



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102149438 B

(45)授权公告日 2016.09.21

(21)申请号 200980135973.3

(72)发明人 格雷厄姆·瑞易科瑞福特

(22)申请日 2009.07.20

迪派施·派瑞克 大卫·海博科斯

(65)同一申请的已公布的文献号

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

申请公布号 CN 102149438 A

代理人 王达佐 阴亮

(43)申请公布日 2011.08.10

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

B01D 9/00(2006.01)

0813114.6 2008.07.18 GB

C30B 7/00(2006.01)

0906144.1 2009.04.09 GB

A61K 9/16(2006.01)

0909486.3 2009.06.03 GB

B01D 1/18(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

F26B 5/06(2006.01)

2011.03.14

F26B 3/12(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

(56)对比文件

PCT/GB2009/050885 2009.07.20

US 2005/0155541 A1, 2005.07.21,

(87)PCT国际申请的公布数据

US 2005/0155541 A1, 2005.07.21,

W02010/007447 EN 2010.01.21

审查员 贾钧琳

(73)专利权人 普罗索尼克斯有限公司

权利要求书2页 说明书29页 附图19页

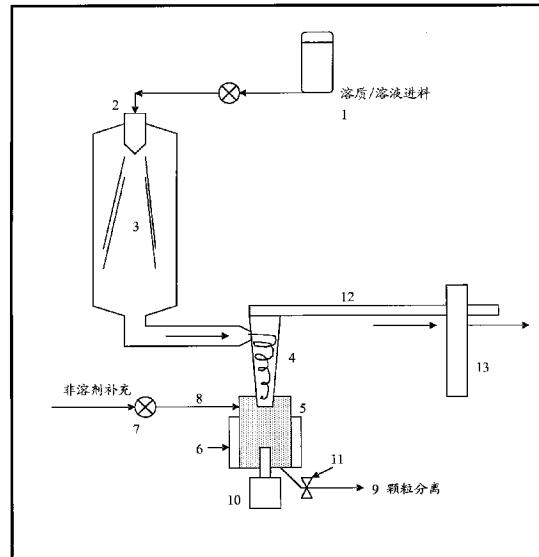
地址 英国牛津郡

(54)发明名称

用于提高结晶度的方法

(57)摘要

本发明提供了提高至少一种低于100%结晶的固体材料结晶度的方法，所述方法包括：将所述固体材料与溶剂接触，其中固体材料是不溶或难溶的(非溶剂)；以及当固体材料与所述非溶剂接触时，将超声波施用于所述固体材料。



1. 用于提高至少一种低于100%结晶的固体材料结晶度的方法,所述方法包括:将所述固体材料与非溶剂接触;以及当所述固体材料与所述非溶剂接触时,将超声波施用于所述固体材料;其中所述固体材料包含低于5%重量比的溶剂,并且其中所述方法包括:

(i) 在溶剂中形成至少一种固体材料的溶液;

(ii) 将所述溶液进行选自以下的方法:快速沉淀、冷冻干燥、冻干、超临界溶液快速膨胀、喷雾干燥或其混合,其中将所述溶解的固体材料转化为基本上干燥的固体材料;

(iii) 将所述固体材料与所述方法的步骤(ii)中的所述液态和/或气态组分分离;

(iv) 由此用非溶剂处理来自步骤(iii)的所述干燥固体材料;

(v) 当所述固体材料与所述非溶剂接触时,将超声波施用于来自步骤(iv)的所述固体材料;以及

(vi) 任选将来自步骤(v)的所得固体材料分离和/或干燥。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述固体材料为颗粒固体材料,其平均中值空气动力学直径高达10μm。

3. 如权利要求2所述的方法,其中所述颗粒固体材料的平均中值空气动力学直径高达5 μm。

4. 如权利要求1或2所述的方法,其中由选自以下的方法获得固体材料:机械微粉化、研磨、喷射研磨、磨碎、快速沉淀、冷冻干燥、冻干、超临界溶液快速膨胀、喷雾干燥或其混合。

5. 如权利要求4所述的方法,其中由喷雾干燥获得固体材料。

6. 如权利要求1所述的方法,其中在应用以上方法之前,所述固体材料低于50%结晶。

7. 如权利要求1所述的方法,其中所述固体材料选自:活性药物成分、活性农用化学成分、药物赋形剂、农用化学赋形剂及其两种或两种以上的适当混合物。

8. 如权利要求1所述的方法,其中所述固体材料为药物活性成分,其选自抗过敏剂、支气管扩张剂、抗炎类固醇及其混合物。

9. 如权利要求1所述的方法,其中所述固体材料为适于在吸入制剂中使用的药物活性成分。

10. 如权利要求9所述的方法,其中所述固体材料为:

色甘酸盐、沙丁胺醇、沙美特罗、特布他林、瑞普特罗、二丙酸倍氯米松、氟替卡松丙酸酯、(-)-4-氨基-3,5-二氯-a-[[[6-[2-(2-吡啶基)乙氧基]己基]氨基]-甲基]苯甲醇、格隆溴铵、darotropium、阿地、噻托、茶碱、阿罗茶碱、扎鲁司特、孟鲁司特、卡莫特罗、福莫特罗或茚达特罗及其生理学可接受的盐和溶剂合物,或

卡莫特罗及其生理学可接受的盐和溶剂合物与皮质类固醇的组合,或
非诺特罗,或

福莫特罗与皮质类固醇的组合,或

茚达特罗与莫米松的组合,或

格隆溴铵与茚达特罗的组合,或

噻托溴铵与福莫特罗的组合,或

倍氯米松与沙美特罗的组合,或

异丙托溴铵与沙丁胺醇的组合,或

异丙托,或

非诺特罗与异丙托的组合,或
布地奈德,或
布地奈德、沙丁胺醇、福莫特罗中两种或两种以上的混合物。

11.如权利要求10所述的方法,其中色甘酸盐为色甘酸钠盐;沙丁胺醇为沙丁胺醇游离碱或硫酸盐;沙美特罗为沙美特罗昔美酸盐;特布他林为特布他林硫酸盐;瑞普特罗为瑞普特罗盐酸盐;二丙酸倍氯米松为二丙酸倍氯米松一水合物;噻托为噻托溴化盐;卡莫特罗为卡莫特罗盐酸盐;福莫特罗为福莫特罗富马酸盐;

在所述卡莫特罗及其生理学可接受的盐和溶剂合物与皮质类固醇的组合中,所述皮质类固醇为布地奈德、二丙酸倍氯米松、环索奈德或莫米松;

在所述福莫特罗与皮质类固醇的组合中,所述皮质类固醇为二丙酸倍氯米松、环索奈德或莫米松;

所述异丙托为异丙托溴铵。

用于提高结晶度的方法

发明领域

[0001] 本发明涉及用于提高无定形固体材料中结晶度水平并改善表面特性的方法。本发明已经用于制备化学品，例如用在诸如吸入制剂的药物制剂中的活性成分化合物和赋形剂，以及用在制备诸如基于液体的悬浮液的农用化学制剂中的活性成分化合物和赋形剂。

[0002] 本发明还涉及活性药物颗粒的制备，所述活性药物颗粒形成干粉制剂从而使用例如干粉吸入器(DPI)设备给予肺。具体地，本发明提供颗粒的特性及优选方法，由此其性能显著高于常规DPI粉末、压力定量吸入器(pMDI)粉末和鼻用悬浮粉末，特别是DPI粉末和pMDI粉末，更特别是DPI粉末。

[0003] 发明背景

[0004] 用于将药物给予气道的两种广泛使用的体系为干粉吸入器(DPI)，其包含通常与诸如乳糖的药理学惰性材料的粗赋形剂颗粒混合的干粉形式的微粉化药物颗粒，以及压力定量吸入器(pMDI)，其可包含在气体推进剂中的微粉化药物颗粒的悬浮液。本发明涉及这两种递送方法。

[0005] 鼻腔递送是能够将药物颗粒给予中枢神经系统(CNS-鼻至大脑)的方法，无论作为粉末或液态悬浮液形式的全身和局部鼻制剂。多种呼吸启动式设备递送鼻内药物至鼻腔的靶区域而没有肺沉积，所述靶区域包括鼻窦及嗅觉区域。本发明涉及这种递送方法。

[0006] 在工业上，活性组合成分和其它组合成分的结晶及沉淀颗粒尺寸的控制是必要的，其中受关注的活性成分的最终产物形式为细粉末的形式，所述工业例如药物工业和农用化学品工业。其中活性成分在生物学体系中的行为方式取决于多种因素，特别是颗粒尺寸及晶形。可以通过诸如研磨的方法制备小颗粒，但是这样的方法对研磨颗粒的材料性质具有有害的作用。此外，可以制备颗粒的有效部分，所述颗粒为不适于给定最终用途的形状。例如在设计用于吸入的药物制剂中，当将颗粒研磨时，它们可以进行形态学上的改变，而导致不期望的表面多形态的变换，其反过来可以形成不适于最终目的应用的无定形结构。此外，研磨产生大量的热，这可导致颗粒研磨不充分，例如，当活性成分为低熔融固体时。此外，如果由于研磨颗粒变得高度带电，则可损害指定用于气溶胶的颗粒的物理性能。

[0007] 用于制备药物颗粒的技术可以包括从药物溶液产生微滴的气溶胶以及随后将微滴喷雾干燥以凝固颗粒。喷雾干燥是最广泛使用的工业方法中的一种，其包括颗粒的形成和干燥。该方法非常适于从诸如溶液、乳状液或可泵送的悬浮液的液体原料连续制备粉末、粒状或团块形状的干燥固体。由此，喷雾干燥为其中最终产物符合质量标准的理想方法，所述质量标准考虑例如颗粒粒径分布、残余水分含量、堆密度、颗粒形状等参数。常规喷雾干燥技术的缺点是待干燥的颗粒趋于为无定形的形式，可能高达100%，而不是结晶颗粒形式，这是由于通常凝固很快，此外，该方法导致干燥颗粒的高度团聚。本领域还使用气溶胶微滴的冷冻干燥来获得颗粒，但此外，常常发生的快速凝固通常导致无定形颗粒的产生。

[0008] WO 2004/073827描述了在被称为SAX的方法中颗粒的制备，其包括以下步骤：在适当溶剂中形成期望物质的溶液，由此产生气溶胶，在非溶剂中收集气溶胶微滴以用于所述物质，以及将超声波施用于分散在非溶剂中的微滴以有效地使物质结晶。该技术的缺点在

于需要对来自气溶胶的溶剂的蒸发度进行临界控制。

[0009] 吸入代表用于递送全身作用的药物和局部作用于肺自身,例如哮喘、慢性阻塞性肺部疾病和感染的药物的非常吸引人、快速并且对患者有益的途径。开发用于以可预测和可重复的方式将药物递送至肺部是特别期望和有利的。药物吸入的益处包括快速起效,改善患者的耐受和对非侵入全身途径的顺应性,副作用的减少,产物生命周期的延长,递送改善的连贯性,使用治疗的新形式,其包括较高的剂量、较高的效率和靶向的精度。

[0010] 干粉吸入(DPI)在肺部疾病的治疗中起重要的作用。首先,开发它们以克服使用计量吸入器(MDI)所遇到的问题,这是由于它们无需推进剂并由此对环境更有益。使用MDI的患者必须调整吸入和吸入器启动,从而使得气溶胶云能够到达肺部。干粉吸入器(DPI)为呼吸启动的,理论上使得气溶胶云达到肺部而不存在问题。然而,由于对操作、剂量含量均一以及剂量控制方面的技术限制而出现问题。而且,吸气流速在患者之间不同并且取决于DPI的机械原理。由于气溶胶云的肺沉积的速率取决于吸气流速,因此因为高流阻显著降低吸气流速的DPI是不合适的。

[0011] 然而,对于达到目的的干粉和DPI产物,粉末技术仍存在显著的技术障碍。制剂必须具有合适的流动性质,其不仅辅助粉末的制备和计量,而且还提供可靠及可预期的再悬浮及流化,并避免在分散设备中粉末的过度保留。在再悬浮粉末中的药物颗粒或药物活性材料的颗粒(在本文也被称为API颗粒)必须适当地气溶胶化,以使得它们能够在肺部输送至合适的靶区域。通常,对于肺沉积,活性颗粒的直径小于 $10\mu\text{m}$,通常为 $0.1\mu\text{m}$ 至 $7\mu\text{m}$ 或 $0.1\mu\text{m}$ 至 $5\mu\text{m}$ 。

[0012] 在该类型的体系中,药物与药物、药物与载体颗粒以及颗粒与壁之间的相互作用对于将药物成功递送至肺深部非常重要。通过诸如范德华力、毛细管作用以及库仑力的粘着力来确定颗粒之间的相互作用。这些力的强度受到颗粒尺寸、形状和形态的影响。具有粗糙表面的球形或圆形颗粒被认为是用于肺部药物递送最佳,这是由于它们的接触面积较小和颗粒之间的间距增加。较大的间距降低了附着力并改善了粉末分散。对于最佳药物颗粒的颗粒制备技术和DPI设备制备技术对于经由肺部的有效药物递送是必不可少的。WO 2006056812报道了涉及颗粒加工精制的发明,使用干粉吸入器(DPI)设备将待给予肺部的颗粒形成干粉制剂,由此在添加剂材料的存在下进行活性材料颗粒和载体材料颗粒的处理以提供具有优异粉末性质的粉末组合物。

[0013] 当以常规方法制备干粉时,活性颗粒将随尺寸变化,并且通常该变化能够相当大。这可使其难以确保活性颗粒充分高的比例为用于对适当位置给药的合适尺寸的比例。由此期望获得干粉制剂,其中活性颗粒的尺寸分布尽可能窄。例如,优选颗粒分布为高斯分布,优选颗粒分布为单峰分布。此外,例如活性颗粒空气动力学或体积尺寸分布的几何标准偏差优选不大于2,更优选不大于1.8,不大于1.6,不大于1.5,不大于1.4或者甚至不大于1.2。这将改善剂量效率和再现性。

[0014] 质量中值空气动力学直径(MMAD)为颗粒直径,所述颗粒直径低于50%的颗粒进入适于确定吸入的药物颗粒体外性能的冲击采样器的直径,并且质量中值空气动力学直径考虑了形状和密度。MMAD为 $5\mu\text{m}$ (假定)的样品将具有直径大于 $5\mu\text{m}$ 的总质量(即不是总数)50%的颗粒和直径小于 $5\mu\text{m}$ 的50%的颗粒。

[0015] 具有小于 $10\mu\text{m}$ 以及MMAD更小的细颗粒趋于增加热力学不稳定性,因为它们的表面

积与体积之比增加提供了随着其颗粒尺寸的降低而增加表面自由能，并最终增加颗粒团块的趋势和团聚的强度。在吸入器中，细颗粒的团聚和该颗粒与吸入器壁的粘合导致细颗粒以较大、稳定团聚的形式离开吸入器，或不能离开吸入器并保持粘合于吸入器内部，或者甚至堵塞或阻塞吸入器的问题。

[0016] 由于吸入器每次启动之间，以及不同吸入器与不同批颗粒之间形成颗粒稳定团聚程度的不确定性导致较差的剂量再现性。此外，团聚的形成意味着能够显著增加活性颗粒的MMAD，同时活性颗粒的团聚未到达肺部期望的部分。肺深部或全身递送所需要的这些 μm 至次 μm 的颗粒尺寸导致可呼吸的活性颗粒趋于高度内聚的问题，这说明通常它们具有差的流动性和差的气溶胶分散性。

[0017] 为了克服这些可呼吸活性颗粒的高度内聚特性，过去配方设计师在粉末制剂中包含惰性赋形剂的较大载体颗粒，从而有助于流动性和药物的气溶胶分散性。这些大的载体颗粒对于粉末制剂具有有益的作用，因为除了互相内聚，细活性颗粒趋于粘合在较大载体颗粒的表面同时处于吸入器设备中。活性颗粒从载体颗粒表面释放并随着分散设备的启动而分散，从而提供可以吸入呼吸道的细悬浮液。

[0018] 同时添加较大载体颗粒趋于改善粉末性质，其还具有稀释药物的作用，通常达到这样的程度时，制剂中总重量的95%或更多的为载体。需要较大量的载体从而使粉末性质具有期望的作用，这是由于大多数细或超细活性颗粒需要粘合于载体颗粒表面，否则活性颗粒的内聚性质仍优于粉末，并导致差流动性。用于细颗粒粘合的载体颗粒的表面积随着载体颗粒直径的增加而降低。然而，随着直径降低，流动性质趋于变得更糟。因此，需要寻找适当的平衡从而获得令人满意的载体粉末。如果包含较少的载体颗粒，其它的考虑是能够进行分离，这是非常期望的。

[0019] 配方设计师经历的其它问题时药物和赋形剂颗粒表面性质的改变。每一活性剂粉末具有其自身唯一的内在粘性或表面能，这能够在化合物之间有很大的区别。此外，根据其处理的方法，能够改变给定化合物的表面能性质。例如，对于产生表面性质的显著改变，众所周知喷射研磨是不理想的，这是由于该方法采用的是碰撞的侵入性质。这样的变化能够导致表面能增加和内聚性和粘合性增加。甚至在高度正则(hightly regular)中，结晶粉末的短程Lifshitz范德华力能够导致高度内聚和粘合的粉末。

[0020] 如果不使用载体赋形剂，则微粉化的药物颗粒仅经由Lifshitz范德华力松散团聚。这对于无毛细管力形成的如此制剂的作用是重要的，这是由于必须在气流中将颗粒团块解聚。毛细管力通常若干倍大于例如Lifshitz范德华力，并且这样的团块分裂成单独颗粒的能力随着保持团聚在一起的自粘合力的增加而降低。能够使用搓圆处理来实现这样的松散团聚。

[0021] 当置于气流中时，作用于与载体颗粒粘合的颗粒上的力能够被描述为升力(使较小颗粒上升而离开载体颗粒，这能够被微粉化粉末所忽略)，曳力(为了补偿粘合力和摩擦力)，粘合力和摩擦力(防止接触的两表面切向位移的力)。最后的两种力阻碍药物颗粒与载体表面的分离。干粉吸入形式的相互作用的粉末混合物的成功或失败主要取决于粘合力的等级，所述粘合力将药物颗粒固定在载体表面上。

[0022] 显然，不需要非常高的粘合力，这是由于如果不能通过曳力将药物载体单位分为它们独立的组分，则将整个药物载体单位吞下。平衡的粘合力促进药物载体单位分散成待

吸入的微粉化药物颗粒和待吞下的粗载体颗粒。另一方面，药物与载体颗粒之间非常小的内聚力可以导致颗粒的分离并由此导致剂量含量均匀度的高度可变性。而且，在所述颗粒与它们趋于紧密粘合的吸入器设备壁的滑动接触期间，易于从载体颗粒中除去药物颗粒。由此，在吸入器设备中损失更多药物。

[0023] 现有技术教导了能够以多种方式来控制待吸入的相互作用的粉末混合物的粘合力。首先，能够根据它们的中值颗粒尺寸、形状和表面粗糙度来选择载体颗粒，这将导致用于指定混合过程的粘合力存在较大差异并因此导致不同的气溶胶分散性质。

[0024] 中值颗粒尺寸的降低增加了药物与载体颗粒之间的粘合力。还发现在不规则形状或拉长的载体颗粒中存在较大粘合力。能够通过混合期间摩擦的增加来解释该作用。根据粗糙的等级，表面粗糙度将增加或降低粘合力。由于接触真实面积的增加，发现在非常光滑的载体颗粒表面的内聚力增加，或者在非常粗糙的载体颗粒表面，由于粗糙度之间更宽的间距使得微粉化的药物颗粒被机械包埋。

[0025] 在典型的DPI制剂中，粉末为预混合的，这导致较细及粗载体颗粒之间的自粘性。较细载体颗粒的自粘合主要是由于粗载体颗粒表面的凹槽和裂隙中机械的包埋。由此较细颗粒的量为可物理除去的，并且改善了载体粉末的流动性质。磨蚀(指山谷填充的地质学术语)导致较少波形载体颗粒表面，使得微粉化的药物颗粒不可能机械截留或包埋在载体颗粒表面。磨蚀还增加了载体颗粒表面的微观粗糙度并由此因为接触真实面积减少而降低了药物与载体颗粒之间的粘合力。然而，已经发现对于粘合力和由此形成的干粉吸入功能，磨蚀不总是有优势的。需要粗载体颗粒最低的表面粗糙度以使得在磨蚀的情况下，埋入较细载体颗粒。如果粗载体颗粒表面较光滑，则较细载体颗粒以这样的方式自粘合，以至于载体颗粒表面的表观宏观粗糙度增加，这反过来为待机械截留的药物颗粒提供了更多位点。在该情况下，能够在再悬浮期间用较细载体颗粒从载体颗粒表面除去仅为团块的药物颗粒，并且肺部的药物沉积取决于这些团块的尺寸。

[0026] 载体材料的选择确实影响了药物与载体颗粒之间的粘合力强度。然而，应用的位置即吸入肺中明显限制了该选择。至今，在商品化的干粉吸入中，仅将乳糖一水合物和葡萄糖用作载体材料。如果将葡萄糖贮存在储存空气的相对湿度大于55%的环境中，则葡萄糖快速地吸收水分。这将导致药物与载体颗粒之间强烈的毛细管力。已经要求保护乳糖一水合物，其使药物载体单位的弱点降低至提高的湿度水平。然而，在不同湿度条件下，对储存后的微粉化药物与乳糖一水合物载体颗粒之间粘合力的检测存在疑虑。

[0027] 使用相互作用的粉末混合物免去了用于吸入的非常低剂量药物(例如，昔美酸沙美特罗：50微克)的操作，使得它们能够以单一剂量单位来提供，例如铝箔泡罩(例如Advair Discus吸入器设备)或胶囊。而且，这种混合物的均匀性增加和分离的减少对于含有物是有利的。

