



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109106697 A

(43)申请公布日 2019.01.01

(21)申请号 201811101094.6

R·P·巴泰奇

(22)申请日 2013.11.08

(74)专利代理机构 北京市铸成律师事务所

11313

(30)优先权数据

代理人 郝名悦 屈小春

61/724,781 2012.11.09 US

13/679,245 2012.11.16 US

13/945,160 2013.07.18 US

61/884,319 2013.09.30 US

61/884,315 2013.09.30 US

61/884,436 2013.09.30 US

(51)Int.Cl.

A61K 9/72(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

A61K 31/198(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61K 47/02(2006.01)

A61P 25/16(2006.01)

(62)分案原申请数据

201380068998.2 2013.11.08

(71)申请人 丝维塔斯治疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 K·D·吉 E·D·皮纳弛欧

A·卡摩尔卡尔 M·M·利普

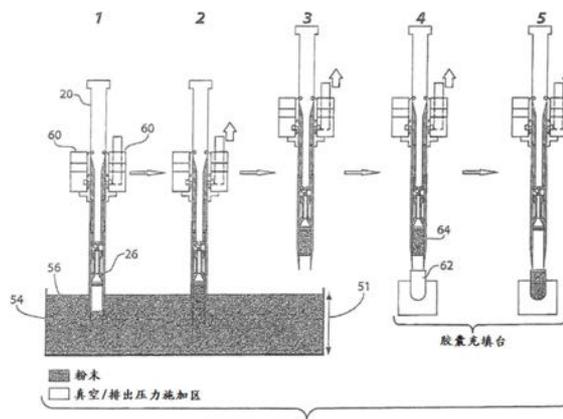
权利要求书1页 说明书19页 附图7页

(54)发明名称

用于肺部使用的高剂量左旋多巴胶囊

(57)摘要

本发明提供含有可吸入粉末组合物的胶囊，其中所述组合物包含约75重量%或更多的左旋多巴、二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)和盐，其特征在于工作密度小于约100g/L。本发明还提供含有可吸入粉末组合物的胶囊，其中所述组合物包含约75重量%或更多的左旋多巴、二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)和盐，其特征在于工作密度小于约100g/L，其中所述胶囊的壳包含羟丙基甲基纤维素(HPMC)和二氧化钛。



1. 一种用于吸入装置中的胶囊,其中所述胶囊充填有包含左旋多巴的干燥粉末,其中所述干燥粉末的工作密度在约 $0.01\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 之间,并且其中所述胶囊的壳包含羟丙基甲基纤维素(HPMC)和二氧化钛;

其中与具有包含HPMC而没有二氧化钛的胶囊壳的胶囊相比,所述胶囊在驱动所述吸入装置时放出更多的粉末;并且

其中所述干燥粉末包含约75重量%或更多的左旋多巴。

2. 如权利要求1所述的胶囊,其中所述工作密度在约 $0.02\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $0.05\text{g}/\text{cm}^3$ 之间。

3. 如权利要求1所述的胶囊,其中所述干燥粉末包含约2重量%至约8重量%的水。

4. 如权利要求3所述的胶囊,其中所述干燥粉末包含约5重量%至约6重量%的水。

5. 如权利要求1所述的胶囊,其中所述胶囊是00尺寸胶囊。

6. 如权利要求5所述的胶囊,其中所述干燥粉末包含约15和50毫克之间的左旋多巴。

7. 如权利要求6所述的胶囊,其中所述干燥粉末包含约25和35毫克之间的左旋多巴。

8. 如权利要求1所述的胶囊,其中所述干燥粉末还包含盐。

9. 如权利要求8所述的胶囊,其中所述盐是氯化钠。

10. 如权利要求8所述的胶囊,其中所述干燥粉末还包含磷脂。

用于肺部使用的高剂量左旋多巴胶囊

[0001] 本申请为申请日是2013年11月8日、申请号是201380068998.2 (PCT/US2013/069102)、发明名称为“用于肺部使用的高剂量左旋多巴胶囊”的中国申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2012年11月9日提交的美国临时申请号61/724,781、均于2013年9月30日提交的美国临时申请号61/884,319、美国临时申请号61/884,315、美国临时申请号61/884,436的权益。本申请是2012年11月16日提交的申请号13/679,245 (现在是美国专利8,545,878)的部分继续申请和2013年7月18日提交的美国申请号13/945,160的部分继续申请。以上申请的全部教义均以引用方式并入本文。

[0004] 发明背景

[0005] 帕金森氏症是由中枢神经系统中的多巴胺神经元死亡引起的衰竭性疾病。帕金森氏症患者经历震颤、行动迟缓和行走困难等改变生活的症状。虽然没有治愈所述疾病或终止所述疾病发展的药物,但是有许多药物对症状有效。最常用的药物以及所有帕金森患者最终使用的药物是左旋多巴。左旋多巴(本文中还称为“左旋多巴”)目前以含或不含一种或两种其它药物的片剂提供。其它药物一般起防止左旋多巴在能够发挥作用之前被身体代谢的作用。许多患者最初对左旋多巴治疗响应良好,但是随着时间效果减弱。随着疾病发展,患者通常开始增加其左旋多巴的剂量。在摄取左旋多巴的早期,患者每天可能只摄取200mg左旋多巴,但是在稍后阶段,患者每天能够摄取600至1200mg左旋多巴。一旦剂量增加,患者就会有运动障碍倾向。运动障碍是由于左旋多巴过多造成的不自主运动。当患者左旋多巴浓度变低时,患者会经历僵冻发作(freezing episode),其中患者的行动相当困难。一旦出现僵冻发作,患者可以摄取一片左旋多巴,但是他们必须等到左旋多巴被吸收才能解除僵冻发作。与僵冻问题并发的是帕金森患者胃动力差导致药物吸收缓慢。左旋多巴的可吸入配方可以帮助患者解决这些僵冻问题。因为左旋多巴是高剂量药物,所以制造可吸入左旋多巴产品的困难在于向患者递送足够的剂量。另一个困难是向帕金森患者递送吸入的药物。因为这些患者行动受损,所以他们需要快速和简单的过程来吸入左旋多巴。

[0006] 除了以上递送左旋多巴的困难之外,通过肺部途径递送高剂量的任何药物都存在很多困难。含有药物的干燥粉末的密度可能大大不同。改变粉末密度可影响稳定性以及药物恰当地到达肺部的能力。然而,优化左旋多巴可吸入粉末的密度能够通过吸入向患者有效递送高剂量的左旋多巴。即使对于诸如左旋多巴等高剂量药物来说可以达到合适的密度,从胶囊有效排空粉末还是一个关键因素。如果胶囊的排空特性差,那么通过向胶囊中最佳装载粉末实现剂量增加就会被削减。

[0007] 向帕金森患者递送高剂量左旋多巴同时还保持药物产品稳定并易于患者使用存在很多重大挑战。肺部粉末可以以无定形形式提供,因为化合物的无定形形式溶解更快并且很可能快速起效。虽然无定形粉末有快速起效的优势,但是无定形粉末难以制造并且难以在药物管理机构要求的长期储存条件下保持稳定。此外,由于静电电荷,在胶囊中充填大体积的无定形粉末可能是挑战性的。对于结晶粉末,增加相对湿度可以减少粉末的静电电荷并且允许更好的胶囊充填,但是增加相对湿度对于无定形粉末并不是可行的选择。无定

形粉末在升高的相对湿度下倾向于从无定形向结晶转变。因此,鉴别出一种具有低静电电荷稳定的快速起效的无定形粉末存在很大困难。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明提供含有可吸入粉末组合物的胶囊,其中所述组合物包含约75重量%或更多左旋多巴、二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)和盐,其特征在于工作密度小于约 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 。本发明还提供含有可吸入粉末组合物的胶囊,其中所述组合物包含约75重量%或更多左旋多巴、二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)和盐,其特征在于工作密度小于约 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$,其中所述胶囊材料包含羟丙基甲基纤维素(HPMC)和二氧化钛。本发明还提供一种以高目标充填重量准确和可重复地将低密度、高流动性粉末分配到胶囊中的方法和计量器设备。

[0010] 附图简述

[0011] 图1是使用压力罐的吹扫气体增湿装置的示意图。

[0012] 图2A是用于引入吹扫气体的标准对比装置的示意图。

[0013] 图2B是用于引入吹扫气体的成角度装置的示意图。

[0014] 图3A是具有 0° 朝下吹扫流的成角度进口吹扫装置的示意图。

[0015] 图3B是具有 0° 朝上吹扫流的成角度进口吹扫装置的示意图。

[0016] 图3C是具有 $25-30^\circ$ 朝下吹扫流的成角度进口吹扫装置的示意图。

[0017] 图3D是具有 $25-30^\circ$ 朝上吹扫流的成角度进口吹扫装置的示意图。

[0018] 图4是全口径计量器装置的侧视图的示意图。

[0019] 图5是使用全口径计量器的胶囊充填操作的流程步骤的示意图。所述流程以五个步骤展示。步骤1示出浸入粉末床中的计量器。步骤2示出对计量器施加的将粉末吸到计量器中的真空。步骤3示出继续施加真空,并且计量器从粉末床移动到胶囊充填台。步骤4示出继续施加真空并且计量器位于胶囊充填台空的胶囊上方。步骤5示出停止真空并且对计量器施加排出压力将粉末从计量器排出到空胶囊中从而充填胶囊。

[0020] 图6是示出与本发明的计量器组合使用的多种明胶胶囊的示例性规格。

[0021] 发明详述

[0022] 根据本发明的胶囊用于在吸入装置中使用并且含有(作为可吸入粉末)与一种或多种生理学上可接受的赋形剂混合的左旋多巴,其特征在于所述粉末的工作密度(本文中还将称为“体积密度”)为约 $100\text{g}/\text{L}$ 或更小,它还可以表示为约 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 或更小。因为左旋多巴是高剂量药物并且对于肺部递送来说递送大量左旋多巴是困难的,所以希望具有低密度的粉末。低密度粉末与平均密度粉末相比可以允许每个胶囊有显著更高剂量的左旋多巴。一个困难是难以获得低密度左旋多巴粉末而同时还允许粉末能够被容易地充填到胶囊中。在一个实施方案中,本发明提供含有包含左旋多巴的可吸入粉末的胶囊,其中当与吸入器一起使用并启动时,所述胶囊在从胶囊递送所述粉末时具有优良的排空特性。从胶囊中的优良排空是含有包含左旋多巴的可吸入粉末胶囊的重要特性。

