



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113473967 A

(43) 申请公布日 2021.10.01

(21) 申请号 201980092137.5

(22) 申请日 2019.12.17

(30) 优先权数据

62/788,093 2019.01.03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.08.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/066921 2019.12.17

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/142206 EN 2020.07.09

(71) 申请人 英倍尔药业股份有限公司

地址 美国华盛顿州

(72) 发明人 C·W·富勒 C·F·科林

A·K·拉文 J·D·赫克曼

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

代理人 苏娟

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61M 11/00 (2006.01)

A61M 11/02 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

A61M 15/08 (2006.01)

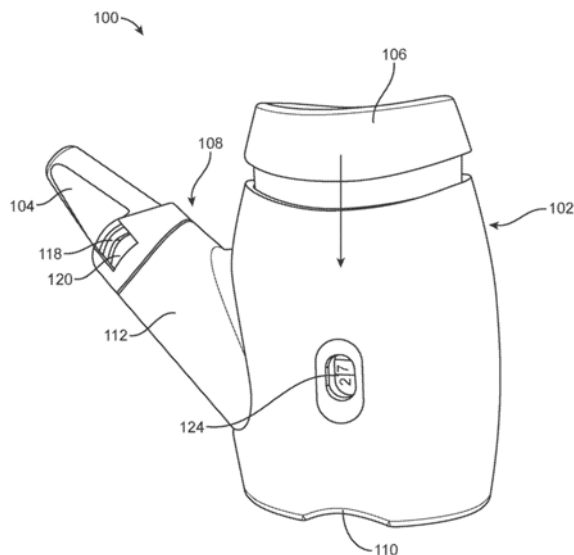
权利要求书4页 说明书10页 附图13页

(54) 发明名称

经鼻药物递送装置

(57) 摘要

一种用于递送由推进剂和药物化合物所产生的羽流的经鼻药物递送装置。该药物化合物是粉末、悬浮液、分散体或液体形式的鼻内剂型。被推进的鼻内剂型沉积在如嗅觉区域的上鼻腔内。沉积在嗅觉区域内的药物以避免血脑屏障的方式递送至大脑。来自加压罐的氢氟烷烃推进剂被引导至扩散器和包含药物的通道，鼻内剂型在该通道内被雾化。雾化的鼻内剂型通过喷嘴，从而将羽流递送至使用者的上鼻腔中。



1. 一种用于将化合物递送至上鼻腔的装置,所述装置包括:

外壳主体,所述外壳主体包括:

致动器,所述致动器被构造为相对于所述外壳主体运动,其中所述致动器的致动被配置为致动罐,从而释放所容纳的推进剂;

从所述外壳主体突出的杆,所述杆包括位于所述杆的远端的递送开口和定位在所述递送开口周围的配合接口,所述配合接口包括开口,其中所述配合接口被构造成与包含所述化合物的喷嘴相配合;和

释放按钮,所述释放按钮定位在所述外壳主体内并被构造为相对于所述外壳主体运动,所述释放按钮直接连接至固定闩锁,所述固定闩锁被构造为穿过所述配合接口的所述开口突出,其中所述固定闩锁被构造为与所述喷嘴上的互耦固定接口相配合,从而将所述喷嘴联接至所述配合接口,并且其中所述释放按钮的致动被配置为将所述固定闩锁从所述互耦固定接口处移位,从而将所述喷嘴从所述配合接口脱离联接;

定位在所述外壳主体内的接合部,所述接合部包括:

基部;

所述接合部的从所述基部延伸的第一分支,所述第一分支包括被构造成与所述罐流体连通的推进剂通道;以及

所述接合部的从所述基部延伸的第二分支,所述第二分支与所述第一分支流体连通;和

联接机构,所述联接机构被构造为可移除地联接所述喷嘴到所述杆并使得联接所述杆的所述喷嘴脱离联接,所述联接机构包括:

压缩弹簧,所述压缩弹簧定位在所述第二分支的远端的周围;

联接至所述压缩弹簧的远端的喷射器套筒,所述喷射器套筒被构造为联接至所述喷嘴的一部分,其中所述喷射器套筒被构造为在所述压缩弹簧处于静止状态的第一位置和所述压缩弹簧处于压缩状态的第二位置之间平移;并且

其中当所述喷嘴联接至所述杆时,所述喷射器套筒被构造为处于所述第二位置,并且其中当所述释放按钮被按压时,所述固定闩锁被构造成释放所述喷嘴,从而所述喷射器套筒能够返回至所述第一位置并且使得所述喷嘴与所述杆脱离联接。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中,当所述喷射器套筒返回至所述第一位置时,所述喷射器套筒的一部分被构造成沿着所述外壳主体的内表面滑动,从而阻止所述喷射器套筒的运动。

3. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述致动器定位在所述外壳主体的顶部。

4. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述致动器相对于所述外壳主体平移。

5. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述外壳主体进一步包括剂量计数器,所述剂量计数器被构造为对所述罐的致动次数进行计数。

6. 根据权利要求1所述的装置,进一步包括密封机构,所述密封机构被构造为在所述杆和联接至所述杆的所述喷嘴之间形成密封。

7. 根据权利要求6所述的装置,其中,所述密封机构是围绕所述杆的远端定位的x形环。

8. 根据权利要求1所述的装置,所述装置进一步包括所述罐。

9. 根据权利要求1所述的装置,所述装置进一步包括包含所述化合物的喷嘴。

10. 根据权利要求9所述的装置,其中,所述喷嘴包括化合物通道和设置在所述化合物通道的远端处的出口孔,其中所述化合物通道被构造成当所述喷嘴联接至所述杆时与所述推进剂通道流体连通,使得所释放的推进剂通过所述推进剂通道进入所述化合物通道并将所述化合物从所述出口孔推出。

11. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述外壳主体包括被构造为联接在一起的第一蛤壳和第二蛤壳。

12. 一种用于将化合物递送至上鼻腔的装置,所述装置包括:

外壳主体,所述外壳主体包括:

致动器,所述致动器被构造为相对于所述外壳主体运动,其中所述致动器的致动被配置为致动罐,从而释放所容纳的推进剂;

从所述外壳主体突出的杆,所述杆包括配合接口,所述配合接口被构造成与包含所述化合物的喷嘴配合;以及

释放按钮,所述释放按钮定位在所述外壳主体内并被构造为相对于所述外壳主体运动,所述释放按钮直接连接至固定机构,所述固定机构被构造为将所述喷嘴联接至所述配合接口,并且其中所述释放按钮的致动被配置为使得所述喷嘴从所述配合接口脱离联接。

13. 根据权利要求12所述的装置,其中,所述配合接口包括开口,并且所述固定机构包括固定门锁,所述固定门锁被构造为穿过所述配合接口的所述开口突出。

14. 根据权利要求13所述的装置,其中,将所述喷嘴联接至所述配合接口包括所述固定门锁与所述喷嘴上的互耦固定接口相配合,并且将所述喷嘴从所述配合接口脱离联接包括所述释放按钮将所述固定门锁从所述喷嘴上的所述互耦固定接口移位。

15. 根据权利要求12所述的装置,所述装置进一步包括:

定位在所述外壳主体内的接合部,所述接合部包括被构造成与所述罐流体连通的推进剂通道。

16. 根据权利要求12所述的装置,所述装置进一步包括:

联接机构,所述联接机构被构造为可移除地联接所述喷嘴到所述杆,并且当按压所述释放按钮时,使得联接至所述杆的所述喷嘴脱离联接,从而使得所述喷嘴从所述杆脱离联接。

17. 根据权利要求16所述的装置,其中,所述联接机构包括:

压缩弹簧,所述压缩弹簧定位在所述接合部的远端的周围;

联接至所述压缩弹簧的远端的喷射器套筒,所述喷射器套筒被构造为当所述喷嘴联接至所述杆时联接至所述喷嘴的一部分,其中所述喷射器套筒被构造为在所述压缩弹簧处于静止状态的第一位置和所述压缩弹簧处于压缩状态的第二位置之间运动。

18. 根据权利要求17所述的装置,其中,当所述喷嘴联接至所述杆时,所述喷射器套筒被构造为处于所述第二位置,并且其中当所述释放按钮被按压时,所述固定门锁被构造为释放所述喷嘴,从而使得所述喷射器套筒能够返回至所述第一位置,并且使得所述喷嘴从所述杆脱离联接。

19. 根据权利要求17所述的装置,其中,当所述喷射器套筒返回至所述第一位置时,所述喷射器套筒的一部分被构造成沿着所述外壳主体的内表面滑动,从而阻止所述喷射器套筒的运动。

20. 根据权利要求12所述的装置,其中,所述致动器被定位在所述外壳主体的顶部。
21. 根据权利要求12所述的装置,其中,所述致动器相对于所述外壳主体平移。
22. 根据权利要求12所述的装置,其中,所述外壳主体进一步包括剂量计数器,所述剂量计数器被构造为对所述罐的致动次数进行计数。
23. 根据权利要求12所述的装置,所述装置还包括密封机构,所述密封机构被构造为在所述杆和联接至所述杆的所述喷嘴之间产生密封。
24. 根据权利要求23所述的装置,其中,所述密封机构是围绕所述杆的远端定位的x形环。
25. 根据权利要求12所述的装置,所述装置进一步包括所述罐。
26. 根据权利要求12所述的装置,所述装置进一步包括包含所述化合物的所述喷嘴。
27. 根据权利要求26所述的装置,其中,所述喷嘴包括化合物通道和设置在所述化合物通道的远端处的出口孔,其中所述化合物通道被构造成当所述喷嘴联接至所述杆时与所述推进剂通道流体连通,使得所释放的推进剂通过所述推进剂通道进入所述化合物通道并将所述化合物从所述出口孔推出。
28. 根据权利要求12所述的装置,其中,所述外壳主体包括被构造为联接在一起的第一蛤壳和第二蛤壳。
29. 一种用于将化合物递送至上鼻腔的喷嘴,所述喷嘴包括:
喷嘴主体,所述喷嘴主体包括在所述喷嘴主体的近端和远端之间延伸的通道;
定位在所述通道内的扩散器;
设置在所述通道的远端处的出口孔;
被定位成横跨所述出口孔的可移除密封件,其中所述化合物被构造为在所述扩散器和所述可移除密封件之间包含在所述通道内;和
围绕所述喷嘴主体的外表面的接收腔,其中所述接收腔被构造为接收经鼻递送装置的互耦配合接口。
30. 根据权利要求29所述的喷嘴,其中,所述接收腔被构造成联接至所述经鼻递送装置的所述互耦配合接口,从而所述经鼻递送装置的推进剂通道被构造成与所述喷嘴的所述通道流体连通。
31. 根据权利要求30所述的喷嘴,其中,所述经鼻递送装置包括与所述推进剂罐流体连通的罐,从而当被致动时,所述罐被构造成释放所包含的推进剂,并且所释放的推进剂通过所述推进剂通道行进至所述喷嘴的所述通道中并且推动所述化合物通过所述扩散器并离开所述出口孔。
32. 根据权利要求29所述的喷嘴,其中,所述通道包括第一部分和第二部分,所述第一部分具有比所述第二部分大的直径,以及位于所述第一部分和所述第二部分之间的凸缘。
33. 根据权利要求32所述的喷嘴,其中,所述通道进一步包括位于所述喷嘴主体的远端处的第三部分,其中所述第三部分朝向所述出口孔渐缩。
34. 根据权利要求32所述的喷嘴,其中,所述扩散器被构造成邻接所述凸缘。
35. 根据权利要求29所述的喷嘴,其中,所述环包括开口,所述开口被构造为接收所述经鼻递送装置的固定闩锁,从而将所述喷嘴联接至所述经鼻递送装置。
36. 根据权利要求35所述的喷嘴,其中,所述固定闩锁从所述开口处的移位使得所述喷

