



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103998087 B

(45)授权公告日 2017.04.05

(21)申请号 201280062267.2

(22)申请日 2012.12.14

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103998087 A

(43)申请公布日 2014.08.20

(30)优先权数据

61/576,735 2011.12.16 US

61/576,768 2011.12.16 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.06.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/069938 2012.12.14

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/090841 EN 2013.06.20

(73)专利权人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 L·陈 T·K·昂 J·韦尔斯

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 沈端

(51)Int.Cl.

A61M 15/00(2006.01)

(56)对比文件

US 6089228 A, 2000.07.18, 附图2、说明书第14栏第65行.

US 2005/0161041 A1, 2005.07.28, 全文.

US 7810494 B2, 2010.10.12, 全文.

US 2010/0108058 A1, 2010.05.06, 附图53-59, 66-72、说明书第0256-0259, 0261-0262, 0268段.

审查员 李玉菲

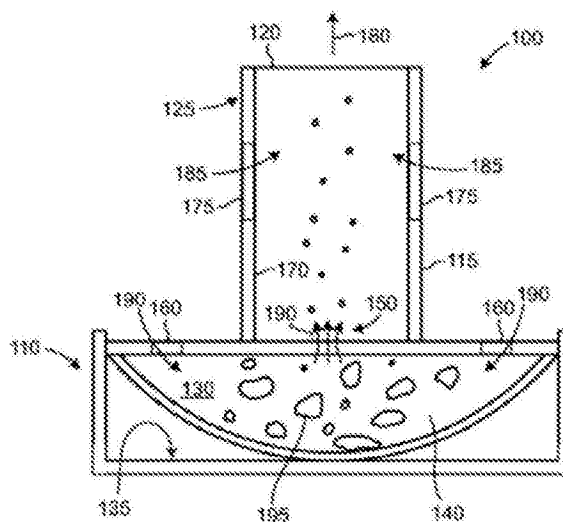
权利要求书2页 说明书24页 附图18页

(54)发明名称

用于吸入分布独立性给药的雾化装置

(57)摘要

粉末雾化装置包括含一个适于插入用户口腔的出口和一个或多个旁通空气开口的壳体(10)。所述壳体内部的容器支持物(135)支持含粉末药物制剂的容器(130)。所述壳体内部的穿刺机构在所述容器中形成一个或多个进入开口和一个或多个粉末流出开口(150),其中所述粉末流出开口的总面积为 0.2mm^2 – 4.0mm^2 。用户经出口吸入后,空气通过一个或多个旁通空气开口和通过所述容器流动以使容器中的粉末药物制剂雾化。在一个形式中,选择通过一个或多个旁路开口与一个或多个粉末流出开口的气流间的相对流动参数,使得在达到预定吸入流速前,不出现雾化药物制剂流。



1. 一种被动粉末雾化装置,所述装置包括:

含有能通过空气的管道的壳体,所述管道的一端具有适于插入用户口腔的出口,所述管道的另一端具有能通过容器空气的入口,所述管道设置为适于将雾化粉末从容器运至出口,所述管道还包含一个或多个旁通空气开口,

壳体內的容器支持物,能支持含粉末药物制剂的容器,和

壳体內的穿刺机构,用于在容器中形成一个或多个进入开口和一个或多个粉末流出开口,其中所述粉末流出开口的总面积为 0.2mm^2 – 4.0mm^2 ,

其中所述出口与一个或多个粉末流出开口以及一个或多个旁通空气开口流体连通,从而用户经出口吸入后,空气通过一个或多个旁通空气开口和所述容器流动以使容器中的粉末药物制剂雾化,其中通过一个或多个粉末流出开口的气流与通过一个或多个旁通空气开口的气流之比为1:10–1:40,且其中设定所述通过一个或多个旁通空气开口与所述一个或多个粉末流出开口的气流间的相对流阻,使得在达到最大吸气流速的至少50%的吸入流速前,不出现通过所述一个或多个粉末流出开口的雾化药物制剂流。

2. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,所述一个或多个粉末流出开口的总面积为 0.2mm^2 – 3.2mm^2 。

3. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,所述一个或多个粉末流出开口的总面积为 0.5mm^2 – 0.8mm^2 ,其中通过一个或多个粉末流出开口的气流与通过一个或多个旁通空气开口的气流之比为1:20–1:30。

4. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,所述装置还包括容器,其中所述容器是可插入壳体的多层泡罩包装。

5. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,所述壳体包括多层容器,其中各容器可移至容器支持物上,在该位置其与出口气流连通。

6. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,所述雾化粉末剂量的细粒部分大于40%。

7. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,所述装置还包括:

用于肺部给药的雾化粉末药物制剂,所述粉末的特征是惯性参数小于 $20,000\text{g}\mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$;

其中粉末制剂的递送独立于1kPa–6kPa压力降期间的用户吸入分布,吸入体积为至少500mL且达到50%最大吸气流量的斜坡时间小于190毫秒。

8. 如权利要求7所述的装置,其特征在于,所述粉末药物制剂包括磷脂、二价金属离子和活性剂,其中所述粉末的特征是振实密度小于 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 、质量中位直径为1–30微米,总气体动力学中位数直径为1–5微米。

9. 如权利要求7所述的装置,其特征在于,所述粉末药物制剂包括含活性剂核心且由分散性增强赋形剂壳包围的微粒,所述粉末的特征是质量中位直径小于10微米和总气体动力学中位数直径为0.1–5微米。

10. 如权利要求9所述的装置,其特征在于,所述粉末药物制剂包括疏水氨基酸。

11. 如权利要求1所述的装置,其还包含含粉末药物制剂且适于插入所述装置的多层泡罩包装,所述泡罩包装包括:

由顶截面覆盖的腔,所述腔含有粉末药物制剂,其中所述顶截面包括一个或多个进入开口和一个或多个粉末流出开口,其中所述粉末流出开口的总面积为 0.2mm^2 – 4.0mm^2 。

12. 如权利要求11所述的装置,其特征在于,所述一个或多个粉末流出开口的总面积为

0.2mm²-1.8mm²。

用于吸入分布独立性给药的雾化装置

[0001] 发明背景

[0002] 已证明可吸入药物递送是其他药物递送形式的特别有效和/或理想替代方式,其中雾化药物制剂由患者口头或经鼻吸入以将该制剂递送至患者呼吸道。有许多吸入设备,包括使干粉药物制剂雾化的设备。

[0003] 一种干粉吸入设备使单位剂量容器如胶囊或泡罩包装中保存的药物制剂雾化。一剂或部分剂量的干粉药物制剂可保存在容器中,所述容器可插入雾化装置,所述装置能从该容器中移出干粉并雾化该药物制剂。在基于胶囊的干粉吸入器中,胶囊本身常用于有效协助雾化粉末。

[0004] 在另一种干粉吸入器中,干粉可保存在整合入设备或能插入设备的容器中。此类设备中,所述容器在设备内是固定的。一种特定类型的可插入容器是泡罩包装。一种形式的泡罩包装可插入被动式干粉吸入器,其中用户的吸入用于雾化粉末,该示例描述于美国专利申请公开2010/0108058 (Glusker等),所述专利申请通过引用全文纳入本文以用于所有目的。另一形式的泡罩包装可插入有额外能量用于雾化的主动式干粉吸入器,如美国专利5,740,794所述,其中释放压缩空气以提供粉末雾化能量。美国专利5,740,794也通过引用全文纳入本文以用于所有目的。

[0005] 在所有类型的干粉吸入器中,递送给用户的剂量大小和品质取决于设备中所存在可雾化药物制剂的量和状况。常规干粉吸入器中,可雾化药物制剂的量和状况能根据用途和/或用户而变化。例如,粉末通常以形成粒子的凝聚形式离开容器,所述粒子太大以至于不能有效和恒定给予呼吸道。

[0006] 粉末雾化和解聚作用的功效及一致性很大程度上取决于所提供的吸入能量,所述能量通常由用户吸气提供。如果没有足够的高流速通过容器,存在粉末不能有效和一致解聚成所需尺寸粒子的风险。粉末流化和分散所需的吸入能量取决于制剂性质,特别是药物颗粒与载体粒子、吸入器壁、或其他药物颗粒的粘合力。

[0007] 近期,不当吸入器应用对哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD) 和其他呼吸疾病患者疾病管理的负面影响成为关注焦点。改良训练被认为是重要的。用途说明书中提供的单独书面指示被视为不足。口授更好,但这需要专用资源,在成本约束市场中变得越来越难以实现。因此,需要训练最少且尽可能减少吸入器技术欠佳对气雾剂性能影响的工程设备。

[0008] 如果一些吸入器误差显著影响肺的剂量递送,所述误差则定义为关键。在涉及3811名患者的大型研究中,发现约一半的对象具有至少一种这类关键误差。关键误差可分成三类:(a) 无法使用误差;(b) 剂量准备误差;和(c) 剂量吸入误差。

[0009] 无法使用误差与许多不同因素相关。方案依从性(也称为顺从性)在所有治疗领域常见。弱依从性不涉及年龄、社会经济地位、性别、疾病严重度、死亡风险或疾病知识。无法使用误差包括不留意忘记、不想按期服药的愿望、未能理解常规治疗的重要性、或感觉良好(不再需要药物)。还存在与治疗费用、治疗方案复杂度相关的无法使用误差,所述方案可能要求患者一天多次从多个设备吸入多种药物。单一吸入器(如Advair®, GSK)中含支气管扩张药和吸入皮质激素的固定剂量组合简化了治疗方案,从而改善患者依从性。含日服一次

药物的固定剂量组合还可在此方面有所帮助。

[0010] 剂量准备误差与制备待吸入剂量所需的步骤数量和复杂度相关。这些误差高度依赖于设备。设备依从性差可能缘于缺乏能力(即不能正确使用设备)或装置(即有正确使用装置的能力,但设法应用其的方式不能有效递送药物到肺)。最简单形式的设备使用说明书可以是“打开-吸入-关闭”,其中吸入操作引发剂量准备(即呼吸动作)。目前市场上的多剂量干粉吸入器(MD-DPI)需要准备剂量的额外步骤。在Diskus® (Glaxo Smith Kline)中,这涉及移动杠杆,而在Turbuhaler® (Astra-Zeneca)中,需要扭转设备。最佳地,设备必须根据预定患者群、计划剂量和方案来开发。例如,由于名义剂量大,三步“打开-吸入-关闭”装置对于向囊性纤维化患者递送妥布霉素而言不实用。

[0011] 剂量吸入误差包括设备独立性和设备依赖性误差。设备独立性误差包括与使用说明书相关的误差(如无法在吸入前呼出,和不能憋气)。事实上,这是观察到的2种最常见关键误差。设备依赖性误差包括与以下相关的误差:吸入分布变化(如最大吸气流速太低,以至于不能实现有效粉末解聚),吸入体积过小以至于不能从容器中清空粉末内容物,吸入分布与容器中粉末清空事件的弱偶联。

[0012] 顺从性差在所有治疗领域常见。顺从性差可能源于不留意忘记服药,或心理/认知因素如:不想按期服药的愿望、未能理解常规治疗的重要性、或感觉良好(不再需要药物)。剂量如预期通过视觉、听觉或其他感觉反馈递送的置信度是多个方案的主题。一些情况下,药理效应迅速发生提供药物递送的直接确认。从多剂量干粉吸入器递送吸入皮质激素的情况复杂得多。这种情况下,没有即时的药理效应,感觉反馈也受限。剂量确认必须依赖于间接测量压力、或通过设备的气流。这种测量有产生假阳性的风险。吸入器和药物组合越可靠,特别是其中粒子递送大多不取决于流速、斜坡时间、吸入体积和最大吸气流速,就能大幅减少患者误差类型,所述误差导致需要顺从性或依从性监控。

[0013] 定义吸入分布的参数如图1所示。对象使用隔膜肌肉以在吸入器内产生负压。最大吸气压(MIP)与肺病严重度不强烈相关。观察到对象年龄与所产生吸气压不如MIP高的最年轻和最年长对象之间的关联更佳。尽管患者在被要求经设备用力吸气时能产生高MIP值,但实践中他们通常稍后会回复到经设备舒适呼吸。

[0014] 最大吸气流速(PIF)取决于对象自主吸气努力(例如,如上所述的用力或舒适)和设备阻力。设备阻力(R)、吸入器的压力降(ΔP)和流速(Q)之间的关系如等式1所示:

$$[0015] \quad Q = \sqrt{\Delta P / R} \quad (1)$$

[0016] 吸入分布中的其他参数包括吸入体积(V_i)、达到60%最大流量的斜坡时间(t_{60})、和总吸入时间(t_i)。吸入体积随着对象年龄和其疾病严重度而变化。设备的一个考量是存在足够的吸入体积以将分散粉末递送到支气管。这包括从粉末容器清空粉末的气流,和使经过对象口咽(口和喉部)的药物沉积的充足追逐气流。斜坡时间是设备的另一考量,如基于泡罩的设备,其中容器的粉末清空在吸入分布中很早就发生,在最大流速确立前。通常,粉末清空在容器内达到最大流量和最优分散能量前完成。

[0017] 因此,需要提供减少剂量吸入误差的设备或颗粒粉末制剂/吸入设备组合。在此方面,仍需要提供向患者肺的雾化给药,其在达到最大流量的斜坡时间、流速和吸入体积方面很大程度上独立于对象吸入分布。

[0018] 还需要能以一致方式雾化粉末药物制剂。也需要能以高度解聚形式和/或在气雾剂特征改善情况下雾化粉末药物制剂。还需要确保易制造和可用雾化设备中的解聚和气雾剂特征改善。仍然需要提供一种雾化设备,使最大吸入流与粉末雾化和容器清空的匹配提高,导致更大数量的粉末在最高吸入流速中被清空,从而提供更高分散能量和伴随的更好肺递送。仍需要能在基于泡罩的被动干粉吸入器中实现上述情况。

发明内容

[0019] 本发明满足这些需求中的一种或多种。

[0020] 在发明的一方面,粉末雾化装置包括含一个适于插入用户口腔的出口和一个或多个旁通空气开口的壳体。壳体內的容器支持物能支持含粉末药物制剂的容器,进料管与出口相连且适于将雾化粉末从容器运至出口。壳体內的穿刺机构在容器中形成一个或多个进入开口和一个或多个粉末流出开口,其中所述粉末流出开口的总面积为 0.2mm^2 – 4.0mm^2 。所述出口与一个或多个粉末流出开口以及一个或多个旁通空气开口流体连通,从而用户经出口吸入后,空气通过一个或多个旁通空气开口和所述容器流动以使容器中的药物制剂雾化,其中最大吸入情况下通过一个或多个粉末流出开口的气流与通过一个或多个旁路开口的气流之比为1:10–1:40。在本发明的一个形式中,选择通过一个或多个旁路开口与一个或多个粉末流出开口的气流间的相对流阻,使得在达到预定吸入流速前,不出现通过一个或多个粉末流出开口的雾化药物制剂流。

[0021] 在发明的另一方面,使干粉药物制剂雾化的方法包括提供含与一个或多个旁路开口流体连通的出口的壳体,所述出口还与含可雾化粉末药物制剂的容器流体连通。所述方法还包括经出口吸入空气以使空气流过一个或多个旁路开口和容器的一个或多个入口以及流出容器的一个或多个粉末流出开口,从而雾化容器內的药物制剂,其中所述一个或多个粉末流出开口的总面积为 0.2mm^2 – 4.0mm^2 。通过一个或多个粉末流出开口的气流与通过一个或多个旁路开口的气流之比为1:10–1:40。在本发明的一个形式中,在达到预定吸入流速前,不出现通过一个或多个粉末流出开口的雾化药物制剂流。

[0022] 在发明的另一方面,粉末雾化系统包括雾化设备和可雾化粉末药物制剂以用于肺部给药。粉末的特征是惯性参数小于约 $20,000\text{g}\mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$ 。粉末制剂递送独立于1kPa–6kPa压力降期间的用户吸入分布,吸入体积为至少500mL且达到50%最大吸气流量的斜坡时间小于约190毫秒。

[0023] 在发明的另一方面,多层泡罩包装包含粉末药物制剂且适于插入雾化装置。所述泡罩包装包括由顶截面覆盖的腔,所述腔含有粉末药物制剂。所述顶截面包括一个或多个进入开口和一个或多个粉末流出开口,其中所述粉末流出开口的总面积为 0.2mm^2 – 4.0mm^2 。

[0024] 术语

[0025] 除非另有说明,以下是一些本文所用术语的一般定义。

[0026] 本文所用的“活性成分”、“治疗活性成分”、“活性剂”、“药物”或“药用物质”指药物的活性成分,也称为活性药物成分(API)。

[0027] 本文所用的“固定剂量组合”指含有2种或更多活性成分的药物产品,所述活性成分以某些固定剂量中可用的单一剂型一起配制。

[0028] “固体浓度”指活性成分和赋形剂浓度,其溶解或分散于待喷雾干燥的液体溶液或

分散液中。

[0029] “载药量”指活性成分占制剂总质量的质量百分比。

[0030] 本文所用的“质量中位直径”或“MMD”指多种颗粒的直径中值,一般在多分散粒子群中,即由一系列粒度组成。除非另有说明,本文报告的MMD值由激光衍射(德国克劳斯塔尔-采勒费尔德的新帕泰克Helos (Sympatec Helos))测定。

[0031] 本文所用的“总气体动力学中位数直径”或“MMAD”指多种颗粒的空气动力学粒径中值,一般在多分散粒子群中。“气体动力学直径”是单位密度球的直径,其沉降速度(一般在空气中)与粉末相同,因此是在沉降性能方面鉴定雾化粉末或其它分散颗粒或颗粒制剂的有用方法。本文中通过级联撞击用NEXT GENERATION IMPACTOR™测定空气动力学粒径分布(APSD)和MMAD。

[0032] 本文所用的“喷射量”或“ED”指粉末单元的驱动或分散事件后来自吸入器设备的干粉递送指示。ED定义为吸入器设备递送的剂量与名义剂量或定量剂量之比。ED是实验确定的参数,可用模拟患者给药的体外设备设置测定。其有时还称为到达剂量(DD)。ED用药物特异性方法如高压液相色谱法测定。

[0033] 本文所用的“喷射粉末质量”或“EPM”指粉末单元的驱动或分散事件后从吸入器设备递送的粉末质量。EPM用重量分析测定。

[0034] “惯性参数”指鉴定上呼吸道中惯性撞击的参数。所述参数获自斯托克定律且等于 $\rho d_{ae}^2 Q$,其中 ρ 是粒子密度(也称为外壳质量密度), d_{ae} 是气体动力学直径, Q 是体积流率。

[0035] 本文所用的“细粒质量”或“FPM”指与名义剂量相比低于指定最小空气动力学粒径的粉末质量。例如,FPM_{<3.3 μ m}指空气动力学粒径小于3.3 μ m的名义剂量百分比,而FPM_{S4-F}指在阶段4、5、6、7和过滤器上的总质量沉积。采用级联撞击在ANDERSEN™级联撞击器或NEXT GENERATION IMPACTOR™级联撞击器上通过重量分析测定FPM值。

[0036] 本文所用的“细粒剂量”或“FPD”指与名义剂量相比低于指定最小空气动力学粒径的活性成分质量,或可简单表示为特定阶段分组基础上的活性剂重量。例如,FPD_{<3.3 μ m}指空气动力学粒径小于3.3 μ m的名义剂量百分比,而FPD_{S4-F}指在阶段4、5、6、7和过滤器上的总质量沉积。采用级联撞击在ANDERSEN™级联撞击器或NEXT GENERATION IMPACTOR™上通过药物特异性方法测定FPD值。

[0037] “上呼吸道”指包括鼻、鼻窦、咽和喉的人体解剖结构。就口腔吸入而言,其也称为口咽、或口腔-咽喉区。

[0038] “下呼吸道”指包括气管、上叶支气管和肺的人体解剖结构。肺通常细分为支气管和肺泡。

[0039] “肺剂量”指使其通过理想化阿尔伯达口腔-咽喉的活性成分百分比。数据可表示为占名义剂量或喷射量的百分比。

[0040] “被动干粉吸入器”指利用患者自主吸气努力来使散装粉末流化和分散到气雾剂中的粉末吸入器。相反,主动干粉吸入器利用装置机理作为至少一部分气雾剂发生器。

[0041] 本文所用的“粗糙度”是工程粒子表面粗糙程度的度量。出于本发明目的,从BET测量所得特定表面积、氦比重瓶法所得的真实密度、和激光衍射(新帕泰克(Sympatec))所得面容比计算粗糙度,即:

[0042] 粗糙度 = $(SSA \cdot \rho_{\text{真实}}) / S_v$

[0043] 其中, $S_v = 6/D_{32}$, 其中 D_{32} 是基于单位表面积的平均直径。预期表面粗糙程度增加会减少颗粒间粘合力、和改善对肺的气雾剂靶向。预期改善的肺靶向会降低患者间变异性和口咽及全身循环中的药物水平。在一个或多个实施方式中, 粗糙度 (S_v) 可以是 3-20 范围内的任意值, 如 4-18、或 5-10、或 6-8。

附图说明

[0044] 根据下列描述、所附权利要求和附图可更好地理解本发明的这些特征、方面和优势, 所述附图阐明本发明的示范性特征。然而, 应理解各特征一般能用于本发明, 而不仅在特定附图背景下, 且本发明包括这些特征的任何组合, 其中:

[0045] 图1是显示假设对象吸入分布中变量关系的示意图;

[0046] 图2A是本发明实施方式所述雾化装置形式的侧视示意图;

[0047] 图2B是所用图2A装置使用时的侧视示意图;

[0048] 图3A是本发明实施方式所述容器形式的透视示意图;

[0049] 图3B是图3A容器的顶视图;

[0050] 图4A显示与吸入流速相关的2个装置设计的气雾剂浓度, 吸入流速表示为升/分钟;

[0051] 图4B显示与吸入流速相关的2个装置设计的气雾剂浓度, 吸入流速表示为占最大吸入流量的百分比;

[0052] 图5A-5G是本发明实施方式所述容器替代形式的顶视示意图;

[0053] 图6A是不同流出开口尺寸所引起的MMAD的图示;

[0054] 图6B是用多种本发明形式所产生颗粒的空气动力学粒径分布的图示;

[0055] 图7是用本发明所测试不同制剂的空气动力学粒径分布的图示;

[0056] 图8是本发明所述雾化装置形式的部件分解示意图;

[0057] 图9A是一种本发明形式所述泡罩包装容器的顶视示意图;

[0058] 图9B是一种本发明形式所述泡罩包装容器的底视示意图;

[0059] 图9C是一种本发明形式所述泡罩包装容器的侧视示意图;

[0060] 图10A-10F是阐明本发明实施方式所述雾化装置运作的透视图;

[0061] 图11是一种本发明形式所述穿刺容器的入口和流出开口的顶视图;

[0062] 图12的速度图显示一种本发明形式所述的流速;

[0063] 图13A显示就用于1mg粉末填充的不同尺寸开口直径而言, 容器粉末保留与流速相关;

[0064] 图13B显示就用于2mg粉末填充的不同尺寸开口直径而言, 容器粉末保留与流速相关;

[0065] 图14A是平均COPD患者的代表性斜坡曲线、缓慢斜坡和快速斜坡曲线的图示;

[0066] 图14B的条形图显示2种斜坡时间的细粒质量;

[0067] 图15显示就具有不同粒径的6种不同粉末密度而言, 泡罩保留随着经过该泡罩的流速而变化;

[0068] 图16是用本发明装置递送的PulmoSphere™安慰剂粉末的累积质量分布, 随着不同测试流速的惯性参数而变化;

[0069] 图17是用本发明装置递送的PulmoSphere™安慰剂颗粒的总气体动力学中位数直径(MMAD)和惯性参数($\rho d_{ae}^2 Q$),随着流速而变化,其中各MMAD值表示三次重复的均值,误差棒代表标准偏差;

[0070] 图18是随着理想化阿尔伯达URT模型中的惯性参数而变化的上呼吸道沉积(来自本文表3的数据),且包括来自上面用阿尔伯达模型的点;

[0071] 图19是哮喘和COPD患者通过本发明装置的平均流动分布;还显示就这些流动分布而言通过激光光度学获得的粉末清空分布;和

[0072] 图20是随着总体肺沉积变化的肺剂量变化。

[0073] 发明描述

[0074] 本发明涉及用于吸入的雾化装置和粉末制剂。本发明特定涉及能雾化容器所含药物制剂的干粉雾化装置,如多层泡罩包装。尽管所述装置和工艺在雾化干粉药物制剂以用于吸入的情况下描述,本发明的装置能用于其它工艺且不应限于本文所提供的实施例。

[0075] 本发明所述雾化装置100的示意图见图2A。雾化装置100包括壳体110,其包括含出口120的管道部分115,出口120形成喷嘴125。管道部分115可构成与出口120流体连通的进料管。壳体110内还有支持容器130的容器支持物135,容器130包含粉末药物制剂140。粉末药物制剂由离散粉末颗粒构成,所述颗粒包括一种或多种活性剂或由其组成,且大小调整至可雾化和可递送至用户呼吸道。

[0076] 在所示形式中,出口120的大小和形状适于形成喷嘴125,喷嘴125可插入用户口腔,从而用户能经喷嘴吸入以使空气流过雾化装置100。或者,出口120可设计成在用户鼻腔中接受或可连接适配器。或者,出口120可连接任何其它管道或真空源,从而通过用户吸气以外的途径产生气流。

[0077] 含粉末药物制剂140的容器130具有一个或多个粉末流出开口150和一个或多个容器入口160。容器130内的一个或多个粉末流出开口150与管道115内的进料管170相连,管道115通向出口120。与管道115和出口120相连的还有一个或多个旁路入口175,旁通空气可通过旁路入口175来流动。旁通空气是通过所述装置的吸入流,其绕过容器130。

[0078] 如图2B所示,用户经喷嘴125吸入180时,产生真空,使空气通过一个或多个容器入口160和一个或多个旁路入口175。这产生旁路空气流185和容器空气流190。随着容器空气流190流入容器130,其流过入口160并经一个或多个流出开口150流出。此容器流夹带容器130中的粉末140且粉末变成分散于容器流190的雾化药物制剂。夹带在气流中的雾化粉末通过一个或多个流出开口150递送且随后通过进料管170和管道115到达出口120,在该处其在用户吸气期间给予用户。

[0079] 外部空气能经2个主路径流过装置。第一路径是容器流190且由本身流过容器130的气流构成,空气进入一个或多个入口160并流出一个或多个流出开口150如容器顶部形成的中心孔,进入进料管170。此容器空气流190吸引来自容器130的流化粉末。然后,容器流190沿进料管170上行,通过进料管170的任选孔口并进入用户呼吸道以递送至肺深部。随着含粉末空气离开一个或多个开口150,较大颗粒被流化和解聚以产生适于在肺深部沉积的精细气雾剂。

[0080] 第二路径由旁路空气流185构成,其设计成减少装置总阻力和提高用户舒适度。旁路流185还作为调节粉末分散和气流通过容器的一种方法。在此方面,装置的总阻力通常小

于 $0.22 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}$ /升/分钟 (LPM), 如小于 $0.15 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}$ /LPM, 或小于 $0.10 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}$ /LPM, 在一个形式中, 范围可为 $0.15\text{--}0.21 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}$ /LPM, 或 $0.16\text{--}0.20 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}$ /LPM, 或 $0.17\text{--}0.19 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}$ /LPM。在另一个实施方式中, 装置的总阻力较小, 例如 $0.03\text{--}0.10 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}$ /LPM。旁路流阻能调整成改变设备的流动特性和改变旁路流与泡罩流之比。

[0081] 旁路流进入装置并通过多个孔, 如图2A和2B的开口175所示。实际开口可置于装置其它区域。例如, 旁路流185可由通过设备的一个或多个不同流径构成, 其各自绕过容器130。在一个形式中, 旁路流185包括容器穿刺机构中的流, 也用于集中气雾剂的中心流, 如美国专利申请公开2010/0108058所述。孔数目可以是1-10的任意整数, 如1或2或3或4。孔直径足以容纳所需气量, 一般范围为 $0.9\text{mm--}2.0\text{mm}$, 如 $0.9\text{mm--}1.4\text{mm}$, 或 $1.0\text{mm--}1.3\text{mm}$ 。然而, 孔不需要圆, 尽管圆孔相对易于制造和配置。

[0082] 在一个形式中, 装置100可配置成尽可能减少和/或优化漏气通路以提供装置100的可接受或最优性能。气雾剂性能的影响因子是容器流190与总流之比 (如受上述容器穿刺机构中旁路孔尺寸控制), 一个或多个开口150的尺寸和形状, 进料管170的尺寸和形状, 以及旁路流185和/或容器流190的任何其它开口的尺寸和形状。以非限制性示例为例, 容器流与旁路流之间的流量比可为1:10-1:60。在另一个实施方式中, 流量比是1:10-1:50。在另一个实施方式中, 流量比是1:10-1:40。

[0083] 已发现通过适当选择容器130中一个或多个流出开口150的尺寸和形状, 聚集物195能解聚成大小足够的颗粒200, 所述颗粒能在用户吸气期间有效给予用户肺, 如图2B所示。在本发明的一方面, 开口尺寸不需用作大聚集物的物理屏障。相反, 通过修改和设置一个或多个流出开口150的尺寸和形状, 可控制用户吸入期间的容器流190, 从而其在用户达到所需高流速时或大多在该时出现。因此, 吸气开始时, 当流速较低且斜升时, 几乎仅出现旁路流185, 这是因为容器流190的流径流阻高。因此, 吸气早期出现的雾化很少或没有。仅在所需高流速和因而所需高雾化能量的点, 容器流190确实出现。通过主要在高于50%最大流速和/或最大吸入流下雾化粉末, 更大量的粉末140从容器130雾化且更高分散能量更有效和持续地将粉末解聚成合适尺寸的颗粒, 从而改善肺递送。控制粉末清空事件能改善设备结构与吸入流分布的偶联, 改善粉末分散和降低斜坡速率与最大流量有差异的肺沉积差异可能性。控制容器和旁路流以及粉末特性 (如一次粒径、密度、粗糙度) 能根据流速调整粉末分布变化, 最终允许独立于体内流速的气雾剂肺部给药。

[0084] 根据本发明一个形式的容器130示例如图3A的图解形式所示, 顶视图如图3B所示。在所示形式中, 容器130为碗型。或者, 所述容器能具有任何其它形状, 如块、立方体、圆柱、倒金字塔、或延伸槽或凹陷。所述容器还具有可为扁平形或其它形状的顶截面210。在所示形式中, 一个或多个容器入口160和一个或多个流出开口150在顶截面210中形成。

[0085] 一个或多个流出开口150的尺寸和形状设计成允许开口用作雾化粉末除聚器。在图3A和3B所示形式中, 一个或多个流出开口150包括单个、大体上圆形的开口220, 所述开口直径为约 $0.8\text{mm--}1.2\text{mm}$ 。如上所述, 意外发现适当选择一个或多个流出开口150的尺寸和形状, 容器流起始能在吸气部分中发生, 从而可实现改善的解聚雾化。

[0086] 图4A描述本发明实现的所需效果。图4A显示3条曲线。第一曲线310显示代表性的体外流速。曲线320显示用流出开口直径为 2.5mm (即 4.9mm^2 面积) 的设备如US2010/0108058所述设备时, 与流速310相关的气雾剂浓度。曲线330显示用本发明所述设备如图3A和3B所

述设备(具有直径约0.8mm(即 0.5mm^2 面积)的流出开口150)时,对应的气雾剂浓度。

[0087] 由图4A可见,在2.5mm直径或 4.9mm^2 面积的流出开口情况下,雾化几乎在吸入发生时便开始,而就同一旁路流与容器流设置但直径为0.8mm(0.5mm^2)的更小流出开口而言,雾化发生在吸入流速达到所需水平时出现。如此,当吸入流高到足以提供足够高分散能量以更有效和持续解聚和/或流化粉末药物制剂140时,发生雾化。因此,利用本发明实施方式所述雾化设备100,能降低或消除对触发阀、阈值阀、或其它延迟雾化机构的需求。

[0088] 图4B显示图4A的类似图,但以占最高吸气流量(PIF)百分比的形式表示流速。由图4B可见,4.9mm²开口中的雾化发生322在流动低于50%PIF(约40%-49%,如图4B所示)时开始。就本发明实施方式所述吸入器设备显示雾化发生322,包括 0.5mm^2 开口。因此,当流动大于50%PIF如约65%-68%PIF时,发生雾化322,如图4B所示。

[0089] 因此,在本发明的一方面,调整一个或多个流出开口150的尺寸和形状,从而在就用户吸气而言所需吸入流速为至少50%PIF时开始药物制剂的雾化和/或流化发生。在一个或多个实施方式中,调整一个或多个流出开口150的尺寸和形状,从而在吸入流速为至少55%或60%或65%或70%或75%或80%或85%的最大吸入流速时开始药物制剂的雾化和/或流化。在一个形式中,选择一个或多个流出开口150的尺寸和形状,从而雾化和/或流化在吸入流速为至少50%PIF或55%或60%或65%或70%或75%PIF后开始。

[0090] 从图4A和4B还可发现,不仅雾化发生在所需流速下开始,而且粉末清空过程延长并在更大部分的吸气操作中出现。更特定地,就2.5mm开口而言,雾化段325在前50ml吸气中发生。相反,就0.8mm开口而言,雾化段335在大于200ml吸气中发生,其所处流速都高于2.5mm开口设备的任何雾化。因此,更多的雾化过程在吸入流速较平坦部分中发生。所得粉末清空因而不太依赖于用户快速增长(即具有足够陡的吸入流速曲线)到最大流量的能力。这对患有肺病如哮喘和/或COPD的用户特别重要,其中所述用户的斜坡率可能受影响。使用本发明,持续雾化和递送在可由这些患者达到的吸气体积和速度下发生。本发明提供以用户吸气为动力但很大程度独立于用户呼吸分布的有效雾化药物递送。

[0091] 尽管开口面积可根据一个或多个流出开口150的形状而变化,但在本发明的一个或多个实施方式中,当一个或多个流出开口150具有 4.5mm^2 或更小面积或者 4mm^2 或更小面积时,能实现有效雾化延迟和/或有效解聚。在一个或多个实施方式中,出口中的开口面积为 3.2mm^2 或更小, 1.8mm^2 或更小, 0.2mm^2 - 1.8mm^2 ,或 0.4mm^2 - 1.2mm^2 。本领域普通技术人员会认识到,本发明所述的一个或多个流出开口150可能需要根据总尺寸和雾化设备几何结构以及根据旁路空气流185与容器空气流190的相对比例来改变。确定上述尺寸有利于约50:1-10:1的旁路空气流与容器空气流之比。在一些实施方式中,旁路空气流与容器空气流之比为40:1或35:1或30:1或25:1或20:1或15:1或10:1。

[0092] 在图3A和3B的形式中,一个或多个流出开口150显示为单个圆形开口220。本发明所述的圆形出口220近似圆形时具有约2mm或更小的直径,为椭圆形时具有2.5mm或更小的长径。图5A和5B显示替代容器的顶视图,其中一个或多个流出开口150显示为正方形230或长方形240。在图5A的正方形形式中,边长度应为2mm或更小。在长方形形式中,最长边应为5mm或更小。可额外和/或替代性使用其它形状如三角形、椭圆形、椭圆、星形或任何其它形状开口。无论使用什么形状,各出口的开口面积优选落在上述面积范围内。

[0093] 替代性和/或额外容器开口形状或配置如图5C-5G所示。在各个这些形式中,一个

或多个流出开口150包括多个开口。在图5C的形式中,一个或多个流出开口150包括2个圆形开口220。在图5D的形式中,一个或多个流出开口150包括3个圆形出口220。图5E和5F显示正方形或长方形流出开口。图5G显示流出开口形状的组合。

[0094] 进一步发现通过适当选择一个或多个流出开口150相对旁路流和容器流设置的总面积,能提高总体雾化给药性能。通过选择合适的总面积值,能调整经过设备的流中容器流部分的流阻。因此,达到所需气流时,粉末雾化可延迟或另外发生。因此,用户需要产生足够高的真空,所述真空会提供充足能量以适当雾化容器130中的粉末药物制剂。通过使一个或多个流出开口150足够小,能维持持续雾化,而不需要流控制设备如触发阀和流量调节器。因此,根据一种发明形式,调整容器130中一个或多个流出开口150的尺寸,从而一个或多个流出开口150中所有开口的总面积为 4mm^2 或更小。在一个或多个实施方式中,所有流出开口150的总面积为 3.2mm^2 或更小, 1.8mm^2 或更小, 0.2mm^2 – 1.8mm^2 ,或 0.4mm^2 – 1.2mm^2 。

[0095] 在一些形式中,容器130是整合入雾化装置100的室。此形式中,所述装置可以是一次性设备,带有容器130中预包含的可雾化药物制剂140。通过刺穿顶截面210以形成一个或多个容器入口160和一个或多个流出开口150,可在使用前产生所述开口。或者,一个或多个容器入口160和/或一个或多个流出开口150能预先形成和密封,密封物可在临使用前移除。

[0096] 本发明一个或多个实施方式的效力如图6A和6B所示。图6A显示就多种容器开口150尺寸而言,离开设备的粉末的对应MMAD。可见对于旁路流和容器流之间的给定流速比,开口尺寸越小,MMAD越低,表明用较小开口尺寸的雾化粉末具有更高浓度的小颗粒,因此意味着更高比例的药物制剂可递送至肺深部。图6B显示颗粒的空气动力学粒径分布,使用US2010/0108058所述类型的 0.7mm 直径(0.38mm^2)开口、 0.8mm 直径(0.5mm^2)开口、 0.8mm 直径(0.5mm^2)开口(有下游除聚器)、 1.2mm 直径(1.13mm^2)开口和 2.5mm 直径(4.9mm^2)开口(有下游除聚器)。随着图中的曲线左移,颗粒变得更理想具有可吸入粒径。因此,可见所有较小开口提供相对于 2.5mm 直径(4.9mm^2)开口的显著改善,即使存在下游除聚器。

[0097] 装置100的容器开口尺寸变化对粉末分散的影响如图6A所示,显示就多种容器开口150尺寸而言,离开设备的粉末的MMAD随着容器开口直径减小而降低。这是粉末清空事件与流量分布之间关系的结果。在没有预分离器的新一代药物撞击器(MSP公司(MSP Corp.), 170型)上测定空气动力学粒径分布(APSD)。在与产生对应EPM数据所用相同的设备流速和取样体积下读取APSD数据。在玻璃纤维过滤器底面(颇尔生命科学(Pall Life Science), P/N 60140和61663)上收集各阶段沉积的气雾剂,所述过滤器底面夹紧到各收集杯(MSP公司,P/N0170-98-0210A-C)的底面。通过在设备驱动前后于微天平上称重过滤器,测定各阶段沉积的粉末质量。各APSD测量需要驱动6个泡罩(2mg 填充质量),以提供所述阶段的充足质量用于重量定量。

[0098] 图7显示用4种不同药物制剂测试本发明所述设备时的空气动力学粒径分布。各制剂包括活性剂二硬脂酰磷脂酰胆碱和氯化钙。可见就所有4种制剂而言,所得MMAD和粒径分布适宜地小,表明适用于不同制剂。

[0099] 患者的吸气操作向雾化设备100施加压力降,其中总综合气流通过2个主要流道推动,定义为旁路流185和容器流190,如图2B所示。设备100的流阻由以下等式定义

$$[0100] \quad R = \sqrt{\Delta P} / Q \quad (1)$$

[0101] 其中

[0102] R = 阻力, $\text{cmH}_2\text{O}^{0.5}\text{LPM}^{-1}$

[0103] ΔP = 压降差, cmH_2O

[0104] Q = 体积流率, LPM 。

[0105] 因此, DPI总阻力可由以下等式获得

$$[0106] \quad R_t = \sqrt{R_{\text{ext}}^2 + R_p^2 + R_c^2} \quad (2)$$

[0107] 和

$$[0108] \quad R_{\text{ext}} = \frac{R_p \left(\frac{R_c \cdot R_t}{R_p + R_t} \right)}{R_p + \left(\frac{R_c \cdot R_t}{R_p + R_t} \right)} \quad (3)$$

