



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109999013 A

(43)申请公布日 2019. 07. 12

(21)申请号 201910141714.7

(22)申请日 2013.02.28

(30)优先权数据

61/605,083 2012.02.29 US

61/607,928 2012.03.07 US

61/645,927 2012.05.11 US

61/648,506 2012.05.17 US

61/707,071 2012.09.28 US

(62)分案原申请数据

201380020063.7 2013.02.28

(71)申请人 普马特里克斯营业公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 W·H·德阿安 J·C·宋

D·曼萨内多 C·劳勒

M·陶博尔

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟 李兵霞

(51)Int.Cl.

A61K 9/72(2006.01)

A61K 45/00(2006.01)

A61K 31/5383(2006.01)

A61K 47/12(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61M 15/00(2006.01)

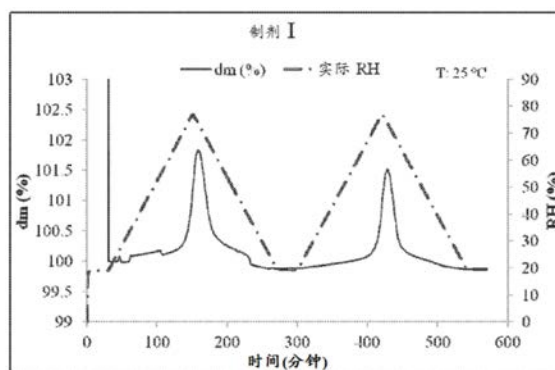
权利要求书8页 说明书94页 附图6页

(54)发明名称

可吸入干粉剂

(57)摘要

本发明公开了可吸入干粉剂,具体地,本发明涉及含有治疗剂的干粉剂。所述干粉剂具有以下特征,例如它们是可加工的和/或具有稠密的治疗剂,这为配制治疗剂以及向患者递送治疗剂提供优势。



1. 一种干粉剂吸入器,所述干粉剂吸入器包括容器,在所述容器中放置有可吸入干粉剂,其中所述可吸入干粉剂由可吸入干粒子组成,所述可吸入干粒子具有约10微米或更小的体积中值几何直径(VMGD)、至少约0.45g/立方厘米的振实密度,并且包含a)选自单价金属阳离子盐、二价金属阳离子盐以及其组合的一种或多种金属阳离子盐,以及b)一种或多种治疗剂,所述一种或多种治疗剂占所述容器中所容纳的总质量的约25%或更多;

所述容器中干粉剂的所述总质量是约25毫克或更多,所述容器具有小于400微升的容积,并且所述容器的容积被所述干粉剂充满50%或更多;以及

当向在约4kPa的压降下运行的安德森级联冲击器中致动所述干粉剂吸入器时,产生约25毫克或更多的小于4.4微米的细粒剂量(FPD(<4.4))。

2. 一种干粉剂吸入器,所述干粉剂吸入器包括容器,在所述容器中放置有可吸入干粉剂,其中

所述可吸入干粉剂由可吸入干粒子组成,所述可吸入干粒子具有约10微米或更小的体积中值几何直径(VMGD)和至少约0.45g/立方厘米的振实密度,所述可吸入干粒子包含a)选自单价金属阳离子盐、二价金属阳离子盐以及其组合的一种或多种金属阳离子盐,以及b)一种或多种治疗剂,所述一种或多种治疗剂占所述容器中所容纳的总质量的约25%或更多;

所述容器中干粉剂的所述总质量是约20毫克或更多,并且所述容器具有小于400微升的容积;以及

当向在约4kPa的压降下运行的安德森级联冲击器中致动所述干粉剂吸入器时,达到约20毫克或更多的小于4.4微米的细粒剂量(FPD(<4.4))。

3. 如权利要求1和2所述的干粉剂吸入器,其中所述FPD(<4.4)是至少30毫克。

4. 如权利要求1至3所述的干粉剂吸入器,其中所述FPD(<4.4)是至少50毫克。

5. 如权利要求1至4所述的干粉剂吸入器,其中所述容器是2号胶囊。

6. 如权利要求1至4所述的干粉剂吸入器,其中所述容器是3号胶囊。

7. 如权利要求1至6所述的干粉剂吸入器,其中所述一种或多种治疗剂占所述容器中所容纳的所述总质量的35%或更多。

8. 如权利要求1至6所述的干粉剂吸入器,其中所述一种或多种治疗剂占所述容器中所容纳的所述总质量的50%或更多。

9. 如权利要求1至6所述的干粉剂吸入器,其中所述一种或多种治疗剂占所述容器中所容纳的所述总质量的80%或更多。

10. 如权利要求1至9所述的干粉剂吸入器,其中当向在约1kPa的压降下运行的安德森级联冲击器中致动所述干粉剂吸入器时,产生15毫克或更多的小于4.7微米的细粒剂量(FPD(<4.7))。

11. 如权利要求1至9所述的干粉剂吸入器,其中当向在约1kPa的压降下运行的安德森级联冲击器中致动所述干粉剂吸入器时,产生25毫克或更多的小于4.7微米的细粒剂量(FPD(<4.7))。

12. 如权利要求1至11所述的干粉剂吸入器,其中所述可吸入干粉剂的休止角是50°或更小。

13. 如权利要求1至11所述的干粉剂吸入器,其中所述可吸入干粉剂的休止角是40°或

更小。

14. 如权利要求1至11所述的干粉剂吸入器,其中所述可吸入干粉剂的休止角是 30° 或更小。

15. 如权利要求1至14所述的干粉剂吸入器,其中所述一种或多种金属阳离子盐是钠盐、钾盐、镁盐、钙盐或其组合。

16. 如权利要求1至15所述的干粉剂吸入器,其中所述一种或多种金属阳离子盐占所述可吸入干粒子的至少约3重量%。

17. 如权利要求1至16所述的干粉剂吸入器,其中所述一种或多种治疗剂是抗生素。

18. 如权利要求1至16所述的干粉剂吸入器,其中所述一种或多种治疗剂是氟喹啉酮。

19. 如权利要求1至16所述的干粉剂吸入器,其中所述一种或多种治疗剂是左氧氟沙星。

20. 一种制品,所述制品包括其中放置有内容物的密封的一个或多个容器,其中所述内容物由可吸入干粉剂组成,所述可吸入干粉剂由可吸入干粒子组成,所述可吸入干粒子具有约10微米或更小的体积中值几何直径(VMGD)、至少约0.45g/立方厘米的振实密度,并且包含a)选自单价金属阳离子盐、二价金属阳离子盐以及其组合的一种或多种金属阳离子盐,以及b)一种或多种治疗剂,所述一种或多种治疗剂占所述密封容器内所放置的所述内容物的总质量的至少约25%;并且其中

所述内容物能够以目标填充重量并且以约每4秒或更短时间一个容器的速率被放置到多个所述容器中以制成填充了的容器,其中至少80%的所述填充了的容器容纳在所述目标填充重量的85%至115%以内的内容物,并且其中使用填充机来填充所述容器。

21. 如权利要求20所述的制品,其中所述内容物能够以目标填充重量并且以约每1秒或更短时间一个容器的速率被放置到多个所述容器中以制成填充了的容器。

22. 如权利要求20或21所述的制品,其中所述内容物能够以目标填充重量并且以约每4秒或更短时间一个容器的速率被放置到多个所述容器中以制成填充了的容器。

23. 如权利要求20至22中任一项所述的制品,其中所述填充机是真空剂量填充器。

24. 如权利要求23所述的制品,其中所述真空剂量填充器是转鼓式真空剂量填充器。

25. 如权利要求20至24中任一项所述的制品,其中所述一种或多种金属阳离子盐选自钠盐、钾盐、镁盐以及钙盐。

26. 如权利要求20至25中任一项所述的制品,其中所述一种或多种金属阳离子盐占所述可吸入干粒子的至少3重量%。

27. 如权利要求20至25中任一项所述的制品,其中所述一种或多种金属阳离子盐占所述可吸入干粒子的至少10重量%。

28. 如权利要求20至27中任一项所述的制品,其中所述密封的一个或多个容器是泡罩。

29. 如权利要求20至27中任一项所述的制品,其中所述密封的一个或多个容器是包括多个泡罩的互连泡罩件。

30. 如权利要求29所述的制品,其中所述互连泡罩件包括30个或更多个泡罩。

31. 如权利要求29所述的制品,其中所述互连泡罩件包括60个或更多个泡罩。

32. 如权利要求29所述的制品,其中所述互连泡罩件包括90个或更多个泡罩。

33. 如权利要求29所述的制品,其中所述互连泡罩件包括120个或更多个泡罩。

34. 如权利要求29至33中任一项所述的制品,所述制品进一步包括干粉剂吸入器,其中所述干粉剂吸入器可操作地连接至所述互连泡罩件。

35. 如权利要求20至27中任一项所述的制品,其中所述密封容器是胶囊。

36. 如权利要求35所述的制品,所述制品进一步包括干粉剂吸入器,其中所述干粉剂吸入器可操作地连接至所述胶囊。

37. 如权利要求20至36中任一项所述的制品,其中所述可吸入干粒子具有如通过激光衍射(RODOS/HELOS系统)所测量的小于约2的分散性比率(1巴/4巴)。

38. 如权利要求20至36中任一项所述的制品,其中所述可吸入干粒子具有如通过激光衍射(RODOS/HELOS系统)所测量的小于约1.4的分散性比率(1巴/4巴)。

39. 如权利要求20至38中任一项所述的制品,其中当在约60L/分钟的流速下向安德森级联冲击器中致动干粉剂吸入器时,产生30%或更大的所述一种或多种治疗剂中的至少一种占总剂量的细粒分数(FPF TD<5.6)。

40. 如权利要求20至38中任一项所述的制品,其中当在约60L/分钟的流速下向安德森级联冲击器中致动干粉剂吸入器时,产生50%或更大的所述一种或多种治疗剂中的至少一种占总剂量的细粒分数(FPF TD<5.6)。

41. 如权利要求20至40中任一项所述的制品,其中所述可吸入干粉剂具有50°或更小的休止角。

42. 如权利要求20至40中任一项所述的制品,其中所述可吸入干粉剂具有40°或更小的休止角。

43. 如权利要求20至40中任一项所述的制品,其中所述可吸入干粉剂具有30°或更小的休止角。

44. 如权利要求20至43中任一项所述的制品,其中所述可吸入干粒子具有0.55g/立方厘米或更大的振实密度。

45. 如权利要求20至43中任一项所述的制品,其中所述可吸入干粒子具有0.65g/立方厘米或更大的振实密度。

46. 如权利要求20至45中任一项所述的制品,其中所述一种或多种治疗剂占所述密封容器内所放置的所述内容物的总质量的至少约35%。

47. 如权利要求20至45中任一项所述的制品,其中所述一种或多种治疗剂占所述密封容器内所放置的所述内容物的总质量的至少约50%。

48. 如权利要求20至45中任一项所述的制品,其中所述一种或多种治疗剂占所述密封容器内所放置的所述内容物的总质量的至少约65%。

49. 一种制品,所述制品包括其中放置有内容物的密封的一个或多个容器,其中所述内容物由具有约5毫克或更少的总质量的干粉剂组成,所述干粉剂包含可吸入干粒子,所述可吸入干粒子具有约10微米或更小的体积中值几何直径(VMGD)、至少约0.45g/cc的振实密度,并且包含a)选自单价金属阳离子盐、二价金属阳离子盐以及其组合的一种或多种金属阳离子盐,以及b)一种或多种治疗剂,所述一种或多种治疗剂占所述密封容器内所放置的所述内容物的总质量的至少约20%,并且所述一种或多种治疗剂以约1毫克或更多的质量存在。

50. 如权利要求49所述的制品,其中所述干粉剂由所述可吸入干粒子组成。

51. 如权利要求49或50所述的制品,其中所述一种或多种治疗剂以约1.5毫克或更多的质量存在。

52. 如权利要求49或50所述的制品,其中所述一种或多种治疗剂以约2毫克或更多的质量存在。

53. 如权利要求49或50所述的制品,其中所述内容物由具有约4毫克或更少的总质量的干粉剂组成,并且所述一种或多种治疗剂以约2毫克或更多的质量存在。

54. 如权利要求49至53中任一项所述的制品,其中所述密封的一个或多个容器是泡罩。

55. 如权利要求54所述的制品,其中所述泡罩具有250微升或更小的容积。

56. 如权利要求54所述的制品,其中所述泡罩具有150微升或更小的容积。

57. 如权利要求54所述的制品,其中所述泡罩具有75微升或更小的容积。

58. 如权利要求54至57中任一项所述的制品,其中所述密封的一个或多个容器是包括30个或更多个泡罩的互连泡罩件。

59. 如权利要求54至57中任一项所述的制品,其中所述密封的一个或多个容器是包括60个或更多个泡罩的互连泡罩件。

60. 如权利要求49至59中任一项所述的制品,其中所述内容物能够以约每4秒或更短时间一个容器的速率被放置到多个所述容器中以制成填充了的容器,其中被放置到所述容器中的所述干粉剂质量的相对标准偏差是3%或更小,并且其中使用真空剂量填充器来填充所述多个容器。

61. 如权利要求49至60中任一项所述的制品,其中所述干粉剂具有30°或更小的休止角。

62. 一种制品,所述制品包括其中放置有内容物的密封的一个或多个容器,其中所述内容物由具有约5毫克至约15毫克的总质量的可吸入干粉剂组成,所述可吸入干粉剂由可吸入干粒子组成,所述可吸入干粒子具有约10微米或更小的体积中值几何直径(VMGD)、至少约0.45g/cc的振实密度,并且包含a)选自单价金属阳离子盐、二价金属阳离子盐以及其组合的一种或多种金属阳离子盐,以及b)一种或多种治疗剂,所述一种或多种治疗剂占所述密封容器内所放置的所述内容物的总质量的至少约20%;并且其中

所述内容物能够以约每4秒或更短时间一个容器的速率被放置到多个所述容器中以制成填充了的容器,其中被放置到所述容器中的所述干粉剂质量的相对标准偏差是3%或更小,并且其中使用真空剂量填充器来填充所述多个容器。

63. 如权利要求62所述的制品,其中所述内容物由具有约5毫克至少于10毫克的总质量的可吸入干粉剂组成。

64. 如权利要求62所述的制品,其中所述内容物由具有约5毫克至约9毫克的总质量的可吸入干粉剂组成。

65. 如权利要求62至64中任一项所述的制品,其中所述可吸入干粉剂具有40°或更小的休止角。

66. 如权利要求49至65中任一项所述的制品,其中所述一种或多种治疗剂占所述密封容器内所放置的所述内容物的总质量的至少约35%。

67. 如权利要求49至65中任一项所述的制品,其中所述一种或多种治疗剂占所述密封容器内所放置的所述内容物的总质量的至少约50%。

68. 如权利要求49至67中任一项所述的制品,其中所述一种或多种金属阳离子盐占所述可吸入干粒子的至少约3重量%。

69. 如权利要求49至68中任一项所述的制品,其中所述一种或多种金属阳离子盐选自钠盐、钾盐、镁盐以及钙盐。

70. 如权利要求49至69中任一项所述的制品,其中所述内容物能够以约每4秒或更短时间一个容器的速率被放置到多个所述容器中以制成填充了的容器,其中被放置到所述容器中的所述干粉剂质量的相对标准偏差是2%或更小。

71. 如权利要求49至69中任一项所述的制品,其中所述内容物能够以约每1秒或更短时间一个容器的速率被放置到多个所述容器中以制成填充了的容器,其中被放置到所述容器中的所述干粉剂质量的相对标准偏差是3%或更小。

72. 如权利要求62至71中任一项所述的制品,其中所述真空剂量填充器是转鼓式真空剂量填充器。

73. 如权利要求49至72中任一项所述的制品,其中所述制品被容纳于干粉剂吸入器(DPI)中。

74. 如权利要求73所述的制品,其中所述DPI是多次剂量泡罩型DPI。

75. 如权利要求73所述的制品,其中所述DPI是单次剂量胶囊型干粉剂吸入器。

76. 一种用于制备其中放置有可吸入干粉剂的一个或多个容器的方法,所述方法包括将所述可吸入干粉剂以目标填充重量并且以约每4秒或更短时间一个容器的速率放置到多个所述容器中以制得填充了的容器,其中至少80%的所述填充了的容器容纳在所述目标填充重量的85%至115%以内的所述可吸入干粉剂;以及

其中所述可吸入干粉剂由可吸入干粒子组成,所述可吸入干粒子具有约10微米或更小的体积中值几何直径(VMGD)以及至少约0.45g/立方厘米的振实密度,并且包含a)选自单价金属阳离子盐、二价金属阳离子盐以及其组合的一种或多种金属阳离子盐,以及b)一种或多种治疗剂,所述一种或多种治疗剂占所述密封容器内所放置的所述内容物的总质量的至少约25%。

77. 如权利要求76所述的方法,其中将所述可吸入干粉剂以目标填充重量并且以约每1秒或更短时间一个容器的速率填充到多个所述容器中以制成填充了的容器,其中至少80%的所述填充了的容器容纳在所述目标填充重量的85%至115%以内的所述可吸入干粉剂。

78. 如权利要求76或77所述的方法,所述方法进一步包括密封所述容器。

79. 如权利要求76至78中任一项所述的方法,其中所述一种或多种金属阳离子盐占所述可吸入干粒子的至少约3重量%。

80. 如权利要求76至79中任一项所述的方法,其中所述一种或多种金属阳离子盐选自钠盐、钾盐、镁盐以及钙盐。

81. 如权利要求76至80中任一项所述的方法,其中使用真空剂量填充器,优选地转鼓式真空剂量填充器进行所述将所述可吸入干粉剂放置到多个所述容器中。

82. 一种制品,所述制品包括其中放置有可吸入干粉剂的具有小于12立方毫米的容积的密封容器,其中

所述可吸入干粉剂包含可吸入干粒子,所述可吸入干粒子包含a)选自单价金属阳离子盐、二价金属阳离子盐以及其组合的一种或多种金属阳离子盐,以及b)一种或多种治疗剂,

所述一种或多种治疗剂占所述密封容器中所容纳的总质量的至少约25%；并且所述可吸入干粒子具有约10微米或更小的体积中值几何直径 (VMGD) 以及至少约0.45g/cc的振实密度。

83. 如权利要求82所述的制品，其中所述密封容器包括等于或小于约6立方毫米的容积。

84. 一种制品，所述制品包括其中放置有内容物的密封的一个或多个容器，其中所述内容物由具有约1毫克或更少的总质量的干粉剂组成，所述干粉剂包含可吸入干粒子，所述可吸入干粒子具有约10微米或更小的体积中值几何直径 (VMGD)、至少约0.45g/cc的振实密度，并且包含a) 选自单价金属阳离子盐、二价金属阳离子盐以及其组合的一种或多种金属阳离子盐，以及b) 一种或多种治疗剂，所述一种或多种治疗剂占所述密封容器内所放置的所述内容物的总质量的至少约25%。

85. 如权利要求84所述的制品，其中所述密封容器内所放置的所述内容物的总质量是约0.75mg或更少。

86. 如权利要求84所述的制品，其中所述密封容器内所放置的所述内容物的总质量是约0.5mg或更少。

87. 如权利要求82至86中任一项所述的制品，其中所述密封容器是泡罩。

88. 如权利要求82至86中任一项所述的制品，其中所述密封容器是包括30个或更多个泡罩的互连泡罩件。

89. 如权利要求82至86中任一项所述的制品，其中所述密封容器是包括60个或更多个泡罩的互连泡罩件。

90. 如权利要求88或89所述的制品，所述制品进一步包括干粉剂吸入器，其中所述干粉剂吸入器可操作地连接至所述互连泡罩件。

91. 如权利要求82至86中任一项所述的制品，其中所述密封容器是胶囊。

92. 如权利要求91所述的制品，所述制品进一步包括干粉剂吸入器，其中所述干粉剂吸入器可操作地连接至所述胶囊。

93. 如权利要求82至92中任一项所述的制品，其中所述一种或多种金属阳离子盐选自钠盐、钾盐、镁盐以及钙盐。

94. 如权利要求82至93中任一项所述的制品，其中所述可吸入干粒子具有如通过激光衍射 (RODOS/HELOS系统) 所测量的小于约1.4的分散性比率 (1巴/4巴)。

95. 如权利要求82至94中任一项所述的制品，其中当在约60L/分钟的流速下向安德森级联冲击器中致动干粉剂吸入器时，产生50%或更大的所述一种或多种治疗剂中的至少一种占总剂量的细粒分数 (FPF $TD_{5.6}$)。

96. 如权利要求81至95中任一项所述的制品，其中所述可吸入干粒子具有0.55g/cm³或更大的振实密度。

97. 如权利要求81至96中任一项所述的制品，其中所述一种或多种治疗剂占所述密封容器内所容纳的所述总质量的至少约35%。

98. 如权利要求81至97中任一项所述的制品，其中所述一种或多种治疗剂占所述密封容器内所容纳的所述总质量的至少约50%。

99. 一种干粉剂吸入器，所述干粉剂吸入器包括可操作地连接至给药机构的贮器，在所述贮器中放置有包含可吸入干粉剂的内容物，其中

所述给药机构具有用于容纳单位剂量的一个或多个容器,其中所述容器的总容积是100立方毫米或更小;

所述可吸入干粉剂包含可吸入干粒子,所述可吸入干粒子具有约10微米或更小的体积中值几何直径(VMGD)、至少约0.45g/立方厘米的振实密度,并且包含a)选自单价金属阳离子盐、二价金属阳离子盐以及其组合的一种或多种金属阳离子盐,以及b)一种或多种治疗剂,所述一种或多种治疗剂占所述贮器内所放置的所述内容物的总质量的至少约25%;以及

包含所述可吸入干粉剂的所述内容物由所述给药机构计量放入用于容纳单位剂量的所述一个或多个容器中,从而使得由所述给药机构计量的所述单位剂量中的85%或更多具有在目标单位剂量质量的80%至120%以内的质量。

100.如权利要求99所述的干粉剂吸入器,其中包含所述可吸入干粉剂的所述内容物由所述给药机构计量放入用于容纳单位剂量的所述一个或多个容器中,从而使得由所述给药机构计量的所述单位剂量中的90%或更多具有在目标单位剂量质量的90%至110%以内的质量。

101.如权利要求99或100所述的干粉剂吸入器,其中所述可吸入干粉剂具有40°或更小的休止角。

102.如权利要求99至101中任一项所述的干粉剂吸入器,其中每一个容器的容积是50立方毫米或更小。

103.如权利要求99至101中任一项所述的干粉剂吸入器,其中每一个容器的容积是20立方毫米或更小。

104.如权利要求99至101中任一项所述的干粉剂吸入器,其中当所述给药机构具有用于容纳单位剂量的两个或更多个容器时,所述两个或更多个容器的合并容积是20立方毫米或更小。

105.如权利要求99至104中任一项所述的干粉剂吸入器,其中所述一种或多种金属阳离子盐占所述可吸入干粒子的至少3重量%。

106.如权利要求1至105中任一项所述,其中所述一种或多种治疗剂选自LABA、短效 β 激动剂、皮质类固醇、LAMA、MABA、抗生素、治疗性抗体、激素、趋化因子、细胞因子、生长因子以及其组合。

107.如前述权利要求1至105中任一项所述,其中所述一种或多种治疗剂选自福莫特罗、沙美特罗、沙丁胺醇、氟替卡松、噻托溴铵、格隆溴铵、GSK961081、AZD 2115、LAS190792、PF4348235、PF3429281、左氧氟沙星、妥布霉素、胰岛素以及其组合。

108.如前述权利要求1至105中任一项所述,其中所述一种或多种治疗剂是选自以下的两种或更多种治疗剂的组合:皮质类固醇和LABA;皮质类固醇和LAMA;皮质类固醇、LABA以及LAMA;以及皮质类固醇和MABA。

109.如前述权利要求1至108中任一项所述,其中所述VMGD是约1微米至小于约5微米。

110.如前述权利要求1至108中任一项所述,其中所述VMGD是约1微米至约4微米。

111.如前述权利要求1至48和76至80中任一项所述,进一步特征在于当在以下条件下从具有约0.036sqrt(kPa)/升/分钟的阻力的被动式干粉剂吸入器中发出时至少80%的胶囊发出粉剂质量:吸入能量是1.15焦耳,流速是30LPM,使用容纳25mg总质量的3号胶囊,所

述总质量由所述可吸入干粒子组成,所述可吸入干粒子包含二价金属阳离子盐,并且其中从所述吸入器中发出的所述可吸入干粒子的体积中值几何直径是5微米或更小。

112.一种可吸入干粉剂,所述可吸入干粉剂包含可吸入干粒子,所述可吸入干粒子包含左氧氟沙星、单价或二价金属阳离子盐以及任选的赋形剂,其中所述干粒子包含以干重计约70%至约90%的左氧氟沙星、约3%至约25%的金属阳离子盐以及至多约27%的赋形剂,并且其中所述可吸入干粒子具有约10微米或更小的体积中值几何直径 (VMGD) 和至少约0.45g/cc的振实密度。

113.如权利要求112所述的可吸入干粉剂,其中所述金属阳离子盐是钠盐。

114.如权利要求113所述的可吸入干粉剂,其中钠盐与赋形剂的百分比率是约1:2 (重量:重量)。

115.如权利要求113或114所述的可吸入干粉剂,其中所述可吸入干粒子包含约75%至约90%的左氧氟沙星、约5%至约10%的钠盐以及约10%至约20%的赋形剂。

116.如权利要求113至115中任一项所述的可吸入干粉剂,其中所述赋形剂是亮氨酸。

117.如权利要求116所述的可吸入干粉剂,其中所述可吸入干粒子由82%的左氧氟沙星、6.3%的氯化钠以及11.7%的亮氨酸组成。

118.如权利要求112所述的可吸入干粉剂,其中所述金属阳离子盐是镁盐。

119.如权利要求118所述的可吸入干粉剂,其中镁盐与赋形剂的百分比率是约5:1 (重量:重量)。

120.如权利要求118或119所述的可吸入干粉剂,其中所述可吸入干粒子包含约70%至约80%的左氧氟沙星、约15%至约25%的镁盐以及约0%至约15%的赋形剂。

121.如权利要求118至120中任一项所述的可吸入干粉剂,其中所述赋形剂是亮氨酸或麦芽糊精。

122.如权利要求120所述的可吸入干粉剂,其中所述可吸入干粒子由以下组成:

- a) 75%的左氧氟沙星和25%的乳酸镁,
- b) 75%的左氧氟沙星和25%的柠檬酸镁,或
- c) 75%的左氧氟沙星和25%的硫酸镁。

123.如权利要求121所述的可吸入干粉剂,其中所述可吸入干粒子由以下组成:

- a) 70%的左氧氟沙星、25%的乳酸镁以及5%的亮氨酸;或
- b) 70%的左氧氟沙星、25%的乳酸镁以及5%的麦芽糊精。

124.一种治疗或预防呼吸道的细菌感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效治疗或预防所述细菌感染的量的如权利要求112至123中任一项所述的可吸入干粉剂。

125.如权利要求124所述的方法,其中所述受试者患有囊性纤维化或非CF支气管扩张症。

126.如权利要求124或125所述的方法,其中所述受试者患有与所述细菌感染有关的急性恶化。

127.一种干粉剂吸入器,所述干粉剂吸入器包括如权利要求112至123中任一项所述的可吸入干粉剂。

128.一种容器,所述容器包括如权利要求112至123中任一项所述的可吸入干粉剂。

可吸入干粉剂

[0001] 本发明是申请号为201380020063.7,申请日为2013年2月28日,发明名称为“可吸入干粉剂”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2012年9月28日提交的美国专利申请No.61/707,071、2012年5月17日提交的美国专利申请No.61/648,506、2012年5月11日提交的美国专利申请No.61/645,927、2012年3月7日提交的美国专利申请No.61/607,928、以及2012年2月29日提交的美国专利申请No.61/605,083的权益,这些美国专利申请中的每一件的内容均以引用的方式整体并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及可吸入干粉。

背景技术

[0005] 存在若干种用于将治疗剂递送到呼吸道中的干粉剂技术,包括乳糖载体粒子共混物、多孔粒子、以及主动式吸入器(例如用于递送分散性不良的粉剂),但是每一种都具有局限性。

[0006] 乳糖载体粒子共混物使用相对大的乳糖粒子(例如40微米至250微米)作为使微粉化的治疗剂解聚和气溶胶化的手段。这会产生1) 每单位粉剂体积具有少量治疗剂的干粉剂制剂,和2) 如下的干粉剂制剂,其中所述制剂中相对高百分比的治疗剂在乳糖载体在吸入期间冲击患者咽喉后部之前会粘附至所述乳糖载体并且不会与所述乳糖载体分离并且被吞咽。这后一点会导致从未到达呼吸道的治疗剂大量损失,从而需要施用比原本可能所需的剂量显著更高的标称剂量。在上部咽喉中的冲击可能会导致声音嘶哑和口咽部念珠菌病,特别是对于皮质类固醇来说。另外,在胃肠道中消化或暴露于治疗剂会使得不合需要的副作用的可能性增大。乳糖共混物的第三个缺点在于与乳糖共混物相容的治疗剂的种类是有限的。众所周知的是,一般来说,药物在使用乳糖共混物配制时应当是结晶的。乳糖共混技术的第四个缺点在于经证明该技术难以对呼吸道的不同部位维持均匀的给药,特别是在干粉剂包括不止一种治疗剂时,例如二合一组合,并且特别是三合一组合。这是由于以下的事实:虽然仅将各种治疗剂与乳糖共混,但这些治疗剂还彼此粘合(例如同型粘合和异型粘合),因此潜在地使得不同的治疗剂在呼吸道中的不同部位沉积。

[0007] 多孔粒子倾向于产生相对均质的干粉剂。然而,由于该粉剂的多孔性质,例如小于 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 并且经常是约 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 的振实密度、质量密度以及因此治疗剂密度,粉剂的每单位体积治疗剂的量还是较低的。这意味着一般来说,需要相对大体积的多孔的干粒子来递送有效剂量的治疗剂。多孔粒子的第二个缺点在于它们具有较差的可加工性。事实上,加工多孔粒子是如此困难以使得在试图使用于递送治疗药物的多孔粒子平台商业化的过程中主要促进了基于胶囊的技术。多孔粒子面临的一些可加工性问题包括例如1) 这些粒子架桥,例如跨越容器的开口,这会限制使用干粉剂填充容器以进行储存、分配和/或给药的能力;

跨越容器,以及2)多孔粒子在填充过程期间倾向于气溶胶化并且不沉降到用于储存、分配以及随后给药的所需的容器中。

[0008] 主动式吸入器利用了除患者呼吸作用以外的能量来源以在施用期间分散干粉剂。使用这种方法,分散性不良的粉剂,如微粉化的治疗剂应当被适当地分散以便施用到肺中。虽然这些装置基于它们的操作理论带来了很多的期望,但是实际上,它们并没有实现这一期望。由于主动式吸入器的经常包括电子电路在内的高度技术设计,因此它们已在模拟平常磨损的测试中显示出较差的耐用性。一些主动式吸入器已经使用大容积来分散干粉剂,如Nektar的Exubera装置。然而,这些装置相对大的尺寸是患者所不期望的,并且潜在地导致不良的患者顺应性。

[0009] 需要改进的干粉剂技术。

发明内容

[0010] 本发明涉及含有治疗剂的干粉剂。所述干粉剂的特征在于例如它们是可加工的和/或具有稠密的治疗剂,这些特征为配制治疗剂以及向患者递送治疗剂提供了优势。

[0011] 在一些方面,可吸入干粉剂包含可吸入干粒子,所述可吸入干粒子含有至少一种治疗剂和至少一种金属阳离子盐,如钠盐、钾盐、镁盐或钙盐,并且具有约10微米或更小的体积中值几何直径(VMGD)。这些干粒子的特征可以进一步在于至少约0.45g/cm³至约1.2g/cm³、至少约0.55g/cm³至约1.1g/cm³或至少约0.65g/cm³至约1.0g/cm³的振实密度;以及至少25重量%、至少35重量%、至少50重量%、至少65重量%或至少80重量%(即相对于干粉剂的总干重的干重)的一种或多种治疗剂的总含量。所述粉剂的特征可以进一步在于50°或更小、40°或更小、或30°或更小的休止角。所述粒子的特征可以进一步在于如通过激光衍射(RODOS/HELOS系统)所测量的小于约2、小于约1.7、小于约1.4或小于约1.2的分散性比率(1巴/4巴)。所述粒子的特征可以进一步在于30%或更大、40%或更大、50%或更大、或60%或更大的细粒分数(例如FPP<5.6、<5.0、<4.4或<3.4)。

[0012] 在上述方面所述的包含可吸入干粒子的可吸入干粉剂优选地是“可加工的”。举例来说,干粉剂可以被沉积或填充到具有以下容积的可密封的容器中,以优选地基本上填满所述容器的容积:约12立方毫米(mm³)或更小的容积、约9mm³或更小的容积、约6mm³或更小的容积、约3mm³或更小的容积、约1mm³或更小的容积、或约0.5mm³或更小的容积。作为另外一种选择或除此之外,所述粉剂可以被沉积或填充到可密封的容器中以在所述容器中提供约1mg或更少、约0.75mg或更少、约0.5mg或更少、约0.3mg或更少、约0.1mg或更少、或约0.05mg或更少的质量的粉剂。

[0013] 由可吸入干粒子组成的所述可吸入干粉剂可以被沉积到容器中以提供约5mg至约15mg之间、约5mg与小于10mg之间、约5mg与约9mg之间、约5mg与约8mg之间或约5mg与约8mg之间的总干粉剂质量。如果需要的话,可以将容纳所述干粉剂质量的容器密封。

[0014] 包含可吸入干粒子的干粉剂可以被沉积到容器中以提供约5mg或更少、约4mg或更少、约3mg或更少或约2mg或更少的总干粉剂质量,并且提供约1mg或更多,其中所述总干粉剂质量含有1.5mg或更多或者约2mg或更多的一种或多种治疗剂。在这些实施方案中,所述容器将容纳1.5mg至约5mg或更少、或约2mg至约5mg或更少的总干粉剂质量。如果需要的话,可以将容纳所述干粉剂质量的容器密封。

[0015] 优选地,所述可吸入干粉剂中一种或多种治疗剂的总含量是至少20重量%、至少25重量%、至少35重量%、至少50重量%、至少65重量%或至少80重量%(即相对于干粉剂的总干重的干重)。一种或多种金属阳离子盐可以任何所需的量存在于所述可吸入干粒子中,如所述可吸入粒子的约3重量%或更多、所述可吸入粒子的5重量%、所述可吸入粒子的10重量%、所述可吸入粒子的15重量%、或所述可吸入粒子的20重量%。所述一种或多种金属阳离子盐可以独立地选自钠盐、钾盐、镁盐以及钙盐。

[0016] 使用标准填充设备,如真空剂量填充器(vacuum dosator),例如转鼓式真空剂量填充器,例如Omnidose TT(Harro Hofliger,Germany)将所述可吸入干粉剂填充或沉积到容器中。其中填充有所述可吸入干粉剂的所述容器的容积可以是400微升或更少、330微升或更少、250微升或更少、150微升或更少、70微升或更少、40微升或更少、或20微升或更少。在一个方面,可以将所述可吸入干粉剂填充到两个或更多个容器中,所述两个或更多个容器以物理方式彼此连接或处于一个阵列中,例如使用包括30个或更多个泡罩、60个或更多个泡罩、90个或更多个泡罩、或120个或更多个泡罩的互连泡罩件。可以约每10秒或更短时间、约每8秒或更短时间、约每6秒或更短时间、约每4秒或更短时间、约每2秒或更短时间、或约每1秒或更短时间一个容器的速率填充每一个容器或容器的阵列(例如互连的泡罩件)。优选地,相对标准偏差(RSD)是约3%或更小、约2.5%或更小、约2%或更小、或约1.5%或更小。容纳所述容器的干粉剂吸入器(DPI)可以是任何合适的DPI,如多次剂量泡罩型DPI、单次剂量胶囊型DPI或其它DPI。被填充到所述容器中的所述可吸入干粉剂的休止角可以是50°或更小、40°或更小、或30°或更小。所述可加工粉剂可以基本上不含VMGD大于10微米、约20微米或更大、30微米或更大、或40微米或更大的不可吸入性载体粒子,如乳糖。

[0017] 在其它实施例中,可以在多次剂量贮器型干粉剂吸入器(DPI)中对所述可加工粉剂进行计量,所述计量是通过给药杯、给药盘或本身用于在所述贮器型DPI中进行给药的其它结构来实现的。可以对单位剂量进行计量,所述单位剂量是100立方毫米或更少、75立方毫米或更少、50立方毫米或更少、35立方毫米或更少、20立方毫米或更少、10立方毫米或更少、5立方毫米或更少、或2.5立方毫米或更少。在一些方面,所述计量机构可以具有一个容器以对单位剂量进行测量,并且在其它方面,所述计量机构可以具有多个容器以对单位剂量进行测量。作为另外一种选择或除此之外,所述可加工粉剂的特征可以进一步在于可经过加工以使得由多次剂量贮器型DPI计量的剂量的质量在85%或更多的时间处于目标质量的80%至120%的范围内,或在90%的时间处于目标质量的85%至115%的范围内,或在90%的时间处于目标质量的90%至110%的范围内。优选地,由多次剂量贮器型DPI计量的剂量的质量在90%或更多的时间处于目标质量的85%至115%的范围内,或在90%或更多的时间处于目标质量的90%至110%的范围内。

[0018] 所述可加工干粉剂的特征可以进一步在于50°或更小、40°或更小、30°或更小的休止角。休止角是可以描述可吸入干粉剂以及粉剂的可加工性这两者的特征。

[0019] 除任何前述可加工性特征之外或作为另外一种选择,可以进一步以约每10秒或更短时间、约每8秒或更短时间、约每6秒或更短时间、约每4秒或更短时间、约每2秒或更短时间、约每1秒或更短时间、或约每0.5秒或更短时间一个容器的速率将所述可加工粉剂填充到用于DPI中的容器中;和/或以每小时300个容器、每小时500个容器、每小时750个容器、每小时1100个容器、每小时1500个容器、每小时2000个容器、每小时2500个容器或每小时3000

个容器的速率将所述可加工粉剂填充到用于DPI中的容器中。填充所述容器的速率还可以是每小时800个或更多个容器、每小时1600个或更多个容器或者每小时2400个或更多个容器。优选地,所述容器中至少70%被填充到目标填充重量的80%至120%以内,所述容器中至少80%被填充到目标填充重量的85%至115%以内,或所述容器中85%被填充到目标填充重量的90%至110%以内。更优选地,所述容器中至少85%被填充到目标填充重量的90%至110%以内。

[0020] 除任何前述可加工性特征之外或作为另外一种选择,可以进一步以每小时300个或更多个容器、每小时500个或更多个容器、每小时750个或更多个容器、每小时1100个或更多个容器、每小时1500个或更多个容器、每小时2000个或更多个容器、每小时2500个或更多个容器、或每小时3000个或更多个容器的速率将所述可加工粉剂填充到用于DPI中的容器中。优选地,所述容器中至少70%被填充到目标填充重量的80%至120%以内,所述容器中至少80%被填充到目标填充重量的85%至115%以内,或所述容器中至少85%被填充到目标填充重量的90%至110%以内。除此之外或作为另外一种选择,填充重量的相对标准偏差是3%或更小、2.5%或更小、2%或更小、或1.5%或更小。可以使用的填充设备包括中试规模设备和商业规模设备。

[0021] 所述可吸入干粉剂是可加工的并且优选地具有分散性。这些干粉剂可以含有按比例大质量的一种或多种治疗剂(例如以干重计50%或更多(w/w))并且向受试者施用以向呼吸道递送有效量的治疗剂。举例来说,以其中放置有干粉剂的小容积容器(例如胶囊或泡罩)或经过计量以分配小体积的基于贮器的DPI的形式提供的所述干粉剂的单位剂型可以被用于向有需要的受试者的呼吸道递送有效量的治疗剂。在一个方面,可以由小体积单位剂型向呼吸道递送至少20毫克的一种或多种治疗剂。举例来说,可以由单位剂型向呼吸道递送至少约25毫克、至少约30毫克、至少约45毫克、至少约60毫克、至少约80毫克、至少约100毫克、至少约130毫克、至少约160毫克或至少约200毫克的一种或多种治疗剂,所述单位剂型是以其中放置有干粉剂的小容积容器(例如约400微升或更少、约370微升或更少、少于370微升、约300微升或更少、少于约300微升,优选地约370微升或约300微升的容积)的形式提供的。优选地,所述容器是2号或3号胶囊。可以被配制成这种类型的干粉剂并且以这种方式向呼吸道施用的合适的治疗剂包括但不限于抗生素(例如左氧氟沙星(levofloxacin)、妥布霉素(tobramycin))、抗体(例如治疗性抗体)、激素(例如胰岛素)、趋化因子、细胞因子、疫苗、生长因子以及其组合。最优选的治疗剂是抗生素,例如左氧氟沙星、妥布霉素(Tobi[®])、氨曲南(aztreonam)(Cayston[®])、庆大霉素(gentamicin)以及甲磺酸粘菌素钠(colistimethate sodium)(Colobreathe[®])、环丙沙星(ciprofloxacin)、磷霉素(fosfomycin)以及其组合,例如磷霉素和妥布霉素。其它合适的治疗剂包括但不限于长效 β_2 激动剂(LABA),例如福莫特罗(formoterol)、沙美特罗(salmeterol);短效 β_2 激动剂,例如沙丁胺醇(albuterol);皮质类固醇,例如氟替卡松(fluticasone);长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA),例如噻托溴铵(tiotropium)、格隆溴铵(glycopyrrolate),以及毒蕈碱拮抗剂 β_2 激动剂(MABA),例如GSK961081、AZD 2115、LAS190792、PF4348235以及PF3429281。优选的治疗剂包括但不限于LABA(例如福莫特罗、沙美特罗)、短效 β 激动剂(例如沙丁胺醇)、皮质类固醇(例如氟替卡松)、LAMA(例如噻托溴铵、格隆溴铵)、MABA(例如GSK961081、AZD 2115以及

LAS190792、PF4348235以及PF3429281)、抗生素(例如左氧氟沙星、妥布霉素)、抗体和抗体的抗原结合片段(例如治疗性抗体和其抗原结合片段,如Fab、F(ab)[']₂以及scFv片段)、激素(例如胰岛素)、趋化因子、细胞因子、生长因子以及其组合。治疗剂的优选组合包括i)皮质类固醇和LABA;ii)皮质类固醇和LAMA;iii)皮质类固醇、LABA以及LAMA;以及iv)皮质类固醇和MABA。

[0022] 可以对所述干粉剂、容器和/或吸入器的特征进行调节以对有需要的受试者的呼吸道实现有效量的治疗剂的所需递送。这些特征包括1)所述干粒子或干粉剂中治疗剂的负载量;2)所述干粉剂的堆积密度;3)容器中所述干粉剂的填充程度;以及4)所述干粉剂的可加工性和分散性。所述干粉剂中治疗剂的负载量一般是以干重计至少约25重量%、至少约35重量%、至少约50重量%、至少约65重量%、至少约80重量%或至少约90重量%。所述干粉剂的堆积密度一般大于0.1g/cc、介于约0.2g/cc与约0.9g/cc之间,并且优选地是至少约0.3g/ml、至少约0.4g/ml或至少0.5g/ml。堆积密度也被称为表观密度,是指示在测定干粉剂的振实密度时在没有经受剧烈压实的情况下可以被填充到固定容积中的干粉剂的量的量度。一般用干粉剂将所述容器填充到至少满50%,优选地至少满60%、至少满70%或至少满90%。可以根据需要,通过将适量的一种或多种单价和/或二价金属阳离子盐(例如钠盐、钾盐、镁盐、钙盐或其组合,少于约75%、等于或少于约60%、约50%、约40%、约30%、约20%、约10%、约5%的总金属阳离子盐)以及任选的一种或多种其它赋形剂(例如碳水化合物、糖醇和/或氨基酸,等于或少于约70%、约55%、约40%、约30%、约20%、约10%、约5%的总赋形剂)纳入所述干粉剂或干粒子中来改变所述干粉剂的可加工性和分散性。如果需要的话,治疗剂的负载量可以是以干重计至少约20重量%。虽然优选的是,所述容器被填充至少50%,但是所述容器可以被填充到任何所需的程度,如填充了至少10%、填充了至少20%、填充了至少30%或填充了至少40%。

[0023] 优选的是,所述干粉剂是均质的,即含有一种类型的干粒子。在一个优选的实施方案中,所述一种或多种金属阳离子盐由钠盐、镁盐以及其组合组成。在另一个实施方案中,所述一种或多种治疗剂不包括钙盐。在另一个优选的实施方案中,所述一种或多种金属阳离子盐由一种或多种钠盐组成。在另一个优选的实施方案中,所述一种或多种金属阳离子盐由一种或多种镁盐组成。

[0024] 可以被调节以对有需要的受试者的呼吸道实现有效量的治疗剂的所需递送的另外的特征包括细粒剂量(FPD<4.4和/或<4.7)和粉剂空气动力学特性。安德森级联冲击器(Andersen Cascade Impactor,ACI)是一种通常用于评估气溶胶在呼吸道中的沉积的装置。在标准化的测试条件下,使用4kPa的跨冲击器的压降来测定小于4.4微米的细粒剂量(FPD(<4.4)),这指示了具有小于4.4微米的空气动力学直径的粉剂的质量并且表示在肺中沉积的质量。也可以在测试用测试条件(challenge testing condition)下操作级联冲击器(例如ACI),其中跨冲击器的压降仅是1kPa并且提供小于4.7微米的细粒剂量(FPD(<4.7)),这指示具有小于4.7微米的空气动力学直径的粉剂的质量,表示在肺中沉积的质量。一般来说,在标准条件下,所述一种或多种治疗剂在标准测试条件下具有至少约25毫克,优选地至少约30毫克、40毫克、50毫克或60毫克的FPD(<4.4)。一般来说,所述一种或多种治疗剂在测试用测试条件下具有至少约15毫克,优选地至少约20毫克、25毫克、30毫克、40毫克或50毫克的FPD(<4.7)。

[0025] 优选的是,本文所述的可吸入干粒子的特征进一步在于当在以下条件下从具有约0.036sqrt(kPa)/升/分钟的阻力的被动式干粉剂吸入器中发出时至少80%的胶囊发出粉剂质量:吸入能是1.15焦耳;流速是30LPM;使用容纳25mg的总质量的3号胶囊,所述总质量由包含二价金属阳离子盐的可吸入干粒子组成,并且其中从所述吸入器中发出的所述可吸入干粒子的体积中值几何直径是5微米或更小。

[0026] 通过标准测试条件和测试用测试条件这两者来了解在DPI中致动之后干粉剂在胶囊中流化情况如何(粉剂可加工性的指示)和流化的干粉剂气溶胶化情况如何(粉剂分散性的指示)。一些代表性的基于胶囊的DPI单元是RS-01 (Plastiape, Italy)、Turbospin (PH&T, Italy)、Breezhaler (Novartis, Switzerland)、Aerolizer (Novartis, Switzerland)、Podhaler (Novartis, Switzerland)以及Handihaler (Boehringer Ingelheim, Germany)。一些代表性的基于泡罩的DPI单元是Diskus (GlaxoSmithKline (GSK), UK)、Diskhaler (GSK)、Taper Dry (3M, Minnesota)、Gemini (GSK)、Twincer (University of Groningen, Netherlands)、Aspirair (Vectura, UK)、Acu-Breathe (Respirics, Minnesota, USA)、Exubra (Novartis, Switzerland)、Gyrohaler (Vectura, UK)、Omnihaler (Vectura, UK)、Microdose (Microdose Therapeutix, USA)。一些代表性的基于贮器的DPI单元是Clickhaler (Vectura)、Next DPI (Chiesi)、Easyhaler (Orion)、Novolizer (Meda)、Pulmojet (sanofi-aventis)、Pulvinal (Chiesi)、Skyehaler (Skyepharma)以及Taifun (Akela)。

[0027] 一些优选的基于胶囊的DPI单元是RS-01 (Plastiape, Italy)、Turbospin (PH&T, Italy)、Aerolizer (Novartis, Switzerland)、Podhaler (Novartis, Switzerland)以及Handihaler (Boehringer Ingelheim, Germany)。一些优选的基于泡罩的DPI单元是Diskus (GlaxoSmithKline, UK)、Taper Dry (3M, Minnesota)、Gemini (GSK)、Aspirair (Vectura, UK)、Acu-Breathe (Respirics, Minnesota, USA)、Gyrohaler (Vectura, UK)、Omnihaler (Vectura, UK)。一些优选的基于贮器的DPI单元是Clickhaler (Vectura)、Next DPI (Chiesi)、Easyhaler (Orion)、Novolizer (Meda)、Flexhaler (AstraZeneca)以及Pulmojet (Sanofi-Aventis)。

[0028] 除了FPD之外,还可以经由体积中值几何直径 (VMGD) 和振实密度的组合来获得包含可吸入干粒子的可吸入干粉剂的空气动力学特性的间接量度,体积中值几何直径 (VMGD) 和振实密度一起借助于下式指示干粒子的空气动力学直径:空气动力学直径等于几何直径乘以振实密度的平方根。所述干粒子的VMGD是10微米或更小。优选地,它在约7微米与0.5微米之间、在5微米与0.75微米之间,更优选地在4.0微米与1.0微米之间、在3.5微米与1.5微米之间,或在2.5微米与1.0微米之间。包含干粒子的所述干粉剂的振实密度是0.45g/cm³或更大。优选地,它在约0.45g/cm³至约1.2g/cm³之间、在约0.55g/cm³至约1.1g/cm³之间,更优选地在约0.65g/cm³至约1.0g/cm³之间。作为另外一种选择,振实密度大于0.4g/cm³。

[0029] 所述可吸入干粉剂的可加工性的另一个量度是休止角。所述休止角是50°或更小、40°或更小、或30°或更小。

[0030] 包含也具有可加工性的可吸入干粒子的可吸入干粉剂为患者使用提供了优势并且使得干粉剂吸入器设计和研发的新型和有用领域成为可能。所述可吸入干粉剂和干粒子是允许将一系列广泛的治疗剂配制成干粉剂,从而极大地拓展了可供呼吸道递送使用的治疗剂的选择的稳固性平台。此外,由于所述干粒子是基本上均质的,即每个粒子均含有制剂

的所有组分(例如治疗剂、金属阳离子盐),所以粉剂,甚至是多治疗剂组合制剂(例如二合一组合和三合一组合)中的粉剂的剂量含量也是基本上均一的。

[0031] 举例来说,本文所述的可吸入干粒子具有高度分散性并且可以是稠密的(例如在总质量方面和/或具有高治疗剂含量(例如25重量%或更多))。因此,与其它粉剂技术相比,需要向患者施用相对小质量和/或体积的粉剂以实现所需的治疗作用。这对于不能足够地吸入较大体积的干粉剂的患者(如幼童和肺功能减弱的患者)来说是一种显著的优势。

