



(45)授权公告日 2018.03.23

权利要求书1页 说明书80页 附图52页

饋送儲存配方 I, II, III 與 XIV
性質表

配方	批号	喷枪直径 (mm)	喷涂距离 (mm)	喷涂速度 (m/min)	入口温度 (°C)	出口温度 (°C)	喷涂流量 (kg/h)	制氧气流量 (m³/min)	气体流量 (m³/min)	产物收集	产率 (%)
I(有机酸系) 山梨酸: Na2O 10.0: 35.1: 54.9	IA	Niro	10	否	282	98	14.5 空气流量(m³/min)	85	70	卡诺滤膜	75%
	IB	Bischi	5	否	220	108	40	90%	6.7	气袋(高效能)	83%
	IC	Bischi	5	台	220	95	40	90%	7	气袋(高效能)	81%
	IA-C	Niro	10	是	282	98	14.5 空气流量(m³/min)	85	70	卡诺滤膜	63%
II(无机盐) 山梨酸: Na2O 10.0: 58.0: 31.4	IB	Bischi	5	否	220	91-109	40	90%	5.2	气袋(高效能)	73%
	IC	Bischi	5	否	220	130	40	90%	6	气袋(高效能)	69%
	III-A	Niro	10	是	282	96	14.5 空气流量(m³/min)	85	70	卡诺滤膜	74%
	IB	Bischi	5	台	220	83	30	80%	9.3	气袋(高效能)	73%
III(无机盐) 山梨酸: CaO 20.0: 39.8: 50.4	II-C	Bischi	5	台	220	92	40	90%	7	气袋(高效能)	75%
	安泰利-A 山梨酸 100	Niro	15	是	282	98	14.5 空气流量(m³/min)	85	70	卡诺滤膜	63%
	安泰利-B	Bischi	5	否	220	82	40	90%	7	气袋(高效能)	66%

1. 一种可吸干粉,包括具有二价金属阳离子盐的可吸干粒;其中所述二价金属阳离子盐提供二价金属阳离子量是所述干粒重量的5%或更多,以及其中所述可吸干粒具有体积中位数几何粒径 (VMGD) 5微米或更小,振实密度大于0.4g/cc,以及使用RODOS/HELOS系统的雷射绕射量测的在1/4bar可分散性比例小于1.5,其中所述二价金属阳离子盐是钙盐,其中所述钙盐是选自由硫酸钙、柠檬酸钙、乳酸钙及其任何组合所组成群组。

2. 如权利要求1的所述可吸干粉,其中所述可吸干粉更包括单价金属阳离子盐。

3. 如权利要求2的所述可吸干粉,其中所述单价金属阳离子盐是钠盐。

4. 如权利要求3的所述可吸干粉,其中所述钠盐是氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠或硫酸钠。

5. 如权利要求1-4中任一项的所述可吸干粉,其中所述可吸干粉具有至少45%是小于5.6微米的总剂量细微粒子部分 (FPF-TD)。

6. 如权利要求1-4中任一项的所述可吸干粉,其中所述可吸干粉具有质量中位数气体动力学粒径 (MMAD) 5微米或更小。

7. 如权利要求1-4中任一项的所述可吸干粉,其中所述二价金属阳离子盐具有在水中溶解度 $>0.5\text{g/L}$ 。

8. 如权利要求1-4中任一项的所述可吸干粉,其中所述二价金属阳离子对于所述二价金属阳离子盐的分子量比例大于0.1。

9. 如权利要求1-4中任一项的所述可吸干粉,其中所述可吸干粉更包括至少一医药可接受的赋形剂。

10. 如权利要求9的所述可吸干粉,其中所述至少一赋形剂存在量 $\leq 50\%$ 重量,以及包括白胺酸。

11. 如权利要求9的所述可吸干粉,其中所述至少一赋形剂存在量 $\leq 50\%$ 重量,以及包括麦芽糊精或甘露醇。

12. 如权利要求1-4中任一项的所述可吸干粉,其中所述可吸干粉的溶解热在 -10kcal/mol 与 10kcal/mol 之间。

13. 如权利要求1-4中任一项的所述可吸干粉,用于治疗呼吸疾病,其中所述可吸干粉是给予至有需要的病患的呼吸道。

14. 如权利要求1-4中任一项的所述可吸干粉,用于治疗呼吸疾病的急性恶化,其中所述可吸干粉是给予至有需要的病患的呼吸道。

15. 如权利要求1-4中任一项的所述可吸干粉,用于治疗或预防呼吸道感染疾病,其中所述可吸干粉是给予至有需要的病患的呼吸道。

治疗肺病的干粉配方与方法

[0001] 相关申请案

[0002] 本申请主张2010年2月18日申请的美国临时申请案案号61/305,819、2010年1月25日申请的美国临时申请案案号61/298,092、2009年12月8日申请的美国临时申请案案号61/267,747、2009年10月28日申请的美国临时申请案案号61/255,764、2009年3月26日申请的美国临时申请案案号61/163,772、2009年3月26日申请的美国临时申请案案号61/163,767、以及2009年3月26日申请的美国临时申请案案号61/163,763的优先权。上述各申请案的全文内容皆并入本案作为参考。

背景技术

[0003] 肺部传送治疗剂比其它传送方法有更多优点。这些优点包含快速开始、病患自身投药的方便性、减少药物副作用的潜力、方便吸入传送、避免针头等。吸入治疗可提供药物传送系统,方便使用于住院病患或门诊病患设定,形成非常快速的药物作用开始以及产生最小的副作用。

[0004] 定量吸入器(metered dose inhaler,MDI)用于传送治疗剂至呼吸道。MDI通常适合用于给予在压力下挥发液体中调配为固体可吸干粒的治疗剂。开启阀以相对高速释出悬浮物。而后液体挥发,留下快速移动的干雾,包含治疗剂的干粒。对于呼吸疾病的治疗,MID仅对于中型气道是可信赖的药物传送方式。然而,小气道(亦即细支气管与肺泡)通常是肺病表现的位置,例如气喘与感染。

[0005] 液体喷雾传送是肺病药物传送最老的形式之一。典型地,液体喷雾是由气体喷雾器产生,从小开口高速释放出压缩的气体,由于伯努利效应(Bernoulli effect)在出口区域形成低压。参阅美国专利5,511,726。低压用于从第二管吸出流体而被雾化。这流体分裂成小滴,在气流中加速。此喷雾器设计的优点包含相对大的一级液体喷雾滴大小,通常需要在档板上压紧所述一级滴,产生喷雾大小的二级溅滴,缺少液体喷雾滴的不均匀性、大块药物溶液的明显再循环以及吸入气体中低密度的小吸入液体喷雾滴。

[0006] 超音波喷雾器使用浸在液体储存器下的平或凹的压电碟,共振液体储存器的表面,形成从表面障蔽喷雾粒子的液体锥体(U.S.2006/0249144和U.S.5,551,416)。由于雾化过程中不需要气流,所以可达到高喷雾浓度,然而产生压电成分相当昂贵,而且在雾化悬浮物是缺乏效率,需要在水中或盐类溶液中溶解低浓度的活性药物。较新的液体喷雾技术涉及让液体通过微尺寸孔洞雾化,产生更小且更均匀的液体可吸的干粒。请参阅美国专利6,131,570、美国专利5,724,957以及美国专利6,098,620。这些技术的缺点包含相当昂贵的压电以及细微的筛成分,以及所述孔洞被残留盐类与固体悬浮物弄脏。

[0007] 干粒吸入剂一向依赖乳糖混合,使得粒子剂量小到足以被吸入,但不会自行分散。已知这个程序没有效率,并且对于一些药物无法作用。有一些群体已经尝试发展可吸且可分散以及不需要乳糖分散的干粒吸入剂(DPI)配方来改善这些缺陷。Sutton等人的美国专利5,993,805、Platz等人的美国专利6,921,652、Robinson等人的WO 0000176、Tarara等人的WO 9916419、Bot等人的WO 0000215、Hanes等人的美国专利5,855,913以及Edwards等人

的美国专利6,136,295与5,874,064描述干粉配方用于吸入治疗。

[0008] 干粉吸入传送的广泛临床应用已经受到困难的限制,所述困难在于产生适当粒子大小、粒子密度与分散性的干粉、保持所述干粉储存于干燥状态,以及发展方便、手持装置有效分散空气中可吸的干粒。除此之外,吸入传送的干粉粒子大小受限于越小的吸入干粒越难分散在空气中。当对于笨重的液体剂量形式与推进器驱动的配方提供优点时,干粉配方倾向于集结与低可流动性,会降低分散性与干粉吸入治疗的效率。例如,已知粒子间凡得瓦尔斯作用与毛细浓缩效果贡献于干粒的集结。1994年8月医药技术中Hickey, A.等人发表的“影响干粉分散作为喷雾剂的因子”。

[0009] 为了克服粒子间的吸附力,Batycky等人在美国专利7,182,961中教导产生所谓的“空气动力学可吸粒子”,使用雷射绕射仪器例如HELOS (Sympatec, Princeton, N.J. 制造) 测量,具有大于5微米的体积中间几何直径 (VMGD)。参阅Batycky等人发表的内容,第7栏第42-65行。改善平均粒子大小10微米以下的可吸粒子的分散性另一方法是加入水可溶的多肽或加入合适的赋形剂(包含胺基酸赋形剂,例如白胺酸),占总组合物的50%至99.9%重量。参阅El jamal等人的美国专利6,582,729第4栏,第12-19行与第5栏第55行至第6栏第31行。然而,使用固定量的粉,这方法减少传送的活性剂的量。因此,需要增加干粉的量,达到所要的治疗结果,例如可能多次吸入与/或频繁的给予。还有其它方法涉及使用施加机械力的装置,例如来自压缩气体的压力至小粒子,破坏粒子间的吸附,或是在给予之前。参阅例如Lewis等人的美国专利7,601,336、Dickinson等人的美国专利6,737,044、Ashurst等人的美国专利6,546,928或Johnston等人的美国专利公开案20090208582。

[0010] 上述各方法分享的另一限制是产生的吸入剂包含实质量的钝载体、溶剂、乳化剂、推进物或其它非药物材料。通常,需要大量的非药物材料,用于有效形成小到足以肺泡传送的可吸干粒(例如小于5微米,以及较佳是小于3微米)。然而,这些非药物材料量也降低可被传送的活性药物物质的纯度与量。因此,这些方法仍实质上无法正确导入大量活性药物剂量至病患的系统传送。

[0011] 因此,仍需要形成高分散性的小粒子尺寸吸入剂。除此之外,需要产生包括较大量药物与较少量非药物材料的吸入剂的方法。最后,需要使病患用一或两次小量呼吸来快速给予单位剂量的方法。

发明内容

[0012] 本发明是关于有干粒组成的可吸干粉,所述干粒包含一或多二价金属阳离子,例如钙(Ca^{2+}),作为活性成分,以及包含可吸粒子的干粉。本发明也关于可吸干粒子,包含一或多单价阳离子(例如 Na^+)以及包含可吸粒子的干粉。所述活性成分(例如钙离子)通常用一或多种盐类形式存在于干粉与干粒中,可分别为结晶、无定形物或是结晶与无定形物的组合。所述干粉与干粒可选择性包含其它的单价盐类(例如钠盐)治疗活性剂或医药可接受的赋形剂。在一方面,可吸干粒可以是小的且高可吸收。在另一方面,可吸干粒可以是大的或小的,例如几何直径 (VMGD) 在0.5微米至30微米之间。选择性地,粒子的MMAD可以是在0.5微米与10微米之间,更佳是在1与5微米之间。

[0013] 在一些方面,可吸干粉具有的体积中位数几何粒径 (VMGD) 约10微米或更小,以及用雷射绕射 (RODOS/HELOS系统),分散比例 (1bar分散压力下量测的VMGD对在4bar量测的

VMGD比例) (1/4bar) 小于约2, 并且包含钙盐, 提供所述干粉重量的约5%或更多的二价金属阳离子。所述可吸干粉可更包括单价盐, 提供单价阳离子, 例如Na⁺, 占所述粉重量的约6%或更多。

[0014] 所述可吸干粉可具有至少45%小于5.6微米的细粒部分 (FPF)、至少30%小于3.4微米的FPF, 以及/或至少30%小于5.0微米的FPF。或者或此外, 所述可吸干粉可具有约5微米或更小的质量中位数气动粒径 (MMAD)。所述可吸干粒中, 二价金属阳离子与二价金属阳离子盐的分子量比例可大于约0.1, 以及或大于约0.16。

[0015] 可吸干粉组合物可包含医药可接受的赋形剂, 例如白胺酸、麦芽糊精或甘露醇, 重量约50%或更少, 较佳是重量约20%或更少。

[0016] 可吸干粉中二价金属阳离子盐可以是铍盐、镁盐、钙盐、镱盐、钡盐、镭盐与亚铁盐。例如, 所述二价金属阳离子盐可以是钙盐, 例如乳酸钙、硫酸钙、柠檬酸钙、氯化钙或其任何组合。可吸干粒中选择性具有的单价盐可以是钠盐、锂盐、钾盐或其任何组合。

[0017] 在一些方面, 可吸干粉包含二价金属阳离子盐与单价盐, 以及包含无定形二价金属阳离子相与结晶单价盐相。所述无定形相的玻璃过度温度可至少约为120℃。这些可吸干粒可选择性包含赋形剂, 例如白胺酸、麦芽糊精与甘露醇, 可为无定形物、结晶或混合形式。所述可吸干粒可具有溶液热能约在-10kcal/mol与10kcal/mol之间。

[0018] 较佳地, 所述二价金属阳离子盐是钙盐, 以及所述单价盐是钠盐。所述钙盐可以是柠檬酸钙、乳酸钙、硫酸钙、氯化钙或其任何组合, 以及所述钠盐可以是氯化钠。

[0019] 在其它方面, 所述可吸干粉包含二价金属盐, 提供所述干粉重量约5%或更多的阳离子, 所述可吸干粉具有大于1.5与1/4bar或0.5/4bar的2或更小的Hausner比例。

[0020] 本发明也关于可吸干粉, 包含可吸干粒, 包含柠檬酸钙或硫酸钙, 以及制造过程包含a) 提供第一液体馈送储存, 包括氯化钙水溶液, 以及第二液体馈送储存, 包括硫酸钠或柠檬酸钠水溶液; b) 混合所述第一液体馈送储存与所述第二液体馈送储存, 产生混合物, 其中发生阴离子交换反应, 产生饱和或超饱和溶液, 包括硫酸钙与氯化钙或柠檬酸钙与氯化钙; 以及c) 喷雾干燥b) 产生的所述饱和或超饱和的溶液, 产生可吸干粒。b) 中的混合可批次混合或静态混合。

[0021] 本发明也关于治疗呼吸疾病的方法, 所述呼吸疾病例如气喘、气道高反应性、季节性过敏、支气管扩张症、慢性支气管炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病、囊肿性纤维化与类似疾病, 包括给予有效量的所述可吸干粒或干粉至有需要的个体的呼吸道。本发明也关于慢性肺病的急性恶化的治疗或预防方法, 所述慢性肺病例如气喘、气道高反应性、季节性过敏、支气管扩张症、慢性支气管炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病、囊肿性纤维化与类似疾病, 包括给予有效量的所述可吸干粒或干粉至有需要的个体的呼吸道。

[0022] 本发明也关于治疗、预防与/或减少呼吸道感染疾病的接触感染的方法, 包括给予有效量的所述可吸干粒或干粉至有需要的个体的呼吸道。

[0023] 本发明也关于可吸干粉或干粒, 如本申请所述, 用于治疗使用 (例如治疗、预防或诊断)。本发明也关于可吸干粒或干粉的使用, 如本申请所述, 用于治疗、预防或减少接触感染, 以及药物制造, 用于治疗、预防或诊断本申请所述的呼吸疾病与/或感染。

附图说明

[0024] 图1A-1F是表格,说明范例1-3与14中从馈送储存配方I、II、III与XIV制备的干粉。图1A包含用于喷雾干燥所述粉末的喷雾干燥参数。图1B说明粉末的钙离子量比例的HPLC结果,密度结果包含振实堆积密度,以及粉末中水含量比例的Karl Fischer结果。图1C说明使用两阶段(ACI-2)安得森多级撞击取样器(Andersen Cascade Impactor)收集的细微粒子部分(FPF)资料与粉末的比例质量。图1D使用八阶段(ACI-8)安得森多级撞击取样器(Andersen Cascade Impactor),说明细微粒子部分(FPF)资料与粉末的比例质量。图1E说明质量中位数气动粒径(MMAD)与FPF(以总剂量与回收剂量为基础)的资料。图1F说明体积中位数几何粒径(DV50)、Spraytec仪器测量的几何标准偏差(GSD)以及小于5.0微米的比例体积($V < 5.0 \mu\text{m}$),以及几何或体积粒子尺寸分布(也称为VMGD、x50/dg或x50)、GSD以及用HELOS与RODOS附贴仪器测量的1/4bar与0.5/4bar信息。

[0025] 图2说明从配方I、II与III制备粒子与安慰剂的平均振实堆积密度(tap and bulk densities)的比较。

[0026] 图3说明比较在不同分散(调节器)压力下粒子(从馈送储存配方I-III制备的与安慰剂)对于使用雷射绕射仪器(HELOS与RODOS)测量的体积中位数几何粒径(x50)。

[0027] 图4说明比较由馈送储存配方I(标示为PURI 11(柠檬酸盐)、II(标示为PURI 13(乳酸盐)与III(标示为PURI 12(硫酸盐)以及安慰剂由ACI-2与ACI-8获得的平均FPF。

[0028] 图5A-D是配方I(图5A)、配方II(图5B)、配方III(图5C)与配方XIV(图5D)的电子图。

[0029] 图6A-6B是表格,说明馈送储存配方6.1-6.9制备的干粉的性质。图5中的配方6.1相当于范例2中的配方H-B。图5中的配方6.4相当于范例1中的配方I-B。图5中的配方6.7相当于范例3中的配方III-B。表头中的简写描述在说明书中。在图5中,所有的粉末皆是使用Büchi喷雾干燥器制造。

[0030] 图7是信道(pass-through)模式的图式。

[0031] 图8A说明细菌信道模式暴露至干粉的结果。包含硫酸钙的粉末(传送剂量为 $4.5 \mu\text{g Ca/cm}^2$)降低细菌通过褐藻酸钠模拟iii的移动。图8B说明细菌信道模式暴露至干粉的结果。由馈送储存配方A-E制备的钙盐干粉测试包含 $0 \mu\text{g}$ 、 $4.3 \mu\text{g}$ 、 $6.4 \mu\text{g}$ 或 $10 \mu\text{g}$ 的钙。包含硫酸钙(传送剂量为 $4.3 \mu\text{g Ca/cm}^2$)、醋酸钙(传送剂量为 $10 \mu\text{g Ca/cm}^2$)与乳酸钙(传送剂量为 $6.4 \mu\text{g Ca/cm}^2$)的粉末降低通过褐藻酸钠模拟的细菌移动。

[0032] 图9说明从范例10A中馈送储存配方10-1至10-4制备的可吸干粉对于Influenza A/WSN/33(H1N1)感染的剂量依存形式效应。

[0033] 图11A-D说明包括钙盐与氯化钠的干粉配方对于白鼬降低流行性感冒的严重性。图11A说明相较于控制组动物,用柠檬酸钙粉末处理的白鼬的体温改变。图11B说明相较于控制组动物,用硫酸钙粉末处理的白鼬的体温改变。图11C说明相较于控制组动物,用乳酸钙粉末处理的白鼬的体温改变。图11D说明在研究过程(d0-d10)中,使用曲线下的面积,每个动物从基线的体温改变。数据描述每组的平均值 $\pm$ SEM(使用Student t-test,白胺酸控制组与乳酸盐组, $p=0.09$)。

[0034] 图12说明相较于配方III粉末单独而言,由不同赋形剂(甘露醇、麦芽糊精)与乳酸盐及氯化钠组成的干粉配方在较高浓度降低感冒病毒量。

[0035] 图13A-C说明钙干粉配方有效变化对抗不同的病毒病原体。为暴露至配方的Calu-

3细胞作为控制组,并且与暴露至配方I、配方II与配方III的Calu-3细胞比较。定量暴露至各可吸配方的细胞所释出的病毒浓度。符号表是每个测试二重复的平均值与标准偏差。

[0036] 图14说明在不同吸入能量,三个不同胶囊填充重量(25mg,60mg,75mg)中配方II粉末未发散出的剂量。

[0037] 图15说明不同吸入器发散的乳酸钙(配方II)粉末的粒子大小分布,由体积中位数粒径(Dv50)以及对使用的吸入能量作图来定性。在降低能量值的固定Dv50值代表能量分布良好,过多的能量不会造成发散粉末更加去结块。

[0038] 图16说明配方I粉末的高分辨率XRPD图案。这图案说明配方I粉末是由结晶氯化钠与低结晶或无定形的柠檬酸钙组成,以及潜在是富含氯化钙相。

[0039] 图17说明配方I粉末与NaCl结晶反射的XRPD图案比较。

[0040] 图18说明配方I循环DSC的温度图。通过无定形富钙相的周期DSC,发现玻璃过度温度约为167°C。

[0041] 图19说明配方III粉末高分辨率的XRPD图案。这图案说明配方II是由结晶氯化钠与低结晶或无定形乳酸钙组成,并且是富含氯化钙的相。

[0042] 图20说明配方III粉末与NaCl结晶反射的XRPD图案比较。

[0043] 图21说明配方III循环DSC的温度图。通过无定形富钙相的周期DSC,发现玻璃过度温度约为144°C。

[0044] 图22说明配方XIV粉末高分辨率的XRPD图案。

[0045] 图23说明配方XIV粉末与NaCl结晶反射的XRPD图案比较。

[0046] 图24说明配方XIV循环DSC的温度图。通过无定形富钙相的周期DSC,发现玻璃过度温度约为134°C。

[0047] 图25A说明配方III粉末高分辨率的XRPD图案。这图案说明配方III除了结晶氯化钠之外,还具有有一些结晶钙盐(硫酸钙)含量存在。图25B说明配方III与NaCl结晶反射的XRPD图案比较。

[0048] 图26说明配方III循环DSC的温度图。通过无定形富钙相的周期DSC,发现玻璃过度温度约为159°C。

[0049] 图27A-H是RAMAN图谱。图27A说明来自配方I样品的两个粒子的RAMAN图谱。图27B说明图谱389575-6是背景扣除且重迭四水合柠檬酸钙、柠檬酸钠以及白胺酸的Raman图谱。图27C说明来自配方II八粒子的RAMAN图谱。图27D说明图谱388369-4是背景扣除且重迭硫酸钙、二水硫酸钙、无水硫酸钠与白胺酸的RAMAN图谱。图27E说明来自配方II十二粒子的RAMAN图谱。图27F说明图谱389576-7与389576-12是背景扣除且重迭五水乳酸钙与白胺酸的Raman图谱。图27G说明来自配方XIV十二粒子的RAMAN图谱。图27H说明图谱389577-9是背景扣除且重迭五水乳酸钙的Raman图谱。

[0050] 图28说明预先混合与增加固体浓度的静态混合制备的配方III(硫酸钙)喷雾干燥粉末的馈送存储器积粒子大小结果。随着在预先混合的馈送储存中增加固体浓度,粒子大小变宽(增加GSD)以及中位数体积粒子大小明显增加(x50)。随着在预先混合的馈送储存中增加固体浓度,粒子大小分布保持不变,而中位数体积粒子大小随着增加的固体浓度而稍微增加。

[0051] 图29说明预先混合与增加固体浓度的静态混合制备的配方III(硫酸钙)喷雾干燥

粉末的体积粒子大小分布结果。粒子大小分布随着预先混合的馈送储存中固体浓度增加而变宽,以及随着静态混合馈送储存中固体浓度增加而保持为窄。三角形5g/L、静态混合;正方形5g/L、预先混合;菱形30g/L、静态混合;圆形30g/L、预先混合。

[0052] 图30说明预先混合与增加固体浓度的静态混合液体馈送储存制备的配方III(硫酸钙)喷雾干燥粉末的吸入剂定性结果。

[0053] 图31A-B说明在极端条件下的使用稳定性测试过程中,配方I(柠檬酸钙)、配方II(乳酸钙)与配方III(硫酸钙)细微粒子部分(FPF)的改变。这图式比较FPF(总剂量) < 5.6微米(%)对于极端温度与湿度条件(30℃, 75%RH)下腔室中时间消逝的改变。图式说明中的值代表在时间零的真正值。图式说明相较于时间零,变动成为改变的函数。图31B说明在极端条件下的使用稳定性测试过程中,配方I(柠檬酸钙)、配方II(乳酸钙)与配方III(硫酸钙)体积粒子大小的改变。这图式比较中位数体积粒子大小对于极端温度与湿度条件(30℃, 75%RH)下腔室中时间消逝的改变。图式说明中的值代表在时间零的真正值。图式说明相较于时间零,变动成为改变的函数。图31C、D说明类似的资料,第二组喷雾干燥配方,包括控制组氯化钙:氯化钠:白胺酸粉末以及乳酸钙:氯化钠粉末包含10%(i)乳糖、(ii)甘露糖或(iii)麦芽糊精作为赋形剂。图31C比较第二组粉末FPF(总剂量) < 5.6微米(%)对于极端温度与湿度条件(30℃, 75%RH)下腔室中时间消逝的改变。图式说明中的值代表在时间零的真正值。图式说明相较于时间零,变动成为改变的函数。图31D说明在极端条件下的使用稳定性测试过程中第二组粉末体积粒子大小的改变。这图式比较中位数体积粒子大小对于极端温度与湿度条件(30℃, 75%RH)下腔室中时间消逝的改变。图式说明中的值代表在时间零的真正值。图式说明相较于时间零,变动成为改变的函数。

[0054] 图32说明在暴露至~40%RH条件一周后,体积粒子大小测量的不同粉末范围的粉末稳定性。

[0055] 图33说明不同粉末范围暴露至~40%RH条件一周后的体积粒子大小。此图式除了移除氯更可详细说明之外,皆与图32相同。

[0056] 图34说明配方I的个别TGA温度图(thermogram)。

[0057] 图35说明配方I至III溶解后得到的溶液热。相较于粗二水合氯化钙与控制组氯化钙:氯化钠:白胺酸粉末,配方I至III造成溶液热降低。

[0058] 图36说明体内肺炎研究的结果。用配方III(硫酸钙)治疗的动物显示细菌量降低5倍,用配方I(柠檬酸钙)治疗的动物显示细菌量降低10.4倍,以及用配方II(乳酸钙)治疗的动物显示细菌量降低5.9倍。

[0059] 图37是说明范例干粉配方组合物的表格。

具体实施方式

[0060] 本发明是关于可吸干粉,传送一或多二价金属阳离子,例如钙、作为活性成分,以及关于所述粉末中包含二价金属阳离子(例如包含钙)的可吸干粒。本发明也包含可吸干粒,包含一或多单价阳离子(例如 Na^+),以及关于包含可吸粒子的干粉。

[0061] 在一方面,本发明的所述可吸干粉与干粒可以是二价金属阳离子(例如钙)密集的可吸粒子,所述粒子小且可吸。在另一方面,所述可吸干粒可以大或小,例如所述干粉几何粒径(VMGD)在0.5微米与30微米之间。选择性地,干粉的MMAD可以是0.5与10微米之间,更佳

是在1与5微米之间。

[0062] 可吸干粉包含小粒子以及在空中为可吸的,且较佳为密集的(例如在活性成分中密集),这是背离习知的知识。已知随着粒子尺寸减小,粒子会增加倾向于集结或结块。参阅例如1994年8月Hickey,A.等人发表在医药技术(Pharmaceutical Technology)的“影响干粉分散成为吸入剂的因子(Factors Influencing the Dispersion of Dry Powders as Aerosols)”。

[0063] 如本申请所述,本发明提供可吸干粉,包含小的可吸粒子,在个体吸入之外,不需要另加能量来源就可分散。因此,所述可吸干粉与可吸干粒可治疗使用,在所述粒子或粉末中不包含大量的非活性成分(例如赋形剂),或是在给予之前或给予的过程中通过使用装置施加机械力破坏集结或结块的粒子。

[0064] 本发明的可吸干粉与可吸粒子通常密集活成分,亦即二价金属阳离子(例如含钙盐类)。例如,如本申请所述,当所述可吸干粉或粒子包含赋形剂时,所述赋形剂是较少的部分(例如重量约50%或更少,较佳重量约20%或更少,重量约12%或更少,重量约10%或更少,重量约8%或更少)。因此,在一方面,所述可吸粒子不仅小且可吸收,而且可包含大量的二价金属阳离子,例如钙(Ca^{2+})。因此,为了传送所要的二价金属阳离子(例如钙)剂量,需要给予较小量的粉末。例如,可从胶囊形式或发泡剂形式吸入剂,使用一或两次吸入传送所需要的钙剂量。

[0065] 定义

[0066] 本申请案中的“干粉”是指包含细微分散的可吸干粒,可被分散在吸入装置中,以及后续被个体吸入。所述干粉或干粒可包含高达约15%水或其它溶剂,或实质无水或其它溶剂,或是无水。

[0067] 本申请案中的“干粒”是指可吸粒子,可包含高达约15%水或其它溶剂,或实质无水或其它溶剂,或是无水。

[0068] 本申请案中的“可吸”是指干粒或干粉适合通过吸入而传送至个体的呼吸道(例如肺传送)。可吸干粉或干粒具有质量中位数气动粒径(MMAD)小于约10微米,较佳约5微米或更小。

[0069] 如本申请所述,“给予”可吸干粒是指导入可吸干粒至个体的呼吸道。

[0070] 如本申请所述,“呼吸道”包含上呼吸道(例如鼻信道、鼻腔、喉咙、咽头)、呼吸气道(例如喉头、气管、支气管、细支气管)以及肺(例如呼吸细支气管、肺泡管、肺泡囊、肺泡)。

[0071] 本申请案中的“可分散的”是描述干粉或干粒分散在可吸吸入剂中的特性。本申请中,干粉或干粒的可分散性表示为分散(亦即调节器)在压力1bar量测的体积中间几何直径(VMGD)除以分散(亦即调节器)在压力4bar量测的VMGD的商数或是用HELOS/RODOS在0.5bar的VMGD除以在4bar的VMGD的商数。本申请案中的这些商数分别以“1/4bar”与“0.5/4bar”表示,以及分散性与低商数有相关性。例如,1/4bar是指用HELOS或其它雷射绕射系统量测在约1bar从RODOS干粉分散气(或均等技术)的孔洞发散的可吸干粒或粉末的VMGD除以用HELOS/RODOS量测在4bar的相同可吸干粒或粉末的VMGD。因此,高可分散的干粉或干粒具有1/4bar或0.5/4bar比例接近1.0。高可分散的粉末具有低倾向性结块、集结或堆在一起,以及/或如果结块、集结或堆在一起,当从吸入器发散出来且由个体吸入时,很容易分散或去结块。也可利用量测从吸入器发散的大小作为流速的函数来评估可分散性。

[0072] 本申请的“FPF(<5.6)”、“FPF(<5.6微米)”以及“小于5.6微米的细微粒子部分”是指气体动力学粒径小于5.6微米的干粒样品部分。例如,可通过划分可吸干粒的质量来决定FPF(<5.6),所述可吸干粒是沉积在阶段一,以及通过胶囊中可吸干粒的质量传送到仪器上,在两阶段崩溃安德森多级撞击取样器(Andersen Cascade Impactor, ACI)的收集过滤器上。这参数也可被定义为“FPF_TD(<5.6)”,其中TD代表总剂量。可使用八阶段ACI,进行类似的量测。八阶段ACI在标准60L/min流速是不同的,但是可以从八阶段完整数据组外插FPF_TD(<5.6)。也可使用USP方法,使用在ACI中收集的剂量来计算八阶段ACI结果,替代胶囊中的结果来决定FPF。

[0073] 本申请的“FPF(<3.4)”、“FPF(<3.4微米)”以及“小于3.4微米的细微粒子部分”是指气体动力学粒径小于3.4微米的干粒样品部分。例如,可通过划分可吸干粒的质量来决定FPF(<3.4),所述可吸干粒是沉积在两阶段崩溃ACI的收集过滤器上,通过胶囊中可吸干粒的总质量传送到仪器上。这参数也可被定义为“FPF_TD(<3.4)”,其中TD代表总剂量。可使用八阶段ACI,进行类似的量测。也可使用USP方法,使用在ACI中收集的剂量来计算八阶段ACI结果,替代胶囊中的结果来决定FPF。

[0074] 本申请的“FPF(<5.0)”、“FPF(<5.0微米)”以及“小于5.0微米的细微粒子部分”是指气体动力学粒径小于5.0微米的干粒样品部分。例如,可在标准60L/min流速使用八阶段ACI,从八阶段完整数据组外插决定FPF(<5.0)。这参数也可被定义为“FPF_TD(<5.0)”,其中TD代表总剂量。

[0075] 在本申请案中,“发散剂量”或“ED”是指在发射或分散之后,来自合适的吸入器装置的药物配方传送的指示。更特别地,对于干粉配方,ED是量测从单位剂量包装喷出的粉末比例,所述粉末从吸入器装置的嘴部离开。所述ED定义为由吸入器装置传送的剂量对于名义剂量(亦即在发射之前,放置在合适吸入器装置中每单位剂量的质量)的比例。所述ED是实验量测的参数,可使用2007年Rockville美国Pharmacopia convention,第13版第222-225页,USP 601节吸入剂、量测剂量吸入器与干粉吸入器、传送剂量均匀性、从干粉吸入器取样传送剂量的方法决定所述ED。这方法利用体外装置设定仿真病患剂量。

[0076] 本申请的“有效量”是指达到所要效果所需要的量,例如所述量足以增加呼吸道粘膜(例如气道内衬液体)的表面与/或整体粘弹性、增加呼吸道粘膜的成胶(例如在表面与/或块成胶)、增加呼吸道粘膜的表面张力、增加呼吸道粘膜的弹性(例如表面弹性与/或整体弹性)、增加呼吸道粘膜的表面粘性(例如表面黏性与/或整体黏性)、减少散发粒子量、减少病原(例如细菌、病毒)干扰、减少症状(例如发烧、咳嗽、打喷嚏、流鼻涕、腹泻)、减少发生感染、减少病毒复制或是改善或预防呼吸功能退化(例如改善1秒FEVI中强迫吐气量与/或1秒FEVI中强迫吐气量成为强迫生命能力FEVI/FVC的比例,减少支气管狭窄)。用于特定使用的实际有效量可根据特定干粉或干粒、给予模式以及年龄、体重、个体一般健康,以及要治疗症状或状态的严重性而变化。可由具有通常技艺的临床医生基于这些或其它考虑来决定用于特定病患适合给予的干粉与干粒以及剂量行程。

[0077] 本申请的“医药可接受的赋形剂”是指可进入肺而且对于肺部没有明显不利的毒性反应的赋形剂。所述赋形剂通常由美国饰品与药物管理局视为安全的(GRAS)。

[0078] 干粉与干粒

[0079] 本发明是关于可吸干粉与干粒,包含一或多二价金属阳离子,例如铍(Be²⁺)、镁

(Mg^{2+})、钙(Ca^{2+})、锶(Sr^{2+})、钡(Ba^{2+})、镭(Ra^{2+})或铁(亚铁离子, Fe^{2+})作为活性成分。所述活性二价金属阳离子(例如钙)通常是盐形式存在于干粉与干粒中,可以是结晶或无定形。所述干粉与干粒可选择性地包含其它盐类(例如单价盐类,例如钠盐、钾盐与锂盐)、治疗活性剂或医药可接受的赋形剂。

[0080] 在一些方面,所述可吸干粉与干粒包含一或多HA元素族的盐类(亦即一或多铍盐、镁盐、钙盐、锶盐、钡盐、镭盐或前述任何组合)。在更多特定方面,所述可吸干粉与干粒包含一或多钙盐、镁盐或前述的任何组合。在特定实施例中,所述可吸干粉与干粒包含一或多钙盐。在其它特定实施例中,可吸干粉与干粒包含一或多镁盐。

[0081] 合适的铍盐包含例如磷酸铍、醋酸铍、酒石酸铍、柠檬酸铍、葡萄糖酸铍、马来酸铍、琥珀酸铍、苹果酸钠铍、溴樟脑磺酸铍、乙酰丙酮酸铍、甲酸铍、或其任何组合。

[0082] 合适的镁盐包含例如氟化镁、氯化镁、溴化镁、碘化镁、磷酸镁、硫酸镁、亚硫酸镁、碳酸镁、氧化镁、硝酸镁、硼酸镁、醋酸镁、柠檬酸镁、葡萄糖酸镁、马来酸镁、琥珀酸镁、苹果酸镁、牛磺酸镁、乳清酸镁、甘氨酸镁、环烷酸镁、乙酰丙酮镁、甲酸镁、氢氧化镁、硬脂酸镁、氟硅酸镁六氟硅酸镁、水杨酸镁或其任何组合。

[0083] 合适的钙盐包含例如氯化钙、硫酸钙、乳酸钙、柠檬酸钙、碳酸钙、醋酸钙、磷酸钙、海藻酸钙、硬脂酸钙、山梨酸钙、葡萄糖酸钙与类似物。

[0084] 合适的锶盐包含例如氯化锶、磷酸锶、硫酸锶、碳酸锶、氧化锶、硝酸锶、醋酸锶、酒石酸锶、柠檬酸锶、葡萄糖酸锶、马来酸锶、琥珀酸锶、苹果酸锶、L与/或D形式的天冬氨酸锶、L与/或D形式的反丁烯二酸锶、戊二酸锶、乳酸锶、L-苏糖酸锶、丙二酸锶、雷尼酸锶(有机金属钼合物)、抗坏血酸锶、丁酸锶、氯膦酸锶、伊班膦酸锶、水杨酸锶、乙酰水杨酸锶、或其任何组合。

[0085] 合适的钡盐包含例如氢氧化钡、氟化钡、氯化钡、溴化钡、碘化钡、硫酸钡、硫化钡(S)、碳酸钡、过氧化钡、氧化钡、硝酸钡、醋酸钡、酒石酸钡、柠檬酸钡、葡萄糖酸钡、马来酸钡、琥珀酸钡、苹果酸钡、麸胺酸钡、草酸钡、丙二酸钡、环烷酸钡、乙酰丙酮钡、甲酸钡、苯甲酸钡、对叔丁基苯甲酸钡、乙二酸钡、庚二酸钡、辛二酸钡、壬二酸钡、邻苯二甲酸钡、间苯二甲酸钡、对苯二甲酸钡、邻氨基苯甲酸钡、扁桃酸钡、水杨酸钡、钛酸钡或其任何组合。

[0086] 合适的镭盐包含例如氟化镭、氯化镭、溴化镭、碘化镭、氧化镭、氮化镭或其任何组合。

[0087] 合适的铁(亚铁)盐包含例如硫酸亚铁、氧化亚铁、醋酸亚铁、柠檬酸亚铁、柠檬酸亚铁铵、葡萄糖酸亚铁、草酸亚铁、富马酸亚铁、马来酸亚铁、苹果酸亚铁、乳酸亚铁、抗坏血酸亚铁、异抗坏血酸亚铁、甘油酸亚铁、丙酮酸亚铁或其任何组合。

[0088] 在一方面,本发明的干粒是小的且较佳是二价金属阳离子(例如钙)密集,以及可分散的。所述干粒的大小可用习知技艺的许多方式表示,例如细微粒子部分(FPF)、体积中间几何直径(VMGD)、或质量中位数气动粒径(MMAD)。通常,由HELOS/RODOS量测的本发明干粒在1.0bar具有VMGD约30微米或更小(例如约5微米至约30微米)。较佳地,由HELOS/RODOS量测的本发明干粒在1.0bar具有VMGD约9微米或更小(例如约0.1微米至约9微米),约8微米或更小(例如约0.1微米至约8微米),约7微米或更小(例如约0.1微米至约7微米),约6微米或更小(例如约0.1微米至约6微米),约5微米或更小(例如约0.1微米至约5微米),约4微米或更小(例如约0.1微米至约4微米),约3微米或更小(例如约0.1微米至约3微米),约2微米

或更小(例如约0.1微米至约2微米),约1微米或更小(例如约0.1微米至约1微米),约1微米至约6微米,约1微米至约5微米,约1微米至约4微米,约1微米至约3微米,或约1微米至约2微米。

[0089] 在另一方面,本发明干粒是大的,较佳是钙密集,以及可分散的。通常,由HELOS/RODOS量测的本发明干粒在1.0bar具有VMGD约30微米或更小(例如约5微米至约30微米)。较佳地,由HELOS/RODOS量测的本发明干粒在1.0bar具有VMGD约25微米或更小(例如约5微米至约25微米),约20微米或更小(例如约5微米至约20微米),约15微米或更小(例如约5微米至约15微米),约10微米或更小(例如约5微米至约10微米),或约8微米或更小(例如约6微米至约8微米)。

[0090] 此外,不论所述粒子是小或大,本发明的干粒是可分散的,以及具有1/4bar与/或0.5/4bar约2.2或更小(例如约1.0至约2.2),或约2.0或更小(例如约1.0至约2.0)。较佳地,本发明的干粒具有1/4bar以及/或0.5/4bar约1.9或更小(例如约1.0至约1.9)、约1.8或更小(例如约1.0至约1.8)、约1.7或更小(例如约1.0至约1.7)、约1.6或更小(例如约1.0至约1.6)、约1.5或更小(例如约1.0至约1.5)、约1.4或更小(例如约1.0至约1.4)、约1.3或更小(例如约1.0至约1.3)、约1.2或更小(例如约1.0至约1.2)、约1.1或更小(例如约1.0至约1.1微米),或是本发明的干粒具有1/4bar约1.0。

[0091] 此外,本发明的可吸干粒可具有MMAD约10微米或更小,例如MMAD约0.5微米至约10微米。较佳地,本发明的干粒具有MMAD约5微米或更小(例如约0.5微米至约5微米,较佳约1微米至约5微米)、约4微米或更小(例如约1微米至约4微米)、约3.8微米或更小(例如约1微米至约3.8微米)、约3.5微米或更小(例如约1微米至约3.5微米)、约3.2微米或更小(例如约1微米至约3.2微米)、约3微米或更小(例如约1微米至约3微米)、约2.8微米或更小(例如约1微米至约2.8微米)、约2.2微米或更小(例如约1微米至约2.2微米)、约2.0微米或更小(例如约1微米至约2.0微米)、或约1.8微米或更小(例如约1微米至约1.8微米)。

[0092] 此外,本发明的可吸干粉与干粒至少约20%、至少约30%、至少约40%、较佳至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%或至少约70%可具有FPF小于约5.6微米($FPF < 5.6$ 微米)。

[0093] 此外,本发明的干粉与干粒至少约20%、至少约30%、至少约40%、较佳至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约65%或至少约70%可具有FPF小于约5.0微米($FPF_{TD} < 5.0$ 微米)。或者,本发明的干粉与干粒至少约45%、较佳至少约50%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%或至少约85%具有FPF小于约5.0微米发散剂量($FPF_{ED} < 5.0$ 微米)。或者,本发明的干粉与干粒至少约20%、较佳至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%或至少约55%可具有FPF小于约3.4微米($FPF < 3.4$ 微米)。

[0094] 此外,本发明的可吸干粉与干粒具有振实密度约0.1g/cm³至约1.0g/cm³。例如,小且可分散的干粒具有振实密度约0.1g/cm³至约0.9g/cm³、约0.2g/cm³至约0.9g/cm³、约0.2g/cm³至约0.9g/cm³、约0.3g/cm³至约0.9g/cm³、约0.4g/cm³至约0.9g/cm³、约0.5g/cm³至约0.9g/cm³、或约0.5g/cm³至约0.8g/cm³、大于约0.4g/cc、大于约0.5g/cc、大于约0.6g/cc、大于约0.7g/cc、约0.1g/cm³至约0.8g/cm³、约0.1g/cm³至约0.7g/cm³、约0.1g/cm³至约0.6g/cm³、约0.1g/cm³至约0.5g/cm³、约0.1g/cm³至约0.4g/cm³、约0.1g/cm³至约0.3g/cm³、小于

0.3g/cm³。再依较佳实施例中,振实密度大于约0.4g/cc。在另一较佳实施例中,振实密度大于约0.5g/cc。或者,振实密度小于约0.4g/cc。

[0095] 此外,本发明的可吸干粉与干粒可具有水或溶剂含量少于所述可吸干粒的重量约15%。例如,本发明的可吸干粒可具有水或溶剂少于15%重量、少于13%重量、少于11.5%重量、少于10%重量、少于9%重量、少于8%重量、少于7%重量、少于6%重量、少于5%重量、少于4%重量、少于3%重量、少于2%重量、少于1%重量,或是无水。本发明的可吸干粒可具有水或溶剂含量少于约6%以及大于约1%、少于约5.5%以及大于约1.5%、少于约5%以及大于约2%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%、约5%。

[0096] 如本申请案所述,本发明的可吸干粒包含一或多二价金属阳离子(例如钙(Ca²⁺))作为活性成分,通常是盐形式存在(例如结晶与/或无定形)。可存在本发明可吸干粒中的合适钙盐包含例如氯化钙、硫酸钙、乳酸钙、柠檬酸钙、碳酸钙、醋酸钙、磷酸钙、褐藻酸钙、硬脂酸钙、山梨酸钙、葡萄糖酸钙与类似物。在一些较佳方面,本发明的干粉或干粒不包含磷酸钙、碳酸钙、褐藻酸钙、硬脂酸钙或葡萄糖酸钙。在另一较佳方面,本发明的干粉或干粒包含柠檬酸钙、乳酸钙、氯化钙、硫酸钙或这些盐类的任何组合。在另一较佳方面,所述干粉或干粒包含柠檬酸钙、乳酸钙或这些盐类的任何组合。视需要,本发明的可吸干粒包含二价金属阳离子盐(例如钙盐)以及更包含一或多其它盐类,例如一或多元素钠、钾、镁、钙、铝、硅、钪、钛、钒、铬、钴、镍、铜、锰、锌、锡、银与类物似的无毒性盐类。较佳地,所述干粒包含至少一钙盐与至少一单价阳离子盐(例如钠盐)。

[0097] 可存在本发明可吸干粒中的合适钠盐包含例如氯化钠、柠檬酸钠、硫酸钠、乳酸钠、醋酸钠、碳酸氢钠、碳酸钠、硬脂酸钠、抗坏血酸钠、苯甲酸钠、磷酸二氢钠、磷酸钠、亚硫酸氢钠、硼酸钠、葡萄糖酸钠、偏硅酸钠与类似物。在较佳方面,所述干粉与干粒包含氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、硫酸钠或这些盐类的任何组合。

[0098] 合适的锂盐包含例如氯化锂、溴化锂、碳酸锂、硝酸锂、硫酸锂、醋酸锂、乳酸锂、柠檬酸锂、天门冬胺酸锂、葡萄糖酸锂、苹果酸锂、抗坏血酸锂、乳清酸锂、琥珀酸锂或其组合。

[0099] 合适的钾盐包含例如氯化钾、溴化钾、碘化钾、碳酸氢钾、硝酸钾、过硫酸钾、硫酸钾、亚硫酸氢钾、磷酸钾、醋酸钾、柠檬酸钾、麸胺酸钾、鸟苷酸二钾、葡萄糖酸钾、苹果酸钾、抗坏血酸钾、山梨酸钾、琥珀酸钾、酒石酸钾钠与其任何组合。

[0100] 较佳的二价金属盐(例如钙盐)较佳具有以下两种或多种特性:(i)可被处理而进入可吸干粒,(ii)在干粉形式中具有足够的物理化学稳定性,促使产生粉末,可分散且在许多条件中物理性稳定,包含暴露在湿度增加环境中仍稳定,(iii)沉积在肺中,进行快速溶解,例如一半质量的二价金属阳离子可在30分钟内、15分钟内、5分钟内、2分钟内、1分钟内或30秒内溶解,以及(iv)不具有造成低耐受性或不利效应的性质,例如明显的溶液放热或吸热(ΔH)。例如 ΔH 小于约-10kcal/mol或大于约10kcal/mol。甚至,较佳的 ΔH 是在约-9kcal/mol与约9kcal/mol之间、在约-8kcal/mol与约8kcal/mol之间、在约-7kcal/mol与约7kcal/mol之间、在约-6kcal/mol与约6kcal/mol之间、在约-5kcal/mol与约5kcal/mol之间、在约-4kcal/mol与约4kcal/mol之间、在约-3kcal/mol与约3kcal/mol之间、在约-2kcal/mol与约2kcal/mol之间、在约-1kcal/mol与约1kcal/mol之间或约0kcal/mol。

[0101] 关于干粉或干粒在肺中沉积后的溶解率,或者是在肺中粒子的快速溶解,二价金属盐在沉积后进行持续的溶解。在一方面,持续溶解的过程是分钟等级,例如一半的二价金

属阳离子可在大于约30分钟或大于约45分钟内从粒子释放出来。在另一方面,持续溶解的过程是小时的时间等级,例如一半的二价金属盐可在大于约1小时、大于1.5小时、大于约2小时、大于约4小时、大于约8小时或大于约12小时中释放出来。在另一方面,持续溶解可达一天或两天。

[0102] 合适的二价金属阳离子盐(例如钙盐)可具有理想的溶解度特性。通常,较佳是高度或中度可溶解的二价金属阳离子盐(例如钙盐)。例如,所述可吸干粒与干粉包含的合适二价金属阳离子盐(例如钙盐)在室温(20–30°C)与1bar的蒸馏水中可具有溶解度为至少约0.4g/L、至少约0.85g/L、至少约0.90g/L、至少约0.95g/L、至少约1.0g/L、至少约2.0g/L、至少约5.0g/L、至少约6.0g/L、至少约10.0g/L、至少约20g/L、至少约50g/L、至少约90g/L、至少约120g/L、至少约500g/L、至少约700g/L或至少约1000g/L。较佳地,所述二价金属阳离子盐的溶解度大于约0.90g/L、大于约2.0g/L或大于约90g/L。

[0103] 视需要,可制备本发明的干粒与干粉,包含二价金属阳离子盐(例如钙盐),它在水中并不是高溶解性。如本申请案所述,在喷雾干燥之前或同时,可使用不同的、更可溶解的盐类的回馈储存、允许阴离子交换产生所要的二价金属阳离子盐来(例如钙盐)制备干粒与干粉。

[0104] 本发明的干粉与粒子可包含组合物中的高比例活性成分(例如二价金属阳离子(例如钙)),以及二价金属阳离子密集。所述干粒可包含3%或更多、5%或更多、10%或更多、15%或更多、20%或更多、25%或更多、30%或更多、35%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、75%或更多、80%或更多、85%或更多、90%或更多或95%或更多的活性成分。

[0105] 优点是二价金属阳离子盐(例如钙盐)溶解,每莫耳的盐提供二或更多莫耳的二价金属阳离子(例如 Ca^{2+})。所述盐可用于产生可吸干粉与干粒,二价金属阳离子(例如钙)密集。例如,一莫耳的柠檬酸钙溶解后提供三莫耳的 Ca^{2+} 。通常较佳所述二价金属阳离子盐(例如钙盐)是具有低分子量与/或包含低分子量阴离子的盐。相较于高分子盐类与包含高分子阴离子的盐类,低分子量二价金属阳离子盐例如包含钙离子与低分子量阴离子的钙盐,是二价阳离子密集(例如 Ca^{2+})。通常较佳是二价金属阳离子盐(例如钙盐)分子量小于约1000g/mol、小于约950g/mol、小于约900g/mol、小于约850g/mol、小于约800g/mol、小于约750g/mol、小于约700g/mol、小于约650g/mol、小于约600g/mol、小于约550g/mol、小于约510g/mol、小于约500g/mol、小于约450g/mol、小于约400g/mol、小于约350g/mol、小于约300g/mol、小于约250g/mol、小于约200g/mol、小于约150g/mol或小于约100g/mol。此外,通常较佳二价金属阳离子(例如钙离子)对于二价金属阳离子盐实质贡献部分重量。通常较佳二价金属阳离子(例如钙离子)对于整体二价金属阳离子盐类(例如钙盐)重量贡献至少10%、至少16%、至少20%、至少24.5%、至少26%、至少31%、至少35%或至少38%。

[0106] 此外,本发明的可吸干粒可包含合适的二价金属阳离子盐(例如钙盐),提供二价金属阳离子(Ca^{2+}),其中二价金属阳离子(例如钙离子)的重量对于整体盐重量的比例是在约0.1至约0.5之间。例如,二价金属阳离子(例如钙离子)的重量对于整体盐重量的比例是在约0.15至约0.5之间、约0.18至约0.5之间、约0.2至约0.5之间、约0.25至约0.5之间、约0.27至约0.5之间、约0.3至约0.5之间、约0.35至约0.5之间、约0.37至约0.5之间或约0.4至约0.5之间。

[0107] 此外,本发明的可吸干粒可包含二价金属阳离子盐(例如钙盐),提供二价阳离子(例如 Ca^{2+}),重量为可吸干粒重量的至少约5%。例如,本发明的可吸干粒可包含二价金属阳离子盐(例如钙盐),提供二价阳离子(例如 Ca^{2+}),重量为可吸干粒重量的至少约7%、至少约10%、至少约11%、至少约12%、至少约13%、至少约14%、至少约15%、至少约17%、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%或至少约70%。