[0109] 其中,

[0110] R_t = 总DPI阻力

[0111] R_D = 除聚器阻力, 如开口

[0112] R_P = 旁路阻力

[0113] R_B = 泡罩阻力

[0114] R_L = 泄漏阻力

[0115] R_I = 入口阻力

[0116] 如果泡罩入口直径是主要除聚器, 则DPI阻力是

$$[0117] \quad R_t = \sqrt{R_{\text{ext}}^2 + R_c^2} \quad (4)$$

[0118] R_P 、 R_B 和 R_D 可变化以实现约0.03–约0.50 $\text{cmH}_2\text{O}^{0.5}\text{LPM}^{-1}$ 的吸入器阻力, 更优选约0.12–约0.30 $\text{cmH}_2\text{O}^{0.5}\text{LPM}^{-1}$, 且仍维持良好气雾剂性能。相对阻力能调整和配置成达到本文所述的所需雾化开始点。

[0119] 现在描述例证本发明的一种特定吸入器设备100形式的示例。根据此特定形式400的设备100如图8的部件分解图所示。设备400包括帽410、喷嘴415、压缩弹簧420、可选扩散器425、穿刺机构或切割器430、轴承435、机体440、采用托盘445形式的容器支持物135 (容器在所述托盘上静止)、可选轻弹机械450以协助雾化前的解聚、基板455、和套筒460。这些部件的特性和其相互作用详见美国专利申请公开2010/0108058 (Glusker等)。

[0120] 在该发明形式中, 容器130采用多层泡罩包装500形式, 所述包装含有带腔510的单位剂量粉末药物, 如图9A–9C所示。在一种形式中, 所述容器包括含用以保持粉末的泡罩的下箔层和覆盖下箔层的上箔层。容器材料的非限制性示例包括美国专利号5,589,275和6,270,869公开的那些, 所述专利通过引用纳入本文。合适的箔市售可得, 例如来自加拿大铝业公司 (Alcan Inc., 魁北克省蒙特利尔)。泡罩包装500包括可抓拉片部分520和包括腔510的前部部分530。泡罩包装特性描述于US2010/0108058和美国专利5,740,794, 两者都通过引用全文纳入本文。根据此形式的容器包括有3个垂直面的后部、含槽口的中部和锥形前部。所述槽口能与联锁系统相互作用, 如US2010/0108058所述。

[0121] 在本发明此方面所述的雾化设备400中, 采用单位剂量泡罩500形式的容器130适于嵌套在吸气设备400内, 如图所示10A–10F。移出帽410后, 将泡罩包装500插入吸入器400。

通过以相反方向旋转壳体110的部分如吸入器机体和基底,会引起壳体110内的穿刺机构刺穿泡罩500的入口和粉末流出开口。图11显示刺穿的泡罩包装500,显示入口160和容器流出开口150。图11显示侧开式入口160(其中容器流190夹带到泡罩腔内)和流出开口150的中心开口直径(其中药物粉末雾化和/或流化到泡罩外)。随着患者经吸入器吸气,离开泡罩的粉末撞击出口孔钻孔器的顶端,其通过撞击提供补充解聚。此效果如图12所示。相应调整泡罩流出开口尺寸以达到所需气流速度,如35、45、55或65m/s。

[0122] 采用穿刺机构430形式的泡罩开口方法会刺穿和/或撕开泡罩500的入口160和粉末流出开口150。泡罩开口方法或穿刺机构430可以是圆形截面耐纶丝或模塑部件如模制塑料,且甚至能形成为有装置组件之一的单件式部件。

[0123] 在一些实施方式中,含一个或多个齿的穿刺机构用于切割或撕下泡罩500中的一个或多个弧形进气口160,所述穿刺机构通过迅速落到药物包装中、随后穿过弧且之后从药物包装完全收回来运转。用户相对一个装置壳体部件旋转另一壳体部件时,此移动在所述装置中发生。图11显示此作用的一个非限制性结果。

[0124] 发明的另一方面包括进料管170,如将气流从容器出口引向吸入装置出口或喷嘴开口的管部件(如图2A和2B所示)。在一个实施方式中,泡罩开口方法或穿刺机构430可在进料管内或之上排列。

[0125] 在使用时,用图2A和2B所示形式,外部空气能经2个主路径流过装置。容器流190自身通过泡罩,空气进入进气口160并经中心孔150流出进入进料管。所述空气吸入来自泡罩500的流化粉末。然后,所述流沿进料管上行,通过孔口并进入用户肺。在一个或多个实施方式中,旁路流185用于旁通空气,其可进入装置和通过多个孔175,所述孔能在设备壳体内的任何地方排列。

[0126] 本发明还涉及某一配置,其中容器在推进连续网(如带或盘)的机构中得到支持,所述网携带多个容器通过流化位置。这种设备的非限制性示例公开于美国专利号6,606,992,其公开内容专门通过引用全文纳入本文。

[0127] 或者,一个或多个入口160和/或一个或多个出口150可在泡罩包装500或其他类型的容器130中预先形成,然后插入雾化装置100。另一形式中,所述雾化装置包括多剂量的药物制剂。多剂量吸入装置示例描述于美国专利申请公开2011/0226244(Perkins等),所述专利申请通过引用全文纳入本文。

[0128] 图13A显示就1mg填充质量而言,腔510内泡罩气流和粉末保留之间的关系。图13B显示就2mg填充质量而言的相同图。

[0129] 在一个或多个实施方式中,雾化装置100在递送剂量大小和气雾剂质量方面持续雾化粉末药物。粉末质量可作为细粒部分或FPF测量,指示粒径低于给定阈值的雾化粉末部分。通常,一次粒径基本小于用于FPF的阈值。因此,FPF通常是以下的函数:流化或聚集状态,或作为单一初级粒子或多种初级粒子聚集的百分比分布。由FPF(或更精确用聚集状态)测量的优良气雾剂质量是粉末流化和粉末解聚的函数,两者都通过本文所述设备和方法实现。

[0130] 在一个或多个实施方式中,粉末雾化/流化功效独立于吸入流和流速模式。例如,图14A显示累积流分布,代表平均COPD斜坡600、缓慢斜坡610和快速斜坡620的斜坡分布。本文所用的斜坡速率定义为斜率最陡的吸入流速曲线部分(最高气流加速度)。图14B的条形

图显示体外气雾剂数据,证实就1.2mm直径开口(1.13mm²)而言,性能有效独立于斜坡流。图14B中,就达到60%最大吸入流量的2种不同斜坡时间显示细粒质量(%名义)。可见流速增加(斜坡速率)差异不影响粉末雾化。

[0131] 图15显示就具有不同粉末密度和几何粒径的6种不同多孔颗粒粉末制剂而言,泡罩保留随着经过该泡罩的流速而变化(700-750)。可见相比一次粒径,泡罩保留更依赖于粉末密度。为了用高密度颗粒实现高泡罩抽空,需要通过泡罩的气流更高。因此,本发明特定与低密度粉末一起使用,如密度小于0.1g/cm³的那些粉末。下文结合实施例更详细地描述图15。

[0132] 对于被动干燥粉末吸入器,粉末流化和分散的效力及一致性很大程度上取决于用户提供的吸入能量、粉末的物理化学性质。如果没有足够的高流速通过容器,粉末通常不能有效和一致地流化并分散入所需尺寸的颗粒。在一些实施方式中,用于粉末分散的吸入能量是制剂依赖性,因此,吸入器设备的实施方式与本发明工程粉末的组合提供雾化装置的最优性能,如喷射量。特别的是,喷射量可特定大于40%或45%或50%或55%或60%或65%或70%或75%或80%或85%或90%或95%的名义剂量。

[0133] 在一个形式中,用于本发明的粉状制剂包括配制成粒径适于雾化和递送至用户呼吸道的干粉。在一个形式中,调整颗粒尺寸并设计成能透过肺泡。在一些实施方式中,所述颗粒具有小于20μm质量中位直径(MMD)的几何尺寸。在一些实施方式中,所述颗粒小于10μm MMD,如小于9、8、7、6、5或4MMD。在一些实施方式中,所述颗粒的范围为0.1μm-5μm MMD。气雾剂粒径分布优选为约1.0-6.0μm总气体动力学中位数直径(MMAD),或约1.5-4.5μm MMAD或约1.5-4.0μm MMAD。这些粉末描述于美国专利6,051,256;6,258,341;6,518,239;6,582,728;6,835,372;7,306,787;7,790,145;7,628,978;7,871,598和WO 95/24183,所述专利都通过引用全文纳入本文。大且轻的颗粒特别是MMD为5μm-10μm的那些,也适用于本发明所述雾化装置,其公开于美国专利5,874,064;5,985,309;和6,503,480,所述专利都通过引用全文纳入本文。

[0134] 然而,单独粒径不能确保有效递送雾化药物制剂。在容器填充过程期间和保存期间,粉末药物制剂往往结块,如图2A所示。作为此结块和颗粒间相互作用的结果,雾化过程中颗粒有时会倾向于凝结成聚集物195,如图2B所示。所述聚集物通常过大,以至于不能有效递送至肺,且一般保留在雾化装置内或撞击用户咽喉。

[0135] 在一些形式中,用于本发明的粉状制剂包括配制成粒径适于雾化和递送至用户呼吸道的干粉。上呼吸道(URT)包括鼻、鼻窦、咽和喉,下呼吸道(LRT)包括气管、上叶支气管和肺。口腔吸入后URT中的粉末沉积由惯性撞击决定。大量研究检测了URT中沉积与惯性参数 $\rho d_{ae}^2 Q$ (ρ 是外壳质量密度, d_{ae} 是气体动力学直径, Q 是体积流率)之间的关系。不在URT内撞击的气雾剂颗粒被假定为在肺内沉积。为达到小于约40%递送剂量的平均URT沉积,惯性参数应小于约20,000gμm²s⁻¹。在一个形式中,需要惯性参数小于10,000或8,000gμm²s⁻¹,从而使肺沉积最大化。在本发明的上下文中,通过控制干粉的物理化学特性和调整雾化装置内的粉末分散,可达到惯性参数的目标值。

[0136] 用通过成像获得的人体上呼吸道管型进行总体肺沉积的体外测量。认为理想化阿尔伯达铸型提供体内预期的平均URT沉积的量度。URT后递送被假定为总体肺沉积的合理体外量度。人体上呼吸道的理想化阿尔伯达铸型的URT后递送应大于50%名义剂量,优选大于

60%或70%名义剂量。URT的解剖学构造在对象间显著不同。这些解剖变异在很大程度上导致用目前市售气雾剂产品观察到的较高肺递送变异性。

[0137] 对于LRT (肺) 递送,颗粒的一次粒径(由激光衍射测得的质量中位直径)应小于30 μ m,优选小于10 μ m或5 μ m,最优选范围为1 μ m–5 μ m。总气体动力学中位数直径(MMAD)可随着设备阻力和流速变化而改变。一般需要MMAD在约1.0–约6.0 μ m范围内,如上所述。

[0138] 在一个优选形式中,本发明提供系统和方法以雾化含活性剂的粉末药物制剂和递送药物制剂到用户呼吸道,特别是用户的肺。

[0139] 本文所述活性剂包括试剂、药物、化合物、组合物或其混合物,其提供某些药理学且通常有益的效果。如本文所用,该术语还包括在患者中产生局部或全身效应的任何生理学或药理学活性物质。纳入本文所述药物制剂的活性剂可以是无机或有机化合物,包括但不限于作用于以下的药物:外周神经、肾上腺素能受体、胆碱能受体、骨骼肌、心血管系统、平滑肌、血液循环系统、突触位点、神经效应器接合位点、内分泌及荷尔蒙系统、免疫系统、生殖系统、骨骼系统、自体有效物质系统、消化及排泄系统、组胺系统以及中枢神经系统。合适的活性剂可选自例如催眠药和镇静剂、镇定剂、呼吸系统药物、治疗哮喘和COPD的药物、抗痉挛药、肌肉松弛剂、抗帕金森药(多巴胺拮抗剂)、镇痛药、抗炎药、抗焦虑药(抗焦虑剂)、食欲抑制剂、抗偏头痛药、肌肉收缩剂、抗感染药(抗生素、抗病毒药、抗真菌药、疫苗)抗关节炎药、抗疟疾药、抗呕剂、抗癫痫药、支气管扩张药、细胞因子、生长因子、抗癌药、抗血栓形成药、抗高血压药、心血管药物、抗心律失常药、抗氧化剂、抗哮喘药、激素药(包括避孕药)、拟交感神经药、利尿药、脂质调节剂、抗雄激素药、抗寄生虫药、抗凝剂、肿瘤药、抗肿瘤药、降血糖药、营养剂和补充剂、生长补充剂、抗肠炎药、疫苗、抗体、诊断用药、和造影剂。所述活性剂通过吸入给药时,可局部或全身作用。

[0140] 所述活性剂属于许多结构类型之一,包括但不限于小分子、肽、多肽、蛋白质、多糖、类固醇、能引起生理作用的蛋白、核苷酸、寡核苷酸、多核苷酸、脂肪、电解质等。

[0141] 在一种形式中,所述活性剂可包括用于治疗炎性疾病或气道阻塞性疾病如哮喘和/或COPD的任何活性药物成分。合适的活性成分包括长效 β 2激动剂如沙美特罗、福莫特罗、茚达特罗和其盐,毒蕈碱拮抗剂如噻托溴铵和格隆铵和其盐,以及皮质类固醇,所述皮质类固醇包括布地奈德、环索奈德、氟替卡松、莫米松和其盐。合适的组合包括(富马酸氟莫特罗和布地奈德)、(昔萘酸沙美特罗和丙酸氟替卡松)、(昔萘酸沙美特罗(salmeterol xinafoate)和噻托溴铵)、(马来酸茚达特罗和格隆溴铵)和(茚达特罗和莫米松)。

[0142] 适用于本发明的其它活性剂示例包括但不限于一种或多种降钙素、两性霉素B、红细胞生成素(EPO)、VIII因子、IX因子、阿糖苷酶、伊米苷酶、环孢菌素、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、促血小板生成素(TPO)、 α -1蛋白酶抑制剂、降钙素、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、生长激素、人生长激素(HGH)、生长激素释放激素(GHRH)、肝素、低分子量肝素(LMWH)、干扰素 α 、干扰素 β 、干扰素 γ 、白介素-1受体、白介素-2、白介素-1受体拮抗剂、白介素-3、白介素-4、白介素-6、促黄体激素释放激素(LHRH)、因子IX、胰岛素、胰岛素原、胰岛素类似物(例如单酰化胰岛素,如美国专利号5,922,675所述,所述专利通过引用全文纳入本文)、糊精、C肽、促生长素抑制素、促生长素抑制素类似物(包括奥曲肽、加压素、促卵泡激素(FSH))、胰岛素样生长因子(IGF)、促胰岛素、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、神经生长因子(NGF)、组织生长因子、角质细胞生长因子(KGF)、胶质生长因子(GGF)、肿瘤坏死因子

(TNF)、内皮生长因子、甲状旁腺素(PTH)、胰高血糖素样肽胸腺肽 $\alpha 1$ 、 $11b/111a$ 抑制剂、 $\alpha-1$ 抗胰蛋白酶、磷酸二酯酶(PDE)化合物、VLA-4抑制剂、二膦酸盐、呼吸道合胞病毒抗体、囊性纤维化跨膜调节蛋白(CFTR)基因、脱氧核糖核酸酶(Dnase)、杀菌/渗透性增强蛋白(BPI)、抗CMV抗体、13-顺维甲酸、大环内酯类如红霉素、竹桃霉素、醋竹桃霉素、罗红霉素、克拉霉素、环酯红霉素、阿奇霉素、氟红霉素、地红霉素、交沙霉素、螺旋霉素、麦迪霉素、白霉素、麦白霉素、罗他霉素、和阿奇霉素、以及思维奴利德A(swinolide A);氟喹诺酮类,如环丙沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、曲伐沙星、阿拉曲沙星、莫西沙星、诺氟沙星、依诺沙星、格帕沙星、加替沙星、洛美沙星、司帕沙星、替马氟沙星、培氟沙星、氨氟沙星、氟罗沙星、托氟沙星、普卢利沙星、伊洛沙星、帕珠沙星、克林沙星和西他沙星;氨基糖甙类,如庆大霉素、奈替米星、草履虫素、妥布霉素、阿米卡星、卡那霉素、新霉素和链霉素、万古霉素、替考拉宁、雷帽拉宁(rampolanin)、麦地拉宁、粘菌素、达托霉素、短杆菌肽、磺粘菌素;多粘菌素,如多粘菌素B、卷曲霉素、杆菌肽、青霉烯类;青霉素类,包括青霉素酶敏感性药如青霉素G、青霉素V,青霉素酶抗性剂如甲氧西林、苯唑西林、氯唑西林、双氯西林、氟氯西林、萘夫西林;革兰氏阴性菌活性剂,如氨基苄西林、阿莫西林和海他西林、西林(cillin)和嘎拉木西林(galampicillin);抗假单胞菌青霉素,如羧苄青霉素、替卡西林、阿洛西林、美洛西林和哌拉西林;头孢菌素,如头孢泊肟、头孢丙烯、头孢布坦、头孢唑肟、头孢曲松、头孢菌素、头孢匹林、头孢氨苄、头孢拉定(cephradrine)、头孢西丁、头孢孟多、头孢唑林、头孢噻啶、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢来星、头孢呋辛、头孢雷特、头孢噻肟、头孢三嗪、头孢乙腈、头孢吡肟、头孢克肟、头孢尼西、头孢哌酮、头孢替坦、头孢美唑、头孢他啶、氯碳头孢和拉氧头孢、单环 β -内酰胺如氨曲南;和碳青霉烯类,诸如亚胺培南、美罗培南、依西酸喷他脒、硫酸舒喘灵、利多卡因、硫酸奥西那林、双丙酸倍氯米松、去炎松乙酰胺、布地奈德(budesonide acetone)、氟替卡松、异丙托溴铵、氟尼缩松、色甘酸钠、茚达特罗、噻托溴铵、格隆铵、酒石酸麦角胺以及适用时,上述的类似物、激动剂、拮抗剂、抑制剂和药学上可接受盐形式。关于肽和蛋白,本发明意在涵盖合成、天然、糖基化、未糖基化、聚乙二醇形式、和其生物活性片段及类似物。

[0143] 用于本发明的活性剂还包括核酸(作为裸核酸分子)、载体(与病毒粒子相联)、质粒DNA或RNA或其它核酸构建,其类型适用于转染或转化细胞,即适用于包括反义在内的基因治疗。此外,活性剂可包括活的减毒或灭活病毒,适用作疫苗。

[0144] 药物制剂中活性剂的量需要能递送治疗有效量的活性剂/单位剂量以实现所需结果。实践中,这根据特定试剂、其活性、待治疗病症严重度、患者群、给药要求和所需治疗效果而广泛变化。所述组合物一般包含约1重量%-约99重量%的活性剂,通常约2重量%-约95重量%的活性剂,更常约5重量%-85重量%的活性剂,且还取决于该组合物所含添加剂的相对量。本发明组合物特别用于活性剂,所述活性剂以0.001毫克/天-100毫克/天的剂量递送,优选0.01毫克/天-75毫克/天的剂量,更优选0.10毫克/天-50毫克/天的剂量。应理解一种以上活性剂可纳入本文所述制剂且术语“试剂”的应用决不排除2种或更多这类试剂的应用。

[0145] 在本发明的一些实施方式内容中,可达到的容器体积、粉末密度和最小填充质量是确定制剂中活性剂加载的所有参数。所述组合物一般包含约0.1重量%-约99重量%的活性剂,通常约0.5重量%-约90重量%的活性剂,更常约5重量%-85重量%的活性剂,且还取

决于该组合物所含添加剂的相对量。

[0146] 这些范围囊括就活性剂所观察到的广泛效力范围。例如，哮喘/COPD治疗一般高效。市售活性剂一般具有小于500mcg (微克) 的名义剂量，通常为100mcg级别，和低至5mcg。对于密度低的工程粉末，泡罩中的填充质量通常为约0.5mg-最大约5mg的级别。对于0.5mg填充质量中的5mcg剂量，载药量仅为0.1%。这推动下限。范围上限由需要名义剂量的活性剂来推动，所述名义剂量处于或大于填充质量极限 (约5mg)。

[0147] 除了活性剂以外，药物制剂还可选包括一种或多种适于肺部给药的药物赋形剂。这些赋形剂在组合物中存在的量范围一般为约5重量%-约99.9重量%，优选约10重量%-约99.5重量%，更优选约15重量%-约99重量%。

[0148] 这种赋形剂可用于进一步改善活性剂组合物的特性，例如通过提供更有效和可再现的活性剂递送，或通过改善干粉的处理特性 (如流动性) 以促进粉末填充入容器。另外，赋形剂材料可常用于提高活性剂的物理和化学稳定性，调节颗粒间粘合力，或使颗粒靶向肺中特异受体。当需要减少制剂中的活性剂浓度时，还能提供一种或多种赋形剂用作膨胀剂。

