



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106573118 B

(45)授权公告日 2020.07.03

(21)申请号 201580045136.7

(22)申请日 2015.06.30

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106573118 A

(43)申请公布日 2017.04.19

(30)优先权数据

62/019,225 2014.06.30 US

62/035,588 2014.08.11 US

62/085,772 2014.12.01 US

62/086,208 2014.12.02 US

62/164,710 2015.05.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.02.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IL2015/050675 2015.06.30

(87)PCT国际申请的公布数据
W02016/001923 EN 2016.01.07

(73)专利权人 SYQE医药有限公司
地址 以色列特拉维夫市

(72)发明人 佩利·大卫森 希洛摩·欧模格
赛斯·凯得勒

(74)专利代理机构 上海翼胜专利商标事务所
(普通合伙) 31218

代理人 翟羽

(51)Int.Cl.

A61M 11/04(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

A61M 15/00(2006.01)

G16H 40/60(2018.01)

(56)对比文件

US 2013276799 A1,2013.10.24,

US 2013087144 A1,2013.04.11,

US 5333106 A,1994.07.26,

US 2010250280 A1,2009.08.28,

US 2009320836 A1,2009.12.31,

CN 101132823 A,2008.02.27,

审查员 涂子龙

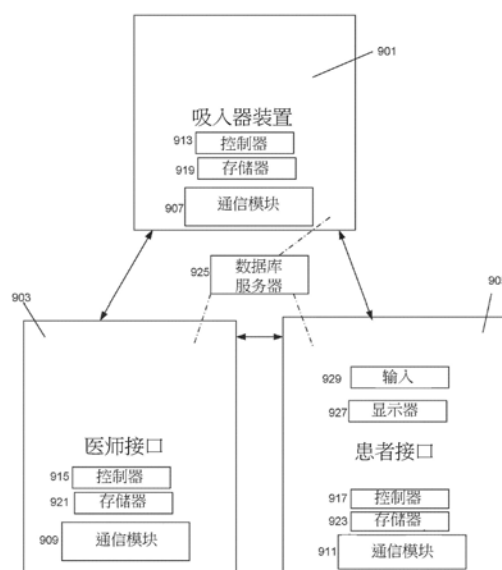
权利要求书2页 说明书69页 附图23页

(54)发明名称

用于活性剂的肺部递送的方法、装置及系统

(57)摘要

本发明提供一种包含一计量型药剂吸入器装置的系统,所述计量型药剂吸入器装置用以向一受试者肺部递送在一植物材料中的至少一药理活性剂的至少一预定蒸发量,其中蒸发是通过可控的加热所述植物材料来实现,以便蒸发所述试剂的一预定蒸发量;所述系统进一步包含连通所述吸入器装置的一控制器,配置以基于通过在所述受试者中的所述试剂所诱导的至少一药效动力学效应的一数据的指示来控制所述预定蒸发量。



1. 一种用于向受试者肺部递送至少一药理活性剂的系统,其特征在于:所述系统包含:
一计量型药剂吸入器装置,用以通过可控地加热一植物材料以向一受试者肺部递送在所述植物材料中的至少一药理活性剂的至少一预定蒸发量,以便蒸发所述至少一药理活性剂的所述至少一预定蒸发量;

一用户接口装置及一传感器中的一或二者,各配置用以获得通过在所述受试者中的所述至少一药理活性剂所诱导的至少一药效动力学效应的一数据的指示,所述至少一药效动力学效应包括一精神药物效应;

所述传感器配置为监测所述至少一药效动力学效应,及所述用户接口装置配置为在患者与用户接口进行互动时分析所述患者的输入,其中用于评估所述至少一药效动力学效应的非侵入性生物标志物的水平通过分析所述互动来进行估计;及

一控制器,连通所述吸入器装置,并配置用以基于接收来自所述用户接口装置及所述传感器中的一或二者的所述数据来控制所述预定蒸发量。

2. 如权利要求1所述的系统,其特征在于:所述用户接口装置被配置用于输入可从用于监测所述药效动力学效应的所述传感器获得的数据。

3. 如权利要求1所述的系统,其特征在于:所述控制器配置用以接收一操作设定数据,所述操作设定数据涉及来自一远端控制装置的所述预定蒸发量。

4. 如权利要求1所述的系统,其特征在于:所述控制器是直接/间接地连通所述传感器及/或所述接口装置。

5. 如权利要求1所述的系统,其特征在于:所述控制器配置以通过控制一气流、一加热温度、一加热速率、一加热图案、一加热时间周期及其任意组合中的至少一种来控制所述预定蒸发量。

6. 如权利要求1所述的系统,其特征在于:所述控制器配置以通过控制定时肺部递送来控制所述预定蒸发量。

7. 如权利要求5所述的系统,其特征在于:所述控制是即时地实现。

8. 如权利要求1所述的系统,其特征在于:所述控制器配置用以基于所述接收的数据来调整所述预定蒸发量,以达成一预定药代动力学效应及/或一预定药效动力学效应。

9. 如权利要求8所述的系统,其特征在于:所述控制器配置用以即时地实现所述预定蒸发量的调整。

10. 如权利要求1所述的系统,其特征在于:所述控制器配置用以实现包括递送至少二个预定蒸发量的一预定义方案。

11. 如权利要求10所述的系统,其特征在于:所述控制器配置用以调整所述方案以达成一预定药代动力学效应及/或基于所述药效动力学效应的一预定药效动力学效应。

12. 如权利要求11所述的系统,其特征在于:所述控制器配置用以即时地实现所述方案的调整。

13. 如权利要求1所述的系统,其特征在于:所述用户接口装置包括一输出装置,用于提供信息到所述受试者、一从业人员、一存储器单元和一远程装置中的至少一个。

14. 如权利要求1所述的系统,其特征在于:所述用户接口装置包括一智能手机装置。

15. 如权利要求1所述的系统,其特征在于:所述传感器是选自于由一触摸屏、一加速计、一近接传感器、一红外传感器、一照相机、一磁力计、一用户位置和方位传感器、一陀螺

仪、一罗盘、一麦克风、一温度计、一湿度传感器、一心脏速率传感器、一血压传感器、一皮肤电导/阻抗传感器、一血氧水平度 (SpO₂)、一吸入容积传感器及一气流传感器所组成的一族群。

16. 如权利要求1所述的系统,其特征在于:所述系统更包括至少一药剂单元,所述药剂单元包括所述植物材料。

17. 如权利要求16所述的系统,其特征在于:所述系统更包括多个所述药剂单元,及其中所述吸入器装置配置用于使用所述多个药剂单元中的至少一个。

18. 如权利要求17所述的系统,其特征在于:所述多个药剂单元各包括一植物材料,所述植物材料具有所述至少一药理活性剂的一不同组成物。

19. 如权利要求18所述的系统,其特征在于:所述控制器配置以通过根据所述至少一药理活性剂的组成物而选择所述多个药剂单元中的至少一个来控制所述预定蒸发量。

20. 如权利要求1所述的系统,其特征在于:所述用户接口装置及所述传感器中的一或二者被配置用以偶尔地获得数据。

用于活性剂的肺部递送的方法、装置及系统

[0001] 关联申请案

[0002] 本申请要求于2014年6月30日递交的美国专利临时申请案第62/019,225号(代理人案卷第59426号);2014年8月11日递交的美国专利临时申请案第62/035,588号(代理人案卷第59871号);2014年12月1日递交的美国专利临时申请案第62/085,772号(代理人案卷第59424号);2014年12月2日递交的美国专利临时申请案第62/086,208号(代理人案卷第61145号);及2015年5月21日递交的美国专利临时申请案第62/164,710号(代理人案卷第60652号)的优先权的利益。所有文件的内容通过引用合并于此,就好像在本文中完整地阐述一样。

技术领域

[0003] 本发明在一些实施例中是涉及药理,及更特别但不排除的,是涉及活性剂的经控制肺部递送的多个方法、多个装置及多个系统。

背景技术

[0004] 天然物质,例如植物材料,提供了大量的药物活性剂(pharmaceutically active agent),其可以提供一广泛范围的治疗和其他有益效果;然而,许多这种物质用于直接药理目的的用途由于技术和文化原因而受到限制,主要是因为知道这些物质的有益效果的专业人员和药理学家不愿意开天然物质的处方,因为包含在其内部的所述活性剂难以量化,及因此难以可控制的施用。

[0005] 除了在精确度和一致性方面控制来自天然植物物质的药物活性剂的蒸发量的能力之外,与目前用于肺部递送这种药剂的方法相关的给药和方案的问题通常通过基于用户的主观感觉的试验和误差来解决,因为测量药代动力学和药效学参数仍然超出大多数使用者的范围。

[0006] 本受让人的W02012/085919公开了一种用于通过施加热量从植物材料中控制提取/蒸发活性剂的吸入器装置,其中所述植物材料被组织为一盒体,并且所述装置被配置为以高度可再现的方式蒸发精确量的试剂。所述吸入器包括预加载和预称重的植物材料部分,每一个与设计成向植物材料物质施加热量的专用加热元件相联结,从而从植物材料蒸发一种或以上的活性物质。背景技术图1示出了这种装置的示例的照片。

[0007] 另外的背景技术包括美国专利申请公开第2005/0268911号,其公开了在气流内夹带物质的装置和方法;和美国专利申请公开第2011/0192399号,其公开了用于蒸发物质的蒸发器,以及美国专利申请公开第2005/0087189号和第2007/0240712号以及美国专利第6,622,723号、第6,830,046号、第8,204,729号、第8,333,197号和第8,474,453号。

发明内容

[0008] 根据本揭露的一些实施例的一样态,有提供一种向一受试者肺部递送在一植物材料中的至少一药理活性剂(pharmacologically active agent)的方法,所述方法包括:使

用一计量型药剂吸入器装置向所述受试者肺部递送所述试剂,所述计量型药剂吸入器装置配置用以当可控的加热所述植物材料时蒸发所述试剂的至少一预定蒸发量,其中所述试剂的至少一预定蒸发量被选定以达成通过在所述受试者中的所述试剂所诱导的至少一预定药代动力学(pharmacokinetic;PK)效应及/或至少一预定药效动力学(pharmacodynamic;PD)效应。

[0009] 根据一些实施例,所述预定蒸发量是基于涉及群体(population)的至少一PK效应及/或至少一PD效应来确定。

[0010] 根据一些实施例,所述方法进一步包含:基于通过在所述受试者中的所述试剂所诱导的至少一PK效应及/或至少一PD效应的一数据的指示,调整所述预定蒸发量以达成所述预定PK效应及/或所述预定PD效应。

[0011] 根据一些实施例,所述方法进一步包含:通过监测由在所述受试者中的所述试剂所诱导的至少一PK效应及/或至少一PD效应来产生所述数据。

[0012] 根据一些实施例,所述方法包含:根据一预定义的方案经肺部递送至少二预定蒸发量。

[0013] 根据一些实施例,所述方法包含:基于通过在所述受试者中的所述试剂所诱导的至少一PK效应及/或至少一PD效应,调整所述方案以达成所述预定PK效应及/或所述预定PD效应。

[0014] 根据一些实施例,所述方法进一步包含:通过监测由在所述受试者中的所述试剂所诱导的至少一PK效应及/或至少一PD效应来产生所述数据。

[0015] 根据一些实施例,监测一PK效应及/或一PD效应的步骤包含:从与所述吸入器装置相联结的一控制器连通的至少一个传感器接收所述受试者中的至少一PD效应的一数据的指示。

[0016] 根据一些实施例,调整所述预定蒸发量及/或所述方案是基于通过一用户接口装置接收的数据。

[0017] 根据一些实施例,调整所述预定蒸发量及/或所述方案是即时的实现。

[0018] 根据一些实施例,监测通过在所述受试者内的所述试剂所诱导的一PK效应及/或一PD效应是在所述肺部递送之前、期间及/或之后以多个预定时间间隔来实现。

[0019] 根据一些实施例,所述PK效应包含在一给定体积的一体液中的所述试剂的一浓度和在一给定重量的一身体组织中的所述试剂的一浓度。

[0020] 根据一些实施例,所述PD效应包含一期望的效果、一非期望的效果、一治疗效果、一有害效应和一生物标志物的一水平。

[0021] 根据一些实施例,所述方法包含:基于通过一用户接口装置接收的一数据来调整所述预定PK效应及/或所述预定PD效应中的至少一个。

[0022] 根据一些实施例,其中所述预定PD效应属于一预定PD分布,且范围介于所述期望效果的一最小水平和一非期望效果的一水平之间。

[0023] 根据本发明的一些实施例,所述预定PD分布的范围介于所述期望效果的一最小水平至所述非期望效果的一最小水平之间。

[0024] 根据一些实施例,所述预定PD分布的范围介于所述期望效果的一最小水平至一水平值之间,所述水平值高于所述非期望效果的一最小水平。

[0025] 根据一些实施例,定义所述期望效果及/或所述非期望效果中的至少一个的步骤包括:接收来自所述受试者的多个指令。

[0026] 根据一些实施例,所述生物标志物包含一侵入式检测的生物标志物和一非侵入式检测的生物标志物。

[0027] 根据一些实施例中,多个非侵入式检测的生物标志物包含:心率;血氧水平度(oxygenation level) (SpO2);血压;呼吸率;体温;吸入体积(inhalation volume);面部表情(facial expression);肌肉抽搐(muscle twitches);抽筋(cramps);痉挛(spasms);出汗(sweating);手眼协调(hand-eye coordination);眼血管扩张(eye vascular expansion);结膜和/或巩膜变红(reddening of the conjunctiva and/or sclera);眼内压变化(variation in intra-ocular pressure);运动技能(motor skill);共济失调(ataxia);窦性心动过速(sinus tachycardia);震颤(tremor);心律失常(cardiac arrhythmias);皮肤电导/阻抗水平(skin conductance/impedance level);癫痫发作(seizure);肌电图(electromyography;EMG);心电图(electrocardiogram;ECG);光体积描记图(photo-plethysmogram;PPG);电皮肤反应(galvanic skin response;GSR);蓝褐色视觉抑制(Blue-Brown visual inhibition);H-掩模视觉抑制(H-mask visual inhibition);听觉潜伏抑制(Auditory Latent inhibition);视觉潜伏抑制(Visual Latent inhibition);斯特鲁色字 Stroop color word);简单反应(冲突任务)(Simple reaction(conflict task));认知集交换(Cognitive Set switching);逻辑推理(Logical reasoning);决策时间(Decision making time);快速信息处理(Rapid info processing);感知迷宫(Perceptual maze);模拟驾驶(Perceptual maze);视觉搜索(Visual search);时间估计(Time estimation);时间感知(Time perception);视觉搜索(Visual search);注意搜索(Attentional search);符号复制(Symbol copying);字母删除(Letter Cancellation);字母交叉(Alphabetic cross-out);D2抵消(D2 cancellation);布里肯坎普D2测试(Brickenkamp D2);数字复制测试(digit copying test;DDCT);符号数字替换(symbol-digit substitution;SDST);数字符号替换测试(digit-symbol substitution test;DSST);数字警戒(Digit Vigilance);警戒(Vigilance);听觉警觉测试(Auditory vigilance test);维斯尼斯/沃伯顿警戒任务(Wesnes/Warburton Vigilance task);迅速信息处理(Rapid info processing);CRT+跟踪分散注意(CRT+Tracking Divided attention);选择性注意(Selective attention);聚焦注意任务(Focused attention Task);情感注意任务(Emotional attention Task);听觉颤振融合(Auditory Flutter fusion);闪光融合(Flash fusion);临界闪烁融合(critical flicker fusion;CFF);连续注意(Continuous attention);配对联想学习(Paired associate learning);词表学习(Wordlist learning);15字测试(15 word test);介绍性条件(Introductory conditioning);延迟字回忆(Delayed word recall);延迟字识别(Delayed word recognition);延迟图片识别(Delayed picture recognition);字呈现(Word presentation);字识别(Word recognition);数字工作记忆(Numeric working memory);数值记忆(Numerical memory);记忆扫描(Memory scanning);听觉布朗/彼得森测试(Auditory Brown/Peterson);视觉布朗/彼得森测试(Visual Brown/Peterson);视觉空间记忆(Visual spatial memory);碎片图片测试

(Fragmented picture test);圣保利测试(Pauli test);块跨度(Block Span);数字跨度(Digit span);数字跨度(向前)(Digit Span(forward));数字跨度(向后)(Digit Span(backward));WAIS字汇(WAIS vocabulair);WAIS相似性(WAIS similarity);词语流畅性(Word fluency);语言流畅性(Verbal fluency);性能时间(延迟词识别)(Performance time(Delayed word recogn.));性能时间(数字工作记忆)(Performance time(Numeric working memory));性能时间(数字警戒)(Performance time(Digit vigilance));性能时间(快速信息处理)(Performance time(Rapid info processing));性能时间(延迟图像识别)(Performance time(Delayed picture recognition));性能时间(视觉信息处理)(Performance time(Visual information processing));简单反应时间CRT(Simple Reaction Time CRT);复杂RT视图(Complex RTvisual);视觉选择RT(Visual choice RT);VRT;视觉响应速度(Visual response speed);ART;声学RT(Acoustic RT);线迷宫跟踪(Wire Maze Tracing);阿基米德螺旋(Archimedian spiral);关键跟踪任务(Critical tracking task);跟踪任务(Trail making);跟踪复杂度(Tracking Complex);跟踪维纳吉拉尔特测试(Tracking Wiener Geraet);闭合的灵活性(Flexibility of closure);WAIS块设计(WAIS block design);WAIS图片比较(WAIS picture comparison);数字复制(Digit copying);操控性运动(Manipulative motor);精细动作技能(Feinmotorik);笔迹分析(Graphological analysis);轻拍(tapping);手臂横向伸展协调(Hand arm lateral reach coordination);视觉臂随机到达(Visual arm random reach);运动控制和协调(Motor control&coordination);运动行为(Motor behavior)。

[0028] 根据一些实施例,所述期望的效应对应一症状,所述症状包含:疼痛;偏头痛(migraine);抑郁(depression);认知功能缺陷(cognitive function deficit);注意力缺陷(attention deficit);多动症(hyperactivity);焦虑症(anxiety disorders);腹泻(diarrhea);恶心(nausea);呕吐(vomiting);失眠(insomnia);谵妄(delirium);食欲不振(appetite variations);性功能障碍(sexual dysfunction);痉挛(spasticity);眼内压升高(increased intra ocular pressure);膀胱功能障碍(bladder dysfunction);抽搐(tics);抽动症状(Tourette symptoms);创伤性应激障碍(post traumatic stress disorder;PTSD)症状;炎症性肠病(inflammatory bowel disease;IBD)症状;肠易激综合征(irritable bowel syndrome;IBS)症状;高血压(hyper tension);出血症状(hemorrhagic symptoms);脓毒性和心源性休克(septic and cardiogenic shock);药物成瘾和渴望(drug addiction and craving);戒断症状(withdrawal symptoms);震颤(tremors)及其他运动障碍(other movement disorders)。

[0029] 根据一些实施例,所述PD效应是一精神药物效应(psychotropic effect)和/或一体细胞效应(somatic effect)。

[0030] 根据一些实施例,所述精神药物效应对应一症状,所述症状包含:偏执狂(paranoia);焦虑(anxiety);恐慌发作(panic attack);兴奋(euphoria);假幻觉(pseudo-hallucinatory);共济失调(ataxia);镇静(sedation);意识知觉变化(conscious perception variation);快乐(joviality);元认知和内省(metacognition and introspection);增强的回忆(情景记忆)(enhanced recollection(episodic memory));健忘症(amnesia);感觉变化(sensuality variation);感觉意识的变化和感觉的变化

(variation in awareness of sensation and a variation in libido);头晕(dizziness);共济失调(ataxia);兴奋(euphoria);感知改变(perceptual alterations);时间失真(temporal distortion);普通感觉经验的强化(intensification of ordinary sensory experiences);短期记忆(short term memory)和注意;反应受损(impaired reaction);熟练活动(skilled activity);言语流畅(verbal fluency);依赖(dependence)和抑郁(depression)。

[0031] 根据一些实施例,所述体细胞效应对应一症状,所述症状包含:恶心(nausea);肌肉抽搐(muscle twitches);肌肉放松抽筋(muscle relaxation cramps);痉挛(spasms);出汗(sweating);共济失调(ataxia);运动活动变化(motor activity variation);口干和手脚冷热的感觉(dry mouth and a sensation of cold or hot hands and feet);增加的心率(increased heart rate);增加的脑血流量(increased cerebral blood flow);扩张支气管通道(dilation of bronchial passages);血管扩张(dilation of blood vessels);眼睛发红和瞳孔扩大(eye redness and pupil dilation);口干(dry mouth);口渴(thirst);饥饿(hunger)或食物渴望(food craving)。

[0032] 根据一些实施例,本文呈现的所述方法是用于对一受试者肺部递送至少一第一药理活性剂(pharmacologically active agent)及一第二药理活性剂,两者中的至少一个是存在于至少一植物材料中,所述方法包括:使用所述装置来向所述受试者独立的递送所述多个试剂,所述装置配置用以蒸发所述第一试剂的至少一第一预定蒸发量及所述第二试剂的至少一第二预定蒸发量,其中所述加热的步骤被实现以使所述第一预定蒸发量被连续的、伴随的和/或至少部分的与所述第二预定蒸发量重叠递送给所述受试者。

[0033] 根据一些实施例,所述植物包含:相思树属(*Acacia* spp.)、毒蝇伞(*Amanita muscaria*)、雅格(Yage)、颠茄(*Atropa belladonna*)、槟榔(*Areca catechu*)、阔叶番茉莉(*Brunfelsia latifolia*)、北美草合欢(*Desmanthus illinoensis*)、藤葡萄(*Banisteriopsis caapi*)、毛花柱(*Trichocereus* spp.)、可可树(*Theobroma cacao*)、番椒属(*Capsicum* spp.)、夜光花属(*Cestrum* spp.)、彩叶草(*Solenostemon scutellarioides*)、芦竹(*Arundo donax*)、咖啡树(*Coffea arabica*)、离水花科(*Desfontainia* spp.)、死藤(*Diplopterys cabrerana*)、麦角菊(*Claviceps purpurea*)、巴西香可可(*Paullinia cupana*)、美丽银背藤(*Argyrea nervosa*)、天仙子(*Hyoscyamus niger*)、伊波加木(*Tabernanthe iboga*)、兔唇花属唇形科(*Lagochilus inebrians*)、肋爵床草(*Justicia pectoralis*)、松叶菊(*Sceletium tortuosum*)、卡瓦胡椒(*Piper methysticum*)、帽柱木桐(*Mitragyna speciosa*)、狮耳花(*Leonotis leonurus*)、睡莲属(*Nymphaea* spp.)、莲属(*Nelumbo* spp.)、德州紫藤木(*Sophora secundiflora*)、刺毛黧豆(*Mucuna pruriens*)、茄参(*Mandragora officinarum*)、细花含羞草(*Mimosa tenuiflora*)、圆萼天茄儿(*Ipomoea violacea*)、裸盖菇属(*Psilocybe* spp.)、斑褶菇属(*Panaeolus* spp.)、肉荳蔻(*Myristica fragrans*)、伞房花序里韦亚(*Turbina corymbosa*)、西番莲(*Passiflora incarnata*)、乌羽玉属接骨木(*Lophophora williamsii*)、藨属(*Phalaris* spp.)、皮土里茄(*Duboisia hopwoodii*)、绿九节属(*Psychotria viridis* spp.)、墨西哥鼠尾草(*Salvia divinorum*)、四轮风车子(*Combretum quadrangulare*)、多闻柱(*Trichocereus pachanoi*)、黄薇属(*Heimia salicifolia*)、针茅罗布斯塔(*Stipa*

robusta)、金杯藤属(*Solandra* spp.)、贯叶连翘(*Hypericum perforatum*)、骆驼蓬(*Peganum harmala*)、狗牙花属(*Tabernaemontanaspp*)、茶树(*Camellia sinensis*)、红花烟草(*Nicotiana tabacum*)、拉司特亢(*rusticum*)、维罗拉西朵拉(*Virola theidora*)、非洲马铃果(*Voacanga africana*)、毒莴苣(*Lactuca virosa*)、蒿苦艾(*Artemisia absinthium*)、微脉冬青(*Ilex paraguariensis*)、黑金檀属(*Anadenanthera* spp.)、育亨宾树(*Corynanthe yohimbe*)、墨西哥梦想草(*Calea zacatechichi*)、咖啡树属(茜草科)(*Coffea* spp. (Rubiaceae))、无患子(a Sapindaceae)、山茶属(*Camellia* spp.)、锦葵科属(Malvaceae spp.)、冬青科属(Aquifoliaceae spp.)、火地亚属(*Hoodia*,spp.)、德国洋甘菊(*Chamomilla recutita*)、粉色西番莲(*Passiflora incarnate*)、茶树(*Camellia sinensis*)、管花薄荷(*Mentha piperita*)、留兰香(*Mentha spicata*)、树莓(*Rubus idaeus*)、蓝桉(桉树(*Eucalyptus*) globulus)、熏衣草厚朴(*Lavandula officinalis*)、百里香(*Thymus vulgaris*)、香蜂草(*Melissa officinalis*)、芦荟(*Aloe Vera*)、当归(*Angelica*)、八角(Anise)、死藤水(*Ayahuasca*) (藤葡萄(*Banisteriopsis caapi*))、小檗(Barberry)、黑苦薄荷(Black Horehound)、蓝莲花(Blue Lotus)、牛蒡(Burdock)、欧洲洋甘菊/欧洲洋甘菊(Camomille/Chamomile)、香菜(Caraway)、猫爪草(Cat's Claw)、丁香(Clove)、紫草(Comfrey)、玉米须(Corn Silk)、冰草(Couch Grass)、达米阿那(Damiana)、达米阿那(Damiana)、蒲公英(Dandelion)、桉树(*Eucalyptus*)、月见草(Evening Primrose)、茴香(Fennel)、小白菊(Feverfew)、流苏树(Fringe Tree)、大蒜(Garlic)、生姜(Ginger)、银杏(Ginkgo)、人参(Ginseng)、黄花(Goldenrod)、毛茛(Goldenseal)、雷公根(Gotu Kola)、绿茶(Green Tea)、瓜拿纳(Guarana)、山楂(Hawthorn)、蛇麻草(Hops)、马尾草(Horsetail)、牛膝草(Hyssop)、可乐果(Kola Nut)、卡痛叶(Kratom)、熏衣草(Lavender)、香蜂草(Lemon Balm)、甘草(Licorice)、狮子尾(狮耳花)(Lion's Tail(Wild Dagga))、玛卡根(Maca Root)、蜀葵(Marshmallow)、绣线菊(Meadowsweet)、水飞蓟(Milk Thistle)、益母草(Motherwort)、西番莲(Passion Flower)、西番莲(Passionflower)、胡椒薄荷(Peppermint)、马齿苋(Purslane)、树莓叶(Raspberry Leaf)、鼠尾草(Sage)、蒲葵(Saw Palmetto)、心叶黄花稔(*Sida Cordifolia*)、柳叶黄薇(马雅太阳开瓶器)(Sinicuichi(Mayan Sun Opener))、留兰香(Spearmint)、甜旗(Sweet Flag)、叙利亚芸香(骆驼蓬)(Syrian Rue(*Peganum harmala*))、百里香(Thyme)、姜黄(Turmeric)、缬草(Valerian)、野生山药(Wild Yam)、艾草(Wormwood)、蓍草(Yarrow)、马黛茶(Yerba Mate)、育亨宾(Yohimbe) 及其任意部分与任意组合。

[0034] 根据本揭露的实施例的一样态,有提供一种用以向一受试者肺部递送在一植物材料中的至少一药理活性剂的系统,其包含:

[0035] 一计量型药剂吸入器装置,配置用以当可控的加热所述植物材料时蒸发所述试剂的至少一预定蒸发量;及

[0036] 一控制器,连通所述吸入器装置,并配置用以选定所述试剂的所述至少一预定蒸发量,以达成通过在所述受试者中的所述试剂所诱导的至少一预定PK效应及或至少一预定PD效应。

[0037] 根据本揭露的一些实施例的一样态,有提供一种对一受试者肺部递送至少一第一药理活性剂(pharmacologically active agent)及一第二药理活性剂的方法,其中的至少

一个是存在于至少一植物材料中,所述方法包括:使用一计量型药剂吸入器装置来向所述受试者独立的递送所述试剂,所述计量型药剂吸入器装置配置以当可控的加热所述植物材料时蒸发所述第一试剂的至少一第一预定蒸发量及所述第二试剂的至少一第二预定蒸发量,其中所述加热被实现以使所述第一预定蒸发量被连续的、伴随的和/或至少部分的与所述第二预定蒸发量重叠递送给所述受试者,及其中各个所述试剂的各个所述预定蒸发量独立的在所述受试者中诱导至少一药代动力学(PK)效应及或至少一药效动力学(PD)效应。

[0038] 根据一些实施例,介于递送所述第一试剂及递送所述第二试剂之间的一时间间隔的范围是介于0分至30分之间。

[0039] 根据一些实施例,所述PD效应包含一期望的效果、一非期望的效果、一治疗效果、一有害效应和一生物标志物的水平。

[0040] 根据一些实施例,所述第一试剂的所述预定蒸发量影响通过所述第二试剂诱导的所述PD效应的一水平。

[0041] 根据一些实施例,所述第一试剂的所述预定蒸发量增加通过所述第二试剂诱导的所述期望的效果的一水平。

[0042] 根据一些实施例,所述第一试剂的所述预定蒸发量降低通过所述第二试剂诱导的所述非期望的效果的一水平。

[0043] 根据一些实施例,所述第一试剂及所述第二试剂协同的诱导一期望的效果。

[0044] 根据一些实施例,各个所述试剂的各个所述预定蒸发量被选定以达成独立的通过所述受试者中的各个试剂所诱导至少一预定PK效应及或至少一预定PD效应。

[0045] 根据一些实施例,各个所述试剂的各个所述预定蒸发量是基于涉及群体(population)的至少一PK效应及/或至少一PD效应来确定。

[0046] 根据一些实施例,所述方法进一步包含:基于通过在所述受试者中的所述试剂所诱导的至少一PK效应及/或至少一PD效应的数据的指示,调整所述第一预定蒸发量与所述第二预定蒸发量中的至少一个以达成所述预定PK效应及/或所述预定PD效应。

[0047] 根据一些实施例,所述方法进一步包含:通过监测由在所述受试者中的所述第一试剂与所述第二试剂中的至少一个所诱导的至少一PK效应及/或至少一PD效应来产生所述数据。

[0048] 根据一些实施例,所述方法进一步包含:根据一预定义的方案经肺部递送至少第一试剂及所述第二试剂中的至少一个的至少二预定蒸发量。

[0049] 根据一些实施例,所述方法进一步包含:基于通过在所述受试者中的所述第一试剂及所述第二试剂中的至少一个所诱导的至少一PK效应及/或至少一PD效应,调整所述方案以达成所述预定PK效应及/或所述预定PD效应。

[0050] 根据一些实施例,所述方法进一步包含:通过监测由在所述受试者中的所述第一试剂及所述第二试剂中的至少一个所诱导的至少一PK效应及/或至少一PD效应来产生所述数据。

[0051] 根据一些实施例,监测所述PK效应及/或所述PD效应是在所述肺部递送之前、期间及/或之后以预定时间间隔来实现。

[0052] 根据一些实施例,所述监测的步骤包含:接收来自至少一传感器的在所述受试者中的至少一PD效应的数据的指示,所述至少一传感器连通与所述吸入器装置关联的一控制

器。

[0053] 根据一些实施例,所述调整的步骤是基于通过一用户接口装置接收的数据。

[0054] 根据一些实施例,所述调整的步骤是即时的实现。

[0055] 根据一些实施例,监测通过在所述受试者内的所述第一试剂与所述第二试剂中的至少一个所诱导的所述PK效应及/或所述PD效应是在所述肺部递送之前、期间及/或之后以预定时间间隔来实现。

[0056] 根据一些实施例,所述PK效应包含在一给定体积的一体液中试剂的一浓度和在一给定重量的一身体组织中所述各个试剂的一浓度。

[0057] 根据一些实施例,所述PD效应属于一预定PD分布,其范围介在所述期望效果的一最小水平和一不期望效果的一水平之间。

[0058] 根据一些实施例,所述预定PD分布的范围介在所述期望效果的一最小水平至所述不期望效果的一最小水平。

[0059] 根据一些实施例,所述预定PD分布的范围介在所述期望效果的一最小水平至一水平值之间,所述水平高于所述不期望效果的一最小水平。

[0060] 根据一些实施例,定义所述期望效果及/或所述不期望效果中的至少一个的步骤包括:接收来自所述受试者的指令。

[0061] 根据一些实施例,所述生物标志物包含一侵入式检测的生物标志物和一非侵入式检测的生物标志物。

[0062] 根据一些实施例,所述非侵入式检测的生物标志物包含:心率;血氧水平度(SpO2);血压;呼吸率;体温;吸入体积;面部表情;肌肉抽搐;抽筋;痉挛;出汗;手眼协调;眼血管扩张;结膜和/或巩膜变红;眼内压变化;运动技能;共济失调;窦性心动过速;震颤;心律失常;皮肤电导/阻抗水平;癫痫发作;肌电图(EMG);心电图(ECG);光体积描记图(PPG);电皮肤反应(GSR);蓝褐色视觉抑制;H-掩模视觉抑制;听觉潜伏抑制;视觉潜伏抑制;斯特鲁色字;简单反应(冲突任务);认知集交换;逻辑推理;决策时间;快速信息处理;感知迷宫;模拟驾驶;视觉搜索;时间估计;时间感知;视觉搜索;注意搜索;符号复制;字母删除;字母交叉;D2抵消;布里肯坎普D2测试;数字复制测试(DDCT);符号数字替换(SDST);数字符号替换测试(DSST);数字警戒;警戒;听觉警觉测试;维斯尼斯/沃伯顿警戒任务;迅速信息处理;CRT+跟踪分散注意;选择性注意;聚焦注意任务;情感注意任务;听觉颤振融合;闪光融合;临界闪烁融合(CFF);连续注意;配对联想学习;词表学习;15字测试;介绍性条件;延迟字回忆;延迟字识别;延迟图片识别;字呈现;字识别;数字工作记忆;数值记忆;记忆扫描;听觉布朗/彼得森测试;视觉布朗/彼得森测试;视觉空间记忆;碎片图片测试;圣保利测试;块跨度;数字跨度;数字跨度(向前);数字跨度(向后);WAIS字汇;WAIS相似性;词语流畅性;语言流畅性;性能时间(延迟词识别);性能时间(数字工作记忆);性能时间(数字警戒);性能时间(快速信息处理);性能时间(延迟图像识别);性能时间(视觉信息处理);简单反应时间CRT;复杂RT视图;视觉选择RT;VRT;视觉响应速度;ART;声学RT;线迷宫跟踪;阿基米德螺旋;关键跟踪任务;跟踪任务;跟踪复杂度;跟踪维纳吉拉尔特测试;闭合的灵活性;WAIS块设计;WAIS图片比较;数字复制;操控性运动;精细动作技能;笔迹分析;轻拍;手臂横向伸展协调;视觉臂随机到达;运动控制和协调;运动行为。

[0063] 根据一些实施例,所述期望的效应对应一症状,所述症状包含:疼痛;偏头痛;抑

郁;认知功能缺陷;注意力缺陷;多动症;焦虑症;腹泻;恶心;呕吐;失眠;谵妄;食欲不振;性功能障碍;痉挛;眼内压升高;膀胱功能障碍;抽搐;抽动症状;创伤性应激障碍(PTSD)症状;炎症性肠病(IBD)症状;肠易激综合征(IRS)症状;高血压;出血症状;脓毒性和心源性休克;药物成瘾和渴望;戒断症状;震颤及其他运动障碍。

[0064] 根据一些实施例,所述PD效应是一精神药物效应和/或一体细胞效应。

[0065] 根据一些实施例,所述精神药物效应对应一症状,所述症状包含:偏执狂;焦虑;恐慌发作;兴奋;假幻觉;共济失调;镇静;意识知觉变化;快乐;元认知和内省;增强的回忆(情景记忆);健忘症;感觉变化;感觉意识的变化和感觉的变化;头晕;共济失调;兴奋;感知改变;时间失真;普通感觉经验的强化;短期记忆和注意;反应受损;熟练活动;言语流畅;依赖和抑郁。

[0066] 根据一些实施例,所述体细胞效应对应一症状,所述症状包含:恶心;肌肉抽搐;肌肉放松抽筋;痉挛;出汗;共济失调;运动活动变化;口干和手脚冷热的感觉;增加的心率;增加的脑血流量;扩张支气管通道;血管扩张;眼睛发红和瞳孔扩大;口干;口渴;饥饿或食物渴望。

[0067] 根据一些实施例,所述至少一植物包含:相思树属、毒蝇伞、雅格、颠茄、槟榔、阔叶番茉莉、北美草合欢、藤葡萄、毛花柱、可可树、番椒属、夜光花属、彩叶草、芦竹、咖啡树、离水花科、死藤、麦角菊、巴西香可可、美丽银背藤、天仙子、伊波加木、兔唇花属唇形科、肋爵床草、松叶菊、卡瓦胡椒、帽柱木桐、狮耳花、睡莲属、莲属、德州紫藤木、刺毛蠶豆、茄参、细花含羞草、圆萼天茄儿、裸盖菇属、斑褶菇属、肉荳蔻、伞房花序里韦亚、西番莲、乌羽玉属接骨木、藟属、皮土里茄、绿九节属、墨西哥鼠尾草、四轮风车子、多闻柱、黄薇属、针茅罗布斯塔、金杯藤属、贯叶连翘、骆驼蓬、狗牙花属、茶树、红花烟草、拉司特亢、维罗拉西朵拉、非洲马铃薯、毒莴苣、蒿苦艾、微脉冬青、黑金檀属、育亨宾树、墨西哥梦想草、咖啡树属(茜草科)、无患子、山茶属、锦葵科属、冬青科属、火地亚属德国洋甘菊、粉色西番莲、茶树、管花薄荷、留兰香、树莓、蓝桉、熏衣草厚朴、百里香、香蜂草、芦荟、当归、八角、死藤水(藤葡萄)、小蘗、黑苦薄荷、蓝莲花、牛蒡、欧洲洋甘菊/欧洲洋甘菊、香菜、猫爪草、丁香、紫草、玉米须、冰草、达米阿那、达米阿那、蒲公英、桉树、月见草、茴香、小白菊、流苏树、大蒜、生姜、银杏、人参、黄花、毛茛、雷公根、绿茶、瓜拿纳、山楂、蛇麻草、马尾草、牛膝草、可乐果、卡痛叶、熏衣草、香蜂草、甘草、狮子尾(狮耳花)、玛卡根、蜀葵、绣线菊、水飞蓟、益母草、西番莲、西番莲、胡椒薄荷、马齿苋、树莓叶、鼠尾草、蒲葵、心叶黄花稔、柳叶黄薇(马雅太阳开瓶器)、留兰香、甜旗、叙利亚芸香(骆驼蓬)、百里香、姜黄、缬草、野生山药、艾草、蓍草、马黛茶、育亨宾及其任意部分与任意组合。

[0068] 根据本揭露的一些实施例的一样态,有提供一种对一受试者肺部递送至少一第一药理活性剂(pharmacologically active agent)及一第二药理活性剂的系统,其中的至少一个是存在于至少一植物材料中,所述系统包含:

[0069] 一计量型药剂吸入器装置,配置以通过加热所述至少一植物材料来蒸发所述第一试剂的至少一第一预定蒸发量及所述第二试剂的至少一第二预定蒸发量,以向所述受试者肺部递送所述试剂;及

