



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110314546 A

(43)申请公布日 2019.10.11

(21)申请号 201910535128.0

A61K 9/10(2006.01)

(22)申请日 2013.03.28

(30)优先权数据

106237 2012.03.30 PT

(62)分案原申请数据

201380022846.9 2013.03.28

(71)申请人 好利安控股有限公司

地址 中国香港湾仔告士打道

(72)发明人 J·L·桑托斯 F·加斯帕尔

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 李隆涛

(51)Int.Cl.

B01D 61/14(2006.01)

A61K 9/14(2006.01)

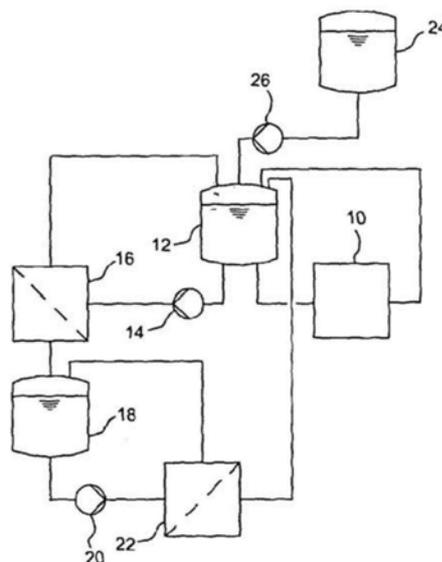
权利要求书3页 说明书9页 附图1页

(54)发明名称

利用碾磨和隔膜分离生产单分散颗粒的方法

(57)摘要

本发明提供了用于生产具有减小的颗粒尺寸分布的颗粒的方法,所述方法包括步骤:a)提供包括颗粒的混合料;b)使所述混合料中的颗粒经受尺寸减小步骤或经受尺寸增长步骤;c)将所述颗粒供给至用于根据尺寸分离所述颗粒的第一隔膜分离系统;d)将不满足尺寸标准的那些颗粒再循环回步骤a);e)任选地,在收集槽中收集第一隔膜分离系统的渗透物。还提供了根据本发明的方法能获得的并且特征在于其具有近单分散颗粒尺寸分布的颗粒。所述颗粒的特征优选在于其具有小于2.0的跨度的颗粒尺寸分布。本发明还提供了包括根据本发明的颗粒的制药混合料,以及用于执行本发明的方法的设备。



1. 用于生产活性药物成分、药品中间体或药品的具有减小的颗粒尺寸分布的颗粒的方法,所述方法包括步骤:

- a) 提供包括活性药物成分(API)、药品中间体或药品的颗粒的混合料;
- b) 使所述混合料中的颗粒经受尺寸减小步骤或经受尺寸增长步骤;
- c) 将所述颗粒供给至用于根据尺寸分离所述颗粒的第一隔膜分离系统(16);
- d) 将不满足尺寸标准的那些颗粒再循环回步骤a);
- e) 将第一隔膜分离系统(16)的渗透物供给至用于除去溶剂和/或除去在选定的目标尺寸以下或以上的颗粒的第二隔膜分离系统(22);和
- f) 在收集槽(18)中收集第二隔膜系统的滞留物,并且将第二隔膜系统的渗透物再循环至步骤a);

其中,所述方法包括与使颗粒经受所述尺寸减小步骤或所述尺寸增长步骤的步骤并行地将颗粒供给至第一隔膜分离系统(16)。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述混合料为包括药品颗粒的制药混合料。
3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,所述混合料包括颗粒或药品在溶剂中的悬浮液。
4. 根据在前权利要求任一项所述的方法,其中,所述第一隔膜分离系统(16)包括隔膜过滤系统。

5. 根据在前权利要求任一项所述的方法,其中,颗粒尺寸通过碾磨被减小。
6. 根据在前权利要求任一项所述的方法,其用于生产制药混合料,其包括步骤:
 - i. 形成包括药品和溶剂的悬浮液;
 - ii. 将所述悬浮液供给至用于减小所述悬浮液的颗粒尺寸的湿磨机(10);
 - iii. 将所述悬浮液供给至用于分离颗粒的第一隔膜过滤系统(16);
 - iv. 将不满足尺寸标准的那些颗粒再循环回步骤i.;
 - v. 将第一隔膜过滤系统(16)的渗透物供给至用于除去溶剂和/或除去在选定的目标尺寸以下或以上的颗粒的第二隔膜过滤系统(22);和
 - vi. 在收集槽(18)中收集第二隔膜过滤系统(22)的滞留物,并且将第二隔膜过滤系统(22)的渗透物再循环至步骤i.;

其中,将悬浮液从供料储槽(12)供给至第一隔膜过滤系统(16)与将悬浮液供给至湿磨机(10)并行地被完成。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中,步骤(iv)将颗粒再循环至向所述湿磨机(10)和所述隔膜过滤系统(16)供料的供料储槽(12)。

8. 根据前述权利要求任一项所述的方法,还包括步骤:将第一隔膜过滤系统(16)的滞留物再循环至供料储槽(12),以及将来自湿磨机(10)的磨过的悬浮液再循环至供料储槽(12)。

9. 根据在前权利要求任一项所述的方法,还包括将补给溶剂供给至供料储槽(12)。
10. 根据在前权利要求任一项所述的方法,还包括将固体颗粒从处理过的混合料或悬浮液中隔离。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述隔离步骤包括喷雾干燥、过滤或离心分离。
12. 根据在前权利要求任一项所述的方法,其中湿磨机(10)被使用,并且所述湿磨机属