[0032] 本文所述的干粉剂还为需要会产生或可能会产生所不期望的副作用的治疗剂的患者提供了显著的优势,这是因为将施用的标称剂量低于在其它干粉剂技术的情况下的标称剂量。本文所述的干粉剂一般不包括不可吸入性载体粒子(但是如果需要的话,可以并入这些载体粒子以用于某些应用),因此不需要解聚步骤以将治疗剂从载体上去除。治疗性干粒子的高水平的可加工性和分散性使得在向患者施用时到达呼吸道的治疗剂的水平显著较高,因此需要比在其它干粉剂技术(如乳糖共混技术)的情况下的剂量低的标称剂量并且降低副作用的风险和/或发生率。

[0033] 提供这些优势的示例性干粉剂包括例如含有如下粒子的那些干粉剂,所述粒子含有一种或多种治疗剂和至少一种金属阳离子盐、具有分散性、质量密度大,例如 $0.45\text{g}/\text{cm}^3$ 或更大并且优选地 $0.55\text{g}/\text{cm}^3$ 或 $0.65\text{g}/\text{cm}^3$ 或更大;并且可以具有高治疗剂含量。优选地,这些可吸入干粉剂和干粒子还具有高度可加工性,并且特征在于1)形成粒子桥的倾向低;和/或2)它们沉降到用于储存和/或给药的小容积容器中。

[0034] 优选地,所述干粒子具有高度分散性,并且可以使用仅依靠于患者自身的呼吸模式的被动式DPI递送到患者的呼吸道中。此外,所述可吸入干粒子向呼吸道的递送优选地相对独立于患者的吸气流速,这意味着所递送的剂量是非常相似的以由患者以相对高的或低的流速吸入。另外,由于DPI可以是简单的被动式装置,即它的能量仅依靠于患者的呼吸模式,因此可以使它是稳固的并且能够承受正常使用测试。

[0035] 本文所述的可吸入干粉剂和可吸入干粒子的这些和其它优势开辟了DPI领域中新的机遇前景。所述干粉剂由于它们的高度可加工性而可以低的填充质量和/或填充体积填充,同时由于它们的质量密度和/或治疗剂密度而仍含有高的治疗剂含量。这使得治疗有效量的干粉剂能够由小型泡罩和胶囊储存和给药。因此,将设计出更小和/或更方便的DPI(例如多次剂量泡罩型DPI和单次剂量胶囊型DPI),例如更小和/或以与常规的DPI相似的几何形状含有更多剂量的DPI。另外,由于相同的可加工性特征以及每单位体积高量的治疗剂,因此所述干粉剂可以被用于多次剂量贮器型DPI中。成功地利用贮器型DPI的关键在于对治疗剂量进行一致的计量。所述可吸入干粉剂的高度可加工性使其非常适合用于这种多次剂量贮器型DPI中。

[0036] 每单位体积治疗剂稠密与高度可加工性的组合特性使得本发明的治疗性干粉剂和/或治疗性干粒子成为推动干粉剂吸入领域的使能技术。

[0037] 在某些实施方案中,本文提供了可吸入干粉剂,所述可吸入干粉剂包含可吸入干粒子,所述可吸入干粒子包含左氧氟沙星、单价或二价金属阳离子盐以及任选的赋形剂,其中所述干粒子包含以干重计约70%至约90%的左氧氟沙星、约3%至约25%的金属阳离子盐以及至多约27%的赋形剂,并且其中所述可吸入干粒子具有约10微米或更小的体积中值几何直径(VMGD)和至少约 $0.45\text{g}/\text{cc}$ 的振实密度。优选地,所述金属阳离子盐是钠盐并且如

果需要赋形剂,那么优选地,钠盐与赋形剂的比率是以重量计约1:2(重量:重量)。在其它实施方案中,钠盐与赋形剂的比率是约1:1或约2:1(重量:重量)。在另外的其它实施方案中,钠盐与赋形剂的比率是以重量计约1:1至约1:2或约1:1至约2:1(重量:重量)。优选的干粉剂包含可吸入干粒子,所述可吸入干粒子包含约75%至约90%的左氧氟沙星、约5%至约10%钠盐以及约10%至约20%的赋形剂。另一种优选的金属阳离子盐是镁盐。优选地,如果需要赋形剂,那么镁盐与赋形剂的比率是以重量计约5:1(重量:重量)。在其它实施方案中,镁盐与赋形剂的比率是约4:1、约3:1、约2:1或约1:1(重量:重量)。在另外的其它实施方案中,镁盐与赋形剂的比率是约1:1至约5:1或约1:1至约1:5(重量:重量)。优选的干粉剂包含可吸入干粒子,所述可吸入干粒子包含约70%至约80%的左氧氟沙星、约15%至约25%的镁盐以及约0%至约15%的赋形剂。优选的赋形剂是氨基酸,优选地是亮氨酸,但不限于此。举例来说,适合用作赋形剂的其它氨基酸包括丙氨酸。其它优选的赋形剂是麦芽糊精、甘露醇以及海藻糖。包含可吸入干粒子的示例性干粉剂是包含由以下任一项组成的可吸入干粒子的干粉剂:a) 75%的左氧氟沙星、25%的乳酸镁;b) 75%的左氧氟沙星、25%的柠檬酸镁;c) 75%的左氧氟沙星、25%的硫酸镁;d) 70%的左氧氟沙星、25%的乳酸镁以及5%的亮氨酸;e) 70%的左氧氟沙星、25%的乳酸镁以及5%的麦芽糊精;以及f) 82%的左氧氟沙星、6.3%的氯化钠以及11.7%的亮氨酸。本文还提供了干粉剂吸入器和容器,所述干粉剂吸入器和容器包括本文所述的左氧氟沙星制剂,例如a)至f)的左氧氟沙星制剂中的一种。本发明还涉及使用左氧氟沙星干粉剂制剂治疗如本文所述的疾病的方法、左氧氟沙星干粉剂制剂用于治疗疾病、用于疗法中以及用于制备用于治疗如本文所述的疾病的药剂的用途。

附图说明

[0038] 图1是制剂I的动态蒸汽吸附(DVS)匀变模式实验的图。参见实施例1。

[0039] 图2是制剂I的8级安德森级联冲击器(ACI-8)分布的图,该图具体地考察了当以90升/分钟(LPM)的流速从Diskus®干粉剂吸入器中发出时丙酸氟替卡松(FP)的分布。参见实施例7。

[0040] 图3是制剂XI中三种活性剂中的每一种的8级安德森级联冲击器(ACI-8)分布的图。活性剂也可以被称为治疗剂。使用RS-01干粉剂并且使用60升/分钟(LPM)的流速。参见实施例8。

[0041] 图4是含有由用于测量诸如平均体积中值直径(Dv50)之类的几何粒度分布的Spraytec激光衍射系统获得的值的图。使用Flexhaler多次剂量贮器型干粉剂吸入器(DPI)来致动制剂I。以4.0kPa和1.0kPa的模拟吸入能量针对以下三种不同的测试条件来操作该装置;i) 对于完全填充的贮器,30%的相对湿度(RH);ii) 对于几乎空的贮器(E),30%的RH;以及iii) 对于完全填充的贮器,60%的RH。参见实施例9。

[0042] 图5是8级安德森级联冲击器(ACI-8)分布的图。“I-R”是制剂I并且“A-R”是制剂FPSX,这两者均在RS-01干粉剂吸入器上以60升/分钟(LPM)的吸气流速运行。“A-D”是在Diskus®上运行的制剂FPSX。所述分布包括在吹嘴适配器、吸入口(ID)以及预分离器(PS)上的沉积。在该图上还报告了细粒剂量和细粒分数的值。参见实施例10A。

[0043] 图6是8级安德森级联冲击器(ACI-8)分布的图。“I-R”是制剂I并且“A-R”是制剂FPSX,这两者均在RS-01干粉剂吸入器上以60升/分钟(LPM)的吸气流速运行。“A-D”是在

Diskus[®]上运行的制剂FPSX。所述分布仅包括在MA、ID以及PS之后沉积的粉剂。在该图上还报告了质量中值空气动力学直径(MMAD)和几何标准偏差(GSD)的值。参见实施例10B。

[0044] 图7中的A和B是示出了经由干粉剂吸入器在一定的流速范围内制剂IX相比于纯左氧氟沙星喷雾干燥粉剂的胶囊发出粉剂质量(CEPM)(7A)和体积中值直径(VMD)(7B)(也被称为Dv50)的比較的图表。

[0045] 图8中的A和B是示出了在肺炎链球菌(*S.pneumoniae*)(8A)和克雷伯氏肺炎杆菌(*K.pneumoniae*)(8B)中对含有左氧氟沙星的干粉剂制剂进行最低抑制浓度(MIC)测定的结果的图表。

[0046] 图9是示出了在受到克雷伯氏肺炎杆菌感染并且使用多种含有左氧氟沙星的干粉剂制剂处理之后CFU/肺匀浆的结果的条形图。

具体实施方式

[0047] 定义

[0048] 如本文所用的术语“干粉剂”指的是含有能够在吸入装置中分散并且随后由受试者吸入的可吸入干粒子的组合物。这种干粉剂可以含有至多约25%、至多约20%，或至多约15%的水或其它溶剂，或基本上不含水或其它溶剂，或者是无水的。

[0049] 如本文所用的术语“干粒子”指的是可以含有至多约25%、至多约20%，或至多约15%的水或其它溶剂，或基本上不含水或其它溶剂或者无水的可吸入粒子。

[0050] 如本文所用的术语“可吸入的”指的是适于通过吸入而递送到受试者的呼吸道中(例如肺部递送)的干粒子或干粉剂。可吸入干粉剂或干粒子具有小于约10微米，优选地约5微米或更小的质量中值空气动力学直径(MMAD)。

[0051] 如本文用于描述可吸入干粒子的术语“小”指的是具有约10微米或更小，优选地约5微米或更小的体积中值几何直径(VMGD)的粒子。VMGD也可以被称作体积中值直径(VMD)、x50或Dv50。

[0052] 如本文所用的术语“施用(administration)”或“施用(administering)”可吸入干粒子指的是将可吸入干粒子引入受试者的呼吸道中。

[0053] 如本文所用的术语“呼吸道”包括上呼吸道(例如鼻道、鼻腔、喉咙(throat)以及咽(pharynx))、呼吸气道(例如喉(larynx)、气管、支气管以及细支气管)以及肺(例如呼吸细支气管、肺泡管、肺泡囊以及肺泡)。

[0054] 术语“分散性”是本领域中描述干粉剂或干粒子被驱散成可吸入气溶胶的特征的术语。干粉剂或干粒子的分散性在本文中表示为在1巴的分散(即调节器)压力下所测量的体积中值几何直径(VMGD)除以在4巴的分散(即调节器)压力下所测量的VMGD的商数；如通过HELOS/RODOS在0.5巴下所测量的VMGD除以在4巴下所测量的VMGD的商数；如通过HELOS/RODOS在0.2巴下所测量的VMGD除以在2巴下所测量的VMGD的商数；或如通过HELOS/RODOS在0.2巴下所测量的VMGD除以在4巴下所测量的VMGD的商数。这些商数在本文分别被称作“1巴/4巴”、“0.5巴/4巴”、“0.2巴/2巴”以及“0.2巴/4巴”，并且分散性与低商数相关联。举例来说，1巴/4巴指的是如通过HELOS或其它激光衍射系统所测量的在约1巴下从RODOS干粉剂分散器(或等同技术)的孔口发出的可吸入干粒子或干粉剂的VMGD除以通过HELOS/RODOS在4巴下所测量的相同的可吸入干粒子或干粉剂的VMGD。因此，具有高度分散性的干粉剂或干

粒子将具有接近于1.0的1巴/4巴或0.5巴/4巴的比率。具有高度分散性的粉剂具有较低的聚结、聚集在一起或在一起结块的倾向,和/或如果它们聚结、聚集在一起或在一起结块,那么在它们从吸入器中发出并且被受试者吸入时易于分散或解聚。分散性还可以通过随流速的变化来测量从吸入器中所发出的尺寸来评估。VMGD也可以被称作体积中值直径(VMD)、 x_{50} 或 Dv_{50} 。

[0055] 使用随流速变化的从吸入器中发出的尺寸所测量的分散性的实例是在从致动的干粉剂吸入器(DPI)中发出时通过激光衍射在15LPM或20LPM下所测量的VMGD(Dv_{50})除以在60LPM下所测量的 Dv_{50} 。这种量度的一个实例是在15LPM/60LPM或20LPM/60LPM下从RS-01HR DPI (Plastiape, Italy)中发出时使用Spraytec衍射计(Malvern Inc., Westborough, MA)所测量的 Dv_{50} 。这些商数在本文分别被称作“15LPM/60LPM”、“20LPM/60LPM”,并且分散性与低商数相关联。举例来说,15LPM/60LPM指的是如通过Spraytec或其它激光衍射系统所测量的在约15LPM下从RS-01DPI(或等同DPI)中发出的可吸入干粒子或干粉剂的 Dv_{50} 除以通过Spraytec在60LPM下所测量的相同的可吸入干粒子或干粉剂的 Dv_{50} 。因此,具有高度分散性的干粉剂或干粒子将具有接近于1.0的15LPM/60LPM的比率。具有高度分散性的粉剂具有较低的聚结、聚集在一起或在一起结块的倾向,和/或如果它们聚结、聚集在一起或在一起结块,那么在它们从吸入器中发出并且被受试者吸入时易于分散或解聚。

[0056] 与RS-01DPI等同的DPI的实例是阻力与约 $0.036\sqrt{\text{kPa}}$ /升/分钟相差约20%以内、约10%以内或约5%以内的DPI。

[0057] 如本文所用的术语“FPF(<5.6)”、“FPF(<5.6微米)”以及“小于5.6微米的细粒分数”指的是具有小于5.6微米的空气动力学直径的干粒子样品的分数。举例来说,FPF(<5.6)可以通过将在一级时并且在两级塌缩安德森级联冲击器(ACI)的收集过滤器上沉积的可吸入干粒子的质量除以被称取放入到胶囊中以向该仪器递送的可吸入干粒子的质量来确定。这个参数也可以被标示为“FPF_TD(<5.6)”,其中TD意指总剂量。可以使用八级ACI进行类似的测量。在标准60L/分钟的流速下,八级ACI的截止值是不同的,但是可以从八级完整数据集外推FPF_TD(<5.6)。八级ACI的结果也可以通过使用在ACI中所收集的剂量而不是胶囊中的剂量来测定FPF的USP方法来计算。

[0058] 如本文所用的术语“FPF(<5.0)”、“FPF<5 μm ”、“FPF(<5.0微米)”以及“小于5.0微米的细粒分数”指的是具有小于5.0微米的空气动力学直径的可吸入干粒子的质量分数。举例来说,FPF(<5.0)可以通过以标准60L/分钟的流速使用八级ACI,通过从八级完整数据集外推来确定。这个参数也可以被标示为“FPF_TD(<5.0)”,其中TD意指总剂量。当结合几何尺寸分布,如由Malvern Spraytec、Malvern Mastersizer或Sympatec HELOS粒度分级器提供的几何尺寸分布一起使用时,“FPF(<5.0)”指的是具有小于5.0微米的几何直径的可吸入干粒子的质量分数。

[0059] 如本文所用的术语“FPD(<4.4)”、“FPD<4.4 μm ”、“FPD(<4.4微米)”以及“小于4.4微米的细粒剂量”指的是具有小于4.4微米的空气动力学直径的可吸入干粉剂粒子的质量。举例来说,FPD<4.4 μm 可以通过计算被致动到ACI中的单次剂量的粉剂在6级、5级、4级、3级以及2级时沉积在过滤器上的质量的总和来确定。优选地,遵循United States Pharmacopeia(第30版)的第<601>章的方法,所述方法是通过在4kPa的压降下使用级联冲击器来实现的。举例来说,在4kPa压降的标准条件下使用八级ACI和RS-01HR干粉剂吸入器对应于经由吸入

器的60L/分钟的流速,并且FPD $<4.4\mu\text{m}$ 是通过计算被致动到ACI中的单次剂量的粉剂在6级、5级、4级、3级以及2级时沉积在过滤器上的质量的总和来定量的。

[0060] 如本文所用的术语“FPD(<4.7)”、“FPD $<4.7\mu\text{m}$ ”、“FPD(<4.7 微米)”以及“小于4.7微米的细粒剂量”指的是具有小于4.7微米的空气动力学直径的可吸入干粉剂粒子的质量。举例来说,FPD $<4.7\mu\text{m}$ 可以通过United States Pharmacopeia (第30版)的第<601>章的方法,通过在1kPa的测试用压降而非4kPA的标准条件压降下使用级联冲击器来测定的。举例来说,在1kPa压降的测试用条件下使用八级ACI和RS-01HR干粉剂吸入器对应于经由吸入器的28.3L/分钟的流速,并且FPD $<4.7\mu\text{m}$ 是通过计算被致动到ACI中的单次剂量的粉剂在7级、6级、5级、4级以及3级时沉积到过滤器上的质量的总和来定量的。

[0061] 如本文所用的术语“FPF(<3.4)”、“FPF(<3.4 微米)”以及“小于3.4微米的细粒分数”指的是具有小于3.4微米的空气动力学直径的可吸入干粒子的质量分数。举例来说,FPF(<3.4)可以通过将在两级塌缩ACI的收集过滤器上沉积的可吸入干粒子的质量除以被称取放入到胶囊中以向该仪器递送的可吸入干粒子的总质量来确定的。这个参数也可以被标示为“FPF_TD(<3.4)”,其中TD意指总剂量。可以使用八级ACI进行类似的测量。八级ACI的结果也可以通过使用在ACI中所收集的剂量而不是胶囊中的剂量来测定FPF的USP方法来计算。

[0062] 如本文所用的术语“发出剂量”或“ED”指的是在发射或分散事件之后,来自合适的吸入器装置的药物制剂的递送量的指标。更确切地说,对于干粉剂制剂来说,ED是从单位剂量包装中吸出并且离开吸入器装置的吹嘴的粉剂的百分比的量度。ED被定义为由吸入器装置递送的剂量与标称剂量(即在发射之前,被放入到合适的吸入器装置中的每单位剂量粉剂的质量)的比率。所述ED是以实验方式测量的参数,并且可以使用USP第601章的Aerosols, Metered-Dose Inhalers and Dry Powder Inhalers, Delivered-Dose Uniformity, Sampling the Delivered Dose from Dry Powder Inhalers, United States Pharmacopeia convention, Rockville, MD, 第13次修订版, 222-225, 2007的方法来测定。这种方法利用了体外装置设置来模拟患者给药。

[0063] 如本文所用的术语“胶囊发出粉剂质量”或“CEPM”指的是在吸入过程期间从胶囊或剂量单位容器中发出的干粉剂制剂的量。CEPM是以重量分析方式,典型地通过在吸入过程之前和之后对胶囊进行称重以测定所移出的粉剂制剂的质量来测量的。CEPM可以被表示为所移出的粉剂质量(以毫克为单位)或表示为占在吸入过程之前胶囊中最初填充的粉剂质量的百分比。

[0064] 如通过激光衍射(例如Spraytec系统)经由干粉剂吸入器(DPI)在60升/分钟(LPM)的高吸入流速下所测量的胶囊发出粉剂质量(CEPM)与在15LPM的低吸入流速下所测量的CEPM相比的比率受可加工性和分散性这两者影响。这些粒子的特征优选地在于小于1.5、小于1.4,并且优选地小于1.3、小于1.2或小于1.15的CEPM比率(60LPM/15LPM)。将可加工性与分散性组合的另一个参数是如通过激光衍射(例如Spraytec系统)所测量的经由DPI在60LPM的高吸入流速下所测量的体积中值几何直径(VMGD)(也被称为 $D_v(50)$)与在15LPM的低吸入流速下所测量的VMGD相比的比率。这些粒子的特征优选地在于小于5、小于4,并且优选地小于3、小于2.5、小于2或小于1.5的来自DPI的 $D_v(50)$ 的比率(15LPM/60LPM)。还可以在20LPM下计算在较低流速下的CEPM比率和来自DPI的 $D_v(50)$ 的比率。这些比率的值类似于上文所给出的值。这两个比率值,即CEPM比率和来自DPI的 $D_v(50)$ 的比率反映了干粉剂从干粉

剂的填充床被加工成流化床,然后被分散和气溶胶化成单个粒子的能力。

[0065] 如本文所用的术语“有效量”指的是实现所需的治疗作用或防治作用所需的治疗剂的量,如足以降低病原体(例如细菌、病毒)负荷、减轻症状(例如发热、咳嗽、打喷嚏、流鼻涕、腹泻等)、减少感染的发生率、减少病毒复制、或改善或预防呼吸功能衰退(例如,改善1秒用力呼气量FEV₁和/或1秒用力呼气量FEV₁与用力肺活量的比例FEV₁/FVC,减少支气管收缩)、产生治疗剂的有效血清浓度、提高粘膜纤毛清除率、降低总炎症细胞计数、或调节炎症细胞计数曲线的量。用于具体用途的实际有效量可以根据具体的干粉剂或干粒子、一种或多种具体的治疗剂、施用方式以及受试者的年龄、体重、一般健康状况、以及所治疗的症状或病状的严重度而变化。适合用于具体患者的所要施用的干粉剂和干粒子的量以及给药方案可以由具有普通技术的临床医生基于这些和其它考虑来决定。

[0066] 如本文所用的术语“药学上可接受的赋形剂”意指可以被带入肺中而对肺没有显著不良的毒理学作用的赋形剂。这些赋形剂由美国食品和药物管理局(U.S. Food and Drug Administration)一般认定为安全的(GRAS)。

[0067] 本文所有对盐(例如含钠盐)的提及均包括该盐的无水形式和所有水合形式。所有重量百分比均是以干重计而给出的。

[0068] 干粉剂和干粒子

[0069] 本文所述的可吸入干粉剂和干粒子含有一种或多种金属阳离子盐,所述金属阳离子盐可以是单价金属阳离子盐、二价金属阳离子盐或其组合。举例来说,可吸入干粉剂和干粒子可以含有一种或多种选自以下的盐:钠盐、钾盐、镁盐、钙盐以及其组合。

[0070] 适合用于本发明的干粉剂和干粒子中的单价金属阳离子盐包括例如钠盐、钾盐、锂盐以及其任何组合。

[0071] 可以存在于干粒子中的合适的钠盐包括例如氯化钠、柠檬酸钠、硫酸钠、乳酸钠、乙酸钠、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、磷酸氢二钠、磷酸钠、亚硫酸氢钠、硼酸钠、葡萄糖酸钠、偏硅酸钠、丙酸钠等。

[0072] 合适的钾盐包括例如氯化钾、柠檬酸钾、溴化钾、碘化钾、碳酸氢钾、亚硝酸钾、过硫酸钾、亚硫酸钾、硫酸钾、亚硫酸氢钾、磷酸钾、乙酸钾、柠檬酸钾、谷氨酸钾、鸟苷酸二钾、葡萄糖酸钾、苹果酸钾、抗坏血酸钾、山梨酸钾、丁二酸钾、酒石酸钾以及其任何组合。

[0073] 合适的锂盐包括例如氯化锂、溴化锂、碳酸锂、硝酸锂、硫酸锂、乙酸锂、乳酸锂、柠檬酸锂、天冬氨酸锂、葡萄糖酸锂、苹果酸锂、抗坏血酸锂、乳清酸锂、丁二酸锂或其任何组合。

[0074] 适合用于本发明的干粉剂和干粒子中的二价金属阳离子盐包括例如钙盐、钾盐、铍盐、锶盐、钡盐、镭盐、铁(亚铁)盐以及其组合。

[0075] 可以存在于本文所述的干粒子中的合适的钙盐包括例如氯化钙、硫酸钙、乳酸钙、柠檬酸钙、碳酸钙、乙酸钙、磷酸钙、海藻酸钙、硬脂酸钙、山梨酸钙、葡萄糖酸钙等。

[0076] 可以存在于本文所述的干粒子中的合适的镁盐包括例如氟化镁、氯化镁、溴化镁、碘化镁、乳酸镁、磷酸镁、硫酸镁、亚硫酸镁、碳酸镁、氧化镁、硝酸镁、硼酸镁、乙酸镁、柠檬酸镁、葡萄糖酸镁、顺丁烯二酸镁、丁二酸镁、苹果酸镁、牛磺酸镁、乳清酸镁、甘氨酸镁、环烷酸镁、乙酰丙酮酸镁、甲酸镁、氢氧化镁、硬脂酸镁、六氟硅酸镁、水杨酸镁或其任何组合。

[0077] 合适的铍盐包括例如磷酸铍、乙酸铍、酒石酸铍、柠檬酸铍、葡萄糖酸铍、顺丁烯二

酸铍、丁二酸铍、苹果酸钠铍、 α -溴代樟脑磺酸铍、乙酰丙酮酸铍、甲酸铍或其任何组合。

[0078] 合适的锶盐包括例如氯化锶、磷酸锶、硫酸锶、碳酸锶、氧化锶、硝酸锶、乙酸锶、酒石酸锶、柠檬酸锶、葡萄糖酸锶、顺丁烯二酸锶、丁二酸锶、苹果酸锶、L型和/或D型的天冬氨酸锶、反丁烯二酸锶、L型和/或D型的谷氨酸锶、戊二酸锶、乳酸锶、L-苏氨酸锶、丙二酸锶、雷尼酸锶(有机金属螯合物)、抗坏血酸锶、丁酸锶、氯屈膦酸锶、伊班膦酸锶、水杨酸锶、乙酰水杨酸锶或其任何组合。

[0079] 合适的钡盐包括例如氢氧化钡、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、乙酸钡、酒石酸钡、柠檬酸钡、葡萄糖酸钡、顺丁烯二酸钡、丁二酸钡、苹果酸钡、谷氨酸钡、草酸钡、丙二酸钡、环烷酸钡、乙酰丙酮酸钡、甲酸钡、苯甲酸钡、对叔丁基苯甲酸钡、己二酸钡、庚二酸钡、辛二酸钡、壬二酸钡、癸二酸钡、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。

[0080] 合适的镭盐包括例如氟化镭、氯化镭、溴化镭、碘化镭、氧化镭、氮化镭或其任何组合。

[0081] 合适的铁(亚铁)盐包括例如硫酸亚铁、氧化亚铁、乙酸亚铁、柠檬酸亚铁、柠檬酸亚铁铵、葡萄糖酸亚铁、草酸亚铁、反丁烯二酸亚铁、顺丁烯二酸亚铁、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。

[0082] 如果需要的话,所述制剂、干粉剂或干粒子可以包含除单价或二价金属阳离子盐以外的盐。举例来说,所述制剂可以包含三价或其它多价盐,如元素铝、硅、钪、钛、钒、铬、钴、镍、铜、锰、锌、锡、银等的一种或多种无毒盐。

[0083] 优选地,所述干粒子含有至少一种二价金属阳离子盐、至少一种单价金属阳离子盐或至少一种二价金属阳离子盐和至少一种单价金属阳离子盐。优选地,单价金属阳离子盐是钠盐或钾盐,并且二价金属阳离子盐是钙盐或镁盐。优选的钠盐是柠檬酸钠、氯化钠、乳酸钠以及硫酸钠。优选的钾盐是柠檬酸钾和硫酸钾。优选的钙盐是乳酸钙、硫酸钙、柠檬酸钙以及碳酸钙。优选的镁盐是硫酸镁、乳酸镁、氯化镁、柠檬酸镁以及碳酸镁。

[0084] 如果需要的话,至少一种二价金属阳离子盐、至少一种单价阳离子盐或其组合含有氯离子、乳酸根、柠檬酸根或硫酸根作为平衡离子。在一个实施方案中,优选的平衡离子是乳酸根。在另一个实施方案中,优选的平衡离子是柠檬酸根。在另一个实施方案中,优选的平衡离子是硫酸根。

[0085] 如果需要的话,干粒子可以含有提供二价阳离子(例如 Ca^{2+} 或 Mg^{2+})的二价金属阳离子盐(例如钙盐或镁盐)、提供单价阳离子(例如 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+)的单价盐(例如钠盐、锂盐、钾盐)或其组合。一种或多种阳离子可以低量(例如少于20%)、中等量(例如20%至40%)或高量(例如大于40%)存在,其中所有值均表示以干重计存在于干粒子中的阳离子的总重量百分比。举例来说,干粒子可以包括以下量的提供二价阳离子(例如 Ca^{2+} 或 Mg^{2+})的二价金属阳离子盐(例如钙盐或镁盐)、提供单价阳离子(例如 Na^+ 、 K^+)的单价盐(例如钠盐、钾盐)或其组合:低量,即17.5%或更少、15%或更少、12.5%或更少、10%或更少、8%或更少、6%或更少、5%或更少、4%或更少、3%或更少、2%或更少、1%或更少的量;中等量,即25%至40%、30%至40%、35%至40%、20%至35%、20%至30%、20%至25%或22.5%至37.5%、25%至35%、27.5%至32.5%的量;或高量,即大于45%、大于50%、大于55%、大于60%的量,所有

量均以占干粒子的重量百分比计。在一个优选的实施方案中,二价金属阳离子、单价金属阳离子或其组合以低量,例如少于20%、15%或更少、10%或更少、或5%或更少的量存在于干粒子中,所有量均以占干粒子的重量百分比计。

[0086] 在另一个优选的实施方案中,二价金属阳离子、单价金属阳离子或其组合以低量存在于干粒子中,所述低量例如介于约1%与约20%之间、介于约2%与约20%之间、介于约3%与约20%之间、介于约3%与约15%之间、介于约3%与约10%之间、介于3%与约5%之间、介于约5%与约20%之间、介于约5%与约15%之间、或介于约5%与约10%之间,所有量均以占干粒子的重量百分比计。

[0087] 如果需要的话,干粒子可以含有提供二价阳离子(例如 Ca^{2+} 、 Be^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Sr^{2+} 、 Ba^{2+} 、 Fe^{2+})的二价金属阳离子盐、提供单价阳离子(例如 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+)的单价盐(例如钠盐、锂盐、钾盐)或其组合,所述盐以各种范围存在于干粒子中。一种或多种金属阳离子盐可以低量(例如少于30%)、中等量(例如30%至60%)或高量(例如大于60%)存在,其中所有值均表示以干重计存在于干粒子中的盐的总重量百分比。举例来说,干粒子可以包括以下量的二价金属阳离子盐(例如钙盐或镁盐)、单价盐(例如钠盐、钾盐)或其组合:低量,即27.5%或更少、25%或更少、22.5%或更少、20%或更少、17.5%或更少、15%或更少、12.5%或更少、10%或更少、7.5%或更少、5%或更少、2.5%或更少的量;中等量,即35%至60%、40%至60%、45%至60%、50%至60%、30%至55%、30%至50%、30%至45%、30%至40%或32.5%至57.5%、35%至55%、37.5%至52.5%、40%至50%、42.5%至47.5%的量;或高量,即大于65%、大于70%、大于75%、大于80%、大于90%的量,所有量均以占干粒子的重量百分比计。在一个优选的实施方案中,二价金属阳离子盐、单价金属阳离子盐或其组合以低量,例如少于30%、25%或更少、20%或更少、15%或更少、10%或更少、5%或更少的量存在于干粒子中,所有量均以占干粒子的重量百分比计。

[0088] 在另一个优选的实施方案中,二价金属阳离子盐、单价金属阳离子盐或其组合以低量存在于干粒子中,所述低量例如介于约1%与约30%之间、介于约2%与约30%之间、介于约3%与约30%之间、介于约4%与约30%之间、介于约5%与约30%之间、介于约5%与约25%之间、介于约3%与约20%之间、介于约5%与约15%之间、介于约5%与约10%之间、介于约10%与约30%之间、介于约10%与约25%之间、介于约10%与约20%之间、或介于约10%与约15%之间,所有量均以占干粒子的重量百分比计。

[0089] 如果需要的话,干粒子可以含有二价金属阳离子盐和单价阳离子盐,其中二价阳离子与单价阳离子的重量比是约50:1(即约50:约1)至约0.02:1(即约0.02:约1)。二价金属阳离子与单价阳离子的重量比是以分别包含于在干粒子中所含的二价金属阳离子盐和单价盐中的二价金属阳离子和单价阳离子的量计。在具体的实施例中,二价金属阳离子与单价阳离子的重量比是约50:1至约40:1、约40:1至约30:1、约30:1至约20:1、约20:1至约10:1、约10:1至约5:1、5:1至约2:1、约2:1至约1:1、约1:1至约1:2、约1:2至约1:5、约1:5至约1:10、约1:10至约1:20、约1:20至约1:30、约1:30至约1:40、约1:40至约1:50。

[0090] 在具体的实施例中,二价金属阳离子和单价阳离子分别以如下的摩尔比存在于干粒子中: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、约0.2:1;或约8.0:1至约1.5:1、约7.0:1至约1.5:1、约6.0:

1至约1.5:1、约5.0:1至约1.5:1、约4.0:1至约1.5:1、约3.5:1至约1.5:1、约3.0至约1.5:1、约8.0:1至约2.0:1、约2.0:1至约2.0:1、约6.0:1至约2.0:1、约5.0:1至约2.0:1、约4.0:1至约2.0:1、约3.5:1至约2.0:1、约3.0至约2.0:1、约4.0:1。在一个实施方案中,作为一种或多种二价金属阳离子盐的组分的二价金属阳离子以干粒子的至少5重量%的量存在。

[0091] 如果需要的话,二价金属阳离子(例如 Ca^{2+} 、 Be^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Sr^{2+} 、 Ba^{2+} 、 Fe^{2+})与单价阳离子(例如 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+)的摩尔:摩尔比可以是约16.0:1.0至约1.5:1.0、约16.0:1.0至约2.0:1.0、约8.0:1.0至约1.5:1.0、约8.0:1.0至约2.0:1.0、约4.0:1.0至约1.5:1.0、约5.0:1.0至约2.0:1.0。更优选地,二价金属阳离子和单价阳离子以约8.0:1.0至约2.0:1.0或约5.0:1.0至约3.0:1.0的摩尔比存在于干粒子中。最优选地,二价金属阳离子是 Ca^{2+} 并且单价阳离子是 Na^+ 。

[0092] 如果需要的话,干粒子可以在组合物中含有高百分比的单价金属阳离子盐(例如钠盐和/或钾盐)。干粒子可以含有3重量%或更多、5重量%或更多、10重量%或更多、15重量%或更多、20重量%或更多、25重量%或更多、30重量%或更多、35重量%或更多、40重量%或更多、45重量%或更多、50重量%或更多、55重量%或更多、60重量%或更多、65重量%或更多、70重量%或更多、75重量%或更多、80重量%或更多、85重量%或更多、90重量%或更多、或95重量%或更多的单价金属阳离子盐(例如钠盐或钾盐)。

[0093] 如果需要的话,干粒子可以含有占干粒子的至少约1重量%的量的提供单价阳离子(例如 Na^+ 或 K^+)的单价金属阳离子盐(例如钠盐或钾盐)。举例来说,干粒子可以包括以下量的提供 Na^+ 或 K^+ 的钠盐或钾盐:干粒子的至少约3重量%、至少约5重量%、至少约7重量%、至少约10重量%、至少约11重量%、至少约12重量%、至少约13重量%、至少约14重量%、至少约15重量%、至少约17重量%、至少约20重量%、至少约25重量%、至少约30重量%、至少约35重量%、至少约40重量%、至少约45重量%、至少约50重量%、至少约55重量%、至少约60重量%、至少约65重量%或至少约70重量%。

[0094] 如果需要的话,干粒子可以含有以下总量的一种或多种单价金属阳离子盐(例如钠盐和钾盐)、二价金属阳离子盐(例如钙盐和镁盐)或其组合:干粒子的约1重量%至约20重量%、干粒子的大于约20重量%至约60重量%、或干粒子的大于约60重量%至约100重量%。举例来说,干粒子可以包括以下总量的一种或多种单价金属阳离子盐、二价金属阳离子盐或其组合:介于约1%与约5%之间、大于约5%至约10%、大于约10%至约15%、大于约15%至约20%、大于约20%至约30%、大于约30%至约40%、大于约40%至约50%、大于约50%至约60%、大于约60%至约70%、大于约70%至约80%、大于约80%至约90%、或大于约90%至95%、大于约95%至约99%、或大于约99%至约100%,所有百分比均是以干粒子的重量计。

[0095] 如果需要的话,干粒子可以含有以干粒子的重量计少于约51%的总盐含量(例如单价和/或二价阳离子盐)。举例来说,干粒子可以包括以下总量的一种或多种盐:干粒子的少于约45重量%、少于约40重量%、少于约35重量%、少于约30重量%、少于约25重量%、少于约20重量%、少于约15重量%、少于约10重量%、少于约9重量%、少于约8重量%、少于约5重量%或少于约3重量%。在某些实施方案中,二价金属阳离子以干粒子的少于3重量%存在。

[0096] 治疗剂

[0097] 适合于本文所述的制剂、干粉剂以及干粒子的治疗剂包括任何药物、兽医学产品、农用化学品和/或美容物质。在本发明的具体方面，治疗剂包括任何生物或药理活性物质或包含抗原的物质；该术语包括具有治疗或预防侵害动物或人的疾病或病症或调节任何动物或人的生理状况的效用的药物物质，并且它还包括在以有效量施用时对活细胞或生物体有影响的任何生物活性化合物或组合物。

[0098] 本发明的方面包括干粒子，所述干粒子含有一种或多种单价金属阳离子盐，如钠盐和/或钾盐；和/或一种或多种二价金属阳离子盐，如钙盐和/或镁盐，并且进一步含有一种或多种治疗剂，如本文所述的任何治疗剂。

[0099] 干粒子可以含有大量的治疗剂，例如干粒子的5重量%或更多、10重量%或更多、20重量%或更多、30重量%或更多、40重量%或更多、50重量%或更多、60重量%或更多、70重量%或更多、80重量%或更多、90重量%或更多、95重量%或更多、或97重量%或更多。当在干粒子中包括赋形剂时，赋形剂可以占约50重量%或更少、约40重量%或更少、约30重量%或更少、约20重量%或更少、约12重量%或更少、约10重量%或更少、约8重量%或更少、约5重量%或更少、约3重量%或更少、约2重量%或更少、或约1重量%或更少。举例来说，赋形剂可以占约1%至约50%、约2%至约50%、约3%至约50%、约5%至约50%、约10%至约50%、约20%至约50%、约5%至约40%、约5%至约30%、约5%至约20%、或约1%至约10%，所有均以占干粒子的重量百分比计。

[0100] 干粒子可以含有以下重量范围内的治疗剂：约5重量%至约15重量%、约15重量%至约25重量%、约25重量%至约35重量%、约35重量%至约45重量%、约45重量%至约55重量%、约55重量%至约65重量%、约65重量%至约75重量%、约75重量%至约85重量%、约85重量%至约95重量%；或约10重量%、约20重量%、约30重量%、约40重量%、约50重量%、约60重量%、约70重量%、约80重量%或约90重量%。

[0101] 任何治疗剂可以盐、酯、酰胺、前药、活性代谢物、异构体、类似物、片段等形式施用，前提是该盐、酯、酰胺、前药、活性代谢物、异构体、类似物或片段在本发明的情况下是药理学上可接受的并且具有药理活性。治疗剂的盐、酯、酰胺、前药、代谢物、类似物、片段以及其它衍生物可以使用本领域，例如合成有机化学领域的技术人员已知的以及例如由J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 第4版 (New York: Wiley-Interscience, 1992) 所述的标准程序来制备。

[0102] 举例来说，酸加成盐是使用包括使游离碱与酸反应的常规方法从呈游离碱形式的药物制备而来的。适合于制备酸加成盐的酸包括有机酸，例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、丁二酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等；以及无机酸，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。酸加成盐可以通过使用合适的碱处理而重新转化成游离碱。相反地，可以使用诸如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙、三甲胺等药理学上可接受的碱以类似方式来制备可能存在于治疗剂上的酸部分的碱盐。酯的制备包括经由常规的酯化反应来转化羧酸基，所述常规的酯化反应包括对羰基碳处的RO-部分进行亲核攻击。酯化还可以通过使羟基与诸如酰基氯之类的酯化试剂反应来进行。如果需要的话，可以通过使用常规的氢解或水解程序使酯重新转化成游离酸。

[0103] 酰胺可以使用合适的胺反应物从酯制备而来，或它们可以从酸酐或酰基氯通过与

氨或低级烷基胺反应制备而来。前药和活性代谢物也可以使用本领域技术人员已知的或有关文献中所述的技术来制备。典型地通过共价连接如下部分来制备前药,所述部分会使得化合物无治疗活性直到例如由个体的代谢系统改变为止。

[0104] 治疗剂的其它衍生物和类似物可以使用合成有机化学领域的技术人员已知的标准技术来制备,或可以通过参考有关文献来推断。此外,手性治疗剂可以呈异构纯形式,或它们可以异构体的外消旋混合物形式施用。

[0105] 2011年9月29日提交并且名称为“Monovalent Metal Cation Dry Powders”的国际专利申请No.PCT/US2011/053829中列出了合适的治疗剂的第96至153段以引用的方式并入本文。

[0106] 适合用于可吸入干粉剂和可吸入干粒子中的治疗剂包括粘液活性剂或粘液溶解剂、表面活性剂、抗生素、抗病毒剂、抗组胺剂、止咳剂、支气管扩张剂、抗炎剂、类固醇、疫苗、佐剂、祛痰剂、高分子,或有助于长期维持囊性纤维化(CF)的治疗剂。

[0107] 优选的治疗剂包括但不限于LABA(例如福莫特罗、沙美特罗)、短效 β 激动剂(例如沙丁胺醇)、皮质类固醇(例如氟替卡松)、LAMA(例如噻托溴铵)、MABA(例如GSK961081、AZD2115以及LAS190792)、抗生素(例如左氧氟沙星、妥布霉素)、抗体(例如治疗性抗体)、激素(例如胰岛素)、趋化因子、细胞因子、生长因子以及其组合。当干粉剂旨在用于治疗CF时,优选的另外的治疗剂是短效 β 激动剂(例如沙丁胺醇)、抗生素(例如左氧氟沙星)、重组人脱氧核糖核酸酶I(例如链道酶 α ,也被称为DNA酶)、钠通道阻断剂(例如阿米洛利(amiloride))以及其组合。在某些实施方案中,可以根据需要将一种或多种治疗剂与本文所述的可吸入干粒子共混或共同配制(例如喷雾干燥)。优选的治疗剂包括但不限于LABA(例如福莫特罗、沙美特罗)、短效 β 激动剂(例如沙丁胺醇)、皮质类固醇(例如氟替卡松)、LAMA(例如噻托溴铵、格隆溴铵)、MABA(例如GSK961081、AZD2115以及LAS190792、PF4348235以及PF3429281)、抗生素(例如左氧氟沙星、妥布霉素)、抗体(例如治疗性抗体)、激素(例如胰岛素)、趋化因子、细胞因子、生长因子以及其组合。两种或更多种治疗剂的优选组合包括但不限于皮质类固醇和LABA;皮质类固醇和LAMA;皮质类固醇、LABA以及LAMA;以及皮质类固醇和MABA。

[0108] 在一些实施方案中,可吸入干粒子和可吸入干粉剂可以含有破坏和/或消散生物膜的药剂。促进对生物膜的破坏和/或消散的药剂的合适实例包括特定氨基酸立体异构体,例如D-亮氨酸、D-甲硫氨酸、D-酪氨酸、D-色氨酸等。(Kolodkin-Gal, I., D.Romero等, “D-amino acids trigger biofilm disassembly.” Science 328 (5978):627-629.) 举例来说,含有亮氨酸的本文所述的干粉剂中的全部或部分亮氨酸可以是D-亮氨酸。

[0109] 合适的粘液活性剂或粘液溶解剂的实例包括MUC5AC和MUC5B粘蛋白、DNA酶、N-乙酰半胱氨酸(NAC)、半胱氨酸、谷胺基硫前驱物(nacystelyn)、链道酶 α 、凝溶胶蛋白、肝素、硫酸肝素、P2Y2激动剂(例如UTP、INS365)、奈多罗米钠(nedocromil sodium)、高渗盐水以及甘露醇。

[0110] 合适的表面活性剂包括L- α -磷脂酰胆碱二棕榈酰基(“DPPC”)、二磷脂酰甘油(DPPG)、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸-L-丝氨酸(DPPS)、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DSPC)、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(DSPE)、1-棕榈酰基-2-油酰磷脂酰基胆碱(POPC)、脂肪醇、聚氧化乙烯-9-月桂基醚、表面活性脂肪酸、失水山梨糖醇三油酸酯(Span 85)、甘胆酸盐、表面活性素、泊洛沙姆(poloxamer)、失水山梨糖醇脂肪酸酯、泰

洛沙泊 (tyloxapol)、磷脂以及烷基化糖。

[0111] 如果需要的话,可吸入干粒子和可吸入干粉剂可以含有抗生素。抗生素可以适合于治疗任何所需的细菌感染。含有抗生素的可吸入干粒子和可吸入干粉剂可以用于减少感染在患者体内或在患者之间播散。举例来说,用于治疗细菌性肺炎或VAT的可吸入干粒子和可吸入干粉剂可以进一步包含抗生素,如大环内酯 (macrolide) (例如阿奇霉素 (azithromycin)、克拉霉素 (clarithromycin) 以及红霉素 (erythromycin))、四环素 (tetracycline) (例如多西环素 (doxycycline)、替加环素 (tigecycline))、氟喹啉酮 (例如吉米沙星 (gemifloxacin)、左氧氟沙星、环丙沙星以及莫西沙星 (moxifloxacin))、头孢菌素 (cephalosporin) (例如头孢曲松 (ceftriaxone)、头孢噻肟 (cefotaxime)、头孢他啶 (ceftazidime)、头孢吡肟 (cefepime)); 青霉素 (penicillin) (例如阿莫西林 (amoxicillin)、阿莫西林和克拉维酸钾、氨苄西林 (ampicillin)、哌拉西林 (piperacillin) 以及替卡西林 (ticarcillin)), 任选地与 β -内酰胺酶抑制剂 (例如舒巴坦 (sulbactam)、他佐巴坦 (tazobactam) 以及克拉维酸 (clavulanic acid)) 联用,如氨苄西林-舒巴坦、哌拉西林-他佐巴坦以及替卡西林和克拉维酸钾; 氨基糖苷 (例如氨丁卡霉素 (amikacin)、阿贝卡星 (arbekacin)、庆大霉素 (gentamicin)、卡那霉素 (kanamycin)、新霉素 (neomycin)、奈替米星 (netilmicin)、巴龙霉素 (paromomycin)、红链霉素 (rhodostreptomycin)、链霉素 (streptomycin)、妥布霉素以及安普霉素 (apramycin))、青霉烯 (penem) 或碳青霉烯 (carbapenem) (例如多利培南 (doripenem)、厄他培南 (ertapenem)、亚胺培南 (imipenem) 以及美罗培南 (meropenem))、单酰胺菌素 (monobactam) (例如氨曲南 (aztreonam))、噁唑烷酮 (oxazolidinone) (例如利奈唑胺 (linezolid))、万古霉素 (vancomycin)、糖肽抗生素 (例如特拉万星 (telavancin))、结核-分枝杆菌抗生素等。

[0112] 如果需要的话,可吸入干粒子和可吸入干粉剂可以含有用于治疗分枝杆菌感染,如结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 感染的药剂。适合于治疗分枝杆菌 (例如结核分枝杆菌) 感染的药剂包括氨基糖苷 (例如卷曲霉素 (capreomycin)、卡那霉素、链霉素)、氟喹啉酮 (例如环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星 (moxifloxacin))、异烟肼 (isoniazid) 和异烟肼类似物 (例如乙硫异烟胺 (ethionamide))、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 (protionamide)、利福平 (rifampin) 等。

[0113] 如果需要的话,可吸入干粒子和可吸入干粉剂可以含有合适的抗病毒剂,如奥司他韦 (oseltamivir)、扎那米韦 (zanamavir)、金刚烷胺 (amantidine)、金刚烷乙胺 (rimantadine)、利巴韦林 (ribavirin)、丙氧鸟苷 (gancyclovir)、缬更昔洛韦 (valgancyclovir)、膦甲酸钠 (foscavir)、Cytogam® (巨细胞病毒免疫球蛋白)、普乐康尼 (pleconaril)、芦平曲韦 (rupintrivir)、帕利珠单抗 (palivizumab)、莫维珠单抗 (motavizumab)、阿糖胞苷 (cytarabine)、二十二烷醇、地诺替韦 (denotivir)、西多福韦 (cidofovir) 以及阿昔洛韦 (acyclovir)。可吸入干粒子和可吸入干粉剂可以含有合适的抗流感剂,如扎那米韦 (zanamivir)、奥司他韦、金刚烷胺或金刚烷乙胺。

[0114] 合适的抗组胺剂包括氯马斯汀 (clemastine)、氮卓斯汀 (asalastine)、氯雷他定 (loratadine)、非索非那定 (fexofenadine) 等。

[0115] 合适的止咳剂包括苯佐那酯 (benzonatate)、苯丙哌林 (benproperine)、氯丁替诺 (clobutinal)、苯海拉明 (diphenhydramine)、右美沙芬 (dextromethorphan)、双甲乙基萘

磺酸(dibunate)、非屈酯(fedrilate)、海罂粟碱(glaucine)、奥索拉明(oxalamine)、二乙哌啶二酮(piperidione)、类罂粟碱(opiod) (如可待因(codeine))等。

[0116] 合适的支气管扩张剂包括短效 β_2 激动剂、长效 β_2 激动剂(LABA)、长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)、LABA和LAMA的组合、甲基黄嘌呤(methylxanthine)、短效抗胆碱能剂(也可以被称为短效抗毒蕈碱剂)、长效支气管扩张剂等。

[0117] 另一类支气管扩张剂是毒蕈碱拮抗剂- β_2 激动剂(MABA)。这些是包括典型地由接头连接的 β -激动剂和毒蕈碱拮抗剂(例如M3毒蕈碱拮抗剂)的双功能分子。

[0118] 合适的短效 β_2 激动剂包括沙丁胺醇、肾上腺素、吡布特罗(pirbuterol)、左旋沙丁胺醇(levabuterol)、异丙喘宁(metaproteronol)、迈斯艾尔(maxair)等。短效 β_2 激动剂和抗胆碱能剂的组合是沙丁胺醇和异丙托溴铵(ipatropium bromide) (**Combivent**[®]; Boehringer Ingelheim)。

[0119] 硫酸沙丁胺醇制剂(也被称为舒喘灵(salbutamol))的实例包括因斯普瑞(Inspiryl) (AstraZeneca Plc)、舒喘灵SANDOZ (Sanofi-Aventis)、艾斯玛索肺部释药粉雾剂(Asmasal clickhaler) (Vectura Group Plc.)、**Ventolin**[®] (GlaxoSmithKline Plc)、舒喘灵GLAND (GlaxoSmithKline Plc)、**Airomir**[®] (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.)、ProAir HFA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.)、萨拉莫醇(Salamol) (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.)、因派醇(Ipramol) (Teva Pharmaceutical Industries Ltd)、硫酸沙丁胺醇TEVA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd)等。肾上腺素的实例包括肾上腺素Mist KING (King Pharmaceuticals, Inc.)等。呈乙酸吡布特罗形式的吡布特罗的实例包括**Maxair**[®] (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.)等。左旋沙丁胺醇的实例包括**Xopenex**[®] (Sepracor或Dainippon Sumitomo)等。呈硫酸异丙喘宁形式的异丙喘宁制剂的实例包括**Alupent**[®] (Boehringer Ingelheim GmbH)等。