[0028] 制备用于DPI的细颗粒的两种常规技术为机械微粉化和喷雾干燥。高能研磨操作产生高带电的并因此非常容易内聚的颗粒。为了降低内聚性，例如在湿磨中使用表面活性剂。研磨方法还导致表面和结晶破坏，这影响了粉末稳定性。

[0029] 制备的颗粒通常包含能够形成强聚集体的不规则碎片。此外，多步骤处理可以引起粉末制备期间材料的显著损失和批次与批次之间产物性质的差异。与研磨不同，喷雾干燥技术为一步连续的方法，其能够直接制备具有期望尺寸的药物颗粒。在方法中不需要表

面活性剂或其它增溶剂。然而,由于在该方法中所需要的高流速和受限可控的参数,每一颗粒的热历史和干燥速率难以控制。由此,制备的颗粒通常为无定形的并因此对温度和湿度变化敏感,所述温度和湿度变化可以引起粉末储存期间颗粒的结构改变和烧结。

[0030] 发明概述

[0031] 根据本发明的第一方面,提供了用于提高至少一种低于100%结晶的固体材料结晶度的方法,所述方法包括:将所述固体材料与溶剂接触,其中固体材料是不溶或难溶的;以及当固体材料与所述溶剂接触时,将超声波施用于所述固体材料。

[0032] 根据本发明的第二方面,提供了包含通过本文所述方法获得的至少一种物质的颗粒。还提供了具有颗粒的制剂,所述颗粒包含通过本文所述方法获得的至少一种颗粒物质。

[0033] 特别地,这种包含它们的颗粒和制剂用于制备可吸入的药物制剂。与常规制备的颗粒相比,这种颗粒和包含这种颗粒的制剂展现出令人惊讶的体外性能。通过在细粒分数(FPF,相对于递送剂量的百分数,定义为冲击采样器(impinger)和喉部所有级的总和)中比例的增加来将该显著的性能增加定量化。对于DPI中的药物制剂,这些颗粒具有优异的性能特性。与常规颗粒相比,相对于溶解速率和递送至肺部的FPF,这些颗粒还展现出令人惊讶的体内性能。

[0034] 在下文中,其中固体材料不溶或难溶的溶剂应当被称为非溶剂。如在本文中所使用的,非溶剂为其中固体材料以在25°C下低于0.1mg/ml,优选在25°C下低于0.05mg/ml,优选在25°C下低于0.01mg/ml的量溶解的溶剂。

[0035] 相反地,如本文所使用的,溶剂为其中固体材料以在25°C下大于0.1mg/ml,优选在25°C下大于0.5mg/ml,优选在25°C下大于1mg/ml,优选在25°C下大于5mg/ml,优选在25°C下大于10mg/ml的量溶解的溶剂。

[0036] 优选地,本发明中采用的固体材料为颗粒固体材料。优选颗粒的MMAD高达约10μm,优选约100nm至约10μm,优选约100nm至约5μm,以及最优选约100nm至约2μm,例如,约110nm、约250nm、约400nm、约700nm或约1μm等。

[0037] 空气动力学直径为单位密度球体的直径,所述球体空气动力学地表现为测试物质的颗粒。其用于比较尺寸、形状和密度不同的颗粒并用于预测在呼吸道的什么地方可以沉积这种颗粒。将该术语与体积当量直径、光学直径、测定直径或几何直径进行对比,这些直径表示实际直径,其自身不能涉及呼吸道内的沉积。

[0038] 可使用许多方法来确定可呼吸颗粒的粒径分布并(在较低程度上)确定吸入颗粒的分布;从而能够计算质量中值空气动力学直径(MMAD)和几何标准偏差(GSD)以用于指示颗粒尺寸。MMAD为颗粒样品统计学得出的数据。例如,5μm的MMAD是指颗粒中将存在总样品质量的50%的空气动力学直径小于5μm的颗粒和总样品质量的50%的空气动力学直径大于5μm的颗粒。

[0039] 诸如安德森级联冲击采样器的级联冲击采样器或新一代冲击采样器,优选新一代冲击采样器能够用于获得气溶胶(或尘云)的粒径分布。通过设备回收空气样品,所述设备由其上沉积颗粒的若干级所组成,例如玻璃或玻璃纤维。根据它们的尺寸,颗粒将冲击某些级。能够在取样之前和之后通过称重每一级来由在每一级的喷射速度计算截取粒径(cut-off size),并且MMAD得自这些计算。尽管在该方法中存在限制,即颗粒弹出、过载和以一定流速波动等,其为很好的已建立的技术以测量气溶胶空中粒径分布及其MMAD。

[0040] 能够通过激光衍射技术测量颗粒尺寸：将激光照射至颗粒云中，所述颗粒悬浮在诸如空气的透明气体中。所述颗粒散射光；与较大颗粒相比，较小的颗粒在较大角度散射光。能够通过一系列处于不同角度的光检测器来检测散射的光。这被称为样品的衍射图。使用好的文献记载的光散射理论能够将衍射图用于测量颗粒尺寸。假定颗粒为球形的，但极少颗粒真正为球形。由颗粒的测量体积计算颗粒直径，但假定为等效体积的球形。

[0041] 优选地，由选自以下的方法获得本发明中采用的固体材料：机械微粉化、研磨、喷射研磨、磨碎、快速沉淀、冷冻干燥、冻干、超临界溶液快速膨胀、喷雾干燥或其混合。最优先地，由喷雾干燥方法获得本发明中采用的固体材料。可以使用常规喷雾干燥技术。优选地，不使用SAX方法，例如WO 2004/073827中公开的方法。

[0042] 优选地，在实施以上方法中的一种之前，固体材料为基本上无定形的，例如低于50%结晶，更优选低于40%结晶，更优选低于25%结晶，更优选低于10%结晶，更优选低于5%结晶，例如低于1%结晶。

[0043] 当由机械微粉化、研磨、喷射研磨、磨碎或其混合获得本发明中采用的固体材料时，在进行这些方法中的一种之前，固体材料可以为基本上结晶的，例如大于50%结晶，例如大于60%结晶，例如大于75%结晶，例如大于90%结晶，例如大于95%结晶，例如大于99%结晶。在进行所述四种方法中的一种或其混合之后，固体材料在颗粒核心可以为基本上结晶的，并且在颗粒的外层为基本上无定形的。

[0044] 可以使用许多技术来确定结晶含量。例如，PXRD(粉末X射线衍射)为用于在固体材料中观察X射线衍射图的技术。对于给定的多晶型物，结晶颗粒具有独特的‘指纹’模式。相反地，无定形化合物很少或不显示特征模式而简单显示宽峰或噪声。差示扫描量热法(DSC)还显示出清晰的熔点并测量能够相当于给定样品中结晶度水平的熔融热。在DSC谱图中，无定形材料显示不一致的行为。结晶材料的DSC显示指示结晶性质的尖吸热峰。动态蒸气吸附(DVS)提供用于测量结晶和无定形材料的等温线和水分摄取行为的快速和持续方法。与DSC结合，其能够用于测量产物的稳定性。拉曼分析最终能够指示结晶材料并且给出不同的多晶型物的实际区别。无定形材料不具有相同的诊断模式并因此可与结晶相区分。为了本申请的目的，差示扫描量热法(DSC)为测量结晶度优选的方法。能够用许多商购的仪器进行DSC实验，所述仪器包括TA Instruments' DSC Q2000 V24.2 build 107，根据本发明，后者为用于测量DCS的优选设备。通常将精确量的材料填充在DSC仪器的样品盘中并以高达100 °C/min的加热幅度加热至约275 °C。作为熔融热测量的熔点吸热和热流量的积分分别为结晶度的定性和定量测量。特别地，对于给定的固体材料，DSC提供其两种样品的直接比较，并且清晰显示其中一种是否比另一种具有更多或更少结晶。

[0045] 此外或可选择地，在实施本方法之前，固体材料可以包含亚稳定的结晶材料。

[0046] 对于任何特定的材料，本领域技术人员能够容易地确定本文的固体材料为在其中不溶或难溶的。例如，使用高效液相色谱法(HPLC)或气液色谱法(GLC)，通过确定样品的分析，与已知浓度的溶液作比对，来测定当液体样品饱和时，在液体样品中溶解的物质水平。前一种方法更通常用于药物产物，而当温度高达300 °C除去大多数药物产物，分析的材料充分挥发而蒸发时，使用后者。优选地，将水用作水溶性差的材料的非溶剂。对于水溶性材料，优选使用诸如庚烷的非溶剂烃类。适当时，用于水溶性材料的其它非溶剂可以包括醚类(甲基叔丁基醚)、醇类(乙醇)和酮类(丁酮)。

[0047] 优选地，施用超声波持续合适的时间周期和温度，所述时间周期和温度需要使至少部分无定形材料转化为结晶材料，或使亚稳态的材料转化为更稳定的材料。例如，优选该方法进行的时间大于0.1ms，更优选大于1ms，更优选大于1分钟，例如，1秒至24小时，更优选1分钟至6小时，更优选5分钟至1小时。

[0048] 优选地，本发明中使用的固体材料为干燥的。这意味着优选其基本上不含溶剂，所述溶剂包括非溶剂、水和有机溶剂。这意味着固体材料基本上不含游离水或溶剂。基本上不含溶剂意味着固体材料包含的溶剂低于5%重量比，更优选低于4%重量比，更优选低于3%重量比，更优选低于2%重量比，更优选低于1%重量比，更优选低于0.5%重量比，更优选低于0.1%重量比。

[0049] 由于固体材料仅包含结合在晶体单位晶格中所必需的预定量的水或溶剂，包含结合水和分子溶剂合物的固体材料能够基本上不含溶剂。此外，它们基本上不含游离水或溶剂。

[0050] 本发明的方法发现在喷雾干燥颗粒方法中的特别应用，所述喷雾干燥的颗粒包括选自以下的物质：活性药物成分、活性农用化学成分、药物赋形剂、农用化学赋形剂和两种或多种的适当的混合物。通过“适当的”，其表示活性药物成分可以与其它活性药物成分和/或药物赋形剂组合，但是，例如药物活性成分与农用化学赋形剂通常不会组合。

[0051] 在本发明优选的实施方案中，提供了用于提高至少一种低于100%结晶的固体材料结晶度的方法，其包括：

[0052] (i)在溶剂中形成至少一种固体材料的溶液；

[0053] (ii)将所述溶液进行选自以下的方法：快速沉淀、冷冻干燥、冻干、超临界溶液快速膨胀、喷雾干燥或其混合，其中将所述溶解的固体材料转化为基本上干燥的固体材料；

[0054] (iii)任选将固体材料与所述方法的步骤(ii)中的液态和/或气态组分分离；

[0055] (iv)由此用非溶剂处理来自步骤(ii)或步骤(iii)的干燥固体材料；

[0056] (v)当固体材料与非溶剂接触时，将超声波施用于来自步骤(iv)的固体材料上；以及

[0057] (vi)任选将来自步骤(v)的所得固体材料分离和/或干燥。

[0058] 在这样的方法中，步骤(ii)优选包括固体材料溶液的喷雾干燥。可以使用常规的喷雾干燥。在喷雾干燥过程中，制备的固体材料通常是基本上无定形的。

[0059] 优选地，实施步骤(ii)后，进入步骤(iii)或(iv)的材料为基本上无定形的，例如低于50%结晶，更优选低于40%结晶，更优选低于25%结晶，更优选低于10%结晶，更优选低于5%结晶，例如低于1%结晶。

[0060] 在步骤(iv)中，术语处理是指将干燥固体材料暴露于非溶剂中。这可以发生在相同或分开的容器中用于收集由步骤(ii)制备的材料。优选地，非溶剂的量多于固体材料的量。例如，步骤(iv)中固体材料与非溶剂的重量比优选为1:100，更优选为1:10，例如1:2、1:3、1:4、1:5等。

[0061] 优选地，由步骤(ii)和/或步骤(iii)制备的固体材料为基本上干燥的。这意味着优选地，进入该方法步骤(iv)的所有固体材料(100%)优选基本上不含溶剂，所述溶剂包括水和有机溶剂(其中术语“基本上不含溶剂”如上所定义)。

[0062] 由此，对于任意给定的固体材料，本领域技术人员能够毫无疑问地确定适当的溶

剂。适于某些固体材料的溶剂的某些实例如下。诸如甲醇、乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、2-丙醇的挥发性有机溶剂和诸如水的非有机溶剂是用于药物活性成分的典型溶剂。

[0063] 优选的赋形剂可以包括,例如乳糖和硬脂酸。乳糖可以溶解在水或乙醇/水的混合物中。硬脂酸可以溶解在乙酸乙酯或乙醇中。

[0064] 非溶剂(例如,方法的步骤(iv)中的非溶剂)优选基本上不含游离水(即,水并非已经与固体材料结合而形成水合物等),当期望无水结晶时,其也不含其中固体材料基本上可溶的任何溶剂。当本文中固体材料基本上不溶时,非溶剂可以为水。

[0065] 虽然不是详细的清单,但在表1中显示溶剂和非溶剂的组合的某些实例。

[0066] 表1

[0067]

溶剂(也可能为非溶剂)	非溶剂(也可能为溶剂)
甲醇	水
丙酮	水
乙醇	水
乙醇	环己烷
甲醇	环己烷
乙醇	2-丙醇
甲醇	2-丙醇
丙酮	异辛烷
乙酸乙酯	庚烷
二氯甲烷	庚烷
丙酮	庚烷

[0068] 适于制备本发明颗粒的其它非溶剂包括氢氟烷烃液体,其选自1,1-二氟乙烷、1,1,1-三氟乙烷、1,1,1,2-四氟乙烷、五氟乙烷、1,1,1,3,3-五氟丙烷、1,1,1,3,3-六氟丙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷、1,1,1,3,3-五氟丁烷和1,1,1,2,3,4,4,5,5,5-十氟戊烷。使用这样的非溶剂能够制备用于PMDI的直接制剂。在其它实施方案中,诸如全氟萘烷的较少挥发的氟化的化合物能够用作非溶剂。

[0069] 本方法步骤(i)中形成的溶液中,固体材料(其为优选的药物可接受的物质,药物可接受的赋形剂或其混合物)的浓度优选为10mg/ml至800mg/ml,更优选为50mg/ml至600mg/ml,更优选为100mg/ml至400mg/ml。

[0070] 在本发明的处理过程中,非溶剂的温度优选为-10℃至+120℃,使非溶剂保持为液体形式。优选地,非溶剂的温度优选为0℃至80℃,更优选为20℃至60℃。

[0071] 优选地,以上方法是依次进行的,并且在步骤(ii)之后(或者如果任选的步骤(iii)发生,在其发生后立即)立即进行步骤(iv)和(v)。“之后立即”优选是指在进行步骤(ii)的1小时内,在步骤(iv)和(v)中处理步骤(ii)(或步骤(iii)如果其发生)的喷雾干燥的颗粒,优选为进行步骤(ii)的30分钟内,优选为5分钟内,优选为1分钟内。优选地,“立即”是指没有任何中间步骤。优选地,以上过程为连续的过程。例如,能够用未加工的材料连续供给至该方法中,并且处理的材料能够被连续或递增地除去。或者,该方法可以为成批型的方法,其中用未加工的材料分批供给至该方法中,并且能够分批除去处理的材料。

[0072] 或者,能够在步骤(iv)之前进行步骤(ii)和步骤(iii),例如步骤(iv)之前的6个月,更优选3个月,更优选1个月,更优选1周,更优选1天。

[0073] 在下文中由步骤(v)得到的固体材料被称为“活性颗粒”。

[0074] 在本发明的其它实施方案中,提供了用于提高至少一种低于100%结晶的固体材料的结晶度的方法,所述方法包括:

[0075] (a)将至少一种固体材料进行机械微粉化、研磨、喷射研磨、磨碎或其混合;

[0076] (b)由此用非溶剂处理来自步骤(a)的固体材料;

[0077] (c)当固体材料与所述非溶剂接触时,将超声波施用于来自步骤(b)的固体材料;以及

[0078] (d)任选将来自步骤(c)的所得固体材料分离和/或干燥。

[0079] 实施步骤(a)之后,进入步骤(b)的材料为例如大于50%结晶,例如大于60%结晶,例如大于75%结晶,例如大于90%结晶,例如大于95%结晶,例如大于99%结晶;或者例如低于50%结晶,例如低于40%结晶,例如低于25%结晶,例如低于10%结晶,例如低于5%结晶,例如低于1%结晶。

[0080] 在步骤(b)中,术语处理是指将干燥固体材料暴露于非溶剂中。这可以发生在使用的相同或分开的容器中以收集由步骤(a)制备的材料。优选地,非溶剂的量大于固体材料的量。例如,步骤(b)中固体材料与非溶剂的重量比优选为1:100,更优选为1:10,例如1:2、1:3、1:4、1:5等。

[0081] 步骤(b)可以在步骤(a)之后立即发生,其中“之后立即”如上所定义。或者,能够在步骤(b)之前进行步骤(a),例如步骤(b)之前6个月,优选3个月,更优选1个月,更优选1周进行步骤(a)。

[0082] 对于经由吸入而到达肺深部或血流的制剂,制剂中的活性剂必须为非常细颗粒的形式。例如,质量中值空气动力学直径(MMAD)小于10 μm 。已经很好地确定MMAD大于10 μm 的颗粒可能冲击喉部壁并且通常到达不了肺部。MMAD为5 μm 至2 μm 的颗粒通常沉积在呼吸的细支气管中,而MMAD为3 μm 至0.05 μm 的颗粒可能沉积在肺泡中并且被吸入至血流中。

[0083] 理想地,干粉制剂中活性颗粒应当具有的MMAD不大于10 μm ,优选不大于5 μm ,更优选不大于3 μm ,更优选不大于2.5 μm ,更优选不大于2.0 μm ,更优选不大于1.5 μm 或优选不大于1.0 μm 。

[0084] 干粉吸入的组合物是至关重要的。在干粉吸入器(DPI)中,可以使用活性颗粒(1 μm 至5 μm)与诸如乳糖(50 μm 至500 μm)的粗载体颗粒的混合物来获得有效的药物颗粒释放。

[0085] 优选地,喷雾干燥颗粒的MMAD高达约10 μm ,优选100nm至10 μm ,优选约100nm至约5 μm ,并且最优选100nm至约2 μm ,例如,约110nm,约250nm,约400nm,约700nm,约1 μm 等。

[0086] 本发明的终产物,活性颗粒的MMAD还可高达约10 μm ,优选100nm至10 μm ,优选约100nm至约5 μm 并且最优选100nm至约2 μm ,例如,约110nm、约250nm、约400nm、约700nm、约1 μm 等。

[0087] 优选地,本发明方法中使用的超声波频率为16kHz至1MHz,优选10kHz至500kHz,更优选10kHz至100kHz,例如10kHz、20kHz、40kHz、60kHz、80kHz或100kHz或之间的任何频率。

[0088] 除提高由本发明方法制备的固体材料的结晶度以外,超声波的应用还可以用于降低团聚颗粒材料的量。该团聚降低优选与以上提及的步骤(v)或(c)同时进行。

[0089] 根据与进行超声波照射的非溶剂接触的固体材料的无定形、部分无定形或亚稳态结晶形式的类型,可以将颗粒转化为更小和/或其自身更稳定的形式。例如,可以使活性成分转化为更稳定的结晶形式,或者超声波照射之前的颗粒为以不稳定无定形形式存在的材料,可以将其转化为更稳定的无定形形式。无论颗粒与非溶剂接触时具有怎样的形式,当一应用本文所述的超声波照射时,颗粒性质发生改变,这导致可以更稳定颗粒的形成,所述颗粒以更有效的方式用于药物或其它应用,例如农业化学应用。优选地,由该方法获得的颗粒是高度结晶和稳定的。

[0090] 一旦施用超声波照射步骤,可以通过任何常规方法进行晶体与颗粒浆液的分离,例如通过过滤、离心分离、喷雾干燥、超临界二氧化碳萃取、单一的蒸发或者两种或两种以上的这些技术的混合。通常,使用常规蒸发方法分离晶体。

[0091] 通过控制本发明方法中喷雾干燥的条件和超声处理方式,发明人已经使其可以提供具有预定特性的结晶或无定形物体。通过在非溶剂中用超声波处理喷雾干燥材料持续预定的时间和温度,可以重复获得某些特性。这些特性可以包括颗粒形态、表面自由能、颗粒粒径分布、期望的多晶型物,以及分离的颗粒流动性、降低的静电和内聚/粘合性质。

[0092] 进行本发明方法的固体材料,优选颗粒固体材料为活性成分或其期望的前体,例如药物或前药或农用化学品,并且所述活性成分或其期望的前体能够形成晶体或经历形态的改变,所述形态生成颗粒更稳定的形式。通常,这种改进的颗粒具有使它们更能够适应在期望环境下使用的物理性质,所述期望的环境例如在常规药物递送设备中或者在实际上可以设计特别用于至少一种给定的改进颗粒的药物递送设备中。如本文所暗示的,在制备用于常规喷雾干燥的初始溶液中可以包含多于一种的受关注的颗粒(或本文所述任何其它方法的初始溶液或固体材料),例如,两种或两种以上的受关注的颗粒混合物。在这样的环境下,根据超声处理后的期望的最终用途,两种或两种以上的受关注的活性成分,或者至少一种前药和至少一种药物的组合,或者两种或两种以上的药物,或者两种或两种以上的农用化学品可以作为溶质或初始固体材料存在于初始溶液中。在本发明方法的条件下能够结晶的合适颗粒还包括活性成分或药物,其能够通过本发明的方法形成结晶颗粒,例如,皮质类固醇、 β_2 -激动剂、抗胆碱能药、白三烯拮抗剂、可吸入蛋白或肽、糠酸莫米松;二丙酸倍氯米松;布地奈德;氟替卡松;地塞米松;氟尼缩松;己曲安奈德;沙丁胺醇(salbutamol);沙丁胺醇(albuterol);特布他林;沙美特罗;比托特罗;异丙托溴铵;氧托溴铵;色甘酸钠;奈多罗米钠;扎鲁司特;普仑司特;福莫特罗(formoterol);福莫特罗(eformoterol);班布特罗;非诺特罗;克伦特罗;丙卡特罗;溴沙特罗;(22R)-6a,9a-二氟-11b,21-二羟基-16a,17a-丙基亚甲二氧基-4-孕甾-3,20-二酮;TA-2005;替泼尼旦;胰岛素;干扰素;降钙素;甲状旁腺激素;以及粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor)。

