(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119677516 A
(43)申请公布日 2025.03.21

(21)申请号 202380043342.9
(22)申请日 2023.05.26
(30)优先权数据
63/346,856 2022.05.28 US
63/425,928 2022.11.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.27
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/023770 2023.05.26
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/235267 EN 2023.12.07
(71)申请人 艾弗林制药有限公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 马克·威廉姆·苏贝尔
斯蒂芬·法姆
(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任公司 11287
专利代理师 林斯凯
(51)Int.Cl.
A61K 31/496(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61K 9/16(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
C07B 43/04(2006.01)
C07D 209/32(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)

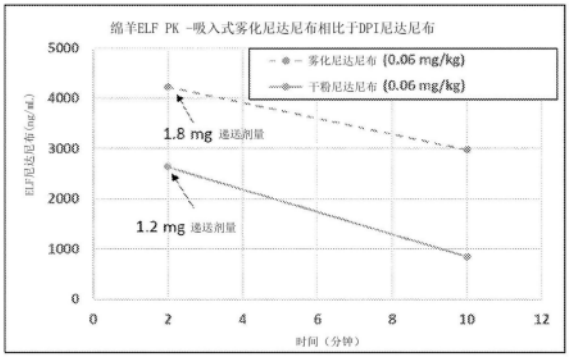
权利要求书4页 说明书102页 附图15页

(54)发明名称

尼达尼布和尼达尼布组合干粉组合物及用途

(57)摘要

本发明包括用于分散和吸入施用的干粉尼达尼布调配物,包括其盐、吲哚酮衍生物或其盐,并且呈与载体剂和其他活性成分的固定剂量组合形式。气雾剂递送组合调配物可作为吸入式气雾剂历经几次致动或通过两次或更多次致动进行施用。每个剂量可以按照定期或间隔每日给药方案每天施用一次或多次。本发明的特殊调配物参数包括选择与用于分离的干粉的尼达尼布形式络合的盐,以及粒度分布以及与力控制剂组合以改善气雾剂递送。本发明的方法包括用于治疗间质性肺病的所描述的发明的治疗有效剂量。



CN 119677516 A

1.一种干粉组合物,其包含治疗有效剂量,所述治疗有效剂量包含:1重量%至20重量%的尼达尼布碱或盐形式内的碱,其粒度分布被定义为具有小于约5μm的D90;60重量%至90重量%的载体剂;以及0.01重量%至20重量%的力控制剂,其用于通过吸入将气雾剂递送至成年人的肺部,其中每个治疗有效剂量含有0.05至10mg的所述尼达尼布碱或盐形式内的碱或0.05至40mg的有效日剂量,以治疗间质性肺病。

2.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中所述干粉组合物的所述治疗有效剂量通过减少所述成年人的所述肺部用力肺活量(FVC)的下降来治疗间质性肺病。

3.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中所述治疗有效剂量包含在预填充胶囊、预填充泡罩包装中或提供在预填充盒中以插入干粉吸入器装置中,或者包含在干粉吸入器的计量装置储蓄器内。

4.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中所述干粉组合物的日剂量每天递送大约0.05mg与40mg之间的尼达尼布碱或盐形式内的碱。

5.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中所述尼达尼布具有10%与100%之间的细颗粒级分。

6.根据权利要求5所述的干粉组合物,其中所述细颗粒剂量为0.005mg与10mg之间的尼达尼布碱或盐形式内的碱。

7.根据权利要求1所述的干粉组合物,其与中阻或高阻干粉吸入器装置组合递送。

8.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中所述载体剂为乳糖。

9.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中所述尼达尼布碱或其盐的平均直径为直径介于1与5微米之间的颗粒。

10.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中所述干粉组合物的单位剂量具有以少于约10次致动递送每个治疗有效剂量的量和调配物。

11.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中用所述干粉吸入器向所述人类施用单剂量的干粉后获得的尼达尼布的肺Cmax和/或AUC约等于或大于以所述干粉剂量的约80%至约120%的剂量向所述人类施用单剂量的口服施用的尼达尼布后可获得的尼达尼布的肺Cmax和/或AUC。

12.根据权利要求1所述的干粉组合物,其进一步包含一种或多种选自以下的附加成分:填充剂、表面改性剂、掩味剂、甜味剂、盐及其组合。

13.根据权利要求1所述的干粉组合物,其包含在干粉吸入器的单个储蓄器中。

14.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中尼达尼布以剂量方案递送,所述剂量方案包括与吡非尼酮或吡啶类似物的固定组合、共同施用、顺序施用或共同处方。

15.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中尼达尼布以剂量方案递送,所述剂量方案包括与PDE4抑制剂的固定组合、共同施用、顺序施用或共同处方。

16.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中所述尼达尼布以剂量方案递送,所述剂量方案包括与前列环素类似物的固定组合、共同施用、顺序施用或共同处方。

17.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中尼达尼布包含在纳米颗粒中。

18.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中所述力控制剂为乳糖细粉,其粒度分布被定义为具有小于约5μm的D50和小于约10μm的D90。

19.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中所述力控制剂为亮氨酸、三亮氨酸、卵磷

脂、硬脂酸镁、硬脂酸钠、蔗糖硬脂酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、乙基纤维素、Pluronic F-68、Cremophor RH 40、单硬脂酸甘油酯和聚乙二醇6000及其组合。

20.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中所述尼达尼布盐为氢溴酸盐。

21.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中所述尼达尼布盐为乙磺酸盐。

22.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中所述尼达尼布盐为盐酸盐。

23.根据权利要求1所述的治疗有效剂量的干粉组合物,其中尼达尼布的所述粒度分布被定义为具有约0.1μm与约2μm之间的D10、约1μm与约3μm之间的D50以及约1.5μm与约5μm之间的D90。

24.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中所述载体剂为乳糖,其调配物含量按重量计介于约60重量%与约99重量%之间。

25.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中所述载体剂为乳糖,其粒度分布被定义为具有约5μm至约15μm之间的D10、约50μm至约100μm之间的D50以及约120μm至约160μm之间的D90。

26.根据权利要求1所述的干粉组合物,其中所述力控制剂包含乳糖细粉,其粒度分布被定义为具有小于约5μm的D50和小于约10μm的D90,其调配物含量按重量计介于超过0.01重量%与约20重量%之间。

27.根据权利要求1所述的干粉组合物,其进一步包含按重量计约0.1重量%至约20重量%亮氨酸、三亮氨酸、硬脂酸镁、硬脂酸钠和卵磷脂或其组合的力控制剂。

28.一种治疗间质性肺病的方法,所述方法包括通过气雾剂递送施用治疗有效剂量的干粉组合物来治疗间质性肺病,所述干粉组合物包含:1重量%至20重量%的尼达尼布碱或盐形式内的尼达尼布碱,其粒度分布被定义为具有小于约5μm的D90;60重量%至90重量%的载体剂;以及0.01重量%至20重量%的力控制剂,其中每个治疗有效剂量含有0.05至10mg的所述尼达尼布碱或盐形式内的尼达尼布碱或0.05至40mg的有效日剂量。

29.根据权利要求28所述的方法,其中所述干粉组合物的所述治疗有效剂量通过减少所述成年人的所述肺部用力肺活量(FVC)的下降来治疗间质性肺病。

30.根据权利要求28所述的方法,其中所述治疗有效剂量包含在预填充胶囊、预填充泡罩包装中或提供在预填充盒中以插入干粉吸入器装置中,或者包含在干粉吸入器的计量装置储蓄器内。

31.根据权利要求28所述的方法,其中所述干粉组合物的日剂量每天施用大约0.05mg和40mg的尼达尼布碱或盐形式内的尼达尼布碱。

32.根据权利要求28所述的方法,其中所述吸入式干粉组合物具有10%与100%之间的尼达尼布的细颗粒级分。

33.根据权利要求28所述的方法,其中所述细颗粒剂量为0.005mg与10mg之间的尼达尼布碱或盐形式内的尼达尼布碱。

34.根据权利要求28所述的方法,其中通过中阻或高阻干粉吸入器装置来实现所述气雾剂递送。

35.根据权利要求28所述的方法,其中所述载体剂为乳糖。

36.根据权利要求28所述的方法,其中所述尼达尼布碱或其盐的平均粒径介于1与5微米之间。

37.根据权利要求28所述的方法,其中以少于约10次致动递送所述干粉组合物的单位剂量。

38.根据权利要求28所述的方法,其中用所述干粉吸入器向所述人类施用单剂量干粉后获得的尼达尼布的肺Cmax和/或AUC约等于或大于以所述干粉剂量的约80%至约120%的剂量向所述人类施用单剂量的口服施用的尼达尼布后可获得的尼达尼布的肺Cmax和/或AUC。

39.根据权利要求28所述的方法,其中所述干粉组合物进一步包含一种或多种选自以下的附加成分:填充剂、表面改性剂、掩味剂、甜味剂、盐及其组合。

40.根据权利要求28所述的方法,其中通过从干粉吸入器的单个储蓄器吸入尼达尼布来实现所述气雾剂递送。

41.根据权利要求28所述的方法,其中所述气雾剂递送遵循剂量方案,所述剂量方案包括与吡非尼酮或吡啶类似物的固定组合、共同施用、顺序施用或共同处方。

42.根据权利要求28所述的方法,其中所述气雾剂递送遵循剂量方案,所述剂量方案包括与PDE4抑制剂的固定组合、共同施用、顺序施用或共同处方。

43.根据权利要求28所述的方法,其中所述气雾剂递送遵循剂量方案,所述剂量方案包括与前列环素类似物的固定组合、共同施用、顺序施用或共同处方。

44.根据权利要求28所述的方法,其中尼达尼布包含在纳米颗粒中。

45.根据权利要求28所述的方法,其中所述力控制剂为乳糖细粉,其粒度分布被定义为具有小于约5μm的D50和小于约10μm的D90。

46.根据权利要求28所述的方法,其中所述力控制剂为亮氨酸、三亮氨酸、卵磷脂、硬脂酸镁、硬脂酸钠、蔗糖硬脂酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、乙基纤维素、Pluronic F-68、Cremophor RH 40、单硬脂酸甘油酯和聚乙二醇6000及其组合。

47.根据权利要求28所述的方法,其中所述尼达尼布盐为氢溴酸盐并且重量百分比是所述氢溴酸盐的当量重量。

48.根据权利要求28所述的方法,其中所述尼达尼布盐为乙磺酸盐并且重量百分比是所述乙磺酸盐的当量重量。

49.根据权利要求28所述的方法,其中所述尼达尼布盐为盐酸盐并且重量百分比是所述盐酸盐的当量重量。

50.根据权利要求28所述的方法,其中尼达尼布的所述粒度分布被定义为具有约0.1μm与约2μm之间的D10、约1μm与约3μm之间的D50以及约1.5μm与约5μm之间的D90。

51.根据权利要求28所述的方法,其中所述载体剂为乳糖,其调配物含量按重量计介于约60重量%与约99重量%之间。

52.根据权利要求28所述的方法,其中所述载体剂为乳糖,其粒度分布被定义为具有约5μm至约15μm之间的D10、约50μm至约100μm之间的D50以及约120μm至约160μm之间的D90。

53.根据权利要求28所述的方法,其中所述力控制剂包含乳糖细粉,其粒度分布被定义为具有小于约5μm的D50和小于约10μm的D90,其调配物含量按重量计介于超过0.01重量%与约20重量%之间。

54.根据权利要求28所述的方法,其进一步包含按重量计约0.1重量%至约20重量%亮氨酸、三亮氨酸、硬脂酸镁、硬脂酸钠和卵磷脂或其组合的力控制剂。

55.根据权利要求28所述的方法,其中所述治疗有效剂量以单日内的多个剂量提供,以施用至少0.05mg的尼达尼布碱或盐形式内的尼达尼布碱。

56.根据权利要求55所述的方法,其中所述治疗有效剂量以两个与八个之间的单位剂量施用,并且八个单位剂量各自含有0.05mg与10mg之间的所述尼达尼布。

57.根据权利要求28所述的方法,其中所述治疗有效剂量以单剂量每天一次递送。

尼达尼布和尼达尼布组合干粉组合物及用途

[0001] 发明背景

[0002] 许多肺部疾病,诸如间质性肺病(ILD;及其中的子类疾病)、癌症(肺癌;及其中的子类疾病)、肺、肾、心脏和眼的纤维化适应症、病毒感染和中枢神经系统的疾病是当前临床需求未得到满足的领域。

[0003] 在纤维化中,瘢痕形成在损伤后的愈合中发挥重要的愈合作用。然而,在更慢性、重复和或特发性的损伤导致功能异常后,组织可能会逐渐变成瘢痕性的。在特发性肺纤维化(IPF)、进行性肺纤维化(PPF);和ILD的其他子类的情况下,如果足够比例的肺部变成瘢痕性的,则可能会发生呼吸衰竭。在任何情况下,进行性瘢痕形成可能是由于器官的不同区域反复出现一系列损伤,或者损伤愈合后未能停止修复过程所致。在此类情况下,瘢痕形成过程会变得不受控制并且放松管制。在一些形式的纤维化疾病中,瘢痕形成仍局限于有限的区域,但在其它形式的纤维化疾病中,瘢痕形成可能影响更为扩散和广泛的区,从而导致直接或相关的器官衰竭。

[0004] 在上皮损伤中,上皮细胞被触发以释放若干种促纤维化介体,包含强效成纤维细胞生长因子转化生长因子-β(TGF-β)、肿瘤坏死因子(TNF)、血小板源性生长因子(PDGF)、内皮素、其他细胞因子、金属蛋白酶和凝血介体组织因子。重要的是,经触发的上皮细胞变得易受凋亡的影响,并且连同明显无法恢复上皮细胞层是纤维化疾病中最基本的异常情况。

[0005] 在诸如疾病等情况下,以用吲哚酮衍生物(诸如尼达尼布)控制促纤维化因子为特征的生理响应有利于减轻和/或逆转纤维化、治疗癌症或中枢神经系统疾病。本文考虑了在这些和其他适应症中利用此类吲哚酮衍生物和/或尼达尼布效应的治疗策略。

[0006] 尽管开发了许多有前景的疗法,但许多肺部疾病,诸如间质性肺病(ILD;及其中的子类疾病)、癌症、血管性疾病和许多病毒感染性疾病仍未满足临床需求。另外,许多肺外疾病也可能受益于尼达尼布或其中的药物-药物组合,以及专门为利用吸入装置性能参数而设计的调配物的吸入递送。然而,先进的尼达尼布和用于通过吸入递送的组合调配物的开发面临着许多尚未完全克服的挑战。

发明内容

[0007] 尼达尼布的特殊设计考虑因素会影响许多对于开发吸入式治疗产品至关重要的参数。通过选择性地操纵调配物参数和气雾剂装置参数,可以改善靶器官剂量、药代动力学特征和安全性特征,以提高功效、安全性并最大限度地提高患者的依从性。本文描述了适于吸入递送至肺、中枢神经系统和/或全身区室的尼达尼布或其盐以及吲哚酮衍生物或其盐的组合物以及使用方法。

[0008] 本发明包括用于分散和吸入施用的干粉调配物,其包含尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物或其盐以及一种或多种载体或填充剂。散装粉末组合物还可含有占散装组合物的约0.01%至约20%的一种或多种力控制剂。力控制剂可以是亮氨酸、三亮氨酸、卵磷脂、硬脂酸镁、硬脂酸钠、蔗糖硬脂酸酯、细乳糖、聚乙烯吡咯烷酮、乙基纤维素、Pluronic F-68、Cremophor RH 40、单硬脂酸甘油酯和聚乙二醇6000。另外,散装粉末组合物可包含无机盐,

例如氯化钠、氯化镁、氯化钙、氯化钾、溴化钠、溴化钾、溴化镁和溴化钙及其组合作为稳定剂或辅助赋形剂,其占散装组合物的约0.01％至约20％。散装粉末组合物还可含有占散装组合物的约0.001％至约10％的阴离子。阴离子可以是溴离子或氯离子。散装粉末组合物还可含有占散装组合物的约0.001％至约10％的掩味剂。掩味剂可以是糖精或本领域常用的其他药剂。散装粉末组合物还可包含糖作为填充剂或稳定剂,诸如乳糖、甘露醇、海藻糖、右旋糖。散装粉末组合物还可含有占散装组合物的约0.01％至约20％的氨基酸。

[0009] 本发明还包括用于分散和吸入施用的干粉调配物,其包含尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物或其盐,其呈与吡非尼酮或吡啶类似物的固定剂量组合形式。在此组合调配物中,尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物或其盐以约0.0001mg至约200mg的量被包括在内,并且吡非尼酮或吡啶类似物以约1mg至约200mg的量被包括在内。载体

[0010] 本发明还包括用于分散和吸入施用的干粉调配物,其包含尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物或其盐,其呈与PDE4抑制剂的固定剂量组合形式。在此组合调配物中,尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物或其盐以约0.0001mg至约200mg的量被包括在内,并且PDE4抑制剂以约0.01mg至约40mg的量被包括在内。载体

[0011] 本发明还包括用于分散和吸入施用的干粉调配物,其包含尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物或其盐,呈与前列环素类似物的固定剂量组合形式。在此组合调配物中,尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物或其盐以约0.0001mg至约200mg的量被包括在内,并且前列环素类似物以约0.001mg至约10mg载体的量被包括在内。干粉调配物可作为吸入式气雾剂施用,该吸入式气雾剂由尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物或其盐(给药量的范围为约0.0001mg至约200mg)和前列环素类似物(范围为每单位剂量或单次致动约0.001mg至约10mg)产生。组合调配物剂量可作为吸入式气雾剂历经几次致动或通过两次或更多次致动进行施用。每个剂量可以按照定期或间隔每日给药方案每天施用一次或多次。

[0012] 本发明的特殊调配物参数包括选择与用于分离的干粉的尼达尼布形式络合的盐。优选的盐包括乙磺酸盐、甲磺酸盐、盐酸盐和氢溴酸盐。在本文所述的干粉调配物中,总递送剂量为约0.0001mg至约200mg的尼达尼布。

[0013] 本发明包括试剂盒,其包含:单位剂量的如本文所述的尼达尼布或其盐的干粉,其位于容器中,该容器适合与干粉吸入器一起使用,用于分散和所得粉末气雾剂吸入。此类组合物还可以包括与吡非尼酮或吡啶类似物的组合。此类组合物还可以包括与磷酸二酯酶4(PDE4)抑制剂的组合。此类组合物还可以包括与前列环素类似物的组合。

[0014] 此外,由本发明的组合物和方法产生的所得气雾剂的物理化学性质是本发明的治疗效用的重要部分,因为专门选择的调配物设计参数,以及如下所述通过干粉吸入器结构进行的干粉分散,会产生气雾剂粉末云状物,该气雾剂粉末云状物具有独特的有利性质,用于将活性成分递送至肺区室,该肺区室针对活性药物成分在肺器官中的药效吸收而定制。分散的干粉形成尼达尼布或其吲哚酮盐的云状物,或平均直径小于约5.0μm的尼达尼布或其吲哚酮盐颗粒。将由放置在干粉吸入器中的最终散装调配物产生的气雾剂颗粒配制为含有约0.0001mg至约200mg尼达尼布或吲哚酮或盐的专门设计的粉末。替代性地,将由放置在干粉吸入器中的最终散装调配物产生的气雾剂颗粒配制为含有约0.01mg至约100mg尼达尼布或吲哚酮或其盐的专门设计的粉末。替代性地,将由放置在干粉吸入器中的最终散装调配物产生的气雾剂颗粒配制为含有约0.01mg至约50mg尼达尼布或吲哚酮或其盐的专门设

计的粉末。此类组合物还可包含与平均直径小于约5μm的颗粒内的1mg至200mg的量的吡非尼酮或吡啶类似物的组合。此类组合物还可包含与平均直径小于约5μm的颗粒内的0.01mg至40mg的量的PDE4抑制剂的组合。此类组合物还可包含与平均直径小于约5μm的颗粒内的0.001mg至10mg的量的前列环素类似物的组合。

[0015] 参考以下详细描述,本发明的这些和其他方面将显而易见。本说明书中提及的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、国外专利、国外专利申请以及非专利公开以全文引用的方式并入本文,如同每个专利被单独并入一样。

[0016] 某些术语

[0017] 术语“mg”是指毫克。

[0018] 术语“μg”是指微克。

[0019] 术语“microM”是指微摩尔。

[0020] 如本文所使用的,术语“约”与术语“大约”同义使用。说明性地,关于某些治疗有效药物剂量的术语“约”的使用指示所述值稍微超出所引用的值,例如±0.1%至10%,这也是有效和安全的。

[0021] 如本文所使用的,术语“包含”、“包括”、“诸如”和“例如”以其开放的、非限制性的意义使用。

[0022] 术语“施用(administration或administering)”和“递送(delivery或delivery)”是指向人给予治疗性或预防性调配物(诸如本文所述的尼达尼布或其盐调配物)的剂量,例如作为抗炎、抗纤维化和/或抗脱髓鞘药物组合物,或用于其他目的的方法。优选的递送方法或施用方法可以根据多种因素而变化,例如药物组合物的组分、调配物被引入、递送或施用的所需部位、寻求治疗益处的部位、或初始递送部位与下游患病器官的接近度(例如,气雾剂递送至肺部进行吸收,并二次递送至心脏、肾脏、肝脏、中枢神经系统或其他患病目的地)。

[0023] 术语“肺部施用”或“吸入”或“肺部递送”和其他相关术语是指将治疗性或预防性调配物的剂量通过一种途径递送至人,使得所需治疗性或预防性药剂被递送至人的肺部的方法。

[0024] 术语“致动”是指触发装置以释放计量量的药物调配物。

[0025] 术语“异常肝功能”可能表现为包含丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、胆红素和/或碱性磷酸酶的肝功能的生物标志物水平异常,并且是药物性肝损伤的指标。参见,FDA Draft Guidance for Industry.Drug-Induced Liver Injury:Premarketing Clinical Evaluation,2007年10月。

[0026] 术语“碱”是指可以与或不与对应的盐一起存在的活性分子本身。描述“盐形式内的碱”是指对应的盐形式内的活性分子本身。本文所述的活性分子量和重量百分比是指“碱”或“盐形式内的碱”,并且可以基于为碱的盐形式选择的各个盐种类而容易地针对当量重量或重量百分比进行调节。

[0027] “2级肝功能异常”包含丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)或γ-谷氨酰转移酶(GGT)高于正常值上限(ULN)2.5倍并且小于或等于5倍。2级肝功能异常还包含胆红素水平升高到ULN的1.5倍并且小于或等于3倍。

[0028] “胃肠道不良事件”包括但不限于以下任何一者或多者:消化不良、恶心、腹泻、胃

食管反流病(GERD)和呕吐。

[0029] “载体”或“赋形剂”是用于促进化合物的施用(例如,以增加化合物的溶解度)的化合物或材料。固体载体包括例如淀粉、乳糖、磷酸二钙、蔗糖和高岭土。另外,可以包括各种佐剂,诸如本领域常用的佐剂。这些和其他此类化合物在文献中进行了描述,例如在Merck Index,Merck&Company,Rahway,NJ中进行了描述。在药物组合物中包含各种组分的考虑因素描述于例如Gilman等人(编辑)(1990);Goodman和Gilman的:The Pharmacological Basis of Therapeutics,第8版,Pergamon Press中。

[0030] 如本文所使用的,“诊断”是有助于健康或疾病状态的鉴定和表征的化合物、方法、系统或装置。诊断可用于如本领域已知的标准测定中。

[0031] 术语“填充剂”是指在药物制剂中使用以提供承载药物的基质的赋形剂,其通常以少量存在。

[0032] 术语“力控制剂”是指在药物制剂中用于降低吸入用粘合剂混合物中药物与载体颗粒之间的粘附力,并且从而增加吸入期间药物的脱离的赋形剂。

[0033] 术语“D10、D50和D90”是指第10、50和90百分位处的颗粒的基于体积的直径。

[0034] 术语“无载体共混物”是指不利用惰性赋形剂来帮助药物颗粒分散的干粉吸入共混物。

[0035] 术语“载体共混物”是指利用惰性赋形剂来降低药物颗粒之间的内聚力,并且从而帮助药物颗粒分散的干粉吸入混合物。

[0036] 术语“壳形成剂”是指在喷雾干粉调配物中用于形成外壳,从而能够形成中空或多孔颗粒的赋形剂。

[0037] 术语“玻璃形成剂”是指在喷雾干粉调配物中用于防止喷雾干燥颗粒从无定形形式转化为结晶形式的赋形剂。术语“离体”是指在生物体外人工环境中的活组织内或活组织上进行的实验或操作。

[0038] 术语“低阻”是指干粉吸入装置,其中需要每分钟约100升来生成致动和分散其中含有的干粉调配物所需的4kPa压降。

[0039] 术语“中阻”是指干粉吸入装置,其中需要每分钟约85升来生成致动和分散其中含有的干粉调配物所需的4kPa压降。

[0040] 术语“高阻”是指干粉吸入装置,其中需要每分钟约60升来生成致动和分散其中含有的干粉调配物所需的4kPa压降。

[0041] “溶剂化物”是指通过溶剂与尼达尼布或其吲哚酮衍生物化合物、代谢物或盐相互作用而形成的化合物。合适的溶剂化物是药学上可接受的溶剂化物,包括水合物。

[0042] “治疗有效量”或“药学有效量”意指尼达尼布或吲哚酮或盐,其在治疗有效量下对治疗人类有用,并且产生所需的治疗效果,如根据临床试验结果和/或模型动物肺纤维化、肺移植排斥相关的慢性肺同种异体移植物功能障碍(CLAD)和限制性同种异体移植物综合征(RAS)、心脏纤维化、肾纤维化、肝纤维化、心脏或肾脏毒性、癌症或由活动性、既往或潜伏性病毒感染引起的疾病所判断的。

[0043] “治疗效果”在一定程度上缓解与炎症、纤维化和/或脱髓鞘相关的症状中的一种或多种症状。这包括减缓炎症、纤维化和/或脱髓鞘的进展,或者预防或减少附加炎症、纤维化和/或脱髓鞘。对于特发性肺纤维化(IPF)、进行性肺纤维化(PPF)和限制性同种异体移植

物综合征(RAS),“治疗效果”被定义为用力肺活量(FVC)下降水平或速率的降低和/或患者报告的生活质量的改善和/或运动耐量和相关血氧饱和度的统计学显著增加或稳定,基线用力肺活量下降的减少,急性加重发生率的减少,无进展生存期的增加,死亡时间或疾病进展的增加,和/或肺纤维化的减少。对于CLAD,“治疗效果”被定义为第一秒用力呼气容积(FEV1)下降的减少。对于心脏纤维化,“治疗效果”被定义为患者报告的生活质量的改善和/或心脏功能的统计学显著改善、纤维化的减少、心脏僵硬度的降低、瓣膜狭窄的减少或逆转、心律失常发生率的降低和/或心房或心室重构的减少。对于肾纤维化,“治疗效果”被定义为患者报告的生活质量的改善和/或肾小球滤过率和相关标志物的统计学显著改善。对于肝纤维化,“治疗效果”被定义为患者报告的生活质量的改善和/或升高的转氨酶(例如,AST和ALT)、碱性磷酸酶、γ-谷氨酰转移酶、胆红素、凝血酶原时间、球蛋白的统计学显著降低,以及血小板减少症、白细胞减少症和中性粒细胞减少症以及凝血不良的逆转。进一步地,影像学、内窥镜或其他病理结果的潜在逆转。对于由活动性、既往或潜伏性病毒感染引起的疾病,“治疗效果”被定义为患者报告的生活质量的改善和/或病毒载量的统计学显著减少、运动能力和相关的血氧饱和度、FEV1和/或FVC的改善、其进展的减缓或停止、无进展生存期、死亡时间或疾病进展的增加、和/或发病率或急性加重发生率的减少或神经症状的减少。术语“预防性治疗”是指治疗尚未患病但易患特定疾病或有患特定疾病风险的患者,或者虽已患病但在用本文所描述的药物组合物治疗时病症未恶化的患者。术语“治疗性治疗”是指对已经患有疾病的患者施用治疗。因此,在优选的实施例中,治疗是向哺乳动物(用于治疗或预防目的)施用治疗有效量的尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物。

[0044] 术语“细颗粒级分”是直径小于或等于5微米的雾化颗粒的比例。

[0045] 术语“可吸入递送剂量”或“细颗粒剂量”是在呼吸模拟器的吸气阶段期间吸入的等于或小于5微米的药物颗粒的量。

[0046] 如本文所使用的,“肺沉积”是指沉积在肺的内表面上的活性药物成分(API)的标称剂量的级分。

[0047] “标称剂量”或“负荷剂量”是指在施用于人类之前放置在干粉吸入器中的药物的量。含有标称剂量的粉末的量被称为“填充量”。

[0048] “分散”是指通过空气动力学方式将干粉调配物填充量分散或扩散到可吸入的细药物颗粒级分中的过程。

[0049] “增强的药代动力学特征”意指一些药代动力学参数的改善。可改善的药代动力学参数包括AUC最后、AUC(0-∞)T最大和任选的C最大。可以通过将针对用一种类型的吸入装置施用的活性药物成分(API)的标称剂量获得的药代动力学参数与通过口服施用相同活性药物成分(API)的组合物获得的相同药代动力学参数进行比较来定量地测量增强的药代动力学特征。

[0050] 如本文所使用的,“呼吸病症”是指在呼吸道中物理表现的疾病或病症,包括但不限于肺纤维化、癌症、由活动性、既往或潜伏性病毒感染引起的疾病、支气管炎、慢性支气管炎或肺气肿。

[0051] “药物吸收”,或简称“吸收”,通常是指药物从递送部位穿过屏障进入血管或作用部位的药物移动过程,例如,药物被吸收在肺泡的肺毛细血管床中。

附图说明

[0052] 图1是微粉化尼达尼布的氢溴酸盐的初始扫描电子显微照片(SEM)。

[0053] 图2是微粉化尼达尼布的氢溴酸盐在5个月后的扫描电子显微照片(SEM)。

[0054] 图3是微粉化尼达尼布HBr的初始XRPD。

[0055] 图4是尼达尼布HBr-1个月、25°/60RH和40°/75RH以及5个月后的XRPD。

[0056] 图5是尼达尼布HBr在初始、1个月40°/75RH和5个月间隔后的DSC。

[0057] 图6是海藻糖:亮氨酸:NHBr为80:10:10,在初始、一个月、两个月和三个月间隔时的DVS吸附/解吸循环。

[0058] 图7是乳糖:亮氨酸:NHBr为80:10:10,在初始和一个月间隔时的DVS吸附/解吸循环。

[0059] 图8是海藻糖:NHBr为90:10,在一个月时的DVS吸附/解吸循环。

[0060] 图9是乳糖:NHBr为90:10,在初始和一个月间隔时的DVS吸附/解吸循环。

[0061] 图10是乳糖:亮氨酸:NHBr为70:20:10,在10初始、一个月、两个月和三个月间隔时的DVS吸附/解吸循环。

[0062] 图11是海藻糖:亮氨酸:NHBr为80:10:10wt%,在10初始、一个月、两个月和三个月间隔时的DSC。

[0063] 图12是乳糖:亮氨酸:NHBr为80:10:10wt%,在10初始和一个月间隔时的DSC。

[0064] 图13是海藻糖:NHBr为90:10wt%,在一个月间隔时的DSC。

[0065] 图14是乳糖:NHBr为90:10wt%,在初始和一个月间隔时的DSC。

[0066] 图15是乳糖:亮氨酸:NHBr为70:20:10wt%,在10初始、一个月、两个月和三个月间隔时的DSC。

[0067] 图16示出了绵羊在两个不同时刻(A和B)的血糖水平的变化;在不存在先前剂量$CuSO_4$(葡萄糖)的情况下,或在$CuSO_4$施用($CuSO_4$+葡萄糖)后,给予绵羊口服葡萄糖。数据为n=4只绵羊的平均值±SD;**p<0.01;****p<0.0001。

[0068] 图17示出了血糖水平的峰值,从而证实了$CuSO_4$施用($CuSO_4$+葡萄糖)后有效的网状沟闭合。在不存在$CuSO_4$(在单独的时间评估)的情况下,没有观察到血糖水平的“峰值”。数据为n=10只绵羊的平均值±SD;****p<0.0001。

[0069] 图18示出了绵羊治疗前和治疗后的肺功能评估1至4。(A)跨肺压(气道阻力指数)、(B)动态顺应性指数、(C)通气量、(D)潮气量、(E)呼吸频率、(F)吸气流量和(G)呼气流量。白色条=给药前;灰色条=给药后。显示的数据:n=6只绵羊的平均值±SEM;*p<0.05;单向ANOVA和Sidak多重比较。

[0070] 图19示出了绵羊上皮衬里液(ELF)药代动力学-干粉相比于雾化吸入式尼达尼布。

[0071] 图20示出了绵羊血浆药代动力学-干粉相比于雾化吸入式尼达尼布。

[0072] 图21是扫描电子显微照片(SEM)微粉化细尼达尼布氢溴酸盐HBr。

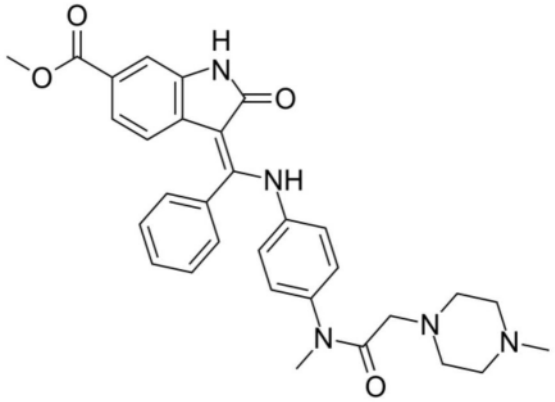
[0073] 图22是尼达尼布氢溴酸盐的X射线衍射图。

具体实施方式

[0074] 尼达尼布和吲哚酮衍生物化合物—治疗效用

[0075] 用于本文所述的吲哚酮衍生物调配物的吲哚酮衍生物包含尼达尼布((3Z)-3-

[[4-[甲基-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]苯胺基]-苯基亚甲基]-2-氧代-1H-吲哚-6-羧酸甲酯)或其盐。

[0076] 

[0077] 可以使用其他吲哚酮衍生物化合物或其盐来代替尼达尼布。吲哚酮衍生物化合物包括但不限于结构与尼达尼布相似且具有与尼达尼布相同类型的生物活性的那些化合物。吲哚酮衍生物化合物包括基于化学部分的取代对尼达尼布分子的可预见修饰,这些化学部分的取代基于尼达尼布的相互作用保留尼达尼布的结构活性关系(SAR),或作为某些酪氨酸激酶的特异性和选择性抑制剂的主题衍生物,如下所述。吲哚酮衍生物化合物包括但不限于美国专利6,762,180和7,119,093中描述的那些化合物。

[0078] 尼达尼布在药理学相关浓度下抑制广泛的激酶。靶向激酶的实例包括所有三种VEGFR亚型(VEGFR-1,IC50 34nM;VEGFR-2,IC50 21nM;VEGFR-3,IC50 13nM)、FGFR类型(FGFR-1,IC50 69nM;FGFR-2,IC50 37nM;FGFR-3,IC50 108nM;FGFR-4,IC50 610nM),以及PDGFR-α(IC50,59nM)和PDGFR-β(IC50,65nM)。尼达尼布同时靶向这三种不同的促血管生成受体类别的能力可增强其抗肿瘤作用并克服对VEGF靶向药剂和VEGFR-2靶向药剂的抗性的途径。尼达尼布还抑制Flt-3和Src家族成员(Src、Lyn和Lck),这些成员可能对血液疾病等病症具有治疗潜力。

[0079] IPF和PPF是慢性且进行性的纤维化肺部疾病,由于缺乏有效的疗法,诊断后中位生存期较短,为2至3年。IPF和PPF的特征在于成纤维细胞/肌成纤维细胞增殖和分化失控,以及肺间质和肺泡腔内胶原蛋白过度沉积,从而导致咳嗽和呼吸困难症状,并最终导致呼吸衰竭。

[0080] 在一些实施例中,与口服施用相比,通过吸入施用尼达尼布或吲哚酮或其盐具有减少的胃肠道和肝脏副作用。减少这些副作用会增加患者的安全性,最大限度地提高患者的依从性,避免剂量减少和/或停药方案,并能够增加局部肺部剂量,以获得口服产品不可能达到的附加功效。

[0081] 在一些实施例中,与尼达尼布和吡非尼酮的附加口服施用相比,通过吸入施用尼达尼布或吲哚酮或其盐与吡非尼酮或吡啶类似物的组合具有减少的胃肠道和肝脏副作用。减少这些副作用会增加患者的安全性,最大限度地提高患者的依从性,避免剂量减少和/或停药方案,并能够增加局部肺部剂量或优化组合比率,以获得用两种口服产品治疗不可能达到的附加功效。

[0082] 用于分散和吸入式施用的专门配制的尼达尼布或吲哚酮干粉用于治疗人类肺病的方法中。这些方法适用于疾病,该疾病包括但不限于肺纤维化、特发性肺纤维化、进行性

肺纤维化、辐射诱导的纤维化、矽肺、石棉诱导的肺或胸膜纤维化、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、结节病、普通间质性肺炎(UIP)、囊性纤维化、慢性淋巴细胞白血病(CLL)相关纤维化、哈曼-里奇综合征(Hamman-Rich syndrome)、卡普兰综合征、煤工尘肺、隐源性纤维化肺泡炎、闭塞性细支气管炎、慢性支气管炎、肺气肿、肺炎、肺癌、韦格纳氏肉芽肿病(Wegner's granulamatosis)、硬皮病相关肺纤维化、系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)、矽肺、间质性肺病、石棉诱导的肺和/或胸膜纤维化。在一些方法中,原发性肺病是肺纤维化(即肺纤维化),而在其他方法中,纤维化是单独疾病(诸如癌症)的合并症,或者是先前感染或手术的结果,特别包括慢性肺同种异体移植物功能障碍(CLAD),并且包括限制性同种异体移植物综合征(RAS)。

[0083] 吡非尼酮和吡啶酮类似物化合物—治疗效用

[0084] 对于本文所述的发明,吡非尼酮或其吡啶酮类似物选自1-苯基-2-(1H)吡啶酮、5-甲基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮、5-甲基-1-(4-甲基苯基)-2-(1H)-吡啶酮、5-甲基-1-(2'-吡啶基)-2-(1H)吡啶酮、6-甲基-1-苯基-3-(1H)吡啶酮、6-甲基-1-苯基-2-(1H)吡啶酮、5-甲基-1-对甲苯基-3-(1H)吡啶酮、5-甲基-1-苯基-3-(1H)吡啶酮、5-甲基-1-对甲苯基-2-(1H)吡啶酮、5-乙基-1-苯基-2-(1H)吡啶酮、5-乙基-1-苯基-3-(1H)吡啶酮和4-甲基-1-苯基-3-(1H)吡啶,包括氘化形式。

[0085] 在上皮损伤中,上皮细胞被触发以释放若干种促炎和促纤维化介体,包含白介素-1β、强效成纤维细胞生长因子转化生长因子-β(TGF-β)、肿瘤坏死因子(TNF)、血小板源性生长因子(PDGF)、内皮素、其他细胞因子、金属蛋白酶和凝血介体组织因子。重要的是,经触发的上皮细胞变得易受凋亡的影响,并且连同明显无法恢复上皮细胞层是纤维化疾病中最基本的异常情况。

[0086] 在疾病等病症中,以用吡非尼酮等吡啶酮类似物控制促炎因子和促纤维化因子为表征的生理响应有益于治疗或预防纤维化、炎症或移植排斥。吡非尼酮等吡啶酮类似物的作用机制调节细胞因子和生长因子的产生。这些效应可能直接由吡非尼酮直接暴露引起,或者可能反映与单个分子靶标的调节相关的继发效应。在任一种情况下,吡非尼酮对细胞因子、生长因子和氧化应激标志物的调节都证明了体内观察到的抗纤维化作用与正在进行的纤维化相关的通道的调节相关,并为观察到的抗纤维化作用提供了支持。吡非尼酮已被批准作为用于治疗特发性肺纤维化的口服疗法。参见美国专利10092552、9770443、10028966、10105356和11123290,其专门通过引用的方式并入本文。

[0087] PDE4抑制剂和亚型化合物—治疗效用

[0088] 磷酸二酯酶(PDE)介导第二信使环单磷酸腺苷(cAMP)或环单磷酸鸟苷(cGMP)的水解。PDE由含有多个基因(编码A、B、C等亚型)的11个基因超家族编码,这些基因超家族还产生替代性的mRNA剪接变体,从而产生大约100个PDE亚型。

[0089] PDE4亚型A至D由不同基因PDE4A、B、C和D编码,其中根据上游保守区1和2(UCR1或UCR2)N末端结构域的存在或不存在,通过翻译后处理产生N末端变体组(长、短和超短形式)。PDE信号传导高度区室化,因为PDE4亚型可以整合到被称为信号小体(signalosomes)的大分子复合物中。

[0090] PDE4传统上与炎症的调节和免疫活性细胞的调节有关,并且目前可用的三种选择性PDE4抑制剂支持PDE4抑制剂在炎症和/或自身免疫性疾病中的有益作用。证据表明,一系

列免疫细胞和炎症响应参与了肺纤维化。

[0091] 首创PDE4抑制剂,口服罗氟司特(Daliresp®、Daxas®),降低患有与慢性支气管炎相关的重度COPD和恶化史的患者的COPD恶化风险。另一种化合物,口服阿普斯特(Otezla®),有效治疗银屑病关节炎和斑块型银屑病。第三种PDE4抑制剂,克立硼罗(Eucrisa®),有效治疗轻度至中度特应性皮炎。

[0092] PDE4抑制的一般抗炎潜力以及在各种炎症和免疫介导疾病中的用途已被描述。然而,PDE4也可能在纤维化中发挥重要作用。罗氟司特、阿普斯特和克立硼罗各自具有作为有效治疗纤维化疾病的PDE4抑制剂的潜力。另外,BI 1015550(PDE4B抑制剂)也显示出前景。出于本发明的目的,PDE4抑制剂包括罗氟司特、阿普司特、克立硼罗、BI 1015550、CHF6001、罗诺司特(Ronomilast)、奥格司特(Oglemilast)、GSK256066、YM976、GS5759、GPD-1116、MEM1414、RPL554、Asp3258、E6005、GW842470X、OPA-15406、Leo-29102、DRM02、帕夫骨化醇(Pefcalcitol)、HFP034、CBS3995、MK0873、瑞米司特(Revamilast)、NCS 613、FCPR03、HT-0712、MK0952、API-4、ASP9831,包括氘化形式。

[0093] 前列环素类似物和亚型化合物—治疗效用

[0094] 前列环素类似物促进肺和全身动脉血管床的血管舒张并抑制血小板聚集。除了对肺脉管系统的影响外,数据表明前列环素类似物还具有抗纤维化性质。通过非限制性实例,前列环素类似物包括司来帕格(Selexipag)、依前列醇(Epoprostenol)、伊洛前列素(Iloprost)、曲前列环素(Treprostinil)。具体而言,这些前列环素类似物已被证明对成纤维细胞增殖具有剂量依赖性预防作用,以经由人外周肺成纤维细胞中的TGF-β1和PDGF-BB拮抗作用来减少细胞外基质组合物,通过人外周肺成纤维细胞中的环磷酸腺苷(cAMP)依赖性和非依赖性机制两者抑制成纤维细胞的细胞外基质沉积,通过由NK-κB信号传导介导的抗炎过程抑制促纤维化成纤维细胞活性以及小鼠体内胶原蛋白和纤连蛋白的合成和沉积,并通过Yes相关蛋白(YAP)/具有PDZ结合基序的转录共活化因子(TAZ)抑制前列腺素(IP)受体活化来抑制促纤维化成纤维细胞活性。进一步,临床结果表明前列环素类似物可能有益于IPF患者。出于本发明的目的并且通过非限制性实例,前列环素类似物包括曲前列环素、伊洛前列素、依前列醇和曲前列环素(Berapost),包括氘化形式。

[0095] 肺纤维化

[0096] 一种用于治疗肺部疾病或预防其进展的方法,该方法包括通过口腔吸入干粉气雾剂将尼达尼布或吲哚酮或其盐或与吡非尼酮或吡啶酮类似物或PDE4抑制剂或前列环素类似物的组合施用至患有或疑似患有肺部疾病的患者的中下呼吸道。一种治疗间质性肺纤维化或预防其进展的方法,并且包括接受机械通气的患者。

[0097] 一种用于治疗特发性肺纤维化(IPF)或预防其进展的方法,该方法包括通过口腔吸入包含尼达尼布或其盐或与吡非尼酮的组合的干粉气雾剂将尼达尼布或吲哚酮或其盐或与吡非尼酮或吡啶酮类似物的组合施用至患有或疑似患有IPF的受试者的中下呼吸道。

[0098] 一种用于治疗进行性肺纤维化(PPF)或预防其进展的方法,该方法包括通过口腔吸入包含尼达尼布或其盐或与吡非尼酮的组合的干粉气雾剂将尼达尼布或吲哚酮或其盐或与吡非尼酮或吡啶酮类似物的组合施用至患有或疑似患有PPF的受试者的中下呼吸道。

[0099] 一种用于治疗系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)或预防其进展的方法,该

方法包括通过口腔吸入包含尼达尼布或其盐或与吡非尼酮的组合的干粉气雾剂将尼达尼布或吲哚酮或其盐或与吡非尼酮或吡啶酮类似物的组合施用至患有或疑似患有SSc-ILD的受试者的中下呼吸道。

[0100] 一种用于治疗闭塞性细支气管炎或预防其进展的方法,该方法包括通过口腔吸入包含尼达尼布或其盐或与吡非尼酮的组合的干粉气雾剂将尼达尼布或吲哚酮或其盐或与吡非尼酮或吡啶酮类似物的组合施用至患有或疑似患有闭塞性细支气管炎的患者的中下呼吸道。

[0101] 一种用于治疗慢性肺同种异体移植物功能障碍或预防其进展的方法,该方法包括通过口腔吸入包含尼达尼布或其盐或与吡非尼酮的组合的干粉气雾剂将尼达尼布或其吲哚酮盐或与吡非尼酮或吡啶酮类似物的组合施用至患有或疑似患有慢性肺同种异体移植物功能障碍的患者的中下呼吸道。

[0102] 一种用于治疗限制性同种异体移植物综合征或预防其进展的方法,该方法包括通过口腔吸入包含尼达尼布或其盐或与吡非尼酮的组合的干粉气雾剂将尼达尼布其吲哚酮盐或与吡非尼酮或吡啶酮类似物的组合施用至患有或疑似患有限制性同种异体移植物综合征的患者的中下呼吸道。

[0103] 如本文所述,IPF是指“特发性肺纤维化”,并且在一些实施例中是一种慢性疾病,在不存在已知刺激的情况下,其表现为数年以上,并且其特征在于肺部内的疤痕组织。运动诱导的呼吸困难和慢性干咳可能是突出的症状。IPF属于肺部病症家族,被称为间质性肺病(ILD),或更准确地说,弥漫性实质性肺病。在这一广泛的弥漫性肺部疾病类别内,IPF属于被称为特发性间质性肺炎(IIP)的亚组。存在七种不同的IIP,它们根据特定的临床特征和病理模式进行区分。IPF是IIP最常见的形式。其与被称为普通间质性肺炎(UIP)的病理模式相关联;因此,IPF通常被称为IPF/UIP。IPF通常是致命的,从诊断之日起平均生存期为大约三年。不存在用于诊断肺纤维化的单一测试;若干种不同的测试,包括胸部X射线、HRCT、肺功能测试、运动测试、支气管镜检查和肺活检,与本文所述的方法结合使用。

[0104] 特发性肺纤维化(也称为隐源性纤维化肺泡炎)是间质性肺病的最常见形式,并且其特征可能在于慢性进行性肺实质纤维化。这是一种病因不明的进行性临床综合征;由于不存在有效的疗法,结果往往是致命的。在一些实施例中,尼达尼布抑制与胶原蛋白合成相关的成纤维细胞增殖和分化,抑制TGF-β的产生和活性,减少纤连蛋白和结缔组织生长因子的产生,抑制TNF-α和I-CAM,增加IL-10的产生和/或降低博莱霉素诱导的肺纤维化中血小板衍生生长因子(PDGF)A和B的水平。本文所述的方法和组合物可以为患有晚期特发性肺纤维化和其他肺部疾病的患者提供耐受性和有用性。在一些实施例中,本文所述的尼达尼布方法和组合物可以为患有轻度至中度特发性肺纤维化的患者提供耐受性和有用性。在用本发明的组合物治疗后观察到患者生存期增加、肺活量增强、急性加重发作减少(与安慰剂相比)和/或疾病进展减慢。

