



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110652495 A

(43)申请公布日 2020.01.07

---

(21)申请号 201910553994.2 *A61K 31/192*(2006.01)  
(22)申请日 2014.05.22 *A61K 45/06*(2006.01)  
(30)优先权数据 *A61P 11/06*(2006.01)  
61/826798 2013.05.23 US *A61P 11/00*(2006.01)  
(62)分案原申请数据 *A61P 37/08*(2006.01)  
201480029711.X 2014.05.22 *A61M 15/00*(2006.01)  
*A61M 11/00*(2006.01)  
(71)申请人 AZ治疗公司  
地址 美国马萨诸塞州  
(72)发明人 D.R.埃尔马勒 A.弗兰祖索夫  
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001  
代理人 黄登高  
(51)Int.Cl.  
*A61K 9/14*(2006.01)  
*A61K 31/352*(2006.01)

权利要求书1页 说明书14页

---

(54)发明名称

用于递送色甘酸的方法

(57)摘要

描述了向对其有需要的患者递送色甘酸的方法、治疗淀粉样蛋白相关病症和炎性或过敏性肺病的方法、以及包括色甘酸的泡罩包装和试剂盒。

1. 一种可吸入组合物,其包含:颗粒形式的有效成分,其中至少30%的所述颗粒具有的质量中值气动直径(MMAD)为约1至约4微米,这是通过新一代药用撞击器(NGI)级联撞击器装置在阶段4或更高阶段并以30 L/min的流速持续约4秒条件下测量的,其中所述有效成分是色甘酸或其药学上可接受的盐或酯,其中所述组合物包含约3 mg至约16 mg的所述色甘酸或其所述药学上可接受的盐或酯,并且其中所述组合物还包含非甾体抗炎药。

2. 如权利要求1所述的组合物,所述组合物还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

3. 如权利要求2所述的组合物,其中所述赋形剂是单糖、二糖、寡糖、多糖、多元醇、乳糖、甘露醇、山梨醇或其组合,并且其中所述色甘酸与所述赋形剂的比率是1:4、1:1、3:2或4:1。

4. 如权利要求1所述的组合物,其中所述颗粒具有约1.3至约2.5的几何标准偏差(GSD)。

5. 如权利要求1所述的组合物,所述组合物包含约5 mg至约80 mg的所述非甾体抗炎药。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的组合物,其中所述非甾体抗炎药是布洛芬。

7. 一种喷雾器装置,其包含如权利要求1-6中任一项所述的组合物。

8. 如权利要求7所述的喷雾器装置,其中所述装置是干粉吸入器(DPI)装置、计量剂量吸入器(MDI)装置或干粉喷雾器(DPN)装置。

9. 如权利要求7或8所述的喷雾器装置,其中所述装置使粉剂悬浮到吸入气流中。

10. 如权利要求7-9中任一项所述的喷雾器装置,其中所述装置以高频率振动粉剂。

11. 如权利要求7-10中任一项所述的喷雾器装置,其中所述频率是约10 kHz至约50 kHz。

12. 如权利要求7所述的喷雾器装置,其中所述装置是干粉吸入器,该干粉吸入器包括:室,该室包括压电振动器或超声振动器用于解聚干粉;以及空气流通道,其中所述吸入器还包含拾取和运送解聚的粉剂用于口腔吸入的一个或多个机构。

13. 如权利要求7-12中任一项所述的喷雾器装置,其中所述装置以约20 L/min至约100 L/min的口腔吸入流速递送一致量的色甘酸颗粒。

14. 用作药物的组合物,所述组合物包含颗粒形式的色甘酸或其药学上可接受的盐或酯,其中至少30%的所述颗粒具有的质量中值气动直径(MMAD)为约1至约4微米,这是通过新一代药用撞击器(NGI)级联撞击器装置在阶段4或更高阶段并以30 L/min的流速持续约4秒条件下测量的,其中所述组合物包含约3 mg至约16 mg的所述色甘酸或其所述药学上可接受的盐或酯,并且其中所述组合物还包含非甾体抗炎药。

15. 用于治疗淀粉样蛋白相关病症、过敏性肺病或炎性肺病的组合物,所述组合物包含颗粒形式的色甘酸或其药学上可接受的盐或酯,其中至少30%的所述颗粒具有的质量中值气动直径(MMAD)为约1至约4微米,这是通过新一代药用撞击器(NGI)级联撞击器装置在阶段4或更高阶段并以30 L/min的流速持续约4秒条件下测量的,其中所述组合物包含约3 mg至约16 mg的所述色甘酸或其所述药学上可接受的盐或酯,并且其中所述组合物还包含非甾体抗炎药。

16. 一种泡罩包装或试剂盒,其包含权利要求1的组合物。

## 用于递送色甘酸的方法

本申请是申请日为2014年5月22日,申请号为201480029711.X,发明名称为“用于递送色甘酸的方法”的发明专利的分案申请。

### 相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于2013年5月23日提交的美国临时申请序列号61/826,798的权益,该临时申请以其全文结合于此。

### **发明领域**

[0002] 本发明总体上涉及向对其有需要的患者递送色甘酸的方法、涉及治疗淀粉样蛋白相关病症和炎性或过敏性肺病的方法、以及涉及包括色甘酸的泡罩包装和试剂盒。

### 背景

[0003] 色甘酸(Cromolyn)(又称为色甘酸(cromoglicic acid)、色甘酸(cromoglycate)、或色甘酸(cromoglicate)先前已经被批准用于在哮喘中使用。其批准形式作为二钠盐形式色甘酸钠(又称为色甘酸二钠或DSCG)是可获得的。色甘酸展示口服吸收差。色甘酸经由吸入的递送已被证明至少部分地由于色甘酸钠的吸湿性质而无效且困难。例如,含有色甘酸钠颗粒的微粒化粉剂自发地吸收水,从而形成损害色甘酸散剂的有效递送的团块。参见凯勒(Keller)等人,《药物递送专家观点》(Expert Opin.DrugDeliv.)8,1-17(2011)。另外,先前使用的吸入器的性能和效率高度依赖于患者的吸气流速,导致递送至患者的色甘酸钠量的广泛可变性。参见理查兹(Richards)等人,《药理学和实验治疗学杂志》(Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics),241,1028-1032(1987)。

[0004] 本发明提供了用于跨一个范围的吸气流速有效地且一致地经由吸入递送色甘酸的改进的方法和组合物。

### 发明概述

[0005] 本发明针对向对其有需要的患者递送色甘酸的方法。此类患者包括对色甘酸的全身递送例如至大脑或其它非肺部组织有需要的患者。在示例性实施例中,该患者具有一种淀粉样蛋白相关病症。对色甘酸有需要的患者还包括对色甘酸的肺部递送有需要用于肺或气道相关病症的患者。在示例性实施例中,该患者具有一种炎性或过敏性肺病,如哮喘。

[0006] 该方法包括经由口腔吸入向患者给予处于一种粉剂形式的色甘酸药学上可接受的盐或酯,该粉剂包括色甘酸药学上可接受的盐或酯的颗粒。这些颗粒具有约1至约4微米的量中位数气动直径(MMAD)。该粉剂量是使用一种装置来给予的,该装置以30L/min的流速持续约4秒沉积(a)至少1.5mg和(b)按重量计至少30%的色甘酸药学上可接受的盐或酯的给药量至新一代药用撞击器(NGI)级联撞击器装置的阶段4和更高阶段。