[0093] 当使用多于一种的固体材料时,可以形成共晶体。共晶体可定义为两种或两种以上的不相同的中性分子成分的结晶配合物,所述中性分子成分例如活性成分或其期望的前体,以及通过非共价相互作用与晶格键合的客体,优选主要为氢键。客体可以为另一活性成分或其期望的前体,或共晶形成体。

[0094] 药物共晶体的形成涉及在晶格中给定活性药物与其它药物可接受分子的结合。所得到的多组分结晶相将保持母体活性药物的内在活性同时具有独特的生理化学谱图。

[0095] 如在本文中所使用的术语“共晶形成体”是指以相同的晶体结构存在而作为活性

成分或其期望的前体的一种或多种其它分子,一种或多种其它分子能够通过在共晶体中键合的分子间相互作用特性形成具有活性成分或其期望前体的超分子合成子。

[0096] 在一实施方案中,共晶形成体包含具有形成部分的至少一种合成子的一种或多种分子,所述部分选自:乙醚、硫醚、乙醇、羧基、硫醇、醛、酮、硫酮、硝酸酯、磷酸酯、硫代磷酸酯、酯、硫代酸酯、硫酸酯、羧酸、膦酸、次膦酸、磺酸、磺酰胺、酰胺、伯胺、仲胺、氨、叔胺、亚胺、硫氰酸盐、氨基、肟、腈、重氮、有机卤化物、硝基、含S的杂环(例如,噻吩)、含N的杂环(例如,吡咯、咪唑或吡啶)、含O的杂环(例如,呋喃、环氧化物或过氧化物)和氧肟酸部分。

[0097] 在其它实施方案中,例如可以存在客体以形成具有活性成分或其期望前体的共晶体。可预期在共晶体中包含一种或多种客体。因此,尽管可以具有未过度减损活性剂期望活性的某些活性,却不需要客体自身具有活性。非活性客体可以为其中有益的药理学活性未被证实的化合物并且为略微微生物学无毒性的或药理学良性的化合物。在某些情况下,客体可具有与活性剂相同的活性或者对活性剂活性的活性补充。客体可以为其它活性成分或其期望的前体。例如,某些客体可以实现活性成分或其期望前体的治疗效果。对于药物制剂,客体可以为与活性成分或期望的前体或其盐形成共结晶的任何药物可接受的分子。

[0098] 客体或共晶形成体可以是酸,并以中性方式但以非共价相互作用(主要为氢键)而起作用,例如,当与咖啡因制备为共晶体时,草酸或其它合适羧酸的情况,以及当例如在与诸如胺的反应或质子交换中形成离子盐的情况下作为质子给予体。类似地,当与盐酸氟西汀形成共晶体或以质子交换方式形成诸如苯甲酸钠或琥珀酸钠的离子客体时,苯甲酸和琥珀酸以中性方式起作用(无正式的质子交换)。这些化合物可以为其自身的离子客体。中性客体优选为非离子客体。离子客体为具有离子键的化合物或配合物。客体可以为与氯化物(或其它阴离子)形成氢键的酸。离子客体为具有离子特征的化合物或配合物,例如通过离子相互作用和吸引。客体可以为与药物成分形成氢键的酸,例如其为酸的合适客体包括(但不限于):抗坏血酸、葡萄糖酸、癸二酸、藻酸、环拉酸、乙烷-1,2-二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、2-氧化-5谷氨酸、萘-1,5-二磺酸、烟酸、焦谷氨酸和4-乙酰邻氨基苯酸。在说明书中列出了包括其盐和/或溶剂合物的溶质和活性成分。在W02005/089375中描述了共晶体。

[0099] 本发明共晶体的实例为西地那非或其药物可接受的盐,以及乙酰水杨酸(阿司匹林)。

[0100] 根据本发明制备的其它颗粒包括能够通过吸入而被有效地递送的任意药物或活性成分,例如镇痛药,如可待因、双氢吗啡、麦角胺、芬太尼或吗啡;心绞痛制剂,如地尔硫卓(diltiazem);抗过敏药,如色甘酸盐、酮替芬或奈多罗米;抗感染药,例如头孢菌素、青霉素、链霉素、磺酰胺、四环素或喷他脒;抗组胺药,如美沙呲林;抗炎药,例如倍氯米松、氟尼缩松、布地奈德、替泼尼旦、曲安奈德或氟替卡松;止咳药,如那可丁;支气管扩张剂,如麻黄碱、肾上腺素、非诺特罗、福莫特罗、异丙肾上腺素、奥西那林、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、呲布特罗、瑞普特罗、利米特罗、沙丁胺醇、沙美特罗、特布他林;异丙肾上腺素、妥洛特罗、奥西那林或(-)-4-氨基-3,5-二氯-a[[[6-[2-(2-吡啶基)乙氧基]己基]氨基]甲基]苯甲醇;利尿剂,如阿米洛利;抗胆碱能药,如异丙托、阿托品或氧托;激素,如可的松、氢化可的松或泼尼松龙;黄嘌呤,如氨茶碱、胆茶碱、赖氨酸茶碱或茶碱;以及治疗蛋白和肽,如胰岛素或胰高血糖素。本领域技术人员将理解在适当的时候,包含活性成分的药剂或药物可以以盐(例如碱金属或胺盐或酸加成盐)或酯(例如,低级烷基酯)或溶剂合物(例如,水合物)的形式。

式使用以优化药剂的活性和/或稳定性。

[0101] 用于制备具有由本发明方法获得的颗粒的特别适当的药剂包括:用于通过吸入治疗诸如哮喘的呼吸障碍的抗过敏剂、支气管扩张剂和抗炎类固醇,例如色甘酸盐(例如,钠盐)、沙丁胺醇(例如,游离碱或硫酸盐)、沙美特罗(例如昔美酸盐)、特布他林(例如硫酸盐)、瑞普特罗(例如盐酸盐)、二丙酸倍氯米松(例如,一水合物)、氟替卡松丙酸酯、(-)-4-氨基-3,5-二氯- α -[[6-[2-(2-吡啶基)乙氧基]己基]氨基]-甲基]苯甲醇格隆溴铵、darotropium、阿地(aclidinium)、噻托(例如溴化盐)、茶碱、阿罗茶碱、扎鲁司特、孟鲁司特、卡莫特罗(例如盐酸盐)、福莫特罗(例如富马酸盐)或茚达特罗及其生理学可接受的盐和溶剂合物。

[0102] 本领域技术人员将再次意识到由本发明方法制备的颗粒可以包含本文所提及的两种或多种活性成分的组合。活性成分可以选自上文中所提及的活性成分的适当组合。因此,支气管扩张剂的适当组合包括麻黄碱和茶碱、非诺特罗和异丙托以及异丙肾上腺素和去氧肾上腺素。

[0103] 根据本发明方法制备的活性成分的颗粒的其它适当组合包括皮质类固醇与 β_2 -激动剂的组合,所述皮质类固醇例如布地奈德、二丙酸倍氯米松和氟替卡松丙酸酯;所述 β_2 -激动剂例如沙丁胺醇、特布他林、沙美特罗和福莫特罗及其生理学可接受的衍生物,特别是盐,包括硫酸盐。

[0104] 根据本发明方法制备的活性成分的颗粒的其它适当组合包括以下组合,例如福莫特罗与氟替卡松;倍氯米松与福莫特罗;福莫特罗与莫米松;茚达特罗与莫米松;异丙托溴铵与沙丁胺醇;沙丁胺醇与沙丁胺醇;噻托溴铵与福莫特罗;格隆溴铵与茚达特罗;福莫特罗与环索奈德;倍氯米松/沙美特罗。

[0105] 在其它实施方案中,能够将三种成分组合,其包括皮质类固醇、支气管扩张剂(例如 β 激动剂)与抗胆碱能药的组合。一实例为氟替卡松/沙美特罗/噻托溴铵。

[0106] 由本发明方法获得的颗粒的其它实例可以包括吸入型色甘酸钠(cromone),其可以为色甘酸钠或奈多罗米,或碳水化合物,例如肝素。

[0107] 由本发明方法制备的颗粒可包含适于吸入的活性成分并且可为全身使用的药理学活性剂。例如,这样的活性颗粒可以包含肽或多肽或蛋白,例如脱氧核糖核酸酶(DNase)、巴拉柯土树皮素(leukotines)或胰岛素(包括胰岛素原)、环孢菌素、白细胞介素、细胞因子、抗细胞因子和细胞因子受体、疫苗、生长激素、亮丙瑞林及相关的类似物,干扰素、去氨加压素(desmopressin)、免疫球蛋白、促红细胞生成素(erythropoetin)和降钙素。

[0108] 或者,由本发明方法制备的活性成分可以适于口服给药。用于口服给药的药物可以是以上提及的全身药物中的一种。活性成分可以在消化道中具有低溶解性的物质,例如三硅酸镁、碳酸钙和碱式硝酸铋。有机化合物可以包括,例如组合化学品的所有产物、罗格列酮和其它相关的格列酮药物,双氢克尿噻(hydrochlorothiazide)、灰黄霉素、拉米夫定和其它核酸酶反转录酶抑制剂(nuclease reverse transcriptase inhibitor)、辛伐他汀和其它他汀类药物、苯扎贝特和其它贝特类药物和氯雷他定和任何其它生理学可耐受的盐及其衍生物。

[0109] 适于本发明方法的药物赋形剂包括,例如碳水化合物,具体为诸如果糖、葡萄糖和半乳糖的单糖;非还原性二糖,例如蔗糖、乳糖和海藻糖;非还原性寡糖,例如棉子糖和松三

糖；非还原性淀粉衍生的多糖产物，例如麦芽糊精(maitodextrin)、右旋糖苷和环糊精；以及非还原性糖醇，例如甘露糖醇和木糖醇。其它适当的赋形剂包括纤维素制剂，例如诸如，玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍树胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。还期望两种或两种以上赋形剂的混合物。

[0110] 对于在药品中的用途，本发明的化合物的盐是指无毒性“药物可接受的盐”。FDA批准的药物可接受的盐的形式(International J. Pharm. 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1977, Jan, 66(1), p1)包括药物可接受的酸性/阴离子或碱性/阳离子的盐。

[0111] 本发明酸性或碱性化合物的药物可接受的盐通常能够由常规工艺制成，例如通过将游离碱或酸与至少化学计量的形成酸或碱的期望的盐反应。

[0112] 本发明酸性化合物药物可接受的盐包括具有无机阳离子的盐，所述无机阳离子例如钠、钾、钙、镁、锌和铵，以及与有机碱的盐，适当的有机碱包括N甲基D葡萄糖胺、精氨酸、苄星、二乙醇胺、酮胺、普鲁卡因和氨丁三醇。

[0113] 本发明碱性化合物药物可接受的盐包括由有机酸或无机酸得到的盐。适当的阴离子包括乙酸盐、己二酸盐、苯磺酸盐、溴化物、右旋樟脑磺酸盐、氯化物、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷硫酸盐(estolate)、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、海克酸盐(hyclate)、氢溴酸盐、盐酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐(lactobionate)、马来酸盐、甲磺酸盐、甲基溴、甲基硫酸盐、萘磺酸盐(napsylate)、硝酸盐、油酸盐、双羟萘酸盐(pamoate)、磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、碱式水杨酸盐、鞣酸盐(tannate)、酒石酸盐、对苯二甲酸盐、甲苯磺酸盐和三乙碘化物(triethiodide)。

[0114] 当由本发明方法制备的活性成分的颗粒为农用化学活性时，活性成分可以例如为植物生长调节剂、除草剂和/或杀虫剂(pesticide)，例如杀虫剂(insecticide)、杀真菌剂、杀螨剂(acaricide)、杀线虫剂、杀螨剂(miticide)、灭鼠剂、杀菌剂、杀软体动物剂或驱鸟剂。

[0115] 根据本发明方法制备的不溶于水的有机农用化学活性成分的实例包括杀虫剂，例如选自氨基甲酸酯，例如灭多虫(methomyl)、胺甲苯(carbaryl)、呋喃丹(carbofuran)或涕灭威(aldicarb)；有机硫代磷酸盐，例如EPN、异柳磷、异噁唑磷、毒死蜱(chlorpyrifos)或氯甲磷；有机磷酸盐，例如特丁硫磷(terbufos)、久效磷(monocrotophos)或杀虫畏(terachlorvinphos)；全氯化有机物，例如甲氧滴滴涕(methoxychlor)；合成的除虫菊素类，例如氰戊菊酯；杀线虫剂氨基甲酸酯，例如，草氨酰除草剂(oxamyl herbicides)，例如选自诸如赛克津、环嗪酮或莠去津的三嗪；磺酰脲类例如，2-氯-N-[(4-甲氧基-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-基)氨基羰基]-苯磺酰胺；尿嘧啶(嘧啶)，例如环草定、除草定或特草定；尿素，例如利谷隆、敌草隆、环草隆或草不隆；乙酰苯胺，例如草不绿或异丙甲草胺；硫代氨基甲酸酯，例如杀草丹(benthiocarb)(SATURN)、野麦畏；噁二唑类例如，恶草灵；苯氧基乙酸，例如2,4-D；二苯醚，例如毗氟禾草隆、三氟羧草醚、治草醚或乙氧氟草醚；二硝基苯胺，例如氟乐灵；草甘膦(glycine phosphonates)，例如草甘磷盐和酯；二卤代苯甲腈，例如，溴苯腈或碘苯腈；杀真菌剂，例如选自氧化腈(nitrilo oximes)，例如霜脲氰(克露)；咪唑，例如苯菌灵、多菌灵或甲基托布津；三唑，例如三唑酮；亚磺酰胺，例如克菌丹；二硫代氨基甲酸盐，例如代森锰、代森锰锌或二硫化四甲秋兰姆(thiram)；氯化芳族化合物，例如地茂散；二氯苯

胺,例如异菌脲;杀蚜剂,例如选自氨基甲酸酯,例如抗蚜威;杀螨剂,例如炔螨特(propynyl sulfites),例如克螨特;三氮杂戊二烯,例如阿米曲拉;氯化芳族化合物,例如阿卡(chlorobenzilate)或三氯杀螨砜;和二硝基苯酚,例如乐杀螨。

[0116] 不溶于水的有机农用化学活性成分可以作为多种成分的混合物包括在本发明制备的颗粒中。特别优选的有机水不溶农业化学活性成分为阿特拉津、霜脲氰、百菌清、环唑醇和戊唑醇。

[0117] 应意识到应该选择非溶剂和溶剂以适于与活性成分或其活性前体任选组合的特定氟替卡松化合物。可以将皮质类固醇,例如布地奈德、二丙酸倍氯米松和氟替卡松丙酸酯溶解在二氯甲烷或甲醇中,并且在诸如庚烷的非溶剂中进行超声处理。可以将诸如昔美酸沙美特罗和富马酸福莫特罗的 β_2 -激动剂溶解在甲醇中,并且在诸如丙酮、乙酸乙酯或庚烷的非溶剂中进行超声处理。

[0118] 诸如气旋分离的常规分离步骤之后,将干燥颗粒与非溶剂接触,随后进行超声波照射以形成结晶,或者退火和/或稳定如本文之前所述期望的MMAD的无定形结构。如果使用超声探针,对颗粒进行超声探针的接近(vicinity)操作,或如果采用超声波换能器的装置,例如卷绕超声波换能器设备,对颗粒进行超声波换能器的接近操作。在WO 00/35579中记载了这样的设备的适当实例。可以连续或不连续的方式,例如通过应用脉冲,来施用超声波能量。可以使用超声波照射的任何适当的来源。例如可以将超声波探针插入诸如连续超声波流动池等的混合容器中,超声波发射器可以包含于混合容器中,或者混合容器可以装在超声波浴中或者其可以具有固定在混合容器外壁的超声波换能器。超声波的振幅和频率影响成核和晶体生长速率。超声波的频率可以例如为16kHz至1MHz,优选10kHz至500kHz,更优选10kHz至100kHz,例如10kHz、20kHz、40kHz、60kHz、80kHz或100kHz或它们之间的任何频率,例如30kHz或50kHz。

[0119] 以适于制备期望尺寸晶体的振幅或功率密度施用超声波照射以用于预先确定的应用。对于发射面为例如80cm²的实验室探针系统,选择的振幅可以为约1μm至30μm,通常3μm至20μm,优选5μm至10μm,例如6μm。探针面表面积8cm²并且能量需要5W至80W的探针提供约0.6W/cm²至12.5W/cm²的功率密度,同时使用的振幅为2μm至15μm。在较大系统中,优选例如包括在WO 03/101577中的那些实施方案,其包括与流动池连接的换能器,所述流动池例如6升的流动池,换能器采用的功率密度可以为10W/L至100W/L,优选30W/L至80W/L以及更优选50W/L至75W/L,例如60W/L或70W/L。本发明特别适于工业领域的生产。

[0120] 超声流动池中混合组分停留时间可以优选大于0.1ms,更优选大于1ms,更优选大于1分钟,例如1秒至24小时,更优选1分钟至6小时,更优选5分钟至1小时。

[0121] 可以通过使用本领域常规的方法抽取结晶或以悬浮水溶液从批次池中收集或者收获产生的晶体。

[0122] 本发明制备的颗粒是基本上结晶的并且显示出降低的水分吸收趋势,这有助于增加它们的物理和化学稳定性。“基本上结晶的”是指颗粒结晶度大于90%,优选大于93%,甚至更优选大于95%,所述颗粒结晶度是相对于颗粒总重量的结晶颗粒重量%。所述颗粒还显示出易于获得均质制剂的优异分散性质,特别是当将颗粒制成用于吸入的干粉时。可以使用差示扫描量热法(DSC)、X射线粉末衍射或其它诸如微量热法的本领域技术人员已知的其它技术来确定颗粒的结晶度,优选DSC。

[0123] 在一实施方案中,固体材料为皮质类固醇,并根据2002年第四版欧洲药典所给出的溶解度的定义,固体材料优选为不溶或难溶于水的任何皮质类固醇,其能够通过吸入而用于预防和/或治疗呼吸疾病。优选地,皮质类固醇的单一治疗剂量大于50 μg ,优选等于或大于80 μg ,更优选等于或大于100 μg 。

[0124] 优选地,皮质类固醇选自二丙酸倍氯米松(BDP)、布地奈德、环索奈德、莫米松以及它们的酯,例如糠酸酯,以及氟替卡松及其酯,例如丙酸酯和糠酸酯。在本发明优选的实施方案中,皮质类固醇为布地奈德或氟替卡松以及它们的盐或酯。

[0125] 优选地,本发明活性颗粒的体积直径小于10 μm ,更优选,给定组合物中至少90wt%的活性成分颗粒的直径等于或小于10 μm ,所述直径是通过如上所述的激光衍射,优选使用Malvern或等效的设备测量称为体积直径的特定当量球体直径来确定的。考虑的参数为10%、50%和90%的颗粒的以微米计的体积直径(VD),分别表示为d(10)、d(50)和d(90),其相当于假定用于颗粒的尺寸独立密度的质量直径。

[0126] 优选地,不多于10wt%的所述颗粒的体积直径d(10)小于0.8 μm ,优选地,不多于50wt%的所述颗粒的体积直径d(50)小于2.0 μm ,优选地,至少90wt%的所述颗粒的体积直径d(90)等于或小于10 μm 。优选100wt%的所述颗粒的体积直径等于或小于10 μm 。

[0127] 本发明颗粒中的活性成分为基本上纯净形式。“基本上纯净形式”是指纯度至少95%w/w,优选至少98%w/w或至少99%w/w。可以根据诸如高效液相色谱(HPLC)的本领域技术人员已知的方法来确定化学纯。

[0128] 在另一方面,本发明提供了用于通过吸入包含本发明的颗粒进行给药的制剂。可以将颗粒与一种或多种药物可接受的赋形剂、添加剂、稀释剂或载体一起配制成所述制剂。例如,在作为气溶胶载体的推进剂中以悬浮液的形式提供制剂来通过压力定量吸入器(pMDI)进行给药。

[0129] 悬浮液制剂可以包含诸如表面活性剂和润湿剂的其它赋形剂。

[0130] 在优选的实施方案中,以干燥吸入粉末的形式,更优选以相互作用的有序混合物的形式提供制剂,所述相互作用的有序混合物的形式即通过将本发明的颗粒稀释在由粗颗粒组成的药理学惰性生理学可接受的赋形剂中。

[0131] 有利地,用于吸入的所述粉末制剂可以包含本发明的颗粒和生理学可接受赋形剂的粗颗粒,所述粗颗粒,下文中称“载体颗粒”,是例如质量中值颗粒直径(MMD)大于50 μm 的颗粒,并且优选地,MMD包含50 μm 至500 μm ,更优选包含150 μm 至400 μm ,甚至更优选包含210 μm 至355 μm 。在另一实施方案中,粗颗粒的MMD包含90 μm 至150 μm 。MMD为将频率分布分为两半的颗粒直径,气溶胶质量的50%具有较大直径的颗粒,并且气溶胶质量的另50%具有较小直径的颗粒。

[0132] 优选地,至少50%重量比的载体颗粒的直径小于500 μm ,更优选至少80%重量比的载体颗粒的直径小于500 μm ,更优选至少90%重量比的载体颗粒的直径小于500 μm ,更优选100%重量比的载体颗粒的直径小于500 μm 。

[0133] 生理学可接受的赋形剂可包括动物或植物来源或其组合的任何无定形或结晶的生理学可接受的药理学惰性材料。优选的材料为结晶的糖类,例如单糖,如葡萄糖或阿拉伯糖,或二糖,如麦芽糖、蔗糖、葡萄糖或乳糖;多元醇,例如甘露糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇也可以使用。最优选的材料为 α -乳糖一水合物。