[0149] 雾化装置100中容器的流速通常为1LPM-10LPM。与大部分市售吸入器相比，这些流速相当小。当最大吸气流速从60LPM减少到时30LPM，就Pulmicort® Turbuhaler® (阿斯利康 (Astra-Zeneca)) 中的布地奈德球形化粒子观察到2倍的总体肺沉积差异。类似地，哮喘和COPD治疗剂与粗乳糖一水合物的混合物一般需要流速大于10LPM以克服药物和运载体之间的附着力。因此，通常优选工程改造成减小颗粒间粘合力的颗粒。

[0150] 用于本药物制剂的药物赋形剂和添加剂包括但不限于氨基酸、肽、蛋白、非生物聚合物、生物聚合物、碳水化合物如糖、衍生糖如糖醇、醛糖酸、酯化糖和糖聚合物，其可单独或组合存在。合适的赋形剂是US 6,187,344和US 6,582,729中提供的那些，所述专利通过引用全文纳入本文。所述赋形剂可具有高于约35℃的玻璃转换温度 (T_g)，优选高于约40℃，更优选高于45℃，最优选高于约55℃。

[0151] 所述药物制剂还可包括缓冲液或pH调节剂，通常是制备自有机酸或碱的盐。代表性缓冲液包括柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖酸、碳酸、酒石酸、琥珀酸、乙酸或邻苯二甲酸的有机酸盐，Tris，盐酸氨丁三醇或磷酸盐缓冲液。氨基酸缓冲液 (如组氨酸、甘氨酸) 也适用。

[0152] 在本发明的一些形式中，所述制剂包括核壳颗粒，其中颗粒核心包括一种或多种活性剂和一种或多种赋形剂以维持活性剂的化学和物理稳定性，颗粒壳由一层疏水性赋形剂组成，其中所述疏水性赋形剂有助于减小颗粒间粘合力。

[0153] 合适的分散性增强剂示例包括含2个或更多亮氨酸残基的二肽或三肽。氨基酸如甘氨酸 (gly)、丙氨酸 (ala)、缬氨酸 (val)、亮氨酸 (leu)、异亮氨酸 (ile)、甲硫氨酸 (met)、脯氨酸 (pro)、苯丙氨酸 (phe)、色氨酸 (trp)、丝氨酸 (ser)、苏氨酸 (thr)、半胱氨酸 (cys)、酪氨酸 (tyr)、天冬酰胺 (asp)、谷氨酸 (glu)、赖氨酸 (lys)、精氨酸 (arg)、组氨酸 (his)、正亮氨酸 (nor) 和其修饰形式是合适的。特别优选的肽是双亮氨酸和三亮氨酸。还优选玻璃转换温度大于约40℃的二肽和三肽。在一些实施方式中，使用表面活性二肽和三肽。

[0154] 玻璃成型赋形剂可用于提高无定形固体的物理和化学稳定性。这些赋形剂还可用作制剂中的膨胀剂以用于高效活性剂。合适的玻璃成型赋形剂包括碳水化合物 (例如糖、衍生糖如糖醇、醛糖酸、酯化糖和糖聚合物)，其可单独或组合存在。合适的赋形剂包括US 6,187,344中提供的那些，所述专利通过引用全文纳入本文。所述赋形剂可具有高于约50℃的

玻璃转换温度(T_g),通常高于约70℃,甚至高于100℃。合适的玻璃成型碳水化合物示例是海藻糖($T_g=117.0^\circ\text{C}$)和蔗糖($T_g=73.4^\circ\text{C}$)。

[0155] 为了减缓无定形固体中的分子运动,可采用糖与糖醇的组合。玻璃成型赋形剂如海藻糖形成带活性剂的透明玻璃,从而减慢远程分子流动性(即所谓的“ α ”松弛)。然而,仍保持局部运动(即“流动性岛”)。这些局部运动称为“ β ”或Johari-Goldstein松弛。糖醇,如甘露醇($T_g=11.0^\circ\text{C}$)、山梨醇($T_g=-3.0^\circ\text{C}$)和甘油($T_g=-93^\circ\text{C}$)具有低 T_g 值且会塑化或减小制剂的 T_g (和增加远程流动性)。糖醇仍能通过抗塑化或抑制局部运动来提高总体化学稳定性。用于给定活性剂的2种碳水化合物最优比可根据经验确定,而不需过度实验。

[0156] 其它玻璃成型赋形剂包括盐如柠檬酸钠二水合物($T_g=170.0^\circ\text{C}$, $\text{pH}>7.0$)以及疏水氨基酸和蛋白。合适氨基酸示例包括亮氨酸($T_g=140^\circ\text{C}$),以及含亮氨酸的二肽和三肽,如三亮氨酸($T_g=70-100^\circ\text{C}$, 取决于 pH)。示例性蛋白赋形剂包括白蛋白如人血清白蛋白(HSA)、重组人血蛋白(rHA)、明胶、酪蛋白、血红蛋白等。

[0157] 在本发明的一些实施方式中,所述赋形剂是成壳赋形剂。这些一般本质上是疏水性,有一定程度的表面活性。合适试剂的示例包括磷脂、氨基酸、肽和脂肪酸皂。

[0158] 来自天然和合成源的磷脂可以不同量使用。磷脂存在时,量通常足以提供多孔磷脂包被基质。相容性磷脂一般包括凝胶-液晶相转化大于约40℃如大于60℃或大于约80℃的那些。所纳入磷脂可以是相对长链(如 $\text{C}_{16}-\text{C}_{22}$)饱和磷脂。用于所公开稳定制品的示例性磷脂包括但不限于磷脂酰胆碱如二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC),以及氢化蛋或大豆卵磷脂(如E-100-3、S-100-3,获自德国路德维希港的类脂公司(Lipoid KG))。天然磷脂优选氢化,有低碘值(<10)。所述磷脂可选与胆固醇联合以改变磷脂酰基链的流动性。

[0159] 长链磷脂可选与二价金属离子(如钙、镁)联合。这种二价金属离子用于减少头基水化,从而增加磷脂凝胶-液晶相转化和肺衬液上粉末的润湿性。多价阳离子与磷脂的摩尔比可为至少约0.02:1,如约0.05:1-1:2。在一个或多个实施方式中,多价阳离子:磷脂的摩尔比是0.05:1-0.5:1。金属离子与磷脂的摩尔比超过0.5可产生不结合磷酸基的游离金属离子。多价阳离子是钙时,其可采用氯化钙形式。尽管金属离子如钙常与磷脂一起纳入,没有一个是必需的。在一些实施方式中,可使用镁 $^{++}$ 盐,因为其 K_{sp} 值通常比钙 $^{++}$ 盐高3-4个数量级。

[0160] 疏水性赋形剂还能包括长链脂肪酸皂。酰基链长度可为14-22个碳长度,优选饱和酰基链。所述脂肪酸皂可采用单价(如 Na^+ 、 K^+)或二价抗衡离子(如 Ca^{++} 、 Mg^{++})。特别优选的脂肪酸皂是硬脂酸钠和硬脂酸镁。脂肪酸皂的溶解度可增加到克拉夫特点以上。脂肪酸的钾盐一般具有最低的克拉夫特点温度和在给定温度的最高水溶解性。预期钙盐具有最低的溶解度。疏水性脂肪酸皂提供颗粒上的腊状涂层。

[0161] 疏水性赋形剂还可包括疏水氨基酸、肽或蛋白。特别优选氨基酸亮氨酸和其寡聚物二亮氨酸及三亮氨酸。还考虑蛋白如人血清白蛋白。尤其优选三亮氨酸,因为其溶解度分布和其它物理化学性质(如表面活性, $\log P$)促进核壳颗粒生成,其中三亮氨酸控制所得颗粒的表面特性和形态。这些赋形剂具有高 T_g 值,并因此对颗粒核心中存在的无定形固体不产生负面影响。

[0162] 在本发明的一些实施方式中,用于吸入的制剂可包含添加剂以进一步提高制剂稳

定性或生物相容性。例如,考虑多种盐、缓冲液、表面活性剂、螯合剂、膨胀剂、共同离子、抗氧化剂、靶向剂和掩味剂。本领域普通技术人员会理解这些添加剂的应用且试剂的特定量、比例和类型能根据经验确定,而不需过度实验。

[0163] 所述药物制剂还可包括聚合物赋形剂/添加剂,例如聚乙烯吡咯烷酮,纤维素衍生物如羟甲基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙甲纤维素,聚蔗糖(聚合糖),羟乙基淀粉,糊精(例如环糊精,如2-羟丙基- β -环糊精和磺丁基醚- β -环糊精),聚乙二醇和果胶。

[0164] 在本发明的一些实施方式中,用于本发明的制剂包括工程粒子制剂,如美国专利7,306,787;美国专利7,442,388;美国专利6,051,256;和美国专利6,518,239所述的那些,所有专利通过引用全文纳入本文。所述颗粒包含赋形剂和/或在赋予颗粒高(大于约2)粗糙度、高孔隙率和/或疏水表面的工艺下制备,所述疏水表面使颗粒能以相对较低流速雾化,如本发明需要的流速。如上所述,这些制剂中特别优选的赋形剂包括磷脂、碳水化合物、氨基酸如亮氨酸和三亮氨酸以及金属离子如钙。

[0165] 在一个形式中,干粉颗粒的振实密度小于 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 、或小于约 $0.3\text{g}/\text{cm}^3$ 、或小于约 $0.2\text{g}/\text{cm}^3$ 、或小于 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 。在一些实施方式中,振实密度取决于设备特征和粉末性质。在一个使用装置100的形式中,所述干粉包括基于磷脂的多孔粉末,振实密度小于约 $0.05\text{g}/\text{cm}^3$,或为约 $0.04\text{g}/\text{cm}^3$ 。

[0166] 设备和/或制剂特性的工程改造使很大程度上独立于对象吸入分布的药物递送成为可能。在此方面,需要实现粉末分散,其中惯性参数恒定保持在以下范围内:涵盖 1kPa – 6kPa 压力降的流速,以及该范围内的任意值,如 1kPa – 5kPa 、或 1kPa – 4kPa 、或 1kPa – 3kPa 、或 1kPa – 2kPa 。

[0167] PIF增加以2种竞争方式影响总体肺沉积:(a)增加口咽部的惯性撞击,从而减少肺沉积;和(b)增加粉末分散,从而提高肺沉积。对于球形化粒子(如Pulmicort® Turbuhaler®,阿斯利康),通过惯性撞击引起的PIF过量损失来实现粉末分散改善,导致伴有PIF增加的肺沉积显著提高。就带粗乳糖的有序混合物观察到类似趋势,尽管影响幅度不大,且能通过装置设计而一定程度上缓解。

[0168] 多孔颗粒用于本发明装置时,通过施加较少能量来分散并提供平衡2种竞争效果的手段,使得在广泛PIF范围中,流速独立于肺沉积。

[0169] 同样,治疗肺病如哮喘和COPD时,雾化设备应在持续雾化相对较小容器填充质量方面有效。例如,在一个形式中,填充质量范围可为约 0.3mg –约 10mg ,更优选约 1mg –约 5mg 。在哮喘/COPD治疗中,名义剂量范围通常是约 5mcg –约 500mcg 。因此,对于这些药物制剂,颗粒中赋形剂的相对比例可以很高。所述高赋形剂加载具有以外额外优势:相比活性剂,表面组成和形态更受赋形剂控制。

[0170] 在一个或多个实施方式中,本发明包括用于将活性剂递送给患者或对象的被动吸入器设备和粉末。在一个或多个实施方式中,制剂包括多孔颗粒(PulmoSphere™颗粒),含活性剂、磷脂赋形剂和可选的多价金属离子如氯化钙,所述颗粒的质量中值几何直径为约 $3.4\mu\text{m}$,振实密度为约 $0.04\text{g}/\text{cm}^3$ 。所述制剂通过本发明的被动吸入器给药,在一个实施方式中,所述吸入器的装置阻力为约 $0.17[\text{cm H}_2\text{O}^{1/2}/\text{L min}^{-1}]$ 。高肺部给药效率的粉末性质与低患者间变异性(用本发明的吸入器设备给药)能大幅减少吸气操作差异对药物递送的影响,因而提高功效和一致性。针对哮喘/COPD对象的研究显示几乎所有对象能达到 1kPa 或更高的

压力降,吸入体积为至少500mL。发现用PulmoSphere™安慰剂颗粒体外测量‘肺剂量’很大程度上独立于广泛吸入分布范围中受刺激患者的吸入分布(流入,吸入体积和斜坡时间)。

[0171] 这样,粉末流化和可分散性可通过表面组成和形态而不是通过活性剂性质来控制。这特别用于含2种或更多活性剂固定剂量组合的实施方式。

[0172] 在一些形式中,本发明因而包括设备且包括粒径选择成允许渗透入肺的干粉,即直径小于30 μm 质量中位直径(MMD),优选小于20 μm ,更优选小于10 μm ,最优选小于5 μm ,且通常处于0.1 μm –5 μm 范围。这些粉末的递送剂量效率(DDE)可大于60%,更优选大于70%,更优选大于80%,最优选大于90%,且气雾剂粒径分布为约1.0–5.0 μm 总气体动力学中位数直径(MMAD),通常是1.5–4.5 μm MMAD且优选1.5–4.0 μm MMAD。这些干粉的含水量可低于约10重量%,通常低于约5重量%,优选低于约3重量%。

[0173] 在本发明的一个实施方式中,所述设备和制剂实现 $\rho d^2_{ae}Q = \text{常数}$,作为1kPa–6kPa设备压力降范围中Q(即流速独立性)变化的函数。实现独立于流速的肺递送的要求结果之一是空气动力学粒径分布必须随着Q增加而更精细,从而达到一致撞击参数 $d_{ae} \propto Q^{-1/2}$ 。

[0174] 在本发明的一个实施方式中,所述设备和制剂 $\rho d^2_{ae}Q \leq 20,000 \text{g}\mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$,或 $\leq 10,000 \text{g}\mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$ 。这确保平均肺沉积大于约40%的递送剂量。在本发明的实施方式中,平均肺沉积大于50%或55%或60%或65%或70%或75%或80%或85%或90%或95%的递送剂量。在本发明的实施方式中,通过减少口腔–咽喉解剖学差异引起的口咽部过滤相关变异性,平均患者间变异性小于10–20%。

[0175] 本发明能更有效定时涉及患者吸入分布的泡罩清空事件,即限制达到最大流量的斜坡时间对气雾剂性能的影响。使用本发明装置在哮喘和COPD患者中达到60%最大流量的平均斜坡时间(t_{60})分别为约180ms和190ms。根据装置设计特征,粉末可作为大丸剂清空泡罩,清空时间是100ms或更少。通过合理控制通过容器和旁路的气流,能控制泡罩的粉末清空发生并延长粉末清空事件发生的时间。在一个实施方式中,宜延迟清空事件至少50ms,或至少100ms。还需要使总清空时间增加到超过300ms或超过500ms。

[0176] 实施例1:用本发明所述雾化装置情况下哮喘/COPD患者的吸气流量分布

[0177] 为了实现独立于患者吸入分布的所需肺沉积目标,通过上述装置400测定目标患者群的吸入分布。临床研究在72个有哮喘和COPD的患者中进行。当被要求经连接差压计的装置400哨嘴用力呼吸至少2秒时,哮喘和COPD对象的平均最大吸气压(MIP)值分别是6.3kPa和5.4kPa。约90%对象能达到至少4kPa的MIP,72个对象中仅3个(两个4岁哮喘患者和一个79岁COPD患者)无法达到至少2.4的MIP。文献提示就包括健康志愿者和肺病患者在内的广泛对象而言,舒适呼吸在约0.55MIP发生。根据这些结果,平均哮喘/COPD患者应该能通过设备400从容拉动3.0–3.5kPa(如0.55x6.3kPa),而在曲线底部的那些应该能拉动至少1.3kPa。

[0178] 还通过设备400模拟器测定吸入分布,所述模拟器包括哨嘴、阻力和流量计。95%以上的患者($n=72$)实现至少1kPa的压力降和大于0.5L的吸入体积。选择1kPa和0.5L值作为体外气雾剂测试的下限目标,其中所测细粒剂量或“肺剂量”必须等同于标准体外气雾剂测试条件($\Delta P \sim 4\text{kPa}$, $V_i \sim 2,000\text{mL}$)。出于本文目的,等价定义为4kPa压力降下处于值的 $\pm 15\%$ 内。

[0179] 实施例2:制备工程粉末

[0180] 通过在Niro PSD-1标度喷雾干燥机上喷雾干燥含水包油乳液的进料来制造安慰剂PulmoSphere™粉末(加利福尼亚州圣卡洛斯的诺华制药公司(Novartis Pharmaceutical Corporation)),所述喷雾干燥机装备有定制雾化和收集硬件。多孔颗粒显示PulmoSphere工艺特征性海绵样形态。所述颗粒由2:1摩尔比的二硬脂酰磷脂酰胆碱与氯化钙组成。所述颗粒尺寸和其振实密度由雾化条件、干燥速度、进料固体含量和乳液中油的体积分数控制。油相由全氟辛基溴组成。

[0181] 表1.工程颗粒制剂的物理化学性质

[0182]

批号	活性剂	x5 (μm)	振实密度(g/cm ³)
700	无	2.5	0.04
710	无	3.5	0.04
720	无	4.2	0.04
730	无	2.0	0.07
740	无	3.2	0.07
750	无	1.7	0.12

[0183] 一次粒径分布通过激光衍射测定。粉末样品用含HELOS单元(有R2透镜)的Sympatec Oasis仪器测量,所述仪器装备有RODOS/M干粉分散单元(德国克劳斯塔-采勒费尔德的新帕泰克公司(Sympatec GmbH))。将样品填充入玻璃瓶并经ASPIROS微剂量送粉器引入仪器。应用下列设置以分析样品:样品质量约10mg,光学浓度约1%,驱动压4bar。收集10s阶段的数据。用夫琅和费(Fraunhofer)模型通过仪器软件计算粒径分布。每次测量取总共3次重复。

[0184] 通过测量填充筒形腔(单轴压实,UC单元,体积未知)所需的粉末质量用微量刮勺测量振实密度。在工作台面上轻叩样品架。随着样品体积减少,向单元内加入更多粉末。重复敲打和添加粉末步骤,直到腔填满且粉末层通过进一步敲打却不再压实。

[0185] 实施例3:将喷雾干燥粉末填充入单位剂量容器

[0186] 喷雾干燥粉末用专门容积筒式装填机(加利福尼亚州圣卡洛斯的诺华Card Filler(Novartis Card Filler))填入箔-箔泡罩。装填机的关键元件包括粉末进料槽,用于在旋转式金属桶上生成统一、良好流化的粉末层,所述桶装有一排体积准确的筒形腔。对滤线腔底部应用真空能将精确体积的粉末计量入腔内。然后,旋转所述桶并施加压力以将压缩粉球喷射到置于桶下面的一排箔泡罩。箔泡罩随后在泡罩腔上热密封。名义填充质量是1mg-2mg,RSD小于4%。已填充泡罩用超声能量脉冲调节以再分散所述球。

[0187] 实施例4:粉末性质对容器中粉末清空的影响

[0188] 图15显示就6种不同PulmoSphere安慰剂制剂而言,泡罩保留随着经过该泡罩的流速而变化(700-750)。观察到粉末流化的显著差异随着以下而变化:一次粒径、振实密度和经过该泡罩流速的变化。对于 $Q_B = 1-10 \text{ L min}^{-1}$,当 $x_{50} < 2.5$ 微米时或当振实密大于 0.04 g/cm^3 时,观察到泡罩保留显著增加。用 $2.5 \leq x_{50} \leq 4.2$ 微米的一次粒径时,仅观察到较小效果。就 $Q_B = 1 \text{ L min}^{-1}$ 观察到泡罩的显著粉末保留和粉末制剂间差异增大。可从这些结果推断,预期高密度粉末(如微粒化药物混合物或球形化粒子)在雾化装置100的泡罩中粉末清空弱。因此,优选能在小于 10 L min^{-1} 的流速有效流化和分散的较低密度工程粒子。

[0189] 本发明实施方式所述被动泡罩吸入器设备(如吸入器400)的发射粉末质量(EPM)用重量分析测定。EPM数据在4kPa的压力降下收集,对应于约 35Lmin^{-1} 的流速。取样空气体积是2L。从吸入器发射的粉末在滤器(颇尔生命科学(Pall Life Sciences)P/N61631)上收集,其质量用微量天平测定。

