



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/12 (2006.01); A61K 31/137 (2006.01); A61K 9/16 (2006.01); A61P 25/16 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015121092, 08.11.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.11.2013

Дата регистрации:
26.12.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

09.11.2012 US 61/724,781;

16.11.2012 US 13/679,245;

18.07.2013 US 13/945,160;

30.09.2013 US 61/884,319;

30.09.2013 US 61/884,315;

30.09.2013 US 61/884,436

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2017 Бюл. № 1

(45) Опубликовано: 26.12.2018 Бюл. № 36

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 09.06.2015

(86) Заявка РСТ:
US 2013/069102 (08.11.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/074795 (15.05.2014)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, Вох-1125,
"ПАТЕНТИКА"

(72) Автор(ы):

КИ Кевин Д. (US),

ПЕНАКЬО Эрнест Д. (US),

КАМЕРКАР Абхиджит (US),

ЛИПП Майкл М. (US),

БАТИКИ Ричард П. (US)

(73) Патентообладатель(и):

СИВИТАС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: EP 2494962 A2, 05.09.201. US 2010/0040691 A1, 18.02.2010. WO 2007/112581 A1, 11.10.2007.

(54) КАПСУЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ВЫСОКИЕ ДОЗЫ ЛЕВОДОПЫ, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПУТЕМ ИНГАЛЯЦИИ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине. Описана капсула, содержащая композицию ингалируемого порошка, содержащую 75 масс. % или более леводопы, дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC) и соль. Порошок характеризуется рабочей плотностью

менее 100 г/л. Описана капсула, содержащая композицию ингалируемого порошка, содержащую 75 масс. % или более леводопы, дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC) и соль, порошок характеризуется рабочей плотностью менее примерно 100 г/л, причем оболочка

капсулы содержат
гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) и
диоксид титана. Капсула обеспечивает
высвобождение большего количества порошка

по сравнению с количеством порошка,
высвобождаемым из капсул, не содержащих
диоксид титана в качестве материала капсулы. 2
н. и 16 з.п. ф-лы, 6 ил., 26 табл., 4 пр.

RU 2 6 7 6 0 9 3 C 2

RU 2 6 7 6 0 9 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/12 (2006.01)*A61K 31/137* (2006.01)*A61K 9/16* (2006.01)*A61P 25/16* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 9/12 (2006.01); *A61K 31/137* (2006.01); *A61K 9/16* (2006.01); *A61P 25/16* (2006.01)(21)(22) Application: **2015121092, 08.11.2013**(24) Effective date for property rights:
08.11.2013Registration date:
26.12.2018

Priority:

(30) Convention priority:
09.11.2012 US 61/724,781;
16.11.2012 US 13/679,245;
18.07.2013 US 13/945,160;
30.09.2013 US 61/884,319;
30.09.2013 US 61/884,315;
30.09.2013 US 61/884,436(43) Application published: **10.01.2017 Bull. № 1**(45) Date of publication: **26.12.2018 Bull. № 36**(85) Commencement of national phase: **09.06.2015**(86) PCT application:
US 2013/069102 (08.11.2013)(87) PCT publication:
WO 2014/074795 (15.05.2014)Mail address:
190000, Sankt-Peterburg, Box-1125,
"PATENTIKA"

(72) Inventor(s):

KI Kevin D. (US),
PENAKO Ernest D. (US),
KAMERKAR Abkhidzhit (US),
LIPP Majkl M. (US),
BATIKI Richard P. (US)

(73) Proprietor(s):

SIVITAS THERAPYUTIKS, INK. (US)(54) **HIGH DOSE LEVODOPA CAPSULES FOR PULMONARY USE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to medicine. Capsule containing an inhalable powder composition containing 75 wt. % or more of levodopa, dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) and salt. Powder is characterised by a working density of less than 100 g/l. Described is a capsule containing an inhalable powder composition containing 75 wt. % or more of levodopa, dipalmitoylphosphatidylcholine

(DPPC) and salt, the powder is characterised by a working density of less than about 100 g/l, and wherein the capsule shell contains hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and titanium dioxide.

EFFECT: capsule provides the release of a larger amount of powder compared to the amount of powder released from capsules that do not contain titanium dioxide as capsule material.

18 cl, 6 dwg, 26 tbl, 4 ex

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США №61/724781, поданной 9 ноября 2012 года; предварительной заявки на патент США №61/884319; предварительной заявки на патент США №61/884315; 5 предварительной заявки на патент США №61/884436, все из которых поданы 30 сентября 2013 года. Настоящая заявка является частично продолжающей заявкой для заявки №13/679245, поданной 16 ноября 2012 года, на основании которой был выдан патент США №8545878, и частично продолжающей заявкой для заявки на патент США №13/945160, поданной 18 июля 2013 года. Содержание всех указанных выше заявок включено 10 в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Болезнь Паркинсона представляет собой изнуряющее заболевание, вызванное гибелью дофаминовых нейронов центральной нервной системы. Пациенты с болезнью Паркинсона испытывают симптомы тремора, замедленного движения и затрудненной 15 ходьбы, которые сказываются на качестве повседневной жизни. Лекарственные средства для лечения или прекращения прогрессирования заболевания в настоящее время отсутствуют, но при этом известен ряд лекарственных средств для облегчения его симптомов. Самым распространенным лекарственным средством, которое со временем используют все пациенты с болезнью Паркинсона, является леводопа. Леводопа (также 20 называемая в настоящем описании «леводопа») в настоящее время поставляется в виде таблеток, содержащих одно или два других лекарственных средства или не содержащих их. Функция других лекарственных средств, как правило, заключается в предотвращении метаболизма леводопы в организме до начала ее действия. У многих пациентов изначально наблюдают хороший ответ на лечение леводопы, но со временем ее действие 25 ослабевает. При прогрессировании заболевания пациенты, как правило, начинают принимать более высокие дозы леводопы. Пациент на ранней стадии приема леводопы может принимать только по 200 мг леводопы в день, но на поздней стадии пациент может принимать от 600 до 1200 мг леводопы в день. При увеличении дозы пациенты становятся подвержены дискинезии. Дискинезия представляет собой непроизвольные 30 движения, вызванные чрезмерным приемом леводопы. При снижении концентрации леводопы у пациентов наблюдают эпизоды застывания, при которых подвижность пациента значительно затрудняется. Во время эпизода застывания пациент может принимать таблетку леводопы, но для его прекращения необходимо ждать всасывания леводопы. Проблему застывания дополнительно усложняет пониженная двигательная 35 функция желудка у пациентов с болезнью Паркинсона, что замедляет всасывание лекарственного средства. Ингалируемый состав леводопы может помочь пациентам, у которых наблюдаются эпизоды застывания. Сложность создания ингалируемого продукта леводопы заключается в обеспечении доставки достаточной дозы пациенту, так как леводопа представляет собой лекарственное средство, применяемое в высоких 40 дозах. Другой сложностью является обеспечение доставки ингалируемого лекарственного средства пациенту с болезнью Паркинсона. Так как у указанных пациентов нарушена подвижность, им требуется быстрый и простой способ ингаляции леводопы.

Помимо указанных выше сложностей, связанных с доставкой леводопы, существует 45 ряд сложностей при доставке высоких доз любых лекарственных средств путем ингаляции. Сухой порошок, содержащий лекарственное средство, может иметь значительно различающуюся плотность. Изменение плотности порошка может влиять на стабильность и способность лекарственного средства надлежащим образом достигать

легких. Тем не менее, оптимизация плотности ингалируемого порошка леводопы обеспечивает эффективную доставку высоких доз леводопы пациенту путем ингаляции. Даже при достижении подходящей плотности лекарственного средства, используемого в высоких дозах, такого как леводопа, эффективное извлечение порошка из капсулы также является важным фактором. Если характеристики извлечения из капсулы являются неудовлетворительными, то эффект от увеличения дозы, который достигают путем оптимальной загрузки порошка в капсулу, снижается.

Существует ряд важных аспектов при доставке высоких доз леводопы пациенту с болезнью Паркинсона с сохранением при этом стабильности лекарственного средства и простоты использования пациентом. Порошки для ингаляции могут быть обеспечены в аморфной форме, так как аморфные формы соединения имеют более высокую скорость растворения, и, вероятно, их действие проявляется быстрее. Несмотря на преимущество аморфного порошка, заключающееся в раннем начале действия, получение и сохранение стабильности аморфных порошков в условиях долгосрочного хранения, что является требованием органов по регулированию лекарственных средств, затруднено. Кроме того, введение больших объемов аморфных порошков в капсулу может быть затруднено вследствие электростатических зарядов. В случае кристаллических порошков увеличение относительной влажности может понижать электростатический заряд порошка и позволяет более эффективно проводить наполнение капсулы, но увеличение относительной влажности не является подходящим вариантом для аморфного порошка. При повышенной относительной влажности аморфные порошки подвержены переходу из аморфной в кристаллическую форму. Таким образом, существует значительная сложность в обеспечении быстродействующего аморфного порошка, который является стабильным и имеет низкий электростатический заряд.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложена капсула, содержащая композицию ингалируемого порошка, содержащую примерно 75 масс. % или более леводопы, дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC) и соль и характеризующуюся рабочей плотностью менее примерно $0,1 \text{ г/см}^3$. В изобретении дополнительно предложена капсула, содержащая композицию ингалируемого порошка, содержащую примерно 75 масс. % или более леводопы, дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC) и соль и характеризующуюся рабочей плотностью менее примерно $0,1 \text{ г/см}^3$, при этом материал капсулы содержит гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) и диоксид титана. В настоящем изобретении также предложен способ и дозирующее устройство для точного и воспроизводимого введения больших целевых количеств порошков с низкой плотностью и высокой сыпучестью в капсулы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На ФИГ. 1 приведена схема установки увлажнения продувочного газа, в которой используют нагнетательный бак.

На ФИГ. 2А приведена схема стандартной установки для введения продувочного газа.

На ФИГ. 2В приведена схема наклонной установки для введения продувочного газа.

На ФИГ. 3А приведена схема установки для продувки с подводом, расположенным под углом 0° по ходу продувочного потока.

На ФИГ. 3В приведена схема установки для продувки с подводом, расположенным под углом 0° против хода продувочного потока.

На ФИГ. 3С приведена схема установки для продувки с подводом, расположенным под углом $25\text{-}30^\circ$ по ходу продувочного потока.

На ФИГ. 3D приведена схема установки для продувки с подводом, расположенным под углом 25-30° против хода продувочного потока.

На ФИГ. 4 приведена схема бокового разреза полнопроходной дозирующей установки.

5 На ФИГ. 5 приведена схема стадий способа наполнения капсулы с применением полнопроходного дозатора. Показанный способ состоит из пяти стадий. На первой стадии показан дозатор, погруженный в подложку с порошком. На стадии 2 показано вакуумирование дозатора, обеспечивающее проталкивание порошка в дозатор. На
10 стадии 3 показано продолжение вакуумирования, где дозатор перемещают от подложки с порошком к установке наполнения капсул. На стадии 4 показано продолжение вакуумирования и размещение дозатора над пустой капсулой в установке наполнения капсул. На стадии 5 показано прекращение вакуумирования и приложение
выталкивающего давления к дозатору для выталкивания порошка из дозатора в пустую капсулу, в результате чего происходит заполнение капсулы.

15 На ФИГ. 6 приведена таблица, в которой показаны типовые характеристики различных желатиновых капсул, применяемых в комбинации с дозатором согласно настоящему изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Капсулы согласно настоящему изобретению предназначены для применения в
20 устройстве для ингаляции и содержат в качестве ингалируемого порошка леводопу в смеси с одним или более физиологически приемлемыми вспомогательными веществами, характеризующийся тем, что порошок имеет рабочую плотность (также называемую
в настоящем описании «объемная плотность») примерно 100 г/л или менее, которая
25 также может быть выражена как примерно 0,1 г/см³ или менее. Так как леводопа является лекарственным средством, применяемым в высоких дозах, и доставка больших количеств леводопы путем ингаляции затруднена, может быть желательным обеспечение
30 порошка с низкой плотностью. Порошок с низкой плотностью может обеспечивать значительно более высокую дозу леводопы в капсуле по сравнению с порошком со средней плотностью. Сложность заключается в том, что трудно обеспечить порошок с низкой плотностью, который при этом можно легко вводить в капсулу. В одном из
вариантов реализации в изобретении предложены капсулы, содержащие ингалируемый порошок, содержащий леводопу, при этом капсула имеет превосходные характеристики
35 извлечения при доставке порошка из капсулы при введении с применением ингалятора. Превосходное извлечение из капсулы является важной характеристикой капсулы, содержащей ингалируемый порошок, содержащий леводопу.