[0134] 商用乳糖的实例为CapsulacTM和PharmatoseTM。商用甘露糖醇的实例为PearlitolTM。

[0135] 可以以悬浮液或粉末的形式提供制剂,从而通过呼吸启动式鼻吸入器给药。

[0136] 可以通过用本领域已知的任何类型的DPI来吸入给予所述粉末制剂。

[0137] 能够将DPI分为两种基本类型:i)用于给予预先细分的单剂量活性化合物的单剂量吸入器;ii)具有预先细分的单剂量或者预载足以用于多重剂量的活性成分量的多剂量干粉吸入器(MDPI)。基于所需吸气流速(1/min),将DPI分为:i)低阻力设备(>901/min);ii)中等阻力设备(约601/min);iii)高阻力设备(约301/min),所述吸气流速反过来严格取决于它们的设计和机械性质。

[0138] 考虑到活性成分的药理学活性,可以显示将本发明的颗粒用于预防和/或治疗温和的、适度的或严重的急性或慢性症状或用于预防治疗诸如哮喘和慢性阻塞性肺部疾病(COPD)的呼吸疾病。由于诸如慢性阻塞性细支气管炎和慢性支气管炎的炎症和粘液的存在,特征为外周气道的阻塞的其它呼吸障碍也可以由它们的使用而受益。

[0139] 对于通过吸入的给药,优选与载体颗粒一起配制本发明制备的颗粒活性成分。所述活性成分可以所述制剂的0.1%重量比至90%重量比,优选0.25%重量比至50%重量比,更优选1%重量比至25%重量比存在。优选地,载体颗粒可以所述制剂的10%重量比至99.9%重量比,更优选50%重量比至99.75%重量比,更优选75%重量比至99%重量比的量存在。

[0140] 在特别优选的实施方案中,本发明制备的颗粒中的活性成分包括(优选基本上由其组成)氟替卡松丙酸酯、布地奈德、福莫特罗、沙美特罗、倍氯米松或倍他米松及其混合物和共晶体。该列表还包括所述化合物的盐、水合物和溶剂合物。

[0141] 通过扫描电子显微镜检查法(SEM),能够清楚地观察到与起始材料的SEM图像相比,所述活性颗粒明显不同。还能够意识到本发明的颗粒具有更加均匀和规则的球形,并且与具有少量细颗粒的起始材料相比,其未表现出断裂和不规则。不受限于理论,相信表面形态上的所述差异有助于解释本发明颗粒较低的团聚趋势以及由此它们优异的分散性质。

[0142] 优选地,本发明制备的活性成分的颗粒基本上为球形。这不排除具有粗糙表面的颗粒。优选地,本发明制备的颗粒的最大直径与其最小直径的平均比为1.3-1:1,更优选1.25-1:1,更优选1.2-1.01:1,更优选1.15-1.02:1,更优选1.1-1.03:1,更优选1.075-1.05:1。因此,能够看出本发明的颗粒基本上为球形。

[0143] 可使用许多颗粒尺寸和形状分析的仪器,例如Sympatec QICPIC图像分析传感器,所述仪器联合了颗粒尺寸和形状的分析。这种技术允许使用分散单元以提供速度高达100m/s的最快颗粒的清晰图像,所述技术具有小于1ns的非常短曝光时间。这保证了团聚的细小和内聚的粉末的适当分散。能够测量1μm至20μm的颗粒尺寸。将最初的测量数据以30000初始等级储存,并且能够以单独的可定义的格式来评价。预定的一套尺寸等级易于采用现存的测量标准。高性能数据压缩模块支持高达500张图像/秒的采集。能够通过激光衍射技术测量小于1μm的颗粒,所述激光衍射技术例如之前所述的Malvern或Sympatec衍射,优选Malvern激光衍射。

[0144] 众所周知使内聚的API药物颗粒气溶胶化所需的力直接与邻近表面的总表面能成正比,并且与设计的接触面积成反比。因此,用于改善DPI中气溶胶化效率的最常规方法是

降低接触表面的表面自由能或改变颗粒形状以限制接触面积。不只通过颗粒尺寸和形状来确定表面积, 表面形态也对表面积有贡献: 起皱的(即粗糙的)颗粒比占据相同体积的光滑颗粒具有更大的表面积。

[0145] 能够通过具体表面形态来确定由本发明方法制备的药物颗粒。能够调节颗粒内的力以增强肺部沉积。理想地, 应当将接触面积和由此形成的力调整至在药物与载体之间提供充分粘合的水平以提供稳定的制剂, 还使得一吸入即易于分离。能够阐明表面起皱对细粒分数的影响。

[0146] 已经显示出表面光滑乳糖载体颗粒增加了细粒分数和微粉化药物的分散性, 而其它研究显示起皱的载体颗粒增加了细粒分数。这些明显矛盾的结果能够通过表面力的平衡取决于多种变量, 而不是简单取决于表面结构的假定来解释。

[0147] 对于通过实例描述的颗粒, 表面积和形态的测量表明表面积与颗粒相互作用高度相关。粉末表面积的确定涉及测量在给定压力下吸附至粉末表面的气体体积。在过去数十年中, 已经出现了研究表面的新技术。

[0148] 通过使用氮气作为吸附气体的比表面积和孔隙度分析仪(型号ASAP 2000, Micromeritics, Norcross, GA)确定本发明颗粒的表面积。在45°C的氮气下, 将粉末材料(0.3g至0.7g)脱气大约24h以从样品表面除去预吸附的气体和蒸气。在0.07至0.22的相对压力(P/P_0)范围内通过使用吸附数据的多点Brunauer、Emmett和Teller(BET)方法来确定表面积。

[0149] 优选地, 本发明的颗粒的表面积为 $6\text{m}^2/\text{g}$ 至 $22\text{m}^2/\text{g}$, 优选 $9\text{m}^2/\text{g}$ 至 $18\text{m}^2/\text{g}$, 更优选 $10\text{m}^2/\text{g}$ 至 $13\text{m}^2/\text{g}$, 更优选约 $12\text{m}^2/\text{g}$ 。

[0150] 反相气相色谱法(IGC)为用于表征固体材料表面和本体性质的气相技术。IGC的原理非常简单, 与常规气相色谱(GC)实验相反。将圆柱形柱中均匀填充受关注的固体材料, 通常为粉末、纤维或膜, 并且对于一系列良好表征的非极性和极性气体, 研究保留时间和洗脱峰形。以固定的载体气体流速将脉冲或恒定浓度的气体注入柱中, 并且通过检测器测量脉冲或浓度前沿向下洗脱柱子所花费的时间。随后将一系列具有不同气相探针分子的IGC测量在宽范围内进行。IGC用于测量表面能并研究由处理引起的表面特性的较小改变。

[0151] IGC用于测量本发明颗粒的表面能。能够用两组条件进行IGC。在有限稀释下, 吸附等温线能够得自峰谱图并且用于计算吸附能量分布。其次, 在无限稀释下, 注入接近仪器检测极限的溶质的量并且在该情况下, 溶质与溶质的相互作用小并且仅溶质与吸附剂的相互作用影响测量的保留时间。这能够在探针(气体)分子与稳定的粉末之间获得分散和特定的相互作用。如图21中清晰所示, 本发明颗粒的特征在于具有表面能的等能分布。在本发明优选方法制备的颗粒的有限及无限稀释下, 所述表面能非常类似并且几乎一致, 而在有限及无限稀释下, 常规微粉化的颗粒显示出明显差异。

[0152] 能够将原子力显微镜检查法(AFM)用于测量内聚-粘合平衡并且通过使用放置与样品表面接触(接触模式原子力显微镜检查法)或与样品表面非常接近(非接触以及轻敲模式原子力显微镜检查法)的探针尖测量高度进行工作。使探针尖附着于弹性悬臂梁上, 所述弹性悬臂梁通过尖所经历的力而适当偏离。原子力显微镜光栅扫描样品, 产生数据点的矩阵(matrix), 由此能够定量测定高度和粗糙度。轻敲模式原子力显微镜检查法将各种有机化合物包括药物的晶体以及载体-颗粒乳糖的附着性质有效成像。通常将胶体探针显微镜

检查法(CPM)用于测量微结晶颗粒之间颗粒与颗粒的粘合。

[0153] 使用AFM定量样品的起皱度和表面形态。使用Nanoscope IIIa控制器、多模式AFM和J型扫描仪(均为D1,Santa Barbara,CA,USA)研究本发明颗粒的表面形貌和粗糙度的测量。以轻敲模式操作来记录所有的AFM表面形貌图像,其中,以1Hz的扫描速度使用TESP 01lympus针尖(Di,Cambridge,UK)进行成像。在 $1\mu\text{m} \times 1\mu\text{m}$ 的面积内分析表面粗糙度的测量。为了将结晶表面的表面性质的变化定量,计算表面微观粗糙度的根均方表面粗糙度测量(R_q)和高度偏差的平均表面粗糙度(R_a)。

[0154] 在力度测量之前,使用环氧树脂胶(Araldite,Cambridge,UK)将每批样品的颗粒附着在具有预定弹簧刚度的标准V形无针尖悬臂(DNP-020,D1,CA,USA)上。对每种样品准备三个针尖,并且用光学显微镜(放大倍数 $50\times$)检查所有的探针以确保在胶薄层干燥之前附着颗粒的完整性。

[0155] 将基质装载在AFM扫描台上,其被装在定制的环境室中,其中将环境条件保持在 25°C ($\pm 1.5^{\circ}\text{C}$)的恒定温度和35%RH($\pm 3\%$)的相对湿度下。通过应用胡克定律(Hooke's Law)($F=-kz$),记录与基质位移(z)成函数关系的AFM悬臂梁的挠度来测量相互作用力。以4Hz的扫描速度和40nN的压缩载荷在 $10\mu\text{m} \times 10\mu\text{m}$ 的面积内得到单独的力曲线($n=1024$)。保持参数恒定。

[0156] 本发明颗粒的特征在于具有基本上起皱的表面。优选地,本发明的颗粒为纳米尺度的表面起皱。 R_q 值优选为10nm至100nm,更优选为20nm至90nm。 R_a 值优选为10nm至100nm,更优选为20nm至90nm。

[0157] AFM胶体探针技术的内聚-粘合平衡(CAB)方法是一种发展,其能够将制剂内的API的内聚和粘合本质-“力平衡”直接定量。其是使用毫克或更少材料以确定潜在的制剂组分之间内聚/粘合力相互作用的可商购的筛检工具。

[0158] CAB方法测量装配在胶体AFM探针上的API颗粒与API和载体基质的界限明确的结晶表面之间的相互作用力。由许多探针相互作用所产生的CAB图进行API内聚本质的特性测量,其与待定量的赋形剂材料的粘合倾向有关。CAB方法的开发已经克服了与常规AFM胶体探针方法学相关的许多限制,其包括涉及仪器验证(instrumental validation)以及需要确定相互作用表面接触的真实面积的问题。CAB值为1表明颗粒与载体粘合的力等于颗粒与颗粒内聚的力。CAB比 <1 表明所有其它变量相等,与其自身的内聚相比,药物更多与载体粘合,并因此可以期望一混合即形成稳定,有序的混合物。然而CAB比 >1 表明与载体粘合相比,药物更多为自身的内聚,这表明一混合,可以产生较少的均匀混合物,其包含药物团聚。具有诸如 >1 的较高CAB比的药物-载体组合在气溶胶化后生成较高的细粒分数(FPF),不论载体之间在尺寸、形状、粗糙度和流动性方面的潜在差异。具有诸如 <1 的较低CAB比的药物-载体组合导致活性颗粒与载体的较大凝聚,由此活性颗粒更可能保持与载体附着。这意味着在吸入组合物中,保持与载体颗粒附着的活性颗粒不可以到达肺部并且可沉积在喉部或舌部。优选地,与通过包括微粉化和研磨的其它方法制备的颗粒相比,由本发明制备的颗粒具有更低的内聚性。对于内聚性的测量,由于所有基质的内聚和粘合性质不同,CAB比为无量纲的值,其更多用于比较的测量。优选地,本发明制备的颗粒与载体颗粒的CAB比为0.8至1.3,更优选0.9至1.2,更优选1.0至1.1。这是药物自身内聚与药物和载体之间粘合的精确平衡。

[0159] 可以通过本领域技术人员已知的技术确定本发明气溶胶的化学和物理稳定性及药物可接受性。因此,例如在产物长期储存后,可以通过HPLC测定来确定组分的化学稳定性。可以由诸如渗漏试验、阀递送测定(每次启动的平均注入量)、剂量再现性测定(每次启动的活性成分)和雾量分布分析的其它常规分析技术来获得物理稳定性数据。

[0160] 可以通过使用具有预分离器的新一代冲击采样器(NGI),例如通过级联冲撞或通过“双联撞击器”分析方法的常规技术来测量本发明气溶胶的颗粒粒径分布。本文所使用的关于“双联撞击器”测定是指如1988年英国药典第A204至207页,附录XVIIC中所定义的“使用设备A测定在加压吸入中释放剂量的沉积”。这样的方法涉及用HPLC流动相填充预分离器以及用1% v/v的己烷硅油涂覆NGI杯的杯子以消除颗粒弹起。通常在规定的条件下将相同制剂的四种单独胶囊装至NGI中。气溶胶化后,将NGI装置拆卸并将吸入器、胶囊和NGI的每一部分冲洗成HPLC流动相的已知体积。随后通过HPLC测定沉积在NGI每一部分的药物质量。测定的FPD表示在NGI第3至8级所收集的药物的质量。还测定了FPF释放剂量。还评价气溶胶化效率,其通过百分数细粒分数(%FPF)或可吸入沉积分数来确定。

[0161] 这样的技术能够计算气溶胶的“可吸入沉积分数”。本文所使用的“可吸入沉积分数”是指使用上述方法,每次启动在NGI中的下部室中所收集的活性成分的量,其表示为每次启动递送的活性成分总量的百分数。已经发现本发明制剂的可吸入沉积分数为药剂释放剂量的10%重量比至30%重量比或更多,优选14%重量比至26%重量比,例如由实施例2和3所示的约15.9%和约25.9%(如图13至19中所示)。关于实施例1(布地奈德)、实施例2(氟替卡松丙酸酯)和实施例8(氢溴酸非诺特罗),与现有技术相比,本发明颗粒的FPF存在53%、50%至60%和30%-50%的增加。

[0162] 用在包含本发明颗粒的可吸入制剂中的推进剂包括任何碳氟化合物或含氢的氯氟碳化合物或其混合物,上述化合物有足够的蒸气压以使它们有效地作为推进剂。优选的推进剂为药剂的非溶剂。适当的推进剂包括常规含氢的氯氟碳化合物、非氯氟碳化合物、含氢的碳氟化合物和全氟碳化合物等。特别地,可以有利地使用推进剂HFA 134a和HFA 227或其混合。

[0163] 本发明的制剂可以填充至以适于递送药物气溶胶的罐中。罐通常包括能够抵抗推进剂蒸气压的容器,其使用例如塑料瓶或塑料涂覆的玻璃瓶或优选为金属罐,例如铝罐,所述罐可任选阳极氧化,涂覆漆和/或涂覆塑料,用计量阀关闭容器。设计计量阀以每次启动递送制剂的计量并且包括密封垫以防止推进剂通过阀门渗漏。密封垫可以包括任何适当的弹性材料,例如低密度的聚乙烯、氯丁基橡胶、黑和白丁腈橡胶、丁基橡胶和氯丁二烯橡胶。

[0164] 适当的阀是商购自气溶胶工业中著名的生产商,例如来自法国的Valois(例如DF10,DF30,DF60)、英国的Bespak plc(例如BK300,BK356)和英国的3M-Neotechnic Ltd(例如Spraymiser^W)。

[0165] 可以采用药物气溶胶生产领域技术人员众所周知的常规的大规模生产方法和机械设备以用于大批量填充罐的商业生产。

[0166] 通常,在用于药用而准备的批次中,在释放测试之前,将每个填充罐检查称重,用批号编码并装入用于储存的托盘中。

[0167] 使用之前将每个填充罐方便地装入合适的管道设备以形成用于将药剂给予至患者肺部或鼻腔的定量吸入器。例如,适当的管道设备包括阀门启动装置和圆柱形或圆锥形

通道,由此药剂可以经由计量阀从填充罐递送至患者的鼻或口,例如吹嘴启动装置。设计定量吸入器从而每次启动或“吹气(puff)”递送固定单位剂量的药剂,例如每次吹气10微克至5000微克药剂。可以将药物的给药指定用于治疗轻度、中度或重度的急性或慢性症状或用于预防治疗。应当意识到给药的精确剂量取决于患者的年龄和疾病状况,使用的特定颗粒药剂和给药频率将最终由医护人员自行判断。当采用药剂的组合时,组合的每组分的剂量通常为单独使用时每组分所采用的剂量。通常,给药可以一次或多次,例如每天1次至8次,例如每次吹1、2、3或4次气。

[0168] 根据疾病的严重性,适当的每日剂量可以为例如50 μg 至200 μg 的沙美特罗,100 μg 至1000 μg 的沙丁胺醇,50 μg 至2000 μg 的氟替卡松丙酸酯或100 μg 至2000 μg 的二丙酸倍氯米松。

[0169] 因此,例如每次阀启动可以递送25 μg 的沙美特罗,100 μg 的沙丁胺醇,25 μg 、50 μg 、125 μg 或250 μg 的氟替卡松丙酸酯或50 μg 、100 μg 、200 μg 或250 μg 的二丙酸倍氯米松。通常用于定量吸入器的每一填充罐包含药剂的100、160或240配量剂量或吹气。

[0170] 本发明的其它方面还包括本文所述的填充罐和定量吸入器。

[0171] 现在根据实施例和附图描述本发明。应当理解实施例和附图未以任何方式限制本发明的范围。

[0172] 附图简述

[0173] 可以使用附图中所示的常规设备实施本发明的方法,其中:

[0174] 图1显示常规喷雾干燥的布地奈德(用超声波处理)。

[0175] 图2显示根据本发明用超声波处理的喷雾干燥的布地奈德。

[0176] 图3显示常规喷雾干燥的布地奈德的DSC。

[0177] 图4显示用本发明干粉超声波处理的喷雾干燥的布地奈德的DSC。

[0178] 图5显示常规喷雾干燥设备的图解,其中由具有插入在超声池中的超声探针的超声池来代替干燥固体收集室。

[0179] 图6显示与图5中设备构造类似的接合式换能器装置。

[0180] 图7显示与图5和6中设备构造类似的多重换能器装置。在这种情况下,多重换能器环绕圆柱形孔道沿圆周安装。

[0181] 图8显示与图7中设备类似的多重换能器装置,其中多重换能器装置配置在再循环回路中。

[0182] 图9显示通过气溶胶化(根据本发明)制备的氟替卡松丙酸酯样品。

[0183] 图10显示通过气溶胶化(根据本发明)制备的氟替卡松丙酸酯样品。

[0184] 图11显示通过超声波分散和沉淀制备的氟替卡松丙酸酯样品。

[0185] 图12显示微粉化/研磨的氟替卡松丙酸酯样品。

[0186] 图13显示多种样品的气溶胶效率。

[0187] 图14显示表示细粒分数的条形图。

[0188] 图15显示与GSK辅舒酮(Flixotide)比较的气溶胶效率。

[0189] 图16为超声处理后的氢溴酸非诺特罗颗粒。

[0190] 图17为微粉化的氢溴酸非诺特罗。

[0191] 图18为本发明制备的颗粒GR005/180/A4和GR005/179/C的颗粒粒径分布数据。

- [0192] 图19为使用吸入设备的比较的细粒分数(FPF)数据。
- [0193] 图20为使用吸入专用测试台架的比较的细粒分数(FPF)数据。
- [0194] 图21为在有限和无限稀释下,用IGC进行的表面能测量。
- [0195] 图22为微粉化布地奈德和本发明颗粒的AFM拓扑图。
- [0196] 图23显示1个月和3个月储存后,多种FP样品的气溶胶效率。
- [0197] 图24显示1个月和3个月储存后,对比多种FP样品气溶胶效率的条形图。
- [0198] 图25显示新一代冲击器的不同级的颗粒分数分布图。
- [0199] 图26显示储存1个月后氟替卡松丙酸酯多种样品的细粒分数。
- [0200] 图27显示细粒分数的条形图。
- [0201] 图28显示与昔美酸沙美特罗颗粒(10%重量比)组合的由本发明制备的氟替卡松丙酸酯颗粒(90%重量比)。
- [0202] 图29显示氟替卡松丙酸酯与乳糖的内聚-粘合平衡。
- [0203] 图30显示当本发明FP颗粒与微粉化SX共混时,其优异的均匀性。
- [0204] 图31显示与Advair相比,当根据本发明制备的FP与微粉化SX共混时,该FP的FPFLD。
- [0205] 图32显示样品3FP的表面粗糙度的AFM等值线图。
- [0206] 图33显示样品4FP的表面粗糙度的AFM等值线图。
- [0207] 发明详述
- [0208] 参考图3和4,比较两批的DSC曲线,清晰表明超声波对喷雾干燥颗粒的应用改善了颗粒的物理特性。120°C的放热曲线(正峰)指示在DSC装置中无定形至结晶的转变。总之,处理的材料的结晶特性确实存在改善。
- [0209] 参见图5,带有超声波的喷雾干燥装置包括液体进料室1、喷雾干燥雾化器和加热气体入口2,蒸发室3、气旋分离器4、连续超声处理室5、(被加热护套6环绕)。将常规处理的喷雾干粉直接沉积在超声流动池室5。同时,以通过颗粒浆液9流速平衡的适当流速,通过泵8将非溶剂7的连续进料泵送至随后的过滤或干燥处理中。超声探针10以超声能量照射混合物并且混合物流过出口11。经由滤器13排出溶剂蒸气、超细颗粒和气体12。连续超声辐射足够长的时间直至获得期望的颗粒尺寸和结晶度。通常,以除去颗粒浆液的速率平衡到达喷雾干燥器的进料流。控制流速,使得超声流动池室5中的停留时间为例如10s至1hr。微小尺寸上的局部空洞促进液体温度和压力的改变,导致了上述固体形态的效果。通过调节超声波的功率和室5中的停留时间能够控制颗粒尺寸和形态。超声波还具有其它的益处,即沉积于室5中的任何结晶易于从表面除去。
- [0210] 参见图6,具有超声波的喷雾干燥装置与图5中装置的构造类似,除了室21具有位于其外表面的单独接合式超声波换能器22。换能器22以足够的强度使室21的整个容积受声波的作用以引起分散、解聚以及无定形转化为晶体或亚稳态转化为稳定晶体,并通过调节超声波功率和室21中的停留时间,能够由此控制颗粒尺寸和形态。超声波还具有其它的益处,即沉积于室21中的任何结晶易于从表面除去。
- [0211] 参见图7,具有超声波的喷雾干燥装置与图5和6中装置的构造类似,除了室31具有位于其外表面的环绕式超声波换能器32。环绕式换能器32以足够的强度使室31的整个容积受声波的作用以引起分散、解聚和无定形转化为晶体或亚稳态转化为稳定晶体,并通过调

