



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115666689 A

(43) 申请公布日 2023. 01. 31

(21) 申请号 202180021294.4

(22) 申请日 2021.03.17

(30) 优先权数据

102020000005698 2020.03.17 IT

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.09.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2021/052223 2021.03.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/186359 EN 2021.09.23

(71) 申请人 埃弗莱斯集团控股有限公司

地址 瑞士卢加诺

(72) 发明人 E·佩弗勒

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127

专利代理师 肖轶 褚瑶杨

(51) Int.Cl.

A61M 15/00 (2006.01)

A61M 15/06 (2006.01)

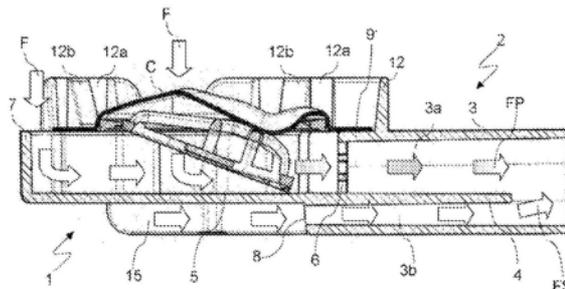
权利要求书2页 说明书11页 附图4页

(54) 发明名称

用于吸入粉末状乙酰水杨酸的装置及其相关用途

(57) 摘要

本发明涉及用于递送乙酰水杨酸或其盐的装置,该装置用于通过口腔吸入途径施用乙酰水杨酸或其盐以用于预防性和/或治愈性治疗血栓溶血性事件,特别是心肌梗死。



1. 一种乙酰水杨酸或其盐的递送装置,所述递送装置能够通过有需要的受试者的吸入来致动,所述递送装置包括:

-吸入用干粉组合物,该组合物包含:

(i) 包含乙酰水杨酸或其可接受的药用级盐、或者由乙酰水杨酸或其可接受的药用级盐组成的混合物(M);以及,任选地,

(ii) 至少一种可接受的药用级添加剂和/或赋形剂;以及

-干粉吸入器,所述干粉吸入器包括基本上管状的中空体,所述中空体包括用于容纳包含所述吸入用干粉组合物的盒(C)的第一部分(1)和连接到所述第一部分(1)的第二部分(2),所述第二部分(2)用于通过承载粉末的主体空气流(FP)从位于所述第一部分(1)的底部的内部下落区域(5)沿着分配管(3)分配所述干粉组合物,所述分配管(3)的端部适于放置在所述受试者的口中,所述分配管(3)被分隔隔膜(4)水平地分隔成分配所述主体空气流(FP)的上部管(3a)和分配无粉末的辅助空气流(FS)的下部管(3b),形成主体流(FP)的空气中的抽吸通过形成在第一部分(1)中的至少三个空气入口(7)进行,所述至少三个空气入口(7)优选地相对于吸入器的纵向中心线平面对称地布置,形成所述辅助流(FS)的空气中的抽吸通过在所述下部管(3b)的远端处获得的空气入口(8)进行,

所述吸入器的特征在于,用于支撑所述盒(C)的所述基座包括多个伸入第一部分(1)中的水平支撑表面(9)和形成在支撑基座中的定向流动通道(11),所述定向流动通道(11)在所述至少三个空气入口(7)和内部粉末下落区域(5)之间延伸。

2. 如权利要求1所述的递送装置,其中,所述第一部分(1)和所述第二部分(2)由相同的聚合物材料构成,所述聚合物材料由单件制成,所述聚合物材料优选选自聚乙烯(PE)、低密度聚乙烯(LDPE)、中密度聚乙烯(MDPE)、高密度聚乙烯(HDPE)、聚丙烯(PP)、聚乙酸乙烯酯(PVC)和聚碳酸酯(PC)。

3. 如权利要求2所述的递送装置,其中,在所述干粉吸入器中,用于粉末下落的内部区域(5)和上部管(3a)之间的连接通过格栅(6)获得,并且其中,所述格栅(6)由单件构成,所述单件由与所述第一部分(1)和所述第二部分(2)相同的聚合物材料制成。

4. 如前述权利要求中任一项所述的递送装置,其中,所述盒(C)包括围绕容纳所述吸入用干粉组合物的隔室的盒壁,其中,所述盒壁包括至少一个防潮层、优选金属防潮层,使得在预定的时间段内,所述粉末的水分含量占粉末总重量的0.01重量%至15重量%,优选0.1重量%至10重量%,更优选0.5重量%至5重量%。

5. 如前述权利要求中任一项所述的递送装置,其中,所述混合物(M)包含乙酰水杨酸或其盐和至少一种第一载体,或由乙酰水杨酸或其盐和至少一种第一载体组成,其中,所述至少一种第一载体选自包含或由以下组成的组:乳糖、甘露糖、透明质酸或其药学上可接受的盐、优选透明质酸钠、葡聚糖及其混合物。

6. 如前述权利要求中任一项所述的递送装置,其中,所述粉末组合物或所述混合物(M)的体积中值几何直径(VMGD)为 $1\mu\text{m}$ 至 $50\mu\text{m}$,优选 $1\mu\text{m}$ 至 $20\mu\text{m}$,更优选 $1\mu\text{m}$ 至 $5\mu\text{m}$ 。

7. 如前述权利要求中任一项所述的递送装置,其中,相对于所述干粉组合物的总重量,所述干粉组合物包含的乙酰水杨酸或其盐以重量百分比计为10%至90%,优选为20%至80%,更优选为30%至70%。

8. 如前述权利要求中任一项所述的递送装置,其中,所述吸入器的特征在于,所述分隔

隔膜(4)比所述分配管(3)更短,优选短4mm至7mm的距离(d)。

9.如前述权利要求中任一项所述的递送装置,其中,所述吸入器的特征在于,所述下部管(3b)的空气入口(8)被一个或多个延伸在所述粉末下落区域(5)下方的细长隔膜(15)分隔成多个进气区域,所述多个进气区域优选具有相同宽度,所述细长隔膜优选不超过七个。

10.如前述权利要求中任一项所述的递送装置,其中,所述吸入器的特征在于,所述第一部分(1)包括在所述支撑基座上方延伸的周边壁(12),并且所述第一部分(1)配备有用于将所述盒(C)锁定在所述递送装置上的联接装置。

11.如前述权利要求中任一项所述的递送装置,其中,所述吸入器为单剂量一次性吸入器;优选地,其中,包含干粉组合物的所述盒(C)固定在所述吸入器支撑基座中。

12.如前述权利要求中任一项所述的递送装置,其中,所述吸入用干粉组合物是用于治疗性或预防性治疗血栓溶血事件的组合物。

13.如前述权利要求中任一项所述的递送装置,其中,所述吸入用干粉组合物是用于治疗性或预防性治疗选自以下的血栓溶血性事件的组合物:短暂性脑缺血事件、卒中、心肌梗死。

