



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105854136 A

(43)申请公布日 2016.08.17

(21)申请号 201610232796.2

B65D 83/54(2006.01)

(22)申请日 2011.09.05

B65D 83/68(2006.01)

(30)优先权数据

A61J 1/20(2006.01)

10175430.7 2010.09.06 EP

(62)分案原申请数据

201180042826.9 2011.09.05

(71)申请人 奇斯药制品公司

地址 意大利帕尔马

(72)发明人 G·布拉姆比拉 D·A·刘易斯

R·约翰森 D·豪利特

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 王爱华

(51)Int.Cl.

A61M 15/00(2006.01)

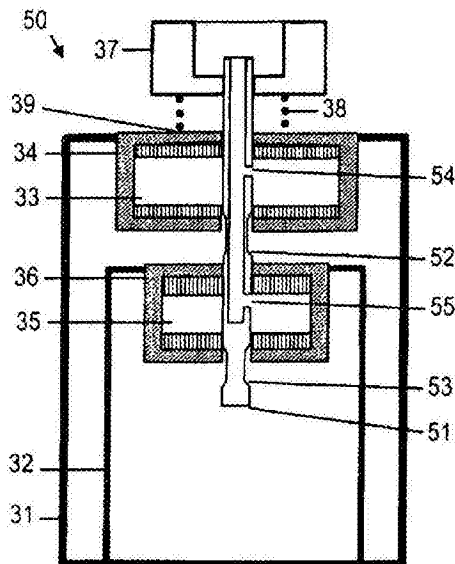
权利要求书2页 说明书39页 附图19页

(54)发明名称

计量剂量吸入器和使用该计量剂量吸入器
的方法

(57)摘要

一种计量剂量吸入器包括至少一个器皿
(50)和用于接收至少一个器皿的致动器。至少一个器皿(50)包括容纳第一配方的第一储器(31)和容纳第二配方的第二储器(32)。计量剂量吸入器当至少一个器皿(50)被致动器接收时是可致动的。计量剂量吸入器构造成在致动时同时地递送第一剂量的第一配方和第二剂量的第二配方。



1. 一种计量剂量吸入器,其包括:

至少一个器皿,所述至少一个器皿包括容纳第一配方的第一储器和容纳第二配方的、且与所述第一储器不同的第二储器,和

致动器,其用于接收所述至少一个器皿,所述致动器具有致动器块,至少一个喷嘴孔口形成于该致动器块中,

所述计量剂量吸入器构造成当所述至少一个器皿被所述致动器接收时是能致动的,并且构造成当所述计量剂量吸入器被致动时同时地从所述第一储器递送至少第一计量剂量的所述第一配方和从所述第二储器递送第二计量剂量的所述第二配方,其中所述第一配方是第一加压的气雾配方,所述第二配方是第二加压的气雾配方,

其特征在于

所述第一配方和所述第二配方中的至少一个选择成使得通过混合所述第一计量剂量和所述第二计量剂量而调节所述第一配方和所述第二配方中的所述至少一个的粒度分布,其中:

多个喷嘴孔口形成于该致动器块中,所述第一计量剂量和第二计量剂量在递送通过所述多个喷嘴孔口之后而雾化之后混合。

2. 根据权利要求1所述的计量剂量吸入器,

所述至少一个器皿具有用于供给所述第一计量剂量的第一阀杆和用于供给所述第二计量剂量的第二阀杆,和

所述致动器限定第一喷嘴孔口、与所述第一喷嘴孔口分离的第二喷嘴孔口、用于接收所述第一阀杆的第一座部和用于接收所述第二阀杆的第二座部,

所述第一喷嘴孔口与所述第一座部连通,并且所述第二喷嘴孔口与所述第二座部连通。

3. 根据权利要求2所述的计量剂量吸入器,

所述第一喷嘴孔口和所述第二喷嘴孔口布置成使得所述第一喷嘴孔口的纵向轴线和所述第二喷嘴孔口的纵向轴线相对于彼此布置成一角度。

4. 根据权利要求1所述的计量剂量吸入器,

所述至少一个器皿包括具有限定所述第一储器的第一隔间和限定所述第二储器的第二隔间(32)的器皿。

5. 根据权利要求4所述的计量剂量吸入器,

所述第二隔间由布置在所述器皿的内部中的筒(32)形成。

6. 根据权利要求1所述的计量剂量吸入器,

所述至少一个器皿包括限定所述第一储器的第一器皿和限定所述第二储器的、与所述第一器皿分离形成的第二器皿。

7. 根据权利要求1所述的计量剂量吸入器,

所述第一配方和所述第二配方中的至少一个选择成使得通过混合所述第一计量剂量和所述第二计量剂量而调节所述第一配方和所述第二配方中的至少另一个的雾化后的细粒剂量。

8. 根据权利要求1所述的计量剂量吸入器,

所述至少一个器皿包括容纳第三配方的第三储器,

所述计量剂量吸入器构造成当所述至少一个器皿被所述致动器接收时,当所述计量剂量吸入器致动时,同时地递送所述第一剂量的所述第一配方、所述第二剂量的所述第二配方和从所述第三储器递送第二剂量的所述第三配方。

计量剂量吸入器和使用该计量剂量吸入器的方法

[0001] 本申请是名称为“计量剂量吸入器和使用该计量剂量吸入器的方法”、国际申请日为2011年9月5日、国际申请号为PCT/EP2011/065303、国家申请号为201180042826.9的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种计量剂量吸入器和使用该计量剂量吸入器的方法。

背景技术

[0003] 在可用于将药剂递送到肺部的设备之中,广泛地使用计量剂量吸入器(MDI)。MDI是气雾递送系统,其设计成递送药剂,所述药剂可以与溶剂一起配制,所述溶剂例如是压缩的、低沸点的液气推进剂。MDI设计成计量预定量的、完全溶解(在溶液中)或悬浮在配方中的药剂,并且将所述药剂作为可吸入的气雾云或羽流而分配剂量。

[0004] 传统MDI包括致动器和筒。当MDI准备使用时,筒被接收在致动器中。筒容纳配方,其中药剂借助低沸点推进剂处于溶液或悬浮液中。筒可以设有计量阀,所述计量阀具有空心阀杆,用于测量离散剂量的药剂配方。当筒被按压到致动器中时,从筒递送预定剂量的药剂配方。一定剂量的药剂配方在喷嘴孔口处被雾化,所述喷嘴孔口可以布置在致动器中。该剂量的药剂作为可吸入的云或羽流从MDI递送。

[0005] 常规MDI设计会对可以被递送的活性成分或配方或对于可以获取的递送特征施加限制。为了说明起见,常规MDI不可能借助任意的溶剂获取期望的粒度分布或细粒剂量,所述任意的溶剂例如是允许高度加载有活性成分的溶剂。反之亦然,当使用特殊的推进剂/溶剂系统时,会难以获取期望的粒度分布或细粒剂量。虽然递送特征在某些情况下会受到适当设计的喷嘴孔口的影响,但是这不会总是允许得到期望的递送特征。另外,常规MDI设计对共同施用活性成分或其它赋形剂施加限制。为了说明起见,物理的或化学的不相容性会不允许不同的赋形剂或活性成分被配制在气雾配方中,所述气雾配方在容器中容纳了延长的时间段。

[0006] WO 92/16249公开了一种吸入器设备,其能够容纳多个可去除的药物筒并且也可以具有可伸出的和可收回的喷嘴、间隔器设备、盖和各式各样的帽设计以确保适度地使用和施加药物。吸入器设备构造成从多个筒顺序地递送药物。

[0007] WO 02/072183 A1说明了一种双筒吸入器。该吸入器具有筒选择机构,其允许选择两个筒中的一个筒,在致动吸入器时将从所述一个筒分配配方。

[0008] US 5,002,048说明了一种利用两个或更多个气雾容器的吸入设备。外壳具有两个插座以接收单独的气雾容器。该设备构造成使得气雾容器中的一个由患者致动以用于递送一定剂量的药物,以便以顺序的方式递送不同的配方。该吸入设备防止配方混合。

[0009] WO 03/061744 A1和WO 2004/011070 A1分别涉及一种设备,所述设备包括:第一药剂容器,其容纳多个共配方的相容的药剂成分;第一释放装置,其用于释放第一药剂容器的容纳物用于递送;至少一个或多个药剂容器,每个所述药剂容器都容纳至少一种共配方

的不相容的药剂成分;和至少一个其它释放装置,其用于释放每个至少一个其它药剂容器的容纳物用于递送。

[0010] 虽然例如在WO 02/072183 A1中或在US 5,002,048中说明的吸入器允许多个不同的配方中的一个被选择地递送,但是在本技术领域中还需要的计量剂量吸入器,即,所述计量剂量吸入器在控制诸如粒度分布的递送特征方面提供增强的多功能性。在本技术领域中还需要的计量剂量吸入器,即,所述计量剂量吸入器减少了由常规MDI设计施加在配方设计师身上的限制。

[0011] 鉴于以上内容,在本技术领域中还需要的解决上述需要中的某些需要的计量剂量吸入器和方法。

发明内容

[0012] 这些和其它需要通过根据权利要求1所述的计量剂量吸入器和根据权利要求15所述的使用该计量剂量吸入器的方法来解决。从属权利要求限定了实施例。

[0013] 本发明涉及一种具有至少两个配方储器的计量剂量吸入器系统,每个所述配方储器都通过不同的阀系统计量,所述不同的阀系统通过单孔口或分离的孔口递送配方。

[0014] 根据一个方面,提供一种计量剂量吸入器。该计量剂量吸入器包括至少一个器皿和用于接收该至少一个器皿的致动器。该至少一个器皿包括容纳第一配方的第一储器和容纳第二配方的、与第一储器不同的第二储器。计量剂量吸入器构造成当该至少一个器皿被致动器接收时可致动。计量剂量吸入器构造成在该至少一个器皿被接收在容器中的状态中在计量剂量吸入器致动时同时地从第一储器递送至少第一剂量的第一配方和从第二储器递送第二剂量的第二配方。

[0015] 根据该方面的计量剂量吸入器允许从独立的储器同时地递送配方。具有该配置的计量剂量吸入器允许所述配方中的一个配方的递送特征通过与所述配方中的另一个配方混合而被调节。第一配方和第二配方,或容纳在其中的活性剂或其它赋形剂,可以使用计量剂量吸入器被共同施用,所述活性剂或其它赋形剂当与所述第一配方和第二配方配制在一起时将增强稳定性问题。

[0016] 该方面的计量剂量吸入器不需要被完全组装。为了说明起见,计量剂量吸入器可以以包括致动器和至少一个器皿的套件的形式、以至少一个器皿还没有与致动器完全组装在一起的状态提供。患者可以将至少一个器皿插入致动器中。在又一些实施例中,计量剂量吸入器可以被组装,其中至少一个器皿被接收在致动器中。

[0017] 第一配方和第二配方中的至少一个可以包括活性成分。第一配方和第二配方可以分别是溶液配方或悬浮液配方。第一配方和第二配方可以彼此不同。

[0018] 第一储器和第二储器二者可以被加压。

[0019] 计量剂量吸入器可以包括用于计量第一剂量的第一计量系统和用于计量第二剂量的第二计量系统。第一和第二计量系统可以是不同的。第一计量系统可以包括第一计量阀。第二计量系统可以包括第二计量阀。

[0020] 第一计量系统可以在1 μ l每剂与100 μ l每剂之间计量。第二计量系统可以在1 μ l每剂与100 μ l每剂之间计量。

[0021] 第一计量系统可以构造成与致动持续时间无关地提供第一剂量。第二计量系

统可以构造成与致动持续时间无关地提供第二计量剂量。由此,在计量剂量吸入器重复致动时,一致的第一剂量和一致的第二剂量可以被递送。

[0022] 计量剂量吸入器可以包括致动装置,其构造成当至少一个器皿被致动器接收时,在计量剂量吸入器致动时实现第一计量系统和第二计量系统的同时致动。致动装置可以具有各种配置,并且可以与计量剂量吸入器的其它部件成一体地形成。为了说明起见,致动装置可以包括第一阀和第二阀的联合阀杆。致动装置还可以包括在第一阀的第一阀杆与第二阀的第二阀杆之间的刚性联接件。致动装置还可以包括机械装置,其构造成实现限定第一储器和第二储器的分离的器皿的联合运动。

[0023] 致动器可以构造成使得当至少一个器皿被致动器接收时,第一计量剂量和第二计量剂量在计量剂量吸入器致动时通过致动器的嘴件开口递送之前被混合。由此,粒度分布或细粒剂量可以在配方递送到患者之前被调节。

[0024] 致动器可以包括喷嘴孔口,其用于在计量剂量吸入器致动时使第一计量剂量和第二计量剂量雾化。这允许第一配方和第二配方在配方雾化之前被混合。

[0025] 所述至少一个器皿可以具有阀杆,其用于从第一储器供给第一计量剂量和从第二储器供给第二计量剂量。致动器可以具有用于接收阀杆的座部,喷嘴孔口与用于接收阀杆的座部连通。该配置允许第一计量剂量和第二计量剂量在阀杆中混合。座部和喷嘴孔口可以由布置在致动器的外壳内的致动器块限定。

[0026] 至少一个器皿可以具有用于供给第一计量剂量的第一阀杆和用于供给第二计量剂量的第二阀杆。致动器可以具有用于接收第一阀杆的第一座部和用于接收第二阀杆的第二座部,喷嘴孔口与第一座部、第二座部二者流体连通。当第一计量剂量和第二计量剂量通过分离的阀杆供给时,该配置允许第一计量剂量和第二计量剂量在雾化之前被混合。第一和第二座部和喷嘴孔口可以由布置在致动器的外壳内的致动器块限定。

[0027] 致动器可以包括用于将第一计量剂量供给到喷嘴孔口的第一通路和用于将第二计量剂量供给到喷嘴孔口的第二通路。第一通路可以是线性的。第二通路可以是线性的。

[0028] 致动器可以具有用于容纳器皿的容纳部分,所述容纳部分具有纵向轴线。第一通路可以相对于纵向轴线布置成一角度。第一通路的纵向轴线与容纳部分的纵向轴线之间的角是第一孔口角。第二通路可以相对于该纵向轴线布置成一角度。第二通路的纵向轴线与容纳部分的纵向轴线之间的角是第二孔口角。第一孔口角和第二孔口角可以分别被包含在 0° 至 90° 的间隔内,尤其在从 15° 到 60° 的间隔内,尤其在 20° 至 60° 的间隔内。第一孔口角和第二孔口角可以是相同的。具有这种配置的致动器帮助同时地递送第一计量剂量和第二计量剂量。

[0029] 至少一个器皿可以具有用于供给第一计量剂量的第一阀杆和用于供给第二计量剂量的第二阀杆。致动器可以限定第一喷嘴孔口、与第一喷嘴孔口分离的第二喷嘴孔口、用于接收第一阀杆的第一座部和用于接收第二阀杆的第二座部。第一喷嘴孔口可以与第一座部流体连通,并且第二喷嘴孔口可以与第二座部流体连通。该配置允许第一计量剂量和第二计量剂量通过分离的第一和第二喷嘴孔口雾化。雾化的剂量可以相互作用。第一和第二座部以及第一和第二喷嘴孔口可以由布置在致动器的外壳内的致动器块限定。致动器块可以构造成使得第一喷嘴孔口不与第二座部连通,并且第二喷嘴孔口不与第一座部连通。

[0030] 第一喷嘴孔口和第二喷嘴孔口可以布置成使得第一喷嘴孔口的纵向轴线和第二

喷嘴孔口的纵向轴线相对于彼此布置成一角度。第一喷嘴孔口的纵向轴线与第二喷嘴孔口的纵向轴线之间的角是碰撞角。该碰撞角可以被包含在从 0° 到 180° 的范围内,尤其从 10° 到 110° 的范围内,尤其从 15° 到 60° 的范围内,这些范围分别包括范围边界。该配置允许所述配方中的一个配方的羽流被指引朝向另一个配方的羽流。

[0031] 至少一个器皿可以包括具有第一隔间和第二隔间的器皿。第一隔间可以限定第一储器,并且第二隔间可以限定第二储器。第一储器和第二储器整合到一个器皿中,这样当计量剂量吸入器组装时增强使用者的舒适度。器皿可以具有与传统计量剂量吸入器中所使用的筒的外部尺寸相同的外部尺寸。

[0032] 第二隔间可以由布置在器皿的内部中的容器形成。容器可以是这样的筒,即,所述筒具有小于器皿的内部尺寸的外部尺寸。

[0033] 具有第一隔间和第二隔间的器皿可以设有一个单阀杆,通过所述单阀杆递送第一计量剂量的第一配方和第二计量剂量的第二配方。该配置允许第一计量剂量和第二计量剂量在阀杆内混合。

[0034] 具有第一隔间和第二隔间的器皿可以设有用于供给第一计量剂量的第一阀杆和用于供给第二计量剂量的第二阀杆。第一阀杆和第二阀杆可以共轴地对准。第一阀杆和第二阀杆可以刚性地连结在一起。该配置允许第一计量剂量和第二计量剂量通过分离的阀杆小孔雾化。雾化的剂量可以在雾化后彼此相互作用。

[0035] 至少一个器皿可以包括限定第一储器的第一器皿和限定第二储器的、与第一器皿分离形成的第二器皿。第一器皿可以形成为第一筒,并且第二器皿可以形成为第二筒。每一个筒都可以设有不同的计量系统。

[0036] 第一配方和第二配方中的至少一个可以选择成使得通过混合第一计量剂量和第二计量剂量而调节第一配方和第二配方中的至少另一个的雾化后的粒度分布。将所述配方中的一个选择成使得另一个配方的粒度分布被调制,这为配方设计师增加了灵活性。

[0037] 第一配方和第二配方中的至少一个可以选择成使得通过混合第一计量剂量和第二计量剂量而调节雾化之后第一配方和第二配方中的至少另一个的细粒剂量。

[0038] 第一配方和第二配方中的至少一个可以包括这样的药剂、溶剂、推进剂或其它赋形剂,即,所述药剂、溶剂、推进剂或其它赋形剂当在同一个容器中配制时将第一配方和第二配方中的另一个相容。可替代地或另外地,第一配方和第二配方中的至少一个可以包括这样的药剂、溶剂、推进剂或其它赋形剂,即,所述药剂、溶剂、推进剂或其它赋形剂将与容纳第一配方和第二配方中的另一个的筒的材料、筒内部涂料、筒的阀或阀涂料不相容。不相容性会起因于化学的或物理的不相容性,所述化学的或物理的不相容性可以导致不满意的化学或物理的稳定性。第一和第二储器中的每一个都可以具有将在同一个配方中不相容的独立的配方增溶剂和/或稳定剂和/或包装物(罐,罐涂料,阀材料或涂料)。

[0039] 至少一个器皿可以包括容纳第三配方的第三储器。计量剂量吸入器可以构造成为至少一个器皿被致动器接收时,当计量剂量吸入器致动时,同时地递送第一计量剂量的第一配方、第二计量剂量的第二配方和从第三储器递送第二计量剂量的第三配方。这允许三个活性药剂被同时地递送。

[0040] 根据另一方面,提供一种使用本文所述的任一方面或实施例的计量剂量吸入器递送第一配方和第二配方的方法。

[0041] 根据又一方面,提供一种在计量剂量吸入器中使用的器皿。器皿具有容纳第一配方的第一隔间和容纳第二配方的第二隔间。器皿具有用于计量第一剂量的第一配方的第一计量系统和用于计量第二剂量的第二配方的第二计量系统。器皿具有中空的阀杆,其构造造成同时地递送第一剂量的第一配方和第二剂量的第二配方。

[0042] 该方面的器皿可以与计量剂量吸入器致动器结合使用以实现通过一个喷嘴孔口或通过分离的喷嘴孔口同时地递送第一剂量的第一配方和第二剂量的第二配方。第一配方和第二配方可以在阀杆中或在喷嘴孔口处被混合。

[0043] 根据又一方面,提供一种计量剂量吸入器致动器。致动器包括致动器块,其限定用于接收第一阀杆的第一座部和用于接收第二阀杆的第二座部。致动器块还限定至少一个喷嘴孔口。致动器块包括将第一座部与至少一个喷嘴孔口的喷嘴孔口连通的通道和将第二座部与至少一个喷嘴孔口的喷嘴孔口连通的通道。

[0044] 该方面的致动器允许从分离的器皿递送第一配方和第二配方。

[0045] 在致动器中,一个喷嘴孔口可以与第一座部和第二座部二者流体连通。

[0046] 在致动器中,致动器块可以限定第一喷嘴孔口和第二喷嘴孔口二者。第一喷嘴孔口的纵向轴线可以相对于第二喷嘴孔口的纵向轴线布置成一角度。碰撞角可以定义为在第一喷嘴孔口的纵向轴线与第二喷嘴孔口的纵向轴线之间的角。碰撞角可以从在 0° 到 180° 的范围内选择,尤其在 10° 到 110° 的范围,尤其在 15° 到 60° 的范围,这些范围分别包括范围边界。

[0047] 通过实施例的设备和方法获得多种效果和优点。为了说明起见,在实施例中,在出口孔口前或后结合配方的多储器的系统在配制期间提供注意力集中于溶解度和稳定性的能力。配方的粒度分布(PSD)和功效可以通过与第二配方、或任选地第三配方等一起雾化而调节和/或增强。在实施例中,在出口孔口前或后结合配方的多储器的系统允许不相容的赋形剂可以在雾化时混合。在实施例中,在出口孔口前或后结合配方的多储器的系统允许已混合的配方的PSD之间的一致性通过设计和选择混合处理(阀/罐/致动器)而被控制。这允许PSD设计成彼此匹配,在两个(或更多个)初始配方之间的范围,或保持分离。根据各种实施例,相同的或不同的计量体积可以用于不同的配方。可以在实施例中使用各种喷嘴位置,所述各种喷嘴位置可以准确地选择以获取期望的喷嘴定位。

附图说明

[0048] 图1是根据实施例的计量剂量吸入器的示意性剖视图;

[0049] 图2是根据另一个实施例的计量剂量吸入器的示意性剖视图;

[0050] 图3是在未致动的状态中的、根据实施例的计量剂量吸入器的两个隔间的器皿的示意性剖视图;

[0051] 图4是在致动的状态中的图3的器皿的示意性剖视图;

[0052] 图5是在未致动的状态中的、根据另一个实施例的计量剂量吸入器的两个隔间的器皿的示意性剖视图;

[0053] 图6是在致动的状态中的、图5的器皿的示意性剖视图;

[0054] 图7是在未致动的状态中的、根据实施例的计量剂量吸入器的两个隔间的器皿的剖视图;

- [0055] 图8示出用于图7的器皿的内部容器的密封装置；
- [0056] 图9是在未致动的状态中(左)和致动的状态(右)中的、图7的两个隔间的器皿的局部剖视图；
- [0057] 图10至13示出根据实施例的计量剂量吸入器的阀杆和喷嘴孔口配置；
- [0058] 图14A是根据实施例的计量剂量吸入器的示意性剖视图；
- [0059] 图14B示出根据实施例的计量剂量吸入器的分解图和平面图；
- [0060] 图14C示出图14B的计量剂量吸入器的导向构件的剖视图；
- [0061] 图15A是根据另一个实施例的计量剂量吸入器的示意性剖视图；
- [0062] 图15B是示出穿过具有多个喷嘴孔口的致动器的剖视图；
- [0063] 图16A示出在根据实施例的计量剂量吸入器中的容器的布置；
- [0064] 图16B示出根据实施例的计量剂量吸入器；
- [0065] 图17A示出穿过具有单孔口的喷嘴块的剖视图,并且图17B示出穿过具有两个分离的孔口的喷嘴块的剖视图；
- [0066] 图18是示出对于通过一个具有0.22mm的直径的喷嘴孔口同时地递送具有不同的粒度分布的两个配方的递送特征的图表；
- [0067] 图19是示出对于通过一个具有0.22mm的直径的喷嘴孔口同时地递送具有不同的粒度分布的福莫特罗配方和安慰剂配方的递送特征的图表；
- [0068] 图20是示出对于通过一个具有0.22mm的直径的喷嘴孔口同时地递送福莫特罗配方和不相容的布地奈德配方的递送特征的图表；
- [0069] 图21是示出对于通过一个具有0.22mm的直径的喷嘴孔口同时地递送二丙酸倍氯米松(BDP)(50 μ g/25 μ L)配方和具有低挥发性成分的布地奈德(50 μ g/100 μ L)配方的递送特征的图表；
- [0070] 图22是示出对于通过一个具有0.22mm的直径的喷嘴孔口同时地递送BDP(50 μ g/50 μ L)配方和具有低挥发性成分的布地奈德(50 μ g/50 μ L)配方的递送特征的图表；
- [0071] 图23是示出对于通过一个具有0.22mm的直径的喷嘴孔口同时地递送BDP(50 μ g/100 μ L)配方和具有低挥发性成分的布地奈德(50 μ g/25 μ L)配方的递送特征的图表；
- [0072] 图24是示出对于通过分离的具有0.22mm的直径的喷嘴孔口同时地递送都具有低挥发性成分的BDP(50 μ g/25 μ L)配方和布地奈德(50 μ g/25 μ L)配方的递送特征的图表；
- [0073] 图25是示出对于通过分离的具有0.22mm的直径的喷嘴孔口同时地递送BDP(50 μ g/25 μ L)配方和具有低挥发性成分的布地奈德(50 μ g/25 μ L)配方的递送特征的图表；
- [0074] 图26是通过分离的喷嘴孔口同时地递送的第一和第二羽流的侧视图图像；
- [0075] 图27示出显示在离喷嘴孔口各种距离处的羽流横截面的图像；
- [0076] 图28是示出对于通过一个具有0.30mm的直径的喷嘴孔口同时地递送BDP(50 μ g/25 μ L)配方和布地奈德(50 μ g/25 μ L)配方的递送特征的图表；
- [0077] 图29是示出对于通过具有0.30mm的直径单喷嘴孔口递送BDP(100 μ g/25 μ L)、26% w/w乙醇配方和HFA134a配方的安德森阶式碰撞取样器(ACI)药物沉积物的图表；
- [0078] 图30是示出对于通过一个具有0.30mm的直径的喷嘴孔口同时地递送BDP(50 μ g/25 μ L)配方和布地奈德(50 μ g/100 μ L)配方的递送特征的图表；
- [0079] 图31是示出对于通过一个具有0.30mm的直径的喷嘴孔口同时地递送BDP(50 μ g/