Капсулы для ингаляции согласно настоящему изобретению наполняют ингалируемым порошком, содержащим леводопу, где указанный порошок имеет рабочую плотность
40 менее примерно 0,1 г/см³. В одном из вариантов реализации порошок имеет рабочую плотность примерно 0,01 г/см³, 0,02 г/см³, 0,03 г/см³, 0,04 г/см³, 0,05 г/см³, 0,06 г/см³, 0,07 г/см³, 0,08 г/см³, 0,9 г/см³ или 0,1 г/см³. В одном из вариантов реализации порошок имеет рабочую плотность примерно от 0,01 г/см³ до 0,1 г/см³ и предпочтительно
примерно от 0,02 г/см³ до 0,08 г/см³.

45 Термин «рабочая плотность», который используют в настоящем описании взаимозаменяемо с термином «объемная плотность», определен как масса порошка (m), отнесенная к занимаемому им объему (Vo), и выражен в настоящем описании в граммах на литр (г/л), что определено при помощи измерения в мерном цилиндре.

Вкратце, сначала взвешивают мерный цилиндр, заполняют порошком без его уплотнения, выравнивают при необходимости без уплотнения порошка и снова взвешивают. Кажущийся объем неуплотненного порошка определяют по ближайшему калиброванному значению. Рабочую плотность рассчитывают по формуле m/V_o .

Рабочая плотность также может быть выражена, например, в граммах на кубический сантиметр ($г/см^3$). В одном из вариантов реализации рабочая плотность составляет менее $0,1 г/см^3$. В одном из вариантов реализации рабочая плотность находится в диапазоне от примерно $0,01 г/см^3$ до примерно $0,1 г/см^3$. В одном из вариантов реализации рабочая плотность находится в диапазоне от примерно $0,02 г/см^3$ до примерно $0,08 г/см^3$ и предпочтительно от примерно $0,02 г/см^3$ до примерно $0,05 г/см^3$.

В одном из вариантов реализации капсулы содержат порошок с рабочей плотностью от примерно $0,03 г/см^3$ до примерно $0,06 г/см^3$. В другом варианте реализации капсулы содержат порошок с рабочей плотностью от примерно $0,04 г/см^3$ до примерно $0,05 г/см^3$. В дополнительном варианте реализации капсулы содержат порошок с рабочей плотностью примерно $0,04 г/см^3$. В дополнительном варианте реализации капсулы содержат порошок с рабочей плотностью примерно $0,045 г/см^3$. В дополнительном варианте реализации капсулы содержат порошок с рабочей плотностью примерно $0,05 г/см^3$. В дополнительном варианте реализации капсулы содержат порошок с рабочей плотностью примерно $0,035 г/см^3$. В дополнительном варианте реализации капсулы содержат порошок с рабочей плотностью примерно $0,03 г/см^3$. В одном из вариантов реализации капсулы содержат порошок с рабочей плотностью от примерно $0,03 г/см^3$ до примерно $0,05 г/см^3$. В другом варианте реализации капсулы содержат порошок с рабочей плотностью от примерно $0,04 г/см^3$ до примерно $0,06 г/см^3$. В другом варианте реализации капсулы содержат порошок с рабочей плотностью от примерно $0,05 г/см^3$ до примерно $0,06 г/см^3$. В другом варианте реализации капсулы содержат порошок с рабочей плотностью от примерно $0,06 г/см^3$ до примерно $0,07 г/см^3$.

Ингалируемый порошок, содержащийся в капсулах согласно настоящему изобретению, содержит по меньшей мере 50 масс. % леводопы в пересчете на массу твердых веществ, входящих в состав порошка. В некоторых вариантах реализации ингалируемый порошок, входящий в состав капсулы согласно настоящему изобретению, может содержать по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90% или более леводопы в пересчете на массу сухих веществ. В одном из вариантов реализации ингалируемый порошок содержит примерно 75% или более леводопы в пересчете на массу сухих веществ. В одном из вариантов реализации ингалируемый порошок содержит примерно 85% или более леводопы в пересчете на массу сухих веществ. В одном из вариантов реализации ингалируемый порошок, входящий в состав капсулы, содержит примерно 90% или более леводопы в пересчете на массу сухих веществ. В одном из вариантов реализации ингалируемый порошок, входящий в состав капсулы, содержит 80-95% леводопы в пересчете на массу сухих твердых веществ, входящих в состав порошка. В одном из вариантов реализации ингалируемый порошок, входящий в состав капсулы, содержит 85-95% леводопы в пересчете на массу сухих твердых веществ, входящих в состав порошка. В одном из вариантов реализации ингалируемый порошок, входящий в состав

капсулы, содержит 88-92% леводопы в пересчете на массу сухих твердых веществ, входящих в состав порошка.

Порошок для ингаляции может содержать дополнительные вспомогательные вещества. Примеры вспомогательных веществ включают соли, такие как хлорид натрия (NaCl), цитрат натрия, лактат натрия и хлорид калия, и фосфолипиды, такие как дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), дилауроилфосфатидилхолин (DLPC), двунасыщенный фосфатидилхолин (DSPC). В одном из вариантов реализации капсула содержит порошок, содержащий 90% леводопы, 8% дипальмитоилфосфатидилхолина и 2% хлорида натрия, что измерено по процентному содержанию твердых веществ в порошке. В одном из вариантов реализации капсула содержит ингалируемый порошок, для которого массовое отношение сухих веществ леводопа : DPPC : NaCl составляет 90:8:2. В другом варианте реализации капсула содержит ингалируемый порошок, для которого массовое отношение сухих веществ леводопа : DPPC : NaCl составляет 90:5:5.

Капсулы согласно настоящему изобретению, содержащие ингалируемые порошки, подходят для доставки леводопы в дыхательную систему, в частности в глубокие отделы легких. Ингалируемый порошок, содержащийся в капсуле согласно настоящему изобретению, характеризуется фракцией мелкодисперсных частиц (FPF), геометрическими и аэродинамическими размерами и другими свойствами, такими как дополнительно описано ниже.

Гравиметрический анализ с использованием каскадных импакторов представляет собой способ измерения распределения распыляемых частиц по размерам. Каскадный импактор Андерсена (ACI) представляет собой восьмикаскадный импактор, который может разделять аэрозоли на девять различных фракций на основании аэродинамического размера. Предельные значения размеров каждого каскада зависят от скорости потока, при которой эксплуатируют ACI. Предпочтительно ACI калибруют при 60 л/мин. В одном из вариантов реализации для оптимизации частиц используют двухкаскадный осадительный ACI. Двухкаскадный осадительный ACI состоит из ступеней 0, 2 и F восьмикаскадного ACI и позволяет собирать две отдельные фракции порошков. На каждой ступени поток аэрозоля пропускают через отверстия, где происходит его столкновение с поверхностью. Частицы из потока аэрозоля, обладающие достаточно большой инерцией, взаимодействуют с подложкой. Более мелкие частицы, не обладающие достаточной инерцией для взаимодействия с подложкой, остаются в потоке аэрозоля и переносятся на следующую ступень.

ACI калибруют таким образом, что фракцию порошка, собираемую в первой ступени, называют в настоящем описании «фракцией мелкодисперсных частиц» или «FPF». FPF соответствует процентному содержанию частиц, имеющих аэродинамический диаметр менее 5,6 мкм. Фракцию порошка, прошедшую первую ступень ACI и осажденную на улавливающем фильтре, называют «FPF(3,4)». Эта фракция соответствует процентному содержанию частиц, имеющих аэродинамический диаметр менее 3,4 мкм.

Было продемонстрировано, что фракция FPF соответствует фракции порошка, осаждающейся в легких пациента; в то же время было продемонстрировано, что FPF(3,4) соответствует фракции порошка, проникающей в глубокие отделы легких пациента. Согласно настоящему изобретению FPF ингалируемого порошка, содержащегося в капсуле в номинальной дозе (т.е. фракция частиц порошка, содержащегося в капсуле, имеющих аэродинамический диаметр менее 5,6 мкм), составляет примерно 40% или более. В одном из вариантов реализации FPF номинальной дозы порошка для ингаляции, содержащегося в капсуле, составляет примерно 50%, 60% или 70% или 80% или 90%. В

одном из вариантов реализации FPF составляет от примерно 50% до примерно 60% от номинальной дозы порошка для ингаляции, содержащегося в ингаляторе. В одном из вариантов реализации FPF составляет от примерно 55% до примерно 65% от номинальной дозы порошка для ингаляции, содержащегося в ингаляторе. В одном из вариантов реализации FPF составляет от примерно 50% до примерно 70% от номинальной дозы порошка для ингаляции, содержащегося в ингаляторе. В одном из вариантов реализации FPF составляет от примерно 57% до примерно 62% от номинальной дозы порошка для ингаляции, содержащегося в ингаляторе. В одном из вариантов реализации FPF составляет от примерно 50% до примерно 69% от номинальной дозы порошка для ингаляции, содержащегося в ингаляторе. В одном из вариантов реализации FPF составляет примерно 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64% или 65% от номинальной дозы порошка для ингаляции, содержащегося в ингаляторе.

Согласно настоящему описанию термин «номинальная доза порошка» представляет собой количество порошка, содержащееся в капсуле. Согласно настоящему описанию термин «номинальная доза лекарственного средства» представляет собой общее количество леводопы, содержащейся в номинальной дозе порошка. Связь номинальной дозы порошка с номинальной дозой лекарственного средства соответствует содержанию лекарственного средства в процентах в порошке.

В одном из вариантов реализации номинальная доза порошка составляет 25-50 мг в пересчете на массу сухих веществ. В дополнительном варианте реализации номинальная доза порошка составляет 25-40 мг в пересчете на массу сухих веществ. В дополнительном варианте реализации номинальная доза порошка составляет 30-35 мг в пересчете на массу сухих веществ или 32-38 мг в пересчете на массу сухих веществ.

Другим способом измерения распределения распыляемых частиц по размерам является использование многокаскадного жидкостного импинджера (MSLI). Принцип действия многокаскадного жидкостного импинджера (MSLI) аналогичен принципу действия каскадного импактора Андерсона (ACI), но вместо восьми ступеней в MSLI используют пять. Кроме того, каждая ступень MSLI состоит из стекловидной фритты, увлажненной метанолом, вместо твердой подложки в ACI. Увлажненную ступень используют для предотвращения отражения и вторичного уноса, которые могут происходить в ACI. MSLI используют для подтверждения зависимости от скорости потока для порошка. Это можно проводить путем эксплуатации MSLI при 30, 60 и 90 л/мин и измерения фракции порошка, собранного на 1 ступени и улавливающим фильтре. Если фракции, собранные на каждой ступени, остаются практически неизменными для различных скоростей потока, то порошок рассматривают как по существу не зависящий от скорости потока.

В одном из вариантов реализации ингалируемые порошки согласно настоящему изобретению имеют плотность после утряски менее примерно $0,4 \text{ г/см}^3$. Например, частицы имеют плотность после утряски менее примерно $0,3 \text{ г/см}^3$ или плотность после утряски менее примерно $0,2 \text{ г/см}^3$, плотность после утряски менее примерно $0,1 \text{ г/см}^3$. Плотность после утряски можно измерять с использованием инструментов, известных специалистам в данной области техники, таких как Dual Platform Microprocessor Controlled Tap Density Tester (Vankel, N.C.) или прибор GEOPYC™ (Micrometrics Instrument Corp., Norcross, GA, 30093). Плотность после утряски является традиционной мерой плотности массы в оболочке. Плотность после утряски можно определять при помощи способа определения объемной плотности и плотности после утряски согласно USP, United States

Pharmacopia Convention, Rockville, Md., 10th Supplement, 4950-4951, 1999. Характерные признаки, которые могут способствовать снижению плотности после утряски, включают неоднородную текстуру поверхности и пористую структуру. Плотность массы в оболочке для изотропных частиц определяют как массу частицы, отнесенную к минимальному объему сферической оболочки, внутри которой указанная частица может быть заключена. В одном из вариантов реализации изобретения частицы имеют плотность массы в оболочке менее примерно 0,4 г/см³.