[0023] 根据本发明用于吸入的胶囊充填有含有左旋多巴的可吸入粉末,其中所述粉末的工作密度小于约 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 。在一个实施方案中,所述粉末的工作密度为约 $0.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、 $0.02\text{g}/\text{cm}^3$ 、 $0.03\text{g}/\text{cm}^3$ 、 $0.04\text{g}/\text{cm}^3$ 、 $0.05\text{g}/\text{cm}^3$ 、 $0.06\text{g}/\text{cm}^3$ 、 $0.07\text{g}/\text{cm}^3$ 、 $0.08\text{g}/\text{cm}^3$ 、 $0.9\text{g}/\text{cm}^3$ 或 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 。在一个实施方案中,所述粉末的工作密度为约 $0.01\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 并且优选约 $0.02\text{g}/\text{cm}^3$ 和 $0.08\text{g}/\text{cm}^3$ 。

[0024] 本文使用的术语“工作密度”可与术语“体积密度”互换,并且在本文中定义为粉末重量(m)除以它占据的体积(V_0),并且根据在刻度量筒中的测量在本文中表示为克每升(g/L)。简单地说,首先称重刻度量筒,充填粉末并且不压实,必要时弄平整而不压实并且再次称重。不确定的表观体积读取到最接近的刻度单位。工作密度由式 m/V_0 计算。工作密度还可以例如表达为克每立方厘米(g/cm^3)。在一个实施方案中,工作密度小于 $0.1g/cm^3$ 。在一个实施方案中,工作密度在约 $0.01g/cm^3$ 至约 $0.1g/cm^3$ 范围内。在一个实施方案中,工作密度在约 $0.02g/cm^3$ 至约 $0.08g/cm^3$ 范围内并且优选为约 $0.02g/cm^3$ 至约 $0.05g/cm^3$ 。

[0025] 在一个实施方案中,胶囊含有工作密度在约 $0.03g/cm^3$ 至约 $0.06g/cm^3$ 之间的粉末。在另一个实施方案中,胶囊含有工作密度在约 $0.04g/cm^3$ 至约 $0.05g/cm^3$ 之间的粉末。在又一个实施方案中,胶囊含有工作密度为约 $0.04g/cm^3$ 的粉末。在又一个实施方案中,胶囊含有工作密度为约 $0.045g/cm^3$ 的粉末。在又一个实施方案中,胶囊含有工作密度为约 $0.05g/cm^3$ 的粉末。在又一个实施方案中,胶囊含有工作密度为约 $0.035g/cm^3$ 的粉末。在又一个实施方案中,胶囊含有工作密度为约 $0.03g/cm^3$ 的粉末。在一个实施方案中,胶囊含有工作密度在约 $0.03g/cm^3$ 至约 $0.05g/cm^3$ 之间的粉末。在另一个实施方案中,胶囊含有工作密度在约 $0.04g/cm^3$ 至约 $0.06g/cm^3$ 之间的粉末。在另一个实施方案中,胶囊含有工作密度在约 $0.05g/cm^3$ 至约 $0.06g/cm^3$ 之间的粉末。在另一个实施方案中,胶囊含有工作密度在约 $0.06g/cm^3$ 至约 $0.07g/cm^3$ 之间的粉末。

[0026] 以粉末中的固体重量计,本发明的胶囊中含有的可吸入粉末包含至少50重量%的左旋多巴。在一些实施方案中,以干重计本发明的胶囊中的可吸入粉末可以含有至少60%、70%、80%、90%或更多左旋多巴。在一个实施方案中,以干重计可吸入粉末含有约75%或更多的左旋多巴。在一个实施方案中,以干重计可吸入粉末含有约85重量%或更多左旋多巴。在一个实施方案中,以干重计胶囊中的可吸入粉末含有约90重量%或更多左旋多巴。在一个实施方案中,以干重计胶囊中的可吸入粉末在粉末中含有在80-95%之间的左旋多巴固体。在一个实施方案中,以干重计胶囊中的可吸入粉末在粉末中含有在85-95%之间的左旋多巴固体。在一个实施方案中,以干重计胶囊中的可吸入粉末在粉末中含有在88-92%之间的左旋多巴固体。

[0027] 吸入粉末可以含有另外的赋形剂。赋形剂的实例包括盐,如氯化钠(NaCl)、柠檬酸钠、乳酸钠和氯化钾;以及磷脂,如二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、二月桂酰磷脂酰胆碱(DLPC)、二饱和的磷脂酰胆碱(DSPC)。在一个实施方案中,如以在粉末中的固体的%所测量,胶囊含有包含90%的左旋多巴、8%的二棕榈酰磷脂酰胆碱和2%的氯化钠的粉末。在一个实施方案中,胶囊含有具有干重比率90:8:2的左旋多巴:DPPC:NaCl的可吸入粉末。在另一个实施方案中,胶囊含有具有干重比率90:5:5的左旋多巴:DPPC:NaCl的可吸入粉末。

[0028] 包含可吸入粉末的本发明的胶囊可用于向肺部系统递送左旋多巴,特别是向肺深处递送。本发明的胶囊中含有的可吸入粉末的特征在于细颗粒分数(FPF)、几何和空气动力学维度以及下面进一步描述的其它性质。

[0029] 使用阶式冲击取样器的重量分析,是一种测量空气传播颗粒的尺寸分布的方法。Andersen阶式冲击取样器(ACI)是可以根据空气动力学尺寸将气雾剂分为九个不同级分的八平台冲击取样器。各平台的尺寸截断值取决于操作ACI时的流速。优选地,在60L/min下校准ACI。在一个实施方案中,二平台折叠ACI用于颗粒优化。二平台折叠ACI由八平台ACI的平

台0、2和F构成,并且允许收集两个分开的粉末级分。在每个平台气雾剂流穿过喷嘴并且撞击表面。具有足够大惯性的气雾剂流中的颗粒将撞击到板上。不具有足够的惯性撞击到板上的较小颗粒将保留在气雾剂流中,并被携带至下一个平台。

[0030] 校准ACI,以便在第一平台上收集的粉末的分数在此被称为“细粒分数”或“FPF”。FPF对应于具有小于 $5.6\mu\text{m}$ 的空气动力学直径的颗粒的百分率。通过ACI的第一平台并沉积在收集过滤器上的粉末的分数被称为“FPF(3.4)”。其对应于具有小于 $3.4\mu\text{m}$ 的空气动力学直径的颗粒的百分率。

[0031] FPF分数已证实与沉积在患者肺部的粉末的分数相关联,而FPF(3.4)已证实与到达患者肺部深处的粉末的分数相关联。按照本发明,包含在胶囊中的标称剂量的可吸入粉末的FPF(即,包含在胶囊中的具有小于 $5.6\mu\text{m}$ 的空气动力学直径的粉末中的颗粒的百分率)为约40%或更多。在一个实施方案中,包含在胶囊中的标称粉末剂量的可吸入粉末的FPF为约50%、60%、或70%、或80%或90%。在一个实施方案中,FPF为包含在吸入器中的可吸入粉末的标称粉末剂量的约50%至约60%。在一个实施方案中,FPF为包含在吸入器中的可吸入粉末的标称粉末剂量的约55%至约65%。在一个实施方案中,FPF为包含在吸入器中的可吸入粉末的标称粉末剂量的约50%至约70%。在一个实施方案中,FPF为包含在吸入器中的可吸入粉末的标称粉末剂量的约57%至约62%。在一个实施方案中,FPF为包含在吸入器中的可吸入粉末的标称粉末剂量的约50%至约69%。在一个实施方案中,FPF为包含在吸入器中的可吸入粉末的标称粉末剂量的约50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%或65%。

[0032] 如本文所使用的,术语“标称粉末剂量”为保持在胶囊中的粉末的总量。如本文所使用的,术语“标称药物剂量”为包含在标称粉末剂量中的左旋多巴的总量。标称粉末剂量通过粉末中药物的负载百分比与标称药物剂量相关。

[0033] 在一个实施方案中,标称粉末剂量按干重计为25-50mg。在另一个实施方案中,标称粉末剂量按干重计为25-40mg。在又一个实施方案中,标称粉末剂量按干重计为30-35mg或按干重计32-38mg。

[0034] 另一种用于测量空气传播颗粒的尺寸分布的方法是多平台液体撞击取样器(MSLI)。多平台液体撞击取样器(MSLI)与Anderson阶式冲击取样器(ACI)以相同的原理来工作,但是在MSLI中具有五个平台而非八个平台。另外,每个MSLI平台由甲醇润湿的玻璃料构成,代替每个平台由实心板构成。润湿平台用于防止使用ACI时可能发生的反弹和二次夹带。MSLI用于提供粉末的流速相关性的指示。这可以通过以下方式来实现:在30、60和90L/min下操作MSLI并且测量在平台1上和收集过滤器上收集的粉末的分数。如果在不同流速下每个平台上的分数保持相对恒定,则粉末被认为是接近流速无关性。

[0035] 在一个实施方案中,本发明的可吸入粉末具有小于约 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 的振实密度。例如,颗粒具有小于约 $0.3\text{g}/\text{cm}^3$ 的振实密度、或小于约 $0.2\text{g}/\text{cm}^3$ 的振实密度、小于约 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 的振实密度。可以通过使用本领域技术人员已知的仪器测量振实密度,如双平台微处理器控制的振实密度测试仪(Dual Platform Microprocessor Controlled Tap Density Tester)(Vankel,N.C.)或GEOPYC™仪器(Micrometrics Instrument Corp.,Norcross,GA,30093)。振实密度是对包封质量密度的标准量度。可以使用USP Bulk Density and Tapped Density,United States Pharmacopia Convention,Rockville,Md.,第10次增刊,4950-

4951, 1999的方法来测定振实密度。可以有助于降低振实密度的特征包括不规则表面纹理和多孔结构。各向同性颗粒的包封质量密度被定义为,颗粒的质量除以其可以被封闭在内的最小球体包封体积。在本发明的一个实施方案中,颗粒具有小于约 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 的包封质量密度。