100 μ L)配方和布地奈德(50 μ g/25 μ L)配方的递送特征的图表;

[0080] 图32是示出对于通过双孔口的配置递送BDP配方和布地奈德配方的安德森阶式碰撞取样器(ACI)药物沉积物的图表;

[0081] 图33是示出对于通过单喷嘴孔口和通过双孔口的配置同时地递送两个配方的递送特征的图表;

[0082] 图34是示出BDP配方当与硫酸沙丁胺醇配方一起通过双孔口的配置同时地递送时的递送特征的图表;

[0083] 图35是示出硫酸沙丁胺醇配方当与BDP配方一起通过双孔口的配置同时地递送时的递送特征的图表;

[0084] 图36是示出当通过单孔口的配置同时地递送时的BDP配方和硫酸沙丁胺醇配方的递送特征的图表;

[0085] 图37是示出当组合产品与另一个配方一起通过单孔口的配置同时地递送时的递送特征的图表;

[0086] 图38是示出对于具有带单孔口的致动器的双储器的系统(如图14B中所示)的递送特征的图表,一个储器容纳BDP/福莫特罗组合配方,并且另一个储器容纳格隆溴铵配方;和

[0087] 图39是示出对于具有带单孔口的致动器的三储器的系统(如图17B中所示)的递送特征的图表,第一储器容纳BDP/福莫特罗组合配方,第二储器容纳格隆溴铵配方,并且第三储器容纳布地奈德配方。

具体实施方式

[0088] 现在将参照附图说明本发明的示例性实施例。实施例的特征可以彼此组合,除非另外具体地阐述以外。

[0089] 根据示例性实施例,提供这样一种计量剂量吸入器(MDI),即,所述计量剂量吸入器(MDI)构造为加压的MDI(pMDI)。该MDI包括致动器和至少一个器皿。至少一个器皿包括第一储器和与第一储器不同的第二储器。当至少一个器皿与致动器组装在一起时,该MDI构造同时地从第一储器递送至少第一计量剂量的第一配方和从第二储器递送第二计量剂量的第二配方,以下将更加详细地说明。

[0090] 第一配方和第二配方中的至少一个可以包括在推进剂/溶剂系统中的至少一种活性成分,并且任选地,还包括赋形剂。根据示例性实施例,第一配方和第二配方二者分别包括至少一种活性成分。根据示例性实施例,第一配方和第二配方中的至少一个可以不包括活性成分。

[0091] 根据实施例的MDI允许两个或更多个气雾成分混合以形成共同的气雾。可以在孔口前或孔口后进行精细混合,以产生新的气雾,可以使用包括致动器以及一个或多个配方的MDI硬件定制所述新的气雾。

[0092] 可以对第一配方和第二配方二者加压。因此,可以利用各种推进剂中的任一个。为了说明起见而非限制,可以在根据实施例的MDI的第一储器和/或第二储器中使用的、本技术领域已知的推进剂包括四氟乙烷(HFC134a)、四氟乙烷(P-134a)、七氟丙烷(P-227)、它们的组合、或任何其它适当的推进剂。本领域的技术人员将应理解,这些适当的推进剂是容易得到的。为了说明起见而非限制,推进剂的其它示例在Lippincott Williams&

Wilkins, 21版(2005), 第1012页及以下, “Remington: The Science and Practice of Pharmacy” 中说明。

[0093] 容纳第一配方的第一储器可以由刚性材料形成, 尤其由金属材料形成。第一储器可以是铝的、铝合金的或不锈钢的筒。类似地, 容纳第二配方的第二储器可以由刚性材料形成, 尤其由金属材料形成。第二储器可以是铝的、铝合金的或不锈钢的筒。第一储器的外部边界和第二储器的外部边界可以分别形成, 以便使第一储器和第二储器随着从第一储器和第二储器重复地分配剂量而不变形。限定第一储器的筒和限定第二储器的筒可以彼此分离或可以组合在一个器皿中, 如以下将更加详细地说明。限定第一储器的筒和/或限定第二储器的筒可以使其内表面部分地或全部地由阳极氧化铝制成或由惰性涂覆材料加衬里。如果所述筒中的一个筒布置在另一个筒的内部, 则所述一个筒可以具有阳极氧化铝外表面或可以在其外表面上具有惰性涂层。

[0094] 第一储器可以设有第一计量阀, 并且第二储器可以设有第二计量阀。第一/第二计量阀可以构造成递送测得的量的第一/第二配方。第一/第二计量阀可以构造成使得递送的剂量是可再现的。第一/第二计量阀可以构造成用于倒置使用或用于竖立使用。当构造成用于竖立使用时, 相应的计量阀可以设有汲取管。汲取管的尺寸可以设定为毛细汲取管。第一和第二计量阀具有的构造可以基于传统pMDI中使用的传统计量阀的构造。尤其, 第一/第二计量阀可以包括第一/第二计量室。第一/第二计量室的尺寸可以根据相应的应用而改变, 以便在使用中递送期望的第一剂量和第二剂量。第一/第二阀可以分别包括计量垫片和阀杆垫片。在第一位置中, 所述第一位置可以是第一/第二阀的休止位置, 阀杆垫片将形成密封件, 所述密封件防止配方在第一/第二计量室与阀杆之间流动, 而计量垫片可以允许配方在第一/第二计量室与第一/第二储器之间流动。在第二位置中, 所述第二位置可以是第一/第二阀的致动位置, 阀杆垫片将允许配方从第一/第二计量室流到阀杆。计量垫片继而可以形成密封件, 所述密封件禁止配方在第一/第二计量室与第一/第二储器之间流动, 而第一/第二阀被致动。这样, 可以递送一致量的第一配方和第二配方。

[0095] 根据实施例, MDI可以构造成使得第一和第二计量阀在MDI致动时被同时地致动。如将参照附图更加详细地说明, 这可以以各种方式实现。为了说明起见, 第一计量阀和第二计量阀可以彼此联接, 从而实现第一计量阀和第二计量阀的同时致动。

[0096] 图1是根据实施例的计量剂量吸入器1的示意性剖视图。该剖视图是沿着MDI的中心对称面得到的剖视图。

[0097] MDI 1包括致动器2, 其具有筒接收部分3和嘴件部分4。雾化的配方在MDI 1的使用中通过嘴件开口5递送。在致动器2的外部壳体中形成有空气进入开口6以允许空气9通过患者的呼吸作用被抽吸到致动器外壳中。在致动器外壳内布置有致动器块7, 所述致动器块7用作喷嘴块, 其具有用于接收阀杆15的阀杆座部。在致动器块7中形成有一个喷嘴孔口或多个喷嘴孔口8, 用于在MDI 1致动时使配方雾化。

[0098] MDI 1还包括器皿10。当MDI 1准备使用时, 器皿10被致动器2接收, 并且器皿10的阀杆被接收在形成在致动器块7中的座部中。空心阀杆的内部在该状态中与喷嘴孔口连通。在器皿10还没有被接收在致动器2中的状态中, MDI 1可以被提供给患者。患者继而可以通过将器皿10插入致动器2中而准备剂量递送。器皿10可以被可去除地接收在致动器2中, 从而允许在剂量递送之后清洗致动器2。

[0099] 器皿10具有容纳第一配方的第一储器11和容纳第二配方的第二储器12。第一配方和第二配方中的至少一个可以容纳有活性成分。在实施例中,第一和第二配方二者分别含有活性成分。在又一些实施例中,第一配方和第二配方中的至少一个不含有活性成分。第一配方和第二配方可以彼此不同。容纳有至少一种活性成分的配方可以是气雾悬浮液配方或气雾溶液配方。配方可以在推进剂/溶剂系统中包括至少一种活性成分,并且可以任选地含有其它赋形剂。

[0100] 器皿10具有限定第一储器11的外部壳体的外筒和限定第二储器12的内筒。内筒被外筒完全封装。内筒和外筒由刚性材料形成。当MDI 1被重复地致动时,内筒和外筒不改变它们的形状。

[0101] MDI 1具有第一计量阀13和第二计量阀14。第一和第二计量阀可以具有不同的阀杆或可以共用一个阀杆。计量阀13和14可以被整合到器皿10中。阀杆15从器皿10伸出并且可以被接收在形成在致动器块7中的阀杆座部中。

[0102] 第一计量阀13对第一剂量进行计量,所述第一配方的第一剂量在MDI 1致动时被递送。第二计量阀14对第二配方的第二剂量进行计量,所述第二配方的第二剂量在MDI 1致动时被递送。计量阀13和14是非连续的阀,所述计量阀13和14分别提供相应配方的预定量。计量阀13和14构造成可再现地供给预定的第一和第二剂量。第一配方的第一剂量和第二配方的第二剂量可以具有相同的大小或根据相应的计量室的容积可以具有不同的大小。

[0103] MDI 1构造成使得第一计量剂量和第二计量剂量被同时地递送,以便使第一和第二剂量可以在致动器外壳中相互作用。MDI 1可以构造成使得第一计量剂量和第二计量剂量在雾化之前被混合。MDI 1可以构造成使得第一计量剂量和第二计量剂量在喷嘴孔口8处被混合。为了说明起见,器皿10可以构造成使得第一计量剂量和第二计量剂量在MDI 1致动时在阀杆15中被混合并且被供给到喷嘴孔口8。器皿10和致动器2也可以构造成使得第一计量剂量和第二计量剂量被分离地供给到喷嘴孔口8并且在雾化之前在喷嘴孔口8中被混合。或者,MDI 1可以构造成使得第一计量剂量和第二计量剂量在通过分离的喷嘴孔口递送之后相互作用。

[0104] MDI 1可以包括致动装置,其构造成确保第一计量剂量和第二计量剂量同时地递送。该致动装置可以与MDI的其它部件成一体地形成,例如与第一和第二阀成一体地形成。为了说明起见,第一和第二计量剂量的同时递送可以通过适当地构造第一计量阀和第二计量阀,以便使第一和第二计量阀被同时地致动而实现。第一和第二计量阀可以构造成使得在MDI 1致动时与阀杆15的中空内部建立起流体连通,以便使第一计量剂量和第二计量剂量二者分别从第一和第二储器通过阀杆15递送。

[0105] 在MDI 1的使用中,患者可以例如将容器10按压到致动器2中而实现致动。可以利用其它致动机构。第一配方的第一计量剂量和第二配方的第二计量剂量通过喷嘴孔口8递送。第一和第二计量剂量可以在雾化之前被混合,例如在阀杆15中或在喷嘴孔口8中被混合。在空气流9中夹带有喷雾云中的可吸入颗粒物。第一配方和第二配方的混合剂量通过MDI 1的嘴件开口5递送。

[0106] 通过适当地选择配方,第一配方和第二配方中的至少一个的粒度分布会通过第一配方和第二配方中的另一个混合而受到影响。这增强了对递送特征的控制。

[0107] MDI 1可以允许配方设计师在配制期间注意力集中于第一配方和第二配方的溶解

性和稳定性。粒度分布会受到第一配方和第二配方一起雾化的影响。第一配方和第二配方中的至少一个的粒度分布可以通过在递送时与第一配方和第二配方中的另一个混合而被控制。

[0108] MDI 1还允许不相容的赋形剂待被储存在独立的储器中并且在递送到患者之前在致动器中被混合。

[0109] 第一配方和第二配方的粒度分布可以经由混合处理而被控制。对粒度分布的控制可以通过适当地选择第一剂量和第二剂量、致动器中的一个或多个喷嘴孔口的配置、和/或致动器几何结构而实现。为了说明起见,在实施方案中,第一配方和第二配方的粒度分布可以设计成彼此匹配。第一配方和第二配方的粒度分布可以设计成处于通过单致动器使第一配方雾化将得到的粒度分布与通过单致动器使第二配方雾化将得到的粒度分布之间的范围内。

[0110] 虽然图1的MDI 1具有的设计中喷嘴孔口8的纵向轴线与阀杆15的纵向轴线对准,但是在又一些实施例中也可以实施其它数量和布置的喷嘴孔口。为了说明起见,喷嘴孔口可以布置成使得当器皿10被接收在致动器2中时喷嘴孔口的纵向轴线相对于阀杆15的纵向轴线布置成例如 90° 或大于 90° 的角。可以设置多个分离的喷嘴孔口。多个喷嘴孔口的纵向轴线可以是平行的,或可以相对于彼此布置成一角度。

[0111] 图2是根据另一个实施例的MDI 21的示意性剖视图。该剖视图是沿着MDI的中心对称面得到的剖视图。在其配置和/或功能方面与图1的MDI 1的元件或特征对应的元件或特征用相同的附图标记指示。

[0112] MDI 21具有两隔间的器皿10和致动器22。致动器22具有致动器块26,当器皿10插入致动器22中时,在所述致动器块26中接收阀杆15。第一计量剂量的第一配方和第二计量剂量的第二配方在MDI 21致动时经由内室27供给到喷嘴孔口28。第一计量剂量和第二计量剂量被混合和雾化。雾化的混合配方作为喷雾云29递送。在致动器22中,当器皿10被接收在致动器22中时,使第一配方和第二配方混合的喷嘴孔口28相对于阀杆15的纵向轴线布置成一角度。

[0113] 在MDI 1和MDI 21中,第一配方和第二配方可以通过一个喷嘴孔口混合和递送。形成器皿10的外部壳体的外筒可以具有与在传统MDI中所使用的筒相同的尺寸。这允许具有传统尺寸和/或设计的致动器与双隔间的器皿相关联地使用。

[0114] 用于在根据实施例的MDI 1、MDI 21中使用的双隔间的器皿和阀组件可以具有各种配置。为了说明起见,第一和第二计量阀可以在某些实施例中共用一个阀杆。在又一些实施例中,第一计量阀可以具有第一阀杆,第一计量剂量通过所述第一阀杆供给到喷嘴孔口,并且第二计量阀可以具有第二阀杆,第二计量剂量通过所述第二阀杆供给到喷嘴孔口。第一和第二阀杆可以被刚性地联接。

[0115] 将参照图3至9更加详细地解释用于根据实施例的MDI的双隔间的器皿和阀组件的配置。

[0116] 图3是在未致动的休止状态中的两个隔间的器皿30和阀组件的示意性剖视图。图4是在致动的状态中的两个隔间的器皿30和阀组件的示意性剖视图。

[0117] 器皿30具有外筒31和内筒32。内筒32将容纳在外筒31与内筒32之间限定的空间中的第一配方和容纳在内筒32的内部中的第二配方分离。外筒31和内筒32分别形成为刚性

的。在外筒31与内筒32之间限定的空间中容纳有第一加压的气雾配方。在第二筒32中容纳有第二加压的气雾配方。

[0118] 第一计量阀和第二计量阀与器皿30成一体地形成。用34示意性地指示的第一计量阀限定第一计量室33。用36示意性地指示的第二计量阀限定第二计量室35。设置有第一阀杆41和第二阀杆44。第一阀杆41和第二阀杆44设置在共轴的配置中。第一阀杆41和第二阀杆44彼此附装,以便使它们被轴向地固定,即,以便使第一阀杆41和第二阀杆44被迫沿着轴向方向联合地位移。第一阀杆41和第二阀杆44可以彼此刚性地联接。第一阀杆41和第二阀杆44的组合可以被认为形成具有分裂配置的联合阀杆,在所述联合阀杆中不同的配方在联合阀杆的不同部分中运动。

[0119] 第一阀杆41包括一个或多个凹陷部分42或其它凹部。凹陷部分42布置成使得当阀处于未致动的状态中时,在第一筒31的内部和第一计量阀34的外部的空间与第一计量室33流体连通。图3中示出未致动的休止状态,阀杆41通过诸如弹簧38的偏压构件被偏压到所述未致动的休止状态中。可以形成为狭槽的凹陷部分42允许第一配方经过设置在第一计量阀34中的计量垫片构件47而在第一储器与第一室33之间流动。第一配方被允许流入/流出室,直到致动点为止。凹陷部分42还布置成使得当第一阀通过第一阀杆41的位移而致动时,阻隔第一储器与第一计量室33之间的流体连通。在致动时,第一计量室33通过计量垫片而与第一储器隔离。图4中示出致动的状态,所述致动的状态通过第一阀杆41的相对位移而实现。

[0120] 第一阀杆41还包括一个或多个开口43。开口43布置成使得当阀处于未致动的状态中时,第一计量室33不与第一阀杆41的内部流体连通,如图3中所示。在未致动的状态中,可以形成防止第一配方从第一计量室33运动到第一阀杆41的内部中的密封。因此,可以在第一计量阀34中设置有阀杆垫片构件48。开口43还布置成使得当阀处于致动的状态中时,第一计量室33与第一阀杆41的内部流体连通,如图4中所示。在致动时,第一配方从室33经由开口43运动到阀杆41中。

[0121] 第二阀杆44具有类似的配置。第二阀杆44包括一个或多个形成在其中的凹陷部分45或凹部。凹陷部分45布置成使得当阀处于未致动的状态中时,第二筒32的内部空间是与第二计量室35流体连通的。可以形成为狭槽的凹陷部分45允许第二配方经过设置在第二计量阀36中的计量垫片构件47而在第二储器与第二计量室35之间流动。第二配方被允许流入/流出室,直到致动点为止。凹陷部分45还布置成使得当第二阀通过第二阀杆44的位移而致动时,阻隔第二储器与第二计量室35之间的流体连通。在致动时,第二计量室35通过计量垫片而与第二储器隔离。图4中示出致动的状态,所述致动的状态通过第二阀杆44的相对位移而实现。

[0122] 第二阀杆44还包括一个或多个开口46。开口46布置成使得当阀处于未致动的状态中时,第二计量室35不与第二阀杆44的内部流体连通,如图3中所示。在未致动的状态中,可以形成防止第二配方从第二计量室35运动到第二阀杆44的内部中的密封。因此,可以在第二计量阀36中设置有阀杆垫片构件48。开口46还布置成使得当阀处于致动的状态中时,第二计量室35与第二阀杆44的内部流体连通,如图4中所示。在致动时,第二配方从第二计量室35经由开口46运动到阀杆44中。

[0123] 第一和第二阀构造成使得在阀致动时,第一计量剂量和第二计量剂量被同时地递

送。因此,凹陷部分42和45、开口43和46和垫片构件46和47可以布置成使得当阀未致动时并行地第一计量室33可以填充有第一配方并且第二计量室35可以填充有第二配方。凹陷部分42和45、开口43和46和垫片构件46和47还可以布置成使得在阀致动时,当在第二计量室35与第二阀杆44的内部之间建立起流体连通时,同时地可以在第一计量室33和第一阀杆41的内部之间建立起流体连通。凹陷部分42和45、开口43和46和垫片构件46和47还可以布置成使得在阀致动时,在第一储器与第一室33之间的流体连通以及在第二储器与第二室35之间的流体连通可以同时地被中断。

[0124] 在器皿30和阀组件中,在外筒31的外部设置有诸如弹簧38的偏压构件。致动器座37将外部弹簧38抵靠阀套圈39保持在适当的位置中。偏压构件可以构造成将第一阀偏压到休止位置中,在所述休止位置中第一计量室33不与阀杆的中空内部流体连通,即,在所述休止位置中密封件将第一计量室33与阀杆的中空内部隔离。偏压构件可以构造成将第二阀偏压到休止位置中,在所述休止位置中第二计量室35不与阀杆的中空内部流体连通,即,在所述休止位置中密封件将第二计量室35与阀杆的中空内部隔离。

[0125] 将应理解,在外筒31的外部可以定位有偏压构件38,所述偏压构件38偏压阀杆并且从而将第一阀和/或第二阀偏压到休止位置中。与之相反,用于MDI的传统筒通常采用布置在筒的内部的偏压构件。可以在这里所述的各种实施例中实施的、具有定位在筒外部的偏压构件的布置具有的效果是,第一配方和第二配方将不与偏压构件38接触。通过将偏压构件38定位在外筒31的外部,可以减少会导致配方不稳定的、由金属离子污染的可能风险。

[0126] 图5是在未致动的状态中的两个隔间的器皿50和阀组件的示意性剖视图。图6是在致动的状态中的两个隔间的器皿50和阀组件的示意性剖视图。在其配置和/或功能方面与图3和4的器皿和阀组件的元件或特征对应的元件或特征用相同的附图标记指示。

[0127] 器皿50具有如分别参照图3和4所说明的第一筒31、第二筒32以及第一计量室33和第二计量室35。阀组件具有单阀杆51。诸如弹簧的偏压构件38将阀杆51偏压到图5中所示的未致动的位置中。将应理解,偏压构件38可以定位在外筒31的外部,如图5中所示。

[0128] 阀杆51构造成使得当阀未致动时第一配方可以在第一储器和第一室33之间流动并且第二配方可以在第二储器和第二室35之间流动。阀杆51构造成使得当阀未致动时密封件或垫片禁止第一配方从第一室33流入阀杆51中和禁止第二配方从第二室35流入阀杆51中。阀杆51还构造成使得当阀致动时第一室33与第一储器隔离并且第二室35与第二储器隔离。图6中示出致动的状态。阀杆51构造成使得当阀通过阀杆51的轴向位移而致动时第一配方从第一室33运动到阀杆51中并且第二配方从第二室35运动到阀杆51中。

[0129] 阀杆51具有一个或多个第一凹陷部52,所述第一凹陷部52允许第一配方在图5中所示的休止状态中经过设置在第一阀34中的计量垫片构件47而在第一储器和第一计量室33之间自由地流动。阀杆51具有一个或多个第二凹陷部53,所述第二凹陷部53允许第二配方在图5中所示的休止状态中经过设置在第二阀36中的计量垫片构件47而在第二储器和第二计量室35之间自由地流动。第一凹陷部52和第二凹陷部53布置成使得在致动时由于阀杆51的轴向位移而第一室33与第一储器隔离并且第二室35与第二储器隔离,如图6中所示。

[0130] 阀杆51具有一个或多个第一开口54,所述第一开口54布置成使得在图5中所示的休止状态中,形成防止第一配方从第一计量室33运动到阀杆51的内部的密封。因此,可以在第一阀34中设置有阀杆垫片构件48。至少一个第一开口54布置成允许第一配方在如图6中

所示的致动的状态中从第一室33运动到阀杆51的内部。阀杆51具有一个或多个第二开口55,所述第二开口55布置成使得在图5中所示的休止状态中,形成防止第二配方从第二室35运动到阀杆51的内部的密封。因此,可以在第二阀36中设置有阀杆垫片构件48。至少一个第二开口55布置成允许第二配方在致动的状态中从第二室35运动到阀杆51的内部。

[0131] 当第一计量阀和第二计量阀如图5和6中示意性地示出具有共同的阀杆时,可以形成具有简单的构造的阀杆51。

[0132] 另外,第一计量阀和第二计量阀具有共同的阀杆,第一计量剂量的第一配方和第二剂量的第二配方可以在阀杆中被混合。可以实现雾化前的混合。

[0133] 参照图3至6所述的两个隔间的器皿和相关联的阀组件可以用于同时地递送第一配方和第二配方。配方可以如在具有共同的阀杆的两个隔间的器皿50(图5和6)中在雾化前被混合,或在雾化后被混合。雾化后的混合可以例如使用具有第一阀杆和第二阀杆的两个隔间的器皿而实现,所述第一阀杆和第二阀杆可以如图3和4中所示组合起来。

[0134] 可以实现参照图3至6所述的两个隔间的器皿和相关联的阀组件的各种实施方案。为了说明起见,将参照图7至9更加详细地解释单阀杆的器皿的实施方案。

[0135] 图7示出双隔间的器皿10和相关联的阀组件,其可以用作图1和2的MDI的器皿10。在其配置和/或功能方面与图3至6的器皿和阀组件的元件或特征对应的元件或特征用相同的附图标记指示。

[0136] 器皿10具有外筒31和内筒32。外筒31和内筒32可以形成为刚性的。在外筒31的内部和内筒32的外部中限定有第一储器61。在内筒32的内部中形成有第二储器62。第一储器61容纳有第一配方,并且第二储器62容纳有第二配方。第一配方和第二配方可以彼此不同。

[0137] 为了说明起见而非限制,内筒32可以由13mm直径的罐形成。外筒31可以由标准22mm直径的罐形成。用于内筒32的13mm直径的罐可以配合到用于外筒的22mm的罐中。

[0138] 组合的阀杆的设计允许采用另一种用于压力填充推进剂的方法,所述推进剂例如是HFA推进剂或其它推进剂。可以使用插头63来密封内筒32的基部。插头63可以布置在内筒32的基部的中心处。如更加清楚地参见图8,插头63具有用于接合内筒32的基部的接合装置。接合装置构造为凹陷部,所述凹陷部接收限定开口的基部的边缘,通过所述开口插入插头63,如图8中的右边的视图所示。

[0139] 可以在外筒31的内部中和在内筒32的外部上设置配合接合装置。为了说明起见,可以在外筒31的内部中设置接合突起64。接合突起与内筒32的结构化外表面接合。