用于吸入粉末状乙酰水杨酸的装置及其相关用途

[0001] 本发明涉及用于递送乙酰水杨酸或其盐的装置,所述装置用于通过口腔吸入途径施用乙酰水杨酸或其盐以预防性和/或治愈性治疗血栓溶血性事件,特别是心肌梗死。

[0002] 乙酰水杨酸(称为阿司匹林)是一种抗血小板药物,这意味着它由于抑制血小板功能而防止血凝固。已知使用通过口服途径施用的乙酰水杨酸用于预防性和治愈性治疗血栓溶血事件。此外,通过口腔吸入途径施用的乙酰水杨酸的使用是已知的,其允许快速起效(不存在通过胃和肝的首过)而不存在在乙酰水杨酸的口服施用中可能存在的胃损伤的副作用(疼痛、出血和/或消化不良)。

[0003] 因此,通过口腔吸入途径施用乙酰水杨酸相对于使用片剂的经典口服施用是有利的,这对于具有血栓溶血事件的患者是极具吸引力的。特别地,在心肌梗死或疑似心肌梗死的情况下,受试者可以通过吸入途径自我施用所需剂量的乙酰水杨酸,这导致在梗死发作时乙酰水杨酸在受试者中具有几乎立即的血液生物利用度。事实上,与口服胃肠施用(例如口服片剂)相比,通过吸入途径给予活性物质导致所述物质进入肺,并因此以显著更快的方式将其吸收到血流中。

[0004] 然而,通过吸入途径施用粉末状药物可能带来以下问题:施用它们的受试者咳嗽,由于吸入器的排放能力有限而导致的低剂量问题,粉末的包装问题,与仅一小部分施用的活性成分到达肺部途径相关的缺点,部分受试者使用吸入器困难,在多剂量吸入器的情况下受试者调节剂量困难,多次使用吸入器的灭菌性问题。

[0005] 现有技术文献W0 2016/176552 A1公开了包含非甾体抗炎药(NSAID)如乙酰水杨酸的干粉形式的组合物。W0 2016/176552A1解释了所述粉末可以通过干粉吸入器(DPI)或计量吸入器(MDI)装置施用,所述装置包括吸嘴和致动构件以通过吸嘴向患者提供一定剂量的所述NSAID。实施例9(“气雾剂性能”)示出了以60l/min每4秒的流速下的致动。W0 2016/176552 A1没有提及可用于可由受试者通过吸入来致动的吸入器中的干粉形式的药物。

[0006] 现有技术文献EP 2944343 A1公开了一种一次性吸入器,其中粉末制剂包含在所述吸入器中,与所述吸入器的外壳直接接触。文献EP 2944343 A1的吸入器不需要泡罩胶囊来容纳所述粉末制剂。

[0007] 为了克服上述缺点,申请人开发了一种装置(简言之,本发明的装置),该装置包括单剂量吸入器,优选单剂量一次性吸入器,其与包含乙酰水杨酸或其盐的单剂量容器连接,该装置有效用于通过口腔吸入途径将粉末形式的乙酰水杨酸或其盐施用给有需要的受试者。

[0008] 本发明的装置构造简单且成本有效。此外,本发明的装置易于由任何受试者使用,包括具有呼吸困难的受试者(如哮喘受试者)、儿童和老年人。特别地,当本发明的装置是一次性类型时,其没有与灭菌性相关的问题。此外,如果包含活性成分(即乙酰水杨酸)的胶囊/容器由本发明的装置的制造商插入吸入器中,而不是由使用者受试者插入,则本发明的装置的使用对于有需要的受试者甚至更简单且更直接。最后,考虑到药物与患者的呼吸同步,通过本发明的装置吸入药物更加自然,从而有利于正确剂量的摄入,并因此有利于受试

者的最终缓解/益处。

[0009] 由于所附权利要求中要求保护的技术特征,本发明的装置、吸入器和组合物和/混合物实现了这些和其它目的,这些目的将从下面的详细描述中获知。

附图说明

[0010] 图1是从吸入器的远端所见的吸入器的上部透视图;

[0011] 图2是从吸入器的远端所见的吸入器的下部透视图;

[0012] 图3是从吸入器近端所见的吸入器的前透视图;

[0013] 图4是吸入器的俯视图;

[0014] 图5是与图4类似的视图,带有装配到吸入器上的盒;

[0015] 图6是吸入器的沿着吸入器的纵向中心线平面的截面图,其上安装有盒;

[0016] 图7是与图6类似的视图,其中盒被打开以分配包含乙酰水杨酸的粉末。

[0017] 图8是当吸入器运行时通过吸入器的气流的上部透视图。

具体实施方式

[0018] 构成本发明一个目的的是一种用于递送乙酰水杨酸或其药学上可接受的盐的装置(简言之,本发明的装置),该装置包括:

[0019] -干粉(口服)吸入器(简言之,本发明的吸入器),其具有下文和专利文献EP3386575B1中在描述吸入器的部分(包括[0024]至[0041]的段落)报道的特征,专利文献EP 3386575 B1以引用方式并入本说明书中,和

[0020] -用于通过口服途径吸入的干粉组合物(简言之,本发明的组合物),该干粉组合物包含:(i)混合物M(简言之,本发明的混合物M),所述混合物包含乙酰水杨酸或其可接受的药用级盐,或由乙酰水杨酸或其可接受的药用级盐组成;以及,任选地,(ii)至少一种可接受的药用级添加剂和/或赋形剂。

[0021] 此外,构成本发明的一个目的的是一种用于递送乙酰水杨酸或其药学上可接受的盐的装置(简言之,本发明的装置),其中,所述装置可以通过有需要的受试者抽吸来致动,并且所述装置包括:

[0022] -干粉(口服)吸入器(简言之,本发明的吸入器),其优选具有下文和专利文献EP3386575B1中在描述吸入器的部分(包括[0024]至[0041]的段落)报道的特征,专利文献EP 3386575 B1以引用方式并入本说明书中,和

[0023] -用于通过口服途径吸入的干粉组合物(简言之,本发明的组合物),其包含:(i)混合物M(简言之,本发明的混合物M),其包含乙酰水杨酸或其可接受的药用级盐,或由乙酰水杨酸或其可接受的药用级盐组成;以及,任选地,(ii)至少一种可接受的药用级添加剂和/或赋形剂。

[0024] 用于通过口服途径吸入的包含乙酰水杨酸的干粉形式的本发明的组合物包含在盒(C)中,所述盒(C)在使用时暂时地或永久地容纳在本发明的吸入器中,以获得本发明的装置。

[0025] 盒(C)优选包括围绕所述吸入用干粉组合物的容纳室的盒壁。所述盒壁优选包括至少一个防潮层,使得在预定的时间段内,所述粉末的水分含量占粉末总重量的0.01重

量%至15重量%，优选0.1重量%至10重量%，更优选0.5重量%至5重量%。

[0026] 防潮层优选为金属防潮层，优选为铝层。“预定的时间段”优选为在所述组合物规定的储存条件下储存所述组合物的最大时间段（即，至少为所述组合物的有效期之前）。

