(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112368009 A
(43)申请公布日 2021.02.12

(21)申请号 201980043215.2

(22)申请日 2019.06.25

(30)优先权数据
18180177.0 2018.06.27 EP
18210255.8 2018.12.04 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.25

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/066872 2019.06.25

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/002351 EN 2020.01.02

(71)申请人 呼吸治疗公司
地址 德国慕尼黑

(72)发明人 奥利弗·登克

(74)专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263
代理人 李献忠 张静

(51)Int.Cl.
A61K 38/13(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61K 9/127(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)

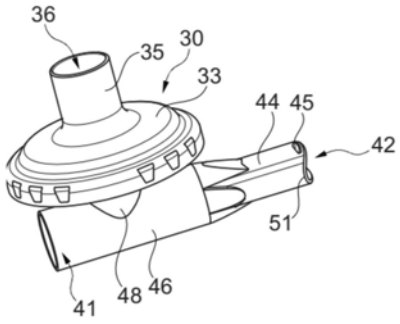
权利要求书3页 说明书30页 附图3页

(54)发明名称

包含大环免疫抑制剂的可吸入的组合物

(57)摘要

本公开涉及用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的药物组合物,其中所述药物组合物以气溶胶形式通过吸入施用于受试者,和其中气溶胶是通过使用雾化器(100)雾化所述药物组合物而产生的,该雾化器包括:a)气溶胶产生器(101),其包括:用于容纳所述药物组合物的流体储器(103)或构造成连接流体储器的接口,和具有多个孔的可振动膜(110),所述孔适于产生如用0.9%(w/v)的氯化钠水溶液所测量的包含具有最高约4.0μm的质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶;b)用于暂时容纳由所述气溶胶产生器(101)产生的气溶胶的腔室(105),该腔室具有内腔,其内腔的容积为约50至约150mL;以及c)用于将由所述雾化器(100)供应的气溶胶输送到受试者的咬嘴(40),该咬嘴具有呼气过滤器(30)。



CN 112368009 A

1.药物组合物,其包含可吸入的免疫抑制大环活性成分,所述药物组合物用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症,

其中所述药物组合物以气溶胶形式通过吸入施用于所述受试者,和

其中所述气溶胶是通过使用雾化器(100)雾化所述药物组合物而产生的,所述雾化器包括:

a)气溶胶产生器(101),其包括:

用于容纳所述药物组合物的流体储器(103)或构造成连接流体储器的接口,和

具有多个孔的可振动膜(110),所述孔适于产生如用0.9%(w/v)的氯化钠水溶液所测量的包含具有最高约4.0μm的质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶;

b)腔室(105),其用于暂时容纳由所述气溶胶产生器(101)产生的气溶胶,所述腔室具有内腔,其内腔的容积为约50至约150mL;以及

c)咬嘴(40),其用于将由所述雾化器(100)供应的所述气溶胶输送到所述受试者,所述咬嘴具有呼气过滤器(30)。

2.根据权利要求1所述的用于用途的药物组合物,其中所述肺部疾病或病症选自哮喘,难治性哮喘,慢性阻塞性支气管炎,实质性肺部疾病和实质性肺部炎症,纤维化肺部疾病和纤维化肺部炎症,间质性肺部疾病和间质性肺部炎症,闭塞性细支气管炎(BOS),以及肺移植后的急性、慢性器官移植排斥反应及由其引起的疾病。

3.根据前述权利要求中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中所述肺部疾病或病症是I级或更高的闭塞性细支气管炎(BOS),特别是I级BOS或II级BOS,尤其是I级BOS。

4.根据前述权利要求中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中所述可吸入的免疫抑制活性成分为环孢素A。

5.根据前述权利要求中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中所述可吸入的免疫抑制活性成分以脂质体溶解形式(L-CsA)存在。

6.根据前述权利要求中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中所述组合物是包含含水液体载体的液体组合物。

7.根据前述权利要求中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中包含脂质体溶解形式的所述可吸入的免疫抑制大环活性成分的所述含水液体组合物是通过复溶包含所述免疫抑制大环活性成分和脂质体形成结构的冻干物而获得的。

8.根据权利要求7所述的用于用途的药物组合物,其中所述脂质体形成结构包括由选自磷脂的膜形成物质形成的双层膜。

9.根据权利要求8所述的用于用途的药物组合物,其中选自磷脂的所述膜形成物质是天然磷脂的混合物。

10.根据权利要求8或9所述的用于用途的药物组合物,其中选自磷脂的所述膜形成物质是含有不饱和脂肪酸残基的卵磷脂。

11.根据权利要求8至11中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中选自磷脂的所述膜形成物质是卵磷脂,所述卵磷脂选自大豆卵磷脂、Lipoid S75、Lipoid S100、Phospholipon®G90、Phospholipon®100或类似的卵磷脂。

12.根据前述权利要求中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中所述组合物还包

含至少一种选自非离子表面活性剂的增溶物质。

13.根据权利要求12所述的用于用途的药物组合物,其中所述至少一种非离子表面活性剂选自聚山梨酯。

14.根据权利要求12或13所述的用于用途的药物组合物,其中选自非离子表面活性剂的所述增溶物质是聚山梨酯80。

15.根据权利要求13至14所述的用于用途的药物组合物,其中磷脂与聚山梨酯的重量比为约15:1至约9:1,优选约14:1至约12:1,例如约13:1。

16.根据前述权利要求中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中所述组合物包含至少一种选自蔗糖,乳糖和海藻糖的二糖,优选蔗糖。

17.根据前述权利要求中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中所述组合物包含至少一种选自蔗糖,乳糖和海藻糖的二糖,优选蔗糖,所述二糖的含量为所述药物组合物的总重量的约5wt%至约15wt%,优选约7.5wt%至约12.5wt%。

18.根据权利要求7至18中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中所述可吸入的免疫抑制大环活性成分至少部分地掺入(或嵌入)在所述脂质体形成结构的所述双层膜中。

19.根据前述权利要求中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中所述可振动膜(110)具有每mm^2约100至约400个孔。

20.根据前述权利要求中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中所述可振动膜(110)的所述多个孔具有朝着所述可振动膜的气溶胶释放侧变窄的锥形形状。

21.根据前述权利要求中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中如通过扫描电子显微镜(SEM)测量的,所述可振动膜的孔的出口直径为约1.5μm至约3.0μm。

22.根据前述权利要求中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中所述可吸入的免疫抑制大环活性成分以施用给受试者的量的至少70%的量(递送剂量,DD),更特别地以施用给受试者的量的约70%至约80%的量递送至所述受试者的双肺(或单肺)。

23.根据前述权利要求中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中施用于所述患者的所述气溶胶包含液滴,并且其中当使用包含浓度为4mg/mL的L-CsA的含水组合物进行测量时,液滴总数的约60%至约95%具有最高5μm的直径(如上所述,通过激光衍射或多阶级联撞击器测量的)。

24.根据前述权利要求中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中所述可吸入的免疫抑制大环活性成分以至少200mg/min的总输出速率(TOR)施用于所述受试者,更特别地以约200至约250mg/min的总输出速率施用于所述受试者。

25.根据前述权利要求中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中所述受试者呼出的所述可吸入的免疫抑制大环活性成分的量最高为施用至所述受试者的活性成分总量的10%,更特别地为施用至所述受试者的活性成分总量的约4%至约8%。

26.根据前述权利要求中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中将1mL包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的药物组合物在最长约5分钟的时间内气溶胶化(雾化)。

27.根据前述权利要求中任一项所述的用于用途的药物组合物,其中所述咬嘴(40)包括:

主体(46),其限定了从能连接至所述雾化器(100)的入口(41)到将被容纳在使用者的口腔中的吸气口(42)的流体路径(47);和

呼气过滤器(30),其具有与流体路径(47)流体连通的过滤器基部(31)、可拆卸地连接至所述过滤器基部(31)的过滤器顶部(33)以及设置在所述过滤基部(31)和所述过滤器顶部(33)之间的过滤材料(32),其中所述过滤器顶部(33)具有与单向阀(39)配合的呼气口(36),允许在患者通过所述吸气口呼气时流体从所述流体路径(47)穿过所述过滤材料(32)排出到所述咬嘴(40)的外部;

其中,所述主体(46)和所述过滤器基部(31)是集成的一体式单元。

28.一种药盒,其包括

用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的药物组合物;和

雾化器(100),该雾化器包括:

a)气溶胶产生器(101),其包括:

用于容纳所述药物组合物的流体储器(103)或构造成连接流体储器的接口,和

具有多个孔的可振动膜(110),所述孔适于产生如用0.9%(w/v)的氯化钠水溶液所测量的包含具有最高约4.0μm的质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶;

b)腔室(105),其用于暂时容纳由所述气溶胶产生器(101)产生的气溶胶,所述腔室具有内腔,其内腔的容积为约50至约150mL;和

c)咬嘴(40),其用于将由所述雾化器(100)供应的所述气溶胶输送到所述受试者,所述咬嘴具有呼气过滤器(30)。

29.根据权利要求28所述的药盒,其中以预形成的液体含水组合物的形式提供用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的所述药物组合物。

30.根据权利要求28所述的药盒,其中以包含所述可吸入的免疫抑制大环活性成分的冻干物和用于复溶所述冻干物以形成液体药物组合物的无菌液体含水载体液体的形式提供用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的所述药物组合物。

包含大环免疫抑制剂的可吸入的组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的药物组合物。本发明的药物组合物可以通过吸入由包含可振动膜以及混合室的雾化器产生的气溶胶(aerosol)来施用。

背景技术

[0002] WO 2007/065588 A1公开了适于以气溶胶形式肺部施用的液体药物组合物,其包含治疗有效剂量的环孢素、含水载体液体、选自磷脂的第一增溶物质和选自非离子表面活性剂的第二增溶物质。

[0003] 如上所述的药物组合物可以被有此需要的受试者吸入。应当指出,环孢素,例如环孢素A,与许多其他大环免疫抑制化合物一样,是在需要这种治疗的患者中抑制免疫应答的非常有效的药物。但是,在其他不需要或未进行免疫抑制治疗的个体中,这些有效的化合物在暴露时可能具有(即使不是危险的也可能是)有害的作用。

[0004] 在要通过吸入施用免疫抑制药或其他有效药物的情况下,通常需要雾化器以提供通常气溶胶形式的包含这种药物的相应气溶胶。但是,在使用这种雾化器时,使用者呼气期间一些雾化液体将从雾化器中排出。特别地,这种类型的已知雾化器包括环境开口和呼气口,每一个都包括单向阀,允许在吸入药剂过程中将环境空气吸入雾化器,并允许空气在呼气期间逸出雾化器。这种类型的雾化器例如在EP 1 927 373 B1中公开。

[0005] 在某些情况下,如上所述,待雾化/气溶胶化的液体可能含有对停留在患者吸入环境中的个体有害的化合物,即使它们对患者的疾病起治疗作用。在本领域中已知使用呼气过滤器,以避免那些组分被排放(排出)到环境中。示出了这种呼气过滤器的一个示例是EP 1 868 570 B1。

[0006] 此外,特别是鉴于上述问题以及鉴于大环免疫抑制剂如环孢素A应以尽可能最小的量并且仅或主要地施用于靶组织的事实,仍然需要一种用于吸入目的的包含大环免疫抑制剂的药物组合物,其允许有效递送所选的免疫抑制剂,其中在施用期间实际上将尽可能多的所施用的免疫抑制剂递送至靶组织,并且患者呼出最小量的待施用化合物。此外,仍然需要改善大环免疫抑制剂尤其是向肺的外周组织的运输。

[0007] 因此,本发明的目的是提供包含大环免疫抑制剂的药物组合物,其可用于治疗或预防有需要的受试者的肺部疾病或病症,其可通过吸入施用,从而

免疫抑制剂以允许递送实际递送至靶组织的最大量或最大部分的形式给药;和

使未递送至靶组织并由受试者呼出的所施用的免疫抑制剂的量或部分最小化。

发明内容

[0008] 在第一方面,本发明提供了一种包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的药物组合物,该药物组合物用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症,

其中药物组合物以气溶胶形式通过吸入施用于受试者,和

其中气溶胶是通过使用雾化器(100)雾化药物组合物而产生的,该雾化器包括:

a)气溶胶产生器(101),其包括:

用于容纳药物组合物的流体储器(fluid reservoir)(103)或构造成连接流体储器的接口,和

具有多个孔的可振动膜(110),所述孔适于产生如用0.9%(w/v)的氯化钠水溶液所测量的包含具有最高约4.0μm的质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶;

b)腔室(105),其用于暂时容纳由气溶胶产生器(101)产生的气溶胶,该腔室具有内腔,其内腔的容积为约50至约150mL;和

c)咬嘴(mouthpiece)(40),其用于将由雾化器(100)供应的气溶胶输送到受试者,该咬嘴具有呼气过滤器(30)。

[0009] 在第二方面,本发明提供了一种用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的方法,该方法包括以下步骤:通过以包含免疫抑制大环活性成分(优选脂质体溶解形式的免疫抑制大环活性成分)的气溶胶的形式吸入,向所述受试者施用可吸入的免疫抑制大环活性成分,

其中气溶胶是通过使用雾化器(100)雾化药物组合物而产生的,该雾化器包括:

a)气溶胶产生器(101),其包括:

流体储器(103)或构造成连接流体储器的接口,以及

具有多个孔的可振动膜(110),所述孔适于产生如用0.9%(w/v)的氯化钠水溶液所测量的包含具有最高约4.0μm的质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶;

b)腔室(105),其用于暂时容纳由气溶胶产生器产生的气溶胶,该腔室具有内腔,其内腔的容积为约50ml至约150ml;以及

c)咬嘴(40),其用于将由雾化器100供应的气溶胶输送到受试者,该咬嘴具有呼气过滤器(30)。

[0010] 在第三方面,本发明提供了一种药盒(kit),其包括

用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的药物组合物;和

雾化器(100),该雾化器包括:

a)气溶胶产生器(101),其包括:

用于容纳药物组合物的流体储器(103)或构造成连接流体储器的接口,和

具有多个孔的可振动膜(110),所述孔适于产生如用0.9%(w/v)的氯化钠水溶液所测量的包含具有最高约4.0μm的质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶;

b)腔室(105),其用于暂时容纳由气溶胶产生器(101)产生的气溶胶,该腔室具有内腔,其内腔的容积为约50至约150mL;和

c)咬嘴(40),其用于将由雾化器(100)供应的气溶胶输送到受试者,该咬嘴具有呼气过滤器(30)。

附图简要说明

[0011] 图1示出了可用于施用根据本发明的可吸入的免疫抑制大环活性成分的雾化器的立体图,该雾化器具有通过T形接合器(adapter)连接到雾化器的呼气过滤器,其中该过滤器从正面看指向右侧,并且单独的咬嘴连接到接合器;