[0190] 实施例5:设备400中工程粒子的流速独立性

[0191] 用设备400给药的PulmoSphere安慰剂粉末(第7批)的发射粉末质量和空气动力学粒径分布在新一代撞击器上评价(如表2和图15及16所示)。表2显示气雾剂性能的体外量度,包括发射粉末质量(EPM)、总气体动力学中位数直径(MMAD)以及用于阶段分组S3-F和S4-F的细粒质量(FPM)。还显示惯性参数 $\rho d_{ae}^2 Q$,其中 ρ 是粒子质量密度, d 是气体动力学直径, Q 是流速。此单一参数囊括流速和粒径对口腔-咽喉惯性撞击的综合效应。数据表示为 18Lmin^{-1} - 46Lmin^{-1} 的流速变化的函数,对应于1、2、4和6kPa的吸入器压力降。EPM从 18Lmin^{-1} 的80%增加到 46Lmin^{-1} 的86%(1mg填充质量)。这反映更高流速下的粉末流化改善和泡罩清空。

[0192] 不同流速的累积空气动力学粒径分布图如图16所示(2mg填充质量)。对分布作图,其作为气体动力学直径的函数,而不是惯性参数 $\rho d_{ae}^2 Q$ 变化的函数。这更好反映流速变化对URT中惯性撞击的影响。这本质上是多个撞击器阶段的累积粉末分布图,其中惯性参数最高值对应于阶段1的沉积。累积分布中观察到的较小变化反映不同撞击器阶段的惯性撞击独立于流速。

[0193] 这通过‘可呼吸’阶段分组(如S3-F、S4-F)的统计学显著粉末沉积差异来进一步证实。标准压力降4kPa($Q=37\text{Lmin}^{-1}$)下的平均FPMS4-F是46.1%名义剂量。在6kPa($Q=46\text{Lmin}^{-1}$)下,平均FPMS4-F是45.3%,或比4kPa所得值小1.7%。类似地,2kPa($Q=26\text{Lmin}^{-1}$)压力降下,平均FPMS4-F是45.2%,或比4kPa所得值小2.0%。甚至在仅1kPa($Q=18\text{Lmin}^{-1}$)压力降下,获得42.7%的FPMS4-F。这对应于相比4kPa测量减少7.4%。Tukey-Kramer单向ANOVA分析背景下,任何所测压力降之间没有统计学差异。就FPMS3-F获得类似结果。

[0194] 在一个或多个实施方式中,独立于流速的肺递送可通过结合 Q 参数调整空气动力学粒径分布(如MMAD)来实现。因此,空气动力学粒径分布随着 Q 增加变得更精细。图17显示MMAD相比 Q 。MMAD值的图,所述值从 46Lmin^{-1} 的 $2.9\mu\text{m}$ 增加到 18Lmin^{-1} 的 $4.8\mu\text{m}$ 。就 $\text{MMAD} \propto Q^{-0.5}$ 观察到良好拟合。因此,MMAD与 Q 的依赖性有效补偿更高流速下预期的URT撞击增加。

[0195] 图17还显示惯性参数 $\rho d_{ae}^2 Q$ 随着流速变化的图。就 $d_{ae}=\text{MMAD}$ 计算惯性参数。所得 $\rho d_{ae}^2 Q$ 值独立于流速,与图16所示累积分布一致。

[0196] 用理想化阿尔伯达URT模型进一步评价流速变化的影响(表3)。理想化阿尔伯达铸型设计成提供吸入气雾剂的平均URT沉积模型。确定理想化阿尔伯达铸型是基于一系列用实际URT几何体的沉积研究,获自磁共振成像。PulmoSphere安慰剂颗粒在URT中的沉积少(约13-15%的名义剂量)且一致跨 16Lmin^{-1} - 40Lmin^{-1} 的压力降(表3)。大部分观察到的‘肺剂量’(即URT后滤器上的沉积)差异是随着流速减小观察到的EPM小幅下降所引起的。 1kPa 和 6kPa 下‘肺剂量’与4kPa基线的差异幅度是6.7%。这视作等价结果。

[0197] 对于用PulmoSphere安慰剂颗粒达到的 $\rho d_{ae}^2 Q$ 值观察的URT沉积幅度与先前用理想化阿尔伯达URT的口腔-咽喉沉积研究一致(图18)。多个流速下的点聚类指示惯性撞击参数与 Q 变化的一致性。理想化阿尔伯达铸型的‘肺剂量’较高(即70-80%的名义剂量)。

[0198] 就设备400中PulmoSphere安慰剂颗粒呈现的体外结果与1kPa-6kPa压力降下独立于流速的肺沉积一致。这涵盖90%以上的哮喘/COPD患者。这通过调整粉末性质和设备400容器流出直径及容器和旁路流来实现。

[0199] 表2. 新一代撞击器中体外气雾剂性能随着设备400中的流速或压力降而变化

[0200]

ΔP [kPa]	Q [L min ⁻¹]	EPM [%名义]	N	$MMAD$ [μm]	FPM_{S3-F} [%名义]	FPM_{S4-F} [%名义]	$\rho d_{ae}^2 Q$ [g μm ² s ⁻¹]
1	18	80 ± 4	3	4.8 ± 0.1	60 ± 4	42 ± 1	6,926

[0201]

2	26	81 ± 4	6	3.9 ± 0.1	65 ± 2	45 ± 2	6,604
4	37	81 ± 6	15	3.3 ± 0.1	69 ± 3	46 ± 2	6,729
6	46	86 ± 3	6	2.9 ± 0.1	68 ± 4	45 ± 4	6,461

[0202] EPM测试用1mg填充质量进行;APSD测试用2mg填充质量进行

[0203] 撞击参数用MMAD作为直径计算;质量密度假定为等于1.0g cm⁻³

[0204] 所用设备400吸入器的平均阻力为:0.17cm H₂O^{1/2}LPM⁻¹

[0205] 通过立体平版印刷工艺从Accura® 60塑料组装阿尔伯达铸型。将47mm定制过滤器架(赛默飞世尔(Thermo Scientific)Nalgene聚砜过滤器架)置于阿尔伯达铸型下游,用于体外测定“肺剂量”。含等同部分吐温20和甲醇的聚山梨醇酯润湿剂(EMD化学公司(EMD Chemicals)货号8170072)用于包被阿尔伯达铸型内壁。

[0206] 表3. 理想化阿尔伯达URT模型所得体外肺剂量随着流速而变化

ΔP [kPa]	Q [L min ⁻¹]	EPM [%名义]	URT沉积 [%名义]	肺剂量 [%名义]
1	16	85 ± 3	15 ± 4	70 ± 4
2	22	88 ± 2	13 ± 1	74 ± 1
4	32	90 ± 2	15 ± 5	75 ± 5
6	40	92 ± 2	13 ± 6	80 ± 6

[0208] EPM测试用2mg填充质量进行;APSD测试用2mg填充质量进行

[0209] 设备400吸入器的平均阻力为:0.20cm H₂O^{1/2}LPM⁻¹

[0210] 实施例6:斜坡速率对气雾剂性能的影响

[0211] 对于设备400,通过泡罩包装容器出口孔直径和经容器的气流速度来控制粉末清空。1.2mm容器孔与市售TOBI® Podhaler®设备(加利福尼亚州圣卡洛斯的诺华制药公司(Novartis Pharmaceuticals Corporation))中羟丙甲纤维素胶囊内刺穿的孔相当。表4显示显著斜坡速率的缺乏对体外气雾剂性能的影响。“慢”斜坡速率表示为达到60%PIF的时

间,比哮喘/COPD患者中观察到的平均斜坡速率慢约18-25%,而“快”斜坡速率比平均斜坡速率快42-45%。就慢和快斜坡速率观察到的EPM、MMAD、 FPM_{S3-F} 、 FPM_{S4-F} 或 d_{ae}^2Q 没有显著差异。

[0212] 表4.新一代撞击器中体外气雾剂性能随着用设备400吸入器达到最大流量的斜坡速率而变化

[0213]

t_{60} [ms]	N	Q [L min ⁻¹]	EPM [%名义]	$MMAD$ [μm]	FPM_{S3-F} [%名义]	FPM_{S4-F} [%名义]	$\rho d_{ae}^2 Q$ [gμm ² s ⁻¹]
105	15	37	81±6	3.3±0.1	69±3	46±2	6729
225	5	37	83±5	3.2±0.1	68±3	47±3	6327

[0214] EPM测试用1mg填充质量进行;APSD测试用2mg填充质量进行

[0215] 撞击参数用MMAD作为直径计算;颗粒密度假定为等于1.0g cm⁻³

[0216] 所用设备400吸入器的平均阻力为:0.17cm H₂O^{1/2}LPM⁻¹

[0217] 实施例7:吸入体积

[0218] 哮喘和COPD患者通过设备400吸入器模拟器的平均流动分布如图19所示。对于哮喘和COPD患者,平均PIF值分别是38L min⁻¹和34L min⁻¹。这对应于约4kPa的压力降。平均吸入体积超出2.0L。哮喘和COPD患者的平均 t_{60} 值分别是180ms和190ms。

[0219] 为评价吸入体积变化对剂量吸入误差的影响,必须评估设备的粉末清空时间表。这用激光光度学完成。此实验中,模拟靶呼吸分布并用置于流程中的激光束通过测量气雾剂光密度变化来评估所述设备的粉末清空。在图19的呼吸研究所测定平均吸入分布背景下呈现设备400中PulmoSphere安慰剂粉末的清空。粉末清空在患者吸气极早期出现,延伸到约350mL的吸入体积。假定需要额外150mL吸入体积以推动气雾剂经过口咽并进入传导气道,则仅需要约500mL吸入体积来有效递送泡罩内容物到肺。如上所述,几乎所有哮喘/COPD患者能达到至少0.5L的吸入体积。因此,患者间的吸入体积差异不太可能对装置400的肺部给药产生显著影响。

[0220] 通过激光光度学评价从泡罩发射粉末的清空分布。激光光度计产生贯穿发射气雾剂流程的激光片光,所述气雾剂紧邻吸入器喷嘴下游。所发射气雾剂丸剂导致的激光片遮蔽由光电探测器检测。光电探测器反应与遮蔽呈线性关系,采用比尔定律将所述反应转化成气雾剂浓度。以电压脉冲形式观察气雾剂发射引起的信号强度,所述脉冲宽度对应于气雾剂发射过程的持续时间。

[0221] 实施例8:与URT中颗粒过滤相关的变异性

[0222] 一个控制口腔吸入中体内变异性的因子是URT解剖的生物学差异。71 γ 闪烁照相法研究的肺沉积数据由Borgstroem和Olsson回顾分析,揭示了当总体肺沉积超过40%递送剂量时,患者间变异性出现显著下降。目前市售哮喘/COPD干粉吸入器的平均肺沉积通常是10-30%,所述干粉吸入器包括微粒化药物。这产生30%-50%的肺沉积平均RSD值。相反,从基于胶囊的吸入器递送的多孔颗粒仅显示10-20%的RSD(40-70%肺沉积)。

[0223] 图20描绘随着总体肺沉积变化的肺剂量变化。线表示与Borgstroem数据的拟合。

三角形表示健康志愿者中用基于胶囊的设备所递送多孔颗粒制剂的体内 γ 闪烁照相法结果。7个研究的平均变异性仅为12%。最后,框表示来自表2的理想化阿尔伯达口腔-咽喉所得肺沉积数据范围。在一些实施方式中,采用与Borgstroem/Olsson数据的拟合,设备400和PulmoSphere粉末制剂组合在体内的肺沉积变异性为约8-15%,如9-13%或10-12%。

[0224] 实施例9:COPD患者的模拟吸入分布

[0225] 用阿尔伯达铸造模型就一定范围的模拟吸入分布进行测试(表5)。模拟的患者吸入分布用定制呼吸模拟器系统生成。所述呼吸模拟器装有计算机控制的比例电磁阀。所述系统连接真空源时,能以控制方式执行阀门开度从而再现选自流动分布库的患者流速分布。单独分布来自呼吸研究的对象(实施例1),且选择成覆盖COPD患者预期的分布范围,并延长约1kPa-6kPa。压力降为约1kPa的患者吸入分布也具有小吸入体积($<0.5L$)和极长斜坡时间($t_{60}=510ms$)。如此,此分布代表包括吸入分布的所有关键特征的最差情境案例。尽管如此,理想化阿尔伯达URT模型中的平均滤器沉积(后URT)居高不下($>60\%$ 的名义剂量),在约13.0%的选定4kPa分布范围内。

[0226] 表5. 一定范围COPD患者中用模拟吸气流分布的理想化阿尔伯达口腔-咽喉模型所得体外肺剂量

[0227]

年龄	ΔP [kPa]	PIF [L min ⁻¹]	V_i [mL]	t_{60} [ms]	肺剂量 [%名义]
72	1	18	481	510	60 $\pm$ 10
72	2	26	1487	240	62 $\pm$ 12
80	4	36	1094	110	69 $\pm$ 1
70	6	45	1732	80	73 $\pm$ 2

[0228] 各肺剂量值是3次运行均值 $\pm$ 1SD

[0229] 肺剂量表示滤器上沉积的剂量

[0230] 综合这些数据,确定本发明的多孔颗粒/设备组合能实现很大程度上独立于哮喘/COPD对象吸入分布的肺递送。在一些实施方式中,流速靶标可以是 $MMAD \propto Q^{-0.5}$ 或 $MMAD \propto Q^{-0.69}$ (由于口腔-咽喉的扰动)。

[0231] 在一个或多个实施方式中,伴有Q变化的多孔颗粒的粉末分散独立性能通过调整设备特性(如泡罩孔直径、通过泡罩的流速、通过旁路的流速、设备阻力)以及优化粉末性质(如几何尺寸、密度、多孔性)在本发明的多孔颗粒/吸入器设备组合中调整。例如,图15显示多孔颗粒密度变化对泡罩清空的影响。粉末密度增加使得颗粒间粘合力增加,导致粉末流化减少(即吸入器产生的升力不再大到足以流化粉末)引起的泡罩保留增加。这还影响粉末分散与Q的关系,因为粉末分散也受吸入器内升力和拖曳力制约。对于含波纹颗粒的制剂,表面粗糙或不平程度对改进颗粒间粘合力 and 所得粉末流化及可分散性重要。拖曳力和升力还可能受不同设备特性(如通过泡罩的流速、泡罩孔直径、旁通空气与泡罩流之比,图13)操纵。可根据经验调整药物/设备组合以实现气体动力学直径和流速之间的目标关系,其可用本文提供的教导内容和分析方法(如URT沉积)由普通技术人员实现而不需过度实验。

[0232] 尽管本发明通过特定优选形式非常详细地加以描述,但其它形式也可行,本领域技术人员在阅读说明书和研究附图后可清楚了解所述形式的改变、排列和等价物。例如,协作组件可颠倒或者以额外或更少数量提供。本文形式的多种特性还能以不同方式组合,从而提供额外形式的本发明。此外,采用特定术语以清晰描述而不是限制本发明。因此,所附权利要求不应限制本文所含优选形式的描述,且应包括落入本发明真实精神和范围之内的所有这类改变、排列和等价物。

