



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103917265 B

(45)授权公告日 2017.02.15

(21)申请号 201280021497.4

(22)申请日 2012.03.05

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103917265 A

(43)申请公布日 2014.07.09

(30)优先权数据

61/449,008 2011.03.03 US

61/451,935 2011.03.11 US

61/484,025 2011.05.09 US

61/498,974 2011.06.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.11.01

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/027754 2012.03.05

(87)PCT国际申请的公布数据
W02012/119153 EN 2012.09.07

(73)专利权人 英倍尔药业股份有限公司
地址 美国华盛顿州

(72)发明人 J·D·霍克曼 M·海特

A·布鲁内勒 J·雷勒斯福特

R·J·Y·霍

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 顾峻峰

(51)Int.Cl.

A61M 11/00(2006.01)

(56)对比文件

US 2009/0257957 A1, 2009.10.15,

CN 101518767 A, 2009.09.02,

CN 1293580 A, 2001.05.02,

US 6211230 B1, 2001.04.03,

CN 1293580 A, 2001.05.02,

US 6211230 B1, 2001.04.03,

US 6966990 B2, 2005.11.22,

审查员 张萌

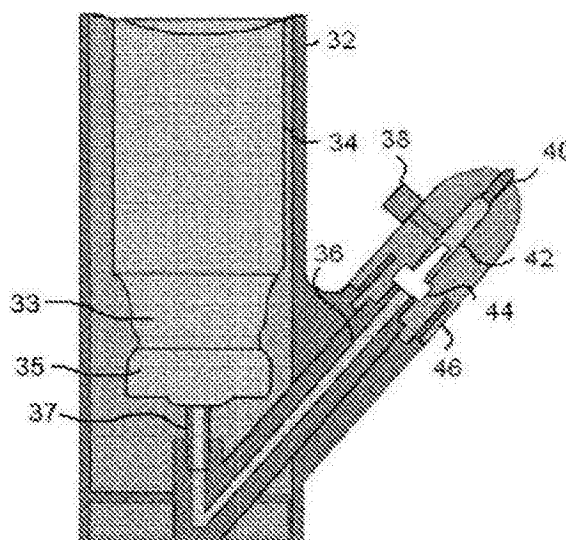
权利要求书2页 说明书21页 附图20页

(54)发明名称

鼻药递送装置

(57)摘要

一种递送从推进剂和药物制剂衍生的羽流的化合物递送装置。所述药物制剂以粉末、悬浮液、分散液或液体形式存在于鼻内剂型中。被推进的鼻内剂型沉积在鼻腔的嗅觉区内。沉积在嗅觉区内的药物被递送给大脑，从而避开血脑障壁。将来自加压罐的氢氟烷烃推进剂引导到扩散器和含药室，在此使鼻内剂型雾化。气雾化的鼻内剂型穿过喷嘴，从而将羽流递送到用户鼻腔的嗅觉区。



1. 一种将化合物递送到鼻腔的嗅觉上皮的装置,其包括:
能够容纳推进剂的容器,
与所述容器连通的扩散器,
与所述扩散器连通的化合物室,所述化合物室能够容纳所述化合物,和
与所述化合物室连通的喷嘴,所述喷嘴被构造成能够被插入所述鼻腔,
其中所述容器中的推进剂用作载剂递送推进以将所述化合物从所述化合物室排出,所述装置能够将所述化合物递送到所述鼻腔的所述嗅觉上皮。
2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述容器经过加压。
3. 根据权利要求1所述的装置,其中所述推进剂是氢氟烷烃(HFA)、氮气、或氯氟碳(CFC)中的至少一种。
4. 根据权利要求1所述的装置,其中所述扩散器是玻璃料。
5. 根据权利要求1所述的装置,其中能够容纳于所述化合物室的所述化合物是药物或诊断剂。
6. 根据权利要求5所述的装置,其中所述药物是肝。
7. 根据权利要求5所述的装置,其中所述诊断剂是显像剂。
8. 根据权利要求7所述的装置,其中所述显像剂是氟脱氧葡萄糖或氟胸苷。
9. 根据权利要求5所述的装置,其中所述药物是液体悬浮液、液体分散液、粉末、脂质体、水溶液或它们的组合。
10. 根据权利要求1所述的装置,其中所述推进剂是加压液体。
11. 根据权利要求10所述的装置,其中所述加压液体是氢氟烷烃。
12. 根据权利要求11所述的装置,其中,当所述装置被致动时,所述加压液体氢氟烷烃从所述容器被释放并与所述扩散器连通,从而将所述加压液体氢氟烷烃转化成气体氢氟烷烃。
13. 根据权利要求12所述的装置,其中少数所述加压液体氢氟烷烃被转化成气体氢氟烷烃。
14. 根据权利要求12所述的装置,其中多数所述加压液体氢氟烷烃被转化成气体氢氟烷烃。
15. 根据权利要求1所述的装置,其中至少64.2%的所述化合物被递送到所述嗅觉上皮。
16. 根据权利要求1所述的装置,其中多于64.2%的所述化合物被递送到所述嗅觉上皮。
17. 根据权利要求1所述的装置,其中至少64.3%的所述化合物被递送到所述嗅觉上皮。
18. 根据权利要求1所述的装置,其中所述容器是注射器、西雷特皮下注射器或圆筒。
19. 根据权利要求1所述的装置,其中所述化合物不是显像剂。
20. 根据权利要求1所述的装置,其中所述化合物不是FDG。
21. 根据权利要求1所述的装置,其还包括一个或多个瞄准导向件。
22. 根据权利要求21所述的装置,其中所述瞄准导向件辅助将所述喷嘴定位在用户的嗅觉上皮。

23. 根据权利要求21所述的装置,其中所述瞄准导向件是指示器,其向用户告知所述装置插入所述用户鼻腔中的深度。

24. 根据权利要求1所述的装置,其还包括与所述化合物室连通的插入端口。

25. 根据权利要求1所述的装置,其中所述扩散器是多孔的。

26. 根据权利要求25所述的装置,其中所述扩散器是不均匀多孔的。

27. 根据权利要求25所述的装置,其中所述扩散器是均匀多孔的。

28. 根据权利要求1所述的装置,其中所述扩散器被延伸到所述化合物室的所述化合物中。

29. 根据权利要求1所述的装置,其中所述扩散器是盘形构件,其包括具有远端开孔的圆锥形构件。

30. 根据权利要求1所述的装置,其中所述容器是定量吸入器。

31. 一种将化合物递送给用户的装置,其包括:

能够容纳推进剂的容器,

与所述容器连通的扩散器,

与所述扩散器连通的化合物室,所述化合物室能够容纳所述化合物,和

与所述化合物室连通的喷嘴,

其中所述容器中的推进剂用作载剂递送推进以将所述化合物从所述化合物室排出,所述装置的喷嘴构造成能够将所述化合物递送到所述用户的耳、皮肤、口腔、鼻的鼻甲区或眼睛。

鼻药递送装置

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2011年3月3日提交的美国系列第61/449,008号、2011年3月11日提交的美国系列第61/451,935号、2011年5月9日提交的美国系列第61/484,025号和2011年6月20日提交的美国系列第61/498,974号的优先权,并将这些系列的全文内容以引用其全文的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明是依据US Army SBIR授权W81XWH-10-C-0238开发,并得到美国政府支助。政府具有在本申请中的某些权利。

[0004] 发明背景

[0005] 中枢神经系统(CNS)包括大脑、脑干和脊髓。CNS通过多层膜与外部世界隔离,所述膜缓冲并保护大脑、脑干和脊髓。例如,形成血脑障壁(BBB)的膜保护大脑免受血液的某些内含物作用。血-脑脊髓液障壁(BCSFB)保护CNS的其它部分免受许多化学物质和微生物作用。

[0006] 将化合物递送到CNS的传统方法一般具侵入性。例如,植入颅骨中的泵,如脑室内泵,可将各种不同化合物递送到大脑。然而,植入这种泵需要实施大脑手术,这会带来各种不同的严重并发症。可将某些化合物,例如硬膜外止痛药,穿过保护膜直接注射到CNS中。然而,对于大部分化合物来说,这种注射不切实际。

[0007] 传统上,鼻内施药致力于将药物溶液变为薄雾进行分配,从而局部递送到鼻上皮。由于鼻腔具有容易进入的血管床,所以经鼻施药致力于将药剂局部地递送到鼻腔或直接递送到血液。

[0008] 许多现有大脑研究致力于通过各种制剂增强药物向大脑的递送。通过制剂增强来改善大脑对化合物的摄取的传统方法包括(1)粘膜粘着剂制剂;(2)渗透增强剂;(3)脂质体;(4)血管收缩剂和(5)纳米粒子。具有增强制剂的各种化合物的实例包括各种细胞因子,例如,肿瘤坏死因子、白介素和美国专利第6,991,785号中所讨论的干扰素和美国公开第20100074959号中所讨论的生长和分化因子-5(GDF-5)和相关蛋白质。

[0009] 将药物靶向到中枢神经系统(CNS)是一项艰巨的任务。大量药物,包括生物技术产品,可以作为治疗CNS疾病的候选物,但对于大脑寻靶来说,药物递送成为问题。在大脑肿瘤治疗中的限制是全身施与的大部分治疗剂只有不到1%能够穿过BBB。跨BBB的小分子输送是例外,在所有小分子中有98%不穿过BBB(Pardridge, NeuroRx. 2005年1月;2(1):1-2. 2005);将近100%大分子药物或基因不穿过BBB(Pardridge, NeuroRx. 2005年1月;2(1):1-2. 2005)。BBB允许小(约小于500Da)亲脂性分子从血液进入CNS(Pardridge, Arch Neurol. 2002;59:35-40)。许多较大治疗剂被阻止到达大脑以治疗CNS障碍,例如但不限于,帕金森氏病、阿茨海默氏病、抑郁、中风和癫痫(Pardridge, NeuroRx. 2005年1月;2(1):3-14)。包括自闭症、溶酶体贮积症、脆性X染色体综合症、共济失调和失明在内的障碍是严重障碍,对于这些障碍来说,几乎仍未能有效治疗。在许多这些情况中,已知诱发疾病的基因,但BBB递送是基因疗

法或酶置换疗法中的速率限制问题,而且仍未开发出治疗剂。治疗化合物(例如蛋白质)的药物递送面临几个挑战,这些挑战源自其不稳定性、高酶促代谢、低胃肠吸收、快速肾消除和潜在免疫原性。

[0010] 需要可将化合物递送到上鼻腔以进行直接鼻到脑递送的装置。某些现有鼻药递送装置无法从装置适当地推进药物。因用户致动不一致而导致的药物推进问题也未得到解决。而且,由这些现有装置产生的羽流过宽。甚至,一些药物产品不容易混合和/或保持悬浮在MDI型装置中的推进剂中。某些现有鼻药装置依赖于圆周速度将药剂推进到嗅觉上皮。传统圆周装置导致沉积在嗅觉上皮上的化合物的百分比较低。在气雾羽流中的圆周分量倾向于导致较宽喷雾羽流,使以鼻腔侧面为目标的一部分气雾颗粒停留在鼻腔下部。

[0011] 需要较优机构来将所需作用剂施与大脑、脑干和/或脊髓。

发明概要

[0012] 描述一种将化合物递送到鼻腔的嗅觉区的装置,其包括能够容纳推进剂的罐、与所述罐连通的扩散器、与所述扩散器连通的化合物室和与所述化合物室连通的喷嘴,其中所述装置能够将所述化合物递送到鼻腔的嗅觉区。

[0013] 在一个方面,所述装置包括经过加压的罐。

[0014] 在另一方面,所述装置推进剂包括HFA、氮气或CFC。

[0015] 在另一方面,所述装置包括含有药物或显像剂的化合物室。

[0016] 在又一方面,所述药物是酞。

[0017] 在又一方面,所述扩散器是玻璃料。

[0018] 在又一方面,所述显像剂是FDG或FLT。

[0019] 在又一方面,所述装置包括推进剂,其中所述推进剂是加压液体。

[0020] 在又一方面,所述加压液体是HFA。

[0021] 在另一方面,所述加压液体HFA是从所述罐释放并与扩散器接触,从而所述扩散器将所述加压液体HFA转化成气态HFA。

[0022] 在另一方面,所述扩散器将少数所述加压液体HFA转化成气态HFA。

[0023] 在另一方面,所述扩散器将多数所述加压液体HFA转化成气态HFA。

[0024] 在又一方面,所述装置将至少62.6%所述化合物递送到嗅觉区。

[0025] 在又一方面,所述装置将大于64.2%所述化合物递送到嗅觉区。

[0026] 在另一方面,所述装置将至少64.3%所述化合物递送到嗅觉区。

[0027] 在又一方面,所述装置包括罐,其中所述罐是注射器、西雷特皮下注射器或圆筒。

[0028] 在又一方面,所述化合物不是显像剂。

[0029] 在另一方面,所述化合物不是FDG。

[0030] 在一个方面,所述药物呈液体悬浮液、液体分散液、粉末或水溶液的形式。

[0031] 在又一方面,所述装置还包括瞄准导向件。

[0032] 在又一方面,所述瞄准导向件辅助将装置的喷嘴定位在用户嗅觉区。

[0033] 在又一方面,所述装置还包括与所述化合物室连通的插入端口。

[0034] 在又一方面,所述装置还包括指示器,其被提供用以告知用户胶囊插入用户鼻腔中的长度或量。

- [0035] 在一个方面,所述扩散器呈多孔状。
- [0036] 在另一方面,所述扩散器呈不均匀多孔状。
- [0037] 在另一方面,所述扩散器呈均匀多孔状。
- [0038] 在另一方面,所述扩散器被延长。
- [0039] 在又一方面,所述扩散器是盘形构件,其包括具有远端开孔的圆锥形构件。
- [0040] 在又一方面,所述罐是定量吸入器。
- [0041] 在另一个实施方案中,描述用于递送化合物的装置,其包括能够容纳推进剂的罐、与所述罐连通的扩散器、与所述扩散器连通的化合物室和与所述化合物室连通的喷嘴,其中所述装置将所述化合物递送到耳、皮肤、口腔或眼。
- [0042] 在另一个实施方案中,描述将药物递送到鼻腔的嗅觉区的方法,其包括提供能够容纳推进剂的罐、与所述罐连通的扩散器、与所述扩散器连通的化合物室和与所述化合物室连通的喷嘴,其中当被致动时,所述装置能够将所述化合物递送到鼻腔的嗅觉区。
- [0043] 在一个方面,所述方法包括递送用于治疗传染性疾病、肿瘤或免疫疾病的药物。
- [0044] 在一个方面,所述方法包括致动所述装置以从所述罐递送推进剂,从而所述扩散器将来自所述罐的液体推进剂扩散成气态推进剂,所述气态推进剂接触所述化合物室中的所述化合物而且所述化合物和所述气态推进剂离开所述装置的所述喷嘴。
- [0045] 在所述方法的另一方面,所述扩散器将少数加压液体HFA转化成气态HFA。
- [0046] 在所述方法的另一方面,所述扩散器将多数加压液体HFA转化成气态HFA。
- [0047] 在所述方法的又一方面,将至少64.2%所述化合物传递到嗅觉区。
- [0048] 在所述方法的又一方面,将多于64.2%所述化合物传递到嗅觉区。
- [0049] 在所述方法的另一方面,所述化合物是药物或诊断剂。
- [0050] 在所述方法的另一方面,所述化合物是药物。
- [0051] 在所述方法的又一方面,所述诊断剂是显像剂。
- [0052] 在所述方法的又一方面,所述药物是卟。
- [0053] 在所述方法的又一方面,所述显像剂是氟脱氧葡萄糖或氟胸苷。
- [0054] 在所述方法的又一方面,所述化合物不是氟脱氧葡萄糖。
- [0055] 在所述方法的又一方面,所述化合物不是显像剂。
- [0056] 在所述方法的又一方面,所述药物呈液体悬浮液、液体分散液、粉末、脂质体或水溶液的形式和其组合。
- [0057] 在所述方法的又一方面,所述装置包括一个或多个瞄准导向件。
- [0058] 在所述方法的又一方面,所述瞄准导向件辅助将所述装置的喷嘴定位在用户嗅觉区。
- [0059] 在所述方法的又一方面,所述装置包括与所述化合物室连通的插入端口。
- [0060] 在所述方法的一个方面,所述装置包括指示器,其被提供用以告知用户所述装置插入用户鼻腔的深度。
- [0061] 在所述方法的另一方面,所述扩散器呈多孔状。
- [0062] 在所述方法的另一方面,所述扩散器呈不均匀多孔状。
- [0063] 在所述方法的另一方面,所述扩散器呈均匀多孔状。
- [0064] 在所述方法的一个方面,所述扩散器被延长。

