



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106573120 B

(45)授权公告日 2020.02.07

(21)申请号 201580033300.2

H·阿寇卡

(22)申请日 2015.07.01

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

(65)同一申请的已公布的文献号

利商标事务所 11038

申请公布号 CN 106573120 A

代理人 胡海滔

(43)申请公布日 2017.04.19

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

A61M 15/00(2006.01)

62/021,560 2014.07.07 US

A61M 11/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

B05B 17/06(2006.01)

2016.12.21

B05B 7/14(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

(56)对比文件

PCT/US2015/038882 2015.07.01

CN 101674858 A, 2010.03.17,

(87)PCT国际申请的公布数据

US 4976259 ,1990.12.11,

W02016/007356 EN 2016.01.14

US 7779831 B1, 2010.08.24,

(73)专利权人 微剂量治疗公司

US 6283118 B1, 2001.09.04,

地址 美国新泽西

CN 101489612 A, 2009.07.22,

审查员 王俊玲

(72)发明人 M·克努森 C·奥库姆 K·莫热

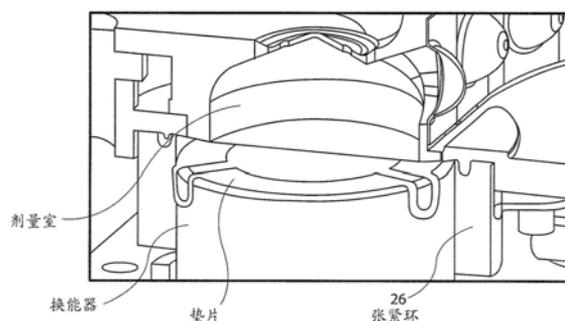
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

吸入装置

(57)摘要

公开了一种吸入器,其中剂量室中的药物利用振压器压电换能器被雾化。垫片被设置在换能器的表面与剂量室的壁之间。



1. 一种吸入装置,包括用于保持药物的剂量室,以及用于与剂量室相互作用从而使药物雾化的振动器,所述吸入装置包括:

垫片,所述垫片的平面形状是大致圆形的,并且定位在振动器的表面与剂量室的壁之间并围绕振动器的表面的外周,从而在振动器的表面与剂量室的壁之间产生实质上密闭的小空气空间。

2. 根据权利要求1所述的吸入装置,其中振动器包括压电换能器组件。

3. 根据权利要求1所述的吸入装置,还包括在振动器的表面上的隔离套筒。

4. 根据权利要求3所述的吸入装置,其中隔离套筒由双轴向定向的聚合物材料制成。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的吸入装置,其中垫片由金属制成。

6. 根据权利要求1-4中任一项所述的吸入装置,其中药物包括液体。

7. 根据权利要求1-4中任一项所述的吸入装置,其中药物包括干粉。

8. 根据权利要求1-4中任一项所述的吸入装置,其中垫片由一个或多个间隙分段。

9. 一种在具有剂量室的吸入器装置内布置振动器的方法,所述方法包括:

将垫片定位在振动器的表面与剂量室的壁之间并围绕振动器的表面的外周,所述垫片的平面形状是大致圆形的,其中在振动器的表面与剂量室的壁之间产生实质上密闭的小空气空间。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中振动器包括压电换能器。

11. 根据权利要求9或10所述的方法,还包括在振动器的表面端部上增加隔离套筒的步骤。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中隔离套筒由聚合物材料制成。

13. 根据权利要求9或10所述的方法,其中垫片由金属制成。

14. 根据权利要求9或10所述的方法,其中药物包括液体。

15. 根据权利要求9或10所述的方法,其中药物包括干粉。

吸入装置

[0001] 本发明总体涉及吸入装置的领域,更具体地,涉及利用振动促进药物颗粒悬浮进入吸入气流(例如吸入空气)中的吸入装置。本发明将结合对患者的粉末状药物输送进行详细地描述,且将结合该用途进行描述,但是预期有其他的用途,尤其包括液滴的输送。