[0027] 所述干粉组合物或所述混合物M可包含相对于组合物的总重量为10%至90%的重量百分比的乙酰水杨酸，优选为20%至80%，更优选为30%至70%。

[0028] 在一个实施方式中，除了乙酰水杨酸或其可接受的药物或食品级盐之外，所述(i)混合物M还包含第一载体，所述第一载体选自包含以下或由以下组成的组：乳糖、甘露醇、透明质酸或其药学上可接受的盐（优选透明质酸钠）、葡聚糖及其混合物；更优选乳糖。

[0029] 优选地，所述混合物M包含乙酰水杨酸或其盐和乳糖，或由乙酰水杨酸或其盐和乳糖组成。

[0030] 作为另选，所述混合物M可以包含或由以下物质组成：乙酰水杨酸或其盐、乳糖和透明质酸或其盐、优选透明质酸钠。

[0031] 所述至少一种第一载体，例如乳糖或乳糖和透明质酸盐的混合物，可以以相对于混合物M或组合物的总重量的1%至60%的重量百分比存在于本发明的混合物M或组合物中，优选为5%至50%，更优选10%至40%。

[0032] 在一个实施方式中，乙酰水杨酸：所述至少一种载体（例如乳糖或乳糖和透明质酸盐的混合物）的重量比为10:1至1:10，优选5:1至1:5，更优选2:1至1:2。

[0033] 乳糖（IUPAC名称β-D-吡喃半乳糖基（1→4）D-吡喃葡萄糖，CAS 63-42-3）是二糖和右旋还原糖。乳糖分子由通过糖苷键（缩醛）β（1-4）连接的D-半乳糖和D-葡萄糖分子组成。葡萄糖单元的醛基贡献乳糖的还原性质。将乳糖加入到本发明的吸入粉末中，以提高DPI在呼吸激活后排空的效率、乙酰水杨酸在小气道中的湍流和分散，以避免吸入的粉末颗粒聚集。乳糖颗粒的粒径使得它们不能渗入呼吸系统的深部，在此，大部分乳糖在吞咽后沉降在口咽中然后行进到胃。

[0034] 透明质酸（例如CAS 9004-61-9）是非硫酸化糖胺聚糖并且不含蛋白质核心。透明质酸及其盐是大分子。特别地，在本发明的上下文中，优选地，透明质酸或其盐（优选透明质酸钠）的平均分子量为20kDa至4000kDa，优选50kDa至1500kDa，甚至更优选150kDa至1000kDa。

[0035] 在本发明的上下文中，表述透明质酸盐优选用于表示碱金属或碱土金属（例如钠、钾、镁或钙）的盐；优选透明质酸盐是钠盐（透明质酸钠）。

[0036] 在一个实施方式中，除了乙酰水杨酸或其盐和任选的选自包含或由乳糖、葡聚糖、甘露醇、透明质酸或其盐以及它们的混合物组成的组中的第一载体以外，所述混合物M还包含至少一种第二载体，其中所述第二载体是选自包含以下或由以下组成的组中的硬脂酸盐：硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸锂、硬脂酰富马酸钠、硬脂酰乳酸钠及其混合物；更优选为硬脂酸镁。

[0037] 所述至少一种第二载体（例如硬脂酸镁）可以以相对于混合物M或组合物的总重量的0.05%至20%、优选0.1%至15%、更优选1%至10%的重量百分比存在于混合物M或本发明的组合物中。

[0038] 因此，混合物M可以包含所述至少一种第二载体（例如硬脂酸镁）作为所述第一载体的替代物或所述至少一种第一载体（例如乳糖或乳糖和透明质酸盐的混合物）的额外添

加物。

[0039] 当混合物M包含至少一种第二载体(例如硬脂酸镁)和所述至少一种第一载体(例如乳糖或乳糖和透明质酸盐的混合物)时,所述至少一种第一载体和至少一种第二载体的总和可以相对于混合物M或组合物的总重量为1%至60%、优选5%至50%、更优选10%至40%的重量百分比。

[0040] 在一个实施方式中,所述(i)混合物M包含乙酰水杨酸或其盐、乳糖和硬脂酸盐(优选硬脂酸镁),或由乙酰水杨酸或其盐、乳糖和硬脂酸盐(优选硬脂酸镁)组成。

[0041] 在进一步的实施方式中,所述(i)混合物M包含或其由以下组成:乙酰水杨酸或其盐、乳糖、透明质酸或其盐(优选透明质酸钠)和硬脂酸盐(优选硬脂酸镁)。

[0042] 在一个替代性实施方式中,所述(i)混合物M不包含硬脂酸盐,优选地其不包含硬脂酸镁。

[0043] 如果所述至少一种可接受的药物级添加剂和/或赋形剂与包含乙酰水杨酸和任选的第一载体(例如乳糖或乳糖和透明质酸盐的混合物)和/或第二载体(例如硬脂酸盐)的混合物M一起存在于本发明的组合物中,则所述至少一种可接受的药物级添加剂和/或赋形剂可以选自例如包含以下或由以下组成的组:麦芽糖糊精、亮氨酸、柠檬酸钠及其混合物,或本领域技术人员已知的适用于吸入组合物的任何其它添加剂和/或赋形剂。

[0044] 优选地,本发明的组合物或本发明的混合物M为适于通过口服途径吸入的干粉形式,其中所述粉末的平均粒径或体积中值几何直径(简称VMGD)为 $1\mu\text{m}$ 至 $50\mu\text{m}$,优选 $1\mu\text{m}$ 至 $20\mu\text{m}$,更优选 $1\mu\text{m}$ 至 $5\mu\text{m}$ 。

[0045] 本发明的组合物或混合物M的干粉的平均粒径或体积中值几何直径(简称VMGD)根据本领域技术人员已知的标准方法,特别是根据通过口服途径吸入的粉末领域中已知的技术来测量。例如,本发明的组合物可通过机械混合各组分的方法制备。此外,或者,本发明的组合物可以通过喷雾干燥法制备。

[0046] 本发明的组合物或本发明的混合物M包含乙酰水杨酸或其盐,和任选的所述至少一种第一载体和/或所述至少一种第二载体(例如乙酰水杨酸和乳糖),其可以是微粉化干粉的形式。

[0047] 在本发明的上下文中,表述“干粉”用于表示具有低水分含量的粉末,例如相对于粉末的总重量,水分含量为0.01重量%至15重量%、优选0.1重量%至10重量%、更优选0.5重量%至5重量%的粉末。

[0048] 构成本发明的一个目的是本发明的用于递送乙酰水杨酸的装置,其包括本发明的干粉吸入器和干粉组合物,所述干粉组合物包含混合物M,所述混合物M包含乙酰水杨酸或可选地由乙酰水杨酸组成,所述装置用于预防性或治愈性治疗血栓溶血性事件、优选选自以下的血栓溶血性事件的方法:短暂性脑缺血事件、卒中、心肌梗死。

[0049] 用于预防性或治愈性治疗所述血栓溶血事件的所述方法使用本发明的装置通过口腔吸入途径向有需要的受试者提供了乙酰水杨酸的施用。通过受试者吸入启动本发明的装置能够通过本发明的吸入器递送本发明的干粉形式的可吸入组合物,并因此通过吸入途径向所述受试者施用足够的治疗剂量的乙酰水杨酸。

