



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106535889 A

(43)申请公布日 2017. 03. 22

(21)申请号 201580018215.9

(22)申请日 2015.02.09

(30)优先权数据

61/937928 2014.02.10 US

61/971709 2014.03.28 US

61/978711 2014.04.11 US

62/105453 2015.01.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.09.30

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/015033 2015.02.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/120392 EN 2015.08.13

(71)申请人 帕塔拉制药有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 W.杰尔哈特 M.克勒 A.图屯库

P.索尼

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 初明明 李炳爱

(51)Int.Cl.

A61K 31/35(2006.01)

A61P 37/08(2006.01)

A61M 16/10(2006.01)

权利要求书4页 说明书31页

(54)发明名称

用于治疗肺疾病的肥大细胞稳定剂

(57)摘要

提供了用肥大细胞稳定剂治疗肺疾病的方法。

1. 一种治疗患有肺疾病或病症的患者的方法,所述方法包括用吸入装置将含肥大细胞稳定剂的组合物给予患者,其中用吸入装置给予组合物产生全身有效量的肥大细胞稳定剂和/或局部有效量的肥大细胞稳定剂,以治疗所述肺疾病或病症。

2. 权利要求1的方法,其中用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约120 ng*hr/mL的肥大细胞稳定剂的平均AUC_(0-∞)和/或大于约55 ng/mL的肥大细胞稳定剂的平均C_{max},和大于约30%的肥大细胞稳定剂的沉积的肺剂量。

3. 权利要求1或2的方法,其中所述肥大细胞稳定剂选自色甘酸钠;色甘酸赖氨酸盐;色甘酸铵;色甘酸镁;二氢吡啶类化合物例如尼卡地平 and 硝苯地平;洛度沙胺;奈多罗米;巴尼地平;YC-114;依高地平;尼古地平;酮替芬;甲基黄嘌呤类化合物;和栎精。

4. 权利要求1、2或3的方法,其中所述组合物用干粉吸入器、计量剂量吸入器、雾化器或软质雾吸入器给予。

5. 权利要求1、2或3的方法,其中所述组合物用高效雾化器给予。

6. 权利要求1-5中任一项的方法,其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠,和其中用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约120 ng*hr/mL的色甘酸钠的平均AUC_(0-∞)和大于约55 ng/mL的色甘酸钠的平均C_{max},和大于约30%的肥大细胞稳定剂的沉积的肺剂量。

7. 权利要求5或6的方法,其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠,和其中所述组合物包含高浓度、低渗、室温稳定的色甘酸钠溶液制剂。

8. 权利要求7的方法,其中所述组合物在室温稳定大于约两年。

9. 权利要求5-8中任一项的方法,其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠,和其中所述组合物包含大于约2%的色甘酸钠。

10. 权利要求9的方法,其中所述组合物包含约4%的色甘酸钠。

11. 权利要求5-10中任一项的方法,其中所述组合物包含纯化水、氯化钠、甘露醇和EDTA钠中的一种或多种。

12. 权利要求5-11中任一项的方法,其中所述组合物具有约0.1 mL至约5 mL的填充体积。

13. 权利要求5-12中任一项的方法,其中所述组合物具有约2 mL或更少的填充体积。

14. 权利要求3-13中任一项的方法,其中所述组合物包含约1 mg至约120 mg的色甘酸钠。

15. 权利要求3-13中任一项的方法,其中所述组合物包含约5 mg至约80 mg的色甘酸钠。

16. 权利要求3-13中任一项的方法,其中所述组合物包含约20 mg至约60 mg的色甘酸钠。

17. 权利要求3-13中任一项的方法,其中所述组合物包含约30 mg至约50 mg的色甘酸钠。

18. 权利要求3-13中任一项的方法,其中所述组合物包含约40 mg色甘酸钠。

19. 权利要求5-18中任一项的方法,其中所述组合物具有大于约70 mOsm/kg的摩尔渗透压浓度。

20. 权利要求1-19中任一项的方法,其中所述肥大细胞稳定剂气溶胶的中值粒度为约3 μm至约4 μm。

21. 权利要求5-20中任一项的方法,其中所述高效雾化器喷射液滴,此类液滴具有约4.1 μm 或更少的MMAD和约1.7的GSD。

22. 权利要求5-20中任一项的方法,其中所述高效雾化器喷射液滴,此类液滴具有约3.5 μm 或更少的MMAD和约1.7的GSD。

23. 权利要求1-22中任一项的方法,其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠,和其中RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$)为至少约30%,和/或RF ($\leq 5\mu\text{m}$)为至少约65%。

24. 权利要求1-22中任一项的方法,其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠,和其中RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$)为至少约45%,和/或RF ($\leq 5\mu\text{m}$)为至少约75%。

25. 权利要求1-24中任一项的方法,其中在少于约5分钟内给予所述组合物。

26. 权利要求1-24中任一项的方法,其中在少于约3分钟内给予所述组合物。

27. 权利要求1-24中任一项的方法,其中一天一次给予所述组合物。

28. 权利要求1-24中任一项的方法,其中一天两次给予所述组合物。

29. 权利要求1-24中任一项的方法,其中一天三次给予所述组合物。

30. 权利要求1-24中任一项的方法,其中一天四次给予所述组合物。

31. 权利要求1-30中任一项的方法,其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠,和其中用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约200 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 的色甘酸钠的平均 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 和大于约80 ng/mL 的色甘酸钠的平均 C_{max} 。

32. 权利要求1-30中任一项的方法,其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠,和其中用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约330 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 的色甘酸钠的平均 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 和大于约150 ng/mL 的色甘酸钠的平均 C_{max} 。

33. 权利要求1-30中任一项的方法,其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠,和其中用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约525 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 的色甘酸钠的平均 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 和大于约230 ng/mL 的色甘酸钠的平均 C_{max} 。

34. 权利要求31或32的方法,其中用吸入装置给予标称剂量的约40 mg 色甘酸钠。

35. 权利要求33的方法,其中用吸入装置给予标称剂量的约80 mg 色甘酸钠。

36. 权利要求1-35中任一项的方法,其中所述肺疾病或病症选自:特发性肺纤维变性、慢性特发性咳嗽、肺纤维变性、支气管肺纤维变性、肺动脉高血压、锻炼诱导的支气管收缩、活动过度性气道障碍、呼吸道感染、呼吸道合胞病毒感染、闭塞性细支气管炎、结节病、肺纤维化、囊性纤维化、久咳、类固醇抗性儿科哮喘、支气管扩张症、放射性纤维化、放射性肺炎、纤维性纵隔炎、Birt-Hogg-Dubé综合征、淋巴管肌瘤病、I型神经纤维瘤病、 α -1抗胰蛋白酶缺乏、弹性蛋白突变、salla病、家族性肺动脉高血压、肺泡蛋白沉着症、肺毛细血管血管瘤病、肺静脉闭塞性疾病、遗传性出血性毛细管扩张、肺泡微结石症、Kartagener综合征、原发性纤毛运动障碍、中枢性肺泡换气不足、发作性睡病、Marfan综合征、Ehler-Danlos综合征、ABCA3-相关的肺疾病、SP-A-相关的肺疾病、SP-B-相关的肺疾病、SP-C-相关的肺疾病、Hermansky-Pudlak综合征、Gaucher病、Neiman Pick C、韦格纳肉芽肿病、Goodpasture综合征、显微镜下多血管炎、结节性多动脉炎、Churg-Strauss综合征、囊性腺瘤样畸形、肺分离、神经内分泌细胞增生、肌萎缩性侧索硬化、重症肌无力、皮肌炎、多肌炎、结节病、组织朗格汉斯细胞增生症、特发性肺含铁血黄素沉积症、镰状细胞性贫血、淋巴血管瘤病和顽固性久咳。

37. 权利要求1-35中任一项的方法,其中所述肺疾病或病症为久咳。

38. 权利要求37的方法,其中所述久咳为顽固性久咳。

39. 权利要求1-35中任一项的方法,其中所述肺疾病或病症不是慢性阻塞性肺病、变应性哮喘、非-变应性哮喘、喘息、鼻出血、喉气管支气管炎、支气管炎、弥漫性细支气管炎、闭塞性细支气管炎、支气管扩张症、肺泡炎、社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、通风机相关联的肺炎、健康护理相关联的肺炎、吸入性肺炎、脂质性肺炎、嗜酸细胞性肺炎、化学性肺炎、非典型肺炎、严重的急性呼吸系统疾病、肺部感染、肺气肿、结节病、结核病、非结核性分枝杆菌肺部疾病、囊性纤维化、特发性肺纤维变性、肺动脉高血压、间质性肺疾病、百日咳、或肺移植后移植物排斥。

40. 权利要求4的方法,其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠,其中所述组合物用干粉吸入器给予,和其中所述组合物包含乳糖。

41. 权利要求4的方法,其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠,其中所述组合物用干粉吸入器给予,和其中所述组合物不包含乳糖。

42. 一种治疗患有肺疾病或病症的患者的方法,所述方法包括用吸入装置将含肥大细胞稳定剂的组合物给予患者,其中用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约120 ng*hr/mL的所述肥大细胞稳定剂的平均AUC_(0-∞),和大于约30%的所述肥大细胞稳定剂的沉积的肺剂量。

43. 一种治疗患有肺疾病或病症的患者的方法,所述方法包括用吸入装置将含肥大细胞稳定剂的组合物给予患者,其中用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约200 ng*hr/mL的所述肥大细胞稳定剂的平均AUC_(0-∞)和大于约30%的所述肥大细胞稳定剂的沉积的肺剂量。

44. 一种治疗患有肺疾病或病症的患者的方法,所述方法包括用吸入装置将含肥大细胞稳定剂的组合物给予患者,其中用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约330 ng*hr/mL的所述肥大细胞稳定剂的平均AUC_(0-∞)和大于约30%的所述肥大细胞稳定剂的沉积的肺剂量。

45. 一种治疗患有肺疾病或病症的患者的方法,所述方法包括用吸入装置将含肥大细胞稳定剂的组合物给予患者,其中用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约525 ng*hr/mL的所述肥大细胞稳定剂的平均AUC_(0-∞)和大于约30%的所述肥大细胞稳定剂的沉积的肺剂量。

46. 一种治疗患有肺疾病或病症的患者的方法,所述方法包括用吸入装置将含肥大细胞稳定剂的组合物给予患者,其中用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约120 ng*hr/mL的所述肥大细胞稳定剂的平均AUC_(0-∞),和其中所述组合物具有至少约40%的RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$)。

47. 一种治疗患有肺疾病或病症的患者的方法,所述方法包括用吸入装置将含肥大细胞稳定剂的组合物给予患者,其中用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约200 ng*hr/mL的所述肥大细胞稳定剂的平均AUC_(0-∞),和其中所述组合物具有至少约40%的RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$)。

48. 一种治疗患有肺疾病或病症的患者的方法,所述方法包括用吸入装置将含肥大细胞稳定剂的组合物给予患者,其中用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约330

ng*hr/mL的所述肥大细胞稳定剂的平均AUC_(0-∞)，和其中所述组合物具有至少约40%的RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$)。

49. 一种治疗患有肺疾病或病症的患者的方法，所述方法包括用吸入装置将含肥大细胞稳定剂的组合物给予患者，其中用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约525 ng*hr/mL的所述肥大细胞稳定剂的平均AUC_(0-∞)，和其中所述组合物具有至少约40%的RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$)。

50. 权利要求42-49中任一项的方法，其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠。

51. 权利要求42-44和46-48中任一项的方法，其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠，和其中所述组合物包含约40 mg的色甘酸钠。

52. 权利要求45或49的方法，其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠，和其中所述组合物包含约80 mg的色甘酸钠。

53. 权利要求39-48中任一项的方法，其中所述吸入装置为高效雾化器。

54. 权利要求42-53中任一项的方法，其中所述肺疾病或病症选自特发性肺纤维变性、慢性特发性咳嗽、肺纤维变性、支气管肺纤维变性、肺动脉高血压、锻炼诱导的支气管收缩、活动过度性气道障碍、呼吸道感染、呼吸道合胞病毒感染、闭塞性细支气管炎、结节病、肺纤维化、囊性纤维化、久咳、类固醇抗性儿科哮喘、支气管扩张症、放射性纤维化、放射性肺炎、纤维性纵隔炎、Birt-Hogg-Dubé综合征、淋巴管肌瘤病、I型神经纤维瘤病、 α -1抗胰蛋白酶缺乏、弹性蛋白突变、salla病、家族性肺动脉高血压、肺泡蛋白沉着症、肺毛细血管 血管瘤病、肺静脉闭塞性疾病、遗传性出血性毛细管扩张、肺泡微结石症、Kartagener综合征、原发性纤毛运动障碍、中枢性肺泡换气不足、发作性睡病、Marfan综合征、Ehler-Danlos综合征、ABCA3-相关的肺疾病、SP-A-相关的肺疾病、SP-B-相关的肺疾病、SP-C-相关的肺疾病、Hermansky-Pudlak综合征、Gaucher病、Neiman Pick C、韦格纳肉芽肿病、Goodpasture综合征、显微镜下多血管炎、结节性多动脉炎、Churg-Strauss综合征、囊性腺瘤样畸形、肺分离、神经内分泌细胞增生、肌萎缩性侧索硬化、重症肌无力、皮炎、多肌炎、结节病、组织朗格汉斯细胞增生症、特发性肺含铁血黄素沉积症、镰状细胞性贫血、淋巴血管瘤病、和顽固性久咳。

55. 权利要求42-53中任一项的方法，其中所述肺疾病或病症不是慢性阻塞性肺病、变应性哮喘、非-变应性哮喘、喘息、鼻出血、喉气管支气管炎、支气管炎、弥漫性细支气管炎、闭塞性细支气管炎、支气管扩张症、肺泡炎、社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、通风机相关肺炎、健康护理相关肺炎、吸入性肺炎、脂质肺炎、嗜酸细胞性肺炎、化学性肺炎、非典型肺炎、严重的急性呼吸系统疾病、肺部感染、肺气肿、结节病、结核病、非结核性分枝杆菌肺部疾病、囊性纤维化、特发性肺纤维变性、肺动脉高血压、间质性肺疾病、百日咳、或肺移植后移植物排斥。

用于治疗肺疾病的肥大细胞稳定剂

[0001] 交叉参考

本申请要求2014年2月10日提交的U.S临时申请号61/937,928;2014年3月28日提交的U.S临时申请号61/971,709;2014年4月11日提交的U.S临时申请号61/978,711;和2015年1月20日提交的U.S临时申请号62/105,453的权益,它们均通过引用而整体结合至本文中。

[0002] 发明背景

肥大细胞在炎性过程中扮演关键的角色。它们发现于大多数组织的血管周围间隙和包含促炎和血管活性介质,例如丝氨酸蛋白酶、类胰蛋白酶、组胺、血清素、蛋白多糖类、血栓素、前列腺素 D2、白三烯 C4、血小板活化因子和嗜酸粒细胞趋化因子。在活化时,肥大细胞迅速释放颗粒和各种激素介质到间质组织中,即称为脱粒的过程。肥大细胞的脱粒可通过物理性或化学性损伤、免疫球蛋白G受体的交联或通过活化的补体蛋白引起。

[0003] 肥大细胞参与许多肺疾病和病症的病理生理学。促炎和血管活性介质从肺组织中的肥大细胞持续的释放可导致疾病和病症例如哮喘、纤维化肺疾病、间质性肺疾病和慢性阻塞性肺病。其中肥大细胞在病理生理学中扮演角色的其他肺病症是久咳。肥大细胞已经在久咳患者的气道平滑肌束中发现。此外,久咳也具有神经病学成分。在某些形式的咳嗽的病理生理学中涉及无髓鞘C-纤维、有髓鞘A δ -纤维的传入迷走神经活性和前列腺素-敏感性神经末梢的刺激。一些肺疾病和病症已经通过将包括肥大细胞稳定剂在内的活性药剂局部递送至肺来治疗。然而,对治疗肥大细胞介导的肺疾病和病症的改良方法存在需求。