嘴与所述经鼻递送装置脱离联接。

37. 根据权利要求29所述的喷嘴,其中,所述可移除密封件是箔盖、拉脱片或其组合。

38. 根据权利要求29所述的喷嘴,其中,所述喷嘴主体包括接口,所述接口被构造为联接至所述经鼻递送装置的联接机构,其中所述联接机构被构造为在致动时使得所述喷嘴从所述经鼻递送装置脱离联接。

经鼻药物递送装置

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年1月3日提交的标题为“Nasal Drug Delivery Device”的美国临时专利申请No.62/788,093的优先权,出于各种目的,该申请通过引用整体合并于此。

技术领域

[0003] 本发明总体上涉及一种药物递送装置,并且具体而言,本发明涉及一种用于将药物递送至使用者的上鼻腔的经鼻药物递送装置。

背景技术

[0004] 中枢神经系统(CNS)包括大脑、脑干和脊髓。中枢神经系统通过几层膜与外部世界隔离,这几层膜既能起到缓冲作用又能保护大脑、脑干和脊髓。例如,形成血脑屏障(BBB)的膜保护大脑免受血液中某些成分的影响。血液-脑脊液屏障(BCSFB)保护中枢神经系统的其他部分免受许多化学物质和微生物的侵害。

[0005] 用于向中枢神经系统递送化合物的传统方法通常是侵入性的。例如,植入颅骨的泵(如脑室内泵)可以向大脑递送多种化合物。然而,植入这种泵需要进行脑部手术,这可能会导致各种严重的并发症。某些化合物(例如硬膜外止痛药)可以直接通过保护膜注射至中枢神经系统。然而,这种注射对于大多数化合物来说是不切实际的。

[0006] 鼻内给药传统上侧重于将药物溶液以雾状分布,以用于局部递送至鼻腔上皮细胞。由于鼻腔易于到达血管床,鼻腔给送药物的重点是将药物局部地递送至鼻腔或直接递送至血流。

[0007] 目前的脑部研究大多集中在通过各种制剂来增强被递送至脑部的药物。通过增强制剂来促进大脑对化合物的吸收的传统方法包括(1)粘膜粘附制剂;(2)渗透促进剂;(3)脂质体;(4)血管收缩剂;和(5)纳米颗粒。具有增强制剂的各种化合物的例子包括各种细胞因子,例如美国专利No.6,991,785中所讨论的肿瘤坏死因子、白细胞介素和干扰素,以及美国公开No.20100074959中所讨论的生长和分化因子-5(GDF-5)和相关蛋白。

[0008] 将药物靶向至中枢神经系统(CNS)是一项具有挑战性的任务。包括生物技术产品在在内的大量药物都是治疗中枢神经系统疾病的候选药物,但药物的递送是脑部靶向中所存在的问题。脑瘤治疗中的一个限制是,大多数全身给药的治疗药剂中,能够穿过血脑屏障的不到1%。小分子穿过血脑屏障的运输是例外而非非常规,所有小分子中98%无法穿过血脑屏障(Pardridge.NeuroRx,2005.1;2(1):1-2.2005);几乎100%的大分子药物或基因无法穿过血脑屏障(Pardridge.NeuroRx,2005.1;2(1):1-2.2005)。血脑屏障允许血流中的小的(约小于500Da)亲脂性的分子进入中枢神经系统(Pardridge.神经病学档案.2002;59:35-40)。许多较大的治疗药剂被阻止到达大脑中用于治疗中枢神经系统疾病,例如但不限于帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、抑郁症、中风和癫痫(Pardridge.NeuroRx,2005.1,2(1):3-14)。包括自闭症、溶酶体储存障碍、脆性X综合征、共济失调和失明在内的疾病是几乎没有有效治疗方法的严重疾病。在许多这种情况下,疾病的潜在基因是已知的,但是血脑屏障递

送在基因治疗或酶替代治疗中是限速问题,并且还没有开发出治疗方法。由于其不稳定性、高酶代谢、低胃肠道吸收、快速肾脏消除和潜在的免疫原性,治疗成分(例如蛋白质)的药物递送面临若干挑战。

[0009] 需要能够将化合物递送至上鼻腔以用于直接的鼻-脑递送的装置。某些现有的经鼻药物递送装置无法充分地将药物从装置中推出。由于用户致动的不一致所导致的药物推进的不一致也远非最佳。例如,一些现有的装置是手动致动的,并且可以与手动泵结合使用,因而装置的致动取决于用户的速率和/或泵的致动强度。一些现有的装置要求用户将他们的呼吸与装置的驱动相协调,这可能会因用户呼吸力度不同而产生不同的结果。此外,一些药物产品是胶囊形式的,需要打开或刺破胶囊才能给药,这可能会导致胶囊中的颗粒物污染药物。更进一步地,在计量式剂量吸入器(MDI)类型的装置中,一些药物产品不容易与推进剂混合和/或保持悬浮。

[0010] 需要更好的机制来给脑、脑干和/或脊髓给用所需的药剂。

发明内容

[0011] 本发明描述了一种用于将化合物递送至上鼻腔的装置。在一个实施例中,该装置包括外壳主体,该外壳主体包括致动器、杆和释放按钮。该致动器被构造为相对于外壳主体运动,其中该致动器的致动被配置为致动罐,从而释放所包含的推进剂。杆从外壳主体上突出,并且该杆包括与包含化合物的喷嘴相配合的配合接口。释放按钮位于外壳主体内并相对于外壳主体运动。释放按钮直接连接至固定机构,该固定机构将喷嘴联接至配合接口,其中释放按钮的致动使得喷嘴从配合接口脱离联接。

[0012] 在一个实施例中,所述喷嘴包括喷嘴主体、扩散器、出口孔、可移除密封件,以及接收腔。所述喷嘴主体包括在喷嘴主体的近端和远端之间延伸的通道,并且扩散器定位在通道内。所述出口孔设置在通道的远端处,并且可移除密封件横跨出口孔定位。化合物在扩散器和可移除密封件之间被包含在通道内,并且该可移除密封件可以在给用化合物之前由使用者移除。所述接收腔围绕喷嘴主体的外表面设置,并接收装置上的互耦配合接口。

[0013] 当使用者致动该装置时,所释放的推进剂行进至喷嘴主体的通道中,接触扩散器,并将化合物从出口孔推出以递送至上鼻腔。在这种构型中,该装置独立于使用者的呼吸和/或使用者的速率和/或致动强度而将剂量施加至上鼻腔。此外,喷嘴可以联接至外壳主体或从外壳主体脱离联接。喷嘴用于递送单剂量的化合物,从而可以在分配这一剂量之后从外壳主体上移除,并且新的喷嘴可以附接至外壳主体以用于递送未来的剂量。这种构型保持包含在可拆卸喷嘴内的化合物的完整性,并一致地将剂量给用至上鼻腔。

附图说明

[0014] 图1A示出了根据一个或多个实施例的经鼻药物递送装置的透视图。

[0015] 图1B示出了根据一个或多个实施例的图1A所示装置的侧视图,其中喷嘴被拆卸。

[0016] 图2示出了根据一个或多个实施例的图1A和图1B所示装置的横截面图。

[0017] 图3A和3B分别示出了根据一个或多个实施例的容纳在图1A和图1B所示装置内的内部组件的侧视图和横截面图。

[0018] 图4A和图4B分别示出了根据一个或多个实施例的喷嘴的分解图和横截面图。

- [0019] 图5A和图5B分别示出了根据一个或多个实施例的喷嘴的分解图和横截面图。
- [0020] 图6A和图6B分别示出了根据一个或多个实施例的内部组件和位于外壳主体内时的内部组件的分解图
- [0021] 图7A-7C示出了根据一个或多个实施例的图1A和图1B所示装置的外壳的内表面和释放按钮。
- [0022] 图8是根据一个或多个实施例的图1A和图1B所示装置的透视局部分解图。
- [0023] 附图仅出于说明性目的描绘了本发明的实施例。本领域技术人员将从以下描述中容易地认识到,在不脱离本文所描述的本发明的原理或优点的情况下,可以采用本文所示出的结构和方法的替代性实施例。

具体实施方式

- [0024] 除非另有定义,本文所使用的所有技术术语和科学术语具有与本领域普通技术人员通常关于所述方法和组成所理解的相同的含义。如本文所使用的,除非另有说明,否则以下术语和短语具有赋予它们的含义:
- [0025] 如本说明书中所使用的,“一”或“一个”可以指一个或多个。
- [0026] “诊断试剂”是指并包括可用于诊断疾病的原子、分子或化合物。诊断试剂包括但不限于放射性同位素、染料、造影剂、荧光化合物或分子以及增强剂(例如顺磁性离子)。非放射性诊断试剂是适用于磁共振成像、CT扫描或超声波的造影剂。该诊断试剂可用于执行正电子发射断层扫描(PET)、核磁共振成像、X光、CT扫描、超声、手术、血管内、腹腔镜或内窥镜手术。
- [0027] “扩散器”是指并包含用于在不同方向上分散或偏转化合物的部件。
- [0028] “熔块(frit)”是扩散器的一种类型,其应指并包含多孔构件或过滤器。
- [0029] “成像剂”是指并包括可用于检测物理变化或产生体内组织图像的原子、分子或化合物。在一些方面,成像剂可以是诊断剂。
- [0030] “推进剂”应指并包含用作产生推进力或推力的载体的化合物。
- [0031] 术语“治疗有效量”是指并包括能有效治疗哺乳动物的疾病或失调的药物量。在一个方面,治疗有效量是指已被证明在例如减缓疾病发展中有效的目标CNS浓度。疗效可以用常规方式来衡量,这取决于待治疗的病症。
- [0032] 术语“治疗”和“医治”等是指并包括对疾病或失调的能产生临床上任何期望的或有益的效果的治疗或抑制措施,其包括但不限于一种或多种症状的减轻或缓解、消退、疾病或紊乱的发展的减缓或停止。治疗可以表现为症状严重程度、症状数量或复发频率的降低。
- [0033] “使用者”或“受试者”应指并包括人或其他动物。例如,动物可以是灵长类或非灵长类动物,并且可以包括兔子、牛、马、猪、大鼠、小鼠、狗或猫。
- [0034] 该装置可用于人类及兽医目的的治疗、预防、姑息治疗。该装置可用于研究和工业用途。例如,该装置可用于在农业环境中沉积化合物。
- [0035] 当本文使用商品名时,申请人旨在独立地包括商品名产品制剂、仿制药和商品名产品的活性药物成分。
- [0036] 为了公开的清楚,而不是作为限制,本发明的详细描述被分为以下子部分。
- [0037] 与传统的通过外科手术、静脉注射或口服途径以穿过血脑屏障(BBB)给药相比,将

