（例如富马酸盐二水合物）或噻托溴铵。

[0037] 项8. 根据项1至5中任一项的方法，其中药物为丙酸氟替卡松／昔萘酸沙美特罗、环索奈德／富马酸福莫特罗二水合物、糠酸莫米松／富马酸福莫特罗二水合物、布地奈德／富马酸福莫特罗二水合物、丙酸氟替卡松／富马酸福莫特罗二水合物和噻托溴铵／富马酸福莫特罗二水合物的联用药物。

[0038] 项9. 根据项1至5中任一项的方法，其中药物为布地奈德和富马酸福莫特罗二水合物的联用药物。

[0039] 项10. 减少任选地用粉末制剂填充的一个或多个吸入器部件中或完整的吸入器中静电荷的方法，该方法包括：

[0040] i) 将任选地用粉末制剂填充的一个或多个吸入器部件或完整的吸入器置于室中，

[0041] ii) 降低该室中的气压，

[0042] iii) 恢复压力至大气压，

[0043] iv) 任选地重复步骤 ii) 和 iii)。

[0044] 项11. 根据项1至10中任一项的方法所制备的干粉吸入器。

[0045] 根据下述说明、给出的实施例和相应的附图将更清楚地理解本发明。

[0046] 图1图解了本发明具体实例装置的简图。将一个或多个装配的或至少部分装配的吸入器装置放入室2中，该室在封闭后，由泵4降低其内部压力。提供测量装置6用于控制泵4以便于降低室2中的气压达到想要的压力。测量装置6优选地是自动配置，以控制系统能重复多次该过程。通常需要完全减压室2两或三次，以便有效地基本上除去装置或粉末的所有静电荷。

[0047] 结果是，在随后的销售和使用所述装置时，吸入装置的内部工作部件可以不带静电荷。

[0048] 可同时将多个装置放入室中。特别地，贮藏该装置的容器（没有显示）例如袋子可被置于室2中，在减压后，封闭用于输送装置。

[0049] 图2图解了吸入装置的部件，该装置用于贮存和分散用于吸入的预定剂量的干粉末。典型地，这些部件由一种或多种聚合物材料制备，其在注入成型、处理和装配过程中几乎都产生一定的静电荷。因此，当装配时，该吸入装置将典型地具有大量内部静电荷，该电荷通常与临近部件的极性相反。实际上，干粉末几乎通常不可避免地带电。

[0050] 正如我们所知，适于吸入粒径的干粉末特别对静电力敏感。因此，对于如图2中所示的吸入装置而言，但不限于此，特别期望能降低装置部件的静电荷。

[0051] 以前，没有认识到低压下的静电放电对于吸入装置的性能的影响。与其它可能的降低电荷的方法例如塑料零件的乙醇处理（需要干燥等）相比，使用低压的方法具有很多的技术和经济优点。

[0052] 适合于使用本发明来给药的药物为任意可通过吸入递送的药物。适宜的可吸入药物包括例如 β2- 肾上腺素受体激动剂例如沙丁胺醇、特布他林、利米特罗、非诺特罗、瑞普特罗、比托特罗、沙美特罗、福莫特罗、克仑特罗、丙卡特罗、溴沙特罗、吡库特罗、TA-2005（化学名为 2(1H)- 喹诺酮、8- 羟基 -5-[1- 羟基 -2-[[2-(4- 甲氧基苯基)-1- 甲基乙基]氨基]乙基]- 一盐酸化物，也通过化学文摘服务注册号 137888-11-0 确定的 [R-R*, R*]，并在美国专利号 4.-579.854 中公开）、马布特罗、在 WO 2002/76933 或者如在 US 6,576,793 中公开的甲酰苯胺衍生物如 3-(4-{[6-({(2R)-2-[3- 甲酰氨基)-4- 羟苯

基]-2-羟乙基}氨基)己基]氧基}丁基)苯磺酰胺、如在WO2003/42164中公开的芳基苯胺衍生物、如在WO 2002/88167中公开的苯磺酰胺衍生物如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)苯磺酰胺等、糖皮质类固醇剂例如布地奈德、氟替卡松(例如丙酸酯形式)、莫米松(例如糠酸酯形式)、倍氯米松(例如17-丙酸酯或17,21-二丙酸酯形式)、环索奈德、曲安西龙(例如丙酮化合物(acetonide)形式)、氟尼缩松、zoticasone、氟莫奈德、罗氟奈德、布替可特(例如丙酸酯形式)、泼尼松龙、泼尼松、替泼尼旦、根据WO 2002/12265、WO 2002/12266和WO 2002/88167的类固醇酯(例如6α,9α-二氟-17α-[2-呋喃羰基)氧基]-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾烷(androsta)-1,4-二烯-17β-硫代羟酸S-氟甲基酯、6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-17α-丙酰氧基-雄甾烷-1,4-二烯-17β-硫代羟酸S-(2-氧代-四氢呋喃-3S-基)酯和6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-17α-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-氧代-雄甾烷-1,4-二烯-17β-硫代羟酸S-氟甲基酯;抗胆碱能药、支气管扩张剂例如托特罗定、异丙托溴铵、噻托溴铵和氧托溴铵;PDE-IV抑制剂;抗组胺剂、祛痰剂、粘液溶解药;环氧合酶抑制剂;白细胞三烯合成抑制剂;白细胞三烯拮抗剂;磷脂酶A2抑制剂;血小板聚集因子(PAF)拮抗剂和哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD)预防剂、抗关节炎(antiarrhytmic)药、tranquilisers、他汀类药物(statins)、强心苷(cardiac glycosides)、激素、抗高血压药、抗糖尿病剂、抗寄生物药和抗癌药、镇静药和止痛药、抗生素、抗风湿剂、免疫疗法,抗真菌药和抗低血压药、疫苗、抗病毒药、蛋白、多肽和肽例如肽类激素和生长因子、多肽疫苗、酶、内啡肽、脂蛋白和参与凝血级联系统的多肽、维生素和其它的,例如细胞表面受体阻滞剂、抗氧化剂和自由基清除剂。