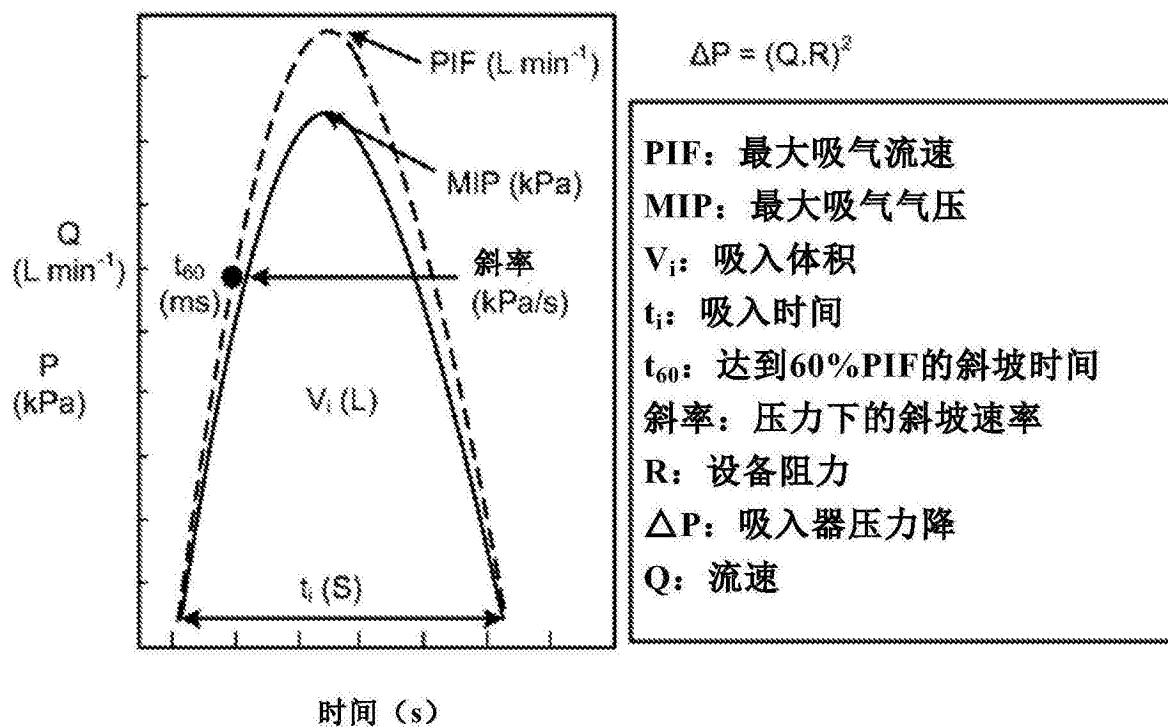


图1

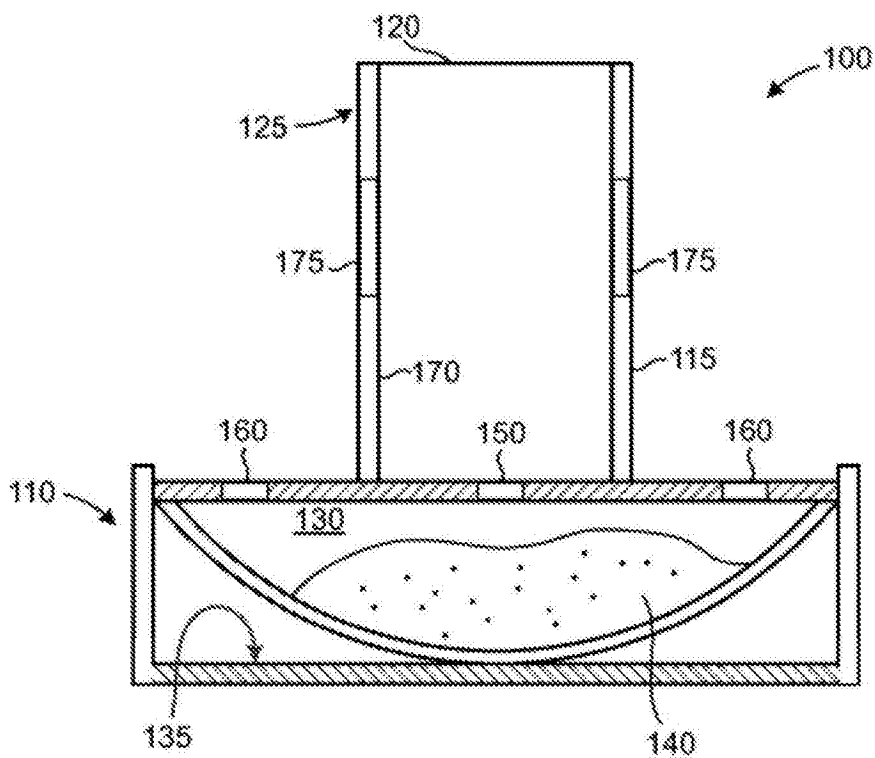


图2A

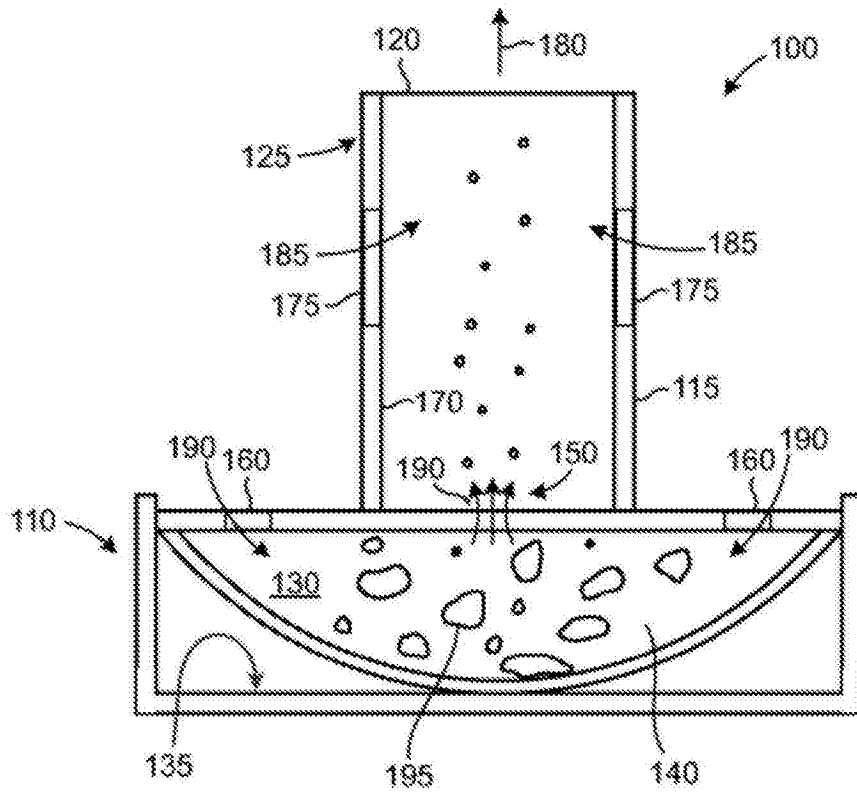


图2B

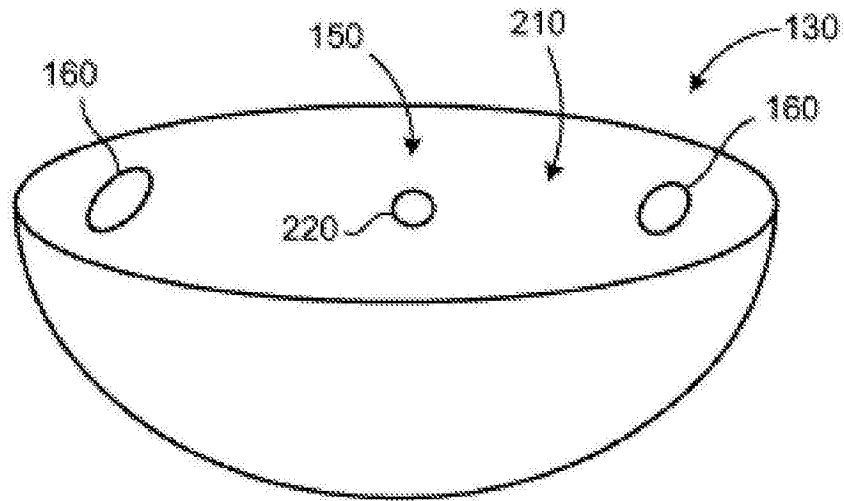


图3A

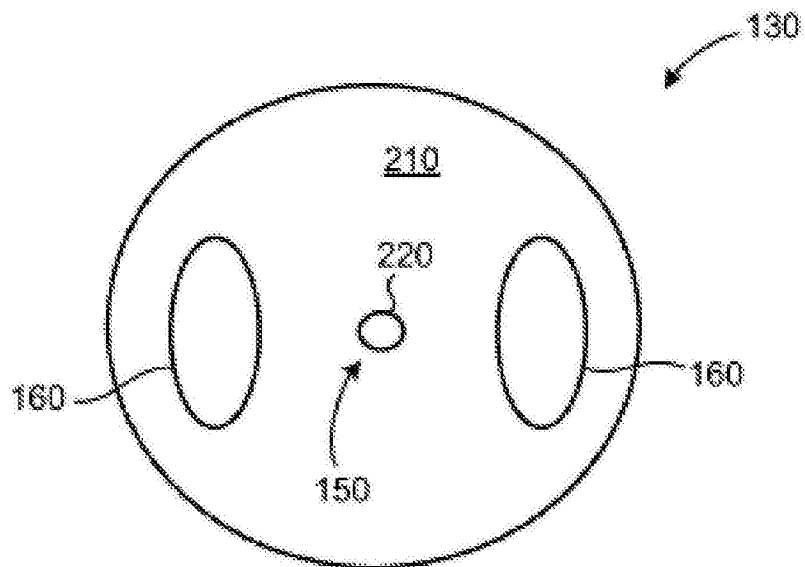


图3B

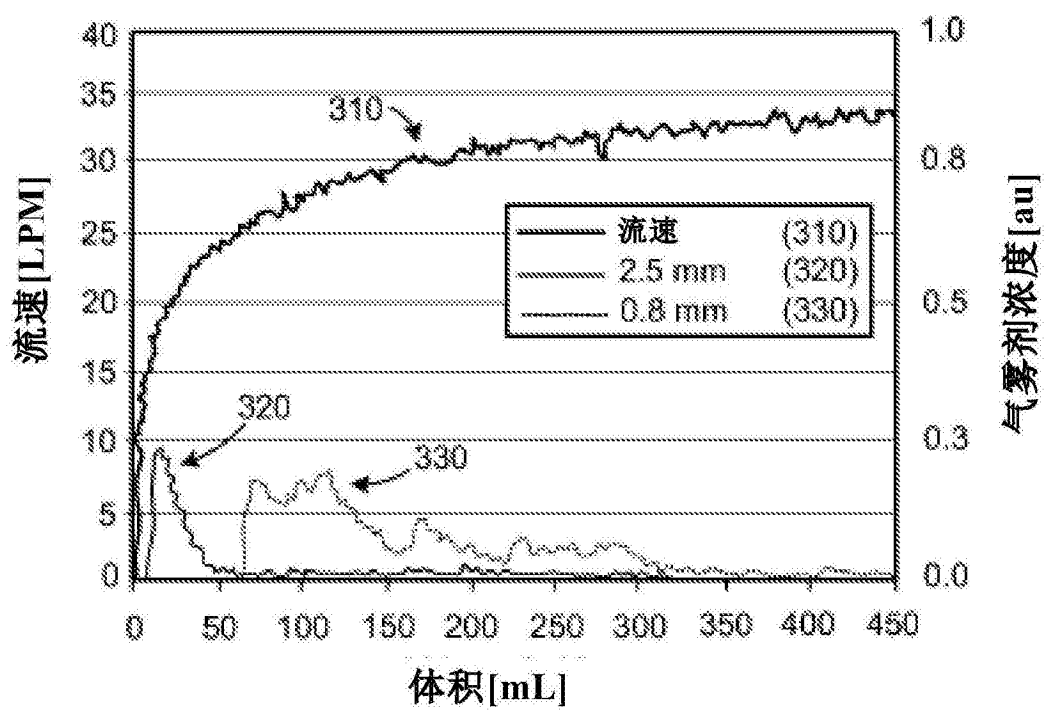


图4A

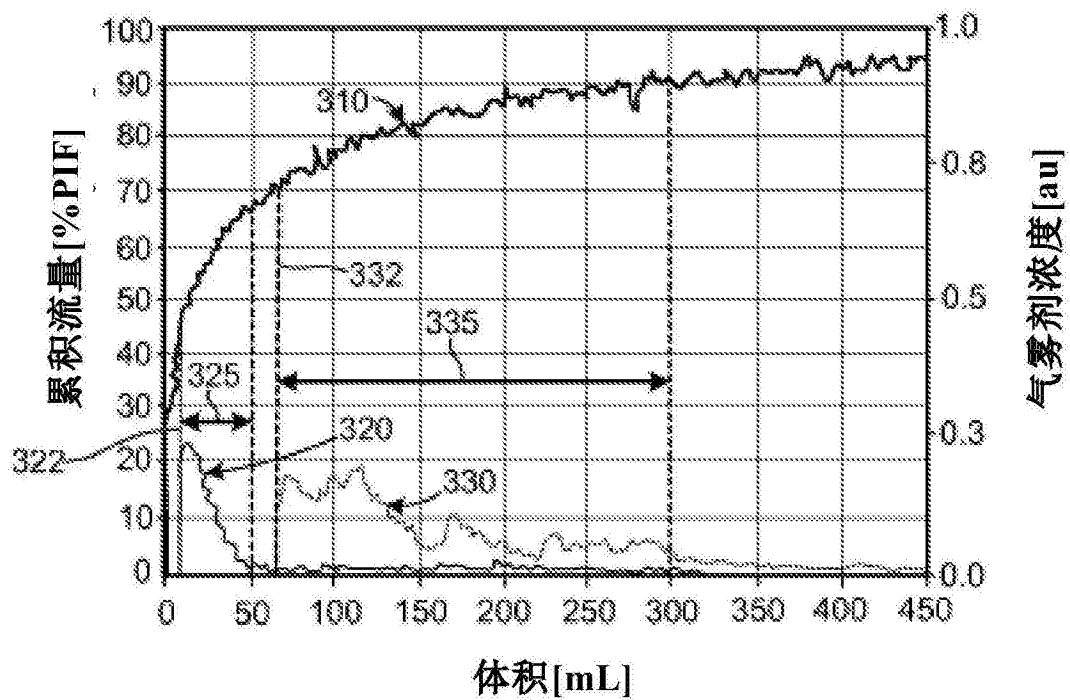


图4B

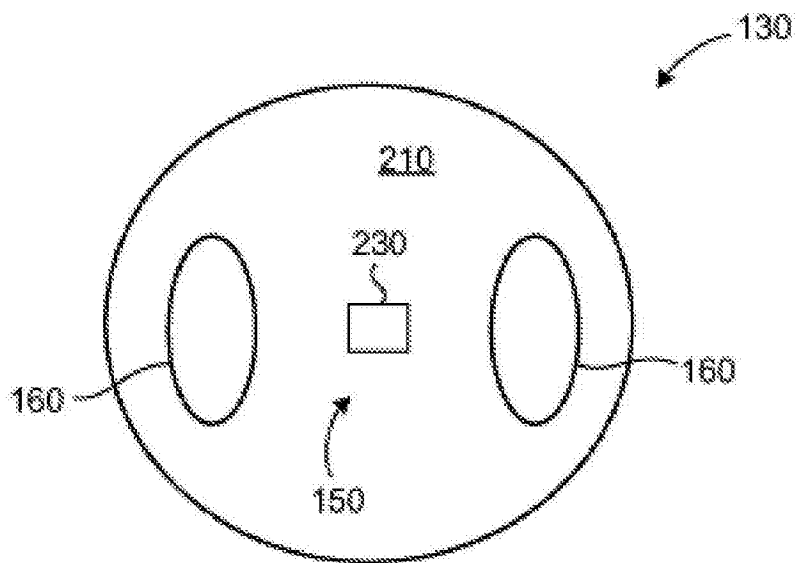


图5A

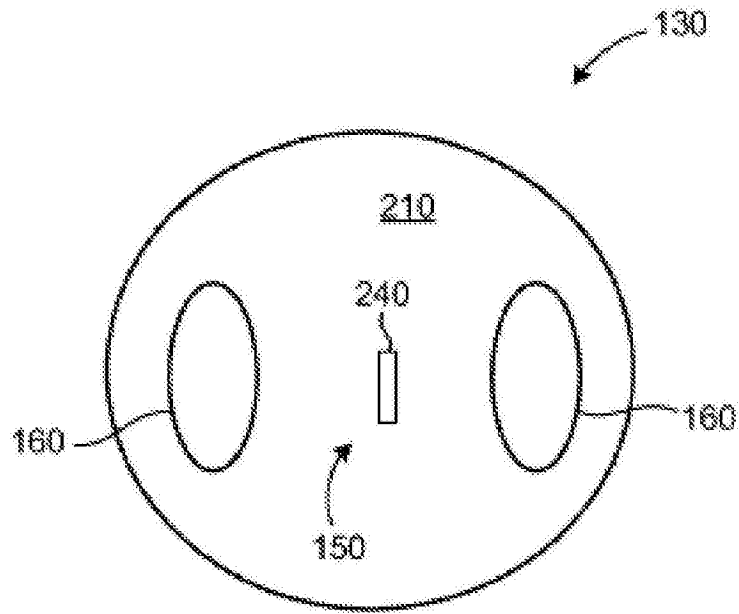
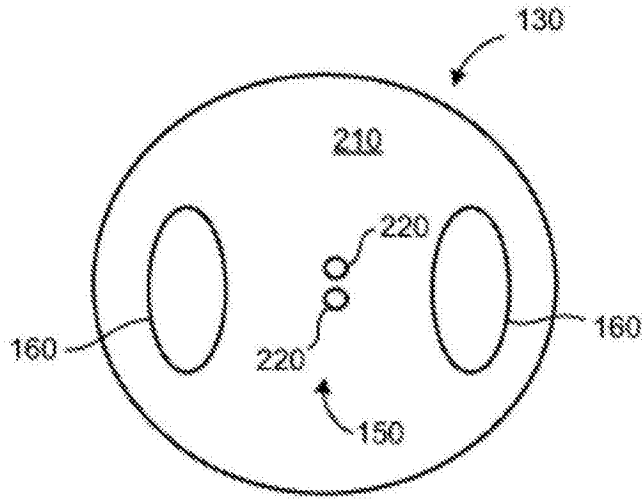
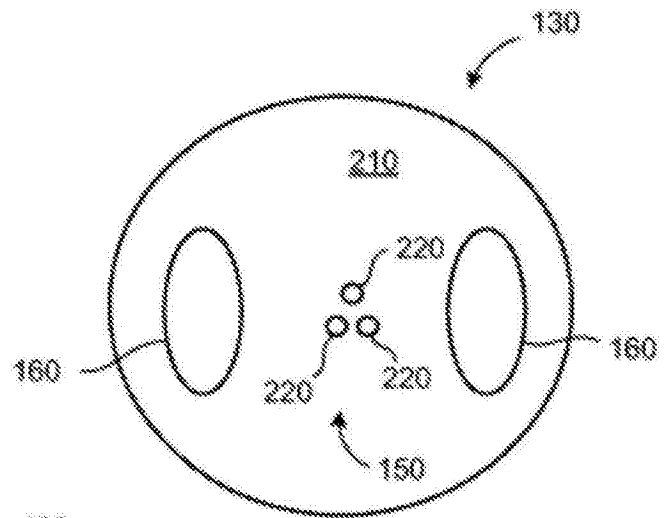
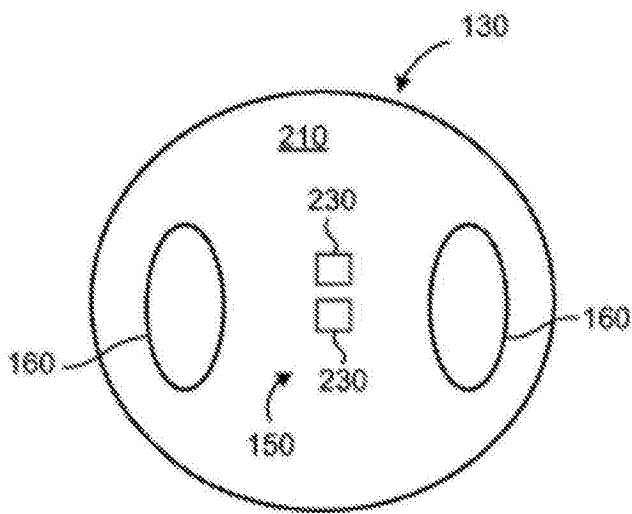