- [0065] 在所述方法的另一方面,所述扩散器是盘形构件,其包括具有远端开孔的圆锥形构件。
- [0066] 在所述方法的一个方面,所述罐是定量吸入器。
- [0067] 在另一个实施方案中,描述一种用于治疗有机磷接触的肱的鼻内制剂。
- [0068] 在又一个实施方案中,描述一种穿过血脑障壁将肱递送到有需要受治疗者的方法,包括将治疗有效剂量的肱施与所述受治疗者,其中将所述剂量递送到鼻腔的上嗅觉区。
- [0069] 在所述方法的一个方面,施与用户的肱的治疗有效量是在约0.001mg/kg至约100mg/kg的范围内。
- [0070] 在所述方法的另一方面,施与用户的肱的治疗有效量是在约0.01mg/kg至约10mg/kg的范围内。
- [0071] 在所述方法的又一方面,施与用户的肱的治疗有效量是在约0.1mg/kg至约1mg/kg的范围内。
- [0072] 在又一方面,描述用于递送肱的方法是用于治疗有机磷接触。
- [0073] 在另一个实施方案中,描述一种将肱经鼻内递送给用户的方法,其包括提供肱的经鼻剂型,利用推进剂推进所述经鼻剂型,和将所述经鼻剂型递送到用户的鼻腔,从而将所述肱递送到鼻腔和随后递送到用户的中枢神经系统和/或大脑。
- [0074] 在一个方面,所递送的肱包括2-PAM、MMB4、HI6、TMB4或H1o7和其组合。
- [0075] 在另一方面,所述肱的经鼻剂型是含有产品的粉末、水溶液、悬浮液或脂质和其组合。
- [0076] 在另一方面,所述用户已经接触有机磷药物,包括沙林、塔崩、索曼、Russian VX或二异丙基氟磷酸盐和其组合。
- [0077] 在另一方面,在经鼻剂型中的多数肱被沉积在鼻腔中。
- [0078] 在另一方面,经鼻内递送毒蕈碱受体激动剂或毒蕈碱受体拮抗剂的经鼻剂型。
- [0079] 在又一方面,经鼻内提供阿托品或莨菪碱或其组合的经鼻剂型。
- [0080] 在又一方面,经鼻内提供苯二氮拮抗剂的经鼻剂型。
- [0081] 在又一方面,所述苯二氮拮抗剂包括安定、咪达唑仑或氯羟去甲安定或其组合。
- [0082] 在又一方面,所述经鼻剂型是苯二氮拮抗剂、毒蕈碱受体激动剂或毒蕈碱受体拮抗剂或其组合。
- [0083] 在又一方面,所述经鼻内剂型包括安定、咪达唑仑、氯羟去甲安定、阿托品或莨菪碱或其组合。
- [0084] 在又一方面,将所述经鼻剂型递送到接触有机磷的用户的鼻腔。
- [0085] 在另一方面,在接触有机磷前将所述经鼻剂型递送到用户的鼻腔。
- [0086] 在又一方面,在接触有机磷后将所述经鼻剂型递送到用户的鼻腔。
- [0087] 在又一方面,接触所述肱会增加CNS的肱接触。在又一方面,至少53%所述肱被直接输送(DTP)到大脑。
- [0088] 通过参考以下各个实施方案的详细叙述,并结合附图将最充分地理解本发明。以下论述作为叙述、说明和示例而且不应视为限制由随附权利要求所定义的范围。
- [0089] 附图简述
- [0090] 图1是本发明的一个实施方案的示意图。

- [0091] 图2示出本发明的实施方案。
- [0092] 图3示出本发明的实施方案。
- [0093] 图4示出本发明的另一个实施方案。
- [0094] 图5示出本发明的另一个实施方案。
- [0095] 图6示出本发明的另一个实施方案。
- [0096] 图7示出本发明的另一个实施方案。
- [0097] 图8示出附接有鼻导向件的本发明的另一个实施方案。
- [0098] 图9示出扩散器和化合物室的实施方案,其中所述扩散器是圆柱形且呈均匀多孔状。
- [0099] 图10示出扩散器和化合物室的实施方案,其中所述扩散器是圆柱形且呈均匀多孔状,具有延伸到药物产品中的无孔开尖圆锥体。
- [0100] 图11示出扩散器和化合物室的实施方案,其中所述扩散器是圆柱形,具有延伸到药物产品中的开尖圆锥体而且呈均匀多孔状。
- [0101] 图12示出扩散器和化合物室的实施方案,其中所述扩散器是圆柱形,具有许多从其伸出以允许气态推进剂进入所述化合物室的开尖圆锥体。
- [0102] 图13示出扩散器和化合物室的实施方案,其中所述扩散器是圆柱形,具有许多从其伸出以允许气态推进剂进入所述药物室的圆锥体。其还包括允许推进剂先于药物进入所述化合物室以辅助气雾化的管。
- [0103] 图14示出扩散器和化合物室的实施方案,其中所述扩散器是圆柱形且呈均匀多孔状。其还包括允许推进剂先去所述药物进入所述化合物室以辅助气雾化的管。
- [0104] 图15示出本发明的实施方案,其中推进剂是通过手动空气压缩制造。
- [0105] 图16A示出所述装置的实施方案,在装置主体内具有化合物室,其允许推进剂流过并围绕所述化合物室。图16B示出图16A的装置的横截面图。
- [0106] 图17示出在实例1中用于将2-PAM药物施与家鼠的装置的示意图。
- [0107] 图18展示在家鼠鼻腔中的POD装置的2-PAM(阴影部分)沉积测试,其中2-PAM被沉积在嗅觉区(光环)。几乎无药物被沉积在鼻腔的呼吸部而且在气管或食道中也未发现药物。
- [0108] 图19是展示2.5mg剂量2-PAM的POD施药的图,这导致在第一个60分钟内的每一个点处的血浆值显著下降和总血浆AUC下降。 $*=p<0.05$ 。
- [0109] 图20是展示2.5mg剂量2-PAM的POD施药的图,这导致在5分钟和120分钟处大脑值显著提高而且总大脑AUC提高。 $*=p<0.05$ 。
- [0110] 图21示出人类鼻腔模型,其被用于实例3所描述的模型药物荧光素的沉积测试。
- [0111] 图22示出如图3所描述的人类鼻腔沉积的处理图像。在用所述装置喷雾后,分析五个不同部分:前庭、鼻甲、嗅觉区、基部和食道的沉积。图22示出多数喷雾在嗅觉区中。
- [0112] 图23是用于实例4所描述的冲击测试的实验设备的示意图。
- [0113] 图24是用于评估所述装置的目标表面上的任何温度变化的实验设备的示意图,这个设备描述在实例5中。使用激光温度计测定目标的表面温度。所述装置喷射纯HFA气体或与液体剂混合的HFA气体并记录任何温度波动。

具体实施方式

[0114] 除非另外说明,否则本文中所使用的所有技术和科学术语具有所描述的方法和组合物的相关技术人员所理解的相同含义。如本文中所使用,以下术语和语句具有被赋予的含义,除非另外说明:

[0115] 如本说明书所使用,“一”可以意指一个或多个。

[0116] “诊断剂”是指而且涵盖可用于诊断疾病的原子、分子或化合物。诊断剂包括,但不限于,放射同位素、染料、造影剂、荧光化合物或分子和增强剂(例如,顺磁性离子)。非放射性诊断剂是适合核磁成像、计算机断层扫描或超声波的造影剂。所述诊断剂可用于实施正电子放射断层造影术(PET)、MRI、X射线、CT、超声波、手术、血管内、腹腔镜检查或内窥镜检查手术。

[0117] “扩散器”是指且涵盖用于使化合物沿各个方向分散或偏转的装置。

[0118] “玻璃料”是指且涵盖多孔构件或过滤器。

[0119] “显像剂”是指且涵盖可用于检测物理变化或产生体内组织的图像的原子、分子或化合物。在一些方面,所述显像剂可以是诊断剂。

[0120] “推进剂”是指且涵盖用作制造推进或推挤的载剂的化合物。

[0121] 术语“治疗有效量”是指且涵盖有效治疗哺乳动物的疾病或障碍的药物量。在一个方面,治疗有效量是指已发现可有效,例如,减慢疾病进程的目标CNS浓度。可根据待治疗的病况按照惯用方式测定效能。

[0122] 术语“治疗”和类似术语是指且涵盖导致任何临床所需或有益作用的疾病或障碍治疗或抑制手段,包括,但不限于,减轻或缓解一种或多种症状、逆转、减慢或中止疾病或障碍的进程。治疗可通过症状严重性、症状数量或复发频率的下降证明。

[0123] “用户”或“受治疗者”是指且涵盖人类或其它动物。例如,动物可以是灵长类或非灵长类而且可以包括兔、牛、马、猪、家鼠、小鼠、狗或猫。

[0124] 所述装置可用于治疗、防止、缓和护理人类和兽医目的。所述装置可用于研究和工业用途。例如,所述装置可用于将化合物沉积在农业环境中。

[0125] 当在本文中使用商品名时,申请人希望独立包括商品名产品制剂、通用名药和商品名产品的活性医药成分。

[0126] 为使公开内容简明易懂,在不采取限制方式下,将本发明的详细叙述分为以下分段。

[0127] 化合物的鼻内施药因实现跨血脑障壁(BBB)施药而提供超越传统手术、静脉内或经口路径的几个优点。鼻内施药给嗅觉区避免了胃肠破坏和肝的首过代谢,诸如药物被肝酶破坏,从而使药物比进行经口施药时具有成本效益、快速和可预测的生物利用率。鼻内施药提供了简单、方便和安全性。鼻内施药基本上无疼痛(考虑到疼痛是随病患而变化的主观度量)而且不需要无菌化技术、静脉内导管或其它侵入式装置,而且对于所有病患来说基本上可立即且容易使用。鼻内施药可快速达到治疗大脑和脊髓的药物浓度。

[0128] 经鼻施与的化合物接触上嗅觉区而且分子被直接输送穿过这个组织并进入中枢神经系统的隔壁。(Henry, R.J. 等人, *Pediatr Dent*, 1998. 20(5): p. 321-6; Sakane, T. 等人, *J Pharm Pharmacol*, 1991. 43(6): p. 449-51; Banks, W.A. 等人, *J Pharmacol Exp Ther*,

2004.309(2):p.469-75;Westin等人,Pharm Res,2006.23(3):p.565-72)。嗅粘膜位于上鼻腔,刚好在颅骨的筛状板下方。其含有嗅觉细胞,这些细胞横跨筛状板并向上延伸到颅腔中。当化合物与这种特殊化粘膜接触时,会被直接快速输送到大脑,绕过BBB,并被直接快速输送到中枢神经系统中,经常比经静脉内提供化合物要来得快。

[0129] 嗅粘膜包括嗅觉上皮。嗅觉上皮位于鼻顶部,上鼻甲与鼻腔根部之间,刚好在筛骨的筛状板下方。对于人类,嗅粘膜覆盖约10cm²至约20cm²,或鼻总表面积的约8%,而且主要由四大细胞类型组成:上皮细胞、嗅觉受体神经元、支撑细胞和基底细胞。(Mathison S.等人,(1998)Journal of Drug Targeting 5:415-441)。虽然嗅觉上皮只占据鼻腔的3%(Morrison和Costanzo,1990),但这是直接路径,因为嗅觉神经元不具有接收元件与传入路径之间的突触(Ding和Dahl,2003)。嗅觉上皮比呼吸上皮的两倍还要深,其中嗅觉神经细胞体一般位于上皮的中间和更深区域,而支撑细胞的核被组织在更靠近粘膜表面的单层中。支撑细胞之间和支撑细胞与嗅觉神经细胞之间存在紧密连结。Morrison E.E等人(1992)Journal of Comparative Neurology 297(1):1-13。

[0130] 当鼻药制剂被递送到鼻腔的足够深且高的位置时,将到达嗅粘膜并且药物通过嗅觉受体神经元被输送到大脑和/或CSF中。化合物从鼻转移到大脑被称为鼻脑通路。鼻脑通路意指经鼻递送中枢作用性药剂,诸如但不限于镇静剂、抗癫痫药物和麻醉剂。所述装置允许经由鼻脑通路递送,从而允许将鼻用药剂几乎立即地递送到中枢神经系统和大脑,而绕过血脑障壁。

[0131] 现时在鼻到大脑药物递送中的挑战还在于鼻的复杂构造,这种复杂构造被天然设计成将药物引导到指向肺部的鼻下导气管中,使药物难以到达嗅觉区。从传统鼻用装置(如喷雾器或泵)分散的大部分药物在鼻腔中遇到指向食道的自然空气移动。从传统装置分散的多数喷雾在鼻腔内遇到自然向下的气流排放。来自传统装置的余下部分被发现存在于呼吸上皮中并被粘液纤毛清除机构清除或被吸收到血液中。虽然鼻导管滴注和鼻用滴液相对不受这种自然向下空气移动影响,但其要求受治疗者处于仰卧姿势,经常造成用户不适而且不适合频繁临床施药。

[0132] 此外,残余空气存在于鼻腔顶部,在正常呼吸期间无法移除;因此,会残留在嗅觉区中并成为沉积的障碍。应当排出这些残留空气以按照一致方式将气雾化药物递送到在上鼻腔中的嗅觉上皮。本文中所描述的装置通过避开自然向下空气移动和排出上鼻腔的残余空气将多数气雾化药物递送到鼻腔上部以增加嗅觉上皮处的鼻脑通路部位的药物接触。

[0133] 本文中的装置有利而且一致地将大部分剂量沉积到鼻腔的更远端部分,诸如嗅觉区。药物产品(在本文中也称为药物制剂或经鼻剂型)从所述装置以某一速度被推进到鼻腔中。

[0134] 图1示出所述装置的一个实施方案,其中容器10容纳推进剂。所述推进剂可以经过加压。所述推进剂是流体,例如,液体或气体。在一个方面,所述推进剂是液体。在另一方面,所述推进剂是气体。推进剂包括医药上合适推进剂。医药上合适推进剂的一些实例包括氢氟烷烃(HFA),包括但不限于HFA、HFA227、HFA134a、HFA-FP、HFA-BP和类似的HFA。在一个方面,所述推进剂是液体HFA。在另一个方面,所述推进剂是气态HFA。合适推进剂的其它实例包括氮气或氯氟碳(CFC)。此外,推进剂可以是加压控制(例如,大气空气)。容器10可以是惯用定量吸入器(MDI)装置,其包括加压罐、在致动时用以定量所述推进剂的定量阀(包括阀

杆)。在某些方面,所述推进剂不是在致动时定量。在一个方面,容器10不含药物。在另一方面,所述容器包括推进剂和药物。

[0135] 容器10与扩散器连通。例如,当扩散器与容器10连通时,“连通”是指且涵盖协调或流体连通。来自容器10的推进剂经扩散器扩散。在一个方面,多数推进剂经扩散器扩散。在另一方面,少数推进剂经扩散器扩散。多数是指且涵盖至少50百分比。少数是指且涵盖小于50百分比。在另一方面,至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或约100%(含端点值)的推进剂经扩散器扩散。所述扩散器与化合物室14连通。化合物室14能够保持化合物,诸例如但不限于药物或/和诊断剂。在一个方面,所述诊断剂是显像剂。在实例中,显像剂是氟脱氧葡萄糖(FDG)或氟胸苷(FLT)。在另一方面,所述化合物是药物。在另一方面,所述化合物不是显像剂。在一个方面,所述化合物是液体。在另一方面,所述化合物是粉末。在又一方面,所述化合物是呈液体或粉末状态的鼻内药物制剂。所述鼻内制剂可以含有合适鼻内载体和本领域已知的赋形剂。

[0136] 在容器10中的推进剂用作载剂递送推进或推挤以将化合物从化合物室14排出。化合物室14与喷嘴16连通。当喷嘴与化合物室14连通时,来自推进剂的推进或推挤能够将化合物从化合物室14和喷嘴16排出。

[0137] 在一个方面,当MDI装置被致动时,将释放离散量的加压HFA流体。MDI可以含有供约30至约300次(含端点值)致动用的HFA推进剂。在致动时所释放的流体推进剂的量可以介于约20 μ l与约200 μ l(含端点值)液体推进剂之间。

[0138] 图2示出所述装置的一个实施方案。致动器主体20容置容器10,在一个方面,容器10是定量吸入器,其包括具有颈部19和定量阀总成21的推进剂罐18。阀杆23与连接通道22连通。离开阀杆23的推进剂是流体。所述流体可以是液体、气体或组合。扩散器28与离开容器10和化合物室14的推进剂连通。

[0139] 离开容器10的推进剂与扩散器28接触。扩散器28能够将离开容器10的液体推进剂转化成气态推进剂。在一个方面,扩散器28能够将所有或多数液体推进剂转化成气态推进剂。在另一方面,所述扩散器能够将少数液体推进剂转化成气态推进剂。多数是指且涵盖至少50百分比。

[0140] 少数是指且涵盖小于50百分比。在另一方面,至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或约100%(含端点值)液体推进剂被转化成气态推进剂。在与扩散器28接触后,经扩散的推进剂与在化合物室14中的化合物接触。当推进剂推进化合物室14中的化合物时,经扩散的推进剂和所述化合物彼此接触。喷嘴16与化合物室14流体连通。所述化合物被经扩散的推进剂推进到与喷嘴16连通。推进剂推进化合物以经由喷嘴16的远端将其排出。化合物、推进剂或其组合从喷嘴16离开。

[0141] 在一些方面,扩散器28是用于将推进剂从液体转化成气体。在其它方面,扩散器28是用于防止含于化合物室14中的化合物与容器10接触。在另一方面,扩散器用作单向止回阀。在其它方面,扩散器28是用于将推进剂从液体转化成气体并防止含于化合物室14的化合物与容器10接触。在又一方面,扩散器是用于提高推进剂的温度。

[0142] 扩散器28的实例包括玻璃料、多个玻璃料或扩散器构件或其组合。在一个方面,所述扩散器是玻璃料。在另一方面,所述扩散器是多个玻璃料。在另一方面,所述扩散器是扩散器构件。

[0143] 在一个方面,玻璃料具有任何合适尺寸和形状而且是利用具有任何合适密度的任何合适多孔材料形成。在一个方面,玻璃料是由疏水材料制成。在一个方面,玻璃料是由惰性材料制成以避免与任何化合物发生化学反应。所述惰性材料可以是金属或非金属。在一个方面,所述玻璃料是由金属组成。在另一方面,所述玻璃料是由非金属组成。在一个方面,所述惰性材料是烧结镍。举一个实例,可使用利用具有介于约1微米至约100微米的孔径的多孔不锈钢形成的玻璃料。在另一方面,所述孔径是在约1至约10、约10至约20、约20至约30、约30至约40、约40至约50、约50至约60、约60至约70、约70至约80、约80至约90、约90至约100微米的范围内,含端点值。在另一方面,所述玻璃料可利用泡沫铝形成。孔的数量和尺寸以及玻璃料的总尺寸(例如,直径和厚度)被设置成使得用于汽化的表面积最大化同时限制伴随汽化推进剂通过玻璃料发生的压力下降。在某些方面,所述玻璃料可以由铁氟龙、玻璃、金属网、筛网、多孔金属、聚醚醚酮或另一种塑性材料构成。在一个方面,液体推进剂通过增大的玻璃料表面会将液体转变为气体并提高所获得气体的温度。在另一方面,气体推进剂通过增大的玻璃料表面会提高气体的温度。