Ингалируемый порошок согласно настоящему изобретению имеет предпочтительный размер частиц, например, объемный средний геометрический диаметр (VMGD), составляющий по меньшей мере примерно 1 микрон (мкм). Диаметр частиц, высушенных распылением, например, VMGD, можно измерять с использованием прибора лазерной дифракции (например, Helos производства Sympatec, Princeton, N.J.). В данной области техники хорошо известны и другие инструменты для измерения диаметра частиц. Диаметр частиц в образце может быть различным в зависимости от таких факторов, как состав частиц и способы синтеза. Распределение частиц по размерам в образце можно подбирать для оптимального осаждения в целевых участках дыхательных путей.

Частицы ингалируемого порошка согласно настоящему изобретению предпочтительно имеют «массовый средний аэродинамический диаметр» (MMAD), также называемый в настоящем описании «аэродинамический диаметр», составляющий от примерно 1 мкм до примерно 5 мкм или находящийся в любом поддиапазоне, заключенном в пределах от примерно 1 мкм до примерно 5 мкм. Например, MMAD составляет от примерно 1 мкм до примерно 3 мкм, или MMAD составляет от примерно 3 мкм до примерно 5 мкм, но не ограничивается указанными диапазонами.

Аэродинамический диаметр можно определять экспериментально при помощи способа гравитационного осаждения, где время, за которое совокупность оседающих частиц порошка преодолевает определенное расстояние, используют непосредственно для вычисления аэродинамического диаметра частиц. Косвенным способом измерения массового среднего аэродинамического диаметра (MMAD) является использование многокаскадного жидкостного импинджера (MSLI). Аэродинамический диаметр, $d_{aэp}$, можно рассчитывать при помощи следующего уравнения:

$$d_{aэp} = d_r \sqrt{\rho_{yтp}},$$

где d_r представляет собой геометрический диаметр, например, MMGD, а ρ представляет собой плотность порошка.

В одном из вариантов реализации частицы имеют массовый средний геометрический диаметр (MMGD) от примерно 5 мкм до примерно 18 мкм. В другом варианте реализации частицы имеют массовый средний геометрический диаметр (MMGD) от примерно 5 мкм до примерно 12 мкм. В другом варианте реализации частицы имеют массовый средний геометрический диаметр (MMGD) от примерно 8 мкм до примерно 10 мкм. В другом варианте реализации частицы имеют массовый средний геометрический диаметр (MMGD) от примерно 8 мкм до примерно 15 мкм.

Порошки для применения в капсулах согласно настоящему изобретению, как правило, получают путем сушки распылением. В некоторых случаях сушка распылением может обеспечивать чрезмерно высушенные частицы, которые плохо поддаются обработке, и введение таких частиц в капсулу и обеспечение при этом достаточной плотности может быть затруднено. Источник азота с конкретным уровнем влаги можно пропускать вокруг, через или сквозь сухой порошок для введения конкретного количества влаги в сухой порошок. Указанная влага может обеспечивать желаемую рабочую плотность

порошка. Способы сушки распылением согласно настоящему изобретению описаны в примерах настоящего описания и в патентах США №6848197 и 8197845, содержание которых включено в настоящую заявку посредством ссылок.

Ингалируемый порошок, содержащий леводопу, такой как описан выше, используют для наполнения капсул, подходящих для применения в ингаляторе. Термин «материал капсулы», используемый в настоящем описании, относится к материалу, из которого получают оболочку капсулы для ингаляции. Оболочку капсулы также называют в настоящем описании «капсульная оболочка» или «оболочка для капсулы». В одном из вариантов реализации материал капсулы согласно настоящему изобретению выбран из желатина, производных целлюлозы, крахмала, производных крахмала, хитозана и синтетических пластиков.

При использовании желатина в качестве материала капсулы примеры согласно настоящему изобретению могут быть выбраны из полиэтиленгликоля (ПЭГ), ПЭГ 3350, глицерина, сорбита, пропиленгликоля, блоксополимеров ПЭО-ППО и других полиспиртов и простых полиэфиров. При использовании производных целлюлозы в качестве материала капсулы примеры согласно настоящему изобретению могут быть выбраны из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы. При использовании синтетических пластиков в качестве материала капсулы примеры согласно настоящему изобретению могут быть выбраны из полиэтилена, поликарбоната, сложного полиэфира, полипропилена и полиэтилентерефталата. В одном из вариантов реализации материал капсулы дополнительно содержит диоксид титана. В одном из предпочтительных вариантов реализации капсула содержит ГПМЦ и диоксид титана. В одном из вариантов реализации капсула содержит каррагинан. В дополнительном варианте реализации капсула содержит хлорид калия. В дополнительном варианте реализации капсула содержит ГПМЦ, каррагинан, хлорид калия и диоксид титана. В одном из вариантов реализации размер капсулы выбран из 000, 00, 0, 1 или 2. В конкретном варианте реализации капсула имеет размер 00.

В одном конкретном варианте реализации капсула представляет собой капсулу из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ). В другом конкретном варианте реализации капсула представляет собой капсулу из гидроксипропилметилцеллюлозы с размером 00. В одном конкретном варианте реализации материал капсулы содержит ГПМЦ и диоксид титана, а капсула имеет размер 00.

В одном из вариантов реализации капсула 00 содержит от 15 до 50 граммов леводопы в пересчете на массу сухих веществ. В другом варианте реализации капсула 00 содержит от 20 до 40 граммов леводопы в пересчете на массу сухих веществ. В другом варианте реализации капсула 00 содержит от 25 до 35 граммов леводопы в пересчете на массу сухих веществ. В другом варианте реализации капсула 00 содержит примерно 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 граммов леводопы в пересчете на массу сухих веществ.

Согласно одному из аспектов изобретения порошки имеют низкий электростатический заряд, что позволяет проводить высокодисперсное распыление из капсулы.

В изобретении дополнительно предложены способ и дозирующее устройство для точного и воспроизводимого введения больших целевых количеств порошков с высокой сыпучестью и низкой плотностью в капсулы. На ФИГ. 4 описан дозатор 20 согласно настоящему изобретению. Дозатор согласно настоящему изобретению также называют в настоящем описании «полнопроходным дозатором», так как внутренний диаметр камеры дозатора, измеренный на уровне сита 26, является большим и составляет примерно от 0,280 до 0,315 дюйма (от 0,711 до 0,800 см) и предпочтительно составляет

0,286 дюйма (0,726 см). Указанный диаметр превышает внутренний диаметр камеры дозатора стандартного размера, которая, как правило, имеет диаметр 0,250 дюйма (0,635 см). Более крупный внутренний диаметр камеры дозатора согласно настоящему изобретению позволяет удерживать более высокие количества порошка за счет падения

Если снова обратиться к ФИГ. 4, то дозатор 20 предпочтительно имеет форму трубы, сужающейся от верхней части 50 дозатора до нижней части 56 дозатора и имеющей осевой канал, образующий таким образом продолговатую полость. Внутри полости расположен стационарный поршень 22. Удаляемое сито 26, имеющее площадь

поверхности, равную $\pi d^2/4$ (где d представляет собой внутренний диаметр камеры дозатора, измеренный на уровне сита), и более низкий размер ячеек по сравнению с массовым средним диаметром (D_{50}) сухого порошка, расположено между стационарным поршнем 22 и нижней частью 56 дозатора. Камера дозатора 27, имеющая предварительно заданную высоту, определена пространством между ситом 26 и нижней частью 56 дозатора и предназначена для приема порошка из источника порошка и удержания порошка до его высвобождения в капсулу. В одном из вариантов реализации высота камеры дозатора находится в диапазоне от 5 мм до 20 мм. Высоту камеры дозатора можно выбирать таким образом, чтобы в ней можно было размещать массу, требуемую для заполнения капсулы. По меньшей мере один вакуумный насос функционально связан с дозатором при помощи средств соединения, таких как отверстие 24, и позволяет отбирать сухой порошок в камеру 27 дозатора из источника порошка и уплотнять порошок до уплотненной пробки порошка, имеющей предварительно заданную объемную плотность, перед высвобождением уплотненной пробки порошка в капсулу. Наконец, по меньшей мере один источник положительного давления функционально связан с дозатором и позволяет нагнетать положительное давление для высвобождения уплотненной пробки порошка из дозатора.

Сито 26 разработано таким образом, чтобы его можно было удалять и заменять, а также чтобы можно было вводить порошки, имеющие определенную геометрию и характеристики. Сито 26 требуется для предотвращения перемещения порошка вверх по направлению к вакуумному насосу, функционально связанному с дозатором, и засорения системы. Использование сита позволяет поддерживать постоянный вакуум во время цикла наполнения, что обеспечивает точное введение целевой массы. Если порошок проходит через сито 26, то масса вводимого порошка будет снижаться по ходу цикла заполнения. Размер ячеек сита 26 должен быть меньше D_{50} данного порошка для того, чтобы порошок не засорял линии. В случае частиц более крупного размера можно использовать более крупные ячейки для минимизации сопротивления и, таким образом, максимизации массы вводимого порошка. В одном из вариантов реализации сито представляет собой сито с ячейкой 2 микрон. В одном из вариантов реализации сито представляет собой сито с ячейкой 5 микрон.

В одном из вариантов реализации дозатор 20 функционально связан по меньшей мере с одним вакуумным насосом. В одном из вариантов реализации дозатор функционально связан по меньшей мере с двумя вакуумными насосами. Дозатор 20 может быть связан с одним или более вакуумными насосами, например, через одно или более отверстий 24.

В одном из вариантов реализации дозатор 20 функционально связан с источником положительного давления, подходящим для нагнетания положительного давления для высвобождения уплотненной пробки из камеры дозатора 27 в капсулу. В одном из

вариантов реализации источник положительного давления представляет собой источник, содержащий азот, такой как резервуар с азотом.

Обратимся к ФИГ. 5, согласно которой для эксплуатации полнопроходного дозатора согласно настоящему изобретению порошок помещают в бункер и переносят резервуар 52 с использованием шнека для удаления воздуха и сохранения высоты подложки порошка 51 во время цикла заполнения. Высоту подложки 51 поддерживают на уровне, в два раза превышающем высоту прохода дозатора. Согласно настоящему описанию фаза «высота прохода» обозначает расстояние от нижней части 56 дозатора до сита 26.

Система труб 60 является общей для используемых систем отрицательного и положительного давления. В одном из вариантов реализации вакуум создают два вакуумных насоса, обеспечивающих давление ~ -1 атм (-98 кПа). Низкое давление создает большой перепад давления (ΔP) в области сита 26.

Согласно настоящему изобретению высокий вакуум и конфигурация с большим диаметром могут обеспечивать введение больших масс данного порошка. После того, как дозатор 20, заполненный порошком, располагают над капсулой 62, предпочтительно над капсулой размера 00, систему труб 60 переключают в режим нагнетания положительного давления для высвобождения уплотненной пробки 64 из дозатора в капсулу 62. Согласно настоящему описанию термин «уплотненная пробка» относится к уплотненному порошку, образованному после создания вакуума в дозаторе, который показан на ФИГ. 5 как элемент 64. Вырабатываемое «выталкивающее» давление является достаточным для удаления порошка из дозатора 20. Избыточное давление приводит к разрушению уплотненной пробки 64 и высвобождению порошка из капсулы 62, обусловленному характеристиками плотности и текучести порошка. Недостаточное давление приводит к тому, что уплотненная пробка 64 не полностью высвобождается из дозатора.

Высота подложки, вакуум и выталкивающее давление позволяют обеспечивать большую массу вводимого порошка. Точность достигают путем регулировки высоты прохода, что позволяет проводить малое изменение предполагаемой массы вводимого порошка.

Преимуществом усовершенствованного дозатора согласно настоящему изобретению является то, что конфигурация с использованием вакуумного заполнения обеспечивает точное и воспроизводимое введение больших заданных массовых количеств частиц с низкой плотностью и высокой текучестью (например, частиц, не слипающихся друг с другом). Относительное среднеквадратическое отклонение (ОСО) при введении порошков леводопы, таких как порошок леводопа : DPPC : NaCl 90:8:2, составляет менее 4% за цикл заполнения 32 мг капсулы размера 00. Используемый высокий вакуум, ~ -1 атмосфера, обеспечивает уплотнение порошка с низкой плотностью, что позволяет вводить примерно до 50 мг порошка в капсулу ГПМЦ размера 00. На ФИГ. 6 приведена таблица, в которой показаны типовые технические характеристики различных желатиновых капсул, используемых совместно с дозатором согласно настоящему изобретению.