[0105] 如本文所述,PPF是指“进行性肺纤维化”。与IPF一样,PPF是一种慢性疾病,其表现为数年以上,并且其特征在于肺部内的疤痕组织。运动诱导的呼吸困难和慢性干咳可能是突出的症状。PPF也属于间质性肺病(ILD)家族,或更准确地说,弥漫性实质性肺病。PPF明确排除特发性肺纤维化。IPF被定义为与普通间质性肺炎(UIP)的组织学或放射学模式相关联的不明原因的ILD。PPF有特定的标准,主要包括非IPF ILD中随着时间推移的症状恶化以及

放射性纤维化增加或呼吸生理学损害。尽管与IPF存在上述组织学和放射学差异,但其自然史相似。PPF通常是致命的,从诊断之日起平均生存期为大约3至5年。不存在用于诊断PPF的单一测试;若干种不同的测试,包括胸部X射线、HRCT、肺功能测试、运动测试、支气管镜检查和肺活检,与本文所述的方法结合使用。

[0106] 使用本文所述的方法进行治疗或预防的示例性纤维化肺病包括但不限于特发性肺纤维化、进行性肺纤维化、系统性硬化症相关间质性肺病、继发于移植排斥的肺纤维化(诸如闭塞性细支气管炎和限制性同种异体移植物综合征)、全身性炎性疾病(诸如类风湿性关节炎)、硬皮病、狼疮、隐源性纤维化肺泡炎、辐射诱导的纤维化、结节病、硬皮病、慢性哮喘、矽肺、石棉诱导的肺或胸膜纤维化、急性肺损伤和急性呼吸窘迫(包括细菌性肺炎诱导的、创伤诱导的、病毒性肺炎诱导的、通气机诱导的、非肺脓毒症诱导的和吸入诱导的)。

[0107] 在本发明的方法应用于治疗肺癌或预防其进展的情况下,病症包括肺类癌肿瘤或支气管类癌、由转移性疾病引起的原发性或继发性肺癌,包括非小细胞肺癌、细支气管肺泡癌、肉瘤和淋巴瘤。

[0108] 本发明的方法包括治疗或预防被鉴定为患有胃肠道间质瘤、复发性或难治性Ph阳性急性淋巴细胞白血病(ALL)、与血小板衍生生长因子受体基因重排相关的骨髓增生异常/骨髓增生性疾病、侵袭性系统性大红细胞症(ASM)(无D816V c-KIT突变或未知)、高嗜酸性粒细胞综合征(HES)和/或慢性嗜酸性粒细胞白血病(CEL)的患者,这些患者具有FIP1L1-PDGFRα融合激酶(CHIC2等位基因缺失)或FIP1L1-PDGFR-α融合激酶阴性或未知,或不可切除的、复发性和/或转移性隆突性皮肤纤维肉瘤,及其组合。

[0109] 肺移植排斥

[0110] 肺移植排斥最初表现为慢性肺同种异体移植物功能障碍(CLAD),并且是死亡的主要原因。主要特征是闭塞性细支气管炎。严重时肺功能下降的速率为特发性肺纤维化(IPF)患者中观察到的速率的平均约7倍。一些CLAD患者(大约30%)会出现限制性同种异体移植物综合征(RAS),预后较差。这些患者的FVC用力肺活量均丧失,从而产生限制性肺功能。其病理生理学类似于伴有进行性间质纤维化的IPF。

[0111] 一种用于治疗肺部疾病或预防其进展的方法,该方法包括通过口腔吸入干粉气雾剂将尼达尼布或吲哚酮或其盐施用至患有或疑似患有肺部疾病的患者的中下呼吸道。该方法包括治疗作为肺移植排斥的表现的慢性肺同种异体移植物功能障碍(CLAD)或预防其进展。该方法包括递送至正在接受机械通气的患者。该方法还包括组合施用尼达尼布或吲哚酮或其盐与吡非尼酮或吡啶酮类似物。

[0112] 一种用于治疗肺部疾病或预防其进展的方法,该方法包括通过口腔吸入干粉气雾剂将尼达尼布或吲哚酮或其盐施用至患有或疑似患有肺部疾病的患者的中下呼吸道。该方法包括治疗作为肺移植排斥的表现的闭塞性细支气管炎或预防其进展。该方法包括递送至正在接受机械通气的患者。该方法还包括组合施用尼达尼布或吲哚酮或其盐与吡非尼酮或吡啶酮类似物。

[0113] 一种用于治疗肺部疾病或预防其进展的方法,该方法包括通过口腔吸入干粉气雾剂将尼达尼布或吲哚酮或其盐施用至患有或疑似患有肺部疾病的患者的中下呼吸道。该方法包括治疗作为肺移植排斥的表现的限制性同种异体移植物综合征(RAS)或预防其进展。该方法包括递送至正在接受机械通气的患者。该方法还包括组合施用尼达尼布或吲哚酮或

其盐与吡非尼酮或吡啶酮类似物。

[0114] 心脏纤维化

[0115] 一种用于治疗肺外疾病或预防其进展的方法,该方法包括通过口腔吸入干粉气雾剂将尼达尼布或吲哚酮或其盐施用至患有或疑似患有心脏纤维化的患者的下呼吸道,其中心脏纤维化包括在慢性高血压中观察到的心脏组织重塑,并且可能涉及肌细胞肥大以及纤维化,即细胞外基质蛋白的增加和不均匀沉积。细胞外基质连接肌细胞,排列收缩元件,防止肌细胞过度伸展和破坏,传递力并提供抗拉强度以防止破裂。纤维化发生在许多高血压模型中,从而导致舒张僵硬度增加、心脏功能降低和心律失常风险增加。如果纤维化(而非心肌细胞肥大)是心血管功能受损的关键因素,则逆转心脏纤维化有助于恢复正常心脏功能。该方法还包括组合施用尼达尼布或吲哚酮或其盐与吡非尼酮或吡啶酮类似物。

[0116] 通过非限制性实例,术语“心脏纤维化”涉及与病毒或细菌感染、手术、杜氏肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy)、放射疗法、化疗、移植排斥和慢性高血压相关或由其引起的重塑,其中涉及肌细胞肥大以及纤维化,并且发生细胞外基质蛋白的增加的和不均匀的沉积。纤维化发生在许多高血压模型中,从而导致舒张僵硬度增加、心脏功能的降低、心律失常风险增加和心血管功能受损。

[0117] 癌症

[0118] 一种用于治疗肺癌或预防其进展的方法,该方法包括通过口腔吸入干粉气雾剂将尼达尼布或吲哚酮或其盐施用至患有或疑似患有肺癌的患者的呼吸道,其中肺癌包括肺类癌肿瘤或支气管类癌、由转移性疾病引起的原发性或继发性肺癌,包括非小细胞肺癌、细支气管肺泡癌、肉瘤和淋巴瘤。该方法还包括组合施用尼达尼布或吲哚酮或其盐与吡非尼酮或吡啶酮类似物。

[0119] 肺癌死亡率很高,并且每年肺癌死亡人数等于前列腺癌、乳腺癌、结肠癌和直肠癌的总和。尽管分子机制方面的知识在不断进步,并且多种新的治疗性肺癌药剂也在不断推出,但令人沮丧的5年生存率(11%至15%)仍然相对没有改变。这反映出人们对促进恶性细胞致癌性转化和增殖的因素了解有限。

[0120] 我们现在知道,肿瘤的生长不仅仅由恶性细胞决定,因为癌细胞与基质室之间的相互作用对癌症的生长和进展具有重大影响。侵袭性恶性细胞善于利用肿瘤微环境:肿瘤细胞可以(1)驻留在基质中并转化基质,(2)改变周围的结缔组织,并且(3)改变驻留细胞的新陈代谢,从而产生一个纵容性而非防御性的基质。

[0121] 除了克服宿主的微环境控制之外,癌细胞的关键特性是它们侵入组织和远距离转移的能力。对于侵袭和转移,成纤维细胞、免疫细胞、血管生成细胞与因子之间的协同相互作用至关重要。

[0122] 肿瘤基质基本上由以下组成:(1)肿瘤的非恶性细胞,诸如CAF,每种组织环境中特有的特化间充质细胞类型、先天性和适应性免疫细胞,以及具有内皮细胞和周细胞的脉管系统;以及(2)细胞外基质(ECM),其由结构蛋白(胶原蛋白和弹性蛋白)、特化蛋白(原纤维蛋白、纤连蛋白和弹性蛋白)和蛋白聚糖组成。血管生成对于癌细胞生长和存活至关重要,并且是迄今为止抗癌疗法中最成功的基质靶标。血管生成的启动需要基质金属蛋白酶(MMP)诱导,从而导致基底膜降解、内皮细胞萌发和周细胞附着的调节。然而,CAF通过表达大量ECM分子和生长因子(包括转化生长因子(TGF)-β、血管内皮生长因子(VEGF)和成纤维

细胞生长因子(FGF2))而在同步这些事件中发挥着重要作用。

[0123] 正常组织基质对于上皮组织的维持和完整性至关重要,并且含有细胞,这些细胞协作维持正常组织稳态。正常上皮细胞与基质室细胞之间存在连续的双侧分子串扰,通过直接细胞-细胞接触或通过分泌分子介导。因此,一个区室的微小变化可能会导致整个系统发生巨大的变化。

[0124] 来自伤口和肿瘤的基质之间存在相似性,因为这两种实体都具有活跃的血管生成和大量分泌复杂ECM的增殖性成纤维细胞,所有这些都以纤维蛋白沉积为背景。因此,肿瘤基质通常被称为活化基质或反应性基质。

[0125] 癌症发展过程中的基因改变(导致恶性细胞)将因此改变基质宿主区室,从而为癌细胞建立一个允许和支持的环境。在肿瘤发展和侵袭的早期阶段,基底膜降解,并且含有成纤维细胞、炎症浸润和新形成的毛细血管的活化基质与肿瘤细胞直接接触。基底膜基质还改变癌细胞与成纤维细胞之间的细胞因子相互作用。这些癌症诱导的基质改变将有助于癌症侵袭。动物研究表明,受伤和活化的基质都会提供致癌信号,以促进肿瘤发生。尽管大多数器官中的正常基质含有与生理性ECM相关的最少数量的成纤维细胞,但活化的基质与更多产生ECM的成纤维细胞、增强的血管分布和增加的ECM产生相关联。在活跃的肿瘤细胞侵袭部位形成特定肿瘤基质类型被认为是肿瘤侵袭的一个组成部分,并被称为肿瘤基质生成。

[0126] 肿瘤基质的扩张伴随成纤维细胞的增殖和ECM的致密沉积被称为促纤维增生反应(desmoplastic reaction)。它继发于恶性生长,并且可以与肺泡塌陷区分开来,后者既不显示活化的成纤维细胞,也不显示致密的胶原蛋白/ECM。从形态学上讲,这被称为结缔组织形成(desmoplasia),并且最初被认为是一种防止肿瘤生长的防御机制,但数据表明,在已形成的肿瘤中,这一过程恰恰相反,参与肿瘤进展的多个方面,诸如血管生成、迁移、侵袭和转移。后者的研究表明,成纤维细胞和肿瘤细胞可以通过分泌ECM和降解肿瘤基质内ECM的组分来增强局部组织生长和癌症进展。这在一定程度上与螯合在ECM中的物质(诸如VEGF)的释放以及作为对癌相关MMP分泌的响应而从ECM蛋白中切割产物有关。

[0127] 由癌细胞释放的促纤维化生长因子,诸如TGF-β、血小板衍生生长因子(PDGF)和FGF2,控制着肿瘤基质的体积和组成,因为它们都是成纤维细胞活化和组织纤维化的关键介体。PDGF和FGF2在血管生成中也发挥着重要作用。

[0128] 在肿瘤中,活化的成纤维细胞被称为瘤周成纤维细胞或癌相关成纤维细胞(CAF)。与活化的成纤维细胞一样,CAF具有高度异质性,并且据信其来源与活化的成纤维细胞相同。主要的祖细胞似乎是局部驻留的成纤维细胞,但它们也可能源自脉管系统的周细胞和平滑肌细胞、骨髓来源的间充质细胞,或通过上皮或内皮间充质转化而来。术语CAF相当模糊,因为这些细胞的来源各不相同,活化的成纤维细胞与CAF之间也存在差异。越来越多的证据表明,CAF与正常成纤维细胞之间存在表观遗传学上的区别,也可能存在基因上的区别。CAF可以通过其α-平滑肌肌动蛋白的表达来识别,但由于异质性,仅α-平滑肌肌动蛋白表达并不能鉴定所有CAF。因此,其他使用的CAF标志物是成纤维细胞特异性蛋白1、成纤维细胞活化蛋白(FAP)和PDGF受体(PDGFR)α/β。

[0129] 为了响应肿瘤生长,成纤维细胞主要被TGF-β、趋化因子(诸如单核细胞趋化蛋白1)和ECM降解剂(诸如MMP)活化。尽管若干项体外研究已证明正常成纤维细胞对癌症进展具

有抑制作用,但如今,有确凿的证据表明CAF具有促进癌症的作用。在乳腺癌中,多达80%的基质成纤维细胞被认为具有这种活化表型(CAF)。

[0130] CAF促进恶性生长、血管生成、侵袭和转移。CAF的作用及其作为癌症疗法靶标的潜力已在异种移植模型中进行了研究,并且来自转化研究的证据揭示了CAF在几种癌症类型中的预后意义。

[0131] 在肿瘤生长的情况下,CAF被活化并高度合成,从而分泌例如I型和IV型胶原蛋白、额外结构域A-纤连蛋白、硫酸肝素蛋白聚糖、酸性且富含半胱氨酸的分泌蛋白、生腱蛋白-C、结缔组织生长因子、MMP和纤溶酶原活化剂。除了分泌影响细胞运动的生长因子和细胞因子外,CAF也是ECM降解蛋白酶(诸如MMP)的重要来源,这些蛋白酶在肿瘤发生过程中发挥着多种重要作用。通过ECM的降解,MMP可以根据底物促进肿瘤生长、侵袭、血管生成、炎症细胞的募集和转移。此外,许多促炎细胞因子似乎也会被MMP活化。

[0132] 在小鼠体内注射B16M黑色素瘤细胞后,肝转移的形成与肝脏中星状细胞(成纤维细胞样)的早期活化相关联,因为这些细胞似乎对于产生转移生态位和促进血管生成很重要。在各种体内模型中,MMP也与肿瘤血管生成有关。当将CAF共同注射到小鼠体内时,其促进原本非侵袭性癌细胞的侵袭性。此外,含有CAF的异种移植物明显比注入正常成纤维细胞的异种移植物生长得更快。

[0133] 当CAF在肿瘤基质中募集和积累时,这些细胞将通过分泌多种生长因子、细胞因子和趋化因子而与癌细胞、上皮细胞、内皮细胞、周细胞和炎症细胞积极交流。CAF提供强效的致癌分子,诸如TGF-β和肝细胞生长因子(HGF)。

[0134] TGF-β是一种由癌症和基质细胞两者表达的多效性生长因子。在正常细胞和癌前细胞中,TGF-β是肿瘤发生的抑制因子,但随着癌细胞的进展,抗增殖作用消失,相反,TGF-β通过诱导分化为侵袭性表型来促进肿瘤发生。TGF-β还可能通过逃避免疫监视而引发癌症进展,并且TGF-β表达的增加与纤维化促纤维增生组织的积累和癌症进展密切相关。最近,据报道,I型TGF-β受体的小分子抑制剂可以抑制肝细胞癌(HCC)细胞产生结缔组织生长因子,从而导致HCC的基质组分减少。TGF-β受体的抑制中止了HCC与CAF之间的串扰,从而避免了肿瘤增殖、侵袭和转移。HGF属于纤溶酶原家族,并且以前体形式与ECM相连。它与高亲和力受体c-met结合,并且过度表达或持续致癌性c-Met信号传导会导致增殖、侵袭和转移。

[0135] PDGF是成纤维细胞和周细胞的调节因子,并且在肿瘤进展中发挥重要作用。它是间充质和内皮细胞的趋化因子和生长因子。它在肿瘤细胞复制中具有有限的自分泌作用,但以旁分泌方式和在肿瘤基质发育中是潜在的参与者。它诱导活化的成纤维细胞增殖,并可能通过刺激巨噬细胞释放TGF-β而间接募集CAF。

[0136] 如果没有肿瘤基质的平行扩张,肿瘤就无法发育。尽管我们仍然不了解调节成纤维细胞活化及其在癌症中的积累的确切机制,但现有证据表明肿瘤基质或CAF可能是癌症治疗的候选靶标。

[0137] CAF和MMP被认为是上皮源性肿瘤的两个关键调节因子,其代表整合疗法的潜在新靶标,影响肿瘤环境的转化组分和非转化组分两者。正如之前所评论的,到目前为止,MMP抑制剂的经验并不成功。有证据表明,CAF在表观遗传学上(也可能在基因上)与正常成纤维细胞不同,该证据开始将这些细胞定义为抗癌疗法的潜在靶标。在超过90%的上皮癌中表达的FAP很早就成为靶向CAF的有前景的候选者,并且最近对其抑制的潜在治疗益处进行了综

述。在临床前研究中,废除FAP会减弱肿瘤生长并显著增强肿瘤组织对抗癌药物的摄取。在用FAP抗体治疗FAP阳性晚期癌症(结直肠癌和NSCLC)患者的I期研究中,该抗体特异性结合至肿瘤部位,但没有观察到客观响应。

[0138] 癌细胞响应于TGF-β而容易发生侵袭和转移的一致且重复的发现表明需要靶向TGF-β的致癌活性的新型抗癌药物。在过去的十年中,已对大量抗TGF-β抗体和TGF-β受体I激酶进行了临床前测试。由于缺乏成功,TGF-β信号传导系统的靶向仍然难以捉摸。值得注意的是,TGF-β具有促肿瘤作用和抗肿瘤作用两者,并且TGF-β的多功能性质显然代表了有效靶向该配体、其受体或下游效应器的最大障碍。

[0139] 组合

[0140] 通过非限制性实例,尼达尼布或吲哚酮或其盐以剂量方案施用,用于治疗间质性肺病,该剂量方案包括与PDE4抑制剂的固定组合、共同施用、顺序施用或共同处方。

[0141] 通过非限制性实例,尼达尼布或吲哚酮或其盐以剂量方案施用,用于治疗间质性肺病,该剂量方案包括与前列环素类似物的固定组合、共同施用、顺序施用或共同处方。

[0142] 通过非限制性实例,尼达尼布或吲哚酮或其盐以剂量方案施用,用于治疗间质性肺病,该剂量方案包括与吡非尼酮或吡啶类似物的固定组合、共同施用、顺序施用或共同处方。

[0143] 治疗癌症的一种有前景的方法是施用“鸡尾酒疗法”或“鸡尾酒预防”,其中该方法包括共同施用或顺序施用吸入式尼达尼布或吲哚酮或其盐与靶向癌症的药剂,包括但不限于吉非替尼(gefitinib)(Iressa,也称为ZD1839)、厄洛替尼(Erlotinib)(也称为Tarceva),硼替佐米(Bortezomib)(最初代号为PS-341;销售名称为Velcade®和Bortecad®)、Janus激酶抑制剂、ALK抑制剂、PARP抑制剂(伊尼帕尼(Iniparib);BSI 201);PI3K抑制剂、阿帕替尼(Apatinib)(YN968D1)、司美替尼(Selumetinib)、沙利霉素(Salinomycin)、Abitrexate(甲氨蝶呤)、Abraxane(紫杉醇白蛋白稳定的纳米颗粒调配物)、双马来酸盐阿法替尼(Afatinib Dimaleate)、力比泰(Alimta)(培美曲塞二钠)、阿瓦斯汀(Avastin)(贝伐珠单抗)、卡铂、顺铂、克唑替尼(Crizotinib)、盐酸厄洛替尼(Erlotinib Hydrochloride)、Folex(甲氨蝶呤)、Folex PFS(甲氨蝶呤)、吉非替尼、阿法替尼(双马来酸盐阿法替尼)、盐酸吉西他滨(Gemcitabine Hydrochloride)、健择(盐酸吉西他滨)、易瑞沙(吉非替尼)、甲氨蝶呤、甲氨蝶呤LPF(甲氨蝶呤)、Mexate(甲氨蝶呤)、Mexate-AQ(甲氨蝶呤)、紫杉醇、紫杉醇白蛋白稳定的纳米颗粒调配物、Paraplat(卡铂)、Paraplatin(卡铂)、培美曲塞二钠、Platinol(顺铂)、Platinol-AQ(顺铂)、Tarceva(盐酸厄洛替尼)、Taxol(紫杉醇)和Xalkori(克唑替尼)。

[0144] 被批准用于非小细胞肺癌的组合可能包括:卡铂-紫杉醇和吉西他滨-顺铂。

[0145] 被批准用于小细胞肺癌的药物可能包括:Abitrexate(甲氨蝶呤)、Etopophos(磷酸依托泊苷)、依托泊苷(Etoposide)、磷酸依托泊苷、Folex(甲氨蝶呤)、Folex PFS(甲氨蝶呤)、Hycamtin(盐酸拓扑替康)、甲氨蝶呤、甲氨蝶呤LPF(甲氨蝶呤)、Mexate(甲氨蝶呤)、Mexate-AQ(甲氨蝶呤)、Toposar(依托泊苷)、盐酸拓扑替康和VePesid(依托泊苷)。

[0146] 药物剂量、调配物和包装

[0147] 在选择特定的尼达尼布组合物或吲哚酮或其盐的同时,选择专门设计的产品包装和配置,以最大限度地提高特定组合物的治疗效用。选择包装时要考虑的因素可包括,例

如,产品内在稳定性、调配物是否可以冻干、装置选择(例如,干粉吸入器)和/或包装形式(例如,小瓶、胶囊或泡罩包装中的干粉调配物)。

[0148] 在一个优选的实施例中,组合物将采取单位剂型的形式,诸如含有干粉或其他组合物的小瓶、胶囊或泡罩包装,并且因此组合物可以与活性成分一起含有载体或填充剂,诸如乳糖、甘露醇等;润滑剂,诸如硬脂酸镁等;和/或粘结剂,诸如淀粉、阿拉伯胶、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、纤维素、纤维素衍生物等。

[0149] 如本文所述的尼达尼布或吲哚酮或其盐化合物调配物或组合可以分成两组;简单调配物或复杂调配物,其提供掩味以改善耐受性、稳定性和耐受性、速释或缓释,和/或曲线下面积(AUC)形状增强性质。简单调配物可包含单独或与水溶性或有机可溶性非包封赋形剂一起的干粉吸入式尼达尼布或吲哚酮调配物,其具有或不具有载体剂(诸如乳糖)。

[0150] 含有活性成分的复杂调配物可包含单独的尼达尼布或吲哚酮或本文所述的与活性成分的组合,该活性成分与水溶性赋形剂(诸如脂质、脂质体、环糊精、微囊化和乳液干粉调配物)一起包封或复合,用于使用干粉吸入器施用单独的尼达尼布或吲哚酮或本文所述的组合,作为与低水溶性赋形剂/盐的干粉形式的共结晶/共沉淀/喷雾干燥复合物或混合物,其具有或不具有载体剂(诸如乳糖)。本文描述了简单和复杂调配物制备的具体方法。

[0151] 本发明的组合物包含由约0.05mg至约100mg尼达尼布或吲哚酮化合物组成的每个剂量。尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱剂量可以为约0.01mg、约0.05mg、约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1.0mg、约2.0mg、约3.0mg、约4.0mg、约5.0mg、约6.0mg、约7.0mg、约8.0mg、约9.0mg、约10.0mg、约15mg、约20mg、约25mg、约50mg、约75mg或约100mg尼达尼布或吲哚酮化合物,增量为0.01mg。本发明的组合物可以进一步包含由10%与100%之间的细颗粒级分组成的每个剂量,增量单位为1%。通过非限制性实例,细颗粒级分超过约10%、超过约15%、超过约20%、超过约25%、超过约30%、超过约35%、超过约40%,超过约45%、超过约50%、超过约55%、超过约60%、超过约65%、超过约70%、超过约75%、超过约80%、超过约85%、超过约90%、超过约95%以及约100%。本发明的组合物可以进一步包含由约0.001mg至约100mg尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱的细颗粒剂量组成的每个剂量。通过非限制性实例,约0.001mg、约0.005mg、约0.01mg和约0.05mg,增量为0.01mg。通过进一步的实例,细颗粒剂量可以为约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、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg和约100mg,增量为0.1mg。

[0152] 通过非限制性实例,优选的实施例含有微粉化尼达尼布或其盐,包括固体颗粒中的氢溴酸盐,其粒度分布被定义为具有约0.1μm与约2μm之间的D10、约1μm与约3μm之间的D50以及约1.5μm与约5μm之间的D90,其调配物含量按重量计介于约1重量%与约20重量%之间。优选的实施例可进一步含有乳糖,其粒度分布被定义为具有约5μm至约15μm的D10、约50μm至约100μm的D50以及约120μm至约160μm的D90,其调配物含量按重量计介于约60重量%与约99重量%之间。优选的实施例可进一步含有乳糖细粉,其粒度分布被定义为具有小于约5μm的D50和小于约10μm的D90,其调配物含量按重量计介于超过0重量%与约20重量%之间。按重量计,该组合物可进一步含有约0.1%至约20%的一种或多种以下力控制

剂:亮氨酸、三亮氨酸、硬脂酸镁、硬脂酸钠和卵磷脂。组合物可以包装在胶囊、泡罩孔或计量装置储蓄器中,其各自由约1mg至约40mg的优选干粉调配物组合物组成,用于使用干粉吸入器进行施用。本文所述的优选调配物能够从中等阻和高阻干粉吸入装置中发射出高剂量。为了清楚起见,中等阻和高阻装置被设计成需要较低的吸入流速来致动和分散干粉调配物剂量,并且更适合患有肺部疾病和肺功能下降的人,其吸入流速以其他方式可能不足以有效地从低阻装置致动和分散干粉剂量以用于吸入施用。每个剂量可以以每剂一次、两次、三次、四次或至多20次吸入的方式施用,其中每次吸入代表来自单个胶囊、单个泡罩孔或单个计量装置储蓄器剂量的内容物的施用。每个剂量可以每天提供一次、两次、三次或四次,最大日剂量为200mg尼达尼布。

[0153] 本发明的方法包括通过施用吸入式干粉剂量来治疗患有间质性肺病的人,该吸入式干粉剂量由约0.05mg至约100mg尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱组成。尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱剂量可以为约0.01mg、约0.05mg、约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1.0mg、约2.0mg、约3.0mg、约4.0mg、约5.0mg、约6.0mg、约7.0mg、约8.0mg、约9.0mg、约10.0mg、约15mg、约20mg、约25mg、约50mg、约75mg或约100mg尼达尼布或吲哚酮化合物,增量为0.01mg。本发明的方法包括用吸入式干粉尼达尼布或吲哚酮类似物组合物治疗患有间质性肺病的人,其中每个剂量由10%与100%之间的细颗粒级分组成,增量单位为1%。通过非限制性实例,细颗粒级分超过约10%、超过约15%、超过约20%、超过约25%、超过约30%、超过约35%、超过约40%,超过约45%、超过约50%、超过约55%、超过约60%、超过约65%、超过约70%、超过约75%、超过约80%、超过约85%、超过约90%、超过约95%以及约100%。本发明的方法包括用吸入式干粉组合物治疗患有间质性肺病的人,其中细颗粒剂量为约0.001mg至约100mg尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱。通过非限制性实例,约0.001mg、约0.005mg、约0.01mg和约0.05mg,增量为0.01mg。通过进一步的实例,细颗粒剂量可以为约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、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg和约100mg,增量为0.1mg。本发明的方法包括用吸入式干粉尼达尼布或吲哚酮类似物组合物每天一次、每天两次、每天三次、每天四次或每天五次治疗患有间质性肺病的人,其中每个剂量由约0.05mg至约100mg尼达尼布或吲哚酮化合物组成,细颗粒级分介于约10%与100%之间,从而递送约0.001mg至约100mg尼达尼布或吲哚酮类似物的细颗粒剂量。

[0154] 本发明的组合物还包含尼达尼布或吲哚酮类似物和吡非尼酮或吡啶酮类似物组合干粉。通过非限制性实例,组合内的每个尼达尼布或吲哚酮类似物剂量由约0.05mg至约100mg尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱组成。组合内的尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱剂量可以为约0.01mg、约0.05mg、约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1.0mg、约2.0mg、约3.0mg、约4.0mg、约5.0mg、约6.0mg、约7.0mg、约8.0mg、约9.0mg、约10.0mg、约15mg、约20mg、约25mg、约50mg、约75mg或约100mg尼达尼布或吲哚酮化合物,增量为0.01mg。通过非限制性实例,组合内的每

个吡非尼酮或吡啶酮类似物剂量由约5mg至约100mg吡非尼酮或吡啶酮类似物化合物组成。组合内的吡非尼酮或吡啶酮类似物剂量可以为约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg或约100mg吡非尼酮或吡啶酮类似物。组合发明的组合物可以进一步包含由介于10％与100％之间的细颗粒级分组成的每个药物剂量,增量单位为1％。通过非限制性实例,每个药物的细颗粒级分超过约10％、超过约15％、超过约20％、超过约25％、超过约30％、超过约35％、超过约40％,超过约45％、超过约50％、超过约55％、超过约60％、超过约65％、超过约70％、超过约75％、超过约80％、超过约85％、超过约90％、超过约95％以及约100％。组合发明的组合物可以进一步包含由约0.001mg至约100mg尼达尼布或吲哚酮类似物以及5mg至约100mg吡非尼酮或吡啶酮类似物化合物的细颗粒剂量组成的每个剂量。例如,来自组合的尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱的细颗粒剂量可以为约0.001mg、约0.01mg、约0.05mg、约0.1mg、约0.5mg、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、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg和约100mg尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱,增量为0.1mg。例如,来自组合的吡非尼酮或吡啶酮类似物化合物的细颗粒剂量可以为约0.5mg、约1mg、约2.5mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg或约100mg吡非尼酮或吡啶酮类似物。

[0155] 尼达尼布或吲哚酮化合物与吡非尼酮或吡啶酮类似物的mg:mg组合物比率将为约1:1000、约1:900、约1:800、约1:700、约1:600、约1:500、约1:400、约1:300、约1:250、约1:200、约1:100、约1:75、约1:50、约1:25、约1:20、约1:10、约1:5、约1:2.5、约1:1、约2:1、约3:1和约4:1。

[0156] 本发明的方法包括优化共同配制的组合尼达尼布或吲哚酮化合物与吡非尼酮或吡啶酮类似物的比率,以避免共同调配物的化学相互作用或生理效应,与在不存在共同配制的吡非尼酮或吡啶酮类似物的情况下递送的尼达尼布或吲哚酮相比,该化学相互作用或生理效应增加吸入递送的尼达尼布或吲哚酮化合物从肺消除到血浆的速率。通过非限制性实例,2:100的尼达尼布:吡非尼酮mg:mg比率将肺尼达尼布Cmax降低并将血浆尼达尼布Cmax增加约30-50％。为了最大限度地延长吸入式尼达尼布与吡非尼酮的共同配制组合的肺部停留时间,需要减少这种药代动力学效应。通过非限制性实例,通过将吡非尼酮含量降低至每剂小于100mg(其中尼达尼布:吡非尼酮含量比率介于1:30与1:100之间)来将这种不期望的药代动力学效应最小化。通过另一个非限制性实例,通过将吡非尼酮剂量降低至小于100mg,同时维持1:20至1:50mg:mg尼达尼布:吡非尼酮含量比率来将这种不期望的药代动力学效应最小化。通过另一个非限制性实例,通过增加尼达尼布共同调配物含量使得所得的mg:mg尼达尼布:吡非尼酮含量比率小于1:50来将这种不期望的药代动力学效应最小化。

[0157] 本发明的方法包括优化尼达尼布或吲哚酮化合物与吡非尼酮或吡啶酮类似物的组合方案的比率,以改善治疗益处,包括功效、安全性、耐受性和依从性。通过非限制性实

例,100mg吡非尼酮作为雾化的独立溶液存在于吡非尼酮耐受性的上限范围内,并且接近合规且耐受性良好的干粉产品可能的上限阈值。通过非限制性实例,预计这种尼达尼布或吲哚酮化合物和吡非尼酮或吡啶酮类似物共同配制的干粉产品的功效将大于单独的任一活性成分。为了最大限度地提高安全性/耐受性/依从性与功效的关系,减少干粉施用总量会提高依从性并增加组合产品的安全性和耐受性。利用与尼达尼布或吲哚酮化合物共同配制的附加效应,可以减少共同配制的干粉产品中吡非尼酮或吡啶酮类似物的量,同时维持将尼达尼布或吲哚酮和吡非尼酮或吡啶酮类似物两者施用至患者的总体附加益处。通过非限制性实例,通过将吡非尼酮剂量降低至小于100mg,同时维持1:25至1:500mg:mg尼达尼布:吡非尼酮含量比率来产生这一期望的结果。本发明的方法包括通过施用尼达尼布或吲哚酮类似物和吡非尼酮或吡啶酮类似物组合干粉来治疗患有间质性肺病的人,其中组合内的每个尼达尼布或吲哚酮类似物剂量由约0.05mg至约100mg尼达尼布或吲哚酮化合物和约5mg至约100mg吡非尼酮或吡啶酮类似物化合物组成。本发明的方法包括用吸入式干粉尼达尼布或吲哚酮类似物与吡非尼酮或吡啶酮类似物组合组合物治疗患有间质性肺病的人,其中每个剂量由10%与100%之间的细颗粒级分组成,其中所得细颗粒剂量为约0.001mg至约100mg尼达尼布或吲哚酮类似物和约5mg至约100mg吡非尼酮或吡啶酮类似物。本发明的方法包括用吸入式干粉尼达尼布或吲哚酮类似物与吡非尼酮或吡啶酮类似物组合组合物每天一次、每天两次、每天三次、每天四次或每天五次治疗患有间质性肺病的人,其中每个剂量由约0.05mg至约100mg尼达尼布或吲哚酮化合物和约5mg至约100mg吡非尼酮或吡啶酮类似物化合物组成,细颗粒级分介于约10%与100%之间,从而递送约0.001mg至约100mg尼达尼布或吲哚酮类似物以及约5mg至约100mg吡非尼酮或吡啶酮类似物的细颗粒剂量。

[0158] 本发明的组合物还包含尼达尼布或吲哚酮类似物和PDE4抑制剂组合干粉。通过非限制性实例,组合内的每个尼达尼布或吲哚酮类似物剂量由约0.05mg至约100mg尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱组成。组合内的尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱剂量可以为约0.01mg、约0.05mg、约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1.0mg、约2.0mg、约3.0mg、约4.0mg、约5.0mg、约6.0mg、约7.0mg、约8.0mg、约9.0mg、约10.0mg、约15mg、约20mg、约25mg、约50mg、约75mg或约100mg尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱,增量为0.01mg。通过非限制性实例,组合内的每个PDE4抑制剂剂量由约0.01mg至约100mg PDE4抑制剂化合物组成。组合内的PDE4抑制剂剂量可以为约0.01mg、约0.05mg、约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1.0mg、约2.0mg、约3.0mg、约4.0mg、约5.0mg、约6.0mg、约7.0mg、约8.0mg、约9.0mg、约10.0mg、约15mg、约20mg、约25mg、约50mg、约75mg或约100mg PDE4抑制剂化合物。组合发明的组合物可以进一步包含由介于10%与100%之间的细颗粒级分组成的每个药物剂量,增量单位为1%。通过非限制性实例,每个药物的细颗粒级分超过约10%、超过约15%、超过约20%、超过约25%、超过约30%、超过约35%、超过约40%,超过约45%、超过约50%、超过约55%、超过约60%、超过约65%、超过约70%、超过约75%、超过约80%、超过约85%、超过约90%、超过约95%以及约100%。组合发明的组合物可以进一步包含由约0.001mg至约100mg尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱以

及0.001mg至约100mg PDE4抑制剂化合物的细颗粒剂量组成的每个剂量。例如,对于尼达尼布或吲哚酮类似物,来自组合的细颗粒剂量可以为约0.001、约0.01、约0.1mg、约0.5mg、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、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg和约100mg尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱,增量为0.1mg。例如,对于PDE4抑制剂,来自组合的细颗粒剂量可以为约0.001、约0.01、约0.1mg、约0.5mg、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、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg和约100mg PDE4抑制剂化合物,增量为0.1mg。

[0159] 本发明的组合物包含的尼达尼布或吲哚酮化合物与PDE4抑制剂的mg:mg比率将为约1:1000、约1:900、约1:800、约1:700、约1:600、约1:500、约1:400、约1:300、约1:250、约1:200、约1:100、约1:75、约1:50、约1:25、约1:20、约1:10、约1:5、约1:2.5、约1:1、约2:1、约3:1和约4:1。

[0160] 本发明的方法包括优化共同配制的组合尼达尼布或吲哚酮化合物与PDE4抑制剂的比率,以改善治疗益处。通过非限制性实例,预计这种尼达尼布或吲哚酮化合物PDE4抑制剂共同配制的干粉产品的功效将大于单独的任一活性成分。为了最大限度地提高安全性/耐受性/依从性与功效的关系,减少干粉施用总量会提高依从性并增加组合产品的安全性和耐受性。利用附加效应,可以减少共同配制的干粉产品中与尼达尼布或吲哚酮化合物和PDE4抑制剂共同配制的量,同时维持将尼达尼布或吲哚酮和PDE4抑制剂两者施用至患者的总体附加益处。通过非限制性实例,通过将PDE4抑制剂含量降低至每剂小于40mg(其中以mg:mg为基础,尼达尼布:PDE4抑制剂含量比率介于1:4与1:400之间)来优化该比率。通过非限制性实例,通过将PDE4抑制剂含量降低至每剂小于30mg(其中以mg:mg为基础,尼达尼布:PDE4抑制剂含量比率介于1:4与1:400之间)来优化该比率。通过非限制性实例,通过将PDE4抑制剂含量降低至每剂小于20mg(其中以mg:mg为基础,尼达尼布:PDE4抑制剂含量比率介于1:4与1:400之间)来优化该比率。通过非限制性实例,通过将PDE4抑制剂含量降低至每剂小于10mg(其中以mg:mg为基础,尼达尼布:PDE4抑制剂含量比率介于1:4与1:400之间)来优化该比率。通过非限制性实例,通过将PDE4抑制剂含量降低至每剂小于5mg(其中以mg:mg为基础,尼达尼布:PDE4抑制剂含量比率介于1:4与1:400之间)来优化该比率。通过非限制性实例,通过将PDE4抑制剂含量降低至每剂小于1mg(其中以mg:mg为基础,尼达尼布:PDE4抑制剂含量比率介于1:4与1:400之间)来优化该比率。

[0161] 本发明的方法包括通过施用尼达尼布或吲哚酮类似物和PDE4抑制剂组合干粉来治疗患有间质性肺病的人,其中组合内的每个尼达尼布或吲哚酮类似物剂量由约0.05mg至约100mg尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱以及0.01mg至约100mg PDE4抑制剂化合物组成。本发明的方法包括用吸入式干粉尼达尼布或吲哚酮类似物与PDE4抑制剂组合组合物治疗患有间质性肺病的人,其中每个剂量由介于10%与100%之间的细颗粒级分组成,其中所得细颗粒剂量为介于约0.001mg至约100mg尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚

酮碱以及介于约0.001mg至约100mg PDE4抑制剂。本发明的方法包括用吸入式干粉尼达尼布或吲哚酮类似物与吡非尼酮或吡啶酮类似物组合组合物每天一次、每天两次、每天三次、每天四次或每天五次治疗患有间质性肺病的人,其中每个剂量由约0.05mg至约100mg尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱以及约0.01mg至约100mg PDE4抑制剂化合物组成,细颗粒级分介于约10%与100%之间,从而递送约0.001mg至约100mg尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱和约0.001mg至约100mg PDE4抑制剂化合物的细颗粒剂量。

[0162] 本发明的组合物还包含尼达尼布或吲哚酮类似物和前列环素类似物组合干粉。通过非限制性实例,组合内的每个尼达尼布或吲哚酮类似物剂量由约0.05mg至约100mg尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱组成。尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱剂量可以为约0.01mg、约0.05mg、约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1.0mg、约2.0mg、约3.0mg、约4.0mg、约5.0mg、约6.0mg、约7.0mg、约8.0mg、约9.0mg、约10.0mg、约15mg、约20mg、约25mg、约50mg、约75mg或约100mg尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱,增量为0.01mg。通过非限制性实例,组合内的每个前列环素类似物剂量由约0.001mg至约10mg前列环素类似物化合物组成。组合内的前列环素类似物剂量可以为约0.001mg、约0.005mg、约0.01mg、约0.015mg、约0.020mg、约0.025mg、约0.030mg、约0.035mg、约0.040mg、约0.045mg、约0.050mg、约0.055mg、约0.060mg、约0.065mg、约0.070mg、约0.075mg、约0.080mg、约0.085mg、约0.090mg、约0.095mg、约0.1mg、约0.15、约0.2mg、约0.25mg、约0.3mg、约0.35mg、约0.4mg、约0.45mg、约0.5mg、约0.55mg、约0.6mg、约0.65mg、约0.7mg、约0.75mg、约0.8mg、约0.85mg、约0.9mg、约0.95mg、约1.0mg、约1.1mg、约1.5mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg和约10mg前列环素类似物化合物,增量为0.001mg。组合发明的组合物可以进一步包含由介于10%与100%之间的细颗粒级分组成的每个药物剂量,增量单位为1%。通过非限制性实例,每个药物的细颗粒级分超过约10%、超过约15%、超过约20%、超过约25%、超过约30%、超过约35%、超过约40%,超过约45%、超过约50%、超过约55%、超过约60%、超过约65%、超过约70%、超过约75%、超过约80%、超过约85%、超过约90%、超过约95%以及约100%。组合发明的组合物可以进一步包含由介于约0.001mg至约100mg尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱以及约0.0001mg至约10mg前列环素类似物化合物的细颗粒剂量组成的每个剂量。例如,来自组合的尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱细颗粒剂量可以为约0.001、约0.01、约0.1mg、约0.5mg、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、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg和约100mg尼达尼布碱或吲哚酮化合物碱、或尼达尼布盐或其吲哚酮盐内的尼达尼布碱或吲哚酮碱,增量为0.1mg。通过非限制性实例,来自组合的前列环素类似物细颗粒剂量可以为约0.0001mg、约0.0005mg、约0.001mg、约0.0015mg、约0.0020mg、约0.0025mg、约0.0030mg、约0.0035mg、约0.0040mg、约0.0045mg、约0.0050mg、约0.0055mg、约0.0060mg、约0.0065mg、约0.0070mg、约0.0075mg、约0.0080mg、约0.0085mg、约0.0090mg、约

0.0095mg、约0.01mg、约0.015、约0.02mg、约0.025mg、约0.03mg、约0.035mg、约0.04mg、约0.045mg、约0.05mg、约0.055mg、约0.06mg、约0.065mg、约0.07mg、约0.075mg、约0.08mg、约0.085mg、约0.09mg、约0.095mg、约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1.0mg、约1.5mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg和约10mg前列环素类似物化合物,增量为0.0001mg。

[0163] 本发明的组合物包含的尼达尼布或吲哚酮化合物与前列环素类似物的mg:mg比率将为约1,000,000:1、约100,000:1、约10,000:1、约1,000:1、约800:1、约700:1、约600:1、约500:1、约400:1、约300:1、约250:1、约200:1、约150:1、约100:1、约75:1、约50:1、约25:1、约20:1、约10:1、约5:1、约1:1、约2:1、约3:1和约10:1。

[0164] 本发明的方法包括优化共同配制的组合尼达尼布或吲哚酮化合物与前列环素类似物的比率,以改善治疗益处。通过非限制性实例,预计这种尼达尼布或吲哚酮化合物前列环素类似物共同配制的干粉产品的功效将大于单独的任一活性成分。为了最大限度地提高安全性/耐受性/依从性与功效的关系,减少干粉施用总量会提高依从性并增加组合产品的安全性和耐受性。利用附加效应,可以减少共同配制的干粉产品中与尼达尼布或吲哚酮化合物和前列环素类似物共同配制的量,同时维持将尼达尼布或吲哚酮和前列环素类似物两者施用至患者的总体附加益处。通过非限制性实例,通过将前列环素类似物含量降低至每剂小于0.04mg(其中以mg:mg为基础,尼达尼布:前列环素类似物含量比率介于1:4与250:1之间)来优化该比率。通过非限制性实例,通过将前列环素类似物含量降低至每剂小于0.02mg(其中以mg:mg为基础,尼达尼布:前列环素类似物含量比率介于1:4与250:1之间)来优化该比率。通过非限制性实例,通过将前列环素类似物含量降低至每剂小于0.018mg(其中以mg:mg为基础,尼达尼布:前列环素类似物含量比率介于1:4与250:1之间)来优化该比率。通过非限制性实例,通过将前列环素类似物含量降低至每剂小于0.015mg(其中以mg:mg为基础,尼达尼布:前列环素类似物含量比率介于1:4与250:1之间)来优化该比率。通过非限制性实例,通过将前列环素类似物含量降低至每剂小于0.01mg(其中以mg:mg为基础,尼达尼布:前列环素类似物含量比率介于1:4与250:1之间)来优化该比率。通过非限制性实例,通过将前列环素类似物含量降低至每剂小于0.005mg(其中以mg:mg为基础,尼达尼布:前列环素类似物含量比率介于1:4与250:1之间)来优化该比率。

[0165] 本发明的方法包括通过施用尼达尼布或吲哚酮类似物和前列环素类似物组合干粉来治疗患有间质性肺病的人,其中组合内的每个尼达尼布或吲哚酮类似物剂量由约0.05mg至约100mg尼达尼布或吲哚酮化合物和约0.001mg至约10mg前列环素类似物化合物组成。本发明的方法包括用吸入式干粉尼达尼布或吲哚酮类似物与前列环素类似物组合组合物治疗患有间质性肺病的人,其中每个剂量由介于10%与100%之间的细颗粒级分组成,其中所得细颗粒剂量为介于约0.001mg至约100mg尼达尼布或吲哚酮类似物和介于约0.0001mg至约10mg前列环素类似物化合物。本发明的方法包括用吸入式干粉尼达尼布或吲哚酮类似物与吡非尼酮或吡啶酮类似物组合组合物每天一次、每天两次、每天三次、每天四次或每天五次治疗患有间质性肺病的人,其中每个剂量由约0.05mg至约100mg尼达尼布或吲哚酮化合物和介于约0.001mg至约10mg前列环素类似物化合物组成,细颗粒级分介于约10%与100%之间,从而递送介于约0.001mg至约100mg尼达尼布或吲哚酮类似物以及介于约0.0001mg至约10mg前列环素类似物化合物的细颗粒剂量。

[0166] 在其他实施例中,本文所述的尼达尼布或吲哚酮或组合包含掩味剂,该掩味剂包括糖、糖精(例如,糖精钠)、甜味剂或其他有益地影响味道、余味、感知到的不愉快的咸味、酸味或苦味,或减少口服或吸入式调配物刺激接受者(例如,通过引起咳嗽或咽喉痛或其他不期望的副作用,诸如可能减少递送剂量或对患者对规定治疗方案的依从性产生不利影响)的倾向的化合物或药剂。某些掩味剂可以与尼达尼布或吲哚酮或其盐形成复合物。

[0167] 在另一个实施例中,尼达尼布或吲哚酮的盐形式的抗衡离子是乙酸根、丙酮化合物、丙氨酸、铝、精氨酸、抗坏血酸根、天冬酰胺、天冬氨酸、苄星青霉素、苯甲酸根、苯磺酸根、硫酸氢根、亚硫酸氢根、酒石酸氢根、溴化物(包括溴化物和氢溴化物)、钙、碳酸根、樟脑磺酸根、十六烷基吡啶鎓、氯化物(包括氯化物和盐酸盐)、氯茶碱酸根、胆碱酸根、半胱氨酸、脱氧胆酸根、二乙醇胺、二乙胺、二磷酸根、二丙酸根、二水杨酸根、依地酸根、乙二磺酸根、依托酸根、乙胺、乙二胺、乙烷二磺酸根、乙磺酸盐、乙磺酸盐氢氧化物、葡庚糖酸根、葡萄糖酸根、葡萄糖醛酸根、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、马尿酸根、组氨酸、氢溴酸根、盐酸根、氢氧化物、碘化物、羟乙基磺酸根、异亮氨酸、乳酸、乳糖醛酸根、月桂基硫酸根、亮氨酸、赖氨酸、镁、扁桃酸根、葡甲胺、甲磺酸根、焦硫酸根、焦亚硫酸根、蛋氨酸、甲基溴、甲基硫酸根、对羟基苯甲酸甲酯、粘酸根、萘甲酸根、萘磺酸根、硝酸根、亚硝酸根、十八烷酸根、油酸根、鸟氨酸、草酸根、双羟萘酸根、喷替酸根、苯丙氨酸、磷酸根、哌嗪、聚半乳糖醛酸根、钾、普鲁卡因、脯氨酸、丙酸根、对羟基苯甲酸丙酯、糖精、水杨酸根、硒代半胱氨酸、丝氨酸、银、钠、脱水山梨糖醇、硬脂酸镁、硬脂酸钠、琥珀酸根、硫酸根、亚硫酸根、磺基水杨酸根、酒石酸根、苏氨酸、甲苯磺酸根、三乙胺、三乙基碘、三氟乙酸根、三油酸根、氨丁三醇、色氨酸、酪氨酸、戊酸根、缬氨酸、昔萘酸根或锌。

