



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103228273 B

(45)授权公告日 2017.04.05

(21)申请号 201180057314.X

(22)申请日 2011.09.29

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103228273 A

(43)申请公布日 2013.07.31

(30)优先权数据
61/387,883 2010.09.29 US
61/481,879 2011.05.03 US
PCT/US2011/049435 2011.08.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.05.29

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2011/053829 2011.09.29

(87)PCT国际申请的公布数据
W02012/044736 EN 2012.04.05

(73)专利权人 普马特里克斯营业公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 M·M·利普 J·C·宋

(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

(51)Int.Cl.
A61K 31/05(2006.01)
A61K 31/4745(2006.01)
A61K 31/5365(2006.01)
A61K 31/56(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)

(56)对比文件
US 20030129141 A1,2003.07.10,说明书第7页 EXAMPLE 1.

WO 03035028 A1,2003.05.01,说明书第19—26页,表格4.

CN 101237853 A,2008.08.06,说明书第8—20页.

WO 2010111680 A2,2010.09.30,权利要求1、4.

审查员 曹寅秋

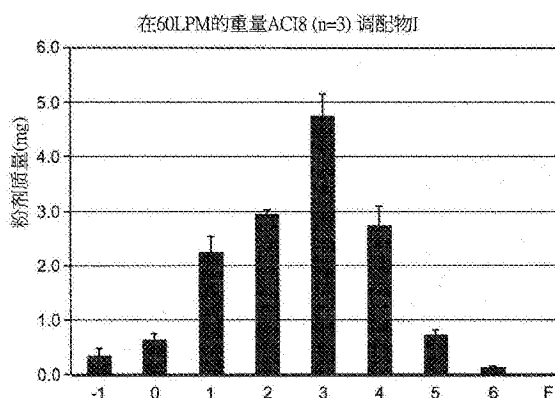
权利要求书1页 说明书68页 附图9页

(54)发明名称

吸入用单价金属阳离子干粉剂

(57)摘要

本发明有关用于将医药活性剂全身输送或输送至呼吸道的可吸入的干粉剂粒子。该干粉剂含有一种或多种单价金属阳离子(诸如Na⁺),而且是小和可分散的。



1. 一种可吸入的干粉剂,其由可吸入的干粒子所组成,所述的可吸入的干粒子由:

a) 61至90重量%的所述干粒子的量的氯化钠,

b) 噻托溴胺,以及

c) 11至40重量%的所述干粒子的量的白氨酸所组成,

且其中所述可吸入的干粒子具有雷射绕射 (RODOS/HELOS系统) 测量时,体积中位数几何直径 (VMGD) 为少于5微米和可分散性比率1帕/4帕为少于1.5,其中所述干粒子具有敲紧密度介于0.45g/cc和1.2g/cc之间,以及其中所述可吸入的干粒子不含有二价金属阳离子盐。

2. 根据权利要求1所述的可吸入的干粉剂,其中所述可吸入的干粉剂具有至少45%的细微粒子部分 (FPF) 少于5.6微米。

3. 根据权利要求1所述的可吸入的干粉剂,其中所述可吸入的干粉剂具有质量中位数空气动力直径 (MMAD) 为5微米或更少。

4. 根据权利要求1所述的可吸入的干粉剂,其中所述粉剂的敲紧密度为大于0.55g/cc。

5. 根据权利要求1所述的可吸入的干粉剂,其中所述可吸入的干粉剂进一步的特征为当以下列条件:利用含总质量20mg的所述可吸入的干粉剂尺寸3囊剂,以30LPM的流动率,在1.2焦耳的总吸入能量,自具有0.036kPa^{1/2}/每分钟公升 (LPM) 的电阻的被动干粉剂吸入器发射时的几何直径 (Dv50) 少于5μm,所述总质量是由所述可吸入的干粉剂组成。

6. 一种以权利要求1所述可吸入的干粉剂制造用于治疗呼吸疾病的药剂的用途。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中所述的呼吸疾病为气喘、气道高反应性、季节性过敏、支气管扩张症、慢性支气管炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病、囊肿性纤维化。

8. 根据权利要求7所述的用途,其中所述的呼吸疾病为慢性支气管炎、肺气肿或慢性阻塞性肺病。

9. 一种以权利要求1所述的可吸入的干粉剂制造用于治疗或预防呼吸疾病的急性恶化的药剂的用途。

吸入用单价金属阳离子干粉剂

[0001] 相关的申请案

[0002] 这申请案主张2010年9月29日申请的美国临时申请案第61/387,883号和2011年5月3日申请的美国临时申请案第61/481,879号的权益,而这些申请案的全部教示内容是以参考的方式并入本文。

背景技术

[0003] 相较于其它输送方式,治疗剂的肺输送可提供许多优点。这些优点包含药物作用的快速开始、患者自投药的便利性、减少药物副作用的可能性、输送的容易度、针的移除等。吸入治疗具有这些优点,故能提供住院患者或门诊患者设定容易使用的药物输送系统。

[0004] 定剂量吸入器(metered dose inhaler,MDI)是用以将治疗剂输送至呼吸道。MDI通常适合投药可在压力下于挥发性液体中调配成固体可吸入的干粒子的治疗剂。打开阀,会以相对高的速率释放悬浮液。接着挥发液体,留下含有治疗剂的干粒子的快速移动的气溶胶。MDI将药物输送至上和中气道方面是可信赖的,但因为MDI典型地在每驱动时仅输送低剂量而有限制。然而,细支气管和肺泡通常为肺疾病诸如气喘和呼吸器官感染的表现位置。

[0005] 液体气溶胶输送为肺药物输送的最古老形式之一。典型地,液体气溶胶是由气体喷射喷雾器而产生,该气体喷射喷雾器以高速率从小孔释放压缩空气,其由于伯努利效应(Bernoulli effect)而在出口区造成低压。参见,例如,美国专利第5,511,726号。该低压是用以待雾化的液体从第二管吸出。当这液体在气流中加速时,裂解成小微滴。这标准喷雾器设计的缺点包含相对大的主要液体气溶胶微滴尺寸(其通常需要将主要微滴冲击至折流板上以产生具有可吸入的尺寸的次要溅出微滴)、缺乏液体气溶胶微滴尺寸均匀性、原料药溶液的明显再循环、以及可吸入的液体气溶胶小微滴在吸入的空气中的低密度。

[0006] 超音喷雾器使用浸入液体贮器以下的平面或凹面的压电盘来共振该液体贮器的表面,形成从其表面脱落气溶胶粒子的液体锥(美国专利申请案第2006/0249144号和美国专利第5,551,416号)。因为在雾化制程中不需要气流,可达成高气溶胶浓度。然而,制造压电组分是相对昂贵的且在雾化悬浮液方面是无效率的,需要将活性药物在低浓度的水或食盐溶液中溶解。较新的液体气溶胶技术涉及使待雾化的液体通过微米尺寸的洞,而产生更小和更均匀的液体可吸入的干粒子。参见,例如,美国专利第6,131,570号;美国专利第5,724,957号;以及美国专利第6,098,620号。这技术的缺点包含相对昂贵的压电和细微网格组分、以及残留盐类和固体悬浮液会弄脏洞。

[0007] 干粉剂吸入已历史上地仰赖于乳糖掺合,以允许足够小以致可被吸入但本身不足以可分散的粒子的用剂(dosing)。这制程已知是无效率的,而且对于某些药物是行不通的。例如,由于典型为大和巨大的乳糖载体的存在,整体干粉剂中的药物承载量低。许多团队已试着通过发展可吸入和可分散的干粉剂吸入器(DPI)调配物(因此不需要乳糖掺合),以改善这些缺点。吸入治疗用干粉剂调配物在Sutton等人的美国专利第5,993,805号;Platz等人的美国专利第6,921,652号;Robinson等人的W00000176;Tarara等人的W09916419;Bot等

人的W00000215;Hanes等人的美国专利第5,855,913号;以及Edwards等人的美国专利第6,136,295和5,874,064号中描述。

[0008] 干粉剂吸入输送的广大范围临床施用已受限于产生具有适当粒子尺寸、粒子密度以及可分散性的干粉剂、保持干粉剂以干燥状态储藏、以及发展将可吸入的干粒子有效地分散成能在空气中吸入的便利手持装置的困难度。此外,吸入输送用干粉剂的粒子尺寸是固有地受限于更小可吸入的干粒子更难以在空气中分散的事实。干粉剂调配物在提供不方便的液体剂量形式和推进剂驱动的调配物所没有的优点,同时易于聚集和具低流动性(其显著地减少以干粉剂为主的吸入治疗的可分散性和效率)。例如,业经知道粒子间的凡德瓦 (Van der Waals) 交互作用和毛细缩合效果促进干粒子的聚集。Hickey, A. 等人, "Factors Influencing the Dispersion of Dry Powders as Aerosols", Pharmaceutical Technology, August, 1994。

[0009] 粒子聚集或凝聚的倾向是随着粒子尺寸的减少而增加。为了使具有更小尺寸的粒子去聚集,需要相对较大的分散液能量。这可描述为吸入的流动率依赖性,因为凝聚的粒子的分散程度为吸入流动率的函数。这对临床医师和患者的意义为患者接受的剂量取决于其吸气流动率而改变。

[0010] 这技艺如何处理高分散液能量的需求的一个实例为要求患者以高吸气流动率在被动干粉剂吸入器 (DPI) 上吸入。在Anderson等人, European Respiratory Journal, 1997, Nov; 10 (11): 2465-73中,将微米化氯化钠输送至患者,以造成支气管激发。患者被要求在 DPI 上强烈地呼吸,以接受支气管激发的剂量。需要在标准 DPI 上大于或等于 50 LPM 和在高电阻 DPI 上大于 28 LPM 的流动率,两者皆制造更高的分散液能量。

[0011] 要求患者以高流动率吸气并非总是可能或可预测的,这是由于,例如,患者的疾病状态或身体状态。稍早地,将活性剂以相对恒定的剂量(其横跨多个流动率)输送至呼吸道的问题是通过以下列各者解决:i)添加大载体粒子(例如,典型为具有超过 40 μm 的平均粒子尺寸),诸如乳糖,ii)制造大和多孔(例如,敲紧密度为少于 0.4 g/cc)的粒子,或iii)使用施用明显力量以分散粉剂的活性干粉剂装置。第一种方法在不同的吸气流动率仍有明显可变性。第二种方法需要大体积的粉剂以输送相对大剂量的粉剂。第三种方法需要购买昂贵的吸入器,其亦可造成技术失败。

[0012] 为了克服粒子间的黏着力,美国专利第7,182,961号中的Batycky等人教导制造所谓"空气动力光可吸入的粒子",其具有使用雷射绕射仪器诸如HELOS(由Sympatec, Princeton, N.J. 制造)测得的体积中位数几何直径 (VMGD) 为大于 5 微米 (μm) 的和敲紧密度为少于 0.4 g/cc 的。参见Batycky等人,第4栏第21至45行和第7栏第42至65行。

[0013] 类似Batycky等人,美国专利第7,807,200号中的Lipp等人教导制造拥有敲紧密度少于 0.4 g/cc 的"空气动力光可吸入的粒子"。参见Lipp等人,第4栏,第65行至第5栏,第47行,其中教导使用对肺而言是内在的羧酸酯部分(例如,柠檬酸、柠檬酸钠)、多价盐(例如,二价盐)以及磷酸酯(例如,磷酸酯)。由于存在三种组分以及粒子的多孔性本质(其是由少于 0.4 g/cc 的敲紧密度所示),以高承载量的活性剂制备Lipp等人中的调配物会是困难的。

[0014] 另一种改善平均粒子尺寸少于 10 μm 的可吸入的粒子的可分散性的方法涉及添加水溶性多肽或添加适合赋形剂(包含氨基酸赋形剂,诸如白氨酸),其添加量为总组成物的 50% 至 99.9 重量%。参见El jamal 等人的美国专利第6,582,729号第4栏第12至19行和第5栏

第55行至第6栏第31行。然而,这方法减少可使用固定量的粉剂而输送的活性剂的量。因此,需要增加量的干粉剂以达成所欲治疗结果,例如,可要求多次吸入及/或频繁的投药。又其它方法涉及使用装置,该等装置施用机械性力量,诸如来自压缩气体的压力,至小粒子以破坏投药过程中或紧接投药前的粒子间黏着力。参见,例如,Lewis等人的美国专利第7,601,336号、Dickinson等人的美国专利第6,737,044号、Ashurst等人的美国专利第6,546,928号或Johnston等人的美国专利申请案第20090208582号。

[0015] 各以上方法共享的进一步限定条件为制造的气溶胶典型地包含大量的惰性载体、溶剂、乳化剂、推进剂以及其它非药物材料。通常,需要大量的非药物材料以有效形成够小足以用于肺泡的输送的可吸入的干粒子(例如,少于5微米,较佳为少于3微米)。然而,这些非药物材料量亦作为减少可经输送的活性药物物质的纯度和量。因此,这些方法实质上维持不能准确地导入大活性药物剂量至患者而进行全身输送。

[0016] 因此,对形成高度分散的小粒子尺寸气溶胶仍有需求。此外,对制造包括更大量药物和较少量非药物材料的气溶胶的方法有需求。最终,对允许患者以一次或两次小体积呼吸而快速地投药单位剂量的方法有需求。

发明内容

[0017] 本发明有关含有一种或多种单价金属阳离子(诸如 Na^+)的可吸入的干粒子,以及含有可吸入的粒子的干粉剂。特别地,本发明的态样有关含有可吸入的干粒子的可吸入的干粉剂,该干粒子包括至少约3重量%的该干粒子的量的单价金属阳离子盐;如雷射绕射(RODOS/HELOS系统)测量时,该可吸入的干粒子具有体积中位数几何直径(VMGD)为约10微米或更少和可分散性比率(1/4帕)为少于约2。本发明不包含由10%白氨酸和90%NaCl所组成或由60%白氨酸和40%NaCl所组成的可吸入的干粒子;以及含有3%或更多重量的该干粒子的量的二价金属阳离子的可吸入的干粒子。较佳地,该可吸入的干粒子具有体积中位数几何直径(VMGD)为约5.0微米或更少的。

[0018] 如在HELOS/RODOS雷射绕射系统上的1帕和4帕分散液设定测量时,可吸入的干粉剂可具有可分散性比率(1/4帕)少于约1.5。可吸入的干粉剂可具有少于5.6微米的细微粒子部分(FPF)为至少45%及/或少于3.4微米的细微粒子部分(FPF)为至少30%,及/或少于5.0微米的细微粒子部分(FPF)为至少45%。可吸入的干粉剂可具有质量中位数空气动力直径(MMAD)为约5微米或更少。

[0019] 存在于可吸入的干粒子的单价金属阳离子盐可在25℃和1帕具有水中溶解度 $\geq 0.5\text{g/L}$ 或水中溶解度 $\geq 400\text{g/L}$ 。于某些具体例,单价金属盐是选自由钠盐、钾盐、锂盐以及其组合所组成群组。较佳的盐包含氯化钠、乳酸钠、柠檬酸钠、硫酸钠或其组合。其它较佳的盐包含氯化钾、柠檬酸钾以及其组合。

[0020] 可吸入的干粉剂可进一步包括至少一种医药上可接受的赋形剂。赋形剂可以任何所欲的量存在。于某些具体例,赋形剂选自由白氨酸、麦芽糊精、甘露醇以及其组合所组成群组。

[0021] 可吸入的干粉剂可具有敲紧密度大于 0.4g/cc 、大于 0.5g/cc 或大于 0.6g/cc 。

[0022] 若期望,可吸入的干粉剂可包括医药活性剂。医药活性剂可为可吸入的干粒子的组分,或可与可吸入的干粒子掺合。于某些具体例,医药活性剂为抗生素、LABA、LAMA、皮质

类固醇或其任何组合。于其它具体例,医药活性剂为巨分子。例如,巨分子可为细胞介素、趋化激素、生长因子、荷尔蒙或抗体。

[0023] 本发明的态样亦有关治疗呼吸疾病的方法,包括对有需要的患者的呼吸道投药有效量的本文中所述的可吸入的干粉剂。

[0024] 本发明的态样亦有关治疗或预防呼吸疾病的急性恶化的方法,包括对有需要的患者的呼吸道投药有效量的本文中所述的可吸入的干粉剂。

[0025] 本发明的态样亦有关治疗或预防呼吸道的传染性疾病的方法,包括对有需要的患者的呼吸道投药有效量的本文中所述的可吸入的干粉剂。

[0026] 本发明的态样亦有关本文中所述用于治疗和本文中所述用于治疗或预防疾病的干粉剂。

[0027] 本文中所述者为含有一种或多种单价金属阳离子(诸如 Na^+ 或 K^+)的可吸入的干粒子和含有可吸入的粒子的干粉剂。特别地,本发明的态样有关含有可吸入的干粒子的可吸入的干粉剂,该干粒子包括至少约3重量%的该干粒子的量的单价金属阳离子盐。可吸入的干粒子和可吸入的干粉剂可进一步含有医药活性剂(例如,治疗及/或预防剂)。例如,将一种或多种活性剂与一种或多种单价盐和视需要地一种或多种赋形剂共调配(例如,共喷雾干燥、共冷冻干燥、经由超临界液体为主的技术加工等),以制造可吸入的干粒子。于其它实施例,可吸入的干粉剂是由含有一种或多种单价金属阳离子的可吸入的干粒子所组成,而且可用作载体粒子以输送一种或多种医药活性剂(例如,作为可吸入的干粒子和一种或多种医药活性剂的掺合物)。在进一步的实施例,将一种或多种活性剂与一种或多种单价盐共调配,以制造可吸入的干粒子。这些共调配可吸入的干粒子(包括第一、第二活性剂等)可直接使用,或可用作载体粒子,以输送一种或多种另外的活性剂(第二、第三、第四活性剂等)。另外的活性剂可为,例如,微米化形式。一种或多种另外的活性剂可为在干粒子中共调配的相同活性剂、不同活性剂或其组合。

[0028] 适合的活性剂包含,但不限制于,有助于慢性维持囊性纤维变性(CF)的黏液活化或黏液分解剂、界面活性剂、抗生素、抗病毒剂、抗组织胺、咳嗽抑制剂、支气管扩张剂、抗炎剂、类固醇、疫苗、佐剂、祛痰剂、巨分子或治疗剂。较佳活性剂包含,但不限制,LABA(例如,福莫特罗(formoterol)、沙美特罗(salmeterol))、短效 β 促效剂(例如,沙丁胺醇(albuterol))、皮质类固醇(例如,氟替卡松(fluticasone))、LAMA(例如,噻托溴胺(tiotropium))、抗生素(例如,左氧氟杀星(levofloxacin)、泰百霉素(tobramycin))、抗体(例如,治疗抗体)、荷尔蒙(例如,胰岛素)、细胞介素、趋化激素、生长因子及其组合。当期望将干粉剂用于CF治疗时,较佳另外的活性剂为短效 β 促效剂(例如,沙丁胺醇)、抗生素(例如,左氧氟杀星)、重组人类脱氧核糖核酸酶I(例如,脱氧核糖酶 α ,亦已知为DNase)、钠信道阻断剂(例如,阿米洛利(amiloride))及其组合。

[0029] 本发明的可吸入的干粒子通常为小且可分散的,而且可用以将医药活性剂投药至肺(包含深肺)以在肺中进行局部作用及/或通过肺吸收以进行全身作用。可吸入的干粒子可亦为大且可分散的。

[0030] 于某些具体例,本文中所述可吸入的干粉剂干粒子是小且高度分散的,而且具有使能它们在被吸入时输送至呼吸道(包含上气道和深肺)的其它性质,诸如高度分散性、流动独立性及/或最小化的口咽沉积。据此,本文中所述干粉剂和干粒子适合将医药活性剂输

送至上气道或深肺,以得局部或全身活性。

[0031] 除了本身为小且可分散外,可吸入的干粒子通常为单价金属阳离子(例如, Na^+ 或 K^+)稠密及/或医药活性剂稠密。例如,干粒子可含有高百分率的单价金属阳离子盐(亦即,稠密的单价金属阳离子盐)及/或含有每摩尔的盐分解以释放两摩尔或更多摩尔的单价金属阳离子的单价金属阳离子盐。或者,或此外,干粒子可含有高百分率的一种或多种医药活性剂。据此,于某些态样,本发明的可吸入的干粒子可为单价金属阳离子盐(例如,钠盐或钾盐)及/或活性剂稠密,而且为小且可分散的。

[0032] 于其它态样,可吸入的干粒子为质量稠密(例如,具有敲紧密度或外膜质量密度大于约0.4g/cc,或至少约0.45g/cc或更大,约0.5g/cc或更大,约0.55g/cc或更大,约0.6g/cc或更大,约0.7g/cc或更大或约0.8g/cc或更大)、小且可分散的。

[0033] 可吸入的干粒子通常是小的,例如,它们拥有几何直径(VMGD)少于约10微米,在0.5微米和10微米之间,在1微米和7微米之间或在1微米和5微米之间。视需要地,干粉剂的MMAD可少于10微米,少于5微米,在0.5和10微米之间,更佳为在1和5微米之间,更佳为在1和3微米之间或在3和5微米之间。粒子视需要地具有敲紧密度或外膜质量密度大于0.4g/cc,大于0.45g/cc,大于0.55g/cc,在0.45g/cc和1.2g/cc之间,或在0.55g/cc和1.0g/cc之间。它们通常亦为可分散的。

[0034] 可吸入的干粒子亦可为大的,例如,它们可拥有VMGD为在10微米和30微米之间,或在10微米和20微米之间。视需要地,干粉剂的MMAD可为在0.5和10微米之间,更佳为在1和5微米之间。粒子视需要地具有敲紧密度或外膜质量密度在0.01g/cc和0.4g/cc之间,或在0.05g/cc和0.25g/cc之间。它们通常亦为可分散的。

[0035] 含有小且可在空气中分散的粒子及较佳为稠密(例如,稠密的单价金属阳离子及/或医药活性剂)的可吸入的干粉剂背离传统智能。众所周知,粒子有随着粒子尺寸减少而增加聚集或凝聚的倾向。参见,例如,Hickey, A. 等人, "Factors Influencing the Dispersion of Dry Powders as Aerosols", Pharmaceutical Technology, August, 1994。

[0036] 本文中所述的可吸入的干粉剂和干粒子是小、可分散以及稠密的(例如,稠密的单价金属阳离子(例如,含有钠的盐(类))、活性剂)及/或质量稠密),提供投药及/或治疗用途的优点。例如,当个体吸入小体积的干粉剂时,可输送所欲的治疗上有效剂量的活性剂。据此,相较于传统干粉剂(诸如含有乳糖载体粒子的粉剂),将需要投药更小量的粉剂,以输送所欲剂量的医药活性剂。例如,所欲剂量可与来自囊剂型或水泡型吸入器的一种或两种吸入输送。

[0037] 于某些具体例,本文中提供含有可吸入粒子的可吸入干粉剂,该粒子是小的且可在空气中分散(但并无需在个体吸入之上的另外能量来源)。因此,可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子可用以将活性剂输送至呼吸道,但不用在粒子或粉剂中包含大量的非活性组分(例如,赋形剂,诸如乳糖载体粒子),或通过在投药期间或紧接投药之前使用施用机械性力量来破坏聚集或凝聚的粒子的装置。例如,如被动干粉剂吸入器的装置可用以输送由本文中所述一种或多种单价阳离子盐和一种或多种活性剂所组成干粉剂。于某些具体例,可吸入干粉剂和可吸入干粒子在粒子或粉剂中不包含任何赋形剂(例如,白氨酸)。

[0038] 于某些具体例,本文中提供含有一种或多种二价金属阳离子盐(诸如含有镁或钙的盐)的可吸入的干粒子,其中该二价金属阳离子是以少于3%重量的量存在。

[0039] 于一个态样,可吸入的粒子不仅小且高度分散,而且可含有大量的活性剂,例如,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%或更多,95重量%或更多或97重量%或更多的该干粒子。当可吸入的干粉剂或粒子中包含赋形剂时,可包括约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%或更少的该赋形剂。

附图说明

[0040] 图1A至1E为阐释当八阶段Andersen阶段式冲击器 (ACI) 测量时,本发明的例示性干粉剂的空气动力粒子尺寸分布的图。该等图表示所有五种干粉剂皆具有可吸入的尺寸。

[0041] 图2A和2B为阐释以单价阳离子为主的FP/SX (丙酸氟替卡松/羟萘甲酸沙美特罗) 干粉剂调配物于减少过敏性鼻炎的白蛋白 (OVA) 小鼠模式中的总细胞 (图2A) 和嗜伊红白血球细胞 (图2B) 计数的效力的图。该等图表示喷雾干燥后的药物 (FP/SX) 维持有效的发炎治疗。

[0042] 图3A至3C为阐释以单价阳离子为主的FP/SX干粉剂调配物于减少过敏性鼻炎的白蛋白小鼠模式中的总细胞 (图3A) 和嗜伊红白血球细胞 (图3B) 计数和气道过度反应 (图3C) 的效力的图。该等图表示喷雾干燥后的药物 (FP/SX) 维持有效的发炎和气道过度反应的治疗两者。

[0043] 图4为阐释以单价阳离子为主的FP/SX干粉剂调配物于减少过敏性鼻炎的白蛋白小鼠模式中的气道过度反应的效力的图。该等图表示喷雾干燥后的药物 (FP/SX) 维持有效的气道过度反应的治疗。

[0044] 图5为阐释以单价阳离子为主的托溴铵 (TioB) 干粉剂调配物于减少过敏性鼻炎的白蛋白小鼠模式中的气道过度反应的效力的图。该等图表示喷雾干燥后的药物 (TioB) 维持有效的气道过度反应的治疗。

[0045] 图6A至6C为阐释以单价阳离子为主的FP/SX干粉剂调配物于减少过敏性鼻炎的尘螨 (HDM) 小鼠模式中的总细胞 (图6A) 和嗜伊红白血球细胞 (图6B) 计数和气道过度反应 (图6C) 的效力的图。该等图表示喷雾干燥后的药物 (FP/SX) 维持有效的发炎和气道过度反应的治疗两者。

[0046] 图7为阐释以单价阳离子为主的环丙杀星 (ciprofloxacin) 干粉剂调配物 (调配物 IV) 于体内治疗小鼠模式的细菌性肺炎的效力的图。该图表示喷雾干燥后的环丙杀星有抗绿脓杆菌 (*P.aeruginosa*) 的活性。

[0047] 图8和9为阐释分别以8%和5%的承载量,用单价阳离子为主的胰岛素干粉剂调配物减少小鼠中的血糖浓度的效力的图。

[0048] 图10A和10B为阐释免疫球蛋白G (IgG) 的单价阳离子-粉剂调配物将IgG输送至小鼠的肺和血清两者的能力的图。这些图表示蛋白质和单价阳离子盐的喷雾干燥的调配物将大蛋白质输送至肺是可行的。

具体实施方式

[0049] 本发明有关含有一种或多种单价金属阳离子(诸如 Na^+)的可吸入的干粒子和含有可吸入的粒子的干粉剂。该干粒子可进一步含有医药活性剂,或可用作载体粒子以输送医药活性剂。本发明的可吸入的干粒子通常为小且可分散的,而且可用以将医药活性剂投药至肺(包含深肺),以在肺中进行局部作用或通过肺吸收而进行全身作用。

[0050] 除了为小且可分散之外,可吸入的干粒子通常是单价金属阳离子(例如, Na^+)稠密及/或医药活性剂稠密。含有小粒子且可在空气中分散及较佳为稠密(例如,单价金属阳离子及/或医药活性剂稠密)的可吸入的干粉剂背离传统智能。众所周知,粒子有随着粒子尺寸减少而增加聚集或凝聚的倾向。参见,例如,Hickey,A.等人,"Factors Influencing the Disperion of Dry Powder as Aerosols",Medicine Technology,August,1994。

[0051] 本文中提供含有小且可在空气中分散的可吸入粒子的可吸入干粉剂,并无需要在个体的吸入之上的另外能量来源。因此,可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子可用以将活性剂输送至呼吸道,但粒子或粉剂中无包含大量的非活性组分(例如,赋形剂,诸如乳糖载体粒子),或通过在投药的期间或紧接投药之前使用施用机械性力量破坏粒子的聚集或凝聚的装置。

[0052] 本发明可吸入的干粉剂和可吸入的粒子可有稠密的单价金属阳离子(例如,含有钠的盐(类))及/或活性剂)。因此,于一个态样,可吸入的粒子不仅小且高度分散的,但可含有大量单价金属阳离子及/或医药活性剂。据此,相较于传统干粉剂(诸如含有乳糖载体粒子的粉剂),将需要投药更小量的粉剂,以输送所欲剂量的医药活性剂。例如,所欲的剂量可与来自囊剂型或水泡型吸入器的一次或两次吸入输送。

[0053] 本文中所述可吸入的干粉剂和干粒子是小的且高度分散的,而且具有使能它们在吸入时输送至呼吸道(包含上气道和深肺)的其它性质,诸如高度分散性、流动独立性以及最小化的口咽沉积。据此,本文中描述的干粉剂和干粒子适合将医药活性剂输送至上气道或深肺,以得局部或全身活性。

[0054] 定义

[0055] 本文中使用的术语“干粉剂”意指含有能在吸入装置分散且后续被个体吸入的细微分散的可吸入的干粒子的组成物。此干粉剂可含有高达25%,高达约20%,或高达约15%的水或其它溶剂,或实质上不含水或其它溶剂,或无水。

[0056] 本文中使用的术语“干粒子”意指可含有高达约25%,高达约20%,或高达约15%水或其它溶剂,或实质上不含水或其它溶剂,或无水的可吸入的粒子。

[0057] 本文中使用的术语“可吸入的”意指适合通过吸入而输送至个体的呼吸道(例如,肺输送)的干粒子或干粉剂。可吸入的干粉剂或干粒子具有质量中位数空气动力直径(MMAD)为少于约10微米,较佳为约5微米或更少。

[0058] 本文中使用的描述可吸入的干粒子的术语“小”意指具有体积中位数几何直径(VMGD)为约10微米或更少,较佳为约5微米或更少的粒子。VMGD亦可称为体积中位数直径(VMD)、 x_{50} 或 Dv_{50} 。

[0059] 如本文中使用的,术语可吸入的干粒子的“投药(administration)”或“投药(administering)”意指将可吸入的干粒子导入个体的呼吸道。

[0060] 如本文中使用的,术语“呼吸道”包含上呼吸器官道(例如,鼻道、鼻腔、喉道以及咽)、呼吸道(例如,喉、气管、支气管以及细支气管)以及肺(例如,呼吸器官细支气管、肺泡管、肺

泡囊以及肺泡)。

[0061] 术语“可分散性”为技艺中描述将干粉剂或干粒子弄散入可吸入气溶胶的特征的术语。干粉剂或干粒子的可分散性在本文中表达为在1帕分散液(亦即,调节剂)压力测量的体积中位数几何直径(VMGD)除以在4帕分散液(亦即,调节剂)压力测量的VMGD的商数,HELOS/RODOS在0.5帕测量的VMGD除以在4帕所测量的VMGD的商数,HELOS/RODOS在0.2帕测量的VMGD除以在2帕所测量的VMGD的商数,或HELOS/RODOS在0.2帕测量的VMGD除以在4帕测量的VMGD的商数。这些商数在本文中分别意指“1帕/4帕”、“0.5帕/4帕”、“0.2帕/2帕”以及“0.2帕/4帕”,而且可分散性与低商数相关。例如,1帕/4帕意指HELOS或其它雷射绕射系统在约1帕测量的发射自RODOS干粉剂分散器(或相等技术)的孔的可吸入的干粒子或粉剂的VMGD除以HELOS/RODOS在4帕测量的相同可吸入的干粒子或粉剂的VMGD。因此,高度分散的干粉剂或干粒子将具有接近1.0的1帕/4帕或0.5帕/4帕比率。高度分散的粉剂具有低的凝聚、聚集或共同结块趋势及/或,若它们发射自吸入器且被个体吸入时凝聚、聚集或共同结块,则容易地分散或去凝聚。可分散性亦可通过将发射自吸入器的尺寸测量为流动率函数而评估。VMGD亦可称为体积中位数直径(VMD)、 x_{50} 或 Dv_{50} 。

[0062] 本文中使用的术语“FPF(<5.6)”、“FPF(<5.6微米)”以及“少于5.6微米的细微粒子部分”意指具有空气动力直径少于5.6微米的干粒子样本的部分。例如,FPF(<5.6)可通过将阶段一和两阶段折迭的Andersen阶段式冲击器(ACI)采集过滤器上沉积的可吸入干粒子的质量除以秤重入囊剂以输送至仪器的可吸入干粒子的质量而测定。这参数亦可辨识为“FPF_TD(<5.6)”,其中TD表示总剂量。相似的测量可使用八阶段ACI进行。在标准60L/分钟流动率,八阶段ACI截断点是不同的,但FPF_TD(<5.6)可自八阶段完整数据组外推。八阶段ACI结果亦可通过USP方法,其使用ACI中采集的剂量(而非以囊剂中者)的来测定FPF而计算。

[0063] 本文中使用的术语“FPF(<5.0)”、“FPF<5 μ m”、“FPF(<5.0微米)”以及“少于5.0微米的细微粒子部分”意指具有空气动力直径少于5.0微米的可吸入的干粒子的质量的部分。例如,FPF(<5.0)可通过使用标准60L/分钟流动率的八阶段ACI且从八阶段完整的数据组外推而测定。这参数亦可辨识为“FPF_TD(<5.0)”,其中TD表示总剂量。当与诸如由Malvern Spraytec, Malvern Mastersizer或Sympatec HELOS粒子筛分机给出的几何尺寸分布共享时,“FPF(<5.0)”意指具有几何直径少于5.0微米的可吸入的干粒子的质量的部分。

[0064] 本文中使用的术语“FPD(<4.4)”、“FPD<4.4 μ m”、“FPD(<4.4微米)”以及“少于4.4微米的细微粒子剂量”意指具有空气动力直径少于4.4微米的可吸入的干粉剂粒子的质量。例如,FPD<4.4 μ m可通过使用标准60L/分钟流动率的八阶段ACI且总计在过滤器上的质量沉积而测定,而且驱动入ACI中的单一剂量粉剂可在阶段6、5、4、3以及2测定。

[0065] 本文中使用的术语“FPF(<3.4)”、“FPF(<3.4微米)”以及“少于3.4微米的细微粒子部分”意指具有空气动力直径少于3.4微米的可吸入的干粒子的质量的部分。例如,FPF(<3.4)可通过将在两阶段折迭ACI的采集过滤器上沉积的可吸入的干粒子的质量除以秤重入囊剂以输送至仪器的可吸入的干粒子的总质量而测定。这参数亦可辨识为“FPF_TD(<3.4)”,其中TD表示总剂量。相似的测量可用八阶段ACI来进行。八阶段ACI结果亦可通过USP方法,其使用ACI中采集的剂量(而非以囊剂中者)来测定FPF而计算。

[0066] 本文中使用的术语“FPF(<5.0)”、“FPF(<5.0微米)”以及“少于5.0微米的细微粒子部分”,意指具有空气动力直径少于5.0微米的可吸入的干粒子的质量的部分。例如,FPF(<

