

發明專利說明書 200529803

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：9337503

※ 申請日期：93.12.3

※IPC 分類：A61J 3/06

一、發明名稱：(中文/英文)

形成化學性穩定藥物多微粒之擠壓製程

EXTRUSION PROCESS FOR FORMING CHEMICALLY STABLE
DRUG MULTIPARTICULATES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商輝瑞產品公司

PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中文/英文)

J 崔佛 盧

LUMB, J. TREVOR

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國康乃狄克州葛羅頓市東點路

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340,

U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1.麗兒 伊利莎白 雅皮爾

APPEL, LEAH ELIZABETH

2.馬歇爾 大衛 克魯

CREW, MARSHALL DAVID

3.達威尼 湯瑪斯 弗瑞森

FRIESEN, DWAYNE THOMAS

4.大衛 凱斯 萊恩

LYON, DAVID KEITH

5.史考特 鮑德溫 麥克雷

MCCRAY, SCOTT BALDWIN

6.大衛 迪克恩 紐波德

NEWBOLD, DAVID DIXON

7.羅德瑞克 傑克 雷

RAY, RODERICK JACK

8.詹姆斯 布萊爾 威斯特

WEST, JAMES BLAIR

國 籍：(中文/英文)

1.-8.均美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年12月04日；60/527,315

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

多顆粒為包含多個粒子之熟知劑型，該等粒子之總數代表所期的治療上適用之藥物劑量。口服時，多顆粒通常自由分散於胃腸道中，使吸收達到最大且使副作用降至最小。例如參看 Multiparticulate Oral Drug Delivery (Marcel Dekker, 1994) 及 Pharmaceutical Pelletization Technology (Marcel Dekker, 1989)。

【先前技術】

典型之多顆粒調配物係由大體上均一分佈於載劑中之藥物組成。產生該等多顆粒之習知製程係將藥物與載劑添加至加熱槽中以產生熔融混合物，接著將其霧化成液滴且液滴凝結而形成多顆粒。此製程能夠形成小的、圓形、光滑的多顆粒，其中藥物係封裝於載劑中。然而，習知之醫藥製造製程通常需要藥物於熔融混合物中之平均滯留時間為數個小時或更長以用於多顆粒之經濟生產。就某些藥物而言，該長平均滯留時間可導致藥物快速降解或導致藥物與載劑之不良反應。因此，不認為習知之醫藥學熔融凝結製程適用於製備不穩定藥物之多顆粒。

使用不形成熔融混合物之其它製程來形成多顆粒亦係已知的，例如擠壓滾圓法或濕式造粒法。然而，該等製程常導致其中藥物未完全封裝於載劑中的多顆粒。此外，該等製程可導致具有不規則或粗糙外表面之多顆粒。該等多顆粒可具有不佳流動特性且難於塗布。另外，不規則且粗糙

之多顆粒在口中呈現砂質感覺。

美國專利第6,261,599號及第6,335,033號揭示包含類鴉片止痛劑及載劑之可控釋放劑型。將止痛劑與載劑相摻合且接著加熱至足夠高溫度以將摻合物擠壓成具有0.1至3 mm直徑的線料。接著將線料冷卻且分割以形成多顆粒。未揭示使用霧化機自擠出物形成多顆粒，亦未認識到藉由使用擠壓機來形成熔融混合物而獲得的改良化學穩定性。

美國專利第6,248,363號揭示用於自熔體形成自由流動性含藥物散劑的噴霧凝結製程。使藥物熔融、分散或溶解於載劑之熱熔體中且接著霧化至其中溫度低於組份熔點的空氣腔室中，藉此提供球形凝結顆粒物。指出了該製程適於加熱不穩定物質，因為周圍溫度可用於乾燥顆粒物。然而，未揭示使用擠壓機來產生待霧化之熔融混合物，亦不需要使藥物於熔融混合物中之平均滯留降至最小以改良化學穩定性。

美國專利第5,824,342號揭示由具有相關活性成份之固體非脂肪基質之固體懸浮液組成的類溶膠，非脂肪基質及活性成份不是均一性地分散於固體脂肪載劑中。類溶膠可藉由"快速剪切"製程製造，其中使原料材料之溫度上升至載劑經受粒子內流動之溫度。指出了快速剪切製程為"低溫流動"製程，其於載劑中不具有長滯留時間且因此避免由長滯留時間所產生之累積熱的相關問題。

美國專利號第6,139,872號揭示用於產生營養補充粉劑之擠壓製程，其係由以下步驟組成：使原料形成為未完全熔

融之塑膠物質，接著成型、冷卻及粉碎塑膠物質以獲得粉劑。

美國專利第5,100,592號揭示用於自粉末狀材料形成粒子之製程，其中該粉末狀材料係排放至經加熱之旋轉散播機上。在旋轉散播機上熔融一部分粉末狀材料，塗布未熔融粒子，接著將該等粒子作為較大粒子自旋轉散播機外圍排出。

美國專利第4,086,346號揭示用於單獨熔融噴霧熱敏性藥物非那西汀(phenacetin)之方法，其藉助於螺桿軸之間及螺桿與外殼之間具有極其緊密之間隔的多螺桿擠壓機，該擠壓機熔融藥物、傳送熔融藥物至霧化機以霧化且冷卻並固化熔融噴霧藥物。

美國專利號第5,766,521號揭示用於熔融凝結藥物愈創木酚甘油酯之結晶珠狀物之製程，藉此將藥物熔融，霧化，接著冷卻至該藥物之玻璃態化溫度以下以形成珠狀物，將如此形成之珠狀物與晶種接觸置放且接著藉由加熱而結晶珠狀物。

已公開之美國專利申請案第2001/0006650號揭示藉由噴霧凝結而形成的藥物、脂肪酸或酯及界面活性劑之固體溶液微型膠囊，噴霧凝結係由以下步驟組成：將藥物粒子混合於熔融脂肪酸或酯中，接著將所得混合物噴霧至具有流經塔之冷空氣的噴霧凝結塔中以固化微型膠囊。然而，未揭示使用擠壓機形成藥物/載劑熔融混合物，亦未有任何關於用於製程中的不穩定藥物之降解問題之解決方案的提

議。

因此，此項技術需要形成含有不穩定藥物之多顆粒的有效熔融凝結製程，其中在該製程中使藥物降解保持在可接受之低程度，且該製程導致光滑之圓形多顆粒，且其中藥物係大體上封裝於載劑中。

【發明內容】

本發明人已發現了可藉由共同使用擠壓機與霧化機(諸如旋轉圓盤霧化機)來克服先前技術熔融凝結製程之缺點。此製程中，使用諸如雙螺桿擠壓機之擠壓機來形成包含不穩定藥物及載劑之熔融混合物。將熔融混合物導入霧化機中以產生熔融進料之液滴。凝結液滴以形成多顆粒。此製程具有降低不穩定藥物之藥物降解且同時形成具有優良物理特徵之多顆粒的優點。相對於使用加熱槽之習知方法，使用擠壓機形成熔融混合物減少藥物曝露於高溫下的時間量。然而，藉由將熔融混合物傳送至霧化機，該製程能夠形成小的、圓形、光滑的多顆粒，其中藥物係大體上封裝於載劑中。

由本發明之製程所形成之多顆粒可在引入使用環境後用於藥物之直接、持續、延遲或可控釋放。本文中所用之"使用環境"可為諸如哺乳動物或人之動物之胃腸道(GI tract)之活體內環境，亦可為測試溶液之活體外環境。示範性測試溶液包括37°C之水溶液，其包含(1)0.1 N HCl，模擬無酶胃液，(2)0.01 N HCl，模擬避免阿奇黴素(azithromycin)之過度酸降解之胃液，及(3)50 mM KH₂PO₄(使用KOH調節至

pH 6.8)或50 mM Na_3PO_4 (使用NaOH調節至pH 6.8)，其均模擬無酶腸液。本發明人亦發現就某些調配物而言，包含100 mM Na_2HPO_4 (使用NaOH調節至pH 6.0)的活體外測試溶液提供基於溶解概況來區分不同調配物的區別方式。已判定了該等溶液中之活體外溶解測試提供活體內效能及生物可用性之優良指示。活體外測試及測試溶液之進一步細節描述於本文中。