[0036] 本发明的可吸入粉末具有优选的颗粒尺寸,例如至少约1微米(μm)的体积中值几何直径(VMGD)。喷雾干燥颗粒的直径,例如VMGD,可以使用激光衍射仪测量(例如Helos,由Sympatec, Princeton, N.J. 制造)。其它用于测量颗粒直径的仪器是本领域熟知的。样品中的颗粒的直径范围将取决于诸如颗粒组成以及合成方法等这些因素。可以选择样品中颗粒尺寸的分布以允许最佳沉积至呼吸道内的靶向位点。

[0037] 本发明的可吸入粉末的颗粒优选具有“质量中值空气动力学直径”(MMAD),本文也称为“空气动力学直径”,其在约 $1\mu\text{m}$ 和约 $5\mu\text{m}$ 之间或包括在约 $1\mu\text{m}$ 和约 $5\mu\text{m}$ 之间的任何子区间。例如,但不限于,MMAD在约 $1\mu\text{m}$ 和约 $3\mu\text{m}$ 之间,或MMAD在约 $3\mu\text{m}$ 和约 $5\mu\text{m}$ 之间。在实验上,可以通过采用重力沉降法,由此使用全部粉末颗粒沉降一定距离的时间来直接推断颗粒的空气动力学直径来确定空气动力学直径。用于测量质量中值空气动力学直径(MMAD)的间接方法是多平台液体撞击取样器(MSLI)。可以由以下公式计算空气动力学直径 d_{aer}

$$[0038] \quad d_{\text{aer}} = d_g \sqrt{\rho_{\text{tap}}}$$

[0039] 其中, d_g 是几何直径,例如MMGD,而 ρ 是粉末密度。

[0040] 在一个实施方案中,颗粒具有在约 $5\mu\text{m}$ 和约 $18\mu\text{m}$ 之间的质量平均几何直径(MMGD)。在另一个实施方案中,颗粒具有在约 $5\mu\text{m}$ 和约 $12\mu\text{m}$ 之间的质量平均几何直径(MMGD)。在另一个实施方案中,颗粒具有在约 $8\mu\text{m}$ 和约 $10\mu\text{m}$ 之间的质量平均几何直径(MMGD)。在另一个实施方案中,颗粒具有在约 $8\mu\text{m}$ 和约 $15\mu\text{m}$ 之间的质量平均几何直径(MMGD)。

[0041] 通常通过喷雾干燥生产用于本发明的胶囊中的粉末。在一些情况下,喷雾干燥可以产生极干燥颗粒,所述干燥颗粒可能具有差的处理特性,并且可能很难以密集方式压成胶囊。具有指定水分含量的氮源可以流过、穿过或通过干粉以为干粉增加特定水分含量。这种水分可以提供所需的粉末工作密度。根据本发明的喷雾干燥方法描述于本文的实施例和美国专利号:6,848,197和8,197,845中,所述美国专利以引用的方式并入本文。

[0042] 如上所述的包含左旋多巴的可吸入粉末用于填充适用于吸入器的胶囊。本文使用的术语“胶囊材料”指的是制成用于吸入的胶囊的外壳的材料。胶囊的壳在本文中还称为“胶囊壳”或“胶囊的壳”。在一个实施方案中,根据本发明的胶囊材料选自明胶、纤维素衍生物、淀粉、淀粉衍生物、壳聚糖和合成塑料。

[0043] 如果使用明胶作为胶囊材料,根据本发明的实例可以选自聚乙二醇(PEG)、PEG3350、甘油、山梨糖醇、丙二醇、PEO-PPG嵌段共聚物和其它多元醇和聚醚。如果使用纤维素衍生物作为胶囊材料,那么根据本发明的实例可以选自羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素和羟乙基纤维素。如果使用合成塑料作为胶囊材料,那么根据本发明的实例可以选自聚乙烯、聚碳酸酯、聚酯、聚丙烯和聚对苯二甲酸乙二醇酯。在一个实施方案中,胶囊材料还包含二氧化钛。在一个优选实施方案中,胶囊包含HPMC和二氧化钛。在一个实施方案中,胶囊包含角叉菜胶。在另一个实施方案中,胶囊包含氯化钾。在另一个实施方案中,胶囊包含HPMC、角叉菜胶、氯化钾和二氧化钛。在一个实施方案中,胶囊尺寸选自000、00、0、1或2。在一个具体实施方案中,胶囊尺寸为00。

[0044] 在一个具体实施方案中,胶囊为羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 胶囊。在另一个具体实施方案中,胶囊为羟丙基甲基纤维素00尺寸胶囊。在一个具体实施方案中,胶囊材料包含 HPMC 和二氧化钛,并且胶囊尺寸为00。

[0045] 在一个实施方案中,00胶囊含有按干重计在15和50克之间的左旋多巴。在另一个实施方案中,00胶囊含有按干重计在20和40克之间的左旋多巴。在另一个实施方案中,00胶囊含有在按干重计25和35克之间的左旋多巴。在另一个实施方案中,00胶囊含有按干重计约30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40克的左旋多巴。

[0046] 在本发明的一个方面,粉末具有低静电荷以实现从胶囊中的高度分散。

[0047] 本发明还提供一种以高目标充填重量准确和可重复地将低密度、高流动性粉末分配到胶囊中的方法和计量器设备。参考图4,描述了本发明的计量器20。本发明的计量器在本文中还称为“全通径计量器”,因为在网筛26测量的计量器腔的内径较大,大约是0.280至0.315英寸并且优选是0.286英寸。这比通常具有0.250英寸直径的标准尺寸计量器的计量器腔的内径更大。由于通过粉末的压力降,本发明的计量器的计量器腔的较大内径允许容纳更多粉末。

[0048] 继续参考图4,计量器20优选是从计量器顶部50到计量器底部56逐渐变细并且具有其中形成伸长空腔的轴向通道的管子的形式。空腔内配备静止柱塞22。在静止柱塞22和计量器的底部56之间配备有面积等于 $\Pi d^2/4$ (其中d是在网筛处测量的计量器腔的内径)并且网目尺寸小于干燥粉末质量中值直径 (D_{50}) 的可移动网筛26。为了接收来自粉末源的粉末并且容纳所述粉末直到它被排出到胶囊中,由在网筛26和计量器的底部56之间的空隙界定具有预定高度的计量器腔27。在一个实施方案中,计量器腔的高度在5mm至20mm范围内。计量器腔的高度可以选择从而容纳胶囊的需要的充填重量。至少一个真空泵借助于诸如端口24等连接方式与计量器可操作连接,并且能够将干燥粉末从粉末源吸到计量器腔27中并在将粉末块排出到胶囊中之前将粉末压实成具有预定体积密度的粉末块。并且,至少一个正压源与计量器可操作连接并且能够提供正压从而将粉末块从计量器排出。

[0049] 网筛26被设计成是可移动和可替换的并且允许粉末根据几何形状和特征来充填。需要网筛26来防止粉末朝向与计量器可操作连接的真空泵向上行进以及阻塞系统。这在充填运行的整个过程维持恒定的真空,保持目标充填重量的准确性。如果粉末要通过网筛26,充填重量会随着充填操作的进行持续下降。筛26的网目尺寸小于给定粉末的 D_{50} 从而确保粉末不阻塞线路。如果粒度较大,可以使用更大的网眼从而使阻力最小化并且因此使充填重量最大化。在一个实施方案中,网筛是2微米网筛。在一个实施方案中,网筛是5微米网筛。

[0050] 在一个实施方案中,计量器20与至少一个真空泵可操作连接。在一个实施方案中,计量器与至少两个真空泵可操作连接。计量器20可以借助于(例如)一个或多个端口24与一个或多个真空泵连接。

[0051] 在一个实施方案中,计量器20与正压源可操作连接,所述正压源适合于施加正压从而将料块从计量器腔27排到胶囊中。在一个实施方案中,所述正压源是诸如氮气瓶等含氮源。

[0052] 现在参考图5,为了使本发明的全通径计量器运行,将粉末装载到进料斗中并且借助于螺旋钻输送到碗52中从而去除空气并且在整个充填运行期间维持粉末床高度51。床高度51维持在计量器行程高度两倍的高度。本文使用的短语“行程高度”表示从计量器底部56

到网筛26的尺寸。

[0053] 歧管60对使用的负压和正压系统都是常见的。在一个实施方案中,由两个真空泵产生真空从而获得约-1大气压(-98KPa)的压力。低压在网筛26之间产生大的压差(ΔP)。

[0054] 根据本发明,大的真空和大的通径设计可以允许给定粉末实现高充填重量。一旦装满粉末的计量器20在胶囊62上方对准(优选00尺寸胶囊),歧管60就转换成正压从而将料块从计量器排出到胶囊62中。本文使用的术语“料块”是指如图5元件64所示已经通过计量器施加真空之后压实的粉末。产生的“推动”压力恰好足以从计量器20移除粉末。压力太大会导致料块64破碎并且由于粉末的密度和流动性从胶囊62排出。压力太小导致料块64不能从计量器完全排出。

[0055] 床高度、真空和推动压力使高充填重量实现。准确性是通过调节行程高度实现的,它可以做小的调节从而回到预定的充填重量。

[0056] 本发明的改良计量器的优势是真空配料设备允许低密度、高流动性颗粒(例如彼此不粘合的颗粒)以高目标充填重量准确和可重复地充填。每次运行诸如90:8:2左旋多巴:DPPC:NaCl粉末等左旋多巴粉末充填的相对标准偏差(RSD)小于使用00胶囊的32mg胶囊充填时的4%。使用的高真空(约-1大气压)压实低密度粉末从而允许多达约50mg粉末充填到00尺寸HPMC胶囊中。图6是示出根据本发明的计量器使用的多种明胶胶囊的示例性技术规格。

[0057] 因此,在一个实施方案中,本发明包括使用本发明的计量器充填胶囊的方法,所述方法包括以下步骤:在计量器内产生低压真空;将所述计量器放置在充填有粉末的碗中并且将所述粉末吸到计量器腔中;用低压真空使粉末维持在计量器腔中从而形成具有预定体积密度的粉末块并且将粉末块排出到胶囊中。

[0058] 在一个实施方案中,粉末块的体积密度在约 $0.02\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $0.05\text{g}/\text{cm}^3$ 之间。在一个实施方案中,胶囊是00尺寸胶囊。在一个实施方案中,粉末块包含在约15和50毫克之间的粉末。在一个实施方案中,粉末块包含在约25和35毫克之间的粉末。