节超声波功率和室31中的停留时间,能够由此控制颗粒尺寸和形态。超声波还具有其它的益处,即沉积于室31中的任何结晶易于从表面除去。

[0212] 参见图8,除了室31通过泵42连接至装配有温度调节护套43和任选的搅拌叶轮44的初始颗粒收集容器41,由此形成连续封闭的回路加工体系外,其显示与图7中装置的构造类似的具有超声波的喷雾干燥装置。施用足够的强度超声波以引起分散、解聚和无定形转化为晶体或亚稳态转化为稳定晶体,并通过调节超声波功率和在再循环处理回路31、41、42中的停留时间,能够由此控制颗粒尺寸和形态。

[0213] 本领域技术人员将意识到根据设计,设计加热护套以有助于在期望的温度保持非溶剂的温度。

[0214] 术语“包含(comprising)”意味着“包括(including)”以及“由...组成”,例如组合物“包含(comprising)”X可以排他地由X组成或可以包括其它的东西,例如X+Y。

[0215] 除非另外定义,词语“基本上”不排除“完全地”,例如,“基本上不含”Y的组合物可以完全不含Y。必要时,词语“基本上”可以从本发明的定义中省去。

[0216] “任选的”或“任选地”意思是事实随后描述的事件可以发生或可以不发生,并且说明书包括其中事件或事实发生的情况和其中事件或事实没有发生的情况。

实施例

[0217] 实施例1

[0218] 将布地奈德(5g)溶解于100mL二氯甲烷中。使用Büchi-290实验室规模的喷雾干燥器(Büchi,瑞士)制备在超声室中收集的布地奈德粉末样品。在7巴下以大约10Lpm(升/分钟)的氮气流将溶液雾化。将吸气器设置为100%并将溶液流速设置为10Lpm。将气体温度设置为120°C。并在与高效旋风分离器末端连接的超声室中收集布地奈德颗粒。为了将超声波施用于喷雾干燥颗粒,收集的超声波室用调温至25°C的庚烷填充并配备在20kHz共振的超声探针。将20W功率的超声波施用30分钟至1小时。将所得颗粒浆液喷雾干燥并且通过光学显微镜检查法和DSC(差示扫描量热法)表征颗粒。颗粒的尺寸通常为1μm至7μm。

[0219] 由Sympatec HELOS激光衍射确定的两种代表性样品的D(10)、D(50)、D(90)分别为1.21μm、3.03μm、4.63μm和1.05μm、2.99μm、3.76μm。

[0220] 差示扫描量热法

[0221] 以DSC Q2000V24.2build 107(TA Instruments,UK)进行DSC实验。将大约3mg的材料在DSC样品盘上称重并以100°C/min的加热幅度加热至275°C。使用以下步骤进行DSC测量。

[0222] →运行9(根据本发明未用超声波处理的喷雾干燥材料)

[0223] →仪器DSC Q2000 V24.2 Build 107

[0224] →组件DSC标准池RC

[0225] →样品px02-262-喷雾干燥的

[0226] →大小2.140mg

[0227] →方法快速加热实验100°C-min

[0228] ○以100°C/Min的速率将称重的样品加热至275°C

[0229] →运行10(根据本发明方法用超声波处理的材料)

- [0230] →仪器DSC Q2000 V24.2 Build 107
- [0231] →组件DSC标准池RC
- [0232] →样品px02-262-超声波后的
- [0233] →大小3.590mg
- [0234] →方法快速加热实验100°C-min
- [0235] ○以100°C/Min的速率将称重的样品加热至275°C
- [0236] 实施例2
- [0237] 实施例2显示本发明制备的颗粒的优势。
- [0238] 在二元干粉吸入器(DPI)制剂中评价由多种方法制备的三批设计的氟替卡松丙酸酯(FP)的气溶胶化效率。批次研究包括：
- [0239] 样品2：其如在SEM图9中所示的本发明中例示的气溶胶化方法来制备。将氟替卡松丙酸酯(4g)溶解于100mL的丙酮中。使用Büchi-290实验室规模的喷雾干燥器(Büchi,瑞士)制备在超声室中收集的氟替卡松丙酸酯粉末样品。在7巴下以大约10Lpm(升/分钟)的氮气流将溶液雾化。将吸气器设置为100%并将溶液流速设置为10Lpm。将气体温度设置为120°C。并在与高效旋风分离器末端连接的超声室中收集氟替卡松丙酸酯颗粒。为了将超声波施用于喷雾干燥颗粒，收集的超声波室用调温至25°C的庚烷填充并配备在20kHz共振的多重接合式换能器(与图7类似)。将20W功率的超声波施用30分钟至1小时。将所得颗粒浆液喷雾干燥并且通过光学显微镜检查法和DSC(差示扫描量热法)表征颗粒。颗粒的尺寸通常为1μm至6μm。由Sympatec HELIOS激光衍射确定的D(10)、D(50)、D(90)为1.35μm、3.25μm、5.63μm。
- [0240] 样品3：其如在SEM图10中所示的本发明中例示的气溶胶化方法来制备。除在样品3中使用3g FP外，通过与样品2相同的方法来制备样品3。由Sympatec HELIOS激光衍射确定的D(10)、D(50)、D(90)为0.99μm、2.55μm、4.97μm。
- [0241] 样品4：其如在SEM图11中所示的由可选择的沉淀方法来制备。如WO 2008/114052A1中所述来制备样品4。该方法不采用初始溶液雾化。代替该现有技术涉及在超声场的存在下通过将氟替卡松丙酸酯的丙酮溶液添加至庚烷反溶剂中而引起分散的反溶剂结晶。这形成了比使用本发明方法所形成的颗粒明显更光滑的颗粒。由Sympatec HELIOS激光衍射确定的D(10)、D(50)、D(90)为1.14μm、2.67μm、5.11μm。
- [0242] 将样品与包含微粉化FP的其它二元DPI制剂和从Flixotide Discus吸入器中提取的制剂进行比较。
- [0243] 使用包含0.4%w/w FP的二元制剂评价设计的FP的样品2、3和4的气溶胶化效率。
- [0244] 每种二元制剂包含0.016g的FP和3.984g的乳糖(ML001,DMV-Fonterra,Vehgel,荷兰)并且通过几何混合来制备。随后，使用Turbula T2F(Willy A Bachofen AG,Basel,瑞士)在46rpm下经历45分钟制备共混物。
- [0245] 含量均匀度测试后，将12.5±1mg的每种共混物装载至型号3的羟丙基甲基纤维素胶囊(HPMC,Shionogi Qualicaps SA,Basingstoke,UK)中。在进行体外性能测试之前，于44%RH下将胶囊储存24h。
- [0246] 使用具有预分离器的新一代冲击采样器(NGI)进行测试，将其与真空泵连接(GE Motors)。在测试之前，用15ml流动相填充预分离器并将NGI杯的杯用1%v/v己烷硅油涂覆

以消除颗粒弹出。

[0247] 对于每一实验,以60Lpm经由Rotahaler(GSK,Ware,UK)DPI设备将相同制剂四种单独的胶囊倒入NGI中持续4s。然后,将来自Flixotide Diskus(GSK,Ware,UK)的囊泡(blister)清空并装载至型号为3的HPMS胶囊中并经由Rotahaler以60Lpm排入NGI持续4s。气溶胶化后,将NGI装置拆卸并将吸入器、胶囊和NGI的每一部分冲洗成已知体积的HPLC流动相。

[0248] 通过HPLC确定沉积在NGI每一部分的药物质量。对于每一共混物,将该方案重复三次,随后,确定质量中值空气动力学直径(MMAD)、几何标准偏差(GSD)、细颗粒剂量(FPD)和释放剂量的细粒分数(FPFED)。FPD表示在NGI第3至8级所收集的药物质量。

[0249] 在图13中显示气雾分散效率。在图14中显示细粒分数的百分数。

[0250] 样品2和3的细粒分数百分数(%FPF)所确定的气溶胶化效率明显大于微粉化FP的气溶胶化效率。该数据显示在图15中,并且清晰地显示了与源自辅舒酮的形成物比较的气溶胶化效率。对于本研究中使用的吸入器,这些材料的内含物的性能增加是显著的。与微粉化FP相比,样品4具有明显更低的%FPF,其与颗粒的表面形态相关。这些数据表明在样品2和3的气溶胶化效率之间的略微差异。

[0251] 比较的体外数据显示由本发明制备的颗粒性能和几何性质,颗粒性能压倒性地并且令人惊讶地优于常规研磨的颗粒和具有较大不同表面的特别制备(超声沉淀)的颗粒性能。在所有的情况下,颗粒具有相同的颗粒尺寸范围。在用于氟替卡松丙酸酯的具体实施例中,最佳颗粒的FPF为54%,其大于微粉化/研磨颗粒并大于沉淀材料200%。因此,尽管尺寸是重要的设计标准,但不能够将这些最佳颗粒明显差异和改善性能归因于尺寸,而归因于描述这些巨大改善的颗粒的一系列其它性质。

[0252] 图9和10(根据本发明)所示的SEM图像分别清楚地显示与图11和12(不是根据本发明)所示的沉淀及研磨材料相比,关于形状和表面粗糙度的对比。粗糙度和圆形/球形3D形状对它们的性能具有深远的影响。

[0253] 于25°C/75%RH下将所有制剂储存一个月和三个月。与在t=0时的FPF相比,包含微粉化氟替卡松丙酸酯的制剂的FPF在储存一个月后降低几乎50%并且在储存三个月后降低几乎70%。然而,在应力状态下,包含由本发明制备的颗粒的制剂的FPF不受以下储存的影响。与在t=0时的FPF相比,样品3的FPF在储存一个月后降低6%并且在储存三个月后降低3%。与在t=0时的FPF相比,样品2的FPF在储存一个月后降低7%并且在储存三个月后降低28%。与在t=0时的FPF相比,在储存一个月后,由可选择的沉淀方法制备的包含样品4的制剂的细粒分数存在29%的仍然较小的统计学显著的降低,在储存3个月后为降低24%。这可能与颗粒的平面形态有关,并且因此,由于毛细管力,颗粒可能显现与乳糖更好的粘合。数据显示在图23和24中。很明显当在所描述的环境下储存一个月或三个月时,与微粉化的样品或样品4相比,样品2和3的FPF保持更高。当在所描述的环境下储存一个月或三个月时,与微粉化的样品相比,样品2和3的FPF降低更小的百分数。这显示在储存一个月或三个月后,样品2和3比微粉化的样品更稳定。与样品2和3相比,在储存一个月或三个月后,样品4具有更低的FPF。

[0254] 实施例3

[0255] 实施例3显示在pMDI中本发明制备的用于制剂的颗粒的优势。图25为在NGI上各级

的颗粒分数分布图，并清楚地显示样品1和样品5在FPF方面良好的性能。以与实施例2中样品2类似的方式制备两种样品。通过在20%二氯甲烷/甲醇中的3%氟替卡松丙酸酯(100ml中3g)溶液的雾化来制备样品1，并通过在3%丙酮中的溶液(100ml中3g)的雾化来制备样品5。如图25所示，对于两种样品，与微粉化的材料相比，NGI第5级(截止点为 $1.36\mu\text{m}$)的FPF显示超过100%的增加，与第4级的FPF类似(截止点为 $2.30\mu\text{m}$)。与微粉化的材料的6.20%相比，样品5和1在第5级的FPF值分别为11.80%和13.80%。由此明显可见，在第4级中的样品1和5具有与微粉化产物类似的FPF，并且在第5级中具有比微粉化产物更高的FPF。

[0256] 实施例4

[0257] 使用Rotahaler®单位剂量DPI设备(GSK, Ware, UK)和Cyclohaler®单位剂量DPI设备(TEVA Pharmaceuticals, 荷兰)在包含微粉化昔美酸沙美特罗(SX)的组合干粉吸入器(DPI)制剂中评价如实施例2所述制备的氟替卡松丙酸酯(FP)样品2、3和4的气溶胶化效率。

[0258] 还在包含微粉化SX的组合DPI制剂中评价气溶胶化效率。每种组合制剂包含0.16000g的FP(样品2、3或4)、0.02320g的SX和3.8168g的乳糖(ML001, DMV-Fonterra, Vehgel, 荷兰)，并且每种组合制剂通过几何混合来制备。此后，接着使用Turbula T2F(Willy A Bachofen AG, Basel, 瑞士)在46rpm下经历45分钟制备每种共混物。每种组合制剂的共混强度等同于500 μg 的FP和50 μg 的沙美特罗碱(Salmeterol base)。这与Advair 500/50的剂量强度相称。将Advair 500/50的样品用作微粉化实例。测量包含FP样品2、3、4或微粉化的FP的四种不同制剂的气溶胶化效率。

[0259] 如图26所示，当T=0时，使用Cyclohaler单位剂量DPI设备的样品2、3和4的FPF大于微粉化的样品。当使用Rolahaler单位剂量DPI设备时，样品2和3的FPF大于样品4和微粉化的样品。这显示在两种设备中，本发明的氟替卡松丙酸酯颗粒、样品2和3全都具有较高的FPF。当样品4在Cyclohaler单位中表现良好时，其在Rolahaler单位中表现较差。在两种单位中，样品2和3具有高的FPF。

[0260] 于25°C/75%RH下将四种样品储存1个月。在应力储存条件下，微粉化FP和样品2、3及4的%FPF不受明显影响。这些数据显示由本发明制备的颗粒应当为DPI制剂提供稳定性。

[0261] 含量均匀度测试后，将12.5mg \pm 0.5mg的每种共混物装载至型号为3的羟丙基甲基纤维素胶囊(HPMC, Shionogi Qualicaps SA, Basingstoke, UK)中。在进行体外性能测试之前，将胶囊于44%RH下储存24h。

[0262] 使用具有预分离器的新一代冲击采样器(NGI)进行测试，将其与真空泵(GE Motors)连接。在测试之前，用15ml的流动相填充预分离器并使NGI杯的杯涂覆1%v/v的己烷硅油以消除颗粒弹出。

[0263] 对于每种实验，将相同制剂的两种单独的胶囊经由Rotahaler(GSK, Ware, UK)以60Lpm排入NGI中持续4s，并经由Cyclohaler(TEVA Pharmaceuticals, 荷兰)以90Lpm排入NGI中持续2.8s以确保操作这两种设备从而产生4kPa的压力降。

[0264] 此外，将由Advair 500/50Diskus(GSK, USA)市售的囊泡清空并将12.5mg的制剂转移在型号3的HPMC胶囊中并经由Rotahaler以60Lpm排入NGI中持续4s以及经由Cyclohaler以90Lpm排入NGI中持续2.8s。

[0265] 气溶胶化后，将NGI装置拆卸并将吸入器、胶囊和NGI的每一部分冲洗至HPLC流动相的已知体积。通过HPLC确定沉积在NGI每一部分的药物质量。对于每一共混物，将该方案

重复三次，随后，确定细颗粒剂量(FPD)和装载剂量的细粒分数(FPFLD)。FPD表示在NGI第3至8级所收集的药物质量。

[0266] 图26显示具体对于FP，根据本实施例制备的FP的Advair 500/50等同共混物和机械微粉化的SX颗粒的FPF。图27图示颗粒的FPF性能，由此通过本发明制备FP。样品2和3(cyclo_2和cyclo_3以及rota_2和rota_3)清楚地显示FP的优良性能，并因此清楚地表明能够控制FP与FP颗粒之间的内聚和乳糖与FP之间的粘合。本研究中使用的上述所有微粉化的组分来自市售的设备，由此如果处理时间不为月，微粉化的材料已经经历了若干周。相反地，由本发明制备的颗粒为高度稳定的，甚至当其为刚制备的时，并且再次重申，这再一次表明由本发明制备的颗粒为DPI制剂提供稳定性。

[0267] 图28显示由本发明制备的FP样品3的颗粒。随后将它们与由昔美酸沙美特罗(为10%重量比)和氟替卡松丙酸酯(为90%重量比)组成的组合共混，其中根据本发明将昔美酸沙美特罗颗粒微粉化并制备氟替卡松丙酸酯颗粒。

[0268] 实施例5

[0269] 如在实施例1中所述，根据FP和乳糖一水合物的结晶基质，确定由本发明的方法(样品2和3)以及在WO 2008/114052 A1(样品4)中例示的不同方法中制备的微粉化氟替卡松丙酸酯(FP)与多批FP的内聚-粘合平衡(CAB)。根据结晶基质，如下确定不同批次的CAB力平衡：

[0270] 探针的制备：

[0271] 使用环氧树脂胶(Araldite, Cambridge, UK)将FP所有批次的颗粒($n=3$)附着在标准V形无针尖悬臂梁(DNP-020, D1, CA, USA)上。

[0272] 光滑乳糖和药物晶体的制备：

[0273] 通过冷却夹在盖玻片之间的热饱和微滴来制备乳糖的光滑晶体。使用沉滴反溶剂结晶来制备光滑药物结晶，其中将活性成分溶解于丙酮中并且采用的反溶剂为水。

[0274] AFM力的测量：

[0275] 在 $10\mu\text{m} \times 10\mu\text{m}$ 的面积内以4Hz的扫描速率和40nN的压缩载荷绘制单独的力曲线($n=1024$)。将环境条件保持在20°C(±1.5°C)的恒定温度和45±3%的相对湿度。

[0276] 微粉化FP的CAB分析表明对于等效的接触几何条件，微粉化的FP中粘合的FP-乳糖的相互作用比内聚的FP-FP的相互作用大1.36倍。

[0277] 样品2FP的CAB分析表明对于等效的接触几何条件，样品2FP中粘合的FP-乳糖的相互作用比内聚的FP-FP的相互作用大1.17倍。

[0278] 样品3FP的CAB分析表明对于等效的接触几何条件，样品3FP中粘合的FP-乳糖的相互作用比内聚的FP-FP的相互作用大1.16倍。

[0279] 样品4FP的CAB分析表明对于等效的接触几何条件，样品4FP中粘合的FP-乳糖的相互作用几乎等于内聚的FP-FP的相互作用。

[0280] 如在图29中所示，微粉化的FP-乳糖的粘合明显大于制备的FP样品2、3和4与乳糖的粘合。样品4与乳糖和SX为最小粘合，并因此表明该材料的表面能与其它批明显不同。然而，当与不同基质接触时，粘合值为400nN至800nN，其反映了该材料颗粒的较大接触半径。本材料较大接触半径导致在干粉吸入器(DPI)制剂中样品4制剂受限的气溶胶化。

[0281] 相比之下，当与不同基质接触时，样品3的FP-乳糖相互作用的粘合值为35nN至

89nN，并且样品2的FP-乳糖相互作用的粘合值为128nN至169nN，这反映了本发明颗粒的较小接触半径。与具有粘合值为169nM至249nM的微粉化的FP相比，本材料的小接触半径将导致在基于载体的DPI制剂中样品2和3制剂的更高的FP气溶胶化。

[0282] CAB分析证实与其它材料相比，样品3可以具有较小接触半径，而样品4可以具有较大接触半径，这与这些颗粒的表面几何条件有关。

[0283] 这些数据证明了由本发明例示的颗粒加工技术能够提供对表面能和颗粒接触几何条件的控制，所述表面能和颗粒接触几何条件这两者为DPI制剂中药物颗粒的关键性质特征。

[0284] 图29显示当考虑到样品4的粘合与内聚的较强力时，对于颗粒不同接触几何条件的FP-乳糖的相互作用。

[0285] 实施例6

[0286] 使用Rotahaler®单位剂量DPI设备(GSK, Ware, UK)和Cyclohaler®单位剂量DPI设备(TEVA Pharmaceuticals, 荷兰)在包含微粉化的昔美酸沙美特罗(SX)的组合干粉吸入器(DPI)制剂中评价如实施例2中所述制备的氟替卡松丙酸酯(FP)样品3的气溶胶化效率。

[0287] 还在包含微粉化的SX的组合DPI制剂中评价气溶胶化效率。每种组合制剂包含0.16000g的FP、0.01160g的SX和3.8284g的乳糖(ML001, DMV-Fonterra, Vehge1, 荷兰)，并且每种组合制剂通过几何混合来制备。此后，接着使用Turbula T2F(Willy A Bachofen AG, Basel, Switzerland)在46rpm下经历45分钟制备每种共混物。每种组合制剂的共混强度等同于500μg的FP和50μg的沙美特罗碱，由此其为500/25制剂。

[0288] 对于具有500/25制剂的包含微粉化FP和微粉化SX的制剂的含量均匀度显示为差的均匀性，并由此该制剂不通过体外冲击研究(impaction studies)来表征。相反地，包含FP样品3和微粉化的SX的制剂如图20中所示显示出非常好的均匀性。这表明对于FP样品3的相对标准偏差%为3.43并且SX的相对标准偏差%为4.55。将其与微粉化FP-SX制剂对比，其中FP的相对标准偏差%为8.76并且SX的相对标准偏差%为15.95。