處理條件、載劑及其相互關係之選擇之詳細準則陳述於下列較佳實例之詳細描述中。

【實施方式】

由本發明之製程所形成之組合物包含複數個含藥物"多顆粒"。術語"多顆粒"係用以涵蓋包含多個粒子之劑型，該等粒子之總數代表所討論的所期的治療上適用之藥物劑量。粒子之平均直徑通常為約40至約3000 μm ，較佳為50至1000 μm 且最佳為100至300 μm 。多顆粒為有利的藥物形式，因為藉由簡單地將劑型中之粒子質量按比例調整為與動物體重一致，多顆粒可根據需要治療之個別動物體重以比例劑型使用。多顆粒係進一步有利的，因為其允許將大量藥物併入諸如藥囊之簡單劑型中，該劑型可調配成易於口服之漿液。多顆粒亦具有優於其它劑型之許多治療優點(尤其在口服時)，其包括：(1)於胃腸(GI)道中之改良分散，(2)自胃部之相對快速且可重現之通過，(3)更統一之胃腸道轉移時間，及(4)減小的患者間及患者內之變異性。使用於此之名稱"約"意謂 $\pm 10\%$ 之值。

多顆粒可具有任何形狀及紋理，但其較佳為具有光滑表面紋理之球形。若需要，則此等物理特徵導致卓越的流動特性、改良"口感"、易於吞服且易於均一塗布。

熔融凝結製程

本發明之基本製程包含下列步驟：

(a)於擠壓機中形成包含不穩定藥物及醫藥學上可接受之載劑的熔融混合物，

(b)將步驟(a)之熔融混合物傳送至霧化構件以自熔融混合物形成液滴，及

(c)凝結步驟(b)之液滴以形成多顆粒。

熔融混合物包含不穩定藥物及醫藥學上可接受之載劑，其詳細定義如下。"熔融混合物"意謂藉由擠壓來充分加熱藥物與載劑之混合物以使混合物充分流體化從而將其霧化或形成為液滴。熔融混合物之霧化可使用如下所述之任何霧化方法來進行。通常，若混合物在經受一或多種諸如壓力、剪切力及離心力之力(諸如由離心或旋轉圓盤霧化機所施加之力)時會流動，則在此種意義上而言混合物為熔融狀態。因此，當載劑及/或藥物之任何部分充分地變成流體時，可認為該藥物/載劑混合物"已熔融"，從而可將作為整體的混合物霧化。當熔融混合物之黏度小於約20,000 cp(較佳小於約15,000 cp，更佳小於約10,000 cp)時，混合物通常為足以用於霧化之流體。在載劑足以結晶以具有相對靈敏之熔點的狀況下，當藉由擠壓將混合物加熱至藥物或一或多種載劑組份之熔點以上時，混合物通常變得熔融。當載

劑組份為非晶形時，混合物在其溫度上升至一或多種載劑組份之軟化點以上時變得熔融。

因此，熔融混合物可包含：(1)溶於熔融載劑中之藥物，(2)懸浮於熔融載劑中之藥物，(3)懸浮於熔融藥物中之載劑，(4)懸浮於熔融載劑中之熔融藥物，或(5)該等狀態或彼等介於其間之狀態之任何組合。在一較佳實施例中，熔融混合物包含懸浮於熔融載劑中的大體上結晶之藥物粒子。在該種狀況下，一部分藥物可溶於流體載劑中且一部分載劑可仍保持為固體。較佳地，少於約30重量%之總藥物熔融或溶解於熔融載劑中。

於擠壓機中形成熔融混合物。"擠壓機"意謂裝置或裝置集合，其藉由加熱及/或剪切力來生成熔融擠出物及/或自固體及/或液體(例如熔融)進料來產生均一混合之擠出物。該等裝置包括(但不限於)：單螺桿擠壓機；雙螺桿擠壓機，包括同步旋轉、反向旋轉、嚙合及非嚙合擠壓機；多螺桿擠壓機；衝柱式擠壓機，其係由一加熱缸及一用於擠壓熔融進料之活塞組成；齒輪泵擠壓機，其係由一通常反向旋轉之加熱齒輪泵組成，其同時加熱及抽吸熔融進料；及輸送式擠壓機。輸送式擠壓機包含一用於傳送固體及/或粉末狀進料之輸送機構件(例如螺桿輸送機或氣動輸送機)及一泵。將至少一部分輸送機構件加熱至足夠高之溫度以產生熔融混合物。熔融混合物於導至泵(其將熔融混合物導至霧化機)之前可視情況地導至蓄積槽。在抽吸前或抽吸後可視情況使用線上混合器以確保熔融混合物大體上均勻。在此

等擠壓機中之各種中，混合熔融混合物以形成均一混合之擠出物。該等混合可藉由包括混合元件及捏合元件的各種機械及處理構件及逆流剪切混合來完成。因此，在該等裝置中，將組合物給料至擠壓機，其產生可引入霧化機之熔融混合物。

在一實施例中，以固體粉末形式將藥物/載劑混合物給料至擠壓機。可使用此項技術中用於獲得具有高度內容物均一性之粉末狀混合物的熟知方法來製備粉末狀進料(例如，如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版，1980中所述)。通常需要藥物粒徑與載劑粒徑相類似以獲得均一摻合物。然而，此對於本發明之成功實施不是必需地。

一用於製備固體粉末進料之製程之實例如下：首先將載劑碾磨以使得其粒徑與藥物粒徑大致相同，接著將藥物與載劑於V型摻合器中摻合20分鐘；接著將所得摻合物去塊以移除大粒子，最終摻合額外4分鐘。在某些狀況下，難以將載劑碾磨至所要粒徑，因為許多此等材料傾向於為蠟狀物質且碾磨製程中所產生之熱量可將碾磨設備弄壞。在該種狀況下，可使用如下所述之熔融-凝結製程來形成單獨的小載劑粒子。接著可將所得之凝結載劑粒子與藥物摻合以產生用於擠壓機之進料。

亦可使用雙進料擠壓機系統來產生熔融混合物。在此系統中，經由相同或不同之進料口將載劑及藥物給料至擠壓機。如此就消除了摻合組份之需要。

或者，可在一位置將固體形式之載劑給料至擠壓機，使

得擠壓機熔融載劑。接著沿擠壓機長度經由第二進料傳送口部分添加藥物至熔融載劑中，如此減小藥物於熔融載劑中之滯留時間。第二進料傳送口離擠壓機排出口越近，藥物於熔融混合物中之滯留時間就越短。當載劑包含一種以上的賦形劑時可使用多進料擠壓機。

在另一種方法中，載劑可先熔融於(例如)槽中，且以熔融形式給料至擠壓機中。可接著經由用於將載劑給料入擠壓機中之相同或不同傳送口將通常呈固體形式之藥物引入擠壓機中。此系統具有將載劑之熔融步驟自混合步驟分離之優點。

在上述各方法中，擠壓機均應設計為可產生熔融混合物，較佳地其中藥物晶體係大體上均一地分佈於載劑中。通常，擠出物溫度應較藥物與載劑之混合物於其下變為流體之溫度高出約 10°C 或更多。若其中載劑為單結晶材料，則此溫度通常較載劑之熔點高出約 10°C 或更多。應使用此項技術中熟知之程序將擠壓機中各個區段加熱至適當溫度以獲得所要擠出物溫度及所要之混合或剪切程度。

當藥物為水合物或溶合物形式時或當藥物包含揮發性協同種類(例如HCl鹽形式)時，藉由確保揮發性協同種類於熔融混合物中之活性足夠高以便揮發性種類不會藉由溶解於熔融混合物中而自藥物移除，可將藥物維持在此形式。為保持揮發性協同種類於載劑中之高活性，需要在具有高揮發性協同種類活性之熔融混合物上方保持氣相氣氛。此可藉由添加揮發性協同種類至粉末狀進料摻合物中、藉由經

單獨的傳送口直接注射揮發性協同種類(通常為液體形式)至擠壓機中、或藉由以上兩者來完成。在兩種狀況下，均添加足夠的揮發性協同種類以確保活性足夠高，以便維持所要之藥物結晶形式。此係更充分地揭示於申請於2003年12月4日的共同讓渡之美國專利申請案第60/527316號("Method for Making Pharmaceutical Multiparticulates," Attorney Docket No. PC25021)中。

當形成熔融混合物時，將其傳送至霧化機以將熔融混合物粉碎成小液滴。事實上，任何方法均可用於將熔融混合物傳送至霧化機，包括使用泵及各種類型之氣動裝置，例如加壓容器或活塞壺。擠壓機自身亦可用於將熔融混合物傳送至霧化機。熔融混合物於傳送至霧化機過程中通常維持高溫以防止其固化且保持其流動。

霧化通常以若干方式中之一種發生，包括：(1)由"壓力"或單流體噴嘴；(2)由雙流體噴嘴；(3)由離心或旋轉圓盤霧化機；(4)由超音波噴嘴；及(5)由機械振動噴嘴。霧化製程之詳細描述可發現於Lefebvre, Atomization and Sprays(1989)或Perry's Chemical Engineers' Handbook(第7版，1997)中。