[0007] 在相关的方法中,本发明还提供了向对其有需要的患者递送色甘酸的方法,该方法包括在使得实现以下项的条件下经由口腔吸入向患者给予处于一种粉剂形式的色甘酸药学上可接受的盐或酯:(a)至少1.5mg和(b)按重量计至少30%的色甘酸药学上可接受的盐或酯的给药量被递送至患者的下气道。如在此所使用的,术语“下气道”是指气道/肺的区域,该区域对应于新一代药用撞击器(NGI)级联撞击器装置的阶段4和更高阶段。

[0008] 本发明还提供了一种向对其有需要的患者递送色甘酸的方法,该方法包括使用一种干粉吸入器(DPI)装置经由口腔吸入向患者给予处于一种粉剂形式的色甘酸药学上可接受的盐或酯,该粉剂包括色甘酸药学上可接受的盐或酯的颗粒,该干粉吸入器(DPI)装置包括室,该室包括压电振动器或超声振动器用于解聚干粉以及空气流通道,在该空气流通道中,该解聚的粉剂被拾取和运送用于被患者口腔吸入。色甘酸药学上可接受的盐或酯的颗粒具有约1至约4微米的质量中值气动直径(MMAD)。

[0009] 在不同的实施例中,约3mg至约16mg(例如约3mg至约8mg)的色甘酸药学上可接受的盐或酯被给予至患者。任选地,该色甘酸药学上可接受的盐或酯与一种或多种药学上可接受的赋形剂一起被给予。在不同的实施例中,该粉剂包括按重量计约0.1%至约80%,例如约40%至约80%的赋形剂。在不同的实施例中,该赋形剂是单糖、二糖、寡糖、多糖、或多元醇,如乳糖、甘露醇、或山梨醇。

[0010] 另外,本发明提供一种治疗对其有需要的患者的淀粉样蛋白相关病症的方法。该方法包括使用一种装置经由口腔吸入通过肺部递送向患者给予包括色甘酸药学上可接受的盐或酯的颗粒的一定量的粉剂,这些颗粒具有的质量中值气动直径(MMAD)为约1至约4微米,该装置以30L/min的流速持续约4秒沉积(a)至少1.5mg和(b)按重量计至少30%的色甘酸药学上可接受的盐或酯的给药量至新一代药用撞击器(NGI)级联撞击器装置的阶段4和更高阶段。

[0011] 本发明进一步提供一种治疗对其有需要的患者的炎性或过敏性肺病的方法。该方法包括以每日1或2次的频率经由口腔吸入给予包括色甘酸药学上可接受的盐或酯的颗粒的一定量的粉剂,这些颗粒任选地具有约1至约4微米的质量中值气动直径(MMAD),每个剂量包括约3mg至约16mg的色甘酸药学上可接受的盐或酯。与常规的剂量和频率相比,根据此类方法的递送的剂量和/或频率被降低。

[0012] 在本发明的不同方面,该包括色甘酸药学上可接受的盐或酯的颗粒的粉剂是使用以下项来给予至患者的:主动干粉吸入器,如包括室的干粉吸入器,该室包括压电振动器或超声振动器用于解聚干粉以及空气流通道,在该空气流通道中,该解聚的粉剂被拾取和运送用于被患者口腔吸入。

[0013] 在不同方面中,本发明针对一种用于治疗对其有需要的患者的淀粉样蛋白相关病症的方法,该方法包括使用一种喷雾器经由口腔吸入向患者给予一定量的一种包括色甘酸药学上可接受的盐或酯的溶液的液体颗粒。这些颗粒具有约1至约4微米的量中位数气动直径(MMAD)。

[0014] 本发明进一步包括色甘酸药学上可接受的盐或酯以从约3mg至约16mg的量在制备用于治疗对其有需要的患者的炎性或过敏性肺病的药剂中的用途。该药剂是经由口腔吸入以每日1或2次的频率来给予的,并且该色甘酸药学上可接受的盐或酯是处于一种粉剂形式,该粉剂包括色甘酸药学上可接受的盐或酯的颗粒,这些颗粒任选地具有约1至约4微米的质量中值气动直径(MMAD)。本发明进一步考虑了色甘酸药学上可接受的盐或酯在制备用于治疗对其有需要的患者的淀粉样蛋白相关病症的药剂中的用途。该药剂经由肺部递送或口腔吸入给予。在不同的实施例中,该色甘酸药学上可接受的盐或酯是处于一种粉剂形式,该粉剂包括色甘酸药学上可接受的盐或酯的颗粒,这些颗粒具有约1至约4微米的质量中值气动直径(MMAD)。该药剂任选地使用如在此所描述的一种干粉吸入器装置来递送。可替代

地,该色甘酸药学上可接受的盐或酯是在溶液中并且使用一种喷雾器来给予。

[0015] 另外,本发明提供一种用于向对其有需要的患者递送色甘酸的泡罩包装。该泡罩包装包括含有约3mg至约16mg(例如约3mg至约8mg)的色甘酸药学上可接受的盐或酯的泡囊。本发明还针对一种试剂盒,该试剂盒包括如在此所描述的一种泡罩包装以及一种干粉吸入器(DPI)装置。在一些实施例中,该装置是一种主动干粉吸入器,如一种包括室的干粉吸入器装置,该室包括压电振动器用于解聚干粉以及空气流通道,在该空气流通道中,该解聚的粉剂被拾取和运送用于被患者口腔吸入。在一些实施例中,该试剂盒进一步包括布洛芬片剂。

[0016] 对于本领域技术人员,本发明的另外的方面可以从以下详细说明书的综述、结合随附权利要求书而变得明显。虽然本发明容许不同形式的实施例,下文中所描述的是本发明的特定实施例,应当理解的是本披露是说明性的并且不旨在限制本发明为在此所描述的特定实施例。该整个文件作为统一的披露旨在是相关的,并且应理解的是考虑了在此所描述的特征的所有组合,即使特征的组合未在本文件的相同的句子、或段落、或章节中被一起发现。例如,描述了其中关于递送色甘酸的方法的实施例,特别考虑了涉及治疗的方法、试剂盒、和具有相同特性以及特征的类似物的实施例,并且相反也能是真实的。

[0017] 除上述之外,作为一个另外的方面,本发明包括在以任何方式比以上特别提及的变化更窄的范围中的本发明的所有实施例。关于被描述为一个属的本发明的方面,所有个体物种被单独地认为是本发明的分开方面。关于被描述为一个范围内进行选择元素,应理解的是该范围内的所有离散亚单元被考虑为本发明的实施例。范围在此可以表述为从“约(about)”或“大约(approximately)”一个具体数值和/或至“约(about)”或“大约(approximately)”另一个具体数值。当表达此类一种范围时,根据本发明的另一个实施例包括从该一个具体值和/或至该另一个具体值。类似地,当具体值被表达为近似值,但使用先行词如“约”、“至少约”、或“少于约”时,应当理解的是该具体值形成另一个实施例。

[0018] 关于用“一个/一种(a)”或“一个/一种(an)”描述或所述的本发明的方面,应当理解的是这些术语意指“一个/一种或多个/多种”,除非上下文明确要求更具限定性的含义。术语“或”应当理解为包括可替代的或一起的项,除非上下文另外明确要求。如果本发明的方面被描述为“包括”一个特征,实施例还被考虑到“由以下项组成”或“基本上由以下项组成”:该特征。