Таким образом, в одном из вариантов реализации изобретение включает способ наполнения капсулы с применением дозатора согласно настоящему изобретению, включающий стадии: создания области низкого давления (вакуума) внутри дозатора; помещения дозатора в резервуар, заполненный порошком, и отбора порошка в камеру дозатора; поддержания порошка в камере дозатора в области низкого давления (вакуума) с образованием уплотненной пробки порошка, имеющего предварительно

определенную объемную плотность, и высвобождения уплотненной пробки порошка в капсулу.

В одном из вариантов реализации объемная плотность уплотненной пробки порошка составляет от примерно $0,02 \text{ г/см}^3$ до примерно $0,05 \text{ г/см}^3$. В одном из вариантов реализации капсула представляет собой капсулу размера 00. В одном из вариантов реализации уплотненная пробка порошка содержит примерно от 15 до 50 миллиграммов порошка. В одном из вариантов реализации уплотненная пробка порошка содержит примерно от 25 до 35 миллиграммов порошка.

В одном из вариантов реализации по меньшей мере один вакуумный насос обеспечивает давление, составляющее примерно -1 атмосферу (атм). В одном из вариантов реализации по меньшей мере два вакуумных насоса обеспечивают давление, составляющее примерно -1 атм.

В одном из вариантов реализации диаметр камеры дозатора, измеренный на уровне сита, составляет от 0,280 до 0,315 дюйма (от 0,711 до 0,800 см). В одном из вариантов реализации диаметр камеры дозатора, измеренный на уровне сита, составляет 0,286 дюйма (0,726 см). В одном из вариантов реализации бункер заполнен порошком таким образом, что высота подложки в два раза превышает высоту прохода дозатора.

В одном из вариантов реализации дозатор обеспечивает введение в капсулу 00 примерно от 25 до 50 мг порошка. В одном из вариантов реализации дозатор обеспечивает введение в капсулу 00 по меньшей мере 30 мг сухого порошка.

В одном из вариантов реализации дозатор обеспечивает введение в 2 или более капсул 00 примерно 30 мг или более сухого порошка, при этом относительное среднеквадратическое отклонение количества вводимого порошка для всех капсул составляет менее 4%.

Капсулы согласно настоящему изобретению особенно подходят для применения в ингаляторе сухого порошка для доставки композиции сухого порошка, содержащей леводопу, пациенту, пораженному, например, болезнью Паркинсона, и нуждающемуся в лечении с использованием леводопы. Пациенту, нуждающемуся в лечении, может потребоваться поддерживающая терапия болезни Паркинсона или резервная терапия болезни Паркинсона, которая может быть обязательной в случае острого эпизода и/или эпизода застывания, вызванного болезнью Паркинсона. В одном из вариантов реализации капсулы применяют в ингаляторе сухого порошка для доставки эффективного количества композиции сухого порошка пациенту за один вдох, как описано в патентах США №6858199 и 7556798, содержание которых включено в настоящую заявку посредством ссылок.

Согласно настоящему описанию термин «эффективное количество» обозначает количество, требуемое для достижения желаемого действия или эффективности. Фактические эффективные количества лекарственного средства могут быть различными в зависимости от конкретного используемого лекарственного средства или комбинации, конкретной полученной композиции, способа введения и возраста, веса, состояния пациента и тяжести эпизода, подвергающегося лечению. В случае предшественника, агониста дофамина или их комбинации эффективное количество представляет собой количество, облегчающее симптомы болезни Паркинсона, для которых требуется терапия. Дозировки для конкретных пациентов описаны в настоящей заявке, и специалисты в данной области техники могут определять их, принимая во внимание общепринятые факторы (например, при помощи соответствующего традиционного фармакологического протокола). Например, эффективные количества леводопы, вводимой перорально, находятся в диапазоне от примерно 50 миллиграммов (мг) до

примерно 500 мг. Во многих случаях традиционная схема долгосрочного лечения с использованием леводопы (перорально) включает 100 мг восемь (8) раз в день.

Введение более чем одного предшественника, агониста дофамина или их комбинации, в частности леводопы, карбидопы, апоморфина и других лекарственных средств можно проводить одновременно или последовательно. Карбидопу или бенсеразид, например, часто вводят для подтверждения полного подавления периферической активности карбоксилазы. Можно использовать внутримышечный, подкожный, пероральный и другие способы введения. В одном из вариантов реализации указанные другие агенты доставляют в дыхательную систему. Указанные соединения или композиции можно вводить до, после или одновременно. В предпочтительном варианте реализации частицы, которые вводят в дыхательные пути, включают и леводопу, и карбидопу. Термин «совместное введение» используют в настоящем описании для обозначения периодического введения конкретного предшественника, агониста дофамина или их комбинации и/или других композиций для лечения эпизодов, а также вызывающих их состояний, описанных в настоящей заявке.

В одном из вариантов реализации долгосрочная терапия с использованием леводопы включает применение капсул согласно настоящему изобретению в ингаляторе сухого порошка для доставки леводопы путем ингаляции в комбинации с пероральным введением карбидопы. В другом варианте реализации доставку леводопы путем ингаляции обеспечивают во время эпизода, в то же время для долгосрочного лечения можно применять традиционное пероральное введение леводопы/карбидопы. В дополнительном варианте реализации долгосрочная терапия с использованием леводопы включает применение капсул согласно настоящему изобретению в ингаляторе сухого порошка для доставки леводопы путем ингаляции в комбинации с пероральным введением бенсеразида. В другом варианте реализации доставку леводопа путем ингаляции обеспечивают во время эпизода, в то же время для долгосрочного лечения можно применять традиционное пероральное введение леводопы/бенсеразида.

Настоящее изобретение дополнительно описано при помощи следующих неограничивающих примеров.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

В настоящем примере приведено общее описание серии исследований, в которых анализировали модификации операции сушки распылением, применяемой для получения композиции леводопа : дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC) : хлорид натрия (NaCl) 90:8:2, называемой в настоящем описании «90:8:2». Операция сушки распылением 90:8:2, разработанная для получения исходных партий порошков, содержащих леводопу, включала получение порошка леводопа : DPPC : NaCl 90:8:2, который являлся полностью аморфным и имел содержание воды примерно 4%, долю мелкодисперсных частиц в диапазоне 50-60% <5,4 микрон, где максимальная масса, которую вводили в капсулу, составляла примерно 23 мг для капсулы размера 00. Указанная комбинация свойств обеспечивала максимальную доставляемую дозу леводопы (мелкодисперсные частицы леводопы), составляющую примерно 12 мг на капсулу, где указанные порошки имели высокую степень электрического заряда и низкую объемную плотность (как правило, 0,01-0,02 г/куб. см) и плотность после утряски (как правило, 0,02-0,04 г/куб. см), что значительно затрудняло воспроизводимое введение указанных порошков в капсулы размера 00. С учетом этого, было желательно увеличить доставляемую дозу леводопы до 17 мг на капсулу или более. Кроме того, было желательно увеличить физическую стабильность порошков 90:8:2, так как в некоторых партиях порошков наблюдали

превращение аморфной формы в кристаллическую при хранении, в частности в тех партиях, которые заполняли в помещении с неконтролируемой относительной влажностью, что могло увеличить воздействие влаги на указанные партии.

Во время сушки распылением порошок, собираемый в мешочном фильтре, расположенном внутри фильтра для продукта, подвержен воздействию среды фильтра для продукта, содержащей влагу, так как пары воды движутся от блока сушки распылением по направлению к блоку выведения газов через мешочные фильтры с продуктом. Когда полученный порошок удаляют из мешочных фильтров для сбора, он содержит остаточную влагу, поглощенную в фильтре для продукта, которая может усиливать твердофазную конверсию из аморфной формы в кристаллическую непосредственно в установке для сушки распылением или уже в определенный момент при хранении. Для предотвращения указанной конверсии порошок необходимо эффективным образом сушить перед сбором, и этого добиваются путем введения сухого азота в виде продувочного потока в пространство между фильтром для продукта и сосудом-коллектором. Тем не менее, во время указанной операции сушки порошок приобретает электростатический заряд, что, вероятно, вызвано условиями с нулевой влажностью при продувании газообразного азота. Указанный электростатический заряд снижает объемную плотность порошка, что в свою очередь приводит к уменьшению количества порошка, которое можно вводить в капсулу, а, следовательно, к уменьшению массы мелкодисперсных частиц (FPM) в капсуле. Осуществляли способы и модификации, указанные далее, и проводили оценку возможности увеличения FPM за счет погашения электростатического заряда в порошке и/или увеличения объемной плотности порошка в условиях, не допускающих твердофазную конверсию порошка.

Таким образом, задачами исследований, описанных в настоящей заявке, являлись (1) оптимизация массы мелкодисперсных частиц (FPM) в капсуле, (2) увеличение массы порошка, вводимого в капсулу, и (3) стабилизация аморфной твердофазной структуры порошка 90:8:2, полученного путем сушки распылением. Проводили модификации параметров способа, стандартных операций и состава и оценивали эффективность достижения конечных результатов (1-3).

Типы модификаций

Проводили оценку трех типов модификаций: (1) модификации стандартных операций, (2) модификации параметров способа и (3) модификации состава.

(1) Модификации стандартных операций

Исследовали два типа модификаций стандартных операций: (i) применение увлажненного продувочного газа и (ii) ионизация потока. Если рассматривать эти два подхода, то применение увлажненного продувочного газа обеспечивало наилучшие результаты, связанные со снижением электростатического заряда и увеличением максимальной массы порошка, вводимого в капсулу. Указанная модификация подробно описана ниже.

Воздействие влажной среды помогает снижать статический заряд, накапливаемый в материале, так как влага, содержащаяся в воздухе, увеличивает проводимость воздуха и тем самым обеспечивает газовый разряд. Полагали, что сухой азот, используемый в качестве продувочного газа для сушки порошка, являлся основной причиной выработки электростатического заряда в порошке 90:8:2, поэтому увлажнение продувочного газа может обеспечивать рассеяние заряда и способствовать удалению электростатического заряда, накопленного на поверхности частиц порошка. Это может приводить к увеличению объемной плотности, что в свою очередь увеличивает массу мелкодисперсных частиц в капсуле.

Увлажнение продувочного газа проводили с использованием двух типов установок подвода продувочного газа: (i) стандартной установки подвода, как показано на ФИГ. 2А, из которой продувочный газ поступал в фильтр для продукта горизонтально через нижнюю часть фильтра для продукта, и (ii) наклонную установку подвода, как показано на ФИГ. 2В, из которой продувочный газ поступал в фильтр для продукта под углом к вертикальной оси через нижнюю часть фильтра для продукта.

В стандартной конфигурации порошок, удаляемый из мешочных фильтров с продуктом, вступал в контакт с сухим продувочным газом только в течение доли секунды, так как такая установка обеспечивает узкий поток поступающего продувочного газа. За счет изменения угла подвода продувочного газа, как в случае наклонной конфигурации подвода, можно увеличивать время воздействия поступающего сухого продувочного газа на порошок, удаляемый из мешочных фильтров. Указанная установка может способствовать более эффективному удалению статического заряда по сравнению с увлажняющим продувочным газом, поступающим через стандартный горизонтальный подвод, что в свою очередь может увеличивать массу мелкодисперсных частиц и снижать электростатический заряд порошка.

Согласно ФИГ. 1 увлажнение продувочного газа проводили путем пропускания газа через нагнетательный бак 1, заполненный водой 2 для захвата воды. Параллельно с нагнетательным баком 1 присоединяли обводную линию 3 с контрольным клапаном 8. За счет контролирования отношения количества азота, проходящего через нагнетательный бак 1, к количеству, которое в бак не поступало, можно контролировать итоговую относительную влажность (отн. вл.) продувочного газа. Влажность выходящего продувочного газа измеряли с использованием прибора для определения точки росы 4, присоединенного последовательно после увлажняющего нагнетательного бака 1.