[0289] 含量均匀度测试后，将 $12.5\mu\text{g} \pm 0.5\mu\text{g}$ 的包含FP样品3共混物或Advair的共混物装载至型号为3的羟丙基甲基纤维素胶囊(HPMC, Shionogi Qualicaps SA, Basingstoke, UK)中。在进行体外性能测试之前，将胶囊于44%RH下储存24h。

[0290] 使用具有预分离器的新一代冲击采样器(NGI)进行测试，将其与真空泵(GE Motors)连接。在测试之前，用15ml的流动相填充预分离器并使NGI杯的杯涂覆1% v/v的己烷硅油以消除颗粒弹出。

[0291] 对于每种实验，将相同制剂两种单独的胶囊经由Cyclohaler(TEVA Pharmaceuticals, 荷兰)以90Lpm排入NGI中持续2.8s以确保操作这两种设备而使得产生4kPa的压力降。

[0292] 气溶胶化后，将NGI装置拆卸并将吸入器、胶囊和NGI的每一部分冲洗至HPLC流动相的已知体积。通过HPLC确定沉积在NGI每一部分的药物质量。对于每一种制剂，将该方案重复三次，随后，确定细颗粒剂量(FPD)和装载剂量的细粒分数(FPFLD)。FPD表示在NGI第3至8级所收集的药物的质量。

[0293] 对于FP和SX，分别如图30所示，性能数据表明样品3在79μg和11μg的500/25制剂中的FPD。如图21所示，这解释为与15.8%的设计的FP相比，SX的细粒分数为44%。

[0294] 图31显示如上所述测量的FPFLD,对于包含500μg的样品3 FP和50μg的SX(样品_3 500/50)的制剂,包含500μg的样品3FP和25μg的SX(样品_3 500/25)的制剂和包含500μg的FP和50μg的SX的Advair(Advair_500/50)。该图显示在样品_3500/50和样品3_500/25中,SX具有比Advair_500/50更高的FPFLD。样品_3 500/25中的SX的FPFLD比样品_3 500/50中的更高。

[0295] 这意味着设计的FP对于共混物的含量均匀度有明显的影响,并且促进SX中FPF的提高,其还意味着对于使用设计的FP的SX明显少的给定制剂,其能够在共混物中以对于FP和SX实现相当的FPF。这些数据表明使用由本发明制备的设计的FP,能够配制组合DPI产物,所述组合DPI产物包含Advair产物中解聚的额定浓度的一半。

[0296] 实施例7

[0297] 分别使用原子力显微镜检查法(AFM)和BET表面积分析确定在实施例2中所述的微粉化氟替卡松丙酸酯(FP)、由本发明制备的样品3FP和样品4FP的表面粗糙度和表面积。使用成像表面高度的变量的均值(R_a)和均方根(R_q)来定量成像面积的粗糙度。此外,通过五点BET氮气吸附分析确定样品的表面积。

[0298] 用TappingModeTM原子力显微镜检查法(AFM)研究FP样品的表面形貌,其以512×512像素的分辨率和1Hz的扫描速度,使用多模式AFM、J型扫描仪、Nanoscope IIIa控制器(所有均来自DI,Cambridge,UK)和硅尖(型号OMCL-AC240TS,Olympus,日本)在每种材料颗粒的表面上将三种随机选择的1μm×1μm正方形面积成像。使用成像表面高度的变量的均值(R_a)和均方根(R_q)来定量成像面积的粗糙度。使用以下方程式通过AFM软件来计算:

$$[0299] R_a = \frac{1}{n_p} \sum_{i=1}^n |y_i|$$

$$[0300] R_q = \sqrt{\frac{1}{n_p} \sum_{i=1}^n y_i^2}$$

[0301] 其中 n_p 为图像中的点数,并且 y_i 为点*i*距中心线的距离。

[0302] 使用Gemini 2360表面积分析仪(Micromeritics Instrument Corporation,Norcross,USA)测量FP样品的具体表面积。在FlowPrep 060脱气机(Micromeritics Instrument Corporation,Norcross,USA)中将样品脱气24小时后,进行五点BET氮气吸附分析。

[0303] 结果汇总在下表2中:

[0304] 表2

[0305]

样品	R_a (±nm)	R_q (±nm)	表面积(m^2/g)
微粉化样品	30.97(12.25)	45.07(11.76)	6.55
样品3	53.79(2.11)	72.11(1.35)	10.79
样品4	11.20(1.55)	16.52(3.13)	7.49

[0306] 样品表面粗糙度分析表明样品3具有最高的表面粗糙度,然而样品4(未通过本发明制备)为最光滑的。其它样品相比,样品3具有更大的表面积,这可能与材料粗糙度相关。样品3的 R_a 和 R_q 值以及表面积大于微粉化样品和样品4的 R_a 和 R_q 值以及表面积。

[0307] 微粉化样品的 R_a 和 R_q 值的标准偏差大于样品3和4的 R_a 和 R_q 值的标准偏差。这能够表明微粉化样品的表面粗糙度比样品3和4的表面粗糙度具有更大的偏差。

[0308] 图32和33显示分别对于样品3和4表面粗糙度的AFM等值线图。这些显示样品4比样品3更光滑。在等值线图中的差异显示样品3与样品4具有不同的表面粗糙度，并且这在 R_a 和 R_q 值中得以反映。

[0309] 实施例8

[0310] 随后制备氢溴酸非诺特罗(10g)的甲醇(200mL)溶液，并以9mL/min(30%泵)的流速和设置为2的喷嘴清洁，采用孔径为0.7mm的双流喷嘴的Buchi-B290将其喷雾干燥，所述Buchi-B290的支持氮气流速为35m³/h至40m³/h(100%吸气器)。入口温度为78°C并且出口温度为38°C。将二异丙基醚(300mL)倒入与B-290旋风器(cyclone)底部连接的搅拌的500mL最大体积的超声容器中并将温度调节至5°C。将喷雾干燥产物收集至以40W连续功率操作的超声容器中持续2hr，随后添加无定形氢溴酸非诺特罗的最初颗粒。通过使用如上所述的Buchi-B290，其入口温度为110°C且出口温度为50°C，将悬浮液喷雾干燥来回收颗粒。在图17至20中显示该实施例的数据和颗粒SEM图像。

[0311] 图17显示市售的微粉化氢溴酸非诺特罗的SEM图像。图18显示由本发明制备的颗粒样品即GR005/180/A4和GR005/179/C的颗粒粒径分布数据。图19显示鉴于试验台，使用市售HandiHaler吸入设备的比较的细粒分数(FPF)数据。比较图19和20中的FPF[%]列，FPF的增加在30%至117%之间变化。

[0312] 图21显示微粉化布地奈德和本发明的布地奈德颗粒的分散表面覆盖率对表面能。使用IGC来测量本发明颗粒的表面能。能够用两套条件进行IGC。在有限稀释下，吸附等温线能够由峰谱图得出并用于计算吸附能量分布。其次，在无限稀释下，注入接近于仪器测定限的溶质量，并且在该情况下，溶质与溶质的相互作用小并且溶质与吸附剂的相互作用仅影响检测的保留时间。如在图21左侧所示，仅分析在特别高能量位置的有限吸收度(覆盖率)。随着将溶质量增加至有限稀释，最终实现100%的覆盖率，从而引起颗粒所有位置的吸附，而不考虑表面能的变化。如在图21中非常清楚地显示，本发明的颗粒的特征在于具有表面能的等能分布(isoenergetic distribution)。对于由本发明优选的方法所制备的颗粒，在有限稀释和无限稀释下，表面能非常相似并且接近相等，而在有限稀释和无限稀释下，常规微粉化颗粒显示出明显差异。