[0059] 在一个实施方案中,至少一个真空泵达到约-1大气压(atm)的压力。在一个实施方案中,至少两个真空泵达到约-1atm的压力。

[0060] 在一个实施方案中,在网筛测量的计量器腔的直径在0.280和0.315英寸之间。在一个实施方案中,在网筛测量的计量器腔的直径是0.286英寸。在一个实施方案中,进料斗充填有粉末从而获得计量器的行程高度两倍的床高度。

[0061] 在一个实施方案中,计量器用约25至50mg粉末充填00胶囊。在一个实施方案中,计量器用至少30mg干燥粉末充填00胶囊。

[0062] 在一个实施方案中,计量器用约30mg或更多干燥粉末充填2个或更多00胶囊,其中所有胶囊中充填的粉末的量的相对标准偏差小于4%。

[0063] 本发明的胶囊尤其适用于向患有例如帕金森病和需要用左旋多巴治疗的患者递送包含左旋多巴的干粉组合物的干粉吸入器。需要治疗的患者可能需要针对帕金森病的维持性治疗或针对帕金森病的挽救性治疗,这例如将是在由帕金森病引起的急性和/或僵冻发作的情况下所需要的。在一个实施方案中,胶囊用于干粉吸入器以向患者递送单次呼吸有效量的干粉组合物,如以引用的方式并入文本的美国专利号6,858,199和7,556,798所述。

[0064] 如本文所用,术语“有效量”意指达到期望效果或功效所需的量。药物的实际有效量可以根据所采用的具体药物或其组合、配制的特定组合物、施用方式和患者的年龄、体重、病状,以及所治疗的发作的严重程度而改变。就多巴胺前体、激动剂或其组合而言,有效量是减少了需要治疗的帕金森症状的量。用于特定患者的剂量在本文进行描述,并可由本领域的普通技术人员使用的常规考虑(例如借助于合适的、常规药理学方案)来决定。例如,口服左旋多巴的有效量范围为约50毫克(mg)至约500mg。在许多情况下,正在进行(口服)的左旋多巴治疗方案通常为每日100mg,八(8)次。

[0065] 可以在时间上同时或连续地施用不止一种多巴胺前体、激动剂或其组合,特别是左旋多巴、卡比多巴、阿朴吗啡和其它药物。例如,通常施用卡比多巴或苄丝肼以确保外围羧化酶活性被完全停止。可以采用肌内、皮下、口服和其它施途径。在一个实施方案中,这些其它药剂被递送至肺部系统。可以之前、之后或同时施用这些化合物或组合物。在优选实施方案中,施用至呼吸道的颗粒包括左旋多巴和卡比多巴。本文使用术语“共施用”意指间或施用特定的多巴胺前体、激动剂或其组合和/或其它组合物以治疗发作以及本文所述的潜在病状。

[0066] 在一个实施方案中,长期左旋多巴治疗包括使用在干粉吸入器中的用于肺部递送左旋多巴与口服卡比多巴的组合的本发明的胶囊。在另一个实施方案中,在发作期间提供左旋多巴的肺部递送,而长期治疗可以采用左旋多巴/卡比多巴的常规口服施用。在另一个实施方案中,长期左旋多巴治疗包括使用在干粉吸入器中的用于肺部递送左旋多巴与口服苄丝肼的组合的本发明的胶囊。在另一个实施方案中,在发作期间提供左旋多巴的肺部递送,而长期治疗可以采用左旋多巴/苄丝肼的常规口服施用。

[0067] 通过参照以下非限制性实施例可进一步理解本发明。

实施例

[0068] 实施例1

[0069] 本实施例总结了一系列研究,这些研究考察对用于生产本文中称为“90:8:2”的90:8:2左旋多巴:二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC):氯化钠(NaCl)组合物的喷雾干燥操作进行修改。被开发用于生产含有左旋多巴的初始批次粉末的90:8:2喷雾干燥操作涉及生产90:8:2左旋多巴:DPPC:NaCl粉末,所述粉末是含水量为大约4%、细颗粒分数在50-60% $<$ 5.4微米范围内以及最大胶囊充填重量为大约每个00尺寸胶囊23mg的完全无定形粉末。这种性质的组合产生每个胶囊大约12mg的最大左旋多巴递送剂量(左旋多巴的细颗粒质量),其中这些粉末表现高度的静电电荷以及低体积密度(通常0.01-0.02g/cc)和振实密度(通常0.02-0.04g/cc),这使得将这些粉末可重复地充填到00尺寸胶囊中非常困难。基于此,希望尝试将每个胶囊的左旋多巴递送剂量提高至17mg或更高。此外,希望提高90:8:2粉末的物理稳定性,因为还观察到一些批次的粉末在储存时发生无定形至结晶转化,特别是对于在没有控制实验室湿度的条件下充填从而潜在地使这些批次暴露在较高湿度的批次来说。

[0070] 在喷雾干燥操作期间,由于水蒸气穿过产品过滤袋从喷雾干燥单元向排气装置移动,在产品过滤器中的过滤袋上收集的粉末被暴露于产品过滤器的湿气饱和环境中。当这种粉末透过(pulsed off)用于收集的过滤袋时,它倾向于保留它在产品过滤器中获得的残留水分,这可能起促进立即或在储存期间的一些时间点从无定形到晶形的固态转化的作

用。为了防止这种转化,必须在收集之前将粉末有效地干燥,这是通过在产品过滤器和收集容器之间引入干燥氮气作为吹扫流实现的。然而,在这种干燥操作期间,粉末变得带静电电荷,这可能是由于进入的氮气吹扫气体的极干燥的条件。这种静电电荷使粉末的体积密度降低,而后者又降低胶囊中可以充填的粉末的量,从而降低每个胶囊的细颗粒质量(FPM)。完成下面指出的方法和修改并通过消除粉末上的静电电荷和/或增加粉末的体积密度而不使粉末易于发生固态转化而评价其提高FPM的能力。

[0071] 因此进行本文中描述的研究的目标有(1)优化每个胶囊的细颗粒质量(FPM), (2)增加胶囊充填重量和(3)稳定批量喷雾干燥的90:8:2的无定形固体状态结构。执行并评价了流程参数、单元操作和配方修改在实现目标(1-3)中的有效性。

[0072] 修改类型

[0073] 评价了三种修改类型,(1)单元操作修改,(2)流程参数修改和(3)配方修改。

[0074] (1)单元操作修改

[0075] 研究了两种类型的单元操作修改,(i)使用增湿吹扫气体和(ii)管线内离子化。在这两种修改中,使用增湿吹扫气体对于降低静电电荷和增加胶囊最大充填重量显示最好的结果。这种修改的细节如下所述。

[0076] 暴露于潮湿环境有助于减少积蓄在材料上的静电电荷,因为空气中的湿气增加空气导电性,从而实现气体放电。因为使用干燥氮气作为吹扫气体来干燥粉末被认为是在90:8:2粉末上产生静电电荷的主要原因,所以吹扫气体的增湿可以使电荷散逸并且有助于消除积蓄在粉末颗粒表面上的静电电荷。这可以起增加体积密度的作用,后者又会增加每个胶囊的细颗粒质量。

[0077] 使用两种类型的吹扫进口装置使吹扫气体增湿(i)如图2A所示的标准进口装置,其中吹扫气体在产品过滤器的底部中水平地进入产品过滤器,和(ii)如图2B所示的成角度进口装置,其中吹扫气体在产品过滤器底部与垂直轴成一定角度进入产品过滤器。

[0078] 在标准配置中,由于进入这种装置的吹扫气体流狭窄,透过产品过滤袋的粉末与干燥吹扫气体只接触几分之一秒。通过改变吹扫气体进口的角度,正如成角度的进口配置中的,可以增加透过滤袋的粉末进入干燥吹扫气体的暴露时间。这种装置与增湿进入通过标准水平进口的吹扫气体相比可能有助于更有效地消除静电电荷,而这又可以增加细颗粒质量以及减少粉末的静电电荷。

[0079] 参考图1,通过使气体通过装满水2用于冲洗的压力罐1将吹扫气体增湿。具有控制阀8的支管线3与压力罐1平行连接。通过控制通过压力罐1的氮气的量与绕过它的量的比例,就可以控制吹扫气体所得相对湿度(RH)。使用增湿压力罐1设备下游串联连接的露点计4测量出来的吹扫气体的湿度。

[0080] 随后使吹扫气体通过转子流量计5,转子流量计5起控制到产品过滤器的吹扫气体的流量以及促进调节最终粉末含水量的作用。在收集容器7更换时,蝶形阀31起到使产品过滤器与环境隔离的作用。在从收集容器到储存在优化的温度和相对湿度的保存容器的产品传递步骤期间,蝶形阀32起到使收集容器与环境隔离的作用。

[0081] 增湿的吹扫气体随后在产品过滤器设备6底部被引入通过(i)标准水平吹扫进口(图2A)或(ii)成角度吹扫进口装置(图2B)。

[0082] 在成角度的进口装置(图2B)中,为吹扫气体流使用与标准水平进口10(图2A)相反

的定向进口9。这种定向进口9可以沿着其自己的轴旋转,并且因此可以朝向产品过滤器6或收集容器7,如图1和图3A-D所示。

[0083] 使用的定向进口9配置包括:向下0°(图3A)、向上0°(图3B)、向下成角度25-30°(图3C)和向上成角度25-30°(图3D),其中括号中的内容标明与产品过滤器垂直轴的角度。

[0084] 此外,在吹扫气体进口与垂直轴成0°的情况下,评价了不同喷雾气体流动(25g/min至55g/min)速率。

[0085] 实验条件

[0086] 将吹扫气体加湿到不同相对湿度水平。将吹扫气体进口的转子流量计设置在3.5g/min或20scfh。

[0087] 结果

[0088] 标准装置

[0089] 观察到与在0%相对湿度的标准吹扫气体条件下制造的粉末相比,使用加湿到不同RH的氮气吹扫气体产生的粉末具有相似的粒度和细颗粒分数(表1)。

[0090]

吹扫气体增湿(%RH)	细颗粒分数(%)	gPSD(μm)
10%RH(02098-1)	57%	7.6
20%RH(02096-0)	54%	5.3
40%RH(02098-2)	52%	7.8