于介质碾磨型或属于高压均化型。

13. 根据在前权利要求任一项所述的方法,其中颗粒的悬浮液被使用,并且所述悬浮液包括一种溶剂、或复数种溶剂的混合物。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述溶剂包括水,和/或有机溶剂。

15. 根据在前权利要求任一项所述的方法,其中,供料混合物除药物之外还包括表面活性剂;聚合物;或其它合适的成分,其或者被溶解、被乳化或者被悬浮在所述混合物中,并具有帮助工艺或改善配方的作用。

16. 根据在前权利要求任一项所述的方法,其中第一隔膜分离系统(16)和第二隔膜分离系统(22)的任一者或两者中的隔膜模块属于平板型、管状、螺旋形或中空纤维。

17. 根据在前权利要求任一项所述的方法,其中第一隔膜分离系统(16)和第二隔膜分离系统(22)的任一者或两者中的隔膜为无机微孔筛型或为聚合物径迹蚀刻型。

18. 根据在前权利要求任一项所述的方法,其中渗透混合料或悬浮液的颗粒尺寸分布的跨度小于2.0。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中渗透混合料或悬浮液的颗粒尺寸分布的跨度小于1.5。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中渗透混合料或悬浮液的颗粒尺寸分布的跨度小于1.0。

21. 根据在前权利要求任一项所述的方法,其中第一隔膜分离系统(16)和第二隔膜分离系统(22)的任一者或两者的隔膜的孔隙尺寸的范围是从1nm到100微米。

22. 适合于生产活性药物成分、药品中间体或药品的具有减小的颗粒尺寸分布的颗粒的设备,所述设备包括:

- a) 用于提供包括颗粒的混合料的装置;
- b) 用于使所述混合料中的颗粒经受尺寸减小步骤或经受尺寸增长步骤的装置;
- c) 用于根据尺寸分离所述颗粒的第一隔膜分离系统(16);
- d) 用于将不满足尺寸标准的那些颗粒再循环回所述用于提供包括颗粒的混合料的装置的装置;

e) 用于将第一隔膜分离系统(16)的渗透物供给至用于除去溶剂和/或除去在选定的目标尺寸以下或以上的颗粒的第二隔膜分离系统(22)的装置;

f) 用于收集第二隔膜系统的滞留物的装置以及用于将第二隔膜系统的渗透物再循环至所述用于提供包括颗粒的混合料的装置的装置;

其中,将混合料从所述用于提供包括颗粒的混合料的装置供给至第一隔膜过滤系统(16)是与使得颗粒经受尺寸减小步骤或经受尺寸增长步骤的步骤并行地完成的。

23. 根据权利要求22所述的设备,其中:

- a) 用于提供包括颗粒的混合料的装置包括供料储槽(12);
- b) 用于使所述混合料中的颗粒经受尺寸减小步骤或经受尺寸增长步骤的装置包括湿磨机(10);
- c) 用于根据尺寸分离所述颗粒的第一隔膜分离系统包括第一隔膜过滤系统(16);
- d) 用于收集第一隔膜分离系统的渗透物的装置包括收集槽(18)。

24. 根据权利要求22或23所述的设备,其中用于再循环不满足尺寸标准的颗粒的装置

将颗粒再循环至向所述湿磨机(10)供料的供料储槽(12)。

25. 根据权利要求22至24中任一项所述的设备, 在使用时, 第一隔膜过滤系统(16)的滞留物被再循环至供料储槽(12), 并且来自湿磨机(10)的磨过的悬浮液被再循环至供料储槽(12)。

26. 根据权利要求22至25中任一项所述的设备, 其中湿磨机(10)属于介质碾磨型或属于高压均化型。

27. 根据权利要求22至26中任一项所述的设备, 其中第一隔膜分离系统(16)和第二隔膜分离系统(22)的任一者或两者中的隔膜模块属于平板型, 管状, 螺旋形或中空纤维。

28. 根据权利要求22至27中任一项所述的设备, 其中第一隔膜分离系统(16)和第二隔膜分离系统(22)的任一者或两者中的隔膜为无机微孔筛型或为聚合物径迹蚀刻型。

利用碾磨和隔膜分离生产单分散颗粒的方法

[0001] 本申请是中国发明专利申请No.201380022846.9 (PCT/GB2013/000146)的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明属于颗粒尺寸减小与分级方法的技术领域。更特别地,本发明属于湿磨法颗粒尺寸减小方法与使用隔膜技术的尺寸分级方法相结合的技术领域,所述湿磨法颗粒尺寸减小方法特别地但不排他地应用至活性药物成分(API)、药品中间体、赋形剂和药品。

背景技术

[0003] 对制药材料的颗粒尺寸分布的精确控制是至关重要的。从制造到稳定性,从给药到功效,更改颗粒尺寸可能导致产品属性的改变,这种改变增强了药品的性能、活性或有效性。一种产品可以通过改善其流动性而被修改成更容易制造,或者可以变得更易溶解并且在体内被更好地吸收。作为吸入剂产品,其可能变得分散更好并且更有效地沉积在鼻子和肺中。所有的这些好处都可以通过变更活性药物成分的、或药品中间体的、或所用的赋形剂的或药品本身的颗粒尺寸而被实现。在某些情况中,该有益效果将通过增加颗粒尺寸而被实现,在其它情况中,则通过减小尺寸而被实现。