[0004] 发明概述

通过本文所公开方法的实施方案满足了前述和其他的需求。具体的讲,本文公开了通过用吸入装置将全身有效量的肥大细胞稳定剂和/或局部有效量的肥大细胞稳定剂递送至患者来治疗肺疾病和病症的方法。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予肥大细胞稳定剂在患者中产生全身有效量的肥大细胞稳定剂和高沉积肺剂量的肥大细胞稳定剂。在某些实施方案中,通过本文公开的方法能治疗的肺疾病或病症选自特发性肺纤维变性、慢性特发性咳嗽、肺纤维变性、支气管肺纤维变性、肺动脉高血压、锻炼诱导的支气管收缩、活动过度性气道障碍、呼吸道感染、呼吸道合胞病毒感染、闭塞性细支气管炎、结节病、肺纤维化、囊性纤维化、久咳、类固醇抗性儿科哮喘、支气管扩张症、放射性纤维化、放射性肺炎、纤维性纵隔炎、Birt-Hogg-Dubé综合征、淋巴管肌瘤病、I型神经纤维瘤病、 α -1抗胰蛋白酶缺乏、弹性蛋白突变、salla病、家族性肺动脉高血压、肺泡蛋白沉着症、肺毛细血管血管瘤病、肺静脉闭塞性疾病、遗传性出血性毛细管扩张、肺泡微结石症、Kartagener综合征、原发性纤毛运动障碍、中枢性肺泡换气不足、发作性睡病、Marfan综合征、Ehler-Danlos综合征、ABCA3-相关的肺疾病、SP-A-相关的肺疾病、SP-B-相关的肺疾病、SP-C-相关的肺疾病、Hermansky-Pudlak综合征、Gaucher病、Neiman Pick C、韦格纳肉芽肿病、Goodpasture综合征、显微镜下多血管炎、结节性多动脉炎、Churg-Strauss综合征、囊性腺瘤样畸形、肺分离、神经内分泌细胞增生、肌萎缩性侧索硬化、重症肌无力、皮炎、多肌炎、结节病、组织朗格汉斯细胞增生症、特发性肺含铁血黄素沉积症、镰状细胞性贫血、淋巴血管瘤病(Lymphangiomatosis)和顽固性久咳。在本文所公开方法的一些实施方案中,所述肺

疾病或病症不是慢性阻塞性肺病、变应性哮喘、非-变应性哮喘、喘息、鼻出血、喉气管支气管炎、支气管炎、弥漫性细支气管炎、闭塞性细支气管炎、支气管扩张症、肺泡炎(alveolitis)、社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、通风机相关联的肺炎、健康护理相关联的肺炎、吸入性肺炎、脂质性肺炎、嗜酸细胞性肺炎、化学性肺炎、非典型肺炎、严重的急性呼吸系统疾病、肺部感染、肺气肿、结节病、结核病、非结核性分枝杆菌肺部疾病、囊性纤维化、特发性肺纤维变性、肺动脉高血压、间质性肺疾病、百日咳或肺移植后移植物排斥。在一些实施方案中,所述肥大细胞稳定剂选自色甘酸钠、色甘酸赖氨酸盐、色甘酸铵、色甘酸镁、二氢吡啶类化合物例如尼卡地平 and 硝苯地平、洛度沙胺、奈多罗米、巴尼地平、YC-114、依高地平、尼古地平、酮替芬、甲基黄嘌呤类化合物和栎精。

[0005] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置递送的肥大细胞稳定剂气溶胶的中值粒度为约3 μm - 约4 μm 。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予的组合物的RF ($\leq 3.3 \mu\text{m}$) 为至少约30%和/或RF ($\leq 5\mu\text{m}$) 为至少约65%。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予的组合物的RF ($\leq 3.3 \mu\text{m}$) 为至少约45%和/或RF ($\leq 5\mu\text{m}$) 为至少约75%。在本文所公开方法的一些实施方案中,组合物用吸入装置给予一天一次。在本文所公开方法的一些实施方案中,组合物用吸入装置给予一天两次。在本文所公开方法的一些实施方案中,组合物用吸入装置给予一天三次。在本文所公开方法的一些实施方案中,组合物用吸入装置给予一天四次。

[0006] 在本文所公开方法的一些实施方案中,组合物用干粉吸入器、计量剂量吸入器、雾化器或软质雾吸入器给予。在本文所公开方法的一些实施方案中,组合物用高效雾化器给予。在其中组合物用干粉吸入器给予的一些实施方案中,组合物包含乳糖。在其中组合物用干粉吸入器给予的一些实施方案中,组合物不包含乳糖。

[0007] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予患有肺疾病或病症的患者的所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠。在一些实施方案中,用吸入装置给予的组合物包含大于约2%的色甘酸钠。在本文所公开方法的一些实施方案中,组合物包含约4%的色甘酸钠。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予的组合物包含约1 mg至约120 mg色甘酸钠。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予的组合物包含约5 mg至约80 mg的色甘酸钠。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予的组合物包含约20 mg至约60 mg色甘酸钠。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予的组合物包含约30 mg至约50 mg色甘酸钠。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予的组合物包含约40 mg的色甘酸钠。

[0008] 在其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠的本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约120 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 的色甘酸钠的平均AUC_(0-∞),大于约55 ng/mL 的色甘酸钠的平均C_{max},和在组合物给予患者之后,产生大于约30%的色甘酸钠的沉积肺剂量。在其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠的本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约200 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 的色甘酸钠的平均AUC_(0-∞),大于约80 ng/mL 的色甘酸钠的平均C_{max},和将组合物给予患者之后产生大于约30%的所述肥大细胞稳定剂的沉积的肺剂量。在其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠的本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约330 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 的色甘酸钠的平均AUC_(0-∞),大于约150 ng/mL 的色甘酸钠的平均C_{max},

和将组合物给予患者之后产生大于约30%的色甘酸钠的沉积的肺剂量。在其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠的本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约525 ng*hr/mL的色甘酸钠的平均AUC_(0-∞),大于约230 ng/mL的色甘酸钠的平均C_{max},和在将组合物给予患者之后产生大于约30%的所述肥大细胞稳定剂的沉积的肺剂量。在其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠和其中用吸入装置给予40 mg标称剂量的色甘酸钠的本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约200 ng*hr/mL的色甘酸钠的平均AUC_(0-∞),大于约80 ng/mL的色甘酸钠的平均C_{max},和在将组合物给予患者之后产生大于约30%的所述肥大细胞稳定剂的沉积的肺剂量。在其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠和其中用吸入装置给予40 mg标称剂量的色甘酸钠的本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约330 ng*hr/mL的色甘酸钠的平均AUC_(0-∞),大于约150 ng/mL的色甘酸钠的平均C_{max},和在将组合物给予患者之后产生大于约30%的色甘酸钠的沉积的肺剂量。在其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠和其中用吸入装置给予80 mg的标称剂量的色甘酸钠的本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约525 ng*hr/mL的色甘酸钠的平均AUC_(0-∞),大于约230 ng/mL的色甘酸钠的平均C_{max},和在将组合物给予患者之后产生大于约30%的所述肥大细胞稳定剂的沉积的肺剂量。在其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠的一些实施方案中,用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约120 ng*hr/mL的色甘酸钠的平均AUC_(0-∞)和大于约30%的所述肥大细胞稳定剂的沉积的肺剂量。在其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠的一些实施方案中,用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约200 ng*hr/mL的色甘酸钠的平均AUC_(0-∞)和大于约30%的所述肥大细胞稳定剂的沉积的肺剂量。在其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠的一些实施方案中,用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约330 ng*hr/mL的色甘酸钠的平均AUC_(0-∞)和大于约30%的所述肥大细胞稳定剂的沉积的肺剂量。在其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠的一些实施方案中,用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约525 ng*hr/mL的色甘酸钠的平均AUC_(0-∞)和大于约30%的所述肥大细胞稳定剂的沉积的肺剂量。在其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠的一些实施方案中,用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约120 ng*hr/mL的色甘酸钠的平均AUC_(0-∞),和所述组合物具有至少约30%的RF (≤ 3.3 μm)。在其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠的一些实施方案中,用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约200 ng*hr/mL的色甘酸钠的平均AUC_(0-∞),和所述组合物具有至少约30%的RF (≤ 3.3 μm)。在其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠的一些实施方案中,用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约330 ng*hr/mL的色甘酸钠的平均AUC_(0-∞),和所述组合物具有至少约40%的RF (≤ 3.3 μm)。在其中所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠的一些实施方案中,用吸入装置给予组合物在人受试者组中产生大于约525 ng*hr/mL的色甘酸钠的平均AUC_(0-∞),和所述组合物具有至少约40%的RF (≤ 3.3 μm)。

[0009] 在本文所公开方法的一些实施方案中,色甘酸钠的高浓度、低渗、室温稳定的溶液制剂用高效雾化器给予。在一些实施方案中,用高效雾化器给予的组合物在室温稳定大于约两年。在一些实施方案中,用高效雾化器给予的组合物包含纯化水、氯化钠、甘露醇和EDTA钠中的一种或多种。在本文所公开方法的一些实施方案中,用高效雾化器给予的组合物具有约0.1 mL至约5 mL的填充体积。在本文所公开方法的一些实施方案中,用高效雾化

器给予的组合物具有约2 mL或更少的填充体积。在本文所公开方法的一些实施方案中,用高效雾化器给予的组合物具有大于约70 mOsm/kg的摩尔渗透压浓度。在本文所公开方法的一些实施方案中,用喷射MMAD 为约4.1 μm 或更少且GSD为约1.7的液滴的高效雾化器来给予组合物。在本文所公开方法的一些实施方案中,用喷射MMAD为约3.5 μm 或更少且GSD为约1.7的液滴的高效雾化器来给予组合物。在本文所公开方法的一些实施方案中,用高效雾化器在少于约5分钟内给予组合物。在本文所公开方法的一些实施方案中,用高效雾化器在少于约3分钟内给予组合物。

[0010] 发明详述

除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语均具有本文所述发明所属领域的技术人员通常理解的含义。在本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用而结合至本文中,其程度与好像每篇单独的出版物、专利或专利申请具体并分别指示通过引用而结合相同。

[0011] 术语的定义

如本文中使用时,术语“约”与术语“近似”同义使用。作为例证,关于某个治疗有效药物剂量,使用术语“约”指示稍微落在所引用数值外边的那些数值,例如+或-0.1%至10%,也有效且安全。

[0012] 如本文中使用时,术语“包含”、“包括”、“如”和“例如”(或“如”)以它们的开放、非限定性含义使用。

[0013] 如本文中使用时,短语“主要由-----组成”是过渡性短语,其在权利要求中用于指成分、份或方法步骤的后续名单一定存在于所要求的组合物、机械或方法中,但是权利要求开放至没有本质上影响发明的基本和新颖特性的未列出成分、份或方法步骤。

[0014] 如本文中使用时,“标称剂量”是指装载剂量,其为在给予患者之前,吸入装置中肥大细胞稳定剂的量。含标称剂量溶液的体积称为“填充体积”。

如本文中使用时,“ AUC_{last} ”是指从时间零到活性药物成分(API)的最后可测量浓度时间的曲线下面积。

[0015] 如本文中使用时,“ $\text{AUC}_{\text{last}}^{\text{HEN}}$ ”是指一直到用高效雾化器给予的标称剂量活性药物成分(API)的最后时间点的血浆浓度曲线下面积。

[0016] 如本文中使用时,“ $\text{AUC}_{\text{last}}^{\text{Conv}}$ ”是指一直到用常规吸入装置给予的标称剂量活性药物成分(API)的最后时间点的血浆浓度曲线下面积。

[0017] 如本文中使用时,“ $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ ”是指活性药物成分(API)的总血浆浓度曲线下面积。

[0018] 如本文中使用时,“ $\text{AUC}_{(0-\infty)}^{\text{HEN}}$ ”是指用高效雾化器给予的标称剂量活性药物成分(API)的总血浆浓度曲线下面积。

[0019] 如本文中使用时,“ $\text{AUC}_{(0-\infty)}^{\text{Conv}}$ ”是指用常规吸入装置给予的标称剂量活性药物成分(API)的总血浆浓度曲线下面积。

[0020] $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 可以通过本领域技术人员已知的方法确定。例如,API的 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 可以通过以下确定:在API给予受试者之后,在各个时间点从受试者收集血液样品;从血液样品分离血浆;从分离的血浆样品提取API,例如,通过固相提取;定量从每个分离血浆的样品提取的API的量,例如,通过液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS);将每个样品中API的浓度对给予后收集时间作图;和计算曲线下面积。

[0021] 如本文中使用时,“基本上相同的标称剂量”是指活性药物成分(API)的第一标称剂量含有与所述肥大细胞稳定剂的第二标称剂量大约相同毫摩尔数目的所述肥大细胞稳定剂。

[0022] 如本文中使用时,“生物利用度”是指到达体循环的未变化API 的量,表示为给予受试者的API剂量的百分数。按照定义,含活性药物成分(API)的静脉内溶液的生物利用度为100%。API 的生物利用度可以通过本领域技术人员已知的方法来确定。例如,API的生物利用度可以通过以下确定:API给予受试者之后,在各个时间点,从受试者收集尿样品;从尿样品提取API,例如,通过固相提取;定量每个尿样品中API 的量;通过因子调整从尿中收集的API的量,该因子基于到达体循环、在尿中排泄的API 的量;和计算到达受试者体循环的给予受试者的API百分数。在一个具体的实施方案中,色甘酸钠的生物利用度可如Walker et al., 24 *J. Pharm. Pharmacol.* 525-31 (1972)中所述的那样来确定。在色甘酸钠的情况,从尿分离的化合物的量乘以2,以计算给予后到达体循环的总量,因为已知化合物在尿和粪便中按照相等的份数未代谢排泄,即,到达体循环的近似50%量的色甘酸钠在尿中排泄,和到达体循环的近似50%量的色甘酸钠 在粪便中排泄。

[0023] 如本文中使用时,“增强的肺沉积”是指由例如改善的药物递送效率引起的药物沉积物(沉积的肺剂量)增加。

[0024] “沉积的剂量”或“沉积的肺剂量”是肺中沉积的肥大细胞稳定剂的量。沉积的剂量或沉积的肺剂量可以绝对术语表达,例如以肺中沉积的mg或 μg API。沉积的肺剂量也可以相对术语表达,例如作为标称剂量的百分数来计算所沉积API的量。

[0025] 如本文中使用时,“ C_{max} ”是指活性药物成分(API)的最大血浆浓度。

[0026] 如本文中使用时,“ $C_{\text{max}}^{\text{HEN}}$ ”是指用高效雾化器给予的标称剂量活性药物成分(API)的最大血浆浓度。

[0027] 如本文中使用时,“ $C_{\text{max}}^{\text{Conv}}$ ”是指用常规吸入装置给予的标称剂量活性药物成分(API)的最大血浆浓度。

[0028] C_{max} 可通过本领域技术人员已知的方法来确定。例如,API的 C_{max} 可以通过以下来确定:在API给予受试者之后,在各个时间点,从受试者收集血液样品;从血液样品分离血浆;从分离的血浆样品提取API,例如,通过固相提取;定量从每个分离的血浆样品提取的API的量,例如,通过LC-MS/MS;将每个样品中API的浓度对给予后的收集时间作图;和鉴别曲线上API的峰浓度。

[0029] “增强的药代动力学特性”是指以下药代动力学参数的改善。可被改善的药代动力学参数包括AUC (0-4或0-6或0-8 h)、 AUC_{last} 、 $\text{AUC}(0-\infty)$ 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 和 C_{max} 。在一些实施方案中,通过比较经一个给予途径,例如吸入装置(例如,高效雾化器)给予标称剂量活性药物成分(API)得到的药代动力学参数与经不同的给予途径,例如不同类型的吸入装置或口服制剂(例如,口服片剂、口服胶囊或口服溶液)给予相同标称剂量活性药物成分(API)得到的相同药代动力学参数,可定量测量增强的药代动力学特性。

[0030] “血浆浓度”是指受试者或患者群体血液的血浆成分中,活性药物成分(API)的浓度。

[0031] “患者”或“受试者”是指经治疗的动物(尤其是哺乳动物)或人类。

[0032] “受试者组”或“患者组”具有足够数目的受试者或患者,以提供相关药代动力学

参数的统计学上显著的平均测量。“受试者组”或“患者组”的所有成员均具有落入统计上正常范围(即,没有离群值)内的所述肥大细胞稳定剂的药代动力学参数,和在非标准或不平常测量的基础上,没有成员包括在内。

[0033] 如本文中使用时,“雾化器”是指将药剂、组合物、制剂、混悬液和混合物等转变成细的气溶胶雾以递送至肺的装置。

[0034] “药物吸收”或简单地“吸收”通常是指药物从药物的递送位点移动穿越屏障进入血管或作用位点的过程,例如,药物经肺泡的肺毛细血管床被吸收进入体循环。

[0035] 如本文中使用时,“ $T_{\max}$ ”是指活性药物成分(API)达到最大血浆浓度所需要的时间量。

[0036] 如本文中使用时,“ $T_{\max}^{\text{HEN}}$ ”是指用高效雾化器给予之后,标称剂量的活性药物成分(API)达到最大血浆浓度所需要的时间量。