[0002] 某些呼吸道疾病已知对直接给予药剂的治疗方式有反应。因为这些药剂最容易以干粉的形式获得,所以最便利的是通过经鼻部或嘴部吸入粉末物的方式完成给药。这种粉末化的形式能更好地利用药物,因为药品准确地附着在期望的部位以及需要药品起作用的位置;所以,极小剂量的药品常常等效于通过其他手段的大剂量给药,因此明显地减少了不期望的副作用的发生和药物成本。替代地,这种形式的药品可以被用于呼吸系统疾病之外的其他疾病的治疗。当药品附着在非常大的肺表面积上时,它可以非常快速地被吸收到血流中;因此,这种给药方法可以取代注射、口服、或其他传统手段。

[0003] 制药业的意见是当被输送给呼吸道的药品颗粒的粒径在1至5微米时,药品的生物利用度达到最佳。当要求药品颗粒处于上述粒径范围内时,干粉输送系统需要解决多个问题:

[0004] (1) 在制造和存储期间小粒径颗粒可能在自身上产生静电荷。这可能导致颗粒与自身或配方赋形剂(比如肺用级乳糖)结块或聚集,从而产生有效粒径大于5微米的颗粒簇。这些大的簇深入肺部的概率就降低了。这又导致较低百分比的包装药品被患者吸收。

[0005] (2) 需要输送给患者的活性药品的量可能是几十微克的量级甚至更小。例如,对于沙丁胺醇(一种用于哮喘的药)而言,所述量通常是25至50微克。目前生产设备能以可接受的准确度有效地输送在毫克剂量范围内的小份药品。所以标准操作是将活性药品与诸如乳糖的填充剂或增体剂混合。这种添加剂也使得药品“易于流动”。填充剂也被称为载体,因为药品颗粒也通过静电的或化学的结合粘附到载体颗粒。这些载体颗粒在粒径上比药品颗粒要大得多。干粉吸入器从载体中分离药品的能力是产品效果的重要性能参数。

[0006] (3) 制药业通常认为粒径大于5微米的活性药品颗粒将附着在嘴部或喉部。这引发另一个程度的不确定性,因为药品在这些部位的生物利用度和吸收与在肺部不同。干粉吸入器需要使附着在这些部位的药品最少化,从而降低这种关系到药品的生物利用度的不确定性。

[0007] 现有技术中的干粉吸入器(DPI)通常具有将药品(活性药加载体)引入高速气流中的装置。高速空气流被用作打破微粉化颗粒的簇或者将药品颗粒从载体中分离出来的主要机制。在现有技术中多种用于分发粉末形式的药物的吸入装置是已知的。例如在美国专利3,507,277;3,518,992;3,635,219;3,795,244;以及3,807,400中,吸入装置被公开具有刺破包含粉末药物的胶囊的工具,所述药物在吸入时从被刺破的胶囊中抽出然后进入患者的嘴里。部分以上专利公开了在吸入时帮助从胶囊中分发粉末的推进器工具,所以无需单纯依赖吸入空气从胶囊中抽吸粉末。例如,在美国专利2,517,482中,一种装置被公开具有在吸入前被放置在下侧室中的含粉末胶囊,在下侧室中含粉末胶囊被使用者所施加的穿刺针手动按压刺破。在穿刺后,开始吸入且胶囊被抽到装置的上侧室内,在上侧室胶囊沿所有的方向到处移动,从而分发粉末通过穿刺孔进入吸入空气流内。美国专利No.3,831,606公

开了一种吸入装置,具有多根穿刺针、推进器工具、以及通过外部手动操作驱动推进器的自包含电源,所以在吸入时,推进器工具帮助将粉末分发到吸入空气流中。也可以参见美国专利No.5,458,135。