[0004] 在产品开发阶段,重要的是高精度地实现用颗粒尺寸分布数据(诸如中数颗粒尺寸)来表示的目标颗粒尺寸分布,使得其变率可以被包含在 $\pm 5\mu\text{m}$ 的限度内,或更窄的限度内,诸如 $\pm 1\mu\text{m}$ 或 $\pm 0.1\mu\text{m}$ 或甚至 $\pm 0.01\mu\text{m}$ 。

[0005] 在产业化阶段,在开发中实现的以精确分布为目标的颗粒尺寸被一批一批地以低的变率重复生产是重要的。换言之,需要能够将颗粒尺寸分布精确地设置在其所需要之处并且能够在开发和产业化环境中可靠地完成这种设置的技术。

[0006] 现有技术包括用于更改、并且特别是用来减小颗粒尺寸的若干种技术,诸如气流粉碎机微粉化和球磨法,这些方法通常使用干粉末而被实施,但在球磨法的情况中也可以使用液体介质。在球磨法的情况中,悬浮的并被处理的颗粒然后可以使用已知的方法被干燥以获得粉末。然而,虽然这些方法总体上适合于多种目的,但我们已经意识到它们是以宽的颗粒尺寸分布、差的精度和有限的再现性为特征的。

[0007] 从概念上讲,将实现单分散分布(也即,颗粒在期望的属性(尺寸、形状或质量)方面都具有相同的尺度)的颗粒处理方法将满足期望的需求,但已知的方法事实上在实现这些期望的均匀性、精确度和再现性方面是差的。

[0008] 事实上,单分散颗粒或接近单分散性的颗粒对于药用药品的给药而言是极为令人关注的。单分散颗粒的最重要的特征之一在于单个颗粒的物理和化学特性可以被外推至整个颗粒群体[T.Sugimoto, Monodispersed Particles, Elsevier 2001]。这便于该药品向人体的物理给药和针对该剂型的给药而预测该药品的生物利用率。在口服剂型的情况下,单分散颗粒允许更加可预知的溶出曲线。在可IV注射投药的情况下,药品颗粒的尺寸支配着它们在目标组织中的分布(如果颗粒太小,它们可能太过迅速地从血流中被除去;如果它们

太大,它们能够导致栓塞或者可能被截留而无法到达预定的作用部位)。吸入剂粉末也能得益于单分散颗粒,因为太大的颗粒可能撞上口咽部而未能到达深肺部,而太小的颗粒可能被重新呼出而不能被保留在支气管中或肺泡中。

[0009] 在吸入式药品的情况下近单分散颗粒的另一优点在于,通过选择非常精确的颗粒尺寸,伴以非常窄的分布,则非常具体的肺部区域可能被瞄准以用于沉积。而且,通过混合包括两个相异的尺寸段的药品,肺部的不同区域可能通过同一产品而被瞄准。此外,相同的推理可以被应用至包括两种或多种药品的配方,这些药品如果具有不同的尺寸分布的话,就能够分别瞄准肺部的不同区域。对药品颗粒的非常精确的制造将允许制造出迄今不可能制造的药用药品,特别是在肺部吸入剂的领域中。

[0010] 常规的湿磨法颗粒尺寸减小方法包括介质碾磨和高压均化等等。然而,现有技术并没有提供该工艺所需的精度或鲁棒性。现有技术中,已提供了很多这种描述,而没有解决高的颗粒尺寸精度和再现性的问题。

[0011] Keck等[C.M.Keck,R.H.Muller,Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenization,European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 62(2006)3-16]公开了在水和无水介质的混合物中通过高压均化来生产纳米晶体的方法。在这些条件下,空穴被最小化并且小而稳定的纳米晶体被生产出。还公开了通过沉淀和均化的组合来生产纳米晶体的方法。均化提供了在沉淀之后保持颗粒的具体尺寸范围的高能步骤。Hirokawa等在EP2143423A1中公开了通过与盐和多羟基化合物相混合用湿磨法来生产结晶有机化合物的粉末状颗粒的方法。所获得的颗粒的平均粒径为600nm或更小。这些颗粒然后可以被应用于口服的、可注射的或吸入剂投药。

[0012] 然而,由Keck等和Hirokawa等所描述的工艺不能够处理颗粒尺寸及其分布超出高压均化的限度的问题,并且因此仍然以这些工艺关于精度和再现性的固有局限为特征。

[0013] Dalziel等在W02005/053851A1中公开了使用高压介质碾磨系统减小颗粒尺寸的方法。该方法也包括用于除去溶剂并全部回收磨过的颗粒的产品收集/分离步骤。这一产品收集/分离步骤可以包括过滤和喷雾干燥(除了本领域中已知的别的以外)。

[0014] 然而,收集/分离步骤的目的是从液体中隔离颗粒而不是将它们分级同时再循环不满足尺寸标准的那些。因此,最终产品的颗粒尺寸分布仍然由碾磨步骤支配和限制。

[0015] Kesisoglou等[F.Kesisoglou,S.Panmai,Y.Wu,Nanosizing-Oral formulation development and biopharmaceutical evaluation,Advanced Drug Delivery Reviews 59(2007)631-644]公开了利用球磨法或高压均化而将API的颗粒尺寸减小到亚微米范围的方法。最终产品的隔离可以通过使用喷雾干燥而完成。

[0016] 再次,最终产品通过干燥工艺的隔离并未赋予该工艺任何进一步分级的步骤,并且被隔离的材料颗粒尺寸分布因此实质上由碾磨步骤支配和限制。

[0017] 我们已经意识到,对于将在达到或者在接近单分散颗粒尺寸分布时实现很高精度的精度和再现性的新工艺因此存在需求。

[0018] 分布的度量标准是跨度。跨度通过如下方式获得:使用诸如显微镜法或激光衍射的已知方法测量颗粒的尺寸,并确定占颗粒样品的90%,50%和10%的颗粒的尺寸上限并且它们被称作D90,D50和D10。跨度等于 $(D90-D10)/D50$ 。D50还被称作中数颗粒尺寸。