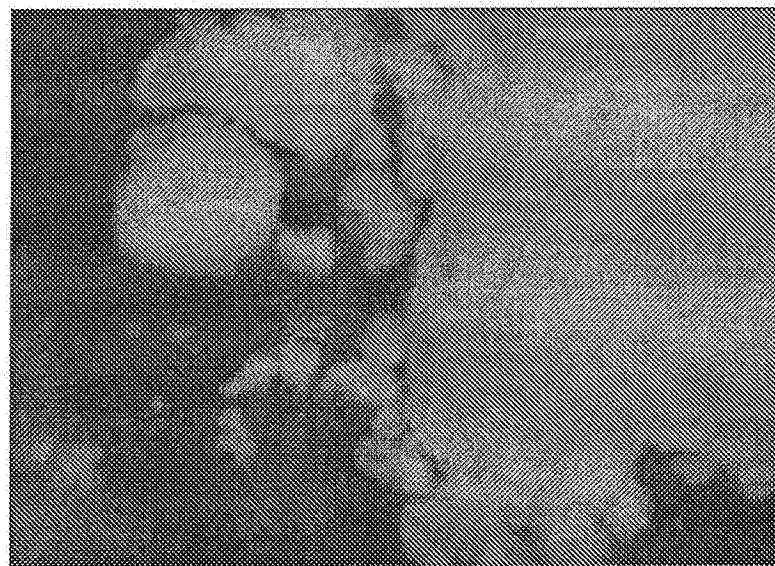


图1

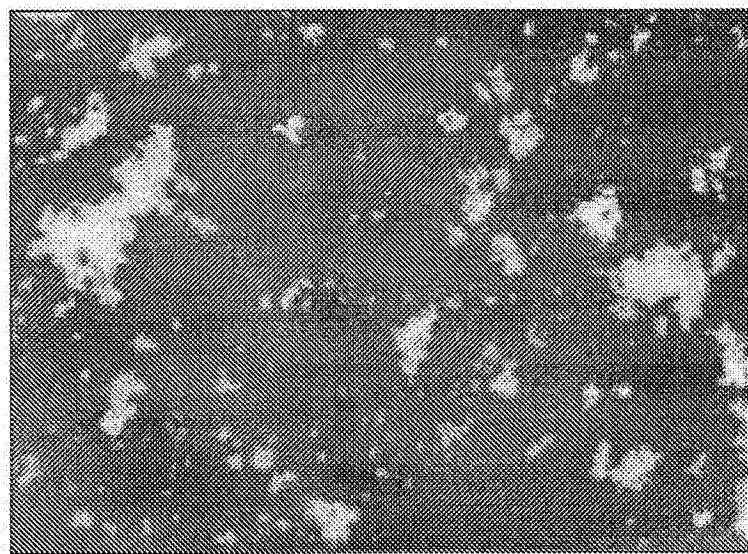


图2

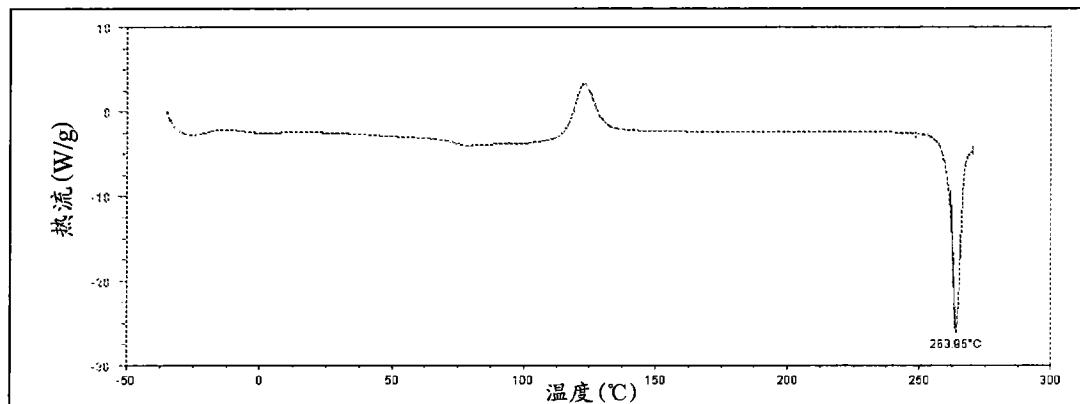


图3

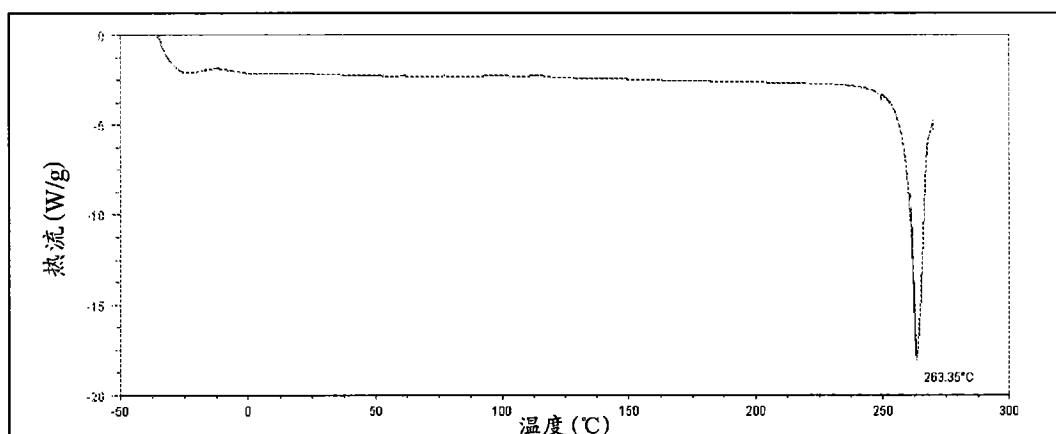


图4

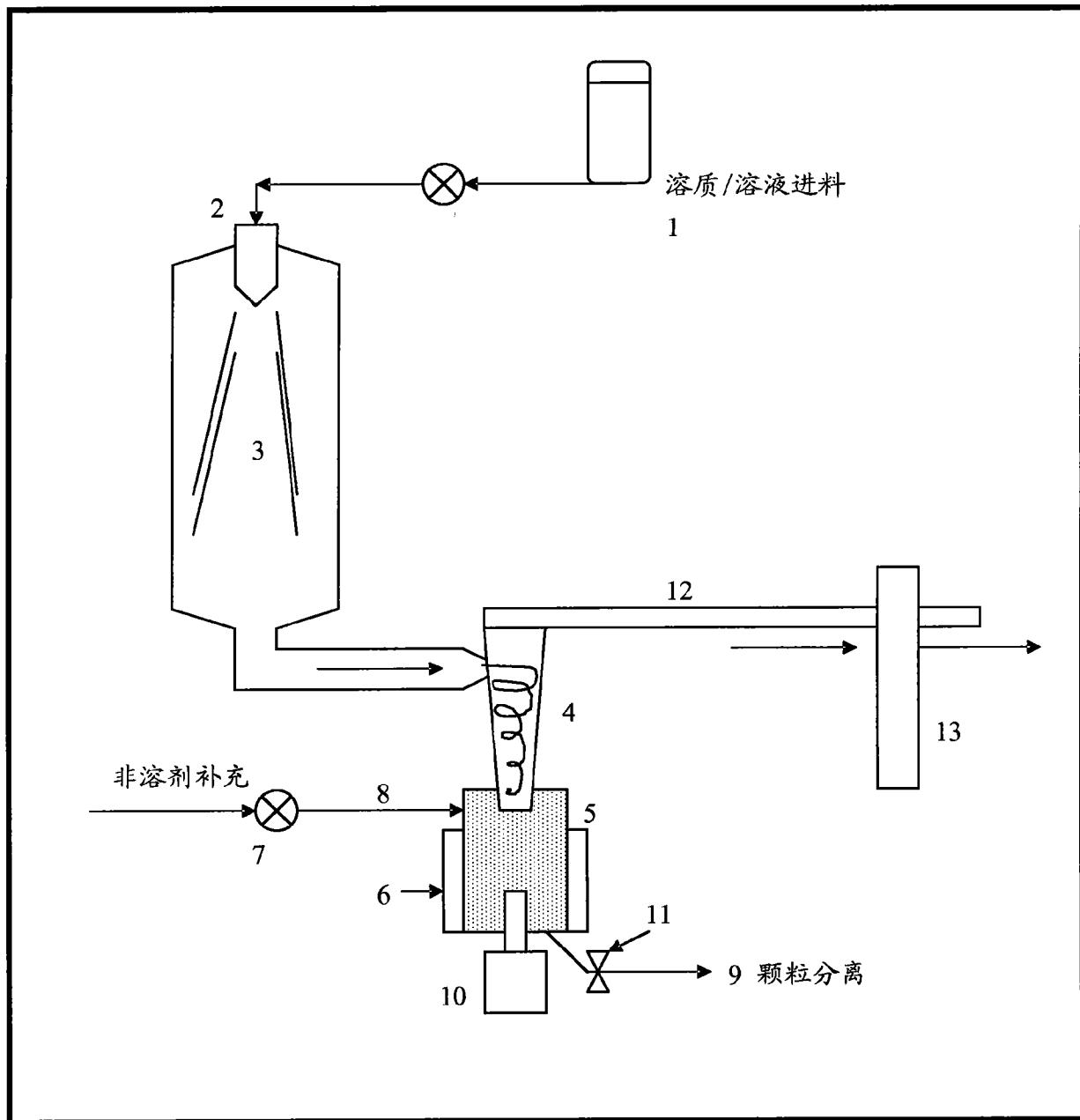


图5

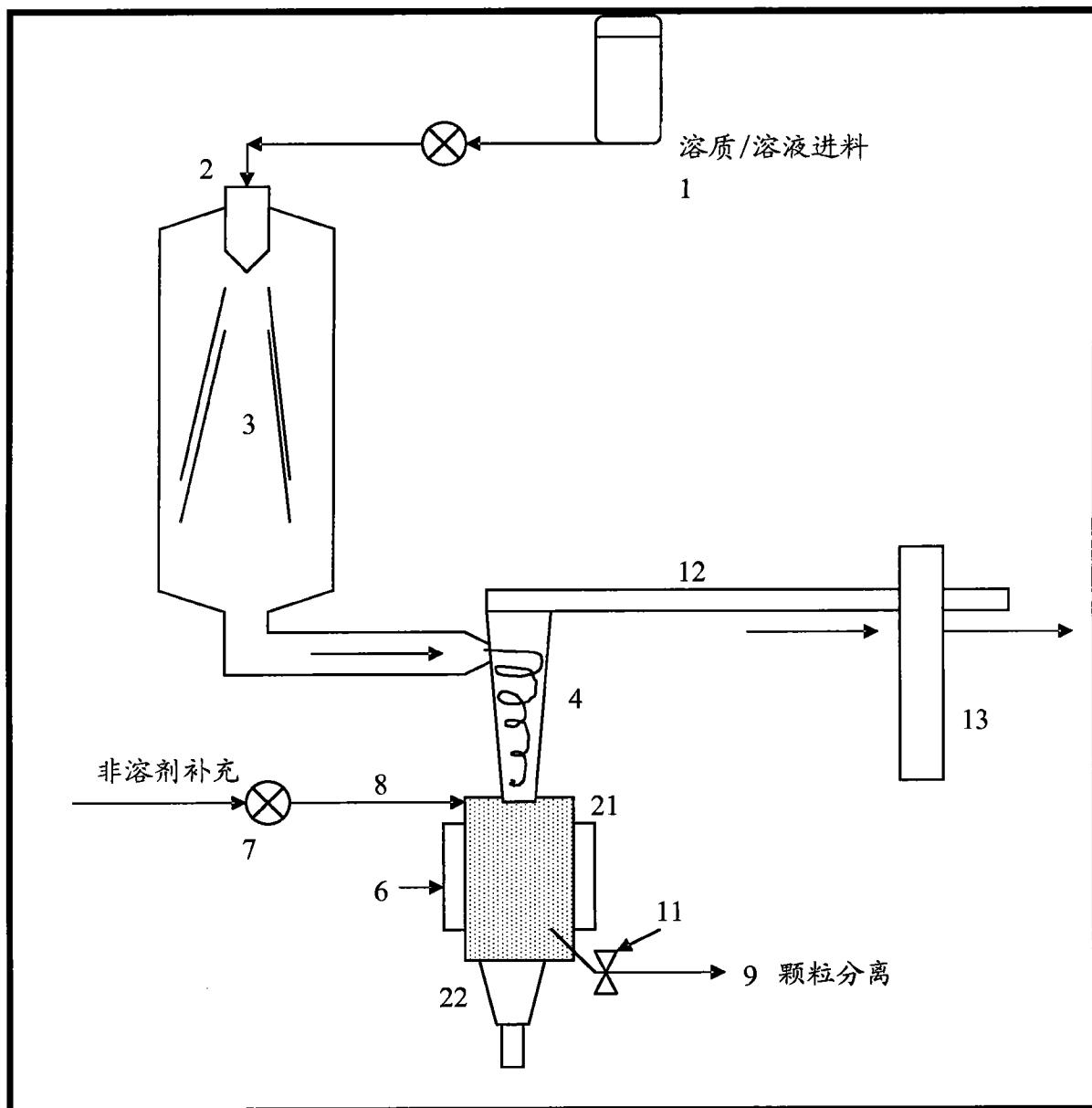


图6

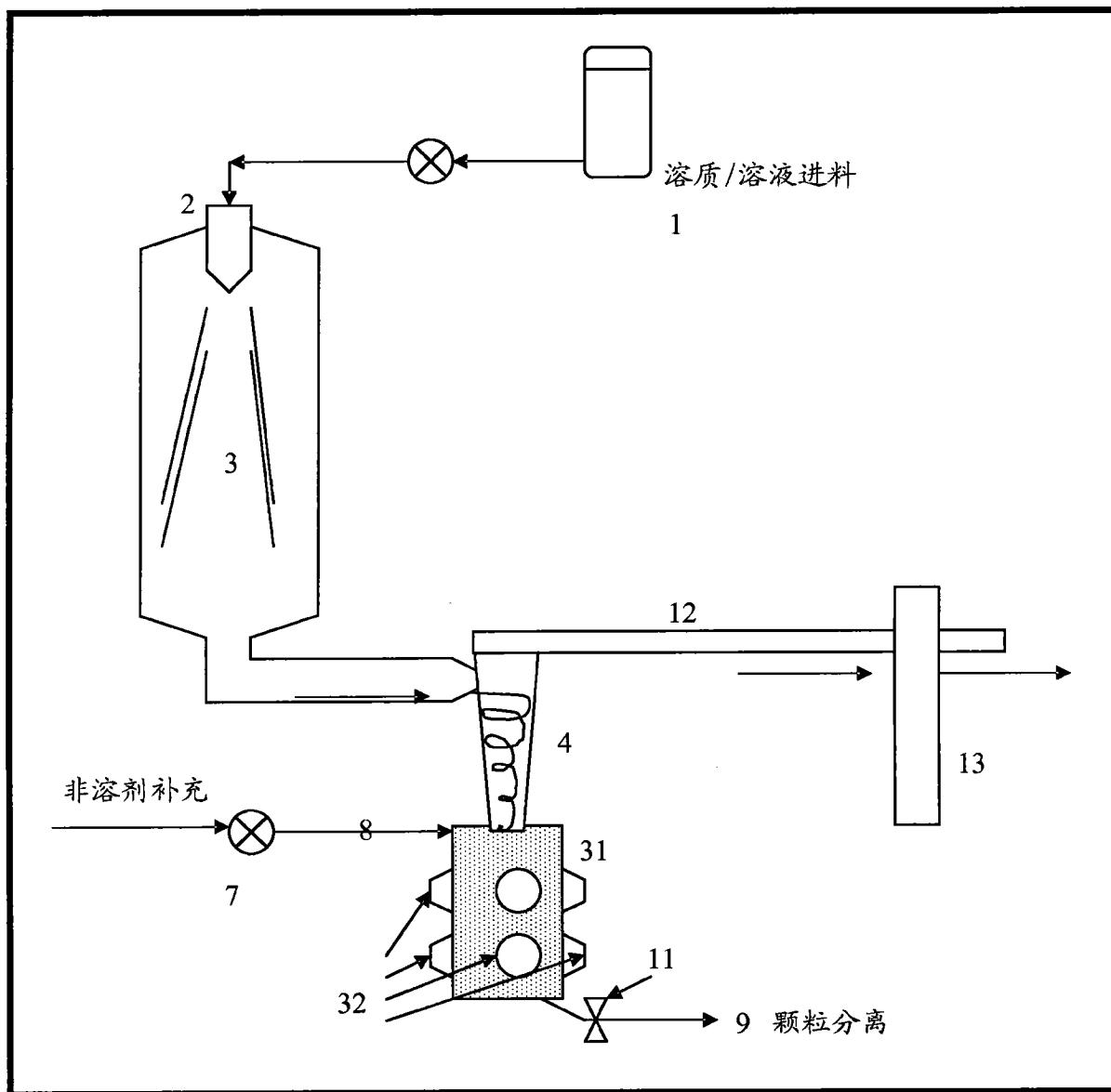


图7

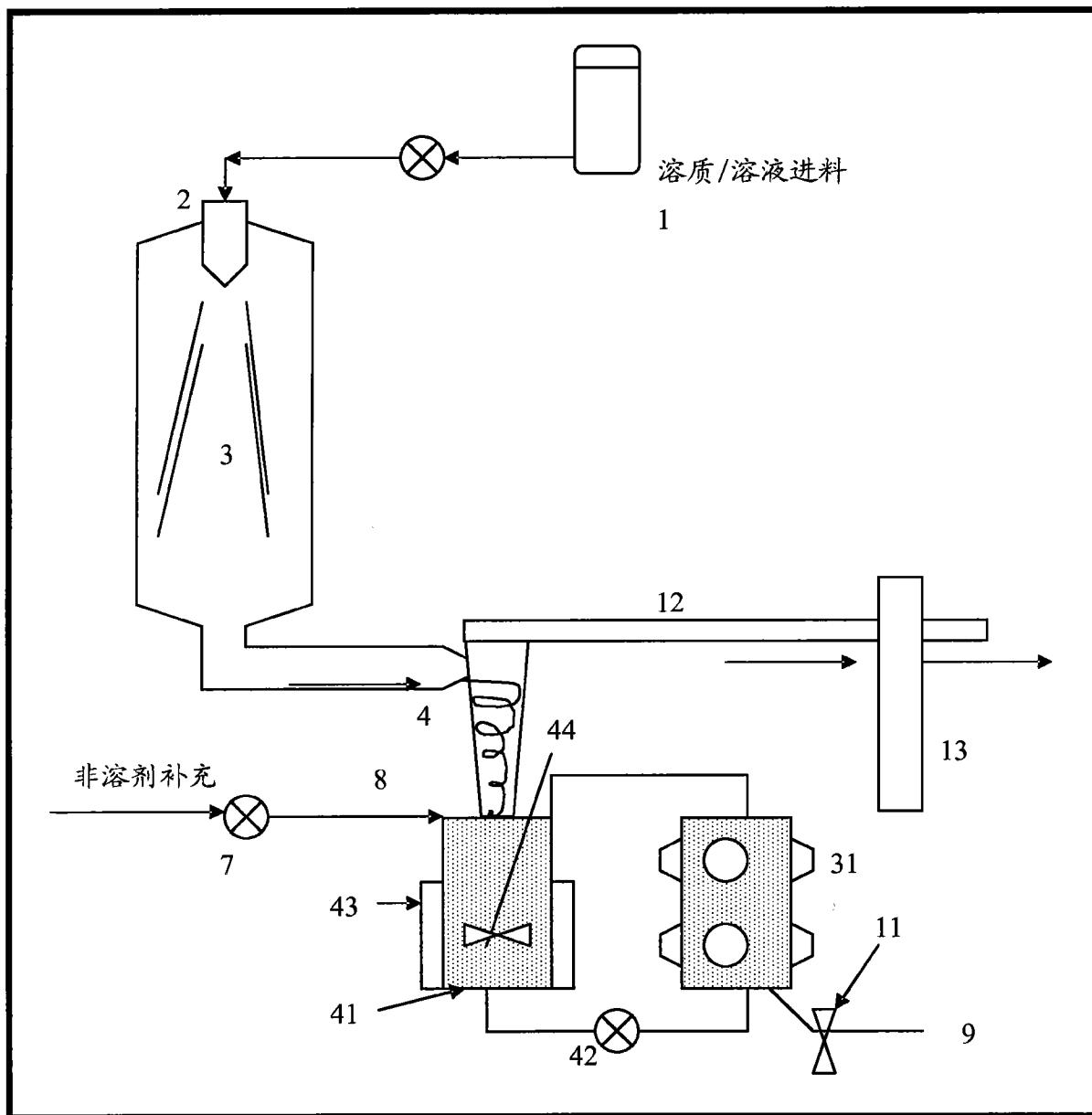


图8

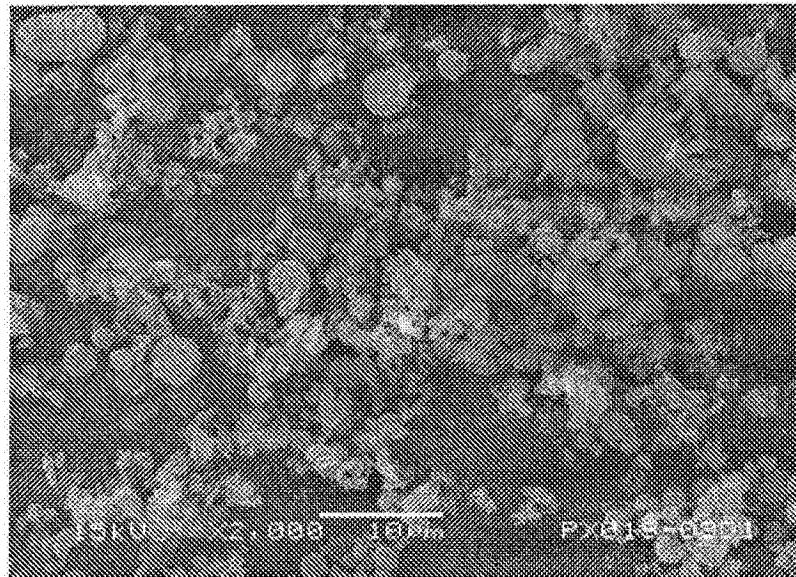


图9

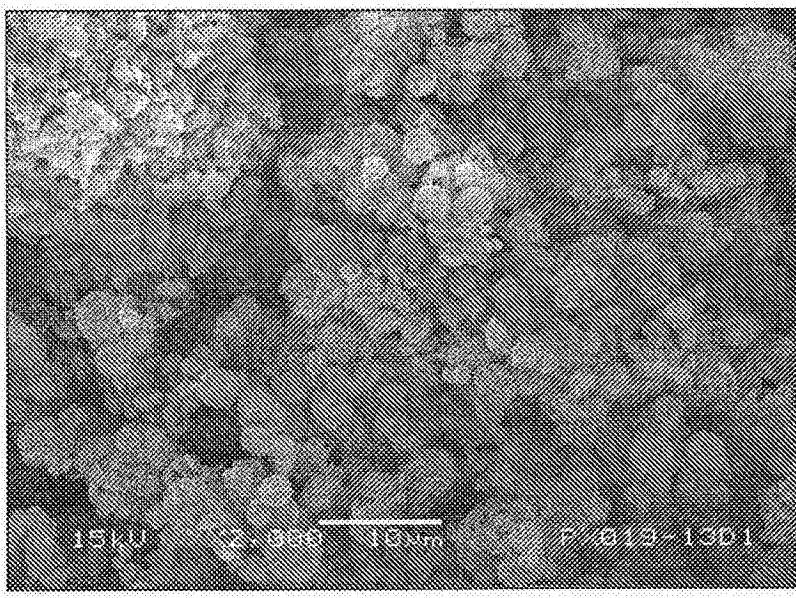


图10

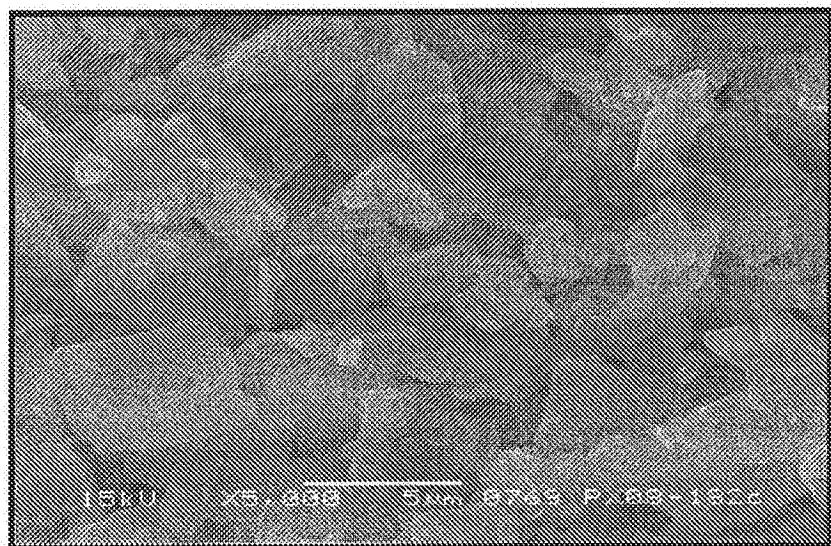


图11

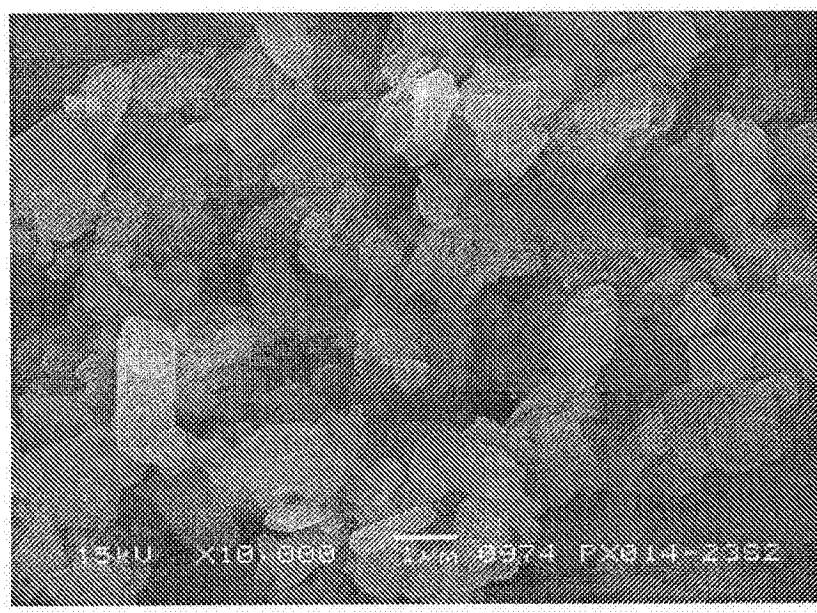


图12

结果：气溶胶化效率				
	% 释放分数 (± S.D.)	细颗粒剂量 (± µg)	FPF ₁₀ (%)	MMAD (± GSD)
微粉化样品	85.8 (4.2)	4.9 (0.9)	9.7 (0.7)	4.87 ± 1.97
样品2	93.7 (3.8)	7.5 (0.2)	14.9 (0.6)	4.48 ± 1.90
样品3	89.7 (3.7)	7.8 (0.4)	15.6 (0.6)	3.73 ± 2.17
样品4	90.7 (4.2)	2.5 (0.3)	5.1 (0.7)	4.85 ± 2.08

图13

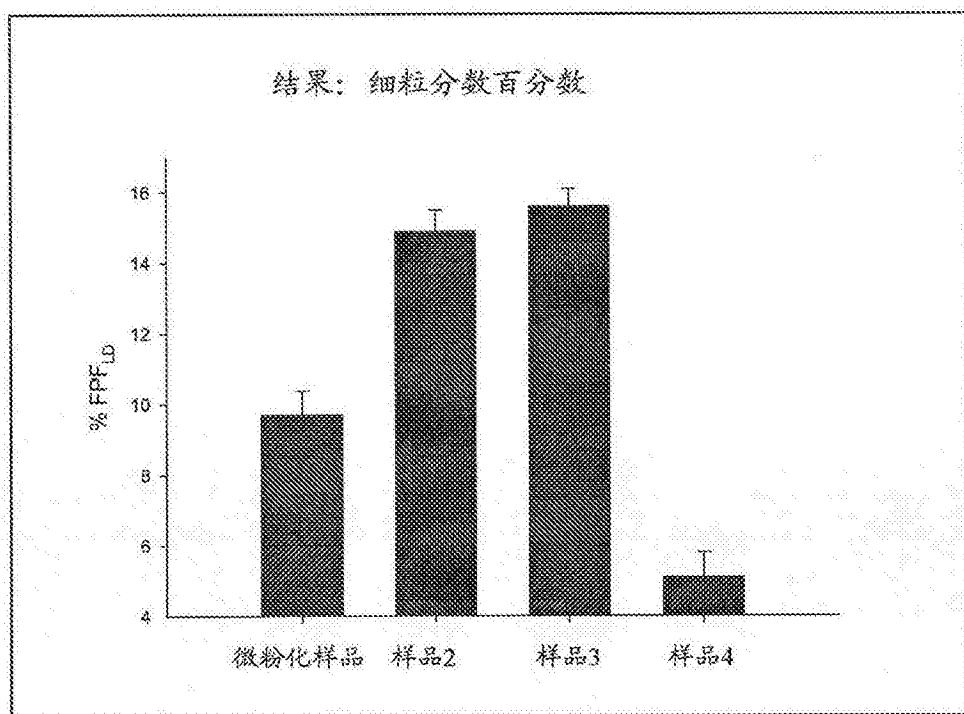


图14

结果：与辅舒酮比较的气溶胶化效率				
	%释放分数 (± S.D.)	细颗粒剂量 (± µg)	FPF ₁₀ (± %)	MMAD (± GSD)
辅舒酮	94.3 (3.4)	6.1 (0.2)	12.1 (0.2)	3.43 ± 2.13
样品2	93.7 (3.8)	7.5 (0.2)	14.9 (0.6)	4.48 ± 1.90
样品3	89.7 (3.7)	7.8 (0.4)	15.6 (0.5)	3.73 ± 2.17
样品4	90.7 (4.2)	2.5 (0.3)	5.1 (0.7)	4.85 ± 2.08

图15

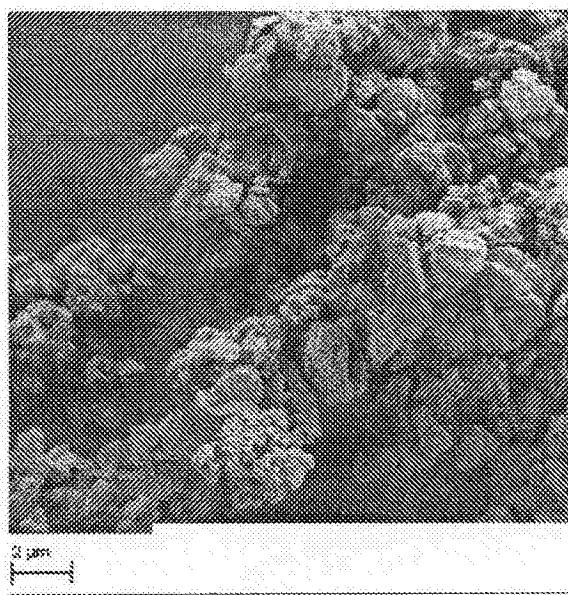


图16

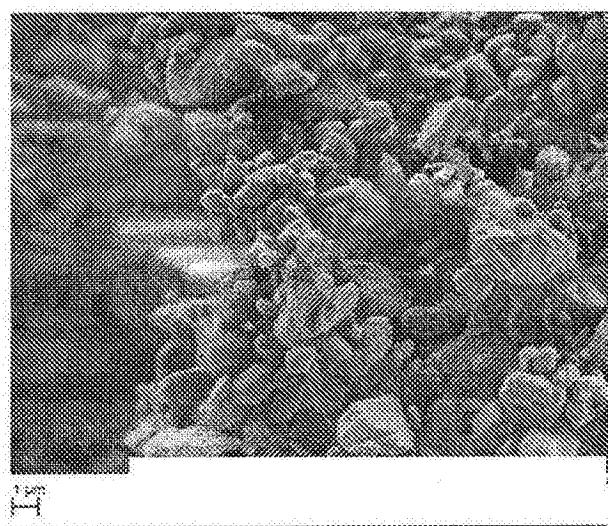


图17

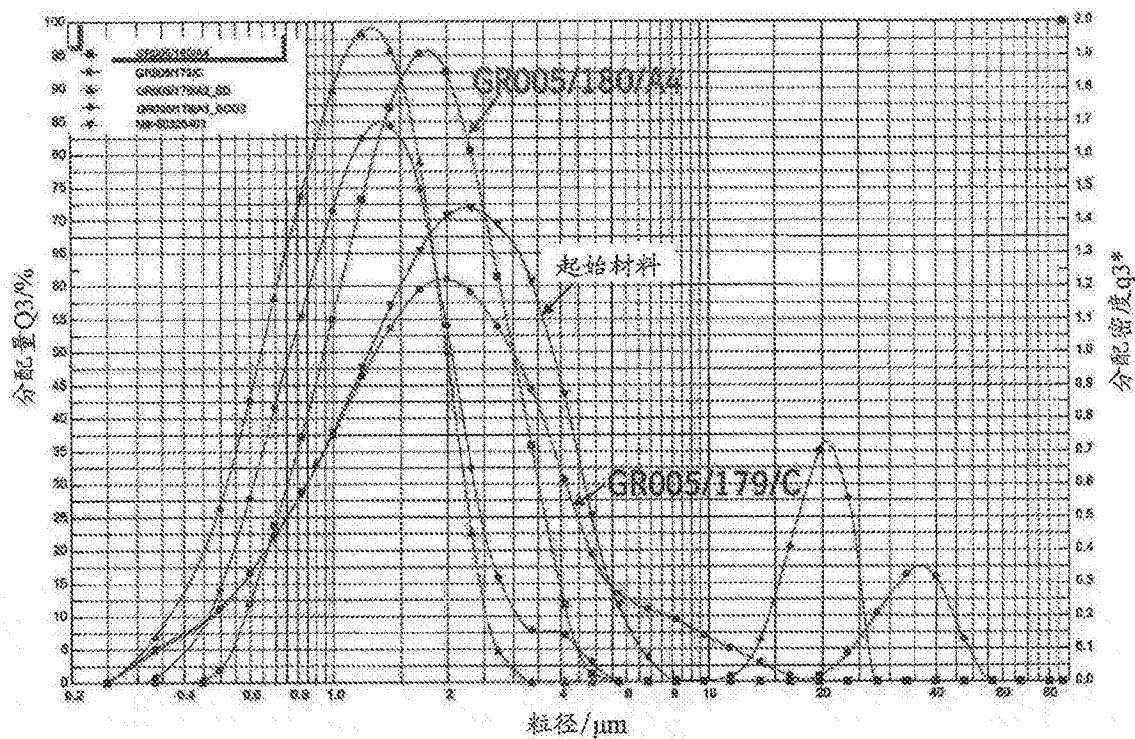


图18

	微粉化起始材料		GRO05/179/C 预超声处理		GRO05/180/A4 超声后	
制剂	100% (仅药物)	25%	100%	25%	100%	25%
含量 [%]		24.2		25.06		24.3
RSD [%]		1.7		3.2		1.6
FPF [%]	15.8	21.9	20.3	18.5	25.5	28.6
RSD [%]	20.3	13.2	8.9	11.9	6.6	11.2
FPD [mg]	4.8	1.6	6.1	1.4	7.6	2.1
DD [%]	72.7	84.1	77.6	91.8	68.8	82.9
RSD [%]	16.5	1.2	5.9	2.4	15.7	1.2