[0037] 如本文中使用时,“ $T_{\max}^{\text{Conv}}$ ”是指用常规吸入装置给予之后,标称剂量的活性药物成分(API)达到最大血浆浓度所需要的时间量。

[0038] 术语“治疗”及其语法变体(例如,“治疗”、“治疗”和“治疗”)是指为了使患者中一种或多种病症症状或疾病状态好转或降低其发生率,将活性药物成分给予患者。此类症状可以是慢性的或急性的;和这样的好转可为部分的或完全的。在本文上下文中,治疗要求经由本文公开的任何给予途径将肥大细胞稳定剂给予患者。

[0039] 如本文中使用时,术语“高浓度”是指大于 1%重量的浓度。例如,在一个具体的实施方案中,色甘酸钠的“高浓度”制剂包含浓度大于 1%重量的色甘酸钠。

[0040] 如本文中使用时,术语“低渗”是指张力少于 295 mOsm/kg的制剂。

[0041] 术语“预防”是指为了减少与患者中的疾病状态或病症相关联的一种或多种急性症状的发生或复发而将活性药物成分给予患者。在本文上下文中,预防要求经由本文公开的任何给予途径将肥大细胞稳定剂给予患者。因此,预防包括使肺疾病或病症的发生或复发率降低。然而,预防并不打算包括在先前没有被鉴定为患有该疾病或该病症的患者中,完全防止该疾病状态或病症的发作。

[0042] 如本文中使用时,“全身有效量”为患者机体内肥大细胞稳定剂的量,总体上其对肺疾病或病症的治疗或预防有效。“全身有效量”可表达为,例如,在患者的血浆中肥大细胞稳定剂的质量或肥大细胞稳定剂的浓度。“全身有效量”可不同,取决于具体的肥大细胞稳定剂和具体的肺疾病或病症。

[0043] 如本文中使用时,“局部有效量”为患者机体的特定区域,即患者的肺中,肥大细胞稳定剂的量,其对肺疾病或病症的治疗或预防有效。“局部有效量”可表达为,例如,在患者的肺组织中,肥大细胞稳定剂的质量或肥大细胞稳定剂的浓度。“局部有效量”可不同,取决于具体的肥大细胞稳定剂和具体的肺疾病或病症。

[0044] 如本文中使用时,如果本领域技术人员认识到差异可能是真实的,则差异是“显著性的”。在一些实施方案中,可在统计学上确定显著性,在该情况,两个测量的参数可称为统计学上显著的。在一些实施方案中,统计学显著性可根据规定的置信区间(CI)进行量化,例如,大于 90%,大于 95%,大于 98%等。在一些实施方案中,统计学显著性可根据p值进行量化,例如,小于0.5,小于0.1,小于0.05等。本领域技术人员将理解这些显著性的表达,并且会知道如何将它们适当地应用至被比较的具体参数。

[0045] 用肥大细胞稳定剂治疗肺疾病和病症的方法

本文公开了肺疾病或病症的治疗或预防方法,包括用吸入装置给予包含一种或多种肥大细胞稳定剂的组合物。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置将包含肥大细胞稳定剂的组合物给予患者,产生所述肥大细胞稳定剂的全身有效量和所述肥大细胞稳定剂的局部有效量两者,以治疗肺疾病或病症。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置将肥大细胞稳定剂给予患者在患者中产生所述肥大细胞稳定剂的全身有效量和所述肥大细胞稳定剂的高沉积的肺剂量,以治疗肺疾病或病症。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置将肥大细胞稳定剂给予患者在患者中产生所述肥大细胞稳定剂的全身有效量、所述肥大细胞稳定剂的局部有效量和所述肥大细胞稳定剂的高沉积的肺剂量,以治疗肺疾病或病症。因此,在本文所公开方法的一些实施方案中,通过产生所述肥大细胞稳定剂的全身有效量和所述肥大细胞稳定剂的局部有效量两者,用吸入装置给予肥大细胞稳定剂提供了提高的肺疾病或病症治疗效力。在本文所公开方法的一些实施方案中,通过产生所述肥大细胞稳定剂的全身有效量和所述肥大细胞稳定剂的高沉积的肺剂量两者,用吸入装置给予肥大细胞稳定剂提供了提高的肺疾病或病症治疗效力。在本文所公开方法的一些实施方案中,通过产生所述肥大细胞稳定剂的全身有效量、所述肥大细胞稳定剂的局部有效量,和所述肥大细胞稳定剂的高沉积的肺剂量,用吸入装置给予肥大细胞稳定剂提供了提高的肺疾病或病症治疗效力。

[0046] 能通过本文公开的方法治疗的肺疾病或病症包括但不限于:特发性肺纤维变性,慢性特发性咳嗽,肺纤维变性,支气管肺纤维变性,肺动脉高血压,锻炼诱导的支气管收缩,活动过度性气道障碍,呼吸道感染,呼吸道合胞病毒感染,闭塞性细支气管炎,结节病,肺纤维化,囊性纤维化,久咳,类固醇抗性儿科哮喘,支气管扩张症,放射性纤维化,放射性肺炎,纤维性纵隔炎, Birt-Hogg-Dubé综合征,淋巴管肌瘤病, I型神经纤维瘤病, α -1抗胰蛋白酶缺乏,弹性蛋白突变, salla病,家族性肺动脉高血压,肺泡蛋白沉着症,肺毛细血管 血管瘤病,肺静脉闭塞性疾病,遗传性出血性毛细管扩张,肺泡微结石症, Kartagener综合征,原发性纤毛运动障碍,中枢性肺泡换气不足,发作性睡病, Marfan综合征, Ehler-Danlos综合征, ABCA3-相关的肺疾病, SP-A-相关的肺疾病, SP-B-相关的肺疾病, SP-C-相关的肺疾病, Hermansky-Pudlak综合征, Gaucher病, Neiman Pick C, 韦格纳肉芽肿病, Goodpasture综合征, 显微镜下多血管炎, 结节性多动脉炎, Churg-Strauss综合征, 囊性腺瘤样畸形, 肺分离, 神经内分泌细胞增生, 肌萎缩性侧索硬化, 重症肌无力, 皮炎, 多肌炎, 结节病, 组织朗格汉斯细胞增生症, 特发性肺含铁血黄素沉积症, 镰状细胞性贫血, 淋巴血管瘤病 (Lymphangiomatosis), 和顽固性久咳。在本文所公开方法的一些实施方案中,所述肺疾病或病症不是慢性阻塞性肺病、变应性哮喘、非-变应性哮喘或喘息。在本文所公开方法的一些实施方案中,所述肺疾病或病症不是鼻出血、喉气管支气管炎、支气管炎、弥漫性细支气管炎、闭塞性细支气管炎、支气管扩张症、肺炎 (alveolitis)、社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、通风机相关联的肺炎、健康护理相关联的肺炎、吸入性肺炎、脂质性肺炎、嗜酸细胞性肺炎、化学性肺炎、非典型肺炎、严重的急性呼吸系统疾病、肺部感染、肺气肿、结节病、结核病、非结核性分枝杆菌肺部疾病、囊性纤维化、特发性肺纤维变性、肺动脉高血压、间质性肺疾病、百日咳或肺移植后移植物排斥。

[0047] 如本文中使用时,“肥大细胞稳定剂”是指抑制促炎和血管活性介质从肥大细胞脱

粒和/或释放的药物。肥大细胞稳定剂包括但不限于色甘酸、二氢吡啶类化合物例如尼卡地平 and 硝苯地平、洛度沙胺、奈多罗米、巴尼地平、YC-114、依高地平、尼古地平、酮替芬、甲基黄嘌呤类化合物、栲精及其药用盐。在一些实施方案中,所述肥大细胞稳定剂为色甘酸的药学上可接受的盐,例如色甘酸钠、色甘酸赖氨酸盐、色甘酸铵(ammonium cromoglycate)和色甘酸镁。在一些实施方案中,肥大细胞稳定剂包括但不限于在以下中公开的化合物:美国专利号6,207,684;4,634,699;6,207,684;4,871,865;4,923,892;6,225,327;7,060,827;8,470,805;5,618,842;5,552,436;5,576,346;8,252,807;8,088,935;8,617,517;4,268,519;4,189,571;3,790,580;3,720,690;3,777,033;4,067,992;4,152,448;3,419,578;4,847,286;3,683,320;和4,362,742;美国专利申请公布号2011/112183和2014/140927;欧洲专利号 2391618;0163683;0413583;和0304802;国际专利申请号W02010/042504;W085/02541;W02014/115098;W02005/063732;W02009/131695;和W02010/088455;它们均通过引用而结合至本文。肥大细胞稳定剂,包括色甘酸及其药学上可接受的盐、前药和加合物,可通过本领域已知的方法制备。

[0048] 在一些实施方案中,本文中所述肥大细胞稳定剂可作为前药制备。“前药”是指在体内转化为母体药物的药物。前药可被设计成改变药物的代谢稳定性或转运性质,以掩蔽副作用或毒性,改善药物的味道,或改变药物的其他性质或特性。在一些实施方案中,相对于母体药物,前药具有改善的生物利用度。在一些实施方案中,相对于母体药物,前药在药物组合物中具有改善的溶解度。在一些实施方案中,前药可被设计为可逆的药物衍生物,以用作改性剂,促进药物转运至位点特异性组织。在一些实施方案中,肥大细胞稳定剂的前药为所述肥大细胞稳定剂的酯,其被水解成为羧酸,即母体肥大细胞稳定剂。在一些实施方案中,前药包含结合至酸基的短肽(聚氨基酸),其中肽在体内被代谢,显露母体药物。在某些实施方案中,体内给予后,前药被化学转化成所述肥大细胞稳定剂的生物、药物或治疗活性形式。在某些实施方案中,通过一个或多个步骤或过程,前药被酶促代谢成母体肥大细胞稳定剂。在某些实施方案中,所述肥大细胞稳定剂为色甘酸的前药。在一个具体的实施方案中,色甘酸的前药为赖色甘酯(cromoglicate lisetil)。

[0049] 为了制备前药,将药物活性肥大细胞稳定剂化合物修饰,使得在体内给予后重新产生活性化合物。在一些实施方案中,根据药效学方法和体内药物代谢的知识来设计肥大细胞稳定剂的前药。见,例如,Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*,Oxford University Press,New York,第388-392页;Silverman (1992),*The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*,Academic Press,Inc.,San Diego,第352-401页,Saulnier *et al.*, (1994),*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*,Vol. 4,p. 1985;Rooseboom *et al.*,*Pharmacological Reviews*,56:53-102,2004;Miller *et al.*,*J. Med. Chem.* Vol.46,no. 24,5097-5116,2003;Aesop Cho,“口服前药发现的最新进展”,*Annual Reports in Medicinal Chemistry*,Vol. 41,395-407,2006。

[0050] 在一些实施方案中,本文中所述肥大细胞稳定剂包括同位素标记的化合物,它们与本文记载的那些相同,不同之处在于以下事实:一个或多个原子被原子质量或质量数与自然界中通常发现的原子质量或质量数不同的原子置换。可结合至本申请化合物的同位素实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素,例如分别如²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F、

³⁶Cl。本文所述某些同位素标记的化合物,例如具有同位素例如氘,即²H的那些,可提供某些由较高的代谢稳定性导致的治疗优势,例如如,提高的体内半衰期或降低的剂量要求。在某些实施方案中,所述肥大细胞稳定剂为同位素标记的色甘酸或其药学上可接受的盐,例如色甘酸钠。在一些实施方案中,所述肥大细胞稳定剂为氘-标记的色甘酸钠。

[0051] 在一些实施方案中,本文中所述肥大细胞稳定剂可被聚乙二醇化,其中一种或多种聚乙二醇(PEG)聚合物共价连接至所述肥大细胞稳定剂。在一些实施方案中,聚乙二醇化的肥大细胞稳定剂在体内提高了所述肥大细胞稳定剂的半衰期。在一些实施方案中,所述肥大细胞稳定剂的聚乙二醇化增加了所述肥大细胞稳定剂的流体动力尺寸和降低了它们的肾清除率。在一些实施方案中,所述肥大细胞稳定剂的聚乙二醇化增加了所述肥大细胞稳定剂的溶解度。在一些实施方案中,所述肥大细胞稳定剂的聚乙二醇化保护所述肥大细胞稳定剂免受蛋白水解分解。

[0052] 可按本文公开的方法,以本领域普通技术人员确定的合适剂量或标称剂量,给予肥大细胞稳定剂。在一些实施方案中,所述肥大细胞稳定剂以以下的剂量或标称剂量给予:少于约1 mg/剂量,约1 mg/剂量至约100 mg/剂量,约1 mg/剂量至约120 mg/剂量,约5 mg/剂量至约80 mg/剂量,约20 mg/剂量至约60 mg/剂量,约30 mg/剂量至约50 mg/剂量或大于约100 mg/剂量。在一些实施方案中,所述肥大细胞稳定剂按以下给予:少于约1 mg,约1 mg,约5 mg,约10 mg,约15 mg,约20 mg,约25 mg,约30 mg,约35 mg,约40 mg,约45 mg,约50 mg,约55mg,约60 mg,约65 mg,约70 mg,约75 mg,约80 mg,约85 mg,约90 mg,约95 mg,约100 mg,约105 mg,约110 mg,约115 mg,约120 mg,约125 mg,约130 mg剂量,约135 mg,约140 mg,约145 mg,约150 mg,约200 mg,约250 mg,约300 mg,约350 mg,约400 mg,约450 mg,约500 mg,约550 mg,约600 mg,约650 mg,约700 mg,约750 mg,约800 mg,约850 mg,约900 mg,约950 mg或约1000 mg剂量。

[0053] 在本文所公开方法的一些实施方案中,色甘酸钠以以下的剂量或标称剂量给予:少于约1 mg/剂量,约1 mg/剂量至约100 mg/剂量,约1 mg/剂量至约120 mg/剂量,约5 mg/剂量至约80 mg/剂量,约20 mg/剂量至约60 mg/剂量,或约30 mg/剂量至约50 mg/剂量,或大于约100 mg/剂量。在其他实施方案中,色甘酸钠按以下的剂量给予:少于约1 mg,约1 mg,约5 mg,约10 mg,约15 mg,约20 mg,约25 mg,约30 mg,约35 mg,约40 mg,约45 mg,约50 mg,约55mg,约60 mg,约65 mg,约70 mg,约75 mg,约80 mg,约85 mg,约90 mg,约95 mg,约100 mg,约105 mg,约110 mg,约115 mg,约120 mg,约125 mg,约130 mg剂量,约135 mg,约140 mg,约145 mg,约150 mg,约200 mg,约250 mg,约300 mg,约350 mg,约400 mg,约450 mg,约500 mg,约550 mg,约600 mg,约650 mg,约700 mg,约750 mg,约800 mg,约850 mg,约900 mg,约950 mg,或约1000 mg剂量。

[0054] 在本文所公开方法的一些实施方案中,给予有效治疗或预防肺疾病或病症的除肥大细胞稳定剂以外的其他活性剂,或与所述肥大细胞稳定剂联合给药。此类其他活性剂可单独给予,或可掺入到含肥大细胞稳定剂的组合物中。此类其他活性剂包括但不限于:白三烯拮抗剂,甾体和非甾体抗炎药,抗过敏药物, β -激动剂,抗胆碱能药,皮质激素类药,甾酮衍生物,磷酸二酯酶抑制剂,内皮缩血管肽拮抗剂,粘液溶解药,抗生素,抗真菌药,抗病毒药,抗氧化剂,维生素类,类肝素, α -抗胰蛋白酶,肺表面活性物质,抗炎化合物,糖皮质激素类,抗感染药,抗生素,抗真菌药,抗病毒药,防腐剂,血管收缩药,血管扩张药,伤口愈合剂,

局部麻醉药,肽类,和蛋白质类。

[0055] 在本文公开的方法中,可给予或与肥大细胞稳定剂联合给药的抗炎化合物包括但不限于:倍他米松,倍氯米松,布地缩松,环索奈德,地塞米松,脱氧米松,醋酸氟轻松,肤轻松,氟尼缩松,氟替卡松,icometasone,罗氟奈德,曲安奈德,氟考丁酯,氢化可的松,羟基可的松-17-丁酸酯,泼尼卡酯,6-甲基泼尼松龙乙丙酸酯,糠酸莫米他松,弹性蛋白酶-,前列腺素-,白三烯-,缓激肽-拮抗剂,非甾体抗炎药 (NSAIDs),例如布洛芬和消炎痛(indometacin)。