[0019] 完美的单分散分布将具有零跨度,因为D90、D50和D10将是相同的。目前,大多数碾

磨方法导致1.5和3之间的跨度。某些技术已经能够达到接近于1的跨度,但仍有改进的空间。现在我们已开发出通过显著地且可预知地减小颗粒尺寸分布跨度而能实现这一改进的工艺,并且这代表了本领域中相当可观的进步。

发明内容

[0020] 本发明涉及用于生产单分散或近单分散颗粒的方法,所述方法包括碾磨步骤和隔膜分离步骤。

[0021] 根据本发明的一个方面,提供了用于生产颗粒、特别是具有减小的颗粒尺寸分布的颗粒的方法,所述方法包括步骤:

[0022] a) 提供包括颗粒的混合料;

[0023] b) 使所述混合料中的颗粒经受尺寸减小步骤或经受尺寸增长步骤;

[0024] c) 将所述颗粒供给至用于根据尺寸分离所述颗粒的第一隔膜分离系统;

[0025] d) 将不满足尺寸标准的那些颗粒再循环回步骤a);

[0026] e) 任选地,在收集槽中收集第一隔膜分离系统的渗透物。

[0027] 在步骤d)中,取决于配置,再循环可以直接返回步骤b)而进行。

[0028] 所述方法可以被用来生产单分散的颗粒,或基本上单分散或近单分散的颗粒,以及包括这些颗粒的混合料。

[0029] 优选地,所述混合料为包括药品(即API)颗粒、或药品的化学中间体的颗粒的制药混合料,尽管将被意识到该工艺原则上可以被应用至任何类型的颗粒。

[0030] 在一优选的方面,混合料包括颗粒或药品在溶剂中的悬浮液。任何合适的溶剂可以被使用。

[0031] 优选地,第一隔膜分离系统包括隔膜过滤系统,尽管任何合适的隔膜分离系统可以被使用。

[0032] 在本发明一优选的方面,颗粒尺寸被减小。虽然任何合适的尺寸减小方法可以被使用,但优选的是使用碾磨法,更优选地为湿磨法。

[0033] 如需要,本发明的方法还可以在步骤e)之后包括向第二隔膜分离系统供料的步骤。这可以例如用于除去溶剂和/或除去在选定的目标尺寸以下或以上的颗粒。优选地,其除去在选定的目标尺寸以下的颗粒。

[0034] 在本发明的另一方面,提供了用于生产制药混合料、特别是包括具有减小的颗粒尺寸分布的颗粒的混合料的方法,所述方法包括步骤:

[0035] i. 形成包括药品和溶剂的悬浮液;

[0036] ii. 将所述悬浮液供给至用于减小所述悬浮液的颗粒尺寸的湿磨机(10);

[0037] iii. 将所述悬浮液供给至用于分离颗粒的第一隔膜过滤系统;

[0038] iv. 将不满足尺寸标准的那些颗粒再循环回步骤i.;以及任选地

[0039] v. 在收集槽中收集第一隔膜过滤系统的渗透物。

[0040] 在步骤iv.中,取决于配置,再循环可以直接返回步骤ii)而进行。

[0041] 本发明还提供了适合于实施本发明的工艺的设备。

[0042] 因此,在另一方面,本发明提供了适合于生产具有减小的颗粒尺寸分布的颗粒的设备,所述设备包括:

- [0043] a) 用于提供包括颗粒的混合料的装置;
- [0044] b) 用于使所述混合料中的颗粒经受尺寸减小步骤或经受尺寸增长步骤的装置;
- [0045] c) 包括用于根据尺寸分离所述颗粒的第一隔膜分离系统的装置;
- [0046] d) 用于将不满足尺寸标准的那些颗粒再循环回步骤a) 的装置;
- [0047] e) 任选地, 用于收集第一隔膜分离系统的渗透物的装置。
- [0048] 优选地, 步骤(iv) 将颗粒再循环至向所述湿磨机(10) 供料的供料储槽(12)。
- [0049] 本发明的方法可以在步骤v. 之后包括步骤: 向用于除去溶剂和/或除去在选定的目标尺寸以下的颗粒的第二隔膜过滤系统(22) 供料。
- [0050] 本发明还提供了根据本发明的方法获得的、或者能获得的颗粒。这些颗粒的特征在于, 其具有单分散的、或近单分散的颗粒尺寸分布。优选地, 所述颗粒为药品(即API) 或用于该药品的中间化合物。
- [0051] 具有单分散颗粒尺寸分布的颗粒适宜地指具有等于或小于大约2的跨度值的那些颗粒。因此, 特征在于其具有小于2或2.0的跨度的颗粒尺寸分布的颗粒是特别优选的。
- [0052] 本发明还提供了特征在于其具有等于或小于大约1.5、或者等于或小于1或1.0的跨度的颗粒尺寸分布的颗粒。具有小于1.0的跨度的颗粒尺寸分布的颗粒, 尤其是API颗粒, 也是特别优选的。
- [0053] 本发明还提供了包括根据本发明的颗粒的制药混合料。所述混合料可以包括一种或多种药学上可接受的赋形剂, 如将对本领域技术人员而言清楚的。可注射的、吸入剂、或口服配方是优选的, 而且如本领域的技术人员根据需要所期望的适合于其它局部投药途径的配方也可以被使用。
- [0054] 本发明因此还提供了通过根据本发明的方法获得的颗粒用于制造可注射的、吸入剂、或口服配方或适合于其它局部投药途径的配方的用途。
- [0055] 本发明还提供了用于用作药剂的包括根据本发明的颗粒的制药混合料。
- [0056] 优选地, 碾磨步骤包括对悬浮的产品颗粒的高压均化, 或另一合适的过程。隔膜分离过程与碾磨过程并行地或连续地运行, 使小于预定义尺寸的颗粒能够从碾磨供料储槽中分离。在隔膜分离过程中被分离的小于预定义尺寸的那些颗粒在渗透物储槽中被收集。较大颗粒被再循环回该过程的碾磨步骤中, 使得仅所期望的颗粒被获得。被收集在渗透物储槽中的颗粒的特征在于其具有比初始材料窄的而且比磨过的材料窄的颗粒尺寸分布, 即, 渗透物中的颗粒具有较小的跨度。该较窄的跨度通过再循环磨过的材料而被实现, 并且其尺寸特性由选定的隔膜的孔隙尺寸支配。
- [0057] 应当注意的是, 尽管此工艺基本上针对的是颗粒的精确的尺寸减小, 但通过使用一种开始过程(starting process), 其也可以被用于颗粒的精确的尺寸增长, 所述开始过程不是减小颗粒, 而是通过结晶化或其它过程使它们增大。关键步骤是通过分离机构对处理过的颗粒的再循环, 所述分离机构仅当它们被包含在期望的物理界限内时才收集它们。未能遵守这些界限则将颗粒重定向回尺寸减小或尺寸增长步骤。
- [0058] 在尺寸减小的情况下, 高压均化器设备或其它液体基的系统将利用基于隔膜的分级系统被建立, 并且这种构造是新的。
- [0059] 本发明因此还提供了用于生产具有减小的颗粒尺寸分布的颗粒的系统, 所述系统包括高压均化器设备和基于隔膜的分离系统。所述基于隔膜的分离系统优选为基于隔膜的

过滤系统。

[0060] 将碾磨和隔膜过滤相结合提供了颗粒尺寸的调整和根据颗粒尺寸的分级。然而，还包括将较大颗粒再循环至碾磨阶段的本发明，能实现对目标颗粒尺寸和颗粒尺寸分布的惊人的控制水平。没有再循环步骤的话，这不可能通过任何一种隔离工艺或通过它们的组合而被达到。

[0061] 本工艺因此可以被用于生产制药混合料，其包括步骤：形成包括药品和溶剂的悬浮液，其中所述溶剂可以是反溶剂使得药品或赋形剂被悬浮；以及将所述悬浮液供给至用于减小被悬浮颗粒的颗粒尺寸的湿磨机；以及将所述悬浮液供给至用于分离具有所需尺寸的颗粒的第一隔膜过滤系统；将不满足尺寸标准的那些颗粒再循环回供料储槽，以及任选地，在收集槽中收集隔膜过滤的渗透物以便除去溶剂和/或除去在给定的目标尺寸以下的颗粒。此工艺是新的。

[0062] 本发明的方法可以包括与使颗粒经受所述尺寸减小步骤或所述尺寸增长步骤的步骤并行地将颗粒或包括所述颗粒的悬浮液供给至隔膜分离系统。

[0063] 替代地，本发明的方法可以包括与使颗粒经受所述尺寸减小步骤或所述尺寸增长步骤的步骤连续地将颗粒或包括所述颗粒的悬浮液供给至隔膜分离系统。

[0064] 例如，在本发明的方法中，混合料或悬浮液从例如供料储槽到第一隔膜过滤系统的供给可以与到湿磨机的供给并行地或连续地被完成。而且，悬浮液到湿磨机的并且因此到第一隔膜过滤系统的供给可以顺序地或同时地被完成。

[0065] 本发明的方法还可以包括步骤：将第一隔膜系统的滞留物再循环至供料储槽，以及将来自湿磨机的磨过的悬浮液再循环至供料储槽。

[0066] 本发明的方法还可以包括步骤：将来自湿磨机的磨过的悬浮液供给至第一隔膜系统，并且将隔膜系统的滞留物再循环至供料储槽。

[0067] 本发明的方法还可以包括步骤：将来自第一隔膜系统的悬浮液供给至湿磨机，并且将来自湿磨机的磨过的悬浮液再循环至供料储槽。

[0068] 本发明的方法还可以包括：将第一隔膜系统的渗透悬浮液供给至第二隔膜系统，将第二隔膜系统的滞留物再循环至收集槽，以及将第二隔膜系统的渗透物再循环至供料储槽。

[0069] 本发明的方法还可以包括将补给溶剂供给至供料储槽。

[0070] 本发明的方法还可以包括将固体颗粒从在第一隔膜系统的渗透物中获得的处理过的悬浮液中隔离。

[0071] 本发明的方法还可以包括隔离步骤，其包括喷雾干燥、过滤或离心分离。

[0072] 在本发明的方法中，湿磨机可以属于任何合适的类型；例如属于介质碾磨型或属于高压均化型。

[0073] 在本发明的方法中，混合料或悬浮液可以包括一种溶剂，或复数种溶剂的混合物，所述溶剂包括水和/或一种或复数种有机溶剂。

[0074] 在本发明的方法中，供料混合物除药物之外还可以包括表面活性剂、聚合物或本领域中已知的其它成分，其或者被溶解、被乳化或者被悬浮，其目的是为了帮助工艺或改善配方。