[0012] 图2示出了图1雾化器的立体主视图，但过滤器向右倾斜。

[0013] 图3示出了根据图1的雾化器的咬嘴的立体侧视图。

[0014] 图4示出了图3的咬嘴和雾化器混合室的分解图。

[0015] 图5示出了图3和4的雾化器和咬嘴的纵向截面图。

具体实施方式

[0016] 如本文所使用的术语“由…组成”，“由…构成”和“由…组成”是所谓的封闭式语言，意味着仅存在提到的组分。本文所使用的术语“包含”，“包括”和“含有”是所谓的开放语言，意味着还可以存在或可以不存在一个或多个其他组分。

[0017] 术语“活性成分”或“活性药物成分”(在本文中也称为“API”)是指可用于预防、诊断、稳定、治疗或(一般而言)管理病状、失调或疾病的任何类型的药物活性化合物或衍生物。

[0018] 如本文所用，术语“治疗有效量”是指可用于产生所需药理作用的剂量，浓度或强度。在本发明的上下文中，术语“治疗有效”还包括预防活性。治疗剂量的确定取决于个体的应用情况。根据疾病的性质和严重性、施用途径以及患者的身高和状态，将以本领域技术人员已知的方式确定治疗剂量。

[0019] 在本发明的上下文中，“药物组合物”是至少一种API和至少一种辅料(adjuvant)的制剂，辅料在最简单的情况下可以是例如含水液体载体(例如水或盐水(saline))。

[0020] “一”或“一个”不排除复数；也就是说，单数形式的“一”、“一个”和“该”应理解为包括复数对象，除非上下文明确指出或另有要求。换句话说，对本公开的单数特征或限制的所有引用应包括相应的复数特征或限制，反之亦然，除非另外明确指出或在引用的上下文中明显暗示相反。因此，除非另有定义，否则术语“一”，“一个”和“该”与“至少一个”或“一个或多个”具有相同的含义。例如，对“一种成分”的提及包括多种成分的混合物等。

[0021] 本文中使用的“大约”或“约”一词将补偿制药行业允许的和制药产品固有的可变性，例如由于制造差异和/或时间引起的产品降解而导致的含量差异。该术语允许任何变化，这在药物实践中将允许所评价的产品被认为在哺乳动物中与所要求保护的产品的所述规格(strength)具有生物等效性。

[0022] 与属性或值相关的“基本上”，“大约”，“约”，“实质上”等包括确切的属性或精确的值，以及通常被认为落在正常范围内的任何属性或值或相关技术领域中接受的可变性。例如，“基本上不含水”是指制剂中没有故意包含水，但不排除残留水分的存在。

[0023] 在本发明的上下文中，“胶体水溶液”优选是指不包含有机溶剂的溶液，该溶液主要由平均直径为至多100nm和/或多分散指数(PI)为不大于0.50的单层脂质体组成，其中至少主要溶解有活性剂。优选地，水，或更特别地盐水，是制剂中包含的唯一液体溶剂。此外，优选制剂是水溶液或胶体水溶液，即单相液体体系。这样的体系基本上不含具有大于胶体粒径的分散颗粒。按照惯例，低于约1μm的颗粒被视为胶体颗粒，它们不构成单独的相并且不会导致物理相边界。有时，大小范围刚刚超过1μm的颗粒仍被认为是胶体。然而，优选地，本文所用的胶体水溶液基本上不含明显不属于胶体范围(spectrum)的颗粒，即，例如直径为1μm或更大的颗粒。

[0024] 在第一方面，本发明提供了用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的包含可吸

入的免疫抑制大环活性成分的药物组合物，其中所述药物组合物通过以气溶胶的形式吸入而施用于受试者，其中该气溶胶是通过使用雾化器(100)雾化药物组合物而产生的，该雾化器包括：

a)气溶胶产生器(101)，其包括：

用于容纳药物组合物的流体储器(103)或构造成连接流体储器的接口，和

具有多个孔的可振动膜(110)，所述孔适于产生如用0.9％(w/v)的氯化钠水溶液所测量的包含具有最高约4.0μm的质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶；

b)腔室(105)，其用于暂时容纳由气溶胶产生器(101)产生的气溶胶，该腔室具有内腔，其内腔的容积为约50至约150mL；和

c)咬嘴(40)，其用于将由雾化器(100)供应的气溶胶输送到受试者，该咬嘴具有呼气过滤器(30)。

[0025] 根据本发明的用于用途的包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的药物组合物可用于预防或治疗受试者的多种肺部疾病或病症。如本文所用的术语“受试者”是指被诊断出患有此类肺部疾病或病症或受到威胁发展成此类疾病或病症的哺乳动物，更特别地为人类。在特定的实施方案中，本文所用的术语“受试者”是指被诊断患有肺部疾病或病症并且需要对其进行治疗的人或患者。

[0026] 在具体的实施方案中，通过施用根据本发明的用于用途的组合物来治疗的肺部疾病或病症选自肺部疾病哮喘，难治性哮喘，慢性阻塞性支气管炎，实质性肺部疾病和实质性肺部炎症，纤维化肺部疾病和纤维化肺部炎症，间质性肺部疾病和间质性肺部炎症，闭塞性细支气管炎(BOS)以及肺移植后的急性和慢性器官移植排斥反应及由其引起的疾病。在另外的具体实施方案中，肺部疾病或病症是闭塞性细支气管炎(BOS)，任选地在肺移植后或在造血干细胞移植(HSCT)后发生急性和慢性器官移植排斥反应之后发生的。

[0027] 在另外的具体实施方案中，根据本发明的用于用途的药物组合物可用于在被诊断患有肺部疾病或病症(尤其是患有BOS)的受试者或患者中治疗这种肺部疾病或病症或预防或延缓如上所述的此类肺部疾病或病症，例如BOS。例如，可以基于对用力呼气量(FEV)进行的肺功能测定来确定BOS的存在。优选地，一秒钟内的用力呼气量(FEV_1)的减少被用作BOS的存在的指标，并且因此用于指示肺慢性移植物排斥的风险。FEV_1测量可以根据目前的American Thoracic Society(ATS)/European Respiratory Society(ERS)肺功能检查指南进行。一秒钟内的用力呼气量(FEV_1)以升(L)表示。

[0028] 如Estenne M,等人.Bronchiolitis obliterans syndrome 2001:an update of the diagnostic criteria.J Heart Lung Transplant 2002;21(3):297-310中所述，闭塞性细支气管炎(BOS)可以根据该肺部疾病的进展程度进行分级。根据一秒钟内的用力呼气量(FEV_1)减少的百分比，可以将BOS分级如下：

BOS 0:FEV_1>基线的90％

BOS 0-p:FEV_1为基线的81％至90％

BOS 1:FEV_1为基线的66％至80％

BOS 2:FEV_1为基线的51％至65％

BOS 3:FEV_1为基线的50％或更少

[0029] 根据本发明的用于用途的组合物可特别用于治疗或用于预防或延缓I级BOS(BOS

1)或更高级的BOS,更特别是I级BOS或II级BOS,或更特别是I级BOS(BOS 1)。

[0030] 在特定的实施方案中,根据本发明的用于用途的药物组合物可以是液体组合物。在这些实施方案中,根据本发明的用于用途的组合物包含可吸入的免疫抑制大环活性成分和液体载体或溶媒,其中活性成分可以溶解、分散或混悬在液体载体或溶媒中。因此,在特定的实施方案中,根据本发明的用于用途的药物组合物是包含含水液体载体的液体组合物。在另外的具体实施方案中,液体载体是含水液体载体,其可以包含水和任选地一种或多种生理上可接受的有机溶剂,例如乙醇或丙二醇或其他,但是优选地,乙醇和/或丙二醇。在另外的具体实施方案中,液体媒介物包含一种或多种药学上可接受的盐,例如氯化钠(NaCl)。因此,液体载体可以包含盐水或可以基本上由盐水组成。在这些具体实施方案以及其他实施方案中,其中含水液体载体包含其他成分或溶剂,氯化钠的浓度可以为约0.1%(w/v)至约7%(w/v)或约0.1%(w/v)至约3%(w/v)或约0.1%(w/v)至约0.9%(w/v)。优选地,使用氯化钠浓度为约0.25%(w/v)的盐溶液,其中术语"w/v"是指含水液体组合物所包含的每体积液体载体中溶解的氯化钠的重量。

[0031] 根据本发明的用于用途的药物组合物还包含可吸入的大环免疫抑制活性成分。此类可吸入的大环免疫抑制活性成分的实例包括但不限于环孢素A(CsA),他克莫司,西罗莫司和/或依维莫司,优选使用治疗有效量。如上命名的免疫抑制化合物可以作为唯一的活性成分或者以两种或更多种不同的可吸入的免疫抑制大环活性成分的混合物形式存在,任选地与其他非免疫抑制和/或非大环活性成分组合。然而,在特定的实施方案中,根据本发明的用于用途的药物组合物仅包含一种可吸入的免疫抑制大环活性成分。

[0032] 然而,在优选的实施方案中,可吸入的免疫抑制大环活性成分选自环孢素A(CsA)和他克莫司。在进一步优选的实施方案中,本发明的用于用途的药物组合物所包含的可吸入的免疫抑制活性成分为环孢素A(环孢素A;CsA(环-[[(E)-(2S,3R,4R)-3-羟基-4-甲基-2-(甲基氨基)-6-辛烯酰基]-L-2-氨基丁酰基-N-甲基甘氨酰基-N-甲基-L-亮氨酰基-L-缬氨酰基-N-甲基-L-亮氨酰基-L-丙氨酰-基D-丙氨酰基-N-甲基-L-亮氨酰基-N-甲基-L-亮氨酰基-N-甲基-L-缬氨酰基])。包含CsA或更特别地L-CsA的药物组合物是已知的,例如从US 2009169607 A1获知并且可以据此制备。

[0033] 然而,在其他实施方案中,本发明的用于用途的药物组合物包含的可吸入的大环免疫抑制活性成分是他克莫司。

[0034] 应当指出,如上所述的可吸入的大环免疫抑制剂(特别是环孢素A(CsA)和他克莫司)是非常有效的活性化合物,当暴露于非常低量或浓度的这些化合物时,在患者或其他个体中显示出免疫调节作用。然而,如上所述,这对于停留在患者吸入环境中的个体可能是有害的,甚至是危险的,即使它们对患者的疾病起治疗作用。在此基础上,尤其重要的是提供一种雾化器或咬嘴,该雾化器或咬嘴允许向患者有效施用包含此类化合物的气溶胶,同时最大程度地降低除患者以外的其他个体不必要的暴露于呼出的这些化合物(或更特别地在吸入药物过程中未被患者吸收的这些活性成分的部分)的风险。

[0035] 在特定的实施方案中,根据本发明的用于用途的药物组合物,更特别地根据本发明的用于用途的液体药物组合物包含浓度为约1mg/mL至约10mg/mL(优选约2mg/mL至约8mg/mL,甚至更优选2.5mg/mL至约6mg/mL,甚至更优选3mg/mL至约4mg/mL,尤其是浓度为约4mg/mL)的所选择的免疫抑制大环活性成分,特别是环孢素A(CsA)或他克莫司,优选环孢素

A(CsA)。

[0036] 在另外的具体实施方案中,在根据本发明的用于用途的药物组合物中,可吸入的免疫抑制活性成分,尤其是环孢素A,以脂质体溶解形式(L-CsA)存在。在根据本发明的用于用途的液体药物组合物(优选含水液体药物组合物)包含脂质体溶解形式(L-CsA)的环孢素A的情况下,L-CsA的相应浓度可以为约3mg/ml至约5mg/mL,更特别地为约3.8mg/mL至约4.2mg/mL。

[0037] 在另外的具体实施方案中,尤其是其中本发明的用于用途的药物组合物包含脂质体溶解形式的可吸入的免疫抑制大环活性成分时,液体形式的药物组合物可以通过复溶包含免疫抑制大环活性成分和脂质体形成结构的冻干物(lyophilisate)来获得。

[0038] 这样的脂质体形成结构可以进一步包含选自磷脂的膜形成物质或选自磷脂的两种或更多种不同的膜形成物质。如本文所用,术语“膜形成物质”是指在下文将进一步详细描述的情况下,该物质能够通过在诸如水或盐水之类的含水载体液体中自组装而形成脂质双层膜和/或能够在含水载体液体中形成脂质体。

[0039] 本发明药物组合物可包含的脂质体形成结构可包含由选自磷脂的膜形成物质形成的双层膜。脂质体形成结构可以具有或可以不具有连续或封闭的双层膜。在特定的实施方案中,脂质体形成结构至少部分地以单层形式存在,或者优选地,主要以单层形式存在。如本文所用,术语“单层的”是指相应的脂质体形成结构仅包含由单个脂质双层膜形成的单层,而不包含以层状布置的多个脂质双层膜。

[0040] 在特定的实施方案中,可吸入的大环免疫抑制成分,特别是如上所述的可被脂质体形成结构所包含的CsA,至少部分地掺入(或嵌入(intercalated))在脂质体形成结构的双层膜中。对于CsA是亲脂性化合物,本文所用的术语“掺入”是指CsA位于或嵌入双层脂质膜的内部亲脂性部分中,而不是位于脂质双层膜的亲水性外表面上(而术语“表面”可以指形成脂质体形成结构的双层膜的两个表面,或更特别地说是双层膜的内表面或外表面)。在其他实施方案中,可吸入的免疫抑制大环活性成分,特别是CsA或L-CsA主要(例如至少约90%或甚至至少约95%至约97.5%)掺入脂质体形成结构的双层膜中。

[0041] 本发明的脂质体形成结构可包含的磷脂(特别)是天然或富集的磷脂的混合物,例如卵磷脂,例如可商购的Phospholipon®G90,Phospholipon®100或Lipoid 90,Lipoid S 100。

[0042] 磷脂是含有磷的两亲性脂质。也被称为磷酯(phosphatide),它们在自然界中起着重要的作用,尤其是作为生物膜的双层形成成分,并且经常用于制药目的的是那些化学衍生自磷脂酸的磷脂。后者是(通常是双)酰化的3-磷酸甘油,其中的脂肪酸残基的长度可以不同。磷脂酸的衍生物是,例如,磷酸胆碱或磷脂酰胆碱,其中的磷酸基团还被胆碱酯化了,以及磷脂酰乙醇胺,磷脂酰肌醇等。卵磷脂是各种磷脂的天然混合物,其通常含有高比例的磷脂酰胆碱。根据本发明的优选的磷脂是卵磷脂以及纯的或富集的磷脂酰胆碱,例如二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱,二棕榈酰基-磷脂酰胆碱和二硬脂酰基磷脂酰胆碱。因此,在优选的实施方案中,选自磷脂的膜形成物质是天然磷脂的混合物。

[0043] 在优选的实施方案中,选自磷脂的膜形成物质是含有不饱和脂肪酸残基的卵磷脂。在又一优选的实施方案中,选自磷脂的膜形成物质是卵磷脂,卵磷脂选自大豆卵磷脂,

Lipoid S100，Phospholipon®G90、Phospholipon®100或类似的卵磷脂。在另外的优选实施方案中，选自磷脂的膜形成物质选自Lipoid S100，Lipoid S75，特别是Lipoid S100。