[0056] 在本文公开的方法中,可给予或与肥大细胞稳定剂联合给药的抗过敏药包括但不限于:糖皮质激素类,奈多罗米,西替利嗪,氯雷他定,孟鲁司特,罗氟司特,齐留通,奥马珠单抗,肝素和类肝素和其他抗组胺药,氮卓斯汀,西替利嗪,地氯雷他定,依巴斯汀,非索非那定,左旋西替利嗪,氯雷他定。

[0057] 在本文公开的方法中,可给予或与肥大细胞稳定剂联合给药的抗感染药包括但不限于:苄青霉素(青霉素-G-钠,氯咪唑(clemizone)青霉素,苄星青霉素G),苯氧青霉素类(青霉素V,丙匹西林),氨基苄青霉素(氨苄西林,羟氨苄青霉素,巴氨西林),酰氨青霉素类(阿洛西林,美洛西林,哌拉西林,阿帕西林),羧基青霉素类(羟苄青霉素,替卡西林,替莫西林),异噻唑基青霉素类(苯唑西林,氯唑西林,双氯西林,氟氯西林),和脲青霉素类(甲亚胺青霉素);头孢菌素类,包括头孢唑林类(头孢唑林,头孢西酮);头孢呋新类(头孢呋新,头孢孟多,头孢替安),头孢西丁类(头孢西丁,头孢替坦,拉他头孢钠,氟氧头孢),头孢噻肟类(头孢噻肟,头孢三嗪,头孢唑肟,头孢甲肟),头孢噻甲羧肟类(头孢噻甲羧肟,头孢匹罗,头孢吡肟),头孢氨苄类(头孢氨苄,头孢克罗,头孢羟氨苄,头孢拉定,劳拉头孢,头孢罗齐),和头孢克肟类(头孢克肟,头孢帕肟酯,头孢呋新乙酰氧乙酯,头孢他美辛戊酯,头孢替安海替酯),劳拉头孢,头孢吡肟,克拉维酸/阿莫西林,头孢托罗;增效剂,包括 β -内酰胺酶抑制剂,例如克拉维酸,舒巴坦,和他佐巴坦;碳青霉烯类,包括亚胺培南,西司他丁,美罗培南,多尼培南,替比培南,厄他培南,ritipenam,和比阿培南;单环 β -内酰胺类,包括噻肟单酰胺菌素;氨基糖苷类,例如阿普拉霉素,庆大霉素,丁胺卡那霉素,异帕米星,阿贝卡星,妥布拉霉素,乙基西梭霉素,大观霉素,链霉素,卷曲霉素,新霉素,paromycin,和卡那霉素;大环内酯类,包括红霉素,克拉霉素,罗红霉素,阿奇霉素,dithromycin,交沙霉素,螺旋霉素和泰利霉素;促旋酶抑制剂或氟喹诺酮类,包括环丙沙星,加替沙星,诺氟沙星,氧氟沙星,左氧氟沙星,培氟沙星,洛美沙星,氟罗沙星,加雷沙星,克林沙星,西他沙星,普卢利沙星,奥鲁沙星,卡德沙星,吉米沙星,巴洛沙星,曲氟沙星和莫西沙星;四环素类,包括四环素,土霉素,罗利环素,米诺环素,脱氧土霉素,替加环素和aminocycline;糖肽类,包括万古霉素,替考拉宁,利托菌素,阿佛帕星,奥利万星,雷莫拉宁,和肽4;多肽类,包括菌丝霉素,道古霉素,达托霉素,奥利万星,雷莫拉宁,达巴万星,替拉万星,杆菌肽,短杆菌素,新霉素,卡那霉素,莫匹罗星,巴龙霉素,多粘菌素B和多粘菌素E;磺胺类,包括磺胺嘧啶,磺胺甲基异噻唑,磺胺甲氧吡嗪,复方新诺明,co-trimetro,co-trimoxazine,和co-tetraxazine;唑类,包括克霉唑,奥昔康唑,咪康唑,酮康唑,伊曲康唑,氟康唑,甲硝唑,替硝唑,联苯苄唑,拉夫康唑,泊沙康唑,伏立康唑,和奥硝唑和其他抗真菌药包括氟胞嘧啶,灰黄霉素,托萘酯,萘替芬,特比萘芬,阿莫罗芬,环吡酮胺,棘白菌素类,例如米卡芬净,卡泊芬净,阿尼芬净;硝基呋喃类药,包括呋喃妥因和呋喃西林;多烯类,包括两性霉素B,纳他霉素,制霉菌素,氟胞

嘧啶 (flucocytosine); 其他抗生素, 包括 tithromycin, 林可霉素, 氯林霉素, 唑烷酮类 (利奈唑胺), ranbezolid, streptogramin A+B, 原霉素 A+B, 维吉尼霉素 A+B, 达福普汀/喹奴普丁 (共杀素), 氯霉素, 乙胺丁醇, 吡嗪酰胺, 特立齐酮, dapson, 丙硫异烟胺, 磷霉素, fucidinic acid, 利福平, 异烟肼, 环丝氨酸, 特立齐酮, 祥霉素, 溶葡萄菌素, 伊拉普利, mirocin B17, 克来罗西汀, 非格司亭, 和喷他脒; 抗病毒药, 包括阿昔洛韦, 更昔洛韦, 溴夫定, 万乃洛韦, 齐多夫定, 去羟肌苷, thiacytidin, 司他夫定, 拉米夫定, 扎西他宾, 病毒唑, nevirapirine, 代拉沃定, 三氟尿苷, 利托那韦, 沙奎那韦, 印地那韦, 磷酸胆碱钙, 金刚胺, 鬼臼霉素, 阿糖腺苷, 托孟他定, 和蛋白酶抑制剂; 植物提取物或成分, 例如来自白花春黄菊、金缕梅、松果菊 (echinacea)、金盏花的植物提取物, 木瓜蛋白酶, 天竺葵, 精油, 香桃木油, pinen, 柠檬烯, 桉叶油素, 麝香草酚, 薄荷醇, 茶树油, α -常春藤素, 没药醇, 石松碱, vitapherole; 伤口愈合用化合物包括 dexpanthenol, 尿囊素, 维生素类, 透明质酸, α -抗胰蛋白酶, 无机和有机锌盐/化合物, 干扰素类 (α 、 β 、 γ), 肿瘤坏死因子, 细胞因子类, 白介素类。

[0058] 在本文公开的方法中, 可给予或与肥大细胞稳定剂联合给药的粘液溶解药包括但不限于: DNA酶, P2Y₂-激动剂 (地纽福素), 类肝素, 愈创木酚甘油醚, 乙酰半胱氨酸, 羧甲半胱氨酸, 溴环己胺醇, 溴己新, 卵磷脂, 香桃木油, 和重组表面活性蛋白质类。

[0059] 在本文公开的方法中, 可给予或与肥大细胞稳定剂联合给药的局部麻醉剂包括但不限于: 苯佐卡因, 丁卡因, 普鲁卡因, 利多卡因和丁哌卡因。

[0060] 在本文公开的方法中, 可给予或与肥大细胞稳定剂联合给药的肽类和蛋白质类包括但不限于: 由微生物产生的抗毒素抗体, 抗微生物肽类例如天蚕抗菌肽, 抵御素, 劳氏紫, 和抗菌肽类。

[0061] 在本文公开的方法中, 可给予或与肥大细胞稳定剂联合给药的免疫调节剂包括但不限于: 氨甲蝶呤, 硝基咪唑硫嘌呤, 环孢霉素 A, 血流谱, 西罗莫司, 雷帕霉素, 麦考酚酸吗乙酯, 细胞增殖抑制药和转移抑制剂, 烷化剂类, 例如嘧啶亚硝脒, melphanlane, 卡氮芥, 洛莫司汀, 环磷酰胺, 异环磷酰胺, 氯乙环磷酰胺, 苯丁酸氮芥, 白消安, 苏消安, 泼尼氮芥, 塞替派; 抗代谢物, 如阿糖胞苷, 氟尿嘧啶, 氨甲蝶呤, 巯基嘌呤, 巯鸟嘌呤; 生物碱类, 例如长春碱, 长春新碱, 去乙酰长春酰胺; 抗生素, 例如卡柔比星, 博来霉素, 放线菌素, 柔红霉素, 阿霉素, 表柔比星, 伊达比星, 丝裂霉素 C, 普卡霉素; 第二族元素 (例如 Ti、Zr、V、Nb、Ta、Mo、W、Pt) 的络合物例如卡铂、顺铂和金属茂化合物例如二氯二茂钛; 安吖啶, 氮烯唑胺, 雌氮芥, 足叶乙甙, 贝前列素, 羟基尿素, 米托蒽醌, 丙卡巴肼, 替尼泊苷; 紫杉醇, 艾瑞沙, 凡德他尼, 聚-ADP-核糖-聚合酶 (PRAP) 酶抑制剂, 巴诺蒽醌, 吉西他滨, 培美曲塞, 贝伐珠单抗, 雷珠单抗。

[0062] 在本文公开的方法中, 可给予或与肥大细胞稳定剂联合给药的蛋白酶抑制剂包括但不限于: α -抗胰蛋白酶; 抗氧化剂, 例如生育酚, 谷胱甘肽; 垂体激素, 下丘脑激素, 调节肽类和它们的抑制剂, 促皮质素, 替可沙肽, 绒毛膜促性腺激素, 尿促滤泡素, 尿促性腺激素, 生长激素, 麦角甾酯, 去氨加压素, 催产素, 精氨酸加压素, 鸟氨酸加压素, 亮丙瑞林, 曲普瑞林, 戈那瑞林, 布舍瑞林, 那法瑞林, gosereline, 生长激素抑制素; 甲状旁腺激素, 钙代谢调节剂, 双氢速甾醇, 降钙素, 氯膦酸, 羟乙磷酸; 甲状腺治疗剂; 性激素和它们的抑制剂, 合成代谢物, 雄激素类, 雌激素类, gestagenes, 抗雌激素物质; 抗偏头痛药物, 例如丙羟比妥, 麦角乙脒, 二甲麦角新碱, 双氢麦角胺, 麦角胺, 可乐宁, 苯噻啶; 安眠药, 镇静剂, 苯并二

氮杂䓬类,巴比妥类,环吡咯酮类,咪唑并吡啶类,抗癫痫药,唑吡坦,巴比妥类,苯妥英,普里米酮,甲琥胺,乙琥胺,舒噻美,卡马西平,丙戊酸,氨己烯酸;抗帕金森病药物,例如左旋多巴,卡比多巴,苄丝肼,司立吉林,溴麦角环肽,金刚胺,硫必利;止吐剂,例如硫乙哌丙嗪,溴必利,哌双咪酮,格拉司琼,ondasetrone,托烷司琼,吡多辛;镇痛药,例如丁丙诺啡,芬太尼,吗啡,可待因,氢吗啡酮,美沙酮;芬哌酰胺,芬太尼,哌替米特,喷他佐辛,丁丙诺啡,纳布啡,替利定;用于麻醉的药物,例如N-甲基化巴比妥类,硫巴比妥类,氯胺酮,依托咪酯,异丙酚,苯并二氮杂䓬类,氟哌利多,氟哌啶醇,阿芬太尼,舒芬太尼;抗风湿病药物包括肿瘤坏死因子- α ,非甾体抗炎药物;抗糖尿病药物,例如胰岛素,磺酰脲衍生物,双胍类(biguanids),glitizols,胰高血糖素,氯甲苯噻嗪(diazoxid);细胞因子类,例如白介素类,干扰素类,肿瘤坏死因子(TNF),集落刺激因子(GM-CSF、G-CSF、M-CSF);蛋白质类,如依泊汀,和肽类,如甲状旁腺激素,促生长因子C;肝素,类肝素,尿激酶类,链激酶类,ATP-酶,环前列腺素,性欲刺激剂,和遗传物质。

[0063] 吸入疗法

如本文中使用时,“吸入装置”是指能够将药物制剂给予患者呼吸气道的任何装置。吸入装置包括常规吸入装置例如计量剂量吸入器(MDIs)、干粉吸入器(DPIs)、喷雾器、超声波雾化器、热汽化器和软质雾吸入器。吸入装置也包括高效雾化器。雾化器、计量剂量吸入器和软质雾吸入器通过形成气溶胶来递送药物,所述气溶胶包括可被容易吸入的液滴尺寸。在吸入疗法的范围内,患者可使用气溶胶,由此在吸入后,所述肥大细胞稳定剂到达患者的呼吸道。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过吸入装置将标称剂量的肥大细胞稳定剂给予患者。在本文所公开方法的一些实施方案中,吸入装置不为支气管镜。

[0064] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置,例如高效雾化器、干粉吸入器、计量剂量吸入器、热气溶胶吸入器或基于电流体动力的溶液雾化吸入器,将包含肥大细胞稳定剂例如色甘酸钠的组合物给予患者,对肺疾病或病症的治疗或预防有效,因为在患者中获得了所述肥大细胞稳定剂的全身有效量和所述肥大细胞稳定剂的高沉积的肺剂量两者。因此,在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器、干粉吸入器、计量剂量吸入器、热气溶胶吸入器或基于电流体动力的溶液雾化吸入器,将包含肥大细胞稳定剂例如色甘酸钠的组合物给予患者,对不认为对肥大细胞稳定剂的治疗或预防敏感的肺疾病或病症的治疗或预防有效,因为在患者中获得了所述肥大细胞稳定剂的全身有效量和所述肥大细胞稳定剂的高沉积的肺剂量两者。

[0065] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置,例如高效雾化器、干粉吸入器、计量剂量吸入器、热气溶胶吸入器或基于电流体动力的溶液雾化吸入器,将包含肥大细胞稳定剂例如色甘酸钠的组合物给予患者,对肺疾病或病症的治疗或预防有效,因为在患者中获得了所述肥大细胞稳定剂的全身有效量和所述肥大细胞稳定剂的局部有效量两者。因此,在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器、干粉吸入器、计量剂量吸入器、热气溶胶吸入器或基于电流体动力的溶液雾化吸入器,将包含肥大细胞稳定剂例如色甘酸钠的组合物给予患者,对不认为对肥大细胞稳定剂的治疗或预防敏感的肺疾病或病症的治疗或预防有效,因为在患者中获得了所述肥大细胞稳定剂的全身有效量和所述肥大细胞稳定剂的局部有效量两者。此外,在其中肥大细胞稳定剂用吸入装置,例如高效雾化器给予的一些实施方案中,相对于经不同的给予途径,例如经肠胃外或经口给予全

身有效量的肥大细胞稳定剂,本文公开的方法提供改善的肺疾病或病症治疗或预防效力,因为用吸入装置例如高效雾化器、干粉吸入器、计量剂量吸入器、热气溶胶吸入器或基于电流体动力的溶液雾化吸入器,给予所述肥大细胞稳定剂,提供了所述肥大细胞稳定剂的全身有效量和所述肥大细胞稳定剂的局部有效量两者。在一些实施方案中,通过用振动网格雾化器产生的气溶胶递送肥大细胞稳定剂,获得了肥大细胞稳定剂的全身有效量和局部有效量,所述网格雾化器产生MMD为3.0-4.0 μ m和 GSD为1.5-1.8的液滴。在本文所公开方法的一些实施方案中,用正常的潮式呼吸,通过雾化器的接口管给予气溶胶。

[0066] 吸入装置的表征

具体吸入装置的效率可通过许多不同方式表征,其中包括通过药代动力学特性、肺沉积(沉积的肺剂量)、可呼吸剂量(RD)、递送的剂量(DD)、可呼吸分数(RF)、可呼吸药物递送速率(RDDR)、体积或质量中值直径(VMD或MMD)、与几何标准偏差(GSD)结合的质量中值空气动力直径(MMAD)和总输出率(TOR)。MMAD和GSD可用美国药典(USP<1601>)中描述的级联冲击器来测量。DD可通过用USP<1601>中所述的呼吸模拟器械来测量。RF得自测量在具有特定截止粒度的级联冲击器板上沉积的药物量,并将其表达为在级联冲击器板、吸入口和过滤器上沉积的总量的分数。RD通过将DD乘以RF来计算。TOR通过使雾化完成之前和之后的雾化器重量差除以雾化的持续时间来测量。VMD或MMD可用标准的激光散射装置例如Malvern Spraytec测量。