[0075] 在本方法中，两个隔膜过滤系统中的隔膜模块都可以属于平板型、管状、螺旋形或

中空纤维。

[0076] 在本方法中,两个隔膜过滤系统中的隔膜都可以属于无机微孔筛型或聚合物径迹蚀刻型。

[0077] 在本方法中,在第一隔膜系统的渗透物中被收集的颗粒的特征优选在于,其具有比磨过的颗粒窄的颗粒尺寸分布,并且该颗粒尺寸分布的跨度可以小于2或2.0,1.5或1或1.0。

[0078] 在本方法中,两个隔膜系统中的隔膜的孔隙尺寸都可以在1nm和100 μ m之间变动。

[0079] 通过本发明获得的颗粒适宜的具有接近单分散尺寸分布的分布,并且通过此方法获得的它们的跨度可以小于2.0或1.5或1.0。

[0080] 通过以上方法获得的颗粒可以被用于制造可注射的,局部的,吸入剂或口服配方。

[0081] 这些方法和通过这些方法获得的颗粒,以及这些颗粒的用途是新颖的。

[0082] 优选地,本发明的设备是这样的:

[0083] a) 用于提供包括颗粒的混合料的装置包括供料储槽(12);

[0084] b) 用于使所述混合料中的颗粒经受尺寸减小步骤或经受尺寸增长步骤的装置包括湿磨机(10);

[0085] c) 用于根据尺寸分离所述颗粒的第一隔膜分离系统包括第一隔膜过滤系统(16);

[0086] 并且其中

[0087] e) 用于收集第一隔膜分离系统的渗透物的装置包括收集槽(18)。

[0088] 用于将不满足尺寸标准的那些颗粒再循环回步骤a)(或者如需要的话直接到步骤b))的装置d)可以是如将对本领域的技术人员而言清楚的任何合适的装置,诸如合适的导管或管道(如必要的话配备有泵),假定其用来将再循环的混合料或悬浮液输送回设备的期望部分。

[0089] 本发明的设备可以包括,或者还包括,上面在方法的上下文中所提到的特征中的任一项,所述特征加强了本发明的工艺的效果。

[0090] 例如,本发明的设备还可以包括第二隔膜分离系统,其用于在收集所述渗透物之后除去溶剂和/或除去在选定的目标尺寸以下或以上的颗粒。

[0091] 优选地,在该设备中,用于再循环颗粒的装置将颗粒再循环至向所述湿磨机(10)供料的供料储槽(12)。

[0092] 如需要的话,该设备可以被构造成使得混合料或悬浮液从供料储槽(12)到隔膜过滤系统(16)的供给与到湿磨机(10)的供给并行地被完成。

[0093] 替代地,该设备可以被构造成使得混合料从供料储槽(12)到隔膜过滤系统(16)的供给与到湿磨机(10)的供给连续地被完成。

[0094] 在另一方面,该设备可以被构造成使得:将所述混合料供给至用于减小所述悬浮液的颗粒尺寸的所述湿磨机(10)、与将所述混合料供给至用于分离颗粒的所述第一隔膜过滤系统(16)顺序地或同时地发生。

[0095] 该设备可以被构造成使得第一隔膜过滤系统(16)的滞留物被再循环至供料储槽(12),并使得来自湿磨机10的磨过的悬浮液被再循环至供料储槽(12)。

[0096] 在该设备中,湿磨机(10)优选地被使用,并且其优选属于介质碾磨型或属于高压均化型。

[0097] 在该设备中,优选地第一和第二隔膜分离系统的任一者或两者中的隔膜模块属于平板型,管状,螺旋形或中空纤维。

[0098] 在该设备中,优选地第一和第二隔膜分离系统的任一者或两者中的隔膜为无机微孔筛型或为聚合物径迹蚀刻型。

附图说明

[0099] 图1和图2示出了具有分别并行和连续运行的湿磨机与隔膜系统的本发明的工艺的特定实施方式。

具体实施方式

[0100] 现在更详细地参看本发明,在图1中,示出了湿磨机10,该湿磨机由来自储槽12的悬浮液供料,并且磨过的悬浮液然后被再循环回储槽12。储槽12还向泵14供料,所述泵传送悬浮液通过第一隔膜过滤系统16并将其再循环回储槽12。来自第一隔膜过滤系统16的渗透悬浮液被收集在储槽18中。来自储槽18的悬浮液向泵20供料,所述泵传送悬浮液通过第二隔膜过滤系统22并将其再循环回储槽18。来自第二隔膜过滤系统22的渗透流被再循环至储槽12。另外的储槽24可以在需要时通过泵26向储槽12供给补给溶剂。

[0101] 更详细地,仍参看图1的发明,湿磨机10中的颗粒尺寸减小率可以依赖于选定的运行条件而被调整。隔膜过滤系统16和22的滞留物隔室和渗透隔室中的压力都可以被调整以满足期望的分离效率。隔膜过滤系统16中的流速和压力可以依赖于湿磨机10中的颗粒尺寸减小率而被调整。通过该联合工艺的一组适当的运行条件,储槽12中的悬浮液将被连续地贫化小于预定义尺寸的那些颗粒,那些颗粒又将被连续地收集在储槽18中。因此,被收集在储槽18中的悬浮液将具有接近于单分散分布的颗粒尺寸分布,并且将具有由选定的隔膜的孔隙尺寸决定的颗粒尺寸。