[0140] 设置用于计量来自第一储器的第一剂量的第一配方的第一阀和用于计量来自第二储器的第二剂量的第二配方的第二阀。第一阀和第二阀具有一个阀杆67,所述阀杆67为第一阀和第二阀所共用。通过诸如弹簧66的偏压装置朝向休止位置偏压阀杆67。偏压装置可以布置在外筒31的外部。

[0141] 第一阀和第二阀可以具有标准阀设计。可以使用与参照图5和6所述的机构大致对应的机构执行对第一剂量和第二剂量的计量。尤其,第一阀和第二阀可以分别包括计量室。第一阀和第二阀可以分别设有计量垫片和阀杆垫片。第一阀和第二阀可以分别构造使得在未致动的休止状态中,计量室与相应的储器流体连通,而计量室与阀杆67的内部之间的流体连通被阻隔。在第一阀或第二阀的致动的状态中,相关联的计量室可以分别与相应的储器隔离,而所述计量室可以与阀杆67的中空内部流体连通。

[0142] 阀组件可以包括由第一阀限定的第一计量室68。在如图7中所示的休止位置中,第一配方可以在第一储器与第一计量室68之间流动。此时,垫片可以防止在第一计量室68与阀杆67的内部之间的流动。当阀杆67轴向地位移以用于致动阀时,第一计量室68与第一储器隔离,并且允许第一配方从第一计量室68运动到阀杆67的内腔。

[0143] 阀组件可以包括由第二阀限定的第二计量室69。在如图7中所示的休止位置中,第二配方可以在第二储器与第二计量室69之间流动。此时,垫片可以防止在第二计量室69与阀杆67的内部之间的流动。当阀杆67轴向地位移以用于致动阀时,第二计量室69与第二储器隔离,并且允许第二配方从第二计量室69运动到阀杆67的内腔。

[0144] 为第一阀和第二阀所共用的阀杆67确保在MDI致动时第一计量剂量的第一配方和第二计量剂量的第二配方被同时地递送。计量剂量的第一配方和第二配方继而可以在阀杆中和/或在喷嘴孔口处被混合。

[0145] 图9示出在相关联的阀组件处于休止状态中(左)和致动的状态(右)中的情况下的器皿10的局部剖视图。

[0146] 在休止位置中,可以形成为狭槽的阀杆67中的凹陷部71允许第一配方从第一储器流入第一计量室68中。类似地,可以形成为狭槽的阀杆67中的凹陷部73允许第二配方从第二储器流入第二计量室69中。

[0147] 在图9中的右侧视图所示的致动的状态中,阀杆67抵抗弹簧66的偏压力轴向地位移。第一密封件72的形成将第一计量室68与第一储器隔离。第二密封件74的形成将第二计量室69与第二储器隔离。在致动的状态中,阀杆67中的至少一个第一开口75允许第一剂量的第一配方运动到阀杆67中。阀杆67中的至少一个第二开口76允许第二剂量的第二配方运动到阀杆67中。

[0148] 在包括双隔间的器皿的MDI中,所述双隔间可以通过外筒完全封装内筒而形成,第一配方和第二配方的混合可以如参照图5至9所述在阀杆内进行,或如参照图3和4所述在限定用于阀杆的致动器座的致动器块处进行。致动器具有传统的设计,当在阀杆中或在喷嘴孔口处进行混合时可以使用限定在致动器块中的一个喷嘴孔口。

[0149] 根据实施例,致动器可以设有致动器块,其具有一个或多个喷嘴孔口。可以根据期望的致动器特征选择喷嘴孔口的数量和布置。限定多个喷嘴孔口的致动器可以用于其中期望实施雾化后混合的应用。因此,喷嘴孔口可以构造成使得在MDI致动时第一配方和第二配方的喷雾云彼此碰撞。

[0150] 参照图10至13,将解释限定一个或多个喷嘴孔口的致动器块的配置。用于接收双隔间的器皿的致动器,例如参照图1所述的MDI 1的致动器2或参照图2所述的MDI 21的致动器22,可以限定图10至13中示意示出的喷嘴配置中的任一个。在又一些其它实施例中可以实施又一些其它喷嘴配置。

[0151] 为了更好地理解,还示出外部阀杆78和内部阀杆79的端部部分。外部阀杆和内部阀杆共轴地对准并且可以彼此刚性地连结,如参照图3和4所述。

[0152] 图10示出致动器块81的剖视图。致动器块81限定致动器座,当器皿被致动器接收时,在所述致动器座中接收外部阀杆和内部阀杆。致动器块81限定一个孔口82。孔口82与致动器座流体连通。孔口82可以具有圆筒形形状。可以使用其它孔口形状。当外部阀杆和内部阀杆被接收在致动器座中时,孔口82既与供给第二配方的内部阀杆79的中空内部流体连

通,也与供给第一配方的中空空间连通,所述中空空间通过外部阀杆78的内表面和内部阀杆79的外表面封装。

[0153] 容纳来自第二储器的第二配方的内部阀杆79在致动器块81处遇到容纳来自第一储器的第一配方的外部阀杆78。来自独立的储器的配方在致动器块处混合,并且混合的配方通过单孔口82雾化。

[0154] 图11至13示出其它致动器块设计,其中第一配方在第一孔口处雾化并且第二配方在与第一孔口不同的第二孔口处雾化。当MDI致动时,来自第一储器的第一配方运动通过内部阀杆和外部阀杆中的一个并且在第一孔口处雾化,来自第二储器的第二配方运动通过内部阀杆和外部阀杆中的另一个并且在第二孔口处雾化。

[0155] 图11示出致动器块83的剖视图。致动器块83限定插座,当容纳有药剂的器皿被致动器接收时,在所述插座中接收外部阀杆和内部阀杆。致动器块83限定两个孔口84和85。第一孔口84可以与接收外部阀杆78的致动器座的部分流体连通。第二孔口85可以与接收内部阀杆79的致动器座的中心部分流体连通。孔口84和85可以分别具有圆筒形形状。孔口84和85中的一个或二者也可以设有除了圆筒形以外的形状。第一孔口84和第二孔口85彼此间隔。孔口84和85的纵向轴线是平行的。孔口84和85的纵向轴线与致动器座的纵向轴线对准。

[0156] 当外部阀杆和内部阀杆接收在致动器座中时,第一孔口84与供给第一配方的中空空间流体连通,所述中空空间通过外部阀杆78的内表面和内部阀杆79的外表面封装。第二孔口85与供给第二配方的内部阀杆79的中空内部流体连通。当MDI致动时,第一配方运动通过外部阀杆78并且在第一孔口84处雾化。第二配方运动通过内部阀杆79并且在第二孔口85处雾化。

[0157] 如图11中所示的喷嘴块的构造允许第一配方和第二配方分别在孔口84和85处雾化之后相互作用。一个配方的粒度分布和/或细粒剂量甚至会受到与另一个配方雾化后混合的影响。

[0158] 当至少两个孔口由致动器块限时,孔口的纵向轴线可以相对于彼此布置成一角度,即,孔口可以布置成使得孔口是不平行的。第一孔口和第二孔口可以布置成形成交叉流孔口路径,在所述交叉流孔口路径中来自第一储器和第二储器中的一个的配方在孔口中的一个处雾化,产生喷雾样式,所述喷雾样式导致与来自另一个储器的配方在另一个孔口处雾化所产生的羽流进行流动相互作用。由此,可以实现组合的羽流几何形状的修改、组合的羽流的方向、或最终的雾化产品的修改。

[0159] 在具体的实施例中,孔口间距和碰撞角可以设定成产生离致动器2.5cm到10cm的气雾羽流交叉距离。尤其,孔口之间的碰撞角可以设定成具有包括在从15°到60°的范围内的值。

[0160] 图12示出具有孔口设计的致动器块85的剖视图,在所述孔口设计中孔口的纵向轴线相对于彼此布置成一角度。

[0161] 致动器块86限定致动器座,当容纳有药剂的器皿被致动器接收时,在所述致动器座中接收外部阀杆和内部阀杆。致动器块86限定两个孔口87和88。第一孔口87可以与接收外部阀杆78的致动器座的部分流体连通。第二孔口88可以与接收内部阀杆79的致动器座的中心部分流体连通。孔口87和88可以分别具有圆筒形形状。孔口87和88中的一个或二者也可以设有除了圆筒形以外的形状。第一孔口87和第二孔口88彼此间隔。孔口87和88的纵向

轴线相对于彼此布置成一角度。孔口87和88中的一个的纵向轴线可以与致动器座的纵向轴线对准。

[0162] 当外部阀杆和内部阀杆接收在致动器座中时,第一孔口87与供给第一配方的中空空间流体连通,所述中空空间通过外部阀杆78的内表面和内部阀杆79的外表面围绕。第二孔口88与供给第二配方的内部阀杆79的中空内部流体连通。在致动时,第一配方运动通过外部阀杆78,经过第一孔口87,并且在第一孔口87处雾化。第二配方运动通过内部阀杆79,经过第二孔口88,并且在第二孔口88处雾化。第一孔口87的取向产生交叉流,因此在第一孔口87处雾化的第一配方的羽流具有平均速度,所述平均速度具有相对于致动器座的纵向轴线横向指向的速度分量。换言之,第一孔口87的配置朝向雾化的第二配方指引雾化的第一配方,从而允许第一配方和第二配方在致动器外壳内彼此相互作用。

[0163] 可以使用各种不同的孔口配置得到雾化的配方的交叉流。为了说明起见,在其它实施例中,用于雾化第一配方的第一孔口可以具有与致动器座的纵向轴线对准的纵向轴线,而用于雾化第二配方的第二孔口的纵向轴线相对于致动器座的纵向轴线布置成一角度。在其它实施例中,用于雾化第一配方的第一孔口的纵向轴线和用于雾化第二配方的第二孔口的纵向轴线二者可以相对于致动器座的纵向轴线布置成一角度。

[0164] 多个喷嘴孔口还可以形成为使得喷嘴孔口的纵向轴线相对于致动器座的纵向轴线布置成约 90° 的角。

[0165] 图13示出具有孔口设计的致动器块89的剖视图,在所述孔口设计中孔口的纵向轴线相对于致动器座的纵向轴线布置成约 90° 的角。致动器块89限定两个喷嘴孔口84和85。第一孔口84可以与接收外部阀杆78的致动器座的部分流体连通。第二孔口85可以与接收内部阀杆79的致动器座的中心部分流体连通。孔口84和85可以分别具有圆筒形形状。孔口84和85中的一个或二者也可以设有除了圆筒形以外的形状。第一孔口84和第二孔口85彼此间隔。孔口84和85的纵向轴线是平行的。孔口84和85的纵向轴线相对于致动器座的纵向轴线布置成约 90° 。

[0166] 当外部阀杆和内部阀杆接收在致动器座中时,第一孔口84与供给第一配方的中空空间流体连通,所述中空空间由外部阀杆78的内表面和内部阀杆79的外表面包围。第二孔口85与供给第二配方的内部阀杆79的中空内部流体连通。在致动时,第一配方运动通过外部阀杆78并且在第一孔口84处雾化。第二配方运动通过内部阀杆79并且在第二孔口85处雾化。

[0167] 可以在根据各种实施例的MDI的致动器中利用具有喷嘴块的致动器,所述喷嘴块如图10中所示限定用于雾化多个不同的配方的一个孔口或如图11至13中所示限定用于雾化多个不同的配方的多个孔口。个配方的粒度分布会受到在雾化前或雾化后与另一个配方混合的影响。多种可能的喷嘴孔口设计在调节MDI方面提供额外的多功能性,从而获取期望的粒度分布或细粒剂量。

[0168] 在参照图1至13所述的实施例中,可以使用双隔间的器皿,所述双隔间的器皿限定容纳第一配方的第一储器和容纳第二配方的第二储器二者。可替代地或另外地,可以使用多个分离的器皿,如将参照图14至16更加详细地解释。

[0169] 图14A是根据实施例的MDI 91的示意性剖视图。

[0170] MDI 91包括致动器92以及至少第一器皿101和第二器皿102。第一器皿101和第二

器皿102被至少部分地接收在致动器外壳内。致动器92、第一器皿101和第二器皿102可以构造使得第一和第二器皿101、102不可从致动器92去除,和/或不能在从致动器去除之后被再插入致动器92中。

[0171] 致动器92包括装置93,其用于帮助同时致动与第一器皿101相关联的第一计量阀104和与第二器皿102相关联的第二计量阀107。可以根据各种配置中的任一个设计装置93。为了说明起见,如果阀104、107通过将第一和第二器皿101、102进一步按压到致动器92中以实现器皿与其相关联的阀杆之间的相对位移而被致动,则装置93可以构造为例如致动板的构件,所述致动板横跨器皿101和102分配压力,从而确保第一器皿101和第二器皿102将被联合地按压。可以为板设置适当的导向装置,以确保在MDI 91致动时板以预定的取向沿着预定的路径行进。

[0172] 致动器92还包括形成在致动器外壳中的致动器块94。致动器块94限定用于与第一器皿101相关联的第一阀杆105的第一致动器座和用于与第二器皿102相关联的第二阀杆108的第二致动器座。在致动器块94中形成有一个喷嘴孔口95。喷嘴孔口95是与用于第一阀杆105的第一致动器座和用于第二阀杆108的第二致动器座二者流体连通的。通道可以从第一座部通向喷嘴孔口95,并且又一个通道可以从第二座部通向喷嘴孔口95。

[0173] 第一器皿101容纳第一配方103。第二器皿102容纳第二配方106。第一和第二器皿可以分别被加压。第一和第二配方103、106中的至少一个可以容纳有活性药剂。在实施例中,第一和第二配方二者分别含有活性成分。在又一些实施例中,第一配方和第二配方中的至少一个不含有活性成分。第一配方和第二配方可以彼此不同。容纳有至少一种活性成分的配方可以是气雾悬浮液配方或气雾溶液配方。配方可以在推进剂/溶剂系统中包括至少一种活性成分,并且可以任选地含有其它赋形剂。

[0174] 第一器皿101设有第一计量阀104。第一计量阀104构造成在致动时对预定的和一致的第一剂量的第一配方103进行计量。第二器皿102设有第二计量阀107。第二计量阀107构造成在致动时对预定的和一致的第二剂量的第二配方106进行计量。第一计量阀104和第二计量阀107是不同的和独立操作的。可以使用传统阀设计。为了说明起见,与参照图3至9的第一和第二计量阀所述的阀设计类似的阀设计可以分别用于第一阀104和第二阀107。第一剂量的第一配方和第二剂量的第二配方可以具有相同的尺寸或不同的尺寸。

[0175] 在MDI 91致动时,装置93允许第一器皿101和第二器皿102被联合地按压。第一计量剂量的第一配方和第二计量剂量的第二配方在致动时被递送。第一配方通过与第一器皿101相关联的阀杆105和通过限定在致动器块94中的通路运动到孔口95。第二配方通过与第二器皿102相关联的阀杆108和通过限定在致动器块94中的通路运动到孔口95。随着扩大的配方在孔口95处相遇,第一配方和第二配方在雾化之前混合。

[0176] 虽然致动器92的致动器块94具有的孔口95布置成使得孔口95的纵向轴线相对于接收阀杆的致动器块座部的纵向轴线布置成约90°的角,但是在其它实施例中,致动器块94可以构造成使得形成在致动器块中的、用于雾化第一配方和第二配方的一个孔口95的纵向轴线布置成本质上是与接收阀杆的致动器块座部的纵向轴线平行的。

[0177] 图14B示出根据实施例的MDI 131的分解图。图14B中还示出在组装状态中的MDI的正视图141和侧视图142。在其配置和/或功能方面与图14A的MDI 91的元件或特征对应的元件或特征用相同的附图标记指示。

[0178] MDI 131包括致动器以及至少第一器皿101和第二器皿102。第一器皿101和第二器皿102被至少部分地接收在致动器外壳内。

[0179] 致动器MDI 131的致动器包括本体132、盖133和嘴件135。在嘴件135上形成有致动器块134。嘴件135可以是传统的致动器嘴件。嘴件135和致动器本体132可以设有配合接合装置,所述配合接合装置将致动器本体132和嘴件135在MDI 131的操作状态中彼此联接。致动器本体132的接合装置可以构造成用于与传统的致动器嘴件接合。这允许嘴件选择地用于实施例的MDI或用于传统的致动器。

[0180] 在MDI 131的组装状态中,第一器皿101和第二器皿102被至少部分地接收在致动器本体132中。盖133被可滑动地支撑在致动器本体132上,从而当盖133相对于致动器本体132位移时使第一器皿101和第二器皿102位移。盖133相对于致动器本体132的运动可以通过设置在盖133和致动器本体132上的配合导向装置而被导引。

[0181] 在致动器本体132中布置有支撑构件136、导向构件138和O型环137。支撑构件136可以横跨致动器本体132的内部延伸。支撑构件136具有用于允许器皿101、102的阀杆105、108穿过支撑构件136的通孔。通孔可以与致动器本体132的纵向轴线平行地延伸。

[0182] 导向构件138具有插座,其用于接收阀杆105、108的端部。导向构件138限定通路,其用于容纳在第一器皿101中的第一计量剂量的第一配方。导向构件138限定另一个通路,其用于容纳在第二器皿102中的第二计量剂量的第二配方。当致动器组装时,导向构件138的出口孔口与致动器块134流体连通。

[0183] O型环137布置在导向构件138的插座中。器皿101、102的阀杆105、108使用O型环137而被保持在适当的位置中和防止泄漏。

[0184] 如最好参见侧视图142,致动器本体132具有通风孔139。通风孔139可以形成在致动器本体132的基部中。在操作中,通过致动器产生用于空气的流动路径。

[0185] 在MDI 131致动时,配合在所有器皿101、102上的盖133使得器皿101、102被一起按压。第一计量剂量的第一配方和第二计量剂量的第二配方在致动时被递送。第一配方通过与第一器皿101相关联的阀杆105和通过限定在导向构件138中的通路运动到出口孔口。第二配方通过与第二器皿102相关联的阀杆108和通过限定在导向构件138中的通路运动到出口孔口。随着配方在导向构件138中的路径的互连点处相遇,第一配方和第二配方在雾化之前混合。

[0186] 图14C示出导向构件138的剖视图。导向构件138可以被致动器块所包含。在导向构件138中,形成有通路144,其用于导引从第一器皿所分配的第一配方。形成有另一个通路145,其用于导引从第二器皿所分配的第二配方。第一通路144可以是直的。第二通路145可以是直的。第一和第二通路可以相对于致动器本体132的纵向轴线布置成一孔口角度。即,第一通路144的纵向轴线146可以与平行于器皿101、102二者的纵向轴线的轴线147围成角148。角148也称为孔口角。孔口角148相对于轴线147限定导向构件138中的通路的取向。

[0187] 在单孔口致动器中,例如参照图14A、图14B和14C所述的致动器,用于将相应容器的阀杆出口和出口孔口95连接起来的每个配方路径优选地是线性的,并且在互连点中相对于与容器的纵向轴线平行的轴线布置成包含在从15°到60°的间隔内的孔口角。孔口角148可以被包含在0°至90°的范围内,尤其在15°至60°的范围内,尤其在20°至60°的范围内。孔口角可以尤其是20°或30°。

[0188] 虽然可以使用具有限定一个喷嘴孔口的致动器块的致动器,但是在又一些实施例中,可以在致动器块中形成有多个喷嘴孔口。

[0189] 图15A是根据另一个实施例的MDI 96的示意性剖视图。在其配置和/或功能方面与图14A的MDI 91的元件或特征对应的元件或特征用相同的附图标记指示。

[0190] MDI 96包括致动器92以及至少第一器皿101和第二器皿102。第一器皿101容纳第一配方,并且第二器皿102容纳第二配方。

[0191] 致动器92具有致动器块97。致动器块97限定用于与第一器皿101相关联的第一阀杆105的第一致动器座和用于与第二器皿102相关联的第二阀杆108的第二致动器座。在致动器块97中形成有两个喷嘴孔口98和99。第一喷嘴孔口98与用于第一阀杆105的第一致动器座流体连通。第二喷嘴孔口99与用于第二阀杆108的第二致动器座流体连通。可以在致动器块97中形成有通道,其用于将致动器座与相关联的喷嘴孔口连接。

[0192] 在MDI 96致动时,装置93允许第一器皿101和第二器皿102被联合地按压以用于同时地递送第一配方和第二配方。第一计量剂量的第一配方和第二计量剂量的第二配方在致动时被递送。第一配方通过与第一器皿101相关联的阀杆105和通过限定在致动器块97中的通路运动到第一孔口98。第二配方通过与第二器皿102相关联的阀杆108和通过限定在致动器块97中的通路运动到第二孔口99。第一配方和第二配方在雾化之后混合。

[0193] 第一孔口98和第二孔口99可以构造成具有各种几何结构中的任一个。为了说明起见,如图15A中所示,第一孔口98和第二孔口99可以布置成彼此平行地延伸。第一和第二孔口98、99的纵向轴线可以相对于接收阀杆的致动器座的纵向轴线布置成约 90° 的角。

[0194] 在又一些实施例中,第一和第二孔口98、99的纵向轴线可以布置成大致平行于接收阀杆的致动器座的纵向轴线,这与图11中所示的喷嘴孔口配置类似。

[0195] 在又一些实施例中,第一和第二孔口98、99可以设置成使得它们的纵向轴线相对于彼此布置成一角度,这与图12中所示的喷嘴孔口配置类似。由此,可以建立起交叉流情况,在所述交叉流情况中第一配方和第二配方中的一个在雾化后的平均速度具有朝向第一配方和第二配方中的另一个的雾化云指向的分量。

[0196] 此外,对于第一孔口98和第二孔口99的各种取向中的任一个,第一孔口98和第二孔口99之间的距离可以根据第一配方与第二配方的羽流之间的期望的相互作用点而选择。另外地或可替代地,第一孔口98和第二孔口99之间的相对取向可以根据第一配方和第二配方的羽流之间的期望的相互作用点而选择。

[0197] 图15B示出在第一孔口98的纵向轴线和第二孔口99的纵向轴线所处的平面中得到的剖视图。碰撞角149可以被定义成是第一孔口98的纵向轴线和第二孔口99的纵向轴线之间的角。

[0198] 碰撞角可以从 0° 至 180° 的范围选择,尤其从 10° 至 110° 的范围选择,尤其从 15° 至 60° 的范围选择。为了说明起见,碰撞角可以是 15° 、 60° 或 90° 。

[0199] 由于分离的孔口以及包括孔口距离和取向在内的各种参数(所述参数可用于影响雾化后的羽流相互作用),雾化后的混合可以用于调节配方中的至少一个的细粒剂量、细粒份额、和粒度分布。孔口分离距离可以被定义成是第一喷嘴孔口的出口开口的中心与第二喷嘴孔口的出口开口的中心之间的距离。

[0200] 虽然例如在图14A、14B和15A中示出具有两个分离的器皿的MDI,但是在又一些实

施例中可以采用更大数量的器皿。为了在不需要显著增大致动器的尺寸的情况下允许器皿被接收在致动器外壳中,分离的器皿可以由这样的筒形成,即,所述筒的尺寸小于传统MDI系统中的筒的尺寸。为了说明起见,所使用的分离的器皿可以分别具有小于22mm的直径。

[0201] 图16A示出在平面图中的三个筒的可能布置110。三个筒中的每一个都具有13mm的直径。相比之下,在平面图中用109示出具有22mm的直径的传统筒。三个13mm的筒占据的横截面面积仅稍微大于由单个22mm的筒所占据的横截面面积。

[0202] 图16B示出根据实施例的MDI 151。MDI 151利用三个筒。图16B示出MDI的局部剖开的透视图。图16B还示出MDI 151的侧视图164、正视图165和俯视图166。

[0203] MDI 151在构造和操作方面总体上与图14B的MDI 131类似。在其配置和/或功能方面与图14A的MDI 91的元件或特征或图14B的MDI 131的元件或特征对应的元件或部件用相同的附图标记指示。

[0204] MDI 151包括致动器以及至少第一器皿101、第二器皿102和第三器皿167。第一器皿101、第二器皿102和第三器皿167被至少部分地接收在致动器外壳内。这些器皿中的每一个都会具有专用的计量阀系统。

[0205] MDI 151的致动器包括致动器本体152、盖153和嘴件155。致动器块154形成在嘴件155上。嘴件155和致动器本体152可以设有配合接合装置,所述配合接合装置在MDI 151的操作状态中将致动器本体152和嘴件155彼此联接。

[0206] 在MDI 151的组装状态中,第一器皿101、第二器皿102和第三器皿167被至少部分地接收在致动器本体152中。盖153被可滑动地支撑在致动器本体152上,从而当盖153相对于致动器本体152位移时使第一器皿101、第二器皿102和第三器皿167位移。盖153遮盖所有器皿,并且导致器皿一起被按压。盖153相对于致动器本体152的运动可以通过设置在盖153和致动器本体152上的配合导向装置而被导引。

[0207] 在致动器本体152中布置有支撑构件156、导向构件158和O型环。这些构件可以具有与图14B的MDI 131的构件对应的构造和配置。导向构件158可以具有插座,其用于接收三个器皿的阀杆的端部。导向构件158限定第一通路,其用于容纳在第一器皿101中的第一计量剂量的第一配方。导向构件158限定第二通路,其用于容纳在第二器皿102中的第二计量剂量的第二配方。导向构件158限定第三通路,其用于容纳在第三器皿167中的第二计量剂量的第三配方。当致动器组装时,导向构件158的出口孔口与致动器块154流体连通。