[0008] 这些已有的装置存在一些问题,并具有若干被本发明的吸入装置所弥补的缺点。例如,这些现有技术装置要求使用者在吸入时要付出很大的努力以实现粉末从被刺破的胶囊分发或收回到吸入空气流内。就这些现有技术装置而言,由吸入产生的经胶囊上的穿刺孔抽吸粉末一般不能从胶囊中取出所有的或者甚至是大部分的粉末,因此导致药物的浪费和潜在的被输送剂量的可变性。另外,这些现有技术装置导致吸入到使用者嘴里的粉末物质的数量或簇集不受控,而不是稳定吸入数量受控的精细分散粉末。

[0009] 还参见授予Wilke等人的美国专利3,948,264,其公开了一种促进粉末药物的吸入的装置,该装置包括具有主空气入口通道和次空气入口通道以及出口通道的主体部。次入口通道为含有粉末药物的胶囊提供包壳,出口通道被形成一种从主体伸出的口部。胶囊刺破结构被提供,它在旋转时在胶囊上形成一个或多个孔,所以在机-电振动器引起胶囊的振动时,粉末药品可以从胶囊中被释出。Wilke等人公开的刺破装置包括被安装在摆线室中的三个径向安装的弹簧偏压穿刺针。在手动旋转摆线室时,针的同步径向向内运动将胶囊刺破。摆线室的继续转动允许针被弹簧装置缩回到起始位置,从而使针从胶囊中退出。

[0010] 机-电振动器在其最内端包括伸入入口通道和出口通道交汇处的振动柱塞杆。被连接到柱塞杆的是驱动柱塞杆振动的机械螺线管蜂鸣器。蜂鸣器由高能电池供电,且由外部的按钮开关激活。根据Wilke等人的专利,在经出口通道吸入且同时按压开关以激活机-电振动装置时,空气被抽吸通过入口通道,穿过次入口通道的空气流将胶囊向上抬升靠在振动柱塞杆上。因此胶囊被快速地振动,同时粉末被流态化并通过穿刺孔被分发。(这种技术通常用于经料斗分发粉末的制造中,其中料斗被振动以使粉末流态化且驱动粉末通过料斗出口。胶囊中的穿刺孔代表料斗出口)。根据Wilke等人的专利,经入口通道的空气流有助于从胶囊取出粉末,并且能将所述粉未经出口通道携带到使用者的嘴部。(Wilke等人,第3栏,第45-55行)。Wilke等人的专利还公开了机-电振动器装置可以垂直于入口室被设置,以及振动的幅度和频率可以被改变以调节吸入器的分发特性。

[0011] 诸如之前所描述的现有技术装置具有很多缺点,使得它们对于给肺部的干粉输送而言不够理想。部分缺点包括:

[0012] ● 现有技术吸入器的性能取决于使用者所产生的流速。较低的流速不能使粉末完全解聚,因此对输送给患者的剂量产生不利的影

[0013] ● 剂量到剂量的药品生物利用度不一致,因为在解聚过程中缺乏一致性。

[0014] ● 驱动机-电吸入器的大能量需求,这使所述装置的尺寸增加,从而使该装置不适合便携式使用。

[0015] ● 来自被打开或被敞开的胶囊的药物损失。

[0016] ● 由于暴露于氧气或湿气所导致的在被打开或敞开的胶囊中的药物的变质。

[0017] 在通过参考并入本文且已被转让给共同受让人MicroDose Technologies, Inc.的现有美国专利7,318,434和7,334,577中,提出了对现有技术吸入器的若干改进,现有技术吸入器利用振动促进粉末悬浮进吸入气流中,并利用了合成射流使来自泡罩包装或类似包装的药粉雾化。如之前所提到的美国专利No.7,318,434和7,334,577所教导那样,提供具有

用于容留干粉的第一室(比如泡罩包装或其他容器)、以及经通道被连接到第一室的第二室的干粉吸入器,第二室用于从第一室接收气雾形式的干粉并且将雾化干粉输送给使用者。振动器被连接到第一室用于雾化干粉。振动器被通电并通过合成射流驱动来自第一室的粉末。