Затем продувочный газ пропускали через ротаметр 5, который контролирует поток продувочного газа, поступающего в фильтр для продукта, и облегчает регулировку содержания воды в конечном порошке. Поворотный дисковый клапан 31 предназначен для отделения фильтра для продукта от среды, в которой проводят замену сосуда-коллектора 7. Поворотный дисковый клапан 32 предназначен для отделения сосуда-коллектора от среды на стадии переноса продукта из сосуда-коллектора в контейнер для хранения, который хранят при оптимизированной температуре и относительной влажности.

Затем увлажненный продувочный газ вводят в нижнюю часть фильтра для продукта 6 через (i) стандартный горизонтальный подвод продувочного газа (ФИГ. 2А) или (ii) наклонную установку подвода продувочного газа (ФИГ. 2В).

В наклонной установке подвода (ФИГ. 2В) использовали направленный подвод 9 потока продувочного газа в отличие от стандартного горизонтального подвода 10 (ФИГ. 2А). Указанный направленный подвод 9 можно вращать вдоль своей оси и, таким образом, можно направлять к фильтру для продукта 6 или сосуд-коллектор 7, как показано на ФИГ. 1 и ФИГ. 3А-Д.

Используемые конфигурации направленного подвода 9 включали: направленную под углом 0° по ходу потока (ФИГ. 3А), направленную под углом 0° против хода потока (ФИГ. 3В), направленную под углом $25-30^\circ$ по ходу потока (ФИГ. 3С) и направленную под углом $25-30^\circ$ против хода потока (ФИГ. 3В), где числа в скобках обозначают угол по отношению к вертикальной оси фильтра для продукта.

Кроме того, проводили оценку различного расхода газа для распыления (от 25 г/мин до 55 г/мин) при использовании подвода продувочного газа, расположенного под

углом 0° к вертикальной оси.

Условия эксперимента

Продувочный газ увлажняли до достижения различных уровней относительной влажности. Ротаметр подвода продувочного газа устанавливали на 3,5 г/мин или 20 ст. куб. фут/час (0,57 куб. м/час).

Результаты

Стандартная установка

Порошки, полученные с использованием продувочного газообразного азота, увлажненного до различных значений отн. вл., имели размер частиц и фракцию мелкодисперсных частиц, схожие с таковыми для порошков, полученных в стандартных условиях использования продувочного газа с относительной влажностью 0% (таблица 1).

Увлажнение продувочного газа (отн.вл. %)	Фракция мелкодисперсных частиц (%)	gPSD (мкм)
10% отн.вл. (02098-1)	57%	7,6
20% отн.вл. (02096-0)	54%	5,3
40% отн.вл. (02098-2)	52%	7,8

Таблица 1: FPF и распределение частиц по геометрическим размерам (gPSD) для порошков, полученных при различной относительной влажности продувочного газа

Тем не менее, визуальное наблюдение порошков указывало на то, что порошки имели более высокую плотность по сравнению со стандартным порошком. Кроме того, анализ рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) указанных порошков указывал на появление пиков кристаллической фазы для порошков, полученных при использовании продувочного газа с влажностью более 10%. Можно ожидать, что указанное начальное количество кристаллической фазы катализирует дополнительную перекристаллизацию указанных порошков при хранении, что, как известно, приводит к нежелательному уменьшению FPF и содержания воды. Таким образом, было определено, что увлажнение продувочного газа в диапазоне 5-10% отн. вл. было оптимальным для снижения электростатического заряда порошков, высушенных распылением, при использовании стандартной установки.

Наклонная установка

Результаты, полученные при использовании подвода продувочного газа, ориентированного различным образом, при постоянном расходе газа для распыления, приведены ниже в таблице 2.

Ориентация продувочного газа (и угол относительно вертикальной оси)	Относительная влажность продувочного газа (%)	FPF (%)	Содержание воды (%)
По ходу (0°)	20	Очень высокий статический заряд	
Против хода (0°)	15	54	3,35
По ходу, наклонная (25-30°) #1	10	34	3,32
По ходу, наклонная (25-30°) #2	10	53	3,52
Против хода, наклонная (25-30°) #1	10	53	3,91
Против хода, наклонная (25-30°) #2	10	53	3,89

Таблица 2: FPF для различных ориентаций подвода продувочного газа при постоянном расходе газа для распыления (22 г/мин)

Пробы порошка, получаемого при наклонной ориентации, направленной по ходу потока, невозможно было отбирать вследствие очень высокого электростатического заряда при открытии сосуда-коллектора для отбора пробы.

Результаты, полученные для одной ориентации подвода продувочного газа и различного расхода газа для распыления, приведены ниже в таблице 3.

Ориентация продувочного газа (угол относительно вертикальной оси и отн.вл.)	Расход газа для распыления (г/мин)	FPF (%)	Содержание воды (%)
Против хода (0° при 10% отн.вл.)	25	49	4,01
Против хода (0° при 10% отн.вл.)	35	55	3,88
Против хода (0° при 10% отн.вл.)	45	56	3,95
Против хода (0° при 10% отн.вл.)	55	48	3,85
Против хода (0° при 10% отн.вл.)	30	55	2,64

Таблица 3: FPF для ориентации подвода продувочного газа, направленной против хода потока, при различном расходе газа для распыления.

По результатам визуальной оценки все порошки, за исключением одного, полученного с использованием наклонной ориентации, направленной по ходу потока, имели более высокую плотность и относительно пониженный электростатический заряд по сравнению с порошками, полученными с использованием стандартной ориентации подвода продувочного газа.

Результаты

Несмотря на то, что увлажнение продувочного газа согласно наблюдениям увеличивало плотность порошков с сохранением при этом FPF и содержания воды на том же уровне, в некоторых случаях для указанных составов согласно результатам XRPD наблюдали образование кристаллической фазы, в частности при влажности продувочного газа более 10%. В результате, использование продувочного газа, увлажненного до относительной влажности более 10%, рассматривали как нецелесообразное, в то же время использование продувочного газа с относительной влажностью в диапазоне от 5 до 10% обеспечивало механизм снижения электростатического заряда порошка и увеличение плотности порошка, не снижая при этом FPF порошка и не вызывая конверсию аморфной формы в кристаллическую.

(2) Модификации состава

Проводили оценку эффективности альтернативных составов, отличающихся от порошка леводопа : DPPC : NaCl 90:8:2, в отношении оптимизации FPF, массы вводимого

порошка и стабильности твердой фазы.

Модификация отношения DPPC : хлорид натрия

Проводили оценку эффективности порошков, имеющих переменное отношение DPPC : NaCl, в отношении увеличения плотности и снижения электростатического заряда в порошках, содержащих 90% леводопа. Было выдвинуто предположение о том, что увеличение содержания соли в порошках может способствовать рассеянию, а тем самым и снижению их электростатического заряда.

Схема эксперимента:

Для оценки влияния повышенного количества хлорида натрия на FPF и плотность порошков 90:8:2 в качестве исходного выбирали отношение DPPC : NaCl 4:6.

Относительную влажность продувочного газа поддерживали на уровне 0% и 10%.

Результаты:

Физические и аэродинамические свойства партий леводопа : DPPC : NaCl 90:4:6, полученных в стандартных условиях получения состава 90:8:2, показаны в таблице 4.

Отношение леводопа:DPPC:NaCl	Отн.вл. продувочного газа (%)	FPF (%)	gPSD (мкм)	Объемная плотность (г/куб.см)	Плотность после утряски (г/куб.см)
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

Таблица 4: Результаты анализа начальных испытаний леводопа:DPPC:NaCl 90:4:6

Согласно таблице 4 можно увидеть, что полученные порошки леводопа : DPPC : NaCl 90:4:6, имели значительно более высокую объемную плотность и плотность после утряски по сравнению с порошками леводопа : DPPC : NaCl 90:4:6, полученными в схожих условиях (как правило, объемная плотность 0,02 г/куб. см и плотность после утряски 0,04 г/куб. см). Так как в указанном испытании получали хорошие результаты объемной плотности и плотности после утряски и хорошие результаты FPF и gPSD, было решено провести оценку дополнительных альтернативных отношений DPPC : NaCl, составляющих 2:8 и 6:4, и сравнить полученные результаты с порошками 4:6 и контролем (8:2). Результаты для порошков, полученных в стандартных условиях получения составов 90:8:2, показаны в таблице 5.

Отношение леводопа:DPPC:NaCl	FPF (%)	gPSD (мкм)	Объемная плотность (г/куб.см)	Плотность после утряски (г/куб.см)
90:8:2	52	7,97	0,023	0,042
90:4:6	40			
90:4:6	63	6,87	0,037	0,069

Таблица 5: Результаты анализа альтернативных отношений DPPC:NaCl и сравнение с контролем

Так как отношение DPPC : NaCl 4:6 обеспечивало высокую FPF и большую объемную плотность/плотность после утряски, проводили повторное исследование указанного состава для проверки воспроизводимости. Результаты повторных исследований состава леводопа : DPPC : NaCl 90:4:6 показаны ниже в таблице 6.

Леводопа:DPPC:NaCl (№ опыта)	FPF (%)	gPSD (мкм)	Объемная плотность (г/куб.см)	Плотность после утряски (г/куб.см)
90:4:6 (Опыт №1)	41	9,13	0,04	0,05
90:4:6 (Опыт №2)	44		0,03	0,04
90:4:6 (Опыт №3)	45		0,04	0,06
90:4:6 (Опыт №4)	46	6,9	0,058	0,087
90:4:6 (Опыт №5)	53	6,4	0,055	0,091

Таблица 6: Опыты для определения воспроизводимости с использованием леводопа:DPPC:NaCl 90:4:6

Составы леводопа : DPPC : NaCl

На основании полученных результатов также получали и проводили анализ отношения DPPC : NaCl 5:5. Фракция мелкодисперсных частиц, значения объемной плотности/плотности после утряски и геометрический размер частиц для трех опытов с использованием указанного состава приведены ниже в таблице 7.

Леводопа:DPPC:NaCl (№ опыта)	FPF (%)	gPSD (мкм)	Объемная плотность (г/куб.см)	Плотность после утряски (г/куб.см)
90:5:5 (Опыт №1)	51	7,4	0,039	0,054
90:5:5 (Опыт №2)	53	7,6	0,044	0,062
90:5:5 (Опыт №3)	51	6,5	0,044	0,066

Таблица 7: Результаты воспроизводимости для состава леводопа:DPPC:NaCl 90:5:5

Составы леводопа : DPPC : NaCl 90:5:5 имели очень желательные значения FPF, которые находились в том же диапазоне, что и стандартный состав леводопа : DPPC : NaCl 90:8:2, и в то же время имели желаемые значения объемной плотности и плотности после утряски, которые были значительно увеличены по сравнению с составом 90:8:2 и находились в том же диапазоне, что и исследованный ранее состав леводопа : DPPC : NaCl 90:4:6.

Добавление L-лейцина, цитрата натрия или хлорида кальция

Также исследовали добавление вспомогательных веществ или замену вспомогательных веществ как возможные способы оптимизации FPM и объемной плотности порошков 90:8:2. Использовали вспомогательные вещества L-лейцин, цитрат натрия и хлорид кальция, доступные в лаборатории, и проводили их оценку в качестве добавок или заменителей вспомогательных веществ, используемых в составе леводопа : DPPC : NaCl 90:8:2.

Схема эксперимента

Проводили оценку цитрата натрия в качестве возможной альтернативы хлориду натрия. Проводили исследование хлорида кальция в качестве другой возможной солевой добавки к указанному составу, а L-лейцин исследовали как возможную альтернативу DPPC. При использовании хлорида кальция количество леводопа уменьшали от 90% до 50%. Концентрацию твердых веществ в растворах, подвергающихся сушке распылением, поддерживали на уровне 1 г/л.

Наблюдения: Результаты, полученные при использовании L-лейцина, цитрата натрия и хлорида кальция, в качестве добавки или заменителя добавки в составе, приведены

ниже в таблице 8.

Состав	Масса порошка, вводимого в капсулу (мг)	FPP (%)	gPSD (мкм)	Плотность после утряски (г/куб.см)	Объемная плотность (г/куб.см)
90:8:2 LDOPA:лейцин:NaCl	27,1	32	7,86	0,029	0,042
90:8:2 LDOPA:DPPC:цитрат Na	27,3				
50:25:15:10 LDOPA:DPPC:цитрат Na:CaCl ₂		33			
50:25:15:10 LDOPA:DPPC:цитрат Na:CaCl ₂		65			
50:25:15:10 LDOPA:DPPC:цитрат Na:CaCl ₂		66			

Таблица 8: Результаты анализа добавок и заменителей вспомогательных веществ в порошке 90:8:2

Обсуждение

Несмотря на то, что добавление L-лейцина увеличивало плотность после утряски и объемную плотность порошка, значение FPP было значительно ниже по сравнению со стандартным составом леводопа : DPPC : NaCl 90:8:2.