[0208] 第一、第二和第三通路可以是直的。第一、第二和第三通路可以分别布置成使得它们的纵向轴线在互连点中相对于与容器的纵向轴线平行的轴线布置成包含在从 0° 到 90° 的间隔内的孔口角,所述孔口角148尤其在 15° 至 60° 的间隔内,尤其在 20° 至 60° 的间隔内。孔口角可以尤其是 20° 或 30° 。

[0209] 器皿101、102、167的阀杆使用O型环而被保持在适当的位置中和防止泄漏。

[0210] 在166处,示出在去除盖153的情况下的MDI 151的俯视图。器皿101、102、167布置成并排关系。可以在致动器本体152上形成有支撑肋部168以支撑器皿101、102、167。

[0211] 在MDI 151致动时,配合在所有器皿101、102、167上的盖153导致器皿101、102、167被一起按压。从器皿分配的配方流过形成在导向构件158中的通路,如用161指示。形成在致动器本体152的基部中的通风孔允许在致动器中建立起空气流152。空气在致动器的基部处进入致动器。

[0212] 根据实施例,设置具有第一配方的第一储器和第二配方的第二储器的MDI。当至少一个器皿被致动器接收时,MDI允许第一计量剂量的第一配方和第二剂量剂量的第二配方被递送。两个配方可以由不同的阀系统计量以确保递送一致的第一和第二剂量。

[0213] 在实施例的MDI中,第一剂量的第一配方和第二剂量的第二配方二者可以通过同一个孔口雾化,或第一配方可以通过第一孔口雾化,而第二配方可以通过与第一孔口分离的第二孔口雾化。

[0214] 第一配方和第二配方可以在雾化前或在雾化后混合。

[0215] 可以借助根据实施例的MDI获取各种效果。

[0216] 当两个配方递送时,所述配方中的每一个的粒度分布都会受到存在的另一个配方的影响。

[0217] 当在推进剂中含有溶液或悬浮液形式的活性成分的配方与含有诸如乙二醇和尤其丙三醇的低挥发性成分的另一配方一起被递送时,含有活性成分的配方的粒度分布会由于存在含有低挥发性成分(例如丙三醇)的第二配方(安慰剂配方)而改变。气雾配方在粒度分布方面的功效可以通过与存在的第二配方共同雾化而得以提高,所述第二配方例如是安慰剂配方。

[0218] 当两个配方递送时,粒度分布会受到递送的两个配方的体积的影响。通过使用不同组合的第一和第二计量出的体积,总中位气体动力学直径(mass median aerodynamic diameter)可以具体地改变。

[0219] 不相容的配方,例如具有物理不相容性或化学不相容性的配方,可以在一个喷嘴孔口处被混合。不相容的配方可以在递送之前一直被储存在独立的储器中。当期望或需要同时施用组合的活性成分时,这会是尤其有利的,活性成分、溶剂、推进剂或其它赋形剂从化学或物理(从悬浮液和溶液配方)的立场而言是不相容的。

[0220] 通过将第一配方与第二配方在雾化前或雾化后混合来影响第一配方的粒度分布和功效的能力对于可以使用MDI施用的配方而言提供额外的灵活性。为了说明起见,可以考虑到期望的溶解度、稳定性或药物加载能力而选择第一或第二配方。由MDI递送的雾化云的合成的粒度分布和/或细粒剂量可以通过与另一个配方混合而匹配到期望的粒度分布和/或细粒剂量。两个混合的配方的粒度分布之间的一致性可以通过适当地选择配方的混合处理而被控制。

[0221] 根据实施例,第一配方和第二配方中的至少一个可以选择成使得通过混合第一配方和第二配方而调节第一配方和第二配方中的至少另一个的雾化后的粒度分布。

[0222] 根据实施例,第一配方和第二配方中的至少一个可以选择成使得通过混合第一配方和第二配方而调节第一配方和第二配方中的至少另一个的细粒剂量。相对于阈值直径确定受到混合影响的、第一配方和第二配方中的另一个的细粒剂量,对于相应的应用可以选择所述阈值直径。

[0223] 实施例的MDI可以包括三个储器。第一储器可以容纳第一配方,第二储器可以容纳第二配方,并且第三储器可以容纳第三配方。三个储器可以形成在分离的筒中,或所述储器中的至少两个可以形成一个器皿的隔间。在已组装的MDI致动时,可以施用剂量剂量的第一、第二和第三配方。这些MDI可以用于“三联疗法”,在所述三联疗法中递送三种活性药剂。已经参照图16B解释了具有限定三个储器的三个分离的筒的MDI的实施例。

[0224] 为了进一步说明,提供以下示例。

[0225] 示例

[0226] 提供以下示例以进一步说明两个配方在雾化前(示例1至6、11至13、15、17、18)例如在一个喷嘴孔口处混合或通过让两个配方在雾化后(示例7至10、14、15、16)彼此相互作用而混合的效果。

[0227] 已经获得用于计量剂量吸入器的数据,在所述计量剂量吸入器中第一配方容纳在第一筒中并且第二配方容纳在第二筒中。当第一配方和第二配方混合时所得到的数据在示例的说明中还称为“双罐”或“MDI”配置。已经获得用于从一个筒递送一个配方的比较数据。该数据在示例的说明中还称为“单罐”或“标准MDI”配置。

[0228] 致动器

[0229] 将给出从三个不同的致动器得到数据,所述三个不同的致动器允许两个配方从分离的储器被同时地递送。

[0230] 对于示例1至6中的“双MDI”或“双罐”配置所获得的数据使用两种不同类型的致动器获得。在图17A中示出穿过致动器的致动器块111的示意性剖视图。致动器块限定分别用于接收第一和第二筒的阀杆的两个致动器座112和113。形成有沿着与致动器座112和113的纵向轴线垂直的方向延伸的一个孔口114。致动器块111已经布置在致动器外壳中,所述致动器外壳与用于在“单罐”或“标准MDI”配置中执行比较测量的致动器的致动器外壳相同。在用于双MDI的致动器中的一个(称为“0.22mm的致动器孔口”)中,喷嘴孔口114具有0.22mm的直径。在用于双MDI的致动器中的另一个(称为“0.30mm的致动器孔口”)中,喷嘴孔口114具有0.30mm的直径。孔口的长度分别等于用于单储器配置中的比较测量的传统致动器中的孔口长度。

[0231] 对于示例7至10中的“双MDI”或“双罐”配置所获得的数据使用一种类型的致动器获得。在图17B中示出穿过致动器的致动器块121的示意性剖视图。致动器块限定分别用于接收第一和第二筒的阀杆的两个致动器座。形成有沿着与致动器座的纵向轴线垂直的方向延伸的两个孔口122和123。致动器块111已经布置在致动器外壳中,所述致动器外壳与用于在“单罐”或“标准MDI”配置中执行比较测量的致动器的致动器外壳相同。在用于“双MDI”测量的致动器中,喷嘴孔口122和123分别具有0.22mm的直径。

[0232] 另外,已经开发出一种试验台来帮助评价出各种双储器孔口配置的药物递送性能,所述各种双储器孔口配置与原始原型(图17A和17B)比较而言在用于试验的一系列变量方面提供了良好的控制。当试验台使用时,罐的致动被遥控并且两个罐都可以位于倒置的位置(与图17A和17B的原型不一样,在所述原型中一个罐是倒置的,并且一个罐是竖立的)。所开发的试验台允许准确地控制致动(同时地或在储器之间具有延迟)的定时和两个或三个罐的相对于膨胀室/孔口的定位。借助可用的对两个喷雾孔口之间的分离距离和各种碰撞角的微米控制能够实现检查单孔口递送和双孔口递送的效果的配置。单孔口配置利用30°的孔口角。双孔口配置允许研究多个分离距离和碰撞角。使用试验台得到示例11至18中的数据。

[0233] 对于示例11至13中的“双”储器配置所获得的数据使用试验台获得。喷嘴孔口具有0.30mm的直径。通路是线性的。即,将每个器皿的阀杆出口和出口孔口连接起来的配方路径是线性的(比较,图14B或14C)。通路相对于与容器的纵向轴线平行的轴线对齐在20°的角

(孔口角)。

[0234] 对于示例14a中的“双”储器配置所获得的数据使用具有不同的孔口分离距离和不同的孔口取向的试验台获得。使用两个孔口。在示例14b中,试验台适于用在孔口直径为0.25mm、分离距离为6mm且碰撞角为60°的双孔口配置中。

[0235] 对于示例15中的具有单孔口的“双”储器配置所获得的数据使用具有单孔口配置(0.30mm的孔口直径,30°的孔口角)的试验台获得。对于示例15中的具有双孔口的“双”储器配置所获得的数据使用具有双孔口配置(0.25mm的孔口直径,60°的碰撞角,6.0mm的分离距离)的试验台获得。

[0236] 对于示例16中的具有双孔口的“双”储器配置所获得的数据使用具有双孔口配置(0.30mm和0.25mm的孔口直径,15°的碰撞角,6.0mm或10mm的分离距离)的试验台获得。

[0237] 对于示例17中的具有单孔口的“双”储器配置所获得的数据使用具有双储器单孔口配置的试验台获得,所述试验台的所述双储器单孔口配置具有30°的孔口角和0.30mm的喷嘴孔口直径。

[0238] 对于示例18中的具有单孔口的“双”储器配置所获得的数据使用具有双储器单孔口配置的试验台获得,所述试验台的所述双储器单孔口配置具有30°的孔口角和0.30mm的喷嘴孔口直径。

[0239] 示例19中的数据使用图14B的系统获得,所述系统具有两个阀罐组件和带有一个喷嘴孔口的致动器。

[0240] 示例20中的数据使用图16B的系统获得,所述系统具有三个阀罐组件和带有一个喷嘴孔口的致动器。

[0241] 对于示例1至6中的“标准MDI”或“单罐”配置的比较数据使用标准致动器获得,所述标准致动器具有分别为0.22mm或0.30mm的喷嘴孔口的孔口直径和与用于双MDI测量的致动器的孔口长度相等的孔口长度。

[0242] 对于示例7至10中的“标准MDI”或“单罐”配置的比较数据通过仅将一个罐插入用于双罐测量的致动器中而获得。

[0243] 对于示例11至13中的“单”储器配置的比较数据使用用于单储器单孔口系统的传统致动器获得,喷嘴孔口的孔口直径是0.30mm。

[0244] 对于示例14中的具有单储器的传统MDI配置的比较数据使用具有0.22mm的喷嘴孔口的孔口直径的传统致动器获得。

[0245] 对于示例15中的具有单储器的传统MDI配置的比较数据使用具有0.22mm的喷嘴孔口的孔口直径的传统致动器获得。

[0246] 对于示例16和17的比较数据使用具有直径为0.30mm的一个喷嘴孔口的传统致动器(用于BDP配方)和具有直径为0.50mm的一个喷嘴孔口的传统致动器(用于硫酸沙丁胺醇配方)获得。

[0247] 对于示例18的比较数据使用具有直径为0.30mm的一个喷嘴孔口的传统致动器获得。

[0248] 方法

[0249] 在诸如示例1至10的某些示例中所使用的致动器设计(图17A和17B)需要一个罐处于倒置的位置(传统的阀)和一个罐处于竖立的位置中。因此,设有汲取管的修改的计量阀

用于处于竖立位置中的罐。对于图14B的致动器设计(例如在示例11中所使用的)而言,不需要这种修改,并且使用没有汲取管的传统阀。

[0250] 执行测量以量化从独立的储器递送第一配方和第二配方的MDI的药物递送特征。已经取得对于各种不同的第一配方和第二配方的数据。

[0251] 通过装配有USP喉部(设备1, USP33)的安德森阶式碰撞取样器(Andersen cascade impactor)评估出系统的喷雾特征。通过装配有USP喉部(章节<601>;设备1; USP33)的安德森阶式碰撞取样器(ACI)评估出由标准pMDI和由根据本发明的实施例的pMDI所产生的喷雾的粒度分布。该设备在28.3升/分钟的流速下使用。根据制造商的指令设立多级碰撞取样器。筒使用标准致动器两次排放废物以使计量阀做好分析前的准备。然后,筒被配合到pMDI致动器系统并且射出一废物。然后,pMDI致动器系统使用嘴件适配器附装到USP喉部。在28.3升/分钟的流速下,对ACI进行一次喷射并且停留了60秒的周期。这样重复两次。记录下喷射前和喷射后的重量。在已经排出最终剂量之后,在85:15的乙醇:水中冲洗致动器系统、嘴件、USP喉部和来自阶式碰撞取样器的每一级。通过使用UPLC/MS(超性能液相色谱法/质谱法)系统来分析溶液以用于确定药物沉积。

[0252] 通过ACI,可以确定以下由加压的MDI所射出的颗粒的参数:

[0253] i)总中位气体动力学直径(MMAD)是所射出的颗粒的总气体动力学直径在其左右平均分布的直径;

[0254] ii)递送的剂量是用ACI中累积的沉积物除以每次实验的致动次数计算出;

[0255] iii)可吸入的剂量(细粒剂量=FPD)是用来自ACI的过滤器(AF)的第3级(S3)的沉积物除以每次实验的致动次数得到,所述沉积物与直径 $\leq 5\mu\text{m}$ 的颗粒对应;

[0256] iv)可吸入份额(也称为细粒份额,FPF),它是可吸入的剂量与递送的剂量之间的百分比。

[0257] 对于示例8而言,使用与Audacity 1.2.6软件结合的联机PC麦克风测量羽流持续时间。

[0258] 示例1

[0259] 配方1和配方2通过具有0.22mm或0.30mm直径的单致动器孔口混合和射出。配方是:

[0260] 配方1(具有低挥发性成分的二丙酸倍氯米松(BDP)配方,25 μl 剂量每次喷射):

[0261] BDP 50 μg /25 μl ,13%w/w乙醇,1.3%w/w丙三醇,HFA 134a至100%

[0262] 配方2(具有低挥发性成分的二丙酸倍氯米松配方,25 μl 剂量每次喷射):

[0263] 与配方1相同。

[0264] 对于容纳有:BDP 100 μg /50 μl ,13%乙醇,1.3%丙三醇,HFA 134a至100%的标准致动器和单罐得到比较数据(“标准MDI”)。

[0265] 表1显示递送的剂量、细粒剂量(FPD) $\leq 5\mu\text{m}$ 、细粒份额(FPF)、总中位气体动力学直径(MMAD)和对于相应实验所执行重复的次数(n)。

[0266] 表1:与传统MDI递送相比,对于从两个室通过单孔口递送的单配方的从双MDI的递送

[0267]

平均值	0.22mm 致动器孔口		0.30mm 致动器孔口	
	双 MDI	标准 MDI	双 MDI	标准 MDI
递送的剂量 (μg)	99.3	89.8	95.6	89.1
FPD $\leq 5\mu\text{m}$ (μg)	44.6	41.9	27.1	26.2
FPF (%)	45.0	46.6	28.3	29.4
MMAD (μm)	2.9	3.0	3.0	3.3
n	3	3	3	3

[0268] 对于来自独立的罐的双MDI递送剂量所得到的性能和粒度分布与传统MDI递送100 $\mu\text{g}/50\mu\text{l}$ (即,配方1和2的总和)的性能和粒度分类类似。

[0269] 该示例示出,如果配方1和2相同,则借助双MDI所得到的药物递送特征与标准MDI的药物递送特征类似。

[0270] 示例2

[0271] 配方3和配方4通过单个0.22mm的致动器孔口混合和射出。配方是:

[0272] 配方3(福莫特罗配方,25 μl 剂量每次喷射):

[0273] 富马酸福莫特罗6 $\mu\text{g}/25\mu\text{l}$,12%w/w乙醇,0.0474%w/w HCl(1M),HFA 134a至100%

[0274] 配方4(具有低挥发性成分的BDP配方,25 μl 剂量每次喷射):

[0275] BDP 100 $\mu\text{g}/25\mu\text{l}$,12%w/w乙醇,1.3%w/w丙三醇,HFA 134a至100%

[0276] 通过具有0.22mm的孔口直径的标准致动器射出一定剂量的BDP配方或福莫特罗配方得到比较数据。单罐配置中的配方:BDP 100 $\mu\text{g}/50\mu\text{l}$,13%乙醇,1.3%丙三醇,HFA 134a至100%;或:富马酸福莫特罗6 $\mu\text{g}/50\mu\text{l}$,12%EtOH,0.024%HCl(1M),HFA 134a至100%。

[0277] 在表2和图18中显示了来自双MDI系统的药物递送特征。每个配方的粒度分布都受到存在的另一个配方的影响。针对双MDI系统所得到的数据在图18中分别以圆形和菱形示出。比较数据分别由正方形和三角形示出。

[0278] 该示例示出,一个配方的粒度分布可以通过存在第二配方而改变。

[0279] 表2:用于具有不同的粒度分布的两个配方的双MDI递送

[0280]

平均值	BDP	BDP	福莫特罗	福莫特罗
	双 MDI	标准 MDI	双 MDI	标准 MDI
递送的剂量 (μg)	97.9	99.3	3.2	4.1
FPD $\leq 5\mu\text{m}$ (μg)	52.5	44.6	1.9	2.1
FPF (%)	53.6	45.0	61.1	51.9
MMAD (μm)	2.5	2.9	2.1	0.9
n	2	3	2	3

[0281] 示例3

[0282] 配方3和配方5通过单个0.22mm的致动器孔口混合和射出。这些配方是：

[0283] 配方3(福莫特罗配方,25 μl 剂量每次喷射)：[0284] 富马酸福莫特罗6 μg /25 μl ,12%w/w乙醇,0.0474%w/w HCl(1M),HFA 134a至100%[0285] 配方5(具有低挥发性成分的安慰剂配方,25 μl 剂量每次喷射)：

[0286] 13%w/w乙醇,1.3%w/w丙三醇,HFA 134a至100%

[0287] 通过具有0.22mm的孔口直径的标准致动器射出福莫特罗配方得到比较数据。单罐配置中的配方：富马酸福莫特罗6 μg /50 μl ,12%EtOH,0.024%HCl(1M),HFA 134a至100%。

[0288] 在表3和图19中显示了来自双MDI系统的药物递送特征。福莫特罗配方的粒度分布(由菱形指示图19中的比较数据)受到存在的安慰剂配方的影响。针对混合配方3和5所得到的数据在图19中由菱形示出。

[0289] 该示例证实,一个配方的粒度分布可以通过存在的、含有丙三醇作为低挥发性成分的另一个安慰剂配方而改变。

[0290] 表3:具有不同的粒度分布的福莫特罗配方和安慰剂的双MDI递送

[0291]

平均值	福莫特罗	福莫特罗
	双 MDI	标准 MDI
递送的剂量 (μg)	4.2	4.1
FPD $\leq 5\mu\text{m}$ (μg)	2.7	2.1
FPF (%)	64.0	51.9
MMAD (μm)	1.5	0.9
n	3	3

[0292] 示例4

[0293] 配方6和配方7通过单个0.22mm的致动器孔口混合和射出。两个配方是：

[0294] 配方6(高乙醇含量BDP配方,25 μl 剂量每次喷射)：

[0295] BDP 100 μ g/25 μ l, 26%w/w乙醇, 1.3%w/w丙三醇, HFA 134a至100%

[0296] 配方7(100%HFA 134a, 25 μ l剂量每次喷射):

[0297] 通过25 μ l阀递送的100%w/w HFA 134a

[0298] 通过具有0.22mm的孔口直径的标准致动器射出BDP配方得到比较数据。单罐配置中的配方:BDP 100 μ g/25 μ l, 26%w/w乙醇, 1.3%w/w丙三醇, HFA 134a至100%。

[0299] 表4中显示了来自标准MDI的药物递送特征和来自双MDI系统的药物递送特征。当高乙醇(26%w/w)配方在通过喷嘴雾化前与HFA134a混合时,高乙醇(26%w/w)配方的功效得以改进。由于在喷嘴之前与混合HFA134a, FPD从27 μ g增加到41 μ g, 并且FPF从27%增大到48%。

[0300] 该示例证实,高乙醇含量配方的功效可以通过存在另一个安慰剂配方而得以改进。

[0301] 表4:高乙醇(26%w/w)BDP 100 μ g配方的标准MDI和双MDI递送

	BDP 标准 MDI*	BDP 双 MDI
平均值		
递送的剂量 (μ g)	100.6	86.4
FPD \leq 5 μ m (μ g)	26.7	41.1
FPF (%)	26.5	47.5
MMAD (μ m)	3.5	2.7
n	2	2

[0302] 示例5

[0303] 配方8和配方3通过单个0.22mm的致动器孔口混合和射出。两个配方是:

[0304] 配方8(高剂量的布地奈德配方, 63 μ l剂量每次喷射):

[0305] 布地奈德400 μ g/63 μ l, 15%w/w乙醇, 2%w/w水, 0.002%w/w磷酸(15M), 0.2%w/w丙三醇, HFA 134a至100%

[0306] 配方3(福莫特罗配方, 25 μ l剂量每次喷射):

[0307] 富马酸福莫特罗6 μ g/25 μ l, 12%w/w乙醇, 0.0474%w/w HCl(1M), HFA 134a至100%

[0308] 配方8和配方3是不相容的配方的示例。配方的稳定性取决于容器类型和配方内的赋形剂。双MDI系统为每个配方提供使用不同的容器类型(或容器涂层)的机会。另外,配方稳定剂或增溶剂在一个配方中会是必要的,但是这些配方稳定剂或增溶剂是与第二配方不相容的。该示例组合两个不相容的配方,并且示出可通过使配方在喷嘴处混合而实现较好的药物递送。

[0309] 通过具有0.22mm的孔口直径的标准致动器射出福莫特罗配方得到比较数据。单罐配置中的配方:富马酸福莫特罗6 μ g/50 μ l, 12%EtOH, 0.024%HCl(1M), HFA 134a至100%。

[0310] 在表5和图20(比较数据由三角形指示)中显示了来自双MDI系统的药物递送特征。福莫特罗配方的粒度分布明显受到存在的布地奈德配方的影响。福莫特罗配方的MMAD接近

于布地奈德的MMAD。

[0312] 该示例示出,两个不相容的配方可以在致动器喷嘴孔口处混合。

[0313] 表5:具有不同的粒度分布的福莫特罗配方和高剂量布地奈德配方的双MDI递送

	平均值	福莫特罗	布地奈德
	递送的剂量 (μg)	3.5 ± 0.7	386.8 ± 17.6
[0314]	FPD $\leq 5\mu\text{m}$ (μg)	1.9 ± 0.2	162.1 ± 1.7
	FPF (%)	53.6 ± 6.6	42.0 ± 1.9
	MMAD (μm)	1.7 ± 0.1	2.2 ± 0.2
	n	3	3

[0315] 示例6

[0316] BDP溶液配方和具有低挥发性成分的布地奈德溶液配方分别通过单个0.22mm的致动器孔口被混合和射出。对不同的计量体积的BDP配方和对不同的计量体积的布地奈德配方执行测量。该示例示出,可以通过控制不同溶液的计量体积来影响粒度分布。

[0317] BDP溶液配方分别从以下配方9至11中选出,并且具有低挥发性化合物的布地奈德配方分别从以下配方12至14选出:

[0318] 配方9(BDP溶液配方,50 μg /25 μL 剂量每次喷射):

[0319] 0.18%w/wBDP,15%w/w乙醇,HFA 134a至100%

[0320] 配方10(BDP溶液配方,50 μg /50 μL 剂量每次喷射):

[0321] 0.09%w/wBDP,15%w/w乙醇,HFA 134a至100%

[0322] 配方11(BDP溶液配方,50 μg /100 μL 剂量每次喷射):

[0323] 0.04%w/wBDP,15%w/w乙醇,HFA 134a至100%

[0324] 配方12(具有低挥发性成分的布地奈德溶液配方,50 μg /25 μL 剂量每次喷射):

[0325] 0.18%w/w布地奈德,15%w/w乙醇,1.3%w/w丙三醇,0.002%w/w磷酸(15M),HFA 134a至100%

[0326] 配方13(具有低挥发性成分的布地奈德溶液配方,50 μg /50 μL 剂量每次喷射):

[0327] 0.09%w/w布地奈德,15%w/w乙醇,1.3%w/w丙三醇,0.002%w/w磷酸(15M),HFA 134a至100%

[0328] 配方14(具有低挥发性成分的布地奈德溶液配方,50 μg /100 μL 剂量每次喷射):

[0329] 0.04%w/w布地奈德,15%w/w乙醇,1.3%w/w丙三醇,0.002%w/w磷酸(15M),HFA 134a至100%

[0330] 通过在单罐配置中使用具有0.22mm的喷嘴孔口的致动器射出配方9至14而得到比较数据。

[0331] 表6中显示了来自单罐配置的药物递送特征。当在单罐配置中使用0.22mm的致动器(表6)射出时,BDP配方(50 μg)和布地奈德配方(50 μg)的MMAD没有显著地受到计量体积的影响。一致地得到分别用于BDP和布地奈德MMAD的1.1 μm 至1.2 μm 和3.0 μm 至3.1 μm 的值。

[0332] 表7和图21至23显示了来自双MDI系统的药物递送特征(比较数据由空心符号指

示,并且双MDI数据由实心符号指示)。与单罐配置对比,当在双罐配置中使用不同组合的计量体积时,MMAD可以特定地改变(表7)。相对于BDP配方而言更大体积的布地奈德配方导致BDP的MMAD(2.6 μm)中朝向布地奈德的MMAD(2.7 μm)移动(图21)。相等体积的两个配方导致MMAD朝向两个原始值的中心移动;分别针对BDP和布地奈德MMAD得到值1.9 μm 和值2.4 μm (图22)。相对于布地奈德配方而言更大体积的、包括低挥发性成分在内的BDP配方导致布地奈德的MMAD(2.1 μm)中朝向BDP的MMAD(1.8 μm)移动(图23)。然而,通过在布地奈德配方中存在有低挥发性成分(丙三醇)而调节该移动。