[0120] 合适的LABA包括沙美特罗、福莫特罗和异构体(例如阿福特罗(arformoterol))、克伦特罗(clenbuterol)、妥洛特罗(tulobuterol)、维兰特罗(vilanterol) (GSK642444, 也被称为Revolair[™])、茚达特罗(indacaterol)、卡莫特罗(carmoterol)、异丙肾上腺素(isoproterenol)、丙卡特罗(procaterol)、班布特罗(bambuterol)、米维特罗(milveterol)、奥达特罗(olodaterol)、AZD3199 (AstraZeneca)等。

[0121] 沙美特罗制剂的实例包括昔萘酸沙美特罗如**Serevent**[®] (GlaxoSmithKline Plc)、沙美特罗如Inspir (Laboratorios Almirall, S.A.)、**Advair**[®] HFA (GlaxoSmithKline PLC)、Advair**Diskus**[®] (GlaxoSmithKline PLC, Theravance Inc)、普拉文特(Plusvent) (Laboratorios Almirall, S.A.)、VR315 (Novartis, Vectura Group PLC)等。福莫特罗和异构体(例如阿福特罗)的实例包括福斯特(Foster) (Chiesi Farmaceutici S.p.A)、阿替莫斯(Atimos) (Chiesi Farmaceutici S.p.A, Nycomed International Management)、**Flutiform**[®] (Abbott Laboratories, SkyePharma PLC)、MFF258 (Novartis AG)、福莫特罗肺部释药粉雾剂(Vectura Group PLC)、福莫特罗HFA (SkyePharma PLC)、**Oxis**[®] (Astrazeneca PLC)、Oxis pMDI (Astrazeneca)、**Foradil**[®] Aerolizer (Novartis, Schering-Plough Corp、

Merck)、**Foradil**[®] Certihaler (Novartis、SkyePharma PLC)、**Symbicort**[®] (AstraZeneca)、VR632 (Novartis AG、Sandoz International GmbH)、MFF258 (Merck&Co Inc、Novartis AG)、**Alvesco**[®] Combo (Nycomed International Management GmbH、Sanofi-Aventis、Sepracor Inc)、糠酸莫米松 (Mometasone furoate) (Schering-Plough Corp) 等。克伦特罗的实例包括 **Ventipulmin**[®] (Boehringer Ingelheim) 等。妥洛特罗的实例包括妥洛特罗贴剂 (Hokunalin Tape) (Abbott Japan Co., Ltd.、Maruho Co., Ltd.) 等。维兰特罗的实例包括 **Revolair**[™] (GlaxoSmithKline PLC)、GSK64244 (GlaxoSmithKline PLC) 等。茚达特罗的实例包括 QAB149 (Novartis AG、SkyePharma PLC)、QMF149 (Merck&Co Inc) 等。卡莫特罗的实例包括 CHF4226 (Chiese Farmaceutici S.p.A.、Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)、CHF5188 (Chiesi Farmaceutici S.p.A) 等。硫酸异丙肾上腺素的实例包括奥尔德林 (Aludrin) (Boehringer Ingelheim GmbH) 等。丙卡特罗的实例包括美喘清 (Meptin) 肺部释药粉雾剂 (Vectura Group PLC) 等。班布特罗的实例包括帮备 (Bambec) (AstraZeneca PLC) 等。米维特罗的实例包括 GSK159797C (GlaxoSmithKline PLC)、TD3327 (Theravance Inc) 等。奥达特罗的实例包括 BI1744CL (Boehringer Ingelheim GmbH) 等。其它 LABA 包括 Almirall-LAS100977 (Laboratorios Almirall, S.A.) 和 UK-503590 (Pfizer)。

[0122] LAMA 的实例包括噻托溴铵 (Spiriva)、曲司氯铵 (trospium chloride)、格隆溴铵、阿地溴铵 (aclidinium)、异丙托溴铵、达罗溴铵 (darotropium) 等。

[0123] 噻托溴铵制剂的实例包括 **Spiriva**[®] (Boehringer-Ingelheim、Pfizer) 等。格隆溴铵的实例包括 **Robinul**[®] (Wyeth-Ayerst)、**Robinul**[®] Forte (Wyeth-Ayerst)、NVA237 (Novartis) 等。阿地溴铵的实例包括 **Eklira**[®] (Forest Laboratories、Almirall) 等。达罗溴铵的实例包括 GSK233705 (GlaxoSmithKline PLC)。其它 LAMA 的实例包括 BEA2180BR (Boehringer-Ingelheim)、Ba 679BR (Boehringer-Ingelheim)、GSK573719 (GlaxoSmithKline PLC)、GSK1160724 (GlaxoSmithKline PLC 和 Theravance)、GSK704838 (GlaxoSmithKline PLC)、QAT370 (Novartis)、QAX028 (Novartis)、AZD8683 (AstraZeneca) 以及 TD-4208 (Theravance)。

[0124] LABA 和 LAMA 的组合的实例包括茚达特罗和格隆溴铵、福莫特罗和格隆溴铵、茚达特罗和噻托溴铵、奥达特罗和噻托溴铵、福莫特罗和噻托溴铵、维兰特罗和 LAMA 等。福莫特罗与格隆溴铵的组合的实例包括 PT003 (Pearl Therapeutics) 等。奥达特罗与噻托溴铵的组合的实例包括 BI1744 和思力华 (Spiriva) (Boehringer Ingelheim) 等。维兰特罗与 LAMA 的组合的实例包括 GSK573719 和 GSK642444 (GlaxoSmithKline PLC) 等。LABA 和 LAMA 的另一个实例是维兰特罗和 Anoro Ellipta 茚地氯铵 (umeclidinium bromide) (GlaxoSmithKline PLC 和 Theravance Inc.)。

[0125] 茚达特罗与格隆溴铵的组合的实例包括 QVA149A (Novartis) 等。

[0126] 甲基黄嘌呤的实例包括氨茶碱 (aminophylline)、麻黄素 (ephedrine)、茶叶碱 (theophylline)、胆茶碱 (oxtriphylline) 等。

[0127] 氨茶碱制剂的实例包括氨茶碱 BOEHRINGER (Boehringer Ingelheim GmbH) 等。麻黄素的实例包括 **Bronkaid**[®] (Bayer AG)、布罗雷特 (Broncholate) (Sanofi-Aventis)、

Primatenc[®] (Wyeth)、**Tedral SA**[®]、麦雷斯 (Marax) (Pfizer Inc) 等。茶叶碱的实例包括奥福灵 (Euphyllin) (Nycomed International Management GmbH)、Theo-dur (Pfizer Inc、Teva Pharmaceutical Industries Ltd) 等。胆茶碱的实例包括 **Choledyl SA** (Pfizer Inc) 等。

[0128] 短效抗胆碱能剂的实例包括异丙托溴铵和氧托溴铵 (oxitropium bromide)。

[0129] 异丙托溴铵制剂的实例包括 **Atrovent**[®] / 艾普文特 (Apovent) / 因派托普 (Inpratropio) (Boehringer Ingelheim GmbH)、印派莫 (Ipramol) (Teva Pharmaceutical Industries Ltd) 等。氧托溴铵的实例包括奥斯文特 (Oxivent) (Boehringer Ingelheim GmbH) 等。

[0130] 合适的抗炎剂包括白细胞三烯抑制剂、磷酸二酯酶4 (PDE4) 抑制剂、其它抗炎剂等。

[0131] 合适的白细胞三烯抑制剂包括孟鲁司特制剂 (半胱氨酰白细胞三烯抑制剂)、马鲁司特 (masilukast)、扎鲁司特 (zafirleukast) (白细胞三烯D4和E4受体抑制剂)、普鲁司特 (pranlukast)、齐留通 (zileuton) (5-脂氧合酶抑制剂)、GSK256066 (GlaxoSmithKline PLC) 等。

[0132] 孟鲁司特 (半胱氨酰白细胞三烯抑制剂) 的实例包括 **Singulair**[®] (Merck&Co Inc)、氯雷他定、孟鲁司特钠 SCHERING (Schering-Plough Corp)、MK0476C (Merck&Co Inc) 等。马鲁司特的实例包括 MCC847 (AstraZeneca PLC) 等。扎鲁司特 (白细胞三烯D4和E4受体抑制剂) 的实例包括 **Accolate**[®] (AstraZeneca PLC) 等。普鲁司特的实例包括艾莱尔 (Azlaire) (Schering-Plough Corp)。齐留通 (5-L0) 的实例包括 **Zyflo**[®] (Abbott Laboratories)、**Zyflo CR**[®] (Abbott Laboratories、SkyePharma PLC)、齐留通 ABBOTT LABS (Abbott Laboratories) 等。

[0133] 合适的PDE4抑制剂包括西洛司特 (cilomilast)、罗氟司特 (roflumilast)、奥米司特 (oglemilast)、妥非司特 (tofimilast)、阿罗茶碱 (arofylline) (Almirall) 等。

[0134] 西洛司特制剂的实例包括阿瑞弗洛 (Ariflo) (GlaxoSmithKline PLC) 等。罗氟司特的实例包括 **Daxas**[®] (Nycomed International Management GmbH、Pfizer Inc)、APTA2217 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation) 等。奥米司特的实例包括 GRC3886 (Forest Laboratories Inc) 等。妥非司特的实例包括妥非司特 PFIZER INC (Pfizer Inc) 等。

[0135] 其它抗炎剂包括奥马珠单抗 (omalizumab) (抗IgE免疫球蛋白, Daiichi Sankyo Company, Limited)、佐来尔 (Zolair) (抗IgE免疫球蛋白, Genentech Inc、Novartis AG、Roche Holding Ltd)、索尔法 (Solfa) (LTD4拮抗剂和磷酸二酯酶抑制剂, Takeda Pharmaceutical Company Limited)、IL-13和IL-13受体抑制剂 (如AMG-317、MILR1444A、CAT-354、QAX576、IMA-638、安芦珠单抗 (Anrukizumab)、IMA-026、MK-6105、DOM-0910等)、IL-4和IL-4受体抑制剂 (如匹曲凯纳 (Pitrakinra)、AER-003、AIR-645、APG-201、DOM-0919等)、IL-1抑制剂 (如卡那单抗 (canakinumab))、CRTh2受体拮抗剂 (如AZD1981 (CRTh2受体拮抗剂, AstraZeneca))、中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂 (如AZD9668 (中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂, 来自AstraZeneca))、P38有丝分裂原活化蛋白激酶抑制剂 (例如GW856553X洛吡莫德 (Losmapimod)、GSK681323、GSK 856553和GSK610677 (均是P38激酶抑制剂,

GlaxoSmithKline PLC) 以及PH-797804 (p38激酶抑制剂;Pfizer))、阿罗茶碱LAB ALMIRALL (PDE-4抑制剂,Laboratorios Almirall,S.A.)、ABT761 (5-L0抑制剂,Abbott Laboratories)、**Zyflo**[®] (5-L0抑制剂,Abbott Laboratories)、BT061 (抗CD4mAb,Boehringer Ingelheim GmbH)、BIBW 2948BS (map激酶抑制剂)、科勒斯(Corus) (用于减少嗜酸性粒细胞的吸入型利多卡因(lidocaine),Gilead Sciences Inc)、**Prograf**[®] (IL-2介导的T细胞活化抑制剂,Astellas Pharma)、百莫斯姆斯(Bimosiamose) PFIZER INC (选择素抑制剂,Pfizer Inc)、R411 ($\alpha 4\beta 1/\alpha 4\beta 7$ 整合素拮抗剂,Roche Holdings Ltd)、**Tilade**[®] (炎症介质抑制剂,Sanofi-Aventis)、**Orenica**[®] (T细胞共刺激抑制剂,Bristol-Myers Squibb Company)、**Soliris**[®] (抗C5,Alexion Pharmaceuticals Inc)、**Entorken**[®] (Farmacija d.o.o.)、**Excellair**[®] (Syk激酶siRNA,ZaBeCor Pharmaceuticals、Baxter International Inc)、KB003 (抗GMCSF mAb,KaloBios Pharmaceuticals);色甘酸钠(抑制肥大细胞介质释放):色甘酸钠BOEHRINGER (Boehringer Ingelheim GmbH)、色甘酸钠TEVA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd)、英泰(Intal) (Sanofi-Aventis);BI1744CL (奥达特醇(olodaterol) (β -2-肾上腺素受体拮抗剂) 和噻托溴铵,Boehringer Ingelheim GmbH)、NF κ -B抑制剂、CXCR2拮抗剂、HLE抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂等。

[0136] 抗炎剂还包括抑制/减少炎症分子的细胞信号转导的化合物,所述炎症分子如细胞因子(例如IL-1、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-13、IL-18、IL-25、IFN- α 、IFN- β 以及其它细胞因子)、CC趋化因子CCL-1-CCL28(其中一些也被称为例如MCP-1、CCL2、RANTES)、CXC趋化因子CXCL1-CXCL17(其中一些也被称为例如IL-8、MIP-2)、CXCR2、生长因子(例如GM-CSF、NGF、SCF、TGF- β 、EGF、VEGF以及其它生长因子)和/或它们的对应受体。

[0137] 上述抗炎拮抗剂/抑制剂的一些实例包括ABN912 (MCP-1/CCL2,Novartis AG)、AMG761 (CCR4,Amgen Inc)、**Enbrel**[®] (TNF,Amgen Inc、Wyeth)、huMAb OX40L GENENTECH (TNF超家族,Genentech Inc、AstraZeneca PLC)、R4930 (TNF超家族,Roche Holding Ltd)、SB683699/氟特拉斯特(Firategrast) (VLA4,GlaxoSmithKline PLC)、CNT0148 (TNF α ,Centocor,Inc、Johnson&Johnson、Schering-Plough Corp);卡那单抗(IL-1 β ,Novartis);伊拉帕泛(Israpafant) MITSUBISHI (PAF/IL-5,Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation);IL-4和IL-4受体拮抗剂/抑制剂:AMG317 (Amgen Inc)、BAY169996 (Bayer AG)、AER-003 (Aerovance)、APG-201 (Apogenix);IL-5和IL-5受体拮抗剂/抑制剂:MEDI563 (AstraZeneca PLC、MedImmune,Inc)、**Bosatria**[®] (GlaxoSmithKline PLC)、**Cinquil**[®] (Ception Therapeutic)、TMC120B (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)、博萨曲(Bosatria) (GlaxoSmithKline PLC)、瑞利珠单抗(Reslizumab) SCHERING (Schering-Plough Corp);MEDI528 (IL-9,AstraZeneca、MedImmune,Inc);IL-13和IL-13受体拮抗剂/抑制剂:TNX650GENENTECH (Genentech)、CAT-354 (AstraZeneca PLC、MedImmune)、AMG-317 (Takeda Pharmaceutical Company Limited)、MK6105 (Merck&Co Inc)、IMA-026 (Wyeth)、IMA-638 安芦珠单抗(Wyeth)、MILR1444A/来金珠单抗(Lebrikizumab) (Genentech)、QAX576 (Novartis)、CNT0-607 (Centocor)、MK-6105 (Merck、CSL);双重IL-4和IL-13抑制剂:AIR645/ISIS369645 (ISIS Altair)、DOM-0910 (GlaxoSmithKline、Domantis)、曲凯纳/

AER001/Aerovant™ (Aerovance Inc)、AMG-317 (Amgen) 等。CXCR2拮抗剂包括例如来帕瑞新 (Reparixin) (Dompe S.P.A.)、DF2162 (Dompe S.P.A.)、AZ-10397767 (AstraZeneca)、SB656933 (GlaxoSmithKline PLC)、SB332235 (GlaxoSmithKline PLC)、SB468477 (GlaxoSmithKline PLC) 以及SCH527123 (Schering-Plough Corp)。

[0138] 合适的类固醇包括皮质类固醇、皮质类固醇和LABA的组合、皮质类固醇和LAMA的组合、皮质类固醇、LABA以及LAMA的组合等。在本发明的一个优选的方面,皮质类固醇与MABA组合。

[0139] 合适的皮质类固醇包括布地奈德 (budesonide)、氟替卡松、氟尼缩松 (flunisolide)、曲安西龙 (triamcinolone)、倍氯米松 (beclomethasone)、莫米松、环索奈德 (ciclesonide)、地塞米松 (dexamethasone) 等。

[0140] 布地奈德制剂的实例包括 **Captisol-Enabled**® 雾化用布地奈德溶液 (AstraZeneca PLC)、**Pulmicort**® (AstraZeneca PLC)、**Pulmicort**® Flexhaler (AstraZeneca Plc)、**Pulmicort**® HFA-MDI (AstraZeneca PLC)、**Pulmicort Respules**® (AstraZeneca PLC)、英福美 (Inflammid) (Boehringer Ingelheim GmbH)、**Pulmicort**® HFA-MDI (SkyePharma PLC)、单位剂量布地奈德ASTRAZENECA (AstraZeneca PLC)、布地奈德莫杜雷特 (Modulite) (Chiesi Farmaceutici S.p.A)、CHF5188 (Chiesi Farmaceutici S.p.A)、布地奈德ABBOTT LABS (Abbott Laboratories)、布地奈德肺部释药粉雾剂 (Vectura Group PLC)、米氟奈得 (Miflonide) (Novartis AG)、夏唯新 (Xavin) (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.)、布地奈德TEVA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.)、**Symbicort**® (AstraZeneca K.K.、AstraZeneca PLC)、VR632 (Novartis AG、Sandoz International GmbH) 等。

[0141] 丙酸氟替卡松制剂的实例包括辅舒酮 (Flixotide Evohaler) (GlaxoSmithKline PLC)、辅舒良 (Flixotide Nebules) (GlaxoSmithKline Plc)、**Flovent**® (GlaxoSmithKline Plc)、**Flovent**® Diskus (GlaxoSmithKline PLC)、**Flovent**® HFA (GlaxoSmithKline PLC)、**Flovent**® Rotadisk (GlaxoSmithKline PLC)、**Advair**® HFA (GlaxoSmithKline PLC、Theravance Inc)、**AdvairDiskus**® (GlaxoSmithKline PLC、Theravance Inc.)、VR315 (Novartis AG、Vectura Group PLC、Sandoz International GmbH) 等。氟替卡松的其它制剂包括氟替卡松,如氟松诺 (Flusonal) (Laboratorios Almirall,S.A.);糠酸氟替卡松,如GW685698 (GlaxoSmithKline PLC、Thervance Inc.)、普拉文特 (Laboratorios Almirall,S.A.)、**Flutiform**® (Abbott Laboratories、SkyePharma PLC) 等。

[0142] 氟尼缩松制剂的实例包括 **Aerobid**® (Forest Laboratories Inc)、**Aerospan**® (Forest Laboratories Inc) 等。曲安西龙的实例包括曲安西龙ABBOTT LABS (Abbott Laboratories)、**Azmacort**® (Abbott Laboratories、Sanofi-Aventis) 等。二丙酸倍氯米松的实例包括倍氯文特 (Beclovent) (GlaxoSmithKline PLC)、**QVAR**® (Johnson&Johnson、Schering-Plough Corp、Teva Pharmaceutucial Industries Ltd)、艾玛倍特 (Asmabec) 肺部释药粉雾剂 (Vectura Group PLC)、倍氯米松TEVA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd)、韦瑟瑞尔 (Vanceril) (Schering-Plough Corp)、BDP莫杜雷特 (Chiesi Farmaceutici

S.p.A.)、克雷内尔 (Clenil) (Chiesi Farmaceutici S.p.A)、二丙酸倍氯米松TEVA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd) 等。莫米松的实例包括QAB149糠酸莫米松 (Schering-Plough Corp)、QMF149 (Novartis AG)、反丁烯二酸福莫特罗、糠酸莫米松 (Schering-Plough Corp)、MFF258 (Novartis AG、Merck&Co Inc)、**Asmanex**[®] Twisthaler (Schering-Plough Corp) 等。环索奈德的实例包括 **Alvesco**[®] (Nycomed International Management GmbH、Sepracor、Sanofi-Aventis、Tejin Pharma Limited)、**Alvesco**[®] Combo (Nycomed International Management GmbH、Sanofi-Aventis)、**Alvesco**[®] HFA (Nycomed International Management GmbH、Sepracor Inc) 等。地塞米松的实例包括 **DexPak**[®] (Merck) **Decadron**[®] (Merck)、阿恩考特 (Adrenocot)、CPC-Cort-D、地卡杰特-10 (Decaject-10)、索鲁雷斯 (Solurex) 等。其它皮质类固醇包括艾泼诺酯 (Etiprednol dicloacetate) TEVA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd) 等。

[0143] 其它皮质类固醇包括TPI 1020 (Topigen Pharmaceuticals)、GSK685698 (也被称为糠酸氟替卡松) (GlaxoSmithKline PLC) 以及GSK870086 (糖皮质激素激动剂; GlaxoSmithKline PLC)。

[0144] 皮质类固醇和LABA的组合包括沙美特罗和氟替卡松、福莫特罗和布地奈德、福莫特罗和氟替卡松、福莫特罗和莫米松、茛达特罗和莫米松、维兰特罗和糠酸氟替卡松、福莫特罗和环索奈德等。

[0145] 沙美特罗和氟替卡松的实例包括普拉文特 (Laboratorios Almirall, S.A.)、**Advair**[®] HFA (GlaxoSmithKline PLC)、**Advair**[®] Diskus (GlaxoSmithKline PLC、Theravance Inc)、VR315 (Novartis AG、Vectura Group PLC、Sandoz International GmbH) 等。福莫特罗和布地奈德的实例包括 **Symbicort**[®] (AstraZeneca PLC)、VR632 (Novartis AG、Vectura Group PLC) 等。维兰特罗和氟替卡松的实例包括GSK642444和氟替卡松等。福莫特罗和氟替卡松的实例包括 **Flutiform**[®] (Abbott Laboratories、SkyePharma PLC) 等。福莫特罗和莫米松的实例包括 **Dulera**[®]/MFF258 (Novartis AG、Merck&Co Inc) 等。茛达特罗和莫米松的实例包括QAB149糠酸莫米松 (Schering-Plough Corp)、QMF149 (Novartis AG) 等。皮质类固醇与LAMA的组合包括氟替卡松和噻托溴铵、布地奈德和噻托溴铵、莫米松和噻托溴铵、沙美特罗和噻托溴铵、福莫特罗和噻托溴铵、茛达特罗和噻托溴铵、维兰特罗和噻托溴铵等。维兰特罗和糠酸氟替卡松的实例包括 **Revolair**[®] (GSK642444和GSK685698; GlaxoSmithKline PLC) 等。福莫特罗和环索奈德的实例是福莫特罗和环索奈德 (Forest/Nycomed) 等。皮质类固醇与LAMA和LABA的组合包括例如氟替卡松和沙美特罗及噻托溴铵。

[0146] 其它抗哮喘分子包括:ARD111421 (VIP激动剂, AstraZeneca PLC)、AVE0547 (抗炎剂, Sanofi-Aventis)、AVE0675 (TLR激动剂, Pfizer、Sanofi-Aventis)、AVE0950 (Syk抑制剂, Sanofi-Aventis)、AVE5883 (NK1/NK2拮抗剂, Sanofi-Aventis)、AVE8923 (类胰蛋白酶 β 抑制剂, Sanofi-Aventis)、CGS21680 (腺苷A2A受体激动剂, Novartis AG)、ATL844 (A2B受体拮抗剂, Novartis AG)、BAY443428 (类胰蛋白酶抑制剂, Bayer AG)、CHF5407 (M3受体抑制剂, Chiesi Farmaceutici S.p.A.)、CPLA2抑制剂WYETH (CPLA2抑制剂, Wyeth)、IMA-638

(IL-13拮抗剂,Wyeth)、LAS100977 (LABA,Laboratorios Almirall,S.A.)、MABA (M3和 β -2受体拮抗剂,Chiesi Farmaceutici S.p.A.)、R1671 (mAb,Roche Holding Ltd)、CS003 (神经激肽受体拮抗剂,Daiichi Sankyo Company,Limited)、DPC168 (CCR拮抗剂,Bristol-Myers Squibb)、E26 (抗IgE,Genentech Inc)、HAE1 (Genentech)、IgE抑制剂AMGEN (Amgen Inc)、AMG853 (CRTH2和D2受体拮抗剂,Amgen)、IPL576092 (LSAID,Sanofi-Aventis)、EPI2010 (反义腺苷1,Chiesi Farmaceutici S.p.A.)、CHF5480 (PDE-4抑制剂,Chiesi Farmaceutici S.p.A.)、KI04204 (皮质类固醇,Abbott Laboratories)、SVT47060 (Laboratorios Salvat,S.A.)、VML530 (白细胞三烯合成抑制剂,Abbott Laboratories)、LAS35201 (M3受体拮抗剂,Laboratorios Almirall,S.A.)、MCC847 (D4受体拮抗剂,Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)、MEM1414 (PDE-4抑制剂,Roche)、TA270 (5-LO抑制剂,Chugai Pharmaceutical Co Ltd)、TAK661 (嗜酸性粒细胞趋化抑制剂,Takeda Pharmaceutical Company Limited)、TBC4746 (VLA-4拮抗剂,Schering-Plough Corp)、VR694 (Vectura Group PLC)、PLD177 (类固醇,Vectura Group PLC)、KI03219 (皮质类固醇+LABA,Abbott Laboratories)、AMG009 (Amgen Inc)、AMG853 (D2受体拮抗剂,Amgen Inc) ;

[0147] AstraZeneca PLC:AZD1744 (CCR3/组胺-1受体拮抗剂)、AZD1419 (TLR9激动剂)、肥大细胞抑制剂ASTRAZENECA、AZD3778 (CCR拮抗剂)、DSP3025 (TLR7激动剂)、AZD1981 (CRTh2受体拮抗剂)、AZD5985 (CRTh2拮抗剂)、AZD8075 (CRTh2拮抗剂)、AZD1678、AZD2098、AZD2392、AZD3825、AZD8848、AZD9215、ZD2138 (5-LO抑制剂)、AZD3199 (LABA) ;AZD2423 (CCR2b拮抗剂) ;AZD5069 (CXCR2拮抗剂) ;AZD5423 (选择性糖皮质激素受体激动剂 (SEGRA)) ;AZD7594;AZD2115。

[0148] GlaxoSmithKline PLC:GW328267 (腺苷A2受体激动剂)、GW559090 (α 4整合素拮抗剂)、GSK679586 (mAb)、GSK597901 (肾上腺素能 β 2激动剂)、AM103 (5-LO抑制剂)、GSK256006 (PDE4抑制剂)、GSK256066、GW842470 (PDE-4抑制剂)、GSK870086 (糖皮质激素激动剂)、GSK159802 (LABA)、GSK256066 (PDE-4抑制剂)、GSK642444 (维兰特罗、LABA、肾上腺素能 β 2激动剂)、GSK685698 (ICS、糠酸氟替卡松)、**Revolair[®]** (GSK64244/维兰特罗和GSK685698/糠酸氟替卡松)、GSK799943 (皮质类固醇)、GSK573719 (mAChR拮抗剂)、GSK2245840 (SIRT1活化剂) ;美泊利单抗 (Mepolizumab) (抗IL-5mAb) ;以及GSK573719 (LAMA) 和GSK573719 (LAMA) 以及维兰特罗 (LABA) ;

[0149] Pfizer Inc:PF3526299、PF3893787、PF4191834 (FLAP拮抗剂)、PF610355 (肾上腺素能 β 2激动剂)、CP664511 (α 4 β 1/VCAM-1相互作用抑制剂)、CP609643 (α 4 β 1/VCAM-1相互作用抑制剂)、CP690550 (JAK3抑制剂)、SAR21609 (TLR9激动剂)、AVE7279 (Th1转换)、TBC4746 (VLA-4拮抗剂) ;R343 (IgE受体信号转导抑制剂)、SEP42960 (腺苷A3拮抗剂) ;

[0150] Sanofi-Aventis:MLN6095 (CrTH2抑制剂)、SAR137272 (A3拮抗剂)、SAR21609 (TLR9激动剂)、SAR389644 (DP1受体拮抗剂)、SAR398171 (CRTH2拮抗剂)、SSR161421 (腺苷A3受体拮抗剂) ;

[0151] Merck&Co Inc:MK0633、MK0633、MK0591 (5-LO抑制剂)、MK886 (白细胞三烯抑制剂)、BI01211 (VLA-4拮抗剂) ;Novartis AG:QAE397 (长效皮质类固醇)、QAK423、QAN747、QAP642 (CCR3拮抗剂)、QAX935 (TLR9激动剂)、NVA237 (LAMA) 。

[0152] 治疗剂还可以选自瞬时受体电位 (TRP) 通道激动剂。在某些实施方案中,TRP激动

剂是TRPC、TRPV、TRPM和/或TRPA1亚族激动剂。在一些实施方案中,TRP通道激动剂选自TRPV2、TRPV3、TRPV4、TRPC6、TRPM6和/或TRPA1激动剂。合适的TRP通道激动剂可以选自异硫氰酸烯丙酯(AITC)、异硫氰酸苯甲酯(BITC)、异硫氰酸苯酯、异硫氰酸异丙酯、异硫氰酸甲酯、二烯丙基二硫化物、丙烯醛(2-丙烯醛)、双硫仑(disulfiram)(Antabuse®)、法呢基硫代水杨酸(FTS)、法呢基硫代乙酸(FTA)、氯登妥因(chlodantoin)(Sporostacin®,局部杀真菌剂)、(15-d-PGJ2)、5,8,11,14-花生四烯酸(ETYA)、二苯并氮杂卓、甲灭酸(mefenamic acid)、氟比洛芬(fluribiprofen)、酮洛芬(keoprofen)、双氯芬酸(diclofenac)、吲哚美辛(indomethacin)、SC炔炔(SCA)、戊烯醛、芥子油炔炔(MOA)、碘乙酰胺、碘乙酰胺炔炔、(2-氨基乙基)甲烷硫代磺酸酯(MTSEA)、4-羟基-2-壬烯醛(HNE)、4-羟基己烯醛(HHE)、2-氯苯亚甲基丙二腈、N-氯甲苯磺酰胺(氯胺-T)、甲醛、异氟烷、异维白乳菇醛(isovelleral)、过氧化氢、URB597、硫代亚磺酸酯、蒜素(一种特殊的硫代亚磺酸酯)、氟灭酸(flufenamic acid)、尼氟灭酸(niflumic acid)、香芹酚、丁香酚、薄荷醇、姜醇、依色林(icilin)、水杨酸甲酯、花生四烯酸、肉桂醛、超级肉桂醛、四氢大麻酚(THC或 Δ^9 -THC)、大麻二酚(CBD)、大麻环萜酚(CBC)、大麻萜酚(CBG)、THC酸(THC-A)、CBD酸(CBD-A)、化合物1(AMG5445)、4-甲基-N-[2,2,2-三氯-1-(4-氯苯硫基)乙基]苯甲酰胺、N-[2,2,2-三氯-1-(4-氯苯硫基)乙基]乙酰胺、AMG9090、AMG5445、1-油酰基-2-乙酰基-sn-甘油(OAG)、碳酰胆碱、二酰基甘油(DAG)、1,2-二癸酰基甘油、氟灭酸酯/氟灭酸、尼氟灭酸酯/尼氟灭酸、贯叶金丝桃素(hyperforin)、硼酸2-氨基乙氧基二苯酯(2-APB)、二苯基硼酸酐(DPBA)、 δ -9-四氢大麻酚(Δ^9 -THC或THC)、大麻二酚(CBN)、2-APB、0-1821、11-羟基- Δ^9 -四氢大麻酚、纳比隆(nabilone)、CP55940、HU-210、HU-211/地塞米诺(dexanabinol)、HU-331、HU-308、JWH-015、WIN55,212-2、2-花生四烯酰基甘油(2-AG)、艾韦尔(Arvil)、PEA、AM404、0-1918、JWH-133、因香酚、乙酸因香酚、薄荷醇、丁香酚、二氢香芹醇、香芹醇、瑞香草酚、香兰素、乙基香兰素、肉桂醛、硼酸2-氨基乙氧基二苯酯(2-APB)、二苯胺(DPA)、二苯基硼酸酐(DPBA)、樟脑、(+)-冰片、(-)-异松蒎醇、(-)-小茴香酮、(-)-反式松香芹醇、异冰片、(+)-樟脑醌、(-)- α -侧柏酮、氧化 α -蒎烯、1,8-桉叶素/桉树脑、6-丁基-间甲酚、香芹酚、对二甲苯、甲苯酚、异丙酚、对异丙基苯甲烷、(-)-异蒲勒醇、(-)-香芹酮、(+)-二氢黄蒿萜酮、(-)-薄荷酮、(+)-沉香醇、香叶醇、1-异丙基-4-甲基双环[3.1.0]己-4-醇、4 α PDD、GSK1016790A、5'6'-环氧基二十碳三烯酸(5'6'-EET)、8'9'-环氧基二十碳三烯酸(8'9'-EET)、APP44-1、RN1747、制剂Ib W0200602909、制剂IIb W0200602909、制剂IIc W0200602929、制剂IId W0200602929、制剂IIIb W0200602929、制剂IIIc W0200602929、花生四烯酸(AA)、12-O-四癸酰基佛波醇-13-乙酸酯(TPA)/佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA)、双穿心莲内酯(BAA)、因香酚、乙酸因香酚、化合物IX W02010015965、化合物X W02010015965、化合物XI W02010015965、化合物XII W02010015965、W02009004071、W02006038070、W02008065666、式VII W02010015965、式IV W02010015965、二苯并氮杂卓、二苯并氧氮杂环庚烷、式I W02009071631、N-{(1S)-1-[({(4R)-1-[(4-氯苯基)磺酰基]-3-氧代六氢-1H氮杂卓-4-基}氨基)羰基]-3-甲基丁基}-1-苯并噻吩-2-甲酰胺、N-{(1S)-1-[({(4R)-1-[(4-氟苯基)磺酰基]-3-氧代六氢-1H-氮杂卓-4-基}氨基)羰基]-3-甲基丁基}-1-苯并噻吩-2-甲酰胺、N-{(1S)-1-[({(4R)-1-[(2-氰基苯基)磺酰基]-3-氧代六氢-1H-氮杂卓-4-基}氨基)羰基]-3-甲基丁基}-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酰胺以及N-{(1S)-1-[({(4R)-1-[(2-氰基苯基)磺酰基]六氢-1H-氮杂卓-4-基}氨基

基)羰基]-3-甲基丁基}-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酰胺。

[0153] 合适的祛痰剂包括愈创甘油醚(guaiifenesin)、愈创木酚磺酸酯(guaiacolculfonate)、氯化铵、碘化钾、泰洛沙泊、五硫化二锑等。

[0154] 合适的疫苗包括经鼻吸入型流感疫苗等。

[0155] 合适的高分子包括蛋白质和大肽、多糖和寡糖、DNA和RNA核酸分子以及它们具有治疗性、防治性或诊断性活性的类似物。蛋白质可以包括生长因子、激素、细胞因子(例如趋化因子)以及抗体。如本文所用的抗体可以包括:对靶标蛋白或其片段具有特异性的来自任何来源,例如人、啮齿动物、兔、母牛、绵羊、猪、狗、其它哺乳动物、鸡、其它鸟类、水生动物物种等的所有类型免疫球蛋白(例如IgG、IgM、IgA、IgE、IgD等);单克隆抗体和多克隆抗体、单链抗体(包括IgNAR(源自于鲨鱼单链抗体))、嵌合抗体、双功能性/双特异性抗体、人源化抗体、人抗体以及互补决定区(CDR)-移植抗体,并且还包括抗体片段,包括Fab、Fab'、F(ab')₂、scFv、Fv、骆驼抗体、微抗体、纳米抗体以及小型模块化免疫药物(SMIP)。核酸分子包括DNA,例如编码基因或基因片段;或RNA,包括mRNA、反义分子(如反义RNA)、牵涉到RNA干扰(RNAi)的RNA分子,如微小RNA(miRNA)、小干扰RNA(siRNA)以及小发夹RNA(shRNA);核糖酶或能够抑制转录和/或翻译的其它分子。优选的高分子具有至少800Da、至少3000Da或至少5000Da的分子量。

[0156] 在优选的实施方案中,可吸入干粉剂或可吸入干粒子包含治疗性抗体。在某些优选的实施方案中,抗体是单克隆抗体。在某些优选的实施方案中,抗体是单链抗体、嵌合抗体、双功能性/双特异性抗体、人源化抗体或其组合。在优选的实施方案中,抗体选自以下:单克隆抗体,例如阿昔单抗(Abciximab)(ReoPro[®],嵌合)、阿达木单抗(Adalimumab)(Humira[®],人)、阿仑单抗(Alemtuzumab)(Campath[®],人源化)、巴利昔单抗(Basiliximab)(Simulect[®],嵌合)、贝利单抗(Belimumab)(Benlysta[®],人)、贝伐单抗(Bevacizumab)(Avastin[®],人源化)、贝伦妥单抗-维多汀(Brentuximab vedotin)(Adcetris[®],嵌合)、卡那单抗(Ilaris[®],人)、西妥昔单抗(Cetuximab)(Erbix[®],嵌合)、赛妥珠单抗(Certolizumab pegol)(Cimzia[®],人源化)、达利珠单抗(Daclizumab)(Zenapax[®],人源化)、地诺单抗(Denosumab)(Prolia[®]、Xgeva[®],人)、艾库组单抗(Eculizumab)(Soliris[®],人源化)、依法利珠单抗(Efalizumab)(Raptiva[®],人源化)、奥吉妥珠单抗(Gemtuzumab)(Mylotarg[®],人源化)、戈利木单抗(Golimumab)(Simponi[®],人)、替伊莫单抗(Ibritumomab tiuxetan)(Zevalin[®],鼠)、英夫利昔单抗(Infliximab)(Remicade[®],嵌合)、易普利单抗(Ipilimumab)(MDX-101)(Yervoy[®],人)、莫罗单抗-CD3(Muromonab-CD3)(Orthoclone OKT3,鼠)、那他珠单抗(Natalizumab)(Tysabri[®],人源化)、奥法木单抗(Ofatumumab)(Arzerra[®],人)、奥马珠单抗(Omalizumab)(Xolair[®],人源化)、帕利珠单抗(Synagis[®],人源化)、帕尼单抗(Panitumumab)(Vectibix[®],人)、雷珠单抗(Ranibizumab)(Lucentis[®],人源化)、利妥昔单抗(Rituximab)(Rituxan[®]、Mabthera[®],嵌合)、托珠单抗(Tocilizumab)(或阿利单抗(Atlizumab))(Actemra[®]和RoActemra[®],人源化)、托西莫单抗(Tositumomab)(Bexxar[®],鼠)、曲妥珠单抗

(Trastuzumab) (Herceptin[®], 人源化), 以及双特异性抗体, 例如卡妥索单抗 (catumaxomab) (Removab[®], 大鼠-小鼠杂交单克隆抗体)。

[0157] 用于全身施用的所选择的高分子治疗剂包括但不限于: Ventavis[®] (伊洛前列素 (Iloprost))、降钙素、促红细胞生成素 (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)、生长激素、胰岛素、TGF- β 、干扰素 α 、干扰素 β 、干扰素 γ 、促黄体生成激素释放激素 (LHRH)、促卵泡激素 (FSH)、睫状神经营养因子、生长激素释放因子 (GRF)、胰岛素样生长因子、胰岛素调理性素、白细胞介素-1 受体拮抗剂、白细胞介素-3、白细胞介素-4、白细胞介素-6、巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)、胸腺素 α 1、IIb/IIIa 抑制剂、 α -1 抗胰蛋白酶、抗 RSV 抗体、帕利珠单抗、莫维珠单抗以及 ALN-RSV、囊性纤维化跨膜调节 (CFTR) 基因、脱氧核糖核酸酶 (DNA 酶)、肝素、杀细菌/通透性增加蛋白 (BPI)、抗巨细胞病毒 (CMV) 抗体、白细胞介素-1 受体拮抗剂等、 α -防御素 (例如人中性粒细胞蛋白 (HNP): HNP1、HNP2、HNP3 和 HNP4; 人防御素 5 和 6 (HD5 和 HD6))、 β -防御素 (HBD1、HBD2、HBD3 以及 HBD4), 或 Θ -防御素/环状多肽 (retrocyclin)、GLP-1 类似物 (利拉鲁肽 (liraglutide)、艾塞那肽 (exenatide) 等)、结构域抗体 (dAb)、乙酸普兰林肽 (Pramlintide acetate) (Symlin)、瘦素类似物、西那吉斯 (Synagis) (帕利珠单抗, MedImmune) 以及顺铂 (cisplatin)。在某些优选的实施方案中, 可吸入干粉剂或可吸入干粒子包含牵涉到细胞内或细胞间信号转导的高分子, 如生长因子、细胞因子、趋化因子或激素。在优选的实施方案中, 可吸入干粉剂或可吸入干粒子包含激素。在某些优选的实施方案中, 激素是胰岛素。

[0158] 所选择的有助于长期维持 CF 的治疗剂包括抗生素/大环内酯抗生素、支气管扩张剂、吸入型 LABA 以及促进气道分泌物清除的药剂。抗生素/大环内酯抗生素的合适实例包括妥布霉素、阿奇霉素、环丙沙星、粘菌素 (colistin)、氨基糖苷类等。另一种示例性抗生素/大环内酯是左氧氟沙星。支气管扩张剂的合适实例包括吸入型短效 β_2 激动剂, 如沙丁胺醇等。吸入型 LABA 的合适实例包括沙美特罗、福莫特罗等。促进气道分泌物清除的药剂的合适实例包括百慕时 (Pulmozyme) (链道酶 α , Genentech) 高渗盐水、DNA 酶、肝素等。所选择的有助于预防和/或治疗 CF 的治疗剂包括 VX-770 (Vertex Pharmaceuticals) 和阿米洛利。

[0159] 所选择的有助于治疗特发性肺纤维化的治疗剂包括美替木单抗 (Metelimumab) (CAT-192) (TGF- β 1mAb 抑制剂, Genzyme)、Aerovant[™] (AER001、匹他科纳 (pitrakinra)) (双重 IL-13、IL-4 蛋白质拮抗剂, Aerovance)、Aeroderm[™] (聚乙二醇化的 Aerovant, Aerovance)、微小 RNA、RNAi 等。

[0160] 如果需要的话, 可吸入盐粒子和可吸入干粉剂可以含有美罗培南 (抗感染治疗剂, 例如抗细菌治疗剂)、长效皮质类固醇 (LAICS)、被称为 MABA 的一类治疗剂 (双功能毒蕈碱拮抗剂- β_2 激动剂)、二丙酸倍氯米松 (BDP) / 福莫特罗 (组合制剂)、用于短期治疗早产儿呼吸暂停 (早产儿没有呼吸) 的柠檬酸咖啡因 (咖啡因的柠檬酸盐)、用于治疗新生儿呼吸窘迫综合征 (RDS) (呼吸困难) 的表面活性剂、被称为胰天蛋白酶抑制剂的一类治疗剂 (例如用于治疗新生儿脑损伤)、以及被称为 γ 分泌酶调节剂的一类治疗剂 (例如用于治疗阿尔茨海默氏病 (Alzheimer disease) 等)。

[0161] MABA 的实例是 AZD 2115 (AstraZeneca)、GSK961081 (GlaxoSmithKline) 以及 LAS190792 (Almirall)。其它实例是 PF4348235 (Pfizer) 和 PF3429281 (Pfizer)。

[0162] 在优选的实施方案中,可吸入干粉剂或可吸入干粒子包含抗生素,如大环内酯(例如阿奇霉素、克拉霉素以及红霉素)、四环素(例如多西环素、替加环素)、氟喹啉酮(例如吉米沙星、左氧氟沙星、环丙沙星以及莫西沙星)、头孢菌素(例如头孢曲松、头孢噻肟、头孢他啶、头孢吡肟);青霉素(例如阿莫西林、阿莫西林和克拉维酸钾、氨比西林、哌拉西林以及替卡西林),任选地与 β -内酰胺酶抑制剂(例如舒巴坦、他佐巴坦以及克拉维酸)联用,如氨比西林-舒巴坦、哌拉西林-他佐巴坦以及替卡西林和克拉维酸钾;氨基糖苷(例如氨基糖苷、阿贝卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、巴龙霉素、红链霉素、链霉素、妥布霉素以及安普霉素)、青霉烯或碳青霉烯(例如多利培南、厄他培南、亚胺培南以及美罗培南)、单酰胺菌素(例如氨基曲南)、噁唑烷酮(例如利奈唑胺)、万古霉素、糖肽抗生素(例如特拉万星)、结核-分枝杆菌抗生素、妥布霉素、阿奇霉素、环丙沙星、粘菌素等。在一个优选的实施方案中,可吸入干粉剂或可吸入干粒子包含左氧氟沙星。在另一个优选的实施方案中,可吸入干粉剂或可吸入干粒子包含氨基曲南或其药学上可接受的盐(即 Cayston[®])。在另一个优选的实施方案中,可吸入干粉剂或可吸入干粒子不包含妥布霉素。在另一个实施方案中,可吸入干粉剂或可吸入干粒子不包含左氧氟沙星。在另一个实施方案中,可吸入干粉剂或可吸入干粒子不包含 Cayston[®]。

[0163] 在优选的实施方案中,可吸入干粉剂或可吸入干粒子包含LABA,如沙美特罗、福莫特罗和异构体(例如阿福特罗)、克伦特罗、妥洛特罗、维兰特罗(Revolair[™])、茚达特罗、卡莫特罗、异丙肾上腺素、丙卡特罗、班布特罗、米维特罗等。在另一个优选的实施方案中,可吸入干粉剂或可吸入干粒子包含福莫特罗。在另一个优选的实施方案中,可吸入干粉剂或可吸入干粒子包含沙美特罗。当干粉剂旨在用于治疗CF时,优选的另外的治疗剂是短效 β 激动剂(例如沙丁胺醇)、抗生素(例如左氧氟沙星)、重组人脱氧核糖核酸酶I(例如链道酶 α ,也被称为DNA酶)、钠通道阻断剂(例如阿米洛利)以及其组合。

[0164] 在优选的实施方案中,可吸入干粉剂或可吸入干粒子包含LAMA,如噻托溴铵、格隆溴铵、阿地溴铵、异丙托溴铵等。在另一个优选的实施方案中,可吸入干粉剂或可吸入干粒子包含噻托溴铵。

[0165] 在优选的实施方案中,可吸入干粉剂或可吸入干粒子包含皮质类固醇,如布地奈德、氟替卡松、氟尼缩松、曲安西龙、倍氯米松、莫米松、环索奈德、地塞米松等。在另一个优选的实施方案中,可吸入干粉剂或可吸入干粒子包含氟替卡松。

[0166] 在优选的实施方案中,可吸入干粉剂或可吸入干粒子包含以下药剂中的两种或更多种的组合:LABA、LAMA以及皮质类固醇。在另一个优选的实施方案中,可吸入干粉剂或可吸入干粒子包含氟替卡松和沙美特罗。在另一个优选的实施方案中,可吸入干粉剂或可吸入干粒子包含氟替卡松、沙美特罗以及噻托溴铵。

[0167] 当将另外的治疗剂与本文所公开的干粉剂或干粒子一起向患者施用,施用所述药剂和所述干粉剂或干粒子以使得所述另外的治疗剂的治疗作用与所述干粉剂或干粒子的施用重叠。举例来说,可以在施用如本文所述的干粉剂或干粒子之前向患者施用LABA(如福莫特罗)或短效 β 激动剂(如沙丁胺醇)。

[0168] 在优选的实施方案中,可吸入干粉剂或可吸入干粒子不包含表面活性剂,如L- α -磷脂酰胆碱二棕榈酰基("DPPC")、二磷脂酰甘油(DPPG)、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷

酸-L-丝氨酸 (DPPS)、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱 (DSPC)、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺 (DSPE)、1-棕榈酰基-2-油酰磷脂酰基胆碱 (POPC)、脂肪醇、聚氧化乙烯-9-月桂基醚、表面活性脂肪酸、失水山梨糖醇三油酸酯 (Span 85)、甘胆酸盐、表面活性素、泊洛沙姆、失水山梨糖醇脂肪酸酯、泰洛沙泊、磷脂或烷基化糖。

[0169] 仅为了例证性目的而列出本文提及的治疗剂,并且必须强调的是,由结构或功能类别所识别的任何给定的治疗剂可以被替换为相同结构或功能类别的另一种治疗剂。

[0170] 赋形剂

[0171] 如果需要的话,本文所述的可吸入干粒子可以包括生理学上或药学上可接受的赋形剂。举例来说,药学上可接受的赋形剂包括单独或呈任何所需的组合形式的本领域已知为对于吸入疗法有用的赋形剂的任何标准碳水化合物、糖醇以及氨基酸。这些赋形剂一般是相对自由流动的微粒,在与水接触时不会变稠或聚合,在以分散粉剂的形式被吸入时是毒理学上无害的,并且不会显著地以不利地影响所需的生理作用的方式与治疗剂相互作用。在这方面有用的碳水化合物赋形剂包括单糖和多糖。代表性单糖包括碳水化合物赋形剂,如右旋糖(无水和一水合物;也被称为葡萄糖和一水合葡萄糖)、半乳糖、甘露醇、D-甘露糖、山梨糖等。代表性二糖包括乳糖、麦芽糖、蔗糖、海藻糖等。代表性三糖包括棉子糖等。其它碳水化合物赋形剂包括麦芽糊精和环糊精,可以根据需要使用如2-羟基丙基- β -环糊精。

[0172] 代表性糖醇包括甘露醇、山梨糖醇等。

[0173] 合适的氨基酸赋形剂包括在标准的药物加工技术下形成粉剂的任何天然存在的氨基酸并且包括非极性(疏水性)氨基酸和极性(不带电荷、带正电荷以及带负电荷)氨基酸,这些氨基酸是药物级的并且由美国食品和药物管理局一般认定为安全的 (GRAS)。非极性氨基酸的代表性实例包括丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、色氨酸以及缬氨酸。极性不带电荷的氨基酸的代表性实例包括半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸以及酪氨酸。极性带正电荷的氨基酸的代表性实例包括精氨酸、组氨酸以及赖氨酸。带负电荷的氨基酸的代表性实例包括天冬氨酸和谷氨酸。这些氨基酸可以呈D型或L型光学异构体形式或这两种形式的混合物。这些氨基酸一般可购自提供药物级产品的商业来源,如Aldrich Chemical Company, Inc.、Milwaukee, Wis.或Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo。