[0144] 如图2中所示,在一个方面,扩散器28被安置在连接通道22上。在另一方面,扩散器28被安置在药物室24内,从而将鼻内剂型安置在药物室24中。喷嘴26与药物室24连通。扩散器28、药物室24和喷嘴26被容置在邻接致动器主体20的药物胶囊30内。

[0145] 药物胶囊主体30可以由任何合适材料制成以容置所述组件。在一个方面,药物室胶囊主体30可以由塑料构成。在一个方面,药物胶囊主体30的远端可以呈锥形以使喷嘴26更靠近隔膜。所述锥形是用于促进装置相对于上鼻腔成合适水平角定位。

[0146] 图3示出所述装置的另一个实施方案。致动器主体32(或外壳)容置具有颈部33和定量阀总成35的推进剂罐34。阀杆37被安置在连接通道36内。离开阀杆37的推进剂呈液体形式或液体与气体形式的混合物。扩散器44被安置在通道36上且适合将多数或所有液体推进剂转化成气态推进剂。扩散器44被安置在药物室42内,从而将鼻内剂型安置在药物室42中。喷嘴40与药物室42连通。扩散器44、药物室42和喷嘴40被安置在邻接致动器主体32的药物胶囊46内。

[0147] 提供插入端口38用于将化合物插入药物室42中。插入端口38可以由硅酮或塑料构成。在一个方面,可以将注射器针头经由插入端口38插入以将化合物注射到药物室42中。在一个方面,化合物是药物。在另一方面,化合物是诊断剂。在又一方面,化合物不是显像剂。所述药物可以是液体或粉末。

[0148] 图4示出所述装置的另一个实施方案。外壳主体48容置加压推进剂容器50、连接通道52、释放阀总成51、扩散器54、药物室56和喷嘴58。加压推进剂容器50含有液体推进剂和具有释放阀总成51。连接通道52与容器50的释放阀总成51和扩散器54协调。扩散器54与药物室56连通。在一个方面,药物室含有含药鼻内剂型。喷嘴58与药物室56连通。

[0149] 图5示出所述装置的另一个实施方案。致动器主体60容置具有颈部61、定量阀总成63和阀杆65的推进剂容器62。阀杆65被安置在连接通道72内。离开阀杆65的推进剂呈液体形式、气体形式或液体与气体形式的混合物。扩散器70被安置在通道72上而且适合将液体推进剂转化成气体推进剂。扩散器70与药物室68连通。在一个方面,药物室68含有鼻内剂型。喷嘴66与药物室68连通。扩散器70、药物室68和喷嘴66被安置在邻接致动器主体60的药物胶囊69内。致动器主体60被定形成允许或适应瞄准导向件。所述瞄准导向件包括鼻瞄准

导向件64、隔膜瞄准导向件74、上唇瞄准导向件76和视觉指示器71中的一个、多个或所有。

[0150] 在一个方面,将鼻瞄准导向件64提供在致动器主体60上。鼻瞄准导向件64是用于适应用户鼻部。在另一方面,所述鼻瞄准导向件64是用于将喷嘴66瞄准用户的嗅觉区。

[0151] 在另一方面,将隔膜瞄准导向件74提供在致动器主体60上。在一个方面,隔膜瞄准导向件74是用于适应接触用户隔膜。

[0152] 在又一方面,将上唇瞄准导向件76提供在致动器主体60上。上唇瞄准导向件76是用于适应接触用户的上唇。在一个方面,提供视觉指示器71以告知用户胶囊70插入用户鼻腔中的长度或量。在一个方面,将视觉指示器71以指定量或长度插入用户的鼻腔中。

[0153] 图6示出所述装置的另一个实施方案。外壳主体80容置加压推进剂容器94、释放阀总成91和连接通道92。加压推进剂容器94含有液体推进剂且具有释放阀总成91。连接通道92与释放阀总成91和扩散器84连通。扩散器84与药物室82连通。在一个方面,药物室82含有鼻内剂型。喷嘴78与药物室82连通。

[0154] 在一个方面,提供导向功能件。所述导向功能件包括导杆86。导杆86邻接导杆臂88。导杆臂88被整合到转动臂90。转动臂90可以被固定或可转动地连接到外壳主体80以适应右手或左手用户。导杆86通过进入用户的相反鼻孔和限制施药角度引导喷嘴78瞄准到用户的鼻腔内。在一个方面,导杆臂88和转动臂90是由塑料构成。在又一方面,导杆臂和转动臂是由结构泡沫构成。

[0155] 图7示出所述装置的另一个实施方案。提供外壳主体98以辅助放置和容置所示出的各个组件结构。加压推进剂容器108容纳推进剂且具有释放阀总成107。连接通道104被安置在释放阀总成107与扩散器102之间。扩散器102被安置在药物室100内,从而将含药鼻内剂型安置在室100内。喷嘴96被安置在室100内。

[0156] 图8示出可以加入到药物室118的鼻导向件112。所述导向件不会阻塞喷嘴116或喷嘴孔114而且可用于将在鼻腔内的装置的放置/插入局限在所需施药角度。

[0157] 图9示出扩散器122的一个实施方案和其与药物室130的关系。推进剂与扩散器122接触。扩散器122将液体推进剂转化成气体推进剂。在一个方面,其将多数液体推进剂转化成气体推进剂。在另一方面,其将少数液体推进剂转化成气体推进剂。在又一方面,其将所有液体推进剂转化成气体推进剂。在一个方面,扩散器122呈圆柱形。在又一方面,扩散器122的形状与化合物室130协调。

[0158] 扩散器122呈多孔状。孔可以是尺寸和形状均匀。在另一方面,扩散器122的孔是尺寸和形状不均匀。在又一方面,扩散器122呈均匀多孔状。在又一方面,扩散器122呈不均匀多孔状。如图9所示,扩散器122是圆柱形而且呈均匀多孔状,从而使气体可以通过所述孔,但药物产品124无法透过所述孔。随后气体推进剂接触药物产品124,推进药物产品124通过喷嘴128并离开装置。

[0159] 图10示出扩散器134的另一个实施方案和其与药物室138的关系。推进剂与扩散器134接触,推进药物产品142通过喷嘴146。一部分离开扩散器134的气体推进剂被推进通过扩散器延长部分140,这辅助药物产品142的气雾化。如图10所示,扩散器134通过扩散器延长部分140实现不均匀多孔状。

[0160] 图11示出扩散器150的另一个实施方案和其与药物室154的关系。推进剂与扩散器150接触。扩散器150呈延长形状或细长形状。在一个方面,扩散器150是延长的圆柱形。延长

圆柱形的功能是增大在药物室154中的扩散器150的面积并接触含于其中的任何药物产品156。一部分气体推进剂接触药物产品156,从而将药物产品156推进到喷嘴160中。另一部分气体推进剂通过所述延长或细长形状,辅助药物产品156的气雾化。如图11所示,扩散器150是圆柱形而且呈均匀多孔状,从而使气体可以通过所述孔,但药物产品156无法透过所述孔。

[0161] 图12示出扩散器164的另一个实施方案和其与药物室166的关系。推进剂接触扩散器164。扩散器164具有多个圆锥点,每个圆锥点具有在尖端处的远端开孔,因此尖端允许在药物产品168中的大部分气体推进剂流过。推进剂接触药物产品168,将其推进通过喷嘴172。

[0162] 图13示出扩散器的另一个实施方案和其与药物室178的关系。推进剂接触扩散器构件176。扩散器构件176具有多个圆锥点,每个圆锥点具有在尖端处的远端开孔,因此尖端允许在药物产品180中的大部分气体推进剂流过。扩散管182允许推进剂混合物绕过药物产品180进入空隙空间184中。离开扩散器构件176的气体推进剂接触药物产品180,将其推进到空隙空间184中并通过喷嘴186。

[0163] 扩散管182允许在使用装置的同时进行呼吸。当用户使用装置时,扩散管182允许用户避免吸入含于药物室178中的药物产品180来进行吸气。此外,扩散管182允许推进剂在与药物室178中的药物产品180接触时将药物产品180气雾化。被气雾化的药物产品180离开所述装置。在另一方面,不存在扩散管182,药物产品180以液体或部分气雾形式或其组合离开喷嘴。在一个方面,玻璃料或多个玻璃料(未示出)与扩散管182和/或扩散构件176连通以用作止回阀。

[0164] 图14示出扩散器190的另一个实施方案和其与药物室194的关系。所述推进剂接触呈均匀多孔状的扩散器190,从而使气体可以通过所述孔,但药物产品无法透过所述孔。扩散管196允许推进剂混合物绕过药物产品192进入空隙空间197中。离开扩散器190的气体推进剂接触药物产品192,将其推进到空隙空间197中并通过喷嘴198。

[0165] 扩散管196允许在使用装置的同时进行呼吸。当用户使用装置时,扩散管196允许用户避免吸入含于药物室194中的药物产品192进行吸气。此外,扩散管196允许推进剂在与药物室194中的药物产品192接触时将药物产品192气雾化。被气雾化的药物产品192离开所述装置。在另一方面,不存在扩散管196,药物产品192是以液体或部分气雾形式或其组合离开喷嘴198。在一个方面,玻璃料或多个玻璃料(未示出)与扩散管196连通以用作止回阀。

[0166] 图15示出所述装置的另一个实施方案。手动压力致动器允许用户在不需要预填充加压罐或HFA罐的情况下用装置施药。这个装置具有活塞200,其被压入空气压缩室202中,从而将一定量的压缩空气保持在空气压缩室202中。因此,被截留的空气被大气压高几倍。在一个方面,手动压力致动器是注射器或西雷特皮下注射器。所述装置含有锁钉204,其被插入以将活塞保持在高压位置。此外,所述装置还含有触发阀206。在一个方面,触发阀206类似于旋塞阀。存在与触发阀206和化合物保持室210连通的扩散器208。将化合物放置在与喷嘴212连通的化合物保持室210中。当将装置置于高压状态时,触发阀206被放置在负载位置,从而将高压空气封闭在空气压缩室202中。当用户将触发阀206移动到开放位置时,在空气压缩室202中的压缩空气将穿过扩散器并进入化合物保持室,在此与化合物混合。压缩空气与化合物的混合物随后以正速度经由喷嘴212离开装置。

[0167] 图16A示出适用于将化合物递送到动物或人类的鼻腔中的装置的另一个实施方案。加压推进剂容器214与扩散器216连通。扩散器216与外壳主体218的内部以及化合物室220连通。外壳主体218的内部与喷嘴222连通。图16B是图16A沿虚线的横截面图。图16B示出化合物室220通过凸缘224连接到外壳主体218。推进剂被扩散器216扩散而且凸缘224允许被扩散的推进剂穿过化合物室220和围绕化合物室220。当加压推进剂容器214被致动以释放一定量的推进剂时,推进剂穿过扩散器216。扩散器将推进剂分散到外壳主体218的内部中和化合物室220中,在此推进剂与化合物混合。推进剂还在化合物室220的外侧上行进和随后与离开化合物室220的化合物混合。医药化合物与推进剂的混合物随后离开喷嘴222。当用户使用装置时,化合物室220与外壳218的关系允许用户避免吸入含于化合物室220中的药物产品进行吸气。

[0168] 所述装置可以用于儿童或成人。熟悉本领域人员可设想出装置的修改形式以适应儿童或成人使用。

[0169] 在另一个实施方案中,所述装置经舌、口、皮肤或结膜的粘膜或上皮递送化合物。在另一个实施方案中,所述方法包括将化合物的组合物施与到受治疗者的舌、皮肤、或结膜。

[0170] 在又一个实施方案中,所述装置将化合物递送到鼻腔的鼻甲部。在一个方面,所述装置主要将化合物递送到鼻腔的鼻甲部。

[0171] 在其它实施方案中,所述装置可用于治疗、防止或缓和护理。所述装置可用于研究或工业目的。所述装置可分散被与扩散器连通的推进剂推进的化合物。例如,所述装置可在农业中用于分散农用化合物。

[0172] 提供肱的鼻内制剂。此外,描述一种将肱经鼻内施与到嗅觉区的方法。

[0173] 可将肱递送到中枢神经系统(CNS)用于有机磷(OP)化合物(如化学战争神经作用剂(例如沙林、塔崩、索曼、Russian VX等)或杀虫剂(例如二异丙基氟磷酸盐))接触的防止、治疗和缓和护理。传统上肱是,例如,经静脉内递送。将肱经鼻内施与嗅觉区允许进行跨BBB输送。

[0174] 含有有机磷化合物的神经作用剂是对处于陆地、海洋、天空和空间战场的战士的一大威胁。居民在市售杀虫剂使用期间,以及恐怖袭击的第一应对人员,也面临与神经作用剂相关的健康风险。现时针对神经作用剂接触的治疗方案包括使用类胆碱重活化剂(磷定, 2-PAM)、毒蕈碱受体拮抗剂(阿托品)和抗痉挛剂(安定)。虽然2-PAM和阿托品可以按照多种注射形式(例如IV输注或IM自我注射器)使用,但在战场中注射会造成重大且实际的挑战,如需要移除防弹衣,和正确训练自我注射器的使用。此外,诸如MMB4和HI6的最新肱难以按照现有自我注射器方式调配。极需要开发能够分配抗神经气体作用剂(如肱)、能够在战场和紧急情况下穿入受治疗者的中枢神经系统(CNS)中的实用、更有效且快速启动系统。

[0175] 跨过血脑障壁将肱递送给有需要的受治疗者的方法包括将治疗有效量的肱施与与所述受治疗者,其中将所述剂量递送到鼻腔的上嗅觉区。

[0176] 在所述方法的一个方面,被施与用户的肱的治疗有效量是在约0.001mg/kg至约100mg/kg的范围内。

[0177] 在所述方法的另一方面,被施与用户的肱的治疗有效量是在约0.01mg/kg至约10mg/kg的范围内。

[0178] 在所述方法的又一方面,被施与用户的脑的治疗有效量是在约0.1mg/kg至约1mg/kg的范围内。在一个方面,mg/kg是每千克化合物体重中的mg。在另一方面,所述剂量是不依赖体重的统一剂量。

[0179] 在实施将脑经鼻内递送到嗅觉区的方法时,包括提供本文中所描述的用于插入用户鼻腔中的装置。将所述装置插入用户的鼻腔中。通过所述装置递送至少一个治疗有效剂量的脑。将至少一个治疗有效剂量的脑递送到嗅觉区。将脑递送到嗅觉区允许跨BBB递送脑。

[0180] 现时将脑,例如但不限于2-PAM(2-吡啶醛脑甲基氯)、MMB4、HI6、TMB4、HIo7用于治疗OP接触,但其无法良好地穿透血脑障壁。因此,采用现时施药形式的脑几乎无法治疗或防止由这些化合物导致的CNS破坏。

[0181] 通过将本文中所描述的方法用于所述方法,接受过医疗训练的战事人员或居民或未接受过医疗训练的用户便可自行或由他人施与所述化合物,如脑。所述装置递送化合物时不要求用户采用特殊呼吸方式而且可施与失去知觉的用户。

[0182] 利用脑计算到达大脑的直接输送百分比(DTP%)以确定从鼻腔直接分配到CNS的在大脑中的药物的量。在一个实施方案中,DTP为62.6+/-9.6%。在一个方面,DTP大于64.2%。在另一方面,DTP为至少64.3%。在另一方面,DTP为至少53%。在另一方面,DTP大于53%。在另一方面,DTP大于55%。在另一方面,DTP为至少约55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%,含端点值。在另一方面,DTP为至少约40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%,含端点值。

[0183] 所述装置将化合物沉积在嗅觉区上。在一个实施方案中,化合物的沉积百分比为至少64.2%。在一个方面,化合物的沉积百分比大于64.2%。在另一方面,化合物的沉积百分比为至少64.3%。在另一方面,化合物的沉积百分比大于50%。在另一方面,化合物的沉积百分比大于55%。在另一方面,化合物的沉积百分比为至少约55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%,含端点值。在另一方面,化合物的沉积百分比为至少约40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%,含端点值。

[0184] 可通过所述装置递送的化合物包括但不限于用于缓和、防止或治疗传染性疾病、发炎性疾病和肿瘤的那些化合物。可通过所述装置递送的化合物包括但不限于用于缓和、防止或治疗帕金森氏病、阿茨海默氏病、抑郁、中风、癫痫、自闭症、溶酶体贮积症、脆性X染色体综合症、共济失调、胰岛素缺陷和失明的那些化合物。可递送的化合物包括但不限于去铁胺(DFO)、胰高血糖素样肽-1拮抗剂、头孢氨苄、咪达唑仑、吗啡、胰岛素样生长因子-1、神经生长因子、胰岛素、脑、显像剂包括但不限于FDL和FLT、GDP-5和细胞因子包括但不限于白介素(即IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9和IL-10)、干扰素和肿瘤坏死因子(即TNF- α 和TNF- β)。

[0185] 还在以下实例进一步描述本发明,这些实例不意欲限制本发明的范围。

[0186] 实例

[0187] 实例1

[0188] 用所述装置(例如,加压嗅觉递送(POD)装置)将脑药2-PAM施与到家鼠的鼻嗅觉区中。测定在施药后的某些时间点处的2-PAM的大脑和血浆浓度。用所述装置实施的2-PAM递送导致相比于静脉内注射提高的大脑接触和降低的血浆接触。

[0189] 动物用法。将家鼠用于沉积、耐受性和分布实验。在12小时光照/黑暗循环下笼养成年雄性斯普拉格-杜勒(Sprague-Dawley)鼠(200g至300g,印度印第安纳波利斯的哈兰),随意提供食物和水。根据制度指引护理动物,而且所有实验是按照太平洋西北部的糖尿病研究所动物护理和使用委员会在协议编号12610下的批准协议实施。