[0091] 表1:使用不同吹扫相对湿度产生的粉末的FPF和几何粒度分布(gPSD)结果。

[0092] 然而,目测与标准粉末相比所述粉末显示更加致密。此外,由于粉末是用过量10%的吹扫气体湿度产生的,这些粉末的X射线粉末衍射(XRPD)分析显示表明开始形成结晶峰的迹象。预计这种初始量的结晶相会在这些粉末储存时起到催化进一步再结晶的作用,已经观察都这会导致不希望的FPF和含水量的降低。因此,确定在5-10%RH范围内的吹扫气体增湿相对于使用标准装置降低喷雾干燥粉末的静电电荷是最佳的。

[0093] 成角度装置

[0094] 从使用不同吹扫气体进口取向和恒定喷雾气体流速获得的结果总结在以下表2中。

吹扫气体取向(和与垂直轴的角度)	吹扫气体相对湿度(%)	FPF(%)	含水量(%)
向下(0°)	20	静电荷过多	
向上(0°)	15	54	3.35
向下成角度(25-30°) #1	10	34	3.32
向下成角度(25-30°) #2	10	53	3.52
向上成角度(25-30°) #1	10	53	3.91
向上成角度(25-30°) #2	10	53	3.89

[0095] 表2:使用恒定喷雾气体流速(22g/min)的不同吹扫气体进口取向的FPF。

[0097] 由于在收集容器打开取样时存在很高的静电电荷,所以用向下成角度取向产生的粉末不能取样。

[0098] 从使用单一取向的吹扫气体进口和不同喷雾气体流速获得的结果总结在以下表3

中。

	吹扫气体取向(与垂直轴的角度和 RH)	喷雾气体流速 (g/min)	FPF(%)	含水量(%)
	向上(0°, 在 10% RH 下)	25	49	4.01
[0099]	向上(0°, 在 10% RH 下)	35	55	3.88
	向上(0°, 在 10% RH 下)	45	56	3.95
	向上(0°, 在 10% RH 下)	55	48	3.85
	向上(0°, 在 10% RH 下)	30	55	2.64

[0100] 表3:使用不同喷雾气体流速的朝上吹扫气体进口取向的FPF。

[0101] 视觉上,与用标准吹扫气体进口取向产生的粉末相比,除了用向下成角度的取向产生的粉末之外,所有粉末似乎都更加致密并且具有相对较少量的静电电荷。

[0102] 结果

[0103] 虽然观察到吹扫气体的增湿使粉末更致密同时保持FPF和含水量相同,但是在一些情况下借助于XRPD观察到这些配方显示形成结晶相,特别是吹扫气体湿度超过10%时。因此,确定使用增湿到大于10%RH的吹扫气体不是可行的选择,其中使用在5至10%范围内吹扫气体相对湿度为降低粉末静电电荷和增加粉末密度而不降低粉末FPF或引起无定形到结晶转化提供机制。

[0104] (2) 配方修改

[0105] 评价了90:8:2左旋多巴:DPPC:NaCl粉末的替代配方在优化FPF、充填重量和固态稳定性中的有效性。

[0106] DPPC:氯化钠比例的修改

[0107] 评价了具有不同DPPC:NaCl比例的粉末在增加90%左旋多巴粉末的密度和减少静电电荷中的有效性。假设提高粉末的盐含量能够潜在地有助于驱散并且因此减少其静电电荷。

[0108] 实验设计:

[0109] 最初选择4:6的DPPC:NaCl比例作为评价更高量的氯化钠对90:8:2粉末的FPF和密度的影响的起始点。吹扫气体相对湿度保持在0%和10%。

[0110] 结果:

[0111] 使用90:8:2配方的标准条件生产的90:4:6左旋多巴:DPPC:NaCl批次的物理和空气动力性质在表4中示出。

	左旋多巴:DPPC:NaCl 比例	吹扫气体 RH(%)	FPF(%)	gPSD(um)	体积密度 (g/cc)	振实密度 (g/cc)
[0112]	90:8:2	0	52	7.97	0.023	0.042
	90:4:6	0	63	6.87	0.037	0.069
	90:4:6	10	50	6.49	0.04	0.075

[0113] 表4:90:4:6左旋多巴:DPPC:NaCl的初始试验的分析结果。

[0114] 在表4中可以看出,生产的90:4:6左旋多巴:DPPC:NaCl粉末具有基本上比使用相似条件制造的90:4:6左旋多巴:DPPC:NaCl粉末更高的体积密度和振实密度(通常体积密度

是0.02g/cc并且振实密度是0.04g/cc)。因为这个试验产生良好的体积密度和振实密度结果以及良好的FPF和gPSD结果,所以决定评价2:8和6:4的其它替代的DPPC:NaCl比例并且比较4:6和对照(8:2)粉末的结果。使用90:8:2配方的标准条件生产的粉末的结果在表5中示出。

[0115]	左旋多巴:DPPC:NaCl 比例	FPF(%)	gPSD(um)	体积密度(g/cc)	振实密度(g/cc)
	90:8:2	52	7.97	0.023	0.042
90:4:6	40				
90:4:6	63	6.87	0.037	0.069	

[0116] 表5:替代DPPC:NaCl比例与对照相比的分析结果。

[0117] 因为观察到4:6的DPPC:NaCl比例产生高的FPF和高的体积/振实密度,因此重复这个配方以检查可重复性。90:4:6左旋多巴:DPPC:NaCl配方重复试验的结果在以下表6中示出。

[0118]	左旋多巴:DPPC:NaCl(试验#)	FPF(%)	gPSD(um)	体积密度(g/cc)	振实密度(g/cc)
	90:4:6(试验 # 1)	41	9.13	0.04	0.05
90:4:6(试验 # 2)	44		0.03	0.04	
90:4:6(试验 # 3)	45		0.04	0.06	
90:4:6(试验 # 4)	46	6.9	0.058	0.087	
90:4:6(试验 # 5)	53	6.4	0.055	0.091	

[0119] 表6:90:4:6左旋多巴:DPPC:NaCl的重复性试验。

[0120] 左旋多巴:DPPC:NaCl配方。

[0121] 基于这些结果,还产生并且分析了5:5的DPPC:NaCl比例。该配方的三次试验的细颗粒分数、体积/振实密度和几何粒度总结在以下表7中。

[0122]	左旋多巴:DPPC:NaCl(试验#)	FPF(%)	gPSD(um)	体积密度(g/cc)	振实密度(g/cc)
	90:5:5(试验 # 1)	51	7.4	0.039	0.054
90:5:5(试验 # 2)	53	7.6	0.044	0.062	
90:5:5(试验 # 3)	51	6.5	0.044	0.066	

[0123] 表7:90:5:5左旋多巴:DPPC:NaCl配方的重复性结果。

[0124] 90:5:5左旋多巴:DPPC:NaCl配方显示出非常希望的FPF值,这些值与标准90:8:2左旋多巴:DPPC:NaCl配方在相同范围中,并且同时显示出希望的体积和振实密度值,这些值与90:8:2配方相比基本上都提高并且在先前评价的90:4:6左旋多巴:DPPC:NaCl配方范围内。

[0125] 添加L-亮氨酸、柠檬酸钠或氯化钙

[0126] 添加赋形剂或替换赋形剂也作为针对优化90:8:2粉末的FPM和体积密度的潜在途径进行了研究。作为添加剂或作为目前在90:8:2左旋多巴:DPPC:NaCl配方中的赋形剂的替

代物使用和评价了L-亮氨酸、柠檬酸钠和氯化钙(内部可用)。

[0127] 实验设置

[0128] 对柠檬酸钠作为氯化钠的潜在替代物进行评价,对氯化钙作为本配方的另一种潜在盐添加剂进行研究,并且对L-亮氨酸作为DPPC的潜在替代物进行评价。使用氯化钙时,左旋多巴的量从90%减少至50%。待喷雾干燥的溶液的固体浓度保持在1g/L。

[0129] 观察结果:使用L-亮氨酸、柠檬酸钠和氯化钙作为添加剂或作为配方中的替代物时观察到的结果总结在以下表8中。

	配方	胶囊充填重量(mg)	FPF (%)	gPSD(um)	振实密度(g/cc)	体积密度(g/cc)
[0130]	90:8:2 LDOPA:亮氨酸:NaCl	27.1	32	7.86	0.029	0.042
	90:8:2 LDOPA:DPPC:柠檬酸钠	27.3				
[0131]	50:25:15:10 LDOPA:DPPC:柠檬酸钠:CaCl ₂		33			
	50:25:15:10 LDOPA:DPPC:柠檬酸钠:CaCl ₂		65			
	50:25:15:10 LDOPA:DPPC:柠檬酸钠:CaCl ₂		66			

[0132] 表8:90:8:2粉末赋形剂添加和替换的分析结果。

[0133] 讨论

[0134] 虽然添加L-亮氨酸提高粉末的振实密度和体积密度,但是FPF比标准90:8:2左旋多巴:DPPC:NaCl配方的显著更低。

[0135] 通过柠檬酸钠以相同比例替换氯化钠产生27.3mg的胶囊充填重量。粉末的XRPD分析推断出它保持其无定形状态。然而,没能进行其它检测,因为产率非常低。

[0136] 添加柠檬酸钠和氯化钙除了提高DPPC的装载量以及降低左旋多巴的装载量(50:25:15:10左旋多巴:DPPC:柠檬酸钠:CaCl₂)之外,观察到粉末的FPF提高至65%。然而,粉末的XRPD分析推断出存在晶体成长。

[0137] 实施例2胶囊充填操作的优化

[0138] 标准90:8:2配方粉末是具有高静电电荷的低密度粉末。因为低密度90:8:2粉末占据较大的体积,所以可以充填到胶囊中而不影响其空气动力性能的粉末的量大大受到限制。当这种低密度粉末具有高静电电荷时,由于带电粉末与胶囊的壁和充填设备不断的相互作用,就可以在胶囊的充填重量中看到较高程度的可变性。这种同时表现出低充填重量和高重量可变性的粉末,其胶囊充填操作存在一系列独特的挑战,所有这些都需有助于实现充填重量目标而不影响粉末的物理和化学性质的充填设备修改。

[0139] 这个实施例总结了通过使用Harro Höfliger KFM III-C胶囊充填机将90:8:2粉末充填到00尺寸胶囊中优化粉末充填操作完成的实验和修改。