[0174] 对于干粒子,一种或多种氨基酸赋形剂(如疏水性氨基酸亮氨酸)、一种或多种碳水化合物赋形剂(如麦芽糊精和海藻糖)以及一种或多种优选的糖醇(如甘露醇)以及其混合物可以可吸入干粒子的约99重量%或更少的量存在于干粒子中。举例来说,一种或多种赋形剂可以干粒子的约1重量%至约20重量%、干粒子的大于约20重量%至约60重量%,或干粒子的大于约60重量%至约99重量%的量存在。举例来说,干粒子可以包括以下量的一种或多种赋形剂:介于约1%与约5%之间、大于约5%至约10%、大于约10%至约15%、大于约15%至约20%、大于约20%至约30%、大于约30%至约40%、大于约40%至约50%、大于约50%至约60%、大于约60%至约70%、大于约70%至约80%、大于约80%至约90%、或大于约90%至95%、大于约95%至约99%、或大于约99%至约100%,所有百分比均是以干粒子的重量计。

[0175] 作为另外一种选择,赋形剂可以少于约90%的量、少于约80%的量、少于约70%的量、少于约60%的量、少于约50%的量、少于约40%的量、少于约35%的量、少于约30%的

量、少于约25%的量、少于约20%的量、少于约17.5%的量、少于约15%的量、少于约12.5%的量、少于约10%的量、少于约8%的量、少于约6%的量、少于约5%的量、少于约4%的量、少于约3%的量、少于约2%的量或少于约1%的量存在,所有百分比均是以干粒子的重量计。

[0176] 在一些优选的方面,干粒子含有选自亮氨酸、麦芽糊精、甘露醇以及其任何组合的赋形剂。在具体实施方案中,赋形剂是亮氨酸、麦芽糊精或甘露醇。

[0177] 包衣

[0178] 在一些方面,可吸入干粒子和干粉剂被容纳于胶囊中。所述胶囊可以是硬或软明胶胶囊、淀粉胶囊或纤维素胶囊。这些剂型可以进一步包覆有例如密闭包衣、肠溶包衣、薄膜包衣、阻隔包衣或压制包衣。因此,胶囊可以提供用以防止水分进入、光降解等的保护层。

[0179] 溶解度和分子量

[0180] 治疗剂和赋形剂的溶解度:制剂可以含有具有疏水性或亲水性的组分。

[0181] “疏水性”组分描述了具有大于1.0的log P值的化合物,其中P是化合物在辛醇与水之间的分配系数。(参见例如Exploring QSAR,Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology,Corwin Hansch和Albert Leo,1995,American Chemical Society。)典型地,疏水性组分将具有低于5mg/ml,通常低于1mg/ml的溶解度,或在呈电中性、非离子化形式下将具有一般小于1重量%,并且典型地小于0.1重量%或0.01重量%的水溶解度。

[0182] 示例性疏水性药物包括某些类固醇,如布地奈德、睾固酮、孕酮、雌激素、氟尼缩松、曲安西龙、倍氯米松、倍他米松(betamethasone);地塞米松、氟替卡松、甲泼尼龙(methylprednisolone)、泼尼松(prednisone)、氢化可的松(hydrocortisone)等;某些肽,如环孢菌素环肽、视黄素,如所有顺式视黄酸、13-反式视黄酸以及其它维生素A和β-胡萝卜素衍生物;维生素D、维生素E和维生素K以及其水不溶性前体和衍生物;前列腺素和白细胞三烯以及它们的活化剂和抑制剂,包括前列环素(prostacyclin)(依前列醇(epoprostanol))以及前列腺素E₁、E₂;四氢大麻酚;肺表面活性脂质;脂溶性抗氧化剂;疏水性抗生素和化学治疗药物,如两性霉素B和阿霉素等。

[0183] “亲水性”组分描述了具有小于1.0的log P值的化合物,其中P是化合物在辛醇与水之间的分配系数。(参见例如Exploring QSAR,Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology,Corwin Hansch和Albert Leo,1995,American Chemical Society。)亲水性组分的典型的水溶解度将大于5mg/ml,通常大于50mg/ml,经常大于100mg/ml并且经常高得多,或具有至少0.1重量%,并且典型地至少1重量%的表观水溶解度。示例性亲水性赋形剂包括碳水化合物和选自以下的其它物质:乳糖、柠檬酸钠、甘露醇、聚维酮、果胶、柠檬酸、氯化钠、水溶性聚合物等。

[0184] 当然,某些疏水性治疗剂可以容易地例如通过使非离子化的治疗剂离子化以形成药学上可接受的具有药理活性的盐而转化成亲水性形式并且可以亲水性形式商购获得。反之,某些亲水性治疗剂可以容易地例如通过中和、酯化等而转化成疏水性形式并且可以疏水性形式商购获得。

[0185] 所选的活性治疗剂的溶解性可以见于例如PCT公布No.WO/2004/062643“Dry dispersions”中。以下是微溶于水、难溶于水或不溶于水的治疗剂的清单。格式是(1) 药物

名称, (2) 治疗类别, 以及 (3) 水溶性。阿普唑仑 (Alprazolam), CNS, 不溶; 乙胺碘呋酮 (Amiodarone), 心血管, 极微溶; 氨氯地平 (Amlodipine), 心血管, 微溶; 阿司咪唑 (Astemizol), 呼吸系统, 不溶; 阿替洛尔 (Atenolol), 心血管, 微溶; 硫唑嘌呤 (Azathioprine), 抗癌, 不溶; 氮卓斯汀 (Azelastine), 呼吸系统, 不溶; 倍氯米松, 呼吸系统, 不溶; 布地奈德, 呼吸系统, 难溶; 丁丙诺啡 (Buprenorphine), CNS, 微溶; 布他比妥 (Butalbital), CNS, 不溶; 酰胺咪嗪 (Carbamazepine), CNS, 不溶; 卡比多巴 (Carbidopa), CNS, 微溶; 头孢噻肟 (Cefotaxime), 抗感染, 难溶; 头孢氨苄 (Cephalexin), 抗感染, 微溶; 消胆胺 (Cholestyramine), 心血管, 不溶; 环丙沙星, 抗感染, 不溶; 西沙必利, 胃肠道, 不溶; 顺铂, 抗癌, 微溶; 克拉霉素 (Clarithromycin), 抗感染, 不溶; 氯硝西泮 (Clonazepam), CNS, 微溶; 氯氮平 (Clozapine), CNS, 微溶; 环孢菌素, 免疫抑制剂, 几乎不溶; 地西泮 (Diazepam), CNS, 微溶; 双氯芬酸钠 (Diclofenac sodium), NSAID, 难溶; 地高辛 (Digoxin), 心血管, 不溶; 双嘧达莫 (Dipyridamole), 心血管, 微溶; 双丙戊酸钠 (Divalproex), CNS, 微溶; 多巴酚丁胺 (Dobutamine), 心血管, 难溶; 多沙唑嗪 (Doxazosin), 心血管, 微溶; 依拉普利 (Enalapril), 心血管, 难溶; 雌二醇, 激素, 不溶; 依托度酸 (Etodolac), NSAID, 不溶; 依托泊苷 (Etoposide), 抗癌, 极微溶; 法莫替丁 (Famotidine), 胃肠道, 微溶; 非洛地平 (Felodipine), 心血管, 不溶; 柠檬酸芬太尼 (Fentanyl citrate), CNS, 难溶; 非索非那定, 呼吸系统, 微溶; 非那雄胺 (Finasteride), 泌尿生殖系统, 不溶; 氟康唑 (Fluconazole), 抗真菌剂, 微溶; 氟尼缩松, 呼吸系统, 不溶; 氟比洛芬 (Flurbiprofen), NSAID, 微溶; 氟伏沙明 (Fluvoxamine), CNS, 难溶; 呋塞米 (Furosemide), 心血管, 不溶; 格列吡嗪 (Glipizide), 代谢系统, 不溶; 优降糖 (Glyburide), 代谢系统, 难溶; 布洛芬 (Ibuprofen), NSAID, 不溶; 二硝酸异山梨醇酯 (Isosorbide dinitrate), 心血管, 难溶; 异维甲酸 (Isotretinoin), 皮肤学, 不溶; 伊拉地平 (Isradipine), 心血管, 不溶; 伊曲康唑 (Itraconazole), 抗真菌剂, 不溶; 酮康唑 (Ketoconazole), 抗真菌剂, 不溶; 酮洛芬, NSAID, 微溶; 拉莫三嗪 (Lamotrigine), CNS, 微溶; 兰索拉唑 (Lansoprazole), 胃肠道, 不溶; 洛哌丁胺 (Loperamide), 胃肠道, 微溶; 氯雷他定, 呼吸系统, 不溶; 氯羟安定 (Lorazepam), CNS, 不溶; 洛伐他汀 (Lovastatin), 心血管, 不溶; 甲羟孕酮 (Medroxyprogesterone), 激素, 不溶; 甲灭酸, 镇痛剂, 微溶; 甲泼尼龙, 类固醇, 不溶; 咪达唑仑 (Midazolam), 麻醉, 不溶; 莫米松, 类固醇, 不溶; 萘丁美酮 (Nabumetone), NSAID, 不溶; 萘普生 (Naproxen), NSAID, 不溶; 尼麦角林 (Nicergoline), CNS, 不溶; 硝苯地平 (Nifedipine), 心血管, 几乎不溶; 诺氟沙星 (Norfloxacin), 抗感染, 微溶; 奥美拉唑 (Omeprazole), 胃肠道, 微溶; 紫杉醇 (Paclitaxel), 抗癌, 不溶; 苯妥英 (Phenytoin), CNS, 不溶; 吡罗昔康 (Piroxicam), NSAID, 难溶; 喹那普利 (Quinapril), 心血管, 不溶; 雷米普利 (Ramipril), 心血管, 不溶; 利培酮 (Risperidone), CNS, 不溶; 舍曲林 (Sertraline), CNS, 微溶; 辛伐他汀 (Simvastatin), 心血管, 不溶; 特比萘芬 (Terbinafine), 抗真菌剂, 微溶; 特非那丁 (Terfenadine), 呼吸系统, 微溶; 曲安西龙, 类固醇, 不溶; 丙戊酸 (Valproic acid), CNS, 微溶; 唑吡坦 (Zolpidem), CNS, 难溶。

[0186] 以下是微溶于水、难溶于水或不溶于水并且具有低生物利用度的治疗剂的清单。格式是 (1) 药物名称, (2) 治疗类别, (3) 水溶性, 以及 (4) 生物利用度。阿司咪唑 (Astemizol), 过敏性鼻炎, 不溶, 低-中; 环扁桃酯 (Cyclandelate), 外周血管疾病, 不溶, 低; 奋乃静 (Perphenazine), 精神病, 不溶, 低; 睾固酮, 雄激素替代疗法, 不溶, 低; 法莫替

丁,GERD,微溶,低;布地奈德,过敏性鼻炎,难溶,低;美沙拉嗪 (Mesalamine),肠易激综合征,微溶,低;氯马斯汀 (Clemastine),过敏性鼻炎,微溶,低;丁丙诺啡 (Buprenorphine),疼痛,微溶,低;舍曲林,焦虑,微溶,低;金诺芬 (Auranofin),关节炎,微溶,低;非洛地平,高血压,不溶,低;伊拉地平,高血压,不溶,低;丹那唑 (Danazol),子宫内膜异位症,不溶,低;氯雷他定,过敏性鼻炎,不溶,低;二硝酸异山梨醇酯,心绞痛,难溶,低;氟非那嗪 (Fluphenazine),精神病,不溶,低;螺内酯 (Spironolactone),高血压、水肿,不溶,低;比哌立登 (Biperiden),帕金森氏病 (Parkinson's disease),难溶,低;环孢菌素,移植,微溶,低;诺氟沙星,细菌感染,微溶,低;西沙必利,GERD,不溶,低;萘丁美酮,关节炎,不溶,低;屈大麻酚 (Dronabinol),止吐,不溶,低;洛伐他汀,高脂血症,不溶,低;辛伐他汀,高脂血症,不溶,低。

[0187] 盐的溶解度:一些常见的单价和二价金属阳离子盐的溶解度示于表1中。合适的单价金属阳离子盐 (例如钠盐、钾盐以及锂盐) 和合适的二价金属阳离子盐 (例如钙盐和镁盐) 可以具有所需的溶解度特征。举例来说,干粒子中所含的钠盐、钾盐、钙盐以及镁盐在蒸馏水中在室温 (20℃至30℃) 和1巴下可以具有以下溶解度: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。钠盐和钾盐可以具有大于约0.90g/L、大于约2.0g/L或大于约90g/L的溶解度。作为另外一种选择,干粒子中所含的钠盐和钾盐在蒸馏水中在室温 (20℃至30℃) 和1巴下可以具有以下溶解度:至少约0.4g/L至约200g/L、约1.0g/L至约120g/L、5.0g/L至约50g/L。

[0188] 如果需要的话,可以制备含有并非高度可溶于水中的单价金属和/或二价金属阳离子盐的干粒子。如本文所述,可以例如使用不同的更可溶的盐的原料,并且在喷雾干燥之前或同时进行阴离子交换以产生所需的单价金属和/或二价金属阳离子盐来制备这些干粒子。作为另外一种选择,也可以将悬浮液送入到喷雾干燥器中以制备干粒子。

[0189] 表1. 单价盐和二价盐的溶解度

| | | |
|--------|-------------|-------------------|
| [0190] | 单价盐和二价盐的溶解度 | |
| | 盐 | 在20℃至30℃、1巴下的水溶解度 |

[0191]

| | |
|-------|--|
| 氯化钾 | 1 g/2.8 mL ¹ |
| 柠檬酸钾 | 一水合物, 1 g/0.65 mL ¹ |
| 抗坏血酸钠 | 62 g/100 mL ¹ |
| 碳酸氢钠 | 可溶于10份中 ¹ |
| 碳酸钠 | 可溶于3.5份中 ¹ ; 505 ³ g/L |
| 氯化钠 | 1 g/2.8 mL ¹ ; 360 ³ g/L |
| 柠檬酸钠 | 二水合物, 可溶于1.3份中 ¹ ; 910 ³ g/L |
| 乳酸钠 | 可以70%至80%的水溶液形式商购获得 ¹ |
| 磷酸氢二钠 | 可溶于约8份中 ¹ |
| 丙酸钠 | 1 g/约1 mL ¹ |
| 硫酸钠 | 可溶于3.6份中 ¹ ; 194 ³ g/L |
| 氯化钙 | 1368 ^{2,3} g/L |
| 乙酸钙 | 347 ³ g/L |
| 乳酸钙 | 105 ³ g/L |
| 葡萄糖酸钙 | 33.23 ¹ g/L |
| 硫酸钙 | 2.98 ³ g/L |
| 柠檬酸钙 | 0.96 ³ g/L |
| 磷酸氢钙 | 0.2 ³ g/L |
| 碳酸钙 | 几乎不溶 ² |
| 硬脂酸钙 | 几乎不溶 ² |
| 海藻酸钙 | 不适用 |
| 乳酸镁 | 在冷水中1 g/25 mL ¹ (约40 g/L) |
| 碳酸镁 | 4.5/100份 ² |
| 碱式碳酸镁 | 可溶于3300份不含CO ₂ 的水中 ¹ |
| 氯化镁 | 六水合物, 1 g/0.6 mL ¹ |
| 柠檬酸镁 | 部分可溶于冷水中 ³ |
| 硫酸镁 | 七水合物, 71 g/100 mL ¹ |

[0192] ¹O'Neil, Maryadele J. The Merck Index: an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 第14版, Whitehouse Station, N.J.: Merck, 2006. 印刷。

[0193] ²在60°C下的溶解度。

[0194] ³Perry, Robert H., Don W. Green 以及 James O. Maloney. Perry's Chemical Engineers' Handbook. 第7版, New York: McGraw-Hill, 1997. 印刷。

[0195] ⁴U.S. Pharmacopeia, USP29, 2013年2月26日, 在线访问版本。

[0196] ⁵Higashiyama, Takanobu (2002). "Novel functions and applications of trehalose". Pure Appl. Chem. 74 (7): 1263-1269.

[0197] 赋形剂的溶解度: 亮氨酸在水中的溶解度在25°C下是24.26 g/L¹, 甘露醇在水中的溶解度是1 g/约5.5 mL水¹(约182 g/L) ("易溶于水"⁴), 麦芽糊精"易溶或容易分散于水中"⁴, 并且海藻糖的溶解度在20°C下是每100 g水68.9 g⁵。

[0198] 一些单价金属和二价金属阳离子盐的分子量

[0199] 一般优选的是, 金属阳离子盐(例如钠盐、镁盐、钾盐或钙盐)是具有低分子量的盐。一般优选的是, 金属阳离子盐(例如钠盐、镁盐、钾盐或钙盐)具有以下分子量: 小于约

5000g/mol、小于约4000g/mol、小于约3000g/mol、小于约2000g/mol、小于约1500g/mol、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、小于约125g/mol、小于约100g/mol；或介于约2000g/mol与约5000g/mol之间、或介于约500g/mol与约2000g/mol之间、或介于约100g/mol与约500g/mol之间。除此之外或作为另外一种选择，金属阳离子（例如钠离子、镁离子、钾离子或钙离子）优选地占总盐重量的约10%至约60%；或占总金属阳离子盐（例如钠盐、镁盐、钾盐或钙盐）重量的约10%至约25%、约25%至约45%、约45%至约60%；或约10%至约15%、约15%至约20%、约20%至约25%、约25%至约30%、约30%至约35%、约35%至约40%、约40%至约45%、约45%至约50%、或约50%至约60%。

[0200] 作为另外一种选择或除此之外，本发明的可吸入干粒子可以包括提供金属阳离子（钠离子、镁离子、钾离子或钙离子）的合适的金属阳离子盐（例如钠盐、镁盐、钾盐或钙盐），其中金属阳离子与所述盐的总重量的重量比介于约0.1至约0.6之间。举例来说，金属阳离子与所述盐的总重量的重量比介于约0.15至约0.55之间、介于约0.18至约0.5之间、介于约0.2至约0.5之间、介于约0.25至约0.5之间、介于约0.27至约0.5之间、介于约0.3至约0.5之间、介于约0.35至约0.5之间、介于约0.37至约0.5之间、介于约0.4至约0.5之间、介于约0.1与0.4之间、介于约0.1与约0.2之间、介于约0.15与0.4之间或介于约0.2至约0.3之间。

[0201] 一些常见的单价金属和二价金属阳离子盐的分子量列于表2中。

[0202] 表2. 金属盐分子中阳离子的重量百分比

| [0203] | 盐 | 分子式 | MW (g/mol) | 分子中阳离子的重量% |
|--------|-------|--|---------------|------------|
| | 氯化钾 | KCl | 74.55 | 52.45 |
| | 柠檬酸钾 | C ₆ H ₅ K ₃ O ₇ | 306.39 | 38.28 |
| | 抗坏血酸钠 | C ₆ H ₇ NaO ₆ | 198.11 | 20.23 |
| | 碳酸氢钠 | CHNaO ₃ | 84.01 | 47.71 |
| | 碳酸钠 | CNa ₂ O ₃ | 105.99 | 43.38 |
| | 氯化钠 | NaCl | 58.44 | 39.34 |
| | 柠檬酸钠 | C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇ | 258.07 | 26.73 |
| | 乳酸钠 | C ₃ H ₅ NaO ₃ | 112.06 | 20.52 |
| | 磷酸氢二钠 | HNa ₂ O ₄ P | 141.96 | 28.23 |

| | | | | |
|--------|--------|---|---------|-------|
| [0204] | 丙酸钠 | $\text{C}_3\text{H}_5\text{NaO}_2$ | 96.06 | 41.72 |
| | 硫酸钠 | $\text{Na}_2\text{O}_4\text{S}$ | 142.04 | 32.37 |
| | 碳酸钙 | 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 |
| | 乙酸钙 | $\text{Ca}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$ | 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 |
| | 海藻酸钙 | $[\text{Ca}(\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_6)_2]_n$ | NA | NA |
| | 碳酸镁 | MgCO_3 | 84.31 | 28.8 |
| | 碱式碳酸镁 | $(\text{MgCO}_3)_4\text{Mg}(\text{OH})_2$ | 395.61 | 30.7 |
| | 氯化镁 | MgCl_2 | 95.21 | 25.5 |
| | 二柠檬酸三镁 | $\text{Mg}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$ | 451.11 | 16.2 |
| | 乳酸镁 | $\text{Mg}(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_2$ | 202.45 | 12.0 |
| | 硫酸镁 | MgSO_4 | 120.37 | 20.2 |

[0205] 制备干粉剂和干粒子的方法

[0206] 可吸入干粒子和干粉剂可以使用任何合适的方法制备。用于制备可吸入干粉剂和干粒子的许多合适的方法是本领域常规的,并且包括单一和双重乳化溶剂蒸发、喷雾干燥、喷雾冷冻干燥、研磨(例如喷射研磨)、共混、溶剂萃取、溶剂蒸发、相分离、简单凝聚和复合凝聚、界面聚合、包括使用超临界二氧化碳(CO_2)的合适的方法、声结晶法(sonocrystallization)、纳米粒子聚集体形成法以及其它合适的方法,包括其组合在内。可吸入干粒子可以使用本领域已知的用于制备微球体或微胶囊的方法来制备。可以在使得具有所需的空气动力学特性(例如空气动力学直径和几何直径)的可吸入干粒子形成的条件下使用这些方法。如果需要的话,可以使用合适的方法(如筛分)来选择具有所需特性(如尺寸和密度)的可吸入干粒子。

[0207] 优选地将可吸入干粒子喷雾干燥。合适的喷雾干燥技术例如由K.Masters描述于“Spray Drying Handbook”,John Wiley&Sons,New York(1984)中。一般来说,在喷雾干燥期间,使用来自热气(如已加热的空气或氮气)的热将溶剂从通过使连续液体进料雾化而形成的液滴中蒸发。如果需要的话,用于制备干粒子的喷雾干燥或其它仪器(例如喷射研磨仪器)可以包括在制备可吸入干粒子时测定它们的几何直径的线内几何粒度分级器,和/或在制备可吸入干粒子时测定它们的空气动力学直径的线内空气动力学粒度分级器。

[0208] 对于喷雾干燥,将在合适的溶剂(例如水性溶剂、有机溶剂、水性-有机混合物或乳液)中含有所要制备的干粒子的组分的溶液、乳液或悬浮液经由雾化装置分配于干燥容器中。举例来说,可以使用喷嘴或旋转雾化器将溶液或悬浮液分配于干燥容器中。举例来说,

可以使用具有4叶片式或24叶片式轮的旋转雾化器。可以装配有旋转雾化器或喷嘴的合适的喷雾干燥器的实例包括移动式小型喷雾干燥器或PSD-1型号喷雾干燥器,这两者均由GEA Group (Niro, Denmark) 制造。实际的喷雾干燥条件将在某种程度上根据喷雾干燥溶液或悬浮液的组成和材料的流速而不同。本领域普通技术人员将能够基于所要喷雾干燥的溶液、乳液或悬浮液的组成、所需的粒子特性以及其它因素来决定适当的条件。一般来说,喷雾干燥器的入口温度是约90℃至约300℃,并且优选地是约220℃至约285℃。喷雾干燥器的出口温度将根据诸如进料温度和所干燥的材料特性之类的因素而不同。一般来说,出口温度是约50℃至约150℃,优选地约90℃至约120℃或约98℃至约108℃。如果需要的话,所产生的可吸入干粒子可以例如使用筛网根据体积尺寸分级分离,或例如使用旋流分离器根据空气动力学粒径分级分离,和/或使用本领域技术人员已知的技术根据密度进一步分离。

[0209] 为了制备本发明的可吸入干粒子,一般来说,将含有干粉剂的所需组分的溶液、乳液或悬浮液(即原料)在合适条件下制备并且喷雾干燥。优选地,原料中溶解或悬浮的固体浓度是至少约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。可以通过将合适的组分(例如盐、赋形剂、其它活性成分)溶解或悬浮于合适的溶剂中来制备单一溶液或悬浮液而提供所述原料。可以使用任何合适的方法,如将干燥和/或液体组分大量混合或者将液体组分静态混合以形成组合来制备溶剂、乳液或悬浮液。举例来说,可以使用静态混合器将亲水性组分(例如水溶液)与疏水性组分(例如有机溶液)组合而形成组合。然后将所述组合雾化以产生液滴,将所述液滴干燥以形成可吸入干粒子。优选地,在将组分在静态混合器中组合之后立即进行雾化步骤。

[0210] 原料或原料的组分可以使用任何合适的溶剂,如有机溶剂、水性溶剂或其混合物来制备。可以使用的合适的有机溶剂包括但不限于醇类,例如像乙醇、甲醇、丙醇、异丙醇、丁醇以及其它醇。其它有机溶剂包括但不限于全氟化碳、二氯甲烷、氯仿、乙醚、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚以及其它有机溶剂。可以使用的共溶剂包括水性溶剂和有机溶剂,诸如但不限于如上文所述的有机溶剂。水性溶剂包括水和缓冲溶液。

[0211] 原料或原料的组分可以具有任何所需的pH值、粘度或其它特性。如果需要的话,可以将pH值缓冲液添加至溶剂或共溶剂中或添加至所形成的混合物中。一般来说,混合物的pH值在约3至约8的范围内。

[0212] 可以制造可吸入干粒子和干粉剂,然后将其例如通过过滤或借助于旋流分离器离心而分离,以提供具有预先选择的尺寸分布的粒子样品。举例来说,样品中大于约30%、大于约40%、大于约50%、大于约60%、大于约70%、大于约80%或大于约90%的可吸入干粒子可以具有在所选范围内的直径。某一百分比的可吸入干粒子所落入的所选范围可以是例如本文所述的任何尺寸范围,如介于约0.1至约3微米VMGD之间,或介于0.5至约5微米VMGD之间。

[0213] 本发明还涉及可吸入干粉剂或可吸入干粒子,所述可吸入干粉剂或可吸入干粒子是通过根据本文所述的方法制备原料溶液、乳液或悬浮液并且将该原料喷雾干燥而产生的,并且涉及本文所述的方法。该原料可以例如使用以下来制备:(a) 约1重量%至100重量%(例如以用于制备该原料的总溶质计)的量的单价盐(如氯化钠或氯化钾);约0重量%至99重量%(例如以用于制备该原料的总溶质计)的量的赋形剂(如亮氨酸);以及任选的约

0.001重量%至99重量% (例如以用于制备该原料的总溶质计) 的量的药治疗剂, 以及一种或多种用于溶解溶质并且形成原料的合适的溶剂。在另一个实施例中, 所述原料可以使用二价盐或单价盐与二价盐的组合来制备。

[0214] 可以使用任何合适的方法来混合溶质和溶剂以制备原料 (例如静态混合、大量混合)。如果需要的话, 可以在原料中纳入引起或促进混合的另外的组分。举例来说, 二氧化碳引起冒泡或起泡, 并且因此可以用来促进溶质和溶剂进行物理混合。各种碳酸盐或碳酸氢盐可以促进二氧化碳所产生的相同作用, 并且因此可以用于制备本发明的原料。

[0215] 在一个实施方案中, 本发明的可吸入干粉剂或可吸入干粒子可以经由离子交换反应来制备。在本发明的某些实施方案中, 将两种饱和或不完全饱和的溶液送入到静态混合器中以在静态混合后获得饱和或过饱和溶液。优选地, 混合后的溶液过饱和。混合后的溶液的所有组分均可以是过饱和的, 或一种、两种或三种组分是过饱和的。

[0216] 两种溶液可以是水溶液或有机溶液, 但优选地是基本上水溶液。当将治疗剂溶解于有机溶剂中时, 则一种进料溶液可以是有机溶液, 而另一种可以是水溶液, 或两种进料溶液均可以是有机溶液。然后将静态混合后的溶液送入到喷雾干燥器的雾化单元中。在一个优选的实施方案中, 将静态混合后的溶液立即送入到雾化器单元中。雾化器单元的一些实例包括双流体喷嘴、旋转雾化器或压力喷嘴。优选地, 雾化器单元是双流体喷嘴。在一个实施方案中, 双流体喷嘴是内部混合型喷嘴, 意指气体在离开最外部孔口之前撞击液体进料。在另一个实施方案中, 双流体喷嘴是外部混合型喷嘴, 意指气体在离开最外部孔口之后撞击液体进料。

[0217] 干粉剂特性

[0218] 几何直径或体积直径: 体积中值直径 (VMD) ($\times 50$) 也可以被称为体积中值几何直径 (VMGD) 和 $D_v(50)$, 可以使用激光衍射技术测定。举例来说, 可以使用HELOS衍射计和RODOS干粉剂分散器 (Sympatec, Inc., Princeton, NJ)。RODOS分散器向粒子样品施加剪切力, 该剪切力是受进入的压缩干空气的调节器压力 (典型地设定在1.0巴而具有最大孔环压力) 控制。可以改变压力设定以改变用于分散粉剂的能量。举例来说, 调节器压力可以在0.2巴至4.0巴之间变动。将粉剂样品从微型刮铲分配到RODOS漏斗中。分散的粒子穿过激光束, 其中产生所得的衍射光图, 并且通过一系列检测器, 典型地使用R1透镜来收集。然后基于较小的粒子以较大的角度衍射光, 使用弗朗霍菲衍射模型 (Fraunhofer diffraction model) 将整体衍射图转换成基于体积的粒度分布。使用这种方法, 还可以确定体积平均几何直径的几何标准偏差 (GSD)。还可以使用其它操作原理和测量工具来测量VMGD。举例来说, VMGD可以使用电区感测仪器, 如Multisizer IIe (Coulter Electronic, Luton, Beds, England) 来测量, 或如同HELOS一样, 可以如在Mastersizer系统 (Malvern, Worcestershire, UK) 中使用激光衍射。用于测量粒子几何直径的其它仪器是本领域熟知的。样品中干粒子的直径的范围将取决于诸如粒子组成和合成方法之类的因素。

[0219] 在某些方面, 干粒子具有如通过HELOS/RODOS在1.0巴下所测量的约10 μm 或更小 (例如约0.1 μm 至约10 μm) 的VMGD。干粒子可以具有如通过HELOS/RODOS在1.0巴下所测量的如下的VMGD: 约9 μm 或更小 (例如约0.1 μm 至约9 μm)、约8 μm 或更小 (例如约0.1 μm 至约8 μm)、约7 μm 或更小 (例如约0.1 μm 至约7 μm)、约6 μm 或更小 (例如约0.1 μm 至约6 μm)、约5 μm 或更小 (例如小于5 μm 、约0.1 μm 至约5 μm)、约4 μm 或更小 (例如0.1 μm 至约4 μm)、约3 μm 或更小 (例如0.1 μm

至约3 μm)、约2 μm 或更小(例如0.1 μm 至约2 μm)、约1 μm 或更小(例如0.1 μm 至约1 μm)、约1 μm 至约6 μm 、约1 μm 至约5 μm 、约1 μm 至约4 μm 、约1 μm 至约3 μm 或约1 μm 至约2 μm 。

[0220] 可吸入干粉剂和干粒子的Dv50可以表示为当将小于约20焦耳或小于约10焦耳、或小于约2焦耳或小于约1焦耳、或小于约0.8焦耳、或小于约0.5焦耳、或小于约0.3焦耳的总吸入能量施加于干粉剂吸入器时或当吸入流速是60LPM、30LPM、20LPM或15LPM时从干粉剂吸入器中发出的可吸入尺寸的Dv50,例如介于约0.5 μm 与约10 μm 之间、介于约0.5 μm 与约7 μm 之间、介于约0.5 μm 与约5 μm 之间、介于约1 μm 与约5 μm 之间、介于约1 μm 与约3 μm 之间、介于约3 μm 与约5 μm 之间、介于约2 μm 与约4 μm 之间。干粉剂可以充满单位剂量容器,或单位剂量容器可以是至少满10%、至少满20%、至少满30%、至少满40%、至少满50%、至少满60%、至少满70%、至少满80%或至少满90%。单位剂量容器可以是胶囊(例如000号、00号、0E号、0号、1号、2号、3号以及4号,对应的容量是1.37ml、950 μl 、770 μl 、680 μl 、480 μl 、360 μl 、270 μl 以及200 μl)。

[0221] 为了比较在不同的流速、体积下以及来自具有不同阻力的吸入器时粉剂的分散性,可以计算进行吸入过程所需的能量。吸入能量被定义为 $E=R^2Q^2V$,其中E是吸入能量(以焦耳为单位),R是吸入器阻力(以 $\text{kPa}^{1/2}/\text{LPM}$ (也表示为 $\sqrt{\text{kPa}}/\text{升/分钟}$)为单位),Q是稳定流速(以LPM为单位)并且V是吸入空气体积(以L为单位)。举例来说,在使用具有 $0.034\text{kPa}^{1/2}/\text{LPM}$ 阻力的RS-01HR吸入器的情况下,用于60LPM和2L吸入的情况的吸入能量是8.3焦耳。

[0222] 另外,可以使用合适的方法测定胶囊发出粉剂质量(CEPM)。优选地,在以下条件下从具有约 $0.036\sqrt{\text{kPa}}/\text{升/分钟}$ 的阻力的被动式干粉剂吸入器中发出时可吸入干粉剂具有至少80%的CEPM:吸入能量是1.15焦耳,流速是30LPM,使用容纳25mg总质量的3号胶囊。优选地,胶囊内所容纳的总质量由包含二价金属阳离子盐的可吸入干粒子组成,并且从吸入器中发出的可吸入干粒子的体积中值几何直径是5微米或更小。

[0223] 分散性比率:可吸入干粉剂和干粒子的特征在于小于2.0,并且优选地接近于1.0的1巴/4巴比率或0.5巴/4巴比率。本发明的干粒子具有小于1.9、小于1.8、小于1.7、小于1.6、小于1.5、小于1.4、小于1.35、小于1.3、小于1.25、小于1.2、小于1.15、小于1.1的1巴/4巴和/或0.5巴/4巴。对于上文列出的值,1巴/4巴比率或0.5巴/4巴比率的范围下限是约1.0,但可以低到0.9。作为另外一种选择,1巴/4巴比率或0.5巴/4巴比率的范围下限是约0.9,优选地约0.95,并且最优选地约1.0。优选地,1巴/4巴比率或0.5巴/4巴比率小于1.7、小于1.35或小于1.2,并且对于所有三个值来说,皆大于0.9。优选地,1巴/4巴和/或0.5巴/4巴是使用HELOS/RODOS系统通过激光衍射来测量的。

[0224] 作为另外一种选择,可吸入干粉剂和干粒子的特征在于小于2.0,并且优选地接近于1.0的在60LPM下的Dv50/在15LPM下的Dv50的比率或在60LPM下的Dv50/在20LPM下的Dv50的比率。本发明的干粒子具有小于1.9、小于1.8、小于1.7、小于1.6、小于1.5、小于1.4、小于1.35、小于1.3、小于1.25、小于1.2、小于1.15、小于1.1的1巴/4巴和/或0.5巴/4巴。对于上文列出的值,1巴/4巴比率或0.5巴/4巴比率的范围下限是约1.0,但可以低到0.9。

[0225] 密度

[0226] 振实密度:振实密度是对粒子进行表征的包封质量密度的量度。统计学上各向同性形状的粒子的包封质量密度被定义为粒子的质量除以可以封装所述粒子的最小球体包

封体积。可以促成低振实密度的特征包括不规则表面构造、高粒子内聚力以及多孔结构。振实密度可以通过使用本领域技术人员已知的仪器来测量,所述仪器如双重平台微处理器控制的振实密度测试仪(Vankel,NC)、GeoPyc™仪器(Micrometrics Instrument Corp., Norcross,GA)或SOTAX振实密度测试仪TD2型号(SOTAX Corp.,Horsham,PA)。振实密度可以使用USP Bulk Density and Tapped Density,United States Pharmacopeia convention,Rockville,MD,第10次增补版,4950-4951,1999的方法来测定。为了实现本说明书的目的,词语“振实密度(tap density)”和“振实密度(tapped density)”是同义的。

[0227] 包含干粒子的干粉剂可以具有约0.1g/cm³至约1.0g/cm³的振实密度。举例来说,干粒子可以具有以下振实密度: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0.45g/cc、大于约0.5g/cc、大于约0.55g/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。在一个实施方案中,振实密度优选地大于约0.45g/cm³,更优选地大于0.55g/cm³。作为另外一种选择,振实密度小于约0.4g/cm³。

[0228] 在本发明的另一个方面,包含干粒子的干粉剂可以具有大于0.4g/cm³至约1.4g/cm³的振实密度。举例来说,干粒子可以具有以下振实密度:约0.45g/cm³至约1.35g/cm³、约0.5g/cm³至约1.3g/cm³、约0.55g/cm³至约1.25g/cm³、约0.6g/cm³至约1.2g/cm³、约0.65g/cm³至约1.15g/cm³、约0.7g/cm³至约1.1g/cm³、约0.75g/cm³至约1.05g/cm³、约0.8g/cm³至约1.0g/cm³。

[0229] 堆积密度:堆积密度也被称为“表观密度”,可以在测量振实密度之前通过用粉剂的重量除以如使用体积测量装置所估算的粉剂体积来估算。

[0230] 包含干粒子的干粉剂可以具有约0.1g/cm³至约1.0g/cm³的堆积密度。举例来说,干粒子可以具有至少约0.15g/ml、至少约0.18g/ml、至少约0.2g/ml、至少约0.3g/ml、至少约0.4g/ml的堆积密度。

[0231] 在本发明的另一个方面,包含干粒子的干粉剂可以具有大于0.1g/cm³至约1.0g/cm³的堆积密度。举例来说,干粒子可以具有以下堆积密度:约0.15g/cm³至约0.95g/cm³、约0.2g/cm³至约0.9g/cm³、约0.25g/cm³至约0.8g/cm³、约0.3g/cm³至约0.7g/cm³、约0.35g/cm³至约0.65g/cm³、约0.4g/cm³至约0.6g/cm³、约0.45g/cm³至约0.6g/cm³。在本发明的优选方面,堆积密度是约0.15g/cm³至约0.6g/cm³或约0.2g/cm³至约0.55g/cm³。

[0232] 骨架密度:骨架密度有时被称作真密度,可以通过Accupyc II 1340(Micrometrics,Norcross,GA)来测定,Accupyc II 1340使用气体置换技术来测定所测试的样品的体积。利用使用天平所测定的样品重量来计算密度。所述仪器测量了气体已达到的样品体积,不包括散装粉剂中的填隙空位和单个粒子中的任何开放孔隙。内部(封闭)孔隙仍被计入在体积内。

[0233] 包含干粒子的干粉剂可以具有约0.5g/cm³至约2.5g/cm³的骨架密度。举例来说,干粒子可以具有以下骨架密度:约0.5g/cm³至约2.25g/cm³、约0.8g/cm³至约2.1g/cm³、约0.9g/cm³至约2.0g/cm³、约1.0g/cm³至约1.9g/cm³、约1.1g/cm³至约1.8g/cm³、约1.2g/cm³、约1.3g/cm³、约1.4g/cm³、约1.5g/cm³、约1.6g/cm³、约1.7g/cm³。

[0234] 流动性

[0235] 休止角:以实验方式得到的对粉剂流动特性的评估被称作静止角或“休止角”。休止角也被表示为滑梯角,并且是粒子之间摩擦力的相对量度以及粒子内聚力的量度。它是由任何多种不同的方法所形成的圆锥样的一堆材料所呈现的恒定的三维角度(相对于水平基线)。关于这种方法的进一步描述,参见USP<1174>。一般来说,内聚性粉剂具有至少40°,例如在40°至50°范围内的休止角。自由流动的粉剂倾向于具有30°或更小的休止角,但介于30°与40°之间的休止角应当会使得粉剂不用太大困难就可以被进一步加工。

[0236] 合适的包含干粒子的干粉剂可以具有约50°或更小、约45°或更小、约40°或更小、约35°或更小、约30°或更小的休止角。

[0237] 豪斯纳比率 (Hausner Ratio):豪斯纳比率是一种无量纲数,它是通过用振实密度除以堆积密度来计算的。它是与粉剂或颗粒物质的流动性相关联的数。关于这种方法的进一步描述,参见USP29<1174>。在此应指出的是具有大于1.35的豪斯纳比率的干粉剂是流动不良的粉剂。流动特性和分散性这两者均负向地受粒子聚结或聚集影响。因此出人意料的是,具有高于1.7的豪斯纳比率的粉剂仍将是可流动的。

[0238] 合适的包含干粒子的干粉剂可以具有如下的豪斯纳比率,所述豪斯纳比率是至少1.5,并且可以是至少1.6、至少1.7、至少1.8、至少1.9、至少2.0、至少2.1、至少2.2、至少2.3、至少2.4、至少2.5、至少2.6或至少2.7;或介于1.5与2.7之间、介于1.6与2.6之间、介于1.7与2.5之间、介于1.8与2.4之间、介于1.9与2.3之间。在另一个方面,豪斯纳比率是约1.1、约1.2、约1.3、约1.4;或包含干粒子的干粉剂可以具有在1.0与1.5之间、在1.1与1.4之间、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4的豪斯纳比率。

[0239] 卡尔指数 (Carr Index):卡尔指数是粉剂压缩性的指标。它是通过用堆积密度与振实密度之间的差值除以堆积密度并且将商数乘以100来计算的。卡尔指数在制药学中经常被用作粉剂流动性的指标。卡尔指数大于25被认为指示流动性不良,而低于15被认为指示流动性良好。因此出人意料的是,具有大于40的卡尔指数的粉剂仍将是可流动的。

[0240] 合适的包含干粒子的干粉剂可以具有至少35、至少40、至少45、至少50的卡尔指数。作为另外一种选择,卡尔指数可以在约15与50之间、在20与45之间、在20与35之间、在22与32之间、在25与45之间、在30与40之间。

[0241] 经过孔口的流动:可以使用经过孔口的流动测试来获得另外的了解。关于这种方法的进一步描述,参见USP<1174>。通过这种方法来了解未必能够通过休止角或豪斯纳比率来测定的粉剂流动性。这种方法可用于自由流动的物质。一种测量经过孔口的流动的方法是测定可以观测到粉剂流的最小直径孔口。如本文所定义的流动性指数指的是可以观测到粉剂流的最小直径孔口。存在各种可用于测量流动性指数的仪器,例如Flodex粉剂流动性测试仪器(型号21-101-000, Hanson Research Corp., Chatsworth, CA)。

[0242] 合适的包含干粒子的干粉剂可以具有如下的流动性指数:介于约15mm至约32mm之间、介于约16mm至约30mm之间、介于约17mm至约28mm之间、介于约18mm至约26mm之间、或等于或小于约30mm、等于或小于约28mm、等于或小于约26mm、等于或小于约24mm、等于或小于约22mm、等于或小于约20mm、等于或小于约18mm、等于或小于约16mm。

[0243] 干粒子的形式:可以通过显微镜检查法来观测干粒子的形式。还可以利用目视检查对干粒子表面的外观以及干粒子的任何聚结进行评价。还可以利用目视检查来观测例如

气球效应,即核心是否含有填充空气的中空间隙。

[0244] 气溶胶化特性

[0245] 胶囊发出粉剂质量 (CEPM):可吸入干粉剂和干粒子的特征在于当将小于约2焦耳或小于约1焦耳、或小于约0.8焦耳、或小于约0.5焦耳、或小于约0.3焦耳的总吸入能量施加于干粉剂吸入器时来自干粉剂吸入器的高发出剂量(例如至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%的CEPM)。优选地,可吸入干粉剂和干粒子的特征在于当施加小于约9焦耳的总吸入能量时来自干粉剂吸入器的CEPM是至少90%和/或当施加小于约0.3焦耳的总吸入能量时来自干粉剂吸入器的CEPM是至少80%。干粉剂可以充满单位剂量容器,或单位剂量容器可以是至少满10%、至少满20%、至少满30%、至少满40%、至少满50%、至少满60%、至少满70%、至少满80%或至少满90%。单位剂量容器可以是胶囊(例如000号、00号、0E号、0号、1号、2号、3号以及4号,对应的容量是1.37ml、950 μ l、770 μ l、680 μ l、480 μ l、360 μ l、270 μ l以及200 μ l)。

[0246] 通过使用基于FDA关于干粉剂吸入器的指导性文件以及发现成人经由多种DPI的平均吸入体积为2.2L的Tiddens等的研究成果(Journal of Aerosol Med,19(4),第456-465页,2006)的2L的吸入体积,将由Clarke等(Journal of Aerosol Med,6(2),第99-110页,1993)所测量的最大吸气流速(PIFR)的值用于在0.02kPa1/2/LPM和0.055kPa1/2/LPM的两种吸入器阻力下的流速Q预测健康成人群体能够达到在2.9焦耳(舒适吸入)至22焦耳(最大吸入)范围内的吸入能量。

[0247] 预测轻度、中度以及重度的成年COPD患者分别能够达到5.1至21焦耳、5.2至19焦耳以及2.3至18焦耳的最大吸入能量。这再次是基于将所测量的PIFR值用于吸入能量公式中的流速Q。每个群组可达到的PIFR随在吸入过程中的吸入器阻力而变。使用Broeders等(Eur Respir J,18,第780-783页,2001)的研究成果来预测可经由各自具有0.021kPa1/2/LPM和0.032kPa1/2/LPM阻力的2种干粉剂吸入器达到的最大和最小PIFR。

[0248] 类似地,基于与COPD群体相同的假定和来自Broeders等的PIFR数据预测成年哮喘患者能够达到7.4至21焦耳的最大吸入能量。

[0249] 健康成人和儿童、COPD患者、5岁和超过5岁的哮喘患者以及CF患者例如能够提供足够的吸入能量以清空和分散本发明的干粉剂制剂。

[0250] 本发明的各方面的优势在于制备在广泛的流速范围内良好分散并且相对不依赖于流速的粉剂。在某些方面,本发明的干粒子和干粉剂使简单的被动式DPI能够用于广泛的患者群体。

[0251] 质量中值空气动力学直径(MMAD):作为另外一种选择或除此之外,本发明的可吸入干粒子可以具有约10微米或更小的MMAD,如约0.5微米至约10微米的MMAD。优选地,本发明的干粒子具有如下的MMAD:约5微米或更小(例如约0.5微米至约5微米,优选地约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3.0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)。

[0252] 细粒分数 (FPF) :作为另外一种选择或除此之外,本发明的可吸入干粉剂和干粒子可以具有如下的小于约5.6微米的FPF ($FPF < 5.6 \mu m$) :至少约20%、至少约30%、至少约40%,优选地至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%或至少约70%。

[0253] 作为另外一种选择或除此之外,本发明的干粉剂和干粒子具有如下的小于5.0微米的FPF ($FPF_{TD} < 5.0 \mu m$) :至少约20%、至少约30%、至少约45%,优选地至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约65%或至少约70%。作为另外一种选择或除此之外,本发明的干粉剂和干粒子具有如下的发出剂量中小于5.0微米的FPF ($FPF_{ED} < 5.0 \mu m$) :至少约45%,优选地至少约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%。作为另外一种选择或除此之外,本发明的干粉剂和干粒子可以具有如下的小于约3.4微米的FPF ($FPF < 3.4 \mu m$) :至少约20%,优选地至少约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%。

[0254] 密度和气溶胶化特性测试技术

[0255] 可吸入干粒子的直径(例如它们的VMGD)可以使用电区感测仪器(如Multisizer IIe (Coulter Electronic, Luton, Beds, England))或激光衍射仪器(如HELOS系统 (Sympatec, Princeton, NJ) 或Mastersizer系统 (Malvern, Worcestershire, UK))来测量。用于测量粒子几何直径的其它仪器是本领域熟知的。样品中可吸入干粒子的直径的范围将取决于诸如粒子组成和合成方法之类的因素。样品中可吸入干粒子的尺寸分布可以经过选择以允许在呼吸系统内的靶向部位内的最佳沉积。

[0256] 可以实验方式使用飞行时间(TOF)测量结果来测定空气动力学直径。举例来说,可以使用诸如气溶胶粒度分级器(APS)光谱仪(TSI Inc., Shoreview, MN)之类的仪器来测量空气动力学直径。APS测量单个可吸入干粒子穿过两个固定的激光束之间所花的时间。

[0257] 空气动力学直径还可以实验方式直接使用常规的重力沉降方法来测定,其中测量可吸入干粒子样品沉降某一距离所需的时间。用于测量质量中值空气动力学直径的间接方法包括安德森级联冲击器(ACI)和多级液体撞击器(MSLI)方法。用于测量粒子空气动力学直径的方法和仪器是本领域熟知的。

[0258] 振实密度是对粒子进行表征的包封质量密度的量度。统计学上各向同性形状的粒子的包封质量密度被定义为粒子的质量除以可以封装所述粒子的最小球体包封体积。可以促成低振实密度的特征包括不规则表面构造、高粒子内聚力以及多孔结构。振实密度可以通过使用本领域技术人员已知的仪器来测量,所述仪器如双重平台微处理器控制的振实密度测试仪(Vankel, NC)、GeoPyc™仪器(Micrometrics Instrument Corp., Norcross, GA)或SOTAX振实密度测试仪TD2型号(SOTAX Corp., Horsham, PA)。振实密度可以使用USP Bulk Density and Tapped Density, United States Pharmacopeia convention, Rockville, MD, 第10次增补版, 4950-4951, 1999的方法来测定。

[0259] 细粒分数可以被用作对分散的粉剂的气溶胶性能进行表征的一种方式。细粒分数描述了空气传播的可吸入干粒子的尺寸分布。使用级联冲击器进行的重量分析是测量空气传播的可吸入干粒子的尺寸分布或细粒分数的一种方法。ACI是八级冲击器,可以基于空气动力学粒径将气溶胶分成九个不同的部分。每一级的尺寸截止值取决于操作ACI时的流速。ACI由一系列喷嘴(即喷射板)和冲击表面(即冲击盘)组成的多级所构成。在每一级,气溶胶流穿过喷嘴,并且撞击在表面上。气溶胶流中具有足够大惯性的可吸入干粒子将冲击于板

上。不具有足够的惯性以冲击于板上的较小可吸入干粒子将保留在气溶胶流中,并且被运送到下一级。ACI的每一个连续级在喷嘴中具有更高的气溶胶速度,这样使得更小的可吸入干粒子可以在每一个连续级被收集。

[0260] 如果需要的话,还可以使用两级塌缩ACI来测量细粒分数。两级塌缩ACI仅由八级ACI的前两级0级和2级以及最终的收集过滤器组成,并且允许收集两个不同的粉剂部分。确切地说,对两级塌缩ACI进行校准,以使得在第2级收集的粉剂部分由具有小于5.6微米并且大于3.4微米的空气动力学直径的可吸入干粒子构成。穿过第2级并且在最终的收集过滤器上沉积的粉剂部分因此由具有小于3.4微米的空气动力学直径的可吸入干粒子构成。在这种校准时的空气流速是约60L/分钟。已经证实FPF(<5.6)与能够到达患者肺部的粉剂部分相关联,而已经证实FPF(<3.4)与到达患者肺深处的粉剂部分相关联。这些相关性提供了可以用于进行粒子优化的定量指标。

[0261] 已经证实FPF(<5.6)与能够进入到患者肺部的粉剂部分相关联,而已经证实FPF(<3.4)与到达患者肺深处的粉剂部分相关联。这些相关性提供了可以用于进行粒子优化的定量指标。

