



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112656780 A

(43) 申请公布日 2021.04.16

---

(21) 申请号 202010979588.5 *A61K 31/616* (2006.01)  
(22) 申请日 2015.02.20 *A61K 31/4365* (2006.01)  
(30) 优先权数据 *A61P 9/10* (2006.01)  
61/942,545 2014.02.20 US *A61P 7/02* (2006.01)  
62/031,811 2014.07.31 US  
(62) 分案原申请数据  
201580015148.5 2015.02.20  
(71) 申请人 奥迪托皮克股份有限公司  
地址 美国加利福尼亚州  
(72) 发明人 K.亚迪迪  
(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
11105  
代理人 易方方  
(51) Int. Cl.  
*A61K 9/72* (2006.01)

---

权利要求书1页 说明书47页 附图11页

(54) 发明名称  
用于吸入的干粉制剂

(57) 摘要

本申请涉及一种可吸入干粉,其包含空气动力学质量中位数直径(MMAD)在约0.5  $\mu\text{m}$ 至约10  $\mu\text{m}$ 范围内的颗粒形式的乙酰水杨酸。所述可吸入干粉可含有药学上可接受的赋形剂,例如磷脂,其量的范围在该颗粒的约0.1% (w/w)至约10% (w/w)。

1. 通过干粉吸入器递送到受试者肺部的干粉组合物, 所述组合物包含干颗粒, 所述干颗粒包含乙酰水杨酸或其药学上可接受的盐; 其中所述干颗粒的空气动力学质量中位数直径(MMAD) 在 $0.5\mu\text{m}$ 至 $5\mu\text{m}$ 的范围内, 其中所述干颗粒的DV50在 $3-6.7\mu\text{m}$ 的范围内, DV10在 $0.9-3.3\mu\text{m}$ 的范围内, DV90小于 $20\mu\text{m}$ , 其中干粉组合物还含有药学上可接受的赋形剂, 其中所述药学上可接受的赋形剂还包含一种或多种磷脂, 所述磷脂的含量为所述组合物的 $0.1\%$  (w/w) 至 $10\%$  (w/w), 其中乙酰水杨酸或其药学上可接受的盐的量为组合物的 $50\%$  (w/w) 或更多, 并且其中干粉组合物不含载体颗粒。

2. 权利要求1的干粉组合物, 其中所述干颗粒具有MMAD粒度分布, 使得所述颗粒呈现出小于 $20\mu\text{m}$ 的DV90、小于约 $4\mu\text{m}$ 的DV50且小于 $2\mu\text{m}$ 的DV10。

3. 权利要求1的干粉组合物, 其中所述组合物包含具有MMAD粒度分布的颗粒, 使得所述颗粒呈现出DV90小于 $10\mu\text{m}$ 、DV50小于 $4\mu\text{m}$ 且DV10小于 $1\mu\text{m}$ 。

4. 权利要求1的干粉组合物, 其中所述颗粒具有MMAD粒度分布, 使得所述颗粒呈现小于 $6\mu\text{m}$ 的DV90。

5. 权利要求1的干粉组合物, 其中所述磷脂为二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC), 二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC), 卵磷脂或其组合。

6. 权利要求1的干粉组合物, 其中所述磷脂的量为组合物的 $1\%$ 至 $5\%$ w/w。

7. 权利要求1-6中任一项的干粉组合物, 其还包含氯吡格雷。

8. 有效降低血栓栓塞事件风险或治疗血栓形成的药物递送系统, 其中该系统包含权利要求1-7中任一项的干粉组合物, 且其中所述乙酰水杨酸或其药学上可接受的盐以 $40\text{mg}$ 或更少的剂量存在。

9. 权利要求1-7中任一项的干粉组合物在制备用于干粉吸入器的药物中的用途, 所述药物用于治疗血栓形成或降低血栓栓塞事件风险。

10. 权利要求9的用途, 其中所述干粉组合物包含乙酰水杨酸和氯吡格雷。

11. 权利要求1-7中任一项的干粉组合物, 其中乙酰水杨酸或其药学上可接受的盐的量为组合物的 $60\%$  (w/w) 或更多。

12. 权利要求1-7中任一项的干粉组合物, 其中乙酰水杨酸或其药学上可接受的盐的量为组合物的 $70\%$  (w/w) 或更多。

13. 权利要求1-7任一项的干粉组合物, 其中乙酰水杨酸或其药学上可接受的盐的量为组合物的 $80\%$  (w/w) 或更多。

14. 权利要求1-7任一项的干粉组合物, 其中乙酰水杨酸或其药学上可接受的盐的量为组合物的 $90\%$  (w/w) 或更多。

## 用于吸入的干粉制剂

[0001] 本发明是基于申请日为2015年2月20日,申请号为“201580015148.5”(国际申请号为PCT/US2015/016969),发明名称为“用于吸入的干粉制剂”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请请求保护于2014年2月20日提交的标题为“用于吸入的干粉制剂”的美国临时申请No.61/942,545和于2014年7月31日提交的标题为“用于吸入的干粉制剂”的美国临时申请No.62/031,811的优先权权益,将其全部内容引入本文作为参考。

### 技术领域

[0004] 该主题技术大体上涉及NSAID(例如阿司匹林)的肺部递送。该主题技术还大体上涉及通过吸入来递送物质(例如药物)至肺以治疗疾病的装置和方法。

### 背景技术

[0005] 治疗剂的肺部递送可提供优于其他递送方式的多个优点。这些优点包括快速起效、患者自我给药方便、能降低药物副作用、易于通过吸入递送、去除针等等。吸入疗法能够提供药物递送系统,其在住院或门诊环境中易于使用,导致药物作用非常快速地起效并产生最小的副作用。

[0006] 使用计量吸入器(MDI)以递送治疗剂至呼吸道。MDI通常适用于给药治疗剂,所述治疗剂可在减压下配制成在挥发性液体中的固体可吸入干颗粒。阀的开启以相对高的速率释放该混悬液。然后所述液体挥发,留下含有治疗剂的快速移动的干颗粒气雾剂。

[0007] 液体气雾剂递送是最古老的肺部药物递送形式之一。通常,液体气雾剂由空气喷射雾化器产生,其以高速度从小孔释放压缩空气,由于伯诺利效应在出口区域形成低压。参见,例如,美国专利No.5,511,726。该低压用于在第二管外将该液体抽至雾化。随着该流体在气流中加速,其破碎成小液滴。这种标准雾化器设计的缺点包括:尺寸比较大的初级液体气雾剂液滴通常需要将所述初级液滴撞击到挡板上以产生可吸入尺寸的次级飞溅液滴、液体气雾剂液滴尺寸缺乏均一性、原料药溶液的显著再循环以及小的可吸入液体气雾剂液滴在所吸入的空气中的密度低。此外,感兴趣的特定化合物可能与通常在雾化器递送系统中所用的溶剂不相容。

[0008] 超声雾化器使用浸没在贮液器下方的平面或凹形压电盘以使该贮液器表面共振,从而形成液体锥(liquid cone),其从它的表面发射气雾剂颗粒(U.S. 2006/0249144和U.S.5,551,416)。因为在该雾化过程中不需要气流,因此可实现高气雾剂浓度,但是所述压电元件的生产相当昂贵且在雾化混悬液时低效,因此需要将活性药物以低浓度溶解在水或盐水溶液中。较新的液体气雾剂技术涉及通过将所述待雾化的液体通过微米级的孔而产生更小且更均匀的液体可吸入干颗粒。参见,例如,美国专利No.6,131,570;美国专利No. 5,724,957;和美国专利No.6,098,620。这个技术的缺点包括相对昂贵的压电和细筛元件以及由于残留的盐和固体混悬液在孔中的结垢。

[0009] 干粉吸入历来依靠乳糖掺合以使得定量颗粒,所述颗粒小到足以被吸入但其自

身不足以分散。已知这个过程是低效的且不适用于一些药物。一些研究小组已经通过研发干粉吸入器(DPI)制剂尝试改善这些缺陷,所述干粉吸入器(DPI)制剂是可吸入和可分散的并因此不需要乳糖掺合。用于吸入疗法的干粉制剂描述于Sutton等人的美国专利No.5,993.805;Platz等人的美国专利No.6,9216527;Robinson等人的WO 0000176;Tarara等人的WO 9916419;Bot等人的WO 0000215;Hanes等人的美国专利No.5,855,913;和Edwards等人的美国专利No.6,136,295和5,874,064。

[0010] 干粉吸入递送的广泛临床应用由于以下方面而受到限制:难以产生具有适当粒度(particle size)、颗粒密度和分散性的干粉、难以将所述干粉以干燥状态储存以及难以开发方便、手持的装置,所述装置有效地将待吸入的可吸入干颗粒分散在空气中。此外,用于吸入递送的干粉的粒度被以下事实固有地限制:越小的可吸入干颗粒越难分散在空气中。尽管相比于麻烦的液体剂型和推进剂驱动的制剂,干粉制剂提供了优势,但是所述干粉制剂很容易发生聚集且流动性低,这大大降低了分散性和基于干粉的吸入疗法的效力。已知,例如,颗粒间的范德华相互作用和毛细管凝结作用有助于干颗粒的聚集。Hickey,A.等人,“Factors Influencing the Dispersion of Dry Powders as Aerosols”,Pharmaceutical Technology, August, 1994。

[0011] 为了克服颗粒间的附着力,Batycky等人在美国专利No.7,182,961中教导了所谓“空气动力学上轻的可吸入颗粒”的生产,所述颗粒具有大于5微米( $\mu\text{m}$ )的体积中值几何直径(VMGD),其是使用激光衍射仪,例如HELOS(由Sympatec, Princeton, N.J.制成)测量的。参见Batycky等人,第7栏,第42-65行。另一种提高平均粒度小于 $10\mu\text{m}$ 的可吸入颗粒的分散性的方法包括以总组合物的50重量%-99.9重量%的量加入水溶性多肽或加入合适的赋形剂(包括氨基酸赋形剂,例如亮氨酸)。El jamal等人,美国专利No.6,582,729,第4栏,第12-19行和第5栏,第55行至第6栏,第31行。但是,这个方法减少了可使用固定量的粉末进行递送的活性剂的量。因此,需要增加量的干粉以达到预期的治疗结果,例如,可能需要多次吸入和/或频繁给药。此外,其他方法涉及使用装置,所述装置在给药过程中或在即将给药前施加机械力(例如来自压缩气体的压力)至所述小颗粒以破坏颗粒间的附着力。参见,例如,Lewis等人的美国专利No.7,601,336、Dickinson等人的美国专利No.6,737,044、Ashurst等人的美国专利No.6,546,928或Johnston等人的美国专利申请20090208582。

[0012] 上述各方法另一共同的限制是所产生的气雾剂通常包含大量的惰性载体、溶剂、乳化剂、推进剂和其他非药物材料。在一般情况下,需要大量的非药物材料以有效形成可吸入干颗粒,所述可吸入干颗粒对于肺泡递送而言是足够小的(例如小于 $5\mu\text{m}$ 和更优选小于 $3\mu\text{m}$ )。但是,这些量的非药物材料也使得降低了可递送的活性药物的纯度和量。因此,这些方法仍然基本上无法准确地向患者引入大量的活性药物剂量以进行全身递送。

[0013] 一种血栓栓塞事件,例如心肌梗塞、深部静脉血栓形成、肺栓塞、血栓性中风等,可造成一些症状,所述症状使得患者或临床医生提供针对该事件的初始疗法或治疗。在一些情况下,可口服给药81mg、低剂量、或婴儿阿司匹林或常规阿司匹林(330mg)用来给所述患者提供初始治疗。在一些情况下,已建议:一旦患者首次出现疑似由冠状血管事件导致的症状,则咀嚼和吞咽两片低剂量阿司匹林片剂,总剂量约为162mg阿司匹林。

[0014] 仍然需要提供非甾体抗炎药(“NSAID”) (例如阿司匹林)的新的制剂,其适用于肺部递送。

## 发明内容

[0015] 该主题技术大体上涉及包含干颗粒的可吸入干粉,所述干颗粒包含作为活性成分的NSAID,例如乙酰水杨酸。所述可吸入干颗粒可以是大的或小的,例如,几何直径(VMGD)为 $0.5\mu\text{m}$ 至 $30\mu\text{m}$ 。可替代地或此外,所述可吸入干粉可具有约 $20\mu\text{m}$ 或更低的空气动力学质量中位数直径(MMAD)。任选地,该颗粒的MMAD可为 $0.5$ 至 $10\mu\text{m}$ ,更优选为 $1$ 至 $10\mu\text{m}$ ,甚至更优选具有以下粒度分布,其中90%的所述制剂包含具有约 $6\mu\text{m}$ 或更小MMAD的颗粒,50%的所述制剂包含具有约 $3\mu\text{m}$ 或更小MMAD的颗粒,和10%的所述制剂包含具有约 $1\mu\text{m}$ 或更小MMAD的颗粒。

[0016] 所述干粉也可包含大粒度(例如, $20$ - $30\mu\text{m}$ )和小粒度(例如, $5\mu\text{m}$ 或更小)颗粒的混合物。这样的话,较小的颗粒可以到达下呼吸道而较大颗粒将被上呼吸道捕获。

[0017] 所述可吸入干粉组合物可包含药学上可接受的赋形剂,例如亮氨酸、柠檬酸钠、麦芽糖糊精或甘露糖醇,其按重量计可以约5%至约90%的量存在。赋形剂的加入是任选的。

[0018] 在一些实施方案中,所述NSAID(例如乙酰水杨酸)提供于干粉制剂中,所述干粉制剂包含不同粒度颗粒的混合物,例如,(i)和(ii)的混合物:(i)具有平均几何直径(VMGD)和/或空气动力学质量中位数直径(MMAD)约 $5\mu\text{m}$ 或更小的颗粒,和(ii)具有平均几何直径(VMGD)和/或空气动力学质量中位数直径(MMAD)为 $15\mu\text{m}$ 或更大的颗粒。在一些实施方案中,所述组合物还可包含药学上可接受的赋形剂。在其他实施方案中,所述组合物不含或基本上不含赋形剂。在一些实施方案中,所述组合物不含或基本上不含抗聚集赋形剂。

[0019] 该主题技术还涉及如上所述的可吸入干粉或干颗粒,其用于疗法(例如,治疗、预防或诊断)。该主题技术还涉及如上所述的可吸入干颗粒或干粉的用途,其用于治疗(包括预防性治疗,例如预防或降低风险)如上所述的心血管疾病(例如血栓形成),以及涉及如上所述的可吸入干颗粒或干粉在制备用于治疗、预防或诊断如上所述的心血管疾病(例如血栓形成)的药物中的用途。

[0020] 该主题技术还提供了用于治疗(包括预防性治疗或降低风险)心血管疾病(例如血栓形成)的药物递送系统,所述系统包括:治疗有效量的干粉形式的NSAID(例如乙酰水杨酸);干粉吸入器,所述干粉吸入器包括一个吸嘴(mouthpiece)、用于接受一定剂量所述NSAID(例如乙酰水杨酸)的贮存器,以及用于使患者通过该吸嘴吸入可用剂量的乙酰水杨酸的致动构件。优选地,所述NSAID(例如乙酰水杨酸)的单次吸入量为约 $40\text{mg}$ 或更少,更优选地, $30\text{mg}$ 或更少。具体地,预期使用可吸入阿司匹林的给药方案将能够以比口服给药可能达到的速度更快的速度递送药学上相等水平的阿司匹林至所述患者。

[0021] 本文所公开的至少一个实施方案的另一方面包括认识到需要改善的装置和方法来递送用于利用一定剂量治疗疾病的药物,所述剂量有效降低患者血栓栓塞事件的风险,低于传统剂量,并使用更直接的递送机制给药至全身血流。

[0022] 该主题技术的其他特征和优点将在下面的说明书中进行阐述,且部分将通过该说明书而显而易见或可通过该主题技术的实践而获知。将通过书面说明书及其权利要求以及所附附图中具体指出的结构来理解和实现该主题技术的优点。

[0023] 应当理解,前述一般描述和以下详细描述均是示例性的和解释性的,且旨在为请

求保护的主体技术提供进一步的解释。

[0024] 附图简述

[0025] 所附附图,其被包括以提供对该主体技术的进一步理解并被并入和构成 本说明书的一部分,描述了该主体技术的一些方面并与该说明书一起用于解 释该主体技术的原理。

[0026] 图1是根据本文所公开的方法和系统的一些实施方式,使用干粉吸入器 的患者的示意图。

[0027] 图2A-F显示了根据一些实施方案的干粉吸入器的用法和结构。

[0028] 图3显示了制剂3727的激光衍射数据。

[0029] 图4显示了制剂3734的激光衍射数据。

[0030] 图5显示了原始的、微粉化未涂布的和喷雾干燥的DSPC/阿司匹林颗粒的 DSC热分析图。

[0031] 图6显示了微粉化未涂布的和喷雾干燥的DSPC/阿司匹林颗粒的TGA。

[0032] 图7A和7B显示了基于NGI分析的喷雾干燥的DSPC/阿司匹林颗粒的粒 度分布。图7A:将2粒胶囊递送至所述NGI;图7B:将1粒胶囊递送至所述NGI。

[0033] 图8A和8B显示了基于NGI分析的喷雾干燥的大豆卵磷脂/阿司匹林颗粒 的粒度分布。图8A:将2粒胶囊递送至所述NGI;图8B:将1粒胶囊递送至所 述NGI。

[0034] 发明详述

[0035] 在以下详细的描述中,阐述了许多具体细节以提供对该主体技术的全面 理解。但是,本领域技术人员将明白,该主体技术可以在没有一些这些具体 细节的情况下实施。在一些实例中,熟知的结构和技术并没有详尽示出以免 模糊了该主体技术。

[0036] 1. 引言

[0037] 血栓栓塞症状和事件

[0038] 血栓栓塞事件,例如心肌梗塞、深部静脉血栓形成、肺栓塞、血栓性中 风等,可呈现出一些症状,其使得患者或临床医生要针对该事件提供初始疗 法或治疗。在一些情况下,可口服给药81mg、低剂量、或婴儿阿司匹林或 常规阿司匹林(330mg)以提供对所述患者的初始治疗。

[0039] 根据本文所公开的一些实施方案意识到:这个治疗可能无法按需要快速 起效以提供足够的治疗效果并因此,可能会导致并不优选的结果。因此,在 一些实施方案中,公开了药物递送系统和相关的方法,其提供了加速的且更 有效的途径和治疗用以降低血栓栓塞事件的风险和/或提供对血栓栓塞事件 的治疗。例如,一些实施方案提供了通过吸入,例如通过干粉吸入器(“DPI”) 或计量吸入器(“MDI”)给药非甾体抗炎药(“NSAID”)的系统和 方法。

[0040] 药物的递送机制

[0041] 药物可以以不同的方式进行口服给药,例如液体、胶囊、片剂或咀嚼片。口服途径 是最常用的,因为它是最方便的、最安全的且最便宜的。但是,由 于药物通常移动通过消化 道的方式,使得口服药物递送具有局限性。

[0042] 例如,当药物通过口服给药时,它在口、胃和小肠中被吸收。在该药物 进入血流前,它必须穿过肠壁并经过肝脏。在该药物穿过肠壁和肝脏时,其 被代谢,这可能降低实际

到达血流的药物量。该药物的代谢降低了药物的生物利用度并且通常称为“首过效应”。由于所述首过效应而损失的药物分数通常由在肝和肠壁中的吸收以及胃肠道的内腔酶、肠壁酶、细菌酶和肝脏(肝)酶来决定。

[0043] 通常,对阿司匹林的首过效应显著降低所给药剂量的生物利用度。例如,由于在胃中的酸性条件,阿司匹林在胃和小肠上部中吸收。吸收后,阿司匹林被代谢成乙酸和水杨酸盐/酯(salicylate)。当口服阿司匹林时,由于所述首过效应通常仅有三分之一到三分之二的剂量是生物可用的。

[0044] 申请人已确定,甚至是通过吸入给药的药物也经历首过效应。对于通过吸入给药的药物,较小的颗粒由经鼻途径开始,沿着气管(windpipe, trachea)向下,并进入肺中。所述颗粒的粒度可能对于该治疗的整体疗效而言是决定性的。一旦进入肺内,这些颗粒被吸收到血流中。但是,在一部分到达肺的肺泡腔的药物中,活性药物成分(例如,阿司匹林)将吸收至毛细血管内并递送至肺循环。这种物质最初将经由肺静脉与含氧血一起循环回心脏,并随后将通过从左心室的输出进行系统分布。因此,一旦吸入该药物,相当大的一部分将避免由于在肝中的加工而导致的首过效应,其结果是在心脏区域中的阿司匹林水平将高于通过现有技术的口服给药方法可能达到的水平。

[0045] 很少有药物通过吸入进行给药,因为所吸入药物的剂量和递送时限经常难以测量。通常,这个方法用于给药特定地作用于肺的药物,例如在定量计量容器中的雾化的抗哮喘药物,并用于给药用于全身麻醉的气体。在这种情况下,发明人已经确定,能够通过干粉装置可再现地递送可预测量的阿司匹林。例如,可将装载到干粉吸入器中的约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%或约99%的阿司匹林从该吸入器装置中可再现地递送至所述患者。

[0046] 还已经发现,用表面活性剂(具体为表面活性剂,例如二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)或二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC))涂布所述药物颗粒可再现地改善所述药物从该干粉吸入器装置中的递送。尽管用约1.25%(w/w)的表面活性剂涂布阿司匹林几乎不会改变从所述吸入器中的递送(87%),但是令人惊讶的是,用5%(w/w)表面活性剂的涂布导致了意料不到的改善,使得98%的如此涂布的阿司匹林颗粒从该干粉吸入器中递送。因此,可将约98%、约99%、约99.1%、约99.2%、约99.3%、约99.4%、约99.5%、约99.6%、约99.7%、约99.8%或约99.9%装载到干粉吸入器中的表面活性剂涂布的阿司匹林颗粒从该吸入器装置中可再现地递送至所述患者。

[0047] 阿司匹林的药物代谢动力学

[0048] 阿司匹林是水杨酸的乙酰化形式,且在阿司匹林中的活性化学药品被称为乙酰水杨酸(ASA)。数以百万计的人使用了阿司匹林以实现所需效果,且许多人通常每日施用婴儿剂量阿司匹林。阿司匹林的主要疗效是削弱环加氧酶(具体为,COX1和COX2酶)的功能。

[0049] 通过抑制COX1,阿司匹林能可逆地抑制血小板聚集,其降低了血块的风险。此外,该COX2酶的削弱可通过抑制前列腺素和血栓素来降低机体的炎症、僵硬和疼痛。因此,处于心脏病发作、中风或患有炎症的高风险个体经常服用阿司匹林以解决症状以及这些病症的影响。如上所述,阿司匹林可有效地降低这种心肌事件的可能并用如婴儿剂量阿司匹林那么小的剂量来降低疼痛和炎症。但是,至少部分由于阿司匹林对COX1的抑制,因此阿

司匹林可增加出血的风险并导致损伤器官(例如胃和肠),其可能是痛苦的。

[0050] 阿司匹林的口服剂量通常遵循标准Michaelis-Menton动力学。给药口服剂量后,水杨酸(阿司匹林的主要代谢产物)的峰值血浆水平通常在约1-2个小时后得到,且阿司匹林通常在给药后1-2个小时内无法检测到。从GI道的吸收速率依赖于多个因素,包括剂型、是否存在食物、胃的pH以及其他因素。

[0051] 干粉吸入器技术

[0052] 如上所述,阿司匹林的口服递送可产生损伤胃壁的风险,从而导致疼痛、消化不良和高出血风险。此外,根据本文公开的实施方案的至少一个方面认识到:在可能涉及或导致血栓栓塞事件的紧急情况下通常难以口服给药。例如,所述患者可能正经历呕吐或由于其它原因而无法口服摄取药物。此外,可能不希望口服给药,因为该药物无法立即达到全身血流,从而延迟了该药物的重要作用。即使如此,由于在肝和肠中的首过效应,达到体循环的药物量也比所给药量小得多。因此,根据本文公开的各个实施方案的多个方面认识到:其他给药途径可避免这些不希望的副作用。

[0053] 本文公开的各个实施方案反映了新的认识:在紧急情况的初期阶段通过吸入递送药物可提供针对一些医学病症的速效、有效形式的初步治疗。例如,在一些实施方案中,一旦接收到严重血栓栓塞事件的症状的陈述,可向患者给药DPI(治疗量的NSAID)。所述NSAID可解决与该医学病症相关的问题或提供针对该医学病症的初始治疗。

[0054] 但是,通常由于咳嗽,将药物的干粉吸入限制为小于1毫克的剂量。在颗粒工程方面的最新进展,特别是PulmoSphere®技术的发展,使得能够在单一致动下递送更大量的干粉至肺。参见David E.Geller,M.D.等人, DEVELOPMENT OF AN INHALED DRY-POWDER FORMULATION OF TOBRAMYCIN USING PULMOSPHERE™ TECHNOLOGY, J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2011 August; 24 (4), 第175-82页。在该出版物中,112mg妥布霉素的剂量(在四粒胶囊中)通过PulmoSpheres®进行有效递送。