RSD 相对标准偏差；DD 道送剂量

图19

	微粉化起始材料		GRO05/179/C 预超声处理		GRO05/180/A4 超声后	
制剂	100%	25%	100%	25%	100%	25%
含量 [%]		24.2		25.06		24.3
RSD [%]		1.65		3.2		1.64
FPF [%]	3.4	15.1	5.7	15.2	7.4	21.6
RSD [%]	14.7	13.2	26.3	3.9	10.8	3.7
FPD [mg]	1.0	1.1	1.7	1.1	2.3	1.6
DD [%]	93.9	88.0	93.2	91.4	93.8	89.8
RSD [%]	2.9	3.9	3.4	3.0	1.9	3.7

RSD 相对标准偏差；DD 道送剂量

图20

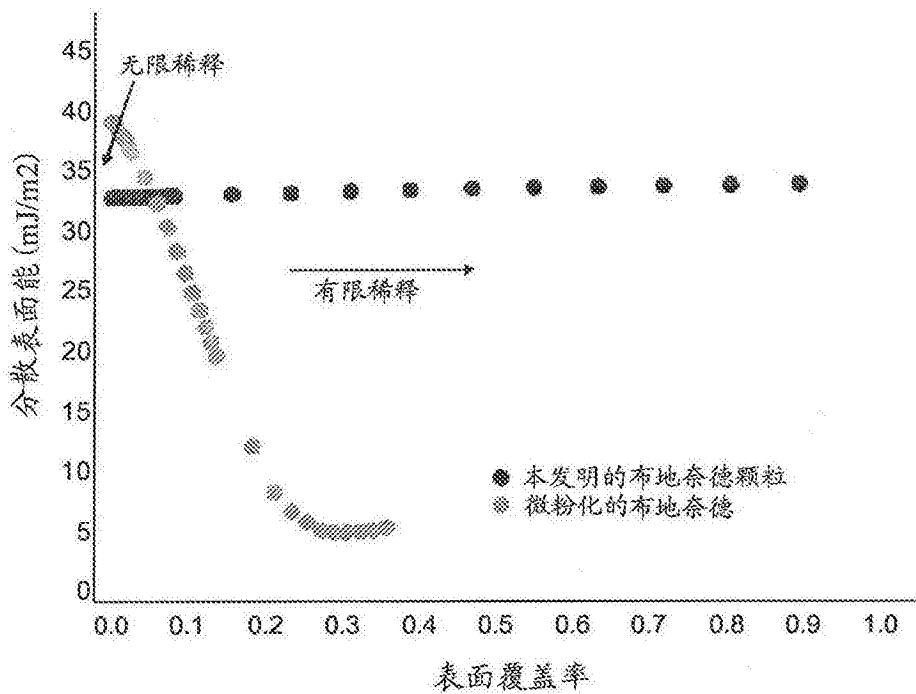


图21

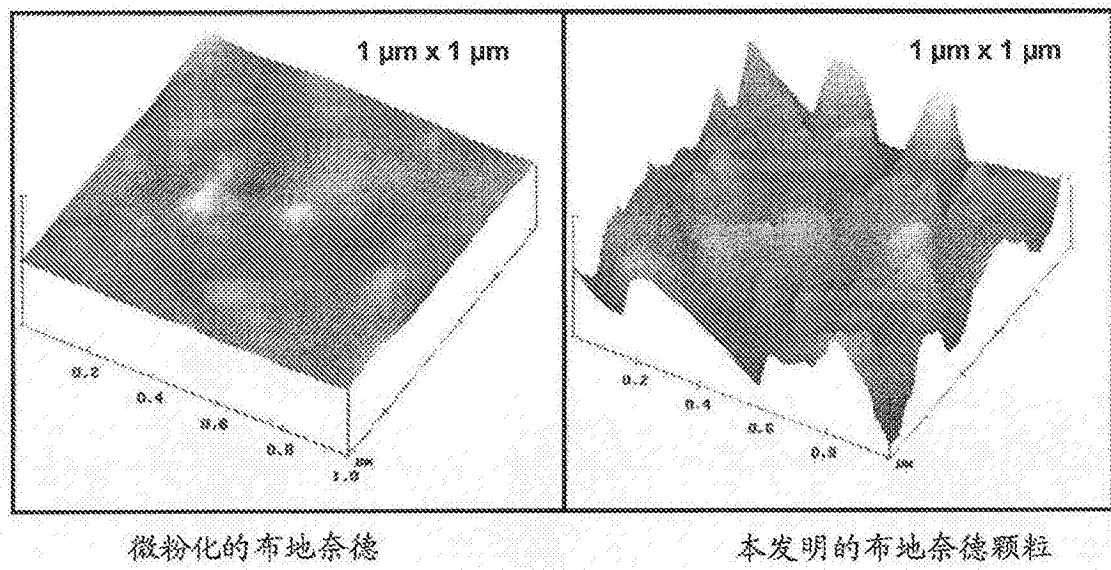


图22

结果：气溶胶化效率-3个月						
	FPD ($\pm \mu\text{g}$) $t = 0$	FPPD _{LO} ($\pm \%$) $t = 0$	FPD ($\pm \mu\text{g}$) $t = 1 \text{ m}$	FPPD _{LO} ($\pm \%$) $t = 1 \text{ m}$	FPD ($\pm \mu\text{g}$) $t = 3 \text{ m}$	FPPD _{LO} ($\pm \%$) $t = 3 \text{ m}$
微粉化样品	4.8 (0.9)	9.7 (8.7)	2.8 (0.3)	5.0 (0.2)	1.6 (0.2)	3.2 (0.7)
样品2	7.5 (0.2)	14.3 (0.6)	6.9 (1.3)	13.8 (1.8)	5.4 (1.2)	10.7 (1.2)
样品3	7.5 (0.4)	15.6 (0.5)	7.3 (0.4)	14.8 (0.6)	7.6 (0.3)	15.2 (1.6)
样品4	2.5 (0.3)	5.1 (0.7)	1.8 (0.2)	3.8 (0.3)	1.9 (0.5)	3.9 (0.7)

图23

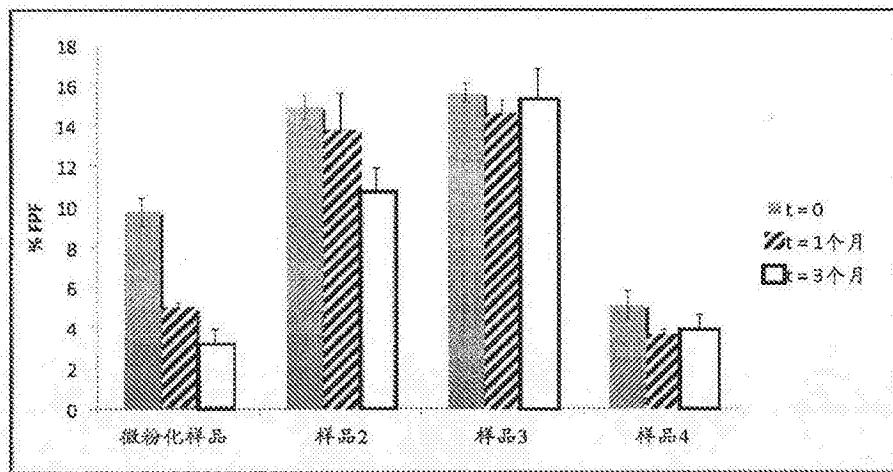


图24

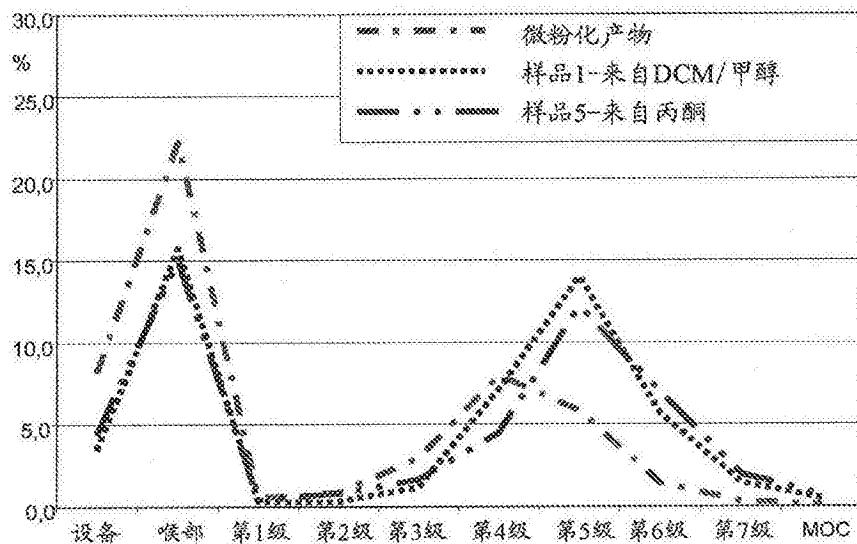


图25

结果：储存1个月后FP的%细粒分数

FP		微粉化样品	T = 0		T = 1个月	
			FPF [%/LD]	SD	FPF [%/LD]	SD
Cyclohaler	Cyclohaler	微粉化样品	13.9	1.2	15.4	0.2
		样品 2	16.7	1.1	17.5	0.4
		样品 3	18.9	0.8	17.2	0.8
		样品 4	17.6	3.1	17.7	1.1
Rotahaler	Rotahaler	微粉化样品	14.4	2.0	14.4	0.9
		样品 2	15.5	1.7	17.5	0.6
		样品 3	18.5	1.1	19.0	0.9
		样品 4	5.3	0.7	8.2	1.3

图26

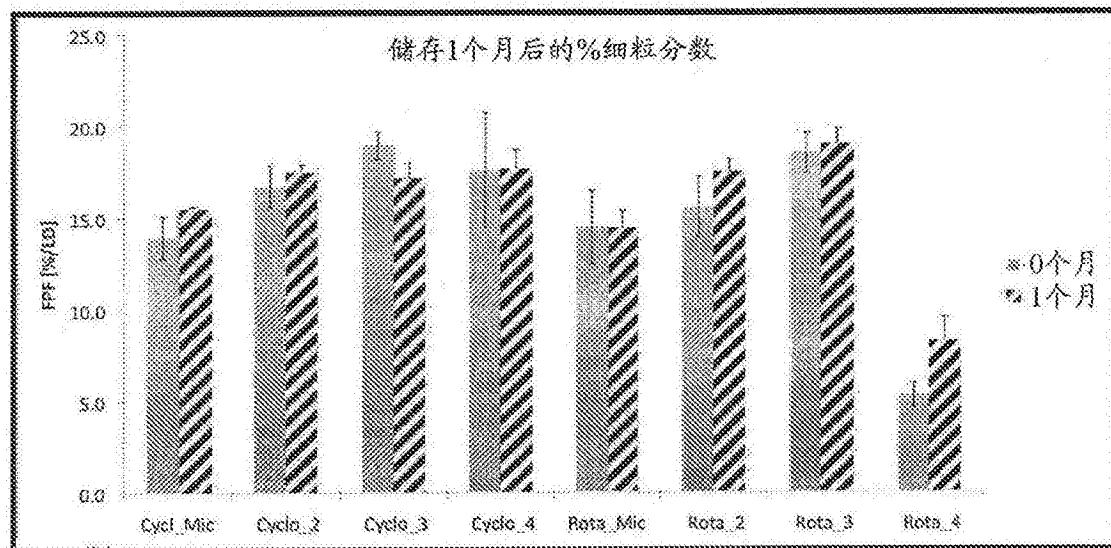


图27

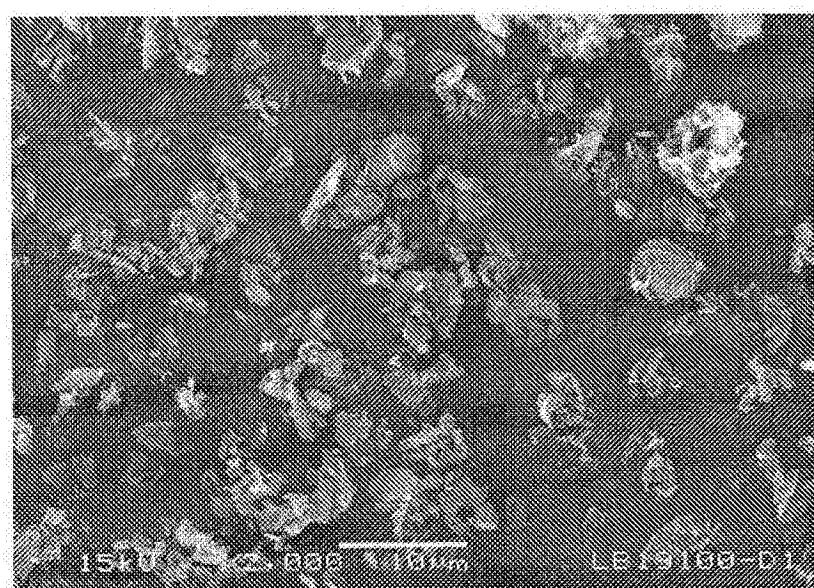


图28

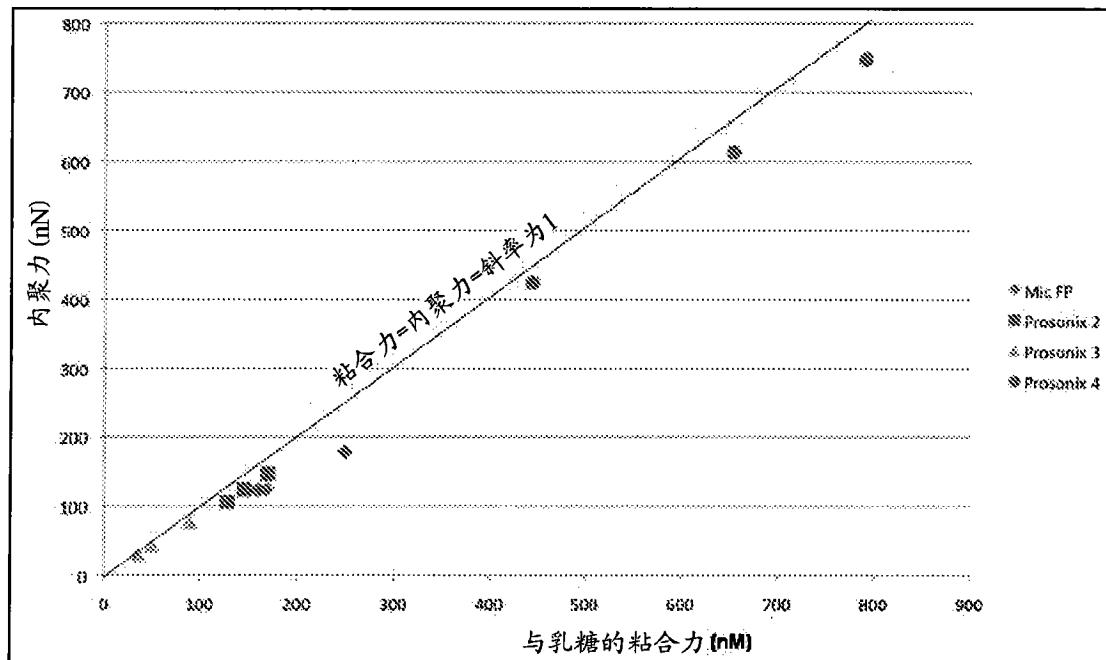


图29

实施例6: 500(FP)/25(SX)的含量均匀度

导致微粉化制剂不能形成的该制剂差的含量均匀度	% 相对标准偏差	
	微粉化样品	Prosonix 3
FP	8.76	3.43
% 相对标准偏差		
SX	微粉化样品	Prosonix 3
	15.95	4.55

实施例6: 500(FP)/25(SX)的FP和SX的%细粒分数

	细颗粒剂量 ($\mu\text{g} \pm \text{S.D.}$)	装载剂量 的细粒分数 (% \pm S.D.)
FP	79.1 (2.6)	15.8 (0.8)
SX	11.0 (1.0)	44.0 (2.6)

图30

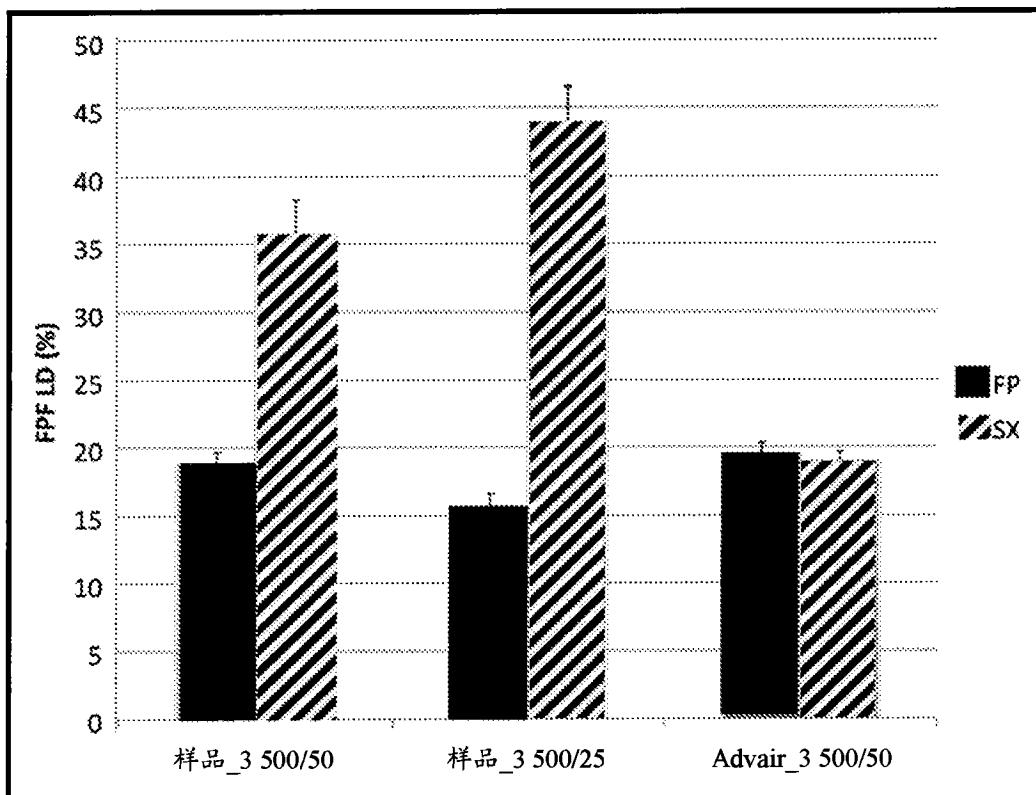


图31

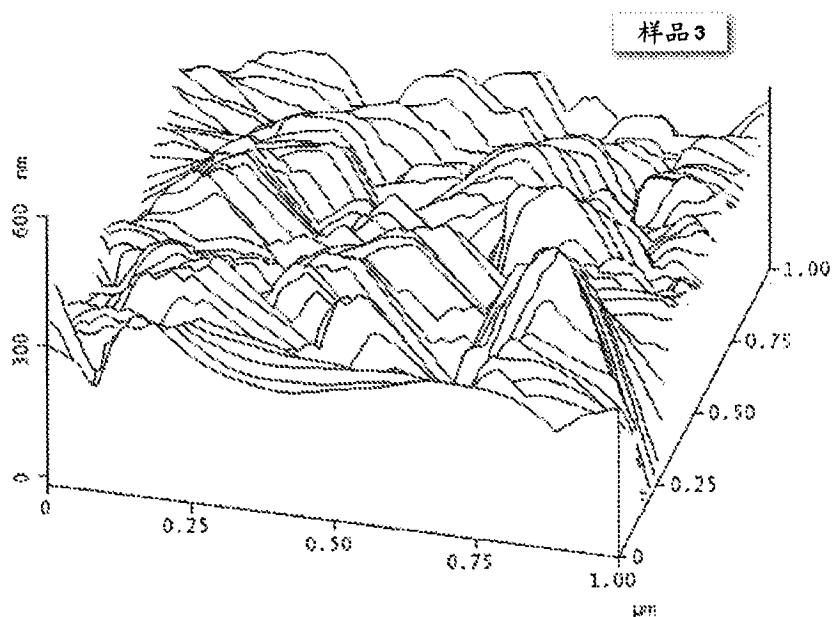


图32

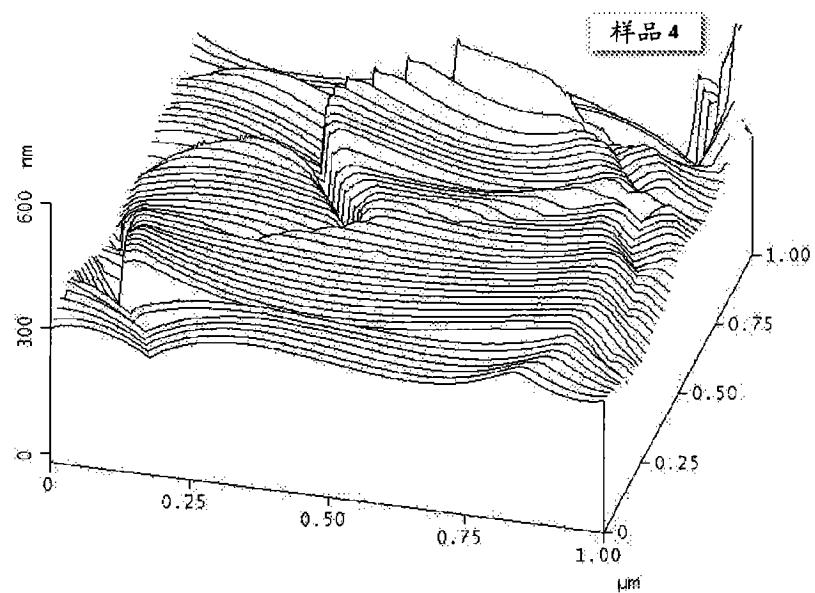


图33