[0262] 可以使用ACI来估计发出剂量,所述发出剂量在本文被称为重量分析回收剂量和分析回收剂量。“重量分析回收剂量”被定义为在ACI的所有级过滤器上称重的粉剂与标称剂量的比率。“分析回收剂量”被定义为通过冲洗和分析ACI的所有级、所有级过滤器以及吸入口所回收的粉剂与标称剂量的比率。FPF_{TD}(<5.0)是在ACI上5.0 μm 以下沉积的粉剂的内插量与标称剂量的比率。FPF_{RD}(<5.0)是在ACI上5 μm 以下沉积的粉剂的内插量与重量分析回收剂量或分析回收剂量的比率。

[0263] 另一种估计发出剂量的方式是测定在致动干粉剂吸入器(DPI)后有多少粉剂离开它的容器,例如捕集器或泡罩。这考虑到离开胶囊的百分比,但不考虑在DPI上沉积的任何粉剂。发出的粉剂质量是在吸入器致动之前容纳有剂量的胶囊的重量与在吸入器致动之后胶囊的重量的差值。这种测量结果可以被称作胶囊发出粉剂质量(CEPM)或有时称为“发射重量”。

[0264] 多级液体撞击器(MSLI)是可以用于测量细粒分数的另一种装置。MSLI与ACI的操作原理相同,但是MSLI具有五级而非八级。此外,每一MSLI级由以乙醇润湿的玻璃粉而非实心板组成。润湿的级是用于防止在使用ACI时可能会发生的粒子反弹和重新携带。

[0265] 可以在从干粉剂吸入器(DPI)中发出之后,通过使用激光衍射仪器(如Malvern Spraytec)来测量可吸入干粉剂的几何粒度分布。在吸入器适配器呈封闭式工作台型(close-bench)配置的情况下,将DPI空气密封,从而引起出口气溶胶以内流形式垂直地穿过激光束。以这种方式,可以通过真空压力经由DPI吸出已知的流速以清空DPI。通过光检测器测量所得的气溶胶的几何粒度分布,其中典型地在吸入持续时间内以1000Hz获取样品,并且在吸入持续时间内测量DV50、GSD、FPF $<5.0\mu\text{m}$ 且计算平均值。

[0266] 本发明还涉及使用本文所述的任何方法制备的可吸入干粉剂或可吸入干粒子。

[0267] 本发明的可吸入干粒子还可以由可吸入干粒子包含的盐或赋形剂的物理化学稳定性来表征。组成盐的物理化学稳定性可以影响可吸入粒子的重要特征,包括保存期、适当的储存条件、可接受的施用环境、生物相容性以及盐的有效性。可以使用本领域熟知的技术来评估化学稳定性。可以用于评估化学稳定性的技术的一个实例是反相高效液相色谱法

(RP-HPLC)。本发明的可吸入干粒子包括一般在长时间内保持稳定的盐。

[0268] 如果需要的话,可以对本文所述的可吸入干粒子和干粉剂进行进一步处理以提高稳定性。药物干粉剂的重要特征是它们在不同的温度和湿度条件下是否是稳定的。不稳定的粉剂将从环境中吸收水分并且聚结,从而使得粉剂的粒度分布发生改变。

[0269] 可以使用诸如麦芽糊精之类的赋形剂来产生更稳定的粒子和粉剂。举例来说,麦芽糊精可以充当无定形相稳定剂并且抑制组分从无定形状态转化成结晶状态。作为另外一种选择,可以采用后处理步骤以受控的方式(例如在高湿度下在产物过滤器上)帮助粒子通过结晶过程,其中如果在结晶过程期间形成聚结物,诸如通过使粒子通过旋流分离器以打散聚结物来潜在地对所得粉剂进行进一步处理以恢复它们的分散性。另一种可能的方法是对配制或工艺条件进行优化以使得可以制造在更大程度上结晶的并且因此更稳定的粒子。另一种方法是使用不同的赋形剂或不同水平的当前赋形剂以试图制造出更稳定形式的盐。

[0270] 结晶和无定形含量

[0271] 可吸入干粒子可以通过粒子的结晶和无定形含量来表征。可吸入干粒子可以包含无定形内含物和结晶内含物的混合物,其中单价金属阳离子盐,例如钠盐和/或钾盐基本上处于结晶相中。如本文所述,可吸入干粒子可以进一步包含赋形剂(如亮氨酸、麦芽糊精或甘露醇)和/或治疗剂。赋形剂和药理学治疗剂可以独立地是结晶的或无定形的或以这些形式的组合形式存在。在一些实施方案中,赋形剂是无定形的或主要是无定形的。在一些实施方案中,可吸入干粒子基本上是结晶的。

[0272] 这提供了许多优势。举例来说,结晶相(例如结晶的氯化钠)可以促进干粒子在干燥状态下的稳定性以及分散性特征,而无定形相(例如无定形治疗剂和/或赋形剂)在沉积到呼吸道中后可以有助于快速吸水以及粒子溶解。这在干粒子中存在的具有相对高的水溶解度的盐(如氯化钠)呈结晶状态时以及在具有相对低的水溶解度的盐(如柠檬酸钙)以无定形状态存在于干粒子中时是特别有利的。

[0273] 无定形相的特征可以在于高玻璃化转变温度(T_g),如至少100°C、至少110°C、120°C、至少125°C、至少130°C、至少135°C、至少140°C、120°C至200°C、125°C至200°C、130°C至200°C、120°C至190°C、125°C至190°C、130°C至190°C、120°C至180°C、125°C至180°C或130°C至180°C的 T_g 。作为另外一种选择,无定形相的特征可以在于如至少80°C或至少90°C的高 T_g 。

[0274] 在一些实施方案中,可吸入干粒子含有富含赋形剂和/或治疗剂的无定形相和单价盐(钠盐、钾盐)结晶相,并且无定形相与结晶相的比率(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。在其它实施方案中,可吸入干粒子含有无定形相和单价盐结晶相,并且无定形相与粒子的重量比(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。在其它实施方案中,可吸入干粒子含有无定形相和单价盐结晶相,并且结晶相与粒子的重量比(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。

[0275] 溶解热

[0276] 除了本文所述的呈任何组合形式的任何特征和特性之外,可吸入干粒子还可以具有并非高度放热的溶解热。优选地,使用模拟肺液的离子液体(例如,如Moss, O.R.1979.Simulants of lung interstitial fluid.Health Phys.36,447-448;或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中所述),在pH 7.4和37℃下,在等温量热计中测定溶解热。举例来说,可吸入干粒子可以具有放热量小于二水合氯化钙的溶解热的溶解热,例如具有如下的溶解热: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。

[0277] 水或溶剂含量

[0278] 作为另外一种选择或除此之外,本发明的可吸入干粉剂和干粒子可以具有以干粒子的重量计小于约25%、小于约20%、小于约15%的水或溶剂含量。举例来说,干粒子可以具有如下的水或溶剂含量:小于约25重量%、小于约20重量%、小于约15重量%、小于约13重量%、小于约11.5重量%、小于约10重量%、小于约9重量%、小于约8重量%、小于约7重量%、小于约6重量%、小于约5重量%、小于约4重量%、小于约3重量%、小于约2重量%、小于约1重量%或是无水的。干粒子可以具有如下的水或溶剂含量:小于约6%并且大于约1%、小于约5.5%并且大于约1.5%、小于约5%并且大于约2%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%或约5%。

[0279] 靶向递送

[0280] 本文所述的可吸入干粒子和干粉剂适合于吸入疗法。可吸入干粒子可以被制造成具有适当的材料、表面粗糙度、直径以及密度以向呼吸系统的所选部位(如肺深处或上气道或中气道)进行局部递送。举例来说,可以使用较高密度或较大可吸入干粒子进行上气道递送,或可以施用样品中不同尺寸的可吸入干粒子的混合物(以相同或不同的制剂提供)以在一次施用中靶向肺的不同部位。

[0281] 储存

[0282] 由于本文所述的可吸入干粉剂和可吸入干粒子含有盐,因此它们可能具有吸湿性。因此,期望将可吸入干粉剂和可吸入干粒子储存或维持在防止粉剂水合的条件下。举例来说,如果期望防止水合,那么储存环境的相对湿度应当小于75%、小于60%、小于50%、小于40%、小于35%、小于30%、小于25%、小于20%、小于15%、小于10%或小于5%的湿度。在其它实施方案中,储存环境应当是20%至40%、25%至35%、约30%、10%至20%或约15%的湿度。可吸入干粉剂和可吸入干粒子可以在这些条件下被包装(例如包装在密封胶囊、泡罩、小瓶中)。

[0283] 在优选的实施方案中,本发明的可吸入干粉剂或可吸入干粒子具有允许在不使用推进剂的情况下将可吸入干粒子有效地递送到呼吸系统的气溶胶特征。

[0284] 可以将本发明的干粒子与活性成分共混或与活性成分共同配制以维持本发明的干粒子和干粉剂的特征性高度分散性。

[0285] 用于将干粉剂和干粒子递送到呼吸道中的装置

[0286] 以下科学期刊文章中对以下干粉剂吸入器 (DPI) 配置的全面概述以引用的方式并入: 1) 单次剂量胶囊型 DPI、2) 多次剂量泡罩型 DPI, 以及 3) 多次剂量贮器型 DPI。N. Islam, E. Gladki, “Dry powder inhalers (DPIs) – A review of device reliability and innovation”, International Journal of Pharmaceuticals, 360 (2008) : 1-11。H. Chystyn, “Diskus Review”, International Journal of Clinical Practice, 2007 年 6 月, 61, 6, 1022-1036。H. Steckel, B. Muller, “In vitro evaluation of dry powder inhalers I: drug deposition of commonly used devices”, International Journal of Pharmaceuticals, 154 (1997) : 19-29。

[0287] 可以使用任何合适的方法, 如滴注技术和/或吸入装置, 如干粉剂吸入器 (DPI) 或计量剂量型吸入器 (MDI) 向有需要的受试者的呼吸道施用可吸入干粒子和干粉剂。许多 DPI 是可供使用的, 如美国专利 No. 4, 995, 385 和 4, 069, 819 中所公开的吸入器、**Spinhaler®** (Fisons, Loughborough, U.K.)、**Rotahalers®**、**Diskhaler®** 和 **Diskus®** (GlaxoSmithKline, Research Triangle Technology Park, North Carolina)、**FlowCaps®** (Hovione, Loures, Portugal)、**Inhalators®** (Boehringer-Ingelheim, Germany)、**Aerolizer®** (Novartis, Switzerland)、高阻和低阻 RS-01 (Plastiape, Italy)。一些代表性的基于胶囊的 DPI 单元是 RS-01 (Plastiape, Italy)、Turbospin (PH&T, Italy)、Breezhaler (Novartis, Switzerland)、Aerolizer (Novartis, Switzerland)、Podhaler (Novartis, Switzerland)、Handihaler (Boehringer Ingelheim, Germany)、AIR (Civitas, Massachusetts)、Dose One (Dose One, Maine) 以及 Eclipse (Rhone Poulenc Rorer)。一些代表性的单位剂量 DPI 是 Conix (3M, Minnesota)、Cricket (Mannkind, California)、Dreamboat (Mannkind, California)、Occoris (Team Consulting, Cambridge, UK)、Solis (Sandoz)、Trivair (Trimel Biopharma, Canada)、Twincaps (Hovione, Loures, Portugal)。一些代表性的基于泡罩的 DPI 单元是 Diskus (GlaxoSmithKline (GSK), UK)、Diskhaler (GSK)、Taper Dry (3M, Minnesota)、Gemini (GSK)、Twincer (University of Groningen, Netherlands)、Aspirair (Vectura, UK)、Acu-Breathe (Respirics, Minnesota, USA)、Exubra (Novartis, Switzerland)、Gyrohaler (Vectura, UK)、Omnihaler (Vectura, UK)、Microdose (Microdose Therapeutix, USA)、Multihaler (Cipla, India)、Prohaler (Aptar)、Technohaler (Vectura, UK) 以及 Xcelovair (Mylan, Pennsylvania)。一些代表性的基于贮器的 DPI 单元是 Clickhaler (Vectura)、Next DPI (Chiesi)、Easyhaler (Orion)、Novolizer (Meda)、Pulmojet (sanofi-aventis)、Pulvinal (Chiesi)、Skyehaler (Skyepharma)、Duohaler (Vectura)、Taifun (Akela)、Flexhaler (AstraZeneca, Sweden)、Turbuhaler (AstraZeneca, Sweden) 和 Twisthaler (Merck) 以及本领域技术人员已知的其它单元。

[0288] 一般来说, 吸入装置 (例如 DPI) 能够在单次吸入中递送最大量的干粉剂或干粒子, 所述最大量与在吸入器内容纳干粒子或干粉剂的泡罩、胶囊 (例如 000 号、00 号、0E 号、0 号、1 号、2 号、3 号以及 4 号, 对应的容量是 1.37ml、950 μ l、770 μ l、680 μ l、480 μ l、360 μ l、270 μ l 以及 200 μ l) 或其它部件的容量有关。因此, 递送所需剂量或有效量可能需要两次或更多次吸入。优选地, 向有需要的受试者施用的每一剂均含有有效量的可吸入干粒子或干粉剂并且使用不多于约 4 次的吸入来施用。举例来说, 每一剂可吸入干粒子或干粉剂可以单次吸入或 2 次、3 次或 4 次吸入施用。可吸入干粒子和干粉剂优选地在单次的呼吸启动步骤中使用呼吸启动

的DPI来施用。当使用这种类型的装置时,受试者的吸入能量使可吸入干粒子分散并且将它们吸入到呼吸道中。

[0289] 药物组合物。通过本文所述的一种方法(例如喷雾干燥)获得的包含干粒子的干粉剂可以原样使用,或可以进行进一步加工,并且在任一种情况下,均可以被用于递送治疗剂的口服剂型。口服剂型可以被设计成提供治疗剂的快速递送、治疗剂的持续递送、或以中间的速率递送。

[0290] 在一个方面,包含干粒子的干粉剂可以具有包衣以获得包覆有包衣的粒子。作为另外一种选择,使用干粉剂所制备的口服剂型(例如片剂)可以包覆有包衣,从而产生例如包覆有包衣的粒子、颗粒剂、片剂或丸剂。可以使用合适的包衣来获得用于立即或调控释放治疗剂的组合物,并且所用的包衣通常选自薄膜包衣(用于立即或调控释放)和肠溶包衣或其它种类的调控释放包衣、保护性包衣或防粘包衣。

[0291] 在本发明的一个方面,本文所述的包含干粒子的干粉剂具有适合于压片目的的特性,例如增强片剂强度、降低脆性、调节溶解特性、增强压缩性以及增强可包覆性的干粉剂。在本发明的另一个方面,在制造片剂之前将另外的治疗剂(例如治疗性和/或防治性治疗剂)和/或赋形剂添加至微粒物质(干粉剂)中。

[0292] 举例来说,通过使用以下物质的混合物,可以设计具有合适的释放模式的口服剂量制剂以获得治疗剂的相对快速的释放,之后是相同或不同治疗剂的调控(即往往长时间)释放:i) 包覆有调控释放包衣的粒子或颗粒或呈调控释放基质形式的颗粒中所含的治疗剂,以及ii) 呈自由可及形式的治疗剂。在这个实施例中,包含干粒子的干粉剂可以发挥提供治疗剂的调控释放,或提供治疗剂的快速释放,或在产生干粒子的不同制剂的情况下这两者的作用。

[0293] 通过根据本发明的方法获得的干粉剂可以被用于任何种类的吸入装置中。

[0294] 胶囊。胶囊是药物被封装在硬或软的可溶性容器或“外壳”内的固体剂型。所述外壳通常由明胶形成;然而,它们还可以由淀粉(如羟丙基甲基纤维素(HPMC))或其它合适的物质制成。

[0295] 在胶囊填充操作中,将胶囊的主体和封盖暂时分开以将粉剂填充到胶囊中,然后将两半胶囊重新连接。填充机使用各种填充技术,例如通过压缩形成粉剂塞,然后将所述粉剂塞喷射到空的胶囊中以将粉剂填充到胶囊中。

[0296] 可以使用各种填充机来填充胶囊和其它容器,如基于聚合物或箔的泡罩孔。一种技术是剂量填充器技术。实例包括ModU C胶囊填充和封闭机(Harro Hofliger, Germany)并且G250胶囊填充机(MG2, Bologna, Italy)具有‘头部’,其中将干粉剂以机械方式压实,然后排放到空胶囊中。被称作真空转鼓式填充机技术的技术包括处于粉剂料斗底部的旋转气缸。实例包括Omnidose TT(Harro Hofliger)。另一种技术是真空剂量填充器技术。这种技术利用真空压实以将粉剂固定在给药管内,之后将干粉剂排放到胶囊中。这种技术的实例是具有真空剂量填充器系统的ModU C(Harro Hofliger)。另一个实例是夯实填充技术。这种技术依靠在粉剂床内向上和向下推动以将单位剂量转移到给药盘中的夯实销。然后将给药盘喷射到胶囊主体中。另一种技术是‘胡椒摇瓶’或‘胡椒罐’原理技术。这种系统根据以下原理运行,当敲打翻转的胡椒摇瓶时,它在每次敲打该容器时将分配均一量的粉剂。这种技术的实例是Xcelodose。在一个优选的实施方案中,使用真空剂量填充器技术或真空转鼓

式填充机技术。

[0297] 在本发明的一个方面,含有干粒子的干粉剂可以与胶囊一起使用。在一个方面,可以使用含有干粒子的干粉剂形成将进入胶囊中的丸粒。在另一个方面,可以将它直接送入到胶囊中。含有干粒子的干粉剂如所述可以在呈粒子形式的情况下直接包覆有包衣、在呈丸粒形式的情况下包覆有包衣或在已经形成胶囊的情况下包覆有包衣。胶囊可以另外含有治疗剂和/或一种或多种赋形剂。这些可以连同包含干粒子的干粉剂一起存在于例如丸粒中,或可以分开地例如以分开的丸粒形式添加至胶囊中。

[0298] 经鼻施用。对于向鼻粘膜施用,鼻喷雾剂是适于根据本发明使用的组合物。在典型的经鼻制剂中,任选地包含赋形剂的治疗剂以任选地分散于合适的溶剂中的干粉剂形式存在。

[0299] 在需要立即起效的情况下可以使用经鼻施用。此外,在施用根据本发明的经鼻制剂之后,治疗剂可以被吸附在鼻粘膜上。

[0300] 可加工性参数

[0301] 可加工性参数的概述包括:i)使用干粉剂填充容纳单位剂量的相对小的容器的能力;ii)使用干粉剂以相对低的填充质量进行填充的能力;iii)将计量给药装置用于基于贮器的DPI上的能力;以及进一步iv)使用干粉剂快速填充胶囊或泡罩的能力。对于所有这些参数,对于干粉剂的可加工性如何的评估将是它在约80%或更多的时间、约85%或更多的时间、约90%或更多的时间、约95%或更多的时间是否符合目标参数,例如在围绕目标重量的约80%至约120%、约85%至约115%、约90%至约110%、约95%至约105%的区间内的某一填充重量或计量剂量。具体的可加工性性能参数描述于本文中。同上。

[0302] 示例性制品

[0303] 在一些方面,本发明提供了一种制品。在一些实施方案中,所述制品包括密封容器,所述密封容器具有约12立方毫米(mm^3)或更小、约9 mm^3 或更小、约6 mm^3 或更小、约3 mm^3 或更小、约1 mm^3 或更小、约0.5 mm^3 至约0.1 mm^3 的容积,所述密封容器中放置有可吸入干粉剂,其中所述可吸入干粉剂包含可吸入干粒子,所述可吸入干粒子包含a)一种或多种金属阳离子盐,如钠盐、钾盐、镁盐、钙盐或其组合,以及b)一种或多种治疗剂;其中所述一种或多种治疗剂占密封容器中所容纳的总质量的至少约25%、至少约35%、至少约50%、至少约65%、至少约80%、介于约85%与约99%之间;并且所述可吸入干粒子具有约10微米或更小、约7微米或更小、介于约5微米与约0.5微米之间或介于约3微米与约1微米之间的体积中值几何直径(VMGD),以及至少约0.45g/cc、至少约0.55g/cc、至少约0.65g/cc、介于约0.45g/cc与约1.2g/cc之间、介于约0.55g/cc与约1.1g/cc之间、介于约0.65g/cc与约1g/cc之间的振实密度。

[0304] 在一些实施方案中,所述制品包括1)密封的容器以及2)被放置在所述密封容器内的内容物,其中所述内容物包含可吸入干粉剂并且所述内容物由质量表征,其中所述可吸入干粉剂包含可吸入干粒子,所述可吸入干粒子包含a)一种或多种金属阳离子盐,如钠盐、钾盐、镁盐、钙盐或其组合,以及b)一种或多种治疗剂;其中所述一种或多种治疗剂占密封容器中所容纳的总质量的至少约25%、至少约35%、至少约50%、至少约65%、至少约80%、介于约85%与约99%之间;并且所述可吸入干粒子具有约10微米或更小、约7微米或更小、介于约5微米与约0.5微米之间、或介于约3微米与约1微米之间的体积中值几何直径

(VMGD), 以及至少约0.45g/cc、至少约0.55g/cc、至少约0.65g/cc、介于约0.45g/cc与约1.2g/cc之间、介于约0.55g/cc与约1.1g/cc之间、介于约0.65g/cc与约1g/cc之间的振实密度。

[0305] 在另一个方面, 本发明是一种干粉剂吸入器, 所述干粉剂吸入器包括可操作连接至给药机构上的贮器, 其中可吸入干粉剂被放置在所述贮器中, 其中所述给药机构具有用于容纳单位剂量的一个或多个容器, 其中每一个容器的容积是100立方毫米(mm³)或更小、75mm³或更小、50mm³或更小、35mm³或更小、20mm³或更小、10mm³或更小、5mm³或更小或2.5mm³或更小; 所述可吸入干粉剂包含可吸入干粒子, 所述可吸入干粒子包含a) 一种或多种金属阳离子盐和b) 一种或多种治疗剂; 其中所述一种或多种治疗剂占贮器中所容纳的总质量的至少约25%; 并且所述可吸入干粒子具有约10微米或更小的体积中值几何直径(VMGD) 以及至少约0.45g/cc的振实密度。

[0306] 治疗用途

[0307] 在一些方面, 本发明提供了用于治疗疾病或病状的方法, 所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所述的制剂。可以使用含有适当治疗剂的干粉剂治疗任何所需的疾病或病状。本文所述的干粉剂和制品可以用于例如2011年9月29日提交的并且名称为“Monovalent Metal Cation Dry Powders”的国际专利申请No. PCT/US2001/053829的第211-222段中所公开的各种治疗用途, 所述国际专利申请以引用的方式并入本文。

[0308] 向呼吸道中施用可以是为了实现所递送的治疗剂的局部活性或全身活性。举例来说, 可以向鼻腔或上气道施用可吸入干粉剂以向鼻腔或上气道提供例如抗炎、抗病毒或抗细菌活性。可以向肺深处施用可吸入干粉剂以在肺中提供局部活性或被吸收到全身循环中。经由肺全身递送某些治疗剂对于在口服施用后经历实质性首过代谢(例如在肝脏中)的药剂来说是特别有利的。

[0309] 本发明的可吸入干粉剂和可吸入干粒子还可以向口腔施用。向口腔中施用可以是为了实现所递送的治疗剂的局部活性或全身活性。举例来说, 可以向口腔施用可吸入干粉剂以向口腔提供例如抗炎、抗病毒或抗细菌活性。

[0310] 本发明的干粉剂和干粒子可以向有需要的受试者施用以全身递送治疗剂, 诸如从而治疗感染性疾病或代谢疾病。

[0311] 本发明的干粉剂和干粒子可以向有需要的受试者施用以治疗呼吸(例如肺部)疾病, 如呼吸道合胞病毒感染、特发性纤维化、 α -1抗胰蛋白酶缺乏症、哮喘、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、囊性纤维化等, 以及治疗和/或预防这些慢性疾病的急性恶化, 如由以下所引起的恶化: 病毒感染(例如流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、鼻病毒、腺病毒、偏肺病毒、柯萨奇病毒(coxsackie virus)、埃可病毒(echo virus)、冠状病毒、疱疹病毒、巨细胞病毒等)、细菌感染(例如肺炎链球菌(其通常被称为肺炎双球菌)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、伯克霍尔德氏菌属菌种(*Burkholderis ssp.*)、无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血杆菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、克雷伯氏肺炎杆菌、大肠埃希氏菌(*Escherichia coli*)、绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*)、肺炎披衣菌(*Chlamydia pneumoniae*)、肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*)、嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)、粘质沙雷氏菌

(*Serratia marcescens*)、结核分枝杆菌、百日咳杆菌(*Bordetella pertussis*)等)、真菌感染(例如荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)、新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)、耶氏肺孢子虫(*Pneumocystis jiroveci*)、粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)等)或寄生虫感染(例如弓形虫(*Toxoplasma gondii*)、粪类圆线虫(*Strongyloides stercoralis*)等),或环境过敏原和刺激物(例如空气过敏原,包括花粉和猫毛发皮屑、空气传播的微粒等)。

[0312] 本发明的干粉剂和干粒子可以向有需要的受试者施用以治疗和/或预防和/或减少呼吸道感染性疾病的蔓延,所述感染性疾病如肺炎(包括社区获得性肺炎、医院内肺炎(医院获得性肺炎,HAP;医疗保健相关性肺炎,HCAP)、呼吸器相关性肺炎(VAP))、呼吸器相关性气管支气管炎(VAT)、支气管炎、哮喘(例如插管后哮喘和感染性哮喘)、肺结核、流感、普通感冒以及病毒感染(例如流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、鼻病毒、腺病毒、偏肺病毒、柯萨奇病毒、埃可病毒、冠状病毒、疱疹病毒、巨细胞病毒等)、细菌感染(例如肺炎链球菌(其通常被称为肺炎双球菌)、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、大肠埃希氏菌、绿脓杆菌、卡他莫拉菌、肺炎披衣菌、肺炎支原体、嗜肺军团菌、粘质沙雷氏菌、结核分枝杆菌、百日咳杆菌等)、真菌感染(例如荚膜组织胞浆菌、新型隐球菌、耶氏肺孢子虫、粗球孢子菌等)或寄生虫感染(例如弓形虫、粪类圆线虫等),或环境过敏原和刺激物(例如空气过敏原、空气传播的微粒等)。

[0313] 在一些方面,本发明提供了一种用于治疗诸如哮喘、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、囊性纤维化等肺部疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者的呼吸道施用有效量的如本文所述的可吸入干粒子或干粉剂。

[0314] 在其它方面,本发明提供了一种用于治疗或预防诸如哮喘、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、囊性纤维化等慢性肺部疾病的急性恶化的方法,所述方法包括向有需要的受试者的呼吸道施用有效量的如本文所述的可吸入干粒子或干粉剂。

[0315] 在一些方面,本发明提供了一种用于治疗或预防心血管疾病、自身免疫性病症、移植排斥反应、自身免疫性病症、过敏相关性哮喘、感染以及癌症的方法。举例来说,本发明提供了一种用于治疗或预防绝经后骨质疏松症、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、阵发性睡眠性血红蛋白尿、牛皮癣、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、强直性脊柱炎、多发性硬化以及黄斑变性的方法。举例来说,将本发明的干粉剂或干粒子与如本文所述的治疗性抗体共同配制或共混。然后可以向需要治疗或预防的受试者施用共同配制或共混的干粉剂。

[0316] 在某些方面,本发明提供了一种用于治疗或预防癌症的方法,所述癌症如急性骨髓性白血病、B细胞白血病、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、乳腺癌(例如HER2/neu过表达)、神经胶质瘤、鳞状细胞癌、结肠直肠癌、退行性大细胞淋巴瘤(ALCL)、霍奇金氏淋巴瘤、头颈部癌、急性骨髓性白血病(AML)、黑色素瘤以及慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。作为另外一种选择或除此之外,本发明提供了一种通过抗血管生成疗法治疗或预防癌症的方法。举例来说,将本发明的干粉剂或干粒子与如本文所述的治疗性抗体共同配制或共混。治疗性抗体可以是癌症特异性抗体,如人源化单克隆抗体,例如奥吉妥单抗、阿仑单抗、曲妥珠单抗、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、贝伐单抗,或嵌合单克隆抗体,例如

利妥昔单抗和西妥昔单抗。然后可以向需要治疗或预防的受试者施用共同配制或共混的干粉剂。

[0317] 在某些方面,本发明提供了一种用于治疗或预防炎症的方法,所述炎症如类风湿性关节炎、克罗恩氏病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、肾移植的急性排斥反应、中度至重度过敏性哮喘。举例来说,将本发明的干粉剂或干粒子与如本文所述的治疗性抗体共同配制或共混。治疗性抗体可以是炎症特异性抗体,如嵌合单克隆抗体,例如英夫利昔单抗、巴利昔单抗;人源化单克隆抗体,例如达利珠单抗、奥马珠单抗;或人抗体,例如阿达木单抗。然后可以向需要治疗或预防的受试者施用共同配制或共混的干粉剂。

[0318] 在某些方面,本发明提供了一种用于治疗或预防儿童RSV感染的方法。举例来说,将本发明的干粉剂或干粒子与如本文所述的治疗性抗体共同配制或共混。治疗性抗体可以是RSV感染特异性抗体,如抑制RSV融合(F)蛋白的人源化单克隆抗体帕利珠单抗。然后可以向需要RSV感染治疗或预防的受试者施用共同配制或共混的干粉剂。

[0319] 在某些方面,本发明提供了一种用于治疗或预防糖尿病的方法。举例来说,将本发明的干粉剂或干粒子与如本文所述的胰岛素共同配制或共混。然后可以向需要胰岛素治疗或预防的受试者施用共同配制或共混的干粉剂。

[0320] 可以根据需要通过吸入将可吸入干粒子或干粉剂递送到呼吸道内所需的部位。众所周知的是,具有约1微米至约3微米的空气动力学直径的粒子可以被递送到肺深处。较大的空气动力学直径,例如约3微米至约5微米可以被递送到中气道和上气道中。

[0321] 对于干粉剂吸入器,口腔沉积受惯性冲击控制,并且因此由气溶胶的斯托克数(Stokes number)表征(DeHaan等,Journal of Aerosol Science,35(3),309-331,2003)。对于等同的吸入器几何形状、呼吸模式以及口腔几何形状,斯托克数以及因此口腔沉积主要受吸入的粉剂的空气动力学粒径影响。因此,促进粉剂的口腔沉积的因素包括单个粒子的尺寸分布和粉剂的分散性。如果单个粒子的MMAD太大,例如超过5 μ m,那么将会有增大百分比的粉剂沉积在口腔中。同样,如果粉剂具有较差的分散性,那么指示粒子将以聚结物的形式离开干粉剂吸入器并且进入口腔。聚结的粉剂在空气动力学方面将如同与聚结物一般大的单个粒子那样表现,因此即使单个粒子较小(例如5微米或更小的MMAD),吸入的粉剂的尺寸分布也可以具有大于5 μ m的MMAD,从而使得口腔沉积增强。

[0322] 因此,期望具有其中粒子较小(例如5微米或更小,例如介于1微米至5微米之间的MMAD)并且具有高度分散性(例如2.0并且优选地小于1.5的1巴/4巴或者0.5巴/4巴)的粉剂。更优选地,可吸入干粉剂包含具有在1微米至4微米或1微米至3微米之间的MMAD并且具有小于1.4,或小于1.3,并且更优选地小于1.2的1巴/4巴的可吸入干粒子。

[0323] 使用HELOS系统在1巴下测量的粒子的绝对几何直径并不是关键的,前提是粒子的包封质量密度足以使得MMAD处于以上所列的一个范围内,其中MMAD是VMGD乘包封质量密度的平方根($MMAD = VMGD * \sqrt{\text{包封质量密度}}$)。如果期望使用固定容积的给药容器递送高单位剂量的治疗剂,则需要具有更高包封密度的粒子。高包封质量密度允许更高质量的粉剂被容纳在固定容积的给药容器内。优选的包封质量密度大于0.1g/cc、大于0.25g/cc、大于0.4g/cc、大于0.5g/cc、大于0.6g/cc、大于0.7g/cc以及大于0.8g/cc。

[0324] 本发明的可吸入干粉剂和干粒子可以用于适合于经由呼吸系统进行药物递送的组合物中。举例来说,这些组合物可以包括本发明的可吸入干粒子和一种或多种其它干粒

子或粉剂(如含有另一种治疗剂,或由一种或多种药学上可接受的赋形剂组成,或主要由一种或多种药学上可接受的赋形剂组成的干粒子或粉剂)的共混物。

[0325] 适合用于本发明的方法中的可吸入干粉剂和干粒子可以穿过上气道(即口咽和喉)、下气道(包括气管,所述气管之后分叉成支气管和细支气管),并且穿过终末细支气管,所述终末细支气管进而分成呼吸性细支气管,然后进入最终的呼吸区,即肺泡或肺深处。在本发明的一个实施方案中,大部分质量的可吸入干粉剂或粒子沉积在肺深处。在本发明的另一个实施方案中,主要向中气道进行递送。在另一个实施方案中,向上气道进行递送。

[0326] 本发明的可吸入干粒子或干粉剂可以通过在呼吸周期的各个部分(例如呼吸中期时的层流)吸入来递送。本发明的干粉剂和干粒子的高度分散性的优势在于能够在呼吸道中进行靶向沉积。举例来说,对雾化的溶液进行受呼吸控制的递送是液体气溶胶递送方面的最新发展(Dalby等, *Inhalation Aerosols*, 由Hickey编著, 2007, 第437页)。在这种情况下,仅在呼吸周期的某些部分期间释放雾化的液滴。对于肺深处的递送,在吸入周期开始时释放液滴,而对于中气道沉积,在吸入后期释放液滴。

[0327] 本发明的高度分散性粉剂可以为达到在呼吸周期中药物递送的定时以及在人肺中的定位的目标提供优势。由于本发明的可吸入干粉剂可以快速分散,如在典型吸入过程的一小部分时间内分散,因此可以控制粉剂分散的定时以在吸入过程中的特定时间递送气溶胶。

[0328] 在使用高度分散性粉剂的情况下,整个剂量的气溶胶可以在吸入的开始部分时分散。虽然患者的吸入流速急剧升高至最大吸气流速,但是高度分散性粉剂将在急剧升高开始时已经开始分散,并且可以在吸入的第一部分中使剂量完全分散。由于在吸入开始时被吸入的空气将换气至肺的最深处,因此使大部分气溶胶分散于吸入的第一部分中对于肺深处沉积来说是优选的。类似地,对于中部沉积,可以通过在接近吸入中期至结束时使剂量快速分散来使气溶胶以高浓度分散于将对中气道进行换气的空气中。这可以通过一些机械性和其它部件来实现,如根据时间、压力或流速操作的开关,所述开关只在符合切换条件之后才将患者吸入的空气转向所要分散的粉剂。

[0329] 可以对气溶胶剂量、制剂以及递送系统进行选择以用于具体的治疗应用,如例如Gonda, I. "Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract," 于 *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 6: 273-313 (1990) 中; 以及Moren, "Aerosol Dosage Forms and Formulations," 于 *Aerosols in Medicine, Principles, Diagnosis and Therapy*, Moren等编著, Elsevier, Amsterdam (1985) 中所述。

[0330] 提供所需治疗作用的合适的给药可以由临床医生基于病状(例如感染)的严重度、受试者的总体健康状况和受试者对可吸入干粒子和干粉剂的耐受性以及其它考虑因素来决定。基于这些和其它考虑因素,临床医生可以决定适当的剂量和剂量之间的时间间隔。一般来说,根据需要,每天施用可吸入干粒子和干粉剂一次、两次或三次。

[0331] 如果需要或适用的话,本文所述的可吸入干粒子和干粉剂可以与一种或多种其它治疗剂一起施用。其它治疗剂可以通过任何合适的途径施用,如口服、肠胃外(例如静脉内、动脉内、肌肉内或皮下注射)、局部、通过吸入(例如支气管内、鼻内或经口吸入、鼻内滴剂)、经直肠、经阴道等。可吸入干粒子和干粉剂可以在施用其它治疗剂之前、基本上同时或之后

施用。优选地,施用可吸入干粒子和干粉剂以及其它治疗剂以使得它们的药理活性实质性重叠。

[0332] 由本文所述的可吸入干粉剂和可吸入干粒子提供的另一优势在于可以提高给药效率,这是因为粒子在肺内部因粒子水分增长而发生吸湿性增长。本发明的部分无定形的高盐组合物在高湿度下吸水的倾向对于它们体内的沉积型态来说也是有利的。由于它们在高湿度下快速吸水,所以这些粉剂制剂在它们移动到肺中时从呼吸道中的湿空气中吸水而进行吸湿性增长。这可以使得它们的有效空气动力学直径在向肺中移动期间增大,从而将进一步促进它们在气道中的沉积。

[0333] 干粉剂和固体剂型的稳定性

[0334] 在本发明的一个方面,可吸入干粉剂提供增强可吸入治疗剂的稳定性的优势。可以在以下过程中实现增强的稳定性:(i)在形成可吸入干粉剂期间;(ii)在储存可吸入干粉剂期间;(iii)在形成剂型期间;和/或(iv)在储存剂型期间。

[0335] 在以下至少一种情形下可以观测到稳定性增强:第一,在制备可吸入干粉剂期间和/或在制备剂型期间治疗剂的化学完整性方面。第二,在储存可吸入干粉剂期间和/或在储存剂型期间治疗剂的化学完整性方面。第三,在制备可吸入干粉剂期间和/或在储存干粉剂期间可吸入干粉剂的物理特性方面,这些物理特性包括例如几何直径、流动性以及密度。第四,在制备剂型期间和/或在储存剂型期间剂型的物理特性方面,这些物理特性包括例如剂型完整性。

[0336] 某些优选的可吸入干粉剂

[0337] 在一些方面,可吸入干粉剂包含可吸入干粒子,所述可吸入干粒子包含单价或二价金属阳离子盐,例如钠盐、钾盐、镁盐、钙盐或其任何组合;一种或多种治疗剂;以及任选的赋形剂,其中可吸入干粒子包含:

[0338] a) 约20% (w/w) 至约90% (w/w) 的单价或二价金属阳离子盐和约0.01% (w/w) 至约20% (w/w) 的治疗剂;

[0339] b) 约20% (w/w) 至约80% (w/w) 的单价或二价金属阳离子盐和约20% (w/w) 至约60% (w/w) 的治疗剂;或

[0340] c) 约5% (w/w) 至约40% (w/w) 的单价或二价金属阳离子盐和约60% (w/w) 至约95% (w/w) 的治疗剂;其中可吸入干粒子的所有组分总计达100重量%,并且其中可吸入干粒子具有10微米或更小的体积中值几何直径(VMGD)、如通过激光衍射(RODOS/HELOS系统)所测量的2.0或更小的分散性比率(1巴/4巴),以及约0.4g/cc至约1.2g/cc或至少0.45g/cc的振实密度。在另一个方面,单价或二价金属阳离子是至少3% (w/w) 或至少5% (w/w)。

[0341] 在其它方面,可吸入干粉剂包含可吸入干粒子,所述可吸入干粒子包含至少约3% (w/w) 的单价或二价金属阳离子,以及

[0342] a) 约5%至约45%的赋形剂、约20%至约90%的单价或二价金属阳离子盐,以及约0.01%至约20%的治疗剂;

[0343] b) 约0.01%至约30%的赋形剂、约20%至约80%的单价或二价金属阳离子盐,以及约20%至约60%的治疗剂;或

[0344] c) 约0.01%至约20%的赋形剂、约20%至约60%的单价或二价金属阳离子盐,以及约60%至约99%的治疗剂,其中可吸入干粒子具有10微米或更小的体积中值几何直径

(VMGD)、如通过激光衍射(RODOS/HELOS系统)所测量的2.2或更小的分散性比率(0.5巴/4巴),以及约0.4g/cc至约1.2g/cc的振实密度。作为另外一种选择,单价或二价金属阳离子占至少约5%(w/w)。

[0345] 左氧氟沙星粉剂

[0346] 吸入型抗生素使得能够将高药物浓度直接递送到呼吸道感染部位。某些抗生素(如妥布霉素、氨基糖苷以及粘菌素)当前通过吸入来施用以治疗呼吸道疾病中,例如囊性纤维化中的细菌感染。许多患有非CF支气管扩张症(NCFBE)的患者变得慢性定殖有细菌性病原体,从而造成潜在NCFBE恶化的风险增大。左氧氟沙星的可吸入制剂将提供可以用于治疗和/或预防呼吸道疾病(如CF和NCFBE)中的细菌感染的一类替代性抗生素。已经描述了左氧氟沙星的液体气溶胶制剂。含有左氧氟沙星的干粉剂制剂将提供与向受试者递送药物有关的更便利的解决方案。

[0347] 在某些方面,本发明还涉及包含左氧氟沙星的干粉剂组合物、包括这些粉剂的容器和干粉剂吸入器,以及治疗或预防呼吸道疾病(例如细菌感染或由细菌感染诱发的恶化)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所述的包含左氧氟沙星的干粉剂组合物。本发明的另外的方面涉及制造(包括填充)本文所述的包含左氧氟沙星的干粉剂组合物的制品的方法。

[0348] 包含左氧氟沙星的干粉剂组合物可以包含本文所述的可吸入干粒子或更优选地由本文所述的可吸入干粒子组成。优选地,可吸入干粒子包含作为治疗剂的左氧氟沙星、各自单独地选自单价金属阳离子盐、二价金属阳离子盐以及其组合的一种或多种金属阳离子盐,以及任选的一种或多种赋形剂(例如亮氨酸和麦芽糊精)。可吸入干粒子可以包含介于约10%与约90%(w/w)之间的左氧氟沙星,优选地介于约20%与约90%(w/w)之间,更优选地介于约50%与约90%(w/w)之间,并且最优选地介于约70%与约90%(w/w)之间的左氧氟沙星。在一个优选的实施方案中,可吸入干粒子包含不多于约90%的左氧氟沙星($\leq 90\%w/w$)。一般来说,需要向呼吸道递送相对高剂量的抗生素(如左氧氟沙星)以有效降低微生物负荷。包含含有高负载量的左氧氟沙星,例如约50%、约60%、约70%、约80%以及约90%(以重量计)的可吸入干粒子的干粉剂对于向呼吸道施用抗生素来说是特别优选的。在一个特别优选的实施方案中,可吸入干粒子包含介于约70%与约90%(w/w)之间的左氧氟沙星,例如约70%(w/w)的左氧氟沙星、约75%(w/w)的左氧氟沙星、约80%(w/w)的左氧氟沙星、约82%(w/w)的左氧氟沙星、约85%(w/w)的左氧氟沙星或约90%(w/w)的左氧氟沙星。在优选的实施方案中,可吸入干粒子包含选自单价金属阳离子盐、二价金属阳离子盐以及其组合的一种或多种金属阳离子盐,以及任选的一种或多种赋形剂,其中所选的盐和/或赋形剂是可溶于水或高度可溶于水的。特别优选的是,如果需要的话,单价阳离子盐、二价阳离子盐和/或赋形剂选自可溶性或高度可溶性盐和/或赋形剂以如本文所述例如通过喷雾干燥制成包含左氧氟沙星的可吸入干粒子。特别优选的中度可溶性或高度可溶性盐和赋形剂包括氯化钠和乳酸镁以及赋形剂亮氨酸和其它氨基酸(例如像丙氨酸)、麦芽糊精、甘露醇以及海藻糖。也可以选择其它中度可溶性或高度可溶性钠盐和镁盐,并且可以包括钠或镁的合适的可溶性或高度可溶性氯化物、乳酸盐、柠檬酸盐以及硫酸盐。在某些实施方案中,包含含有左氧氟沙星以及表现出低水溶性(例如在室温(20℃至30℃)和1巴下在蒸馏水中的溶解度不多于0.9g/L、不多于5g/L、不多于10g/L或不多于20g/L)的盐和/或赋形剂的可

吸入干粒子的干粉剂被明确地排除在外,因此,本发明的各方面涉及包含含有左氧氟沙星并且不包含表现出低水溶性的盐和/或赋形剂的可吸入干粒子的干粉剂。在优选的实施方案中,单价金属阳离子盐是钠盐,特别是氯化钠。在另一个优选的实施方案中,二价金属阳离子盐是镁盐,特别是乳酸镁。如果需要的话,优选的赋形剂是亮氨酸和麦芽糊精。在某些实施方案中,左氧氟沙星干粒子不含以下金属阳离子盐中的一种或多种:氯化镁、硫酸镁、碳酸镁、硬脂酸镁、氯化钙、磷酸二钙、糖精钠、交联羧甲纤维素钠、乙酸钠或柠檬酸钠。当这些实施方案的左氧氟沙星干粒子包括赋形剂时,这些粒子不含甘露醇、乳糖、淀粉、滑石、纤维素、葡萄糖、明胶、蔗糖、环糊精衍生物、失水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸酯、三乙醇胺油酸酯、阿拉伯树胶、聚乙烯吡咯烷酮中的一种或多种。在其它实施方案中,左氧氟沙星干粒子不含甘露醇、乳糖、淀粉、滑石、纤维素、葡萄糖、明胶、蔗糖、环糊精衍生物、失水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸酯、三乙醇胺油酸酯、阿拉伯树胶、聚乙烯吡咯烷酮中的一种或多种。如果需要的话,在包括不包括某些赋形剂的实施方案在内的其它实施方案中,金属阳离子盐是氯化钠。

[0349] 当可吸入干粒子包含左氧氟沙星以及金属阳离子盐和赋形剂这两者时,优选的是,可吸入干粒子包含呈约1:2比率(金属阳离子盐:赋形剂,以重量计)的金属阳离子盐和赋形剂。在其它实施方案中,钠盐与赋形剂的比率是约1:1或约2:1(重量:重量)。在另外的其它实施方案中,钠盐与赋形剂的比率是约1:1至约1:2或约1:1至约2:1(重量:重量)。在一个特别优选的实施方案中,金属阳离子盐是单价盐。举例来说,单价盐是氯化钠。作为另外一种选择,单价盐是柠檬酸钠或硫酸钠。

[0350] 在另一个实施方案中,当可吸入干粒子包含左氧氟沙星以及金属阳离子盐和赋形剂这两者时,优选的是,可吸入干粒子包含呈约5:1比率(金属阳离子盐:赋形剂,以重量计)的金属阳离子盐和赋形剂。在其它实施方案中,镁盐与赋形剂的比率是约4:1、约3:1、约2:1或约1:1(重量:重量)。在另外的其它实施方案中,镁盐与赋形剂的比率是约1:1至约5:1或约1:1至约1:5(重量:重量)。特别优选的是,金属阳离子盐是二价盐。举例来说,二价盐是乳酸镁、柠檬酸镁或硫酸镁。优选地,金属阳离子盐占可吸入粒子的约3%至约80% (w/w),更优选地约3%至30%,并且最优选地约5%至30% (w/w)。

[0351] 在某些实施方案中,可吸入干粒子不含赋形剂(0%w/w)。在其它实施方案中,赋形剂占约1%至约30%,优选地约1%至约25%,最优选地约5%至约15%。在一个具体的实施方案中,赋形剂占约5% (w/w)。

[0352] 一般来说,干粉剂组合物可以包含可吸入干粒子,所述可吸入干粒子由约20%至约90%的左氧氟沙星、约3%至约80%的单价或二价金属阳离子盐以及任选的约0%至约77%的赋形剂组成。任选地,可吸入干粒子除了左氧氟沙星之外还进一步包含一种或多种治疗剂。优选地,可吸入干粒子具有约10微米或更小的体积中值几何直径 (VMGD) 和至少约0.45g/cc的振实密度。

[0353] 包含含有左氧氟沙星、呈约1:2比率(金属阳离子盐:赋形剂,以重量计)的单价盐和赋形剂的可吸入干粒子的示例性干粉剂组合物是制剂IX,所述制剂IX由82%的左氧氟沙星、6.3%的氯化钠以及11.7%的亮氨酸组成。

[0354] 包含含有左氧氟沙星、呈约5:1比率(金属阳离子盐:赋形剂,以重量计)的二价盐和赋形剂的可吸入干粒子的示例性干粉剂组合物是制剂XIX,所述制剂XIX由70%的左氧氟

沙星、25%的乳酸镁以及5%的亮氨酸组成;以及制剂XX,所述制剂XX由70%的左氧氟沙星、25%的乳酸镁以及5%的麦芽糊精组成。

[0355] 包含含有左氧氟沙星、二价盐而不含任选的赋形剂的可吸入干粒子的示例性干粉剂组合物是制剂XXI,所述制剂XXI由75%的左氧氟沙星和25%的乳酸镁组成。

[0356] 本申请的发明人制备了大量干粉剂制剂并且对它们的物理粉剂特性、气溶胶特性以及稳定性特征进行分析,所述干粉剂制剂包含0%至100% (重量/可吸入干粒子的重量)范围内的左氧氟沙星,包含3%至60% (重量/可吸入干粒子的重量)范围内的单价金属阳离子盐(包括氯化钾、氯化钠、柠檬酸钠以及硫酸钠)或二价金属阳离子盐(包括乳酸镁、氯化镁、柠檬酸镁、硫酸镁、氯化钙、乙酸钙以及乳酸钙),以及任选的在0%至66.5% (重量/可吸入干粒子的重量)范围内的赋形剂(包括亮氨酸和其它氨基酸(例如像丙氨酸)、甘露醇以及麦芽糊精)。虽然大部分粒子通过HELOS/RODOS测定在几何学上是较小的,但是在使用多种参数的情况下各种干粉剂组合物在性能方面存在较大差异。举例来说,在对包含二价金属阳离子盐的干粉剂进行制备和分析的研究中,这些粉剂的以下性能在以下各种测定中在以下范围内变动:在ACI-2测试中FPFTD<5.6微米在8%至67.9%的范围内变动;在Spraytec CEP测试中在20sLPM下在31%至99%的范围内变动;以及在Spraytec CEP测试中在60sLPM下在87%至100%的范围内变动。粒子的尺寸在以下范围内变动:在Spraytec Dv50测试中在20sLPM下在2.6微米至62微米的范围内变动;以及在Spraytec Dv50测试中在60sLPM下在1.89微米至47微米的范围内变动。在DSC分析中玻璃化转变温度在59°C至108°C的范围内变动(T_g湿);并且所测试的各种二价金属阳离子干粉剂组合物的TGA失水量在1.48%至11%的范围内变动。最优的含左氧氟沙星的干粉剂包含具有一种或多种以下特征的粒子:a) ACI-2:FPFTD<5.6微米>50%;b) 通过Spraytec测量的分散性:在60LPM下CEPM>90%并且在20LPM下CEPM>80%;c) 小粒子:在整个流速范围内Dv50<5微米;d) 在整个压力范围内在散装下RODOS/HELOS分散性<5微米;e) 振实密度>0.4g/cc;和/或f) 玻璃化转变温度>70°C。