[0168] 尼达尼布盐形式或吲哚酮盐形式被制备为氯化物或溴化物盐形式。

[0169] 在一些实施例中,本文描述了一种试剂盒,其包含:单位剂量的尼达尼布或吲哚酮或其盐的干粉调配物,如本文所述,在适合用于干粉吸入装置的容器中。

[0170] 在一些实施例中,本文描述了一种试剂盒,其包含:单位剂量的尼达尼布或吲哚酮或其盐与吡非尼酮组合的干粉调配物,如本文所述,在适合用于干粉吸入装置的容器中。

[0171] 在一些实施例中,本文描述了一种试剂盒,其包含:单位剂量的尼达尼布或吲哚酮或其盐与PDE4抑制剂组合的干粉调配物,如本文所述,在适合用于干粉吸入装置的容器中。

[0172] 在一些实施例中,本文描述了一种试剂盒,其包含:单位剂量的尼达尼布或吲哚酮或其盐与前列环素类似物组合的干粉调配物,如本文所述,在适合用于干粉吸入装置的容器中。

[0173] 包含多个干粉颗粒的气雾剂具有小于约5.0μm的质量中值空气动力学直径(MMAD)。在一些实施例中,气雾剂中至少20%的干粉颗粒具有小于约5μm的直径。

[0174] 本发明包含一种干粉调配物,该干粉调配物包含浓度为0.1%w/w至约100%w/w的细碎形式的尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物或其盐,其质量中值直径为0.5微米至10微米。约10%至约99.99%的尼达尼布或其盐、或吲哚酮或其盐以及任选的一种或多种载体赋形剂(例如乳糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、海藻糖)以改善药物的处理、分配、计量和分散。调配物可以任选地含有浓度为约0.1%w/w至约10%w/w的一种或多种滑爽剂(例如,L-亮氨酸、三亮氨酸、硬脂酸钠、硬脂酸镁),以减少颗粒间粘附、改善粉末流动性和减少水分的影响。可以通过将尼达尼布或其盐与上述赋形剂物理共混来制备调配物。替代性地,可以通过沉

淀技术形成干粉调配物,这些沉淀技术包括喷雾干燥、真空干燥、溶剂萃取、受控沉淀、乳化或冻干。对于这些调配物,除了上述用于共混型干粉调配物的赋形剂之外,这些调配物还可以含有10%w/w至约99.9%w/w的磷脂(例如,二棕榈酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二花生酰磷脂酰胆碱、二山嵛酰磷脂酰胆碱、二磷脂酰甘油),以充当乳化剂和填充剂。任选地,本发明的调配物还可以包含约0.1%w/w 99.9%w/w的生物相容性、优选可生物降解的聚合物、共聚物、或共混物或它们的其他组合。聚合物的实例包括但不限于聚丙交酯、聚丙交酯-糖苷、环糊精、聚丙烯酸酯、甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、聚酸酐、聚内酰胺、聚乙烯吡咯烷酮、多糖(葡聚糖、淀粉、几丁质、壳聚糖等)、透明质酸、蛋白质(白蛋白、胶原蛋白、明胶等)。可以将干粉以单位剂量包装在泡罩包装或胶囊中,填充重量为0.01mg至100mg。替代性地,可以将干粉调配物包装在装置储蓄器中,该储蓄器在使用时计量0.01mg至100mg。

[0175] 本发明包含一种干粉调配物,该干粉调配物包含组合药物浓度为0.1%w/w至约100%w/w的细碎形式的尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物或其盐和吡非尼酮,其质量中值空气动力学直径小于5微米。约10%至约99.99%的尼达尼布或其盐、或吲哚酮或其盐和吡非尼酮以及任选的一种或多种载体赋形剂(例如乳糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、海藻糖)以改善药物的处理、分配、计量和分散。调配物可以任选地含有浓度为约0.1%w/w至约10%w/w的一种或多种滑爽剂(例如,L-亮氨酸、三亮氨酸、硬脂酸钠、硬脂酸镁),以减少颗粒间粘附、改善粉末流动性和减少水分的影响。可以通过将尼达尼布或其盐和吡非尼酮与上述赋形剂物理共混来制备调配物。替代性地,可以通过沉淀技术形成干粉调配物,这些沉淀技术包括喷雾干燥、真空干燥、溶剂萃取、受控沉淀、乳化或冻干。对于这些制剂,除了上述用于混合干粉制剂的赋形剂之外,它们还可以含有10%w/w至约99.9%w的磷脂(例如,二棕榈酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二花生酰磷脂酰胆碱、二山嵛酰磷脂酰胆碱、二磷脂酰甘油),以充当乳化剂和填充剂。任选地,本发明的调配物还可以包含约0.1%w/w 99.9%w/w的生物相容性、优选可生物降解的聚合物、共聚物、或共混物或它们的其他组合。聚合物的实例包括但不限于聚丙交酯、聚丙交酯-糖苷、环糊精、聚丙烯酸酯、甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、聚酸酐、聚内酰胺、聚乙烯吡咯烷酮、多糖(葡聚糖、淀粉、几丁质、壳聚糖等)、透明质酸、蛋白质(白蛋白、胶原蛋白、明胶等)。可以将干粉以单位剂量包装在泡罩包装或胶囊中,填充重量为0.01mg至100mg。替代性地,可以将干粉调配物包装在装置储蓄器中,该储蓄器在使用时计量0.01mg至200mg。

[0176] 本发明包含一种干粉调配物,该干粉调配物包含组合药物浓度为0.1%w/w至约100%w/w的细碎形式的尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物或其盐和PDE4抑制剂,其质量中值空气动力学直径小于5微米。约10%至约99.99%的尼达尼布或其盐、或吲哚酮或其盐和PDE4抑制剂以及任选的一种或多种载体赋形剂(例如乳糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、海藻糖)以改善药物的处理、分配、计量和分散。调配物可以任选地含有浓度为约0.1%w/w至约10%w/w的一种或多种滑爽剂(例如,L-亮氨酸、三亮氨酸、硬脂酸钠、硬脂酸镁),以减少颗粒间粘附、改善粉末流动性和减少水分的影响。可以通过将尼达尼布或其盐和PDE4抑制剂与上述赋形剂物理共混来制备调配物。替代性地,可以通过沉淀技术形成干粉调配物,这些沉淀技术包括喷雾干燥、真空干燥、溶剂萃取、受控沉淀、乳化或冻干。对于这些调配物,除了上述用于共混型干粉调配物的赋形剂之外,这些调配物还可以含有10%w/w至约99.9%w/w的

磷脂(例如,二棕榈酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二花生酰磷脂酰胆碱、二山嵛酰磷脂酰胆碱、二磷脂酰甘油),以充当乳化剂和填充剂。任选地,本发明的调配物还可以包含约0.1%w/w 99.9%w/w的生物相容性、优选可生物降解的聚合物、共聚物、或共混物或它们的其他组合。聚合物的实例包括但不限于聚丙交酯、聚丙交酯-乙交酯、环糊精、聚丙烯酸酯、甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、聚酸酐、聚内酰胺、聚乙烯吡咯烷酮、多糖(葡聚糖、淀粉、几丁质、壳聚糖等)、透明质酸、蛋白质(白蛋白、胶原蛋白、明胶等)。可以将干粉以单位剂量包装在泡罩包装或胶囊中,填充重量为0.01mg至100mg。替代性地,可以将干粉调配物包装在装置储蓄器中,该储蓄器在使用时计量0.01mg至100mg。

[0177] 本发明包含一种干粉调配物,该干粉调配物包含组合药物浓度为0.1%w/w至约100%w/w的细碎形式的尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物或其盐和前列环素类似物,其质量中值空气动力学直径小于5微米。约10%至约99.99%的尼达尼布或其盐、或吲哚酮或其盐和前列环素类似物以及任选的一种或多种载体赋形剂(例如乳糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、海藻糖)以改善药物的处理、分配、计量和分散。调配物可以任选地含有浓度为约0.1%w/w至约10%w/w的一种或多种滑爽剂(例如,L-亮氨酸、三亮氨酸、硬脂酸钠、硬脂酸镁),以减少颗粒间粘附、改善粉末流动性和减少水分的影响。可以通过将尼达尼布或其盐和前列环素类似物与上述赋形剂物理共混来制备调配物。替代性地,可以通过沉淀技术形成干粉调配物,这些沉淀技术包括喷雾干燥、真空干燥、溶剂萃取、受控沉淀、乳化或冻干。对于这些调配物,除了上述用于共混型干粉调配物的赋形剂之外,这些调配物还可以含有10%w/w至约99.9%w/w的磷脂(例如,二棕榈酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二花生酰磷脂酰胆碱、二山嵛酰磷脂酰胆碱、二磷脂酰甘油),以充当乳化剂和填充剂。任选地,本发明的调配物还可以包含约0.1%w/w99.9%w/w的生物相容性、优选可生物降解的聚合物、共聚物、或共混物或它们的其他组合。聚合物的实例包括但不限于聚丙交酯、聚丙交酯-乙交酯、环糊精、聚丙烯酸酯、甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、聚酸酐、聚内酰胺、聚乙烯吡咯烷酮、多糖(葡聚糖、淀粉、几丁质、壳聚糖等)、透明质酸、蛋白质(白蛋白、胶原蛋白、明胶等)。可以将干粉以单位剂量包装在泡罩包装或胶囊中,填充重量为0.01mg至100mg。替代性地,可以将干粉调配物包装在装置储蓄器中,该储蓄器在使用时计量0.01mg至100mg。

[0178] 治疗或预防疾病的方法

[0179] 出于本文所述的方法的目的,使用产生经优化用于将气雾剂递送至肺区室的粒度分布的干粉吸入装置来配制和施用吲哚酮、其盐或衍生物化合物,最优选尼达尼布盐。在一些实施例中,尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物或其盐被配制为适于气雾剂形成、适应症剂量、沉积位置、肺部或呼吸外治疗作用、良好味道、制造和储存稳定性以及患者安全和耐受性的药物组合物。这些方法包括对多容器系统中所含溶液进行混合的步骤,该系统将活性药物成分(API)与其他溶液在放入雾化器中用于气雾剂施用之前或之后立即分离。

[0180] 出于本文所述的方法的目的,使用产生经优化用于将气雾剂递送至肺区室的粒度分布的干粉吸入装置来共同配制和施用吲哚酮、其盐或衍生物化合物(最优选尼达尼布盐)与吡非尼酮。在一些实施例中,尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物或其盐和吡非尼酮被配制为适于干粉分散和吸入、适应症剂量、沉积位置、用于肺部或呼吸外治疗作用的肺部递送、良好味道、制造和储存稳定性以及患者安全和耐受性的药物组合物。这些方法包括对多容器系统中所含溶液进行混合的步骤,该系统将活性药物成分(API)与其他溶液在放入雾化

器中用于气雾剂施用之前或之后立即分离。

[0181] 出于本文所述的方法的目的,使用产生经优化用于将气雾剂递送至肺区室的粒度分布的干粉吸入装置来共同配制和施用吲哚酮、其盐或衍生物化合物(最优选尼达尼布盐)与PDE4抑制剂。在一些实施例中,尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物或其盐和PDE4抑制剂被配制为适于干粉分散和吸入、适应症剂量、沉积位置、用于肺部或呼吸外治疗作用的肺部递送、良好味道、制造和储存稳定性以及患者安全和耐受性的药物组合物。这些方法包括对多容器系统中所含溶液进行混合的步骤,该系统将活性药物成分(API)与其他溶液在放入雾化器中用于气雾剂施用之前或之后立即分离。

[0182] 出于本文所述的方法的目的,使用产生经优化用于将气雾剂递送至肺区室的粒度分布的干粉吸入装置来共同配制和施用吲哚酮、其盐或衍生物化合物(最优选尼达尼布盐)与前列环素类似物。在一些实施例中,尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物或其盐和前列环素类似物被配制为适于干粉分散和吸入、适应症剂量、沉积位置、用于肺部或呼吸外治疗作用的肺部递送、良好味道、制造和储存稳定性以及患者安全和耐受性的药物组合物。这些方法包括对多容器系统中所含溶液进行混合的步骤,该系统将活性药物成分(API)与其他溶液在放入雾化器中用于气雾剂施用之前或之后立即分离。干粉施用步骤在少于约10次吸入事件、少于约8次吸入事件、少于约5次吸入事件、少于约2次吸入事件或1次吸入事件中进行。

[0183] 在本文所述的方法中,气雾剂包含质量中值空气动力学直径为约1微米至约5微米、约2微米至约5微米、约3微米至约5微米、约4微米至约5微米的颗粒。吸入步骤递送至少0.0001mg尼达尼布或吲哚酮或其盐、至少0.001mg、至少0.01mg、至少0.1mg、至少0.5mg、至少1.0mg、至少2.0mg、至少4.0mg、至少10mg、至少25mg、至少50mg、至少100mg尼达尼布或吲哚酮或其盐的剂量。当尼达尼布或吲哚酮或其盐与吡非尼酮共同配制并组合施用时,吡非尼酮组分含有至少1mg吡非尼酮、至少5mg吡非尼酮、至少10mg吡非尼酮、至少15mg吡非尼酮、至少20mg吡非尼酮、至少25mg吡非尼酮、至少30mg吡非尼酮、至少40mg吡非尼酮、至少50mg吡非尼酮、至少60mg吡非尼酮、至少70mg吡非尼酮、至少80mg吡非尼酮、至少90mg吡非尼酮或至少100mg吡非尼酮的剂量。当尼达尼布或吲哚酮或其盐与PDE4抑制剂共同配制并组合施用时,PDE4抑制剂组分为至少0.1mg PDE4抑制剂、至少0.5mg PDE4抑制剂、至少1mg PDE4抑制剂、至少2.5mg PDE4抑制剂、至少5mg PDE4抑制剂、至少7.5mg PDE4抑制剂、至少10mg PDE4抑制剂、至少15mg PDE4抑制剂、至少20mg PDE4抑制剂、至少30mg PDE4抑制剂或至少40mg PDE4抑制剂。当尼达尼布或吲哚酮或其盐与前列环素类似物共同配制并组合施用时,前列环素类似物组分为至少0.001mg前列环素类似物、至少0.001mg、约0.005mg、约0.01mg、约0.015mg、约0.020mg、约0.025mg、约0.030mg、约0.035mg、约0.040mg、约0.045mg、约0.050mg、约0.055mg、约0.060mg、约0.065mg、约0.070mg、约0.075mg、约0.080mg、约0.080mg、约0.085mg、约0.090mg、约0.095mg、约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1.0mg、约5mg、约10mg前列环素类似物。

[0184] 在一方面,本文描述了一种治疗方法,其包括施用尼达尼布或吲哚酮或其盐来治疗患者,其中在施用尼达尼布或吲哚酮或其盐(包括以小于每天1056mg的剂量向所述患者施用尼达尼布或吲哚酮或其盐)后,该患者避免在口服施用后在一种或多种肝功能生物标志物中出现2级或以上异常所表现出的肝功能异常。“2级肝功能异常”包含丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)或γ-谷氨酰转移酶(GGT)高于正常值上限

(ULN)2.5倍并且小于或等于5倍。2级肝功能异常还包含胆红素水平升高到ULN的1.5倍并且小于或等于3倍。肝功能的一种或多种生物标志物选自由丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、胆红素和碱性磷酸酶组成的组。该方法进一步包括测量肝功能的一种或多种生物标志物的步骤。吸入式施用尼达尼布或吲哚酮或其盐后的血液尼达尼布或吲哚酮Cmax小于40.0ng/mL。施用尼达尼布或吲哚酮或其盐后的血液尼达尼布或吲哚酮Cmax小于20.0ng/mL、小于10.0ng/mL、小于5.0ng/mL。

[0185] 施用尼达尼布或吲哚酮或其盐的方法包括避免口服施用(包括以小于每天100mg的剂量向所述患者施用吸入式尼达尼布或吲哚酮或其盐)后观察到的恶心、腹泻、头痛、腿痛/抽筋、体液潴留、视力障碍、皮疹发痒、对感染抵抗力降低、瘀伤或出血、食欲不振、体重增加、血细胞数量减少(中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血)、头痛、水肿、充血性心力衰竭。

[0186] 本发明的方法还包括通过吸入向患者每天递送小于或等于约100mg的尼达尼布或其盐的最大剂量水平。在一些实施例中,通过吸入向患者递送小于或等于约50mg、小于或等于约25mg、小于或等于约10mg、小于或等于约5mg、小于或等于约2mg、小于或等于约1mg/天的尼达尼布或吲哚酮,作为每天一剂、每天两剂、每天三剂、每天四剂、每天五剂、每天六剂或每天多于六剂,并且可以每天、每隔一天、每三天、每四天、每五天、每六天或每周、每隔一周、每三周或每月施用。

[0187] 治疗方法包括通过向患有或疑似患有间质性肺病(ILD)的受试者施用尼达尼布或吲哚酮或其盐来预防间质性肺病。间质性肺病包括上述疾病和美国胸科协会/欧洲呼吸学会特发性间质性肺炎国际多学科共识分类(American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias),AM.J.Respir.Crit.Care Med.165,277-304(2002)(通过引用的方式并入本文)中定义的所有特发性间质性肺炎的病症。

[0188] 治疗方法还可以包括诊断步骤,诸如鉴定患有或疑似患有ILD的受试者。该方法根据疾病程度、疾病进展、进展速度或对任何现有疗法的响应进一步细分为特发性肺纤维化。气雾剂尼达尼布或吲哚酮或其盐化合物(或其盐)调配物的递送量足以提供急性、亚急性或慢性症状缓解、减缓纤维化进展、停止纤维化进展、逆转纤维化损伤和/或随后增加生存期和/或改善生活质量。

[0189] 治疗方法还可以包括鉴定患有或疑似患有其他组织中的纤维化(非限制性实例为心脏、肝脏、肾脏或皮肤中的纤维化)的受试者的诊断步骤,并且干粉气雾剂尼达尼布或吲哚酮或盐其化合物的治疗量足以提供急性、亚急性或慢性症状缓解、减缓纤维化进展、停止纤维化进展、逆转纤维化损伤和/或随后增加生存期和/或改善生活质量。

[0190] 治疗方法还可以包括鉴定患有或疑似患有多发性硬化症的受试者的诊断步骤,并且该治疗方法包括施用足以提供急性、亚急性或慢性症状缓解、减缓脱髓鞘进展、停止脱髓鞘进展、逆转脱髓鞘损伤和/或随后增加生存期和/或改善生活质量的干粉气雾剂尼达尼布或吲哚酮或盐。

[0191] 治疗性治疗方法包括向患者施用治疗有效的气雾剂剂量,其中计算、滴定或测量剂量以建立或维持肺和/或靶向下游组织中的治疗有效阈值药物浓度,该浓度可以被测量为上皮衬里液(ELF)、痰液、肺组织、支气管灌洗液(BAL)中的药物水平,或者通过药代动力

学分析对血液浓度进行反卷积来测量。一个实施例包括使用气雾剂施用,从而将高浓度或滴定浓度的药物暴露直接递送至受影响的组织,以治疗动物和人类的肺纤维化和与ILD相关联的炎症(包括特发性肺纤维化)。向肺部施用气雾剂后达到的峰值肺ELF水平将为100ng/mL上皮衬里液至约20,000ng/mL上皮衬里液的尼达尼布或吲哚酮化合物。

[0192] 作为非限制性实例,在一个优选的实施例中,本文提供的吲哚酮衍生物化合物(例如,尼达尼布)被配制为允许施用干粉吸入式气雾剂以提供有效浓度或量从而产生和维持血液和/或肺中的阈值药物浓度,该浓度可以被测量为上皮衬里液(ELF)、痰液、肺组织、支气管灌洗液(BAL)中的药物水平,或者通过药代动力学分析对血液浓度进行反卷积来测量,该血液浓度吸收至肺脉管系统,从而产生足以用于肺外治疗、维持或预防的药物水平。治疗性治疗方法包括使用吸入式干粉气雾剂施用,从而在肺脉管系统和后续组织以及相关脉管系统中递送高浓度药物暴露,以治疗、维持和/或预防但不限于心脏纤维化、肾纤维化、肝纤维化、心脏或肾脏毒性,或多发性硬化症。口服吸入后气雾剂施用至肺部或鼻内施用后气雾剂施用至肺或鼻腔后达到的峰值组织特异性血浆水平(例如,心脏、肾脏和肝脏)或脑脊液水平(例如中枢神经系统)将为介于0.01ng/mL与约50ng/mL之间的尼达尼布或吲哚酮或其盐。向肺部施用吸入式干粉后达到的峰值肺上皮衬里液水平将为介于100ng/mL上皮衬里液与约20,000ng/mL上皮衬里液之间的尼达尼布或吲哚酮。

[0193] 作为非限制性实例,吲哚酮衍生物化合物在肺部病理部位、疑似肺部病理部位和/或肺部吸收到肺脉管系统中的部位处保持治疗有效浓度,持续至少约10秒、至少1分钟、至少约5分钟时段、至少约10min时段、至少约20min时段、至少约30min时段、至少约1小时时段、至少约2小时时段、至少约4小时时段、至少8小时时段、至少12小时时段、至少24小时时段、至少48小时时段、至少72小时时段或至少一周。有效的尼达尼布或吲哚酮或其盐浓度足以引起治疗效果,并且该效果可以是局部的或广泛作用于肺部病理部位或从肺部病理部位起广泛作用。

[0194] 递送部位诸如肺上皮衬里液、鼻腔或鼻窦,将本文提供的尼达尼布或吲哚酮或其盐化合物调配物以一次或多次施用的形式施用,以便达到尼达尼布或吲哚酮或其盐的每日可吸入递送剂量(RDD),该剂量为至少约0.0001mg至约100mg,包括其中所有整数值,诸如0.0001、0.001、0.006、0.01、0.02、0.4、0.6、0.8、1、1.2、1.4、1.6、1.8、2、3、4、5、6、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100毫克。每日尼达尼布或吲哚酮化合物RDD水平在与吡非尼酮或吡啶酮类似物、或PDE4抑制剂或前列环素类似物的共同配制组合的优化剂量和比率方面保持一致。

[0195] 递送部位诸如肺部部位、鼻腔或鼻窦,将本文提供的尼达尼布或吲哚酮或其盐化合物调配物以一次或多次施用的形式施用,以便达到尼达尼布或吲哚酮或其盐的每日可吸入递送剂量,该剂量为至少约0.0001mg至约100mg,包括其中所有整数值,诸如0.0001、0.001、0.006、0.01、0.02、0.4、0.6、0.8、1、1.2、1.4、1.6、1.8、2、3、4、5、6、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90或100,并将本文提供的吡非尼酮或吡啶酮类似物与尼达尼布或吲哚酮化合物的共同配制组合以一次或多次施用的形式施用,以便达到吡非尼酮或吡啶酮类似物的每日可吸入递送剂量,该剂量为至少约0.0001mg至约100mg,包括其中所有整数值,诸如0.0001、0.001、0.006、0.01、0.02、0.4、0.6、0.8、1、1.2、1.4、1.6、1.8、2、3、4、5、6、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100毫克,并将本文提供的PDE4抑制剂与尼达

尼布或吲哚酮化合物的共同配制组合以一次或多次施用的形式施用,以便达到PDE4抑制剂的每日可吸入递送剂量,该剂量为至少约0.001mg至约100mg,包括其中所有整数值,诸如0.001、0.005、0.01、0.02、0.4、0.6、0.8、1、1.2、1.4、1.6、1.8、2、3、4、5、6、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100毫克,并将本文提供的前列环素类似物与尼达尼布或吲哚酮化合物的共同配制组合以一次或多次施用的形式施用,以便达到前列环素类似物的每日可吸入递送剂量,该剂量为至少约0.0001mg至约10mg,包括其中所有整数值,诸如0.0001、0.0005、0.001、0.005、0.01、0.02、0.4、0.6、0.8、1、1.2、1.4、1.6、1.8、2、3、4、5、6、10毫克。

[0196] 制造

[0197] 使用任何合适的方法,尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物与吡非尼酮或吡啶类似物、或PDE4抑制剂、或前列环素类似物的固定剂量组合调配物。尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物与上述化合物的固定剂量组合调配物可以是通过雾化器作为气雾剂递送的即用型吸入溶液的形式,或者是通过干粉吸入器装置作为气雾剂递送的干粉调配物的形式。可以通过将API和合适的赋形剂(例如,缓冲液、渗透压调节剂、渗透离子调节剂、味道/耐受性调节剂)溶解、无菌过滤并无菌填充到合适的容器封闭系统(例如,低密度聚乙烯安瓿,I型玻璃安瓿)中来制备吸入溶液。为了制备可吸入的干粉剂和颗粒,本领域常规的许多合适的方法诸如微粉化API的混合、API与载体颗粒(例如,乳糖)的共混、喷雾干燥、喷雾冷冻以及涉及使用超临界流体(例如,CO_2)或全氟化碳(例如,全氟辛基溴)的方法。这些方法可以在导致形成具有所需空气动力学性质(例如,质量中值空气动力学直径、几何标准差)的可吸入颗粒的条件下使用。如果需要,可以使用合适的方法(诸如筛分或旋流分离)来选择具有所需性质(诸如尺寸和密度)的可吸入干颗粒。

[0198] 即用型吸入溶液调配物

[0199] 可以使用完善的混合设备来制造尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物与吡非尼酮或吡啶类似物的固定剂量组合的即用型吸入溶液。依次添加赋形剂,包括缓冲剂、pH调节剂、渗透压调节剂和掩味剂,并逐一混合溶解。将尼达尼布或其盐添加到溶液中并混合溶解。也可以将尼达尼布或其盐在添加到溶液中之前用润湿剂(诸如丙二醇)预润湿,以促进其溶解。然后添加吡非尼酮或吡啶酮类似物并混合溶解。为了促进尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物与吡非尼酮或吡啶类似物的溶解,可以将溶液加热至40℃至50℃持续一段有限的时间,直到API完全溶解。将调配物调节至目标pH值,然后过滤到储罐中以减少生物负荷,然后进行无菌过滤并无菌填充到合适的容器(诸如低密度聚乙烯安瓿或透明环烯烃小瓶或I型USP玻璃小瓶)中。

[0200] 无载体共混调配物

[0201] 在干粉吸入调配物的最简单形式中,吲哚酮衍生物化合物(最优选本文公开的尼达尼布)可以通过简单共混两种API而与吡非尼酮组合配制为无载体干粉。首先使用以下方法中的一种或组合将尼达尼布或其盐和吡非尼酮或吡啶酮类似物微粉化至期望的尺寸:研磨、喷射研磨、球磨、筛分或任何其他合适的方法。该实施例中的质量中值直径的范围可以为0.5至10微米,优选1至5微米,并且最优选2至3微米。微粉化尼达尼布或其盐和微粉化吡非尼酮或吡啶酮类似物可以使用低剪切混合器(例如,锥形螺杆混合器、滚筒混合器、带式混合器)或高剪切混合器以1:2,000,000至200:1范围内的适当比率共混在一起。测试含量均匀性,以确保尼达尼布或其盐和吡非尼酮或吡啶类似物的均匀分布。

[0202] 本发明还包括通过对尼达尼布或其盐进行微粉化来将微粉化吲哚酮衍生物化合物(最优选本文公开的尼达尼布)与微粉化PDE4抑制剂共混。该实施例中微粉化尼达尼布或其盐和PDE4抑制剂的质量中值直径的范围可以为0.5至10微米,优选1至5微米,并且最优选2至3微米。可以通过以下方法中的一种或组合将粒度减小至所需范围来生产微粉化尼达尼布或其盐和微粉化PDE4抑制剂:滴定、喷射研磨、球磨、筛分或任何其他合适的方法。将微粉化尼达尼布或其盐和微粉化PDE4抑制剂使用低剪切混合器(例如,锥形螺杆混合器、滚筒混合器、带式混合器)或高剪切混合器以1:400,000至20,000:1范围内的适当比率共混在一起。测试含量均匀性,以确保尼达尼布或其盐和PDE4抑制剂的均匀分布。

[0203] 本发明还包括将微粉化吲哚酮衍生物化合物(最优选本文公开的尼达尼布)与微粉化前列环素类似物共混。该实施例中的质量中值直径的范围可以为0.5至10微米,优选1至5微米,并且最优选2至3微米。可以通过滴定、喷射研磨、球磨、筛分或任何其他合适的方法中的任一种或组合获得所需范围内的粒度来生产微粉化尼达尼布或其盐和微粉化前列环素类似物。将微粉化尼达尼布或其盐和微粉化前列环素类似物使用低剪切混合器(例如,锥形螺杆混合器、滚筒混合器、带式混合器)或高剪切混合器以1:100,000至20:1范围内的适当比率共混在一起。测试含量均匀性,以确保尼达尼布或其盐和前列环素类似物的均匀分布。

[0204] 基于载体的共混

[0205] 用于吲哚酮衍生物化合物(最优选本文公开的尼达尼布)与第二活性化合物组合的另一种干粉制造方法是通过与载体共混。载体可包括糖,诸如但不限于乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇、赤藓糖醇、海藻糖、环糊精、右旋糖、葡萄糖一水合物、麦芽糖醇、麦芽糖、棉子糖五水合物和木糖醇。载体颗粒用于改善药物颗粒的流动性,并为较小的活性药物颗粒提供包覆的表面,从而使药物颗粒更容易分散成初级颗粒以供吸入。它还用作填充剂,以提高剂量准确性并最大限度地减少剂量变异性。粗载体的质量中值粒度为约10至200μm,更优选25至150μm,并且最优选50至100μm。药物颗粒的质量中值直径为约0.5至10μm,更优选1至5μm,并且最优选2至3μm。

[0206] 在一个实施例中,第二活性物质是吡非尼酮或吡啶类似物。尼达尼布或其盐与吡非尼酮或吡啶类似物的比率的范围可以为1:2,000,000至200:1。这两种活性化合物可以直接添加到粗载体中,或者使用低剪切混合器(例如,锥形螺杆混合器、滚筒混合器、带式混合器)形成预混合物,并且然后以0.1%w/w总计99.9%w/w的比率添加到载体中。使用低剪切混合器(例如,锥形螺杆混合器、滚筒混合器、带式混合器)或高剪切混合器来混合粉末共混物。测试含量均匀性,以确保尼达尼布或其盐和吡非尼酮或吡啶类似物的均匀分布。

[0207] 在另一个实施例中,第二活性物质是PDE4抑制剂。尼达尼布或其盐与PDE4抑制剂的比率的范围可以为1:400,000至20,000:1。这两种活性化合物可以直接添加到粗载体中,或者使用低剪切混合器(例如,锥形螺杆混合器、滚筒混合器、带式混合器)形成预混合物,并且然后以0.1%w/w总计99.9%w/w的比率添加到载体中。通过使用低剪切混合器(例如,锥形螺杆混合器、滚筒混合器、带式混合器)或高剪切混合器混合活性物质和载体来获得基于载体的粉末共混物。测试含量均匀性,以确保最终粉末共混物具有尼达尼布或其盐和吡非尼酮或吡啶类似物的均匀分布。

[0208] 在又一个实施例中,第二活性物质是前列环素类似物。尼达尼布或其盐与前列环

素类似物的比率的范围可以为1:100,000和20:1 1:400,000至。这两种活性化合物可以直接添加到粗载体中,或者使用低剪切混合器(例如,锥形螺杆混合器、滚筒混合器、带式混合器)形成预混合物,并且然后以0.1%w/w总计99.9%w/w的比率添加到载体中。通过使用低剪切混合器(例如,锥形螺杆混合器、滚筒混合器、带式混合器)或高剪切混合器混合活性物质和载体来获得基于载体的粉末共混物。测试含量均匀性,以确保最终粉末共混物具有尼达尼布或其盐和吡非尼酮或吡啶类似物的均匀分布。

[0209] 本发明还包括通过对尼达尼布或其盐进行微粉化并将PDE4抑制剂微粉化至一定尺寸来将吲哚酮衍生物化合物(最优选本文公开的尼达尼布)与PDE4抑制剂共混。该实施例中的质量中值直径的范围可以为0.5至10μm,优选1至5μm,并且最优选2至3μm。可以通过进行喷射研磨或球磨或筛分以获得所需范围内的粒度来生产微粉化尼达尼布或其盐和微粉化PDE4抑制剂。微粉化尼达尼布或其盐和微粉化PDE4抑制剂可以使用低剪切混合器(例如,锥形螺杆混合器、滚筒混合器、带式混合器)或高剪切混合器以1:400,000至20,000:1范围内的适当比率共混在一起。测试含量均匀性,以确保尼达尼布或其盐和PDE4抑制剂的均匀分布。

[0210] 本发明还包括通过对尼达尼布或其盐进行微粉化并将前列环素类似物微粉化至一定尺寸来将吲哚酮衍生物化合物(最优选本文公开的尼达尼布)与前列环素类似物共混。该实施例中的质量中值直径的范围可以为0.5至10微米,优选1至5微米,并且最优选2至3微米。可以通过进行喷射研磨或球磨或筛分以获得所需范围内的粒度来生产微粉化尼达尼布或其盐和微粉化前列环素类似物。微粉化尼达尼布或其盐和微粉化前列环素类似物可以使用低剪切混合器(例如,锥形螺杆混合器、滚筒混合器、带式混合器)或高剪切混合器以1:400,000至20,000:1范围内的适当比率共混在一起。测试含量均匀性,以确保尼达尼布或其盐和前列环素类似物的均匀分布。

[0211] 合适的喷雾干燥技术在各种文献参考文献中有所描述(例如,Spray Drying Technology Review,R Wisniewski 2015;Spray Drying:An Overview,D Santos 2017)。总之,喷雾干燥过程涉及将含有溶解或乳化或悬浮在液体中的药物的液体进料连续雾化到热气体(诸如热空气或氮气)中以从雾化液滴中蒸发溶剂。液体进料可以以溶液、乳液或悬浮液的形式制备,该溶液、乳液或悬浮液含有待在合适的溶剂(例如,水性溶剂、有机溶剂、水-有机混合物或乳液)中产生的干颗粒的组分,并通过泵进料至雾化器中。喷嘴雾化器或旋转雾化器可用于将进料溶液转化成气雾剂液滴。喷雾干燥条件可以根据进料溶液(或悬浮液或乳液)的组成和进料速率而变化,并且可以由本领域技术人员确定。通常,取决于雾化液滴和加热空气流的流动方向,喷雾干燥器的入口温度为约100℃至约400℃,并且优选约200℃至约300℃。喷雾干燥器的出口温度将根据进料温度、空气和雾化液滴流的方向以及被干燥的材料的性质等因素而变化。一般而言,出口温度为约50℃至约150℃,优选约90℃至约120℃,或约95℃至约105℃。任选地,收集的干颗粒可以通过筛分或使用旋流分离器进一步分级,和/或使用本领域技术人员已知的技术根据密度进一步分离。

[0212] 为了制备喷雾干燥颗粒,通常制备含有所需干粉组分(即,原料)的溶液、乳液或悬浮液,并在合适的条件下喷雾干燥。优选地,原料中溶解或悬浮的固体浓度为至少约1g/L、至少约2g/L、至少约5g/L、至少约10g/L、至少约15g/L、至少约20g/L、至少约30g/L、至少约40g/L、至少约50g/L、至少约60g/L、至少约70g/L、至少约80g/L、至少约90g/L、或至少约

100g/L。通过将合适的组分(例如,一种或多种活性药物、赋形剂、其他活性成分)溶解或悬浮在合适的溶剂中,原料可以是溶液或悬浮液。可以使用高剪切均化器由一种或多种液体制备溶剂以形成液体溶液或乳液。优选地,将所得溶液、乳液或悬浮液在制备成气雾剂液滴后立即雾化,该气雾剂液滴在热空气或氮气流中干燥以形成细小的可吸入颗粒。

[0213] 雾化可以通过多种方式完成,因为原料可以被泵入雾化器喷嘴或喷嘴阵列,从而产生细小的液滴。雾化器可以是旋转式、单流体、双流体或超声波设计。根据所需的特定喷雾干燥工艺,不同的设计具有不同的优点、适用性和缺点。热干燥气体可以按与雾化器方向相同(并流)或相反(逆流)方向引入。并流使气雾剂颗粒更快地流动并因此更有效地流动通过系统进入颗粒分离器,诸如旋流分离器。逆流流动方法允许气雾剂颗粒在进入分离器之前在室内有更长的停留时间。

[0214] 气雾剂给药

[0215] 吲哚酮衍生物化合物(最优选本文公开的尼达尼布)可以以治疗有效剂量(例如,足以为先前描述的疾病状态提供治疗的剂量)施用。例如,对于70kg的人,尼达尼布化合物调配物中尼达尼布的每日气雾剂剂量。

[0216] 吲哚酮衍生物化合物(最优选本文公开的尼达尼布)可以以治疗有效剂量(例如,足以为先前描述的疾病状态提供治疗的剂量)施用。在一些实施例中,例如,对于70kg的人,尼达尼布或吲哚酮化合物调配物中尼达尼布或吲哚酮的每日吸入式干粉气雾剂剂量可以为每剂每kg体重约0.001mg至约1.0mg尼达尼布。当然,施用的活性化合物的量将取决于受试者和所治疗的疾病状态、痛苦的严重程度、施用的方式和时间表、疾病的位置(例如,是否需要实现经鼻或上呼吸道递送、咽部或喉部递送、支气管递送、肺部递送和/或肺部递送和随后的全身或中枢神经系统吸收)以及处方医生的判断;例如,在优选的实施例中或在尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物的其他实施例中,尼达尼布气雾剂施用的可能剂量范围为每剂约0.1mg至10mg至每天约0.1mg至约100mg。类似地,如果调配物中包含吡非尼酮或吡啶酮类似物或PDE4抑制剂或前列环素类似物,则对于70kg的人,每日气雾剂剂量仍为每剂每公斤体重约0.001mg至约1.0mg尼达尼布。

[0217] 干粉吸入器(DPI)

[0218] 基于动物功效数据和人类模型的异速生长标度,观察到人类尼达尼布或其盐的剂量可能低至介于约0.04mg与约10mg之间的范围。如果临床观察支持这些低水平,则干粉吸入式产品可能是水性雾化产品的所选替代品。

[0219] 干粉吸入器有两种主要设计。一种设计是计量装置,其中用于药物的储蓄器放置在装置内,并且患者将一定剂量的药物添加到吸入室中。第二种是工厂计量装置,其中每个单独的剂量都是在不同的容器中制造的。两种系统都依赖于将药物配制为质量中值直径为约1至约5微米的小颗粒,并且通常涉及与较大赋形剂颗粒(通常为100微米直径的乳糖颗粒,但是可以优化粒度)的共同配制。将药物粉末放入吸入室(通过装置计量或通过破坏工厂计量剂量),并且患者的吸气流加速粉末从装置中流出并进入口腔。粉末路径的非层流特性导致赋形剂-药物聚集体分散,并且大的赋形剂颗粒的质量导致它们在喉咙后部的撞击,而较小的药物颗粒沉积在肺部深处。

[0220] 在多剂量储蓄器系统中,可以通过将粉末体积测量到圆盘(例如,Turbuhaler®、AstraZeneca)或载玻片(例如,Novolizer®、Viatris)空腔中的明确孔口中来计量单个剂

量。主要通过重力作用从粉末散装储蓄器填充测量区室。这需要吸入器保持直立位置。在一些特殊情况下,应用强制计量,例如通过散装储蓄器(例如,Airmax™,Ivax Corporation)中的粉末床引导压缩空气。通常,多剂量系统需要粉末调配物的某些性质,如流动性和均匀性。一种不同的计量概念是Ratiopharm®Jethaler(Ratiopharm),其具有药物-赋形剂混合物的环形压块,在吸入期间用刮盘将少量药物磨碎。该概念与Ultrahaler®(Aventis)相同。

[0221] 尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物或其盐的粒度可以针对气雾剂施用进行优化。如果粒度大于约5微米MMAD,则颗粒沉积在上呼吸道中。如果气雾剂的空气动力学粒度小于约1微米,则它会被递送到肺泡中,并可能转移到全身血液循环中。

[0222] 通过非限制性实例,无论是单独使用还是与吡非尼酮或吡啶酮类似物或PDE4抑制剂或前列环素类似物共同配制,本文公开的尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物或其盐均以分散和递送约0.01mg至约100mg来自干粉调配物的尼达尼布或吲哚酮化合物的剂量制备。

[0223] 通过非限制性实例,干粉尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物或其盐可以以所述可吸入递送剂量以10次或更少次致动和/或吸入呼吸、或8次或更少次致动和/或吸入呼吸、或6次或更少次致动和/或吸入呼吸、或4次或更少次致动和/或吸入呼吸、或2次或更少次致动和/或吸入呼吸施用。

[0224] 在一些实施例中,使用干粉吸入器(DPI)来分配本文所述的尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物或其盐。DPI含有细小的干燥颗粒形式的原料药。通常,患者的吸入会导致干燥颗粒形成气雾剂云状物,该气雾剂云状物被吸入患者的肺部。细小的干燥药物颗粒可以通过本领域已知的任何技术来生产。一些众所周知的技术包括使用喷射磨机或其他粉碎设备、从饱和或过饱和溶液中沉淀、喷雾干燥、原位微粉化(Hovione)、颗粒工程化(Pulmosphere™、Technosphere®、PRINT®)或超临界流体方法。典型的粉末调配物包括球形粒料或粘合剂混合物的生产。在粘合剂混合物中,药物颗粒附着于较大的载体颗粒,诸如直径尺寸为约50至约100微米的乳糖一水合物。较大的载体颗粒降低载体/药物团聚物上的粘附力,以改善药物分散。湍流和/或机械装置将团聚物破碎成其组成部分。然后,较小的药物颗粒被吸入肺部,而较大的载体颗粒沉积在口腔或喉咙中。粘合剂混合物的一些实例描述于美国专利号5,478,578和PCT公开号WO 95/11666、WO 87/05213、WO 96/23485和WO 97/03649中,所有这些专利和公开均通过引用的方式以其全文并入。原料药中还可以包含附加赋形剂。替代性地,可以使用多孔颗粒来递送药物,而不需要较大的载体颗粒。此类多孔颗粒可以使用Pulmosphere™或Technosphere®技术制造,产生尺寸较大但密度并且空气动力学直径较小的颗粒。另外,使用PRINT®技术制造具有特定形状和尺寸的药物颗粒可以减少分散力,并使得药物颗粒能够在不使用载体赋形剂的情况下被递送。

[0225] 存在三种常见类型的DPI,所有DPI都可以与本文所述的尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物或其盐化合物一起使用。在单剂量DPI中,将含有一个剂量的干原料药/赋形剂的胶囊装入吸入器中。活化时,胶囊破裂,从而使干粉分散并使用干粉吸入器吸入。为了分配附加剂量,必须取出旧胶囊并装入附加胶囊。单剂量DPI的实例描述于美国专利号3,807,400;3,906,950;3,991,761;和4,013,075中,所有这些美国专利均特此通过引用的方式以其全文并入。在多单位剂量DPI中,提供了含有多个单剂量区室的包装。例如,包装可以包括泡罩包装,其中每个泡罩区室含有一个剂量。每个剂量可在泡罩区室破裂时被分配。可以使

用包装中区室的若干种布置中的任何一种布置。例如,旋转或带状布置是常见的。多单位剂量DPI的实例描述于EPO专利申请公开号0211595A2、0455463A1和0467172A1中,所有这些专利申请均特此通过引用的方式以其全文并入。在多剂量DPI中,使用单个干粉储蓄器。提供了从储蓄器测量出待雾化和吸入的单剂量量的机构,诸如美国专利号5,829,434;5,437,270;2,587,215;5,113,855;5,840,279;4,688,218;4,667,668;5,033,463;和4,805,811以及PCT公开号WO 92/09322中所描述的,所有这些专利和公开均特此通过引用的方式以其全文并入。

[0226] 在一些实施例中,除了患者的吸入之外或不同于患者的吸入,还可以提供辅助能量以促进DPI的操作。例如,可提供加压空气以帮助粉末解聚,诸如美国专利号3,906,950;5,113,855;5,388,572;6,029,662以及PCT公开号WO 93/12831、WO 90/07351和WO 99/62495中所描述的,所有这些专利和公开均特此通过引用的方式以其全文并入。还可以提供电驱动叶轮,诸如美国专利号3,948,264;3,971,377;4,147,166;6,006,747以及PCT公开号WO 98/03217中所描述的,所有这些专利和公开均特此通过引用的方式以其全文并入。另一种机构是电动攻丝活塞,诸如PCT公开号WO 90/13327中所描述的,该公开特此通过引用的方式以其全文并入。其他DPI使用振动器,诸如美国专利号5,694,920和6,026,809中所描述的,这两个专利均特此通过引用的方式以其全文并入。最后,可以采用刮刀系统,诸如PCT公开号WO 93/24165中所描述的,该公开特此通过引用的方式以其全文并入。

[0227] 用于本文的DPI的附加实例描述于美国专利号4,811,731;5,113,855;5,840,279;3,507,277;3,669,113;3,635,219;3,991,761;4,353,365;4,889,144、4,907,538;5,829,434;6,681,768;6,561,186;5,918,594;6,003,512;5,775,320;5,740,794;和6,626,173中,所有这些美国专利均特此通过引用的方式以其全文并入。

[0228] 在一些实施例中,间隔器或腔室可与本文所述的任何吸入器一起使用,以增加被患者吸收的原料药的量,诸如美国专利号4,470,412;4,790,305;4,926,852;5,012,803;5,040,527;5,024,467;5,816,240;5,027,806;和6,026,807中,所有这些美国专利均特此通过引用的方式以其全文并入。例如,间隔器可以延迟从气雾剂产生到气雾剂进入患者口腔的时间。这种延迟可以改善患者的吸入与气雾剂产生之间的同步性。还可以为婴儿或其他难以使用传统喉舌的患者配备面罩,诸如美国专利号4,809,692;4,832,015;5,012,804;5,427,089;5,645,049;和5,988,160中,所有这些美国专利均特此通过引用的方式以其全文并入。

[0229] 干粉吸入器(DPI)涉及干粉颗粒的解聚和雾化,通常依靠通过该单元吸入的一阵吸入空气来递送药物剂量。此类装置描述于例如以下文献中:美国专利号4,807,814,其涉及一种具有抽吸级和喷射级的气动粉末喷射器;SU 628930(摘要),其描述了一种具有轴向气流管的手持式粉末分散器;Fox等人,Powder and Bulk Engineering,第33-36页(1988年3月),其描述了一种在文氏管节流口上游具有轴向进气管的文氏管内收器;EP 347779,其描述了一种具有可折叠膨胀室的手持式粉末分散器;以及美国专利号5,785,049,其涉及用于药物的干粉递送装置。

[0230] 可与本文所述的尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物或其盐调配物一起使用的基于胶囊或基于泡罩包装的干粉吸入器的商业实例包括Aerohaler、Aerolizer、Aspirair、Breezehaler、Diskhaler Forspiro、Exubera、Gyrohaler、Plastiape Monodose、Podhaler、

Prohaler、Redihaler、Rotahaler、Turbohaler、Handihalerand Discus。多剂量储蓄器装置包括E Flex、Jethaler、NEXThaler、Novolizer、PADD、Pulmojet、Spiromax、Swinghaler、Turbuhaler和Ultrahaler。基于盒的干粉吸入器的商业实例是Spiros。