化合物鼻内给药至上鼻腔提供了多个优点。上鼻腔可包括嗅觉区域和中上鼻甲区域,以及鼻腔内的其他区域。特别地,鼻内给药至嗅觉区域避免了胃肠道破坏和肝脏首过代谢,如肝酶对药物的破坏,与口服给药相比,鼻内给药允许更多的药物得到成本效益高、快速且可预测的生物利用。鼻内给药提供了简单、方便和安全性。鼻内给药通常是无痛的(考虑到疼痛可能是因患者而异的主观衡量),并且不需要无菌技术、静脉导管或其他侵入性装置,并且通常对于所有患者都是立即且容易获得的。鼻内给药可以快速地达到治疗脑和脊髓的药物浓度。

[0038] 经鼻给药的化合物接触上嗅觉区,并且分子转运直接穿过该组织并进入中枢神经系统的隔室中。(Henry,R.J,等. 儿童牙科杂志,1998,20(5):321-6;Sakane,T.等人. 药学与药理学杂志,1991,43(6):449-51;Banks,W.A.等人. 药理学与实验治疗学杂志,2004,309(2):469-75;Westin等人. 药学研究,2006,23(3):565-72)。嗅觉粘膜位于上鼻腔,就在颅骨筛状板的下方。它包含穿过筛状板并向上延伸至颅腔的嗅觉细胞。当化合物与这种特殊的粘膜接触时,它们会迅速地直接运输至大脑中,绕过血脑屏障,并迅速地直接运输到中枢神经系统中,其通常比静脉注射化合物更快。

[0039] 嗅觉粘膜包括嗅觉上皮。嗅觉上皮位于上鼻甲和鼻腔顶部之间的鼻顶部,刚好位于筛骨的筛状板的下面。在人体中,嗅觉上皮覆盖约10至约20cm²,或约8%的总鼻表面积,并由四种主要的细胞类型组成:上皮细胞、嗅觉受体神经元、支持细胞和基底细胞。(Mathison S.等人. 药物靶向杂志5,1998:415-441)。虽然鼻腔的3%被嗅觉上皮占据(Morrison和Costanzo,1990),但这种途径是直接的,因为嗅觉神经元在感受元件和传入通路之间不具有突触(Ding和Dahl,2003)。嗅觉上皮的深度是呼吸上皮的两倍以上,嗅觉神经细胞体通常位于上皮的中部且更深的区域,而支持细胞的细胞核被组织成更加靠近粘膜表面的单层。支持细胞之间以及支持细胞和嗅觉神经细胞之间存在紧密连接。Morrison E.E等人. 比较神经病学杂志1992.297(1):1-13。

[0040] 当鼻用药物制剂被递送至鼻腔中足够深和足够高处时,到达嗅觉粘膜,并且药物通过嗅觉受体神经元转运至大脑和/或脑脊液中。化合物从鼻至脑的传递被称为鼻-脑途径。当中枢作用药物,例如但不限于镇静剂、抗癫痫药和阿片类药物经鼻递送时,鼻-脑通路会产生影响。本发明的装置允许通过鼻-脑路径的递送,从而允许绕过血脑屏障而将经鼻药物几乎立即地递送至中枢神经系统 and 大脑。

[0041] 目前鼻-脑药物递送面临的挑战也是由鼻子的复杂结构所引起的,该结构被自然地设计成将药物引导至朝向肺部的下鼻气道中,使得药物难以到达嗅觉区域。从诸如喷雾器或泵之类的传统鼻装置中分配的大多数药物会受到鼻腔中朝向食道的自然空气运动的影响。从传统装置中分配的大部分喷雾会遇到鼻腔内自然向下的气流位移。从传统装置中分配的剩余部分存在于呼吸上皮中,并被粘膜清除机制清除或被吸收至血流中。虽然鼻导管滴注和滴鼻剂受这种自然向下的空气运动的影响较小,但它需要受试者处于仰卧位姿,其通常与使用者的不适相关,并且对于频繁的临床给药来说不是最佳的。

[0042] 此外,在鼻腔的顶部存在残留空气的贮存,该残留空气在正常呼吸期间不会被去除,因此保留在嗅觉区域中并充当沉积的屏障。必须置换这些残留空气,以便以持续的方式将雾化的药物递送至上鼻腔中的嗅觉上皮。本文所述的装置将大部分雾化的药物递送至鼻腔的上部,以通过避免自然向下的空气运动并且同时置换上鼻腔中的残留空气来增加药物

在嗅觉上皮(鼻-脑通路的部位)处的暴露。

[0043] 本发明的装置有利地且持续地将大部分剂量沉积到鼻腔的更远端部分,例如嗅觉区域。药物产品(在本文中也称为药物制剂、药物化合物或鼻内剂型)以一速度从该装置推进至鼻腔中。

[0044] 图1A和1B分别示出了根据一个或多个实施例的经鼻药物递送装置100的透视图和其中喷嘴被拆卸的装置100的侧视图。装置100被设计成将药物化合物递送至使用者的上鼻腔。该药物化合物可以是液体、粉末或它们的某些组合。在各种实施例中,装置100可以递送单剂量或多剂量,可以是一次性的或可重复使用的,可以通过手动致动并由推进剂驱动,或它们的某些组合。在图1A和1B所示的实施例中,装置100是由推进剂驱动的,其递送单剂量,并且可以重复使用以多次递送单剂量。在图1A和1B所示的实施例中,装置100包括外壳主体102、包含药物化合物的喷嘴104、致动器106和将喷嘴104联接到外壳主体102的联接接口108。如图1A所示,喷嘴104可以联接至外壳主体102,以用于递送剂量,并且在药物化合物被分配至使用者的上鼻腔中之后,可以如图1B所示的从外壳主体102脱离联接。新的喷嘴104可以联接至外壳主体102,以用于递送后续剂量。

[0045] 外壳主体102代表装置100的主体。外壳主体102被设计成由用户握在手中,并且为了用户的舒适,可以包括一个或多个工程学特征部。例如,在图1A和1B所示的实施例中,外壳主体102包括凹部110,该凹部允许用户用手指舒适地握持并接合装置100,例如拇指定位在凹部110上并且一个或多个手指定位在致动器106的顶部。在图1A和1B所示的实施例中,外壳主体102由两个“蛤壳”件组成,这两个“蛤壳”件隐藏了装置100的内部组件,并保持所有部件对准以确保功能。外壳主体102的顶部与致动器106联接,从而致动器106相对于外壳主体102运动。在这种构型中,用户可以向致动器106施加竖直向下的力(在箭头的方向上)来致动装置100。在替代性的实施例中,外壳主体102和致动器106可以以不同的方位设置,从而用户向致动器106施加竖直向上的力、水平力、对角力,或其某些组合来致动装置100。外壳主体102的杆112通过联接接口108联接至喷嘴104。

[0046] 喷嘴104包含药物化合物。在图1A和1B所示的实施例中,喷嘴104是一次性的喷嘴,其中喷嘴104容纳单剂量,并且可以在每次使用后更换。喷嘴104包括容纳药物化合物的通道(如图2所示)和位于喷嘴104的远端处(如图2所示)的出口孔,药物化合物可以通过该出口孔离开喷嘴104。容纳于外壳主体102内的是推进剂罐(如图2所示),该推进剂罐与喷嘴104的通道流体连通,从而从该罐中释放出的推进剂穿过喷嘴通道并将药物化合物推出出口孔。在图1A和1B所示的实施例中,喷嘴104可以通过联接接口108联接至杆112以及与杆112脱离联接。

[0047] 致动器106由用户手动致动,以从喷嘴104中分配剂量。致动器106相对于外壳主体102运动(例如,滑动、平移、旋转或其他类似的运动)。在图1A和1B所示的实施例中,致动器106以箭头方向所表示的竖直方向上的运动来进行平移。致动器106联接至容纳在外壳主体102内的推进剂罐(如图2所示)。在这种构型中,致动器106的致动导致推进剂罐的致动,从而释放推进剂,推进剂穿过外壳主体102到达喷嘴104的通道,并将药物化合物推出喷嘴104的出口孔。

[0048] 联接接口108将喷嘴104联接至外壳主体102,并且当释放按钮116被致动时将喷嘴104从外壳主体102脱离联接。在图2所示的实施例中,联接接口108包括杆112上的配合接口

114、喷嘴104上的互耦配合接口(如图4-5所示)、直接连接至固定闩锁118的释放按钮116,以及接收固定闩锁118的开口120。特别地,杆112的配合接口114与喷嘴104的互耦配合接口相联接。

[0049] 在图1A和1B所示的实施例中,配合接口114包括一个或多个突片121,并且所述互耦配合接口是接收腔,其中该接收腔接收一个或多个突片121。在替代性的实施例中,该接收腔和突片121的构型可以调换(例如,位于相对的部件上)。配合接口114包括一个或多个孔122,从而固定闩锁118穿过相应的孔122突出。为了将喷嘴104联接至外壳主体102,喷嘴104被定位在杆112上,从而使得接收腔接收一个或多个突片121。开口120接收固定闩锁118,该固定闩锁将喷嘴104固定至外壳主体102。在图1A和1B所示的实施例中,固定闩锁118直接连接至释放按钮116,其中致动释放按钮116引起固定闩锁118的运动。为了使得喷嘴104与外壳主体102脱离联接,释放按钮116被致动,并且固定闩锁118从开口120移位。该联接机构在图6-7中进行进一步的详细讨论。在一个实施例中,当联接在一起时,喷嘴104的外表面和杆112的外表面齐平。

[0050] 在一些实施例中,装置100包括剂量计数器124。剂量计数器124跟踪推进剂罐的致动次数,从而用户可以知道推进剂罐中所剩余的推进剂的量。例如,推进剂罐可以具有针对一定剂量来分配推进剂的能力。在一些实施例中,推进剂罐可以用新的推进剂罐来替换,从而装置100可以重复使用。在一个方面,当计量式剂量吸入器(MDI)装置被致动时,离散量的加压HFA流体被释放出。计量式剂量吸入器(MDI)可包含约30至约300次(包括端点)的HFA推进剂的致动。在致动时所释放出的液体推进剂的量可以是约20微升(μl)至约200微升(μl)之间(包括端点)的液体推进剂。

[0051] 图2示出了根据一个或多个实施例的图1A和1B所示装置的横截面图。该横截面图暴露了外壳主体102内的内部组件以及喷嘴104和外壳主体102之间的配合接口。在图2所示的实施例中,内部组件包括推进剂罐202和联接至喷嘴104的接合部204,接合部204具有推进剂通道206。