[0044] 根据本发明的用于用途的药物组合物，或更特别地，本发明药物组合物可包含的脂质体形成结构，可进一步包含选自非离子表面活性剂的增溶物质或两种或更多种不同的增溶物质。与其他表面活性剂一样，非离子表面活性剂具有至少一个相当亲水的区域和至少一个相当亲脂的分子区域。存在单体的、低分子量非离子表面活性剂和具有低聚物或聚合物结构的非离子表面活性剂。适合作为如上所述的脂质体形成结构的增溶物质的合适的非离子表面活性剂的实例包括聚氧乙烯烷基醚，聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯，例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇油酸酯，聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯，泊洛沙姆，维生素E-TPGS(D-a-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)和泰洛沙泊。

[0045] 在特定的实施方案中，选自非离子表面活性剂的增溶物质选自聚山梨酯和维生素E-TPGS，优选选自聚山梨酯。在一特别优选的实施方案中，选自非离子表面活性剂的增溶物质是聚山梨酯80。

[0046] 在本发明药物组合物的具体实施方案中，选自磷脂(优选卵磷脂)的膜形成物质的量大于选自非离子表面活性剂的增溶物质的量。在示例性实施方案中，选自磷脂(优选卵磷脂)的膜形成物质(或膜形成物质的总和)与选自非离子表面活性剂(优选聚山梨酯)的增溶物质(或增溶物质的总和)的重量比为约15:1至约9:1，优选为约14:1至约12:1，例如约13:1。

[0047] 在另外的具体实施方案中，选自磷脂的一或多种膜形成物质和选自非离子表面活性剂的增溶物质的总和(一方面)与免疫抑制大环活性成分(优选CsA)(另一方面)之间的重量比为约5:1至约20:1，优选约8:1至约12:1，更优选约10:1。

[0048] 在另外的特定实施方案中，选自磷脂(优选卵磷脂)的膜形成物质，选自非离子表面活性剂(优选聚山梨酯)的增溶物质和免疫抑制大环活性成分(优选CsA)之间的重量比为约15:1:1.5至约5:0.3:0.5，以及优选为约9:0.7:1。

[0049] 根据本发明的用于用途的药物组合物可以进一步包含一种或多种其他赋形剂。合适的赋形剂是本领域技术人员已知的。例如，本发明药物组合物可任选地包含pH调节剂以调节pH，例如生理上可接受的碱、酸或盐，任选地作为缓冲液混合物。在这种情况下，术语“生理学上可接受的”并不是指其中一种赋形剂必须能够单独耐受并且必须为未稀释形式(例如氢氧化钠溶液则并非如此)，反而是指其在冻干药物组合物中所含的浓度必须是可耐受的，特别是在复溶之后。

[0050] 尤其可以根据预期的施用途径选择用于调节pH的合适的pH调节剂或缓冲剂。该组中可能有用的赋形剂的实例包括氢氧化钠溶液，钠、钙或镁的碱性盐(例如柠檬酸盐，磷酸盐，乙酸盐，酒石酸盐，乳酸盐等)，氨基酸，酸性盐(例如磷酸氢盐或二氢磷酸盐，尤其是钠的那些磷酸氢盐或二氢磷酸盐)，还有有机酸和无机酸(例如盐酸，硫酸，磷酸，柠檬酸，色甘酸(cromoglycinic acid)，乙酸，乳酸，酒石酸，琥珀酸，富马酸，赖氨酸，蛋氨酸)，钠或钾的酸性磷酸氢盐等。

[0051] 在一些实施方案中，根据本发明的用于用途的液体含水药物组合物包含缓冲剂以确保复溶后药物组合物的pH为中性或酸性。优选地，本发明药物组合物的pH为至多约8.5，或约2.5至约7.5。对于肺部或肠胃外施用，优选pH为约4至约7.5，条件是该pH与制剂的其他

要求兼容(compatible),例如稳定性方面。特别优选的是用磷酸盐缓冲剂缓冲的药物组合物,以确保pH在6.0至7.5或6.0至7.0或6.3至6.7的范围内,从而可以显著改善组合物的稳定性,并且可以有效地减少在储存过程中不希望的溶血卵磷脂的发生。

[0052] 此外,本发明的药物组合物(尤其是含水液体形式时)可以包含或可以不包含渗透活性的辅料(adjuvant),以便将其调节至所需的摩尔渗透压浓度(osmolality),这对于某些应用(例如尤其对于吸入而言)是重要的,以实现良好的耐受性。此类辅料通常被称为"等渗剂",即使它们的添加不一定会在复溶后产生等渗成分,而是等渗性接近生理渗透压,以实现最佳的生理耐受性。

[0053] 特别常用的等渗剂是氯化钠。在另一实施方案中,本发明药物组合物包含基本上中性的盐作为等渗剂,其不是氯化钠,而是例如硫酸钠或磷酸钠。然而,应注意的是,等渗剂也可以包含在上述含水溶媒或载体液体中,例如以氯化钠水溶液(盐水)的形式。但是,在这种情况下,也可以优选钠盐以外的盐。因此,已知某些钙盐和镁盐在吸入活性剂溶液中具有正作用或支持作用,这可能是因为它们本身抵消了由给药引起的局部刺激,以及因为它们具有目前在临床文献(例如Hughes等人,Lancet.2003;361(9375):2114-7)中推测的支气管扩张作用,和/或因为它们抑制细菌粘附到呼吸道粘膜蛋白聚糖上,从而间接支持了粘膜纤毛清除作为生物体对病原体的天然防御作用(KW Tsang等人,Eur.Resp.2003.21,932-938)。有益的可以是例如硫酸镁(其具有优异的肺耐受性并且可以被无忧地吸入)和氯化钙(1-10mmol)。

[0054] 在另外的具体实施方案中,根据本发明的用于用途的药物组合物包含一种或多种其他赋形剂,其选自缓冲剂和螯合剂。适于作为在复溶后调节本发明药物组合物pH的缓冲剂的示例性化合物包括例如磷酸二氢钠二水合物和/或磷酸氢二钠十二水合物,氢氧化钠溶液,钠、钙或镁的碱性盐(例如,柠檬酸盐,磷酸盐,乙酸盐,酒石酸盐,乳酸盐等),氨基酸,酸性盐(例如磷酸氢盐或磷酸二氢盐,尤其是钠的那些磷酸氢盐或磷酸二氢盐),还有有机酸和无机酸(例如盐酸,硫酸,磷酸,柠檬酸,色甘酸,乙酸,乳酸,酒石酸,琥珀酸,富马酸,赖氨酸,蛋氨酸),钠或钾的酸性磷酸氢盐等,以及如上所述的其他缓冲体系。在另外的具体实施方案中,根据本发明的用于用途的药物组合物包含一种或多种其他赋形剂,其选自螯合剂,例如,乙二胺四乙酸二钠二水合物,乙二胺四乙酸钙钠(EDTA钙钠),优选乙二胺四乙酸二钠二水合物。

[0055] 根据本发明的用于用途的药物组合物可以以固体形式提供,例如以适合并可以在含水载体液体中复溶的冻干物的形式。如本文所用,术语"复溶的"是指通过冻干方法以固体物质形式获得或产生的冻干药物组合物可以被重新溶解或重新分散,优选地重新分散在含水载体液体中。

[0056] 在特定的实施方案中,适合于制备根据本发明的用于用途的药物组合物的此类冻干药物组合物可以进一步包含至少一种选自蔗糖(甘蔗糖;本文所用的术语"蔗糖"和"甘蔗糖"具有相同的含义并且与β-D-呋喃果糖基α-D-吡喃葡萄糖苷;CAS编号57-50-1同义使用),乳糖(β-D-吡喃半乳糖基-(1→4)-D-葡萄糖;CAS编号63-42-3)和海藻糖(α-D-吡喃葡萄糖基-(1→1)-α-D-吡喃葡萄糖苷;CAS编号99-20-7)的二糖。在另外的具体实施方案中,至少一种二糖存在的量为冻干组合物的总重量的至少约40wt%。在一些实施方案中,至少一种二糖的存在量为冻干组合物的总重量的至少约40wt%至最高约95wt%或最高约

90wt％或最高约85wt％或最高约80wt％。

[0057] 在另外的具体实施方案中，适合于制备本发明的药物组合物的冻干组合物包含作为二糖的蔗糖和/或海藻糖，优选蔗糖，其存在量为冻干组合物的总重量的至少约40wt％。在进一步的实施方案中，适用于通过复溶来制备本发明药物组合物的冻干组合物可包含至少一种二糖，优选为蔗糖和/或乳糖，特别是蔗糖，其量为冻干组合物的总重量的约50wt％至约80wt％或约75wt％。在进一步优选的实施方案中，冻干的药物组合物可包含至少一种二糖，优选蔗糖和/或乳糖，尤其是蔗糖，其量为冻干组合物的总重量的约60wt％至约75wt％，甚至更优选约65wt％至约70wt％。

[0058] 在另外的具体实施方案中，已经在至少一种选自蔗糖、乳糖和/或海藻糖的二糖存在下制备了冻干组合物，所述冻干组合物包含脂质体溶解形式的可吸入的免疫抑制大环活性成分(优选L-CsA)，其适合于制备本发明的药物组合物。

[0059] 不希望受到理论的束缚，这可以归因于二糖的稳定作用，所述二糖选自蔗糖、乳糖和海藻糖，并且其存在的量优选是冻干药物组合物的总重量的至少40wt％。此外，冻干药物组合物(优选L-CsA)的上述有益特性可以归因于以下事实：选自蔗糖、乳糖和海藻糖的二糖(优选蔗糖)存在于脂质体形成结构的外部以及内腔中。

[0060] 在进一步的实施方案中，基于冻干组合物的重量计，适用于通过复溶制备本发明药物组合物的冻干组合物包含的CsA的量为约2wt％至约4wt％，优选为约2.2wt％至约3.4wt％，甚至更优选为约2.4wt％至约3.4wt％，或约2.4wt％至约3.0wt％。在其他具体实施方案中，在这种冻干组合物中，冻干组合物中的至少一种二糖的重量与环孢素A的重量之比为约10:1至约30:1，或约20:1至约30:1，或约20:1至约27.5:1，或甚至约22.5:1至约27.5:1。

[0061] 适用于通过复溶制备本发明药物组合物的冻干前体组合物可以溶解或更特别地分散在含水载体液体(优选在无菌含水载体液体)中。含水载体液体可以是水或药学上可接受的盐或等渗剂的水溶液，优选可以是无菌的。然而，在优选的实施方案中，无菌含水载体液体是氯化钠水溶液，优选具有全部0.25％(w/v)的氯化钠含量。此外，无菌含水载体液体可以进一步包含一种或多种缓冲剂，优选如以上所描述的缓冲剂。优选地，无菌含水载体液体(特别是氯化钠水溶液)的pH为4.0至7.0，并且具有的摩尔渗透压浓度为约60至约100mOsmol/kg。

[0062] 有利地，以适合于制备根据本发明的用于用途的药物组合物的量提供无菌含水载体液体，药物组合物为包含脂质体溶解形式的CsA或另一种免疫抑制大环活性成分(例如他克莫司)的用于吸入的脂质体水分散体的形式。在特定的实施方案中，冻干的前体组合物和含水载体液体的量可以在上述示例性范围内选择。在进一步优选的实施方案中，可以对包含(优选含量为冻干组合物的总重量的至少40wt％的)至少一种选自蔗糖、乳糖和海藻糖的二糖的冻干前体组合物的量以及含水载体液体的量进行选择，使得所得的液体脂质体分散体具有的至少一种选自蔗糖、乳糖和海藻糖的二糖(优选蔗糖)的含量为所得的根据本发明用于用途的药物组合物的总重量的约5wt％至约15wt％，优选约7.5wt％至约12.5wt％。

[0063] 在特别优选的实施方案中，所得液体脂质体分散体中存在至少一种选自蔗糖、乳糖和海藻糖的二糖，二糖的量为液体脂质体分散体的总重量的约5wt％至约10wt％或约7.5wt％至约10wt％，或约7.5wt％或约10wt％。

[0064] 在示例性实施方案中，以约1.10至约1.50mL的量提供无菌含水载体液体(特别是如上所述的氯化钠水溶液)，以与约185mg的如在实施例1中描述的包含约2.7wt％的CsA的冻干前体组合物(相当于5mg CsA)的等分试样组合。在进一步的示例性实施方案中，以约2.20mL至约2.80mL的量提供无菌含水载体液体(特别是如上所述的氯化钠水溶液)，以与约375mg的如在实施例1中描述的包含约2.7wt％的CsA的冻干前体组合物(相当于10mg CsA)的等分试样组合。

[0065] 在特定的实施方案中，可以以脂质体分散体的形式提供根据本发明的用于用途的药物组合物，所述脂质体分散体包含含水载体液体或溶媒和治疗有效量的脂质体溶解形式的所选择的大环免疫抑制活性成分(优选CsA)。在进一步的实施方案中，液体脂质体分散体基本上不含可见颗粒。所述分散体所包含的脂质体优选具有平均直径，或更特别地，如通过使用Malvern ZetaSizer的光子相关光谱法测量的至多约100nm的z-平均直径。优选地，液体脂质体分散体包含的脂质体具有的通过光子相关光谱法(Malvern ZetaSizer)测量的z-平均直径为约40nm至约100nm，甚至更优选为约40nm至约70nm。这样的液体脂质体分散体通过光子相关光谱法测量的多分散指数(PI)可以最高为约0.50，优选地最高约0.4，甚至更优选地为约0.1至约0.3。此外，包含脂质体溶解形式的所选择的大环免疫抑制活性成分(优选CsA)的这种液体脂质体分散体的摩尔渗透压浓度可为约300至约550mOsmol/kg，优选约430至约550mOsmol/kg。这种液体脂质体分散体的pH值优选为约6.0至7.0。在进一步的实施方案中，在1:10稀释后，根据本发明该方面的液体脂质体分散体的浊度最高为200NTU(比浊法浊度单位)。

[0066] 在示例性的实施方案中，液体溶液形式(具体地含水液体溶液形式，或更特别地如上所述的液体分散体形式)的本发明的用于用途的药物组合物可以包含可吸入的大环活性成分，例如他克莫司或CsA，优选CsA。在进一步的示例性实施方案中，基于待雾化的最终液体药物组合物的量计，这样的液体组合物可以包含的环孢素A(CsA)的浓度为约0.2mg/mL至约20mg/mL，通常为约1mg/mL至约10mg/mL。在环孢素A的情况下，尤其是脂质体溶解形式(L-CsA)，包含的该活性成分的量通常为约2mg/mL至约8mg/mL，优选约2mg/mL至约6mg/mL，更优选2.5mg/mL至约6mg/mL，甚至更优选3mg/mL至约4mg/mL，特别是已经如上所述的约4mg/mL的浓度。