存在多種類型及設計之壓力噴嘴，其通常在高壓下將熔融混合物傳送至孔。熔融混合物以長絲或薄片(其分裂成長絲)狀退出孔，其隨後分裂成液滴。壓力噴嘴中之操作壓降處於1 barg至70 barg之範圍內，其取決於熔融混合物之黏度、孔之尺寸及所要之多顆粒尺寸。

在雙流體噴嘴中，熔融混合物與通常為空氣或氮之氣體流接觸，該氣體流以足以霧化熔融混合物之速度流動。在內部混合組態中，熔融混合物與氣體在經由噴嘴孔排出之前於噴嘴內混合。在外部混合組態中，高速度氣體在噴嘴外部與熔融混合物接觸。穿過該等雙流體噴嘴之氣體之壓降通常處於0.5 barg至10 barg。

在離心霧化機(亦稱為旋轉霧化機或旋轉圓盤霧化機)中，將熔融混合物給料至旋轉表面上，其上熔融混合物藉由離心力而展開。旋轉表面可採取若干形式，其實例包括扁平圓盤、杯、槳葉圓盤及開槽輪。亦可加熱圓盤表面以幫助形成多顆粒。觀察扁平圓盤及杯狀離心霧化機之若干霧化機制，其取決於流至圓盤之熔融混物流、圓盤之旋轉速度、圓盤直徑、進料黏度及進料之表面張力與密度。在低流動速率下，熔融混合物沿圓盤表面展開，且當其到達圓盤邊緣時形成離散液滴，其接著自圓盤拋出。當流至圓盤之熔融混物流增加時，混合物傾向於以長絲狀離開圓盤，而不是作為離散液體。長絲隨後分裂成尺寸相當均一之液滴。在更高流動速率下，熔融混合物以連續薄片形式離開圓盤邊緣，其隨後分解成尺寸不規則之長絲及液滴。旋轉表面之直徑通常處於2 cm至50 cm之範圍內，且旋轉速度處於500 rpm至100,000 rpm或更高之範圍內，其取決於所要之多顆粒尺寸、熔融混合物之特性及流向霧化機之流動速率。

在超音波噴嘴中，經過以超音波頻率振動之轉換器及喇

叭或於其上給料熔融混合物，從而將熔融混合物霧化成小液滴。在機械振動噴嘴中，經由以受控頻率振動的針來給料熔融混合物，從而將熔融混合物霧化成小液滴。在此兩種狀況下，所產生之顆粒尺寸係決定於液體流動速率、超音波或振動之頻率及孔直徑。

在較佳的實施例中，霧化機為離心或旋轉圓盤霧化機，例如由Niro A/S(Soeborg, Denmark)所製造之FX1 100-mm旋轉霧化機。

以熔融混合物形式將藥物及載劑傳送至製程之霧化步驟。凝結前，藥物於熔融混合物中之平均滯留時間較佳為至少5秒，更佳為至少10秒且最佳為至少15秒，以便確保藥物大體上均一地分佈於熔融混合物中。藥物於熔融混合物中之平均滯留時間亦最好不超過約20分鐘以限制藥物降解反應，例如氧化作用、還原作用、酯化作用、酯基轉移作用、水解作用、內酯化作用或環化作用。視藥物反應性而定，較佳地應將藥物於熔融混合物中之時間進一步減少至低於20分鐘以使藥物降解保持在可接受程度。在該種狀況下，該等混合物較佳地熔融少於15分鐘，且在某些狀況下少於10分鐘。

材料於擠壓機中之平均滯留時間可由此項技術中熟知之方法來判定。在一示範性方法中，當擠壓機在公稱條件下運作時，將少量染料或其它類似化合物添加至進料中。接著隨時間分析擠出物之染料，自其判定染料於擠壓機中之平均滯留時間。

當熔融混合物經霧化後，液滴通常藉由與溫度低於液滴固化溫度之氣體或液體相接觸而凝結。通常需要液滴在少於約60秒、較佳少於約10秒、更佳少於約1秒之時間內凝結。在周圍溫度下凝結通常導致液滴足夠快速地固化。然而，凝結步驟通常發生於封閉空間中以簡化多顆粒之收集。在該種狀況下，當將液滴引入至封閉空間中時，凝結介質(氣體或液體)之溫度將隨時間增加，從而導致可能的藥物降解反應。因此，冷卻氣體或液體通常循環經過封閉空間以維持恆定之凝結溫度。

藥物

由本發明之製程所形成之多顆粒包括不穩定藥物及載劑。本文中所用之術語"不穩定"係指當於藥物、載劑及可選賦形劑之熔融混合物中存留60分鐘時，降解至少0.01重量%的藥物。載劑及可選賦形劑之細節在下文中討論。本文中所用之術語"藥物"包括(以實例說明之但不限於)任何在動物中產生局部或全身性效應之生理或藥理學活性物質。術語"動物"包括哺乳動物(尤其為人)及其它動物。

藥物較佳地組成約5重量%至約90重量%之多顆粒總重量，更佳為約10重量%至約80重量%，更佳為約30重量%至約60重量%之多顆粒總重量。

在形成多顆粒前，藥物可為非晶形或結晶。在形成多顆粒前，較佳地至少70重量%之藥物為結晶，更佳地至少80重量%之藥物為結晶，更佳地至少90重量%之藥物為結晶，且最佳地至少95重量%之藥物為結晶。

由本發明之製程形成多顆粒後，藥物可為非晶形或結晶。多顆粒中之藥物較佳為結晶，包括任何結晶多晶型物。多顆粒中藥物之"主要部分"可為結晶，意謂至少70%之藥物為結晶。多顆粒中之藥物結晶程度可為"大體上結晶"，意謂多顆粒中結晶藥物之量至少為80%，"幾乎完全結晶"意謂結晶藥物之量至少為90%，或"基本結晶"意謂多顆粒中結晶藥物之量至少為95%。

多顆粒中之藥物結晶度可使用粉末X光繞射(PXRD)分析來判定。在一示範性程序中，PXRD分析可在Bruker AXS D8高級繞射儀上執行。在此分析中，將約500 mg樣品封裝於Lucite樣品杯中，且使用玻璃顯微鏡載片使樣品表面平滑以提供與樣品杯頂部對齊的一致平滑之樣品表面。使樣品在 ϕ 平面中以30 rpm之速率旋轉以使得晶體定向效應降至最小。X光源(S/B KCu_{α} , $\lambda=1.54 \text{ \AA}$)係於45 kV之電壓及40 mA之電流下運作。以掃描速度為約1.8秒/步至約12秒/步，且步長為0.02°/步的連續偵測掃描模式，經約20至約60分鐘之時間來收集各樣本之資料。收集約4°至30°之 2θ 範圍之繞射圖。

測試樣品之結晶度藉由與兩種或兩種以上的校正標準物相比較來判定，校正標準物係由結晶藥物與載劑之物理混合物組成。將各物理混合物於Turbula混合器中一起摻合約15分鐘。使用儀器所附軟體，使用線性基線在 2θ 範圍內對繞射圖曲線下面積進行積分。此積分範圍包括儘可能多的藥物指定峰，而不包括載劑相關峰。結晶藥物百分比與繞

射圖曲線下面積之線性校正曲線係自校正標準物產生。接著使用此等校正結果及測試樣品之曲線下面積來判定測試樣品之結晶度。結果以平均藥物結晶度百分比(晶體質量比)來報導。

藥物之結晶形式通常較佳，因為其較非晶形具有更高的化學穩定性。此化學穩定性係得自以下事實：在結晶形式中，藥物分子係鎖定於處於低熱力學能態下之剛性三維結構中。自此結構中移除藥物分子(例如與載劑反應)會因此帶走大量之能量。另外，晶體力降低藥物分子於晶體結構中之移動力。結果，相比較於含有非晶形藥物之調配物，結晶藥物之降解率顯著降低。

不穩定藥物中可發生數類化學降解反應而降解藥物，包括(但不限於)水解作用、內酯化作用、酯化作用、氧化作用、還原作用、環化作用及酯基轉移作用。

可藉由以實驗判定藥物於藥物、載劑及可選賦形劑之熔融混合物中存留60分鐘時是否發生化學反應或降解來鑒別不穩定藥物。通常，可使用任何用於量測藥物於醫藥組合中之純度或效力的習知方法來量測藥物降解。舉例而言，可使用高效液相層析(HPLC)或其它此項技術中熟知之分析技術來量測在形成熔融混合物之前藥物物質之純度或效力。接著形成包含藥物及載劑之熔融混合物且藥物於熔融混合物中存留60分鐘。在熔融混合物中歷經60分鐘之後，測定藥物之純度或效力。效力或純度之顯著降低表明已發生了化學反應且表明其具有不佳之化學穩定性。