[0357] 惊人的是,已发现包含高负载量的左氧氟沙星(例如包含约70%至约90%左氧氟沙星(w/w)的干粉剂)和金属阳离子盐(例如单价金属阳离子盐(如钠盐)或二价金属阳离子盐(如镁盐))的某些干粉剂制剂表现出优于由左氧氟沙星组成的干粉剂(100%喷雾干燥的左氧氟沙星)的粉剂特征。在测量CEPM和VMD时,包含左氧氟沙星和金属阳离子盐的制剂表现出非流速依赖性,而100%左氧氟沙星干粉剂显示出高流速依赖性。包含左氧氟沙星和金属阳离子盐的制剂在40mg至120mg的高胶囊填充重量的范围内表现出完全胶囊发出作用。包含含有左氧氟沙星和单价金属阳离子盐的可吸入干粒子的示例性干粉剂组合物是制剂IX,所述制剂IX由82%的左氧氟沙星、6.3%的氯化钠以及11.7%的亮氨酸组成。

[0358] 此外,惊人地发现包含高负载量的左氧氟沙星(例如包含约50%至约90%左氧氟沙星(w/w)的干粉剂)和二价金属阳离子盐(例如镁盐和钙盐)的某些干粉剂制剂表现出高玻璃化转变温度(T_g)。某些制剂,例如包含镁盐的那些制剂表现出约80°C至约140°C的玻璃化转变温度。包含高负载量的左氧氟沙星(例如包含约70%至约90%左氧氟沙星(w/w)的干粉剂)和单价(钠)金属阳离子盐的干粉剂制剂一般表现出约65°C至约70°C的较低玻璃化转变温度。高玻璃化转变温度一般预示组合物的物理稳定性并且可能与组合物的物理稳定性相关。不稳定的干粉剂组合物可以例如表现出比储存条件高不足50°C的玻璃化转变温

度,例如当在20℃或25℃下储存时,不稳定的T_g将低于70℃或75℃。不稳定的干粉剂组合物的特征可能在于例如随时间推移出现粒子聚结或重新结晶事件。已发现,包含高负载量的左氧氟沙星和镁盐的某些粉剂制剂在一段时间内(例如两周),优选地在加速储存条件(如高温和/或高湿度)下不表现出粒子聚结和/或重新结晶事件。表现出高玻璃化转变温度的包含含有左氧氟沙星、二价盐而不含任选的赋形剂的可吸入干粒子的示例性干粉剂组合物是制剂XIX,所述制剂XIX由70%的左氧氟沙星、25%的乳酸镁以及5%的亮氨酸组成;制剂XX,所述制剂XX由70%的左氧氟沙星、25%的乳酸镁以及5%的麦芽糊精组成;以及制剂XXI,所述制剂XXI由75%的左氧氟沙星和25%的乳酸镁组成。表现出高玻璃化转变温度的其它粉剂是制剂XXII,所述制剂XXII由55%的左氧氟沙星、25%的乳酸镁以及20%的麦芽糊精组成;以及制剂XXIII,所述制剂XXIII由55%的左氧氟沙星和10%的乳酸镁以及35%的麦芽糊精组成。

[0359] 虽然不希望受任何具体理论所束缚,但是本申请的发明人认为由二价金属阳离子盐提供的二价阳离子提供螯合作用,所述螯合作用增强了干粉剂制剂中左氧氟沙星的热稳定性,从而使得制剂的玻璃化转变温度更高并且稳定性更大,而所述螯合作用不会负向地影响左氧氟沙星的抗微生物特性,例如在体外针对细菌菌株以及在体内在感染了细菌的小鼠中进行测试时。本文所述的最优选的含左氧氟沙星干粉剂是相对稳定的(例如在加速储存条件下所测试)并且具有生物活性(例如被测试为针对某些细菌菌株的抗微生物活性)。

[0360] 一种优选的干粉剂组合物是制剂IX,所述制剂IX由82%的左氧氟沙星、6.3%的氯化钠以及11.7%的亮氨酸组成。所述粒子表现出不依赖于初始(分散)压力的体积尺寸分布,例如X50%分别是1.90微米(0.5巴的初始压力)、1.70微米(1.0巴)以及1.62微米(4.0巴)。GSD分别是2.30(在0.5巴下)、2.28(在1.0巴下)以及2.31(在4.0巴下)。制剂IX具有0.96的1巴/4巴比率和1.07的0.5巴/4巴比率。所述制剂在整个流速范围内具有高度分散性,例如所述制剂在15sLPM下表现出CEPM>94%、2.87微米的VMD以及2.46的GSD;并且在60sLPM下表现出1.56微米的VMD和3.01的GSD。所述制剂是稠密的,分别表现出0.33g/cc的堆积密度和0.82g/cc的振实密度(USP1)。所述制剂具有约2.4%的低水含量。MMAD在可吸入范围内,是约4.79微米,显示出低胶囊和DPI保留和低IP沉积。

[0361] 另一种优选的干粉剂组合物是制剂XIX,所述制剂XIX由70%的左氧氟沙星、25%的乳酸镁以及5%的亮氨酸组成。制剂XIX分别表现出63%的CEPM和2.83微米的D_v50(在20sLMP下);以及97%的CEPM和2.25微米的DV50(在60sLMP下)。制剂XIX具有1.02的1巴/4巴比率和1.08的0.5巴/4巴比率。GSD分别是2.05(在0.5巴下)、2.12(在1.0巴下)以及2.14(在4.0巴下)。MMAD在可吸入范围内,是约4.42微米。

[0362] 另一种优选的干粉剂组合物是制剂XX,所述制剂XX由70%的左氧氟沙星、25%的乳酸镁以及5%的麦芽糊精组成。制剂XX分别表现出93%的CEPM和2.59微米的D_v50(在20sLMP下);以及100%的CEPM和2.21微米的DV50(在60sLMP下)。制剂XIX具有1.07的1巴/4巴比率和1.27的0.5巴/4巴比率。GSD分别是2.01(在0.5巴下)、1.98(在1.0巴下)以及2.03(在4.0巴下)。MMAD在可吸入范围内,是约4.19微米。

[0363] 另一种优选的干粉剂组合物是制剂XXIV,所述制剂XXIV由65%的左氧氟沙星和25%的乳酸镁以及10%的亮氨酸组成。所述制剂具有在1巴下1.89微米的HEL0S/RODOS x50、0.7g/cc的振实密度、53.5%的ACI-2FPF TD<5.6微米、在60sLPM下98%的CEPM、在

20sLPM下95%的CEPM、在20sLPM下2.56微米的Dv50、在60sLPM下2.07微米的Dv50、95.3℃的DSC (Tg) 以及130℃的DSC (Tc)。

[0364] 另一种优选的干粉剂组合是制剂XXV,所述制剂XXV由65%的左氧氟沙星和25%的乳酸镁以及10%的麦芽糊精组成。所述制剂具有在1巴下2.00微米的HELOS/RODOS x50、0.58g/cc的振实密度、52.57%的ACI-2FPF TD<5.6微米、在60sLPM下93%的CEPM、在20sLPM下63%的CEPM、在20sLPM下2.52微米的Dv50、在60sLPM下2.12微米的Dv50、92℃的DSC (Tg) 以及121.5℃的DSC (Tc)。

[0365] 另一种优选的干粉剂组合是制剂XXVI,所述制剂XXVI由65%的左氧氟沙星和25%的乳酸镁以及10%的丙氨酸组成。所述制剂具有在1巴下1.98微米的HELOS/RODOS x50、0.64g/cc的振实密度、44.58%的ACI-2FPF TD<5.6微米、在60sLPM下95%的CEPM、在20sLPM下73%的CEPM、在20sLPM下2.56微米的Dv50、在60sLPM下2.07微米的Dv50。

[0366] 另一种优选的干粉剂组合是制剂XXVII,所述制剂XXVII由65%的左氧氟沙星和25%的乳酸镁以及10%的甘露醇组成。所述制剂具有在1巴下1.73微米的HELOS/RODOS x50、0.64g/cc的振实密度、50.67%的ACI-2FPF TD<5.6微米、在60sLPM下84%的CEPM、在20sLPM下60%的CEPM、在20sLPM下2.51微米的Dv50、在60sLPM下1.84微米的Dv50。

[0367] 另一种优选的干粉剂组合是制剂XXI,所述制剂XXI由75%的左氧氟沙星和25%的乳酸镁组成。所述制剂具有在1巴下2.03微米的HELOS/RODOS x50、43.1%的ACI-2FPF TD<5.6微米、在20sLPM下2.63微米的Dv50、在60sLPM下2.18微米的Dv50、在20sLPM下76%的CEPM、在60sLPM下90%的CEPM、107.1℃的DSC (Tg) 以及108.2℃的DSC (Tc)。

[0368] 另一种优选的干粉剂组合是制剂XXVIII,所述制剂XXVIII由75%的左氧氟沙星和25%的硫酸钠组成。所述制剂具有在1巴下1.75微米的HELOS/RODOS x50、47.6%的ACI-2FPF TD<5.6微米、在20sLPM下4.43微米的Dv50、在60sLPM下1.92微米的Dv50、在20sLPM下90%的CEPM、在60sLPM下95%的CEPM、67.5℃的DSC (Tg) 以及78.9℃的DSC (Tc)。

[0369] 另一种优选的干粉剂组合是制剂XXIX,所述制剂XXIX由75%的左氧氟沙星和25%的柠檬酸钠组成。所述制剂具有在1巴下1.62微米的HELOS/RODOS x50、53.07%的ACI-2FPF TD<5.6微米、在20sLPM下2.27微米的Dv50、在60sLPM下1.72微米的Dv50、在20sLPM下81%的CEPM、在60sLPM下92%的CEPM、65.8℃的DSC (Tg) 以及81.5℃的DSC (Tc)。

[0370] 另一种优选的干粉剂组合是制剂XXX,所述制剂XXX由75%的左氧氟沙星和25%的乙酸钙组成。所述制剂具有在1巴下2.23微米的HELOS/RODOS x50、46.96%的ACI-2FPF TD<5.6微米、在20sLPM下2.63微米的Dv50、在60sLPM下2.42微米的Dv50、在20sLPM下75%的CEPM、在60sLPM下95%的CEPM、129.7℃的DSC (Tg), 并且未检测DSC (Tc)。

[0371] 另一种优选的干粉剂组合是制剂XXXI,所述制剂XXXI由75%的左氧氟沙星和25%的氯化钾组成。所述制剂具有在1巴下1.63微米的HELOS/RODOS x50、44.08%的ACI-2FPF TD<5.6微米、在20sLPM下2.72微米的Dv50、在60sLPM下1.81微米的Dv50、在20sLPM下92%的CEPM、在60sLPM下97%的CEPM、66℃的DSC (Tg) 以及77.6℃的DSC (Tc)。

[0372] 另一种优选的干粉剂组合是制剂XXXII,所述制剂XXXII由75%的左氧氟沙星和25%的氯化钠组成。制剂XXXII具有36.85%的FPF_TD<3.4微米、57.13%的FPF_TD<5.6微米、在20LPM下2.56微米的Dv50 (Spraytec)、在60LPM下1.84微米的Dv50、在20LPM下2.79微米的GSD (Spraytec)、在60LPM下4.95微米的GSD、在20LPM下95%的CEPM以及在60LPM下98%

的CEPM。

[0373] 另一种优选的干粉剂组合物是制剂XXXIII,所述制剂XXXIII由75%的左氧氟沙星和25%的乳酸钙组成。制剂XXXIII具有33.14%的FPF_{TD}<3.4微米、53.57%的FPF_{TD}<5.6微米、在20LPM下3.18微米的Dv50 (Spraytec)、在60LPM下2.24微米的Dv50、在20LPM下4.06微米的GSD (Spraytec)、在60LPM下3.95微米的GSD、在20LPM下76%的CEPM以及在60LPM下94%的CEPM。

[0374] 另外的优选的干粉剂组合物是:制剂XXXIV,所述制剂XXXIV由75%的左氧氟沙星和25%的柠檬酸镁组成、由75%的左氧氟沙星和25%的硫酸镁组成、由75%的左氧氟沙星和25%的氯化镁组成,以及由75%的左氧氟沙星和25%的氯化钙组成。

[0375] 在某些实施方案中,包含含有左氧氟沙星的可吸入干粒子的干粉剂组合物是无定形的。在具体实施方案中,无定形的包含含有左氧氟沙星的可吸入干粒子的粉剂组合物随时间推移不经历固态变化。举例来说,固态从无定形变为结晶或部分结晶的。在某些实施方案中,在至少一周、至少两周、至少三周、至少四周、至少六周、至少八周、至少十周或至少12周的时间段内不发生固体变化。在具体实施方案中,如果使粉剂暴露于加速储存条件,例如高温(例如30℃至40℃)和/或高湿度(例如40%至70%湿度),那么在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或12周内不发生固体变化。

[0376] 在其它实施方案中,包含含有左氧氟沙星的可吸入干粒子的干粉剂组合物是结晶的或部分结晶的和部分无定形的。在具体实施方案中,结晶或部分结晶的包含含有左氧氟沙星的可吸入干粒子的粉剂组合物随时间推移不经历固态变化。在某些实施方案中,在至少一周、至少两周、至少三周、至少四周、至少六周、至少八周、至少十周或至少12周的时间段内不发生固体变化。在具体实施方案中,如果使粉剂暴露于加速储存条件,例如高温(例如30℃至40℃)和/或高湿度(例如40%至70%湿度),那么在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或12周内不发生固态变化。

[0377] 本文所述的包含左氧氟沙星的可吸入干粉剂在体外有效杀灭细菌培养物并且有效降低受感染动物(例如以实验方式感染了克雷伯氏肺炎杆菌的小鼠)肺内的细菌负荷。已发现,二价金属阳离子(例如镁)对左氧氟沙星的螯合作用不会抑制它的抗生素活性。本文提供了用于治疗受试者的细菌感染,优选地呼吸道感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所述的包含左氧氟沙星的干粉剂。

[0378] 本文还提供了用于预防细菌感染,优选地呼吸道感染的方法。优选的受试者是表现出囊性纤维化或非CF支气管扩张症(NCFBE)的症状或已被诊断患有囊性纤维化或非CF支气管扩张症(NCFBE)的人,所述人当前感染了细菌、容易被细菌性病原体感染或容易被细菌性病原体慢性定殖,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所述的包含左氧氟沙星的干粉剂。

[0379] 本文还提供了用于治疗例如患有CF的受试者的由细菌感染引起的急性恶化的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所述的包含左氧氟沙星的干粉剂。

[0380] 以下实施例用来更充分地描述本发明。应了解的是,这些实施例决不用来限制本发明的真正范围,而是出于例证性目的提供这些实施例。本文引用的所有参考文献以引用的方式整体并入本文。

[0381] 实施例

[0382] 方法:

[0383] 几何直径或体积直径。体积中值直径 (VMD) ($\times 50$) 也可以被称为体积中值几何直径 (VMGD) 和 $D_v(50)$, 使用激光衍射技术来测定。设备由 HELOS 衍射计和 RODOS 干粉剂分散器 (Sympatec, Inc., Princeton, NJ) 组成。RODOS 分散器向粒子样品施加剪切力, 该剪切力是受进入的压缩干空气的调节器压力 (典型地设定在 1.0 巴而具有最大孔环压力) 控制。可以改变压力设定以改变用于分散粉剂的能量。举例来说, 调节器压力可以在 0.2 巴至 4.0 巴之间变动。将粉剂样品从微型刮铲分配到 RODOS 漏斗中。分散的粒子穿过激光束, 其中通过一系列检测器, 典型地使用 R1 透镜来收集所产生的所得衍射光图。然后基于较小的粒子以较大的角度衍射光, 使用弗朗霍菲衍射模型将整体衍射图转换成基于体积的粒度分布。使用这种方法, 还对 VMGD 的几何标准偏差 (GSD) 进行确定。

[0384] 细粒分数。使用 Mk-II 1ACFM 安德森级联冲击器 (Copley Scientific Limited, Nottingham, UK) 对从吸入器装置中分散的粉剂的空气动力学特性进行评估。在 18°C 至 25°C 和介于 25% 与 35% 之间的相对湿度 (RH) 的控制的环境条件下操作仪器。所述仪器由将气溶胶粒子基于惯性冲击分离的八级组成。在每一级, 气溶胶流穿过一组喷嘴, 并且撞击到相应的冲击板上。具有足够小惯性的粒子将与气溶胶流一起继续到下一级, 而其余的粒子将冲击到板上。在每一个连续级, 气溶胶以更高的速度穿过喷嘴, 并且在板上收集在空气动力学上更小的粒子。在气溶胶穿过最后一级之后, 过滤器收集剩余的最小粒子。然后可以进行重量分析或解析分析以确定粒度分布。

[0385] 所利用的冲击技术允许收集八个不同的粉剂部分。将胶囊 (Capsugel, Greenwood, SC) 填充以约 20mg、40mg 或 50mg 的粉剂并且放置手持型被动式干粉剂吸入器 (DPI) 装置, 即高阻 RS-01DPI (Plastiape, Osnago, Italy) 中。将胶囊刺破, 并且将粉剂经由以 60.0L/分钟的流速操作的级联冲击器吸出, 持续 2.0 秒。在这一流速下, 八级的校准截止直径是 8.6 微米、6.5 微米、4.4 微米、3.3 微米、2.0 微米、1.1 微米、0.5 微米以及 0.3 微米。通过将过滤器放置在所述设备中来收集各部分, 并且通过重量分析和/或解析测量来测定撞击到这些过滤器上的粉剂的量。通过将由冲击器的所需级所回收的粉剂质量除以胶囊中的总粒子质量来计算粉剂的总剂量中小于或等于有效截止空气动力学直径的细粒分数 (FPF_{TD})。结果被报告为小于 4.4 微米的细粒分数 (FPF_{TD} < 4.4 微米), 以及根据 FPF 跨越各级的趋势所计算的质量中值空气动力学直径 (MMAD) 和 GSD。另一种测定细粒分数 (FPF) 的标准方式是通过将由冲击器的所需级所回收的粉剂质量除以由冲击器所回收的总粉剂质量来相对于所回收的或发出的粉剂剂量来计算 FPF。

[0386] 如果需要的话, 还可以使用两级塌缩 ACI 来测量细粒分数。两级塌缩 ACI 仅由 0 级和 2 级以及收集过滤器 (所有皆来自八级 ACI) 组成, 并且允许收集两个不同的粉剂部分。确切地说, 对两级塌缩 ACI 进行校准, 以使得在第 2 级收集的粉剂部分由具有小于 5.6 微米并且大于 3.4 微米的空气动力学直径的可吸入干粒子构成。穿过第 2 级并且在收集过滤器 (F 级) 上沉积的粉剂部分因此由具有小于 3.4 微米的空气动力学直径的可吸入干粒子构成。在这种校准时的空气流速是约 60 L/分钟。

[0387] 振实密度。振实密度是使用如具体实施例中所指定的两种方式中的一种来测量的。对于振实密度方法 #1, 使用 SOTAX 振实密度测试仪型号 TD1 (Horsham, PA) 来遵循 USP29<616>。对于任何给定的操作, 使用不锈钢漏斗将全部样品引入到配衡的 100 mL 量筒中。记录

粉剂质量和初始体积 (V_0) , 并且将量筒连接至砧座并且根据USP方法I进行操作。参见下表3。

表3. USP方法I振实密度参数

| | | |
|--------|-------|-----------|
| [0388] | 落下高度 | 14±2 mm |
| | 标称速率 | 300次击打/分钟 |
| | 振实计数1 | 500 |
| | 振实计数2 | 750 |
| | 振实计数3 | 1250 |

[0389] 对于第一轮, 使用振实计数1将量筒振实并且记录所产生的体积 V_a 。对于第二轮, 使用振实计数2产生新的体积 V_{b1} 。如果 $V_{b1} > V_a$ 的98%, 那么测试完成, 否则重复使用振实计数3直到 $V_{bn} > V_{bn-1}$ 的98%为止。进行计算以确定粉剂堆积密度 (d_B)、振实密度 (d_T)、豪斯纳比率 (H) 以及卡尔指数 (C)。

[0390] 对于振实密度方法#2, 使用修改过的USP方法, 所述方法需要较少的粉剂量, 所述方法是通过遵循USP29<616>, 用1.5 cc的微量离心管 (Eppendorf AG, Hamburg, Germany) 或一次性血清学聚苯乙烯微量吸移管 (Grenier Bio-One, Monroe, NC) 的0.3 cc区段替代来实现的, 其中用聚乙烯盖 (Kimble Chase, Vineland, NJ) 将两端加盖并且将粉剂容纳于吸移管区段内。将样品经由用称重纸 (VWR International, West Chester, PA) 制成的漏斗引入到微量吸移管区段中并且将吸移管区段用聚乙烯盖 (Kimble Chase, Vineland, NJ) 塞住以容纳粉剂。当较少粉剂可供用于进行所需测试时需要这种修改过的方法。

[0391] 本领域技术人员已知的用于测量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仪 (Vankel, Cary, NC) 或上述的SOTAX振实密度测试仪型号TD1或型号TD2。振实密度是包封质量密度的标准量度。各向同性粒子的包封质量密度被定义为粒子的质量除以可以封装所述粒子的最小球体包封体积。

[0392] 堆积密度。堆积密度是在测量振实密度之前通过将粉剂的重量除以如使用体积测量装置所估算的粉剂体积来估算的。

[0393] 发出的几何或体积直径。粉剂在从干粉剂吸入器中发出之后的体积中值直径 (VMD) (D_{v50}) 也可以被称为体积中值几何直径 (VMGD) 和 x_{50} , 是使用激光衍射技术经由Spraytec衍射计 (Malvern, Inc., Westborough, MA) 来测定的。将粉剂填充到3号胶囊 (V-Caps, Capsugel) 中, 并且放置在通过气密配件密封在容器中的基于胶囊的干粉剂吸入器 (RS01 Model 7 High resistance, Plastiap, Italy) 或DPI中。稳定的空气流经由DPI典型地以60L/分钟排出, 持续由定时器控制的螺线管所控制的规定的持续时间, 典型地是2秒, 然后以外流形式穿过Spraytec的激光束。或者在封闭式工作台型配置中, 将DPI经由气密连接件接合至Spraytec的吸入器适配器, 并且经由DPI典型地以60L/分钟吸出稳定的空气流速, 持续由定时器控制的螺线管 (TPK2000, Copley, Scientific, UK) 所控制的规定的持续时间, 典型地2秒。出口气溶胶然后以内流形式垂直地穿过激光束。所得的气溶胶的几何粒度分布是由软件基于在光检测器上使用典型地在1000Hz下在吸入的持续时间内获取的样品测量的散射图来计算的。然后计算所测量的 D_{v50} 、GSD以及 $FPF < 5.0 \mu m$ 在吸入持续时间内的平均值。

[0394] 细粒剂量。使用由ACI获得的信息来确定细粒剂量。被致动到ACI中的单次剂量的

粉剂在6级、5级、4级、3级以及2级时沉积在过滤器上的累积质量等于小于4.4微米的细粒剂量 (FPD<4.4 μ m)。

[0395] 胶囊发出粉剂质量。粉剂的发出特性的量度是通过使用由ACI测试获得的信息或由Spraytec测量的发出几何直径来确定的。在操作开始时记录填充的胶囊重量并且在操作完成之后记录最终的胶囊重量。重量的差值表示从胶囊中发出的粉剂的量 (CEPM或胶囊发出粉剂质量)。CEPM被报告为粉剂的质量或通过将从胶囊中发出的粉剂的量除以胶囊中的总初始粒子质量所得到的百分比。

[0396] 单位。某些等同的单位在整个实施例可互换使用,例如微米 (micrometer) 和微米 (micron)。

[0397] 实施例1.代表性干粉剂的制备和表征

[0398] 制剂I包含氯化钠、亮氨酸、丙酸氟替卡松 (FP) 以及昔萘酸沙美特罗 (SX)。制剂I的组成是65.42% (w/w) 的氯化钠、30.0% (w/w) 的亮氨酸、4.0%的FP以及0.58%的SX。通过喷雾干燥制备制剂I。制成组分的溶液,然后泵送至喷雾干燥器中,所述喷雾干燥器产生均质的粒子。

[0399] 用于制备上述粉剂的材料以及它们的来源如下。氯化钠、L-亮氨酸、丙酸氟替卡松 (FP) 以及昔萘酸沙美特罗 (SX) 是从Spectrum Chemicals (Gardena, CA) 或USP Pharmacopeia (Rockville, MD) 获得的。超纯水来自于水纯化系统 (Millipore Corp., Billerica, MA)。乙醇 (200标准强度, ACS/USP级) 来自于Pharmco-Aaper (Shelbyville, KY)。

[0400] 将均质粒子喷雾干燥需要将所关注的成分溶解于溶液中或悬浮于均匀并且稳定的悬浮液中。氯化钠和亮氨酸具有足够高的水溶性以制备合适的喷雾干燥溶液。然而,丙酸氟替卡松 (FP) 和昔萘酸沙美特罗 (SX) 几乎不溶于水。由于这些低溶解性,因此需要制剂原料研发工作来制备可以经过喷雾干燥的溶液或悬浮液。FP和SX微溶于乙醇中,因此使这些物质完全溶解在99%的乙醇中,之后与溶解于水中的其它组分混合以获得于60%乙醇溶液中10g/L的固体浓度,而液体的其余部分是水。在整个过程期间持续搅拌溶液直到物质在室温下完全溶解于水或乙醇溶剂系统中为止。

[0401] 制剂I含有30克 (g) 的总固体量,总体积是3升,总固体浓度是10克/升。一升中NaCl、亮氨酸、FP、SX、水以及乙醇的量分别是9.00g、19.62g、1.20g以及0.18g。

[0402] 通过在Büchi B-290小型喷雾干燥器 (BÜCHI Labortechnik AG, Flawil, Switzerland) 上进行喷雾干燥来制备制剂I,其中通过高性能旋流分离器将粉剂收集在60mL的玻璃容器中。该系统使用Büchi B-296除湿器并且持续运行外部LG除湿器 (型号49007903, LG Electronics, Englewood Cliffs, NJ)。液体进料的雾化利用了具有1.5mm直径的Büchi双流体喷嘴。将双流体雾化气体设定在40mm (667LPH) 并且将抽气器速率设定至80% (32m³/h)。使用室内空气作为干燥气体。工艺气体的入口温度是100℃并且出口温度是39℃至43℃,液体原料的流速是10.2mL/分钟。

[0403] 通过计算在完成喷雾干燥过程之后所收集的干粉剂的重量除以被放入喷雾干燥液体进料中的起始固体组分的重量的比率来获得喷雾干燥过程的产率。制剂I的喷雾干燥过程的产率是69.2%。在密度和VMGD方面对所产生的粉剂进行进一步表征。振实密度是使用振实密度方法#2测定的。使用SOTAX振实密度测试仪 (型号TD1)。对于任何给定的操作,使用以称重纸 (VWR International, West Chester, PA) 制成的漏斗将样品引入到Grenier一

次性血清学聚苯乙烯微量吸移管的配衡的0.3cc区段中,并且将该吸移管区段用聚乙烯盖(Kimble Chase, Vineland, NJ)塞住以容纳粉剂。

[0404] 记录粉剂质量和初始体积(V0),并且将吸移管连接至砧座并且根据USP I方法进行操作。对于第一轮,使用振实计数1(500次振实)将吸移管振实并且记录所产生的体积Va。对于第二轮,使用振实计数2(750次振实)产生新的体积Vb1。如果Vb1>Va的98%,那么测试完成,否则重复使用振实计数3(1250次振实)直到Vbn>Vbn-1的98%为止。堆积密度是在测量振实密度之前通过将粉剂的重量除以如使用体积测量装置所估算的粉剂体积来估算的。进行计算以确定粉剂的堆积密度(dB)、振实密度(dT)以及豪斯纳比率(H),所述豪斯纳比率是振实密度除以堆积密度。

[0405] 使用HELOS激光衍射计和R0DOS干粉剂分散器来测定体积中值直径。将一微型刮铲的材料(约5毫克)引入R0DOS漏斗中,其中如由进入的压缩干空气的调节器压力所控制,向粒子的样品施加剪切力。将压力设定设置在1.0巴的分散能量。分散的粒子穿过激光束,其中通过一系列检测器,使用R1或R3透镜来收集所产生的所得衍射光图。然后基于较小的粒子以较大的角度衍射光,使用弗朗霍菲衍射模型将整体衍射图转换成基于体积的粒度分布。

[0406] 振实密度的所得值是0.44g/cc、堆积密度的所得值是0.22g/cc、豪斯纳比率的所得值是2.03,并且使用HELOS/R0DOS对散装粉剂在1巴下所测量的VMGD的所得值是1.69微米,几何标准偏差是2.0。使用卡尔-费歇尔测试(Karl Fischer test)所测定的水含量是约0.3%,低于定量的极限。粉剂在呈散装粉剂的形式下以及在被填充到胶囊中之后均看来是自由流动的。还对治疗剂,即FP和SX的化学含量进行评估,并且报告于表4中。如可以从数据看出,散装粉剂和填充的胶囊中FP和SX的含量分别与4.0%和0.58%的理论负载量接近或匹配。

[0407] 表4. 使用HPLC测定的FP和SX的初始化学含量数据。

[0408]

| | FP | SX |
|----|------------|------------|
| | 干粉剂中的含量(%) | 干粉剂中的含量(%) |
| 散装 | 3.96 | 0.58 |
| 胶囊 | 3.97 | 0.58 |

[0409] 进行动态蒸汽吸附(DVS)匀变模式实验以评价制剂I的吸湿性和吸水潜能,使所述制剂I暴露于20%至80%的相对湿度(RH)。在这个实验中,最初将RH在20%保持恒定0.5小时,并且经过两小时的过程从20%连续地增加至80%,然后经过两小时的持续时间使它连续地从80%降低至20%。在同一个实验中将这种低湿度和高湿度匀变进行两次。dm(%)指的是样品质量的变化,其中100%是原始样品的质量,也被称作参考质量。参见图1,dm(%)的峰值在DVS达到80%的最大RH之后不久出现。该峰值处的总值是101.8%,其中所吸收的水质量的值是1.8%。当RH朝向20%匀变回落时,此水完全解吸。制剂I的最终质量比初始质量少0.14%。数据还呈现于下表5中。

[0410] 表5. 使用DVS在不同RH(%)下制剂I的样品质量变化。

[0411]

| 目标 %RH | RH (%) | Dm(%) (重量变化, 其中基础水 平是100%) | 经过的时间 (分钟) | 重量(mg) |
|-----------|-----------|----------------------------------|---------------|---------|
| 20 | 20.46 | 99.992 | 33 | 12.9037 |
| 30 | 30.22 | 99.981 | 54 | 12.9022 |
| 40 | 40.37 | 100.102 | 75 | 12.9179 |

[0412]

| | | | | |
|----|-------|---------|-----|---------|
| 50 | 50.42 | 100.151 | 96 | 12.9241 |
| 60 | 60.05 | 100.131 | 116 | 12.9216 |
| 70 | 70.04 | 100.28 | 136 | 12.9408 |
| 80 | 76.98 | 101.182 | 151 | 13.0573 |
| 70 | 70.13 | 101.434 | 166 | 13.0898 |
| 60 | 60.14 | 100.375 | 186 | 12.9531 |
| 50 | 50.45 | 100.214 | 206 | 12.9324 |
| 40 | 40.30 | 100.093 | 228 | 12.9167 |
| 30 | 30.11 | 99.899 | 249 | 12.8916 |
| 20 | 20.19 | 99.876 | 269 | 12.8887 |
| 30 | 30.13 | 99.91 | 323 | 12.8930 |
| 40 | 40.23 | 99.941 | 344 | 12.8971 |
| 50 | 50.33 | 99.978 | 366 | 12.9019 |
| 60 | 60.00 | 100.021 | 386 | 12.9075 |
| 70 | 70.50 | 100.158 | 407 | 12.925 |
| 80 | 77.02 | 100.891 | 420 | 13.0197 |
| 70 | 70.35 | 101.071 | 436 | 13.0429 |
| 60 | 60.33 | 100.147 | 456 | 12.9237 |
| 50 | 50.14 | 100.04 | 477 | 12.9098 |
| 40 | 40.00 | 99.956 | 498 | 12.8990 |
| 30 | 30.31 | 99.897 | 519 | 12.8914 |
| 20 | 20.43 | 99.866 | 539 | 12.8875 |

[0413] 备注:在整个研究期间样品温度是25.0℃。

[0414] 实施例2:代表性干粉剂的长期稳定性

[0415] 在这个实施例中提供了使用制剂I进行的三个月稳定性研究的稳定性数据。实施例1中所提供的数据代表了在这项稳定性研究中所用的干粉剂在时间零点时的特征。所用的三种测试条件是:(i)长期、(ii)加速、以及(iii)冷藏。对于长期条件,将粉剂储存在25℃和60%RH下;对于加速条件,将粉剂储存在40℃和75%RH下;并且对于冷藏,将粉剂储存在5℃下。所监测的特性是(i)粉剂外观;(ii)治疗剂的稳定性;(iii)干粉剂的VMGD的稳定性。

[0416] 对粉剂在稳定性研究的三个月内的外观进行评估。该测试是通过或未通过测试,其中对粉剂进行评估以观察它的颜色是否是白色或灰白色以及在粉剂中是否存在可见的微粒物质。在所有条件下,制剂I在所有时间点(即0个月、0.5个月、1.0个月以及3.0个月)均通过了所有粉剂外观测试。

[0417] FP和SX的含量在时间零点接近于4.0%和0.58%的理论含量。该研究的目标是含量保持在时间零点基线值的80%至120%的范围内。实现了该目标。参见表6和7。值得注意的是,FP含量在1个月时间点时看来似乎有所下降,然而在3个月时间点时恢复到接近时间零点的值。SX的值经过1个月的时间点保持相对稳定,并且在3个月时间点看似已减少了约

10%。

[0418] 表6. 使用HPLC所测定的在制剂I中丙酸氟替卡松 (FP) 的药物含量

| [0419] | 时间点(月) | | 在(5℃)储存下的 FP(%) | | | 在(25℃/60% RH) 储存下的FP(%) | | | 在(40℃/75% RH) 储存下的FP(%) | | |
|--------|--------|--|--------------------|---|------|----------------------------|---|------|----------------------------|---|------|
| | | | | ± | | | ± | | | ± | |
| [0420] | 0 | | 3.97 | ± | 0.02 | 3.97 | ± | 0.02 | 3.97 | ± | 0.02 |
| | 0.5 | | 3.94 | ± | 0.11 | 3.95 | ± | 0.02 | 3.95 | ± | 0.01 |
| | 1.0 | | 3.79 | ± | 0.01 | 3.76 | ± | 0.05 | 3.89 | ± | 0.01 |
| | 3.0 | | 3.91 | ± | 0.04 | 3.91 | ± | 0.02 | 3.92 | ± | 0.01 |

[0421] FP的所有数据点均落入基线值的80%-120%的区间 (即3.97%+/-0.79%) 内。

[0422] 表7. 使用HPLC所测定的在制剂I中昔萘酸沙美特罗 (SX) 的药物含量

| [0423] | 时间点(月) | | 在(5℃)储存下的 SX(%) | | | 在(25℃/60% RH) 储存下的SX(%) | | | 在(40℃/75% RH) 储存下的SX(%) | | |
|--------|--------|--|--------------------|---|------|----------------------------|---|------|----------------------------|---|------|
| | | | | ± | | | ± | | | ± | |
| [0423] | 0 | | 0.58 | ± | 0.00 | 0.58 | ± | 0.00 | 0.58 | ± | 0.00 |
| | 0.5 | | 0.59 | ± | 0.00 | 0.61 | ± | 0.00 | 0.59 | ± | 0.00 |
| | 1.0 | | 0.56 | ± | 0.00 | 0.57 | ± | 0.01 | 0.56 | ± | 0.00 |
| | 3.0 | | 0.52 | ± | 0.00 | 0.54 | ± | 0.03 | 0.52 | ± | 0.00 |

[0424] SX的所有数据点均落入基线值的80%-120%的区间 (即0.58%+/-0.12%) 内。

[0425] 制剂I在胶囊填充后的时间零点 (0) 基线VMGD是1.92微米。VMGD在时间点0.5个月时下降了约10%，但是然后在该研究的剩余部分期间增加，如表8中所示。在加速储存条件下，在时间点3个月时，VMGD相对于基线值增加了约10%，但是仍在基线VMGD的80%至120%窗口内。总体来说，在不同的条件下储存3个月的情况下VMGD的波动是极小的。

[0426] 表8. 通过HELOS/RODOS在1.0巴下所测量的制剂I的VMGD和标准偏差 (Stdev)

| [0427] | 时间点(月) | | 在(5℃)储存下的 VMGD和Stdev(均 以微米为单位) | | | 在(25℃/60% RH) 储存下的VMGD和 Stdev(均以微米为 单位) | | | 在(40℃/75% RH) 储存下的VMGD和 Stdev(均以微米为 单位) | | |
|--------|--------|--|--------------------------------------|---|------|--|---|------|--|---|------|
| | | | | ± | | | ± | | | ± | |
| [0427] | 0 | | 1.92 | ± | 0.19 | 1.92 | ± | 0.19 | 1.92 | ± | 0.19 |
| | 0.5 | | 1.70 | ± | 0.01 | 1.60 | ± | 0.09 | 1.85 | ± | 0.05 |
| | 1.0 | | 1.70 | ± | 0.01 | 1.80 | ± | 0.04 | 1.91 | ± | 0.05 |
| | 3.0 | | 1.80 | ± | 0.07 | 1.91 | ± | 0.05 | 2.15 | ± | 0.05 |

[0428] 所有VMGD数据点均落入基线值的80%-120%的区间 (即1.92+/-0.38微米) 内

[0429] 制剂I在胶囊填充后的时间零点 (0) 基线MMAAD是3.49 (FP) 和3.40 (SX)。对于5℃条件，MMAD在时间点0.5个月时下降了约10%，但是然后在该研究的剩余部分期间增加而返回到基线值，如表9和10中所示。在25℃/60%RH条件下，FP和SX这两者的MMAD均逐渐增加了总共约5%。在加速储存条件下，MMAD最初在0.5个月时间点时增加，但是然后，值在3个月时间点时返回到基线。在标准和冷藏条件下，FPD的值在0.5个月时间点时被观测到升高，但是然后到3个月时间点时返回到基线。在冷藏条件下，FPF的值开始在0.5个月时间点时有些高，但是到3个月时间点时返回到接近基线值。FPF值在标准稳定性条件下保持一致。

[0430] 表9. 制剂I的FP的MMAD和GSD、FPD以及发出剂量的FPF

[0431]

| 丙酸氟替卡松 | | | | | |
|----------------------|-------------|-----------|------|------|------|
| 参数 | 储存条件 | 稳定性时间点(月) | | | |
| | | 0 | 0.5 | 1 | 3 |
| MMAD (微米) | 25°C/60% RH | 3.49 | 3.59 | 3.63 | 3.71 |
| | 40°C/75% RH | | 3.68 | 3.57 | 3.45 |
| | 5°C | | 3.23 | 3.36 | 3.48 |
| GSD | 25°C/60% RH | 1.72 | 1.66 | 1.64 | 1.65 |
| | 40°C/75% RH | | 1.64 | 1.65 | 1.69 |
| | 5°C | | 1.66 | 1.67 | 1.7 |
| FPD (mg) | 25°C/60% RH | 1.22 | 1.3 | 1.19 | 1.28 |
| | 40°C/75% RH | | 1.27 | 1.23 | 1.38 |
| | 5°C | | 1.46 | 1.32 | 1.34 |
| FPF (占发出剂量的 %) | 25°C/60% RH | 53.4 | 57.2 | 56.7 | 54.2 |
| | 40°C/75% RH | | 56.5 | 59.9 | 59.5 |
| | 5°C | | 63.1 | 60.4 | 57.3 |

[0432] 表10. 制剂I的SX的MMAD和GSD、FPD以及发出剂量的FPF

[0433]

| 昔萘酸沙美特罗 | | | | | |
|----------------------|-------------|-----------|-------|-------|-------|
| 参数 | 储存条件 | 稳定性时间点(月) | | | |
| | | 0 | 0.5 | 1 | 3 |
| MMAD (微米) | 25°C/60% RH | 3.4 | 3.47 | 3.55 | 3.59 |
| | 40°C/75% RH | | 3.56 | 3.42 | 3.32 |
| | 5°C | | 3.15 | 3.3 | 3.39 |
| GSD | 25°C/60% RH | 1.74 | 1.88 | 1.64 | 1.66 |
| | 40°C/75% RH | | 1.64 | 1.66 | 1.71 |
| | 5°C | | 1.65 | 1.67 | 1.73 |
| FPD (mg) | 25°C/60% RH | 0.186 | 0.211 | 0.182 | 0.194 |
| | 40°C/75% RH | | 0.192 | 0.184 | 0.189 |
| | 5°C | | 0.214 | 0.203 | 0.206 |
| FPF (占发出剂量的 %) | 25°C/60% RH | 58.7 | 60.5 | 61 | 57.6 |
| | 40°C/75% RH | | 60.2 | 63.8 | 63.5 |
| | 5°C | | 65.1 | 65 | 60 |

[0434] 实施例3. 干粉剂流动特性

[0435] A. 制剂II、III、IV以及V的流动特性

[0436] 使用本领域用于表征粉剂流动性的常规方法来评估制剂II、III、IV以及V的流动性。参见表11中所列的制剂。制剂II至V可见于W02010/111680中并且特此以引用的方式并入。制剂VI可见于PCT/US2011/49333中并且特此以引用的方式并入。

[0437] 表11. 被测试流动特性的制剂

| [0438] | 在当前文档中的制剂编号 | 在WO2010/111680中的制剂编号 | 组成 |
|--------|-------------|----------------------|--------------------------------|
| | 制剂II | 制剂I | 10.0%的亮氨酸、35.1%的氯化钙、54.9%的柠檬酸钠 |
| | 制剂III | 制剂II | 10.0%的亮氨酸、39.6%的氯化钙、50.4%的硫酸钠 |
| | 制剂IV | 制剂III | 10.0%的亮氨酸、58.6%的乳酸钙、31.4%的氯化钠 |
| | 制剂V | 制剂XIV | 10.0%的麦芽糊精、58.6%的乳酸钙、31.4%的氯化钠 |

[0439] 使用Flodex粉剂流动性测试仪器(Hanson Research Corp., 型号21-101-000, Chadsworth, CA)来测定每种粉剂的流动性指数。对于任何给定的操作,使用瞄准圆筒中的活板门孔中心的不锈钢漏斗加载全部样品。注意不要扰动圆筒中的粉剂柱。在等待潜在的絮状物形成约30秒之后,释放活板门,同时引起设备尽可能小的振动。如果粉剂穿过活板门下落,从而使得从顶部穿过圆筒向下看时孔是可见的并且圆筒中的残余物形成倒锥形,那么认为通过测试;如果孔不可见或粉剂直线下落穿过孔而没有留下锥形残余物,那么未通过测试。测试足够多的流动盘以找到粉剂将穿过,从而产生阳性测试的最小尺寸孔。将最小尺寸流动盘再测试两次以从3次尝试中获得3次阳性测试。流动性指数(FI)被报告为此最小尺寸孔径。

[0440] 使用SOTAX振实密度测试仪(型号TD2)测定堆积密度和振实密度。对于任何给定的操作,使用不锈钢漏斗将全部样品引入到配衡的100-mL量筒中。记录粉剂质量和初始体积(V0),并且将量筒连接至砧座并且根据USP I方法进行操作。对于第一轮,使用振实计数1(500次振实)将量筒振实并且记录所产生的体积Va。对于第二轮,使用振实计数2(750次振实)产生新的体积Vb1。如果Vb1>Va的98%,那么测试完成,否则重复使用振实计数3(1250次振实)直到Vbn>Vbn-1的98%为止。进行计算以确定粉剂的堆积密度(dB)、振实密度(dT)、豪斯纳比率(H)以及压缩指数(C),其中后两者是粉剂流动性的标准量度。“H”是振实密度除以堆积密度,并且“C”是 $100 \times (1 - (\text{堆积密度} / \text{振实密度}))$ 。通过Micromeritics Analytical Services使用Accupyc II 1340(Micromeritics, Nacross, NC)进行骨架密度测量,所述Accupyc II 1340使用氦气置换技术来测定粉剂的体积。该仪器测量了气体已达到的每种样品的体积,而不包括散装粉剂中的填隙空位和单个粒子中的任何开放孔隙在内。内部(封闭)孔隙仍被计入在体积内。使用这一所测量的体积和使用天平所测定的样品重量来计算密度。对于每种样品,将体积测量10次并且将骨架密度(dS)报告为10次密度计算的平均值(标准偏差)。

[0441] 这些密度和流动性测试的结果示于表12和13中。所测试的所有四种粉剂均具有在本领域中被描述为具有极差流动特性的粉剂的特征的豪斯纳比率和压缩指数(参见例如USP<1174>)。因此惊人的是,这些粉剂实际上具有良好的可加工性,例如在填充胶囊时,如本文所述。

[0442] 表12. 制剂II至V粉剂的堆积密度和振实密度以及流动特性。

| | 样品 | FI (mm) | d _B (g/mL) | d _T (g/mL) | H | C |
|--------|-------|------------|--------------------------|--------------------------|------|-------|
| [0443] | 制剂II | 26 | 0.193 | 0.341 | 1.77 | 43.4% |
| | 制剂III | 22 | 0.313 | 0.722 | 2.31 | 56.7% |
| | 制剂IV | 18 | 0.177 | 0.388 | 2.19 | 54.3% |
| | 制剂V | >34 | 0.429 | 0.751 | 1.75 | 42.9% |

[0444] 表13. 粉剂制剂II至V的骨架密度测量结果

| | 样品 | d _{S1} ±σ(g/mL) | d _{S2} ±σ(g/mL) |
|--------|-------|--------------------------|--------------------------|
| [0445] | 制剂II | 1.7321 | ±0.0014 |
| | 制剂III | 1.6061 | ±0.0007 |
| | 制剂IV | 2.1243 | ±0.0011 |
| | 制剂V | 1.6759 | ±0.0005 |

[0446] 先前提及的USP<1174>指出豪斯纳比率大于1.35的干粉剂是流动性较差的粉剂。因此出人意料的是,具有1.75至2.31的豪斯纳比率的粉剂具有良好的可加工性,例如在填充胶囊时,如本文所述。

[0447] B. 制剂VI的流动特性

[0448] 测试制剂VI的流动性。关于所测试的制剂,参见表14。

[0449] 表14. 被测试流动特性的制剂

| | 在当前文档中的 制剂编号 | 在PCT/US2011/49333 中的制剂编号 | 组成 |
|--------|-----------------|-----------------------------|----------------------------------|
| [0450] | 制剂VI | 制剂I | 20.0%的亮氨酸、75.0%的 乳酸钙、5.0%的氯化钠 |

[0451] 使用关于粉剂的流动特性的被称作静止角或“休止角”的以实验方式产生的评估来评估制剂VI的流动性。休止角还表示滑移角并且是粒子之间摩擦力的相对量度以及粒子内聚力的量度。它是由任何多种不同的方法所形成的圆锥样的一堆材料所呈现的恒定的三维角度(相对于水平基线)。关于对这种方法的进一步描述,参见USP29<1174>。

[0452] 制剂VI的休止角是34.7°,标准偏差是3.5°。按照USP29<1174>,内聚性粉剂具有至少40°,例如在40°至50°范围内的休止角。自由流动的粉剂倾向于具有30°或更小的休止角,但是介于30°与40°之间的休止角应当会使得粉剂不用太大困难就可以被进一步加工。基于这些范围,制剂VI可以被表征为不用太大困难就可以被加工的粉剂。

[0453] 实施例4.Xcelodose填充数据

[0454] 使用Xcelodose 600S(Capsugel,Greenwood,SC)自动化胶囊填充机将制剂VI填充到3号HPMC胶囊(Capsugel,Greenwood,SC)中,并且表现出良好的粉剂流动特征,如通过以下两者所测量:(i)填充胶囊的实现时间以及(ii)填充胶囊的速率。在分开的操作中,在室温下并且在控制的湿度(30%±5%RH)下将胶囊填充到10mg、20mg以及40mg的目标填充重量。另外,在室温下并且在降低的湿度(15%±5%RH)下填充10mg填充重量,其中对保持在±5%的所有胶囊填充重量进行100%检查。Xcelodose运行以通过使用螺线管控制的振击器臂使得料斗中的散装粉剂通过处于料斗底部的分配头中的孔口落下(非常像翻转的胡椒摇瓶)来填充胶囊。使用微量天平作为反馈系统以测量和控制每个胶囊的填充重量。使用预

先确定的双速振击程序以在高频下将胶囊快速填充到接近它的目标填充重量,然后在低频下更准确地填充至目标。对于表15中所示的4次操作,给出关于高和低频振击频率、缓慢振击的目标质量以及所用的分配头的Xcelodose填充参数。所有操作均实现了它们的目标填充重量。对于四次操作中的每一次,使制剂VI流动到胶囊中使得平均操作填充速率超过每小时190个胶囊,其中对于操作B观测到的最大平均操作填充速率是253个胶囊。除此之外,在使用列出的所施用的振击程序的情况下,填充胶囊的平均时间在填充10mg胶囊的10.0秒至填充40mg胶囊的14.0秒范围内变动。

[0455] 表15. 在所列的不同的填充重量和条件下将制剂VI填充到胶囊中。

| 操作 | | A | B | C | D |
|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 每次操作填充的胶囊数目 | | 251 | 318 | 289 | 301 |
| 相对湿度(%) | | 15 | 30 | 30 | 30 |
| 操作结果 | | | | | |
| 填充重量 (mg) | 目标 | 10 | 10 | 20 | 40 |
| | 平均值 | 10.029 | 10.054 | 20.155 | 40.422 |
| | St Dev | 0.174 | 0.179 | 0.383 | 0.618 |
| 填充胶囊的时间(秒) | 平均值 | 11.7 | 10.0 | 10.4 | 14.0 |
| | St Dev | 3.5 | 4.6 | 4.5 | 6.6 |
| 产率 | (%) | 95.26 | 80.15 | 83.25 | 77.24 |
| 胶囊填充速率 | (#/小时) | 191 | 253 | 207 | 228 |
| Xcelodose参数 | | | | | |
| 高频 | (Hz) | 24 | 24 | 27 | 36 |
| 低频 | (Hz) | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 缓慢振击所实现的质量 | (mg) | 1.4 | 1.4 | 2.1 | 1.8 |
| 分配头 | | PQ | RK | RK | RK |
| 分配孔(#) | | 43 | 19 | 19 | 19 |

[0456]

| | | | | |
|--------|---|-----|-----|-----|
| 孔径(mm) | 1 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
|--------|---|-----|-----|-----|

[0457]