[0067] 在许多情况下，基于待雾化的最终组合物的总重量计，如上所述的磷脂或卵磷脂可以以约0.2wt％至约15wt％或约1wt％至约8wt％的量存在于根据本发明的用于用途的液体药物组合物中。

[0068] 此外，基于待雾化的最终组合物的总重量计，如上所述的非离子表面活性剂，优选聚山梨酯，例如吐温80，可以以约0.01wt％至约5wt％或约0.1wt％至约2wt％的量存在于根据本发明的用于用途的液体药物组合物中。

[0069] 如下文进一步详细描述的，通过吸入向受试者施用气溶胶形式的根据本发明的用于用途的药物组合物，而该气溶胶是通过本发明药物组合物的雾化或气溶胶化产生的。本发明药物组合物(优选本发明液体药物组合物)的雾化或气溶胶化通过使用雾化器完成。在优选的实施方案中，这样的雾化器能够将包含溶液、胶体制剂或混悬剂形式(尤其是如上所述以脂质体溶解形式提供)的大环免疫抑制活性成分(例如CsA或他克莫司)的本发明药物组合物转化成能够到达肺部周围的高比例的液滴。

[0070] 包括根据本发明的用于用途的药物组合物的用于产生气溶胶的雾化器包括作为组分a)的气溶胶产生器和具有多个孔的可振动膜,气溶胶产生器包括用于容纳药物组合物的流体储器或构造成连接流体储器的接口(interface)可振动膜的这些孔适于产生如用0.9%(w/v)的氯化钠水溶液所测量的包含具有最高约4.0μm的质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶。

[0071] 根据用于雾化本发明药物组合物的雾化器的组分a)的气溶胶产生器可以是所谓的膜气溶胶产生器,其包括在中心区域具有多个微小孔的可振动膜,如下文进一步详细描述。可以将待雾化的药物组合物(特别是待雾化的液体药物组合物)施加到膜的中心区域的一侧,并且借助于振动器(例如压电元件),通常以在以下范围内的频率使膜振动:约50至约300kHz,更特别地在约60至约200kHz,或约80至约180kHz或约100至约140kHz的范围内。由于振动,施加到膜的一侧的液体药物组合物通过孔并在膜的相对侧雾化。因此,在特定实施方案中,气溶胶产生器包括作为振动发生器的压电元件(诸如压电晶体)。

[0072] 气溶胶产生器的可振动膜可具有朝向膜的气溶胶释放侧弯曲的凸形。在特定实施方案中,可振动膜将流体储器和腔室分开。所述可振动膜可以由金属(例如钢或其他金属)或者与药物组合物(例如根据本发明的用于用途的组合物)的施用兼容的材料制成。然而,在优选实施方案中,可振动膜包括不锈钢或由不锈钢制成。

[0073] 气溶胶产生器的可振动膜具有多个孔,根据本发明的用于用途的药物组合物可通过孔被传送并由此被雾化或气溶胶化。多个孔适于产生包含具有如通过对0.9%(w/v)的氯化钠水溶液雾化所测量的通常5μm以下或者最高约4.0μm的质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶。在特定的实施方案中,可振动膜的多个孔适于产生包含具有如通过对0.9%(w/v)的氯化钠水溶液雾化所测量的约1.5μm至约5.0μm(例如约1.5μm至约4.0μm,或约2.0μm至约4.0μm,或2.4μm至约4.0μm)的质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶。

[0074] 在另外的特定实施方案中,多个孔适于产生包含具有如通过对0.9%(w/v)的氯化钠水溶液雾化所测量的约1.5μm至约3.9μm(例如约2.0μm至约3.9μm或2.4μm至约3.9μm)的质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶。

[0075] 在替代实施方案中,由包括相应地适配的多个孔的可振动膜产生的液滴的质量中值空气动力学直径(MMAD)可以通过将脂质体溶解的CsA(L-CsA)的水溶液(其具有的CsA浓度为4.0mg/mL,如以下实施例2.2中所述)雾化或气溶胶化来确定。根据这些实施方案,多个孔适于产生包括具有质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶,该质量中值空气动力学直径(MMAD)通常为约6μm以下,例如约2.0μm至约5.5μm,或2.5至约4.5μm,或者大约2.8μm至约4.4μm。

[0076] 如本文中所提及的质量中值空气动力学直径(MMAD)的值通常可以与几何标准偏差(GSD)相关联,几何标准偏差的范围是最高2.4,更特别地至多2.2或至多2.0或甚至低于2.0,例如至多1.8或至多1.7,或者,更特别地可以与1.1至2.4(更特别地1.2至2.2,或1.3至2.0)的几何标准偏差(GSD)相关联。在GSD值低于2.0的情况下,由气溶胶产生器或可振动膜分别产生的相应的液滴尺寸分布被称为窄液滴尺寸分布或单分散气溶胶。

[0077] 如本文所用,术语“液滴”是指包含所选择的免疫抑制大环活性成分(例如CsA或他克莫司)的根据本发明的用于用途的雾化药物组合物的液滴或颗粒。在分别确定由可振动

膜或多个孔产生的液滴的MMAD的情况下，术语“液滴”也可以指0.9％(w/v)的氯化钠水溶液的液滴。

[0078] 气溶胶化药物组合物的质量中值空气动力学直径(MMAD)和其他度量可以通过本领域技术人员已知的方法确定，例如，通过撞击器(例如级联撞击器)或通过激光衍射分析(如在欧洲药典(Eur.Ph.)2.9.44或美国药典(USP)<1601>章中描述的)的方法。作为级联撞击器，可以使用多阶级联撞击器，例如“Anderson级联撞击器”(ACI)或优选“下一代撞击器”(Next Generation Impactor)(NGI)。这些方法允许确定所产生的包含本发明药物组合物的气溶胶的多个度量，例如如上所述的MMAD，细颗粒剂量或分数(FPD或FPF)，几何标准偏差(GSD)以及可吸入剂量或分数(RD或RF)。

[0079] 使用多阶级联撞击器(例如ACI或最好是NGI)可以表征(例如通过0.9％(w/v)的NaCl溶液的气溶胶化/雾化而产生的)空气动力学度量，以及可以用于根据本发明的用于用途的液体药物组合物的气溶胶化/雾化。

[0080] 可用于本发明药物组合物的气溶胶化或雾化的可振动膜通常可包含约1000至约5000个孔，或约2000至约4000个孔，通常约1500至约3500个孔。基于具有直径的这种膜的典型穿孔表面面积小于约30mm^2(优选为约5mm^2至约30mm^2，更优选为约6mm^2至约20mm^2，甚至更优选为约7mm^2至约15mm^2)，可振动膜通常可具有每平方mm穿孔表面面积约30至约700个孔，或通常具有每平方mm穿孔表面面积约60至约600个孔，或每平方mm穿孔表面面积约80至约500个孔，或每平方mm穿孔表面面积约100至约400个孔。

[0081] 通过扫描电子显微镜(SEM)测量的孔的平均几何直径通常可以最高为4.0μm，或更特别地为约1.5μm至约3.0μm，或约1.6μm至约2.8μm，或约1.8μm至约2.6μm，标准偏差通常为+/-0.4μm或更特别地为+/-0.3μm或甚至+/-0.2μm。

[0082] 在特定实施方案中，可振动膜的多个孔，或更特别地讲，多个孔中的每个孔可具有朝着可振动膜的气溶胶释放侧变窄的锥形形状。因此，孔可以形成为朝向可振动膜的气溶胶释放侧连续或不连续地变窄的通道。因此，在另外的特定实施方案中，可振动膜的孔或多个孔中的单个孔可具有对应于如上所述的孔的最小平均几何直径的出口直径。

[0083] 气溶胶产生器还包括用于容纳根据本发明的用于用途的药物组合物的流体储器或构造成连接容纳根据本发明的用于用途的药物组合物的流体储器的接口。在特定的实施方案中，气溶胶产生器进一步包括流体储器，用于容纳根据本发明的用于用途的药物组合物。通过流体储器，可以将液体(特别是根据本发明的用于用途的液体药物组合物)施加到包含多个孔的可振动膜的中心区域的一侧。流体储器可以由盖封闭，并且通常可以具有约1mL至约10mL的容积。

[0084] 包含根据本发明的用于用途的药物组合物的用于产生气溶胶的雾化器还包括作为组件b)的用于暂时容纳由气溶胶产生器产生的气溶胶的腔室，该腔室具有内腔，其内腔的容积为约50至约150mL。在特定实施方案中，腔室的内腔的容积可为大于60mL，优选地大于90mL，例如约70mL至约130mL，或约75mL至约125mL，或者更特别地为约80mL至约120mL，甚至更特别地在约90mL至约110mL或至约100mL的范围内。

[0085] 此外，用于产生包括根据本发明的用于用途的药物组合物的气溶胶的雾化器包括作为组件c)的咬嘴，该咬嘴用于将由雾化器供应的气溶胶输送至受试者，该咬嘴具有呼气过滤器。

[0086] 咬嘴允许将由雾化器提供的根据本发明的用于用途的药物组合物递送至待治疗的受试者，并且可以附接至雾化器。根据一方面，咬嘴可以包括主体，该主体限定了从可连接至雾化器的入口到将被容纳在患者的口腔中的吸气口的流体路径。此外，咬嘴还具有呼气过滤器，该呼气过滤器可以或可以不集成到咬嘴中。在特定实施方案中，过滤器可具有与流体路径流体连通的过滤器基部，可拆卸地连接至过滤器基部的过滤器顶部以及设置在过滤器基部和过滤器顶部之间的过滤材料。过滤器顶部可以具有与单向阀配合的呼气口，允许在患者通过吸气口呼气时流体从流体路径穿过过滤材料排出到咬嘴的外部。在一实施方案中，单向阀可以构造成圆盘，该圆盘由诸如硅树脂或热塑性弹性体(TPE)的柔性材料制成，在与过滤材料相对的一侧上覆盖呼气口。因此，在呼气期间将圆盘推离阀座(例如，横穿(横跨)呼气口的肋(rib))，以使空气可以从咬嘴逸出。相反，在吸气期间，圆盘被抽吸并因此被压在阀座上，从而在吸气期间没有空气可以进入咬嘴。

[0087] 在一些实施方案中，过滤器可以被集成到咬嘴中。在另外的实施方案中，咬嘴的主体和过滤器基部可以是集成的一体式单元。换句话说，在这些实施方案中，咬嘴的主体和过滤器基部是一个元件，并且不能彼此分离。由于这种构造，连接主体和过滤器的管可以保持尽可能短。因此，可以减小咬嘴的整体高度，从而使过滤器不会对使用者形成视觉障碍，从而使他/她能够例如阅读和观看电视。另外，与参照图1和图2描述的构造相比，部件的数量大大减少，现在仅由三个部件组成：由主体和过滤器基部组成的集成的一体式单元，过滤材料和过滤器顶部。另外，可以减小长度，从而最小化死角。

[0088] 在一特定的实施方案中，集成的一体式单元是注塑件。因此，咬嘴可以经济高效地制造。

[0089] 另外，如上所述，可以减小咬嘴的总长度，从而使死角最小化。根据一方面，这在以下方面得到了帮助：如从侧面观察到的在过滤器基部的中心线与咬嘴的吸气口之间的距离为至少30mm，或者在另一方面为至少35mm，但不大于50mm，在另一方面为不大于40mm。因此，可以确保在过滤器基部和吸气口之间仍然有足够的空间来容纳使用者的鼻子，而鼻子不触及过滤器基部，但是咬嘴的总长度被最小化。

[0090] 通过将过滤器基部集成到咬嘴主体中以形成根据如上所述的实施方案的集成的一体式单元，可以减小咬嘴的整体高度，从而避免在吸入过程中对使用者造成视觉障碍(参见上文)。根据一方面，从侧面观察到的咬嘴的高度不大于90mm，并且根据另一方面，不大于85mm，并且在一特定实施方案中小于82mm。例如，最大高度可以是81.5mm。

[0091] 在一特定方面，在与吸气口相邻的主体的上侧和/或主体的下侧上设置有用于接合在使用者的牙齿后面的咬嘴的保持肋(retaining rib)。这样的保持肋便于免手持使用雾化器。

[0092] 为了甚至在人体工程学上改进咬嘴，一方面提出了围绕吸气口的主体的前边缘，吸气口在平面图和/或侧视图中是弯曲的。因此，吸气口的形状像鱼的嘴。

[0093] 而且，并且根据一方面，入口可以是圆锥形的，以可压力配合地连接到雾化器的凸台(boss)(类似于鲁尔接头(Luer taper)或鲁尔锁系统)上。咬嘴和雾化器之间的接口的这种构造原则上允许咬嘴相对于雾化器的任何定向，例如过滤器朝向上方，下方，侧面或倾斜。结合集成的一体式单元，尽管有这种普遍的可能性，但可以有利地通过过滤器基部的构造和/或咬嘴的吸气口的构造来确定咬嘴在雾化器处的定向。例如，过滤器基部可被构造成

当咬嘴绕雾化器的凸台旋转时干扰雾化器的腔室,以防止或限制这种旋转。

[0094] 在另一示例中,吸气口从正面看可以是椭圆形的,该椭圆形具有短轴和长轴,其中过滤器基部(和/或连接主体和过滤器基部的管)从主体沿短轴方向延伸。因此,仅允许将过滤器指向上方(或下方)的方向。

[0095] 一方面,气溶胶产生器、腔室和咬嘴沿雾化器的纵向方向依次布置。因此,这样的雾化器已经相当长。然而,如上所述,通过减小咬嘴沿纵向的总长度,可以使雾化器的总长度最小化。因此,当用牙齿将雾化器保持在咬嘴的吸气口处时,杠杆臂可以减小,从而有利于免手持吸气。

[0096] 根据另一方面,所述雾化器还包括流体储器或如上所述构造成连接流体储器的接口,其中,所述气溶胶产生器包括具有多个孔的并且将所述流体储器与所述腔室分开的可振动膜(参见上文)。

[0097] 根据另一方面,流体储器或接口和膜沿雾化器的纵向方向依次布置。当沿着雾化器的纵向方向依次布置流体储器或接口和膜时,雾化器的总长度增加。然而,如上所述,通过将过滤器基部集成到咬嘴中,可以缩短咬嘴,从而可以使雾化器的总长度最小化。

[0098] 类似的情况适用于这样的情况,其中腔室沿雾化器的纵向方向的长度(L_C)为30mm至100mm,特别是50mm至100mm,更特别是不小于70mm,例如不小于80mm或不少于90mm。再次,这样的有利于在腔室中提供足够大的团注物(bolus)以供使用者吸入的腔室的使用,延长了雾化器的长度,并且因此也当牙齿在咬嘴的吸气口处保持雾化器时增加了杠杆臂的长度。由于可以缩短包括过滤器的咬嘴,因此该杠杆臂的长度可以再次减小或最小化。