一種用於判定藥物是否不穩定之替代方法係在藥物於熔融混合物中存留60分鐘後測定多顆粒中藥物降解產物之濃度。相比較於整體藥物物質中所存在的濃度，藥物降解產物濃度的增加將表明藥物發生反應。HPLC或其它分析技術可用於測定藥物降解產物之濃度。

藉由自初始藥物純度百分比減去最終藥物純度百分比(藉由量測所存在藥物之減少或所存在藥物雜質之增加)，此等技術可用於判定藥物於熔融混合物中存留60分鐘後之"降解程度"。舉例而言，初始含有100 mg藥物且不具有可量測雜質之樣品將具有100重量%之初始藥物純度百分比。於熔融混合物中存留60分鐘後，若樣品中之藥物量減少至95 mg，則最終藥物純度百分比將為95重量%且降解程度將為100重量%減去95重量%或為5重量%。或者，若發現100 mg藥物物質中存在2 mg雜質，則其將具有98重量%之初始藥物純度百分比。於熔融混合物中存留60分鐘後，若所存在之總雜質已增加至6重量%，則最終藥物純度百分比將為94重量%且降解程度將為98重量%減去94重量%或為4重量%。

或者，可藉由自藥物於熔融混合物中存留60分鐘後所存在之特定降解產物量減去一或多種初始存在之特定藥物降解產物量來判定降解程度。該量測適用於存在若干種藥物降解產物、但其中僅有一種或少數有意義之情況。舉例而言，若藥物初始含有3重量%濃度之特定降解產物且於熔融混合物中存留60分鐘後該降解產物之濃度為6重量%，則降

解程度將為6重量%減去3重量%或為3重量%。

當藥物與熔融混合物之反應性或對熔融混合物之敏感性增加時，通常將更需要本發明。就於熔融混合物中存留60分鐘後具有大於0.01重量%之降解程度的不穩定藥物而言，本發明之製程較佳。因此，就具有至少0.05重量%、更佳為至少0.1重量%且最佳為至少0.5重量%之降解程度的不穩定藥物而言，本發明之製程較佳。

藥物之降解程度將取決於若干因素，包括(1)藥物之化學組成，(2)載劑之化學組成，(3)用於熔融混合物中之其它賦形劑，及(4)熔融混合物之溫度。藥物當用於一種多顆粒調配物中時可能係不穩定的，但於另一種調配物中卻可能係穩定的。舉例而言，當於90°C之熔融混合物中存留60分鐘後，藥物阿奇黴素之結晶二水合物形式係不穩定的，其中該混合物包含50重量%之二水合阿奇黴素、47重量%之COMPRITOL 888 ATO(可購自 Gattefossé Corporation, Paramus, New Jersey之單、二及三蘿酸甘油酯之混合物)及3重量%之LUTROL F127(泊洛沙姆407，環氧乙烷與環氧丙烷之嵌段共聚物，亦稱為PLURONIC F127，其可購自 BASF Corporation, Mt. Olive, New Jersey)。相反，阿奇黴素之相同形式於包含50重量%之二水合阿奇黴素、48重量%之微晶蠟及2重量%之LUTROL F127的熔融混合物中存留60分鐘後卻係穩定的。

由發明之製程所製得的用於多顆粒中之藥物之實例包括(不限於)作用於以下部位的無機及有機化合物：周圍神經、

腎上腺素受體、膽鹼受體、神經系統、骨骼肌、心血管平滑肌、血液循環系統、突觸位點、神經效應器結合位點、內分泌及激素系統、免疫系統、生殖系統、自泌物系統、消化及排泄系統、自泌物抑制因子及組胺系統。較佳的藥物類別包括(但不限於):抗高血壓藥、抗焦慮劑、抗凝血劑、抗驚厥劑、降血糖劑、減充血劑、抗組胺藥、止咳藥、抗腫瘤藥、 β 阻斷劑、消炎藥、抗精神病劑、認知增強劑、抗動脈粥樣硬化劑、降膽固醇劑、減肥劑、自體免疫失調症藥劑、抗陽萎劑、抗細菌及抗真菌劑、安眠劑、抗巴金森氏症候群(Parkinsonism)劑、抗阿茲海默症(Alzheimer's disease)劑、抗生素、抗抑鬱劑、抗病毒劑、肝糖磷酸化酶抑制劑及膽固醇酯轉移蛋白抑制劑。

各指定藥物應理解為包括藥物之中性形式及其醫藥學上可接受之形式。其"醫藥學上可接受之形式"意謂任何醫藥學上可接受之衍生物或變體，包括立體異構體、立體異構體混合物、鏡像異構體、溶合物、水合物、同晶型物、多晶型物、鹽形式及前藥。抗高血壓藥之特定實例包括帕若欣(prazosin)、硝苯地平(nifedipine)、苯磺酸氨氯地平(amlodipine besylate)、曲馬若欣(trimazosin)及都碯若欣(doxazosin)；降血糖劑之特定實例為泌樂得(glipizide)及特泌胰(chlorpropamide)；抗陽萎劑之特定實例為威而剛(sildenafil)及威而剛檸檬酸鹽(sildenafil citrate)；抗腫瘤藥之特定實例包括瘤可寧(chlorambucil)、洛莫司汀(lomustine)及棘黴素(echinomycin)；咪唑型抗腫瘤藥之特定實例為突

布拉唑(tubulazole)，抗高膽固醇藥之特定實例為阿托發司他汀鈣鹽(atorvastatin calcium)；抗焦慮藥之特定實例包括鹽酸羥嗪(hydroxyzine hydrochloride)及鹽酸多塞平(doxepin hydrochloride)；消炎劑之特定實例包括倍他米松(betamethasone)、潑尼松龍(prednisolone)、阿斯匹林(aspirin)、吡羅昔康(piroxicam)、伐地考昔(valdecoxib)、卡洛芬(carprofen)、塞來考昔(celecoxib)、氟比洛芬(flurbiprofen)及(+)-N-{4-[3-(4-氟苯氧基)苯氧基]-2-環戊烯-1-基}-N-羥基脲；巴比妥酸鹽(barbiturate)之特定實例為苯巴比妥(phenobarbital)；抗病毒劑之特定實例包括阿昔洛韋(acyclovir)、奈非那韋(nelfinavir)及病毒唑(virazole)；維生素/營養劑之特定實例包括視黃醇(retinol)及維生素E； β 阻斷劑之特定實例噻嗎洛爾(timolol)及納多洛爾(nadolol)；催吐藥之特定實例為阿撲嗎啡(apomorphine)；利尿劑之特定實例包括氯噻酮(chlorthalidone)及安體舒通(spironolactone)；抗凝血劑之特定實例為雙香豆素(dicumarol)；強心劑之特定實例包括毛地黃(digoxin)及毛地黃毒(digitoxin)；男性激素之特定實例包括17-甲基睾固酮(17-methyltestosterone)及睾固酮(testosterone)；鹽皮質激素之特定實例為去氧皮質酮(desoxycorticosterone)；類固醇安眠劑/麻醉劑之特定實例為阿法沙龍(alfaxalone)；促同化劑之特定實例包括氟甲睾酮(flouxymesterone)及甲睾酮(methanstenolone)；抗抑鬱劑之特定實例包括舒必利(sulpiride)、[3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-吡啶-4-

基]-(1-乙基丙基)-胺、3,5-二甲基-4-(3'-戊氧基)-2-(2',4',6'-三甲基苯氧基)吡啶、比哆醇(pyroxidine)、氟西汀(fluxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、文拉法辛(venlafaxine)及舍曲林(sertraline)；抗生素之特定實例包括卡節西林鈉(carbenicillin indanylsodium)、鹽酸巴氨西林(bacampicillin hydrochloride)、三乙醯竹桃黴素(troleandomycin)、鹽酸強力黴素(doxycycline hyclate)、安比西林(ampicillin)、阿莫西林(amoxicillin)及盤尼西林G(penicillin G)；抗感染劑之特定實例包括氯苄烷銨(benzalkonium chloride)及氯己定(chlorhexidine)；冠脈血管擴張劑之特定實例包括硝化甘油及米氟嗪(mioflazine)；安眠劑之特定實例為依託咪酯(etomidate)；碳酸酐酶抑制劑之特定實例包括乙唑醯胺(acetazolamide)及氯唑醯胺(chlorzolamide)；抗真菌劑之特定實例包括益康唑(econazole)、特康唑(terconazole)、氟康唑(fluconazole)、伏立康唑(voriconazole)及灰黃黴素(griseofulvin)；抗原生動物劑之特定實例為甲硝唑(metronidazole)；驅腸蟲劑之特定實例包括噻苯達唑(thiabendazole)及奧芬達唑(oxfendazole)及莫侖太爾(morantel)；抗組胺藥之特定實例包括阿斯特米唑(astemizole)、左卡巴斯汀(levocabastine)、西替利嗪(cetirizine)、去碳乙氧基氯雷他定(decarboethoxyloratadine)及桂利嗪(cinnarizine)；抗精神病藥之特定實例包括齊拉西酮(ziprasidone)、奧氮平(olanzepine)、鹽酸替沃噻噸(thiothixene hydrochloride)、氟斯必靈(fluspirilene)、利培