[0231] 固体脂质颗粒

[0232] 尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物或其盐化合物固体脂质颗粒的制备可涉及将药物溶解在至少维持在脂质的熔融温度的脂质熔体(磷脂,诸如磷脂酰胆碱和磷脂酰丝氨酸)中,然后将含药物熔体分散在热的表面活性剂水溶液(通常为1%-5%w/v)中,该溶液至少维持在脂质的熔融温度。将使用Microfluidizer®对粗分散体进行均质1-10min,以获得纳米乳液。将纳米乳液冷却至4-25℃之间的温度将使脂质重新固化,从而引起固体脂质纳米颗粒的形成。将进行调配物参数(脂质基质的类型、表面活性剂浓度和生产参数)的优化,以实现延长的药物递送。通过非限制性实例,这种方法也可用于隔离并改善固体AUC形状增强调配物(诸如低溶解度尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物或其盐)的水溶性。

[0233] 共沉淀物

[0234] 可通过与药理学惰性高分子材料形成共沉淀物来制备共沉淀物尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物或其盐化合物调配物。已经证明,与各种水溶性聚合物形成分子固体分散体或共沉淀物以产生AUC形状增强调配物可以显著减慢它们的体外溶解速率和/或体内吸收。在制备粉末状产品时,通常使用研磨来减小粒度,因为溶解速率受粒度影响很大。此外,强力(诸如研磨)可能会增加表面能,并导致晶格变形以及减小粒度。将药物与羟丙基甲基纤维素、β-环糊精、几丁质和壳聚糖、结晶纤维素和明胶共同研磨可以增强溶解性质,从而使原本易于生物利用的尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物或其盐化合物获得AUC形状增强。通过非限制性实例,这种方法也可用于隔离并改善固体AUC形状增强调配物(诸如低溶解度尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物或其盐化合物或基于纳米颗粒的调配物的盐形式)的水溶性。

[0235] 分散增强肽

[0236] 组合物可包含一种或多种含有两个或更多个亮氨酸残基的二肽或三肽。通过进一步的非限制性实例,美国专利号6,835,372公开了分散增强肽,该美国专利特此通过引用的方式以其全文并入。该专利描述了以下发现,即含二亮氨酸的二肽(例如,二亮氨酸肽)和三肽在增加粉末状组合物的分散性方面具有优异的能力。

[0237] 在另一个实施例中,施用包含氨基酸的高度分散的颗粒。优选疏水性氨基酸。合适的氨基酸包括天然存在的和非天然存在的疏水性氨基酸。一些天然存在的疏水性氨基酸,包括但不限于非天然存在的氨基酸,包括例如β-氨基酸。疏水性氨基酸的D、L和外消旋构型均可以使用。合适的疏水性氨基酸还可以包括氨基酸类似物。如本文所使用的,氨基酸类似物包括具有下式的氨基酸的D或L构型:--NH--CHR--CO--,其中R是脂肪族基团、经取代的脂肪族基团、苄基、经取代的苄基、芳香族基团或经取代的芳香族基团,并且其中R不对应于天然存在的氨基酸的侧链。如本文所使用的,脂肪族基团包括完全饱和的直链、支链或环状C1-C8烃,其含有一个或两个杂原子(诸如氮、氧或硫)和/或含有一个或多个去饱和单元。芳香族基团包括碳环芳香族基团(诸如苯基和萘基)以及杂环芳香族基团(诸如咪唑基、吲哚基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡喃基、噁唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基和吖啶基)。

[0238] 脂肪族、芳香族或苄基上合适的取代基包括--OH、卤素(--Br、--Cl、--I和--F)--O(脂肪族、经取代的脂肪族、苄基、经取代的苄基、芳基或经取代的芳基)、--CN、--NO2、--COOH、--NH2、--NH(脂肪族基团、经取代的脂肪族、苄基、经取代的苄基、芳基或经取代的芳基)、--N(脂肪族基团、经取代的脂肪族、苄基、经取代的苄基、芳基或经取代的芳基)2、--COO(脂肪族基团、经取代的脂肪族、苄基、经取代的苄基、芳基或经取代的芳基)、--CONH2、--CONH(脂肪族、经取代的脂肪族基团、苄基、经取代的苄基、芳基或经取代的芳基)、--SH、--S(脂肪族、经取代的脂肪族、苄基、经取代的苄基、芳基或经取代的芳基)和--NH--C(.dbd.NH)--NH2。经取代的苄基或芳香族基团还可以具有脂肪族或经取代的脂肪族基团作为取代基。经取代的脂肪族基团还可以具有苄基、经取代的苄基、芳基或经取代的芳基作为取代基。经取代的脂肪族、经取代的芳香族或经取代的苄基可以具有一个或多个取代基。修饰氨基酸取代基可以增加例如亲水性天然氨基酸的亲脂性或疏水性。

[0239] 许多合适的氨基酸、氨基酸类似物及其盐可以商购获得。其他的可以通过本领域已知的方法合成。

[0240] 疏水性通常是根据氨基酸在非极性溶剂和水之间的分配来定义的。疏水性氨基酸是那些显示出对非极性溶剂的偏好的酸。氨基酸的相对疏水性可以用疏水性标度来表示,在该疏水性标度上,甘氨酸的值为0.5。在此标度上,偏好水的氨基酸的值低于0.5,而偏好非极性溶剂的氨基酸的值高于0.5。如本文所使用的,术语疏水性氨基酸是指在疏水性标度上具有大于或等于0.5的值的氨基酸,换句话说,其在非极性酸中的分配倾向至少等于甘氨酸的分配倾向。

[0241] 可以使用的氨基酸的实例包括但不限于:甘氨酸、脯氨酸、丙氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、缬氨酸、亮氨酸、酪氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、色氨酸。优选的疏水性氨基酸包括亮氨酸、异亮氨酸、丙氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸和甘氨酸。还可以使用疏水性氨基酸的组合。此外,还可以使用疏水性和亲水性(优先分配在水中)氨基酸的组合,其中整体组合是疏水性的。

[0242] 氨基酸可以以至少10重量%的量存在于本发明的颗粒中。优选地,氨基酸可以以范围在约20重量%至约80重量%的量存在于颗粒中。疏水性氨基酸的盐可以以至少10重量%的量存在于本发明的颗粒中。优选地,氨基酸盐以范围在约20重量%至约80重量%的量存在于颗粒中。在优选的实施例中,颗粒具有小于约0.4g/cm3的振实密度。

[0243] 形成和递送包含氨基酸的颗粒的方法描述于题为Use of Simple Amino Acids to Form Porous Particles During Spray Drying的美国专利号6,586,008中,该专利的教导通过引用的方式以其全文并入本文。

[0244] 表面改性剂

[0245] 本文公开的尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物或其盐化合物可以与合适的表面改性剂一起制备在药物组合物中,该合适的表面改性剂可以选自已知的有机和无机药物赋形剂。此类赋形剂包括低分子量低聚物、聚合物、表面活性剂和天然产物。优选的表面改性剂包括非离子和离子表面活性剂。可以组合使用两种或更多种表面改性剂。

[0246] 表面改性剂的代表性实例包括乙酰基吡啶氯化物、明胶、酪蛋白、卵磷脂(磷脂)、葡聚糖、甘油、阿拉伯胶、胆固醇、黄蓍胶、硬脂酸、苯扎氯铵、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、鲸蜡硬脂醇、聚西托醇乳化蜡、脱水山梨糖醇酯、聚氧乙烯烷基醚(例如,聚乙二醇醚诸如聚西托醇1000)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如,可商购的

Tweens™,诸如例如Tween 20™和Tween 80™(ICI Specialty Chemicals));聚乙二醇(例如,Carbowaxs 3350™和1450™以及Carbopol 934™(Union Carbide))、十二烷基三甲基溴化铵、聚氧乙烯硬脂酸酯、胶体二氧化硅、磷酸盐、十二烷基硫酸钠、羧甲基纤维素钙、羟丙基纤维素(HPC、HPC-SL和HPC-L)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、非结晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物(也称为tyloxapol、superione和triton)、泊洛沙姆(例如,Pluronics F68™和F108™,它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物);poloxamnine(例如,Tetronic 908™,也称为Poloxamine 908™,其是由环氧丙烷和环氧乙烷依次添加至乙二胺而衍生的四官能嵌段共聚物(BASF Wyandotte Corporation,Parsippany,N.J.));带电磷脂,诸如二肉豆蔻酰磷脂酰甘油酯、磺基琥珀酸二辛酯(DOSS);Tetronic 1508™;(T-1508)(BASF Wyandotte Corporation)、磺基琥珀酸钠的二烷基酯(例如,Aerosol OT™,其是磺基琥珀酸钠的二辛酯(American Cyanamid));Duponol P™,其是十二烷基硫酸钠(DuPont);Tritons X-200™,其是烷基芳基聚醚磺酸盐(Rohm and Haas);Crodestas F-110™,其是蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯的混合物(Croda Inc.);对异壬基苯氧基聚-(缩水甘油),也称为Olin-log™或表面活性剂10-G™(Olin Chemicals,Stamford,Conn.);Crodestas SL-40™(Croda,Inc.);和SA90HCO,其是C18 H37 CH2(CON(CH3)-CH2(CHOH)4(CH2 OH)2(Eastman Kodak Co.);癸酰基-N-甲基葡萄糖酰胺;正癸基β-D-吡喃葡萄糖苷;正癸基β-D-吡喃麦芽糖苷;正十二烷基β-D-吡喃葡萄糖苷;正十二烷基β-D-麦芽糖苷;庚酰基-N-甲基葡萄糖酰胺;正庚基-β-D-吡喃葡萄糖苷;正庚基β-D-硫代葡萄糖苷;正己基β-D-吡喃葡萄糖苷;壬酰基-N-甲基葡萄糖酰胺;正壬酰基β-D-吡喃葡萄糖苷;辛酰基-N-甲基葡萄糖酰胺;正辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷;辛基β-D-硫代吡喃葡萄糖苷;等。

[0247] 用于本文公开的溶液中的表面活性剂的实例包括但不限于月桂醇聚醚硫酸铵、氧化十六胺、氯化十六烷基三甲铵、鲸蜡醇、肉豆蔻酸鲸蜡酯、棕榈酸鲸蜡酯、椰油酰胺DEA、椰油酰胺丙基甜菜碱、椰油酰胺丙基氧化胺、椰油酰胺MEA、月桂醇硫酸酯DEA盐、二硬脂基邻苯二甲酸酰胺、二鲸蜡脂二甲基氯化铵、二棕榈酰乙基羟乙基铵、月桂基聚氧乙烯醚磺基琥珀酸二钠、二(氢化)牛脂基邻苯二甲酸、二月桂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、油酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、肉豆蔻酸异丙酯nf、棕榈酸异丙酯nf、月桂酰胺DEA、月桂酰胺MEA、月桂酰胺氧化物、肉豆蔻胺氧化物、异壬酸辛酯、棕榈酸辛酯、新戊酸辛基十二烷基酯、油基苄基二甲基氯化铵(olealkonium chloride)、PEG-2硬脂酸酯、PEG-32辛酸/癸酸甘油酯、PEG-32硬脂酸甘油酯、PEG-4和PEG-150硬脂酸酯和二硬脂酸酯、PEG-4至PEG-150月桂酸酯和二月桂酸酯、PEG-4至PEG-150油酸酯和二油酸酯、PEG-7甘油椰油酸酯、PEG-8蜂蜡、丙二醇硬脂酸酯、C14-16烯烃磺酸钠、月桂基磺基乙酸钠、月桂基硫酸钠、十三烷基硫酸钠、硬脂烷氯铵、氧化硬脂酰胺、十二烷基苯磺酸酯TEA盐、月桂基硫酸酯TEA盐

[0248] 这些表面改性剂中的大多数是已知的药用赋形剂并且在由美国药学协会和英国药学会联合出版的Handbook of Pharmaceutical Excipients(The Pharmaceutical Press,1986)中详细描述,该文献专门通过引用的方式并入。表面改性剂是可商购的和/或可以通过本领域已知的技术制备。药物和表面改性剂的相对量可以广泛变化,并且表面改性剂的最佳量可以取决于例如所选择的特定药物和表面改性剂、表面改性剂的临界胶束浓

度(如果其形成胶束)、表面改性剂的亲水-亲脂平衡(HLB)、表面改性剂的熔点、表面改性剂和/或药物的水溶性、表面改性剂的水溶液的表面张力等。

[0249] 在本发明中,药物与表面改性剂的最佳比率为约0.1%至约99.9%尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物或其盐化合物,更优选约10%至约90%。

[0250] 微球

[0251] 通过首先添加适量的待溶解在水中的药物化合物,可以将微球用于尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物或其盐化合物的肺部递送。例如,可以通过在冰浴上进行1-3min探针超声,将尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物或其盐化合物水溶液分散在含有预定量(0.1-1%w/v)的聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)的二氯甲烷中。单独地,可以将尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物或其盐化合物溶解在含有PLGA(0.1-1%w/v)的二氯甲烷中。通过在冰浴上进行3-5min探针超声,将所得油包水型初级乳液或聚合物/药物溶液分散在由1-2%聚乙烯醇(预先冷却至4℃)组成的水性连续相中。所得乳液将在室温下连续搅拌2-4小时,以蒸发二氯甲烷。由此形成的微粒将通过在8000-10000rpm下离心5至10min而与连续相分离。沉淀的颗粒将用蒸馏水洗涤三次并冷冻干燥。冻干的尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物或其盐化合物微粒将在-20℃下储存。

[0252] 通过非限制性实例,可以采用喷雾干燥方法来制备尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物或其盐化合物微球。将适量的尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物或其盐化合物溶解在含有PLGA(0.1-1%)的二氯甲烷中。将对该溶液进行喷雾干燥,以获得微球。

[0253] 药代动力学

[0254] 雾化尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物的吸入疗法能够使缓释或活性物质直接沉积在呼吸道(鼻内或肺部)中,从而在沉积部位发挥治疗作用或全身吸收至血管吸收部位的直接下游区域。

[0255] 与上述鼻内和肺部应用类似,对呼吸道外器官的治疗或预防需要吸收到全身血管部门,以运输到这些呼吸外部位。在治疗或预防与心脏、肝脏和肾脏相关联的纤维化或炎症性疾病的情况下,药物在呼吸道(更具体地,深肺)中的沉积将能够通过左心房直接进入这些器官,到达颈动脉或冠状动脉。这种直接递送将允许在没有不必要的全身暴露的情况下直接给药高浓度尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物。类似地,该途径允许将剂量滴定至针对这些适应症的水平。

[0256] 药代动力学与原料药的摄取、分布、代谢和排泄有关。药代动力学特征包括被设计用于测量原料药的吸收、分布、代谢和排泄的一种或多种生物测量值。将药代动力学特征可视化的一种方法是利用血浆浓度曲线,该曲线是描绘Y轴上平均活性成分血浆浓度和X轴上时间(通常以小时为单位)的图。一些可以通过血浆浓度曲线可视化的药代动力学参数包括:

[0257] 1)Cmax:患者体内的最大血浆浓度;

[0258] 2)AUC:曲线下面积

[0259] 3)TOE:暴露时间

[0260] 4)T1/2:患者体内药物量减少一半所需的时间

[0261] 5)Tmax:患者体内血浆浓度达到最大值的时间

[0262] 药代动力学(PK)与治疗剂(诸如尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物)在体内的浓度

有关。药效学(PD)与药代动力学与体内功效之间的关系有关。PK/PD参数将治疗剂(诸如暴露)与有效活性相关联。因此,为了预测治疗剂(诸如具有不同作用机制的治疗剂)的治疗功效,可以使用不同的PK/PD参数。

[0263] 如本文所使用的,药物体内浓度的"峰值期"被定义为药物浓度不小于其最大血浆或疾病部位浓度的50%时的药物给药间隔时间。"峰值期"用于描述尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物给药的间隔。当考虑肺病的治疗时,本文描述的方法或系统可为肺病的治疗提供至少两倍的药代动力学特征增强。与口服施用相比,本文描述的方法和系统提供了尼达尼布或吲哚酮或其盐化合物的至少两倍的肺组织药代动力学特征增强。

[0264] 可以通过测量尿液中发现的尼达尼布或吲哚酮或其盐化合物和相关代谢物的量来计算通过吸入施用于人类的尼达尼布或吲哚酮或其盐化合物的量。约80%的所施用的尼达尼布通过尿液排出。基于尿液中的化合物和代谢物的计算可以通过48小时尿液收集(单次施用后)来完成,由此递送至人类的尼达尼布或吲哚酮或其盐化合物的总量是测量的尼达尼布及其代谢物的总和。通过非限制性实例,如果已知80%的尼达尼布被排出,则尼达尼布及其代谢物的50mg总尿测量值将转化为约63mg的递送剂量(50mg除以80%)。如果吸入式气雾剂细颗粒级分(FPF)为75%,则可以假设约75%的药物沉积在肺部(并且约25%被吞咽,随后从肠道吸收,其中80%经尿液排出)。综合这两个计算,在63mg的递送剂量中(如通过尿液排泄所测量),约47mg是递送到肺部的吸入式气雾剂尼达尼布的量(实际RDD;计算为63mg和75% FPF的乘积)。然后,该RDD可用于各种计算,包括肺组织浓度。

[0265] 在向哺乳动物施用单个吸入剂量后获得的尼达尼布或吲哚酮或其盐的肺组织Cmax和/或AUC约等于或大于在该吸入剂量的约80%至约120%的口服施用的剂量的单个剂量后获得的尼达尼布或吲哚酮或其盐的肺组织Cmax和/或AUC;并且/或者在向哺乳动物施用单个吸入剂量后获得的血浆Cmax和/或AUC小于在剂量为该吸入剂量的约80%至约120%的口服施用的尼达尼布或吲哚酮或其盐的单个剂量后获得的血浆Cmax和/或AUC。在向哺乳动物施用单个吸入剂量后获得的肺组织Cmax大于在剂量为该吸入剂量的约80%至约120%的口服施用的尼达尼布或吲哚酮或其盐的单个剂量后获得的肺组织。在向哺乳动物施用单个吸入剂量后获得的尼达尼布或吲哚酮或其盐的肺组织AUC大于在剂量为该吸入剂量的约80%至约120%的口服施用的尼达尼布或吲哚酮或其盐的单个剂量后获得的肺组织AUC。在向哺乳动物施用单个吸入剂量后获得的尼达尼布或吲哚酮或其盐的血浆Cmax小于在剂量为该吸入剂量的约80%至约120%的口服施用的尼达尼布或吲哚酮或其盐的单个剂量后获得的血浆Cmax。在向哺乳动物施用单个吸入剂量后获得的尼达尼布或吲哚酮或其盐的血浆AUC小于在剂量为该吸入剂量的约80%至约120%的口服施用的尼达尼布或吲哚酮或其盐化合物的单个剂量后获得的血浆AUC。

[0266] 在一方面,本文描述了一种使尼达尼布或吲哚酮或其盐化合物的肺组织Cmax为至多200mg口服施用剂量的尼达尼布或吲哚酮或其盐的Cmax的至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少1.5倍、至少1.5倍、至少1.5倍、至少1.5倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少20倍的方法,该方法包括分散包含尼达尼布或吲哚酮或其盐的干粉调配物,并将该干粉调配物施用于人类。本文描述了一种使尼达尼布或吲哚酮或其盐化合物的肺组织Cmax至少等于或大于至多200mg口服施用剂量的尼达尼布或吲哚酮或其盐的Cmax的方法,该方法包括分散包含尼达尼布或吲哚酮或其盐的干粉调配物,并将该干粉

调配物施用于人类。

[0267] 在一方面,本文描述了一种使尼达尼布或吲哚酮或其盐的肺组织AUC_{0-24}为至多200mg口服施用剂量的AUC_{0-24}的至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少1.5倍、至少1.5倍、至少1.5倍、至少1.5倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少1.5-20倍、至少1.5-15倍、至少1.5-10倍、至少1.5-5倍或至少1.5-3倍的方法,该方法包括分散包含尼达尼布或吲哚酮或其盐化合物的干粉调配物,并将该干粉调配物施用于人类。一种使尼达尼布或吲哚酮或其盐化合物的肺组织AUC_{0-24}至少等于或大于至多600mg口服施用剂量的尼达尼布或吲哚酮或其盐的AUC_{0-24}的方法,该方法包括分散包含尼达尼布或吲哚酮或其盐的干粉调配物,并将该干粉调配物施用于人类。

[0268] 这些方法包括一种向人类施用尼达尼布或吲哚酮或其盐的方法,该方法包括施用含有尼达尼布或吲哚酮或其盐的干粉调配物,其中用该干粉调配物实现的肺组织Cmax为用剂量为通过DPI施用的尼达尼布的剂量量的80%至120%的口服施用的尼达尼布或吲哚酮或其盐实现的肺组织Cmax的至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少1.5倍、至少1.5倍、至少1.5倍、至少1.5倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少20倍。

[0269] 这些方法包括一种向人类施用尼达尼布或吲哚酮或其盐的方法,该方法包括施用含有尼达尼布或吲哚酮或其盐的干粉调配物,其中用该干粉调配物实现的肺组织Cmax至少等于或大于用剂量为所施用的尼达尼布或吲哚酮或其盐的干粉调配物中尼达尼布或吲哚酮或其盐的剂量的80%至120%的口服施用的尼达尼布或吲哚酮或其盐实现的肺组织Cmax。

[0270] 这些方法包括一种向人类施用尼达尼布或吲哚酮或其盐的方法,该方法包括施用含有尼达尼布或吲哚酮或其盐的干粉调配物,其中用该干粉调配物实现的血浆AUC_{0-24}小于用剂量为所施用的尼达尼布或吲哚酮或其盐的干粉调配物中尼达尼布或吲哚酮或其盐的剂量的80%至120%的口服施用的尼达尼布或吲哚酮或其盐实现的血浆AUC_{0-24}。

[0271] 这些方法包括一种施用尼达尼布或吲哚酮或其盐的方法,该方法包括施用含有尼达尼布或吲哚酮或其盐的干粉调配物,其中用雾化溶液实现的肺组织AUC_{0-24}为用剂量为尼达尼布或吲哚酮或其盐的干粉调配物中尼达尼布或吲哚酮或其盐的剂量的80%至120%的口服施用的尼达尼布或吲哚酮或其盐化合物实现的肺组织AUC_{0-24}的至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少1.5倍、至少1.5倍、至少1.5倍、至少1.5倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少1.5-20倍、至少1.5-15倍、至少1.5-10倍、至少1.5-5倍或至少1.5-3倍。这些方法包括一种向人类施用尼达尼布或吲哚酮或其盐的方法,该方法包括施用含有尼达尼布或吲哚酮或其盐的干粉调配物,其中用该干粉调配物实现的肺组织AUC_{0-24}为用剂量为尼达尼布或吲哚酮或其盐化合物的干粉调配物中尼达尼布或吲哚酮或其盐的剂量的80%至120%的口服施用的尼达尼布或吲哚酮或其盐实现的肺组织AUC_{0-24}的至少1.5倍。

[0272] 这些方法包括一种改善在尼达尼布或吲哚酮或其盐的单次口服剂量施用后在人类中获得的药代动力学特征的方法。单次口服剂量包含至多约200mg的尼达尼布或吲哚酮或其盐。改善药代动力学特征的方法进一步包括将吸入施用后的药代动力学参数与口服施用后获得的相同参数进行比较,并且可能需要随着时间的推移对单个患者进行多次测量,

从而比较单个患者中因剂量、施用途径、活性药物成分的形式和本文所述的其他参数而变化的药代动力学参数。通过如本文所述通过吸入重复且频繁地施用尼达尼布或吲哚酮或其盐的干粉调配物来获得药代动力学特征的长期改善。通过吸入重复施用尼达尼布或吲哚酮或其盐可提供更频繁的直接肺部暴露,从而通过重复的高Cmax水平使人类受益。吸入式尼达尼布或吲哚酮或其盐剂量的施用频率为每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每隔一天、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次、每周六次、每周七次或其任意组合。

[0273] 小气管内气雾剂剂量递送快速消除的高肺Cmax和低AUC。人类、动物和体外研究均表明尼达尼布功效具有剂量响应性(即剂量越大,功效越好),并表明Cmax是尼达尼布功效的关键驱动因素。虽然肺Cmax对功效似乎很重要,但更规律的尼达尼布暴露对于增强这种效果也很重要。在治疗人的肺病的情况下,更频繁地直接肺部施用尼达尼布或吲哚酮或其盐化合物可以通过重复的高Cmax给药以及提供更规律的活性治疗剂暴露来提供益处。

[0274] 治疗方法包括一种用于治疗哺乳动物的肺病的方法,该方法包括按连续给药时间表直接向有需要的哺乳动物的肺部施用尼达尼布或其盐、或吲哚酮衍生物化合物或其盐,其中观察到的尼达尼布或吲哚酮衍生物或其盐的剂量的肺组织Cmax大于10、100、1000或10,000ng/mL肺上皮衬里液。当与吡非尼酮共同配制或组合施用时,所得血液吡非尼酮Cmax小于10μg/mL、小于5μg/mL、小于2.5μg/mL。当与PDE4抑制剂共同配制并组合施用时,所得血液PDE4抑制剂Cmax小于10μg/mL、小于5μg/mL、小于2.5μg/mL、小于1.0μg/mL、小于0.5μg/mL、小于0.1μg/mL。当与前列环素类似物共同配制并组合施用时,所得血液前列环素类似物Cmax小于10ng/mL、小于5ng/mL、小于2.5ng/mL、小于1.0ng/mL、小于0.5ng/mL、小于0.1ng/mL。

[0275] 给药方法与治疗方案

[0276] 术语“连续给药时间表”是指以规则的时间间隔施用特定治疗剂。连续给药时间表是指以规则的间隔施用特定治疗剂,而这种特定治疗剂没有任何休药期。连续给药时间表是指在药物施用的交替循环中施用特定治疗剂,随后是特定治疗剂的休药期(例如清除期)。例如,在一些实施例中,治疗剂每天施用一次、每天施用两次、每天施用三次、每周施用一次、每周施用两次、每周施用三次、每周施用四次、每周施用五次、每周施用六次、每周施用七次、每隔一天施用一次、每隔两天施用一次、每三天施用一次、每四天施用一次、每日施用持续一周,随后一周不施用治疗剂、每日施用持续两周,随后一周或两周不施用治疗剂、每日施用持续三周,随后一周、两周或三周不施用治疗剂、每日施用持续四周,随后一周、两周、三周或四周不施用治疗剂、每周施用一次治疗剂,随后一周不施用治疗剂,或两周施用一次治疗剂,随后两周不施用治疗剂。

[0277] 尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物的量每天施用一次。在一些其他实施例中,尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物的量每天施用两次。在一些其他实施例中,尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物的量每天施用三次。

[0278] 如果没有观察到人类疾病或病症状态的改善,则增加尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物的每日剂量,例如,将每天一次的给药时间表更改为每天两次的给药时间表。采用每天三次的给药时间表来增加尼达尼布或吲哚酮衍生物化合物的施用量。增加通过吸入施用的频率,以便更有规律地提供重复的高Cmax水平。增加通过吸入施用的频率,以便提供维持的或更有规律的尼达尼布暴露。增加通过吸入施用的频率,以便更有规律地提供重复的高

Cmax水平,并提供维持的或更有规律的尼达尼布暴露。

[0279] 提供给予人的活性治疗剂的更有规律的暴露的重复高Cmax给药的量取决于各种因素,这些因素诸如但不限于疾病或病症的状况和严重程度,和人的特性(例如,体重),以及施用的特定附加治疗剂(如果适用)。

[0280] 实例

[0281] 实例1.PDGF诱导的成纤维细胞增殖

[0282] 在原代人成纤维细胞中确定了尼达尼布对抑制PDGF诱导的成纤维细胞增殖的影响。简言之,将成纤维细胞以2,500个细胞/孔接种在96孔平透明底Falcon板中,置于含1% Pen/Strep的10% FBS F12/DMEM培养基中。将这些细胞置于37度培养箱(5% CO_2)中24小时,以使细胞粘附到板上。然后去除培养基,用PBS洗涤,并用含1% Pen/Strep的0.5% FBS F12/DMEM培养基替换该培养基,再持续24小时。为了表征每种药物的暴露持续时间对抑制增殖的影响,将细胞用或不用药物(0.5至50nM)预处理30分钟,洗涤并用含1% Pen/Strep +/-20ng/mL PDGF-BB的0.5% FBS F12/DMEM培养基(模拟肺部吸入药代动力学的短持续时间药物暴露)或含1% Pen/Strep+/-20ng/mL PDGF-BB和初始药物浓度的0.5% FBS F12/DMEM培养基(模拟口服药代动力学的长持续时间药物暴露)替换。72小时后,使用MTS测定评估活细胞。测试的药物浓度没有细胞毒性(数据未示出)。

[0283] 表1.尼达尼布和暴露持续时间对PDGF诱导的成纤维细胞分化的影响。

[0284]

	尼达尼布暴露			
尼达尼布	短持续时间		长持续时间	
nM	增殖*	SEM	增殖*	SEM
0	0.160	0.080	0.160	0.065
0.5	0.115	0.070	0.003	0.095
5.0	0.011	0.185	-0.359	0.120
50.0	-0.175	0.047	-0.642	0.068
*相对增殖				

[0285] 表1的结果显示,尼达尼布在抑制PDGF诱导的成纤维细胞增殖方面具有剂量响应性。数据还显示,该活性仅需要短期尼达尼布暴露(支持吸入肺部药代动力学),其中百分之五十抑制浓度(IC50)为约3nM(约1.6ng/mL)。

[0286] 实例2.调配物

[0287] 表2.示例性尼达尼布干粉调配物

[0288]

调配物	尼达尼布碱、尼达尼布盐、尼达尼布 HCl 或尼达尼布 HBr (%)[a]	乳糖(%)	海藻糖(%)	亮氨酸(%)	糖精(%)
1	90	10	0	0	0
2	50	50	0	0	0
3	20	80	0	0	0
4	15	85	0	0	0
5	10	90	0	0	0
6	5	95	0	0	0
7	90	0	10	0	0
8	50	0	50	0	0
9	20	0	80	0	0
10	15	0	85	0	0
11	10	0	90	0	0
12	5	0	95	0	0
13	90	5	0	5	0
14	50	45	0	5	0
15	20	75	0	5	0
16	15	80	0	5	0
17	10	85	0	5	0
18	5	90	0	5	0
19	90	0	0	10	0
20	50	40	0	10	0
21	20	70	0	10	0
22	15	75	0	10	0
23	10	80	0	10	0
24	5	85	0	10	0
25	90	0	5	5	0
26	50	0	45	5	0
27	20	0	75	5	0
28	15	0	80	5	0
29	10	0	85	5	0
30	5	0	90	5	0
31	90	0	0	10	0
32	50	0	40	10	0
33	20	0	70	10	0
34	15	0	75	10	0
35	10	0	80	10	0
36	5	0	85	10	0
37	90	0	0	0	0
38	90	10	0	0	<1
39	50	50	0	0	<1
40	20	80	0	0	<1

[0289]

调配物	尼达尼布碱、尼达尼布盐、尼达尼布 HCl 或尼达尼布 HBr (%)[a]	乳糖(%)	海藻糖(%)	亮氨酸(%)	糖精(%)
41	15	85	0	0	<1
42	10	90	0	0	<1
43	5	95	0	0	<1
44	90	0	10	0	<1
45	50	0	50	0	<1
46	20	0	80	0	<1
47	15	0	85	0	<1
48	10	0	90	0	<1
49	5	0	95	0	<1
50	90	5	0	5	<1
51	50	45	0	5	<1
52	20	75	0	5	<1
53	15	80	0	5	<1
54	10	85	0	5	<1
55	5	90	0	5	<1
56	90	0	0	10	<1
57	50	40	0	10	<1
58	20	70	0	10	<1
59	15	75	0	10	<1
60	10	80	0	10	<1
61	5	85	0	10	<1
62	90	0	5	5	<1
63	50	0	45	5	<1
64	20	0	75	5	<1
65	15	0	80	5	<1
66	10	0	85	5	<1
67	5	0	90	5	<1
68	90	0	0	10	<1
69	50	0	40	10	<1
70	20	0	70	10	<1
71	15	0	75	10	<1
72	10	0	80	10	<1
73	5	0	85	10	<1
74	90	0	0	0	<1
75	100	0	0	0	0
76	100	0	0	0	<1

[0290] a.尼达尼布盐是本文所述的任何盐形式

[0291] 实例3.尼达尼布干粉调配物

[0292] 通过喷雾干燥以25g的规模制造了五种尼达尼布氢溴酸盐调配物;所有五种喷雾干燥共混物的工艺参数均保持恒定。将每种调配物填充到3号HPMC胶囊中,并在25℃/60％RH和40℃/75％ RH下,在储存在容器中和密封在袋中持续三个月下设置稳定性。在每种条件下设置了用于两个附加时间点的足够样品。一种微粉化尼达尼布氢溴酸盐混合物是用含有10％细粉的医药级乳糖一水合物以2.5g的规模制成的。将调配物填充到3号HPMC胶囊中,并在25℃/60％ RH和40℃/75％ RH下,在储存在容器中和密封在袋中持续一个月下设置稳定性。在每种条件下设置了用于两个附加时间点的足够样品。对每种调配物的理化性质和气雾剂性能进行了评估。用于样品分析的HPLC测定参数详述于表3中。

[0293] 表3.HPLC测定方法参数

[0294]

柱	Waters Bridgehead C18 RP18 150 x 4.6 mm，3.5 μm）		
波长	390nm（包括 3D 扫描）		
柱温	45℃		
托盘温度	环境温度（20℃）		
注射体积	5 μL		
流动速率	2.0 mL/min		
运行时间	12 分钟		
流动相 A	用乙酸将 10mM 乙酸铵调节至 pH 4.0		
流动相 B	乙腈		
稀释剂	40/60 v/v 乙腈/水		
梯度条件	时间(min)	A（%）	B（%）
	0	85	15
	1.25	80	20
	4.5	45	55
	8	30	70
	9	85	15
	10.5	85	15

[0295] 对每个测定进行三次测定确定并报告平均值。使用Metrohm 851Tritrando库仑计和样品烘箱通过Karl Fischer库仑计测量水分含量。将50mg每个样品加热至80℃。使用乳糖一水合物作为分级标准品。对每个样品进行单次测量。使用剂量单位采样装置(DUSA)以100L/min测量发射剂量。使用50mL稀释液回收样品。进行十次确定并报告平均值

[0296] 使用下一代冲击器(NGI)以100L/min测量发射剂量的粒度分布。每次使用一个胶囊进行三次确定,并计算细颗粒剂量和细颗粒级分(小于5微米)的平均值。所有气雾剂性能评估均使用Plastiape RS01 Monodose低阻吸入装置进行。

[0297] 使用Malvern Mastersizer 3000测量粒度分布。在测量前,将分析样品(10mg)悬浮在0.1％卵磷脂的异辛烷溶液(10mL)中,并进行超声处理以分散颗粒。为每次测量准备单个样品。

[0298] 使用TA Instrument Discovery DSC测量调配物的熔化行为。将样品(2-3mg)放入带有穿孔盖的样品盘中,并以10℃/min从25℃加热至270-300℃。

[0299] 使用表面测量系统DVS Advantage测量水分吸附对调配物的影响。将用于分析的样品(10-20mg)在0％ RH下干燥,并且然后RH以10％的步长变化至最大90％ RH,并且然后再返回到0％ RH。步长的变化是由质量随时间限的变化而触发的:dm/dt＝0.01％/min。

[0300] 扫描电子显微镜和X射线粉末衍射是在巴斯大学(University of Bath)进行的。

[0301] 喷雾干燥尼达尼布调配物的目标标准如下：

[0302] • PSD D90<5mcm

[0303] • GSD<1.8

[0304] • 细颗粒剂量(FPD)≤2mg

[0305] 对于微粉化原料药：

[0306] • PSD D90≤5mcm

[0307] • 对于胶囊填充,重量范围为28.5-31.5mg

[0308] 进行喷雾干燥(表4)并记录批次产率(表5)。

[0309] 表4.喷雾干燥条件和参数

[0310]

喷雾干燥条件/参数	值
固体含量(%w/v)	4
原料进料速率(ml/min)	2
出口温度(℃)	75
雾化气体压力(bar)	2.5
雾化气体流量(L/min)	17
干燥气体压力(bar)	2.5
干燥气体流量(kg/hr)	17

[0311] 表5.产率(喷雾干燥批次)

[0312]

组合物	产率
海藻糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10 wt%	24.1g (96%)
乳糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10 wt%	23.9g (96%)
海藻糖:NHBr 90:10 wt%	7.1g (28%)
乳糖:NHBr 90:10 wt%	11.0g (44%)

[0313]

乳糖:亮氨酸:NHBr 70:20:10 wt%	23.9g (96%)

[0314] 胶囊填充(喷雾干燥粉末)。使用3Pi重量填充机在20％ RH下填充HPMC 3号胶囊。使用的重量限为28.5至31.5mg(表7)。

[0315] 表7.胶囊填充重量和填充数量

[0316]

调配物	填充重量(mg)		
	平均值	最小值	最大值
海藻糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10 wt%	30.31	28.61	31.50
乳糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10 wt%	30.76	28.60	31.50
海藻糖:NHBr 90:10 wt%	29.92	28.50	31.50
乳糖:NHBr 90:10 wt%	30.10	29.17	31.16
乳糖:亮氨酸:NHBr 70:20:10 wt%	30.40	28.67	31.47

[0317] 将胶囊储存在塑料安全罐中,每罐10个胶囊,并且将每个罐在放入稳定性室之前用单独的箔外包装密封。

[0318] API微粉化

[0319] 使用Hosokawa 50AS喷射研磨机将尼达尼布氢溴酸盐微粉化。制备两个批次,并使用Mastersizer 3000测量粒度分布(表8)。

[0320] 表8.微粉化API的微粉化参数和PSD。

[0321]

参数/结果	批次1	批次2
进料速率g/min	约1	约2
进料压力bar	5	5
研磨压力bar	3	3
产率(g/%)	3.3/55.6	3.9/65.7
PSD D10μm	0.04	0.60
PSD D50μm	1.03	1.51
PSD D90μm	2.66	2.87

[0322] 乳糖共混物的制造

[0323] 使用刮刀将微粉化API与乳糖一水合物、10%细粉(GRN4948手动混合,以制备2.5g的尼达尼布HBr:乳糖一水合物10:90wt%。在实验室条件(21℃,50% RH)下,用30.0+/-0.5mg调配物将40个胶囊手动填充。

[0324] 微粉化原料药的评估

[0325] 在25℃/60% RH和40℃/75% RH下,将微粉化尼达尼布HBr储存在密封在铝袋中的玻璃卡口小瓶中,持续一个月,然后测量PSD和水分含量(表9)。记录SEM图像(图1和图2),并通过XRPD(图3和图4)和DSC(图6)评估多晶型稳定性。然后在实验室条件下在另外四个月后重复表征。

[0326] 表9.微粒化尼达尼布HBr PSD和水分分析

[0327]

样本	D10(mcm)	D50(mcm)	D90(mcm)	水含量(%)
T0	0.5	1.5	2.8	5.3
1个月25/60	0.6	1.6	3.0	5.3
1个月40/75	0.6	1.5	2.6	5.2
+4个月	0.6	1.5	2.9	4.7

[0328] 所有结果均表明,微粉化尼达尼布HBr在研究期间没有发生变化。一个月后25℃/60% RH和40℃/75% RH两者下的DSC迹线显示出比初始时更高、更尖锐的熔点,但在另外

四个月后就看不到了。XRPD显示任何样品的结构均未发生变化。1个月时DSC迹线的变化可能是由于样品的水合状态的变化所致。

[0329] 据信,原料药与玻璃器皿之间可能存在不相容性;本研究未对此进行评估。今后所有样品都将储存在塑料容器中。

[0330] 调配物评估-测定

[0331] 表10.尼达尼布的平均测定(n=3)

[0332]

批次	平均测定(% w/w)								
时间点（月）	初始*	1		2		3	5		6
条件(℃/% RH)	-	25/60	40/75	25/60	40/75	25/60	40/75	-	-
海藻糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10 wt%	7.6	7.4	7.6	7.7	7.8	7.8	7.6	-	-
乳糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10 wt%	7.6	7.5	8.5	-	-	-	-	-	-
海藻糖:NHBr 90:10 wt%	7.0	6.8	6.9	-	-	-	-	-	-
乳糖:NHBr 90:10 wt%	7.3	7.1	8.4	-	-	-	-	-	-
乳糖:亮氨酸:NHBr 70:20:10 wt%	8.1	8.01	9.2	8.2	9.1	8.4	9.4	-	-
乳糖:微粉化NHBr 90:10%	-	-	-	-	-	-	-	7.9	8.1

[0333] *仅在初始时进行单次确定

[0334] 所有调配物初始时的尼达尼布含量均低于8.7%最大预期理论值。理论值源自将氢溴酸盐转化为游离碱,这需要0.87的部分校正因子,因此在10%w/w调配物中给出的最大理论值为8.7%。

[0335] 调配物评估-水分含量如表11所示。

[0336] 表11.水分含量(n=1)

[0337]

批次	水分含量(%)								
时间点（月）	初始	1	2	3	5		6		
条件(℃/% RH)	-	25/60	40/75	25/60	40/75	25/60	40/75	-	--
海藻糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10 wt%	3.7	2.7	2.2	3.6	3.6	3.6	3.7	-	-
乳糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10 wt%	2.9	3.0	0.3	-	-	-	-	-	-
海藻糖:NHBr 90:10 wt%	3.6	3.6	1.9	-	-	-	-	-	-
乳糖:NHBr 90:10 wt%	3.1	3.6	0.2	-	-	-	-	-	-
乳糖:亮氨酸:NHBr 70:20:10 wt%	3.0	2.1	0.3	1.5	0.2	1.8	0.2	-	-
乳糖:微粉化 NHBr 90:10%	-	5.3	5.2	-	-	-	-	0.6	0.6

[0338] 调配物评估-发射剂量

[0339] 表12.平均发射剂量(n＝10)

[0340]

批次	发射剂量(mg) (%)								
时间点（月）	初始	1		2		3		5	6
条件(℃/% RH)	-	25/60	40/75	25/60	40/75	25/60	40/75	-	-
海藻糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10 wt%	2.14 (93%)	2.09 (91%)	2.14 (93%)	2.13 (92%)	2.01 (87%)	2.15 (93%)	2.17 (94%)	-	-
乳糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10 wt%	2.21 (95%)	2.15 (92%)	1.97 (84%)	-	-	-	-	-	-
海藻糖:NHBr 90:10 wt%	2.09 (100%)	1.67 (80%)	1.08 (52%)	-	-	-	-	-	-
乳糖:NHBr 90:10 wt%	1.94 (88%)	1.78 (81%)	0.25 (11%)	-	-	-	-	-	-
乳糖:亮氨酸:NHBr 70:20:10 wt%	2.31 (94%)	2.25 (91%)	2.25 (91%)	1.54 (63%)	1.95 (79%)	2.24 (91%)	2.29 (93%)	-	-
乳糖:微粉化 NHBr 90:10%	2.20 (93%)	-	-	-	-	-	N/A	2.17 (91%)	2.12 (89%)

[0341] *通过NGI测试生成的发射剂量结果

[0342] 初始发射剂量数据表明,所有调配物均从胶囊中排出,其中所有调配物的回收率为至少85%。储存后,有两个喷雾干燥批次的发射剂量较差,这与其他数据相结合,导致对这些批次的研究停止。对于储存3个月后(在两种储存条件下)评估的两种喷雾干燥调配物,以及对于储存5个月和6个月后评估的微粉化调配物,观察到典型的发射剂量数据。

[0343] 调配物评估-细颗粒剂量和细颗粒级分(表13)。

[0344] 表13平均细颗粒剂量(n＝3)

[0345]

批次	细颗粒剂量(<5 mcm) (mg)（细颗粒级分）								
时间点（月）	初始	1		2		3		5	6
条件(℃/% RH)	-	25/60	40/75	25/60	40/75	25/60	40/75	-	-
海藻糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10 wt%	0.68 (32%)	0.58 (27%)	0.45 (22%)	0.52 (25%)	0.57 (28%)	0.52 (25%)	0.47 (23%)	-	-
乳糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10 wt%	0.73 (36%)	0.19 (9%)	0.16 (8%)	-	-	-	-	-	-
海藻糖:NHBr 90:10 wt%	0.64 (32%)	0.15 (8%)	0.003 (0.2%)	-	-	-	-	-	-
乳糖:NHBr 90:10 wt%	0.47 (23%)	0.52 (25%)	0.003 (0.3%)	-	-	-	-	-	-
乳糖:亮氨酸:NHBr 70:20:10 wt%	0.56 (27%)	0.80 (40%)	0.55 (25%)	0.76 (41%)	0.52 (24%)	0.94 (47%)	0.59 (28%)	-	-
乳糖:微粉化NHBr 90:10%	1.32 (60%)	-	-	-	-	-	-	1.30 (60%)	1.30 (61%)

[0346] 初始数据显示喷雾干燥调配物的FPF范围为23-36％。微粉化药物/乳糖调配物具有更高的性能,并且FPF为60％。在25℃/60％ RH和40℃/75％ RH下储存1个月后的进一步分析表明,三种喷雾干燥调配物的气雾剂性能发生显著变化,从而导致不再对这些调配物进行进一步分析。在25℃/60％ RH和40℃/75％ RH下储存2个月和3个月后对两种喷雾干燥调配物进行评估,海藻糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10wt％表现出一致的性能(在25℃/60％ RH和40℃/75％ RH下储存后的22-28％ FPF相比于初始时的32％ FPF),在任何一种条件下储存都没有明显的趋势。乳糖:亮氨酸:NHBr 70:20:10wt％的性能各不相同,在不同的储存条件下FPF存在显著差异。值得注意的是,在25℃/60％ RH条件下储存时,FPF似乎更大。

[0347] 在25℃/60％ RH和40℃/75％ RH下储存5个月和6个月后,微粉化药物/乳糖批次表现出与初始相比一致的物理性能,其中FPF保持在约60％。

[0348] 物理性质-通过激光衍射测定的粒度分布的稳定性如表14所示。

[0349] 表14.通过激光衍射测定的粒度

[0350]

批次	海藻糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10 wt%			乳糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10 wt%			乳糖:亮氨酸:NHBr 70:20:10 wt%			海藻糖:NHBr 90:10 wt%			乳糖:NHBr 90:10 wt%		
Mcm	D10	D50	D90	D10	D50	D90	D10	D50	D90	D10	D50	D90	D10	D50	D90
初始	1.0	2.2	4.6	1.0	2.3	4.9	1.1	2.7	5.6	-	-	-	1.1	3.3	9.7
1 mth 25/60	1.7	3.1	5.5	2.9	5.6	10.4	1.8	3.2	5.7	3.5	8.2	16.4	2.0	4.5	10.7
1 mth 40/75	1.7	3.1	5.6	2.8	5.8	10.9	1.9	3.2	5.6	-	-	-	-	-	-
2 mth 25/60	1.7	3.2	5.8	-	-	-	1.8	3.1	5.5	-	-	-	-	-	-
2 mth 40/75	1.8	3.3	6.2	-	-	-	1.9	3.4	5.9	-	-	-	-	-	-
3 mth 25/60	1.1	2.5	5.5	-	-	-	1.1	2.6	5.4	-	-	-	-	-	-
3 mth 40/75	1.1	2.7	6.1	-	-	-	1.1	3.2	6.1	-	-	-	-	-	-

[0351] 海藻糖:NHBr 90:10wt%和乳糖:NHBr 90:10wt%批次在25℃/60% RH下储存1个月后,由于颗粒团聚,粒度发生了变化,而在40℃/75% RH下,样品融合,因此无法进行测量。在25℃/60% RH和40℃/75% RH下储存两个月后,两种条件下的样品都已完全团聚。这些批次的基质中不含亮氨酸,已知亮氨酸会形成疏水性表面层。

[0352] 乳糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10wt%批次在两种储存条件下1个月后尺寸均有所增加。两个月后,两种条件下的样品都发生团聚,因此无法进行测量。该批次含有乳糖,因此与等效的海藻糖批次(海藻糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10wt%)相比更容易受到水分驱动的变化的影响。

[0353] 含有海藻糖和10%亮氨酸的海藻糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10wt%批次以及含有乳糖和20%亮氨酸的乳糖:亮氨酸:NHBr 70:20:10wt%批次在研究过程期间显示出粒度的类似小幅增加,并且均没有显示出明显团聚的迹象。

[0354] DVS结果如图6所示。

[0355] 最初,样品是无定形的,吸收了25重量%的水,没有结晶的迹象。在两种储存条件下的所有后续时间点,样品都是无定形的,但在60% RH以上发生重结晶,表现为质量损失。在40℃/75% RH下储存2个月和3个月后,样品显示出预期的最终质量增加,预计是因为无定形海藻糖会形成结晶海藻糖二水合物。

[0356] 样品最初是无定形的,并在30% RH以上发生结晶,从而导致很大的质量损失。在25℃/60% RH下储存1个月后,观察到相同的行为,但在40℃/75% RH下,样品已结晶。没有对该调配物进行进一步的测试。