[0053] 如果存在,这些化合物中的某些可以以可药用酯、缩醛、盐、溶剂化物例如水合物或这些酯或盐的溶剂合物形式给药。上述化合物的消旋体混合物和一种或多种光学异构体也包括在本发明的范围内。

[0054] 适宜的可生理学接受的盐包括衍生自无机酸或有机酸的酸加成盐,例如氯化物、溴化物、硫酸盐、磷酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、4-甲氧基苯甲酸盐、2-或4-羟基苯甲酸盐、4-氯苯甲酸盐、对甲苯磺酸盐、甲基磺酸盐、抗坏血酸、醋酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、戊二酸盐、tricarballylate、羟基萘-羧酸盐(昔萘酸盐)或油酸盐或其溶剂化物。

[0055] 许多上述提及的典型的药用活性化合物可以以分开的、接续或同时的方式联合给药。当一起给药时,成份可以以单一药物组合物例如固定的组合给药。或者,所述组分可以分开地给药,即一个接一个地给药。分开给药的时间间隔可以是接续给药至给药后几小时的任意时间。

[0056] 根据本发明使用的优选的药用活性成份糖皮质类固醇药包括莫米松(例如糠酸酯)、环索奈德、zoticasone、氟莫奈德、氟替卡松(例如其17-丙酸酯)和布地奈德,更优选的是布地奈德。优选的药物活性长效β2-激动剂是沙美特罗(例如昔萘酸盐)和福莫特罗(例如富马酸盐二水合物),更优选为富马酸福莫特罗二水合物。最优选的抗胆碱能药为噻托溴铵。

[0057] 优选的联用药物(combination)包括丙酸氟替卡松/昔萘酸沙美特罗、环索奈德/富马酸福莫特罗二水合物、糠酸莫米松/富马酸福莫特罗二水合物、布地奈德/富马酸福

莫特罗二水合物、丙酸氟替卡松 / 富马酸福莫特罗二水合物和噻托溴胺 / 富马酸福莫特罗二水合物。最优选的联用药物为布地奈德 / 富马酸福莫特罗二水合物。

[0058] 药物活性成份可以作为预防疗法的预防性给药，或者作为治愈性疗法在医疗过程中给药。

[0059] 本发明中使用的组合物任选地还包含一种或多种可药用添加剂（例如 pH 或张力调节剂）、稀释剂和 / 或载体。该组合物优选为用于吸入的干粉形式，其中药物活性成分的颗粒具有的质量中间粒径 (mass median diameter) 为小于 10μm。

实施例

[0060] 得自 AstraZeneca 的Bricanyl® Turbuhaler®（注册商标名，0.5mg/ 剂量）是储库类型的吸入器，其采用不同的方法处理主要部件（包括投配装置 (dosing mechanism)，不含口操纵杆 (mouth piece)）。在 60l/ 分钟下测量计量的剂量。

[0061] 本发明将用下述实施例进行阐述，但不限于此。

[0062] 实验 1

	处理	剂量 (mg)	标准偏差 (mg)
[0064]	未处理的	0.384	0.107
[0065]	干燥剂 / 低压 (40torr)	0.545	0.069

[0066] 实验 2

[0067]	未处理的	0.439	0.088
[0068]	干燥剂	0.420	0.083

[0069] 实验 3

[0070]	未处理的	0.451	0.099
[0071]	低压 (40torr)	0.511	0.079

[0072] 实验 4

[0073] 对Bricanyl® Turbuhaler® 0.5mg 进行 46 次分析的计量剂量 (mg) 和标准偏差 (mg) 的平均值

[0074]	未处理的	0.467	0.042
[0075]	低压	0.534	0.029

[0076] 可以看出在减压下来自处理组吸入器的剂量将保持吸入器的额定剂量，并且相对标准偏差降低，提高吸入器的性能。当例如处理了口操纵杆后，也会有改善。该结果还表明该方法对于各种化合物 / 粉末制剂都是有效的，因而具有更广泛的应用性。这种改善可持续很长一段时间。