5.0) 可通过使用标准60L/分钟流动率的八阶段ACI且从八阶段完整的数据组外推而测定。这参数亦可辨识为“FPF_{TD} (<5.0)”,其中TD表示总剂量。

[0067] 如本文中使用的,术语“发射的剂量”或“ED”意指在烧制或分散事件之后,自适合的吸入器装置输送药物调配物的征兆。更具体地,至于干粉剂调配物,ED为从单位剂量包装呼出且离开吸入器装置的吹嘴的粉剂百分率的测量。ED定义为吸入器装置输送的剂量与公称剂量(亦即,烧制之前,置于适合吸入器装置中的每单位剂量的粉剂质量)的比率。ED为经实验测量的参数,而且可使用USP601节的Aerosols, Metered-Dose Inhalers and Dry Powder Inhalers, Delivered-Dose Uniformity, Sampling the Delivered Dose fom Dry Powder Inhalers, 美国药典委员会, Rockville, MD, 13th Revision, 222-225, 2007. 这方法利用体外装置设定仿真患者用剂。

[0068] 本文中使用的术语“囊剂发射的粉剂质量”或“CEPM”,意指吸入策略之间自囊剂或剂量单元容器发射的干粉剂调配物的量。CEPM是重力地测得,典型地通过在吸入策略之前或之后称重囊剂以测定移除的粉剂调配物的质量。CEPM可表达为以毫米计的移除的粉剂质量,或吸入策略之前囊剂中的最初填充的粉剂质量的百分率。

[0069] 本文中使用的术语“有效量”,意指需要达成所欲的治疗或预防效果的活性剂的量,诸如,足以减少致病菌(例如,细菌、病毒)负担、减少症状(例如,发烧、咳嗽、打喷嚏、鼻涕液、拉肚子等)、减少感染的发生、减少病毒的复制、或改善或预防呼吸器官功能(例如,以1秒FEV_i中的改善的用力呼气量及/或1秒FEV_i中的用力呼气量为用力肺活量FEV_i/FVC的比例、减少支气管收缩)的恶化、制造医药活性剂的有效血清浓度、增加纤毛清除、减少总发炎细胞计数、或调节发炎细胞计数的侧面图。特别用途的实际有效量可根据特别的干粉剂或干粒子、投药模式、年龄、体重、个体的总体健康以及被治疗的症状或情况的严重性而改变。基于这些其它考虑,待投药的适合量的干粉剂和干粒子和特定患者的剂量预定表可由具有通常知识的临床医师决定。

[0070] 本文中使用的术语“医药上可接受的赋形剂”表示赋形剂可被带入肺中,而对肺无明显有害的毒药学的效果。美国食品药品监督管理局通常将此赋形剂视为安全(GRAS)。

[0071] 本文中所有关于盐(例如,含有钠的盐)的参考数据包含该等盐的无水形式和所有水合形式。

[0072] 所有重量百分率以干基准给出。

[0073] 干粉剂和干粒子

[0074] 本发明的态样有关含有一种或多种单价金属阳离子盐,较佳一种或多种钠盐及/或钾盐的可吸入的干粉剂和干粒子。

[0075] 化学组成物

[0076] 一个态样中,本发明的可吸入的干粒子含有一种或多种单价金属阳离子盐,诸如钠盐、钾盐及/或锂盐,但不含有医药活性剂。这些种类的可吸入的干粒子可用作载体粒子以将医药活性剂输送至呼吸道(例如,肺),以进行局部或全身输送。例如,这种种类的可吸入的干粒子可与医药活性剂,例如微米化粉剂的形式,掺合以制造本发明的干粉剂。

[0077] 于其它态样,本发明的可吸入的干粒子含有一种或多种单价金属阳离子盐,诸如,钠盐及/或钾盐,以及进一步含有医药活性剂。这些种类的可吸入的干粒子可经制备,例如,通过喷雾干燥含有本文中所述单价金属阳离子盐、医药活性剂以及视需要地赋形剂的原

料。这种类的干粒子可用以将医药活性剂输送至呼吸道(例如,肺),以进行局部或全身输送。

[0078] 在进一步态样,可吸入的干粒子含有一种或多种单价金属阳离子盐和一种或多种活性剂。这些干粒子可另外地通过例如掺合而与一种或多种活性剂组合,以形成可吸入的干粉剂。

[0079] 本发明排除由10%白氨酸和90%NaCl;60%白氨酸和40%NaCl所组成的可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子。本发明亦排除含有3%或更多的量的二价金属阳离子(例如,盐的形式)或含有5%或更多的量的二价金属阳离子盐的可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子。在某些具体例,可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子不包含氯化钠。在某些具体例,可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子不包含柠檬酸钠或柠檬酸。在某些具体例,可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子不包含磷酸钾。在某些具体例,可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子不包含磷酸钾。在某些具体例,可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子不包含磷酸酯作为赋形剂。一些磷酸酯的实例包含二棕榈酸基磷脂酰胆碱(DPPC)和1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DSPC)。在某些具体例,可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子不包含界面活性剂作为活性剂。一些界面活性剂的实例包含磷酸酯诸如二棕榈酸基磷脂酰胆碱(DPPC)和1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DSPC)。在某些具体例,可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子不包含乳糖作为赋形剂。在某些具体例,可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子不包含白氨酸作为赋形剂。在某些具体例,可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子不包含甘露醇作为赋形剂。在某些具体例,可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子不包含二价盐。二价盐的实例包含钙盐和镁盐。

[0080] 较佳单价金属盐(例如,钠盐、钾盐)具有一个,或较佳为两个或更多个以下特征:(i)可加工成可吸入的干粉剂,(ii)干粉剂形式拥有足够物理化学安定性,以促进在条件范围内可分散且物理上安定(包含暴露于上升的湿度时)的粉剂的制造,(iii)沉积于肺中时进行快速溶解,例如,单价金属盐的阳离子的一半质量可以少于30分钟、少于15分钟、少于5分钟、少于2分钟、少于1分钟或少于30秒溶解,以及(iv)不拥有可造成差的容忍度或有害的事件的性质,诸如,溶液的明显放热或吸热的热(ΔH),例如,低于约-10千卡/摩尔或大于约10千卡/摩尔的 ΔH 。反而是较佳的 ΔH 为在约-9千卡/摩尔和约9千卡/摩尔之间,在约-8千卡/摩尔和约8千卡/摩尔之间,在约-7千卡/摩尔和约7千卡/摩尔之间,在约-6千卡/摩尔和约6千卡/摩尔之间,在约-5千卡/摩尔和约5千卡/摩尔之间,在约-4千卡/摩尔和约4千卡/摩尔之间,在约-3千卡/摩尔和约3千卡/摩尔之间,在约-2千卡/摩尔和约2千卡/摩尔之间,在约-1千卡/摩尔和约1千卡/摩尔之间,或约0千卡/摩尔。

[0081] 适合的钠、钾以及锂盐可具有所欲的溶解度特征。通常,高度或适度地可溶性钠和钾盐为较佳。例如,可吸入的干粒子和干粉剂中包含的钠和钾盐可于室温(20至30℃)和1帕具有溶解度为至少约0.4g/L、至少约0.85g/L、至少约0.90g/L、至少约0.95g/L、至少约1.0g/L、至少约2.0g/L、至少约5.0g/L、至少约6.0g/L、至少约10.0g/L、至少约20g/L、至少约50g/L、至少约90g/L、至少约120g/L、至少约500g/L、至少约700g/L或至少约1000g/L于蒸馏水。较佳地,钠和钾盐具有溶解度大于约0.90g/L、大于约2.0g/L或大于约90g/L。或者,可吸入的干粒子和干粉剂中包含的钠和钾盐可于室温(20至30℃)和1帕具有溶解度为在至少约0.4g/L至约200g/L之间,在约1.0g/L至约120g/L之间,以及在5.0g/L至约50g/L之间于蒸馏水。

[0082] 可存在于本发明的可吸入的干粒子的适合钠盐包含,例如,氯化钠、柠檬酸钠、硫酸钠、乳酸钠、醋酸钠、重碳酸钠、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。于较佳态样,干粉剂和干粒子包含氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、硫酸钠或这些盐的任何组合。于其它较佳态样,干粉剂和干粒子包含乳酸钠、硫酸钠或这些盐的任何组合。于其它态样,干粉剂和干粒子包含醋酸钠、碳酸钠、葡萄糖酸钠或任何这些盐的组合。

[0083] 适合的钾盐包含,例如,氯化钾、柠檬酸钾、溴化钾、碘化钾、重碳酸钾、亚硝酸钾、过硫酸钾、亚硫酸钾、磷酸钾、亚硫酸氢钾、磷酸钾、醋酸钠、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、己二烯酸钾、丁二酸钾、酒石酸钾钠及其任何组合。例如,干粉剂和干粒子包含氯化钾、柠檬酸钾、磷酸钾、硫酸钾、或这些盐的任何组合。在较佳态样,干粉剂和干粒子包含氯化钾及/或柠檬酸钾。

[0084] 适合的锂盐包含,例如,氯化锂、溴化锂、碳酸锂、亚硝酸锂、硫酸锂、醋酸锂、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、琥珀酸锂或其组合。

[0085] 本发明的干粉剂和粒子可在组成物中含有高百分率的钠盐及/或钾盐,而且可为钠阳离子(Na^+)及/或钾阳离子(K^+)稠密。干粒子可含有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%或更多、35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、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%或更多的钠盐或钾盐。

[0086] 或者或此外,本发明的可吸入的干粒子可含有单价金属阳离子盐(例如,钠盐或钾盐),其提供至少约3重量%的该可吸入的干粒子的量的单价阳离子(例如, Na^+ 或 K^+)。例如,本发明的可吸入的干粒子可包含钠盐或钾盐,其提供至少约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%的量的该可吸入的干粒子的 Na^+ 或 K^+ 。

[0087] 于某些具体例,干粒子是小的且可分散的,而且较佳具有稠密的单价金属阳离子(例如,钠、钾)、稠密的单价金属阳离子盐(例如,含有至少约30%或至少约40%(w/w)的单价金属阳离子盐)及/或活性剂稠密。于本发明之进一步态样,干粒子是小的且可分散的,而且有稠密的质量(例如,敲紧密度、外膜质量密度)。于这最后态样,粒子可具有稠密的单价金属阳离子盐(例如,钠、钾)或可在调配物中具有低承载量的金属阳离子盐。

[0088] 若期望,本发明的可吸入的干粒子含有钠盐及/或钾盐除外之一种或多种其它盐,诸如,元素镁、钙、铝、硅、钪、钛、钒、铬、钴、镍、铜、锰、锌、锡、银等的一种或多种非毒性盐。

[0089] 可存在于本文中所述可吸入的干粒子的适合镁盐包含,例如,氟化镁、氯化镁、溴化镁、碘化镁、磷酸镁、硫酸镁、亚硫酸镁、碳酸镁、氧化镁、亚硝酸镁、硼酸镁、醋酸镁、柠檬酸镁、葡萄糖酸镁、马来酸镁、丁二酸镁、苹果酸镁、牛磺酸镁、乳清酸镁、鸟苷酸镁、镁萘、乙酰丙酮镁、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。于较佳态样,该干粉剂或干粒子包含硫酸镁、乳酸镁、氯化镁、柠檬酸镁以及碳酸镁。较佳的镁盐为硫酸镁和乳酸镁。

[0090] 可存在于本文中所述可吸入的干粒子的适合钙盐包含,例如,氯化钙、硫酸钙、乳酸钙、柠檬酸钙、碳酸钙、醋酸钙、磷酸钙、海藻酸钙、硬脂酸钙、山梨酸钙、葡萄糖酸钙等。于某些较佳态样,本发明的干粉剂或干粒子不含有磷酸钙、柠檬酸钙及/或氯化钙。

[0091] 当本发明之可吸入的干粒子含有二价金属阳离子盐(诸如,钙盐或镁盐)和单价阳离子盐时,二价阳离子(作为一种或多种盐的组分)是以少于5重量%的该干粒子、少于3重量%的该干粒子、在0.01重量%至约2.9重量%之间的该干粒子或在0.1%至2.9重量%之间的该干粒子的量存在。

[0092] 本发明之可吸入的干粒子可含有一种或多种总量为约1重量%至约20重量%的该可吸入的干粒子、约21重量%至约60重量%的该可吸入的干粒子或约61重量%至约100重量%的该可吸入的干粒子的单价金属阳离子盐(例如,钠盐及/或钾盐)。例如,本发明之可吸入的干粒子可包含一种或多种总量为约1重量%和约5重量%之间、约5重量%和约25重量%、约重量5%和约15重量%、约21重量%和约50重量%、约21重量%和约40重量%、约30重量%和约40%、约30重量%和约50重量%、约61重量%和约99重量%、约61重量%和约90重量%、约70重量%和约100重量%、约70重量%和约99%或约80重量%和约99重量%的该可吸入的干粒子的单价金属阳离子盐(例如,钠盐及/或钾盐)。

[0093] 若期望,本文中所述可吸入的干粒子可包含生理上或医药上可接受的赋形剂。例如,医药上可接受的赋形剂包含技艺中已知作为有益于吸入治疗的赋形剂的任何标准碳水化合物、糖醇以及胺基酸,其是单独或任何所欲的组合存在。这些赋形剂通常为相对地自由流动的颗粒,与水接触时不会变厚或聚合,以及当作为分散的粉剂而被吸入时是毒物学上无害的,以及不会明显地与活性剂以不利地影响所欲生理作用的方式进行交互作用。在这方面有用的碳水化合物赋形剂包含单糖和多糖。代表性单糖包含碳水化合物赋形剂诸如葡萄糖(无水和单水合物;亦意指葡萄糖和葡萄糖单水合物)、半乳糖、甘露醇、D-甘露糖、山梨糖等。代表性二糖包含乳糖、麦芽糖、蔗糖、海藻糖等。代表性三糖包含棉子糖等。若期望,可使用其它碳水化合物赋形剂,包含麦芽糊精和环糊精,诸如2-羟丙基- β -环糊精。代表性糖醇包含甘露醇、山梨醇等。

[0094] 适合的胺基酸赋形剂包含任何在标准医药加工技术下形成粉剂的天然胺基酸,而且包含非极性(疏水性)胺基酸和极性(无电荷、带正电荷以及带负电荷)胺基酸,此等胺基酸为医药等级且通常被美国食品药品监督管理局视为安全(GRAS)。代表性非极性胺基酸的实例包含丙氨酸、异氨酸、白氨酸、甲硫氨酸、苯基丙氨酸、脯氨酸、色氨酸以及缬氨酸。代表性极性、无电荷胺基酸的实例包含半胱氨酸、甘氨酸、缬氨酸、丝氨酸、羟丁氨酸以及酪氨酸。代表性极性、带正电荷胺基酸的实例包含精氨酸、组氨酸以及离氨酸。代表性带负电荷胺基酸的实例包含天冬氨酸和谷氨酸。这些胺基酸可为D或L光学异构物形式,或这两种形式的混合物。这些胺基酸通常可自提供医药等级产品的商业来源,诸如the Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, Wis.或Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo.购得。

[0095] 较佳的胺基酸赋形剂(诸如疏水性胺基酸白氨酸)为D或L光学形式或这两种形式的混合物,而且可以约99重量%或更少的该可吸入的干粒子的量存在于本发明的干粒子中。例如,本发明的可吸入的干粒子可含有约0.1重量%至约10重量%、5重量%至约30重量%、约10重量%至约20重量%、约5重量%至约20重量%、约11重量%至约50重量%、约15重量%至约50重

量%、约20重量%至约50重量%、约30重量%至约50重量%、约11重量%至约40重量%、约11重量%至约30重量%、约11重量%至约20重量%、约20重量%至约40重量%、约51重量%至约99重量%、约60重量%至约99重量%、约70重量%至约99重量%、约80重量%至约99重量%、约51重量%至约90重量%、约51重量%至约80重量%、约51重量%至约70重量%、约60重量%至约90重量%、约70重量%至约90重量%、约45重量%或更少重量、约40重量%或更少、约35重量%或更少、约30重量%或更少重量、约25重量%或更少、约20重量%或更少、约18重量%或更少重量、约16重量%或更少重量、约15重量%或更少重量、约14重量%或更少重量、约13重量%或更少重量、约12重量%或更少重量、约11重量%或更少、约10重量%或更少、约9重量%或更少、约8重量%或更少、约7重量%或更少、约6重量%或更少、约5重量%或更少、约4重量%或更少、约3重量%或更少、约2重量%或更少或约1重量%或更少的量的氨基酸白氨酸。

[0096] 较佳的碳水化合物赋形剂(诸如麦芽糊精和甘露醇)可以99%或更少重量的该可吸入的干粒子的量存在于本发明的干粒子。例如,本发明的可吸入的干粒子可含有约0.1重量%至约10重量%、5重量%至约30重量%、约10重量%至约20重量%、约5重量%至约20重量%、约11重量%至约50重量%、约15重量%至约50重量%、约20重量%至约50重量%、约30重量%至约50重量%、约11重量%至约40重量%、约11重量%至约30重量%、约11重量%至约20重量%、约20重量%至约40重量%、约51重量%至约99重量%、约60重量%至约99重量%、约70重量%至约99重量%、约80重量%至约99重量%、约51重量%至约90重量%、约51重量%至约80重量%、约51重量%至约70重量%、约60重量%至约90重量%、约70重量%至约90重量%、约45重量%或更少、约40重量%或更少、约35重量%或更少、约30重量%或更少、约25重量%或更少、约20重量%或更少、约18重量%或更少、约16%或更少重量、约15重量%或更少、约14重量%或更少、约13重量%或更少、约12重量%或更少、约11重量%或更少、约10重量%或更少、约9重量%或更少、约8重量%或更少、约7重量%或更少、约6重量%或更少、约5重量%或更少、约4重量%或更少、约3重量%或更少、约2重量%或更少、或约1重量%或更少的量的麦芽糊精。

[0097] 于某些较佳态样,干粒子含有选自由白氨酸、麦芽糊精、甘露醇以及其任何组合所组成的赋形剂。于特别的具体例,该赋形剂为白氨酸、麦芽糊精或甘露醇。

[0098] 本发明的态样包含含有可吸入的干粒子的可吸入的干粉剂,该干粒子具有一种或多种与粉剂形式(例如,微米化)的医药活性剂掺合的单价金属阳离子盐(诸如,钠盐及/或钾盐)(但不含有医药活性剂)。这些粒子可用作载体粒子。可吸入的干粉剂可包含任何所欲的医药活性剂,诸如本文中所述任何医药活性剂。

[0099] 本发明的态样包含可吸入的干粒子,该干粒子含有一种或多种单价金属阳离子盐(诸如,钠盐及/或钾盐),而且进一步含有医药活性剂(诸如本文中所述任何医药活性剂)于共调配物中。

[0100] 用于可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子的适合的医药活性剂包含有助于慢性维持囊性纤维变性(CF)的黏液活化或黏液分解剂、界面活性剂、抗生素、抗病毒剂、抗组织胺、咳嗽抑制剂、支气管扩张剂、抗炎剂、类固醇、疫苗、佐剂、祛痰剂、巨分子或治疗剂。

[0101] 较佳的活性剂包含,但不限制于,LABA(例如,福莫特罗(formoterol)、沙美特罗)、短效 β 促效剂(例如,沙丁胺醇)、皮质类固醇(例如,氟替卡松)、LAMA(例如,托溴铵)、抗生素(例如,左氧氟沙星、泰百霉素)、抗体(例如,治疗抗体)、荷尔蒙(例如,胰岛素)、趋化激素、细胞介素、生长因子以及其组合。当干粉剂为CF治疗所欲者,较佳的另外的活性剂为短效 β

促效剂(例如,沙丁胺醇)、抗生素(例如,左氧氟沙星)、重组的人类脱氧核糖核酸酶I(例如,脱氧核糖酶 α ,亦已知为DNase)、钠信道阻断剂(例如,阿米洛利)以及其组合。于某些具体例,医药活性剂可如所欲与本文中所述可吸入的干粒子掺合,或可共调配(例如,喷雾干燥)。

[0102] 于某些具体例,可吸入的干粒子和可吸入的干粉剂可含有破坏及/或分散生物薄膜的剂。适合的促进破坏及/或分散生物薄膜的剂实例包含专一性氨基酸立体异构物,例如,D-白氨酸、D-甲硫氨酸、D-酪氨酸、D-色氨酸等。(Kolodkin-Gal, I., D. Romero等人"D-amino acids trigger biofilm disassembly." *Science* 328 (5978):627-629.)。例如,本文中所述含有白氨酸的干粉剂中的所有或部分的白氨酸可为D-白氨酸。

[0103] 适合的黏液活化或黏液分解剂的实例包含MUC5AC和MUC5B黏液素、DNase、N-乙酰基半胱氨酸(NAC)、半胱氨酸、那西史塔林、脱氧核糖酶 α 、凝溶胶、肝素、硫酸肝素、P2Y2促效剂(例如,UTP、INS365)、奈多罗米钠、高张食盐水以及甘露醇。

[0104] 适合的表面活性剂包含L- α -磷脂酰胆碱二软脂羟基("DPPC")、双磷脂酰甘油(DPPG)、1,2-二软脂羟基-sn-甘油-3-磷-L-丝氨酸(DPPS)、1,2-二软脂羟基-sn-甘油-3-磷酰胆碱(DSPC)、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酰乙醇胺(DSPE)、1-软脂羟基-2-油酰磷脂胆碱(POPC)、脂肪醇、聚环氧乙烷-9-月桂基醚、表面活性脂肪酸类、三油酸山梨坦(Span85)、甘胺胆酸盐、表面活性肽、泊洛沙姆(poloxamer)、山梨糖醇酐脂肪酸酯、泰洛沙泊(tyloxapol)、磷脂、及烷基化糖。

[0105] 若期望,可吸入的干粒子和可吸入的干粉剂可含有抗生素。抗生素可适用于治疗任何所欲细菌性感染。含有抗生素的可吸入的干粒子和可吸入的干粉剂的可用于减少患者内或从患者至患者的感染传播。例如,用于治疗细菌性肺炎或VAT的可吸入的干粒子和可吸入的干粉剂可进一步包括抗生素,例如巨内酯(macrolide)(例如,阿奇霉素(azithromycin)、克拉霉素(clarithromycin)及红霉素(erythromycin))、四环素类抗生素(tetracycline)(例如,四环霉素(doxycycline)、老虎霉素(tigecycline))、氟化奎林酮类(fluoroquinolone)(例如,吉米沙星(gemifloxacin)、左氧氟沙星、环丙沙星及莫西沙星(mocifloxacin))、头芽孢菌素抗生素(cephalosporin)(例如,头孢曲松(ceftriaxone)、头孢噻肟酸(defotaxime)、头孢噻甲羧肟(ceftazidime)、头孢吡肟(cefepime))、盘尼西林(penicillin)(例如,阿莫西林(amoxicillin)、含有克拉维酸钾(clavulanate)的阿莫西林、视需要含有 β -内酰胺酶抑制剂(例如,舒巴坦(sulbactam)、他佐巴坦(tazobactam)及(clavulanic acid))的青霉素(ampicillin)、必达霉素(piperacillin)及替卡西林(ticarcillin)的阿莫西林),例如,青霉素-舒巴坦、必达霉素-他佐巴坦及含有克拉维酸钾的替卡西林、氨基糖苷(例如,胺丁卡霉素(amikacin)、阿贝卡星(arbekacin)、见大霉素(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)、泰百霉素及安痢霉素(apramycin))、青霉烯(penem)或类抗生素(carbapenem)(例如,多利培南(doripenem)、厄他培南(ertapenem)、亚胺培南(imipenem)及美罗培南(meropenem))、卡巴青霉素(monobactam)(例如,胺曲南(aztreonam))、恶唑烷酮(oxazolidinone)(例如,奈唑胺(linezolid))、万古霉素(vancomycin)、糖肽(glycopeptide)抗生素(例如,万古霉素衍生物抗生素(telavancin))、结核-分枝杆菌抗生素等。

[0106] 若期望,可吸入的干粒子和可吸入的干粉剂可含有分枝杆菌感染的治疗剂,诸如结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)。适合用于治疗分枝杆菌(例如结核分枝杆菌)的药剂包括:胺基糖苷(例如,卷曲霉素(capreomycin)、卡那霉素、链霉素)、氟化奎林酮类(例如,环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星(moxifloxacin))、异烟肼(isoizanid)及异烟肼类似物(例如,乙硫异烟胺(ethionamide))、胺基水杨酸盐、环丝胺酸、二芳基喹啉、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、丙硫异烟胺、福霉素(rifampin)等。

[0107] 若期望,可吸入的干粒子和可吸入的干粉剂可含有适合的抗病毒剂,例如:奥司他韦(oseltamivir)、扎那米韦(zanamavir)金刚胺或金刚乙胺(rimantadine)、利巴韦林(ribavirin)、丙氧鸟苷(gancyclovir)、缙更昔洛韦(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)、及阿塞克楼佛(acyclovir)。可吸入的干粒子和可吸入的干粉剂可含有适合抗流感病毒剂,诸如扎那米韦、奥司他韦、金刚胺、或金刚乙胺。

[0108] 适合的抗组织胺包含可利汀(clemastine)、氮卓斯汀(asalastine)、罗拉他定(loratadine)、非索非那定(fexofenadine)等。

[0109] 适合的咳嗽抑止剂包含苯佐那酯(benzonatate)、苯丙哌林(benproperine)、氯丁替诺(clobutinal)、苯海拉明(diphenhydramine)、右旋美索芬(dextromethorphan)、双甲乙基萘磺酸(dibunate)、非决酯(fedrilate)、海罂粟碱(glaucine)、奥索拉明(oxalamine)、二乙哌啶二酮(piperidione)、类罂粟碱(opioids)例如可待因(codine)等。

[0110] 适合的支气管扩张剂包含短效 β_2 促效剂、长效 β_2 促效剂(LABA)、长效毒蕈碱促效剂(LAMA)、LABA及LAMA的组合、甲黄嘌呤(methylxanthines)、短效抗胆碱剂(亦可指短效抗胆碱性)、长效支气管扩张剂等。

[0111] 适合的短效 β_2 促效剂包含阿布帖醇、肾上腺素、吡布特罗(pirbuterol)、左氧阿布帖醇(levosalbuterol)、二羟苯基异丙胺基乙醇(metaproteronol)、吡布特罗(maxair)等。

[0112] 阿布帖醇硫酸盐调配物(亦称为沙丁胺醇(salbutamol))的实例包含Inspiryl(药品名)(AstraZeneca Plc)、沙丁胺醇SANDOZ(Sanofi-Aventis)、Asmasal肺部输药(药品名)(Vectura Group PLC.)、Ventolin®(药品名)(GlaxoSmithKline Plc)、沙丁胺醇GLAND(GlaxoSmithKline Plc)、Airomir®(药品名)(Teva Pharmaceutical Industries Ltd.)、ProAir HFA(药品名)(Teva Pharmaceutical Industries Ltd.)、Salamol(药品名)(Teva Pharmaceutical Industries Ltd.)、Ipramol(药品名)(Teva Pharmaceutical Industries Ltd)、阿布帖醇硫酸盐TEVA(Teva Pharmaceutical Industries Ltd)等。肾上腺素的实例包含Epinephrine Mist KING(药品名)(King Pharmaceuticals, Inc.)等。吡布特罗作为吡布特罗醋酸盐的实例包含Maxair®(药品名)(Teva Pharmaceutical Industries Ltd.)等。左氧阿布帖醇的实例包含Xopenex®(药品名)(Sepracor)等。异丙喘宁(metaproteronol)的实例调配物异丙喘宁硫酸盐包含Alupent®(药品名)(Boehringer Ingelheim GmbH)等。

[0113] 适合的LABA包括沙美特罗(salmeterol)、福莫特罗(formoterol)及异构物(例如,福莫特罗(arformoterol))、双氯醇胺(clenbuterol)、妥洛特-加龙省罗(tulobuterol)、维

兰特罗 (vilanterol) (Revolair™)、茛达特罗 (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) 等。

[0114] 沙美特罗调配物的实例包含沙美特罗昔萘酸盐的 **Serevent**® (药品名) (GlaxoSmithKline Plc)、沙美特罗的 **Inspir** (药品名) (Laboratorios Almirall,S.A.)、**Advair**®HFA (药品名) (GlaxoSmithKline PLC)、**Advair Diskus**® (药品名) (GlaxoSmithKline PLC、Theravance Inc)、**Plusvent** (药品名) (Laboratorios Almirall,S.A.)、**VR315** (Novartis、Vectura Group PLC) 等。福莫特罗及异构物的实例 (如,阿福莫特罗) 包含 **Foster** (药品名) (Chiesi Farmaceutici S.p.A)、**Atimos** (药品名) (Chiesi Farmaceutici S.p.A、Nycomed Internaional Management)、**Flutiform**® (药品名) (Abbott Laboratories、SkyePharma PLC)、**MFF258** (Novartis AG)、福莫特罗肺部输药 (Vectura Group PLC)、福莫特罗HFA (SkyePharma PLC)、**Oxis**® (药品名) (Astrazeneca PLC)、**Oxis pMDI** (药品名) (Astrazeneca)、**Foradil**®干粉吸入器 (药品名) (Novartis、Schering-Plough Corp、Merck)、**Foradil**®Certihaler (药品名) (Novartis、SkyePharma PLC)、**Symbicort**® (药品名) (AstraZeneca)、**VR632** (Novartis AG、Sandoz International GmbH)、**MFF258** (Merck&Co Inc、Novartis AG)、**Alvesco**®组合药 (药品名) (Nycomed International Management GmbH、Sanofi-Aventis、Sepracor Inc)、糖酸莫米它松 (Mometasone furoate) (Schering-Plough Corp) 等。双氯醇胺的实例包含 **Ventipulmin**® (药品名) (Boehringer Ingelheim) 等。妥洛特-加龙省罗的实例包含妥洛特-加龙省罗贴剂 (Hokunalin Tape) (Abbott Japan Co.,Ltd.,Maruho Co.,Ltd.) 等。维兰特罗的实例包含 **Revolair**™ (药品名) (GlaxoSmithKline PLC)、**GSK64244** (GlaxoSmithKline PLC) 等。茛达特罗的实例包含 **QAB149** (Novartis AG、SkyePharma PLC)、**QMF149** (Merck&Co Inc) 等。卡莫特罗 (carmoterol) 的实例包含 **CHF4226** (Chiese Farmaceutici S.p.A.,Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)、**CHF5188** (Chiesi Farmaceutici S.p.A) 等。异丙基肾上腺素硫酸盐的实例包含 **Aludrin** (药品名) (Boehringer Ingelheim GmbH) 等。的实例丙卡特罗 (procaterol) 包含 **美普清** (Meptin) 肺部输药 (Vectura Group PLC) 等。班布特罗 (bambuterol) 的实例包含 **Bamtec** (药品名) (AstraZeneca PLC) 等。米维特罗 (milveterol) 的实例包含 **GSK159797C** (GlaxoSmithKline PLC)、**TD3327** (Theravance Inc) 等。奥达特罗 (olodaterol) 的实例包含 **BI1744CL** (Boehringer Ingelheim GmbH) 等。

[0115] LAMA的实例包含噻托溴胺 (tiotropium) (**Spiriva**)、氯化曲司胺 (trospium chloride)、葡萄糖吡咯、阿地溴胺 (aclidinium)、异丙托溴胺 (ipratropium) 等。

[0116] 噻托溴胺调配物的实例包含 **Spiriva**® (药品名) (Boehringer-Ingleheim、Pfizer) 等。葡萄糖吡咯的实例包含 **Robinul**® (药品名) (Wyeth-Ayerst)、**Robinul**®Forte (药品名) (Wyeth-Ayerst)、**NVA237** (Novartis) 等。阿地溴胺的实例包含 **Eklira**® (药品名) (Forest Labaoratories、Almirall) 等。

[0117] LABA与LAMA的组合物的实例包含茛达特罗和葡萄糖吡咯、福莫特罗和葡萄糖吡咯、茛达特罗和噻托溴胺、奥达特罗和噻托溴胺、维兰特罗和含有LAMA等。福莫特罗与葡萄糖吡咯的组合物的实例包含 **PT003** (Pearl Therapeutics) 等。奥达特罗与噻托溴胺的组合

物的实例包含BI1744与Spirva (Boehringer Ingelheim) 等。维兰特罗与LAMA的组合物的实例包含GSK573719与GSK642444 (GlaxoSmithKline PLC) 等。

[0118] 茚达特罗与葡萄糖吡咯的组合物的实例包含QVA149A (Novartis) 等。

[0119] 甲黄嘌呤的实例包含胺非林 (aminophylline)、麻黄素 (ephedrine)、茶叶碱 (theophylline)、胆茶碱 (oxtriphylline) 等。

[0120] 胺非林调配物的实例包含胺非林BOEHRINGER (Boehringer Ingelheim GmbH) 等。麻黄素的实例包含 **Bronkaid**[®] (药品名) (Bayer AG)、Broncholate (药品名) (Sanofi-Aventis)、**Primatene**[®] (药品名) (Wyeth)、**Tedral SA**[®] (药品名)、Marax (药品名) (Pfizer Inc) 等。茶叶碱的实例包含Euphyllin (药品名) (Nycomed International Management GmbH)、Theo-dur (药品名) (Pfizer Inc、Teva Pharmaceutical Industries Ltd) 等。胆茶碱的实例包含Choledyl SA (药品名) (Pfizer Inc) 等。

[0121] 短效抗副交感神经剂的实例包含异丙托溴胺 (ipratropium bromide)、及氧托溴胺 (oxitropium bromide)。

[0122] 异丙托溴胺调配物的实例包含 **Atrovent**[®]/Apovent/Inpratropio (药品名) (Boehringer Ingelheim GmbH)、Ipramol (药品名) (Teva Pharmaceutical Industries Ltd) 等。氧托溴胺的实例包含Oxivent (药品名) (Boehringer Ingelheim GmbH) 等。

[0123] 适合的抗炎剂包含白三烯 (leukotriene) 抑制剂、磷酸二酯酶4 (PDE4) 抑制剂、其它抗炎剂等。

[0124] 适合的白三烯抑制剂包含孟鲁司特 (montelukast) (半胱氨酸白三烯抑制剂)、马鲁司特 (masilukast)、那氟斯特 (zafirleukast) (白三烯D4及E4受体抑制剂)、普鲁司特 (pranlukast)、齐留通 (zileuton) (5-脂氧酶抑制剂) 等。

[0125] 孟鲁司特 (半胱氨酸白三烯抑制剂) 包含 **Singulair**[®] (药品名) (Merck&Co Inc)、乐雷塔定 (Loratadine)、孟鲁司特钠 SCHERING (Schering-Plough Corp)、MK0476C (Merck&Co Inc) 等。马鲁司特的实例包含MCC847 (AstraZeneca PLC) 等。那氟斯特白三烯D4及E4受体抑制剂的实例包含 **Accolate**[®] (药品名) (AstraZeneca PLC) 等。普鲁司特的实例包含Azlaire (药品名) (Schering-Plough Corp)。齐留通 (5-L0) 的实例包含 **Zyflo**[®] (药品名) (Abbott Laboratories)、**ZyfloCR**[®] (药品名) (Abbott Laboratories、SkyePharma PLC)、Zileuton ABBOTT LABS (药品名) (Abbott Laboratories) 等。适合的PDE4抑制剂包含西洛司特 (cilomilast)、罗氟司特 (roflumilast)、奥米司特 (oglemilast)、妥非司特 (tofigimilast) 等。