#### 发明详细说明

[0019] 本发明提供了用于有效地且一致地经由吸入递送色甘酸的改进的方法和组合物。此类方法跨广泛范围的患者吸气流速而递送一致量的药物。根据本发明方法的一些方面,大部分的色甘酸给药量被递送至肺的区域例如下气道,这些肺介导运输至体循环(支气管、细支气管、以及肺泡)中。因此,本发明方法可以提供一种用于全身性地递送色甘酸至血液系统(并且,引申开来至身体的其他非肺区域,如大脑)的有效方式。与本发明方法相关联的增强的递送效率允许给予更低剂量的色甘酸和/或更小频率给予色甘酸,以在需要肺递送或全身性递送的任何病症中实现一种所希望的生物响应。优点包括以常规剂量的改进的治疗效果、或以较低剂量和/或较低频率给予的维持/改进的治疗效果,从而导致改进的易用性、较高患者顺应性、以及改进的治疗益处、连同与使用减少量的药物相关联的成本节约。另外,许多含有单独递送单元的组的药物包装系统(例如泡罩包装)具有用于单次剂量的包

含在单独递送单元(例如泡囊)内的药物的最大容量。色甘酸的更有效递送还有利地有助于在每个单独递送单元中包装治疗有效剂量的色甘酸。优点包括一种更高剂量/单次给药的递送、在一个多次给药方案中均匀剂量(即剂量间可变性较小)的递送、和/或单个单独递送单元/给药而不是多个单独递送单元/给药的用途。

[0020] 以下进一步详细描述本发明。小节标题是为了便于阅读并且不是旨在限制本身。

#### 粉剂给药

[0021] 在一个方面,本发明提供了一种向其有需要的患者递送色甘酸的方法。此类患者包括对色甘酸的肺或全身性递送有需要的患者,并且包括患有淀粉样蛋白相关病症连同患有一种炎性或变应性肺疾病诸如哮喘的患者。在在此描述的任何实施例中,色甘酸(Cromolyn)(又称为色甘酸(cromoglicic acid)、色甘酸(cromoglycate)、或色甘酸(cromoglicate)、或5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(氧基)双(4-氧代-4H-色烯-2-甲酸))可以给予作为一种粉剂给予,该粉剂包括色甘酸药学上可接受的盐或酯的颗粒。

[0022] 药学上可接受的盐对本领域的普通技术人员是熟知的并且包括药学上可接受的无机碱加成盐和有机碱加成盐,这些碱加成盐可以用金属或胺(如碱金属和碱土金属或有机胺)形成。化合物的药学上可接受的盐还可以用一种药学上可接受的阳离子来制备。这些盐可以在给药运载体或剂型制造工艺中原位制备,或者通过使经纯化的化合物以其游离酸形式分别与一种适合的碱(如一种药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐),与氨或与一种药学上可接受的有机的伯胺、仲胺或叔胺反应来制备。适合的药学上可接受的阳离子对本领域的普通技术人员是熟知的,并且包括碱性阳离子、碱土性阳离子、铵阳离子和季铵阳离子。用作阳离子的金属的实例是锂、钠、钾、镁、铵、钙、铝、或铁盐等。合适的胺的实例包括乙胺、二乙胺、哌嗪、异丙胺、三甲胺、组氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、乙醇胺、二乙醇胺、二环己胺、乙二胺、N-甲葡糖胺、以及普鲁卡因。色甘酸的合适的酯包括但不限于一个或两个色甘酸的甲酸的甲酸酯,如脂肪族酯(例如甲酯、乙酯、丙酯、丁酯如叔丁酯、和戊酯)、芳基酯(例如苯基酯和苄基酯),以及其组合。在一个实例中,该色甘酸的药学上可接受的盐是色甘酸二钠。

[0023] 虽然色甘酸的药学上可接受的盐或酯是经由吸入(大体上经由口腔吸入)给予的,但是还可以使用鼻吸入或者口吸入与鼻吸入的组合。当全身性递送是所希望的时,如在此描述的经由吸入给予将色甘酸递送至患者的肺、将色甘酸药学上可接受的盐或酯沉积到肺的表面例如下气道,该肺允许吸收到血流(例如支气管、细支气管和肺泡)中。

[0024] 色甘酸盐或酯的颗粒典型地具有的中值粒径(D<sub>50</sub>)为小于约2.5微米、小于约2微米、小于约1.8微米、小于约1.5微米、小于约1.2微米、小于约1微米、约0.1微米至约2微米、约0.5微米至约2微米、约0.8微米至约2微米、约1微米至约2微米、约1.2微米至约2微米、或约1.5微米至约2微米、和/或约1.8微米至约2微米。色甘酸盐或酯的颗粒任选地具有D<sub>90</sub>(即,90%的颗粒的直径)为小于4微米、小于3.9微米、小于3.8微米、小于3.7微米、小于3.6微米、约3微米至约4微米、约3.2微米至约3.8微米、约3.4微米至约3.6微米、和/或约3.5微米至约3.6微米。

[0025] 色甘酸盐或酯的颗粒具有的质量中值气动直径(MMAD)为约1至约4微米、约1至约3.5微米、约1至约3微米、约1至约2.5微米、和/或约1至约2微米。通过任何方法获得所希望粒度的颗粒,如通过本领域技术人员已知的方法,包括微粉化或研磨。如在此所使用的,术

语“气动直径”是指单位密度的一种球体的直径,该球体在空气流中与任意密度的非球形粒子达到相同速度。如在此所使用的,术语“质量中值气动直径”是指以下气动直径:在该气动直径下,按质量计50%的颗粒是更大的并且50%是更小的。确定气动直径的方法是本领域中已知的并且描述于例如乔(Chow)等人,“肺部药物递送的粒子工程”《药学研究》(Pharm.Res.),24(3),411-437(2007)。

[0026] 色甘酸盐或酯的颗粒典型地具有几何标准差(GSD)为约1.3至约2.5、约1.4至约2.4、约1.5至约2.3、约1.6至约2.2、约1.7至约2.1、和/或约1.8至约2。如在此所使用的,术语“几何标准偏差”是指气动粒径分布的散布。GSD典型地如下计算: $GSD = (d_{84}/d_{16})^{1/2}$ ,其中 $d_{84}$ 和 $d_{16}$ 代表在小于这些直径的直径中,其中分别包含84%和16%的气溶胶质量的直径。

[0027] 该粉剂任选地包括一种或多种药学上可接受的赋形剂。适合的赋形剂被肺组织良好地耐受,并且包括但不局限于单糖、二糖、寡糖、多糖、多元醇、及其组合。示例性赋形剂包括但不限于乳糖、甘露醇、山梨醇、及其组合。该或这些药学上可接受的赋形剂(当存在时)典型地以按重量计约0.1%至约80%、按重量计约1%至约80%、按重量计约5%至约80%、按重量计约10%至约80%、按重量计约15%至约80%、按重量计约20%至约80%、按重量计约25%至约80%、按重量计约30%至约80%、按重量计约35%至约80%、按重量计约40%至约80%、按重量计约20至约75%、按重量计约20%至约70%、按重量计约20%至约65%、按重量计约20%至约60%、按重量计约25%至约55%、按重量计约30%至约50%、按重量计约35%至约45%、和/或按重量计约40%的总量包括在粉剂中。可以以一种无水形式或作为一种水合物(如一水合物或高阶水合物)包括这些药学上可接受的赋形剂。该或这些赋形剂任选地具有一个粒度为约250微米或更小如约10微米至约150微米,尽管其他赋形剂粒度可以在本发明的上下文中使用。