[0108] 此外,本发明的可吸干粒可包含二价金属阳离子盐,提供二价金属阳离子(例如 Ca^{2+} , Be^{2+} , Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+}),重量为可吸干粒重量的至少约5%,以及包含单价盐(例如钠盐、锂盐、钾盐),提供单价阳离子(例如 Na^+ , Li^+ , K^+)重量为可吸干粒重量的至少约3%。例如,本发明的可吸干粒可包含二价金属阳离子盐(例如钙盐),提供二价金属阳离子(例如 Ca^{2+}),重量为可吸干粒重量的至少约7%、至少约10%、至少约11%、至少约12%、至少约13%、至少约14%、至少约15%、至少约17%、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%或至少约70%;以及更包含单价盐钠盐,提供单价阴离子(Na^+),重量为可吸干粒重量的至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约11%、至少约12%、至少约14%、至少约16%、至少约18%、至少约20%、至少约22%、至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约32%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%或至少约55%。

[0109] 此外,本发明的可吸干粒包含二价金属阳离子盐与单价阳离子盐,其中所述二价阳离子作为一或多盐类的成分是干粒重量的至少5%,以及二价阳离子对单价阳离子的重量比例是约50:1(亦即约50比约1)至约0.1:1(亦即约0.1比约1)。二价阳离子对单价阳离子的重量比例是基于干粒中二价金属阳离子盐与单价盐分别包含的二价金属阳离子与单价阳离子的量。在特定范例中,二价阳离子对单价阳离子的重量比例是约0.2:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.86:1、约0.92:1、约1:1、约1.3:1、约2:1、约5:1、约10:1、约15:1、约20:1、约25:1、约30:1、约35:1、约40:1、约45:1或约50:1、约20:1至约0.1:1、约15:1至约0.1:1、约10:1至约0.1:1或约5:1至约0.1:1。

[0110] 此外,本发明的可吸干立可包含二价金属阳离子盐与单价阳离子盐,其中所述二价金属阳离子盐与所述单价阳离子盐包含氯、醋酸盐、柠檬酸盐或硫酸盐作为伴随离子,以及二价金属阳离子(例如Ca、Be、Mg、Sr、Ba、Fe)对单价阳离子(例如Na、Li、K)的比例,莫耳:莫耳是约50:1(亦即约50比约1)至约0.1:1(亦即约0.1比约1)。二价金属阳离子对单价阳离子的莫耳比例是基于干粒中二价金属阳离子盐与单价阳离子盐分别包含的二价金属阳离子与单价阳离子的量。较佳地,作为一或多二价金属阳离子盐成分的二价金属阳离子存在量为可吸干粒重量的至少5%。在特定的范例中,二价金属阳离子与单价阳离子存在可吸干粒中的莫耳比例约8.0:1、约7.5:1、约7.0:1、约6.5:1、约6.0:1、约5.5:1、约5.0:1、约4.5:1、约4.0:1、约3.5:1、约3.0:1、约2.5:1、约2.0:1、约1.5:1、约1.0:1、约0.77:1、约0.65:1、约0.55:1、约0.45:1、约0.35:1、约0.25:1或约0.2:1、约8.0:1、约0.55:1、约7.0:1至约0.55:1、约6.0:1至约0.55:1、约5.0:1至约0.55:1、约4.0:1至约0.55:1、约3.0:1至约0.55:1、约2.0:1至约0.55:1或约1.0:1至约0.55:1。

[0111] 较佳的可吸干粒可包含至少一钙盐,选自乳酸钙、柠檬酸钙、硫酸钙与氯化钙组成

的群组,以及也包含氯化钠。

[0112] 柠檬酸钙、硫酸钙与乳酸钙具有足够的水溶性,而能够通过喷雾干燥进入可吸干粉中,并且促使在肺中沉积后溶解,还具有够低的吸水性,可产生具有高钙盐负载的干粉,对于暴露至正常与较高的湿度有相对的物理稳定性。柠檬酸钙、硫酸钙与乳酸钙也比氯化钙具有明显较低的溶解热,这有利于给予至呼吸道,以及柠檬酸盐、硫酸盐与乳酸盐离子是安全的且可被接受包含在医药组合物中。

[0113] 因此,除了本申请案描述的特征与性质的任何组合外,本发明的可吸干粒可包含一或多盐,总量为可吸干粒重量的至少约51%;其中所述一或多盐类各自独立包含选自钙与钠的阳离子,以及选自乳酸盐($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3^-$)、氯(Cl^-)、柠檬酸盐($\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$)与硫酸盐(SO_4^{2-})的阴离子,条件是所述盐类至少其中之一是钙盐。例如,本发明的可吸干粒可包含一或多所述盐类,总量是所述可吸干粒重量的至少约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91%、至少约92%或至少约95%。

[0114] 此外,本发明的可吸干粒可包含钙盐与钠盐,其中作为一或多钙盐成分的钙阳离子存在量是所述干粒重量的至少5%,以及钙离子对钠离子的重量比例约50:1(亦即约50比约1)至约0.1:1(亦即约0.1比约1)。钙离子对钠离子的重量比例是基于干粒中钙盐与钠盐分别包含的钙离子与钠离子的量。在特定范例中,钙离子对钠离子的重量比例是约0.2:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.86:1、约0.92:1、约1:1、约1.3:1、约2:1、约5:1、约10:1、约15:1、约20:1、约25:1、约30:1、约35:1、约40:1、约45:1或约50:1、约20:1至约0.1:1、约15:1至约0.1:1、约10:1至约0.1:1或约5:1至约0.1:1。

[0115] 此外,本发明的可吸干粒可包含钙盐与钠盐,其中所述钙盐与钠盐包含氯、乳酸盐、柠檬酸盐或硫酸盐作为伴随离子,以及钙对钠的比例莫耳:莫耳约50:1(亦即约50比约1)至约0.1:1(亦即约0.1比约1)。钙对钠的莫耳比例是基于干粒中钙盐与钠盐分别包含钙与钠的量。较佳地,作为一或多钙盐成分的钙存在量是干粒重量的至少5%。在特别的范例中,可吸干粒中的钙与钠莫耳比例约8.0:1、约7.5:1、约7.0:1、约6.5:1、约6.0:1、约5.5:1、约5.0:1、约4.5:1、约4.0:1、约3.5:1、约3.0:1、约2.5:1、约2.0:1、约1.5:1、约1.0:1、约0.77:1、约0.65:1、约0.55:1、约0.45:1、约0.35:1、约0.25:1或约0.2:1、约8.0:1至约0.55:1、约7.0:1至约0.55:1、约6.0:1至约0.55:1、约5.0:1至约0.55:1、约4.0:1至约0.55:1、约3.0:1至约0.55:1、约2.0:1至约0.55:1或约1.0:1至约0.55:1。

[0116] 视需要,本申请案描述的可吸干粒可包含生理或医药可接受的载体或赋形剂。例如,医药可接受的赋形剂包含标准碳水化合物、糖醇与此技艺中已知可作为赋形剂的氨基酸载体其中任一,用于吸入治疗,单独使用或任何结合使用。这些赋形剂通常是相对无流体颗粒、在与水接触之后不会变浓或聚合、当吸入为分散粉末时无毒无害,并且不会明显与活性剂作用而不利影响本发明盐类的生理作用。在这方面使用的碳水化合物赋形剂包含单与多糖。代表的单糖包含碳水化合物赋形剂例如右旋葡萄糖(无水且所述单糖也称为葡萄糖以及葡萄糖单水化物)、半乳糖、甘露醇、D-甘露醇、山梨糖与类似物。代表的双糖包含乳糖、麦芽糖、蔗糖、海藻糖与类似物。代表的三糖包含棉子糖与类似物。其它碳水化合物赋形剂包含麦芽糊精与环糊精,例如可使用2-羟丙基- β -环糊精。代表的糖醇包含甘露醇、山梨醇与类似物。

[0117] 合适的氨基酸赋形剂包含任何的天然存在氨基酸且可在标准医药处理技术下形

成粉末,以及包含非极性(疏水性)胺基酸与极性(无电荷、正电与负电)胺基酸,所述胺基酸是医药等级且通常是美国食品药品监督管理局认可安全(GRAS)。非极性胺基酸代表范例包含丙胺酸、异白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、色胺酸与异戊胺酸。极性、无电荷胺基酸的代表范例包含胱胺酸、甘胺酸、麸胺酸、丝胺酸、羟丁胺酸羟丁胺酸与酪胺酸。极性、正电荷胺基酸的代表范例包含精胺酸、组胺酸与离胺酸。负电荷胺基酸的代表范例包含天冬胺酸与麸胺酸。这些胺基酸来自提供医药等级产品商业来源,例如Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, Wis. 或Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo。

[0118] 较佳的胺基酸赋形剂例如疏水性胺基酸,可存在本发明干粒中,含量为可吸干粒重量约50%或更少。例如,本发明的可吸干粒可包含胺基酸白胺酸,重量约5%至约30%、重量约10%至约20%、重量约5%至约20%、重量约45%或更少、重量约40%或更少、重量约35%或更少、重量约30%或更少、重量约25%或更少、重量约20%或更少、重量约18%或更少、重量约16%或更少、重量约15%或更少、重量约14%或更少、重量约13%或更少、重量约12%或更少、重量约11%或更少、重量约10%或更少、重量约9%或更少、重量约8%或更少、重量约7%或更少、重量约6%或更少、重量约5%或更少、重量约4%或更少、重量约3%或更少、重量约2%或更少,或重量约1%或更少。

[0119] 较佳的碳水化合物赋形剂例如麦芽糊精与甘露醇,可存在本发明干粒中,含量为可吸干粒重量约50%或更少。例如,本发明可吸干粒可包含麦芽糊精,重量约45%或更少、重量约40%或更少、重量约35%或更少、重量约30%或更少、重量约25%或更少、重量约20%或更少、重量约18%或更少、重量约16%或更少、重量约15%或更少、重量约14%或更少、重量约13%或更少、重量约12%或更少、重量约11%或更少、重量约10%或更少、重量约9%或更少、重量约8%或更少、重量约7%或更少、重量约6%或更少、重量约5%或更少、重量约4%或更少、重量约3%或更少、重量约2%或更少,或重量约1%或更少。在一些较佳方面,所述干粒包含选自白胺酸、麦芽糊精、甘露醇与其任何组合的赋形剂。

[0120] 在特定实施例中,本发明的可吸干粒可包含(a)钙盐,选自乳酸钙、柠檬酸钙或硫酸钙,量为干粒重量的至少约30%、至少约40%、至少约45%或至少约50%;以及(b)钠盐,例如氯化钠,量为干粒重量的至少约25%或至少约30%,以及具有本申请案所述的性质或特征。视需要,例如白胺酸、麦芽糊精、甘露醇或其任何组合的赋形剂存在量可以是所述干粒重量的约50%或更少或约20%或更少。例如,本发明的可吸干粒可包含钙盐,含量是干粒重量的约30%至约65%、约40%至约65%,或约45%至约65%;(b)钠盐,例如氯化钠,含量是干粒重量的约25%至约60%,或约30%至约60%;(c)赋形剂,例如白胺酸、麦芽糊精、甘露醇或其任何组合,含量是干粒重量的约20%或更少,更佳为干粒重量的约10%或更少,以及(d)具有本申请所述的性质或特征,例如1/4bar、0.5/4bar、VMGD、MMAD、FPF。

[0121] 在一些方面,可吸干粒包括二价金属离子盐与单价盐,以及由粒子的结晶与无定形含量定性。例如,可吸干粒可包括无定形与结晶含量的混合物,例如富含无定形二价金属离子盐相以及结晶单价盐相。此形式的可吸干粒提供一些优点。例如,如本申请案所述,结晶相(例如结晶氯化钠)可对于干燥状态的干粒贡献稳定度与分散特性,然而无定形相(例如无定形钙盐)可促使快速水吸收以及在呼吸道沉积后的粒子溶解。特别有利的是当干粒中存在相对高水溶性的盐(例如氯化钠)是结晶状态时,以及当具有相对低水溶性的盐(例如柠檬酸钙)存在干粒中是无定形状态时。

[0122] 无定形像也定义为高玻璃过度温度(T_g),例如 T_g 至少100℃、至少110℃、120℃、至少125℃、至少130℃、至少135℃、至少140℃、在120℃与200℃之间、在125℃与200℃之间、在130℃与200℃之间、在120℃与190℃之间、在125℃与190℃之间、在130℃与190℃之间、在120℃与180℃之间、在125℃与180℃之间,或在130℃与180℃之间。

[0123] 在一些实施例中,可吸干粒包含富含二价金属阳离子盐无定形相与单价盐结晶相,以及无定形相对结晶相的比例(w:w)是约95:5、约5:95至约10:90、约10:90至约20:80、约20:80至约30:70、约30:70至约40:60、约40:60至约50:50、约50:50至约60:40、约60:40至约70:30、约70:30至约80:20,或约90:10至约95:5。在一些实施例中,可吸干粒包含富含二价金属阳离子盐无定形相与单价盐结晶相,以及无定形相对粒子的重量比例(w:w)是约5:95至约95:5、约5:95至约10:90、约10:90至约20:80、约20:80至约30:70、约30:70至约40:60、约40:60至约50:50、约50:50至约60:40、约60:40至约70:30、约70:30至约80:20,或约90:10至约95:5。在其它实施例中,可吸干粒包含富含二价金属阳离子盐无定形相与单价盐结晶相,以结晶相对粒子的重量比例(w:w)是约5:95至约95:5、约5:95至约10:90、约10:90至约20:80、约20:80至约30:70、约30:70至约40:60、约40:60至约50:50、约50:50至约60:40、约60:40至约70:30、约70:30至约80:20,或约90:10至约95:5。

[0124] 在一些实施例中,可吸干粒包括钙盐,例如柠檬酸钙、硫酸钙、乳酸钙、氯化钙或其任何组合,以及钠盐,例如氯化钠、柠檬酸钠、硫酸钠、乳酸钠或其任何组合,其中所述可吸干粒包含富含钙盐无定形相,以及结晶钠盐相。在特定实施例中,所述富含钙盐无定形相包含柠檬酸盐以及至少一些氯化钙、乳酸钙与至少一些氯化钙,或硫酸钙与至少一些氯化钙。在一些实施例中,所述可吸干粒包含富含钙盐无定形相与钠盐结晶相,以及无定形相对结晶相的比例(w:w)是约5:95至约95:5、约5:95至约10:90、约10:90至约20:80、约20:80至约30:70、约30:70至约40:60、约40:60至约50:50、约50:50至约60:40、约60:40至约70:30、约70:30至约80:20,或约90:10至约95:5。在其它实施例中,可吸干粒包含富含钙盐无定形相与钠盐结晶相,以及无定形相对粒子的重量比例(w:w)是约5:95至约95:5、约5:95至约10:90、约10:90至约20:80、约20:80至约30:70、约30:70至约40:60、约40:60至约50:50、约50:50至约60:40、约60:40至约70:30、约70:30至约80:20,或约90:10至约95:5。在其它实施例中,可吸干粒包含富含钙盐无定形相与钠盐结晶相,以及结晶形相对粒子的重量比例(w:w)是约5:95至约95:5、约5:95至约10:90、约10:90至约20:80、约20:80至约30:70、约30:70至约40:60、约40:60至约50:50、约50:50至约60:40、约60:40至约70:30、约70:30至约80:20,或约90:10至约95:5。

[0125] 较佳地,可吸干粒具有1/4bar或0.5/4bar为2或更小,如本申请案所述。例如,1/4bar或0.5/4bar为1.9或更小、1.8或更小、1.7或更小、1.6或更小、1.5或更小、1.4或更小、1.3或更小、1.2或更小、1.1或更小,或约1。此外,可吸干粒具有MMAD为约5微米或更小。此外,可吸干粒可具有VMGD在约0.5微米与约5微米之间,或VMGD在约5微米与约20微米之间。此外,可吸干粒可具有溶液热不大于约-10kcal/mol(例如在-10kcal/mol与10kcal/mol之间)。

[0126] 如本申请案所述,可吸干粒可更包括赋形剂,例如白胺酸、麦芽糊精或甘露醇。所束赋形剂可以是结晶或无定形,或是存在这些形式的结合。在一些实施例中,所述赋形剂是无定形或大多数是无定形。

[0127] 如本申请案所述,包含赋形剂(例如白胺酸、麦芽糊精)的可吸干粒的RAMAN图谱不包含赋形剂的高峰。这表示所述赋形剂没有集中在粒子的表面,以及赋形剂平均分布在整个粒子或是没有暴露在粒子的表面。特别是已经报导当白胺酸赋形剂集中在粒子表面时会改善分散性。参阅例如US2003/0186894。因此,并不清楚白胺酸会以此方式作为分散促进剂。因而,本发明的可吸干粒包含赋形剂(例如白胺酸),赋形剂可分布在粒子内,而不在粒子的表面上,或是分布在整个粒子(例如均匀分布)。例如,在一些特定实施例中,在RAMAN光谱下,本发明的可吸干粒不会产生指示赋形剂(例如白胺酸)存在的特征高峰。在更多特定实施例中,包含白胺酸的干可吸粉末在RAMAN光谱下不产生特征白胺酸高峰(例如在 1340cm^{-1})。

[0128] 如本申请案所述,本发明的一些粉末具有差的流动性质。甚至,令人惊讶地,这些粉末是具有高分散性。令人惊讶是因为已知粒子结块或集结会负面影响流动性质与分散性。因此,未预期具有低流动特征的粒子会具有高分散性。

[0129] 除了本申请描述的任何特征与性质之外,在任何组合中,可吸干粒可具有差的流动性但具有良好的分散性。例如,可吸干粒可具有Hausner Ratio大于1.35(例如1.4或更高、1.5或更高、1.6或更高、1.7或更高、1.8或更高、1.9或更高、2.0或更高),以及也具有1/4bar或0.5bar为2或更小、1.9或更小、1.8或更小、1.7或更小、1.6或更小、1.5或更小、1.4或更小、1.3或更小、1.2或更小、1.1或更小,或约1.0。

[0130] 除了本申请描述的任何特征与性质之外,在任何组合中,可吸干粒可具有溶液热,并不是高放热。较佳地,使用模拟肺液(如Moss, O.R. 1979中描述, Simulants of lung interstitial fluid. Health Phys. 36, 447-448; 或是在Sun, G. 2001, Oxidative interactions of synthetic lung epithelial lining fluid with metal-containing particulate matter. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 281, L807-L815),在等热热量计中,pH 7.4与 37°C 决定所述溶液热。例如,可吸干粒的溶液热放热小于比氯化钙二水合物的溶液热,例如具有的溶液热大于约 -10kcal/mol 、大于约 -9kcal/mol 、大于约 -8kcal/mol 、大于约 -7kcal/mol 、大于约 -6kcal/mol 、大于约 -5kcal/mol 、大于约 -4kcal/mol 、大于约 -3kcal/mol 、大于约 -2kcal/mol 、大于约 -1kcal/mol ,或约 -10kcal/mol 至约 10kcal/mol 。

[0131] 视需要,盐配方可包含一或多其它试剂,例如祛痰剂、界面活性剂、抗生素、抗病毒剂、抗组织胺、咳嗽抑制剂、支气管扩张剂、抗发炎剂、类固醇、疫苗、辅剂、化痰剂、巨分子、有助于CF慢性维持的治疗剂。

[0132] 合适的祛痰剂范例包含MUC5AC与MUC5B黏液素、DNA-ase、N-acetylcysteine (NAC)、半胱胺酸、nacystelyn、dornase alfa、gelsolin、肝素、肝素硫酸盐、P2Y2促效剂(例如UTP、INS365)、hypertonic saline以及甘露醇。

[0133] 合适的接口活性剂包含L-亚法-二棕榈酰磷脂酰胆碱(“DPPC”)、双磷脂酰甘油(DPPG)、二油酰基磷脂酰丝胺酸(DPPS)、二硬脂酸磷脂酰胆碱(DSPC)、1,2-二硬酯酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(DSPE)、棕榈酰油酰磷脂胆碱(POPC)、脂肪醇、聚氧乙烯月桂醇醚、表面活性脂肪酸、山梨醇酐三油酸酯(Span 85)、甘胆酸、表面素、poloxomers、山梨糖醇酐脂肪酸酯、泰洛沙泊、磷脂与烷化糖。

[0134] 视需要,盐配方可包含抗生素。例如治疗细菌性肺炎或VAT的盐配方可更包括抗生素,例如巨内酯(例如阿奇霉素、克拉霉素以及红霉素)、四环霉素(例如多西环素、替格环

素)、氟化奎林酮(例如吉米沙星、左氧氟沙星、环丙沙星与莫西沙星)、头芽孢菌素抗生素(例如头孢曲松、头孢噻肟酸、头孢他啶、头孢吡肟)、盘尼西林(例如阿莫西林、阿莫西林克拉维酸、安比西林、哌拉西林与替卡西林),选择性与β内酰胺酶抑制剂一起(例如舒巴克坦、他唑巴坦与克拉维酸),例如安比西林-舒巴克坦、哌拉西林-他唑巴坦以及替卡西林与克拉维酸、氨基糖苷(例如阿米卡星、阿贝卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、巴龙霉素、rhodostreptomycin、链霉素、托普霉素与安痢霉素)、青霉烯或碳青霉烯(例如多尼培南、厄他培南、亚胺培南与美洛培南)、单环内酰胺(例如氨曲南)、恶唑烷酮(例如利奈唑胺)、万古霉素、糖肽抗生素(例如特拉万星)、肺结核-分枝结核菌抗生素,以及类似物。

[0135] 视需要,盐配方可包含治疗分枝杆菌感染的试剂,例如结核杆菌。用于治疗分枝杆菌(例如结核杆菌)感染的合适试剂包含氨基糖苷(例如卷曲霉素、卡那霉素、链霉素)、氟化奎林酮(例如环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星)、异烟肼与异烟肼类似物(例如乙硫异烟胺)、氨基水杨酸盐、环丝氨酸、二芳基喹啉、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、丙硫异烟胺、立泛霉素,以及类似物。

[0136] 视需要,盐配方可包含合适的抗病毒剂,例如奥司他韦、扎那米韦金刚烷胺或金刚乙胺、利巴韦林、丙氧鸟苷、缬更昔洛韦、foscavir、Cytogam®(巨细胞病毒免疫球蛋白)、普可那利、芦平曲韦、帕利珠单抗、莫维珠单抗、赛达命、二十二烷醇、地诺替韦、西多福韦,以及阿昔洛韦。盐配方可包含合适的抗感冒剂,例如扎那米韦、奥塞米韦、金刚烷胺或金刚乙胺。

[0137] 合适的给予包含克立马汀、氮卓斯汀、氯雷他定、非索非那定,以及类似物。

[0138] 合适的咳嗽抑制剂包含苯佐那酯、苯丙哌林、氯丁替诺、苯海拉明、右美沙芬、二丁奈磺酸、非屈酯、海罂粟碱、奥索拉明、二乙哌啶二酮、opioids例如可待因,以及类似物。

[0139] 合适的支气管扩张剂包含短作用的β₂促进剂、长作用的β₂促进剂(LABA)、长作用的毒蕈碱拮抗剂(LAMA)、LABA与LAMA的组合、甲基黄嘌呤,以及类似物。合适的短作用β₂促进剂包含沙丁胺醇、肾上腺素、吡布特罗、左旋沙丁胺醇、异丙喘宁、maxair,以及类似物。合适的LABAs包含沙美特罗、福莫特罗与异构物(例如阿福莫特罗)、克伦特罗、妥洛特-加龙省-加龙省-加龙省-加龙省罗、维兰特罗(Revolair™)、茚达特罗,以及类似物。LAMAs的范例包含噻托溴铵、甘罗溴铵、阿地溴铵、异丙托溴胺,以及类似物。LABA与LAMA的组合范例包含茚达特罗与甘罗溴铵、茚达特罗与噻托溴铵,以及类似物。甲基黄嘌呤的范例包含茶碱以及类似物。

[0140] 合适的抗发炎既包含白三烯抑制剂、PDE4抑制剂、其它抗发炎剂以及类似物。合适的三白烯抑制剂包含孟鲁司特(半胱氨酸氨基三白烯抑制剂)以及类似物。合适的PDE4抑制剂包含西洛司特、罗氟司特,以及类似物。其它的抗发炎剂包含奥马珠单抗(抗IgE免疫球蛋白)、IL-13以及IL-13受体抑制剂(例如AMG-317、MILR1444A、CAT-354、QAX576、IMA-638、Anrukinzumab、IMA-026、MK-6105、DOM-0910,以及类似物)、IL-4与IL-4受体抑制剂(例如Pitrakinra、AER-003、AIR-645、APG-201、DOM-0919,以及类似物)、IL-1抑制剂,例如canakinumab、CRTh2受体拮抗体,例如AZD 1981(来自AstraZeneca)、中心粒细胞弹性蛋白酶抑制剂,例如AZD9668(来自AstraZeneca)、P38激酶抑制剂,例如losmapimed,以及类似物。

[0141] 合适的类固醇包含皮质类固醇、皮质类固醇与LABAs的组合、皮质类固醇与LAMAs

的组合,以及类似物。合适的皮质类固醇包含布地奈德、氟替卡松、氟尼缩松、曲安奈德、倍氯米松、莫美他松、环索奈德、地塞米松,以及类似物。皮质类固醇与LABAs的组合包含沙美特罗与氟替卡松、福莫特罗与布地奈德、福莫特罗与氟替卡松、福莫特罗与莫美他松、茚达特罗与莫美他松,以及类似物。

[0142] 合适的祛痰剂包含愈创甘油醚、愈创木酚磺酸、氯化铵、碘化钾、泰洛沙泊、五硫化二锑,以及类似物。

[0143] 合适的疫苗例如鼻吸入的感冒疫苗与类似物。

[0144] 合适的巨分子包含蛋白质与大胜肽、多糖与寡糖,以及DNA与RN核苷酸分子及其具有治疗、预防或诊断活性的类似物。蛋白质可包含抗体,例如单株抗体。核苷酸分子包含基因、反义分子,例如结合至互补DNA的SiRNAs、RNA或抑制转录或转义的核糖体。

[0145] 选择用于系统应用的巨分子药物:抑钙激素、红细胞蛋白(EPO)、因子IX、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、生长荷尔蒙、胰岛素、干扰素阿法、干扰素贝塔、干扰素伽玛、黄体形成素释放荷尔蒙(LHRH)、FSH、纤毛神经营养因子、生长荷尔蒙释放因子(GRF)、类胰岛素生长因子、胰岛素调理素、白介素-1受体拮抗剂、白介素-3、白介素-4、白介素-6、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、胸腺肽阿法-1、IIb/IIIa抑制剂、阿法-1抗胰蛋白酶、抗RSV抗体、帕利珠单抗、莫维珠单抗、ALN-RSV、囊性纤维化穿膜调节(CFTR)基因、脱氧核糖核酸酶(DNase)、肝素、杀菌/渗透性增强蛋白(BPI)、抗巨细胞病毒(CMV)抗体、白介素-1受体拮抗剂,以及类似物。

[0146] 有助于慢性维持CF的治疗剂包含抗生素/大环内酯抗生素、支气管扩张剂、吸入的LABAs以及促进气道分泌清除的试剂。合适的抗生素/大环内酯抗生素范例包含托普霉素、阿奇霉素、环丙沙星、粘菌素,以及类似物。合适的支气管扩张剂范例包含吸入的短作用beta2促进剂,例如沙丁胺醇,以及类似物。合适的吸入LABAs范例包含沙美特罗、福莫特罗,以及类似物。合适的促进气道分泌清除试剂包含阿法链道酶、高渗盐,以及类似物。

[0147] 通常较佳是可吸干粒与干粉不包含盐类、赋形剂或分子量大于约1kd(1000dalton,Da)的其它活性成分。例如,本发明的可吸粒子较佳不包含蛋白质、胜肽、寡胜肽、核苷酸或分子量大于1KDa、大于约900Da、大于约800Da、大于约700Da或大于约600Da的寡核苷酸。

[0148] 由于本申请所述的可吸干粉与可吸干粒包含盐,所以可吸湿。因此,理想是在条件下储存或保持可吸干粉与可吸干粒,防止粉末水合作用。例如,如果要防止水合作用,储存环境的相对湿度应该小于75%、小于60%、小于50%、小于40%、小于30%、小于25%、小于20%、小于15%、小于10%或小于5%的湿度。可在这些条件下包装可吸干粉与可吸干粒(例如在密封胶囊、发泡剂、小药瓶中)。

[0149] 本发明也关于根据本申请所述的方法制备馈送储存溶液、乳状液或悬浮液,以及喷雾干燥所述馈送储存而产生的可吸干粉或可吸干粒。可使用(a)钙盐,例如乳酸钙或氯化钙,制备所述馈送储存,重量含量至少约(例如用于制备馈送储存的总溶质的)25%,以及(b)钠盐,例如柠檬酸钠、氯化钠或硫酸钠,重量含量至少约(例如用于制备馈送储存的总溶质的)1%。视需要,可在所述馈送储存中,加入一或多赋形剂,例如白胺酸,重量含量约(例如用于制备馈送储存的总溶质的)74%或更少。例如,用于制备馈送储存的钙盐的重量含量可以是制备所述馈送储存总溶质的至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至

少约60%或至少约70%。例如,用于制备馈送储存的钠盐的重量含量可以是制备所述馈送储存总溶质的至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约20%至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约55%或至少约65%。例如,加入所述馈送储存的赋形剂可以是制备所述馈送储存总溶质的至少约50%或更少、约30%或更少、约20%或更少、约10%或更少、约9%或更少、约8%或更少、约7%或更少、约6%或更少、约5%或更少、约4%或更少、约3%或更少、约2%或更少、约1%或更少。

[0150] 在一实施例中,可通过(1)制备馈送储存,包括(a)干溶质,包含总干溶质总重百分比约10.0%的白胺酸、约35.1%氯化钙与约54.9%柠檬酸钠,以及(a)一或多合适的溶剂,用于溶解所述溶质以及形成馈送储存,以及(2)喷雾干燥所述馈送储存,得到本发明的可吸干粉或可吸干粒。在另一实施例中,可通过(1)制备馈送储存,包括(a)干溶质,包含总干溶质总重百分比约10.0%的白胺酸、约58.6%乳酸钙与约31.4%氯化钠,以及(a)一或多合适的溶剂,用于溶解所述溶质以及形成馈送储存,以及(2)喷雾干燥所述馈送储存,得到本发明的可吸干粉或可吸干粒。在另一实施例中,可通过(1)制备馈送储存,包括(a)干溶质,包含总干溶质总重百分比约10.0%的白胺酸、约39.6%氯化钙与约50.44%硫酸钠,以及(a)一或多合适的溶剂,用于溶解所述溶质以及形成馈送储存,以及(2)喷雾干燥所述馈送储存,得到本发明的可吸干粉或可吸干粒。在另一实施例中,可通过(1)制备馈送储存,包括(a)干溶质,包含总干溶质总重百分比约10.0%的麦芽糊精、约58.6%乳酸钙与约31.4%氯化钠,以及(a)一或多合适的溶剂,用于溶解所述溶质以及形成馈送储存,以及(2)喷雾干燥所述馈送储存,得到本发明的可吸干粉或可吸干粒。如本申请案所述,可使用此技艺中已知的各种方法(例如静态混合、大量混合),用于混合溶质与溶剂,制备馈送储存。视需要,可使用其它合适的方法混合。例如,所述馈送储存可包含造成或促进混合的其它成分。例如,二氧化碳产生起泡或冒泡,因此可用于促进溶质与溶剂的物理混合。碳酸盐或碳酸氢盐的不同盐类可促进相同效果,产生二氧化碳,可用于制备本发明的馈送储存。

[0151] 在较佳实施例中,本发明的可吸干粉或可吸干粒具有浮质特性,允许有效传送可吸干粒至呼吸系统而不需使用推进物。

[0152] 在一实施例中,可通过离子交换反应,产生本发明的可吸干粉或可吸干粒。在本发明的一些实施例中,两种饱和或次饱和溶液送至静态混合器中,在静态混合之后,得到饱和或超饱和的溶液。较佳地,混合后的溶液是超饱和。所述两种溶液可以是水溶液或有机溶液,但较佳为实质水溶液。而后静态混合后溶液送至喷雾干燥器的雾化单元。在较佳实施例中,静态混合后的溶液立即送至所述雾化单元。一些雾化单元范例包含二流体喷嘴、旋转雾化器或是压力喷嘴。较佳地,所述雾化器是二流体喷嘴。在一实施例中,所述二流体喷嘴是内部混合喷嘴,表示在离开最外部孔洞之前,气体冲撞液体馈送。在另一实施例中,所述二流体喷嘴是外部混合喷嘴,表示在离开最外部孔洞之后,气体冲撞液体馈送。

[0153] 本发明的干粒可混合活性成分或与活性成分共同调配,维持本发明干粒与干粉的高分散性特性。

[0154] 在一方面,二价阳离子盐(例如钙、镁)可与非钙活性剂共同调配,制造小的高分散性粉末,或大的多孔粒子。视需要,这些粒子可包含单价阳离子盐(例如钠、钾),以及视需要包含赋形剂(例如白胺酸、麦芽糊精、甘露醇、乳糖)。可在喷雾干燥之前,在单一粒子内混合

这些成分(例如混合成一溶液、静态混合成为两种溶液)。

[0155] 在另一方面,本发明的干粒是大的、多孔的,且可分散的。干粒的大小可表现为不同方式。粒子的VMAD是在5至30微米之间,或是在5与20微米之间,振实密度小于0.5g/cc,较佳是小于0.4g/cc。

[0156] 制备干粉与干粒的方法

[0157] 可使用任何合适的方法制备可吸干粒与可吸干粉。制备可吸干粉与粒子的许多合适方法是习知的,并且包含单一与双重乳化溶剂蒸发、喷雾干燥、研磨(例如气流研磨)、混合、溶剂萃取、溶剂蒸发、相分离、简单与复杂凝聚、接口间聚合作用、涉及使用超临界二氧化碳(CO₂)的合适方法以及其它合适的方法。可使用此技艺已知制造微颗粒或微胶囊的方法,制造可吸干粒。可在形成具有理想空气动力性质(例如空气动力学粒径与几何粒径)的可吸干粒的条件下,使用这些方法。视需要,可使用例如筛选的合适方法,选择具有例如大小与密度理想性质的可吸干粒。

[0158] 所述可吸干粒较佳是喷雾干燥的。合适的喷雾干燥技术描述例如K.Masters所着“Spray Drying Handbook”,John Wiley&Sons,New York(1984)。通常,在喷雾干燥期间,来自例如加热气体或氮气的热气,用于把雾化连续液体馈送形成的溶剂滴状物蒸发。视需要,用于制备干粒的喷雾干燥或其它仪器例如气体研磨仪器,可包含同轴几何粒子大小测量器,决定可吸干粒产生时的几何粒径,以及/或同轴空气动力学粒子大小测定器,决定可吸干粒产生时的空气动力学粒径。

[0159] 对于喷雾干燥而言,包含在合适溶剂(例如水性溶剂、有机溶剂、水性-有机混合物或乳状物)产生的干粒成分的溶液、乳状物或悬浮液通过雾化装置而被分布至干燥容器中。例如,喷嘴或旋转喷雾器可被用于分布所述溶液或悬浮液至所述干燥容器。例如,可使用具有4-或24-vaned轮的旋转雾化器。适合旋转雾化器或喷嘴的合适喷雾干燥器范例包含Mobile Minor Spray Dryer或Model PSD-I,皆是由Niro公司制造(丹麦)。实际的喷雾干燥条件可部分取决于喷雾干燥溶液或悬浮液的组成以及材料流速而变化。熟知此技艺的人士可基于所要干燥的溶液、乳状物或悬浮液的组成、想要的粒子性质与其它因子,决定适当的条件。通常,喷雾干燥器的入口温度约为100℃至约300℃,以及较佳为约220℃至约285℃。喷雾干燥器出口温度的变化取决于例如馈送温度与要干燥的材料性质。通常,出口温度约50℃至约150℃,较佳为约90℃至约120℃,或约98℃至约108℃。视需要,产生的可吸干粒可依体积大小划分,例如使用筛子,或是依气体动力大小划分,例如使用气旋,以及/或使用熟知此技艺的人士已知的技术,根据密度而分开。

[0160] 为了制备本发明的可吸干粒,通常制备包含所要的干粉(例如馈送储存)成分的溶液、乳状物或悬浮液,在合适的条件下喷雾干燥。较佳地,馈送储存中溶解或悬浮的固体浓度至少约1g/L、至少约2g/L、至少约5g/L、至少约10g/L、至少约15g/L、至少约20g/L、至少约30g/L、至少约40g/L、至少约50g/L、至少约60g/L、至少约70g/L、至少约80g/L、至少约90g/L,或至少约100g/L。可在合适溶剂中溶解或悬浮合适成分(例如盐、赋形剂、其它活性成分),制备单一溶液或悬浮液,而提供馈送储存。可使用任何合适方法,例如大量混合干与/或液体成分,或静态混合液体成分,制备所述溶剂、乳状物或悬浮液,形成组合。而后,所述组合雾化产生小滴,被干燥而形成可吸干粒。较佳地,在静态混合物中组合所述成分之后,立即进行雾化步骤。

[0161] 在一范例中,使用喷雾干燥,制备包含柠檬酸钙、氯化钠与白胺酸的可吸干粒。制备第一相,包括柠檬酸钠与白胺酸的水溶液。制备第二相,包括适当溶剂中的氯化钙。视需要分别加热一或两种溶液,确保成分的溶解度。而后在静态混合器中结合第一与第二相,形成组合。所述组合喷雾干燥形成可吸干粒。

[0162] 可使用任何合适的溶剂,例如有机溶剂、水性溶剂或其混合物,制备馈送储存或馈送储存的成分。可使用的合适有机溶剂包含但不限于醇类,例如乙醇、甲醇、丙醇、异丙醇、丁醇,或其它醇类。其它有机溶剂包含但不限于全氟碳化物、二氯甲烷、氯仿、醚、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚,以及其它有机溶剂。可使用的共溶剂包含水溶剂与有机溶剂,例如但不限于上述的有机溶剂。水溶剂包含水与缓冲溶液。

[0163] 馈送储存或馈送储存的成分可具有任何想要的pH、粘性或其它性质。视需要,pH缓冲液可加入至溶剂或共溶剂,或加至形成的混合物。通常,混合物的pH范围从约3至约8。

[0164] 可制造可吸干粒与干粉,而后例如使用过滤或用气旋离心来分离可吸干粒与干粉,提供预先选择的大小分布至粒子样品。例如,样品中超过约30%、超过约40%、超过约50%、超过约60%、超过约70%、超过约80%或超过90%的可吸干粒可具有在选择范围内的粒径。一些比例可吸干粒的所选范围可以是本申请所述任何的尺寸范围,例如约0.1至约3微米VMGD。

[0165] 例如,可使用电区感应仪器,例如Multisizer He, (Coulter Electronic, Luton, Beds, England), 或雷射绕射仪器,例如HELOS系统 (Sympatec, Princeton, NJ), 量测可吸干粒的粒径VMGD。量测粒子几何粒径的其它仪器是此技艺中已知的。样品中可吸干粒的粒径范围取决因子,例如粒子组成与合成方法。可选择样品中可吸干粒的大小分布,允许理想沉积在呼吸系统的目标位置内。

[0166] 实验地,可使用飞行时间 (TOF) 量测决定气体动力学粒径。例如,可使用Model 3225 Aerosizer DSP粒子大小分析器 (Amherst Process Instrument, Inc., Amherst, MA), 量测气体动力学粒径。Aerosizer量测个别可吸干粒在两固定雷射束之间通过所需要的时间。

[0167] 也可直接使用习知的重力沉淀方法,实验决定气体动力学粒径,其中量测可吸干粒样品沉淀一距离所需要的时间。量测质量中位数气体动力学粒径的间接方法包含安得森多级撞击取样器 (Andersen Cascade Impactor) 以及多阶段液体冲撞器 (MSLI) 方法。量测粒子气体动力学粒径的方法与仪器是此技艺中已知的。

[0168] 振实密度是量测定性粒子的包膜质量密度。统计等向形状的粒子的包膜质量密度定义为粒子质量除以可包围的最小球体包膜体积。可贡献至低振实密度的特征包含不规则的表面质地与多孔结构。可使用熟知此技艺的人士已知的仪器量测振实密度,例如Dual Platform Microprocessor Controlled Tap Density Tester (Vankel, NC)、GeoPyc™仪器 (Micrometrics Instrument Corp., Norcross, GA) 或SOTAX Tap Density Tester型号TD2 (SOTAX Corp., Horsham, PA)。可使用1999年美国Pharmacopia convention, Rockville, MD, 10th Supplement, 4950-4951的USP总体密度与振实密度的方法,决定振实密度。

[0169] 可使用细微粒子部分作为定性分散粉蜜的可吸功效的一种方法。细微粒子部分描述空中可吸干粒的大小分布。使用多级撞击取样器的重量分析是量测大小分布或空中可吸干粒细微粒子部分的一种方法。安得森多级撞击取样器 (ACI) 是八阶段的取样器可基于气

体动力学大小,把浮质分离成为九种不同的部分。每一个阶段的大小区分是取决于ACI运作的流速。ACI建立包含一系列喷嘴(亦即气体盘)的多阶段,以及撞击表面(亦即撞击盘)。在每一阶段,浮质流通过所述喷嘴,以及撞击在所述表面。在大惰性浮质流中的可吸干粒会撞击在所述盘上。较小的可吸干粒不具有足够惰性撞击在盘上,会维持在浮质流中,并且被带至下一阶段。ACI的每一个连续阶段在喷嘴中具有较高的浮质速度,因而可在每一个连续阶段收集较小的可吸干粒。

[0170] 视需要,两阶段崩溃ACI也可用于测量细微粒子部分。所述两阶段崩溃ACI是只由八阶段ACI的最上面两阶段组成,允许收集两个分离的粉末部分。特别地,校正两阶段崩溃ACI,因而在阶段一收集的粉末部分包括可吸干粒具有气体动力学粒径小于5.6微米以及大于3.4微米。因而通过阶段一旦沉积在收集滤膜的粉末部分包括气体动力学粒径小于3.4微米的可吸干粒。此校正气流约为60L/min。

[0171] 已经说明FPF (<5.6) 关联于可进入病患肺部的粉末部分,然而已经说明FPF (<3.4) 关联于达到病患身肺部的粉末部分。这些关联提供定量指标,可用于颗粒优化。

[0172] ACI可用于接近释出剂量,在本申请案中称为重力回收剂量以及分析回收剂量。“重力回收剂量”定义为在所有阶段滤膜上的粉末对名义剂量的比例。“分析回收剂量”定义为从所有阶段,所有阶段滤膜与ACI诱导埠,冲洗回收的粉末对名义剂量的比例。FPF_TD (<5.0) 是在ACI上粉末沉积低于5.0微米的内插量对名义剂量的比例。FPF_RD (<5.0) 是在ACI上粉末沉积低于5.0微米的内插量对重力回收剂量或分析回收剂量的比例。

[0173] 接近释出剂量的另一方法是决定在干粉吸入器(DPI)使用后,有多少粉末离开容器,例如捕捉或是起泡。这考虑离开胶囊的百分比,但是不考虑沉积在DPI上的任何粉末。释出剂量是在吸入器启动前胶囊剂量重量对吸入器启动后胶囊重量的比例。这量测也可称为胶囊是出粉末质量(CEPM)。

[0174] 多阶段液体冲撞器(MSLI)是另一个可用于量测细微粒子部分的装置。多阶段液体冲撞器运作原理与ACI相同,但ACI具有八阶段,而MSLI具有五阶段。因此,每一个MSLI阶段由乙醇湿润玻璃熔块组成,而非固体盘。所述湿润阶段用于防止当使用ACI时发生的粒子跳动。

[0175] 本发明也是关于产生可吸干粉的方法,所述可吸干粉包括含有柠檬酸钙或硫酸钙的可吸干粒。所述方法包括a) 提供第一液体馈送储存,包括氯化钙水溶液,以及第二液体馈送储存,包括硫酸钠或柠檬酸钠水溶液;b) 混合所述第一液体馈送储存与第二液体馈送储存,产生混合物,其中发生阴离子交换反应,产生包括硫酸钙与氯化钠或柠檬酸钙与氯化钙的饱和或超饱和溶液;c) 喷雾干燥b) 产生的所述饱和或超饱和的溶液,产生可吸干粒。所述第一液体馈送储存与第二液体馈送储存可批次混合,或较佳是静态混合。在一些实施例中,得到的混合物喷雾干燥,以及在混合,较佳是静态混合,60分钟内、30分钟内、15分钟内、10分钟内、5分钟内、4分钟内、3分钟内、2分钟内、1分钟内、45秒内、30秒内、15秒内、5秒内雾化。

[0176] 本发明也是关于使用本申请所述任何方法产生的可吸干粉或可吸干粒。

[0177] 本发明的可吸干粒特征也在于可吸干粒包括的盐类或赋形剂的化学稳定性。组成盐类的化学稳定性可影响可吸粒子的重要特性,包含保存期限、适当储存条件、可接受的给予环境、生物兼容性以及盐类的有效性。可使用此技艺已知的技术评估化学稳定性。可用于

评估化学稳定性的一技术范例是反相高效能液体层析(RP-HPLC)。本发明的可吸干粒包含通常稳定很长一段时间盐类的。

[0178] 视需要,本申请描述的可吸干粒与可吸粉末可更进一步被处理,增加稳定性。医药干粉的重要特性为是否在不同温度与湿度条件皆为稳定。不稳定的粉末会从环境吸收潮湿以及结块,因而改变粉末的粒子大小分布。

[0179] 可使用赋形剂,例如麦芽糊精,产生更稳定的粒子与粉末。所述麦芽糊精可作为无定形相稳定剂,以及抑制成分从无定形转换至结晶态。或者,可使用后处理步骤,用控制方式(例如在高湿度的袋式除尘器上)帮助粒子通过结晶化程序,如果在结晶化程序中形成结块,得到的粉末更被进一步处理回复分散性,例如所述粒子通过气旋打破所述结块。其它可能的方法是优化造成制造粒子的制程条件,所述粒子更为结晶状且因而更稳定。另一方法是使用不同的赋形剂或不同量的现有赋形剂,尝试制造更稳定的盐类形式。

[0180] 本申请案描述的可吸干粒与干粉适合用于吸入治疗。所述可吸干粒可制造成为具有适当的材料、表面粗糙度、粒径与振实密度,定位传送至呼吸系统的选择区域,例如深肺部或中心气道。例如,较高义度或较大的可吸干粒可用于上气道传送,或是样品中不同大小的可吸干粒的混合物具有相同或不同配方,可在一次给予中,给予标定肺部的不同区域。

[0181] 为了关联在不同吸入流速、体积与从不同阻力吸入器的粉末分散,可计算进行吸入调动所需要的能量。可从方程式 $E=R^2Q^2V$ 计算吸入能量,其中E是吸入能量焦耳,R是吸入阻力为 $\text{kPa}^{1/2}/\text{LPM}$,Q是稳定流速 L/min ,以及V是吸入气体体积L。

[0182] 使用Clarke等人(Journal of Aerosol Med,6(2),p.99-110,1993)的方法量测最大吸气流速(PIFR)值,两吸入器阻力0.02与0.055 $\text{kPa}^{1/2}/\text{LPM}$,流速Q,吸入体积2L,基于FDA对于干粉吸入器的指南文件与Tiddens等人(Journal of Aerosol Med,19,(4),p.456-465,2006)的文章,所述文章作者发现通过许多的PDIs,成人平均吸入体积2.2L,因此预估健康的成人可达到的吸入能量范围从2.9至22焦耳。

[0183] 预估轻微、中度与严重成人COPD病患可分别达到吸入能量5.1至21焦耳、5.2至19焦耳,以及2.3至18焦耳。这是再次基于使用PIFR值,方程式中流速Q是吸入能量。每一组的PIFR是吸入使用的吸入器阻力的函数。使用Broeders等人(Eur Respir J,18,p.780-783,2001)预估通过两个干粉吸入器阻力0.021与0.032 $\text{kPa}^{1/2}/\text{LPM}$ 的最大与最小可达的PIFR。

[0184] 同样地,基于Broeders等人对于COPD族群与PIFR数据的相同假设,预估成人气喘可以达到吸入能量7.4至21焦耳。

[0185] 例如,健康成人、成人COPD病患以及气喘病患应可提供足够吸入能量吸空且分散本发明的干粉配方。例如,发现25毫克剂量的配方III只需要0.16焦耳吸在单一吸入中吸出填充量的80%,所述单一吸入是由Dv50说明的在1微米内较高吸入能量解结块。计算上述所有成人病患族群,可达到超过2焦耳,超过更高吸入能量所需要的程度。

[0186] 本发明的优点是产生的粉末可以在大范围流速分散良好,以及相对地流速独立。本发明的干粒与粉末可使广大病患族群使用简单被动的DPI。

[0187] 方法

[0188] 本发明的可吸干粉与可吸干粒用于给予至呼吸道。本发明的干粉与干粒可给予至有需要的个体,治疗呼吸(例如肺部)疾病,例如气喘、气道高反应性、季节性过敏、支气管扩张症、慢性支气管炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病、囊肿性纤维化与类似疾病,以及用于治疗

与/或预防这些慢性疾病的急性恶化,例如由病毒感染(例如感冒病毒、副流感病毒、呼吸道融合瘤病毒、鼻病毒、腺病毒、肺炎间质病毒、肠病毒、伊科病毒、冠状病毒、疱疹病毒、巨细胞病毒以及类似物)、细菌感染(例如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、伯克霍德菌、无乳链球菌、流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、克雷伯氏肺炎杆菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、黏膜莫拉克氏菌、肺炎披衣菌、霉浆菌肺炎、嗜肺军团杆菌、沙雷氏杆菌、结核杆菌、百日咳杆菌,以及类似物)、真菌感染(例如荚膜组织胞浆菌、新型隐球菌、耶氏肺孢子虫、粗球霉菌,以及类似物)或寄生虫感染(例如弓浆虫、粪类圆线虫,以及类似物),或环境过敏原与刺激物(例如空气过敏原,包含花粉与猫皮屑、空运粒子,以及类似物)引起的恶化。

[0189] 本发明的干粉与干粒可给予至有需要的个体,用于治疗与/或预防与/或减少呼吸道感染疾病的接触传染原,例如肺炎(包含小区性肺炎、院内肺炎(院内肺炎,HAP、健康照护相关肺炎,HCAP)、呼吸器相关肺炎(VAP))、呼吸器相关支气管炎(VAT)、支气管炎、哮喘(例如插管后哮喘,以及感染性哮喘)、肺结核、流行性感冒、一般感冒,以及病毒感染(例如感冒病毒、副流感病毒、呼吸道融合瘤病毒、鼻病毒、腺病毒、肺炎间质病毒、肠病毒、伊科病毒、冠状病毒、疱疹病毒、巨细胞病毒以及类似物)、细菌感染(例如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、无乳链球菌、流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、克雷伯氏肺炎杆菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、黏膜莫拉克氏菌、肺炎披衣菌、霉浆菌肺炎、嗜肺军团杆菌、沙雷氏杆菌、结核杆菌、百日咳杆菌,以及类似物)、真菌感染(例如荚膜组织胞浆菌、新型隐球菌、耶氏肺孢子虫、粗球霉菌,以及类似物)或寄生虫感染(例如弓浆虫、粪类圆线虫,以及类似物),或环境过敏原与刺激物(例如空气过敏原、空运粒子,以及类似物)。

[0190] 可给予可吸干粒与干粉,改变呼吸道(例如气道内衬液体)与下方组织(例如呼吸道表皮)的黏膜内衬的生物性质。例如,这些性质包含黏膜表面的成胶、黏膜内衬的表面张力、黏膜内衬的表面弹性与/或黏性、黏膜内衬的整体弹性与/或黏性。不希望结合特定理论,相信本申请描述的可吸干粒或干粉以及方法产生的好处(例如治疗与预防功用),来自于给予可吸干粒或干粉之后,呼吸道(例如肺黏膜或气道内衬液体)中钙阳离子(可吸干粒或干粉中钙盐提供的 Ca^{2+})增加。

[0191] 可给予可吸干粉与干粒,增加黏液纤毛清除的速度。清除微生物与吸入的粒子是气道的重要功能,防止呼吸感染以及潜在毒害剂的暴露或系统吸收。这表现为表皮黏膜分泌的整体功能,以及气道表面存在的免疫反应细胞。这显着包含表皮细胞气道表面的纤毛,作用是同时摆动近侧传输(往嘴部)重迭的液体黏膜层,离开气道并且吞下或咳出。

[0192] 可给予可吸干粉与干粒,协助这些功能。增加表面黏弹性,可吸干粉与干粒保留微生物与粒子在气道黏膜层表面,宿主不会得到系统暴露。高渗的干粉与干粒包含水/液体传输在气道表皮细胞外,使周边纤毛液体层黏性较低,以及使得纤毛摆动更有效移动与清除重迭的黏膜层。干粒与干粉包含钙盐做为医药活性剂,也造成纤毛摆动频率与纤毛收缩力增加,因而增加重迭粘膜流的清除速度。

[0193] 用已建立的技术量测黏膜纤毛清除,在溶液中使用安全、吸入的辐射同位素制备(例如Technitium($^{99\text{m}}\text{Tc}$)),定量量测清除的功能与速度。使用外部闪烁造影术,定量量测辐射同位素。连续量测数小时,可评估清除速度以及药物相较于基线/控制组值的效果。