图5B

**图5C****图5D****图5E**

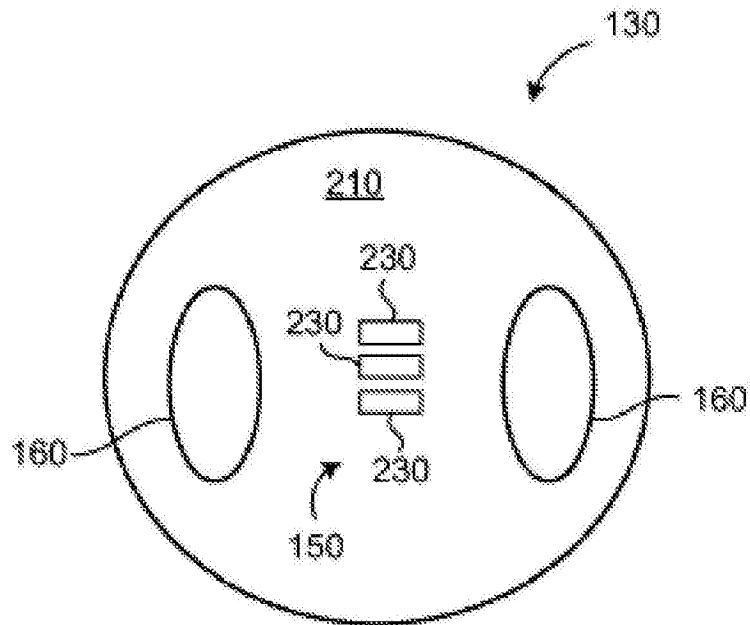


图5F

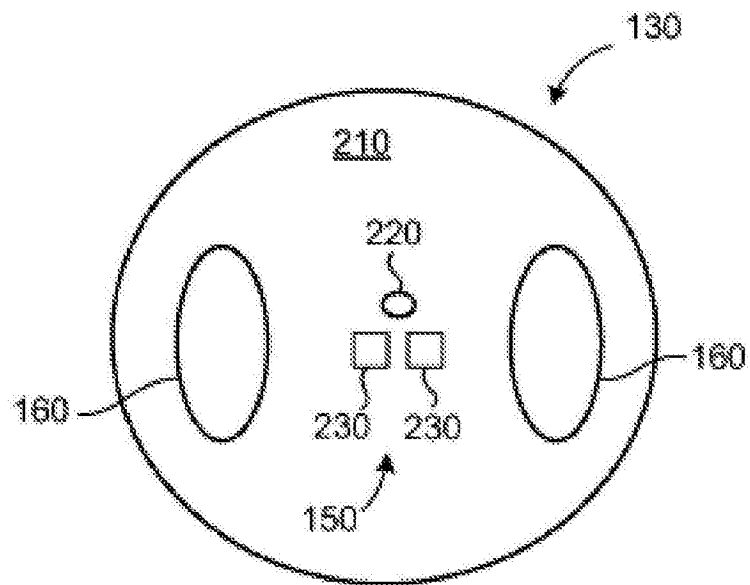


图5G

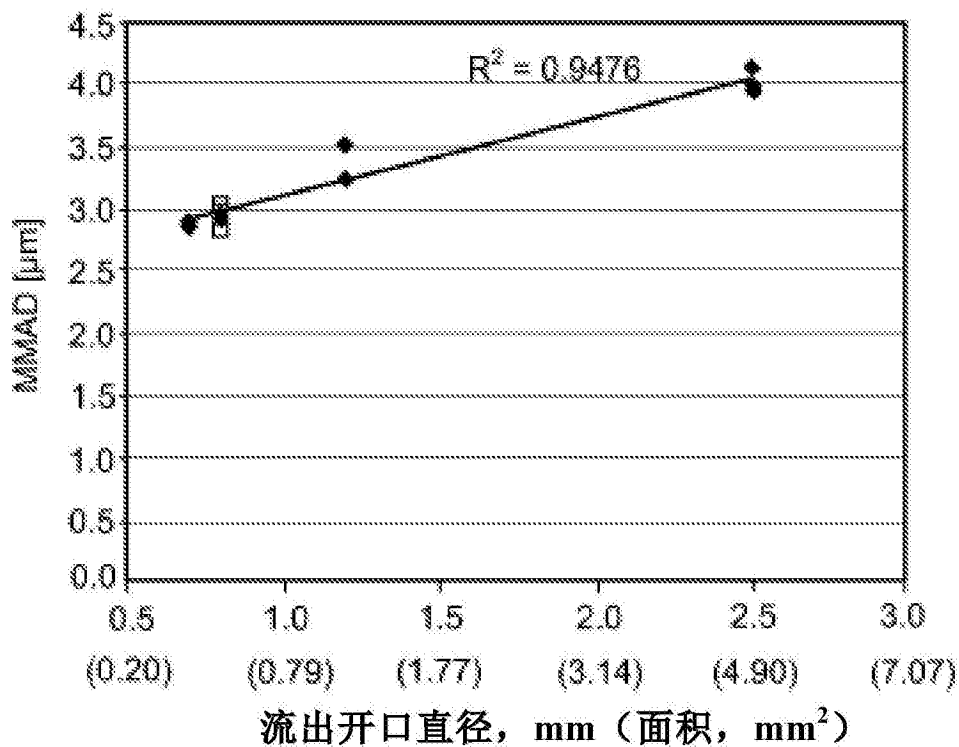


图6A

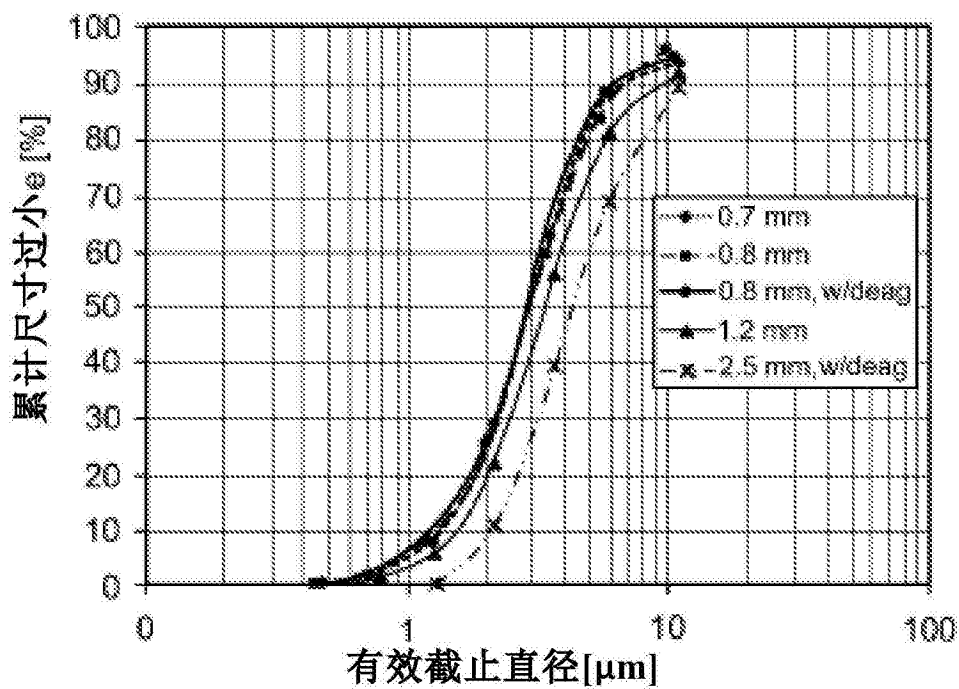


图6B

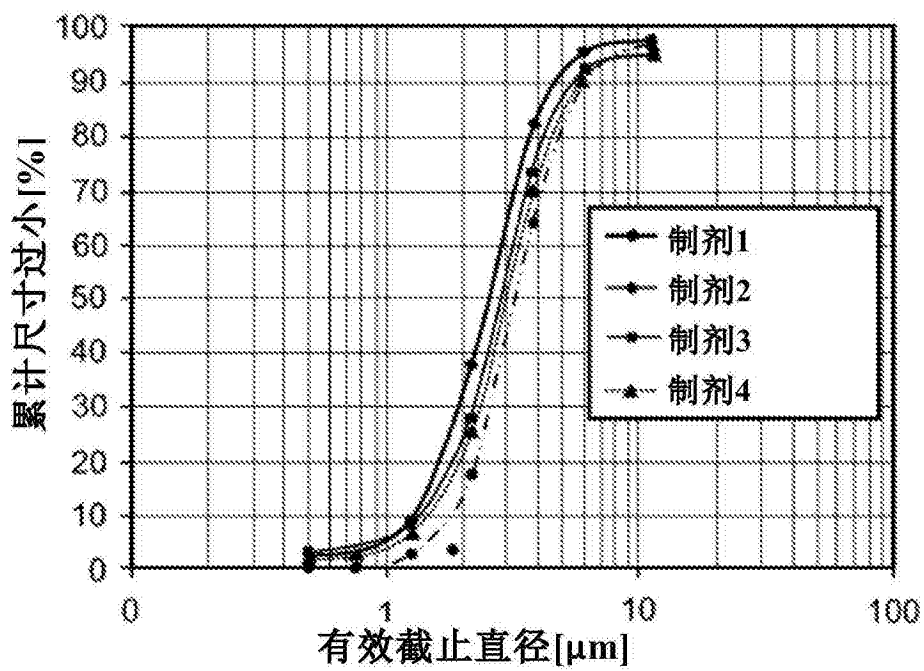


图7

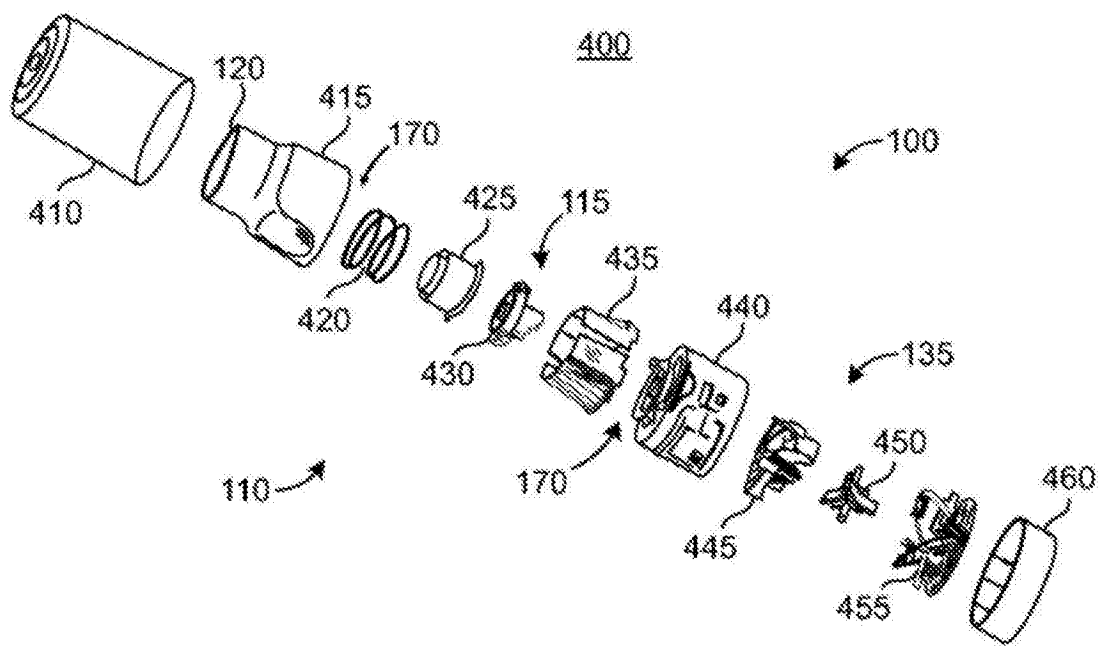


图8

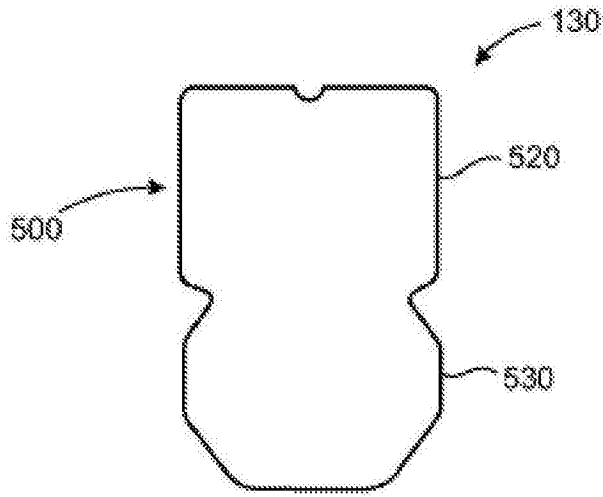


图9A

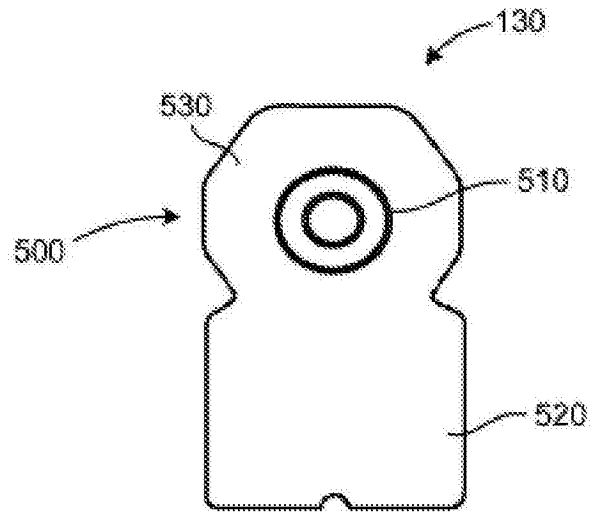


图9B

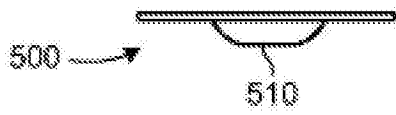


图9C

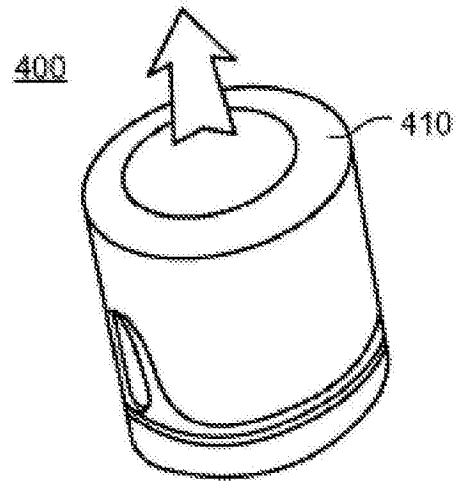


图10A

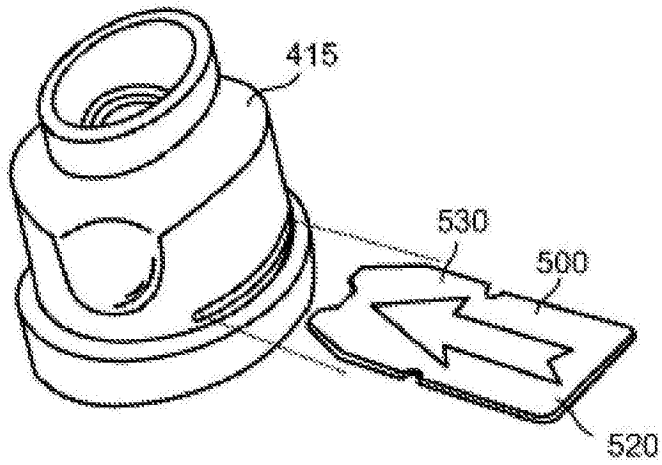


图10B

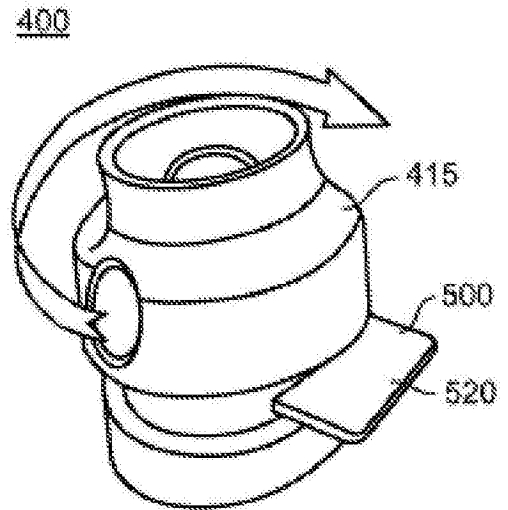


图10C

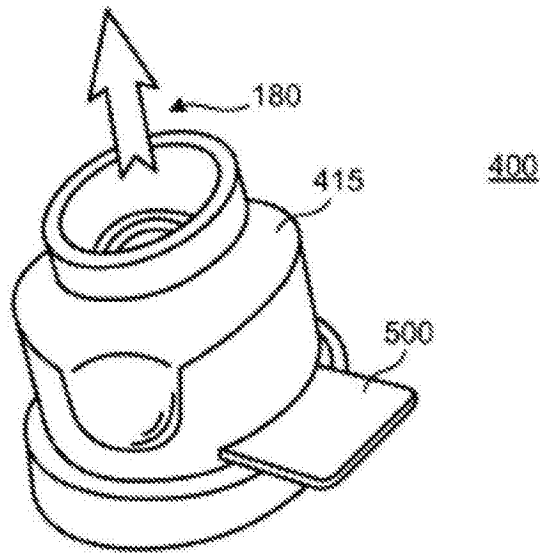


图10D

图10E

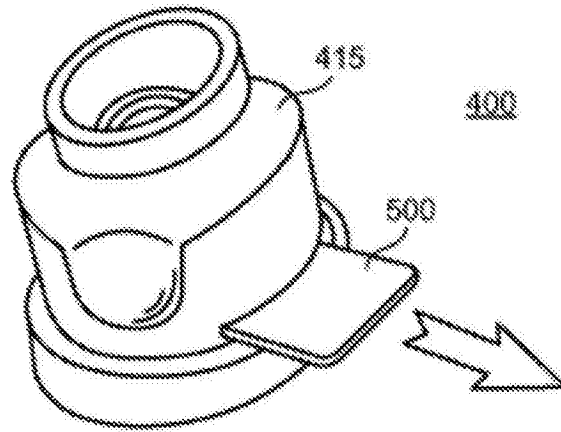
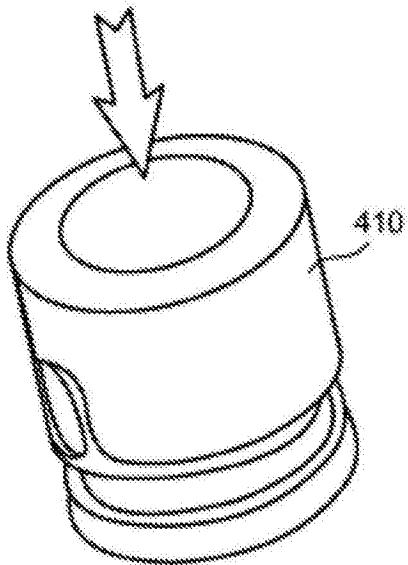