[0052] 推进剂罐202包含推进剂。在一个实施例中,推进剂可以被加压。推进剂是流体,例如液体或气体。在一个方面,推进剂是液体。在另一方面,推进剂是气体。推进剂包括药学上合适的推进剂。一些药学上合适的推进剂的例子包括氢氟烷烃(HFA),其包括但不限于HFA、HFA 227、HFA 134a、HFA-FP、HFA-BP等HFA。在一个方面,推进剂是液态的HFA。在另一方面,推进剂是气态的HFA。其它合适的推进剂的例子包括氮或氯氟烃(CFC)。此外,推进剂可以是压缩空气(例如环境空气)。

[0053] 罐202可以是计量式剂量吸入器(MDI)装置,该罐包括加压罐和计量阀208(包括杆),以在致动时计量推进剂。在一个实施例中,泵配件(未示出)将计量阀208固定至罐202,并且在装置100的使用期间将两个部件保持在适当位置。泵配件的一系列实施例包括固定接口,该固定接口将泵配件保持在外壳主体102内,提供竖直方向上的位移,并防止罐202在安装期间的旋转。如图2所示,罐202联接至致动器106。罐202的一部分定位在致动器106的空腔210内,从而致动器106的运动引起罐202的致动(即,罐202相对于计量阀208运动,从而释放推进剂)。在图2所示的实施例中,罐202联接至接合部204,从而计量阀208与推进剂通道206流体连通。在这种构型中,罐202中的推进剂充当传递推进力或推力的载体,以从喷嘴104排出药物化合物。

[0054] 接合部204是将罐202联接至喷嘴104的内部结构。推进剂通道206延伸穿过接合部204,从而形成从罐202到喷嘴104的流动路径。如图2所示,接合部204包括基部212、第一分支214和第二分支216。第一分支214和第二分支216均从基部212上延伸。在图2所示的实施例中,第一分支214联接至计量阀208,第二分支216联接至喷嘴104。推进剂通道206从第一分支214的近端延伸至第二分支216的远端,并与罐202和喷嘴104流体连通。从罐202中释放的推进剂穿过推进剂通道206行进至喷嘴104。在替代性的实施例中,接合部204可以包括具有不同设置的不同数量的分支。例如,分支之间的角度可以在0到180度之间变化。在一系列的实施例中,角度是30度、35度、40度、45度、50度、55度、60度,其包括端点以及中间的角度。

[0055] 第二分支216的远端与喷嘴104联接。特别地,当喷嘴104定位在杆112上时,第二分支216的远端被插入至喷嘴通道218中。第二分支216的远端可以具有锥形端和/或倒角,以促进其插入至喷嘴通道218中。在图2所示的实施例中,第二分支216的远端包括密封环220,该密封环在接合部204和喷嘴通道218的内表面之间形成气密密封。密封环220可以是o形环或x形环(润滑的或非润滑的)。在图2所示的实施例中,密封环220是x形环,当第二分支216的远端插入喷嘴通道218时,其插入力低于o形环。换句话说,x形环不必像o形环那样程度变形才能定位在喷嘴通道218内。这种构型降低了密封环220的刚度以及由密封环220所产生的潜在摩擦,这使得用户能够容易地将喷嘴104联接至装置100以及从装置100脱离联接,从而提升用户体验。此外,x形环是非润滑的,这防止润滑剂流到装置100的其他部件上或该装置的使用者上。

[0056] 如图2所示,喷嘴104包括喷嘴通道218、出口孔222和扩散器224。喷嘴通道218在喷嘴104的近端和远端之间延伸。出口孔222是位于喷嘴104的远端处的开口。扩散器224定位在通道内,从而横跨喷嘴通道218的直径。药物化合物在扩散器224和出口孔222之间定位在喷嘴通道218内。在该构型中,喷嘴通道218与推进剂通道206流体连通,使得从罐中释放出的推进剂穿过推进剂通道206,进入喷嘴通道218,接触扩散器224,并将药物化合物推出出口孔222。

[0057] 扩散器224对从罐202中释放出的推进剂进行扩散。在一个方面,大部分推进剂通过扩散器扩散。在另一方面,小部分推进剂通过扩散器扩散。大部分是指并包含至少50%。小部分指的是并包含不到50%。在另一方面,至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或约100%(包括端点)的推进剂通过扩散器扩散。扩散器224与喷嘴通道218连通。

[0058] 在一些方面,扩散器224用于将推进剂从液体转化为气体。具体地,扩散器224将推进剂从液态膨胀到气态。在另一些方面,扩散器224用于防止包含在喷嘴通道218中的药物化合物与罐202接触。在另一方面,扩散器用作单向止回阀。在另一些方面,扩散器224用于将推进剂从液体转化为气体,并防止包含在喷嘴通道218中的化合物与罐202接触。在又一方面,扩散器用于升高推进剂的温度。在一个方面,扩散器将液体推进剂转换成气态,而后气态推进剂将药物化合物雾化,并将雾化的药物化合物通过喷嘴通道218推进并从出口孔222排出。

[0059] 扩散器224的一个例子包括熔块,多个熔块,或扩散器构件或其组合。在一个方面,扩散器是熔块。在另一方面,扩散器是多个熔块。在又一方面,扩散器是扩散器构件。

[0060] 在一个方面,熔块具有任何合适的尺寸和形状并且使用具有任何合适密度的任何

合适的多孔材料制成。在一个方面,熔块由疏水材料制成。在一个方面,熔块由惰性材料制成,以避免与任何化合物发生化学反应。惰性材料可以是金属或非金属。在一个方面,熔块由金属构成。在另一方面,熔块由非金属构成。在一个方面,惰性材料是烧结的镍。例如,可以使用由孔径在约1微米至约100微米范围内的多孔不锈钢所制成的熔块。在另一方面,孔径在约1至约10微米、约10至约20微米、约20至约30微米、约30至约40微米、约40至约50微米、约50至约60微米、约60至约70微米、约70至约80微米、约80至约90微米、约90至约100微米的范围内(包括端点)。在另一方面,熔块可以使用泡沫铝制成。孔的数量和尺寸以及熔块的总尺寸(例如直径和厚度)被设置为使得汽化表面积最大化,同时限制伴随汽化的推进剂通过熔块时所产生的压降。熔块可以是均匀多孔或不均匀多孔的。在某些方面,熔块可以由Teflon、玻璃、金属网、筛网、多孔金属、聚醚醚酮或其他塑料材料构成。在一个方面,液体推进剂在由熔块所增加的表面积中的通过将液体转换成气体,并升高了所得气体的温度。在另一方面,气体推进剂在由熔块所增加的表面积中的通过升高了气体的温度。

[0061] 图3A和3B分别示出了根据一个或多个实施例的容纳在图1A和1B所示装置内的内部组件的侧视图和横截面图。如上文所述,该内部组件包括推进剂罐202和具有推进剂通道206的接合部204。图3A和3B还示出了计量阀208和密封环220。

[0062] 图4A和图4B分别示出了根据一个或多个实施例的喷嘴400的分解图和横截面图。喷嘴400是喷嘴104的实施例。在图4A和图4B所示的实施例中,喷嘴400包括喷嘴主体402、扩散器404和可移除密封件406。可移除密封件406是将药物化合物保持在喷嘴400内的密封件,并且可以由使用者在递送剂量之前移除。喷嘴主体402包括喷嘴通道408、出口孔410、凸缘412、互耦配合接口414(用于联接外壳主体102)、开口416(用于接收固定门锁118)、尖端密封接口418,以及喷射器套筒接口420。为了清楚起见,在图1-3中对相应元件的描述在此并入以用于图4A和图4B。

[0063] 在图4A和图4B的实施例中,喷嘴通道408的直径朝向出口孔410的方向渐缩。这种构型可以有利地增加药物化合物在离开出口孔410之前的速度。此外,这种构型可以有利地减小羽流宽度,使得药物化合物能够进一步被推入鼻腔并进入鼻腔的上部区域(例如中鼻甲和上鼻甲区域和/或嗅觉区域)。在替代性的实施例中,喷嘴通道408可以是圆柱形的或圆锥形的。喷嘴400的设计可以针对具有不同特性的各种化合物进行优化。例如,可以修改(例如,增加或减少)喷嘴通道的直径、锥形的角度和/或形状、出口孔的直径以适当地将化合物递送至上鼻腔。例如,较大的喷嘴可以用于一些粉末形式的药物化合物,以防止喷嘴内的堵塞。

[0064] 凸缘412是喷嘴通道408内的表面,扩散器404抵靠该表面。在图4A和图4B所示的实施例中,喷嘴通道408的近端部分(更靠近推进剂通道206)具有比喷嘴通道408的远端部分(更靠近出口孔410)更大的直径,从而在两个部分之间设置凸缘412。在一个实施例中,近端部分包括通向凸缘412的锥形或倒角部分,以便于将扩散器404放置在喷嘴通道408内。

[0065] 尖端密封接口418位于喷嘴400的尖端,并联接至可移除密封件406。在图4A和图4B所示的实施例中,尖端密封接口418是围绕出口孔410的空腔,其接收可移除密封件406的互耦固定接口422。可移除密封件406呈拉片的形状,但是可以具有其他合适的几何形状,以用于密封出口孔410并提供用户可以抓握的部分,以从喷嘴主体402上移除可移除密封件406。在这种构型中,可移除密封件406将药物化合物保持在喷嘴通道408内,并防止药物化合物

过早地从出口孔410流出。可移除密封件406还保持药物化合物的完整性(即,防止污染),直至即将递送剂量。在一个实施例中,可移除密封件406的一部分插入出口孔410中。因此,药物化合物在扩散器404和可移除密封件406之间被固定在喷嘴通道408内。一旦准备好将剂量递送至使用者的上鼻腔,可移除密封件406可从尖端密封接口418上移除(例如,通过扭转、拉动、撕裂等)。

[0066] 喷射器套筒接口420被构造为联接至喷射器套筒,这在图6A和图6B中进行进一步的详细描述。喷射器套筒是使得喷嘴400能够与外壳主体102脱离联接的联接机构的部件。在图4A和图4B所示的实施例中,喷射器套筒接口420是围绕喷嘴通道408的外表面的凸缘。喷射器套筒是环状结构(如图6A所示),其滑动到喷射器套筒接口420上并与之配合。

[0067] 图5A和5B分别示出了根据一个或多个实施例的喷嘴的分解图和横截面图。喷嘴500是喷嘴104或喷嘴400的实施例。在图5A和5B所示的实施例中,喷嘴500包括喷嘴主体502、扩散器504和可移除密封件506。喷嘴主体502包括喷嘴通道508、出口孔510、凸缘512、互耦配合接口514(用于联接外壳主体102)、开口516(用于接收固定闩锁118)、尖端密封接口518,以及喷射器套筒接口520。为了清楚起见,图1-4中对相应元件的描述结合至图5A和5B中。

[0068] 在图5A和5B所示的实施例中,可移除密封件506呈箔片的形状,其可以粘附至尖端密封接口518,尖端密封接口518是围绕出口孔510的表面。在另一些实施例中,可移除密封件506可以具有其他合适的几何形状,以用于密封出口孔410并提供用户可以抓握以从喷嘴主体402上移除可移除密封件406的部分。