[0055] 根据一些实施方案认识到:身体包括各种颗粒过滤器,其限制所吸入的药物的效力。例如,口咽倾向于防止直径大于5 $\mu\text{m}$ 的颗粒通过。但是,为了到达肺泡,颗粒必须具有约1 $\mu\text{m}$ 至约5 $\mu\text{m}$ 的粒度。因此,本文中的一些实施方案公开了使用与PulmoSpheres®类似的技术来制备和使用可吸入阿司匹林以产生中值几何直径约1 $\mu\text{m}$ 至约5 $\mu\text{m}$ 的颗粒,且在一些实施方案中,中值几何直径约1.7 $\mu\text{m}$ 至约2.7 $\mu\text{m}$ 。一般而言,约1 $\mu\text{m}$ 至约3 $\mu\text{m}$ 的粒度在吸入后有效地到达并沉积于肺泡腔。落入这一粒度范围内的这部分药物制剂通常被称为细颗粒分数(fine particle fraction, FPF)且当产生可吸入药物制剂时最需要较高的FPF。在一些情况下,本发明中的FPF的范围可为约20%至约90%或甚至更高,其取决于多个因素,包括用于微粉化所述阿司匹林的方法以及任选的赋形剂,其可包含在该制剂中以调节空气动力学表现。

[0056] 在其他药物中观察到类似的结果,例如药物活性蛋白,例如胰岛素。在胰岛素的情况下,通过吸入进行递送相比于通过注射的递送不仅提供显著更高的峰值血浆水平(近两倍),而且在体循环中显著更加快速地出现所述分子(若吸入,则不到30分钟,而若注射,约90分钟)(Technosphere® Technology: A Platform for Inhaled Protein Therapeutics, in Pulmonary Delivery: Innovative Technologies Breathing New Life



into Inhalable Therapeutics, available online at <http://www.ondrugdelivery.com>, 第8-11页)。

[0057] 目前通过干粉吸入器单次剂量使用阿司匹林并没有取代传统日常使用 NSAID (例如婴儿阿司匹林) 或紧急使用NSAID作为用于血栓栓塞事件的症状 的预防性护理。因此, 本文公开的一些实施方案提供了通过干粉吸入给药 NSAID的方法, 其量小于婴儿阿司匹林的剂量 (例如, 小于81mg)。

[0058] 因此, 在一些实施方案中, 可提供治疗疾病的方法, 例如, 通过降低血 栓栓塞事件的风险, 所述方法包括通过DPI或MDI给药NSAID, 例如水杨酸 盐/酯。例如, 所述方法可包括通过DPI或MDI给药乙酰水杨酸。所给药的剂 量可小于25mg乙酰水杨酸。此外, 所给药的剂 量可小于20mg乙酰水杨酸。所给药的剂量可小于15mg乙酰水杨酸。所给药的剂量也可小于12mg乙酰水 杨酸。所给药的剂量可小于10mg乙酰水杨酸。此外, 所给药的剂量可小于8 mg 乙酰水杨酸。所给药的剂量可小于5mg乙酰水杨酸。在一些实施方案中, 所给药的剂量可小于2mg乙酰水杨酸。

[0059] 例如, 根据一些实施方案, 该剂量可为约2mg至约30mg的乙酰水杨酸。在一些实施 方案中, 所述剂量可为约4mg至约25mg的乙酰水杨酸。所述剂 量可为约6mg至约20mg的乙酰 水杨酸。此外, 在一些实施方案中, 所述剂 量可为约8mg至约15mg的乙酰水杨酸。此外, 在一 些实施方案中, 所述剂 量可为约10mg至约13mg的乙酰水杨酸。例如, 在一些实施方案中, 所 述剂 量可为约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约 11mg、约12mg、约13mg、约14mg、约15mg、约16 mg、约17mg、约18mg、约19mg或约20mg的乙酰水 杨酸。

[0060] 此外, 乙酰水杨酸的剂量可小于约80mg。在一些实施方案中, 乙酰水 杨酸的剂量 可为约1mg至约75mg。在一些实施方案中, 乙酰水杨酸的剂量 可为约2mg至约60mg。在一些 实施方案中, 乙酰水杨酸的剂量可为约5mg 至约40mg。在一些实施方案中, 乙酰水杨酸的剂 量可为约10mg至约30mg。在一些实施方案中, 乙酰水杨酸的剂量可为约12mg至约25mg。在 一些实施 方案中, 乙酰水杨酸的剂量可为约15mg至约20mg。

[0061] 根据一些实施方案, 这种剂量当相比于约81mg至约325mg的典型剂量 时可提供生 物等效剂量, 同时显示了极少的不良副作用。

[0062] 因此, 在一些实施方案中, NSAID, 例如阿司匹林, 可通过DPI或MDI 以单次剂量进 行给药, 所述单次剂量比传统的阿司匹林口服剂量要低得多, 其可提供生物等效治疗, 同 时倾向于避免与一些NSAID (例如阿司匹林) 相关 的不良副作用。此外, 也提供了施用这种 治疗的系统。

[0063] 在一些实施方案中, NSAID, 例如阿司匹林, 可通过DPI或MDI以多个 吸入剂量进行 给药。例如, 阿司匹林可以1-6、2-6、3-6、4-6、2-3、2、3、4、5或6次吸入进行吸入。吸入的次 数可取决于在DPI的各药腔中存在的ASA的 量和/或将递送的ASA的总量。例如, 可将25mg、 30mg、35mg、40mg、50 mg、25-40mg、25-50mg的ASA通过DPI以2-3次吸入递送至所述受试者。

[0064] 在一些实施方案中, 可将所述NSAID, 具体为阿司匹林, 配制以包含药 学上可接受的 赋形剂, 其相比于现有技术的给药方法有效地改善空气动力学 表现、生物利用度和/或 药物代谢动力学。

[0065] 所述DPI或MDI可具有吸嘴和致动构件, 其用于使患者能够通过吸入获 得所述

NSAID以降低所述血栓栓塞事件的风险。

[0066] 例如,根据一些实施方案,提供了降低血栓栓塞事件风险的方法且可包括通过干粉吸入器给药一定剂量的非甾体抗炎药。该剂量可有效地降低受试者血栓栓塞事件的风险。所述干粉吸入器可具有吸嘴和致动构件,其用于使患者能够通过吸入获得一定剂量的所述非甾体抗炎药以降低所述血栓栓塞事件的风险。

[0067] 根据一些实施方案,还可提供药物递送系统,其用于治疗疾病,例如,通过降低血栓栓塞事件的风险。该系统可包括一定剂量的粉末形式的非甾体抗炎药。该剂量可有效地降低患者血栓栓塞事件的风险。所述系统也可包括干粉吸入器。所述干粉吸入器可具有吸嘴、用于接受一定剂量所述非甾体抗炎药的贮存器以及致动构件,其用于使患者能够通过所述吸嘴吸入一定剂量的所述非甾体抗炎药。

[0068] 在一些实施方案中,所述血栓栓塞事件包括心肌梗塞、深部静脉血栓形成、肺栓塞或血栓性中风中的至少一个。可响应于血栓栓塞事件的症状将所述非甾体抗炎药的剂量作为初步治疗进行给药。所述非甾体抗炎药可包括阿司匹林。此外,所述非甾体抗炎药的剂量可以单次剂量进行给药。

[0069] 2. 定义

[0070] 本文所用术语“约”是指一个值的 $\pm 5\%$ 。

[0071] 本文所用术语“干粉”是指组合物含有细分散的可吸入干颗粒,其能够分散在吸入装置中并随后由受试者吸入。这种干粉或干颗粒可含有至多约15%的水或其他溶剂或基本上不含水或其他溶剂或为无水的。

[0072] 本文所用术语“干颗粒”是指可吸入颗粒,其可含有最多约15%的水或其他溶剂或基本上不含水或其他溶剂或为无水的。

[0073] 本文所用术语“可吸入”是指干颗粒或干粉,其适用于通过吸入递送至受试者的呼吸道(例如,肺部递送)。可吸入干粉或干颗粒具有小于约 $10\mu\text{m}$ ,优选约 $5\mu\text{m}$ 或更小的空气动力学质量中位数直径(MMAD)。

[0074] 本文所用术语可吸入干颗粒的“施用”或“给药”是指引入可吸入干颗粒至受试者的呼吸道。

[0075] 术语“可分散的”是本领域术语,其描述了将被驱散成可吸入气雾剂的干粉或干颗粒的特性。干粉或干颗粒的分散性在本文中表达为在1巴的分散(即,稳压器)压力测量的体积中值几何直径(VMGD)除以在4巴的分散(即,稳压器)压力测量的VMGD的商,或者在0.5巴的VMGD除以在4巴的VMGD的商,正如HELOS/RODOS所测量的。这些商在本文中分别被称为“1/4巴”和“0.5/4巴”,且分散性与低商相关。例如,1/4巴是指在约1巴从RODOS干粉分散器(或等效技术)的孔口发射的可吸入干颗粒或粉末的VMGD(正如HELOS或其他激光衍射系统所测量的)除以在4巴由HELOS/RODOS测量的相同可吸入干颗粒或粉末的VMGD。因此,高度分散的干粉或干颗粒将具有接近1.0的1/4巴或0.5/4巴的比率。高度分散的粉末具有较低的结块、聚集或凝集趋势和/或,如果结块、聚集或凝集,随着它们从吸入器中发射并被所述受试者吸入,其很容易地分散或去-结块(de-agglomerated)。分散性也可通过测量作为流速函数的从吸入器中发射的尺寸进行评估。

[0076] 本文所用术语“发射剂量”或“ED”是指在喷射或分散事件后从合适的吸入器装置中递送药物制剂的指示。更具体地,对于干粉制剂,所述ED是脱离单位剂量包装且离开吸

入器装置的吸嘴的粉末的百分比量度。所述 ED 被定义为通过吸入器装置递送的剂量与额定剂量(即,喷射前置于合适吸入器装置中的每单位剂量的粉末的质量)的比率。所述 ED 是实验测量的参数,且可使用 USP Section 601 气雾剂,定量吸入器和干粉吸入器, Delivered-Dose Uniformity, Sampling the Delivered Dose from Dry Powder Inhalers, United States Pharmacopeia Convention, Rockville, MD, 13th Revision, 222-225, 2007 的方法进行测量。这个方法利用体外装置,其被设定以模仿患者用药。

[0077] 本文所用术语“FPF (<5.6)”、“FPF (<5.6 $\mu\text{m}$ )”和“小于5.6 $\mu\text{m}$ 的细颗粒 分数”是指干颗粒样品的具有小于5.6 $\mu\text{m}$ 的空气动力学直径的分数。例如, FPF (<5.6) 可通过以下方法测定:将在第一级(阶段, stage) 沉降的可吸入干颗粒和在二级瓦解 Andersen 级联冲击器 (ACI) 的收集过滤器上沉降的可吸入干颗粒的质量除以称入用于递送至该仪器的胶囊中的可吸入干颗粒的质量。这个参数也可被确定为“FPF\_TD (<5.6)”,其中 TD 是指总剂量。类似的测量可使用 8 级 ACI 进行。所述 8 级 ACI 截止值在标准 60L/min 流速下是不同的,但所述 FPF\_TD (<5.6) 可从 8 级完整数据集外推。所述 8 级 ACI 结果也可通过 USP 方法计算,所述方法使用的是在 ACI 中收集的剂量而不是在该胶囊中用于确定 FPF 的剂量。

[0078] 本文所用术语“FPF (<3.4)”、“FPF (<3.4 $\mu\text{m}$ )”和“小于3.4 $\mu\text{m}$ 的细颗粒 分数”是指可吸入干颗粒的具有小于3.4 $\mu\text{m}$ 的空气动力学直径的质量分数。例如, FPF (<3.4) 可通过以下方法确定:将在二级瓦解 ACI 的收集过滤器上沉淀的可吸入干颗粒的质量除以称入用于递送至该仪器的胶囊中的可吸入干颗粒的总质量。这个参数也可被定义为“FPF\_TD (<3.4)”,其中 TD 是指总剂量。类似的测量可使用 8 级 ACI 进行。所述 8 级 ACI 结果也可通过 USP 方法计算,所述方法使用的是在 ACI 中收集的剂量而不是在该胶囊中用于确定 FPF 的剂量。

[0079] 本文所用术语“FPF (<5.0)”、“FPF (<5.0 $\mu\text{m}$ )”和“小于5.0 $\mu\text{m}$ 的细颗粒 分数”是指可吸入干颗粒的具有小于5.0 $\mu\text{m}$ 的空气动力学直径的质量分数。例如, FPF (<5.0) 可使用 8 级 ACI 在标准 60L/min 流速下通过从 8 级完整数据集 外推进行测定。这个参数也可被定义为“FPF\_TD (<5.0)”,其中 TD 是指总剂量。

[0080] 术语“纳米颗粒”是指颗粒,其具有约 1nm 至约 900nm, 优选约 5nm 至 约 500nm 的单个微晶晶粒。个别晶粒可聚集成簇/结块。

[0081] 术语“赋形剂”是指与药物的活性成分 (“API”) 一起配制的药理学无活性物质。

[0082] 短语例如“方面”并不意味着该方面对于该主题技术而言是必需的,也不意味着该方面适用于该主题技术的所有配置。涉及一个方面的公开可适用于所有配置或一种或多种配置。一个方面可提供本公开的一个或多个实施 例。短语例如“一个方面”可是指一个或多个方面,反之亦然。短语例如“实 施方案”并不意味着该实施方案对于该主题技术而言是必需的,也不意味着 该实施方案适用于该主题技术的所有配置。涉及一个实施方案的公开可适用于所有实施方案或一个或多个实施方案。实施方案可提供本公开的一个或多个实施 例。短语例如“一个实施方案”可是指一个或多个实施方案,反之亦然。短语例如“配置”并不意味着该配置对于该主题技术而言是必需的,也不意味着该配置适用于该主题技术的所有配置。涉及一个配置的公开可适用于所有配置或一个或多个配置。一个配置可提供本公开的一个或多个实施 例。短语例如“一个配置”可是指一个或多个配置,反之亦然。

[0083] 3. 非甾体抗炎药 (NSAID)

[0084] NSAID, 例如阿司匹林, 可提供各种各种有益效果并有助于降低心血管 疾病(例如

血栓形成)的风险。但是,传统上在临床环境中NSAID(例如阿司匹林)的使用被限制于口服给药。口服给药阿司匹林,例如,可由于在肠和肝脏中的首过效应而导致大约2/3的口服剂量损失或失活。尽管该剂量的三分之一到达全身血流并提供所需效果,但是由于全剂量产生的不良副作用通常阻碍患者定期或每日使用阿司匹林。

[0085] 此外,在许多情况下,例如在紧急情况下,口服给药NSAID,例如阿司匹林,可能是不适当的,因为它可能需要很长时间才能起效。

[0086] 根据本文公开的一些实施方案中的至少一个方面认识到:可实施替代的给药方法和系统,其采用更低的剂量并提供更直接的递送机制到达全身血流。因此,本文公开的一些实施方案使得在常规基础和紧急情况下实现NSAID(例如阿司匹林)的有益效果,同时最大限度地降低与使用NSAID相关的现有缺点。

[0087] 各种研究已经确定,阿司匹林具有显著降低心肌梗塞风险的作用。但是,这些研究针对中风、肺栓塞或深部静脉血栓形成提供的是不确定的数据。这些研究使用了325mg的阿司匹林剂量。但是,这些研究是基于他们对口服给药阿司匹林的发现且并没有建议DPI或MDI途径,所述途径在本文公开的一些实施方案中提供。此外,给药阿司匹林具有不良副作用,例如显著增加主要胃肠道和颅外出血超过50%。这导致一些人认为对于预防性治疗,阿司匹林具有不确定的净值(net value)。

[0088] 其他研究已经测试了阿司匹林的益处是否可在低剂量获得,例如婴儿阿司匹林的剂量(即,81mg)。瑞典小剂量阿司匹林试验(SALT)发现,低剂量的(75mg/天)阿司匹林显著降低了具有脑血管局部缺血事件的患者中风或死亡的风险。但是,该研究也报道了胃肠道副作用,其包括显著过量的出血发作。丹麦研究发现,接受作为抗血栓药的阿司匹林的患者以50mg/天取得令人满意的血小板抑制,而其余患者需要超过50mg/天。此外,Dutch TIA研究总结,任意超过每日30mg剂量的阿司匹林预防13%的血管事件,并且需要更有效的药物。但是,没有提供任何研究或教导关于通过DPI或MDI给药极低剂量的阿司匹林。

[0089] 低剂量ASA给药的有效性取决于许多因素,包括给药途径、患者人口统计数据(包括体重、年龄等)以及ASA在具体时间段的生物利用度。服用低剂量的包有肠溶衣的阿司匹林来二级预防心血管事件的许多患者具有持续的不受抑制的血小板COX活性。较年轻和较重患者以及先前具有MI的那些人最可能无法充分响应治疗(J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 47:1258-1263)。如Bode-Boger等人所示,100mg ASA的普通制剂和包有肠溶衣的制剂在抑制抑制血小板聚集、血小板血栓素的产生以及尿2,3-dinor-TXB<sub>2</sub>排泄率中是同样有效的。相反地,在健康人受试者中,40mg ASA的极低剂量在抑制血小板活化的这些指数中明显不太有效。这意味着,40mg的ASA(p)可能过低了,无法有效抑制血小板活性升高的心血管疾病中的血小板活性(European Journal of Clinical Pharmacology, 1998, 第54卷, Issue 9-10, 第707-714页)。令人惊讶地,本发明提供了一种方法,其使用低剂量的ASA以递送有效的治疗方法。

[0090] 尽管已经开发了阿司匹林的吸入式干粉制剂,但是报道中指出,所述制剂在临床上不可行,因为难以通过肺部递送干粉来满足阿司匹林的高剂量需求(对于低剂量预防冠状血管事件和中风而言是80mg/天,而对于疼痛或发热的患者而言至少300mg/天)。

[0091] 此外,这些报道认为,干粉对于肺的不良影响(例如咳嗽)无法避免,除非在单次呼吸中的该剂量小于十分之几毫克。因此,现有的教导暗示:使用DPI将无法满足较高的阿

司匹林剂量需求。最后,有些人教导:当通过吸入 而不是口服递送阿司匹林时,在哮喘患者中存在较高的阿司匹林不耐受发生率。

[0092] 还在另一研究中,其作者指出,在干粉吸入器(DPI)递送中使用纳米颗粒 的药物并不简单。由于纳米颗粒的药物尺寸小,因此直接吸入纳米颗粒的 药物是不可行的。所述纳米尺寸导致所述纳米颗粒的药物大部分从肺中呼出,而不发生在肺中的任何沉积。此外,由于小尺寸产生的严重的聚集问题使得 它们的物理搬运难以进行DPI递送。因此,研发了纳米颗粒的药物的“大的 中空载体颗粒”用于一些药物的肺部递送。参见Hadinoto等人, Drug Release Study Of Large Hollow Nanoparticulate Aggregates Carrier Particles For Pulmonary Delivery, International Journal of Pharmaceutics 341 (2007) 195-20。

[0093] 在所述Hadinoto研究中,作者使用阿司匹林作为“低水溶性”药物的模 型。作者承认“关于阿司匹林,所述纳米颗粒聚合物递送方法并不是最合适 的递送方法,因为需要高剂量的阿司匹林(-300mg/天),”且总而言之,该研 究的目的是确定在大的中空纳米颗粒聚集体制剂中的关键方面。参见如上。

[0094] 在本文公开的发明的一些实施方案中,提供了用于通过DPI给药极少量 的NSAID,例如低剂量的阿司匹林来治疗(包括预防性治疗或降低风险)疾病, 例如,治疗心血管疾病(例如血栓形成)的方法和系统。该剂量可以比婴儿阿 司匹林的剂量低得多(例如,低于81mg)。所给药的剂量可少于约40mg的乙 酰水杨酸。所给药剂量可少于25mg的乙酰水杨酸。此外,所给药剂量可少 于20mg的乙酰水杨酸。所给药剂量可少于15mg的乙酰水杨酸。所给 药剂量 也可少于12mg的乙酰水杨酸。所给药剂量可少于10mg的乙酰水杨酸。此外, 所给药剂量可少于8mg的乙酰水杨酸。所给药剂量可少于5mg的乙酰水杨 酸。在一些实施方案中,所给药剂量可少于2mg的乙酰水杨酸。

[0095] 例如,根据一些实施方案,所述剂量可为约1mg至约40mg。在一些实 施方案中,所述剂量可为约4mg至约25mg的乙酰水杨酸。所述剂量可为约6 mg至约20mg的乙酰水杨酸。此外,在一些实施方案中,所述剂量可为约8mg 至约15mg的乙酰水杨酸。此外,在一些实施方案中,所述剂量可为约10mg 至约13mg的乙酰水杨酸。例如,在一些实施方案中,所述剂量可为约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约 10mg、约11mg、约 12mg、约13mg、约14mg、约15mg、约16mg、约17mg、约18mg、约19mg或约20mg的乙酰水杨酸。

[0096] 此外,乙酰水杨酸的剂量可小于约80mg。在一些实施方案中,乙酰水 杨酸的剂量可为约1mg至约75mg。在一些实施方案中,乙酰水杨酸的剂量 可为约2mg至约60mg。在一些实施方案中,乙酰水杨酸的剂量可为约5mg 至约40mg。在一些实施方案中,乙酰水杨酸的剂量可为约10mg至约30mg。 在一些实施方案中,乙酰水杨酸的剂量可为约12mg至约25mg。在 一些实施 方案中,乙酰水杨酸的剂量可为约15mg至约20mg。

[0097] 当相比于81mg至约325mg的典型剂量时,这种剂量可提供生物等价剂 量,同时表现出很少的不良副作用。

[0098] 在一些实施方案中,NSAID可用于各种方法和系统中。在一些实施方案 中,NSAID可包括水杨酸盐/酯,即,水杨酸的盐和酯,其具有抗血小板作 用。此外,NSAID也可包括下表1中的一或多个:

[0099] 表1:NSAID的实例

[0100]

阿司匹林(阿司匹林是商品名; 其化学制品被称为乙酰水杨酸)
塞来昔布(西乐葆(Celebrex))
Dexdetoprofen(Keral)
双氯芬酸(扶他林(Voltaren)、凯扶兰(Cataflam)、扶他林-XR(Voltaren-XR))
二氟尼柳(Dolobid)
依托度酸(罗丁(Lodine)、罗丁XL(Lodine XL))
依托考昔(Algix)
非诺洛芬(Fenopron、Nalfron)
非罗考昔(Equiox、Previcox)
氟比洛芬(Urbifen、苯氟布洛芬(Ansaid)、Flurwood、氟吡洛芬(Froben))
布洛芬(雅维(Advil)、异丁苯丙酸(Brufen)、美林(Motrin)、Nurofen、Medipren、磺胺二甲噻唑(Nuprin))
吲哚美辛(Indocin、Indocin SR、Indocin IV)
酮洛芬(酮洛芬胶囊剂(Actron)、酮洛芬制剂(Orudis)、欧露维(Oruvail)、Ketoflam)
酮咯酸(酮咯酸注射剂(Toradol)、Sprix、酮咯酸注射剂IV/IM(Toradol IV/IM)、酮咯酸注射剂IM(Toradol IM))
Licofelone(研发中)
氟诺昔康(Xefo)
洛索洛芬(乐松(Loxonin)、Loxomac、Oxeno)
芦米考昔(Prexige)
甲氯灭酸(甲氯灭酸钠(Meclomen))
甲芬那酸(Ponstel)
美洛昔康(Movalis、Melox、Recoxa、莫比可(Mobic))
萘丁美酮(瑞力芬(Relafen))
萘普生(萘普生钠(Aleve)、Anaprox、Midol Extended Relief、消痛灵(Naprosyn)、萘普生缓释片剂(Napreelan))
尼美舒利(Sulide、Nimalox、美舒宁(Mesulid))
Oxaporozin(奥沙普秦(Daypro)、Dayrun、奥沙普秦(Duraprox))

[0101]	帕瑞考昔(Dynastat)
	吡罗昔康(费定(Feldene))
	罗非昔布(万络(Vioxx)、Ceoxx、Ceeoxx)
	双水杨酯(Mono-Gesic、Salflex、Disalcid、Salsitab)
	舒林酸(奇诺力(Clinoril))
	替诺昔康(痛能嘉康(Mobiflex))
	托芬那酸(Clotam Rapid、Tufnil)
	伐地考昔(Bextra)

[0102] 也可使用其他活性成分来替代本文公开的方法和系统中的NSAID或与本文公开的方法和系统中的NSAID组合。这种活性成分包括波立维(氯吡格雷)、COX-2抑制剂、其他补救药物,例如纳豆菌酵素(一种酶(EC 3.4.21.62,其是从一种被称为纳豆的日本食物中提取并纯化的))、抗血栓药、抗血小板抗体和抗凝血剂(例如,香豆素(华法林))。此外,在一些实施方案中也可使用提供不同有益效果的其他药物,所述有益效果例如为有效降低患者心血管疾病(例如血栓形成)的风险。例如,NSAID(例如,阿司匹林)可与以下的一种或多种药物组合:血小板聚集抑制剂(例如,阿司匹林+奥美拉唑、坎格雷洛、vorapaxer);抗凝血剂(例如,alteplase、阿地肝素、达肝素、达那肝素、依诺肝素、磺达肝素、来匹卢定、尿激酶、华法林、阿米肝素、tecafarin、AZD0837、依杜沙班、preluent、betrixaban);和/或溶纤维蛋白药(例如,desmoleplase、THR-100、recomodulin、EP217609、ISIS-Fx Rx)。

[0103] 在一些实例中,将不是NSAID的两种或更多种活性成分在本文公开的方法和系统中结合。例如,两种或更多种活性成分(包括波立维(氯吡格雷)、COX-2抑制剂、其他补救药物,例如纳豆菌酵素(一种酶(EC 3.4.21.62,其是从一种被称为纳豆的日本食物中提取并纯化的))、抗血栓药、抗血小板抗体和抗凝血剂(例如,香豆素(华法林))的任意组合可在本文公开的方法和系统中结合。