图10F

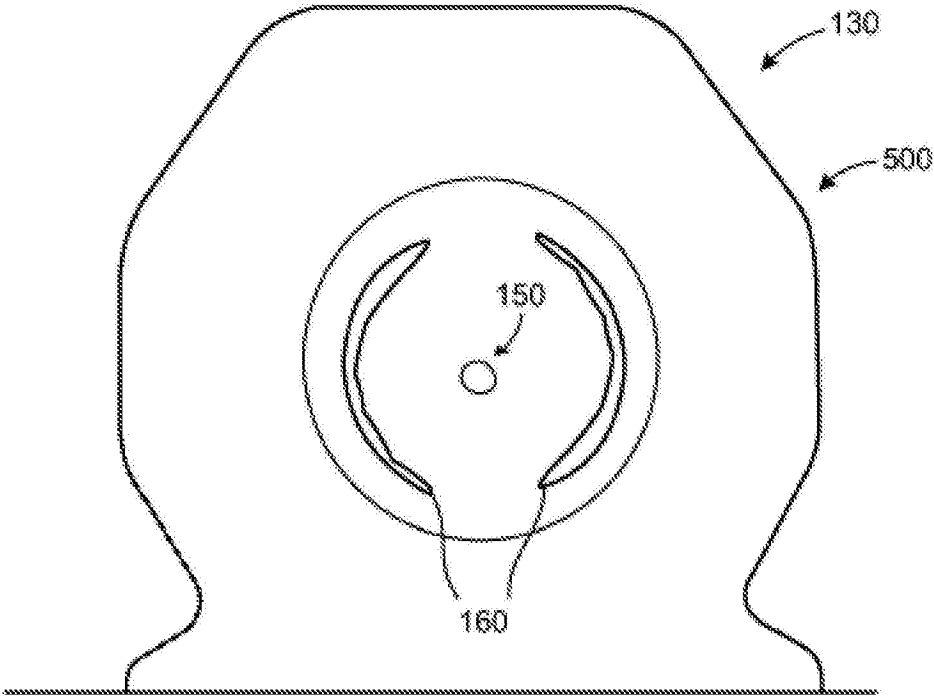


图11

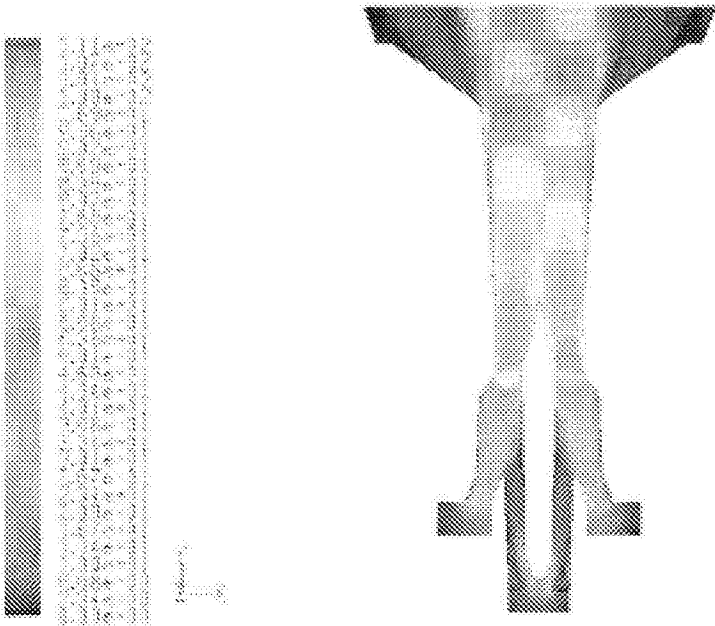


图12

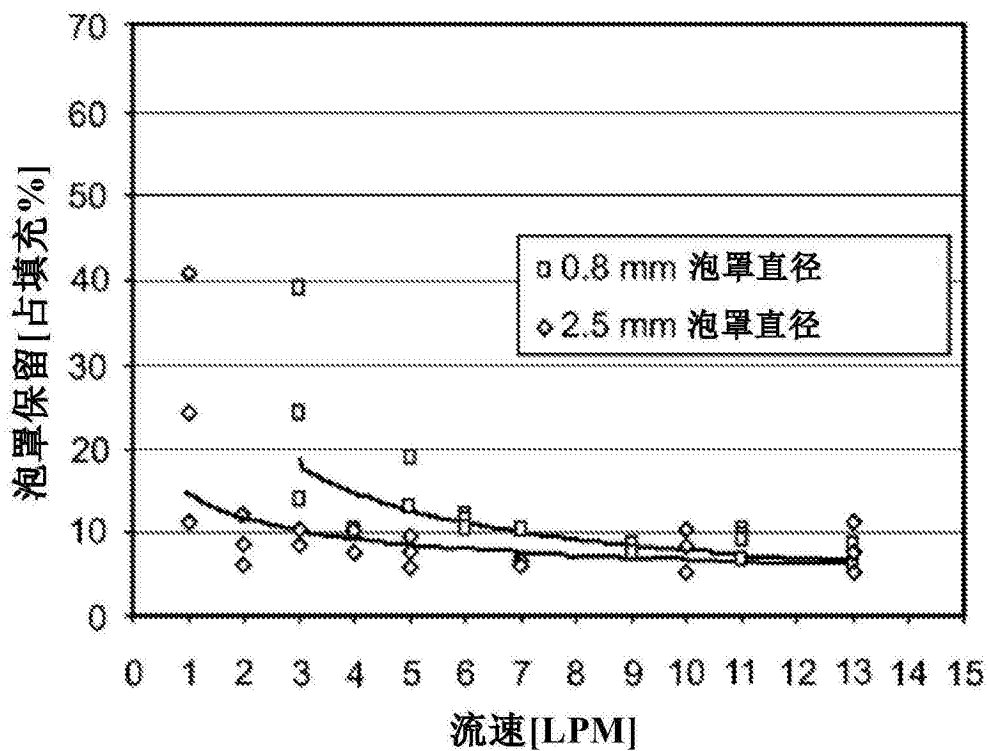


图13A

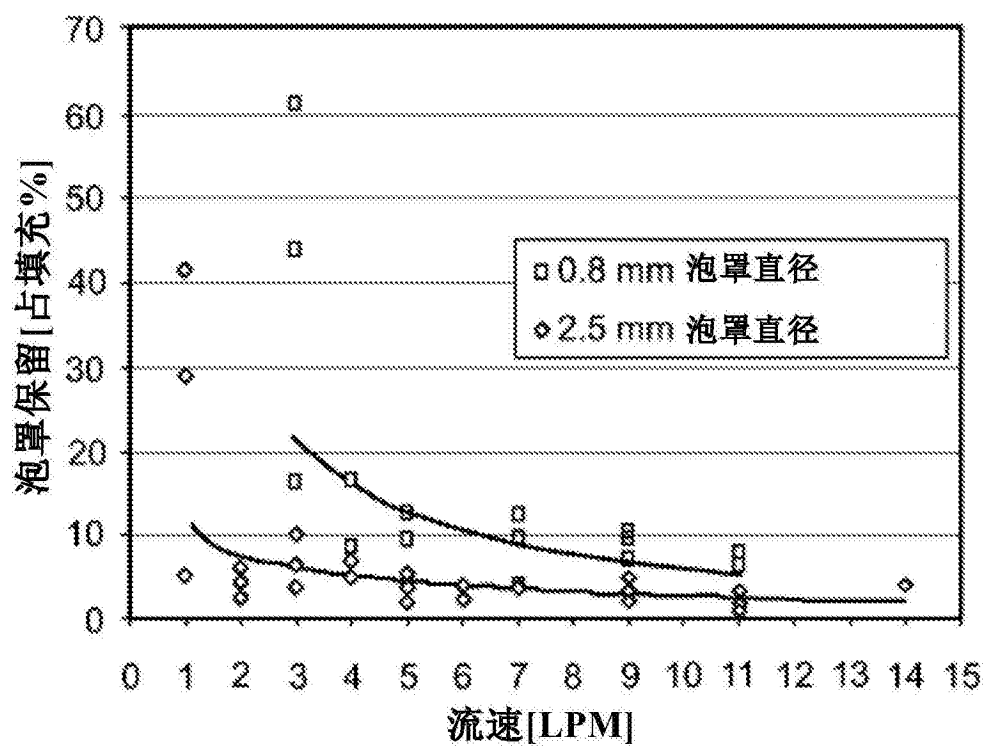


图13B

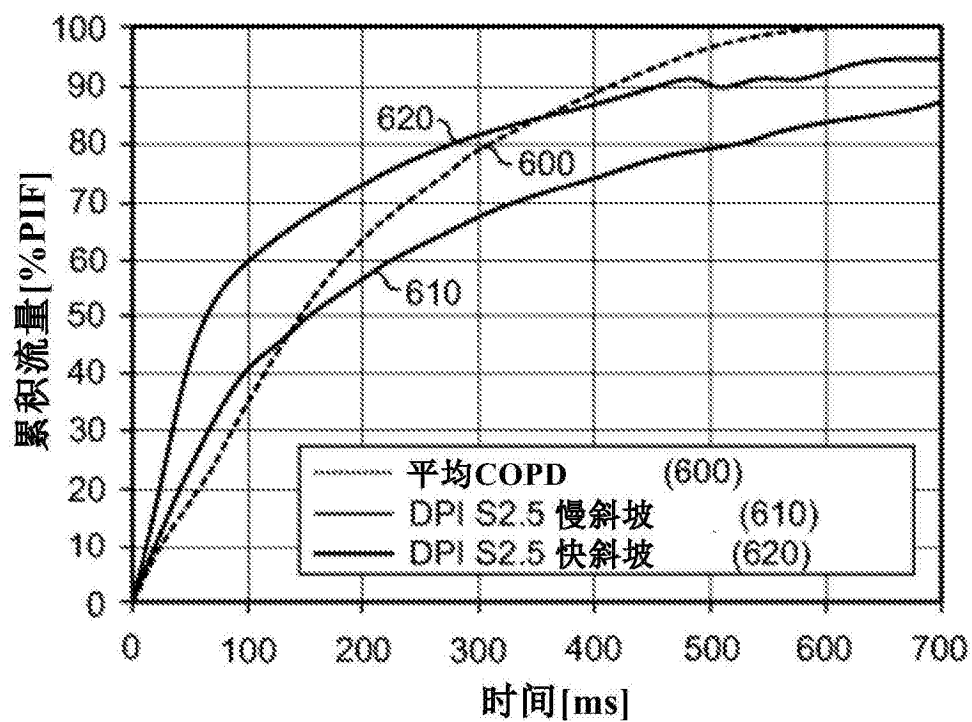
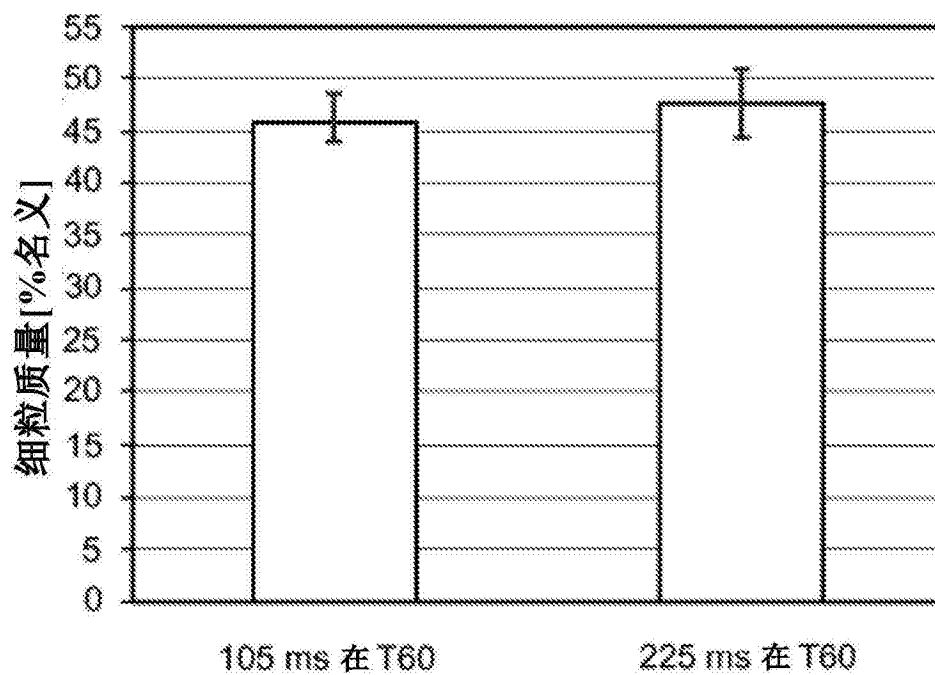


图14A



达到60%PIF的斜坡时间

图14B

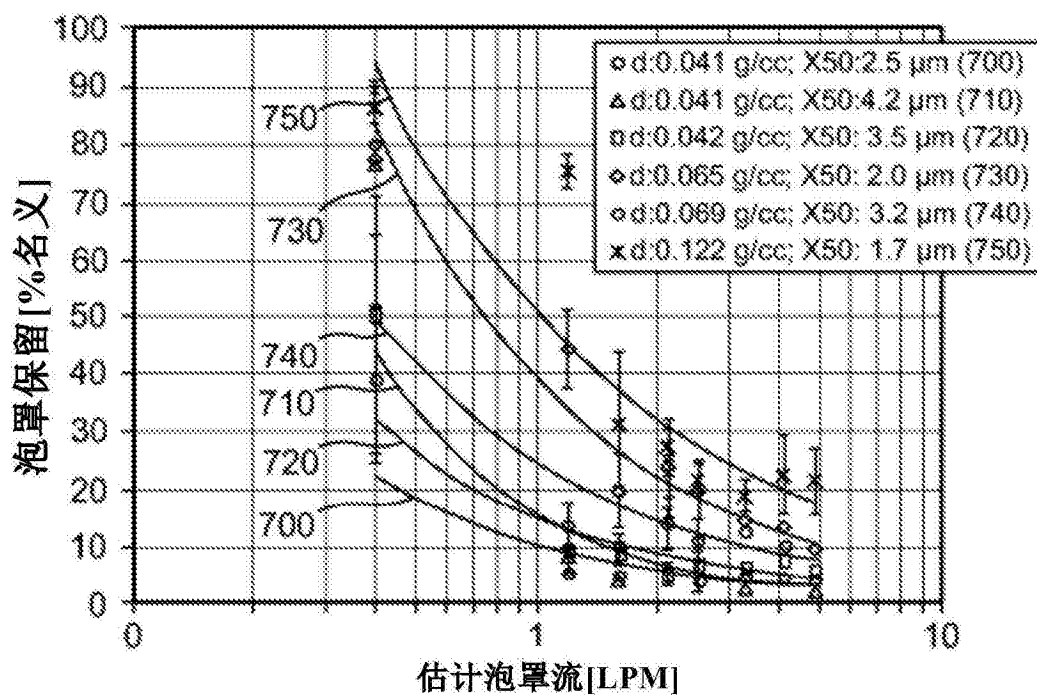


图15

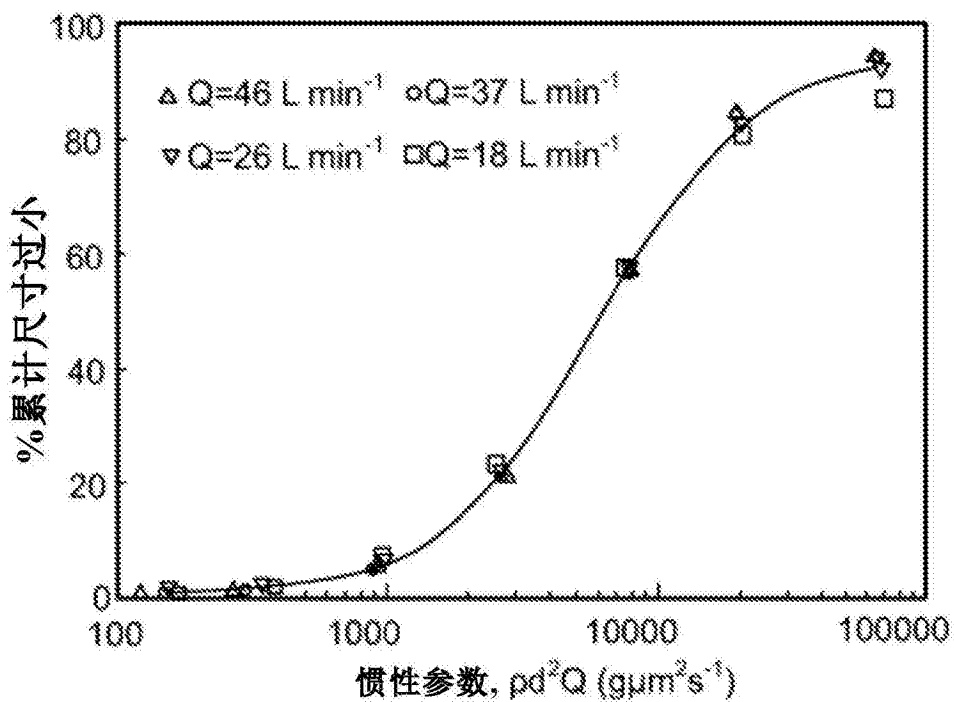


图16

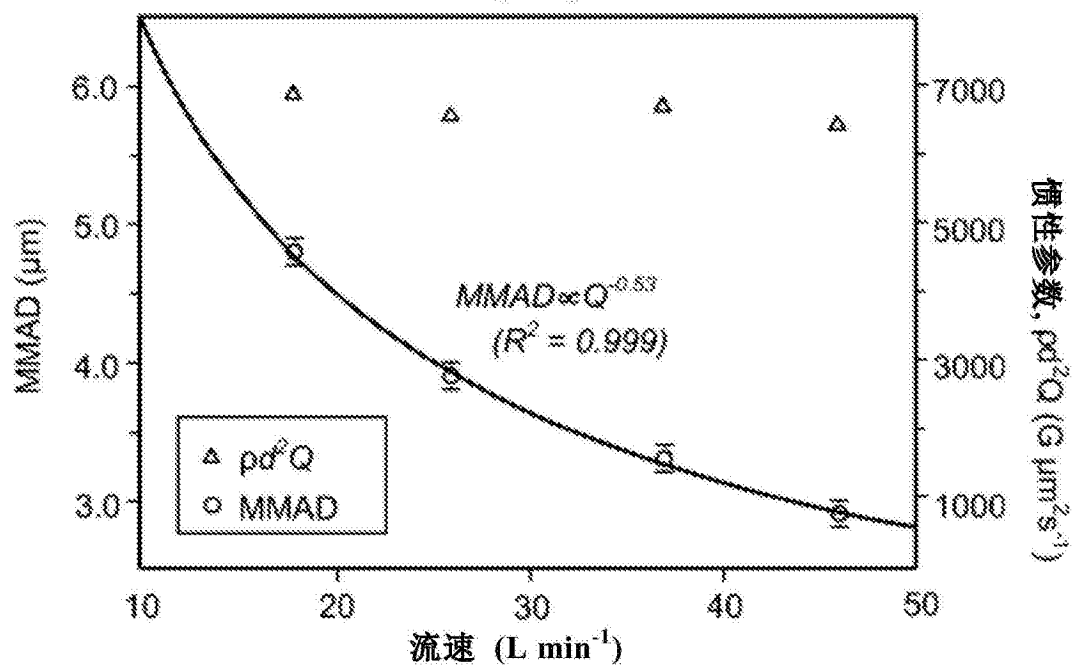


图17

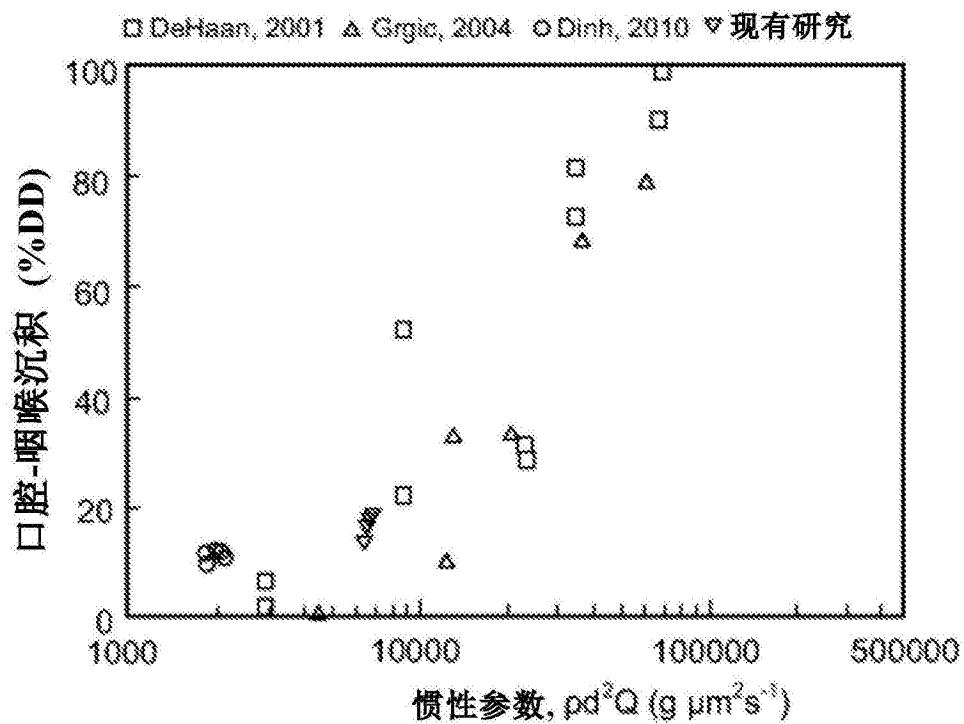


图18

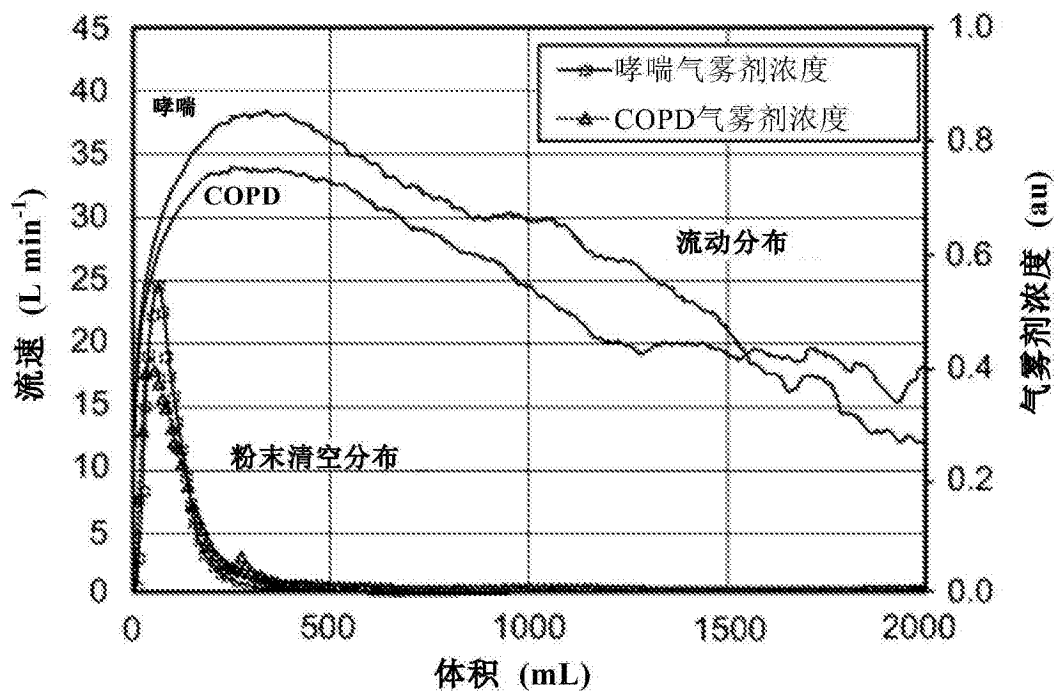


图19

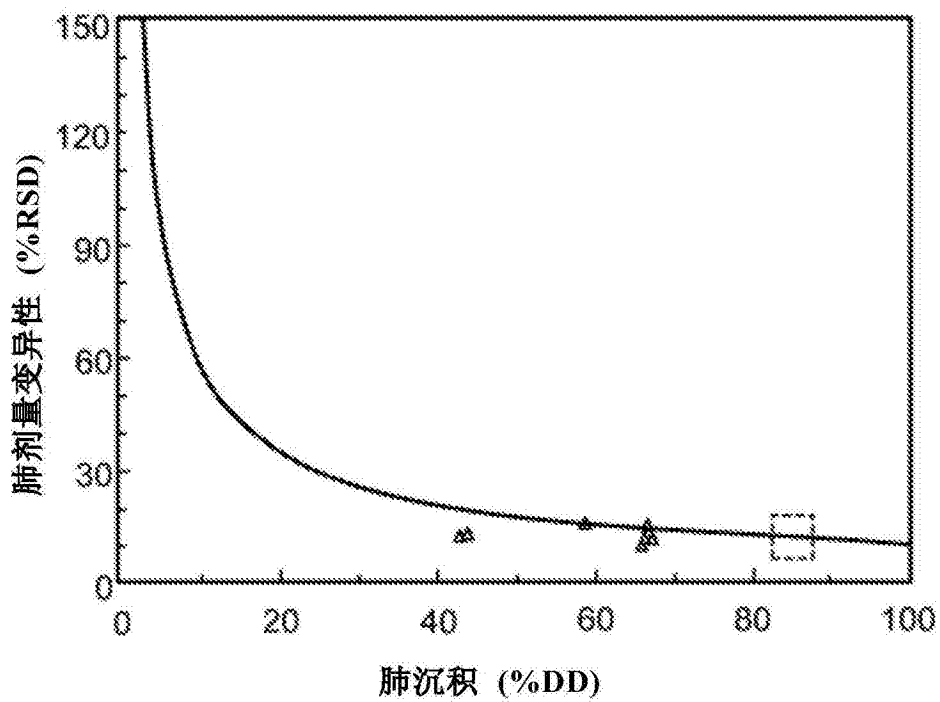


图20