[0458] 实施例5. 中等规模至大规模填充操作的Xcelodose填充数据

[0459] 使用Xcelodose 600S (Capsugel, Greenwood, SC) 自动化胶囊填充机将制剂VI填充到3号HPMC胶囊 (Capsugel, Greenwood, SC) 中, 并且表现出良好的粉剂流动特征, 如通过胶囊填充速率和分批的产率所测量。在室温和30% ± 5%的控制的湿度下, 将临床规模的一批胶囊填充至10mg。测量所有的胶囊填充重量并且保持在9.5mg至10.5mg或5%的容许偏差范围内。Xcelodose通过使用螺线管控制的振击器臂使得料斗中的散装粉剂通过处于料斗底部的分配头中的孔口落下 (非常像翻转的胡椒摇瓶) 来填充胶囊。使用微量天平作为反馈系统以测量和控制每个胶囊的填充重量。使用预先确定的双速振击程序以在高频下将胶囊快速填充到接近它的目标填充重量, 然后在低频下更准确地接近目标。用于制备这批胶囊的Xcelodose填充参数在表16中给出。这批达到了它的目标10mg填充重量, 其中制剂VI从料斗中足够流畅地流入胶囊中以在6794个可接受的胶囊的批量大小下由Xcelodose 600S达到每小时413个胶囊的平均分批填充速率。除此之外, 分批制造的填充部分的产率是81.3%可

接受的胶囊。

[0460] 表16.使用Xcelodose 600S胶囊填充机将制剂VI填充到胶囊中

| | | |
|---------------|------------------|--------|
| 制剂 | | VI |
| 分批 | | A |
| 批量大小 | (胶囊数) | 6794 |
| 可接受的胶囊的产率 | (%可接受的胶囊/ 总数) | 81.30% |
| 每小时胶囊填充速率 | (数目/小时) | 413 |
| Xcelodose填充参数 | | |
| 高频 | (Hz) | 24 |
| 低频 | (Hz) | 6 |
| 缓慢振击所实现的质量 | (mg) | 1.6 |
| 分配头 | (名称) | PQ |
| 分配孔 | (孔数) | 43 |
| 孔径 | (毫米) | 1 |

[0461]

[0462] 实施例6.高药物负载量型干粉剂基于金属阳离子盐的制剂

[0463] A. 粉剂制备。

[0464] 制备原料溶液以制造包含含有金属阳离子盐、任选的非盐赋形剂以及至少一种治疗剂的干粒子的干粉剂,所述至少一种治疗剂与其它组分相比在溶液中的负载量相对较高。表17列出了用于制备包含干粒子的干粉剂的原料制剂的组分。重量百分比是按干重给出的。

[0465] 表17.具有钠盐和其它治疗剂的原料组合物

| 制剂 | 盐 | % 盐负载量 (w/w) | 赋形剂 | % 赋形剂 负载量 (w/w) | 药物 | % 药物负 载量 (w/w) |
|------|-----|--------------------|-----|--------------------------|-------|-------------------------|
| VII | 硫酸钠 | 6.3 | 亮氨酸 | 11.7 | 左氧氟沙星 | 82.0 |
| VIII | 乳酸镁 | 6.3 | 亮氨酸 | 11.7 | 左氧氟沙星 | 82.0 |
| IX | 氯化钠 | 6.3 | 亮氨酸 | 11.7 | 左氧氟沙星 | 82.0 |
| X | 氯化钠 | 34.0 | 亮氨酸 | 16.0 | 左氧氟沙星 | 50.0 |

[0466]

[0467] 根据表18中的参数制备原料溶液。

[0468] 表18.配制条件

[0469]

| | | | | |
|----------------|-----|------|------|-----|
| 制剂: | VII | VIII | IX | X |
| 总固体 (g) | 3 | 3 | 3 | 5 |
| 总体积水 (L) | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.5 |
| 总固体浓度 (g/L) | 10 | 10 | 10 | 10 |
| NaCl在1L中的量 (g) | 0 | 0 | 0.63 | 3.4 |

| | | | | |
|----------------|------|------|------|-----|
| 硫酸钠在1L中的量(g) | 0.63 | 0 | 0 | 0 |
| 乳酸镁在1L中的量(g) | 0 | 0.63 | 0 | 0 |
| 亮氨酸在1L中的量(g) | 1.17 | 1.17 | 1.17 | 1.6 |
| 左氧氟沙星在1L中的量(g) | 8.2 | 8.2 | 8.2 | 5.0 |

[0470] 备注:对于所有制剂,分批混合液体原料。

[0471] 通过在Büchi B-290小型喷雾干燥器(BÜCHILabortechnik AG, Flawil, Switzerland)上进行喷雾干燥来制备制剂VII至X干粉剂,其中通过高性能旋流分离器将粉剂收集在60mL玻璃容器中。该系统使用Büchi B-296除湿器,并且仅对于制剂X,倘若喷雾干燥室内湿度是约30%,持续运行外部LG除湿器(型号49007903, LG Electronics, Englewood Cliffs, NJ)。液体进料的雾化利用了具有1.5mm直径的Büchi双流体喷嘴。将双流体雾化气体设定在40mm(667LPH)。对于制剂VII、VIII以及X,将抽气器速率设置至90%(35m³/h);对于制剂IX,设置至100%(38m³/h)。使用空气作为干燥气体和雾化气体。下表19包括关于喷雾干燥条件的细节。

[0472] 表19.喷雾干燥工艺条件

| 工艺参数 | 制剂 | | | |
|----------------------------|-----|------|-----|-------|
| | VII | VIII | IX | X |
| 液体原料固体浓度(g/L) | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 工艺气体入口温度(°C) | 180 | 180 | 100 | 180 |
| 工艺气体出口温度(°C) | 88 | 91 | 59 | 90-93 |
| 工艺气体流速(升/小时, LPH) | 667 | 667 | 667 | 667 |
| 雾化气体流速(米 ³ /小时) | 35 | 35 | 38 | 35 |
| 液体原料流速(mL/分钟) | 5.8 | 5.8 | 2.8 | 5.6 |

[0474] B. 粉剂表征。

[0475] 粉剂的物理特性和气溶胶特性汇总于下表20至24中。报告了值±该值的所示的标准偏差。FPF_{TD}<3.4μm和FPF_{TD}<5.6μm的两级ACI-2结果报告于表21中。

[0476] 表20.空气动力学特性

| 制剂 | ACI-2 | | | | | |
|------|---------------------------|---|-------|---------------------------|---|-------|
| | FPF _{TD} <3.4 μm | | | FPF _{TD} <5.6 μm | | |
| | % | | | % | | |
| VII | 20.25% | ± | 5.26% | 48.83% | ± | 6.32% |
| VIII | 20.40% | ± | 0.79% | 47.43% | ± | 0.72% |
| IX | 32.91% | ± | 0.23% | 61.77% | ± | 0.82% |
| X | 31.80% | ± | 3.24% | 59.28% | ± | 4.41% |

[0478] 所有制剂均具有大于0.6g/cc的振实密度。所有制剂均具有大于1.5的豪斯纳比率。

[0479] 表21.密度特性

[0480]

| 制剂 | 密度 | | | | | | |
|------|------|---|------|------|---|------|-----------|
| | 堆积密度 | | | 振实密度 | | | 豪斯纳 比率 |
| | g/cc | | | g/cc | | | |
| VII | 0.44 | ± | 0.01 | 0.69 | ± | 0.01 | 1.59 |
| VIII | 0.41 | ± | 0.03 | 0.65 | ± | 0.02 | 1.59 |
| IX | 0.42 | ± | 0.01 | 0.82 | ± | 0.01 | 1.97 |
| X | 0.45 | ± | 0.03 | 0.93 | ± | 0.09 | 2.04 |

[0481] 表22示出了所有制剂在以60LPM的流速从干粉剂吸入器中发出时具有小于3.7微米的几何直径 (Dv50), 并且在以15LPM的流速从干粉剂吸入器中发出时具有小于或等于5.3微米的几何直径。

[0482] 表22. 几何直径

| 制剂 | 分散性-Spraytec | | | | | | | |
|------------|--------------|--------|------|--------|----------|--------|------|--------|
| | 在60 LPM下 | | | | 在15 LPM下 | | | |
| | Dv50(μm) | | GSD | | Dv50(μm) | | GSD | |
| [0483] VII | 3.32 | ± 0.10 | 5.40 | ± 0.39 | 5.30 | ± 0.38 | 3.62 | ± 0.12 |
| VIII | 3.64 | ± 0.02 | 5.76 | ± 0.32 | 4.59 | ± 0.26 | 2.78 | ± 0.08 |
| IX | 1.53 | ± 0.12 | 6.07 | ± 0.19 | 2.71 | ± 0.07 | 2.57 | ± 0.23 |
| X | 1.61 | ± 0.12 | 5.65 | ± 0.55 | 2.55 | ± 0.04 | 3.25 | ± 0.29 |

[0484] 表23示出了所有制剂在60LPM下具有大于98%的胶囊发出粒子质量 (CEPM)。所有制剂在15LPM下具有大于70%的CEPM。

[0485] 表23. 分散性特性

| 制剂 | 分散性-CEPM | | | | | |
|------------|----------|---|-------|----------|---|--------|
| | 在60 LPM下 | | | 在15 LPM下 | | |
| | CEPM | | | CEPM | | |
| [0486] VII | 98.76% | ± | 0.15% | 70.73% | ± | 21.45% |
| VIII | 98.59% | ± | 0.53% | 74.77% | ± | 21.23% |
| [0487] IX | 98.79% | ± | 0.58% | 87.79% | ± | 17.88% |
| X | 99.82% | ± | 0.05% | 98.25% | ± | 0.18% |

[0488] 表24示出了在1.0巴设置下使用R0DOS时所有所测量的制剂均具有小于2.1微米的Dv50。所有所测量的制剂具有小于1.3的0.5巴/4巴的R0DOS比率以及小于1.1的1巴/4巴的R0DOS比率。

[0489] 表24. 分散性特性 (几何直径, 使用R0DOS)

[0490]

| 制剂 | RODOS | | | | | | | |
|------|---------------------------|------|---------------------------|------|---------------------------|------|-------------|-----------|
| | 0.5巴 | | 1.0巴 | | 4.0巴 | | 0.5巴 /4巴 | 1巴 /4巴 |
| | Dv50 (μm) | GSD | Dv50 (μm) | GSD | Dv50 (μm) | GSD | | |
| VII | 2.21 | 2.22 | 1.90 | 2.23 | 1.80 | 2.23 | 1.23 | 1.06 |
| VIII | 2.22 | 2.27 | 2.00 | 2.27 | 1.99 | 2.28 | 1.12 | 1.01 |
| IX | 1.82 | 2.23 | 1.64 | 2.29 | 1.65 | 2.24 | 1.10 | 0.99 |
| X | 1.95 | 2.11 | 2.04 | 2.05 | 2.06 | 2.04 | 0.95 | 0.99 |

[0491] 实施例7. 与Advair®相比从多次单位剂量DPI (Diskus®基于泡罩的DPI) 中递送的干粉剂基于金属阳离子盐的制剂使PPF增加

[0492] 制备重量百分比与500/50强度的Advair相匹配的丙酸氟替卡松和昔萘酸沙美特罗的喷雾干燥制剂(制剂I) 并且由从商业来源获得的Advair Diskus干粉剂吸入器分散。拆开Diskus多次单位剂量干粉剂吸入器, 将泡罩条的箔盖去除, 并且弃去剩余的Advair 500/50制剂。将泡罩条用1:1v/v的乙腈与去离子水的混合物短暂冲洗以去除任何痕量的药物并且使泡罩条干燥。在控制的湿度条件($\text{RH}=30\% \pm 5\%$) 下, 将单个泡罩孔用约2mg的制剂I干粉剂填充。将泡罩条重新插入到Diskus干粉剂吸入器中, 确保所填充的孔与吹嘴入口对准。将Diskus干粉剂吸入器完全重新组装并且将吸入器吹嘴插入到用于连接至ACI入口的自定义适配器中。将总共4个孔致动到每个ACI中; 在每次致动之后将Advair Diskus干粉剂吸入器拆开以将泡罩孔用制剂I重新填充。从商业来源获得等同强度的Advair粉剂(500/50FP/SX, 制剂VII) 并且根据制造商的说明书由Advair Diskus干粉剂吸入器(每个ACI 4个泡罩) 分散。以90LPM进行ACI测试($n=3$), 包括用于所有测试的预分离器在内。用于90LPM测试的各级是IP、预分离器、-1、-0、1、2、3、4、5以及F, 其中相应的级下限分界点是: $>5.8\mu\text{m}$ 、 $5.8\mu\text{m}$ 、 $4.7\mu\text{m}$ 、 $3.3\mu\text{m}$ 、 $2.1\mu\text{m}$ 、 $1.1\mu\text{m}$ 、 $0.70\mu\text{m}$ 、 $0.40\mu\text{m}$ 以及 $0.0\mu\text{m}$ 。在测试时第-2级(级下限分界点是 $9.0\mu\text{m}$) 不可供使用并且对于制剂I和VII这两者从冲击器装置中省去。由于在ACI装置中仅使用七级, 因此将来自另一个冲击器的另外的第-0级放在F级之后以用作间隔物。

[0493] 对于所有操作使用预分离器进行ACI8测试。简单地说, 该方法使用了具有玻璃微纤维过滤器的反转级板作为冲击表面。将这些过滤器各自用由50%乙腈和50%试剂水组成的10mL冲洗溶液冲洗。将吸入口用30mL冲洗溶液冲洗并且将吹嘴适配器用10mL冲洗溶液冲洗。在ACI8操作之前将预分离器用10mL冲洗溶液填充以防止大粒子反弹以及被重新携带, 然后在操作之后, 再添加10mL冲洗溶液并且将合并的20mL用于冲洗预分离器。

[0494] 在四次致动中由Diskus干粉剂吸入器在90LPM下分散的FP的ACI ($n=3$) 分布示于图2中。通过将由每个部件回收的每种药物的质量除以在所有部件上回收的每种药物的总质量将数据针对由冲击器回收的FP和SX的总量归一化。由Diskus干粉剂吸入器在90LPM下递送的FP和SX的细粒分数(FPF, 发出剂量中小于 $4.7\mu\text{m}$ 的百分比) 和质量中值空气动力学直径(MMAD) 报告于表25中。

[0495] 表25. 通过在90LPM下进行ACI测试所测定的制剂I和制剂VII干粉剂的FP和SX的PPF和MMAD。

| | | FPF (占发出剂量的%) | | MMAD (穿过IP的剂量; 以微米为单位) | |
|--------|---------------------|------------------|------|---------------------------|------|
| | | 平均值 (n=3) | 标准偏差 | 平均值 (n=3) | 标准偏差 |
| [0496] | 从 Diskus® 中发出的制剂I | 53.5 | 1.9 | 2.28 | 0.17 |
| | SX | 59.4 | 0.5 | 2.17 | 0.17 |
| | 从 Diskus® 中发出的制剂VII | 23.6 | 3.7 | 2.16 | 0.11 |
| | SX | 18.2 | 1.6 | 2.20 | 0.10 |

[0497] 制剂I表现出能够由Advair Diskus干粉剂吸入器施用的能力。此外,制剂I具有大于制剂VII干粉剂的递送效率。在90LPM下,与制剂VII相比,制剂I的细粒分数由于预分离器和吸入口沉积减少而更高。另外,在两种流速下在所有级上制剂I的FP分布和SX分布之间存在很好的一致性。这表明制剂I的喷雾干燥的粉剂在所有所测量的粒子直径上具有均一的FP与SX的比率。

[0498] 在以90LPM从Advair Diskus中分散时制剂I干粉剂与制剂VII干粉剂的穿过预分离器的粉剂质量的尺寸分布在MMAD的量值以及逐级相对分布形状这两方面是相似的。

[0499] 实施例8. 干粉剂基于金属阳离子盐的制剂从单次单位剂量DPI (RS-01) 中向ACI-8上的不同级始终如一地递送三合一组合治疗剂。

[0500] 制剂XI包含亮氨酸、柠檬酸钠、丙酸氟替卡松 (FP) 和昔萘酸沙美特罗 (SX) 以及噻托溴铵 (TioB)。制剂XI的组成是50.0% (w/w) 的亮氨酸、45.3% (w/w) 的柠檬酸钠、4.0%的FP、0.58%的SX以及0.113%的TioB。通过喷雾干燥制备制剂XI。制成组分的溶液,然后泵送至喷雾干燥器中,所述喷雾干燥器产生均质的粒子。将制剂XI填充到3号HPMC胶囊中以在RS01HR干粉剂吸入器中分散。将所有胶囊用20mg的制剂XI粉剂填充,其中对于每次ACI8测量致动6个胶囊。以60LPM进行ACI8测试 (n=5)。用于60LPM测试的各级是:IP、进口锥管、-1、-0、1、2、3、4、5、6以及F,其中相应的级下限分界点是:>8.6 μ m、8.6 μ m、6.5 μ m、4.4 μ m、3.3 μ m、2.0 μ m、1.1 μ m、0.54 μ m、0.25 μ m以及0.0 μ m。

[0501] 简单地说,ACI8方法使用了具有玻璃微纤维过滤器的反转级板作为冲击表面。将这些过滤器各自用由50%乙醇和50%试剂水组成的10mL冲洗溶液冲洗。将吸入口用30mL冲洗溶液冲洗并且将吹嘴适配器和进口锥管各自用5mL冲洗溶液冲洗。在这些测试中不使用预分离器。将胶囊分离成基体和封盖并且在皮氏培养皿 (Petri dish) 中使用10mL冲洗溶液冲洗。

[0502] 在60LPM下FP、SX以及TioB的呈占所回收的药物总量的百分比形式的ACI8 (n=5) 分布示于图3中,所述的所回收的药物总量包括发出剂量(如通过由冲击器中的所有样品收集表面所回收的药物所测量)和胶囊中残留的粉剂。由于冲洗溶液与DPI之间的相互作用而不能测定DPI上残留的粉剂。FP、SX以及TioB的MMAD、GSD以及FPF (发出剂量中小于4.4 μ m的

百分比)汇总于表26中。

[0503] 表26. 通过在60LPM下进行ACI8测试所测定的制剂XI的FP、SX以及TioB的MMAD、GSD以及FPF。

| | MMAD (微米) | | GSD | | FPF (占发出剂量的%) | |
|---------------|--------------|------|--------------|------|------------------|------|
| | 平均值 (n=5) | 标准偏差 | 平均值 (n=5) | 标准偏差 | 平均值 (n=5) | 标准偏差 |
| [0504] 丙酸氟替卡松 | 2.75 | 0.05 | 1.73 | 0.03 | 78.0 | 1.2 |
| 昔萘酸沙美特罗 | 2.73 | 0.05 | 1.73 | 0.03 | 79.1 | 1.2 |
| 噻托溴铵 | 2.73 | 0.08 | 1.70 | 0.02 | 79.9 | 1.3 |

[0505] 在视觉上,在以60LPM分散时,FP、SX以及TioB在各冲击器部件和各级上的分布是几乎相同的,这表明制剂XI粉剂粒子在所有所测量的粒子直径上具有三种活性成分的均质组合物。FP、SX以及TioB的MMAD、GSD以及FPF的相对不变性进一步支持了在所有所测量的粒子直径上维持了组分的比率。另外,三种活性成分由RS01吸入器的递送效率是较高的;平均而言,大于78%的发出剂量在小于4.4 μ m的可吸入尺寸范围内。

[0506] 实施例9.从多次单位剂量DPI (Flexhaler基于贮器的DPI) 中递送的干粉剂基于金属阳离子盐的制剂在多次使用过程中递送大小一致的剂量。

[0507] 制备制剂I,所述制剂I是丙酸氟替卡松 (FP) 和昔萘酸沙美特罗 (SX) 的喷雾干燥的基于金属阳离子盐的制剂,其中FP和SX的重量百分比与商业产品 **Advair[®]**中所存在的干粉剂的500mg FP和50mg SX强度剂量相匹配,并且按照上述实施例1对制剂I进行表征。通过商业来源获得Pulmicort**Flexhaler[®]**并且将其中的药物制剂清空。在控制的湿度条件(30% \pm 5%RH)下将制剂I填充到空的Flexhaler多次剂量贮器型干粉剂吸入器中。在具有封闭式工作台型吸入单元配置的Spraytec激光衍射系统[Malvern Instruments,Westborough,MA]上测试干粉剂的体积粒度。对于每次测量,在分别对应于DPI的33.3LPM和66.7LPM流速的1.0kPa和4.0kPa的跨吸入器压降下进行五次2.0L致动。

[0508] 以如下的三种不同的装置和测试条件进行测试:(1)在30% \pm 5%相对湿度(RH)的室内条件下,在Flexhaler贮器由制剂I填充约1/3[30%RH]时;(2)在30% \pm 5%RH的室内条件下,在Flexhaler贮器已被致动直到它几乎空了为止[30%RH-空(E)]时;以及(3)在60% \pm 5%RH的室内条件下,在Flexhaler贮器由粉剂填充约1/3[60%RH]时。对于60% \pm 5%RH条件,在开始测试之前将Flexhaler在室内条件下平衡约2小时。

[0509] 在三种测试条件下从Flexhaler DPI中发出的制剂I干粉剂的平均体积中值直径(Dv50)和几何标准偏差(GSD)绘制于图4中并且汇总于表27中。

[0510] 表27.在1.0kPa和4.0kPa下从Flexhaler多次剂量贮器型干粉剂吸入器中发出的制剂I的Dv50和GSD(n=5)。

| | 条件 | 1.0 kPa | | 4.0 kPa | | 在1.0 kPa下的 平均Dv50与在 4.0 kPa下的平 均Dv50的比率 |
|--------------------|----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--|
| | | 平均值 (n=5) | 标准 偏差 | 平均值 (n=5) | 标准 偏差 | |
| [0511] Dv50(微米) | 30% RH | 3.455 | 0.06 1 | 2.791 | 0.16 1 | 1.238 |
| | 30% RH-E | 3.342 | 0.12 3 | 2.641 | 0.12 0 | 1.266 |
| | 60% RH | 3.508 | 0.10 4 | 2.630 | 0.06 1 | 1.334 |
| GSD | 30% RH | 1.953 | 0.05 0 | 1.910 | 0.04 7 | NA |
| | 30% RH-E | 1.903 | 0.01 5 | 1.899 | 0.06 1 | |
| | 60% RH | 1.936 | 0.03 4 | 1.872 | 0.01 6 | |
| FPF(占发出 剂量的%) | 30% RH | 70.48 | 1.32 | 78.98 | 3.12 | NA |
| | 30% RH-E | 72.57 | 1.60 | 81.61 | 2.79 | |
| | 60% RH | 69.37 | 1.66 | 81.90 | 0.91 | |

[0512] 从Flexhaler吸入器中发出的制剂I干粉剂的体积粒度在三种测试条件中的每一种之间是几乎相同的。在各条件之间Dv50和GSD存在很好的一致性,这表明从Flexhaler贮器型干粉剂吸入器中发出的制剂I粉剂在1.0kPa和4.0kPa的吸入器压降下不受贮器的填充体积和至多60%RH的测试环境的湿度影响。另外,在三十次致动中的每一次中均有粉剂从Flexhaler吸入器中发出,这指示制剂I粉剂常规地单独在重力的影响下流入给药盘中并且可以适合用于多次剂量装置计量贮器型干粉剂吸入器(如Flexhaler)中。此外,测量结果的低标准偏差证实了干粉剂反复地流入给药盘中。

[0513] 在Flexhaler中,制剂I干粉剂并非显著地具有流速依赖性,然而,Dv50随流速减小而出现可测量的并且一致的增加。Dv50的这种减小可能是归因于在1.0kPa下的总吸入能量与4.0kPa相比有所减小,在1.0kPa下粒子碰撞的强度减小并且因此粒子解聚减少。

[0514] 实施例10.

[0515] 实施例10A.基于金属阳离子盐的FP/SX制剂与和乳糖共混的FP/SX的ACI-8分布的比较。

[0516] 制备制剂I,所述制剂I是丙酸氟替卡松(FP)和昔萘酸沙美特罗(SX)的喷雾干燥的基于金属阳离子盐的制剂,其中FP和SX的重量百分比与商业产品 **Advair®** 中所存在的干粉剂的500mg FP和50mg SX强度剂量相匹配,并且按照上述实施例1对制剂I进行生产和表征。从商业来源获得含有500/50FP/SX的等同强度制剂XVIII干粉剂。制剂XVIII含有4%的FP、0.58%的SX以及95.4%的乳糖,所有均以重量/重量计。将这些制剂填充到3号HPMC胶囊中以在RS-01高阻干粉剂吸入器(RS-01HR DPI)中分散。将制剂XVIII从出售时装有该产品的泡罩中取出。在控制的湿度条件(RH=30%±5%)下进行该取出,并且将制剂I和XVIII这两者在RH=30%±5%的这些控制的湿度条件下手动填充到3号HPMC胶囊中以在RS-01HR DPI中分散。以每个胶囊20mg的干粉剂负载量填充所有胶囊。进行8级安德森级联冲击器(ACI-8)表征,其中然后对于每次ACI-8测量致动四个胶囊。以60升/分钟(LPM)和28.3LPM一式三

份地进行ACI-8测试 ($n=3$) ,包括用于所有测试的预分离器在内。用于60LPM测试的各级是:吸入口 (IP)、预分离器 (PS) 以及-1级、-0级、1级、2级、3级、4级、5级、6级、过滤器 (F) 级,其中相应的级下限分界点是: >8.6 、 8.6 、 6.5 、 4.4 、 3.3 、 2.0 、 1.1 、 0.54 、 0.25 、 0.0 微米,而对于28.3LPM测试,所用的各级是IP、PS、0、1、2、3、4、5、6、7、F,其中相应的级下限分界点是: >9.0 、 9.0 、 5.8 、 4.7 、 3.3 、 2.1 、 1.1 、 0.70 、 0.40 、 0.0 微米。

[0517] 对于所有操作,在添加预分离器的情况下进行ACI-8测试。该方法使用了具有玻璃纤维过滤器的反转级板作为冲击表面。将这些过滤器各自用由50%乙腈和50%试剂水组成的10mL冲洗溶液冲洗。将吸入口用不同的30mL冲洗溶液冲洗并且将吹嘴适配器用另外的10mL冲洗溶液冲洗。在ACI-8操作之前将预分离器用10mL冲洗溶液填充,然后在操作之后,再添加10mL冲洗溶液并且将合并的20mL用于冲洗预分离器。

[0518] ACI-8 ($n=3$) 分布值示于图5 (FP在60LPM下的结果) 中并且示于表28 (FP和SX的结果) 中。对于FP和SX在28.3LPM下的结果,ACI-8 ($n=3$) 分布值示于表29中。对于每一次ACI-8测量,使用4个各自具有20mg填充重量的胶囊。将来自所递送的80mg的数据针对12.5mg剂量的500/50归一化。将Daley-Yates等,Clin Ther (2009) 中在60LPM下来自Advair Diskus® 250/50的数据按比例缩放至500/50以进行比较 (A-D) 。通过将250/50数据的FP含量乘以2以将Advair 250/50数据按比例缩放成Advair 500/50数据 (Advair 500/50中的FP是Advair 250/50中的FP的两倍。SX含量在这两种制剂之间是相同的) 。由Daley-Yates等报道的各级是:IP、PS+0、1、2、3、4、5、6、7、F,其中相应的级下限分界点是: >6.2 、 6.2 、 4.0 、 3.2 、 2.3 、 1.4 、 0.8 、 0.4 、 0.3 、 0.0 微米。针对A-D所报道的FPD和FPF是具体针对小于4.0微米的空气动力学粒径。

[0519] 表28. 在60LPM下制剂I的FP和SX的ACI-8分布

[0520]

| | 60升/分钟 | | | | | |
|------------------------|----------------|----------------|------------------|------------|----------------|------------------|
| | 丙酸氟替卡松 | | | 昔萘酸沙美特罗 | | |
| 制剂编号 (干粉剂装置) | I RS-0 1 | XVIII RS-01 | XVIII Diskus® | I RS-01 | XVIII RS-01 | XVIII Diskus® |
| <i>ACI-8装置的 部分</i> | | | | | | |
| 吹嘴适配器 | 2.5 | 5.1 | NR | 0.5 | 0.9 | NR |
| 吸入口 | 31.7 | 39.7 | 105.8 | 4 | 6.2 | 16 |
| 预分离器 | 15.7 | 205.3 | 221 | 1.2 | 31 | 33.1 |
| 8.6 | 10.3 | 4 | NR | 1.2 | 0.7 | NR |
| 6.5 | 17 | 7.6 | NR | 2 | 1.1 | NR |
| 4.4 | 57.2 | 20.1 | 22.8 | 6.2 | 2.7 | 3.3 |
| 3.3 | 71.8 | 16.7 | 30.6 | 7.8 | 2 | 4.2 |
| 2 | 110.2 | 36.3 | 51.4 | 12.3 | 4.8 | 7.5 |
| 1.1 | 55.5 | 23.7 | 22 | 6.5 | 3.7 | 2.8 |
| 0.5 | 10 | 7.9 | 5 | 1.3 | 1.4 | 1.7 |
| 0.3 | 1.2 | 0.4 | 1.4 | 0.4 | 0.2 | 0.6 |
| 0 | 1 | 0 | 0 | 0.4 | 0.1 | 0 |

[0521] “NR”表示“未报道”，这是因为这些值在上文所引用的Daley-Yates说明中未报道。

[0522] 表29. 在28.3LPM下制剂I的FP和SX的ACI-8分布

[0523]

| | 28.3升/分钟 | | | |
|-----------------|--------------|------------------|--------------|------------------|
| | 丙酸氟替卡松 | | 昔萘酸沙美特罗 | |
| 制剂编号 (干粉剂装置) | I (RS-01) | XVIII (RS-01) | I (RS-01) | XVIII (RS-01) |

| | | | | | |
|--------|------------------------|-------|------|------|------|
| [0524] | ACI-8装置的 部分 | | | | |
| | 吹嘴适配器 | 4.2 | 4.7 | 0.6 | 0.9 |
| | 吸入口 | 43.1 | 51.6 | 1.9 | 8.1 |
| | 预分离器 | 15.7 | 218 | 1.7 | 32.1 |
| | 9 | 9.9 | 9.6 | 1.1 | 1.6 |
| | 5.8 | 21 | 11.9 | 2.3 | 1.8 |
| | 4.7 | 30.1 | 9.4 | 3.2 | 1.4 |
| | 3.3 | 85.9 | 22.2 | 9.3 | 3 |
| | 2.1 | 101.9 | 27.4 | 11.4 | 3.8 |
| | 1.1 | 52.1 | 14.6 | 6.1 | 2.1 |
| | 0.7 | 5.5 | 0.9 | 0.8 | 0.3 |
| | 0.4 | 0.9 | 0 | 0.2 | 0 |
| | 0 | 1.8 | 0 | 0.2 | 0 |

[0525] 实施例10B. 基于金属阳离子盐的FP/SX制剂与和乳糖共混的FP/SX的FPD和FPF的比较。

[0526] 乳糖共混物制剂被用于向呼吸道施用一小子集的可供使用的可吸入治疗剂。治疗剂需要经过微粉化以具有向呼吸道递送的适合尺寸范围,即介于约1-5微米之间。这些制剂含有大的不可吸入的乳糖载体粒子以帮助微粉化的治疗剂气溶胶化,这是因为仅微粉化的治疗剂的制剂由于它们相对高的微粒间力而难以携带和解聚。虽然乳糖有助于将微粉化的治疗剂气溶胶化,但是这些乳糖共混物制剂所面临的一个问题是乳糖在典型的剂型中占据了较大百分比的体积和质量,仅为治疗剂留下相对小的体积。这些乳糖共混物制剂所面临的第二个问题是难以将微粉化的治疗剂粒子与乳糖载体分离,从而引起显著量的治疗剂与乳糖载体一起沉积在口腔的后部,并且随后被吞咽。这种影响在患者以低于标准4kPa压降测试条件的吸气流速能量吸入时被放大。4kPa的跨干粉剂吸入器(DPI)压差表示使用RS-01高阻(HR)干粉剂吸入器(DPI)约60LPM的流速以及使用Diskus®(GlaxoSmithKline (GSK))约90LPM的流速。

[0527] 在体外级联冲击器如ACI-8中,上文所述的影响典型地通过观测到在吸入口和预分离器部件中有高量的治疗剂来检测,所述吸入口和预分离器部件是乳糖载体粒子典型沉积之处。然而,使用如本文所述的干粉剂金属阳离子盐制剂(如制剂I),不需要纳入大的载体粒子(如乳糖载体粒子)将干粉剂制剂气溶胶化。因此,当例如使用干粉剂金属阳离子盐制剂I递送治疗剂时,仅需要粒子的解聚,而当使用乳糖载体粒子递送治疗剂时,需要解聚和二次脱离步骤。避免了这种二次脱离步骤与粒子解聚成可吸入尺寸的能力相结合会使得干粉剂基于金属阳离子盐的制剂在预分离器上的药物沉积少得多,并且因此,更大部分的发出剂量被递送到ACI-8体外装置的下级。通过ACI-8的结果来预测在患者的呼吸道中类似的结果。实际上,这将允许将减少量的药物负载到剂量单位中以达到对患者同样有效的剂量。次级益处是较少剂量终止于口腔中,进入消化道,并且随后进入到体循环中,其中治疗剂很可能引起不希望有的副作用。

[0528] 对比出乳糖载体粒子的影响的一种方式是测量起始剂量的细粒剂量(FPD)和细粒

分数 (FPF)。在使用RS-01DPI施用制剂I和FPSX在60LPM下小于4.4微米的FPD和在28.3LPM下小于4.7微米的FPD报告于表30中。另外,在使用Diskus® DPI施用制剂FPSX的值取自文献 (Daley-Yates等)。来自该制品的数据是小于4.0微米的FPD。发现在使用RS-01DPI施用制剂I的FPD和FPF高于使用RS-01DPI和使用Diskus®所施用的制剂FPSX。这在很大程度上是由于与制剂FPSX相比,在60LPM和28.3LPM下制剂I在预分离器上的沉积减少。FPD数据示于下表30中。在先前的表28和表29以及图6中可以观测到吸入口和预分离器中的损耗的比较。

[0529] 表30. 在60LPM和28.3LPM下丙酸氟替卡松制剂I和XVIII的FPF、FPD以及ED。

| 治疗剂 | 测量参数 | 制剂I (RS-01 DPI) | | 制剂XVIII (RS-01 DPI) | | 制剂 XVIII (Diskus® DPI) |
|-------------------|---------------------|--------------------|-------------|------------------------|-------------|---------------------------------|
| | | 60 LPM | 28.3 LPM | 60 LPM | 28.3 LPM | 60 LPM |
| [0530] 丙酸氟替卡松(FP) | FPD (微克) | 250 | 248 | 85 | 65 | 110 |
| | FPD和FPF级 截止值(微米) | <4.4 | <4.7 | <4.4 | <4.7 | <4.0 |
| | 发出剂量(微克) | 384 | 372 | 367 | 370 | 463 |
| | FPF(占发出 剂量的%) | 65.1 % | 67.3% | 23.1% | 17.6% | 23.9% |

[0531] 另一个从这个实验中明显的观测结果是对于干粉剂基于盐的制剂I所观测到的FPD对吸入能量的相对独立性以及对于乳糖共混物制剂FPSX所观测到的FPD对吸入能量的相对依赖性。在60LPM和28.3LPM的流速(大致代表4.0kPa和1.0kPa的吸入能量)下,使用RS-01HR DPI在不同的吸入能量下制剂I的FPD分别是250微克和248微克。相比而言,在60LPM和28.3LPM的流速下,使用RS-01HR DPI在不同的吸入能量下制剂FPSX的FPD是85微克和65微克。制剂FPSX在28.3LPM下的FPD下降了20微克(大于20%下降),而制剂I在28.3LPM下的FPD下降了2微克(小于1%下降)。这表明与制剂FPSX的乳糖共混物相比,干粉剂基于金属阳离子盐的制剂在不同的模拟吸入流速下并且因此在不同的模拟吸入能量下具有更均一的递送。

[0532] 实施例11. 在吸入口和预分离器之后制剂I和制剂XVIII的MMAD的比较。

[0533] 针对上述实施例5中所述的实施例比较穿过预分离器的粉剂质量的尺寸分布。这一数据呈现于表14和15中。为了比较尺寸分布,测定制剂I和FPSX的MMAD,其中MMAD仅考虑到穿过预分离器的剂量。数据可见于仅显示了制剂I和FPSX的FP测量结果的图2以及报告了FP和SX测量结果的下表31中。

[0534] 表31. 在RS-01上在60LPM和28.3LPM下制剂I相比于制剂XVIII的FP和SX在吸入口和预分离器之后的MMAD的比较。

| | 治疗剂 | 参数 | 制剂I (RS-01 DPI) | | 制剂XVIII (RS-01 DPI) | |
|--------|-----|----------|--------------------|----------|------------------------|-------------|
| | | | 60 LPM | 28.3 LPM | 60 LPM | 28.3 LPM |
| [0535] | FP | MMAD(微米) | 3.17 | 3.21 | 2.95 | 3.62 |
| | SX | MMAD(微米) | 3.11 | 3.16 | 2.80 | 3.66 |

[0536] 这一数据显示如在60LPM下对于干粉剂基于盐的制剂I所测量的MMAD大致与如在60LPM下对于乳糖共混物制剂FPSX所测量的MMAD相当。制剂I在60LPM下FP和SX的MMAD分别是3.2微米和3.1微米,并且制剂FPSX在60LPM下FP和SX的MMAD分别是3.0微米和2.8微米。如在28.3LPM下对于干粉剂基于盐的制剂I所测量的FP和SX的MMAD值均是3.2微米,这与在60LPM下所测量的值(即FP和SX的值分别是3.1微米和3.2微米)相当一致。然而,如在28.3LPM下对于乳糖共混物制剂FPSX所测量的FP的MMAD值增加至3.6微米并且SX的MMAD值增加至3.7微米,这分别与在60LPM下FP和SX的3.0微米和2.8微米相比出现显著的增加。这一数据表明干粉剂基于金属阳离子盐的制剂I对吸气流速的依赖性小于基于乳糖共混物的制剂FPSX。

[0537] 实施例12. 在密度情况下的高治疗剂负载量

[0538] 制造含有来自用于治疗诸如COPD和哮喘之类的呼吸系统疾病的一些常见的治疗剂类别的治疗剂以及模板高分子(model macromolecule)的制剂。代表性类别包括长效 β -肾上腺素受体激动剂(LABA)(其中测试反丁烯二酸福莫特罗)、长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)(其中测试噻托溴铵和格隆溴铵)以及抗体(免疫球蛋白G(IgG))。

[0539] A. 粉剂制备。

[0540] 制备原料溶液以制造包含至少一种金属阳离子盐和相对高量的治疗剂的干粉剂。下文所述的制剂各自含有一种或两种金属阳离子盐、赋形剂以及治疗剂。每种制剂的治疗剂以干重计在总干粉剂组合物的50%与60%(w/w)之间。

[0541] 为了评估是否可以制备具有类似特性的高负载量和低负载量治疗剂制剂,还以10%和30%的负载量配制治疗剂中的一种。所选的治疗剂是噻托溴铵。

[0542] 表32. 可吸入治疗剂与金属阳离子盐的原料组合物。

[0543]

| 制剂 | 盐#1 | 盐 #1 (w/w) | 盐#2 | 盐 #2 (w/w) | 赋形剂 | 赋形剂 负载量 (w/w) | 治疗剂 | 治疗剂 负载量 (w/w) |
|----------|-----|------------------|-----|------------------|-----|---------------------|-----------|---------------------|
| | | (%) | | (%) | | (%) | | (%) |
| XII | 氯化钠 | 2.5 | 乳酸钙 | 37.5 | 亮氨酸 | 10 | 反丁烯二酸福莫特罗 | 50 |
| XIII | 氯化钠 | 2.5 | 乳酸钙 | 37.5 | 亮氨酸 | 10 | 噻托溴铵 | 50 |
| XIV | 氯化钠 | 2.5 | 乳酸钙 | 37.5 | 亮氨酸 | 10 | 格隆溴铵 | 50 |
| XV | 氯化钠 | 10 | N/A | N/A | 海藻糖 | 30 | IgG | 60 |
| XVI | 氯化钠 | 3.5 | 乳酸钙 | 52.5 | 亮氨酸 | 14 | 噻托溴铵 | 30 |
| XVI I | 氯化钠 | 4.5 | 乳酸钙 | 67.5 | 亮氨酸 | 18 | 噻托溴铵 | 10 |

[0544] N/A=不适用

[0545] 根据表33中的参数制备原料溶液。

[0546] 表33. 配制条件

| 制剂: | XII | XIII | XIV | XV | XVI | XVII |
|---------------------|------|------|------|-----|------|------|
| 总固体(g) | 1.5 | 2.0 | 1.5 | 3 | 2 | 2 |
| 总体积水(L) | 1.0 | 0.2 | 0.15 | 0.1 | 0.07 | 0.1 |
| 总体积乙醇(L) | N/A | 0.13 | N/A | N/A | 0.13 | 0.1 |
| 总固体浓度(g/L) | 1.5 | 10 | 10 | 30 | 10 | 10 |
| NaCl在1 L中的量(g) | 0.04 | 0.25 | 0.25 | 3 | 0.35 | 0.45 |
| 硫酸钠在1 L中的量(g) | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A |
| 乳酸钙在1 L中的量(g) | 0.56 | 3.75 | 3.75 | N/A | 5.25 | 6.75 |
| 乳酸镁在1 L中的量(g) | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A |
| 亮氨酸在1 L中的量(g) | 0.15 | 1.0 | 1.0 | N/A | 1.4 | 1.8 |
| 左氧氟沙星在1 L中的量(g) | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A |
| 反丁烯二酸福莫特罗在1 L中的量(g) | 0.75 | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A |
| 噻托溴铵在1 L中的量(g) | N/A | 5.0 | N/A | N/A | 3.0 | 5.0 |

[0547]

| | | | | | | |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 格隆溴铵在1 L中的量(g) | N/A | N/A | 5.0 | N/A | N/A | N/A |
| 海藻糖在1 L中的量(g) | N/A | N/A | N/A | 9 | N/A | N/A |
| IgG在1 L中的量(g) | N/A | N/A | N/A | 18 | N/A | N/A |

[0548]

[0549] 备注:对于所有制剂,将液体原料分批混合。(N/A=不适用)

[0550] 通过在Büchi B-290小型喷雾干燥器(BÜCHILabortechnik AG,Flawil, Switzerland)上进行喷雾干燥来制备制剂XII至XVII干粉剂,其中通过高性能旋流分离器将粉剂收集在60mL玻璃容器中。所述系统使用Büchi B-296除湿器。液体进料的雾化利用了具有1.5mm直径的Büchi双流体喷嘴。将双流体雾化气体设定在40mm(667LPH)。对于制剂XII、XIII、XV、XVI以及XVII,将抽气器速率设置至100%(38m³/h);对于制剂XIV,设置至70%(28m³/h)。使用空气作为干燥气体和雾化气体。下表34包括关于喷雾干燥条件的细节。

[0551] 表34.喷雾干燥工艺条件

[0552]

| 工艺参数 | XII | XIII | XIV | XV | XVI | XVII |
|----------------------------|-------|------|-----|-----|-----|------|
| 液体原料固体浓度(g/L) | 1.5 | 10 | 10 | 30 | 10 | 10 |
| 工艺气体入口温度(°C) | 180 | 160 | 180 | 80 | 160 | 160 |
| 工艺气体出口温度(°C) | 93-95 | 87 | 83 | 46 | 80 | 84 |
| 工艺气体流速(升/小时,LPH) | 667 | 667 | 667 | 667 | 667 | 667 |
| 雾化气体流速(米 ³ /小时) | 38 | 38 | 28 | 38 | 38 | 38 |
| 液体原料流速(mL/分钟) | 5.5 | 10.0 | 5.5 | 2.5 | 9.5 | 9.5 |

[0553] B.粉剂表征。

[0554] 粉剂的物理特性和气溶胶特性汇总于下表35至39中。报告了值±该值的所示的标准偏差。总剂量中小于3.4微米或小于5.6微米的细粒分数(FPF_{TD}<3.4微米和FPF_{TD}<5.6微米)的两级ACI2结果报告于表35中。制剂XII、XIII以及XVI具有高于50%的FPF_{TD}<3.4值并且所有制剂具有高于50%的FPF_{TD}<5.6,其中制剂XII和XIII高于75%。

[0555] 表35.空气动力学特性

| 制剂 | ACI2 | | | | | |
|------|--------------------------|---|------|--------------------------|---|------|
| | FPF _{TD} <3.4微米 | | | FPF _{TD} <5.6微米 | | |
| | % | | | % | | |
| XII | 55.05 | ± | 3.14 | 75.26 | ± | 0.99 |
| XIII | 56.94 | ± | 1.43 | 76.47 | ± | 1.47 |
| XIV | 29.50 | ± | 0.60 | 51.37 | ± | 0.98 |
| XV | 19.09 | ± | 1.22 | 50.10 | ± | 4.26 |
| XVI | 50.63 | ± | 0.80 | 69.28 | ± | 1.55 |
| XVII | 47.91 | ± | 0.65 | 66.77 | ± | 1.09 |

[0556] 表36报告了每一种制剂的振实密度、堆积密度以及豪斯纳比率。所有制剂具有大于0.50g/cc的振实密度,其中制剂XII、XIV、XVI以及XVII均高于0.65g/cc。堆积密度在0.27g/cc至0.46g/cc的范围内。制剂XII、XIV、XV以及XVI具有高于1.7的豪斯纳比率。有趣的是,制剂XIII具有1.23的豪斯纳比率。

[0558] 表36.密度特性

[0559]

| 制剂 | 密度 | | | | | | |
|------|------|---|------|------|---|------|-----------|
| | 堆积 | | | 振实 | | | 豪斯纳 比率 |
| | g/cc | | | g/cc | | | |
| XII | 0.37 | ± | 0.02 | 0.67 | ± | 0.11 | 1.79 |
| XIII | 0.46 | ± | 0.06 | 0.57 | ± | 0.05 | 1.23 |
| XIV | 0.31 | ± | 0.07 | 0.74 | ± | 0.04 | 2.39 |
| XV | 0.27 | ± | 0.04 | 0.56 | ± | 0.05 | 2.09 |
| XVI | 0.35 | ± | 0.08 | 0.72 | ± | 0.06 | 2.07 |
| XVII | 0.39 | ± | 0.07 | 0.67 | ± | 0.03 | 1.70 |

[0560] 表37示出了制剂XII、XIII、XIV、XVI以及XVII在以60LPM的流速从干粉剂吸入器中发出时具有小于2.2微米的几何直径 (Dv50), 并且在以15LPM的流速从干粉剂吸入器中发出时具有小于或等于3.5微米的几何直径。

[0561] 表37. 几何直径

| 制剂 | 分散性-Spraytec | | | | | | | |
|------|--------------|--------|------|--------|----------|--------|------|--------|
| | 在60 LPM下 | | | | 在15 LPM下 | | | |
| | Dv50(微米) | | GSD | | Dv50(微米) | | GSD | |
| XII | 0.87 | ± 0.08 | 5.14 | ± 0.44 | 2.93 | ± 0.06 | 3.43 | ± 0.08 |
| XIII | 1.15 | ± 0.08 | 5.60 | ± 0.22 | 3.20 | ± 0.20 | 4.52 | ± 0.45 |
| XIV | 2.16 | ± 0.14 | 5.19 | ± 0.61 | 3.49 | ± 0.12 | 3.21 | ± 0.18 |
| XV | 3.40 | ± 0.07 | 4.42 | ± 0.11 | N/A | ± | N/A | ± |
| XVI | 1.32 | ± 0.09 | 2.56 | ± 0.15 | 2.87 | ± 0.09 | 2.64 | ± 0.14 |
| XVII | 1.19 | ± 0.08 | 2.76 | ± 0.05 | 2.70 | ± 0.12 | 2.49 | ± 0.16 |

[0563] N/A=不可获得

[0564] 表38示出了制剂XII、XIII、XIV、XVI以及XVII在60LPM下具有大于96%的胶囊发出粒子质量 (CEPM)。制剂XII、XIII、XIV以及XVII在15LPM下具有大于80%的CEPM。

[0565] 表38. 分散性特性

| 制剂 | 分散性-CEPM | | | | | |
|------|----------|---|-------|----------|---|--------|
| | 在60 LPM下 | | | 在15 LPM下 | | |
| | CEPM | | | CEPM | | |
| XII | 97.22 | ± | 0.71% | 86.69 | ± | 4.20% |
| XIII | 96.54 | ± | 0.48% | 80.77 | ± | 10.97% |
| XIV | 99.10 | ± | 0.09% | 95.12 | ± | 4.37% |
| XV | 96.72 | ± | 1.685 | N/A | ± | |
| XVI | 97.85 | ± | 0.31% | 76.92 | ± | 17.70% |
| XVII | 97.78 | ± | 0.23% | 92.92 | ± | 2.31% |

[0567] N/A=不可获得

[0568] 表39示出了在1.0巴设置下使用RODOS时所有所分析的制剂均具有等于或小于1.8微米的Dv50。所有所测量的制剂具有小于1.2的0.5巴/4巴的RODOS比率以及小于1.1的1巴/4巴的RODOS比率。

[0569] 表39. 分散性特性 (几何直径, 使用RODOS)

| [0570] | 制剂 | RODOS | | | | | | |
|--------|---------------------------|-------|---------------------------|------|---------------------------|------|-------------|-----------|
| | 0.5巴 | | 1.0巴 | | 4.0巴 | | 0.5巴 /4巴 | 1巴 /4巴 |
| | Dv50 (μm) | GSD | Dv50 (μm) | GSD | Dv50 (μm) | GSD | | |
| XII | 1.12 | 2.15 | 1.05 | 2.03 | 1.03 | 2.10 | 1.09 | 1.02 |
| XIII | 1.50 | 2.16 | 1.38 | 2.13 | 1.29 | 2.07 | 1.16 | 1.07 |
| XIV | 1.95 | 2.20 | 1.81 | 2.27 | 1.76 | 2.33 | 1.11 | 1.03 |
| XV | 3.14 | 2.27 | 2.91 | 2.31 | 2.69 | 2.35 | 1.17 | 1.08 |
| XVI | 1.62 | 2.19 | 1.61 | 2.21 | 1.49 | 2.18 | 1.08 | 1.09 |
| XVII | 1.57 | 2.24 | 1.48 | 2.25 | 1.35 | 2.23 | 1.10 | 1.16 |

[0571] 制剂XII至XV说明了如何可以使用50%或更多的治疗剂配制利用金属阳离子盐(如基于钠的盐和基于钙的盐)的干粉剂,同时仍维持优越的性能特征。制剂XII至XIV中所用的治疗剂是高度强效的。因此,在单位剂量中仅需要小体积的干粉剂来向有需要的受试者递送有效量的治疗剂。

[0572] 所述数据显示出具有高治疗剂负载量的制剂(制剂XIII,50%的噻托溴铵)和具有低治疗剂负载量的制剂(制剂XVI和XVII,分别具有30%和10%的噻托溴铵)表现出类似的粒子和气溶胶特性。