[0104] 不是NSAID的活性成分的剂量将由本领域技术人员基于相关因素(例如患者的一般健康情况和福利、体重、年龄和医疗史)进行确定。各活性成分的剂量可单独确定或可基于可与其组合的任意其他活性成分的剂量进行调整。如下所提供,每天所给药的剂量可以是指在紧急给药中每次吸入所递送的量或用于预防性治疗每日递送的量。因此,每天给药可以是指在紧急治疗过程中在单独天中所给药的剂量,而在该紧急事件解决后不进行重复给药。

[0105] 不是NSAID的活性成分的剂量可为至少约5mg/天、至少约10mg/天、至少约20mg/天、至少约30mg/天、至少约40mg/天、至少约50mg/天、至少约60mg/天、至少约70mg/天、至少约80mg/天、至少约90mg/天、至少约100mg/天、至少约110mg/天、至少约120mg/天、至少约130mg/天、至少约140mg/天、至少约150mg/天、至少约175mg/天、至少约200mg/天、至少约250mg/天、至少约300mg/天。

[0106] 一种或多种活性成分(例如,NSAID与不是NSAID的活性成分组合)的总剂量可为约10-300mg/天、约10-200mg/天、约10-150mg/天、约10-100mg/天、约10-75mg/天、约10-50mg/天、约10-40mg/天。

[0107] 所述一种或多种活性成分的总剂量可为约1mg至约40mg。在一些实施方案中,所述剂量可为约4mg至约25mg的活性成分。所述剂量可为约6mg至约20mg的活性成分。此外,在一些实施方案中,所述剂量可为约8mg至约15mg的活性成分。此外,在一些实施方案中,所述剂量可为约10mg至约13mg的活性成分。例如,在一些实施方案中,所述剂量可为约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg、约15mg、约16mg、约17mg、约18mg、约19mg或约20mg的活性成分。

[0108] 在包含氯吡格雷作为活性成分的一些实施方案中,氯吡格雷的剂量可为至少约40mg/天、50mg/天、至少约60mg/天、至少约70mg/天、至少约75mg/天、至少约80mg/天、至少约90mg/天、至少约100mg/天、至少约110mg/天、至少约120mg/天、至少约130mg/天、至少约140mg/天、至少约150mg/天或至少约300mg/天。

[0109] 当氯吡格雷与阿司匹林一起给药时,所述剂量可为约75mg氯吡格雷和约75-325mg阿司匹林、约75mg氯吡格雷和约75-162mg阿司匹林、或约75mg氯吡格雷和约81-162mg阿司匹林。

[0110] 因此,所述方法和系统的讨论应广泛适用于这些各种替代方案,但是出于讨论的目的,本发明通常指的是阿司匹林。应理解,根据一些实施方案,涉及阿司匹林的方法、效果、药物代谢动力学数据以及其他因素可同样适用于其他NSAID。

[0111] 4. 干粉和干颗粒

[0112] 该主题技术涉及可吸入干粉和干颗粒,其包含作为活性成分的NSAID(例如乙酰水杨酸)以及任选的一种或多种额外的活性成分。例如,所述NSAID可与血小板聚集抑制剂、抗凝血剂、溶纤维蛋白药、和/或抗血栓药中的一种或多种组合。

[0113] 在一个方面,所述可吸入干粉包含阿司匹林和血小板聚集抑制剂、抗凝血剂、抗血栓药和/或溶纤维蛋白药中的至少一种。

[0114] 在一个方面,所述可吸入干粉包含阿司匹林和抗血栓药。所述抗血栓药可为本领域技术人员已知的任意抗血栓药,例如,波立维(氯吡格雷)、依诺肝素(依诺肝素钠)、泰毕全(Pradaxa)(甲磺酸达比加群酯(dabigatran etexilate mesylate))、培达(西洛他唑)、脑康平(Aggrenox)(阿司匹林/延长释放的双嘧达莫)、激活酶(阿替普酶)、Angiomax(比伐卢定)、Arixtra(磺达肝素钠)、Effient(普拉格雷)、Brilinta(替卡格雷(ticagrelor))、拜利妥(Xarelto)(利伐沙班)、艾乐妥(Eliquis)(阿哌沙班(apixaban))及其组合。

[0115] 在另一方面,所述可吸入干粉包括阿司匹林和抗凝血剂。所述抗凝血剂可为,例如,肝素、维生素K拮抗剂、直接凝血酶抑制剂、直接因子Xa抑制剂及其组合。

[0116] 所述可吸入干粉可包含阿司匹林和香豆素(华法林)。

[0117] 所述可吸入干粉可包含阿司匹林和波立维(氯吡格雷)。

[0118] 该主题技术还涉及可吸入干粉和干颗粒,其包含一种或多种活性成分,其中所述活性成分不是NSAID。例如,所述可吸入干粉和干颗粒可包含血小板聚集抑制剂、抗凝血剂、溶纤维蛋白药和/或抗血栓药的任意组合。

[0119] 在一个方面,该主题技术的干颗粒小,且优选为可分散的。所述干颗粒的尺寸可用各种本领域常规的方式进行表述,例如,细颗粒分数(FPF)、体积中值几何直径(VMGD)或空气动力学质量中位数直径(MMAD)。

[0120] 在一些实施方案中,该主题技术的干颗粒小且优选为可分散的。例如,该主题技



术的干颗粒可具有约 $10\mu\text{m}$ 或更小(例如,约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ )的 VMGD,如通过HELOS/RODOS在1.0巴所测定的。优选地,该主题技术的干颗粒具有约 $9\mu\text{m}$ 或更小(例如,约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $9\mu\text{m}$ )、约 $8\mu\text{m}$ 或更小(例如,约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $8\mu\text{m}$ )、约 $7\mu\text{m}$ 或更小(例如,约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $7\mu\text{m}$ )、约 $6\mu\text{m}$ 或更小(例如,约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $6\mu\text{m}$ )、约 $5\mu\text{m}$ 或更小(例如,小于 $5\mu\text{m}$ 、约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$ )、约 $4\mu\text{m}$ 或更小(例如,约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $4\mu\text{m}$ )、约 $3\mu\text{m}$ 或更小(例如,约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ )、约 $2\mu\text{m}$ 或更小(例如,约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $2\mu\text{m}$ )、约 $1\mu\text{m}$ 或更小(例如,约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $1\mu\text{m}$ )、约 $0.5\mu\text{m}$ 至约 $6\mu\text{m}$ 、约 $0.5\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$ 、约 $0.5\mu\text{m}$ 至约 $4\mu\text{m}$ 、约 $0.5\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ 或约 $0.5\mu\text{m}$ 至约 $2\mu\text{m}$ 的VMGD,正如通过HELOS/RODOS在1.0巴所测定的。在示例性的实施方案中,该主题技术的干颗粒具有约 $1.3$ 至约 $1.7\mu\text{m}$ 的VMGD,正如通过HELOS/RODOS在1.0巴所测定的。在另一示例性实施方案中,该主题技术的干颗粒具有约 $0.5\mu\text{m}$ 至约 $2\mu\text{m}$ 的VMGD,正如通过HELOS/RODOS在1.0巴所测定的。

[0121] 在一些实施方案中,该主题技术的干颗粒大且优选为可分散的。例如,该主题技术的干颗粒可具有约 $30\mu\text{m}$ 或更小(例如,约 $5\mu\text{m}$ 至约 $30\mu\text{m}$ )的 VMGD,正如通过HELOS/RODOS在1.0巴所测定的。优选地,该主题技术的干颗粒具有约 $25\mu\text{m}$ 或更小(例如,约 $5\mu\text{m}$ 至约 $25\mu\text{m}$ )、约 $20\mu\text{m}$ 或更小(例如,约 $5\mu\text{m}$ 至约 $20\mu\text{m}$ )、约 $15\mu\text{m}$ 或更小(例如,约 $5\mu\text{m}$ 至约 $15\mu\text{m}$ )、约 $12\mu\text{m}$ 或更小(例如,约 $5\mu\text{m}$ 至约 $12\mu\text{m}$ )、约 $10\mu\text{m}$ 或更小(例如,约 $5\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ )或约 $8\mu\text{m}$ 或更小(例如,约 $6\mu\text{m}$ 至约 $8\mu\text{m}$ )的VMGD,正如通过HELOS/RODOS在1.0巴所测定的。

[0122] 本文所述干粉可包含大颗粒和小颗粒的混合物。

[0123] 优选地,无论该颗粒是大是小,该主题技术的干颗粒均为可分散的,且具有约 $2.2$ 或更小(例如,约 $1.0$ 至约 $2.2$ )或约 $2.0$ 或更小(例如,约 $1.0$ 至约 $2.0$ )的 $1/4$ 巴和/或 $0.5/4$ 巴。优选地,该主题技术的干颗粒具有约 $1.9$ 或更小(例如,约 $1.0$ 至约 $1.9$ )、约 $1.8$ 或更小(例如,约 $1.0$ 至约 $1.8$ )、约 $1.7$ 或更小(例如,约 $1.0$ 至约 $1.7$ )、约 $1.6$ 或更小(例如,约 $1.0$ 至约 $1.6$ )、约 $1.5$ 或更小(例如,约 $1.0$ 至约 $1.5$ )、约 $1.4$ 或更小(例如,约 $1.0$ 至约 $1.4$ )、约 $1.3$ 或更小(例如,小于 $1.3$ 、约 $1.0$ 至约 $1.3$ )、约 $1.2$ 或更小(例如,约 $1.0$ 至约 $1.2$ )、约 $1.1$ 或更小(例如,约 $1.0$ 至约 $1.1\mu\text{m}$ )的 $1/4$ 巴和/或 $0.5/4$ 巴,或该主题技术的干颗粒具有约 $1.0$ 的 $1/4$ 巴。

[0124] 或者或此外,该主题技术的可吸入干颗粒可具有约 $10\mu\text{m}$ 或更小的 MMAD,例如约 $0.5\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的MMAD。优选地,该主题技术的干颗粒具有约 $5\mu\text{m}$ 或更小(例如约 $0.5\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$ ,优选约 $1\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$ )、约 $4\mu\text{m}$ 或更小(例如,约 $1\mu\text{m}$ 至约 $4\mu\text{m}$ )、约 $3.8\mu\text{m}$ 或更小(例如约 $1\mu\text{m}$ 至约 $3.8\mu\text{m}$ )、约 $3.5\mu\text{m}$ 或更小(例如约 $1\mu\text{m}$ 至约 $3.5\mu\text{m}$ )、约 $3.2\mu\text{m}$ 或更小(例如约 $1\mu\text{m}$ 至约 $3.2\mu\text{m}$ )、约 $3\mu\text{m}$ 或更小(例如约 $1\mu\text{m}$ 至约 $3.0\mu\text{m}$ )、约 $2.8\mu\text{m}$ 或更小(例如约 $1\mu\text{m}$ 至约 $2.8\mu\text{m}$ )、约 $2.2\mu\text{m}$ 或更小(例如约 $1\mu\text{m}$ 至约 $2.2\mu\text{m}$ )、约 $2.0\mu\text{m}$ 或更小(例如约 $1\mu\text{m}$ 至约 $2.0\mu\text{m}$ )或约 $1.8\mu\text{m}$ 或更小(例如约 $1\mu\text{m}$ 至约 $1.8\mu\text{m}$ )的 MMAD。

[0125] 或者或此外,该主题技术的干粉和干颗粒具有至少约 $20\%$ 、至少约 $30\%$ 、至少约 $45\%$ 、优选至少约 $40\%$ 、至少约 $45\%$ 、至少约 $50\%$ 、至少约 $60\%$ 、至少约 $65\%$ 或至少约 $70\%$ 的小于 $5.0\mu\text{m}$ 的FPF( $\text{FPF}_{\text{TD}} < 5.0\mu\text{m}$ )。或者或此外,该主题技术的干粉和干颗粒具有至少约 $45\%$ 、优选至少约 $50\%$ 、至少约 $60\%$ 、至少约 $65\%$ 、至少约 $70\%$ 、至少约 $75\%$ 、至少约 $80\%$ 或至少约 $85\%$ 的小于 $5.0\mu\text{m}$ 发射剂量的FPF( $\text{FPF}_{\text{ED}} < 5.0\mu\text{m}$ )。

[0126] 或者或此外,本发明的可吸入干粉和干颗粒可具有至少约 $20\%$ 、至少约 $30\%$ 、至少约 $40\%$ 、优选至少约 $45\%$ 、至少约 $50\%$ 、至少约 $55\%$ 、至少约 $60\%$ 、至少约 $65\%$ 或至少约 $70\%$ 的小于约 $5.6\mu\text{m}$ 的FPF( $\text{FPF} < 5.6\mu\text{m}$ )。

[0127] 或者或此外,本发明的干粉和干颗粒可具有至少约20%,优选至少约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%的小于约3.4 $\mu\text{m}$ 的FPF (FPF<3.4 $\mu\text{m}$ )。

[0128] 或者或此外,该主题技术的可吸入干粉和干颗粒具有约0.1g/cm<sup>3</sup>至约1.0 g/cm<sup>3</sup>的振实密度。例如,所述小且可分散的干颗粒具有约0.1g/cm<sup>3</sup>至约0.9 g/cm<sup>3</sup>、约0.2g/cm<sup>3</sup>至约0.9g/cm<sup>3</sup>、约0.2g/cm<sup>3</sup>至约0.9g/cm<sup>3</sup>、约0.3g/cm<sup>3</sup>至约0.9g/cm<sup>3</sup>、约0.4g/cm<sup>3</sup>至约0.9g/cm<sup>3</sup>、约0.5g/cm<sup>3</sup>至约0.9g/cm<sup>3</sup>或约0.5 g/cm<sup>3</sup>至约0.8g/cm<sup>3</sup>、大于约0.4g/cc、大于约0.5g/cc、大于约0.6g/cc、大于约0.7g/cc、约0.1g/cm<sup>3</sup>至约0.8g/cm<sup>3</sup>、约0.1g/cm<sup>3</sup>至约0.7g/cm<sup>3</sup>、约0.1g/cm<sup>3</sup>至约0.6g/cm<sup>3</sup>、约0.1g/cm<sup>3</sup>至约0.5g/cm<sup>3</sup>、约0.1g/cm<sup>3</sup>至约0.4g/cm<sup>3</sup>、约0.1 g/cm<sup>3</sup>至约0.3g/cm<sup>3</sup>、小于0.3g/cm<sup>3</sup>的振实密度。在优先实施方案中,振实密度大于约0.4g/cm<sup>3</sup>。在另一优选实施方案中,振实密度大于约0.5g/cm<sup>3</sup>。或者,振实密度小于约0.4g/cm<sup>3</sup>。

[0129] 或者或此外,该主题技术的可吸入干粉和干颗粒可具有以可吸入干颗粒的重量计小于约15%的水或溶剂含量。例如,该主题技术的可吸入干颗粒可具有小于约15重量%、小于约13重量%、小于约11.5重量%、小于约10重量%、小于约9重量%、小于约8重量%、小于约7重量%、小于约6重量%、小于约5重量%、小于约4重量%、小于约3重量%、小于约2重量%、小于约1重量%的水或溶剂含量或为无水的。该主题技术的可吸入干颗粒可具有小于约6%且大于约1%、小于约5.5%且大于约1.5%、小于约5%且大于约2%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%、约5%的水或溶剂含量。

[0130] 基于本文所述干粉的具体应用,所述干粉和颗粒可在该组合物中含有低或高百分比的活性成分。例如,所述干颗粒可含有3%或以上、5%或以上、10%或以上、15%或以上、20%或以上、25%或以上、30%或以上、35%或以上、40%或以上、50%或以上、60%或以上、70%或以上、75%或以上、80%或以上、85%或以上、90%或以上或95%或以上(重量百分比)的活性成分(例如,乙酰水杨酸)。

#### [0131] 5. 干粉的递送

[0132] 通过本文公开的一些实施方案,申请人已经克服了现有教导所承认的挑战。具体地,申请人已经认识到,当将药物吸入肺中,该药物可朝着肺泡分散。尽管肺泡主要功能是将二氧化碳转换成氧,但是肺泡也产生酶。因此,所吸入的物质,例如病原体、药物或其他化学品,可在肺泡中加工。

[0133] 肺泡包括弹性纤维和毛细血管的网络,类似于在其外表面上的编织球体。所述毛细血管的作用是通过肺动脉和肺静脉携带缺氧血液进入肺并携带氧富集血液离开肺。各肺泡的内部包括一个被称为肺泡衬里或上皮的薄组织。肺泡上皮由两种不同类型的细胞(被称为扁平I型和II型)组成。扁平I型细胞覆盖该上皮大部分的表面积且间隔紧密,只允许小分子在其间通过,例如氧和二氧化碳。II型肺泡细胞有助于产生用于气体交换的肺表面活性剂。此外,所述肺泡上皮还包括巨噬细胞,其帮助去除细微颗粒外源物质,例如灰尘、焦油和病原体。尽管肺泡的尺寸小(仅大约250 $\mu\text{m}$ ),但是由于成年人可具有2亿至4亿个肺泡,该肺泡呼吸表面积可为大约1,400至约1,600平方英尺。

[0134] 根据本文公开的一些实施方案,通过肺毛细血管和上皮吸收经由DPI或MDI给药的NSAID可提供即刻的有效治疗以解决血栓栓塞事件的症状。一些实施方案的新的认识之一是,通过干粉吸入器进行的给药可避免由于口服给药NSAID(例如阿司匹林)引起的大量

首过效应。此外,迄今为止没有任何教导或建议是关于干粉递送NSAID(例如阿司匹林)的药物代谢动力学的,也没有任何教导或建议是关于随着药物遇到肺毛细血管的内皮组织后可能的药物代谢或失活。

[0135] 经由DPI或MDI递送NSAID是复杂且意料不到技术领域,其尚未给本领域技术人员提供直接或预期的结果。因此,本领域技术人员没有理由相信将现有的系统或治疗方法结合能产生本文所公开的实施方案。例如,本文中的一些实施方案得到了一个意料不到的结果,即随着药物跨过肺动脉和肺泡的内皮,则所述首过效应被最小化并产生比其他药物递送途径活化药物的速率低得多的药物活化速率。

[0136] 肺毛细血管的内皮作为选择性允许物质离开或进入血流的屏障。可以预期,阿司匹林在肺毛细血管中是失活的,所述肺毛细血管衬有内皮细胞。所述内皮细胞具有极强的代谢活性。因此,本领域技术人员将理解,阿司匹林将由所述肺毛细血管的内皮灭活。但是,根据本文所公开的一些实施方案,可以预期,当所述粉末药物接触到内皮,该内皮相比于由肠和肝所提供的代谢可代谢或活化很小一部分粉末药物。例如,在胃中转化成水杨酸后,高达80%的所述水杨酸在肝中被代谢。因此,对于全身血流而言仅有少数的水杨酸是生物可用的。

[0137] 但是,可以预期的是,从所吸入的阿司匹林粉末代谢的绝大多数水杨酸对全身血流而言将是生物可用的。因此,比婴儿阿司匹林剂量小得多的剂量(例如,小于81mg)可通过干粉吸入提供。这可提供低得多的剂量,同时提供生物等效的剂量。

[0138] 此外,根据一些实施方案的方面,可以预期的是,类似的首过效应可在所述肺毛细血管的内皮中发生。因此,针对提供与口服给药婴儿阿司匹林生物等价的吸入剂量,该吸入剂量应算上通过所述肺毛细血管的内皮的一些首过效应。

[0139] 根据一些实施方案,通过所述肺毛细血管内皮的首过效应可以是最低的,其几乎不提供对所吸入剂量的整体作用。

[0140] 但是,还预期,在一些实施方案中,通过所述肺毛细血管内皮的首过效应可以完全忽略。因此,不需要调整所吸入的剂量以补偿通过肺毛细血管的首过效应。

[0141] 因此,在一些实施方案中了解到了意料不到的结果:即使是极低剂量的阿司匹林(也可能是其他NSAID)可提供显著的治疗效果,同时提供最微小的或无关紧要的副作用。例如,低至1mg、2mg、3mg、4mg或5mg剂量的乙酰水杨酸可有效降低血栓栓塞事件的风险。因此,根据一些实施方案,净效益在显著低的剂量下急剧增加。鉴于体内的药物相互作用、药物递送途径和微观药物结构的复杂且意料不到的性质,这些结果和效果是意料不到的。最后,没有任何教导或其他现有参考文献公开过使用DPI或MDI药物递送机理,用极微量的NSAID来实现治疗有益效果,同时基本上避免了任何不良副作用的系统或方法。

[0142] 根据一些实施方案,NSAID(例如水杨酸盐/酯,例如乙酰水杨酸)的干粉给药可包含具有如上所述约1 $\mu$ m至约5 $\mu$ m的中值空气动力学直径的颗粒。所述颗粒可以是高度多孔性的且表现出海绵样形态或为载体颗粒的组分。所述颗粒也可表现出球形,其中该形状和多孔表面可有助于减少颗粒间的接触面积,从而导致更少的颗粒凝聚和更有效地分布整个肺。干粉技术,例如 PulmoSphere<sup>®</sup>,可在本文公开的方法和系统的实施方案中实施。

[0143] 参考图1,在干粉吸入技术中,患者可使用干粉吸入器10来吸入药物(例如NSAID)的粉末制剂。所述剂量有效降低患者血栓栓塞事件的风险。一些实施方案的方面认识到:

由于肺是一个高效过滤器,因此其通常只允许具有小于 $5\mu\text{m}$ 粒度的颗粒。例如,在所述药物进入支气管主分支20后,所述药物将进入各肺22、24。然后该药物可穿过支气管树26、28直至到达肺22、24中的单个肺泡30,其是极其众多的,如下文所讨论。因此,所述干粉吸入器10可允许患者自主给药一定剂量的具有约 $1\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$ 粒度的颗粒。在一些实施方案中,所述粒度可为约 $2\mu\text{m}$ 至约 $4\mu\text{m}$ 。

[0144] 根据一些实施方案,各种类型的吸入器可用于使用DPI或MDI递送系统来提供药物。所给药的剂量可有效地降低患者血栓栓塞事件的风险。

[0145] 例如,所述干粉吸入器10可包括吸嘴、用于接收NSAID的贮存器以及用于使患者能通过吸嘴吸入所述NSAID的致动构件。

[0146] 例如,图2A-2F显示了DPI递送装置100,其具有吸嘴102和药物隔室104。所述药物隔室104可插入到吸入器体腔110中。

[0147] 例如,如图2B所示,所述药物隔室104可插入到体腔110中到达贮藏位置120用于存储目的。但是,所述药物隔室104也可移动至第一位置122,如图2C所示,其中所述药物隔室104的第一贮器140与吸嘴气道142对齐。在该第一位置122时,包含在所述第一贮器140中的药物可通过吸嘴气道142递送从而被患者吸入,如图2D所示。

[0148] 此外,如图2E所示,所述药物隔室104可移动至第二位置124,其中第二贮器144与所述吸嘴气道142对齐。在这个位置时,包含在所述第二贮器144中的药物可被患者吸入,如图2F所示。

[0149] 在呼吸过程中,肺通常持续暴露于存在于环境中的各种粒度的材料。这可包括花粉( $20-90\mu\text{m}$ )、细菌( $0.2-200\mu\text{m}$ )和烟雾颗粒( $0.01-1\mu\text{m}$ )。特定颗粒的沉积取决于许多因素,包括颗粒的粒度和密度,以及进出肺的流速,以及颗粒在呼吸系统停留的时间。此外,人体具有完善的系统以抵御一些所吸入物质带来的不良作用,包括例如吞噬作用这样的过程。因此,当设计用于通过吸入递送药物化合物的系统和方法时,一个待考虑的因素是粒度对药物颗粒在吸入后可能沉积在呼吸道的位置的影响。

[0150] 进入到肺中的颗粒由于撞击、沉降和扩散沿着呼吸道的路径沉积。通常,在气流中的颗粒的性态可通过空气动力学直径进行描述,如本文详尽描述的。正如在空气动力学中的雷诺值的概念,两种具有相同空气动力学直径的颗粒,无论它们实际的几何(即,物理)尺寸,在气流中都将表现为基本相同。

[0151] 先前已经证明,粒度或更确切的是空气动力学直径,显著影响颗粒在吸入后最可能沉积在呼吸系统中的位置。例如,Heyder等人(J.Aerosol.Sci.17, 811-825,1986)研究了粒度在 $5\text{nm}$ 至 $15\mu\text{m}$ 的颗粒在呼吸道中的沉积。他们的研究表明,空气动力学直径大于 $5\mu\text{m}$ 的颗粒主要是由于在口腔和上呼吸道中的惯性撞击沉积的。更小的颗粒(空气动力学直径范围是 $1-5\mu\text{m}$ )由于撞击和沉降沉积在肺的更深处,而极小的颗粒(空气动力学直径 $<1\mu\text{m}$ )主要保持悬浮在空气流中并被呼出。

[0152] 其他人已获得了类似的结果,这表明对于递送药物至肺,中值空气动力学直径约 $2\mu\text{m}$ 的颗粒更可能有效地沉积在肺泡腔,其沉积部分达到该递送颗粒剂量的90%(Byron, 1986, J.Pharm.Sci.75(5), 433-438)。相反地,当颗粒具有的中值空气动力学直径范围在 $5-10\mu\text{m}$ 时,仅有约10%的递送剂量将沉积在肺泡中,约40%沉积在气道中,以及剩余的沉积在口腔和咽中。当中值空气动力学直径是 $15\mu\text{m}$ 或更大时,颗粒主要沉积在口腔和咽中。