[0028] 针对具体患者的具体给药方案将取决于几个因素,如正治疗的病症、给予的协同治疗、患者的大小、给药频率等。在不同的实施例中,向患者给予的粉剂量包括约3mg至约16mg的色甘酸药学上可接受的盐或酯,例如约3mg至约15mg、约3mg至约14mg、约3mg至约13mg、约3mg至约12mg、约3mg至约11mg、约3mg至约10mg、约3mg至约9mg、约3mg至约8mg、约3mg至约7mg、约4mg至约7mg、和/或约5mg至约6mg的色甘酸药学上可接受的盐或酯。该粉剂量任选地作为单次剂量或给药被给予,其可以在单次给药的过程中以单次呼吸或跨多次呼吸吸入。任选地,该单次剂量或给药从单一单独递送单元(如单个泡囊或单个胶囊)给予。此单次剂量(单次给药)可以在治疗期过程中在任何时间间隔重复给予至该患者。例如,色甘酸药学上可接受的盐或酯的单次剂量(例如约3mg至约16mg)被一天一次、一天两次、或一天三次给予至患者持续一个治疗期。治疗期的实例包括至少1、2、3、4、5、6或7天,或至少1、2、3或4周,或至少1、2、3、4、5或6个月,或一年或更长。

[0029] 通常,给予该粉剂涉及将该粉剂悬浮到一种气体(如空气或氧气)中,由此形成一种含有该粉剂和该气体的气溶胶。与悬浮液形成同时或者在此之后,该粉剂悬浮液被患者吸入。典型地,该粉剂被悬浮在被患者吸入的气流中,这样使得给予包括使该粉剂悬浮到吸入气流中。

[0030] 使该粉剂悬浮到一种气体(如空气或氧)中可以通过任何方式(包括振动)进行。振动该粉剂通常气溶胶化该粉剂的至少一部分(即至少约10%、至少约30%、至少约50%、至少约75%、和/或至少约90%)。例如,振动该粉剂通常涉及使该粉剂的至少一部分悬浮在该

粉剂邻近区中的气体里。另外,包括色甘酸颗粒及任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂的粉剂可以包括聚集体,例如在两个或多个色甘酸颗粒之间和/或色甘酸颗粒与赋形剂颗粒之间的聚集体。不旨在受任何具体理论的束缚,振动该粉剂使颗粒聚集体解团聚,从而有利地提供更小的颗粒,这些颗粒更容易递送至肺的区域例如下气道,肺允许运输至该血流(例如该支气管、细支气管和肺泡)中。任选地,该振动器被振动,这样使得所得振动产生合成喷射流,这些喷射流气溶胶化和/或解聚该粉剂。用于形成合成喷射流的方法描述于例如美国专利号7,318,434中,该专利通过引用以其全文结合在此。优选地,给予该粉剂涉及以高频率例如约10kHz至约50kHz、约15kHz至约40kHz、和/或约20kHz至约30kHz的频率振动该粉剂。

[0031] 在本发明的不同的实施例中,该包括色甘酸药学上可接受的盐或酯的颗粒的粉剂量是使用一种装置来给予的,该装置以30L/min的流速持续约4秒沉积(a)至少1.5mg和(b)按重量计至少30%的色甘酸药学上可接受的盐或酯的给药量至新一代药用撞击器(NGI)级联撞击器装置的阶段4和更高阶段。在示例性实施例中,该装置以30L/min的流速持续约4秒(或更少)沉积(a)至少1mg、至少1.5mg、至少1.8mg、至少2mg、至少2.2mg、至少2.5mg、至少2.8mg、至少3mg、至少3.2mg、至少3.5mg、至少3.8mg、至少4mg、至少4.2mg、至少4.5mg、至少4.8mg、至少5mg、至少5.2mg、至少5.5mg、约1.3mg至约3.5mg、约1.5mg至约3mg、约1.5mg至约5mg、约1.5mg至约7mg、约1mg至约3mg、约1mg至约5mg、约1mg至约7mg、约1.8mg至约2.8mg、约1.5mg至约2.5mg、和/或约2mg至约2.5mg和(b)按重量计至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、约30%至约75%、约30%至约65%、约30%至约60%、约30%至约55%、和/或约30%至约50%的色甘酸药学上可接受的盐或酯的给药量至NGI级联撞击器装置的阶段4和更高阶段。如在此所使用的,在短语“按重量计%的给药量”中术语“给药量”是指存在于连接到该装置上的单独递送单元(例如泡囊或胶囊或其他单位剂量容器)中的色甘酸药学上可接受的盐或酯的量。因此,在一个说明性的实施例中,如在此所描述,该装置从包括6mg的色甘酸盐或酯(“给药量”)、添加或不添加有赋形剂的一个泡囊中递送至少约1.8mg的色甘酸盐或酯至NGI级联撞击器的阶段4和更高阶段。NGI级联撞击器对于研究气溶胶的空气动力学粒度分布和模拟至肺的不同区域的递送是有用的。该呼吸道形成一种粒度选择性系统,其中逐渐更精细的颗粒通过口、喉和较大气道以被沉积在外周肺(例如肺泡腔)中。类似地,级联撞击器包括允许逐渐更精细的颗粒穿过该系统的几个“阶段”。一种携带颗粒的气溶胶流在恒定空气流(例如30L/min)下穿过各个阶段。类似的空气动力学粒度的颗粒沉积在一个特定阶段;较小颗粒比更大的颗粒沉积在NGI级联撞击器的进一步阶段。以30L/min的流速持续约总启动的4秒,NGI级联撞击器的阶段4和更高阶段捕获具有质量中值气动直径(MMAD)为约4微米或更小的颗粒。该NGI级联撞击器通常在低相对湿度的条件(例如20%相对湿度或更低的相对湿度)下操作。在肺的中央(支气管)区域中的沉积通常用具有MMAD为约4至约6微米的颗粒达到峰值,并且在肺的外周(肺泡)区域的沉积通常用具有MMAD为约2至约4微米的颗粒达到峰值。参见米切尔(Mitchell)和纳格尔(Nagel),“来自药用吸入器的粒度分析”(“Particle Size Analysis of Aerosols from Medicinal Inhalers,”) KONA, 22, 32-65 (2004)。因此,以30L/min的流速持续总启动的约4秒的NGI级联撞击器的阶段4和更高阶段模拟肺的区域提供一种药剂的显著全身性吸收至血流中。NGI级联撞击器装置可获自明尼苏达州肖维尤的MSP公司(MSP Corporation, Shoreview, Minnesota)。

[0032] 有利地,用于递送色甘酸的本发明的方法允许该活性剂跨广泛范围内的流速的一致递送。例如,一种一致量的粉剂跨吸入流速为20L/min至100L/min、或20至80L/min、或20至60L/min被递送至患者。“一致量”意指被患者接受的粉剂量中的相对标准偏差(RSD)为10%或更小(例如5%更小、或者3%或更小和/或2.5%或更小)。

#### 用于粉剂给药的装置

[0033] 用于给予在此描述的粉剂的装置包括但并不局限于干粉吸入器(DPI)装置、计量剂量吸入器(MDI)装置、以及干粉喷雾器(DPN)装置。适合的装置典型地给予计量的剂量或预定的剂量。此类剂量通常是经一个设定的时间段或一种设定的空气体积给予的。在不同的实施例中,该装置依赖于患者的吸气流速运行。因此,例如,该装置跨广泛范围的流速如吸入流速为20L/min至100L/min、或20至80L/min、或20至60L/min递送一致量的色甘酸。

[0034] 任选地,该装置是干粉吸入器,包括与空气流通道流体连通的室。包括在该室中的是一种适用于气溶胶化和/或解聚干粉的振动器,例如压电振动器或超声振动器。该吸入器任选地包括杠杆,该杠杆用于激活该压电振动器或超声振动器并且用于与用于穿刺泡囊的一种装置或用于打开泡囊的开口装置协作。

[0035] 在一个实施例中,粉剂是通过在邻近于该压电振动器或超声振动器的操作位置中接收一个含有该粉剂的泡囊从吸入器递送的。患者将该吸入器的嘴件放置入口中,用他的/她的嘴唇在该嘴件周围形成一个密封,并且通过该空气流通道同时压该杠杆抽取出空气。在通过该杠杆或其他触发事件激活后,该泡囊被破坏,该压电振动器或超声振动器被激活,并且该解聚的粉剂被拾取到患者的吸气气流中并且通过该空气流通道运送用于被患者吸入。