[0069] 图6A和图6B分别示出了根据一个或多个实施例的内部组件以及位于外壳主体102的一部分内的内部组件的分解图。图6A中示出了用于将喷嘴104联接至外壳主体102以及从外壳主体102脱离联接的联接机构的附加部件。在图6A和图6B所示的实施例中,联接机构使得喷嘴104能够定位并固定至杆112的远端,并且使得喷嘴104能够在按压释放按钮116时从杆112上释放。特别地,在喷嘴104被释放后,联接机构将喷嘴104保持在杆112的远端上,以防止喷嘴104完全从杆112上喷出。这些部件包括压缩弹簧602和喷射器套筒604。

[0070] 压缩弹簧602围绕接合部的第二分支的远端定位。在图6A和图6B所示的实施例中,压缩弹簧602的第一端通过一个或多个接合肋606联接至第二分支,压缩弹簧602的第二端联接至喷射器套筒604。在图6A中,压缩弹簧602显示为处于其全部长度(静止状态)。当力施加到压缩弹簧602上时,压缩弹簧602可以被压缩。

[0071] 喷射器套筒604联接至喷嘴的喷射器套筒接口(如图4A和图4B中所描述的)。在图6A和图6B所示的实施例中,喷射器套筒604是环状结构,其与喷嘴的喷射器套筒接口相配合。喷射器套筒604的近端联接至压缩弹簧602,从而当压缩弹簧602被完全压缩、部分压缩或返回至静止长度时,喷射器套筒604与压缩弹簧602一起运动。图6B示出了就座在外壳主体102的一部分内的内部组件,其中压缩弹簧602被部分压缩,从而喷射器套筒604可以定位在外壳主体102内。在一些实施例中,当压缩弹簧602定位在外壳主体102内时,其可以处于静止状态。

[0072] 当喷嘴联接至外壳主体102时,喷嘴联接至喷射器套筒604并对压缩弹簧602进行压缩,使得释放按钮的固定闩锁与喷嘴上的开口相配合。在该构型中,喷射器套筒604在压缩弹簧602被部分压缩的第一位置与压缩弹簧602被进一步部分压缩或完全压缩的第二位

置之间运动。在一个实施例中,喷射器套筒604在压缩弹簧602静止的第一位置与压缩弹簧602被部分压缩或完全压缩的第二位置之间运动。当喷嘴联接至外壳主体102或者当喷嘴从外壳主体102脱离联接时,喷射器套筒604在第一位置和第二位置之间平移。

[0073] 如上文所述,为了使得喷嘴与外壳主体102脱离联接,用户向释放按钮116提供用户输入,释放按钮116将固定闩锁从喷嘴的开口移位。一旦固定闩锁从喷嘴开口移位,喷射器套筒604从第二位置平移至第一位置。在图6A和图6B所示的实施例中,位于外壳主体102的第一侧的内表面上的突出部(例如,呈楔形或斜坡形状)与喷射器套筒604接触,并朝向外壳主体102的第二侧偏压喷射器套筒604的运动。因此,当喷射器套筒604从第二位置平移至第一位置时,联接至喷射器套筒604的喷嘴邻接外壳主体102的第二侧。在该构型中,喷嘴和外壳主体102的侧面之间所产生的摩擦防止喷嘴从外壳主体102中完全喷射出(即,从外壳主体102中射出),从而一旦从外壳主体102脱离联接,喷嘴保持在杆112的远端部分上,使得用户能够手动地从杆112上移除已脱离联接的喷嘴。

[0074] 图7A-7C示出了根据一个或多个实施例的外壳主体102的内表面702和释放按钮704。在图7A-7C所示的实施例中,释放按钮704联接至内表面702,特别是杆112的内表面,杆112的内表面包括用于暴露释放按钮704的开口706。释放按钮704被定位成使得直接联接至释放按钮704的固定闩锁708穿过配合接口114中的开口706突出。释放按钮704可以具有一个或多个定位特征部710,定位特征部710与内表面702上的互耦定位特征部712配合,以用于对释放按钮704的对准进行微调。在一个实施例中,释放按钮704模制有弯曲部,从而当装置被组装并且接合部204抵靠释放按钮704定位时,固定闩锁被预加载以更好地保持喷嘴。

[0075] 图8是根据一个或多个实施例的图1A和1B所示装置的透视局部分解图。图8示出了移除了致动器106且不具有喷嘴的外壳主体102。在一些实施例中,推进剂罐202可以被替换,从而装置100可以被重复使用。

[0076] 附加配置信息

[0077] 已经出于说明目的呈现了对本公开的实施例的前述描述;其并不旨在穷举或将本公开内容限制于所公开的精确形式。相关领域的技术人员可以理解的是,根据上述公开,许多修改和变型是可能的。

[0078] 说明书中所使用的语言主要是出于可读性和指导性的目的而选择的,并且可能没有被选择用来描述或限制本发明的主题。因此,本公开的范围不受该详细描述的限制,而是由基于此的申请中所发布的任何权利要求来限定。因此,实施例的公开旨在说明而非限制本公开的范围,本公开的范围在以下权利要求书中进行阐述。