[0126] 西洛司特调配物的实例包含Ariflo (药品名) (GlaxoSmithKline PLC) 等。罗氟司特的实例包含 **Daxas**[®] (药品名) (Nycomed International Management GmbH、Pfizer Inc)、APTA2217 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation) 等。奥米司特的实例包含GRC3886 (Forest Laboratories Inc) 等。妥非司特的实例包含Tofimilast PFIZER INC (Pfizer Inc) 等。

[0127] 其它抗炎剂包含奥马佐单抗 (抗IgE免疫球蛋白, Daiichi Sankyo Company, Limited)、Zolair (药品名) (抗IgE免疫球蛋白, Genetech Inc, Novartis AG, Roche Holding Ltd)、Solfa (药品名) (LTD拮抗剂及磷酸二酯酶抑制剂, Takeda Pharmaceutical Company Limited)、IL-13及IL-13受体抑制剂 (如AMG-317、MILR1444A、CAT-354、QAX576、

IMA-638、安芦单抗抗体 (Anrukinzumab)、IMA-026、MK-6105、DOM-0910等)、IL-4及IL-4受体抑制剂(如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)、嗜中性白血球弹性蛋白酶抑制剂(如AZD9668,嗜中性白血球弹性蛋白酶抑制剂,购自AstraZeneca)、GW856553X罗司麦孟德(Losmapimod)(药品名)(P38激酶抑制剂,GlaxoSmithKline PLC)、阿罗茶碱(Arofylline)LAB ALMIRALL(PDE-4抑制剂,Laboratorios Almirall,S.A.)、ABT761(5-L0抑制剂,Abbott Laboratories)、Zyflo[®](药品名)(5-L0抑制剂,Abbott Laboratories)、BT061(抗CD4单株抗体,Boehringer Ingelheim GmbH)、Corus(药品名)(吸入式利度卡因(lidocaine)以降低嗜酸性白血球,Gilead Sciences Inc)、Prograf[®](药品名)(IL-2媒介的T细胞活化抑制剂,Astellas Pharma)、Bimosiamose PFIZER INC(选择宿抑制剂,Pfizer Inc)、R411(α 4 β 1/ α 4 β 7黏合素拮抗剂,Roche Holdings Ltd)、Tilade[®](药品名)(发炎媒介抑制剂,Sanofi-Aventis)、Orenica[®](药品名)(T细胞共促进抑制剂,Bristol-Myers Squibb Company)、Soliris[®](药品名)(抗C5,Alexion Pharmaceuticals Inc)、Entorcen[®](药品名)(Farmacija d.o.o.)、Excellair[®](药品名)(Syk激酶siRNA,ZaBeCor Pharmaceuticals,Baxter International Inc)、KB003(抗GMCSF单株抗体,KaloBios Pharmaceuticals)、克热宁(Cromolyn)钠盐(抑制肥大细胞媒介物释放):克热宁钠BOEHRINGER(Boehringer Ingelheim GmbH)、克热宁钠TEVA(Teva Pharmaceutical Industries Ltd)、Intal(药品名)(Sanofi-Aventis)、BI1744CL(olodaterol(药品名)(2-肾上腺受体拮抗剂)及噻托溴胺、Boehringer Ingelheim GmbH)、NF κ -B抑制剂、CXR2拮抗剂、HLE抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂等。

[0128] 抗发炎剂亦包含抑制/降低发炎分子的细胞信号,所述发炎分子如细胞激素(如,IL-1、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-13、IL-18、IL-25、IFN- α 、IFN- β 、及其它)、CC驱化激素CCL-1至CCL28(其中一些亦已知为,例如,MCP-1、CCL2、RANTES)、CXC驱化激素CXCL1至CXCL17(其中一些亦已知为,例如,IL-8、MIP-2)、生长因子(如,GM-CSF、NGF、SCF、TGF- β 、EGF、VEGF及其它)及/或它们各别的受体。

[0129] 一些上述抗发炎拮抗剂/抑制剂的实例包含ABN912(MCP-1/CCL2,Novartis AG)、AMG761(CCR4,Amgen Inc)、Enbrel[®](药品名)(TNF,Amgen Inc、Wyeth)、人类单株抗体OX40L Genentech(TNF超级家族,Genentech Inc、AstraZeneca PLC)、R4930(药品名)(TNF超级家族,Roche Holding Ltd)、SB683699/Firategrast(VLA4,GlaxoSmithKline PLC)、CNT0148(TNF α ,Centocor,Inc,Johnson&Johnson,Schering-Plough Corp);卡那单抗(IL-1 β ,Novartis);Israpafant MITSUBISHI(药品名)(PAF/IL-5,Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation);IL-4及IL-4受体拮抗剂/抑制剂:AMG317(Amgen Inc)、BAY169996(Bayer AG)、AER-003(Aerovance)、APG-201(Apogenix);IL-5及IL-5受体拮抗剂/抑制剂:MEDI563(AstraZeneca PLC、MedImmune,Inc)、Bosatria[®](药品名)(GlaxoSmithKline PLC)、Cinquil[®](药品名)(Ception Therapeutic)、TMC120B(Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)、Bosatria(GlaxoSmithKline PLC)、Reslizumab SCHERING(Schering-Plough Corp);MEDI528(IL-9,AstraZeneca、MedImmune,Inc);IL-1及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-638Anrukizumab (Wyeth)、MILR1444A/来金珠单抗 (Lebrikizumab) (Genentech)、QAX576 (Novartis)、CNT0-607 (Centocor)、MK-6105 (Merck、CSL)、IL-4及IL-13双重抑制剂：AIR645/ISIS369645 (ISIS Altair)、DOM-0910 (GlaxoSmithKline、Domantis)、Pitrakinra/AER001/Aerovant™ (Aerovance Inc)、AMG-317 (Amgen) 等。

[0130] 适合的类固醇包含类固醇、类固醇与LABA的组合物、类固醇与LAMA的组合物、类固醇、LABA与LAMA的组合物等。

[0131] 适合的类固醇包含亚丁皮质醇 (budesonide)、福替卡松、氟尼缩松 (flunisolide)、特安皮质醇 (triamcinolone)、贝可皮质醇 (beclomethasone)、莫米他松 (mometasone)、环索奈德 (ciclesonide)、地塞米松等。

[0132] 亚丁皮质醇调配物的实例包含用于中和的 Captisol-Enabled® 亚丁皮质醇溶液 (AstraZeneca PLC)、Pulmicort® (药品名) (AstraZeneca PLC)、Pulmicort® Flexhaler (药品名) (AstraZeneca Plc)、Pulmicort® HFA-MDI (药品名) (AstraZeneca PLC)、Pulmicort Respules® (药品名) (AstraZeneca PLC)、英福美 (Inflammid) (Boehringer Ingelheim GmbH)、Pulmicort® HFA-MDI (SkyePharma PLC)、单位剂量亚丁皮质醇ASTRAZENECA (AstraZeneca PLC)、亚丁皮质醇Modulite (药品名) (Chiesi Farmaceutici S.p.A)、CHF5188 (Chiesi Farmaceutici S.p.A)、亚丁皮质醇ABBOTT LABS (Abbott Laboratories)、亚丁皮质醇肺部输药 (Vectura群组PLC)、Miflonide (药品名) (Novartis AG)、Xavin (药品名) (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.)、亚丁皮质醇TEVA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.)、Symbicort® (药品名) (AstraZeneca K.K, AstraZeneca PLC)、VR632 (Novartis AG, Sandoz International GmbH) 等。

[0133] 福替卡松丙酸酯调配物的实例包含Flixotide Evohaler (药品名) (GlaxoSmithKline PLC)、Flixotide Nebules (药品名) (GlaxoSmithKline Plc)、Flovent® (药品名) (GlaxoSmithKline Plc)、Flovent® Diskus (药品名) (GlaxoSmithKline PLC)、Flovent® HFA (药品名) (GlaxoSmithKline PLC)、Flovent® Rotadisk (药品名) (GlaxoSmithKline PLC)、Advair® HFA (药品名) (GlaxoSmithKline PLC, Theravance Inc)、AdvairDiskus® (药品名) (GlaxoSmithKline PLC, Theravance Inc.)、VR315 (Novartis AG, Vectura Group PLC, Sandoz International GmbH) 等。其它福替卡松调配物包含福替卡松的Flusonal (药品名) (Laboratorios Almirall, S.A.)、糖酸福替卡松的GW685698 (GlaxoSmithKline PLC, Theravance Inc.)、Plusvent (药品名) (Laboratorios Almirall, S.A.)、Flutiform® (药品名) (Abbott Laboratories, SkyePharma PLC) 等。

[0134] 氟尼缩松调配物的实例包含Aerobid® (药品名) (Forest Laboratories Inc)、Aerospan® (药品名) (Forest Laboratories Inc) 等。特安皮质醇的实例包含特安皮质醇ABBOTT LABS (Abbott Laboratories)、Azmacort® (药品名) (Abbott Laboratories, Sanofi-Aventis) 等。贝可皮质醇二丙酸酯的实例包含Beclovent (药品名) (GlaxoSmithKline PLC)、QVAR® (药品名) (Johnson&Johnson, Schering-Plough Corp, Teva Pharmaceutucial Industries Ltd)、Asmabec肺部输药 (Vectura Group PLC)、贝可皮

质醇TEVA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd)、Vanceril (药品名) (Schering-Plough Corp)、BDP Modulite (药品名) (Chiesi Farmaceutici S.p.A.)、Clenil (药品名) (Chiesi Farmaceutici S.p.A.)、贝可皮质醇二丙酸酯TEVA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd) 等。莫米他松的实例包含QAB149糖酸莫米它松 (Schering-Plough Corp)、QMF149 (Novartis AG)、富马酸福莫特罗、糖酸莫米它松 (Schering-Plough Corp)、MFF258 (Novartis AG、Merck&Co Inc)、Asmanex[®]Twisthaler (药品名) (Schering-Plough Corp) 等。环索奈德的实例包含Alvesco[®] (药品名) (Nycomed International Management GmbH, Sepracor, Sanofi-Aventis, Tejin Pharma Limited)、Alvesco[®]Combo (药品名) (Nycomed International Management GmbH, Sanofi-Aventis)、Alvesco[®]HFA (药品名) (Nycomed International Management GmbH, Sepracor Inc) 等。地塞米松的实例包含DexPak[®] (药品名) (Merck)、Decadron[®] (药品名) (Merck)、Adrenocot (药品名)、CPC-Cort-D、Decaject-10、Solurex (药品名) 等。其它类固醇包含艾泼诺酯 (Etiprednol diclo醋酸酯) TEVA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd) 等。

[0135] 类固醇与LABA的组合物包含沙美特罗与福替卡松、福莫特罗与亚丁皮质醇、福莫特罗与福替卡松、福莫特罗与莫米它松、茈达特罗与莫米它松等。

[0136] 沙美特罗与福替卡松的实例包含Plusvent (药品名) (Laboratorios Almirall, S.A.)、Advair[®]HFA (药品名) (GlaxoSmithKline PLC)、Advair[®]Diskus (药品名) (GlaxoSmithKline PLV, Theravance Inc)、VR315 (Novartis AG, Vectura Group PLC, Sandoz International GmbH) 等。维兰特罗与福替卡松的实例包含GSK642444与福替卡松等。福莫特罗与亚丁皮质醇的实例包含Symbicort[®] (药品名) (AstraZeneca PLC)、VR632 (Novartis AG, Vectura Group PLC) 等。福莫特罗与福替卡松的实例包含Flutiform[®] (药品名) (Abbott Laboratories, SkyePharma PLC) 等。福莫特罗与莫米它松的实例包含Dulera[®]/MFF258 (Novartis AG、Merck&Co Inc) 等。茈达特罗与莫米它松的实例包含QAB149糖酸莫米它松 (Schering-Plough Corp)、QMF149 (Novartis AG) 等。

[0137] 其它抗气喘分子包含：ARD111421 (VIP促效剂, AstraZeneca PLC)、AVE0547 (抗炎, Sanofi-Aventis)、AVE0675 (TLR促效剂, Pfizer, Sanofi-Aventis)、AVE0950 (Syk抑制剂, Sanofi-Aventis)、AVE5883 (NK1/NK2拮抗剂, Sanofi-Aventis)、AVE8923 (中性蛋白酶β抑制剂, Sanofi-Aventis)、CGS21680 (腺核苷酸A2A受体促效剂, Novartis AG)、ATL844 (A2B受体拮抗剂, Novartis AG)、BAY443428 (中性蛋白酶抑制剂, 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及2受体拮抗剂, Chiesi Farmaceutici S.p.A.)、R1671 (单株抗体, Roche Holding Ltd)、CS003 (神经激酶 (Neurokinin) 受体拮抗剂, Daiichi Sankyo Company, Limited)、DPC168 (CCR拮抗剂, Bristol-Myers Squibb)、E26 (抗IgE抗体, Genentech Inc)、HAE1 (Genentech)、IgE抑制剂AMGEN (Amgen Inc)、AMG853 (CRTH2及D2受体拮抗剂, Amgen)、IPL576092 (LSAID, Sanofi-Aventis)、EPI2010 (反义腺核苷酸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 (白三烯抑制剂, 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 (嗜酸性红血球驱化激素抑制剂,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) ;

[0138] 阿斯特捷利康公司 (AstraZeneca PLC) :AZD1744 (CCR3/组织胺-1受体拮抗剂)、AZD1419 (TLR9促效剂)、肥大细胞抑制剂ASTRAZENECA、AZD3778 (CCR拮抗剂)、DSP3025 (TLR7促效剂)、AZD1981 (CRTh2受体拮抗剂)、AZD5985 (CRTh2拮抗剂)、AZD8075 (CRTh2拮抗剂)、AZD1678、AZD2098、AZD2392、AZD3825AZD8848、AZD9215、ZD2138 (5-LO抑制剂)、AZD3199 (LABA) ;

[0139] 葛兰素史克药厂 (GlaxoSmithKline PLC) :GW328267 (腺核苷酸A2受体促效剂)、GW559090 (α 4黏合素拮抗剂)、GSK679586 (单株抗体)、GSK597901 (肾上腺素的 β 2促效剂)、AM103 (5-LO抑制剂)、GSK256006 (PDE-4抑制剂)、GW842470 (PDE-4抑制剂)、GSK870086 (糖皮质激素促效剂)、GSK159802 (LABA)、GSK256066 (PDE-4抑制剂)、GSK642444 (LABA,肾上腺素的 β 2促效剂)、GSK64244及Revolair (福替卡松/维兰特罗)、GSK799943 (皮质类固醇)、GSK573719 (mAChR拮抗剂)、及GSK573719;

[0140] 辉瑞大药厂 (Pfizer Inc) :PF3526299、PF3893787、PF4191834 (FLAP拮抗剂)、PF610355 (肾上腺素的 β 2促效剂)、CP664511 (α 4 β 1/VCAM-1互联抑制剂)、CP609643 (α 4 β 1/VCAM-1互联抑制剂)、CP690550 (JAK3抑制剂)、SAR21609 (TLR9促效剂)、AVE7279 (Th1转换)、TBC4746 (VLA-4拮抗剂);R343 (IgE受体信号抑制剂)、SEP42960 (腺核苷酸A3拮抗剂) ;

[0141] 赛诺菲-万安特集团 (Sanofi-Aventis) :MLN6095 (CrTh2抑制剂)、SAR137272 (A3拮抗剂)、SAR21609 (TLR9促效剂)、SAR389644 (DP1受体拮抗剂)、SAR398171 (CRTH2拮抗剂)、SSR161421 (腺核苷酸A3受体拮抗剂) ;

[0142] 默克公司 (Merck&Co Inc) :MK0633、MK0633、MK0591 (5-LO抑制剂)、MK886 (白三烯抑制剂)、BIO1211 (VLA-4拮抗剂);诺华制药 (Novartis AG) :QAE397 (长效皮质类固醇)、QAK423、QAN747、QAP642 (CCR3拮抗剂)、QAX935 (TLR9促效剂)、NVA237 (LAMA) 。

[0143] 医药活性剂可亦选自由瞬间受体电位 (TRP) 信道促效剂所组成群组。于某些具体例,TRP促效剂为TRPC、TRPV、TRPM及/或TRPA1子族促效剂。于某些具体例,TRP信道促效剂选自由TRPV2、TRPV3、TRPV4、TRPC6、TRPM6及/或TRPA1促效剂所组成群组。适合的TRP信道促效剂可选自由下列各者所组成群组: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、二硫 (2-丙烯)、丙烯醛 (2-丙烯醛)、二硫龙 (disulfiram) (Antabuse®)、法尼基蛋白邻巯苯甲酸 (FTS)、法尼基蛋白硫酯酸 (FTA)、氯登妥因 (clodantoin) (孢素0,局部抗真菌剂)、(15-d-PGJ2)、5,8,11,14花生四烯酸 (ETYA)、二苯并吡呼、迈菲那密酸、氟比洛芬 (flurbiprofen)、酮洛芬 (ketoprofen)、双氯芬酸 (diclofenac)、引朵美甲辛 (indomethacin)、SC炔烃 (SCA)、戊烯醛、芥子油炔烃 (MOA)、碘乙酸胺、乙酰碘胺炔烃、(2-胺乙基) 硫甲磺酸酯 (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)、形式醛、异氟烷、异维白乳菇醛 (isovelleral)、过氧化氢、URB597、硫代亚硫酸酯、蒜素 (专一性硫代亚硫酸酯)、氟芬那酸、尼氟酸、香茅芹酚、丁香酚、薄荷脑、姜油、1-(2-羟基苯基)、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 4^9 -THC)、大麻二酚 (CBD)、大麻色原烯 (CBC)、大麻萜酚 (CBG)、THC 酸 (THC-A)、CBD 酸 (CBD-A)、化合物 I (AMG5445)、4-甲基-N-[2,2,2-三氯-1-(4-氯苯基磺酰基)乙基]苯甲酰胺、N-[2,2,2-三氯-1-(4-氯苯基磺酰基)乙基]乙酰胺、AMG9090、AMG5445、1-油酰基-2-乙酰基-sn-甘油 (OAG)、碳酸胆碱、二酰基甘油 (DAG)、1,2-二癸酸甘油酯、氟芬那酸酯/氟芬那酸、尼氟酸酯/尼氟酸、贯叶金丝桃素 (hyperforin)、硼酸 2-胺基乙氧基二苯酯 (2-APB)、二苯基硼酸酐 (DPBA)、 Δ -9-四氢大麻酚 (4^9 -THC 或 THC)、大麻醇 (CBN)、2-APB、0-1821、11-羟基-49-四氢大麻醇、纳比隆、CP55940、HU-210、HU-211/地塞米诺 (dexanabinol)、HU-331、HU-308、JWH-015、WIN55、212-2、2-花生酰基甘油 (2-AG)、Arvi1、PEA、AM404、0-1918、JWH-133、因香酚、醋酸因香酚、薄荷脑、丁香酚、二氢香旱芹醇、香旱芹醇、瑞香草脑、香草精、乙基香草精、肉桂醛、硼酸 2-胺基乙氧基二苯酯 (2-APB)、二苯胺 (DPA)、二苯基硼酸酐 (DPBA)、樟脑、(+)-冰片、(-)-异松蒎醇、(-)-葑酮、(-)-反式-松香芹醇、异冰片、(+)-樟脑醌、(-)- α -侧柏酮、氧化 α -蒎烯、1,8-玉树油酚/桉树脑、6-丁基-间甲酚、香旱芹酚、对二甲苯、甲苯酚、异丙酚、蒎蒎烯、(-)-异蒲勒醇、(-)-香旱芹酮、(+)-二氢香旱芹酮、(-)-薄荷酮、(+)-沉香醇、香叶醇、1-异丙基-4-甲基双环[3.1.0]己-4-醇、4aPDD、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、调配物 Ib W0200602909、调配物 IIb W0200602909、调配物 IIc W0200602929、调配物 IId W0200602929、调配物 IIIb W0200602929、调配物 IIIc W0200602929、花生四烯酸 (AA)、12-0-四癸酰基佛波酯-13-醋酸酯 (TPA)/佛波酯 12-十四酸酯 13-醋酸酯 (PMA)、双穿心莲内酯 (BAA)、因香酚、醋酸因香酚、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、二苯并吡呼、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-侧氧基六氢-1H-吡呼-4-基}胺基)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-侧氧基六氢-1H-吡呼-4-基}胺基)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-侧氧基六氢-1H-吡呼-4-基}胺基)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-吡呼-4-基}胺基)羰基]-3-甲基丁基}-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酰胺。

[0144] 适合的祛痰剂包含呱芬那辛 (guaifenesin)、愈创木分磺酸酯 (guaiacolculfonate)、氯化铵、碘化钾、泰洛沙泊、五硫化二锑等。

[0145] 适合的疫苗包含经鼻吸入的流行性感感冒疫苗等。

[0146] 适合的大分子包含蛋白质与大胜肽、多醣与寡糖、及 DNA 与 RNA 核酸分子及其具有治疗、预防或诊断活性的类似物。蛋白可包含生长因子、荷尔蒙、细胞介素 (例如,趋化激素) 以及抗体。如本文中使用的,抗体可包含对于目标蛋白或其片段有专一性的来自任何来源,例如,人类、啮齿类、兔、牛、羊、猪、狗、其它哺乳动物、鸡、其它家禽、水生动物物种等的所有种类的免疫球蛋白 (例如, IgG、IgM、IgA、IgE、IgD 等)、单株和多株抗体、单链抗体 (包含 IgNAR (衍生自鲨鱼的单链抗体))、嵌合体抗体、双功能性/双专一性抗体、人源化抗体、人类抗体以及互补测定区 (CDR)-移植抗体,而且亦包含抗体部分,包含 Fab、Fab'、F(ab')₂、scFv、Fv、骆驼体 (camelbody)、微抗体、奈米体以及小模块免疫医疗 (SMIP)。核酸分子包含 DNA (例如,

编码基因或基因部分)或RNA,包含mRNA、抗正意分子(诸如抗正意RNA)、涉及RNA干扰的RNA分子(RNAi)(诸如微RNA(miRNA)、小干扰RNA(siRNA)以及小发夹RNA(shRNA))、核酶或能抑制转录及/或转译的其它分子。较佳的大分子具有至少800Da、至少3000Da或至少5000Da分子量。

[0147] 于较佳具体例,可吸入的干粉剂或可吸入的干粒子包括治疗抗体。于某些较佳具体例,该抗体为单株抗体。于某些较佳具体例,该抗体为单链抗体、嵌合体抗体、双功能性/双专一性抗体、人源化抗体或其组合。于较佳具体例,该抗体是选自由下列各者所组成群组:单株抗体,例如,阿昔单抗(Abciximab)(ReoPro[®],嵌合体)、阿达木单抗(Adalimumab)(Humira[®],人类)、阿来组单抗(Alemtuzumab)(Campath[®],人源化)、巴利昔单抗(Basiliximab)(Simulect[®],嵌合体)、贝利单抗(Belumumab)(Benlysta[®],人类)、贝伐单抗(Bevacizumab)(Avastin[®],人源化)、贝伦妥单抗-维多汀(Brentuximab vedotin)(Adcetris[®],嵌合体)、卡那单抗(Canakinumab)(Ilaris[®],人类)、西妥昔单抗(Cetuximab)(Erbix[®],嵌合体)、赛妥珠单抗(Certolizumab pegol)(Cimzia[®],人源化)、赛尼哌单抗(Daclizumab)(Zenapax[®],人源化)、地诺单抗(Denosumab)(Prolia[®], Xgeva[®],人类)、艾库组单抗(Eculizumab)(Soliris[®],人源化)、依法珠单抗(Efalizumab)(Raptiva[®],人源化)、吉妥单抗(Gemtuzumab)(Mylotarg[®],人源化)、戈利木单抗(Golimimumab)(Simponi[®],人类)、替伊莫单抗(Ibritumomab tiuxetan)(Zevalin[®],小鼠)、英夫利昔单抗(Infliximab)(Remicade[®],嵌合体)、伊匹单抗(Ipilimumab)(MDX-101)(Yervoy[®],人类)、莫罗单抗(Muromonab)-CD3(Orthoclone OKT3,小鼠)、那他珠单抗(Natalizumab)(Tysabri[®],人源化)、甌发单抗(Ofatumumab)(Arzerra[®],人类)、奥马佐单抗(Omalizumab)(Xolair[®],人源化)、帕利珠单抗(Synagis[®],人源化)、帕尼单抗(Panitumumab)(Vectibix[®],人类)、兰尼单抗(Ranibizumab)(Lucentis[®],人源化)、美罗华单抗(Rituximab)(Rituxan[®], Mabthera[®],嵌合体)、安挺乐(Tocilizumab)(或阿利单抗(Atlizumab))(Actemra[®]和RoActemra[®],人源化)、托西莫单抗(Tositumomab)(Bexxar[®],小鼠)、曲妥珠单抗(Trastuzumab)(Herceptin[®],人源化)以及双专一性抗体,例如,加图索单抗(catumaxomab)(Removab[®],大鼠-小鼠杂合单株抗体)。

[0148] 用在全身性施用的经选择的大分子药物: Ventavis[®](药品名)(Iloprost)、降血钙素、红血球生成素(EPO)、IX因子、颗粒球复制促进因子(G-CSF)、颗粒球巨噬细胞复制促进因子(GM-CSF)、生长因子、胰岛素、干扰素 α 、干扰素 β 、干扰素 γ 、黄体激素相关激素(LHRH)、滤泡促素(FSH)、纤毛神经营养因子、生长因子释放因子(GRF)、类胰岛素生长因子、促胰岛素激素(Insulinotropin)、介白素-1受体拮抗剂、介白素-3、介白素-4、介白素-6、巨噬细胞复制促进因子(M-CSF)、胸腺素 α 1、IIb/III抑制剂、 α -1抗胰蛋白酶、抗RSV抗体、帕利珠单抗抗体、莫维珠单抗抗体、及ALN-RSV、囊肿性纤维化穿膜调节因子(CFTR)基因、脱氧核糖核酸酶(DNase)、肝素、杀菌/渗透增加蛋白(BPI)、抗拒细胞病毒(CMV)抗体、介白素-1受体拮抗剂等。 α 防御素(例如,人类嗜中性球蛋白(HNP):HNP1、2、3以及4;人类防御素5和6(HD5和HD6))、 β -防御素(HBD1、2、3以及4),或 Θ -防御素/环状多肽(retrocyclins)、GLP-1类似物(利拉鲁肽(liraglutide)、艾塞那肽(exenatide)等)、结构域抗生素(dAbs)、醋酸普兰林肽

(Pramlintide acetate) (Symlin)、瘦素类似物、Synagis (帕利珠单抗, MedImmune) 以及顺铂 (cisplatin)。在某些较佳具体例, 可吸入的干粉剂或可吸入的干粒子包括涉及细胞内或细胞间的信息传递的巨分子, 诸如生长因子、细胞介素、趋化激素或荷尔蒙。在较佳具体例, 该可吸入的干粉剂或可吸入的干粒子包括荷尔蒙。在某些较佳具体例, 该荷尔蒙为胰岛素。

[0149] 有助于CF慢性维持的经选择疗法包含抗生素/巨环内酯抗生素、支气管扩张剂、吸入的LABA、及促进气道分泌物清除的药剂。适合的抗生素/巨环内酯抗生素的实例包含泰百霉素、阿奇霉素、环丙沙星、黏菌素 (colistin)、胺曲南等。其它例示的胺曲南为左氧氟杀星。适合的支气管扩张剂的实例包含吸入的短效 β_2 促效剂, 如阿布帖醇等。适合吸入的LABA的实例包含沙美特罗、福莫特罗等。适合的促进气道分泌物清除的药剂的实例包含肺部的酶 (Pulmozyme) (α 链道酶, Genentech)、高张食盐水、DNase、肝素等。有助于预防及/或治疗CF的经选择疗法包含VX-770 (Vertex Pharmaceuticals) 及阿米洛利。

[0150] 有助于特发性肺部纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis) 的治疗包含美替木单抗 (Metelimumab) (CAT-192) (TGF-1, 单抗抑制剂, Genzyme)、AerovantTM (AER001, pitrakinra) (IL-13、IL-4蛋白质双重拮抗剂, Aerovance)、AerodermTM (PEG化的Aerovant, Aerovance)、微RNA、RNAi等。

[0151] 在较佳的实例中, 可吸入的干粉剂或可吸入的干粒子包括抗生素, 例如巨内酯 (例如, 阿奇霉素、克拉霉素及红霉素)、四环素类抗生素 (例如, 四环霉素、老虎霉素)、氟化奎林酮类 (例如, 吉米沙星、左氧氟沙星、环丙沙星及莫西沙星)、头芽孢菌素抗生素 (例如, 头孢曲松、头孢噻肟酸、头孢噻甲羧肟、头孢吡肟)、盘尼西林 (例如, 阿莫西林、含有克拉维酸钾的阿莫西林、视需要含有 β -内酰胺酶抑制剂 (例如, 舒巴坦、他佐巴坦及) 的青霉素、必达霉素及替卡西林的阿莫西林), 例如, 青霉素-舒巴坦、必达霉素-他佐巴坦及含有克拉维酸钾的替卡西林、氨基糖苷 (例如, 胺丁卡霉素、阿贝卡星、见大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、巴龙霉素、红链霉素、链霉素、泰百霉素及安痢霉素)、青霉烯或类抗生素 (例如, 多利培南、厄他培南、亚胺培南及美罗培南)、卡巴青霉素 (例如, 胺曲南)、恶唑烷酮 (例如, 奈唑胺)、万古霉素、糖肽抗生素 (例如, 万古霉素衍生物抗生素)、结核-分枝杆菌抗生素等、泰百霉素、阿奇霉素、环丙沙星、黏菌素等。在更佳的实例中, 可吸入的干粉剂或可吸入的干粒子包括左氧氟杀星。在再更佳的实例中, 可吸入的干粉剂或可吸入的干粒子包括胺曲南或其医药上可接受的盐 (即, Cayston[®], 药品名)。在再更佳的实例中, 可吸入的干粉剂或可吸入的干粒子不包括泰百霉素。在再更佳的实例中, 可吸入的干粉剂或可吸入的干粒子不包括左氧氟杀星。在再更佳的实例中, 可吸入的干粉剂或可吸入的干粒子不包括Cayston[®]。

[0152] 在较佳的实例中, 可吸入的干粉剂或可吸入的干粒子包括LABA, 如沙美特罗、福莫特罗及异构物 (如, 阿福莫特罗)、双氯醇胺、妥洛特-加龙省罗、维兰特罗 (RevolairTM)、茚达特罗、卡莫特罗、异丙基肾上腺素、丙卡特罗、班布特罗、米维特罗等。在再更佳的实例中, 可吸入的干粉剂或可吸入的干粒子包括福莫特罗。在再更佳的实例中, 可吸入的干粉剂或可吸入的干粒子包括沙美特罗。当干粉意欲用于CF治疗时, 较佳的额外治剂为短效 β 促效剂 (如, 阿布帖醇)、抗生素 (如, 左氧氟杀星)、重组人类脱氧核糖核酸酶I (如, α 链道酶, 亦已知为DNase)、钠信道阻断剂 (如, 阿米洛利)、及其组合。

[0153] 在较佳的实例中, 可吸入的干粉剂或可吸入的干粒子包括LAMA, 如噻托溴胺、葡萄糖吡咯、阿地溴胺、异丙托溴胺等。在再更佳的实例中, 可吸入的干粉剂或可吸入的干粒子

包括噻托溴胺。

[0154] 在较佳的实例中,可吸入的干粉剂或可吸入的干粉子包括皮质类固醇,如亚丁皮质醇、福替卡松、氟尼缩松、特安皮质醇、贝可皮质醇、莫米他松、环索奈德、地塞米松等。在再更佳的实例中,可吸入的干粉剂或可吸入的干粉子包括福替卡松。

[0155] 在较佳的实例中,可吸入的干粉剂或可吸入的干粉子包括两种或多种下列各者的组合:LABA、LAMA、及皮质类固醇。在再更佳的实例中,可吸入的干粉剂或可吸入的干粉子包括福替卡松及沙美特罗。在再更佳的实例中,可吸入的干粉剂或可吸入的干粉子包括福替卡松、沙美特罗、及噻托溴胺。

[0156] 当将额外治疗剂与本文中的干粉或干粒一起投药至患者时,投药剂及干粉剂或干粒子以提供实质上重迭的药理活性,且所述额外治疗剂可与本干粉剂或干粒子投药。例如,LABA(如福莫特罗)、或短效 β 促效剂(如阿布帖醇)可在投药本文中的干粉剂或干粒子之前投药至患者。

[0157] 在较佳的实例中,可吸入的干粉剂或可吸入的干粉子不包括界面活性剂,如L- α -二棕榈酰磷酸酰胆碱(“DPPC”)、二磷酸酰甘油(DPPG)、1,2-二软脂酰基-sn-甘油-3-磷-L-丝胺酸(DPPS)、1,2-二软脂酰基-sn-甘油-3-磷胆碱(DSPC)、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酰乙醇胺(DSPE)、1-软脂酰基-2-油酰磷脂胆碱(POPC)、脂肪醇、聚环氧乙烷-9-月桂醚、表面活性脂肪、酸、山梨醇三油酸酯(Span85)、甘胆酸盐、表面活性肽、泰洛沙泊、山梨醇脂肪酸酯、泰洛沙泊、磷脂质或烷基化糖。

[0158] 干粉剂和干粒子的性质

[0159] 本发明的干粒子较佳为小且可分散的,而且可为钠阳离子(Na^+)及/或钾阳离子(K^+)稠密。通常,当HELOS/RODOS在1.0帕测量时,本发明的干粒子具有VMGD为约10 μm 或更少(例如,约0.1 μm 至约10 μm)。较佳地,当HELOS/RODOS在1.0帕测量时,本发明的干粒子具有VMGD为约9 μm 或更少(例如,约0.1 μm 至约9 μm)、约8 μm 或更少(例如,约0.1 μm 至约8 μm)、约7 μm 或更少(例如,约0.1 μm 至约7 μm)、约6 μm 或更少(例如,约0.1 μm 至约6 μm)、约5 μm 或更少(例如,少于5 μm 、约0.1 μm 至约5 μm)、约4 μm 或更少(例如,0.1 μm 至约4 μm)、约3 μm 或更少(例如,0.1 μm 至约3 μm)、约2 μm 或更少(例如,0.1 μm 至约2 μm)、约1 μm 或更少(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 。

[0160] 本文中所述,本发明的可吸入的干粉剂可具有如由豪斯纳比率(Hausner Ratio)评估的差的流动性质,诸如整体流动性质。然而,令人惊讶地,粉剂是高度分散的。这是令人惊讶的,因为已知流动性质和可分散性两者受到粒子凝聚或聚集负面地影响。因此,不预期具有差的流动特征(诸如整体流动特征)的粒子会是高度分散的。

[0161] 可吸入的干粉剂可具有豪斯纳比率为至少1.5,而且可为至少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。