[0036] 该吸入器任选地包括吸入流速检测器,其检测通过该空气流通道的空气的移动。在一些实施例中,当该吸入器包括吸入流速检测器时,触发释放粉剂的事件包括超过阈值速率通过该空气流通道的空气的运动。

[0037] 该粉剂在总吸入时间的约一秒至约五秒的一段时间(例如约一秒至约两秒)内被典型地递送。该吸入期可以使用一种视觉指示器例如闪光或改变一个发光二极管的颜色、或使用一种听觉指示器来监测。

[0038] 任选地,该杠杆、吸入流速、和压电振动器或超声振动器功能被监测并记录在存储器如闪存盘或者与该吸入器直接接触或从该吸入器去除但与该吸入器处于信号通信的其他计算机存储器中。例如,该装置的功能参数可以从该装置传输到一个远程位置,记录在存储器中,并且经由有线或无线沟通网络使医疗保健提供者可获得。该信息还可以任选地被递送至用于监测治疗的即时检测装置。该记录的性能信息允许卫生保健从业者监测该装置的使用,当由于衰退的认知和/或身体健康而使患者操作该装置的能力减小时,其可以是特别有益的。

[0039] 装置还被描述于美国专利号6,026,809、7,318,434、7,334,577、7,779,837、8,322,338、和8,371,294、美国专利申请公开号2009/0090361、2010/0294278、2012/0077786、国际申请公开号W0 2005/076872、以及欧洲专利号0591136 B1中,其通过引用以其全文结合。

#### 使用喷雾器的溶液给药

[0040] 在不同的实施例中,本发明还包括一种方法,该方法包括优选地在一种用于治疗

对其有需要的患者的淀粉样蛋白相关病症的方法中,使用一个喷雾器向患者给予色甘酸。该方法包括使用一个喷雾器经由被患者吸入(例如口腔吸入)给予一种溶液的液体颗粒,该溶液包括色甘酸药学上可接受的盐或酯。这些溶液颗粒是溶液的液滴,其中该色甘酸药学上可接受的盐或酯和任何任选的赋形剂被溶解。该色甘酸药学上可接受的盐或酯典型地以约1mg/mL至约100mg/mL,例如约5mg/mL至约50mg/mL、和/或约10mg/mL至20mg/mL的浓度存在于溶液中。当被包括时,一种或多种赋形剂典型地以约1mg/mL至约100mg/mL例如约5mg/mL至约50mg/mL、和/或约10mg/mL至20mg/mL的浓度存在于溶液中。这些溶液颗粒(即,液滴)具有质量中值气动直径(MMAD)为约1微米至约4微米,例如约1微米至约3.5微米、约1微米至约3微米、约1微米至约2.5微米、约1微米至约2微米、约2微米至约4微米、和/或约2.5微米至约3.5微米。这些溶液颗粒(即,液滴)还任选地包括一种中值直径,其为小于约2微米、小于约1.8微米、少于约1.5微米、小于约1.2微米、小于约1微米、约0.5微米至约2微米、约0.8微米至约2微米、约1微米至约2微米、约1.2微米至约2微米、约1.5微米至约2微米、和/或约1.8微米至约2微米。赋形剂、剂量、肺的靶区域、递送量和效率、以及评估递送至肺的靶区域的方法是以上所描述的。

[0041] 用于给予作为一种溶液的色甘酸的适合的装置包括但不限于喷射喷雾器、超声喷雾器或电子喷雾器。此类喷雾器装置从一种药学上可接受的溶液(例如一种低渗或等渗溶液)形成色甘酸的气溶胶化颗粒(例如色甘酸药学上可接受的盐或酯,如色甘酸钠)。该喷雾器装置任选地包括一种通过振动筛网、压电元件、或压缩气体的喷雾器元件从嘴件或面罩中分离的液体储存器。在此类安排中,一种包含色甘酸药学上可接受的盐或酯的溶液存在于该液体贮器中,并且该装置产生一种颗粒雾用于口腔吸入。当使用一种喷雾器时,该色甘酸溶液任选地经由吸入(口服、鼻、或其组合)经约十分钟或更少(例如两分钟)的过程被递送至患者。

[0042] 该喷雾器可以具有在此描述的干粉给药装置的任何特征。在示例性实施例中,该装置以30L/min的流速持续约4秒(或更少)沉积/递送至少1mg、至少1.5mg、至少1.8mg、至少2mg、至少2.2mg、至少2.5mg、至少2.8mg、至少3mg、至少3.2mg、至少3.5mg、至少3.8mg、至少4mg、至少4.2mg、至少4.5mg、至少4.8mg、至少5mg、至少5.2mg、至少5.5mg、约1.3mg至约3.5mg、约1.5mg至约3mg、约1.5mg至约5mg、约1.5mg至约7mg、约1mg至约3mg、约1mg至约5mg、约1mg至约7mg、约1.8mg至约2.8mg、约1.5mg至约2.5mg、和/或约2mg至约2.5mg的色甘酸药学上可接受的盐或酯至NGI级联撞击器装置的阶段4或更高阶段。在示例性实施例中,该装置以30L/min的流速持续约4秒沉积/递送按重量计至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、约30%至约75%、约30%至约65%、约30%至约60%、约30%至约55%、和/或约30%至约50%的色甘酸药学上可接受的盐或酯的给药量(如以上所定义的)至NGI级联撞击器装置的阶段4或更高阶段。

[0043] 喷雾器还描述于美国专利号8,263,645和美国专利申请号2007/0193577、2009/0118249、和2012/0118991中,其通过引用以其全文结合。

#### 淀粉样蛋白相关病症

[0044] 任何在此描述的方法包括一种治疗对其有需要的患者的淀粉样蛋白相关病症的方法。在不同的示例性实施例中,该方法包括经由吸入向患者给予一定量的粉剂,该粉剂包括如在此所描述的色甘酸药学上可接受的盐或酯的颗粒。如以上所描述的,在替代性实施

例中,该方法包括使用喷雾器经由吸入向该患者给予一定量的溶液颗粒,其包括一种色甘酸药理学上可接受的盐或酯。

[0045] 不希望受具体理论约束,色甘酸二钠穿透血脑屏障以结合 $\beta$ -淀粉样蛋白肽并且抑制淀粉样肽的缔合和/或聚合成低聚物和更高级的聚集体。认为 $\beta$ -淀粉样蛋白缔合和/或聚合的抑制会阻止淀粉样蛋白介导的神经元损伤并且可以增强低聚物和/或聚集体从脑中去除,由此减缓、停止或减少淀粉样蛋白在大脑中的累积。