[0067] 药代动力学涉及到药物物质的摄取、分布、代谢和排泄。药代动力学特性包含为测量药物物质的吸收、分布、代谢和排泄而设计的一个或多个生物学测量。目测药代动力学特性的一种方式是通过血浆浓度曲线,其为描绘Y-轴上的平均活性成分血浆浓度和X-轴上的时间(通常按小时)的图。可通过血浆浓度曲线目测的一些药代动力学参数包括AUC_{last}、AUC_(0-∞)、C_{max}、T_{1/2}和T_{max}。患者中增强的药代动力学特性可由增加的AUC_{last}、AUC_(0-∞)、C_{max}或T_{1/2}、减少的T_{max}或增加的T_{max}指示。患者的血浆中,提高的肥大细胞稳定剂水平可导致肺疾病或病症的更好控制或改善的症状。

[0068] 沉积的肺剂量可表达为肺中沉积的标称剂量百分数。例如,30%的肺沉积是指30%的标称剂量沉积在肺中。同样,60%的肺沉积是指60%的标称剂量沉积在肺中,等等。肺沉积(沉积的肺剂量)可采用闪烁扫描术或重叠合法的方法确定。

[0069] RF、DD、RD和RDDR是基于体外数据计算的参数,该体外数据提供用于吸入装置效率的技术尺寸。RF代表渗入肺气体-交换区域的递送的气溶胶或经吸入质量的百分数。RF可用级联冲击器或激光衍射装置测量。RF在本文中表达为用吸入装置递送的气溶胶百分数,其具有特定的粒径或粒径范围。例如,如本文中使用时,术语“RF ($\leq 3.3\mu$ m)”是指用吸入装置递送的气溶胶百分数,其具有少于或等于3.3 μ m的粒径。类似的,如本文中使用时,术语“RF (1-5 μ m)”和“RF ($\leq 5\mu$ m)”是指用吸入装置递送的气溶胶百分数,其分别具有1 μ m-5 μ m或小于5 μ m的粒径。DD为实际上从装置的接口管射出的标称剂量部分。标称剂量和DD之间的差为主要作为残余物损失的药物量,即,在给予后在吸入装置中剩余或以气溶胶形式损失的药物量。RD为从吸入装置例如DPI、MDI或雾化器射出的液滴或颗粒内所含药物的经递送质量的表达,该液滴或颗粒具有一定的直径,足够小以渗入患者的肺。RD通过将DD乘以RF来确定。RDDR为药物的可呼吸剂量递送至患者的肺的速度。作为 μ g或mg/min的函数测量的RDDR,通过将RD除以吸入所需时间量来确定。吸入所需时间量测量为从雾化器DPI或

MDI射出的液滴或粉末给予的第一时刻起,直至所射出或递送的可呼吸直径的液滴或粉末被递送至肺的时间量。

[0070] 气溶胶粒度/液滴尺寸为确定气道中气溶胶药物沉积的一个因子。气溶胶粒度/液滴尺寸的分布可根据VMD/MMAD和GSD中的一种或多种表达。GSD为表征术语例如VMD、MMD和MMAD相关的液滴尺寸分布曲线的无量纲测量。通常,具体粒度分布GSD越小,分布曲线越窄。

[0071] 常规吸入装置

常规吸入装置可为机械的或电的,且包括例如喷雾器和超声雾化器。喷雾器通常采用压缩器,以产生压缩空气,其使液体药剂破碎成小的可吸入液滴,其形成气溶胶化(雾化)雾。在一些实施方案中,当患者吸入时,在顶部的阀打开,其随后允许空气进入装置,从而加速雾的产生;当患者呼出时,顶阀关闭,从而减慢雾的产生,同时允许患者通过接口管活叶的开口呼出。一些雾化器可以连续的模式(例如,PARI Pharma Starnberg的 eFlow)、通过呼吸增强的模式(例如,PARI LC Plus或PARI Starnberg的Sprint)、通过依赖于患者呼吸模式的呼吸启动模式(例如,加拿大Trudell的AeroEclipse,或Philips Respironics的I-Neb)、或依照给定的吸入特性(例如,德国Activaero, Gmuenden的Akita)提供气溶胶。

[0072] 一些常规吸入装置公开于美国专利号6,513,727、6,513,519、6,176,237、6,085,741、6,000,394、5,957,389、5,740,966、5,549,102、5,461,695、5,458,136、5,312,046、5,309,900、5,280,784和4,496,086,它们中每一篇均通过引用而整体结合至本文。商业常规吸入装置可得自:PARI (德国),商品名PARI LC Plus[®]、LC Star[®]和PARI-Jet[®];A & H Products, Inc. (Tulsa, OK),商品名AquaTower[®];Hudson RCI (Temecula, CA),商品名AVA-NEB[®];Intersurgical, Inc. (Liverpool, NY),商品名Cirrus[®];Salter Labs (Arvin, CA),商品名Salter 8900[®];Respironics (Murrysville, PA),商品名Sidestream[®];Bunnell (Salt Lake City, UT),商品名Whisper Jet[®];Smiths-Medical (Hyth Kent, UK),商品名Downdraft[®];和DeVilbiss (Somerset, PA),商品名 DeVilbiss[®];或者Trudell, Canada,商品名 AeroEclipse[®]。

[0073] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用干粉吸入器给予包含肥大细胞稳定剂的组合物。在本文所公开方法的一些实施方案中,用干粉吸入器给予的组合物 包含纳米颗粒、喷雾干燥物质、具有低质量中值直径但是高几何直径的工程化多孔颗粒、脂质体和隐形(或聚乙二醇化)脂质体中的一种或多种。在一些实施方案中,在本文公开的方法中,通过干粉吸入器给予的组合物包含在中性或碱性pH下聚集成为微米尺寸的颗粒但是在肺中遇见的pH 下离解成为纳米颗粒的纳米颗粒簇。在一些实施方案中,纳米颗粒簇包含富马酰基二酮哌嗪。在一些实施方案中,用干粉吸入器给予的组合物包含乳糖。在一些实施方案中,用干粉吸入器给予的组合物不含乳糖。在一些实施方案中,用干粉吸入器给予的组合物具有2-4 μ m的MMAD、1.5-2.5 μ m的GSD和30%-80%的RF ($\leq 5 \mu$ m)。在一些实施方案中,在本文公开的方法中用于给予吸入制剂的干粉吸入器包含预计量的剂量,例如Plastiape单剂量吸入器,其包含用粉末预填充的胶囊。在一些实施方案中,在本文公开的方法中,用于给予吸入制剂的干粉吸入器具有装置-计量的系统,例如Schering Plough出售的Twisthaler,其包含储存粉末的储器和分配各剂量的绞合盖。用于用干粉吸入器给予的吸入制剂可通过以下制备:共混肥大细胞稳定剂例如色甘酸钠与乳糖,或喷雾干燥肥大细胞稳定剂例如色甘酸钠,或通过粒化肥大细胞稳定剂(stabilizer)例如色甘酸钠,以形成自由流动的球形附聚体。

[0074] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用计量剂量吸入器给予包含肥大细胞稳定剂的组合物。在一些实施方案中,在本文公开的方法中,用计量剂量吸入器给予的组合物包含纳米颗粒、喷雾干燥物质、具有低质量中值直径但是高几何直径的工程化多孔颗粒、脂质体和隐形(或聚乙二醇化)脂质体中的一种或多种。

[0075] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用热气溶胶吸入器给予包含肥大细胞稳定剂的组合物。在一些实施方案中,热气溶胶吸入器中的气溶胶通过直接加热和汽化所述肥大细胞稳定剂例如色甘酸钠的薄固体膜,或通过加热和汽化肥大细胞稳定剂例如色甘酸钠在溶剂例如丙二醇和/或甘油和水的溶液而产生。

[0076] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用基于电流体动力的溶液雾化吸入器给予包含肥大细胞稳定剂的组合物。在一些实施方案中,基于电流体动力的溶液雾化吸入器中的气溶胶通过使肥大细胞稳定剂例如色甘酸钠的溶液,或包含肥大细胞稳定剂例如色甘酸钠的脂质体或聚乙二醇化脂质体经历通过静电能的电流体动力而产生。

[0077] 高效雾化器

高效雾化器为包含微孔膜的吸入装置,穿过该微孔膜液体溶液通过电或机械工具转换成适用于吸入的气溶胶液滴。高效雾化器可递送大分数的装载剂量至患者。在一些实施方案中,高效雾化器也利用一个或多个主动或被动振动的微孔膜。在一些实施方案中,高效雾化器含一个或多个振荡膜。在一些实施方案中,高效雾化器含有具有多个孔的振动网格或板和任选含具有气溶胶混合室的振动发生器。在一些此类实施方案中,混合室用于从气溶胶发生器收集(或贮存)气溶胶。在一些实施方案中,吸入阀也用于在吸入阶段期间允许周围空气流入混合室,和在呼气阶段期间关闭,以防止气溶胶从混合室逃逸。在一些此类实施方案中,呼气阀安排在可去除安装在混合室中的接口管,和通过它患者从混合室吸入气溶胶。仍然还在一些实施方案中,高效雾化器含脉动膜。在一些实施方案中,高效雾化器连续操作。

[0078] 在一些实施方案中,高效雾化器含不需要压缩气体而产生一缕液滴的锥形喷嘴的振动微孔膜。在这些实施方案中,微孔膜雾化器中的溶液与膜接触,其对侧向大气开放。膜通过雾化头的许多喷嘴孔穿孔。当溶液中交替的声压在膜的附近建立时,产生气溶胶,导致在膜的液体侧上的流体作为均一尺寸的液滴通过喷嘴射出。

[0079] 高效雾化器的一些实施方案采用被动喷嘴膜和刺激膜的分开的压电式传感器。相反,一些高效雾化器采用活性喷嘴膜,其用雾化器中的声压,经由喷嘴膜的高频振动,产生非常细的溶液液滴。

[0080] 一些高效雾化器含谐振系统。在一些此类高效雾化器中,膜通过因为它膜中心振动运动的振幅特别大的频率驱动,在喷嘴的附近导致集中的声压;谐振频率可为约100 kHz。采用柔性安装将振动能向雾化头的机械环境的不必要损失保持至最小。在一些实施方案中,高效雾化器的振动膜可用不锈钢制备,或通过电铸由镍-钯合金制备。

[0081] 在一些实施方案中,高效雾化器可适合于或能适合于与单位剂量形式结合操作,例如安瓿或小瓶,其含单剂量的肥大细胞稳定剂组合物,用于肺疾病或病症的治疗。单位剂量形式包含容器,该容器含有包含所述肥大细胞稳定剂例如色甘酸钠的吸入制剂。容器适合于以允许将标称剂量的吸入制剂给予患者的方式与高效雾化器装置协作。在一些实施方案中,高效雾化器和单位剂量形式装配成使得它们能一起使用,但是与其他装置或剂量形

式则不能。在一些具体的实施方案中,单位剂量形式装配成使得它适应于高效雾化器中的锁眼-样结构,但是与其他雾化器装置一起将不能操作。在此类实施方案中,高效雾化器 装配成使得其将接受含所述肥大细胞稳定剂的单位剂量形式,和与之一起适当的操作,但是与其他剂量形式则不能。

[0082] 商业高效雾化器可得自:PARI (德国),商品名eFlow[®];Aerogen,Ltd.(爱尔兰),商品名AeroNeb[®] Go和AeroNeb[®] Pro、AeroNeb[®] Solo,和利用OnQ[®]雾化器技术的其他雾化器;Respironics (Murrysville,CA),商品名I-Neb[®];Omron (Bannockburn,IL),商品名Micro-Air[®];Activaero (德国),商品名 Akita[®],和AerovectRx (Atlanta,GA),商品名AerovectRx[®]。

[0083] 在一些实施方案中,在本文公开的方法中,用高效雾化器给予的表达为肥大细胞稳定剂标称剂量的百分数的DD为:至少约30%,至少约35%,至少约40%,至少约45%,至少约50%,至少约55%,至少约60%,至少约65%,约65%,约70%,约30%至约90%,约40%至约80%,约45%至约75%,约50%至约70%,约30%至约75%,约40%至约70%,约45%至约60%,或约60%至约70%。

[0084] TOR为含肥大细胞稳定剂的液体从吸入装置给予的速度。在一些实施方案中,用高效雾化器给予所述肥大细胞稳定剂提供的TOR为可用常规吸入装置例如雾化器得到的TOR的至少约2倍、3倍或4倍。例如,在一些实施方案中,TOR为至少约150 mg/min、至少约200 mg/min、至少约250 mg/min、至少 300 mg/min、至少 350 mg/min、至少 400 mg/min、至少 500 mg/min或200至约700 mg /min。

在一些实施方案中,在本文公开的方法中,用高效雾化器提供以下的肥大细胞稳定剂RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$):至少约20%,至少约25%,至少约30%,至少约35%,至少约40%,至少约45%,至少约50%,至少约55%,至少约60%,至少约65%,至少约70%,至少约75%,至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,约20%至约95%,约35%至约90%,或约40%至约80%,约40%至约90%,约40%至约95%,约45%至约90%,约45%至约95%,约50%至约90%,约65%至约90%,约60%至约95%,约65%至约95%,约70%至约90%,或约55%至约90%。在一些实施方案中,在本文公开的方法中,用高效雾化器提供以下的色甘酸钠RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$):至少约20%,至少约25%,至少约30%,至少约35%,至少约40%,至少约45%,至少约50%,至少约55%,至少约60%,至少约65%,至少约70%,至少约75%,至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,约20%至约95%,约35%至约90%,或约40%至约80%,约40%至约90%,约40%至约95%,约45%至约90%,约45%至约95%,约50%至约90%,约65%至约90%,约60%至约95%,约65%至约95%,约70%至约90%,约55%至约90%,约40%至约50%,约35%至约45%,约35%至约50%,约30%至约50%,约44%,或约36%。

[0085] 在一些实施方案中,在本文公开的方法中,用高效雾化器提供以下的肥大细胞稳定剂RF ($1-5\mu\text{m}$):至少约20%,至少约25%,至少约30%,至少约35%,至少约40%,至少约45%,至少约50%,至少约55%,至少约60%,至少约65%,至少约70%,至少约75%,至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,约20%至约95%,约35%至约90%,或约40%至约80%,约40%至约90%,约40%至约95%,约45%至约90%,约45%至约95%,约50%至约90%,约65%至约90%,约60%至约95%,约65%至约95%,约70%至约90%,或约55%至约90%。在一些实施方案中,在本文公开的方法中,用高效雾化器提供以下的色甘酸钠RF ($1-5\mu\text{m}$):至少约20%,至少约25%,至少约30%,至少约35%,至少约40%,至少约45%,至少约50%,至少约55%,至少约60%,至少约65%,至少约70%,至少约75%,至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,约20%至约95%,约35%

至约90%,或约40%至约80%,约40%至约90%,约40%至约95%,约45%至约90%,约45%至约95%,约50%至约90%,约65%至约90%,约60%至约95%,约65%至约95%,约70%至约90%,或约55%至约90%。

[0086] 在一些实施方案中,在本文公开的方法中,用高效雾化器提供以下的肥大细胞稳定剂RF ($\leq 5\mu\text{m}$):至少约20%,至少约25%,至少约30%,至少约35%,至少约40%,至少约45%,至少约50%,至少约55%,至少约60%,至少约65%,至少约70%,至少约75%,至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,约20%至约95%,约35%至约90%,或约40%至约80%,约40%至约90%,约40%至约95%,约45%至约90%,约45%至约95%,约50%至约90%,约65%至约90%,约60%至约95%,约65%至约95%,约70%至约90%,或约55%至约90%。在一些实施方案中,在本文公开的方法中,用高效雾化器提供以下的色甘酸钠RF ($\leq 5\mu\text{m}$):至少约20%,至少约25%,至少约30%,至少约35%,至少约40%,至少约45%,至少约50%,至少约55%,至少约60%,至少约65%,至少约70%,至少约75%,至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,约20%至约95%,约35%至约90%,或约40%至约80%,约40%至约90%,约40%至约95%,约45%至约90%,约45%至约95%,约50%至约90%,约65%至约90%,约60%至约95%,约65%至约95%,约70%至约90%,约55%至约90%,约70%至约80%,约65%至约75%,约65%至约80%,约60%至约80%,约66%,或约75%。