[0194] 在一些方面,本发明是治疗肺部疾病的方法,例如气喘、气道高反应性、季节性过敏、支气管扩张症、慢性支气管炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病、囊肿性纤维化与类似疾病,包

括对有需要的个体的呼吸道,给予有效量的可吸干粒或干粉,如本申请案所述。

[0195] 在其它方面,本发明是用于治疗或预防慢性肺病急性恶化的方法,例如气道高反应性、季节性过敏、支气管扩张症、慢性支气管炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病、囊肿性纤维化与类似疾病,包括对有需要的个体的呼吸道,给予有效量的可吸干粒或干粉,如本申请案所述。

[0196] 在其它方面,本发明是用于治疗、预防感染性疾病与/或减少感染性疾病的接触传染,包括对有需要的个体的呼吸道,给予有效量的可吸干粒或干粉,如本申请案所述。

[0197] 使用任何合适的方法,例如滴注技术,以及/或吸入装置,例如干粉吸入器(DPI)或计量剂量吸入气(MDI),对有需要的个体的呼吸道,给予有效量的可吸干粒与干粉。有许多DPI,例如美国专利4,995,385与4,069,819揭露的吸入器、Spinhaler®(Fisons, Loughborough, U.K.)、Rotahalers®、Diskhaler®与Diskus®(GlaxoSmithKline, Research Triangle Technology Park, North Carolina)、FlowCapss®(Hovione, Loures, Portugal)、Inhalators®(Boehringer-Ingelheim, Germany)、Aerolizer®(Novartis, Switzerland)以及其它熟知此技艺的人士已知的吸入器。

[0198] 通常,吸入装置可传送单一吸入最大量的干粉或干粒,这与起泡剂的能力有关,胶囊(例如尺寸000、00、0E、0、1、2、3与4,个别体积容量为1.37ml、950μl、770μl、680μl、480μl、360μl、270μl与200μl),或是在吸入器内包含干粒或干粉的其它装置。因此,传送想要的剂量或有效量需要两次或多次吸入。较佳地,给予有需要个体的每一剂量包含有效量的可吸干粒或干粉,并且使用不超过4次吸入来进行给予。例如,可在单一吸入或2、3或4次吸入给予每一剂量的可吸干粒或干粉。较佳是在单一、使用呼吸活化的DPI的呼吸活化步骤中给予可吸干粒与干粉。当使用此装置型式时,个体的吸入能量分散可吸干粒且把可吸干粒送至呼吸道。

[0199] 可使用吸入传送可吸干粒或干粉至呼吸道内所要的区域,如本申请案所述。已知具有气体动力学粒径约1微米至约3微米的粒子可被传送至深肺部。例如可传送从约3微米至约5微米的较大气体动力学粒径至中心与上方气道。

[0200] 相信当给予包含二价金属盐做为活性成分的一些干粉时,至少一些可吸干粉会沉积在口腔并且产生令人不悦的“盐嘴”感受。可想象这感受可造成病患不服从治疗指示,或是中断治疗。本发明可吸干粉的优点是且为高可分散性,因此减少在口腔中的沉积,以及减少或防止令人不悦的盐嘴感受发生。

[0201] 关于干粉吸入器,口腔沉积是由钝化冲击主导,以及由浮质燃烧数(aerosol's Stokes number)定性(DeHaan等人Journal of Aerosol Science, 35(3), 309-331, 2003)。关于均等吸入器几何,呼吸图案或口腔几何、燃烧数目以及口腔沉积,主要是受到吸入粉末的气体动力决大小影响。因此,对于粉末口腔沉积有贡献的因子包含个别颗粒的大小分布以及粉末的可分散性。如果个别颗粒的MMAD太大,例如大于5微米,则会有增加比例的粉末沉积在口腔中。同样地,如果粉末具有不良的可分散性,这表示颗粒会离开干粉吸入器,并且进入口腔成为结块。结块的粉末会进行气体动力学如同结块大的个别颗粒,因此即使个别粒子是小的(例如MMAD为5微米或更小),吸入粉末的大小分布可具有MMAD大于5微米,造成口腔沉积增加。

[0202] 因此,理想的是具有小粒子的粉末(例如MMAD为5微米或更小,例如1至5微米之

间),以及高可分散性(例如1/4bar或0.5/4bar为2,以及较佳是小于1.5)。更佳是可吸干粉包括具有可吸干粒,MMAD在1至4微米之间或1至3微米之间,以及具有1/4bar小于1.4或小于1.3,以及较佳是小于1.2。

[0203] 使用HELOS系统,在1bar量测粒子的绝对几何粒径并不是关键,但书是粒子的包膜密度足够,因而MMAD是上述范围其中之一,其中MMAD是VMGD乘以包膜密度的平方根($MMAD = VMGD * \sqrt{\text{包膜密度}}$)。如果要使用固定体积剂量容器传送高单位剂量的盐,则要较高包膜密度的粒子。高包膜密度允许有更多量的粉末包含在固定体积剂量的容器中。较佳的包膜密度是大于0.1g/cc、大于0.25g/cc、大于0.4g/cc、大于0.5g/cc以及大于0.6g/cc。

[0204] 本发明的可吸干粉与粒子可用于组合物中,适合用于通过呼吸系统的药物传送。例如,这些组合物可包含混合本发明可吸干粒与一或多其它干粒或粉末,例如包含另一活性剂的干粒或粉末,或是由实质一或多医药可接受的赋形剂组成。

[0205] 适合用于本发明方法中的可吸干粉与干粒可通过上气道(亦即口咽与喉头)、下气道,包含气管而后分岔进入支气管与细支气管,以及通过端细支气管,依序分为呼吸细支气管,导入最终呼吸区域,肺泡或深肺部。在本发明的一实施例中,大部分的可吸干粉或粒子沉积在深肺部。在本发明的另一实施例中,主要传送至中心气道。在另一实施例中,传送至上气道。

[0206] 在呼吸周期的不同部分(例如在中期呼吸的气流),使用吸气传送本发明可吸干粒或干粉。本发明干粉与干粒的高可分散性的优点是标定沉积在呼吸道的能力。例如,喷雾溶液的呼吸控制传送是液体浮质传送最近的发展(Dalby等人in *Inhalation Aerosols*, edited by Hickey 2007, p.437)。在此范例中,只在乎吸周期的一些部分过程中释放喷雾溶液小滴。关于深肺部传送,在吸入周期的开始释放小滴,然而关于中心气道沉积,是在吸入稍后释放。

[0207] 本发明的高可分散性粉末提供优点,用于标定在呼吸周期中药物传送的时机以及在人类肺部中的位置。由于本发明的可吸干粉可快速分散,例如在典型吸入的部分内,所以可控制粉末分散时机,在吸入的特定时间传送吸入物。

[0208] 有高分散性的粉末,吸入物的完整剂量可在吸入的开始部分分散。虽然病患的吸入流速跳至高峰吸气流速,但是高分散性粉末在跳起的开始已经分散,以及可在吸入的第一部分完全分散剂量。由于在吸入开始所吸入的气体会换气深入肺部,所以较佳是把大部分吸入物分散至吸入的第一部分中用于肺部沉积。同样地,关于中心沉积,可由接近中期至后期的吸入剂量的快速分散而达到在高浓度分散吸入物至空气中,使中心气道换气。这可由许多机械与其它装置而完成,例如由时间、压力或流速操作的开关,只在开关条件成立后,转换病患吸入的空气为分散的粉末。

[0209] 可选择吸入物剂量、配方与传送系统,用于特定治疗应用,如本申请案所述,例如Gonda, I. “吸入物用于传送治疗与诊断剂至呼吸道” in *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 6:273-313 (1990); 以及Moren, “吸入物剂量形式与配方” in *Aerosols in Medicine, Principles, Diagnosis and Therapy*, Moren, 等人Eds., Elsevier, Amsterdam (1985)。

[0210] 如本申请案所述,相信可吸干粒与干粉的治疗与预防效果是给予可吸干粒与干粉之后,在呼吸道(例如肺)中钙量增加的结果。因此,由于提供的钙量变化取决于选择的特定

盐类,所以剂量可基于所要传送到肺部的钙量。例如,一莫耳的氯化钙(CaCl_2)解离提供一莫耳的 Ca^{2+} ,但是一莫耳柠檬酸钙可提供三莫耳的 Ca^{2+} 。

[0211] 通常,有效量的医药配方传送剂量约0.001mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.002mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.005mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约60mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约50mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约40mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约30mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约20mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约10mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约5mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.02mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.03mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.04mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.05mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.1mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.1mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约1mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.1mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约0.5mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.2mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约0.5mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.18mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.001mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.005mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.02mg Ca²⁺/kg体重/剂量或约0.5mg Ca²⁺/kg体重/剂量。

[0212] 在一些实施例中,传送至呼吸道(例如肺、呼吸气道)的钙量是约0.001mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.002mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.005mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约60mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约50mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约40mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约30mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约20mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约10mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约5mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.02mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.03mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.04mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.05mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.1mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.1mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约1mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.1mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约0.5mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.2mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约0.5mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.18mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.001mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.005mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.02mg Ca²⁺/kg体重/剂量或约0.5mg Ca²⁺/kg体重/剂量。

[0213] 在其它实施例中,传送至上呼吸道(例如鼻腔)的钙量是约0.001mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.002mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.005mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约2mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约60mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约50mg Ca²⁺/kg体重/剂量、约0.01mg Ca²⁺/kg体重/剂量至约

40mg Ca^{+2} /kg体重/剂量、约0.01mg Ca^{+2} /kg体重/剂量至约30mg Ca^{+2} /kg体重/剂量、约0.01mg Ca^{+2} /kg体重/剂量至约20mg Ca^{+2} /kg体重/剂量、约0.01mg Ca^{+2} /kg体重/剂量至约10mg Ca^{+2} /kg体重/剂量、约0.01mg Ca^{+2} /kg体重/剂量至约5mg Ca^{+2} /kg体重/剂量、约0.01mg Ca^{+2} /kg体重/剂量至约2mg Ca^{+2} /kg体重/剂量、约0.02mg Ca^{+2} /kg体重/剂量至约2mg Ca^{+2} /kg体重/剂量、约0.03mg Ca^{+2} /kg体重/剂量至约2mg Ca^{+2} /kg体重/剂量、约0.04mg Ca^{+2} /kg体重/剂量至约2mg Ca^{+2} /kg体重/剂量、约0.05mg Ca^{+2} /kg体重/剂量至约2mg Ca^{+2} /kg体重/剂量、约0.1mg Ca^{+2} /kg体重/剂量至约2mg Ca^{+2} /kg体重/剂量、约0.1mg Ca^{+2} /kg体重/剂量至约1mg Ca^{+2} /kg体重/剂量、约0.1mg Ca^{+2} /kg体重/剂量至约0.5mg Ca^{+2} /kg体重/剂量、约0.2mg Ca^{+2} /kg体重/剂量至约0.5mg Ca^{+2} /kg体重/剂量、约0.18mg Ca^{+2} /kg体重/剂量、约0.001mg Ca^{+2} /kg体重/剂量

[0214] 此外,当可吸干粒与干粉包含钠盐时,可吸干粒与干粉的给予量足以传送剂量约0.001mg Na^{+} /kg体重/剂量至约10mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.01mg Na^{+} /kg体重/剂量至约10mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.1mg Na^{+} /kg体重/剂量至约10mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约1.0mg Na^{+} /kg体重/剂量至约10mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.001mg Na^{+} /kg体重/剂量至约1mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.01mg Na^{+} /kg体重/剂量至约1mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.1mg Na^{+} /kg体重/剂量至约1mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.2mg Na^{+} /kg体重/剂量至约0.8mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.3mg Na^{+} /kg体重/剂量至约0.7mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.4mg Na^{+} /kg体重/剂量至约0.6mg Na^{+} /kg体重/剂量。

[0215] 在一些实施例中,传送至呼吸道(例如肺、呼吸气道)的钠量是约0.001mg Na^{+} /kg体重/剂量至约10mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.01mg Na^{+} /kg体重/剂量至约10mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.1mg Na^{+} /kg体重/剂量至约10mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约1.0mg Na^{+} /kg体重/剂量至约10mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.001mg Na^{+} /kg体重/剂量至约1mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.01mg Na^{+} /kg体重/剂量至约1mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.1mg Na^{+} /kg体重/剂量至约1mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.2mg Na^{+} /kg体重/剂量至约0.8mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.3mg Na^{+} /kg体重/剂量至约0.7mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.4mg Na^{+} /kg体重/剂量至约0.6mg Na^{+} /kg体重/剂量。

[0216] 在一些实施例中,传送至上呼吸道(例如鼻腔)的钠量是约0.001mg Na^{+} /kg体重/剂量至约10mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.01mg Na^{+} /kg体重/剂量至约10mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.1mg Na^{+} /kg体重/剂量至约10mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约1.0mg Na^{+} /kg体重/剂量至约10mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.001mg Na^{+} /kg体重/剂量至约1mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.01mg Na^{+} /kg体重/剂量至约1mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.1mg Na^{+} /kg体重/剂量至约1mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.2mg Na^{+} /kg体重/剂量至约0.8mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.3mg Na^{+} /kg体重/剂量至约0.7mg Na^{+} /kg体重/剂量,或约0.4mg Na^{+} /kg体重/剂量至约0.6mg Na^{+} /kg体重/剂量。

[0217] 提供所要的治疗效果,剂量之间合适的间隔可决定于症状(例如感染)的严重性、个体的整体状况以及个体对于可吸干粒与干粉的耐受度,以及其它考虑。基于这些与其它考虑,临床医师可决定剂量之间的适当间隔。通常,是需要而定,一天给予可吸干粒与干粉一次、两次或三次。

[0218] 视需要或有指示,本申请案所述的可吸干粒与干粉可和一或多其它治疗剂一起给

予。可用任何合适路径给予其它治疗剂,例如口服、非口服(例如静脉内、动脉内、肌肉内或皮下注射)、局部、吸入(例如支气管内、鼻内或口服吸入、鼻内滴)、直肠、阴道,以及类似方法。可在另一治疗剂给与前、实质同时或之后,给予所述可吸干粒与干粉。较佳地,给予可吸干粒与干粉以及其它治疗剂,提供医药活性实质重复。

[0219] 本申请案描述可吸干粉与可吸干粒提供的另一优点是由于粒子潮湿生长,剂量效率增加成为肺部内粒子吸湿生长的结果。关于体内沉积状况,部分无定形的倾向以及本发明高盐组合在升高湿度吸水也是优点。由于在高湿度的快速吸水,这些粉末配方可进行吸湿生长,当运送至肺部中,从呼吸道中潮湿气体吸收水分。在运用至肺中的过程,这可造成有效气体动力学粒径增加,更促进在气道中的沉积。

[0220] 范例

[0221] 以下列示以下范例使用的材料与来源。氯化钙二水合、乳酸钙五水合、氯化钠、L-白胺酸、麦芽糊精、甘露醇、乳糖与海藻糖是取得自Sigma-Aldrich Co. (St.Louis,MO) 或 Spectrum Chemicals (Gardena,CA)、硫酸钠取得自EMD Chemicals (Gibbstown,NJ)、Sigma-Aldrich Co. (St.Louis,MO) 或 Spectrum Chemicals (Gardena,CA);以及柠檬酸钠二水合得自J.T.Baker (Phillipsburg,NJ)、Mallinckrodt Baker (Phillipsburg,NJ) 或 Spectrum Chemicals (Gardena,CA)。超纯水得自于水纯化系统 (Millipore Corp., Billerica,MA)。

[0222] 方法:

[0223] 几何或体积粒径。使用雷射绕射技术决定体积中位数粒径(x50)也称为体积中位数几何粒径(VMGD)。HELOS绕射仪与RODOS干粉分散气组成的设备(Sympatec, Inc., Princeton,NJ)。RODOS分散气施加剪力至粒子样品,这是由进入的压缩干燥气体的调节压力(典型设定在1.0bar,孔洞环压力设定在7mbar)控制。可变化压力设定,改变用于分散粉末的能量大小。例如,调节压力可以是0.2bar至4.0bar;以及孔洞环压力可以是5.00mbar至115.00mbar。粉末样品从微铲分散至RODOS漏斗。分散粒子通过激光束,典型使用R2镜片与一连串侦测器收集产生的绕射光图案。而后使用Fraunhofer绕射模式,基于在较大角度的较小粒子绕射光,整体绕射图案翻译成为体积为基础的粒子大小分布。也使用此方法决定体积平均值几何粒径的几何标准偏差(GSD)。

[0224] 细微粒子部分。用MK-II 1 ACFM安得森多级撞击取样器(Andersen Cascade Impactor) (Copley Scientific Limited, Nottingham,UK) 评估从吸入器装置分散的粉末的气体动力学性质。在控制的环境条件中,18至25℃以及相对湿度(RH)在20与40%之间,操作仪器。所述仪器是由八阶段组成,基于惯性冲击分离吸入的粒子。在每一阶段,吸入流通过一组喷嘴,撞击在对应的冲击板上。具有足够小惯性的粒子会持续与吸入流至下一阶段,而剩下的粒子会冲击在板上。在每一个连续阶段,吸入粒子高速通过喷嘴,并且气体动力学较小的粒子被控制在板上。在吸入粒子通过最后阶段之后,滤膜收集保留的最小粒子。而后可进行重力与/或化学分析,决定粒子大小分布。也使用短堆栈多级撞击取样器。用于较少的劳力时间,评估两个气体动力学粒子大小切点。使用此崩溃多级撞击取样器,除了建立细微与粗糙粒子部分需要的阶段外皆可省略。

[0225] 使用的冲击技术可收集两个或八个分开的粉末部分。大约一半填充粉末的胶囊(HPMC, Size 3; Shionogi Qualicaps, Madrid, Spain) 放置在手持的呼吸启动的干粉吸入器

(DPI) 装置,高阻力RS-01DPI (Plastiape, Osnago, Italy)。胶囊被戳破,粉末被吸通过多级撞击取样器,操作流速60.0L/min达2.0s。在此流速,八阶段校正的分界粒径为8.6、6.5、4.4、3.3、2.0、1.1、0.5以及0.3微米,以及关于使用短堆栈多级撞击取样器的两阶段,分界粒径是5.6微米与3.4微米。在装置中放置滤膜收集每部分,以及用重力量测或HPLC化学量,决定测冲击在滤膜上的粉末量,如表所示。计算少于或等于有效分界气体动力学粒径的粉末总计量 (FPF_{TD}) 的细微粒子部分,从撞击取样器所要阶段回收的粉末质量除以胶囊中的总粒子质量。结果显示为细微粒子部分小于5.6微米 (FPF<5.6微米),以及细微粒子部分小于3.4微米 (FPF<3.4微米)。可相对于回收的或发散的粉末剂量计算细微粒子部分,从撞击取样器所要阶段回收的粉末质量除以回收的总粒子质量。

[0226] 气体动力学粒径。使用安得森多级撞击取样器得到的信息,决定质量中位数气体动力学粒径(MMAD)。计算每一阶段的阶段分界粒径的累积质量,以及用回收的粉末剂量正常化。而后在百分之五十范围内的阶段分界粒径,用内插法计算粉末的MMAD。

[0227] 发散剂量。使用从安得森多级撞击取样器得到的信息,决定粉末的发散性质量测。在开始时记录填充胶囊的重量,并且在完成运作后记录最终的胶囊重量。重量差代表从胶囊发散的粉末量(CEPM或胶囊发散的粉末重量)。发散剂量的计算是从胶囊发散的粉末量除以胶囊中最初的总粒子质量。

[0228] 振实密度。使用两种方法,测量振实密度。(1) 初始使用需要较少粉末量的修饰方法,依循USP<616>以及用1.5cc微离心管(Eppendorf AG, Hamburg, Germany) 容纳所述粉末。(2) 使用USP<616>,使用100cc刻度筒。熟知此技艺的人士知道用于量测振实密度的仪器包括但不限于双重平台微处理器控制的振实密度测试器(Vankel, Cary, NC) 或是GeoPyc仪器(Micrometrics Instrument Corp., Norcross, GA)。振实密度是包膜质量密度的标准量测。等向颗粒的包膜质量密度定义为粒子质量除以可被包围的最小球体包膜体积。

[0229] 扫描式电子显微镜检查(SEM)。使用FEI Quanta 200扫描式电子显微镜(Hillsboro, Oregon) 配备Everhart Thornley (ET) 侦测器,进行SEM。分别使用xTm(v.2.01) 与XT Docu(v.3.2) 软件,收集与分析影像。使用NIST可追踪标准证实放大。在铝支撑的碳黏片上放置小量,制备每一样品用于分析。而后使用Cressington 108自动溅射镀膜仪在约20mA与0.13mbar (Ar) 溅镀Au/Pd在每一样品75秒。在每一影像底部的信息带上,显示数据采集参数。基于初始数据计算每一影像的放大。重新尺寸化之后,每一影像下方部分的规模带是正确的,以及当使用尺寸确认时需要被使用。

[0230] 用于喷雾干燥的液体馈送储存制备。喷雾干燥均质粒子需要有感兴趣的成分被溶解在溶液中或是悬浮在均匀与稳定的悬浮液。一些钙盐,例如氯化钙、醋酸钙与乳酸钙,是可溶于水,制备合适的喷雾干燥溶液。然而,其它钙盐,例如硫酸钙、柠檬酸钙与碳酸钙,在水中是低溶解性。范例钙盐在水中的溶解度,如表1所示。这些低溶解性的结果,需要配方馈送储存发展工作,制备可被喷雾干燥的溶液或悬浮液。这些溶液或悬浮液包含在适当溶剂中的盐类组合物,典型为水,但也可以是乙醇与水混合物,或本申请案说明书中所述的其它溶剂。

[0231] 表1在水中的钙盐溶解度

在水中的钙盐溶解度 (20-30 ⁰ C, 1 bar)	
盐	水溶解度 (g/L)
氯化钙	1368 ^{1,2}
醋酸钙	347 ¹
乳酸钙	105 ¹
葡萄糖酸钙	33.23 ³
硫酸钙	2.98 ¹
[0232] 柠檬酸钙	0.96 ¹
磷酸氢钙	0.2 ¹
碳酸氢钙	实际不溶 ²
硬脂酸钙	实际不溶 ²
褐藻酸钙	不可应用
碳酸氢钠	505 ¹
氯化钠	360 ¹
柠檬酸钠	910 ¹
硫酸钠	194 ¹

[0233] ¹Perry, Robert H., Don W. Green与James O. Maloney. Perry's Chemical Engineers' Handbook. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1997版本

[0234] ²在60°C的溶解度

[0235] ³O' Neil, Maryadele J. The Merck Index: an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14th ed. Whitehouse Station, N.J.: Merck, 2006版本

[0236] 如前所述, 氯化钙具有高水溶解度。钠盐例如硫酸钠、柠檬酸钠与碳酸氢钠在非常容易溶于水。如以下范例所讨论, 氯化钙与钠盐(“起始材料”)组合在溶液或悬浮液中, 在最终干粉形式中得到稳定的钙盐。当在溶液中组合氯化钙与钠盐时, 钙与来自钠盐的阴离子可进行沉淀反应, 产生所要的钙盐(亦即 $\text{CaCl}_2 + 2\text{NaXX} \rightarrow \text{CaXX} + 2\text{NaCl}$)。在此范例中, 维持澄清溶液或稳定悬浮液的最大固体浓度用于喷雾干燥。一些钙盐足以溶解在水中, 而后单独喷雾干燥。相同的概念可用于例如使用氯化镁的镁盐、使用氯化钾的钾盐, 以及钠盐。

[0237] 起始材料可提供为莫耳浓度量, 可进行全部的沉淀反应直到完成, 称为“反应至完成”。范例钙盐中的钙离子重量百分比如表2所示。

[0238] 表2

盐	盐分子中钙离子的重量%		
	化学式	MW	盐分子中钙离子的重量%
碳酸氢钙	CaCO_3	100.09	40.0
氯化钙	CaCl_2	110.98	36.0
磷酸氢钙	CaHPO_4	136.06	29.4
硫酸钙	CaSO_4	136.14	29.4
醋酸钙	$\text{Ca}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$	158.17	25.3
柠檬酸钙	$\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$	498.46	24.1
乳酸钙	$\text{Ca}(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_2$	218.218	18.3
山梨酸钙	$\text{CaC}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$	262.33	15.2
葡萄糖酸钙	$\text{CaC}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{14}$	430.373	9.3
硬脂酸钙	$\text{CaC}_{36}\text{H}_{70}\text{O}_4$	607.02	6.6
褐藻酸钙	$[\text{Ca}(\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_6)_2]_n$	NA	NA

[0239] 此外,对于未完成的反应,或“反应未完全”可加入过多的氯化钙,其中给定的氯化钙量是存在最终粉末形式中。虽然氯化钙可吸湿,但是它的高水溶性有利于具有小量在最终产物中,增加最终产物的溶解度,可修饰解离状况,以及增加钙离子比例对钠或是配方中存在的其它阳离子。为了简化配方发展,需要的氯化钙与钠盐莫耳比例被转换为氯化钙与钠盐的质量比例。柠檬酸钙(亦即氯化钙+柠檬酸钠)为例,沉淀反应进行如下所示:

[0241] $3\text{CaCl}_2 + 2\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \rightarrow \text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2 + 6\text{NaCl}$

[0242] 这反应造成Ca:Na离子的莫耳比例为1:2。为了反应完全进行,需要3莫耳氯化钙与2莫耳柠檬酸钙。转换质量成为克与重量比例,盐莫耳数乘以每莫耳的盐分子量克数:

[0243] 关于氯化钙: $3\text{mol CaCl}_2 \times 111\text{g/mol} = 333\text{g CaCl}_2$

[0244] 关于柠檬酸钠: $2\text{mol Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \times 258\text{g/mol} = 516\text{g Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$

[0245] 因此,完全反应需要1:1.55或39:61重量比例的 $\text{CaCl}_2:\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ 。这些比例被溶解与喷雾干燥,产生“纯盐”配方。此外,干粉产生具有其它赋形剂,例如白胺酸或乳糖。钙对钠盐的比例维持相同,产生“完全反应”。例如,关于50% (w/w) 白胺酸的配方,剩余的是盐类,例如柠檬酸钙(亦即 $\text{CaCl}_2:\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$),其中维持 $\text{CaCl}_2:\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ 重量比例为39:61。因此,关于反应:50% (w/w) 白胺酸,加入19.5% (w/w) CaCl_2 与30.5% (w/w) $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ 。关于喷雾干燥程序,盐类与其它赋形剂会溶解或悬浮于溶剂(亦即水)中。可取决于不同成分的溶解度,选择固体浓度(w/v)。关于柠檬酸盐配方,5mg/mL浓度是适当的,柠檬酸钙的有限溶解度:0.95mg/mL。因此,5克固体(i.e.,2.5克白胺酸,0.975克氯化钙与1.525克柠檬酸钠)溶解于1公升超纯水中。

[0246] 此外,当制备喷雾干燥溶液时,必须考虑水合起始材料的水重。配方使用的比例是基于无水盐类的分子量。关于一些盐类,水合形式比无水形式更容易取得。这需要调整原本计算的比例,使用倍数关联无水盐类的分子量与水合物的分子量。这计算的范例包含以下所述。

[0247] 关于上述范例,氯化钙无水分子量是110.98g/mol,以及二水合分子量是147.01g/

mol。柠檬酸钠无水分子量是258.07g/mol,以及二水合分子量是294.10g/mol。

[0248] 倍数是类似二水合物与无水分子量比例,例如氯化钙是1.32,以及柠檬酸钠是1.14。因此,二水合物形式的调整结果是:溶解与喷雾干燥2.5克白胺酸、1.287克(亦即0.975gx1.32)氯化钙二水合,以及1.738克(亦即1.525gx1.14)柠檬酸钠二水合。

[0249] 喷雾干燥使用Niro喷雾干燥器。使用Niro Mobile Minor喷雾干燥器(GEA Process Engineering Inc.,Columbia,MD),喷雾干燥产生干粉,从气旋、产物滤膜或二者收集粉末。同时使用Niro(GEA Process Engineering Inc.,Columbia,MD)或喷雾系统(Carol Stream,IL)两流体喷嘴进行液体馈送的雾化,两流体喷嘴具有气体盖67147与流体盖2850SS,也可使用其它的两流体喷嘴设定。其它的雾化技术包含旋转雾化或压力喷嘴。在导入两流体喷嘴前,使用传动帮浦(Cole-Parmer Instrument Company,Vernon Hills,IL)直接传送液体馈送至两流体喷嘴或静态混合器(Charles Ross&Son Company,Hauppauge,NY)。其它液体馈送技术包含从压力化管馈送。可使用氮气或空气作为干燥气体,但书是在使用前至少部分移除空气中的湿度。压力化的氮气或空气可作为雾化气体馈送至两流体喷嘴。处理器体入口温度范围可为100℃至300℃,以及出口温度范围是50℃至120℃,液体馈送储存速度是20mL/min至100mL/min。供应两流体雾化器的气体可取决于喷嘴选择而变化,以及关于Niro同时两流体喷嘴,可从8kg/hr至15kg/hr,并且设定压力范围从0.5bar至2.0bar,或是关于喷雾系统两流体喷嘴,gas盖67147与流体盖2850SS范围可从40至100g/min。可设定雾化气体速度达到某种气体与液体质量比例,直接影响产生的滴状物大小。干燥鼓内的压力范围可从+3"WC至-6"WC。可在气旋出口的容器内、卡匣或袋式除尘器滤膜上,或从气旋与卡匣或袋式除尘器滤膜,收集喷雾干燥的粉末。

[0250] 喷雾干燥使用Biichi喷雾干燥器。用Büchi B-290 Mini Spray Dryer(BUCHI Labortechnik AG,Flawil,Switzerland)喷雾干燥制备干粉,从标准或高效能气旋收集粉末。系统使用BüchiB-296抽湿器,确保稳定的空气温度与湿度用于喷雾干燥。再者,当室内相对湿度超过30%RH时,持续运转外部LG抽湿器(model 49007903,LG Electronics,Englewood Cliffs,NJ)。液体馈送的雾化使用1.5mm直径的Büchi两流体喷嘴。处理气体的入口温度范围从100℃至220℃,以及出口温度从80℃至120℃,液体馈送流速为3mL/min至10mL/min。两流体雾化器体范围从25mm至45mm(300LPH至530LPH),以及抽气速度从70%至100%(28m³/hr至38m³/hr)。

[0251] 表3提供馈送储存配方,用于制备本申请所述的一些干粉。

[0252] 表3馈送储存配方

[0253]

配方	组合物(w/w)
I	10.0%白胺酸、35.1%氯化钙、54.9%柠檬酸钠
II	10.0%白胺酸、58.6%乳酸钙、31.4%氯化钠
III	10.0%白胺酸、39.6%氯化钙、50.4%硫酸钠
XIV	10.0%麦芽糊精、58.6%乳酸钙、31.4%氯化钠

[0254] 表4提供预期的最终干粉组合物。这些组合物是基于预期上述离子交换反应完成配方I与III。不希望结合任何特定理论,预期在喷雾干燥过程中发生的蒸发使得最少可溶性盐类先沉淀,分别是配方I与III中的柠檬酸钙与硫酸钙。

[0255] 表4喷雾干燥的干粉产物

[0256]

配方	组合物 (w/w)
I	10.0%白胺酸、52.8%柠檬酸钙、37.2%氯化钠
II	10.0%白胺酸、58.6%乳酸钙、31.4%氯化钠
III	10.0%白胺酸、48.4%硫酸钙、41.6%氯化钠
XIV	10.0%麦芽糊精、58.6%乳酸钙、31.4%氯化钠

[0257] 安慰剂的描述

[0258] 用喷雾干燥产生包括100重量百分比白胺酸的安慰剂配方。批次程序制备水溶液相,在超纯水中溶解白胺酸,持续搅拌直到材料在室温完全溶解于水中。关于静态混合制程,需要的总纯水被分为一半与一半,白胺酸溶解在各体积的水中。而后使用Niro或Büchi喷雾干燥器,喷雾干燥所述溶液。关于安慰剂配方,制备且喷雾干燥两批次(A与B)的馈送储存。批次A的总固体浓度是15g/L,批次B是5g/L。在Niro Mobile Minor喷雾干燥器用于喷雾干燥批次A(Placebo-A)的制程条件类似于用于喷雾干燥范例1中配方I-A的条件。用于喷雾干燥批次B(Placebo-B)的制程条件类似于用于喷雾干燥范例1中配方I-C的条件,除了配方Placebo-B出口温度约82℃。配方Placebo-A与Placebo-B粉末与/或此范例中制备的粒子的制程条件与性质相关信息如表与图1A-1F与2-4中所示。

[0259] 范例1

[0260] 这范例描述干粉的制备,使用配方I的馈送储存:10.0重量百分比白胺酸、35.1重量百分比氯化钙与54.9重量百分比柠檬酸钠。

[0261] 批次制程水溶液相制备是溶解白胺酸在超纯水中,而后是柠檬酸钠二水合,最后是氯化钙二水合。整个制程维持搅拌溶液或悬浮液,直到材料在室温完全溶解于水中。关于静态混合制程,钠盐与钙盐保持在不同溶液中。需要的总纯水被分为一半与一半,白胺酸溶解在各体积的水中。柠檬酸钠二水合溶解在一水溶液相中,以及氯化钙二水合溶解在第二水溶液相中。整个制程维持搅拌溶液或悬浮液,直到材料在室温完全溶解于水中。而后使用Niro或Büchi喷雾干燥器,喷雾干燥所述溶液或悬浮液。关于每一配方,制备且喷雾干燥三批次(A、B&C)的馈送储存。三批次的每一批次液体馈送制备的细节如表5所示,其中总固体浓度表示为溶解的无水材料总重量。在Niro喷雾干燥器上使用批次A馈送储存,制备批次A粒子。在Büchi喷雾干燥器上,使用对应的馈送储存,制备批次B与C粒子。

[0262] 表5配方I粒子的四批次液体馈送制备总结

[0263]	配方:	I-A	I-B	I-C	I-D
	液体馈送混合	静态混合	批次混合	批次混合	静态混合
	总固体浓度	10 g/L	5 g/L	5 g/L	15 g/L
	总固体	380 g	6.25 g	10.50 g	570 g
	总体积水	38.0 L	1.25 L	2.1 L	38 L
	1L 中白胺酸量	1.00 g	0.50 g	1.05 g	1.5 g
	1L 中柠檬酸钠二水含量	6.26 g	3.13 g	3.13 g	9.39 g
	1L 中氯化钙二水含量	4.65 g	2.32 g	2.32 g	6.98 g

[0264] 使用Niro Mobile Minor喷雾干燥器(GEA Process Engineering Inc., Columbia,MD)产生批次A(I-A)干粉,从产物卡匣滤膜收集粉末。液体馈送的雾化使用Niro(GEA Process Engineering Inc.,Columbia,MD)1.0mm插入的同时两流体喷嘴。在导入两流体喷嘴之前,使用传动帮浦(Cole-Parmer Instrument Company,Vernon Hills,IL)传送液体馈送至静态混合器(Charles Ross&Son Company,Hauppauge,NY)。使用氮气作为干燥气体。制程气体入口温度设定为282℃,出口温度约为98℃。供应两流体雾化器的气体流速设定为14.5kg/hr以及压力为2psi,制程气体流速设定为85kg/hr以及压力为25psi,以及干燥鼓内的压力为-2"WC。液体馈送储存总流速为70mL/min,以35mL/min馈送每一流体。从产物收集卡匣滤膜收集喷雾干燥的粉末。

[0265] 使用具有1.5mm直径Büchi两流体喷嘴的BüchiB-290 Mini喷雾干燥器(BUCHI Labortechnik AG,Flawil,Switzerland))产生批次B(I-B)干粉,从高效能气旋收集粉末。系统使用BüchiB-296抽湿器,确保稳定的空气温度与湿度用于喷雾干燥。制程气体的入口温度设定为220℃,配方I-B的液体馈送储存流速为6.7mL/min,以及配方I-C的液体馈送储存流速为7mL/min。配方I-B的出口温度约为108℃,以及配方I-C的出口温度约为95℃。两流体雾化气体为40mm以及抽气速度在90%。

[0266] 使用Niro Mobile Minor喷雾干燥器(GEA Process Engineering Inc., Columbia,MD),喷雾干燥产生批次D(I-D)干粉,从产物滤膜或收集粉末。液体馈送的雾化使用喷雾系统(Carol Stream,IL)两流体喷嘴进行,具有气体盖67147与流体盖2850SS。在导入两流体喷嘴之前,使用传动帮浦(Cole-Parmer Instrument Company,Vernon Hills,IL)传送液体馈送至静态混合器(Charles Ross&Son Company,Hauppauge,NY)。使用氮气作为干燥气体。制程气体入口温度设定为265℃,出口温度约为99℃。供应两流体雾化器的气体流速设定为80g/min,制程气体流速设定为80kg/hr,以及干燥鼓内的压力为-2"WC。液体馈送储存总流速为66mL/min,以33mL/min馈送每一流体。从产物收集滤膜收集喷雾干燥的粉末。

[0267] 表6总结四次不同批次(配方I-A、I-B、I-C与I-D)获得粒子的一些物理性质。除了表5提供的数据之外,关于从馈送储存配方I-A制备干粉的其它数据总结如下。具有重力分析的全部8-阶段安德森多级撞击取样器(Andersen Cascade Impactor)量测的细微粒子部

分 (FPF) 平均56.2%的FPF小于5.6微米,以及41.7%的FPF小于3.4微米。也使用具有重力分析的全阶段ACI量测气体动力学直径。质量中位数气体动力学粒径 (MMAD) 的平均值是2.72微米。在HELOS/RODOS尺寸设备上使用雷射绕射决定体积尺寸,以及在压力1bar的体积中位数粒径 (x50) 平均值是2.57微米。从在0.5bar量测的x50对在4.0bar量测x50的比例,可见粉末具有相对流速独立作用,所述比例为1.19。这些粒子的1/4bar值是1.17。

[0268] 从馈送储存配方I-D制备的干粉的其它性质总结如下。具有重力分析的全部8-阶段安德森多级撞击取样器 (Andersen Cascade Impactor) 量测的细微粒子部分 (FPF) 平均58.8%的FPF小于5.6微米,以及46.7%的FPF小于3.4微米。也使用具有重力分析的全阶段ACI量测气体动力学直径。质量中位数气体动力学粒径 (MMAD) 的平均值是2.38微米。在HELOS/RODOS尺寸设备上使用雷射绕射决定体积尺寸,以及在压力1bar的体积中位数粒径 (x50) 平均值是2.45微米。此外,从在0.5bar量测的x50对在4.0bar量测x50的比例,可见粉末具有相对流速独立作用,所述比例为1.12。这些粒子的1/4bar值是1.09。

[0269] 表6配方I的四批次粒子的ACI-2资料总结

[0270]

配方:	I-A	I-B	I-C	I-D
在ACI-2的FPF小于5.6微米 (%)	61.6	49.2	64.8	67.2
在ACI-2的FPF小于3.4微米 (%)	45.7	33.3	52.1	54.8

[0271] 关于此范例中制备的配方I-A粉末与/或粒子性质的其它数据如表或图1A-1F与2-4所示。在图1D中,GSD是指几何标准偏差。在图1F中,Dv50是指Spraytec仪器测量的体积中位数几何粒径 (VMGD);V是指体积。SEM的操作如上所述 (图5A)。

[0272] 范例2

[0273] 这范例描述使用配方II馈送储存制备干粉:10.0重量百分比白胺酸、58.6重量百分比乳酸钙,以及31.4重量百分比氯化钠。

[0274] 批次制程水溶液相制备是溶解白胺酸在超纯水中,而后是氯化钠,最后是乳酸钙五水合。整个制程维持搅拌溶液,直到材料在室温完全溶解于水中。关于乳酸钙配方,制备且喷雾干燥四批次 (A、B、C与D) 的馈送储存。四批次的每一批次液体馈送制备的细节如表7所示,其中总固体浓度表示为溶解的无水材料总重量。在Niro喷雾干燥器上,分别使用批示A与D馈送储存制备批次A与D粒子。喷雾干燥批次A (II-A) 使用的制程条件类似于范例1喷雾干燥配方I-A使用的制程条件,以及批次D (II-D) 的制程条件类似于范例1喷雾干燥配方I-D的制程条件。在BüchiMini喷雾干燥器上使用对应的馈送储存,制备批次B与C,除了以下制程条件之外,制程条件类似于范例1配方I-B与I-C喷雾干燥使用的制程条件。配方II-B的液体馈送流速设定为5.2mL/min,配方II-C是6mL/min。配方II-B的出口温度是约91℃至109℃,配方II-C是约100℃。

[0275] 表7配方II四批次粒子的液体馈送制备总结

[0276]	配方:	II-A	II-B	II-C	II-D
	液体馈送混合	静态混合	批次混合	批次混合	静态混合
	总固体浓度	10 g/L	5 g/L	5 g/L	15 g/L
	总固体	400 g	10.0 g	9.20 g	570 g
	总体积水	40.0 L	2.00 L	1.84 L	38 L
	1L 中白胺酸量	1.00 g	0.50 g	0.5 g	1.5 g
	1L 中氯化钠量	3.14 g	1.57 g	1.57 g	4.71 g
	1L 中乳酸钙五水合量	8.28 g	4.13 g	4.13 g	12.42 g

[0277] 表8总结四个不同批次(配方II-A、II-B、II-C与II-D)获得粒子的一些物理性质。除了表8提供的数据之外,关于馈送配方II-A制备的干粒的其它数据总结如下。具有重力分析的全部8-阶段安德森多级撞击取样器(Andersen Cascade Impactor)量测的细微粒子部分(FPF)平均55.3%的FPF小于5.6微米,以及39.7%的FPF小于3.4微米。也使用具有重力分析的全阶段ACI量测气体动力学直径。质量中位数气体动力学粒径(MMAD)的平均值是2.89微米。在HELOS/RODOS尺寸设备上使用雷射绕射决定体积尺寸,以及在压力1bar的体积中位数粒径(x50)平均值是1.51微米。此外,从在0.5bar量测的x50对在4.0bar量测x50的比例,可见粉末具有相对流速独立作用,所述比例为1.12。这些粒子的1/4bar值是1.08。

[0278] 馈送储存配方II-D制备的干粉的性质总结如下。具有重力分析的全部8-阶段安德森多级撞击取样器(Andersen Cascade Impactor)量测的细微粒子部分(FPF)平均62.2%的FPF小于5.6微米,以及45.3%的FPF小于3.4微米。也使用具有重力分析的全阶段ACI量测气体动力学直径。质量中位数气体动力学粒径(MMAD)的平均值是2.72微米。在HELOS/RODOS尺寸设备上使用雷射绕射决定体积尺寸,以及在压力1bar的体积中位数粒径(x50)平均值是1.47微米。此外,从在0.5bar量测的x50对在4.0bar量测x50的比例,可见粉末具有相对流速独立作用,所述比例为1.08。这些粒子的1/4bar值是1.03。

[0279] 表8配方II四批次粒子的ACI-2数据总结

[0280]

配方:	II-A	II-B	II-C	II-D
在ACI-2的FPF小于5.6微米(%)	63.5	55.4	56.5	71.4
在ACI-2的FPF小于3.4微米(%)	43.4	35.5	34.7	49.7

[0281] 关于此范例中制备的配方II粉末与/或粒子性质的其它数据如表或图1A-1F与2-4所示。SEM的操作如上所述(图5B)。

[0282] 范例3

[0283] 这范例描述使用配方III馈送储存制备干粉:10.0重量百分比白胺酸、39.6重量百分比氯化钙,以及50.4重量百分比硫酸钠。

[0284] 批次制程水溶液相制备是溶解白胺酸在超纯水中,而后是硫酸钠,最后是氯化钙二水合。整个制程维持搅拌溶液或悬浮液,直到材料在室温完全溶解于水中。关于静态混合

制程,钠盐与钙盐分别维持在不同溶液中。需要的总纯水被分为一半与一半,白胺酸溶解在各体积的水中。柠檬酸钠二水合溶解在一水溶液相中,以及氯化钙二水合溶解在第二水溶液相中。整个制程维持搅拌溶液或悬浮液,直到材料在室温完全溶解于水中。硫酸钠溶解在一水溶液相中,以及氯化钙二水合溶解在第二水溶液相中。整个制程维持搅拌溶液或悬浮液,直到材料在室温完全溶解于水中。而后使用Niro或Büchi喷雾干燥器,喷雾干燥所述溶液或悬浮液。关于每一配方,制备且喷雾干燥四批次(A、B、C与D)的馈送储存。四批次的每一批次液体馈送制备的细节如表9所示,其中总固体浓度表示为溶解的无水材料总重量。在Niro喷雾干燥器上使用批次A与D馈送储存,制备批次A与D粒子。在Büchi喷雾干燥器上,使用对应的馈送储存,制备批次B与C粒子。喷雾干燥批次A(III-A)使用的制程条件类似于范例1喷雾干燥配方I-A使用的制程条件,以及批次D(III-D)的制程条件类似于范例1喷雾干燥配方I-D的制程条件。在Büchi Mini喷雾干燥器上使用对应的馈送储存,制备批次B与C,除了以下制程条件之外,制程条件类似于范例1配方I-B与I-C喷雾干燥使用的制程条件。配方III-B的液体馈送流速设定为8.3mL/min,配方III-C是7mL/min。配方III-B的出口温度是约83℃,配方III-C是约92℃。配方III-B抽气器设定在80%。

[0285] 表9配方III四批次粒子液体馈送储存制备的总结

配方:	III-A	III-B	III-C	III-D
液体馈送混合	静态混合	批次混合	批次混合	静态混合
总固体浓度	10 g/L	5 g/L	5 g/L	15 g/L
总固体	400 g	2.5 g	9.5 g	185 g
总体积水	40.0 L	0.5 L	1.9 L	37 L
1L 中白胺酸量	1.00 g	0.50 g	0.5 g	0.5 g
1L 中氯化钠量	5.04 g	2.52 g	2.52 g	2.52 g
1L 中乳酸钙五水合量	5.25 g	2.61 g	2.61 g	2.61 g

[0287] 表10总结四个不同批次(配方III-A、III-B、III-C与III-D)获得粒子的物理性质。除了表10提供的数据外,关于馈送储存配方III-A制备的干粉的其它数据,总结如下。具有重力分析的全部8-阶段安德森多级撞击取样器(Andersen Cascade Impactor)量测的细微粒子部分(FPF)平均68.7%的FPF小于5.6微米,以及51.5%的FPF小于3.4微米。也使用具有重力分析的全阶段ACI量测气体动力学直径。质量中位数气体动力学粒径(MMAD)的平均值是2.59微米。在HELOS/RODOS尺寸设备上使用雷射绕射决定体积尺寸,以及在压力1bar的体积中位数粒径(x50)平均值是2.50微米。此外,从在0.5bar量测的x50对在4.0bar量测x50的比例,可见粉末具有相对流速独立作用,所述比例为1.47。这些粒子的1/4bar值是1.42。

[0288] 表10总结配方III-D馈送储存制备的干粉的其它性质。具有重力分析的全部8-阶段安德森多级撞击取样器(Andersen Cascade Impactor)量测的细微粒子部分(FPF)平均77.9%的FPF小于5.6微米,以及68.3%的FPF小于3.4微米。也使用具有重力分析的全阶段ACI量测气体动力学直径。质量中位数气体动力学粒径(MMAD)的平均值是2.17微米。在HELOS/RODOS尺寸设备上使用雷射绕射决定体积尺寸,以及在压力1bar的体积中位数粒径(x50)平均值是1.90微米。此外,从在0.5bar量测的x50对在4.0bar量测x50的比例,可见粉

末具有相对流速独立作用,所述比例为1.17。这些粒子的1/4bar值是1.63。

[0289] 表10配方III四批次粒子的ACI-2数据总结

[0290]

配方:	III-A	III-B	III-C	III-D
在ACI-2的PPF小于5.6微米(%)	82.7	62.0	69.0	82.8
在ACI-2的PPF小于3.4微米(%)	60.1	47.4	53.2	70.9

[0291] 关于此范例中制备的配方III粉末与/或粒子性质的其它数据如表或图1A-1F与2-4所示。SEM的操作如上所述(图5C)。

[0292] 范例4

[0293] 这范例描述在室温与升高的条件,配方批次I-B、II-B与III-B的粉末从干粉吸入器的剂量发射。

[0294] 方法:三个不同配方(I-B、II-B与III-B)的喷雾干燥粉末填充制尺寸2HPMC胶囊(Quali-V,Qualicaps,Whitsett,NC)中,大约半满(13-30mg,取决于粉末)。为了确保胶囊中有适当孔洞,在传送至四个胶囊DPI其中之一前,戳破胶囊。胶囊水平负载于吸入器中,所述吸入器而后连接至顾客腔室。每一个干粉吸入器连接压力变换器,在测试过程中监视通过吸入器的流速。当测试开始时,通过每一个吸入器的气流45L/min,有3次0.3秒的短爆发,间隔1分钟。在每一次爆发过程中,通过吸入器的气体造成胶囊旋转,发射粉末至四个子腔室其中之一,所述子腔室具有一列三个组织培养槽形成所述子腔室的底层。总共有三次爆发,在下一个爆发之前,吸入粒子云可沉淀一分钟,通过所述吸入器的总空气体积是0.68L。期间与总气流速度由流体控制器(TPK-2000,MSP Corporation,Shoreview,MN)控制,以及由空气质量流体计(model#3063,TSI Inc.,Shoreview,MN)记录。用已经校正的压力传感器(model#ASCX01DN,Honeywell International Inc.,Morristown,NJ)监视个别的吸入器气流速度,信号通过顾客实验室-视码转换为流体速度。在一范例中,顾客腔室位在室温条件的实验室工作台上,而在另两个范例中,位在设定为37℃与90%RH的稳定腔室(Darwin Chambers Company,St.Louis,MO)。第一范例在稳定腔室中,胶囊被戳破并且在室温条件负载于吸入器中,腔室的门打开,吸入器附接,以及在胶囊进入腔室后,流体速度启动~30秒。在第二范例中,胶囊未戳破先放置在稳定腔室中3分钟,而后离开腔室、戳破以及放置在室温条件,附贴在腔室中,在第二次进入腔室的30秒内启动。在每一次测试之后,从吸入器移除胶囊、称重,以及用于计算从胶囊发散的粉末比例。关于3组条件的每一组条件,两个12槽组织培养盘(每一盘需要4胶囊在4个吸入器中,各自传送粉末至3槽)暴露至所要测试粉末方的粉末,在每一温度与湿度设定,每一粉末共有8胶囊发散。

[0295] 如以下表11所示,关于全部三个粉末批次(I-B、II-B与III-B),以胶囊的重量改变为基础,从胶囊发散的粉末平均量大于99%。

[0296] 表11发散的剂量比例

[0297]

粉末批次	发散剂量%
I-B	99.45
II-B	100.0
III-B	99.38

[0298] 范例5

[0299] 表12总结这范例描述配方I-A、II-A、III-A的分散性质与密度性质,以及安慰剂的白胺酸配方。可在图1A至1E发现表12的资料。如同表12所述的结果,所有配方式高分散性,是指它们量测的体积尺寸与HELOS/RODOS上的压力相对无关。如表12所示,在低分散压力(0.5bar或1.0bar)与在高分散压力(4.0bar)得到的体积中位数尺寸的比例可作为分散性的指标。这些值是指0.5bar/4.0bar比例或1.0bar/4.0bar比例。

[0300] 用修饰的USP<616>方法使用1.5cc为离心管决定振实密度,以及在1,000taps振实密度的平均值分别是0.29、0.69、0.34与0.04g/cc。全阶段(八阶段)安得森多级撞击取样器(Andersen Cascade Impactor)量测的MMAD分别是2.72、2.89、2.59与4.29微米。全阶段ACI量测小于3.4微米的FPF分别是41.7%、39.7%、51.5%与17.4%,以及小于5.6微米分别是56.2%、55.3%、68.7%与32.5%。雷射绕射决定体积尺寸,以及在压力1bar的体积中位数粒径(x50)平均值分别是2.57微米、1.51微米、2.50微米与6.47微米。在0.5bar、2.0bar与4.0bar的压力值如表12所示。此外,可从表12中,在0.5bar量测的x50与在4.0bar量测的x50的比例可见粉末分散相对留宿的独立作用。值分别是1.19、1.12、1.47与1.62。为了与其它技艺比较,表也包含1.0bar与4.0bar的比例值,这是另一个流速独立量测。

[0301]

表 12 配方 I-A、II-A、III-A 的分散与密度性质

配方	密度	ACI-8 重力			Spraytec	HELOS/RODOS			
		MMAD (um)	FPF TD <3.4um	FPF TD <5.6um		调节器压力 (bar)	X50 (um)	0.5 bar/4 bar	1 bar/4 bar
		平均	平均	平均			平均		
配方 I-A	0.29	2.27	41.7%	56.2%	3.07	0.5	2.62	1.19	1.17
						1.0	2.57		
						2.0	2.49		
						4.0	2.20		
配方 II-A	0.69	2.89	39.7%	55.3%	1.78	0.5	1.57	1.12	1.08
						1.0	1.51		
						2.0	1.47		
						4.0	1.40		
配方 III-A	0.34	2.59	51.5%	68.7%	3.05	0.5	2.59	1.47	1.42
						1.0	2.50		
						2.0	2.17		
						4.0	1.76		
安慰剂 (100%白胺酸)	0.04	4.29	17.4%	32.5%	21.77	0.5	7.68	1.62	1.37
						1.0	6.47		
						2.0	5.69		
						4.0	4.74		