[0140] 在不同真空配置下用不同90:8:2配方评价不同KFM III-C变量和配方组合物在实现最佳和可重复充填重量中的有效性。使用三种真空配置 (i) 没有真空通向计量器, (ii) 使用预装KFM真空通向计量器, 以及 (iii) 使用外部真空通向计量器。对于90:8:2活性粉末, 为了在KFM III-C胶囊充填机上获得准确和可重复的充填重量, 确定外部真空辅助的00尺寸全通路真空计量器是最佳配置。这种装置的分析如下所述。

[0141] 在计量器上使用外部真空充填

[0142] 在这种真空装置中, 使用Gast真空泵 (型号#1023-101Q-G608X) 作为计量器的真空而不是KFM机机载真空。

[0143] 使用外部真空评价胶囊充填准确性和可重复性的计量器配置和配方变量包括:

[0144] (i) 具有90:4:6左旋多巴:DPPC:NaCl的标准00尺寸真空计量器,

[0145] (ii) 具有90:8:2左旋多巴:DPPC:NaCl的标准00尺寸真空计量器,

[0146] (iii) 具有90:5:5左旋多巴:DPPC:NaCl的标准00尺寸真空计量器,

[0147] (iv) 具有90:8:2左旋多巴:DPPC:NaCl的全通路00尺寸真空计量器, 和

[0148] (v) 全通路00尺寸真空计量器、4号尺寸插入式计量器和具有乳糖一水合物NF的5尺寸插入式计量器。

[0149] 具有90:4:6左旋多巴:DPPC:NaCl的标准00尺寸真空计量器:

[0150] 对于这个实验, 标准00尺寸计量器用于充填通过喷雾干燥90:4:6左旋多巴:DPPC:NaCl配方获得的粉末。在这个实验中评价的充填重量准确性的变量包括- (i) 用于粉末床的平整浆片对比平台和 (ii) 低粉末床高度对比高粉末床高度。这个实验的结果总结在以下表9中。

[0151]	90:4:6 左旋多巴:DPPC:NaCl	使用浆片	使用平台	低床高度	高床高度
	平均充填重量(mg)		13.45	22.10	15.96

[0152] 表9: 使用外部真空对于90:4:6的每个胶囊充填修改的平均充填重量。

[0153] 具有90:8:2左旋多巴:DPPC:NaCl的标准00尺寸真空计量器:

[0154] 在这个实验中, 使用标准00尺寸计量器充填90:8:2左旋多巴:DPPC:NaCl配方。评价的充填重量准确性的变量包括 (i) 低粉末床高度, (ii) 使用浆片和刮板捣碎粉末床中的粉末, 和 (iii) 高计量器真空对比低计量器真空。这个实验的结果总结在以下表10中。

[0155]	90:8:2 左旋多巴:DPPC:NaCl	低粉末床高度	使用浆片	高真空	低真空
	平均充填重量(mg)		8.30	28.25	26.36

[0156] 表10: 使用外部真空对于90:8:2的每个胶囊充填修改的平均充填重量。

[0157] 具有90:5:5左旋多巴:DPPC:NaCl的标准00尺寸真空计量器:

[0158] 在这个实验中, 使用标准00尺寸计量器充填90:5:5左旋多巴:DPPC:NaCl配方。在这个实验中, 只评价充填重量准确性的一个变量-低计量器真空对比高计量器真空。这个实验的结果总结在以下表11中。

[0159]	90:5:5 左旋多巴:DPPC:NaCl	充填重量	
	样品#	高真空	低真空
[0160]	平均充填重量(mg)	29.2	22.06

[0161] 表11:使用外部真空对于90:5:5的每个计量器真空修改的平均充填重量。

[0162] 具有90:8:2和90:5:5左旋多巴:DPPC:NaCl的全途径00尺寸真空计量器

[0163] 现在参考图4,全途径计量器20是标准真空计量器,它已经被修改从而将在网筛26的计量器腔的内径与标准计量器腔的一般内径0.250英寸相比增加到0.286英寸。计量器20也以以下方式进行修改:计量器柱塞22保持静止,通过施加真空将粉末拉到计量器20中并且通过施加排出压力将粉末排出计量器20,如图5的示意图中说明。真空是通过在端口24用合适的管子与计量器20连接的泵产生的。为了防止粉末交叉以及影响真空泵和管道,在柱塞22的底部增加一个二(2)微米的网筛26。通过来自外部储罐的压缩氮源提供排出压力。

[0164] 在这个实验中,使用全途径真空计量器充填90:8:2粉末,所述粉末是使用覆盖在水相上的氮气产生的。如上所述,由于体积密度和振实密度数值提高,观察到90:5:5 90:8:2粉末配方具有几乎是最初的充填重量两倍的重量。使用全途径真空计量器可能使用标准90:8:290:8:2粉末产生类似的高充填重量。

[0165] 为了获得目标胶囊充填重量,将计量器腔高度拨入-15”Hg的标准真空,直到产生具有足够的准确性和可重复性的希望的充填重量的胶囊。房间温度维持在20°C上下,并且房间相对湿度维持在20%R.H上下。

[0166] 一个批次的90:8:2左旋多巴:DPPC:NaCl作为试验充填进行充填,随后是相同组成的另一批次。在产生这两个批次之后,用90:5:5左旋多巴:DPPC:NaCl的第三批次充填。评价所有3个批次KFM在产生准确和可重复的充填重量中的有效性。

[0167] 这个实验的结果总结在以下表12中。

	左旋多巴:DPPC:NaCl	目标充填重量(mg)	平均充填重量(mg)	相对标准偏差(%)
[0168]	90:08:02	35	34.49	3.40%
	90:08:02	38	38.26	3.50%
	90:05:05	38	36.03	13.60%

[0169] 表12:使用全途径真空计量器充填的90:8:2LDOPA:DPPC:NaCl配方的目标充填重量和平均充填重量。

[0170] 先前尝试90:8:2配方的充填得到每个胶囊23毫克的^{最大}充填重量。使用全途径真空计量器获得的充填重量显著大于先前的尝试。例如,可以获得28至40mg的充填重量。充填重量的实例包括但不限于28-32mg、30-34mg或35-40mg。

[0171] 全途径00尺寸真空计量器、4尺寸插入式计量器和具有乳糖一水合物NF的5尺寸插入式计量器:使用乳糖一水合物NF作为90:8:2配方的空白对照剂。乳糖的目标充填重量是10mg。

[0172] 结论

[0173] 一般的大量粉末的充填对于肺部产品是不常见的。申请人确定了允许在用于肺部递送的胶囊中充填大量粉末的新参数和方法。对于90:8:2活性粉末,为了与先前的90:8:2

粉末观察到的23mg的最大充填重量相比获得更高的最大充填重量(多达38mg或更高)以及在KFM III-C胶囊充填机上获得准确和可重复的充填重量,可以使用外部真空辅助的00尺寸全通径真空计量器。

[0174] 此外,在使用这个装置评价的三种粉末比例中,与90:5:5和90:4:6比例相比,具有90:8:2的左旋多巴:DPPC:NaCl比例的粉末可以更加精确和可重复地充填至目标充填重量。

[0175] 对于乳糖空白对照剂粉末,外部真空辅助5尺寸插入式计量器是精确和可重复地获得希望的目标重量的装置选择。

[0176] 实施例3-胶囊材料和放出剂量的分析

[0177] 假设某些类型的胶囊可以用于提高粉末的放出剂量。选择HPMC“透明”胶囊和HPMC/二氧化钛“白色”胶囊。提供两个具有配备放出剂量管的吸入器的工作站。用根据实施例1制备的可吸入左旋多巴粉末(左旋多巴:DPPC:NaCl的干重比例为90:8:2)将透明或白色胶囊充填至28mg达到目标装载量并且置于吸入器中。向每个工作台分配一个分析员并且以28.3L/min向ED管子中启动吸入器4.2秒并且冲洗内容物。使用标准操作测量内容物的FPF。分析员还转换工作站并且使用彼此的吸入器技术。结果在以下表13-20中提供。表13和14显示来自Shionogi, Inc.的白色胶囊与透明胶囊(没有二氧化钛)的比较。表15和16显示相同的研究,但是分析员转换了工作站并且使用彼此的吸入器技术。表17和18是由表15和16产生的汇编。表19和20显示来自Capsugel, Inc.的白色胶囊与透明胶囊(没有二氧化钛)的比较。

[0178] 表13:FPF_{TD}<5.6% (每个分析员每种胶囊类型N=10)

[0179]

FPF	分析员1	分析员2	平均
白色胶囊	53	49	51
透明胶囊	46	42	44

[0180] 表14:FPF_{ED}<5.6% (每个分析员每种胶囊类型N=10)

[0181]

FPF	分析员1	分析员2	平均
白色胶囊	54	49	52
透明胶囊	49	45	47

[0182] 表15:FPF_{TD}<5.6% (每个分析员每种胶囊类型N=5)

[0183]

FPF	分析员1	分析员2	平均
白色胶囊	49	51	50
透明胶囊	44	40	42

[0184] 表16:FPF_{ED}<5.6% (每个分析员每种胶囊类型N=5)

[0185]

FPF	分析员1	分析员2	平均
白色胶囊	50	52	51
透明胶囊	47	45	46

[0186] 表17:FPF_{TD}<5.6% (每个分析员每种胶囊类型N=15)

[0187]

FPF	分析员1	分析员2	平均
白色胶囊	52	49	51
透明胶囊	45	42	44

[0188] 表18:FPF_{ED}<5.6% (每个分析员每种胶囊类型N=15)

[0189]

FPF	分析员1	分析员2	平均
白色胶囊	53	50	52
透明胶囊	48	45	47

[0190] 表19:FPF总剂量<5.6%

[0191]

FPF	分析员1	分析员2	平均
白色胶囊 (n=10)	47	42	45
透明胶囊 (n=2)	46	39	43

[0192] 表20:FPF放出剂量<5.6%

[0193]

FPF	分析员1	分析员2	平均
白色胶囊 (n=10)	52	46	49
透明胶囊 (n=2)	51	43	47

[0194] 讨论

[0195] 数据显示与从胶囊材料中不含有二氧化钛的透明胶囊放出的粉末相比,从具有包含HPMC和二氧化钛的胶囊材料的白色胶囊中放出更多粉末。该数据是令人意外的。不受任何理论限制,据信存在于胶囊材料中的二氧化钛减少从胶囊排空时附着在胶囊壁上的粉末的量。