[0357] 初始样品在分析前已团聚,并且因此未进行测试。在1个月时,在25℃/60% RH下储存的样品完全是无定形的,吸收了20%的水,并且没有出现重结晶。然而,在40℃/75%RH下储存的样品已完全团聚,并且因此无法进行测试。没有对该调配物进行进一步的测试。

[0358] 最初,调配物是无定形的,吸收了20%的水,并且没有重结晶。在25℃/60% RH下储存1个月后,样品保持非晶态,但在60% RH以上发生结晶,并表现出较大的质量损失。在40℃/75% RH下储存的样品已完全团聚,并且因此无法进行测试。没有对该调配物进行进一步的测试。

[0359] 最初,样品是无定形的,但在30% RH以上发生结晶,质量损失很大。在两种条件下

储存1个月后以及在25℃/60％ RH下储存2个月和3个月后,都观察到类似的行为。在40℃/75％ RH下2个月和3个月后,样品完全结晶,仅吸收2.5％的水,并且没有表现出再结晶的迹象。

[0360] DSC

[0361] DSC热分析图示出了多次转变,没有结晶材料的证据。每种条件下所有时间点的热分析图都是相同的。已提供初始和一个月时的加热和冷却循环。仅示出2个月和3个月的加热循环。

[0362] 最初,热分析图示出了两个广泛的事件,并在170℃和210℃下熔化。也在25℃/60％RH下储存1个月的样品观察到类似的模式,但在40℃/75％ RH下储存1个月的样品仅显示出两次熔化,这表明该样品已结晶。没有对该调配物进行进一步的测试。

[0363] 未对初始样品进行分析,因为它在测试前已吸收水分并结晶。在25℃/60％ RH下1个月后,样品出现了典型的无定形结构的广泛转变。在40℃/75％ RH下储存的样品已经结晶,显示出急剧熔化,这可能是由于海藻糖二水合物导致的。没有对该调配物进行进一步的测试。

[0364] 初始样品和在25℃/60％ RH下储存1个月的样品的热分析图显示出复杂、广泛的转变。在40℃/75％ RH下储存的样品在215℃时急剧熔化,这可能是由于结晶无水乳糖导致的。没有对该调配物进行进一步的测试。

[0365] 最初,该调配物显示出广泛的水分损失峰,并在约170-175℃下急剧熔化。每个时间点在25℃/60％ RH下以及1个月后在40℃/75％ RH下都可以观察到类似的热分析图。在40℃/75％ RH下2个月和3个月后,热分析图仅显示在约175℃下的急剧熔化,这表明这些样品已结晶。

[0366] 对五种喷雾干燥调配物和一种微粉化原料药/乳糖调配物进行的初步评估表明,喷雾干燥批次的FPF为20-30％,其低于DPI调配物的理想值。相比之下,微粉化调配物的FPF为60％,这对于DPI产品来说更为典型。

[0367] 经过1个月储存后的评估确定,五个喷雾干燥批次中的三个(乳糖:L-亮氨酸:尼达尼布氢溴酸80:10:10wt％、海藻糖:尼达尼布氢溴酸90:10wt％和乳糖:尼达尼布氢溴酸90:10wt％)含有大量团聚颗粒,并且因此观察到气雾剂性能降低(25/60时最大FPF<25％,在加速稳定性条件下更少)。没有对这些批次进行进一步分析。

[0368] 相比之下,在储存5个月和6个月(在环境条件下)后评估的微粉化原料药/乳糖调配物表现出与初始时间点相似的性能。

[0369] 实例4:吸入式(液体雾化)尼达尼布、吸入式(液体雾化)尼达尼布加吡非尼酮固定组合以及单剂量口服(灌胃)尼达尼布在绵羊中的药代动力学

[0370] 本研究使用6-12月龄、活体重量30-40kg的美利奴杂交雌性绵羊(母羊);对n＝4只动物进行口服给药优化,同时选择另一组n＝10只绵羊进行主要(药物给药)研究。所有动物在到达动物饲养场之前都接受了标准的疫苗接种,并口服了驱虫药(符合标准管理实践),以在实验前消除任何蠕虫寄生虫。将实验动物在受控环境条件(20-22℃)下在室内小群圈舍和代谢笼之间轮换,并在整个实验期间保持12小时光照/黑暗。将主要研究中的绵羊随机分配到三组中的一组(第1组或第2组,n＝5/组)。

[0371] 口服给药优化

[0372] 对绵羊网状沟闭合手术进行了优化,以使口服药物能够直接递送到皱胃或真胃中。该手术涉及使用淋洗枪将10％硫酸铜溶液(w/v,20mL)口服至喉咙后部。随后(经由食道饲管)口服300mL葡萄糖溶液(递送75g葡萄糖),并随后监测血糖水平,以确认在网状沟闭合后直接递送到皱胃中。立即使用标准葡萄糖测试条和数字血糖分析仪/读数器测试葡萄糖施用前(0min)以及葡萄糖施用后15min、30min和45min收集的血液样品。

[0373] 主要研究:雾化与口服递送的药代动力学

[0374] 用于吸入和口服给药的尼达尼布盐调配物和尼达尼布与吡非尼酮的固定组合列于表15中。本研究中使用的所有调配物在使用前均在室温(RT)下储存并避光;药物在使用当天制备。

[0375] 表15:药物制剂和治疗分配

[0376]

治疗（途径）	剂量溶液 (mg/mL)
治疗 1 和 1B （吸入）	尼达尼布(0.25)
治疗 2	尼达尼布(0.25) +吡非尼酮(12.5)

[0377]

（吸入）	
治疗 3 （口服）	尼达尼布(3.0)

[0378] 绵羊作为一组进入设施,并在实验前经2-3周适应环境(群组饲养在室内笼子/圈舍中)。分配至第1组的绵羊(n＝5;绵羊ID#11、12、13、14、16)或分配至第2组的绵羊(n＝5;绵羊ID#2、17、18、20、21)接受治疗1、2和3。第1组绵羊还接受了治疗1b,这是对原始研究方案的补充/修改。在研究的第3-9周进行治疗;每个实验治疗在第1组或第2组绵羊中进行为期一周的时段(例如,一组接受处理,而另一组休息)。

[0379] 第1组和第2组绵羊被分配了不同的采样时间表,以收集外周血和支气管肺泡灌洗液(BALF)(表16)。

[0380] 对于所有药物给药程序,将绵羊从代谢笼中移出,并放置在专门的约束带中,以限制头部和颈部的运动,以便于药物施用和BALF样品收集。

[0381] 雾化吸入式给药

[0382] 对于肺部雾化气雾剂药物施用(吸入给药),将润滑的带套囊的气管内(ET)管(Portex,内径为7.0-8.0mm)经由鼻道(由光纤内窥镜引导)插入气管中。将尼达尼布(治疗1和1b)以及尼达尼布与吡非尼酮的固定组合(治疗2)调配物经由eFlow Inline雾化器(PARIPharma GmbH)雾化,该雾化器与双相控制呼吸机/呼吸器(Harvard Apparatus,MA,USA)相连放置,从而提供闭合的呼吸回路。

[0383] 将呼吸设定为20次呼吸/min,吸气50％,并且潮气量为350mL。将过滤器(Hudson RC1,NC,USA)放置在呼气管路中,以收集任何呼出的药物剂量。药物施用后,用50mL无菌盐水冲洗所有管线、过滤器和雾化器部件,以收集任何剩余或呼出的剂量。将冲洗样品等分试样(500μl)冷冻在1.5mL Eppendorf管中的干冰上,然后在装运前储存在-80℃下,以进行药物含量分析。

[0384] 准确记录剂量雾化的精确开始和结束时间,以及吸入剂量的最终持续时间。

[0385] 口服给药

[0386] 口服药物施用(治疗3)遵循如下详述的程序(口服给药优化)。将饲管(内径7mm)经由鼻道(由光纤内窥镜引导)插入食道上部区域。使用淋洗枪将CuSO4注入喉咙后部,40秒后通过饲管递送25mL的尼达尼布溶液(3mg/mL)。口服尼达尼布给药后,立即通过同一饲管(包括彻底冲洗含有尼达尼布制剂的50mL FalconTM管)经20-25秒的时段口服递送300mL的葡萄糖溶液(“追逐者(chaser)”)。

[0387] 外周血收集

[0388] 将在施用之前和之后收集的血液样品(表16)放入K3EDTA涂覆的管中。将无细胞血浆样品等分试样(500mcl)冷冻在1.5mL Eppendorf管中的干冰上,然后在装运前储存在-80℃下,以进行药物含量分析。

[0389] 支气管肺泡灌洗液(BALF)收集

[0390] 在施用之前和之后收集BALF样品(表2)。通过经由导管通过支气管镜的活检端口向肺内输注25ml无菌盐水来进行采样,然后立即将BALF样品回收到收集注射器中。

[0391] 从不同的肺段/肺叶收集BALF,以避免采样时间点之间的污染:右尖叶(RA)用于所有剂量前采样,并且剂量后样品从右中叶(RM);右尾叶(RC);左尾叶(LC);左中叶(LM);和心尖叶(LA)肺叶收集。记录BALF采样详情(体积、准确的收集时间),并立即将样品冷冻在干冰上,然后在装运前储存在-80℃下,以进行药物含量分析。

[0392] 表16:第1组和第2组绵羊的血液和BALF采样时间表

[0393]

血液收集[1]时间点（剂量后分钟数）															
处理		前	0	2	10	30	45	60	120	240	360	480	600	720	1440	2880
1	第1组															
	第2组															
1b	第1组															
	第2组															
2	第1组															
	第2组															

BALF收集时间点（剂量后分钟数）和肺叶[2]															
处理		前	0	2	10	30	45	60	120	240	360	480	600	720	1440	2880
1	第1组	RA			LM	RC		LC		RM				LA		
	第2组	RA					LM		RC			LC		RM	LA	
1b	第1组	RA		RM	LM	RC		LC								
	第2组															

[0394]

2	第1组	RA				LM			RC		LC		RM		LA	
	第2组	RA						LM		RC		LC		RM		LA

[0395] [1]突出显示血液和BALF收集时间;[2]采样的肺叶:RA＝右尖叶;LM＝左中叶;RC＝右尾叶;LC＝左尾叶;RM＝右中叶;LA＝左尖叶。

[0396] 口服给药优化实验的结果总结于图4中。在所有四只绵羊中,在分别重复施用CuSO4后的15min、30min和45min时间点检测到血糖水平升高(图16A和图16B)。相反,在不施用CuSO4(仅施用葡萄糖)的情况下,没有观察到血糖持续升高。这里观察到的血糖水平升高证实了CuSO4后网状沟的有效闭合。

[0397] 十(10)只绵羊被分配给主要研究。所有治疗的绵羊详情、活体重量和给药数据(时间、体积、递送剂量)如表16所示。

[0398] 使用呼吸机和PARI雾化器装置在闭合呼吸回路内进行吸入式药物给药(治疗1、治

疗1b和治疗2),同时将绵羊悬挂在定制的束带中。所有绵羊都能很好地耐受这一过程。20次呼吸/min的吸入速率允许在20min(范围为11.8-19.3min)内递送全部肺部剂量。各治疗的平均给药时间相似(表16):对于吸入式尼达尼布为15.5±2.2min(平均值±SD)(治疗1、治疗1b)。20次呼吸/min的吸入速率允许在20min(范围为12.3-18.2min)内递送全部肺部剂量。各治疗的平均给药时间相似(表16):对于吸入式尼达尼布与吡非尼酮的固定组合为15.4±2.2min(平均值±SD)(治疗2)。

[0399] 继口服优化研究之后,在尼达尼布给药前一周首次测试了CuSO4和葡萄糖的施用,以确认每只测试绵羊的网状沟有效闭合。将尼达尼布(治疗2)与葡萄糖"追逐者"一起口服给药,没有观察到任何不良响应。所有绵羊中递送的尼达尼布剂量为75mg(25mL的3mg/mL制剂),其相当于2.07±0.03mg/kg绵羊活体重量(表17)。

[0400] 表17:绵羊药物给药详情

[0401]

绵羊ID	体重(kg)	药物剂量详情:递送的时间/体积/剂量										
		治疗1 吸入式尼达尼布			治疗1b 吸入式尼达尼布			治疗2 尼达尼布[a]+吡非尼酮[b]			治疗3 口服尼达尼布	
		时间 min	剂量体积 ml	总剂量 mg	时间 min	剂量体积 ml	总剂量 mg	时间 min	剂量体积 ml	总剂量 mg	剂量体积 ml	剂量[c] mg/kg
11	35.4	17.28	7.83	1.96	16.58	7.30	1.83	17.17	7.63	1.91[a] 95.4[b]	25.0	*2.12*

[0402]

12	36.2	14.00	7.51	1.88	16.13	7.19	1.87	14.25	7.73	1.97[a] 96.6[b]	25.0	*2.07*
13	36.8	15.50	7.71	1.93	15.47	7.83	1.9	14.15	7.85	1.96[a] 98.1[b]	25.0	*2.04*
14	35.0	13.25	7.37	1.84	11.83	7.33	1.83	12.25	7.58	1.90[a] 94.8[b]	25.0	*2.14*
16	40.8	15.08	7.62	1.91	17.85	7.75	1.94	16.75	7.71	1.93[a] 96.4[b]	25.0	*1.84*
2	34.1	19.28	7.48	1.87	-	-	-	12.88	7.69	1.92[a] 96.1[b]	25.0	*2.20*
17	34.5	16.27	7.41	1.85	-	-	-	16.88	7.67	1.91[a] 95.9[b]	25.0	*2.17*
18	40.3	12.65	7.21	1.80	-	-	-	17.53	7.56	1.89[a] 94.5[b]	25.0	*1.86*
20	35.6	18.13	7.24	1.81	-	-	-	18.22	7.80	1.95[a] 97.5[b]	25.0	*2.11*
21	34.5	13.68	7.09	1.77	-	-	-	13.70	7.66	1.92[a] 95.8[b]	25.0	*2.17*
平均值	**36.3**	**15.51**	**7.45**	**1.86**	**15.57**	**7.48**	**1.87**	**15.38**	**7.69**	**1.93[a] 96.1[b]**	-	***2.07***
SD[1]	**2.38**	**2.21**	**0.23**	**0.06**	**2.27**	**0.29**	**0.05**	**2.15**	**0.09**	**0.03[a] 1.11[b]**	-	***0.13***
SEM[2]	**0.75**	**0.70**	**0.07**	**0.02**	**1.01**	**0.13**	**0.02**	**0.68**	**0.3**	**0.01[a] 0.35[b]**	-	***0.04***

[0403] [a]治疗2,尼达尼布组分;[b]治疗2,吡非尼酮组分;

[0404] [c]治疗3口服剂量(25mL x 3mg/mL尼达尼布)显示为mg/kg绵羊活体重量

[0405] [1]SD=标准差;[2]SEM=平均值的标准误差

[0406] 在口服尼达尼布给药后,所有绵羊的血糖水平均持续显著升高,这证实了口服施

用的药物直接进入真胃(图17)。

[0407] 血液和BALF收集

[0408] 对于治疗1、治疗1b和治疗2中的每一者,在六(6)个时间点收集血液,如表2所示。对于治疗1、治疗1b、治疗2和治疗3中的每一者,在不同时间点收集BALF样品(表15);样品取自不同的肺叶(图3),以避免时间点之间的样品稀释。结果在表19中示出。

[0409] 药代动力学结果

[0410] 雾化吸入式尼达尼布和口服递送的尼达尼布的比较如下表18所示。

[0411] 表18.绵羊药代动力学-雾化吸入式尼达尼布与口服尼达尼布

[0412]

	口服	吸入雾化	吸入与口服
	尼达尼布	尼达尼布	(倍数)
调配物	3 mg/mL，水中	液体	–
尼达尼布剂量:	(75 mg; 2.14 mg/kg)	(2 mg; 0.06 mg/kg)	(-35.7)
ELF[a]:			
Cmax (ng/mL)	74.0	7375.0	(+99.7)
AUC (mg hr/L)	1.2	5.4	(+4.5)
T1/2 (hr)	10	0.25(α)	–
Tmax (hr)	10	IPD[b]	–
血浆:			
Cmax (ng/mL)	3.6	5.9	(+1.6)
AUC (mg hr/L)	0.058	0.007	(-8.3)
T1/2 (hr)	10	0.25(α)	–
Tmax (hr)	9	IPD[b]	–

[0413]

[0414] a.肺上皮衬里液;b.剂量后立即

[0415] 表17的结果表明,与口服相比,吸入约1/36的雾化尼达尼布可递送约100倍的上皮衬里液(ELF)Cmax和约5倍的AUC。相比之下,吸入雾化尼达尼布溶液导致血浆AUC降低约8倍,血浆Cmax升高约2倍。

[0416] 雾化吸入式尼达尼布单一疗法和雾化吸入式尼达尼布与吡非尼酮固定组合递送的比较如表19所示。

[0417] 表19.绵羊药代动力学-雾化吸入式尼达尼布与口服尼达尼布和固定组合比较

[0418]

	吸入雾化 尼达尼布（单一疗法）	吸入雾化 尼达尼布（与吡非尼酮的固定组合）	单一疗法与固定组合尼达尼布 (%)
调配物	液体	液体	–
尼达尼布剂量：	（2 mg；0.06 mg/kg）	（2 mg；0.06 mg/kg）	
ELF[a]：			
Cmax (ng/mL)	7882.5	3975.6	50
AUC (mg hr/L)	7.3	6.4	88
血浆：			
Cmax (ng/mL)	3.9	5.7	146
AUC (mg hr/L)	0.004	0.005	125

[0419] a.肺上皮衬里液;b.剂量后立即

[0420] 在尼达尼布与吡非尼酮固定组合的雾化吸入施用后,尼达尼布水平显示出较低的ELF Cmax(降低50％)和较低的ELF AUC(降低12％)。相反,血浆Cmax和AUC增加(分别升高46％和25％)。这些结果表明可能存在药物间相互作用,在存在固定组合吡非尼酮的情况下,尼达尼布可能会更快地被消除到血浆中(ELF Cmax和AUC较低,血浆Cmax和AUC较高)。为了支持这一假设,调配物结果表明吡非尼酮稳定溶液中的尼达尼布(实例7)。作为优化这些固定组合相互作用并减少体内药物-药物相互作用的手段,可以优化尼达尼布和吡非尼酮的量(实例7)。

[0421] 实例5:吸入式(液体雾化)尼达尼布和干粉(DPI)尼达尼布在绵羊中的药代动力学比较DPI桥接研究

[0422] 以与实例4中采用的方式类似的方式,比较尼达尼布HBr水性(雾化水性调配物)与各种干粉尼达尼布调配物。本研究中测试的调配物在室温(RT)下储存、避光并在使用当天制备(表20)。

[0423] 表20:药物制剂和治疗分配

[0424]

治疗#	测试制品	标识/批号	目标递送剂量(mg)
治疗 1 （雾化剂量）	**尼达尼布 HBr**	AP02	8 mL 混合物（2 mg 尼达尼布）
治疗 2 （DPI 形式#1）	**尼达尼布 HBr**	海藻糖:亮氨酸:NHBr 80:10:10 wt%	24 mg 粉末 （2 mg 尼达尼布）
治疗 3 （DPI 形式#2）	**尼达尼布 HBr**	乳糖:亮氨酸:NHBr 70:20:10 wt%	24 mg 粉末 （2 mg 尼达尼布）
治疗 4 （DPI 形式#3）	**尼达尼布 HBr**	乳糖:微粉化 NHBr 90:10%	24 mg 粉末 （2 mg 尼达尼布）

[0425] 绵羊作为一组到达设施,并在实验前经5-10天适应环境(在室内笼子/圈舍内群组饲养)。绵羊在研究的第3-4周接受了治疗1-4。每只绵羊接受实验治疗后,在下一次预定治疗之前进行72-96小时的清洗期。

[0426] 对于所有药物给药程序,将绵羊从代谢笼中移出,并放置在专门的约束带中,以限制头部和颈部的运动,以便于药物施用、肺功能测量和BALF样品收集。

[0427] DPI和雾化吸入给药

[0428] 对于所有给药程序,将润滑的带套囊的气管内(ET)管(Portex,内径为7.0-8.0mm)经由鼻道(由光纤内窥镜引导)插入气管中。将雾化器(用于治疗1)和Penn CenturyTM吹入器装置(治疗2-4)放置在呼吸管内。在所有吸入式给药程序(治疗1-4)之前,将呼吸机呼吸设定为每分钟20次呼吸(BPM)、50%吸气和350mL潮气量。

[0429] 将液体尼达尼布调配物(治疗1)使用eFlow®inline雾化器(PARIPharma GmbH)雾化,该雾化器与双相控制呼吸机/呼吸器(Harvard Apparatus,MA,USA)相连放置,从而提供闭合的呼吸回路。

[0430] 将微粉化/喷雾干燥的尼达尼布调配物(治疗2-4)预先称重到Penn CenturyTM吹入器装置中,然后将其连接到受控加压的O2气源。在DPI剂量递送之前,通气率降低至10BPM,并且将粉末剂量与2-3次致动同时发射(持续约20-30秒)。在完成DPI给药时,通气率恢复到20BPM。

[0431] 对于所有给药治疗,将过滤室(Hudson RCl,NC,USA)放置在呼气管路中,以收集任何呼出的药物剂量。药物施用后,用50mL无菌MilliQ水冲洗所有管线、过滤器和雾化器(用于治疗1)部件,以收集任何剩余或呼出的剂量。将冲洗样品等分试样(取自50mL冲洗体积的500mcl)冷冻在干冰上(在Eppendorf管中),然后在装运前储存在-80℃下,以进行药物含量分析。

[0432] 准确记录剂量雾化的精确开始和结束时间,以及吸入剂量的最终持续时间(见表21)。

[0433] 外周血收集

[0434] 在每次药物施用之前和之后,将所有绵羊的血液样品(3mL)收集到K3EDTA涂覆的管中:剂量前(t0),以及剂量完成后t2 min、t5 min、t10 min、t15 min、t30 min、t60 min、t120 min、t240 min、t480 min、t720 min。将无细胞血浆样品等分试样(500mcl)冷冻在1.5mL Eppendorf管中的干冰上,然后在装运前储存在-80℃下,以进行药物含量分析。支气管肺泡灌洗液(BALF)收集

[0435] 在施用之前和之后从3只动物收集BALF样品。通过经由导管通过支气管镜的活检端口向肺内输注25ml无菌盐水来进行采样,然后立即将BALF样品回收到收集注射器中。

[0436] 从不同的肺段/肺叶收集BALF,以避免采样时间点之间的污染。右尖(RA)叶用于所有剂量前(t0)采样,并且剂量后样品在t2 min从左尾(LC)叶收集,在t10 min从右尾(RC)叶收集。

[0437] 记录BALF采样详情(体积、准确的给药后收集时间),并立即将样品冷冻在干冰上,然后在装运前储存在-80℃下,以进行药物含量分析。

[0438] 肺功能评估

[0439] 根据既定方案,记录清醒、有意识呼吸的绵羊的肺功能量度。每次药物施用前5min以及每次药物施用后至多10min内,在安静呼吸期间评估肺量度。肺参数(动态顺应性、跨肺压、肺容量、呼吸和流速)由五个时期五次呼吸的平均测量值得出,并使用LabChartTM软件进行数据分析。

[0440] DPI桥接研究给药数据

[0441] 六(n=6)绵只羊被分配给本研究。治疗1-4的绵羊详情、活体重量和给药数据(时间、递送体积/剂量)如表21所示。

[0442] 使用呼吸机和PARI eFlow inline装置在闭合呼吸回路内进行吸入式雾化药物给药(治疗1),同时将绵羊悬挂在定制的束带中。所有绵羊都能很好地耐受这一过程。对于治疗1,20BPM的吸入速率允许在20min(范围为:17.98-20.00min;平均值±SEM:18.73±0.23min)内递送全部肺部剂量。

[0443] 为了递送干粉吸入式(DPI)调配物,将通气率降低至10BPM,其中经由Penn Century装置以2-3次驱动递送24-30mg粉末。治疗2-4递送的微粉化粉末的总剂量范围为14-26mg,其中在DPI剂量#2和#3中观察到最有效的递送(95%有效剂量发射/递送)。DPI剂量#1调配物在给药后在Penn Century装置内显示出聚集/压实的迹象,其中粉末剂量发射为46-73%不等。

[0444] 表21:绵羊药物给药详情

[0445]

绵羊ID	Wgt (kg)	药物给药详情								
		治疗1 雾化尼达尼布			治疗2 DPI形式#1		治疗3 DPI形式#2		治疗4 DPI形式#3	
		剂量时间 min	总剂量[1] ml	NTB剂量 mg	总剂量[2] mg	NTB剂量 mg	总剂量[3] mg	NTB剂量 mg	总剂量[4] mg	NTB剂量 mg
86	30.9	20.00	7.86	1.965	14	1.166	26	2.167	25	2.083
87	37.5	19.07	7.99	1.998	20	1.667	23	1.917	26	2.167
88	30.7	18.13	7.91	1.978	22	1.833	24	2.000	25	2.083
90	34.3	17.98	7.78	1.945	21	1.750	24	2.000	24	2.000
91	35.6	18.75	7.99	1.998	20	1.667	22	1.833	24	2.000
92	38.6	18.45	7.88	1.970	18	1.500	24	2.000	25	2.083
平均值	**34.6**	**18.73**	**7.90**	**1.975**	**19.2**	**1.597**	**23.8**	**1.986**	**24.8**	**2.069**
SEM[5]	**1.0**	**0.23**	**0.04**	**0.006**	**1.3**	**0.107**	**0.4**	**0.035**	**0.2**	**0.028**

[0446] [1]治疗1,8mL,装入eFlow(PARI)inline雾化器中;[2]治疗2:装入30mg粉末;[3]治疗3:装入24-27mg粉末;[4]治疗4:装入24-26mg粉末;[5]SEM:平均值的标准误差血液和BALF收集

[0447] 对于治疗1-4中的每一者,在十一(11)个时间点从所有动物收集血液样品。对于治疗1-4,在三(3)个时间点从不同的肺叶收集三(3)只动物的BALF样品。“2min”和“10min”时间点的平均BALF收集时间分别为3.18±0.35min和13.63±0.82min(平均值±SEM),治疗1-4之间没有显著差异。BALF体积在时间点(0、2、10min)之间或治疗1-4之间没有显著差异(范围:5.5-14.0mL;平均值±SEM:8.53±0.31mL)。

[0448] 肺功能分析

[0449] 在治疗1-4之前(前)和之后(后)对所有绵羊的肺功能进行评估。图18总结了评估的每个肺功能参数的平均值。在治疗1-4中的每一个治疗后,绵羊的平均跨肺压(气道阻力)或动态顺应性没有观察到显著变化(治疗前相比于治疗后)。在治疗4期间,通气率有小幅但显著的增加(图18C)(平均值±SEM从7.23±0.63L/min增加到8.96±0.64L/min),对其他肺功能参数没有影响。这种响应可能反映了对治疗4给药(90%乳糖:10%尼达尼布-微粉化)的轻微短暂响应。

[0450] 药代动力学结果

[0451] 吸入式干粉尼达尼布(乳糖一水合物:微粉化尼达尼布(90:10wt%))与水性雾化

吸入递送的尼达尼布的比较如图19和图20所示。

[0452] 图19表明,吸入递送的水性雾化尼达尼布和干粉尼达尼布均以相似的速率从肺部消除。该数据表明,简单的微粉化尼达尼布干粉调配物(90%乳糖:10%尼达尼布)很容易溶解在肺部,并提供大量的生物可利用的肺部递送剂量。重要的是,递送剂量计算(完成施用后测量呼吸机管路中剩余的尼达尼布,并从装置加载剂量中减去)显示,雾化调配物递送了1.8mg尼达尼布,而该干粉调配物递送了1.2mg,从而使得干粉ELF Cmax和AUC分别为雾化调配物的约61%和44%。对细颗粒级分和递送剂量的干粉药代动力学数据进行调整会导致这些曲线重叠,从而支持以下内容:1.这两种调配物确实具有相似的生物利用度;以及2.附加颗粒工程化和装置优化会改善干粉递送。

[0453] 与图19中所示类似,图20中所示的平行曲线(相同的血浆Tmax和相同的血浆消除率)进一步支持雾化尼达尼布与干粉尼达尼布之间的等效肺生物利用度和消除。

[0454] 为了支持这些结果,进行了体外溶解研究。简言之,使用USP溶解设备在模拟肺液中确定了每种调配物的尼达尼布溶解率。

[0455] 选择模拟肺液4(SLF 4)进行溶解实验。然而,该缓冲液含有柠檬酸盐和高水平的氯化物,已知这两者与尼达尼布氢溴酸盐不相容。因此,调整混合物以用磷酸盐代替柠檬酸盐,并将总氯化物浓度降低至小于67mmol。碳酸钙被省略,因为已知它会导致pH漂移。另外,混合物中不添加DPPC。进行了一项研究来调查氯化物浓度和pH的影响,最终选择48mmol总氯化物浓度和pH 6.0来进行实验。如表22所示制备SLF。

[0456] 将除氯化钠之外的所有组分按所示顺序添加至4.5L去离子水中。将氯化钠量入不同的烧杯中,并在搅拌下溶解在附加100ml去离子水中。用1M NaOH将4.5L水中各组分的pH调节至pH 6.0,然后添加氯化钠溶液。将所得溶液转移至5L容量瓶中,并用去离子水定容至刻度。

[0457] 表22.模拟肺液(SLF)的组分

[0458]

组分	Mol.Wt. (g/mol)	浓度(g/L)	浓度 (mmol/L)	5L 中的量(g)
氯化镁六水合物	203.3	0.2033	1.000	1.017
氯化钠	58.4	2.3376	40.0	11.688
氯化钾	74.6	0.2982	3.997	1.491
硫酸钠	142.0	0.0710	0.500	0.355
氯化钙二水合物	147	0.3676	2.501	1.838

[0459]

乙酸钠三水合物	136.1	0.9526	6.999	4.763
磷酸钠一元二水合物	156.0	0.5221	3.347	2.611

[0460] 将每个容器在37℃下填充500mL的SLF,并在125rpm搅拌下添加250mg的调配物。样品使用13mm水润湿型PTFE注射过滤器-2mL采集,其中弃去0.5mL(在0.5、1、2、4、6、8、10、15、30和60分钟时)。用样品稀释剂将样品按1:4稀释,并使用HPLC测定方法进行重复分析。

[0461] 溶解结果表明图19和图20中研究的微粉化尼达尼布干粉调配物(90%乳糖:10%微粉化尼达尼布)在6分钟内完全溶解(表23;调配物6)。相反,相同含量的喷雾干燥的乳糖:10%尼达尼布调配物(表23;调配物4)在10min时仅溶解62%。

[0462] 表23.尼达尼布干粉调配物的含量

[0463]

组合物	溶解调配物#	10 min 时的溶解百分比	达到 100%溶解的时间(min)
喷雾干燥的海藻糖二水合物:L-亮氨酸:尼达尼布(80:10:10 wt%)	1	100	6
喷雾干燥的乳糖:L-亮氨酸:尼达尼布(80:10:10 wt%)	2	100	6
喷雾干燥的海藻糖:尼达尼布(90:10 wt%)	3	100	8
喷雾干燥的乳糖:尼达尼布(90:10 wt%)	4	62	>16
喷雾干燥的乳糖:L-亮氨酸:尼达尼布(70:20:10 wt%)	5	100	10
乳糖一水合物:微粉化尼达尼布(90:10 wt%)	6	100	6

[0464] 为了进一步支持绵羊药代动力学结果,表12表明,虽然表23的调配物6(乳糖一水合物:微粉化尼达尼布(90:10wt%))表现出与其他喷雾干燥调配物(表22,调配物1-5)类似的发射装置剂量(93%),但细颗粒级分要大得多(表13;60%相比于这些喷雾干燥调配物的23%至36%的范围)。此外,这种体外测量的细颗粒级分递送了1.32mg细颗粒剂量(来自2.2mg装置负载的尼达尼布剂量),并且这些特性维持了至少6个月(表13)。结合这些信息,来自表12、表13和表23的数据表明,调配物6(乳糖一水合物:微粉化尼达尼布(90:10wt%))表现出可接受的细颗粒级分,在这些特性方面稳定至少6个月,并且有效溶解。此外,细颗粒剂量(1.32mg)相当于绵羊研究中测得的1.2mg递送剂量(图19和图20)。先前已表明,完全溶解的尼达尼布雾化水溶液在动物模型中是有效的(Surber等人,2020;Epstein-Shochet等人,2020)。因此,至关重要的是,干粉尼达尼布调配物表现出快速溶解以产生生物可利用的药物,以便维持与水性雾化产品的药代动力学/药效学关系以及等效活性。鉴于这种乳糖一水合物:微粉化尼达尼布(90:10wt%)调配物的溶解度和生物利用度与通过吸入水溶液所递送的溶解度和生物利用度相当(图19和图20),因此维持类似的溶解阈值至关重要。从表23中的数据可以看出,成功的干粉尼达尼布调配物必须具有在前10分钟内溶解超过60%的粉末尼达尼布的溶解率,更优选在前10分钟内提供完全溶解。进一步,虽然细颗粒级分、细颗粒剂量和实际绵羊递送剂量反映了一致性,并且与批准的口服疗法(表25)相比,干粉尼达尼布在人类中模拟的性能维持了显著的药代动力学优势,但吸入相同装置负载剂量的水性尼达尼布雾化调配物后的递送剂量显然更有效(图19)。更具体地说,与雾化调配物相比,干粉递送剂量的效率较低,并且对细颗粒级分和递送剂量的干粉药代动力学数据进行调整会导致这些曲线重叠,这支持了以下内容:虽然这两种调配物确实具有相似的生物利用度,但附加颗粒工程化和装置优化将进一步改善干粉递送。

[0465] 为了表征干粉尼达尼布将如何在人类中表现,首先进行了一项临床研究,从而比较健康志愿者的吸入式雾化尼达尼布和口服尼达尼布。在这项研究中,使用PARI eFlow电子雾化器向受试者给药2mg水性雾化尼达尼布或150mg口服吡非尼酮(商业来源)。这项研究的安全性结果表明,吸入式雾化尼达尼布耐受性良好,仅观察到轻微的1级副作用,诸如轻度可逆性咳嗽。体药代动力学结果见表24。

[0466] 表24.人类ELF和血浆药代动力学-吸入式雾化尼达尼布与口服尼达尼布

[0467]

	口服	吸入式 Neb	
调配物	片剂	液体	吸入与口服
	(150 mg)	(2 mg)	（倍数）
ELF：			
Cmax (ng/mL)	72.7	4656.6	(+64.1)
AUC (mg hr/L)	1.2	3.4	(+2.8)
血浆：			
Cmax (ng/mL)	13.5	2.8	(-4.8)
AUC (mg hr/L)	0.163	0.004	(-42.6)
Tmax (hr)	7.8	0.2	

[0468] 表24表明,2mg吸入式水性雾化尼达尼布递送的ELF Cmax和AUC水平分别为150mg口服尼达尼布的约64倍和约3倍。此外,2mg吸入式水性尼达尼布导致血浆Cmax和AUC水平分别为口服的约1/5和1/43。综合来看,这些结果支持了以下假设:吸入式尼达尼布将递送与肺部递送的尼达尼布相当的口服,且副作用比口服产品观察到的更少。

[0469] 为了了解干粉尼达尼布将如何在人类中表现,将相当的水性雾化和干粉吸入绵羊数据推断为上述人类观察结果。简言之,将绵羊测得的由水性雾化吸入产生的血浆和ELF尼达尼布水平与表24中的人类数据联系起来。接下来,将收集到的绵羊干粉尼达尼布药代动力学数据与收集到的绵羊水性雾化尼达尼布数据直接与测得的人类口服结果进行比较。表25中列出了这一推断比较。

[0470] 表25.人类ELF和血浆药代动力学-吸入式干粉尼达尼布与口服尼达尼布

[0471]

	口服	吸入式 DPI	
调配物	商业	90%乳糖:10%尼达尼布（微粉化）	吸入与口服
	(150 mg)	(2 mg)	（倍数）
ELF：			
Cmax (ng/mL)	72.7	2887.1	(+39.7)
AUC (mg hr/L)	1.2	1.7	(+1.4)
血浆：			
Cmax (ng/mL)	13.5	1.7	(-7.9)
AUC (mg hr/L)	0.163	0.002	(-65.7)

[0472] 与表23中观察到的情况类似,表24中的结果表明吸入式尼达尼布递送导致较高的肺水平和较低的全身暴露。具体而言,2mg干粉尼达尼布递送的肺ELF Cmax和AUC水平将分别为150mg口服尼达尼布的约40倍和约1.4倍。此外,2mg干粉尼达尼布导致血浆Cmax和AUC水平分别为口服的约1/8和1/66。综合来看,这些结果支持了以下假设:吸入式干粉尼达尼布也将递送与肺部递送的尼达尼布相当的口服,且副作用比口服产品观察到的更少。

[0473] 实例6.乳糖载体-尼达尼布共混物调配物优化

[0474] 进行了调配物优化研究,以评价力控制剂、尼达尼布粒度、乳糖载体尺寸和装置阻力对尼达尼布HBr干粉调配物的空气动力学性质的影响。

[0475] 首先将尼达尼布微粉化至目标尺寸,然后将干粉调配物通过三维重力共混与乳糖和力控制剂(如果适用)一起配制。将制备好的调配物填充到胶囊中,并使用不同阻力的RS01®干粉吸入器(Plastiape,Italy)测试气雾剂分散特性。在25C和40C下对选定的调配物进行稳定性测试,并定期进行测试。现将迄今为止完成的工作总结如下。

[0476] 微粉化。将尼达尼布HBr研磨至目标D50为1.5微米且D90≤5微米。使用流体能喷射研磨机分两次进行微粉化,以获得粗材料和细材料。研磨参数总结如下。

[0477] 表26.研磨参数

[0478]

通过#	进料速率(g/分钟)	研磨压力(bar)	进料压力(bar)
1	约2	7	5.5
2	约1	5	3

[0479] 使用Malvern Zetasizer Nano-ZS粒度分析仪(Malvern,PA)测量微粉化尼达尼布HBr的粒度分布,方法是将粉末悬浮在含有0.1%大豆卵磷脂的异辛烷溶液中,并在测量前进行超声处理以使其分散。测量值如表27所示。

[0480] 表27.粒度分布

[0481]

磨碎的尼达尼布	D10(μm)	D50(μm)	D90(μm)
粗	1.6	2.1	2.8
细	1.0	1.3	1.7

[0482] 对细尼达尼布HBr进行了扫描电子显微镜(SEM)和X射线粉末衍射。SEM图像揭示,微粉化尼达尼布HBr具有战斧形状,其粒度通常小于3um(图21)。

[0483] 微粉化尼达尼布HBr的多晶型是通过X射线粉末衍射确定的,并与尼达尼布粉末可行性研究期间生成的微粉化尼达尼布HBr的多晶型相当(图3和图4),这表明微粉化后尼达尼布HBr保留了其多晶型(图22)。

[0484] 调配物共混。将微粉化尼达尼布HBr与乳糖载体(Lactohale LH200、Respitose ML003)和力控制剂(L-亮氨酸、硬脂酸镁[MgSt]、Lactohale LH300)以表28中所示的各种组合共混。当适用时,在50mL金属容器中将力控制剂分层添加到乳糖载体Lactohale 200中。将赋形剂在Turbula滚筒搅拌机中以48rpm度混合15分钟。将微粉化尼达尼布HBr分层添加到所得粉末中,并在Turbula搅拌机中以48rpm混合30分钟。

[0485] 表28.微粉化尼达尼布共混物

[0486]

调配物	尼达尼布或其盐,包括氢溴酸盐	乳糖载体	力控制剂
101-04-45-1	10%细粉	90% LH200[a]	N/A
101-04-45-2	10%粗粉	90% LH200[a]	N/A
101-04-45-3	10%细粉	85% LH200[a]	5% LH300[c]
101-04-45-4	10%细粉	87.5% LH200[a]	2.5%硬脂酸镁
101-04-45-5	10%细粉	87.5% LH200[a]	2.5%亮氨酸
101-04-45-6	10%细粉	90% ML003[b]	N/A

[0487] [a]LH200,来自DFE Pharma,其中D10:5 -15μm,D50:50-100μm,D90:120-160μm

[b]Respitose ML003,来自DFE Pharma,其中D10:1-6μm,D50:20-50μm,D90:65-140μm

[0488] [c]Lactohale LH300,来自DFE Pharma,其中D50≤5μm,D90≤10μm

[0489] 完成后,通过从共混物中的不同位置获取样品来测试粉末调配物的含量均匀性(%RSD≤15%),并通过UV-vis分光光度计在390nm波长下分析尼达尼布含量。含量均匀性结果如表29所示。

[0490] 表29.干粉调配物含量均匀性

[0491]

调配物	组合物	尼达尼布 HBr 含量	RSD
101-04-45-1	10% NHBr，在 LH200 乳糖中	9.74%	9.4%
101-04-45-2	10%粗 NHbr，在 LH200 乳糖中	9.82%	10.3%
101-04-45-3	10% NHBr、5% LH300，在 LH200 乳糖中	9.78%	7.2%
101-04-45-4	10% NHBr、2.5% MgSt，在 LH200 乳糖中	9.55%	8.2%
101-04-45-5	10% NHbr、2.5%亮氨酸，在 LH200 乳糖中	9.87%	8.6%
101-04-45-6	10% NHBr，在 ML003 乳糖中	9.89%	8.6%

[0492] 通过下一代冲击器(NGI)测试上述调配物的体外气雾剂性能(细颗粒级分和MMAD)。将大约24mg粉末填充到明胶胶囊中,并使用低阻Plastiape RS01 DPI装置以100L/min的流速经2.4秒进行分散,以吸入4L空气,该体积通常被认为是平均体型男性的正常用力吸入量。回收每个阶段中尼达尼布HBr的量,并通过HPLC进行分析。每个NGI收集一次致动。发射剂量(从装置发射的尼达尼布的量)、细颗粒剂量和细颗粒级分(分别为气雾剂颗粒中质量≤5μm的尼达尼布的量和级分)和质量中值空气动力学直径(MMAD)如表30所示。与调配物101-04-45-4和101-04-45-6相比,调配物101-04-45-1至101-04-45-3和101-04-45-5具有较高的发射剂量、细颗粒剂量、细颗粒级分。前述调配物的气雾剂性能属性相当。

[0493] 表30.尼达尼布干粉调配物的气雾剂性能

[0494]

调配物编号	发射剂量(μg)	细颗粒剂量(μg)	细颗粒级分(%)	质量中值空气动力学直径(μm)
101-04-45-1	1767	1239	70.1	2.39
101-04-45-2	1835	1215	66.2	2.49
101-04-45-3	1817	1260	69.3	2.40
101-04-45-4	1787	1020	57.1	3.00
101-04-45-5	1814	1305	72.0	2.36
101-04-45-6	1848	1158	62.7	2.44

[0495] 进一步评价了调配物101-04-45-1至101-04-45-3和101-04-45-5的气雾剂性能。将测试样品放置在密封的玻璃瓶中,并在25℃/60% RH和40℃/75% RH下储存,并在储存1个月后进行测试(对于调配物101-04-45-05,仅测试25℃/60% RH条件)。气雾剂性能总结如表31所示。除调配物101-04-45-5之外,在其他三种调配物中均未观察到气雾剂性能的实质性变化。在25℃/60% RH下储存一个月后,调配物101-04-45-5的细颗粒剂量和细颗粒级分(>5%)显著降低。

[0496] 表31.尼达尼布干粉调配物在1个月时的稳定性

[0497]

调配物编号	相对于初始的变化百分比							
	发射剂量		细颗粒剂量		细颗粒级分		MMAD	
	25℃	40℃	25℃	40℃	25℃	40℃	25℃	40℃
101-04-45-1	100.5	101.4	101.2	99.8	100.7	98.5	105.9	103.3
101-04-45-2	99.5	99.9	100.4	101.2	100.9	101.4	104.4	103.2
101-04-45-3	101.2	95.0	103.3	101.1	102.2	106.5	105.0	99.2
101-04-45-5	97.0	NT	92.0	NT	94.9	NT	102.1	NT

[0498] 此外,调配物101-04-45-1至101-04-45-3和101-04-45-5在不同流阻的装置中进行了测试。在不同流阻装置中测试这些调配物的气雾剂性能非常重要,因为许多患有肺病的老年患者无法以低阻装置所需的高流速吸入空气,因此,测试需要较低吸入流速的中阻和高阻装置至关重要。使用具有低阻、中阻和高阻的单剂量RS01装置(Berry Global,Italy)进行测试,NGI分别以100LPM、85LPM和60RPM运行,产生大约4kPa的压降(如USP<601>所指定的)。

[0499] 使用来自1个月、25℃/60% RH稳定性拉力的测试样品进行测试。将一个24mg填充胶囊插入吸入装置中,随后以上述段落中列出的对应流速致动进入NGI。收集尼达尼布并通过HPLC方法进行分析。使用Inhalytix软件(Copely,UK)确定气雾剂性能特性。每种装置阻力类型的发射剂量质量、发射剂量级分(相对于标称剂量)、细颗粒剂量和细颗粒级分以及气雾剂质量中值空气动力学直径如表32和表33所示。研究发现,按相应顺序含有力控制剂细乳糖和亮氨酸的调配物101-04-45-3和101-04-45-5的发射剂量和发射剂量级分不受装置阻力的影响。另一方面,研究发现,与低阻和中阻装置的发射剂量和发射剂量分数相比,不含力控制剂的调配物101-04-45-1和101-04-45-2的发射剂量和发射剂量分数较低。

[0500] 表32.装置阻力对尼达尼布干粉调配物的发射剂量和发射剂量级分的影响

[0501]

调配物编号	发射剂量，μg			发射剂量，标称百分比		
	低阻	中阻	高阻	低阻	中阻	高阻
101-04-45-1	1776	1742	1591	88.8	87.1	79.5
101-04-45-2	1826	1821	1740	91.3	91.1	87.0
101-04-45-3	1839	1811	1802	91.9	90.6	90.1
101-04-45-5	1759	1762	1795	87.9	88.1	89.8

[0502] 使用中阻装置测试的所有调配物的细颗粒剂量和细颗粒级分均略高于低阻装置的细颗粒剂量和细颗粒级分,而高阻装置的细颗粒剂量和细颗粒级分则显著低于低阻和中等阻装置的细颗粒剂量和细颗粒级分。在测试的四种调配物中,调配物101-04-45-1和101-04-45-3始终表现出较高的细颗粒剂量和细颗粒级分。另一方面,调配物101-04-45-5在中阻和高阻装置中始终表现出较低的细颗粒剂量和细颗粒级分。研究发现,对于所有四种测试调配物,MMAD均不受装置阻力的影响。

[0503] 表33.装置阻力对尼达尼布干粉调配物的细颗粒剂量和细颗粒级分的影响

[0504]

调配物编号	细颗粒剂量，μg			细颗粒级分，%			质量中值空气动力学直径，μm		
	低	中	高	低	中	高	低	中	高
101-04-45-1	1254	1273	1045	70.6	73.1	65.7	2.53	2.47	2.36
101-04-45-2	1220	1301	1186	66.8	71.5	68.2	2.60	2.32	2.61
101-04-45-3	1302	1322	1167	70.8	73.0	64.8	2.52	2.37	2.71
101-04-45-5	1201	1215	1016	68.3	69.0	56.6	2.41	2.53	2.65

[0505] 总之,以5%细乳糖作为力控制剂配制的调配物101-04-45-03表现出良好的气雾剂性能,在25℃/60% RH和40℃/75% RH条件下储存1个月后仍保持稳定,并且受装置阻力的影响最小。根据其整体气雾剂性能特性,调配物101-04-45-3是用于进一步开发的优选调配物。通过非限制性实例,优选的实施例含有微粉化尼达尼布或其盐,包括固体颗粒中的氢溴酸盐,其粒度分布被定义为具有介于约0.1μm与约1μm之间的D10、介于约1μm与约2.5μm之间的D50以及介于约1.5μm与约5μm之间的D90,其调配物含量按重量计介于约1重量%与约20重量%之间。优选的实施例可进一步含有乳糖,其粒度分布被定义为具有约5μm至约15μm的D10、约50μm至约100μm的D50以及约120μm至约160μm的D90,其调配物含量按重量计介于约60重量%与约99重量%之间。优选的实施例可进一步含有乳糖细粉,其粒度分布被定义为具有小于约5μm的D50和小于约10μm的D90,其调配物含量按重量计介于超过0重量%与约20重量%之间。此外,本文所述的优选调配物能够从中等阻和高阻干粉吸入装置中发射出高剂量。为了清楚起见,中等阻和高阻装置被设计成需要较低的吸入流速来致动和分散干粉调配物剂量,并且更适合患有肺部疾病和肺功能下降的人,其吸入流速以其他方式可能不足以有效地从低阻装置致动和分散干粉剂量以用于吸入施用。