[0302] 范例6

[0303] 这范例描述使用馈送储存配方6.1-6.9的干粉制备,如表13所示。

[0304] 表13馈送储存配方6.1-6.9

[0305]

配方	组合物与重量% (w/w)
6.1	10.0%白胺酸、58.6%乳酸钙、31.4%氯化钠
6.2	50.0%白胺酸、48.4%乳酸钙、1.6%氯化钠
6.3	10.0%白胺酸、66.6%乳酸钙、23.4%氯化钠
6.4	10.0%白胺酸、35.1%氯化钙、54.9%柠檬酸钠
6.5	67.1%白胺酸、30.0%氯化钙、2.9%柠檬酸钠
6.6	39.0%氯化钙、61.0%柠檬酸钠
6.7	10.0%白胺酸、39.6%氯化钙、50.4%硫酸钠
6.8	67.6%白胺酸、30.0%氯化钙、2.4%硫酸钠
6.9	44.0%氯化钙、56.0%硫酸钠

[0306] 在此范例中干粉制备的一般模式类似于上述范例中描述的粉末,除了此范例中的所有干粉的喷雾干燥是使用具有高效能气旋的BüchiB-290喷雾干燥器。此范例中的配方6.1、6.4与6.7分别相当于上述范例中的II-B、I-B与III-B。

[0307] 图6A与6B所示的表格总结此范例中得到的粉末与/或粒子的物理性质。表13中的配方6.1-6.9分别对应于图6A与6B中的配方6.1-6.9。在图6A中,x50与Dv50是指体积中位数粒径或体积中位数几何粒径 (VMGD); 以及GSD是指几何标准偏差。在图6B中,产率%是指接在高效能气旋的收集瓶中回收产物的重量除以馈送储存中的溶质重量的百分比。其它缩写描述在本申请说明书中。

[0308] 范例7

[0309] 这范例描述在室内以及升高的条件,来自干粉吸入器馈送储存配方6.1-6.9制备的粉末的剂量发散。这数据有一些也在范例4中描述。

[0310] 方法:九种馈送储存配方6.1-6.9的喷雾干燥粉末分别填充在尺寸2HPMC胶囊(Quali-V,Qualicaps,Whitsett,NC),大约半满(13-30mg,取决于粉末)。为了确保胶囊中有适当孔洞,在以DPI为基础,传送至四个胶囊其中之一前,戳破胶囊。胶囊水平负载于吸入器中,所述吸入器而后连接至顾客腔室。每一个干粉吸入器连接压力变换器,在测试过程中监视通过吸入器的流速。当测试开始时,通过每一个吸入器的气流45L/min,有3次0.3秒的短爆发,间隔1分钟。在每一次爆发过程中,通过吸入器的气体造成胶囊旋转,发射粉末至四个子腔室其中之一,所述子腔室具有一列三个组织培养槽形成所述子腔室的底层。总共有三次爆发,在下一个爆发之前,吸入粒子云可沉淀一分钟,通过所述吸入器的总空气体积是0.68L。期间与总气流速度由流体控制器(TPK-2000,MSP Corporation,Shoreview,MN)控制,以及由空气质量流体计(model#3063,TSI Inc.,Shoreview,MN)记录。用已经校正的压力传感器(model#ASCX01DN,Honeywell International Inc.,Morristown,NJ)监视个别的吸入器气流速度,信号通过顾客实验室-视码转换为流体速度。在一范例中,顾客腔室位在室温条件的实验室工作台上,而在另两个范例中,位在设定为37℃与90%RH的稳定腔室(Darwin Chambers Company,St.Louis,MO)。第一范例在稳定腔室中,胶囊被戳破并且在室温条件负载于吸入器中,腔室的门打开,吸入器附接,以及在胶囊进入腔室后,流体速度启动~30秒。。在第二范例中,胶囊未戳破先放置在稳定腔室中3分钟,而后离开腔室、戳破以

及放置在室温条件,附贴在腔室中,在第二次进入腔室的30秒内启动。在每一次测试之后,从吸入器移除胶囊、称重,以及用于计算从胶囊发散的粉末比例。关于3组条件的每一组条件,两个12槽组织培养盘(每一盘需要4胶囊在4个吸入器中,各自传送粉末至3槽)暴露至所要测试粉末方的粉末,在每一温度与湿度设定,每一粉末共有8胶囊发散。

[0311] 如表14所示,关于九种粉末批次(使用馈送储存配方6.1-6.9而获得),以胶囊的重量改变为基础,从胶囊发散的粉末平均量大于98%。

[0312] 表14发散的剂量百分比

[0313]

配方	发散剂量(%)
6.1	100.00%
6.2	98.86%
6.3	99.85%
6.4	99.45%
6.5	99.68%
6.6	100.00%
6.7	99.38%
6.8	98.05%
6.9	100.00%

[0314] 范例8

[0315] 这范例描述短期稳定性研究的结果,所述短期稳定性研究是对馈送储存配方6.1、6.4与6.7制备的干粉进行。

[0316] 医药干粉的重要特性是在不同温度与湿度条件的稳定性。可造成不稳定粉末的一个性质是粉末倾向于从环境吸收湿度,而后可能造成粒子的结块,因而改变在类似分散条件的粉末的外观粒子大小。喷雾干燥粉末在条件范围一周至三或更多个月,以及周期性测试粒子大小分布。储存条件包含在25℃与60%RH瓶中密封的胶囊、在40℃与75%RH瓶中密封的胶囊、在室温与40%RH瓶中密封的胶囊、在30℃与65%的开放胶囊,以及在30℃与75%的开放胶囊。尺寸3HPMC胶囊(Quali-V,Qualicaps,Whitsett,NC)用各种粉末填充半满。立即在Spraytec(Malvern Instruments Inc.,Westborough,MA)测试样品,雷射绕射喷雾粒子尺寸量测系统,其中使用吸入器胞元设定,干粉可从吸入器分散。大约16个胶囊填充使用馈送溶液6.1、6.4与6.7制备的各种粉末。胶囊保持在控制湿度(~23-28%RH)与温度条件的实验室中,以及也保持在变化的温度与相对湿度(~40-75%RH)的外部实验室。保持在25℃与60%RH、40℃与75%RH、30℃与65%RH以及30℃与75%RH储存条件的胶囊是在具这些条件设定的稳定性腔室(Darwin Chambers Company,St.Louis,MO)中。在特定时间点(范围从30min至3个月),在Spraytec测试每一个条件的一至三个胶囊的几何粒径大小分布,以及用ACI-2测试气体动力学粒子大小性质。

[0317] 通常,瓶中密封胶囊中的粉末保持稳定一段很长的时间,超过三个月。不再瓶中的开放胶囊的粉末在暴露至较高湿度条件后会结块。表15总结稳定性数据。

[0318]

表 15 短期稳定性数据

	伴随离子	赋形剂	瓶中密封胶囊		密封胶囊，无瓶		开放胶囊，无瓶			
			25C/60%RH	40C/75%RH	Spraytec 40%RH	ACI-2 40%RH	Spraytec 30C/65%RH	ACI-2 30C/65%RH	Spraytec 30C/75%RH	Spraytec 30C/75%RH
配 方										
6.1	乳酸盐	10%白胺酸	>3 个月	0.5-1 个月	>8 天	4-6 天	>30 分钟	>30 分钟	>30 分钟	>30 分钟
6.4	柠檬酸盐	10%白胺酸	>3 个月	1-3 个月	>7 天	N/A	>30 分钟	>30 分钟	<30 分钟	>30 分钟
6.7	硫酸盐	10%白胺酸	>3 个月	1-3 个月	2-7 天	N/A	>30 分钟	>30 分钟	>30 分钟	>30 分钟

[0319] 范例9

[0320] 这范例描述使用馈送储存配方A-E制备的干粉进行细菌通过分析。

[0321] 方法:为了测试烟雾化的干粉配方对于细菌移动通过黏膜的效果,使用通过模型(pass-through model)。在这模型中,加200 μ L的4%褐藻酸钠(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)至12mm Costar Transwell膜(Corning, Lowell, MA; 3.0 μ m pore size)的顶表面,而后暴露至干粉配方。使用干粉吹药器(Penn-Century, Inc., Philadelphia, PA)把干粉喷雾化至腔室中,重力沉淀超过5分钟期间。在这暴露之后,加10 μ L的克雷伯氏肺炎杆菌(*Klebsiella pneumoniae*) (盐水中 $\sim 10^7$ CFU/mL)至模拟顶面。在加入细菌之后的不同时间点,移除基底外侧缓冲液(basolateral buffer)分装,以及用连续稀释且放置在血液洋菜盘上,决定每一分装的细菌数。这方法如图7所示。用HPLC定量每一Transwell的盐浓度。为了这目的,净空12槽细胞培养盘在每一个Transwell旁的槽,暴露至相同剂量的配方,用无菌水冲洗,且用醋酸1:1稀释,溶解每一粉末中的钙盐。

[0322] 测试含钙粉末对于克雷伯氏肺炎杆菌移动通过核藻酸钠黏膜模拟的效果。包括具有不同溶解度状况钙盐以及白胺酸与氯化钠的干粉配方被筛选活性。表16(下)列示测试粉末的馈送配方。相对于上述范例配方中10.0% (w/w) 白胺酸,由于通过模式的剂量与侦测限制,所以需要组合物中含有50.0% (w/w) 白胺酸。选择每一配方的钙与钠莫耳浓度至目标1:1莫耳浓度,而任何特定盐的相对重量上不需要太低。因此,为了分别维持这些配方中氯化钠与氯化钙的重量,高于约10%重量,使用的乳酸盐、柠檬酸盐与醋酸盐配方不是1:1莫耳浓度。

[0323] 表16馈送储存配方

[0324]

配方	组合物(w/w)	Ca:Na摩尔比例
A	50.0%白胺酸、22.0%氯化钙、28.0%硫酸钠	1.0:2.0
B	50.0%白胺酸、25.5%氯化钙、24.5%碳酸钠	1.0:2.0
C	50.0%白胺酸、19.5%氯化钙、30.5%柠檬酸钠	1.0:2.0
D	50.0%白胺酸、37.0%乳酸钙、13.0%氯化钠	1.0:1.3
E	50.0%白胺酸、33.75%醋酸钙、16.25%氯化钠	1.0:1.8

[0325] 这测试的结果如图8A与8B所示。两个不同图式代表在相同嚼见下进行的两组不同实验。白胺酸控制组与硫酸盐数据考虑两组时间之间的相对比较。包含阴离子硫酸盐、乳酸盐与醋酸盐的粉末,亦即分别由馈送储存配方A、D与E制备的干粉,减少细菌通过模拟的移动,然而包含阴离子碳酸盐与柠檬酸盐的粉末,亦即由馈送储存配方B与C制备的干粉,则不具效果。这些发现关联水中钙盐溶解性,显示碳酸盐与柠檬酸盐抑制克雷伯氏肺炎杆菌的移动可能失败与这些粉末在核藻酸钠模拟表面上的溶解性可能有关。这结论也是基于假设在喷雾干燥过程中先前描述的离子交换作用完成,以及在配方A至E中钙盐的形式分别是硫酸钙、碳酸钙、柠檬酸钙、乳酸钙与醋酸钙。这些盐类的溶解度从最低溶解性至最高溶解性:碳酸钙<柠檬酸钙<硫酸钙<乳酸钙<醋酸钙。(见表1)

[0326] 范例10

[0327] 这范例描述使用病毒复制模型,干粉对于降低病毒复制的效能。

[0328] 在这范例中,描述用来自包含不同钙盐馈送储存配方制备的不同干粉,进行一连串剂量反应研究。制造的干粉包含白胺酸、钙盐(乳酸盐或氯化物)以及钠盐(氯化物、硫酸盐、柠檬酸盐或碳酸盐)。用Büchi B-290迷你喷雾干燥器,喷雾干燥馈送储存配方10-1、10-2

与10-3。系统使用BüchiB-296去湿器,确保用于喷雾干燥的空气的温度与湿度。用氮气开放循环中的Niro Mobile Minor喷雾干燥器,喷雾干燥馈送储存配方10-4。

[0329] 用表17的成分与比例制被四种液体馈送储存。

[0330] 表17馈送储存配方

[0331]	配方	馈送储存组合物 (w/w)	批号	Ca:Na 摩尔比例
	10-1	50.0%白胺酸、37.0%乳酸钙、13.0%氯化钠	45.6.1	1.0:1.3
	10-2	50.0%白胺酸、22.0%氯化钙、28.0%硫酸钠	27.155.1	1.0:2.0
	10-3	50.0%白胺酸、19.5%氯化钙、30.5%柠檬酸钠	27.156.1	1.0:2.0
	10-4	50.0%白胺酸、25.5%氯化钙、24.5%碳酸钠	26.019.1	1.0:2.0

[0332] 相对于上述范例配方中10.0% (w/w) 白胺酸,由于病毒复制模型的剂量与侦测限制,所以需要组合物中含有50.0% (w/w) 白胺酸。选择每一配方的钙与钠莫耳浓度至目标1:1莫耳浓度,而任何特定盐的相对重量上不需要太低。因此,为了分别维持这些配方中氯化钠与氯化钙的重量,高于约10%重量,使用的乳酸盐与柠檬酸盐配方不是1:1莫耳浓度。

[0333] 喷雾干燥配方10-1、10-2与10-3,馈送储存固体浓度为5g/L,而超纯水中溶解的盐与赋形剂实际量及它的比体积改变。使用以下的制程设定:入口温度220℃、液体流速约10mL/min、室内条件为23.2-24.6℃与19-21%RH,以及去湿器空气是3-5℃与30%RH。出口温度、气旋与抽吸器速度改变。使用高效能气旋与吸抽器80%以及出口温度93℃,喷雾干燥配方10-1。用一般气旋、抽吸器100%以及出口温度111-115℃,制造干粉配方10-2与10-3。配方10-4喷雾干燥具有固体浓度2.7g/L,以及出口温度75℃、液体馈送储存流速30mL/min、制成气体流速100kg/hr、雾化器气体流速20g/min,以及喷雾干燥鼓腔室压力-2"WC。

[0334] 使用流行性感冒病毒感染的细胞培养模式,研究配方1至4的效果。在可穿透膜(12mm Transwells;0.4µm pore size,Corning Lowell,MA)上培养Calu-3细胞(American Type Culture Collection,Manassas,VA)直到全满(膜完全被细胞覆盖),以及移除顶面培养基以及培养在37℃/5%CO₂,建立气体-液体接口(ALI)培养。在每一实验之前,在ALI培养细胞>2周。在每一次实验之前,用PBS(Hyclone,Logan,UT)清洗每一个Transwell三次。使用干粉沉降腔室,Calu-3暴露于干粉。为了暴露细胞至均等剂量的钙,胶囊填充不同量的每一种粉末。高、中与低填充重量计算基础是符合各粉末传送的钙量(4.23mg,1.06mg与0.35mg)。关于测试的每一种干粉条件,为了决定粉末的散发剂量,两个胶囊在空、填充以及暴露后称重。

[0335] 表18(下)显示在暴露前与暴露后的胶囊填充重量,以及由HPLC量测决定送至细胞的钙浓度。在暴露之后,基底外侧培养基(在Transwell底侧上的培养基)换成新鲜培养基。在每一测试中,三重复槽暴露至从每一馈送储存配方的干粉。第二细胞培养盘暴露至来自馈送储存配方的相同干粉,定量总盐类或钙盐传送至细胞。在暴露一小时之后,用10µL的流感病毒A/WSN/33/1(H1N1)或流感病毒A/Panama/2007/99(H3N2)感染细胞,感染复数是0.1-0.01(每个细胞0.1-0.01病毒粒)。在吸入治疗四小时之后,清洗顶表面,移除过多干粉与未附着的病毒,以及在37℃与5%CO₂培养细胞20h。在吸入治疗二十四小时之后,在培养基或PBS中收集释放至感染细胞顶表面的病毒,以及用TCID₅₀(50%组织培养感染剂量)分析定

量顶面清洗中的病毒浓度。TCID₅₀分析是标准的终点稀释分析,用于定量样品中有多少病毒。

[0336] 表18.细胞培养模式中测试馈送配方10-1至10-4制备的干粉,评估对于流感病毒A/WSN/33/1感染的效果。测试干粉配方,评估它们对于细胞培养模式中流感病毒A/WSN/33/1感染的效果。为了传送均等量的钙离子(Ca^{+2}),计算每一干粉配方所要的填充重量。Qualicap胶囊在空的、填充以及暴露后都要称重,决定发散的剂量。三重复槽暴露至每一胶囊,而后清洗槽。这些样品的HPLC分析决定传送至细胞的 Ca^{+2} 量。*代表为了达到所要的填充重量,使用两个胶囊。^a代表n=3,^b代表n=1。

	馈送储存配方 (干粉)	预期填充 (mg)	空胶囊 (mg)	填充的胶囊 (mg)	暴露后的胶囊 (mg)	HPLC 决定的钙离子浓度($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
[0337]	10-2 (0.0% 白胺酸、22.0% 氯化钙、28.0% 硫酸钠)	53.18	31.7	83.0	31.9	20.5±0.7 ³
		13.29	32.5	45.9	33.9	5.8 ^b
		4.43	33.3	38.4	33.9	2.8 ^b
	10-1 (50.0% 白胺酸、	62.17	64.972, 63.122*	99.649, 63.679*	64.994, 63.679	50.9±1.1 ^a
[0338]	37.0% 乳酸钙、13.0% 氯化钠)	15.54	63.525	81.926	68.141	12.7±1.7 ^a
		5.18	62.453	67.796	62.49	4.0 ^b
	10-3 (50.0% 白胺酸、19.5% 氯化钙、30.5% 柠檬酸钠)	60.0	64.4	123.6	81.994	20.5±5.7 ^a
		14.99	64.0	78.5	65.388	7.6±0.9 ^a
		5.00	63.5	70.3	63.829	3.6±1.5 ^a
	10-4 (50.0% 白胺酸、25.5% 氯化钙、24.5% 碳酸钠)	45.88	64.6	104.7	66.685	28.1±7.3 ^a
		11.47	61.5	72.0	63.186	8.1±2.6 ^a
		3.82	61.8	62.6	63.341	5.62±2.7 ^a

[0339] 范例10A

[0340] 馈送储存配方10-1至10-4制备的干粉以剂量依存方式减少流感病毒A/WSN/33/1(H1N1)感染。

[0341] 为了测试细胞培养模式中干粉配方对于流感病毒感染的效果, Calu-3细胞暴露至四种不同干粉配方, 各包含50%白胺酸、钙盐与氯化钠。定量病毒复制量超过24h期间, 评估病毒感染。特定粉末测试如表18(上)所列示, 以及包含碳酸盐、乳酸盐、硫酸盐与柠檬酸盐。尝试把细胞暴露至四种含钙粉末均等的钙量, 胶囊填充适当的填充重量。暴露至没有配方(空气)的细胞作为控制组细胞。

[0342] 如图9所示, 每一粉末具有剂量反应性降低流感病毒感染; 然而, 在四种测试粉末中, 效果程度不同。在低钙浓度, 乳酸钙最有效, 猜测它是最有效力的测试粉末。在较高的钙浓度, 乳酸钙与柠檬酸钙粉末具有类似效果。在更高浓度柠檬酸钙粉末的其它测试显示它是最有效的粉末。硫酸钙粉末具有中间效果, 在一些浓度可与柠檬酸钙相比。碳酸钙即使是在最高浓度(小于10倍), 对于病毒复制只具有最小效果。碳酸钙是溶解度最低的测试粉末。

[0343] 如图9所示, 制备的干粉是以剂量依存方式降低流感病毒感染。暴露至无配方的Calu-3细胞作为控制组, 并且与暴露至不同填充重量干粉配方的Calu-3细胞比较。定量暴露至各可吸配方的细胞释出的病毒浓度。横杆代表每一条件三重复的平均值与标准偏差。使用单向ANOVA与Tukey's多重比较进行资料的统计分析。

[0344] 范例10B

[0345] 表19中馈送储存配方10-1至10-4制备的干粉以剂量依存方式降低流感病毒A/Panama/2007/99(H3N2)感染。

[0346] 为了延伸这些研究, 相同的粉末测试第二流感病毒株[流感病毒A/Panama/2007/99(H3N2)]。如同范例10A, Calu-3细胞暴露至四种不同的干粉配方, 各包含50%白胺酸、钙盐与氯化钠。定量病毒复制量超过24h期间, 评估病毒感染。特定粉末测试如表19(下)所示, 并且包含碳酸盐、乳酸盐、硫酸盐与柠檬酸盐。尝试把细胞暴露至四种含钙粉末均等的钙量, 胶囊填充适当的填充重量。暴露至没有配方(空气)的细胞作为控制组细胞。

[0347] 如图10所示, 使用这株, 各粉末具有类似的效果: 乳酸钙最有效、柠檬酸钙与硫酸钙具有中等效果, 以及碳酸钙粉末只具有最小效果。这些资料支持Ca:Na干粉对抗多重流感病毒株的广活性。

[0348] 表19细胞培养模式中测试馈送配方10-1至10-4制备的干粉, 评估对于流感病毒A/Panama/99/2007(H3N2)感染的效果。为了传送均等量的钙离子(Ca^{+2}), 计算每一干粉配方所要的填充重量。Qualicap胶囊在空的、填充以及暴露后都要称重, 决定发散的剂量。三重复槽暴露至每一胶囊, 而后清洗槽。这些样品的HPLC分析决定传送至细胞的 Ca^{+2} 量。

	馈送储存配方 (干粉)	预期填充 (mg)	空胶囊 (mg)	填充的胶囊 (mg)	暴露后的胶囊 (mg)	HPLC 决定的钙离子浓度($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
[0349]	10-2 (0.0% 白胺酸、22.0%氯化钙、28.0%硫酸钠)	53.18	61.358	121.417	62.591	40.8±5.0
		13.29	60.602	76.804	65.167	10.5±2.3
		4.43	65.102	70.789	65.670	2.9±0.6
	10-1 (50.0% 白胺酸、37.0%乳酸钙、13.0%氯化钠)	62.17	64.037	125.465	67.043	33.8±3.5
		15.54	65.358	82.474	65.632	9.7±1.4
		5.18	66.046	72.455	66.324	3.4±0.9
	10-3 (50.0% 白胺酸、19.5%氯化钙、30.5%柠檬酸钠)	60.0	62.581	108.035	63.841	29.6±10.1
		14.99	63.393	75.770	64.085	8.1±1.4
		5.00	65.910	70.062	66.204	4.1±0.8
[0350]	10-4 (50.0% 白胺酸、25.5%氯化钙、24.5%碳酸钠)	45.88	64.506	115.876	65.004	30.4±11.9
		11.47	64.319	77.627	65.080	11.1±4.3
		3.82	66.495	71.398	66.698	2.4±1.0

[0351] 如图10所示,此范例制备的干粉以剂量依存方式降低流感病毒A/Panama/99/2007 (H3N2) 感染。暴露至无配方 ($0\mu\text{g Ca}^{2+}/\text{cm}^2$) 的Calu-3细胞做为控制组,与暴露至干粉配方不同填充重量以及不同钙浓度的Calu-3细胞比较。从暴露至个条件的空盘洗液中,使用HPLC量测钙,决定各填充重量每一实验中传送到细胞的钙浓度。使用TCID50分析,定量暴露至各吸入配方24小时的细胞释出的病毒浓度。每一个数据点代表每一个条件三重复槽的平均值与标准偏差。

[0352] 范例11体内流感病毒模式

[0353] 这范例说明包括钙盐与氯化钠的干粉配方降低在白鼯中流感病毒感染的严重性。测试的配方如表20所示。在相同暴露条件下,控制组白鼯暴露至包括100%白胺酸的粉末。在预备的体外研究中,此控制组粉末对于病毒复制没有效果。用Palas Rotating Brush Generator 1000固体颗粒分散器 (RBG, Palas GmbH, Karlsruhe, Germany), 把钙粉末与控制组 (配方I批号: 26-190-F、配方III批号: 65-009-F、配方III批号: 65-003-F, 以及白胺酸批

号:65-017-F)雾化。白鼬(每组n=8)暴露至~0.2mg Ca/kg,以及随着时间评估感染的严重性。在感染前、感染后4小时以及而后BID 4天(d1-4),每一配方分散在只有鼻子的暴露系统1小时。在第10天终止研究。在研究的第0天开始每天两次决定体温。用流感病毒感染白鼬,在感染2天内增加体温,在研究过程中减轻体重,显示感染的临床现象,例如昏睡与打喷嚏。这些改变与鼻腔流出的流感病毒量增加以及鼻过敏增加吻合。

[0354] 表20. 测试配方在白鼬中的效果

[0355]

配方	组合物
配方I	10.0%白胺酸、35.1%氯化钙、54.9%柠檬酸钠(12.7%钙离子活化)
配方II	10.0%白胺酸、39.6%氯化钙、50.4%硫酸钠(14.3%钙离子活化)
配方III	10.0%白胺酸、58.6%乳酸钙、31.4%氯化钠(10.8%钙离子活化)

[0356] 在研究的第4天,白鼬的右后腹皮下植入微芯片,以及在肩膀植入另一个。发射器芯片(IPTT-300 Implantable Programmable Temperature and Identification Transponder;Bio Medic Data Systems,Inc,Seaford,Delaware 19973)使得白鼬辨识,并且使用BMDS电子近端读取棒(WRS-6007;Biomedic Data Systems Inc,Seaford,Delaware)在整个研究过程中提供皮下的体温资料。在第-3至-1天,取得皮下体温作为基线温度,以及用于计算每一动物在研究过程中从基线的改变。用包括白胺酸(赋形剂)、Ca-lactate(配方III)以及NaCl的干粉配方治疗显着影响体温增加(图10C与10D)。整个研究过程中,这组的平均体温改变保持或在基线量测之下,曲线(AUC)下的面积大约低于控制组5倍。两种其它测试粉末具有较不明显的效果,这受限于在研究的特定天期与控制组的差异。特别地,在研究的第3天,柠檬酸钙与硫酸钙治疗组的体温低于控制组的动物(分别于图11A与11B),以及硫酸钙组在研究的最后三天具有较低的体温。

[0357] 范例12

[0358] 这范例说明包括不同赋形剂的干粉配方降低流感病毒感染,但比包括白胺酸的配方更高剂量。

[0359] 为了评估体外赋形剂对于效果的影响,我们测试两种干粉配方(表21),改变赋形剂以及比较与配方III(包含白胺酸)的效果,使用流感病毒复制模式。这些配方包含相同的乳酸钙与氯化钠浓度,以及相同重量百分比的赋形剂(10%)。

[0360] 表21:用于评估对于多重流感病毒的效果以及测试不同的赋形剂的配方

[0361]

批号#	配方	组合物	Ca:Na 莫 耳 比例	制造
26-190-F	配方 I	10.0%白胺酸、35.1%氯化钙、54.9%柠檬酸钠(12.7%钙离子活化)	1:2	Niro
65-003-F	配方 II	10.0%白胺酸、39.6%氯化钙、50.4%硫酸钠(14.3%钙离子活化)	1:2	Niro
65-009-F	配方 III	10.0%白胺酸、58.6%乳酸钙、31.4%氯化钠(10.8%钙离子活化)	1:2	Niro
45.137.2	N/A	10.0%白胺酸、58.6%乳酸钙、31.4%氯化钠(10.8%钙离子活化)	1:2	Büchi
45.137.3	配 方 XIV	10.0%白胺酸、58.6%乳酸钙、31.4%氯化钠(10.8%钙离子活化)	1:2	Büchi

[0362] 暴露至无配方的Calu-3细胞作为控制组,以及与暴露至包括乳酸钙与氯化钠及不同赋形剂干粉的Calu-3细胞比较。三种不同填充重量的甘露醇与麦芽糊精粉末用于涵盖10至30 $\mu\text{g Ca}^{2+}/\text{cm}^2$ 剂量范围。定量暴露至每一吸入配方的细胞释出的病毒浓度(图12)。每一个数据点代表每一浓度二重复槽的平均值与标准偏差。测试之后,用单向ANOVA与Tukey's多重比较分析数据。每一粉末的低剂量资料是代表两个独立的实验。

[0363] 包含甘露醇与麦芽糊精的配方以剂量依存方式降低病毒感染,然而,它们比包含白胺酸的粉末明显较无效。在14.8 $\mu\text{g Ca}^{2+}/\text{cm}^2$ 剂量,包含白胺酸的粉末降低 $2.9 \pm 0.2 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ 流感病毒感染,然而甘露醇粉末在相比剂量(12.2 $\mu\text{g Ca}^{2+}/\text{cm}^2$)降低 $0.85 \pm 0.01 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ 感染,以及麦芽糊精粉末(11.9 $\mu\text{g Ca}^{2+}/\text{cm}^2$)对于复制没有效果(图12)。即使在较高剂量(>27 $\mu\text{g Ca}^{2+}/\text{cm}^2$),甘露醇($1.9 \pm 0.50 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$)与麦芽糊精($2.2 \pm 0.14 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$)最大降低量小于白胺酸粉末的降低量。先前使用包括100%白胺酸的粉末测试发现赋形剂单独对于病毒复制没有效果。这些数据显示赋形剂的本质可影响含钙配方的效果。

[0364] 范例13

[0365] 这范例说明包括钙盐、乳酸钙、硫酸钙或柠檬酸钙粉末的干粉配方对于治疗流感病毒、副流感病毒或鼻病毒的效果。

[0366] 使用Mobile Minor喷墨干燥器(Niro,GEA Process Engineering Inc.,Columbia,MD),制造配方I、配方II与配方III粉末。所有溶液具有固体浓度10g/L,并且是用表22列示的成分制备。白胺酸与钙盐溶解在DI水中,以及白胺酸与钙盐分别溶解在DI水,两溶液维持在不同容器中。使用同时两流体喷嘴(Niro,GEA Process Engineering Inc.,Columbia,MD),进行液体馈送的雾化。在导入两流体喷嘴之前,使用传动帮浦(Cole-Parmer Instrument Company,Vernon Hills,IL)传送液体馈送至静态混合器(Charles Ross&Son Company,Hauppauge,NY)。氮气作为干燥气体,以及干燥压缩气体作为雾化气体馈送至两流体喷嘴。制成气体入口温度是282 $^{\circ}\text{C}$,以及出口温度是98 $^{\circ}\text{C}$,液体馈送储存速度是70mL/min。供应两流体雾化器的气体约为14.5kg/hr。干燥腔室内部压力是-2"WC。在容器中,从过滤装

置收集喷雾干燥产物。

[0367] 表22:用于评估对于不同呼吸病毒效果的配方

[0368]	批号#	配方	组合物	Ca:Na 摩尔比例	制造
	26-190-F	配方 I	10.0%白胺酸、35.1%氯化钙、54.9% 柠檬酸钠(12.7%钙离子活化)	1:2	Niro
	65-003-F	配方 III	10.0%白胺酸、39.6%氯化钙、50.4% 硫酸钠(14.3%钙离子活化)	1:2	Niro
	65-009-F	配方 II	10.0%白胺酸、58.6%乳酸钙、31.4% 氯化钠(10.8%钙离子活化)	1:2	Niro

[0369] 使用流感病毒A/Panama/2007/99、人类副流感病毒第3型 (hPIV3) 或鼻病毒 (Rv16) 的细胞培养模式,评估干粉配方的效果。这模式已经详细描述如前(请见范例10),以及使用长在气体-液体接口的Calu-3细胞作为气道表皮细胞流感病毒感染的模式。使用干粉沉降腔室,Calu-3细胞暴露至干粉。使用细胞培养盘中空槽回收的干粉,HPLC决定传送至每一槽的钙离子(Ca²⁺)量。在每一研究中沉积的钙浓度如表23所示。

[0370] 表23:钙沉积

[0371]		配方 I (ug Ca/cm ²)			配方 II (ug Ca/cm ²)			配方 III (ug Ca/cm ²)		
		低	中	高	低	中	高	低	中	高
	流感病毒	12.74	17.12	28.85	11.37	15.84	27.73	10.93	16.01	26.61
	副流感病毒	10.58	16.19	25.04	12.26	15.71	25.32	11.03	16.81	26.33
	鼻病毒	11.63	16.25	24.11	10.86	15.01	23.89	11.49	15.22	24.69

[0372] 在暴露一小时之后,用10μL的流感病毒A/Panama/99/2007感染细胞,感染复数是0.1-0.01(每个细胞0.1-0.01病毒粒)、用10μL的人类副流感病毒第3型 (hPIV3) 感染细胞,感染复数是0.1-0.01(每个细胞0.1-0.01病毒粒),或用10μL的鼻病毒 (Rv16) 感染细胞,感染复数是0.1-0.01(每个细胞0.1-0.01病毒粒)。在干粉治疗四小时之后,清洗顶表面,移除过多配方与未附着的病毒,以及在37℃与5%CO₂培养细胞20h。第二天(感染24小时之后),在培养基中收集释放至感染细胞顶表面的病毒,以及用TCID₅₀ (50%组织培养感染剂量) 分析定量顶面清洗中的病毒浓度。TCID₅₀分析是标准的终点稀释分析,用于定量样品中有多少病毒。对于三种粉末中的每一种,Calu-3细胞暴露至三种不同的Ca²⁺剂量,以及评估每一病毒的复制。

[0373] 流感病毒

[0374] 在流感病毒模式中,所有三种粉末在最高测试剂量,明显降低病毒量制可比较的程度:配方I、配方III与配方II分别降低病毒量高达3.25、3.80与3.95log₁₀TCID₅₀/mL(图13A)。重要的是注意在最高的测试剂量,这些粉末对于流感病毒具有类似的活性,在较低剂量,数据显示最有效的粉末是配方II(包括白胺酸、乳酸钙与氯化钠)。配方II在中与低剂

量,降低病毒量 3.70 与 $3.75\log_{10}\text{TCID}_{50}/\text{mL}$,然而配方I与配方III降低病毒量 2.50 与 $2.95\log_{10}\text{TCID}_{50}/\text{mL}$,以及中剂量的配方I与配方III分别降低病毒量 2.65 与 $3.30\log_{10}\text{TCID}_{50}/\text{mL}$ 。

[0375] 副流感病毒

[0376] 测试类似剂量范围的配方I、配方II与配方III对抗副流感病毒。在配方III处理的细胞培养中,在钙剂量类似流感病毒实验使用的钙剂量,副流感病毒量可与控制组细胞相比(图13B),这表示以硫酸钙为基础的配方可具有只对抗特定病原的活性。相对地,配方I与配方II处理造成剂量依存的降低副流感病毒感染。相较于控制组细胞,在高剂量,配方I与配方II分别降低感染 2.70 与 $4.10\log_{10}\text{TCID}_{50}/\text{mL}$ 。同样地,在中剂量,配方II比配方I具有较好的效果,然而,两种配方在低剂量测试都无法降低感染(图12B;表25)。整体而言,这些数据说明以钙为基础的粉末配方有效降低副流感病毒的感染性。这些效果是针对一些钙盐,以及有效的剂量范围明显不同于对于流感病毒的有效剂量范围。

[0377] 鼻病毒

[0378] 流感病毒与副流感病毒是包膜病毒。为了测试钙干粉配方的广范围活性以及延伸这些发现至无包膜病毒,测试相同粉末对鼻病毒的效果。这三种配方全都对鼻病毒降低一些程度,配方II粉末显示最大活性(图13C)。配方II处理在最高测试剂量造成显著 $2.80\log_{10}\text{TCID}_{50}/\text{mL}$ 病毒量降低。相较于控制组细胞,这粉末的低与中剂量分别降低量为 1.15 与 $2.10\log_{10}\text{TCID}_{50}/\text{mL}$ 。配方I与配方III处理也降低鼻病毒感染,虽然降低程度小于配方II。在测试的最高剂量,配方I降低感染 $1.70\log_{10}\text{TCID}_{50}/\text{mL}$,以及配方III降低感染 $1\log_{10}\text{TCID}_{50}/\text{mL}$ 。这些结果表示钙为基础的干粉配方可广泛应用在许多病毒感染。

[0379] 上述数据显示增加传送的钙剂量,相较于先前的低剂量,干粉配方具有更高活性。三种测试粉末都会降低流感病毒感染,然而乳酸钙为基础的配方(配方II)比硫酸钙(配方III)与柠檬酸钙(配方III)配方具有更大的效力。此外,对于三个病毒株,配方II处理造成最大的病毒量降低。在较高的剂量,配方I有效降低三种病毒株的病毒量,但是对于流感病毒与副流感病毒更明显有效,显示机制差异可能与病毒株专一性有关。配方III对于副流感病毒有活性,但对于流感病毒与鼻病毒有更好的活性,这显示特定的钙浓度对于配方的优化活性有一些作用。

[0380] 范例14. 乳酸钙、氯化钙、麦芽糊精干粉

[0381] 这范例描述使用配方XIV馈送储存的干粉制备:10.0重量百分比麦芽糊精、58.6重量百分比乳酸钙以及31.4重量百分比氯化钠。

[0382] 在超纯水中溶解麦芽糊精、而后乳酸钙五水合以及最后是氯化钙,批次制程制备水溶液相。整个制程维持搅拌溶液,直到材料在室温完全溶解于水中。关于麦芽糊精与乳酸钙配方,制备以及喷雾干燥三批次(A、B与C)的馈送储存。三批次的每一批次液体馈送制备的细节如表24所示,其中总固体浓度是总溶解的无水材料重量。而后使用Büchi喷雾干燥气,喷雾干燥溶液或悬浮液。关于每一配方,制备且喷雾干燥三批次(A、B与C)的馈送储存。在BüchiMini喷雾干燥器使用对应馈送储存制备批次A、B与C粒子,制程条件除了以下的制程条件之外,皆类似于范例1配方I-B与I-C喷雾干燥的条件。配方XIV-A与配方XIV-B的液体馈送流速设定为 $5.2\text{mL}/\text{min}$,以及配方XIV-C的液体馈送流速设定为 $5.6\text{mL}/\text{min}$ 。配方XIV-A的出口温度约为 90°C 至 98°C ,配方XIV-B约为 100°C ,以及配方XIV-C约为 100°C 。

[0383] 表24.三批次配方XIV粒子的液体馈送制备总结

[0384]	配方:	XIV-A	XIV-B	XIV-C
	液体馈送混合	批次混合	批次混合	批次混合
	总固体浓度	5 g/L	5 g/L	5 g/L
	总固体	5 g	5 g	20 g
	总体积水	1.0 L	1.00 L	4.0 L
[0385]	1L 中白胺酸量	0.5 g	0.5 g	0.5 g
	1L 中氯化钠量	1.55 g	1.55 g	1.55 g
	1L 中乳酸钙五水 含量	4.13 g	4.13 g	4.13 g

[0386] 表25总结四次不同批次 (配方XIV-A、XIV-B与XIV-C) 获得粒子的一些物理性质。除了表25提供的数据之外,关于从馈送储存配方XIV-A制备干粉的有关数据总结如下。具有重力分析的崩溃2-阶段安德森多级撞击取样器 (Andersen Cascade Impactor) 量测的细微粒子部分 (FPF) 平均71.3%的FPF小于5.6微米,以及47.5%的FPF小于3.4微米。在HELOS/RODOS尺寸设备上使用雷射绕射决定体积尺寸,以及在压力1bar的体积中位数粒径 (x50) 平均值是1.40微米。此外,从在0.5bar量测的x50对在4.0bar量测x50的比例,可见粉末具有相对流速独立作用,所述比例为1.04。这些粒子的1/4bar值是1.00,这说明所树立子是高分散性的。

[0387] 表25.配方XIV三批次粒子的ACI-2数据总结

[0388]

配方:	XIV-A	XIV-B	XIV-C
在ACI-2的FPF小于5.6微米 (%)	71.3	66.6	68.2
在ACI-2的FPF小于3.4微米 (%)	47.5	44.8	48.7

[0389] 关于此范例中制备的配方XIV粉末与/或粒子性质的其它数据如表或图1A-1F与2-4所示。

[0390] 范例15:分散性

[0391] 这范例说明当分散至不同干粉吸入器一段吸入时间,相对于类似分散的传统微化药物产物,包括乳酸钙、硫酸钙或柠檬酸钙粉末的干粉配方的分散性。

[0392] 量测几何粒子大小与从胶囊发散的粉末比例,研究当用病患使用的流速吸入干粉吸入器时,不同粉末配方的分散性。量测多种粉末配方的粒子大小分布与填充胶囊的重量变化作为在两被动干粉吸入器中,流速、吸入体积与填充重量的函数。

[0393] 用手填充粉末配方至3HPMC胶囊 (Capsugel V-Caps),填充的重量是使用分析平衡 (Mettler Tolerdo XS205) 量测的重量。配方I (批号26-190-F) 填充重量是25与35mg、配方II (批号69-191-1) 填充重量是60与75mg、配方III (批号65-009-F) 填充重量是25与40mg、喷雾干燥白胺酸粉末 (批号65-017-F) 的填充重量是10mg,以及微化的硫酸沙丁胺醇 (Cirrus lot#073-001-02-039A) 的填充重量是25mg。使用两个胶囊为基础的干粉吸入器 (RS-01 Model 7,Low resistance Plastiapae S.p.A.与RS-01 Model 7,High resistance

Plastiaple S.p.A.),具有特定阻力0.020与0.036kPa^{1/2}/LPM,这包括干粉吸入器阻力的典型范围。使用具有流动控制阀(TPK2000,Copley Scientific)的定时器控制螺线管,设定流速与吸入体积。胶囊放置在适当的干粉吸入器中、戳破,以及吸入器密封至雷射绕射粒子尺寸器(Spraytec,Malvern)的入口。使用TPK2000起始通过系统的稳定气体流速,以及通过Spraytec量测粒子大小分布,用1kHz至少2秒期间以及最长至总吸入期间。计算的粒子大小分布参数包含体积中位数粒径(Dv50)与几何标准偏差(GSD)以及粒径小于5微米的粒子的细微粒子部分(FPF)。完成吸入期间时,开启干粉吸入器,移除胶囊、称重,计算在吸入期间已经从胶囊发散的粉末质量。在每一种测试条件,量测5重复胶囊,以及平均Dv50、FPF与胶囊发散的粉末质量(CEPM)的结果。

[0394] 为了关联在不同流速、体积与不同阻力吸入器的粉末分散,计算进行吸入所需要的能量,以及剂量发散数据对吸入能量作图。吸入能量计算为 $E=R^2Q^2V$,其中E是吸入能量焦耳,R是吸入器阻力kPa^{1/2}/LPM,Q是稳定流速L/min,以及V是吸入的空气体积L。

[0395] 图14显示使用高阻力与低阻力RS-01干粉吸入器,在3种不同胶囊填充重量,从胶囊发散的剂量。在每一填充重量,稳定吸入范围从最大能量条件9.2焦耳,均等于通过高阻力吸入器($R=0.036\text{kPa}^{1/2}/\text{LPM}$)流速60L/min总体积2L,至较低能量体积下至1L,流速下至15L/min,以及吸入器阻力下至 $R=0.020\text{kPa}^{1/2}/\text{LPM}$ 。从图14可见在最高的测试能量条件,配方II的3种填充重量25、60与75mg在单一吸入中,填充在胶囊中的全部粉末质量清出胶囊。关于25mg填充重量,超过80%填充重量清空在平均吸入条件下达0.16焦耳。在60mg,胶囊剂量发散在0.36焦耳降至填充重量的80%以下。在填充重量75mg的胶囊,在1.2焦耳胶囊剂量发散降至填充重量的80%以下。

[0396] 图14也显示微化硫酸沙丁胺醇药物配方两个填充重量25mg与40mg,喷射研磨至平均粒子大小微1.8微米,用手填充至3号尺寸胶囊,分散在高阻力RS-01吸入器中。如同25与40mg填充重量,在吸入能量9.2焦耳(稳定吸入60L/min达2L)时,平均CEPM超过胶囊填充重量的80%(25mg填充重量的平均CEPM是93%以及40mg填充重量是84%)。然后,在所有量测的粉末能量,两种填充体重的CEPM都降至10mg(<30%胶囊填充重量)以下,并且是随着吸入能量减少而严格减少。

[0397] 图15显示从吸入器发散的配方II粒子大小分布,特征表示为体积中位数粒径(Dv50),对所使用的吸入能量作图。在降低能量值的Dv50固定值表示粉末分散良好,增加的能量不会造成发散粉末增加解结块。在高能量值,三种填充重量75、60与25mg的Dv50值是固定的,3种填充重量低至0.51焦耳时,Dv50保持低于2微米(图16)。考虑60与75mg填充重量,在0.5至1.2焦耳范围的吸入不会从胶囊完全发散粉末(图14),很清楚的是发散的粉末仍完全被DPI分散(图15)。在这范围中,Dv50的大小没有明显增加,如果发散粉末包含许多结块而没有良好分散,则这是可预期的。

[0398] 图15的红色显示微化硫酸沙丁胺醇药物配方的填充重量25mg与40mg,喷射研磨成为平均粒子大小为1.8微米,用手填充至3号尺寸胶囊,以及分散在高阻力RS-01吸入器中。如同25与40mg填充重量,在吸入能量9.2焦耳(稳定吸入60L/min达2L),两种填充重量的平均Dv50小于2微米(分别为1.8与1.6 μm),这说明有良好的分散与相对少的结块。然而,在所有量测的较低能量,Dv50增加至超过2微米(分别为3.9与3.1 μm)以及持续随着吸入能量降低而严格降低,这说明主要粒子结块以及不良分散。

[0399] 在所有测试条件测试其它粉末,以及决定平均CEPM与Dv50 (表26)。这些结果说明粉末配方被完全清空的能力以及在低至约0.5焦耳的吸入能量解结块。

[0400] 表26. 配方I-III与安慰剂的平均CEPM、Dv (50) 与FPF作为填充重量、流速与期间的函数

[0401]

粉末	DPI	填充重量 (mg)	流 速 (LPM)	期 间 (s)	吸入能量 $E=R^2Q^2V$ (焦耳)	平 均 CEPM (mg)	平 均 Dv(50) (um)	平 均 FPF, %<5um
配方 I	RS.01.HR	25	15	4	0.29	15.84	4.77	52.09
配方 I	RS.01.HR	25	20	3	0.51	22.88	3.46	65.97
配方 I	RS.01.HR	25	30	2	1.15	24.75	2.94	72.88
配方 I	RS.01.HR	25	60	2	9.18	24.72	2.93	73.39
配方 I	RS.01.LR	25	15	4	0.09	4.30	7.29	31.97
配方 I	RS.01.LR	25	20	3	0.16	8.05	5.10	48.98
配方 I	RS.01.LR	25	30	2	0.36	19.94	3.28	71.09
配方 I	RS.01.LR	25	60	2	2.85	24.75	2.51	80.26
配方 I	RS.01.HR	35	30	2	1.15	33.77	2.17	83.17
配方 I	RS.01.HR	35	60	2	9.18	34.73	2.33	81.42
配方 I	RS.01.LR	35	30	2	0.36	13.07	3.16	73.22
配方 I	RS.01.LR	35	60	2	2.85	34.57	2.34	83.15
安慰剂	RS.01.HR	10	15	4	0.29	3.87	25.71	6.22
安慰剂	RS.01.HR	10	20	3	0.51	8.79	22.80	8.64
安慰剂	RS.01.HR	10	30	2	1.15	9.42	22.95	11.83
安慰剂	RS.01.HR	10	60	2	9.18	9.78	21.45	12.52
安慰剂	RS.01.LR	10	15	4	0.09	1.87	40.36	3.17
安慰剂	RS.01.LR	10	20	3	0.16	3.08	28.16	5.20
安慰剂	RS.01.LR	10	30	2	0.36	7.01	18.62	9.39

[0402]

安慰剂	RS.01.LR	10	60	2	2.85	9.82	15.26	16.41
配 方 III	RS.01.HR	25	15	4	0.29	24.87	3.26	68.77
配 方 III	RS.01.HR	25	20	3	0.51	25.48	3.06	72.61
配 方 III	RS.01.HR	25	30	2	1.15	25.05	2.90	74.06
配 方 III	RS.01.HR	25	60	2	9.18	25.28	2.92	71.87
配 方 III	RS.01.LR	25	15	4	0.09	18.97	5.59	43.81
配 方 III	RS.01.LR	25	20	3	0.16	24.95	3.45	68.14
配 方 III	RS.01.LR	25	30	2	0.36	25.08	2.72	76.82
配 方 III	RS.01.LR	25	60	2	2.85	24.88	2.66	76.76
配 方 III	RS.01.HR	40	30	2	1.15	39.55	2.76	74.92
配 方 III	RS.01.HR	40	60	2	9.18	40.13	3.14	67.35
配 方 III	RS.01.LR	40	30	2	0.36	39.74	2.89	75.51
配 方 III	RS.01.LR	40	60	2	2.85	39.85	2.65	77.00
配方 II	RS.01.HR	25	15	4	0.29	24.45	3.56	63.96
配方 II	RS.01.HR	25	17.5	3.4	0.39	21.43	2.34	80.07
配方 II	RS.01.HR	25	20	3	0.51	23.55	2.15	82.08
配方 II	RS.01.HR	25	25	2.4	0.80	24.42	1.39	90.70
配方 II	RS.01.HR	25	30	2	1.15	24.88	1.28	88.29
配方 II	RS.01.HR	25	60	2	9.18	25.07	1.59	85.28
配方 II	RS.01.LR	25	15	4	0.09	7.47	7.46	32.20
配方 II	RS.01.LR	25	20	3	0.16	20.39	4.29	57.09
配方 II	RS.01.LR	25	30	2	0.36	24.23	2.52	78.85
配方 II	RS.01.LR	25	60	2	2.85	24.81	1.61	89.78
配方 II	RS.01.HR	60	25	2.4	0.80	52.42	0.99	90.45
配方 II	RS.01.HR	60	30	2	1.15	56.50	0.78	92.70

[0403]

配方 II	RS.01.HR	60	60	2	9.18	59.42	1.19	90.64
配方 II	RS.01.LR	60	30	2	0.36	26.62	2.48	80.08
配方 II	RS.01.LR	60	60	2	2.85	59.51	1.19	90.64
配方 II	RS.01.HR	75	25	2.4	0.80	47.63	1.36	89.83
配方 II	RS.01.HR	75	30	2	1.15	51.84	1.07	92.59
配方 II	RS.01.HR	75	60	2	9.18	74.90	1.41	85.20
微化沙 丁胺醇 073-00 1-02-0 39A	RS.01.HR	25	15	4	0.29	3.12	16.76	13.00
微化沙 丁胺醇 073-00 1-02-0 39A	RS.01.HR	25	20	3	0.51	5.00	8.40	32.10
微化沙 丁胺醇 073-00 1-02-0 39A	RS.01.HR	25	30	2	1.15	7.08	3.86	59.44
微化沙 丁胺醇 073-00 1-02-0 39A	RS.01.LR	25	60	2	2.85	15.28	2.57	75.01
微化沙 丁胺醇 073-00 1-02-0 39A	RS.01.HR	25	60	2	9.18	23.18	1.77	81.65
微化沙 丁胺醇 073-00 1-02-0 39A	RS.01.HR	40	15	4	0.29	2.43	17.63	10.73
微化沙 丁胺醇	RS.01.HR	40	20	3	0.51	4.97	6.34	42.24

[0404]	073-00 1-02-0 39A								
	微化沙 丁胺醇 073-00 1-02-0 39A	RS.01.HR	40	30	2	1.15	8.55	3.13	67.18
	微化沙 丁胺醇 073-00 1-02-0 39A	RS.01.LR	40	60	2	2.85	18.88	2.62	73.98
	微化沙 丁胺醇 073-00 1-02-0 39A	RS.01.HR	40	60	2	9.18	33.40	1.60	84.30

[0405] 范例16:固体状态粒子分析

[0406] A.X-ray粉末绕射

[0407] 使用高分辨率X-ray粉末绕射 (XRPD) 与扫描式热差分仪 (DSC), 分析配方I、II、III与XIV的无定形/结晶含量与多形形式。关于XRPD, 进行相辨识, 辨识每一XRPD图案中的任何结晶相。使用PANalytical X'Pert Pro绕射器 (Almelo, The Netherlands), 收集XRPD图案。使用Optix长微束源产生的Cu辐射分析样品。使用椭圆分级多层镜, 集中Cu K α X-ray穿过样品至侦测器上。样品夹在3微米厚膜之间, 在穿透几何中分析以及旋转, 优化位向统计。在一些例子中, 使用光束阻挡 (beam-stop) 与氦净化 (helium purge), 把空气分散产生的背景最小化。对于入射与绕射光束使用Soller狭缝, 将轴分歧最小化。在距离样品240mm处, 使用扫描式正感应侦测器 (X'Celerator) 收集绕射图案。每一个绕射图案的数据取得参数显示在附件C每一图案的影像上方。在分析之前, 分析硅样品 (NIST标准参考材料640c), 评估硅111高峰的位置。从剑桥结构数据库或国际绕射数据中心 (ICDD) 数据库, 以及与实验图案比较, 产生潜在晶体成分 (包含无水与水合形式) 的计算图案。定性决定晶体成分。也对粉末进行XRPD, 条件是在动态蒸气吸收系统中75%RH进行三至四小时, 用来评估在短暂暴露至升高湿度后, 所述粉末再结晶的倾向。