[0102] 更详细地,仍参看图1的发明,湿磨机10例如可以属于介质碾磨(media milling)型或属于高压均化型。储槽12中的悬浮液可以包括一种溶剂、或复数种溶剂的混合物。储槽12中悬浮液中的溶剂例如可以是水和/或一种或多种有机溶剂。在供料混合物内,除药物之外可能还存在其它成分,其或者被溶解、被乳化、或者被悬浮,其目的是为了帮助该工艺或改进该配方。隔膜过滤系统16和22中的隔膜模块可以属于平板型、管状、螺旋形或中空纤维。隔膜过滤系统16中的隔膜基于将被获得的用于储槽18中的最终的近单分散悬浮液的目标颗粒尺寸而被选定。因此,在隔膜过滤系统16中被选定的隔膜应当允许具有期望的预定义尺寸的颗粒渗透。适于在隔膜过滤系统16和22中被选定的隔膜类型优选为无机微孔筛型(microsieve)、聚合物径迹蚀刻型(track-etched)或以窄的孔隙尺寸分布为特征的其它合适的隔膜。隔膜过滤系统22中的隔膜被选择成用于允许储槽18中的具有目标尺寸的颗粒渗透,并且另外用于允许溶剂渗透并被再循环回储槽12。

[0103] 图2示出了与图1中相同的系统,这里向隔膜过滤系统16供料是与湿磨机10连续地进行的。

[0104] 本发明的优点不受限制地包括:其能实现由起初的具有大跨度值的药品悬浮液生产近单分散颗粒。这些近单分散颗粒然后可以取决于设想的给药平台而被后处理。在可注射药品给药的情况下,近单分散的悬浮液可以在无需进一步处理的情况下被使用,假定满

足所需的无菌操作标准的话。针对口服和吸入剂药品给药,近单分散悬浮液可以通过诸如喷雾干燥、过滤或离心分离的适当工艺被隔离。

[0105] 尽管本发明的以上书面说明使本领域的技术人员能够制造并使用目前所认为的其最好的模式,但本领域的技术人员将理解并意识到本文的具体实施方式、方法、和实例存在变体、组合和等同方式。因此本发明不应当由以上所述的实施方式、方法、和实例限制,而应当由如所要求保护的发明的范围和主旨内的所有实施方式和方法限制。

[0106] 实例

[0107] 实例1

[0108] 药品A在水中的5% (w/w) 的悬浮液在交叉流微量过滤系统中被处理。亲水性的平板径迹蚀刻聚碳酸酯隔膜被使用,其具有30 μm 的孔隙尺寸。临界通量通过在不同的压力值下进行实验而被确定。然后,各实验在临界通量条件以下被执行以便最小化滤饼在隔膜表面中的形成并提高工艺选择性。颗粒尺寸通过显微镜法被分析。供料悬浮液具有1.1的跨度($D_{10}=30\mu\text{m}$, $D_{50}=85\mu\text{m}$ 并且 $D_{90}=125\mu\text{m}$)。处理后,渗透物具有0.7的跨度($D_{10}=17\mu\text{m}$, $D_{50}=34\mu\text{m}$ 并且 $D_{90}=42\mu\text{m}$),即在中数颗粒尺寸方面减小了60%并且在跨度方面减小了34%。此外,结果显示选定的隔膜能够将供料悬浮液有效地分级为取决于选定的隔膜孔隙尺寸的颗粒尺寸。

[0109] 实例2

[0110] 药品A在水中的10% (w/w) 的悬浮液利用高压均化器被碾磨。磨过的悬浮液通过显微镜法被分析,其具有1.0的跨度($D_{10}=2.8\mu\text{m}$, $D_{50}=4.8\mu\text{m}$ 并且 $D_{90}=7.5\mu\text{m}$)。磨过的悬浮液然后在两项不同的试验中利用径迹蚀刻隔膜通过隔膜过滤被处理。在第一试验中,1 μm 孔隙尺寸的隔膜被使用。来自第一试验的渗透悬浮液显示颗粒具有0.7的跨度($D_{10}=1.5\mu\text{m}$, $D_{50}=2.1\mu\text{m}$ 并且 $D_{90}=2.9\mu\text{m}$),即在中数颗粒尺寸方面减小了56%并且在跨度方面减小了32%。在第二试验中,相同的磨过的悬浮液使用3 μm 孔隙尺寸的隔膜被处理。在本例中,渗透悬浮液显示颗粒具有0.7的跨度($D_{10}=1.8\mu\text{m}$, $D_{50}=2.6\mu\text{m}$ 并且 $D_{90}=3.7\mu\text{m}$),即在中数颗粒尺寸方面减少了46%(因此并不那么明显,由于较大的孔隙尺寸)并且在跨度方面减少了25%。此外,结果显示选定的隔膜能够将供料悬浮液有效地分级为取决于选定的隔膜孔隙尺寸的颗粒尺寸。两项试验中的仅有差别在于使用了不同孔隙尺寸的隔膜,这清楚地表明了分级系统所起的作用。