[0077] 也可用相同的方式处理任意包括制剂的完整吸入器或仅仅是制剂或吸入器部件。

[0078] 图 1 显示了根据本发明的具体装置的简图，其中 2 ＝室，4 ＝泵和 6 ＝用于检测和控制气压的装置。

[0079] 图 2 显示了Turbuhaler®及其部件。

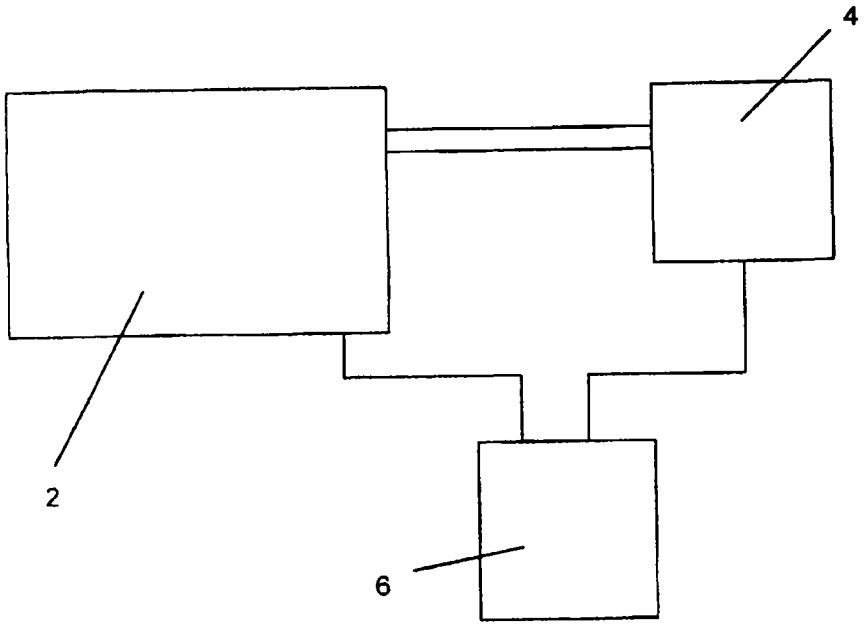

4
2
6

图 1

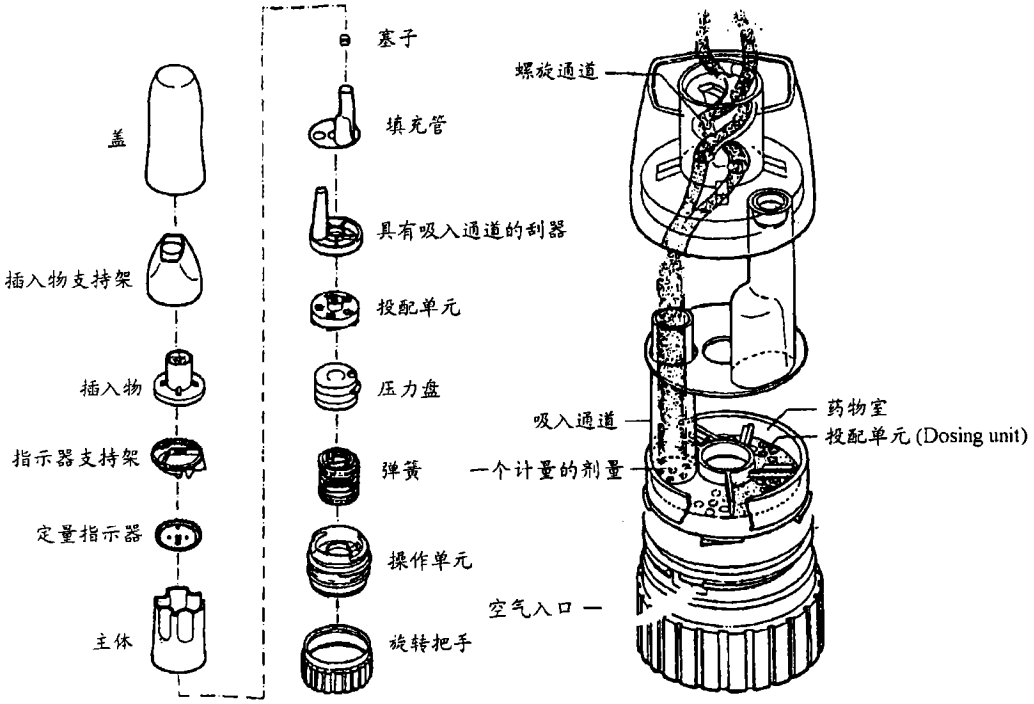

塞子
螺旋通道
盖
填充管
具有吸入通道的刮器
插入物支持架
投配单元
插入物
压力盘
吸入通道
药物室
投配单元 (Dosing unit)
指示器支持架
弹簧
一个计量的剂量
定量指示器
操作单元
空气入口
主体
旋转把手

图 2