[0087] 在一些实施方案中,在本文公开的方法中,用高效雾化器提供的RDDR为可用常规吸入装置获得的RDDR的至少约2倍、至少约3倍或至少约4倍。例如,在所述肥大细胞稳定剂为色甘酸钠时,在一些实施方案中,RDDR为至少约5 mg/min,至少约10 mg/min,至少约15 mg/min,至少约20 mg/min,至少约25 mg/min,至少约30 mg/min,至少约35 mg/min,至少约40 mg/min,至少约45 mg/min,至少约50 mg/min,至少约55 mg/min,或至少约60 mg/min。

[0088] 在一些实施方案中,在本文公开的方法中,用高效雾化器给予肥大细胞稳定剂提供以下的射出液滴尺寸分布GSD:约1.1至约2.1,约1.2至约2.0,约1.3至约1.9,少于约2,至少约1.4至约1.8,至少约1.5至约1.7,约1.4,约1.5,约1.6,或约1.7。在一些实施方案中,在本文公开的方法中,用高效雾化器给予肥大细胞稳定剂提供以下的液滴尺寸MMAD:约1 μm 至约5 μm ,约2至约4 μm ,约3至约4 μm ,约3.5至约4.5 μm ,或约3.5 μm 。在一些具体的实施方案中,在本文公开的方法中,给予肥大细胞稳定剂提供具有特定的MMAD和GSD组合的液滴,例如:少于约5 μm 的MMAD和约1.1至约2.1的GSD;少于约4.5 μm 的MMAD和约1.1至约2.1的GSD;约1 μm 至约5 μm 的MMAD和约1.1至约2.1的GSD;约1.5至约4.5 μm 的MMAD和约1.1至约2.1的GSD;少于约5 μm 的MMAD和约1.1至约2.0的GSD;少于约4.5 μm 的MMAD和约1.1至约2.0的GSD;约1 μm 至约5 μm 的MMAD和约1.1至约2.0的GSD;约1.5至约4.5 μm 的MMAD和约1.1至约2.0的GSD;少于约5 μm 的MMAD和约1.1至约1.9的GSD;少于约4.5 μm 的MMAD和约1.1至约1.9的GSD;约1 μm 至约5 μm 的MMAD和约1.1至约1.9的GSD;约1.5至约4.5 μm 的MMAD和约1.1至约1.9的GSD;少于约5 μm 的MMAD和约1.1至约1.8的GSD;少于约4.5 μm 的MMAD和约1.1至约1.8的GSD;约1 μm 至约5 μm 的MMAD和约1.1至约1.8的GSD;约1.5至约4.5 μm 的MMAD和约1.1至约1.8的GSD;约3.5 μm 或更少的MMAD和约1.7的GSD;约4.1 μm 或更少的MMAD和约1.7的GSD;约3.5 μm 的MMAD和约1.7的GSD;或约4.1 μm 的MMAD和约1.7的GSD。

[0089] 在一些实施方案中,用高效雾化器给予的肥大细胞稳定剂气溶胶的中值粒度为:约1 μm -约6 μm ,约2 μm -约5 μm ,约3 μm -约5 μm ,约3 μm -约4 μm ,约1 μm ,约2 μm ,约3 μm ,约4 μm ,约5 μm ,或约6 μm 。在一些实施方案中,用高效雾化器给予的色甘酸钠气溶胶中

值粒度为:约1 μm -约6 μm ,约2 μm -约5 μm ,约3 μm -约5 μm ,约3 μm -约4 μm ,约1 μm ,约2 μm ,约3 μm ,约4 μm ,约5 μm ,或约6 μm 。

[0090] 吸入制剂

在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予吸入制剂,以提供肥大细胞稳定剂的全身有效量和所述肥大细胞稳定剂的局部有效量,用于肺疾病或病症的治疗。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予吸入制剂,以提供肥大细胞稳定剂的全身有效量和所述肥大细胞稳定剂的高沉积肺剂量,用于肺疾病或病症的治疗。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置给予吸入制剂,以提供肥大细胞稳定剂的全身有效量、肥大细胞稳定剂的局部有效量、和所述肥大细胞稳定剂的高沉积肺剂量,用于肺疾病或病症的治疗。在一些实施方案中,本文公开的方法包括用吸入装置例如高效雾化器,将在吸入水溶液中称剂量的的一种或多种肥大细胞稳定剂给予患者。

[0091] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,在将制剂给予患者之后,在人受试者组中产生以下的肥大细胞稳定剂平均AUC_(0-∞):大于约100 ng*hr/mL,大于约110 ng*hr/mL,大于约120 ng*hr/mL,大于约130 ng*hr/mL,大于约140 ng*hr/mL,大于约150 ng*hr/mL,大于约160 ng*hr/mL,大于约170 ng*hr/mL,大于约180 ng*hr/mL,大于约190 ng*hr/mL,大于约200 ng*hr/mL,大于约225 ng*hr/mL,大于约250 ng*hr/mL,大于约275 ng*hr/mL,大于约300 ng*hr/mL,大于约325 ng*hr/mL,大于约350 ng*hr/mL,大于约375 ng*hr/mL,大于约400 ng*hr/mL,大于约425 ng*hr/mL,大于约450 ng*hr/mL,大于约475 ng*hr/mL,大于约500 ng*hr/mL,大于约525 ng*hr/mL,大于约550 ng*hr/mL,大于约575 ng*hr/mL,大于约600 ng*hr/mL,大于约625 ng*hr/mL,大于约650 ng*hr/mL,大于约675 ng*hr/mL,大于约700 ng*hr/mL,大于约725 ng*hr/mL,大于约750 ng*hr/mL,大于约775 ng*hr/mL,大于约800 ng*hr/mL,大于约825 ng*hr/mL,大于约850 ng*hr/mL,大于约875 ng*hr/mL,大于约900 ng*hr/mL,大于约925 ng*hr/mL,大于约950 ng*hr/mL,大于约975 ng*hr/mL,或大于约1000 ng*hr/mL。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,在将制剂给予患者之后,在人受试者组中产生以下的肥大细胞稳定剂平均AUC_(0-∞):约100 ng*hr/mL,约110 ng*hr/mL,约120 ng*hr/mL,约130 ng*hr/mL,约140 ng*hr/mL,约150 ng*hr/mL,约160 ng*hr/mL,约170 ng*hr/mL,约180 ng*hr/mL,约190 ng*hr/mL,约200 ng*hr/mL,约225 ng*hr/mL,约250 ng*hr/mL,约275 ng*hr/mL,约300 ng*hr/mL,约325 ng*hr/mL,约350 ng*hr/mL,约375 ng*hr/mL,约400 ng*hr/mL,约425 ng*hr/mL,约450 ng*hr/mL,约475 ng*hr/mL,约500 ng*hr/mL,约525 ng*hr/mL,约550 ng*hr/mL,约575 ng*hr/mL,约600 ng*hr/mL,约625 ng*hr/mL,约650 ng*hr/mL,约675 ng*hr/mL,约700 ng*hr/mL,约725 ng*hr/mL,约750 ng*hr/mL,约775 ng*hr/mL,约800 ng*hr/mL,约825 ng*hr/mL,约850 ng*hr/mL,约875 ng*hr/mL,约900 ng*hr/mL,约925 ng*hr/mL,约950 ng*hr/mL,约975 ng*hr/mL,或约1000 ng*hr/mL。

[0092] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,在将制剂给予患者之后,在人受试者组中产生以下的色甘酸钠平均AUC_(0-∞):大于约100 ng*hr/mL,大于约110 ng*hr/mL,大于约120 ng*hr/mL,大于约130 ng*hr/mL,大于约140 ng*hr/mL,大于约150 ng*hr/mL,大于约160 ng*hr/mL,大于约170 ng*hr/mL,大于约180

ng*hr/mL, 大于约190 ng*hr/mL, 大于约200 ng*hr/mL, 大于约225 ng*hr/mL, 大于约250 ng*hr/mL, 大于约275 ng*hr/mL, 大于约300 ng*hr/mL, 大于约325 ng*hr/mL, 大于约350 ng*hr/mL, 大于约375 ng*hr/mL, 大于约400 ng*hr/mL, 大于约425 ng*hr/mL, 大于约450 ng*hr/mL, 大于约475 ng*hr/mL, 大于约500 ng*hr/mL, 大于约525 ng*hr/mL, 大于约550 ng*hr/mL, 大于约575 ng*hr/mL, 大于约600 ng*hr/mL, 大于约625 ng*hr/mL, 大于约650 ng*hr/mL, 大于约675 ng*hr/mL, 大于约700 ng*hr/mL, 大于约725 ng*hr/mL, 大于约750 ng*hr/mL, 大于约775 ng*hr/mL, 大于约800 ng*hr/mL, 大于约825 ng*hr/mL, 大于约850 ng*hr/mL, 大于约875 ng*hr/mL, 大于约900 ng*hr/mL, 大于约925 ng*hr/mL, 大于约950 ng*hr/mL, 大于约975 ng*hr/mL, 或大于约1000 ng*hr/mL。在本文所公开方法的一些实施方案中, 用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂, 在将制剂给予患者之后, 在人受试者组中产生以下的色甘酸钠平均AUC_(0-∞): 约100 ng*hr/mL, 约110 ng*hr/mL, 约120 ng*hr/mL, 约130 ng*hr/mL, 约140 ng*hr/mL, 约150 ng*hr/mL, 约160 ng*hr/mL, 约170 ng*hr/mL, 约180 ng*hr/mL, 约190 ng*hr/mL, 约200 ng*hr/mL, 约225 ng*hr/mL, 约250 ng*hr/mL, 约275 ng*hr/mL, 约300 ng*hr/mL, 约325 ng*hr/mL, 约350 ng*hr/mL, 约375 ng*hr/mL, 约400 ng*hr/mL, 约425 ng*hr/mL, 约450 ng*hr/mL, 约475 ng*hr/mL, 约500 ng*hr/mL, 约525 ng*hr/mL, 约550 ng*hr/mL, 约575 ng*hr/mL, 约600 ng*hr/mL, 约625 ng*hr/mL, 约650 ng*hr/mL, 约675 ng*hr/mL, 约700 ng*hr/mL, 约725 ng*hr/mL, 约750 ng*hr/mL, 约775 ng*hr/mL, 约800 ng*hr/mL, 约825 ng*hr/mL, 约850 ng*hr/mL, 约875 ng*hr/mL, 约900 ng*hr/mL, 约925 ng*hr/mL, 约950 ng*hr/mL, 约975 ng*hr/mL, 或约1000 ng*hr/mL。

[0093] 在本文所公开方法的一些实施方案中, 用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂, 在将制剂给予患者之后, 在人受试者组中产生以下的肥大细胞稳定剂平均C_{max}: 大于约40 ng/mL, 大于约50 ng/mL, 大于约60 ng/mL, 大于约70 ng/mL, 大于约80 ng/mL, 大于约90 ng/mL, 大于约100 ng/mL, 大于约110 ng/mL, 大于约120 ng/mL, 大于约130 ng/mL, 大于约140 ng/mL, 大于约150 ng/mL, 大于约160 ng/mL, 大于约170 ng/mL, 大于约180 ng/mL, 大于约190 ng/mL, 大于约200 ng/mL, 大于约210 ng/mL, 大于约220 ng/mL, 大于约230 ng/mL, 大于约240 ng/mL, 大于约250 ng/mL, 大于约260 ng/mL, 大于约270 ng/mL, 大于约280 ng/mL, 大于约290 ng/mL, 大于约300 ng/mL, 大于约310 ng/mL, 大于约320 ng/mL, 大于约330 ng/mL, 大于约340 ng/mL, 大于约350 ng/mL, 大于约360 ng/mL, 大于约370 ng/mL, 大于约380 ng/mL, 大于约390 ng/mL, 或大于约400 ng/mL。在本文所公开方法的一些实施方案中, 用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂, 在将制剂给予患者之后, 在人受试者组中产生以下的肥大细胞稳定剂平均C_{max}: 约50 mg/mL, 约60 ng/mL, 约70 ng/mL, 约80 ng/mL, 90 ng/mL, 约100 ng/mL, 约110 ng/mL, 约120 ng/mL, 约130 ng/mL, 约140 ng/mL, 约150 ng/mL, 约160 ng/mL, 约170 ng/mL, 约180 ng/mL, 约190 ng/mL, 约200 ng/mL, 约210 ng/mL, 约220 ng/mL, 约230 ng/mL, 约240 ng/mL, 约250 ng/mL, 260 ng/mL, 约270 ng/mL, 约280 ng/mL, 约290 ng/mL, 约300 ng/mL, 约310 ng/mL, 约320 ng/mL, 约330 ng/mL, 约340 ng/mL, 约350 ng/mL, 约360 ng/mL, 约370 ng/mL, 约380 ng/mL, 约390 ng/mL, 或约400 ng/mL。

[0094] 在本文所公开方法的一些实施方案中, 用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂, 在将制剂给予患者之后, 在人受试者组中产生以下的色甘酸钠平均C_{max}: 大于约40 ng/

mL, 大于约50 ng/mL, 大于约60 ng/mL, 大于约70 ng/mL, 大于约80 ng/mL, 大于约90 ng/mL, 大于约100 ng/mL, 大于约110 ng/mL, 大于约120 ng/mL, 大于约130 ng/mL, 大于约140 ng/mL, 大于约150 ng/mL, 大于约160 ng/mL, 大于约170 ng/mL, 大于约180 ng/mL, 大于约190 ng/mL, 大于约200 ng/mL, 大于约210 ng/mL, 大于约220 ng/mL, 大于约230 ng/mL, 大于约240 ng/mL, 大于约250 ng/mL, 大于约260 ng/mL, 大于约270 ng/mL, 大于约280 ng/mL, 大于约290 ng/mL, 大于约300 ng/mL, 大于约310 ng/mL, 大于约320 ng/mL, 大于约330 ng/mL, 大于约340 ng/mL, 大于约350 ng/mL, 大于约360 ng/mL, 大于约370 ng/mL, 大于约380 ng/mL, 大于约390 ng/mL, 或大于约400 ng/mL。在本文所公开方法的一些实施方案中, 用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂, 在将制剂给予患者之后, 在人受试者组中产生以下的色甘酸钠平均 $C_{\max}$: 约50 mg/mL, 约60 ng/mL, 约70 ng/mL, 约80 ng/mL, 90 ng/mL, 约100 ng/mL, 约110 ng/mL, 约120 ng/mL, 约130 ng/mL, 约140 ng/mL, 约150 ng/mL, 约160 ng/mL, 约170 ng/mL, 约180 ng/mL, 约190 ng/mL, 约200 ng/mL, 约210 ng/mL, 约220 ng/mL, 约230 ng/mL, 约240 ng/mL, 约250 ng/mL, 260 ng/mL, 约270 ng/mL, 约280 ng/mL, 约290 ng/mL, 约300 ng/mL, 约310 ng/mL, 约320 ng/mL, 约330 ng/mL, 约340 ng/mL, 约350 ng/mL, 约360 ng/mL, 约370 ng/mL, 约380 ng/mL, 约390 ng/mL, 或约400 ng/mL。

[0095] 在本文所公开方法的一些实施方案中, 用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂, 在人受试者组中产生大于约120 ng*hr/mL 的肥大细胞稳定剂平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 和/或大于约55 ng/mL的所述肥大细胞稳定剂平均 $C_{\max}$ 。在本文所公开方法的一些实施方案中, 用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂, 在人受试者组中产生大于约120 ng*hr/mL的肥大细胞稳定剂平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 和大于约55 ng/mL的所述肥大细胞稳定剂平均 $C_{\max}$ 。在本文所公开方法的一些实施方案中, 用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂, 在人受试者组中产生大于约200 ng*hr/mL的肥大细胞稳定剂平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 和大于约80 ng/mL的所述肥大细胞稳定剂平均 $C_{\max}$ 。在本文所公开方法的一些实施方案中, 用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂, 在人受试者组中产生大于约330 ng*hr/mL 的肥大细胞稳定剂平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 和大于约150 ng/mL的所述肥大细胞稳定剂平均 $C_{\max}$ 。在本文所公开方法的一些实施方案中, 用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂, 在人受试者组中产生大于约525 ng*hr/mL的肥大细胞稳定剂平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 和大于约230 ng/mL的所述肥大细胞稳定剂平均 $C_{\max}$ 。