[0046] “淀粉样蛋白相关病症”意指一种与异常的淀粉样蛋白聚集和/或累积相关联的疾病或病理性障碍。参见艾森伯格 (Eisenberg) 和尤克尔 (Jucker),《细胞》(Cell),148,1188-1203 (2012)。淀粉样蛋白累积已经关联至多种多样的障碍范围为从神经退行性障碍至全身性淀粉样变性至关节炎。淀粉样蛋白相关病症的实例包括但不限于阿尔茨海默病( $\beta$ 淀粉样蛋白)、痴呆、2型糖尿病(IAPP)、帕金森氏病( $\alpha$ -突触核蛋白)、特发性骨髓瘤、淀粉样多发性神经病、淀粉样心肌病、系统性老年淀粉样变性、传染性海绵状脑病(例如克罗伊茨费尔特-雅格布病(Creutzfeldt-Jakob disease)) (PrPSc)、唐氏综合征、亨廷顿氏病、甲状腺髓样癌(降钙素)、动脉粥样硬化(载脂蛋白)、类风湿关节炎(血清淀粉样蛋白A)、主动脉内淀粉样蛋白(Medin)、催乳素瘤(催乳素)、家族性淀粉样蛋白多神经病(FAP)(甲状腺素运载蛋白)、额颞叶变性- $\tau$  (Tau)、家族性英国和丹麦痴呆(BriPP)、遗传性非神经性全身性淀粉样变性(溶菌酶)、透析有关的淀粉样变性( $\beta$ 2微球蛋白)、芬兰淀粉样变性(凝溶胶蛋白)、心房淀粉样变性(心房利钠因子)、甲状腺素运载蛋白家族性淀粉样变性(TTR)、遗传性纤维蛋白原 $\alpha$ -链的淀粉样变性(纤维蛋白原 $\alpha$ -链)、运动神经元疾病、晶格角膜营养不良(角膜上皮蛋白)、肌萎缩性侧索硬化(SOD1)、以及大脑淀粉样血管病( $\beta$ 淀粉样蛋白,半胱氨酸蛋白酶抑制剂)。参见例如古(Koo)等人,PNAS,96(18),9989-9990(1999);艾森伯格(Eisenberg)和尤克尔(Jucker),同上。淀粉样蛋白相关病症的其他实例包括头部损伤(创伤性脑损伤);淀粉样蛋白- $\beta$ 斑块已经发现于创伤性脑损伤后几小时内的患者中。参见约翰逊(Johnson)等人,《自然评论:神经科学》(Nature Reviews Neuroscience),11,361-370(2010)。

[0047] 如在此所使用的,“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”是指任何与一种疾病如淀粉样蛋白相关病症或炎性或过敏性肺病(以下所描述的)相关联的体征或症状的严重性和/或发作方面的降低。因此,“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”包括降低任何体征或症状的治疗性和预防性测量。本领域的普通技术人员将理解,一种淀粉样蛋白相关的病症或与其相关联的症状的任何程度的保护或改善对受试者(如人类患者)来说是有益的。例如,体征如可检测的淀粉样蛋白斑的减少可以是有益的。在另一个实例中,可溶性淀粉样蛋白水平在脑脊液中从异常低水平至正常、年龄-适当的水平的增加也可以是有益的。患者的生命质量通过将受试者中的症状严重性减少至任何程度和/或延迟症状的出现来改善。因此,在一个方面中的方法是在已经确定到受试者处于一种淀粉样蛋白相关病症的危险中之后尽可能快地进行或者在该淀粉样相关病症在该受试者中显现之后尽可能快地进行。例如,归因于外伤性脑损伤患者的淀粉样蛋白- $\beta$ 斑块的迅速发展,预后可以在头部损伤发生后通过尽可能快地启动治疗来改进。

[0004] 淀粉样蛋白相关病症的风险、发作或存在的检测是使用多种技术中任一技术来进行的。淀粉样沉积可以使用例如荧光染料、圆二色性、以及X射线衍射来离体检测。例如,当用刚果红染色并在偏光显微镜下观察时,活检组织中的淀粉样蛋白典型地展示绿色双折

射。淀粉样蛋白斑可以在体内使用例如磁共振成像 (MRI) (参见例如巴尔特斯 (Baltes) 等人,《分子生物学方法》(Methods Mol Biol.), 711, 511-33 (2011)) 和正电子发射断层摄影术 (PET) (卡帕 (Kepe) 等人,《酶学方法》(Methods Enzymol.), 412, 144-60 (2006)) 来监测。许多在此引用的神经退行性疾病还通过进行精神状态和神经心理学测试 (例如评估记忆和解决问题) 以及血液测试 (例如用于阿尔茨海默病生物标志物的血试测试) 来诊断。参见伯纳姆 (Burnham) 等人,“一种基于血液用于阿尔茨海默病中的新皮层A $\beta$ 负担的预测器”(“A blood-based predictor for neocortical A $\beta$  burden in Alzheimer's disease: results from the AIBL study,”)《分子精神病学》(Molecular Psychiatry) (2013年4月)。

#### 炎性或过敏性肺病

[0049] 本发明提供治疗对其有需要的患者的炎性或过敏性肺病的方法,这些方法包括经由吸入向患者给予一定量的粉剂,该粉剂包括如在此所描述的色甘酸药学上可接受的盐或酯的颗粒。与常规剂量和频率相比,根据此类方法的给药剂量和/或频率被减少。

[0050] 炎性或过敏性肺病包括哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD)、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、肺纤维化、囊性纤维化。例如,哮喘是一种与肺中的呼吸道的炎症以及气道高反应性 (AHR) 相关联的病症。哮喘还由过量粘液产生来标记。症状的范围是从轻微 (例如轻微呼吸浅短) 至严重 (喘息、无力呼吸、和/或胸部紧迫感) 并且因人而异。在哮喘发作期间,气道的内层膨胀,由此收缩该通道和减少至肺的气流和来自肺的气流。哮喘由例如感染、过敏原、化学物质和烟雾、污染物、药物、强体力活动、压力以及食品添加剂引起或触发。哮喘被分类成四个总体类别:轻度间歇性 (轻度症状多达两天/周)、轻度持续性 (症状超过两次/周,但不是每日,并且一次或两次夜间发作/月)、中度持续性 (每日症状并且三次或四次夜间症状/月)、以及重度持续性 (贯穿大部分时间并且经常在夜里的症状)。

[0051] 如在此所描述,“治疗 (treating)”和“治疗 (treatment)”是指任何与炎性或过敏性肺病 (例如哮喘) 相关联的病症的严重性和/或发作的降低,并且如此包括治疗性和预防性测量。例如,治疗可以导致倾向于过敏或气道高反应性的患者中哮喘的发作数和/或严重性降低。在一个方面中的方法是在已经确定到受试者处于炎性或过敏性肺病 (过敏或气道高反应性被诊断) 的危险中之后尽可能快地进行或者在一种炎性或过敏性肺病 (例如哮喘) 在该受试者中显现之后尽可能快地进行。

#### 组合治疗

[0052] 该色甘酸药学上可接受的盐或酯任选地与一种或多种药学上可接受的赋形剂一起被给予。例如,对于淀粉样蛋白相关病症,可以给予另外的抗淀粉类蛋白剂或抗炎剂。对于炎性或过敏性肺病,可以给予另外的抗哮喘剂、或抗炎剂、或其他用来治疗气道高反应性的药物。

[0053] 可以提供处于任何剂型的另外的药物,所述剂型包括固体剂型 (例如片剂、胶囊和粉剂) 和液体剂型 (例如溶液、混悬剂、乳剂、糖浆剂和酞剂)。另外的药物可以通过任何已知的给药途径来给予,所述给药途径包括口服 (例如摄取或吸入)、注射 (例如静脉内、动脉内、肌内、皮下、皮内、关节内、鞘内、硬膜外、脑内、或腹膜内)、颊、直肠、局部、透皮、鼻内、经由肺部途径、经由吸入、或眼内。另外的药物可以与色甘酸药学上可接受的盐或钠同时地或顺序地 (即之前或之后) 给予。

[0054] 另外的药物包括例如左旋多巴(信尼麦(Sinemet))、抗胆碱能药、咪多吡、类固醇、抗组胺药、长效或短效 $\beta$ -激动剂、免疫调节剂(例如奥马佐单抗)、以及茶碱。