鉴于肺泡上皮靠近体循环,和递送药物至肺以避免由于肠的水解或肝的加工引起的首过效应导致的药剂损失的已知益处,因此,通过设计粉状药物组合物获得一个优点,其将最有效地递送和沉积在呼吸道中,特别是肺泡腔。

[0153] 通过将药物沉积在肺泡腔中获得了其他优点。例如,它们大的有效表面积,以及肺泡上皮减小的厚度,使得药物几乎立即转移到循环系统中。同样地,随着离开肺泡毛细血管的血液通过肺静脉首先返回到心脏,在心脏附近几乎可立即达到显著水平的治疗性分子。这是在设计针对目前情况下的心血管病症的治疗中的一个特殊的益处。

[0154] 因此,抗血栓剂(例如NSAID)可以比用等量口服给药剂量的药物可能达到的血浆浓度更高的血浆浓度进行递送,且相比于口服给药,通过递送至肺可更迅速地达到这些水平。因此,本领域技术人员将理解,使用比医生目前建议口服NSAID所需的剂量更低的给药剂量便可实现在冠状动脉循环中有效降低血栓栓塞事件风险的NSAID循环血浆浓度。

[0155] 如本文所述,该主题技术的一个方面提供了用于提供治疗有效量的NSAID以降低血栓栓塞事件风险的装置和方法。如上文所讨论,所述一般方法是通过吸入器来递送药学上可接受的粉末形式的NSAID(例如,乙酰水杨酸,和/或其衍生物“ASA”;“阿司匹林”)。但是,在通过干粉吸入系统递送治疗有效量的NSAID中存在许多挑战。

[0156] 在设计这种治疗系统中的一个挑战是关于剂量大小的限定,该剂量可由患者舒适地耐受。例如,在一些情况下,已证明,约40至约50mg的粉末化合物可以单一吸入量舒适地进行递送。巧合的是,目前没有可用的吸入器装置能够每次递送超过约50mg的粉末。但是,用于治疗与即将发生的心肌梗塞一致的疑似症状的ASA推荐剂量为咀嚼两片81mg的ASA片剂。因此,这种治疗的推荐剂量为约160mg。这意味着,为了提供如口服给药所推荐的等量的ASA,患者可能不得不在相同时间段摄取多达4次的吸入剂量。研究表明,患者实际上可使用目前可用的吸入器技术在1分钟内摄取5个吸入剂量。

[0157] 如上文所讨论,有一个总的趋势,即随着粒度的减小,颗粒在肺泡腔的沉积增加。对于纳米颗粒分布的研究表明,对于肺泡沉积以及最小化肺的吞噬作用而言,希望具有<100nm粒度的吸入纳米颗粒(Hoet等人,2004,J. Nanbiotechnol.2,doi:10.1186/1477-3155-2-12)。相比于较粗的制剂,纳米颗粒在活性化合物的分散以及最终吸收速率方面提供了额外的优点,其中最明显的是,较小的颗粒比较大的颗粒更趋于分散且溶解更快。但是,纳米尺寸的颗粒在用于递送粉末药物中并不是最佳的,因为它们往往不能有效沉积,而是保持悬浮在气流中并在呼气中被排出。

[0158] 克服这个问题的一个方式是通过使用各种方法以产生包含最佳平均空气动力学尺寸的纳米颗粒聚集物的颗粒用于有效的肺泡沉积。例如,Hadinoto等人(2004,Int.J.Pharma.,doi:10.1016/j.ijpharm.2007.03.035)已经证明了包含纳米颗粒的大的中空外壳可通过喷雾干燥方法制备。虽然这些颗粒具有大的几何直径(10-15 $\mu\text{m}$ ),但是它们具有小的空气动力学直径(1-3 $\mu\text{m}$ ),这是将化合物递送到肺的更深区域所希望的。此外,这些大的中空外壳迅速分解成组成性纳米颗粒,从而提供药剂的迅速释放。此外,Hadinoto等人已经证明了这个方法适用于制备用于粉末吸入器装置的ASA制剂。因此,这些方法与主题技术组合使用能够实现将具有空气动力学尺寸的ASA颗粒沉积到肺泡腔,且其中在30分钟内90%以上的药物从该颗粒中释放出来。

[0159] 尽管能够制成具有最佳粒度的颗粒,但是在制备通过吸入使用的药物组合物中

存在一个另外的问题。通常,已观察到均匀尺寸的粉末易于聚集并通过被称为桥连的现象形成更大的聚集体。颗粒在桥接时在空气动力学上表现为大得多的颗粒,且如上文所讨论,所述颗粒将难以达到肺泡腔,所述肺泡腔对于最佳快速递送感兴趣的药物而言是所需的。为了降低药物活性剂的聚集,通常将药物与赋形剂颗粒(例如乳糖)掺合,用以抑制聚集。虽然加入赋形剂是有效抑制聚集的方法,但是这种加入减少了每个测量的吸入剂量中药物活性化合物的量。该结果将是:患者将不得不摄取更大的剂量以实现摄取相同的药物活性化合物。在紧急情况下,这可能是不现实的。例如,如果一个制剂由50%ASA成分和50%赋形剂制成,每个剂量限定为40mg的粉末,那么一个人将不得不吸入约8个剂量以摄取推荐的162mg ASA用于治疗暗示即将发生的梗塞的症状。这种情况可能导致干粉吸入器不太实用。

[0160] 但是,在目前的情况下,本发明人现已发现,使用具有不同粒度分布的颗粒批次将具有相同活性成分(例如,ASA)的颗粒混合可减少桥连。例如,虽然具有相对均匀的粒度的组合物将聚集,但是只要掺合组合物具有中值空气动力学直径范围为约 $1\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$ 的一些颗粒、中值空气动力学直径范围为约 $5\mu\text{m}$ 至约 $15\mu\text{m}$ 的其他颗粒以及中值空气动力学直径大于约 $15\mu\text{m}$ 的另外的其他颗粒,其将抑制聚集并维持该制剂沉积特性。实际上,所述药物活性化合物用于代替赋形剂(例如乳糖)的在药物贮存过程中预防聚集的功能。在本发明人的知识中,并没有人考虑过使用药物活性成分作为其自己的赋形剂来抑制聚集。

[0161] 此外,并不像许多其他药物,NSAID(更具体为ASA)能够有效地通过经肺泡上皮之外的其他途径进入循环系统。值得注意的是,ASA能够通过口腔和咽的粘膜层以及确切的说是在呼吸道上皮的吸收进入机体。因此,无论颗粒大小,应理解,通过提供可吸入形式的ASA,所吸入的剂量可基本上被吸收进入体循环,并有效地降低血栓栓塞事件的风险。

[0162] 此外,通过选择各种粒度的比例,基于药物最终沉积的位置,可提供更快起效或更慢起效的制剂。例如,在一些实施方案中,可能希望提供一种制剂,其包含80%中值空气动力学直径为约 $1\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$ 的ASA颗粒以及约20%中值空气动力学直径为至少 $15\mu\text{m}$ 的颗粒。其他组合也是可能的,且本领域技术人员将容易理解,更快起效的制剂将在比例上含有更多较小的颗粒,而较慢起效的制剂将在比例上含有更多较大的颗粒。因此,使用本文所述的装置和方法,能够通过呼吸道提供治疗有效量的NSAID,例如ASA,其至少与口服给药同样迅速地实现。

[0163] 如果需要缓慢起效的剂型,所述制剂可包含增加比例的中值空气动力学直径范围为约 $5\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 或 $15\mu\text{m}$ 或更大的颗粒。这些制剂将导致在呼吸道或口腔和咽的沉积,并因此在ASA及其代谢衍生物的循环水平方面提供逐渐的增加。

[0164] 在任意情况下,该主题技术提供了可递送ASA及其药理学活性代谢副产物(例如,水杨酸盐/酯)至体循环的制剂,其如果没有比通过口服给药更快地实现,也至少同样快速地实现。此外,本发明制剂以与口服给药相同剂量的ASA后观察到的至少相等的水平有效地递送ASA及其药理学活性代谢副产物至体循环。

[0165] 例如,药物代谢动力学研究表明,在口服给药ASA后,峰值血浆水平是在约20分钟后达到的,之后它们由于相对短的消除半衰期(15-20分钟)而迅速下降。通过比较,主要药理学活性代谢物水杨酸盐/酯的血浆水平在给药ASA后约45分钟的时间段中持续增加,并由于其显著更长的消除半衰期(2-3小时)持续升高更长时间(Dressman等人,2012,

Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Acetylsalicylic Acid, doi 10.1002/jps.2312)。

[0166] 值得注意的是,ASA的药物代谢动力学性能被发现在30-400mg的剂量 范围内是线性的。从这些数据外推,由此可预期ASA和SA的峰值循环血浆水 平将分别为约4mcg/mL和10mcg/mL并具有相同的瞬时动力学,如上文所讨 论。

[0167] 因此,该主题技术的一个方面提供了包含各种粒度的颗粒混合物的干 粉。

[0168] 例如,所述干粉可包含大尺寸的颗粒,如VMGD所测量的(例如,VMGD  $\geq 15\mu\text{m}$ ,例如  $\geq 20\mu\text{m}$ 或20-30 $\mu\text{m}$ )和小尺寸的颗粒,如VMGD所测量的(例 如,VMGD  $\leq 5\mu\text{m}$ ,例如1-3 $\mu\text{m}$ ),其比 例(w:w)为:约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、约1:6、约1:7、约1:8、约1:10、约1:15、约1: 20、约1: 25、约1:30、约1:40、约1:50、约1:100、约2:1、约3:1、约4:1、约5: 1、约6:1、约7:1、 约8:1、约9:1、约10:1、约15:1、约20:1、约25:1、约30:1、约40:1、约50:1或约100:1等。

[0169] 或者或此外,所述干粉可包含:约1%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约 30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、 约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约99%(重 量百分比)的具有约10 $\mu\text{m}$ 或更小,优 选约5 $\mu\text{m}$ 或更小VMGD的颗粒。10 $\mu\text{m}$  或更小的颗粒通常可到达肺,且5 $\mu\text{m}$ 或更小(例如,1-3 $\mu\text{m}$ ) 的颗粒通常可到 达肺泡。

[0170] 或者或此外,所述干粉可包含:约1%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约 30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、 约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约99%(重 量百分比)的具有约5 $\mu\text{m}$ 至约20 $\mu\text{m}$ ,优 选约5 $\mu\text{m}$ 至约15 $\mu\text{m}$ 或约5 $\mu\text{m}$ 至约10  $\mu\text{m}$  VMGD的颗粒。

[0171] 或者或此外,所述干粉可包含:约1%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约 30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、 约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约99%(重 量百分比)的具有约15 $\mu\text{m}$ 或更大,优 选20 $\mu\text{m}$ 或更大VMGD的颗粒。

[0172] 上述特征可以组合。例如,所述干粉可包含约50%的约5 $\mu\text{m}$ 或更小 (VMGD)的颗粒、 约25%的约5至约15 $\mu\text{m}$ (VMGD)的颗粒以及约25%的约15  $\mu\text{m}$ 或更大(VMGD)的颗粒。

[0173] 所述干粉还可包含具有不同空气动力学质量中位数直径(MMAD)的颗 粒的混合物。例如,所述干粉可包含大尺寸(例如,MMAD  $\geq 15\mu\text{m}$ ,例如  $\geq 20 \mu\text{m}$ 或20-30 $\mu\text{m}$ )和小尺寸(例 如,MMAD  $\leq 5\mu\text{m}$ ,例如1-3 $\mu\text{m}$ )的颗粒,二者 比率(w:w)为:约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、 约1:6、约1:7、约1:8、约1:10、约1:15、约1:20、约1:25、约1:30、约1:40、约1:50、约1:100、 约2:1、约3:1、约4:1、约5:1、约6:1、约7:1、约8:1、约9: 1、约10:1、约15:1、约20:1、约25:1、 约30:1、约40:1、约50:1或约 100:1等。

[0174] 或者或此外,所述干粉可包含:约1%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约 30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、 约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约99%(重 量百分比)的具有约10 $\mu\text{m}$ 或更小,优 选约5 $\mu\text{m}$ 或更小MMAD的颗粒。10 $\mu\text{m}$  或更小的颗粒通常可到达肺,和5 $\mu\text{m}$ 或更小(例如,1-3 $\mu\text{m}$ ) 的颗粒通常可到 达肺泡。

[0175] 或者或此外,所述干粉可包含:约1%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约 30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、

约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约99% (重量百分比) 的具有约5 $\mu\text{m}$ 至约20 $\mu\text{m}$ , 优选约5 $\mu\text{m}$ 至约15 $\mu\text{m}$ 或约5 $\mu\text{m}$ 至约10  $\mu\text{m}$  MMAD的颗粒。

[0176] 或者或此外,所述干粉可包含:约1%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约99% (重量百分比) 的具有约15 $\mu\text{m}$ 或更大, 优选20 $\mu\text{m}$ 或更大MMAD的颗粒。

[0177] 可将上述特征组合。例如,所述干粉可包含约50%的约5 $\mu\text{m}$ 或更小 (MMAD) 的颗粒、约25%的约5至约15 $\mu\text{m}$  (MMAD) 的颗粒以及约25%的约15  $\mu\text{m}$ 或更大 (MMAD) 的颗粒。

[0178] 在一些实施方案中,所述干粉不包含或基本上不包含赋形剂。在一些实施方案中,所述干粉不包含或基本上不包含抗聚集(或抗桥连)赋形剂。

[0179] 在一些实施方案中,所述干粉包含各种尺寸颗粒的混合物,并有效地大体预防或减少颗粒桥连。在一些实施方案中,在该干粉中至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%或至少约90%的NSAID(例如乙酰水杨酸) 被递送至肺的肺泡腔。

[0180] 6. 制备干粉和干颗粒的方法

[0181] 所述可吸入干颗粒和干粉可使用任意合适的方法制备。许多合适的用于制备可吸入干粉和颗粒的方法是本领域中常规的,且包括单和双乳液溶剂蒸发(single and double emulsion solvent evaporation)、喷雾干燥、研磨(例如,气流动力研磨)、掺合、溶剂萃取、溶剂蒸发、相分离、单凝聚法和复凝聚法、界面聚合法、涉及使用超临界二氧化碳(CO<sub>2</sub>)的合适的方法,以及其它合适的方法。可吸入干颗粒可使用用于制备本领域已知的微球体或微胶囊的方法进行制备。这些方法可在导致形成具有所需空气动力学性质(例如,空气动力学直径和几何直径)的可吸入干颗粒的条件下采用。如果需要的话,具有所需性质(例如粒度和密度)的可吸入干颗粒可使用合适的方法(例如过筛)进行选择。

[0182] 喷雾干燥

[0183] 可吸入干颗粒可通过喷雾干燥进行制备。合适的喷雾干燥技术描述于,例如,K.Masters的“Spray Drying Handbook”,John Wiley&Sons,New York(1984)中;和由BUCHI Laboratory Equipment开发的喷雾干燥技术或GEA Niro干燥技术。一般而言,在喷雾干燥过程中,使用热气(例如加热的空气或氮气)中的热量以蒸发由于雾化持续的液体进料而形成的液滴中的溶剂。如果需要的话,所述用于制备干颗粒的喷雾干燥仪或其他仪器,例如,气流动力研磨仪,可包括内嵌的几何粒度分选器,其随着所述可吸入干颗粒被生成确定该颗粒的几何直径,和/或内嵌的空气动力学粒度分选器,其随着所述可吸入干颗粒被生成确定该颗粒的空气动力学直径。

[0184] 对于喷雾干燥,将在合适的溶剂(例如,水性溶剂、有机溶剂、水-有机混合物或乳液)中含有所生产的干颗粒的溶液、乳液或混悬液通过雾化装置分配到干燥容器中。例如,可使用喷嘴或旋转雾化器将所述溶液或混悬液分配至干燥容器中。例如,可使用具有4或24叶轮的旋转雾化器。可与旋转雾化器或喷嘴配套的合适的喷雾干燥器的实例包括移动式小型喷雾干燥器(Mobile Minor Spray Dryer)或Model PSD-1,均由Niro,Inc.(Denmark)制造。实际的喷雾干燥条件将部分根据喷雾干燥溶液或混悬液的组成和物质流速而变化。本领域技术人员将能够根据待喷雾干燥的溶液、乳液或混悬液的组成、所需



颗粒的性质和其他因素确定适当的条件。在一般情况下,该喷雾干燥器的入口温度为约100°C至约300°C,且优选为约220°C至约285°C。所述喷雾干燥器的出口温度将根据例如以下因素而变化:进料温度和所干燥材料的性质。一般而言,所述出口温度是约50°C至约150°C,优选为约90°C至约120°C或约98°C至约108°C。如果需要的话,所产生的可吸入干颗粒可根据体积大小进行分级(例如,使用筛网),或通过空气动力学尺寸进行分级(例如,使用旋风分离器),和/或此外使用本领域技术人员已知的技术根据密度进行分离。

[0185] 为了制备该主题技术的可吸入干颗粒,一般而言,将含有干粉所需成分(即,原料)的溶液、乳液或混悬液在合适的条件下进行制备和喷雾干燥。优选地,在该原料中所溶解或混悬的固体的浓度至少约1 g/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。所述原料可通过将合适的成分(例如,盐、赋形剂、其他活性成分)溶于或混悬于合适的溶剂中制备单一溶液或混悬液而提供。所述溶剂、乳液或混悬液可使用任何合适的方法进行制备,例如干燥和/或液体成分的批量混合(bulk mixing)或液体成分的静态混合以形成一个组合。例如,亲水性成分(例如,水溶液)和疏水性成分(例如,有机溶液)可使用静态混合器混合以形成一个组合。然后可将该组合雾化以形成液滴,所述液滴被干燥以形成可吸入干颗粒。优选地,所述雾化步骤在将成分在静态混合器中混合之后立即进行。

[0186] 在一个实例中,可将包含乙酰水杨酸的可吸入干颗粒通过喷雾干燥进行制备。喷雾干燥是通过热气体干燥液体原料的常用方法。它是一种通过高温舱中雾化液体而将溶液或浆液迅速干燥成颗粒形式的方法。通常,尽管所述热气可以是空气,但是当制备化学敏感性材料例如药物时,并且在使用溶剂,例如乙醇的情况下,则需要无氧环境并因此通常将使用氮气操作。喷雾干燥常用于食品制造业并已成为用于脱水流体食品(例如牛奶、咖啡和鸡蛋粉)的重要方法。该方法也适用于药物和化学制品的制备。

[0187] 所述液体原料根据所干燥的材料而变化且并不限于食品或药品,并且可为溶液、胶体或混悬液。该方法是一步快速法,其通常省去额外的处理。通过控制工艺条件,可重复形成所需粒度的颗粒。在一些情况下,赋形剂可包含在活性药物成分中,使得API和赋形剂的复合颗粒可以以单一步骤方法生产。在另一情况下,活性药物颗粒制剂可在第一喷雾干燥法中制备,并且通过随后加入一种或多种药学上可接受的赋形剂修饰产物。在一些情况下,可以通过随后的喷雾干燥法加入赋形剂。

[0188] 在一些喷雾干燥方法中,将液体原料通过雾化器喷嘴或喷嘴阵列进行泵送,其产生送入主干燥室的微滴。雾化器可由于旋转、单流体、双流体和超声设计而不同。这些不同的设计根据所需的具体喷雾干燥法提供多种优点、适用性和缺点。所述热的干燥气体可作为同向流或对向流朝着雾化器的方向传递。所述同向流使得所述颗粒在该系统内具有较低的停留时间并从而使所述颗粒分离器更加有效地运作。在一些系统中,所述颗粒分离器是旋风分离器装置。所述对向流方法能够使颗粒在该腔室中停留时间更长。因此,在一般情况下,喷雾干燥法将由以下步骤组成:预浓缩液体、雾化、在热气氛中干燥、将干燥的粉末从潮湿气体中分离、冷却、并然后将成品进行包装。

[0189] 在本发明的一个实施方案中,阿司匹林浓度为2%w/w或5%w/w的进料溶液通过以下方法制备:将阿司匹林加至适当的溶剂中,然后搅拌直至得到均一溶液。在所有实验

中使用改进的BUCHI喷雾干燥器型号B-290。该装置 装有两个流体喷嘴,其中所述喷嘴的直径分别为1.4mm和0.7mm。使用高效 旋风分离器来收集干燥的产物。所述喷雾干燥装置在非闭合循环中操作,所述吸气器以100%的容量吹入氮气,其对应的干燥氮气的流速大约每小时40 kg。根据具体实验,将雾化氮气的流速在转子流量计中调节至40mm或50 mm。在加入原料溶液前,将所述喷雾干燥器用所述溶剂进行稳定。在稳定 期过程中,将所述溶剂的流速进行调节以提供目标出口温度。出口温度稳定 后,该喷雾干燥器的原料从溶剂被替换成产物溶液(然后将入口温度再次调 节以将所述出口温度保持在目标值)。在母液耗尽时,该原料再次换成溶剂,以冲洗进料线路并进行可控的关机。

[0190] 这些实验的最初目的是为了分离非结晶形式的阿司匹林,用以将其充分 表征。但是,正如从文献综述中所发现的,阿司匹林呈现负 $T_g$ ( $-30^{\circ}\text{C}$ ),并因 此尝试了用这一技术产生晶粒大小降低的活性药物的选择。出于这一目的,阿司匹林在乙醇(鉴于其高溶解性及其被批准用于吸入使用,其是用于溶解 阿司匹林的最合适的溶剂)中的溶液按如下进行制备和喷雾干燥。入口温度 的范围是约 $80^{\circ}\text{C}$ 至约 $160^{\circ}\text{C}$ 。出口温度最初被设定为 $65^{\circ}\text{C}$ 。在一个 实验中,所述出口温度升高至 $100^{\circ}\text{C}$ 以试图加快所述非结晶-结晶的转化,期望会降低 损失,所述损失在该材料的过渡玻璃态中是典型的。但是,升高出口温度并 没有引起产物总产率的任何可见的提高。所述转子流量计从约40mm变为约 50mm。进料速率通常为每分钟约5mL。喷雾干燥后,使用多种分析方法来 评估所得到的产物。

[0191] X射线粉末衍射(XRPD)显示,在所制备的4个不同批次的每一个批次中,阿司匹林 表现为结晶形式,且所述衍射图与起始材料的衍射图类似。此外,所述喷雾干燥产物所呈 现的热量图与输入材料的相同。

[0192] 在一些情况下,总产率的范围是约55%至约65%。不受特定理论的限制,应认为, 这可能与在喷雾干燥过程中结晶的发生有关,因为预期所述产物必 须经历玻璃状态,其通常将促进粘着并因此失去粘着至所述喷雾干燥器装置 自身墙壁的产物。

[0193] 所得喷雾干燥产物的熔融温度范围是约 $133^{\circ}\text{C}$ 至约 $137^{\circ}\text{C}$ ,其与所公布的 阿司匹林的熔点( $136^{\circ}\text{C}$ )良好地相当。吸湿性的测量显示,当将产物暴露于 95%相对湿度时,await变化范围是-.4%至约1.2%。这些结果表明,没有吸湿 性能的问题并且对于这一性质,喷雾干燥的阿司匹林以与未加工阿司匹林类 似的方式表现。

[0194] 粒度分布分析显示, $DV_{10}$ 的范围是约 $0.9\mu\text{m}$ 至约 $1.2\mu\text{m}$ , $DV_{50}$ 的范围是 约 $3\mu\text{m}$ 至约 $6\mu\text{m}$ ,且 $DV_{90}$ 的范围是约 $8\mu\text{m}$ 至约 $24\mu\text{m}$ 。发现,将阿司匹林的 进料浓度降低至2%w/w,可获得更小的平均粒度,其是在典型的吸入范围 内的。

[0195] HPLC分析显示阿司匹林纯度的范围是约92%至约98%,其主要“杂质”为水杨酸, 范围在约0.3%至约0.5%。剩余溶剂的范围是约90ppm至约150 ppm,远低于ICH Q3A准则所 定义的限度。

[0196] 所述原料或该原料的成分可使用任意合适的溶剂(例如有机溶剂、水性 溶剂或其混合物)进行制备。可采用的合适的有机溶剂包括但不限于醇例如,例如,乙醇、甲醇、丙 醇、异丙醇、丁醇及其他。其他有机溶剂包括但不限 于过氟化碳、二氯甲烷、氯仿、乙醚、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚和其他。可 采用的共溶剂包括水性溶剂和有机溶剂,例如,但不限于,上述有机溶剂。水性溶剂包括水溶液和缓冲溶液(例如磷酸盐缓冲液)。

[0197] 所述原料或该原料的成分可具有任意所需的pH、粘度或其他性质。如果 需要的

话,可将pH缓冲液加至所述溶剂或共溶剂中或加至所形成的混合物中。一般而言,所述混合物的pH范围是约3至约8。

#### [0198] 气流动力研磨

[0199] 也可通过气流动力研磨生产可吸入颗粒。参见,例如,Apex Process Technology或Jetpharma SA研发的技术。气流动力研磨是使用高度压缩的空气或其他气体,通常以涡动将腔室内的微粒彼此撞击的过程。气流动力研磨能够将固体的粒度减小到低微米至亚微米范围。研磨能量是由来自水平研磨空气喷嘴的气流产生的。由气流产生的在流化床上的颗粒被朝着研磨机中心加速,从而与移动较慢的颗粒碰撞。该气流以及其中携带的颗粒产生剧烈的湍流并且随着颗粒彼此间碰撞而被雾化。