[0190] 统计学分析。在比较两个值的大部分情况中,使用t测试。当比较多于两个组时,如将粉末2-PAM POD制剂与水性2-PAM POD制剂和IV2-PAM比较时,将双因素方差分析(ANOVA)与事后测试结合使用。当比较在每个时间点从不同动物获得的AUC血浆和大脑值时,使用Westin等人在2006年描述的方法。在所有情况中,将统计学显著定义为 $p < 0.05$ 。

[0191] 通过将2-PAM溶于去离子水中制备2-PAM的水性制剂。将2-PAM以10mg/ml、100mg/ml、250mg/ml和500mg/ml溶于500 μ l水中并在环境温度(25 $^{\circ}$)下静置在密封微离心管中。随后在1小时、24小时和48小时视觉观察这些水性制剂是否浑浊或有沉淀物。

[0192] 通过将2-PAM游离药物放置在微离心管中并用机动杵(Kontes,Vineland,NJ)研磨药物来制备2-PAM的干粉制剂。随后在显微镜下观察2-PAM粉末以确保粉末制剂的均质性。用杵将2-PAM研碎以确保2-PAM的聚结物不大于100 μ m直径。较大聚结物会堵塞用于家鼠实验中的810 μ m直径POD喷嘴。

[0193] 家鼠用POD经鼻气雾装置的构造图示在图17中。可分散25 μ l氢氟烷烃的定量吸入器(MDI)227被附接到塑性致动器。致动器与具有50 μ m孔径的聚四氟乙烯玻璃料气体连通。所述玻璃料与被放置在POD主体内的剂量保持圆筒连通以建立气雾化流动。在致动时,HFA推进剂通过玻璃料材料并藉此被转化成气体,然后与剂量混合,而且剂量与推进剂混合物从23号不锈钢管喷嘴离开,所述喷嘴被放置在金属尖端外的氟化乙烯-丙烯内衬覆盖以保护鼻上皮细胞不被使用期间的喷嘴破坏。家鼠用POD装置的构造成功且一致地递送粉末2-PAM制剂,而且在装置中不存在可测残余药物留。

[0194] POD装置在家鼠中的基本操作如下。用5%异氟烷麻醉动物2分钟以实现一致施药。将家鼠从异氟烷室移出并放置成仰卧姿势。将剂量装载到装置中和小心地将喷嘴向家鼠鼻腔插入8.0mm并指向筛状板的方向。随后可按压MDI以将剂量排放到家鼠鼻腔中。此外,在装载剂量前、将剂量放置在剂量装载室后、和喷射后在具有0.1mg的敏感度的天平(Mettler Toledo,Columbus,OH)上称重干粉剂量室以确保将正确剂量装载到装置中和全部剂量被释放到家鼠鼻腔中。

[0195] 将0.1%考马斯蓝染料与2-PAM制剂混合以测试家鼠的鼻腔沉积情况。利用如上所述的干粉POD装置将2.5mg剂量的2-PAM单剂与考马斯蓝一起施与动物。施与在短时间内完成(<5分钟),用250mg/kg戊巴比妥对动物过量施药。随后在隔膜处将鼻腔切成为两个相等部分,移出隔膜,和检查组织的染料位置。此外,将气管和食道从口后方切开直至肺部以确定POD喷雾是否将任何2-PAM沉积在鼻腔以外。用N=4只家鼠实施这个沉积研究。沉积测试的一般结果示出在图18中。在图18中,在上半部分用白色圈出家鼠鼻腔的嗅觉区。可见深色染料被主要沉积在这个嗅觉区内。

[0196] 建立敏感性LC/MS方法以确定POD施与的2-PAM在家鼠血浆和大脑中的分布情况。将固定体积(20 μ l)的2-氯甲基吡啶碘化物d6(Cerilliant,Palo Alto,CA)加入每个组织和血浆样品用作内部表面。在3ml水中将组织样品均质化。将60 μ l乙腈加入样品以导致蛋白质沉淀。将样品在1000g下离心10分钟。将Agilent HPLC/MS系列1100系列B与自动进样机

(Agilent, Technologies, Inc., Santa Clara, CA)一起用于定量化。注射体积为5 μ l。使吗啡样品在Phenomenex Synergi 4u PolarRP 80A(Agilent, Technologies, Inc., Santa Clara, CA)上以每分钟0.3ml的流动速率通过。

[0197] 根据针对样品所描述的相同方法建立关于分析日的标准曲线。每个标准曲线具有线性回归系数 $R^2 > 0.99$ 的线性。此外,在分析日用已知量的药物处理两个品质对照样品以确保分析检验的日际一致性。

[0198] 这个LC/MS方法成功实现组织和大脑样品的可再现定量化。在大部分情况中,2-PAM可检测峰远高于背景。这个检测方法的敏感度为0.05 μ g/ml(在血浆中)和1.0ng(在大脑组织中)。这个方法可用于未来的灵长类研究或临床研究。

[0199] 在组织分布实验中,用5%异氟烷麻醉动物两分钟。随后将动物从异氟烷箱移出并放置成仰卧姿势。随后用POD装置(2.5mg, 10 μ l单剂)或通过静脉内注射(2.5mg, 500 μ l)对动物施药。将计划在施药后5分钟处死的动物维持在2%异氟烷麻醉下直至将其处死。在余下时间点将计划处死的动物从异氟烷麻醉中唤醒并送回笼中。在处死前的3分钟,使动物再次接触5%异氟烷和随后用Beuthanasia-D(Schering-Plough Animal Health Corp, North Chicago, IL)快速过量施药。在5分钟、15分钟、30分钟、60分钟和120分钟处死服用IV2-PAM和2-PAM的水性POD制剂的动物(N=6)。在5分钟和15分钟处死接受干粉2-PAM POD制剂的动物(N=6)。

[0200] 在死亡后,立即切去动物头部。从躯干收集血液并放置在装有10 μ l 40mM EDTA的微离心管中。通过在6,000g下离心10分钟将血浆从血液分离。随后冷冻血浆直至利用上述LC/MS方法分析2-PAM浓度。将颅骨的基部和顶骨从头部快速移除。在处死的2分钟内移除大脑。将大脑放置在微离心管中并冷冻直至利用LC/MS分析2-PAM浓度。

[0201] 计算到达大脑的直接输送百分比(DTP%)以确定从鼻腔直接分配到CNS的在大脑中的药物的量。利用DTP%估算在大脑中无法用系统分布解释的药物量。如下计算所定义的DTP:

[0202] 用POD施与2-PAM的水性制剂导致相比于等价IV施药降低的全身接触和增大的CNS接触。IV施药获得最高点在5分钟处的常见血浆曲线(图19)。POD施与的2-PAM获得比IV值低的血浆浓度,这超出跨过鼻呼吸上皮向血液的有限2-PAM吸收所预期。在POD施药后,总血浆AUC相比于IV施药显著下降。

$$\frac{AUC_{\text{大脑(IV)}}}{AUC_{\text{血浆(IV)}}} \approx \frac{B_x}{AUC_{\text{血浆(经典)}}}$$

[0203]

$$DTP\% = \frac{AUC_{\text{大脑(经典)}} - B_x}{AUC_{\text{大脑(经典)}}} \times 100\%$$

[0204] 相比于血浆浓度,在POD施药后的5和120分钟时2-PAM的大脑浓度比IV施药后要显著提高(图20)。此外,在POD施药后,总大脑浓度AUC比IV显著更大。对将2-PAM用作神经气体接触治疗感兴趣的原因在于在施药后的5分钟,POD 2-PAM使大脑浓度为IV施药的3.5X。

[0205] 在POD 2-PAM后,在30分钟内的每一个时间点处大脑对血浆比相比于IV显著更高(表1)。这些增大的比值说明一部分药物从鼻腔被直接递送到大脑,有效地绕过了血脑障

壁。当计算直接输送百分比(%DTP)时,发现其为80.9%。这个%DTP主要可由在POD 2-PAM施药后的5分钟时所观察到的巨大大脑值解释。表2示出大脑对血浆浓度比。在除30分钟以外的每个时间点,POD施药均导致大脑对血浆比显著增大,其中在5分钟时大脑对血浆比增大了15.25倍。

[0206] 表1

[0207]

时间(分钟)	POD	IV
5	133.7*	8.7
15	58.5*	13.1
30	41.1	16.8
60	81.4*	11.7
120	138.7*	8.7

[0208] 经POD装置施与的2-PAM粉末制剂导致甚至更大的大脑2-PAM浓度(表2)。粉末2-PAM POD研究比水性制剂受到更多限制,但在施药后的5分钟和15分钟时,粉末制剂获得与水性2-PAM POD类似的血液水平,但大脑浓度显著增大。

[0209] 表2

血浆2-PAM浓度 (ng/g组织) 标准偏差

时间(分钟)	POD	IV	粉末POD	POD	IV	粉末POD
5	0.44	1.42*	0.46	0.1	0.4	0.27
15	0.33	0.73*	0.38	0.1	0.2	0.11

[0210]

大脑2-PAM浓度 (ng/g组织) 标准偏差

时间(分钟)	POD	IV	粉末POD	POD	IV	粉末POD
5	41.6	11.9	106.19*	19.0	2.0	11.75
15	10.4	9.0	293.32	6.4	1.0	220.27

[0211] 表2示出经POD施与的2-PAM粉末制剂的分布情况。POD粉末制剂导致在5和15分钟时的血浆值与POD液体制剂无显著差异。然而,在粉末制剂的POD施药后的2-PAM浓度比水性POD2-PAM或IV2-PAM均显著增大。*= $p < 0.05$ 。

[0212] 药物动力学和分布研究得到支持将POD施与2-PAM作为神经气体接触的治疗手段的数据。水性制剂和粉末制剂的POD施药均导致在施药的第一个5分钟内的高大脑接触。

[0213] 实例2

[0214] 用于实例2中的装置描述在图3中。在这个实例中的装置是指加压嗅觉递送(POD)装置。为了确定从装置递送到鼻腔的嗅觉区的化合物的量,开发了确定被沉积在人类鼻腔模型的关键区域内的剂量百分比的方法。这个方法依赖于图像分析的定量化而且能够检测和量化在描述整个鼻模型的5个指定区域(包括上嗅觉区)内的沉积情况。

[0215] 材料:人类鼻腔模型是由透明热可塑造塑料片构成(图21)。这个模具具有薄壁而且对能够激发用于实验剂量中的指示染料荧光素的蓝光源透明。这个人类鼻腔模型是基于对多个受治疗者的MRI扫描所生成的电脑模型(Liu, J Appl Physiol, 2009 Mar; 106(3):

784-95)。因此,这个模型表示“平均”人类鼻腔。

[0216] 设计并建造在触发及致动期间用于定位鼻腔模型和瞄准POD装置的工作台。这个工作台在操作上足够灵活以允许设置多种瞄准角(水平和垂直)。通过使装置以相对于鼻腔的各个角度瞄准,便可测试装置施药的稳健性。

[0217] 通过用极薄的粘液仿制品层(市售洗手液)涂覆内侧来制备薄壁透明鼻腔模型。随后在定制透照器/摄影盒中拍摄所制备的模型作为那个特定实验点的空白参考。随后将模型与已经装载有0.1mg/mL荧光素/水剂量的POD装置一起安装到工作台上。在致动POD后,立即将模型从工作台移除并保持水平以防止剂量迁移。尽可能快地将被施药的模型放置在透照器/摄影盒中拍照。随后在自来水流下清洗模型并通过振荡或强制空气干燥以备下一个测试。随后如下所述地数码分析两张图片以揭示在模型内的沉积情况。

[0218] 用ImageJ软件实施所获得的空白和实验图片的数据处理。为了使ImageJ能够重复地比较图片和准确地实施背景消除,将模型小心地固定在透照器/摄影盒内的相同区域中,然后拍摄数码照片。ImageJ实施三个关键功能:1)用RGB波段分割器对图片进行色彩处理。这个功能将红色和蓝色信号从图片消除,主要留下由剂量中的荧光素荧光信号所产生的信号。

[0219] ImageJ ROI管理器允许我们界定所关注的五个区域:嗅觉区、鼻甲、食道、基部和前庭,然后对每种装置施药进行定量分析。所述区域是由图20中的线界定而且这些区域含有有用可以基于荧光素的信号强度进行量化的像素表示的特殊区。图22还示出POD施药后的常见喷雾图案。被POD装置施与到模型中的荧光素可通过在深色背景上的光强度见到。从图20可见,多数施与的剂量停留在人鼻模型的嗅觉区内。在这些图片上的每个像素可以具有一个0至255的值。ImageJ的测定功能将计算在受关注的每个界定区域上的平均像素值。因此,记录在受关注特定区域内的总信号是平均像素值乘以测得像素数量的积。特别关注所报告的最大值。因为照片无法记录大于256水平的信号,所以我们协定如果我们在那一列接收到255的值,我们就将检验视为无效,因为我们无法保证实际信号是否显著大于255(如果可测定)。这一情况具有低估在那个ROI中的信号的作用,因为所述信号被实际裁剪掉。出于这个原因,照相机曝光设置是确保记录的信号落于所述方法的敏感度范围内同时使所述方法具有尽可能大的敏感度的关键所在。

[0220] 此外,计算涉及减去从空白记录所获得的值。这是因为存在一些杂散光泄漏并因此很可能存在与模型和粘液仿制品相关的背景荧光。因为这些元件在应用上并不完美,所以我们每进行一次背景照片记录就在每个数据点减去一次。这个方法的优点是提供关于多于一个鼻腔模型区域的分级沉积情况。其还提供清晰定性照片/量化结果的视觉确认。

[0221] 表3示出沉积研究的结果。使用两个不同POD装置并记为尖端#1和尖端#2。在相对于隔膜成0度水平角或以5度水平指向隔膜下用每个尖端向鼻腔模型施药N=3次。在相对于鼻腔基部成55度的垂直角下实施所有POD施药。

[0222] 表3

[0223]	尖端#1		尖端#1		
	0度		5度垂直		
	区	平均分布	标准偏差	平均分布	标准偏差
	喉部	59.9	14.7	70.0	12.9
	鼻甲	38.3	13.2	35.1	5.3
	食道	-1.4	4.7	-3.1	12.1
	基部	3.6	4.1	0.7	2.5
	前庭	-0.4	4.6	-2.7	2.8
	尖端#2		尖端#2		
	0度		5度垂直		
区	平均分布	标准偏差	平均分布	标准偏差	
	喉部	58.2	3.9	61.1	7.3
	鼻甲	49.1	12.1	38.5	3.6
	食道	-4.6	5.2	-0.1	4.6
	基部	-0.8	1.5	0.8	0.1
	前庭	-1.9	3.4	-0.4	2.3

[0224] 实例3

[0225] 利用冲击力测试比较具有MDI驱动器的几种喷嘴/剂量室构造与几种市售鼻用喷雾产品。冲击力是特征化羽流特性的理想方法,羽流特性关乎剂量递送一致性、剂量定位和施药舒适度和安全性。图23示出用于这个实例中的实验设备的示意图。

[0226] 在具有10/秒的数据输出设置的Mettler Toledo XS 64上实施冲击力测定,Mettler Toledo XS 64通过带有支持性驱动软件的ft.RS232(Mettler Toledo)to USB电缆(Gigaware)耦接到Apple MacBook Pro 2.2 GHz Intel Core 2 Duo处理器,4 GB 667 MHz DDR2 SDRAM。在MacBook Pro上使用Paralles Desktop 5 for Mac,在Windows Vista虚拟机环境中利用Windmill Logger 4.07第7版(Windmill Software Ltd.)获取数据。将通过Windmill Logger所收集的数据直接输入Microsoft Excel用于图像处理和分析。

[0227] 建造冲击力工作台以实施测定。这个工作台包括用于准确阶级和距离控制的部件以及针对各个测试装置的定制固定器。手动实施致动。对准POD或市售装置以冲击16.9克、74mmX80mm铝盘的中心。在每次数据射击之间清洗盘的剂量/碎片。喷嘴开孔离盘的距离为4cm,与Guo等2009(Guo, J Pharm Sci., 2009年8月;98(8):2799-806)的结论一致,即在产生最高冲击力的3cm至6cm的距离范围内,而且还与我们在人鼻模型中的目标距离一致。当如所示使用时,按照测试实施阀门致动所获得的MDI触发值不因每次射击而大范围变化。所观察到的唯一作用是如果被极缓慢地致动,值变小。

[0228] 在这个实例中测试三个市售鼻用喷雾产品:来德爱鼻腔缓解泵喷雾,羟甲唑啉HCL 0.05%;防鼻干燥啫喱凝胶、盐水凝胶喷雾;和来德爱非成滴鼻腔喷雾、泵、羟甲唑啉,0.05%。

[0229] 用于这个研究中的装置示出在图3中而且在这个实例中被称为加压嗅觉递送(POD)装置。将POD喷嘴与以上测试的市售喷雾泵比较。在这个实例中,我们在如市售喷雾的相同参数下,利用装载有5%乙醇、与HFA 134a或HFA 227混合的荧光素的MDI罐测试POD装置。将MDI阀设置成递送50μL的固定体积。

[0230] 发现针对三个市售泵型鼻用喷雾所测得的冲击力产生基本上低于0.8克的峰值力。这些产品得名于产生极宽广喷雾图案或缓慢移动的凝胶状材料流。由这些测试产品产生的力远低于Guo等在2009所引述的3.0至4.9克的力。当使用较高挥发性的HFA 134a时, POD装置所产生的冲击力测定具有接近4克的峰值, 平均力稍低于3克。当改用HFA 227时, 这个力下降到低于2克。在任一个情况中, POD装置的冲击力均刚好落于Guo等人在2009年针对市售MDI装置测得的冲击力范围内, 这个范围具有6.5克的最大值。

[0231] 发现所测得的冲击力受所使用的HFA类型和被MDI罐分散的HFA体积影响。而且剂量室和喷嘴构造也会影响冲击力。在任何情况中, 我们均未测得比针对Guo等在论文中所引述的市售产品测得的值更大的力。