Замена хлорида натрия на цитрат натрия при сохранении соотношения обеспечивало массу порошка, вводимого в капсулу, составляющую 27,3 мг. На основании анализа XRPD порошка сделали вывод о том, что он сохранял аморфную форму. Тем не менее, проведение других исследований было невозможно из-за очень низкого выхода.

Добавление цитрата натрия и хлорида кальция помимо увеличения уровня DPPC и снижения содержания леводопы (50:25:15:10 леводопа : DPPC : цитрат Na : CaCl₂) приводило к увеличению FPP порошка до 65%. Тем не менее, на основании анализа XRPD порошка сделали вывод о начале роста кристаллов.

Пример 2. Оптимизация операций наполнения капсулы

Стандартный порошковый состав 90:8:2 представляет собой порошок с низкой плотностью и высоким электростатическим зарядом. Из-за большого объема, занимаемого порошками 90:8:2 с низкой плотностью, количество порошка, которое можно вводить в капсулу, не оказывая влияния на его аэродинамические характеристики, в значительной степени ограничено. Если указанный порошок с низкой плотностью имеет высокий электростатический заряд, то можно наблюдать значительные отклонения масс, вводимых в капсулу, вследствие постоянного взаимодействия заряженного порошка со стенками капсулы и оборудования, используемого для наполнения. Операции наполнения капсулы указанным порошком, который можно вводить только в небольших, но при этом значительно различающихся количествах, имели ряд конкретных проблем, все из которых требовали проведения модификаций оборудования, используемого для наполнения, которые помогли бы добиться целевой массы при введении и не влияли на физические и химические свойства порошка.

В настоящем примере приведены эксперименты и модификации, используемые для оптимизации операций введения порошка, осуществляемые с использованием устройства наполнения капсул Harro Höfliger KFM III-C, настроенного на введение порошков 90:8:2 в капсулы размера 00.

Проводили оценку различных переменных параметров KFM III-C и композиций составов в различных конфигурациях вакуума в отношении эффективности достижения оптимального и воспроизводимого вводимого количества для различных составов 90:8:2. Использовали три конфигурации вакуума: (i) вакуум в дозаторах отсутствовал, (ii)

вакуум в дозаторах устанавливали при помощи системы, встроенной в KFM, и (iii) вакуум в дозаторах устанавливали при помощи внешнего источника. В случае активных порошков 90:8:2 было определено, что вакуум, создаваемый в полнопроходном вакуумном дозаторе для капсул размера 00 из внешнего источника, являлся оптимальной конфигурацией, обеспечивающей достижение точного и воспроизводимого введения в устройстве наполнения капсул KFM III-C. Анализ указанной конфигурации описан далее.

Наполнение с использованием вакуума, обеспечиваемого в дозаторе из внешнего источника

При указанной конфигурации вакуумирования вместо системы вакуумирования, встроенной в устройство KFM, в качестве системы вакуумирования дозаторов использовали вакуумный насос Gast (модель №1023-101Q-G608X).

Конфигурации дозатора и переменные параметры состава, которые исследовали при оценке точности и воспроизводимости введения с использованием внешнего источника вакуума, включали:

(i) Стандартный вакуумный дозатор для наполнения капсул размера 00 порошком леводопа : DPPC : NaCl 90:4:6,

(ii) Стандартный вакуумный дозатор для наполнения капсул размера 00 порошком леводопа : DPPC : NaCl 90:8:2,

(iii) Стандартный вакуумный дозатор для наполнения капсул размера 00 порошком леводопа : DPPC : NaCl 90:5:5,

(iv) Полнопроходной вакуумный дозатор для наполнения капсул размера 00 порошком леводопа : DPPC : NaCl 90:8:2, и

(v) Полнопроходной вакуумный дозатор для наполнения капсул размера 00, погружной дозатор размера 4 и погружной дозатор размера 5 с моногидратом лактозы NF.

Стандартный вакуумный дозатор для наполнения капсул размера 00 порошком леводопа : DPPC : NaCl 90:4:6

В указанном эксперименте стандартный дозатор для наполнения капсул размера 00 использовали для введения порошка, полученного в результате сушки распылением состава леводопа : DPPC : NaCl 90:4:6. Переменные, которые исследовали при оценке точности введения в указанном эксперименте, включали: (i) сравнение планировочного ножа и платформы, используемых в подложке порошка, и (ii) сравнение малой и большой высоты подложки порошка. Результаты указанного эксперимента приведены ниже в таблице 9.

90:4:6 леводопа:DPPC:NaCl	Использование ножа	Использование платформы	Низкая высота подложки	Большая высота подложки
Средняя вводимая масса (мг)	13,45	22,10	15,96	15,18

Таблица 9: Средняя масса, вводимая в капсулу, определенная для модификаций наполнения 90:4:6 с использованием внешнего источника вакуума

Стандартный вакуумный дозатор для наполнения капсул размера 00 порошком леводопа : DPPC : NaCl 90:8:2

В указанном эксперименте стандартный дозатор для наполнения капсул размера 00 использовали для введения состава леводопа : DPPC : NaCl 90:8:2. Переменные, которые исследовали при оценке точности введения, включали: (i) низкую высоту подложки

порошка, (ii) использования ножа и гребенки для разрушения агломератов порошка в подложке порошка, и (iii) сравнение высокого и низкого вакуума в дозаторе. Результаты указанного эксперимента приведены в таблице 10.

90:8:2 леводопа:DPPC:NaCl	Малая высота подложки порошка	Использование ножа	Высокий вакуум	Низкий вакуум
Средняя вводимая масса (мг)	8,30	28,25	26,36	7,2

Таблица 10: Средняя масса, вводимая в капсулу, определенная для модификаций наполнения 90:8:2 с использованием внешнего источника вакуума

Стандартный вакуумный дозатор для наполнения капсул размера 00 порошком леводопа : DPPC : NaCl 90:5:5

В указанном эксперименте стандартный дозатор для наполнения капсул размера 00 использовали для введения состава леводопа : DPPC : NaCl 90:5:5. В указанном эксперименте исследовали только одну переменную при оценке точности введения - сравнение низкого вакуума в дозаторе и высокого вакуума в дозаторе. Результаты указанного эксперимента приведены ниже в таблице 11.

90:5:5 леводопа:DPPC:NaCl	Вводимая масса	
№ образца	Высокий вакуум	Низкий вакуум
Средняя вводимая масса (мг)	29,2	22,06

Таблица 11: Средняя масса, вводимая в капсулу, определенная для модификаций наполнения 90:5:5 с использованием внешнего источника вакуума

Полнопроходной вакуумный дозатор для наполнения капсул размера 00 порошками леводопа : DPPC : NaCl 90:8:2 и 90:5:5

Согласно ФИГ. 4 полнопроходной дозатор 20 представляет собой стандартный вакуумный дозатор, модифицированный для увеличения внутреннего диаметра камеры дозатора на уровне сита 26 до 0,286 дюйма (0,726 см), для сравнения типовой внутренней диаметр стандартной камеры дозатора составляет 0,250 дюйма (0,635 см). Дозатор 20 также модифицировали таким образом, чтобы поршень 22 дозатора был стационарным, и порошок вводили в дозатор 20 под действием вакуума, а извлекали из дозатора 20, нагнетая вытесняющее давление, что проиллюстрировано на схеме, приведенной на ФИГ. 5. Вакуум создавали посредством насоса, присоединенного к дозатору 20 через отверстие 24 с использованием соответствующей системы труб. К нижней части поршня 22 присоединяли сито 26 размером два (2) микрон для предотвращения попадания порошка, который мог бы нарушать работу вакуумного насоса и системы труб. Вытесняющее давление обеспечивали посредством введения сжатого азота из внешнего резервуара для хранения.

В указанном эксперименте полнопроходной вакуумный дозатор использовали для введения порошка 90:8:2, который получали с использованием подушки газообразного азота поверх водной фазы. Как обсуждалось выше, вводимые массы составов порошков 90:5:5 90:8:2 практически в два раза превышали исходную массу за счет увеличения значений объемной плотности и плотности после утряски. Использование полнопроходного вакуумного дозатора делало возможным обеспечение схожих высоких вводимых масс с использованием стандартного порошка 90:8:2 90:8:2.

Для достижения целевой массы, вводимой в капсулу, подбирали оптимальную высоту камеры дозатора при использовании стандартного вакуума -15" Hg (-381 мм рт. ст.) до тех пор, пока не получали капсулы, в которые с достаточной точностью и воспроизводимостью можно было вводить целевую массу. Поддерживали температуру в лаборатории примерно 20°C, относительную влажность в лаборатории поддерживали на уровне примерно 20% отн. вл.

Для проведения испытания вводили одну партию леводопа : DPPC : NaCl 90:8:2, затем вводили другую партию такого же состава. После получения двух указанных партий вводили третью партию леводопа : DPPC : NaCl 90:5:5. Проводили оценку всех 3 партий в отношении эффективности достижения точного и воспроизводимого введения с применением KFM.

Результаты указанного эксперимента приведены ниже в таблице 12.

леводопа:DPPC:NaCl	Целевая вводимая масса (мг)	Средняя вводимая масса (мг)	Относительное среднеквадратическое отклонение (%)
90:08:02	35	34,49	3,40%
90:08:02	38	38,26	3,50%
90:05:05	38	36,03	13,60%

Таблица 12: Целевая вводимая масса и средняя вводимая масса для состава

LDOPA:DPPC:NaCl 90:8:2, который вводили с использованием полнопроходного вакуумного дозатора

Проводившиеся ранее попытки введения составов 90:8:2 обеспечивали максимальную вводимую массу, составляющую 23 миллиграмма на капсулу. Вводимая масса, обеспечиваемая с использованием полнопроходного вакуумного дозатора, значительно превышала массу, полученную в предыдущих попытках. Например, можно достигать массу от 28 до 40 мг. Примеры вводимых масс включают, но не ограничиваются ими, 28-32 мг, 30-34 мг или 35-40 мг.

Полнопроходной вакуумный дозатор для наполнения капсул размера 00, погружной дозатор размера 4 и погружной дозатор размера 5 с моногидратом лактозы NF: Моногидрат лактозы NF использовали в качестве плацебо для состава 90:8:2. Целевая вводимая масса лактозы составляла 10 мг.

Вывод

Как правило, введение больших количеств порошка редко можно проводить в случае продуктов для ингаляции. Авторы настоящего изобретения определили новые параметры и способы, позволяющие вводить большие количества порошка в капсулу для доставки путем ингаляции. В случае активных порошков 90:8:2 полнопроходный вакуумный дозатор для наполнения капсул размера 00 с вакуумом, создаваемым из внешнего источника, можно использовать для обеспечения более высокой максимальной вводимой массы (до 38 мг или более) по сравнению с доступной ранее максимальной вводимой массы порошка 90:8:2, которая составляла 23 мг, а также точного и воспроизводимого введения с использованием устройства наполнения капсул KFM III-C.

Кроме того, среди трех отношений, используемых в порошках, которые оценивали с использованием указанной установки, порошок с отношением леводопа : DPPC : NaCl, составляющим 90:8:2, можно вводить с более высокими относительно целевой вводимой массы точностью и воспроизводимостью по сравнению с отношениями 90:5:5 и 90:4:6.

В случае порошка плацебо с лактозой погружной дозатор 5 размера с вакуумом, создаваемым из внешнего источника, является оптимальной конфигурацией для точного и воспроизводимого обеспечения целевой массы.