[0506] 实例7.液体尼达尼布和吡非尼酮固定剂量组合调配物

[0507] 来自实例5的数据表明,尼达尼布与吡非尼酮的固定组合的雾化吸入施用递送较低的ELF水平和增加的血浆水平。这一观察结果表明可能与吡非尼酮存在药物-药物相互作用,因此在存在固定组合吡非尼酮的情况下,尼达尼布可以更快地消除到血浆中。为了支持这一假设,调配物结果表明吡非尼酮稳定溶液中的尼达尼布。作为优化这些固定组合相互作用并减少体内药物-药物相互作用的手段,可以优化尼达尼布和吡非尼酮的量。

[0508] 作为表征吡非尼酮-尼达尼布相互作用的初步手段,研究了不同浓度吡非尼酮存在下尼达尼布的物理稳定性。此前已知的是,尼达尼布(各种盐形式,包括乙磺酸盐、氢溴酸盐等)在含有30mM或更高氯化钠的溶液中物理不稳定。先前还已知的是,当将吡非尼酮添加到此类含有氯化钠的尼达尼布溶液中时,可以使尼达尼布物理稳定。作为了解体内浓度限和或不期望的体内药物-药物相互作用比率的替代方法,探索了吡非尼酮与尼达尼布之间的化学-化学相互作用。在这项研究中,评估了67mM氯化钠溶液中的0.25mg/mL尼达尼布在0、2.5、5、7.5、10和12.5mg/mL吡非尼酮浓度下的稳定性。根据设计,将稳定性极限推断为体内化学-化学或药物-药物相互作用的极限。首先,通过将0.8g氯化钠溶解在水中并稀释至200mL来制备67mM氯化钠溶液。通过将1.25g吡非尼酮溶解在上面制备的盐水溶液中至100mL来制备12.5mg/mL溶液。将适量的尼达尼布HBr添加到12.5mg/mL溶液中,并与67mM氯化钠溶液混合,以产生如表34所示的一系列调配物。将溶液加热至40C,同时混合30分钟,完成时,所有调配物中的尼达尼布完全溶解。

[0509] 表34.用于吡非尼酮-尼达尼布相互作用研究的测试溶液的制备

[0510]

测试溶液编号	尼达尼布HBR（以碱表示）	添加的12.5 mg/mL吡非尼酮、67 mM氯化钠溶液的体积	添加的67 mM氯化钠的体积	测试溶液
1	5 mg	N/A	20 mL	0.25 mg 尼达尼布、 0 mg/mL 吡非尼酮 67 mM NaCl
2	5 mg	4 mL	15 mL	0.25 mg/mL 尼达尼布 2.5 mg/mL 吡非尼酮 67 mM NaCl
3	5 mg	8 mL	12 mL	0.25 mg/mL 尼达尼布 5 mg/mL 吡非尼酮 67 mM NaCl
4	5 mg	12 mL	8 mL	0.25 mg/mL 尼达尼布 7.5 mg/mL 吡非尼酮 67 mM NaCl
5	5 mg	16 mL	4 mL	0.25 mg/mL 尼达尼布 10 mg/mL 吡非尼酮 67 mM NaCl
6	5 mg	20 mL	N/A	0.25 mg/mL 尼达尼布 12.5 mg/mL 吡非尼酮 67 mM NaCl

[0511] 吡非尼酮-尼达尼布相互作用结果总结于表35中。

[0512] 表35.用于吡非尼酮-尼达尼布相互作用研究的测试样品的制备

[0513]

测试溶液	组合物	结果
1	• 0.25 mg 尼达尼布、 • 0 mg/mL 吡非尼酮 • 67 mM NaCl	2 小时后形成沉淀物
2	• 0.25 mg/mL 尼达尼布 • 2.5 mg/mL 吡非尼酮 • 67 mM NaCl	2 小时后形成沉淀物
3	• 0.25 mg/mL 尼达尼布 • 5 mg/mL 吡非尼酮 • 67 nM NaCl	10 小时后形成沉淀物
4	• 0.25 mg/mL 尼达尼布 • 7.5 mg/mL 吡非尼酮 • 67 mM NaCl	2 周内无沉淀
5	• 0.25 mg/mL 尼达尼布 • 10 mg/mL 吡非尼酮 • 67 mM NaCl	2 周内无沉淀
6	• 0.25 mg/mL 尼达尼布 • 12.5 mg/mL 吡非尼酮 • 67 mM NaCl	2 周内无沉淀

[0514] 结果表明,按重量计,大于约30份吡非尼酮与1份尼达尼布的比率(大于每0.25mg/mL尼达尼布约7.5mg/mL吡非尼酮)在约67mM氯化钠存在下使尼达尼布稳定,并且,如本文所定义,是在该条件下化学-化学相互作用的极限。根据这些数据推断,按重量计,每份尼达尼布小于30份吡非尼酮会降低稳定性并因此减少在这些条件下的化学-化学相互作用。为了

避免当吡非尼酮和尼达尼布以固定组合形式施用或以其他方式共同施用时存在的药代动力学改变,当一起配制或体内施用时,应考虑少于30份吡非尼酮比1份尼达尼布。然而,在生理条件下,氯化物含量接近150mM,因此这一比率可扩展至按重量计每份尼达尼布不超过67份吡非尼酮,以避免当吡非尼酮和尼达尼布以固定组合形式施用或以其他方式共同施用时存在的药代动力学改变。

[0515] 作为优化本发明的手段,优化共同配制的组合尼达尼布和吡非尼酮的比率,以避免共同配制的化学相互作用和可能的体内生理效应,与没有共同配制的吡非尼酮的尼达尼布相比,该效应增加了吸入递送的尼达尼布从肺消除到血浆的速率。

[0516] 通过非限制性实例,按重量计2:100的尼达尼布:吡非尼酮比率将肺尼达尼布Cmax降低并将血浆尼达尼布Cmax增加约30-50%。为了最大限度地延长吸入式尼达尼布与吡非尼酮的共同配制组合的肺部停留时间,需要减少这种药代动力学效应。通过非限制性实例,通过将吡非尼酮含量降低至每剂小于或等于约100mg(其中尼达尼布:吡非尼酮含量比率为介于约1:1至约1:67)来将这种不期望的药代动力学效应最小化。通过另一个非限制性实例,通过将吡非尼酮剂量降低至小于或等于约100mg,同时维持按重量计1:20至1:67的尼达尼布:吡非尼酮含量比率来将这种不期望的药代动力学效应最小化。通过另一个非限制性实例,通过增加尼达尼布共同调配物含量使得所得尼达尼布:吡非尼酮含量比率按重量计小于1:67来将这种不期望的药代动力学效应最小化。

[0517] 本发明的方法包括优化共同配制的组合尼达尼布或吲哚酮化合物与吡非尼酮或吡啶酮类似物的比率,以改善治疗益处,包括功效、安全性、耐受性和依从性。通过非限制性实例,100mg吡非尼酮作为雾化的独立溶液存在于吡非尼酮耐受性的上限范围内,并且接近合规且耐受性良好的干粉产品可能的上限阈值。通过非限制性实例,预计这种尼达尼布或吲哚酮化合物和吡非尼酮或吡啶酮类似物共同配制的干粉产品的功效将大于单独的任一活性成分。为了最大限度地提高安全性/耐受性/依从性与功效的关系,减少干粉施用总量会提高依从性并增加组合产品的安全性和耐受性。利用与尼达尼布或吲哚酮化合物共同配制的附加效应,可以减少共同配制的干粉产品中吡非尼酮或吡啶酮类似物的量,同时维持将尼达尼布或吲哚酮和吡非尼酮或吡啶酮类似物两者施用至患者的总体附加益处。通过非限制性实例,通过将吡非尼酮剂量降低至小于或等于约100mg,同时维持按重量计1:20至1:67的尼达尼布:吡非尼酮含量比率来产生这一期望的结果。优化的尼达尼布/吡非尼酮组合比率和调配物如表36所示。

[0518] 表36.优化的尼达尼布/吡非尼酮组合比率和调配物

[0519]

调配物编号	调配物（尼达尼布/吡非尼酮比率）	尼达尼布 (mg/mL) [a]	吡非尼酮 (mg/mL)	甘氨酸 (mM)	丙二醇 (%)	氯化钠（mM）	糖精钠（mM）
1	4:1	1	0.25	0	0	0	0
2	3:1	1	0.33	0	0	0	0
3	2:1	1	0.5	0	0	0	0
4	1:1	1	1	0	0	0	0
5	1:2.5	1	2.5	0	0	0	0
6	1:5	1	5	0	0	0	0
7	1:10	1	10	0	0	0	0
8	1:20	1	20	0	0	0	0
9	1:25	0.5	12.5	0	0	0	0
10	1:50	0.25	12.5	0	0	0	0
11	1:67	0.25	16.75	0	0	0	0
12	1:75	0.2	15	0	0	0	0
13	1:100	0.2	20	0	0	0	0
14	1:200	0.1	20	0	0	0	0
15	1:250	0.08	20	0	0	0	0
16	1:300	0.067	20	0	0	0	0
17	1:400	0.05	20	0	0	0	0
18	1:500	0.04	20	0	0	0	0
19	1:600	0.033	20	0	0	0	0

[0520]

20	1:700	0.029	20	0	0	0	0
21	1:800	0.025	20	0	0	0	0
22	1:900	0.022	20	0	0	0	0
23	1:1000	0.02	20	0	0	0	0
24	4:1	1	0.25	10	0	0	0
25	3:1	1	0.33	10	0	0	0
26	2:1	1	0.5	10	0	0	0
27	1:1	1	1	10	0	0	0
28	1:2.5	1	2.5	10	0	0	0
29	1:5	1	5	10	0	0	0
30	1:10	1	10	10	0	0	0
31	1:20	1	20	10	0	0	0
32	1:25	0.5	12.5	10	0	0	0
33	1:50	0.25	12.5	10	0	0	0
34	1:67	0.25	16.75	10	0	0	0
35	1:75	0.2	15	10	0	0	0
36	1:100	0.2	20	10	0	0	0
37	1:200	0.1	20	10	0	0	0
38	1:250	0.08	20	10	0	0	0
39	1:300	0.067	20	10	0	0	0
40	1:400	0.05	20	10	0	0	0
41	1:500	0.04	20	10	0	0	0
42	1:600	0.033	20	10	0	0	0
43	1:700	0.029	20	10	0	0	0
44	1:800	0.025	20	10	0	0	0
45	1:900	0.022	20	10	0	0	0
46	1:1000	0.02	20	10	0	0	0
47	4:1	1	0.25	100	0	0	0
48	3:1	1	0.33	100	0	0	0
49	2:1	1	0.5	100	0	0	0
50	1:1	1	1	100	0	0	0
51	1:2.5	1	2.5	100	0	0	0
52	1:5	1	5	100	0	0	0
53	1:10	1	10	100	0	0	0
54	1:20	1	20	100	0	0	0
55	1:25	0.5	12.5	100	0	0	0
56	1:50	0.25	12.5	100	0	0	0
57	1:67	0.25	16.75	100	0	0	0
58	1:75	0.2	15	100	0	0	0
59	1:100	0.2	20	100	0	0	0
60	1:200	0.1	20	100	0	0	0
61	1:250	0.08	20	100	0	0	0
62	1:300	0.067	20	100	0	0	0
63	1:400	0.05	20	100	0	0	0
64	1:500	0.04	20	100	0	0	0
65	1:600	0.033	20	100	0	0	0
66	1:700	0.029	20	100	0	0	0
67	1:800	0.025	20	100	0	0	0
68	1:900	0.022	20	100	0	0	0
69	1:1000	0.02	20	100	0	0	0

[0521]

70	4:1	1	0.25	10	1	0	0
71	3:1	1	0.33	10	1	0	0
72	2:1	1	0.5	10	1	0	0
73	1:1	1	1	10	1	0	0
74	1:2.5	1	2.5	10	1	0	0
75	1:5	1	5	10	1	0	0
76	1:10	1	10	10	1	0	0
77	1:20	1	20	10	1	0	0
78	1:25	0.5	12.5	10	1	0	0
79	1:50	0.25	12.5	10	1	0	0
80	1:67	0.25	16.75	10	1	0	0
81	1:75	0.2	15	10	1	0	0
82	1:100	0.2	20	10	1	0	0
83	1:200	0.1	20	10	1	0	0
84	1:250	0.08	20	10	1	0	0
85	1:300	0.067	20	10	1	0	0
86	1:400	0.05	20	10	1	0	0
87	1:500	0.04	20	10	1	0	0
88	1:600	0.033	20	10	1	0	0
89	1:700	0.029	20	10	1	0	0
90	1:800	0.025	20	10	1	0	0
91	1:900	0.022	20	10	1	0	0
92	1:1000	0.02	20	10	1	0	0
93	4:1	1	0.25	10	10	0	0
94	3:1	1	0.33	10	10	0	0
95	2:1	1	0.5	10	10	0	0
96	1:1	1	1	10	10	0	0
97	1:2.5	1	2.5	10	10	0	0
98	1:5	1	5	10	10	0	0
99	1:10	1	10	10	10	0	0
100	1:20	1	20	10	10	0	0
101	1:25	0.5	12.5	10	10	0	0
102	1:50	0.25	12.5	10	10	0	0
103	1:67	0.25	16.75	10	10	0	0
104	1:75	0.2	15	10	10	0	0
105	1:100	0.2	20	10	10	0	0
106	1:200	0.1	20	10	10	0	0
107	1:250	0.08	20	10	10	0	0
108	1:300	0.067	20	10	10	0	0
109	1:400	0.05	20	10	10	0	0
110	1:500	0.04	20	10	10	0	0
111	1:600	0.033	20	10	10	0	0
112	1:700	0.029	20	10	10	0	0
113	1:800	0.025	20	10	10	0	0
114	1:900	0.022	20	10	10	0	0
115	1:1000	0.02	20	10	10	0	0
116	4:1	1	0.25	10	1	30	0
117	3:1	1	0.33	10	1	30	0
118	2:1	1	0.5	10	1	30	0
119	1:1	1	1	10	1	30	0

[0522]

120	1:2.5	1	2.5	10	1	30	0
121	1:5	1	5	10	1	30	0
122	1:10	1	10	10	1	30	0
123	1:20	1	20	10	1	30	0
124	1:25	0.5	12.5	10	1	30	0
125	1:50	0.25	12.5	10	1	30	0
126	1:67	0.25	16.75	10	1	30	0
127	1:75	0.2	15	10	1	30	0
128	1:100	0.2	20	10	1	30	0
129	1:200	0.1	20	10	1	30	0
130	1:250	0.08	20	10	1	30	0
131	1:300	0.067	20	10	1	30	0
132	1:400	0.05	20	10	1	30	0
133	1:500	0.04	20	10	1	30	0
134	1:600	0.033	20	10	1	30	0
135	1:700	0.029	20	10	1	30	0
136	1:800	0.025	20	10	1	30	0
137	1:900	0.022	20	10	1	30	0
138	1:1000	0.02	20	10	1	30	0
139	4:1	1	0.25	10	1	100	0
140	3:1	1	0.33	10	1	100	0
141	2:1	1	0.5	10	1	100	0
142	1:1	1	1	10	1	100	0
143	1:2.5	1	2.5	10	1	100	0
144	1:5	1	5	10	1	100	0
145	1:10	1	10	10	1	100	0
146	1:20	1	20	10	1	100	0
147	1:25	0.5	12.5	10	1	100	0
148	1:50	0.25	12.5	10	1	100	0
149	1:67	0.25	16.75	10	1	100	0
150	1:75	0.2	15	10	1	100	0
151	1:100	0.2	20	10	1	100	0
152	1:200	0.1	20	10	1	100	0
153	1:250	0.08	20	10	1	100	0
154	1:300	0.067	20	10	1	100	0
155	1:400	0.05	20	10	1	100	0
156	1:500	0.04	20	10	1	100	0
157	1:600	0.033	20	10	1	100	0
158	1:700	0.029	20	10	1	100	0
159	1:800	0.025	20	10	1	100	0
160	1:900	0.022	20	10	1	100	0
161	1:1000	0.02	20	10	1	100	0
162	4:1	1	0.25	10	1	300	0
163	3:1	1	0.33	10	1	300	0
164	2:1	1	0.5	10	1	300	0
165	1:1	1	1	10	1	300	0
166	1:2.5	1	2.5	10	1	300	0
167	1:5	1	5	10	1	300	0
168	1:10	1	10	10	1	300	0
169	1:20	1	20	10	1	300	0

[0523]

170	1:25	0.5	12.5	10	1	300	0
171	1:50	0.25	12.5	10	1	300	0
172	1:67	0.25	16.75	10	1	300	0
173	1:75	0.2	15	10	1	300	0
174	1:100	0.2	20	10	1	300	0
175	1:200	0.1	20	10	1	300	0
176	1:250	0.08	20	10	1	300	0
177	1:300	0.067	20	10	1	300	0
178	1:400	0.05	20	10	1	300	0
179	1:500	0.04	20	10	1	300	0
180	1:600	0.033	20	10	1	300	0
181	1:700	0.029	20	10	1	300	0
182	1:800	0.025	20	10	1	300	0
183	1:900	0.022	20	10	1	300	0
184	1:1000	0.02	20	10	1	300	0
185	4:1	1	0.25	10	1	100	0.5
186	3:1	1	0.33	10	1	100	0.5
187	2:1	1	0.5	10	1	100	0.5
188	1:1	1	1	10	1	100	0.5
189	1:2.5	1	2.5	10	1	100	0.5
190	1:5	1	5	10	1	100	0.5
191	1:10	1	10	10	1	100	0.5
192	1:20	1	20	10	1	100	0.5
193	1:25	0.5	12.5	10	1	100	0.5
194	1:50	0.25	12.5	10	1	100	0.5
195	1:67	0.25	16.75	10	1	100	0.5
196	1:75	0.2	15	10	1	100	0.5
197	1:100	0.2	20	10	1	100	0.5
198	1:200	0.1	20	10	1	100	0.5
199	1:250	0.08	20	10	1	100	0.5
200	1:300	0.067	20	10	1	100	0.5
201	1:400	0.05	20	10	1	100	0.5
202	1:500	0.04	20	10	1	100	0.5
203	1:600	0.033	20	10	1	100	0.5
204	1:700	0.029	20	10	1	100	0.5
205	1:800	0.025	20	10	1	100	0.5
206	1:900	0.022	20	10	1	100	0.5
207	1:1000	0.02	20	10	1	100	0.5
208	4:1	1	0.25	10	1	100	1
209	3:1	1	0.33	10	1	100	1
210	2:1	1	0.5	10	1	100	1
211	1:1	1	1	10	1	100	1
212	1:2.5	1	2.5	10	1	100	1
213	1:5	1	5	10	1	100	1
214	1:10	1	10	10	1	100	1
215	1:20	1	20	10	1	100	1
216	1:25	0.5	12.5	10	1	100	1
217	1:50	0.25	12.5	10	1	100	1
218	1:67	0.25	16.75	10	1	100	1
219	1:75	0.2	15	10	1	100	1

[0524]

220	1:100	0.2	20	10	1	100	1
221	1:200	0.1	20	10	1	100	1
222	1:250	0.08	20	10	1	100	1
223	1:300	0.067	20	10	1	100	1
224	1:400	0.05	20	10	1	100	1
225	1:500	0.04	20	10	1	100	1
226	1:600	0.033	20	10	1	100	1
227	1:700	0.029	20	10	1	100	1
228	1:800	0.025	20	10	1	100	1
229	1:900	0.022	20	10	1	100	1
230	1:1000	0.02	20	10	1	100	1

[0525] a.尼达尼布碱或其尼达尼布盐内的尼达尼布碱中的尼达尼布量

[0526] 实例9.具有受控颗粒形态的尼达尼布HBr和吡非尼酮的高载药量固定剂量组合

[0527] 可以通过将尼达尼布和吡非尼酮溶解在热水(50℃)中来配制尼达尼布HBr、其碱或其他盐吡非尼酮的高载药量固定剂量组合调配物,其中添加货架形成剂(L-亮氨酸、三亮氨酸、硬脂酸钠、硬脂酸镁)和作为稳定剂的玻璃形成剂(蔗糖和海藻糖),其比率如下(表37)。

[0528] 表37.尼达尼布和吡非尼酮的高载药量固定剂量组合调配物

[0529]

调配物	尼达尼布/吡非尼酮比率（重量比）	活性药物百分比	壳形成剂百分比[a]	玻璃形成剂百分比
1	4:1	100%	N/A	N/A
2	4:1	90%	10% L-亮氨酸	N/A
3	4:1	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
4	4:1	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
5	4:1	95%	5%三亮氨酸	N/A
6	4:1	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
7	4:1	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
8	4:1	99%	1%硬脂酸钠	N/A
9	4:1	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
10	4:1	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
11	3:1	100%	N/A	N/A
12	3:1	90%	10% L-亮氨酸	N/A
13	3:1	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
14	3:1	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
15	3:1	95%	5%三亮氨酸	N/A
16	3:1	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
17	3:1	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
18	3:1	99%	1%硬脂酸钠	N/A
19	3:1	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
20	3:1	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
21	2:1	100%	N/A	N/A
22	2:1	90%	10% L-亮氨酸	N/A
23	2:1	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖

[0530]

24	2:1	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
25	2:1	95%	5%三亮氨酸	N/A
26	2:1	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
27	2:1	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
28	2:1	99%	1%硬脂酸钠	N/A
29	2:1	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
30	2:1	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
31	1:1	100%	N/A	N/A
32	1:1	90%	10% L-亮氨酸	N/A
33	1:1	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
34	1:1	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
35	1:1	95%	5%三亮氨酸	N/A
36	1:1	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
37	1:1	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
38	1:1	99%	1%硬脂酸钠	N/A
39	1:1	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
40	1:1	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
41	1:2.5	100%	N/A	N/A
42	1:2.5	90%	10% L-亮氨酸	N/A
43	1:2.5	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
44	1:2.5	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
45	1:2.5	95%	5%三亮氨酸	N/A
46	1:2.5	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
47	1:2.5	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
48	1:2.5	99%	1%硬脂酸钠	N/A
49	1:2.5	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
50	1:2.5	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
51	1:5	100%	N/A	N/A
52	1:5	90%	10% L-亮氨酸	N/A
53	1:5	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
54	1:5	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
55	1:5	95%	5%三亮氨酸	N/A
56	1:5	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
57	1:5	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
58	1:5	99%	1%硬脂酸钠	N/A
59	1:5	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
60	1:5	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
61	1:10	100%	N/A	N/A
62	1:10	90%	10% L-亮氨酸	N/A
63	1:10	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
64	1:10	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
65	1:10	95%	5%三亮氨酸	N/A
66	1:10	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
67	1:10	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
68	1:10	99%	1%硬脂酸钠	N/A

[0531]

69	1:10	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
70	1:10	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
71	1:20	100%	N/A	N/A
72	1:20	90%	10% L-亮氨酸	N/A
73	1:20	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
74	1:20	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
75	1:20	95%	5%三亮氨酸	N/A
76	1:20	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
77	1:20	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
78	1:20	99%	1%硬脂酸钠	N/A
79	1:20	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
80	1:20	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
81	1:25	100%	N/A	N/A
82	1:25	90%	10% L-亮氨酸	N/A
83	1:25	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
84	1:25	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
85	1:25	95%	5%三亮氨酸	N/A
86	1:25	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
87	1:25	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
88	1:25	99%	1%硬脂酸钠	N/A
89	1:25	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
90	1:25	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
91	1:50	100%	N/A	N/A
92	1:50	90%	10% L-亮氨酸	N/A
93	1:50	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
94	1:50	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
95	1:50	95%	5%三亮氨酸	N/A
96	1:50	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
97	1:50	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
98	1:50	99%	1%硬脂酸钠	N/A
99	1:50	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
100	1:50	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
101	1:67	100%	N/A	N/A
102	1:67	90%	10% L-亮氨酸	N/A
103	1:67	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
104	1:67	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
105	1:67	95%	5%三亮氨酸	N/A
106	1:67	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
107	1:67	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
108	1:67	99%	1%硬脂酸钠	N/A
109	1:67	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
110	1:67	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
111	1:75	100%	N/A	N/A
112	1:75	90%	10% L-亮氨酸	N/A
113	1:75	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖

[0532]

114	1:75	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
115	1:75	95%	5%三亮氨酸	N/A
116	1:75	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
117	1:75	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
118	1:75	99%	1%硬脂酸钠	N/A
119	1:75	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
120	1:75	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
121	1:100	100%	N/A	N/A
122	1:100	90%	10% L-亮氨酸	N/A
123	1:100	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
124	1:100	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
125	1:100	95%	5%三亮氨酸	N/A
126	1:100	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
127	1:100	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
128	1:100	99%	1%硬脂酸钠	N/A
129	1:100	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
130	1:100	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
131	1:200	100%	N/A	N/A
132	1:200	90%	10% L-亮氨酸	N/A
133	1:200	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
134	1:200	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
135	1:200	95%	5%三亮氨酸	N/A
136	1:200	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
137	1:200	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
138	1:200	99%	1%硬脂酸钠	N/A
139	1:200	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
140	1:200	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
141	1:250	100%	N/A	N/A
142	1:250	90%	10% L-亮氨酸	N/A
143	1:250	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
144	1:250	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
145	1:250	95%	5%三亮氨酸	N/A
146	1:250	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
147	1:250	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
148	1:250	99%	1%硬脂酸钠	N/A
149	1:250	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
150	1:250	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
151	1:300	100%	N/A	N/A
152	1:300	90%	10% L-亮氨酸	N/A
153	1:300	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
154	1:300	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
155	1:300	95%	5%三亮氨酸	N/A
156	1:300	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
157	1:300	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
157	1:300	99%	1%硬脂酸钠	N/A

	159	1:300	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
	160	1:300	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
	161	1:400	100%	N/A	N/A
	162	1:400	90%	10% L-亮氨酸	N/A
	163	1:400	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
	164	1:400	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
	165	1:400	95%	5%三亮氨酸	N/A
	166	1:400	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
	167	1:400	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
	168	1:400	99%	1%硬脂酸钠	N/A
	169	1:400	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
	170	1:400	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
	171	1:500	100%	N/A	N/A
	172	1:500	90%	10% L-亮氨酸	N/A
	173	1:500	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
	174	1:500	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
	175	1:500	95%	5%三亮氨酸	N/A
	176	1:500	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
	177	1:500	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
	178	1:500	99%	1%硬脂酸钠	N/A
	179	1:500	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
	180	1:500	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
[0533]	181	1:600	100%	N/A	N/A
	182	1:600	90%	10% L-亮氨酸	N/A
	183	1:600	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
	184	1:600	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
	185	1:600	95%	5%三亮氨酸	N/A
	186	1:600	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
	187	1:600	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
	188	1:600	99%	1%硬脂酸钠	N/A
	189	1:600	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
	190	1:600	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
	191	1:700	100%	N/A	N/A
	192	1:700	90%	10% L-亮氨酸	N/A
	193	1:700	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
	194	1:700	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
	195	1:700	95%	5%三亮氨酸	N/A
	196	1:700	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
	197	1:700	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
	198	1:700	99%	1%硬脂酸钠	N/A
	199	1:700	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
	200	1:700	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
	201	1:800	100%	N/A	N/A
	202	1:800	90%	10% L-亮氨酸	N/A
	203	1:800	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖

[0534]

204	1:800	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
205	1:800	95%	5%三亮氨酸	N/A
206	1:800	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
207	1:800	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
208	1:800	99%	1%硬脂酸钠	N/A
209	1:800	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
210	1:800	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
211	1:900	100%	N/A	N/A
212	1:900	90%	10% L-亮氨酸	N/A
213	1:900	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
214	1:900	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
215	1:900	95%	5%三亮氨酸	N/A
216	1:900	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
217	1:900	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
218	1:900	99%	1%硬脂酸钠	N/A
219	1:900	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
220	1:900	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖
221	1:1000	100%	N/A	N/A
222	1:1000	90%	10% L-亮氨酸	N/A
223	1:1000	70%	10% L-亮氨酸	20%蔗糖
224	1:1000	70%	10% L-亮氨酸	20%海藻糖
225	1:1000	95%	5%三亮氨酸	N/A
226	1:1000	75%	5%三亮氨酸	20%蔗糖
227	1:1000	75%	5%三亮氨酸	20%海藻糖
228	1:1000	99%	1%硬脂酸钠	N/A
229	1:1000	79%	1%硬脂酸钠	20%蔗糖
300	1:1000	79%	1%硬脂酸钠	20%海藻糖

[0535] a.硬脂酸钠可用硬脂酸镁代替

[0536] 使用Buchi MiniSpray干燥器B-290(Switzerland)在以下干燥条件下喷雾干燥上述调配物:入口温度,100-110℃;气流速率,450-500L/h;吸气器,90%,并且泵速,6.0mL/min。这些条件导致出口温度为45-50℃。将所得粉末收集在旋流分离器中。如通过扫描电子显微镜(SEM)所确定,它们具有光滑的球形形状(在不存在壳形成剂的情况下形成的颗粒)或皱褶表面(有壳形成剂)。

[0537] 通过下一代冲击器(NGI)测试上述调配物的体外气雾剂性能(细颗粒级分和MMAD)。将至多40mg粉末填充到明胶胶囊中(确切量取决于所需剂量),并使用低阻Plastiape RS01 DPI装置以100L/min的流速经2.4秒进行分散,以吸入4L空气。回收每个阶段中尼达尼布HBr和吡非尼酮的量,并通过HPLC进行分析。根据调配物的不同,可能需要多次致动才能在冲击器阶段收集足够量的药物。预计细颗粒级分(FPF)和质量中值空气动力学直径(MMAD)分别≥50%和≤5μm。达到目标尼达尼布和吡非尼酮的调配物量,以及填充到3号胶囊中的量。

[0538] 实例10.尼达尼布和吡非尼酮比率优化

[0539] 可以将上述调配物中选定的调配物填充到三至四个胶囊中,以产生分别在0.1mg至2mg(游离碱)和50mg至100mg范围内的尼达尼布和吡非尼酮固定剂量组合(表38)。

[0540] 表38.优化的尼达尼布或其盐与吡非尼酮组合调配物

[0541] a.硬脂酸钠可用硬脂酸镁代替

[0542] 表38.具有中空多孔颗粒的尼达尼布HBr和吡非尼酮的高载药量固定剂量组合

喷雾干燥调配物	尼达尼布/吡非尼酮比率（重量比）	活性药物（尼达尼布或其盐，包括氢溴酸盐/吡非尼酮）[a]	调配物组分	调配物量(mg)
1	4:1	100 mg/25 mg	无赋形剂	125.00
2	4:1	100 mg/25 mg	10%亮氨酸	138.89
3	4:1	100 mg/25 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	178.57
4	4:1	100 mg/25 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	178.57
5	4:1	100 mg/25 mg	5% T-亮氨酸	131.58
6	4:1	100 mg/25 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	166.67
7	4:1	100 mg/25 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	166.67
8	4:1	100 mg/25 mg	1%硬脂酸钠	126.26
9	4:1	100 mg/25 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	158.23
10	4:1	100 mg/25 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	158.23
11	3:1	100 mg/33.3 mg	无赋形剂	133.33
12	3:1	100 mg/33.3 mg	10%亮氨酸	148.14
13	3:1	100 mg/33.3 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	190.47
[0543] 14	3:1	100 mg/33.3 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	190.47
15	3:1	100 mg/33.3 mg	5% T-亮氨酸	140.35
16	3:1	100 mg/33.3 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	177.77
17	3:1	100 mg/33.3 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	177.77
18	3:1	100 mg/33.3 mg	1%硬脂酸钠	134.68
19	3:1	100 mg/33.3 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	168.77
20	3:1	100 mg/33.3 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	168.77
21	2:1	100 mg/50 mg	无赋形剂	150.00
22	2:1	100 mg/50 mg	10%亮氨酸	166.67
23	2:1	100 mg/50 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	214.29
24	2:1	100 mg/50 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	214.29
25	2:1	100 mg/50 mg	5% T-亮氨酸	157.89
26	2:1	100 mg/50 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	200.00
27	2:1	100 mg/50 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	200.00
28	2:1	100 mg/50 mg	1%硬脂酸钠	151.52
29	2:1	100 mg/50 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	189.87
30	2:1	100 mg/50 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	189.87

[0544]

31	1:1	100 mg/100 mg	无赋形剂	200.00
32	1:1	100 mg/100 mg	10%亮氨酸	166.67
33	1:1	100 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	214.29
34	1:1	100 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	214.29
35	1:1	100 mg/100 mg	5% T-亮氨酸	157.89
36	1:1	100 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	200.00
37	1:1	100 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	200.00
38	1:1	100 mg/100 mg	1%硬脂酸钠	151.52
39	1:1	100 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	189.87
40	1:1	100 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	189.87
41	4:1	75 mg/18.75 mg	无赋形剂	93.75
42	4:1	75 mg/18.75 mg	10%亮氨酸	104.17
43	4:1	75 mg/18.75 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	133.93
44	4:1	75 mg/18.75 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	133.93
45	4:1	75 mg/18.75 mg	5% T-亮氨酸	98.68
46	4:1	75 mg/18.75 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	125.00
47	4:1	75 mg/18.75 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	125.00
48	4:1	75 mg/18.75 mg	1%硬脂酸钠	94.70
49	4:1	75 mg/18.75 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	118.67
50	4:1	75 mg/18.75 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	118.67
51	3:1	75 mg/25 mg	无赋形剂	100.00
52	3:1	75 mg/25 mg	10%亮氨酸	111.11
53	3:1	75 mg/25 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	142.86
54	3:1	75 mg/25 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	142.86
55	3:1	75 mg/25 mg	5% T-亮氨酸	105.26
56	3:1	75 mg/25 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	133.33
57	3:1	75 mg/25 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	133.33
58	3:1	75 mg/25 mg	1%硬脂酸钠	101.01
59	3:1	75 mg/25 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	126.58
60	3:1	75 mg/25 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	126.58
61	2:1	75 mg/37.5 mg	无赋形剂	112.50
62	2:1	75 mg/37.5 mg	10%亮氨酸	125.00
63	2:1	75 mg/37.5 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	160.71
64	2:1	75 mg/37.5 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	160.71
65	2:1	75 mg/37.5 mg	5% T-亮氨酸	118.42
66	2:1	75 mg/37.5 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	150.00
67	2:1	75 mg/37.5 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	150.00
68	2:1	75 mg/37.5 mg	1%硬脂酸钠	113.64
69	2:1	75 mg/37.5 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	142.41
70	2:1	75 mg/37.5 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	142.41
71	1:1	75 mg/75 mg	无赋形剂	150.00
72	1:1	75 mg/75 mg	10%亮氨酸	166.67
73	1:1	75 mg/75 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	214.29
74	1:1	75 mg/75 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	214.29

[0545]

75	1:1	75 mg/75 mg	5% T-亮氨酸	157.89
76	1:1	75 mg/75 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	200.00
77	1:1	75 mg/75 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	200.00
78	1:1	75 mg/75 mg	1%硬脂酸钠	151.52
79	1:1	75 mg/75 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	189.87
80	1:1	75 mg/75 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	189.87
81	4:1	50 mg/12.5 mg	无赋形剂	62.50
82	4:1	50 mg/12.5 mg	10%亮氨酸	69.44
83	4:1	50 mg/12.5 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	89.29
84	4:1	50 mg/12.5 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	89.29
85	4:1	50 mg/12.5 mg	5% T-亮氨酸	65.79
86	4:1	50 mg/12.5 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	83.33
87	4:1	50 mg/12.5 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	83.33
88	4:1	50 mg/12.5 mg	1%硬脂酸钠	63.13
89	4:1	50 mg/12.5 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	79.11
90	4:1	50 mg/12.5 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	79.11
91	3:1	50 mg/16.67 mg	无赋形剂	66.67
92	3:1	50 mg/16.67 mg	10%亮氨酸	74.07
93	3:1	50 mg/16.67 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	95.24
94	3:1	50 mg/16.67 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	95.24
95	3:1	50 mg/16.67 mg	5% T-亮氨酸	70.18
96	3:1	50 mg/16.67 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	88.89
97	3:1	50 mg/16.67 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	88.89
98	3:1	50 mg/16.67 mg	1%硬脂酸钠	67.34
99	3:1	50 mg/16.67 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	84.39
100	3:1	50 mg/16.67 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	84.39
101	2:1	50 mg/25 mg	无赋形剂	75.00
102	2:1	50 mg/25 mg	10%亮氨酸	83.33
103	2:1	50 mg/25 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	107.14
104	2:1	50 mg/25 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	107.14
105	2:1	50 mg/25 mg	5% T-亮氨酸	78.95
106	2:1	50 mg/25 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	100.00
107	2:1	50 mg/25 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	100.00
108	2:1	50 mg/25 mg	1%硬脂酸钠	75.76
109	2:1	50 mg/25 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	94.94
110	2:1	50 mg/25 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	94.94
111	1:1	50 mg/50 mg	无赋形剂	50.00
112	1:1	50 mg/50 mg	10%亮氨酸	55.56
113	1:1	50 mg/50 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	71.43
114	1:1	50 mg/50 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	71.43
115	1:1	50 mg/50 mg	5% T-亮氨酸	52.63
116	1:1	50 mg/50 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	66.67
117	1:1	50 mg/50 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	66.67
118	1:1	50 mg/50 mg	1%硬脂酸钠	50.51

[0546]

119	1:1	50 mg/50 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	63.29
120	1:1	50 mg/50 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	63.29
121	4:1	20 mg/5 mg	无赋形剂	25.00
122	4:1	20 mg/5 mg	10%亮氨酸	27.78
123	4:1	20 mg/5 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	35.71
124	4:1	20 mg/5 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	35.71
125	4:1	20 mg/5 mg	5% T-亮氨酸	26.32
126	4:1	20 mg/5 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	33.33
127	4:1	20 mg/5 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	33.33
128	4:1	20 mg/5 mg	1%硬脂酸钠	25.25
129	4:1	20 mg/5 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	31.65
130	4:1	20 mg/5 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	31.65
131	3:1	20 mg/6.67 mg	无赋形剂	26.67
132	3:1	20 mg/6.67 mg	10%亮氨酸	29.63
133	3:1	20 mg/6.67 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	38.10
134	3:1	20 mg/6.67 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	38.10
135	3:1	20 mg/6.67 mg	5% T-亮氨酸	28.07
136	3:1	20 mg/6.67 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	35.56
137	3:1	20 mg/6.67 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	35.56
138	3:1	20 mg/6.67 mg	1%硬脂酸钠	26.94
139	3:1	20 mg/6.67 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	33.76
140	3:1	20 mg/6.67 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	33.76
141	2:1	20 mg/10 mg	无赋形剂	75.00
142	2:1	20 mg/10 mg	10%亮氨酸	30.00
143	2:1	20 mg/10 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	33.33
144	2:1	20 mg/10 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	42.86
145	2:1	20 mg/10 mg	5% T-亮氨酸	42.86
146	2:1	20 mg/10 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	31.58
147	2:1	20 mg/10 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	40.00
148	2:1	20 mg/10 mg	1%硬脂酸钠	40.00
149	2:1	20 mg/10 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	30.30
150	2:1	20 mg/10 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	37.97
150	1:1	20 mg/20 mg	无赋形剂	40.00
152	1:1	20 mg/20 mg	10%亮氨酸	44.44
153	1:1	20 mg/20 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	57.14
154	1:1	20 mg/20 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	57.14
155	1:1	20 mg/20 mg	5% T-亮氨酸	42.11
156	1:1	20 mg/20 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	53.33
157	1:1	20 mg/20 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	53.33
158	1:1	20 mg/20 mg	1%硬脂酸钠	40.40
159	1:1	20 mg/20 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	50.63
160	1:1	20 mg/20 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	50.63
161	4:1	10 mg/2.5 mg	无赋形剂	12.50
162	4:1	10 mg/2.5 mg	10%亮氨酸	13.89

[0547]

163	4:1	10 mg/2.5 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	17.86
164	4:1	10 mg/2.5 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	17.86
165	4:1	10 mg/2.5 mg	5% T-亮氨酸	13.16
166	4:1	10 mg/2.5 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	16.67
167	4:1	10 mg/2.5 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	16.67
168	4:1	10 mg/2.5 mg	1%硬脂酸钠	12.63
169	4:1	10 mg/2.5 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	15.82
170	4:1	10 mg/2.5 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	15.82
171	3:1	10 mg/3.33 mg	无赋形剂	26.67
172	3:1	10 mg/3.33 mg	10%亮氨酸	13.33
173	3:1	10 mg/3.33 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	14.81
174	3:1	10 mg/3.33 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	19.04
175	3:1	10 mg/3.33 mg	5% T-亮氨酸	19.04
176	3:1	10 mg/3.33 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	14.03
177	3:1	10 mg/3.33 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	17.77
178	3:1	10 mg/3.33 mg	1%硬脂酸钠	17.77
179	3:1	10 mg/3.33 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	13.46
180	3:1	10 mg/3.33 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	16.87
181	2:1	10 mg/5 mg	无赋形剂	15.00
182	2:1	10 mg/5 mg	10%亮氨酸	16.67
183	2:1	10 mg/5 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	21.43
184	2:1	10 mg/5 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	21.43
185	2:1	10 mg/5 mg	5% T-亮氨酸	15.79
186	2:1	10 mg/5 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	20.00
187	2:1	10 mg/5 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	20.00
188	2:1	10 mg/5 mg	1%硬脂酸钠	15.15
189	2:1	10 mg/5 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	18.99
191	2:1	10 mg/5 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	18.99
190	1:1	10 mg/10 mg	无赋形剂	20.00
192	1:1	10 mg/10 mg	10%亮氨酸	22.22
193	1:1	10 mg/10 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	28.57
194	1:1	10 mg/10 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	28.57
195	1:1	10 mg/10 mg	5% T-亮氨酸	21.05
196	1:1	10 mg/10 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	26.67
197	1:1	10 mg/10 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	26.67
198	1:1	10 mg/10 mg	1%硬脂酸钠	20.20
199	1:1	10 mg/10 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	25.32
200	1:1	10 mg/10 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	25.32
201	4:1	9 mg/2.25 mg	无赋形剂	11.25
202	4:1	9 mg/2.25 mg	10%亮氨酸	12.50
203	4:1	9 mg/2.25 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	16.07
204	4:1	9 mg/2.25 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	16.07
205	4:1	9 mg/2.25 mg	5% T-亮氨酸	11.84
206	4:1	9 mg/2.25 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	15.00

[0548]

207	4:1	9 mg/2.25 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	15.00
208	4:1	9 mg/2.25 mg	1%硬脂酸钠	11.36
209	4:1	9 mg/2.25 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	14.24
210	4:1	9 mg/2.25 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	14.24
211	3:1	9 mg/3 mg	无赋形剂	12.00
212	3:1	9 mg/3 mg	10%亮氨酸	13.33
213	3:1	9 mg/3 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	17.14
214	3:1	9 mg/3 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	17.14
215	3:1	9 mg/3 mg	5% T-亮氨酸	12.63
216	3:1	9 mg/3 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	16.00
217	3:1	9 mg/3 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	16.00
218	3:1	9 mg/3 mg	1%硬脂酸钠	12.12
219	3:1	9 mg/3 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	15.19
220	3:1	9 mg/3 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	15.19
221	2:1	9 mg/4.5 mg	无赋形剂	13.50
222	2:1	9 mg/4.5 mg	10%亮氨酸	15.00
223	2:1	9 mg/4.5 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	19.29
224	2:1	9 mg/4.5 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	19.29
225	2:1	9 mg/4.5 mg	5% T-亮氨酸	14.21
226	2:1	9 mg/4.5 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	18.00
227	2:1	9 mg/4.5 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	18.00
228	2:1	9 mg/4.5 mg	1%硬脂酸钠	13.64
229	2:1	9 mg/4.5 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	17.09
230	2:1	9 mg/4.5 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	17.09
231	1:1	9 mg/9 mg	无赋形剂	18.00
232	1:1	9 mg/9 mg	10%亮氨酸	20.00
233	1:1	9 mg/9 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	25.71
234	1:1	9 mg/9 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	25.71
235	1:1	9 mg/9 mg	5% T-亮氨酸	18.95
236	1:1	9 mg/9 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	24.00
237	1:1	9 mg/9 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	24.00
238	1:1	9 mg/9 mg	1%硬脂酸钠	18.18
239	1:1	9 mg/9 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	22.78
240	1:1	9 mg/9 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	22.78
241	4:1	8 mg/2 mg	无赋形剂	10.00
242	4:1	8 mg/2 mg	10%亮氨酸	11.11
243	4:1	8 mg/2 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	14.29
244	4:1	8 mg/2 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	14.29
245	4:1	8 mg/2 mg	5% T-亮氨酸	10.53
246	4:1	8 mg/2 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	13.33
247	4:1	8 mg/2 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	13.33
248	4:1	8 mg/2 mg	1%硬脂酸钠	10.10
249	4:1	8 mg/2 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	12.66
250	4:1	8 mg/2 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	12.66

[0549]

251	3:1	8 mg/2.67 mg	无赋形剂	10.67
252	3:1	8 mg/2.67 mg	10%亮氨酸	11.86
253	3:1	8 mg/2.67 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	15.24
254	3:1	8 mg/2.67 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	15.24
255	3:1	8 mg/2.67 mg	5% T-亮氨酸	11.23
256	3:1	8 mg/2.67 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	14.23
257	3:1	8 mg/2.67 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	14.23
258	3:1	8 mg/2.67 mg	1%硬脂酸钠	10.78
259	3:1	8 mg/2.67 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	13.51
260	3:1	8 mg/2.67 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	13.51
261	2:1	8 mg/4 mg	无赋形剂	12.00
262	2:1	8 mg/4 mg	10%亮氨酸	13.33
263	2:1	8 mg/4 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	17.14
264	2:1	8 mg/4 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	17.14
265	2:1	8 mg/4 mg	5% T-亮氨酸	12.63
266	2:1	8 mg/4 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	16.00
267	2:1	8 mg/4 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	16.00
268	2:1	8 mg/4 mg	1%硬脂酸钠	12.12
269	2:1	8 mg/4 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	15.19
270	2:1	8 mg/4 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	15.19
271	1:1	8 mg/8 mg	无赋形剂	16.00
272	1:1	8 mg/8 mg	10%亮氨酸	17.78
273	1:1	8 mg/8 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	22.86
274	1:1	8 mg/8 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	22.86
275	1:1	8 mg/8 mg	5% T-亮氨酸	16.84
276	1:1	8 mg/8 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	21.33
277	1:1	8 mg/8 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	21.33
278	1:1	8 mg/8 mg	1%硬脂酸钠	16.16
279	1:1	8 mg/8 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	20.25
280	1:1	8 mg/8 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	20.25
281	4:1	7 mg/1.75 mg	无赋形剂	8.75
282	4:1	7 mg/1.75 mg	10%亮氨酸	9.72
283	4:1	7 mg/1.75 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	12.50
284	4:1	7 mg/1.75 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	12.50
285	4:1	7 mg/1.75 mg	5% T-亮氨酸	9.21
286	4:1	7 mg/1.75 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	11.67
287	4:1	7 mg/1.75 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	11.67
288	4:1	7 mg/1.75 mg	1%硬脂酸钠	8.84
289	4:1	7 mg/1.75 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	11.08
290	4:1	7 mg/1.75 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	11.08
291	3:1	7 mg/2.33 mg	无赋形剂	9.33
292	3:1	7 mg/2.33 mg	10%亮氨酸	10.37
293	3:1	7 mg/2.33 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	13.33
294	3:1	7 mg/2.33 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	13.33

[0550]