[0099] 根据一方面,该腔室具有与单向阀配合的环境开口,允许在患者通过咬嘴的吸气口吸入药物时环境空气从雾化器的外部进入腔室。

[0100] 如前所述,本文所述的咬嘴和雾化器可用于根据本发明的用于用途的药物组合物的施用或雾化/气溶胶化,所述药物组合物包含可吸入的免疫抑制大环活性成分,例如他克莫司或环孢素A,尤其是环孢素A(CsA)。

[0101] 在下文中参考附图,结合具体实施例进一步详细描述本发明的其他特征和方面,尤其是可用于施用根据本发明的用于用途的药物组合物的雾化器和咬嘴的其他特征和方面。在几个附图中,相同的附图标记用于相同和相似的元件。

[0102] 附图详细描述

[0103] 图1和图2示出了与EP 1 927 373 B1中所述的雾化器类似的前期开发的雾化器100。为了提供呼气过滤器30,首先构思将T形接合器120的连接端口121连接至雾化器100的腔室105,以暂时容纳由气溶胶产生器101产生的气溶胶(见图5)。咬嘴40在与连接端口121相对的凸台122处连接至接合器120。此外,呼气过滤器30被设置包括过滤器基部31,可拆卸地连接至过滤器基部31的过滤器顶部33以及设置在过滤器基部31和过滤器顶部33之间的过滤材料32。过滤器基部31连接到位于连接端口121和凸台122之间的接合器120的过滤器连接端口123。

[0104] 然而,由于多种原因,这种方法被认为是不利的。首先,如果将过滤器定向向上(未显示),则过滤器会紧靠用户鼻子和眼睛的前面放置。这是由于其高度让人感觉不舒服,特别是如果用户打算在吸气期间阅读或观看电视时。

[0105] 将过滤器如图1所示向右旋转(或向左旋转)或以便定向朝下的尝试导致了这样一

个问题:由于过滤器的尺寸会干扰水平表面,雾化器可能不再放置在水平表面上。如图2所示,将过滤器放置在倾斜位置会导致雾化器在放置在水平表面上时不稳定。因此,雾化器的操作受到损害。更进一步,此构造采用多个部件,即T形接合器、过滤器基部、过滤材料、过滤器顶部和咬嘴(总共5个部件)。在处理雾化器时,这被认为是不利的,因为需要拆卸雾化器以进行清洁,然后再次组装使用。而且,这种构造显著增加了雾化器的总长度L_0。然而,这种雾化器通常是通过用牙齿在咬嘴的吸气口处保持雾化器而免手持使用的。然而,雾化器越长,杠杆臂就越长,并且免手持使用雾化器就越困难。如果将过滤器放置在如图2所示的倾斜位置,以及如果如图1所示旋转到一侧,则同样有这种问题。这些位置会在牙齿上产生旋转力,使人感到不舒服。

[0106] 最终,这种构造导致从连接端口121到在咬嘴40处的吸气口42的死角增加,在呼气期间气溶胶可能沉积在此处并冲洗到过滤器上,因此被浪费掉。

[0107] 在特定实施方案中,根据气溶胶产生器100的组件c)的咬嘴40包括:

主体46,其限定了从可连接至雾化器100的入口41到将被容纳在使用者的口腔中的吸气口42的流体路径47;和

呼气过滤器30,其具有与流体路径47流体连通的过滤器基部31、可拆卸地连接到过滤器基部的过滤器顶部33以及设置在过滤器基部和过滤器顶部之间的过滤材料32,其中过滤器顶部具有与单向阀39配合的呼气口36,允许在患者通过该吸气口呼气时流体从流体路径穿过过滤材料排出到咬嘴的外部;其中,主体和过滤器基部是集成的一体式单元。

[0108] 附图示出了雾化器100,该雾化器100包括气溶胶产生器101(见图5)和用于暂时容纳由气溶胶产生器产生的气溶胶的腔室105。在该示例中,气溶胶产生器100包括在中心区域111具有多个孔的可振动膜110。此外,提供了压电环112以使膜110振动。

[0109] 另外,雾化器100包括将液体(例如,根据本发明的用于用途的液体药物组合物)施加到包含孔的膜110的中心区域111的一侧的流体储器103(见图5)。流体储器103由盖104封闭。通常,在EP 1 927 373 B1和EP 1 353 759 B1中公开了这种雾化器。还可以想到提供被配置成连接诸如安瓿瓶之类的流体储器的接口(例如针或圈(collar)),来代替流体储器。这样的系统例如在EP 1 919 542 B1中公开。

[0110] 在使用中,可以将液体或流体或更特别地根据本发明的用于用途的药物组合物施加至膜110的一侧(气溶胶产生器),并且通过经由压电元件112使膜振动而使其穿过孔,由此将气溶胶引入(喷射)到腔室105中。因此,膜110(气溶胶产生器)设置在流体储器103和腔室105之间。腔室105构造成用于暂时容纳由膜110产生的气溶胶作为待由受试者或患者吸入的团注物。

[0111] 腔室105的与设置有膜110的端部相对的纵向端部包括凸台106,凸台106限定排放口并且横截面为圆形。凸台106可以是圆柱形或锥形的,类似于与鲁尔接头系统类似的公锥形接头。

[0112] 此外,腔室105类似于支架,其能够将雾化器100放置在诸如桌子之类的水平表面上。

[0113] 另外,在腔室105的靠近气溶胶产生器101的一端处设置有环境开口113。这些环境开口113与单向阀114(例如蝶阀或簧片阀)配合,从而在患者吸入时允许环境空气进入腔室105。

[0114] 如果雾化器100与液体或流体(例如根据本发明的用于用途的液体药物组合物,其包含可能对停留在使用者吸入环境中的个体有害的化合物)一起使用,则需要实施呼气过滤器30。

[0115] 在前期开发中,构思使用T形接合器120来连接呼气过滤器30。T形接合器120包括横截面为圆形的入口121。入口121是圆柱形或锥形的,类似于与鲁尔接头类似的母锥形接头。T形接合器120通过用其入口121压入配合而连接到凸台106。

[0116] 出口122与入口121相对设置。出口122的构造类似于凸台106,因此其横截面也是圆形的,并且可以是圆柱形或锥形,类似于鲁尔接头系统的公锥形接头。

[0117] 过滤器连接端口123设置在入口121和出口122之间的中间位置,并且基本上垂直于从入口121到限定T形的出口122的方向延伸。过滤器连接端口123的横截面是圆形的,并且可以是圆柱形或锥形,类似于鲁尔接头系统的公锥形接头。

[0118] 呼气过滤器30包括过滤器基部31、过滤材料32(见图4和5)和过滤器顶部33。过滤器基部31包括横截面为圆形的连接管34,该连接管可以是圆柱形或锥形的,类似于鲁尔母锥形接头。因此,呼气过滤器30可以通过压入配合连接到过滤器连接端口123。

[0119] 过滤材料32可以由聚丙烯等制成。在一示例中,过滤器可以由(例如附着在聚丙烯纺粘稀松布上的)混合的合成纤维制成。过滤器通常可以具有在1.5mm至5.5mm或2mm至5mm或约3.5mmm的厚度。在200Pa下的透气率可以为约400至约600L/m^2s和/或在9.5m/min的中等速度下空气流动阻力可以为约46.0PA。一种示例性的过滤器是德国Riensch&Held出售的Microstat+250MED。如图5所示,过滤材料32被夹在过滤器基部31和过滤器顶部33之间。因此,过滤器顶部33与过滤器基部31形成了容纳过滤材料32的隔室。

[0120] 过滤器顶部33使用例如卡扣配合可拆卸地安装到过滤器基部31。可以通过从过滤器基部31上拆下过滤器顶部33来更换过滤材料。

[0121] 此外,过滤器顶部可包括允许连接管或其他设备的另一个凸台35。然而,例如也可以省略该凸台35以减小装置高度。

[0122] 此外,在过滤器顶部33中设置有呼气口36。呼气口36的横截面可以是圆形的。一方面,多个径向肋37(图5)跨过呼气口36延伸,并且销38形成在其中心。单向阀39(在本方面中为由柔性材料制成的圆盘)被固定至销38,从而被布置在肋37的与隔室和过滤材料32相对的一侧。因此单向阀39允许流体从过滤器基部31和过滤器顶部33之间的隔室流出,阀39打开(圆盘39从径向肋37升起,允许流体在肋37之间穿过呼气孔36到达外部)。然而,阀39由于关闭阻止流体在从环境向隔室的相反方向流动(圆盘39被压靠在径向肋37上,从而封闭肋37之间的开口并因此阻塞了呼气口36)。。

[0123] 此外,图1和图2示出了咬嘴40,该咬嘴40具有横截面为圆形的连接部分41,并且具有圆柱形或锥形,类似于鲁尔母锥形接头,类似于在重症监护室中使用的管连接器。连接部分41通过压入配合连接到T形接合器120的出口122。这可以在连接端口41和T形接合器120之间的连接处提供气密密封。

[0124] 可以在连接部分41的对面设置一个吸气口42。从图2可以清楚地看到,吸气口42的横截面是椭圆形的。因此,吸气口42的长轴是基本水平和/或平行于支架107,短轴垂直于长轴延伸。

[0125] 在这种情况下,咬嘴40包括锥形接头43,其中,咬嘴40的横截面从连接部分41处的

圆形横截面改变为吸气口42的椭圆形横截面。因此，咬嘴40在中间位置43处逐渐变细，该中间位置43限定了待容纳在受试者或患者的口腔中的基本平坦的部分44。

[0126] 此外，在与从部分44基本垂直地延伸的吸气口42相邻的椭圆形横截面的长边上形成有保持肋45。因此，牙齿可卡住或咬合在保持肋45的后面，并且使用者可用他/她的牙齿握持住整个雾化器，并免手持使用。

[0127] 尽管提供了所需的过滤排出气的功能，但是这种前期开发具有缺点。例如，如果过滤器30定向朝向上方(未图示)，则过滤器会紧靠用户鼻子和眼睛的前面放置。换句话说，雾化器的高度H太大。这会令人感到不舒服，特别是如果用户打算在吸气期间阅读或观看电视时。将过滤器如图1所示向右(或者向左)旋转或以便定向朝下的尝试导致以下问题：由于过滤器的尺寸，考虑到支架107，雾化器可能不再放置在水平表面上。如图2所示，将过滤器放置在倾斜位置会导致雾化器在放置在水平表面上时不稳定。特别是在这种构造中，雾化器将容易倾倒。因此，雾化器的操作受到损害。

[0128] 更进一步，该构造采用了多个部件，即T形接合器120、过滤器基部31、过滤材料32、过滤器顶部33和咬嘴40(总共5个部件)。这在操作雾化器时被认为是不利的，因为需要将其拆开以进行清洁并随后再次组装使用，并且可能导致部件组装不准确并在没有过滤器和呼气阀的情况下误用。

[0129] 而且，这种构造显著增加了雾化器的总长度L_0。然而，如上所述，通过使用保持肋45通过牙齿在咬嘴的吸气口处保持雾化器，这样的雾化器通常是免手持使用的。然而，雾化器越长，杠杆臂就越长，并且免手持使用雾化器就越困难。当使用具有在80mm和100mm之间的长度L_C的相对长的混合室105时，该影响甚至更加严重。

[0130] 最后，该构造导致从连接端口121到在咬嘴40处的吸气口42的死角增加，在呼气期间气溶胶可能沉积在此处并被冲洗到过滤器32上，因此被浪费掉。

[0131] 当接合器120和过滤器基部31已被集成到咬嘴40中时，尤其是在图3至图5中特别示出为具有到腔室105的限定的连接器的一体式单元时，这些问题中的大多数可以被缓解。

[0132] 因此，根据一方面的咬嘴40包括主体46，该主体46具有类似于接合器120的连接端口121的入口41。因此，入口41可通过压入配合连接至雾化器100的腔室105的凸台106。

[0133] 主体46限定了从入口41到吸气口42的流体路径47。

[0134] 另外，在如图3至图5所示的实施方案中，过滤器基部31与主体46一体地形成。特别地，主体126包括在吸气口42的短轴方向上从主体46垂直延伸的的接管(nipple)48。接管48类似于过滤器连接凸台123和连接端口35。因此，主体与呼气过滤器30一起形成了另一个流体路径49，该流体路径49从通向流体路径47的开口50穿过呼气过滤器30经过滤材料32并通过呼气口36离开。

[0135] 因此，根据该优选实施方案，过滤器基部31、接管48和包括吸气口42和连接端口41的主体46限定了集成的一体式单元。一方面，该集成的一体式单元通过注射成型形成。因此，在该实施方案中，主体(46)和过滤器基部(31)的集成的一体式单元是集成的一体式单元，是注射成型部件。

[0136] 过滤材料32和过滤器顶部33可以保持与先前描述的相同。咬嘴相对于吸气口42、肋45、锥形接头43和部分44的构造也类似。

[0137] 然而，并且为了甚至进一步改善与吸气口42相邻的咬嘴40的人体工程学形状，与

吸气口42毗邻的边缘51的形状类似于鱼的嘴。换句话说，从图3中可以最清楚地看到，从侧面观察到边缘向内弯曲，从俯视角度观察到边缘向外弯曲。

[0138] 在另一实施方案中，吸气口42可具有至少两个在纵向方向L上彼此并置的肋，以确保牙齿更好地咬合。

[0139] 在使用中，液体，即根据本发明的用于用途的药物组合物，被气溶胶产生器101雾化到腔室105中，气溶胶被暂时存储。当使用者通过吸气口42吸入时，环境空气流经开口113，其中阀114通向腔室105，并夹带气溶胶，如图5中的箭头I所示，气溶胶从腔室105通过凸台106和连接端口41通过流体路径47流动，并通过吸气口42被吸入。在吸入期间，圆盘39关闭了径向肋37之间的开口，并且因此封闭了呼气口36，使得没有环境空气可以通过呼气口36进入。

[0140] 在呼气时，患者或使用者呼出的空气通过吸气口42引入，并如图5中的箭头E所指示的，通过流体路径47和49通过开口50流入呼气过滤器30中，并经过过滤材料32，通过呼气口36排出吸气过滤器30。在此过程中，圆盘39从径向肋37升起，并允许呼出和过滤的空气通过呼气口36并从中排出。在该过程中，阀14关闭开口113，使得呼出的空气逸出的唯一可能性是通过过滤器30。特别是应避免将部分有毒的流体排放到辅助人员的环境中。

[0141] 由于过滤器基部31和接合器120优选地集成到咬嘴40中，特别是集成到其主体46中，所以与图1和2所示的接合器120和咬嘴40的长度相比，咬嘴40的长度L_M可以保持较短。因此，可以减小雾化器100的总长度L_O。因此，可以缩短杠杆臂，并且通过经由牙齿咬合保持肋45来保持雾化器100并由此支撑雾化器100，更容易地免手持使用雾化器100。

[0142] 过滤器基部31、接管48和包括吸气口42和连接端口41的主体46的一体式单元的优选设置确保了在将气溶胶从设备中排出之前，将包括产生的气溶胶在内的全部呼出空气进行过滤。