[0408] 使用TA仪器热示差扫描卡量计Q2000 (New Castle, DE), 进行差示扫描量热法 (DSC)。样品放置在铝DSC锅中, 正确记录重量。在每一温度曲线图显示数据取得与处理参数。使用铟金属作为校正标准。玻璃过渡温度 (T_g) 报导是从过渡的转变点/或/转变的一半高度。对于有兴趣的粉末初始进行标准模式DSC实验, 用来评估粉末的整体热作用。也进行循环模式DSC实验, 用来尝试辨识在标准DSC温度曲线图中, 在这些粉末发生的玻璃过渡。

[0409] 令人惊讶地, 产生高钙与钠盐含量粉末, 具有无定形与结晶含量的混合物, 关于干燥状态的分散性与稳定性以及水合状态的溶解雨水吸收性质, 具有优化的性质。如图16与

17所示,通过XRPD观察配方I粉末,包含结晶氯化钠与不良结晶的混合物,或无定形柠檬酸钙与潜在的富含氯化钙相(证据是没有发现这粉末中任何钙盐形式的任何特征高峰以及不存在任何白胺酸的特征高峰)。如图18,通过无定形富含钙相的循环DSC,玻璃过渡温度约167℃,表示在标准条件(25℃,30%RH),这无定形相应相对稳定于结晶转换。干燥状态中这粉末中结晶氯化钠的存在可促进所述粉末的分散性与稳定性。在不良结晶或无定形形式中钙盐的存在也可促进配方I在肺中沉积后的快速吸水与溶解性质(亦即结晶氯化钠易溶,而柠檬酸钙难溶)。

[0410] 粉末配方II与配方XIV也有类似的结果。如图19与20所示,通过XRPD观察配方II粉末,包含结晶氯化钠与不良结晶的混合物,或无定形乳酸钙与潜在的富含氯化钙相(证据是没有发现这粉末中任何钙盐形式的任何特征高峰以及不存在任何白胺酸的特征高峰)。如图21,通过无定形富含钙相的循环DSC,玻璃过渡温度约144℃,表示在标准条件(25℃,30%RH),这无定形相应相对稳定于结晶转换。配方XIV粉末的结果几乎相同,包含10%麦芽糊精对10%白胺酸(参阅图22与23)的XRPD数据以及图24显示玻璃过渡温度约为134℃。

[0411] 相对地,配方III显示除了结晶氯化钙之外,还有一些结晶钙盐含量(硫酸钙)存在(参阅图25A与25B)。然而,这粉末仍具有明显程度的无定形、富含钙相含量,证据是通过DSC,玻璃过渡温度约为159℃(参阅图26)。

[0412] B. 表面RAMAN映像

[0413] 在配方I至III与XIV的样品上进行表面映像RAMAN实验,来决定包括这些配方的粒子表面处化合物组合物的本质。在具有Leica DM LM microscope (Wetzlar, Germany)的Renishaw inVia Ramascope (Gloucestershire, UK),取得Raman图谱。使用硅晶圆标准校正仪器。制备样品用于在铝包覆的显微镜载玻片上分析。使用高功率近红外二极管雷射源,提供激发波长785nm。配方I、配方III与配方XIV的数据收集是30秒曝光时间与10次累积的静态扫描。配方II的数据收集是60秒曝光时间与一次累积的延伸扫描。使用Philips ToUcam Pro II相机(型号PCVC 840K) (Amsterdam, the Netherlands)用50^x物镜用于影像取得。使用Renishaw WiRE 3.1 (service pack 9) 软件 (Gloucestershire, .UK) 用于数据收集与处理。

[0414] 获取配方I样品六个粒子的Raman图谱,重迭显示在图27A中。图谱档案389575-1与389575-6特征是弱高峰存在于1450、965与850cm⁻¹。这些高峰只在图谱档案389575-6可辨别为非常弱的特征,以及在剩余的图谱数据文件中不被侦测到。在图27B中,图谱389575-6是扣除背景且与柠檬酸钙四水合、柠檬酸钠以及白胺酸的Raman图谱重迭。样品图谱具有高峰在约1450与850cm⁻¹,这是与白胺酸与柠檬酸盐相同。样品图谱显示另一高峰在约965cm⁻¹,这与柠檬酸盐(例如柠檬酸钙四水合与柠檬酸钠)的图谱中相对较强强度高峰相符。样品图谱中没有发现在1340cm⁻¹的特征白胺酸高峰。

[0415] 获取配方III样品八个粒子的Raman图谱,重迭显示在图27C中。所有粒子图谱特征是在约1060cm⁻¹高峰的存在。在图谱档案388369-4发现另一高峰在约670cm⁻¹。在图谱档案388369-1,3与8中,扣除背景(未显示)之后也可发现670cm⁻¹高峰。在图27D中,图谱是388369-4扣除背景且与硫酸钙、硫酸钙二水合、无水硫酸钠以及白胺酸的Raman图谱重迭。扣除背景的样品图谱显示在接近520cm⁻¹有第三高峰。在1060与670cm⁻¹的高峰与硫酸盐离子显示的特征高峰在类似位置,但不会精确重迭。在样品图谱中,1060与670cm⁻¹的高峰频率分别与硫酸盐离子官能基的延伸与弯曲模式相符。在粒子图谱中没有侦测到白胺酸的高峰。

[0416] 获取配方II样品十二个粒子的Raman图谱,重迭显示在图27E中。所有粒子图谱特

征是在约1045与860 cm^{-1} 高峰的存在。在不同图谱中发现其它高峰在约1450、1435、1125、1095、930与775 cm^{-1} ,通常与1045 cm^{-1} 处的强高峰相对强度关联。在图27F中,图谱389576-7与389576-12是扣除背景且与乳酸钙五水合与白胺酸的Raman图谱重迭。在样品图谱与乳酸钙五水合图谱之间发现良好的相符。然而,样品图谱显示在约1345、1170、960、830与760 cm^{-1} 的弱高峰,这些在乳酸钙五水合的图谱并不存在。类似的高峰存在于白胺酸的参考图谱,虽然相对强度与频率稍有不同。

[0417] 获取配方XIV样品十二个粒子的Raman图谱,重迭显示在图27G中。所有粒子图谱特征是在约1045 cm^{-1} 高峰的存在。除了档案389577-2的所有粒子图谱也显示在约860 cm^{-1} 的高峰。在不同图谱中发现其它高峰在约1450、1435、1125、1095、930与775 cm^{-1} ,通常与1045 cm^{-1} 处的强高峰相对强度关联。在图27H中,图谱389577-9是扣除背景且与乳酸钙五水合的Raman图谱重迭。在样品与乳酸钙五水合图谱之间发现良好的相符。在样品图谱中没有发现麦芽糊精的高峰(未显示)。

[0418] 因此,RAMAN表面映像分析指示配方I至XIV每一个的表面组合物是由不同钙盐的存在为主(配方I的柠檬酸钙、配方III的硫酸钙以及配方II与XIV的乳酸钙)。关于配方I至III的例子,相对于使用白胺酸作为分散促进剂,集中在包括粉末的粒子表面,增加粉末分散性雾化作用。关于本申请揭露的配方,看来并非是在此方式中白胺酸作为分散性促进剂,证据是配方I(包含白胺酸的乳酸钙配方)与XIV(包含麦芽糊精的乳酸钙配方)的表面内容与分散性有类似的结果。

[0419] 范例17:离子交换反应用于喷雾干燥超饱和的柠檬酸钙与硫酸钙

[0420] 制备水溶液硫酸钙或柠檬酸钙的饱和或超饱和储存,用于喷雾干燥,使用氯化钙与硫酸钠或氯化钙或柠檬酸钙作为起始材料。使用(i)预先混合两种盐类于水中以及(ii)保持所述钙盐与钠言在不同的水溶液中,在喷雾干燥前静态同轴混合,制备总固体浓度范围从5至30 g/L 。所有制备的液体馈送储存包含饱和或超饱和硫酸钙量(其中硫酸钙在水中的溶解度限制是2.98 g/L),以及饱和或超饱和柠檬酸钙量(其中柠檬酸钙在水中的溶解度限制是0.96 g/L)。考虑氯化钙与硫酸钙沉淀反应进行至完成($\text{CaCl}_2 + \text{Na}_2\text{SO}_4 \rightarrow \text{CaSO}_4 + 2\text{NaCl}$),硫酸钙的对应最终浓度如表24列示。表28也显示氯化钙与柠檬酸钙沉淀反应($3\text{CaCl}_2 + 2\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \rightarrow \text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2 + 6\text{NaCl}$)的类似结果。

[0421] 表28:液体馈送储存总固体浓度以及最终硫酸钙或柠檬酸钙浓度,其中硫酸钙的水溶液溶解度限制是2.98 g/L 以及柠檬酸钙是0.96 g/L

[0422]

总固体浓度(g/L)	最终硫酸钙浓度(g/L)	最终柠檬酸钙浓度(g/L)
5	2.7	2.9
10	5.4	5.9
15	8.1	8.8
20	10.8	11.7
30	16.1	17.6

[0423] 使用Mobile Minor喷雾干燥器(Niro,GEA Process Engineering Inc., Columbia,MD)喷雾干燥产生44重量百分比氯化钙与56重量百分比硫酸钠的配方。制备的液体馈送储存固体浓度范围是5-30 g/L 。关于预先混合馈送,钠盐而后钙盐溶解在DI水中,在

磁搅拌盘上持续搅拌。关于静态混合馈送,钙盐溶解在DI水中,以及钠盐分别溶解在DI水中,两溶液维持在不同容器中持续搅拌。使用同时两流体喷嘴(Niro,GEA Process Engineering Inc.,Columbia,MD),进行液体馈送的雾化。使用传动帮浦(Cole-Parmer Instrument Company,Vernon Hills,IL)直接馈送液体馈送至两流体喷嘴中预先混合馈送,或在导入两流体喷嘴中静态混合前,先馈送液体至静态混合器(Charles Ross&Son Company,Hauppauge,NY)中。使用氮气作为干燥气体,以及干燥压缩空气作为雾化气体馈送至两流体喷嘴。制程气体入口温度是240-250℃,以及出口温度是94-988℃,液体馈送储存速度是50-70mL/min。提供两流体雾化器的气体约11kg/hr。干燥腔室中的压力是-2"WC。从气旋收集喷雾干燥产物,以及使用接RODOS的HELOS,用雷射绕射分析体积粒子大小,并且使用崩溃两阶段ACI分析浮质性质。

[0424] 评估预先混合馈送的溶液稳定性与清晰度。在总固体浓度5g/L,最终硫酸钙浓度稍高于硫酸钙的溶解度限制,在30分钟的混合与喷雾干燥期间,溶液保持澄清。当总固体浓度增加且最终硫酸钙浓度大幅超过溶解度限制时,馈送储存变得混浊且有沉淀。10g/L的液体稍混浊,20g/L的液体澄清约5-10分钟,超过10分钟后混浊增加,30g/L的液体在混合后澄清约2分钟,在5分钟之后出现看得见的沉淀。

[0425] 喷雾干燥预先混合与静态混合的液体馈送储存,以及从气旋收集得到的干燥粉末。图28说明从具有RODOS的HELOS得到的结果,图29说明个别的粒子大小分布。虽然预期馈送储存固体浓度增加会增加粒子大小,但是不希望在预先混合的馈送中有明显的粒子大小增加以及变宽的粒子大小分布。

[0426] 图30说明使用崩溃ACI得到的干粉浮质特性结果。

[0427] 持续沉淀的不稳定溶液会负面影响喷雾干燥过程中可重制的粒子形成,以及也造成宽广的粒子大小分布。较高固体浓度的超饱和、澄清溶液2-10分钟显示溶液可静态混合,达到更高的喷雾干燥生产量,而重制产生窄的粒子大小分布。

[0428] 类似的结果例如范例1说明的柠檬酸钙,配方包括10.0重量百分比白胺酸、35.1重量百分比氯化钙以及54.9重量百分比柠檬酸钠(配方I-A)。沉淀反应造成包括10.0重量百分比白胺酸、52.8重量百分比柠檬酸钙与37.2重量百分比氯化钙的配方。在总固体浓度10g/L,最终柠檬酸钙浓度为5.3g/L,超过柠檬苏盖在水中的溶解度限制0.96g/L。由喷雾干燥的粉末性质(图1A-1E与2-4)可知,这超饱和溶液造成具有窄大小分布的可吸干粒。

[0429] 范例18

[0430] 从有白胺酸与没有白胺酸的含钙配方以及含镁配方与钠配方制造小的可吸粒子。

[0431] 在BüchiB-290使用高效能气旋,以空气馈送流速30mm空气、抽气机90%速度以及小玻璃收集瓶,将以下粉末喷雾干燥。入口温度是220℃,以及出口温度是96-102℃。固体浓度是5g/L,按照表列的顺序,在加入下一成分之前,一次完全溶解一种成分,所有成分混合在D.I.水中。

[0432] 18-1) 10.0%乳糖、30.6%氯化镁、59.4%柠檬酸钠,Ca:Na比例=1:2

[0433] 18-2) 63.4%乳酸镁、36.6%氯化钠,Ca:Na比例=1:2

[0434] 18-3) 10.0%白胺酸、58.4%乳酸镁、31.6%氯化钠,Ca:Na比例=1:2

[0435] 18-4) 50.0%白胺酸、50%乳酸钙

[0436] 18-5) 10%白胺酸、90%氯化钠

- [0437] 18-6) 60%白胺酸、40%氯化钠
- [0438] 18-7) 10.0%沙丁胺醇、58.6%乳酸钙、31.4%氯化钠
- [0439] 18-8) 90.0%沙丁胺醇、5.9%乳酸钙、3.1%氯化钠
- [0440] 这些粉末的特征结果如表29所示。关于x50 0.5/4与1/4比例，八种粉末都具有良好分散性。FPF<5.6微米范围从18.7%至75.6%。

[0441]

表 29. 分类的钠、钙与镁为基础的配方

批号	配方	方法	x50 (µm) @ 1 bar	GSD @ 1 bar	1/4 bar	0.5/4 bar	FPF_TD <3.4µm %	FPF_TD <5.6µm %	收集的 质量%	产率%
68.124.1	lact:MgCl2:Na3Cit 10:30.6:59.4	Buchi HP	2.9	2.3	1.1	1.1	18.1%	37.8%	55.7%	88.9%
68.129.1	白胺酸: MgLact:NaCl 10:58.6:31.4	Buchi HP	2.7	2.4	0.8	1.1	14.5%	32.3%	53.0%	80.0%
68.129.2	MgLact:NaCl 63.4:36.6	Buchi HP	3.3	2.1	1.0	1.0	16.5%	39.3%	59.8%	78.0%
68.125.1	leu:CaLact 50:50	Buchi HP	3.5	2.2	1.1	1.1	19.2%	38.5%	60.4%	76.0%
68.124.2	leu:NaCl 10:90	Buchi HP	1.1	1.7	1.0	1.2	53.0%	71.0%	78.6%	67.9%
68.124.3	leu:NaCl 60:40	Buchi HP	1.4	2.2	1.1	1.2	49.7%	75.6%	85.2%	54.3%
68.125.2	沙丁胺醇: CaLact:NaCl 10:58.6:31.4	Buchi HP	2.8	2.3	0.9	1.0	16.0%	38.6%	60.2%	81.5%
68.125.3	沙丁胺醇: CaLact:NaCl 90:5.9:3.1	Buchi HP	3.5	2.3	1.0	1.1	8.9%	18.7%	29.1%	40.5%

依循上述的类似方法，使用不同喷雾干燥系统(Buchi, Labplant and Niro-based systems)，产生一些其它的无钙配方范例。表 30 说明得到粉末的选择特征结果(空格表示所述粉末没有量测值)。

表 30. 无钙配方的小可吸粉末

批号	配方	方法	x50 (µm) @ 1 bar	GSD @ 1 bar	1/4 bar	0.5/4 bar	水 %	FPF_TD <3.4µm%	FPF_TD <5.6µm%	收集的质 量 %	产率%
NaCl											
2.26.2	NaCl, 100	Labplant	2.9	1.4			0.5%				
27.115.4	NaCl 100	Niro	4.5	1.9	1.4		0.6%	5.2%	22.0%	43.1%	61.3%

[0442]

镁盐												
27.33.2	MgCl ₂ +NaCl	Labplant	4.3	1.9	1.2		29.9%	2.3%	5.7%	14.0%	17.9%	
27.15.4	MgCl ₂ :Na ₂ CO ₃ , 47:53	Labplant	2.3	1.4	1.1		87.4%				17.6%	
	乳糖 :MgCl ₂ :Na ₃ Cit	Buchi										
68.124.1	10:30.6:59.4	HP	2.9	2.3	1.1	1.1		18.1%	37.8%	55.7%	88.9%	
	白胺酸: MgLact:NaCl	Buchi										
68.129.1	10:58.6:31.4	HP	2.7	2.4	0.8	1.1		14.5%	32.3%	53.0%	80.0%	
		Buchi										
68.129.2	MgLact:NaCl 63.4:36.6	HP	3.3	2.1	1.0	1.0		16.5%	39.3%	59.8%	78.0%	
白胺酸												
26.155.1	白胺酸, 100	Buchi HP	4.1	2.3	1.1			33.6%	58.5%	71.8%	56.7%	

再者，依循上述类似的程序，使用不同的喷雾干燥系统(Buchi, Labplant and Niro-based systems)，也产生不包含赋形物或包含非白胺酸赋形物的一些其它组合物范例。表 31 说明得到粉末的选择特征征结果(空格表示所述粉末没有量测值)。

表 31. 无白胺酸盐配方的小可吸粉末

批号	配方	方法	x50 (µm) @ 1 bar	GSD @ 1 bar	1/4 bar	0.5/4 bar	水 %	FPF_TD <3.4µm%	FPF_TD <5.6µm%	收集的 质量%	产率 %
带有乳酸盐的赋形剂											
	leu:mdextrin:CaLact:NaCl										
45.132.1	5:5:58.6:31.4	Buchi HP	1.5	1.9	1.0	1.0		31.8%	53.7%	62.9%	65.6%
45.137.1	lact:CaLact:NaCl	Buchi HP	2.7	2.0	1.0	1.0	8%	24.9%	48.1%	63.4%	81.4%

[0444]

26.060.3	CaCl ₂ :Na ₂ SO ₄ 44:56-静 态混合	Niro	2.6	1.6	1.2				17.0%	42.5%	58.6%	31.4%
26.069.1	CaCl ₂ :NaSO ₂ 44:56 5g/L	Niro	2.9	1.6	1.4				11.1%	38.5%	59.1%	25.2%
26.069.2	CaCl ₂ :NaSO ₂ 44:56 10g/L	Niro	3.5	1.8	1.5				7.6%	27.7%	61.1%	45.6%
26.069.3	CaCl ₂ :NaSO ₂ 44:56 20g/L	Niro	4.0	2.1	1.4				6.9%	25.3%	62.6%	37.3%
26.124.1	CaCl ₂ :Na ₂ SO ₄ , 44:56 5 g/L	Niro	2.9	1.5	1.5			6.5%	11.0%	34.5%	53.4%	22.0%
26.124.2	CaCl ₂ :Na ₂ SO ₄ , 44:56 10 g/L	Niro	3.2	1.5	1.7			7.1%	9.9%	28.9%	45.1%	35.0%
27.114.5	CaCl ₂ :Na ₂ SO ₄ 44:56	Niro	4.1	1.8	1.6			6.8%	5.8%	22.6%	50.2%	52.5%
27.154.1	CaCl ₂ :Na ₂ SO ₄ 44:56	Buchi	3.1	1.9	1.3				14.0%	31.6%	55.1%	50.3%
27.114.6	CaCl ₂ :Na ₂ SO ₄ :Rhod B 44:56:1	Niro	3.9	1.9	1.0			7.2%	7.4%	25.5%	52.4%	44.2%
27.114.1	lact: CaCl ₂ :Na ₂ SO ₄ 90:4.4:5.6	Niro	3.9	2.5	1.2			17.9%	12.0%	28.5%	42.5%	13.3%
27.114.2	lact: CaCl ₂ :Na ₂ SO ₄ 50:22:28	Niro	4.5	2.0	1.1			12.6%	10.2%	29.1%	44.5%	58.0%
27.115.3	CaSO ₄ 100	Niro	3.8	1.7	1.2			14.0%	15.8%	38.2%	57.0%	47.5%
27.185.2	Ca(OH) ₂ :Sulf acid:NaCl 41.3:54.6:4.1	Buchi	2.5	1.8	1.3				17.5%	45.2%	65.2%	44.1%
27.185.3	Ca(OH) ₂ :Sulf acid 43:57	Buchi	2.9	2.3	1.1				15.3%	38.9%	59.4%	16.1%

[0445]

27.183.1	CaLact:NaCl 96.8:3.2	Buchi	3.1	2.0	1.1			22.4%	50.9%	69.5%	35.0%
27.115.2	CaCl2:Na2CO3 51:49	Niro	3.9	2.1	1.4		1.7%	8.4%	22.4%	38.9%	27.3%
27.184.3	CaGluc:NaCl 98.3:1.7	Buchi	2.9	2.0	1.0			13.5%	26.7%	48.3%	47.6%
27.15.2	MgCl2:Na3Cit, 36:64	Labplant	3.1	1.4	1.0		13.2%				28.6%
27.33.3	MgCl2:Na3Cit, 36:64	Labplant	4.0	2.2	1.2		15.7%	21.4%	53.7%	68.2%	26.2%
27.15.3	MgCl2:Na2SO4, 40:60	Labplant	3.9	2.3	1.3		11.1%				31.8%
27.33.9	MgCl2:Na2CO3, 47:53	Labplant	2.7	3.7	1.4		7.9%	21.0%	46.0%	58.3%	18.8%
27.15.4	MgCl2:Na2CO3, 47:53	Labplant	2.3	1.4	1.1		87.4%				17.6%
68.124.1	lact:MgCl2:Na3Cit 10:30.6:59.4	Buchi HP						18.1%	37.8%	55.7%	88.9%
68.129.2	MgLact:NaCl 63.4:36.6	Buchi HP						16.5%	39.3%	59.8%	78.0%

表 32 包含添加白胺酸与含钙的小可分散粉末组合物的特性描述数据, 所述粉末组合物的制造是依照上述类似程序使用 Buchi 或 Niro 喷雾干燥系统(空格表示所述粉末没有量测值)。

表 32. 白胺酸与含钙配方的小可分散粒子

批号	配方	方法	x50 (µm) @ 1 bar	GSD @ 1 bar	1/4 bar	0.5/4 bar	水 %	FPF_TD <3.4µm%	FPF_TD <5.6µm%	收集的 质量%	产率%	振实密度 (g/cc)
氯化物												
26.010.2	leu:CaCl2: NaCl 50:29.5:20.5	Niro	4.8	2.2	1.1			15.8%	35.9%	50.8%	64.1%	
26.041.3	leu:CaCl2:NaCl 50:29.5:20.5	Niro	4.9	2.4				14.7%	28.0%	43.0%	50.2%	

[0446]

柠檬酸盐												
26.013.1	leu:CaCl ₂ :Na ₃ Cit2 50:19.5:30.5	Niro	4.2	2.1	1.6			16.8%	35.2%	53.8%	56.1%	
26.013.2	leu: CaCl ₂ : Na ₃ Cit2 10:35.1:54.9	Niro	4.8	1.8	1.3			20.8%	39.6%	52.2%	57.5%	
26-190-F	白胺酸: CaCl ₂ : Na ₃ Cit2 10.0: 35.1: 54.9	Niro	2.6	1.9	1.2	1.2		45.7%	61.6%	66.3%	74.8%	0.29
硫酸盐												
26.013.4	leu:CaCl ₂ :Na ₂ SO ₄ 10:39.6:50.4	Niro	3.7	2.0	1.4			19.6%	39.4%	60.9%	73.1%	
26.060.2	leu:CaCl ₂ :Na ₂ SO ₄ 10:39.6:50.4	Niro	2.9	1.9	1.2			16.2%	35.2%	53.2%	46.5%	0.18
26.060.4	leu:CaCl ₂ :Na ₂ SO ₄ 10:39.6:50.4	Niro	2.9	1.7	1.3			18.8%	45.1%	64.4%	49.9%	0.17
27.154.2	leu:CaCl ₂ :Na ₂ SO ₄ 10:39.6:50.4	Buchi	3.8	1.9	1.1			17.2%	37.5%	55.5%	56.1%	0.30
65-009-F	白胺酸: CaCl ₂ : Na ₂ SO ₄ 10.0: 39.6: 50.4	Niro	2.5	2.2	1.4	1.5		60.1%	82.7%	88.6%	74.2%	0.34
26.053.1	白胺酸: CaCl ₂ : Na ₂ SO ₄ 50:22:28	Niro	4.2	2.0	1.5		3.3%	23.0%	39.6%	52.0%	59.6%	

[0447]

[illegible]

[0448]

45.78.1	leu:CaLact:NaCl 10:58.6:31.4	Buchi HP	1.5	1.9	1.1		4.8%	30.6%	53.4%	62.9%	60.8%	
45.80.1	leu:CaLact:NaCl 10:58.6:31.4	Buchi HP	1.5	1.9	1.1		4.4%	30.3%	53.5%	63.8%	71.0%	
45.81.1	leu:CaLact:NaCl 10:58.6:31.4	Buchi HP	2.4	2.8	1.3		7.2%	19.3%	34.1%	44.3%	64.6%	
68.70.1	leu:CaLact:NaCl 10:58.6:31.4	Buchi HP	1.5	1.9	1.0			42.8%	63.2%	67.8%	73.9%	
65-003-F	白胺酸: CaLact: NaCl 10.0: 58.6: 31.4	Niro	1.5	2.5	1.1	1.1		43.4%	63.5%	69.7%	62.9%	0.69
葡萄糖酸盐												
27.184.1	Leu:CaGluc:NaCl 50:49.15:0.85	Buchi	3.4	2.1	1.0			35.0%	61.4%	76.3%	51.9%	
27.184.4	leu:CaGluc:NaCl 50:42.35:7.65	Buchi	3.5	2.0	1.2			34.1%	60.7%	71.5%	46.3%	
27.184.2	Leu:CaGluc:NaCl 10:88.5:1.5	Buchi	2.7	2.0	1.0			24.9%	52.2%	64.2%	51.0%	

[0449] 范例19

[0450] 在Labplant喷雾干燥系统中,入口温度180℃,喷雾干燥纯氯化钙。液体馈送包含D.I水中氯化钙二水合的固体浓度20g/L。当氯化钙潮解且没有粉末可收集时,水浓缩在收

集瓶中。对于在排出干燥气体中喷雾干燥具有高水含量的水溶液,纯氯化钙被认为太吸湿。而后,液体馈算被换成70%乙醇,减少排出气体中的湿度,维持固体浓度20g/L、入口温度200℃与出口温度69℃。水仍在收集瓶中浓缩,以及粉末看起来潮湿。结论是氯化钙太吸湿,以至于没有与其它盐类混合无法被喷雾干燥,或是以赋形剂降低最终粉末中的氯化钙含量。

[0451] 在Labplant喷雾干燥系统中,入口温度195℃与出口温度68℃,喷雾干燥纯氯化镁。液体馈送包含D.I.水中氯化镁五水合的固体浓度20g/L。收集瓶中的干粉看起来潮湿,以及在HELOS/RODOS系统量测的中位数粒子大小是21微米。而后,液体馈算被换成70%乙醇,减少排出气体中的湿度,维持固体浓度50g/L、入口温度200℃与出口温度74℃。这氯化镁粉末并没有看起来潮湿,以及具有中位数体积粒子大小为4微米,但是粉末呈现颗粒状,并且小于5.6微米的细微粒子部分是19%,表示粉末不是充分可吸的。

[0452] 范例20:大的多孔粒子

[0453] 表33.大的多孔粒子配方

[0454]

配方	方法	x50 (um) @ 1bar	GSD @ 1bar	1/4 bar	0.5/4 bar	Spraytec dV50 (um)	Spraytec GSD	水%	FPF_TD <3.4 um %	FPF_TD <5.6 um %	收集的质 量%	产率%	振实密 度 (g/cc)
leucine: CaCl2: NaCl 50:29.5:20.5	Niro	25.9	5.8						18.2%	29.0%	48.6%	43.2%	
leucine: CaCl2: NaCl 50:29.5:20.5	Niro	12.2	6.3									35.4%	
leu:CaCl2: Na2SO4 90:4.4:5.6	Niro	2.4	2.4					1.8%	5.0%	16.5%	34.7%	84.8%	
leu:CaLact:NaCl 10:66.6:23.4	Buchi HP					22.4	4.4		4.9%	7.3%	13.1%	72.0%	
leu:CaCl2:Na2SO4 67.6:30:2.4	Buchi HP					21.2	3.0		13.2%	25.2%	47.7%	n/a	0.22

[0455] 范例21:稳定性

[0456] 在定义为30℃与75%RH的极端温度与湿度条件(ICH,Climatic Zone XIV)下,测试干粉的使用中稳定性。大约25mg的配方I、配方II与配方III填充在胶囊中。胶囊打开,且

放置在定义条件的稳定性腔室15与30分钟。在适当时间移除胶囊,关闭胶囊,以及使用崩溃2-阶段ACI测试aPSD,并且使用Malvern Spraytec测试gPSD。两种测试在60LPM运作2秒。每一个时间点重复 $n=2$ 。结果与室温及25-30%RH的粉末aPSD/gPSD数据比较。

[0457] 所有配方(配方I、配方II与配方III)显示在标准条件(22℃,25-30%RH)、暴露至极端温度与湿度条件(30℃,75%RH)30分钟之后,小于5.6微米的总剂量细微粒子部分(FPFTD)改变小于 $\pm 5\%$ 。关于gPSD,配方I显示在30分钟之后增加约30%,而配方III维持最稳定,以及配方II在30分钟之后,Dv50降低约15%。

[0458] 虽然在暴露至30℃,75%RH达30分钟之后,三种配方的浮质性质没有明显改变,但是几何粒子大小的改变更明显(图31A与31B)。配方I(柠檬酸钙)粒子大小增加约30%,而配方II(乳酸钙)粒子大小降低约15%。配方III(硫酸钙)粒子大小降低,但不明显。

[0459] 其它的测试配方是氯化钙粉末(38.4%白胺酸、30.0%氯化钙、31.6%氯化钠),以及使用不同赋形剂(乳糖、甘露醇、麦芽糊精)符合配方II配方(10.0%赋形剂、58.6%乳酸钙、31.4%氯化钠)的三种乳酸钙粉末。

[0460] 在暴露至极端温度与湿度条件(30℃,75%RH)30分钟之后,麦芽糊精(配方XIV)与甘露醇配方显示在标准条件(22℃,25-30%RH),总剂量细微粒子部分的整体改变小于 $\pm 10\%$ 。氯化钙粉末与乳糖配方的小于5.6微米的总剂量细微粒子部分各减少超过50%以及增加约20%。(图31C)。关于gPSD,结果是相反的,氯化钙粉末与乳糖配方显示在30分钟后,Dv50整体改变小于 $\pm 10\%$,而甘露醇配方在测试过程中,Dv50增加30%-60%(图32D)。没有测试麦芽糊精Dv50的改变。

[0461] 范例22:在室温以及30%与40%RH的短作用稳定性

[0462] 喷雾干燥的粉末保持在室温约30%与40%RH一周期间,周期测试粒子大小分布。各种干粉填充一半的3号HPMC胶囊(Quali-V,Qualicaps,Whitsett,NC)。在Spraytec(Malvern Instruments Inc.,Westborough,MA)雷射绕射喷雾粒子尺寸化系统中,立即测试一样品,其中可使用一吸入器胞元设定,从吸入器分散干粉。大约16个胶囊填充每一粉末。一半的胶囊保持在控制湿度与温度条件($\sim 23-28\%$ RH)的实验室中,而另一半保持在变化温度与相对湿度($\sim 38-40\%$ RH)的外部实验室。在特定时间点($t=1\text{hr}, 2\text{hr}, 4\text{hr}, 24\text{hr}, 48\text{hr}, 1\text{week}$),在Spraytec测试来自环境控制室的一胶囊与来自外部实验室的一胶囊的体积粒子大小分布。

[0463] 图32与图33说明包含50%白胺酸的配方以及氯化钙与钠盐的组合物的选择结果。包含氯化钙与氯化钠配方显示暴露在较高湿度条件之后的明显结块。醋酸盐配方在初始时间点具有可变化的结果。硫酸盐、柠檬酸盐与碳酸盐配方在整个测试期间有良好的相对稳定性。

[0464] 当在室温与40%RH暴露一小时之后,包含氯化钙与氯化钠的干粉配方不稳定,而醋酸盐配方也显示在粒子大小有可变的的结果。硫酸盐与乳酸盐粉末大小略有增加,而碳酸盐与柠檬酸盐粉末大小略有减少。在后续研究中,只包含氯化物的配方与包含醋酸盐的配方并不被认为是稳定的。

[0465] 范例21:在室温以及30%与40%RH的短作用稳定性

[0466] 喷雾干燥的粉末保持在室温约30%与40%RH一周期间,周期测试粒子大小分布。各种干粉填充一半的3号HPMC胶囊(Quali-V,Qualicaps,Whitsett,NC)。在Spraytec

(Malvern Instruments Inc., Westborough, MA) 雷射绕射喷雾粒子尺寸化系统中, 立即测试一样品, 其中可使用一吸入器胞元设定, 从吸入器分散干粉。大约16个胶囊填充每一粉末。一半的胶囊保持在控制湿度与温度条件 ($\sim 23-28\%RH$) 的实验室中, 而另一半保持在变化温度与相对湿度 ($\sim 38-40\%RH$) 的外部实验室。在特定时间点 ($t=1hr, 2hr, 4hr, 24hr, 48hr, 1week$), 在Spraytec测试来自环境控制室的一胶囊与来自外部实验室的一胶囊的体积粒子大小分布。

[0467] 图32与图33 (移除氯化物) 说明包含50%白胺酸的配方以及氯化钙与钠盐的组合物的选择结果。包含氯化钙与氯化钠配方显示暴露在较高湿度条件之后的明显结块。醋酸盐配方在初始时间点具有可变化的结果。硫酸盐、柠檬酸盐与碳酸盐配方在整个测试期间有良好的相对稳定性。

[0468] 当在室温与40%RH暴露一小时之后, 包含氯化钙与氯化钠的干粉配方不稳定, 而醋酸盐配方也显示在粒子大小有可变的的结果。硫酸盐与乳酸盐配方大小略有增加, 而碳酸盐与柠檬酸盐大小略有减少。在后续研究中, 只包含氯化物的配方与包含醋酸盐的配方并不被认为是稳定的。

[0469] 范例22干粉流体性质

[0470] 使用此技艺的习知方法, 评估配方I、II、III与XIV粉末的流动性。使用Flodex Powder Flowability Test Instrument (Hanson Research Corp., model 21-101-000), 决定每一粉末的流动能力指标。关于任何运作, 使用筒中捕捉门洞中心的不锈钢信道, 乘载整个样品。小心不要扰乱筒中的粉末栏。等待 ~ 30 秒可能形成的絮状物之后, 开启捕捉门, 可能造成装置有一点震动。如果粉末掉落通过所述捕捉门, 则认为测试通过, 因而从筒的顶部往下看可以看见孔洞, 筒中残留物形成倒立的圆锥体; 如果看不见孔洞或是粉末直接通过孔洞直线掉落没有留下圆锥形残留物, 则测试失败。测试足够的流体盘, 找出粉末可通过的最小尺寸孔洞, 产生正面的测试。最小尺寸的流体盘再测试两次, 3次尝试得到3个正面测试。流动力指标 (FI) 是最小尺寸的孔洞直径。

[0471] 使用SOTAX振实密度测试器型号TD2, 决定整体与振实密度。关于任一个运作, 使用不锈钢信道, 把整个样品导入100-mL刻度筒。记录粉末质量与初始体积 (V_0), 筒连接至铁砧 (anvil) 并且根据USPI方法运作。第一次通过, 使用Tap Count 1 (500taps) 轻拍所述筒, 以及记录得到的体积 V_a 。第二次通过, 使用Tap Count 2 (750taps), 造成新体积 V_{b1} 。如果 $V_{b1} > 98\%$ 的 V_a , 测试完成, 否则反复使用Tap Count 3 (1250taps) 直到 $V_{bn} > 98\%$ 的 V_{bn-1} 。计算决定粉末整体密度 (d_B)、振实密度 (d_T)、Hausner比例 (H) 以及压缩力指标 (C), 后两者是粉末流动力的标准量测。"H"是振实密度除以总体密度, 以及"C"是 $100 * (1 - (\text{总体密度} / \text{振实密度}))$ 。使用Accupyc II 1340的Micromeritics Analytical Services来进行骨架密度量测, 使用氦气体置换技术, 决定粉末体积。仪器量测整体粉末中排除孔隙的每一样品体积, 以及气体进入的个别粒子的任何开放多孔。内部 (关闭的) 多孔仍包含在体积中。使用量测的体积与使用平衡决定的样品重量, 计算密度。对于每一个样品, 体积量测10次, 骨架密度 (d_s) 是具有标准偏差的10次密度计算平均。

[0472] 表34与35说明这些密度与流动力的结果。四种测试粉末皆具有Hausner比例与压缩力指标, 在此技艺中这是极低流动性质的粉末特性 (请参阅USP<1174>)。因而令人惊讶的是这些粉末具有高分散性, 以及良好的浮质化性质, 如本申请中所述。

[0473] 表34. 配方I-III与XIV粉末的整体与振实密度与流动性直

	样品	FI (mm)	d _B (g/mL)	d _T (g/mL)	H	C
	配方 I	26	0.193	0.341	1.77	43.4%
[0474]	配方 II	22	0.313	0.722	2.31	56.7%
	配方 III	18	0.177	0.388	2.19	54.3%
	配方 XIV	>34	0.429	0.751	1.75	42.9%

[0475] 表35. 配方I-III与XIV粉末的骨架密度量测

	样品	d _{S1} ±σ (g/mL)	d _{S2} ±σ (g/mL)
	配方 I	1.7321±0.0014	1.7384±0.0042
[0476]	配方 II	1.6061±0.0007	1.6074±0.0004
	配方 III	2.1243±0.0011	2.1244±0.0018
	配方 XIV	1.6759±0.0005	1.6757±0.0005

[0477] 上述的USP<1174>提到Hausner比例大于1.35的干粉是流动力低的粉末。粒子结块或集结都会负面影响流动性质与分散性。因而不预期Hausner比例1.75至2.31的粉末会具有高分散性。

[0478] 范例23: 水含量与吸湿性

[0479] 使用热重量分析 (TGA) 与卡尔费雪分析, 决定配方I、II、III与XIV粉末的水含量。使用TA Instruments Q5000IR热重量分析器 (New Castle, DE), 进行热重量分析 (TGA)。样品放在铝样品锅中, 插入TG炉中。在每一温度曲线, 显示数据取得与处理参数。使用镍与Alumel™作为校正标准。关于TGA, 在加热至温度150℃之后, 从样品质量损失决定水含量 (关于TGA, 由于使用的喷雾干燥溶剂是100%水, 所以假设在这些粉末中只有水是可挥发成分)。图34是粉末配方I的代表TGA温度曲线。使用Mettler Toledo DL39KF滴定器 (Greifensee, Switzerland), 进行电量卡氏 (KF) 分析决定水分。样品置入包含Hydranal-Coulomat AD的KF滴定管中, 混合10秒, 确定溶解。使用产生电极, 滴定样品, 所述产生电极利用电化学氧化作用产生碘: $2I^- \rightarrow I_2 + 2e^-$ 。通常, 得到一范围-发现运作与两重复, 确保重复性。

[0480] 表36说明使用这些方法得到粉末水分含量总结数据。

[0481] 表36. 通过TGA与卡尔费雪, 配方I、II、III与XIV的水含量资料

[0482]

粉末	通过TGA的水含量	通过卡尔费雪的水含量
配方I	4.9%	3.9%
配方II	2.0%	2.0%
配方III	5.1%	4.6%
配方XIV	2.2%	2.1%

[0483] 进行动力蒸气吸附 (DVS) 步骤模式实验, 比较配方I、II、III与XIV粉末与氯化钙二水合以及1:2氯化钙:氯化钠控制组粉末的吸湿性与水吸收潜力, 所述控制组粉末的制造是喷雾干燥包含38.4%白胺酸、30%CaCl₂与31.6%NaCl的配方 (决定30wt%是氯化钙的最高

负载量,可成功并入喷雾干燥粉末中而不会在喷雾干燥之后立即在收集容器中发生潮解)。关于DVS操作条件,一开始在0%RH分装粉末,而后暴露至30%RH达1小时,接着暴露至75%RH达4小时。表37说明每一粉末吸收的水分质量%。如表37所示,氯化钙二水合与控制组粉末是非常吸水,在暴露至30%RH达1小时后,吸收大约14至15%水分,在暴露至75%RH后,吸收超过本身质量的100%。相对地,配方I、II、III与XIV粉末在暴露至30%RH达1小时后,吸收少于2.5%水分,以及在暴露至75%RH达4小时时候,吸收14%至33%水分。

[0484] 表37.通过DVS在(i) 30%RH维持1小时与(ii) 75%RH维持4小时后,由于吸收水分造成的质量改变%

[0485]	粉末	30% RH 达 1 小时后, 由于 吸收水分造成的质量改变%	75% RH 达 4 小时后, 由于 吸收水分造成的质量改变 %
	CaCl ₂ *2H ₂ O (粗)	13.7	146
	CaCl ₂ -控制组	15.3	124
	配方 I	1.68	14.7
	配方 II	1.27	28.3
	配方 III	2.45	20.8
[0486]	配方 XIV	1.36	32.8

[0487] 范例24:溶液热

[0488] 在HBSS缓冲溶液中溶解配方I至III的样品后,得到溶液热,比较(i) 包括30%氯化钙、31.6%氯化钠与38.4%白胺酸的控制粉末,(ii) 氯化钙二水合物以及(iii) 白胺酸。如表38所示,测试含钙样品,包含均等莫耳数钙离子的配方I (PUR111)、II (PUR113) 与III (PUR112) 粉末的质量。结果如图35所示。如图35所示的数据,相较于氯化钙二水合物与控制组钙粉末,配方I至III造成溶液热明显减少。已知氯化钙二水合物在接触水之后,有大的放热溶液热,以及明显释放热。在一些情形下,例如当大量的氯化钙二水合物或其它具有大放热溶液热的盐类快速溶解时,大量释出的热可能会造成燃烧。因此,黏膜表面接触氯化钙二水合物有安全考虑。生产力如配方I至III粉末可减轻这些安全考虑,这些粉末没有大的放热溶液热,因而降低不想要的放热效果。

[0489] 表38.配方I-III、包含氯化钙的控制粉末、氯化钙二水合物以及白胺酸的溶解热数据

[0490]

粉末 批号#	白胺酸 60-017-F(-4)		CaCl ₂ ·2H ₂ O Spectrum		CaCl ₂ 控制组 68-113-1		PUR111 26-190-F		PUR112 65-009-F		PUR113 65-003-F	
	平均	标准 偏差	平均	标准 偏差	平均	标准 偏差	平均	标准 偏差	平均	标准 偏差	平均	标准 偏差
g	0.032	0.000	0.036	0.001	0.090	0.001	0.077	0.000	0.068	0.000	0.090	0.000
mmol*	0.244	0.001	0.242	0.000	0.242	0.000	0.242	0.000	0.243	0.000	0.242	0.000
ΔT(deg .C)	0.003	0.002	0.024	0.001	0.023	0.003	0.014	0.002	0.012	0.003	0.009	0.002
Q (cal)	0.37	0.20	2.93	0.12	2.8	0.3	1.7	0.2	1.5	0.4	1.0	0.3
ΔH (kcal/m ol)*	-1.5	0.8	-12.1	0.4	-11.7	1.4	-6.9	1.0	-6.2	1.6	-4.3	1.1
ΔH (kJ/mol)*)	-6	4	-50.6	1.6	-49	6	-29	4	-26	7	-18	4

[0491] *除了白胺酸的所有粉末中Ca莫耳数,白胺酸粉末是白胺酸莫耳数

[0492] 范例25体内肺炎模式

[0493] 在37℃加上5%CO₂的胰酪大豆琼脂(TSA)血液盘上生长培养,制备细菌。单一群落重新悬浮在无菌PBS中形成OD₆₀₀~0.3,而后在无菌PBS中稀释1:4(~2x10⁷群落形成单元(CFU)/mL)。在气管内慢慢滴注50μL的细菌悬浮液(~1x10⁶CFU)感染麻醉的老鼠。

[0494] 在整个身体暴露系统中,使用高输出喷雾器或Pari LC Sprint喷雾器连接至分别

有多达11只动物的笼子中,C57BL6老鼠暴露至烟雾化的液体配方。在感染肺炎链球菌之前,用干粉配方(表39)处理老鼠2小时。作为控制组,动物暴露至相同量的100%白胺酸粉末。在感染二十四小时之后,用戊巴比妥注射使感染老鼠安乐死,收集肺脏并且在无菌PBS中均质化。在无菌PBS中连续稀释肺均质样品,并且放置在TSA血液琼脂盘上。CFU编号以下天数。

[0495] 相较于控制组动物,钙干粉处理的动物在感染24小时后,具有降低的细菌量。特别地,用包括硫酸钙与氯化钠的配方(配方III)处理的动物具有5倍较低的细菌量,用包括柠檬酸钙与氯化钠的配方(配方I)处理的动物具有10.4倍较低的细菌量,以及用包括乳酸钙与氯化钠的配方(配方II)处理的动物具有5.9倍较低的细菌量(图36)。

[0496] 表39. 始于评估功效的配方

[0497]	配方	组合物	Ca:Na 摩尔比例
	配方 I	10%白胺酸、35.1%氯化钙、54.9%柠檬酸钠(用 12.7%钙离子活化)	1:2
	配方 III	10%白胺酸、39.6%氯化钙、50.4%硫酸钠(用 14.3%钙离子活化)	1:2
	配方 II	10%白胺酸、58.6%乳酸钙、31.4%氯化钠(用 10.8%钙离子活化)	1:2

[0498] 本申请呈现的数据说明包含二价金属阳离子盐的干粉具有高可分散性,可被制造与用于治疗细菌及病毒感染。

[0499] 范例26 3个月冷藏、标准与加速条件稳定性研究

[0500] 3个月物理稳定性研究是使用配方I至III代表样品填充至尺寸3的HPMC胶囊(Shionogi Qualicaps,Madrid,Spain),以及放置在以下条件(i) 2-8℃冷藏储存,(ii) 25℃/60%RH,胶囊干燥储存,以及(iii) 40℃/75%RH,胶囊干燥储存。监视FPF<5.6与3.4以及Dv50(Spraytec)与水含量(卡尔费雪)超过3个月时间点。如表40所示,关于在这些条件下评估的物理性质,配方I至III的每一个配方具有良好稳定性。

[0501] 表40. 配方I-III的3个月稳定性研究结果

[0502]

条件 (°C/%RH)	时间 (mo)	配方 I (柠檬酸盐)				配方 II (乳酸盐)				配方 III (硫酸盐)			
		FPF <3.4 um	FPF <5.6 um	Spraytec (um)	H2O	FPF <3.4 um	FPF <5.6 um	Spraytec (um)	H2O	FPF <3.4 um	FPF <5.6 um	Spraytec (um)	H2O
时间零	0	50%	63%	3.1	6%	42%	61%	1.8	4%	55%	73%	3.1	5%
25C/60%RH (胶囊+干燥)	1	47%	68%	1.5	7%	42%	60%	2.0	4%	56%	74%	3.6	6%
	3	45%	68%	3.5	7%	42%	61%	1.2	4%	57%	73%	2.4	6%
40C/75%RH (胶囊+干燥)	0.5	43%	66%	5.3	8%	39%	58%	1.8	6%	51%	67%	2.9	6%
	1	43%	65%	2.0	7%	40%	58%	3.0	4%	56%	70%	3.9	5%
	3	46%	68%	3.3	7%	47%	61%	1.5	4%	45%	64%	2.5	5%
2-8C	3	46%	60%	2.4	5%	43%	63%	1.3	2%	56%	76%	2.3	5%

[0503] 本申请案说明书中载明的每一专利、专利申请案、专利公开案与公开文章皆全文并入本案作为参考。

馈送储存配方 I, II, III 与 XIV
 性质表

配方	批号	喷雾干燥	固体浓度 (g/L)	液体馈送 静态混合	入口温度 (°C)	出口温度 (°C)	雾化器气体 (kg/hr)	制程气体 (kg/hr)	液体馈送 (mL/min)	产物收集	产率 (%)
I (柠檬酸盐) 白胺酸: CaCl ₂ : Na ₃ Cit 10.0: 35.1: 54.9	I-A	Niro	10	是	282	98	14.5 空气压力(mm)	85 抽吸器	70	卡匣滤膜	75%
	I-B	Büchi	5	否	220	108	40	90%	6.7	气旋(高效能)	83%
	I-C	Büchi	5	否	220	95	40	90%	7	气旋(高效能)	81%
II (乳酸盐) 白胺酸: CaLact: NaCl 10.0: 58.6: 31.4	II-A	Niro	10	是	282	98	14.5 空气压力(mm)	85 抽吸器	70	卡匣滤膜	63%
	II-B	Büchi	5	否	220	91-109	40	90%	5.2	气旋(高效能)	73%
	II-C	Büchi	5	否	220	100	40	90%	6	气旋(高效能)	69%
III (硫酸盐) 白胺酸: CaCl ₂ : Na ₂ SO ₄ 10.0: 39.6: 50.4	III-A	Niro	10	是	282	98	14.5 空气压力(mm)	85 抽吸器	70	卡匣滤膜	74%
	III-B	Büchi	5	否	220	83	30	80%	9.3	气旋(高效能)	73%
	III-C	Büchi	5	否	220	92	40	90%	7	气旋(高效能)	76%
安慰剂 白胺酸 100	安慰剂 -A	Niro	15	是	282	98	14.5 空气压力(mm)	85 抽吸器	70	卡匣滤膜	63%
	安慰剂 -B	Büchi	5	否	220	82	40	90%	7	气旋(高效能)	66%

图1A

XIV (乳酸盐与 麦芽糊精) 麦芽糊精: CaLact: NaCl 10.0: 58.6: 31.4	XIV-A		Büchi	5	No	220	90-98	空气压力 (mm)	抽吸器	5.2	气旋 (高效能)	72%
	XIV-B		Büchi	5	No	220	100	40	90%	5.2	气旋 (高效能)	77%
	XIV-C		Büchi	5	No	220	100-106	40	90%	5.6	气旋 (高效能)	78%

图1A (续)

卡尔费雪									
密度									
配方	批号	Ca ²⁺ 含量 (%)		Na ⁺ 含量 (%)		振实密度 (g/cc)		整体密度 (g/cc)	
		理论的	平均	标准偏差	理论的	平均	平均	平均	标准偏差
I (柠檬酸盐) 白胺酸: CaCl ₂ : Na ₃ Cit 10.0: 35.1: 54.9	I-A	12.7	12.5	0.1	14.7	0.34	0.19		
	I-B								
	I-C								
II (乳酸盐) 白胺酸: CaLact: NaCl 10.0: 58.6: 31.4	II-A	10.8	11.3	0.1	12.3	0.72	0.31		
	II-B						6.6%		
	II-C								
III (硫酸盐) 白胺酸: CaCl ₂ : Na ₂ SO ₄ 10.0: 39.6: 50.4	III-A	14.3	13.6	0.2	16.4	0.39	0.18		
	III-B								
	III-C								
安慰剂 白胺酸 100	安慰剂-A	0.0	0.0	0.0	0.0	0.04	0.034		
	安慰剂-B								

图1B

XIV(乳酸盐与 麦芽糊精) 麦芽糊精: CaLact: NaCl 10.0: 58.6: 31.4																	
	XIV-A	14.3					16.4	0.75	0.43	6.0%							
	XIV-B	14.3					16.4			6.7%						0.43	
	XIV-C	14.3				10.74	16.4			2.8%						0.02	

图1B (续)

馈送储存配方 I, II, III 与 XIV
性质表 (续) ACI-2, 重量测量

配方	批号	FPF_TD <3.4 μ m		FPF_TD <5.6 μ m		收集的质量%	
		平均	标准偏差	平均	标准偏差	平均	标准偏差
I (柠檬酸盐) 白胺酸: CaCl ₂ : Na ₃ Cit 10.0: 35.1: 54.9	I-A	45.7%	0.9%	61.6%	1.3%	66.3%	1.3%
	I-B	33.3%		49.2%		61.2%	
	I-C	52.1%		64.8%		67.7%	
II (乳酸盐) 白胺酸: CaLact: NaCl 10.0: 58.6: 31.4	II-A	43.4%	1.4%	63.5%	1.8%	69.7%	1.8%
	II-B	35.5%		55.4%		61.1%	
	II-C	34.7%		56.5%		65.1%	
III (硫酸盐) 白胺酸: CaCl ₂ : Na ₂ SO ₄ 10.0: 39.6: 50.4	III-A	60.1%	2.8%	82.7%	3.2%	88.6%	3.3%
	III-B	47.4%		62.0%		72.3%	
	III-C	53.2%		69.0%		74.4%	
安慰剂 白胺酸 100	安慰剂-A	28.8%	2.3%	52.9%	3.2%	65.1%	3.4%
	安慰剂-B	52.6%		74.4%		80.9%	
XIV (乳酸盐与 麦芽糊精) 麦芽糊精: CaLact: NaCl 10.0: 58.6: 31.4							
	XIV-A	47.5%	7.2%	71.3%	4.9%	77.6%	2.3%
	XIV-B	44.8%	1.2%	66.6%	0.7%	73.2%	0.2%
	XIV-C	47.7%	0.5%	68.2%	0.6%	72.0%	0.8%