[0232] 实例4

[0233] 在这个实例中, 测试称为加压嗅觉递送(POD)装置的装置以确定所述装置是否能够释放低温喷雾。这个测试涉及测定在目标区域上由HFA POD引起的表面温度变化。图24示出用于这个实例中的实验设备的示意图。

[0234] 用作POD装置中的推进剂的氢氟烷烃(HFA)是以液体形式从定量罐释放。在释放后, HFA立即汽化并膨胀以形成驱动剂量通过POD喷嘴的压力脉冲。HFA POD的特性还在于HFA气体在递送剂量期间和之后向目标被驱逐。HFA的膨胀导致在发射过程中推进剂气体的温度急剧下降。为了确定这种温度下降是否会转移到目标组织和其程度, 我们设计并实施实验以检测和测定当只释放HFA或当释放HFA与液体化合物(因为这可用于施与液体药物产品)的混合物时在目标被所述装置冲击期间和之后不久的目标表面温度。

[0235] 材料: Kintrex红外温度计, 模型IRT0421, 能够测定表面温度而不需要实际接触待测试表面。温度是以华氏度形式报告。装备有HFA 134a罐的致动器, 其被设计成递送50 μ L推进剂, Kimwipe擦拭纸、有盖培养皿、3个1%琼脂糖/水尖端, 包括高阻抗、低阻抗喷嘴和开放构造/不存在玻璃料。

[0236] 图24图示用于测定在POD装置发射期间在不同条件下的温度变化的实验设备。温度计被定位在距离目标4cm处。在这个距离下, 温度计“看见”并且从0.33cm直径的圆点(图24中的目标圆)读数。

[0237] 测试三种尖端构造。1. 装备有高阻抗喷嘴的尖端。高阻抗喷嘴充分约束HFA气体的流动, 使得喷嘴成为POD系统的限制特征件。其在较长时间内释放气体。2. 装备有低阻抗喷嘴的尖端。在这种尖端中, 靠近尖端的致动器末端的玻璃料实际上是装置的限制特征件。其比高阻抗喷嘴更快地释放气体。3. 不含喷嘴或玻璃料的尖端。这种尖端实质上不约束通过装置的HFA气体或液体流动。利用这三种构造, 我们希望理解对气体流动的约束方式如何影响发射时的目标温度和确定铁氟龙玻璃料在扩散和促进HFA从液态向气态转变中所起的独特作用。

[0238] 我们还测试目标与喷嘴的靠近程度对目标所发生的温度变化的作用。我们从4cm和2cm的距离发射。

[0239] 此外, 我们用所述装置向三个不同目标发射。1) 我们使用极低质量目标。这个目标是由Kimwipe组织纸构成。我们预期低质量目标可具有极低热惯性并因此在发射时可展示大得多的温度变化。2) 我们通过将Kimwipe组织纸重叠在1%琼脂糖/水上制造上皮仿制品(上皮仿制品#1)。这个仿制品经过设计以使温度计可对如同低质量目标的类似颜色和纹理

表面产生反应。3)由1%琼脂糖/水和包埋在琼脂糖表面下(小于0.5mm)的Kimwipe纸制成的另一个上皮仿制品(上皮仿制品#2)。这个目标经过设计以使温度计可对在实质透明琼脂糖下方的纸层产生反应以观察温度作用是否大部分停留在浅层。

[0240] 此外,当将50 μ L水剂量加入设备时,在上皮仿制品上实施一些温度测定。表4概括了在只发射氢氟烷烃推进剂时被检测到的温度变化。以华氏度计的温度变化是用符号 Δ 表示。我们相信并证实这种做法可建立关于大部分动态温度变化的情况。利用低质量、低热惯性纸张目标,并且当在尖端中不安装玻璃料或喷嘴时,获得最大温度变化。关于这种情况的数据基本上接近-25°F。实际上,利用这种设备,可观察到颗粒或薄雾从尖端射出,说明一部分HFA在通过致动器主体和尖端时保持液体形式。到达目标的任何液体HFA随后可从目标上脱落并可以解释所观察到的急剧温度下降。

[0241] 表4

	低阻抗喷嘴				无玻璃/喷嘴	
	4 cm目标		2 cm目标		- Δ	- Δ Max
	- Δ	- Δ Max	- Δ	- Δ Max		
低质量	2.5	3.7	4.4	5.6	25.2	27.2
上皮仿制品#1	0.5	1.1	1.1	1.9	3.9	4.8
上皮仿制品#2	1.0	1.5	0.9	1.8	4.2	5.3
	高阻抗喷嘴				无玻璃/喷嘴	
	4 cm目标		2 cm目标		- Δ	- Δ Max
	- Δ	- Δ Max	- Δ	- Δ Max		
低质量	1.9	3.2	2.9	5.2	25.2	27.2
上皮仿制品#1	1.2	3.5	1.2	1.6	3.9	4.8
上皮仿制品#2	1.7	2.8	3.5	3.2	4.2	5.3

[0243] 相比而言,所有其它实验条件所导致的目标温度下降要小得多。使用无障碍尖端在上皮仿制品上观察到3°F至4°F的适度下降。可知目标的热容量在这个分析中至为关键。

[0244] 将铁氟龙玻璃料和喷嘴并入尖端将导致甚至更小的温度下降。对于低质量组织目标来说,低阻抗喷嘴所导致的温度下降最大,在2cm的距离下具有5.6°F的最大值。高阻抗喷嘴导致稍低的温度下降。常见值为3°F或更低。

[0245] 视尖端离目标的距离存在微小变化。正如预期,在越近距离射击,目标的温度越低。

[0246] 当将50 μ L的剂量负荷加入包括铁氟龙玻璃料和低阻抗喷嘴的尖端时,观察到极小温度作用。数据介于0.5°F下降至0.2°F升高之间。可确定由于所观察到的变化小和在实验设备中操纵液体剂量的难度,我们无法用液体剂量获得可靠数据。然而,我们相信用液体剂量所收集的数据与预测结果一致。

[0247] 用于POD装置中的氢氟烷烃推进剂对受冲击组织的温度具有极小作用。数据显示当只递送HFA时铁氟龙玻璃料在POD中的功能和受冲击部位的温度下降。此外,50 μ L的常见负荷本身可能降低任何温度作用。

[0248] 实例5

[0249] 在用药物产品以人类嗅觉区作为目标进行的试验中,将2种2-PAM制剂从装置递送

到人类鼻腔模型中并分析嗅觉区沉积情况。

[0250] 从Koken Inc.(Tokyo, Japan)购买硅胶人类鼻腔模型。将痕量(0.1%)考马斯蓝(SigmaAldrich, St. Louis, MO)混入干粉2-PAM中。用研钵和杵将干粉2-PAM和考马斯蓝研成均质粉末。将0.1%若丹明B加入水性制剂(250mg/ml)中用于在鼻腔模型内进行视检。用所述装置将干粉制剂喷射到鼻腔模型(N=10)中并拍摄相片以定性测定在嗅觉区中的沉积情况。判断相片以确定是否多数2-PAM粉末被沉积在嗅觉区中。

[0251] 用水性制剂实施相同做法,并通过重量量化这种制剂(N=10)在嗅觉区中的沉积情况。将鼻腔模型的嗅觉区从模型切开以使其可移除。称出在POD喷雾前和喷雾后的嗅觉区重量并通过重量计算被施与到嗅觉区的剂量的百分比。

[0252] 被施与到人类鼻腔中的干粉2-PAM制剂可使药物有效沉积在嗅觉区中。经判断,对10次向模型一致施药的行为的定性检查显示多数药物(约50%或更多)位于嗅觉区中。除了将药物沉积在嗅觉区上以外,干粉POD装置还将大量2-PAM剂量沉积在与模型的筛状板区域的介面处,这个筛状板将鼻腔的嗅觉区从大脑分离。

[0253] 水性2-PAM制剂在人类鼻腔模型展示与干粉制剂类似的沉积图案。除了人类鼻腔的定性照片外,经确定有 $62.6 \pm 9.6\%$ 的剂量沉积在鼻腔的嗅觉区中。

[0254] 本发明不受本文所描述的具体实施方案所限定的范围限制。实际上,熟悉本领域人员将从以上叙述和附图了解除本文所描述内容以外的各种本发明修改。这些修改将落于随附权利要求的范围内。