[0333] 该示例示出MDI同时递送第一配方和第二配方来修改粒度分布的能力。尤其,该示例示出,可以通过调节计量体积而调节配方的粒度分布。这允许经由计量体积调节粒度分布。

[0334] 表6:使用0.22mm的致动器的在不同的计量体积下的BDP和布地奈德(50 μg 剂量)的气雾特征

平均值	BDP 50 μg			布地奈德 50 μg		
	25 μL	50 μL	100 μL	25 μL	50 μL	100 μL
递送的剂量 (μg)	52.0	45.6	48.8	55.4	45.4	47.7
FPD $\leq 5\mu\text{m}$ (μg)	31.1	24.7	19.2	27.0	18.2	18.0
FPF (%)	59.8	54.0	39.4	48.8	40.0	37.7
MMAD (μm)	1.2	1.2	1.1	3.0	3.1	3.0
n	2	2	2	2	2	2

[0336] 表7:使用不同组合的计量体积的双罐BDP和布地奈德的气雾特征

[0337]

平均值	BDP 25 μL BUD100 μL		BDP 50 μL BUD 50 μL		BDP100 μL BUD 25 μL	
	BDP	BUD	BDP	BUD	BDP	BUD
递送的剂量 (μg)	49.4	35.4	38.2	44.8	45.5	53.6
FPD $\leq 5\mu\text{m}$ (μg)	18.5	14.5	16.8	18.0	18.6	22.0
FPF (%)	37.3	41.0	44.1	40.1	40.8	40.9
MMAD (μm)	2.6	2.7	1.9	2.4	1.8	2.1
n	2	2	2	2	2	2

[0338] 示例7

[0339] 配方15和16通过如在图17B中的121所示的双孔口致动器混合和射出。所使用的两个配方是:

[0340] 配方15(具有低挥发性成分的布地奈德配方,25 μL 剂量每次喷射):

[0341] 0.18%w/w布地奈德(50 μ g/25 μ l),13%w/w乙醇,1.3%w/w丙三醇,HFA 134a至100%

[0342] 配方16(具有低挥发性成分的BDP配方,25 μ l剂量每次喷射):

[0343] 0.18%w/wBDP(50 μ g/25 μ l),13%w/w乙醇,1.3%w/w丙三醇,HFA 134a至100%

[0344] 用于各个测量而言,使用双孔口致动器,在倒置的位置中射出配方15,并且在竖立的位置中射出配方16。

[0345] 表8和图24显示了从双孔口致动器同时地(由图24中的实心符号指示,“双罐”)或单独地(由图24中的空心符号指示,“单罐”)射出的每个配方的药物递送特征和累积的筛下物。BDP配方的竖立取向由于BDP配方保留在阀杆、阀和致动器上而减小递送的剂量。当配方被同时地致动时,递送的剂量由于减少致动器上的沉积物的羽流之间相互作用而得以改进。被同时致动的配方的粒度分布与由独立致动所产生的配方的粒度分布是可比较的。这示出,同时雾化的两个类似的配方可以产生相同的粒度分布,就如同被独立地致动那样。

[0346] 该示例示出,与单独致动相比,当同时致动两个几乎相同的配方时可以得到类似的粒度分布。该示例还证实,配方在从两个非常靠近的孔口同时地致动之后进行雾化后的混合。

[0347] 表8:通过双孔口致动器单独地或同时地致动的布地奈德和BDP的气雾特征

[0348]

平均值	单罐		双罐	
	布地奈德	BDP	布地奈德	BDP
递送的剂量 (μ g)	53.1	36.0	42.7	41.5
FPD \leq 5 μ m (μ g)	23.7	17.0	12.4	12.7
FPF (%)	44.7	47.2	28.9	30.6
MMAD (μ m)	2.7	2.3	2.5	2.5
N	2	2	2	2

[0349] 示例8

[0350] 配方组合17a至18a和17b至18b通过如在图17B中的121所示的双孔口致动器射出。与对于各个双罐的羽流持续时间相比,测量对于同时致动两个25 μ L阀和两个63 μ L阀的羽流持续时间。该示例证实,可以在不增加羽流持续时间的情况下将计量体积增加一倍。两个配方组合是:

[0351] 25 μ L配方组合:

[0352] 配方17a:0.18%w/w布地奈德;13%w/w乙醇;1.3%w/w丙三醇;HFA 134a至100%;
和

[0353] 配方18a:0.18%w/wBDP;13%乙醇;HFA 134a至100%

[0354] 63 μ l配方组合:

[0355] 配方17b:0.07%w/w布地奈德;13%w/w乙醇;1.3%w/w丙三醇;HFA 134a至100%;
和

[0356] 配方18b:0.07%w/wBDP;13%w/w乙醇;HFA 134a至100%;并且

[0357] 在表9中总结了羽流持续时间测量。在表9中还给出标准偏差(SD)和相对标准偏差(RSD)。组合的配方的羽流持续时间与各个罐的羽流持续时间比较。

[0358] 该示例证实,使用双罐配置当通过两个喷嘴孔口射出配方时,可以在不增加羽流持续时间的情况下将计量体积增加一倍。

[0359] 表9:各个罐和双罐的羽流持续时间

[0360]

罐	阀尺寸	羽流持续时间 (s)	RSD (%)	SD (s)
BDP - 竖立		0.317	6.2	0.02
布地奈德 - 倒置	25 μ L	0.246	2.1	0.005
双罐		0.321	7.4	0.024
BDP - 竖立		0.545	2.8	0.015
布地奈德 - 倒置	63 μ L	0.496	3.0	0.015
双罐		0.552	4.0	0.022

[0361] 示例9

[0362] 上一个示例8的配方17a和18a通过双孔口致动器射出,并且它们的气雾特征与单独地射出的每个配方的气雾特征相比。该示例证实,配方在从两个非常靠近的孔口同时地致动之后进行雾化后的混合。所使用的两个配方是:

[0363] 配方17a(具有低挥发性成分的布地奈德配方,25 μ l剂量每次喷射):

[0364] 0.18%w/w布地奈德(50 μ g/25 μ l),13%w/w乙醇,1.3%w/w丙三醇,HFA 134a至100%

[0365] 配方18a(BDP配方,25 μ l剂量每次喷射):

[0366] 0.18%w/wBDP(50 μ g/25 μ l),13%w/w乙醇,HFA 134a至100%

[0367] 对于各个比较测量而言,使用双孔口致动器,在倒置的位置中射出配方17a(布地奈德),并且在竖立的位置中射出配方18a(BDP)。

[0368] 表10和图25显示了使用双孔口致动器单独地(由图25中的空心符号指示,“单罐”)或同时地(由图25中的实心符号指示,“双罐”)致动的布地奈德(50 μ g/25 μ L)和BDP(50 μ g/25 μ L)的气雾特征。从单罐配方递送的BDP的竖立取向由于BDP保留在阀杆、阀和致动器上而减小递送的剂量。当配方被同时地致动时,递送的剂量由于减少在致动器上的沉积的羽流之间相互作用而得以提高。另外,BDP的MMAD增大(从0.9 μ m到1.5 μ m),并且布地奈德减小(从3.0 μ m到2.4 μ m)。这可以归因于配方的雾化后的混合,导致测量到的粒度分布改变。

[0369] 该示例示出配方的雾化后的混合。该示例还示出,可以在雾化后调节粒度分布,这表明在孔口之后发生颗粒成型。

[0370] 表10:通过双孔口致动器单独地(“单罐”)或同时地(“双罐”)致动的布地奈德和BDP的气雾特征

[0371]

平均值	单罐		双罐	
	布地奈德	BDP	布地奈德	BDP
递送的剂量 (μg)	54.2	29.1	45.1	40.8
FPD $\leq 5\mu\text{m}$ (μg)	25.6	16.2	13.2	12.7
FPF (%)	47.1	55.8	29.3	31.1
MMAD (μm)	3.0	0.9	2.4	1.5
N	2	2	2	2

[0372] 示例10

[0373] 在同时致动两个阀系统之后,使用双孔口致动器所产生的羽流使用高速成像可见。

[0374] 图26示出羽流的侧视图。图27示出在离孔口7mm(在图27中的131处所示)、14mm(在图27中的132处所示)和28mm(在图27中的133处所示)的位置处得到的剖视图。

[0375] 图26和27中所示的图像证实,在同时致动两个配方之后,羽流进行相互作用。所捕获的图像证实,两个单独羽流组合并且碰撞之后的羽流几何形状改变,如将图像131和图像132比较更显而易见。

[0376] 喷嘴孔口之间的角和距离将确定在雾化后发生的碰撞点和混合类型。

[0377] 示例11

[0378] 该示例还证实,通过同时递送第二配方而调节第一配方的PSD。

[0379] 使用图14B的致动器,通过0.30mm的直径的孔口递送BDP配方9和布地奈德配方12(参见示例6)。

[0380] 为了获得比较数据(“单”,指单储器),使用包装在50 μl 阀中的相同的配方(示例6的配方10和13)以匹配双剂量的总体积,并且通过具有孔口直径为0.30mm的致动器的传统MDI系统来递送所述配方。

[0381] 使用图17A的致动器所执行的实验示出,两个不同的配方通过单孔口的递送导致它们的PSD变得更加相似(参见示例6)。在根据图14B的系统中将每个容器的阀杆出口和出口孔口95连接起来的每个配方路径都是线性的并且在互连点中相对于与容器的纵向轴线平行的轴线对齐在20°的角,所述根据图14B的系统的一个效果在于,更加容易实现致动两个罐的总体同步,允许两个配方同时混合。

[0382] 在表11和图28中显示了对于双罐单孔口MDI系统的药物递送特征。该数据使用在具有单孔口的配置中的试验台得到。在图28中由虚线所连接的数据点指示,对于两个配方而言,双递送导致几乎相同的粒度分布,BDP的MMAD从1.3 μm (针对传统MDI所得到的数据)移动到2.8 μm ,并且布地奈德的MMAD从3.2 μm 移动到2.9 μm 。这证实,对于同时混合所期望的是致动的高度同步性。

[0383] BDP配方9的MMAD示出比布地奈德配方12更大的改变。这可以归因于在从孔口前开始的混合处理期间丙三醇(低挥发性成分)对BDP颗粒的影响。

[0384] 除了MMAD的移动以外,还可比较细粒份额(%FPF)(参见表11),该细粒份额落入针对两个单MDI所得到的细粒份额(27%和35%)之间。

[0385] 表11:针对双罐单孔口MDI的BDP和布地奈德配方的双罐递送的气雾特征

[0386]

平均值	BDP	BDP	Bud	Bud
	(50/50)	(50/25)	(50/25)	(50/50)
	单	双	双	单
计量的剂量 (μg)	52.7	59.5	63.1	48.7
递送的剂量 (μg)	47.1	55.2	56.2	44.4
FPD (μg)	16.6	16.3	16.9	12.1
FPF (%)	35.2	29.5	30.1	27.2
MMAD (μm)	1.3	2.8	2.9	3.2
n	2	2	2	2

[0387] 示例12

[0388] 该示例证实,HFA可以用于增大高乙醇配方的雾化。

[0389] 配方19和20通过具有两个储器和单孔口的系统射出,所述系统与图14B中所示的配置类似。剂量体积分别是25 μl 。该数据与通过具有0.30mm的孔口直径的传统单储器致动器递送配方19(高乙醇配方)所得到的数据比较。

[0390] 配方19(高乙醇配方):BDP(100 μg /25 μl),26%w/w乙醇

[0391] 配方20:HFA 134a

[0392] 表12和图29中显示了针对双储器单孔口MDI系统的递送特征。图29示出用ACI测量到的药物沉积物。在图29中,空心条指示针对双储器单孔口致动器的ACI药物沉积物。实心条指示借助仅具有一个储器的传统致动器所得到的比较数据。

[0393] 高乙醇配方与HFA的混合增大高乙醇配方的雾化。在添加HFA(参见表12)的情况下,MMAD从3.7 μm 减小到2.8 μm ,表明颗粒破碎增大。FPD也从针对传统MDI数据所测得的18.1 μg 增大到针对双罐单孔口MDI所测得的36.3 μg ,并且吸入端口沉积物减小。

[0394] 表12:针对双罐单至孔口MDI的高乙醇配方的双罐递送的气雾特征

[0395]

	双		单(对照物)	
计量的剂量 (μg)	120.8	119.0	114.6	114.6
递送的剂量 (μg)	110.9	111.1	104.3	106.0
FPD (μg)	35.3	37.2	18.2	17.9
FPF (%)	31.9	33.5	17.5	16.9
MMAD (μm)	2.8	2.8	3.7	3.7

[0396] 示例13

[0397] BDP配方9和布地奈德配方12(参见示例6,但是每次喷射的剂量体积是25 μ l或100 μ l)使用具有单孔口的配置通过0.30mm的直径孔口同时地射出,所述配置如用根据图14B的致动器示意性地示出。剂量体积被设定成不同的,剂量体积中的一个为25 μ l,并且剂量体积中的另一个为100 μ l。

[0398] 图30和31示出由递送不等体积的BDP配方9和布地奈德配方12所得到的结果。在两种情况下,两个罐被同时地激活,意味着25 μ l剂量的持续时间被包含在较长的100 μ l剂量的持续时间内。

[0399] 使用传统的单储器MDI执行比较测量(在图30和31中由“BDP”和“Bud”指示),喷嘴孔口直径是0.30mm。

[0400] 含有丙三醇(低挥发性成分)的配方对BDP配方(没有低挥发性成分)的PSD有更大影响。就BDP配方使用25 μ l的剂量体积而言,当与100 μ l的布地奈德配方(图30)一起递送时,BDP的MMAD从1.2 μ m(针对传统MDI所得到的数据)移动到3.1 μ m。布地奈德配方的MMAD仅从3.5 μ m略微移动到3.2 μ m。该结果类似于图28的结果,在图28中同时地递送相等体积的两个配方。然而,不同之处在于,与BDP比较,增大了含有丙三醇的配方的影响,该增大的影响使两个配方的MMAD进一步朝向对于传统MDI对照物(对比图30和31)所产生的布地奈德数据的MMAD移动。

[0401] 相等剂量体积的两个配方产生2.8 μ m和2.9 μ m(参见上表11)的类似的MMAD。

[0402] 示例14a

[0403] 该示例证实,通过两个孔口递送的羽流的碰撞角和孔口分离距离影响雾化和羽流混合。

[0404] 通过在具有两个孔口的配置中的试验台递送BDP配方9和布地奈德配方12(参见示例6)。即,使用双储器双孔口的配置。对于具有不同的孔口分离距离和碰撞角的各种致动器都这样做。

[0405] 为了得到比较数据(“单罐”),使用相同的配方。通过具有直径为0.22mm的孔口的传统致动器递送配方。传统的单储器MDI具有50 μ l阀。比较数据为BDP配方给出1.3 μ m的MMAD,并且为布地奈德配方给出3.1 μ m的MMAD,用于比较。

[0406] 表13中显示了借助试验台得到的针对双储器双孔口MDI系统的药物递送特征。孔口直径也允许改变。表14和图32示出针对双储器双孔口MDI系统的药物递送特征,所述药物递送特征与针对单储器单孔口MDI系统所得到的比较数据进行比较。

[0407] 表13:分离距离和碰撞角对MMAD的影响效果

碰撞角 (°)	孔口直径 (mm)	分离距离 (mm)	MMAD (μm)	
			BDP	布地奈德
[0408] 60	0.25	17.5	2.0	3.1
		9.0	2.1	3.0
	6.0	2.3	2.9	
	0.30	2.0	1.9	2.8
15	0.25	6.0	1.8	3.4

[0409] 表13证实,孔口距离和碰撞角影响药物递送特征。期望的特征可以通过设定孔口距离和碰撞角得到。

[0410] 如由表13所示,在60°的碰撞角下,MMAD随着分离距离减小而变得更加相似,表明确实在孔口后发生混合。

[0411] 在仅15°的碰撞角下,甚至在较小的分离距离下,混合变得较无效。该较小的碰撞角15°意味着羽流从孔口离开进一步碰撞。因此,在碰撞和混合之前,羽流具有更多的时间来雾化和展开。

[0412] 随着分离距离减小,致动器沉积物也减少:在15°的碰撞和6.0mm的分离下,致动器沉积物与标准致动器的致动器沉积物(对于BDP而言是6.1 μg 并且对于布地奈德而言是5.9 μg)是可比较的。然而,随着分离距离改变,在致动器与吸入端口沉积物之间有逆转关系。

[0413] 示例14b

[0414] 为了评估出双孔口递送的效果多大程度是由于通过同时释放两个配方而使羽流在孔口后混合,或者是部分地还是全部地由于其它因素,所述其它因素例如是在嘴件和吸入端口的一侧上冲击,仅使用单罐通过在双孔口的配置系统中的试验台递送单个剂量的布地奈德(50 μg /25 μl)。

[0415] 图32和表14示出,对于单罐递送而言,与借助两个罐的双递送相比,致动器沉积物大约增加了一倍,这是因为第二羽流没有反向力朝向嘴件开口指引流动。

[0416] 然而,单罐通过该系统的致动也减少了吸入端口和级0、1、2和3上的沉积物,将MMAD从2.9 μm (来自用超细配方的双递送数据)有效地减小到2.3 μm 。FPD几乎是相同的(参见表14,15.4 μg 和15.6 μg)。

[0417] 表14:双储器双孔口:单罐递送对双罐递送

[0418]

	Bud (单罐)		Bud (与 BDP 一起递送)	
计量的剂量 (μg)	59.0	59.4	59.6	56.6
递送的剂量 (μg)	28.1	32.0	44.7	44.1
FPD (μg)	15.5	15.3	16.2	15.0
FPP (%)	55.0	47.8	36.4	34.0
MMAD (μm)	2.3	2.3	2.9	2.9

[0419] 示例15

[0420] 该示例证实,当使用双孔口和单孔口配置时,如何通过同时递送第二配方来影响一个配方的PSD。

[0421] 对于单孔口配置而言,配方9和12(参见示例6)通过在单孔口配置中的试验台射出,所述单孔口配置与单孔口致动器对应,其具有0.30mm的喷嘴孔口直径。对于双孔口配置而言,配方9和12(参见示例6)通过在双孔口配置中的试验台射出,所述双孔口配置与双孔口致动器对应,其具有0.25mm的喷嘴孔口直径、60°的碰撞角、6.0mm的喷嘴分离距离。

[0422] 分别通过单储器MDI系统的传统致动器射出BDP配方和布地奈德配方而得到比较数据。喷嘴孔口直径是0.22mm。

[0423] 图33中示出递送特征。对于双储器MDI借助单喷嘴孔口所得到的数据由“单孔口”指示。对于双储器MDI借助双孔口配置所得到的数据由“双孔口”指示。比较数据由“pMDI, 0.22mm”指示。

[0424] 通过单个具有0.30mm的直径的孔口的递送导致两个不同的配方的MMAD变得几乎相同(对于BDP配方9而言是2.8 μm ,并且对于布地奈德配方12而言是2.9 μm)。

[0425] 通过双孔口不发生相同程度的混合。BDP超细配方的MMAD从1.3 μm (针对传统MDI所得到的数据)移动到2.3 μm ,并且布地奈德配方的MMAD从3.1 μm (针对传统MDI所得到的数据)移动到2.9 μm 。该趋势与针对单孔口递送所看到的趋势类似:BDP超细配方的MMAD进一步朝向布地奈德配方的MMAD运动。这证实,丙三醇可以用于显著地调制颗粒尺寸。

[0426] 比较示出,虽然在孔口后没有发生混合,但是为了从两个不同的配方产生相同的PSD或非常相似的PSD,应当选择在槽中就开始混合的致动器设计。

[0427] 双孔口系统的优点在于,PSD和MMAD可以通过合适地选择以下三个变量的组合而被优化到任何期望的组合:孔口直径、碰撞角和分离距离。不总是需要适当地设定三个参数中的每一个,而是可以调节所指示的参数中的一个或两个以获取期望的PSD和MMAD就足够了。为了说明起见,三个变量可以设定成使一个羽流对另一个羽流的影响最小化,以便保持PSD是不同的。

[0428] 示例16

[0429] 在该示例中,从双储器通过双孔口(图34和图35)同时地递送配方。所使用的两个配方是:

[0430] Clenil Modulite市售的配方21:BDP(250 μg /致动),乙醇,丙三醇,HFA 134a

[0431] Ventolin Evohaler市售的配方22:硫酸沙丁胺醇(100 μg /致动),HFA 134a

[0432] 配方21是溶液配方,而配方22是悬浮液配方。

[0433] 对于在双储器双孔口的配置中递送而言,试验台与双孔口配置一起使用。双储器双孔口的配置与大致如图17B中所示的致动器所示的配置对应。执行用于两个不同的孔口距离(6mm和10mm)的测量。选择 15° 的碰撞角,从而减小羽流的相互作用。用于递送配方21(Clenil)的孔口具有0.30mm的直径。用于递送配方22(Ventolin)的孔口具有0.50mm的直径。通过传统致动器射出相应的配方21和配方22而得到比较数据,所述传统致动器是具有一个储器和一个孔口的MDI的致动器。对于配方21而言,致动器具有0.30mm的喷嘴孔口直径。对于配方22而言,致动器具有0.50mm的喷嘴孔口直径。

[0434] 图34示出在两个不同的孔口分离距离分别是10mm和6mm的情况下,当配方21(Clenil)与配方22一起递送时针对配方21的药物递送特征。图35示出在两个不同的孔口分离距离分别是10mm和6mm的情况下,当配方22(Ventolin)与配方21一起递送时针对配方22的药物递送特征。

[0435] 当两个配方同时递送时,两个配方的PSD,尤其配方21(Clenil)的PSD严密地匹配使用单储器单孔口致动器所得到的比较数据。Clenil配方的FPD随着分离距离减小而减少(从10.0mm的孔口间距下的 $41.3\mu\text{g}$ 减少到6.0mm的孔口间距下的 $37.6\mu\text{g}$;比较数据: $55.6\mu\text{g}$)。随着分离距离增大,致动器和吸入端口沉积物增加。对Ventolin观察得到类似结果:FPD从10.0mm的孔口间距下的 $16.8\mu\text{g}$ 减少到6.0mm的孔口间距下的 $15.9\mu\text{g}$ (比较数据: $35.9\mu\text{g}$)。

[0436] 在两个分离距离下,MMAD从对于比较数据(单储器单孔口)而言的 $3.4\mu\text{m}$ 减小到对于双递送而言的 $3.3\mu\text{m}$,MMAD没有明显地变化。略微的减少可以解释为Ventolin对添加到羽流的额外HFA的影响,所述额外HFA会促进雾化。

[0437] 示例17

[0438] 在该示例中,从双储器通过单孔口同时地递送两个配方21和22(参见示例16)。喷嘴孔口直径是0.30mm。

[0439] 以与参照示例16所述的方式相同的方式得到比较数据。即,使用具有传统的单储器单孔口配置的MDI,孔口直径分别是0.30mm(配方21)和0.50mm(配方22)。

[0440] 图36和表15示出递送特征。如图36中所示,两个配方的混合导致MMAD从传统MDI的MMAD移动,这与两个溶液配方混合的效果类似。

[0441] 配方21(Clenil Modulite)的MMAD从 $3.4\mu\text{m}$ 减小到 $3.0\mu\text{m}$ (表15),这是由于由配方22(Ventolin)所递送的HFA产生的雾化增大。FPD也从 $56\mu\text{g}$ 增加到 $86\mu\text{g}$ 。这与参见示例12的效果类似,其中HFA用于促进高乙醇溶液雾化。Ventolin配方的MMAD从 $2.9\mu\text{m}$ 增大到 $3.3\mu\text{m}$,这是由于在Clenil配方内的丙三醇增大了所产生的颗粒的尺寸。

[0442] 表15:配方21(Clenil Modulite)和配方22(Ventolin)的双储器单孔口递送

[0443]

	Clenil (传统 MDI)	Clenil (双储器)	Ventolin (双储器)	Ventolin (传统 MDI)
计量的剂量 (μg)	248.0	262.8	118.5	100.5
递送的剂量 (μg)	225.4	248.9	90.2	89.0
FPD (μg)	55.6	85.5	33.9	35.9
FPF (%)	24.7	34.4	38.1	40.3
MMAD (μm)	3.4	3.0	3.3	2.9
n	2	2	2	2

[0444] 示例18

[0445] 在该示例中,使用在双储器单孔口配置中的试验台与格隆溴铵(GP)、毒蕈碱的受体拮抗剂同时地共同施用组合产品(市售的Fostair,含有类固醇(BDP)和具有格隆溴铵的 β 2激动剂(福莫特罗)的配方,所述格隆溴铵作用在毒蕈碱型受体上)。已经使用不同的格隆溴铵配方。使用与示例17中的配置相同的配置,所述配置具有0.30mm的孔口直径。

[0446] 组合产品(市售的Fostair):BDP/FF(100/6 μg /致动),乙醇,HCl(1M),HFA134a

[0447] 配方23:格隆溴铵(25 μg /致动),12%w/w乙醇,HFA 134a

[0448] 配方24:格隆溴铵(25 μg /致动),12%w/w乙醇,0.144%w/w丙三醇

[0449] 配方25:格隆溴铵(25 μg /致动),12%w/w乙醇,0.144%w/w十四酸异丙酯(IPM)