295	3:1	7 mg/2.33 mg	5% T-亮氨酸	9.82
296	3:1	7 mg/2.33 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	12.44
297	3:1	7 mg/2.33 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	12.44
298	3:1	7 mg/2.33 mg	1%硬脂酸钠	9.42
299	3:1	7 mg/2.33 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	11.81
300	3:1	7 mg/2.33 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	11.81
301	2:1	7 mg/3.5 mg	无赋形剂	10.50
302	2:1	7 mg/3.5 mg	10%亮氨酸	11.67
303	2:1	7 mg/3.5 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	15.00
304	2:1	7 mg/3.5 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	15.00
305	2:1	7 mg/3.5 mg	5% T-亮氨酸	11.05
306	2:1	7 mg/3.5 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	14.00
307	2:1	7 mg/3.5 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	14.00
308	2:1	7 mg/3.5 mg	1%硬脂酸钠	10.61
309	2:1	7 mg/3.5 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	13.29
310	2:1	7 mg/3.5 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	13.29
311	1:1	7 mg/7 mg	无赋形剂	14.00
312	1:1	7 mg/7 mg	10%亮氨酸	15.56
313	1:1	7 mg/7 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	20.00
314	1:1	7 mg/7 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	20.00
315	1:1	7 mg/7 mg	5% T-亮氨酸	14.74
316	1:1	7 mg/7 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	18.67
317	1:1	7 mg/7 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	18.67
318	1:1	7 mg/7 mg	1%硬脂酸钠	14.14
319	1:1	7 mg/7 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	17.72
320	1:1	7 mg/7 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	17.72
321	4:1	6 mg/1.5 mg	无赋形剂	7.50
322	4:1	6 mg/1.5 mg	10%亮氨酸	8.33
323	4:1	6 mg/1.5 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	10.71
324	4:1	6 mg/1.5 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	10.71
325	4:1	6 mg/1.5 mg	5% T-亮氨酸	7.89
326	4:1	6 mg/1.5 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	10.00
327	4:1	6 mg/1.5 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	10.00
328	4:1	6 mg/1.5 mg	1%硬脂酸钠	7.58
329	4:1	6 mg/1.5 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	9.49
330	4:1	6 mg/1.5 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	9.49
331	3:1	6 mg/2 mg	无赋形剂	8.00
332	3:1	6 mg/2 mg	10%亮氨酸	8.89
333	3:1	6 mg/2 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	11.43
334	3:1	6 mg/2 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	11.43
335	3:1	6 mg/2 mg	5% T-亮氨酸	8.42
336	3:1	6 mg/2 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	10.67
337	3:1	6 mg/2 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	10.67
338	3:1	6 mg/2 mg	1%硬脂酸钠	8.08

[0551]

339	3:1	6 mg/2 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	10.13
340	3:1	6 mg/2 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	10.13
341	2:1	6 mg/3 mg	无赋形剂	9.00
342	2:1	6 mg/3 mg	10%亮氨酸	10.00
343	2:1	6 mg/3 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	12.86
344	2:1	6 mg/3 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	12.86
345	2:1	6 mg/3 mg	5% T-亮氨酸	9.47
346	2:1	6 mg/3 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	12.00
347	2:1	6 mg/3 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	12.00
348	2:1	6 mg/3 mg	1%硬脂酸钠	9.09
349	2:1	6 mg/3 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	11.39
350	2:1	6 mg/3 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	11.39
351	1:1	6 mg/6 mg	无赋形剂	12.00
352	1:1	6 mg/6 mg	10%亮氨酸	13.33
353	1:1	6 mg/6 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	17.14
534	1:1	6 mg/6 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	17.14
355	1:1	6 mg/6 mg	5% T-亮氨酸	12.63
356	1:1	6 mg/6 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	16.00
357	1:1	6 mg/6 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	16.00
358	1:1	6 mg/6 mg	1%硬脂酸钠	12.12
359	1:1	6 mg/6 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	15.19
360	1:1	6 mg/6 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	15.19
361	4:1	5 mg/1.25 mg	无赋形剂	6.25
362	4:1	5 mg/1.25 mg	10%亮氨酸	6.94
363	4:1	5 mg/1.25 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	8.93
364	4:1	5 mg/1.25 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	8.93
365	4:1	5 mg/1.25 mg	5% T-亮氨酸	6.58
366	4:1	5 mg/1.25 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	8.33
367	4:1	5 mg/1.25 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	8.33
368	4:1	5 mg/1.25 mg	1%硬脂酸钠	6.31
369	4:1	5 mg/1.25 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	7.91
370	4:1	5 mg/1.25 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	7.91
371	3:1	5 mg/1.67 mg	无赋形剂	6.67
372	3:1	5 mg/1.67 mg	10%亮氨酸	7.41
373	3:1	5 mg/1.67 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	9.53
374	3:1	5 mg/1.67 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	9.53
375	3:1	5 mg/1.67 mg	5% T-亮氨酸	7.02
376	3:1	5 mg/1.67 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	8.89
377	3:1	5 mg/1.67 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	8.89
378	3:1	5 mg/1.67 mg	1%硬脂酸钠	6.74
379	3:1	5 mg/1.67 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	8.44
380	3:1	5 mg/1.67 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	8.44
381	2:1	5 mg/2.5 mg	无赋形剂	7.50
382	2:1	5 mg/2.5 mg	10%亮氨酸	8.33

[0552]

383	2:1	5 mg/2.5 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	10.71
384	2:1	5 mg/2.5 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	10.71
385	2:1	5 mg/2.5 mg	5% T-亮氨酸	7.89
386	2:1	5 mg/2.5 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	10.00
387	2:1	5 mg/2.5 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	10.00
3388	2:1	5 mg/2.5 mg	1%硬脂酸钠	7.58
389	2:1	5 mg/2.5 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	9.49
390	2:1	5 mg/2.5 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	9.49
391	1:1	5 mg/5 mg	无赋形剂	10.00
392	1:1	5 mg/5 mg	10%亮氨酸	11.11
393	1:1	5 mg/5 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	14.29
394	1:1	5 mg/5 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	14.29
395	1:1	5 mg/5 mg	5% T-亮氨酸	10.53
396	1:1	5 mg/5 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	13.33
397	1:1	5 mg/5 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	13.33
398	1:1	5 mg/5 mg	1%硬脂酸钠	10.10
399	1:1	5 mg/5 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	12.66
400	1:1	5 mg/5 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	12.66
401	4:1	4 mg/1 mg	无赋形剂	5.00
402	4:1	4 mg/1 mg	10%亮氨酸	5.56
403	4:1	4 mg/1 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	7.14
404	4:1	4 mg/1 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	7.14
405	4:1	4 mg/1 mg	5% T-亮氨酸	5.26
406	4:1	4 mg/1 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	6.67
407	4:1	4 mg/1 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	6.67
408	4:1	4 mg/1 mg	1%硬脂酸钠	5.05
409	4:1	4 mg/1 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	6.33
410	4:1	4 mg/1 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	6.33
411	3:1	4 mg/1.33 mg	无赋形剂	5.33
412	3:1	4 mg/1.33 mg	10%亮氨酸	5.93
413	3:1	4 mg/1.33 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	7.62
414	3:1	4 mg/1.33 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	7.62
415	3:1	4 mg/1.33 mg	5% T-亮氨酸	5.61
416	3:1	4 mg/1.33 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	7.11
417	3:1	4 mg/1.33 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	7.11
418	3:1	4 mg/1.33 mg	1%硬脂酸钠	5.39
419	3:1	4 mg/1.33 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	6.75
420	3:1	4 mg/1.33 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	6.75
421	2:1	4 mg/2 mg	无赋形剂	6.00
422	2:1	4 mg/2 mg	10%亮氨酸	6.67
423	2:1	4 mg/2 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	8.57
424	2:1	4 mg/2 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	8.57
425	2:1	4 mg/2 mg	5% T-亮氨酸	6.32
426	2:1	4 mg/2 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	8.00

[0553]

427	2:1	4 mg/2 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	8.00
428	2:1	4 mg/2 mg	1%硬脂酸钠	6.06
429	2:1	4 mg/2 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	7.59
430	2:1	4 mg/2 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	7.59
431	1:1	4 mg/4 mg	无赋形剂	8.00
432	1:1	4 mg/4 mg	10%亮氨酸	8.89
433	1:1	4 mg/4 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	11.43
434	1:1	4 mg/4 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	11.43
435	1:1	4 mg/4 mg	5% T-亮氨酸	8.42
436	1:1	4 mg/4 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	10.67
437	1:1	4 mg/4 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	10.67
438	1:1	4 mg/4 mg	1%硬脂酸钠	8.08
439	1:1	4 mg/4 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	10.13
440	1:1	4 mg/4 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	10.13
441	4:1	3 mg/0.75 mg	无赋形剂	3.75
442	4:1	3 mg/0.75 mg	10%亮氨酸	4.17
443	4:1	3 mg/0.75 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	5.36
444	4:1	3 mg/0.75 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	5.36
445	4:1	3 mg/0.75 mg	5% T-亮氨酸	3.95
446	4:1	3 mg/0.75 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	5.00
447	4:1	3 mg/0.75 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	5.00
448	4:1	3 mg/0.75 mg	1%硬脂酸钠	3.79
449	4:1	3 mg/0.75 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	4.75
450	4:1	3 mg/0.75 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	4.75
451	3:1	3 mg/1 mg	无赋形剂	4.00
452	3:1	3 mg/1 mg	10%亮氨酸	4.44
453	3:1	3 mg/1 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	5.71
454	3:1	3 mg/1 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	5.71
455	3:1	3 mg/1 mg	5% T-亮氨酸	4.21
456	3:1	3 mg/1 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	5.33
457	3:1	3 mg/1 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	5.33
458	3:1	3 mg/1 mg	1%硬脂酸钠	4.04
459	3:1	3 mg/1 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	5.06
460	3:1	3 mg/1 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	5.06
461	2:1	3 mg/1.5 mg	无赋形剂	4.50
462	2:1	3 mg/1.5 mg	10%亮氨酸	5.00
463	2:1	3 mg/1.5 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	6.43
464	2:1	3 mg/1.5 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	6.43
465	2:1	3 mg/1.5 mg	5% T-亮氨酸	4.74
466	2:1	3 mg/1.5 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	6.00
467	2:1	3 mg/1.5 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	6.00
468	2:1	3 mg/1.5 mg	1%硬脂酸钠	4.55
469	2:1	3 mg/1.5 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	5.70
470	2:1	3 mg/1.5 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	5.70

[0554]

471	1:1	3 mg/3 mg	无赋形剂	6.00
472	1:1	3 mg/3 mg	10%亮氨酸	6.67
473	1:1	3 mg/3 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	8.57
474	1:1	3 mg/3 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	8.57
475	1:1	3 mg/3 mg	5% T-亮氨酸	6.32
476	1:1	3 mg/3 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	8.00
477	1:1	3 mg/3 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	8.00
478	1:1	3 mg/3 mg	1%硬脂酸钠	6.06
479	1:1	3 mg/3 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	7.59
480	1:1	3 mg/3 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	7.59
481	4:1	2 mg/0.5 mg	无赋形剂	2.50
482	4:1	2 mg/0.5 mg	10%亮氨酸	2.78
483	4:1	2 mg/0.5 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	3.57
484	4:1	2 mg/0.5 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	3.57
485	4:1	2 mg/0.5 mg	5% T-亮氨酸	2.63
486	4:1	2 mg/0.5 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	3.33
487	4:1	2 mg/0.5 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	3.33
488	4:1	2 mg/0.5 mg	1%硬脂酸钠	2.53
489	4:1	2 mg/0.5 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	3.16
490	4:1	2 mg/0.5 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	3.16
491	3:1	2 mg/0.67 mg	无赋形剂	2.67
492	3:1	2 mg/0.67 mg	10%亮氨酸	2.97
493	3:1	2 mg/0.67 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	3.81
494	3:1	2 mg/0.67 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	3.81
495	3:1	2 mg/0.67 mg	5% T-亮氨酸	2.81
496	3:1	2 mg/0.67 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	3.56
497	3:1	2 mg/0.67 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	3.56
498	3:1	2 mg/0.67 mg	1%硬脂酸钠	2.70
499	3:1	2 mg/0.67 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	3.38
500	3:1	2 mg/0.67 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	3.38
501	2:1	2 mg/1 mg	无赋形剂	3.00
502	2:1	2 mg/1 mg	10%亮氨酸	3.33
503	2:1	2 mg/1 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	4.29
504	2:1	2 mg/1 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	4.29
505	2:1	2 mg/1 mg	5% T-亮氨酸	3.16
506	2:1	2 mg/1 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	4.00
507	2:1	2 mg/1 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	4.00
508	2:1	2 mg/1 mg	1%硬脂酸钠	3.03
509	2:1	2 mg/1 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	3.80
510	2:1	2 mg/1 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	3.80
511	1:1	2 mg/2 mg	无赋形剂	4.00
512	1:1	2 mg/2 mg	10%亮氨酸	4.44
513	1:1	2 mg/2 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	5.71
514	1:1	2 mg/2 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	5.71

[0555]

515	1:1	2 mg/2 mg	5% T-亮氨酸	4.21
516	1:1	2 mg/2 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	5.33
517	1:1	2 mg/2 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	5.33
518	1:1	2 mg/2 mg	1%硬脂酸钠	4.04
519	1:1	2 mg/2 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	5.06
520	1:1	2 mg/2 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	5.06
521	1:2.5	2 mg/5 mg	无赋形剂	7.00
522	1:2.5	2 mg/5 mg	10%亮氨酸	7.78
523	1:2.5	2 mg/5 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	10.00
524	1:2.5	2 mg/5 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	10.00
525	1:2.5	2 mg/5 mg	5% T-亮氨酸	7.37
526	1:2.5	2 mg/5 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	9.33
527	1:2.5	2 mg/5 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	9.33
528	1:2.5	2 mg/5 mg	1%硬脂酸钠	7.07
529	1:2.5	2 mg/5 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	8.86
530	1:2.5	2 mg/5 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	8.86
531	1:5	2 mg/10 mg	无赋形剂	12.00
532	1:5	2 mg/10 mg	10%亮氨酸	13.33
533	1:5	2 mg/10 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	17.14
534	1:5	2 mg/10 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	17.14
535	1:5	2 mg/10 mg	5% T-亮氨酸	12.63
536	1:5	2 mg/10 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	16.00
537	1:5	2 mg/10 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	16.00
538	1:5	2 mg/10 mg	1%硬脂酸钠	12.12
539	1:5	2 mg/10 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	15.19
540	1:5	2 mg/10 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	15.19
541	1:10	2 mg/20 mg	无赋形剂	22.00
542	1:10	2 mg/20 mg	10%亮氨酸	24.44
543	1:10	2 mg/20 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	31.43
544	1:10	2 mg/20 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	31.43
545	1:10	2 mg/20 mg	5% T-亮氨酸	23.16
546	1:10	2 mg/20 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	29.33
547	1:10	2 mg/20 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	29.33
548	1:10	2 mg/20 mg	1%硬脂酸钠	22.22
549	1:10	2 mg/20 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	27.85
550	1:10	2 mg/20 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	27.85
551	1:20	2 mg/40 mg	无赋形剂	42.00
552	1:20	2 mg/40 mg	10%亮氨酸	46.67
553	1:20	2 mg/40 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	60.00
554	1:20	2 mg/40 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	60.00
555	1:20	2 mg/40 mg	5% T-亮氨酸	44.21
556	1:20	2 mg/40 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	56.00
557	1:20	2 mg/40 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	56.00
558	1:20	2 mg/40 mg	1%硬脂酸钠	42.42

[0556]

559	1:20	2 mg/40 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	53.16
560	1:20	2 mg/40 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	53.16
561	1:25	2 mg/50 mg	无赋形剂	52.00
562	1:25	2 mg/50 mg	10%亮氨酸	57.78
563	1:25	2 mg/50 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	74.29
564	1:25	2 mg/50 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	74.29
565	1:25	2 mg/50 mg	5% T-亮氨酸	54.74
566	1:25	2 mg/50 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	69.33
567	1:25	2 mg/50 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	69.33
568	1:25	2 mg/50 mg	1%硬脂酸钠	52.53
569	1:25	2 mg/50 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	65.82
570	1:25	2 mg/50 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	65.82
571	1:50	2 mg/100 mg	无赋形剂	102.00
572	1:50	2 mg/100 mg	10%亮氨酸	113.33
573	1:50	2 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	145.71
574	1:50	2 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	145.71
575	1:50	2 mg/100 mg	5% T-亮氨酸	107.37
576	1:50	2 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	136.00
577	1:50	2 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	136.00
578	1:50	2 mg/100 mg	1%硬脂酸钠	103.03
579	1:50	2 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	129.11
580	1:50	2 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	129.11
581	1:67	1 mg/67 mg	无赋形剂	68
582	1:67	1 mg/67 mg	10%亮氨酸	75.55
583	1:67	1 mg/67 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	97.14
584	1:67	1 mg/67 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	97.14
585	1:67	1 mg/67 mg	5% T-亮氨酸	75.55
586	1:67	1 mg/67 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	90.66
587	1:67	1 mg/67 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	90.66
588	1:67	1 mg/67 mg	1%硬脂酸钠	103.03
589	1:67	1 mg/67 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	76.40
590	1:67	1 mg/67 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	76.40
591	1:75	1.33 mg/100 mg	无赋形剂	101.33
592	1:75	1.33 mg/100 mg	10%亮氨酸	112.59
593	1:75	1.33 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	144.76
594	1:75	1.33 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	144.76
595	1:75	1.33 mg/100 mg	5% T-亮氨酸	106.66
596	1:75	1.33 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	135.11
597	1:75	1.33 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	135.11
598	1:75	1.33 mg/100 mg	1%硬脂酸钠	102.35
599	1:75	1.33 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	128.27
600	1:75	1.33 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	128.27
601	1:100	1 mg/100 mg	无赋形剂	101.00
602	1:100	1 mg/100 mg	10%亮氨酸	112.22

[0557]

603	1:100	1 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	144.29
604	1:100	1 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	144.29
605	1:100	1 mg/100 mg	5% T-亮氨酸	106.32
606	1:100	1 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	134.67
607	1:100	1 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	134.67
608	1:100	1 mg/100 mg	1%硬脂酸钠	102.02
609	1:100	1 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	127.85
610	1:100	1 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	127.85
611	1:200	0.5 mg/100 mg	无赋形剂	100.50
612	1:200	0.5 mg/100 mg	10%亮氨酸	111.67
613	1:200	0.5 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	143.57
614	1:200	0.5 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	143.57
615	1:200	0.5 mg/100 mg	5% T-亮氨酸	105.79
616	1:200	0.5 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	134.00
617	1:200	0.5 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	134.00
618	1:200	0.5 mg/100 mg	1%硬脂酸钠	101.52
619	1:200	0.5 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	127.22
620	1:200	0.5 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	127.22
621	1:250	0.4 mg/100 mg	无赋形剂	100.40
622	1:250	0.4 mg/100 mg	10%亮氨酸	111.56
623	1:250	0.4 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	143.43
624	1:250	0.4 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	143.43
625	1:250	0.4 mg/100 mg	5% T-亮氨酸	105.68
626	1:250	0.4 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	133.87
627	1:250	0.4 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	133.87
628	1:250	0.4 mg/100 mg	1%硬脂酸钠	101.41
629	1:250	0.4 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	127.09
630	1:250	0.4 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	127.09
631	1:300	0.33 mg/100 mg	无赋形剂	100.33
632	1:300	0.33 mg/100 mg	10%亮氨酸	111.48
633	1:300	0.33 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	143.33
634	1:300	0.33 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	143.33
635	1:300	0.33 mg/100 mg	5% T-亮氨酸	105.61
636	1:300	0.33 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	133.77
637	1:300	0.33 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	133.77
638	1:300	0.33 mg/100 mg	1%硬脂酸钠	101.34
639	1:300	0.33 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	127.00
640	1:300	0.33 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	127.00
641	1:400	0.25 mg/100 mg	无赋形剂	100.25
642	1:400	0.25 mg/100 mg	10%亮氨酸	111.39
643	1:400	0.25 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	143.21
644	1:400	0.25 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	143.21
645	1:400	0.25 mg/100 mg	5% T-亮氨酸	105.53
646	1:400	0.25 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	133.67

[0558]

647	1:400	0.25 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	133.67
648	1:400	0.25 mg/100 mg	1%硬脂酸钠	101.26
649	1:400	0.25 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	126.90
650	1:400	0.25 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	126.90
651	1:500	0.2 mg/100 mg	无赋形剂	100.20
652	1:500	0.2 mg/100 mg	10%亮氨酸	111.33
653	1:500	0.2 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	143.14
654	1:500	0.2 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	143.14
655	1:500	0.2 mg/100 mg	5% T-亮氨酸	105.47
656	1:500	0.2 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	133.60
657	1:500	0.2 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	133.60
658	1:500	0.2 mg/100 mg	1%硬脂酸钠	101.21
659	1:500	0.2 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	126.84
660	1:500	0.2 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	126.84
661	1:600	0.167 mg/100 mg	无赋形剂	100.17
662	1:600	0.167 mg/100 mg	10%亮氨酸	111.30
663	1:600	0.167 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	143.10
664	1:600	0.167 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	143.10
665	1:600	0.167 mg/100 mg	5% T-亮氨酸	105.44
666	1:600	0.167 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	133.56
667	1:600	0.167 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	133.56
668	1:600	0.167 mg/100 mg	1%硬脂酸钠	101.18
669	1:600	0.167 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	126.79
670	1:600	0.167 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	126.79
671	1:700	0.143 mg/100 mg	无赋形剂	100.14
672	1:700	0.143 mg/100 mg	10%亮氨酸	111.27
673	1:700	0.143 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	143.06
674	1:700	0.143 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	143.06
675	1:700	0.143 mg/100 mg	5% T-亮氨酸	105.41
676	1:700	0.143 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	133.52
677	1:700	0.143 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	133.52
678	1:700	0.143 mg/100 mg	1%硬脂酸钠	101.15
679	1:700	0.143 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	126.76
680	1:700	0.143 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	126.76
681	1:800	0.125 mg/100 mg	无赋形剂	100.13
682	1:800	0.125 mg/100 mg	10%亮氨酸	111.25
683	1:800	0.125 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	143.04
684	1:800	0.125 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	143.04
685	1:800	0.125 mg/100 mg	5% T-亮氨酸	105.39
686	1:800	0.125 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	133.50
687	1:800	0.125 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	133.50
688	1:800	0.125 mg/100 mg	1%硬脂酸钠	101.14
689	1:800	0.125 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	126.74
690	1:800	0.125 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	126.74

[0559]

691	1:900	0.111 mg/100 mg	无赋形剂	100.111
692	1:900	0.111 mg/100 mg	10%亮氨酸	111.234
693	1:900	0.111 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	143.016
694	1:900	0.111 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	143.016
695	1:900	0.111 mg/100 mg	5% T-亮氨酸	105.380
696	1:900	0.111 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	133.481
697	1:900	0.111 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	133.481
698	1:900	0.111 mg/100 mg	1%硬脂酸钠	101.122
699	1:900	0.111 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	126.723
700	1:900	0.111 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	126.723
701	1:1000	0.1 mg/100 mg	无赋形剂	100.10
702	1:1000	0.1 mg/100 mg	10%亮氨酸	111.22
703	1:1000	0.1 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%蔗糖	143.00
704	1:1000	0.1 mg/100 mg	10%亮氨酸/20%海藻糖	143.00
705	1:1000	0.1 mg/100 mg	5% T-亮氨酸	105.37
706	1:1000	0.1 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%蔗糖	133.47
707	1:1000	0.1 mg/100 mg	5% T-亮氨酸/20%海藻糖	133.47
708	1:1000	0.1 mg/100 mg	1%硬脂酸钠	101.11
709	1:1000	0.1 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%蔗糖	126.71
710	1:1000	0.1 mg/100 mg	1%硬脂酸钠/20%海藻糖	126.71

[0560] a.尼达尼布碱或其尼达尼布盐内的尼达尼布碱中的尼达尼布量

[0561] 替代性地,由全氟化碳乳液制备具有高载药量和用于高气雾剂分散的多孔颗粒的吡非尼酮和尼达尼布的高载药量固定剂量组合干粉调配物。在此方法中,通过喷雾干燥技术用Buchi MiniSpray干燥器(Switzerland)或等同物在以下喷雾条件下制备吡非尼酮和尼达尼布HBr、尼达尼布碱或其其他盐的共喷中空颗粒:吸入:100%,入口温度:85℃;出口温度:61℃;进料泵:10%;N流量:2,800L/hr。通过将吡非尼酮和尼达尼布以不同比率溶解在加热至50℃的100克水中,按以下各种组合来制备进料溶液。高载药量尼达尼布或其盐和吡非尼酮组合调配物如表39所示。

[0562] 表39.高载药量尼达尼布或其盐和吡非尼酮组合调配物

[0563]

尼达尼布或其盐,包括氢溴酸盐(以尼达尼布碱表示)	吡非尼酮	溶解在 50℃水中至
40 mg	2 g	100 g
20 mg	2 g	100 g
10 mg	2 g	100 g
2 mg	2 g	100 g
40 mg	1 g	100 g
40 mg	500 mg	100 g
40 mg	100 mg	100 g

[0564] 在不同的烧杯中,使用台式均质器将5g二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)在750g热水(50℃)中均质化。将125克全氟辛基溴滴加到溶液中,同时混合。然后通过高压均质器对该溶液进行均质化。然后将该溶液与含有溶解的吡非尼酮和尼达尼布的溶液合并,并将所得溶液通过高压均化器进料,以制备原料溶液。在上述条件下将该溶液送入喷雾干燥器中。在旋流分离器处收集自由流动的白色粉末。如通过级联冲击法所确定,中空多孔硫酸沙丁胺醇颗粒的MMAD)≤5μm。SEM分析显示,粉末呈球形且高度多孔。预计所得粉末的振实密度小

于0.2g/cm3。

[0565] 通过下一代冲击器(NGI)测试上述调配物的体外气雾剂性能(细颗粒级分和MMAD)。将约20-30mg粉末填充到明胶或HPMC胶囊中,并使用低阻Plastiape RS01DPI装置以100L/min的流速经2.4秒进行分散,以吸入4L空气。回收每个阶段中尼达尼布HBr和吡非尼酮的量,并通过HPLC进行分析。根据调配物的不同,可能需要多次致动才能在冲击器阶段收集足够量的药物。预计细颗粒级分(FPF)和质量中值空气动力学直径(MMAD)分别≥50%和≤5μm。

[0566] 实例12.尼达尼布/PDE4组合

[0567] 尼达尼布HBr、其碱或其他盐与PDE4抑制剂(例如罗氟司特、阿普司特、克立硼罗、BI 101555和其他PDE4抑制剂)的固定剂量干粉组合可以通过乳糖载体共混物来制备。通过非限制性实例,使用喷射研磨机对尼达尼布或其盐和罗氟司特进行微粉化,以将粒度减小至D90≤5μm且D50为1-2μm。将微粉化尼达尼布和罗氟司特与粗乳糖载体(Lactohale 200)和乳糖细粉(Lactohale 300)以及力控制剂(L-亮氨酸、硬脂酸镁)按下表所示的各种组合混合。首先,在金属容器中将力控制剂(如果适用)分层添加到Lactohale 200中。将粉末在Turbula滚筒搅拌机中以48rpm度混合15分钟。将罗氟司特分层添加到所得粉末中,并以48rpm混合15分钟。然后将尼达尼布分层添加到所得粉末共混物中,并在Turbula搅拌机中混合15分钟。完成后,通过从共混物中的不同位置获取样品来测试粉末调配物的含量均匀性,其中%RSD≤15%。优化的尼达尼布或其盐与前列环素类似物组合调配物如表40所示。

[0568] 表40.优化的尼达尼布或其盐与PDE4抑制剂组合调配物

[0569]

粉末共混物调配物编号	活性药物百分比（尼达尼布或其盐，包括氢溴酸盐/PDE4 抑制剂比率）[a]	Lactohale 200 百分比	力控制剂百分比 [b]
1	10% (2:1)	90%	N/A
2	10% (2:1)	85%	5% Lactohale 300
3	10% (2:1)	87.5%	2.5% L-亮氨酸
4	10% (2:1)	87.5%	2.5%硬脂酸镁
5	10% (2:1)	N/A	Respitose ML003
6	10% (4:1)	90%	N/A
7	10% (4:1)	90%	5% Lactohale 300

[0570]

8	10% (4:1)	85%	2.5% L-亮氨酸
9	10% (4:1)	87.5%	2.5%硬脂酸镁
10	10% (4:1)	87.5%	Respitose ML003
11	10% (20:1)	90%	N/A
12	10% (20:1)	90%	5% Lactohale 300
13	10% (20:1)	85%	2.5% L-亮氨酸
14	10% (20:1)	87.5%	2.5%硬脂酸镁
15	10% (20:1)	87.5%	Respitose ML003
16	10% (1:1)	90%	N/A
17	10% (1:1)	90%	5% Lactohale 300
18	10% (1:1)	85%	2.5% L-亮氨酸
19	10% (1:1)	87.5%	2.5%硬脂酸镁
20	10% (1:1)	87.5%	Respitose ML003
21	10% (1:2)	90%	N/A
22	10% (1:2)	90%	5% Lactohale 300
23	10% (1:2)	85%	2.5% L-亮氨酸
24	10% (1:2)	87.5%	2.5%硬脂酸镁
25	10% (1:2)	87.5%	Respitose ML003
26	10% (1:10)	90%	N/A
27	10% (1:10)	90%	5% Lactohale 300
28	10% (1:10)	85%	2.5% L-亮氨酸
29	10% (1:10)	87.5%	2.5%硬脂酸镁
30	10% (1:10)	87.5%	Respitose ML003

[0571] a.尼达尼布碱或其尼达尼布盐内的尼达尼布碱中的尼达尼布量

[0572] b.硬脂酸镁可用硬脂酸钠代替

[0573] 来自DFE Pharma的Lactohale 200,具有9μm D10、72μm D50和150μm D90来自DFE Pharma的Respitose ML003,具有4μm D10、38μm D50和112μm D90来自DFE Pharma的Lactohale 300,具有5μm D50和10μm D90

[0574] 通过下一代冲击器(NGI)测试上述调配物的体外气雾剂性能(细颗粒级分和MMAD)。将大约20mg粉末填充到含有至多2mg尼达尼布和至多的明胶或HPMC胶囊中,并使用低阻Plastiape RS01 DPI装置以100L/min的流速经2.4秒进行分散,以吸入4L空气,该体积通常被认为是平均体型男性的正常用力吸入量。回收每个阶段中尼达尼布和罗氟司特或其他PDE4抑制剂的量,并通过HPLC进行分析。根据调配物的不同,可能需要多次致动才能在冲击器阶段收集足够量的药物。预计细颗粒级分(FPF)和质量中值空气动力学直径(MMAD)分别≤5μm和≥50%。

[0575] 实例13.尼达尼布/前列环素类似物组合

[0576] 尼达尼布HBr、其碱或其他盐与前列环素类似物的固定剂量干粉组合可以通过乳糖载体共混物来制备。通过非限制性实例,前列环素类似物可以是司来帕格、依前列醇、伊洛前列素或曲前列环素。使用喷射研磨机对尼达尼布和前列环素类似物进行微粉化,以将粒度减小至D90≤5μm且D50为1-2μm。将微粉化尼达尼布和前列环素类似物与粗乳糖载体(Lactohale 200)、乳糖细粉(Lactohale 300)和力控制剂(L-亮氨酸、硬脂酸镁)按下表所示的各种组合混合。首先,在金属容器中将力控制剂(如适用)分2或3层添加到Lactohale 200中。将粉末在Turbula滚筒搅拌机中以48rpm度混合15分钟。将前列环素类似物分2-3层

添加到所得粉末中,并以48rpm混合15分钟。然后将尼达尼布或其盐分层添加到所得粉末共混物中,并在Turbula搅拌机中混合15分钟。完成后,通过从共混物中的不同位置获取样品来测试粉末调配物的含量均匀性,其中%RSD≤15%。优化的尼达尼布或其盐与前列环素类似物组合调配物如表41所示。

[0577] 表41.优化的尼达尼布或其盐与前列环素类似物组合调配物

[0578]

粉末共混物调配物编号	活性药物百分比（尼达尼布或其盐，包括氢溴酸盐/司来帕格或其他前列环素类似物比率）[a]	Lactohale 200 百分比	力控制剂百分比
1	10% (10:1)	90%	N/A
2	10% (10:1)	85%	5% Lactohale 300
3	10% (10:1)	87.5%	2.5% L-亮氨酸
4	10% (10:1)	87.5%	2.5%硬脂酸镁
5	10% (10:1)	N/A	Respitose ML003
6	10% (20:1)	90%	N/A
7	10% (20:1)	90%	5% Lactohale 300
8	10% (20:1)	85%	2.5% L-亮氨酸
9	10% (20:1)	87.5%	2.5%硬脂酸镁
10	10% (20:1)	87.5%	Respitose ML003
11	10% (40:1)	90%	N/A
12	10% (40:1)	90%	5% Lactohale 300
13	10% (40:1)	85%	2.5% L-亮氨酸
14	10% (40:1)	87.5%	2.5%硬脂酸镁
15	10% (40:1)	87.5%	Respitose ML003
16	10% (200:1)	90%	N/A
17	10% (200:1)	90%	5% Lactohale 300
18	10% (200:1)	85%	2.5% L-亮氨酸
19	10% (200:1)	87.5%	2.5%硬脂酸镁
20	10% (200:1)	87.5%	Respitose ML003
21	10% (5:1)	90%	N/A
22	10% (5:1)	90%	5% Lactohale 300
23	10% (5:1)	85%	2.5% L-亮氨酸
24	10% (5:1)	87.5%	2.5%硬脂酸镁
25	10% (5:1)	87.5%	Respitose ML003
26	10% (2.5:1)	90%	N/A
27	10% (2.5:1)	90%	5% Lactohale 300

[0579]

28	10% (2.5:1)	85%	2.5% L-亮氨酸
29	10% (2.5:1)	87.5%	2.5%硬脂酸镁
30	10% (2.5:1)	87.5%	Respitose ML003
31	10% (0.5:1)	90%	N/A
32	10% (0.5:1)	90%	5% Lactohale 300
33	10% (0.5:1)	85%	2.5% L-亮氨酸
34	10% (0.5:1)	87.5%	2.5%硬脂酸镁
35	10% (0.5:1)	87.5%	Respitose ML003

[0580] a.尼达尼布碱或其尼达尼布盐内的尼达尼布碱中的尼达尼布量

[0581] 来自DFE Pharma的Lactohale 200,具有9μm D10、72μm D50和150μm D90来自DFE Pharma的Respitose ML003,具有4μm D10、38μm D50和112μm D90来自DFE Pharma的Lactohale 300,具有5μm D50和10μm D90

[0582] 通过下一代冲击器(NGI)测试上述调配物的体外气雾剂性能(细颗粒级分和MMAD)。在每个明胶胶囊中填充大约20mg粉末共混物。连接到NGI的低阻Plastiape RS01干粉吸入器装置以100L/min运行2.4秒(以吸入4L空气),以确定调配物的空气动力学性质(MMAD和FPF)。回收每个阶段中尼达尼布HBr和司来帕格的量,并通过HPLC进行分析。根据调配物的不同,可能需要多次致动才能在冲击器阶段收集足够量的药物。预计细颗粒级分(FPF)和质量中值空气动力学直径(MMAD)分别≤5μm和≥50%。

[0583] 用于实施本发明的具体实例包括:

[0584] 组合物可以如上所述制备为干粉,并具有3种重要组分以产生治疗有效剂量。该剂量具有1%重量至20重量%的尼达尼布碱分子,该尼达尼布碱分子也可以使用所描述的若干种不同的盐种类以盐形式提供。具体的盐种类包括氢溴酸盐、乙磺酸盐和盐酸盐。组合物以规定的或基于D90小于约5微米的尺寸范围的份数、60重量%至90重量%的载体剂和0.01重量%至20重量%的力控制剂提供,在这种独特的调配物中,干粉被设计用于通过吸入将气雾剂递送至成年人的肺部。当以规定的调配物形式施用时,每个治疗有效剂量含有0.005至10mg的尼达尼布碱或盐形式内的碱。另外,治疗有效剂量可以定义为0.05至40mg的有效日剂量。干粉组合物还可定义为细颗粒级分介于10%与100%之间的尼达尼布组分。上述组合物的递送还可定义为0.005mg或0.05mg与10mg尼达尼布碱或盐形式内的碱之间的细颗粒剂量。

[0585] 尽管存在许多肺部健康的衡量标准,但本发明的治疗剂量可以改善许多不同的肺部健康衡量标准。这包括减缓炎症、纤维化和/或脱髓鞘的进展,或者预防或减少附加炎症、纤维化和/或脱髓鞘。对于特发性肺纤维化(IPF)、进行性肺纤维化(PPF)和限制性同种异体移植物综合征(RAS),“治疗效果”被定义为用力肺活量(FVC)下降水平或速率的降低和/或患者报告的生活质量的改善和/或运动耐量和相关血氧饱和度的统计学显著增加或稳定,基线用力肺活量下降的减少,急性加重发生率的减少,无进展生存期的增加,死亡时间或疾病进展的增加,和/或肺纤维化的减少。对于CLAD,“治疗效果”被定义为一秒用力呼气量(FEV1)下降的减少。

[0586] 上述公开内容描述了具有3种重要组分以产生治疗有效剂量的干粉组合物的优点。该剂量具有1重量%至20重量%的尼达尼布碱分子,该尼达尼布碱分子也可以使用上述若干种不同的盐种类以盐形式提供。组合物以规定的或基于D90小于约5微米的尺寸范围的份数、60重量%至90重量%的载体剂和0.01重量%至20重量%的力控制剂提供,在这种独特的调配物中,干粉被设计用于通过吸入将气雾剂递送至成年人的肺部。当以规定的调配物形式施用时,每个治疗有效剂量含有0.005至10mg的尼达尼布碱或盐形式内的碱。另外,治疗有效剂量可以定义为0.05至40mg的有效日剂量。在任何所需的调配物中,尼达尼布组分的粒度小于5微米,有时介于1与4微米之间,并且可以被微粉化。

[0587] 具体而言,对于此调配物,递送选项包括包含在预填充胶囊、预填充泡罩包装中或提供在预填充盒中以插入干粉吸入器装置中,或者包含在干粉吸入器的计量装置储蓄器内。

[0588] 本发明使用的干粉吸入器可以具有许多性能参数。中阻或高阻干粉吸入器装置的使用取决于个体患者的特定生理或疾病状态。当与中阻或高阻干粉吸入器装置一起使用时,前述调配物具有特定的优势,并且对于最具挑战性的间质性肺病患者具有独特的优势。

[0589] 如上所述,干粉组合物的关键组分之一是载体剂。在一个实例中,乳糖被选为载体剂,并且与其他载体剂相比,乳糖提供特定的优势,即使其他载体剂可以被修饰以利用乳糖的相同物理和化学特性。

[0590] 如本领域众所周知的,尼达尼布通常以口服组合物形式递送。使用具有3种重要组分以产生如上所述的治疗有效剂量的干粉组合物(其中该剂量具有1重量%至20重量%的尼达尼布碱分子,该尼达尼布碱分子也可以使用若干种不同的盐种类以盐形式提供,并且以规定的或基于D90小于约5微米的尺寸范围的份数、60重量%至90重量%的载体剂和0.01重量%至20重量%的力控制剂提供)的一个优点是,用干粉吸入器向人类施用单剂量的干粉后获得的尼达尼布的肺Cmax和/或AUC约等于或大于以干粉剂量的约80%至约120%的剂量向人类施用单剂量的口服施用的尼达尼布后可获得的尼达尼布的肺Cmax和/或AUC。这种特定调配物还可以通过添加可用于产生具有上述参数的干粉组合物的其他物质来补充。特别地,附加成分包括填充剂、表面改性剂、掩味剂、甜味剂、盐及其组合。

[0591] 提供治疗有效剂量的尼达尼布的能力也为添加附加活性药物成分来治疗患有间质性肺病的患者创造了机会。作为使用多种API的治疗方案的一部分,可将具有3种重要组分以产生如上所述的治疗有效剂量的干粉组合物(其中该剂量具有1重量%至20重量%的尼达尼布碱分子,该尼达尼布碱分子也可以使用若干种不同的盐种类以盐形式提供,并且以规定的或基于D90小于约5微米的尺寸范围的份数、60重量%至90重量%的载体剂和0.01重量%至20重量%的力控制剂提供)用于包括任何剂量方案或其组合的附加API的方案中,该剂量方案包括与吡非尼酮或吡啶类似物、PDE4抑制剂或前列环素类似物的固定组合、共同施用、顺序施用或共同处方。

[0592] 对于含有尼达尼布作为活性药物成分的任何这些种类,考虑了许多特定的调配物。前面段落中描述的尼达尼布可以以纳米颗粒的形式提供。

[0593] 一旦确立了具有3种重要组分以产生治疗有效剂量的干粉组合物的效用。可以定义除尼达尼布组合物之外的其他元素的具体参数。特别地,力控制剂可以作为D50小于约5微米且D90小于约10微米的乳糖细粉来提供。与该尼达尼布组合物一起使用的附加力控制剂包括亮氨酸、三亮氨酸、卵磷脂、硬脂酸镁、硬脂酸钠、蔗糖硬脂酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、乙基纤维素、Pluronic F-68、Cremophor RH 40、单硬脂酸甘油酯和聚乙二醇6000及其组合。力控制剂包含乳糖细粉,其粒度分布被定义为具有小于约5μm的D50和小于约10μm的D90,其调配物含量按重量计介于超过0.01重量%与约20重量%之间。力控制剂可为约0.1%至约20%的亮氨酸、三亮氨酸、硬脂酸镁、硬脂酸钠和卵磷脂或其组合。

[0594] 在特别优选的实例中,治疗有效剂量的干粉组合物具有尼达尼布的以下粒度分布,其D10介于约0.1μm与约2μm之间,D50介于约1μm与约3μm之间,并且D90介于约1.5μm至约5μm之间。在优选的实例中,载体剂为乳糖,其调配物含量按重量计介于约60重量%与约99重量%之间,并且乳糖载体剂具有以下粒度分布,其D10介于约5μm至约15μm,D50介于约50μm至约100μm,并且D90介于约120μm至约160μm。

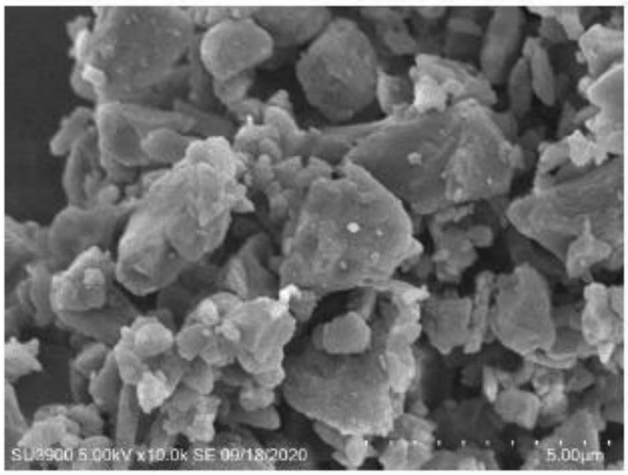

SU3900 5.00kV x10.0k SE 09/18/2020
5.00μm

图1

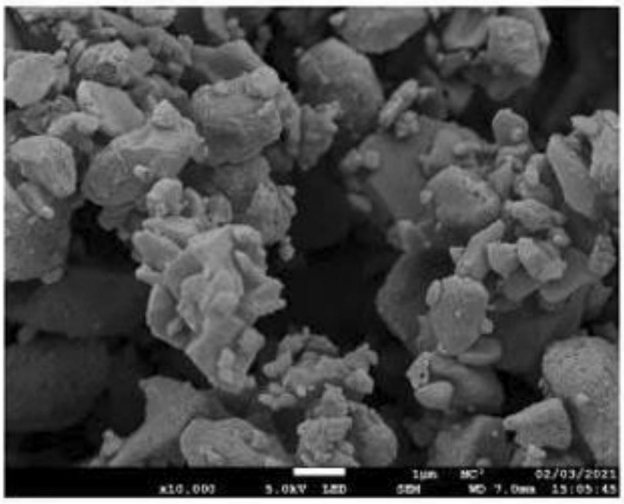

x10,000
5.0kV LED
1μm
02/03/2021

图2

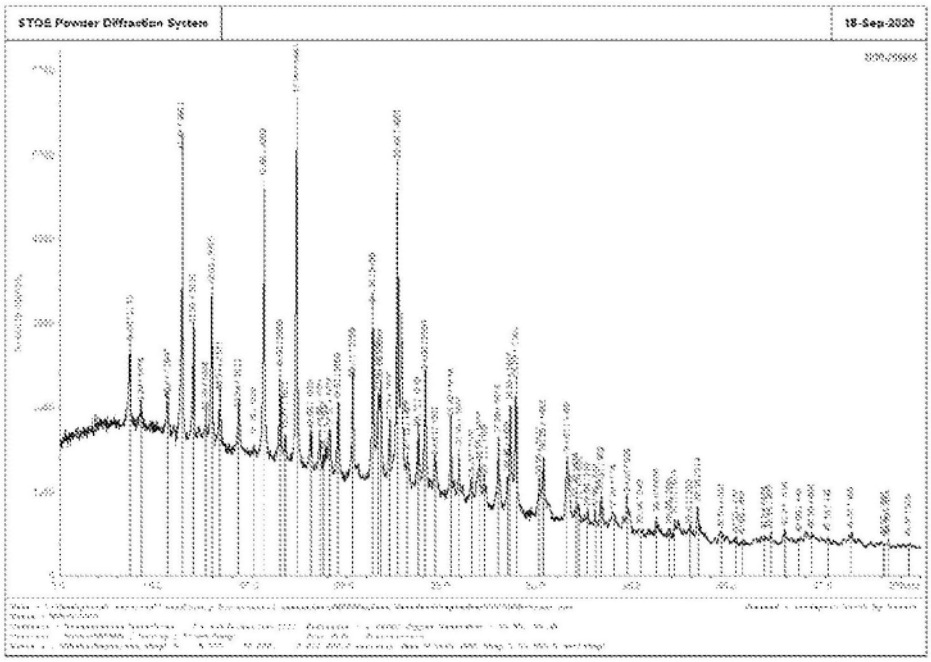


图3

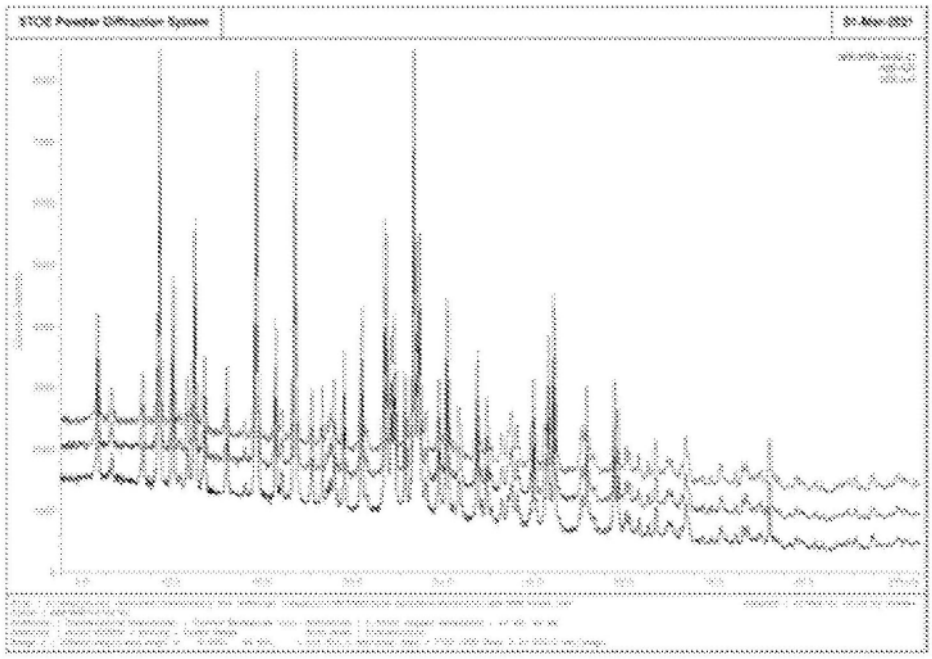


图4

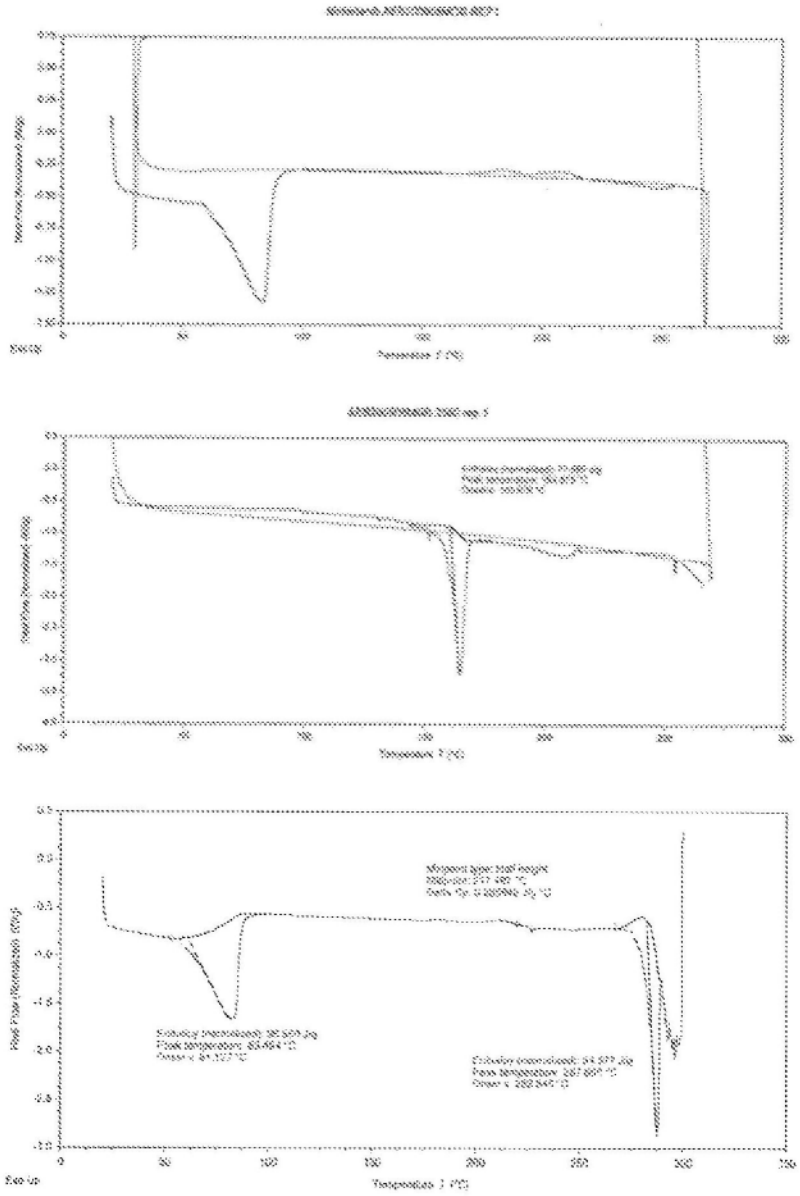
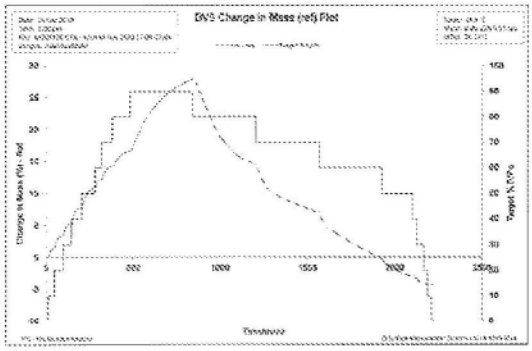
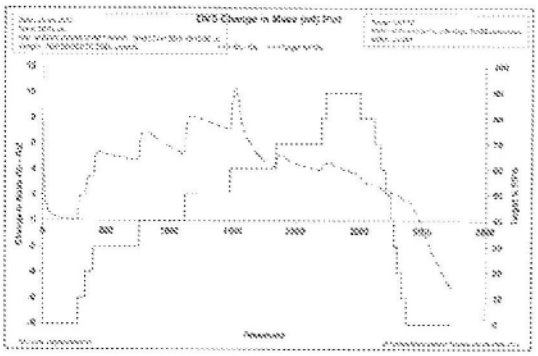