[0050] 本发明的治疗方法或用于血栓溶血事件的预防性或治愈性治疗的方法中的本发明的装置提供了通过吸入施用低量的乙酰水杨酸,其低于口服乙酰水杨酸的剂量(例如,低

于81mg,如“婴儿用阿司匹林”或“小剂量阿司匹林”)。借由本发明的装置通过吸入途径施用的乙酰水杨酸(或相关盐)的剂量可以低于约40mg,其可以为约1mg至约40mg,约4mg至约25mg,约6mg至约20mg,约8mg至约15mg,约10mg至约13mg,或约1mg,约2mg,约3mg,约4mg,约5mg,约6mg,约7mg,约8mg,约9mg,约10mg,约11mg,约12mg,约13mg,约14mg,约15mg,约16mg,约17mg,约18mg,约19mg或约20mg的乙酰水杨酸。作为另选,借由本发明的装置通过吸入途径施用的乙酰水杨酸的剂量可以低于约80mg或低于约100mg,约1mg至约75mg,约2mg至约60mg,约5mg至约40mg,约10mg至约30mg,约12mg至约25mg,约15mg至约20mg,约60mg至约95mg,约50mg至约100mg,约50mg至约80mg,约40mg至约80mg,约20mg至约30mg,约30mg至约40mg,约40mg至约50mg,约50mg至约60mg,约60mg至约70mg,约70mg至约80mg,约80mg至约90mg,或约90mg至约100mg。

[0051] 本发明的单剂量干粉吸入器(EP 3386575 B1中描述的吸入器),优选为单剂量一次性吸入器,基本上由具有第一部分(简称壳体部分)的管状体组成,该第一部分适于容纳含有药品(或本发明的活性物质或组合物)的自穿孔盒,该盒通过格栅连接到患者放入口中的第二部分,其用于分配粉末。

[0052] 优选地,所述第一部分1和所述第二部分2由单件的相同聚合物材料构成。

[0053] 所述聚合材料优选选自聚乙烯(PE)、低密度聚乙烯(LDPE)、中密度聚乙烯(MDPE)、高密度聚乙烯(HDPE)、聚丙烯(PP)、聚乙酸乙烯酯(PVC)和聚碳酸酯(PC)。

[0054] 用于分配粉末的所述第二部分(简称分配部分)设置有下部管,该下部管能够获得辅助空气流,该辅助空气流承载并引导输送粉末状药品的主体流,使得主体流可以经过患者的舌头。这能够防止药品在口咽腔中的过度沉积,并且由于到达肺的药品量增加而实现更大的治疗功效。

[0055] 存在辅助流的另一个优点在于,由于辅助流冲击并引导主体流,活性物质与载体(例如乳糖,甘露糖等)的分离更大。此外,本发明的吸入器适于容纳自穿孔盒,因此,不需要存在用于对盒打孔的其它元件。

[0056] 干粉吸入器(例如本发明的吸入器)的主要特征在于它们由患者通过吸气直接激活,这有助于药物(即乙酰水杨酸)随患者的呼吸同时吸入。因此,该装置的理想性能的关键在于吸入器的设计,其必须保证分配流中的最小阻力和湍流的形成,湍流将确保药物与载体和/或赋形剂的良好分离。

[0057] 换言之,本发明的递送装置不具有使得所述组合物可用于受试者的人工产生空气流的致动构件(例如通过泵或鼓风机)。

[0058] 在现有技术中描述的与本发明的吸入器不同的单剂量吸入器的情况下,观察到在哮喘或呼吸能力差的患者的使用时,就可吸入药物颗粒的分散和就流动中形成的阻力而言,该装置的性能不理想。现有技术中描述的与本发明的吸入器不同的单剂量吸入器的另一个缺点在于,特别是对于老年患者而言,难以将自穿孔盒正确地定位和锁定在吸入器的壳体部分上而使得在打开盒时不出现问题且所有药物都落入预期的点。

[0059] 在现有技术中描述的与本发明的吸入器不同的单剂量吸入器中观察到的另一个缺点在于以下事实:在所述吸入器中,在分配管中,将下部管与上部管(携带粉末的主体流经此处)隔开的隔膜向上延伸到放置在患者口中的输送管的端部。结果,患者的舌头可能堵塞下部管的出口,从而当患者吸气而吸入药物时无法分配辅助流。

[0060] 本发明的单剂量干粉吸入器、优选为单剂量一次性吸入器没有上述的缺点。

[0061] 本发明的单剂量干粉吸入器类似于EP1799289中描述的单剂量干粉吸入器,但是设置有用于自穿孔盒的支撑基座,该支撑基座在壳体部分内获得。在所述支撑基座中,获得了在至少三个进气口和壳体部分底部上的粉末下落区域之间延伸的定向流动通道。本发明的吸入器的其它优选特征涉及缩短了将下部管与上部管隔开的隔膜,使得其不向上延伸到分配管的端部,还涉及形成了多个分开的空气入口区域,这些空气入口区域用于将通过在分配管的远端处获得的进气供给下部管。

[0062] 本发明的吸入器的第一个显著优点在于,存在定向流动通道,该定向流动通道在患者的吸入过程中,甚至在减弱的吸气条件下,有助于形成涡流,该涡流与药粉下落区域交汇而产生湍流,从而决定了流速非常强,该流速促进可吸入药物颗粒的分散,从而增加药物的可吸入百分比。

[0063] 本发明的吸入器的第二个显著优点在于,易于安装自穿孔盒,并且由支撑基座为自穿孔盒提供了高稳定性,使得该盒可以在工厂预先安装在吸入器(单剂量一次性吸入器)上,从而即使是难以操作和打开盒的患者也不会有将药粉散落到预期的下落区域之外的风险。

[0064] 本发明的吸入器的另一个优点来自于这样的事实:分配导管的分隔隔膜的缩短确保了辅助流总是得到分配,使得辅助流即使在到达位于患者口中的分配管的端部之前已开始其支持主体流的作用。另外,空气进入下部管的多个区域确保了辅助流具有足够流速和最小阻力,以使空气在下部管中容易流动。

[0065] 参见图1至图8,可以观察到,本发明的单剂量吸入器,优选为单剂量一次性吸入器,通常由基本上管状的中空体构成,该中空体具有用于容纳盒C或粉末状药品的第一部分1(图5至7),以及用于通过分配管3分配药物的第二部分2,分配管3的端部适于放置在患者的口中。所述管3通过分隔隔膜4被水平地分隔成上部管3a和下部管3b,上部管3a分配输送粉末的主体流FP(由图7中的阴影箭头表示),下部管3b分配无粉末的辅助流FS(由图7中的白色箭头表示),该辅助流在吸入时承载并引导主体流FP。

[0066] 壳体部分1的底部上的粉末下落区域5和上部管3a之间的连接通过格栅6实现,格栅6的尺寸设置成防止在输送粉末时可能从其下落的盒碎片的贯通流。此外,格栅6还具有以下目的:通过湍流的形成而有助于确保颗粒朝向使用者的气道相对均匀地散布,以及有助于可能的粉末聚结体的分离和分散,还将药物颗粒与赋形剂颗粒分离,使得它们可以更好地到达肺。