[0450] 对于组合产品而言,通过使用传统的商业单储器单孔口致动器射出一定剂量的组合产品而得到针对组合产品的比较数据,所述传统的商业单储器单孔口致动器具有0.30mm的孔口直径。

[0451] 图37示出当组合产品与配方23至25中的一个一起通过单喷嘴孔口射出时的递送特征。BDP的FPD和福莫特罗的FPD在当通过双储器单孔口系统的致动器与超优格隆溴铵一起递送时的控制下是可比较的。非挥发性添加剂添加在格隆溴铵配方中,导致BDP的MMAD和福莫特罗的MMAD略微增大。

[0452] 配方的问题是,经常难以找到适合于同一个载体的两个活性物质。然而,如由示例16至18和其它示例所示,以及如在本文详细地所述,使用双储器双孔口的概念,能够同时地递送两个这样的药物。还能够在性能方面匹配两个分离的配方,例如Clenil Modulite和Ventolin,从而产生二联疗法。

[0453] 示例19

[0454] 使用16mm的阀罐组件制造两个配方并且通过图14B的双储器原型系统递送所述两个配方:

[0455] BDP/福莫特罗(100 μg /6 μg /25 μl),12%w/w乙醇,0.024%w/wHCl(1M),HFA 134a至100%w/w和

[0456] 格隆溴铵(12.5 μg /25 μl),12%w/w乙醇,0.019%w/wHCl(1M),HFA 134a至100%w/w。

[0457] 图38示出递送特征。图38示出如当使用具有单孔口件的试验台时观察,配方的粒

度分布是相同的。

[0458] 在表16中记录有全部三个药物的MMAD,所述全部三个药物的MMAD是 $1.3\mu\text{m}$ 。对于相同的配方而言,该值与如在示例18(图37)中记录的、使用具有双储器单孔口(0.30mm)配置的试验台所收集到的数据是可比较的。然而,由于喉部沉积物物减小,针对通过图14B的原型所递送的配方的FPF是较大的(与30%至32%相比是44%)。

[0459] 表16:双储器单孔口原型

	BDP	福莫特罗	格隆溴铵
计量的剂量 (μg)	92.8	5.7	11.3
[0460] 递送的剂量 (μg)	67.6	3.6	7.9
FPD (μg)	30.2	1.6	3.5
FPF (%)	44.7	44.3	44.1
MMAD (μm)	1.3	1.3	1.3

[0461] 示例20

[0462] 对于图16B中所示的具有三个储器的系统而言,在图39中看到与示例19中所获得的结果类似的结果。在系统的第一容器中容纳有与示例19中所使用的BDP/福莫特罗配方相同的BDP/福莫特罗配方。在系统的第二容器中容纳有与示例19中所使用的格隆溴铵配方相同的格隆溴铵配方。在第三容器中容纳有第三配方,所述第三配方由以下构成:

[0463] 布地奈德($50\mu\text{g}/25\mu\text{l}$),12%w/w乙醇,HFA 134a至100%w/w。

[0464] 图39示出递送特征。

[0465] 在表17中示出,MMAD是类似的,但是不相同的,MMAD是在从 $1.2\mu\text{m}$ 到 $1.5\mu\text{m}$ 的范围内。然而,由于在三重原型中三个阀弹簧可以增大按压罐所需要的力的事实,在筒的致动定时中会有较小的差异,所述较小的差异可以影响射出的气雾云的混合处理。

[0466] 表17:三储器单孔口原型

[0467]

	BDP	福莫特罗	格隆溴铵	布地奈德
计量的剂量 (μg)	85.9	5.2	10.8	41.9
递送的剂量 (μg)	60.8	3.3	6.9	19.5
FPD (μg)	21.2	1.1	2.2	7.6
FPF (%)	34.9	33.9	32.4	38.8
MMAD (μm)	1.4	1.5	1.4	1.2

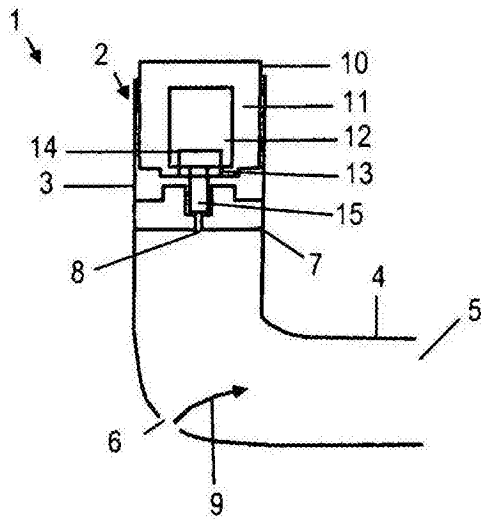


图1

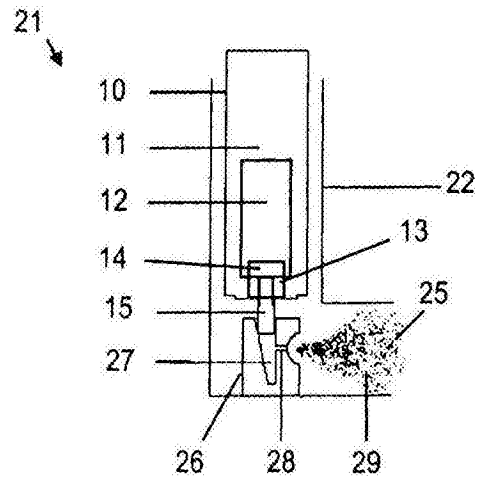


图2

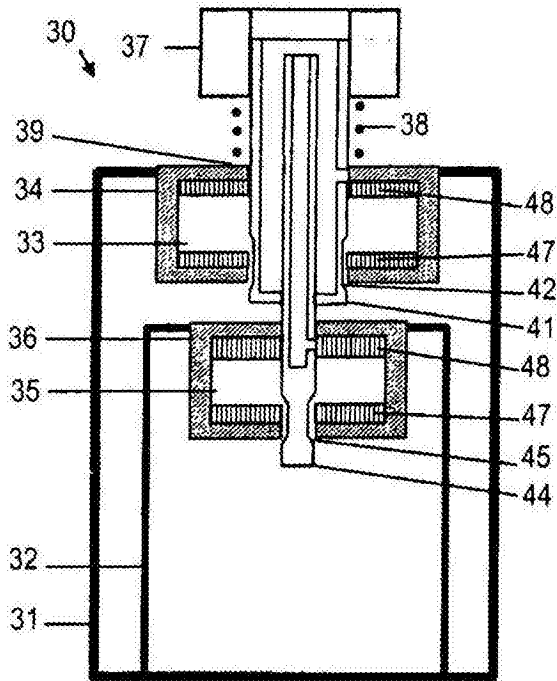


图3

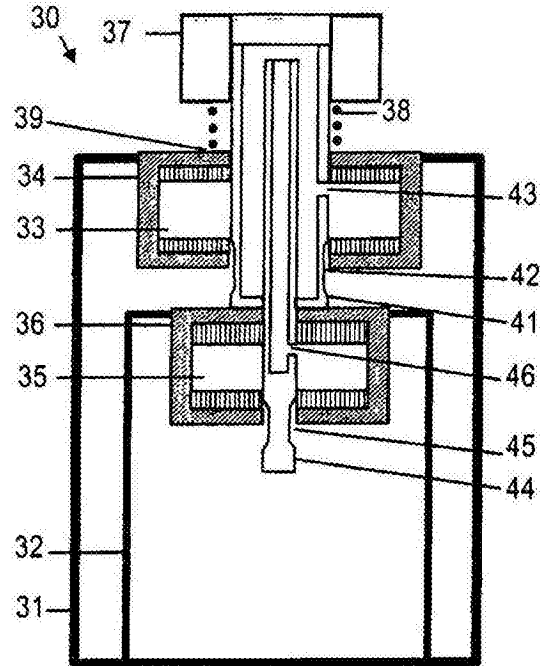


图4

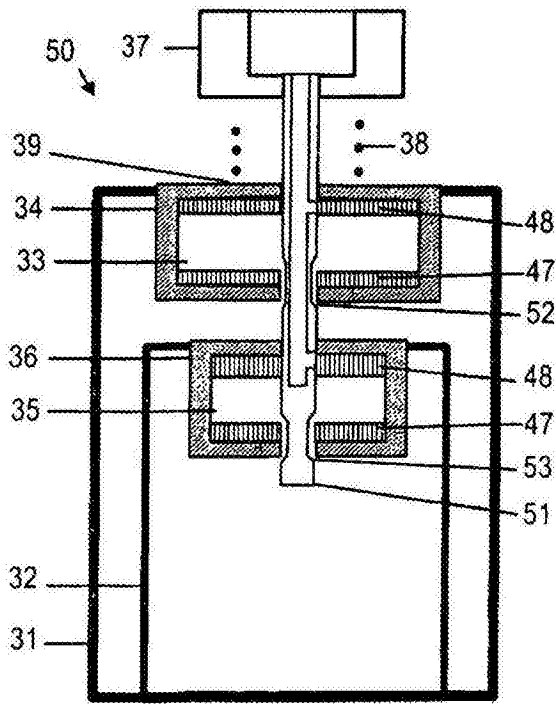


图5

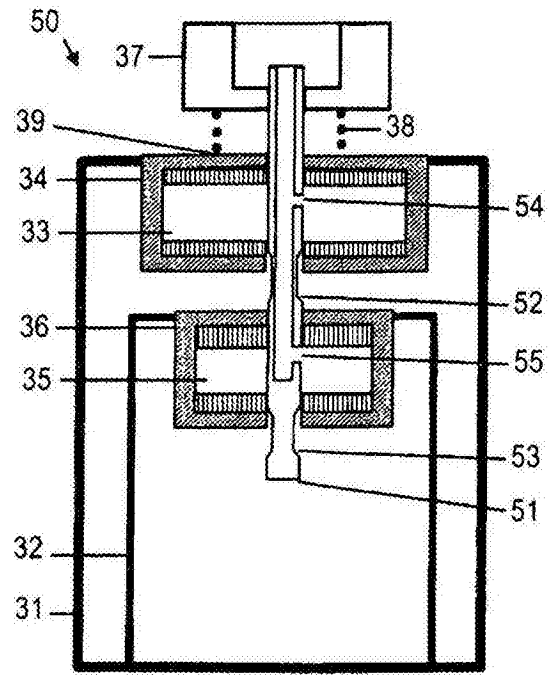


图6

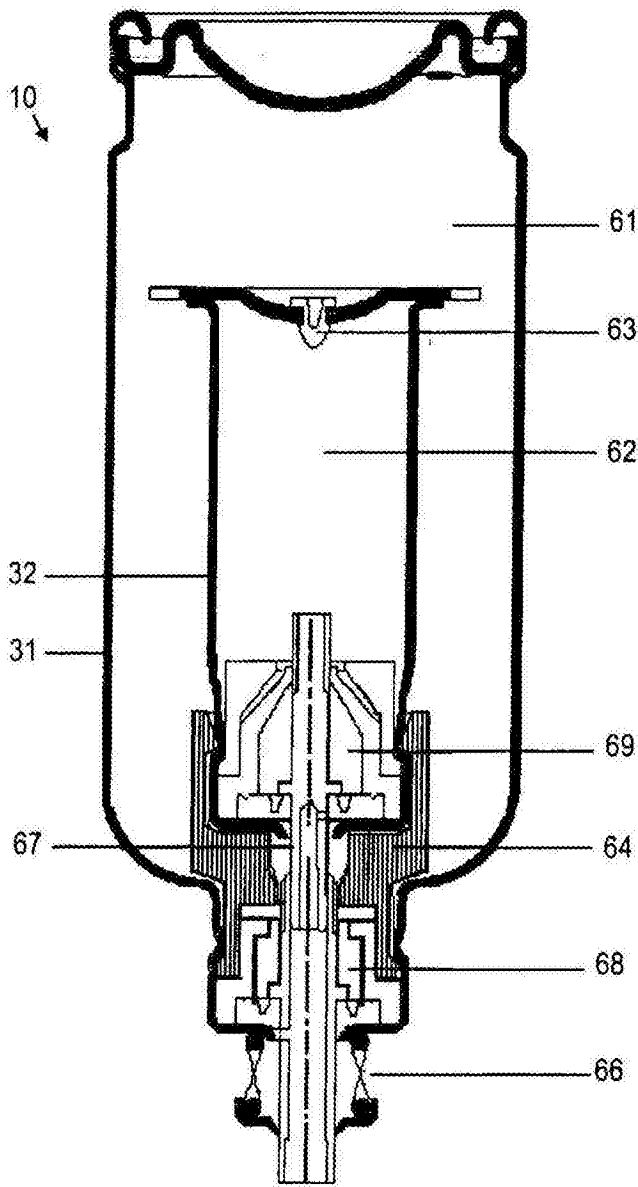


图7

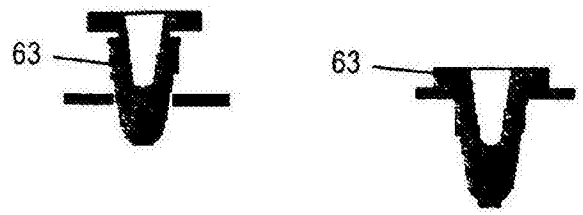


图8

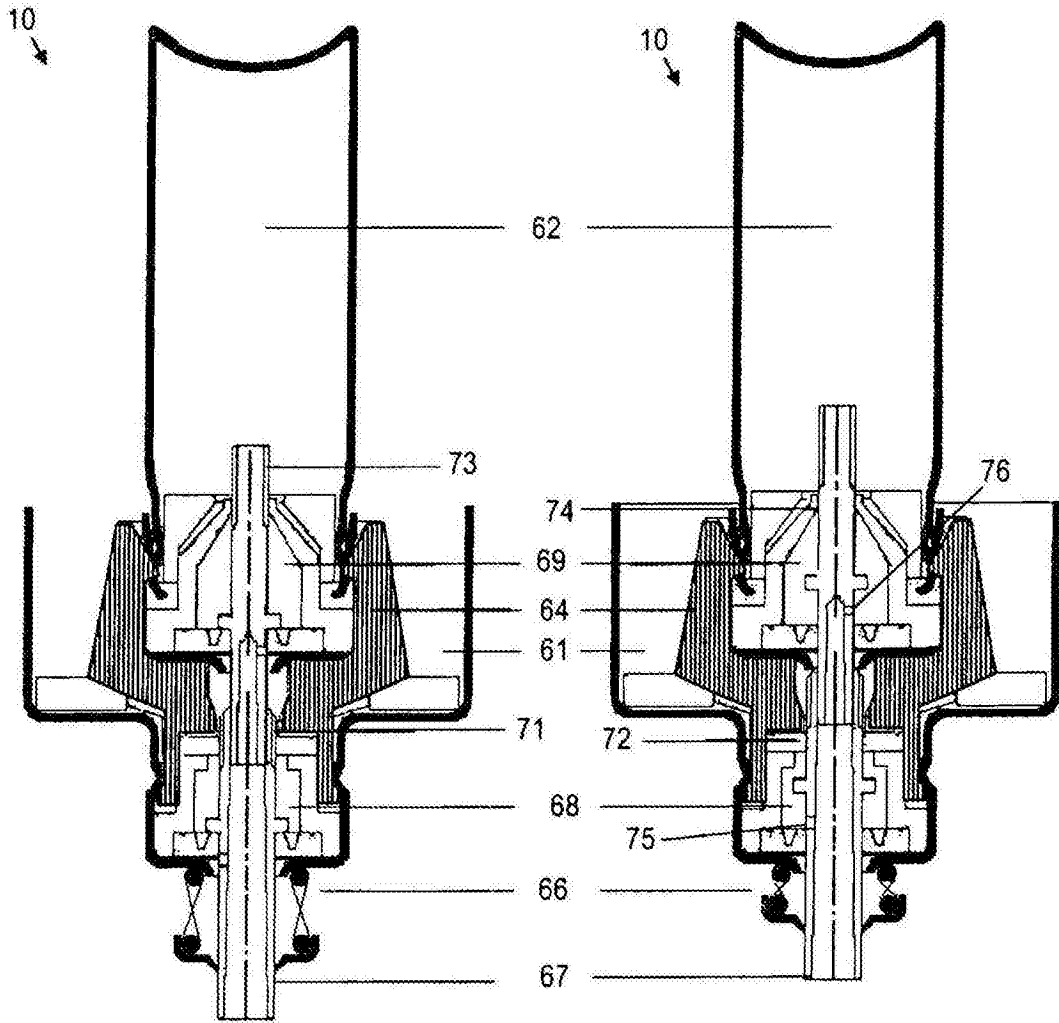


图9

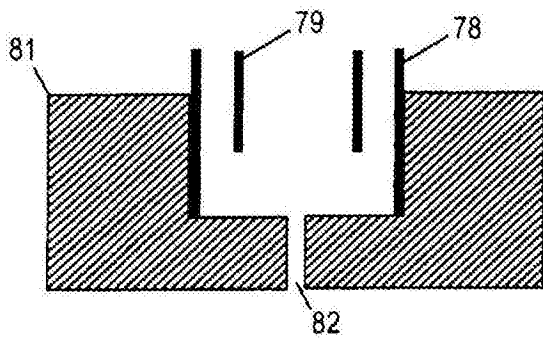


图10

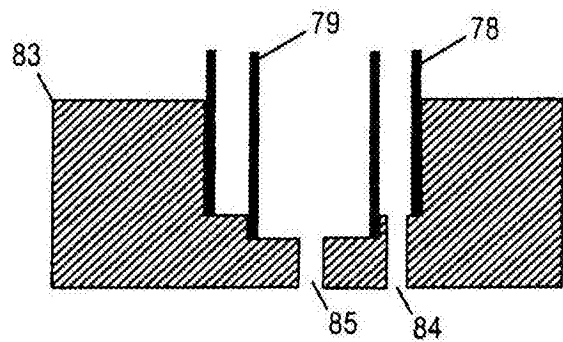


图11

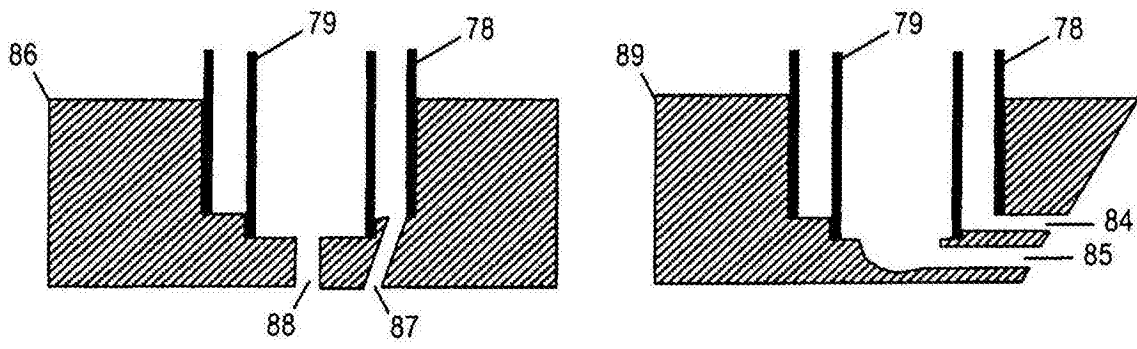


图13

图12

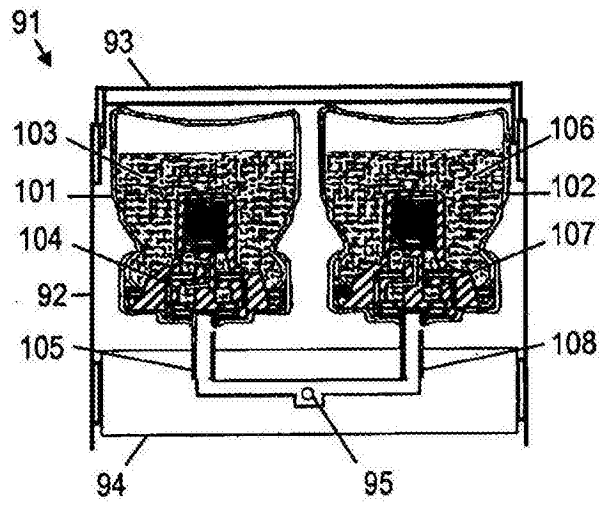


图14A

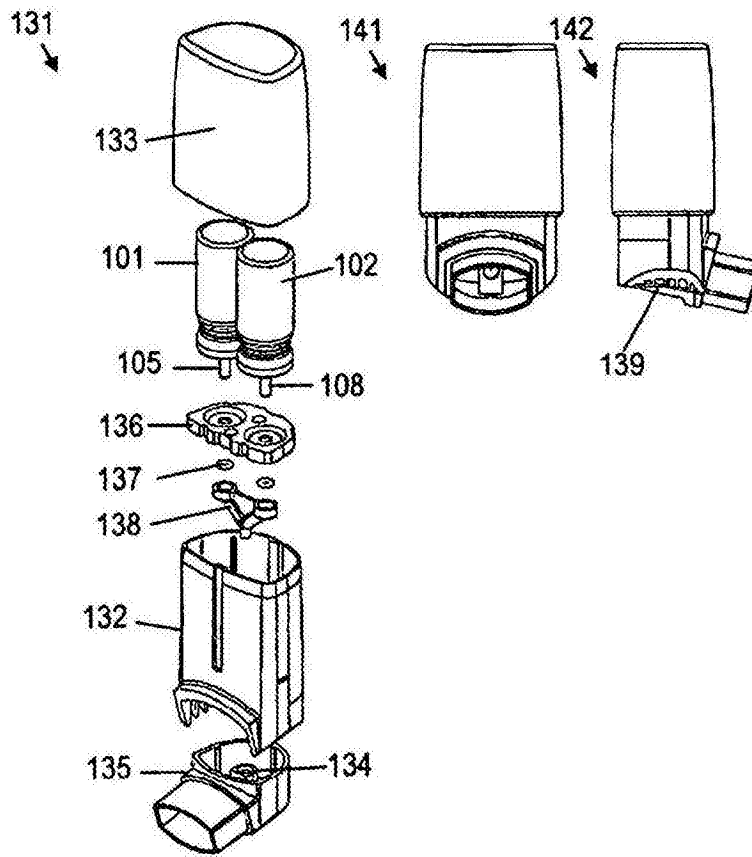


图14B

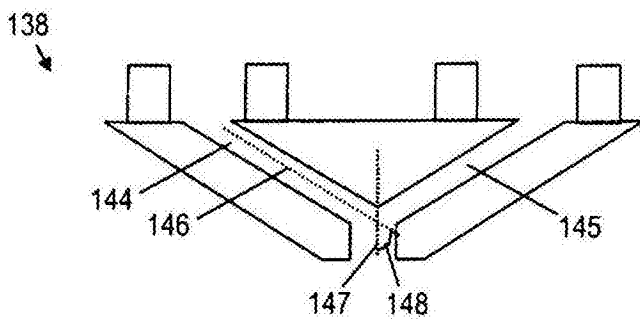


图14C

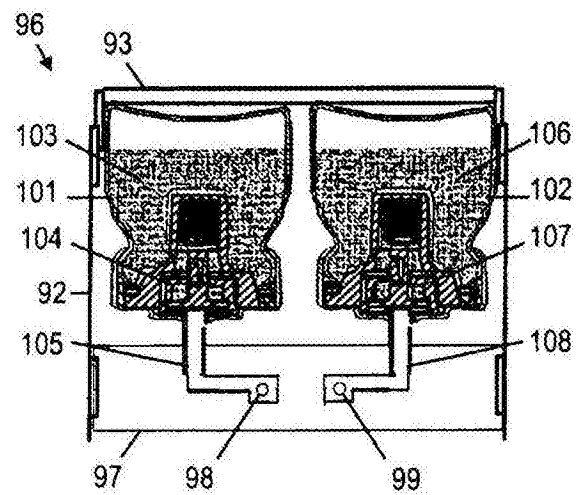


图15A

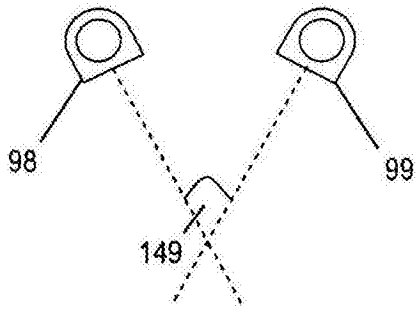


图15B

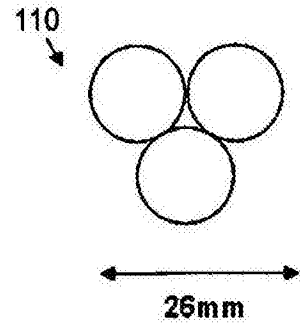
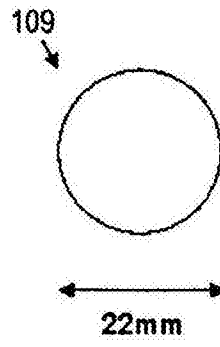