[0196] 实施例4稳定性研究

[0197] 目的

[0198] 使用重量分析ACI-3和XRPD表征暴露于75%相对湿度和25°C条件下15、30和60分钟的机器充填的胶囊中的90/8/2和90/5/5左旋多巴粉末。在暴露的240和360分钟增加其它时间点,用批次41021 (90/8/2) 检测了白色和透明胶囊。

[0199] 实验设计:将来自批次28100 (90/8/2) 和批次28109 (90/5/5) 的样品暴露于湿度箱中的预定条件下并且随后立即分析。

[0200] 表21:数据总结 (透明胶囊):

批次	28100			28109		
	15	30	60	15	30	60
暴露时间(分钟)						
平均 FPF < 5.6 μm 相对于胶囊重量的变化(%)	57	62	58	51	52	52
XRPD 结果	A	A	A	A	A	A

[0201]

[0202] A=无定形

[0203] C=结晶

[0204] 表22:数据总结(白色对比透明胶囊):

批次	41021 白色胶囊		41021 透明胶囊	
	暴露时间(分钟)	240	360	240
[0205] 平均 FPF < 5.6 μm 相对于胶囊重量的变化 (%)	24	20	23	22
XRPD 结果	C	C	C	C

[0206] A=无定形

[0207] C=结晶

[0208] 材料和方法

[0209] 1. 材料

[0210] • 在白色和透明HPMC胶囊中鼓泡的手工充填的90%左旋多巴

[0211] 每次吸取4个胶囊

[0212] • 用批次41018充填

[0213] 2. 检测计划

[0214] • 将胶囊储存在25°C/75%RH室中持续以下表23中以下的时间。在暴露期间带着胶囊盖子检测胶囊并且在每种类型的胶囊暴露期间摘下盖子。

[0215] 表23:

条件	时间点	30 Min	60 Min	120 Min	240 Min
[0216] 25°C/75%RH	FPF, grav(n=1)	X	X	X	X
	gPSD(n=1)	X	X	X	X
	XRPD(n=1)	X	X	X	X

[0217] 3. 结果

[0218] a. gPSD

[0219] 表24:gPSD

胶囊	白色 盖子	白色 没有盖 子	透明 盖子	透明 没有盖 子
[0220] 时间点				
30 Min	8.4	8.2	8.0	8.5
60 Min	8.2	8.5	8.6	8.8
120 Min	9.5	8.7	8.7	8.8
240 Min	8.7	8.7	9.0	8.3

[0221] b. XRPD

[0222] 表25:XRPD

[0223]	胶囊	白色 盖子	白色 没有盖子	透明 盖子	透明 没有盖子
	时间点				
	30 Min	无定形	无定形	无定形	无定形
	60 Min	无定形	无定形	无定形	无定形
	120 Min	无定形	无定形	无定形	无定形
	240 Min	无定形	无定形	无定形	无定形

[0224] c. %FPF<5.6 μ m

[0225] 表26: %FPF<5.6 μ m

[0226]	胶囊	白色 盖子	白色 没有盖 子	透明 盖子	透明 没有盖 子
	时间点				
	30 Min	57%	53%	56 %	61%
	60 Min	65%	58%	56%	56%
	120 Min	61%	64%	59%	59%
	240 Min	64%	61%	57%	58%

[0227] 本文中提及的专利和科学文献构成本领域技术人员可得到的知识。本文中引用的所有美国专利和公开或未公开的美国专利申请均以引用方式并入本文。本文中引用的所有公开的外国专利和专利申请均以引用方式并入本文。本文中引用的所有其它公开的参考文献、文档、手稿和科学文献均以引用方式并入本文。

[0228] 虽然已经具体显示并且参考其优选实施方案描述了本发明,但是本领域技术人员会理解可以在形式和细节中作多种改变而不脱离由附加的权利要求涵盖的本发明的范畴。还应理解的是,本文中描述的实施方案不是互斥的并且来自多种实施方案的特征可以根据本发明全部或部分地合并。