[0200] 在一些实施方案中,气流动力研磨能够产生具有在所需可吸入范围内的 FPF的阿司匹林颗粒,用以在肺的最深处进行最大化沉积。在一些情况下,所述 $DV_{90}$ 小于约 $9\mu\text{m}$ ,在一些情况下,小于约 $5\mu\text{m}$ ,和在一些情况下,小于约 $3\mu\text{m}$ 。由气流动力研磨生成的颗粒可从干粉吸入器装置中高效且可预期地递送,且至少25%的所述颗粒具有将预期沉积在肺的肺泡腔内的尺寸。在一些情况下,至少50%的所述颗粒具有将预期沉积在肺的肺泡腔内的尺寸。在一些情况下,至少75%的所述颗粒具有将预期沉积在肺的肺泡腔内的尺寸。在一些情况下,至少90%的所述颗粒具有将预期沉积在肺的肺泡腔内的尺寸。

#### [0201] 湿法抛光

[0202] 湿法抛光是将获得小的粒度的技术(无论是自下而上的技术,例如受控的结晶或纳米结晶或自上而下技术,例如高剪切混合或高压均化)与合适的分离技术(例如喷雾干燥或用干燥方法过滤)结合的方法。参见,例如,由Hovione研发的技术。这些组合可用于调整粒度和形态以满足特定的药物递送需求。该方法以紧跨度和过程中采样控制粒度分布,并维持结晶状态(很少或没有非结晶含量)。

[0203] 湿法抛光技术可重复数次以达到约500纳米或更小的具体粒度。进行研究以调查是否湿法抛光可提供一种合适的方法来产生具有可吸入尺寸的阿司匹林颗粒且其可由干粉吸入器装置进行递送。最初,进行文献检查以确定在通过湿法抛光方法降低阿司匹林粒度中所用的最佳候选反溶剂。通过溶剂相对于阿司匹林最小溶解度的预计能力来评估它们。通过该检查,确定以下候选溶剂:水、苯、甲苯、己烷、正庚烷、二丁基醚和二异丙基醚。

[0204] 考虑到若干因素后,最终确定只有正庚烷和甲苯满足所有需求,并因此选择这些用于进一步评估。通过装入所需量的反溶剂、装入所需量的阿司匹林、并然后搅拌直至获得均一混悬液,用各种反溶剂制备5%w/w的阿司匹林混悬液。所述混悬液在室温进行定性评估并然后使用 $0.45\mu\text{m}$ 膜过滤,然后将其置于烘箱中并在 $60^\circ\text{C}$ 干燥直至所述溶剂被完全蒸发。通过对测试前后的膜称重对残留在膜上的残余物进行定量分析。通过这一分析,确定阿司匹林部分溶于甲苯中,并对正庚烷显示出憎恶性能。

[0205] 使用甲苯或正庚烷来制备阿司匹林浓度为5%w/w的混悬液。然后将各单独的混悬液使用Microfluidics Model M-110EH-30装置进行研磨操作。研磨在50巴的压力下使用 $200\mu\text{m}$ 的隔室进行20至70周期。输入温度的范围约 $80^\circ\text{C}$ 至约 $140^\circ\text{C}$ 。输出温度的范围为约 $65^\circ\text{C}$ 至约 $90^\circ\text{C}$ 。该过程的产率范围是约5%至约25%。

[0206] 所得产物的分析显示 $DV_{10}$ 的范围是约 $1.5\mu\text{m}$ 至约 $3.3\mu\text{m}$ 、 $DV_{50}$ 的范围是约 $3.3\mu\text{m}$ 至约 $6.7\mu\text{m}$ ,以及 $DV_{90}$ 的范围是约 $6.3\mu\text{m}$ 至约 $12.0\mu\text{m}$ 。最终产物的UPLC测试显示阿司匹林的组

合物的范围是90%至约98%，杂质范围是约 1.4%至约12%。主要杂质是水杨酸。还观察到，通过湿法抛光获得的所有产物比原料更吸湿，这表明当存在95%的相对湿度时，约有5%的水增益。

[0207] 此外，当测定阿司匹林的空气动力学表现时，通过湿法抛光处理的阿司匹林在两个不同的干粉递送装置中的表现不佳。当检测装有15mg或40mg 的装置时，显著量的材料(约25至30%)残留在该吸入装置本身中。总而言之，该结果表明，单独的湿法抛光显著影响阿司匹林的物理和化学性质，并因此被认为其并不是生产用于吸入的药物产物所希望的。湿法抛光可能仍然是用于其他目的微粉化阿司匹林的合适方法。

#### [0208] 受控结晶

[0209] 在一些情况下，使用被称为受控结晶的过程可能生产所需粒度的阿司匹林颗粒。本领域熟知的是，大多数化合物的结晶状态比非结晶状态热力学更稳定。因此，生产结晶形式的阿司匹林有望改善所述活性成分的稳定性。此外，生产结晶形式的阿司匹林也为修饰所述活性成分以优化各种生物化学性质(例如溶解性、溶出速率和pH溶解度分布(等等))从而改善药物代谢动力学性能提供了潜力。在一些情况下，连续的结晶步骤可用于改善活性成分的纯度并选择性地除去不希望的杂质。

[0210] 同样地，通过各种溶剂和反溶剂的适当选择，能够改变物理性质，例如晶体形状。众所周知，一些晶体形状难以在产品研发和制造阶段均进行处理。例如，针和鳞片广泛被认为是不太理想的颗粒形状。但是，可能利用晶体形状来引导最终产物为更合适的晶体形状。在一些情况下，使用非极性烃溶剂(例如己烷或庚烷)可能长出具有高长宽比的晶体。相反地，可使用极性溶剂(例如甲醇或乙醇)生产具有低长宽比的晶体。加入表面活性“杂质”也可用于抑制一些平面形式的晶体的生长。

[0211] 在通过加入合适的反溶剂来起始受控结晶之前，首先评估阿司匹林在许多溶剂中的溶解度。结果如下表2所示。

#### [0212] 表2-阿司匹林的溶解度

溶剂	T(°C)	g/ml	T(°C)	g/ml
EtOH	23	0.125	3	0.063
丙酮	23	0.200	3	0.143
MeOH	23	0.167	3	0.133
DMF	23	0.500	-	-
THF	23	0.500	3	0.250
PEG-200	23	0.077	-	-

[0214] 接下来，进行了多个小的结晶实验以评估乙酰水杨酸在不同系统中的状态。各实验由以下组成：将2gm阿司匹林溶于溶剂(T=20-25°C)，并然后将这个溶液加至反溶剂中(100体积的反溶剂，在约5°C)。将所得混悬液搅拌15 min并通过过滤收集固体材料，并然后干燥。表3总结了各实验的条件

#### [0215] 表3-结晶实验的总结

溶剂	(v/w)	T (°C)	反溶剂	(v/w)	T (°C)	晶体	产率
EtOH	8	20-25	H <sub>2</sub> O	100	4	是	51.5
EtOH	8	20-25	n-Hept	100	4	是	58.0
EtOH	8	20-25	甲苯	100	4	否	-
EtOH	8	20-25	H <sub>2</sub> O	100	4	是	53.0
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.05						
THF	2.5	20-25	H <sub>2</sub> O	100	4	是	53.5
THF	2.5	20-25	甲苯	100	4	是	45.5
THF	2.5	20-25	n-Hept	100	4	是	89.0
MeOH	6	20-25	H <sub>2</sub> O	100	4	是	64.5
MeOH	6	20-25	n-Hept	100	4	是	17.0
MeOH	6	20-25	甲苯	100	4	否	-
丙酮	7	20-25	H <sub>2</sub> O	100	3	是	43.0
丙酮	7	20-25	n-Hept	100	4	是	71.5
丙酮	7	20-25	甲苯	100	4	是	34.5

[0217] 赋形剂

[0218] 可将本文所述颗粒包封,例如,通过药物赋形剂,例如乳糖、糖或聚合物。

[0219] 此外,本文所述颗粒可与不同的药学上可接受的赋形剂混合和/或用不同的药学上可接受的赋形剂涂布。可包含赋形剂以改善活性药物的空气动力学表现、提高生物利用度、提高稳定性、调节pH、提供持续释放的特性、提供对刺激性药物的味道掩蔽和/或提高药物代谢动力学表现。在一个实施方案中,干粉包含一定量的赋形剂,其有效地提供对刺激性药物的味道掩蔽。对于用于吸入的合适制剂,为了到达呼吸系统所需的区域,不仅仅粒度是重要的,而且该制剂必须是患者可以接受的。在本发明所涉及研究的早期方面,发现纯阿司匹林对呼吸系统是相当刺激的并因此不太可能被用户所接受。因此,必须找到一种合适的赋形剂以掩盖阿司匹林的这一特性。

[0220] 对于干粉制剂,赋形剂还可提供一种载体功能,以减少活性药物成分的聚集,以及随着药物制剂被吸入改善制剂在气流中的悬浮。这种载体可包括物质,例如,但不限于,糖/糖醇(例如葡萄糖、蔗糖、乳糖和果糖)、淀粉或淀粉衍生物、寡糖(例如糊精、环糊精和它们的衍生物)、聚乙烯吡咯烷、海藻酸、甲基纤维素、硅酸、纤维素、纤维素衍生物、糖醇,例如甘露糖醇或山梨糖醇、碳酸钙、磷酸钙、乳糖、拉克替醇、葡聚糖结合剂、葡萄糖、麦芽糖糊精、糖类包括单糖、二糖、多糖;糖醇,例如阿拉伯糖、核糖、甘露糖、蔗糖、海藻糖(trehalose)、麦芽糖和葡聚糖。

[0221] 在一些情况下,可提供赋形剂以涂布所述活性药物成分,从而“掩蔽”它。当未经修饰的活性药物是刺激性的或在其他方面并不是接受者所喜欢的时,则掩蔽是特别有用的。例如,在一些情况下,已显示,用氢化油和表面活性剂组合涂布苦涩分子能有效地覆盖该活性成分中如果不覆盖的话令人厌恶的味道。例如,赋形剂,例如,DPPC和DSPC可以有效掩蔽苦味或令人厌恶味道的API的量使用。一种这样的赋形剂,其被发现作为当前用于降低吸入后阿司匹林的刺激的研究中的一部分,是两性离子磷脂,包括表面活性剂化合物。合适的磷脂赋形剂的实例包括,但不限于,磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、鞘磷脂或其他神经酰胺,以及含有磷脂的油,例如卵磷脂油。可使用磷脂的组合或磷脂与其他物质的混合物。在一个实施方案中,用作赋形剂的磷脂是大豆卵磷脂。在另

一实施方案中,所述磷脂对于肺是内源性的。所述赋形剂可有效地抑制吸入阿司匹林时所发生的咳嗽或支气管痉挛。

[0222] 可用于本发明组合物的磷脂的非限制性实例包括,二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱 (DSPC)、二月桂酰磷脂酰胆碱 (DLPC)、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱 (DMPC)、二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC)、二月桂酰磷脂酰甘油 (DLPG)、二肉豆蔻酰磷脂酰甘油 (DMPG)、二棕榈酰磷脂酰甘油 (DPPG)、二硬脂酰磷脂酰甘油 (DSPG)、二油酰基磷脂酰甘油 (DOPG)、二肉豆蔻酰磷脂酸 (DMPA)、二肉豆蔻酰磷脂酸 (DMPA)、二棕榈酰磷脂酸 (DPPA)、二棕榈酰磷脂酸 (DPPA)、二肉豆蔻酰磷脂酰乙醇胺 (DMPE)、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺 (DPPE)、二肉豆蔻酰磷脂酰丝氨酸 (DMPS)、二棕榈酰磷脂酰丝氨酸 (DPPS)、二棕榈酰鞘磷脂 (DPSP) 和二硬脂酰鞘磷脂 (DSSP)。

[0223] 在一个实施方案中,二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱 (DSPC) 或其混合物用作赋形剂。例如,DPPC和DSPC是肺表面活性剂的天然成分。肺表面活性剂是由II型肺泡细胞产生的表面活性脂蛋白复合物。组成表面活性剂的蛋白和脂质具有亲水性区域和疏水性区域。通过用在水中的亲水性首基和朝向空隙的疏水性尾部而吸附到肺泡的空气-水界面,表面活性剂能有效地降低表面张力至接近零的水平,并用比在其他情况下所需更小的力使肺膨胀。因此,肺表面活性剂,通过降低表面张力,使得肺更容易地膨胀,从而减少膨胀肺所需要的努力。

[0224] 赋形剂(例如,磷脂)可用于掩蔽味道、掩蔽刺激和/或提高本发明颗粒的空气动力学表现。所述赋形剂可为如上所述的任意物质。所述赋形剂(例如,磷脂)可以颗粒的约0%至约99%(w/w)、约0.01%至约80%(w/w)、约0.05%至约70%(w/w)、约0.1%至约60%(w/w)、约0.1%至约50%(w/w)、约0.1%至约40%(w/w)、约0.1%至约30%(w/w)、约0.1%至约20%(w/w)、约0.1%至约10%(w/w)、约0.05%至约8%(w/w)、约0.1%至约6%(w/w)、约5%至约10%(w/w)、约3%至约8%(w/w)、约2%至约6%(w/w)、约0.1%至约5%(w/w)、约0.1%至约4%(w/w)、约0.1%至约3%(w/w)、约0.1%至约2%(w/w)、约0.1%至约1%(w/w)、约1%至约6%(w/w)、约1%至约5%(w/w)、约1%至约4%(w/w)或约1%至约3%(w/w)范围的水平存在。在一些实施方案中,一种或多种赋形剂(例如,一种或多种磷脂)以颗粒的约0.1%至约10%(w/w)、约1%至约5%(w/w)、约0.1%、约5%(w/w)、约3%或约10%(w/w)范围的水平存在。

[0225] 单用阿司匹林可能过于刺激且当吸入时引起窒息响应(例如,咳嗽、支气管痉挛)。在一个实施方案中,在用表面活性剂涂布阿司匹林后,当通过吸入(经口或经鼻)给药时,所修饰的制剂耐受性良好(即,不引起窒息响应)。还令人惊讶地观察到,经鼻递送涂布有表面活性剂的阿司匹林能够在给药数秒内缓解头痛和鼻塞的症状。例如,头痛和鼻塞的症状可在约10秒、约15秒、约20秒、约30秒或在约45秒内得以缓解。对于发明人的知识而言,这是首次证明当以这个方式递送包含阿司匹林和磷脂的制剂时,可提供对头痛和/或鼻塞的快速缓解。

[0226] 此外,在一些实施方案中,所述表面活性剂可与一种或多种额外的赋形剂组合提供,所述额外的赋形剂包括吸收剂、酸化剂、碱化剂、缓冲剂、抗微生物剂、抗氧化剂、粘合剂、增溶剂、溶剂、粘度调节剂、湿润剂及其组合。在一些实施方案中,所述制剂包括一定量的盐,其有效地使得所溶解的制剂与肺等渗。

[0227] 可吸入干颗粒和干粉可被制造,然后分离,例如,通过过滤或由旋风分离器离心,以提供具有预选粒度分布的颗粒样品。例如,在样品中大于约30%、大于约40%、大于约50%、大于约60%、大于约70%、大于约80%或大于约90%的可吸入干颗粒可具有在所选范围内的直径。一定比例的可吸入干颗粒所落入的选定范围可为,例如,本文所述任意尺寸范围,例如约0.1至约3 $\mu\text{m}$  VMGD。

[0228] 可吸入干颗粒的直径,例如,它们的VMGD,可使用电区感测仪(electrical zone sensing instrument)例如Multisizer IIe,(Coulter Electronic,Luton,Beds,England)或激光衍射仪,例如HELOS系统(Sympatec,Princeton,NJ)进行测量。其他用于测量颗粒几何直径的仪器是本领域熟知的。在样品中可吸入干颗粒的直径将根据各种因素(例如颗粒组成和合成方法)而变化。可选择样品中可吸入干颗粒的粒度分布以使其最佳沉积在呼吸系统中的目标位点

[0229] 实验地,空气动力学直径可使用飞行时间(TOF)测量进行确定。例如,可使用仪器例如Model 3225Aerosizer DSP粒度分析仪(Amherst Process Instrument,Inc.,Amherst,MA)来测量空气动力学直径。所述Aerosizer测量的是单个可吸入干颗粒穿过两个固定激光束所需的时间。

[0230] 空气动力学直径也可直接使用常规的重力沉降方法进行实验测定,其中测定可吸入干颗粒样品沉降一定距离所需的时间。用于测量空气动力学质量中位数直径的间接方法包括Andersen级联冲击器(ACI)和多级液体撞击采样器(Multi-Stage Liquid Impinger,MSLI)方法。另一测量空气动力学直径的方法是用新一代撞击器(NGI)。所述NGI以与ACI类似的惯性撞击原理运行。所述NGI由七个阶段组成且可在30、60和100LPM的流速校正。与ACI相反,在ACI中撞击阶段堆叠,而NGI阶段全部都在一个平面上。收集杯用于收集NGI各阶段以下的颗粒。美国专利No.8,614,255。用于颗粒空气动力学直径的测量方法和仪器是本领域熟知的。

[0231] 振实密度是用于表征颗粒的包封质量密度的量度。统计学上的各向同性形状的颗粒的包封质量密度用以下定义:颗粒的质量除以其可被包封的最小球体包封体积。可促成低的振实密度的特征包括不规则的表面构造和多孔结构。振实密度可使用本领域技术人员已知的仪器进行测量,例如双平台微处理器控制的振实密度测试仪(Vankel,NC)、GeoPyc™仪(Micrometrics Instrument Corp.,Norcross,GA)或SOTAX振实密度测试器型号TD2(SOTAX Corp.,Horsham,PA)。振实密度可使用USP堆密度和振实密度的方法(USP Bulk Density and Tapped Density,United States Pharmacopia convention, Rockville, MD,10th Supplement,4950-4951,1999)进行测量。

[0232] 细颗粒分数(FPF)可用作一种表征分散粉末的气雾剂性能的方式。细颗粒分数描述了空中传播的可吸入干颗粒的粒度分布。使用Cascade撞击器的重量分析法是一种测量空中传播的可吸入干颗粒的粒度分布或细颗粒分数的方法。所述Andersen级联冲击器(ACI)是一个8级撞击器,其可基于空气动力学尺寸将气雾剂分成9个不同的部分。每个阶段的尺寸截止值取决于ACI运行时的流速。所述ACI由多个阶段组成,其包括一系列的喷嘴(即,喷射板)和撞击表面(即,撞击盘)。在各阶段,气雾剂流穿过喷嘴并撞击到其表面。在该气雾剂流中的具有足够大惯性的可吸入干颗粒将撞击到板上。没有足够惯性撞击到板上的较小的可吸入干颗粒将保留在该气雾剂流中并被携带到下一阶段。ACI的各个连续阶

段在该喷嘴中具有较高的气雾剂速度,使得较小的可吸入干颗粒可在各个连续阶段被收集。

[0233] 如果需要的话,还可使用二级沉淀的ACI (two-stage collapsed ACI) 来测量细颗粒分数。所述二级沉淀的ACI仅由8级ACI的顶部两级组成且用于收集两个独立的粉末部分。具体地,校准二级沉淀的ACI,使得在1级收集的粉末部分由空气动力学直径小于 $5.6\mu\text{m}$ 且大于 $3.4\mu\text{m}$ 的可吸入干颗粒组成。因此,通过1级并沉降在收集过滤器上的粉末部分由空气动力学直径小于 $3.4\mu\text{m}$ 的可吸入干颗粒组成。在这种校准时的气流大约是 $60\text{L}/\text{min}$ 。通过本文所述的方法生产的制剂可以以约 $20\text{L}/\text{min}$ 至约 $60\text{L}/\text{min}$ 范围的流速进行有效递送。

[0234] 已经证明,所述FPF ( $<5.6$ ) 与能够进入患者肺的粉末分数相关联,同时已经证明,所述FPF ( $<3.4$ ) 与到达患者肺深处的粉末分数相关联。这些相关性提供了可用于颗粒优化的定量指标。

[0235] ACI可用于接近该释放剂量,其在本文中被称为重力回收剂量和分析回收剂量。“重力回收剂量”被定义为在ACI的所有级过滤器上称重的粉末与额定剂量的比率。“分析回收剂量”被定义为从ACI的所有级、所有级过滤器、进气孔(induction port)洗涤回收的粉末与额定剂量的比率。所述FPF<sub>TD</sub> ( $<5.0$ ) 是在ACI上沉降低于 $5.0\mu\text{m}$ 的粉末的插值量(interpolated amount)与额定剂量的比率。所述FPF<sub>RD</sub> ( $<5.0$ ) 是在ACI上沉降低于 $5.0\mu\text{m}$ 的粉末的插值量与重力回收剂量或分析回收剂量的比率。

[0236] 另一接近释放剂量的方式是确定在致动干粉吸入器(DPI)后有多少粉末离开其容器,例如胶囊或泡罩。这个把离开该胶囊的百分比考虑进去,但不考虑沉降在该DPI上的所有粉末。所述释放剂量是吸入器致动之前含该剂量的胶囊的重量与吸入器致动之后胶囊的比率的比率。这个量度也可被称为胶囊发射的粉末质量(CEPM)。

[0237] 多级液体撞击采样器(MSLI)是可用于测量粒度分布或细颗粒分数的另一装置。多级液体撞击采样器以与ACI相同的原理运行,但是代替了8级,MSLI有5级。此外,各MSLI级由乙醇润湿的玻璃容器而不是实心板组成。所述润湿级用于防止颗粒反弹和二次夹带,所述颗粒反弹和二次夹带可当使用ACI时发生。美国专利No.8,614,255。

[0238] 该主题技术还涉及使用本文所述的任意方法生产的可吸入干粉或可吸入干颗粒。

[0239] 该主题技术的可吸入干颗粒还可通过盐或可吸入干颗粒所含的赋形剂的化学稳定性进行表征。组成性盐的化学稳定性可影响可吸入颗粒的重要特性,包括贮存期限、适当的储存条件、可接受的给药环境、生物相容性以及盐的有效性。化学稳定性可使用本领域熟知的技术进行评估。可用于评估化学稳定性的技术的一个实例是反相高效液相色谱(RP-HPLC)。该主题技术的可吸入干颗粒包括盐,所述盐通常在很长一段时间是稳定的。

[0240] 如果需要的话,本文所述可吸入干颗粒和干粉可被进一步加工以提高稳定性。药物干粉的一个重要特性是它们在不同温度和湿度条件下是否稳定。不稳定的粉末会从环境中吸收水分并结块,从而改变了该粉末的粒度分布。

[0241] 赋形剂,例如麦芽糖糊精,可用于创造出更稳定的颗粒和粉末。所述麦芽糖糊精可充当非晶型相稳定剂并抑制成分从非结晶转变成结晶状态。或者,可实施后处理步骤,其以可控的方式(例如,在袋滤室上在升高的湿度下)通过结晶过程帮助颗粒,如果所得粉末在结晶过程中形成结块,则可进行进一步处理以恢复其分散性,例如将所述颗粒通过旋



风分离器以分裂该结块。另一可能的方法是优化工艺条件,其使得制造结晶程度更高并因此更稳定的颗粒。另一方法是使用不同的赋形剂或不同水平的当前赋形剂来尝试制造更稳定的盐形式。

[0242] 本文所述的可吸入干颗粒和干粉适于吸入疗法。所述可吸入干颗粒可根据适当的材料、表面粗糙度、直径和振实密度进行制造,用于局部递送至呼吸系统的选定区域,例如肺深部或上呼吸道或中央呼吸道。例如,可使用较高密度或较大的可吸入干颗粒进行上呼吸道递送,或者可以在一次给药中将样品中不同粒度的可吸入干颗粒的混合物(由相同或不同的制剂提供)给药至肺的不同靶区域。

[0243] 为了将粉末的分散与不同吸入流速、体积和来自吸尘器的不同阻力之间建立联系,可计算进行吸入操作所需的能量。吸入能量可通过等式 $E=R^2Q^2V$ 进行计算,其中E是以焦耳为单位的吸入能量,R是以 $\text{kPa}^{1/2}/\text{LPM}$ 为单位的吸入器阻力,Q是以 $\text{L}/\text{min}$ 为单位的稳定流速和V是以L为单位的所吸入的空气体积。

[0244] 预期健康成年人群体能够实现范围在2.9至22焦耳的吸入能量,其使用Clarke等人测定的最大吸气流速(PIFR)值(*Journal of Aerosol Med*,6(2),p.99-110,1993),流速Q来自两个吸入器阻力0.02和0.055 $\text{kPa}^{1/2}/\text{LPM}$ ,吸入体积为2L,基于干粉吸入器的FDA指导文件和Tiddens等人的工作(*Journal of Aerosol Med*,19,(4),p.456-465,2006),Tiddens等人发现成年人通过不同的DPI所吸入的体积平均为2.2L。

[0245] 干粉颗粒也可使用锥喷射模式的电流体动力雾化进行制备,正如Li等人,*Chemical Engineering Science* 61(2006)3091-3097所述。例如,流过针的阿司匹林溶液可置于电场以产生液滴。据说该方法产生近似单分散分布的液滴残留,从而形成阿司匹林颗粒晶体。

#### [0246] 7. 治疗方法

[0247] 在其他方面,该主题技术是用于治疗(包括预防性治疗或降低风险)心血管疾病(例如血栓形成)的方法,其包括向有此需要的受试者的呼吸道给药有效量的如上所述的可吸入干颗粒或干粉。

[0248] 心血管疾病包括,例如,动脉粥样硬化、冠状动脉疾病(CAD)、心绞痛(俗称“绞痛”)、血栓形成、缺血性心脏病、冠状动脉功能不全、外周血管病、心肌梗塞、脑血管疾病(例如中风)、短暂性脑缺血发作、小动脉硬化、小血管疾病、高胆固醇、间歇性跛行或高血压。