[0067] 优选地,格栅6由与第一部分1和第二部分2相同的聚合材料制成的单片组成,所述聚合材料更优选地选自聚乙烯(PE)、低密度聚乙烯(LDPE)、中密度聚乙烯(MDPE)、高密度聚乙烯(HDPE)、聚丙烯(PP)、聚乙酸乙烯酯(PVC)和聚碳酸酯(PC)。

[0068] 形成用于输送粉末的主体流FP的的空气的抽吸通过用作所述粉末下落区域5的入口的至少三个空气入口7发生;优选地,中心空气入口在远侧位置中在吸入器的纵向中心线平面上居中,并且两个其它侧向空气入口相对于所述中心线平面对称地布置。形成承载辅助流FS的的空气的抽吸通过形成在下部管3b的远端处的空气入口8进行。

[0069] 通过三个空气入口7进入的空气流F结合形成主体流FP,该主体流FP将粉末从区域5输送通过格栅6并沿着上部管3a到达患者的口中,同时在进入口中时得到来自下部管3b的

辅助流FS的承载。

[0070] 本发明的吸入器的第一个创新方面在于,存在用于支撑盒C的支撑基座,所述基座通过多个水平支撑表面9而在壳体部分1内部获得,所述水平支撑表面9优选地在对应于上部管3a的顶部的平面上获得,如图6和7的截面所示。在壳体部分1的底部上,连接着所述水平表面9与粉末下落区域5的竖直壁10限定了在三个空气入口7和所述区域5之间延伸的三个流动通道11。

[0071] 更具体地,从侧向空气入口7延伸的两个通道11的纵向轴线与中心线平面(图4)形成约等于 55° (但可有 $\pm 20\%$ 变化)的角度 α 。通过通道11的这种定向,来自三个空气入口7的空气流F基本上会聚在大部分药粉下落的区域5的点处,即在区域P的位置处,在此患者使用手指施加压力以打开盒C(图5至7)。这能够获得足够的湍流,如图8所示,即使在减弱的吸入条件下也足以获得可吸入药物颗粒的分散。

[0072] 应当观察到,如果空气入口7的数量更多,例如为4个或5个,其仍将优选地相对于中心线平面对称地获得,并且其位置使得前述区域P处在通道11的轴线的交点之间。此外,尽管通道11的壁10已经示出为彼此平行,但是它们也可以是发散的或会聚的,以便调节和进一步引导从空气入口7流入的空气流F,空气入口7优选地具有测量为至少 6.4mm^2 的通道截面。

[0073] 壳体部分1的周边壁12在支撑基座上方在壳体部分1的上部中延伸,该周边壁12设置有联接装置,以获得盒C在吸入器上的容易且有效的锁定。更具体地,在每个支撑表面9处,壁12具有厚度减小的区域12a,其使得壁12具有弹柔性,并且在每个区域12a的中心处具有伸入其中的三角形齿12b。这样的齿12b具有从壁12的顶部向支撑基座延伸的倾斜表面,并且其终止于水平基座的下方,从而形成用于从上方插入盒C的滑槽和用于将盒C锁定在支撑基座上的底切部(图5至7)。

[0074] 应当观察到,为了确保支撑锁定齿12b的区域12a的所需柔性,支撑表面9与区域12a间隔开,从而在每个齿12b周围留下空白空间13。此外,齿12b的基部比支撑基座的平面稍高,以便将与齿12b接合的盒C的周边边缘的厚度考虑在内。

[0075] 在一个实施方式中,盒C通过全自动生产线定位在吸入器上。在盒C的周边边缘上施加限定的压力,当使用与盒C的边缘接合的四个齿12b将盒C锁定在吸入器上时,该压力使得四个齿12b向外推出而返回到其初始位置。以这种方式,在自动化生产步骤期间,每个单个的盒C在被填充和密封之后与吸入器组装在一起,从而获得易于供任何人使用的用于吸入粉状药品的一次性(单剂量)产品。

[0076] 壁12还包围上部管3a的顶部的远端部分9',这样的远端部分9'因此是盒C的支撑基座的一部分。同样,三个竖直隔膜14在格栅6的整个高度上延伸并将其分成四个进气口区域以分离和对准从区域5流入的主体流FP,所述竖直隔膜14是支撑基座的一部分,优选布置所述隔膜14以便获得相同宽度的入口区域。

[0077] 类似地,在本吸入器的第二个创新方面中,下部管3b的空气入口8通过在粉末下落区域5下方延伸的多个细长隔膜15(在所示实例中为五个,但可以是1至7个)分隔成多个空气入口区域(仍然优选具有相同的宽度),以便利于辅助流FS的流动,防止出现任何阻力。此外,这些细长隔膜15还具有人体工程学功能,因为它们防止握持吸入器的患者的手指关闭(即使仅是部分地关闭)进气口8,从而降低辅助流FS的流速和有效性。

[0078] 如上所述,辅助流FS承载主体流FP并防止粉末(即使由于重力)沉积在患者的舌头或口咽腔的其它壁上。如果患者保持吸入器的远端太过于向上倾斜,则这种承载和引导功能尤其重要。

[0079] 可以通过改变空气入口7、8的截面和/或导管3a、3b(旨在作为格栅6和隔膜15的实际喷射流截面网)的入口截面之间的比率来增大或减小这种支撑效果,这同样适用于将药物与赋形剂分离的效果。更具体地,上部管3a的最小入口截面是 $25.6\text{mm}^2 \pm 20\%$,而下部管3b的最小入口截面是 $14.3\text{mm}^2 \pm 20\%$,并且所述截面之间的比率可以为1:1至9:1。

[0080] 换句话说,可以通过设计吸入器的各个部分来调节FP和FS两个流,以便获得对于不同特定应用具有不同吸入特性的各种实施方式。在设计参数中,在本吸入器的第三个创新方面中,在分配管3的近端和分隔隔膜4的近端之间存在距离d(图6),该距离d优选地为4mm至7mm。

[0081] 因此,上面描述和示出的本发明的吸入器的实施方式显然仅仅代表了可容许多种变化的一个实例。特别地,尽管部分1、2已经示出为以 90° 连接,但是,显然地,即使在所述部分之间的角度更小,例如 45° 或 60° ,也可以获得吸入器的单片式主体。

[0082] 此外,空气入口7的数量、形状和布置可以自由地改变,因此空气入口7可以完全不同于上文说明的突出的半圆形。例如,空气入口7可以是在支撑基座下方的壳体部分1的下壁中获得的任何形状的简单开口。

[0083] 以下说明了本递送装置的优选实施方式(En):

[0084] E1.一种用于递送乙酰水杨酸或其盐的装置,其能够通过有需要的受试者的吸入来致动,所述装置包括:

[0085] -吸入用干粉组合物,该组合物包含:

[0086] (i) 包含乙酰水杨酸或其可接受的药用级盐、或由乙酰水杨酸或其可接受的药用级盐组成的混合物(M);以及,任选地,

[0087] (ii) 至少一种可接受的药用级添加剂和/或赋形剂;以及

[0088] -干粉吸入器,所述干粉吸入器包括基本上管状的中空体,所述中空体包括用于容纳包含所述吸入用干粉组合物的盒(C)的第一部分(1),和连接到所述第一部分(1)的第二部分(2),所述第二部分(2)用于通过承载粉末的主体空气流(FP)从位于所述第一部分(1)底部的内部下落区域(5)沿着分配管(3)分配所述粉末组合物,所述分配管(3)的端部适于放置在受试者的口中,所述分配管(3)被分隔隔膜(4)水平地分隔成分配所述主体空气流(FP)的上部管(3a)和分配无粉末的辅助空气流(FS)的下部管(3b),形成主体流(FP)的空气的抽吸通过形成在第一部分(1)中的至少三个空气入口(7)进行,所述至少三个空气入口(7)优选地相对于吸入器的纵向中心线平面对称地布置,形成所述辅助流(FS)的空气的抽吸通过在所述下部管(3b)的远端处获得的空气入口(8)进行,

[0089] 所述吸入器的特征在于,用于支撑盒(C)的所述基座包括多个伸入第一部分(1)中的水平支撑表面(9)和形成在支撑基座中的定向流动通道(11),所述流动通道(11)在所述至少三个空气入口(7)和内部粉末下落区域(5)之间延伸。

[0090] E2.如E1所述的递送装置,其中,所述第一部分(1)和所述第二部分(2)由单件的相同聚合物材料构成,所述聚合物材料优选选自聚乙烯(PE)、低密度聚乙烯(LDPE)、中密度聚乙烯(MDPE)、高密度聚乙烯(HDPE)、聚丙烯(PP)、聚乙酸乙烯酯(PVC)和聚碳酸酯(PC)。

[0091] E3.如E2所述的递送装置,其中,在所述干粉吸入器中,用于粉末下落的内部区域(5)和上部管(3a)之间的连接通过格栅(6)获得,并且其中,所述格栅(6)由与第一部分(1)和第二部分(2)相同的聚合材料制成的单件组成。

[0092] E4.如E1至E3中任一项所述的递送装置,其中,所述盒(C)包括围绕容纳所述吸入用干粉组合物的隔室的盒壁,其中,所述盒壁包括至少一个防潮层,优选金属防潮层,使得在预定的时间段内,所述粉末的水分含量占粉末总重量的0.01重量%至15重量%,优选0.1重量%至10重量%,更优选0.5重量%至5重量%。

[0093] E5.如E1至E4中任一项所述的递送装置,其中,所述混合物(M)包含乙酰水杨酸或其盐和至少一种第一载体,或由乙酰水杨酸或其盐和至少一种第一载体组成,其中,所述至少一种第一载体选自包含或由以下组成的组:乳糖、甘露糖、透明质酸或其药学上可接受的盐(优选透明质酸钠)、葡聚糖及其混合物。

[0094] E6.如E1至E5中任一项所述的递送装置,其中,所述粉末组合物或所述混合物(M)的体积中值几何直径(VMGD)为 $1\mu\text{m}$ 至 $50\mu\text{m}$,优选 $1\mu\text{m}$ 至 $20\mu\text{m}$,更优选 $1\mu\text{m}$ 至 $5\mu\text{m}$ 。

[0095] E7.如E1至E6中任一项所述的递送装置,其中,相对于组合物的总重量,所述干粉组合物包含以重量百分比计10%至90%的乙酰水杨酸或其盐,优选为20%至80%,更优选为30%至70%。

[0096] E8.如E1至E7中任一项所述的递送装置,其中,所述吸入器的特征在于,分隔隔膜(4)比分配管(3)更短,优选短4mm至7mm的距离(d)。

[0097] E9.如E1至E8中任一项所述的递送装置,其中,所述吸入器的特征在于,下部管(3b)的空气入口(8)被一个或多个延伸在粉末下落区域(5)下方的细长隔膜(15)分隔成多个进气区域(优选具有相同宽度),所述隔膜优选不超过七个。

[0098] E10.如E1至E9中任一项所述的递送装置,其中,所述吸入器的特征在于,所述第一部分(1)包括在所述支撑底座上方延伸的周边壁(12),并且所述第一部分(1)配备有用于将盒(C)锁定到所述递送装置上的联接装置。

[0099] E11.如E1至E10中任一项所述的递送装置,其中,所述吸入器为单剂量一次性吸入器;优选地,其中,包含干粉组合物的盒(C)固定在吸入器支撑基座中。

[0100] E12.如E1至E11中任一项所述的递送装置,其中,所述吸入用干粉组合物是用于治愈性或预防性治疗血栓溶血事件的组合物。

[0101] E13.如前述En中任一项所述的递送装置,其中,所述吸入用干粉组合物是用于治愈性或预防性治疗选自以下的血栓溶血性事件的组合物:短暂性脑缺血事件、卒中、心肌梗死。

[0102] 以下说明了本发明的单剂量吸入器的实施方式(FRn)。

[0103] FR1.粉状药物产品吸入器,其由基本上管状的中空体组成,所述中空体具有用于容纳粉状药物产品盒(C)的第一部分(1),以及基本上垂直于所述第一部分(1)连接的第二部分(2),所述第二部分(2)用于借由承载粉末的主体空气流(FP)从位于所述第一部分(1)的底部处的内部下落区域(5)沿着分配管(3)来分配药物产品,所述分配管(3)的端部适合于放置在患者的口中,所述分配管(3)被分隔隔膜(4)水平地分隔成分配主体空气流(FP)的上部管(3a)和分配无粉末的辅助空气流(FS)的下部管(3b),形成主体空气流(FP)的空气中的抽吸通过形成在第一部分(1)中的至少三个空气入口(7)获得,所述至少三个空气入口(7)

优选地相对于吸入器的纵向中心线平面对称地布置,形成辅助流(FS)的空气的抽吸通过在所述下部管(3b)的远端处获得的空气入口(8)来获得,该吸入器的特征在于,用于支撑盒(C)的所述基座包括多个伸入第一部分(1)中的水平支撑表面(9)和形成在支撑基座中的定向流动通道(11),所述流动通道(11)在所述至少三个空气入口(7)和粉末下落内部区域(5)之间延伸。

[0104] FR2.如FR1所述的吸入器,其特征在于,从侧向空气入口(7)延伸的所述通道(11)的纵向轴线与中心线平面形成 $55^{\circ} \pm 20\%$ 的角度(α)。

[0105] FR3.如FR1或FR2所述的吸入器,其特征在于,伸入第一部分(1)中的所述水平支撑表面(9)形成在对应于上部管(3a)的顶部的平面上,使得上部管(3a)的远端部分(9')也是支撑基座的一部分。

[0106] FR4.如FR1至FR3中任一项所述的吸入器,其特征在于,内部粉末下落区域(5)和上部管(3)之间的连接通过格栅(6)获得。

[0107] FR5.如FR1至FR4中任一项所述的吸入器,其特征在于,其还包括在格栅(6)的整个高度上延伸并将其分隔成四个空气入口区域的三个竖直隔膜(14),所述竖直隔膜(14)优选地布置成使得所述入口区域具有相同的宽度。