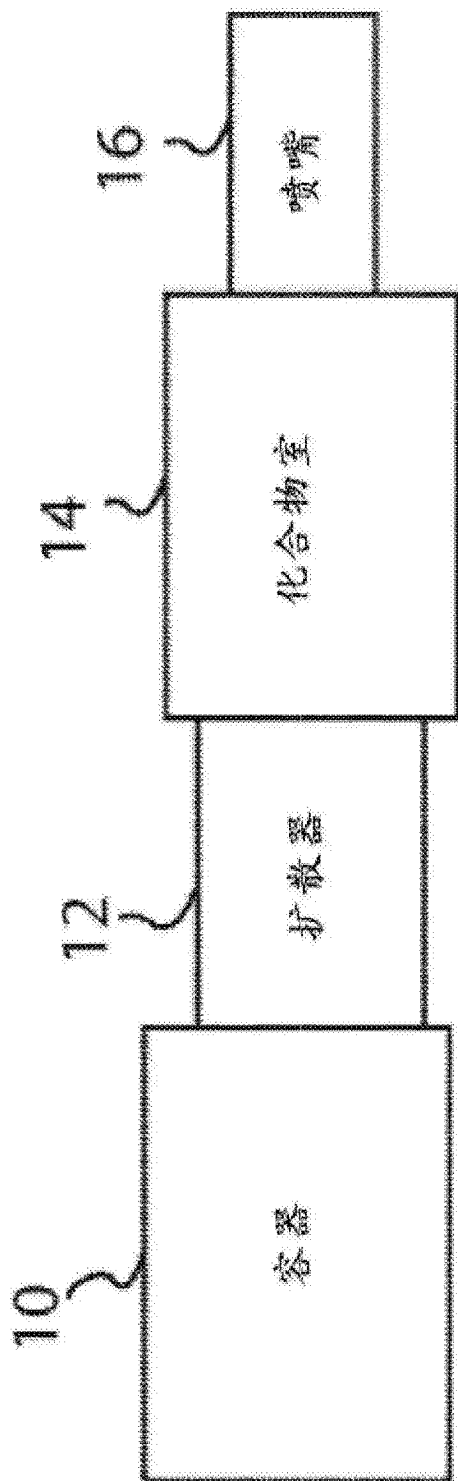


图1

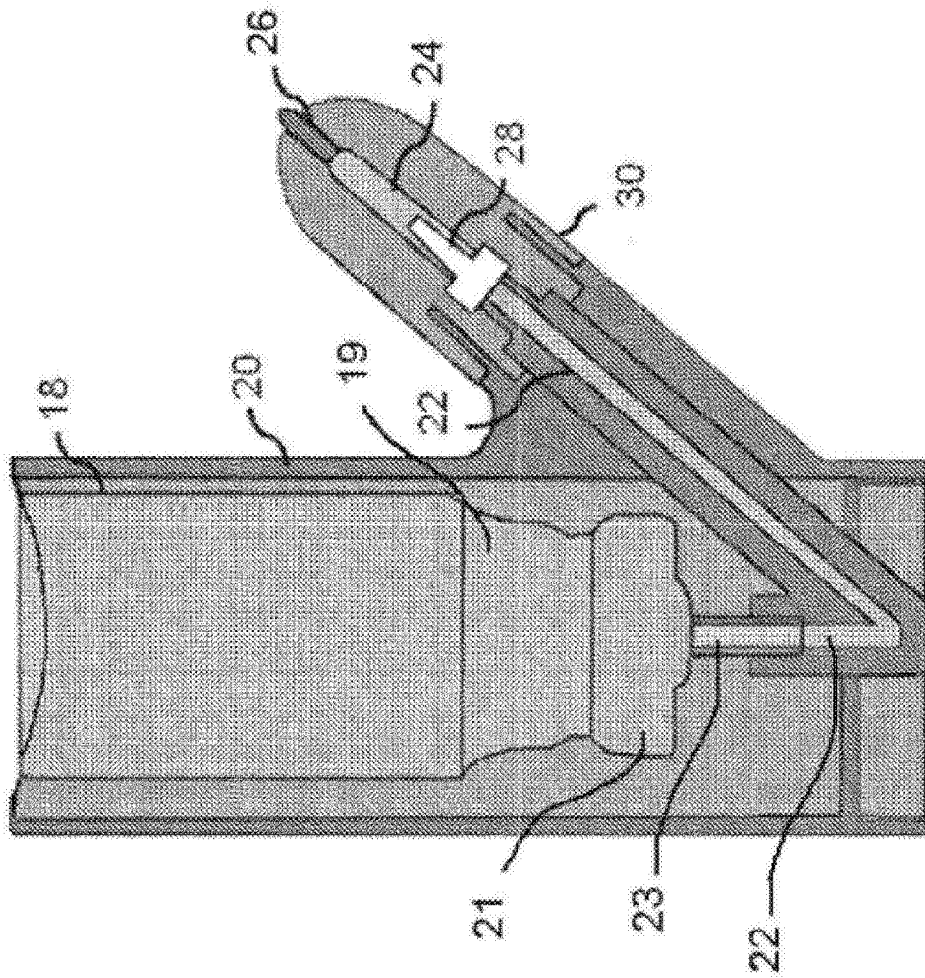


图2

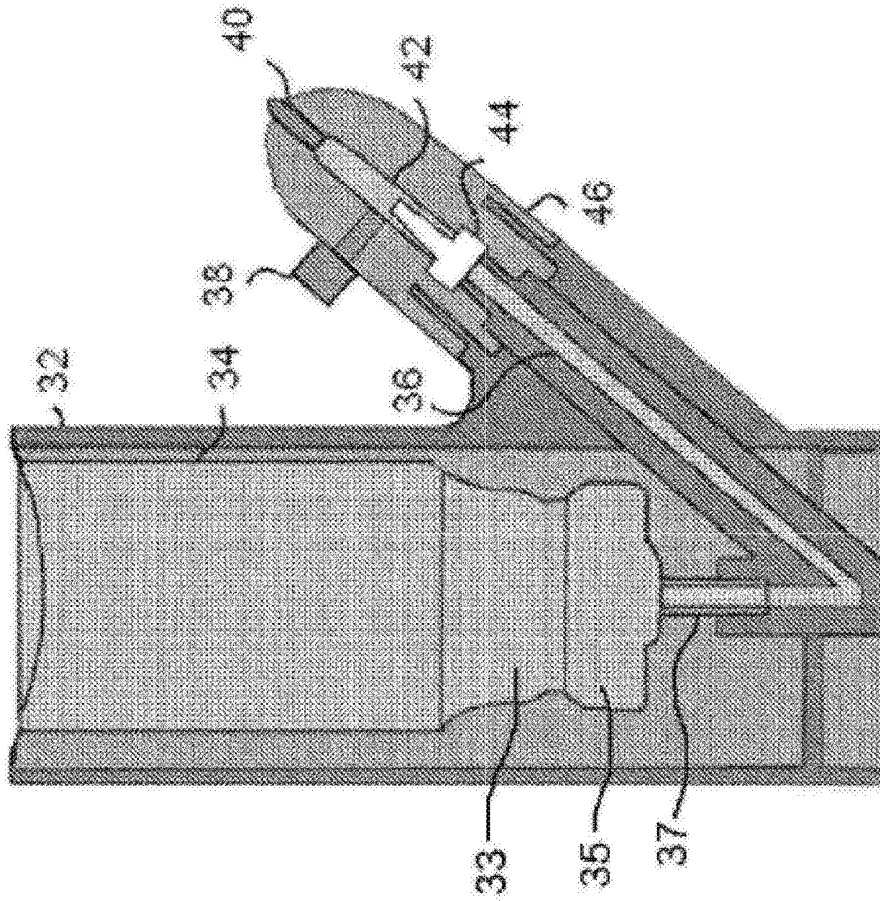


图3

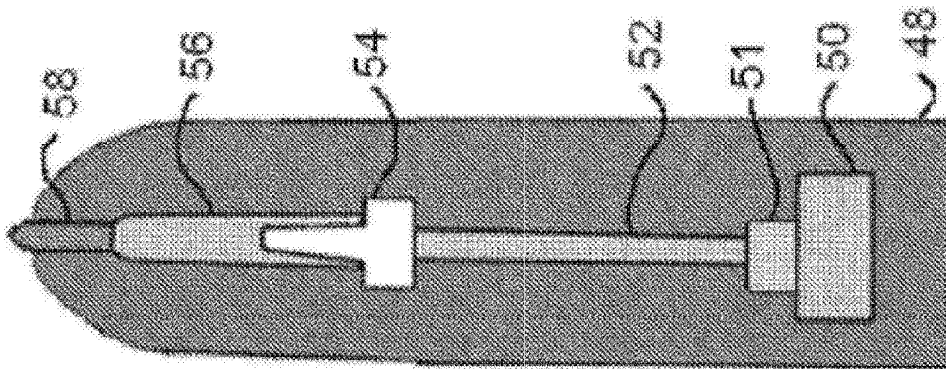


图4

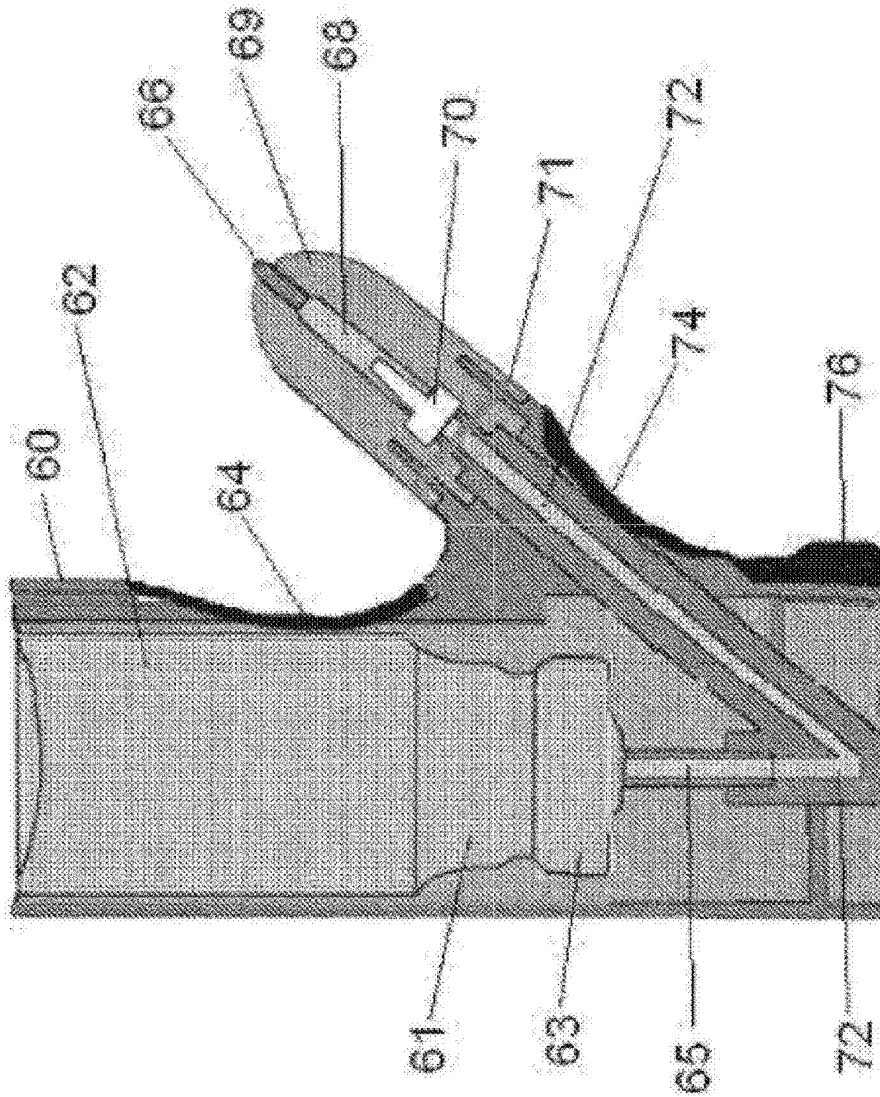


图5

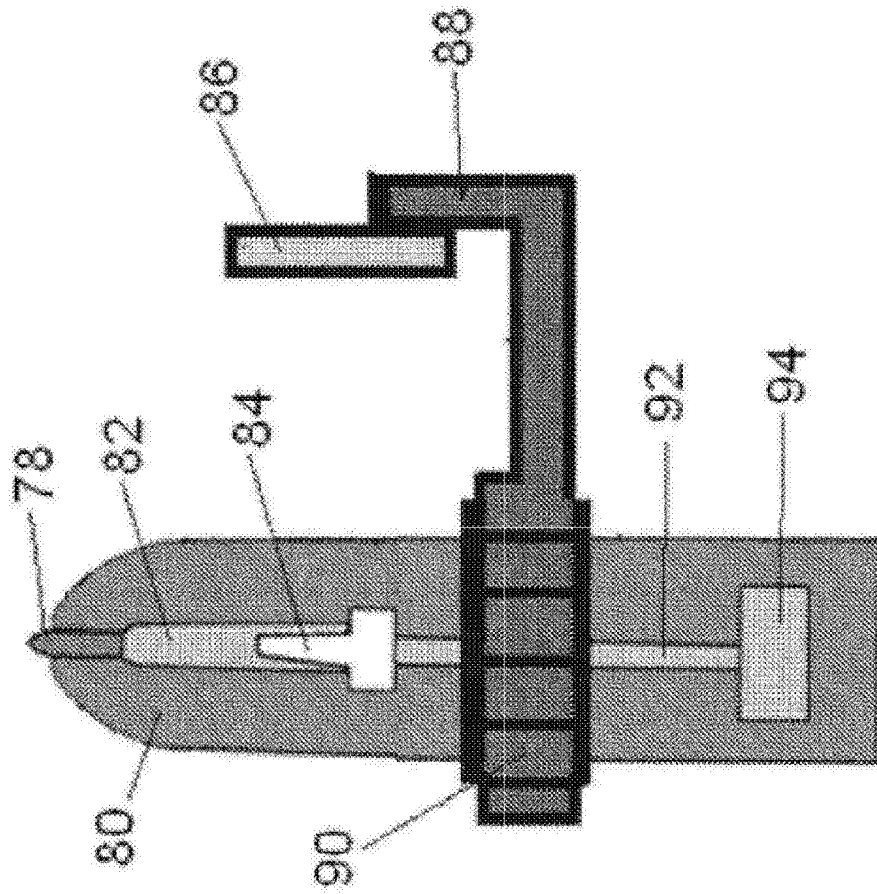


图6

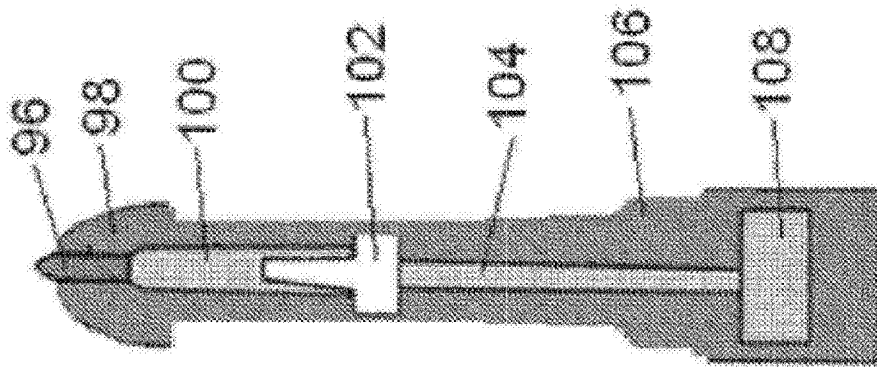


图7

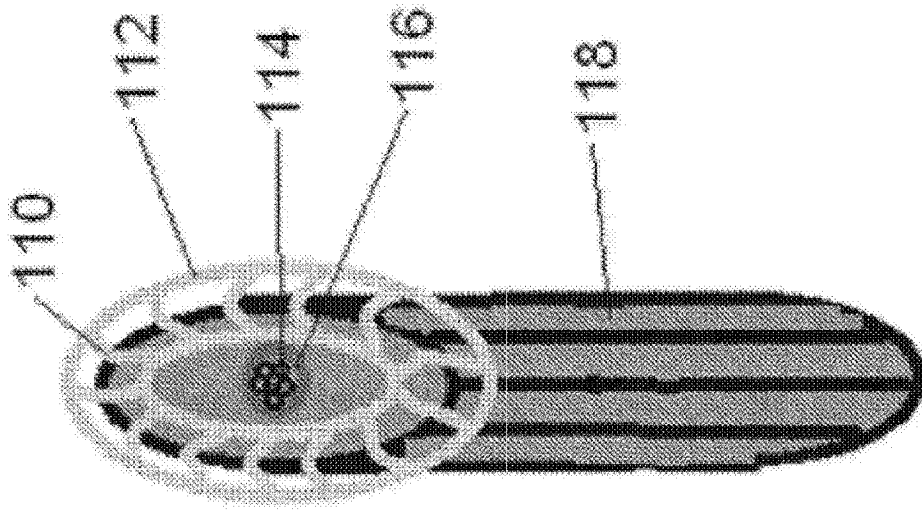


图8