[0070] 一控制器,连通所述吸入器装置,并配置用以实现使所述第一预定蒸发量连续的、伴随的和/或至少部分的与所述第二预定蒸发量重叠的所述加热,

[0071] 其中各个所述试剂的各个所述预定蒸发量被选定以独立的在所述受试者中诱导至少一PK效应及/或至少一PD效应。

[0072] 根据本揭露的一些实施例的一样态,有提供一种系统,其包含:

[0073] 一计量型药剂吸入器装置,用以通过可控的加热一植物材料以向一受试者肺部递送在所述植物材料中的至少一药理活性剂的至少一预定蒸发量,以便蒸发所述试剂的所述至少一预定蒸发量;及

[0074] 一控制器,连通所述吸入器装置,并配置用以基于通过所述受试者中的所述试剂所诱导的至少一药效动力学效应(pharmacodynamic effect)的一数据的指示来控制所述预定蒸发量。

[0075] 根据一些实施例,所述数据可通过被配置用于监测所述药效动力学效应的至少一个传感器获得;及/或所述数据可通过被配置用于输入可从用于监测所述药效动力学效应的至少一个传感器获得的数据的一用户接口装置获得。

[0076] 根据一些实施例,所述控制器配置用以接收一操作设定数据,所述操作设定数据涉及来自一远端控制装置的所述预定蒸发量。

[0077] 根据一些实施例,所述控制器配置以接收来自所述传感器及/或所述用户接口装置的所述数据。

[0078] 根据一些实施例,所述控制器是直接/间接的连通所述传感器及/或所述接口装置。

[0079] 根据一些实施例,所述控制器配置以通过控制一气流、一加热温度、一加热速率、一加热图案、一加热时间周期及其任意组合中的至少一种来控制所述预定蒸发量。

[0080] 根据一些实施例,所述控制器配置以通过控制定时肺部递送(pulmonary delivering timing)来控制所述预定蒸发量。

[0081] 根据一些实施例,所述控制是即时的实现。

[0082] 根据一些实施例,所述控制器配置用以调整所述预定蒸发量,以达成一预定药代动力学效应及/或基于所述药效动力学效应的一预定药效动力学效应。

[0083] 根据一些实施例,所述控制器配置用以即时的实现所述预定蒸发量的调整。

[0084] 根据一些实施例,所述控制器配置用以实现包括递送至少二个预定蒸发量的一预定义方案。

[0085] 根据一些实施例,所述控制器配置用以调整所述方案以达成一预定药代动力学效应及/或基于所述药效动力学效应的一预定药效动力学效应。

[0086] 根据一些实施例,所述控制器配置用以即时的实现所述方案的调整。

[0087] 根据一些实施例,所述系统包括至少一传感器,配置用以监测所述药效动力学效应。

[0088] 根据一些实施例,所述系统包括一用户接口装置。

[0089] 根据一些实施例,所述用户接口装置包括一输出装置,用于提供信息到所述受试者、一从业人员、一存储器单元和一远程装置中的至少一个。

[0090] 根据一些实施例,所述用户接口装置包括一智能手机装置。

[0091] 根据一些实施例,所述控制器配置用于基于通过所述用户接口装置所接收的数据来监测至少一预定药代动力学效应及/或至少一预定药效动力学效应中的至少一个。

[0092] 根据一些实施例,所述控制器配置用以即时的实现所述预定蒸发量的调整。

[0093] 根据一些实施例,所述传感器包含一触摸屏、一加速计、一近接传感器、一红外传感器、一照相机、一磁力计、一用户位置和方位传感器、一陀螺仪、一罗盘、一麦克风、一温度计、一湿度传感器、一心脏速率传感器、一血压传感器、一皮肤电导/阻抗传感器、一血氧水平度(SpO2)、一吸入容积传感器及一气流传感器。

[0094] 根据一些实施例,所述系统包括至少一药剂单元,所述药剂单元包括所述植物材料。

[0095] 根据一些实施例,所述系统包括多个所述药剂单元,所述吸入器装置配置用于使用所述多个药剂单元中的至少一个。

[0096] 根据一些实施例,所述多个药剂单元各包括一植物材料,所述植物材料具有所述至少一药理活性剂的一不同组成物。

[0097] 根据一些实施例,所述控制器配置以通过根据所述至少一药理活性剂的组成物而选择所述多个药剂单元中的至少一个来控制所述预定蒸发量。

[0098] 根据一些实施例,所述吸入器装置是通过所述控制器配置用以向一受试者肺部递送至少一第一药理活性剂及一第二药理活性剂,所述至少一第一药理活性剂及所述第二药理活性剂中的至少一个存在于至少一植物材料,所述装置配置以蒸发所述第一试剂的第一预定蒸发量及所述第二试剂的第二预定蒸发量,其中所述加热被实现以使所述第一预定蒸发量被连续的、伴随的和/或至少部分的与所述第二预定蒸发量重叠递送给所述受试者。

[0099] 根据一些实施例,所述植物包含:相思树属、毒蝇伞、雅格、颠茄、槟榔、阔叶番茉莉、北美草合欢、藤葡萄、毛花柱、可可树、番椒属、夜光花属、彩叶草、芦竹、咖啡树、离水花科、死藤、麦角菊、巴西香可可、美丽银背藤、天仙子、伊波加木、兔唇花属唇形科、肋爵床草、松叶菊、卡瓦胡椒、帽柱木桐、狮耳花、睡莲属、莲属、德州紫藤木、刺毛黧豆、茄参、细花含羞草、圆萼天茄儿、裸盖菇属、斑褶菇属、肉荳蔻、伞房花序里韦亚、西番莲、乌羽玉属接骨木、藟属、皮土里茄、绿九节属、墨西哥鼠尾草、四轮风车子、多闻柱、黄薇属、针茅罗布斯塔、金杯藤属、贯叶连翘、骆驼蓬、狗牙花属、茶树、红花烟草、拉司特亢、维罗拉西朵拉、非洲马铃果、毒莴苣、蒿苦艾、微脉冬青、黑金檀属、育亨宾树、墨西哥梦想草、咖啡树属(茜草科)、无患子、山茶属、锦葵科属、冬青科属、火地亚属德国洋甘菊、粉色西番莲、茶树、管花薄荷、留兰香、树莓、蓝桉、熏衣草厚朴、百里香、香蜂草、芦荟、当归、八角、死藤水(藤葡萄)、小蘗、黑苦薄荷、蓝莲花、牛蒡、欧洲洋甘菊/欧洲洋甘菊、香菜、猫爪草、丁香、紫草、玉米须、冰草、达米阿那、达米阿那、蒲公英、桉树、月见草、茴香、小白菊、流苏树、大蒜、生姜、银杏、人参、黄花、毛茛、雷公根、绿茶、瓜拿纳、山楂、蛇麻草、马尾草、牛膝草、可乐果、卡痛叶、熏衣草、香蜂草、甘草、狮子尾(狮耳花)、玛卡根、蜀葵、绣线菊、水飞蓟、益母草、西番莲、西番莲、胡椒薄荷、马齿苋、树莓叶、鼠尾草、蒲葵、心叶黄花稔、柳叶黄薇(马雅太阳开瓶器)、留兰香、甜旗、叙利亚芸香(骆驼蓬)、百里香、姜黄、缬草、野生山药、艾草、蓍草、马黛茶、育亨宾及其任意部分与任意组合。

[0100] 根据本揭示一些实施例的一态样,有提供一种对一受试者肺部递送存在于一植物材料中的至少一药理活性剂的方法,所述方法包含:

[0101] 从一计量型药剂吸入器装置向所述受试者肺部递送所述试剂,所述计量型药剂吸

入器装置配置以当可控的加热所述植物材料时蒸发至少一预定蒸发量；

[0102] 监测通过在所述受试者中的所述试剂诱导的至少一药代动力学效应及/或至少一药效动力学效应；

[0103] 基于通过所述监测所产生的数据，调整所述至少一预定蒸发量以达成至少一预定药代动力学效应及/或至少一预定药效动力学效应。

[0104] 根据本揭露的一些实施例的一样态，有提供一种记录通过向一受试者肺部递送存在于—植物材料中的至少一药理活性剂所诱导的至少一药代动力学效应及/或至少一药效动力学效应的方法；所述方法包含：

[0105] 从—计量型药剂吸入器装置向所述受试者肺部递送所述试剂的所述预定蒸发量，所述计量型药剂吸入器装置配置以当可控的加热所述植物材料时蒸发所述试剂的所述预定蒸发量；

[0106] 任选的，在所述肺部递送之前、期间及/或之后以预定时间间隔来判断在所述受试者中的至少一药代动力学效应；

[0107] 在所述肺部递送之前、期间及/或之后以预定时间间隔来判断在所述受试者中的至少一药效动力学效应；

[0108] 其中，所述药效动力学效应包含一期望的效果、一非期望的效果、一治疗效果、一有害效应和一生物标志物的水平。

[0109] 根据本揭露的一些实施例的一样态，有提供一种向一患者（在本文也可交换的被称为受试者的用户）肺部递送至少一药理活性剂的方法，所述方法包括：从—计量型药剂吸入器装置向所述患者肺部释放所述试剂的至少一预定蒸发量，所述计量型药剂吸入器装置配置以当可控的加热包括所述试剂的一物质的一固体型式时释放所述试剂的至少一预定蒸发量，其中所述试剂的所述至少一预定蒸发量被选定以显示在所述病患中的所述试剂的至少一预先选定的药代动力学分布及/或至少一预先选定的药效动力学分布。

[0110] 根据一些实施例，所述方法进一步包括：

[0111] 判断通过从所述装置肺部递送所述病患中的所述试剂所诱导的至少一药代动力学参数及/或至少一药代动力学变量及/或至少一药效动力学参数；

[0112] 基于所述药代动力学参数及/或所述药代动力学变量及/或所述药效动力学参数，判断显示在所述病患中的所述试剂的所述预先选定的药代动力学分布及/或所述预先选定的药效动力学分布的所述预定蒸发量；及

[0113] 配置所述装置以递送所述试剂的所述至少一预定蒸发量。

[0114] 根据本文描述的任意实施例中的一些，所述药代动力学参数及/或所述药代动力学变量及/或所述药效动力学参数中的任一个被判断用于一个体患者，以使所述预定蒸发量被判断是个人的用于所述患者。

[0115] 根据本文描述的任意实施例中的一些，所述肺部递送包括：

[0116] 判断在一个体患者内的至少一个人药效动力学及/或至少一个人药代动力学参数，以判断所述试剂的所述至少一预定蒸发量的肺部递送是否显示在所述个体患者内的所述预先选定的药效动力学及/或药代动力学分布；

[0117] 如果所述试剂的所述至少一预定蒸发量的肺部递送没有显示在所述个体患者内的所述预先选定的药效动力学及/或药代动力学分布，判断显示在所述个体患者中的所述

预先选定的药效动力学及/或药代动力学分布的所述试剂的一经调整蒸发量;及

[0118] 重新配置所述装置以递送所述经调整蒸发量,

[0119] 由此,当重新配置时,所述经调整蒸发量是所述预定蒸发量。

[0120] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述个人药效动力学参数是由一个人感知的治疗效果;一个人感知的不良反应;和一生物标志物(的存在或水平)所组成的一族群中所选出。

[0121] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述生物标志物是由一侵入式检测的生物标志物和一非侵入式检测的生物标志物所组成的一族群中所选出。

[0122] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述非侵入式检测的生物标志物是由下列所组成的一族群中所选出:心率;血氧水平度(SpO2);血压;呼吸率;体温;吸入体积;面部表情;肌肉抽搐;抽筋;痉挛;出汗;手眼协调;眼血管扩张;结膜和/或巩膜变红;眼内压变化;运动技能;共济失调;窦性心动过速;震颤;心律失常;皮肤电导/阻抗水平;癫痫发作;肌电图(EMG);心电图(ECG);光体积描记图(PPG);电皮肤反应(GSR);蓝褐色视觉抑制;H-掩模视觉抑制;听觉潜伏抑制;视觉潜伏抑制;斯特鲁色字;简单反应(冲突任务);认知集交换;逻辑推理;决策时间;快速信息处理;感知迷宫;模拟驾驶;视觉搜索;时间估计;时间感知;视觉搜索;注意搜索;符号复制;字母删除;字母交叉;D2抵消;布里肯坎普D2测试;数字复制测试(DDCT);符号数字替换(SDST);数字符号替换测试(DSST);数字警戒;警戒;听觉警觉测试;维斯尼斯/沃伯顿警戒任务;迅速信息处理;CRT+跟踪分散注意;选择性注意;聚焦注意任务;情感注意任务;听觉颤振融合;闪光融合;临界闪烁融合(CFF);连续注意;配对联想学习;词表学习;15字测试;介绍性条件;延迟字回忆;延迟字识别;延迟图片识别;字呈现;字识别;数字工作记忆;数值记忆;记忆扫描;听觉布朗/彼得森测试;视觉布朗/彼得森测试;视觉空间记忆;碎片图片测试;圣保利测试;块跨度;数字跨度;数字跨度(向前);数字跨度(向后);WAIS字汇;WAIS相似性;词语流畅性;语言流畅性;性能时间(延迟词识别);性能时间(数字工作记忆);性能时间(数字警戒);性能时间(快速信息处理);性能时间(延迟图像识别);性能时间(视觉信息处理);简单反应时间CRT;复杂RT视图;视觉选择RT;VRT;视觉响应速度;ART;声学RT;线迷宫跟踪;阿基米德螺旋;关键跟踪任务;跟踪任务;跟踪复杂度;跟踪维纳吉拉尔特测试;闭合的灵活性;WAIS块设计;WAIS图片比较;数字复制;操控性运动;精细动作技能;笔迹分析;轻拍;手臂横向伸展协调;视觉臂随机到达;运动控制和协调;运动行为。

[0123] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述个人感觉到的治疗效果对应于一症状,所述症状由下列所组成的一族群中所选出:疼痛;偏头痛;抑郁;认知功能缺陷;注意力缺陷;多动症;焦虑症;腹泻;恶心;呕吐;失眠;谵妄;食欲不振;性功能障碍;痉挛;眼内压升高;膀胱功能障碍;抽搐;抽动症状;创伤性应激障碍(PTSD)症状;炎症性肠病(IBD)症状;肠易激综合征(IRS)症状;高血压;出血症状;脓毒性和心源性休克;药物成瘾和渴望;戒断症状;震颤及其他运动障碍。

[0124] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述个人感觉到的不良反应是一精神药物不良效应和/或一体细胞不良效应。

[0125] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述精神药物不良效应对应一症状,所述症状由下列所组成的一族群中所选出:偏执狂;焦虑;恐慌发作;兴奋;假幻觉;共济失调;镇

静;意识知觉变化;快乐;元认知和内省;增强的回忆(情景记忆);健忘症;感觉变化;感觉意识的变化和感觉的变化;头晕;共济失调;兴奋;感知改变;时间失真;普通感觉经验的强化;短期记忆和注意;反应受损;熟练活动;言语流畅;依赖和抑郁。

[0126] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述体细胞不良效应对应一症状,所述症状由下列所组成的一族群中所选出:恶心;肌肉抽搐;肌肉放松抽筋;痉挛;出汗;共济失调;运动活动变化;口干和手脚冷热的感觉;增加的心率;增加的脑血流量;扩张支气管通道;血管扩张;眼睛发红和瞳孔扩大;口干;口渴;饥饿或食物渴望。

[0127] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述肺部递送进一步包括:

[0128] 配置所述装置以递送所述试剂的一经调整蒸发量,所述经调整蒸发量被选定以显示在所述患者中的所述试剂的一重新选定的药效动力学分布,

[0129] 由此,当所述配置时,所述经调整蒸发量是所述预定蒸发量及所述重新选定的药效动力学分布是所述预先选定的药效动力学分布。

[0130] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述装置是配置以递送所述预定蒸发量,以使所述试剂的一实际蒸发量与所述试剂的预定蒸发量的一偏差小于所述预定蒸发量的20%。

[0131] 根据本文描述的任意实施例中的一些,一实际药代动力学分布与所述预先选定的药代动力学分布的一偏差小于所述预先选定的药代动力学分布的40%。

[0132] 根据本文描述的任意实施例中的一些,一感觉到的药效动力学分布与在至少一个时间点预先选定的药效动力学分布的一偏差小于所述预先选定的药效动力学分布的25%。

[0133] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述预先选定的药效动力学分布是由下列的一族群中所选出:

[0134] 在一水平内的一药效动力学分布,所述水平低于一治疗效果的一最低水平;

[0135] 一药效动力学分布的范围在所述治疗效果的一最小水平到所述治疗效果的一最大水平内,其中不显示或感知一不良效果;及

[0136] 在一水平内的一药效动力学分布,所述水平高于一不良反应的一最小水平。

[0137] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述药效动力学分布的范围在所述治疗效果的一最小水平到所述治疗效果的一最大水平内,其中(在一治疗窗口内)不显示或感知一不良效果。

[0138] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述感觉到的药效动力学分布与在至少一个时间点所述预先选定的药效动力学分布的一偏差小于所述预先选定的药效动力学分布的25%。

[0139] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述药代动力学变量是由体重、身高、性别、年龄、体重指数和瘦体重(lean body mass)所组成的一族群中所选出。

[0140] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述药代动力学参数是由一最大血浆浓度(maximal plasma concentration; C_{\max})、达到最大血浆浓度的时间(T_{\max})和随时间的总暴露量($AUC_{0-\infty}$)所组成的一族群中所选出。

[0141] 根据本文描述的任意实施例中的一些,确定所述药代动力学参数和/或药效动力学参数,同时监测选自以下的至少一个另外的参数:

[0142] 一生命体征,选自于由心率、氧合水平(SpO_2)、血压、呼吸频率和体温所组成的一

族群；

[0143] 一肺部功能选自于由强制呼气量(forced expiratory volume;FEV1)、最大呼气中流量(maximum mid-expiratory flow;MMEF)、肺对一氧化碳的扩散能力(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide;DLCO)、强制肺活量(forced vital capacity;FVC)、总肺容量(total lung capacity;TLC)和剩余体积(residual volume;RV)所组成的一族群；

[0144] 一血液学标志物,选自于由血红蛋白水平(hemoglobin level)、血细胞比容比(hematocrit ratio)、红细胞计数(red blood cell count)、白细胞计数(white blood cell count)、白细胞差异(white blood cell differential)和血小板计数(platelet count)所组成的一族群；

[0145] 一凝血参数,选自于由凝血酶原时间(prothrombin time;PT)、凝血酶原比率(prothrombin ratio;PR)和国际标准化比率(international normalized ratio;INR)所组成的一族群；

[0146] 一肾功能标志物,选自于由肌酐清除率(creatinine clearance;CCr)、血尿素氮水平(blood urea nitrogen level;BUN)和肾小球滤过率(glomerular filtration rate;GFR)所组成的一族群；及

[0147] 一肝功能标记物,选自于由天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase;AST)水平、血清谷草转氨酶(serum glutamic oxaloacetic transaminase;SGOT)水平、碱性磷酸酶水平(alkaline phosphatase level)和 γ -谷氨酰转移酶(gamma-glutamyl transferase;GGT)水平所组成的一族群。

[0148] 根据本文描述的任意实施例中的一些,如本文所述的方法是用于向所述患者肺部递送至少二药理活性剂,其中所述装置是配置以独立的递送各个所述至少二药理活性剂的一预定蒸发量。

[0149] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述方法是用于在一预定时间间隔递送所述至少二药理活性剂。

[0150] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述方法是用于以一预定蒸发量递送各个所述至少二药理活性剂,其中所述物质包括所述至少二药理活性剂。

[0151] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述方法是用于递送所述药理活性剂的多个预定蒸发量,所述多个预定蒸发量是与另一个相同或不同。

[0152] 根据本文描述的任意实施例中的一些,以多个预定时间间隔从所述装置递送所述多个预定蒸发量,所述多个时间间隔是相同或不同的。

[0153] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述装置是与一病患接口电路连通。

[0154] 根据本揭示的一些实施例的一态样,有提供一种计量型药剂吸入器装置,配置用以当可控的加热包括至少一药理活性剂的一物质的一固体型式时向一患者肺部递送所述药理活性剂的一预定蒸发量,其中:

[0155] 所述预定蒸发量是用于显示所述患者中的所述试剂的一预先选定的药代动力学分布及/或一预先选定的药效动力学分布;及

[0156] 通过判断从所述装置的在所述患者内的所述试剂的肺部递送所诱导的至少一药代动力学参数及/或至少一药代动力学变量及/或至少一药效动力学参数来判断所述试剂

的所述预定蒸发量。

[0157] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述装置是配置用于与一患者接口电路连通的用途。

[0158] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述装置是能够释放所述预定蒸发量,以使所述试剂的一实际蒸发量与所述试剂的预定蒸发量的一偏差小于所述预定蒸发量的20%。

[0159] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述装置是能够释放所述预定蒸发量,以使一实际药代动力学分布与所述预先选定的药代动力学分布的一偏差小于所述预先选定的药代动力学分布的40%。

[0160] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述装置是能够释放所述预定蒸发量,以使一感觉到的药效动力学分布与在至少一个时间点预先选定的药效动力学分布的一偏差小于所述预先选定的药效动力学分布的25%。

[0161] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述肺部递送、所述试剂、所述预定蒸发量、在所述患者中的所述试剂的所述预先选定的药代动力学分布及/或所述预先选定的药效动力学分布、所述至少一药代动力学参数及/或至少一药代动力学变量及/或至少一药效动力学参数、所述重新选定的药效动力学分布、所述经调整蒸发量及任何上述的判断,是如在任意各个实施例中所述。

[0162] 根据本揭露一些实施例的一样态,有提供一种与一计量型药剂吸入器装置使用的一患者接口电路,所述装置配置用于向一患者肺部递送至少一药理活性剂的多个预定蒸发量,所述患者接口电路包括:

[0163] 一控制器;

[0164] 一输入;

[0165] 一沟通模块;

[0166] 其中:

[0167] 以多个预定时间间隔从所述装置递送所述多个预定蒸发量,所述多个量及/或所述多个时间间隔是相同的或不同的;

[0168] 所述多个预定蒸发量及所述多个预定时间间隔包括:一药剂、一给药和/或一方案,并且所述输入被配置为接收所述药剂和/或方案;

[0169] 所述输入配置以在肺部递送所述试剂期间与所述患者实时交互反应,以便从所述患者获得反馈;

[0170] 所述控制器配置以根据所述反馈迭代的修改药剂和/或方案,从而得到包括一经调整药剂和/或一经调整预定蒸发量和多个经调整时间间隔的方案;及

[0171] 所述沟通模块配置以沟通所述经调整药剂、所述经调整给药及/或所述经调整方案给所述MDI装置。

[0172] 根据本文所述的任意实施例的一些,所述药剂及/或方案被选定以显示在所述患者中的所述试剂的至少一预先选定的药代动力学分布及/或至少一预先选定的药效动力学分布。

[0173] 根据本文所述的任意实施例的一些,所述患者接口电路配置在一个人便携式装置、一手持装置、一可穿戴装置、一腕部装置或一集成眼镜装置上。

[0174] 根据本文所述的任意实施例的一些,所述个人便携式装置是选自于由一智能手机、一手持装置、一可穿戴装置、一腕部装置或一集成眼镜装置所组成的一族群。

[0175] 根据本文所述的任意实施例的一些,所述患者接口电路包括与所述控制器连通的一存储器,所述存储器被配置为存储药剂和/或方案和所述患者的使用数据。

[0176] 根据本文所述的任意实施例的一些,所述控制器配置以调整所述药剂及/或响应所述使用数据的方案。

[0177] 根据本文所述的任意实施例的一些,所述患者接口电路配置以提供一工具组,用于获得在所述患者中的至少一个人药效动力学和/或至少一个个人药代动力学参数。

[0178] 根据本文所述的任意实施例的一些,所述个人药效动力学参数是选自于由一个人感知的治疗效应、一个人感知的不良反应和一生物标志物所组成的一族群。

[0179] 根据本文所述的任意实施例的一些,所述工具组包括至少一交互式應用程式,用于帮助所述患者表达所述个人感知的治疗效果的水平和/或所述个人感知的不良反应的水平和/或所述生物标志物的水平中的至少一个。

[0180] 根据本文所述的任意实施例的一些,所述交互式应用是安装在配置所述患者接口的一智能手机上的一游戏。

[0181] 根据本揭露的一些实施例的一态样,有提供一种系统,包括:

[0182] 一计量型药剂吸入器装置,用以向一患者肺部递送至少一药理活性剂的至少一预定蒸发量;及

[0183] 一患者接口电路,连通所述装置;

[0184] 其中所述患者接口电路及所述装置的至少一个配置以根据从使用所述装置的患者实时接收的直接和间接输入中的至少一个来调整所述一操作设定,所述操作设定包括一药剂及/或用于向所述患者肺部递送所述试剂的方案。

[0185] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述系统是配置用于调整所述操作设定同时将药剂和/或方案保持在每个患者所定义的个体化安全范围内,其中防止对患者的伤害。

[0186] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述操作设定进一步包括一个或以上的协议,用于计时在所述系统部件之间计算药剂和/或方案和/或使用数据的传送。

[0187] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述操作设定定义用于患者接口电路的用于提醒患者使用所述装置的时间行程表。

[0188] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述系统包括至少一传感器,用于测量所述患者中的至少一个人药效动力学参数。

[0189] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述患者接口配置在一个人智能手机上,且所述传感器是所述智能手机的一标准组件。

[0190] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述传感器是选自于由一触摸屏、一相机、一加速度计和一麦克风所组成的一族群。

[0191] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述传感器是被包括在所述装置内的一流量传感器,所述传感器配置用于检测所述患者的一吸入体积,以达成基于所述吸入体积和所述个人药效动力学参数之间的相关性来估计所述患者中的所述至少一个人药效动力学参数。

[0192] 根据本文描述的任意实施例中的一些,与所述吸入体积相关的个人药效动力学参

数是一疼痛水平。

[0193] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述直接输入包括通过所述患者使用所述患者接口电路所提供的一故意指示(willful indication)。

[0194] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述间接输入包括通过来自所述患者的所述患者接口电路获得的一个人感知的治疗效果和/或一个人感知的不良效应。

[0195] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述系统进一步包括一医师接口,连通所述患者接口电路和所述装置,所述医师接口被配置用于通过一医师选择所述操作设定。

[0196] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述系统进一步包括一数据库服务器,连通于所述装置、所述医师接口和所述患者接口电路中的至少一个。

[0197] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述医师接口配置以连通所述数据库服务器,以产生所述药剂及/或用所述患者的所述方案,及其中所述操作设定包含所述药剂及/或所述方案。

[0198] 根据本文描述的任意实施例中的一些,根据所述患者的使用数据来修改所述操作设定。

[0199] 根据本文描述的任意实施例中的一些,所述装置包括:一物质分配器,配置成提供所述试剂;以及一控制器,用于致动所述分配器以用于将所述蒸发的试剂肺部递送到所述患者。

[0200] 根据本揭露的一些实施例的一态样,有提供一种操作一计量型药剂吸入器装置的方法,所述计量型药剂吸入器装置配置用于向一患者肺部递送至少一药理活性剂,所述方法包括:

[0201] 选定用于使用所述装置向所述患者肺部递送一药剂及/或方案;

[0202] 在肺部递送所述试剂期间实时获得与所述患者中的至少一个人药效动力学和/或至少一个人药代动力学效应相关的一指示;及根据所述指示自动调整所述药剂和/或方案。根据本文描述的任意实施例的一些,所述个人药效动力学参数是由一个人感知的治疗效果;一个人感知的不良反应;和一生物标志物(的存在或水平)所组成的一族群中所选出。

[0203] 根据本文描述的任意实施例的一些,所述个人感觉到的治疗效果是一症状的一水平的减轻,及所述个人感觉到的不良反应是精神药物效应和/或一体细胞不良效应。

[0204] 根据本文描述的任意实施例的一些,预先选定所述药剂和/或方案以显示试剂在患者中的一初始积聚,和/或以维持在患者中所述试剂的一预先选定的药代动力学分布和/或一预先选定的药效动力学分布持续至少与肺部递送试剂一样长的时间周期。

[0205] 根据本文描述的任意实施例的一些(用于所述方法、装置、电路或系统),所述装置配置以当可控的加热包括所述试剂的一物质的一固体型式时递送所述试剂的至少一预定蒸发量。

[0206] 根据本文描述的任意实施例的一些(用于所述方法、装置、电路或系统),所述物质是一植物材料。

[0207] 根据本文描述的任意实施例的一些(用于所述方法、装置、电路或系统),所述植物选自于由下列所组成的一族群中:相思树属、毒蝇伞、雅格、颠茄、槟榔、阔叶番茉莉、北美草合欢、藤葡萄、毛花柱、可可树、番椒属、夜光花属、彩叶草、芦竹、咖啡树、离水花科、死藤、麦角菊、巴西香可可、美丽银背藤、天仙子、伊波加木、兔唇花属唇形科、肋爵床草、松叶菊、卡

瓦胡椒、帽柱木桐、狮耳花、睡莲属、莲属、德州紫藤木、刺毛黧豆、茄参、细花含羞草、圆萼天茄儿、裸盖菇属、斑褶菇属、肉荳蔻、伞房花序里韦亚、西番莲、乌羽玉属接骨木、藟属、皮土里茄、绿九节属、墨西哥鼠尾草、四轮风车子、多闻柱、黄薇属、针茅罗布斯塔、金杯藤属、贯叶连翘、骆驼蓬、狗牙花属、茶树、红花烟草、拉司特亢、维罗拉西朵拉、非洲马铃薯、毒莴苣、蒿苦艾、微脉冬青、黑金檀属、育亨宾树、墨西哥梦想草、咖啡树属(茜草科)、无患子、山茶属、锦葵科属、冬青科属、火地属德国洋甘菊、粉色西番莲、茶树、管花薄荷、留兰香、树莓、蓝桉、熏衣草厚朴、百里香、香蜂草、芦荟、当归、八角、死藤水(藤葡萄)、小蘗、黑苦薄荷、蓝莲花、牛蒡、欧洲洋甘菊/欧洲洋甘菊、香菜、猫爪草、丁香、紫草、玉米须、冰草、达米阿那、达米阿那、蒲公英、桉树、月见草、茴香、小白菊、流苏树、大蒜、生姜、银杏、人参、黄花、毛茛、雷公根、绿茶、瓜拿纳、山楂、蛇麻草、马尾草、牛膝草、可乐果、卡痛叶、熏衣草、香蜂草、甘草、狮子尾(狮耳花)、玛卡根、蜀葵、绣线菊、水飞蓟、益母草、西番莲、西番莲、胡椒薄荷、马齿苋、树莓叶、鼠尾草、蒲葵、心叶黄花稔、柳叶黄薇(马雅太阳开瓶器)、留兰香、甜旗、叙利亚芸香(骆驼蓬)、百里香、姜黄、缬草、野生山药、艾草、蓍草、马黛茶、育亨宾及其任意部分与任意组合。

[0208] 根据本文描述的任意实施例的一些,本文描述的所述方法、装置、电路或系统中的任一个是有用于治疗有需要的受试者的医学状况。

[0209] 根据本文描述的任意实施例的一些(用于所述方法、装置、电路或系统),通过肺部递送所述至少一药物活性剂改善所述医学状况或与其相关的症状。

[0210] 除非进行定义,否则本文所使用的所有的技术和/或科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员所通常理解的含义相同的含义。尽管在本发明的实施例的实现或测试中能够使用与本文所描述的相似或等同的方法和材料,但是下文描述示例性的方法和/或材料。在冲突的情况下,以包括定义的专利说明书为主。另外,材料、方法和实施例仅为示例性的而不旨在必要地限制。

附图说明

[0211] 所述专利或申请文件包含至少一张彩色图。

[0212] 在本文参照附图仅通过示例的方式描述了本发明的一些实施例。具体详细参照附图,应强调的是,所示的特定方案仅通过实施例以及为了本发明的实施例的示例性讨论的目的。在这方面,结合附图进行的说明使得如何可实现本发明的实施例对于本领域技术人员显而易见。

[0213] 在所述附图中:

[0214] 图1(背景技术)是根据本揭露一些实施例的一种计量型药剂吸入器装置(西克吸入器Exo式™(Syqe Inhaler Exo™))的一相片。

[0215] 图2是通过使用根据本揭露一些实施例的一种计量型药剂吸入器装置显示绘示一活性剂的血浆水平在 $15.1 \pm 0.1\text{mg}$ 来源材料的单一药剂吸入后的图,所述来源材料含有 3.08 ± 0.02 毫克的活性剂。

[0216] 图3显示在吸入 $15.1 \pm 0.1\text{mg}$ 的来源材料的单一药剂后视觉模拟量表(visual analog scale;VAS)疼痛强度的图,所述来源材料含有 3.08 ± 0.02 毫克的活性剂。

[0217] 图4显示在吸入 $15.1 \pm 0.1\text{mg}$ 的来源材料的单一药剂后的血压和心率的图,所述来

源材料含有 3.08 ± 0.02 毫克的活性剂。

[0218] 图5显示一图表,绘示用于与吸食相比,吸入活性剂的满意度分数。

[0219] 图6是一条形图,与使用根据本公开的一些实施方案的装置通过吸入获得的活性剂血浆 C_{\max} 相比,所述条形图显示通过静脉内、蒸发和吸烟模式的递送(背景技术,参见下文范例2)来施加的每毫克的活性剂的血浆 C_{\max} 水平的平均值和95%信赖界限(confidence limits)。括号中的数字表示如下文范例2中所示的相关参考文献。

[0220] 图7是一条形图,与使用根据本公开的一些实施方案的装置通过吸入获得的活性剂血浆 C_{\max} 相比,所述条形图显示通过蒸发、吸烟、口腔和口腔粘膜方法的递送所获得的活性剂血浆 C_{\max} 的个体间变异性(变异系数(coefficient of variation;CV)(%))的条形图。括号中的数字表示如下文范例2中所示的相关参考文献。

[0221] 图8显示如对患者X所确定的,3小时的时间周期内肺部递送三个预定蒸发量(所述经计算的药剂)的代表性实例。

[0222] 图9是根据本揭示的一些实施例的一种包括一吸入器装置、一医师接口和/或一患者接口的系统的一示意图。

[0223] 图10是根据本揭示的一些实施例的用于向患者开出一个人化药方的方法的流程图。

[0224] 图11A、11B、11C及11D是根据本揭露的一些实施例的一医师接口的一示意图(图11A)及打印屏幕(图11B、11C及11D),用于选定及向一患者开出一药方。

[0225] 图12是根据本揭露的一些实施例的用于从一患者获得个人药效动力学(PD)参数及相应的修改一方案的方法的流程图。

[0226] 图13A、13B、13C、13D和13E是根据本揭露的一些实施例的一患者接口(图13A、13C、13E)的打印屏幕,并且获得在个人PD效果之前和之后的所述患者的一预期药效动力学和药代动力学分布的图形表示(分别是图13B及13D)。

[0227] 图14是根据本揭露的一些实施例的用于使用一个人便携式装置和/或使用一吸入器装置获得一个或以上的生物标志物,以及任选的修改所述药剂和/或方案的方法的流程图。

[0228] 图15A、15B和15C是根据本揭露的一些实施例的包括用于获得生物标志物和/或用于辅助患者确定感知的治疗和/或不良效果的各种应用的患者接口的打印屏幕。

[0229] 图16是根据本揭露的一些实施例的配置成提供自动受控肺刺递送一种或以上的活性剂的计量型药剂吸入器装置的示意图。

[0230] 图17A至17D是根据本揭露的一些实施例的一吸入器装置(图17A),和任选的包括非离药剂的吸入器装置的一盒体,所述盒体在本文中也可互换地称为“药剂单元”或“药剂盒体”(图17B),以及其它任选的特征(图17C-D)的构造的示意图。

[0231] 图18是根据本揭露的一些实施例的使用根据图9的一系统治疗个体患者同时将患者保持在个人化治疗窗口内的方法的流程图;

[0232] 图19显示用于判断和施加用于治疗人体受试者中的神经性疼痛的个人药剂和/或方案的程序的流程图。

[0233] 图20是通过肺部递送一活性剂来治疗疼痛和失眠的方案的一图示,其中所述红线代表疼痛水平,及所述绿线代表所述活性剂的血液水平,其中活性剂是疼痛缓解以及镇静

剂。

[0234] 图21是通过肺部递送二活性剂的组合来治疗疼痛的方案图示,其中虚线表示不利(精神性)作用的水平,实线表示疼痛水平,并且其中通过使用0.5毫克(空三角形)、1.2毫克(灰色三角形)和2.4毫克(黑色三角形)的药剂单元吸入一第一活性剂,并且通过使用25毫克(空菱形)的药剂单元吸入一第二活性剂。

具体实施方式

[0235] 在本发明的一些实施例中是涉及药理学,并且更具体的但不排除的,涉及用于活性剂的经控制肺部递送的多个方法、多个装置及多个系统。

[0236] 在详细解释本发明至少一个实施例前,应当理解的是,本发明不必将其应用限于在以下描述中阐述的或由实施例举例说明的细节。

[0237] 如上文所讨论的,以药物活性剂期从天然物质,根据公认的药理实践,与来自天然物质的药物活性剂的受控递送相关的困难限制了一些临床评价的天然物质的医药用途,例如植物和草本中存在的活性物质;。

[0238] 缺乏准确和精确的药剂测定和控制能力是添加天然物质作为可用于治疗许多医学病症的药物装备中的主要参与者的主要障碍之一。此外,缺少根据标准和公认的药物方案和规则从天然物质施用活性剂的方法阻止从业者开出基于其的处方。

[0239] 标准药理规则规定使用药物活性剂治疗医学病症必须基于一治疗有效剂量,其根据一治疗有效的方案进行施加,同时尽力保持治疗效果和不良作用之间的平衡。

[0240] 如上文进一步讨论的,在W02012/085919中已经揭露了能够精确且一致的递送计量型药剂吸入器(metered dose inhaler;MDI)装置,其能够递送植物衍生的活性剂。图1示出了这种吸入装置的代表性实例。在设想本公开的同时,已经假设这样的MDI装置可以弥补包括有前途的药物活性剂的天然物质的使用与用于任何药物活性剂在治疗任何医学病症的标准但严格的药理规定之间的差距。

[0241] 在将本发明实践的同时,本案发明人已经进行了将药理活性剂肺部递送(吸入)到一人体受试者的药代动力学(“PK”)和药效动力学(“PD”)研究,其已经根据公认的药理学方案进行,并且其证明精确和正确的MDI装置可以用来施加至少一药理活性剂。此研究还证明,用于其中的MDI装置在释放精确和可再现的药剂的蒸发药物活性剂方面更有效果和更有效率。如本文所用,术语“药代动力学/药效动力学(pharmacokinetic/pharmacodynamics)”和“PK/PD”是指药代动力学和/或药效动力学。

[0242] 在广泛接受的药物实践和规章下,该研究的结果开启了肺部递送广泛的天然植物材料的方式,同时使用精确的MDI装置。这种肺部递送可用于治疗宽范围的医学病症,其中所述天然植物材料中的可挥发试剂有利于治疗医学病症和/或改善病症的症状。

[0243] 此PK/PD研究已经证明了提供分析手段以确定和个体化用于治疗人体受试者中的神经性疼痛的治疗有效药剂和/或方案的能力。

[0244] 如本文所用,术语“治疗窗口(therapeutic window)”和“药物窗口(pharmaceutical window)”是可互换的,并且指由一种或以上的药物活性剂的一药剂范围诱导的药效动力学效应的范围,提供一种或以上的(多个)期望(正)效应和一种或以上的(多个)不利(负)效应之间的平衡。根据一些实施例,所述药物/治疗窗口称为一药效动力学