Пример 3 - Анализ материалов капсулы и высвобождаемой дозы

Было выдвинуто предположение о том, что определенные типы капсул могут подходить для увеличения высвобождаемой дозы порошка. Выбирали «прозрачные» капсулы из ГПМЦ и «белые» капсулы из ГПМЦ/диоксида титана. Обеспечивали две рабочие станции с ингалятором, оборудованным трубкой для высвобождения дозы. Прозрачные или белые капсулы наполняли 28 мг порошка леводопы для ингаляции (массовое отношение сухих веществ леводопа : DPPC : NaCl 90:8:2), полученного согласно примеру 1, до достижения целевой массы и помещали в ингалятор. К каждой станции назначали лаборанта, который активировал ингалятор в ED трубку с расходом 28,3 л/мин в течение 4,2 секунды и промывал содержимое. Измеряли FPF в содержимом при помощи стандартных способов. Лаборанты также менялись рабочими станциями и использовали способы ингаляции другого лаборанта. Результаты приведены в следующих таблицах 13-20. В таблицах 13 и 14 показано сравнение белой капсулы производства Shionogi, Inc. и прозрачной капсулы (не содержащей диоксида титана). В таблицах 15 и 16 показаны результаты того же исследования, когда лаборанты менялись рабочими станциями и использовали способы ингаляции другого лаборанта. В таблицах 17 и 18 приведена выборка результатов, приведенных в таблицах 13-16. В таблицах 19 и 20 приведено сравнение белой капсулы производства Capsugel, Inc. и прозрачной капсулы (не содержащей диоксида титана).

Таблица 13: $FPF_{TD} < 5,6\%$ (N=10 для каждого лаборанта и типа капсулы)

FPF	Лаборант 1	Лаборант 2	Среднее
Белая капсула	53	49	51
Прозрачная капсула	46	42	44

Таблица 14: $FPF_{ED} < 5,6\%$ (N=10 для каждого лаборанта и типа капсулы)

FPF	Лаборант 1	Лаборант 2	Среднее
Белая капсула	54	49	52
Прозрачная капсула	49	45	47

Таблица 15: $FPF_{TD} < 5,6\%$ (N=5 для каждого лаборанта и типа капсулы)

FPF	Лаборант 1	Лаборант 2	Среднее
Белая капсула	49	51	50
Прозрачная капсула	44	40	42

Таблица 16: $FPF_{ED} < 5,6\%$ (N=5 для каждого лаборанта и типа капсулы)

FPF	Лаборант 1	Лаборант 2	Среднее
Белая капсула	50	52	51
Прозрачная капсула	47	45	46

Таблица 17: $FPF_{TD} < 5,6\%$ (N=15 для каждого лаборанта и типа капсулы)

FPF	Лаборант 1	Лаборант 2	Среднее
Белая капсула	52	49	51
Прозрачная капсула	45	42	44

Таблица 18: FPF_{ED}<5,6% (N=15 для каждого лаборанта и типа капсулы)

FPF	Лаборант 1	Лаборант 2	Среднее
Белая капсула	53	50	52
Прозрачная капсула	48	45	47

Таблица 19: FPF, общая доза <5,6%

FPF	Лаборант 1	Лаборант 2	Среднее
Белая капсула (n=10)	47	42	45
Прозрачная капсула (n=2)	46	39	43

Таблица 20: FPF, высвобождаемая доза <5,6%

FPF	Лаборант 1	Лаборант 2	Среднее
Белая капсула (n=10)	52	46	49
Прозрачная капсула (n=2)	51	43	47

Обсуждение

Полученные данные указывают на то, что из белых капсул, материал капсулы которых содержал ГПМЦ и диоксид титана, высвобождалось большее количество порошка по сравнению с количеством порошка, высвобождаемым из прозрачных капсул, не содержащих диоксида титана в качестве материала капсулы. Эти данные были неожиданными. Не желая быть ограниченными какой-либо теорией, полагают, что диоксид титана, содержащийся в материале капсулы, снижает количество порошка, прилипающего к стенкам капсулы при извлечении из капсулы.

Пример 4: исследования стабильности

Задача

Определение характеристик порошка леводопы 90/8/2 и 90/5/5 в капсулах, наполненных автоматическим способом, подверженных воздействию в условиях 75% относительной влажности и 25°C в течение 15, 30 и 60 минут с использованием гравиметрического ACI-3 и XRPD. Дополнительно исследовали воздействие продолжительностью 240 и 360 минут, исследовали белые и прозрачные капсулы с использованием партии 41021 (90/8/2).

Схема эксперимента: Образцы из партии 28100 (90/8/2) и партии 28109 (90/5/5) подвергали воздействию в указанных выше условиях в климатической камере, а затем немедленно проводили анализ.

Таблица 21: Общие данные (прозрачные капсулы):

Партия	28100			28109		
Время воздействия (минуты)	15	30	60	15	30	60
Средняя FPF < 5,6 мкм, относительно изменения массы капсулы (%)	57	62	58	51	52	52
Результаты XRPD	A	A	A	A	A	A

A = аморфная структура

C = кристаллическая структура

Таблица 22: Общие данные (сравнение белых и прозрачных капсул):

Партия	41021 Белые капсулы		41021 Прозрачные капсулы	
Время воздействия (минуты)	240	360	240	360
Средняя FPF < 5,6 мкм, относительно изменения массы капсулы (%)	24	20	23	22
Результаты XRPD	C	C	C	C

A = аморфная структура

C = кристаллическая структура

Материалы и способы

1. Материал

- Наполненные вручную белые и прозрачные капсулы из ГПМЦ с 90% L-допы в блистере, 4 капсулы за операцию наполнения

- Наполняли партией 41018

2. Схема исследования

- Капсулы хранили в камере при 25°C/отн. вл. 75% в течение времени, приведенного ниже в таблице 23. Каждый тип капсул исследовали в закрытом виде во время воздействия и открытом виде во время воздействия.

Таблица 23:

Условие	Момент времени	30 мин	60 мин	120 мин	240 мин
25°C/75% отн.вл.	FPF, грав. (n=1)	X	X	X	X
	gPSD (n=1)	X	X	X	X
	XRPD (n=1)	X	X	X	X

3. Результаты

a. gPSD

Таблица 24: gPSD

Капсула	Закрытая белая капсула	Открытая белая капсула	Закрытая прозрачная капсула	Открытая прозрачная капсула
Момент времени				
30 мин	8,4	8,2	8,0	8,5
60 мин	8,2	8,5	8,6	8,8
120 мин	9,5	8,7	8,7	8,8
240 мин	8,7	8,7	9,0	8,3

b. XRPD

Таблица 25: XRPD

Капсула	Закрытая белая капсула	Открытая белая капсула	Закрытая прозрачная капсула	Открытая прозрачная капсула
Момент времени				
30 мин	Аморфная	Аморфная	Аморфная	Аморфная
60 мин	Аморфная	Аморфная	Аморфная	Аморфная
120 мин	Аморфная	Аморфная	Аморфная	Аморфная
240 мин	Аморфная	Аморфная	Аморфная	Аморфная

c. %FPF<5,6 мкм

Таблица 26: %FPF < 5,6 мкм

Капсула	Закрытая белая капсула	Открытая белая капсула	Закрытая прозрачная капсула	Открытая прозрачная капсула
Момент времени				
30 мин	57%	53%	56 %	61%
60 мин	65%	58%	56%	56%
120 мин	61%	64%	59%	59%
240 мин	64%	61%	57%	58%

Патентная и научная литература, ссылки на которую приведены в настоящем описании, определяет уровень знаний, доступный специалистам в данной области техники. Содержание всех патентов Соединенных Штатов Америки и опубликованных или неопубликованных заявок на патент Соединенных Штатов Америки, приведенных в настоящем описании, включено посредством ссылок. Содержание всех опубликованных иностранных патентов и заявок на патент, приведенных в настоящем

описании, включено в настоящую заявку посредством ссылок. Содержание всех других опубликованных справочных материалов, документов, рукописей и научной литературы, приведенных в настоящем описании, включено в настоящую заявку посредством ссылок.

Несмотря на то, что настоящее изобретение конкретно показано и описано при помощи предпочтительных вариантов реализации, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что можно проводить различные изменения формы и деталей, не выходя за рамки объема изобретения, определенного прилагаемой формулой изобретения. Также следует понимать, что варианты реализации, описанные в настоящей заявке, не являются взаимоисключающими, и согласно настоящему изобретению отличительные признаки различных вариантов реализации можно объединять полностью или частично.

(57) Формула изобретения

1. Капсула для применения в устройстве для ингаляции, наполненная сухим порошком, содержащим леводопу, при этом сухой порошок имеет рабочую плотность от 0,01 до 0,1 г/см³, причем оболочка капсулы содержит гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) и диоксид титана;

при этом при активации устройства для ингаляции указанная капсула обеспечивает высвобождение большего количества порошка, содержащего леводопу, по сравнению с капсулой, в которой оболочка капсулы содержит ГПМЦ, но не содержит диоксид титана; и

при этом указанный сухой порошок содержит 75 масс. % или более леводопы.

2. Капсула по п. 1, отличающаяся тем, что указанная рабочая плотность составляет от 0,02 до 0,05 г/см³.

3. Капсула по п. 1, отличающаяся тем, что указанный сухой порошок содержит от 2 до 8 масс. % воды.

4. Капсула по п. 3, отличающаяся тем, что указанный сухой порошок содержит от 5 до 6 масс. % воды.

5. Капсула по п. 1, отличающаяся тем, что указанная капсула представляет собой капсулу размера 00.

6. Капсула по п. 5, отличающаяся тем, что указанный сухой порошок содержит от 15 до 50 мг леводопы.

7. Капсула по п. 6, отличающаяся тем, что указанный сухой порошок содержит от 25 до 35 мг леводопы.

8. Капсула по п. 1, отличающаяся тем, что указанный сухой порошок дополнительно содержит соль.

9. Капсула по п. 8, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой хлорид натрия.

10. Капсула по п. 8, отличающаяся тем, что указанный сухой порошок дополнительно содержит фосфолипид.

11. Капсула по п. 10, отличающаяся тем, что указанный фосфолипид представляет собой дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC).

12. Капсула по п. 1, отличающаяся тем, что сухой порошок дополнительно содержит DPPC и хлорид натрия.

13. Капсула по п. 1, отличающаяся тем, что фракция мелкодисперсных частиц (FPF) в сухом порошке составляет от 50 до 70% от номинальной дозы.

14. Капсула по п. 1, отличающаяся тем, что капсула наполнена сухим порошком в количестве от 30 до 50 мг.

15. Капсула для применения в устройстве для ингаляции, наполненная сухим порошком, содержащим леводопу, при этом оболочка капсулы содержит гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) и диоксид титана.

5 16. Капсула по п. 15, отличающаяся тем, что указанный сухой порошок содержит 75 масс. % или более леводопы.

17. Капсула по п. 15, отличающаяся тем, что при извлечении указанного порошка из устройства для ингаляции высвобождаемая доза порошка имеет фракцию мелкодисперсных частиц (FPF) (5,6) от 50 до 65%.

10 18. Капсула по п. 17, отличающаяся тем, что при извлечении указанного порошка из устройства для ингаляции высвобождаемая доза порошка имеет фракцию мелкодисперсных частиц (FPF) (5,6) от 50 до 55%.