[0162] 通常,本发明的干粒子是可分散的,而且具有1帕/4帕及/或0.5帕/4帕及/或0.2帕/4帕及/或0.2帕/2帕为约2.2或更少(例如,约1.0至约2.2)或约2.0或更少(例如,约1.0至约2.0)。较佳地,本发明的干粒子具有1帕/4帕及/或0.5帕/4帕为约1.9或更少(例如,约1.0至约1.9)、约1.8或更少(例如,约1.0至约1.8)、约1.7或更少(例如,约1.0至约1.7)、约1.6或更少(例如,约1.0至约1.6)、约1.5或更少(例如,约1.0至约1.5)、约1.4或更少(例如,约1.0至约1.4)、约1.3或更少(例如,少于1.3、约1.0至约1.3)、约1.2或更少(例如,1.0至约

1.2)、约1.1或更少(例如,1.0至约1.1 μm),或本发明的干粒子具有1帕/4帕及/或0.5帕/4帕为约1.0。较佳地,1帕/4帕及/或0.5帕/4帕是用HELOS/RODOS系统的雷射绕射测量。

[0163] 或者或此外,本发明的可吸入的干粒子可具有MMAD为约10微米或更少,诸如MMAD为约0.5微米至约10微米。较佳地,本发明的干粒子具有MMAD为约5微米或更少(例如,约0.5微米至约5微米,较佳为约1微米至约5微米)、约4微米或更少(例如,约1微米至约4微米)、约3.8微米或更少(例如,约1微米至约3.8微米)、约3.5微米或更少(例如,约1微米至约3.5微米)、约3.2微米或更少(例如,约1微米至约3.2微米)、约3微米或更少(例如,约1微米至约3.0微米)、约2.8微米或更少(例如,约1微米至约2.8微米)、约2.2微米或更少(例如,约1微米至约2.2微米)、约2.0微米或更少(例如,约1微米至约2.0微米)或约1.8微米或更少(例如,约1微米至约1.8微米)。

[0164] 或者或此外,本发明的可吸入的干粉剂和干粒子可具有至少约20%、至少约30%、至少约40%、较佳至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%或至少约70%的FPF少于约5.6微米($\text{FPF} < 5.6\mu\text{m}$)。

[0165] 或者或此外,本发明的干粉剂和干粒子具有至少约20%、至少约30%、至少约45%,较佳为至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约65%或至少约70%的FPF少于5.0微米($\text{FPF}_{\text{TD}} < 5.0\mu\text{m}$)。或者或此外,发射的剂量中的本发明的干粉剂和干粒子具有至少约45%,较佳为至少约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%的FPF少于的5.0微米($\text{FPF}_{\text{ED}} < 5.0\mu\text{m}$)。或者或此外,本发明的干粉剂和干粒子可具有至少约20%,较佳至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%或至少约55%的FPF少于约3.4微米($\text{FPF} < 3.4\mu\text{m}$)。

[0166] 或者或此外,本发明的可吸入的干粉剂和干粒子具有敲紧密度为约0.1 g/cm^3 至约1.0 g/cm^3 。例如,小且可分散的干粒子具有敲紧密度为约0.1 g/cm^3 至约0.9 g/cm^3 、约0.2 g/cm^3 至约0.9 g/cm^3 、约0.2 g/cm^3 至约0.9 g/cm^3 、约0.3 g/cm^3 至约0.9 g/cm^3 、约0.4 g/cm^3 至约0.9 g/cm^3 、约0.5 g/cm^3 至约0.9 g/cm^3 、或约0.5 g/cm^3 至约0.8 g/cm^3 、大于约0.4 g/cm^3 、大于约0.5 g/cm^3 、大于约0.6 g/cm^3 、大于约0.7 g/cm^3 、约0.1 g/cm^3 至约0.8 g/cm^3 、约0.1 g/cm^3 至约0.7 g/cm^3 、约0.1 g/cm^3 至约0.6 g/cm^3 、约0.1 g/cm^3 至约0.5 g/cm^3 、约0.1 g/cm^3 至约0.4 g/cm^3 、约0.1 g/cm^3 至约0.3 g/cm^3 、少于0.3 g/cm^3 。于较佳具体例,敲紧密度大于约0.4 g/cm^3 。于其它较佳具体例,敲紧密度大于约0.5 g/cm^3 。或者,敲紧密度为少于约0.4 g/cm^3 。

[0167] 或者或此外,本发明的可吸入的干粉剂和干粒子可具有水或溶剂的含量少于约15重量%的该可吸入的干粒子。例如,本发明的可吸入的干粒子可具有水或溶剂的含量少于约15重量%、少于约13重量%、少于约11.5重量%、少于约10重量%、少于约9重量%、少于约8重量%、少于约7重量%、少于约6重量%、少于约5重量%、少于约4重量%、少于约3重量%、少于约2重量%、少于约1重量%或无水。本发明的可吸入的干粒子可具有水或溶剂的含量少于约6%和大于约1%、少于约5.5%和大于约1.5%、少于约5%和大于约2%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%、约5%。

[0168] 可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子在肺中沉积时,可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子的溶解可为快速或持续的。在一个态样,持续溶解期为分钟的时间标度,例如可从粒子释放乳酸钙的一半钙阳离子超过约30分钟或超过约45分钟。在其它态样,持续溶解期为小时的时间标度,例如可释放乳酸钙的一半钙离子超过约1小时、超过1.5小时、超过约2小时、

超过约4小时、超过约8小时或超过约12小时。在进一步态样,持续溶解期为期一天或两天。

[0169] 可吸入的干粒子的特征可为粒子的晶形和非晶形的含量。可吸入的干粒子可包括非晶形和晶形含量的混合物,其中单价金属阳离子盐(例如,钠盐及/或钾盐)是实质上为晶形相。如本文中所述,可吸入的干粒子可进一步包括赋形剂(诸如白氨酸、麦芽糊精或甘露醇)及/或医药活性剂。赋形剂和医药活性剂可在这些形式的组合中独立地存在为晶形或非晶形。于某些具体例,赋形剂为非晶形,或主要为非晶形。于某些具体例,可吸入的干粒子为实质上晶形。

[0170] 这提供许多优点。例如,晶形相(例如,晶形氯化钠)可促进干燥状态的干粒子安定性和可分散性特征,然而非晶形相(例如,非晶形活性剂及/或赋形剂)可在粒子沉积于呼吸道中时促进其快速吸水和溶解。当存在于干粒子的具有相对高水性溶解度的盐(诸如氯化钠)是晶形状态以及当存在于干粒子的具有相对低水性溶解度的盐(诸如柠檬酸钙)是非晶形状态时,是特别地有利的。

[0171] 非晶形相的特征可为高玻璃转化温度(T_g),诸如 T_g 为至少100℃、至少110℃、120℃、至少125℃、至少130℃、至少135℃、至少140℃、120℃和200℃之间、125℃和200℃之间、130℃和200℃之间、120℃和190℃之间、125℃和190℃之间、130℃和190℃之间、120℃和180℃之间、125℃和180℃之间或130℃和180℃之间。或者,非晶形相的特征可为高 T_g ,诸如至少80℃或至少90℃。

[0172] 在某些具体例,可吸入的干粒子含有富含赋形剂及/或活性剂的非晶形相和单价盐(钠盐、钾盐)晶形相,而且非晶形相和晶形相的比率(w:w)为约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。于其它具体例,可吸入的干粒子含有非晶形相和单价盐晶形相,而且非晶形相和粒子的重量比率(w:w)为约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。于其它具体例,可吸入的干粒子含有非晶形相和单价盐晶形相,而且晶形相与粒子的重量比率为(w:w)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。

[0173] 除了本文中所述任何组合的任何特征和性质,可吸入的干粒子可具有不高度放热的溶液的热。较佳地,溶液的热是使用模拟的肺液体的离子液体,在pH7.4和37℃,以等温卡计测定(例如,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中所述者)。例如,可吸入的干粒子可具有溶液的热为较氯化钙二水合物的溶液的热少放热,例如,具有溶液的热大于约-10千卡/摩尔、大于约-9千卡/摩尔、大于约-8千卡/摩尔、大于约-7千卡/摩尔、大于约-6千卡/摩尔、大于约-5千卡/摩尔、大于约-4千卡/摩尔、大于约-3千卡/摩尔、大于约-2千卡/摩尔、大于约-1千卡/摩尔或约-10千卡/摩尔至约10千卡/摩尔。

[0174] 当少于约2焦耳或少于约1焦耳、或少于约0.8焦耳、或少于约0.5焦耳、或少于约

0.3焦耳的总吸入能量施加至干粉剂吸入器时,可吸入的干粉剂和干粒子的特征为来自干粉剂吸入器的高发射的剂量(例如,CEPM为至少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%)。干粉剂可填充单位剂量容器,或该单位剂量容器可为至少10%满、至少20%满、至少30%满、至少40%满、至少50%满、至少60%满、至少70%满、至少80%满或至少90%满。单位剂量容器可为囊剂(例如,尺寸000、00、0E、0、1、2、3以及4,其具有各别的体积容量为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)。

[0175] 通过使用Clarke等人(Journal of Aerosol Med,6(2),p.99-110,1993)针对来自两种吸入器阻力0.02和0.055kPa1/2/LPM和吸入体积2L(其是基于干粉剂吸入器的FDA引导文件和发现成人通过多种DPI的平均吸入体积为2.2L的Tiddens等人的研究成果(Journal of Aerosol Med,19(4),p.456-465,2006)两者)的流动率Q所测量的尖峰吸气流动率(PIFR)的值,而预期健康成人族群能达成吸入能量的范围为自在吸入(comfortable inhalation)的2.9焦耳至最大吸入的22焦耳。

[0176] 轻度、中度以及重度的成人COPD患者经预期能分别达成最大吸入能量5.1至21焦耳、5.2至19焦耳以及2.3至18焦耳。这是再度基于使用针对吸入能量的方程式中的流动率Q测量的PIFR值。各群组可达成的PIFR为吸入通过的吸入器阻力的函数。Broeders等人的研究成果(Eur Respir J,18,p.780-783,2001)是用以预测通过各为阻力0.021和0.032kPa1/2/LPM的2个干粉剂吸入器的最大和最小可达成的PIFR。

[0177] 同样地,基于与来自Broeders等人的COPD族群和PIFR数据的相同假设,成人气喘患者经预期能达成最大吸入能量7.4至21焦耳。

[0178] 例如,健康的成人和孩童、COPD患者、年龄5和以上的气喘患者以及CF患者能提供足够的吸入能量,以清空和分散本发明的干粉剂调配物。

[0179] 本发明的态样的优点为制造在宽广范围的流动率下会良好地分散,且与相对流动率无关的粉剂。于某些态样,本发明的干粒子和粉剂使简单的、被动的DPI能用于广泛的患者族群。

[0180] 于较佳态样,可吸入的干粉剂所包括可吸入的干粒子的特征为:

[0181] 1.使用HELOS/RODOS系统在1帕测量时,VMGD为在0.5微米和10微米之间,较佳为在1微米和7微米之间,在1微米和5微米之间,或在1微米和3微米之间;

[0182] 2.1帕/4帕为1.6或更少,较佳为少于1.5、少于1.4、少于1.3、少于1.2或少于1.1;以及

[0183] 3.敲紧密度为约0.4g/cm³至约1.2g/cm³、0.5g/cm³至约1.0g/cm³,较佳约0.6g/cm³和约0.9g/cm³之间。

[0184] 于其它较佳态样,可吸入的干粉剂所包括可吸入的干粒子的特征为:

[0185] 1.使用HELOS/RODOS系统在1帕测量时,VMGD为在0.5微米和10微米之间,较佳为在1微米和7微米,在1微米和5微米之间,或在1微米和3微米之间;

[0186] 2.1帕/4帕为1.6或更少,较佳少于1.5、少于1.4、少于1.3、少于1.2或少于1.1;以及

[0187] 3.MMAD为在0.5和6.0之间,在1.0和5.0之间或在1.0和3.0之间。

[0188] 于其它较佳态样,可吸入的干粉剂所包括可吸入的干粒子的特征为:

[0189] 1. 使用HELOS/RODOS系统在1帕测量时, VMGD为在0.5微米和10微米之间, 较佳为在1微米和7微米之间, 在1微米和5微米之间, 或在1微米和3微米之间;

[0190] 2. 1帕/4帕为1.6或更少, 较佳为少于1.5、少于1.4、少于1.3、少于1.2或少于1.1; 以及

[0191] 3. FPF_{TD}<5.0 μ m为至少30%、至少40%、至少50%或至少60%。

[0192] 于其它较佳态样, 可吸入的干粉剂所包括可吸入的干粒子的特征为:

[0193] 1. 使用HELOS/RODOS系统在1帕测量时, VMGD为少于10微米、在0.5微米和10微米之间、在1微米和7微米之间, 较佳为在1微米和5微米之间或在1微米和3微米;

[0194] 2. 1帕/4帕为1.6或更少, 较佳为少于1.5、少于1.4、少于1.3、少于1.2或少于1.1; 以及

[0195] 3. 豪斯纳比率大于1.5、大于1.8或大于2.1。

[0196] 于其它较佳态样, 可吸入的干粉剂所包括可吸入的干粒子的特征为:

[0197] 1. 敲紧密度为约0.4g/cm³至约1.2g/cm³、0.5g/cm³至约1.0g/cm³, 较佳为在约0.6g/cm³和约0.9g/cm³之间。

[0198] 2. FPF_{TD}<5.0 μ m为至少30%、至少40%、至少50%或至少60%。

[0199] 3. 豪斯纳比率大于1.5、大于1.8或大于2.1。

[0200] 至于各所述较佳具体例, 本文中描述的可吸入的干粒子含有约在1%和约20%之间、在约3%和约20%之间、在约20%和约60%之间、或在约60%和约99%之间的量的单价盐; 诸如钠盐及/或钾盐, 例如, 氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、硫酸钠、氯化钾、柠檬酸钾或其任何组合。较佳具体例可进一步含有:

[0201] (a) 活性剂, 诸如LABA (例如, 福莫特罗、沙美特罗)、短效 β 促效剂 (例如, 沙丁胺醇)、皮质类固醇 (例如, 氟替卡松)、LAMA (例如, 托溴铵)、抗生素 (例如, 左氧氟杀星、泰百霉素)、抗体 (例如, 治疗抗体)、荷尔蒙 (例如, 胰岛素)、细胞介素、生长因子以及其组合。当意图以干粉剂治疗CF时, 较佳另外的治疗剂为短效 β 促效剂 (例如, 沙丁胺醇)、抗生素 (例如, 左氧氟杀星)、重组的人类脱氧核糖核酸酶I (例如, 脱氧核糖酶 α , 亦已知为DNase)、钠信道阻断剂 (例如, 阿米洛利) 以及其组合, 且量为在约0.01%和约10%之间、在约10%和约50%之间或在约50%和约99.9%之间, 而且进一步可含有

[0202] (b) 赋形剂, 诸如白氨酸、麦芽糊精、甘露醇或其任何组合或类似者, 其可以约80重量%或更少、或约50重量%或更少、或约20重量%或更少的该干粒子的量存在。

[0203] 本文描述的可吸入的干粒子和干粉剂适合吸入治疗。可吸入的干粒子可制备成具有适当材料、表面粗糙度、直径以及密度, 以局部输送至呼吸系统 (诸如深肺或上或中气道) 的选择的区域。例如, 更高密度或较大可吸入的干粒子可用于上气道输送, 或样本中不同尺寸的可吸入的干粒子的混合物 (以相同或不同的调配物提供) 可以肺的不同区域为目标, 以一次投药的方式投药。

[0204] 因为本文描述的可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子含有盐, 它们可为可吸湿的。据此, 期望将可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子在防止粉剂水合的条件下储藏或维持。例如, 若期望防止水合, 储藏环境的相对湿度应为少于75%、少于60%、少于50%、少于40%、少于35%、少于30%、少于25%、少于20%、少于15%、少于10%或少于5%湿度。于其它具体例, 储藏环境应为在20%至40%之间、在25%至35%之间、约30%、在10%至20%之间或约15%的湿度。可吸入的

干粉剂和可吸入的干粒子可在这些条件下封装(例如,于密封囊剂、水泡、小玻璃瓶)。

[0205] 于较佳具体例,本发明的可吸入的干粉剂或可吸入的干粒子拥有不用使用推进剂即可允许将可吸入的干粒子有效地输送至呼吸系统的气溶胶特征。

[0206] 本发明的干粒子可与活性成分掺合或与活性成分共调配,以维持本发明的干粒子和干粉剂的高度分散性特征。

[0207] 制备干粉剂和干粒子的方法

[0208] 可吸入的干粒子和干粉剂可使用任何适合的方法制备。制备可吸入的干粉剂和粒子的许多适合方法为本领域已知的,而且包含单一和双重乳化溶剂蒸发、喷雾蒸发、喷雾干燥、粉碎(例如,喷射粉碎)、掺合、溶剂萃取、溶剂蒸发、相分离、简单和复杂的凝聚、界面聚合、涉及使用超临界二氧化碳(CO₂)、声结晶、奈米粒子聚集形成的适合方法以及其它适合方法,包含其组合。可吸入的干粒子可使用此技艺中已知制造微球粒或微囊剂的方法制造。这些方法可在造成具有所欲的空气动力性质(例如,空气动力直径和几何直径)的可吸入的干粒子的形成的条件下采用。若期望,适合方法(诸如筛分)可用来选择具有所欲的性质(诸如尺寸和密度)的可吸入的干粒子。

[0209] 可吸入的干粒子较佳经喷雾干燥。适合的喷雾干燥技术是描述于,例如, K.Masters in "Spray Drying Handbook", John Wiley & Sons, New York (1984)。通常,在喷雾干燥的期间,来自热气体(诸如加热的空气或氮)的热是用以从雾化连续性液体进料而形成的微滴蒸发溶剂。若期望,喷雾干燥或其它仪器(例如,用以制备干粒子的喷射粉碎仪器)可包含测定当可吸入的干粒子被制造时所具几何直径的线内几何粒子筛分机及/或测定当可吸入的干粒子被制造时所具空气动力直径的线内空气动力粒子筛分机。

[0210] 至于喷雾干燥,将含有待于适合溶剂(例如,水性溶剂、有机溶剂、水性-有机混合物或乳剂)中制造的干粒子组分的溶液、乳剂或悬浮液经由雾化装置分配至干燥的容器。例如,喷嘴或旋转式雾化器可用以将溶液或悬浮液分配至干燥的容器。例如,可使用具有4-或24-叶片的轮的旋转式雾化器。可装旋转式雾化器或喷嘴的适合喷雾干燥器的实例,包含 Mobile Minor Spray Dryer 或模型 PSD-1,其皆由制造 GEA Group (Niro, Denmark) 制造。实际喷雾干燥条件将部分视喷雾干燥溶液或悬浮液的组成和材料流动率而改变。具有通常知识者将能基于待喷雾干燥的溶液、乳剂或悬浮液的组成、所欲粒子性质以及其它因素,而决定适当条件。通常,喷雾干燥器的入口温度为在约90℃至约300℃,而且较佳为在约220℃至约285℃。喷雾干燥器的出口温度将视的进料温度和被干燥的材料性质等因素而改变。通常,出口温度为约50℃至约150℃,较佳约90℃至约120℃或约98℃至约108℃。若期望,根据使用对此技艺技术人员已知的技术所得密度,可将所制造的可吸入的干粒子以体积尺寸分馏(例如,使用筛)或以空气动力尺寸(例如,使用气旋)分段及/或进一步分离。

[0211] 通常,为了制备本发明的可吸入的干粒子,制备含有干粉剂(亦即,原料)的所欲组分的溶液、乳剂或悬浮液,并且在适合条件下将该溶液、乳剂或悬浮液喷雾干燥。较佳地,原料中的溶解的或悬浮的固体浓度为至少约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。原料可以将适合组分(例如,盐、赋形剂、其它活性成分)溶解或悬浮于适合溶剂,以制备单一溶液或悬浮液的方式提供。溶剂、乳剂或悬浮液可用任何适合方法制备,诸如将干及/或液体组分大量混合或将液体组分静态

混合来形成组合物。例如,亲水性组分(例如,水性溶液)和疏水性组分(例如,有机溶液)可用静态混合器来组合,以形式组合物。接着,可将该组合物雾化以制造微滴,其经干燥以形成可吸入的干粒子。较佳地,雾化步骤是在组分刚于静态混合器中组合后进行。

[0212] 原料或原料的组分可使用任何适合溶剂制备,诸如有机溶剂、水性溶剂或其混合物。可采用的适合有机溶剂包含,但不限于,醇类,诸如,例如,乙醇、甲醇、丙醇、异丙醇、丁醇以及其它者。其它有机溶剂包含,但不限于,全氟碳、二氯甲烷、氯仿、醚、醋酸乙酯、甲基第三丁基醚以及其它者。可采用的共溶剂包含水性溶剂和有机溶剂,诸如,但不限于,上述有机溶剂。水性溶剂包含水和缓冲溶液。

[0213] 原料或原料的组分可具有任何所欲pH、黏度或其它性质。若期望,可将pH缓冲剂添加至溶剂或共溶剂或形成的混合物。通常,混合物的pH范围为约3至约8。

[0214] 可吸入的干粒子和干粉剂可经制备,接着将其通过例如过滤或气旋的方式离心而分离,以提供具有预选择尺寸分布的粒子样本。例如,样本中大于约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%的可吸入的干粒子可具有经选择的范围内的直径。在经选择的范围内,落入该范围内的可吸入的干粒子的特定百分率可为,例如,本文中所述任何尺寸范围,诸如在约0.1至约3微米VMGD之间或在0.5至约5微米VMGD之间。

[0215] 本发明亦有关通过根据本文中所述方法制备原料溶液、乳剂或悬浮液并且喷雾干燥该原料而制造的可吸入的干粉剂或可吸入的干粒子,以及本文中所述方法。该原料可经由使用下列各者制备,例如,使用(a)约1重量%至100重量%的(例如,用于制备该原料的总溶质)的量的单价盐(诸如,氯化钠或氯化钾)、约0重量%至99重量%的(例如,用于制备该原料的总溶质)的量的赋形剂(诸如,白氨酸)、以及视需要地约0.001重量%至99重量%的(例如,用于制备该原料的总溶质)的量的医药活性剂、以及一种或多种用于溶解溶质和形成原料的适合溶剂。

[0216] 任何适合的方法可用于混合溶质和溶剂(例如,静态混合、大量混合)以制备原料。若期望,原料中可包含造成或促进混合的另外组分。例如,二氧化碳产生嘶嘶声或发泡,因此其可作为促进溶质和溶剂的物理混合。碳酸盐或碳酸氢盐的各种盐可促进二氧化碳所产生的相同效果,因此其可在本发明的原料制备中使用。

[0217] 于一个具体例,本发明的可吸入的干粉剂或可吸入的干粒子可通过离子交换反应而制造。于本发明的某些具体例,将两种饱和或亚饱和(sub-saturated)的溶液馈入静态混合器,以获得静态混合后的饱和或过饱和的溶液。较佳地,混合后的溶液为过饱和。混合后的溶液的所有组分可过饱和,或一种、两种或三种组分为过饱和。

[0218] 两种溶液可为水性或有机,但较佳为实质上水性。当活性剂溶解于有机溶剂时,则一种进料溶液可为有机,同时另一种可为水性,或两种进料溶液可为有机。接着,将静态混合后的溶液馈入喷雾干燥器的雾化单元。于较佳的具体例,将静态混合后的溶液立即馈入雾化器单元。雾化器单元的一些实例包含两液体喷嘴(two-fluid nozzle)、旋转式雾化器或压力喷嘴。较佳地,雾化器单元为两液体喷嘴。于一个具体例,两液体喷嘴为内部混合的喷嘴,表示气体在离开最外孔之前冲击液体进料。于另一个具体例,两液体喷嘴为外部混合的喷嘴,表示气体在离开最外孔之后冲击液体进料。

[0219] 可吸入的干粒子的直径例如其VMGD,可使用电气区域感应仪器(诸如Multisizer

Ile, (Coulter Electronic, Luton, Beds, England) 或雷射绕射仪器 (诸如HELOS系统) (Sympatec, Princeton, NJ) 或a Mastersizer系统 (Malvern, Worcestershire, UK) 测量。测量粒子几何直径的其它仪器为此技艺中周知者。样本中的可吸入的干粒子的直径的范围将取决如粒子组成物和合成方法的因素。样本中的可吸入的干粒子的尺寸分布可经选择为允许在呼吸系统内的目标位置内的最佳沉积。

[0220] 实验地, 空气动力直径可使用飞行时间 (TOF) 测量来测定。例如, 仪器诸如Aerosol Particle Sizer (APS) Spectrometer (TSI Inc., Shoreview, MN) 可用以测量空气动力直径。APS测量个别可吸入的干粒子穿过两个固定激光束之间所花时间。

[0221] 空气动力直径亦可直接地使用传统重力沉降方法来实验测定, 其中测量可吸入的干粒子样本沉降特定距离所需时间。测量质量中位数空气动力直径的间接方法包含 Andersen Cascade Impactor (ACI) 和多阶段液体冲击器 (MSLI) 方法。用于测量粒子空气动力直径的方法和仪器为此技艺中周知者。

[0222] 敲紧密度为特征化粒子的外膜质量密度的测量。统计学上各向同性形状的粒子的外膜质量密度是定义为粒子的质量除以在其内可密封的最小球粒外膜容量。可贡献低敲紧密度的特征包含不规则表面质地、高粒子内聚性以及多孔性结构。敲紧密度可通过使用对此技艺技术人员已知的仪器, 诸如, Dual Platform Microprocessor Controlled Tap Density Tesor (Vankel, NC), a GeoPyc™仪器 (micrometrics Instrument Corp., Norcross, GA), 或SOTAX Tap Density Tester模型TD2 (SOTAX Corp., Horsham, PA) 测量。敲紧密度可使用USP体积密度和敲紧密度的方法测定, 美国药典委员会, Rockville, MD, 10th Supplement, 4950-4951, 1999。

[0223] 细微粒子部分可用作特征化分散的粉剂的气溶胶效能的一种方式。细微粒子部分描述空气传播的可吸入的干粒子的尺寸分布。使用阶段式冲击器的重量分析为测量空气传播的可吸入的干粒子的尺寸分布或细微粒子部分的一种方法。ACI为八阶段撞击器, 其可基于空气动力尺寸而将气溶胶分离成九个不同的部分。各阶段的尺寸截断点取决于ACI操作时的流动率。ACI是由一系列喷嘴 (亦即, 喷射板) 和冲击表面 (亦即, 冲击盘) 构成的多阶段所组成。在各阶段, 气溶胶流穿过喷嘴, 并且冲击表面。气溶胶流中具有够大的惯量的可吸入的干粒子将撞击板。不具有足够的惯量以撞击板的更小可吸入的干粒子将留在气溶胶流中, 并且进行下一阶段。ACI的各连续性阶段在喷嘴中具有更高的气溶胶速率, 致使更小的可吸入的干粒子可在各连续性阶段采集。

[0224] 若期望, 两阶段折迭ACI可亦用以测量细微粒子部分。两阶段折迭ACI是仅由八阶段ACI的最佳阶段0和2以及最终聚集过滤器所组成, 并且允许两种个别的粉剂部分的采集。具体地, 校正两阶段折迭ACI, 致使在阶段二采集的粉剂部分是由具有空气动力直径少于5.6微米和大于3.4微米的可吸入的干粒子所组成。因此, 通过阶段二且在最终采集过滤器上沉积的粉剂部分是由具有空气动力直径少于3.4微米的可吸入的干粒子所组成。在此校正的气流为大约60L/分钟。业经证实FPF (<5.6) 与能到达患者的肺的粉剂部分相关, 同时业经证实FPF (<3.4) 与到达患者的深肺的粉剂部分相关。这些相关性提供可用于将粒子最佳化的定量指标。

[0225] 业经证实FPF (<5.6) 与能进入患者的肺的粉剂部分相关, 同时业经证实FPF (<3.4) 与达到患者的深肺的粉剂部分相关。这些相关性提供可用于使粒子最佳化的定量指标。

[0226] ACI可用以估计发射的剂量,其于本文中称为重量回收剂量和分析回收剂量。“重量回收剂量”是定义为在ACI的所有阶段过滤器上秤重的粉剂与公称剂量的比率。“分析回收剂量”是定义为自冲洗和分析ACI的所有阶段、所有阶段过滤器以及感应口的回收的粉剂与公称剂量的比率。FPF_{TD} (<5.0) 为在ACI上沉积低于5 μ m的粉剂的内推量与公称剂量的比率。FPF_{RD} (<5.0) 为在ACI上沉积低于5 μ m的粉剂的内推量与重量回收剂量或分析回收剂量的比率。

[0227] 估计发射的剂量的另一种方式为在驱动干粉剂吸入器(DPI)时,测定有多少粉剂离开其容器,例如,捕捉或起水泡。这考虑到离开囊剂的百分率,但不考虑在DPI上沉积的任何粉剂。发射的粉剂质量为吸入器驱动之前的含剂量的囊剂的重量与吸入器驱动之后的囊剂的重量之差。这测量可称为囊剂发射的粉剂质量(CEPM),或有时称为“发射重量”。

[0228] 多阶段液体冲击器(MSLI)为可用以测量细微粒子部分的另一种装置。MSLI和ACI是以相同原理操作,虽然MSLI具有五阶段,而非八阶段。另外地,各MSLI阶段是由以乙醇湿润的玻璃料取代固体板所组成。湿润的阶段是用以防止当使用ACI时可能会发生的粒子弹跳和再卷增。

[0229] 自干粉剂吸入器(DPI)发射之后,可通过可使用雷射绕射仪器诸如Malvern Spraytec,而测量可吸入的干粉剂的几何粒子尺寸分布。当吸入器配接器为密闭式长型(close-bench)组构时,将DPI空气密封,造成出口气溶胶作为内流而垂直地穿过激光束。以这方式,已知流动率可以真空压力吸出通过DPI以清空DPI。产生的气溶胶的几何粒子尺寸分布是以光侦测器测量,其中样本典型地是在吸入期间于1000Hz取得,测量吸入期间的DV50、GSD、FPF<5.0 μ m,并且将其平均。

[0230] 本发明亦有关使用本文中所述任何方法制造的可吸入的干粉剂或可吸入的干粒子。

[0231] 本发明的可吸入的干粒子亦可具有的特征为可吸入的干粒子包括的盐或赋形剂有物理化学安定性。组成盐的物理化学安定性可影响可吸入的粒子的重要特征,包含贮藏期限、适当的储藏条件、可接受的投药环境、生物相容性以及盐的效力。化学安定性可使用此技艺中周知的技术来评估。可用以评估化学安定性的技术的一个实例为逆相高效能液相层析法(RP-HPLC)。本发明的可吸入的干粒子包含通常在长时间呈安定的盐。

[0232] 若期望,本文所述可吸入的干粒子和干粉剂可经进一步加工,以增加安定性。医药干粉剂的重要特征为它们是否在不同温度和湿度条件是安定的。不安定的粉剂将吸收来自环境的湿度并且凝聚,因此改变粉剂的粒子尺寸分布。

[0233] 赋形剂(诸如麦芽糊精)可用以产生更安定的粒子和粉剂。例如,麦芽糊精可用作非晶形相安定剂,并且抑制组分从非晶形转化成晶形状态。或者,可采用帮助粒子以控制的方式(例如,上升的湿度的产物过滤器上)通过结晶制程的加工后步骤,且若在结晶制程的期间形式凝聚,所得粉剂可能地经进一步加工以回复其可分散性,诸如通过使粒子穿过气旋以打散凝聚物。另一种可能方法为最佳化调配物或制程条件,其导致更高晶形的粒子的制造,因此更为安定。另一种方法为使用不同赋形剂或不同浓度的当前赋形剂,以试图制造更安定形式的盐。

[0234] 治疗用途和方法

[0235] 本发明的可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子是用于投药至呼吸道。投药至呼吸道

可以是为了输送的医药活性剂的局部活性或全身活性。例如,可吸入的干粉剂可投药至鼻腔或上气道,以提供该鼻腔或上气道,例如,抗炎、抗病毒、或抗细菌活性。可吸入的干粉剂可投药至深肺,以在肺中提供局部活性或吸收入全身循环。某些医药活性剂经由肺的全身输送对于在口服投药后进行实质首度代谢(例如,于肝)的药剂是特别有利的。

[0236] 本发明的可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子亦可投药至颊腔。投药至颊腔可以是为了输送的医药活性剂的局部活性或全身活性。例如,可吸入的干粉剂可投药至颊腔,以提供该颊腔,例如,抗炎、抗病毒或抗细菌活性。

[0237] 本发明的干粉剂和干粒子可投药至需要医药活性剂的全身输送的个体,诸如,以治疗传染性疾病或代谢疾病。

[0238] 本发明的可吸入的干粉剂及可吸入的干粉子可投药至有需要的个体的呼吸道。本发明的干粉子及干粒子可投药至有需要的个体,以用来治疗呼吸(例如,肺部)疾病,如呼吸道融合瘤病毒感染、特发性纤维化、 α -1抗胰蛋白酶缺乏症、气喘、气道高反应性、季节性过敏、支气管扩张症、慢性支气管炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病、囊肿性纤维化、肺质性发炎情形及类似物,以及用于治疗及/或预防这些慢性疾病的急性恶化,如由病毒感染(例如,感冒病毒、副流感病毒、呼吸道融合瘤病毒、鼻病毒、腺病毒、肺炎间质病毒、肠病毒、伊科病毒、冠状病毒、疱疹病毒、巨细胞病毒,及类似物)、细菌感染(例如,肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)(其通常意指肺炎双球菌)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、伯克霍德菌种(*Burkholderis* spp.)、无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenza*)、副流感嗜血杆菌(*Haephilus parainfluenza*)、克雷伯氏肺炎杆菌(*Klebsiella pneumoniae*)、大肠杆菌、绿脓杆菌、黏膜莫拉克氏菌(*Moraxella catarrhalis*)、肺炎披衣菌(*Chlamydophila pneumoniae*)、霉浆菌肺炎、嗜肺军团杆菌(*Legionella pneumophila*)、沙雷氏杆菌(*Serratia marcescens*)、结核杆菌、百日咳杆菌(*Bordetella pertussis*),及类似物)、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*)、粗球霉菌(*Coccidioides immitis*),及类似物)或寄生虫感染(例如,弓浆虫(*Toxoplasma gondii*)、粪类圆线虫(*Strongyloides stercoralis*),及类似物),或环境过敏原及刺激物(例如,空气过敏原,包含花粉及猫皮屑、空运颗粒,及类似物)所引起的恶化。