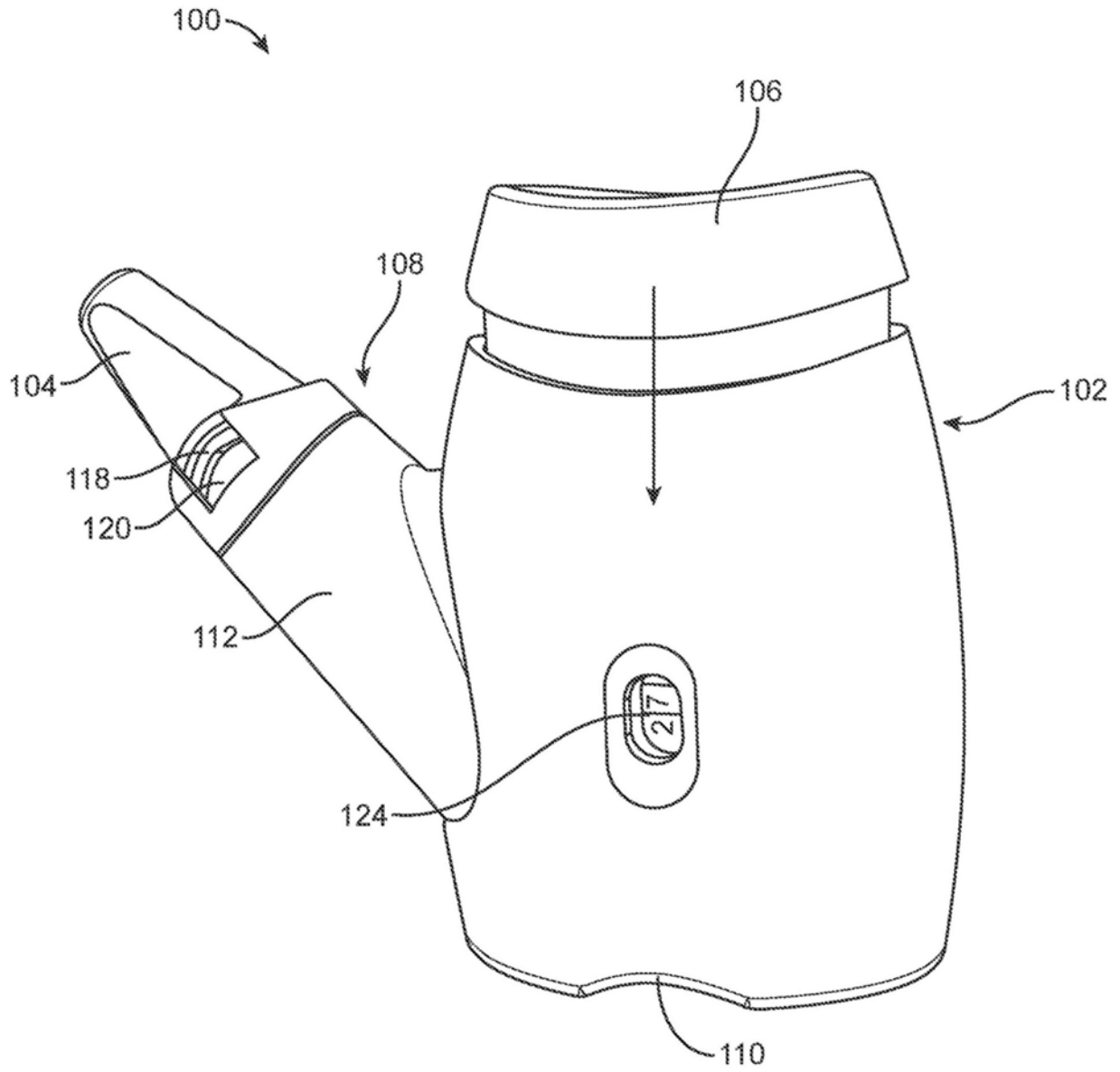


图1A

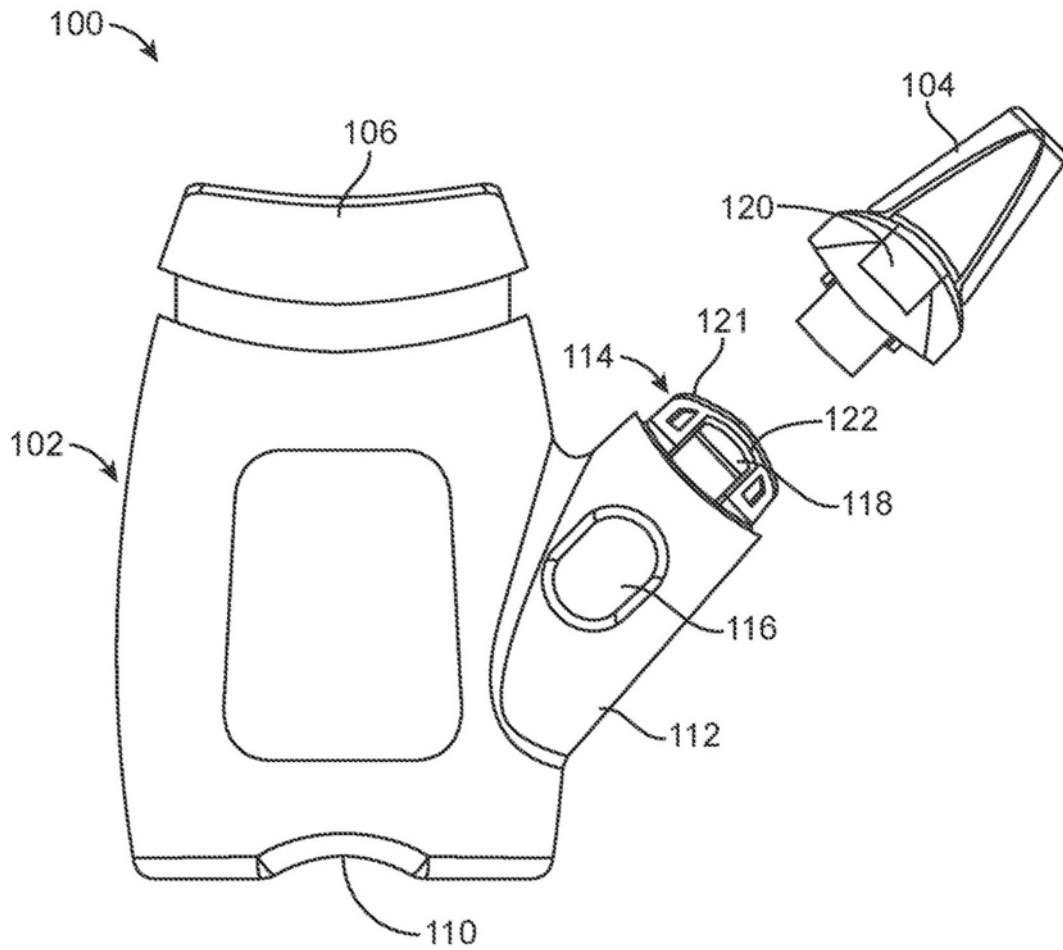


图1B

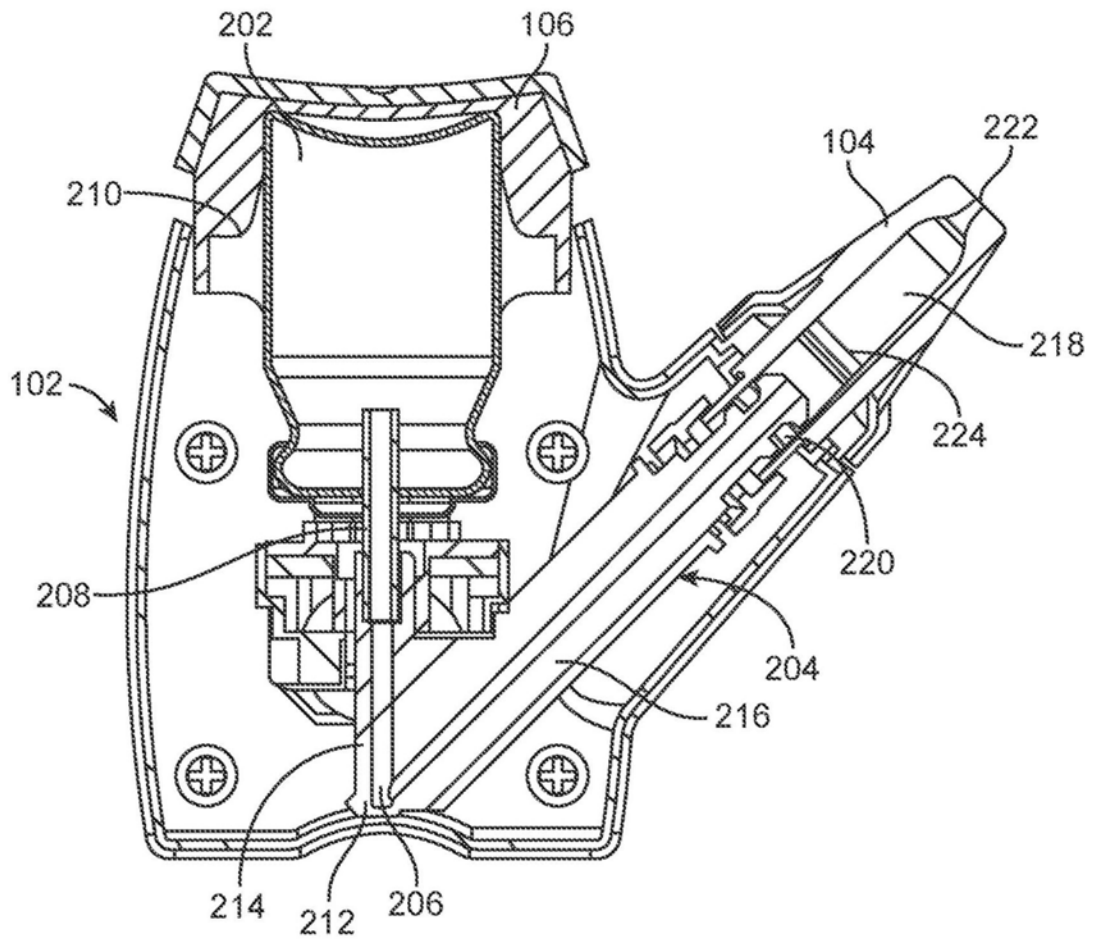


图2

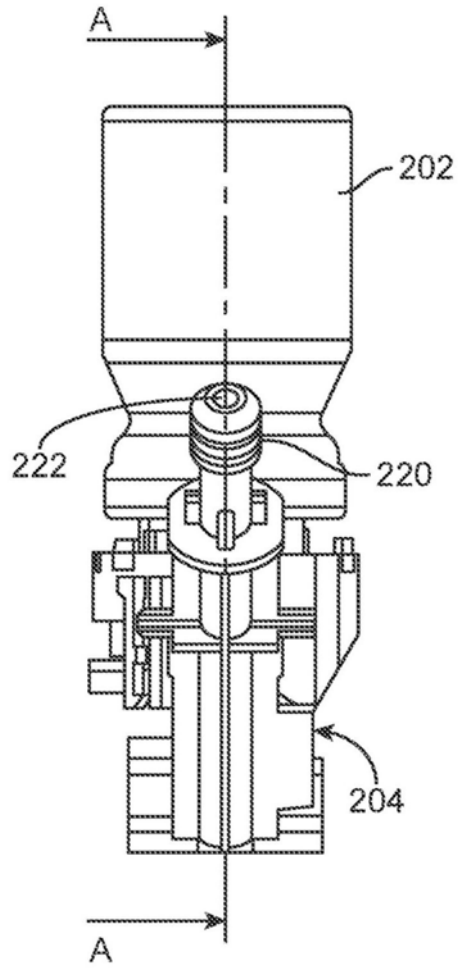


图3A

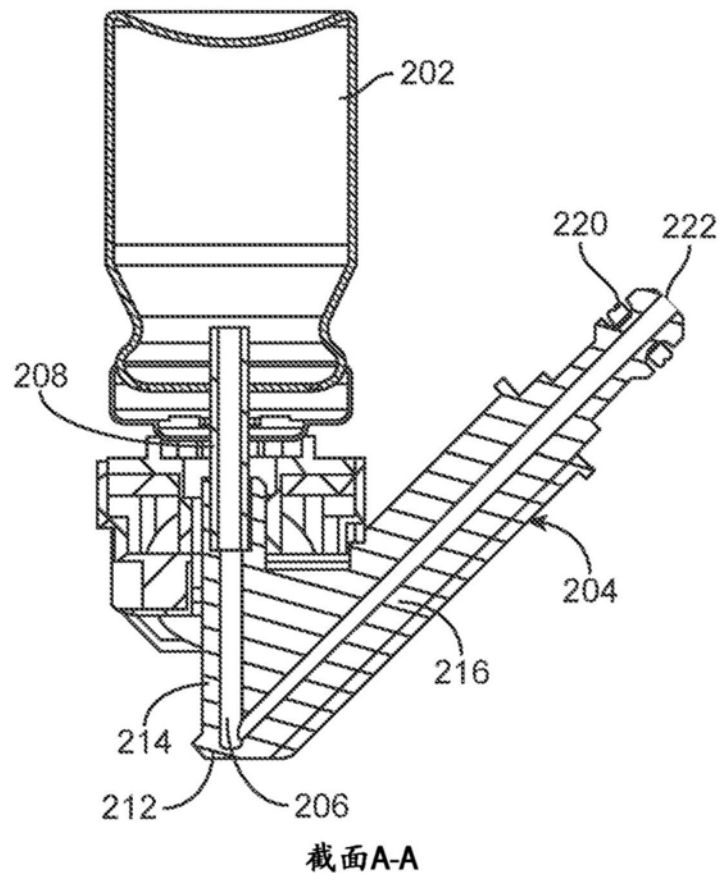


图3B