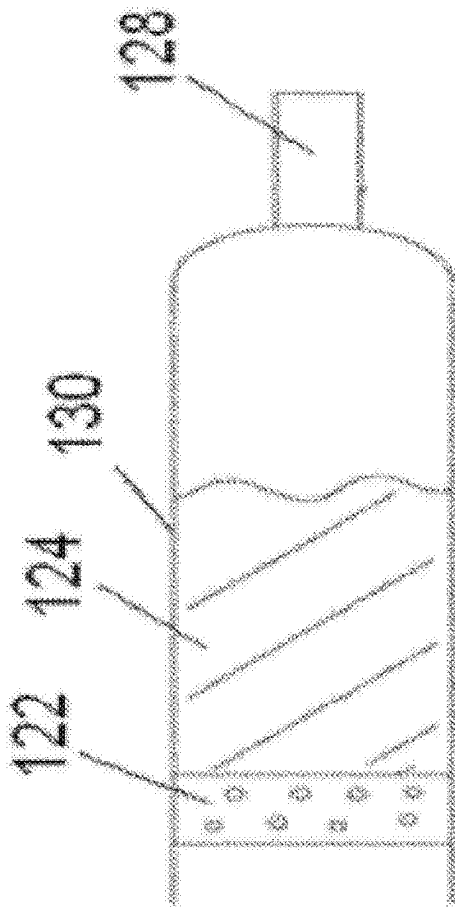


图9

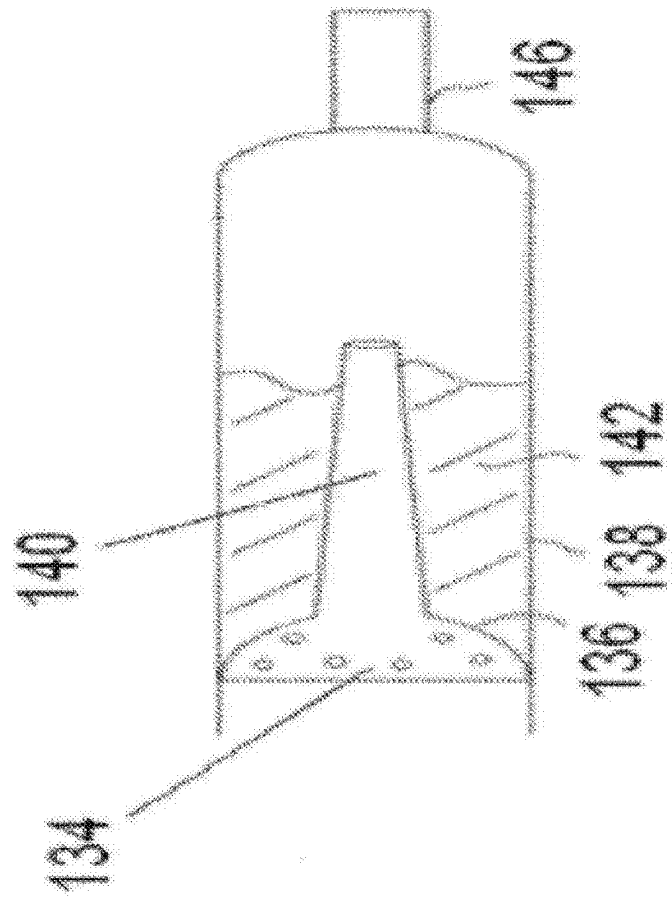


图10

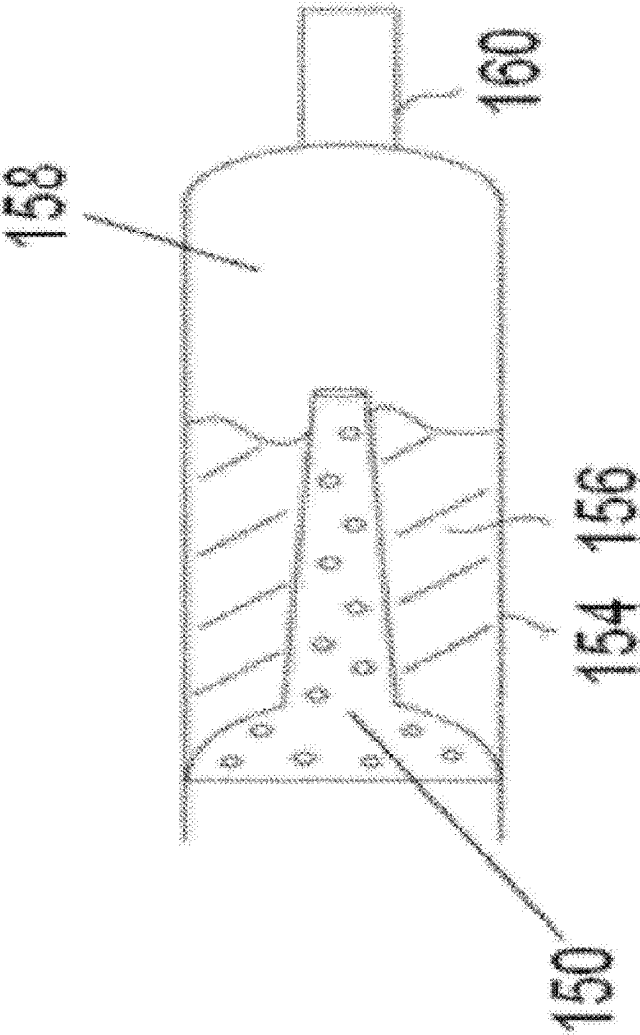


图11

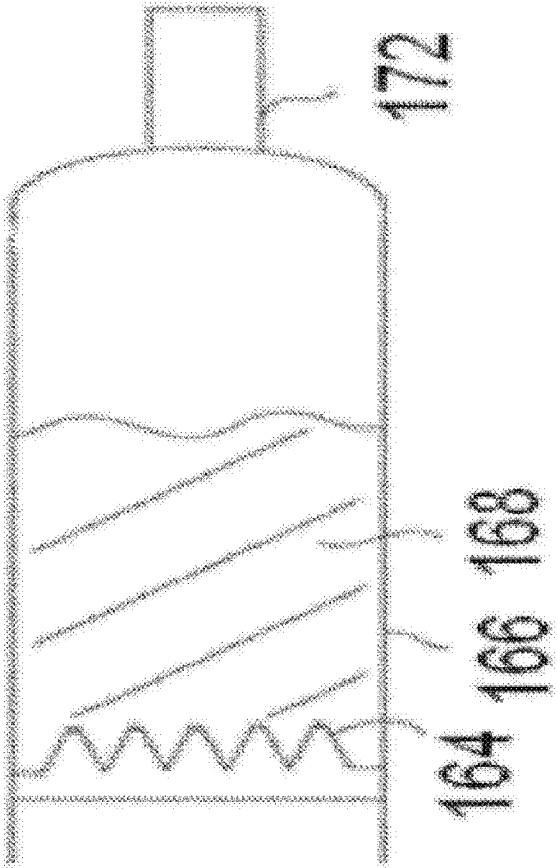


图12

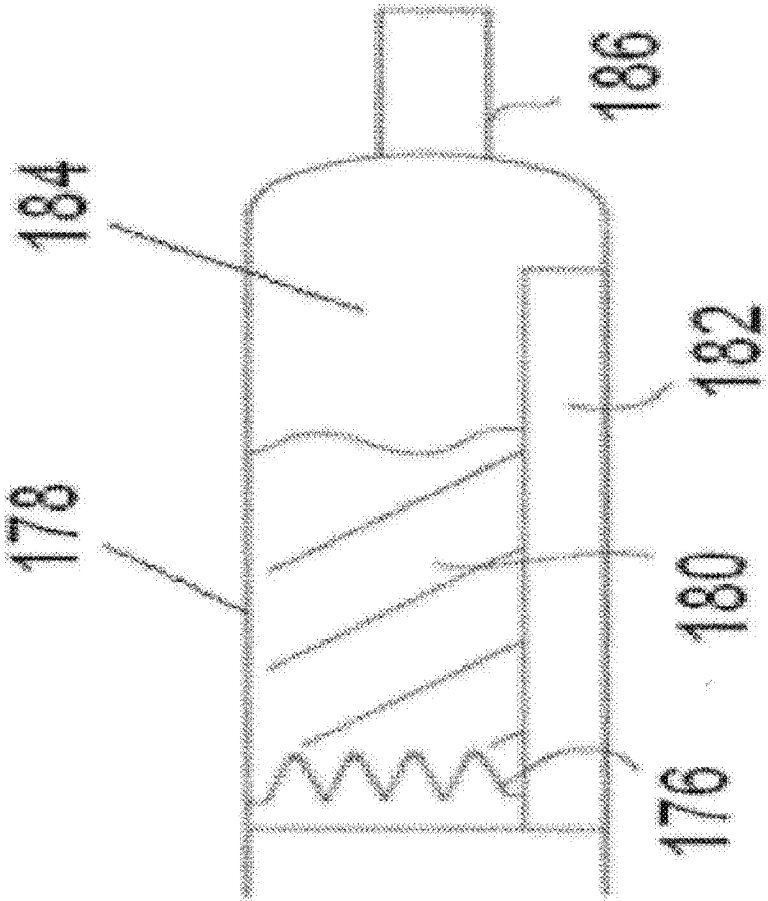


图13

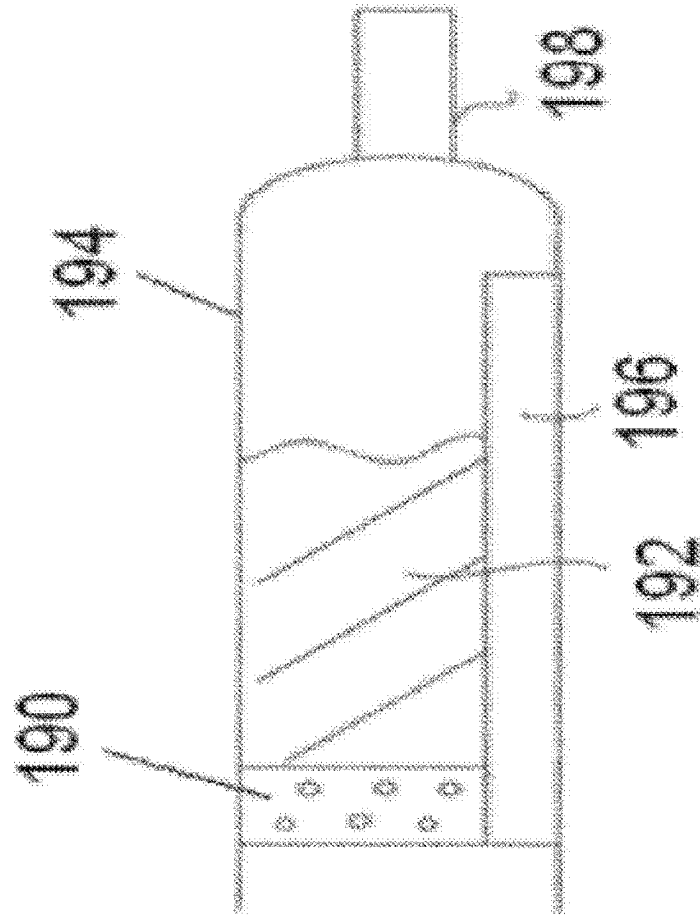


图14

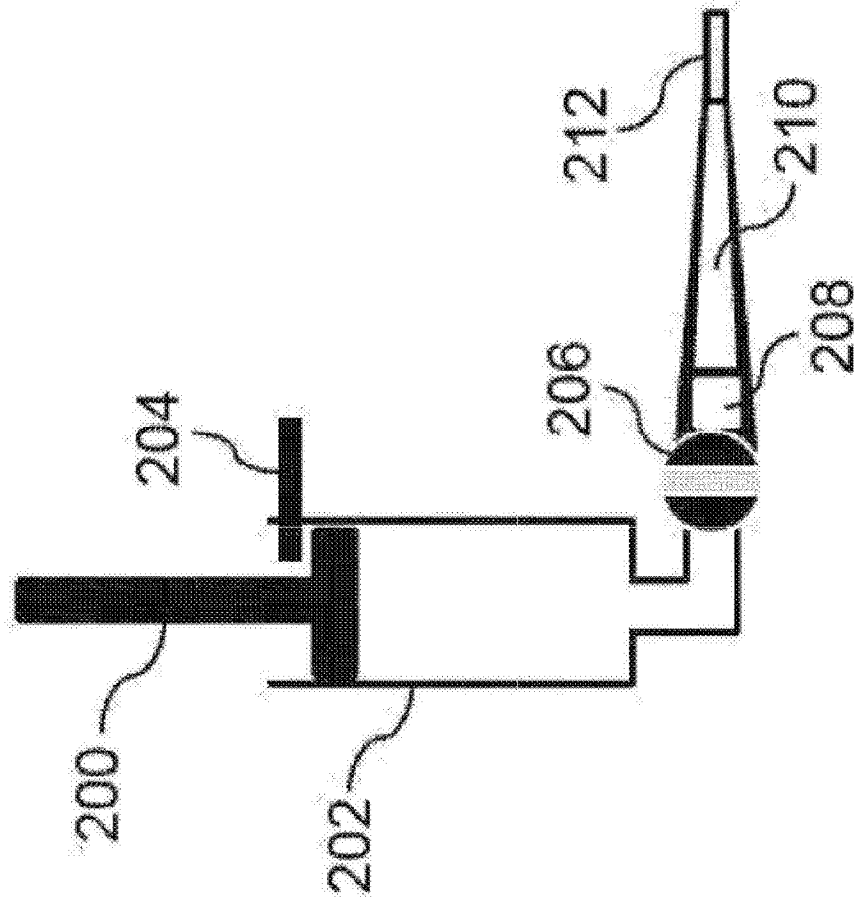


图15

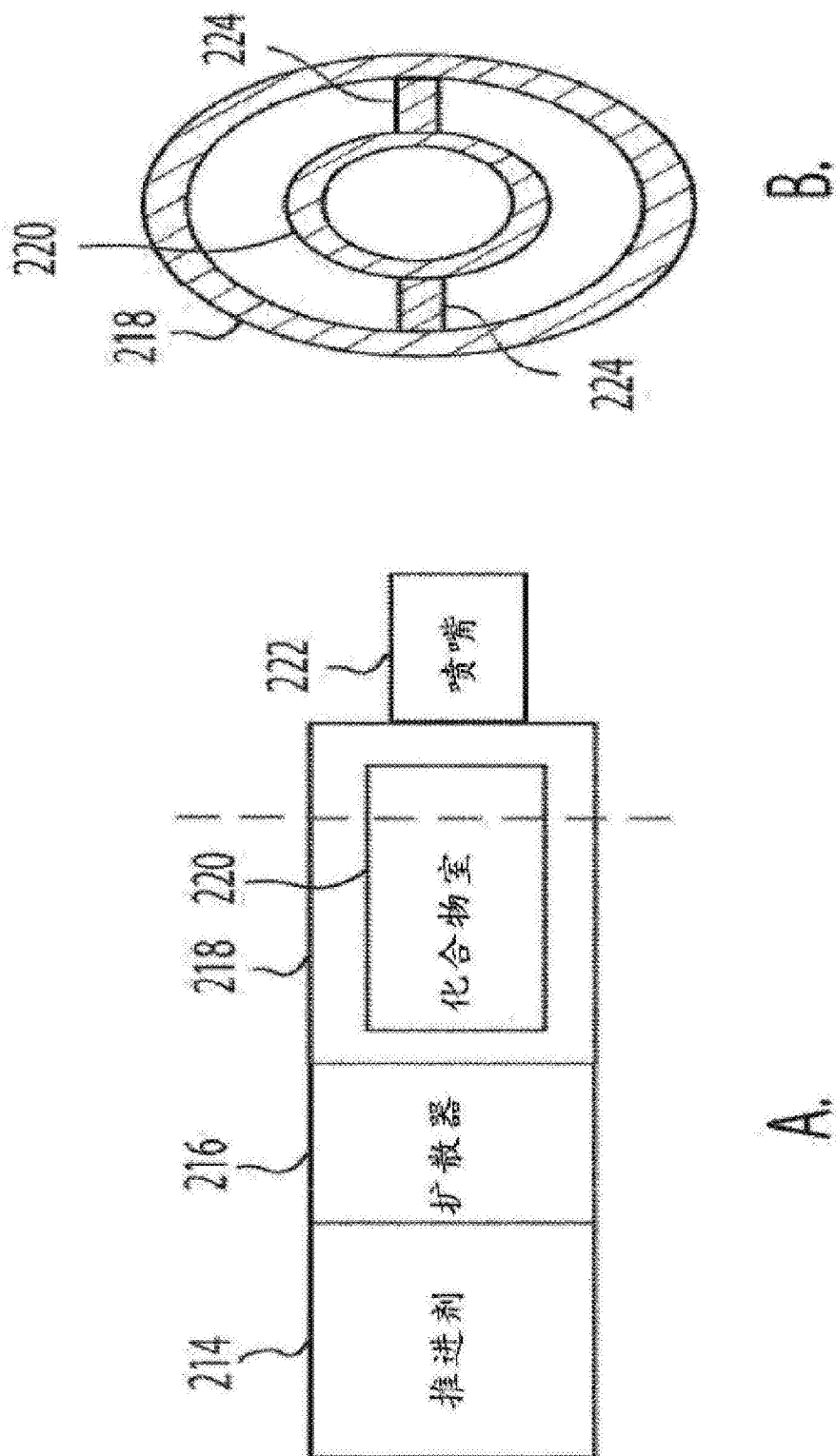


图16