分布。所述窗口可以涉及给定的时间点,或者可以跨越任何长度的时间周期,包括例如分钟、小时、天或更长、更短或任何中间的时间周期。可以基于多种标准来定义效果的期望性和不期望性,并且包括但不限于医学实践、规则和规章、文化和群体统计规范、遗传因素和个人偏好和容忍。例如,可以基于治疗的目的和基于一般可接受的值来定义效果的期望性和不期望性,并且任选的可以考虑其他参数,例如患者偏好、容量和活性。注意,给定效果在一些情况下可以被认为是期望的,但是在其他情况下被认为是非期望的,反之亦然。

[0245] 根据本发明的一些实施例,本文提供的方法、装置和系统能够蒸发预定蒸发量的活性剂,所述活性剂在给定受试者或受试者群体中诱导一种或以上的预定的药效动力学效应,其中所述预定的药效动力学效应涉及可以在所需效果的最小水平和任何水平的不期望效果之间的预定药效动力学分布。

[0246] 在一些实施例中,药物窗口跨越药效动力学效应,范围从医学病症的有效治疗的最低水平(治疗效果;例如,疼痛减轻)到最高水平的可耐受的副作用(如本文所述的可耐受的精神作用)。任选的,所述治疗窗口可以与治疗效果和副作用之间选择的平衡相关。例如,期望效果达到至少最小可接受水平或最小强制水平(例如,保持或保持用户的器官或系统的功能的寿命)时,非期望的效果是充分可容忍的或甚至最小化的。任选的,可以根据对受试者的喜欢或健康的严重或不可修复的损害的概率来限制有害效应。然而,可以获得几种替代的平衡,并且可以基于用户偏好在可选的治疗窗口之间进行选择。

[0247] 在本文中,术语“患者(patient)”与术语“受试者(subject)”,“用户(user)”和“有需要的人(a person in need thereof)”可互换使用,以指指使用本文提供的任何装置和系统的实体,及是本文提供的任何方法的受试者。

[0248] 一治疗窗口可以通过药代动力学分布与一个或以上的药物活性剂的数量范围相关。例如,一治疗窗口可以定义为一种或以上的药物活性剂的数量范围,其范围从赋予期望效果的数量(治疗效果,在这种情况下量是治疗有效量或治疗剂量)和引起超过可接受或可耐受水平的不期望效应(例如,不良效应)的量。因此,例如,具有一狭窄治疗窗口的药物活性剂应该非常小心和控制的施用,以便保持在治疗有效量和引起不良作用的量之间。

[0249] 一治疗指数能以治疗比(therapeutic ratio;TR)表示,治疗比(TR)是毒性药剂(toxic dose;TD)或致死药剂(lethal dose;LD)与有效药剂(effective dose;ED)的比率。TR越高,药物越安全。在一些实施例中,治疗窗口受到一种或以上的药物活性剂及其组合的治疗指数的影响。

[0250] 根据本揭露的一些实施例的一个态样,提供了一种向患者肺部递送至少一种药理活性剂的方法,其是通过使用计量型药剂吸入器装置肺部递送试剂至患者而实行,其中所述装置被配置成在可控的加热含有所述试剂的物质时释放至少一种预定蒸发量的所述试剂,其中所述数量被设定为在一受试者中实现至少一预定效应,例如预定的药效动力学效应。

[0251] 根据本揭露的一些实施例的一个态样,提供了一种蒸发存在于一植物材料且适用于向一患者肺部递送的至少一药理活性剂的方法,其是通过使用计量型药剂吸入器装置来实行,其中所述装置被配置成在可控的加热所述植物材料时释放所述试剂的至少一预定蒸发量,其中所述数量被设定为在将所述试剂肺部递送给患者时,实现由在所述受试者中的所述试剂所诱导的至少一预定的药代动力学效应和/或至少一预定的药效动力学效应。

[0252] 根据本揭露的一些实施例的一个态样,提供了用于将适合于肺部递送的植物材料中的至少一种药理活性剂蒸发至患者的一计量型药剂吸入器装置的用途,其中所述装置被配置成在可控的加热所述植物材料时释放所述试剂的至少一预定蒸发量,其中所述数量被设定为在将所述试剂肺部递送给患者时,实现由在所述受试者中的所述试剂所诱导的至少一预定的药代动力学效应和/或至少一预定的药效动力学效应。

[0253] 应当理解,药物活性剂可以是固体或液体形式,并且进一步注意到,所述试剂被包含在本文所述的物质的固体形式中。根据本揭露的一些实施方案,药物活性剂可通过热量而蒸发,从而可通过热量诱导蒸发从所述物质中释放。

[0254] 根据一些实施方案,含有至少一可蒸发活性剂的物质是例如植物材料。在一些实施方案中,活性剂是天然存在的试剂,即所述试剂在植物中天然存在(产生)。或者,物质是含有例如一种或以上的天然植物材料或可包含至少一可蒸发活性剂的合成材料或由其组成的有机材料。在一些实施例中,物质的固体形式包括衍生自或提取自天然或有机来源(例如植物、真菌、细菌等)的多个可蒸发活性剂。

[0255] 在一些实施方案中,物质是天然植物物质。在本揭示的一个实施例中,在不损害植物物质中的可蒸发活性剂的情况下处理植物物质。任选的,植物物质保留一宏观(macroscopic)植物结构。

[0256] 在所述MDI装置中使用的物质的数量可以基于其中包含的所述可蒸发药剂的含量和需要从其释放的预定蒸发量来判断。在所述MDI装置中使用的物质的数量可以为20至500毫克、10至200毫克、9至150毫克、8至100毫克、7至50毫克、5至20毫克、1至10毫克、10毫克至70毫克、10至60毫克、12至50毫克、12至40毫克、15至40毫克、12至30毫克或12至25毫克。

[0257] 术语“药物活性剂(pharmaceutically active agent)”,“生物活性剂(biologically active agent)”,“活性剂(active agent)”和“试剂(agent)”在本文中可互换使用,是指化合物、聚合物、缀合物或复合物或其任何组合,其当施加于受试者时发挥生理或心理效应。通常,所述药物活性剂或生物活性物质在通过系统途径(例如血液,淋巴)到达目标器官的肺部递送时发挥所需的生理或心理作用。所述试剂可以是天然来源的或合成的。活性剂的非限制性范例包括CNS活性剂、化疗剂、镇静剂或镇痛剂和精神药剂。在本揭示的实施例的上下文中,药物活性剂是在天然存在的物质(例如,如本文所述的天然植物物质)或其代谢物中发现的天然存在的药剂。除非另有说明,这些术语还包括两种或以上的试剂。

[0258] 根据本揭示的一些实施例,使用能够通过加热物质的固体形式能够可重复的和准确的递送一定量的至少一可蒸发药剂的MDI来进行所述方法。对于非限制性范例,MDI的这种要求通过如美国专利申请第13/997,302号或W0第2012/085919号中揭示的MDI来满足,这两篇专利申请通过引用将其全部内容并入本文,如同在本文中完全阐述一样。

[0259] 根据本公开的一些实施例,MDI装置是如W0第2012/085919号中所描述的装置,包括其中所描述的实施例中的任一个,及其任何组合。

[0260] 本文所用的术语“蒸发量(vaporized amount)”是指蒸气形式的试剂的量,而蒸气形式/量是通过MDI装置中的加热元件获得的。在本文中应注意,在一些实施方案中,在本公开的上下文中,蒸发剂的量不是一估计量,而是代表在所述加热时蒸发的一实际量。

[0261] 术语“预定蒸发量(pre-determined vaporized amount)”是指故意的或明知的从

MDI装置释放的量,其量值由本文所述的剂量和/或方案协定的选择或设计决定。在一些实施方案的上下文中,术语“剂量(dose)”表示预定蒸发量。要注意的是,预定蒸发量与装置中存在的可用量相关,并且可以预先测量装置中存在的可用量,或者结合给药事件来测量装置中存在的可用量,并且由此相应地预设、重置、调整和/或重新调整预定蒸发量。

[0262] 初始药剂测定和装置校准:

[0263] 根据一些实施方案,执行所述方法以使得所述预定蒸发量被选择/被控制以便显示在患者中的所述药剂的预先选定的(本文也称为预定的)药代动力学分布和/或预先选定或预定的药效动力学分布。

[0264] 在一些实施方案中,预定蒸发量是任意选择/确定的,而MDI装置被配置为在任何数量的使用 and 吸入中使用任何来源的活性剂(物质;植物材料、植物材料与另一种材料的组合等)。根据一些实施方案,可以基于每单位质量的试剂将被蒸发的物质的试剂的量进行测量来确定试剂的预定蒸发量。这种测量可以通过标准程序进行;从而可以根据每单位质量物质的试剂的相对量来标准化物质的各种批次和来源。

[0265] 在本文中应当注意,根据本公开的一些实施方案,通过表现出预先选定的药代动力学和/或药效动力学分布,是指基于在至少一个受试者中通过使用MDI装置进行肺部递送试剂进行的药代动力学/药效动力学(PK/PD)研究预定试剂的蒸发量,所述MDI装置被配置成当加热包含相同物的固体物质时释放试剂的一致和准确蒸发量。本文还注意到,根据本公开的一些实施方案,通过表现出预先选定的药代动力学分布,意味着已经鉴定了至少一种所需的药代动力学分布,并且至少一种预定蒸发量的试剂已经显示在受试者中实现所需的药代动力学分布。本文还注意到,根据本公开的一些实施方案,通过表现出预先选定的药效动力学特征,意味着已经鉴定了至少一种所需的药效动力学特征,并且至少一种预定蒸发量的试剂已显示在受试者中实现所需的药效动力学分布。

[0266] 在本公开的一些实施方案中,术语“预先选定(pre-selected)”和“预定(pre-determined)”是指可与术语“意欲(intended)”、“期望(desired)”或“可期望的(desirable)”或与术语“有效(effective)”,“需要(needed)”和“治疗(therapeutic)”互换使用。

[0267] 本文还提到的是,通常通过对特定受试者或其一族群中的特定药物活性剂进行PK/PD研究来提供期望的药代动力学分布和/或期望的药效动力学分布的鉴定。本文还提到的是,在药物活性剂的特定受试者或其一族群中进行标准和广泛接受的PK/PD研究的能力,其通过加热物质的固体样品可控且可再现地释放蒸发量的试剂借助吸入(肺部递送)来递送,是通过例如MDI装置而可能(能够)进行的,例如W0第2012/085919号,其可以使用植物材料作为(多个)活性剂的来源。

[0268] 在一些实施方案中,术语“预定蒸发量(pre-determined vaporized amount)”在本文中也用于描述基于药代动力学/药效动力学(PK/PD)数据而确定的药剂的量,即通过测定一种或以上的患者中药剂的PK/PD效应(参数)而已被确定的一蒸发量。

[0269] 在一些实施例中,配置MDI装置以释放如本文所定义的预定量意味在一些实施例中校准所述装置以呈现预先选定的PK和/或预先选定的PD分布。

[0270] 根据本公开的任何实施方案中的一些,所述方法是通过调节预定蒸发量以实现基于受试者中所述药剂诱导的至少一种药代动力学效应和/或至少一种药效动力学效应(药

效动力学效应)的数据的指示来达成预定的药代动力学效应和/或预定的药效动力学效应。

[0271] 在一些实施方案中,所述方法还包括通过监测受试者中所述药剂诱导的至少一种药代动力学效应和/或至少一种药效动力学效应来产生指示性数据。

[0272] 根据本公开的任何实施方案中的一些,通过监测和/或判断至少一种药代动力学效应和/或至少一种药代动力学变量和/或至少一种药效动力学效应,如这些术语在本文中定义,其通过使用MDI装置向患者肺部递送药物活性剂来诱导;

[0273] 基于药代动力学效应和/或药代动力学变量和/或药效动力学效应,判断显示在患者中的药剂的预先选定的药代动力学分布和/或预先选定的药效动力学分布的预定蒸发量;及

[0274] 调节所述MDI装置以递送所述预定蒸发量的所述试剂。

[0275] 如本文所使用的,短语“药代动力学分布 (pharmacokinetic profile)”是指药物活性剂或其代谢物(例如,活性代谢物)的身体浓度,即以时间为函数的给予化合物的生物体(全身、血液、血浆、淋巴、组织、器官等)的生理系统中的药剂或其代谢物的浓度。通常,从化合物的给药时间点到化合物在生物体中不再可检测的时间点或在化合物的给药与化合物给药之间的任何中间时间段之间的时间点,考虑药代动力学(PK)其在生物体中不再是可检测的(例如由于排泄);因此,PK分布描述了受释放、吸收、分布、代谢和排泄/分泌机制影响的特定化合物在给药和消耗之间的特定生理系统中的身体浓度。由于每种生物体和生物体属中的每种单独生物体与试剂的施用的反应不同,PK分布可以是不同的,并且在一些情况下,从受试者到另一受试者是高度可变的,并且在个体受试者中基于当前的生理状态、医疗状况、环境条件甚至一天中的时间而可以是不同的。

[0276] 根据本公开的一些实施方案,通过向受试者提供下列中一种或多种来实现药代动力学分布:

[0277] 一药剂,一化合物或给予其一药剂的单一量;及/或

[0278] 一方案,在不同时间间隔给出的多个可以是不同量或相似的预定药剂,其在持续时间方面可以是不同的或相似的。在一些实施方案中,方案还包括递送期的时间(例如,药剂施用期或治疗期)。

[0279] 或者,一方案是以预定时间间隔给出的多个预定的多个预定蒸发量。

[0280] 要提到的是,可以根据作为时间的函数的PK效应(参数)或作为时间的函数的PK效应的组合的变化来判断PK分布。

[0281] 通常使用直接和/或间接测量的PK效应在时间尺度上的浓度上评估一PK分布。例如,一PK分布可以是作为时间的函数的在受试者中的一给定药物活性剂的血浆浓度。

[0282] 如本文所使用的,术语“预先选定的药代动力学分布 (pre-selected pharmacokinetic profile)”是指已经根据需要的PK分布。可以选择预先选定的PK分布,因为如在任一个相应实施例中所描述的,已经发现它有效的在受试者中实现期望的药效动力学效应(例如,为了将受试者保持在治疗窗口内,如本文所述)。

[0283] 本文可互换使用的术语“药代动力学参数 (pharmacokinetic parameter)”,“药代动力学效应 (pharmacokinetic effect)”是指受试者中可测量和可量化的生理效应,其涉及受试者中药物活性剂的存在。PK效应是一组生理过程的直接或间接表达,包括受试者中药物活性剂的吸收、分布、代谢和排泄 (absorption, distribution, metabolism, and

excretion;ADME)。

[0284] PK效应通常包括但不限于：

[0285] C_t ，其为在向受试者施用(递送，例如肺部递送)药剂或方案之后在特定生理系统(例如，在血浆中)中测定、测量或评估的药剂浓度；

[0286] C_{max} ，其是在向受试者施用后在特定生理系统(通常在血浆中)中测定、测量或评估的药剂的峰值浓度；

[0287] T_{max} ，其是施用和达到 C_{max} 之间经过的时间；

[0288] 曲线下面积($AUC_{0-\infty}$ ；零至无穷大)，其是通常在单药剂或稳态后作为时间的函数的浓度曲线的积分；

[0289] C_{min} ，其是在施用下一药剂之前生物体中试剂的最低浓度；

[0290] T_{min} ，其是直到检测到 C_{min} 为止或直到施用下一药剂的时间；

[0291] C_{last} ，其是最后观察到的可定量浓度；

[0292] λ_z ，其是末端相(terminal phase)速率常数；

[0293] 消除半衰期($t_{1/2}$)，其是试剂浓度达到任何选定值的一半所需的时间；

[0294] 消除速率常数(k_E)，其是从生物体中除去试剂的速率；

[0295] 给药速率(k_{in})，其是平衡消除所需的给药速率；

[0296] 清除率(Clearance)，其为每单位时间所述药剂清除的血浆的体积；

[0297] 生物利用度(Bioavailability)，其是试剂的系统可用部分；及

[0298] 波动(Bioavailability)，其是在一个药剂内的峰谷波动，或在稳态下的一个方案间隔。

[0299] 作为用于评估类似个体受试者(在生物学意义上相似，如在人类的一族群中)的群体(受试者)的成员中的PK分布的工具，即PK变量，其已经被发现与群体的亚组中的PK分布相关，可以用于概括(外推)包含整个群体的每个个体的PK分布。

[0300] 本文所用的术语“药代动力学变量(pharmacokinetic variable)”是指受试者的性质，其不一定取决于药物活性剂或将药物活性剂递送至受试者的方法，并提供与影响受试者中活性剂的药代动力学和药效动力学性质的因素有关的因素。

[0301] 药代动力学变量通常包括但不限于体重、身高、体重指数(BMI)、腰臀比、瘦体重(lean body mass;LBM)、年龄和性别、种族、背景疾病、患者历史(之前暴露于所述药剂或其他药剂)和合并用药。应当理解，PK变量取决于每个个体受试者的遗传和表观遗传组成，因此可以用于在个体中预测一定程度的准确性的PK/PD分布。然而，基于施加药物活性剂的治疗的个体化/个性化(personalization/individualization)通常基于用于确定个体受试者的药剂和方案的个人PK/PD效应/参数数据采集。一般来说，个体参数与对于大群体设置的平均参数的偏差特别小。

[0302] 在本公开的一些实施方案的上下文中，术语“治疗(treatment)”是指下列任何一种：以给定药剂单次肺部施用试剂；以相同或不同药剂、以相同或不同药剂间隔(方案)给予的一试剂的固定和有限系列的肺部给药；长期治疗，其作为有限系列施用，但没有计划终止治疗(连续治疗)；和/或其任何组合。通常，以预定间隔给予的一系列预定药剂在本文中称为治疗方案或方案。

[0303] 根据本文提供的方法的一些实施方案，肺部递送试剂包括作为在单次吸入期间由

MDI装置释放的一种预定蒸发量递送的单一药剂,或者可以作为若干伴随吸入以给予患者剂量。或者,以一个或以上的预定蒸发量施用并以预定时间间隔给予的一系列药剂在本文中称为方案。因此,方案由一个或以上的药剂定义,以预定的时间间隔以一个或以上的预定蒸发量施用,其中每个预定蒸发量、药剂和时间间隔可以相同或不同。

[0304] 在本公开的实施方案的上下文中,给定药物活性剂的PK分布是通过将试剂给予患者的药剂和/或方案的结果,或者,根据一些实施方案,PK分布是提供患者中药剂的特定的、预先选定的或另外所需的药效动力学分布的平均值。

[0305] 如本文所使用,术语“药效动力学分布 (pharmacodynamic profile)”是指药物活性剂在受试者中作为时间的函数的效应。因此,术语“药效动力学分布”是指在施用药物活性剂时,作为时间的函数的生物体的所有生物表达和反应的总和。药效动力学分布通常是在任何给定时间点的药代动力学效应的直接或间接结果,或在任何给定时间周期内试剂在患者中的药代动力学分布的直接或间接结果。

[0306] 药效动力学分布表示作为时间的函数的直接和/或间接确定的药效动力学效应的改变/变化。

[0307] 本文可互换使用的术语“药效动力学参数 (pharmacodynamic parameter)”,“药效动力学效应 (pharmacodynamic effect)”是指与受试者和药物活性剂有关的效应的一族群,其在施用药剂予一受试者时在受试者中显现。通常,药效动力学参数取决于受试者的PK变量和受试者的PK效应。

[0308] 药效动力学参数通常可以通过但不限于治疗(期望的)效应(例如,个人感知的治疗效果)、不良(非期望的)效应(例如,个人感觉到的不良效应)、以及通过确定生物标志物的水平(其指示治疗和/或不良作用),如同这些术语在下文中描述。一药效动力学分布根据本公开内容的一些实施方案,可以是预先选定(期望的)药效动力学分布,其是通过一给定试剂在一给定受试者中的治疗窗口来定义,如本文所定义的术语。

[0309] 药效动力学(PD)分布通常是在规模上的时间依赖性评估和/或测量,从无反应开始,通过所需治疗效果(低于治疗效应阈值),再通过治疗窗口,通过有害效应的开始(高于有害效应阈值),并达到毒性作用。

[0310] 根据本公开的一些实施方案,可以任选的进行肺部递送和/或PK/PD研究(任何药代动力学和/或药效动力学参数的测量),同时监测选自以下的至少一个另外的生理参数:

[0311] 一生命体征,选自于由心率、氧合水平(SpO_2)、血压、呼吸频率和体温所组成的一族群;

[0312] 一肺部功能选自于由强制呼气量(forced expiratory volume;FEV1)、最大呼气中流量(maximum mid-expiratory flow;MMEF)、肺对一氧化碳的扩散能力(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide;DLCO)、强制肺活量(forced vital capacity;FVC)、总肺容量(total lung capacity;TLC)和剩余体积(residual volume;RV)所组成的一族群;

[0313] 一血液学标志物,选自于由血红蛋白水平(hemoglobin level)、血细胞比容比(hematocrit ratio)、红细胞计数(red blood cell count)、白细胞计数(white blood cell count)、白细胞差异(white blood cell differential)和血小板计数(platelet count)所组成的一族群;

[0314] 一凝血参数,选自于由凝血酶原时间(prothrombin time;PT)、凝血酶原比率(prothrombin ratio;PR)和国际标准化比率(international normalized ratio;INR)所组成的一族群;

[0315] 一肾功能标志物,选自于由肌酐清除率(creatinine clearance;CCr)、血尿素氮水平(blood urea nitrogen level;BUN)和肾小球滤过率(glomerular filtration rate;GFR)所组成的一族群;及

[0316] 一肝功能标记物,选自于由天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase;AST)水平、血清谷草转氨酶(serum glutamic oxaloacetic transaminase;SGOT)水平、碱性磷酸酶水平(alkaline phosphatase level)和 γ -谷氨酰转移酶(gamma-glutamyl transferase;GGT)水平所组成的一族群。

[0317] 因此,对一个或以上的受试者进行的这种PK/PD研究的结果可以用于确定至少一种药理活性剂的初始预定蒸发量,一旦通过配置用于其肺部递送的MDI装置施用,产生药剂在特定患者中的初始预先选定的药代动力学分布和/或初始预先选定的药效动力学分布,并且可以进一步用于校准和预设类似的MDI装置,以便递送初始预定蒸发量以实现类似的一致初始结果。

[0318] PD效应和分布也可以基于与群体有关的统计数据来判断或估计,如所述术语在上文中的PK效应的上下文中提及,基于当可选地考虑一个或多个某些标准和变量时,诸如年龄、体重等的近似物。由一给定活性剂在一个受试者中诱导的PD效应可以推断该试剂在另一个受试者中的PD效应。

[0319] 如本文所述,吸入器装置在蒸发和递送至少一种活性剂作为预定蒸发量时的精确度和一致性允许其用于在一个或以上的受试者中进行PK/PD研究。这些研究是基于准确和一致的记录PK/PD效应的能力。

[0320] 因此,提供了记录至少一种药代动力学效应和/或至少一种药效动力学效的方法,所述药效动力学效应通过向受试者肺部递送存在于一植物材料中的至少一药理活性剂;该方法通过以下步骤实现:

[0321] 从一计量型药剂吸入器装置向所述受试者肺部递送所述试剂的所述预定蒸发量,所述计量型药剂吸入器装置配置以当可控的加热所述植物材料时蒸发所述试剂的所述预定蒸发量;

[0322] 任选的,在所述肺部递送之前、期间及/或之后以预定时间间隔来判断在所述受试者中的至少一药代动力学效应;

[0323] 在所述肺部递送之前、期间及/或之后以预定时间间隔来判断在所述受试者中的至少一药效动力学效应;

[0324] 其中,所述药效动力学效应包含一期望的效果、一非期望的效果、一治疗效果、一有害效应和一生物标志物的水平。

[0325] 个体化:

[0326] 如上所述,一些PK/PD研究或其某些部分基于群体参数和群组,产生平均或标准化的药剂和/或方案数据,而实际上PK/PD分布可能随患者而变化,甚至取决于一个体患者的当前的生理条件、精神状态、医学状况和环境条件。因此,在任何给定时间和任何个别原因,可能发现预定蒸发量的试剂(预设剂量和/或状态)对于特定个体是不足的。因此,为了对给

定的个体提供优化的治疗,在本文提出的任何方法中,可以进一步确定个体患者的药代动力学和/或药效动力学参数和/或变量,使得预定蒸发量是针对患者单独的被导出的。

[0327] 要注意的是,根据本公开的一些实施例,虽然患者可以使用尚未基于患者的个人/个体参数和变量来确定的初始预定蒸发量开始肺部传送,但是该方法包括在确定预定蒸发量时考虑患者的个人参数和变量的一任选步骤。因此,根据本公开的任何实施方案中的一些,所述方法可以包括提供预先选定的PK/PD分布的预定蒸发量的个体化。下面给出的个体化步骤可以代替MDI装置的预校准;或作为MDI装置校准之后的补充步骤。

[0328] 因此,对于个体患者独立的确定药代动力学效应和/或药代动力学变量和/或药效动力学效应,使得预定蒸发量是用于所述患者个人的来进行判断。这里要提到的是,个人药代动力学参数可以通过在患者中进行PK研究直接获得,借助监测患者中药剂的浓度(例如,使用血液样品和/或其他方式),或通过施加基于个人PK变量和可能对所述患者的PK/PD分布有影响的其他个人变量的一计算。

[0329] 或者,根据本公开的任何实施方案中的一些,所述方法可以包括收集、观察或以其它方式监测和确定个体受试者中的至少一种个人药效动力学效应和/或药代动力学效应,以判断肺部递送初始预定蒸发量的试剂是否显示预先选定的(期望的)药效动力学和/或药代动力学分布;

[0330] 如果肺部递送预定蒸发量的试剂不显示预先选定/确定的药效动力学和/或药代动力学分布,则判断显示所述预先选定的药效动力学及/或药代动力学分布的所述试剂的一经调整蒸发量;及

[0331] 调整、重设、重新校准或以其它方式重新配置所述装置以输送经调节蒸发量,由此,在重新配置所述MDI装置时,所述经调节蒸发量现在为所述预定蒸发量。

[0332] 根据本公开的一些实施方案,肺部递送和/或PK/PD研究的个体化可以任选的在监测如本文所述的至少一个另外的生理参数的同时进行。任选的,在肺部递送之前、期间和/或之后以预定的时间间隔监测受试者中由试剂诱导的至少一种药代动力学效应和/或至少一种药效动力学效应。

[0333] 根据一些实施方案,通过从与控制器连通的至少一个传感器接收受试者中的这些效应的数据的指示来进行药代动力学效应和/或药效动力学效应的监测,如同在下文中讨论的这些术语,与本文提出的吸入器装置相联结。

[0334] 应当注意,个人药效动力学参数可以是在个体患者中获得和/或测量的个人感觉的治疗效果、个人感知的不良反应和生物标志物的水平或存在。根据一些实施方案,个人感觉的治疗效果、个人感知的不良反应和/或生物标志物的获取/确定可以由患者自主进行,或者通过自动方式无意的进行。根据本发明的一些实施方案,然后通过基于个人药效动力学参数判断试剂的经调节蒸发量,并将所述装置配置成递送经调节蒸发量来实现;从而经调节蒸发量是预定蒸发量。换句话说,基于对个体患者获得的个人药效动力学参数,在给予针对普通人群确定的预定蒸发量并使用群体PK变量后,经调节蒸发量是个体化的预定蒸发量。或者,期望的响应可以当成用于确认用户的身份的参数。例如,指示用户在施用之前和/或之后的给定时间执行任务,并且任选的在类似的情况下将测量值与为同一用户记录的可比较的期望值进行比较。

[0335] 个人感知效应:

[0336] “个人感知效应(personally perceived effect)”是关于患者的给定的药剂或治疗对患者身体的影响的主观评价。个人感知的效果可以包括一个或以上的个人感觉到的治疗效果或个人感知的不良效果。

[0337] 一精神药物效应任选的对应于患者可以感知的症状。要提到的是,在一些情况下,精神药物效应可能不能被患者准确的感知。精神药物症状的实例包括但不限于:偏执狂(paranoia);焦虑(anxiety);恐慌发作(panic attack);兴奋(euphoria);假幻觉(pseudo-hallucinatory);共济失调(ataxia);镇静(sedation);意识知觉变化(conscious perception variation);快乐(joviality);元认知和内省(metacognition and introspection);增强的回忆(情景记忆)(enhanced recollection(episodic memory));健忘症(amaesia);感觉变化(sensuality variation);感觉意识的变化和感觉的变化(variation in awareness of sensation and a variation in libido);头晕(dizziness);共济失调(ataxia);兴奋(euphoria);感知改变(perceptual alterations);时间失真(temporal distortion);普通感觉经验的强化(intensification of ordinary sensory experiences);短期记忆(short term memory)和注意;反应受损(impaired reaction);熟练活动(skilled activity);言语流畅(verbal fluency);依赖(dependence)和抑郁(depression)。

[0338] 一体细胞效应有时对应于可以被患者感知或由此测量的症状。体细胞症状的实例包括但不限于:疼痛;偏头痛(migraine);恶心(nausea);口干和手脚冷热的感觉(dry mouth and a sensation of cold or hot hands and feet);增加的心率(increased heart rate);增加的脑血流量(increased cerebral blood flow)(例如,偏头痛症状,“头压”);扩张支气管通道(dilation of bronchial passages)(例如,颤抖(shivers)、皮肤发红(skin redness)、脸红(blushing));眼睛发红和瞳孔扩大(eye redness and pupil dilation);口干(dry mouth);口渴(thirst);饥饿(hunger)或食物渴望(food craving)。

[0339] 所需的影响-治疗效果:

[0340] “个人感知的治疗效果(personally perceived therapeutic effect)”是关于患者的给定试剂在患者体内的有益(期望的)效果的主观评价。在一些实施方案中,期望的效果包括缓解症状和/或缓解医学病症的原因。例如,如果所需的治疗效果被定义为疼痛的缓解,则患者可以通过疼痛量表评价方案报告疼痛水平。疼痛量表方案测量患者的疼痛强度和/或其他特征。在本公开的实施例的上下文中,疼痛量表协议基于由患者提供的自我报告(主观)、观察和/或行为数据,而生理数据落在生物标志物(即客观数据)的定义下。一般来说,患者的所有个人感知(主观)评估可用作治疗的自滴定(self-titration)和个体化的反馈。

[0341] 个人感知的治疗效果可以直接或间接地与患者正在接受的医疗状况的症状相关或相对应。在一些情况下,患者可以感觉到症状的感觉水平的变化,并且当缓解医学病症的症状(症状水平的降低)时,人感知此变化作为在治疗期间所递送的药物的治疗效果。因此,根据实施方案,个人感知的治疗效果对应于症状水平的降低,所述症状例如但不限于:疼痛;偏头痛(migraine);抑郁(depression);认知功能缺陷(cognitive function deficit);注意力缺陷(attention deficit);多动症(hyperactivity);焦虑症(anxiety disorders);腹泻(diarrhea);恶心(nausea);呕吐(vomiting);失眠(insomnia);谵妄

(delirium);食欲不振 (appetite variations);性功能障碍 (sexual dysfunction);痉挛 (spasticity);眼内压升高 (increased intra ocular pressure);膀胱功能障碍 (bladder dysfunction);抽搐 (tics);抽动症状 (Tourette symptoms);创伤性应激障碍 (post traumatic stress disorder; PTSD) 症状;炎症性肠病 (inflammatory bowel disease; IBD) 症状;肠易激综合征 (irritable bowel syndrome; IBS) 症状;高血压 (hypertension);出血症状 (hemorrhagic symptoms);脓毒性和心源性休克 (septic and cardiogenic shock);药物成瘾和渴望 (drug addiction and craving);戒断症状 (withdrawal symptoms);震颤 (tremors) 及其他运动障碍 (other movement disorders)。

[0342] 在一些实施方案中,个人感知的治疗效果可以包括直接或间接的不与患者正在接受的医疗状况的症状相关或对应的效果,但是对于患者经历这样的症状是有益的。例如,当症状包括不适的形式 (例如疼痛或恶心) 时,患者可以受益于精神活性状态,其中不适可能不太显着或更可耐受。这种所需效果的一个实例是在疼痛期间引起暂时的中度僵硬。在一些实施方案中,相同的效果可以是治疗性的或不利的,这取决于其程度和/或其时机和/或其他情况。

[0343] 非期望的效应-有害效应:

[0344] “个人感知的不良作用”与不一定与所治疗的医学病症相关的不期望症状的出现和/或增加相关,因为它是由递送到患者的药物活性剂的药代动力学参数直接或间接引起的。

[0345] 根据一些实施例,个人感觉到的不期望效果可以是精神效应、精神药物效应和/或一体细胞效应,其中精神和/或精神药物效应主要涉及CNS活性,其包括感知、意识、认知和行为效应,并且体细胞效应涉及所有其他身体系统,并且包括但不限于胃肠、神经肌肉、心血管、抽搐、内分泌效应等。

[0346] 个人感觉到的不良反应是关于患者体内给定试剂的有害效应的患者的主观评价。一般来说,患者的所有个人感觉 (主观) 不良影响评估可用作治疗和自滴定的个体化的反馈。

[0347] 生物标志物:

[0348] 虽然对效果的感知是对效果的主观评价,并且典型地难以量化,但是生物标志物是一效果的更客观和通常可测量的定量评估。因此,如本文所使用的术语“生物标志物”是在给定时间点的PD分布的可测量的指标,并且通常由治疗效果的直接和/或间接的体细胞、生物学和/或化学表现和/或不良反应。换句话说,生物标志物是任何可客观测量的量,其可以用作医学病症的状态、特定试剂对医学病症的状态或生物体的另一种生理状态的指示。应当注意,一些治疗/副作用仅可以定性评估,并且一些可以通过例如是借助应用一性能测试测量一受损的反应来间接评估。

[0349] 在本公开的实施方案的上下文中,生物标志物被分成侵入性检测的生物标志物的族群和非侵入性检测的生物标志物的族群。通常,通过任何平均值、观察测量、传感器测量等等在患者中收集的所有生物标志物数据 (目标) 可以用作治疗和自滴定的个体化的反馈。应当注意,一些侵入式检测的生物标志物可以非侵入性的检测和测量,反之亦然。

[0350] 非侵入性检测的生物标志物的实例包括但不限于,心率;血氧水平度 (oxygenation level) (SpO2);血压;呼吸率;体温;吸入体积 (inhalation volume);面部表

情 (facial expression); 非自愿肌肉反应 (共济失调、震颤、肌肉抽搐、抽筋、痉挛等) (involuntary skeletomuscular responses (ataxia, tremors, muscle twitches, cramps, spasms etc.)); 自愿运动技能 (voluntary motor skills); 出汗 (sweating); 手眼协调 (hand-eye coordination); 眼血管扩张 (eye vascular expansion); 结膜和/或巩膜变红 (reddening of the conjunctiva and/or sclera); 眼内压变化 (variation in intra-ocular pressure); 窦性心动过速 (sinus tachycardia); 心律失常 (cardiac arrhythmias); 皮肤电导/阻抗水平 (skin conductance/impedance level); 癫痫发作 (seizure); 肌电图 (electromyography; EMG); 心电图 (electrocardiogram; ECG); 光体积描记图 (photo-plethysmogram; PPG); 电皮肤反应 (galvanic skin response; GSR); 蓝褐色视觉抑制 (Blue-Brown visual inhibition); H-掩模视觉抑制 (H-mask visual inhibition); 听觉潜伏抑制 (Auditory Latent inhibition); 视觉潜伏抑制 (Visual Latent inhibition); 斯特鲁色字 (Stroop color word); 简单反应 (冲突任务) (Simple reaction (conflict task)); 认知集交换 (Cognitive Set switching); 逻辑推理 (Logical reasoning); 决策时间 (Decision making time); 快速信息处理 (Rapid info processing); 感知迷宫 (Perceptual maze); 模拟驾驶 (Perceptual maze); 视觉搜索 (Visual search); 时间估计 (Time estimation); 时间感知 (Time perception); 视觉搜索 (Visual search); 注意搜索 (Attentional search); 符号复制 (Symbol copying); 字母删除 (Letter Cancellation); 字母交叉 (Alphabetic cross-out); D2 抵消 (D2 cancellation); 布里肯坎普 D2 测试 (Brickenkamp D2); 数字复制测试 (digit copying test; DDCT); 符号数字替换 (symbol-digit substitution; SDST); 数字符号替换测试 (digit-symbol substitution test; DSST); 数字警戒 (Digit Vigilance); 警戒 (Vigilance); 听觉警觉测试 (Auditory vigilance test); 维斯尼斯/沃伯顿警戒任务 (Wesnes/Warburton Vigilance task); 迅速信息处理 (Rapid info processing); CRT+跟踪分散注意 (CRT+Tracking Divided attention); 选择性注意 (Selective attention); 聚焦注意任务 (Focused attention Task); 情感注意任务 (Emotional attention Task); 听觉颤振融合 (Auditory Flutter fusion); 闪光融合 (Flash fusion); 临界闪烁融合 (critical flicker fusion; CFF); 连续注意 (Continuous attention); 配对联想学习 (Paired associate learning); 词表学习 (Wordlist learning); 15 字测试 (15 word test); 介绍性条件 (Introductory conditioning); 延迟字回忆 (Delayed word recall); 延迟字识别 (Delayed word recognition); 延迟图片识别 (Delayed picture recognition); 字呈现 (Word presentation); 字识别 (Word recognition); 数字工作记忆 (Numeric working memory); 数值记忆 (Numerical memory); 记忆扫描 (Memory scanning); 听觉布朗/彼得森测试 (Auditory Brown/Peterson); 视觉布朗/彼得森测试 (Visual Brown/Peterson); 视觉空间记忆 (Visual spatial memory); 碎片图片测试 (Fragmented picture test); 圣保利测试 (Pauli test); 块跨度 (Block Span); 数字跨度 (Digit span); 数字跨度 (向前) (Digit Span (forward)); 数字跨度 (向后) (Digit Span (backward)); WAIS 字汇 (WAIS vocabulair); WAIS 相似性 (WAIS similarity); 词语流畅性 (Word fluency); 语言流畅性 (Verbal fluency); 性能时间 (延迟词识别) (Performance time (Delayed word recogn.)); 性能时间 (数字工作记忆) (Performance time (Numeric

working memory));性能时间(数字警戒)(Performance time(Digit vigilance));性能时间(快速信息处理)(Performance time(Rapid info processing));性能时间(延迟图像识别)(Performance time(Delayed picture recognition));性能时间(视觉信息处理)(Performance time(Visual information processing));简单反应时间CRT(Simple Reaction Time CRT);复杂RT视图(Complex RTvisual);视觉选择RT(Visual choice RT);VRT;视觉响应速度(Visual response speed);ART;声学RT(Acoustic RT);线迷宫跟踪(Wire Maze Tracing);阿基米德螺旋(Archimedian spiral);关键跟踪任务(Critical tracking task);跟踪任务(Trail making);跟踪复杂度(Tracking Complex);跟踪维纳吉拉尔测试(Tracking Wiener Geraet);闭合的灵活性(Flexibility of closure);WAIS块设计(WAIS block design);WAIS图片比较(WAIS picture comparison);数字复制(Digit copying);操控性运动(Manipulative motor);精细动作技能(Feinmotorik);笔迹分析(Graphological analysis);轻拍(tapping);手臂横向伸展协调(Hand arm lateral reach coordination);视觉臂随机到达(Visual arm random reach);运动控制和协调(Motor control&coordination);运动行为(Motor behavior)及EEG。

[0351] 非侵入性检测的生物标志物的综合描述包括但不限于由Zuurman,L所进行的研究[英国临床药理学杂志(British Journal of Clinical Pharmacology),2009年,67(1),第5-21页],其通过引用并入本文,如同全文阐述一样。