[0239] 本发明的干粉子及干粒子可投药至有需要的个体,以用来治疗及/或预防及/或减少呼吸道感染疾病的接触传染原,如肺炎(包含小区性肺炎、院内肺炎(医院获得的肺炎, HAP、健康照护相关肺炎, HCAP)、呼吸器相关肺炎(VAP))、呼吸器相关支气管炎(VAT)、支气管炎、哮喘(例如,插管后哮喘,及感染性哮喘)、肺结核、流行性感冒、一般感冒、及病毒感染(例如,感冒病毒、副流感病毒、呼吸道融合瘤病毒、鼻病毒、腺病毒、肺炎间质病毒、肠病毒、伊科病毒、冠状病毒、疱疹病毒、巨细胞病毒,及类似物)、细菌感染(例如,肺炎链球菌(其通常意指肺炎双球菌)、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、大肠杆菌、绿脓杆菌、黏膜莫拉克氏菌、肺炎披衣菌、霉浆菌肺炎、嗜肺军团杆菌、沙雷氏杆菌、结核杆菌、百日咳杆菌,及类似物)、真菌感染(例如,荚膜组织胞浆菌、新型隐球菌、耶氏肺孢子虫、粗球霉菌,及类似物)或寄生虫感染(例如,弓浆虫、粪类圆线虫,及类似物),或环境过敏原及刺激物(例如空气过敏原、空运颗粒,及类似物)。

[0240] 在某些态样,本发明提供一种治疗肺病,如气喘、气道高反应性、季节性过敏、支气

管扩张症、慢性支气管炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病、囊肿性纤维化及类似物的方法,其包括投药有效量的可吸入的干粉子或干粉至有需要的个体的呼吸道,如本文中所述。

[0241] 在其它态样,本发明提供一种用于治疗或预防慢性肺病的急性恶化的方法,如气喘、气道高反应性、季节性过敏、支气管扩张症、慢性支气管炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病、囊肿性纤维化及类似物,其包括投药有效量的可吸入的干粉子或干粉至有需要的个体的呼吸道,如本文中所述。

[0242] 在某些态样,本发明提供一种治疗或预防心血管疾病、自体免疫失调、移植排斥、自体免疫失调、过敏相关气喘、感染以及癌症的方法。例如,本发明提供一种治疗或预防停经后骨质疏松症、隐热蛋白相关周期性症候群(CAPS)、阵发性夜间型血色素尿症、牛皮癣、风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、僵直性脊椎炎、多发性硬化症以及黄斑部病变的方法。例如,如本文中所述,将本发明的干粉剂或干粒子与治疗抗体共调配或掺合。接着,可将共调配或掺合的干粉剂投药至需要治疗或预防的个体。

[0243] 在某些态样,本发明提供一种治疗或预防癌症,诸如,急性骨髓白血病、B细胞白血病、非何杰金氏淋巴瘤、乳癌(例如,具有HER2/neu过度表现)、神经胶质瘤、鳞状上皮细胞癌、大肠直肠癌、未分化大细胞淋巴瘤(ALCL)、何杰金氏淋巴瘤、头和颈癌、急性骨髓性白血病(AML)、黑色素瘤以及慢性淋巴性白血病(CLL)的方法。或者或此外,本发明提供一种通过抗血管增生癌症治疗而治疗或预防癌症的方法。例如,如本文中所述,将本发明的干粉剂或干粒子与治疗抗体共调配或掺合。治疗抗体可为癌症专一性抗体,诸如人源化单株抗体(例如,吉妥单抗、阿来组单抗、曲妥珠单抗、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、贝伐单抗)或嵌合体单株抗体(例如,美罗华单抗和西妥昔单抗)。接着,共调配或掺合的干粉可投药至需要治疗或预防的个体。

[0244] 在某些态样,本发明提供一种治疗或预防发炎,诸如,风湿性关节炎、克隆氏症、溃疡性大肠炎、肾脏移植的急性排斥、中度至重度过敏性气喘的方法。例如,如本文中所述,将本发明的干粉剂或干粒子与治疗抗体共调配或掺合。治疗抗体可为发炎专一性抗体,诸如嵌合体单株抗体(例如,英夫利昔单抗、巴利昔单抗)、人源化单株抗体(例如,赛尼哌单抗、奥马珠单抗)或人类抗体(例如,阿达木单抗)。接着,共调配或掺合的干粉剂可投药至需要治疗或预防的个体。

[0245] 在某些态样,本发明提供一种治疗或预防孩童中的RSV感染的方法。例如,如本文中所述,将本发明的干粉剂或干粒子与治疗抗体共调配或掺合。治疗抗体可为RSV感染专一性抗体,诸如抑制RSV融合(F)蛋白的人源化单株抗体帕利珠单抗。接着,共调配或掺合的干粉剂可投药至需要RSV感染治疗或预防的个体。

[0246] 在某些态样,本发明提供一种治疗或预防糖尿病的方法。例如,如本文中所述,将本发明的干粉剂或干粒子与胰岛素共调配或掺合。接着,共调配或掺合的干粉剂可投药至需要胰岛素治疗或预防的个体。

[0247] 可使用任何适合方法,诸如灌注技术及/或吸入装置,诸如干粉剂吸入器(DPI)或定剂量吸入器(MDI),将可吸入的干粒子和干粉剂投药至呼吸道有需要的个体。可使用一些DPI,诸如美国专利第4,995,385和4,069,819号中揭露的吸入器Spinhaler[®](商品名)(Fisons,Loughborough,U.K.),Rotahalers[®](商品名)、Diskhaler[®](商品名)以及Diskus[®](商品名)(GlaxoSmithKline,Research Triangle Technology Park,North Carolina)、

FlowCapss®(商品名)(Hovione,Loures,Portugal)、Inhalators®(商品名)(Boehringer-Ingelheim,Germany)、Aerolizer®(商品名)(Novartis,Switzerland)、高电阻以及低电阻RS-01(Plastiapae,Italy)以及其它此技艺中技术人员已知者。

[0248] 通常,吸入装置(例如,DPI)能以单次吸入的方式输送最大量的干粉剂或干粒子,其与水泡、囊剂(例如,尺寸000、00、0E、0、1、2、3以及4,其各别的体积容量为1.37ml、950μl、770μl、680μl、480μl、360μl、270μl以及200μl)或吸入器内含有干粒子或干粉剂的其它装置的体积相关。据此,所欲剂量或有效量的输送可能需要两次或更多次吸入。较佳地,投药至有需要的个体的各剂量含有有效量的可吸入的干粒子或干粉剂,而且使用不超过约4次吸入来投药。例如,可以单次吸入或2、3或4次吸入的方式,投药各剂量的可吸入的干粒子或干粉剂。较佳地,使用呼吸激活的DPI,将可吸入的干粒子和干粉剂以单一、呼吸激活的步骤投药。当使用这类型的装置时,个体吸入的能量皆分散可吸入的干粒子且将它们吸入呼吸道。

[0249] 如所欲,可吸入的干粒子或干粉剂可通过吸入而输送至呼吸道内所欲的区域。众所周知,具有空气动力直径为约1微米至约3微米的粒子可输送至深肺。较大的空气动力直径,例如,约3微米至约5微米,可输送至中和上气道。

[0250] 至于干粉剂吸入器,口腔沉积是以惯量冲击为主,因此特征为气溶胶的史托克斯数(DeHaan等人Journal of Aerosol Science,35(3),309-331,2003)。至于相等的吸入器几何、呼吸方式以及口腔几何、史托克斯数及后来的口腔沉积是主要地受到吸入的粉剂的空气动力尺寸的影响。因此,促进粉剂的口腔沉积的因素包含各别粒子的尺寸分布和粉剂的可分散性。若各别粒子的MMAD太大,例如,5μm以上,则增加百分率的粉剂将于口腔中沉积。同样地,若粉剂具有差的可分散性,表示粒子将离开干粉剂吸入器,并且以凝聚物进入口腔。凝聚的粉剂将如同和该凝聚物一样大的各别粒子空气动力地表现,因此甚至若各别粒子是小的(例如,MMAD为5微米或更少),吸入的粉剂的尺寸分布可具有MMAD大于5μm,导致增强的口腔沉积。

[0251] 因此,期望具有其中粒子是小的(例如,MMAD为5微米或更少,例如,在1至5微米之间)且为高度分散(例如,1帕/4帕或者0.5帕/4帕为2.0,较佳为少于1.5)的粉剂。更佳地,可吸入的干粉剂是由具有MMAD为在1至4微米或1至3微米之间,且具有1帕/4帕少于1.4或少于1.3,以及更佳为少于1.2的可吸入的干粒子所组成。

[0252] 使用HELOS系统在1帕测量的粒子的绝对几何直径是不重要的(先决条件为该粒子的外膜质量密度是足以使MMAD在以上所列的范围的其中一者内),其中MMAD为VMGD乘以外膜质量密度的平方根($MMAD=VMGD \times \text{平方(外膜质量密度)}$)。若使用固定体积用剂容器输送高单位剂量的医药活性剂是所欲的,则更高的包层的粒子是所欲的。高外膜质量密度许固定体积用剂容器内含有更多质量的粉剂。较佳的外膜质量密度为大于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。

[0253] 本发明的可吸入的干粉剂和粒子可在适合经由呼吸系统进行药物输送的组成物中采用。例如,此组成物可包含本发明的可吸入的干粒子和一种或多种其它干粒子或粉剂(诸如含有另一种活性剂的干粒子或粉剂、或由一种或多种医药上可接受的赋形剂所组成、或基本上由一种或多种医药上可接受的赋形剂所组成)的掺合物。

[0254] 适合在本发明的方法中使用的可吸入的干粉剂和干粒子可移动通过上气道(亦即,口咽和喉)、下气道(其包含气管、及接着分叉成的支气管和细支气管),并且通过终末细

支气管,其依次地分成呼吸器官细支气管,接着进入最终的呼吸器官区域、肺泡或深肺。于本发明的一个具体例,大部分的可吸入的干粉剂或粒子的质量于深肺沉积。于本发明的其它具体例,输送主要到达中气道。于其它具体例,输送是到达上气道。

[0255] 本发明的可吸入的干粒子或干粉剂可通过在吸入循环的多个部分(例如,中呼吸时的界面流动)输送。本发明的干粉剂和干粒子的高度分散性的优点为以呼吸道中沉积为目标的能力。例如,雾化的溶液的呼吸控制的输送为液体气溶胶输送的最新发展(Dalby等人,于Inhalation Aerosols,Hickey所编辑2007,p.437)。在这情况下,雾化的微滴仅在呼吸循环的某些部分的期间释放。至于深肺输送,微滴是在吸入循环的开始时释放,至于中气道沉积,则它们稍后于吸入中释放。

[0256] 本发明的高度分散粉剂可提供在呼吸循环中,药物输送的定目标和定时以及亦在人肺中定位的优点。因为本发明的可吸入的干粉剂可快速地分散,诸如在典型的吸入策略(maneuver)的一部分内,而且可控制粉剂分散的定时,以使其在吸入内的特定时间输送气溶胶。

[0257] 完整剂量的气溶胶因具有高度分散粉剂,而可在吸入的开始部分时分散。在患者吸入流动率匀变高达尖峰吸气流动率的同时,高度分散粉剂将在匀变高的开始时分散,而且能在吸入的第一部分中完整地分散剂量。因为在吸入开始时吸入的空气将换气至肺的最深处,将大部分气溶胶分散入吸入的第一部分对深肺沉积而言是较佳的。同样地,至于中部沉积,可通过接近吸入的中间至结束的剂量的快速分散,而达成将高浓度的气溶胶分散入将换气中气道的空气。这可通过一些机械性和其它的装置而达成,诸如以时间、压力或流动率操作的开关,其只有在开关条件达到时会将患者吸入的空气转向至待分散的粉剂。

[0258] 用于特别的治疗应用的气溶胶剂量、调配物以及输送系统可经选择,例如,Gonda,I."Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to respiratory tract,"in Critical Reviews in Therapeutic Formulations,6:273-313(1990);以及Moren,"Aerosol Dosage Forms and Formulations,"in Aerosols in Medicine, Principles,Diagnosis and Therapy,Moren等人,Eds.,Esevier,Amsterdam(1985)中所述。

[0259] 临床医师可基于情况(例如,感染)的严重性、个体的整体利益以及个体对可吸入的干粒子和干粉剂的耐受性以及其它考虑,而决定提供所欲治疗效果的适合用剂。临床医师可基于这些和其它考虑,而决定适当剂量和剂量之间的间隔。通常,若需要,将可吸入的干粒子和干粉剂一天投药一次、两次或三次。

[0260] 若期望或需要,本文所述可吸入的干粒子和干粉剂可与一种或多种其它治疗剂投药。其它治疗剂可以任何适合途径,诸如口服、非经口地(例如,静脉内、动脉内、肌肉内或皮下注射)、局部地、通过吸入(例如,支气管内、鼻内或口吸入、鼻内滴剂)、经直肠地、经阴道地等投药。可吸入的干粒子和干粉剂可在其它治疗剂投药之前、的实质上同时或之后投药。较佳地,将可吸入的干粒子和干粉剂以及其它治疗剂投药,致使提供其药理活性的实质重迭。

[0261] 由于粒子湿度生长,本文中所述可吸入的干粉剂和可吸入的干粒子提供的另一个优点为可因肺内粒子的吸湿性生长结果而增加用剂效率。本发明的部分地非晶形、高盐组成物在上升的湿度具吸收水的倾向可亦对于其体内沉积轮廓是有利的。由于在高湿度快速

吸水,这些粉剂调配物可在穿入肺时,因吸收来自呼吸道中的湿空气的水而进行吸湿性生长。这可导致其有效的空气动力直径在穿入肺的期间增加,其将进一步促进其于气道中的沉积。

[0262] 例示方法:

[0263] 方法

[0264] 几何或体积直径。体积中位数直径 (VMD) ($\times 50$) (其亦可意指体积中位数几何直径 (VMGD) 和 $D_v(50)$) 是使用雷射绕射技术测定。设备是由HELOS绕射计和RODOS干粉剂分散器 (Sympatec, Inc., Princeton, NJ) 所组成。RODOS分散器施加剪力至粒子样本,该剪力是以进入的压缩干空气的调节剂压力 (典型地以最大孔环压力设定为1.0帕) 控制。可将压力设定改变,以改变用以分散粉剂的能量的量。例如,调节剂压力可从0.2帕变成4.0。粉剂样本是从微刮勺分配入RODOS漏斗。分散的粒子移动通过激光束,而且一系列的侦测器典型地利用R1镜来采集在该激光束处产生的绕射光图案。接着,在更小粒子以较大角度绕射光的基础上,使用Fraunhofer绕射模型将绕射图案的集体转换成以体积为主的粒子尺寸分布。体积平均几何直径的几何标准差 (GSD) 亦使用这方法测定。

[0265] 细微粒子部分。从吸入器装置分散的粉剂的空气动力性质是以Mk-II 1ACFM Andersen Cascade Impactor (Copley Scientific Limited, Nottingham, UK) 评估。仪器在控制的环境条件:18至25℃和相对湿度 (RH) 25和35%之间下运转。仪器是由八个阶段所组成,该等阶段基于惯量冲击而分离气溶胶粒子。在各阶段,气溶胶流穿过一组喷嘴,并且冲击对应的冲击板。具有够小惯量的粒子将与气溶胶流继续下一阶段段,同时剩余的粒子将撞击板。在各连续性阶段,气溶胶以更高速率穿过喷嘴,并且在板上采集空气动力上更小的粒子。气溶胶穿过最终阶段之后,过滤器采集剩余的最小粒子。接着,可进行重量或分析分析,以测定粒子尺寸分布。

[0266] 所利用的冲击技术允许八个各别粉剂部分的采集。囊剂 (Capsugel, Greenwood, SC) 是以大约20、40或50mg的粉剂填充,并且置于手持、呼吸激活的干粉剂吸入器 (DPI) 装置 (即高电阻RS-01DPI (Plastiape, Osnago, Italy))。将囊剂穿刺,并且将粉剂吸出通过在流动率60.0L/分钟操作2.0秒的阶段式冲击器。在这流动率,八个阶段的校正截断直径为8.6、6.5、4.4、3.3、2.0、1.1、0.5以及0.3微米。通过将过滤器放置于仪器而采集部分,并且以重量及/或分析测量测定碰撞它们的粉剂量。少于或等于有效的截断空气动力直径的粉剂的总剂量的细微粒子部分 (FPF_{TD}) 是通过将从撞击器的所欲阶段回收的粉剂质量除以囊剂中的总粒子质量而计算。结果公布为少于4.4微米的细微粒子部分 (FPF<4.4微米) 以及从该等阶段的FPF趋势计算的质量中位数空气动力直径 (MMAD) 和GSD。细微粒子部分可另外地计算成相对于粉剂的回收或发射剂量,该计算是通过将从撞击器的所欲阶段回收的粉剂质量除以回收的总粉剂质量。

[0267] 若期望,两阶段折迭ACI可亦用以测量细微粒子部分。两阶段折迭ACI是仅由阶段0和2和采集过滤器所组成 (所有皆来自八阶段ACI), 并且允许两个各别粉剂部分的采集。具体地,将两阶段折迭ACI校正,致使在阶段二采集的粉剂部分是由具有空气动力直径少于5.6微米和大于3.4微米的可吸入的干粒子所组成。因此,穿过阶段二且在过滤器上沉积 (阶段F) 的粉剂部分是由具有空气动力直径为少于3.4微米的可吸入的干粒子所组成。在此校正的气流为大约60L/分钟。

[0268] 敲紧密度。敲紧密度是使用遵循USP<616>的需要更小粉剂量的修改的USP方法测量,该方法是将1.5cc微离心管(Eppendorf AG,Hamburg,Germany)以具有聚乙烯盖(Kimble Chase,Vineland,NJ)以密封两端并且将粉剂收容在吸管段的抛弃式血清学的聚苯乙烯微吸管(Grenier Bio-One,Monroe,NC)的0.3cc段取代。此技艺中技术人员已知用于测量敲紧密度的仪器包含,但不限制于Dual Platform Microprocessor Controlled Tap Density Tester(Vankel,Cary,NC)或SOTAX Tap Density Testor模型TD1(Horsham,PA)。敲紧密度是外膜质量密度的标准测量。各向同性粒子的外膜质量密度是定义为粒子质量除以其内可封闭的最小球形外膜体积。

[0269] 整体密度(bulk density)。整体密度是在敲紧密度测量之前将粉剂重量除以使用体积测量装置预估的粉剂体积而预估。

[0270] 发射几何或体积直径。粉剂在自干粉剂吸入器发射后的体积中位数直径(VMD)(Dv50)亦可意指体积中位数几何直径(VMGD)和x50,而且是经由Spraytec绕射计(Malvern, Inc.,Westborough,MA)而使用雷射绕射技术测定。将粉剂填入尺寸3囊剂(V-Caps,Capsugel),并且置于以囊剂为主的干粉剂吸入器(RS01模式7高电阻,Plastiape,Italy)或DPI(其是经由气密连接而与Spraytec的吸入器配接器连接)。典型地,将稳定的气流速率以60L/分钟吸出通过DPI,历经定时器控制的电磁圈(T PK2000,Copley,Scientific,UK)控制的设定的期间(典型地为2秒)。接着,出口气溶胶作为内流以垂直地穿过激光束。产生的气溶胶的几何粒子尺寸分布是从基于光侦测器上测量的分散图案的软件计算,样本典型地是在吸入期间于1000Hz取得。接着,将吸入期间测量的Dv50、GSD以及FPF<5.0 μ m测量平均。

[0271] 细微粒子剂量。细微粒子剂量是使用ACI获得的信息测定。在过滤器上沉积累积性质量,并且驱动入ACI的单一剂量粉剂的阶段6、5、4、3以及2等于少于4.4微米的细微粒子剂量(FPD<4.4 μ m)。

[0272] 囊剂发射的粉剂质量。粉剂的发射性质的测量是使用从ACI测试获得的信息或以Spraytec获得的发射的几何直径测定。于开始运转时记录的填充的囊剂重量,并且于运转完成之后记录最终囊剂重量。重量的差值表示自囊剂发射的粉剂量(CEPM或囊剂发射的粉剂质量)。CEPM公布为粉剂质量或将发射自囊剂的粉剂量除以囊剂中的总最初粒子质量而得百分率。

[0273] 实施例1.单价阳离子干粉剂的制造和特征化。

[0274] 本发明的许多粉剂是通过将均质粒子喷雾干燥而制造。表1显示所制造的干粉剂。

[0275] 表1.单价阳离子干粉剂的组成。

[0276]

调配物	盐	% 盐 承载量 (w/w)	赋形剂	% 赋形剂 承载量 (w/w)	药物	% 药物 承载量 (w/w)
I	氯化钠	65.4	白氨酸	30	氟替卡松 丙酸盐/沙 美特罗昔 萘酸盐 (FP/SX)	4/0.58
II	乳酸钠	10	甘露醇	85.42	FP/SX	4/0.58
III	氯化钾	60	海藻糖	30	亚丁皮质 醇	10
IV	氯化钠	40	甘露醇	10	环丙杀星	50
V	柠檬酸钾	5	麦芽糊精	45	泰百霉素	50
VI	氯化钠	40.9	白氨酸	59.1	N/A	N/A
VII	氯化钠	67.7	白氨酸	30	FP/SX	2.0/0.29
VIII	氯化钠	66.7	白氨酸	30	FP/SX	2.9/0.42
IX	N/A	N/A	白氨酸	95.4	FP/SX	4/0.58
X	氯化钠	65.4	乳酸	30	FP/SX	4/0.58
XI	N/A	N/A	乳酸	95.4	FP/SX	4/0.58

[0277] 用以制造以上粉剂的材料和其来源如下。乳酸钠 (Chem Service, West Chester, PA)、氯化钾 (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) 和海藻糖 (Acros Organics, Morris Plane, NJ) 除外, 从 Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO) 或 Spectrum Chemicals (Gardena, CA) 获得氯化钾、柠檬酸钾、氯化钠、乳酸钠、L-白氨酸、乳糖单水合物、麦芽糊精、甘露醇、海藻糖、亚丁皮质醇、环丙杀星盐酸盐、丙酸氟替卡松 (FP)、羟萘甲酸沙美特罗 (SX) 以及泰百霉素。超纯来自水纯化系统 (Millipore Corp., Billerica, MA)。乙醇 (200Proof, ACS/USP 等级) 来自 Pharmco-Aaper (Shelbyville, KY)。

[0278] 喷雾干燥均质粒子需要将有兴趣的成分溶解于溶液或悬浮于均匀和安定悬浮液的悬浮液。在材料部分描述的大部分材料可充分地溶于水, 制备适合喷雾干燥的溶液。然而, 亚丁皮质醇、丙酸氟替卡松以及羟萘甲酸沙美特罗实际上不可溶于水。这些低溶解度的结果为需要调配物原料发展成果, 以制备能喷雾干燥的溶液或悬浮液。亚丁皮质醇、丙酸氟替卡松以及羟萘甲酸沙美特罗稍微可溶于乙醇, 因此这些在与溶于水的其它组分混合之前完全地溶解于99%乙醇, 以获得2至10g/L固体浓度于60%乙醇溶液。

[0279] 至于喷雾干燥制程, 将盐、赋形剂以及其它药物溶解或悬浮于溶剂 (例如, 水)。视不同组分的溶解度 (参见表2), 而选择固体浓度 (w/v)。用于调配物的比率是基于无水盐的

分子量(参见表3)。

[0280] 表2.盐溶解度

[0281]

盐	在20至30℃的水溶性,1帕
氯化钾	1g/2.8mL ¹
柠檬酸钾	单水合物,1g/0.65mL ¹
抗坏血酸钠	62g/100mL ¹
酸式碳酸钠	溶于10份 ¹
碳酸钠	溶于3.5份 ¹
氯化钠	1g/2.8mL ¹
柠檬酸钠	二水合物,溶于1.3份 ¹
乳酸钠	可商购70-80%于水
磷酸氢钠	溶于~8份 ¹
丙酸钠	1g/~1mL ¹
硫酸钠	溶于3.6份 ¹

[0282] 表3.盐分子中的重量百分率K⁺和Na⁺

[0283]

盐	分子式	MW/(g/mol)	分子中的阳离子重量%
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 ₅ NaO ₆	198.11	20.23
酸式碳酸钠	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
磷酸氢钠	HNa ₂ O ₄ P	141.96	28.23
丙酸钠	C ₃ H ₅ NaO ₂	96.06	41.72
硫酸钠	Na ₂ O ₄ S	142.04	32.37

[0284] 干粉剂是在Biichi B-290Mini Spray (BOCHI Labortechnik AG, Flawil, Switzerland) 上喷雾干燥而制备,并以高效能气旋进行粉剂采集。系统使用Biichi B-296除湿器,以确保用于喷雾干燥的空气有稳定温度和湿度。此外,当室内的相对湿度超过30% RH时,外LG除湿器(模式49007903, LG Electronics, Englewood Cliffs, NJ)时常运转。液体进料的雾化是利用具有1.5mm直径的Biichi两液体喷嘴。制程气体的入口温度可在100℃至220℃的范围内,出口温度可在80℃至120℃的范围内,以及液体原料的流动率可在3mL/分钟至10mL/分钟的范围内。两液体雾化气体是在25mm至45mm (300LPH至530LPH) 的范围内,而

且吸气器速率是在70%至100%的范围内。通过将特定盐溶于超纯水,接着赋形剂,以及最终药物组分,而将原料制备一批。至于调配物I至III和VII至IX(其中亚丁皮质醇、FP以及SX实际上不可溶于水,但稍微可溶于乙醇),将药物组分完全地溶解于乙醇,并且缓慢地与水性溶液(盐和赋形剂先前溶于水)混合以避免沉淀。将溶液在整个制程维持搅动,直到材料在室温完整地溶于水或乙醇溶剂系统。

[0285] 调配物I干粉剂是在Biichi B-290Mini Spray Dryer (BOCHI Labortechnik AG, Flawil, Switzerland) 上喷雾干燥而制造,而且60mL玻璃容器中有来自高效能气旋的粉剂采集。使用Biichi B-296除湿器和外LG除湿器(模型49007903, LG Electronics, Englewood Cliffs, NJ)的系统时常运转。液体进料的雾化是利用具有1.5mm直径的Biichi两液体喷嘴。将两液体雾化气体设定为40mm,并且将吸气器速率设定为90%。室内空气用作干燥气体。制程气体的入口温度为180℃,出口温度为86℃至87℃,而且液体原料流动率为8mL/分钟至9mL/分钟。固体浓度为10g/L于60%乙醇。

[0286] 调配物II是用相同设定和设定制造。制程气体的入口温度为180℃,出口温度为83℃至85℃,而且液体原料流动率为9mL/分钟。固体浓度为5g/L于60%乙醇。

[0287] 调配物III是用相同设定和设定制造。制程气体的入口温度为180℃,出口温度为92℃至94℃,以及液体原料流动率为6mL/分钟至7mL/分钟。固体浓度为5g/L于60%乙醇。

[0288] 调配物IV是用相同设定和设定制造。制程气体的入口温度为180℃,出口温度为75℃至81℃,以及液体原料流动率为6mL/分钟。固体浓度为10g/L于超纯水。

[0289] 调配物V是用相同设定和设定制造。制程气体的入口温度为180℃,出口温度为81℃至86℃,以及液体原料流动率为6mL/分钟至7mL/分钟。固体浓度为5g/L于超纯水。

[0290] 调配物VI是用相同设定和设定制造。制程气体的入口温度为180℃,出口温度为61℃至87℃,以及液体原料流动率为6mL/分钟。固体浓度为5g/L于60%乙醇。

[0291] 调配物VII是用相同设定和设定制造。制程气体的入口温度为180℃,出口温度为88℃至89℃,以及液体原料流动率为9mL/分钟至10mL/分钟。固体浓度为10g/L于60%乙醇。

[0292] 调配物VIII是用相同设定和设定制造。制程气体的入口温度为180℃,出口温度为84℃至85℃,以及液体原料流动率为9mL/分钟至10mL/分钟。固体浓度为10g/L于60%乙醇。

[0293] 调配物IX是用相同设定和设定制造。制程气体的入口温度为180℃,出口温度为76℃至87℃,以及液体原料流动率为9mL/分钟至10mL/分钟。固体浓度为5g/L于60%乙醇。

[0294] 调配物X是用相同设定和设定制造。制程气体的入口温度为180℃,出口温度为86℃至87℃,以及液体原料流动率为9mL/分钟至10mL/分钟。固体浓度为5g/L于60%乙醇。

[0295] 调配物XI是用相同设定和设定制造。制程气体的入口温度为180℃,出口温度为87℃至88℃,以及液体原料流动率为9mL/分钟至10mL/分钟。固体浓度为5g/L于60%乙醇。

[0296] 调配物I、II以及VII至XI包括FP、SX以及赋形剂。FP的药物承载范围为2.0至4.0wt%,同时SX的药物承载范围为0.29至0.58wt%。更高的药物承载量比得上FP和SX的商业调配物的单一剂量单元内所含药物量。较低的药物承载量考虑到商业调配物的沉积效率以及于此制造的调配物所欲气溶胶性质,以将造成所欲药物剂量的公称药物质量定为目标。

[0297] 喷雾干燥制程产率是通过计算喷雾干燥制程完成之后采集的干粉剂重量除以置入喷雾干燥液体进料的起始固体组分重量的比率而获得。

[0298] FPF_{TD} (<5.6微米) 和FPF_{TD} (<3.4微米) 是通过以使用阶段0、2以及F的两阶段ACI

特征化粉剂而测量。将粉剂调配物手工填入尺寸3HPMC囊剂,并且使用分析天平重力地测量填充重量。对调配物I至III和VI至XI填入20mg的填充重量,对调配物VII填入40mg的填充重量,以及对调配物IV和V填入50mg的填充重量。RS-01DPI是用以将粉剂分散入阶段式冲击器。在各测量中使用一种囊剂,而进行两次在60LPM通过干粉剂吸入器(DPI)吸出2L空气的驱动。流动率和吸入体积是用具有流动控制阀的定时器控制的电磁圈阀设定。对各调配物进行三重复ACI测量。将撞击器阶段板倒转,并且在其上放置预称的81mm玻璃纤维过滤器。吸入策略之后,将撞击器拆卸,并且将玻璃纤维过滤器称重。在阶段二采集的粉剂是由具有空气动力直径少于5.6微米和大于3.4微米的可吸入的干粒子所组成。因此,通过阶段二且在阶段F于采集过滤器上沉积的部分的粉剂是由具有空气动力直径少于3.4微米的可吸入的干粒子所组成。以下表4显示粉剂的尺寸特征化的结果。

[0299] 表4. 单价阳离子干粉剂的尺寸特征。

[0300]

调配物	喷雾干燥产率 (%)	FPF_TD <3.4 μ m (%)	FPF_TD <5.6 μ m (%)
I NaCl:白氨酸:FP/SX	52.1%	59.1%	72.3%
II NaLac:甘露醇:FP/SX	44.7%	2.6%	12.5%
III KCl:海藻糖:亚丁皮质醇	44.9%	42.2%	48.7%
IV NaCl:甘露醇:环丙杀星	81.4%	27.1%	48.3%
V Kcit:麦芽糖:泰百霉素	69.2%	35.9%	51.8%
VI NaCl:白氨酸	40.0%	66.9%	82.3%
VII NaCl:白氨酸:FP/SX	54.7%	59.1%	76.4%
VIII NaCl:白氨酸:FP/SX	58.7%	53.1%	74.9%
IX 白氨酸:FP/SX	43.5%	26.1%	40.0%
X NaCl:乳酸盐:FP/SX	50.0%	24.6%	44.9%
XI 乳酸盐:FP/SX	44.7%	46.0%	70.2%

[0301] 将制造的粉剂中关于密度和可分散性比率的部分进一步特征化。

[0302] 将整体密度和敲紧密度用SOTAX Tap Density Tester模型TD1 (Horsham,PA)测定。至于任何特定运转,将样本导入抛弃式血清学的聚苯乙烯微吸管(Grenier Bio-One, Monroe,NC)的配衡的0.3cc段,该微吸管使用称重纸制的漏斗(VWR International, West Chester,PA),而且吸管段是以聚乙烯盖(Kimble Chase, Vineland,NJ)插入以收容粉剂。记录粉剂质量和最初体积(V_0),并且根据USP I方法将吸管附接砧板且运转。至于首次穿过,使用敲打数1 (500敲打)敲打吸管,并且记录产生的体积 V_a 。至于第二次穿过,使用敲打数2 (750敲打),造成新体积 V_{b1} 。若 $V_{b1}>98\%$ 的 V_a ,则试验完成,否则反复地使用敲打数3 (1250敲打),直到 $V_{bn}>98\%$ 的 V_{bn-1} 。整体密度是在敲紧密度测量之前预估,其是将粉剂重量除以使用体积测量装置预估的粉剂体积。进行计算以测定粉剂整体密度(d_B)、敲紧密度(d_T)以及豪斯纳比率(H) (其是敲紧密度除以整体密度)。

[0303] 体积中位数直径是用HELOS雷射绕射计和RODOS干粉剂分散器 (Sympatec, Inc., Princeton, NJ) 测定。将一微刮勺材料 (大约5毫米) 导入RODOS漏斗, 其中通过进来的压缩干空气的调节剂压力而控制施加至粒子的样本的剪力。用不同的压力设定来使用不同量的能量以分散粉剂。将调节剂压力设定为0.2帕、0.5帕、1.0帕、2.0帕以及4.0帕, 而且在各压力有最大孔环压力。分散的粒子移动通过激光束, 并且以一系列的侦测器使用R1或R3镜在该激光束处采集产生的绕射光图案。接着, 使用the Fraunhofer绕射模型, 在更小粒子以较大角度绕射光的基础上, 将绕射图案集体转换成以体积为主的粒子尺寸分布。1帕/4帕、0.5帕/4帕、0.2帕/4帕的比率是将各0.2帕、0.5帕以及1.0帕获得的平均体积中位数直径值除以体积中位数直径值而获得。

[0304] 表5显示调配物的密度测试的结果。调配物I至X的敲紧密度相对高 (例如, $>0.4\text{g/cc}$)。整体密度为亦使所有调配物的豪斯纳比率反而高, 特别是调配物II和IX。所测试的所有粉剂具有已于此技艺中描述的具有极度差的流动性质的粉剂的特征的豪斯纳比率 (参见, 例如, USP<1174>)。USP<1174>指出具有豪斯纳比率大于1.35的干粉剂为差的流动粉剂。流动性质和可分散性皆受到粒子凝聚或聚集负面地影响。因此不预期具有1.9至3.3的豪斯纳比率的粉剂会高度分散且具有拥有良好雾化性质。

[0305] 表5. 单价阳离子干粉剂的特征。

[0306]

调配物	密度			HELOS/RODOS			VMGD
	整体密度 (g/cc)	敲紧密度 (g/cc)	豪斯纳 比率	1/4 帕	0.5/4 帕	0.2/4 帕	在1帕 (μm)
I NaCl:白氨酸: FP/SX	0.23±0.01	0.48±0.11	2.09	1.19	1.36	1.42	1.58
II NaLac:甘露醇: FP/SX	0.12±0.02	0.39±0.11	3.25	1.10	1.62	2.12	11.00
III KCl:海藻糖: Budes	0.29±0.03	0.59±0.00	2.03	1.18	1.39	1.83	1.27
IV NaCl:甘露醇: 环丙杀星	0.32±0.13	0.60±0.02	1.88	0.92	1.00	1.21	2.00
V KCit:麦芽糖: 泰百霉素	0.29±0.01	0.56±0.00	1.93	1.10	1.16	1.40	1.55
VI NaCl:白氨酸:	0.21±0.11	0.41±0.02	1.94	1.09	1.11	1.26	1.89
VII NaCl:白氨酸:FP/SX	0.24±0.01	0.49±0.00	2.04	1.11	1.16	1.25	1.76
VIII NaCl:白氨酸:FP/SX	0.24±0.03	0.47±0.03	1.96	1.13	1.30	1.41	1.56
IX 白氨酸:FP/SX	0.22±0.02	0.45±0.02	2.07	1.25	1.40	2.46	1.88
X NaCl:乳酸盐:FP/S	0.37±0.01	0.76±0.08	2.05	1.07	1.32	1.93	1.44
XI 乳酸盐:FP/SX	0.10±0.00	0.19±0.00	1.86	1.05	1.17	1.36	1.89