图1C

递送储存配方 I, II, III 与 XIV
性质表 (续) ACI-8, 重量测量

配方	批号	中位粒径 (μm)		几何标准偏差		FPF_TD < 3.4 μm		FPF_TD < 5.6 μm		FPF_TD < 5.0 μm (%)		重力回收	FPF_RD < 5.0 μm (%)	
		平均	标准偏差	平均	标准偏差	平均	标准偏差	平均	标准偏差	平均	标准偏差		平均	标准偏差
I (柠檬酸盐) 白胺酸: CaCl ₂ : Na ₃ Cit 10.0: 35.1: 54.9	I-A	2.72	0.06	2.09	0.01	41.7%	1.6%	56.2%	1.6%	53.9%	1.8%	65.0%	82.9%	1.2%
	I-B													
	I-C													
II (乳酸盐) 白胺酸: CaLact: NaCl 10.0: 58.6: 31.4	II-A	2.89	0.05	2.04	0.01	39.7%	2.0%	55.3%	9.9%	52.4%	0.9%	64.9%	80.8%	0.8%
	II-B													
	II-C													
III (硫酸盐) 白胺酸: CaCl ₂ : Na ₂ SO ₄ 10.0: 39.6: 50.4	III-A	2.59	0.08	2.98	0.10	51.5%	1.6%	68.7%	7.7%	65.8%	0.8%	49.6%	83.4%	1.0%
	III-B													
	III-C													
安慰剂 白胺酸 100	安慰剂-A	4.29	0.12	1.84	0.02	17.4%	1.6%	32.5%	2.2%	29.1%	2.4%	49.6%	58.7%	1.5%
	安慰剂-B													

图1D

馈送储存配方 I, II, III 与 XIV
性质表 (续) ACI-8, 化学

配方	批号	中位数颗粒 尺寸 (um)		几何标准偏差		FPF TD < 5.0um (%)		分析 回收	FPF RD < 5.0um (%)	
		平均	标准偏差	平均	标准偏差	平均	标准偏差		平均	标准偏差
I (柠檬酸盐) 白胺酸: CaCl ₂ : Na ₃ Cit 10.0: 35.1: 54.9	I-A	3.37	0.02	2.76	0.02	51.9%	2.0%	79.5%	65.3%	1.2%
	I-B									
	I-C									
II (乳酸盐) 白胺酸: CaLact: NaCl 10.0: 58.6: 31.4	II-A	3.57	0.13	2.61	0.05	53.1%	1.9%	84.2%	63.1%	1.8%
	II-B									
	II-C									
III (硫酸盐) 白胺酸: CaCl ₂ : Na ₂ SO ₄ 10.0: 39.6: 50.4	III-A	2.79	0.14	3.33	0.19	54.9%	2.7%	72.4%	75.9%	1.6%
	III-B									
	III-C									

图1E

递送储配方 I, II, III 与 XIV
 性质表 (续) Spraytec

HELOS/RODOS

配方	批号	Dv50 (um)		几何标准偏差		V < 5.0um (%)		巴	x50/dg (um)		几何标准偏差		1/4 巴	0.5/4 巴										
		平均	标准偏差	平均	标准偏差	平均	标准偏差		平均	标准偏差	平均	标准偏差												
I(柠檬酸盐) 白胺酸: CaCl ₂ : Na ₃ Cit 10.0: 35.1: 54.9	I-A	3.07	0.29	3.19	0.28	69.80	4.74	0.5 巴	2.62	0.04	1.93	0.02	1.17	1.19										
								1.0 巴	2.57	0.04	1.88	0.03												
								2.0 巴	2.49	0.03	1.84	0.00												
								4.0 巴	2.20	0.03	1.82	0.04												
	I-B	6.97		3.29		40.46		1.0 巴	2.88		2.11	1.21												
	I-C																							
II(乳酸盐) 白胺酸: CaLact: NaCl 10.0: 58.6: 31.4	II-A	1.78	0.23	3.57	0.18	83.13	1.39	0.5 巴	1.57	0.02	2.51	0.02	1.08	1.12										
								1.0 巴	1.51	0.02	2.51	0.02												
								2.0 巴	1.47	0.02	2.53	0.01												
								4.0 巴	1.40	0.03	2.51	0.03												
	II-B	2.85		3.16		69.51		1.0 巴	2.04		2.17	1.09												
	II-C																							
III(硫酸盐) 白胺酸: CaCl ₂ : Na ₂ SO ₄ 10.0: 39.6: 50.4	III-A	3.05	0.10	3.73	0.18	87.62	0.94	0.5 巴	2.59	0.14	2.32	0.40	1.42	1.47										
								1.0 巴	2.50	0.10	2.24	0.36												
								2.0 巴	2.17	0.07	2.08	0.17												
								4.0 巴	1.76	0.06	1.86	0.08												
	III-B	4.61		3.27				1.0 巴	3.26		2.13	1.02												
	III-C																							

图1F

安慰剂 白氨酸 100	安慰剂-A	21.77	3.66	3.25	0.05	12.07	1.60	0.5 巴	7.68	0.34	2.09	0.07	1.37	1.62
								1.0 巴	6.47	0.17	2.07	0.05		
								2.0 巴	5.69	0.11	2.09	0.04		
								4.0 巴	4.74	0.20	2.10	0.03		
XIV(乳酸盐与 麦芽糊精) 麦芽糊精: CaLact: NaCl 10.0: 58.6: 31.4	安慰剂-B	7.52		3.41		37.21								
	XIV-A	1.59	0.25	2.90	0.11	87.16	1.23	0.5 巴	1.45		1.88		1.00	1.04
								1.0 巴	1.40	0.01	1.87	0.01		
								2.0 巴	1.42	0.02	1.88	0.01		
								4.0 巴	1.39	0.01	1.87	0.01		
	XIV-B	1.60	0.25	2.29	0.15	90.18	4.81	0.5 巴	1.31		1.85		1.02	1.04
								1.0 巴	1.28		1.84			
								2.0 巴	1.28		1.84			
								4.0 巴	1.26		1.83			
	XIV-C	1.69	0.07	2.69	0.22	88.88	0.75	0.5 巴	1.30		1.84		0.98	1.02
								1.0 巴	1.24		1.81			
								2.0 巴	1.25		1.82			
								4.0 巴	1.27		1.83			

图1F (续)

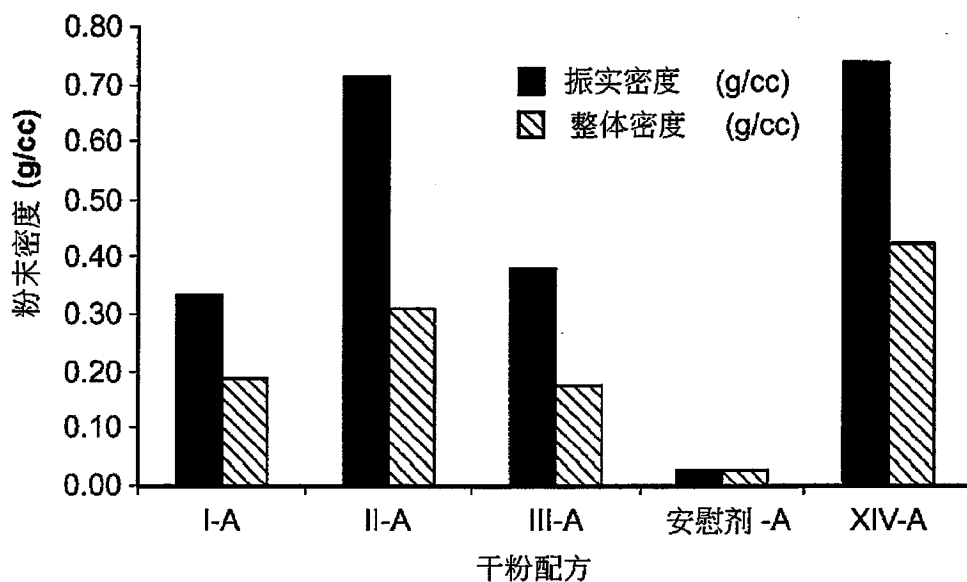


图2

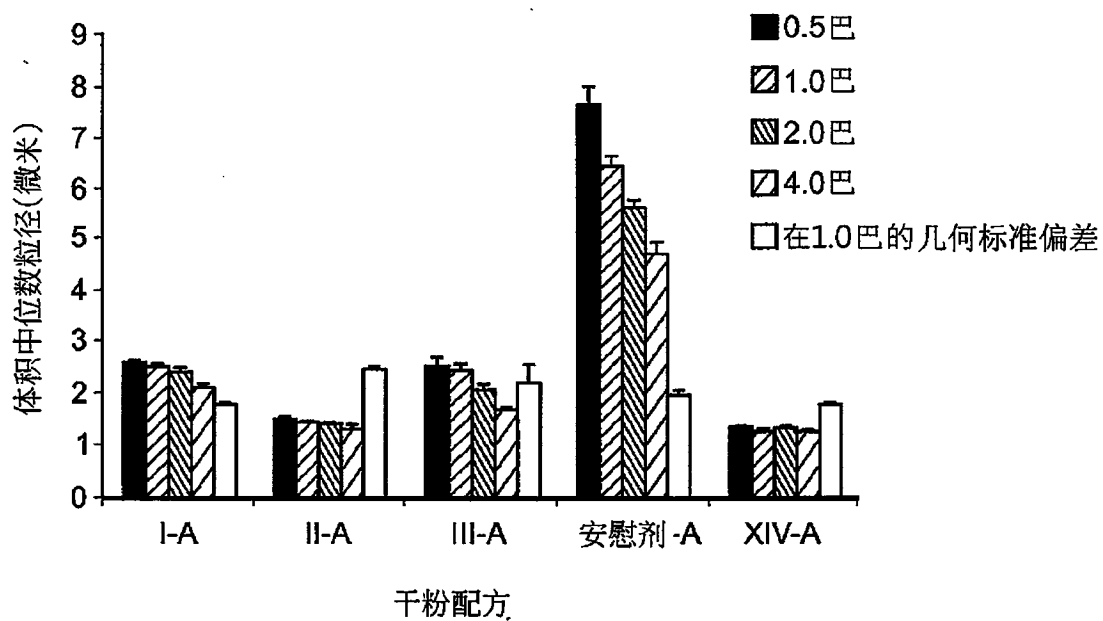


图3

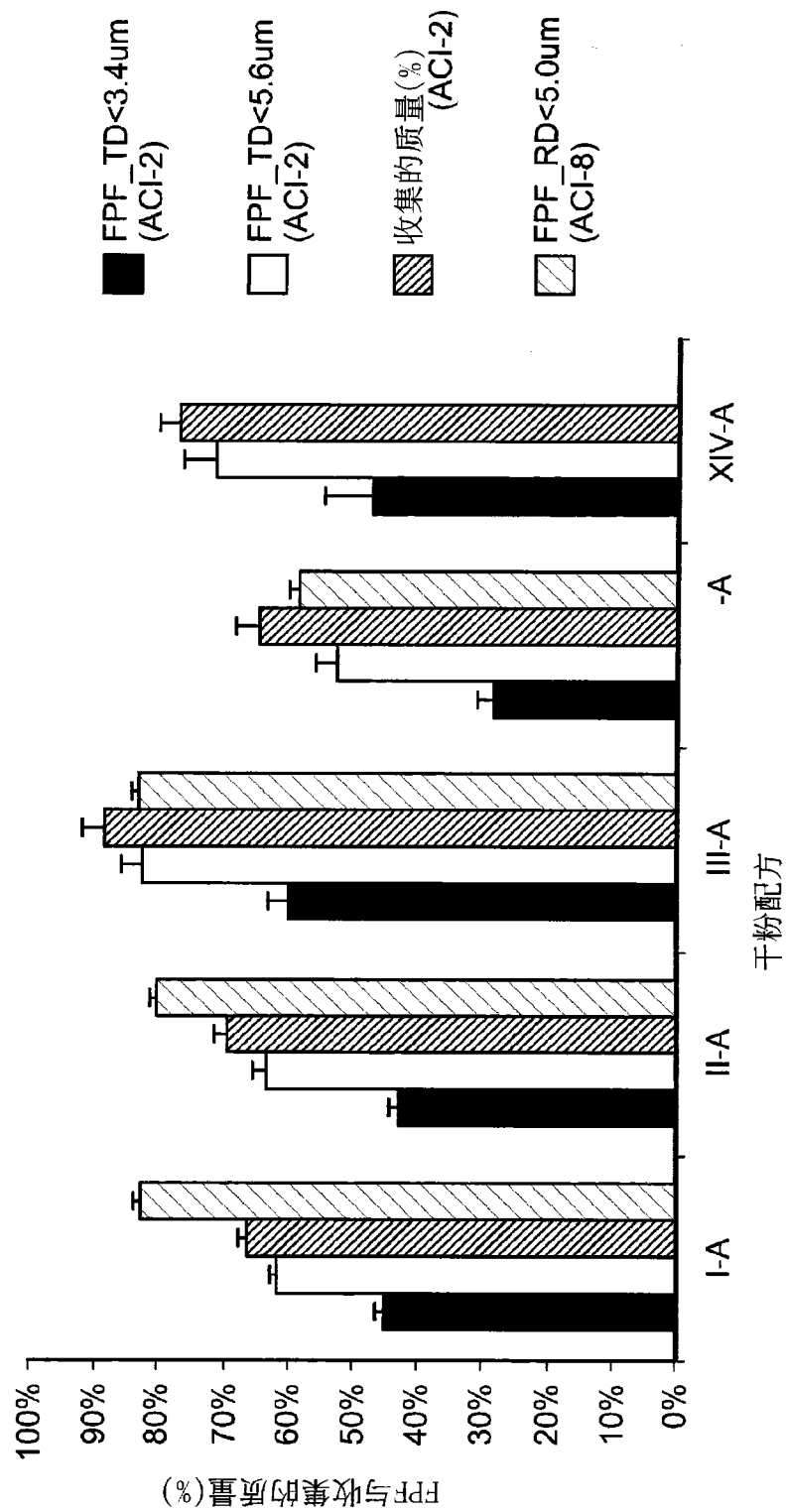


图4

图 5A

配方 I 代表样品的
扫描电子显微镜
(SEM)影像

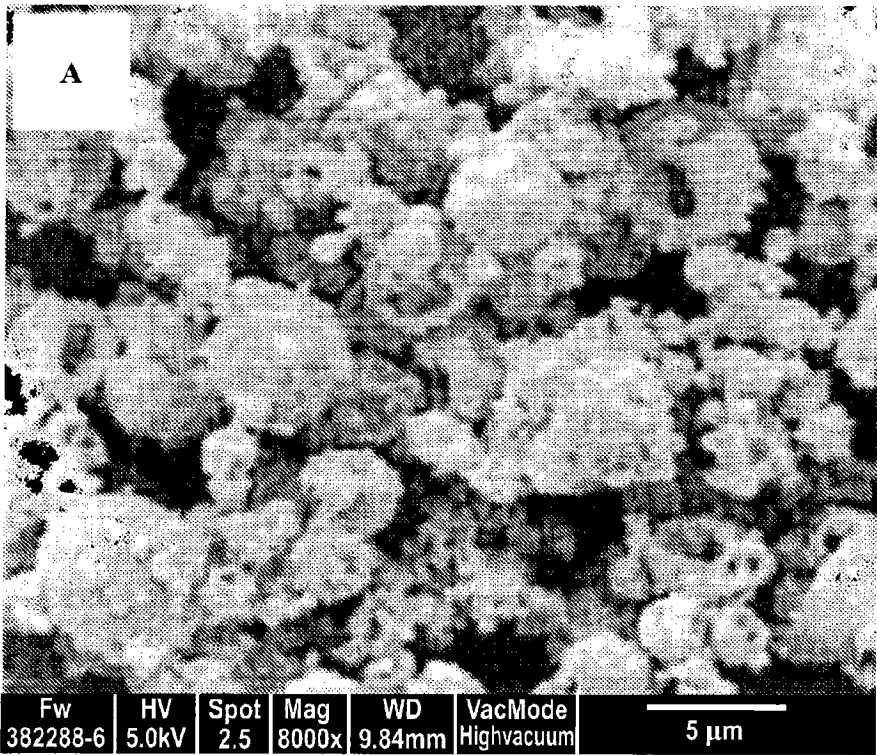


图 5B

配方 II 代表样品的
扫描电子显微镜
(SEM)影像

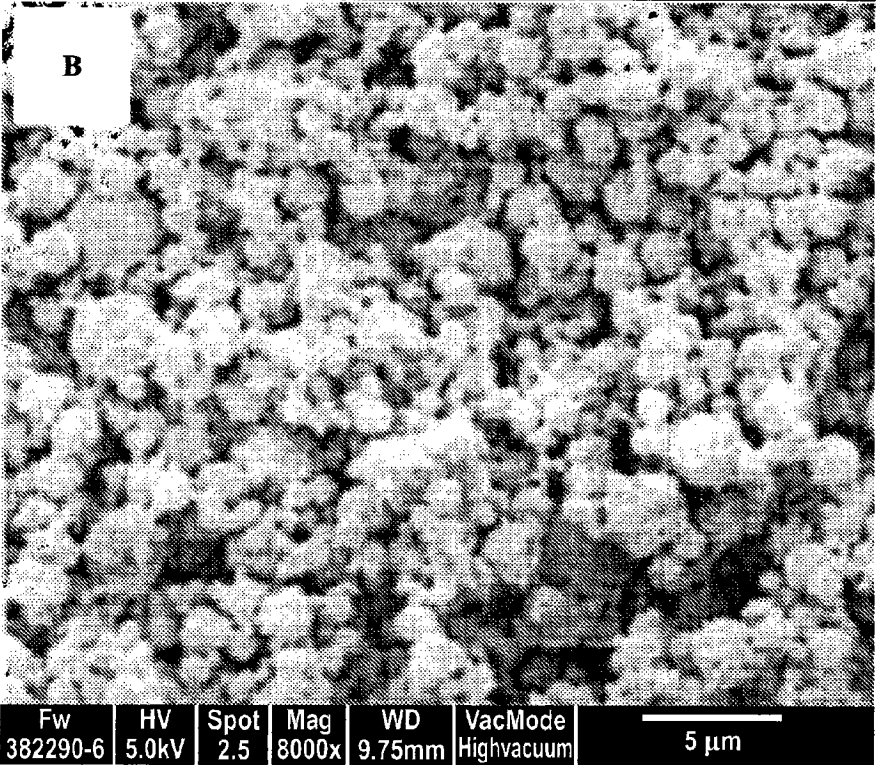


图 5C

配方 III 代表样品的扫描电子显微镜 (SEM) 影像

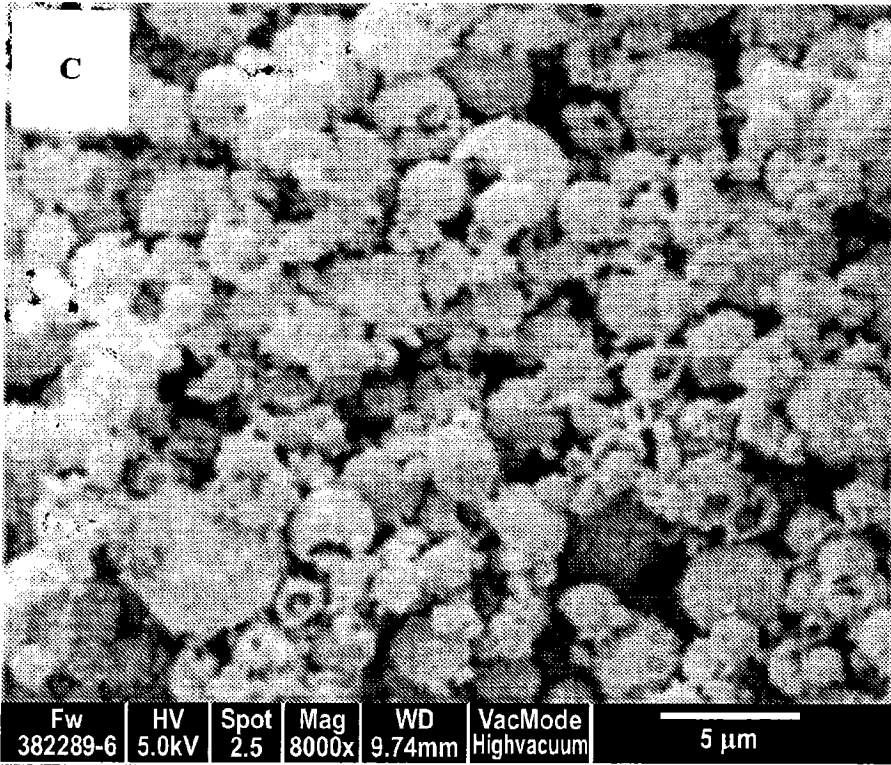
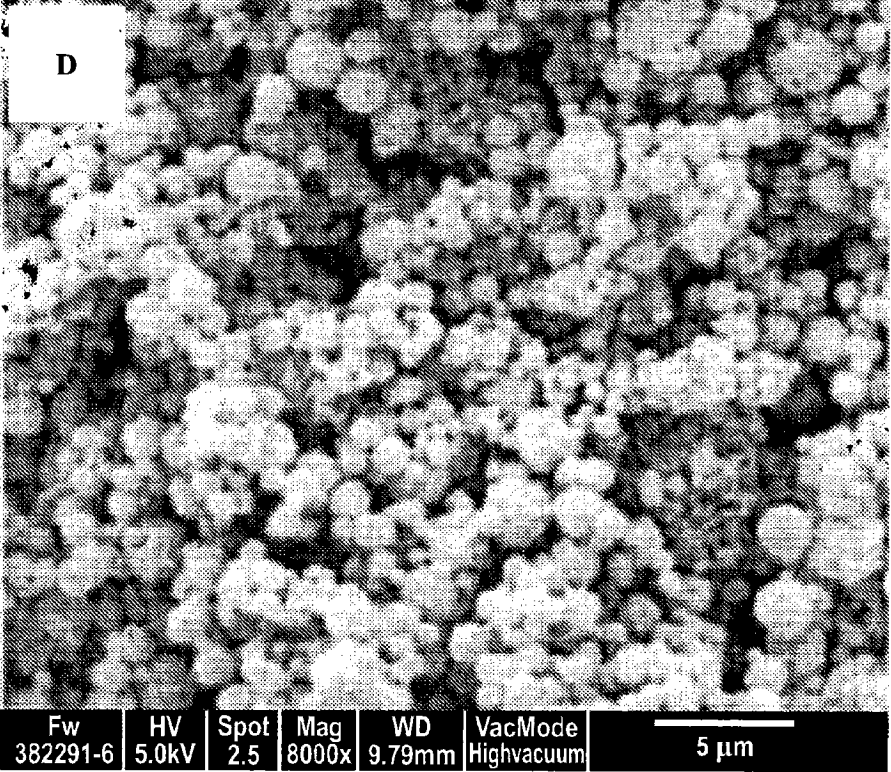


图 5D

配方 XIV 代表样品的扫描电子显微镜 (SEM) 影像



递送储存配方 1-9
性质表

配方	伴随离子	赋形剂	配方	比例	Ca2+ %	Na %	Ca:Na 比例	x50(μm) 于1巴下	几何标 准偏差 于1巴下	1/4 巴
1 (II-B)	乳酸盐	10% 白胺酸	leu:CaLact:NaCl	10: 58.6: 31.4	10.8%	12.3%	1:2	2.04	2.17	1.09
2	乳酸盐	50% 白胺酸	leu:CaLact:NaCl	50: 48.4: 1.6	8.9%	0.6%	8:1			
3	乳酸盐	10% 白胺酸	leu:CaLact:NaCl	10: 66.6: 23.4	12.2%	9.2%	1:1.3	3.39	2.25	0.95
4 (I-B)	柠檬酸盐	10% 白胺酸	leu:CaCl2:Na3Cit	10: 35.1: 54.9	12.7%	14.7%	1:2	2.88	2.11	1.21
5	柠檬酸盐	67% 白胺酸	leu:CaCl2:Na3Cit	67.1: 30: 2.9	10.8%	0.8%	8:1			
6	柠檬酸盐	无	CaCl2:Na3Cit	39:61	16.3%	0.4%	1:2			
7 (III-B)	硫酸盐	10% 白胺酸	leu:CaCl2:Na2SO4	10: 39.6: 50.4	14.3%	8.2%	1:2	3.26	2.13	1.02
8	硫酸盐	68% 白胺酸	leu:CaCl2:Na2SO4	67.6: 30: 2.4	10.8%	0.4%	8:1			
9	硫酸盐	无	CaCl2:Na2SO4	44: 56	15.9%	9.1%	1:2			

配方	Spraytec dV50 (μm)	Spraytec 几何标 准偏差	水 %
1 (II-B)	2.85	3.16	6.58%
2	6.14	2.71	
3	4.82	3.10	5.21%
4 (I-B)	6.97	3.29	
5	8.39	3.08	
6	6.38	3.41	7.21%
7 (III-B)	4.61	3.27	
8	21.23	3.01	
9	8.20	3.55	6.53%

图6A

馈送储存配方 1-9
性质表

配方	粉末重量 μm	发散剂量 %	FPF_TD <3.4 μm %	FPF_TD <5.6 μm %	收集的 质量%	产率%	振实 密度 (g/cc)
1 (II-B)	25.86	100.00%	35.55%	55.42%	61.12%	73.26%	0.89
2	15.10	98.86%	24.93%	48.92%	62.69%	34.06%	0.46
3	30.03	99.85%	18.00%	37.52%	58.12%	85.11%	0.74
4(I-B)	25.84	99.45%	33.25%	49.17%	61.16%	82.72%	0.26
5	25.16	99.68%	11.47%	27.47%	47.73%	n/a	0.42
6	25.34	100.00%	9.47%	20.19%	36.09%	83.53%	0.32
7 (III-B)	23.15	99.38%	47.37%	62.00%	72.27%	72.57%	0.42
8	25.10	98.05%	13.15%	25.24%	47.68%	n/a	0.22
9	25.32	100.00%	8.62%	19.42%	38.54%	54.91%	0.49