[0018] 用于干粉吸入器的药物通常被容纳在泡罩包装或其他平底容器内,该容器被设置为与压电换能器或振动器的表面接触,因此换能器的振动能量被传递给药物颗粒。

[0019] 所以,需要在不增加换能器功率或影响其长期可靠性的前提下增大换能器位移。

[0020] 根据本发明,提供一种吸入装置,其具有用于保持药物的剂量室、以及用于与所述室相互作用从而使药物雾化的振动器,其中在振动器或换能器的表面与剂量室的壁之间提供空气间隙。本发明人令人惊讶地发现,在振动器或换能器的表面与剂量室的壁之间创造空气间隙允许提高气雾性能。在振动器或换能器的表面与剂量室的壁之间创造空气间隙与迄今为止所认为的振动器或换能器的表面必须与剂量室的壁物理接合以将最大的声能传递给剂量室的传统认识相反。出人意料地,所得到的本发明要求保护的结构展现出提高的性能。

[0021] 在本发明的一个方面,振动器包括压电换能器组件。

[0022] 在一个实施例中,机械垫片元件被设置在振动器或换能器的表面与剂量室的壁之间。优选地,但不是必须地,所述垫片包括被夹在或被安装在振动器或换能器的表面上的金属环。

[0023] 优选地,但不是必须地,垫片的平面形状是大致圆形的。

[0024] 在一个实施例中,垫片沿着振动器或换能器的表面的外周的至少一部分被定位。

[0025] 在另一个实施例中,垫片包括围绕振动器或换能器的表面端部形成且从该表面端部伸出的隔离或垫片套筒。在该实施例中,隔离套筒优选地由聚合物材料形成,更优选地是双向拉伸聚酯薄膜。

[0026] 在另一个实施例中,垫片以沿圆形路径具有一个或多个间隙的方式被分段。

[0027] 在一个实施例,药物包括干粉。

[0028] 在本发明的另一个实施例中,提出一种在具备剂量室的吸入器装置内布置振动器或换能器的方法,该方法包括在振动器或换能器的表面与剂量室的壁之间提供垫片,由此在振动器或换能器的表面与剂量室的壁之间创造出空气间隙。

[0029] 在所述方法的一个实施例中,所述振动器包括压电换能器。

[0030] 在所述方法的一个实施例中,垫片包括在振动器或换能器的表面端部上的环形结构,优选由金属制成。

[0031] 在所述方法的另一个实施例中,垫片优选在平面形状上是大致圆形的。

[0032] 在所述方法的一个实施例中,垫片包括被附接到振动器或换能器的表面端部的隔离套筒。在该实施例中,隔离或垫片套筒优选地由聚合物薄膜形成,比如双向拉伸聚酯薄膜。

[0033] 在所述方法的另一个实施例中,药物包括干粉。

[0034] 本发明的其他特征和优点将通过下面结合附图的细节描述被领会,其中:

[0035] 图1是根据本发明被制造的压电致动器的剖视图;

[0036] 图2是根据本发明的振动器或换能器的透视图;

[0037] 图3是画出了根据本发明的垫片元件的细节的透视;

[0038] 图4是画出了根据本发明的换能器、剂量室、和垫片套筒的局部断面透视图。

[0039] 在本文中,术语“剂量室”将包含保持用于雾化和输送给患者的药物的泡罩包装,例如在美国专利5,694,920;6,026,809;6,142,146;6,152,130;7,334,577;7,080,644;7,810,495;7,950,390;8,322,338;8,573,202;7,318,434;7,779,837;8,474,452;8,439,033以及美国专利申请公开2011/0000481中所述那样,它们的内容以参考的方式被并入本文中。“剂量室”还可以包含一种引入受控数量的药物以用于雾化和输送给患者的剂量室,或者一种被配置成容纳药物的多次剂量的组合式容器与剂量室,如PCT申请PCT/US2011/020252中所述那样,其内容以参考的方式被并入本文中。