[0249] 可使用任意合适的方法将可吸入干颗粒和干粉给药至有此需要的受试者的呼吸道,所述方法例如滴注技术,和/或吸入装置,例如干粉吸入器(DPI)或计量吸入器(MDI)。许多DPI是可用的,例如,美国专利No.4,995,385和4,069,819中所公开的吸入器,Spinhaler<sup>®</sup>(Fisons,Loughborough,U.K.)、Rotahalers<sup>®</sup>、Diskhaler<sup>®</sup>和Diskus<sup>®</sup>(GlaxoSmithKline,Research Triangle Technology Park,North Carolina)、FlowCaps<sup>®</sup>、TwinCaps<sup>®</sup>、XCaps(Hovione,Loures,Portugal)、Inhalators<sup>®</sup>(Boehringer-Ingelheim,Germany)、Aerolizer<sup>®</sup>(Novartis,Switzerland)和其他本领域技术人员已知的。

[0250] 一般而言,吸入装置(例如,DPI)能够以单一吸入递送最大量的干粉或干颗粒,其与泡罩、胶囊(例如尺寸000、00、0E、0、1、2、3和4,其对应的体积容量为1.37ml、950 $\mu\text{l}$ 、770 $\mu\text{l}$

1、680 $\mu$ m、480 $\mu$ m、360 $\mu$ m、270 $\mu$ m和200 $\mu$ m) 或在该吸入器中含有所述干颗粒或干粉的其他装置的容量有关。因此,递送 所需剂量或有效量可能需要两次或更多次吸入。优选地,给药至有此需要的 受试者的各剂量含有有效量的可吸入干颗粒或干粉且使用不超过约6次吸入进行给药。优选地,给药至有此需要的受试者的各剂量含有有效量的可吸入 干颗粒或干粉和使用不超过约4次吸入进行给药。例如,各剂量的可吸入干 颗粒或干粉可以单次吸入或2、3、4、5或6次吸入进行给药。所述可吸入干 颗粒和干粉优选地使用呼吸活化的DPI以单次、呼吸活化步骤进行给药。当 使用这个类型的装置时,受试者的吸入能量不仅分散所述可吸入干颗粒而且 将它们拉至呼吸道。

[0251] 多次吸入间隔的时间可为约15秒、约30秒、约45秒、约1分钟、约2分钟、约3分钟、约4分钟、约5分钟、约15秒至5分钟、约30秒至4分钟或约15秒至4 分钟。多次吸入间隔的时间可至多约15秒、至多约30秒、至多约45秒、至多 约1分钟、至多约2分钟、至多约3分钟、至多约4分钟、至多约5分钟、至多 约15秒至5分钟、至多约30秒至4分钟或至多约15秒至4分钟。

[0252] 根据需要,所述可吸入干颗粒或干粉可通过吸入递送至呼吸道内的所需 区域。公知的是,MMAD为约1 $\mu$ m至约3 $\mu$ m的颗粒可被有效地递送至深肺 区域,例如肺泡腔。较大的空气动力学直径,例如,约3 $\mu$ m至约5 $\mu$ m可被递 送至中央呼吸道和上呼吸道。

[0253] 对于干粉吸入器,口腔沉积主要通过惯性撞击且通过气雾剂的斯托克数 表征(DeHaan等人,Journal of Aerosol Science,35(3),309-331,2003)。对于 等效的吸入器几何形状、呼吸模式和口腔几何形状而言,斯托克数并因此口 腔沉积主要由所吸入的粉末的空气动力学尺寸所影响。因此,有助于粉末的 口腔沉积的因素包括单个颗粒的粒度分布和所述粉末的分散性。如果单个颗 粒的MMAD过大,例如大于5 $\mu$ m,那么沉积在口腔中的粉末的百分比增加。同样地,如果粉末具有差的分散性,那么表示所述颗粒将作为结块离开所述 干粉吸入器并进入口腔。结块的粉末将在空气动力学上表现得如同结块那么 大的单个颗粒那样,因此即使所述单个颗粒小(例如,MMAD约5 $\mu$ m或更小), 但所吸入粉末的粒度分布可能具有大于约5 $\mu$ m的MMAD,从而提高口腔沉 积。

[0254] 因此,希望得到粉末,其中颗粒小(例如,MMAD为5 $\mu$ m或更小,例如 约1 $\mu$ m至5 $\mu$ m)且可高度分散(例如1/4巴,或者可选择地,0.5/4巴,为2.0和 优选小于1.5)。更优选地,所述可吸入干粉包含MMAD为1至4 $\mu$ m、1至3 $\mu$ m、 约3 $\mu$ m、约2.9 $\mu$ m、约2.8 $\mu$ m、约2.7 $\mu$ m、约2.6 $\mu$ m、约 2.5 $\mu$ m、约2.4 $\mu$ m、 约2.3 $\mu$ m、约2.2 $\mu$ m、约2.1 $\mu$ m或约2.0 $\mu$ m的可吸入干颗粒,且具有小于1.4 或小于1.3,且更优选小于1.2的1/4巴。

[0255] 在1巴使用HELOS系统测量的该颗粒的绝对几何直径不是关键性的,只 要该颗粒的包封密度足以使所述MMAD在上文所列范围中的一个之中,其中 MMAD是包封密度的平方根的VMGD倍(MMAD=VMGD\*sqrt(包封密度))。如果希望使用固定体积计量容器递送高单位剂量的盐,那么,需要具有更高 包封密度的颗粒。高包封密度允许在固定体积计量容器中含有更多质量的粉 末。优选的包封密度大于0.1g/cm<sup>3</sup>、大于0.25g/cm<sup>3</sup>、大于0.4g/cm<sup>3</sup>、大于 0.5 g/cm<sup>3</sup>和大于0.6g/cm<sup>3</sup>。

[0256] 该主题技术的可吸入干粉和颗粒可用于适于通过呼吸系统进行药物递 送的组合物中。例如,这种组合物可包括该主题技术的可吸入干颗粒和一种 或多种其他的干颗粒或粉末(例如含有另一活性剂的干颗粒或粉末,或由一 种或多种药学上可接受的赋形剂或基

本上由一种或多种药学上可接受的赋形剂组成的干颗粒或粉末)的掺合物。

[0257] 适用于该主题技术的方法中的可吸入干粉和干颗粒可穿过上呼吸道(即,口咽和喉)、下呼吸道,其包括气管,然后分岔成支气管和细支气管,并穿过末端细支气管,其继而分成呼吸细支气管,然后到达最终的呼吸区域(肺泡或肺部深处)。在该主题技术的一个实施方案中,大部分可吸入干粉或颗粒物质沉积在肺部深处。在该主题技术的另一实施方案中,递送主要是到中央气道。在另一实施方案中,递送是到上呼吸道。

[0258] 该主题技术的可吸入干颗粒或干粉可通过吸入在呼吸循环的不同部分(例如,在呼吸之间的层流)中进行递送。高分散性的该主题技术的干粉和干颗粒的一个优点是能够靶向沉积在呼吸道中。例如,雾化溶液的呼吸受控递送是在液体气雾剂递送中的最新进展(Dalby等人在Inhalation Aerosols,由Hickey编辑,2007,第437页中)。在这种情况下,雾化的液滴仅在呼吸周期的特定部分释放。对于肺部深处的递送,液滴在吸入循环开始时被释放,而对于中央呼吸道沉积,它们在吸入中较迟释放。

[0259] 该主题技术的干粉为实现以下目标提供了优势:在呼吸循环中药物递送的定时以及在人肺中的定位。因为该主题技术的可吸入干粉可迅速分散,例如在典型的吸入过程的一部分内,因此所述粉末散布的定时可被控制以在吸入中的特定时间递送气雾剂。

[0260] 对于高分散性的粉末,气雾剂的全部剂量可在吸入开始阶段被分散。当患者的吸入流速逐渐上升至峰值吸入流速时,高度分散的粉末将在逐渐上升开始时便已经开始分散,并在吸入的第一部分中完成剂量的分散。由于在吸入开始时所吸入的空气将最深地流通进入肺中,因此将大多数气雾剂分散至该吸入的第一部分中对于肺部深处沉积而言是优选的。同样地,对于中央沉积,将该气雾剂以高浓度分散至流通至中央呼吸道的空气中,这可通过以下方法来实现:将剂量快速分散至该吸入的中间至末端附近。其可通过多种机械和其他方式实现,例如通过时间、压力或流速操作的开关,所述开关仅在满足开关条件后,将患者所吸入的空气转向至待分散粉末。

[0261] 气雾剂剂量、制剂和递送系统可根据具体治疗应用进行选择,如在以下文献中所述,例如,Gonda,I.“Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract,”在Therapeutic Drug Carrier Systems中的Critical Reviews中,6:273-313(1990);和Moren,“Aerosol Dosage Forms and Formulations,”在Medicine,Principles,Diagnosis and Therapy中的Aerosols中,Moren等人编辑,Esevier,Amsterdam(1985)。

[0262] 提供所需治疗效果的剂量之间的合适间隔可根据病症的严重性、受试者的整体健康以及受试者对可吸入干颗粒和干粉的耐受以及其他方面的考虑来确定。基于这些和其他考虑,临床医生可确定剂量间的适当的间隔。一般而言,根据需要,可吸入干颗粒和干粉每日给药一次、两次或三次。

[0263] 在一些实施方案中,递送至呼吸道(例如,肺、呼吸道)的NSAID的量约为0.001mg/kg体重/剂量至约2mg/kg体重/剂量、约0.002mg/kg体重/剂量至约2mg/kg体重/剂量、约0.005mg/kg体重/剂量至约2mg/kg体重/剂量、约0.01mg/kg体重/剂量至约2mg/kg体重/剂量、约0.02mg/kg体重/剂量至约2mg/kg体重/剂量、约0.05mg/kg体重/剂量至约2mg/kg体重/剂量、约0.075mg/kg体重/剂量至约2mg/kg体重/剂量、约0.1mg/kg体重/剂量至约2mg/kg体重/剂量、约0.2mg/kg体重/剂量至约2mg/kg体重/剂量、约0.5mg/kg体重/剂量至约2

mg/kg体重/剂量或约0.75mg/kg体重/剂量至约2mg/kg体重/剂量。

[0264] 在一些实施方案中,至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约99%所给药的乙酰水杨酸在给药后约60分钟内或给药后约40分钟内或给药后约30分钟内或给药后约20分钟内或给药后约15分钟内或给药后约5分钟内到达受试者的体循环。

[0265] 在一些实施方案中,本文所述的方法和递送装置可以与通过口服给药约30mg乙酰水杨酸所递送的那些基本相同或更高的水平递送乙酰水杨酸和乙酰水杨酸的药理学活性代谢副产物至体循环。

[0266] 在一些实施方案中,本文所述的方法和递送装置可以与通过口服给药约40mg乙酰水杨酸所递送的那些基本相同或更高的水平递送乙酰水杨酸和乙酰水杨酸的药理学活性代谢副产物至体循环。

[0267] 在一些实施方案中,本文所述的方法和递送装置可以与通过口服给药约50mg乙酰水杨酸所递送的那些基本相同或更高的水平递送乙酰水杨酸和乙酰水杨酸的药理学活性代谢副产物至体循环。

[0268] 在一些实施方案中,本文所述的方法和递送装置可以与通过口服给药约80mg乙酰水杨酸所递送的那些基本相同或更高的水平递送乙酰水杨酸和乙酰水杨酸的药理学活性代谢副产物至体循环。

[0269] 在一些实施方案中,本文所述的方法和递送装置可以与通过口服给药约160mg乙酰水杨酸所递送的那些基本相同或更高的水平递送乙酰水杨酸和乙酰水杨酸的药理学活性代谢副产物至体循环。

[0270] 为了达到与通过口服给药约30mg、约40mg、约50mg、约80mg或约160mg乙酰水杨酸所递送的那些基本相同或更高的水平(或患者群体的平均水平),所给药的乙酰水杨酸的剂量可通过常规方法进行确定。剂量、给药技术和时间表是本领域已知的且在本领域临床医生的能力范围内。例如,受试者中的乙酰水杨酸或其代谢物的血清水平(或受试者群体中的平均血清水平)可通过常规药物代谢动力学或药效学研究确定。

[0271] 在一些实施方案中,本文所述的方法和递送装置可将乙酰水杨酸递送至体循环,使得乙酰水杨酸的循环血浆水平在给药后约60分钟内或给药后约40分钟内或给药后约30分钟内或给药后约20分钟内或给药后约15分钟内或给药后约5分钟内为至少约1 $\mu$ g/mL、至少约2 $\mu$ g/mL、至少约3 $\mu$ g/mL、至少约4 $\mu$ g/mL、至少约5 $\mu$ g/mL或至少约6 $\mu$ g/mL。

[0272] 在一些实施方案中,本文所述的方法和递送装置可将乙酰水杨酸递送至体循环,使得水杨酸盐/酯的循环血浆水平在给药后约60分钟内或给药后约40分钟内或给药后约30分钟内或给药后约20分钟内或给药后约15分钟内或给药后约5分钟内为约8 $\mu$ g/mL、约9 $\mu$ g/mL、约10 $\mu$ g/mL、约11 $\mu$ g/mL、约12 $\mu$ g/mL、约15 $\mu$ g/mL。

[0273] 如果需要的话或如果指明,则本文所述可吸入干颗粒和干粉可与一种或多种其他治疗剂一起给药。所述其他治疗剂可通过任意合适的途径进行给药,例如口服、胃肠外(例如,静脉内、动脉内、肌内或皮下注射)、局部、吸入(例如,支气管内、鼻内或口腔吸入、鼻内滴剂)、经直肠、经阴道等等。所述可吸入干颗粒和干粉可在给药所述其他治疗剂之前、基本上同时或之后进行给药。优选地,给药所述可吸入干颗粒和干粉和其他治疗剂以便提供它们药理学活性的大量重叠。

[0274] 用于实施本发明的具体方面的以下实施例仅提供说明的目的,且不在以任何方式限制本发明的范围。

[0275] 实施例1:用于吸入的阿司匹林颗粒的研发

[0276] 本研究旨在开发用于肺部深处组织递送的粒度小于 $2.0\mu\text{m}$ 的磷脂涂布 的阿司匹林颗粒。实施这个研发工作是为了实现以下目标粒度: $Dv50$ 为 $0.5\text{ nm}$ 至 $2.0\mu\text{m}$ ; $Dv90$ 为 $1.5$ 至 $2.0\mu\text{m}$ 。

[0277] 选择气流动力研磨作为微粉化阿司匹林颗粒以实现目标粒度的方法。气 流动力研磨操作已经被成功复制,所生产的两批的 $Dv50$ 为 $0.4\mu\text{m}$ 以及 $Dv90$  为 $1.3\mu\text{m}$ 和 $1.6\mu\text{m}$ 。然后将微粉化的颗粒使用DSPC (1,2-二硬脂酰-(sn)-甘油-3- 磷酸胆碱)或大豆卵磷脂进行喷雾干燥以降低颗粒凝聚和吸入时的刺激。对 于DSPC/阿司匹林而言,得到79%的产率,而对于大豆卵磷脂/阿司匹林而言, 得到54%的产率。

[0278] 在各步骤中进行粒度分析。喷雾干燥的DSPC/阿司匹林颗粒的范围是 $1.8$  至 $3.6\mu\text{m}$ 而卵磷脂/ASA颗粒的范围是 $1.7$ 至 $3.3\mu\text{m}$ 。

[0279] DSC研究显示,在用DSPC喷雾干燥前后,阿司匹林的晶体结构没有变 化。TGA显示,在喷雾干燥前的颗粒和喷雾干燥后的颗粒中均有 $0.6\%$ 的水分 含量,这表示喷雾干燥后不存在任何残留的溶剂。

[0280] 制剂研发

[0281] 1.乙酰水杨酸

[0282] 在所有实验中使用获自Rhodia Inc的阿司匹林3040US。将颗粒分散在  $0.1\%w/w$ 多库酯钠的水溶液中并在光学显微镜下观察以确定粒度。虽然所观 察到的颗粒“变圆”指 示在水性分散剂中的部分溶解,但是仍观察范围在 $66$  至 $280\mu\text{m}$ 的颗粒以确定分析证明中的 数据。

[0283] 2.粒度分析

[0284] 使用激光衍射和光学显微镜进行粒度分析。

[0285] 2.1.激光衍射

[0286] 使用具有级分室(fraction cell)的Horiba LA-950V2进行激光衍射研究,其 使用以下参数:分散介质:溶于正己烷的 $0.05\%w/w$ 大豆卵磷脂;介质折射 率: $1.334$ ;ASA颗粒 的折射率: $1.5623$ ;i-值: $0.01$ 。所述i-值是假设的分量,其用于激光衍射算法以计算被颗 粒所吸收的光。制备在相同介质中的颗粒的 储备分散液并将其滴加至含有磁性搅拌棒的 级分室中,直至强度计显示红色 激光介于 $80\%$ 至 $90\%$ ,而蓝色激光介于 $70\%$ 至 $90\%$ 。一旦 稳定,测量体积平 均直径 $Dv10$ 、 $Dv50$ 和 $Dv90$ 。用于未经涂布的颗粒所研发的这个激光衍射 方 法不用于喷雾干燥的磷脂/阿司匹林颗粒,因为它们在所选定的介质中无法充 分地分 散。

[0287] 2.2光学显微镜

[0288] 通过将微粉化前-和微粉化后-的未涂布颗粒分散在 $0.1\%w/w$ 多库酯钠在 纯化的 水USP中的溶液中并使用数字成像光学显微镜(Olympus BX51,具有 Clemex ST-2000控制 器),以 $400$ 倍或 $1000$ 倍的放大率拍摄其显微照片。由于 喷雾干燥的磷脂/阿司匹林颗粒被 发现无法充分地分散在所选定的介质中,因 此在将干燥状态的它们铺展在载玻片上之后 拍摄显微照片。

[0289] 3.使用Sturtevant Qualification研磨机进行气流动力研磨试验

[0290] 使用具有液体流动测量器(venturi)#1的Sturtevant Qualification研磨机进行初始工作,其使用氮气作为载气。材料通过振动进料器以控制的速率以及在预定的进料和研磨压力下进行供给。研究了研磨压力、进料速率以及二次经过(second pass)对粒度减小的影响且其条件在表4中进行报道。

[0291] 表4:使用Sturtevant Qualification研磨机进行气流动力研磨试验

制剂	3694	3695	3701	3702
研磨运行	经过#1	经过#1	经过#1	制剂3695的经过#2
[0292] P <sub>1</sub> 进料 (巴)	7	7	7	7
P <sub>2</sub> 研磨 (巴)	3.5	5	3.5	5
F 流速 (g/hr)	17	17	54	7

[0293] 3.1研磨压力的影响

[0294] 比较制剂3694和3695以研究研磨压力对PSD(粒度分布)的影响。所得的激光衍射和显微镜检查结果如表5所示。发现显微镜检查和激光衍射数据关联性极好。当研磨压力从3.5上升至5巴时,如所预期,观察到粒度的可测量降低。

[0295] 表5:研磨压力对阿司匹林粒度的影响

制剂	平均值 (%RSD)/n=3	
	3694	3695
[0296] Dv10 (μm)	1.9 (1.0)	1.2 (2.2)
Dv50 (μm)	3.3 (1.8)	2.4 (1.9)
Dv90 (μm)	5.9 (2.8)	4.9 (2.6)
显微镜检查 (μm)	1.7-5.1	2.0-3.5

[0297] 3.2进料速率的影响

[0298] 使用显微镜检查来比较制剂3694和3701,以研究材料进料速率对粒度的影响(表6)。显然,随着流速从17g/hr升高至54g/hr,获得显著更大的颗粒。这可能是由于新材料进入到研磨室并将颗粒在充分研磨之前推出到收集袋。

[0299] 表6:进料速率对粒度的影响

制剂	3694	3701
[0300] 显微镜检查 (μm)	1.7-5.1	5.2-42.1

[0301] 3.3二次研磨经过的影响

[0302] 为了实现Dv50为1.5μm且Dv90为2μm的目标粒度,将制剂3695通过研磨机进行二次经过。使用激光衍射和显微镜检查进行粒度分析(表7)。通过二次经过气流动力研磨机

实现显著的粒度降低,所述气流动力研磨机使得阿司匹林颗粒进行一阶尺寸降低,且所获得的最终粒度取决于所用的最初粒度。

[0303] 表7:二次研磨经过对粒度的影响

	制剂	3695	3702
[0304]	显微镜检查 ( $\mu\text{m}$ )	2.0-3.5	0.8-2.4

[0305] 4.使用Sturtevant Sanitary Design研磨机的气流动力研磨

[0306] 为了实现具有更好控制的更高进料速率以及为了增加批量尺寸,根据表 8所列的参数使用更大的2"sanitary design研磨机。同样通过二次经过处理材料,以降低粒度至目标粒度。将制剂3727和3734分别与使用Qualification研磨机处理的3705和3725进行比较,以研究在PSD上的重现性。抗静电装置对于进料粉末进行二次经过而言是必要的,其为了最小化在一次经过中所产生的静电的影响。

[0307] 表8:使用Sturtevant Sanitary Design研磨机的气流动力研磨

所用研磨机	Q-研磨机		2"研磨机	
制剂	3705	3725	3727	3734
研磨运行	经过#1	经过#2 (制剂3705)	经过#1	经过#2 (制剂3727)
[0308] P_液体流动测量器(巴)	4.1	2.8	4.1	2.9
P_研磨(巴)	2.8	2.1	2.8	2.1
F_流速(g/hr)	132	78	142	59
批量尺寸(g)	80	50	200	120

[0309] 在所有情况下获得具有高静电荷的聚集颗粒。

[0310] 4.1粒度分析

[0311] 使用激光衍射和显微镜检查进行上述制剂的粒度分析(表9、图3和图4)。在两个研磨机尺寸之间用可比较的Dv10、Dv50和Dv90值获得粒度减小的可重现结果,甚至在一次经过中批量尺寸从80g上升至200g以及在二次经过中批量尺寸从50g上升至120g。对于一次经过获得了单峰PSD,而对于二次经过获得了双峰分布。

[0312] 表9:使用Sanitary Design研磨机制备的经气流动力研磨的阿司匹林制剂的粒度分析

	平均值 (%RSD)/n=3			
制剂	3705	3725	3727	3734
[0313] Dv10 ( $\mu\text{m}$ )	0.9 (5.2)	0.1 (1.9)	0.8 (10.0)	0.1 (1.6)
Dv50 ( $\mu\text{m}$ )	1.5 (3.3)	0.4 (6.3)	1.3 (5.2)	0.4 (12.9)
Dv90 ( $\mu\text{m}$ )	2.6 (4.2)	1.8 (6.0)	2.2 (6.7)	1.5 (5.1)
显微镜检查	1.2-2.6 $\mu\text{m}$	0.9-1.8 $\mu\text{m}$	1.1-3.2 $\mu\text{m}$	0.9-2.3 $\mu\text{m}$

[0314] 5.涂布

[0315] 喷雾干燥用于涂布。使用在2"sanitary研磨机上处理两遍的经气流动力研磨的制剂3734进行用DSPC或大豆卵磷脂的进一步涂布。将颗粒分散在含脂质的正己烷中并选择喷雾干燥作为除去溶剂的方法。为了实现包围所有单一颗粒的涂布,需要将经气流动力研磨的颗粒充分分散而不沉降,并因此,在整个喷雾干燥操作中进行持续搅拌。

[0316] 使用5%w/w DSPC,因为从以前的工作发现,当吸入它时缓和刺激。此外,也使用了0.1%w/w浓度的大豆卵磷脂。因为阿司匹林不溶于正己烷,因此选择它作为微粉化颗粒的分散介质。此外,它具有70℃的沸点,这比阿司匹林的熔点(约135℃)低得多,并因此,85℃的入口温度会除去溶剂而不影响阿司匹林颗粒。

[0317] 使用装配有0.7mm直径喷嘴的Buchi-290喷雾干燥器用于该研究。使用氮气作为载气进行喷雾干燥,将吸气器设定在100%的容量。将氮气的流速调节至1052L/hr(在转子流量计中是50mm)。在添加储备分散液前,单独使用分散介质来调节进料速率以达到目标出口温度和该系统的稳定化。

[0318] 5.1使用DSPC的喷雾干燥

[0319] DSPC(Lipoid PC 18:0/18:0)是一种内源性肺磷脂,其相变温度为55℃。在该温度加热,DSPC从凝胶相转变成液晶相,且该磷脂层以具有无规且非刚性结构的单层分散在正己烷中。当经气流动力研磨的阿司匹林颗粒分散于DSPC/己烷溶液中时,形成高度分散的胶体悬浮液而没有明显的沉降。因此,可以假设,喷雾干燥应能够在除去溶剂后涂布单个阿司匹林颗粒。该处理的详情列于表10。

[0320] 表10: DSPC/阿司匹林制剂的喷雾干燥参数

制剂	3739
混悬液制剂	
DSPC (g)	0.50
正己烷 (g)	490
气流动力研磨的ASA (g)	9.50
进料中固体的百分比	2
混悬液温度(℃)	55
喷雾干燥参数	
入口温度(℃)	85
出口温度(℃)	56
流速(g/min)	3.9
流量计(mm)	50
混悬液温度(℃)	55
产率%	79