[0096] 在本文所公开方法的一些实施方案中, 用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂, 在人受试者组中产生大于约120 ng*hr/mL的色甘酸钠平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 和/或大于约55 ng/mL的色甘酸钠平均 $C_{\max}$ 。在本文所公开方法的一些实施方案中, 用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂, 在人受试者组中产生大于约120 ng*hr/mL的色甘酸钠平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 和大于约55 ng/mL的色甘酸钠平均 $C_{\max}$ 。在本文所公开方法的一些实施方案中, 用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂, 在人受试者组中产生大于约200 ng*hr/mL的色甘酸钠平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 和大于约80 ng/mL的色甘酸钠平均 $C_{\max}$ 。在本文所公开方法的一些实施方案中, 用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂, 在人受试者组中产生大于约330 ng*hr/mL的色甘酸钠平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 和大于约150 ng/mL的色甘酸钠平均 $C_{\max}$ 。在本文所公开方法的一些实施方案中, 用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂, 在人受试者组中产生大于约525 ng*hr/mL的色甘酸钠平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 和大于约230 ng/mL的色甘酸钠平均 $C_{\max}$ 。

[0097] 在本文所公开方法的一些实施方案中, 用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制

剂,当用吸入装置给予40 mg标称剂量的色甘酸钠时,在人受试者组中产生约200 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)和约80 ng/mL的色甘酸钠平均C_{max}。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,当用吸入装置给予40 mg标称剂量的色甘酸钠时,在人受试者组中产生约330 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)和约150 ng/mL的色甘酸钠平均C_{max}。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,在用吸入装置给予80 mg标称剂量的色甘酸钠时,在人受试者组中产生约525 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)和约230 ng/mL的色甘酸钠平均C_{max}。

[0098] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,在用吸入装置给予40 mg标称剂量的色甘酸钠时,在人受试者组中产生约180 ng*hr/mL至约220 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)和约70 ng/mL至约90 ng/mL的色甘酸钠平均C_{max}。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,在用吸入装置给予40 mg标称剂量的色甘酸钠时,在人受试者组中产生约300 ng*hr/mL至约360 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)和约135 ng/mL至约165 ng/mL的色甘酸钠平均C_{max}。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,在用吸入装置给予80 mg标称剂量的色甘酸钠时,在人受试者组中产生约475 ng*hr/mL至约575 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)和约200 ng/mL至约260 ng/mL的色甘酸钠平均C_{max}。

[0099] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,在人受试者组中产生大于约120 ng*hr/mL的肥大细胞稳定剂平均AUC_(0-∞)和大于约30%的所述肥大细胞稳定剂沉积的肺剂量。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,在人受试者组中产生大于约200 ng*hr/mL的肥大细胞稳定剂平均AUC_(0-∞)和大于约30%的所述肥大细胞稳定剂沉积的肺剂量。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,在人受试者组中产生大于约330 ng*hr/mL的肥大细胞稳定剂平均AUC_(0-∞)和大于约30%的所述肥大细胞稳定剂沉积的肺剂量。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,在人受试者组中产生大于约525 ng*hr/mL的肥大细胞稳定剂平均AUC_(0-∞)。

[0100] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,在人受试者组中产生大于约120 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)和大于约30%的色甘酸钠的沉积肺剂量。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,在人受试者组中产生大于约200 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)和大于约30%的色甘酸钠的沉积肺剂量。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,在人受试者组中产生大于约330 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)和大于约30%的色甘酸钠的沉积肺剂量。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,在人受试者组中产生大于约525 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)和大于约30%的色甘酸钠的沉积肺剂量。

[0101] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的含40 mg色甘酸钠的吸入制剂,在人受试者组中产生大于约200 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)和大于约30%的色甘酸钠的沉积肺剂量。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的含40 mg色甘酸钠的吸入制剂,在人受试者组中产生大于约330 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)和大于约30%的色甘酸钠的沉积肺剂量。在本文所

公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的含80 mg色甘酸钠的吸入制剂,在人受试者组中产生大于约525 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)和大于约30%的色甘酸钠的沉积肺剂量。

[0102] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,具有至少约30%的RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$),且在人受试者组中产生大于约120 ng*hr/mL的肥大细胞稳定剂平均AUC_(0-∞)。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,具有至少约30%的RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$),且在人受试者组中产生大于约200 ng*hr/mL的肥大细胞稳定剂平均AUC_(0-∞)。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,具有至少约40%的RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$),且在人受试者组中产生大于约330 ng*hr/mL的肥大细胞稳定剂平均AUC_(0-∞)。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,具有至少约40%的RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$),且在人受试者组中产生大于约525 ng*hr/mL的肥大细胞稳定剂平均AUC_(0-∞)。

[0103] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,具有至少约30%的RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$),且在人受试者组中产生大于约120 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,具有至少约30%的RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$),且在人受试者组中产生大于约200 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,具有至少约40%的RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$),且在人受试者组中产生大于约330 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,具有至少约40%的RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$),且在人受试者组中产生大于约525 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)。

[0104] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的含40 mg色甘酸钠的吸入制剂,具有至少约30%的RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$),且在人受试者组中产生大于约200 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的含40 mg色甘酸钠的吸入制剂,具有至少约40%的RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$),且在人受试者组中产生大于约330 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的含80 mg色甘酸钠的吸入制剂,具有至少约40%的RF ($\leq 3.3\mu\text{m}$),且在人受试者组中产生大于约525 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)。

[0105] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,用吸入装置给予的每mg色甘酸钠,在人受试者组中产生约8.5 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)和约3.9 ng/mL的色甘酸钠平均C_{max}。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,用吸入装置给予的每mg色甘酸钠,在人受试者组中产生约6.6 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)和约3.0 ng/mL的色甘酸钠平均C_{max}。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,用吸入装置给予的每mg色甘酸钠,在人受试者组中产生约5.3 ng*hr/mL的色甘酸钠平均AUC_(0-∞)和约2.2 ng/mL的色甘酸钠平均C_{max}。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,在给予的色甘酸钠标称剂量为约40 mg至约80 mg时,用吸入装置给予的每mg色甘酸钠,在人受试者组中产生约5.3 ng*hr/mL至约8.5 ng*hr/mL的色甘

酸钠平均AUC_(0-∞)和约2.2 ng/mL至约3.9 ng/mL的色甘酸钠平均C_{max}。

[0106] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,提供以下的肥大细胞稳定剂肺沉积(沉积的肺剂量):至少约15%,至少约20%,至少约25%,至少约30%,至少约35%,至少约40%,至少约45%,至少约50%,至少约55%,至少约60%,约20%至约40%,约25%至约35%,约25%至约30%,约25%至约75%,约30%至约50%,约35%至约90%,约40%至约80%,约40%至约60%,约50%至约60%,约50%至约70%,或约60%至约75%,基于所述肥大细胞稳定剂的标称剂量。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,提供以下的色甘酸钠沉积(沉积的肺剂量):至少约15%,至少约20%,至少约25%,至少约30%,至少约35%,至少约40%,至少约45%,至少约50%,至少约55%,至少约60%,约20%至约40%,约25%至约35%,约25%至约30%,约25%至约75%,约30%至约50%,约35%至约90%,约40%至约80%,约40%至约60%,约50%至约60%,约50%至约70%,或约60%至约75%,基于色甘酸钠的标称剂量。

[0107] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,提供以下的肥大细胞稳定剂肺沉积(沉积的肺剂量):约15%,约20%,约25%,约30%,约35%,约40%,约45%,约50%,约55%,约60%,约65%,约70%,约75%,约80%,约85%,约90%,约95%,或约100%,基于所述肥大细胞稳定剂的标称剂量。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,提供以下的色甘酸钠肺沉积(沉积的肺剂量):约15%,约20%,约25%,约30%,约35%,约40%,约45%,约50%,约55%,约60%,约65%,约70%,约75%,约80%,约85%,约90%,约95%,或约100%,基于色甘酸钠的标称剂量。

[0108] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,提供以下的肥大细胞稳定剂肺沉积(沉积的肺剂量):大于约0.5 mg,大于约1 mg,大于约1.5 mg,大于约2 mg,大于约2.5 mg,大于约3 mg,大于约3.5 mg,大于约4 mg,大于约5 mg,大于约6 mg,大于约7 mg,大于约8 mg,大于约9 mg,大于约10 mg,大于约11 mg,大于约12 mg,大于约13 mg,大于约14 mg,或大于约15 mg。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,提供以下的肥大细胞稳定剂肺沉积(沉积的肺剂量):约0.5 mg,约1.0 mg,约1.5 mg,约2.0 mg,约2.5 mg,约3.0 mg,约3.5 mg,约4.0 mg,约5.0 mg,约6.0 mg,约7.0 mg,约8.0 mg,约9.0 mg,约10 mg,约11 mg,约12 mg,约13 mg,约14 mg,或约15 mg。

[0109] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,提供以下的色甘酸钠肺沉积(沉积的肺剂量):大于约0.5 mg,大于约1 mg,大于约1.5 mg,大于约2 mg,大于约2.5 mg,大于约3 mg,大于约3.5 mg,大于约4 mg,大于约5 mg,大于约6 mg,大于约7 mg,大于约8 mg,大于约9 mg,大于约10 mg,大于约11 mg,大于约12 mg,大于约13 mg,大于约14 mg,或大于约15 mg。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,提供以下的色甘酸钠肺沉积(沉积的肺剂量):约0.5 mg,约1.0 mg,约1.5 mg,约2.0 mg,约2.5 mg,约3.0 mg,约3.5 mg,约4.0 mg,约5.0 mg,约6.0 mg,约7.0 mg,约8.0 mg,约9.0 mg,约10 mg,约11 mg,约12 mg,约13 mg,约14 mg,或约15 mg。

[0110] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予含肥大细胞稳定剂的吸入制剂,按以下给予:少于约1 mg/剂量,约1 mg/剂量至约100 mg/剂量,约5

mg/剂量至约80 mg/剂量,约20 mg/剂量至约60 mg/剂量,约30 mg/剂量至约50 mg/剂量,或大于 100 mg/剂量。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予含色甘酸钠的吸入制剂,按以下给予:少于约1 mg/剂量,约1 mg/剂量至约100 mg/剂量,约5 mg/剂量至约80 mg/剂量,约20 mg/剂量至约60 mg/剂量,约30 mg/剂量至约50 mg/剂量,或大于 100 mg/剂量。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器,以吸入制剂给予肥大细胞稳定剂,以:约1 mg,约5 mg,约10 mg,约15 mg,约20 mg,约25 mg,约30 mg,约35 mg,约40 mg,约45 mg,约50 mg,约55mg,约60 mg,约65 mg,约70 mg,约75 mg,约80 mg,约85 mg,约90 mg,约95 mg,约100 mg,约105 mg,约110 mg,约115 mg,约120 mg,约125 mg,约130 mg剂量,约135 mg,约140 mg,约145 mg,约150 mg,约200 mg,约250 mg,约300 mg,约350 mg,约400 mg,约450 mg,约500 mg,约550 mg,约600 mg,约650 mg,约700 mg,约750 mg,约800 mg,约850 mg,约900 mg,约950 mg,或约1000 mg 剂量。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器,以吸入制剂给予色甘酸钠,以:约1 mg,约5 mg,约10 mg,约15 mg,约20 mg,约25 mg,约30 mg,约35 mg,约40 mg,约45 mg,约50 mg,约55 mg,约60 mg,约65 mg,约70 mg,约75 mg,约80 mg,约85 mg,约90 mg,约95 mg,约100 mg,约105 mg,约110 mg,约115 mg,约120 mg,约125 mg,约130 mg剂量,约135 mg,约140 mg,约145 mg,约150 mg,约200 mg,约250 mg,约300 mg,约350 mg,约400 mg,约450 mg,约500 mg,约550 mg,约600 mg,约650 mg,约700 mg,约750 mg,约800 mg,约850 mg,约900 mg,约950 mg,或约1000 mg 剂量。

[0111] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,提供以下的肥大细胞稳定剂生物利用度:大于约5%,大于约6%,大于约7%,大于约8%,大于约9%,大于约10%,大于约11%,大于约12%,大于约13%,大于约14%,大于约15%,大于约16%,大于约17%,大于约18%,大于约19%,大于约20%,大于约25%,大于约30%,大于约35%,大于约40%,大于约45%,大于约50%,大于约55%,或大于约60%,以标称剂量计。在本文公开的方法中,在一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,提供以下的肥大细胞稳定剂生物利用度:标称剂量的约5%,约6%,约7%,约8%,约9%,约10%,约11%,约12%,约13%,约14%,约15%,约16%,约17%,约18%,约19%,约20%,约25%,约30%,约35%,约40%,约45%,约50%,约55%或约60%。

[0112] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂,提供以下的色甘酸钠生物利用度:大于约5%,大于约6%,大于约7%,大于约8%,大于约9%,大于约10%,大于约11%,大于约12%,大于约13%,大于约14%,大于约15%,大于约16%,大于约17%,大于约18%,大于约19%,大于约20%,大于约25%,大于约30%,大于约35%,大于约40%,大于约45%,或大于约50%,以标称剂量计。在本文公开的方法中,在一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的水性吸入制剂,提供以下的色甘酸钠生物利用度:标称剂量的约5%,约6%,约7%,约8%,约9%,约10%,约11%,约12%,约13%,约14%,约15%,约16%,约17%,约18%,约19%,约20%,约25%,约30%,约35%,约40%,约45%,或约50%。

[0113] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予含肥大细胞稳定剂例如色甘酸钠的吸入制剂,填充体积为:少于约0.25 mL,少于约0.5 mL,至少约0.5 mL至约1.5 mL,至少约0.5 mL至约1.8 mL,至少约1.5 mL,或至少约2.0 mL。在一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,填充体积为:约0.1 mL至约5.0 mL,

约0.25 mL至约2.0 mL,约0.5 mL至约1.8 mL,约0.5 mL至约2 mL,约0.5 mL至约1.5 mL,约0.5 mL至约1.0 mL,约0.5 mL或更少,约1 mL或更少,约1.5 mL或更少,约2.0 mL或更少,约2.5 mL或更少,约3.0 mL或更少,约3.5 mL或更少,约4.0 mL或更少,约4.5 mL或更少,或约5.0 mL或更少。在一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,填充体积为:约0.5 mL,约1.0 mL,约1.5 mL,约1.8 mL,约2.0 mL,约2.5 mL,约3.0 mL,约3.5 mL,约4.0 mL,约4.5 mL,或约5.0 mL。在一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予吸入制剂,在所述肥大细胞稳定剂给予之后,其提供以下的肥大细胞稳定剂残余体积:少于约10%,少于约5%,或少于约3%,以标称剂量计。

[0114] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予含肥大细胞稳定剂的吸入制剂,其中所述肥大细胞稳定剂的浓度为:大于约1%重量,大于约2%重量,大于约3%重量,大于约4%重量,大于约5%重量,大于约6%重量,大于约7%重量,大于约8%重量,大于约9%重量,或大于约10%重量。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予含肥大细胞稳定剂的吸入制剂,其中所述肥大细胞稳定剂的浓度为:约1%重量至约10%重量,约2%重量至约8%重量,约2%重量至约6%重量,或约3%重量至约5%重量。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予含肥大细胞稳定剂的吸入制剂,其中所述肥大细胞稳定剂的浓度为:约1%重量,约2%重量,约3%重量,约4%重量,约5%重量,约6%重量,约7%重量,约8%重量,约9%重量,或约10%重量。

[0115] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予含色甘酸钠的吸入制剂,其中色甘酸钠的浓度为:大于约1%重量,大于约2%重量,大于约3%重量,大于约4%重量,大于约5%重量,大于约6%重量,大于约7%重量,大于约8%重量,大于约9%重量,或大于约10%重量。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予含色甘酸钠的吸入制剂,其中色甘酸钠的浓度为:约1%重量至约10%重量,约2%重量至约8%重量,约2%重量至约6%重量,或约3%重量至约5%重量。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予含色甘酸钠的吸入制剂,其中色甘酸钠的浓度为:约1%重量,约2%重量,约3%重量,约4%重量,约5%重量,约6%重量,约7%重量,约8%重量,约9%重量,或约10%重量。

[0116] 在一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予含肥大细胞稳定剂的吸入制剂,所用时间为:约0.25至约10 分钟,约0.50至约8 分钟,少于约8 分钟,少于约7 分钟,少于约6 分钟,少于约5 分钟,少于约4 分钟,少于约3 分钟,少于约2 分钟,少于约1.8 分钟,少于约1.5 分钟,或少于 1分钟。在一些实施方案中,用约3 分钟或更少时间给予吸入制剂。在一些实施方案中,用以下时间给予吸入制剂:约1分钟,约2 分钟,约3 分钟,约4 分钟,约5 分钟,约6 分钟,约7 分钟,约8 分钟,约9 分钟,或约10 分钟。