[0307] 表5进一步显示调配物I至XI所具在1/4帕的HELOS/RODOS可分散性比率为0.92和1.25之间,在0.5/4帕为1.00和1.62之间,以及在0.2/4帕为1.21和2.46之间。接近1.0的值(如这些值)被认定为粉剂为高度分散的指标。特别地,调配物I、IV、V至VIII以及X都具有分散性压力比率少于约1.4,显示高度分散行为。

[0308] 表5亦显示调配物I至XI在1帕的VMGD。调配物II除外,所有调配物的VMGD为在约1.2微米和约2.0微米之间。

[0309] 实施例2. 单价阳离子粉剂的可分散性。

[0310] 这实施例证实当干粉剂调配物以一些吸入流动率和体积从干粉剂吸入器输送时具有可分散性。

[0311] 当在代表患者使用的流动率的干粉剂吸入器上吸入时,测量发射自囊剂的粉剂的几何粒子尺寸分布和百分率以研究各种粉剂调配物的可分散性。将多种粉剂调配物的填充

的囊剂粒子的尺寸分布和重量变化测量为被动干粉剂吸入器中的流动率和吸入体积的函数。

[0312] 将粉剂调配物手工填入尺寸3HPMC囊剂 (Capsugel V-Caps), 并且用分析天平 (Mettler Toledo XS205) 重力地测量填充重量。将调配物I和III以20mg的填充重量填充。使用具有特定电阻为 $0.036\text{kPa}^{1/2}\text{LPM}^{-1}$ 的以囊剂为主的被动干粉剂吸入器 (RS-01模型7, 高电阻, Plastiaple S.p.A.)。将流动率和吸入体积用定时器控制的电磁圈阀和具有线内质量流量计 (TSI模型3063) 的流动控制阀来设定。将囊剂置于并穿刺干粉剂吸入器, 该吸入器在圆筒内密封, 将从DPI离开的空气喷射器暴露于在其开放长形 (open bench) 组构的雷射绕射粒子筛分机 (Spraytec, Malvern)。将电磁圈阀用以起始通过系统的稳定的空气流动率, 并且经由在1kHz的Spraytec测量在最短2秒的单次吸入策略的期间的粒子尺寸分布。计算的粒子尺寸分布参数包含体积中位数直径 (Dv_{50}) 和几何标准差 (GSD)。吸入期间完成时, 打开干粉剂吸入器, 将囊剂移除并再称重以计算在吸入期间已自囊剂发射的粉剂质量。用于各粉剂的两种吸入条件包含用于高吸入能量条件的60LPM和2L和用于低吸入能量条件的30LPM和1L。至于各吸入条件。测量5重复囊剂, 并且将 Dv_{50} 、GSD以及囊剂发射的粉剂质量 (CEPM) 的结果平均。

[0313] 为了和不同流动率、体积以及来自不同电阻的吸入器的粉剂的分散液有关, 计算进行吸入策略所需要的能量。将吸入能量计算成 $E=R^2Q^2V$, 其中E为焦耳计的吸入能量, R为 $\text{kPa}^{1/2}/\text{LPM}$ 计的吸入器阻力, Q为L/分钟计的稳定的流动率, 以及V为L计的吸入的空气体积。于此所述实施例, 60LPM和2L的情况下的吸入能量为9.2焦耳, 而30LPM和1L的其它情况下的吸入能量为1.2焦耳。

[0314] 表6显示使用高电阻RS-01干粉剂吸入器以20mg的囊剂填充重量的调配物I和III的自囊剂 (CEPM) 发射的剂量和发射的粉剂的粒子尺寸分布参数 (Dv_{50} and GSD)。至于各粉剂, 以高流动率条件60LPM使用2L吸入, 以及以30LPM条件使用1L吸入。至于调配物I, CEPM自62%缓和地减少至44%, 而体积中位数直径仅自 1.60 稍微减少至 $1.77\mu\text{m}$, 以及吸入能量自9.2下降至1.2焦耳。至于调配物III, CEPM自90减少至55%, 但超过50%的填充的粉剂重量以低能量条件从囊剂清空。至于两种吸入条件, 发射的粉剂的 Dv_{50} 少于5微米。

[0315] 表6. 单价粉剂的气溶胶性质。

	流动率 : (LPM)	60	30
调配物 I NaCl: 白氨酸: FP/SX	$Dv(50) (\mu\text{m})$:	1.60 ± 0.06	1.77 ± 0.20
	GSD (μm):	2.94 ± 0.46	4.27 ± 0.53
	CEPM (%):	62%	44%
调配物 III KCl: 海藻糖: Budes	$Dv(50) (\mu\text{m})$:	1.63 ± 0.05	3.43 ± 0.74
	GSD (μm):	4.87 ± 0.83	7.09 ± 1.38
	CEPM (%):	90%	55%

[0317] 表7显示使用在许多流动率操作的高电阻RS-01干粉剂吸入器以所注囊剂填充重量的调配物VI至XI的自囊剂 (CEPM) 发射的剂量和发射的粉剂的粒子尺寸分布参数 $Dv(50)$ 。

于这实施例,吸入器阻力为 $0.036\text{kPa}^{1/2}/\text{LPM}$,60LPM和2L的吸入能量为9.2焦耳,30LPM和1L的吸入能量为1.2焦耳,20LPM和1L的吸入能量为0.52焦耳,以及15LPM和1L的吸入能量为0.29焦耳。

[0318] 表7.以单价阳离子为主的FP/SX干粉剂调配物的气溶胶性质。

[0319]

	流动率: (LPM)	60	30	20	15
调配物 VI NaCl:白氨酸	Dv(50) (μm): CEPM	2.4 N/A	N/A N/A	N/A N/A	N/A N/A
调配物 VII-1 NaCl:白氨酸:FP/SX (40 mg capsule fill)	Dv(50) (μm): CEPM (%):	1.37 ± 0.15 99.1 ± 0.1	2.29 ± 0.06 69.5 ± 26.8	3.53 ± 0.18 54.9 ± 26.9	5.43 ± 0.42 36.1 ± 16.5
调配物 VII-2 NaCl:白氨酸:FP/SX	Dv(50) (μm): CEPM (%):	N/A N/A	N/A N/A	N/A N/A	5.33 ± 0.13 90.7 ± 2.8
调配物 VIII NaCl:白氨酸:FP/SX	Dv(50) (μm): CEPM (%):	1.62 ± 0.17 97.9 ± 0.4	2.48 ± 0.67 94.1 ± 03.3	3.65 ± 0.08 87.1 ± 16.1	5.42 ± 0.16 92.5 ± 4.4
调配物 IX 白氨酸:FP/SX	Dv(50) (μm): CEPM (%):	2.79 ± 0.25 99.1 ± 0.1	3.81 ± 0.12 98.2 ± 0.3	6.24 ± 0.16 97.1 ± 0.9	8.23 ± 0.51 80.7 ± 11.4
调配物 X NaCl:乳酸盐:FP/SX	Dv(50) (μm): CEPM (%):	1.96 ± 0.22 83.5 ± 14.7	31.11 ± 6.96 40.6 ± 22.3	87.03 ± 22.43 44.4 ± 19.9	96.81 ± 11.81 43.5 ± 18.4
调配物 XI 乳酸盐:FP/SX	Dv(50) (μm): CEPM (%):	2.47 ± 0.16 91.9 ± 2.8	7.95 ± 0.88 49.9 ± 19.6	39.61 ± 11.08 47.8 ± 21.8	61.16 ± 4.71 32.5 ± 17.5

[0320] 来自干粉剂吸入器的在60LPM和2L的所有粉剂调配物是良好分散的,而且所有列出的调配物具有大于80%的从囊剂清空的填充的粉剂质量和中位数体积直径少于5微米。在对应1.2焦耳的30LPM和1L条件,调配物VIII和IX维持CEPM大于80%和体积中位数直径少于5微米,任一该调配物仅测量到些微的直径增加。在对应吸入能量0.3焦耳最低的流动率条件15LPM和1L,调配物VII-2、VIII以及IX都显示大于80%CEPM和体积中位数直径低于10微米,其在此低施加能量条件是非常好的可分散性。

[0321] 实施例3.单价阳离子粉剂的空气动力粒子尺寸。

[0322] 这实施例证实当从干粉剂吸入器输送部分包括单价阳离子性盐的干粉剂调配物时,该干粉剂调配物的空气动力尺寸分布是在于呼吸道中沉积的适当范围内。

[0323] 将五种粉剂调配物的空气动力粒子尺寸分以八阶段ACI特征化该等粉剂而测量。将粉剂调配物手工填入尺寸3HPMC囊剂(V-Caps,Capsugel),并且使用分析天平(Mettler Toledo XS205)重力地测量填充重量。调配物I、II、以及III填充的填充重量为20mg,以及调配物IV和V填充的填充重量为50mg。可重装的、以囊剂为主的被动干粉剂吸入器(RS-01模式7,高电阻,Plastiap,Osnaigo,Italy)用以将粉剂分散入阶段式冲击器。在各测量使用一个囊剂,进行两次通过干粉剂吸入器(DPI)在60LPM吸出2L空气的驱动。将具有流动控制阀的

定时器控制的电磁圈阀 (TPK2000, Copley Scientific) 用以设定流动率和吸入体积。对各调配物进行三重ACI测量。将撞击器阶段板倒转, 并且将预称重的81mm玻璃纤维过滤器 (1820-6537, Whatman) 置于该等撞击器阶段板上。吸入策略之后, 将撞击器拆卸, 并且将玻璃纤维过滤器称重以测定在各阶段上和最终过滤器上沉积的粉剂质量。将所有的重复的发射的粉剂的尺寸分布平均, 并且在图1A至1E中显示输送至各阶段(-1、-0、1、2、3、4、5、6以及F)的各调配物的粉剂的平均质量, 误差条状物为3重复的标准差。计算发射的粉剂的质量中位数空气动力直径(MMAD)、几何标准差(GSD)以及细微粒子剂量(FPD<4.4 μ m), 并且将所有重复平均, 并且在表8中列表。

[0324] 表8. 单价阳离子干粉剂调配物的空气动力粒子尺寸。

[0325]

调配物	aPSD (ACI-8)		
	MMAD (μ m)	GSD (μ m)	FPD < 4.4 μ m (mg)
I NaCl:白氨酸:FP/SX	3.01 $\pm$ 0.16	1.81 $\pm$ 0.04	11.2 $\pm$ 0.8
II NaLac:甘露醇:FP/SX	8.56 $\pm$ 0.40	1.62 $\pm$ 0.06	0.73 $\pm$ 0.04
III KCl:海藻糖:Budes	2.18 $\pm$ 0.10	1.71 $\pm$ 0.03	8.6 $\pm$ 0.2
IV NaCl:甘露醇:Cipro	3.88 $\pm$ 0.10	1.75 $\pm$ 0.02	15.4 $\pm$ 0.7
V KCit:麦芽糖:Tobra	2.91 $\pm$ 0.11	1.83 $\pm$ 0.00	21.1 $\pm$ 1.4

[0326] 所有五种调配物经发现具有可重复的尺寸分布, 如所有阶段的低标准差和计算值所示。所有五种调配物具有可吸入的尺寸分布, 其中调配物I、III、IV以及V具有MMAD少于5微米, 以及调配物II具有MMAD少于10微米。

[0327] 五种调配物的最大GSD为1.83, 而尺寸分布的多分散性相较于吸入用的典型的干粉剂调配物是相对小的。表8所示五种粉剂调配物的细微粒子剂量证实小直径粒子中包含明显质量的粉剂剂量, 其预期会在肺中沉积。

[0328] 实施例4. 单价阳离子干粉剂的制造和最佳化。

[0329] 由硫酸钠和甘露醇或麦芽糊精所组成的许多单价阳离子粉剂是通过喷雾干燥均质粒子而制造。以下表9显示制造的粉剂。

[0330] 表9. 单价阳离子干粉剂的组成物。

[0331]

调配物	盐	% 盐 承载量 (w/w)	赋形剂	% 赋形剂 承载量 (w/w)
XII	硫酸钠	90	甘露醇	10
XIII	硫酸钠	50	甘露醇	50
XIV	硫酸钠	10	甘露醇	90
XV	硫酸钠	90	麦芽糊精	10
XVI	硫酸钠	50	麦芽糊精	50
XVII	硫酸钠	10	麦芽糊精	90

[0332] 制造以上粉剂的材料和其来源如下：从Spectrum Chemicals (Gardena, CA) 购买硫酸钠、甘露醇以及麦芽糊精。超纯水来自水纯化系统 (Millipore Corp., Billerica, MA)。

[0333] 调配物XII至XVII干粉剂是在Biichi B-290Mini Spray Dryer (BOCHI Labortechnik AG, Flawil, Switzerland) 喷雾干燥而制备, 而且粉剂聚集物是来自高效能气旋。系统使用Biichi B-296除湿器, 以确保用以喷雾干燥的空气中的稳定温度和湿度。液体进料的雾化是利用具有1.5mm直径的Biichi两液体喷嘴。制程气体的入口温度为100℃, 出口温度的范围为51℃至58℃, 以及液体原料流动率为2.6mL/分钟。将二液体雾化气体设定为40mm (473LPH), 以及将吸气器速率设定为80% (33m³/h)。将室内空气用作干燥气体。原料是通过溶解特定盐于超纯水, 接着赋形剂, 以及最终药物组分而制备成一批。溶液在整个制程维持搅动, 直到材料在室温完整地溶于水溶液。固体浓度为10g/L于60%超纯水。

[0334] 如表10中所示, 所有粉剂具有可接受的来自喷雾干燥制程的产率 (采集的干粉剂输出除以添加至溶液的总固体)。接着, 将实施例1所述两阶段ACI用以将制造的粉剂关于尺寸 (FPF_{TD} < 3.4μm and < 5.6μm) 的部分特征化。大百分率的粒子具有FPF_{TD}少于5.6μm和少于3.4μm, 表示粉剂粒子是可吸入的且具有适当尺寸以在肺中沉积。

[0335] 表10. 单价阳离子干粉剂的尺寸特征。

[0336]

调配物	喷雾干燥产率 (%)	FPF_TD <3.4 μm (%)	FPF_TD <5.6 μm (%)
XII	81	27	49
XIII	79	26	49
XIV	77	32	54
XV	83	39	59
XVI	82	33	51
XVII	75	30	48

[0337] 将实施例1中所述TD1用来测定整体和敲紧密度。表11显示调配物XII至XVII的密度测试的结果。

[0338] 表11. 单价阳离子干粉剂的尺寸化。

[0339]

调配物	密度			HELOS/RODOS			VMGD
	整体密度 (g/cc)	敲紧密度 (g/cc)	豪斯纳比率	1/4 帕	0.5/4 帕	0.2/4 帕	在1帕 (μm)
XII	N/A	N/A	N/A	1.18	0.68	0.94	5.34
XIII	0.42 ± 0.03	0.88 ± 0.00	2.11	1.04	1.12	1.31	1.80
XIV	0.38 ± 0.03	0.83 ± 0.05	2.19	1.04	1.06	1.17	1.97
XV	0.34 ± 0.06	0.79 ± 0.28	2.31	1.20	1.07	1.13	2.34
XVI	0.41 ± 0.02	0.88 ± 0.01	2.15	0.97	1.01	1.05	1.76
XVII	0.29 ± 0.03	0.57 ± 0.06	1.93	1.01	0.98	1.20	2.12

[0340] 调配物XIII至XVII的敲紧密度高(例如,超过 $>0.4\text{g/cc}$),而其豪斯纳比率是远高于1.35(该比率典型地表示具有差的流动性和可分散性的粉剂)。然而,粉剂的可分散性性质的测量表示调配物是令人惊讶地分散,尽管具有高豪斯纳比率。

[0341] 表11亦显示调配物XII至XVII在1帕的VMGD。调配物XIII至XVII在1帕的VMGD是在约1.7微米至约2.4微米之间。

[0342] 干粉剂调配物的可分散性是通过测量在代表患者使用的不同流动率时的几何粒子尺寸分布 $D_v(50)$ 和发射自囊剂的粉剂的百分率(CEPM)而评估。调配物XII至XVII的 $D_v(50)$ 和CEPM是如实施例2中所述而测量,而且表12显示结果。

[0343] 表12. 单价阳离子干粉剂的气溶胶性质。

[0344]

调配物	流动率： (LPM)	60	30	20	15
XII	Dv(50) (μm):	2.29±0.02	2.33±0.03	2.58±0.08	3.10±0.10
	CEPM (%):	91.2±1.7	73.2±12.5	47.2±21.0	39.5±15.6
XIII	Dv(50) (μm):	2.19±0.05	2.34±0.03	2.70±0.05	3.35±0.04
	CEPM (%):	98.4±0.8	97.2±0.5	93.7±2.6	92.8±4.0
XIV	Dv(50) (μm):	2.16±0.07	2.30±0.02	2.70±0.05	3.26±0.09
	CEPM (%):	94.6±0.8	88.8±2.2	78.2±10.9	78.8±4.3
XV	Dv(50) (μm):	1.98±0.01	2.03±0.02	2.17±0.04	2.70±0.11
	CEPM (%):	92.9±2.0	76.5±5.9	71.0±9.9	54.5±24.8
XVI	Dv(50) (μm):	1.88±0.02	1.93±0.01	2.34±0.06	3.10±0.17
	CEPM (%):	85.9±2.9	64.3±2.9	53.4±13.5	64.0±4.4
XVII	Dv(50) (μm):	2.39±0.03	2.58±0.08	3.37±0.15	5.16±1.49
	CEPM (%):	90.2±3.3	36.5±13.0	31.7±21.8	30.1±15.6

[0345] 来自干粉剂吸入器的所有粉剂调配物在60LPM和2L有良好的分散,其中所有列出的调配物具有大于80%的从囊剂清空的填充的粉剂质量和中位数体积直径少于5微米。在对应1.2焦耳的30LPM和1L条件,所有调配物仍具有体积中位数直径少于5微米,以及除了调配物XVII外的所有调配物具有大于60%的发射自囊剂的粉剂质量。在对应0.3焦耳的吸入能量的最低的流动率条件15LPM和1L,所有调配物显示稍有凝聚和体积中位数直径少于5微米,而且调配物XIII、XIV以及XVI具有大于60%的发射自囊剂的粉剂质量,在此低施加能量条件有非常良好的可分散性。

[0346] 实施例5. 视需要地与活性医药剂组合的含钠盐的干粉剂

[0347] A. 粉剂制备。

[0348] 制备原料溶液,以制造由含有钠盐的干粒子、视需要地非盐赋形剂以及至少一种医药活性剂所组成的干粉剂。表13列出用于制备由干粒子所组成的干粉剂的原料中调配物的组分。重量百分率是以干基准给出。

[0349] 表13. 钠盐与其它医疗上活性剂的原料组成物。

[0350]

调配物	盐	% 盐 承载量 (w/w)	赋形剂	% 赋形剂 承载量 (w/w)	药物	% 药物 承载量 (w/w)
XVIII	氯化钠	40.9	白氨酸	59.1	N/A	0
XIX	氯化钠	34.5	白氨酸	50.0	氟替卡松丙酸盐/沙美特罗昔萘酸盐 (FP/SX)	13.5/2.0
XX	氯化钠	65.42	白氨酸	34.47	噻托溴铵 (TioB)	0.113

[0351]

XXI	氯化钠	53	白氨酸	27	左氧氟杀星 (Levo)	20
XXII	氯化钠	85.31	白氨酸	10.0	FP/SX/TioB	4.0/0.58 /0.113
XXIII	氯化钠	65.42	白氨酸	29.89	FP/SX/TioB	4.0/0.58 /0.113
XXIV	硫酸钠	50.0	甘露醇	40.0	胰岛素	10.0
XXV	硫酸钠	50.0	甘露醇	47.5	免疫球蛋白 G (IgG)	2.5
XXVI	柠檬酸钠	45.42	白氨酸	50.0	FP/SX	4.0/0.58
XXVII	硫酸钠	45.42	白氨酸	50.0	FP/SX	4.0/0.58
XXVIII	硫酸钠	55.0	甘露醇	40.0	胰岛素	5.0
XXIX	氯化钾	50.0	甘露醇	50.0	N/A	N/A
XXX	氯化钾	10.0	甘露醇	90.0	N/A	N/A
XXXI	柠檬酸钾	10.0	甘露醇	90.0	N/A	N/A
XXXII	乳酸钠	10.0	白氨酸/ 麦芽糊精	50.0/ 39.9	TioB	0.113
XXXIII	氯化钠	65.4	白氨酸	30.0	FP/SX	4.0/0.58

[0352] N/A=不可应用

[0353] 根据表14中的参数制造原料溶液。

[0354] 表14. 调配物条件

[0355]

调配物:	XVIII	XIX	XX	XXI	X, XII
总固体 (g)	10	7.5	3	5	10
总水量 (L)	2	2.25	0.3	0.5	0.4
总固体浓度 (g/L)	5	3.3	10	10	10
1L中的NaCl量 (g)	2.05	1.15	6.542	5.3	8.531
1L中的白氨酸量 (g)	2.96	1.67	3.447	2.7	1.0
1L中的FP量 (g)	0	0.45	0	2.0	0.4
1L中的SX量 (g)	0	0.07	0	0	0.058
1L中的TioB量 (g)	0	0	0.0113	0	0.0113

[0356]

调配物:	XXIII	XXIV	XXV	XXVI	XXVII
总固体 (g)	4	5	5	2	2
总水量 (L)	0.4	0.5	0.5	1	1
总固体浓度 (g/L)	10	10	10	2	2
1L中的NaCl量 (g)	6.542	0	0	0	0
1L中的NaSulf量 (g)	0	5.0	5.0	0	4.542
1L中的NaCit量 (g)	0	0	0	4.542	0
1L中的白氨酸量 (g)	2.989	0	0	5.0	5.0

[0357]

1L中的甘露醇量(g)	0	5.0	5.0	0	0
1L中的FP量(g)	0.4	0	0	0.4	0.4
1L中的SX量(g)	0.058	0	0	0.58	0.58
1L中的TioB量(g)	0.0113	0	0	0	0
1L中的胰岛素量(g)	0	1	0	0	0
1L中的IgG量(g)	0	0	0.25	0	0
调配物:	XXVIII	XXIX	XXX	XXXI	XXXII
总固体(g)	10	3	3	3	3
总水量(L)	0.667	0.3	0.3	0.3	0.3
总固体浓度(g/L)	15	10	10	10	10
1L中的NaCl量(g)	0	0	0	0	0
1L中的NaSulf量(g)	5.5	0	0	0	0
1L中的NaLact量(g)	0	0	0	0	1.0
1L中的KCl量(g)	0	5.0	1.0	0	0
1L中的KCit量(g)	0	0	0	1.0	0
1L中的白氨酸量(g)	0	0	0	0	5.0
1L中的甘露醇量(g)	4.0	5.0	9.0	9.0	0
1L中的麦芽糊精量(g)	0	0	0	0	3.897
1L中的TioB量(g)	0	0	0	0	0.113
1L中的胰岛素量(g)	0.5	0	0	0	0

[0358] 对于所有调配物,将液体原料批式混合。

[0359] 调配物XXXIII的调配物条件为:总固体为3公克(g)在一公升中,总体积为0.3公升,总固体浓度为每公升10公克,NaCl、白氨酸、FP以及SX的量分别为6.542g、3.0g、0.4g以及0.058g。

[0360] 调配物XVIII至XXIII干粉剂是在Biichi B-290Mini Spray Dryer (BOCHI Labortechnik AG,Flawil,Switzerland)上喷雾干燥而制造,而且来自高效能气旋的粉剂收集是在60mL玻璃容器中。使用Biichi B-296除湿器和外LG除湿器(模式49007903,LG Electronics,Englewood Cliffs,NJ)的系统时常运转,调配物XXXII除外。液体进料的雾化是利用具有1.5mm直径的Biichi两液体喷嘴,除了调配物XXXII是使用具有1.4mm直径的两液体喷嘴。将二液体雾化气体设定为40mm(667LPH)。将调配物XVIII、XIX以及XXI的吸气器速率设定为90%(35m³/h);将调配物XX、XXIV、XXV、VIIII、XXIX、XXX、XXXI以及XXXIII的吸气器速率设定为80%(32m³/h);以及将调配物XXII、XXIII、XXVI以及XXVII的吸气器速率设定为70%。调配物XXXII具有吸气器速率为100%,但氮流动限制速率为大约31kg/h或26m³/h。将空气用作干燥气体和雾化气体,除了调配物XXXII使用氮。以下表15包含关于喷雾干燥条件的细节。

[0361] 调配物XXXIII和调配物I为基本上相同的调配物。溶液制备和调配物I是相同的。当从调配物I到调配物XXXIII时,喷雾干燥制程条件是相同的,除了,分别地,入口温度从180℃减少至100℃,吸气器速率从90%变成80%(每小时35立方公尺至每小时32立方公尺),

以及进料速率从8.6增加至10.2mL/分钟。

[0362] 表15.喷雾干燥制程条件

	调配物				
制程参数	XVIII	XIX	XX	XXI	XXII
液体原料固体浓度(g/L)	5	3.3	10	10	10
制程气体入口温度(°C)	180	180	115	180	180
制程气体出口温度(°C)	61 至 87	77 至 92	67 至 68	89至92	74至75
制程气体流动率(公升/小时, LPH)	667	667	667	667	667
雾化气体流动率(公尺 ³ /小时)	35	35	32	35	29
液体原料流动率(mL/分钟)	6.2	6.2	2.5	5.9	10
	调配物				
制程参数	XXIII	XXIV	XXV	XXVI	XXVII
液体原料固体浓度(g/L)	10	10	10	2	2
制程气体入口温度(°C)	180	100	100	180	180
制程气体出口温度(°C)	71 至 74	55 至 57	57 至 59	74 至 78	77 至 80
制程气体流动率(公升/小时, LPH)	667	667	667	667	667
雾化气体流动率(公尺 ³ /小时)	29	32	32	29	29
液体原料流动率(mL/分钟)	12.1	2.9	2.8	10.2	10.5
	调配物				
制程参数	XXVIII	XXIX	XXX	XXXI	XXXII
液体原料固体浓度(g/L)	15	10	10	10	10
制程气体入口温度(°C)	100	115	115	115	100
制程气体出口温度(°C)	54 至 56	65 至 66	64 至 67	65 至 66	65 至 66
制程气体流动率(公升/小时, LPH)	667	667	667	667	667
雾化气体流动率(公尺 ³ /小时)	32	32	32	32	32
液体原料流动率(mL/分钟)	3.2	2.8	2.7	2.7	2.7

[0364] 调配物XXXIII的喷雾干燥制程条件为：液体原料固体浓度为10g/L，制程气体入口温度为100℃，制程气体出口温度为42至43℃，制程气体流动率为每小时667公升，雾化气体流动率(公尺³/小时)为每小时32立方公尺，以及液体原料流动率为10.2mL/分钟。

[0365] B. 粉剂特征化。

[0366] 以下表16至20概述粉剂的物理和气溶胶性质。值±表示公布的值的标准差。表16公布FPF_{TD}<3.4μm和FPF_{TD}<5.6μm的两阶段ACI-2结果。所有调配物具有FPF_{TD}<3.4μm大于20%，

而且调配物XXV、XXX以及XXXI除外的所有调配物具有 $FPF_{TD} < 3.4 \mu m$ 大于30%。调配物XVIII、XIX、XX、XXI、XXIV、XVIII以及XXXII各具有 $FPF_{TD} < 3.4 \mu m$ 大于45%。所有调配物具有 $FPF_{TD} < 5.6 \mu m$ 大于40%。调配物XVIII至XXIV、XXVII、XVIII、XXXII以及XXXIII各具有 $FPF_{TD} < 5.6 \mu m$ 大于60%。

[0367] 表16. 空气动力性质

调配物	ACI-2					
	$FPF_{TD} < 3.4 \mu m$			$FPF_{TD} < 5.6 \mu m$		
	%			%		
XVIII	66.90%	±	0.52%	82.35%	±	3.70%
XIX	47.49%	±	4.65%	67.70%	±	1.20%
XX	53.96%	±	1.44%	73.00%	±	1.80%
XXI	48.24%	±	0.49%	68.78%	±	1.81%
XXII	40.29%	±	0.28%	65.33%	±	0.41%
XXIII	37.80%	±	2.97%	62.74%	±	2.47%
XXIV	53.92%	±	2.25%	69.47%	±	0.21%
XXV	29.03%	±	0.12%	57.84%	±	0.52%
XXVI	39.26%	±	1.35%	59.61%	±	0.90%
XXVII	43.06%	±	5.09%	65.48%	±	6.09%
XXVIII	56.37%	±	1.45%	71.90%	±	0.57%
XXIX	33.70%	±	0.68%	50.43%	±	4.14%
XXX	22.46%	±	0.73%	45.76%	±	1.25%
XXXI	24.40%	±	3.68%	41.84%	±	4.50%
XXXII	60.19%	±	1.59%	78.87%	±	0.66%
XXXIII	38.73%	±	2.10%	64.87%	±	1.59%

[0369] 表16至20中呈现的数据没有调配物XVIII和XIX的部分,除了表20中公布的调配物XVIII的RODOS数据。

[0370] 所有调配物具有敲紧密度大于0.35g/cc,而且调配物XXIII和XXIV除外的所有调配物具有敲紧密度大于0.40g/cc。调配物XX、XXI、XXII、XXV、XXVI、XXVIII、XXX、XXXI以及XXXII各具有敲紧密度大于0.50g/cc。调配物XXI具有敲紧密度为0.80g/cc。所有调配物具有豪斯纳比率大于或等于1.5。调配物XXII、XXIII、XXIV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXX、XXXI以及XXXIII各具有豪斯纳比率大于2.0。调配物XXII具有豪斯纳比率为3.07。调配物XXIX的密度测量是无法获得的。

[0371] 表17. 密度性质

[0372]

调配物	密度						
	整体			敲打			豪斯纳 比率
	g/cc			g/cc			
XX	0.34	±	0.01	0.52	±	0.05	1.54
XXI	0.46	±	0.1	0.80	±	0.17	1.75
XXII	0.17	±	0	0.52	±	0.04	3.07
XXIII	0.18	±	0.01	0.37	±	0.06	2.09
XXIV	0.16	±	0.02	0.37	±	0.01	2.28
XXV	0.52	±	0.01	0.77	±	0.10	1.50
XXVI	0.23	±	0.00	0.51	±	0.04	2.21
XXVII	0.15	±	0.02	0.42	±	0.01	2.73
XXVIII	0.22	±	0.07	0.53	±	0.06	2.40
XXX	0.27	±	0.02	0.70	±	0.05	2.56
XXXI	0.31	±	0.03	0.65	±	0.05	2.09
XXXII	0.37	±	0.02	0.67	±	0.02	1.81
XXXIII	0.22	±	0.01	0.49	±	0.01	2.26

[0373] 表18显示当以流动率60LPM发射自干粉剂吸入器时,所有调配物具有几何直径(Dv50)少于3.0 μ m。调配物XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXIX以及XXXII在60LPM具有的Dv50少于2.0 μ m。除了调配物XXXI外的所有调配物在15LPM具有Dv50少于6.0 μ m。调配物XXI、XXII、XXV、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXII以及XXXIII各在15LPM具有Dv50少于5.0 μ m。

[0374] 表18.几何直径

[0375]

调配物	可分散性 – Spraytec			
	@ 60 LPM		@ 15 LPM	
	Dv50 (μ m)	GSD	Dv50 (μ m)	GSD
XX	1.28 ± 0.08	5.59 ± 0.18	5.85 ± 0.18	4.04 ± 0.10
XXI	1.33 ± 0.18	5.15 ± 0.13	2.89 ± 0.06	2.78 ± 0.52
XXII	1.55 ± 0.07	5.02 ± 0.34	4.23 ± 0.10	3.20 ± 0.25
XXIII	1.70 ± 0.07	4.47 ± 0.25	5.09 ± 0.20	3.27 ± 0.11
XXIV	1.89 ± 0.15	5.51 ± 0.15	5.65 ± 0.08	2.97 ± 0.05
XXV	2.44 ± 0.14	4.87 ± 0.28	4.04 ± 0.55	3.36 ± 0.13
XXVI	2.08 ± 0.04	4.85 ± 0.22	5.38 ± 0.09	3.43 ± 0.08
XXVII	2.09 ± 0.15	4.51 ± 0.35	4.73 ± 0.13	3.16 ± 0.16
XXVIII	2.25 ± 0.12	5.17 ± 0.50	4.56 ± 0.16	3.00 ± 0.13
XXIX	1.72 ± 0.02	4.04 ± 0.29	3.55 ± 0.21	5.96 ± 0.46
XXX	2.77 ± 0.03	3.84 ± 0.24	4.32 ± 0.18	4.31 ± 0.11
XXXI	2.33 ± 0.05	4.45 ± 0.27	10.12 ± 0.52	5.53 ± 0.40
XXXII	0.99 ± 0.12	5.40 ± 0.17	2.80 ± 0.10	3.29 ± 0.13
XXXIII	2.52 ± 0.16	4.9 ± 0.4	4.85 ± 0.08	3.07 ± 0.09

[0376] 表19显示所有调配物在60LPM具有囊剂发射粒子质量(CEPM)大于94%,而且调配物

XXV除外的所有调配物在60LPM具有CEPM大于96%。调配物XXI和XXX除外的所有调配物在15LPM具有CEPM大于80%。调配物XX、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVII、XXVIII、XXXII以及XXXIII各在15LPM具有CEPM大于90%。

[0377] 表19.可分散性性质

调配物	可分散性 - CEPM					
	@ 60 LPM			@ 15 LPM		
	CEPM			CEPM		
XX	99.33%	±	0.40%	96.92%	±	0.81%
XXI	99.96%	±	0.00%	79.46%	±	0.11%
XXII	97.46%	±	0.14%	95.94%	±	0.55%
XXIII	99.47%	±	0.14%	97.92%	±	0.41%
XXIV	98.96%	±	0.06%	91.28%	±	8.01%
XXV	94.58%	±	0.66%	94.12%	±	0.83%
XXVI	97.79%	±	0.28%	83.17%	±	9.74%
XXVII	98.63%	±	0.61%	95.15%	±	0.88%
XXVIII	98.66%	±	0.25%	95.23%	±	0.40%
XXIX	96.46%	±	0.46%	85.83%	±	5.73%
XXX	96.07%	±	0.47%	74.60%	±	11.85%
XXXI	98.63%	±	0.19%	62.70%	±	9.68%
XXXII	98.21%	±	0.10%	95.53%	±	0.62%
XXXIII	100.07%	±	2.01%	95.72%	±	0.99%