[0108] FR6.如FR1至FR5中任一项所述的吸入器,其特征在于,分隔隔膜(4)比分配管(3)更短,优选短4mm至7mm的距离(d)。

[0109] FR7.如FR1至FR6中任一项所述的吸入器,其特征在于,第一部分(1)包括在支撑基座上方延伸的周边壁(12),并且其配备有用于将盒(C)锁定到所述吸入器上的联接装置。

[0110] FR8.如FR1至FR7中任一项所述的吸入器,其特征在于,在每个支撑表面(9)处,周边壁(12)具有厚度减小的弹性区域(12a),该弹性区域具有伸入其中的中心三角形齿(12b),所述齿(12b)具有从壁(12)的顶部朝向支撑基座延伸的倾斜表面以及下部水平基座,以便形成用于从上方插入盒(C)的滑槽和用于将盒(C)锁定到支撑基座上的底切部。

[0111] FR9.如FR1至FR8中任一项所述的吸入器,其特征在于,下部管(3b)的空气入口(8)被一个或多个延伸在粉末下落区域(5)下方的细长隔膜(15)分隔成多个进气区域(优选具有相同宽度),所述隔膜优选不超过七个。

[0112] FR10.如FR1至FR9中任一项所述的吸入器,其特征在于,上部管(3a)的最小入口截面是 $25.6\text{mm}^2 \pm 20\%$,并且下部管(3b)的最小入口截面是 $14.3\text{mm}^2 \pm 20\%$,并且所述截面之间的比率可以为1:1至9:1。

[0113] FR11.如FR1至FR10中任一项所述的吸入器,其特征在于,用于体主空气流(FP)的空气入口(7)包括在支撑基座下方的第一部分(1)的下部壁中获得的优选为半圆形的突出部。

[0114] FR12.用于吸入粉状药物产品的一次性单剂量装置,其特征在于,其包括FR9至FR11中任一项所述的吸入器和锁定在所述吸入器的支撑基座上的包含本发明的干粉组合物的自穿孔盒,所述盒(C)具有基本上对应于所述支撑基座的形状的对称纵向平面形状以及被设计成接收患者手指的压力以打开盒(C)的区域(P),所述区域(P)与盒(C)的纵向对称平面对齐。

[0115] 通过本发明的递送装置以吸入用干粉形式施用本发明的组合物,所述递送装置由有需要的受试者的吸入启动,使得能够有效地施用有效剂量并且使本发明的组合物本身的

固有有效性最大化。

[0116] 此外,当使用本发明的吸入器由受试者(组合物的施用对象)通过单次吸入动作启动而被吸入时,本发明的吸入用干粉形式的组合物产生良好的可吸入分数和活性成分的精确治疗活性剂量。

[0117] 表述“可吸入分数(inhalable fraction)”用于表示到达受试者肺(深部区域)的活性成分的颗粒百分比的指标。可吸入分数也称为细颗粒分数(FRF),使用合适的体外装置如多级级联冲击器或多级液体撞击器(MLSI)根据常规药典中指示的程序来评估。FRF由分配剂量和细颗粒质量(细颗粒剂量,简称FPD)之比计算。大于30%的可吸入分数是良好吸入性能的指标。

[0118] 表述“活性成分的精确治疗活性剂量”是指其中平均每日分配摄入量和平均释放剂量之间的变化等于或低于15%、优选低于10%的组合物。

[0119] 除非另外指明,否则表达以“x至y(的范围)”的量包含组分的组合物或混合物或其它物质用于指示所述组分可以所述范围中存在的所有量(即使没有指明,包括范围的极值)存在于组合物或混合物或其它物质中。