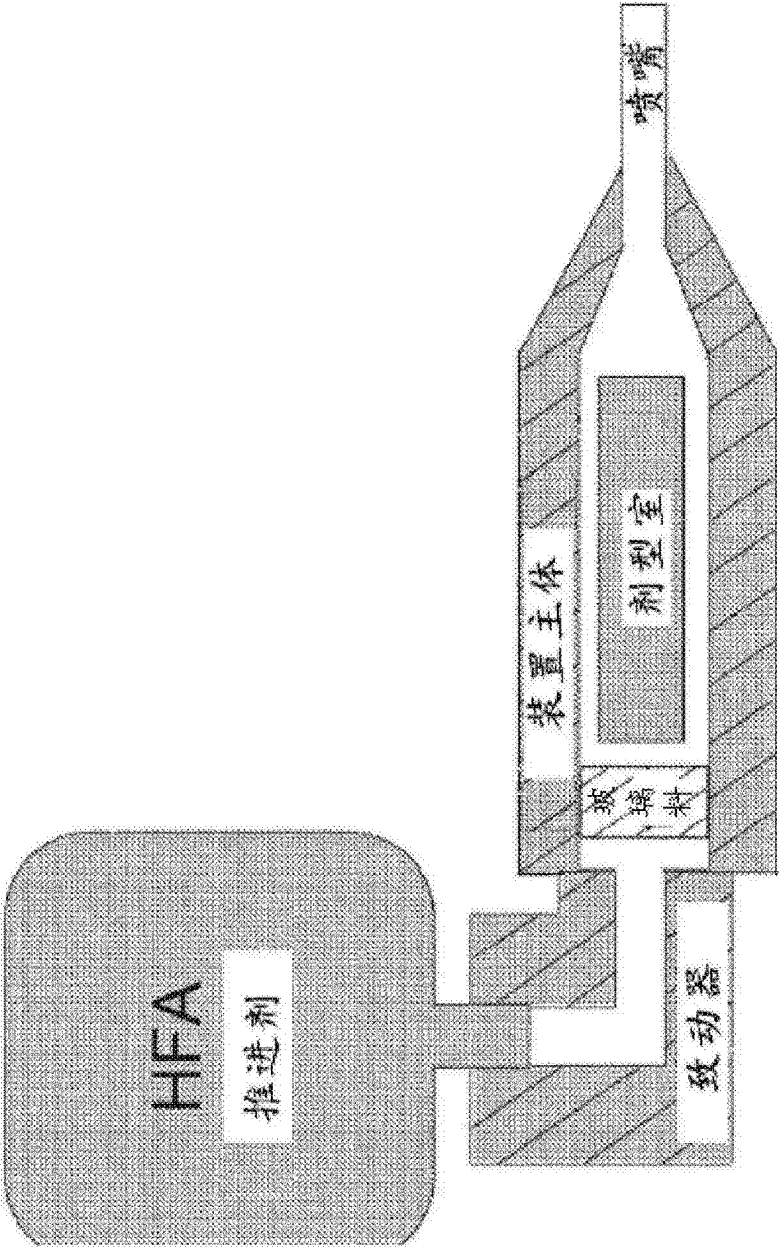


图17

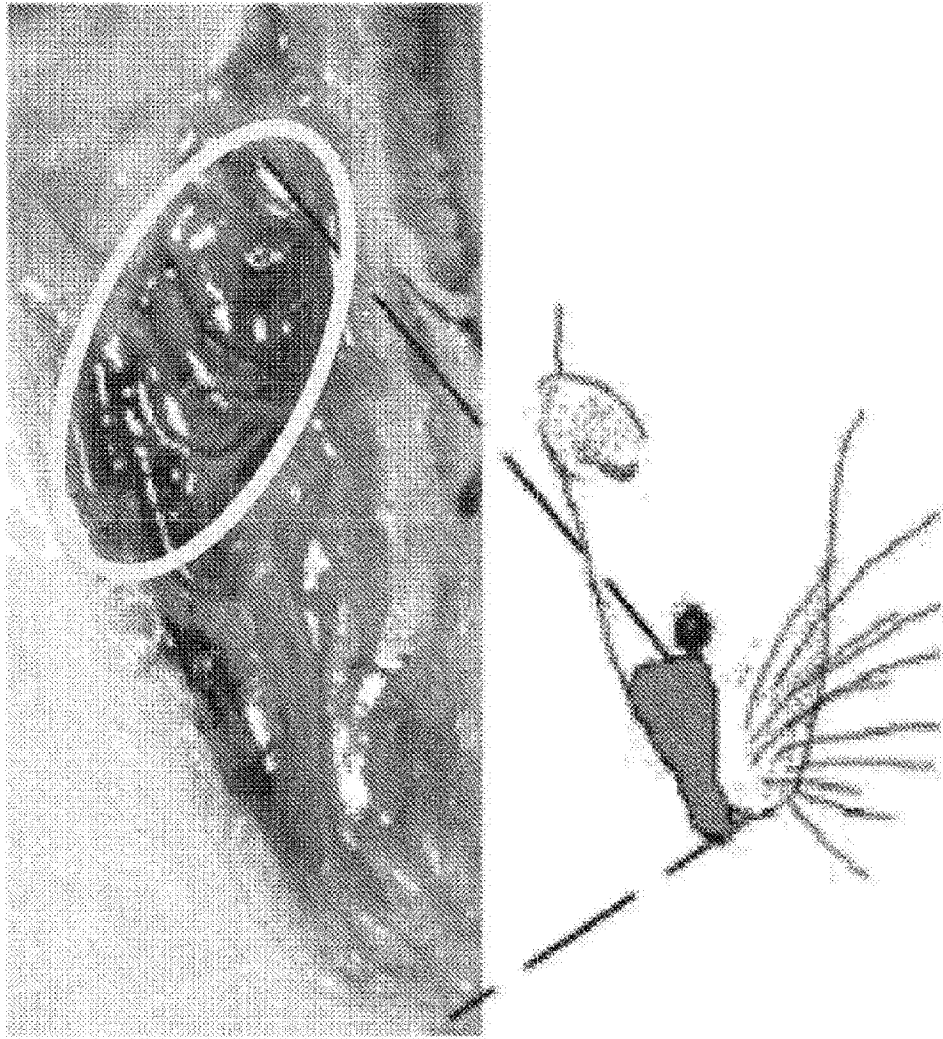


图18

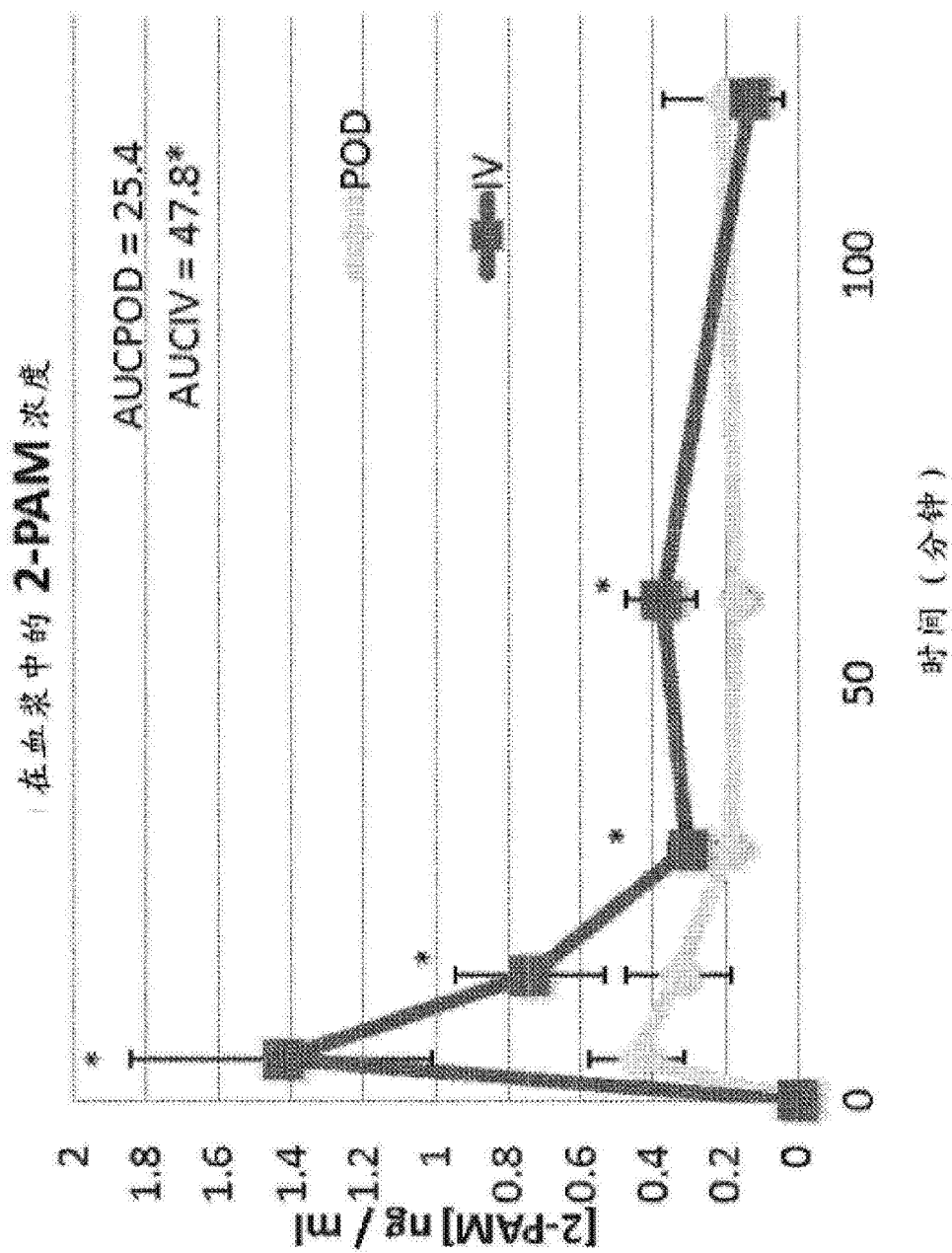


图19

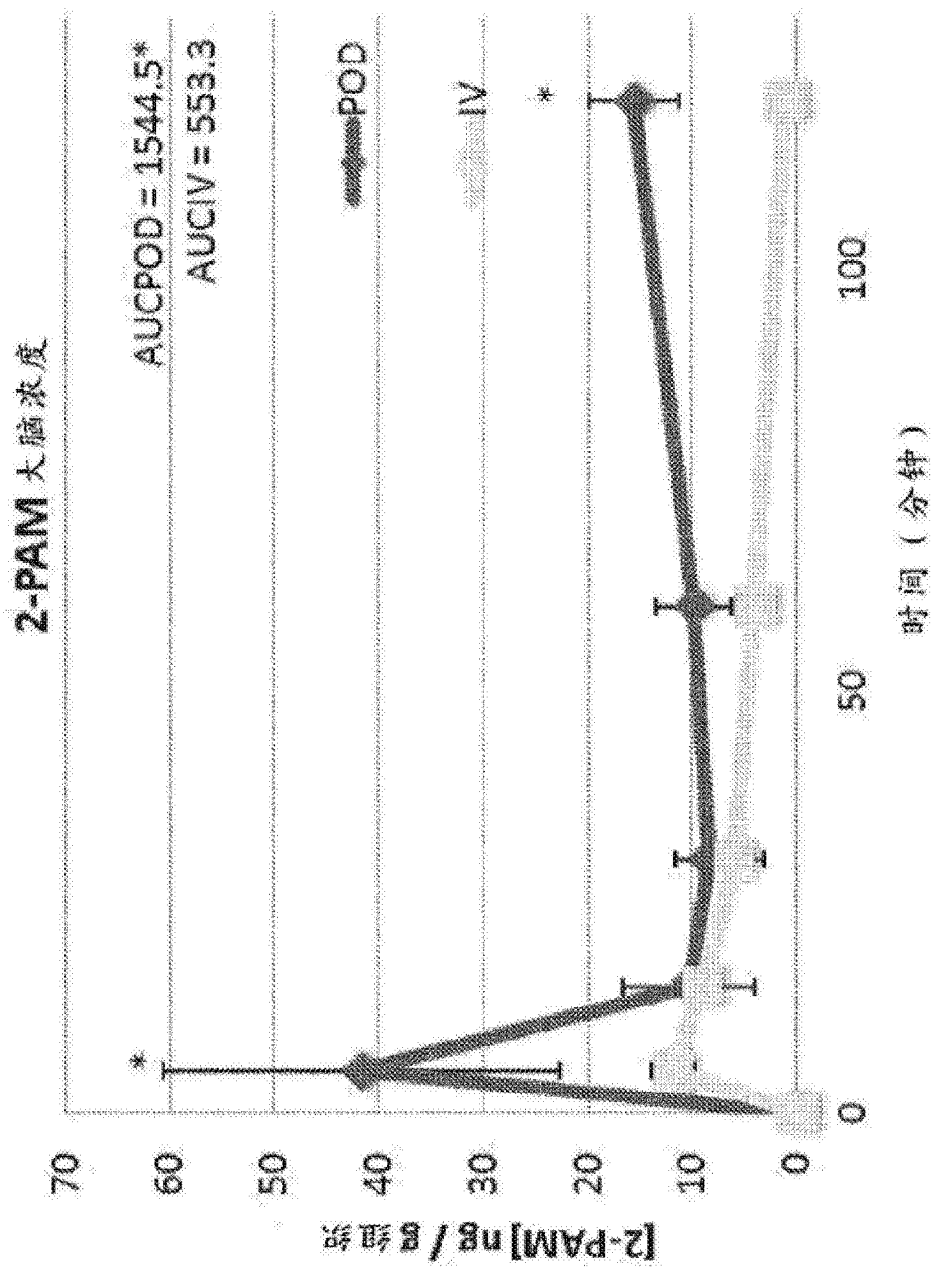


图20

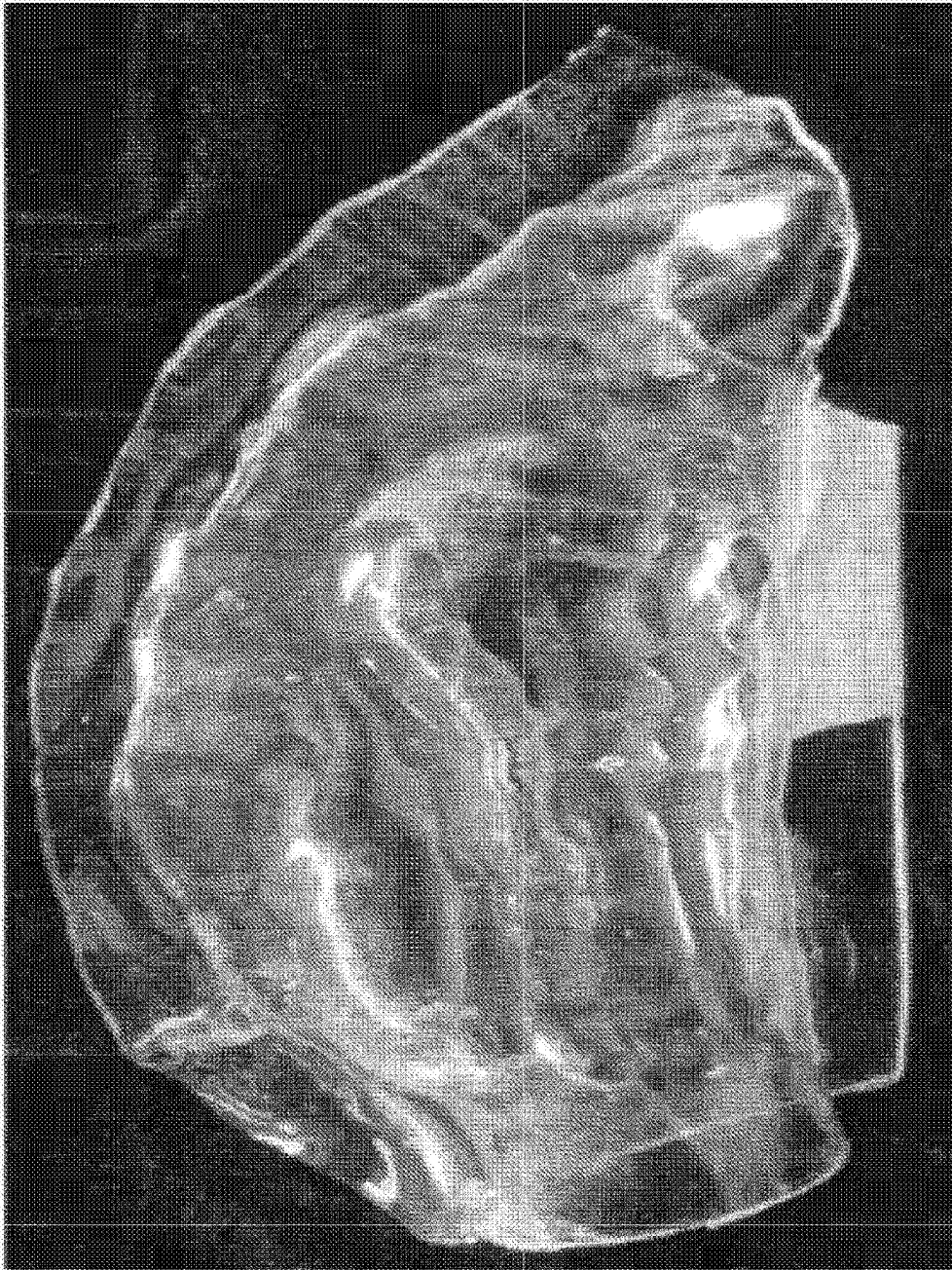


图21

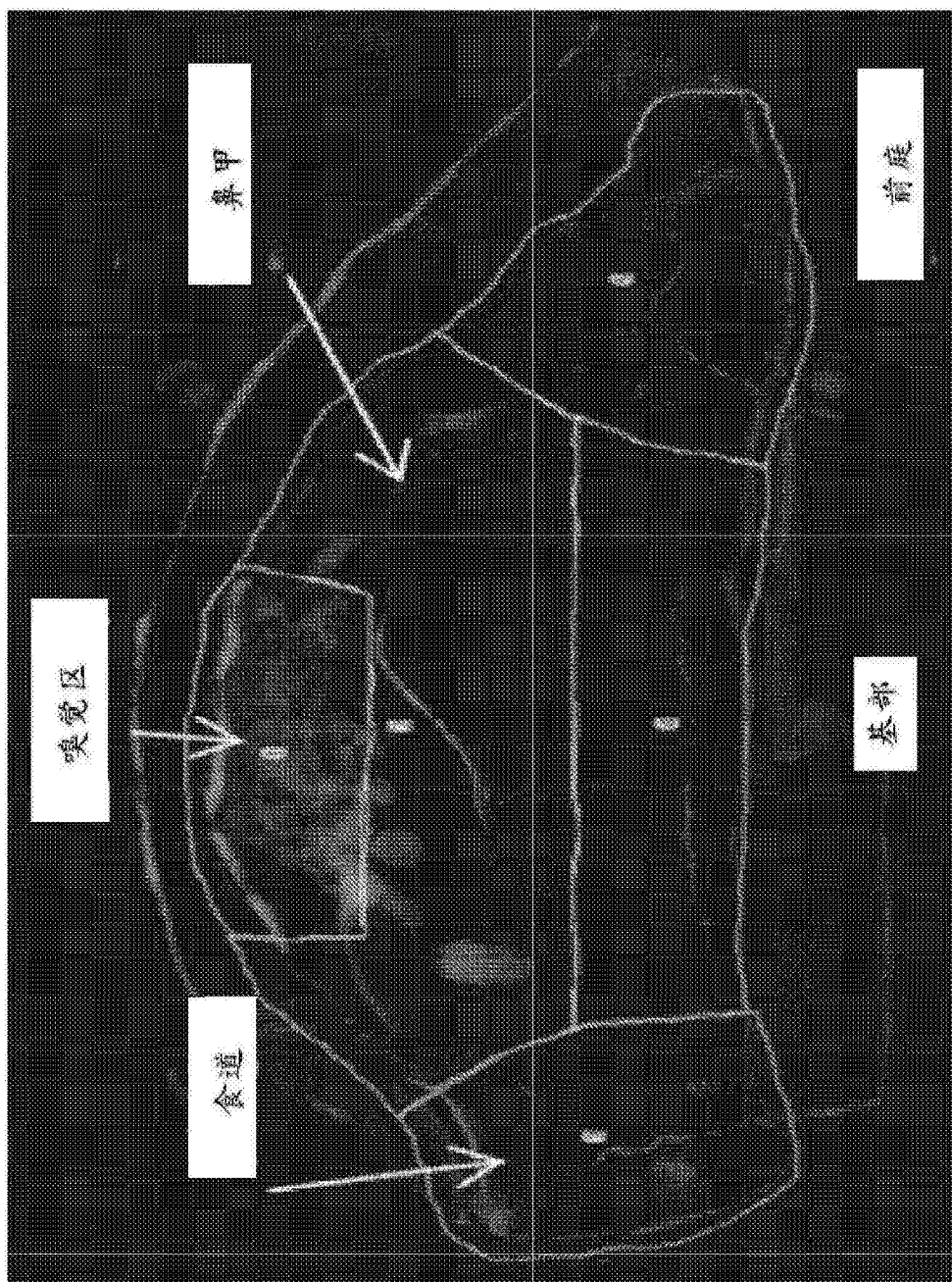


图22

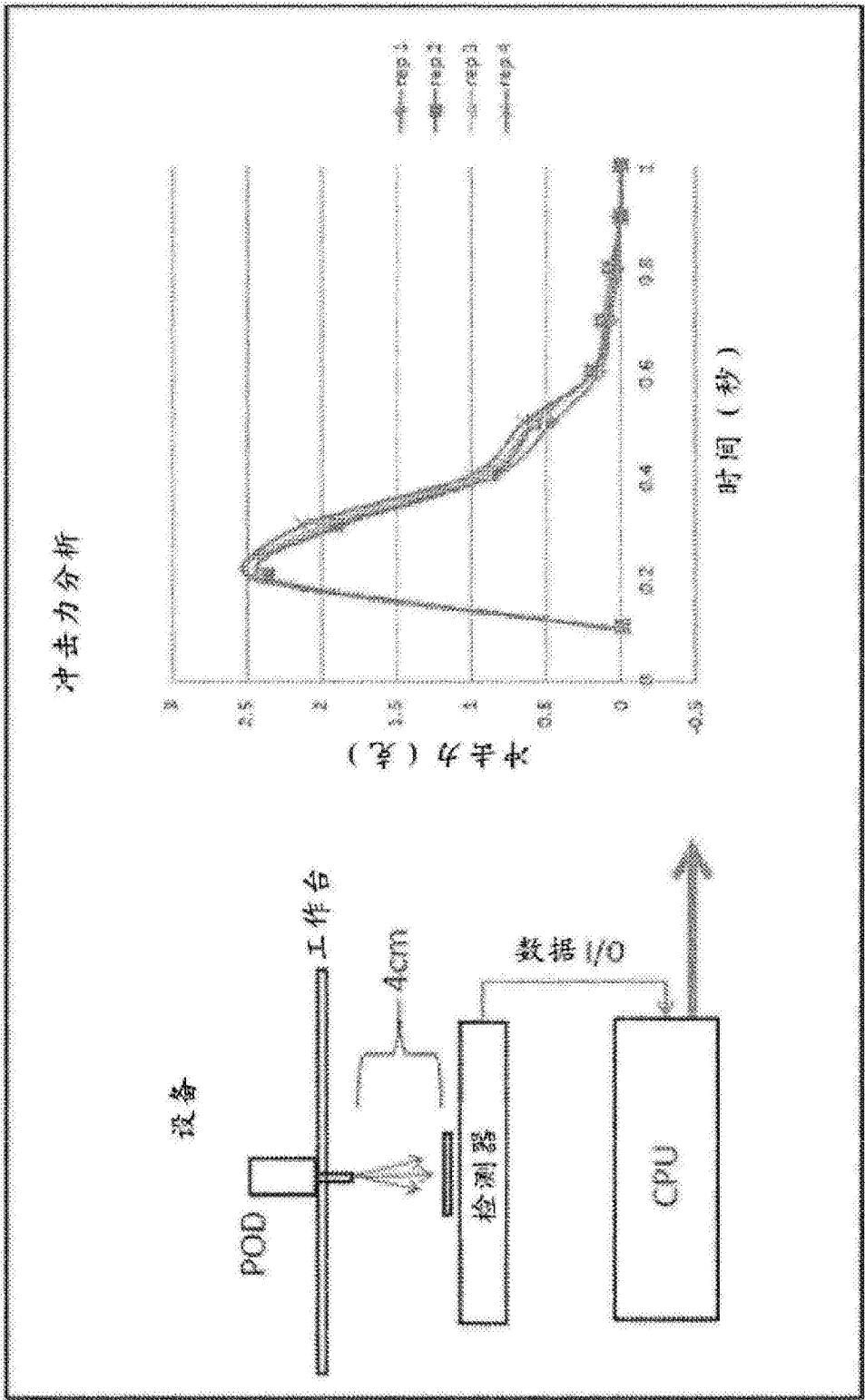


图23

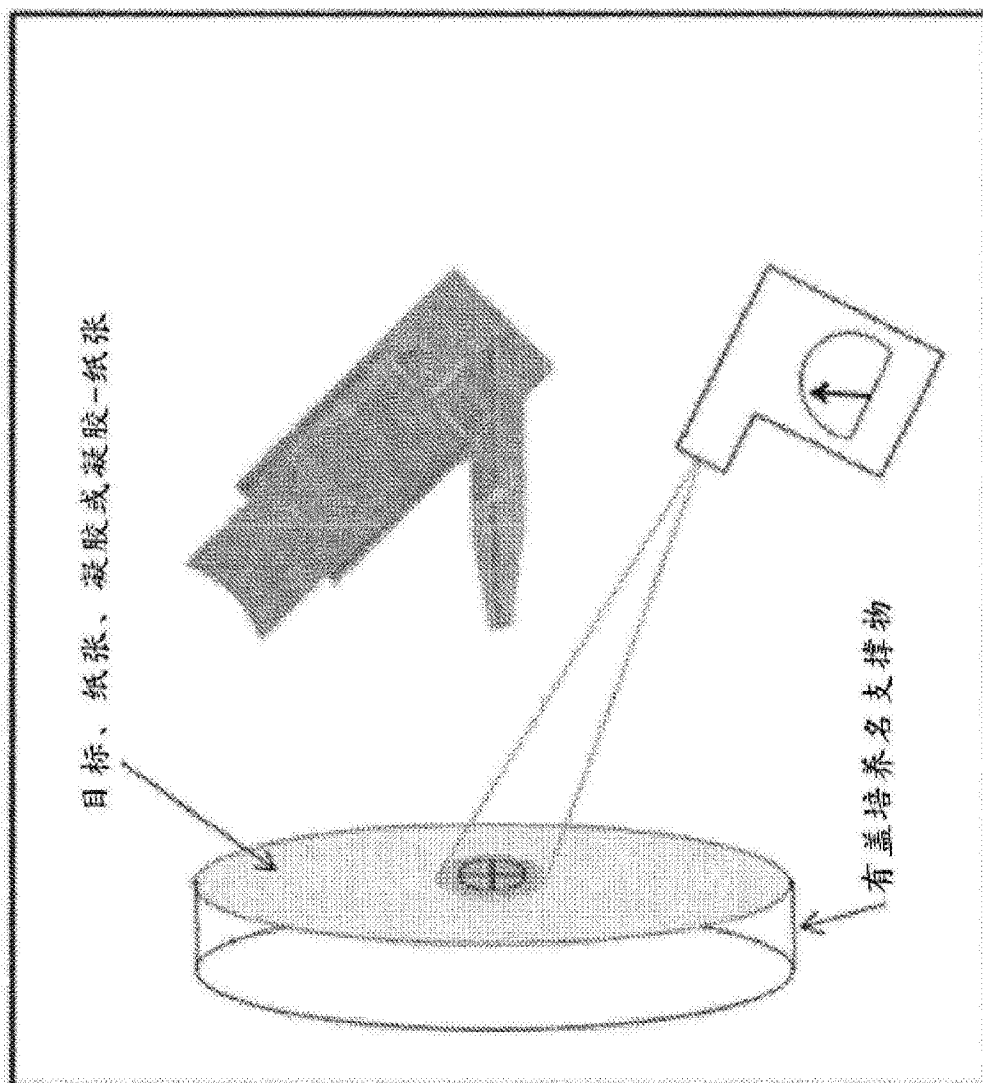


图24