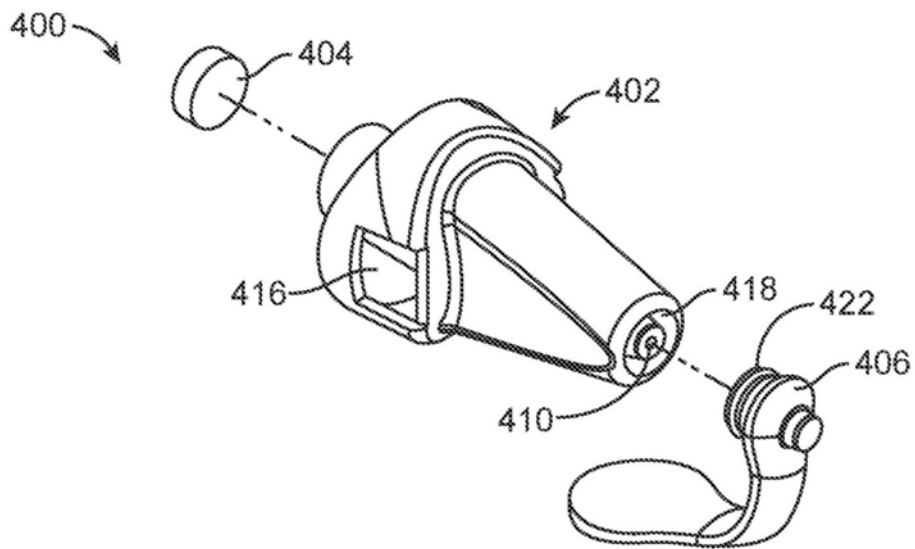


图4A

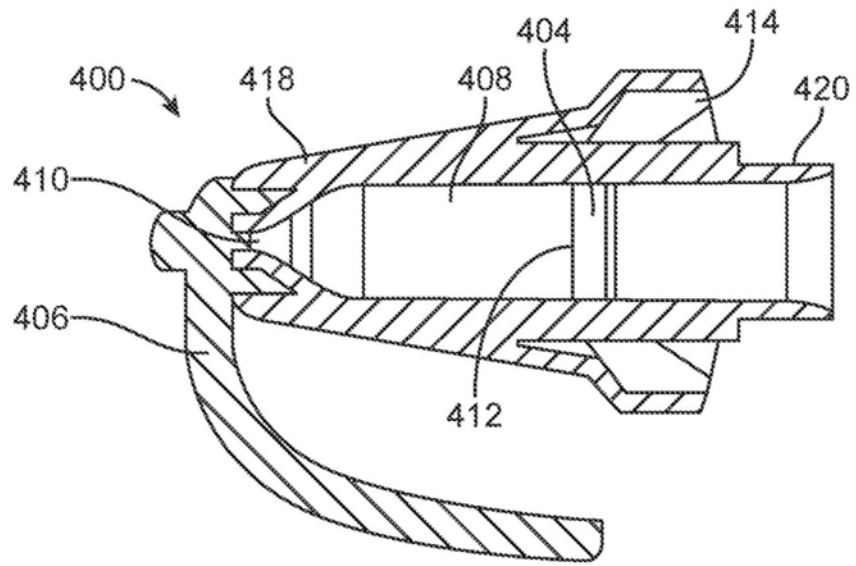


图4B

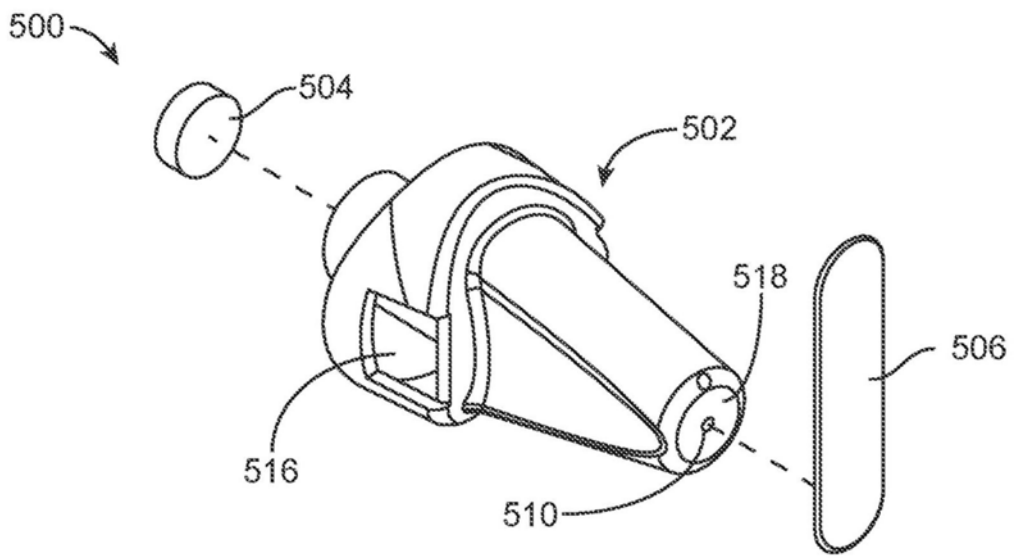


图5A

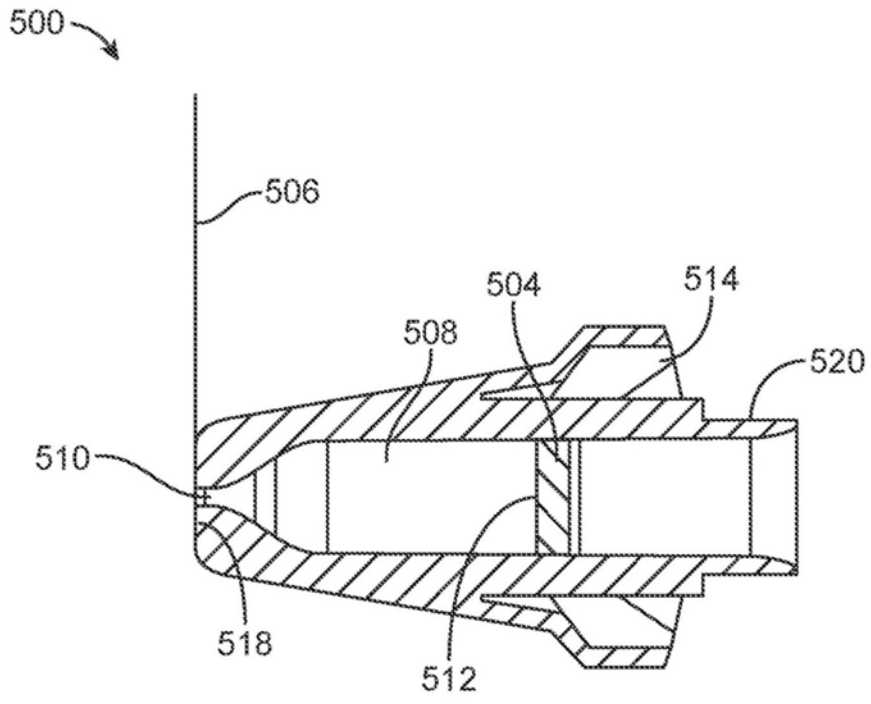


图5B

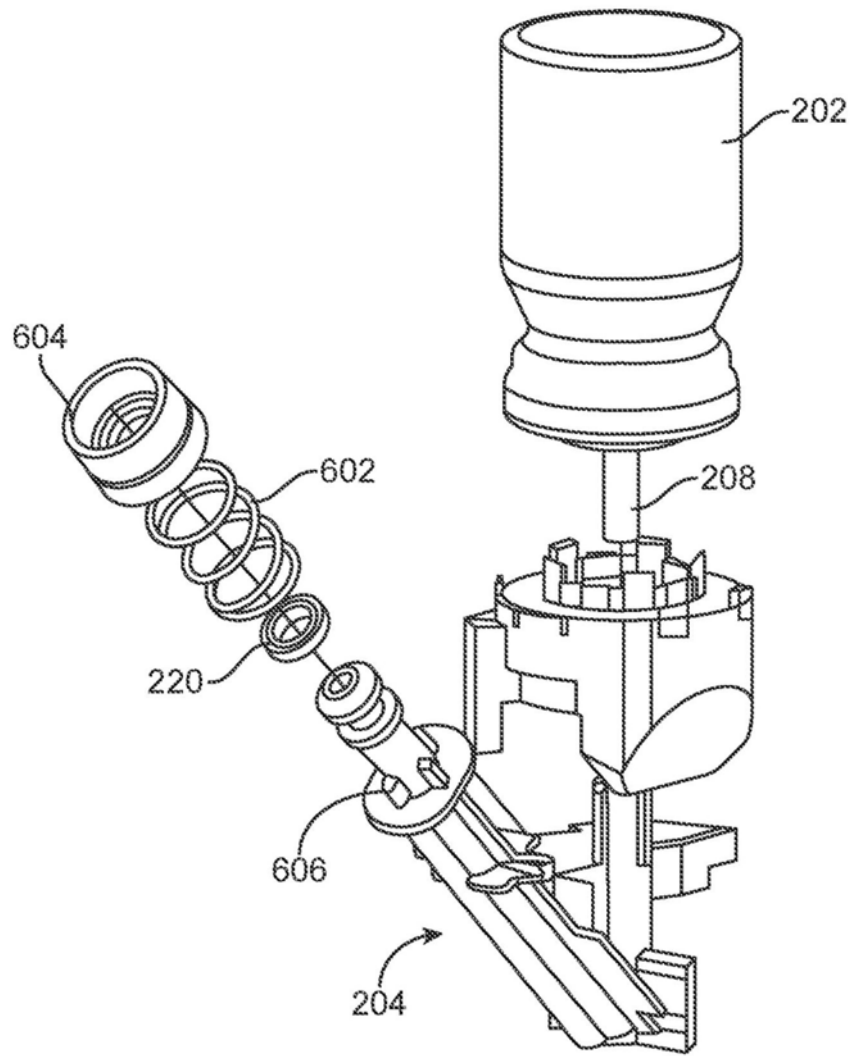


图6A