[0055] 在淀粉样蛋白相关病症的情况下,该另外的药物可以是胆碱酯酶抑制剂(例如多奈哌齐(安理申(Aricept®))、利凡斯的明(艾斯能(Exelon®))、加兰他敏(Razadyne®)、或他克林(康耐视(Cognex®))) ;NMDA受体拮抗剂(例如美金刚(钠门达(Namenda®))) ;一种 $\gamma$ 分泌酶抑制剂(例如LY451039(司马西特(Semagacestat),伊莱利利(EliLily)) ;金属离子载体(例如PBT2(普拉那(Prana))) ;他汀类;和/或内源性大麻素(例如花生四烯酰基乙醇胺(arachidonylethanolamine)、四氢大麻酚;2-花生四烯酰甘油、2-花生四烯甘油醚、N-花生四烯酰-多巴胺、或virodhamine)。非甾体抗炎药的实例包括但不限于布洛芬、阿司匹林、二氟尼柳、双水杨酯、右布洛芬、萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、右酮洛芬、氟比洛芬、奥沙普秦、洛索洛芬、吲哚美辛、托美丁、舒林酸、依托度酸、酮咯酸、双氯芬酸、萘丁美酮、吡罗昔康、美洛昔康、替诺昔康、屈噁昔康、氯诺昔康、伊索昔康、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸、塞来考昔、利考非隆、贯叶金丝桃素和玄参。优选地,该非甾体抗炎药经口(经由摄食或吸入)给予。该非甾体抗炎药(布洛芬)典型地以每天约5mg至约80mg例如每天约5mg至约60mg、每天约5mg至约50mg、每天约5mg至约40mg、每天约5mg至约30、和/或每天约5mg至约20mg的量来给予。该非甾体抗炎药(例如布洛芬)可以每天给予1至4次,如每天1至2次。例如,布洛芬可以以约5mg至20mg的每日一次剂量来给予。

#### 泡罩包装和试剂盒

[0056] 本发明进一步提供了一组单独递送单元,例如包括含有色甘酸药学上可接受的盐或酯的泡囊的泡罩包装。泡罩包装是本领域中已知的,并且通常包括一种固体支持体,该固体支持体包括多个用于携带预定量药物的间隔气泡或孔(在此统称为“泡囊”)。一个薄膜或膜密封这些孔,并且易于刺穿或从该固相支持体释放以使药物可获得用于递送。该泡罩包装和单独泡囊的具体形状、比例、和尺寸可以被调整用于在具体递送装置中使用。例如,该泡罩包装任选地作为用于在干粉吸入器中插入的一个螺旋或一个圆形(例如圆盘传送带)药筒被提供,并且这些泡囊被成形为倒锥形或拱形。另外,可以改变泡囊的数量(对应于剂量的数目)。

[0057] 该泡罩包装是由一种材料组成的,该材料保护这些泡囊的内含物免于暴露于该环境并且对于与用于将色甘酸递送至患者的吸入装置一起使用是相容的。合适的材料包括但不限于PVC(聚氯乙烯)、PVC/PVDC(聚偏二氯乙烯)共混物、PE(聚乙烯)、PP(聚丙烯)、聚苯乙烯、玻璃纸、聚酯(例如一种聚酯对苯二甲酸酯)、纸、聚酰胺、PET(聚对苯二甲酸乙二醇酯)、COC(环烯烃共聚物)、金属(例如铝)箔及其任何共混物。如果需要的话,不同材料可以被分层以形成单独的泡囊或泡罩包装。泡罩包装进一步描述于例如美国专利号5,497,763;7,080,644;7,828,150;7,931,022;和8,291,900,以及国际专利公开号WO 1999/23180和WO 1989/01348中(特此将所有文献通过引用以其全文结合,并且特别是关于其对泡罩包装的各自描述)。

[0058] 通常,泡囊具有最大容量为约15至16mg的成分,其包括有效成分(即色甘酸、或其药学上可接受的盐或酯)和药学上可接受的赋形剂两者。

[0059] 在本发明的上下文中,泡罩包装的泡囊包含约3mg至约16mg的色甘酸药学上可接

受的盐或酯,例如约3mg至约15mg、约3mg至约14mg、约3mg至约13mg、约3mg至约12mg、约3mg至约11mg、约3mg至约10mg、约3mg至约9mg、约3mg至约8mg、约3mg至约7mg、约4mg至约7mg、约5mg至约7mg、和/或约5mg至约6mg的色甘酸药学上可接受的盐或酯。任选地,药学上可接受的赋形剂的另外的量包括在具有色甘酸的泡囊中。

[0060] 色甘酸药学上可接受的盐或酯以固体剂型、优选地如在此所描述的一种含有色甘酸药学上可接受的盐或酯的颗粒的粉剂被提供。如以上所描述,该粉剂任选地包括一种或多种药学上可接受的赋形剂。这些药学上可接受的赋形剂(当存在时)典型地以按重量计约0.1%至约80%、按重量计约1%至约80%、按重量计约5%至约80%、按重量计约10%至约80%、按重量计约15%至约80%、按重量计约20%至约80%、按重量计约25%至约80%、按重量计约30%至约80%、按重量计约35%至约80%、按重量计约40%至约80%、按重量计约20至约75%、按重量计约20%至约70%、按重量计约20%至约65%、按重量计约20%至约60%、按重量计约25%至约55%、按重量计约30%至约50%、按重量计约35%至约45%、和/或按重量计约40%的总量包括在粉剂中。

[0061] 可替代地,在在此的一些实施例中,该色甘酸以液体溶液形式被提供。

[0062] 本发明另外提供一种试剂盒,该试剂盒包括一种泡罩包装,比如在此所描述的泡罩包装,以及一种干粉吸入器(DPI)装置。在不同的实施例中,该装置是一种主动干粉吸入器装置,如一种包括室的干粉吸入器装置,该室包括压电振动器用于解聚干粉以及空气流通道,在该空气流通道中,该解聚的粉剂被拾取和运送用于被患者吸入。该试剂盒任选地包括一种或多种另外的药物,如非甾体抗炎药(例如布洛芬、阿司匹林、二氟尼柳、双水杨酯、右布洛芬、萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、右酮洛芬、氟比洛芬、奥沙普秦、洛索洛芬、吲哚美辛、托美丁、舒林酸、依托度酸、酮咯酸、双氯芬酸、萘丁美酮、吡罗昔康、美洛昔康、替诺昔康、屈噁昔康、氯诺昔康、伊索昔康、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸、塞来考昔、利考非隆、贯叶金丝桃素和玄参)。可以提供处于任何已知剂型的此类另外的药物,所述剂型包括固体剂型(例如片剂、胶囊和粉剂)和液体剂型(例如溶液、混悬剂、乳剂、糖浆剂和酏剂)。

## 实例

### 实例1

[0063] 使用新一代药用撞击器(NGI)级联撞击器装置(每个明尼苏达州肖维尤的MSP公司(MSP Corporation, Shoreview, Minnesota, US))来评估色甘酸通过四个不同吸入装置的递送。

[0064] 评估色甘酸钠通过一次性使用的被动干粉吸入装置的递送。该被动吸入装置包括主动的颗粒分散机构(主动网格(ACTIVEMESH),以色列Aespira有限公司(Aespira)),该机构参与含有要被递送的粉剂的网格包装的呼吸驱动的拍打。