[0117] 在本文所公开方法的一些实施方案中,与用常规吸入装置给予相同或更低标称剂量的肥大细胞稳定剂相比,在 AUC_{last} 、 $AUC_{(0-\infty)}$ 或 C_{max} 中的一种或多种中,用高效雾化器给予肥大细胞稳定剂提供至少约1.5-倍、至少约1.8-倍、至少约2-倍,至少约3-倍,至少约4-倍、或至少约5-倍的增加。

[0118] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用高效雾化器给予的吸入制剂基本上不含防腐剂,例如苯醇。在本文所公开方法的一些实施方案中,用高效雾化器给予的吸入制剂还包含至少一种赋形剂。在一些实施方案中,赋形剂选自稳定剂和抗氧化剂(例如柠檬酸、抗

坏血酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、偏亚硫酸氢钠或它们中任何一种的盐)、摩尔渗透压浓度调节剂(例如氯化钠、甘露醇或山梨醇)、表面活性剂(例如聚山梨醇酯80、维生素E、生育酚聚乙二醇和泰洛沙泊)、或pH缓冲剂。

[0119] 在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂是低渗的。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂是亚等渗的(sub-isotonic)。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂具有大于约70 mOsm/kg的摩尔渗透压浓度。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂具有至少约100 mOsm/kg的摩尔渗透压浓度。在本文所公开方法的一些实施方案中,用吸入装置例如高效雾化器给予的吸入制剂具有至少约150 mOsm/kg的摩尔渗透压浓度。

实施例

[0120] 以下的实施例描述了本文所述方法的一些实施方案。没有在以下的实施例中具体描述的方法和材料在本发明的范围内,且对本领域的技术人员来讲,根据本文的公开内容将是显而易见的。

[0121] 实施例 1:制剂

表1中所述制剂如下制备:按照表1中所列的顺序,将组合物成分按顺序加入至具有磁搅拌器和约90 g纯化水的玻璃烧杯,确保每个成分在下一个成分加入之前溶解。随后,通过加入另外的纯化水,将重量调节至100.0 g。所得溶液随后经过0.2 - 0.22 μ m无菌过滤器,通过过滤灭菌,和通过标准的吹制填充和密封程序,将0.5-5 mL等分试样加入至预-灭菌的玻璃或无菌聚乙烯或聚丙烯吹制填充和密封小瓶。可在高压釜中,用热灭菌来施用备选的灭菌方法。

[0122] 表1

制剂号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
色甘酸钠 (DSCG) (wt%)	2.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	5.0	6.0	3.0	3.0	3.0	3.0
NaCl (wt%)	0.7	0.5	0.5	0.25	0.2	0.2	0.2	0.15	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
甘露醇(wt%)	0.4	0.8	1.0	1.1	1.2	1.25	1.25	1.4	1.5				
EDTA-Na (wt%)	0.01	0.02	0.03	0.01	0.02	0.03	0.02	0.03	0.04	0.01	0.02	0.03	0.04
透明质酸(wt%)			0.25	0.5	1.0						0.25	0.5	1.0
丙二醇(wt%)										1.0	2.0	3.0	4.0
纯化水(wt%)	96.9	95.7	94.4	94.1	93.6	94.5	94.5	93.4	92.4	95.8	94.4	93.1	91.5

实施例 2:用高效雾化器所制备的气溶胶的表征

经高效雾化器(eFlow[®], PARI, 30L)递送的代表性吸入色甘酸钠制剂(PA-101)的MMAD、GSD、DD和RF按照USP<1601>中所述的测定。所测定值为:MMAD =3.5 μ m;GSD =1.7;DD =68%;RF ($\leq$ 5 μ m) = 75%;和RF ($\leq$ 3.3 μ m) =44%。

[0123] 经高效雾化器(eFlow[®], PARI, 40L)递送的代表性吸入色甘酸钠制剂(PA-101)的MMAD、GSD和RF按照USP<1601>中所述的测定。所测定值为:MMAD =4.1 μ m;GSD =1.7;RF ($\leq$ 5 μ m) =66%;和RF ($\leq$ 3.3 μ m) =36%。

[0124] 实施例 3:单剂量、剂量逐步增加研究

目的:

研究的目的是如下:

主要:

在健康的受试者中,用两种不同的气溶胶膜(30L和40L)与色甘酸钠的上市制剂(口服溶液和吸入气溶胶)比较,测定经高效雾化器(eFlow[®],PARI)递送的单剂量代表性吸入色甘酸钠制剂(PA-101)的系统利用度和药代动力学(PK)特性。

[0125] 次要:

与色甘酸钠的上市制剂(口服溶液和吸入气溶胶)比较,评价PA-101的安全性和耐受性。

[0126] 方法学:

这是在年龄为18-45岁的总共12个健康成人受试者中进行的1期、随机化、开放标记、单中心、剂量-排列、交叉研究。

[0127] 研究治疗、剂量和给予模式:

1. 40 mg PA-101 (4% DSCG, 40 mg/1 mL), 经eFlow 30L, 经口吸入。

[0128] 2. 80 mg PA-101 (4% DSCG, 80 mg/2 mL), 经eFlow 30L, 经口吸入。

[0129] 3. 40 mg PA-101 (4% DSCG, 40 mg/1 mL), 经eFlow 40L, 经口吸入。

[0130] 4. 20 mg色甘酸钠吸入气溶胶(1% DSCG, 20 mg/2 mL) (商业可得产品), 经LC Plus, 经口吸入。

[0131] 5. 200 mg口服色甘酸钠溶液(商业可得产品), 经口给予。

[0132] 所有研究受试者均在早晨(8:00 am, +/- 30分钟), 作为单剂量治疗接受各研究治疗。在各给药日之前, 允许受试者在早晨到门诊进行基线(给药前)评价。在每个给药日, 受试者被要求在研究药物给予之后保持在门诊12h。通过2-5天的清除期来分开治疗访问。

[0133] 用于给予PA-101的主要递送装置为采用30L气溶胶头的开放系统eFlow雾化器, 其产生中值粒径为约3.0 μ m的气溶胶颗粒。作为比较组, 测试40L气溶胶头(产生中值粒径约4.0 μ m的气溶胶颗粒)。

[0134] 研究的持续时间:

研究的持续时间为1天。

[0135] 评价标准:

药代动力学测量: 用于血浆色甘酸钠(DSCG)评价的PK参数是最大浓度(C_{max})、至最大浓度(T_{max})的时间、终末消除半衰期($T_{1/2}$)、从时间=0到最后可测量药物浓度的时间的血浆浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-t})、和从时间=0到无限的血浆浓度-时间曲线下面积($AUC_{0-\infty}$)。测量尿中全部DSCG排泄物的尿DSCG 水平, 和由测量的水平计算DSCG 的生物利用度。

[0136] 安全性测量: 不良事件包括胃肠紊乱(例如腹痛、恶心、呕吐), 生命体征变化, 12-导联(lead) ECG和临床实验室检验(血液学、化学和尿分析)。

[0137] 统计学测量:

列出并概括药代动力学参数和血浆浓度。概括统计呈现为几何平均值、算术平均值、算术标准偏差(SD)、最小值、中值、最大值和n。对于 T_{max} , 不呈现几何统计学。包括用于受试者和治疗项的方差分析(ANOVA)用于计算点估计, 和计算相对于 PK参数(90% CI)的治疗差异的置信区间(CI)。

[0138] 比较治疗组之间AEs的发生率。提供概述表和单独受试者清单,用于所有的安全性测量,和由治疗组呈现结果。适当时,用描述统计学概括数据。

[0139] 结果:

在单剂量研究中测量的药代动力学参数显示在下表:

表2

PK 参数	口服溶液, 200mg	吸入 气溶胶, 20mg	PA-101 (40L) 40mg	PA-101 (30L) 40mg	PA-101 (30L) 80mg	比 率 (PA-101 (30L ; 40mg) / (口服 溶液 (200mg))	比 率 (PA-101 (30L ; 40mg) / (吸入 气溶胶 (20mg))
C_{max} (ng/mL)	5.2 ($\pm$ 3.1)	17.8 ($\pm$ 10.4)	88.6 ($\pm$ 45.5)	156 ($\pm$ 104)	236 ($\pm$ 124)	x30	x8.8
T_{max} (h)	3.2 ($\pm$ 2.1)	0.6 ($\pm$ 0.1)	0.6 ($\pm$ 0.1)	0.7 ($\pm$ 0.1)	0.7 ($\pm$ 0.1)		
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	29.4 ($\pm$ 10.4)	39.1 ($\pm$ 15.1)	206 ($\pm$ 94.3)	329 ($\pm$ 144)	514 ($\pm$ 186)	x11	x8.4
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	33.3 ($\pm$ 11.7)	40.6 ($\pm$ 15.6)	212 ($\pm$ 96.0)	338 ($\pm$ 146)	526 ($\pm$ 198)		
$T_{1/2}$ (h)	4.3 ($\pm$ 1.3)	2.5 ($\pm$ 0.8)	2.5 ($\pm$ 0.7)	2.2 ($\pm$ 0.6)	2.1 ($\pm$ 0.5)		
生物利用度 (%)	0.6	6.5	16.3	25.0	22.7	X42	X3.8

括号内所示数值为($\pm$ SD)。

[0140] 用Finlay模型 (Finlay,WH,和AR Martin,“预测性理解呼吸道沉积的新进展”, Journal of Aerosol Medicine,Vol 21:189-205 (2008)),用30L和40L装置的气溶胶对肺沉积建模显示用两个装置的肺沉积应该非常类似。然而,与来自40L装置的值 (212ng*hr/mL) 比较,用30L装置,用40 mg剂量获得的AUC值 (338ng*hr/mL) 意外的高。色甘酸钠 (Cromlyn sodium) 在体内不代谢,和经过胆汁和尿完整的排泄。在吸入期间,在肺中沉积的色甘酸钠将出现在血浆中,AUC因此将为肺中所沉积的色甘酸钠的代替者。在吸入期间吞咽的任何色甘酸钠将对AUC产生忽略不计的贡献,因为色甘酸的口服生物利用度仅为约1% (Richards等,J Pharmacol Exp Ther,Vol. 241,No. 3:1028-1032 (1987))。因此,AUC数据指示在相同的剂量 (40mg),用30L装置的肺沉积意外地比用40L装置的高。

[0141] 在单剂量研究中所观察的不良事件的数目显示在下表:

表3

不良事件	安慰剂	PA-101 (40L) , 40mg	PA-101 (30L) , 40mg	PA-101 (30L) , 80mg	吸入 气溶胶, 20mg	口服 溶液, 200mg
咳嗽	1	1	-	1	1	-
口咽痛	-	-	-	-	1	1
鼻溢	1	-	-	-	-	-
头痛	-	-	2	-	-	-
头痛	-	-	-	1	-	1
味觉障碍	-	-	-	-	-	1
嗜眠	-	-	-	1	-	-
导管-位点反应	-	-	1	-	-	1
鼻咽炎	-	-	-	-	1	-
窒息	-	-	-	1	-	-
腹部不适	-	-	-	-	-	1
食欲增强	-	1	-	-	-	-

实施例 4:效力研究

目的

研究的目的是:测定在久咳患者中,用高效雾化器给药时色甘酸钠吸入制剂的效力特性;和评价用高效雾化器,对久咳患者给药时色甘酸钠吸入制剂的安全性和耐受性。

[0142] 方法学

这是在48个久咳患者中进行的2期、随机化、双盲、安慰剂-对照、2-时期交叉、2-组、多中心效力研究:24个患者具有特发性肺纤维变性 (IPF, 组1) 和24个患者具有慢性特发性咳嗽 (CIC, 组 2)。

[0143] 研究由2个14天的治疗期组成,每个通过时期1和时期2之间14天(±2天)的清除期 (Washout Period) 分开。在时期1的基线访问之前14 天内,进行筛选访问。两个时期相同,不同之处在于在时期2,依照1:1随机化方案,患者由在时期1中接受的治疗交叉到备用治疗。在筛选访问时,用线性100 mm目测模拟评分,白天咳嗽严重性得分>40 mm的患者置于采用LCM 咳嗽监测器的24小时客观咳嗽计数监控下。在筛选访问时,采用LCM,平均白天咳嗽

计数为至少15次咳嗽/小时的患者对于随机化是合格的。

[0144] 在每个时期期间,患者自己给予研究药物(即,40 mg PA101或安慰剂 PA101,经eFlow)每天3次(即,8:00 am $\pm$ 1 小时,2:00 pm $\pm$ 1 小时,和8:00 pm $\pm$ 1 小时),每个时期保持连续14天(例如,天1-14)。在基线/治疗访问(访问2,天1)之前,患者在门诊,在早晨参加研究前访问(访问1,天-1),和分配咳嗽计数装置(LCM),用于基线24-小时咳嗽计数的测量。第2天早晨(访问2,天 1),患者返回到门诊,以返还装置,评价生活质量的测量,和接受研究治疗的第一剂量。治疗期期间的另外治疗访问发生在天7 $\pm$ 1天(访问3)和天15 $\pm$ 1天(访问5)。在天7 $\pm$ 1天(访问3)和天14 $\pm$ 1天(访问4)早晨,患者访问门诊,和分配LCM装置,用于24-小时咳嗽计数的测量。研究评价包括在每个治疗期的天1、7和15的生活质量(LCQ和K-BILD)、咳嗽严重性(VAS)、肺功能试验(在1秒内强迫的呼气体积[FEV1]、最大肺活量[FVC]和FEV1/FVC比率)、呼出一氧化氮的分数(FeNO)的评价,和安全性评价(AEs、生命体征和ECG)。肺功能试验和K-BILD评价仅在IPF组中进行。在最后研究治疗之后的7 $\pm$ 2天内安排安全性跟踪通知。

[0145] 在每个治疗期的治疗开始和结束,收集临床安全性实验室样品(在治疗期 1期间的筛选访问和访问5,和在治疗期 2期间的访问2和访问5)。所有给药后研究程序从时间0开始进行。时间0被定义为每个时期的第一研究药物给予(即,在 雾化器被开启时)的开始时间。

[0146] 在IPF组,在研究过程期间,患者被允许使用抗纤维变性治疗,即吡非尼酮、尼达尼布和N-乙酰半胱氨酸,条件是在筛选访问之前和在整个研究时期,使剂量稳定至少3个月。

[0147] 在筛选访问之前和整个研究中,至少2周,患者不允许用泼尼松、麻醉性镇咳药、巴氯芬、加巴喷丁、吸入的皮质激素类药、苯佐那酯、美沙芬、妥克拉司和H1抗组胺药、白三烯调节剂或色甘酸钠。在基线访问之前和研究期间,至少 1周,不允许用含支气管扩张药(包括 β -2激动剂和抗胆碱能药)的药物。

[0148] 研究的持续时间

整个研究的持续时间为大约8周,由以下组成:在第一治疗访问(访问2,天1)之前14天内的筛选时期,每个14天($\pm$ 1天)的2个治疗期,治疗之间14天($\pm$ 2天)的清除期,和最后研究治疗后7天($\pm$ 2天)内的安全性跟踪电话通知。

[0149] 评价标准:

用于效力评价的主要标准为:由LCM测量的白天平均咳嗽计数从基线的变化;由LCM测量的24-小时平均咳嗽计数从基线的变化;LCQ得分从基线的变化;由K-BILD得分测量的生活质量从基线的变化(仅IPF组);由VAS得分测量的咳嗽严重性从基线的变化;肺功能试验从基线的变化(PFTs)(仅IPF组);和由Niox Vero测量的FeNO从基线的变化。

[0150] 安全性参数包括不良事件(AEs);生命体征变化(即,血压和心率);12-导联ECG的变化;和临床实验室检验(即血液学、生物化学、尿分析)。

[0151] 结果:

在治疗期结束时,患者显示由LCM测量的白天平均咳嗽计数从基线显著性下降,由LCM测量的24-小时平均咳嗽计数从基线显著性下降,LCQ得分从基线显著性下降,由K-BILD得分测量的生活质量从基线显著性增加,由VAS得分测量的咳嗽严重性从基线显著性下降,PFTs从基线显著性增加,和通过Niox Vero测量的FeNo从基线显著性增加。观察到最小的

AEs。