图16A

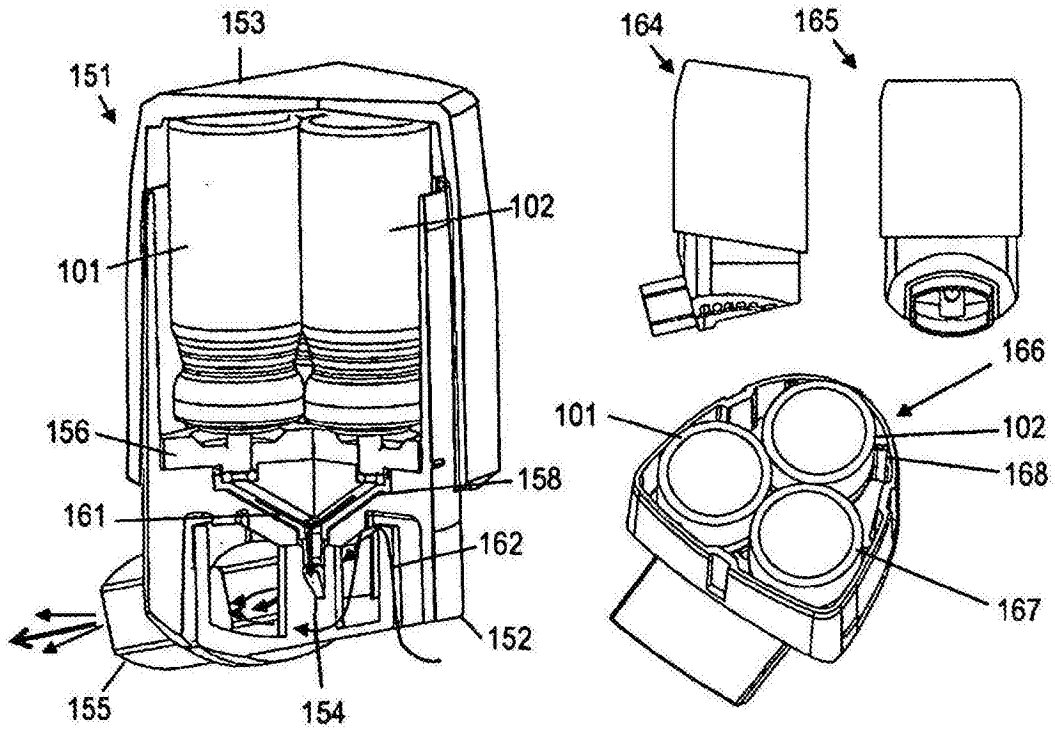


图16B

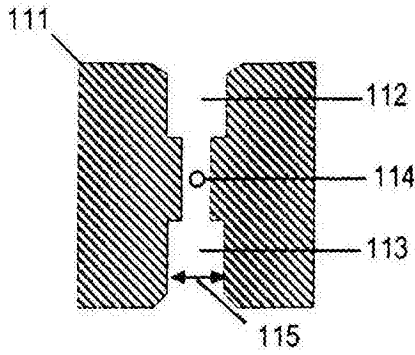


图17A

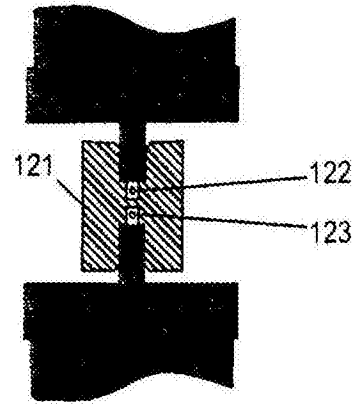


图17B

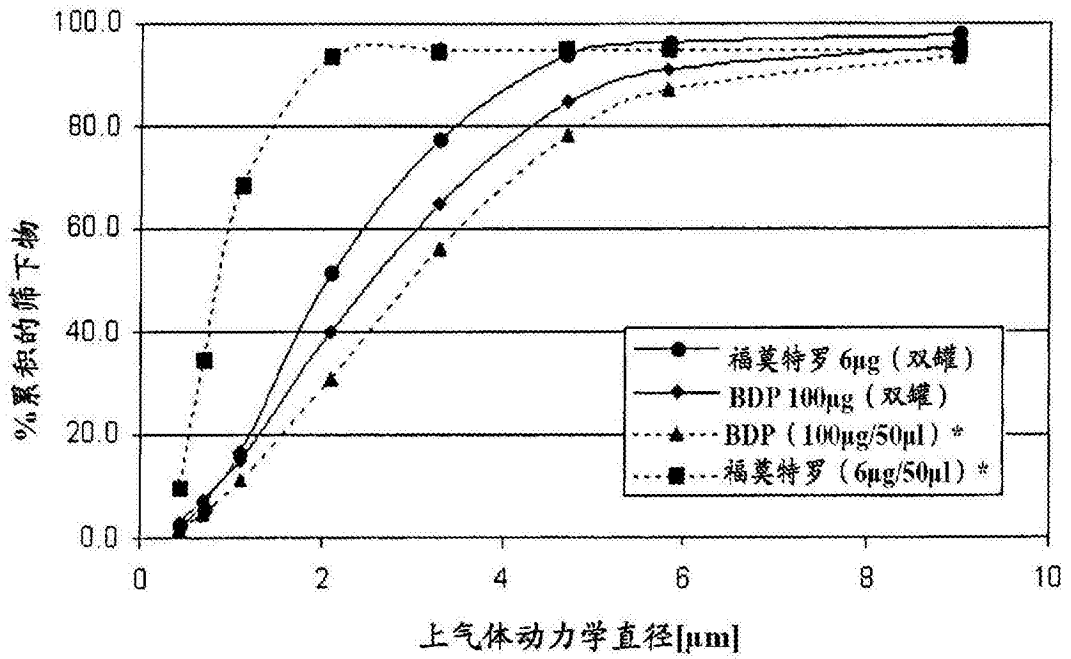


图18

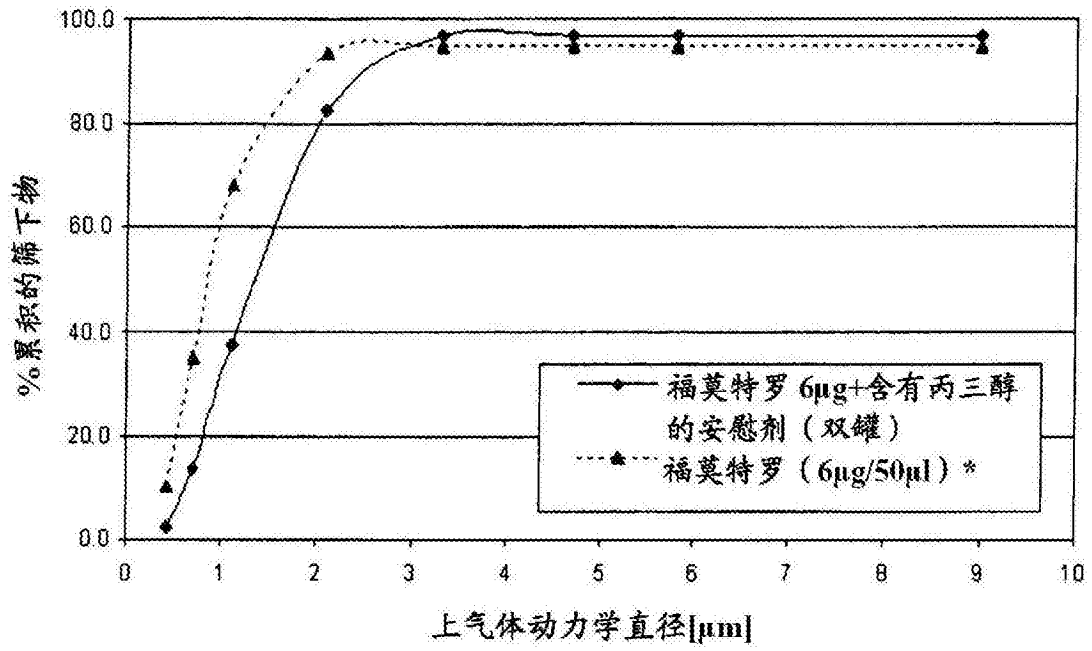


图19

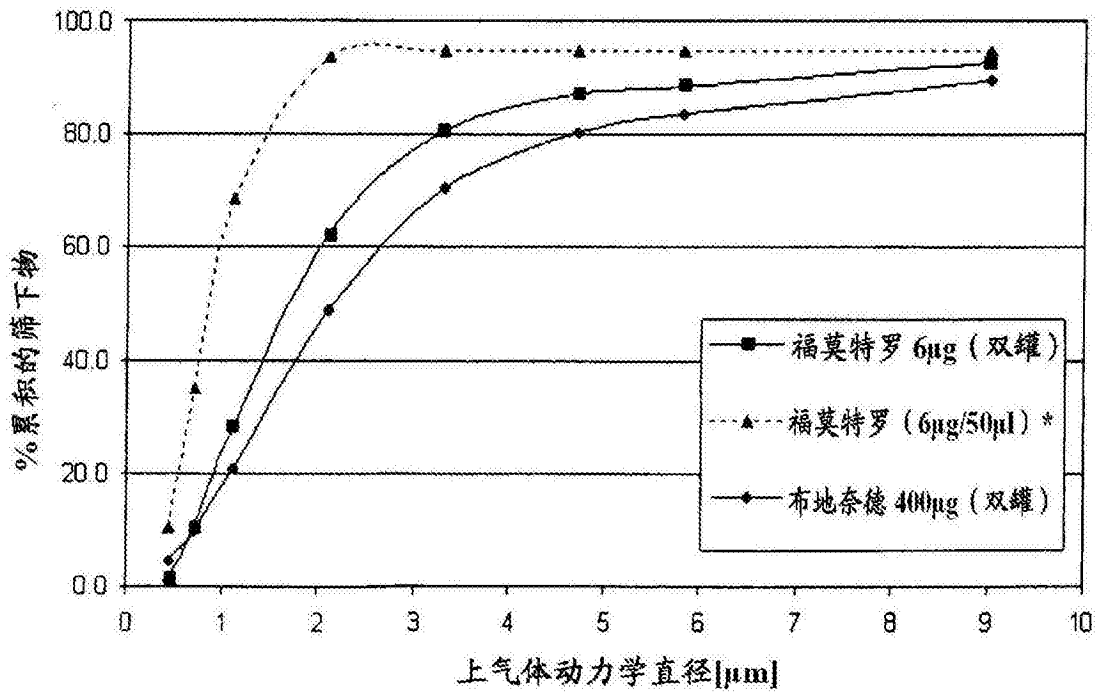


图20

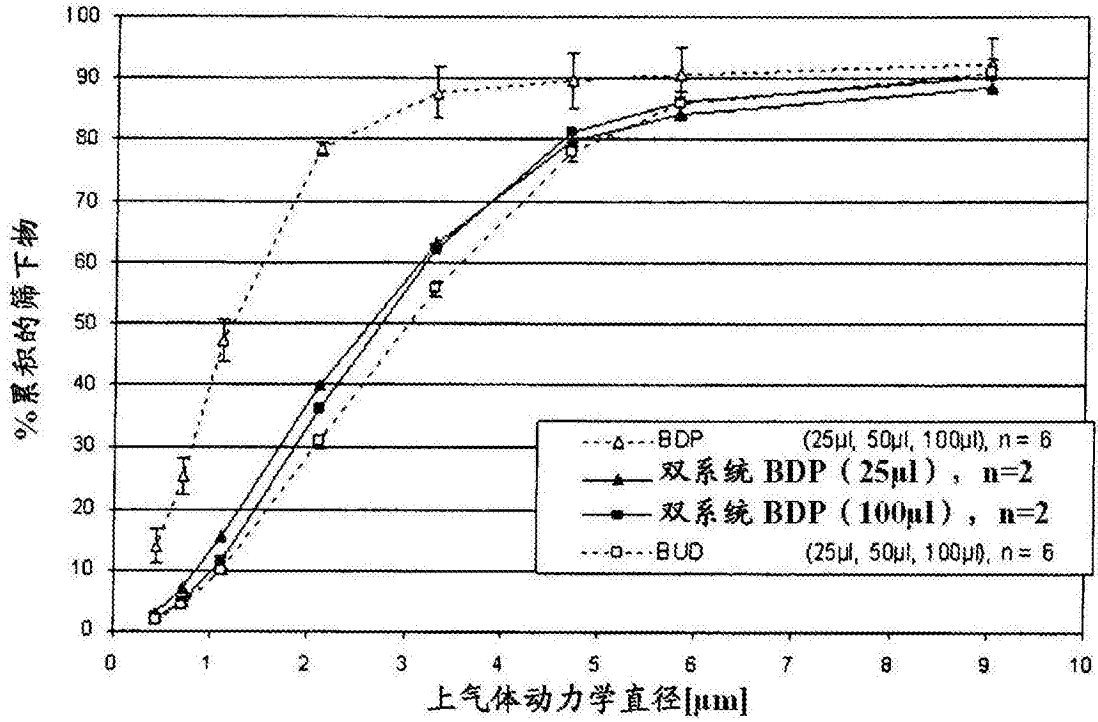


图21

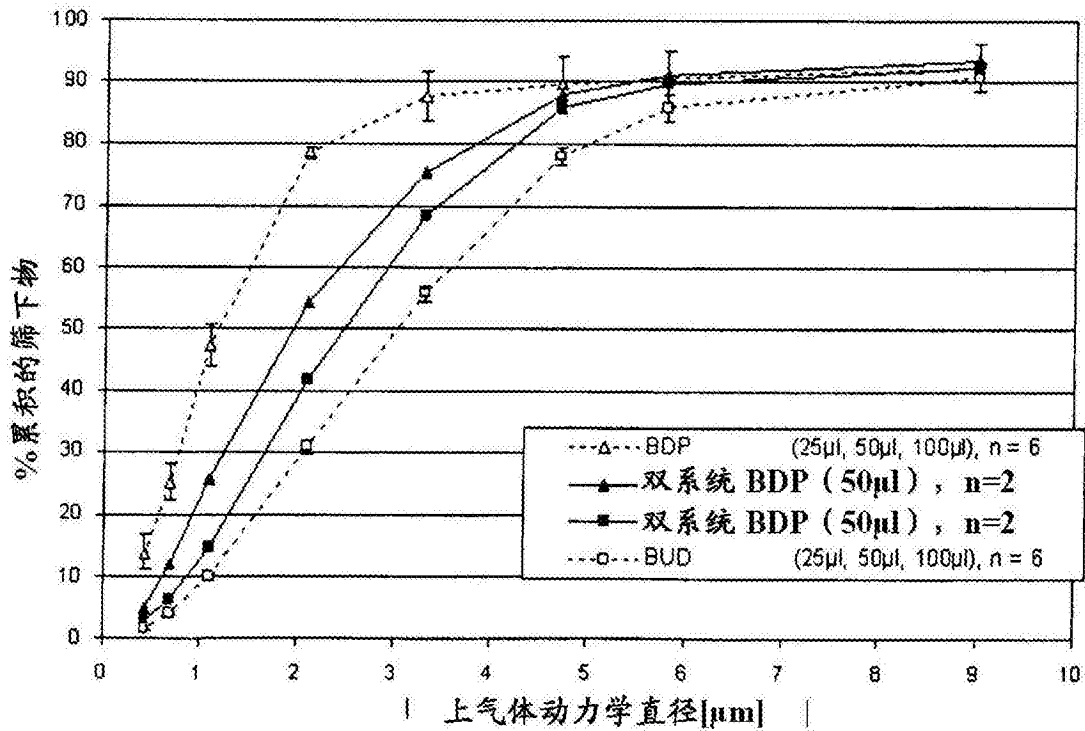


图22

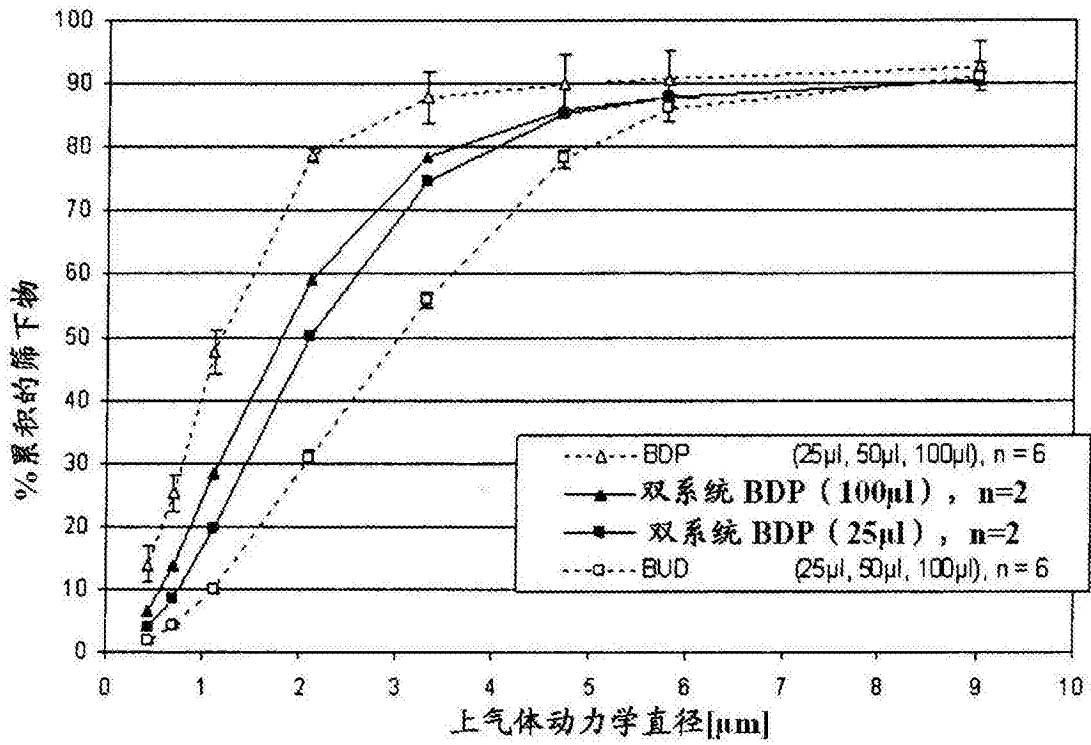


图23

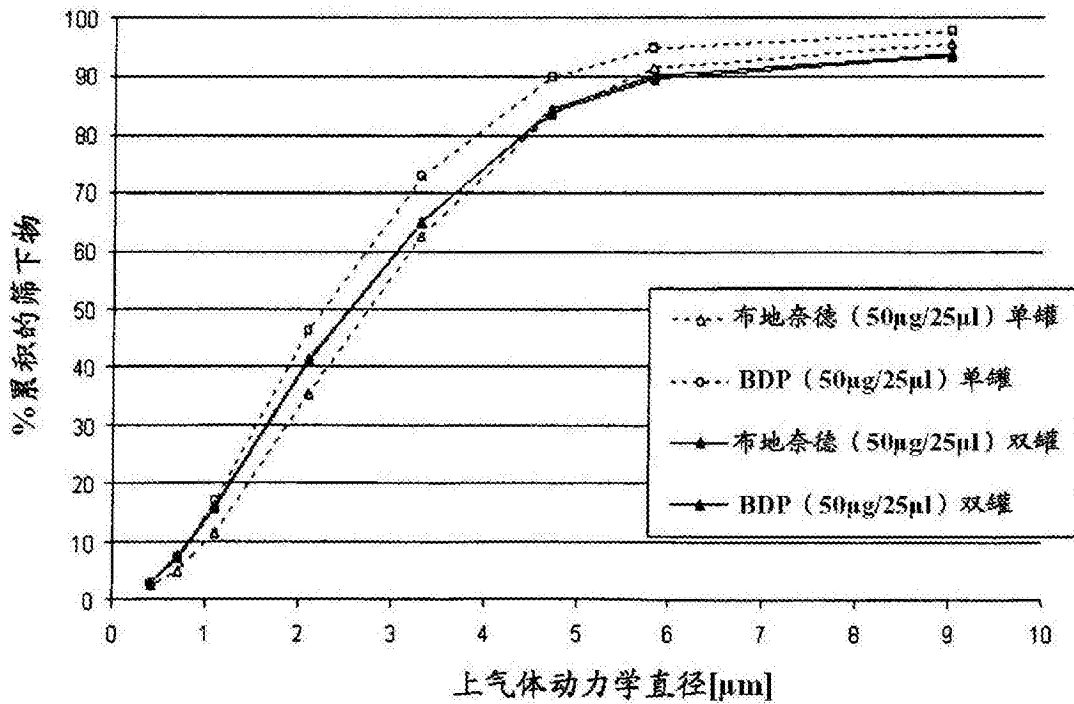


图24

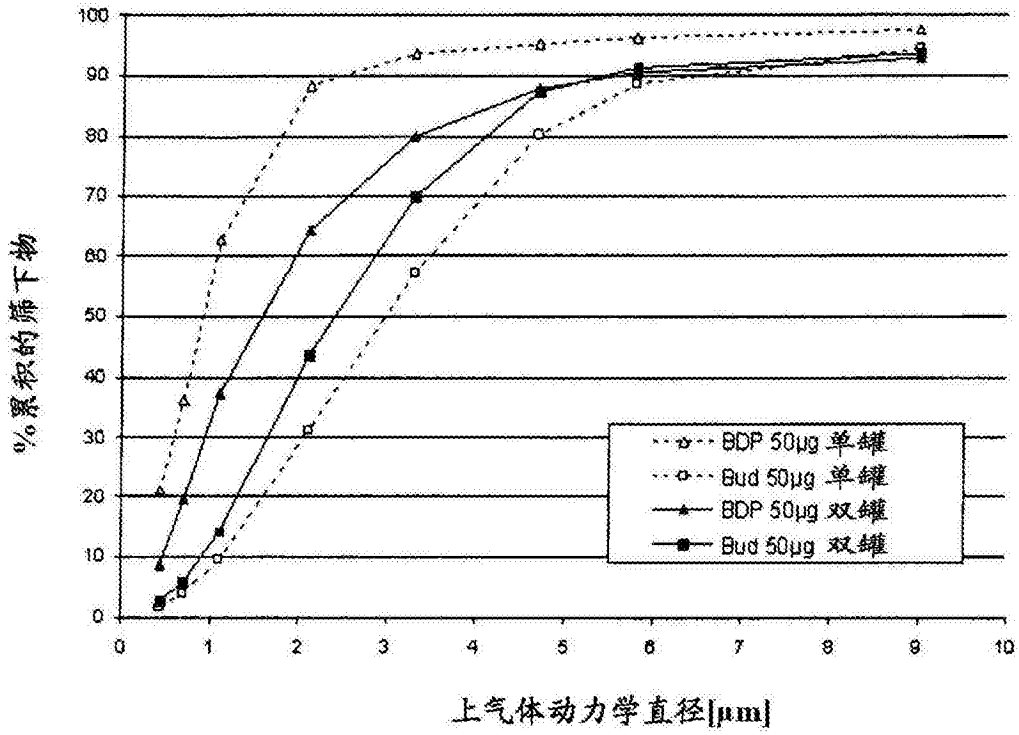


图25

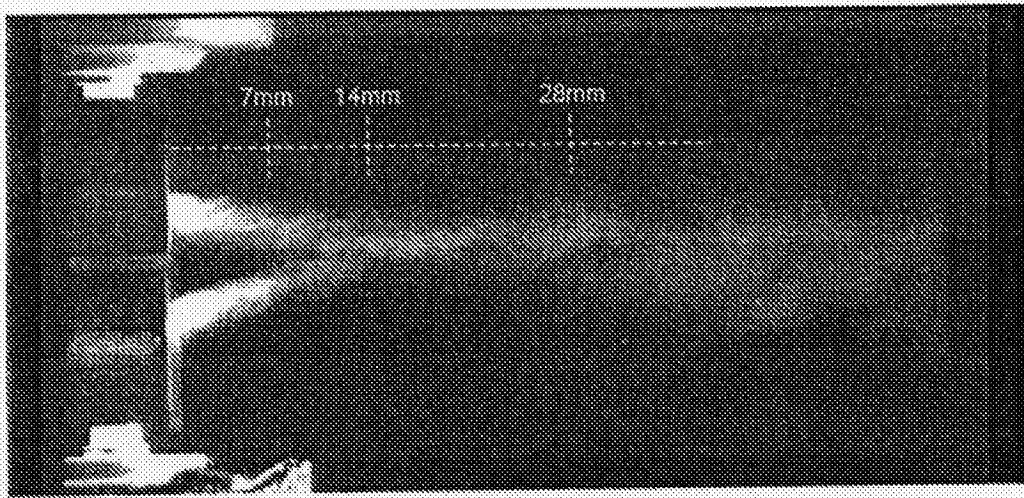


图26