[0040] 在本文中,药物可以包括干粉药物或液体药物。

[0041] 术语“振动器、换能器或压电件”在本申请中都可以被互换地使用。

[0042] 参见图1-4,根据本发明的振动器或换能器组件10包括例如由铝制成的刚性圆筒形外壳12,外壳的一端由壁13闭合。压电陶瓷盘14在壁13上被定位在圆筒12内。正极导线16被附接到压电盘14的内表面和电路板15。盘14通过硅粘合剂18被附着到壁13的内表面,从而提供应变释放和环境密封。负极导线20也被附接到电路板15,然后被包围或包裹在硅粘合剂18内。

[0043] 虽然这种方案保护压电件不受外部污染,但是陶瓷压电件和金属外壳之间的结合限制了可能的机械位移量。这对气雾发生器的性能造成一种约束。非常期望消除这种约束。困难在于提供更大的位移,从而在不对所述结合部或压电件施压(这可能对所述结合部和压电件造成破坏)的情况下通过剂量室的合成射流来雾化药物。因此,期望的是在不削弱方案整体强健度的前提下提高压电件的位移所产生的效果。

[0044] 已经发现,在振动器或换能器的表面与剂量室的壁之间设置实质上密闭的小空气空间能明显地提高性能。这通过在振动器或换能器组件的表面上放置如图2-3中所示的小金属垫片22来实现。垫片在换能器表面和剂量室底膜之间产生空气间隙。据信,空气间隙和薄膜之间的相互作用能使薄膜以多种模式的组合振动。一种模式类似于换能器:简单的鼓皮模式。在这种模式下,换能器和薄膜的相对运动将空气压缩和膨胀,所以它像轴向弹簧一样起作用。另一种模式类似于“波纹”:它具有若干个跨过薄膜直径的波长,并能够在比鼓皮模式大得多的幅度下发生。这些波纹可以传导使粉末流态化,并在建立的射流的速度和离开剂量室的药物的流速和范围上提高性能。

[0045] 参见图3,垫片22包括大致上平坦的盘,所述盘具有多个(优选3个)向下伸出的凸舌24,所述凸舌被摩擦装配在铝制外壳12的壁18上。凸舌24还可以被粘合到外壳12,例如采用粘合剂或焊料。垫片22优选是圆形的,并且沿其圆周路径具有一个或多个间隙30。

[0046] 替代地,如图4所示,为了进一步增大空气空间和更好地稳定垫片22,张紧和隔离环26可以围绕铝制外壳12的外周被安装。环26优选由弹性形变材料制成,优选是聚合材料,更优选是双向拉伸聚酯材料。在优选实施例中,环26由双向拉伸聚酯薄膜制成,比如可从New Berlin,WI的Tekra,A Division of EIS,Inc.公司获取的**Melinex®**。环26起到了使垫片22稳定且固定到铝制外壳12、增大振动器或换能器的表面与剂量室的壁之间的空气间隙的尺寸、以及密封振动器或换能器与剂量室的壁的多重作用。

[0047] 根据本发明,驱动振动器或换能器的驱动电路可以包括常规的换能器驱动电路。

例如,所使用的驱动电路可以包括在之前所述的美国专利申请12/392,686中所描述的驱动电路,该专利以参考的方式将其内容并入本文。

[0048] 例如,在之前所述的美国专利申请12/392,686中,换能器从电源10接收功率。场效应晶体管包括在换能器的主谐振频率下打开和闭合的电开关。替代地,驱动电路可以由单晶体管构成。当电开关被闭合后,感应器存储能量。在电开关被打开后,感应器中的全部能量被传递给换能器。在感应器的能量被传递给换能器后,二极管有效地使感应器与换能器断开连接,从而保证在一次循环内最大的能量传递。