[0120] 除非另外指明,否则指称组合物或混合物“包含”一种或多种组分或物质意指除具体指明的一种或多种组分或物质之外还可存在其它组分或物质。

[0121] 在本发明的上下文中,表述“治疗方法”用于表示对有需要的受试者的干预,包括施用组合物或物质的混合物以消除、减少/降低或预防疾病或障碍及其症状或病征。

[0122] 在本发明的上下文中,表述“受试者”用于表示人类受试者。

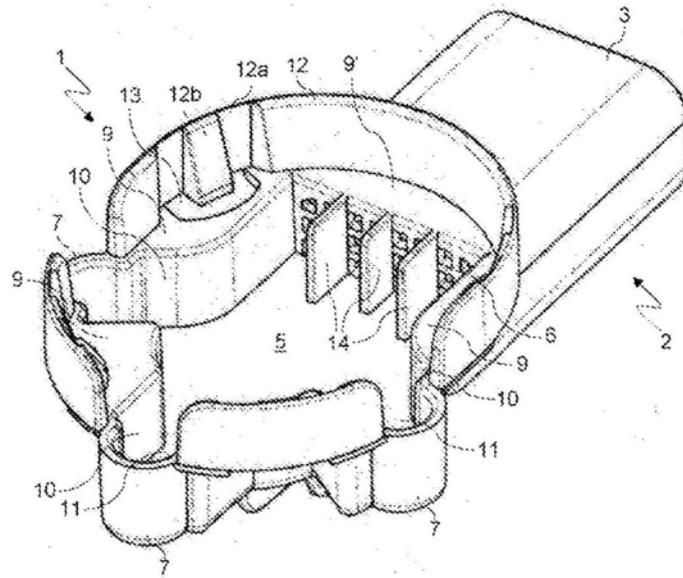


图1

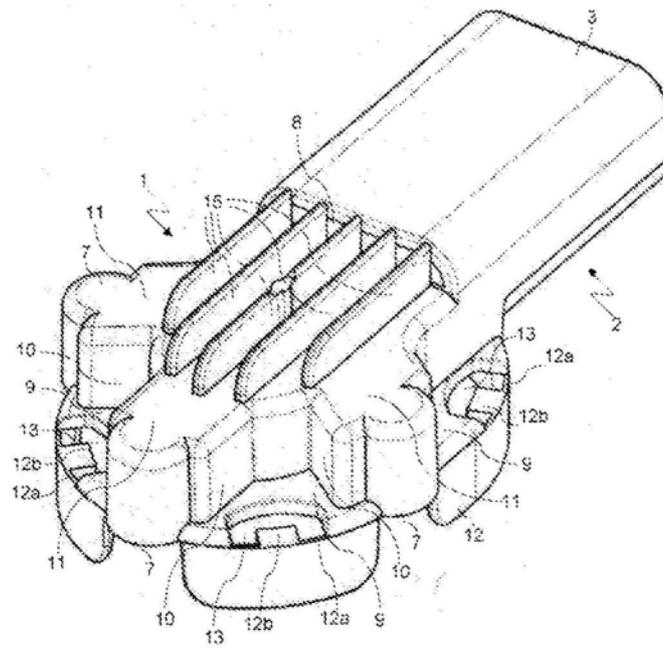


图2

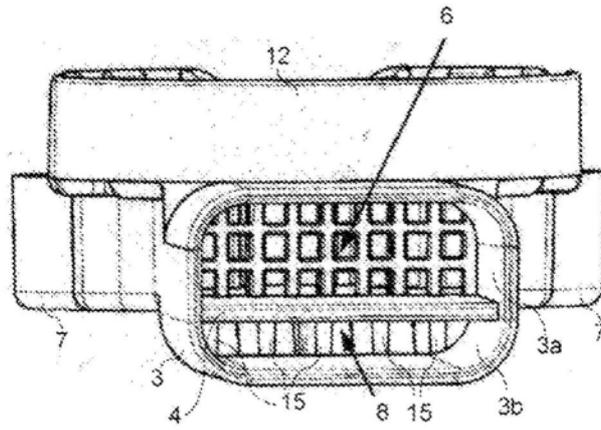


图3

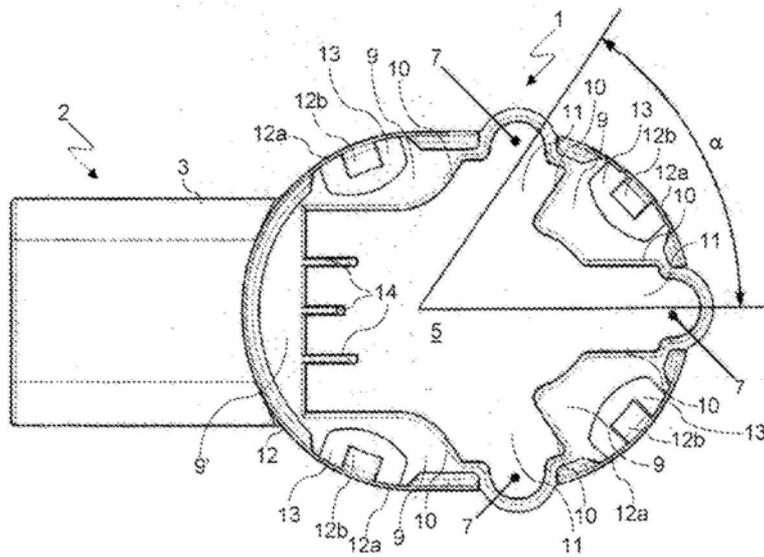


图4

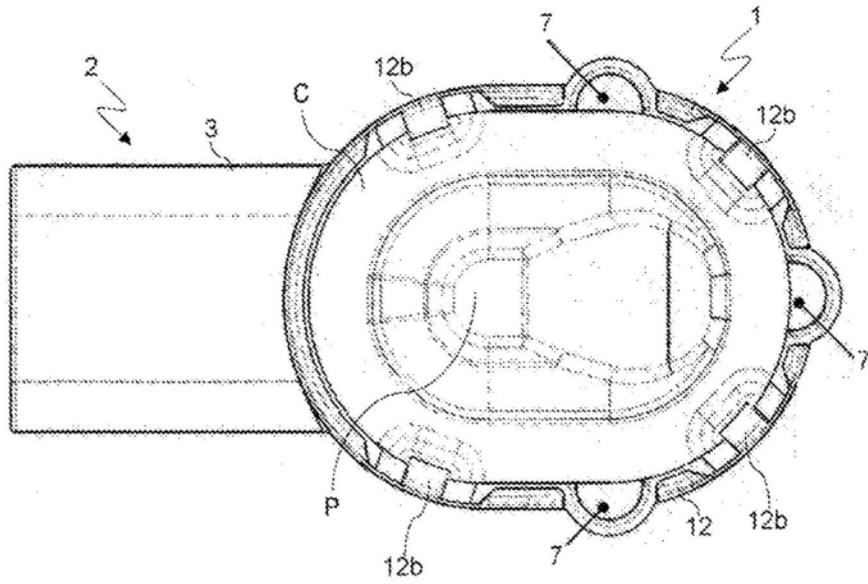


图5

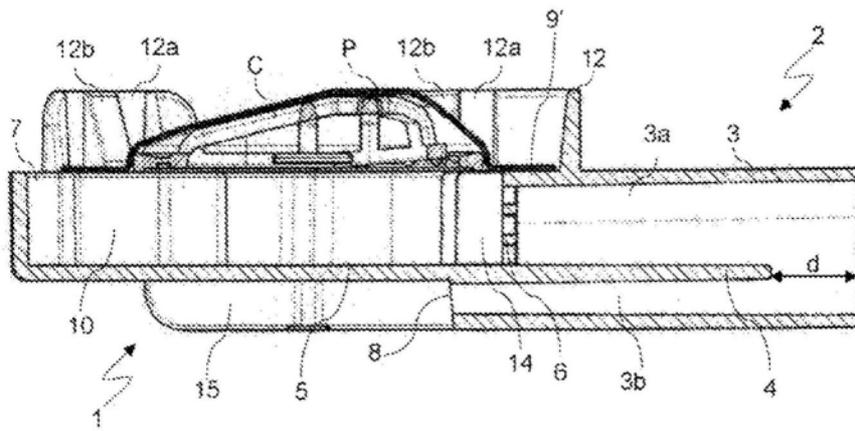


图6

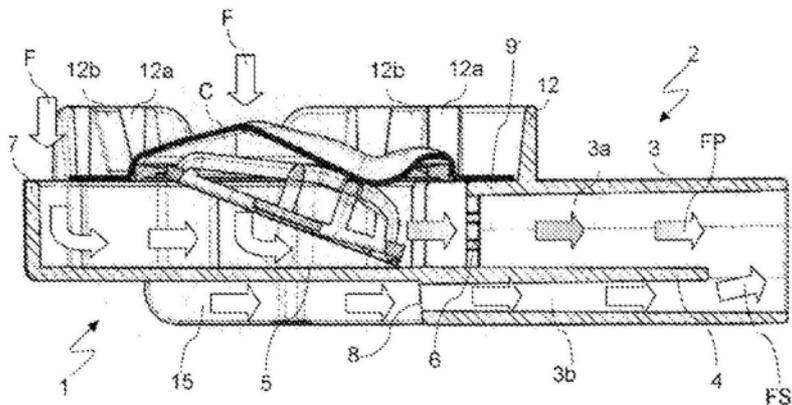


图7

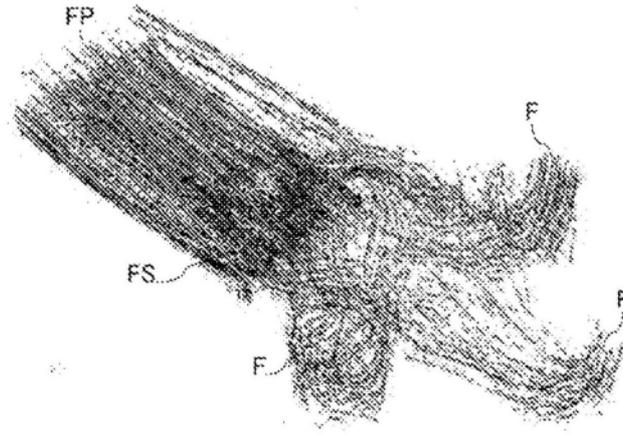


图8