[0143] 另外，通过使如从侧面观察到的过滤器基部131与吸气口42之间的距离D(图5)保持在30mm至50mm之间，优选地在35mm至40mm之间，有足够的空间来容纳使用者的鼻子，而鼻子不会接触吸入过滤器30，同时咬嘴42的总长度L_M被减小到它的最小值。

[0144] 另外，由于将过滤器连接端口123和连接管34结合到主体46中，所以可以使过滤器基部31更靠近主体46，从而可以将侧面观察的总高度H减小至不大于90mm。在所示示例中，最大高度H为81.5mm。当省略凸台35时，高度甚至可以进一步减小到高度H_1。从过滤器基部到咬嘴的呼气过滤器开口的总高度将进一步减小。作为一方面，侧面观察到的咬嘴的高度(图5)不大于75mm，并且根据另一方面，不大于70mm，并且在一特定实施方案中小于57mm。例如，最大高度可以是56.2mm。

[0145] 结果，特别是与如上所述的内部前期开发相比，根据该实施方案的建议方面提供了显著的优点。

[0146] 入口41在上文已经描述为形成与公锥形接头(凸台106)配合的鲁尔接头(凸台106)的母锥形接头。然而，入口41也可以被配置为在腔室105处与母锥形接头配合的鲁尔接头的公锥形接头。

[0147] 附图标记列表：

[0148] 30 呼气过滤器

[0149] 31 过滤器基部

[0150] 32 过滤材料

[0151] 33 过滤器顶部

[0152] 34 连接管

[0153] 35 连接端口

[0154] 36 呼气口

[0155] 37 径向肋

[0156] 38 销

[0157] 39 单向阀

[0158] 40 咬嘴

[0159] 41 入口

[0160] 42 吸气口

[0161] 43 锥形接头(tapering)

[0162] 44 平坦部分

[0163] 45 保持肋

[0164] 46 咬嘴主体

[0165] 47 流体路径

[0166] 48 接管(nipple)

[0167] 49 其它的流体路径

[0168] 50 其他流体路径的开口

[0169] 51 主体前缘

[0170] 100 雾化器

[0171] 101 气溶胶产生器

[0172] 103 流体储器

[0173] 104 盖

[0174] 105 腔室

[0175] 106 (雾化器的)凸台

[0176] 107 支架

[0177] 110 可振动膜

[0178] 111 膜的中心区域

[0179] 112 压电元件

[0180] 113 环境开口

[0181] 114 单向阀

[0182] 120 T形接合器

[0183] 121 连接端口

[0184] 122 凸台

[0185] 123 过滤器连接端口

[0186] 如上文详细描述的雾化器和咬嘴允许施用根据本发明的用于用途的药物组合物。特别是当以溶液、胶体制剂或混悬剂的形式提供时,雾化器和咬嘴允许产生包含本发明药物组合物的气溶胶,该气溶胶以能够到达肺部周围的高比例的液滴或颗粒形式给药(“细颗

粒分数";FPF)。在特定的实施方案中,这些液滴或颗粒的质量平均粒径等于或小于5μm,例如通过使用Malvern MasterSizer X的激光衍射或使用多阶级联撞击器(例如安德森级联撞击器(ACI)或下一代撞击器(NGI))所测定的。

[0187] 在根据本发明的用于用途的药物组合物的特定实施方案中,待施用于患者的气溶胶包含液滴,其中当用如下文实施例2.2中描述的包含浓度为4mg/mL的L-CsA的含水组合物进行测量时,液滴总数的至少50%(更特别地约60%至约95%,或更特别地约70%至约90%)所具有的直径最大为5μm(如上所述,通过激光衍射或多阶级联撞击器测量的)。

[0188] 与传统的雾化器(例如喷射雾化器)相比,如上文详细描述的雾化器和咬嘴进一步允许用更高的可用药物百分比(如递送剂量(DD)和可呼吸剂量(RD)所示)来施用根据本发明的用于用途的药物组合物。本文所用的术语"递送剂量"(DD)是指填充到雾化器中用于气溶胶化和吸入的活性成分的部分,其实际上递送至靶组织,在本发明的情况下递送至肺部,或更特别地讲,递送至肺的周围组织。因此,在本发明的特定实施方案中,将可吸入的免疫抑制大环活性成分(优选环孢素A(CsA))以施用给受试者的量的至少60%或甚至至少70%的量,更特别地以施用给受试者的量的约70%至约80%的量递送至受试者的双肺(或单肺)。

[0189] 此外,如上所述的雾化器和咬嘴允许以高的总输出速率(TOR)施用用于用途的药物组合物,所述总输出速率通常高于约150mg/min,对应于具有相对于待雾化和施用的最终药物组合物的相对密度为约1的液体组合物的约0.15mL/min。在特定的实施方案中,将可吸入的免疫抑制大环活性成分以至少200mg/min的总输出速率(TOR)(或更特别地以约200mg/min至约300mg/min,或约200mg/min至约250mg/min的总输出速率)施用于受试者。因此,如上所述的雾化器和咬嘴使得本发明液体药物组合物的雾化时间缩短。显然,雾化时间将取决于将被气溶胶化的组合物的体积以及输出速率。

[0190] 为了允许较短的雾化时间,根据本发明的用于用途的药物组合物的单位剂量(unit dose)的体积优选较低。体积,也称为剂量的体积,或剂量单位体积,或单位剂量体积,应理解为待气溶胶化或雾化的药物组合物的体积,其打算用于单次给药。单位剂量定义为用于单次给药的填充在雾化器中的制剂中的环孢素A的剂量。具体地,单位剂量的体积可以小于10mL或更低。优选地,剂量单位体积为约0.3mL至约3.5mL,更优选为约1mL至约3mL。例如,体积为约1.25mL或约2.5mL。如果在复溶后获得制剂,则复溶盐水溶液的体积应根据复溶制剂的所需体积进行调整。

[0191] 大环免疫抑制活性成分(优选CsA)的单位剂量通常为约1mg至约15mg。在特定的实施方案中,所选择的活性成分(优选CsA)的单位剂量为约5mg或约10mg。

[0192] 因此,在特定的实施方案中,在最长约5分钟(优选地至多约4分钟)的时间内,将1mL包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的药物组合物气溶胶化(雾化),特别是在其中施用包含浓度为4mg/mL的脂质体溶解形式的CsA的液体含水组合物的情况下。

[0193] 除了提供高递送剂量和具有短的雾化时间外,用于施用本发明药物组合物的雾化器和咬嘴还以这样的方式构造:通过咬嘴的呼气过滤器防止免疫抑制大环活性成分(例如CsA或他克莫司)污染环境。这种呼气过滤器可以减少或避免向环境排放呼气量的大环免疫抑制活性成分(例如CsA或他克莫司)。然而,由于如上所述实际递送到靶组织的气溶胶的液滴的百分比很高,因此待与本发明结合使用的雾化器和咬嘴允许显著减少呼出的活性成

分。因此，在本发明的特定实施方案中，受试者呼出的可吸入的免疫抑制大环活性成分的量最高为在标准模拟呼吸过程中填充到雾化器中的活性成分总量的10％，更特别地为约4％至约8％，其测量通常施用于受试者并且可以在呼气过滤器上收集的量。

[0194] 可以根据预定的给药方案来施用根据本发明的用于用途的药物组合物。特别地，可以在治疗的每个星期内将组合物施用特定次数。例如，药物组合物可以每周给药三次。优选地，每天施用该制剂。甚至更优选地，该组合物每天施用两次。

[0195] 在另一方面，本发明提供了一种用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的方法，该方法包括以下步骤：通过以包含免疫抑制大环活性成分的气溶胶的形式吸入，向所述受试者施用可吸入的免疫抑制大环活性成分，

其中气溶胶是通过使用雾化器(100)雾化药物组合物而产生的，该雾化器包括：

a)气溶胶产生器(101)，其包括：

流体储器(103)或构造成连接流体储器的接口，以及

具有多个孔的可振动膜(110)，所述孔适于产生如用0.9％(w/v)的氯化钠水溶液所测量的包含具有最高约4.0μm的质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶；

b)腔室(105)，其用于暂时容纳由气溶胶产生器产生的气溶胶，该腔室具有内腔，其内腔的容积为约50ml至约150ml；以及

c)咬嘴(40)，其用于将由雾化器100供应的气溶胶输送到受试者，该咬嘴具有呼气过滤器(30)。

[0196] 更特别地，用于预防或治疗肺部疾病或病症的方法可以进一步包括以下步骤：

提供含水液体溶液形式的包括可吸入的免疫抑制大环活性成分的药物组合物。

[0197] 结合本发明的该进一步方面以及如下所述的其他方面，应当理解，如上文针对本发明的第一方面详细描述的本发明的所有特征、实施方案和方面及其所有组合等同地适用于本发明的治疗方法以及如下进一步描述的本发明的药物组合物的用途以及药盒。

[0198] 在第三方面，本发明提供了可吸入的免疫抑制大环活性成分在制备用于通过吸入预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的药物组合物中的用途，其中所述药物组合物以气溶胶形式通过吸入施用于受试者，

其中药物组合物以气溶胶形式通过吸入施用于受试者，和

其中气溶胶是通过使用雾化器(100)雾化药物组合物而产生的，该雾化器包括：

a)气溶胶产生器(101)，其包括：

用于容纳药物组合物的流体储器(103)或构造成连接流体储器的接口，和

具有多个孔的可振动膜(110)，所述孔适于产生如用0.9％(w/v)的氯化钠水溶液所测量的包含具有最高约4.0μm的质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶；

b)腔室(105)，其用于暂时容纳由气溶胶产生器(101)产生的气溶胶，该腔室具有内腔，其内腔的容积为约50ml至约150ml；以及

c)咬嘴(40)，其用于将由雾化器(100)供应的气溶胶输送到受试者，该咬嘴具有呼气过滤器(30)。

[0199] 在第四方面，本发明提供了一种药盒，其包括

用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的用途的包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的药物组合物；和

雾化器(100),该雾化器包括:

a)气溶胶产生器(101),包括:

用于容纳药物组合物的流体储器(103)或构造成连接流体储器的接口,和

具有多个孔的可振动膜(110),所述孔适于产生如用0.9%(w/v)的氯化钠水溶液所测量的包含具有最高约4.0μm的质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶;

b)腔室(105),其用于暂时容纳由气溶胶产生器(101)产生的气溶胶,腔室具有内腔,其内腔的容积为约50至约150mL;以及

c)咬嘴(40),其用于将由雾化器(100)供应的气溶胶输送到受试者,咬嘴具有呼气过滤器(30)。

[0200] 在根据本发明该方面的药盒的特定实施方案中,以预形成的液体含水组合物的形式提供用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的用途的包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的药物组合物。

[0201] 在根据本发明该方面的药盒的其他具体实施方案中,以包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的冻干物和用于复溶冻干物以形成液体药物组合物的无菌液体含水载体液体的形式提供了用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的用途的包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的药物组合物。

[0202] 以下编号项目列表是本发明所涵盖的实施方案:

[0203] 1.用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的用途的药物组合物,其包含可吸入的免疫抑制大环活性成分,

其中药物组合物以气溶胶形式通过吸入施用于受试者,和

其中气溶胶是通过使用雾化器(100)雾化药物组合物而产生的,该雾化器包括:

a)气溶胶产生器(101),包括:

用于容纳药物组合物的流体储器(103)或构造成连接流体储器的接口,和

具有多个孔的可振动膜(110),所述孔适于产生如用0.9%(w/v)的氯化钠水溶液所测量的包含具有最高约4.0μm的质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶;

b)腔室(105),其用于暂时容纳由气溶胶产生器(101)产生的气溶胶,腔室具有内腔,其内腔的容积为约50至约150mL;以及

c)咬嘴(40),其用于将由雾化器(100)供应的气溶胶输送到受试者,咬嘴具有呼气过滤器(30)。

[0204] 2.根据第1项的用于用途的药物组合物,其中肺部疾病或病症选自哮喘,难治性哮喘,慢性阻塞性支气管炎,实质性肺部疾病和实质性肺部炎症,纤维化肺部疾病和纤维化肺部炎症,间质性肺部疾病和间质性肺部炎症,闭塞性细支气管炎(BOS),以及肺移植后的急性、慢性器官移植排斥反应及由其引起的疾病。

[0205] 3.根据第1或2项的用于用途的药物组合物,其中肺部疾病或病症是闭塞性细支气管炎(BOS),任选地在肺移植后或在造血干细胞移植(HSCT)后发生急性和慢性器官移植排斥反应之后发生的。

[0206] 4.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中肺部疾病或病症是I级或更高级的闭塞性细支气管炎(BOS),特别是I级或II级的BOS,尤其是I级BOS。

[0207] 5.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,用于治疗受试者的肺部疾病

或病症的用途。

[0208] 6.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中可吸入的免疫抑制大环活性成分选自环孢素A(CsA)和他克莫司。

[0209] 7.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中可吸入的免疫抑制活性成分为环孢素A。

[0210] 8.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中可吸入的免疫抑制活性成分以脂质体溶解形式(L-CsA)存在。

[0211] 9.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中组合物是包含含水液体载体的液体组合物。

[0212] 10.根据第9项的用于用途的组合物,其中含水液体载体基本上由盐水组成,优选地由浓度为0.25%(w/v)的盐水组成。

[0213] 11.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其包含浓度为约1mg/mL至约10mg/mL的免疫抑制大环活性成分。

[0214] 12.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中液体含水组合物包含浓度为约3mg/mL至约5mg/mL的脂质体溶解形式的环孢素A(L-CsA)。

[0215] 13.根据第12项的用于用途的药物组合物,其中液体含水组合物包含浓度为约3.8mg/mL至约4.2mg/mL的脂质体溶解形式的环孢素A(L-CsA)。

[0216] 14.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中通过复溶包含免疫抑制大环活性成分和脂质体形成结构的冻干物而获得包含脂质体溶解形式的可吸入的免疫抑制大环活性成分的含水液体组合物。

[0217] 15.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中组合物包含至少一种选自蔗糖、乳糖和海藻糖的二糖,优选蔗糖。

[0218] 16.根据第15项的用于用途的药物组合物,其中组合物具有的至少一种选自蔗糖、乳糖和海藻糖的二糖(优选蔗糖)的含量为所得的药物组合物的总重量的约5wt%至约15wt%,优选约7.5wt%至约12.5wt%。

[0219] 17.根据第14至16项中任一项的用于用途的药物组合物,其中脂质体形成结构包含由选自磷脂的膜形成物质形成的双层膜。

[0220] 18.根据第14至17项中任一项的用于用途的药物组合物,其中脂质体形成结构至少部分地以单层形式存在。

[0221] 19.根据第14至18项中任一项的用于用途的药物组合物,其中可吸入的免疫抑制大环活性成分至少部分地掺入(或嵌入)在脂质体形成结构的双层膜中。

[0222] 20.根据第14至19项中任一项的用于用途的药物组合物,其中可吸入的免疫抑制大环活性成分,特别是其中CsA主要(例如至少约90%或甚至至少约95%至约97.5%)掺入脂质体形成结构的双层膜中。