[0352] 在本公开的一些实施方案的上下文中,可以在任何时间使用个人感知的期望/治疗效果和/或个人感知的不期望/不良作用的评估、观察或记录,包括当非侵入性生物标志物不可用于患者或从业者以便在初始校准期间进行PD效应的监测以定义预定的蒸发量,和/或用于调节在治疗中使用的装置的自滴定或个体化期间的量。或者,用户或从业者可以出于任何原因选择不使用非侵入性生物标志物。任选的,侵入性生物标志物测量装置可用于监测由患者中的药剂诱导的至少一种药代动力学效应和/或至少一种药效动力学效应的量,特别是如果已经安装在患者中或患者上,可以访问和提供所需的信息。在一些实施方案中,感知效应、非侵入性生物标志物和侵入性生物标志物中的至少两种用于测量和/或估计由使用者通过一种或以上的药物活性剂所诱导的相同或不同的PD效应。应当注意,用于监测PD效应的传感器可以用作手动和/或自动反馈过程的一部分,用于离线或实时的确定和/或调节试剂的预定蒸发量。

[0353] 如本文所使用的,术语“实时(real-time)”是指对事件或一系列事件的参考(记录、检测、测量、报告、描绘、反应等),其中参考基本上在同一时间发生和/或以与事件相同的速率。“基本上同时和/或以相同的速率(essentially at the same time and/or at the same rate)”是指单个事件及其相应的参考在时间上分开范围在0至30分钟(0至30分钟)、0至20分、0至10分钟、0至5分钟、0至1分钟、0至45秒、0至30秒、0至20秒、0至10秒、0至5秒、0至1秒、0至750毫秒、0至500毫秒、0至250毫秒、0至100毫秒、0至50毫秒、0至10毫秒或0至1毫秒。

[0354] 任选的,“实时”是指对事件或一系列事件的参考(记录、检测、测量、报告、描述、反应等),其中参考基本上在施用活性剂之间发生,至少消耗一种药效动力学效应。在一些实施方案中,“实时”是指对事件或一系列事件的引用,发生在两次药物递送吸入事件之间,所述两次药物递送吸入事件被安排在给予活性剂以消耗至少一种药效动力学效应。任选地,

“实时”事件或一系列事件包括根据指示早期药物输送吸入事件的一个或以上的效果的数据来调整后期药物输送吸入事件的时间和/或量。在一些实施例中,这种耗散意味着效果达到对于给定传感器和/或被用户感知的程度低的程度,视情况而定。

[0355] 在本发明的实施例的上下文中,术语“实时测量(real-time measurement)”是指由传感器响应于在与传感器通信的对象中发生的事件而做出的参考。在一些实施例中,实时测量是通过与一受试者连通的指定传感器的药效动力学效应的连续、零星、规则或系统的监测、报告、记录、分析、处理、呈现、显示和传输。

[0356] 尽管一些PD效应基本上是主观的,例如症状的自我报告的水平,但是一些PD效应的判断已经被标准化,以便赋予客观性或至少提供可以跨受试者群体推广的比较量表,如在疼痛量表的情况下,其中疼痛水平的变化被认为是PD效应。

[0357] 疼痛量表协议有各种形式,可用于新生儿、婴儿、儿童、青少年、成人、老年人和其沟通受损的人。疼痛量表协议的实例包括但不限于阿尔德黑分类疼痛评分(Alder Hey Triage Pain Score);行为疼痛量表(Behavioral Pain Scale;BPS);简单疼痛量表(Brief Pain Inventory;BPI);非语言疼痛指标清单(Checklist of Nonverbal Pain Indicators;CNPI);关键护理疼痛观察工具(Critical-Care Pain Observation Tool;CPOT);舒适量表(COMFORT scale);达乐斯疼痛问卷(Dallas Pain Questionnaire);描述符差分量表(Descriptor differential scale;DDS);多发脑痛指数(Dolorimeter Pain Index;DPI);埃德蒙顿症状评估系统(Edmonton Symptom Assessment System);面部疼痛量表-修订(Faces Pain Scale-Revised;FPS-R);面部腿活动哭泣可及性量表(Face Legs Activity Cry Consolability scale);李愧司泥功能指数(Lequesne algofunctional index);麦吉尔疼痛问卷(McGill Pain Questionnaire;MPQ);颈部疼痛和残疾量表-NPAD(Neck Pain and Disability Scale-NPAD);数值11点框(Numerical 11point box;BS-11);数值评级量表(Numeric Rating Scale;NRS-11);奥斯沃斯特残疾指数(Oswestry disability index;ODI);姑息治疗结局量表(Palliative Care Outcome Scale;PCOS);罗纳多-莫里斯后疼痛残疾调查表(Roland-Morris Back Pain Disability Questionnaire;RMDQ);支持团队评估表(Support Team Assessment Schedule;STAS);王-贝克脸疼痛评定量表(Wong-Baker FACES Pain Rating Scale);视觉模拟量表(Visual analog scale;VAS);疾病特异性疼痛量表(Disease-Specific Pain Scale;DSPI);儿童疼痛调查表(Pediatric Pain Questionnaire;PPQ);早产儿疼痛概况(Premature Infant Pain Profile;PIPP);施密特史丁疼痛指数(Schmidt Sting Pain Index);斯塔尔蜇痛量表(Starr sting pain scale);疼痛自我效能问卷(Pain Self-Efficacy Questionnaire;PSEQ);患者特异性功能量表(Patient-Specific Functional Scale;PSFS);科罗拉多行为数值疼痛量表(用于镇静患者)(Colorado Behavioral Numerical Pain Scale(for sedated patients));AUSCAN:疾病特异性(Disease-Specific);评估手部骨关节炎结果;WOMAC:疾病特异性;评估膝关节骨关节炎结果;骨关节炎研究学会国际在类风湿关节炎临床试验中的结果措施(OARSI-OMERACT)倡议等。

[0358] 对于非限制性实例,数值等级量表(NRS-11)是用于患者自我报告对于10岁或更大的成人和儿童的疼痛的11点量表,其提供数值疼痛水平:0是无疼痛;1-3是轻度疼痛(跛行,烦人,ADLs干扰少)4-6是中度疼痛(明显干扰日常生活活动或ADLs);和7-10是严重疼痛(禁

用;无法执行ADL)。

[0359] 对于另一个非限制性示例,视觉模拟量表(visual analogue scale)或视觉模拟量表(visual analog scale;VAS)是心理测量响应量表,其可以用于调查问卷或交互式患者接口;它是用于不能机械、化学或物理的测量的主观特征或态度的测量仪器。当回答VAS问题时,受访者通过指示沿着两个端点之间的连续线的位置来指定他们对语句的一致程度。量表的这个连续(或“模拟”)方面将其与诸如李克特(Likert)量表的离散量表区分开。有证据表明,视觉模拟量表比离散量表具有更好的计量特性,因此可以将更宽范围的统计方法应用于测量。VAS可以与诸如李克特量表或博格(Borg_量表的其他线性量表进行比较和相关,而结果的灵敏度和再现性广泛非常相似,尽管在一些情况下VAS可能比其他量表更实用和有用。

[0360] 允许客观的测量疼痛并且组合几种上述生物标志物的技术例如在W0第2009/063463号和W0第2010/134068号中提供,其通过引用并入本文,如同其全文阐述一样。这种技术被设计用于疼痛分类和监测响应、清醒、半清醒或镇静的受试者。

[0361] 其他非侵入性生物标志物水平测定技术,例如用于估计疼痛水平的自动面部表情识别系统[Ashraf,A.B等人,图像和视觉计算杂志(Image and Vision Computing),2009年,27(12),第1788至1796页;Hu,Y.等人,研讨会论文:IEEE国际自动面部和手势识别会议-FGR(IEEE International Conference on Automatic Face and Gesture Recognition-FGR),2008年,第1-6页]和超小型无绳EMG测量系统(ultraminature cordless EMG measurement systems)[Yamaguchi,T等人,Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,2007年。104(5),第e22-7页],用于评估疼痛和其他生物标志物,可以通过下文所述的接口和系统整合到本文提供的方法中。

[0362] 侵入性检测的生物标志物包括需要将传感器放置在患者体内(包括皮肤穿透)或需要从患者体内采集的样品的任何指示物以便量化指示物。例如,为了测量任何指示剂或因子(生物标志物)的浓度,使用针从患者的静脉提取血液或通过皮肤穿刺,被认为是侵入性测量,因此这些生物标志物被认为是侵入性检测生物标志物。

[0363] 自滴定:

[0364] 在患者由于任何原因经历预设药剂和/或方案不足的情况下,无论是否已经针对该患者单独地导出预定的试剂蒸发量(预设药剂和/或方案),此患者可能希望根据当前生理条件、精神状态或任何其他原因重新调整试剂的预定蒸发量(药剂和/或方案)。该选项被认为是试剂的自滴定,并且是用于判断试剂的预定蒸发量的手动反馈过程的一部分。

[0365] 因此,当所述PD分布需要重新选择时,活性剂从MDI装置的肺部递送进一步包括允许患者自滴定预定蒸发量的步骤,或医师根据需要改变和重新调节预定的蒸发量的试剂。

[0366] 根据本公开的任何实施方案中的一些,药物活性剂的肺部递送还包括将装置配置成递送经调节蒸发量的试剂,而所述经调整蒸发量被选定以显示在所述患者中的所述试剂的一重新选定的药效动力学分布,由此,当所述配置时,所述经调整蒸发量成为所述预定蒸发量及所述重新选定的药效动力学分布被认为是一预先选定的药效动力学分布。

[0367] 在一些实施方案中,在不重新确定患者的PK和/或PD效应的情况下进行重新调整。

[0368] 自动反馈:

[0369] 根据一些实施方案,一试剂(药剂和其方案)的预定蒸发量的调节或重新调节包括

基于个人药效动力学参数数据的自动反馈过程。

[0370] 个人药效动力学参数数据任选的包括至少一个人感觉到的治疗效果和至少一个人感知的不良效应;并且还可以包括至少一个生物标志物水平数据。

[0371] 如上文所讨论的,自动获得的生物标志物的水平可以是侵入式检测的生物标志物和非侵入式检测的生物标志物。根据本公开的实施方案,自动获得的生物标志物的水平是非侵入性检测的生物标志物的水平。

[0372] 因此,在本公开的任何实施例的一些中,所述方法还包括:

[0373] 以感知的治疗和/或感知的不良反应和/或至少一种生物标志物的水平的形式自动测量、获得或以其它方式确定患者中的至少一个人药效动力学参数,本文中统称为个人药效动力学反馈数据或信息;

[0374] 基于所述自动获取的个人药效动力学反馈数据自动重新确定所述药剂的经调节蒸发量,或者一般根据所获取的个人药效动力学反馈数据调节所述药剂和方案;

[0375] 自动配置所述装置以递送经调节蒸发量,从而在患者中展现预先选定或重新选择的PK和/或PD分布;

[0376] 由此,对于该特定的人,所述经调整蒸发量变成药物活性剂的预定蒸发量,并且重新选择的PK和/或PD分布变为预先选定的PK和/或PD分布。

[0377] 本文中要提到的,在本公开的任何实施方案中可以完全或部分的应用任何PD效应的自动测定或药物活性剂的蒸发量的自动测定,包括MDI装置的初始校准,在个体化处理期间装置的重新配置,和/或自滴定处理。

[0378] 共同给药(Co-administration):

[0379] 在本文中要提到的是,根据本公开的任何实施方案中的一些的方法和/或装置适合于向患者肺部递送多于一种药理活性剂,其中所述装置被配置成可控的、精确的和可再现的且独立的递送预定蒸发量的每种试剂。

[0380] 根据一些实施方案,进行多于一种活性剂的共同给药,以便实现治疗(期望的、积极的、想要的)效果和不利(非期望的、消极的、不想要的)效果之间的期望的平衡。这样的平衡可以例如当一种活性剂具有一些或没有直接的治疗效果时具有降低由其它共同给药的活性剂引起的有害效应的能力时实现。在另一个实例中,不同的活性剂诱导相似和累积的期望效果和不同的非累积性不良效应;在这种情况下,与各自单独给予的2倍剂量相比,可以共同给予这样两种的这种试剂以诱导累积(例如,双重)所需效果,同时诱导基本上更低(例如单一)的不期望效应。任选的,第二试剂具有降低和/或改变第一药剂的不良作用的性质的效果。在这种情况下,可以增加第一试剂的量(和期望的效果本身),而不增加且任选的同时减少其非期望的效果。所述方法允许较高的药剂用于在治疗中实现期望的效果,同时保持低水平的不良作用。

[0381] 根据一些实施方案,这两种或以上的试剂可以包含在相同的物质中或多于一种物质中。在一些实施方案中,至少一种试剂在至少一种植物材料中。因此,根据一些实施方案,本文提出的装置和方法被配置用于以预定蒸发量独立的递送至少两种药理活性剂中的每一种,其中在所述装置中被加热的物质包含两种或所有这些药理活性剂。或者,所述装置包含多于一种物质,其包含药理活性剂。

[0382] 在一些实施方案中,提供了对一受试者肺部递送至少一第一药理活性剂

(pharmacologically active agent) 及一第二药理活性剂的方法, 其中的至少一个是存在于至少一植物材料中, 所述方法包括: 使用一计量型药剂吸入器装置来向所述受试者独立的递送所述试剂, 所述计量型药剂吸入器装置配置以当可控的加热所述植物材料时蒸发所述第一试剂的至少一第一预定蒸发量及所述第二试剂的至少一第二预定蒸发量, 其中所述加热被实现以使所述第一预定蒸发量被连续的、伴随的和/或至少部分的与所述第二预定蒸发量重叠递送给所述受试者, 及其中各个所述试剂的各个所述预定蒸发量独立的在所述受试者中诱导至少一药代动力学 (PK) 效应及或至少一药效动力学 (PD) 效应。

[0383] 根据本揭露的一些实施例的一状态, 有提供一种向一受试者肺部递送至少一第一药理活性剂及一第二药理活性剂的方法, 其中的至少一个存在至少一植物材料中, 所述方法是通过下列方式达成:

[0384] 使用计量型药剂吸入器装置独立的将试剂递送至所述受试者, 所述计量型药剂吸入器装置被配置成在可控加热所述至少一种植物材料时, 蒸发所述第一试剂的至少一第一预定蒸发量和所述第二试剂的至少一第二预定蒸发量;

[0385] 其中所述加热被实现以使所述第一预定蒸发量被连续的、伴随的和/或至少部分的与所述第二预定蒸发量重叠递送给所述受试者, 及其中各个所述试剂的各个所述预定蒸发量独立的在所述受试者中诱导至少一药代动力学 (PK) 效应及或至少一药效动力学 (PD) 效应。

[0386] 将多于一种活性剂肺部递送至受试者 (患者) 在本领域中通常称为共同给药。本文所用的术语“共同给药”是指向受试者同时施用多于一种活性剂, 而在本文提供的实施方案的上下文中, 术语“并存 (concomitant)”是指共同施用的活性剂存在于受试者 (PK) 中, 或以其它方式在相似、相同或部分重叠的时间周期诱导效应 (PD)。在一些实施方案中, 递送至少一种试剂 (第一) 和递送至少一种其它试剂 (第二) 之间的时间间隔的范围在0分钟至30分钟之间。

[0387] 在共同给药多于一种活性剂的上下文中, 术语“基本上同时 (substantially simultaneous)”和“快速连续 (rapid succession)”对应于如本文所使用的术语“伴随的 (concomitant)”和“部分重叠 (partially overlapping)”, 即意指第一药剂的吸入和第二药剂的吸入足够短以致被认为是单次吸入。任选的, 在5-30分钟内进行多次吸入。任选的, 以这种“快速连续”的每次吸入向使用者递送不同量或一种或以上的药物活性剂的组合物。任选的, 两次或以上的吸入提供相同的组合物和量的一种或以上的药物活性剂。在一些实施方案中, 第二药剂的吸入在使得先前吸入的第一活性剂仍然在受试者中诱导至少一种PD效应的时机进行。在一些实施方案中, 通过以快速连续递送的方式共同给药多于一种活性剂意味着吸入剂具有与如果在单次吸入中吸入所具有的基本上相同的效果。

[0388] 根据一些实施方案, 递送第一药剂和递送第二药剂之间的时间间隔在0分钟至30分钟之间。

[0389] 根据一些实施方案, 这些试剂中的每一种能以预定蒸发量递送。因此, 本文提出的装置和方法能够并设计用于递送多个预定蒸发量, 其中这些蒸发量可以相同或不同。

[0390] 根据一些实施方案, 这些试剂中的每一种可以以预定的时间间隔递送。因此, 本文提出的装置和方法能够并且被设计用于以预定时间间隔递送多个预定蒸发量, 其中这些时间间隔可以相同或不同。

[0391] 根据一些实施方案,本文提出的装置和方法能够和设计用于递送多种预定蒸发量的每种药理活性剂,其中预定蒸发量和预定时间间隔可以彼此相同或不同。

[0392] 在一些实施方案中,共同给药是基于由单个试剂诱导的一种或多种PD效应之间的相互依赖性,即一种药剂的PD效应影响由其它药剂诱导的PD效应的水平。例如,在一些实施方案中,第一试剂的预定蒸发量影响由第二试剂诱导的药效动力学效应的水平。任选的,第一试剂的预定蒸发量增加由第二试剂诱导的期望效果的水平(增强)。任选的,第一试剂的预定蒸发量降低由第二试剂诱导的不期望效应的水平。任选的,第一试剂和第二试剂协同的诱导期望的效果。

[0393] 在一些实施方案中,如上所述的肺部递送多于一种活性剂的方法还包括:

[0394] 调整所述第一预定蒸发量和所述第二预定蒸发量中的至少一个,以便基于试剂在受试者中诱导的至少一种药代动力学效应和/或至少一种药效动力学效应的数据的指示来实现所述预定药代动力学效应和/或所述预定药效动力学效应。

[0395] 在一些实施方案中,所述方法还包括通过监测受试者中由第一药剂和第二药剂中的至少一种诱导的至少一种药代动力学效应和/或至少一种药效动力学效应来产生指示性数据。

[0396] 根据本揭露的一些实施例的一样态,有提供一种蒸发至少一第一药理活性剂(pharmacologically active agent)及一第二药理活性剂的方法,其中的至少一个是存在于至少一植物材料中且适用于肺部递送至一患者,其是通过使用一计量型药剂吸入器装置来实现,所述计量型药剂吸入器装置配置以当可控的加热所述植物材料时蒸发所述第一试剂的至少一第一预定蒸发量及所述第二试剂的至少一第二预定蒸发量,其中当肺部递送所述试剂予所述受试者时,所述加热被实现以使所述第一预定蒸发量被连续的、伴随的和/或至少部分的与所述第二预定蒸发量重叠递送给所述受试者,各个所述试剂的各个所述预定蒸发量独立的在所述受试者中诱导至少一药代动力学效应及或至少一药效动力学效应。

[0397] 根据本揭露的一些实施例的一样态,提供了用于蒸发至少一第一药理活性剂及一第二药理活性剂的一计量型药剂吸入器装置的用途,其中的至少一个是存在于至少一植物材料中且适用于肺部递送至一患者,其中所述装置被配置成在可控的加热所述植物材料时蒸发所述第一试剂的至少一第一预定蒸发量及所述第二试剂的至少一第二预定蒸发量,及当肺部递送所述试剂予所述受试者时,所述加热被实现以使所述第一预定蒸发量被连续的、伴随的和/或至少部分的与所述第二预定蒸发量重叠递送给所述受试者,及其中当肺部递送所述试剂予所述受试者时,各个试剂的各个预定蒸发量在受试者中独立的诱导至少一种药代动力学效应和/或至少一种药效动力学效应。

[0398] 治疗方法:

[0399] 根据本公开的一些实施方案的一个样态,提供了治疗患有可通过肺部递送可气化药物活性剂治疗的医学病症的患者。根据本公开的任何实施方案中的一些的方法通过从计量型药剂吸入器装置向患者肺部递送药剂来进行,所述计量型药剂吸入器装置被配置为在可控的加热包含所述试剂的物质的固体形式时释放试剂的至少一预定蒸发量。根据一些实施方案,选择试剂的预定蒸发量以在患者中显示试剂的至少一种预先选定的药代动力学分布和/或至少一种预选的药效动力学分布。

[0400] 可通过肺部递送的可蒸发药物活性剂治疗的非限制性代表性医学病症包括:神经

性疼痛 (neuropathic pain); 幻痛 (phantom pain); 伤害性疼痛 (nociceptive pain); 心源性疼痛 (精神性或躯体型疼痛) (psychogenic pain (psychalgia or somatoform pain)); 哮喘 (asthma); 慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD); 克罗恩病 (Crohn's disease); 多发性硬化 (multiple sclerosis; MS); 伴有发热性发作的广泛性癫痫加 (generalized epilepsy with febrile seizures plus; GEFS+); 痉挛 (spasticity); 左凡特综合征 (Dravet's Syndrome); 癫痫 (seizures); 癫痫 (epilepsy); 精神病 (psychiatric disorders); 焦虑症 (anxiety disorders); 创伤后应激障碍 (posttraumatic stress disorder; PTSD); 失眠 (insomnia); 谵妄 (delirium); 眼内压升高 (increased intra ocular pressure); 膀胱功能障碍 (bladder dysfunction); 抽搐 (tics); 抽动症状 (Tourette symptoms); 食欲不振 (appetite variations); 性功能障碍 (sexual dysfunction); 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease; IBD); 肠易激综合征 (irritable bowel syndrome; IBS); 高血压 (hyper tension); 脓毒性和心源性休克 (septic and cardiogenic shock); 药物成瘾和渴望 (drug addiction and craving); 震颤 (tremors) 及其他运动障碍 (other movement disorders)。

[0401] 根据本公开的任何实施方案中的一些, 所述方法通过使用MDI装置进行, 所述MDI装置被配置为释放预定的蒸发量, 使得所述试剂的实际蒸发量与所述试剂的预定蒸发量的偏差是为预定蒸发量的20%或更少、15%或更少、10%或更少、或者5%或更少。

[0402] 根据本公开的任何实施方案中的一些, 所述方法被实行以使得实际药代动力学分布与预先选定的药代动力学分布的偏差为预先选定的药代动力学分布的40%或更少。或者, 偏差为35%或以下、30%或以下、25%或以下、或者20%或以下。要提到的是, 偏差可以在药代动力学分布中或在堆积所述分布的一个或以上的药代动力学参数中, 例如 C_t 或 C_{max} 。由于当使用精确、一致和准确的MDI装置时获得的PK效应的低互变性 (low inter-variability), 预期这种偏差是低的。

[0403] 根据本公开的任何实施例中的一些, 所述方法被实行比使得在任何给定时间点, 所感知的PD分布与预先选定的PD分布的偏差为25%或更小、20%或更小、15%或更小、10%或更小或者5%或更小。如上所述, 可以通过确定PD效应来评估在任何给定时间点的预先选定的PD分布与所感知的PD分布之间的偏差。预期偏差也是低的, 这也是由于上文讨论的PK效应的低互变性。

[0404] 由于所述装置可以被配置为一致的输送任何准确的量, 以便在患者中展现预先选定的或预定的PD效应, 因此本文提出的装置和方法可以实现预先选定或预定的PD分布, 其可以精细的控制以便:

[0405] 在低于期望效果的最小水平的一水平内 (例如在治疗窗口下方; 参见图8, 下部水平虚线下方的区域);

[0406] 在所述期望效果的最小水平内到所述期望效果的最大水平的范围之内, 其中非期望的效果是可耐受的和/或可接受的, 即基本上低的或不显示的或不被感知的 (例如在治疗窗口内; 参见图8, 下部和上部水平虚线之间的面积); 及

[0407] 在高于最小水平的一水平内产生非期望的效果 (例如在治疗窗口之上; 参见图8, 下部水平虚线上方的区域)。

[0408] 在一些实施方案中, 不良反应的最小水平与治疗效果的最大水平相关, 其中所述

治疗效果没有检测或感知到有害效应。

[0409] 在一些实施方案中,高于不良反应的最小水平的药效动力学分布的一水平是其中不良反应的较高水平是不良反应的可接受水平的一水平。个人、医学和法律因素中的任何一个可以确定不利影响的水平的可接受性,例如个人偏好、习惯和耐力、药物和专业安全考虑以及法律和社会考虑。

[0410] 在一些实施方案中,“最低水平的治疗效果(minimal level of a therapeutic effect)”是指最小可检测的治疗效果。任选的,这种最低水平至少足以证明用一种或多种物质用给定药剂和/或方案来治疗人是合理的。这种理由可以基于例如不良反应的类型和严重程度以及治疗对患者健康具有最小水平的影响。任选的,最小治疗效果意指被治疗个体感知的最小效应。任选的,用于施用旨在实现低于治疗窗口的PK/PD效应的药剂和/或方案的理由可以是实现预防性治疗或减少急性疼痛(突破性疼痛(breakthrough pain))的后果和/或防止出现耐受性的治疗。

[0411] 如上所述,根据本公开的任何实施方案中的一些,预先选定的PD分布对应于患者中药剂的治疗窗口,即范围在治疗效果的最小水平内到不良作用是可接受的治疗效果的最大水平。

[0412] 在任何预先选定的PD分布下,该方法和装置提供高精度和再现性;因此,根据本公开的任何实施方案中的一些,在任何给定时间点感知的药效动力学分布与预先选定的药效动力学分布特征的偏差为25%或更小、20%或更小、10%或更小、或5%或更低、和/或高于所述预先选定的PD分布25%或更低、20%或更低、10%或更低、或者5%或更低。

[0413] 一计量型药剂吸入器(MDI)装置:

[0414] 根据本公开的一些实施方案的另一方面,提供了一种计量型药剂吸入器(MDI)装置,其被配置用于向患者肺部递送至少一种药理活性剂的预定蒸发量,其中:

[0415] 所述装置被配置为当可控加热包含所述试剂的物质的固体形式时,递送所述试剂的所述预定蒸发量;

[0416] 选择预定蒸发量,使得其提供患者中试药的预先选定的药代动力学分布和/或预先选定的药效动力学分布;和

[0417] 预定蒸发量通过测量由MDI装置对患者中的药剂的肺部递送诱导的至少一个药代动力学参数和/或至少一个药效学参数来导出(PK/PD研究)。

[0418] 预定的蒸发量通过测量由MDI装置对患者中的药剂的肺部递送诱导的至少一个药代动力学参数和/或至少一个药效学参数来导出(PK/PD研究)。

[0419] 根据本公开的一些实施例的一样态,提供了一种用于控制计量型药剂吸入器的方法;所述方法通过以下步骤实现:

[0420] 加热植物材料,以便蒸发在植物材料中的至少一种药理活性剂的至少一种预定蒸发量;和

[0421] 基于指示受试者中所述试剂诱导的至少一种药效动力学效应的数据控制所述预定蒸发量。

[0422] 根据本公开的一些实施方案的一个样态,提供了操作用于向受试者肺部递送在植物材料中的至少一种药理活性剂的MDI的方法;所述方法通过以下步骤实现:

[0423] 选择所述试剂的至少一种预定蒸发量,以便实现所述试剂在所述受试者中诱导的

至少一种预定药代动力学效应和/或至少一种预定药效动力学效应;及

[0424] 使用用于可控的加热所述植物材料的所述计量型药剂吸入器装置来蒸发所述试剂的至少一种预定蒸发量。

[0425] 根据本发明的一些实施例,MDI装置还被配置为与患者接口电路连通,并且被集成在被设计为允许通过患者和/或医师的PK/PD数据采集和输入、患者记录存储、自动或手动校准、调整、重置和重新确定装置的初始预设置,如下面将详细描述。

[0426] 如上所述,并且在下文实施例部分中提供的PK/PD研究中证明,根据本公开的实施例,研究队列中PK/PD的相互变异性显着低,并且通过使用精确和一致的MDI装置。

[0427] 根据本公开的任何实施方案中的一些,本文提出的方法和装置的特征还在于高精度、一致性、准确度和再现性,其通过由患者吸入的药剂的实际蒸发量与药剂的预定蒸发量之间的最小偏差来表示。

[0428] 根据本公开的任何实施方案中的一些,用于通过施加热量从至少一种类型的物质控制蒸发至少一种活性药物活性剂的所述MDI装置包括:

[0429] 至少一个箱体,包含含有至少一种活性药物活性剂的物质(在本文中也称为“药剂单元”);

[0430] 一加热元件,其适于向所述物质施加热以蒸发所述药物活性剂;及

[0431] 一机构,适于相对于用于为加热元件供电的控制器移动盒。

[0432] 在本发明的一个实施方案中,所述装置还包括组织为排列成带状、菊链状或弹匣式的多个箱体的物质,所述物质包含活性药物活性剂。任选的或另外的,在带状、菊链状或弹匣式的每个箱体的每单位面积使用预定量的活性药物活性剂来组织物质。任选的或另外的,盒的厚度在约0.2mm至约2.0mm的范围内。任选的或另外的,带状、菊链状或弹匣式包含约5克至约100克的物质。任选的或另外的,带状、菊链状或弹匣式包含足够量的用于至少两种处理的活性药物活性剂。任选的或另外的,箱体包括联接到物质的第一材料层,第一层包括足够大的孔以使气体逸出,但是小到足以容纳被加热物质的残余物。任选的或另外的,孔的直径范围为25微米至500微米。任选的或另外的,箱体包括耦合到物质的第二材料层,第二层适于将热传递到物质,而基本上不将热量分布在第二层上。任选的或另外的,加热元件和物质保持在第一层和第二层之间。

[0433] 在本发明的一个实施例中,装置还包括吸入器单元,吸入器单元包括用于吸入药物活性剂的接口管,接口管与装置的蒸发室形成流体连通,所述蒸发室包括所述蒸发的活性药物活性剂。

[0434] 任选的,所述接口管包括单向阀,以控制离开蒸汽室的流体流动。任选的或另外的,所述装置还包括与所述接口管流体连通的传感器,所述传感器适于估计空气流速并向控制器发送信号,所述控制器适于根据以下步骤根据气流速率来蒸发所述药物活性剂。

[0435] 在本发明的一个实施例中,所述装置还包括控制器,其被配置为使热的施加与筒的移动和/或通过吸入所实现的气流速率同步。

[0436] 在本发明的实施例中,所述装置还包括用于控制(控制器)所述加热元件的激活的电路。

[0437] 在本发明的实施例中,所述装置还包括用于与一个或以上的外部计算机和/或系统和/或患者/医师接口通信的一通信接口。

[0438] 在本发明的一个实施方案中,所述装置还包括用于提供药物活性剂的蒸发的视觉输出的一药剂显示计。

[0439] 在本发明的一个实施例中,所述装置是便携式的,重量不超过300克。

[0440] 在本发明的一个实施例中,所述装置还包括适于保存处方数据和使用数据中的至少一个的存储器,所述存储器耦合到所述控制器,所述控制器适于根据以下各项控制所述加热元件和所述机构中的至少一个:药剂和/或方案的数据。

[0441] 在本发明的实施例中,所述装置还包括一独特ID,适于追踪相关患者的装置使用的。

[0442] 在本发明的实施例中,所述装置还包括一传感器,适于检测装置的物理破坏。

[0443] 根据本发明的实施方案,提供了用于从物质中控制蒸发活性药物活性剂的方法,所述物质被组织为盒体,所述方法包括:

[0444] 向所述盒体的区域施加热量以使预定量的活性药物活性剂蒸发;及相对于热源移动所述盒体。

[0445] 或者,所述加热元件包括在所述盒体内,并且所述盒体相对于电接触移动以为所述加热元件供电。

[0446] 在本发明的一个实施方案中,所述方法还包括根据递送分布来调节移动以蒸发活化药物活性剂的时间和速度中的至少一个。任选的,所述物质包括一宏观植物结构。

[0447] 在本发明的一个实施方案中,所述蒸发包括在肺部递送期间进行蒸发。

[0448] 在本发明的一个实施方案中,所述施加热量的步骤包括:在启动信号之后在小于500毫秒内施加热量以达到目标温度。

[0449] 根据本发明的实施方案,提供了一种用于通过施加热量从至少一种类型的物质控制蒸发至少一种活性药物活性剂的方法,所述方法包括:

[0450] 加热组织为具有一个用户触发器的一个或以上的筒体的多个物质区域,以释放所述至少一种活性药物活性剂。

[0451] 任选的,所述区域包含:不同的活性药物活性剂。

[0452] 根据本发明的实施例,提供了一种制造包含活性药物活性剂的物质的盒体的方法,所述盒体适于与用于自动施加局部热量以蒸发药物活性剂的一并使用的装置,所述方法包括:

[0453] 研磨所述物质而基本上不损坏活性药物活性剂;

[0454] 筛分研磨的物质以分离小颗粒;

[0455] 测量活性药物活性剂的小颗粒的浓度;及

[0456] 将所述小颗粒压入所述盒体中。

[0457] 在本发明的一个实施方案中,进行多次筛分以分离不同尺寸的颗粒。

[0458] 在本发明的一个实施方案中,颗粒的尺寸为约100微米至约700微米。

[0459] 在本发明的一个实施例中,对具有尺寸是小于小颗粒尺寸的孔的材料进行压制。

[0460] 在本发明的一个实施方案中,所述方法还包括用活性药物活性剂的浓度标记所述盒体。

[0461] 根据本发明的实施方案,提供了用于治疗性药物递送的一盒筒,其包含含有活性药物活性剂的物质,所述物质与所述卷带(盒体)的每单位面积上的预定量的活性药物活性

剂组合,以及包含在其中的加热元件。

[0462] 在本发明的一个实施例中,多个盒被组织为一带状卷或带状、菊链状或弹匣式。

[0463] 说明性应用:

[0464] 根据本公开的一些实施方案和样态,本文提出的每种和任何方法、装置、接口、系统或子系统可用于治疗可由可蒸发的药理活性剂治疗的医学病症,其是可从从一固体物质蒸发的。在本公开的一些实施方案中,所述物质是一植物材料。

[0465] 可以在本公开的上下文中使用的一些植物包括但不限于:相思树属(*Acacia* spp.)、毒蝇伞(*Amanita muscaria*)、雅格(Yage)、颠茄(*Atropa belladonna*)、槟榔(*Areca catechu*)、阔叶番茉莉(*Brunfelsia latifolia*)、北美草合欢(*Desmanthus illinoensis*)、藤葡萄(*Banisteriopsis caapi*)、毛花柱(*Trichocereus* spp.)、可可树(*Theobroma cacao*)、番椒属(*Capsicum* spp.)、夜光花属(*Cestrum* spp.)、彩叶草(*Solenostemon scutellarioides*)、芦竹(*Arundo donax*)、咖啡树(*Coffea arabica*)、离水花科(*Desfontainia* spp.)、死藤(*Diplopterys cabrerana*)、麦角菊(*Claviceps purpurea*)、巴西香可可(*Paullinia cupana*)、美丽银背藤(*Argyreia nervosa*)、天仙子(*Hyoscyamus niger*)、伊波加木(*Tabernanthe iboga*)、兔唇花属唇形科(*Lagochilus inebrians*)、肋爵床草(*Justicia pectoralis*)、松叶菊(*Sceletium tortuosum*)、卡瓦胡椒(*Piper methysticum*)、帽柱木桐(*Mitragyna speciosa*)、狮耳花(*Leonotis leonurus*)、睡莲属(*Nymphaea* spp.)、莲属(*Nelumbo* spp.)、德州紫藤木(*Sophora secundiflora*)、刺毛黧豆(*Mucuna pruriens*)、茄参(*Mandragora officinarum*)、细花含羞草(*Mimosa tenuiflora*)、圆萼天茄儿(*Ipomoea violacea*)、裸盖菇属(*Psilocybe* spp.)、斑褶菇属(*Panaeolus* spp.)、肉荳蔻(*Myristica fragrans*)、伞房花序里韦亚(*Turbina corymbosa*)、西番莲(*Passiflora incarnata*)、乌羽玉属接骨木(*Lophophora williamsii*)、藨属(*Phalaris* spp.)、皮土里茄(*Duboisia hopwoodii*)、绿九节属(*Psychotria viridis* spp.)、墨西哥鼠尾草(*Salvia divinorum*)、四轮风车子(*Combretum quadrangulare*)、多闻柱(*Trichocereus pachanoi*)、黄薇属(*Heimia salicifolia*)、针茅罗布斯塔(*Stipa robusta*)、金杯藤属(*Solandra* spp.)、贯叶连翘(*Hypericum perforatum*)、骆驼蓬(*Peganum harmala*)、狗牙花属(*Tabernaemontanaspp*)、茶树(*Camellia sinensis*)、红花烟草(*Nicotiana tabacum*)、拉司特亢(*rusticum*)、维罗拉西朵拉(*Virola theidora*)、非洲马铃果(*Voacanga africana*)、毒莴苣(*Lactuca virosa*)、蒿苦艾(*Artemisia absinthium*)、微脉冬青(*Ilex paraguariensis*)、黑金檀属(*Anadenanthera* spp.)、育亨宾树(*Corynanthe yohimbe*)、墨西哥梦想草(*Calea zacatechichi*)、咖啡树属(茜草科)(*Coffea* spp. (Rubiaceae))、无患子(a Sapindaceae)、山茶属(*Camellia* spp.)、锦葵科属(Malvaceae spp.)、冬青科属(Aquifoliaceae spp.)、火地亚属(*Hoodia*,spp.)、德国洋甘菊(*Chamomilla recutita*)、粉色西番莲(*Passiflora incarnate*)、茶树(*Camellia sinensis*)、管花薄荷(*Mentha piperita*)、留兰香(*Mentha spicata*)、树莓(*Rubus idaeus*)、蓝桉(桉树(*Eucalyptus*) globulus)、熏衣草厚朴(*Lavandula officinalis*)、百里香(*Thymus vulgaris*)、香蜂草(*Melissa officinalis*)及其任意部分与任意组合。

[0466] 可以在本公开的实施方案的上下文中有利地用于蒸发至少一种药物活性剂的其它植物和植物材料包括但不限于:芦荟(*Aloe Vera*)、当归(*Angelica*)、八角(*Anise*)、死藤

水 (Ayahuasca) (藤葡萄 (Banisteriopsis caapi))、小檗 (Barberry)、黑苦薄荷 (Black Horehound)、蓝莲花 (Blue Lotus)、牛蒡 (Burdock)、欧洲洋甘菊/欧洲洋甘菊 (Camomille/Chamomile)、香菜 (Caraway)、猫爪草 (Cat's Claw)、丁香 (Clove)、紫草 (Comfrey)、玉米须 (Corn Silk)、冰草 (Couch Grass)、达米阿那 (Damiana)、达米阿那 (Damiana)、蒲公英 (Dandelion)、桉树 (Eucalyptus)、月见草 (Evening Primrose)、茴香 (Fennel)、小白菊 (Feverfew)、流苏树 (Fringe Tree)、大蒜 (Garlic)、生姜 (Ginger)、银杏 (Ginkgo)、人参 (Ginseng)、黄花 (Goldenrod)、毛茛 (Goldenseal)、雷公根 (Gotu Kola)、绿茶 (Green Tea)、瓜拿纳 (Guarana)、山楂 (Hawthorn)、蛇麻草 (Hops)、马尾草 (Horsetail)、牛膝草 (Hyssop)、可乐果 (Kola Nut)、卡痛叶 (Kratom)、熏衣草 (Lavender)、香蜂草 (Lemon Balm)、甘草 (Licorice)、狮子尾 (狮耳花) (Lion's Tail (Wild Dagga))、玛卡根 (Maca Root)、蜀葵 (Marshmallow)、绣线菊 (Meadowsweet)、水飞蓟 (Milk Thistle)、益母草 (Motherwort)、西番莲 (Passion Flower)、西番莲 (Passionflower)、胡椒薄荷 (Peppermint)、马齿苋 (Purslane)、树莓叶 (Raspberry Leaf)、鼠尾草 (Sage)、蒲葵 (Saw Palmetto)、心叶黄花稔 (Sida Cordifolia)、柳叶黄薇 (马雅太阳开瓶器) (Sinicuichi (Mayan Sun Opener))、留兰香 (Spearment)、甜旗 (Sweet Flag)、叙利亚芸香 (骆驼蓬) (Syrian Rue (Peganum harmala))、百里香 (Thyme)、姜黄 (Turmeric)、缬草 (Valerian)、野生山药 (Wild Yam)、艾草 (Wormwood)、蓍草 (Yarrow)、马黛茶 (Yerba Mate)、育亨宾 (Yohimbe) 及其任意部分与任意组合。