图5

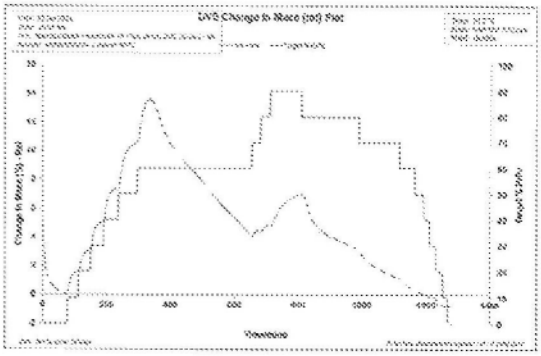
初始



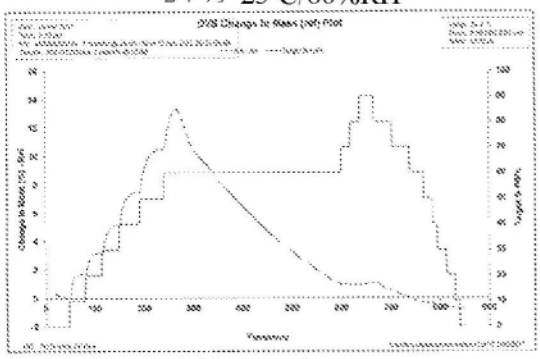
1个月 25ºC/60%RH



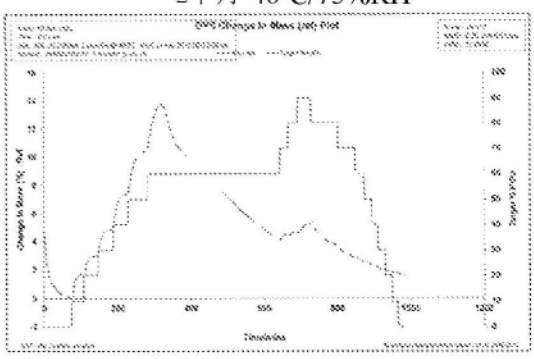
1个月 40ºC/75%RH



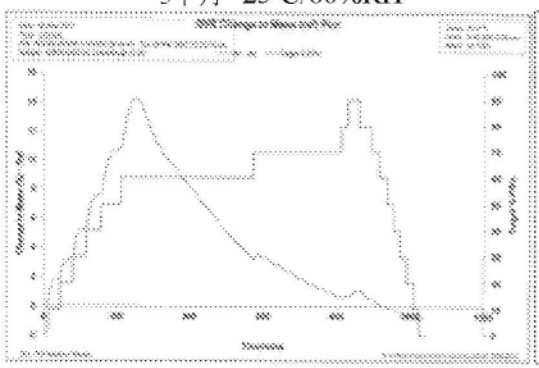
2个月 25ºC/60%RH



2个月 40ºC/75%RH



3个月 25ºC/60%RH



3个月 40ºC/75%RH

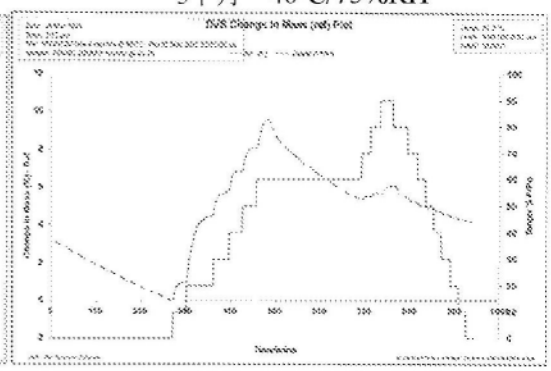


图6

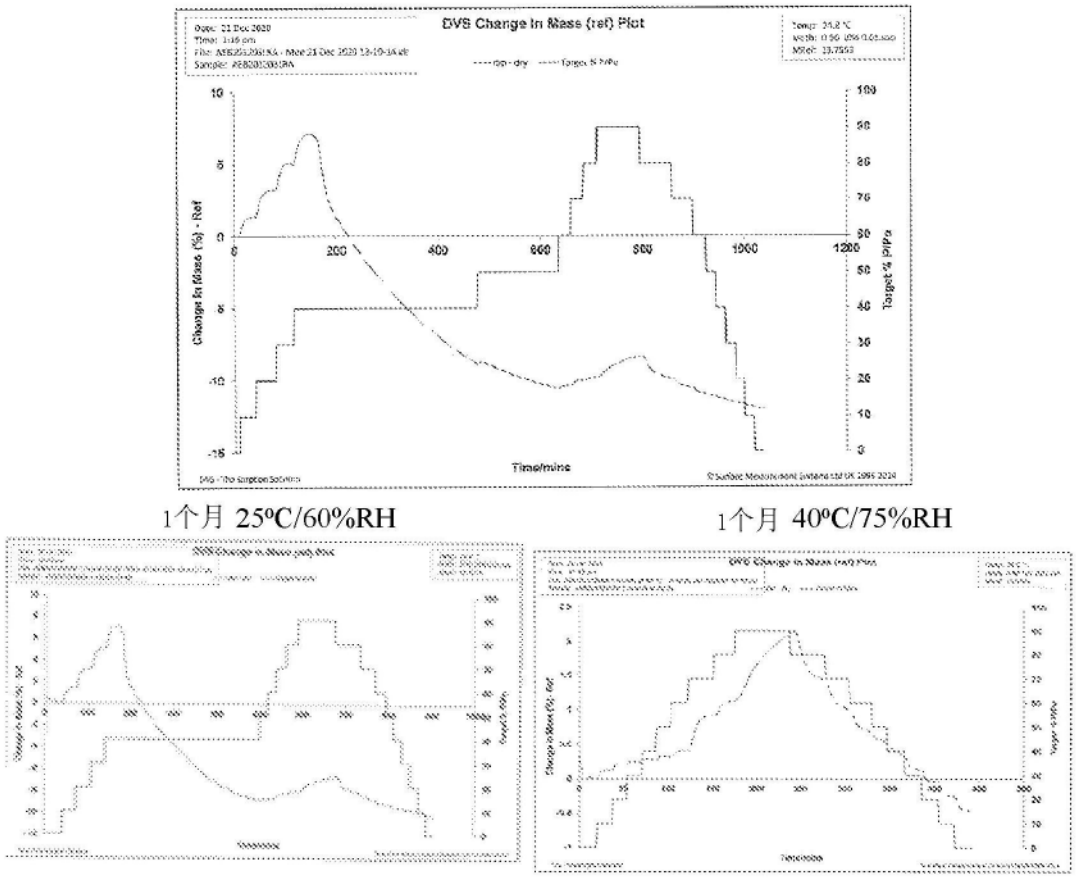

DVS Change in Mass (ref) Plot
Time/mins
1个月 25ºC/60%RH
1个月 40ºC/75%RH

图7

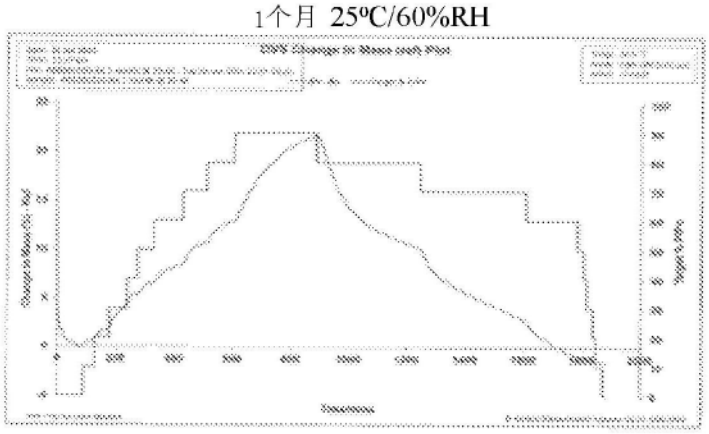
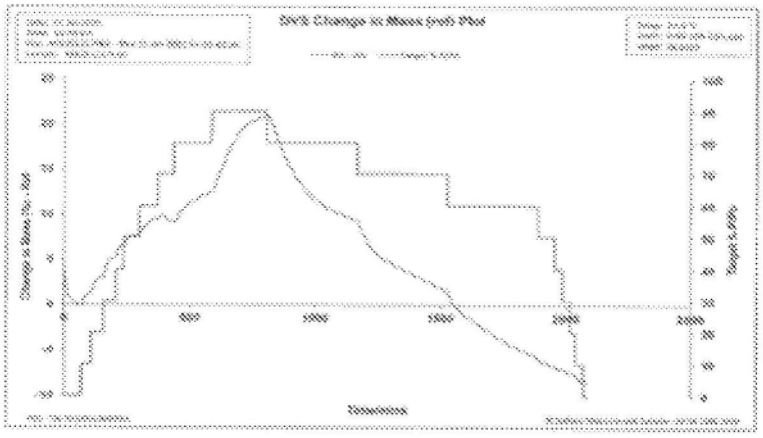

1个月 25ºC/60%RH

图8

初始



1个月 25℃/60%RH

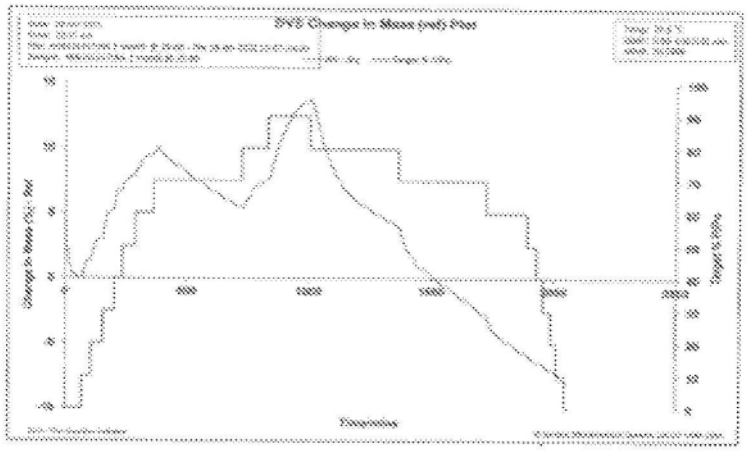
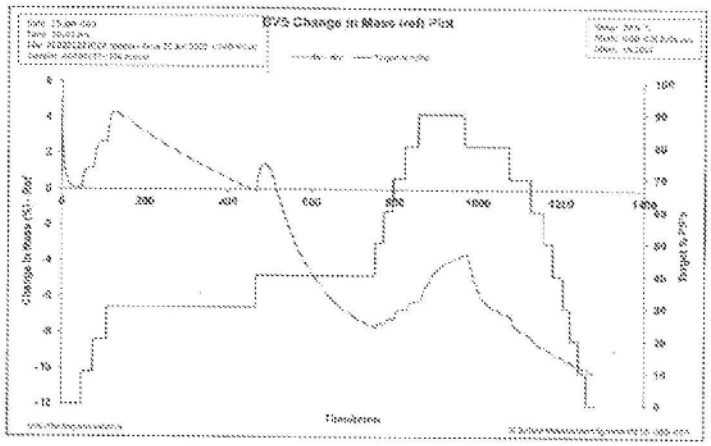
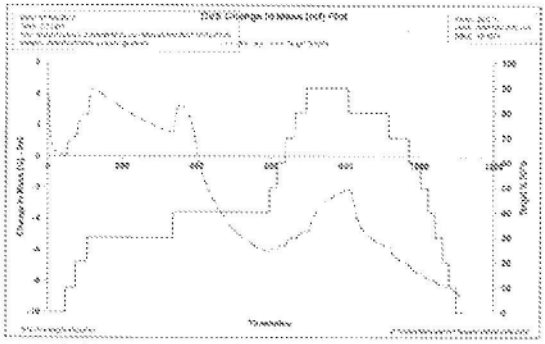


图9

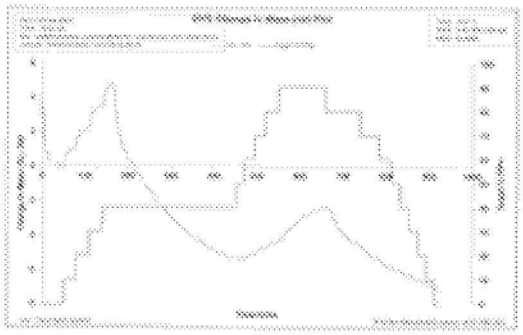
初始



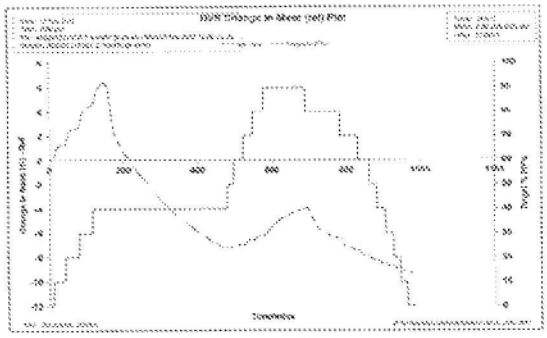
1个月 25ºC/60%RH



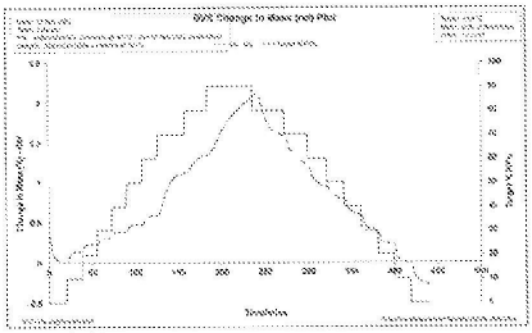
1个月 40ºC/75%RH



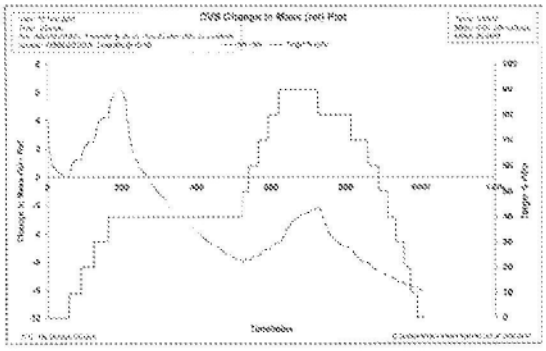
2个月 25ºC/60%RH



2个月 40ºC/75%RH



3个月 25ºC/60%RH



3个月 40ºC/75%RH

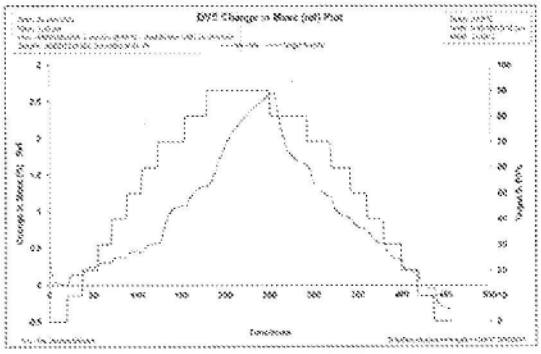


图10

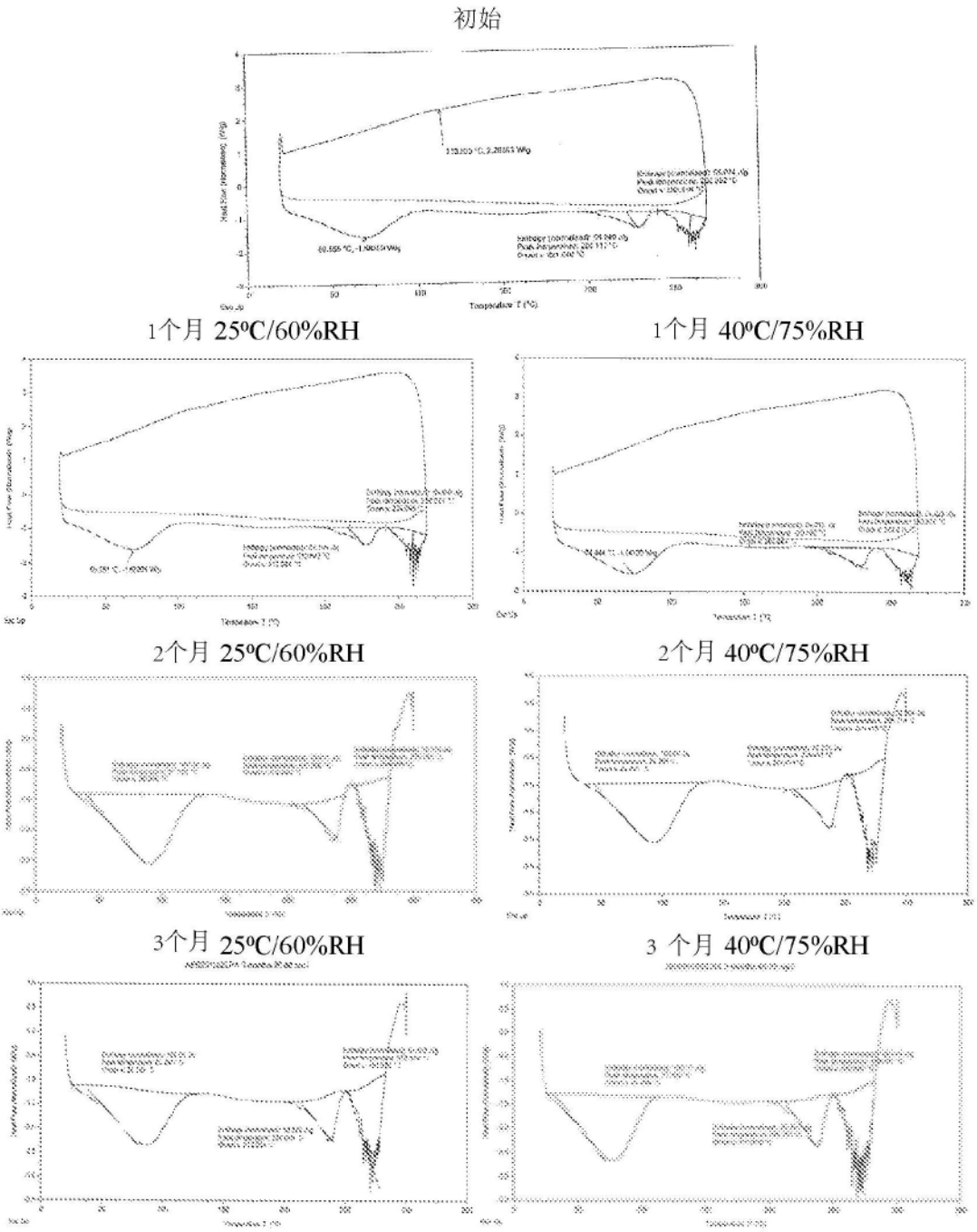

初始
1个月 25ºC/60%RH
1个月 40ºC/75%RH
2个月 25ºC/60%RH
2个月 40ºC/75%RH
3个月 25ºC/60%RH
3 个月 40ºC/75%RH

图11

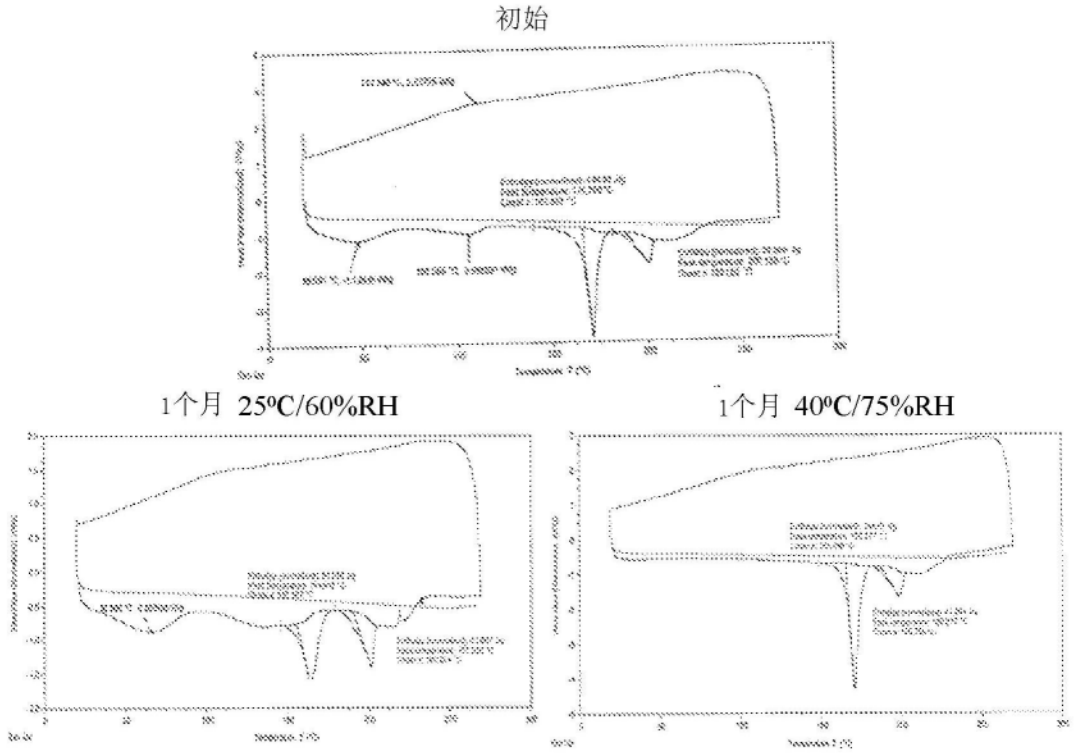


图12

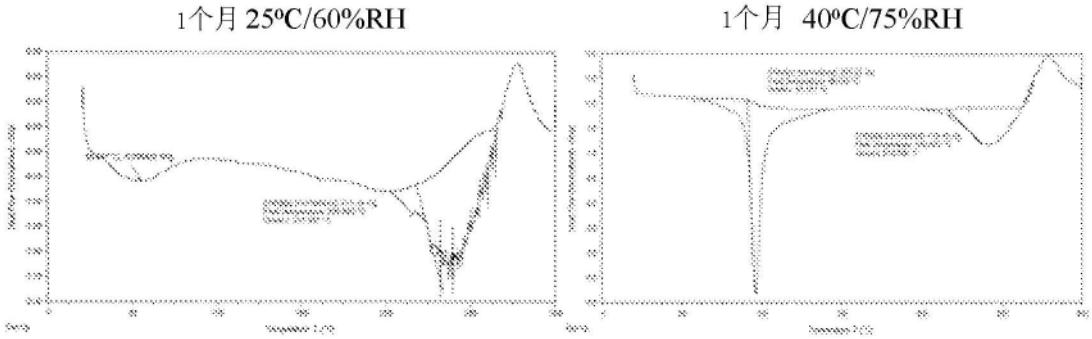


图13

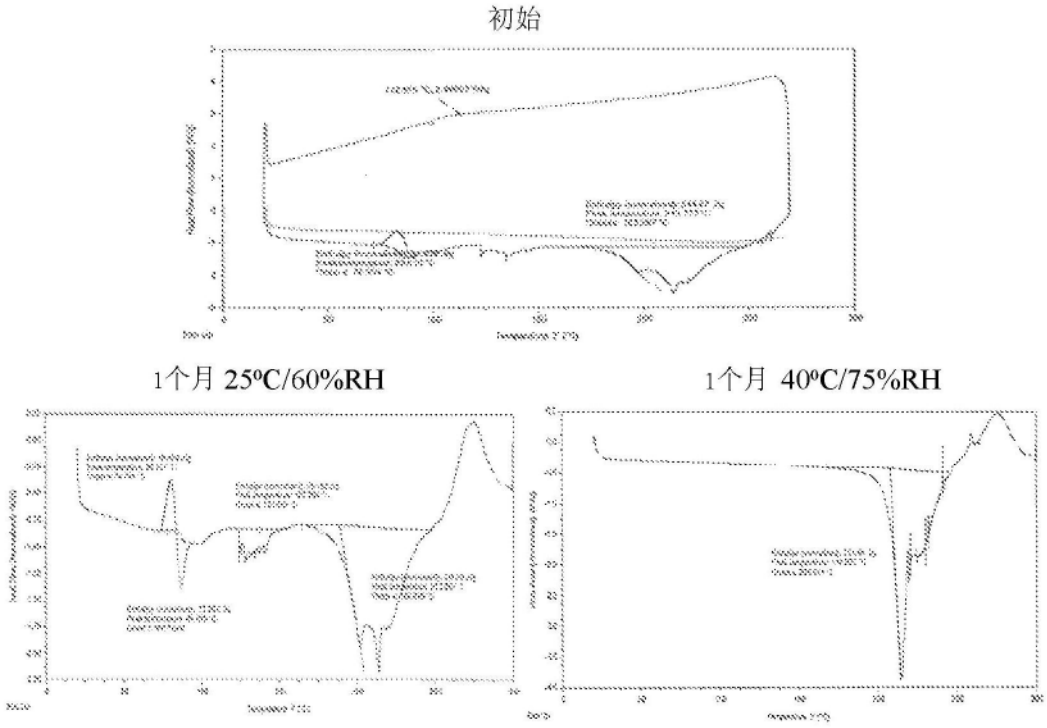


图14

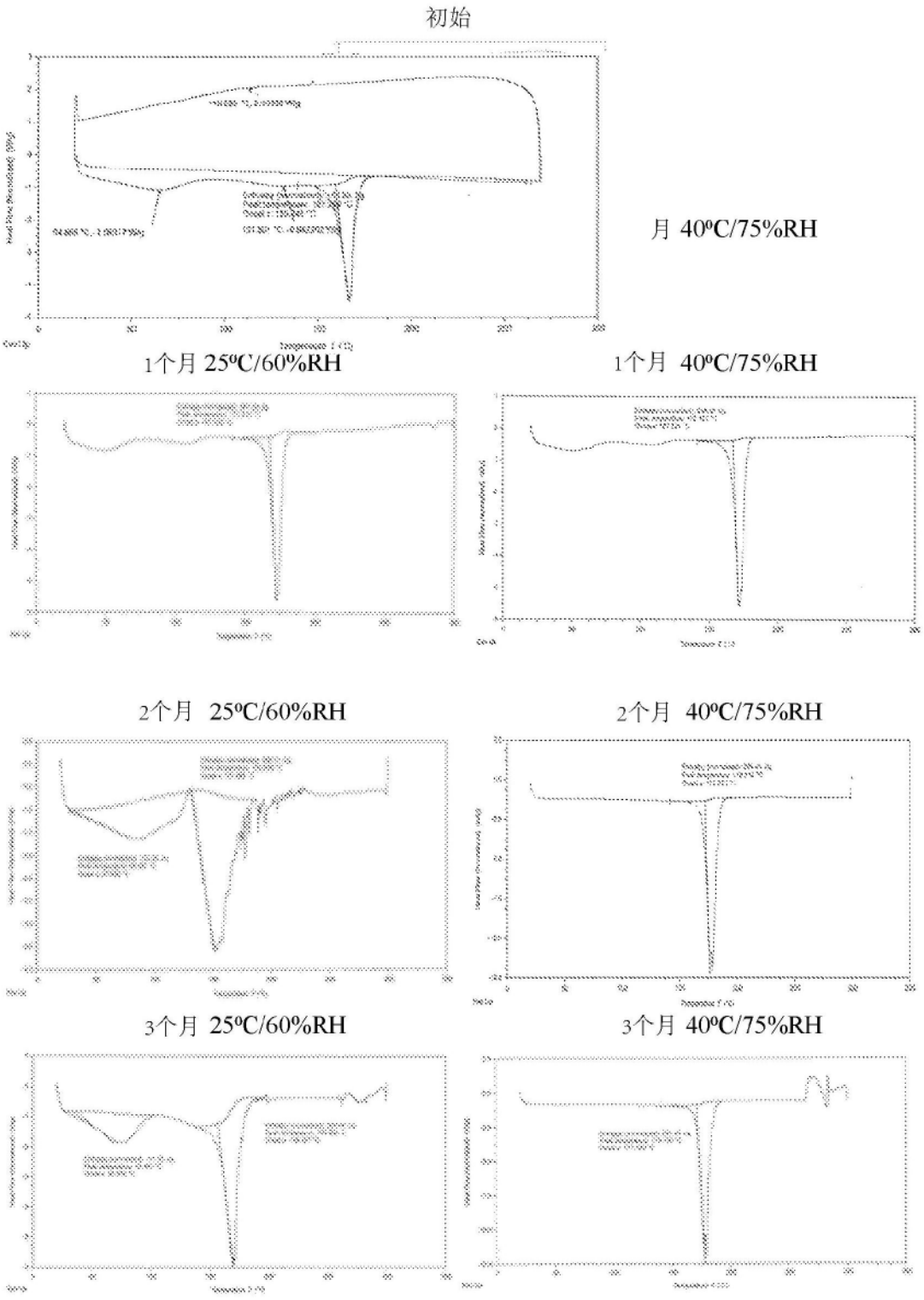

初始
月 40ºC/75%RH
1个月 25ºC/60%RH
1个月 40ºC/75%RH
2个月 25ºC/60%RH
2个月 40ºC/75%RH
3个月 25ºC/60%RH
3个月 40ºC/75%RH

图15

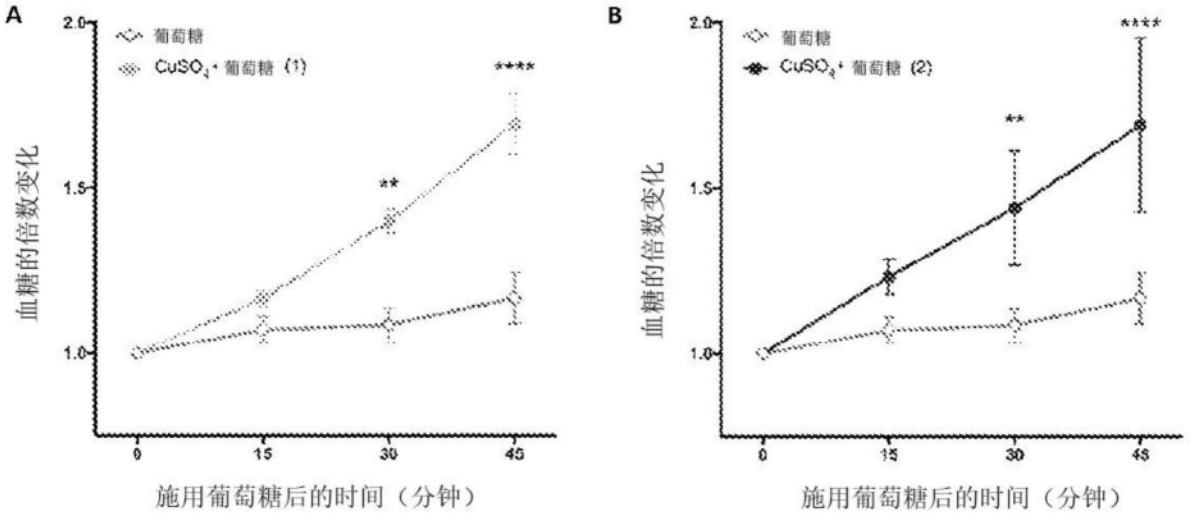

A
B
葡萄糖
CuSO4+葡萄糖 (1)
CuSO4+葡萄糖 (2)
血糖的倍数变化
施用葡萄糖后的时间（分钟）
2.0
1.5
1.0
0
15
30
45
**
****

图16

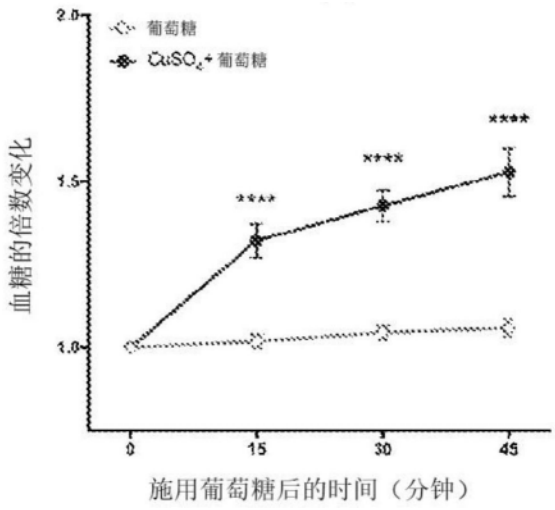

葡萄糖
CuSO4+葡萄糖
血糖的倍数变化
施用葡萄糖后的时间（分钟）
2.0
1.5
1.0
0
15
30
45
****

图17

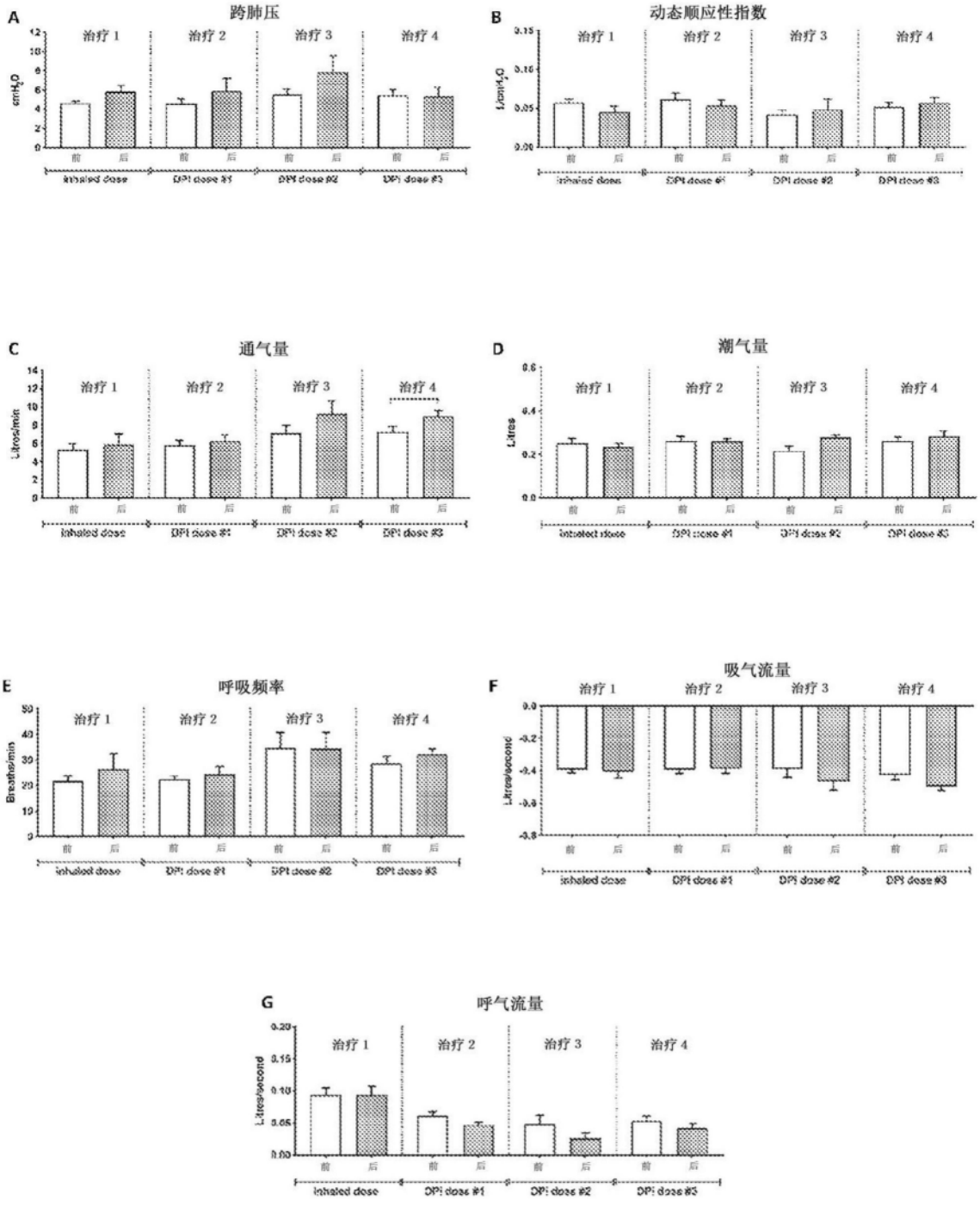

A
跨肺压
治疗 1
治疗 2
治疗 3
治疗 4
cmH2O
前
后
Inhaled dose
DPI dose #1
DPI dose #2
DPI dose #3
B
动态顺应性指数
治疗 1
治疗 2
治疗 3
治疗 4
C
通气量
治疗 1
治疗 2
治疗 3
治疗 4
Litros/min
D
潮气量
治疗 1
治疗 2
治疗 3
治疗 4
Litres
E
呼吸频率
治疗 1
治疗 2
治疗 3
治疗 4
Breaths/min
F
吸气流量
治疗 1
治疗 2
治疗 3
治疗 4
Litres/second
G
呼气流量
治疗 1
治疗 2
治疗 3
治疗 4
Litres/second

图18

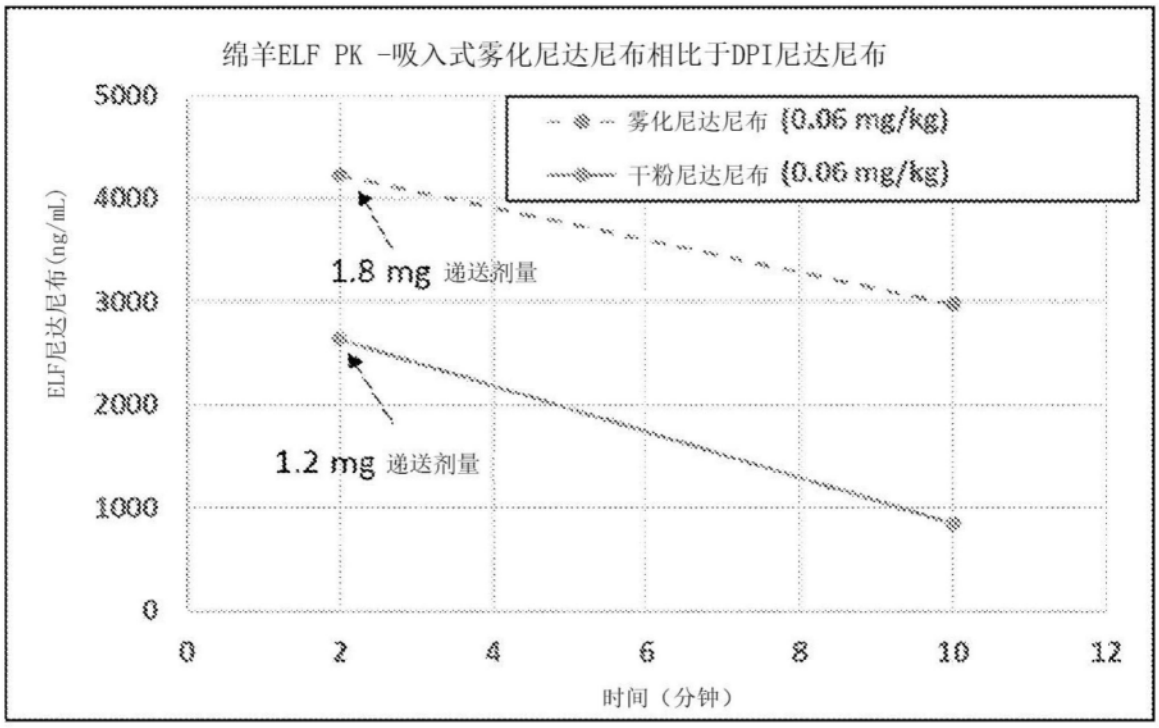

绵羊ELF PK -吸入式雾化尼达尼布相比于DPI尼达尼布
雾化尼达尼布 (0.06 mg/kg)
干粉尼达尼布 (0.06 mg/kg)
1.8 mg 递送剂量
1.2 mg 递送剂量
ELF尼达尼布(ng/mL)
时间（分钟）
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
2
4
6
8
10
12

图19

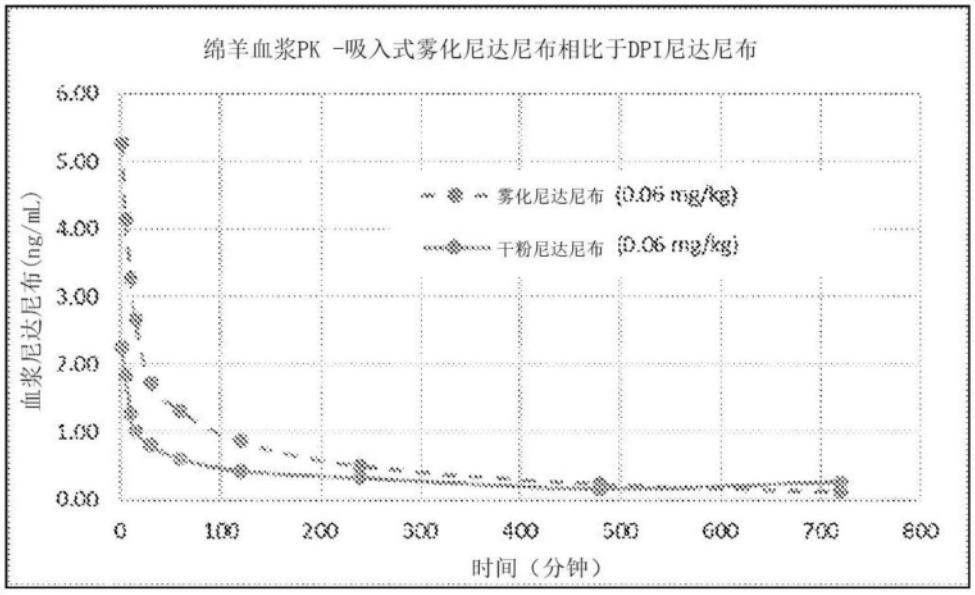

绵羊血浆PK -吸入式雾化尼达尼布相比于DPI尼达尼布
雾化尼达尼布 (0.06 mg/kg)
干粉尼达尼布 (0.06 mg/kg)
血浆尼达尼布(ng/mL)
时间（分钟）
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
0
100
200
300
400
500
600
700
800

图20

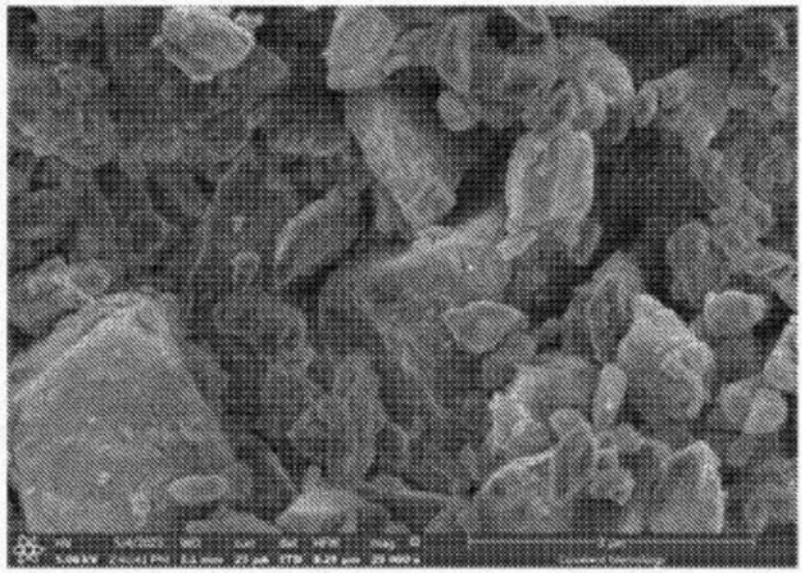


图21

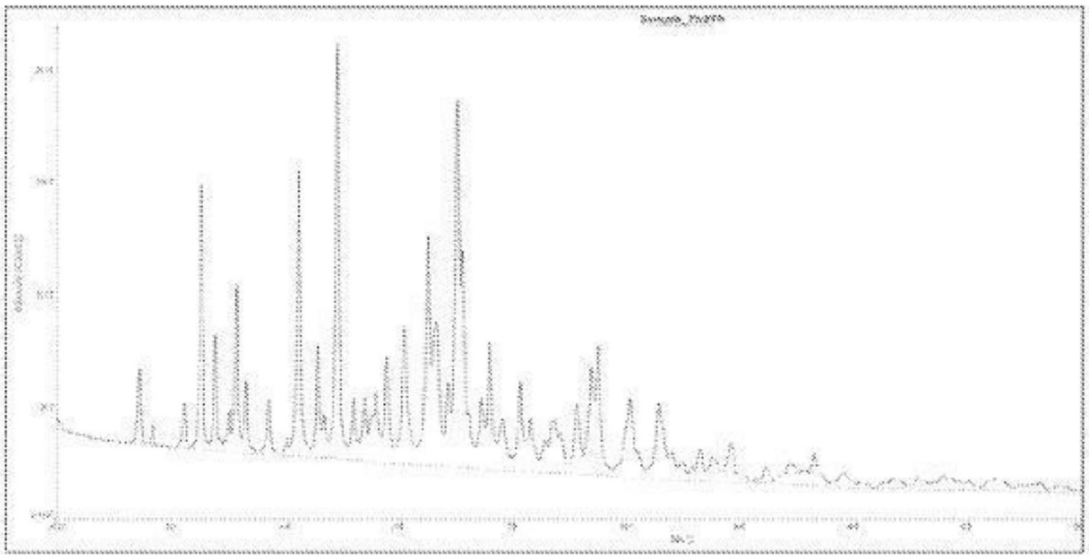


图22