[0049] 也可以采用其他的波形。主要的要求是驱动波形要能产生足够的谐波能量,从而使压电换能器的次谐振频率被激发,由此发生该次谐振下的机械振荡。还可以产生包含在两种不同频率下的两个正弦信号的波形,这两种频率对应于换能器的主谐振频率和次谐振频率。具有在主谐振频率和次谐振频率下的充足能量从而使换能器表面在所述两个频率下产生明显机械运动的任何信号,能产生具有期望效果的压电换能器表面的运动。

[0050] 在本发明的实施例中,干粉药物可以包括活性药物成分,任选地还包括载体。载体可以是乳糖。

[0051] 在一个实施例中,活性药物成分可以是抗病毒化合物;支气管扩张剂,任选地选自长效毒蕈碱受体拮抗剂(LAMA)或长效 β_2 受体激动剂(LABA);和/或皮质类固醇。

[0052] 合适的抗病毒化合物的例子包括MDT-637、利巴韦林、帕利珠单抗、SV-IGIV、ALN-RSV01、BMS-433771、RFI-641、RSV604、BTA9881、TMC-353121、MBX-300、YM-53403、RV568、RSV-F颗粒疫苗,以及它们的派生产品或药学可接受盐。

[0053] 合适的LAMA的例子包括格隆铵(glycopyrronium)、dexpirronium、噻托溴铵(tiotropium)、奥昔布宁(oxybutynin)、异丙托铵(ipratropium)、达非那新(darifenacin)、以及它们的派生物或药学可接受盐。

[0054] 合适的LABA的例子包括福莫特罗(formoterol)、沙美特罗(salmeterol)、茛达特罗(indacaterol)、奥达特罗(olodaterol)、班布特罗(bambuterol)、以及它们的派生物或药学可接受盐。

[0055] 合适的皮质类固醇的例子包括布地奈德(budesonide)、氟替卡松(fluticasone)、倍氯米松(beclomethasone)、氟尼缩松(flunisolide)、氟羟氢化泼尼松(triamcinolone)、环索奈德(ciclesonide)、氯替泼诺(loteprednol)、氟米龙(fluorometholone)、它们的派生物或药学可接受盐。

[0056] 在其他方面,本发明包括在治疗呼吸道疾病中使用的第一方面的吸入器。

[0057] 在一个实施例中,呼吸道疾病包括慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、急性支气管炎、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、肺气肿、慢性支气管炎和呼吸道合体细胞病毒。

[0058] 应当强调,所述装置和方法的以上所述的实施例,尤其是“优选”实施例,仅是实施方式的示例以及仅为了理解本发明原理。在本文中被描述的本发明的很多不同实施例可以在不脱离本发明的精神和范围的前提下被设计和/或制造。例如,通过在换能器组件的端部上放置隔离套筒,可以省略在振动器或换能器的表面上的金属垫片。替代地,垫片元件可以是换能器组件的一体部件。所有的这些和其他改动与变化都将落入本发明公开和后附权利要求请求保护的范围内。所以本发明的范围仅由后附权利要求限定。