[0467] 通过输入患者数据,所述方案计算所述特定患者的推荐药剂和方案,以便在特定持续时间内保持在治疗窗口内。

[0468] 根据这些实施方案,装置以不同的时间间隔选择性地施用不同的药剂,以便预防不良反应,同时仍缓解症状。

[0469] 一种用于肺部递送的系统:

[0470] 如上所述,本文提出的方法和装置非常适合于各种医疗条件的其它复杂和挑战的给药和治疗模式的个体化、自滴定、机械化和自动化;虽然任何个体化治疗方案存在挑战,但是基于通过来自天然物质的热蒸发的活性剂的肺部递送的治疗是迄今为止尚未实现的任务。

[0471] 一旦通过使用本文公开的MDI装置解决了精度、一致性和再现性的问题;并且一旦基于广泛接受的PK/PD实验参数,需要校准和预设置装置以保持在期望的治疗窗口内,如本文所公开的,本案发明人构想了可以使用从各种来源所收集的输入来控制装置的集成系统,以便为任何给定的患者提供高度个体化和有效的治疗,也是实时的。

[0472] 根据本公开的一些实施例的一态样,有提供一种系统,包含:

[0473] 一计量型药剂吸入器装置,用以通过可控的加热一植物材料以向一受试者肺部递送在所述植物材料中的至少一药理活性剂的至少一预定蒸发量,以便蒸发所述试剂的至少一预定蒸发量;及

[0474] 一控制器,相关联于所述吸入器装置,并配置以控制所述预定蒸发量。

[0475] 根据本公开的一些实施例的一态样,有提供一种向一受试者肺部递送在所述植物材料中的至少一药理活性剂的系统,所述系统包含:

[0476] 一计量型药剂吸入器装置,配置以当可控的加热所述植物材料时蒸发所述试剂的

至少一预定蒸发量;及

[0477] 一控制器,配置以选定所述试剂的所述至少一预定蒸发量,以达成通过所述试剂在所述受试者中所诱导的至少一预定药代动力学效应及/或至少一预定药效动力学效应。

[0478] 根据本公开的一些实施例的一态样,有提供一种向一受试者肺部递送至少一第一药理活性剂及一第二药理活性剂的系统,所述至少一第一药理活性剂及所述第二药理活性剂中的至少一个存在于至少一植物材料,所述系统包含:

[0479] 一计量型药剂吸入器装置,配置以通过加热所述至少一植物材料将所述试剂独立的递送至所述受试者,以蒸发所述第一试剂的至少第一预定蒸发量的和所述第二试剂的至少第二预定蒸发量;及

[0480] 一控制器,配置以实现所述第一预定蒸发量被连续的、伴随的和/或至少部分的与所述第二预定蒸发量重叠递送给所述受试者的加热,

[0481] 其中各个试剂的各个预定蒸发量被选定以在所述受试者中独立的诱导至少一药代动力学效应和/或至少一药效动力学效应。

[0482] 根据本公开的一些实施例的一态样,有提供一种系统,包含:

[0483] 一计量型药剂吸入器装置,用以通过可控的加热一植物材料以向一受试者肺部递送在所述植物材料中的至少一药理活性剂的至少一预定蒸发量,以便蒸发来自所述植物的所述试剂的所述至少一预定蒸发量;及

[0484] 一控制器,相联结于所述吸入器装置,并配置以控制所述预定蒸发量,

[0485] 其中所述控制器配置用以接收一操作设定数据,所述操作设定数据涉及来自一远端控制装置的所述预定蒸发量。在一些实施例,所述远端控制装置配置以接收通过所述试剂在所述试验者中所诱导的至少一药效动力学效应的指示的资料,及进一步配置以判断及传输涉及所述预定蒸发量的操作设定数据。

[0486] 根据本公开的一些实施例的一样态,有提供一种系统,包含:

[0487] 一计量型药剂吸入器装置,用以通过可控的加热一植物材料以向一受试者肺部递送在所述植物材料中的至少一药理活性剂的至少一预定蒸发量,以便蒸发来自所述植物的所述试剂的一预定蒸发量;及

[0488] 一控制器,相联结于所述吸入器装置,并配置以基于所述试剂在所述试验者中所诱导的至少一药效动力学效应的指示的资料来控制所述预定蒸发量。

[0489] 根据本发明一些实施例的一样态,有提供一种系统,包含一计量型药剂吸入器装置,用以向一受试者肺部递送至少一药理活性剂的至少一预定蒸发量。所述系统进一步包含至少一传感器,用以监测通过所述试剂诱导在所述受试者的至少一药效动力学效应,例如一精神活性效应 (psychoactive effect); 及一处理单元,关联于所述吸入器装置且关联于所述至少一传感器。在一些实施例中,所述处理单元被配置以基于所述传感器接收的资料来判断所述预定量。被判断与控制的所述量可以是单一药剂或一方案。

[0490] 指示性数据可从多种来源获得,例如由群体中的试剂所诱导的药效动力学效应的统计数据、用户历史、偏好和习惯、医师处方等。在一些实施例中,指示性数据可通过被配置用于监测受试者中的药效动力学效应的至少一个传感器和/或通过配置用于输入可从诸如传感器获得的数据的用户接口装置获得。在一些实施例中,控制器被配置为从传感器和/或用户接口装置接收关于药效动力学效应的指示性数据。

[0491] 根据一些实施例,控制器与传感器和/或接口装置直接和/或间接通信,即控制器可以通过与指示数据的来源(传感器和/或接口装置)的直接通信相联结,或通过远端控制装置与其相联结。

[0492] 根据一些实施例,所述系统包括如上所述的吸入器装置,如上所述的控制器,以及如上所述的至少一个传感器和/或用户接口,每个传感器和/或用户接口独立的配置为向控制器提供由受试者中的活性剂诱导至少一个PD效应的指示。

[0493] 根据本公开的一些实施例的一方面,提供了一种系统,包括但不限于:

[0494] 一计量型药剂吸入器装置,用以通过可控的加热一植物材料以向一受试者肺部递送在所述植物材料中的至少一药理活性剂的至少一预定蒸发量,以便蒸发来自所述植物的所述试剂的所述至少一预定蒸发量;

[0495] 至少一个传感器,用于监测由所述试剂引起的在受试者中的至少一个药效动力学效应;和/或一用户输入装置,用于输入从至少一个传感器获得的数据,用于监测在由药剂诱导的受试者中的至少一药效动力学的效应;及

[0496] 一控制器,关联于所述吸入器装置及关联于所述至少一传感器。

[0497] 在一些实施例中,在本文所述的系统中使用的控制器被配置为通过控制物质(例如,植物材料)的加热来控制预定蒸发量。可控的加热植物材料例如通过控制加热温度;加热模式(要加热植物材料的哪一部分);加热的速率(植物材料暴露于热的次数)、加热持续时间(在任何给定加热事件中植物材料暴露于热的时间);及其任何组合中的至少一种。

[0498] 在一些实施例中,控制器被配置为通过控制吸入器装置中的气流,例如通过控制吸入器装置中的管道开口、阀和快门,来控制所述预定蒸发量。

[0499] 在一些实施例中,控制器被配置成通过控制一个或以上的吸气事件的时机来控制预定蒸发量。例如,预定蒸发量在多于一次的吸入事件中被递送,并且控制器被配置成向受试者产生至少一个警报信号,以在指示的时间点、在指示的时间间隔和任何其它的时间表来使用吸入器装置,以便完成向所述受试者肺部递送所述预定蒸发量。

[0500] 在一些实施例中,通过控制吸入器装置中的上述加热和气流参数,控制器用于调整预定蒸发量,以实现一预定药代动力学效应和/或基于药效动力学效应的一预定药效动力学。在一些实施例中,所述控制器被配置为实时的实现对预定蒸发量的调节。

[0501] 通常,控制器用于执行更复杂的治疗计划,例如一方案,递送多于一种活性剂,每种具有不同的药剂和/或方案、和/或其它剂量和时间相关的调整。在一些实施方案中,控制器可以被配置用于调节方案,以便基于药效动力学效应实现预定的药代动力学效应和/或预定的药效动力学效应。在一些实施例中,所述控制器被配置用于实现预定义方案,其包括递送至少两个预定蒸发量。在一些实施例中,控制器被配置用于实时调节吸入器装置的各种操作设置和肺部递送的参数。

[0502] 根据一些实施例,系统还包括或可以与用户接口装置通信,用户接口装置可以用于将信息和数据输入到控制器中,和/或显示、传输或以其它方式从控制器输出数据和信息。在一些实施例中,用户接口包括用于向以下各项中的至少一个提供信息的输出装置:所述受试者、医师、存储器单元和远程装置(服务器、显示器、远程监控系统/装置等)。在一些实施例中,用户接口装置包括智能电话装置。智能电话可以包括触摸屏、麦克风、扬声器、GPS接收器、加速度计、温度计、光检测器等。

[0503] 在一些实施例中,控制器被配置成用于基于通过用户接口装置所接收的数据来监测至少一预定药代动力学效应和/或至少一预定药效动力学效应中的至少一个。因此,所述控制器被配置为实时的调整预定蒸发量。

[0504] 图9是根据本发明的一些实施例的包括MDI装置(本文中也称为“吸入器装置”)、医师接口和/或患者接口的系统的示意图。

[0505] 在一些实施例中,MDI装置901被配置为与医师接口903和/或与患者接口905通信。在一些实施例中,MDI装置901被配置为从接口903和/或905中的一个或两个接收输入。另外或替代的,MDI装置901经配置以将输出发送到接口903和/或907中的一者或两者。

[0506] 在一些实施例中,通过诸如USB连接、电缆连接、无线连接和/或任何合适的有线和/或无线通信协议之类的一个或以上的数据传输装置来执行所述系统组件之间的通信。

[0507] 在一些实施例中,系统组件之间的通信通过一个或以上的通信模块来执行,诸如MDI装置901的通信模块907、医师接口903的通信模块909和/或患者接口905的通信模块911。

[0508] 在一些实施例中,MDI装置901包括控制器913,控制器913被配置为例如激活物质的加热,从而蒸发活性剂、控制加热分布和/或激活热、控制MDI装置的箱体进给机构、从MDI装置901的存储器919读取数据、控制功率使用和/或其它功能。任选的,存储器919被配置为存储处方数据、个人使用数据、患者细节、从患者获得的个人PD效应、药剂和/或方案修改、从患者获得的参数响应于药剂和/或方案的变化、和/或其他值或信息。在一些实施例中,控制器913根据存储在存储器919中的药剂和/或方案数据激活活性剂的肺部递送。在一些实施例中,存储器919被配置为存储来自患者的使用数据和/或反馈数据、特定剂量和/或方案和/或关于患者中活性剂的预先选定(期望的)PD分布。

[0509] 在一些实施例中,包括例如控制器915、存储器921和/或通信模块909中的一个或以上的医师接口903被配置在个人计算机(平板计算机、膝上型计算机、台式计算机或其他),诸如智能电话、手持装置、可穿戴装置、腕部装置或集成眼镜装置的移动装置、诊所或医院监视器和/或任何其他合适的装置。任选的,向医师提供对MDI装置901的远程访问。另外的或替代的,医师直接激活MDI装置901。在一些实施例中,医师使用适合于个体患者的预定蒸发量(药剂和/或方案)来预先编程(预校准或预设)MDI装置901。在一些实施例中,数据从医师接口903发送到患者接口905,例如用于指示患者或进行预设调整。

[0510] 在一些实施例中,包括例如控制器917、存储器923和/或通信模块911中的一个或以上的患者接口905被配置在个人计算机(平板计算机,膝上型计算机,台式计算机或其他)、移动装置(例如智能电话)和/或MDI装置901本身。

[0511] 在一些实施例中,患者接口905接收一输入929。所述输入可以从患者、医师接口、数据库服务器、MDI装置中的一个或多个进行接收。各种类型的输入的示例可以包括由医师定义的并且在医师接口上接收的药剂和/或方案、患者的当前个人PD效应、由患者插入和/或从患者获得的个人使用统计数据,例如在数据库服务器上和/或在MDI装置的存储器上,通过所述MDI装置感测的吸入持续时间和/或吸入体积的指示,和/或其他类型的输入。

[0512] 在一些实施例中,患者接口905包括一显示器927。任选的,显示器是交互式显示器,例如智能手机的触摸屏、手持装置、可穿戴装置、腕部装置或集成眼镜装置。

[0513] 在一些情况下,通过患者接口905启用某些功能,诸如向医师传送数据、访问数据

库以获取诸如用户/患者指令、和/或其它功能的信息,而患者接口905不允许诸如修改预定蒸发量(药剂)和/或方案(多个药剂)、其他患者的观察协议和/或其他功能的其它功能。任选地,医师为每个患者设置所述患者接口访问定义。

[0514] 在一些实施例中,患者接口905和/或MDI装置901被配置成在每次肺部递送(吸入)到期时通知患者。

[0515] 任选的,基于存储在存储器中的调度方案自动提供通知。附加的或替代的,通知由患者设置。附加的或替代的,通知由医师发布。

[0516] 在一些实施例中,一个或以上的系统组件通过从数据库接收输入和/或向数据库发送信息来与数据库服务器925通信。在一些实施例中,数据库包括患者的个体数据,例如包括患者的病史、由MDI装置901发送的数据、来自医师的输入数据、来自患者的输入数据和/或其他信息。任选的,数据库服务器被配置为对数据执行计算。在一些实施例中,数据库服务器925包括集合数据,包括例如临床实验结果、其他患者的结果、研究数据和/或其他数据中的一个或多个。任选的,数据库服务器925与由各种患者使用的多个治疗系统通信。来自患者和MDI装置之间的各种相互作用的数据被收集在中央数据库中,连续的学习患者的个体使用模式并相应的推荐药剂和/或方案。利用集体用户数据库可以改善为当前和新患者生成准确的预测药剂和/或方案,提高所述治疗的整体治疗成功率。

[0517] 在一些实施例中,根据使用MDI装置901和/或患者接口905从患者获得的个人反馈数据,预定的蒸发量(药剂和/或方案)由患者接口的控制器917和/或通过MDI装置的控制器913来补偿MDI装置的不适当的设置或误用,例如在患者在被指示时不使用MDI装置和/或在不同于预设方案的时间使用MDI装置。可以采取一个或以上的动作作为响应,例如推迟下一药剂、增加或减少下一药剂(和/或后续药剂)、和/或以其它方式改变方案。

[0518] 在一些实施例中,使用MDI装置901的患者可能希望以可能不利影响干扰最小患者的日常活动的方式来安排他们的药剂和/或方案。虽然在家庭环境中或在一天中的特定时间可以忍受某些副作用,并且对于症状缓解是可接受的折衷,但当患者从事诸如驾驶、参加会议的活动和/或其他活动时,这些不利影响可能是非期望的。任选的,使用患者接口905和/或通过直接激活MDI装置901,患者以最小干扰其计划活动的方式调度药剂和/或方案。

[0519] 另外或替代的,MDI装置901和/或患者接口905被配置为例如基于来自患者的输入主动施加某一药剂和/或方案。在一个实例中,患者插入他们的计划的日常活动和那些活动的时间,并且药剂和/或方案被相应地自动修改。任选的,自动修改药剂和/或方案以确保患者处于执行计划的活动的适当条件下,例如确保在驾驶期间不利影响的水平相对低或不被感知。

[0520] 在一些实施方案中,所述患者可以例如使用患者接口905自主的修改药剂和/或方案。任选的,修饰的程度是有限的,以防止患者处于风险中的病症,例如防止过量。

[0521] 在一些实施例中,患者即使没有特别指示可以简单的使用MDI装置901。在这种情况下,下一药剂和/或方案可以响应于使用而自动修改。任选的,通过患者接口905通知患者对药剂和/或方案的修改。另外的或替代的,例如通过医师接口903通知医师这种变化。

[0522] 图10是根据本发明的一些实施例的一种通过使用用于递送至少一种活性剂的MDI装置的用于向患者开出方案的方法的流程图。

[0523] 在一些实施方案中,医师可决定通过由MDI装置进行一种或以上的活性剂的肺部

递送来治疗患者(1001)。

[0524] 在一些实施方案中,将诸如PK变量(例如、年龄、性别、BMI等)、病理生理状态、药物生化和/或药物基因组变量和/或其他参数中的一个或以上的患者数据插入系统(1003),例如由医师和/或其他临床人员。任选的,使用医师接口插入患者的参数和个人变量。

[0525] 在一些实施方案中,产生建议的药剂和/或方案(1005)。任选的,例如通过医师接口的软件自动产生药剂和/或方案。另外的或替代的,药剂和/或方案由医师计划。在一些实施方案中,通过使用来自数据库的数据或根据个人反馈数据或例如根据查找表将插入的患者数据与预定药剂和/或方案匹配来产生药剂和/或方案。

[0526] 在一些实施方案中,产生针对所选药剂和/或方案的患者的预期PK/PD分布的模拟(1007)。在一些实施方案中,模拟包括例如治疗效果和/或不良作用的预期PK/PD分布。在一些实施方案中,通过药效动力学分布和/或药代动力学分布与患者个人数据之间的相关性,以选择治疗窗口。任选的,PK/PD分布模拟和/或预先选定的治疗窗口被图形地显示给医师,例如在医师接口的显示器上。当考虑模拟时,医师可以决定修改药剂和/或方案以更好地适合(个体化)患者(1009)。在一些情况下,医师可决定改变所提议的药剂和/或方案参数,例如药剂、剂量、方案或总治疗持续时间,和/或其它治疗参数中的一个或多个。

[0527] 在一些情况下,治疗包括同时或顺序施用两种或更多种物质,以在患者中获得期望的治疗效果。根据本公开的任何实施方案中的一些的系统提供了使用MDI以任何比率或预先递送一种以上药物活性剂(来自一种或以上的物质)的能力,以便呈现预先选定的PD分布(例如,将单个患者保持在每个患者计算的治疗窗口内)。在一些实施方案中,根据方案选择性的施用不同的药剂以防止副作用,同时仍然缓解症状。

[0528] 在一些实施方案中,以被选定的(和任选地精制的)药剂和/或方案向患者开处方(1011)。

[0529] 在一些实施方案中,作为后续和在其中治疗(例如,几小时、一天、一周、一个月、和/或中间、更长或更短的周期)的患者的时间周期,医师接收一个或以上的指示,例如与患者的装置的一般使用相关的指示、与给予患者的剂量和/或方案有关的指示、患者消耗的物质、患者的一个或以上的个人PD效应,例如与症状强度(例如疼痛水平)和/或一种或以上的生物标志物和/或其他指示的水平有关的精神活性水平和/或适应症(1013)的存在。任选的,实时的提供一个或以上的指示。另外或任选的,在试剂的肺部递送结束时提供指示。另外的或替代的,根据医师的需要提供指示。另外或替代的,患者决定何时向医师发送指示。

[0530] 在一些实施例中,通过MDI装置和/或通过患者接口,自动的和/或响应于来自医师和/或患者的指令将指示传输给医师。任选的,一个或以上的指示存储在数据库中以供将来参考。

[0531] 在一些实施方案中,基于所提供的指示,调整或修改药剂和/或方案(1015)。任选的,实时的执行修改。在一些实施方案中,任选的实时的修饰特定药剂和/或方案。在一些实施方案中,修改药剂和/或方案,同时考虑每个患者单独定义的上限和下限PD效应极限。上限可以允许高于其存在显着副作用的药剂和/或方案。下限可以允许药剂和/或方案,在所述药剂和/或方案之下,预期通过递送活性剂治疗的症状没有被充分缓解。

[0532] 图11A、11B、11C和11D是根据一些实施例的用于为患者选择和指定药剂和/或方案的医师接口的示意图(图11A)和打印屏幕(图11B、11C和11D)。

[0533] 图11A示出了医师接口的一般显示器1107。在一些实施例中,医师通过输入1109插入患者数据。

[0534] 在一些实施方案中,向医师呈现预期的和/或预先选定的药代动力学分布1111和/或预期的和/或预先选定的药效动力学分布1113的图形显示。任选的,关于时间序列1115,单独的或一起的示出一个或以上的简档,包括例如患者在其上被治疗的持续时间(例如,每小时刻度)。在一些实施例中,治疗窗口1117定义,其设置上限1119和下限1121。

[0535] 在一些实施方案中,选择药剂和/或方案以使预期的和/或预先选定的PK/PD分布拟合在治疗窗口1117的范围内。

[0536] 在一些实施例中,极限被定义为呈现为直线的恒定值,例如如图11A所示。或者,极限可以包括变化的值集合,并且呈现为曲线。例如,下限1121表示期望的治疗效果,上限1119表示可接受的副作用,并且可以为治疗的初始部分设置药代动力学分布的更高的C_{max}阈值,例如以加速症状缓解,并且C_{max}阈值可以随着治疗根据需继续而降低。在一些实施方案中,选择和/或调节药剂和/或方案以实现活性剂在患者中的初始积聚,例如在治疗初始部分,然后提供持续的药剂用于维持患者处于稳定状态(维持给药)。一般来说,与维持药剂给定的量相比,试剂的初始累积是基于较大量的试剂。

[0537] 在一些实施方案中,例如当为个别患者改进预定蒸发量的试剂(药剂和/或方案)时,医师可以执行升高和/或降低极限1119和/或极限1121、提高和/或降低分布1113和/或分布1111的值、延长和/或缩短沿时间轴的治疗持续时间和/或其它修改中的一个或多个。

[0538] 要提到的是,图形表示在这里示出为一范例,并且可以使用诸如条形图的各种图形表示。在一些实施例中,分布1111和/或分布1113能以非连续方式呈现,例如作为一组点。

[0539] 图11B示出根据一些实施例的使用根据预定方案递送的预定征发量的患者的预期药代动力学分布的模拟。在用于医师接口屏幕的所述示例中,医师可以填入患者数据1101(例如性别、体重、身高、所施用的药物、患者ID和/或其他数据),并获得个体患者的药代动力学分布外推,例如通过图表1103示出,模拟患者中活性剂的血浆浓度随时间的变化。

[0540] 类似的,图11C示出个体患者的预期药效动力学分布外推1105,显示患者随时间的不利影响水平。

[0541] 图11D示出根据本发明的一些实施例的医师接口打印屏幕。模拟药代动力学分布由图表1103表示,模拟的药效动力学分布由图表1105表示,其显示在时间序列轴1115上,在所述实例中表示8小时的周期。将患者的药效动力学参数量表在视觉上分成指示例如“疼痛”状态(低于治疗效果水平)、指示“最佳”状态(在治疗窗口内)和指示例如“精神活性”状态(高于不利影响水平),并且相对于这些部分示出了作为图表的模拟PK/PD分布。在所述模拟中,在8点整时提供第一药剂,导致药效动力学和药代动力学参数的变化,从“疼痛”部分上升到“最佳”部分。在11点整时提供的第二药剂显示为将患者保持在“最佳”(治疗窗口)内。

[0542] 图12是根据本发明的一些实施例的用于从患者获得反馈数据并相应的修改/调整药剂和/或方案的方法的流程图。

[0543] 在一些实施例中,获得患者的个人PD效果(1201)。

[0544] 在一些实施方案中,PD作用涉及不良反应,例如精神活性水平、例如疼痛水平的治疗效果,和/或其任何水平的变化。PD效应可以包括水平的绝对定量和/或水平的相对定量,

例如相对于在递送单一药剂之前和/或在递送剂量和/或方案之前测量的水平。PD效应可以在递送单一药剂之前、期间和/或之后和/或在递送给药和/或方案之前、期间和/或之后和/或在向患者提供治疗的一般时间周期之前、期间和/或之后获得。

[0545] 在一些实施例中,PD效应由患者直接提供,例如使用患者接口。在一些实施例中,患者可以基于PD效应的水平的个人判断来手动调节PD效应的视觉表示。在一个示例中,患者可以在例如在手机和/或其上配置有患者接口的任何其他个人装置的触摸屏上的指示疼痛水平的图形提高或降低条(bar)。

[0546] 在一些实施方案中,不能清楚地表达PD效应水平的患者可以利用交互式工具集来帮助确定其PD效应的当前水平,例如本文进一步描述的。

[0547] 作为由患者指示的有意识的、个人感知的PD效应的附加或替代,通过患者接口和/或通过系统(例如使用传感器)获得个人PD效应,例如生物标志物。在一些实施例中,手机和/或个人计算机的其上配置有患者接口的一个或以上的标准组件当作用于获得参数的传感器。可以当作用于从患者获得PD效应的传感器的一些部件可以包括:触摸屏,可以用于例如评估灵巧性、眼手协调和/或记忆和认知状态;例如,可以使用陀螺仪、加速度计、近接传感器和/或手势传感器,例如IR传感器来评估运动技能;相机和/或光源可以用于例如检测视觉跟踪、扫视方差、眼睛血管扩张、瞳孔扩张和/或脉动;可以使用RGB照明,例如以评估环境感知;可以使用磁力计和/或GPS来例如评估取向;例如,可以使用扬声器和/或麦克风来评估听觉和/或声乐技巧;可以使用温度和/或湿度传感器,例如以评估体温。

[0548] 在一些实施例中,MDI装置被配置为获得个人反馈数据。在一个范例中,MDI装置包括流量传感器和/或压力传感器。

[0549] 任选的,使用流量和/或压力传感器获得患者的呼吸相关指示。在一些实施例中,传感器适于检测吸入体积。由于在吸入体积和PD效应(例如疼痛水平)之间可能存在相关性,因此,在一些实施例中,启动流量和/或压力测量以确定患者的PD效应。

[0550] 一旦获得一个或以上的个人PD效应,可相应的修改药剂和/或方案(1203)。在一些实施方案中,一方面改变药剂和/或方案,以基于所提供的指示以改善或改变患者的状况,另一方面,实现预先选定的药效动力学分布,例如将患者维持在治疗窗口内(在提供症状缓解的治疗效果的下限和有害效应的上限之间),其中有害效应水平仍然是可耐受的。在一些实施方案中,MDI装置可以配置为使得当低于最小治疗效果时,通过患者的输入可以增加药剂和/或在频率和/或数量上调节所述方案。任选的,修改药剂和/或方案以获得高于最小治疗效果的水平。另外或替代的,药剂和/或方案被修改为有害效应所允许的最大水平。

[0551] 图13A、13B、13C、13D和13E是根据本发明的一些实施例的患者接口的打印屏幕(图13A、图13C和图13E),以及获得在输入患者的个人PD效应之前和之后患者的预期药效动力学和药代动力学分布的图形表示(分别为13B和13D)。

[0552] 图13B给出了对于某一患者(患者X,35岁且BMI为22)的计算的3小时方案的实例。根据计算的方案的实例,为了将患者X维持在治疗窗口内3小时,实现由图1中的红色曲线所呈现的PK分布。患者X需要在以下时间和药剂下使用根据本公开的一些实施方案的计量型药剂MDI装置进行活性剂的肺部递送:00分钟-1.2mg;10分钟-1.0mg;60分钟-0.5mg。蓝色曲线表示在指示药剂下计算的PD分布的实例。如图所示,计算出的方案将患者X维持在限制水平内,即低于不利影响水平和高于治疗效果水平,即在不利精神活动效应量表上在2.5至

7.5之间的治疗窗口1303。

[0553] 在图13C中,在治疗期间和/或之后,患者X表示希望改变不利影响极限,例如通过提高患者接口屏幕上的精神活动水平条1301。通过提高所述条,患者可以指示他愿意增加不利的精神活动效应的可容忍水平。如图13D所示,然后基于患者的输入重新定义图13D所示的治疗窗口,例如,在精神活动量表上将所述窗口缩窄到2.5至5的范围。然后可以相应的修改当前施用的药剂和/或方案。例如,计划在例如从初始肺部递送的60分钟进行肺部递送的预定蒸发量从0.5mg减少至0.3mg,以试图降低患者正在经历的有害效应(精神活性作用)的水平。

[0554] 在一些实施方案中,基于患者的输入自动修改药剂和/或方案。附加的或替代的,患者输入和/或模拟简档被自动的和/或根据患者的需要传递给医师,并且医师修改该方案。

[0555] 要提到的是,患者对治疗和/或不良反应的敏感性可以在一天中对于患者而变化,例如,在晚上表现出更高的疼痛敏感性、在早晨降低的认知能力,从而对晚上的治疗效果较不敏感、或者对早上的不良作用更敏感。

[0556] 作为副作用水平的补充或替代,患者可以指示其治疗效果水平和/或其他条件,并且药剂和/或方案将相应的进行修改。

[0557] 图13E示出了包括可由患者移动的可调节滑块1305的患者接口應用程式。在一些实施例中,所述應用程式向患者呈现基于以下中的一个或以上的计算的当前状况的估计:预先确定的药剂和/或方案、从患者获得的先前输入,例如包括生物标志物和/或其他直接和/或间接的个人PD效应、个体患者的治疗和效果历史、患者的使用记录、患者的医疗状况、来自集体数据库的信息和/或其他信息。

[0558] 在治疗期间和/或治疗后,患者可拖动滑块以反映其感知的PD分布。例如,如果患者经历完全治疗效果(例如,患者不再处于疼痛中),则患者可以将滑块移动到“最佳”状态(例如,到“精神活性”状态)。

[0559] 使用从患者获得的输入,患者接口可以自动修改下一药剂和/或方案。在一些实施例中,向患者显示修改1307的一指示,例如通知患者下一药剂的增加。任选的,應用程式被配置为请求来自患者的改变药剂和/或方案的确认1309。

[0560] 在一些实施例中,来自患者的输入和/或修改的设置被自动传送到医师接口。在一些情况下,医师可决定手动改变新定义的药剂和/或方案设置。

[0561] 图14是根据本发明的一些实施例的用于使用个人便携式装置和/或使用MDI装置来测量一个或以上的生物标志物,以及相应的修改药剂和/或方案的方法的流程图。

[0562] 在一些实施方案中,测量一种或以上的生物标志物(1401)。在一些实施方案中,生物标志物指示在治疗的患者中不良反应的存在和/或程度。任选的,生物标志物测量用于确定个体患者的治疗窗口,和/或用于控制药剂和/或方案以将患者维持在治疗窗口内。

[0563] 不良反应,如认知障碍和其他精神活性效应,可能因给予各种遗传和生物性状的患者而不同。因此,在一些实施方案中,使用例如系统中的一个或以上的传感器和/或配置在患者接口装置中的一个或以上的传感器从患者获得个体生物标志物例如CNS生物标志物,例如上所述的手机传感器。

[0564] 非侵入性生物标志物评估方法可以包括扫视眼睛运动评估(saccadic eye

movement assessment) (例如扫视运动(saccadic movement))、记忆测试、自适应追踪(adaptive tracking)、手指敲击评估(finger tapping assessment)、身体摇摆评估(body sway assessment)、视觉模拟量表匹配(visual analog scale match)和/或其他评估方法中的一个或多个。

[0565] 在一些实施方案中,可以进行本领域中已知的各种已知的非侵入性生物标志物测试例如认知任务,包括例如反应时间、注意力、视觉空间跨度、名称回忆、叙事回忆、面部回忆、名称-面部关联、语言流畅性、对象命名、隐式记忆、逻辑推理和/或其他认知任务。

[0566] 在一些实施例中,生物标志物测量被传达给医师(1403)。任选的,PD效应测量存储在MDI装置的存储器和/或患者接口的存储器中。另外或替代的,PD效应测量被上传到数据库。任选的,将PD效应测量与存储在数据库中的PD效应测量进行比较,包括例如个体患者的先前PD效应测量、其他患者的PD效应测量、来自文献的PD效应测量等。

[0567] 在一些实施方案中,根据PD效应测量修改药剂和/或方案(1405)。

[0568] 图15A、15B和15C是根据本发明的一些实施例的患者接口的打印屏幕,其包括用于获得PD效果数据和/或用于帮助患者确定试剂的蒸发量(药剂和/或方案)的各种应用。

[0569] 在本文通过示例所示出的可以安装在诸如手机和/或平板计算机的个人便携式装置上的应用程序中,患者交互的执行一个或以上的任务,其可以作为游戏的一部分等等,基于个人PD效果,其可以基于任务评估。在一些实施例中,应用程序自动推导出不利影响水平,例如患者的精神活动水平。另外或替代的,所述应用程序帮助患者表达他们感知到的治疗和/或不良影响,然后可以作为系统的输入来进行提供。

[0570] 这里示出的任务例如包括用手指跟踪目标(图15A)、视觉的跟踪目标(图15B),对准目标(图15C)。

[0571] 其它应用程序可以包括使用本领域已知的活动和方法的各种个人PD效果测量,诸如模拟驾驶、卡分类、算术技能测试、时间估计、符号复制、自适应跟踪、反应时间、图片和/或措辞技能,及/或其他应用,例如如上所述。

[0572] 图16是根据本发明的一些实施方案配置成提供一种或以上的活性剂的自动控制肺部递送的计量型药剂MDI装置的示意图。

[0573] 在一些实施例中,装置1601包括物质分配器1603,例如用于包含药物活性剂,并允许药物活性剂从其中蒸发的物质分配器。在一些实施方案中,物质分配器包括源自其的至少一种物质的来源或与至少一种物质的来源连通,以及用于加工该物质以获得可递送活性剂的一机构,例如如上所述。

[0574] 所述物质可以包括各种形式,例如固体块、固体颗粒或粉末。任选的,物质包含在盒体胶囊和/或其它容器内。在一些实施方案中,处理机构包括例如加热(例如,用于蒸发)、转向气溶胶、引起化学反应,例如通过与其它材料混合、从容器释放物质,例如通过断裂以打开胶囊、压力推进剂、变动(mobilizing)和/或其它类型的加工。或者,活性剂已经是即可使用形式,并且在通过加热物质而递送给使用者之前不需要任何加工。

[0575] 在一些实施例中,MDI装置1601包括输入模块1605。任选的,输入模块1605被配置为接收关于药剂和/或方案的数据,根据该药剂和方案,活性剂将被递送到患者。附加或替代的,输入模块1605被配置为从包括在装置1601内和/或在装置1601外部配置的传感器(在所述图中未示出)接收一个或以上的指示。

[0576] 在一些实施例中,MDI装置1601包括控制器1607,其被配置成启动和/或修改和/或停止药物活性剂的肺部递送。在一些实施例中,控制器1607操作物质分配器1603,例如激活通过加热元件对物质的加热。在一些实施例中,控制器1607激活预定蒸发量的试剂的递送,例如作为输入接收的药剂和/或方案。在一些实施例中,控制器1607例如通过激活一个或以上的阀来控制活性剂的流动。在一些实施例中,控制器适于基于当前流速以释放试剂。

[0577] 在一些实施例中,MDI装置1601包括输出1609。任选的,输出1609被配置为由患者所欲接合的接口管。或者,对于接口管,输出1609可以被配置为呼吸面罩,用于婴儿的安抚奶嘴状附件,和/或适合于将蒸汽流输送到患者的其他结构。

[0578] 在一些实施例中,装置1601的诸如物质分配器和/或控制器和/或其它部件的部件被包含在一壳体1611内。可选地,所述壳体的形状和尺寸被设计为用作手持装置。

[0579] 在一些实施例中,MDI装置1601包括一流量控制机构。

[0580] 任选的,使用一个或以上的阀控制蒸气流。在一些实施例中,对每个患者选择和/或修改流量,例如通过计时输送并允许活性剂仅在患者吸入期间流向患者,例如通过结合在MDI装置中的传感器指示。在一些实施例中,装置被配置成修改流量以允许患者本能地识别何时停止吸入、更深地吸入和/或以其它方式改变呼吸节律和/或强度。在一个示例中,由装置递送增加的流量的脉冲以指示患者停止吸入。

[0581] 在一些实施方案中,选择和/或修改流量以减少保持截留在装置的流出道内并且不被递送到患者的活性剂的量。在一些情况下,通过控制流量将捕获的活性剂的量减少到已知的预定量。

[0582] 在一些实施例中,所述流由控制器1607控制。任选的,根据在输入模块1605上接收的数据,由传感器获取的数据和/或其他指示来控制所述流。

[0583] 包括可根据个体患者操作的流量控制机构的装置的潜在优点可以包括:相对于由装置递送的活性剂的时间和/或预定蒸发量,提高向患者的递送的准确度,改善系统/MDI装置的性能。

[0584] 图17A是根据本发明的一些实施例的MDI装置1701的配置的示意图。

[0585] 在此构造中,物质分配器1703包括物质盒1705、加热元件1707和馈送器1709,馈送器1709相对于加热元件1707移动所述物质盒,例如以与加热元件接触或接近。

[0586] 在一些实施例中,加热元件被配置为例如通过传导、对流和/或辐射提供局部加热。在一些实施方案中,将物质充分快速加热至适于以形成包含于其中的可蒸发药物活性剂的蒸气的温度。在一些实施例中,物质被组织为可以选择性和/或局部激活的移动元件。任选的,物质被组织成压实形状。任选的,每个形状表示一预定蒸发量。

[0587] 在一些实施例中,从物质释放的蒸汽聚集在蒸气室1711内,蒸汽从蒸气室1711通过流出道而行进到患者。

[0588] 任选的,沿着管道定位阀1713以控制流速。

[0589] 在一些实施例中,装置1701包括接口管1715,蒸汽响应于吸入而从其输送到患者。任选的,接口管1715可以附接到其他元件,例如,附接到面罩和/或鼻插管,任选的附加补充氧气,例如以向衰弱的患者递送治疗。任选的,接口管与阀1713流体连通。

[0590] 在一些实施例中,装置1701包括电源1717,例如电池、手动缠绕的弹簧和/或壁式插座插头。

[0591] 在一些实施例中,装置1701包括例如如上所述的控制器1719,其被配置为作为整体控制阀1713、电源1717和/或物质分配器1703中的一个或多个,和/或单独的控制物质分配器的组件。在一些实施例中,控制器1719验证物质盒被授权使用。

[0592] 在一些实施例中,控制器1719与存储器1721通信,存储器1721可以由控制器读取和/或写入。

[0593] 图17B示出了包括多个离散物质箱体1725的箱体1723。每个箱体1725包含用于蒸发(例如植物材料)的一种或以上的物质1727,封入在用作箱体的外壳的加热元件1729内。在一些实施例中,加热元件1729被成形为笼状的包围物质的线网。在一些实施例中,为了蒸发所述活性剂,电流通过加热元件1729以加热包含在特定单个箱体内的物质。

[0594] 根据一些实施方案,本文提供的系统包括至少一个药剂单元,其包括含有活性剂的植物材料。在一些实施例中,系统包括多个药剂单元,并且控制器被配置为使用至少一个药剂单元,用于从所述药剂单元蒸发所述活性剂。