[0379] 表20显示当使用1.0帕设定的RODOS时,调配物XXIX除外的所有测量的调配物具有Dv50少于3.0 μm ;以及调配物XXIV、XXVIII、XXIX以及XXX除外的所有测量的调配物具有Dv50少于2.0 μm 。所有测量调配物具有0.5帕/4帕的RODOS比率少于1.4,而且调配物XXII除外的所有测量的调配物具有0.5帕/4帕的RODOS比率少于1.3。所有测量的调配物具有1帕/4帕的RODOS比率少于或等于约1.1。

[0380] 表20.可分散性性质(使用RODOS的几何直径)

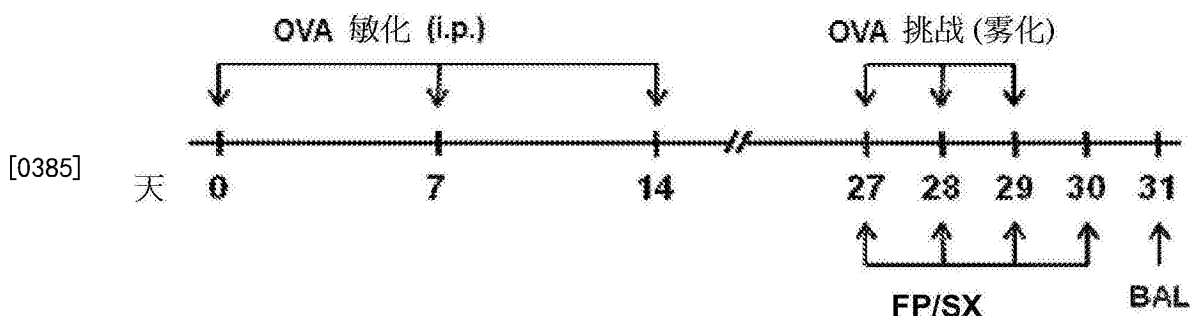
[0381]

调配物	RODOS							
	0.5 帕		1.0 帕		4.0 帕		0.5/4 帕	1/4 帕
	Dv50 (μm)	GSD	Dv50 (μm)	GSD	Dv50 (μm)	GSD		
XVIII	1.93	1.68	1.89	1.76	1.74	1.71	1.11	1.09
XX	1.66	2.16	1.46	2.06	1.36	1.92	1.22	1.07
XXI	1.91	2.13	1.83	2.24	1.99	2.19	0.96	1.08
XXII	1.87	1.95	1.48	1.78	1.37	1.78	1.36	1.08
XXIII	1.95	1.96	1.74	1.93	1.6	1.91	1.22	1.09
XXIV	2.33	2.28	2.10	2.19	1.91	2.12	1.22	1.10
XXV	1.90	2.10	1.64	1.99	1.68	2.22	1.13	0.98
XXVI	2.09	1.86	1.83	1.84	1.68	1.80	1.24	1.09
XXVII	2.15	1.84	1.97	1.83	1.78	1.76	1.21	1.11
XXVIII	2.56	2.35	2.25	2.30	2.18	2.26	1.17	1.03
XXIX	2.51	2.41	3.67	2.48	3.36	2.16	0.75	1.09
XXX	2.62	2.35	2.55	2.34	2.42	2.27	1.08	1.05
XXXI	1.96	2.24	1.82	2.18	1.78	2.20	1.10	1.02
XXXII	1.61	2.23	1.46	2.20	1.41	2.15	1.14	1.04
XXXIII	2.15	2.07	1.90	2.05	1.73	2.06	1.24	1.10

[0382] 实施例6.干粉剂在过敏性气喘的白蛋白小鼠模式中的效力。

[0383] 测试由白氨酸、氯化钠、丙酸氟替卡松 (FP) 以及羟萘甲酸沙美特罗 (SX) 所组成的干粉剂调配物在过敏性气喘的小鼠模式中的活性。过敏性气喘的小鼠模式是使用白蛋白 (OVA) 建立。如示意图1中所示,在这模式中,将小鼠以OVA敏化为期两周,并且后续经由具有OVA的气溶胶挑战。这挑战诱发气道发炎,并且造成肺功能变化。发炎的主要变化为肺中嗜伊红白血球数目的增加。在气喘的人中观察到肺发炎和肺功能的相似变化。

[0384] 示意图1.敏化、挑战、治疗以及测试的OVA制程。



[0386] 在上述天,将Balb/c小鼠以OVA敏化和挑战。敏化是通过腹膜内注射OVA加Alum而进行。挑战是通过将整个身体暴露于雾化的1%OVA溶液20分钟而进行。在第27至29天和第30天一次,在OVA挑战之前1小时,以表9列出的调配物治疗小鼠。

[0387] 表21.过敏性气喘的OVA小鼠模式中测试的干粉剂。

[0388]

调配物	群组	干粉剂组成物 (% w/w)	输送的囊剂 (量,填充重量,尺寸)
安慰剂 -A	控制	100% 白氨酸	3, 30 mg, 尺寸00
XVIII	控制	59.1% 白氨酸, 40.9% 氯化钠	1, 90 mg, 尺寸00
XIX	活性	50.0% 白氨酸, 34.5% 氯化钠, 13.5% FP, 2.0% SX	1, 90 mg, 尺寸00
XIX	活性	50.0% 白氨酸, 34.5% 氯化钠, 13.5% FP, 2.0% SX	3, 90 mg, 尺寸00

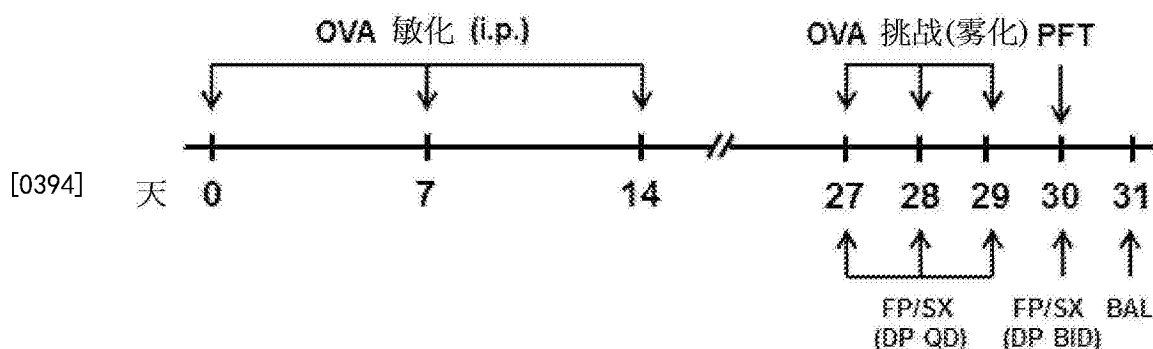
[0389] 如示意图1所述和阐释,将小鼠以OVA敏化和挑战,并且以由白氨酸(50.0%)、NaCl(34.5%)、FP(13.5%)以及SX(2.0%)所组成的调配物(调配物XIX;参见表21)每天治疗一次(QD)。治疗是用以囊剂为主的干粉剂吸入器系统在整个身体暴露室中进行。剂量是通过改变用于各暴露而的囊剂数目而不同。公布的剂量为各小鼠的暴露剂量,其是基于从暴露室采样的测量的气溶胶浓度、粉剂中的FP部分、暴露时间以及小鼠的质量和分钟体积而计算。小鼠分钟体积是使用标准方程式计算(Bide等人(2000)“Allometric respiration/body mass data for animals to be used for estimates of inhalation toxicity to young adult humans”,J.Appl.Toxicol.20:273-290)。在研究的最后一天(第31天),将小鼠安乐死,并且进行支气管肺泡灌洗(BAL)。测定每BAL中的总细胞数目。此外,巨噬体、多形核细胞(嗜中性球)、淋巴球以及嗜伊红白血球的百分率和总数目是通过鉴别染色测定。数据描述每组5只小鼠的平均±SEM,并且代表两个独立的实验。数据是以单因子ANOVA和塔基多重比较检定分析,而且图2A和2B中呈现的星号表示 $p<0.01$ 的p值。

[0390] 图2A和2B显示的数据证实以由FP和SX所组成干粉剂调配物治疗的小鼠相较于白氨酸控制(安慰剂-A)和由白氨酸和氯化钠所组成的控制粉剂(调配物XVIII)两者,展现显着减少的总发炎细胞计数(图2A)和嗜伊红白血球计数(图2B)。因为FP为具有已知抗炎性质的类固醇,观察到的效果是归因于气道中FP的作用。这是图式中X轴上的剂量用mg的FP/kg的体重注明的原因。该数据暗示FP和SX的干粉剂调配物能制成小、稠密以及可分散的,其中活性成分的活性未在喷雾干燥制程期间改变。

[0391] 实施例7.干粉剂对于过敏性气喘的白蛋白小鼠模式中的发炎和气道过度反应的效果。

[0392] 过敏性气喘的小鼠模式是用使用白蛋白(OVA)建立。如以下示意图2指出,将Balb/c小鼠以白蛋白(OVA)敏化为期两种周,后续经由具有OVA的气溶胶挑战。

[0393] 示意图2.敏化、挑战、治疗以及测试的OVA制程。



[0395] 在以上示意图2描述的那些天,将小鼠以OVA敏化和挑战。敏化是以腹腔内注射OVA加上Alum进行。将整个身体暴露于雾化的1%OVA溶液20分钟,而进行挑战。在第27至29天及在第30天两次,进行OVA挑战之前1小时,以由50.0%白氨酸、34.5%氯化钠、13.5%FP以及2.0% SX (调配物XVIII) 所组成的干粉剂或安慰剂干粉剂(100%白氨酸,亦即安慰剂-A) 干粉剂(DP) 治疗小鼠。治疗是在使用以囊剂为主的干粉剂吸入器系统的整个身体暴露室中进行。在研究的最后一天(第31天),将小鼠安乐死,并且进行支气管肺泡灌洗(BAL)。测定每BAL中的总细胞数。此外,巨噬体、多形核细胞(嗜中性球)、淋巴球以及嗜伊红白血球的百分率和总数是以鉴别染色测定。数据描述每组5只小鼠的平均±SEM,并且代表两个独立的实验。数据是以学生t-检定分析,而且图3A和3B中呈现的星号表示 $p < 0.05$ 的p值。

[0396] 如稍早所见(图2A和2B),相较于以白氨酸干粉剂控制治疗的小鼠,以FP/SX干粉剂治疗的小鼠展现下降的总发炎细胞计数和显著减少的嗜伊红白血球计数(图3A和3B)。

[0397] 除了发炎的变化,以OVA敏化和挑战的小鼠展现增加的气道过度反应。已从文献知道以吸入用氯化乙酰甲胆碱(MCh)于0.9%氯化钠挑战动物和人类,羟萘甲酸沙美特罗(SX)增强肺功能,造成较低的sRaw值。(Schutz, N. (2004), "Prevention of bronchoconstriction in sensitized guinea pigs: efficacy of common prophylactic drugs", *Respir Physiol Neurobiol* 141 (2):167-178)。

[0398] 因此,测量小鼠中的特定气道阻力(sRaw)。这些测量是在第30天进行。在治疗之前进行基线sRaw测量5分钟,在此之后,动物接受适当DP治疗。动物在刚结束DP治疗后回到体积描记图,接着进行治疗后sRaw测量。小鼠后续地以经由头室中的雾化输送的增加的MCh浓度进行甲基胆碱(MCh)挑战。数据呈现为MCh投药后的5分钟的平均sRaw。为了比较,不以OVA敏化和挑战的空白小鼠亦进行PFT和MCh挑战。

[0399] 如3C图所示,FP/SX干粉剂减少sRaw值至接近彼等在各浓度MCh挑战后之后的空白小鼠中测量者。这观察是由于减少的气道过度反应(其是气道发炎的结果)和长效支气管扩张剂SX的影响两者的组合影响。数据表示不仅可干粉剂调配物可制成小的、稠密以及可分散的,亦维持喷雾干燥活性成分的活性。

[0400] 实施例8. 以单价阳离子为主的FP/SX干粉剂(调配物X)对过敏性气喘的白蛋白小鼠模式中的发炎和气道过度反应的效果。

[0401] A. 发炎

[0402] 将调配物X(30%白氨酸、65.4%NaCl、4.0%丙酸氟替卡松以及0.58%羟萘甲酸沙美特罗,w/w以干重为基准计)作为过敏原,以在使用白蛋白(OVA)的过敏性气喘的小鼠模式中评估。实施例6和7中描述和已示意地显示该模式。

[0403] 于这模式,将小鼠以OVA敏化为期两周,并且经由具有OVA的液体气溶胶进行后续挑战(实施例6)。响应于气道挑战的反应,这挑战诱发肺炎和增加气道过度反应。发炎的主要变化为肺中嗜伊红白血球数目的增加。在气喘的人中已观察到肺炎和肺功能的相似变化。

[0404] 根据实施例6中描述的敏化协议(protocol),以OVA敏化和挑战Balb/c小鼠。小鼠是以安慰剂-B干粉剂(98%白氨酸、2%NaCl,w/w以干重为基准计)和调配物X治疗。治疗是在使用以囊剂为主的干粉剂吸入器系统的整个身体暴露室进行。如于实施例7,在研究的最后一天(第31天),将小鼠安乐死,并且进行支气管肺泡灌洗(BAL)。测定每BAL中的总细胞数。此外,以鉴别染色测定嗜伊红白血球的百分率和总数。

[0405] 评估调配物X对发炎的效果。已知丙酸氟替卡松(FP)会减少小鼠OVA模式中的嗜伊红白血球细胞和总细胞性。(Riesenfeld,E.P.(2010),"Inhaled salmeterol and/or fluticasone alters structure/function in a murine model of allergic airways disease",Respiratory Research,11:22)。然而,将FP和钠盐共调配入干粉剂的效果在此技艺中是未知。因此,测试调配物X。表22呈现调配物X的结果。这些数据显示相较于安慰剂-B,调配物X显著地减少嗜伊红白血球细胞和总细胞性(嗜伊红白血球和总细胞两者为 $p < 0.01$)。

[0406] 表22. 调配物X减少过敏性气喘的小鼠模式中的嗜伊红白血球和总细胞发炎。

	安慰剂-B		调配物 X	
	细胞* 10^6 /ml	标准差	细胞* 10^6 /ml	标准差
[0407] 嗜伊红白血球	0.55	0.27	0.11	0.10
总细胞(细胞性)	1.38	.50	0.49	0.20

[0408] B. 气道过度反应

[0409] 如实施例6和7所述和示意地显示,达成小鼠以OVA的敏化和小鼠以OVA的后续挑战。如实施例7所述,除了发炎变化之外,以OVA敏化和挑战的小鼠展现增加的气道过度反应,其可测为支气管激发后的气道阻力的变化。在第30天的处理后,进行肺功能测试一小时。这涉及测量小鼠中的特定气道阻力(sRaw)。sRaw是评估肺功能的手段。进行基线sRaw测量5分钟。小鼠后续进行甲基胆碱(MCh)挑战,以评估随着经由使用0mg/ml、50mg/ml或100mg/ml的MCh剂量的头室中的雾化所输送的增加的MCh浓度的肺功能。

[0410] 根据实施例7中所述方法和和示意图挑战小鼠,以试验其肺功能。已从文献知道对于以吸入用氯化乙酰甲胆碱(MCh)于0.9%氯化钠挑战的动物和人,羟萘甲酸沙美特罗(SX)增强肺功能,造成较低的sRaw值。(Schutz,N.(2004),"Prevention of bronchoconstriction in sensitized guinea pigs:efficacy of common prophylactic drugs",Respir Physiol Neurobiol141(2):167-178)。

[0411] 虽然已从文献知道SX对sRaw的效果,共调配SX调配物与钠盐的效果是未知的。测试调配物X(30%白氨酸、65.4%NaCl、4.0%丙酸氟替卡松以及0.58%羟萘甲酸沙美特罗,w/w以干重为基准计),并且与安慰剂-B干粉剂(98%白氨酸、2%NaCl,w/w以干重为基准计)比较。图

4显示来自肺功能测试的结果。这些数据显示相较于安慰剂-B,调配物X于MCh挑战期间显著地减少sRaw ($p<0.05$)。

[0412] 实施例9.以单价阳离子为主的托溴铵干粉剂(调配物XX)对于过敏性气喘的白蛋白小鼠模式气道的过度反应的效果。

[0413] 使用与实施例6至8中所用相似的过敏性气喘的白蛋白小鼠模式。以下为实施例6和7的敏化协定和以OVA的后续挑战。根据实施例8,进行肺功能测试。

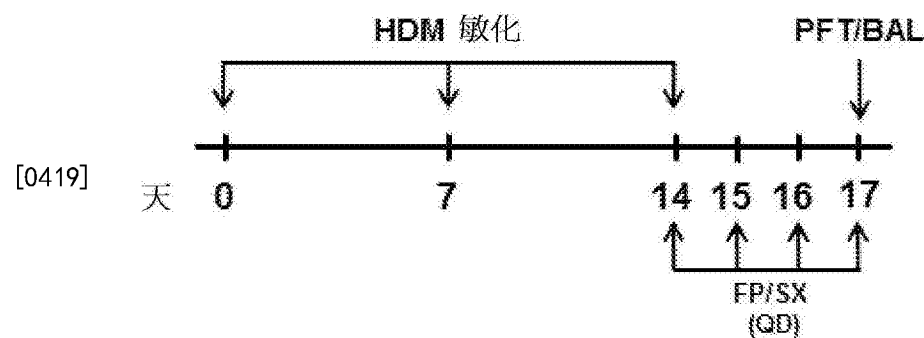
[0414] 已从文献知道对以吸入用氯化乙酰甲胆碱(MCh)于0.9%氯化钠挑战的动物和人类,托溴铵(TioB)增强肺功能,造成较低的sRaw值。(Ohta,S.等人(2010),“Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodeling in a mouse model of asthma”,Clinical and Experimental Allergy40:1266-1275)。

[0415] 虽然已从文献知道TioB对sRaw的效果,将TioB调配物与钠盐共调配的效果是未知的。测试调配物XX(34.47%白氨酸、65.42%NaCl以及0.113%托溴铵,w/w以干重为基准计),并且与安慰剂-B干粉剂(98%白氨酸、2%NaCl,w/w以干重为基准计)。图5显示来自肺功能测试的结果。这些数据显示相较于安慰剂-B,调配物XX于MCh挑战期间显著地减少sRaw ($p<0.00001$)。

[0416] 实施例10.含有FP/SX的以单价阳离子为主的干粉剂对过敏性气喘的小鼠尘螨模式的效力。

[0417] 进一步测试由白氨酸、氯化钠、丙酸氟替卡松(FP)以及羟萘甲酸沙美特罗(SX)所组成的干粉剂(DP)调配物对于减少过敏性气喘的小鼠尘螨(HDM)模式中的发炎和气道过度反应的能力。如以下示意图3所示,过敏性气喘的小鼠模式是以以下方式建立:在第0、7以及14天鼻内投药25 μ g的冷冻干燥的尘螨(Dermatophagoides pteronyssinus)HDM,历经两周。业经显示将小鼠暴露于HDM造成其肺中的总发炎细胞(主要为嗜伊红白血球)的增加,而且慢性暴露则造成气道过度反应。已在人类气喘中观察到肺发炎和肺功能有这些相似的变化。

[0418] 示意图3.敏化、挑战、治疗以及测试的HDM制程。



[0420] 从HDM敏化的最后一天(第14天)开始直到第17天,Balb/c小鼠是以由50.0%白氨酸、34.5%氯化钠、13.5%FP以及2.0%SX所组成的干粉剂(调配物XIX)或100%白氨酸的安慰剂干粉剂(以干重为基准计)(安慰剂-A)每天一次(QD)治疗。治疗是在使用以囊剂为主的干粉剂吸入器系统的整个身体暴露室中进行。刚在第17天治疗后,将动物以双重室体积描记术进行肺功能测试(PFT)。在基线和后续甲基胆碱(MCh)挑战后,进行特定气道阻力(sRaw)测量。刚以干粉剂治疗后,进行5分钟的基线sRaw测量。将上升的MCh剂量经由雾化而输送至头室后,接着进行sRaw测量。数据是呈现为MCh投药后5分钟的平均sRaw。

[0421] 接着,将小鼠安乐死,并且进行支气管肺泡灌洗(BAL)。测定每BAL中的总细胞数,并且以鉴别染色测定巨噬体、多形核细胞(嗜中性球)、淋巴球以及嗜伊红白血球的百分率和总数。亦将一群空白、非敏化、未经治疗的小鼠进行PFT和BAL,以进行比较。数据描述平均±SEM,并且以单因子ANOVA和塔基多次比较试验(* $p<0.5$)(** $p<0.01$)分析。

[0422] 相较于白氨酸安慰剂治疗,FP/SX干粉剂显着地减少总发炎细胞计数至接近空白小鼠者(图6A)。此外,嗜伊红白血球计数显着地减少几乎60%(图6B)。发炎和嗜伊红白血球计数的减少表示FP类固醇在干粉剂中维持抗发炎性质。

[0423] 此外,FP/SX干粉剂减少sRaw值至低于彼等在接受安慰剂干粉剂治疗的HDM敏化的小鼠两者中所测量者(图6C)。以FP/SX干粉剂治疗的小鼠经证实对MCh有比空白小鼠少的支气管收缩反应,同时展现增加的嗜伊红白血球增多症暗示以FP/SX干粉剂治疗的小鼠有减少的过度反应的事实主要地是因为长效支气管扩张剂SX的影响。因此,数据表示有保留各活性成分在本文中所述小、稠密以及可分散的干粉剂调配物中的活性被保留。

[0424] 实施例11.含有FP/SX的以单价阳离子为主的干粉剂在急性肺损伤的LPS小鼠模式中的效力。

[0425] 于这研究中,将急性肺损伤的小鼠模式用以研究共调配FP/SX与钠盐对肺发炎的效果。将小鼠暴露于雾化的从绿脓杆菌单离的脂多糖体(LPS)。这挑战造成肺发炎,并且造成肺功能中的变化。发炎的主要变化为肺中的嗜中性球数目的增加。在遭受急性肺损伤的人类中已观察到肺发炎和肺功能的相似变化。

[0426] 将小鼠暴露于雾化的LPS(其为1.12mg/ml)的整个身体暴露30分钟。在用使用以囊剂为主的干粉剂吸入器系统的整个身体暴露室进行LPS暴露之后1小时,进行干粉剂调配物X(30%白氨酸、65.4%NaCl、4.0%丙酸氟替卡松以及0.58%羟萘甲酸沙美特罗,w/w以干重为基准计)的治疗。将动物以两颗90mg囊剂治疗。将各别群的动物以两颗30mg囊剂的安慰剂-B干粉剂(98%白氨酸、2%NaCl,w/w以干重为基准计)治疗。干粉剂治疗后三小时,将所有小鼠安乐死,并且进行全肺灌洗以测定总细胞计数和分化细胞计数。

[0427] 如表23中所示,当与暴露于安慰剂-B的动物比较时,以调配物X治疗小鼠显着地减少BAL液体中的总细胞计数($p<0.01$)和嗜中性球($p<0.01$)。因此,以调配物X治疗的小鼠显着地减少急性肺损伤的LPS模式中的肺发炎。

[0428] 表23. 调配物X减少急性肺损伤的啮齿动物模式的发炎。

	安慰剂-B		调配物 X	
	细胞*10 ⁶ /ml	标准差	细胞*10 ⁶ /ml	标准差
[0429] 嗜中性球	0.81	0.23	0.36	0.12
总细胞 (细胞性)	0.98	0.19	0.55	0.15

[0430] 实施例12.含有环丙杀星的以单价阳离子为主的干粉剂在细菌性肺炎中的小鼠模式的效力。

[0431] 将绿脓杆菌的中性白细胞减少症小鼠模式用以评估调配物IV(10.0%甘露醇、40%氯化钠、50%环丙杀星盐酸盐,w/w以干重为基准计)的效力。给小鼠(C57BL6;~20g)溶解于

无菌水的两种剂量环磷酰胺单水合物(Sigma Aldrich;St Louis,MO),其是于相对感染天(0天)的第-4天(200mg/kg)和第-1天(100mg/kg)注射。环磷酰胺是以腹膜内注射而给予,并且作用以耗尽嗜中性球。

[0432] 绿脓杆菌(PA01)是通过在37℃,2.0mL的Luria Bertani (LB)肉汤中,以及振荡器速度430rpm生长培养物过夜而制备。隔夜,将培养物以1:100稀释,并且生长至OD₆₀₀~0.3。一旦OD₆₀₀达到~0.3,在无菌PBS中进行三次冲洗,并且将产生的悬浮液在无菌PBS中以1:2000连续稀释[~1.3x10⁵菌落形成单元(CFU)/mL]。小鼠在可注射麻醉下时,以鼻内灌注感染50μL的细菌悬浮液(-6x10³CFU/小鼠)。

[0433] 使用以囊剂为主的系统的整个身体暴露系统和连接至各别地容纳高达11只动物的圆形室笼的流动控制单元,将小鼠暴露于调配物IV或作为控制的由100%白氨酸(以干重为基准计)所组成的控制粉剂(安慰剂-A)。以绿脓杆菌感染后4小时,进行治疗。暴露时间是取决于待发射的囊剂数目。公布的剂量为各小鼠吸入的暴露剂量,其是基于从暴露室采样的测量的气溶胶浓度、粉剂中的环丙杀星部分、暴露的时间以及小鼠的质量和分钟体积而计算。小鼠分钟体积是使用标准方程式计算(Bide等人(2000) "Allometric respiration/body mass data for animals to be used for estimates of inhalation toxicity to young adult humans", J. Appl. Toxicol. 20:273-290)。感染后二十四小时,将小鼠以戊巴比妥注射安乐死,并且采集肺且将其于无菌PBS中均质化。将肺均质物样本于无菌PBS中连续稀释,并且在TSA血琼脂碟上平板培。隔天,计数CFU。如图7所示,感染后24小时,相较于暴露于安慰剂A的控制动物,以调配物IV治疗的动物展现大量地减少的细菌效价。这数据暗示喷雾干燥的环丙杀星在少于7.5mg/kg的剂量有抗绿脓杆菌的活性,以及环丙杀星的喷雾干燥的DP调配物能制成小的、稠密以及可分散的。

[0434] 实施例13.含有左氧氟杀星的以单价阳离子为主的干粉剂在细菌肺炎的小鼠模式中的效力。

[0435] 将细菌感染的小鼠模式用以评估调配物XXI在体内的效力。在第-4和-1天,注射环磷酰胺(100mg/kg)以诱发嗜中性白血球减少症。将细菌(绿脓杆菌)于37℃在2ml Luria Bertani培养液生长过夜,并且将大约5x10³CFU经由50μl PBS中的鼻内投药而输送至每只小鼠。感染后四小时,使用整个身体暴露室和以囊剂为主的干粉剂吸入器系统,以调配物XXI(27%白氨酸、53%NaCl以及20%左氧氟杀星,w/w以干重为基准计)和安慰剂-B干粉剂(98%白氨酸、2%NaCl)治疗动物。隔天,将动物安乐死,并且采收肺和脾脏且将其均质化以分别测定肺细菌负荷量和全身细菌负荷量。将均质物于胰酪大豆琼脂斜碟上连续稀释,并且允许在37℃培养过夜。隔天,计数菌落形成单元(CFU),并且计算肺和脾脏各者的CFU/ml。

[0436] 左氧氟杀星为有效的抗生素,当其投药通过胃肠道时,会预期显著地减少脾脏中的CFU计数。未知者为以下者:(i)当投药至肺时,共调配左氧氟杀星和钠盐是否对左氧氟杀星的效力具有任何效果,以及(ii)当投药至肺时,左氧氟杀星的这些共调配物是否造成脾脏中的CFU计数减少。表24显示结果。相较于以安慰剂-B治疗的动物,可看出调配物XXI显著地减少肺中的细菌负担超过4log₁₀CFU,而且脾脏中的细菌负担几乎100倍。因此,绿脓杆菌感染期间,以调配物XXI治疗的小鼠显著地减少肺和全身细菌负担(CFU计数),证明左氧氟杀星能(i)与钠盐共调配,并且当投药至肺时仍具有效力,以及(ii)作为共调配物而投药至肺以减少脾脏中的CFU计数。

[0437] 从这些数据观察到存在于左氧氟杀星干粉剂调配物中的钠对左氧氟杀星的效力不具有害的效果。这是令人惊讶的结果,因为文献指出多种盐调配物有害地影响通过胃肠道吸收的左氧氟杀星的生物有效性。(Flor,S.等人(1990),“Effects of Magnesium-Aluminum Hydroxide and Calcium Carbonate Antacids on Bioavailability of Ofloxacin”,Antimicrobial Agents and Chemotherapy34(12):2436-2438)和(Pai,MP.等人(2006),“Altered steady state pharmacokinetics of levofloxacin in adult cystic fibrosis patients receiving calcium carbonate”,J.Cyst.Fibros.,Aug;5(3):153-7)。(丙杀星(ofloxacin)为由已知有生物上活性的50%左氧氟杀星和50%其对掌异构物所组成的消旋混合物。)

[0438] 表24.绿脓杆菌感染期间调配物XXI减少细菌负担

	安慰剂-B		调配物 XXI	
	CFU/ml	标准差	CFU/ml	标准差
[0439] 肺	2.85×10^8	2.88×10^8	2.08×10^4	3.87×10^4
脾脏	1.57×10^5	1.78×10^5	2.16×10^3	6.81×10^2

[0440] 实施例14.含有胰岛素的以单价阳离子为主的干粉剂在减少血糖浓度的小鼠模式中的效力。

[0441] 在这研究中,将含有重组人类胰岛素(Sigma-Aldrich,St.Louis,MO, approx.27.5U/mg,干粉剂)的调配物XXIV和XXVIII(表25)用以测定以单价阳离子为主的干粉剂调配物是否能用以将蛋白输送至肺,以及这干粉剂是否能用以全身地输送蛋白。

[0442] 表25.含有干粉剂调配物的胰岛素

[0443]

调配物	盐	% 盐 承载量 (w/w)	赋形剂	% 赋形剂 承载量 (w/w)	药物	% 药物 承载量 (w/w)	% HCl 承载量 (w/w)
XXIV	硫酸钠	49.0	甘露醇	39.0	胰岛素	8.0	4.0
XXVIII	硫酸钠	54.0	甘露醇	39.0	胰岛素	5.0	2.0

[0444] 将硫酸钠/甘露醇溶液以盐酸(HCl)调整以获得低pH溶液,其中该胰岛素为可溶性。产生的DP含有8%胰岛素(调配物XXIV)和5%胰岛素(调配物XXVIII)。

[0445] 在这研究中,使用具有以囊剂为主的干粉剂吸入器系统的整个身体暴露室,将小鼠(n=5)以6颗囊剂的调配物XXIV或XXVIII治疗,以及将其它组的动物以6颗囊剂的安慰剂-B控制粉剂(98%白氨酸、2%NaCl)治疗。将小鼠剪尾巴,以吸出全血。DP治疗后,将LIFESCAN OneTouch Ultra2血糖监控系统(Johnson&Johnson,New Brunswick,NJ)用以测量0分钟(紧接在DP治疗之前)、30分钟、1小时以及2小时的血糖浓度。

[0446] 图8(调配物XXIV,8%胰岛素)和图9(调配物XXVIII,5%胰岛素)显示结果。以安慰剂(安慰剂-B)治疗的动物显示葡萄糖浓度的小幅增加,其可能为对粉剂投药及/或剪尾巴以进行血液测量的压力(“fight或flight”)反应。在以胰岛素治疗的动物中,葡萄糖浓度快速

地且显着地下降,而且在DP治疗之后2小时,浓度到达葡萄糖感应器的较低侦测限制(20mg/dL)。这证实含有单价阳离子的干粉剂可用以输送蛋白。以DP在动物模式中输送的荷尔蒙(诸如胰岛素)可在体内具有快速作用的、全身生理的、药理的效果。

[0447] 实施例15.免疫球蛋白蛋白质的钠调配物提供蛋白质的肺中局部输送和全身输送

[0448] 在这研究中,将调配物XXV(50.0%硫酸钠、47.5%甘露醇、2.5%牛免疫球蛋白G(IgG),w/w以干重为基准计)用以测定以单价阳离子盐为主的干粉剂调配物是否能用以将蛋白输送至肺及/或以肺的方式全身地输送。

[0449] 在这研究中,使用用以囊剂为主的干粉剂吸入器系统的整个身体暴露室,来以调配物XXV治疗小鼠。接着,动物是以3或6颗囊剂的调配物XXV治疗,而且其它组的动物是以6颗囊剂的安慰剂控制粉剂(98%白氨酸、2%NaCl;安慰剂-B)治疗。安慰剂控制运转以确保和血清或支气管肺泡灌洗(BAL)中的牛IgG测定法和空白小鼠蛋白无交互反应。在刚以DP治疗后,将动物安乐死,进行BAL,并且采集血清。接着,将可商购的ELISA组用以测定灌洗液体和血清中的牛IgG。

[0450] 图10-A显示IgG的肺侦测的数据,以及图10-B显示IgG的血清侦测。安慰剂-B(n=3动物)可在测定法的可侦测的范围下,表示和血清或BAL中的牛IgG和空白小鼠蛋白质之间无交互反应。可见输送至肺及以肺的方式全身地输送的可侦测的IgG是随着输送至动物的增加的囊剂数目而逐步增加。这证实含有单价阳离子的干粉剂可用以输送蛋白。甚至以DP输送于动物模式中的大蛋白诸如免疫球蛋白(诸如IgG)和抗生素能在体内具有快速作用、全身生理的、药理的效果。

[0451] 实施例16.以钠为主的调配物的丙酸氟替卡松和羟萘甲酸沙美特罗干粉剂的最佳化。

[0452] 将两种以钠盐为主的丙酸氟替卡松/羟萘甲酸沙美特罗(FP/SX)调配物加工成调配物I和XXXIII(参见表26)。将调配物I干粉剂于Biichi B-290Mini Spray Dryer(BOCHI Labortechnik AG,Flawil,Switzerland)上喷雾干燥而制造,而且来自高效能气旋的粉剂采集是在60mL玻璃容器中。使用Biichi B-296除湿器和外LG除湿器(模型49007903,LG Electronics,Englewood Cliffs,NJ)的系统时常运转。液体进料的雾化是利用具有1.5mm直径的Biichi两液体喷嘴。将二液体雾化气体设定为40mm,并且将吸气器速率设定为90%(35m³/h)。将室内空气用作干燥气体。制程气体的入口温度为180℃,出口温度为86℃至87℃,以及液体原料流动率为8mL/分钟至9mL/分钟。固体浓度为10g/L于60%乙醇和40%水。

[0453] 如表26中所列,调配物XXXIII和调配物I共享相同的化学组分和组成物。溶液制备是和调配物I相同,亦即固体浓度为10g/L于60%乙醇和40%水。调配物XXXIII和调配物I的喷雾干燥制程条相同,除了调配物XXXIII的入口温度从180℃减少至100℃,吸气器速率从90%变成80%(每小时35立方公尺至每小时32立方公尺),以及进料速率从8.6增加至10.2mL/分钟。

[0454] 表26.以氯化钠为主的FP/SX调配物

[0455]

调配物	盐	% 盐 承载量 (w/w)	赋形剂	% 赋形剂 承载量 (w/w)	药物	% 药物 承载量 (w/w)
I	氯化钠	65.4	白氨酸	30.0	FP/SX	4.0/0.58
XXXIII	氯化钠	65.4	白氨酸	30.0	FP/SX	4.0/0.58

[0456] 通过制程最佳化测定用以产生调配物XXXIII的修改的加工条件。相较于调配物I在60LPM和30LPM所具者,调配物XXXIII在更高流动率60LPM和较低的流动率15LPM皆具有明显更高的囊剂发射的粉剂质量(CEPM)。应该指出调配物I仅在较低的流动率30LPM运转(其提供较在15LPM时更多的分散液能量),然而调配物XXXIII较在较低的流动率的调配物I具有显着地更高的CEPM。当涉及测定调配物的剂量时,CEPM是相关的,故患者会从吸入器接受活性剂。相较于调配物I,调配物XXXIII亦具有改善的CEPM高流动率/CEPM低流动率的比率。表27中可见CEPM特征化的结果。

[0457] 这实施例显示含有活性剂的单价盐调配物如何能经由最佳化而制造具有改善性质的粒子和粉剂。

[0458] 表27.CEPM可分散性性质

调配物	可分散性 - CEPM					
	@ 60 LPM			调配物 I @ 30 LPM 调配物 II @ 15 LPM		
I	62%	±	n/a	44%	±	n/a
XXXIII	100.1%	±	2.0%	95.7%	±	1.0%

[0460] n/a=不可应用

[0461] 实施例17含有托溴铵的单价金属阳离子DP对于增强以氯化乙酰甲胆碱(MCh)挑战的小鼠和鼻病毒感染的小鼠模式的肺功能是有效的

[0462] 使用以鼻病毒弱势1B株感染的鼻病毒的小鼠模式(REF)。从Charles River Laboratories获得雌性自交系Balb/c小鼠(使用最初天的身体重量为:16.8至24.3g)。将小鼠(n=4)以 5×10^6 TCID₅₀的鼻病毒-1B感染鼻内。病毒感染之后,使用定制设计整个身体暴露系统,将小鼠暴露于干粉剂调配物XXXIII 18小时。干粉剂治疗后,进行肺功能测试大约1小时。在治疗之前,进行基线特定气道阻力(sRaw)测量5分钟,后续将小鼠以经由雾化而输送入头室的增加的MCh浓度(0至100mg/ml)进行甲基胆碱(MCh)挑战。表28中的数据呈现为MCh投药后的5分钟平均sRaw。

[0463] 表28.