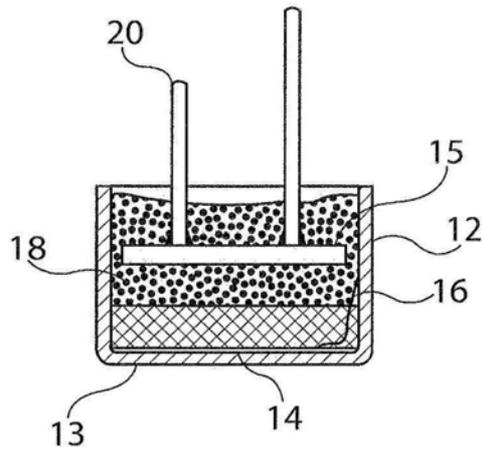


图1

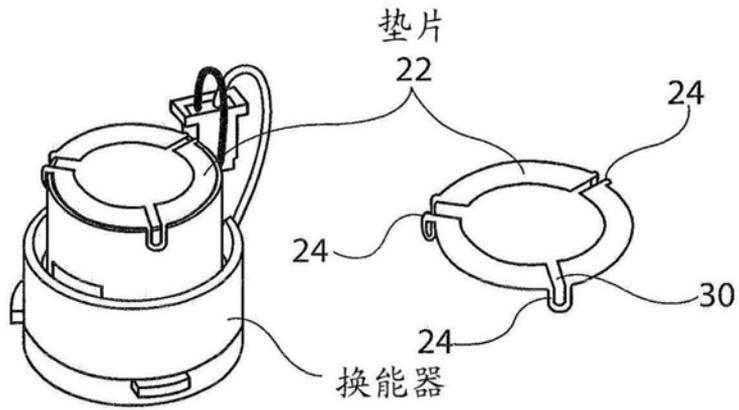


图2

图3

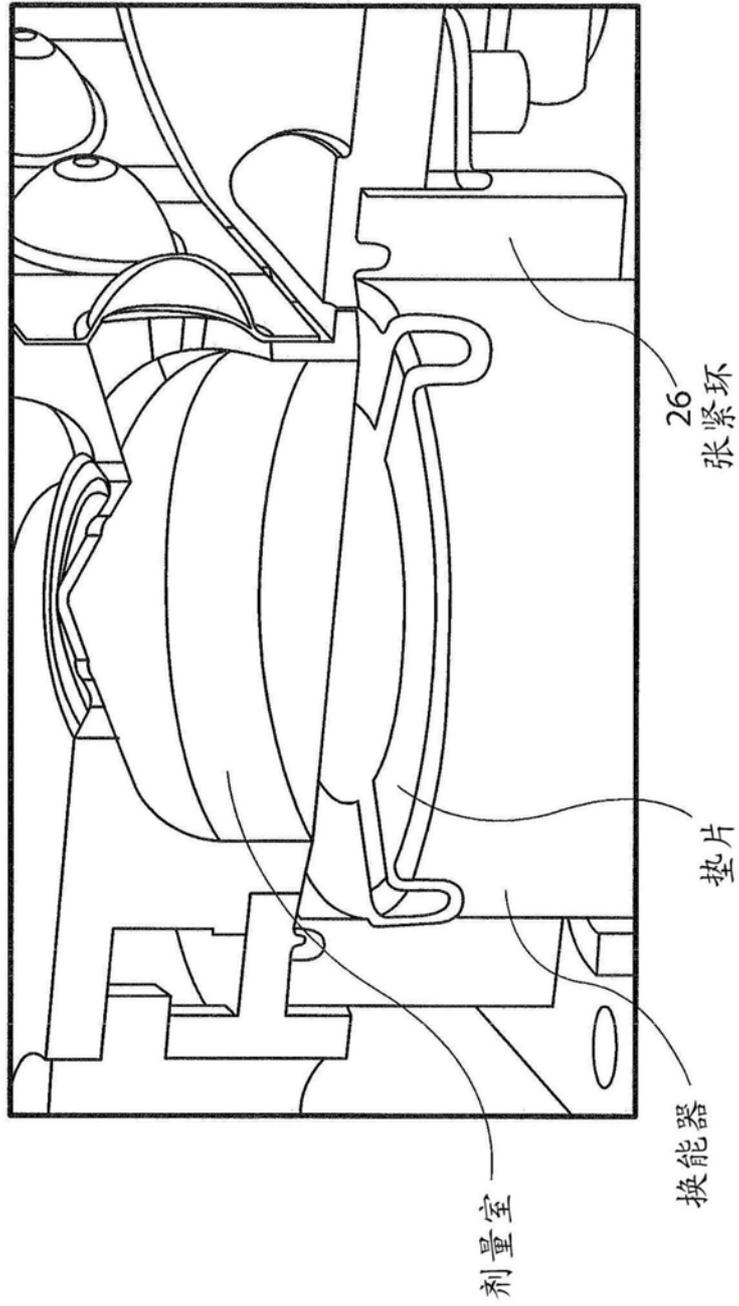


图4