[0595] 在一些实施方案中,系统包括多个药剂单元,每个药剂单元包括具有至少一种药理活性剂的不同组成的植物材料。在一些实施方案中,药剂单元的子集具有基本相同的活性剂组合物。在一些实施方案中,多个单元具有相同的试剂,但具有不同的数量比例。根据一些实施例,系统的控制器被配置为基于其活性剂组成选择至少一个药剂单元。例如,控制器可以用于选择具有包括一种活性剂的植物材料的药剂单元,然后选择另一种药剂单元以蒸发不同的活性剂。控制器还可以用于在不同的持续时间内实现不同的加热温度,以便基于它们不同的蒸发温度来蒸发来自相同药剂单元的不同的试剂。在一些实施例中,控制器被配置为选择具有相同或不同组合物的药剂单元序列以用于同时或快速连续吸入,从而提供试剂的组合和/或高于可与单一组合药剂单元。

[0596] 现在参考图17C至17D,其是根据一些实施例的拆卸和组装的药剂单元2300(药剂物质蒸发箱体)的示意图。

[0597] 图17C-D示出了根据一些实施例的药剂单元(药剂物质蒸发箱体,或是盒)的示意图,示出了药剂单元2300,其具有包含一种或以上的活性剂的物质2304,并且配合到形成一部分壳体2301的框架2308中的孔2303内(图17C),以及与物质2304(图17D)的两个相对表面热接触并且延伸穿过物质2304的两个相对表面的电阻加热元件2306。在一些实施例中,电阻加热元件2306仅延伸穿过物质2304的一个表面,而在其他实施例中,它延伸超过其两个相对表面。

[0598] 在一些实施方案中,预先测量或已知量的含有一种或以上活性剂的物质组装在药剂单元2300上和/或内。任选的,药剂单元2300包括:

[0599] 物质2304,任选的例如通过压平形成,用于快速蒸发;

[0600] 用于物质2304的机械支撑(例如,由外壳2301的框架2308中的孔2303内的外壳支撑,其任选的形状被设定成框架);

[0601] 用于促进药剂单元2300(例如,锁定下颌2302)的输送的手段;和/或

[0602] 用于加热(蒸发)物质2304(例如,电阻加热元件2306,例如筛网)的手段。

[0603] 任选的,包括物质2304的至少一部分(或物质2304的至少所有加热部分)的药剂单元2300的至少一部分可透过空气的通过,使得当加热时空气可以通过物质并且携带连同所述物质的热蒸发的试剂。

[0604] 任选地,药剂单元是一次性的。一次性药剂单元的潜在优点包括:包含用于处置的活性剂残余物;紧密整合剂量支持和运输以在药剂设备内可靠的剂量输送;和/或减少维持和/或监测对经受可能随着时间降低性能的条件条件的配量系统的部分(例如蒸发加热元件)的需要。

[0605] 任选的,药剂单元用于单次吸入。一次性药剂单元的潜在优点包括改进在吸入器设置下控制生物活性剂的蒸发量的精度和/或可靠性。例如,物质2304中的活性剂的浓度和/或分散可以在制造期间以某种精度控制。一般来说,装置的输出(例如,蒸发和吸入的活性剂的量)的变化程度可以保持在小于预期输出的 $\pm 15\%$ 的公差内。可能影响装置输出变化的其他因素包括环境条件、用户的使用习惯和用户的当前状况。

[0606] 在一些实施例中,药剂单元2300包括具有孔或接收室2303的外壳2301。任选的,外壳2301包括扁平且细长的条,而接收室2303包括由条(框架2308)包围的孔。在药剂单元2300的制备期间,物质2304被插入到接收室2303中。任选的,物质在插入之前或期间成形为配合接收室2303,使得其符合接收室2303的扁平形状。因为更大的表面积和/或均匀的厚度可能允许在蒸发和输送期间更快和/或更均匀分布的加热和/或气流。

[0607] 在一些实施例中,物质2304的尺寸例如约 $6 \times 10\text{mm}$,横跨所述暴露表面积,且约1mm厚。任选的,物质2304的厚度在约0.1至1.0mm的范围内,或更大、更小或中间厚度的范围内。任选的,物质2304的面积在约 $20\text{--}100\text{mm}^2$ 的范围内;例如 20mm^2 、 40mm^2 、 50mm^2 、 60mm^2 、 80mm^2 或另一更大、更小或中间面积。物质2304任选的形成成为正方形或大致正方形(例如,约 $8 \times 8 \times 1\text{mm}$);任选的,物质2304是长方形的,具有例如1:2、1:3、1:4、1:10的侧边比例,或另一更大、更小或中间长度的侧边长度。任选地,物质2304的尺寸例如为约 $30 \times 2 \times 0.5\text{mm}$ 。在一些实施方案中,相应的物质2304的重量为约15mg。在一些实施方案中,物质2304重量选自约1至100mg的范围,或具有相同、更大、更小和/或中间界限的另一范围。

[0608] 用框架外壳2301包围物质2304以获得更大的机械稳定性是一个潜在的优点。例如,物质2304可能包含单个物质颗粒,使得物质2304易于脱落颗粒,特别是如果移动或弯曲的情况。箱体框架2308内的外壳允许物质2304在系统内移动,而不对其直接施加应力。在一些实施例中,盒体的总长度和宽度为约 $20 \times 10\text{mm}$,或另一更大、更小或中间尺寸。在制造期间,一框架外壳是潜在的优势,用于形成正确尺寸的物质样品,所述正确尺寸用于适合封闭气流通过其的导管,以拾取在物质的加热期间释放的挥发物。

[0609] 在一些实施例中,活性剂的蒸发包括通过电阻加热元件2306或其它形式的电阻加热元件加热。电阻网任选的包括显示实质电阻加热的材料;例如镍铬合金(典型的电阻率约为 $1\text{--}1.5\mu\Omega \cdot \text{m}$);FeCrAl(典型的电阻率约为 $1.45\mu\Omega \cdot \text{m}$);不锈钢(典型的电阻率约为 $10\text{--}100\mu\Omega \cdot \text{m}$)和/或铜镍合金电阻率为约 $19\text{--}50\mu\Omega \cdot \text{m}$)。根据材料(例如,金属)的选择,诸如加热元件长度和宽度、厚度、孔径尺寸和/或孔隙图案的参数被调整为包括跨越电阻加热元件的总电阻,其例如在范围为约 0.05 至 1Ω 、 0.5 至 2Ω 、 0.1 至 3Ω 、 2 至 4Ω ,或在具有相同、更高、更低和/或中间界限的另一范围内。

[0610] 任选的,在组装期间,电阻加热元件2306在一个或以上的侧面上覆盖物质2304的位置处附接到壳体2301。例如,电阻加热元件2306具有U形形状,其将框架2308的两侧从背面2309A延伸到围绕壳体端部2311折叠,并且沿着腹面2309B向后延伸。任选的,电阻加热元件2306围绕腔室2303延伸,使得容纳在腔室2303内的物质2304被加热元件2306包围。在一

些实施例中,电阻加热元件2306(例如,筛网)包括多个分离的面板,在盒体的每一侧上。任选的,面板彼此电性连接。物质2304的双面网状物封闭的潜在优点是在向加热元件2306施加电流时蒸发的速度和/或均匀性增加。在一些实施方案中,加热元件完全或部分地嵌入物质2304中。任选的,加热元件部分的或完全的嵌入壳体2301的框架2308内;例如,外壳2301最初是在加热元件2306就位的情况下模制的,和/或加热元件2306在制造的另一个阶段在高温下被压入适当位置。

[0611] 在一些实施例中,电阻加热元件2306包括介于约1:1 (50%) 和1:3 (33%) 之间的开口(孔径)与封闭(网孔材料)表面积的比率。在一些实施方案中,所述比率在约10-20%、约20-40%、约30-50%、约40-70%、约60-80%、约70-90%或具有相同,更大,更小和/或中间界限的比率的另一范围内。在一些实施方案中,网孔的孔径在约10 μ m、约25 μ m、32 μ m、50 μ m、75 μ m、100 μ m、200 μ m、300-750 μ m、700-1200 μ m的范围内,或在另一更大、更小或中间范围。任选的,至少两个孔具有不同的尺寸和/或形状。在一些实施方案中,网是400/0.03,316不锈钢网,具有0.033mm孔,每平方英寸有400个孔,其中每个孔为约0.033mm (33 μ m),0.03mm厚的线。

[0612] 在一些实施例中,电阻加热元件2306包括一经蚀刻电阻箔(例如蚀刻成连续带或其它形状,并且由诸如聚酰亚胺和/或硅橡胶的聚合物支撑的箔)。任选的,一背面的电阻箔穿过背衬穿孔以在剂量物质挥发期间允许气流。在一些实施例中,将熔丝添加到电阻箔,例如作为添加的部件,和/或作为刻意制造的薄带的区域,以便提供在使用之后破坏加热元件的方法(借助发送适当的高电流通过加热元件足够长的时间)。

[0613] 在一些实施例中,电阻加热元件2306通过使用足够高的温度将筛网压到壳体上而固定到滤芯壳体2301上,使得壳体熔化和/或软化,使得筛网嵌入壳体的材料中。在一些实施例中,壳体包括惰性、耐热、非导电材料。在一些实施例中,所使用的外壳材料包括例如液晶聚合物(liquid crystal polymer;LCP)、聚醚醚酮(polyether ether ketone;PEEK)、乌尔田(Ultem)、铁氟龙(Teflon)、托朗(Torlon),阿摩得(Amodel),莱东(Ryton),氟通(Forton),赛迪尔(Xydear),拉德(Radel),乌德(Udel),聚丙烯(Polypropylene),普罗派拉斯(Propylux),聚砜(Polysulfone)或另一种聚合物材料。

[0614] LCP和/或PEEK的潜在优点是对温度高于蒸发保持在盒体中的物质所需的温度的良好耐受性。在一些实施方案中,筛网和壳体的粘合在约280 $^{\circ}$ C(或高得足以熔化和/或软化LCP或PEEK的另一温度)的温度下发生。LCP和PEEK提供了在较低温度下例如在约230 $^{\circ}$ C的蒸发温度下具有良好热稳定性的潜在优点。

[0615] 对于每个单一个药剂单元提供加热元件(例如电阻加热元件2306)的潜在优点是在使用之间提供性能的一致性。潜在的,与加热元件接触的生物活性剂的一部分在冷却之后保持粘附到加热元件。这种积累有可能影响蒸发性能。与通过接触电极的直接传导加热相比,远程加热(例如通过辐射和/或间接传导)可能产生具有相对高的热惯性的系统(需要更大的加热功率)通过将其设计为单次使用来消除接触电极污染的问题。对加热的降低的要求潜在的增加了安全性和/或装置寿命。潜在的,对于加热的降低的要求还降低对功率输送的需求,允许具有增加的可移植性、更大的充电寿命和/或降低的成本的实施例(例如,对于具有电池供电的加热元件的系统)。

[0616] 在一些实施例中,药剂单元2300(盒体)包括用于盒体输送的锁定构件。锁定构件

包括例如锁闩下颌骨2302。锁定允许由计量系统输送机构的一个或以上的匹配构件接合，用于固定和/或移动盒体。在盒体寿命周期期间可发生盒体移动和/或防止非期望的移动，例如：当盒被放置到包括被布置为使用的多个盒的盒的队列中时；当盒在队列中前进时；当选择使用盒时；当盒移动到使用位置时；当盒实际上被使用时；和/或当盒被丢弃时，或者替代的，移动到盒队列中的“已使用”位置。

[0617] 所产生的蒸气任选的在蒸气室中收集并递送至患者。

[0618] 单独加热的盒体的潜在优点可以包括例如与由固定加热元件所加热的移动条带相比，更准确的控制递送到患者的活性剂的预定蒸发量。在特定时间单独加载和加热特定盒体可以提高MDI装置的精度。

[0619] 图18是使用根据图9的系统治疗个体患者，同时根据本发明的一些实施例将患者保持在治疗窗口内的方法的流程图。

[0620] 在一些实施方案中，MDI装置用预定蒸发量(药剂和/或方案)进行编程(1801)。任选的，由医师手动(例如通过激活装置本身上的按钮)和/或使用医师接口在吸入器装置中设定药剂和/或方案。另外的或替代的，根据从患者接口发送的指令在MDI装置中设置药剂和/或方案。

[0621] 在一些实施例中，MDI装置任选的被配置成用于基于药剂单元的内容选择用于吸入术的至少一个预定蒸发量，其可以包括多次吸入，并且控制所述装置中加热和气流中的至少一个，用于控制提供给使用者的活性剂的预定蒸发量。换句话说，基于填充到药剂单元中的物质的性质，即于其中可用于蒸发的活性剂的量，所述装置可以被配置为蒸发一些或全部可用的活性剂，在其中通过控制加热水平和持续时间以及装置中的气流输出和持续时间来提供在每次吸入中对蒸发量的可控性。

[0622] 在一些实施例中，MDI装置被激活以将活性剂递送到患者(1803)。在一些实施例中，实时获得来自患者的直接和/或间接反馈数据(1805)。任选的，在肺部输送(吸入会话)期间获得反馈数据。治疗通常可以开始于肺部递送，并且之后在5-20分钟之间结束，例如当预先选定的药效动力学分布完全显现活性剂和/或在以后的时间时。另外或任选的，例如在1小时、3小时、5小时、9小时、12小时或中间、更长或更短的时间周期的一段时间内，通过一系列肺部递送获得反馈数据。所述方案可以包括每天5-10次肺部递送，在连续肺部递送之间的时间间隔为15-180分钟。

[0623] 在一些实施例中，从患者获得的反馈数据包括个人PD效应，例如治疗效果、例如症状强度、和/或副作用，例如患者的精神活动状态。

[0624] 在一些实施例中，患者接口与患者互动以获得反馈数据。在一些实施例中，与患者的当前状态有关的问题显示在屏幕上，并且患者回答问题。这样的问题可以例如以指示例如患者上升和/或下降的疼痛水平的条的形式呈现。另外或替代的，反馈数据由患者与其互动的一个或以上的应用(例如游戏)获得。任选的，通过在与用户接口互动时分析患者的输入来估计非侵入性生物标志物水平。附加或替代的，来自患者的反馈数据通过使用一个或以上的传感器测量各种生物标志物来获得，例如通过利用智能手机、手持装置、可佩戴装置、腕部装置或集成眼镜装置，用作非侵入性生物标志物传感器。

[0625] 在一些实施方案中，在剂量和/或方案改变之前和/或之后，定期的例如半日、每日、每周、每月的需求(例如在剂量和/或一系列剂量之前)或以其他方式获得个人PD效应。

[0626] 在一些实施方案中,响应于PD效应,修改药剂和/或方案(1809)。任选的,修改药剂和/或方案以实现期望的效果,例如降低患者的疼痛水平,同时将患者保持在治疗窗口内。在一些实施例中,药剂和/或方案由患者接口迭代的修改。修改可发生多次,例如在一次或以上的肺部输送期间、之间或之后,和/或在治疗患者的总治疗时间周期(天,周,月,年)内。修改受限于安全截止值,例如可能使患者处于危险中的药剂。

[0627] 在一些实施例中,患者接口和/或MDI装置提醒患者执行一个或以上的肺部递送(1811)。这样的提醒可以作为视觉信号(例如光指示)、声音、振动、便携式/手持装置上的通知,例如,智能手机、手持装置、可佩戴装置、腕部装置或集成眼镜装置或其组合。

[0628] 在一些实施例中,患者的使用数据被记录并存储在MDI装置存储器和/或患者接口存储器中。任选的,根据使用数据,潜在的且实时的修改活性剂的递送。例如,在患者错过一次或以上的肺部递送的情况下,可以自动修改药剂和/或方案,以设定例如在随后的一次或以上的肺部递送中活性剂的递送量。

[0629] 在一些实施例中,可以重复在1801-1811中描述的动作中的任何一个或多个。有利的,从患者重复获得个人PD效果和/或使用数据可以提供药剂和/或方案的持续调整,基于治疗对个体患者的实际效果向患者提供灵活、精确和准确的个体化治疗。

[0630] 本文公开的尺寸和值不应被理解为严格限于所述的精确数值。相反的,除非另有说明,每个这样的尺寸旨在表示所述值和围绕该值的功能上等效的范围。例如,公开为“10 μ m”的尺寸旨在表示“约10 μ m”。

[0631] 如本文中所使用,术语“约(about)”前面的数字范围不应被认为限于所述范围。相反,术语“约”前面的数值范围应理解为包括本领域技术人员对于根据本公开的微胶囊或制剂中的任何给定元素所接受的范围。

[0632] 本文所用的术语“约”是指本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差范围内,其将部分的取决于如何测量或测定所述值,即测量系统的限制。例如,“约”可以表示给定值的高达10%,更优选高达5%,还更优选高达1%的范围。除非另有说明,否则在本申请和权利要求中描述了特定值,术语“约”的含义在特定值的可接受误差范围内。

[0633] 术语“包括(comprises)”、“包括有(comprising)”、“包含(includes)”、“包含有(including)”、“具有(having)”及其同根词是指“包含但不限于”。

[0634] 术语“由...组成(consisting of)”是指“包含且限于”。

[0635] 术语“主要由...构成(consisting essentially of)”是指组成、方法或结构可以包括附加的成分、步骤和/或部件,但是仅当附加的成分、步骤和/或部件在材料上不改变所要求的组成、方法或结构的基本的和新颖的特性时。

[0636] 如本文所使用的,单数形式“一”、“一个”和“所述”包括多个指代物,除非上下文文明确地指出。例如,术语“化合物”或“至少一种化合物”可包括多种化合物,包括其混合物。

[0637] 如本文所使用的所述用语“方法(method)”是指用于完成一给定任务的方式、手段、技术和过程,包括但不限于已知的或者化学领域的从业者已知或容易从已知方式、手段、技术和程序开发的那些方式、手段、技术和程序。

[0638] 应当理解的是,为了简要起见在单独的实施例的背景下描述的本发明的一些特征也可与单个实施例相结合地提供。相反,为了简要起见在单一个实施例的背景下描述的本发明的各个特征还可单独读提供或以任何适当的子组合提供或者适当的提供在本发明的

任何其它所述的实施例中。在各个实施例的背景下描述的一些特征不应视为那些实施例的必要特征,除非在不具有那些元件的情况下所述实施例是不可操作的。

[0639] 如上所述和如下面权利要求部分所要求的本发明的各种实施例和样态在以下实施例中找到实验支持。

[0640] 范例:

[0641] 现在参考以下实施例,其与上述说明一起以非限制性方式说明本发明的一些实施方案。

[0642] 在本文所述的肺部递送方法中使用的MDI装置和算法提供了使用这样的MDI装置用于以预定蒸发量(预定药剂和方案)肺部递送活性剂的能力,其中MDI装置基于PK/PD数据和个人PK变量和/或数据来校准和配置,以便获得期望的预先选定的PK曲线,其被选择以便获得预先选定的(期望的)PD曲线,并且维持所述试剂在已经为个体患者选择的预定治疗窗口内的效果。

[0643] 以下是根据本公开的一些实施方案的用于通过使用吸入器装置的肺部递送来判断和施用用于治疗人类受试者的个人给药和/或方案的程序的实例。所述过程在图19中呈现的流程图1900中描绘。

[0644] 提供患者数据(参见图19中的1901)可以包括关于患者性质的信息,包括例如患者年龄、性别、体重、BMI、预期活动等中的一个或多个,一推荐剂量和/或方案、和/或给予治疗的综合征或适应症。任选的,提供患者数据(1901)还包括来自吸入器的一个或以上的先前使用的PK/PD数据,所述吸入器用于相同的(多个)活性剂,并且可能还有相同的指示。任选的,提供患者数据(1901)包括药剂与患者的PK曲线和/或PD曲线之间的相关性或一组相关性,所述时间期间记录在相同的一个或多个药学上可接受的活性物质的一个或以上的先前递送。任选的,提供患者数据(1901)包括从多个用户的PK/PD简档或用户所属的群体汇编的数据。

[0645] 任选的,提供患者数据(1901)包括治疗说明和/或治疗偏好。治疗说明或偏好的一些实例可以包括在下列情况是没有药剂的:在给定时间窗口期间(例如,对于卧床病人);或在给定时间(例如,初始治疗和/或夜间和/或当处理极端症状时);需要在给定时间段的警觉性(例如,当患者期望需要警惕时)等。这样的指令可以被给予加权值;例如,患者可能对其他人的指示较少坚持,例如患者可能更喜欢在晚上具有更多的困倦,但是可以指示他必须在上午10点进行警示。

[0646] 所述指令可以具有相对效果,在某种意义上,某些效果可以仅仅为了符合给定指令而在一定程度上被容忍。例如,患者可以指示他必须警惕驾驶,除非疼痛高于某个给定值。

[0647] 仍然通过任选的提供患者数据(1901)包括,可以在治疗期间的任何时间提供治疗指令;例如,在开始治疗之前,患者可以提供治疗指令和/或治疗偏好。在此后的任何时间,患者可以输入另外的指示和/或偏好。例如,患者可以在任何时间使用与装置相联结的用户接口来指示关于未来(例如,下一个)药剂(或多于一个药剂)。这样的指令可以包括在给定时间点内不采取药剂,或者必须在给定时间点之前采取药剂等。任选的,这种指令可以包括对用户可接受和/或优选的治疗窗口的调整、构成足够的治疗效果和/或构成不良反应的最大水平(可耐受)。

[0648] 任选的,更新提供患者数据(1901)以反映何时吸入药剂、所述药剂量和/或装置如何在吸入事件中操作(例如,如果吸入由于装置故障和/或不正确用法而成功或失败)。这可以作为用户状态和/或装置故障和/或吸入的活性物质的量(效率因子)的指示。这样的数据可以用于调整方案和/或向用户和/或医师发出通知。

[0649] 任选的,当方案要求用户施用剂量时,可以借助视觉和/或声通过至少一个用户接口提示用户这样做。当提示时,用户可以具有通过选择“打盹”选项来推迟的选项,并且任选的设置下一次何时他将采取下一药剂。作为响应,装置可以重新调整方案(例如,下一药剂大小和时间)和/或向用户提供这将不可能或可能具有给定的不利影响的通知。

[0650] 任选的,如果用户错过了为给定药剂分配的时隙,可以发生以下的一个或多个:
(a) 调整方案以补偿延迟;(b) 向用户给出通知(可能通过警报和/或振动);(c) 向护理人员和/或医师发出通知。

[0651] 产生初始给药和/或方案(参见图19中的1902)可以如下进行:

[0652] 基于推荐的剂量和/或方案(见下文详述)和患者数据(1901),提出了初始剂量和/或方案(1902)。初始剂量和/或方案(1902)可以包括根据已知标准的推荐剂量和/或可以通过考虑与使用吸入器的患者先前治疗相关的数据和治疗说明和/或偏好来调整。

[0653] 考虑到推荐的药剂和/或方案,治疗指令可以包括比其他更严格的一些约束。例如,不管用户的偏好如何,可以不超过最大允许药剂,并且装置可以被配置为不允许过量。类似的,可以规定最小强制药剂,并且不管用户的偏好如何都不应该避免,并且装置可以被配置为在这种情况下向用户和/或护理员和/或医务人员发出不合规警报。任选的,可以预先(例如,基于一种或多种活性物质的治疗指数和/或根据医师绘制或批准的计划)和/或周期性地或在持续基础上(例如当用户使用装置遇到的特定事件的结果)施加约束。

[0654] 任选地,当首先分配吸入器和方案时,对患者实施初始方案(1902)。在这种情况下,患者需要在监督下(例如,2小时或更长的时间)吸入第一药剂或数个第一药剂。在所述时间周期的期间,在第一次药剂之前及然后偶尔至少在监督期间进行观察、记录和测量患者的症状和PD效应。另外或可选的,通过血液测试监测一次或以上的吸入以提取一些PK效应或完整PK分布。这可以包括施用若干不同药剂以建立个体化初始给药和/或方案。当采取和分析PK效应时,可以记录第一相关性(作为预定蒸发量/药剂的函数的血液浓度随时间的变化)。只要没有发生肾脏和/或肝脏功能的主要重量变化或多个变化,这种相关性对于给定的患者可以保持相同。可以使用第二相关性,例如一PD效应作为血液浓度随时间变化的PD效应,因为它对于整个群体是已知的。基于两个相关性,可以对每个患者确定随时间的个体初始药剂/PD相关性。任选地,测量直接相关性并将其用于给定患者,在随时间的PD效应之间作为预定蒸发量/剂量的函数。

[0655] 接收PKPD反馈(参见图19中的1903)被实现为包括几类用户指示/信息中的至少一个,包括用户半控制(自愿或非自愿)指示和用户不受控(非自愿)指示。

[0656] 接收PKPD反馈(1903)可以包括接收用户控制的指示和/或信息,其中用户可以提供关于感知和/或感测的效果和/或效果的期望范围的输入。例如,当用户对他提供的输入具有控制时,通过装置的用户接口和/或由从业者输入对询问的一个或以上的响应(例如,对疼痛程度和/或对精神活动效果的程度)。反应可包括按比例分级(例如,从1到10的疼痛量表)、是/否响应(例如,是否去除恶心或如果食物没有被呕吐食用)和/或效果的时间描述

(“你什么时候注意到疼痛开始消散了?”、“从吸入到询问期间疼痛感觉如何”等等)。询问可以是周期性的(例如,每天一次或每几个小时或在吸入后或作为吸入前的需要),并且可以仅限于治疗期的一部分。例如,询问可覆盖最初的6、12或24小时,以便确定方案,然后周期性的(例如,每天一次或每周一次或每月一次或根据需要)重复,以确认方案和/或鉴于进展情况重新调整。

[0657] 接收PKPD反馈(1903)可以包括接收用户半控制指示,其中用户可以参与测量用户的状态;虽然对于这些指示需要用户遵守,但是用户对结果具有很少或没有控制。例如,可以指示用户将传感器附接到他的身体,所述传感器与装置通信或允许感测性质(例如,眼睛发红)。任选的或替代的,用户接口可以例如通过跟随学生和/或指示用户执行任务来测试用户。任务的示例可以包括但不限于用眼睛在屏幕上标记;通过图案拖动屏幕上的标记而不接触墙壁;完成心理任务(如求解数学方程或回答问题);通过游戏测试记忆;和测试浓度。

[0658] 接收PKPD反馈(1903)可以包括接收用户不受控的指示,其中吸入器或与吸入器相联结的装置可以感测用户的一个或以上的属性作为用户状态的指示,并将其用作一个或以上的吸入药剂方案对用户的效果的指示。例如,在吸气期间感测嘴部温度和/或瞳孔大小而不提示用户,其中每一个可以指示PD效应并且因此用作PD效应;感觉震颤或震颤的变化;以及例如通过与由用户佩戴和/或植入用户中的传感器的相互作用来感测心率和/或血压。

[0659] 任选的和替换的,感测装置中的气流性质可以用作用户状态的指示,其中这样的气流性质可以包括流速、和/或流速的增加速率和/或程度、和/或吸入事件期间的流量变化率。例如,考虑来自一个或以上的基线值的变化,其可以指示例如健康(例如,由可能影响用户的吸入性质/模式的强度和/或疼痛显示)和/或集中或注意的改善或下降。

[0660] 如果需要,产生调节的方案(参见图19中的1904),以产生调整的药剂和/或方案。当发生以下一种或多种情况时,可能需要调整药剂和/或方案:

[0661] 1. 一种或以上的治疗的症状没有充分缓解;

[0662] 2. 一种或以上的精神作用效应超过给定的阈值;

[0663] 3. 治疗/副作用平衡低于给定阈值;和/或

[0664] 4. 发生需要考虑的情况的变化(例如突破性疼痛或错过的吸入事件)。

[0665] 要提到的是,试剂的给定活性可以被认为是尤其在不同情况下和对于不同受试者的期望效果或不期望效果。例如,镇痛、镇静和/或致幻的活性剂可能是止痛性质是治疗效果,并且致幻性质是有害效应。对于镇静,在一些情况下,这可能是期望的治疗效果,而在另一些情况下可能是非期望的。

[0666] 任选的和替换的,在产生调节方案(1904)中,剂量和/或方案包括共同给药的第二活性剂(或多于两种试剂),以减少药物的非期望的副作用。

[0667] 用于治疗神经性疼痛、偶发性突破性疼痛(BTH)发作和由于疼痛引起的不眠的症状的实例在图20中示出。

[0668] 图20是用于通过肺部递送活性剂治疗疼痛和失眠的方案的图示,其中红线代表疼痛水平,绿线代表活性剂的血液水平,其中活性剂是疼痛缓解以及镇静剂,并且在清醒期间通过使用各种药剂来被吸入。

[0669] 从图20中可以看出,肺部递送预定蒸发量(计算的药剂),从早晨6:30左右的清醒

到22:30之后的睡眠,其中患者是例如具有BMI为22的35岁男性,患者遭受慢性神经性疼痛,偶发性突破性疼痛(BTH)发作(在所呈现的一天中一次)和由于疼痛而无法睡眠,特别是难以入睡。根据上述,预测PK/PD分布并提出初始方案,以便在治疗窗口内维持活性剂对至少12小时的作用。考虑到整夜的疼痛增加,当没有施用治疗时,随后每1.5小时0.5mg,所述方案包括在上午7点所采取的例如1.2mg的第一药剂。

[0670] 在此实施例中,治疗效果需要一最小值,其是基于感知有效治疗效果确定所需的最小药剂;及一最大剂量,其是根据至少一种或以上的PK/PD效应和任选的作为最小值的函数。最小值可以根据所治疗的症状/疾病而变化。最大值可以例如根据一天中的时间和患者日程和偏好而变化。

[0671] 图20还显示,此方案将疼痛(红线)从上午7点之前的高值减小到在患者经历BTH的剧烈疼痛时保持在允许的窗口内直到约14:30的值。作为响应,调整所述治疗窗口。在此实例中,所述药剂的高阈值增加,因为鉴于严重的疼痛,一些过度的精神活性作用变得可耐受甚至是期望的。此外,窗口的底部范围向上移动,因为减轻疼痛所需的药剂变得更高。

[0672] 如图20中可进一步看到的,通过施用2.4mg的吸入来治疗BTH发作,这导致预期的疼痛减轻伴随高的镇静作用。一旦疼痛恢复到可耐受的,重新建立初始治疗窗口,并重新开始进行初始方案。这种返回到初始方案和治疗窗口的重建可以是突然的,如图所示,或者是渐进的。另外,窗口的顶值和底值可以同时或在单独的时间改变,如图所示。

[0673] 如图20中可进一步看到的,在由患者(预先或实时)指定为就寝时间的一时间,调整药剂。这是因为困倦的PD效应从有害效应改变为治疗效果。患者在预期的睡眠时间之前约30分钟施用2.4mg的药剂。在醒来之前,可以逐渐或突然地调整剂量,使得任何深夜吸入在早晨不会有过度的效果。

[0674] 实施例4

[0675] 肺部递送方案

[0676] 以下是根据本公开的一些实施例的在此提出的方法、装置和系统的使用的示例。

[0677] 一MDI装置,例如如图16和/或17中所描述的,装载有多个预加重(pre-weighted)的箱体,每个箱体包含一种或以上的可挥发的药物活性剂的物质。如上所述,根据针对特定患者的群体和/或PK效应获得的PK/PD数据,MDI被预校准和预设以释放药物活性剂的预定蒸发量。

[0678] 例如如上文在图9中所描述的此系统,预加载有关于患者的个人信息(例如,PK变量)和他或她的医疗状况和历史,关于试剂的肺部递送的预定蒸发量和时间间隔的数据(给药和方案);关于预先选择的药代动力学分布和/或预先选定的药效动力学分布的数据;涉及对患者选择或确定的期望的治疗效果和可容忍的不良作用(治疗窗口)的数据;关于各种条件(毒性、睡眠、警觉和运动技能、认知功能、休息等)的安全阈值的数据;以及与系统过去使用相关的数据(如果有的话)。

[0679] 在初始使用期间,患者正在使用系统来运行一组用于患者的初始化测试,以在暴露于活性剂之前使用多个非侵入性客观(可测量的生物标志物)和主观的(报告所感知的)测量来确定基线状态)数据收集程序的各种个人PD效果。这些基线测试周期性地,即每小时、半日、每日、每周、每月、每次需求和在药剂/方案的给药和改变之前。要提到的是,在肺部递送之前,即在任何试剂被递送至患者之前,可以获得个人PD效应,因此将其视为个人

PD效应的基线值。例如,如果个人PD效应是疼痛水平,则系统在零量的试剂的影响下记录疼痛水平。

[0680] 然后,患者在监测所有或一些生物标志物(客观和主观的)之后,使用MDI装置,在试剂的预定蒸发量或试剂的多种预定蒸发量的肺部递送之后,以预定的时间间隔(预定的剂药/方案)递送。

[0681] 在一些实施例中,监测包括确定个人PD效应。各种参数可以由患者通过例如患者接口自主的提供,而其他参数可以由系统、传感器和/或从业者接口独立地收集。例如通过患者与患者接口显示器互相作用,将个人感知的参数,例如感知的治疗效果(例如疼痛水平)和感知的不利影响(例如精神活动水平)插入到系统中。用于获得个人感知参数的应用可以例如可视的向患者呈现图形,诸如条形图,患者可以基于他感知的效果概念来修改该图形。

[0682] 其他个人PD效应可以包括生物标志物的存在和/或水平。

[0683] 在一些实施方案中,使用一个或以上的传感器确定生物标志物的存在和/或水平。任选的,传感器是移动个人装置(诸如智能手机、手持装置、可佩戴装置、腕部装置或集成眼镜装置)的公共组件,其被用于基于可以推断出的生物标志物收集指示。或者,通过与移动个人装置配对的外部元件来检测和测量生物标志物。

[0684] 可以用作从患者获得参数的传感器的组件可以包括:触摸屏,可以用于例如评估灵巧性、眼手协调和/或记忆和认知状态;例如,可以使用陀螺仪、加速度计、近接传感器和/或手势传感器,例如IR传感器来评估运动技能;相机和/或光源可以用于例如检测视觉跟踪、扫视方差、眼睛血管扩张、瞳孔扩张和/或脉动;可以使用RGB照明,例如,以评估环境感知;可以使用磁力计和/或GPS来例如评估取向;例如,可以使用扬声器和/或麦克风来评估听觉和/或声乐技巧;可以使用温度和/或湿度传感器,例如以评估体温。

[0685] 可以借助于例如配置在患者接口和/或MDI装置上的一个或以上的应用程式来确定附加的生物标志物,所述应用程式被设计用于测试患者的认知、精神、运动和/或身体状况。

[0686] 生物标志物评估方法可以包括扫视眼运动评估(例如扫视运动)、记忆测试、自适应跟踪、手指敲击评估、身体摇摆评估、视觉模拟比例匹配和/或其他评估方法中的一个或多个。在一些实施例中,应用程式被设计为使用本领域中已知的各种认知任务来测试患者,包括例如反应时间、注意力、视觉空间跨度、空间-时间推理、名称回忆、叙述回顾、面部回忆、面部关联、构造、语言流畅性、对象命名、隐式记忆、逻辑推理和/或其他认知任务。

[0687] 在一些实施例中,所收集的参数被存储在患者接口的存储器中,例如如图9所示。任选的,收集的参数被传送到医师的接口,例如如图9所示。在一些情况下,在MDI装置的使用期间实时传送参数。

[0688] 在使用期间,如果患者的症状没有减轻和/或存在高于某一阈值的不利影响,根据客观和/或主观测量或任何其他原因,可以修改药剂和/或方案。在一些实施方案中,患者借助通过患者接口输入个人感知的PD效应来启动药剂/方案调节。系统可以执行与其他PD效应相关的一系列数据收集,客观和主观的,与患者输入的个人感知的PD效应相关的分析数据以及安全截止值,并且警告患者允许的、推荐的和/或规定的药剂/方案。例如,系统可以警告患者/从业者非安全药剂/方案或无效剂量/方案;和/或根据记录在系统的数据库中的

规定药剂/方案或过去经验向患者/从业者警告不同剂量/方案;和/或通知患者每天时间、活动和位置(“当天太早”,“离家太远”,“在移动的车辆中”等)的任何给定药剂/方案的后果。监测和记录药剂/方案的基于PD的个体化以供将来参考,并且可以转化为重新确定的初始蒸发量和方案。

[0689] 此后,患者接口自动修改药剂量/或方案,同时通过安全阈值和/或其它阈值(例如医师最初定义的阈值)限制进行调制。另外的或替代的,医师在接收到个人PD效应时,例如使用患者接口修改药剂和/或方案,并且指令被传送到患者接口和/或MDI装置。任选的,医师为患者重新选择个人PD分布和/或重新选择适合患者的治疗窗口的个人药剂/方案。另外的或替代的,患者和/或医师手动操作MDI装置(例如通过激活装置上的按钮或开关),以设定期望的药剂和/或方案。

[0690] 实施例5

[0691] 使用活性剂组合的治疗

[0692] 根据本公开的一些实施方案,活性剂组合治疗可包括提供协同效应(synergistic effect)的活性剂;提供相同效果但各自具有不同优点或缺点的活性剂;一活性剂,增强或减弱另一种或其他活性的(例如,改变彼此的有效治疗窗口或治疗指数);提供矛盾效应的活性剂。

[0693] 根据一些实施方案,例如通过使用目前描述的装置实现的组合治疗的潜在益处包括但不限于多种活性剂中的每一种的精确给药以及每种吸入事件和活性剂之间和/或吸入事件之间的精确比例。

[0694] 例如,在一些实施方案中,对于每种试剂递送涉及不同药剂和/或不同给药时间间隔的复合方案的能力。例如,装置可以包括储存库或药剂单元的一个或以上的储存器,其中至少一些包含不同量和/或一种或多种活性剂的组合。因此,可以选择药剂单元或一组药剂单元以提供期望的结果或组合。另外或任选的,通过控制允许从一个或以上的药剂单元蒸发的活性剂的量来提供一组合物,且是通过加热包含试剂(例如植物材料)的物质的温度和持续时间和/或借助控制通过物质的气流来实现。

[0695] 目前提供的组合治疗的其他优点可以包括增加的依从性和用户误差的减少、至少通过精确监测其实现,以及实时地进行方案调整以纠正错误和/或响应意外事件。

[0696] 对组合治疗的控制可以包括同时或基本上同时递送多于一种活性剂,其可以例如使用以下进行:

[0697] i. 具有多于一种活性剂的药剂单元;

[0698] ii. 具有快速连续使用的不同活性剂组合的多个药剂单元;和/或

[0699] iii. 同时使用具有不同活性剂的多个药剂单元。

[0700] 两种或更多种不同活性剂或活性剂组合物的吸入事件之间的时间可以基于它们的PK和/或PD效应以及活性剂之间期望的重叠或缺乏来选择,任选的考虑一种活性剂可能对另一个的PK和/或PD效果同时存在于用户中时。任选的,注意减少吸入次数以改善患者的舒适度和/或顺应性。

[0701] 根据本公开的一些实施方案中,一共同给药方案包括,例如一种或以上的:

[0702] i. 每种活性剂具有其自己的独立方案;

[0703] ii. 活性剂以依赖性方式递送(例如,在施用第一活性剂之后的给定时间段内递送

第二活性剂)；

[0704] iii. 根据需要给予的活性剂，例如立即剂量，根据使用者的要求递送以治疗突发性疼痛或减少精神活性作用；

[0705] 两种(或以上的)活性剂的同时递送可以包括使用：

[0706] a. 在其中具有多于一种天然存在的活性剂的植物(注意：可以选择植物品种以提供所需的活性剂比例)；

[0707] b. 混合不止一种具有不同药物组合的植物材料；例如与包含过量的第二活性剂的其它植物材料相比，各自包含过量的不同活性剂或具有过量的第一活性剂；

[0708] c. 提取的活性剂的组合，或任选的将包含一种或以上的活性剂的一种或以上的提取物加入到也包含一种或以上活性剂的植物材料；

[0709] 根据本公开的一些实施方案，可以通过在装置内提供包含不同活性剂的不同药剂单元并控制其相对蒸发时间来递送共同给药方案，以允许不同活性剂或活性剂的选择性蒸发，每种是用于不同的吸入事件(例如，通过选择具有所需组成的药剂单元和/或通过匹配多个药剂单元以提供所需量/活性剂的组合)。