15

20

25

30

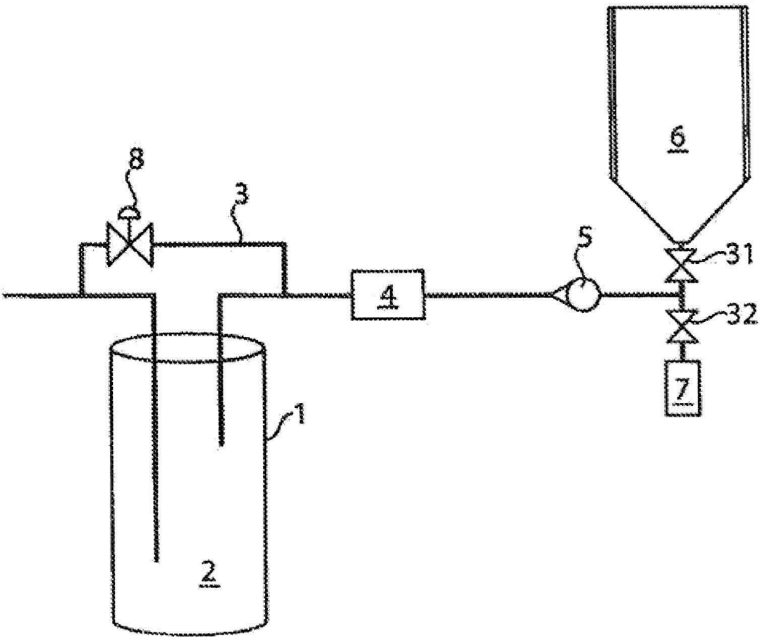
35

40

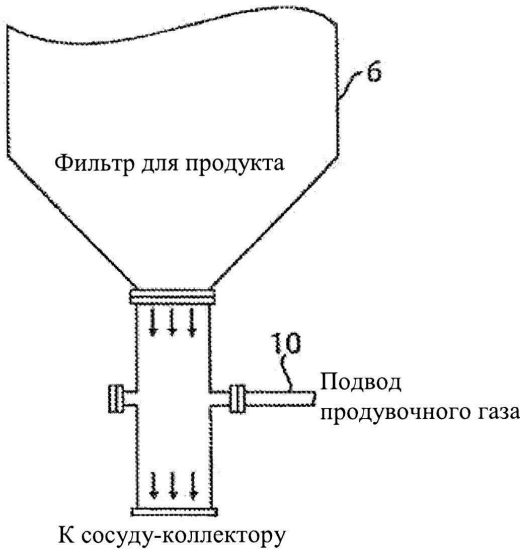
45

1

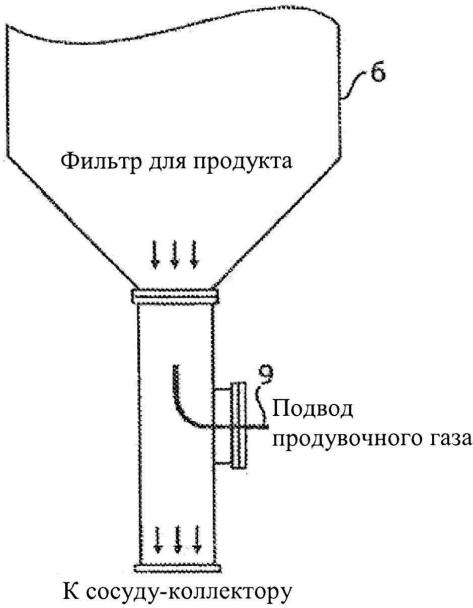
1/5



Фиг.1



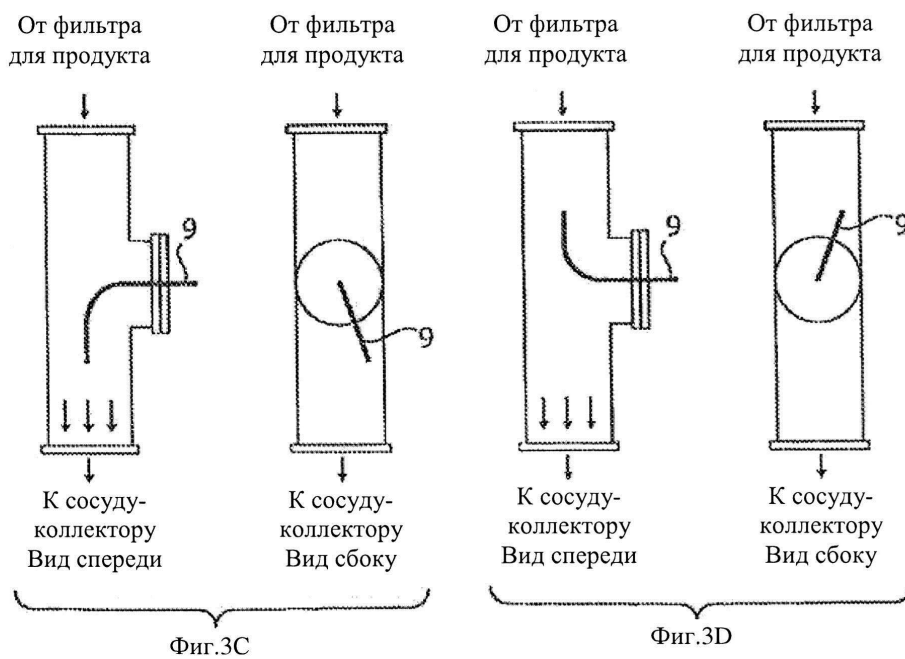
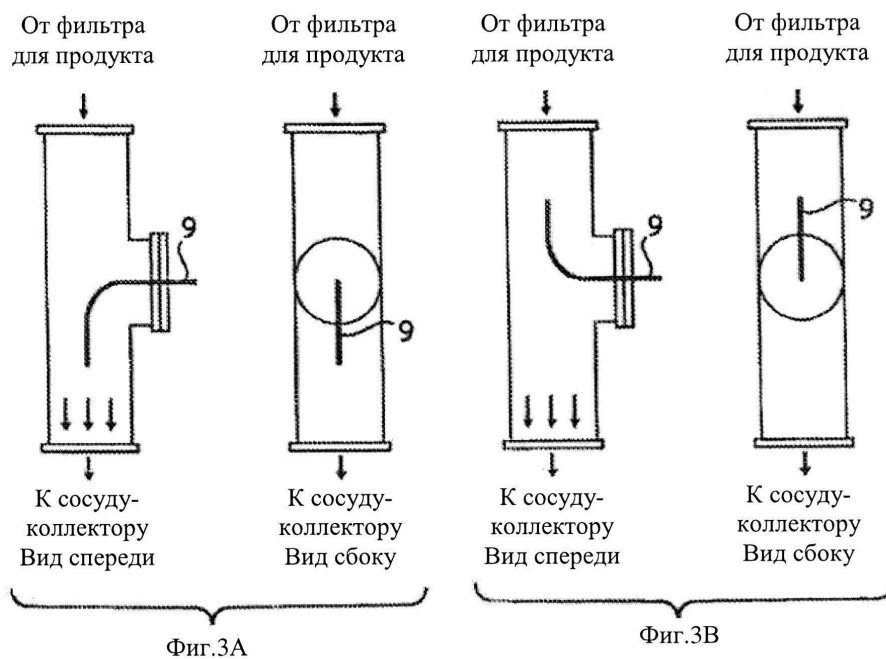
Фиг.2А

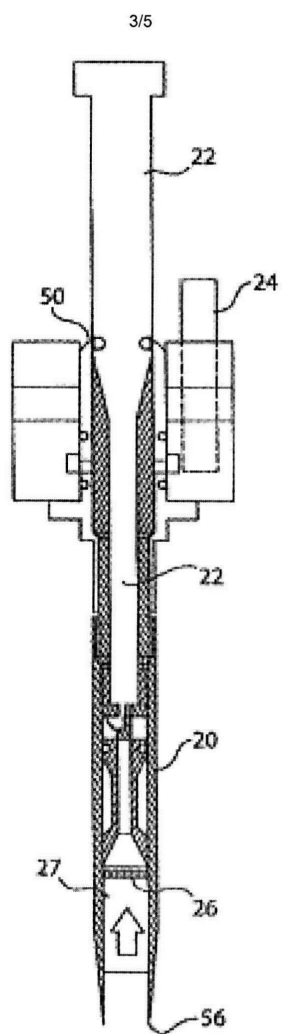


Фиг.2В

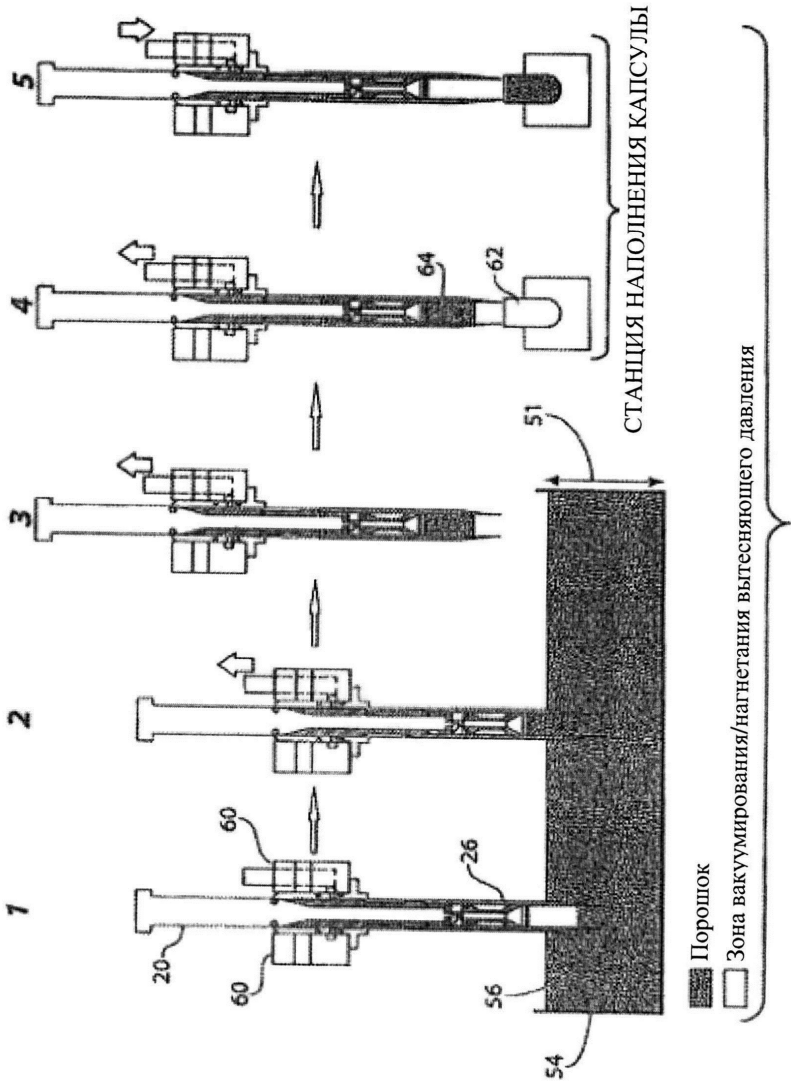
2

2/5





Фиг.4



Фиг.5

Технические характеристики – желатиновые капсулы – CapsCanada®

РАЗМЕР КАПСУЛЫ		000	00	0E	0	1	2	3	4
МАССА	Средняя масса (мг)	158 ±10	123 ±7	107 ±7	99 ±6	76 ±5	61 ±4	48 ±3	38 ±3
	погрешность								
ВМЕСТИМОСТЬ	Объемная вместимость (мл)	1,37	0,95	0,77	0,68	0,48	0,36	0,27	0,20
	плотность								
	вводимого порошка								
	0,6 г/мл	822	570	462	408	288	216	162	120
	0,8 г/мл	1096	760	616	544	384	288	216	160
	1,0 г/мл	1370	950	770	680	480	360	270	200
	1,2 г/мл	1644	1140	924	816	576	432	324	240
ОБЩАЯ ДЛИНА ЗАКРЫТОЙ КАПСУЛЫ	(мм)	25	23,4	23,4	21,6	19,4	17,6	15,7	14,3
	погрешность	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3
	(дюймы)	1,024	0,921	0,921	0,85	0,764	0,693	0,618	0,563
	погрешность	±0,012	±0,012	±0,012	±0,012	±0,012	±0,012	±0,012	±0,012
ДЛИНЫ ОТДЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ (КРЫШКА И КОРПУС)	КРЫШКА (мм)	12,9	11,8	11,9	10,85	9,85	8,8	8	7,2
	погрешность	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35
	КОРПУС (мм)	21,9	20,1	20	18,45	16,4	15,15	13,45	12,1
	погрешность	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35
	КРЫШКА (дюймы)	0,508	0,464	0,468	0,427	0,388	0,346	0,315	0,283
	погрешность	±0,014	±0,014	±0,014	±0,014	±0,014	±0,014	±0,014	±0,014
	КОРПУС (дюймы)	0,862	0,791	0,787	0,726	0,646	0,596	0,529	0,476
	погрешность	±0,014	±0,014	±0,014	±0,014	±0,014	±0,014	±0,014	±0,014
ВНЕШНИЙ ДИАМЕТР	КРЫШКА (мм)	9,94	8,56	7,66	7,65	6,96	6,39	5,85	5,33
	КОРПУС (мм)	9,55	8,23	7,35	7,35	6,63	6,12	5,60	5,08
	КРЫШКА (дюймы)	0,391	0,337	0,302	0,301	0,274	0,252	0,23	0,21
	КОРПУС (дюймы)	0,376	0,324	0,289	0,289	0,261	0,241	0,22	0,2

Рекомендованные условия хранения: 59°-77°F / 15°-30°C Отн.вл. 35-65%

Фиг.6