酮(risperidone)及全氟哌(perfluridole)；胃腸病劑之特定實例包括洛哌丁胺(loperamide)及西沙比利(cisapride)；血清素拮抗劑之特定實例包括酮色林(ketanserin)及米安色林(mianserin)；麻醉劑之特定實例為利多卡因(lidocaine)；降血糖劑之特定實例為醋磺己脲(acetohexamide)；止吐劑之特定實例為茶苯海明(dimenhydrinate)；抗細菌劑之特定實例為複方新諾明(cotrimoxazole)；多巴胺能劑之特定實例為左旋多巴(L-DOPA)；抗阿茲海默症劑之特定實例為THA及多奈哌齊(donepezil)；抗潰瘍劑/H₂拮抗劑之特定實例為法莫替丁(famotidine)；鎮靜劑/安眠劑之特定實例包括氯二氮環氧化物(chlordiazepoxide)及三唑倫(triazolam)；血管擴張劑之特定實例為前列地爾(alprostadil)；血小板抑制劑之特定實例為前列環素(prostacyclin)；ACE抑制劑/抗高血壓劑之特定實例包括依那普利酸(enalaprilic acid)、喹那普利(quinapril)及賴諾普利(lisinopril)；四環素抗菌素之特定實例包括土黴素(oxytetracycline)及米諾環素(minocycline)；巨環內酯物抗生素之特定實例包括紅黴素(erythromycin)、克拉紅黴素(clarithromycin)及螺旋黴素(spiramycin)；阿紫利得(azalide) 抗 生 素 之 特 定 實 例 為 阿 奇 黴 素(azithromycin)；肝糖磷酸化酶抑制劑之特定實例包括[R-(R'S')]-5-氯-N-[2-羥基-3-{甲氧基甲胺基}-3-氧基-1-(苯甲基)丙基-1H-吡啶-2-甲醯胺及5-氯-1H-吡啶-2-羧酸[(1S)-苄基-(2R)-羥基-3-((3R,4S)-二羥基-吡咯啶-1-基)-3-丙氧基]醯胺；及膽固醇酯轉移蛋白抑制劑之特定實例包括

[2R,4S]-4-[乙醯基-(3,5-雙三氟甲基-苄基)-胺基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-羧酸異丙酯、[2R,4S]-4-[3,5-雙三氟甲基-苄基]-甲氧羰基-胺基)-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-羧酸乙酯及[2R,4S] 4-[(3,5-雙三氟甲基-苄基)-甲氧羰基-胺基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-羧酸異丙酯。

用於本發明之較佳藥物為阿奇黴素。阿奇黴素為藥物9a-氮雜-9a-甲基-9-去氧-9a-同型紅黴素(homoerythromycin) A(衍生自紅黴素A之廣譜抗微生物化合物)之類屬名。因此，阿奇黴素及其某些衍生物適用於作為抗生素。阿奇黴素可呈游離鹼形式、醫藥學上可接受之鹽形式或前藥形式。阿奇黴素亦可呈其無水形式、水合形式或溶合形式。本發明意欲涵蓋所有該等形式。存在於本發明之多顆粒中的阿奇黴素較佳為結晶，包括任何結晶多晶型物。結晶阿奇黴素之各種多晶型物揭示於2003年8月28日公開的共同讓渡的申請中之美國專利申請公開案第20030162730號、美國專利第6,365,574號及第6,245,903號、2001年11月29日公開的美國專利申請公開案第20010047089號及2002年8月15日公開的第20020111318號、及國際申請公開案第WO 01/00640、WO 01/49697、WO 02/10181及WO 02/42315號中。在一較佳實施例中，阿奇黴素係呈美國專利第6,268,489中所述之結晶二水合物形式。

降低程度之降解

由本發明之製程所製得的多顆粒中之藥物相比較於對照

組多顆粒中之相同藥物具有降低程度之降解。除藥物於熔融混合物中之時間為60分鐘外，對照組多顆粒與彼等由本發明之製程所製得的多顆粒相同。之所以選擇60分鐘之時期作為適當對照，係因為其通常代表在用於形成藥物多顆粒的經濟之習知熔融凝結製程中，藥物存在於熔融混合物中之最短時間。

"藥物降解之相對改良程度"可用於量測使用本發明之製程所獲得的降低程度之降解。此量測係藉由(i)對照組多顆粒中藥物之降解程度除以(ii)由本發明之製程所製得的多顆粒中藥物之降解程度來判定。舉例而言，若對照組多顆粒中藥物之降解程度為50重量%且由本發明之製程所製得的多顆粒中藥物之降解程度為1重量%，則相對改良程度為 $50\text{重量}\% \div 1\text{重量}\%$ 或為50。

相對於對照組含藥物多顆粒而言，由本發明之製程所製得之多顆粒提供可量測之藥物降解改良。藥物降解中"可量測之改良"意謂藥物降解之相對改良程度至少為1.05。當藥物尤其不穩定時，需要更大的相對改良程度以使多顆粒之藥物降解為醫藥學上可接受。在該種狀況下，當相對改良程度為至少約1.10、較佳為至少約1.25、更佳為至少約2、更佳為至少約5且最佳為至少10時，本發明之製程提供降低程度之藥物降解。事實上，某些由本發明之製程所製得之多顆粒可達成大於100的藥物降解之相對改良程度。

載劑

由本發明之製程所形成之多顆粒包括醫藥學上可接受之

載劑。"醫藥學上可接受"意謂載劑須與組合物之其它成份相容且對患者無害。載劑充當多顆粒之基質或用於影響藥物自多顆粒釋放之速率或兩者兼有。載劑可為單一材料或兩種或兩種以上材料之混合物。

用於本發明之製程中的載劑通常將組成以多顆粒之總質量計約10重量%至約95重量%之多顆粒，較佳為約20重量%至約90重量%且更佳為約40重量%至約70重量%之多顆粒。載劑較佳在約40℃之溫度下為固體。本發明人已發現，若載劑在40℃時不為固體，則組合物之物理特徵可隨時間而變化，尤其係當其儲存於諸如40℃之高溫下時。因此，載劑較佳在約50℃且更佳在約60℃之溫度下為固體。

示範性載劑包括：蠟類，例如合成蠟、微晶蠟、石蠟、棕櫚蠟及白色與黃色蜂蠟；長鏈醇類，例如硬脂醇、鯨蠟醇及聚乙二醇；長鏈脂肪酸酯(亦稱為脂肪)，例如單油酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、棕櫚硬脂酸甘油酯、聚乙氧基化蓖麻油衍生物、氫化植物油、單、二及三烷基甘油酯、單蘿酸甘油酯、二蘿酸甘油酯、三蘿酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、三棕櫚酸甘油酯及其混合物。

可選賦形劑

多顆粒可視情況包括賦形劑以幫助形成多顆粒，從而影響阿奇黴素自多顆粒釋放之速率或用於此項技術中已知之其它目的。

多顆粒可視情況包括溶解增強劑。溶解增強劑增加來自載劑之藥物之溶解速率。溶解增強劑通常為兩親媒性化合

物且通常較載劑更親水。溶解增強劑通常將組成約0.1至約30重量%之多顆粒總質量。示範性溶解增強劑包括：醇類，例如硬脂醇、鯨蠟醇及聚乙二醇；界面活性劑，例如泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338及泊洛沙姆407)、多庫酸鹽(docusate salts)、聚氧伸乙基烷基醚、聚氧伸乙基蓖麻油衍生物、聚山梨酸酯、聚氧伸乙基烷酯、月桂基硫酸鈉及山梨糖醇酐單酯；糖類，例如葡萄糖、蔗糖、木糖醇、山梨糖醇及麥芽糖醇；鹽類，例如氯化鈉、氯化鉀、氯化鋰、氯化鈣、氯化鎂、硫酸鈉、硫酸鉀、碳酸鈉、硫酸鎂及磷酸鉀；胺基酸，例如丙胺酸及甘胺酸；及其混合物。溶解增強劑較佳為界面活性劑且溶解增強劑最佳為泊洛沙姆。