图6B

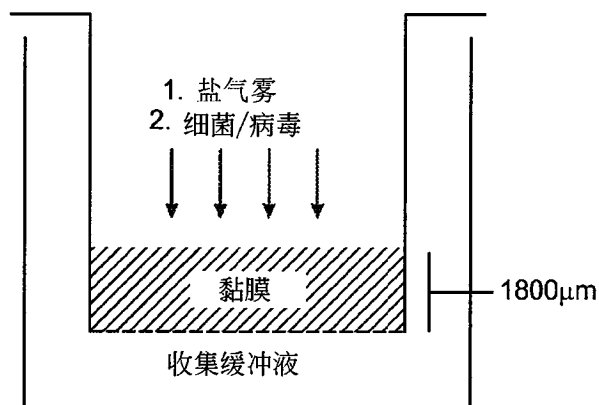


图7

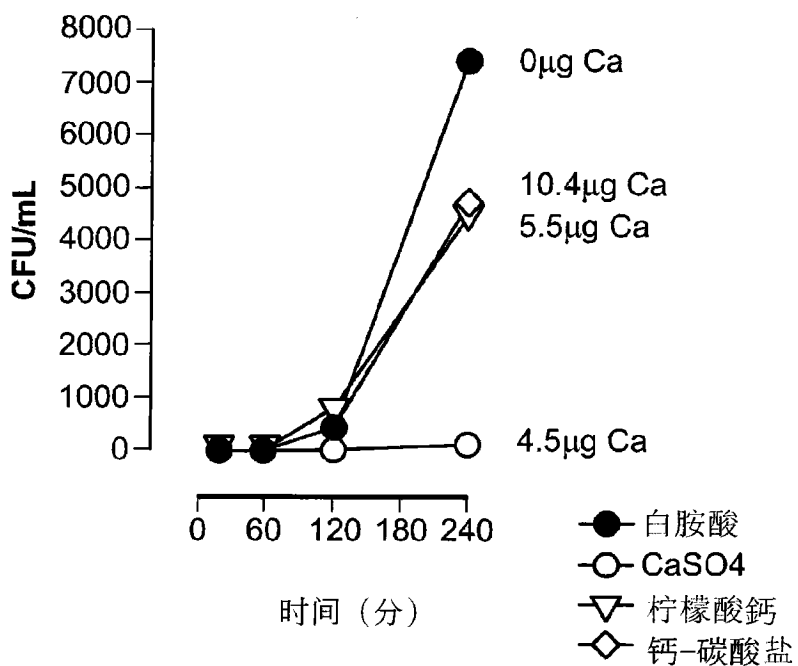


图8A

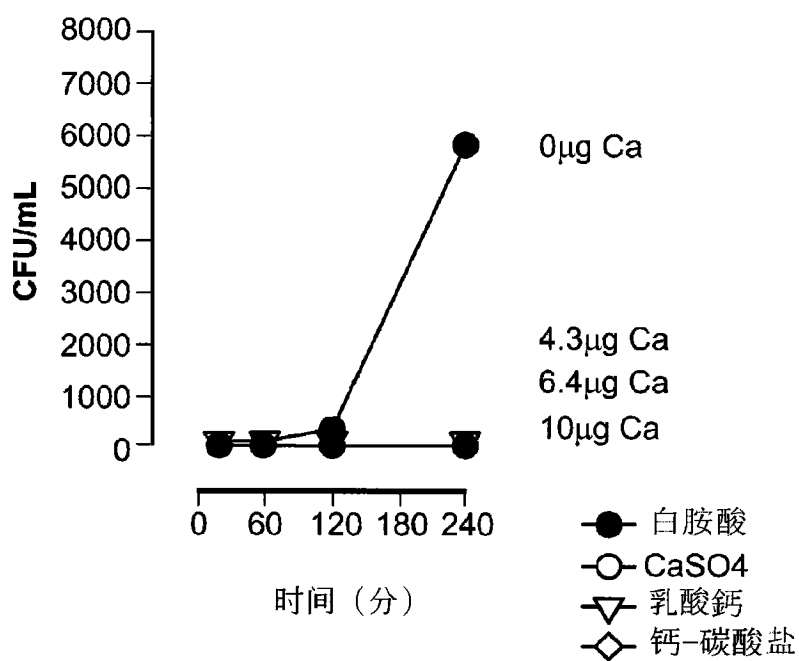


图8B

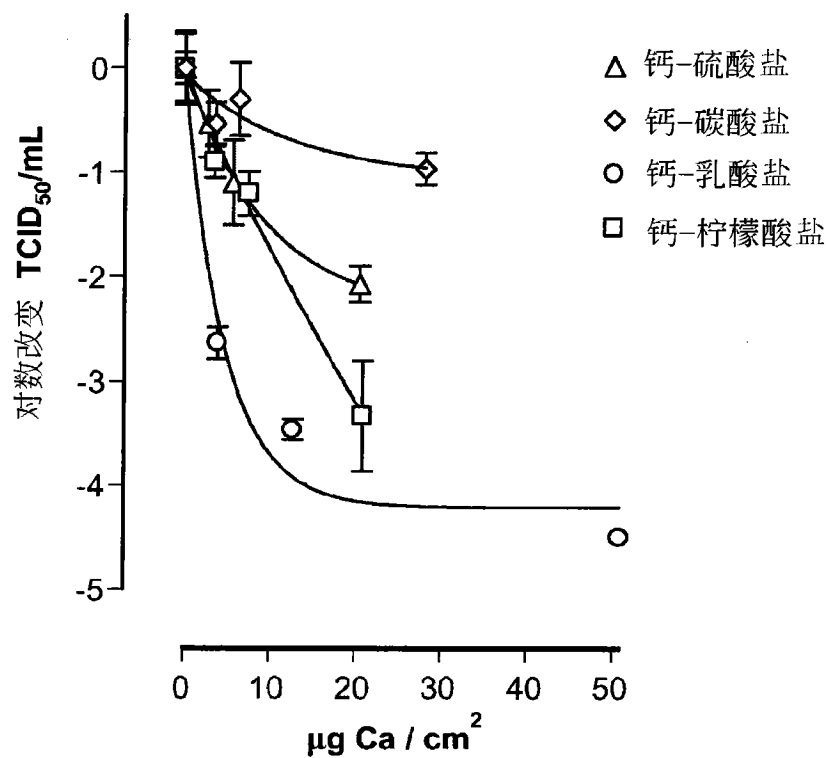


图9

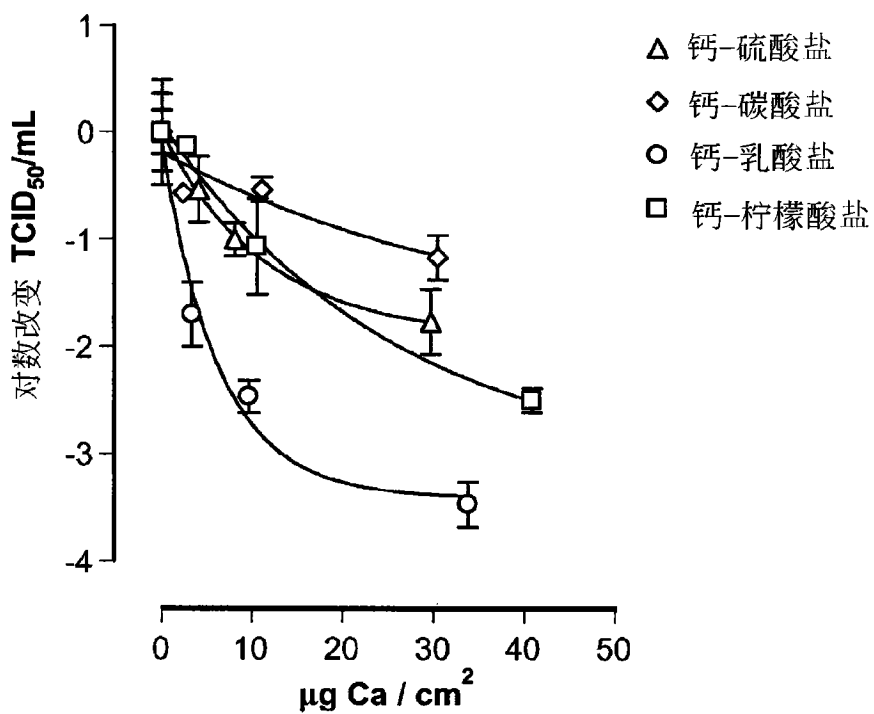


图10

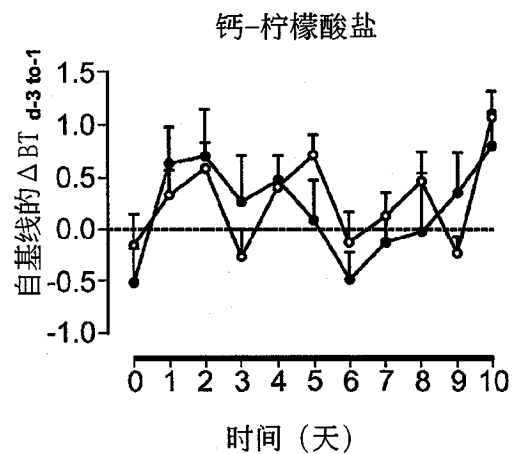


图11A

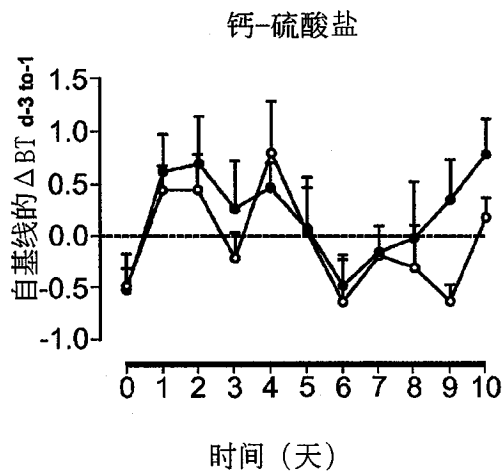


图11B

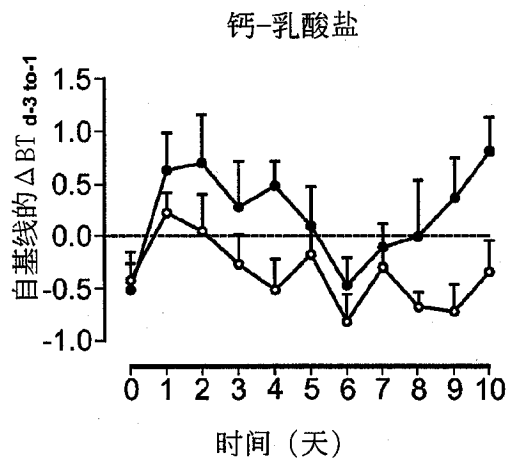


图11C

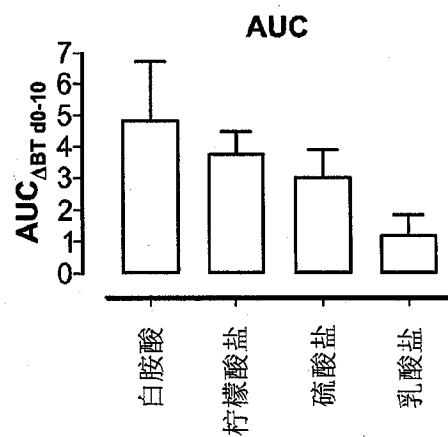


图11D

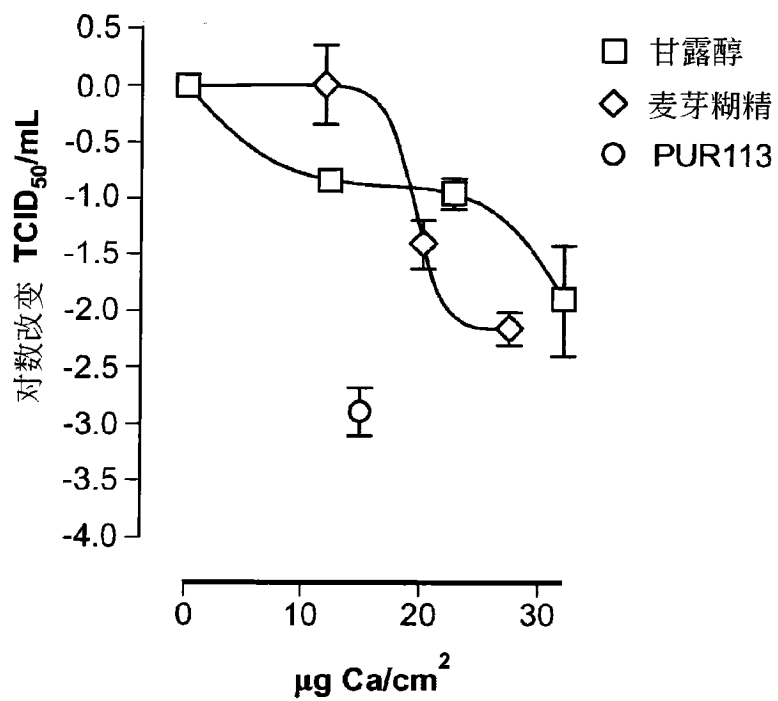


图12

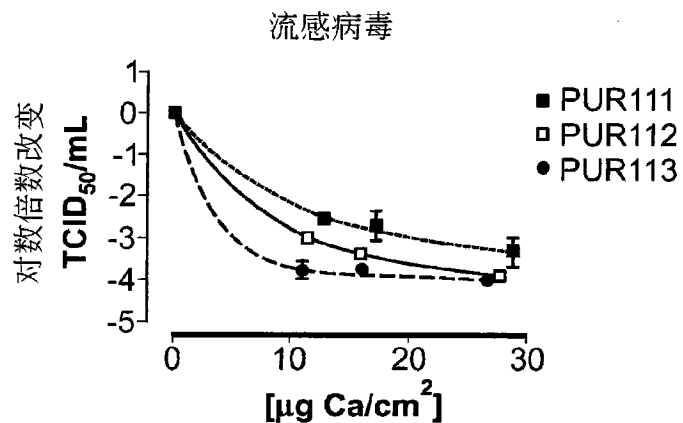


图13A

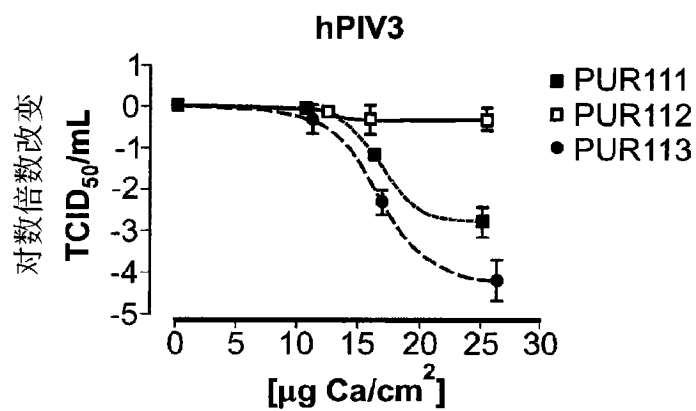


图13B

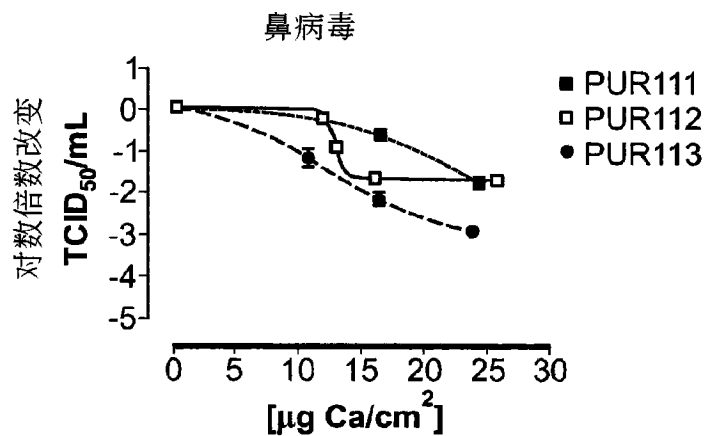


图13C

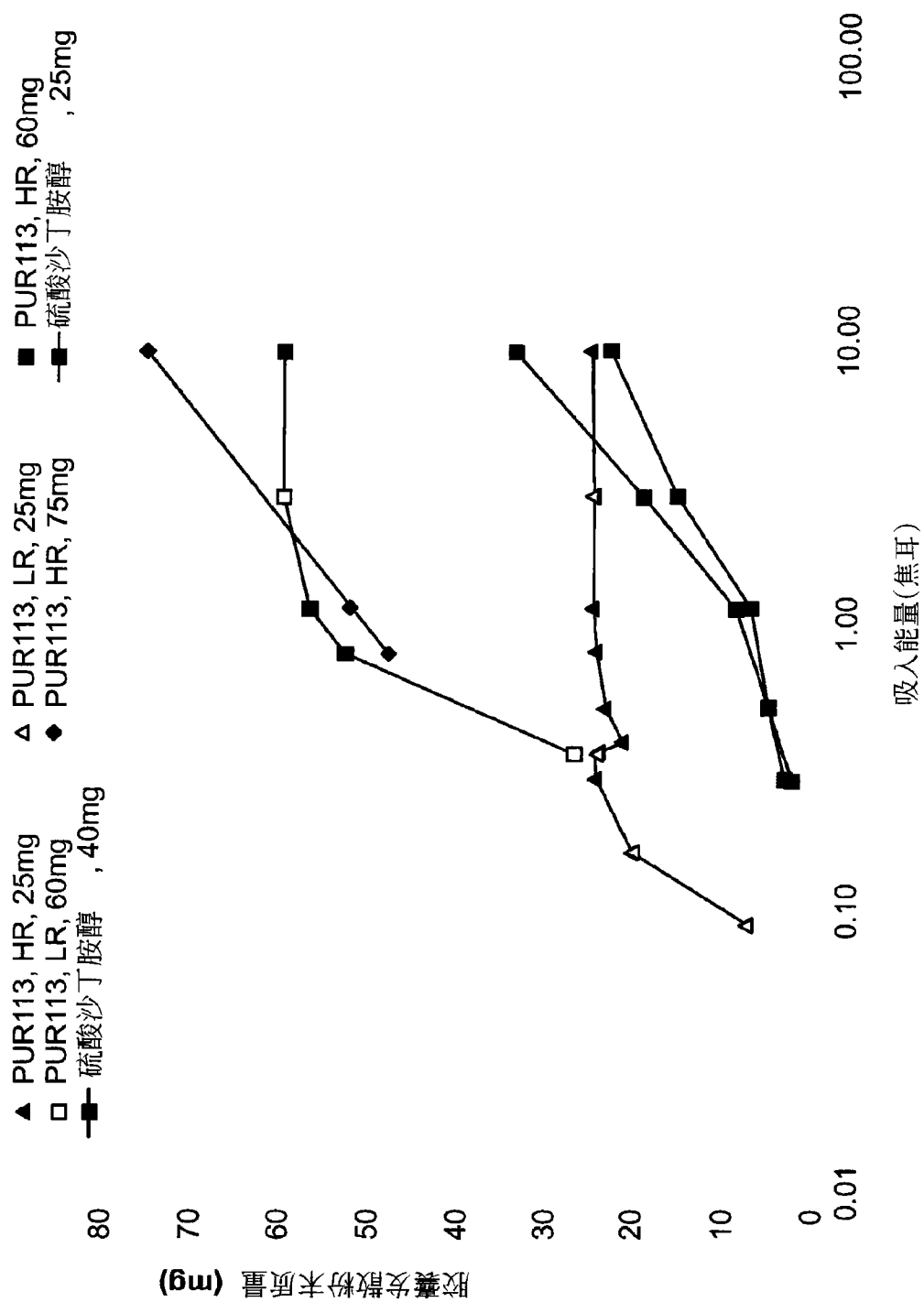


图14

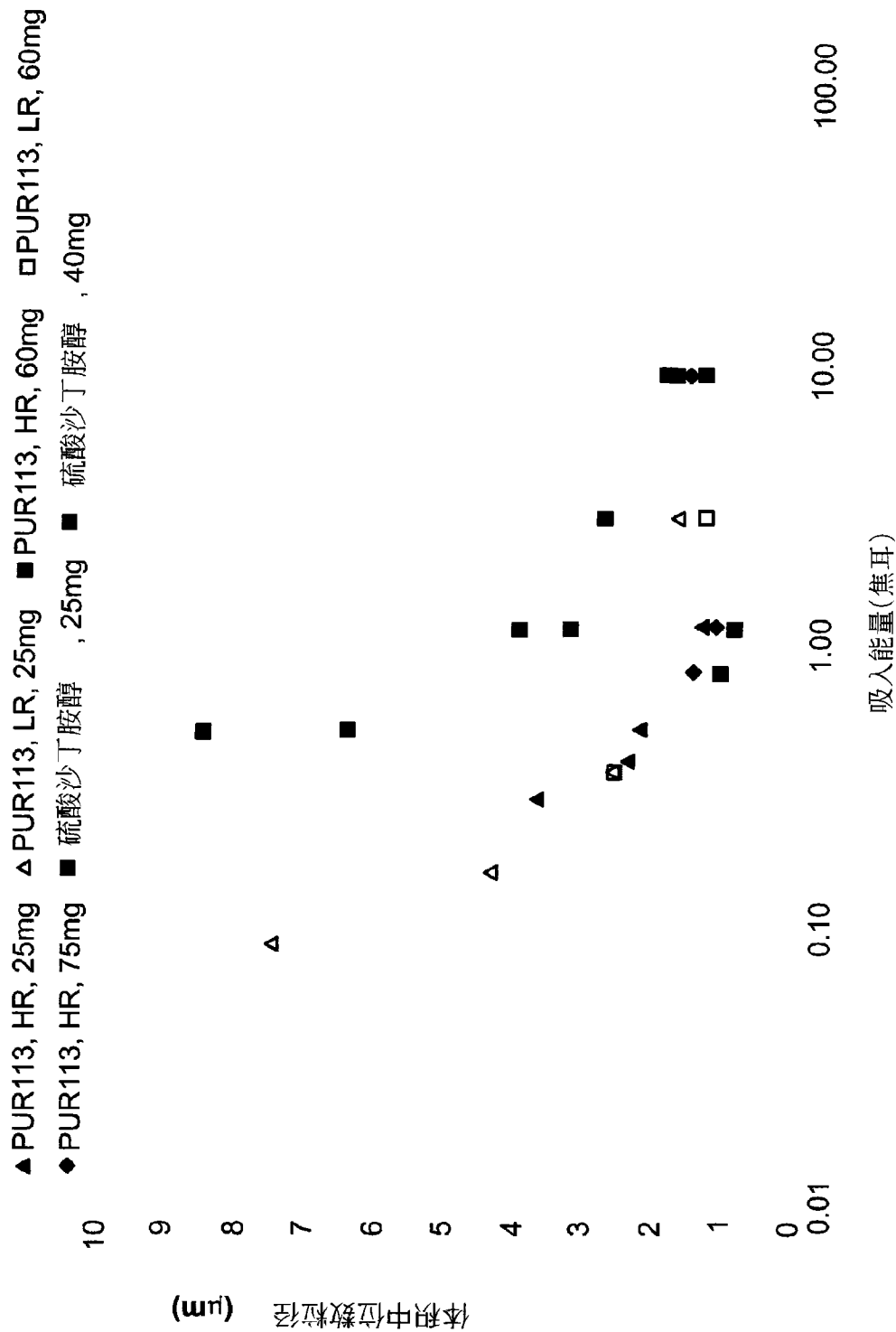


图15

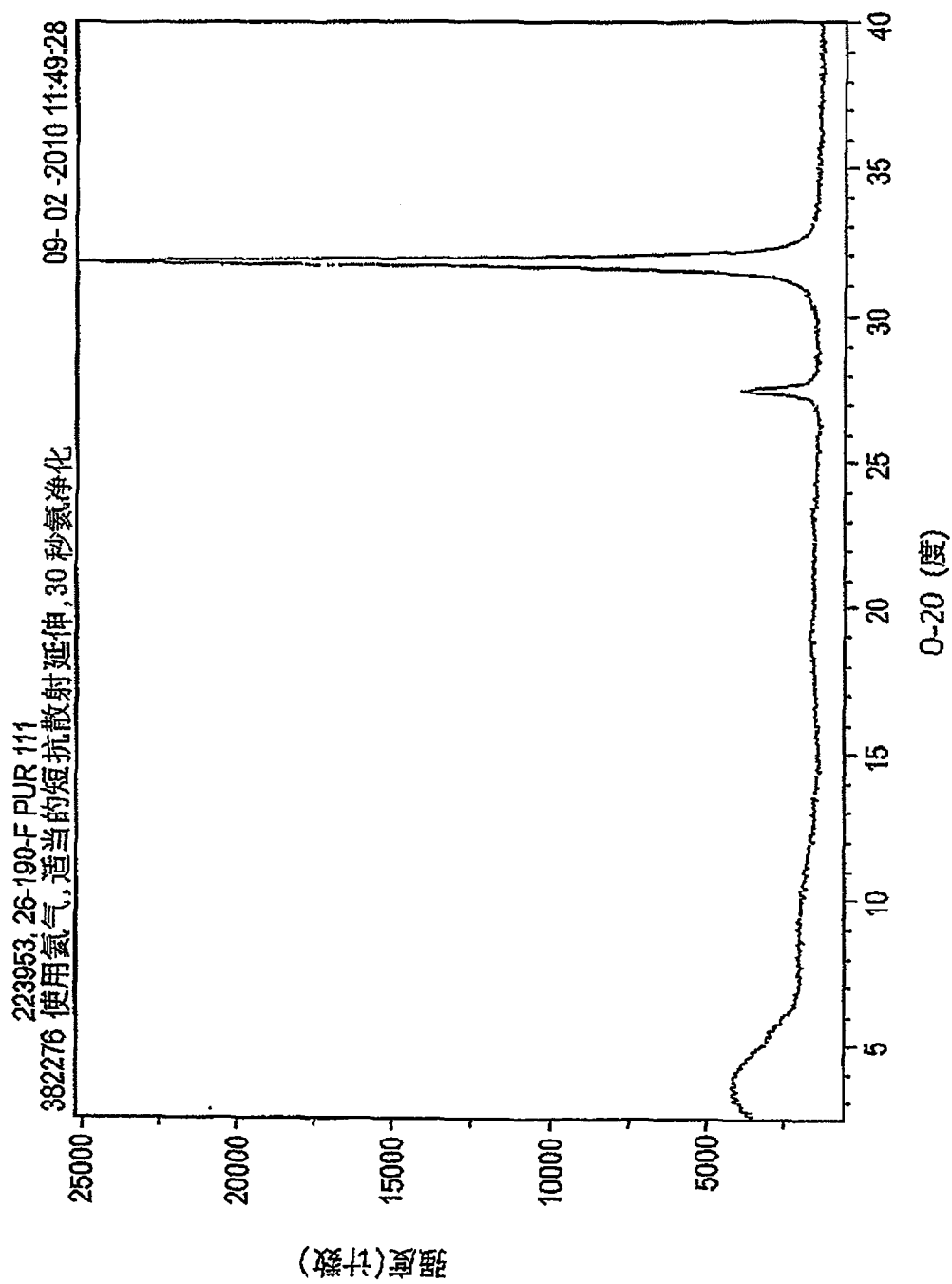


图16

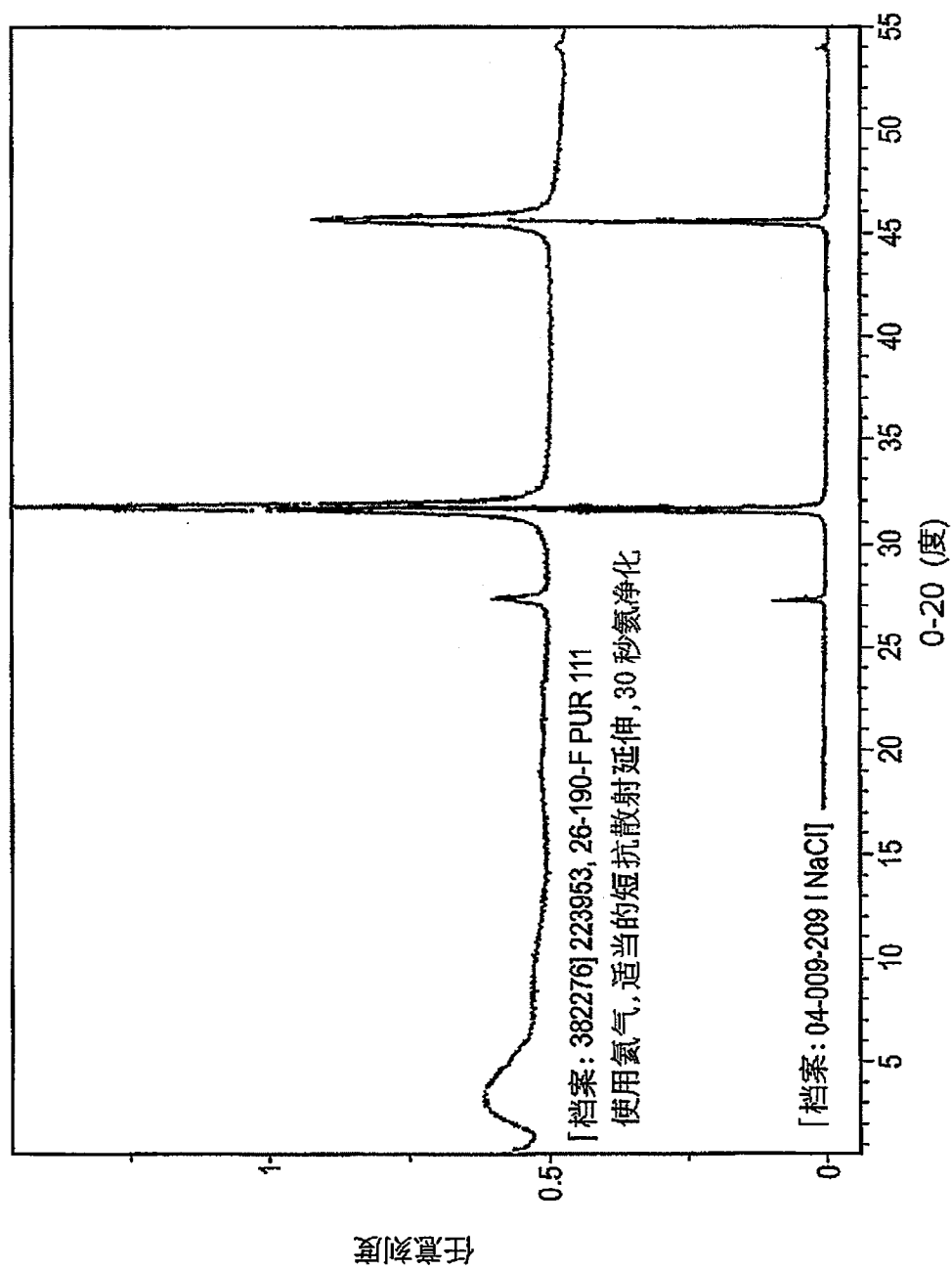


图17

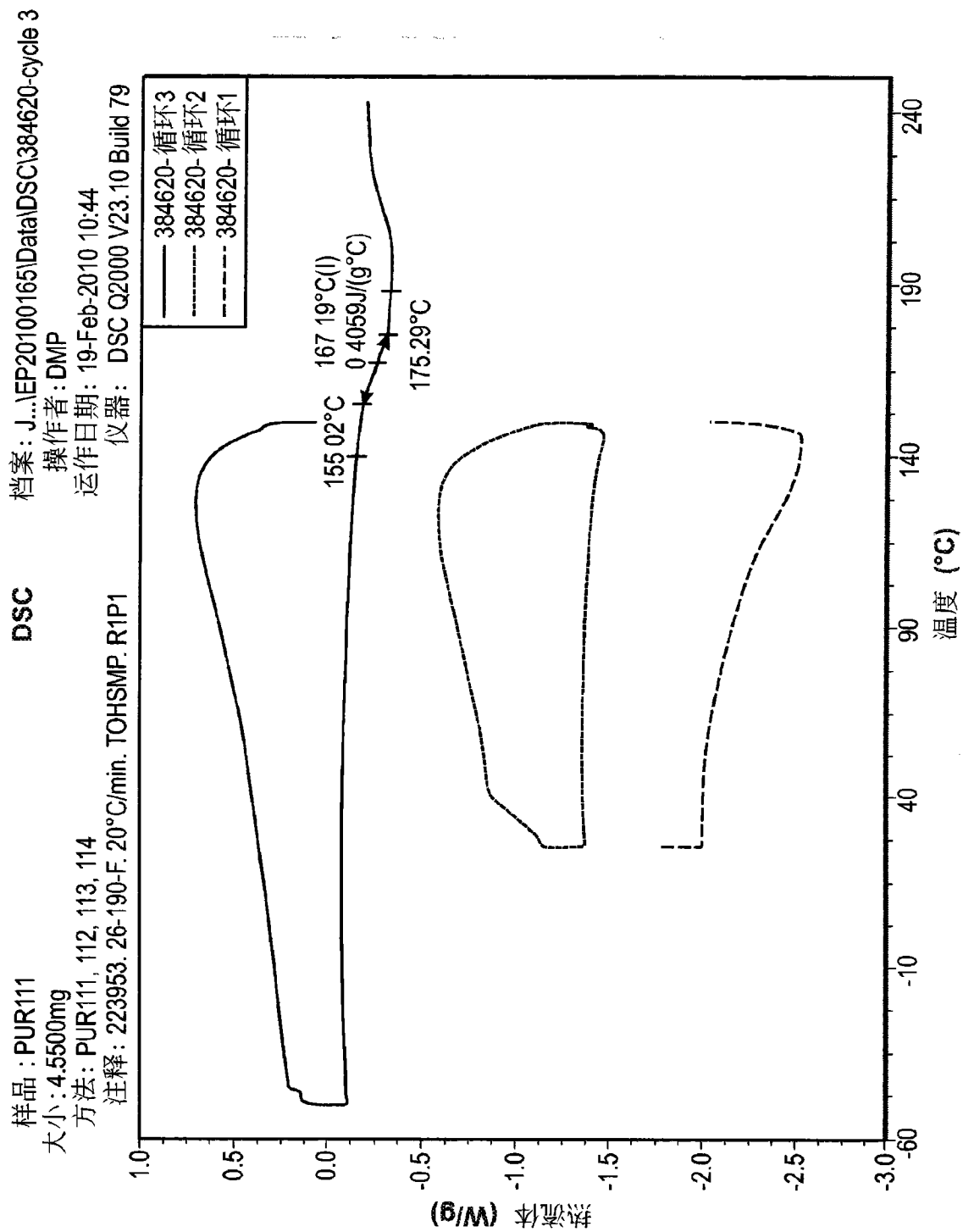


图18

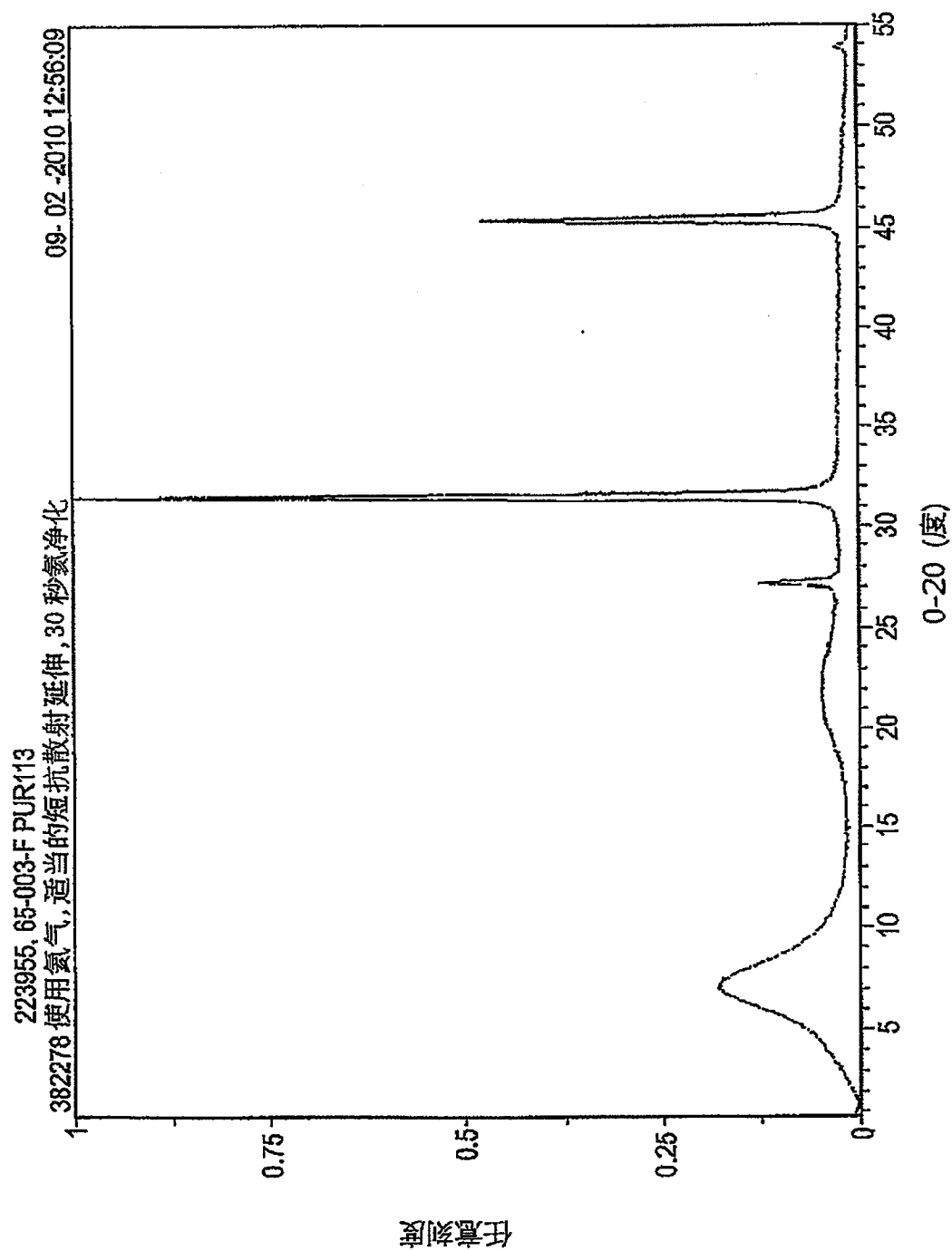


图19

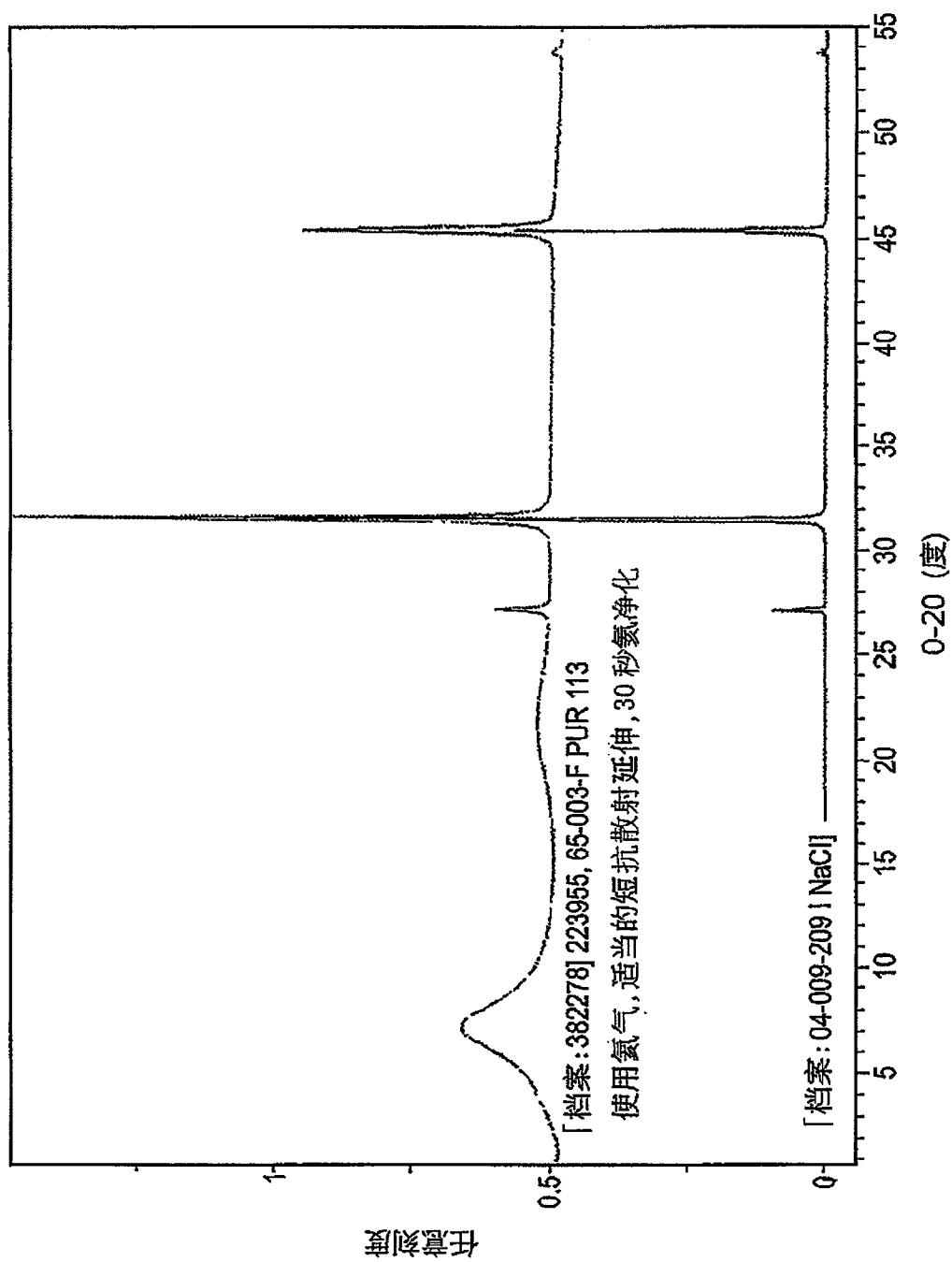


图20

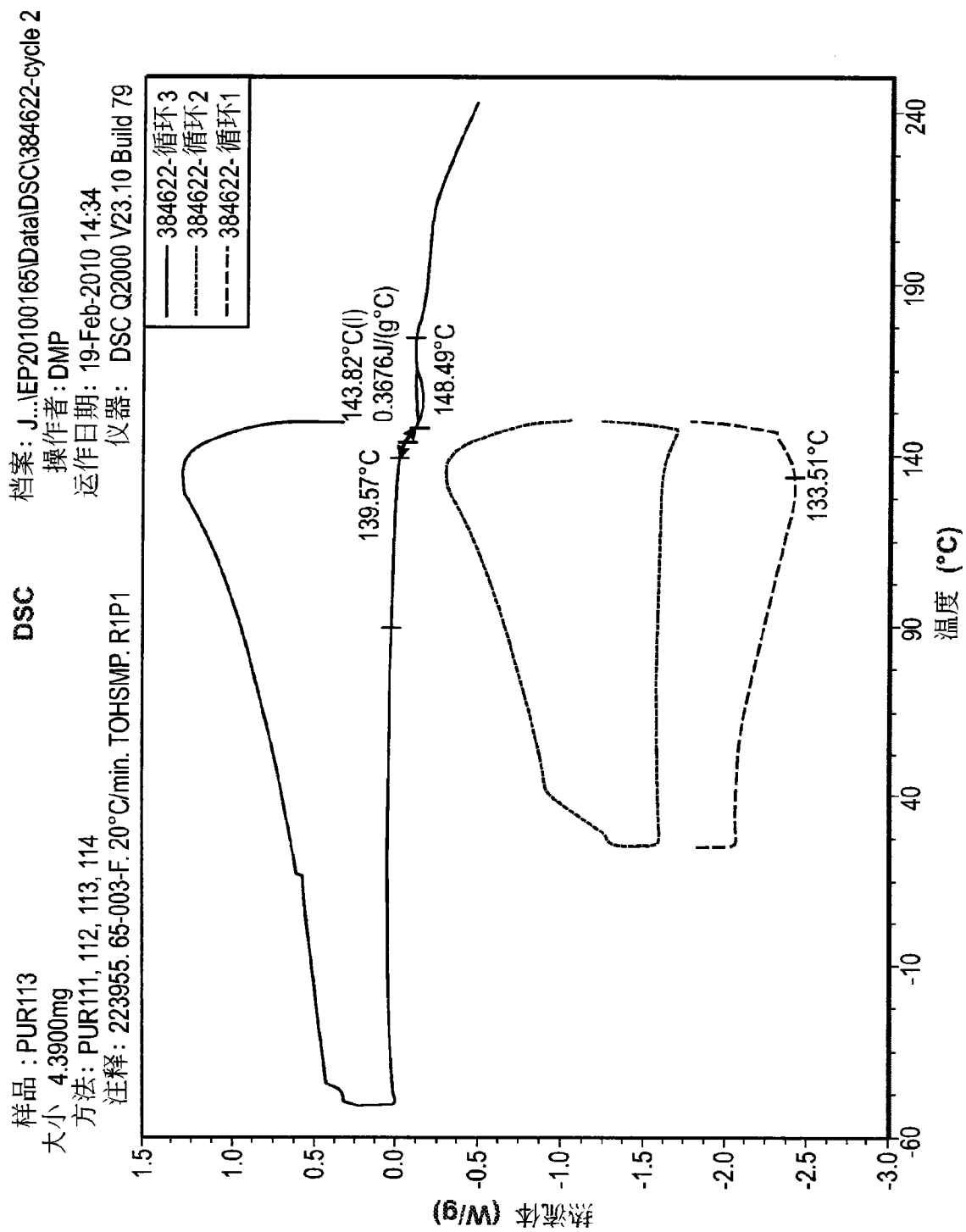


图21

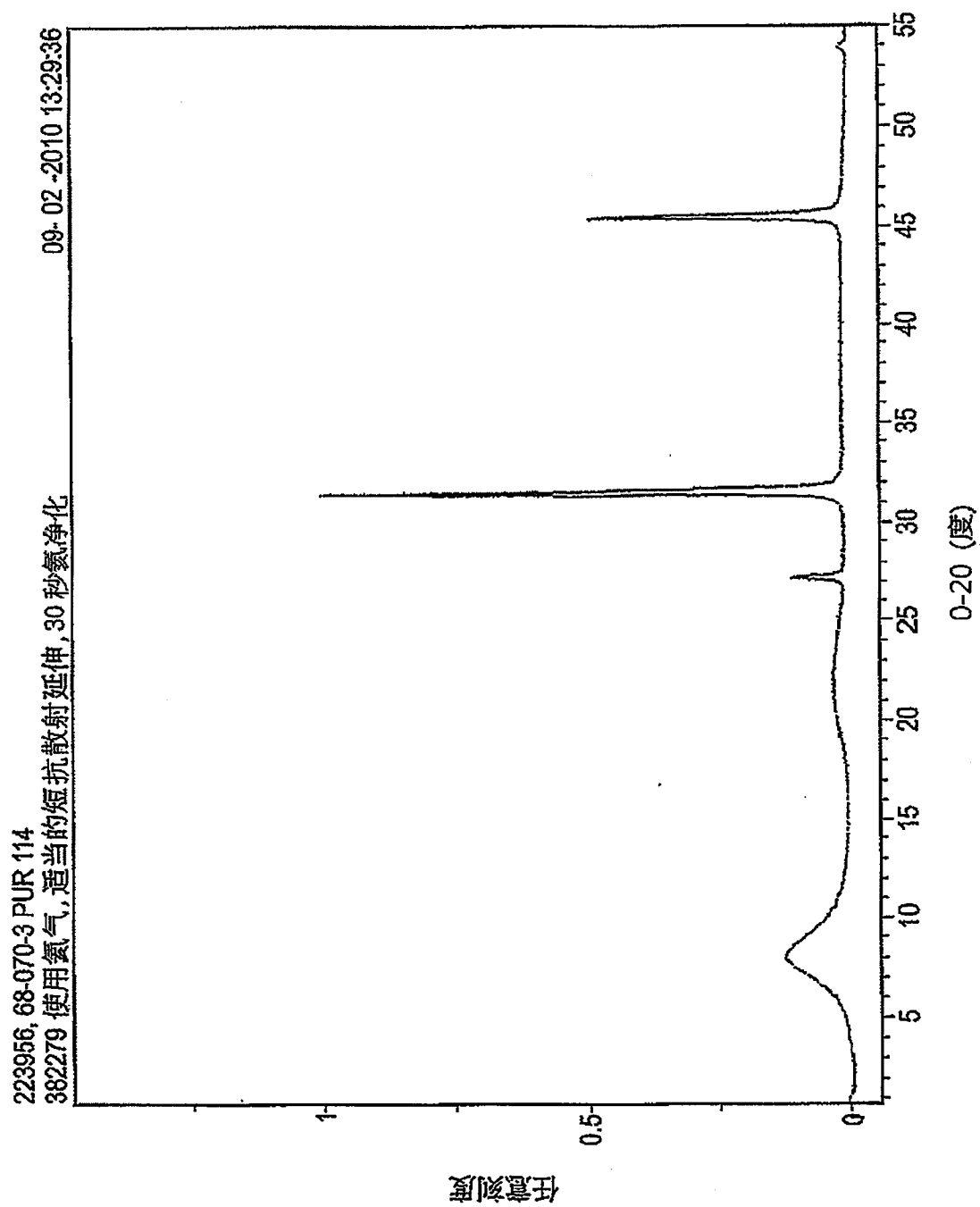


图22

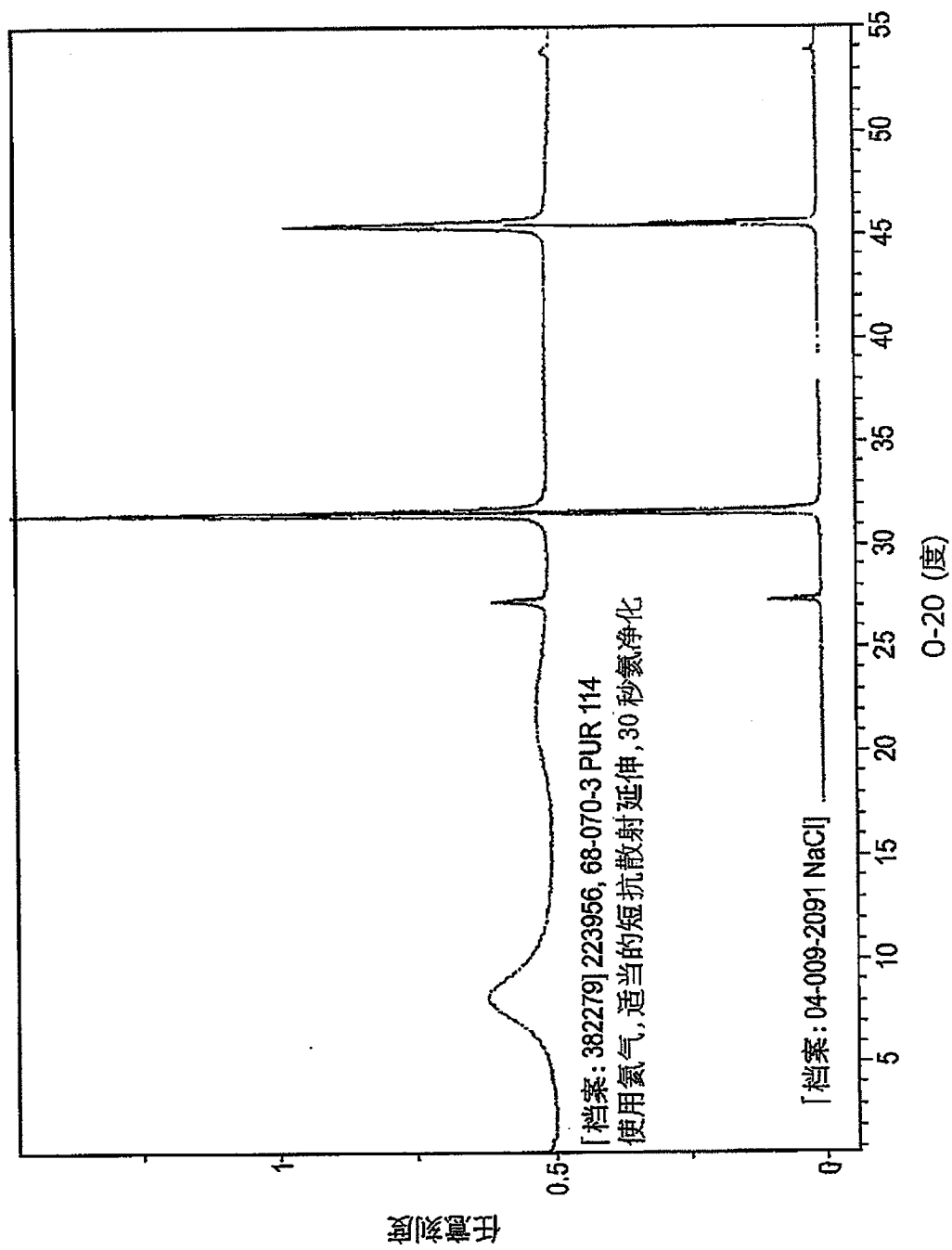


图23

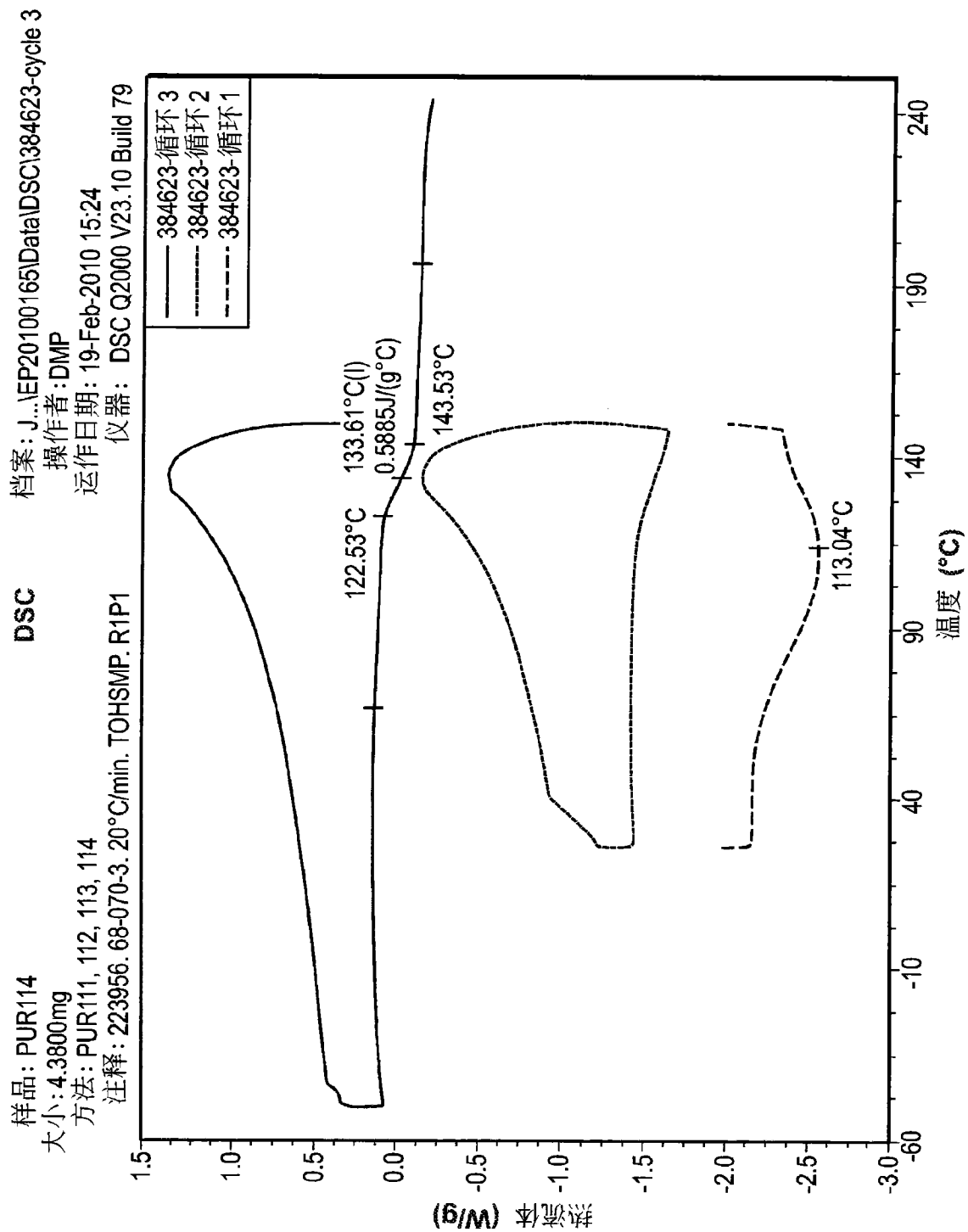


图24

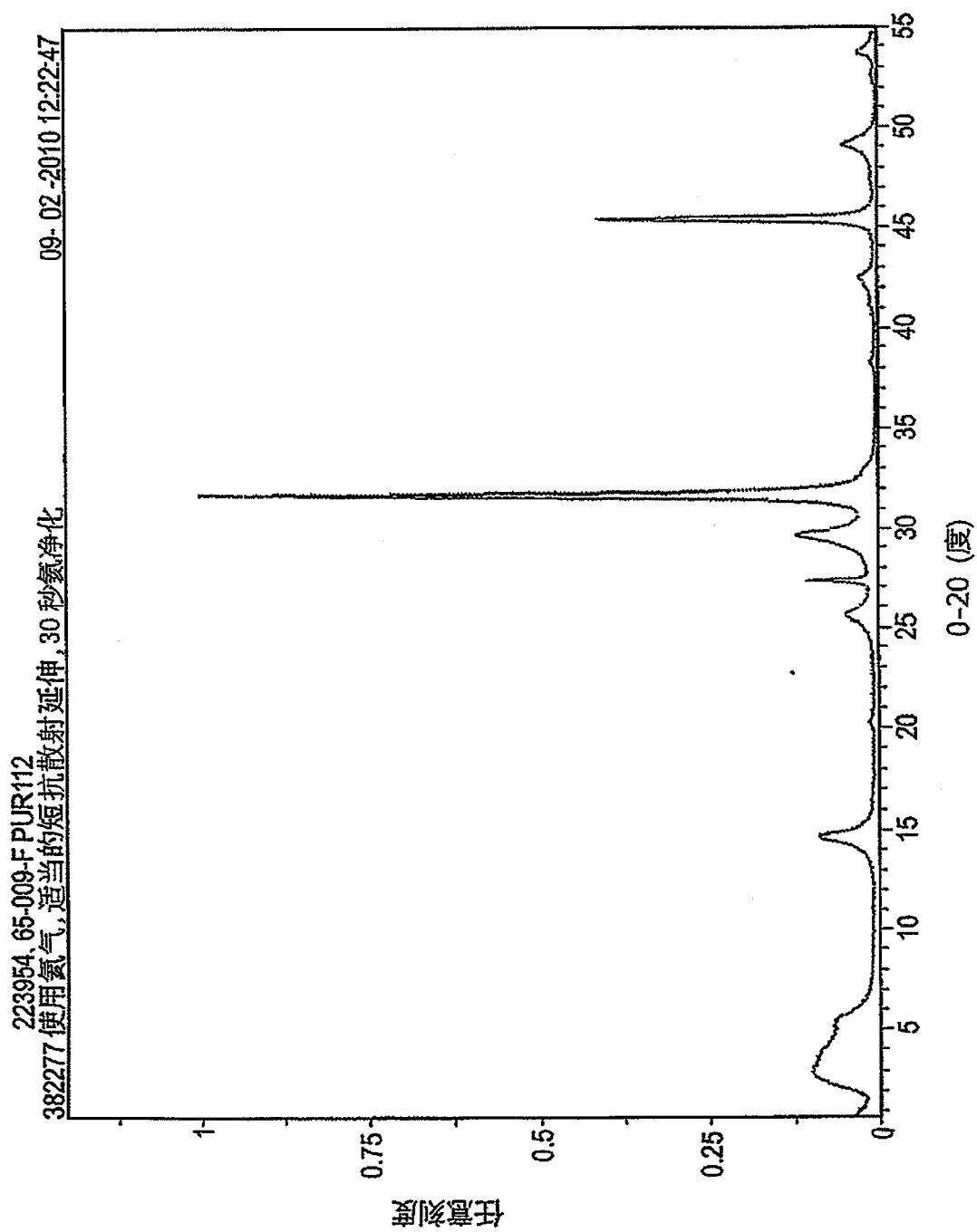


图25A

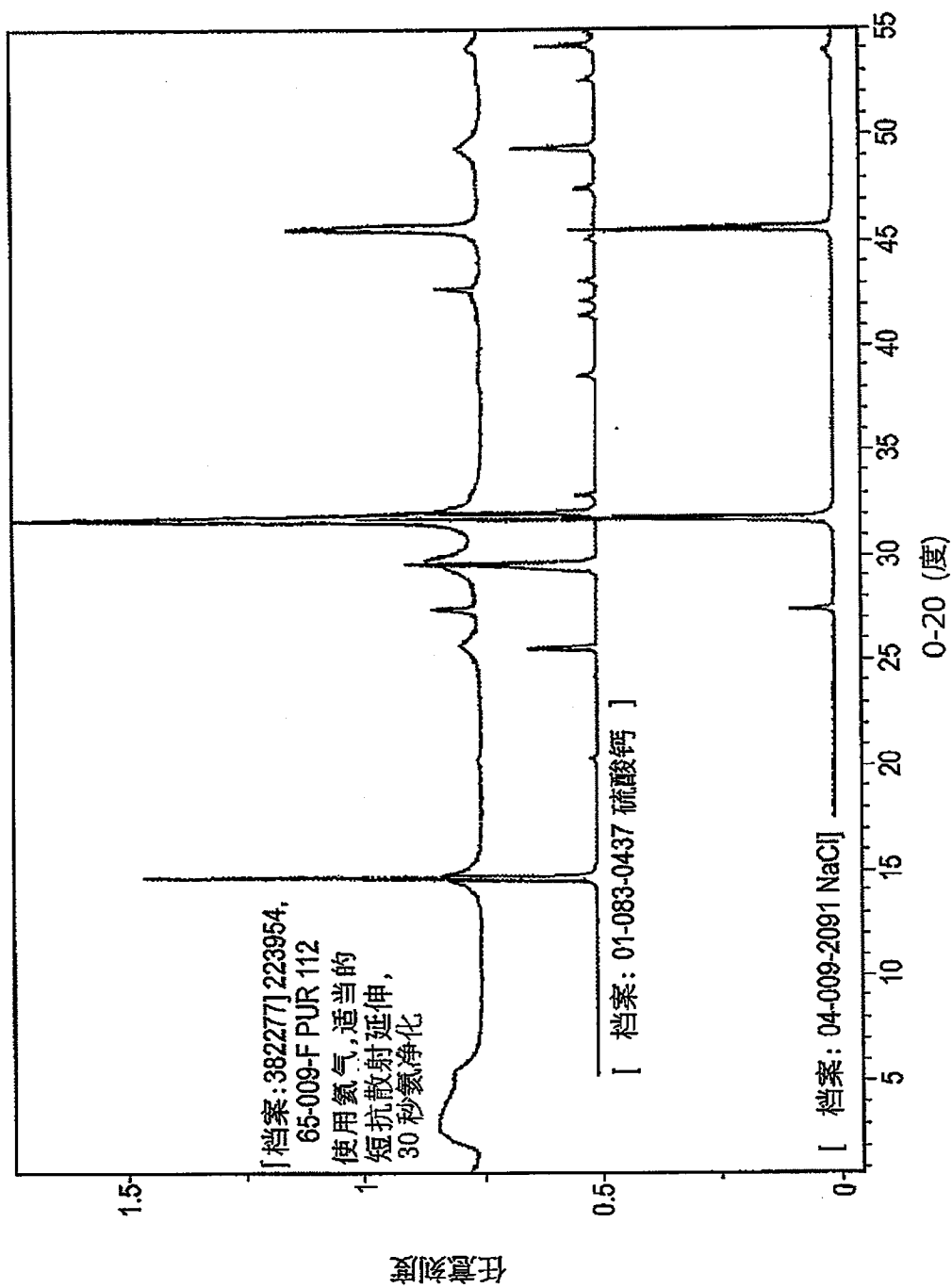


图25B

样品: PUR112
大小: 4.9600mg
方法: PUR111, 112, 113, 114
注释: 223954. 65-009-F. 20°C/min. TOHSMP. R1P1