[0223] 21.根据第17至20项中任一项的用于用途的药物组合物,其中选自磷脂的膜形成物质是天然磷脂的混合物。

[0224] 22.根据第17至21项中任一项的用于用途的药物组合物,其中选自磷脂的膜形成物质是含有不饱和脂肪酸残基的卵磷脂。

[0225] 23.根据第17-22项中任一项的用于用途的药物组合物,其中选自磷脂的膜形成物

质是卵磷脂，卵磷脂选自大豆卵磷脂，Lipoid S75，Lipoid S100，Phospholipon®G90，Phospholipon®100或类似的卵磷脂。

[0226] 24.根据第14至23项中任一项的用于用途的药物组合物，其中组合物还包含至少一种选自非离子表面活性剂的增溶物质。

[0227] 25.根据第24项的用于用途的药物组合物，其中至少一种非离子表面活性剂选自聚山梨酯。

[0228] 26.根据第24或25项的用于用途的药物组合物，其中选自非离子表面活性剂的增溶物质是聚山梨酯80。

[0229] 27.根据第24至26项中任一项的用于用途的药物组合物，其中磷脂与聚山梨酯的重量比为约15:1至约9:1，优选约14:1至约12:1，例如约13:1。

[0230] 28.根据第24至27项中任一项的用于用途的药物组合物，其中，磷脂和非离子表面活性剂的总和(一方面)与可吸入的免疫抑制大环活性成分(优选CsA)(另一方面)之间的重量比为约5:1至约20:1，优选约8:1至约12:1，更优选约10:1。

[0231] 29.根据第24至28项中任一项的用于用途的药物组合物，其中磷脂(卵磷脂)，非离子表面活性剂和可吸入的免疫抑制大环活性成分(特别是环孢素A(CsA))之间的重量比为约15:1:1.5至约5:0.3:0.5，以及优选为约9:0.7:1。

[0232] 30.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物，其中组合物包含一种或多种其他赋形剂。

[0233] 31.根据第30项的用于用途的药物组合物，其中一种或多种其他赋形剂选自缓冲剂和螯合剂。

[0234] 32.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物，其中组合物为具有摩尔渗透压浓度为约430至约550mOsmol/kg的分散体形式。

[0235] 33.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物，其中组合物为具有通过光子相关光谱法测量的最高约0.50的多分散指数(PI)的分散体形式。

[0236] 34.根据第32或33项的用于用途的药物组合物，其中分散体基本上不含可见颗粒。

[0237] 35.根据第32至34项中任一项的用于用途的药物组合物，其中分散体包含脂质体，脂质体具有通过光子相关光谱法测量的z-平均直径为约40至约100nm。

[0238] 36.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物，其中可振动膜(110)将流体储器(103)和腔室(105)分开。

[0239] 37.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物，其中可振动膜(110)具有朝向所述膜的气溶胶释放侧弯曲的凸形。

[0240] 38.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物，其中，可振动膜(110)具有每mm^2约100至约400个孔。

[0241] 39.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物，其中可振动膜(110)的多个孔具有朝着可振动膜的气溶胶释放侧变窄的锥形形状。

[0242] 40.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物，其中可振动膜(110)的孔具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的最大4.0μm的出口直径。

[0243] 41.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物，其中气溶胶产生器(101)包

括压电元件(诸如压电晶体作为振动发生器)。

[0244] 42.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中可吸入的免疫抑制大环活性成分以施用给受试者的量的至少70%的量(递送剂量,DD),更特别地以施用给受试者的量的约70%至约80%的量递送至所述受试者的双肺(或单肺)。

[0245] 43.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中可吸入的免疫抑制大环活性成分以至少200mg/min的总输出速率(TOR)施用于所述受试者,更特别地以约200至约250mg/min的总输出速率施用于所述受试者。

[0246] 44.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中受试者呼出的可吸入的免疫抑制大环活性成分的量最高为施用至受试者的活性成分总量的10%,更特别地为施用至受试者的活性成分总量的约4%至约8%。

[0247] 45.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中施用于患者的气溶胶包含液滴,并且其中当使用包含浓度为4mg/mL的L-CsA的含水组合物进行测量时,液滴总数的至少50%(更特别地,约60%至约95%,或更特别地,约70%至约90%)具有最高5μm的直径(如上所述,通过激光衍射或多阶级联撞击器测量的)。

[0248] 46.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中将1mL包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的药物组合物在最长约5分钟的时间内气溶胶化(雾化)。

[0249] 47.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中所述咬嘴(40)包括:

主体(46),其限定了从能连接至雾化器(100)的入口(41)到将被容纳在使用者的口腔中的吸气口(42)的流体路径(47);和

过滤器(30),其具有与流体路径(47)流体连通的过滤器基部(31)、可拆卸地连接至过滤器基部(31)的过滤器顶部(33)以及设置在过滤基部和过滤器顶部之间的过滤材料(32),其中过滤器顶部具有与单向阀(39)配合的呼气口(36),允许在患者通过吸气口呼气时流体从所述流体路径穿过过滤材料排出到咬嘴的外部;

其中,主体和过滤器基部是集成的一体式单元。

[0250] 48.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中气溶胶产生器(101)、腔室(105)和咬嘴(40)沿着雾化器(100)的纵向方向依次布置。

[0251] 49.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中流体储器(103)或接口和膜(110)沿着雾化器(100)的纵向方向依次布置。

[0252] 50.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中腔室(105)沿着雾化器的纵向方向的长度(L_C)为20mm至100mm,特别是50mm至100mm。

[0253] 51.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中腔室(105)具有内腔,内腔的容积为约75ml至约125ml。

[0254] 52.根据前述项目中任一项的用于用途的药物组合物,其中腔室(105)与具有单向阀(114)的环境开口(113)配合,允许在患者通过咬嘴(40)的吸气口(42)吸入时环境空气从雾化器(100)的外部进入腔室(105)。

[0255] 53.根据第47至52项中任一项的用于用途的药物组合物,其中主体(46)的集成的一体式单元和过滤器基部(31)是集成的一体式单元,是注射成型部件。

[0256] 54.根据第47至53项中任一项的用于用途的药物组合物,其中如从侧面观察到的,过滤器基部(31)与咬嘴(40)的吸气口(42)之间的距离(D)为至少30mm(优选至少35mm),且

不大于50mm(优选不大于40mm)。

[0257] 55.根据第47至54项中任一项的用于用途的药物组合物,其中,从侧面观察到的咬嘴(40)的最大高度(H)不大于90mm,优选地不大于85mm。

[0258] 56.根据第47至55项中任一项所述的药物组合物,其中,在与吸气口(42)相邻的主体(46)的上侧和/或主体(46)的下侧上设置有用于接合在使用者的牙齿后面的咬嘴的保持肋(45)。

[0259] 57.根据第47至56项中任一项的用于用途的药物组合物,其中主体(46)的围绕吸气口(42)的前边缘(51)在平面图和/或侧视图中是弯曲的。

[0260] 58.根据第47至57项中任一项的用于用途的药物组合物,其中入口(41)是圆锥形的,以可压力配合地连接至雾化器(100)的凸台(106)。

[0261] 59.根据第47至58项中任一项的用于用途的药物组合物,其中吸气口(42)从正面看为椭圆形,所述椭圆形具有短轴和长轴,其中过滤器基体(31)从主体(46)沿短轴方向延伸。

[0262] 60.用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的方法,所述方法包括以下步骤:通过以包含免疫抑制大环活性成分的气溶胶的形式吸入,向所述受试者施用可吸入的免疫抑制大环活性成分,

其中气溶胶是通过使用雾化器(100)雾化药物组合物而产生的,该雾化器包括:

a)气溶胶产生器(101),其包括:

流体储器(103)或构造成连接流体储器的接口,以及

具有多个孔的可振动膜(110),所述孔适于产生如用0.9%(w/v)的氯化钠水溶液所测量的包含具有最高约4.0μm的质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶;

b)腔室(105),其用于暂时容纳由气溶胶产生器产生的气溶胶,该腔室具有内腔,其内腔的容积为约50ml至约150ml;以及

c)咬嘴(40),其用于将由雾化器100供应的气溶胶输送到受试者,该咬嘴具有呼气过滤器(30)。

[0263] 61.根据第60项的方法,进一步包括以下步骤:

提供含水液体溶液形式的包括可吸入的免疫抑制大环活性成分的药物组合物。

[0264] 62.可吸入的免疫抑制大环活性成分在制备用于通过吸入预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的药物组合物中的用途,其中药物组合物通过以气溶胶形式吸入施用于受试者,

其中药物组合物通过以气溶胶形式吸入施用于受试者,和

其中气溶胶是通过使用雾化器(100)雾化药物组合物而产生的,该雾化器包括:

a)气溶胶产生器(101),包括:

用于容纳药物组合物的流体储器(103)或构造成连接流体储器的接口,和

具有多个孔的可振动膜(110),所述孔适于产生如用0.9%(w/v)的氯化钠水溶液所测量的包含具有最高约4.0μm的质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶;

b)腔室(105),其用于暂时容纳由气溶胶产生器(101)产生的气溶胶,该腔室具有内腔,其内腔的容积为约50ml至约150ml;以及

c)咬嘴(40),其用于将由雾化器100供应的气溶胶输送到受试者,该咬嘴具有呼气过滤

器(30)。

[0265] 63.一种药盒,包括

用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的用途的包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的药物组合物;和

雾化器(100),该雾化器包括:

a)气溶胶产生器(101),包括:

用于容纳药物组合物的流体储器(103)或构造成连接流体储器的接口,和

具有多个孔的可振动膜(110),所述孔适于产生如用0.9%(w/v)的氯化钠水溶液所测量的包含具有最高约4.0μm的质量中值空气动力学直径(MMAD)的液滴的气溶胶;

b)腔室(105),其用于暂时容纳由气溶胶产生器(101)产生的气溶胶,腔室具有内腔,其内腔的容积为约50至约150mL;和

c)咬嘴(40),其用于将由雾化器(100)供应的气溶胶输送到受试者,咬嘴具有呼气过滤器(30)。

[0266] 64.根据第63项的药盒,其中用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的用途的包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的药物组合物以预形成的液体含水组合物的形式提供。

[0267] 65.根据第64项的药盒,其中以包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的冻干物和用于复溶所述冻干物以形成液体药物组合物的无菌液体含水载体液体的形式提供用于预防或治疗受试者的肺部疾病或病症的用途的包含可吸入的免疫抑制大环活性成分的药物组合物。

[0268] 下列实施例用于说明本发明。但是,这些不应理解为限制本发明的范围:

实施例:

[0269] 实施例1:

[0270] 1.1步骤1:制备环孢素A脂质体溶液:

[0271] 1.1.1将约70%(~104 L)的注射用水注入制备容器中。通过引入氮气将其脱气并加热至40至45℃的温度。将18.0kg的蔗糖,450.0g的磷酸二氢钠二水合物,612.0g的磷酸氢二钠十水合物和36.0g的乙二胺四乙酸二钠一起添加,并且用约5%(8.0L)的注射用水冲洗。搅拌混合物直到获得视觉上澄清的溶液。将溶液冷却至20℃至25℃,并添加6480.0g大豆卵磷脂S100(Lipoid S100)并搅拌直至获得均匀的分散体。然后,在温和搅拌下加入504.0g聚山梨酯80HP(吐温80)以避免起泡,并且用约100mL注射用水冲洗盛有聚山梨酯的容器。之后,添加720.0g的环孢素A和约5%(8L)的注射用水,并且搅拌混合物直到形成均匀的分散体。

[0272] 1.1.2随后,将得到的分散体冷却至5℃至10℃,并使其暴露于用GEA高压匀质机分别在100巴(第一阶段)和1000巴(第二阶段)的压力下进行的高压均质化。高压均质化重复9次(循环)。

[0273] 1.1.3然后,将所得的均质混悬液通过最小孔径为0.2μm的生物负荷减少过滤器过滤一次,然后转移至填充罐/存储罐中。

[0274] 1.2步骤2:无菌灌装,冻干和包装

[0275] 1.2.1将填充容积为10mL的玻璃小瓶在热风灭菌隧道(hot-air sterilizing

tunnel)中灭菌,冷却并填充有根据上述步骤1制备的在使用两个具有在填充罐/存储罐和填充针之间的孔径为0.2μm的除菌过滤器进行无菌灭菌后的分散体的等分试样1.35mL(5mg剂量)。然后用灭菌的冻干塞子将小瓶部分封闭,并装入冻干机(GEA Lyovac FCM)中,并根据72小时冻干周期冻干。

[0276] 1.2.2在冻干完成后,在冻干室中小瓶会自动完全塞住。取出小瓶并用翻盖撕开型盖(flip-tear-off cap)封闭。每个小瓶包含约190mg几乎白色、均匀的多孔冻干饼,其中包含5mg脂质体溶解形式的环孢素A,最大残留水分为2%(w/w),保存期限为3年。

[0277] 1.2.3如上所述制备的冻干药物产品的组成总结在下表1中:

[0278] 表格1:

成分	每单位的数量	数量% (w/w)
环孢素 A	5 mg	2.69
聚山梨酯 80	3.5 mg	1.88
Lipoid S100	45 mg	24.18
蔗糖	125 mg	67.16
磷酸二氢钠二水合物	3.125 mg	1.68
磷酸氢二钠十水合物	4.25 mg	2.28
乙二胺四乙酸二钠二水合物	0.25 mg	0.13
总计	186.125 mg	100.00

[0279] 实施例2:复溶包含环孢素A的冻干组合物以产生用于雾化和吸入的脂质体溶解的环孢素A的胶体溶液

[0280] 2.1为了制备具有脂质体溶解的环孢素A含量为10mg的胶体溶液,将372.3mg根据上述实施例1制备的冻干饼的等分试样溶解在2.65mL浓度为0.25%(w/v)的无菌氯化钠水溶液中,以得到乳白色的用于吸入目的的脂质体环孢素A水溶液,其中CsA浓度为4mg/mL。

[0281] 2.2如上所述制备的复溶药物产品的组成总结于下表2中:

[0282] 表2:

成分	每单位的数量	数量% (w/v)
环孢素 A	10 mg	0.4
聚山梨酯 80	7.5 mg	0.28
Lipoid S100	90 mg	3.6
蔗糖	250 mg	10
磷酸二氢钠二水合物	6.25 mg	0.25
磷酸氢二钠十水合物	8.5 mg	0.34
乙二胺四乙酸二钠二水合物	0.5 mg	0.02
氯化钠	5.6 mg	0.22 or 0.23
注射用水	添加 2.5 mL	加至 100

[0283] 实施例3:

[0284] 3.1根据Eur.Ph.2.9.44进行呼吸模拟实验,其中使用Compas 2呼吸模拟器(德国PARI GmbH)进行,其呼吸模式为500mL潮气量,呼吸频率为15次/分钟,吸入/呼出比为50:50。