[0111] 实例3

[0112] 药品A在水(700mL)中的5% (w/w) 的悬浮液通过高压均化器和交叉流微量过滤系统被顺序地处理,同时隔膜分离步骤在均化过程的每个循环之间被执行。亲水性的平板径迹蚀刻聚碳酸酯隔膜被使用,其具有30 μm 的孔隙尺寸。来自第一隔膜过滤系统的渗透物通过3 μm 径迹蚀刻聚碳酸酯隔膜被进一步处理以便浓缩颗粒并去除溶剂。水被连续地添加到供料储槽以维持供料体积恒定。均化器在500bar的压力下被操作,对于前6个循环使用200 μm 的室,并且对于其后的循环使用串联的200和100 μm 的室。供料悬浮液的颗粒尺寸通过激光衍射被分析。渗透样品的颗粒尺寸考虑到悬浮颗粒的很低的浓度(通过激光衍射的低遮光指数)而通过显微镜法进行分析。供料悬浮液具有32 μm 的初始 D_{50} 和1.9的跨度($D_{10}=5.6\mu\text{m}$, $D_{50}=32.0\mu\text{m}$ 并且 $D_{90}=67.2\mu\text{m}$)。供料储槽中的 D_{50} 随着循环的数量发展如下:循环1-10.4 μm ;循环2-10.1 μm ;循环3-6.9 μm ;并且循环8-3.8 μm 。8个循环之后,供料悬浮液具有1.6

的跨度 ($D_{10}=1.7\mu\text{m}$, $D_{50}=3.8\mu\text{m}$ 并且 $D_{90}=7.9\mu\text{m}$)。8个循环之后对渗透悬浮液的显微镜法分析显示颗粒具有0.9的跨度 ($D_{10}=4.2\mu\text{m}$, $D_{50}=6.5\mu\text{m}$ 并且 $D_{90}=10.0\mu\text{m}$)。较低的等级D10并未显示出明显的减小,但中数颗粒尺寸减小到五分之一,并且D90则减小到六分之一以下。跨度被减小超过一半,为54%。该实例显示此工艺还可以被用来优选地瞄准分布曲线的某些部分,同时保留其它部分不变。本例中,在以图表描绘时的分布曲线被明显向左移动,但其最左侧部分并没有被实质改变。

[0113] 总之,

[0114]

| 实例 | D10 (μm) | D50 (μm) | D90 (μm) | 跨度 |
|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----|
| 实例1供料 | 30.0 | 85.0 | 125.0 | 1.1 |
| 实例1最终 | 17.0 | 34.0 | 42.0 | 0.7 |
| 实例2a供料 | 2.8 | 4.8 | 7.5 | 1.0 |
| 实例2a最终 | 1.5 | 2.1 | 2.9 | 0.7 |
| 实例2b供料 | 2.8 | 4.8 | 7.5 | 1.0 |
| 实例2b最终 | 1.8 | 2.6 | 3.7 | 0.7 |
| 实例3供料 | 5.6 | 32.0 | 67.2 | 1.9 |
| 实例3最终 | 4.2 | 6.5 | 10.0 | 0.9 |

[0115] 这四项实验还表明最终跨度不依赖于颗粒尺寸大小;而精细等级中的样品的最终跨度(实例1和2,2.1到6.5 μm 的D50)为大约0.7,较粗糙产品样品的最终跨度(实例3)0.9属于相同的数量级。

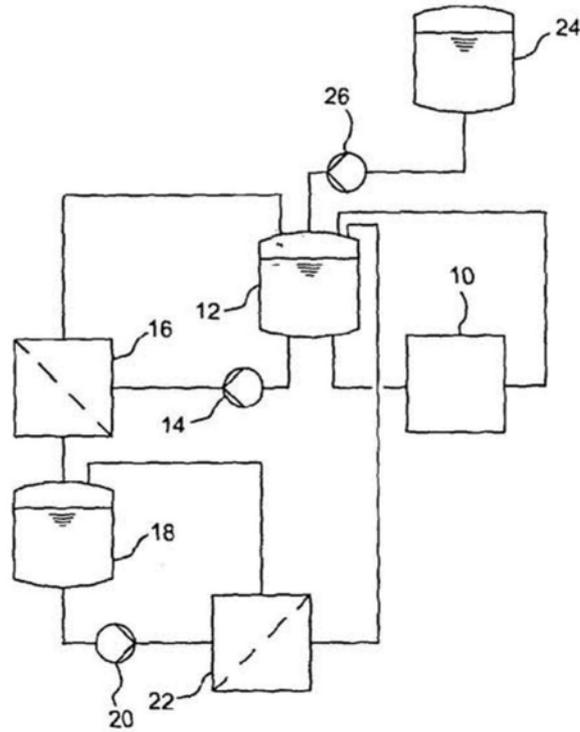


图1

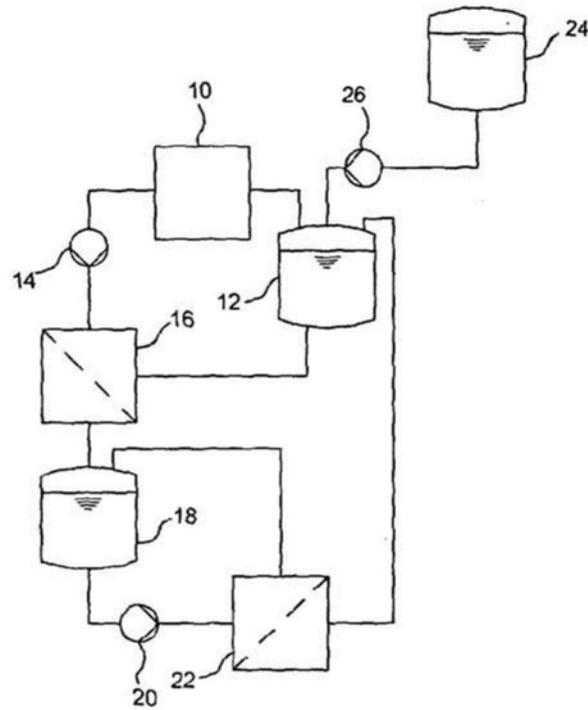


图2