[0321] [0322] 在加工过程中没有观察到过度粘附于喷雾干燥室且得到79%的产率。此外,观察到所得经涂布的颗粒比未经涂布的颗粒更密集且更少静电。

[0323] 5.1.1粒度分析

[0324] 发现喷雾干燥的经DSPC涂布的颗粒同样无法分散于用于未涂布阿司匹林颗粒的粒度分析的0.05%w/w大豆卵磷脂/正己烷溶液中。通过与未涂布的相比较,显微镜检查观察到一些凝聚,不过仍然将一次颗粒的PSD范围从显微图像中整理出来(表11)。

[0325] 表11:微粉化未涂布的和喷雾干燥的DSPC/阿司匹林颗粒的粒度



	制剂	<b>3734</b>	<b>3739</b>
[0326]	说明	微粉化的 未涂布的	喷雾干燥的 DSPC/阿司匹林
	显微镜检查 ( $\mu\text{m}$ )	0.9-2.3	1.8-3.6

[0327] 5.1.2差示扫描量热法 (DSC)

[0328] DSC研究是在粗制阿司匹林、制剂3734的未涂布的研磨颗粒和制剂3739 的喷雾干燥的DSPC/阿司匹林颗粒上进行的,以研究由处理诱导的阿司匹林 结晶度的任意变化。

[0329] 将样品密闭在40 $\mu\text{L}$ 的具有刺透盖的铝盘中并使用差示扫描量热计进行分析(配有STAR<sup>®</sup>软件V10.00的Mettler-Toledo DSC)。将样品以每分钟10 $^{\circ}\text{C}$ 的 速率从25 $^{\circ}\text{C}$ 加热至160 $^{\circ}\text{C}$ 。空盘充当参照。

[0330] 在所有样品中,观察到对应于阿司匹林熔化的尖锐吸热峰。没有观察到 其他的多态转化。此外,未观察到显著的峰偏移,证实在处理过程中阿司匹 林的结晶度没有变化(图5,表12)。

[0331] 表12:未加工的、微粉化未涂布的和喷雾干燥的DSPC/阿司匹林颗粒的 DSC分析

	样品	起始温度 ( $^{\circ}\text{C}$ )	峰值温度 ( $^{\circ}\text{C}$ )
[0332]	未加工的Rhodine 3040 US	142.5	144.7
	微粉化未涂布的阿司 匹林	141.6	142.8
	喷雾干燥的DSPC/阿司 匹林	139.7	141.3

[0333] 5.1.3热重分析法 (TGA)

[0334] 针对制剂3734的微粉化未涂布的阿司匹林颗粒和制剂3739的喷雾干燥 的DSPC/阿司匹林颗粒进行TGA,以评估那些颗粒的残余溶剂和在喷雾干燥 中的颗粒水分含量的变化。

[0335] 喷雾干燥粉末的TGA在40 $\mu\text{L}$ 的开放铝盘中通过以下方法进行:使用配 有STAR<sup>®</sup>软件V10.00的Mettler-Toledo TGA/DSC1以每分钟10 $^{\circ}\text{C}$ 的速率将它 们从25 $^{\circ}\text{C}$ 加热至160 $^{\circ}\text{C}$ 。%重量损失从25 $^{\circ}\text{C}$ 测量到120 $^{\circ}\text{C}$ 并对喷雾干燥前后进 行比较。

[0336] TGA数据表明,在喷雾干燥颗粒中没有任何残留的己烷,因为喷雾干燥 前后的重量损失百分比显示出相似的值。所述0.57%的重量损失可能指示的 是喷雾干燥前后阿司匹林颗粒的水分含量(图6,表13)。

[0337] 表13:微粉化未涂布的和喷雾干燥的DSPC/阿司匹林的%重量损失

制剂	%重量损失(g)
微粉化未涂布的阿司匹林	0.58
喷雾干燥的DSPC/阿司匹林	0.57

[0339] 5.2使用大豆卵磷脂喷雾干燥阿司匹林颗粒

[0340] 选择大豆卵磷脂作为赋形剂,因为其被批准用于吸入药物递送且其能够充分分散经气流动力研磨的阿司匹林颗粒。因此,预期其能够在除去溶剂后涂布单个阿司匹林颗粒。

[0341] 将大豆卵磷脂溶于正己烷中并通过搅拌将经气流动力研磨的阿司匹林颗粒分散于其中。但是,不像阿司匹林分散在DSPC中,0.1%w/w浓度的大豆卵磷脂不能形成胶体分散体,并观察到一些沉降。因此,在喷雾干燥过程中持续搅拌进料混悬液,以维持阿司匹林颗粒的分散。使用表14中的参数进行喷雾干燥以除去正己烷并涂布阿司匹林颗粒。得到54%的产率。

[0342] 表14:大豆卵磷脂/阿司匹林制剂的喷雾干燥参数

制剂	<b>3740</b>
混悬液制剂	
大豆卵磷脂(g)	0.01
正己烷(g)	490
气流动力研磨的ASA(g)	9.99
进样中固体的百分比	2
混悬液温度(°C)	RT
喷雾干燥参数	
入口温度(°C)	85
出口温度(°C)	59
流速(g/min)	3.9
流量计(mm)	50
混悬液温度	RT
产率	<b>54%</b>

[0344] 5.2.1粒度分析

[0345] 使用粉末显微镜检查进行粒度分析并与微粉化未涂布的和喷雾干燥的 DSPC/阿司匹林相比较。两种喷雾干燥的制剂的粒度显示出令人满意的结果(表15)。

[0346] 表15:喷雾干燥的大豆卵磷脂/阿司匹林颗粒的粒度分析

	制剂	<b>3734</b>	<b>3739</b>	<b>3740</b>
[0347]	说明	微粉化的 未涂布 阿司匹林	喷雾干燥的 DSPC/阿司匹林	喷雾干燥的 大豆卵磷脂/阿司匹林
	显微镜检查 ( $\mu\text{m}$ )	0.9-2.3	1.8-3.6	1.7-3.3

## [0348] 结论

[0349] 阿司匹林的微粉化使得初始粒度降低大约70倍。用DSPC或大豆卵磷脂的喷雾干燥形成用于肺部深处组织药物递送的令人满意的粒度,其最大粒度为 $3.6\mu\text{m}$ 。喷雾干燥的DSPC/阿司匹林颗粒被发现比大豆卵磷脂/阿司匹林颗粒,且甚至是比微粉化未涂布的阿司匹林颗粒更少静电。阿司匹林的结晶结构在研磨或喷雾干燥过程中不会改变,正如DSC研究所观察到的。DSC研究还显示不存在任何其他的事件,例如在处理过程中的多晶型转化。在TGA分析过程中,在喷雾干燥的DSPC/阿司匹林中未发现残留溶剂的痕迹。

[0350] 实施例2: DSPC/阿司匹林颗粒和大豆卵磷脂/阿司匹林颗粒的发射剂量分析

[0351] ASA粉末的空气动力学粒度分布(APSD)通过以下方法测定:使用新一代撞击器(NGI),以重量分析法通过两个DPI装置(TwinCaps和RS01)评估发射的剂量。约40和100L/min的流速分别提供了跨TwinCaps和RS01装置的4kPa压差,正如USP<601>, Inhalation and Nasal Drug Products: Aerosol, Sprays, and Powders—Performance Quality Tests所规定的。

[0352] 使用不同的加载剂量对所述TwinCaps DPI进行测试(2次致动)。进行测试,以基于重量确定装置的近似发射剂量。各测试使用新鲜制备的NGI进行。

[0353] 观察到TwinCaps装置的低发射剂量,因此使用载有乳糖粉末(60mg)的TwinCaps演示具有NGI装置的DPI的适当设备。该乳糖粉末在40L/min的流速下提供94.5%的发射剂量。

[0354] 还使用在尺寸3的HPMC胶囊中的不同装载剂量来测试该Plastiaple RS01单剂量DPI吸入器,以确定基于重量的近似发射剂量。表16总结了重量分析测试结果。

[0355] 因为所述RS01比TwinCaps提供更高的发射剂量,因此使用RS01进行后续的研究方法的研发

[0356] 表16: 针对装置可行性的重量分析测试

粉末类型	DPI装置	流速 (L/min)	填充重量 (mg)	总发射剂量 (mg)	%发射(基于 填充重量)
阿司匹林(大豆卵磷脂)	TwinCaps	30	69.42	4.53	6.5
阿司匹林(大豆卵磷脂)	TwinCaps	40	59.88	13.12	21.9
阿司匹林(DSPC)	TwinCaps	40	60.27	2.95	4.9
乳糖	TwinCaps	40	60.00	56.73	94.5
阿司匹林(大豆卵磷脂)	RS01	100	20.11	15.37	76.4
阿司匹林(大豆卵磷脂)	RS01	100	32.81	21.20	64.6
阿司匹林(DSPC)	RS01	100	29.20	25.15	86.1
阿司匹林(大豆卵磷脂)	RS01	100	71.08	59.81	84.1
阿司匹林(DSPC)	RS01	100	70.09	62.08	88.6

[0358] 实施例3:吸入的阿司匹林的通过干燥分散和激光衍射的粒度分布 (PSD) 分析

[0359] 使用制剂3739的干燥分散的喷雾干燥的DSPC/阿司匹林颗粒(表17),和 制剂3740的喷雾干燥的大豆卵磷脂/阿司匹林颗粒(表18)(参见实施例1对 DSPC/阿司匹林颗粒和大豆卵磷脂/阿司匹林颗粒的制备)的激光衍射分析进行粒度分析。

[0360] 表17

[0361]

透镜	主压力(巴)	重复	粒度 (μm)				GSD	光学浓度
			X10	X50	X90	VMD		
R3	1.0	1	0.96	2.29	4.47	2.56	1.82	8.71
R2	1.0	1	0.83	2.31	4.49	2.56	1.90	7.56
		2	0.79	2.24	4.44	2.49	1.93	7.10
R1	0.7	1	0.66	2.63	5.27	2.88	2.07	9.21
		2	0.64	2.59	5.18	2.84	2.07	5.72
	0.9	1	0.62	2.34	4.63	2.57	2.01	4.78
		2	0.57	2.31	4.68	2.55	2.09	5.98
	1.0	1	0.58	2.31	4.69	2.54	2.11	10.98
		2	0.60	2.34	4.69	2.56	2.08	6.53
		3	0.56	2.31	4.76	2.57	2.14	6.74
		4	0.57	2.26	4.51	2.48	2.07	7.97
	1.2	1	0.56	2.13	4.17	2.32	2.03	4.38
		2	0.55	2.12	4.17	2.32	2.05	12.60
	2.0	1	0.60	2.03	4.03	2.54	1.97	6.03
		2	0.54	2.03	4.25	2.57	2.12	7.63
	3.0	1	0.55	1.84	3.68	2.13	2.03	8.88
		2	0.52	1.81	3.63	2.01	2.07	8.49
	4.0	1	0.47	1.79	3.64	2.00	2.12	6.41
		2	0.52	1.80	3.58	2.00	2.03	7.56

[0362] 表18

[0363]

透镜	主压力(巴)	重复	粒度 (μm)				GSD	光学浓度
			X10	X50	X90	VMD		
R1	1.0	1	0.50	1.91	3.90	2.12	2.11	11.28
		2	0.50	1.89	3.73	2.07	2.03	3.89
		3	0.49	1.90	3.83	2.11	2.09	9.58
		4	0.52	1.90	3.66	2.06	2.00	4.70
		5	0.49	1.90	3.83	2.10	2.08	6.84
		平均%RSD	<b>0.50</b>	<b>1.90</b>	<b>3.79</b>	<b>2.09</b>	<b>2.06</b>	
		<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>		

[0364] RSD: 相对标准偏差。

[0365] 实施例4喷雾干燥的阿司匹林/DSPC颗粒的NGI (新一代撞击器) 分析

[0366] 评估实施例1的干粉的空气动力学表现。使用填充有 $37 \pm 1$ mg粉末的#3 HPMC胶囊, 测定ASA-5%DSPC的经由NGI的APSD (n=5)。通过递送两个 粉末胶囊至级联撞击器, 实施两个重复过程。通过递送一个粉末胶囊, 实施 三个重复过程。所用的DPI装置是单剂量吸入器。所述NGI测试条件的范围 是20℃至25℃, 以及40%至50%RH(相对湿度)(表19)。

[0367] 表19

[0368]

	NGI 1	NGI 2	NGI 3	NGI 4	NGI 5
控制的条件	21.83C/46.7 %RH	22.66C/47.3% RH	21.93C/46.9% RH	21.93C/46.9% RH	21.99C/43.1% RH
测量的流速	99.1 SLPM	98.4 SLPM	97.6 SLPM	100.0 SLPM	100.5 SLPM

[0369] 表20显示了DSPC/阿司匹林颗粒的空气动力学性质。

[0370] 表20

	2胶囊		1胶囊		
	NGI 1	NGI 2	NGI 3	NGI 4	NGI 5
装置, $\mu\text{g}$	7876.4	9010.6	4267.0	4118.0	5115.8
胶囊1, $\mu\text{g}$	653.6	717.9	484.6	464.5	670.5
胶囊2, $\mu\text{g}$	616.2	560.3	NA	NA	NA
进气孔 $\mu\text{g}$	11611.6	14550.8	7253.0	7454.4	6792.6
阶段1, $\mu\text{g}$	10232.0	9393.6	3704.8	4257.6	5481.2
阶段2, $\mu\text{g}$	17402.0	16198.0	8284.4	8136.4	8758.4
阶段3, $\mu\text{g}$	10882.4	9993.6	5600.8	4976.4	5087.6
阶段4, $\mu\text{g}$	4884.0	4864.4	2791.2	2387.2	2273.6
阶段5, $\mu\text{g}$	1670.0	1514.8	983.2	757.6	891.2
阶段6, $\mu\text{g}$	983.8	1076.6	619.8	471.9	530.3
阶段7, $\mu\text{g}$	575.6	498.2	318.9	262.9	284.1
<b>MOC, <math>\mu\text{g}</math></b>	320.8	292.4	134.0	158.0	201.7
喷嘴, $\mu\text{g}$	5364.8	6363.2	2546.4	2833.6	3280.8
额定载重 (mg)	74	74	37	37	37
<b>ED (mg)</b>	63.93	64.75	32.24	31.70	33.58
额定% ED (mg)	86%	88%	87%	86%	91%
<b>FPD (mg)</b>	32.2	30.8	16.6	15.1	16.0
<b>FPF (%)</b>	50.4	47.5	51.5	47.7	47.5
<b>MMAD (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	3.94	3.93	3.62	3.91	4.12
<b>GSD</b>	1.91	1.94	1.91	1.94	2.00
回收(%)	99.8	100.0	101.2	100.1	103.7

[0372] 实施例5喷雾干燥的阿司匹林/大豆卵磷脂颗粒的NGI分析

[0373] 评估实施例1的干粉的空气动力学表现。所用的DPI装置是单剂量吸入器。使用填充有 $37 \pm 1\text{mg}$ 粉末的#3HPMC胶囊,测定ASA-0.1%大豆卵磷脂的经由NGI的APSD ( $n=5$ )。由于担心用于递送两个胶囊的粉末载荷(大约74 mg)可能使NGI负荷过度,因此使用一个和两个胶囊递送方案进行测试。通过递送两个粉末胶囊至级联撞击器,实施两个重复过程。通过递送一个粉末胶囊,实施三个重复过程。所述NGI测试条件的范围是 $20^\circ\text{C}$ 至 $25^\circ\text{C}$ ,以及40%至50%RH(相对湿度)(表21)。

[0374] 表21

	NGI 1	NGI 2	NGI 3	NGI 4	NGI 5
控制的条件	22.57C/49.6 %RH	22.16C/48.7% RH	22.14C/47.9% RH	21.76C/45.1% RH	21.66C/45.1% RH
测量的流速	98.7 SLPM	97.6 SLPM	99.0 SLPM	100.0 SLPM	97.5 SLPM

[0376] 表22显示了大豆卵磷脂/阿司匹林颗粒的空气动力学性质。

[0377] 表22

	2胶囊		1胶囊		
	NGI 1	NGI 2	NGI 3	NGI 4	NGI 5
装置, µg	13139.2	15032.8	7664.0	6554.6	8382.0
胶囊1, µg	1259.1	1607.1	1595.1	1078.2	916.0
胶囊2, µg	2893.7	1050.2	NA	NA	NA
进气孔, µg	5834.4	5586.6	3008.0	3604.4	3795.8
阶段1, µg	4378.4	5104.0	1962.0	2274.8	2266.0
阶段2, µg	12060.0	12890.8	5726.0	6028.0	6028.0
阶段3, µg	15818.4	16041.6	7544.0	7687.2	7712.0
阶段4, µg	11276.8	11301.6	5556.8	5345.6	5485.6
阶段5, µg	3305.2	3182.0	1692.4	1622.4	1694.4
阶段6, µg	1272.6	1161.2	749.5	728.2	658.7
阶段7, µg	708.4	605.2	436.4	414.9	366.2
<b>MOC, µg</b>	<b>340.8</b>	<b>375.8</b>	<b>231.8</b>	<b>228.6</b>	<b>236.9</b>
喷嘴, µg	4105.6	4928.0	1812.8	2306.4	2121.6
额定载重 (mg)	74	74	37	37	37
<b>ED (mg)</b>	<b>59.10</b>	<b>61.18</b>	<b>28.72</b>	<b>30.24</b>	<b>30.37</b>
额定% ED(mg)	80%	83%	78%	82%	82%
<b>FPD (mg)</b>	<b>42.7</b>	<b>43.7</b>	<b>20.9</b>	<b>21.2</b>	<b>21.2</b>
<b>FPF (%)</b>	<b>72.3</b>	<b>71.5</b>	<b>72.7</b>	<b>70.0</b>	<b>69.7</b>
<b>MMAD (µm)</b>	<b>2.71</b>	<b>2.79</b>	<b>2.65</b>	<b>2.72</b>	<b>2.72</b>
<b>GSD</b>	<b>1.72</b>	<b>1.73</b>	<b>1.75</b>	<b>1.75</b>	<b>1.75</b>
回收(%)	104.6	104.0	104.4	103.1	104.5

[0379] 实施例6:阿司匹林的HPLC分析

[0380] 以下方法使用USP方法中的常用参数来分析递送剂量和NGI样品。该方法的目的是准确测量在适用于NGI收集的范围内的给定样品中的阿司匹林的量。将方法具体针对两个喷雾干燥的药物产品----95:5的阿司匹林:DSPC和 99.9:0.1的阿司匹林:大豆卵磷脂进行了专门改造。

[0381] 设备

[0382] 所述HPLC柱是Phenomenex Luna C18 (2) 5µm, 4.6x 100mm。使用 Shimadzu HPLC仪器,包括Shimadzu SIL-HTC Autosampler、Shimadzu CTO-10ASVP柱温箱、Shimadzu LC-10ADVP Binary HPLC泵、Shimadzu DGU-14A在线脱气器、Shimadzu UV检测器和配有 Shimadzu Class VP软件的电脑。

[0383] 材料

[0384] 流动相A为69:28:3的水:甲醇:冰醋酸。流动相B是97:3的甲醇:冰醋酸。稀释剂是95:5的甲醇:冰醋酸。洗针液 (Needlewash) 是50:50的水:甲醇。所述工作标准物是750µg/mL的阿司匹林 (工作标准物A“WSA”和工作标准物B“WSB”)。

[0385] HPLC条件和分析

[0386] 流速是2.0mL/min。进样量为10µL。根据表23的周期方案运行该梯度。

[0387] 表23 HPLC梯度方案

[0388]

时间 (min)	%B
0.00	0.0
3.80	0.0
3.81	100.0
5.80	100.0
5.81	0.0
8.00	停止

[0389] 按以下顺序进行样品分析:

- [0390] A. 空白 (2次注射)  
 B. 工作标准物A (6次注射)  
 C. 工作标准物B (2次注射)  
 D. 空白 (1次注射)  
 E. 样品 (各1次注射)  
 F. WSB(QC标准物) (1次注射)

[0391] 按需要重复步骤E-F以确保顺序中的最后一次注射是QC标准物。

[0392] WSA和WSB之间的标准物一致性必须在97.0-103.0%的范围内。针对 WSB的进行中的标准物分析和最初分析 (n=2) 之间的QC标准物一致性必须在 97.0-103.0%的范围内。

[0393] 根据以下等式计算WSA和WSB之间的标准物一致性。

$$[0394] \quad SA = \frac{A_{WSA}}{A_{WSB}} \times \frac{C_{WSB}}{C_{WSA}} \times 100$$

[0395] 其中：

[0396] SA=标准物一致性 (%)

[0397]  $A_{WSA}$  = WSA平均面积 (n=6)

[0398]  $A_{WSB}$  = WSB平均面积 (n=2)

[0399]  $C_{WSA}$  = WSA理论浓度 (µg/mL)

[0400]  $C_{WSB}$  = WSB理论浓度 (µg/mL)

[0401] 100=转化成%

[0402] 根据以下等式计算QC标准物的回收百分比。

$$[0403] \quad QC = \frac{A_{QC}}{A_{WSB}} \times 100$$

[0404] 其中：

[0405] QC=QC%回收

[0406]  $A_{QC}$  = QC面积

[0407]  $A_{WSB}$  = 最初WSB平均面积 (n=2)

[0408] 100=转化成%

[0409] 根据以下等式计算样品浓度。

$$[0410] \quad C_{SX} = \frac{A_{SX}}{A_{WSA}} \times C_{WSA}$$

[0411] 其中：

[0412]  $C_{SX}$  = 样品浓度 (µg/mL)

[0413]  $A_{SX}$  = 样品面积

[0414]  $A_{WSA}$  = WSA平均面积 (n=6) 面积

[0415]  $C_{WSA}$  = 理论WSA浓度 (µg/mL)

[0416] 提供上文的描述是为了使本领域技术人员能够实践本文所述的各种 配置。尽管该主题技术已参照各种附图和配置进行具体描述,应理解,这 些仅是用于说明性目的且不应被视为限制该主题技术的范围。

[0417] 可能存在许多其他实施该主题技术的方式。在不脱离该主题内容的范围内,本文所述的各种功能和元素可以与所示的那些不同的方式进行分配。对这些配置的各种修改对于本领域技术人员将是显而易见的,且本文所定义的一般原理可应用于其他配置。因此,在不脱离该主题内容的范围内,本领域技术人员可对该主题技术进行许多变化和修饰。

[0418] 应理解,在所公开的过程中的具体顺序或步骤序位是示例性方法的具体说明。基于设计偏好,应理解,在该过程中的具体顺序或步骤序位可以重新排列。一些步骤可以同时进行。所附方法权利要求提供了在样品顺序中各步骤的要素,且并不旨在被所呈现的具体顺序或序位所限定。

[0419] 本文所用的在一系列项目前的短语“至少一个”,其中术语“和”或“或”用来分隔任意所述项目,将该列表作为整体进行限定而不是该列表中的各成员(即,各项目)。短语“至少一个”不需要选择所列的各项中的至少一个;相反,该短语的意思是:包括任一个所述项目中的至少一个和/或该项目任意组合中的至少一个,和/或至少各项目之一。通过举例的方式,短语“A、B和C中的至少一个”或“A、B或C的至少一个”各自是指只有A、只有B或只有C;A、B和C的任意组合;和/或至少各A、B和C中的至少一个。

[0420] 此外,如果在说明书或权利要求中使用术语“包括”、“有”等,这种术语旨在以与术语“包含”类似的方式为包含性的,如同“包含”作为权利要求中的衔接词时所被解释的。

[0421] 本文所用词语“示例性”是指“用作示例、实例或说明”。本文作为“示例性”描述的任意实施方案不一定被解释为优选的或优于其他实施方案。

[0422] 除非另外提及,单数形式的元素不旨在表示“一个且仅一个”,而是表示“一个或多个”。男性代词(例如,他的)包括女性和中性性别(例如,她的和它的),反之亦然。术语“一些”是指一个或多个。下划线和/或斜体标题和副标题仅用于方便,并不是限制该主题技术,且并不涉及与解释该主题技术的描述的联系。与本领域技术人员已知或将知道的本文通篇描述的不同配置的元素等效的全部结构或功能均通过引用并入本文并旨在由本主题技术所涵盖。此外,本文所公开的内容不旨在贡献给公众,无论该公开是否在上述说明书中明确记载。

[0423] 应理解,虽然该主题技术已经结合其详尽说明进行描述,但是前述说明旨在描述而非限制该主题技术的范围。该主题技术的其他方面、优点和修改在所述权利要求的范围内。基于说明书中所提及的参考文献的教导最彻底地理解本说明书。本说明书内的实施方案提供了对本发明实施方案的说明且不应被解释为限制本发明的范围。本领域技术人员容易理解,本发明涵盖了许多其他实施方案。本发明所引用的所有出版物和专利全部引入本文作为参考。如果作为参考所引入的材料与本说明书相矛盾或不一致,则本说明书将取代任意这种材料。本文任意参考文献的引用并非承认该参考文献是本发明的现有技术。

[0424] 本领域技术人员将理解或在使用不超过常规实验下能够确定许多与本文所述发明的具体实施方案的等效内容。这种等效内容旨在由以下实施方案所涵盖。

[0425] 本发明涉及如下技术方案:

[0426] 1. 包含可吸入干颗粒的可吸入干粉,所述干颗粒包含乙酰水杨酸或其药学上可接受的盐;其中所述干粉基本上包含空气动力学质量中位数直径(MMAD)为约0.5 $\mu\text{m}$ 至约10 $\mu\text{m}$ 的干颗粒,其中所述干粉还包含一种或多种磷脂,所述磷脂的含量为所述干颗粒的约