[0285] 3.2将2.4mL的如在实施例2.2中所述的组合物填充到电子振动膜雾化器中,该雾化器的膜适用于产生当用0.9%(w/v)的氯化钠水溶液测量时具有在2.4至4.0μm范围内的质量中值空气动力学直径(MMAD)的颗粒的气溶胶。雾化器还具有容积为94mL的混合室。雾化器连接到呼吸模拟器的窦泵。在连续的两个吸气过滤器(聚丙烯过滤垫G300,PARI,直径为6.5cm的过滤器外壳)中收集含有药物的气溶胶液滴。在吸气过滤器和呼吸模拟器之间安装了另一个过滤器(BB50 TE,Pall Filtersystems GmbH,德国)。

[0286] 3.3完全雾化后,将吸气过滤器取出,提取并分析提取物。

[0287] 3.4上述呼吸模拟实验的结果总结在下表3中:

[0288] 表3:

	平均值	标准偏差(SD)
总输出速率(TOR)[mg/min]	245	31
递送剂量(DD)[mg]	6.916	0.322
递送剂量(DD)[%]	72.0	3.4
呼出量[mg]	0.899	0.271
呼出量[%]	9.4	2.8
雾化器中的残留物[mg]	1.253	0.379
雾化器中的残留物[%]	13.1	4.0
可吸入剂量(RD≤5μm)[mg]	5.620	0.465
可吸入剂量(RD≤5μm)[%]	58.5	4.8
气溶胶生产结束[min]	9.64	1.62
自动关闭[min]	9.98	1.58

[0289] 实施例4:

[0290] 4.1除此之外,分别根据美国药典(USP)<1601>章、欧洲药典(Eur.Ph.)2.9.44使用下一代撞击器(Next Generation Cascade Impactor,NGI)对生成的气溶胶进行了表征,以在气流为15.0+/-0.7L/min,空气温度为23.0+/-2.0°和相对湿度为50.0+/-5.0%的条件下评估雾化气溶胶的空气动力学液滴尺寸分布。填充体积为2.4mL的实施例2.2中所述的组合物。与USP程序不同,撞击器温度适应气溶胶温度(18.0+/-1.0℃)。带有咬嘴的雾化器通过橡胶连接件连接到NGI的入口。进行雾化并操作直到雾化器自动关闭。

[0291] 4.2下表4总结了上述气溶胶表征实验的结果(n=5):

[0292] 表4:

	平均值	标准偏差(SD)
质量中值空气动力学直径(MMAD)[μm]	3.26	0.24
几何标准偏差(GSD)	1.62	0.04
细颗粒剂量(FPD≤5μm)[mg]	6.951	0.475
细颗粒分数(FPF≤5μm)[%]	81.2	4.7
气溶胶生产结束[min]	10.1	1.18

自动关闭[min]	10.41	1.25

[0293] 比较实施例1：

[0294] 使用具有可振动膜的eFlow®Rapid电子雾化器(德国PARI GmbH)重复实施例3和4，当以0.9％(w/v)氯化钠水溶液进行测量时，该膜适于产生具有质量中值空气动力学直径为4.1μm的颗粒的气溶胶。雾化器还具有容积为48mL的混合室。结果总结在下表5中：

[0295] 表5

	平均值	标准偏差 (SD)
总输出速率(TOR) [mg/min]	192	17
质量中值空气动力学直径(MMAD) [μm]	3.25	0.15
几何标准偏差(GSD)	1.54	0.02
细颗粒分数(FPF ≤ 5 μm) [%]	86.7	2.2
递送剂量(DD) [mg]	3.649	0.253
递送剂量(DD) [%]	36.5	2.5
呼出量[mg]	1.287	0.486
呼出量[%]	12.9	4.9
雾化器中的残留物[mg]	4.704	0.407
雾化器中的残留物[%]	47.0	4.1
可吸入剂量(RD ≤ 5μm) [mg]	3.161	0.182
可吸入剂量(RD ≤ 5μm) [%]	31.6	1.8
气溶胶生产结束[min]	6.80	0.54
自动关闭[min]	7.01	0.60

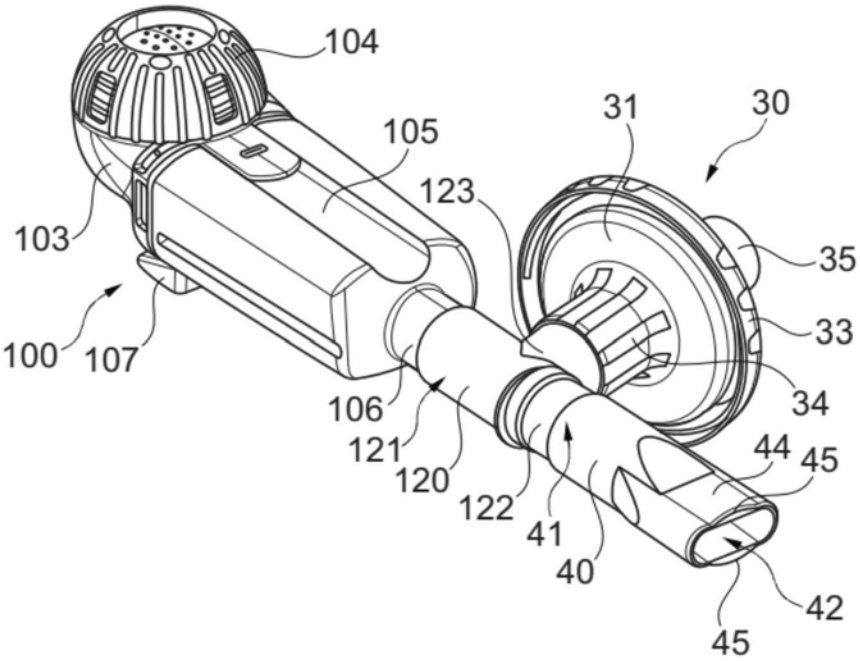

104
105
31
30
123
103
35
33
100
107
34
106
121
120
122
41
40
44
45
45
42

图1

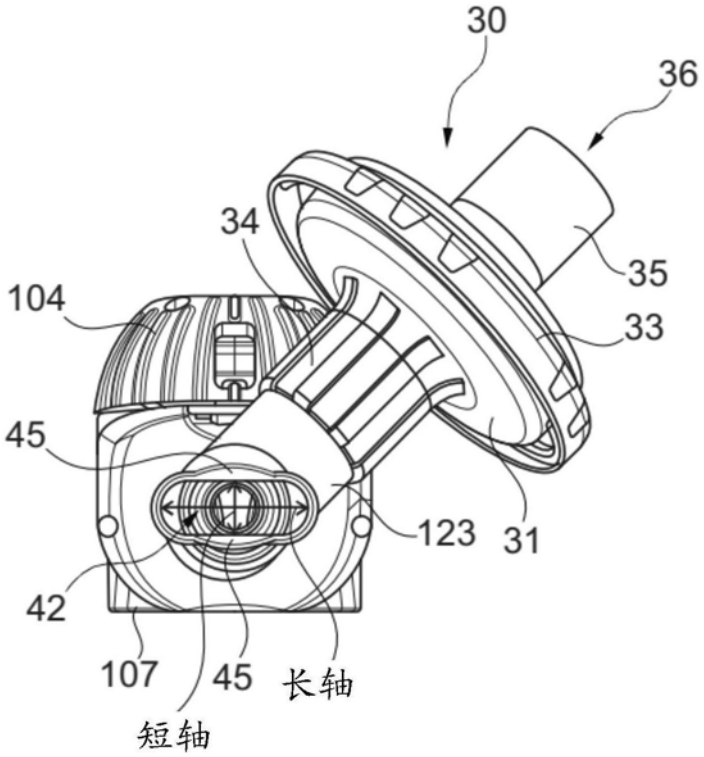

30
36
34
35
104
33
45
123
31
42
107
45
长轴
短轴

图2

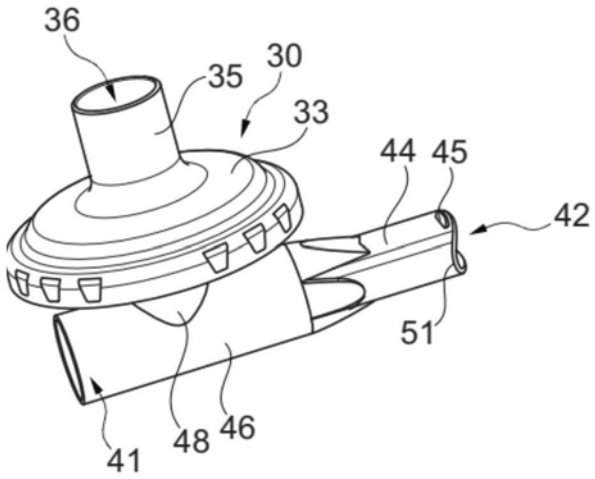

36
35
30
33
44
45
42
51
41
48
46

图3

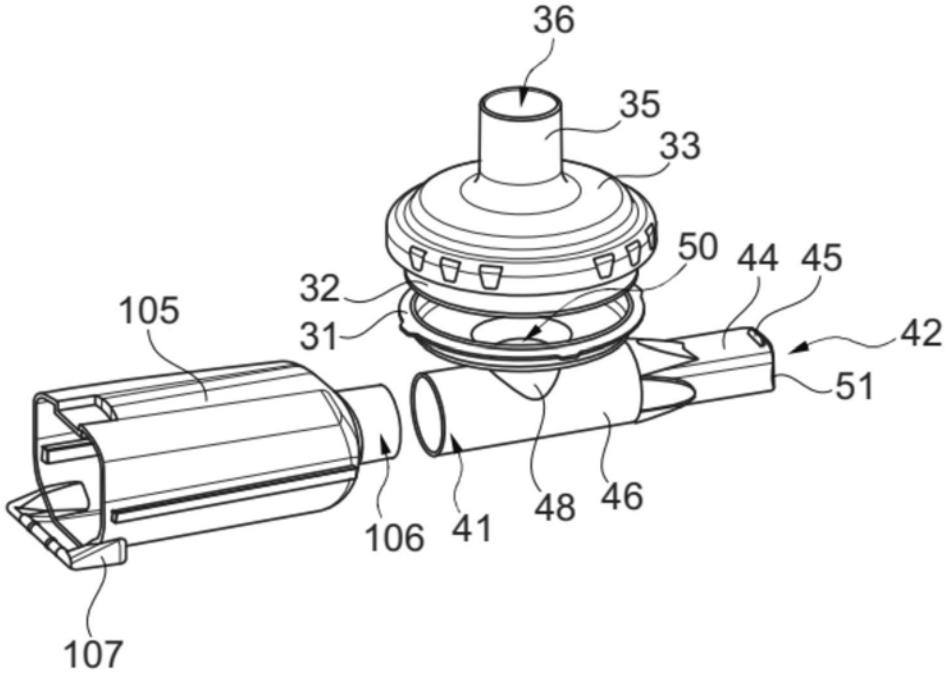

36
35
33
50
44
45
32
105
31
42
51
106
41
48
46
107

图4

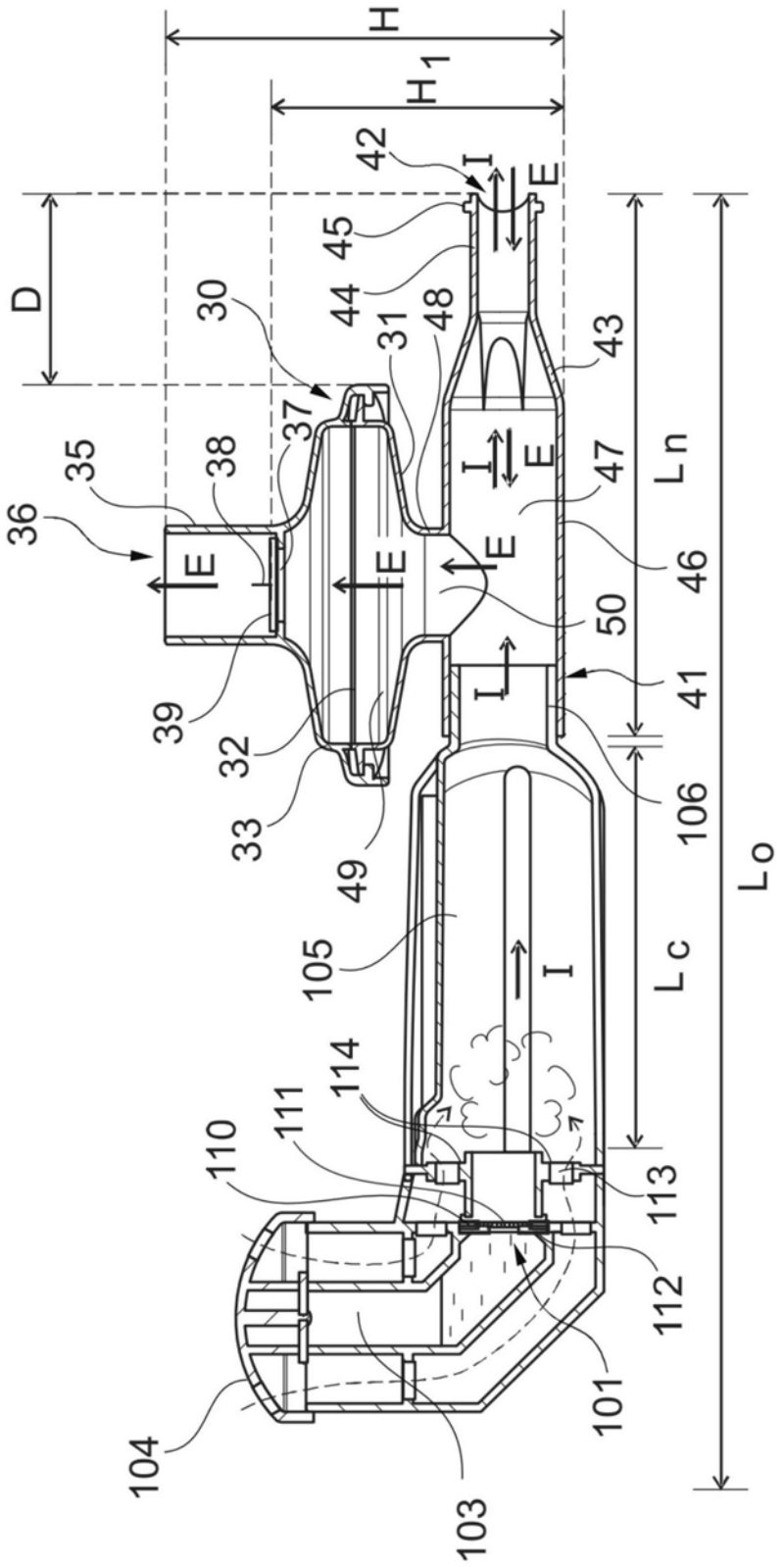

H
H1
D
42
I
E
45
44
48
43
30
31
37
38
35
36
47
Ln
46
50
41
39
32
33
49
106
Lo
105
Lc
114
111
110
113
112
101
104
103

图5