[0065] 一种含有色甘酸二钠(DSCG)(凯姆布雷克斯(Cambrex))和莱克多吸入型(Lactohale)LH300乳糖(菲仕兰坎皮纳多摩有限公司(Friesland Foods Domo))的共混物通过在阿尔卑那皮考琳高剪切混合器(Alpine Picoline high shear mixer)(模块比科米克斯(module Picomix))(德国奥格斯堡的细川阿尔卑那公司(Hosokawa Alpine, Augsburg, Germany))以4000rpm的速度混合持续3分钟来制备。该共混物包含80:20(wt./wt.)DSCG:乳糖。纯粹DSCG也被测试。将这些样品(纯粹色甘酸或色甘酸:乳糖共混物)装载到干粉吸入器装置中并且使用一种NGI级联撞击器装置以约100L/min的流速持续2.4秒进

进行测试。

[0066] 这些测试的结果提供在表1中。该被动吸入装置将纯粹DSCG的起始剂量的仅3%以及混合的色甘酸的起始剂量的仅6%递送至该NGI级联撞击器装置的阶段4和更高阶段。

DSCG : 乳糖 [wt./wt.]	起 始 DSCG 剂 量[mg]	细颗粒剂量 < 5 $\mu\text{m}$ [ $\mu\text{g}$ ] ( 起 始 剂 量 的%)	阶段 4 至 8 [ $\mu\text{g}$ ] ( 起 始 剂 量 的%)	MMAD [ $\mu\text{m}$ ]
100 : 0	5	430 (9%)	150 (3%)	> 4
80 : 20	4	400 (10%)	240 (6%)	> 4

[0067] 评估色甘酸通过普罗哈勒 (PROHALER) 预计算的多剂量被动干粉吸入器装置 (阿普塔 (Aptar)) 的递送。最初预期普罗哈勒 (PROHALER) 吸入器更有效地递送色甘酸, 因为该装置产生快速波动的气流/剪切及湍流以将从泡囊射出的粒子在被患者口腔吸入之前解聚。该普罗哈勒 (PROHALER) 吸入器还包括剂量或泡囊药筒系统的经呼吸引发的开口。

[0068] 两种含有色甘酸二钠 (DSCG) (凯姆布雷克斯 (Cambrex)) 和乳糖一水合物 (DMV-恒天然 (Fonterra) 赋形剂) (等级: 含13%细料的莱克多吸入型 (lactohale) 200) 的共混合物通过以90rpm的速度混合持续60分钟来制备。这些共混物在DSCG和乳糖的相对量方面不同, 并且包含50:50 (wt./wt.) DSCG:乳糖或20:80 (wt./wt.) DSCG:乳糖。将这些共混物填充到泡囊条 (blisterstrips) 中, 然后将其组装到普罗哈勒 (PROHALER) 吸入器装置中并且使用NGI装置以约35L/min的流速进行测试。

[0069] 这些测试的结果提供在表2中。所射出的剂量代表射进该撞击器的DSCG的总量。该细颗粒分数如下计算: 细颗粒分数 =  $100\% * \text{细颗粒剂量} / \text{射出的剂量}$ 。一种具有尺寸小于3 $\mu\text{m}$ 的颗粒的细颗粒剂量大致对应于递送至NGI装置的阶段4和更高阶段的色甘酸的量。因此, 该普罗哈勒 (PROHALER) 吸入器装置将混合的色甘酸 (50:50共混物) 的仅起始剂量的约4.4%以及混合的色甘酸 (20:80共混物) 的起始剂量的仅约9.6%递送至NGI级联撞击器装置的阶段4和更高阶段。

DSCG : 乳糖 [wt./wt.]	起 始 DSCG 剂 量[mg]	射出的剂量 [mg] ( 起 始 剂量的%)	细颗粒剂量 < 3 $\mu\text{m}$ [ $\mu\text{g}$ ] ( 起 始 剂 量 的%)	细 颗 粒 分 数 <3 $\mu\text{m}$ [%]	MMAD [ $\mu\text{m}$ ]
50 : 50	3.9	2.4 (61%)	170 (4.4%)	8	3.9
20 : 80	1.6	1.1 (69%)	154 (9.6%)	15	3.1

[0070] 此外, 评估色甘酸通过推斯特 (TWISTER) 吸入装置 (阿普塔 (Aptar)) 的递送。该推斯特 (TWISTER) 吸入装置是一种基于胶囊的干粉吸入器。与泡囊相比, 胶囊典型地具有多得多的药物装载能力。

[0071] 制备一种包含色甘酸二钠 (DSCG) 和乳糖的共混物。将该共混物组装到推斯特

(TWISTER)吸入装置中并且使用NGI级联撞击器装置以约30L/min的流速进行测试。

[0072] 这些测试的结果提供在表3中。该推斯特 (TWISTER) 吸入装置将混合的色甘酸的起始剂量的仅约24%递送至该NGI级联撞击器装置的阶段4和更高阶段。

DSCG : 乳糖 [wt./wt.]	起 始 DSCG 剂 量 [mg]	射出的剂量 [mg] (起始 剂量的%)	细颗粒剂量 < 3 $\mu\text{m}$ [ $\mu\text{g}$ ] (起始剂量的%)	细颗粒分数 < 3 $\mu\text{m}$ [%]	MMAD [ $\mu\text{m}$ ]
20 : 80	4.4	3.6 (82%)	1065 (24%)	29	> 4

[0073] 还评估色甘酸通过主动干粉吸入装置的递送。该吸入器装置包括模拟注射的塑料组件、电子器件、电池、以及填充药物的泡囊。该吸入器包括杠杆臂,在其启动时,该泡囊被放置于该装置内与压电振动器接触,并且然后通过针头刺破。该吸入器还包括空气流传感器,在最小吸气流速被超过之后,该传感器自动开启该压电振动器。该压电振动器的激活将粉剂颗粒解聚并且将其从该泡囊中气溶胶化出并且进入到吸气气流中。该吸入器包括在给药开始时的视觉反馈并且作为成功完成给药的证明,从而有助于改进患者顺应性。类似装置已经显示在所测试的不同流速的范围为从20L/min至60L/min中的每个中递送一致量的药物。

[0074] 含有色甘酸二钠 (DSCG) (凯姆布雷克斯 (Cambrex)) 和乳糖一水合物 (DFE制药公司 (DFE Pharma)) (等级:莱克多吸入型 (lactohale) LH201) 的共混合物通过以150rpm的速度混合持续15分钟来制备。该共混物包含60:40 (wt./wt.) DSCG:乳糖。纯粹DSCG也被测试。将这些样品 (纯粹色甘酸或色甘酸:乳糖共混物) 填充到泡囊中,然后将其组装到该吸入装置中并且使用一种NGI装置以约30L/min的流速持续2秒进行测试。

[0075] 这些测试的结果提供在表4中。该细颗粒剂量是回收的低于5 $\mu\text{m}$ 直径的色甘酸的量。该细颗粒分数<5 $\mu\text{m}$ 被提供为从NGI级联撞击器装置 (即,该递送剂量) 中回收的色甘酸的量的百分数。该主动吸入装置将纯粹DSCG的起始剂量的42%及混合的色甘酸的起始剂量的43%递送至该NGI级联撞击器装置的阶段4和更高阶段。因此,与表1至表3中提供的结果相比,针对主动干粉吸入器装置的结果证明将超过1.5mg并且超过30%的给予剂量递送至NGI级联撞击器装置的阶段4和更高阶段。

DSCG : 乳 糖共混物	起 始 DSCG 剂 量 [mg]	细颗粒剂 量 < 5 $\mu\text{m}$ [ $\mu\text{g}$ ]	细颗粒分数 <5 $\mu\text{m}$ [经递送的 剂量的%]	阶段 4 至 8 [ $\mu\text{g}$ ] (起始 剂 量 的%)	MMAD [ $\mu\text{g}$ ]
100 : 0	5	2321	59	2098	2.6
				(42%)	
60 : 40	5.8	2858	55	2505 (43%)	2.8