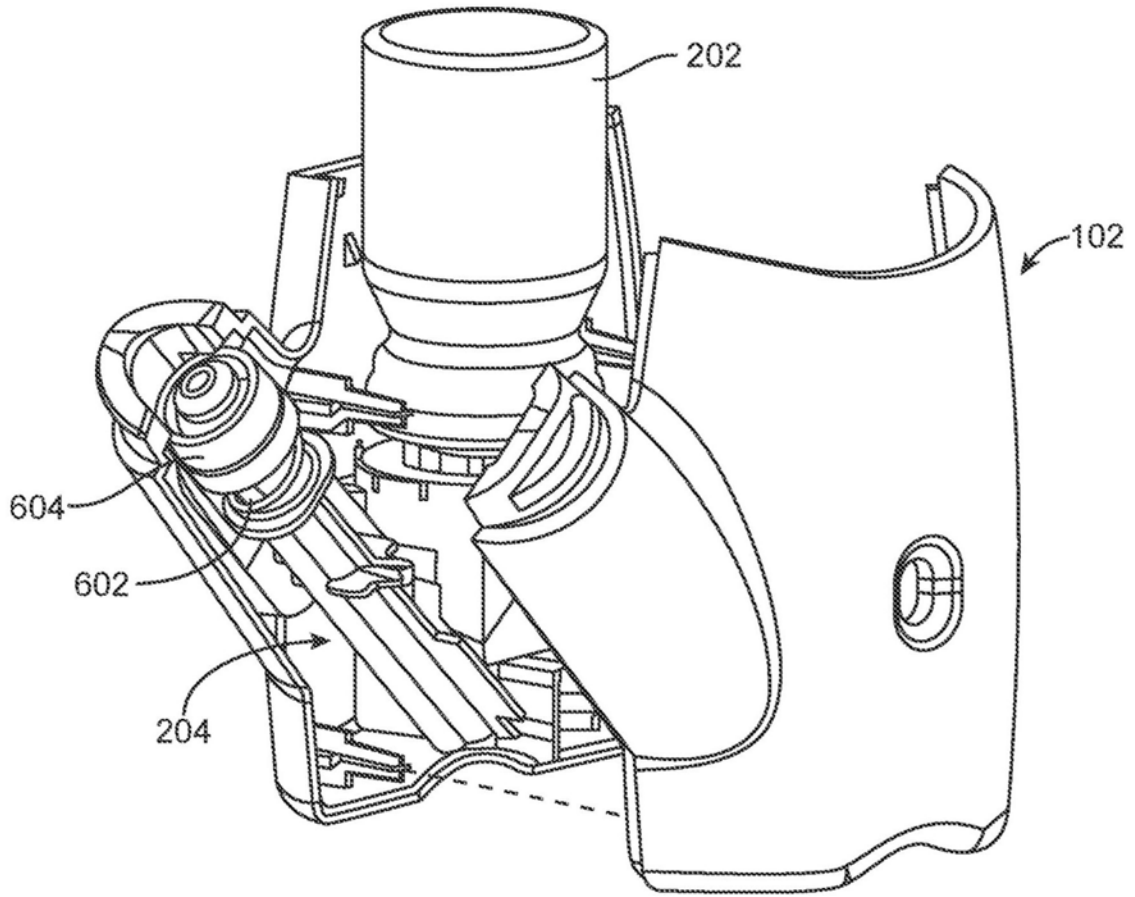


图6B

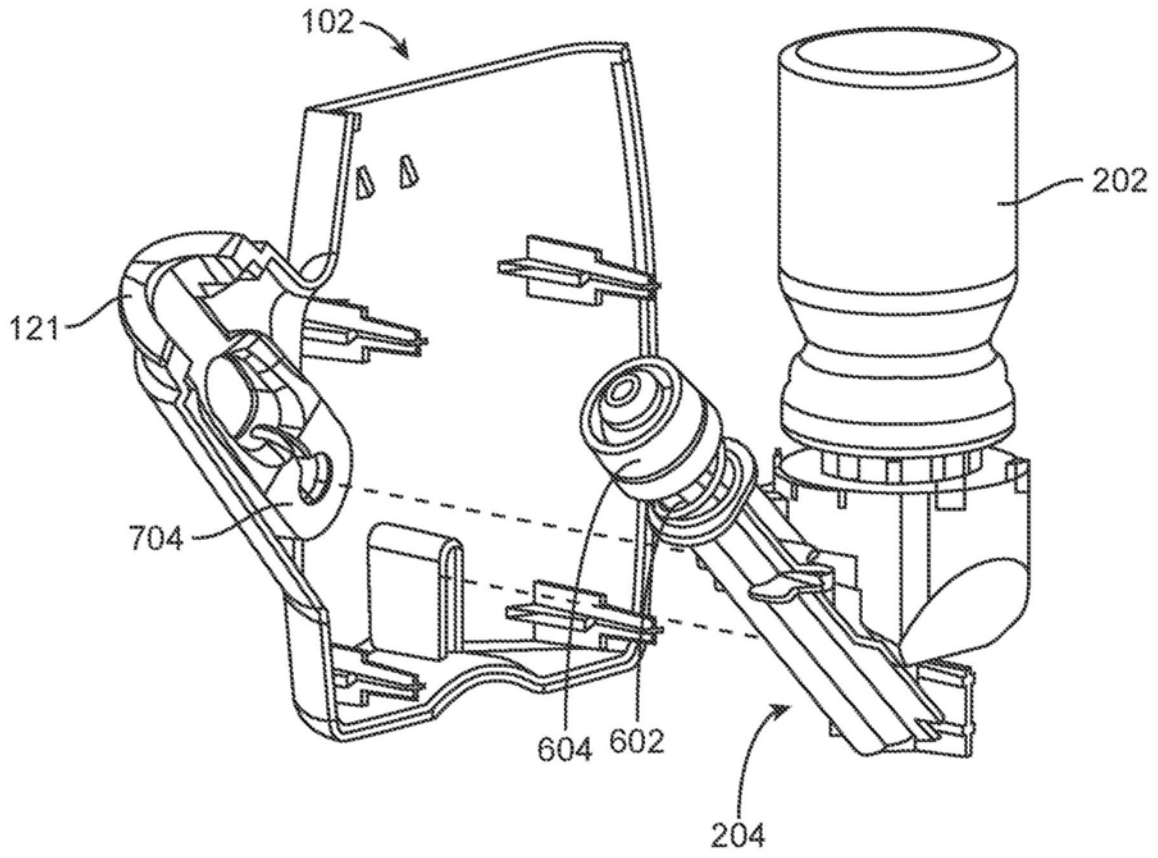


图7A

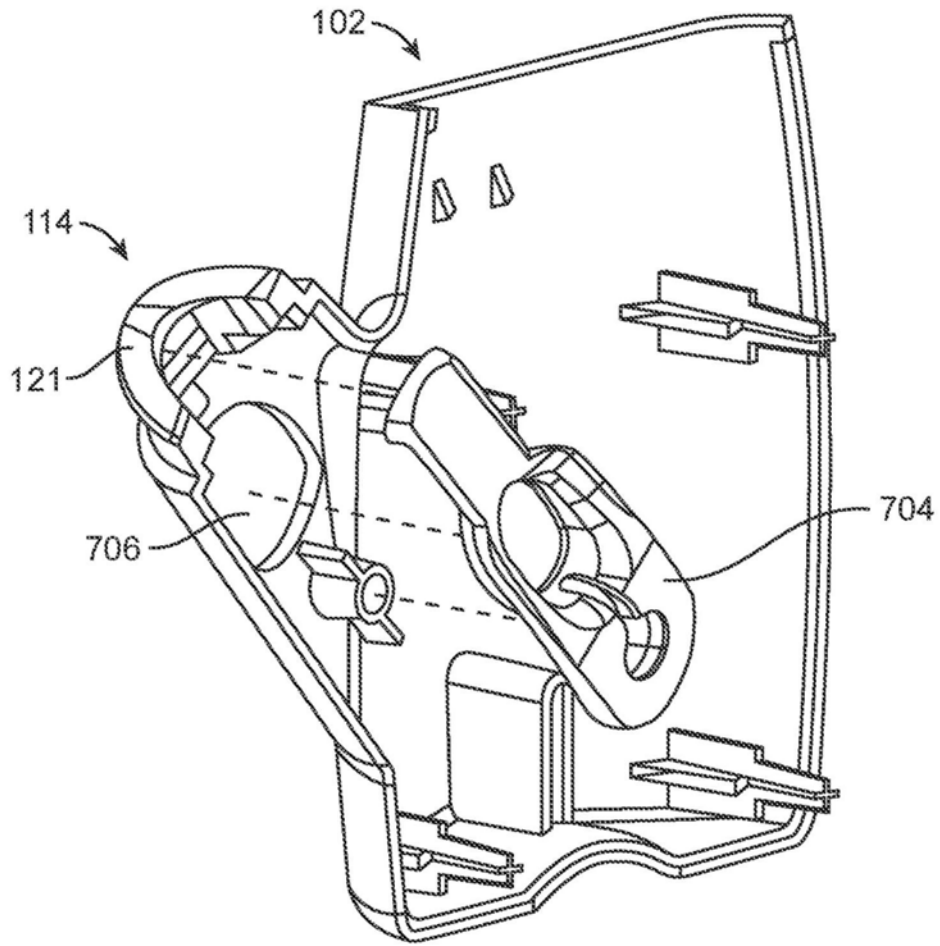


图7B

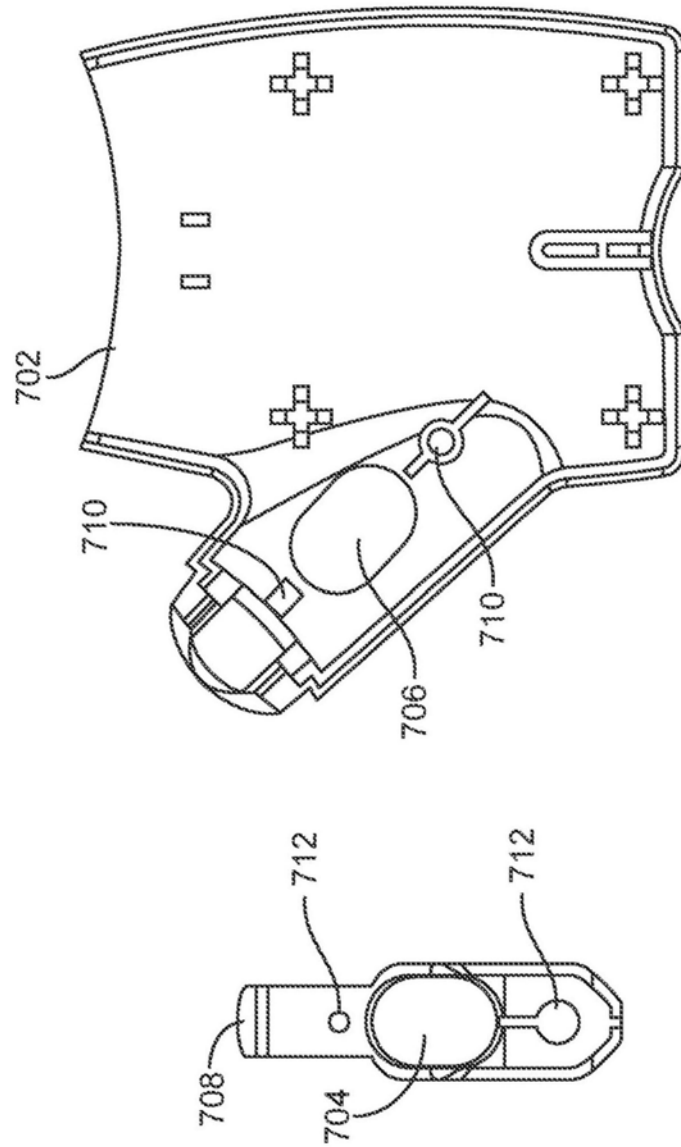


图7C

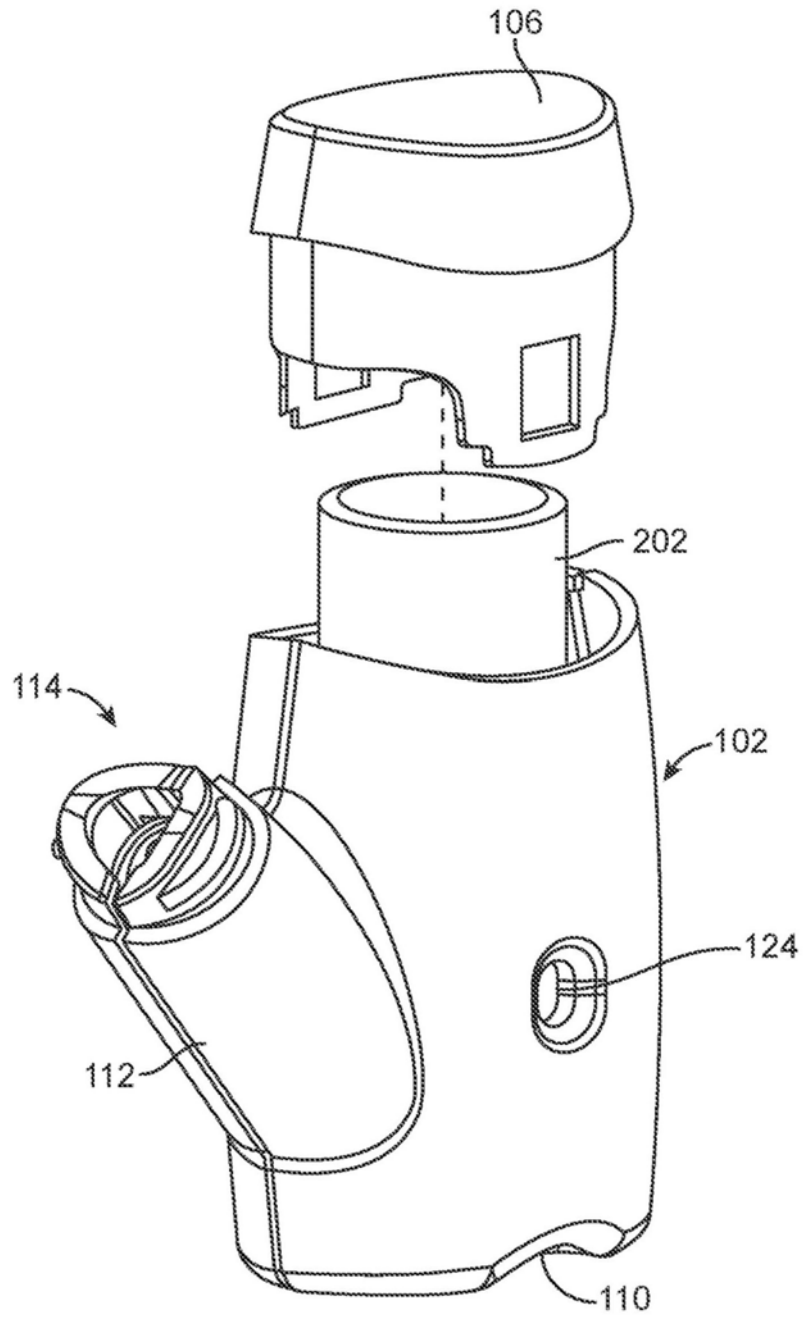


图8