可視情況包括於多顆粒中的另一類適用賦形劑包括用於調節供形成多顆粒之熔融混合物之黏度的材料。熔融混合物之黏度為獲得具有窄粒徑分佈之多顆粒之關鍵變量。黏度調節賦形劑通常將組成以多顆粒之總質量計0至25重量%之多顆粒。當使用旋轉圓盤熔融-凝結製程時，熔融混合物之黏度通常較佳為至少約1 cp且小於約10,000 cp，更佳為至少50 cp且小於約1000 cp。若熔融混合物之黏度處於此等較佳範圍外，則可添加黏度調節賦形劑以獲得處於較佳黏度範圍內之熔融混合物。黏度降低賦形劑之實例包括硬脂醇、鯨蠟醇、低分子量聚乙二醇(小於約1000道爾頓)、異丙醇及水。黏度增加賦形劑之實例包括微晶蠟、石蠟、合成蠟、高分子量聚乙二醇(大於約5000道爾頓)、膠狀二氧化

矽、矽酸鎂、糖類及鹽類。

可添加其它賦形劑以調節多顆粒之釋放特徵或改良處理過程且該等賦形劑通常將組成以多顆粒之總質量計0至50重量%之多顆粒。舉例而言，酸或鹼可用於減慢或加速藥物釋放，其取決於藥物及其它賦形劑之性質。可包括於組合物中之鹼類之實例包括磷酸二鈉及磷酸三鈉、磷酸二鈣及磷酸三鈣、單、二及三乙醇胺、碳酸氫鈉、二水合檸檬酸鈉、經胺官能化之甲基丙烯酸酯聚合物及共聚物(例如可購自 Rohm GmbH之EUDRAGIT E100)以及其它氧化物、氫氧化物、磷酸鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽及檸檬酸鹽，包括此項技術中已知之各種水合及無水形式。

亦可添加其它賦形劑以減少多顆粒上之靜電，該等抗靜電劑之實例包括滑石粉及膠狀二氧化矽。

亦可加入通常量之食用香料、著色劑及其它賦形劑以用於其通常目的。

在一實施例中，載劑與一或多種可選賦形劑形成固體溶液，意謂載劑與一個或多種可選賦形劑形成單一的熱力學穩定相。在該種狀況下，可使用在小於約40℃之溫度下不為固體的賦形劑，其限制條件為載劑/賦形劑混合物在高達約40℃之溫度下為固體。此將取決於所用賦形劑之熔點及包括於組合物中之載劑之相對量。一般而言，在保持載劑於40℃下為固相的情況下，一種賦形劑之熔點越高，則可添加至組合物中的低熔點賦形劑之量就越高。

在另一實施例中，載劑與一或多種可選賦形劑不形成固

體溶液，意謂載劑與一或多種可選賦形劑形成兩種或兩種以上的熱力學穩定相。在該種狀況下，載劑/賦形劑混合物在用於形成多顆粒之處理溫度下可完全熔融，或者當其它材料已熔融時一種材料仍可為固體，從而導致一種材料於熔融混合物中之懸浮液。

當載劑與一或多種可選賦形劑未形成(例如)獲得特定之可控釋放概況所需之固體溶液時，第三賦形劑可包括於組合物中以產生包含該載劑、該一或多種可選賦形劑及該第三賦形劑之固體溶液。舉例而言，可能需要使用包含微晶蠟及泊洛沙姆之載劑以獲得具有所要釋放概況之多顆粒。在該種狀況下不形成固體溶液，其部分歸因於微晶蠟之疏水性質與泊洛沙姆之親水性質。藉由包括少量的諸如硬脂醇之第三組份於調配物中，可獲得固體溶液，從而導致具有所要釋放概況之多顆粒。

藥物於載劑中較佳地具有低溶解度，其中溶解度係定義為溶解於載劑中之藥物質量除以載劑總質量，及在形成熔融混合物之處理條件下所溶解的藥物。低溶解度將於多顆粒形成製程中限制非晶形藥物之形成。藥物於載劑中之溶解度較佳為小於約20重量%，更佳為小於約10重量%且更佳為小於約5重量%。可藉由緩慢添加結晶藥物至熔融載劑樣品中且經由目測或諸如光散射之定量分析技術判定藥物不再溶解於熔融樣品中的時刻來量測藥物於載劑中之溶解度。或者可添加過量結晶藥物至熔融載劑樣品中以形成懸浮液。接著可過濾或離心此懸浮液以移除任何未溶解之結

晶藥物，且溶解於液相中之藥物量可使用標準定量技術來量測，例如藉由HPLC。當執行此等測試時，任何揮發性種類於載劑、大氣或藥物曝露於其中之氣體中之活性應保持足夠高，使得藥物之晶體形式在上述測試期間不會改變。

在一實施例中，多顆粒包含以多顆粒之總質量計約20至約75重量%之藥物、約25至約80重量%之載劑及約0.1至約30重量%之溶解增強劑。

在一較佳實施例中，多顆粒包含約35重量%至約55重量%之藥物、約40重量%至約65重量%之賦形劑(其係選自：蠟類，例如合成蠟、微晶蠟、石蠟、棕櫚蠟及蜂蠟；甘油酯，例如單油酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、棕櫚硬脂酸甘油酯、聚乙氧基化蓖麻油衍生物、氫化植物油、單、二或三蘿酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、三棕櫚酸甘油酯；及其混合物)及約0.1重量至約15重量%之溶解增強劑(其係選自界面活性劑，例如泊洛沙姆、聚氧伸乙基烷基醚、聚山梨酸酯、聚氧伸乙基烷酯、月桂基硫酸鈉及山梨糖醇酐單酯；醇類，例如硬脂醇、鯨蠟醇及聚乙二醇；糖類，例如葡萄糖、蔗糖、木糖醇、山梨糖醇及麥芽糖醇；鹽類，例如氯化鈉、氯化鉀、氯化鋰、氯化鈣、氯化鎂、硫酸鈉、硫酸鉀、碳酸鈉、硫酸鎂及磷酸鉀；胺基酸，例如丙胺酸及甘胺酸；及其混合物)。

在另一較佳的示範性實施例中，由本發明之製程所製得之多顆粒包含(a)結晶藥物；(b)具有至少一個具有至少16個碳原子的烷基化物取代基的甘油酯載劑；及(c)聚伸乙基-

聚氧伸丙基嵌段共聚物(泊洛沙姆)。多顆粒中至少70重量%之藥物為結晶。此等特定載劑賦形劑之選擇允許在大的釋放速率範圍內精確控制藥物之釋放速率。甘油酯載劑及泊洛沙姆之相對量之微小變化會導致藥物釋放速率較大的變化。此使得可藉由選擇藥物、甘油酯載劑及泊洛沙姆之適當比率來精確控制藥物自多顆粒釋放之速率。此等基質材料具有進一步自多顆粒釋放幾乎全部藥物之優點。該等多顆粒更充分地揭示於申請於2003年12月4號日的共同讓渡之美國專利申請案第60/527329號("Multiparticulate Crystalline Drug Compositions Having Controlled Release Profiles," Attorney Docket No. PC25020)中。

劑型

藉由簡單地將劑型中之粒子質量按比例調整為與動物體重一致，多顆粒可根據需要治療之個別動物體重以比例劑型使用。可使用任何已知劑型來投用多顆粒，該等劑型包括：散劑或顆粒，其可乾式口服或藉由添加水或其它液體使其復水從而形成糊、漿液、懸浮液或溶液來口服；錠劑；膠囊；單位劑量封包，於此項技術中有時係指"藥囊"或"用於復水之口服散劑"(OPC)；及藥丸。各種添加劑可與本發明之組合物一起混合、研磨或顆粒化以形成適於上述劑型之材料。

由本發明之製程所製得之多顆粒係設計成在引入使用環境後用於藥物之立即釋放、可控釋放、延遲釋放或持續釋放。本文中所用之"使用環境"可為胃腸道、真皮下、鼻內、

口腔、椎管內、眼睛、耳內、皮下、陰道系統、動脈及靜脈血管、肺部系統或動物(例如哺乳動物且尤其為人)之肌內組織的活體內環境；或測試溶液之活體外環境，例如模擬胃緩衝劑(GB)、模擬腸緩衝劑(IB)、磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液或模擬禁食十二指腸(MFD)液。