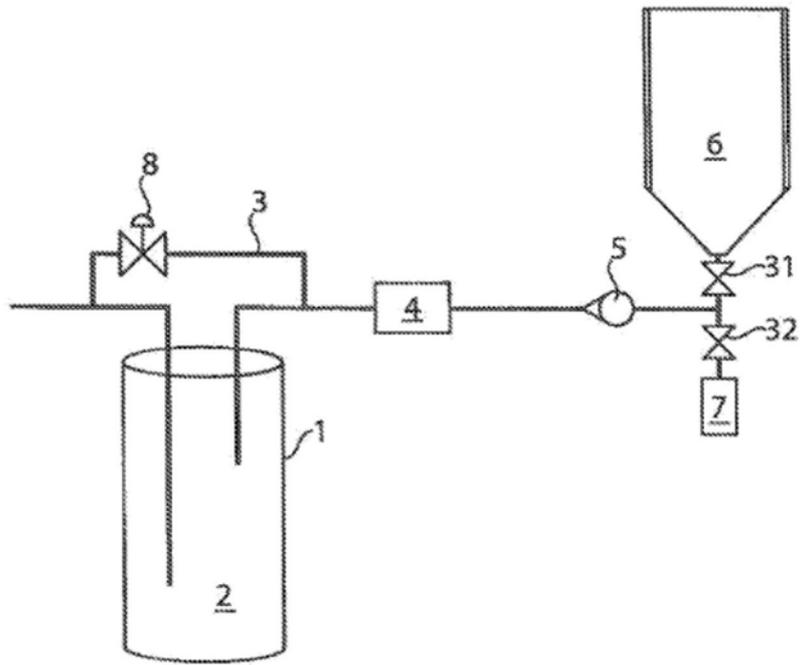


图1

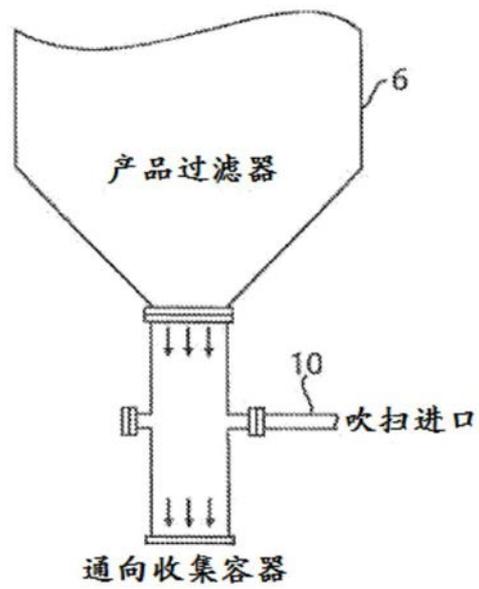


图2A

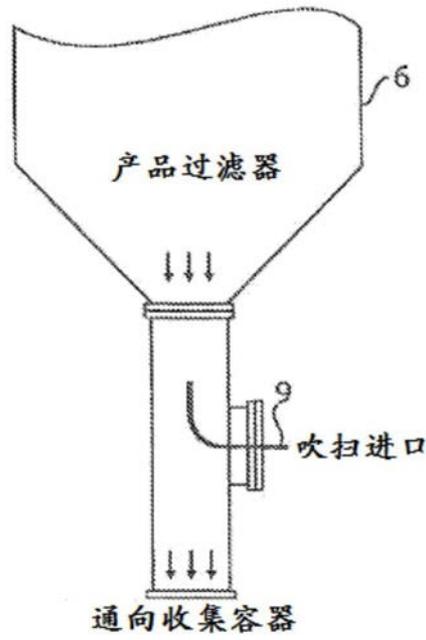


图2B

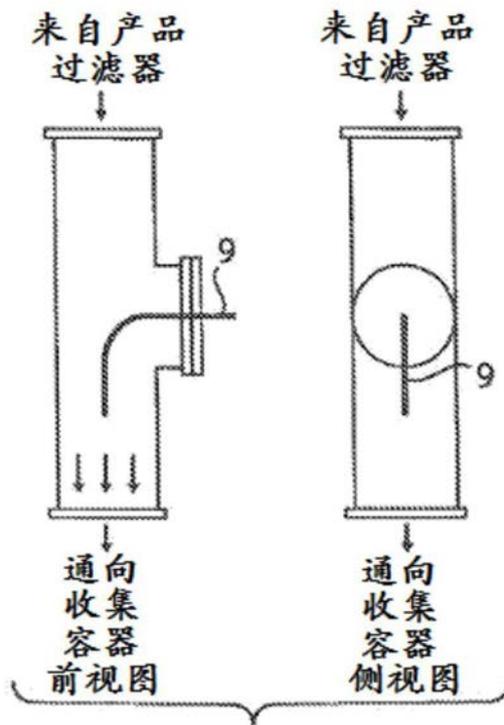


图3A

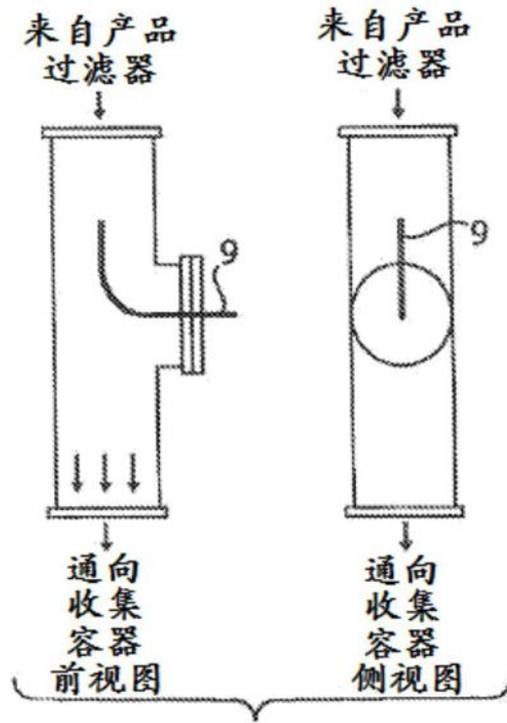


图3B

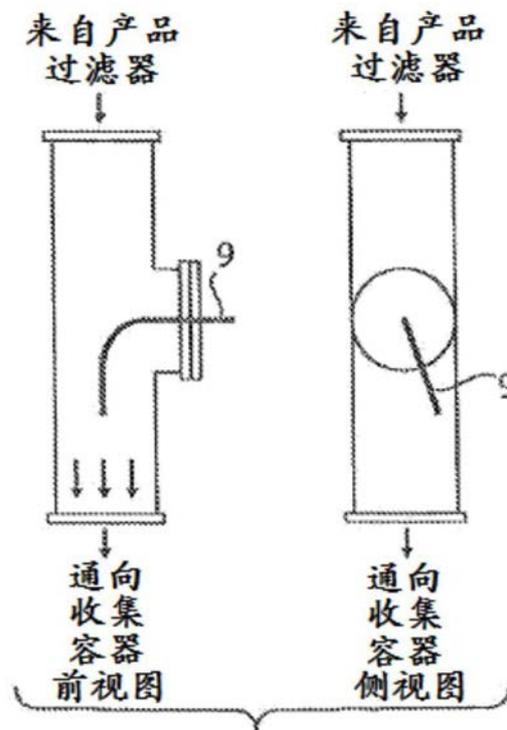


图3C

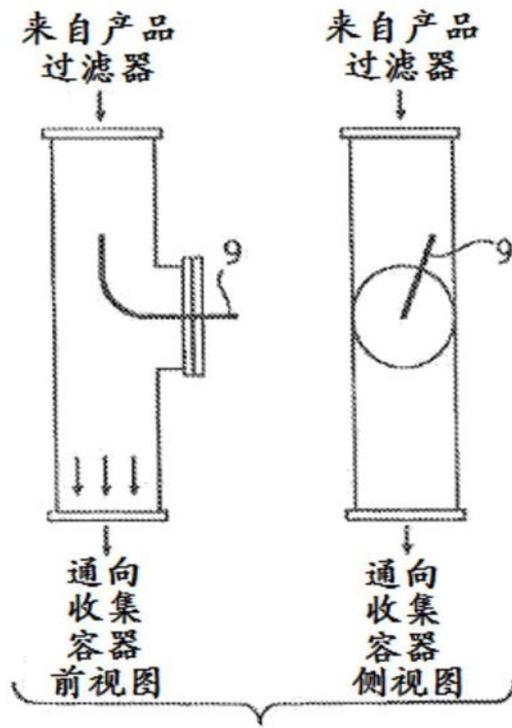


图3D

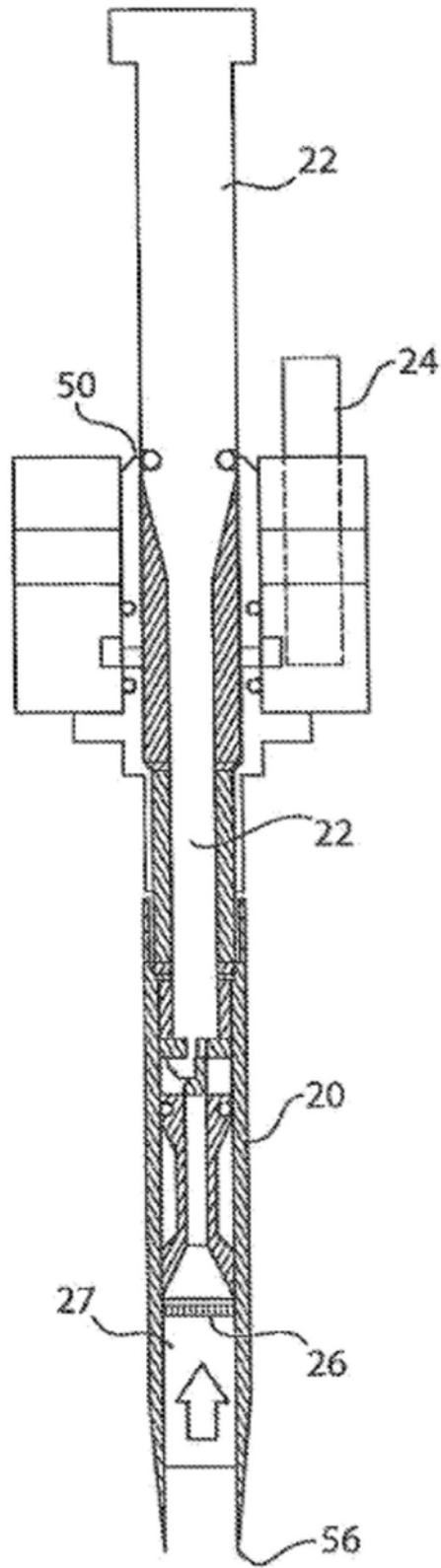


图4

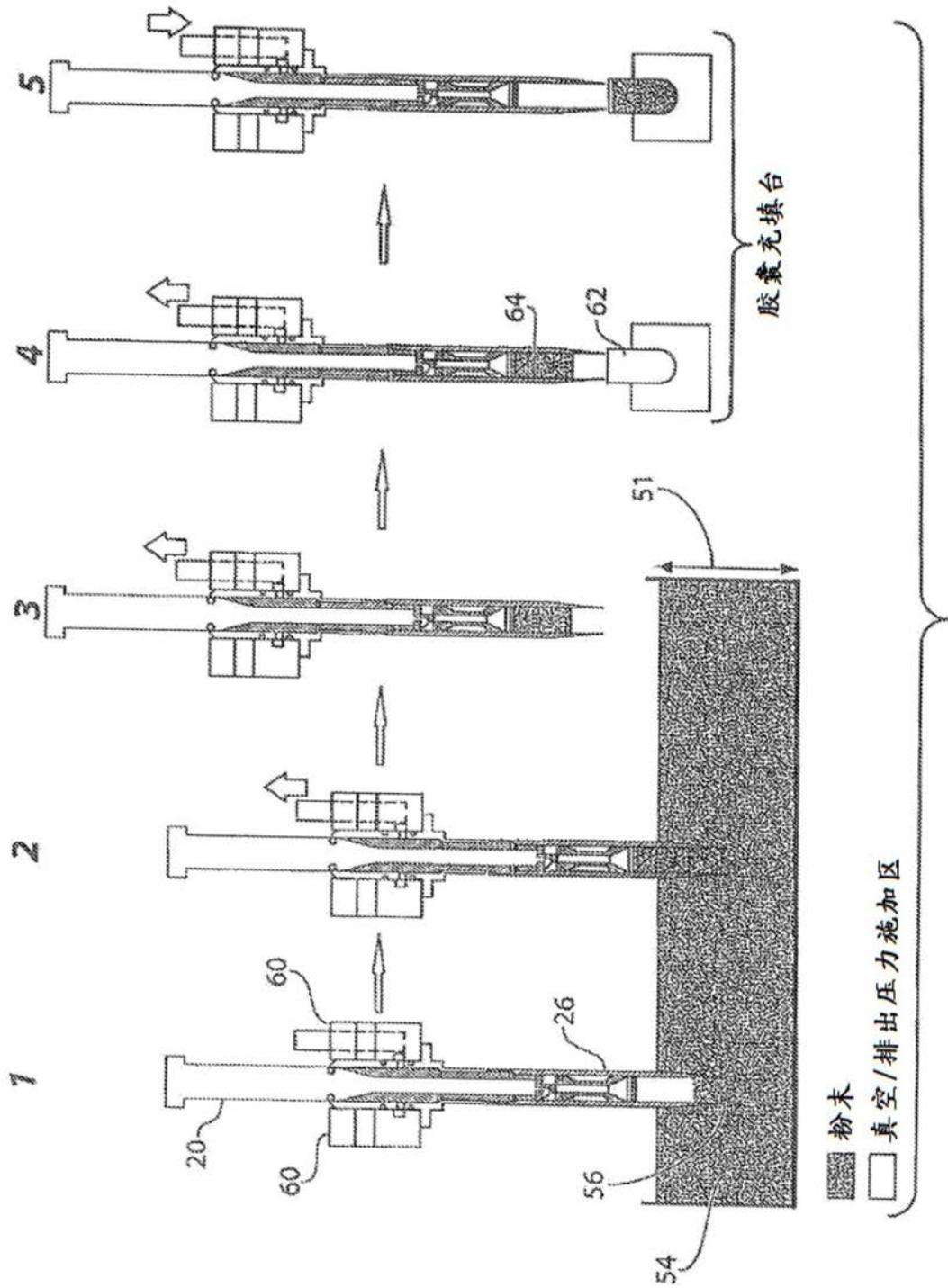


图 5

技术规格-明胶胶囊 - CapsCanada®

胶囊大小	000	00	0E	0	1	2	3	4
重量								
平均重量(mg)	158	123	107	99	76	61	48	38
容差	±10	±7	±7	±6	±5	±4	±3	±3
容量								
体积容量 (ml)	1.37	0.95	0.77	0.68	0.48	0.36	0.27	0.20
计量粉末的密度					重量容量 (mg)			
0.6 g/ml	822	570	462	408	288	216	162	120
0.8 g/ml	1096	760	616	544	384	288	216	160
1.0 g/ml	1370	950	770	680	480	360	270	200
1.2 g/ml	1644	1140	924	816	576	432	324	240
总闭合长度								
(mm)	25	23.4	23.4	21.6	19.4	17.6	15.7	14.3
容差	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3
(英寸)	1.024	0.921	0.921	0.85	0.764	0.693	0.618	0.563
容差	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012
个体长度 (盖子&主体)								
盖子 (mm)	12.9	11.8	11.9	10.85	9.85	8.8	8	7.2
容差	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35
主体 (mm)	21.9	20.1	20	18.45	16.4	15.15	13.45	12.1
容差	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35
盖子 (英寸)	0.508	0.464	0.468	0.427	0.388	0.346	0.315	0.283
容差	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014
主体 (英寸)	0.862	0.791	0.787	0.726	0.646	0.596	0.529	0.476
容差	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014
外径								
盖子 (mm)	9.94	8.56	7.66	7.65	6.96	6.39	5.85	5.33
容差	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35
主体 (mm)	9.55	8.23	7.35	7.35	6.63	6.12	5.60	5.08
容差	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35	±0.35
盖子 (英寸)	0.391	0.337	0.302	0.301	0.274	0.252	0.23	0.21
容差	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014
主体 (英寸)	0.376	0.324	0.289	0.289	0.261	0.241	0.22	0.2
容差	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014	±0.014
推荐储藏条件:	59°-77°F / 15°-30°C RH 35-65%							

图6