0.1% (w/w) 至约10% (w/w)。

[0427] 2. 项1的可吸入干粉,其中所述组合物包含具有MMAD粒度分布的颗粒,使得所述颗粒呈现出DV90小于约20 $\mu\text{m}$ 、DV50小于约7 $\mu\text{m}$ 且DV10小于约2 $\mu\text{m}$ 。

[0428] 3. 项1的可吸入干粉,其中所述组合物包含具有MMAD粒度分布的颗粒,使得所述颗粒呈现出DV90小于约10 $\mu\text{m}$ 、DV50小于约4 $\mu\text{m}$ 且DV10小于约1 $\mu\text{m}$ 。

[0429] 4. 项1的可吸入干粉,其中所述组合物包含具有MMAD粒度分布的颗粒,使得所述颗粒呈现DV90小于约6 $\mu\text{m}$ 、DV50小于约3 $\mu\text{m}$ 且DV10小于约1 $\mu\text{m}$ 。

[0430] 5. 项1-4中任一项的可吸入干粉,其中所述干粉还包含药学上可接受的赋形剂。

[0431] 6. 项5的可吸入干粉,其中所述药学上可接受的赋形剂相比于没有上述赋形剂的干粉有效地提高了干粉的流动性、生物利用度和耐受性。

[0432] 7. 项6的可吸入干粉,其中所述药学上可接受的赋形剂包括具有表面活性剂性质的磷脂。

[0433] 8. 项7的可吸入干粉,其中所述药学上可接受的赋形剂以约0.1%至约10%w/w的含量范围包括二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)或二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)中的至少一个。

[0434] 9. 项8的可吸入干粉,其中所述药学上可接受的赋形剂以约1%至约5%w/w的含量范围包括二棕榈酰磷脂酰胆碱或二硬脂酰磷脂酰胆碱中的至少一个。

[0435] 10. 项1-9中任一项的可吸入干粉,其还包含氯吡格雷。

[0436] 11. 有效降低血栓栓塞事件风险或治疗血栓形成的药物递送系统,其中该系统包含项1-10中任一项的可吸入干粉,且其中所述乙酰水杨酸以约40 mg或更少的剂量存在。

[0437] 12. 一种治疗血栓形成或降低血栓栓塞事件风险的方法,其包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的乙酰水杨酸,其中所述乙酰水杨酸通过干粉吸入器递送,所述干粉吸入器包含项1-10中任一项的可吸入干粉,其中给药至所述受试者的乙酰水杨酸的剂量为约40mg或更少。

[0438] 13. 项12的方法,其中所述可吸入干粉包含乙酰水杨酸和氯吡格雷,且其中给药至所述受试者的氯吡格雷的剂量为约75mg或更少。

[0439] 14. 包含可吸入干颗粒的可吸入干粉,所述干颗粒包含乙酰水杨酸或其药学上可接受的盐;其中所述干粉基本上包含空气动力学质量中位数直径(MMAD)为约0.5 $\mu\text{m}$ 至约10 $\mu\text{m}$ 的干颗粒,其中所述干粉还包含有效掩蔽所述乙酰水杨酸的味道的量的一种或多种磷脂。

[0440] 15. 项14的可吸入干粉,其中所述磷脂是二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)或二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)中的至少一个。

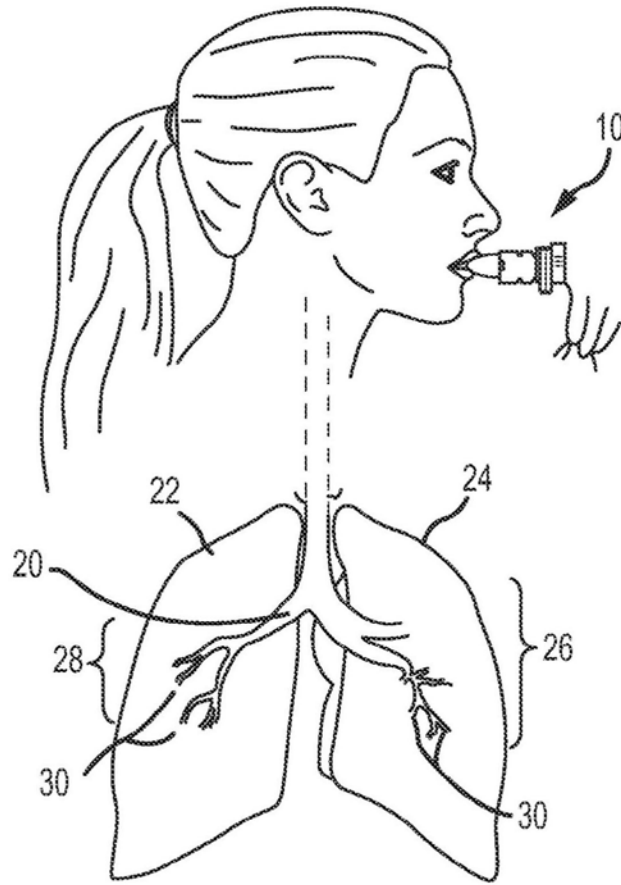


图1

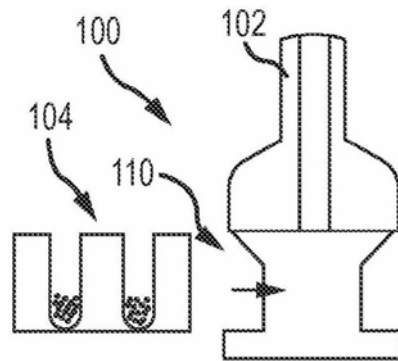


图2A

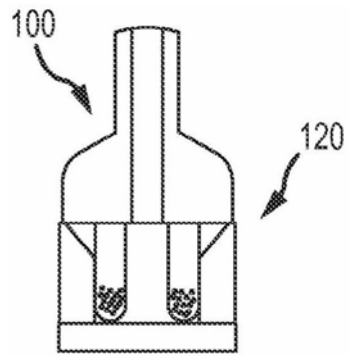


图2B

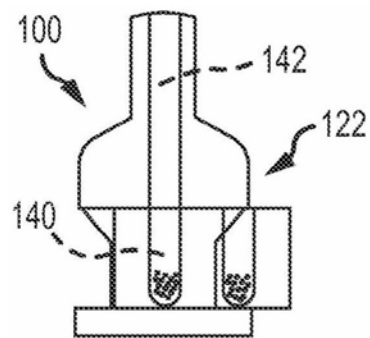


图2C

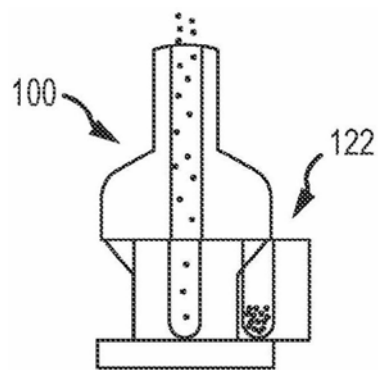


图2D

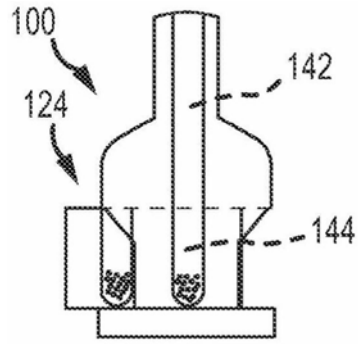


图2E

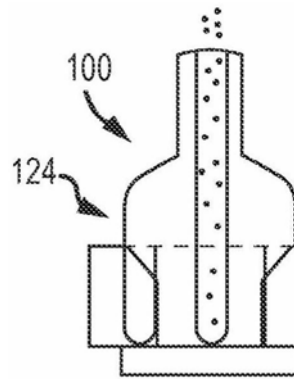


图2F

Horiba 激光散射粒度分布分析器

型号类型 : LA950WET  
 HGS NO. : V00AP5G2

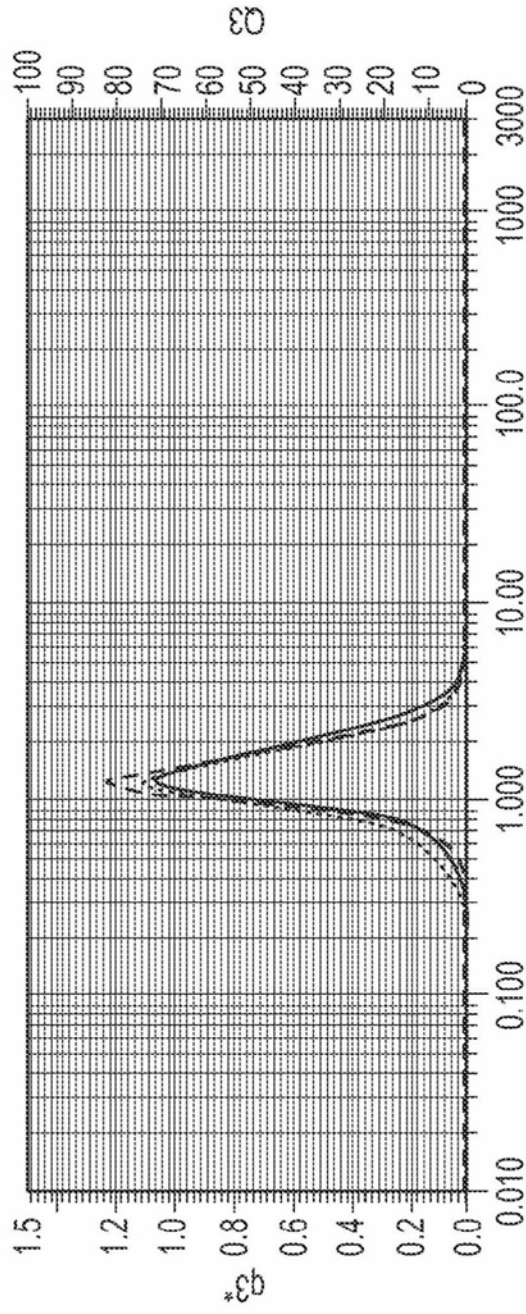


图3

Horiba 激光散射粒度分布分析器

型号类型 : LA950WET  
 HGS NO. : V00AP5G2

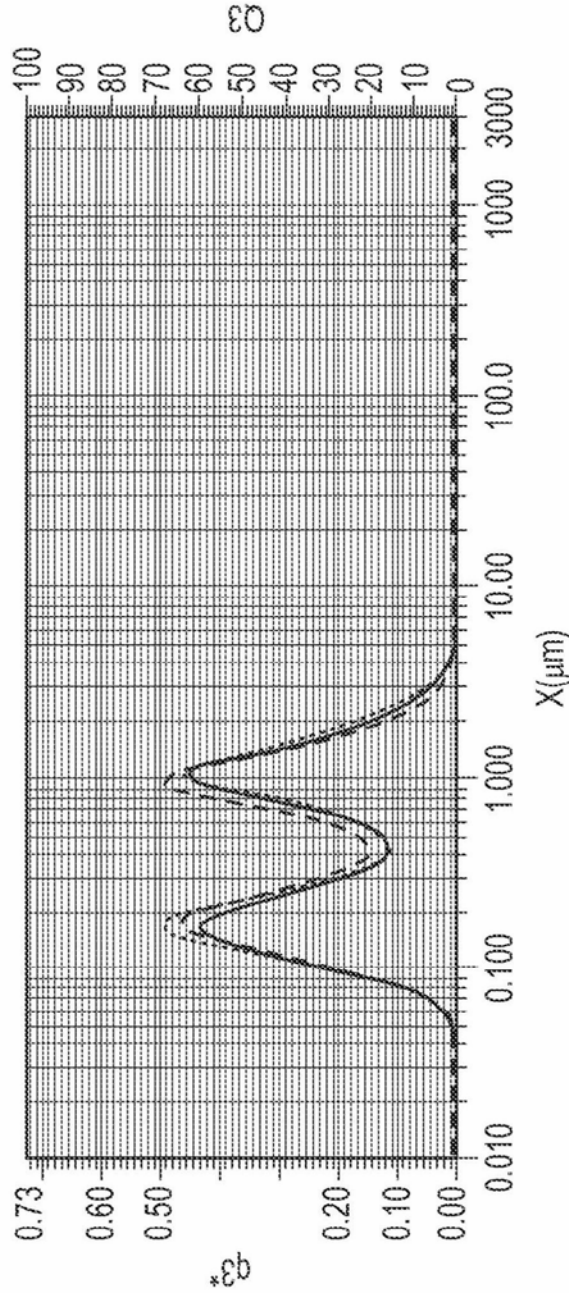


图4

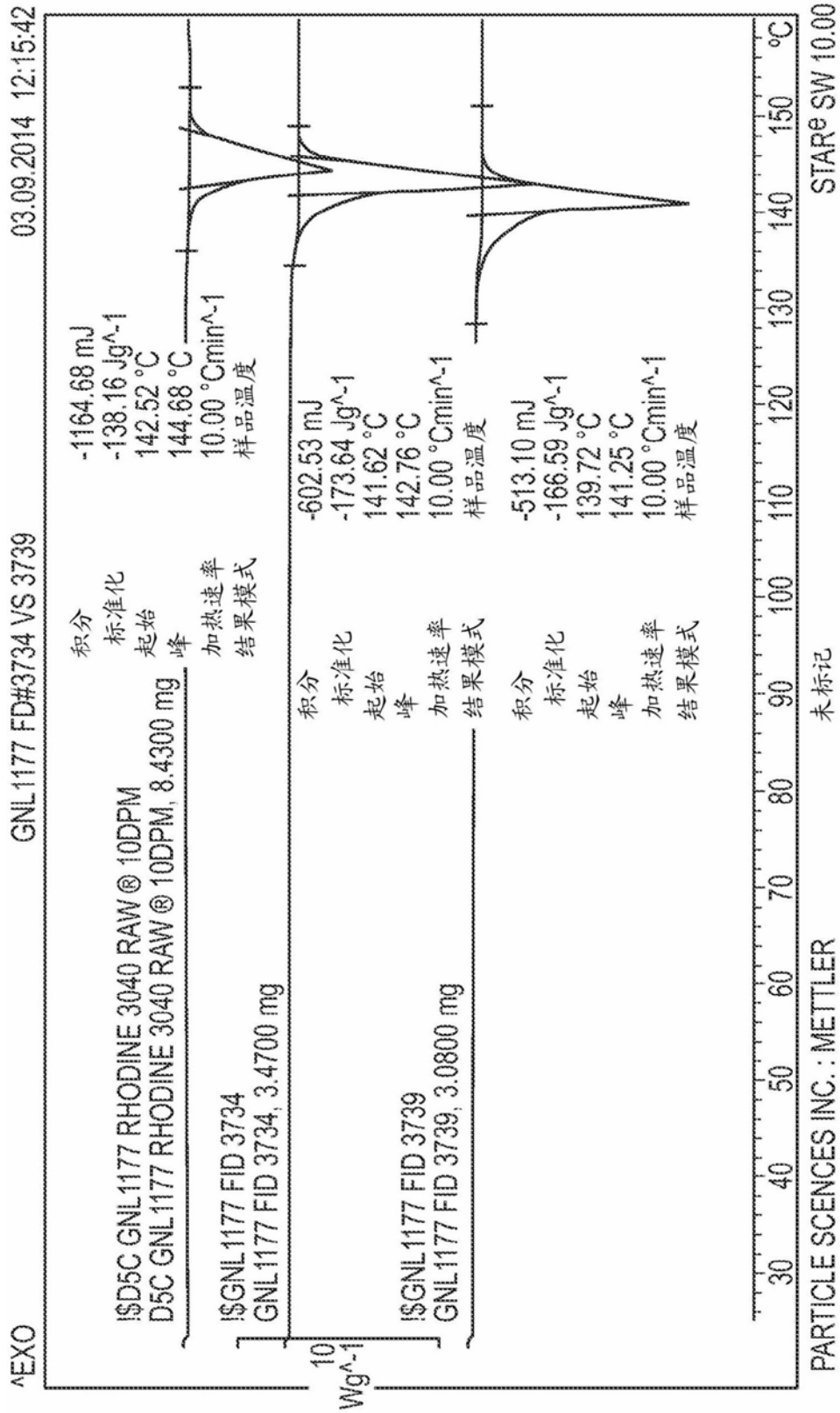


图5

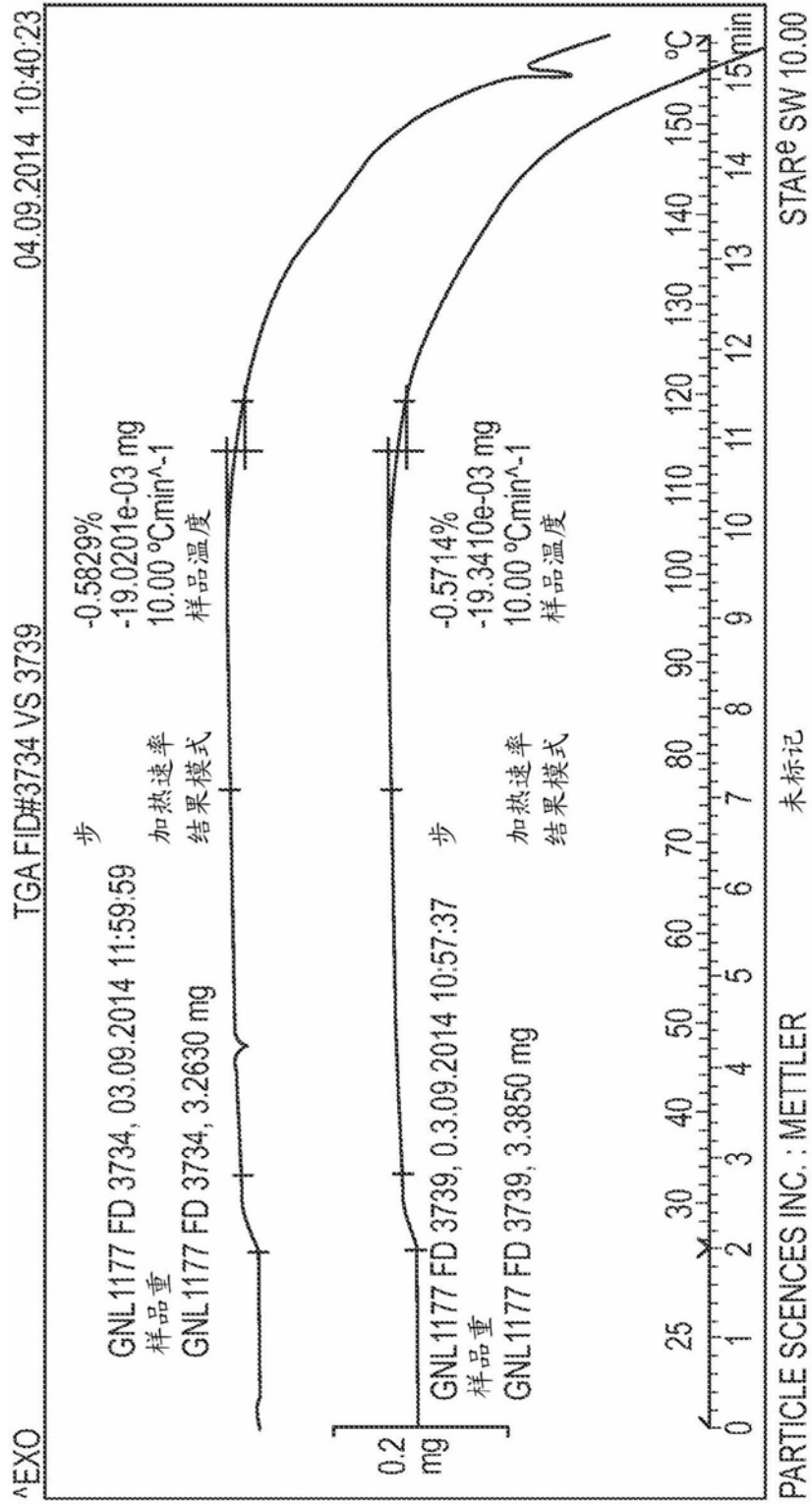


图6



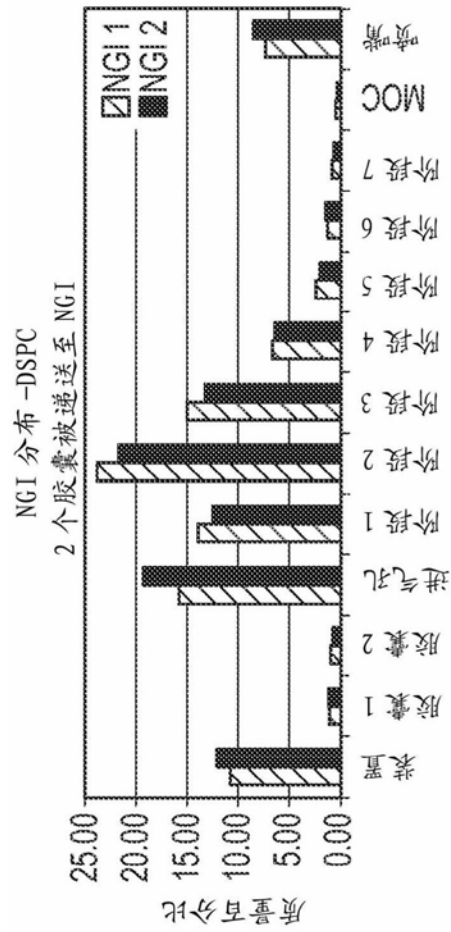


图7A

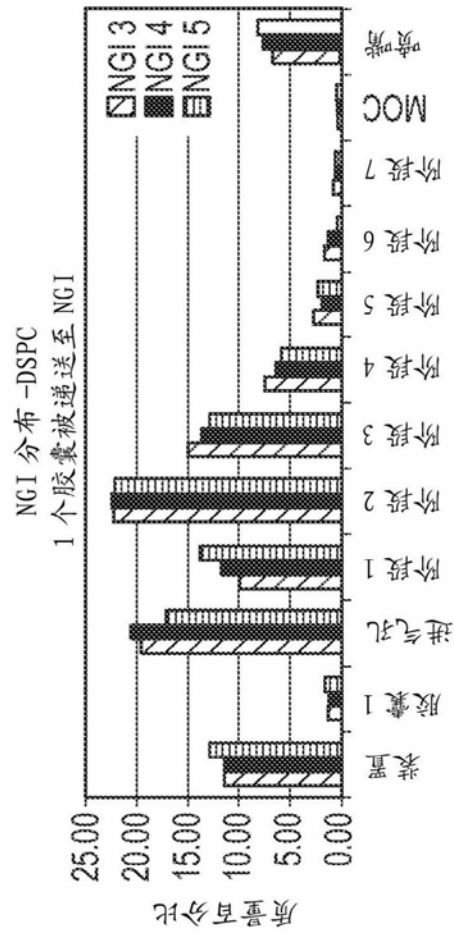


图7B

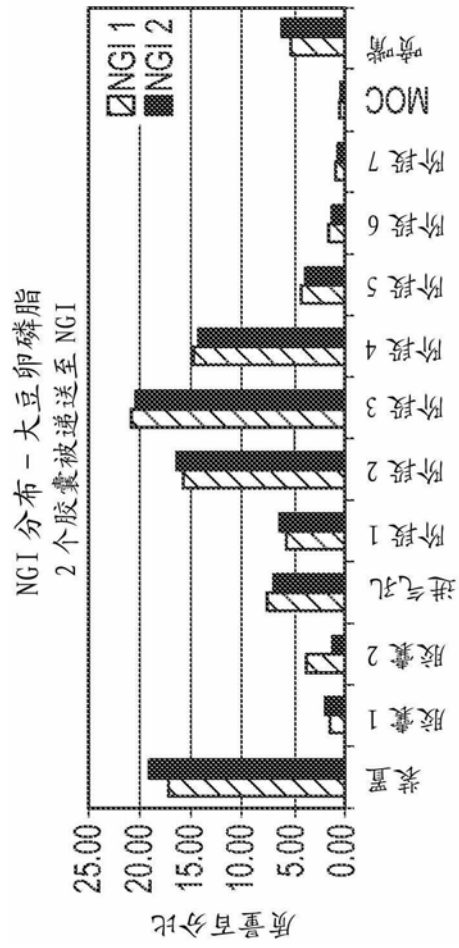


图8A

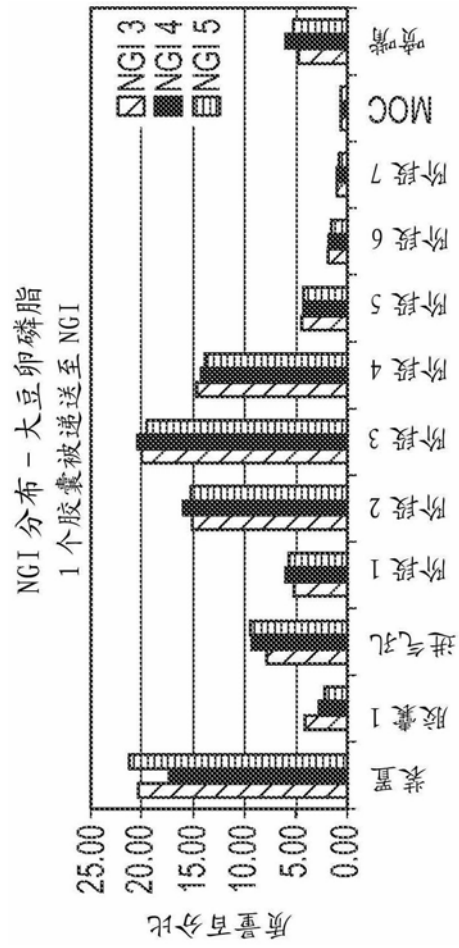


图8B