亦可對多顆粒進行後處理以改良藥物結晶度及/或多顆粒之穩定性。在一實施例中，多顆粒包含藥物及載劑，該載劑熔點為 $T_m^{\circ}\text{C}$ ；將多顆粒以下述兩種方式中之至少一種處理：(i)將多顆粒加熱至至少約 35°C 且低於約 $(T_m^{\circ}\text{C}-10^{\circ}\text{C})$ 之溫度，及(ii)將多顆粒曝露於移動力增強劑中。此後處理步驟導致多顆粒中藥物結晶度之增加，且通常導致多顆粒化學穩定性、物理穩定性及溶解穩定性中之至少一種發生改良。後處理製程更完整地揭示於2003年12月4日申請的共同讓渡之美國專利申請案第60/527245號("Multiparticulate Compositions with Improved Stability," Attorney Docket No. PC11900)中。

無需進一步詳述，應相信普通熟習此項技術者使用上述描述可完全地利用本發明。因此，待解釋之下列特定實施例僅具說明性且不對本發明之範疇構成限制。彼等普通熟習此項技術者將瞭解可使用下列實例之條件及製程之已知變體。

實例

對照組C1

本發明人已發現，當阿奇黴素存留於含有具有酸及/或酯

取代基之載劑的熔體中時，其可藉由直接酯化及酯基轉移來形成阿奇黴素酯。阿奇黴素在此等條件下係不穩定的。

就對照組C1而言，藉由首先將組份添加至容器中，且將內容物加熱至90℃同時攪拌以形成熔融混合物，從而製得包含50重量%之二水合阿奇黴素、45重量%之COMPRITOL 888 ATO及5重量%之LUTROL F127的多顆粒。將此熔融混合物保持在90℃下歷經60分鐘。接著以140 g/min之速率將熔融混合物傳送至旋轉圓盤霧化機以形成多顆粒。所訂作之旋轉圓盤霧化機係由一直徑為10.1 cm(4英吋)之碗形不銹鋼圓盤組成。圓盤表面係以圓盤下方之薄膜加熱器加熱至約90℃。將該圓盤安裝於馬達上，該馬達驅動圓盤至高達約10,000 RPM。將整個總成封閉於直徑約8英尺之塑膠袋中，以允許凝結且俘獲由霧化機形成之微顆粒。自圓盤下方之開口引入空氣以在凝結時冷卻多顆粒，且使袋膨脹至其展開尺寸及形狀。在形成阿奇黴素多顆粒時，將旋轉圓盤霧化機表面保持在90℃且使圓盤以5500 rpm旋轉。

此旋轉圓盤霧化機之合適市售相等物為由Niro A/S(Soeborg, Denmark)所製造之FX1 100-mm旋轉霧化機。

接著藉由將如此形成之多顆粒置於深度小於約2 cm之淺盤中來對多顆粒進行後處理。接著將此淺盤置於40℃及75% RH之受控大氣烘箱中歷經5天。表1概述用於形成對照組C1之多顆粒之條件。

藉由首先以甲醇萃取濃度為1.25 mg阿奇黴素/mL的樣品且超音波處理15分鐘來分析多顆粒樣品之阿奇黴素酯。接

著以 0.45 μm 耐綸針筒過濾器過濾樣品溶液。接著藉由在 Hewlett Packard HP1100 液相層析儀上進行 HPLC 來分析樣品溶液，該 HPLC 使用 Hypersil BDS C18 4.6 mm $\times$ 250 mm (5 μm) HPLC 柱。用於樣品溶離之流動相為異丙醇與 25 mM 乙酸銨緩衝劑 (pH 約 7) 之如下梯度：初始狀態為 50/50 (v/v) 異丙醇/乙酸銨，接著經 30 分鐘將異丙醇百分比增加至 100% 且保持在 100% 下維持額外 15 分鐘。流動速率為 0.80 mL/min。該方法使用 75 μL 之注入體積及 43 $^{\circ}\text{C}$ 之柱溫度。

使用 Finnigan LCQ Classic 質譜儀進行偵測。選擇性離子監測方法以正離子模式使用大氣壓化學電離 (APCI) 源。基於阿奇黴素外標物自 MS 峰面積計算阿奇黴素酯值。阿奇黴素酯值係報導為樣品中全部阿奇黴素之百分比。此分析結果報導於表 2 中且顯示對照組 C1 之多顆粒含有 0.52 重量% 之阿奇黴素酯，對應於 0.52 重量% 之降解程度。此等資料證明阿奇黴素當使用於對照組 C1 之調配物中時係不穩定的。

實例 1

此實例證明由本發明之製程所製得之含阿奇黴素多顆粒導致阿奇黴素降解程度降低。

使用本發明之製程製得包含 50 重量% 之二水合阿奇黴素、45 重量% 之 COMPRITOL 888 ATO 及 5 重量% 之 LUTROL F127 的多顆粒。首先將 4.75 kg 二水合阿奇黴素、4.275 kg COMPRITOL 888 ATO 及 0.475 kg LUTROL F127 於雙殼摻合器中摻合 20 分鐘。接著使用以 3000 rpm 碾磨之 Fitzpatrick L1A 及使用 0.065 英吋篩之刀具將此摻合物去塊。再次將混

合物於雙殼摻合器中摻合20分鐘，形成預摻合物進料。

以140 g/min之速率將預摻合物進料傳送至Leistritz 27-mm雙螺桿擠壓機(ZSE 27型，American Leistritz Extruder Corporation, Somerville, NJ)，從而產生約90℃之溫度的包含二水合阿奇黴素於COMPRITOL 888 ATO/LUTROL F127中之懸浮液的熔融混合物。接著將進料懸浮液傳送至用於形成C1多顆粒之旋轉圓盤霧化機之中心，加熱至90℃且以5500 rpm旋轉。

阿奇黴素於擠壓機中之平均滯留時間為約60秒且阿奇黴素於熔融懸浮液中之總時間少於約3分鐘且阿奇黴素存留於熔融混合物中之總時間少於約5分鐘。在周圍空氣中凝結由旋轉圓盤霧化機所形成之粒子且收集。

熔融凝結微球體之特性如粒徑可由熔體黏度及處理條件來控制。假定在本發明之較佳實施例中將材料組合，則只要加熱系統之溫度保持在90℃，熔體黏度就保持不變。阿奇黴素多顆粒之尺寸可由至圓盤之給料速率(給料至旋轉圓盤霧化機之熔融材料之量)及圓盤速度來控制。舉例而言，具有約200 μm 直徑之粒子可由下列組合條件來形成：(1)給料速率為8.4 kg/hr且圓盤速度為5500 RPM；或(2)給料速率為20 kg/hr且圓盤速度為5800 RPM；或(3)給料速率為25 kg/hr且圓盤速度為7100 RPM。

用於形成實例1之多顆粒之條件概述於表1中。

如下對如此形成之多顆粒進行後處理。將多顆粒樣品置於深度約2 cm之淺盤中。接著將此淺盤置於40℃及75%RH

之受控大氣烘箱中歷經5天。

如對照組C1中所述分析實例1之多顆粒樣品之阿奇黴素酯。此分析結果報導於表2中且顯示由本發明之製程所形成之多顆粒含有0.04重量%之阿奇黴素酯，對應於0.04重量%之降解程度。因此，相對於對照組C1，本發明之製程導致為13的藥物降解之相對改良程度($0.52\text{重量}\% \div 0.04\text{重量}\%$)。

對照組C2及C3

就對照組C2及C3而言，如對照組C1中所述製得多顆粒，其例外說明於表1中。如對照組C1中所述測定阿奇黴素酯之濃度且報導於表2中。此等結果證明C2及C3調配物中之阿奇黴素係不穩定的。

實例2-3

此等實例進一步證明本發明之製程導致含阿奇黴素多顆粒之藥物降解發生改良。

如實例1中所述製得包含各種比例之二水合阿奇黴素、COMPRITOL 888 ATO及LUTROL F127的多顆粒，其變量說明於表1中。

如對照組C1中所述測定實例2及3之多顆粒中阿奇黴素酯之濃度。此等測試結果報導於表2中且顯示低濃度之阿奇黴素酯。此等資料顯示由本發明之製程所製得之實例2及3之多顆粒相對於對照組C2及C3分別提供25及27之藥物降解之相對改良程度。

表 1

實驗號	調配物 阿奇黴素/ COMPRITOL 888 ATO/ LUTROL F127(重量%)	給料速 率 (g/min)	圓盤速 度 (rpm)	圓盤溫 度 (°C)	批量 大小 (g)	後處理 (°C/%RH; 天數)
C1	50/45/5	140	5500	90	20	40/75; 5
1	50/45/5	140	5500	90	9,500	40/75; 5
C2	50/46/4	140	5500	90	20	40/75; 5
2	50.53/45.47/4	140	5500	89	9,700	40/75; 5
C3	50/47/3	140	5500	90	20	40/75; 5
3	50/47/3*	180	5500	86	1,015	40/75; 5