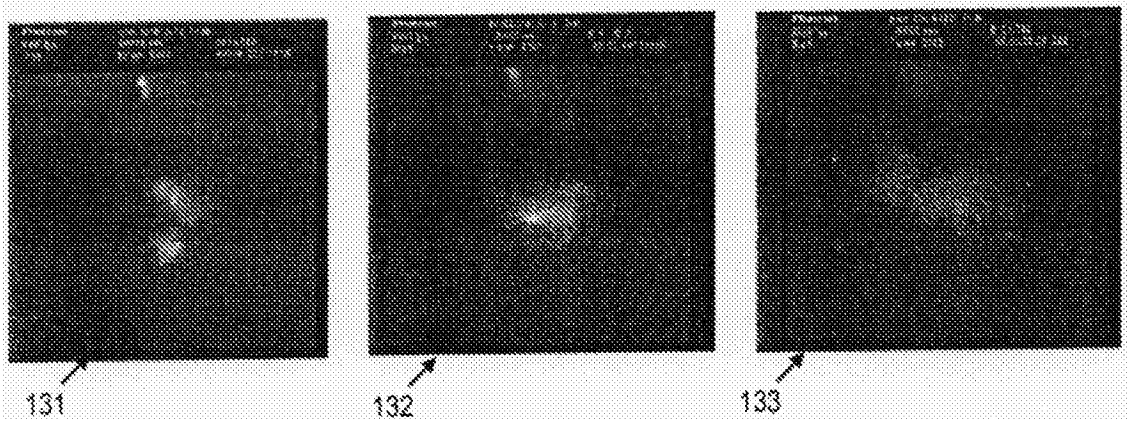


图27

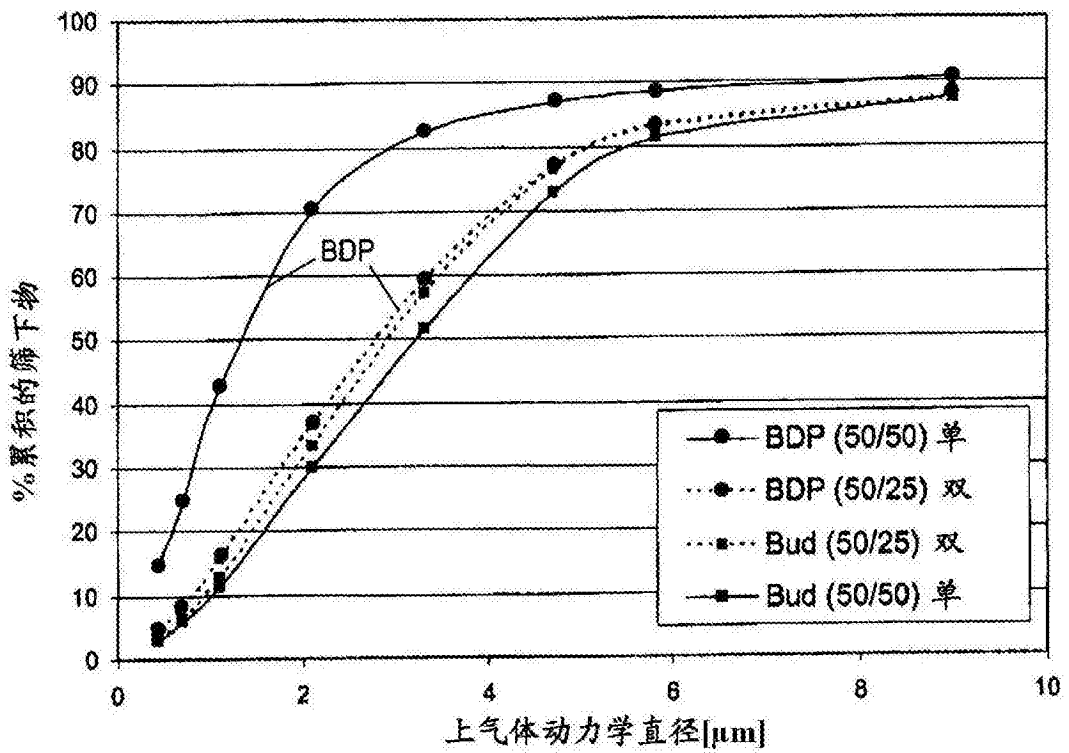


图28

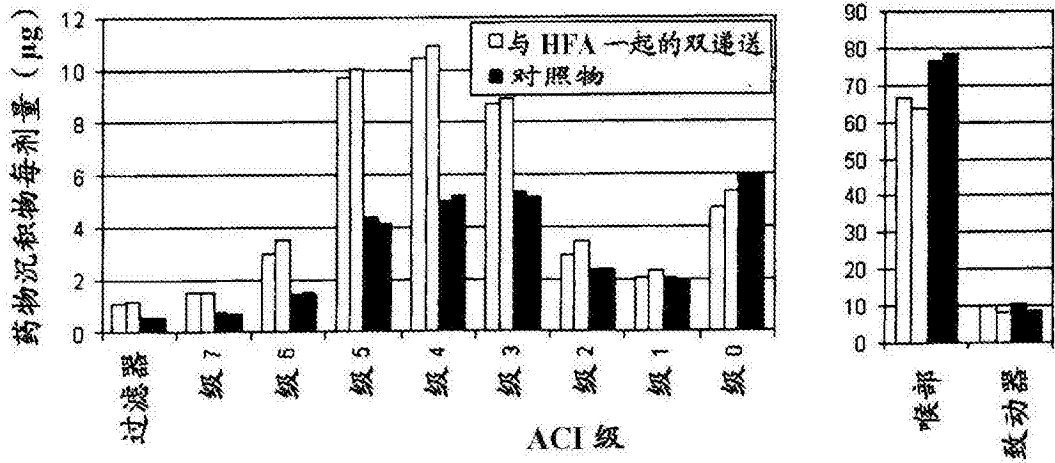


图29

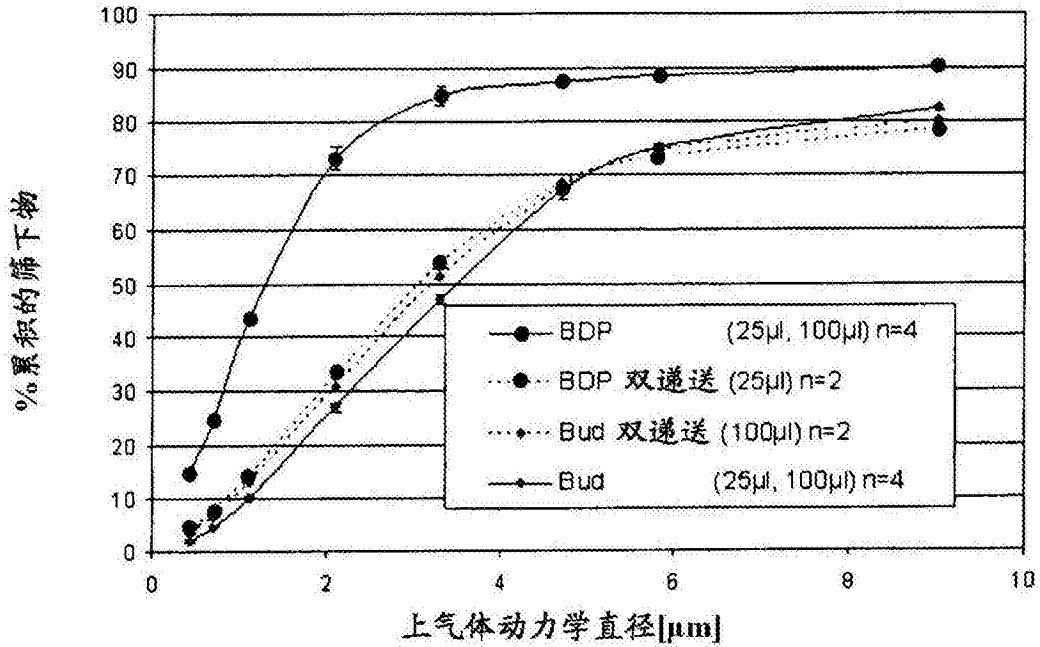


图30

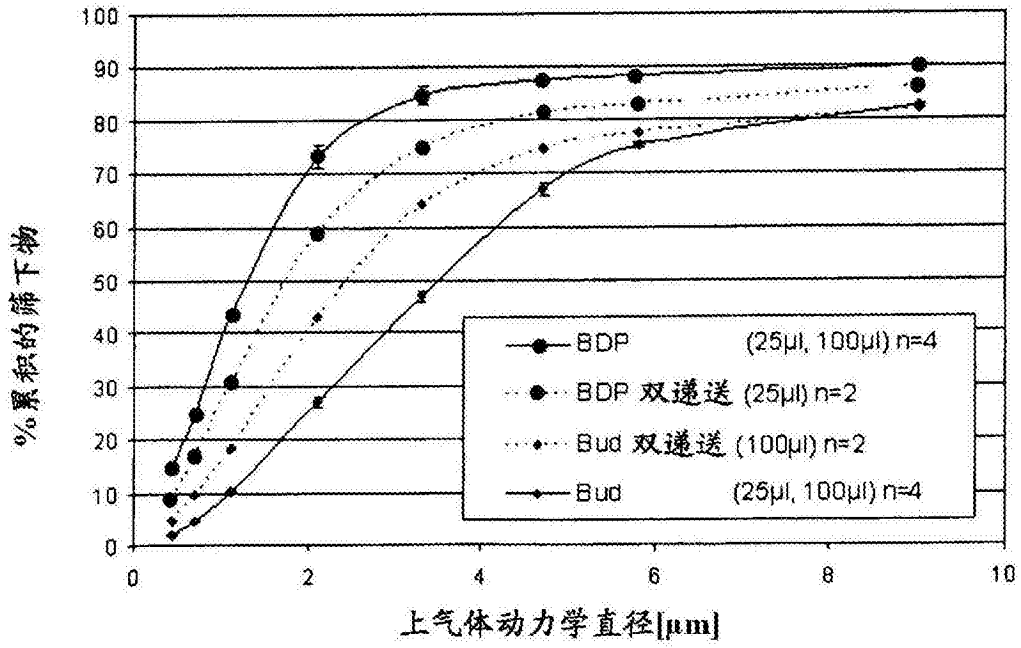


图31

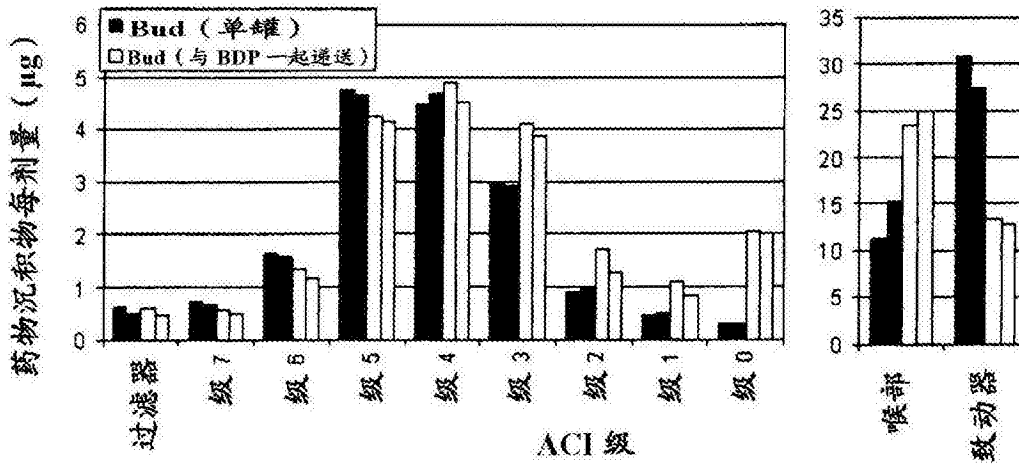


图32

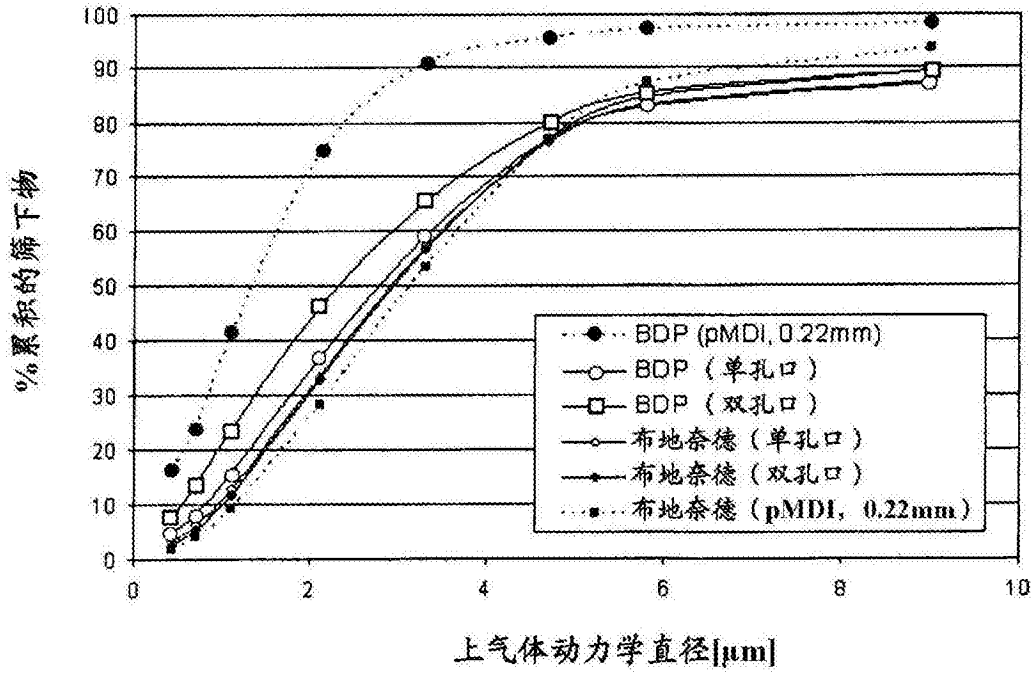


图33

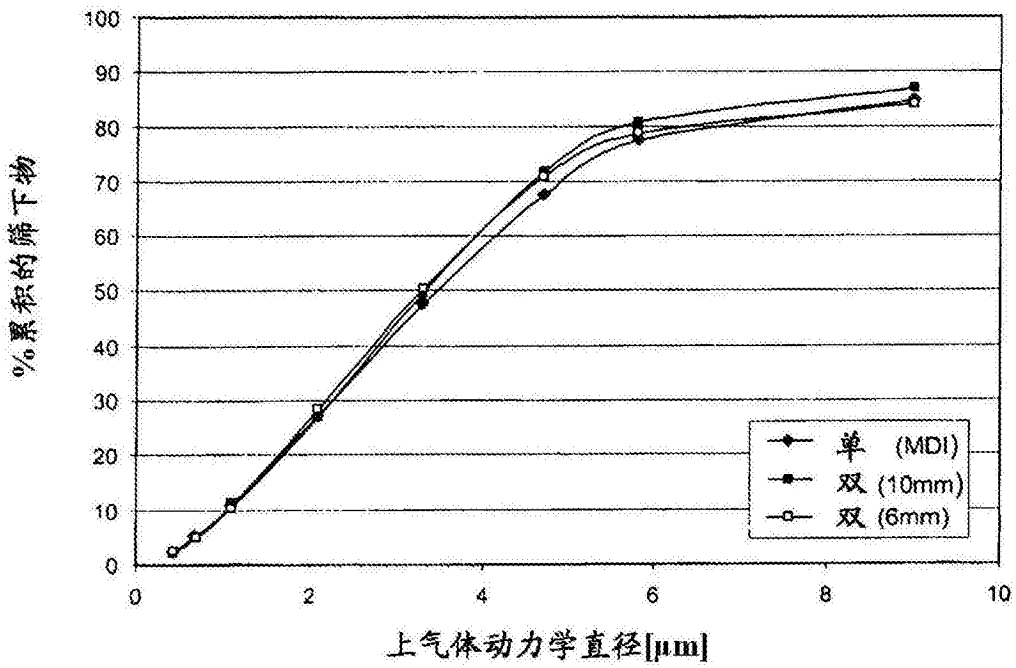


图34

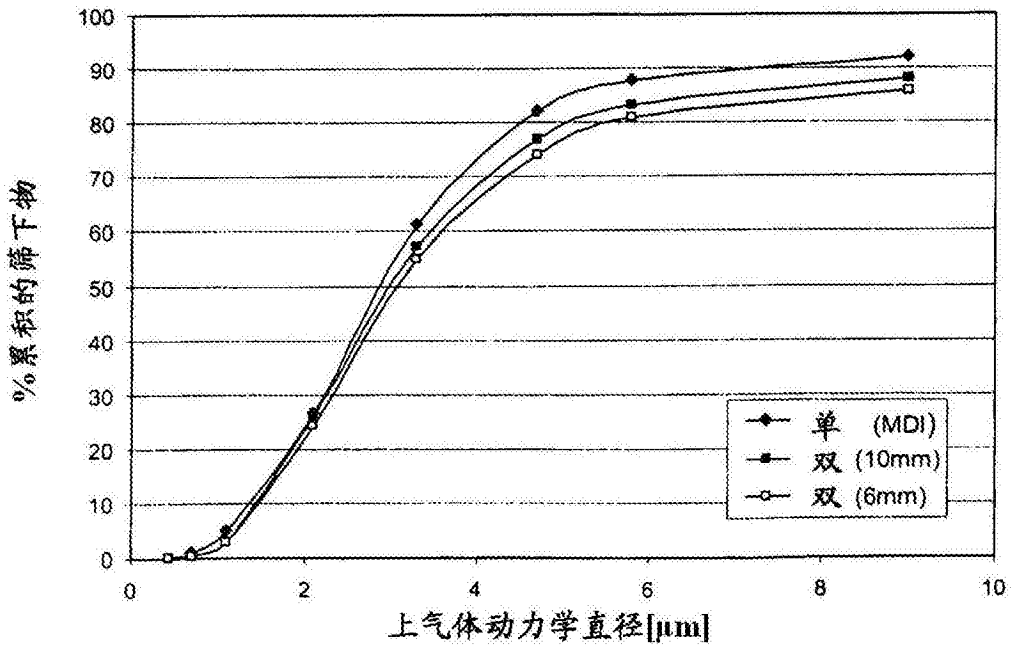


图35

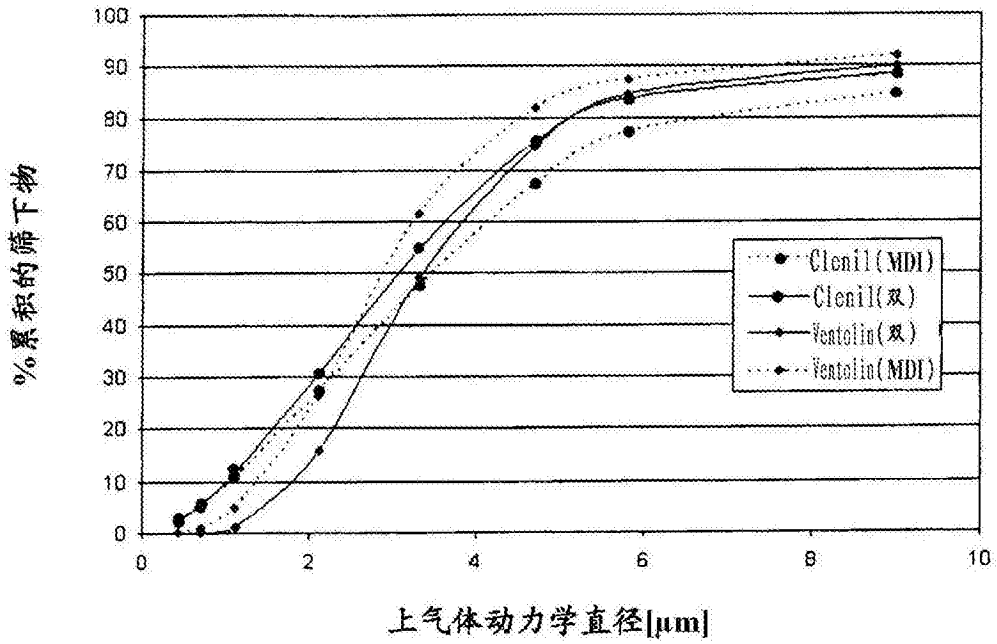


图36

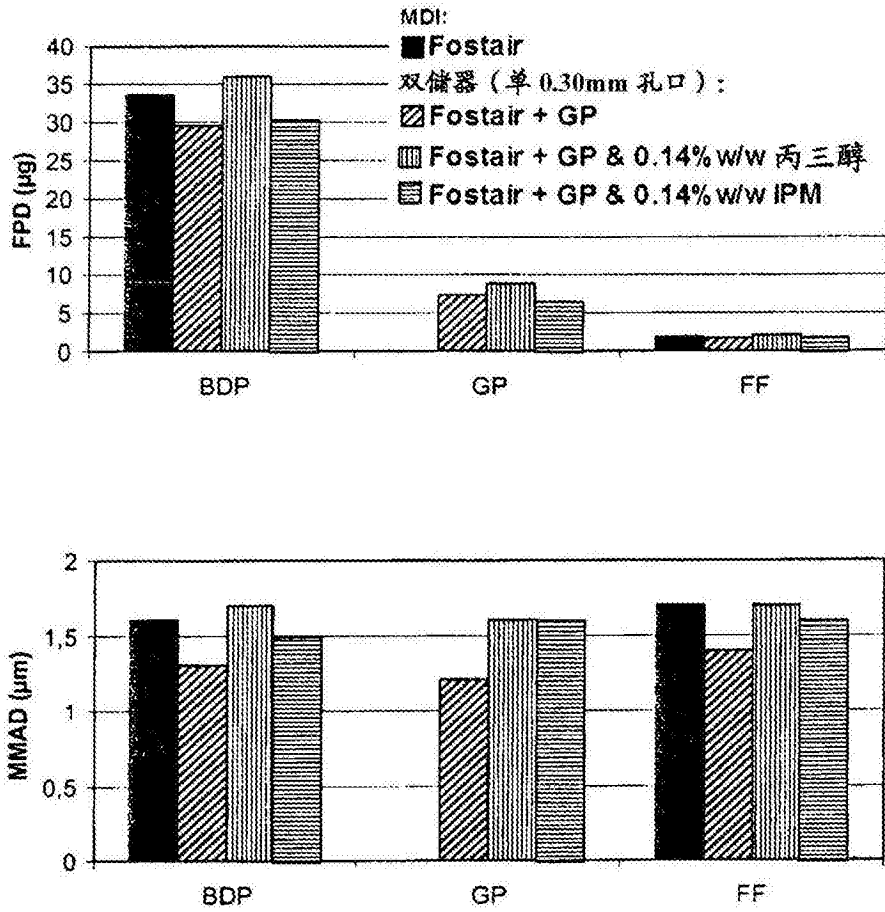


图37

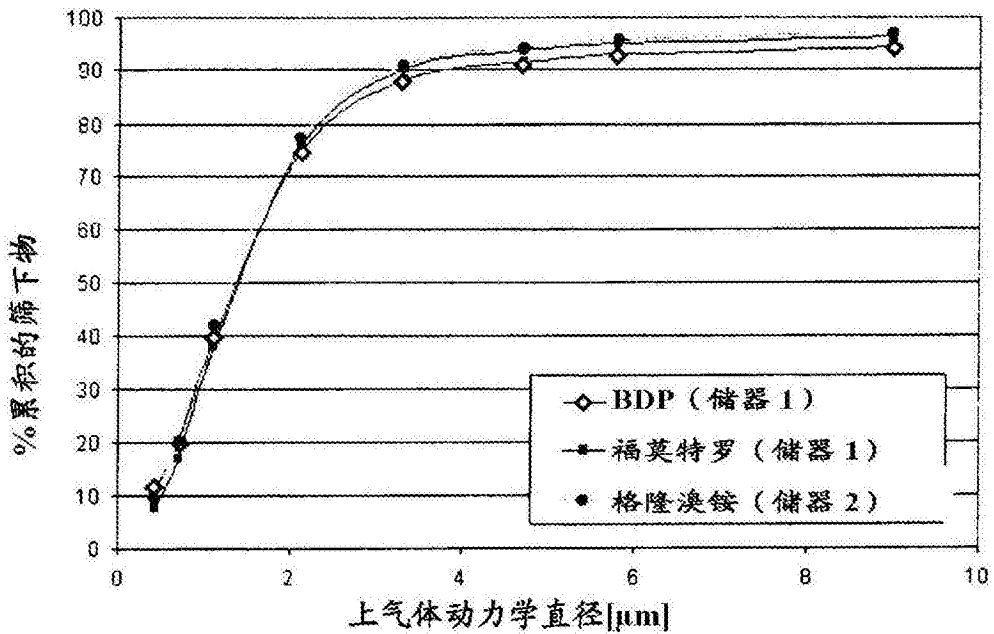


图38

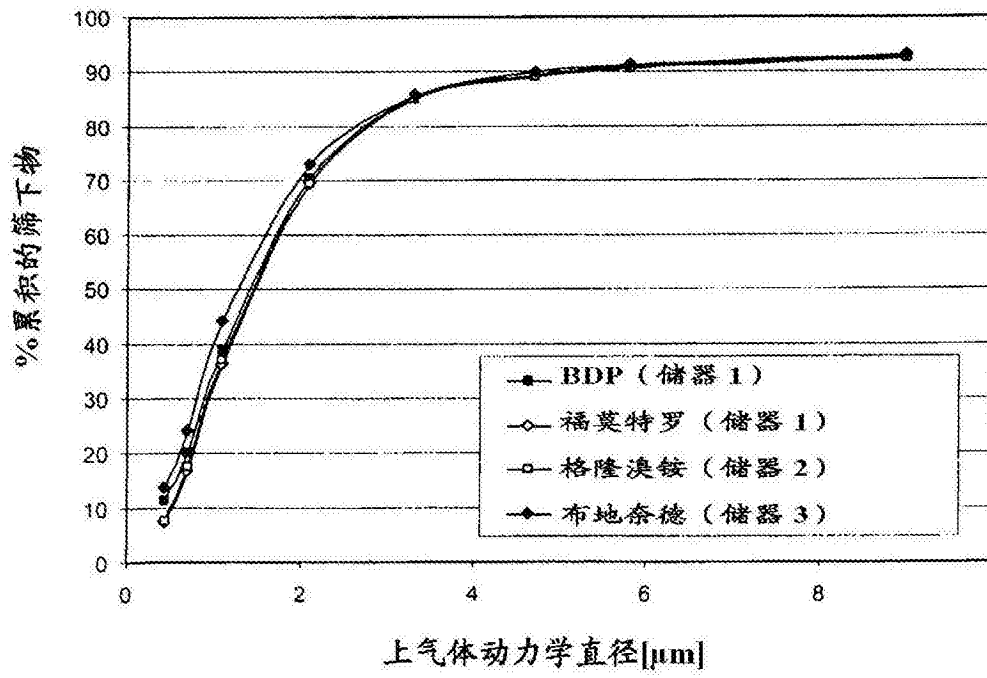


图39