[0464]

MCh 浓度 (mg/ml)	安慰剂 -B		调配物 XXXII	
	sRaw (cmH ₂ O*s)	标准差	sRaw (cmH ₂ O*s)	标准差
0	3.30	0.22	2.71 (<i>n.s.</i>)	0.96
50	8.55	3.92	2.68 (<i>p</i> <0.05)	1.04
100	15.26	4.81	3.47 (<i>p</i> <0.01)	0.50

[0465] 数据显示相较于安慰剂,调配物XXXII在50和100 mg/ml MCh的MCh挑战期间显著地减少sRaw。

[0466] 本案说明书中所引述的各专利、专利申请案、专利公开案以及公开的文章的内容是通过参考的方式将其全文并入本文中。

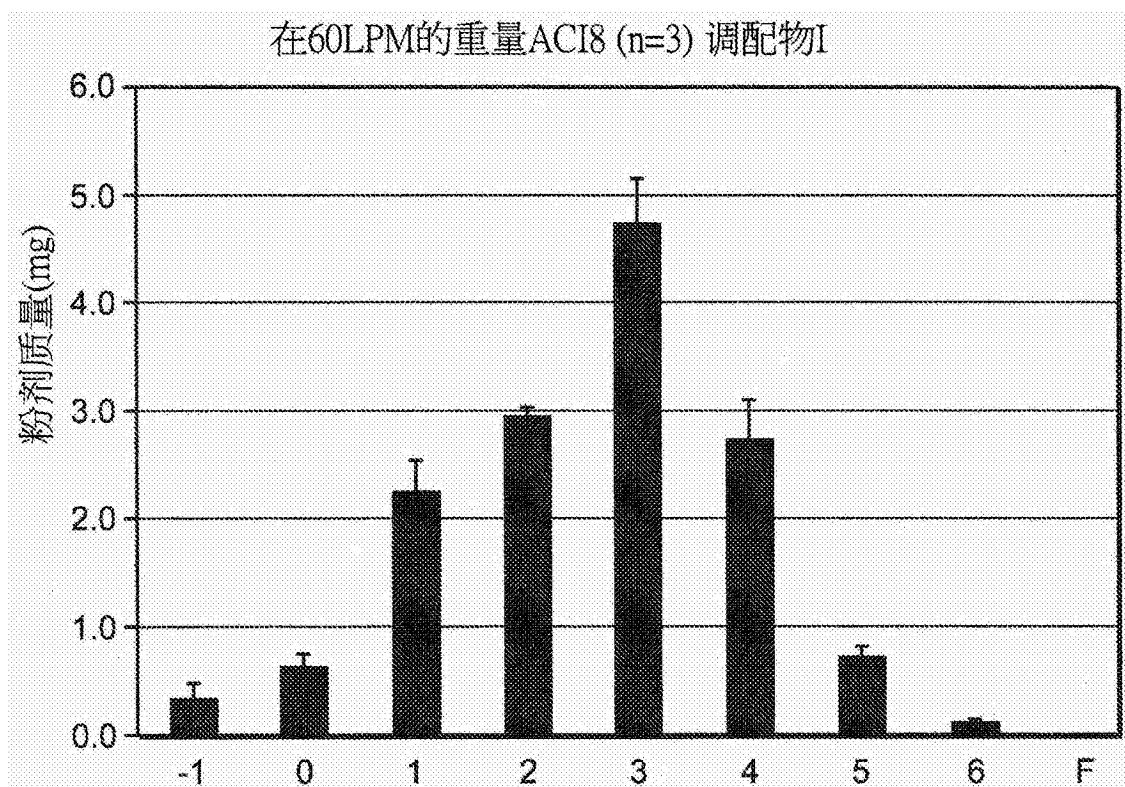


图1A

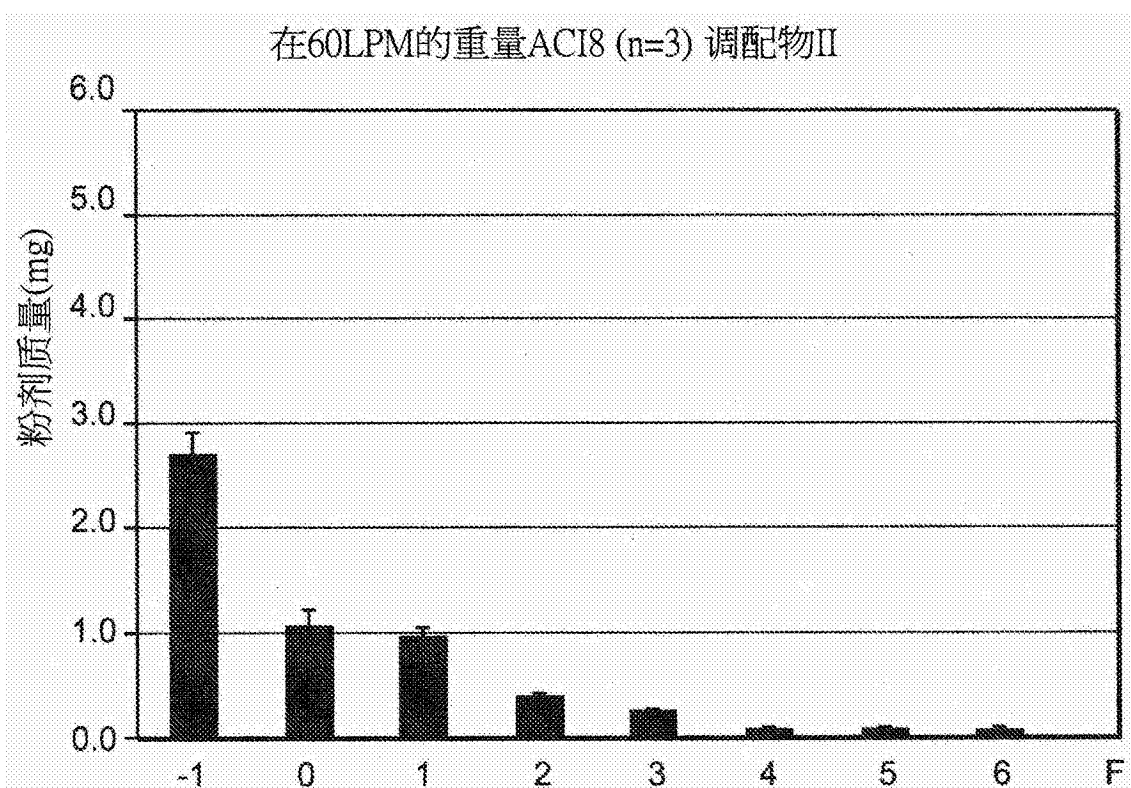


图1B

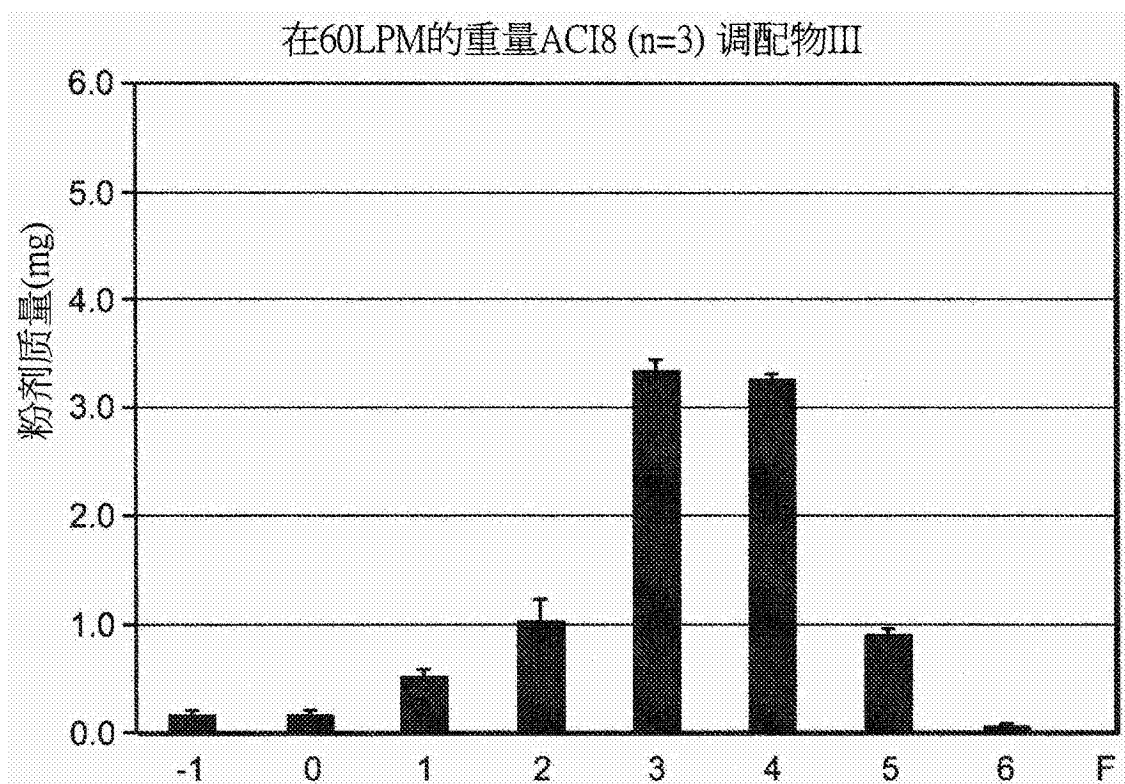


图1C

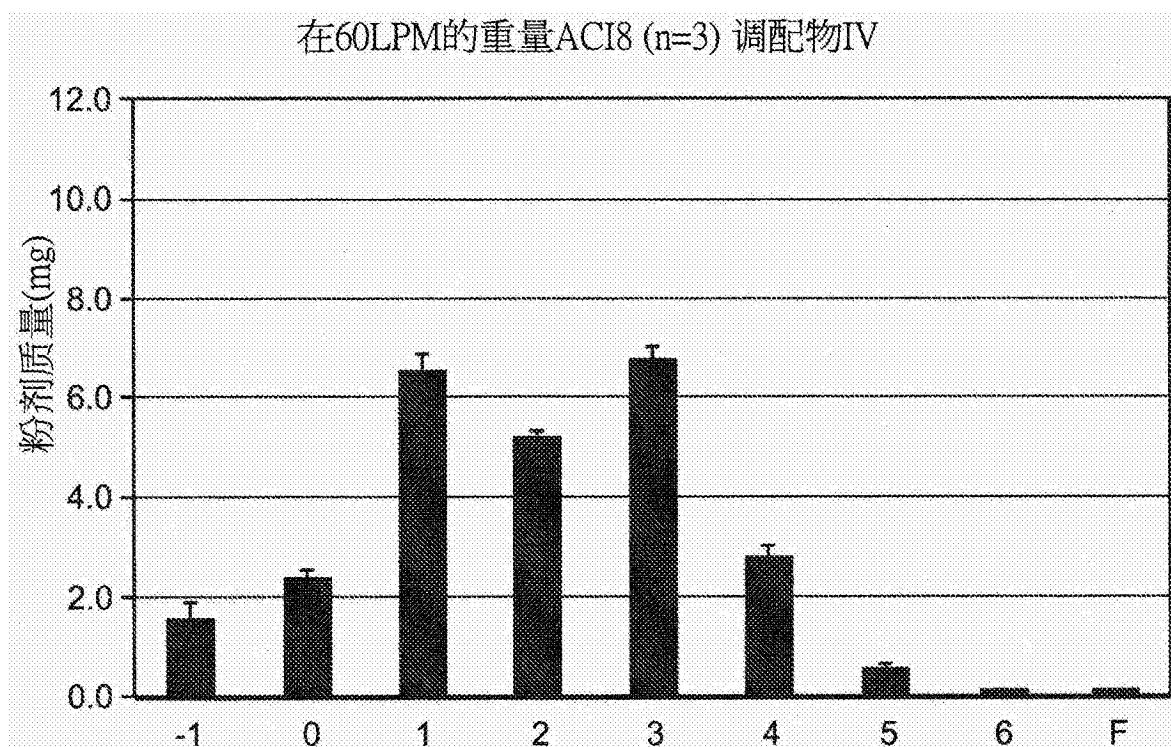


图1D

在60LPM的重量ACI8 (n=3) 调配物V

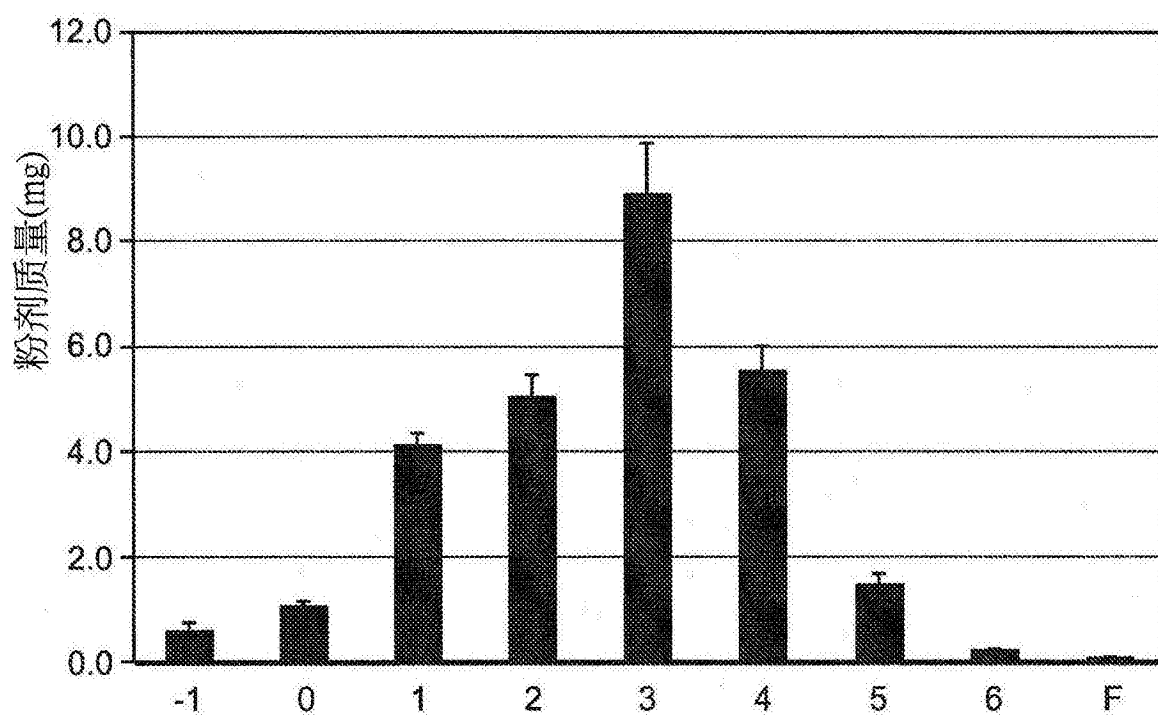


图1E

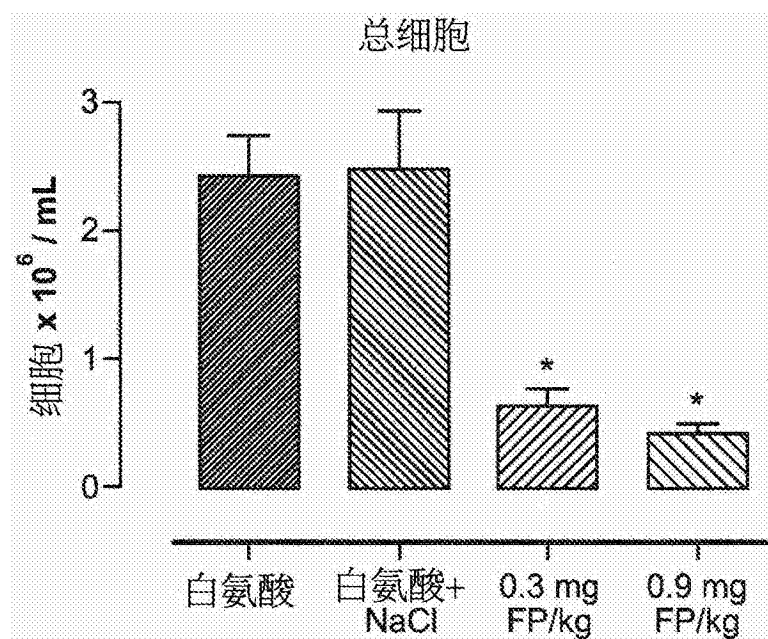


图2A

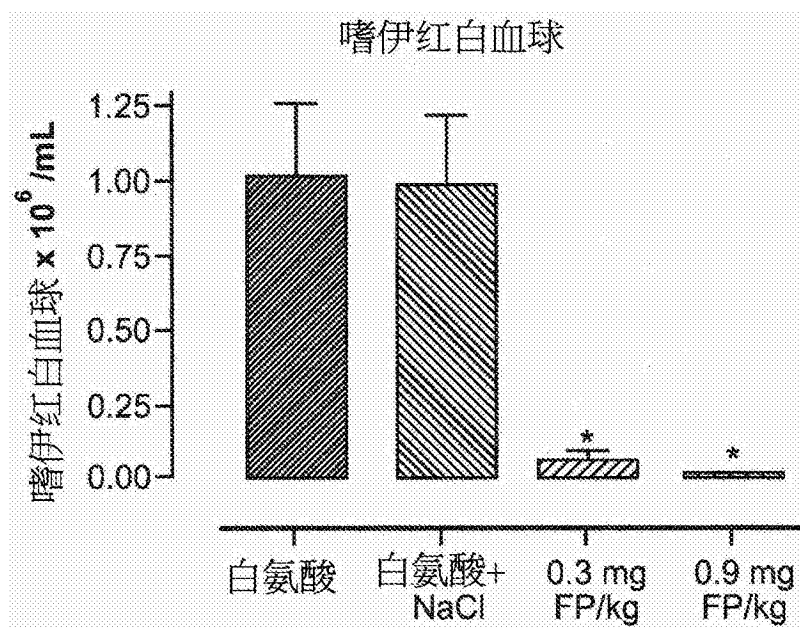


图2B

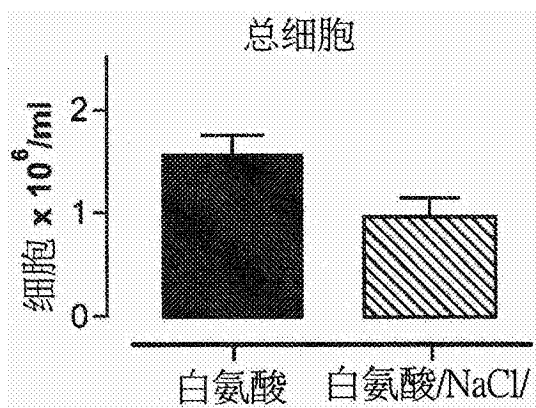


图3A

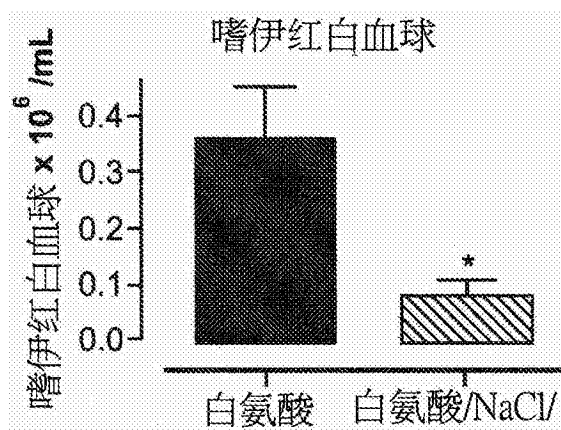


图3B

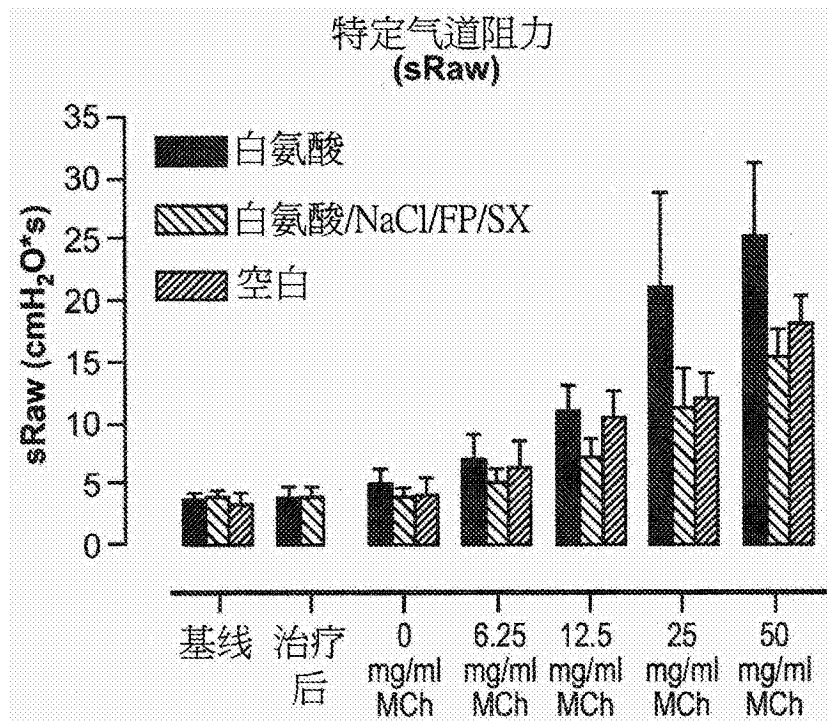


图3C

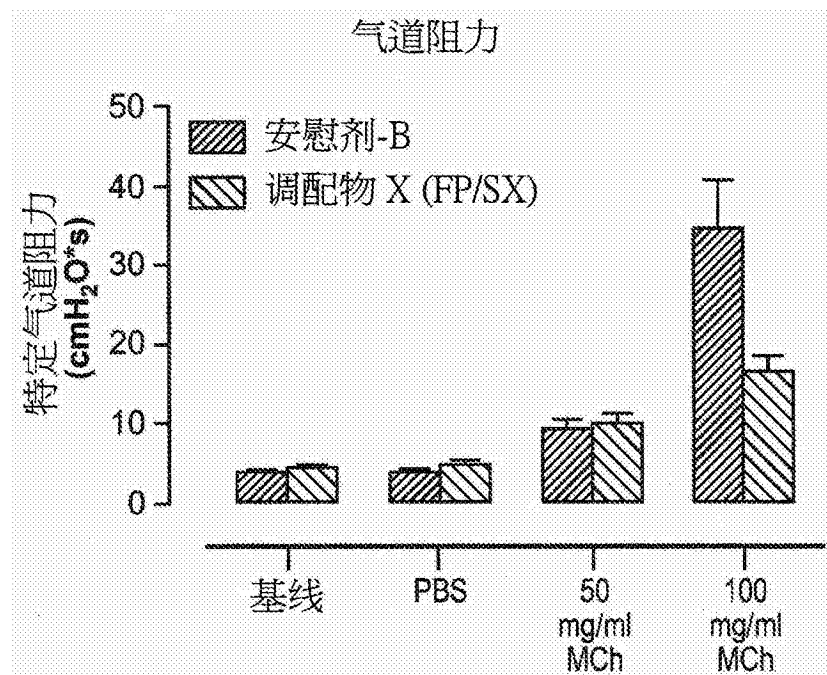


图4

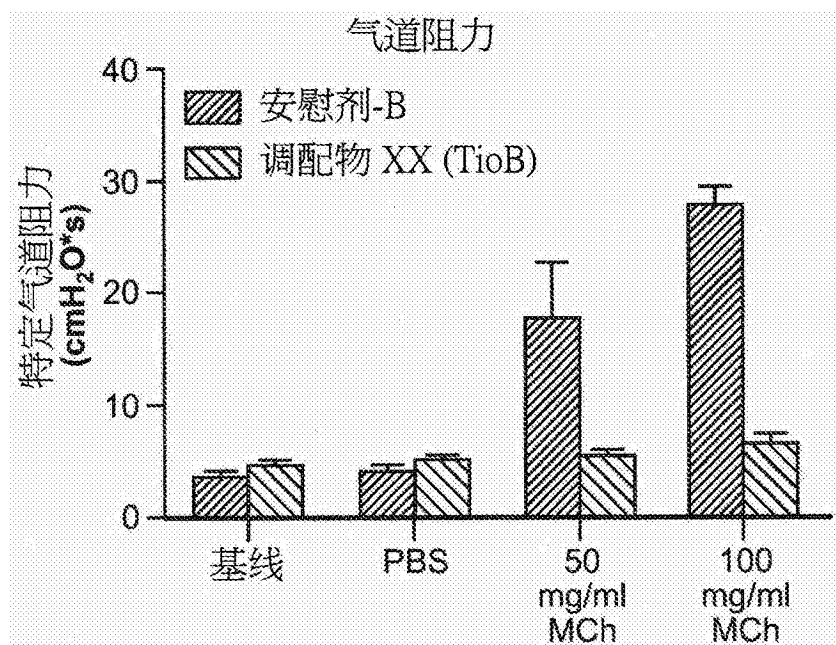


图5

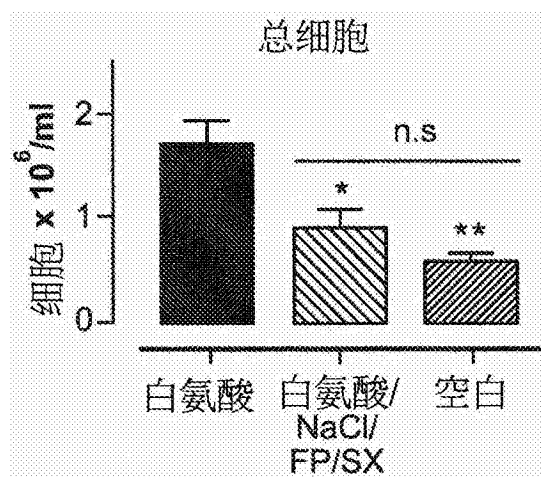


图6A

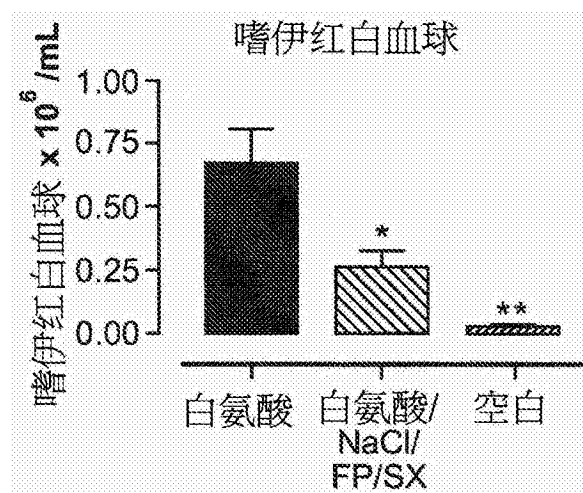


图6B

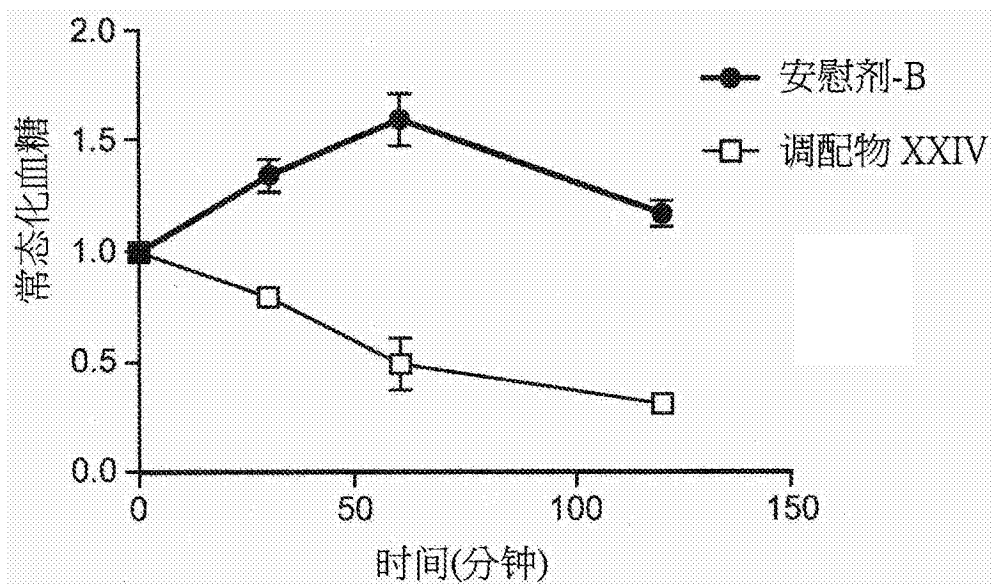


图8

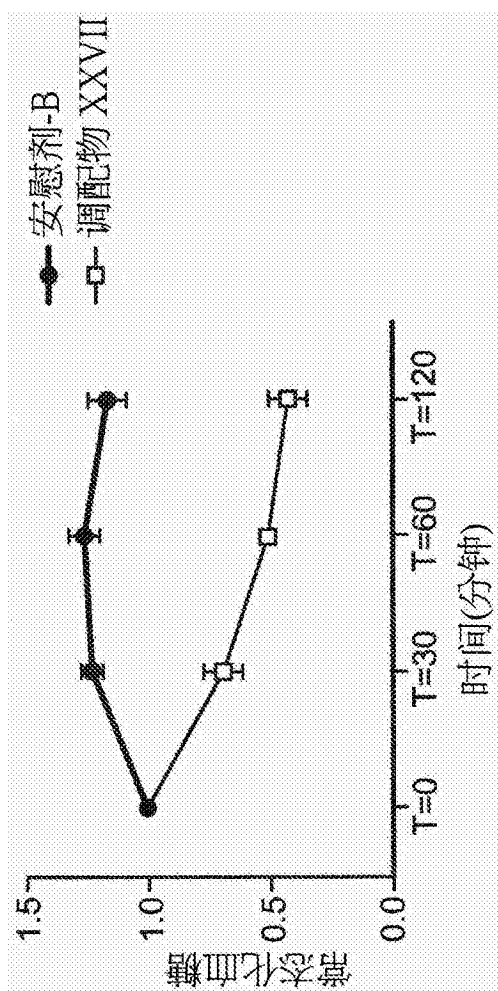


图9

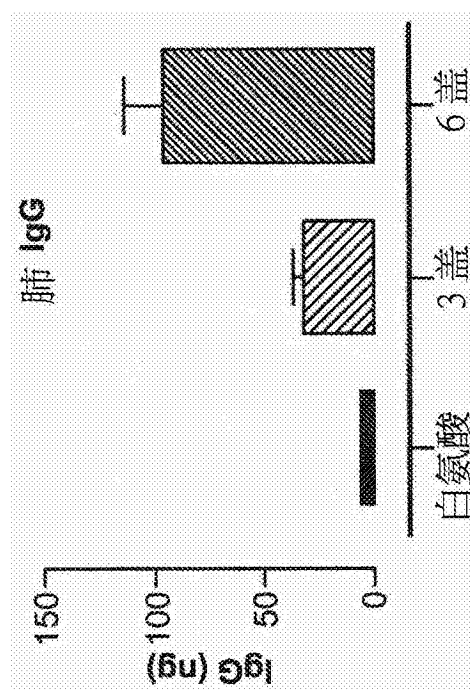


图10A

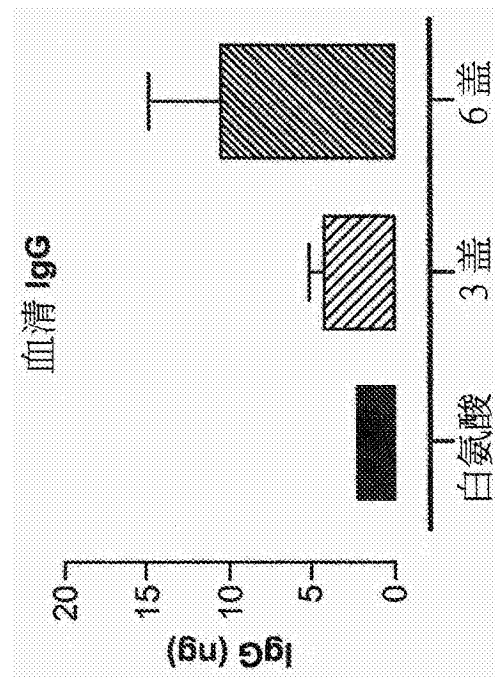


图10B