*添加 3.45 重量 % 之水至預摻合物進料中。

表 2

實驗號	E 酯含量(重量%)	降解程度(重量%)	藥物降解之相對改良程度
C1	0.52	0.52	-
1	0.04	0.04	13
C2	0.50	0.50	-
2	0.02	0.02	25
C3	0.54	0.54	-
3	0.02	0.02	27

實例 1-3 之阿奇黴素釋放速率

使用以下程序測定阿奇黴素自實例 1-3 之多顆粒釋放之速率。就實例 1-2 而言，將 750 mg 多顆粒樣品置於 USP 2 型 dissoette 燒瓶中，該燒瓶配備有以 50 rpm 旋轉的經鐵氟龍 (Teflon) 塗布之攪拌槳。該燒瓶含有 900 mL 經 NaOH 調節至 pH 6.8 的 50 mM Na₃PO₄ 緩衝劑，保持在 37.0±0.5°C 下。在添加至燒瓶之前，用 10 mL 緩衝劑預濕潤多顆粒。將多顆粒添加至燒瓶中，隨後於 5、15、30、60、120 及 180 分鐘時收集 3 mL 燒瓶中之流體樣品。在經由 HPLC (Hewlett Packard 1100, Waters Symmetry C₈ 柱，45:30:25 乙腈:甲醇:25 mM KH₂PO₄ 緩衝劑，1.0 mL/min，以二極體陣列分光光度計於

210 nm處量測吸光率)進行分析之前，使用0.45 μm 針筒過濾器過濾樣品。除了使用1048 mg多顆粒樣品且溶解介質為使用KOH調節至pH 6.8的50 mM KH_2PO_4 以外，使用相同的程序來評估實例3之多顆粒。

此等溶解測試之結果報導於表3中且顯示實例1-3之多顆粒呈現阿奇黴素之可控釋放。

表 3

實驗號	時間(min)	所釋放之阿奇黴素(%)
1	0	0
	5	11
	15	30
	30	52
	60	77
	120	95
	180	96
2	0	0
	5	9
	15	25
	30	44
	60	68
	120	88
	180	95
3	0	0
	15	14
	30	27
	60	44
	120	81
	180	68

實例 4

使用下列程序製備包含50重量%之二水合阿奇黴素、47

重量%之COMPRITOL 888 ATO及3重量%之LUTROL F127的多顆粒。首先，稱重140 kg二水合阿奇黴素且將其傳經碾磨速度為900 rpm之Quadra Comil 196S。該碾磨機配備有一2C-075-H050/60號篩(特別圓，0.075")、一2F-1607-254號葉輪及一處於葉輪與篩之間的0.225英吋間隔片。接下來，稱重8.4 kg LUTROL F127及131.6 kg COMPRITOL 888 ATO且將其傳經Quadro 194S Comil碾磨機。碾磨速度設定為650 rpm。該碾磨機配備有一2C-075-R03751號篩(0.075")、一2C-1601-001號葉輪及一處於葉輪與篩之間的0.225英吋間隔片。使用以10 rpm旋轉之Gallay 38立方英尺不銹鋼牽引摻合器將經碾磨混合物摻合40分鐘(總共旋轉400轉)，從而形成預摻合物進料。

以約20 kg/hr之速率將預摻合物進料傳送至Leistritz 50 mm雙螺桿擠壓機(ZSE 50型，American Leistritz Extruder Corporation, Somerville, NJ)。擠壓機以約100 rpm之同步旋轉模式運作且與熔融/噴霧凝結單元連接。擠壓機具有五個分段桶區域且總擠壓機長度為20倍螺桿直徑長(1.0 m)。以6.7 g/min(2重量%)之速率將水注入2號桶。調節擠壓機之擠壓速率以產生約90°C之溫度的二水合阿奇黴素於COMPRITOL 888 ATO/LUTROL F127中之熔融進料懸浮液。

將進料懸浮液傳送至實例1之旋轉圓盤霧化機，該霧化機以6400 rpm旋轉且維持在90°C之溫度下。阿奇黴素曝露於熔融懸浮液之最大總時間少於10分鐘。在循環於產物收集腔室中之冷卻空氣存在下，冷卻且凝結由旋轉圓盤霧化機

所形成之粒子。使用 Malvern 粒徑分析器測定到平均粒徑為約 200 μm 。

將樣品置於密封桶中，接著將桶置於 40°C 之受控大氣腔室中歷經 10 天，藉此對如此形成之多顆粒進行後處理。由 PXRD 評估經後處理之多顆粒樣品，其顯示多顆粒中約 99% 之阿奇黴素為結晶二水合物形式。

如對照組 C1 中所述分析實例 4 之多顆粒樣品之阿奇黴素酯，其顯示由本發明之製程所形成之多顆粒含有少於約 0.05 重量%之阿奇黴素酯。

用於上述說明書中之術語及表達於其中係用以描述且不具有限制性，且該等術語及表達之使用並不意欲排除其具有所顯示及所描述之特徵或部分的相等物，應認識到本發明之範疇僅受隨後之專利申請範圍界定及限制。

五、中文發明摘要：

本發明係關於藉由擠壓/熔融-凝結製程而在含藥物多顆粒中獲得降低程度之藥物降解。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種用於形成含有化學性穩定藥物之多顆粒之製程，其包含：
 - (a)在擠壓機中形成包含不穩定藥物及醫藥學上可接受之載劑的熔融混合物；
 - (b)將該熔融混合物傳送至霧化構件以形成該熔融混合物之液滴；及
 - (c)凝結該等液滴以形成多顆粒。
2. 如請求項1之製程，其中該藥物存在於該熔融混合物中之平均時間大於5秒但少於或等於20分鐘。
3. 如請求項2之製程，其中該藥物存在於該熔融混合物中之平均時間大於10秒但少於或等於10分鐘。
4. 如請求項1至3中任一項之製程，其中該擠壓機係選自由單螺桿擠壓機、雙螺桿擠壓機、多螺桿擠壓機、衝柱式擠壓機、齒輪泵擠壓機及輸送式擠壓機組成之群。
5. 如請求項1至3中任一項之製程，其中該霧化構件係選自由旋轉圓盤霧化機、壓力噴嘴、單流體噴嘴、雙流體噴嘴、超音波噴嘴及機械振動噴嘴組成之群。
6. 如請求項1至3中任一項之製程，其中該熔融混合物中之該藥物有至少70重量%為結晶。
7. 如請求項1至3中任一項之製程，其中該熔融混合物為下列兩種中之至少一種：(i)該藥物於該載劑中之均勻混合物及(ii)該藥物於該載劑中之均勻懸浮液。
8. 如請求項1至3中任一項之製程，其中該載劑係選自由蠟

類、長鏈醇類、長鏈脂肪酸酯類及其混合物組成之群。

9. 如請求項8之製程，其中該載劑係選自由自下列各物組成之群：合成蠟、微晶蠟、石蠟、棕櫚蠟、白色與黃色蜂蠟、硬脂醇、鯨蠟醇、聚乙二醇、單油酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、棕櫚硬脂酸甘油酯、氫化植物油、單、二及三烷基甘油酯、單蘿酸甘油酯、二蘿酸甘油酯、三蘿酸鹽甘油酯、三硬脂酸甘油酯、三棕櫚酸甘油酯及其混合物。
10. 如請求項1至3中任一項之製程，其中該熔融混合物進一步包括溶解增強劑。
11. 如請求項10之製程，其中該溶解增強劑係選自由醇類、界面活性劑、糖類、鹽類、胺基酸及其混合物組成之群。
12. 如請求項11之製程，其中該溶解增強劑係選自由下列各物組成之群：硬脂醇、鯨蠟醇、聚乙二醇、泊洛沙姆、多庫酸鹽、聚氧伸乙基烷基醚、聚氧伸乙基蓖麻油衍生物、聚山梨酸酯、聚氧伸乙基烷酯、月桂基硫酸鈉、山梨糖醇酐單酯、葡萄糖、蔗糖、木糖醇、山梨糖醇、麥芽糖醇、氯化鈉、氯化鉀、氯化鋰、氯化鈣、氯化鎂、硫酸鈉、硫酸鉀、碳酸鈉、硫酸鎂、磷酸鉀、丙胺酸、甘胺酸及其混合物。
13. 如請求項12之製程，其中該載劑為單、二及三蘿酸甘油酯之混合物且該溶解增強劑為泊洛沙姆。
14. 如請求項1至3中任一項之製程，其中該等多顆粒呈現至少1.05之藥物降解之相對改良程度。

15. 如請求項14之製程，其中該藥物降解之相對改良程度至少為10。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)