[0710] 实施例6

[0711] 用户/医师接口输入和输出

[0712] 以下是根据本公开的一些实施例的用户接口输入类别的呈现。

[0713] 通常并且任选地，用户接口可以提供来自用户的反馈，指示以下各项中的一个或多个：

[0714] 1. 用户身份；

[0715] 2. 感知或测量的治疗/剂量/方案的治疗或不良反应；

[0716] 3. 来自用户的关于时间和/或可接受和/或期望的治疗或不良作用的说明/请求。

[0717] 可以通过用户响应(密码、模式输入或其他质询请求)或通过生物测定装置(面部和/或语音识别、指纹、视网膜扫描)来监视用户身份。可以通过热感测、电荷和加速度测量来监测使用活动(装置保持/抓握、吸入、不活动)。

[0718] 感知或测量的治疗或副作用可包括治疗相关效应(疼痛/恶心/PD水平)和/或副作用(PD)中的一种或多种，并且能以不同类别的适应症提供：

[0719] 任选的，可以周期性地询问用户(例如，每天一次或每几个小时或在准备吸入或作为吸入之前的要求)，并且可以仅限于治疗周期的一部分。例如，询问可以覆盖最初的6、12或24小时，以便确定方案，然后周期性的(例如每天一次或每周一次或每月一次或根据需要)重复，以确认方案和/或鉴于进展情况重新调整。

[0720] 任选的，用户可以随意与接口交互作用。

[0721] 用户接口可以用于用户控制的指示/信息。示例包括自愿的数据输入，或响应于装置和/或从业者的询问(例如，对分级疼痛程度和/或对精神活动效果的程度的请求的响应)。

[0722] 用户半控制指示由参与测量他自己的状态的用户来进行示例。在这种情况下，对于这些指示需要一些用户合规性，但是用户对所述结果具有很少的或没有控制，因为这些结果表示在装置的输出和响应中，例如预定蒸发量的确定。

[0723] 多个范例包含：

- [0724] 用户使自己接受一传感器(例如,眼睛发红或心率传感器);
- [0725] 用户执行一测试,诸如玩游戏或指示用户执行任务,例如在监视他的瞳孔的同时用他的眼睛在屏幕上跟随标记,通过图案拖动屏幕上的标记而不接触墙壁;完成精神任务,如解数学方程或回答冗长的问题;游戏记忆和/或集中游戏;等等。
- [0726] 用户不受控指示包括与感测一个或以上的用户属性以提供用户状态的指示相联结的用户接口,并且使用所述信息来控制预定蒸发量、药剂和/或方案的确定,从而控制用户的一种或以上的治疗/副作用。
- [0727] 范例包含:
- [0728] 感测可以指示高PD效应的口腔温度或瞳孔大小;
- [0729] 感觉震颤或震颤变化;
- [0730] 感测心率和/或血压,例如通过与用户佩戴和/或植入用户的传感器相互作用;
- [0731] 感测由用户引起的装置中的气流性质。这样的气流性质可包括吸入事件期间的流速和/或流速的增加速率和/或流速的变化程度和/或速率中的一个或多个。例如,考虑来自一个或以上的基线值的变化,其可以指示例如健康的改善或下降(例如,通过可能影响用户的吸入性质/模式的强度和/或疼痛显示)。
- [0732] 任选的,用户可以提前和/或在吸气会话期间通过用户接口向装置提供指令/请求。
- [0733] 多个范例包含:
- [0734] 将给定的方案/感测的效果定义为要被保存,以便可以在将来使用中重复。例如,一个精神活动状态可以由用户定义为期望的“默认”条件,而另一个精神活动状态可以被定义为“足够无痛”,而另一个精神活动状态“有益于执行特定任务(例如驾驶)”。这样的指定可以受到例如基于医师的输入或一段时间的最大允许剂量等由装置施加的约束。任选的,在随后的吸入中,可以提示使用者指示满足此所需效果的程度,以便在持续的基础上改善给药方案;
- [0735] 一般方案请求(例如睡意成为期望的影响并且不再是非期望的副作用的睡眠时间;需要特别意识的时间,例如工作或学习或驾驶课程);
- [0736] 任选的,由用户提出的药剂请求或方案请求或给药方案在由装置实施之前被发送给医师以供批准。任选的,仅当所述装置不能在不超过预先输入的约束的情况下执行请求时,发送请求。任选的,一些约束是刚性的,并且不管医师的批准(例如,致死剂量)而不能超过;
- [0737] 用户接口可以允许用户手动的(例如,在触摸屏上或由装置捕获的图像等)全天绘制/规划他的精神活动状态,并且使装置相应地适应所述方案。用户可以在基于时间的图表上绘制表示一天中期望的心理活动的心理活动水平。任选的,用户定义精神活动状态和治疗状态,即用户参与判断治疗窗口,并且装置计算已知或预期实现期望的PKPD平衡的足够方案,只要其也落入任何任选的预施加的约束;
- [0738] 计划外的变化(例如,意外需要执行需要提高的意识或其他计划变化或突然的医疗需求如突破疼痛的任务);
- [0739] 暂停装置或缺少课程。任读地,所述装置对于允许打盹的时间量施加限制;
- [0740] 根据一些实施例,装置提供时间和位置相关治疗,其基于与装置通信的传感器和

患者的个人治疗信息。传感器提供时间和位置数据(基于GPS/WiFi等)和/或通过用户接口提供位置数据,并且确定特定治疗窗口有效的边界,从而选择时间/位置相关药剂和/或方案,以及特定时间/位置相关警报集合。

[0741] 通过例如基于GPS或基于WiFi或基于输入的地理位置信息(例如,地理围栏)设置关于药剂/方案/装置操作的特定位置和/或时间相关约束。例如,在一些区域中施加不同的药剂和/或方案边界(例如,工作对家庭)。例如,默认自由度由医师在提供装置时进行规定。一个或以上的其它自由度可以预先设置或根据请求计算。这些自由度可以表现为治疗(治疗窗口)中的边界。任选的,治疗窗口可以是位置相关的。例如,用户的工作场所可以被指定为不允许用户达到某种精神活动状态的区域,而用户的家庭地址以及任选的在深夜和夜间被认为是自由精神活动区域(其他类型的地方被预期用于任何种类的默认预设置)。任选的,由用户接口提供的警报是位置敏感的,使得例如声音或音量可以在工作场所中被限制;和

[0742] 一用户接口,配备有用于存储、分析和使用关于用户偏好、日期活动和位置等的信息的数据库。

[0743] 用户接口输出可以包括例如通过电子邮件或文本消息提供给用户、医师的护理人员或医疗中心的自动化文本消息。

[0744] 所述输出可以一般的或单独的供个别用户使用。

[0745] 以下是一些具体的例子:

[0746] 为患者、护理人员或任何预先指定的个人或系统提供的输出和/或警报,设计为当处于相对高的精神活动状态时辅助和/或保护用户。当感觉到和/或预期和/或在用户请求时,例如当达到某些精神活动水平时向指定接收者(例如,亲戚或邻居)产生警报,可以执行以下操作:

[0747] 在用户的个人智能手机和其他装置上设置不利影响(精神活动)级别的消息,例如“请勿打扰”。例如,当用户经历某种不利影响水平时,来自预选呼叫者的呼叫被自动的用文本消息阻止和/或响应以指示用户不可使用,从而潜在地减少治疗课程期间的焦虑;

[0748] 当预期急性副作用(例如,基于方案和/或在治疗期间)时,可以给出“预期警报”。在这种情况下,接口可以将用户引导到安全的环境,提供将情况传达给预先选定的接收者的可能性,建议准备好食物/饮料以减轻不利影响,从装置制备解毒剂剂量以作为紧急预防措施,和/或向护理人员 and/或医师提供通知;

[0749] 用户的不利影响水平的可视实时表现可以被提供成,例如图形、图表、数字、条、线或任何其他视觉表示。任选地,此表现可以由用户和/或医师和/或护理者随时观看。视觉表现可以包括从一个或以上吸入器获得的关于所采用药剂的数据,以及模拟精神活动性PD的PK/PD算法,用户吸入器使用的历史及其效果和感测信息。

[0750] 医师接口可以包括例如由医师提供的方案。所述方案可以施加于用户或视用户接受而定。任选的,方案包括允许用户和/或装置在没有医师干预或批准的情况下修改方案的自由度。在这种情况下,可以在治疗期之前和/或之后通知医师。

[0751] 医师接口还可以被配置为当用户达到某些不利影响水平(例如,特定的精神活动水平)时或当使用即将达到特定的不利影响水平时呈现一组特定警报,因此医师可以追踪当用户处于所述状态的所有可用参数。任选的,一旦用户达到/大约达到特定的不利影响水

平,医师可以设置要发送给用户的“个性化信息”。

[0752] 医师可以能够批准/拒绝/修改通过用户选择或请求的给药方案。

[0753] 根据本公开的实施例,用于获得任何类别中的输入的用户/医师接口可以包括允许上述示例(包括用户控制或缺少其和视觉示意图、声音、文本等)的任何接口。传感器可以集成在吸入器装置中或者以其他方式关联或与其连通。传感器可以是专用传感器,或者可以从用于其他用途的装置(例如,与心脏相关性质的起搏器通信)中获取。

[0754] 环境传感器可以提供关于用户活动的信息,作为用户的PD和/或健康的指示。示例包括心率传感器、起搏/运动/速度传感器和GPS位置。

[0755] 尽管已经结合本发明的具体的实施例描述了本发明,显然许多可选方案、修改方案和变型例对于本领域技术人员将是显而易见的。因此,旨在涵盖落在所附权利要求的精神和宽泛范围内的所有这样的可选方案、修改方案和变型例。

[0756] 在该说明书中提到的所有的公开、专利和专利申请的全部内容通过引用合并于本说明书中,合并的程度就好像每个单独的公开、专利或专利申请具体地且单独地表明通过引用合并于本文中那样。另外,在该申请中任何参考文献的引用或标识不应解释为承认这些参考文献是作为本发明的现有技术而提供的。在使用分节标题的程度上,这些参考文献不应解释为必要地限制。