[0573] 实施例13.来自单位剂量的高干粉剂质量递送

[0574] 将高负载量的抗生素制剂IX以40mg、100mg以及120mg的填充重量填充到3号胶囊中。通过使用RS-01干粉剂吸入器在60LPM下测量CEPM和DV(50)来评估可加工性和分散性。

[0575] 表40.在60LPM下在40mg、100mg以及120mg的填充重量下所测试的CEPM和Dv(50)。

| [0576] | 制剂 | 填充重量(mg) | CEPM (在60 LPM下) | | | Dv(50)(微米) (在60 LPM下) | | | GSD | | |
|--------|----|----------|--------------------|---|----|--------------------------|---|------|------|---|------|
| | IX | 40 | 99% | ± | 0% | 1.56 | ± | 0.18 | 3.01 | ± | 0.08 |
| | IX | 100 | 100% | ± | 0% | 1.68 | ± | 0.20 | 2.96 | ± | 0.23 |
| | IX | 120 | 100% | ± | 0% | 1.47 | ± | 0.28 | 3.05 | ± | 0.20 |

[0577] 测量持续时间=2秒,吸入能量=8.32焦耳

[0578] 表41示出了将高负载量的抗生素制剂IX以40mg和80mg的填充重量填充到3号胶囊中。使用RS-01DPI在60LPM的标准条件下进行安德森级联冲击器(ACI)操作2秒来评估空气动力学粒径分布。这表示8.32焦耳的吸入能量。将在两种不同的填充重量下治疗剂(左氧氟沙星)在各个板上的分布进行比较以对比出将胶囊中的粉剂负载量加倍的影响。将每个板上治疗剂的重量进行比较揭示出在两种填充重量下空气动力学粒径分布是重叠的,这个结果由质量中值空气动力学直径(MMAD)和几何标准偏差(GSD)测量所证实。在40mg胶囊填充重量下MMAD和GSD分别是4.79和1.81。在80mg胶囊填充重量下MMAD和GSD分别是4.84和1.83。在40mg和80mg胶囊填充重量下小于4.4微米的细粒剂量(FPF(<4.4))分别是13.20mg和24.52mg。

[0579] 表41.ACI-8分布

[0580]

| 制剂IX；在60.0 LPM下进行ACI-8操作 (RS-01干粉剂吸入器；使用3号胶囊) | | | | | | |
|--|--------------|---|-------------|--------------|---|-------------|
| 胶囊填充重量 | 40 mg胶囊填充重量 | | | 80 mg胶囊填充重量 | | |
| 胶囊 | 0.9% | ± | 0.1% | 0.5% | ± | 0.0% |
| 干粉剂吸入器 | 3.7% | ± | 0.1% | 2.9% | ± | 0.1% |
| 吹嘴适配器 | 0.7% | ± | 0.1% | 0.5% | ± | 0.1% |
| 进口锥管 | 0.2% | ± | 0.0% | 0.2% | ± | 0.0% |
| 吸入口 | 7.1% | ± | 0.6% | 7.7% | ± | 0.4% |
| 8.6 | 6.6% | ± | 0.8% | 7.1% | ± | 0.7% |
| 6.5 | 13.3% | ± | 1.1% | 13.1% | ± | 0.6% |
| 4.4 | 20.7% | ± | 0.8% | 17.9% | ± | 1.7% |
| 3.3 | 12.5% | ± | 1.0% | 11.7% | ± | 1.2% |
| 2.0 | 12.4% | ± | 1.0% | 11.3% | ± | 1.1% |
| 1.1 | 5.1% | ± | 0.2% | 4.8% | ± | 0.2% |
| 0.54 | 1.4% | ± | 0.1% | 1.2% | ± | 0.1% |
| 0.25 | 0.8% | ± | 0.0% | 0.7% | ± | 0.0% |
| 0.00 | 0.8% | ± | 0.1% | 0.8% | ± | 0.0% |
| MMAD | 4.79 | ± | 0.16 | 4.84 | ± | 0.11 |
| GSD | 1.81 | ± | 0.02 | 1.83 | ± | 0.02 |
| 左氧氟沙星的FPD (<4.4微米)(mg) | 13.20 | ± | 0.79 | 24.52 | ± | 2.01 |

[0581] 在这个实施例中说明了如由ACI所模拟，包含金属阳离子盐和赋形剂以及高负载量的治疗剂的制剂如何可以向呼吸道递送高量的治疗剂。

[0582] 实施例14：干粒子中高质量的抗生素（左氧氟沙星）

[0583] 在这个实施例中说明了将治疗剂配制成具有金属阳离子盐和任选的其它赋形剂的干粉剂的优势。如上文在实施例6中所述，通过喷雾干燥来加工制剂IX。制剂14-A是遵循上文在实施例6中对于制剂IX所述的工艺，也通过喷雾干燥加工的100%左氧氟沙星制剂。

[0584] 表42比较了这两种喷雾干燥粉剂。与制剂14-A相比，制剂IX具有更高的密度（振实密度：0.82g/cc相比于0.60g/cc），具有更小的空气动力学分布（FPF<5.6微米：61.8%相比于31.6%），并且具有更小的几何直径（VMGD：1.64微米相比于2.87微米）。制剂IX的分散性比率（使用RODOS/HELOS所测定的0.5巴/4.0巴）是1.10并且制剂14-A的分散性比率是1.39。

[0585] 表42. 制剂IX与制剂14-A的干粉剂特性的比较

[0586]

| 制剂 | 振实密度 (g/cc) | | | FPF<5.6微米(2 级ACI) (微米) | | | 在1.0巴下的 VMGD(ROD OS/HELOS) (微米) | 分散性比率 0.5巴/4.0巴 (RODOS/HELOS) |
|------|----------------|---|------|------------------------------|---|------|--|-------------------------------------|
| IX | 0.82 | ± | 0.01 | 61.80 | ± | 0.80 | 1.64 | 1.10 |
| 14-A | 0.60 | ± | 0.01 | 31.60 | ± | 1.50 | 2.87 | 1.39 |

[0587] 表43比较了在不同流速下的CEPM和D_v(50)。通过这种测试技术可以了解干粉剂的可加工性(例如它在胶囊中流化得如何)和分散性(例如它在粉剂床流化后解聚得如何)。制剂IX的D_v(50)在60LPM下是1.53微米并且在15LPM下仅升高至2.71微米,而制剂14-A的D_v(50)在60LPM下是4.96微米并且升高至68.68微米。制剂IX的CEPM在60LPM下是98.79%并且在15LPM下仅下降到87.79%。制剂14-A的CEPM在60LPM下是90.76%并且在15LPM下下降到36.73%。

[0588] 表43. 制剂IX和制剂14-A在不同的流速下的CEPM和D_v(50)的比较

[0589]

| 制剂 | 在不同流速下的D _v (50) | | | | | | | | | | | |
|------|----------------------------|---|------|------------------|---|------|------------------|---|------|------------------|---|------|
| | 在60 LPM下 (微米) | | | 在30 LPM下 (微米) | | | 在20 LPM下 (微米) | | | 在15 LPM下 (微米) | | |
| IX | 1.53 | ± | 0.12 | 1.66 | ± | 0.10 | 2.15 | ± | 0.07 | 2.71 | ± | 0.07 |
| 14-A | 4.96 | ± | 0.43 | 12.23 | ± | 1.81 | 42.54 | ± | 3.97 | 68.68 | ± | 7.26 |

| 制剂 | 在不同流速下的CEPM | | | | | | | | | | | |
|------|-----------------|---|------------|-----------------|---|------------|-----------------|---|------------|-----------------|---|------------|
| | 在60 LPM下 (%) | | | 在30 LPM下 (%) | | | 在20 LPM下 (%) | | | 在15 LPM下 (%) | | |
| IX | 98.79 | ± | 0.58 % | 98.16 | ± | 0.06% | 97.23 | ± | 0.29 % | 87.79 | ± | 17.88 % |
| 14-A | 90.76 | ± | 19.98 % | 49.66 | ± | 32.76 % | 48.21 | ± | 27.70 % | 36.73 | ± | 20.74 % |

[0590] 表44示出了制剂IX优于制剂14-A的气溶胶特性。制剂IX和制剂14-A来自DPI的在15LPM下的D_v(50)/在60LPM下的D_v(50)的比率分别是1.77和13.85。制剂IX和制剂14-A在60LPM下的CEPM/在15LPM下的CEPM的比率分别是1.13和2.47。

[0591] 表44. 来自DPI的D_v(50)比率和CEPM比率

[0592]

| 制剂 | 来自DPI的D _v (50)比率 | | CEPM比率 | |
|------|-----------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 15 LPM/60 LPM | 20 LPM/60 LPM | 60 LPM/15 LPM | 60 LPM/20 LPM |
| IX | 1.77 | 1.41 | 1.13 | 1.02 |
| 14-A | 13.85 | 8.58 | 2.47 | 1.88 |

[0593] 实施例15. 将粉剂制剂以低填充重量进行转鼓式真空剂量填充器填充

[0594] 使用转鼓式真空剂量填充器(Omnidose TT, Harro Hofliger, Germany) 胶囊填充机将制剂VI (75%的乳酸钙、20%的亮氨酸、5%的氯化钠) 和制剂IX (82.0%的左氧氟沙星、11.7%的亮氨酸以及6.3%的氯化钠) 填充到容器中并且所述制剂表现出如通过填充具有低相对标准偏差的低平均填充重量的能力所测量的良好的粉剂流动特征。在Omnidose TT

中,将粉剂放置到位于转鼓上方的贮器中,因此在向转鼓施加真空压力时,一剂粉剂从贮器中被吸入到转鼓中的小型的固定容积的精确制造的定量镗孔中。然后使转鼓旋转约180度并且向转鼓施加正空气压力以将粉剂剂量排放到固定在转鼓下方的容器中。对于每种粉剂制剂,OmniDose TT被配置成在定量转鼓中具有定量镗孔,所述定量镗孔具有1.43立方毫米的容积,其中施加-600毫巴的真空压力。使用单次致动将两种粉剂定量放入到不锈钢容器中,在定量之前和之后以重量分析方式进行称重以测定单个样品填充重量。对于制剂VI,填充19个样品并且对于制剂IX,填充20个样品。如可以从表45中看到,制剂VI具有0.840mg的平均填充重量(相对标准偏差(RSD)是1.45%),而类似地,制剂IX具有0.838mg的平均填充重量(相对标准偏差(RSD)是1.64%)。这些结果是显著的,这是因为它们表明与填充大于5mg粉剂的标准行业惯例相比,可吸入粉剂能够在无需大粒子载体(如乳糖)的情况下实现小于1mg的粉剂填充重量。除此之外,如由低于3%的典型行业要求的RSD值所表明的始终如一地填充小于1mg粉剂的能力连同非常高的药物成分含量(左氧氟沙星和乳酸钙这两者>70重量%)和相对高的粉剂密度一起使得干粉剂吸入器中的剂量单位比载体粒子共混制剂或大的多孔粒子制剂典型地所需的剂量单位小得多。

[0595] 表45. 将粉剂制剂以低填充重量进行转鼓式真空剂量填充器填充

| | | | |
|--------|----------------|-----------|-----------|
| [0596] | 制剂 | VI | IX |
| | 批量大小(n) | 19 | 20 |
| | 平均填充重量(mg) | 0.840 mg | 0.838 mg |
| | 标准偏差(mg) | 0.012 mg | 0.014 mg |
| | 相对标准偏差; RSD(%) | 1.45% | 1.64% |
| [0597] | 填充粉剂密度(g/mL) | 0.59 g/mL | 0.59 g/mL |

[0598] 实施例16. 优选的左氧氟沙星制剂和它们的粉剂特性

[0599] 表46列出了左氧氟沙星的一些优选的干粉剂制剂。这些制剂的一个共同的特征是它们在制剂中各自含有以干重计55%至70%范围内的相对高重量百分比的左氧氟沙星。这是一个重要的特征,因为诸如左氧氟沙星之类的抗生素对呼吸道的有效剂量需要数十至数百毫克。典型地,递送该量的活性剂需要多个单位剂量的干粉剂,如多个胶囊,这可能会引起不良的患者顺应性。使得需要吸入的粉剂的总质量和体积减到最少的一种方式是提高制剂中左氧氟沙星的负载量。

[0600] 表46. 具有左氧氟沙星、乳酸镁以及各种赋形剂的原料组合物

[0601]

| 制剂 | 盐 | 盐% | 赋形剂 | 赋形剂 负载量 (w/w) | 治疗剂 | 治疗剂 负载量 (w/w) |
|-------|-----|----|-------|---------------------|-------|---------------------|
| XIX | 乳酸镁 | 25 | 亮氨酸 | 5 | 左氧氟沙星 | 70 |
| XX | 乳酸镁 | 25 | 麦芽糖糊精 | 5 | 左氧氟沙星 | 70 |
| XXI | 乳酸镁 | 25 | N/A | N/A | 左氧氟沙星 | 75 |
| XXII | 乳酸镁 | 25 | 麦芽糖糊精 | 20 | 左氧氟沙星 | 55 |
| XXIII | 乳酸镁 | 10 | 麦芽糖糊精 | 35 | 左氧氟沙星 | 55 |

[0602] 表47报告了具有各自占不同百分比的左氧氟沙星、氯化钠以及亮氨酸的制剂。使得需要施用的干粉剂的单位剂量数目减到最少的另一种方式是增加振实密度。振实密度增加会使得所需的总填充粉剂体积较小,并且从而使得所需的单位剂量较少。已观测到50%和60%左氧氟沙星粉剂的最大振实密度分别具有0.93g/cc和0.92g/cc的值。已观测到左氧氟沙星负载量在20%与90%之间的其它粉剂的值在0.63g/cc与0.8g/cc之间。这些制剂所面临的挑战是随着左氧氟沙星负载量增加,FPF_{TD<5.6}微米从在0%左氧氟沙星负载量下的85.6%减少至在一种具体的80%左氧氟沙星制剂下的39.3%。CEPM甚至在15LPM下在制剂间也保持相当恒定,这指示来自胶囊的剂量发出良好,直到90%左氧氟沙星制剂为止,在90%的左氧氟沙星制剂的情况下CEPM值大幅下降。在60LPM下Dv₅₀在20%至70%左氧氟沙星的范围内保持相对恒定,然后在80%和90%左氧氟沙星制剂的情况下略微增加。

[0603] 表47. 左氧氟沙星负载量范围

[0604]

| 比率 (亮氨酸/NaCl/左) | 产率 (%) | FPF _{TD<5.6} μm | 在60 LPM 下的CEPM | 在15 LPM 下的 | Dv ₅₀ (微米) | Dv ₅₀ (微米) | 振实 密度 |
|--------------------|-----------|--------------------------------|-------------------|---------------|--------------------------|--------------------------|----------|
|--------------------|-----------|--------------------------------|-------------------|---------------|--------------------------|--------------------------|----------|

| [0605] | 氧氟沙星) | | (%) | | CEPM | 在60 LPM下 | 在15 LPM下 | (g/cc) |
|--------|----------------|------|------|------|------|----------|----------|--------|
| | 35.6:64.4:0.0 | 39.2 | 85.6 | 100% | 89% | 1.4 | 4.8 | N/A |
| | 30.0:60.0:10.0 | 66.4 | 80.6 | 100% | 82% | 1.11 | 3.58 | 0.54 |
| | 27.0:53.0:20.0 | 82.4 | 68.8 | 100% | 79% | 1.33 | 2.89 | 0.8 |
| | 16.0:34.0:50.0 | 85.3 | 59.3 | 100% | 98% | 1.61 | 2.55 | 0.93 |
| | 13.0:27.0:60.0 | 72.3 | 57.5 | 98% | 96% | 1.89 | 2.34 | 0.92 |
| | 10.0:20.0:70.0 | 74.1 | 46.2 | 98% | 94% | 1.68 | 2.46 | 0.79 |
| | 7.0:13.0:80.0 | 71.9 | 48.8 | 98% | 84% | 2.22 | 2.78 | 0.72 |
| | 3.0:7.0:90.0 | 71.5 | 55.6 | 97% | 13% | 1.82 | 4.32 | 0.62 |
| | 13.0:7.0:80.0 | 66.7 | 39.3 | 99% | 86% | 2.77 | 4.26 | 0.72 |
| | 7.0:3.0:90.0 | 68.3 | 51.7 | 98% | 34% | 2.08 | 3.92 | 0.63 |

[0606] 表48报告了多种具有80%或更大负载量的左氧氟沙星制剂,其中氯化钠和亮氨酸补足了制剂的其余部分。产率、FPF_{TD<5.6}微米、在60LPM下的CEPM和Dv50以及堆积密度和振实密度似乎相对地不受制剂变化的影响。然而,在30LPM下的CEPM和Dv50显示出100%左氧氟沙星制剂的CEPM出现明显的下降并且Dv50增加,并且CEPM和Dv50这两者在15LPM下的值的偏差甚至增大得更多,这指示制剂在较低吸入流速下的剂量发出和解聚不良。多种制剂在15LPM下的CEPM下降,可能证实了该15LPM处于这些粉剂的分散性的边界,然而对于除了100%左氧氟沙星以外的所有制剂,所发出的粉剂的Dv50保持在5微米以下,这指示所发出的粉剂充分解聚。

[0607] 表48. 示例性高负载量左氧氟沙星粉剂

| [0608] | 比率 (亮氨酸/NaCl/左 氧氟沙星) | 产率 (%) | FPF _{TD<5.6} μm (%) | CEPM, Dv50 (在60 LPM下) | CEPM, Dv50(在 30 LPM 下) | CEPM, Dv50 (在15 LPM下) | 堆积 密度 (g/cc) | 振实 密度 (g/cc) |
|--------|----------------------------|-----------|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|
| | | | | | | | | |

[0609]

| | | | | | | | |
|----------------|------|------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|------|------|
| 13.0:7.0:80.0 | 66.7 | 39.3 | 99%, 2.8 μm | 99%, 2.8 μm | 86%, 4.3 μm | 0.39 | 0.72 |
| 7.0:13.0:80.0 | 71.9 | 48.8 | 98%, 2.2 μm | 95%, 2.3 μm | 84%, 2.8 μm | 0.45 | 0.72 |
| 11.7:6.3:82.0 | 80.4 | 55.2 | 99%, 2.8 μm | 99%, 2.7 μm | 95%, 3.7 μm | 0.36 | 0.73 |
| 9.0:9.0:82.0 | 77 | 56.1 | 98%, 1.8 μm | 91%, 2.0 μm | 36%, 3.0 μm | 0.47 | 0.72 |
| 6.3:11.7:82.0 | 76.3 | 54.5 | 98%, 1.6 μm | 95%, 2.0 μm | 29%, 2.8 μm | 0.45 | 0.65 |
| 9.75:5.25:85.0 | 75.8 | 42 | 99%, 2.8 μm | 92%, 3.0 μm | 39%, 4.1 μm | 0.32 | 0.74 |
| 5.25:9.75:85.0 | 73.5 | 54.9 | 96%, 1.8 μm | 78%, 2.1 μm | 46%, 3.2 μm | 0.52 | 0.68 |
| 7.0:3.0:90.0 | 68.3 | 51.7 | 98%, 2.1 μm | 67%, 2.3 μm | 34%, 3.9 μm | 0.35 | 0.63 |
| 3.0:7.0:90.0 | 66.7 | 53.3 | 96%, 1.9 μm | 53%, 2.2 μm | 14%, 4.9 μm | 0.4 | 0.68 |
| 100%左氧氟沙星 | 58.9 | 33.5 | 91%, 5.0 μm | 50%, 12.2 μm | 37%, 68.7 μm | 0.31 | 0.6 |

[0610] 表49报告了具有75%的左氧氟沙星和25%的各种单价和二价金属阳离子盐的多种制剂的干粉剂和气溶胶性能特性。在所有参数方面表现良好(包括75%或更大的在20LPM下的CEPM以及40%或更大的FPF_{TD<5.6})的制剂是氯化钠、乳酸钙、乳酸镁、硫酸钠、柠檬酸钠、氯化钾以及乙酸钙。

[0611] 表49. 示例性左氧氟沙星粉剂的特征

[0612]

| 制剂 | 制剂 (比率: 75:25) | 产率 (%) | HELOS/ RODOS : 1巴 (微米) | HELOS/ RODOS : 4巴 (微米) | FPF TD< 5.6微米 | CEPM % (在60 LPM下) | CEPM % (在20 LPM下) | Spraytec Dv50 (在60 LPM下) (微米) | Spraytec Dv50 (在20 LPM下) (微米) | 振实 密度 (g/cc) |
|--------|----------------------|-----------|------------------------------------|------------------------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|---|---|--------------------|
| XXXII | 左氧氟沙 星:氯化钠 | 69.5 | 1.89 | 1.62 | 57.22 | 98% | 95% | 1.84 | 2.56 | 0.86 |
| XXXIII | 左氧氟沙 星:乳酸钙 | 70.6 | 1.9 | 1.77 | 53.57 | 94% | 76% | 2.24 | 3.18 | 0.88 |
| XXI | 左氧氟沙 星:乳酸镁 | 70.8 | 2.03 | 2.04 | 43.12 | 90% | 76% | 2.42 | 2.77 | 0.92 |
| XXVIII | 左氧氟沙 星:硫酸钠 | 55.8 | 1.75 | 1.63 | 47.57 | 95% | 90% | 1.92 | 4.43 | 0.79 |

[0613]

| | | | | | | | | | | |
|--------|------------|------|------|------|-------|-----|-----|------|------|------|
| XXXIV | 左氧氟沙星:柠檬酸镁 | 64.7 | 2.12 | 1.96 | 48.2 | 93% | 60% | 2.44 | 2.9 | 0.72 |
| XXXV | 左氧氟沙星:硫酸镁 | 79.2 | 1.88 | 1.85 | 34.45 | 80% | 61% | 2.44 | 3.04 | 0.68 |
| XXIX | 左氧氟沙星:柠檬酸钠 | 48.4 | 1.62 | 1.55 | 54.25 | 92% | 81% | 1.72 | 2.27 | 0.63 |
| XXXVI | 左氧氟沙星:氯化镁 | 81.6 | 2.18 | 1.89 | 36.08 | 86% | 53% | 2.51 | 3.26 | 0.75 |
| XXXVII | 左氧氟沙星:氯化钙 | 83.4 | 2 | 1.86 | 40.34 | 85% | 33% | 2.28 | 3.57 | 0.8 |
| XXXI | 左氧氟沙星:氯化钾 | 78.5 | 1.63 | 1.78 | 44.08 | 97% | 92% | 1.81 | 2.72 | 0.79 |
| XXX | 左氧氟沙星:乙酸钙 | 44.9 | 2.23 | 1.97 | 46.96 | 95% | 75% | 2.42 | 2.63 | 0.74 |

[0614] 表50报告了75%左氧氟沙星和25%的各种单价和二价金属阳离子盐的差示扫描量热(DSC)结果。使用TA Instruments差示扫描量热仪Q2000(New Castle, DE)进行DSC。将样品放入气密的铝制DSC盘中并且准确地记录重量。使用以下方法:常规的MDSC,在0.00℃下平衡,每60秒调节±1.00℃,等温5.00分钟,匀变2.00℃/分钟至目标温度。使用铟金属作为校准标准。报告转变拐点或转变的半高处的玻璃化转变温度(Tg)。所述Tg指示了玻璃化转变温度,所述玻璃化转变温度被定义为无定形材料从硬的并且相对脆性的状态可逆性转变成熔融或橡胶样状态。报告开始结晶的结晶温度(Tc)。所述Tc指示了结晶温度,所述结晶温度被定义为从无定形状态转变成结晶状态。

[0615] 比25摄氏度的储存条件高约50摄氏度的Tg是优选的,以便使干粉剂保持在无定形相。具有乳酸钙、柠檬酸镁、乳酸镁以及硫酸镁的左氧氟沙星制剂均具有超过75摄氏度的Tg。具有63摄氏度的Tc的含有氯化钠的制剂也是可接受的,这是因为干粉剂以维持粉剂的气溶胶特性的方式转变成结晶相。

[0616] 表50.对各种左氧氟沙星制剂的Tg进行对比

[0617]

| 制剂 | 制剂(比率: 75:25) | Tg℃(拐点) | Tc℃(开始) |
|--------|---------------|---------|---------|
| XXXIII | 左氧氟沙星:乳酸钙 | 85.3 | 97.2 |
| XXXIV | 左氧氟沙星:柠檬酸镁 | 140.1 | ND |
| XXIX | 左氧氟沙星:柠檬酸钠 | 68.5 | 81.5 |
| XXVIII | 左氧氟沙星:硫酸钠 | 67.5 | 78.9 |
| XXXII | 左氧氟沙星:NaCl | ND | 63 |

| | | | | |
|--------|------|-----------|-------|-------|
| [0618] | XXI | 左氧氟沙星:乳酸镁 | 107.1 | 111.5 |
| | XXXV | 左氧氟沙星:硫酸镁 | 79.5 | 107.3 |

[0619] ND=不可检出

[0620] 图7中的A示出了在60LPM至15LPM的流速范围内从高阻RS-01干粉剂吸入器中发出的制剂IX和100%左氧氟沙星的CEPM的图,并且图7中的B示出了体积中值直径(VMD;与Dv50相同)的图。所述数据显示制剂IX的CEPM在整个流速范围内保持几乎恒定在约100%,而100%左氧氟沙星制剂甚至在30LPM下就下降至约50%的CEPM。所述数据显示制剂IX的Dv50完全保持几乎恒定在约5微米以下,而100%的左氧氟沙星在30LPM下升高至约10微米,然后在20LPM和15LPM下分别升高至约40微米和约70微米。这一数据显示氯化钠和亮氨酸在左氧氟沙星制剂IX中的存在对于使这些制剂相对不依赖于患者的吸气流速并且能够甚至在非常低的吸入流速下也发出粒子并且使粒子解聚来说发挥了重要的作用。

[0621] 实施例17.一些优选的左氧氟沙星制剂的体外和体内实施例

[0622] 实施例17A.含有左氧氟沙星的干粉剂制剂,即制剂XXXII、制剂XXXIII以及制剂XXI在体外表现出抗细菌活性。

[0623] 在MIC(最低抑制浓度)测定中,使用两种细菌菌株,即克雷伯氏肺炎杆菌和肺炎链球菌来测试含有左氧氟沙星的干粉剂制剂,即制剂XXXII(“左氧氟沙星:NaCl”,75:25(%w/w))、制剂XXXIII(“左氧氟沙星:乳酸钙”,75:25(%w/w))以及制剂XXI(“左氧氟沙星:乳酸镁”,75:25(%w/w))的抗细菌活性。由制造商所提供的100%的左氧氟沙星粉剂(“原始左氧氟沙星”)充当阳性对照。将肺炎链球菌和克雷伯氏肺炎杆菌培养过夜,收获并且在穆勒-亨顿肉汤(Mueller-Hinton Broth,MHB)中达到 1×10^6 CFU/ml。使细菌暴露于一定范围的抗生素和干粉剂制剂浓度,并且在37℃、 $\pm 5\%$ CO₂下孵育过夜。在MHB中制备左氧氟沙星和对应的干粉剂制剂的稀释液,并且使细菌暴露于50微升的递增浓度梯度的左氧氟沙星或左氧氟沙星/金属阳离子盐。100%的左氧氟沙星干粉剂与干粉剂制剂(制剂XXXII、制剂XXXIII以及制剂XXI)之间的抗生素负载量相匹配。生长对照(仅细菌)和无菌对照(仅MHB)也包括在内以进行比较。在16小时-20小时孵育后,在OD₅₇₀下对各孔进行读数。结果示于图8中(图8中的A:克雷伯氏肺炎杆菌,图8中的B:肺炎链球菌)。对MIC值进行估算并且所述MIC值被定义为等于或接近于无菌对照的OD₅₇₀值。这些数据表明干粉剂制剂,即制剂XXXII、制剂XXXIII以及制剂XXI表现出类似于100%左氧氟沙星的抗微生物活性。

[0624] 实施例17B.含有左氧氟沙星的干粉剂制剂,即制剂XXXII、制剂XXXIII以及制剂XXI在体内表现出抗细菌活性。

[0625] 在小鼠模型中测试含有左氧氟沙星的干粉剂制剂,即制剂XXXII(“左氧氟沙星:NaCl”,75:25(%w/w))、制剂XXXIII(“左氧氟沙星:乳酸钙”,75:25(%w/w))以及制剂XXI(“左氧氟沙星:乳酸镁”,75:25(%w/w))的抗细菌活性。在第0天使小鼠鼻内感染每只小鼠 1×10^4 CFU的克雷伯氏肺炎杆菌。在第2天,每天两次使用制剂XXXII、制剂XXXIII以及制剂XXI经由1.5mg/kg左氧氟沙星的全身暴露量对小鼠施用干粉剂处理。亮氨酸安慰剂粉剂被包括在内以进行比较。在第3天收集肺匀浆以通过CFU对细菌负荷进行分析。图9中的数据表明所有三种含有左氧氟沙星的干粉剂制剂均有效降低小鼠在感染了克雷伯氏肺炎杆菌之后肺中的细菌负荷。

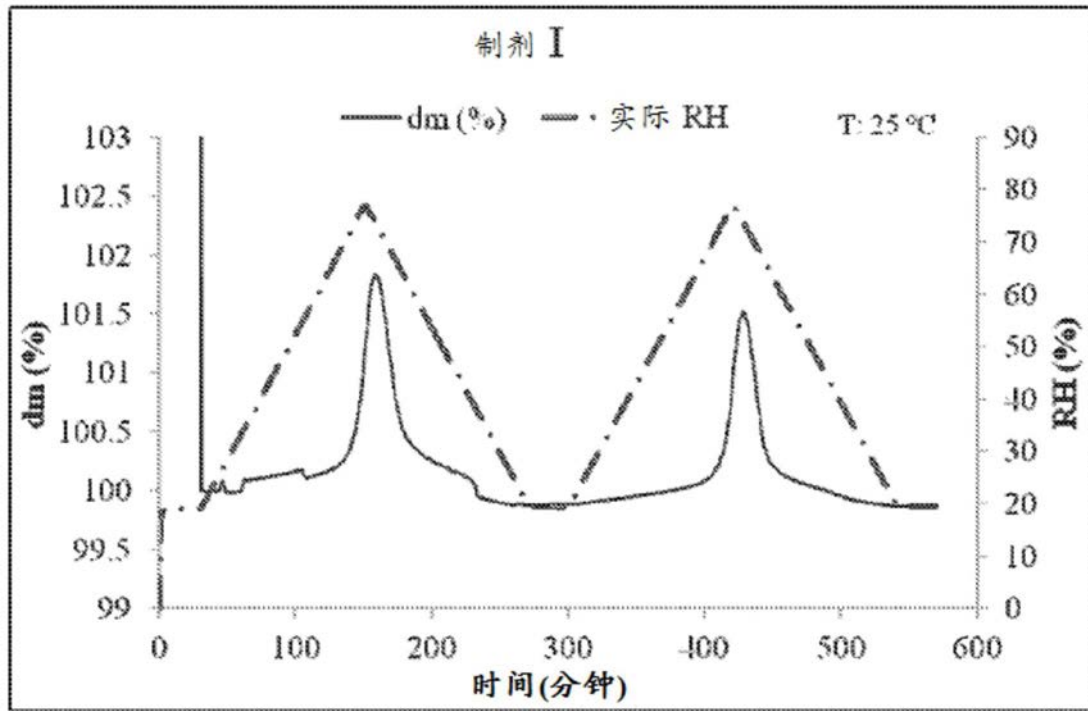


图1

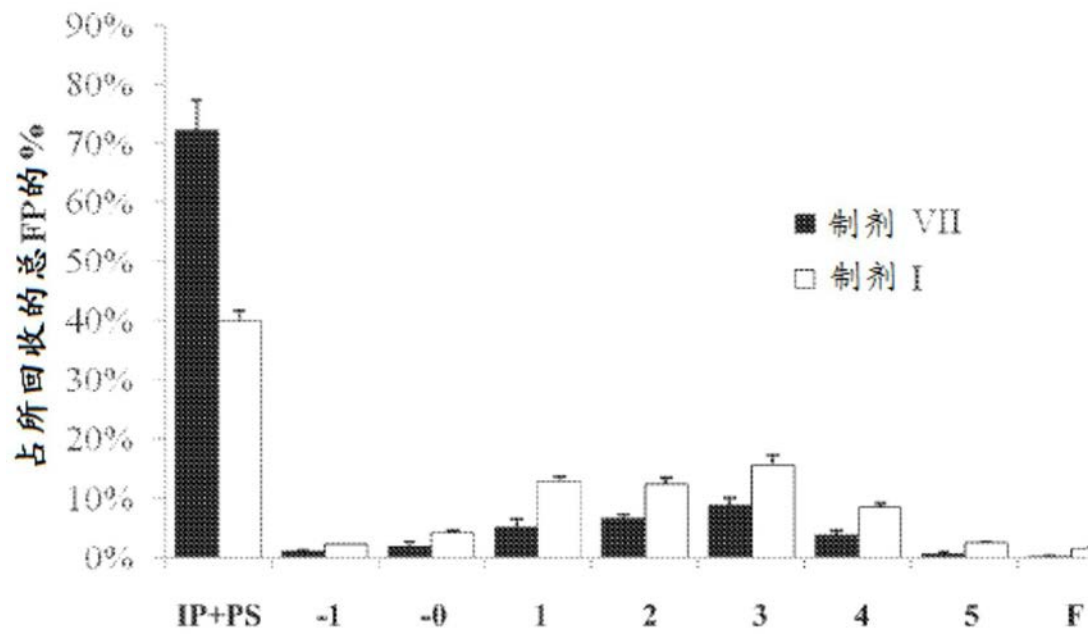


图2

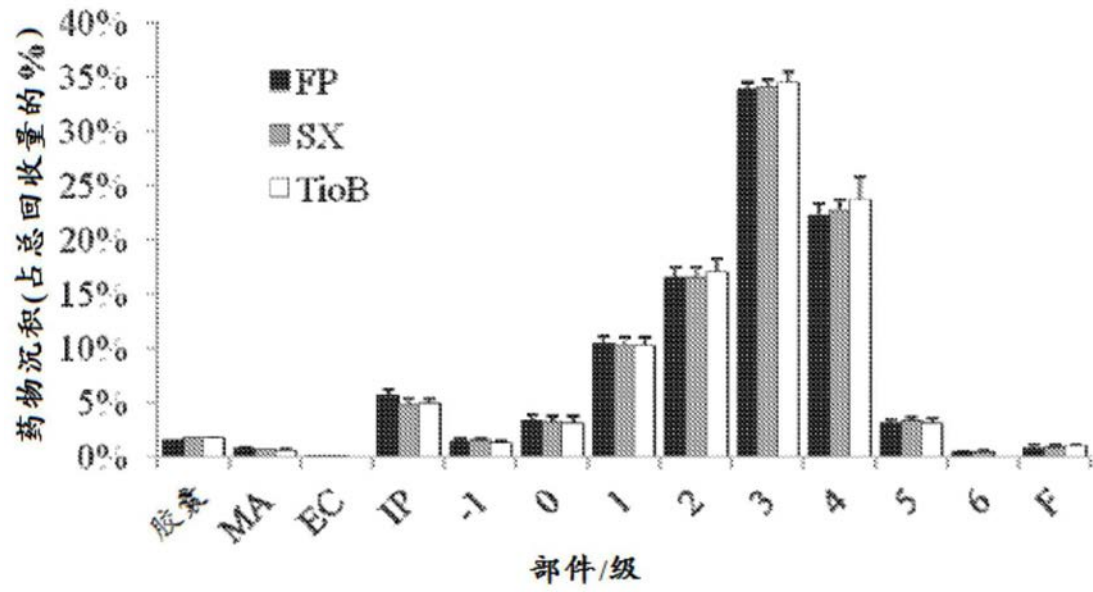


图3

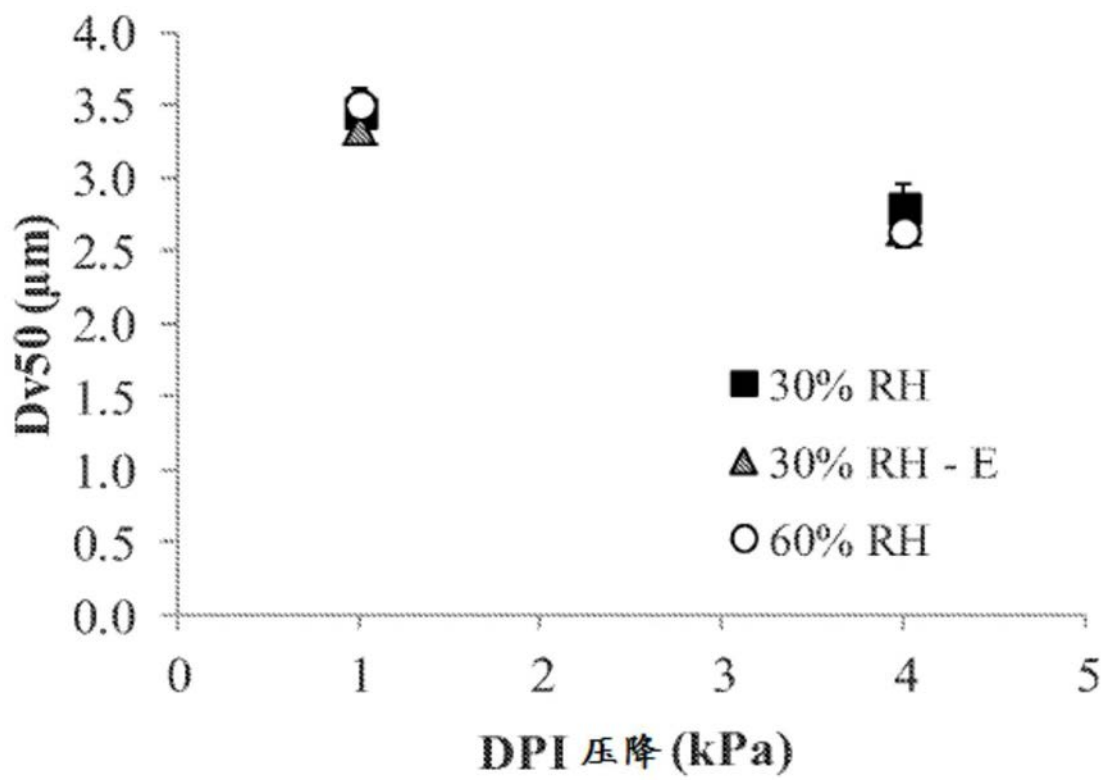


图4

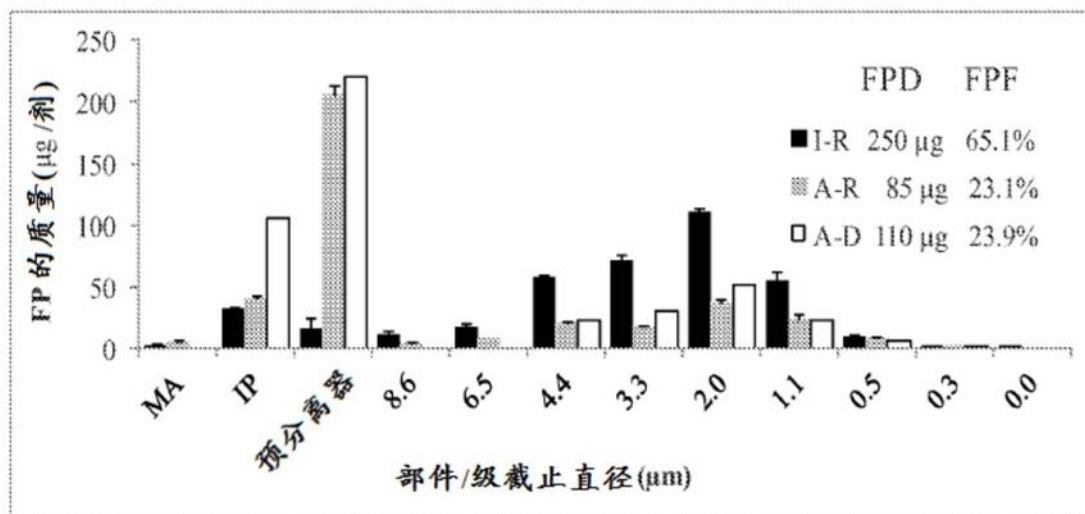


图5

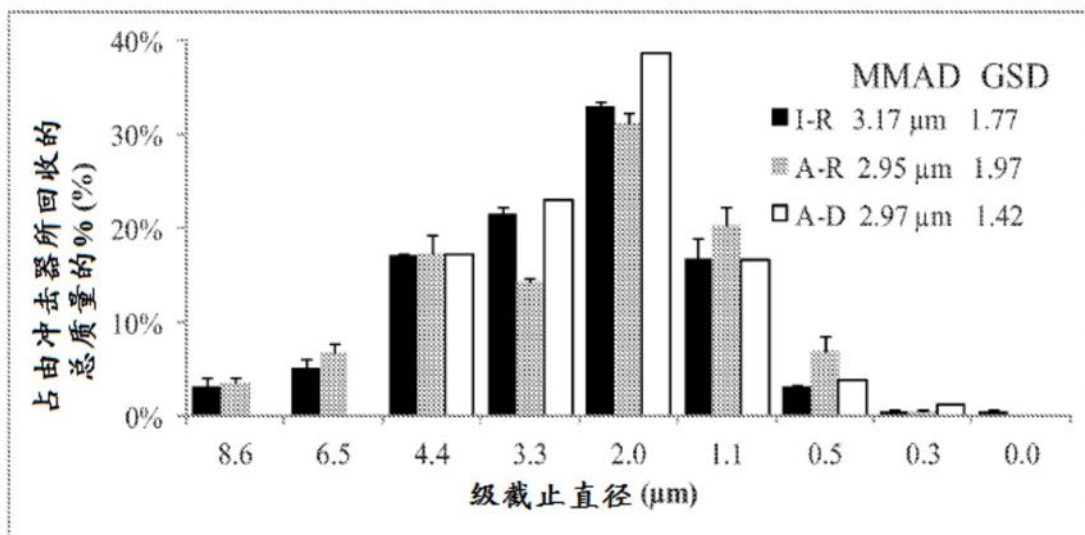


图6

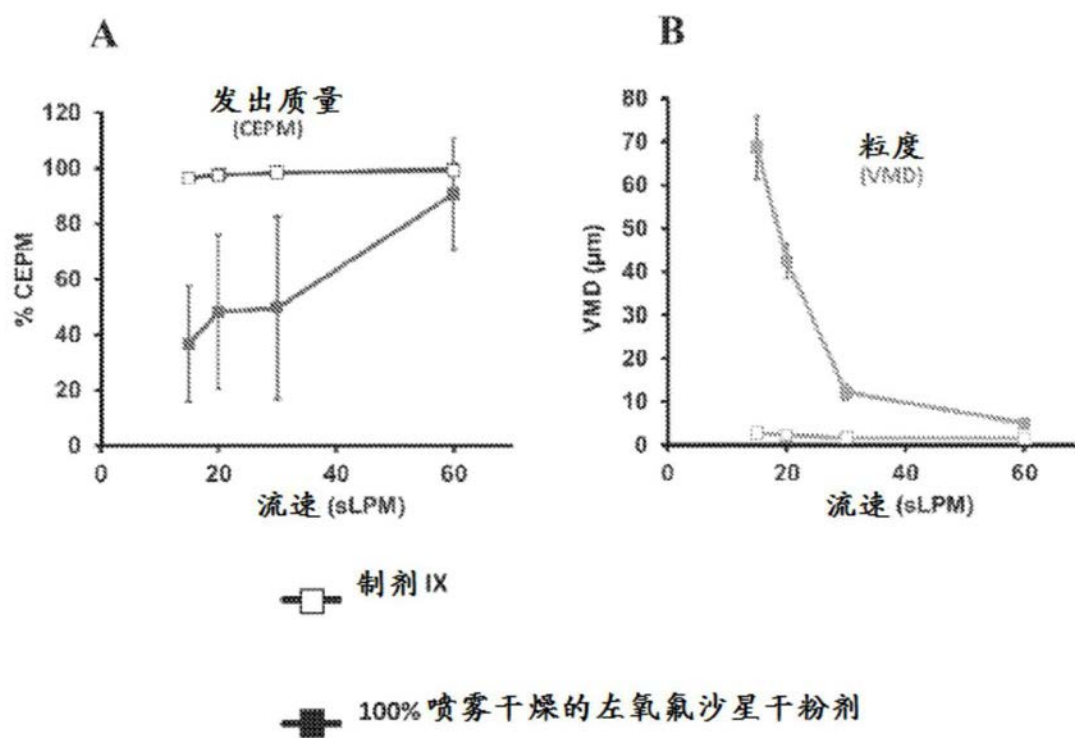


图7

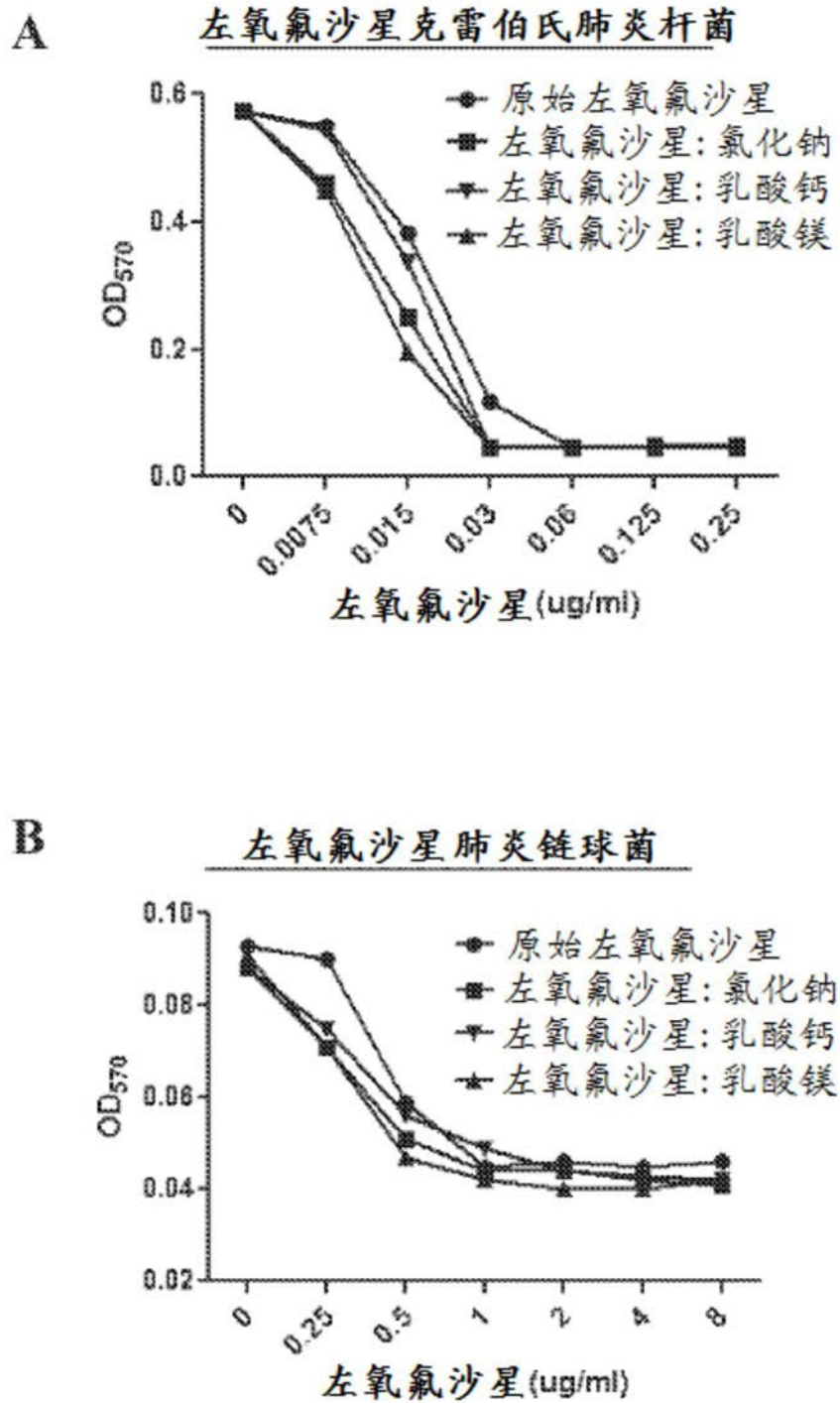


图8

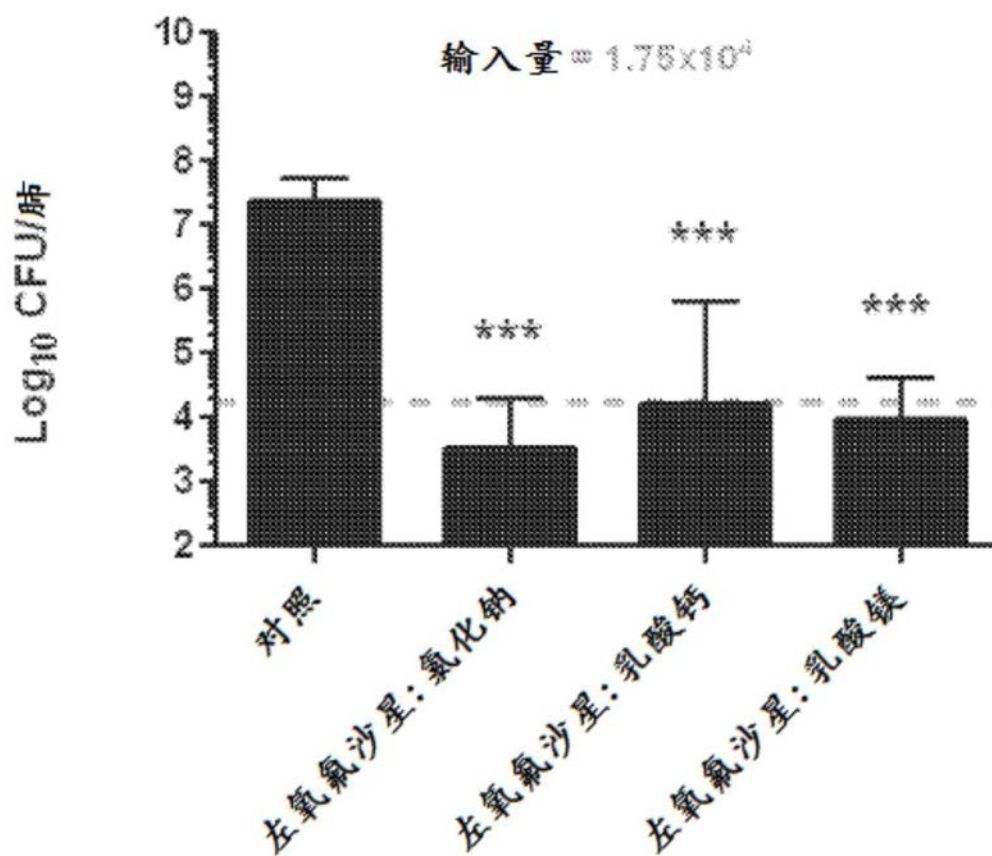


图9