DSC

档案: J:\EP20100165\Data\DSC\384621-cycle 3

操作者: DMP
运作日期: 19-Feb-2010 11:44

仪器: DSC Q2000 V23.10 Build 79

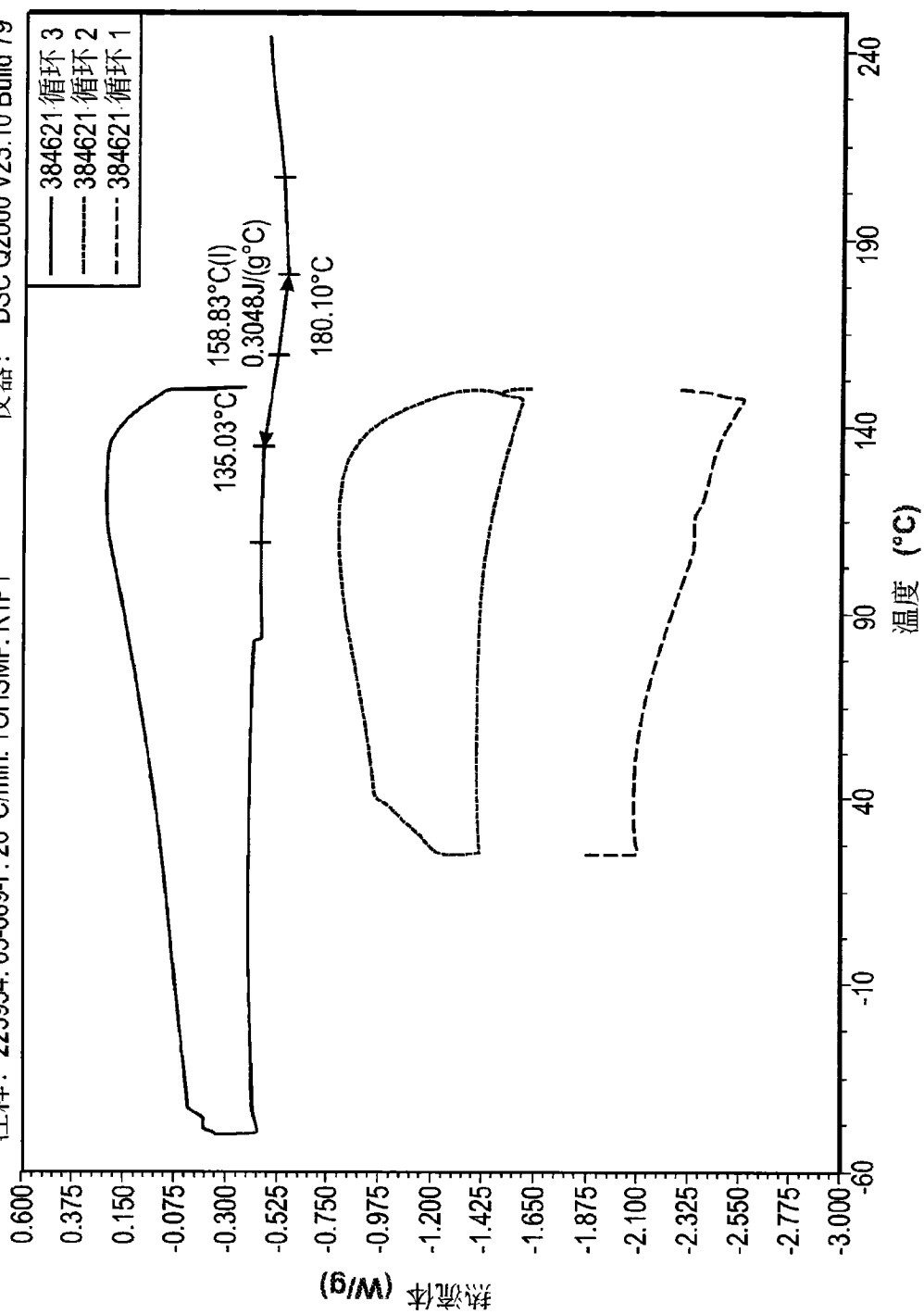


图26

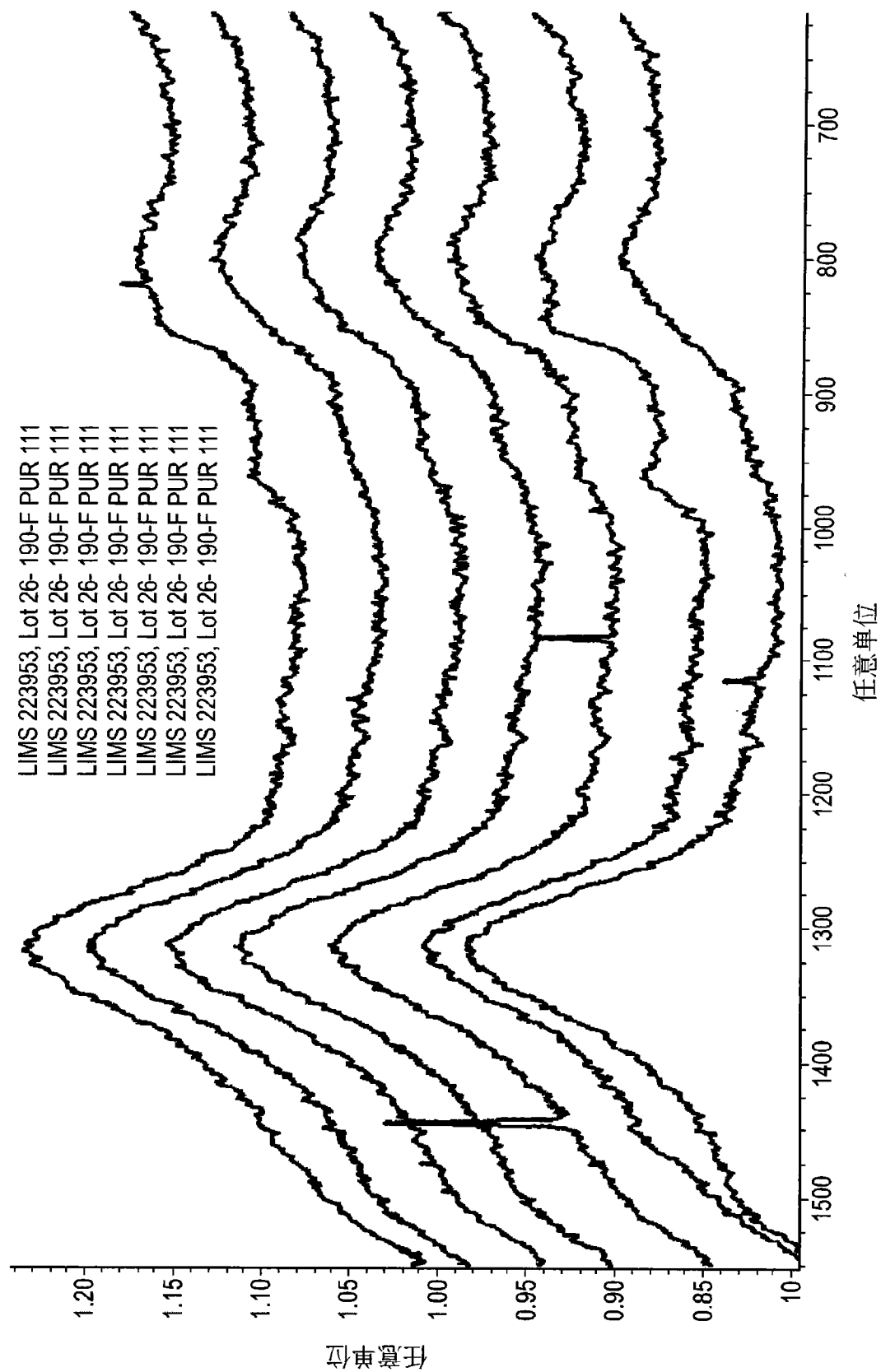


图27A

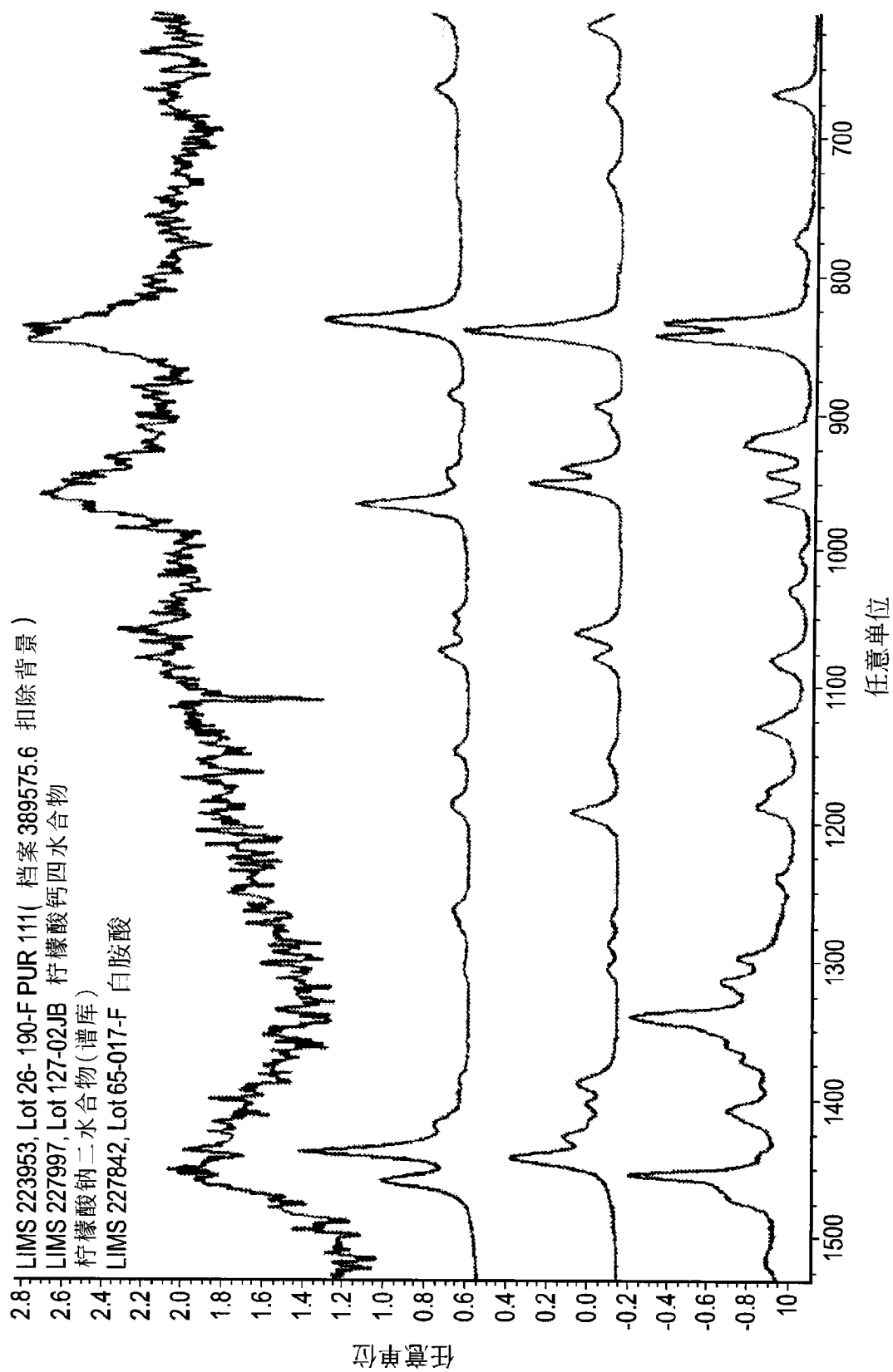


图27B

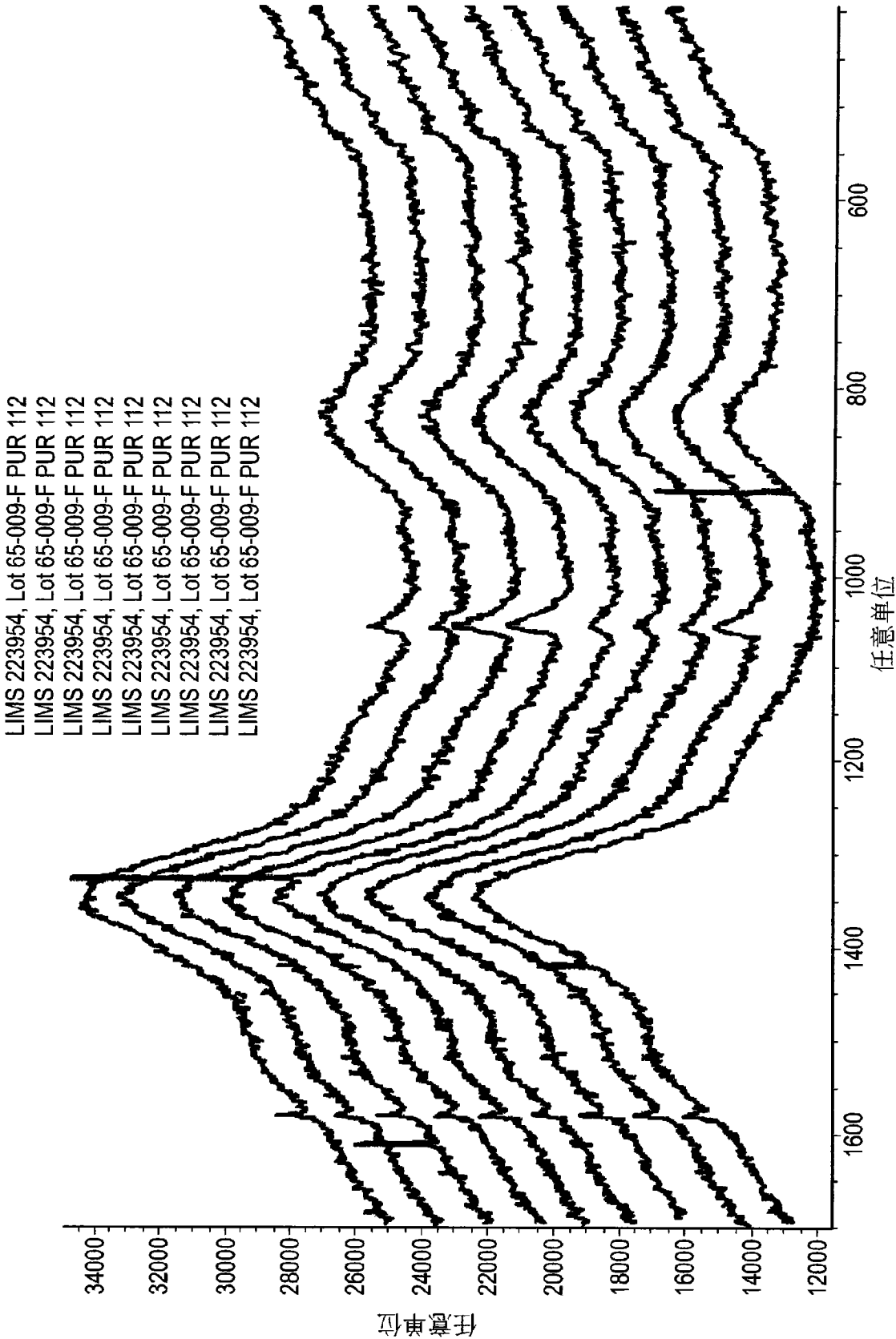


图27C

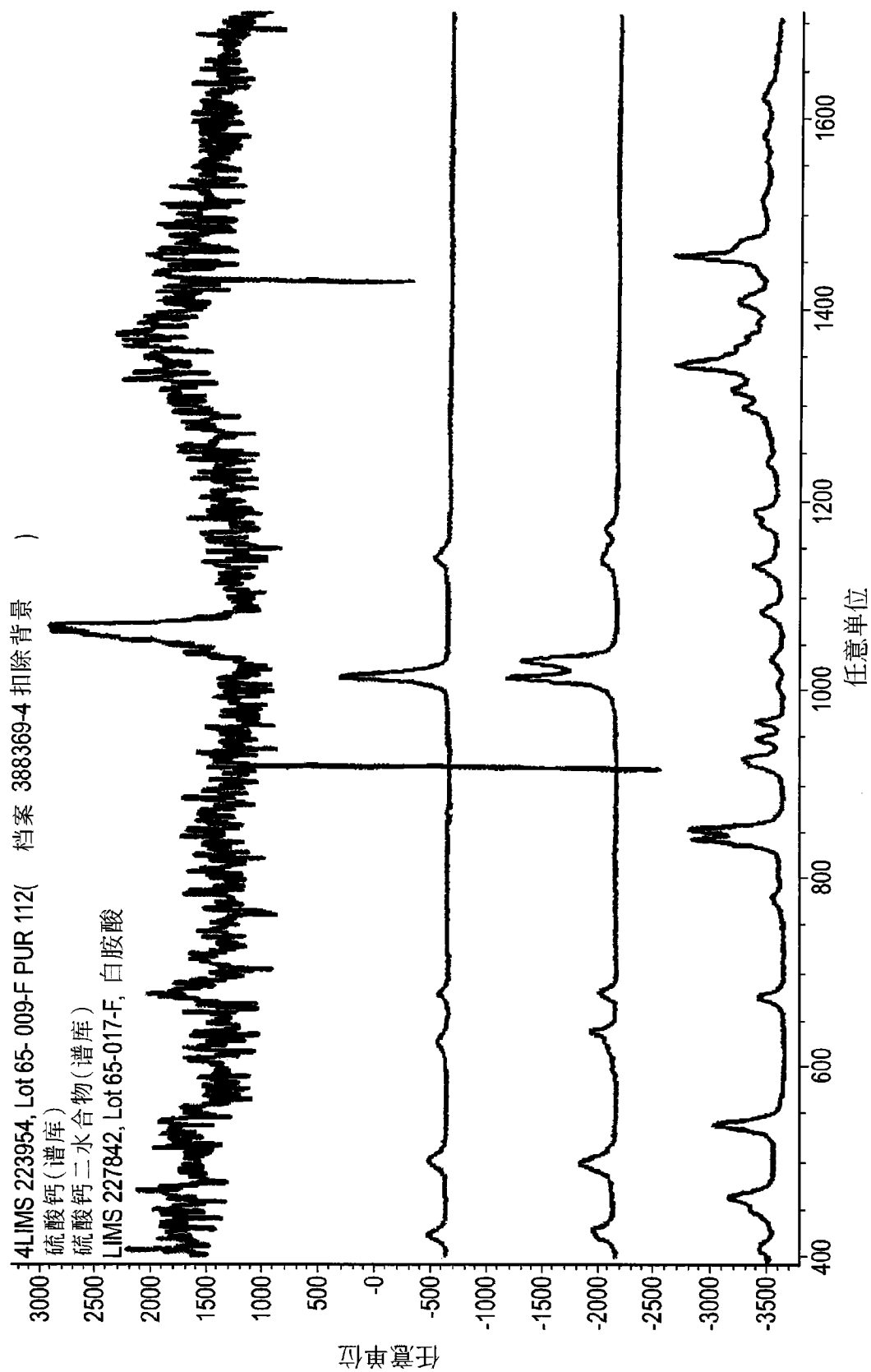


图27D

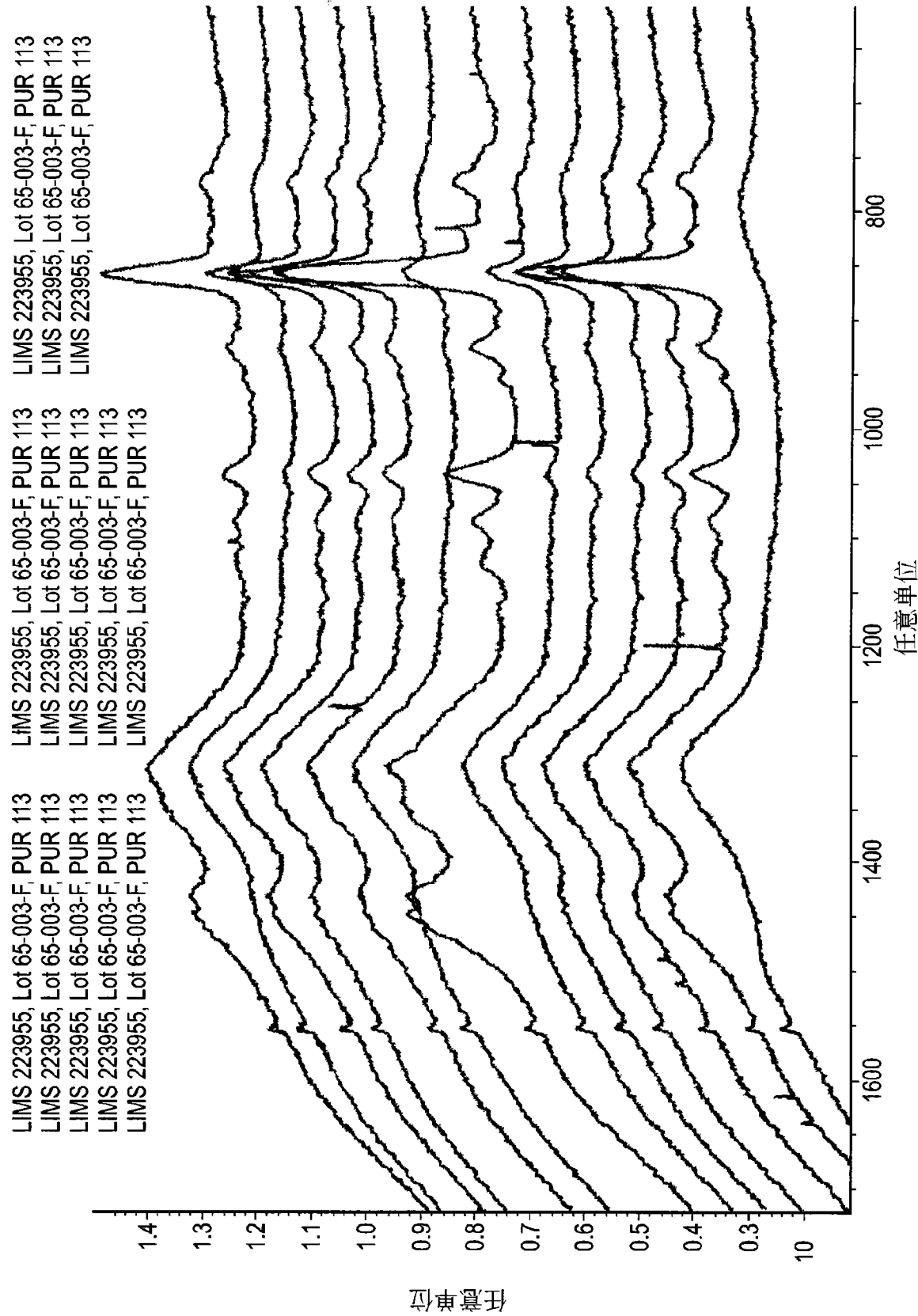


图27E

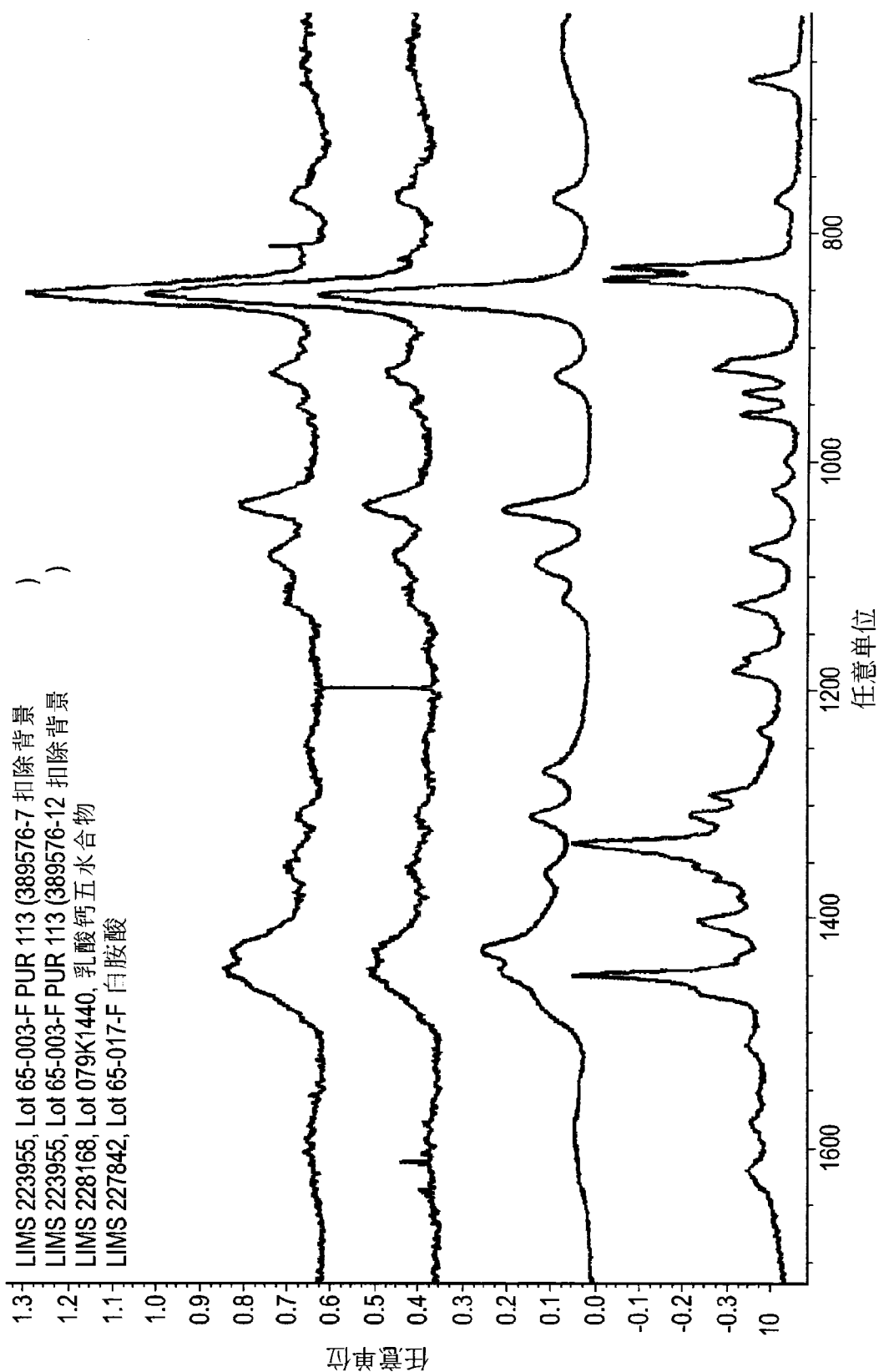


图27F

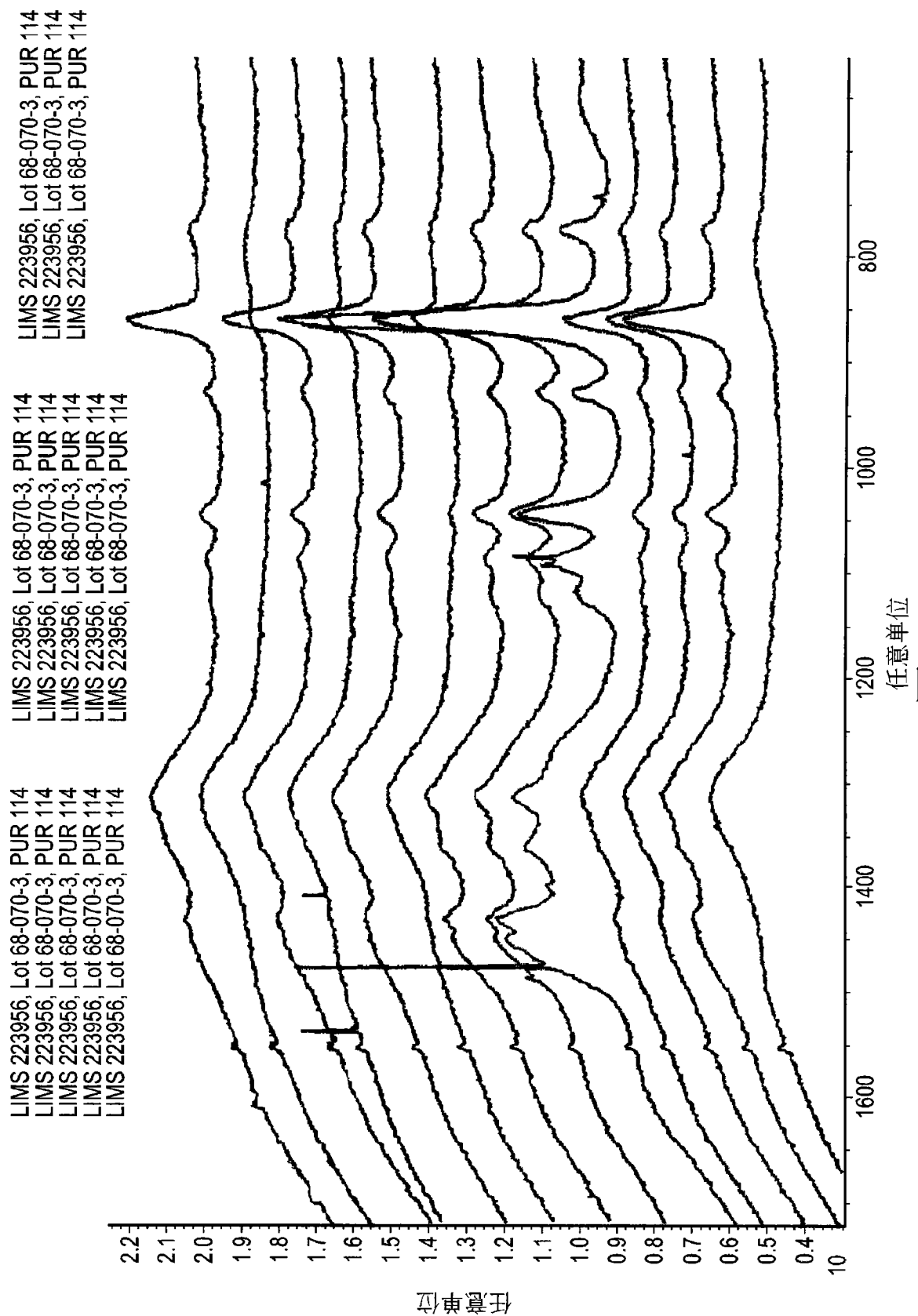


图27G

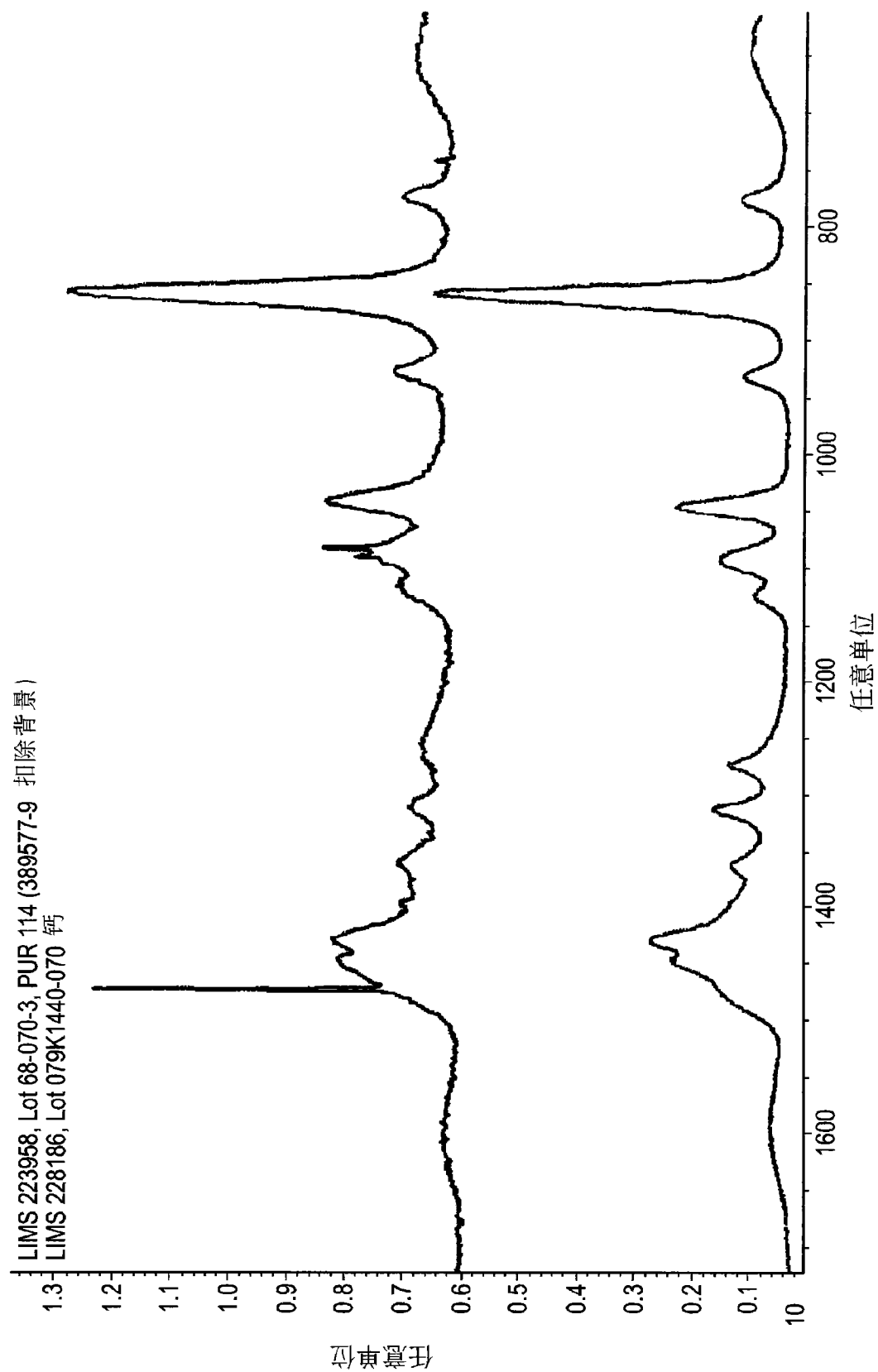


图27H

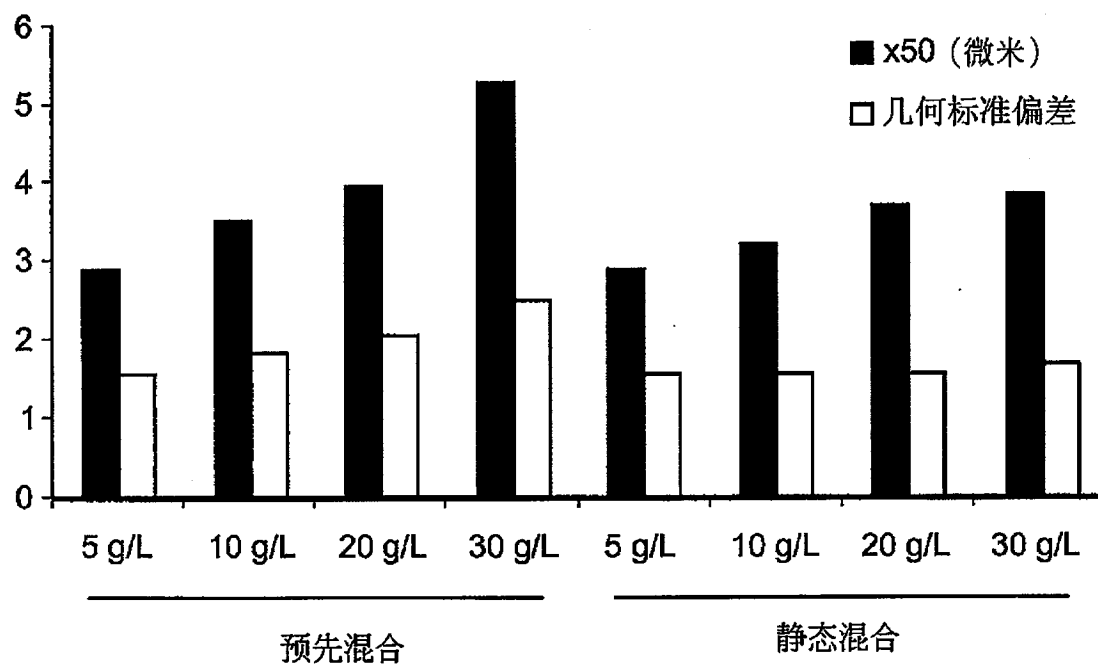


图28

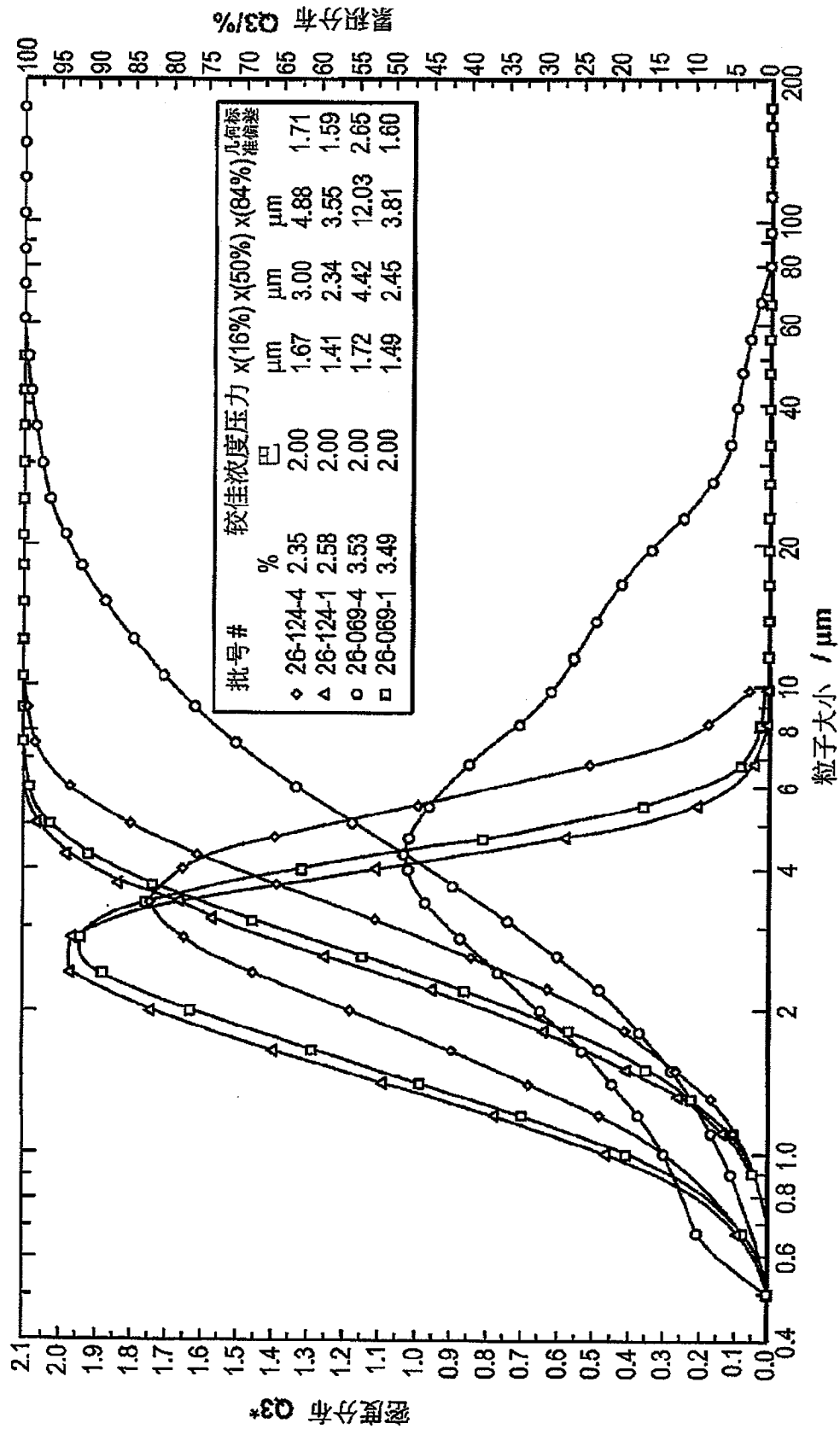


图 29

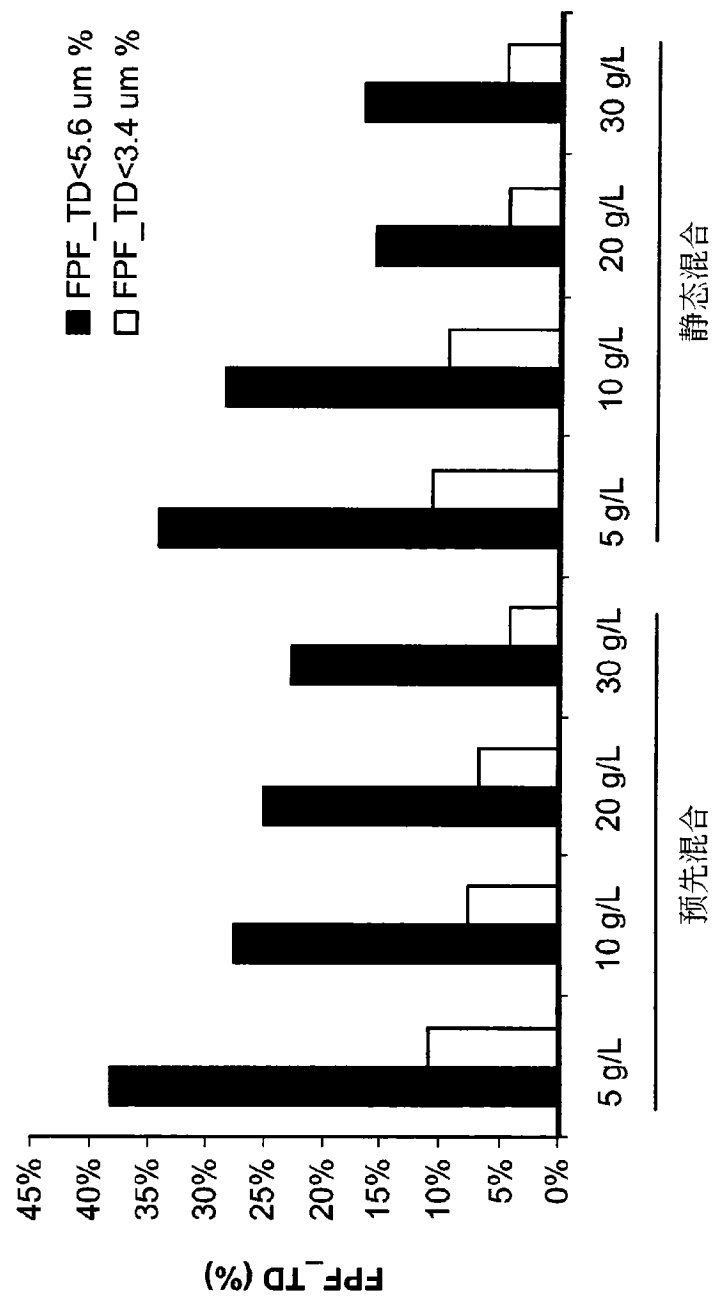


图30

在 30C/75%RH 腔室中的开放胶囊

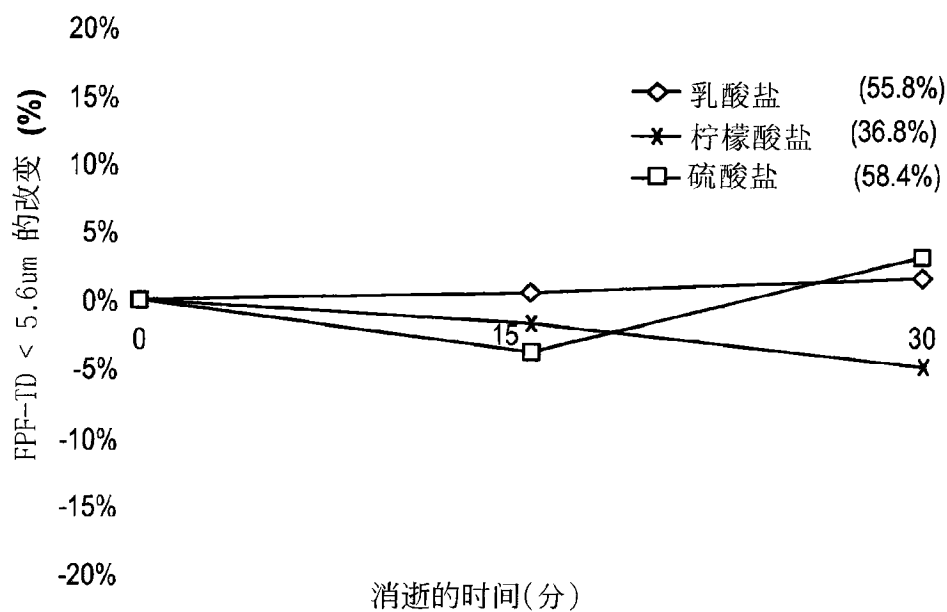


图31A

在 30C/75%RH 腔室中的开放胶囊: vPSD 结果

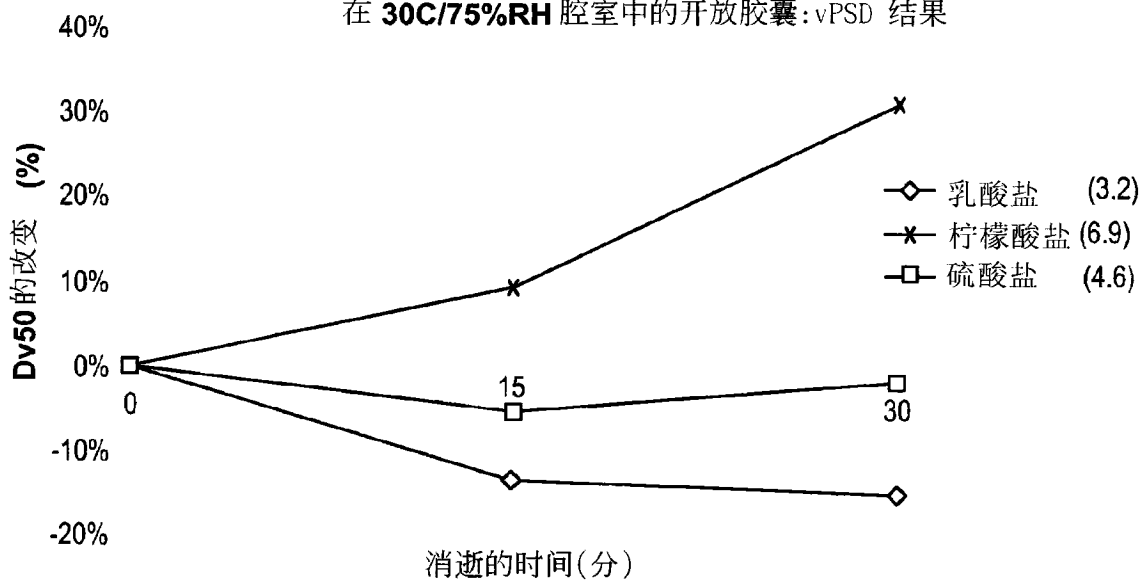


图31B

在 30C/75%RH腔室中的开放胶囊:aPSD 结果

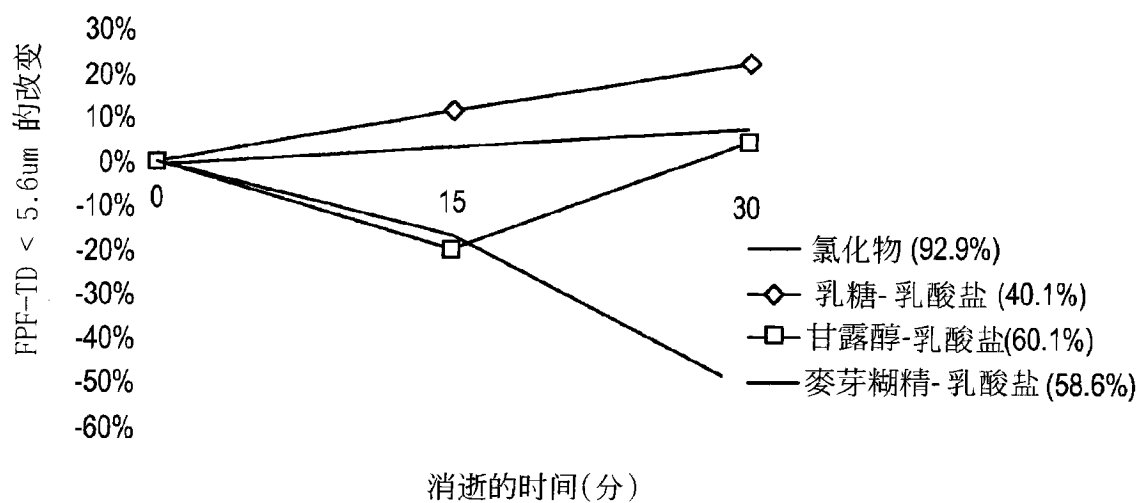


图31C

在 30C/75%RH腔室中的开放胶囊:vPSD 结果

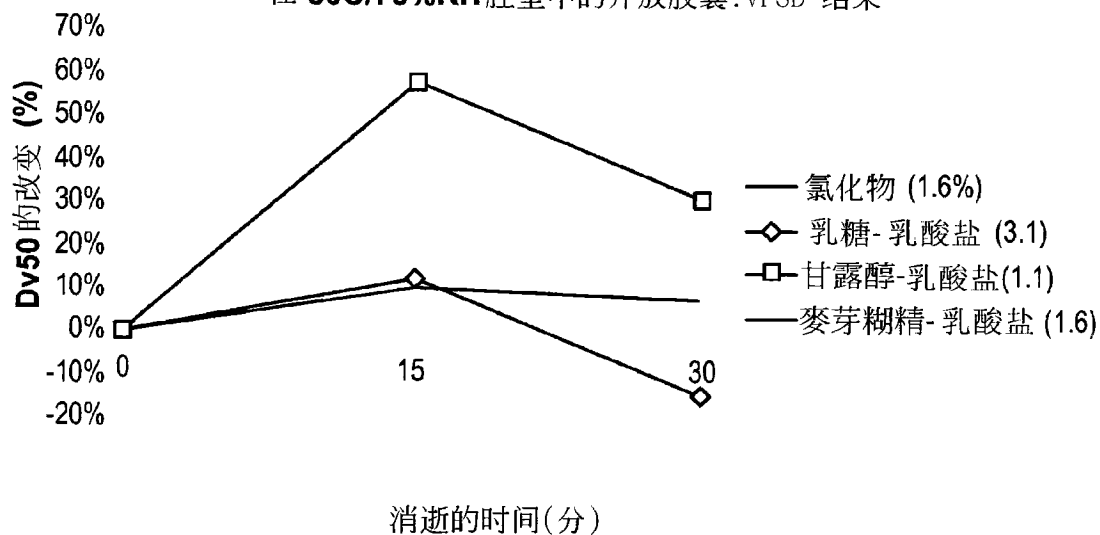


图31D

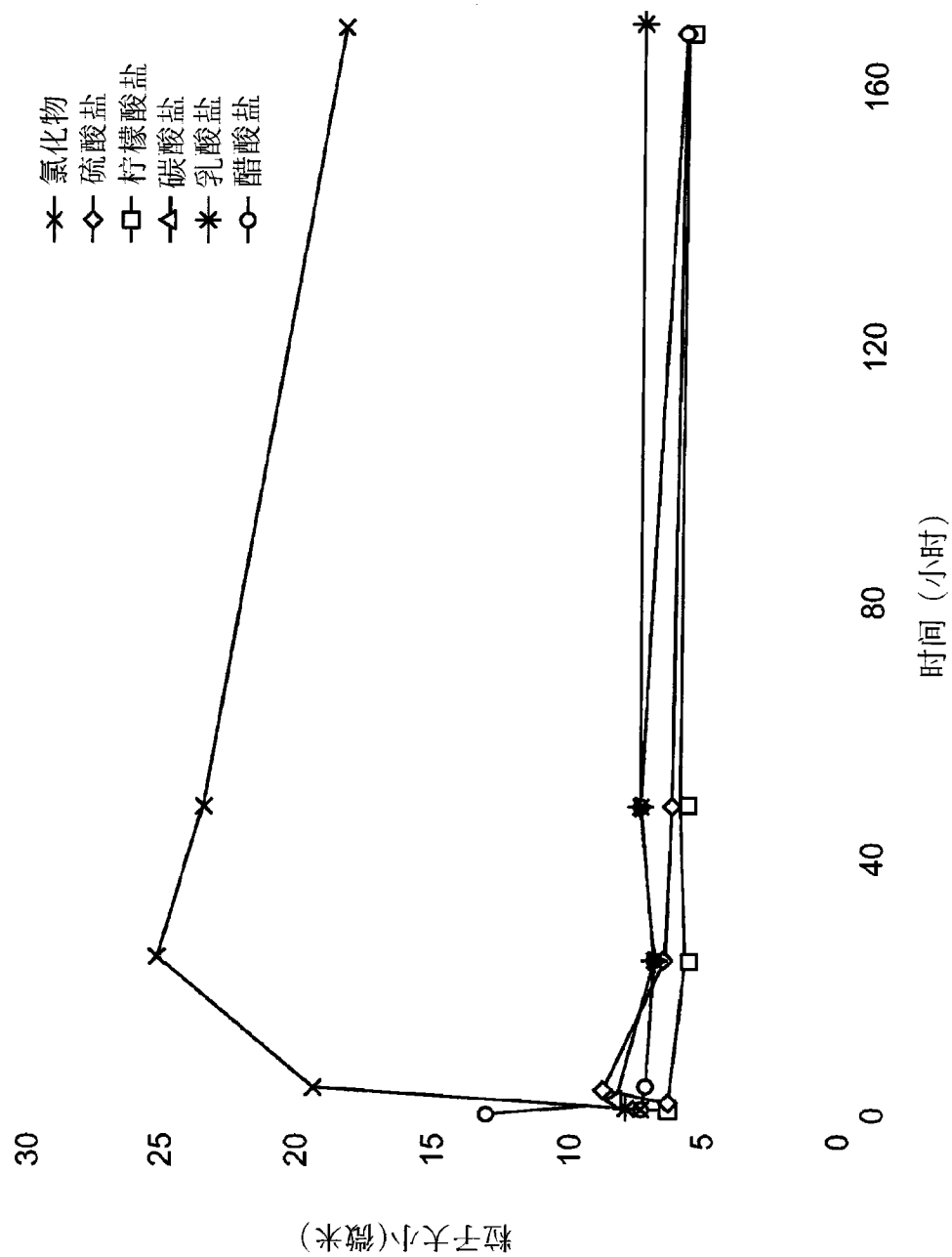


图32

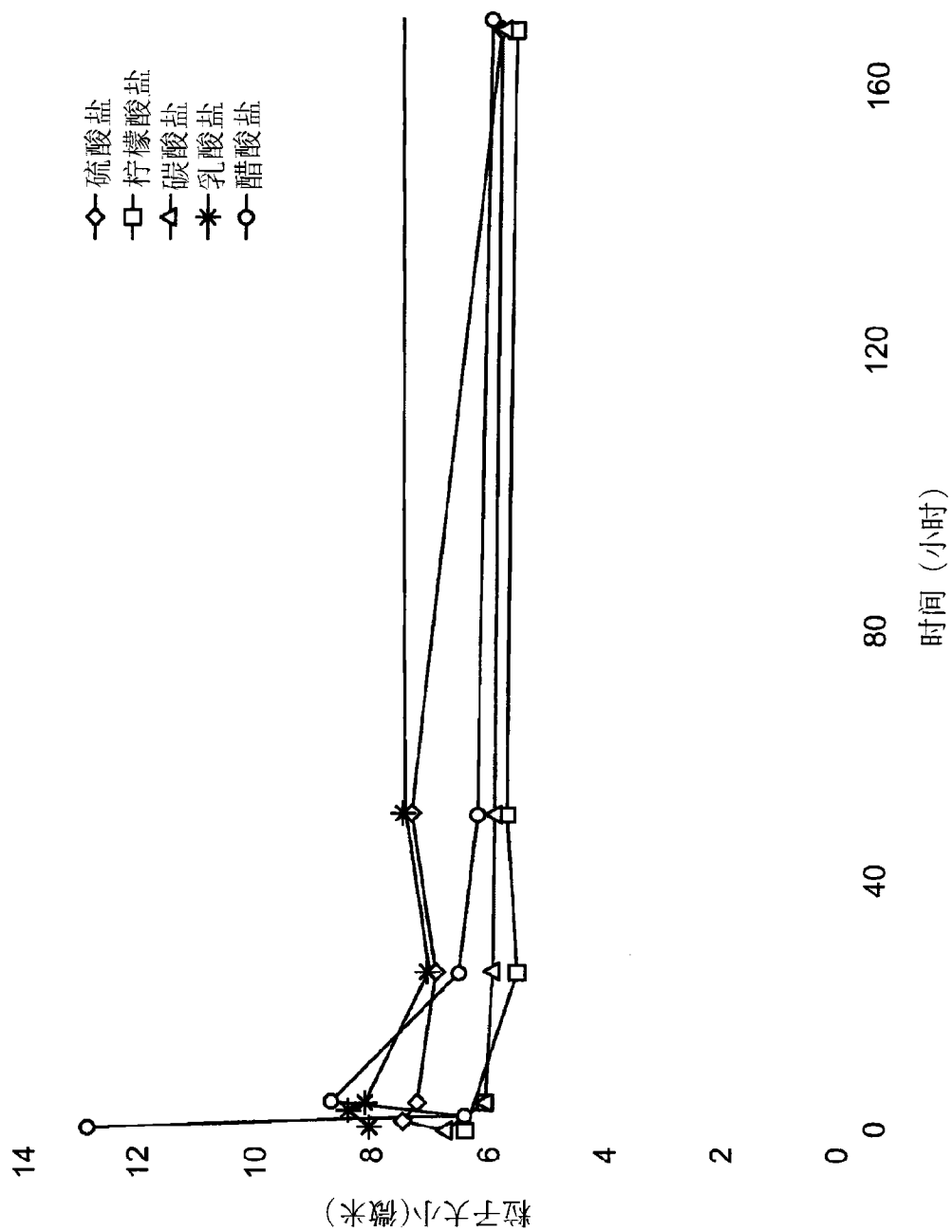


图33

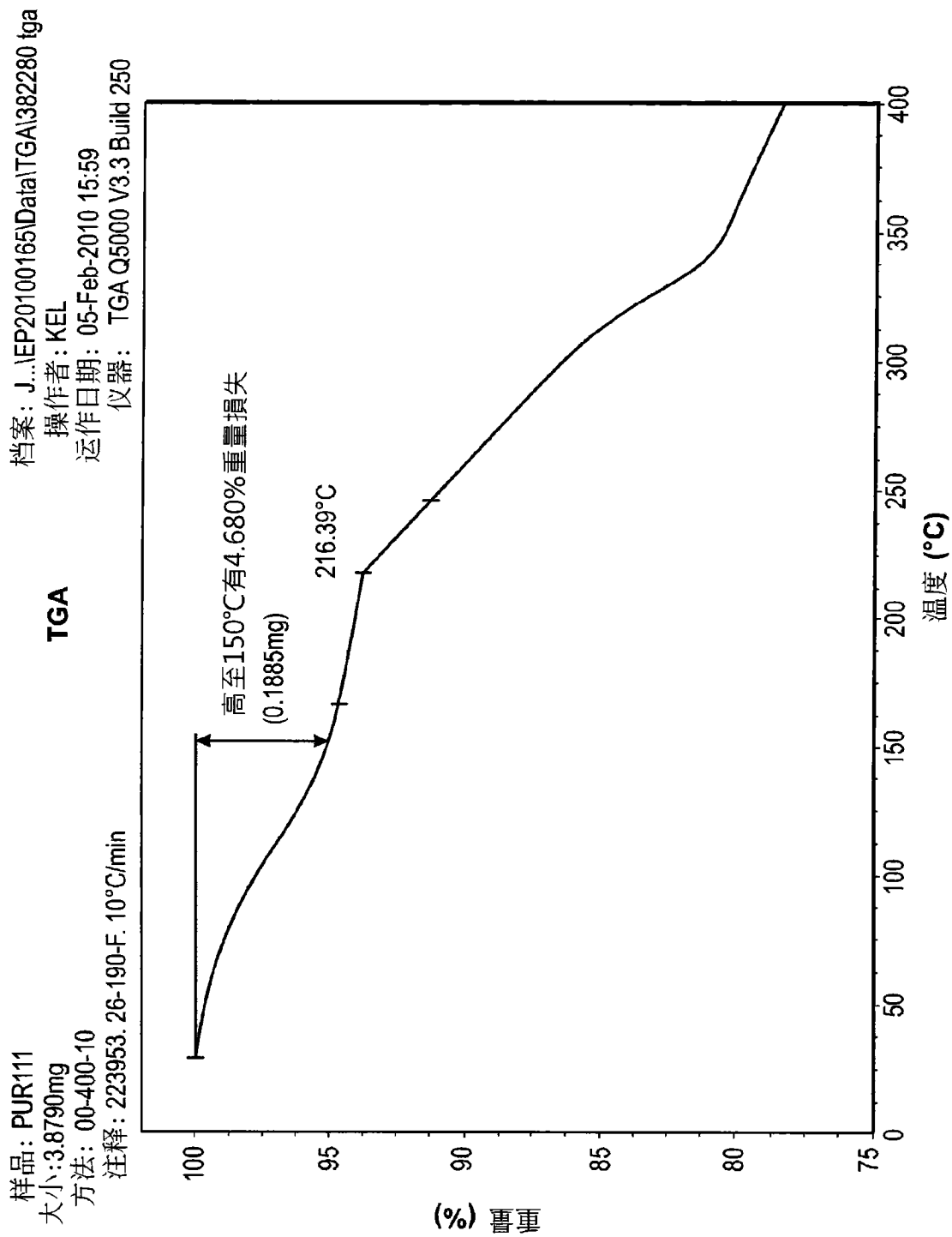


图34

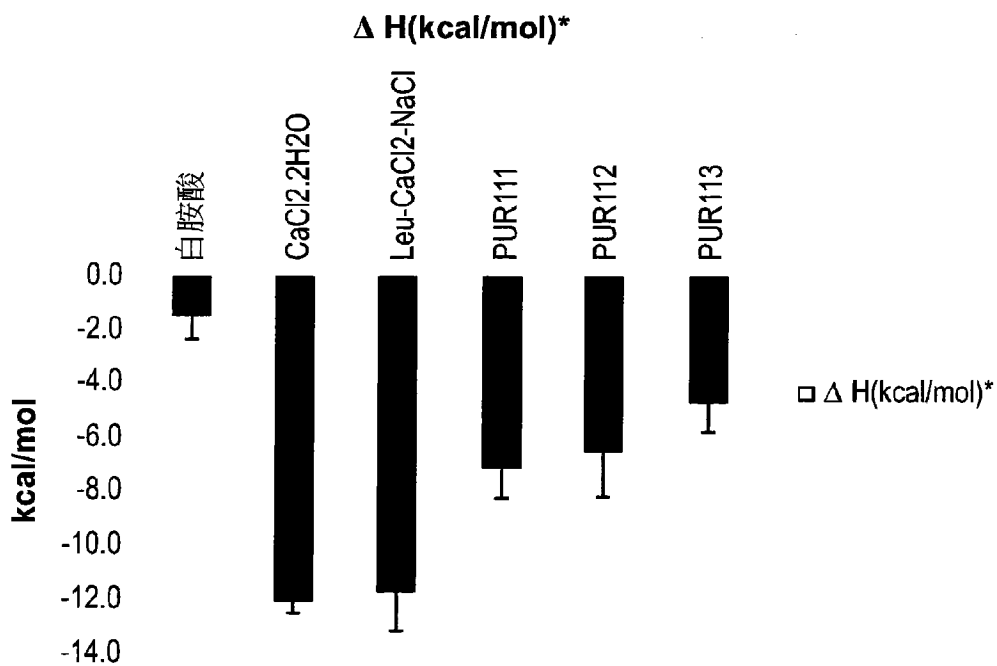


图35

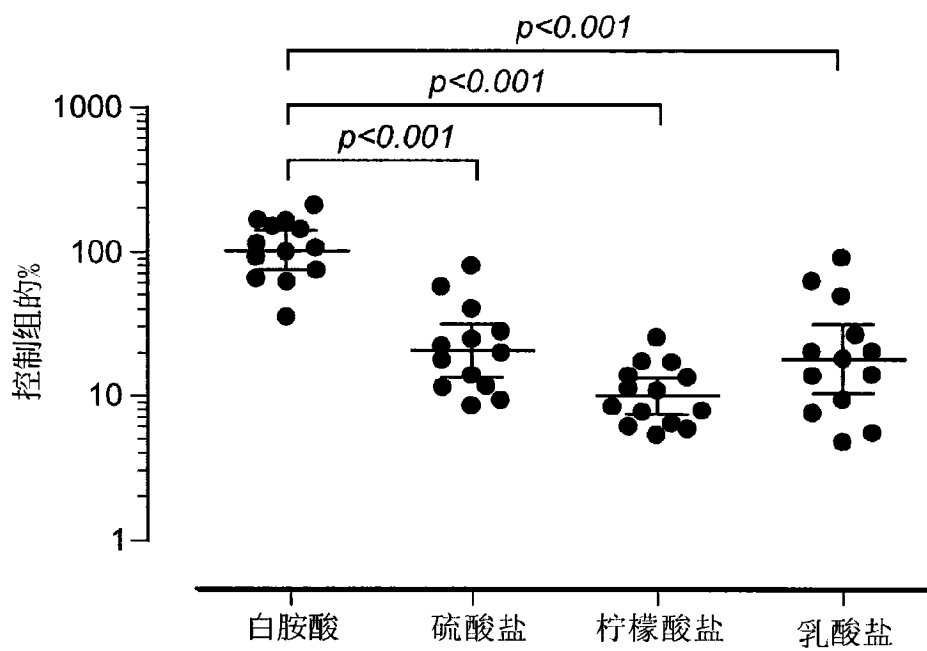


图36

粉末配方		表 27				
配方 #	配方组合物					
	赋形剂	赋形剂 (重量%)	钙盐	钙盐(重量 %)	钠盐	钠盐(重量 %)
1	白胺酸	50.0	氯化钙	29.5	氯化钠	20.5
2	白胺酸	50.0	醋酸钙	33.8	氯化钠	16.2
3	白胺酸	50.0	乳酸钙	37.0	氯化钠	13.0
4	白胺酸	50.0	氯化钙	22.0	硫酸钠	28.0
5	白胺酸	50.0	氯化钙	19.5	柠檬酸钠	30.5
6	白胺酸	10.0	乳酸钙	66.6	氯化钠	23.4
7	白胺酸	10.0	氯化钙	39.6	硫酸钠	50.4
8	白胺酸	10.0	氯化钙	35.1	柠檬酸钠	54.9
9	不可应用	不可应用	乳酸钙	74.0	氯化钠	26.0
10	不可应用	不可应用	氯化钙	44.0	硫酸钠	56.0
11	不可应用	不可应用	氯化钙	39.0	柠檬酸钠	61.0
12	白胺酸	10.0	乳酸钙	58.6	氯化钠	31.4
13	麦芽糊精	10.0	乳酸钙	58.6	氯化钠	31.4
14	甘露醇	10.0	乳酸钙	58.6	氯化钠	31.4
15	乳糖	10.0	乳酸钙	58.6	氯化钠	31.4
16	一半白胺酸 与一半麦芽 糊精(重量 基础)	10.0	乳酸钙	58.6	氯化钠	31.4
17	一半白胺酸 与一半麦芽 糊精(重量 基础)	20.0	乳酸钙	52.1	氯化钠	27.9
18	白胺酸	20.0	乳酸钙	52.1	氯化钠	27.9
19	白胺酸	12.0	乳酸钙	57.3	氯化钠	30.7
20	白胺酸	8.0	乳酸钙	59.9	氯化钠	32.1

n.a.不可应用

图37