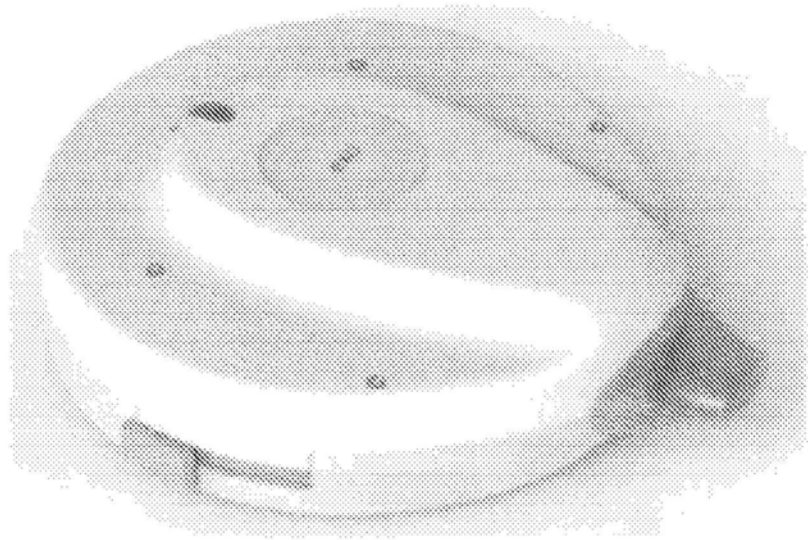


图1

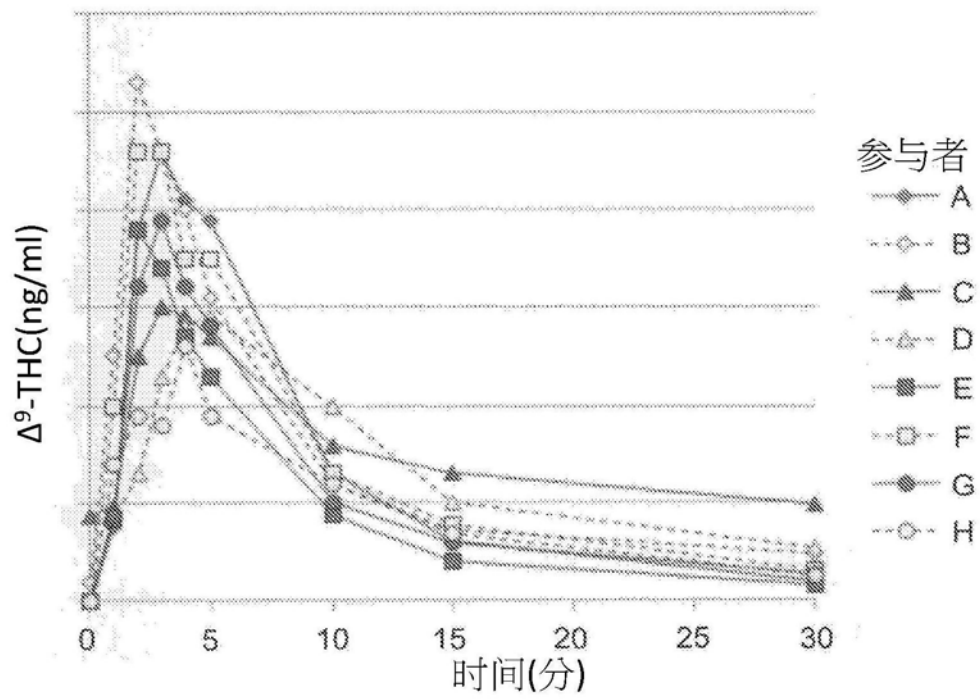


图2

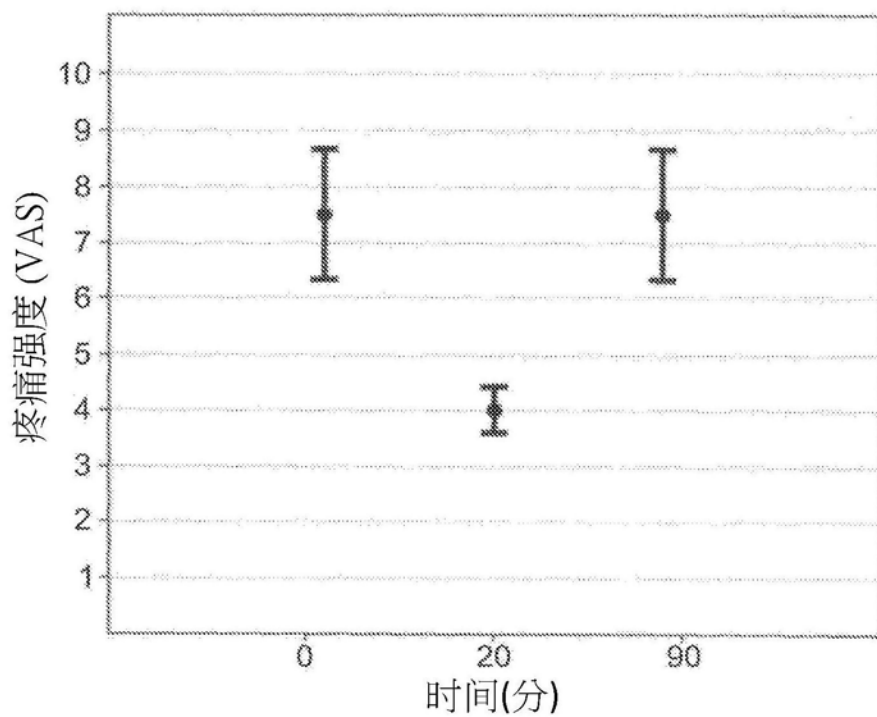


图3

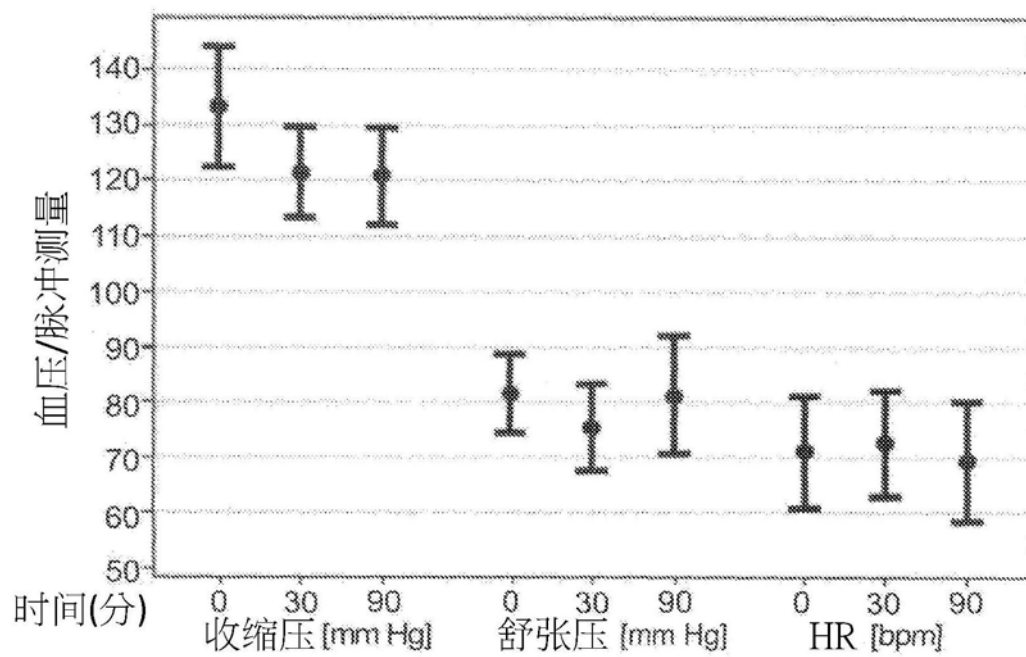


图4

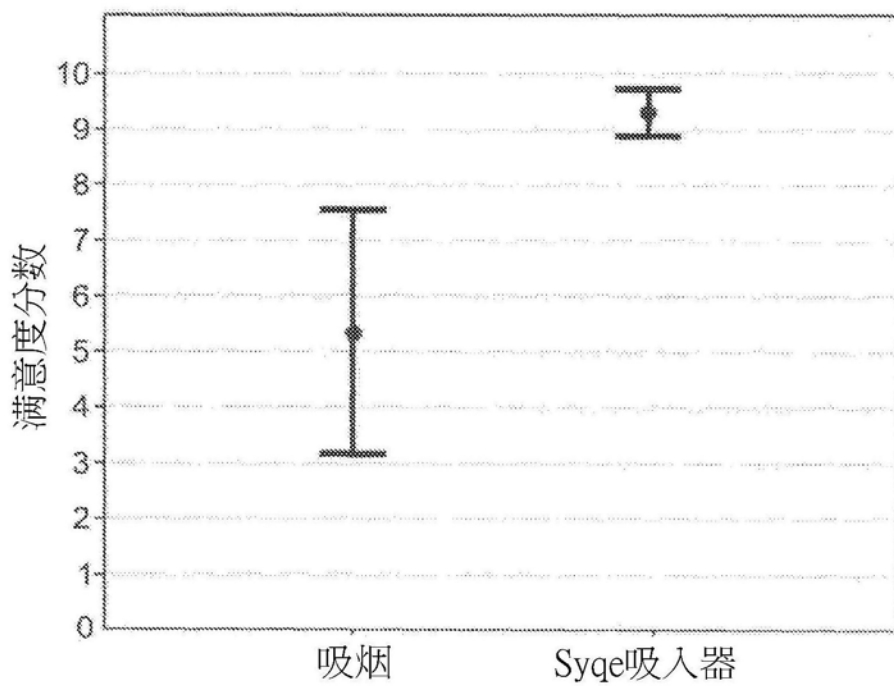


图5

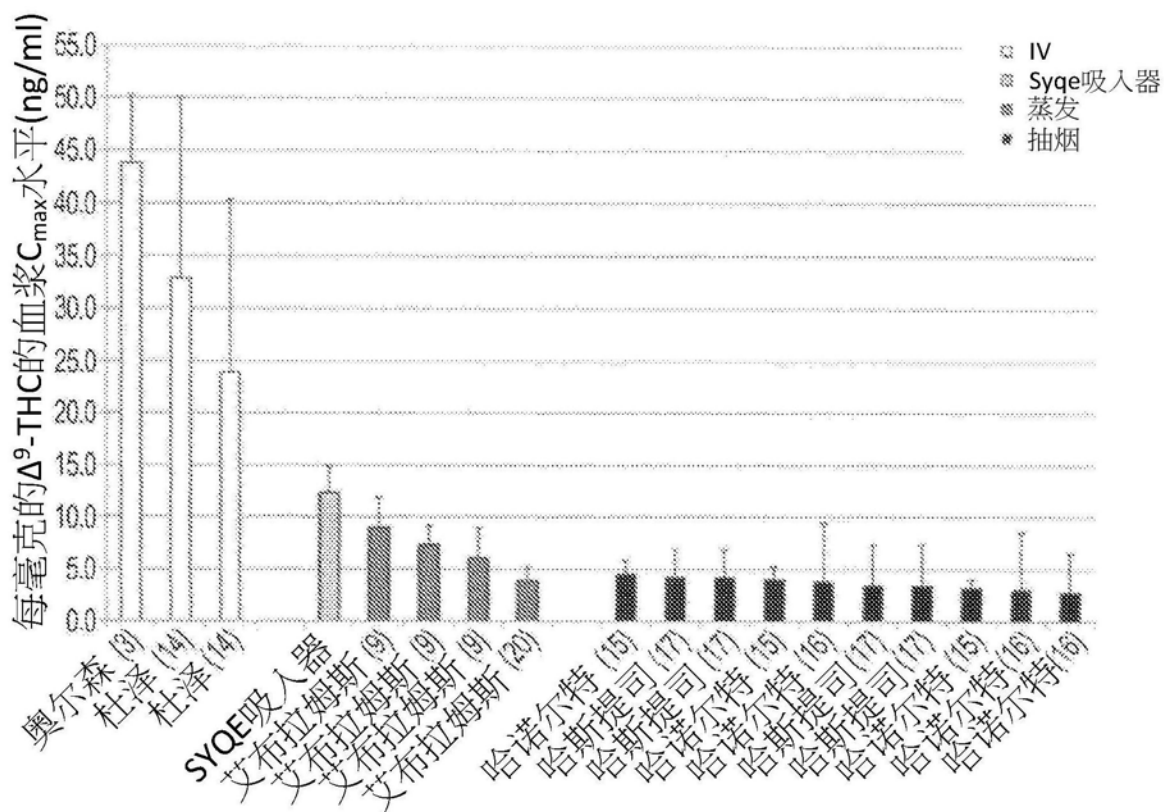


图6

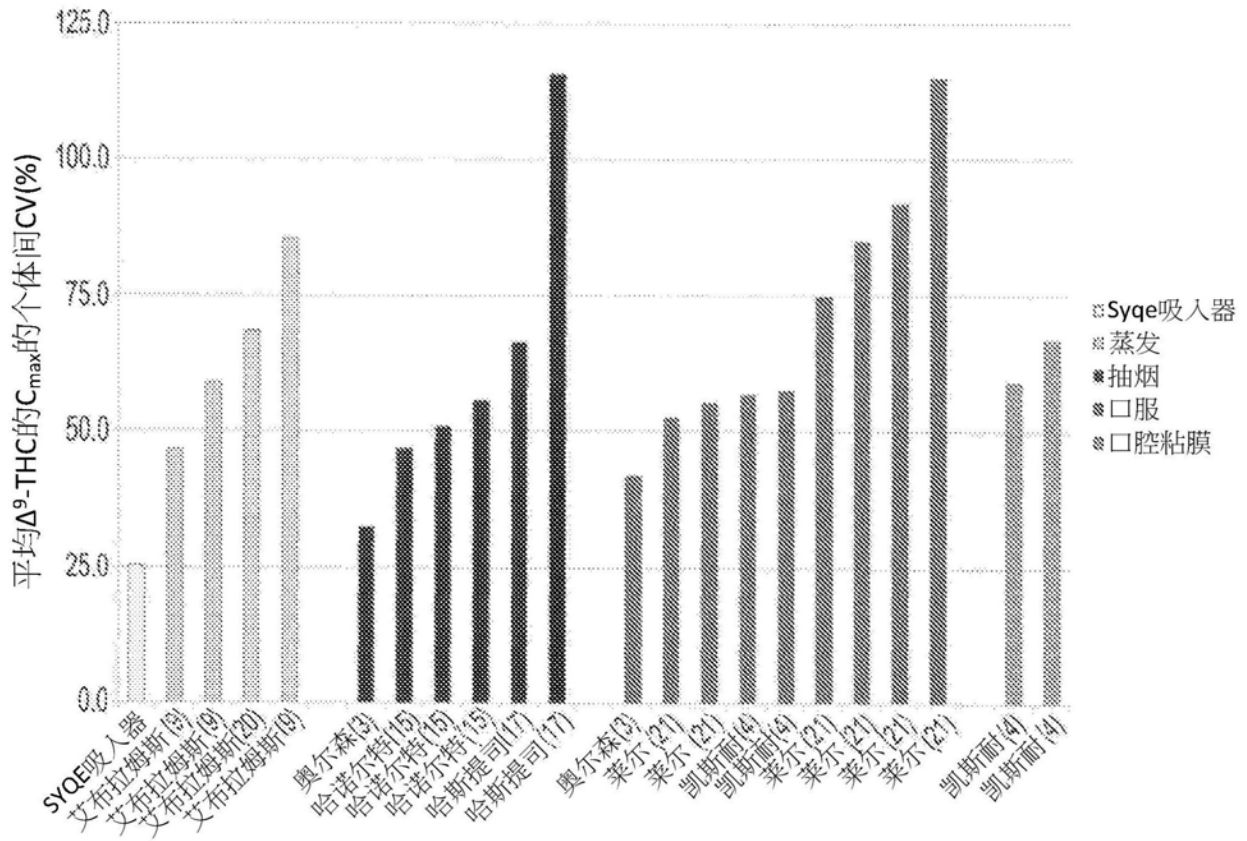


图7

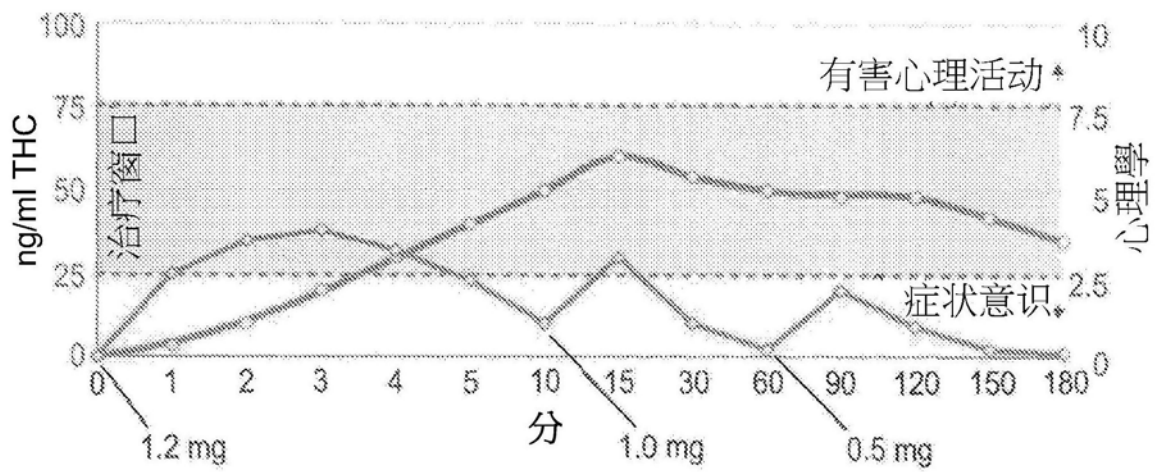


图8

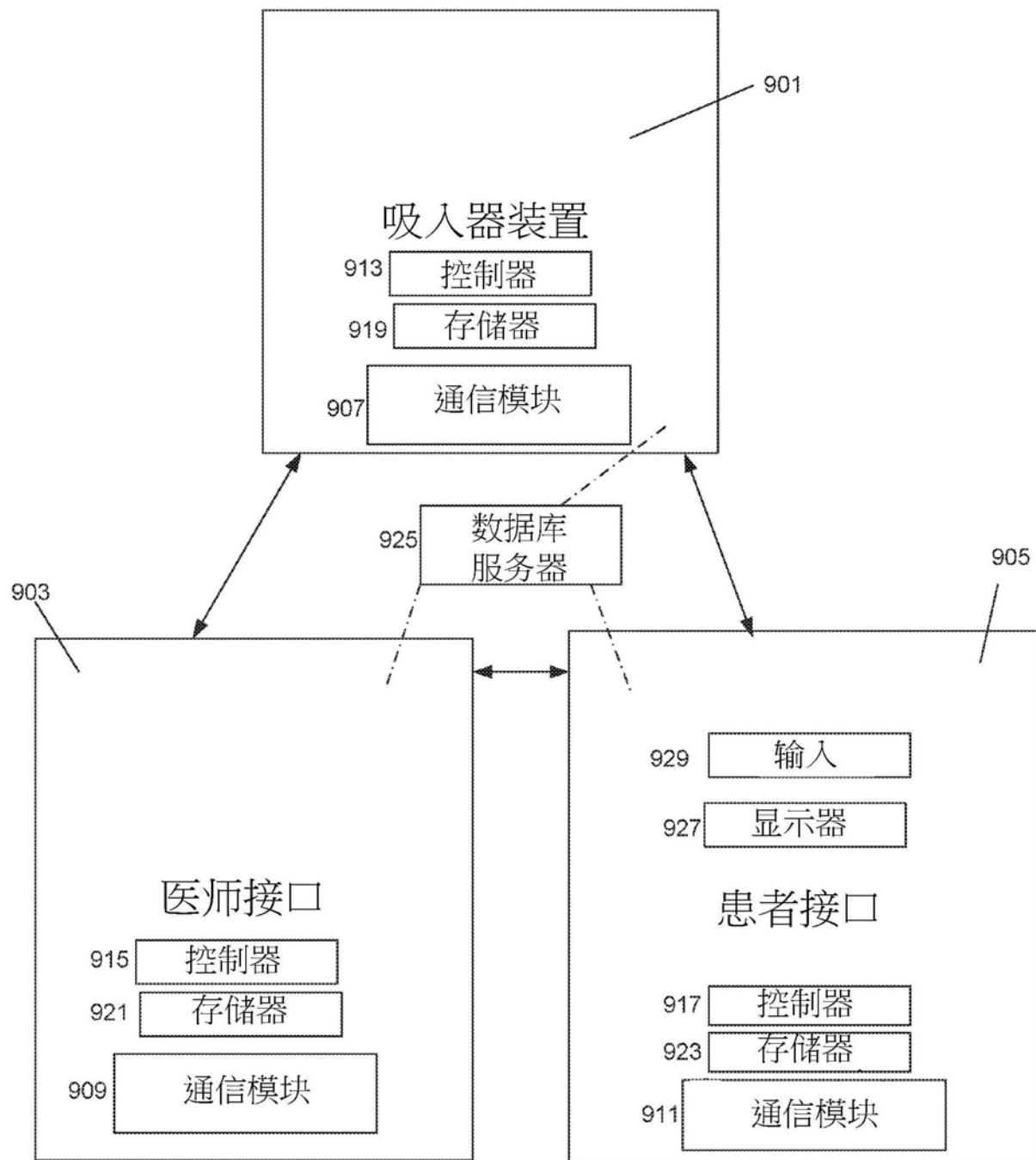


图9

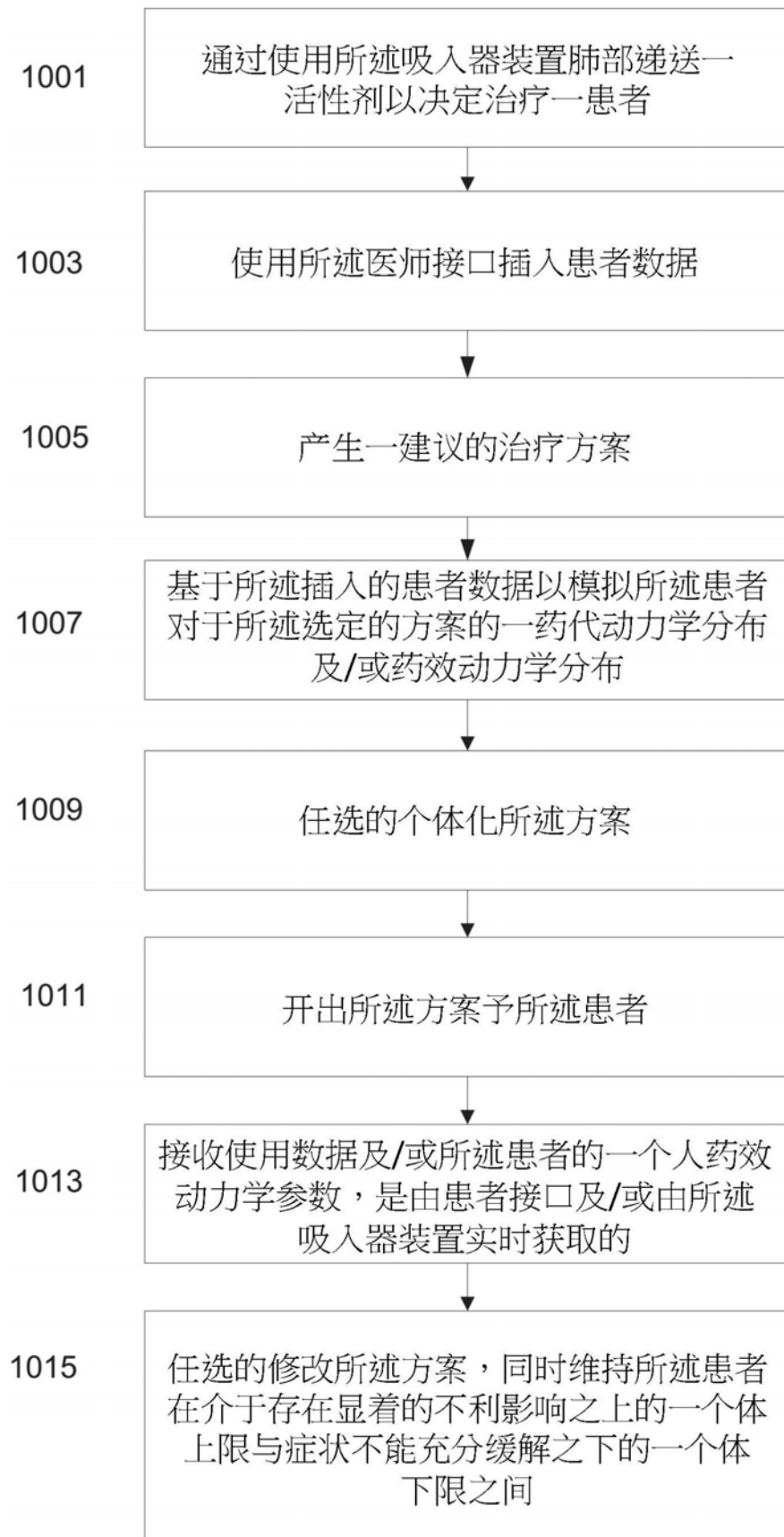


图10

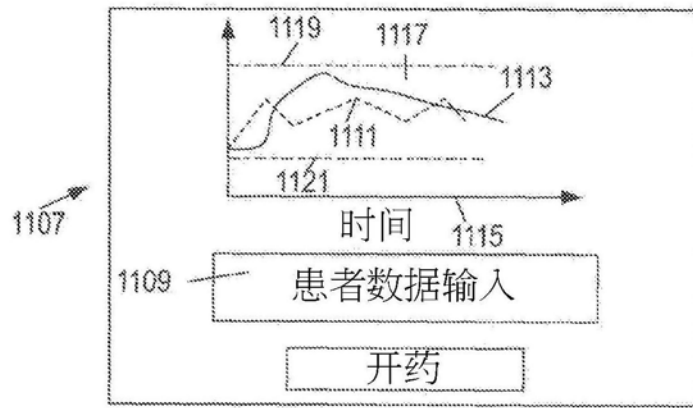


图11A

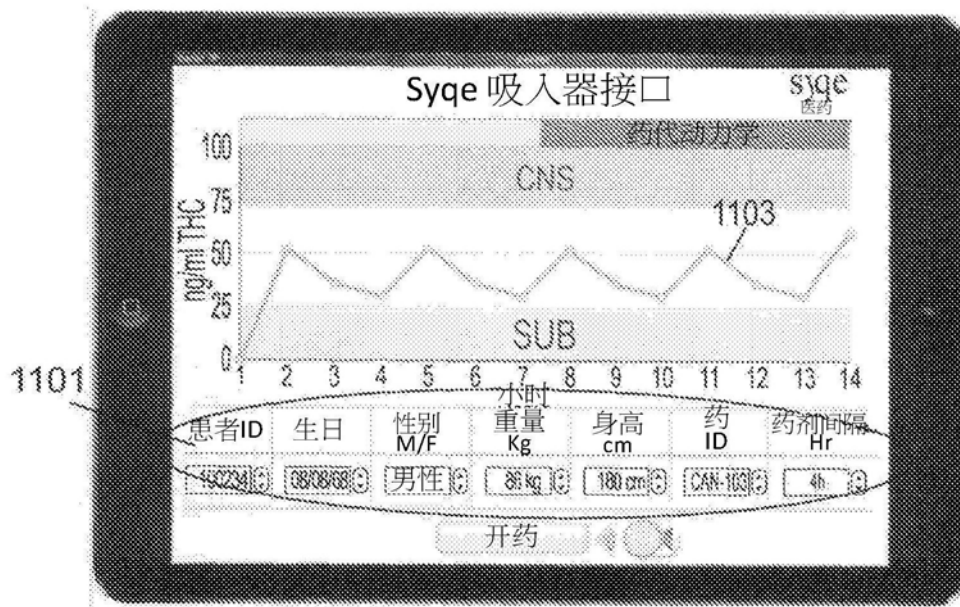


图11B

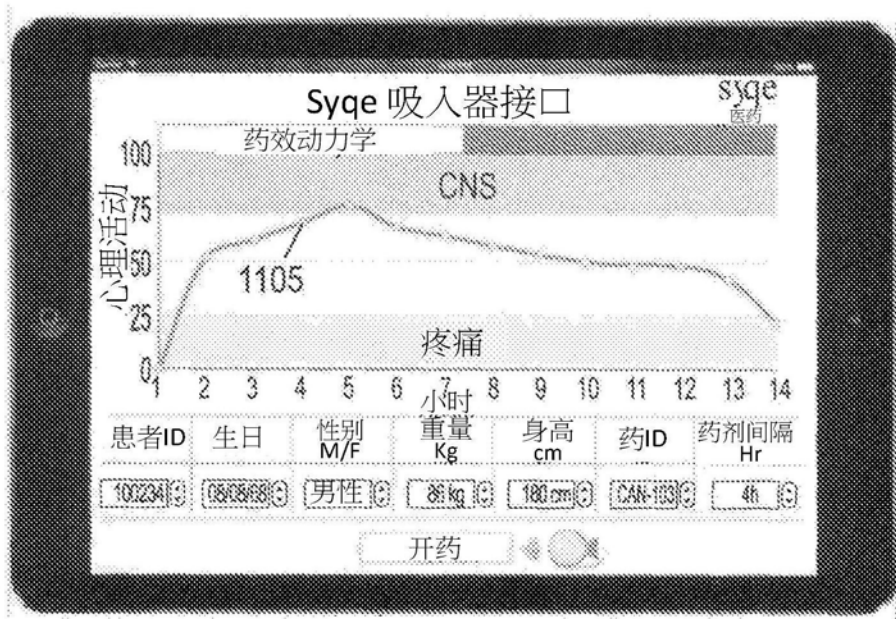


图11C

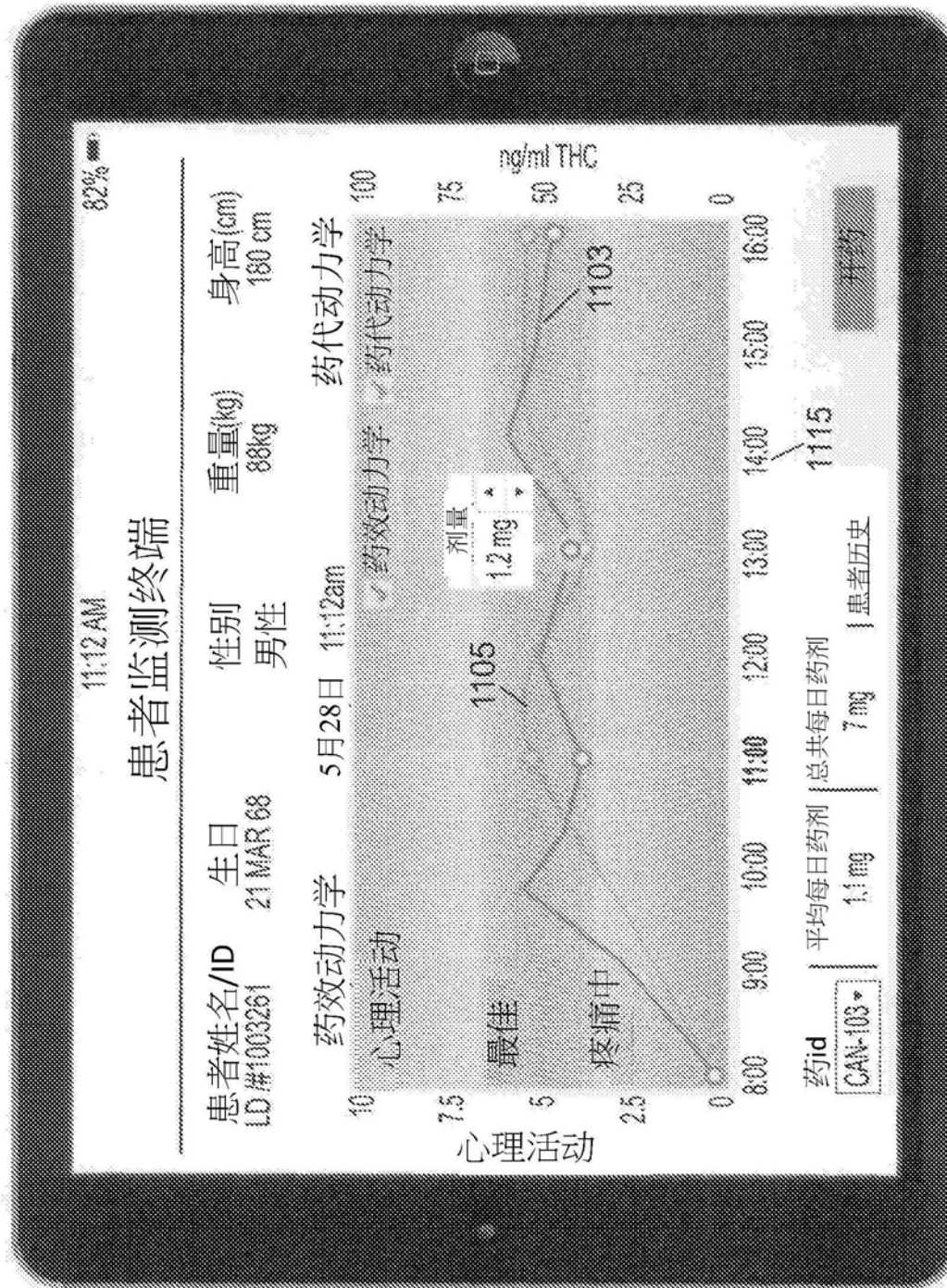


图11D

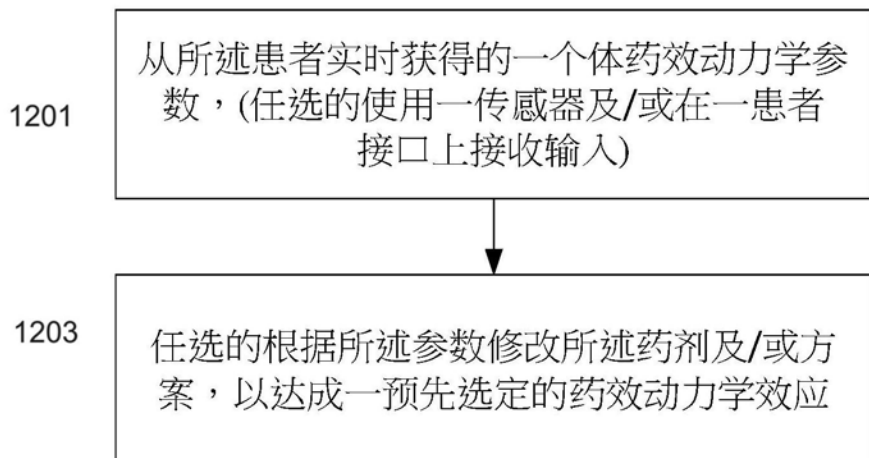


图12



图13A

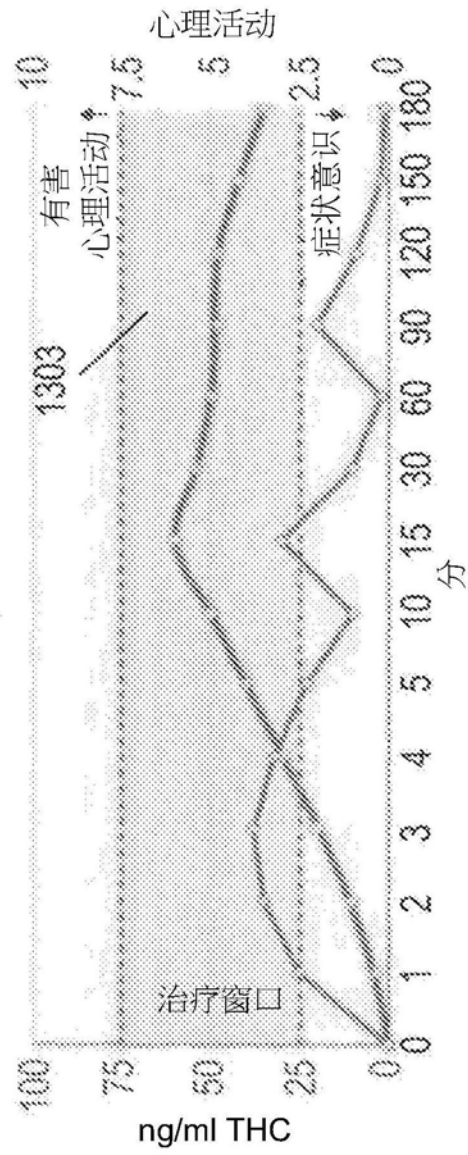


图13B

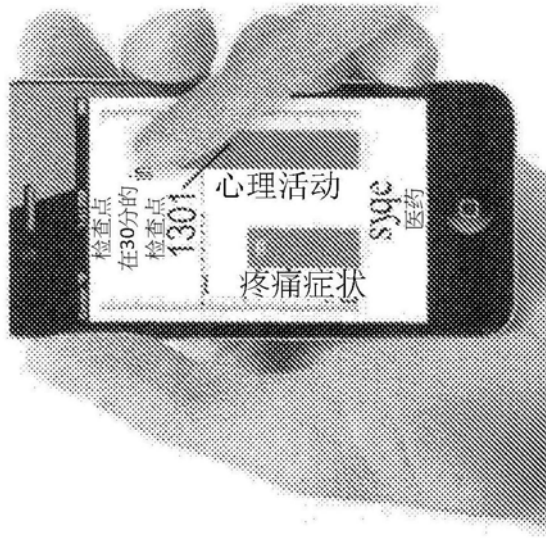


图13C

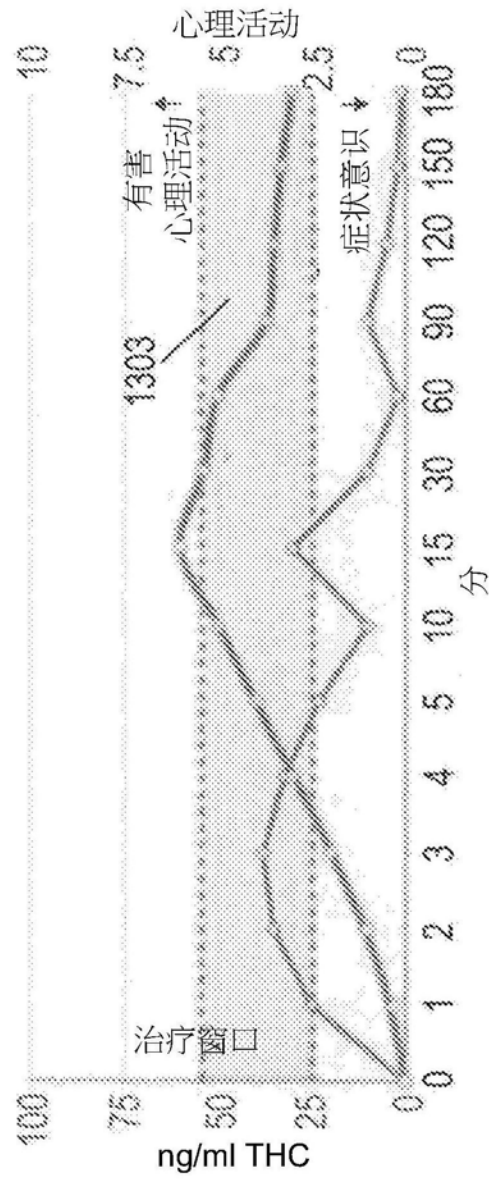


图13D



图13E

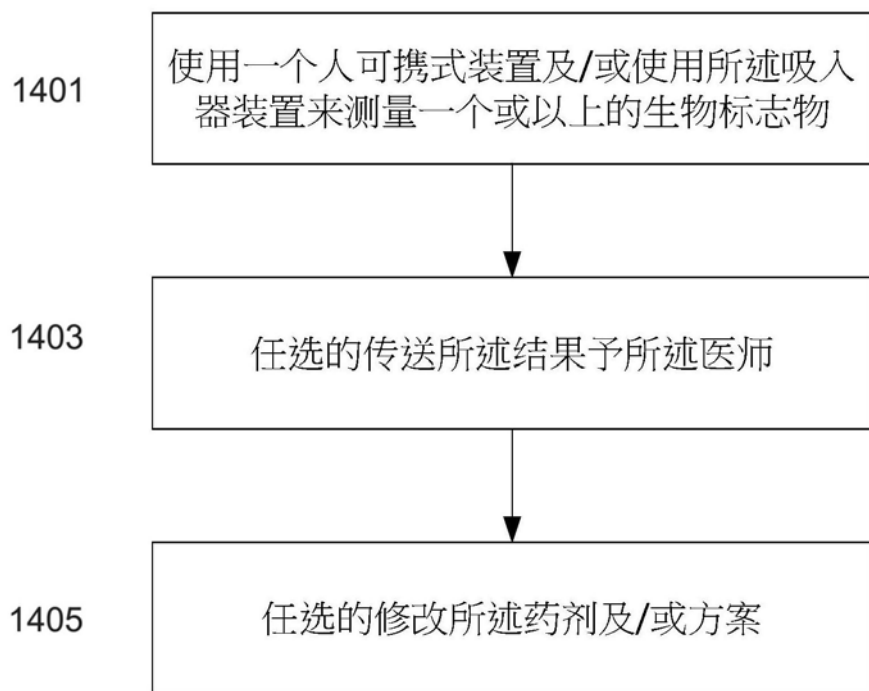


图14

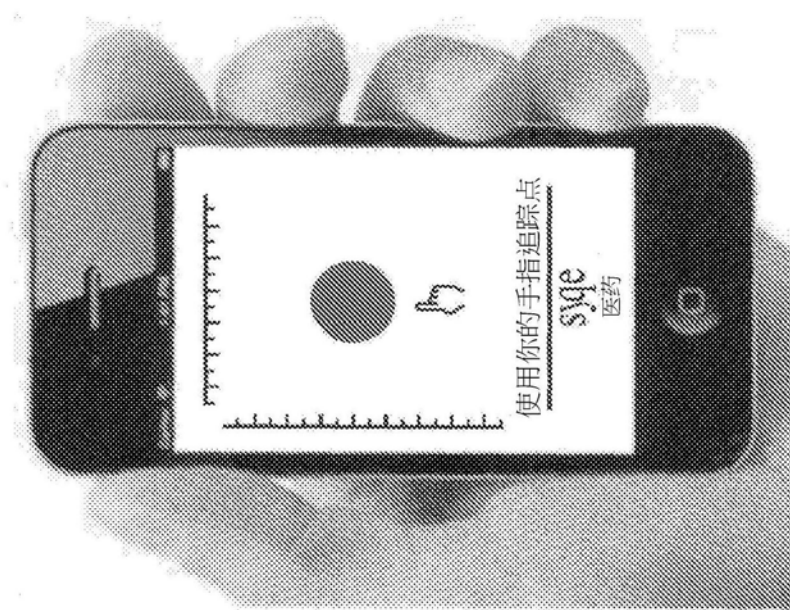


图15A

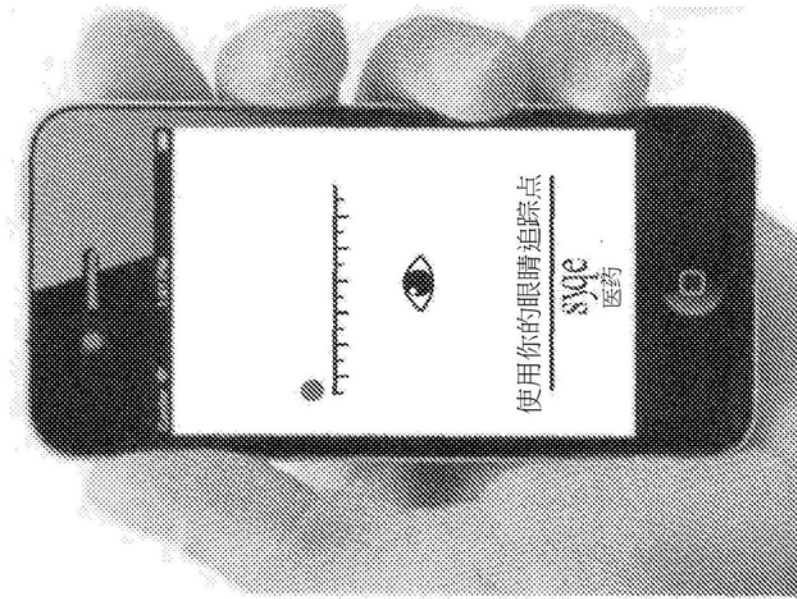


图15B

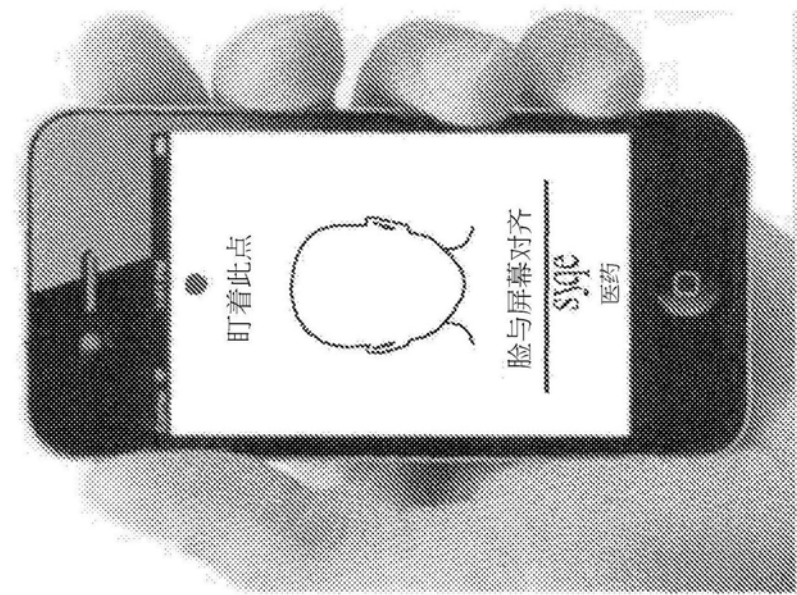


图15C

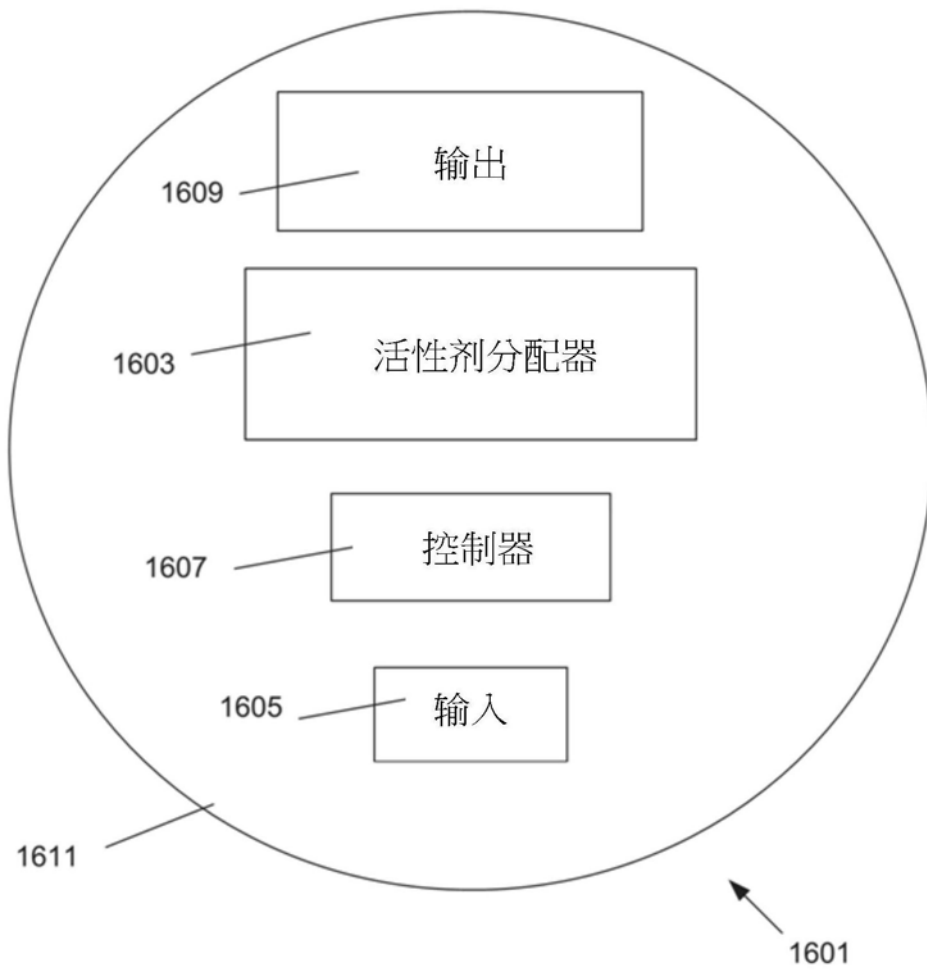


图16

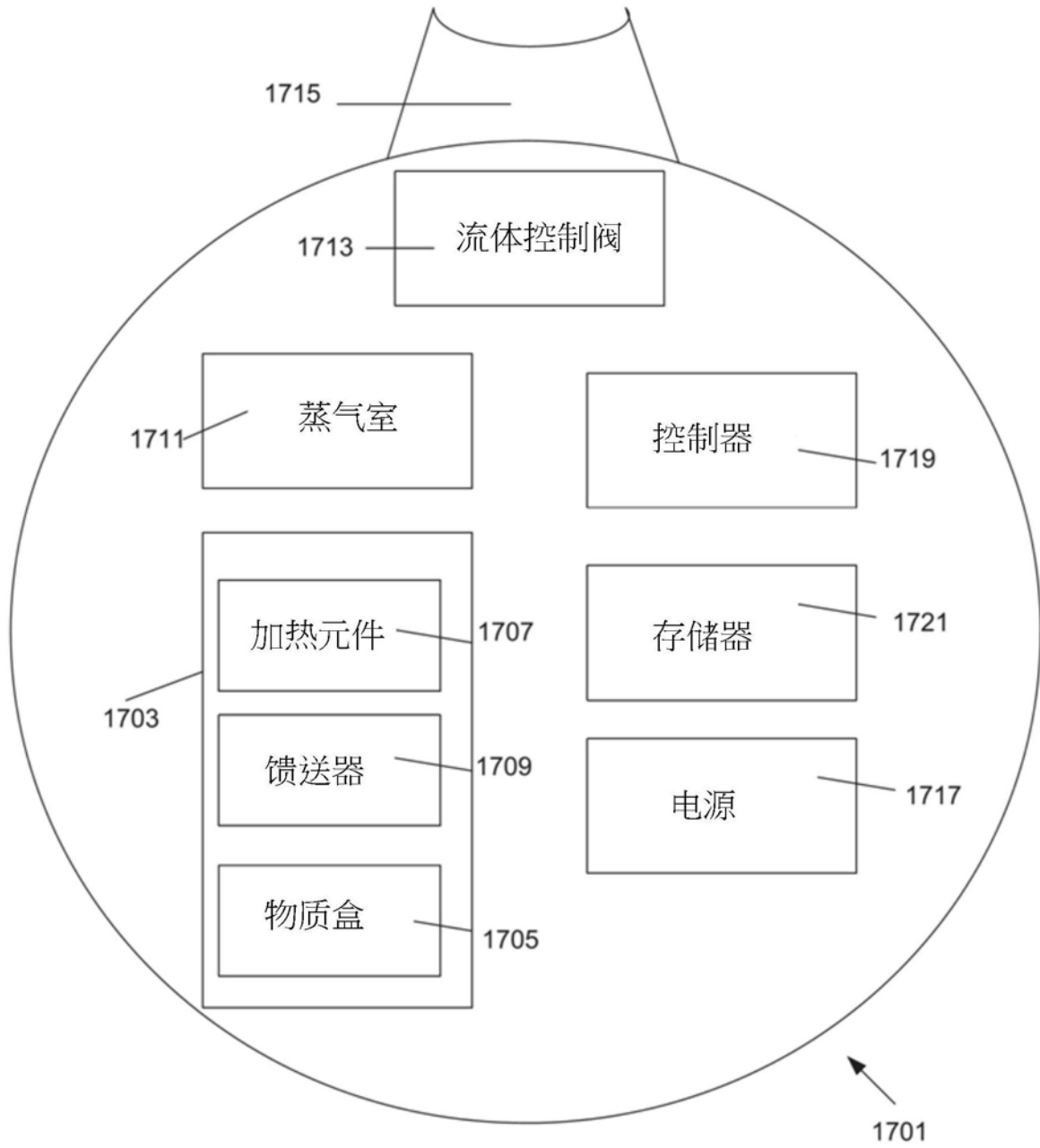


图17A

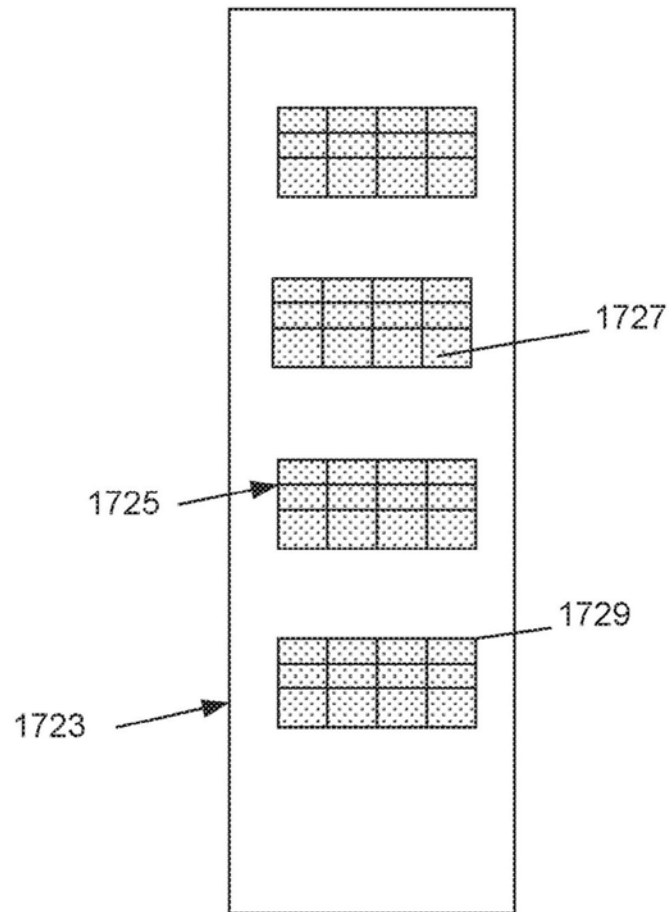


图17B

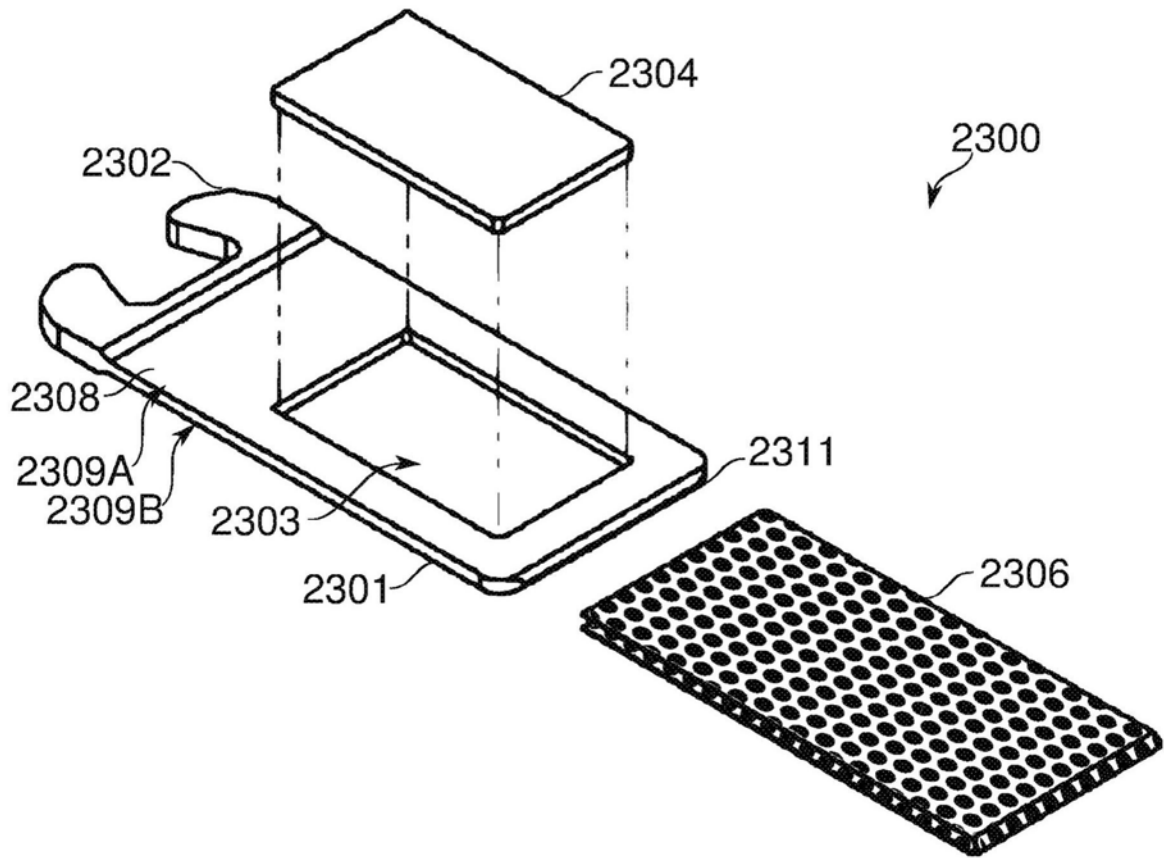


图17C

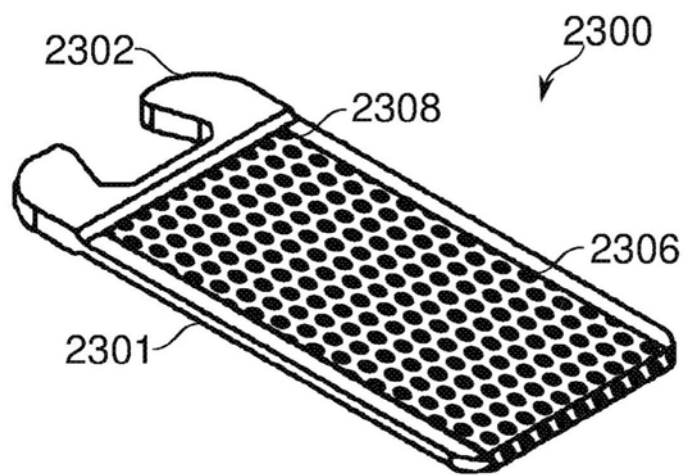


图17D

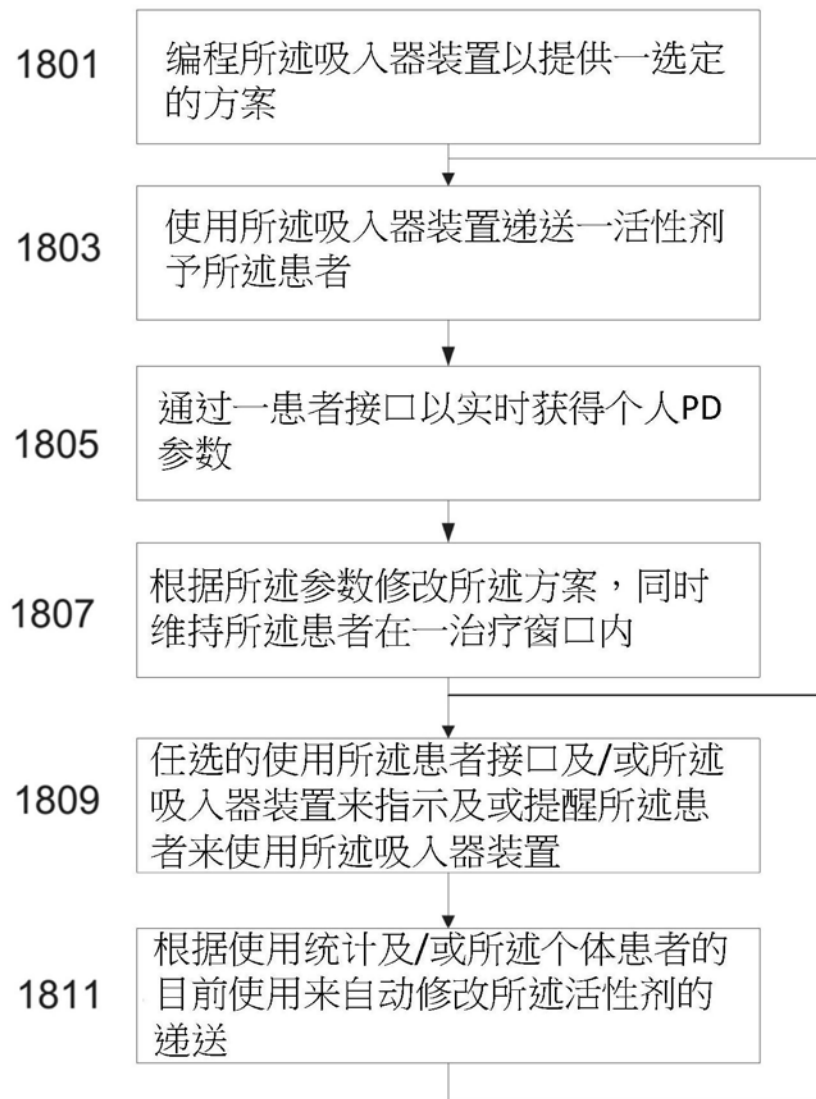


图18

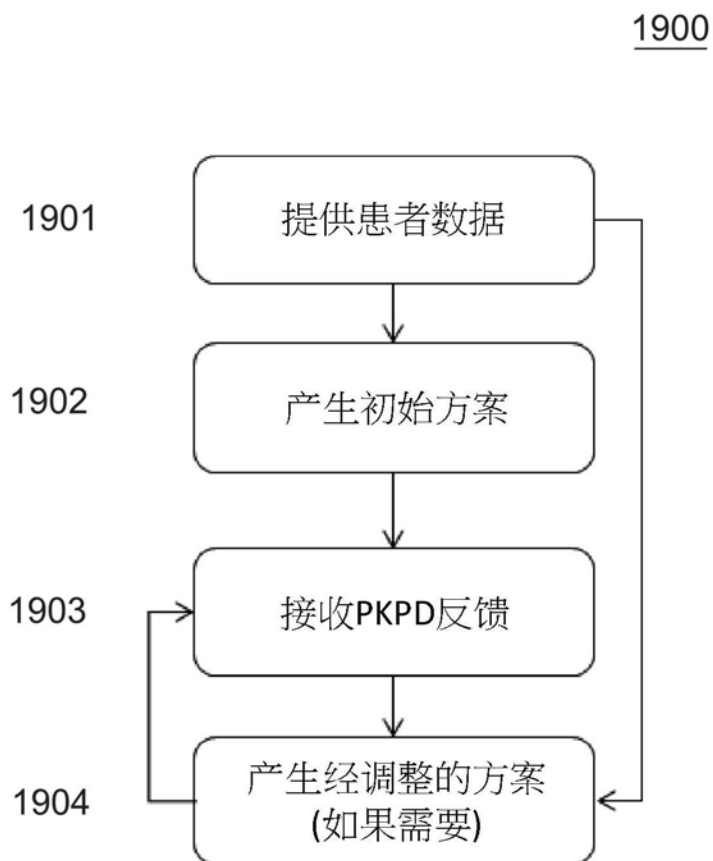


图19

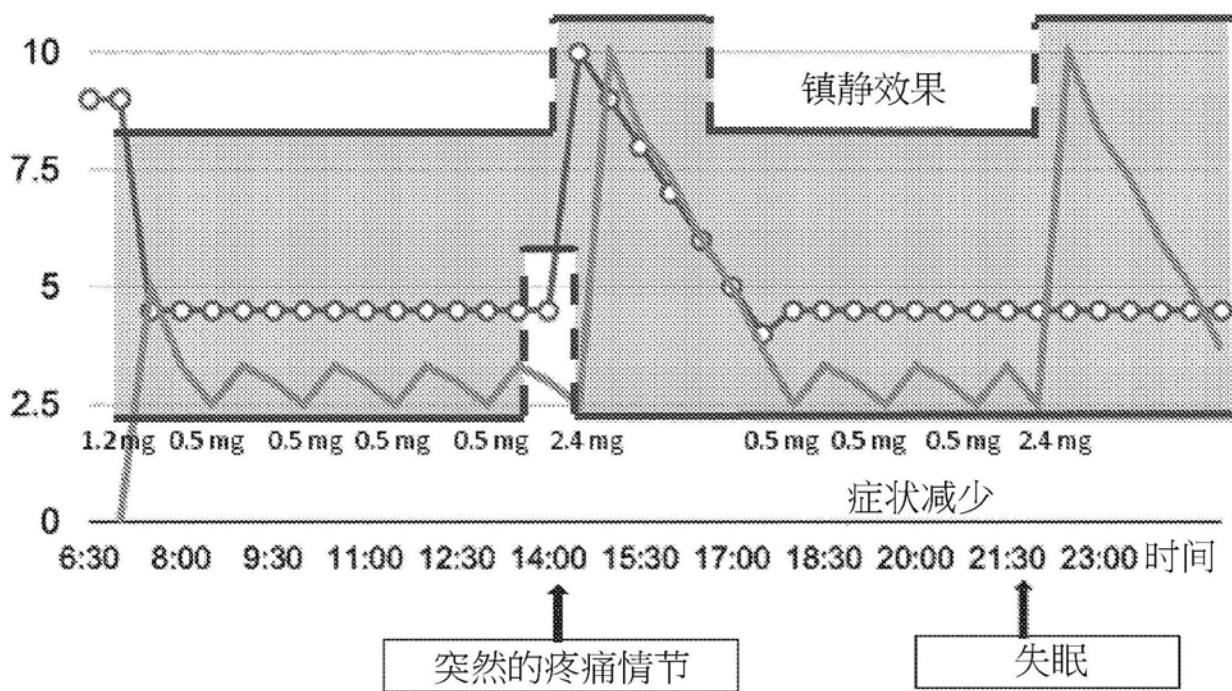


图20

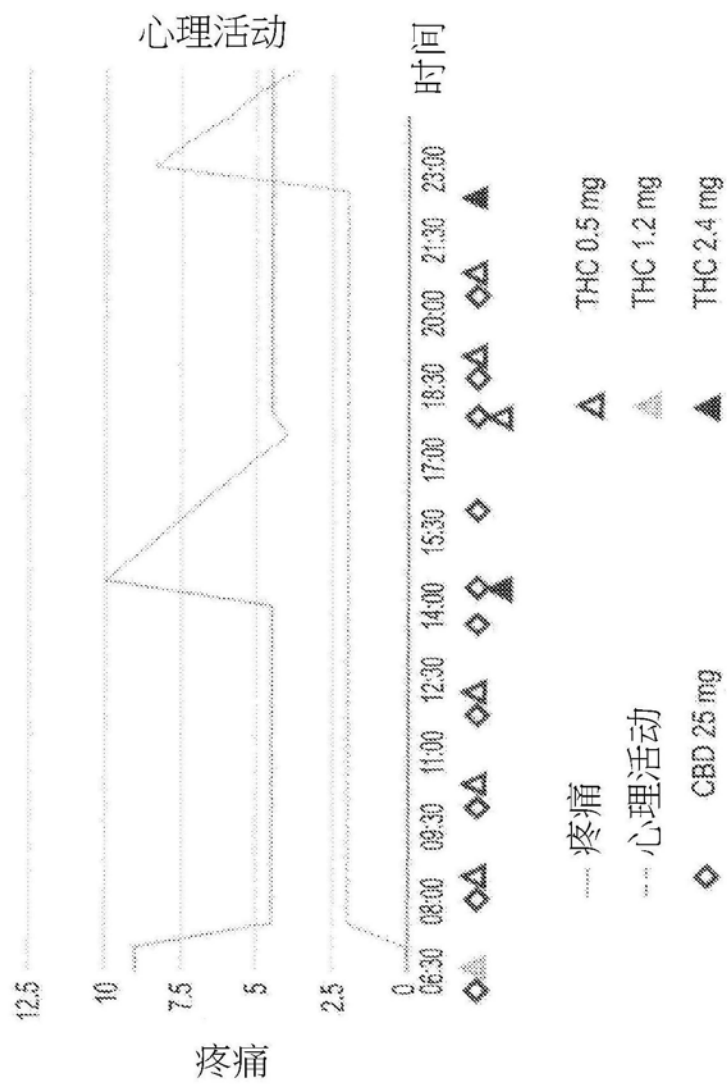


图21